

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AMİNO VE BROMO SÜBSTİTÜE SİKLOHEKZAN  
POLİOLLERİN SENTEZLERİ VE BİYOLOJİK  
AKTİVİTELERİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Tahir SAVRAN**

**Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA**

**Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA**

**Tez Danışmanı : Prof. Dr. Arif BARAN**

**Mayıs 2016**

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AMİNO VE BROMO SÜBSTİTÜE SİKLOHEKZAN  
POLİOLLERİN SENTEZLERİ VE BİYOLOJİK  
AKTİVİTELERİ

DOKTORA TEZİ

Tahir SAVRAN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

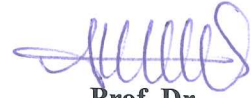
Bu tez 12 / 05 /2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.



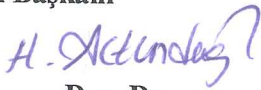
Prof. Dr.  
Nurettin YAYLI  
Jüri Başkanı



Prof. Dr.  
Hasan SEÇEN  
Üye



Prof. Dr.  
Arif BARAN  
Üye



Doç. Dr.  
Hüseyin ALTUNDAĞ  
Üye



Doç. Dr.  
Mehmet İŞLEYEN  
Üye

## BEYAN

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



Tahir SAVRAN

12.05.2016

## TEŞEKKÜR

Öncelikle bu tez çalışmasını büyük bir özveri ve disiplin içinde yürüten, bilgi ve tecrübesini bizimle paylaşan sayın hocam Prof. Dr. Arif BARAN'a teşekkür ederim.

Bilimsel bilgi ve deneyimlerini ve de bu yöndeki öneri ve desteklerini bizimle paylaştığı için hocamız sayın Prof. Dr. Metin BALCI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezdeki deneysel çalışmalarında, NMR, IR spektrumlarının alınmasında ve maddi-manevi olarak yardımlarını ve desteklerini gördüğüm değerli arkadaşlarım doktora öğrencileri Gökay AYDIN'a, Araş. Gör. Sedat SEVMEZLER'e çok teşekkür ederim. Ayrıca laboratuvarımızdaki tüm lisansüstü öğrencisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca BİDEB 2211-C Öncelikli Alanlar Doktora Burs Programı kapsamında bursiyer olarak doktora tez çalışmamı destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) çok teşekkür ederim.

Son ama en önemlileri olan hayatım boyunca tüm samimiyetleriyle bugünlere gelmemde en büyük paya sahip ve tez çalışmalarım boyunca büyük sabır gösterip maddi-manevi desteklerini esirgemeyen çok değerli sevgili Annem Hatice SAVRAN'a, Babam Mehmet SAVRAN'a ve Ağabeyim Yakup SAVRAN'a tüm kalbimle teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

2011-2016 yıllarında Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında yürütülen bu doktora tezi çalışması SAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2016-50-02-003).



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	ix
ŞEMALAR LİSTESİ .....	xii
TABLolar LİSTESİ .....	xiv
ÖZET .....	xv
SUMMARY .....	xvi

### BÖLÜM 1.

GİRİŞ .....	1
1.1. Siklitoller ve Alt Sınıfları .....	4

### BÖLÜM 2.

HALKALI POLİOLLER .....	10
2.1. Amino- ve Halo-Konduritoller .....	10
2.2. Amino- ve Halo-Kuersitoller .....	15
2.3. Amino- ve Halo-İnositoller .....	19
2.4. Aminosiklitoller (Aminokarbaşekerler) .....	24
2.5. Halkalı Poliollerin Biyolojik ve Tıbbi Özellikleri .....	29
2.5.1. Glikosidaz inhibitörleri .....	30
2.5.2. Glikosidaz aktivatörleri .....	35
2.5.3. Aminoglikozit antibiyotikler .....	39

### BÖLÜM 3.

MATERYAL VE YÖNTEM .....	43
--------------------------	----

3.1. Genel Koşullar .....	43
3.2. Kimyasal Yöntemler .....	44
3.2.1. <i>Rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-sikloheks-4-en-1,2-diildimetanol (105)'ün sentezi ...	45
3.2.2. <i>Rel</i> -(3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-1,3,3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -hekzahidroizobenzofuran (106)'ın sentezi .....	45
3.2.3. <i>Rel</i> -(3 <i>aR</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i> )-5,6-dibromooktahidroizobenzofuran (107)'ın sentezi .....	46
3.2.4. <i>Rel</i> -(3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-1,3,3 <i>a</i> ,7 <i>a</i> -tetrahidroizobenzofuran (108)'ın sentezi .....	46
3.2.5. <i>Rel</i> -(3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i> )-1,3,3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -hekzahidro-4,7-epidioksiizobenzofuran (109)'ın sentezi .....	47
3.2.6. <i>Rel</i> -(3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-7-hidroksi-3,3 <i>a</i> ,7,7 <i>a</i> -tetrahidroizobenzofuran-4-(1 <i>H</i> )-on (110)'un Sentezi .....	48
3.2.7. <i>Rel</i> -(3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-7-okzo-,3,3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -hekzahidro izobenzofuran-4-il asetat (111)'ın sentezi .....	48
3.2.8. <i>Rel</i> -(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-5-azido-7-okzo oktahidro izobenzofuran-4-il asetat (112)'ın sentezi .....	49
3.2.9. <i>Rel</i> -(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-5-asetamido-7-okzooktahidroizobenzofuran-4-il asetat (113)'ın sentezi .....	50
3.2.10. <i>Rel</i> -(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-5-asetamido oktahidro izobenzofuran 4,7-diil diasetat (114)'ın ve <i>rel</i> -(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-5-asetamido oktahidro izo benzofuran-4,7-diil diasetat (115)'ın sentezi .....	50
3.2.11. Diasetatların (114 ve 115) Furan halkalarının açılması (Asetoliz): <i>Rel</i> -(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- 5-asetamido- 2,3-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,4-diil diasetat (116) ve <i>rel</i> -(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-asetamido-2,3-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,4-diil diasetat (117)'ın sentezi .....	51
3.2.12. Amido tetraasetatların (116 ve 117) NH <sub>3(g)</sub> ile hidrolizi: <i>Rel-N</i> -((1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-dihidroksi-3,4-bis (hidroksi metil)sikloheksil)-asetamit (118) ve <i>rel-N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-2,5-dihidroksi-3,4-bis (hidroksimetil) sikloheksil)asetamit (119)'ın sentezi .....	52

3.2.13. Amido tetraasetatların (116 ve 117) HCl/DOWEX 50W/NH <sub>3</sub> ile hidrolizi: <i>Rel</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-amino-2,3-bis(hidroksi metil)sikloheksan-1,4-diol (120) ve <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-amino-2,3-bis(hidroksimetil) sikloheksan-1,4-diol (121)'ün sentezi .....	53
3.2.14. Metoksi ketal (125)'in epoksidasyonu: <i>Rel</i> -(3 <i>aS</i> ,5 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,6 <i>aS</i> ,6 <i>bS</i> )-5-metoksi-2,2-dimetil heksahidro oksireno [2',3':3,4] benzo[1,2- <i>d</i> ] [1,3]diokzol (126)'ün sentezi .....	54
3.2.15. Epoksit halkasının açılması ve ketal grubunun kaldırılması: <i>Rel</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-5-metoksi sikloheksan-1,2,3,4-tetraol tetraasetat (127)'in sentezi .....	55
3.2.16. Bromo kuersitol asetatların (128, 129, 130 ve 131) HBr ile sentezi .....	56
3.2.17. Bromo kuersitollerin (132, 133, 134 ve 135) HCl <sub>(g)</sub> hidrolizi ile sentezi .....	57
3.2.18. <i>Rel</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-5-metoksisikloheks-3-en-1,2-diil diasetat (136)'in sentezi .....	58
3.2.19. Metoksi diasetat (136)'in epoksidasyonu: <i>Rel</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-5-metoksi-7-okza bisiklo [4.1.0] heptan- 2,3- diil diasetat (137) ve <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )- 5-metoksi-7-okza bisiklo[4.1.0] heptan-2,3-diil diasetat (138)'in sentezi .....	58
3.2.20. Metoksi diasetatların (137 ve 138) epoksit halkalarının açılması: Metoksi tetraasetatların (139 ve 127) sentezi .....	59
3.2.21. Metoksi tetraasetatların (139 ve 127) NH <sub>3</sub> ile hidrolizi: <i>Rel</i> -(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ) -5-metoksisikloheksan-1,2,3,4-tetraol (140) 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-metoksi sikloheksan-1,2,3,4-tetraol (141)'ün sentezi .....	60
3.2.22. Metoksi tetraasetat (139)'in demetilasyonu: <i>Rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-siklo heksan-1,2,3,4,5-pentail pentaasetat (142)'in sentezi ...	60
3.2.23. Metoksi tetraasetat (127)'in demetilasyonu: <i>Rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-siklo-heksan-1,2,3,4,5-pentail pentaasetat (143)'in sentezi ...	61

3.2.24. Penta asetatların (142 ve 143) hidrolizi: <i>Rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> )-sikloheksan-1, 2, 3, 4, 5-pentaol (144) ve <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> )-sikloheksan-1,2,3,4,5-pentaol (145)'ün sentezi .....	62
3.3. Biyolojik Yöntemler .....	62
3.3.1. $\alpha$ - ve $\beta$ -Glukosidaz aktivite testi .....	62
3.3.2. $\alpha$ -Amilaz aktivite testi .....	63
3.3.3. Antioksidan aktivite testi (radikal giderme aktivitesi) .....	64
BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA .....	65
BÖLÜM 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	111
KAYNAKLAR .....	114
EKLER .....	133
ÖZGEÇMİŞ .....	224

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

APT	: Karbon türünü belirten 1D NMR spektrumu
bs (br.s)	: Geniş singlet
br.d	: Geniş dublet
br.dd	: Geniş dubletin dubleti
br.t	: Geniş triplet
BnBr	: Benzil bromür
Ba(OH) <sub>2</sub>	: Baryum hidroksit
BHA	: Bütillenmiş hidroksi anisol
BHT	: Bütillenmiş hidroksi toluen
CAN	: Serik amonyum nitrat
CeCl <sub>3</sub> .7 H <sub>2</sub> O	: Seryum (III) klorür heptahidrat
CDCl <sub>3</sub>	: Dötero kloroform
CD <sub>3</sub> OD	: Dötero metanol
C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	: Dötero benzen
CO-DNJ	: C-oktil-deoksinojirimycin
COSY	: Korrelasyon Spektroskopisi
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
ddd	: Dubletin dubletin dubleti
dddd	: Dubletin dubletin dubletin dubleti
dk	: Dubletin kuvarteti
ddt	: Dubletin dubletin tripleti
dt	: Dubletin tripleti
DEPT	: Proton bağlı Karbon'u gösteren NMR spektrumu
DAST	: Diaminosülfür triflorür
DBU	: 1,8-diazabisiklo[5,4,0]undek-7-en



DCM	: Dikloro metan
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DMF	: N,N-dimetil formamit
DMAP	: Dimetil amino piridin
DNJ	: Deoksinojirimycin
DNS	: 3,5-dinitro salisilik asit
DOS	: Deoksistreptamin
DPPH	: 2,2-difenil-1-pikrihidrazil
D <sub>2</sub> O	: Dötero su
FH	: Fabry Hastalığı
GH	: Gaucher Hastalığı
G <sub>M1</sub> -G	: G <sub>M1</sub> gangliosidosis Hastalığı
HETCOR	: Heteronükleer korrelasyon
HMBC	: Heteronükleer çoklu (multiple) bağ uyumu
HMQC	: Heteronükleer çoklu (multiple) kuantum uyumu
IC <sub>50</sub>	: Maddenin % 50 inhibisyondaki derişimi
IFG	: İzofagomin
k	: Kuvartet
kd	: Kuvartetin dubleti
Li <sub>2</sub> CuCl <sub>4</sub>	: Dilyum tetrakloro kuprat
Li <sub>2</sub> NiBr <sub>4</sub>	: Dilyum tetra bromonikelat
m	: Multiplet
<i>m</i> -CPBA	: <i>Meta</i> -klor <i>per</i> benzoik asit
MnO <sub>2</sub>	: Mangan dioksit
Me <sub>2</sub> C(OMe) <sub>2</sub>	: 2,2-dimetoksiopropan
MeOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	: 2-metoksi etanol
nm	: Nanometre
NaBH <sub>3</sub> CN	: Sodyum siyano bor hidrür
NB-DNJ	: N-bütil deoksinojirimycin
NMO (NMMO)	: N-metil morfolin oksit
NM-DNJ	: N-metil deoksinojirimycin
NN-DNJ	: N-nonil deoksinojirimycin

NOV	: N-oktil valienamin
NOEV	: N-oktil-4- <i>epi</i> - $\beta$ -valienamin
OCOPh (OBz)	: Benzoil
OsO <sub>4</sub>	: Osmiyum tetraoksit
PH	: Pompe hastalığı
p	: Pentet
PNPG	: <i>Para</i> -nitro fenil glukopiranozit,
-PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub>	: Dihidrojen fosfat
<i>Rel</i>	: Relatif [göreceli, ( $\pm$ )] konfigürasyon
R <sub>f</sub>	: Alıkonma zamanı
RCM	: Halka kapanma metatezi
rpm	: Dakikadaki dönme hızı
s	: Singlet
t	: Triplet
td	: Tripletin dubleti
tdd	: Tripletin dubletin dubleti
TBPF-DF	: Tetra butil fosfonyum florür-dihidroflorür
ter-Bu	: Tersiyer bütül
TEA	: Trietil amin
TFA	: Trifloro asetik asit
TPP	: Tetrafenil porpirin
$\mu$ M	: Mikro molar
$\mu$ L	: Mikro litre
$\delta$ (ppm)	: Kimyasal kayma
$\lambda$ (nm)	: Dalga boyu

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Genel doğal karbohidratlar [1] .....	2
Şekil 1.2. Basit karbohidrat ve siklitol yapısı .....	3
Şekil 1.3. Siklitollerin alt sınıfları .....	4
Şekil 1.4. Konduritol stereoizomerleri .....	4
Şekil 1.5. Kuersitol diastereoizomerleri .....	5
Şekil 1.6. Metil türevi doğal inositoller .....	6
Şekil 1.7. İnositol stereoizomerleri .....	6
Şekil 1.8. Bazı gerçek şeker yapıları ve onların eşdeğeri karbaşekerler .....	7
Şekil 1.9. <i>Streptomyces lincolnensis</i> türünden izole edilen karbaşekerler .....	8
Şekil 1.10. Siklitollerin doğal fonksiyonel analogları .....	9
Şekil 1.11. Hidroksimetil içeren doğal siklitoller ve doğal siklitol epoksitler .....	9
Şekil 2.1. Amino konduritol yapısında doğal ürünler .....	10
Şekil 2.2. Aminokonduritol stereoizomerleri ve diaminokonduritoller .....	11
Şekil 2.3. Konduramin A tipleri ve onların enantiomerleri .....	11
Şekil 2.4. Deoksiinositol ve deoksiinosamin'in genel yapısı .....	15
Şekil 2.5. Bazı Aminosiklitoller .....	18
Şekil 2.6. Doğal oluşan antibiyotiklerle <i>N</i> - ve <i>O</i> -bağlı aminoinositollerin yapısal karşılaştırması .....	19
Şekil 2.7. <i>N</i> -oktanoil amino ve diaminoinositoller .....	20
Şekil 2.8. Bazı doğal siklitoller .....	24
Şekil 2.9. Karbaşeker ve doğal aminokarbapiranozlar (aminokarbaşekerler) .....	25
Şekil 2.10. Validamycin A ve akarboz yapısı .....	26
Şekil 2.11. Bazı doğal ve sentetik biyoaktif aminosiklitoller .....	27
Şekil 2.12. Bazı biyoaktif siklitoller .....	29
Şekil 2.13. $\alpha$ -Fukosidaz inhibitörleri .....	31
Şekil 2.14. Doğal glikosidaz inhibitörü alkaloidler (imino şekerler) .....	31

Şekil 2.15. Doğal biyoaktif bisiklik alkaloidler (imino şekerler) .....	32
Şekil 2.16. Doğal biyoaktif imino şekerler .....	33
Şekil 2.17. Bazı glikosidaz aktivatörleri ve anti-fungal salbostatin .....	36
Şekil 2.18. Gaucher Hastalığı tedavisinde aktif bazı farmakolojik çiperonlar .....	37
Şekil 2.19. Aminoglikozit antibiyotik yapılanması .....	39
Şekil 2.20. Aminoglikozit antibiyotik birimleri ve bazı antibiyotikler .....	39
Şekil 2.21. Streptomycin, spektinomycin, neomycin B ve paramomycin yapıları .....	40
Şekil 2.22. Klinik olarak önemli bazı antibiyotikler .....	41
Şekil 2.23. Bazı aminoglikozit analoglar .....	42
Şekil 4.1. 105'in yapısı .....	66
Şekil 4.2. 106'nın yapısı .....	67
Şekil 4.3. 107'nin yapısı .....	68
Şekil 4.4. 108'in yapısı .....	69
Şekil 4.5. 109'un yapısı .....	70
Şekil 4.6. 109'un AA'XX' sisteminde protonları .....	70
Şekil 4.7. 110'un yapısı .....	72
Şekil 4.8. 111'in yapısı .....	72
Şekil 4.9. C=C ve C=O elektronlarının delokalizasyonu .....	73
Şekil 4.10. 112'nin yapısı .....	75
Şekil 4.11. 113'ün yapısı .....	76
Şekil 4.12. 114'ün yapısı .....	79
Şekil 4.13. 115'in yapısı .....	79
Şekil 4.14. 116'nın yapısı .....	82
Şekil 4.15. 117'nin yapısı .....	82
Şekil 4.16. N-açıl şeker ve N-açıl siklitol .....	84
Şekil 4.17. 118'in yapısı .....	85
Şekil 4.18. 119'un yapısı .....	85
Şekil 4.19. 120'nin yapısı .....	87
Şekil 4.20. 121'in yapısı .....	87
Şekil 4.21. Siklitol içeren antioksidan bileşikler .....	90
Şekil 4.22. DPPH ve referans antioksidan bileşikler (BHT, BHA ve E vitamini).	90

Şekil 4.23. 126'nın yapısı .....	92
Şekil 4.24. 127'nin yapısı .....	93
Şekil 4.25. 128'in yapısı .....	95
Şekil 4.26. 129'un yapısı .....	95
Şekil 4.27. 130'un yapısı .....	96
Şekil 4.28. 131'in yapısı .....	96
Şekil 4.29. 132'nin yapısı .....	99
Şekil 4.30. 133'ün yapısı .....	99
Şekil 4.31. 134'ün yapısı .....	100
Şekil 4.32. 135'in yapısı .....	100
Şekil 4.33. 136'nın yapısı .....	101
Şekil 4.34. 137'nin yapısı .....	102
Şekil 4.35. 138'in yapısı .....	103
Şekil 4.36. 139'un yapısı .....	104
Şekil 4.37. D-(+)-pinitol ve L-(-)-kuebrakitol .....	105
Şekil 4.38. 140'nın yapısı .....	106
Şekil 4.39. 141'in yapısı .....	106
Şekil 4.40. 142'nin yapısı .....	107
Şekil 4.41. 143'ün yapısı .....	107
Şekil 4.42. 144'ün yapısı .....	108
Şekil 4.43. 145'in yapısı .....	109



## ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 2.1. Bazı indol konduritol türevlerinin (10-13) sentezi .....	11
Şema 2.2. Konduritol B 16'den halo-konduritol sentezi .....	12
Şema 2.3. Bromo-konduritol B ve bromo-konduritol C sentezi .....	12
Şema 2.4. Aminokuersitoller 35 ve 36'nın sentezi ve biyoaktiviteleri .....	16
Şema 2.5. <i>N</i> -açıl süstitüe aminokuersitollerin sentezi (39-42) ve biyo- aktiviteleri .....	17
Şema 2.6. (-)- <i>vibo</i> -Kuersitol'den bazı amino ve <i>O</i> -metil kuersitollerin eldesi ...	18
Şema 2.7. <i>N</i> -arilalkil aminokuersitollerin <i>proto</i> -kuersitol'den sentezi.....	19
Şema 2.8. Bazı azido, amino, diazido- <i>myo</i> -inositoller ve onların fosfat türevleri .....	21
Şema 2.9. Amino, <i>N</i> -alkil, <i>N</i> -açıl ve <i>N</i> -aril sikloheksanollerin eldesi .....	21
Şema 2.10. 6-deoksi NOEV 103 ve NOEV 102'nin eldesi .....	38
Şema 3.1. 105'in sentezi .....	45
Şema 3.2. 106'nın sentezi .....	45
Şema 3.3. 107'nin sentezi .....	46
Şema 3.4. 108'in sentezi .....	46
Şema 3.5. 109'un sentezi .....	47
Şema 3.6. 110'un sentezi .....	48
Şema 3.7. 111'in sentezi .....	48
Şema 3.8. 112'nin sentezi .....	49
Şema 3.9. 113'ün sentezi .....	50
Şema 3.10. 114 ve 115'in sentezi .....	50
Şema 3.11. 116 ve 117'nin sentezi .....	51
Şema 3.12. 118 ve 119'un sentezi .....	52
Şema 3.13. 120 ve 121'in sentezi .....	53
Şema 3.14. 125'in sentezi: Reaktifler, reaksiyon koşulları ve yüzde verimler ...	54

Şema 3.15. 126'nın sentezi .....	54
Şema 3.16. 127'nin sentezi .....	55
Şema 3.17. Bromo kuersitol asetatların (128, 129, 130 ve 131) sentezi .....	56
Şema 3.18. Bromo kuersitollerin (132, 133, 134 ve 135) sentezi .....	57
Şema 3.19. 136'nın sentezi .....	58
Şema 3.20. 137 ve 138'in sentezi .....	58
Şema 3.21. 139 ve 127'nin sentezi .....	59
Şema 3.22. 140 ve 141'nin sentezi .....	60
Şema 3.23. 142'nin sentezi .....	60
Şema 3.24. 143'ün sentezi .....	61
Şema 3.25. 144 ve 145'in sentezi .....	62
Şema 4.1. I. Kısımdaki hedef siklik <i>N</i> -açıl-(118 ve 119) ve amino-(120 ve 121) polioller için genel sentez basamakları: reaktifler ve reaksiyon şartları, ürünlerin yüzde verimleri .....	65
Şema 4.2. 110'un sentezi için önerilen mekanizma .....	71
Şema 4.3. 112'nin oluşum mekanizması .....	75
Şema 4.4. NaBH <sub>4</sub> /CeCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O/MeOH/0°C sistemiyle karbonil indirgeme mekanizması .....	78
Şema 4.5. 116 ve 117'deki OAc'lerin bazik hidroliz mekanizması .....	85
Şema 4.6. 116 ve 117'deki -NHAc'lerin asidik hidroliz mekanizması .....	86
Şema 4.7. II. Kısımdaki hedef bromo-(132-135), metoksi-(140 ve 141), <i>epi</i> -(144) ve <i>muco</i> -(145) kuersitoller için genel sentez basamakları: reaktifler ve reaksiyon şartları, ürünlerin yüzde verimleri .....	91
Şema 4.8. 127'den 129 ve 130'un oluşum mekanizması .....	98

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Bazı Amino- ve halo-konduritollerin literatür özeti .....	13
Tablo 2.2. Bazı amino- ve halo-inoitollerin literatür özeti .....	22
Tablo 2.3. Çeşitli aminosiklitollerin literatür özeti .....	28
Tablo 2.4. Halkalı poliollerin biyolojik ve tıbbi (farmakolojik) özellikleri .....	30
Tablo 4.1. 110 ve 111 için COSY spektrumu H-H etkileşmeleri .....	74
Tablo 4.2. 114 ve 115'in etkileşme sabitleri ( <i>J</i> , Hz) .....	80
Tablo 4.3. 114 ve 115'in COSY spektrumu H-H etkileşmeleri .....	81
Tablo 4.4. 116 ve 117'nin etkileşme sabitleri ( <i>J</i> , Hz) .....	83
Tablo 4.5. Aminosiklitol türevlerinin (118-121) $\alpha$ -, $\beta$ -glukosidaz ve $\alpha$ -amilaz'a karşı inhibitör aktivite sonuçları (% , IC <sub>50</sub> (mM)) .....	88
Tablo 4.6. Bromo kuersitol asetatların (128-131) protonlarının etkileşme sabitleri ( <i>J</i> ) .....	97
Tablo 4.7. 137 ve 138 için COSY spektrumları H-H etkileşmeleri .....	103
Tablo 4.8. Kuersitol türevlerinin (132-135, 140, 141, 144 ve 145) $\alpha$ -glukosidaz'a karşı inhibisyon değerleri (% , IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)) .....	110

## ÖZET

Anahtar kelimeler: Siklitoller, aminosiklitoller, kuersitol türevleri, glikosidaz inhibitörleri ve aktivatörleri, antioksidan, aminoglikozit antibiyotikler, ilaç adayı maddeler

Siklitoller (halkalı polioller), glikosidaz inhibitörleri oldukları ve bazı aminoglikozit antibiyotikler ile diğer biyoaktif bileşiklerin yapısal birimlerini oluşturdukları için tıbbi doğal ürünlerin önemli bir grubudur. Ayrıca, bu bileşikler hidrolitik kararlılıklarından dolayı diyabet, viral enfeksiyonu ve kanser gibi hastalıkların tedavisinde oldukça güçlü ve umut vaat eden ilaç adayları olarak dikkate alınır.

Bundan dolayı bu çalışmada iki kısımda (I ve II) yeni, stereospesifik ve stereoseçici yöntemlerle bazı siklitol türevleri sentezlendi ve sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelendi. Başlangıçta, I. kısımda, anhidrit'den elde edilen endoperoksit'e (109) uygulanan baz katalizli halka açılma ve asetilleme reaksiyonlarıyla 4-asetoksi enon (111) sentezlendi. Bu bileşik, azidür iyonunun 1,4-konjuge katılmasına tabi tutuldu. Bunu takiben, karbonil indirgemesi, furan açılması, asetamit ve asetat gruplarının hidrolizi reaksiyonlarıyla *N*-açıl (118, 119) ve amino (120, 121) karbaşekerler yüksek verimlerde elde edildi. Akarboz ile karşılaştırıldığında, bu bileşiklerin hepsi (118-121) güçlü  $\alpha$ -glukosidaz inhibitör aktivite (% 55-87), üç tanesi (118, 120, 121) orta ve zayıf  $\beta$ -glukosidaz inhibitör aktivite (% 6-30) ve bunlardan 119, % 51  $\beta$ -glukosidaz aktivatör aktivite gösterdi. Son olarak bu bileşiklerden 121'in oldukça zayıf antioksidan aktiviteye (% 5) sahip olduğu tespit edildi.

Öte yandan II. kısımda, 1,4-sikloheksadien'den elde edilen metoksi ketalin (125) sırasıyla *m*-CPBA ile epoksitlemeye, sülfürik asit katalizli *trans*-hidroksilasyona ve asetillemeye tabi tutulmasıyla metoksi tetraasetat izomerleri (127, 139) sentezlendi. Bromo kuersitollerin (132-135) sentezi için tetraasetatın (127) metoksi grubu HBr kullanılarak bromla yer değiştirildi. Metoksi tetraasetatların NH<sub>3</sub> ile ammonolizi metoksi kuersitoller (140, 141) verirken, *epi*- ve *muco*-kuersitol izomerler (144, 145) HBr ile demetilleme ve sonra bazik hidrolizle elde edildi. Tüm kuersitol türevlerinden sadece iki bromo kuersitol güçlü  $\alpha$ -glukosidaz inhibisyonu (133: % 51, 135: % 36) gösterdi.

Çalışmadaki 110, 112, 118-121, 129 ve 130 nolu bileşiklerin oluşum mekanizmaları tartışıldı. Tüm ürünler kristallendirme ve kromatografi yöntemleriyle saflaştırıldı ve onların yapıları spektroskopik tekniklerle (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ve 2D NMR, IR) aydınlatıldı.

Sonuç olarak bu çalışmada ilaç aktif maddelerin yapı birimlerini oluşturabilecek yeni süstitüe siklitol türevleri sentezlendi.

# SYNTHESES OF AMINO AND BROMO SUBSTITUTED CYCLOHEXANE POLYOLS AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

## SUMMARY

Keywords: Cyclitols, aminocyclitols, quercitol derivatives, glycosidase inhibitors and activators, antioxidant, aminoglycoside antibiotics, drug candidate agents

Cyclitols (cyclic polyols) are an important group of medicinal natural products due to being glycosidase inhibitors and constituting structural components of other bioactive compounds with some aminoglycoside antibiotics. Also, owing to their hydrolytic stability these compounds are considered as quite potent and promising drug candidates for treating diseases such as diabete, viral infection, and cancer.

Therefore, in this study in two sections (I and II), some cyclitol derivatives were synthesized with new, stereospecific and stereoselective methods and the biological activities of the compounds synthesized were examined. In the section I, initially, 4-acetoxy enone (111) was synthesized with the base-catalyzed ring-opening and acetylation reactions applied to the endoperoxide (109) obtained from the anhydride. This compound was subjected to the 1,4-conjugate addition of azide ion. Following this, with carbonyl reduction, furan opening, the hydrolysis reaction of the acetate and acetamide groups, *N*-acyl (118, 119) and amino (120, 121) carbasugars was obtained in high yields. As compared with acarbose, strong  $\alpha$ -glucosidase inhibitor activity (55-87%) of all of these compounds (118-121), moderate and weak  $\beta$ -glucosidase inhibitor activity (6-30%) of the three (118, 120, 121) of them, and 51%  $\beta$ -glucosidase activator activity of 119 from them showed. Finally it was determined to have rather weak antioxidant activity (5%) of 121 from these compounds.

Further, in the section II, the methoxy tetraacetate isomers (127, 139) were synthesized with that the methoxy ketal (125), obtained from 1,4-cyclohexadiene, to be subjected to the epoxidation with *m*-CPBA, sulfuric acid catalyzed the *trans*-hydroxylation, and acetylation, respectively. For the synthesis of bromo quersitols (132-135), the methoxy group in the tetraacetate (127) was replaced with bromine by using HBr. While the ammonolysis with NH<sub>3</sub> of the methoxy tetraacetates gave methoxy quersitols (140, 141), *epi*- ve *muco* quersitol isomers (144, 145) were afforded with the demethylation with HBr of them and then basic hydrolysis. The only two bromo quersitols from all quercitol derivatives showed strong  $\alpha$ -glucosidase inhibition (133: 51%, 135: 36%).

The formation mechanisms of products 110, 112, 118-121, 129 and 130 numbered in the study were discussed. All products were purified by crystallization and chromatographic methods and their structures were elucidated by spectroscopic techniques (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and 2D NMR, IR).

In conclusion, in this study, the new substituted cyclitol derivatives which may be formed the structural units of drug active agents were synthesized.



## BÖLÜM 1. GİRİŞ

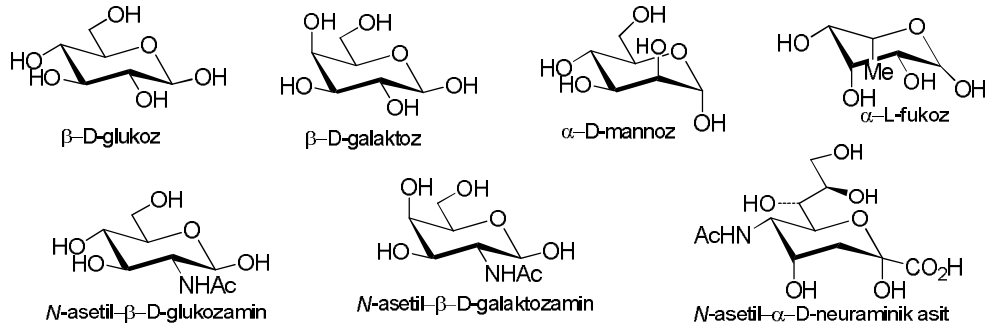
Doğal ürünler ve türevleri hem ilginç yapısal iskeletleri hem de göstermiş oldukları önemli biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı son yıllarda özellikle organik kimyacıların ilgisini çekmektedir [1, 2]. Öte yandan ilaç keşfi açısından doğal bileşikler ve analogları zengin kaynaklar olup özellikle kanser ve enfeksiyonlu hastalıklarının tedavisi için kullanılır. Doğal bileşikler yeni ilaçların geliştirilmesi süreçlerinde de çok değerli roller üstlenir [3].

Fonksiyonel ve stereokimyasal yönden farklı küçük moleküllerin çeşitli analogları canlı sistemlerdeki temel metabolik yolların keşfinde kullanılabilir. Yapılardaki değişiklikler patolojik ve fizyolojik rahatsızlıklara yol açabilir [4]. Bunlardan polihidroksillenmiş sikloheksanoid çekirdeklerine sahip olan yapılar, biyolojik olarak önemli birçok molekül ve doğal üründe bulunmaktadır [5, 6].

Çoklu hidroksil grubu içeren siklik yapılar genellikle siklitollerle ilişkilendirilmektedir [4]. İlk kez *Micheel* tarafından önerilen ‘siklitol’ terimi halka karbon atomlarına bağlı hidroksi gruplarından oluşan karbosiklik polialkollerini temsil eder. Siklitollerin keşfedildiği yıllarda bilinen tüm doğal siklitol bileşikleri sikloheksan türevleri olup en önemlisi heksahidroksisikloheksanlar ya da inositollerdi [7]. Siklitol bileşikleri, halka karbonlarından üç ve daha fazlası üzerinde bir hidroksil grubu içeren sikloalkanlar olarak tanımlanır. Diğer bir deyişle siklitoller diol bileşikleri dışında sikloalkan poliollerdir [8]. Özetle siklitol, polihidroksi sikloalkanları tanımlamak amacıyla kullanılan genel bir terimdir [9].

Günümüzde karbohidrat kimyası, organik kimya, farmasötik kimya ve tıbbi kimya ile sıkı ilişkisi olan çok yönlü bir disiplini oluşturur. Karbohidratlar, glikoproteinler, glikolipidler ve diğer ilgili konjuge yapılardan oluşan bu birimler enerji depolamada

rolleri olan önemli biyomoleküllerdir (Şekil 1.1). Bu moleküller, hücre-sinyal iletimi, hücre-hücre iletişimi ve moleküler-hüresel hedefleme gibi çeşitli süreçlerde anahtar rollere sahiptir [10].



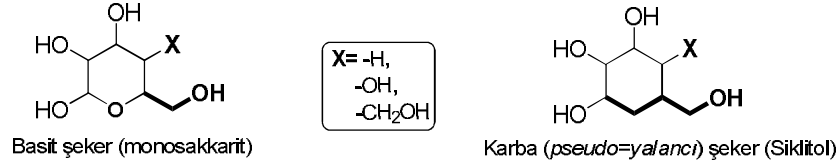
Şekil 1.1. Genel doğal karbohidratlar [1]

Pentoz ve heksos olarak da bilinen [11]  $C_nH_{2n}O_n$  deneysel formülüne sahip doğal karbohidratlar, genelde şekerler grubundan olup sakkarit olarak da adlandırılmaktadır. En basit karbohidratlar monosakkaritlerdir. Monosakkaritler, kimyasal bağlarla birbirlerine bağlanarak kompleks karbohidratlar olarak bilinen polisakkaritleri oluşturur [12].

Diğer yandan glukoz birimlerine bağlı doğal ürün türevlerine glikozit ismi verilir. Biyolojik olarak aktif birçok glikozit bileşiği bilinmektedir. Hormonlar, tatlandırıcılar, alkaloidler, flavanoidler ve antibiyotikler, önemli bazı glikozit bileşik sınıflarını oluşturur [13].

Glikozitlerde glikozidik birimler ilgili yapının aktivitesi için çok önemli olabilir ve de o bileşiğin farmakinetik parametrelerini artırabilir. Moleküler glikobiyoloji alanındaki son gelişmeler, aglikon (şeker birimi dışındaki yapı)-glikozit arasındaki ilişkilerin şimdi daha da açık hale geldiğini göstermiştir. Genel olarak glikozitlerin şeker birimi içermeyen aglikon yapıdaki moleküllerden daha fazla suda çözünebildikleri kabul edilir. Yani moleküle glikozit birimini eklemek o molekülün hidrofilik (su seven) etkisini artırır [13]. Glikozitlerin suda çözülebilme etkisi onların zehirli (toksik) etkilerini azaltmasının yanı sıra ilgili biyoaktif glikozit molekülünün vücuttaki Emilimi, dolaşımı ve derişimi gibi farmakinetik özelliklerini de etkilemektedir. Doğal ürünlerin biyoaktivitesi için ilgili yapılar üzerinde

glikozidik birimlerine ilaveten aglikonlar da ayrıca gerekli olan parçalardır [14]. Tüm bunlara göre daha aktif ve daha etkili yeni gliko ilaçlar geliştirmek mümkündür [13].



Şekil 1.2. Basit karbohidrat ve siklitol yapısı

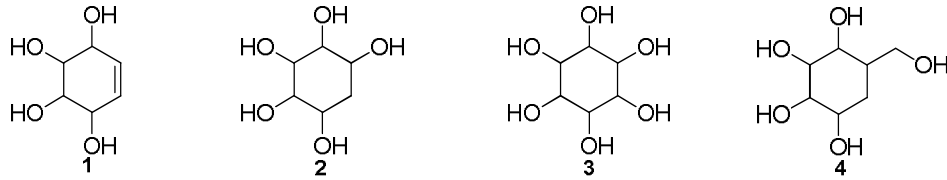
Sonuçta karbohidratlar ve siklitoller, hücresel iletim, yapı ve depolama gibi birçok fizyolojik süreçte yer alan biyolojik olarak aktif poliollerin önemli iki sınıfını teşkil eder [1, 11] (Şekil 1.2). Bu bileşikler, çoklu oksijenlenmiş sikloheksitollerin karbohidratlara benzerliklerinden dolayı monosakkarit (şeker) taklitçileri [15, 16] olarak nitelendirilmekte ve sıklıkla yalancı (*pseudo*) şekerlerle (karbaşekerlerle) ilişkilendirilmektedir [16].

Genellikle doğal ürünler olarak bilinen siklitoller, karbaşekerler ve bunların analogları bazı özelliklerinden dolayı oldukça ilgi çekmektedir: (i) Siklitoller, karbohidrat analogları olmasının yanısıra zengin özellikleri olan doğal ürün yapılarını temsil etmektedir. (ii) Bu ailenin moleküllerinin biyolojik bir çok süreçten sorumlu çeşitli glikosidaz enzimlerin potansiyel inhibitörleri oldukları kanıtlanmıştır. (iii) Halkadaki oksijen atomlarının karbon atomları ile yer değiştirmesi sonucu şeker asetal parçasının olmaması onları hidrolize karşı korumakta, kimyasal ve biyolojik olarak dirençli kılmaktadır. (iv) Son olarak bu yapılarla nükleozitlerin yeni karbosiklik analogları ve tasarlanlanmış ilginç oligomerik yapıların eldesi planlanabilir [4].

Dolayısıyla siklitoller ve onların süstitüe (amino, halo (floro, bromo ve kloro), hidroksimetil, vb.) türevleri, biyoaktif ve ilaç aktivite potansiyeli yüksek adaylardır. Çünkü siklitollerin şeker benzeri moleküller olmalarının yanısıra onlar doğal ürünlerdeki glikozit birimlerinin sahip olduğu özellikleri kendi başlarına gösterebilir. Bundan başka eğer siklitol bileşikleri glikozit birimlerine sahipse kendileri ilgili yapıda aglikon pozisyonunda olmakta ve bileşiklerin biyoaktivitelerine önemli katkılarda bulunabilmektedir.

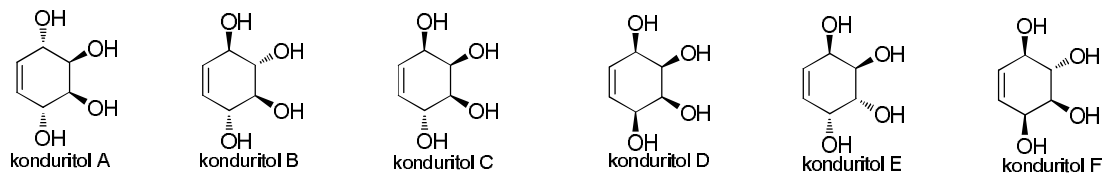
### 1.1. Siklitoller ve Alt Sınıfları

Polihidroksi siklohekzanlar ve siklohekzenler olarak nitelendirilen siklitollerin alt sınıfları konduritoller **1**, kuersitoller **2**, inositoller **3** ve karbaşekerler **4**'den oluşur [17] (Şekil 1.3). Bu siklik polioller (siklohekzitoller) oldukça yüksek biyoaktivite göstermekte olup çoğu zaman glikosidaz inhibitörleri, antibiyotikler ve onların yapısal monomerleri ve de hücrel iletişimden [18] sorumlu moleküller olarak bilinmektedir.



Şekil 1.3. Siklitollerin alt sınıfları

*Konduritoller*, siklohekzen halkası üzerinde dört komşu hidroksil grubuna sahip siklitol türevleridir. Konduritollerin kendi çatısında dört stereojenik karbonunun varlığı onları on farklı stereofom içinde olmalarını mümkün kılar [19]. Bunlardan dört tanesi (konduritol B, C, E ve F) enantiomerik ve optikçe aktif çift [20] olup iki tanesi (konduritol A ve D) mezo formdadır [19, 21] (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Konduritol stereoizomerleri

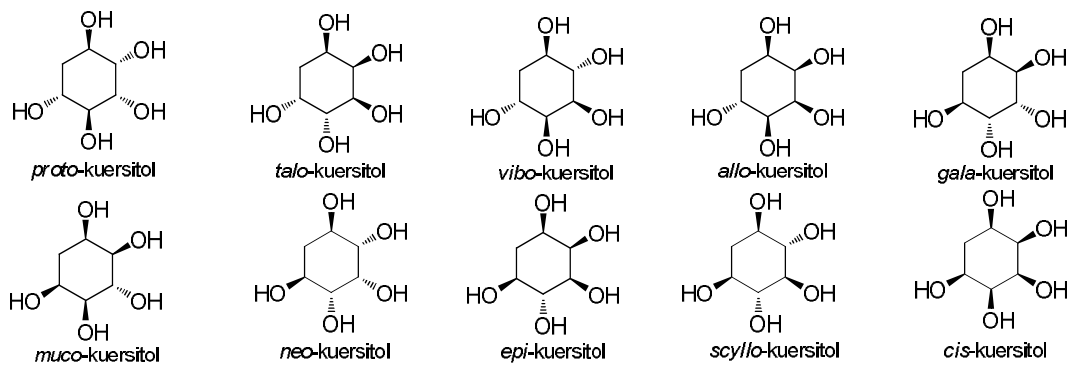
Belirsizlikten kaçınmak amacıyla ve keşif sırasına göre [22] konduritoller, A, B, C, D, E ve F harfleriyle adlandırılmıştır [23]. Konduritol A ve F doğal olarak oluşurken diğer dördü (konduritol B, C, D ve E) sentetik yollarla elde edilmiştir [24].

Konduritol A, Kübler tarafından 1908'de bir asma olan *Mardenia condurango* kabuğundan keşfedildi. 1962 yılında Plouvier, *Crysanthemum leucanthemum* 'dan

yeni bir optikçe aktif siklitol olan konduritol F'yi izole etti ve L-leukantemitol olarak adlandırdı. Konduritol F bileşiğinin izlerine hemen hemen yeşil bitkilerin çoğunda L formunda rastlanırken, konduritol A'nın doğada dağılımı çok sınırlı olup tropikal bitkilerin özel bazı alt ailelerinde bulunmaktadır [23, 25]. Ayrıca konduritoller ve türevleri, inositoller, kuersitoller, aminokonduritoller, konduritol epoksitler, siklofellitol, *pseudo*-şekerler, aminoşeker analogları, azaşekerler (iminoşekerler), ve şeker amino asit analogları gibi bileşiklerin sentezlerinde geniş olarak önemli öncü veya ara ürün bileşikler olarak kullanılır [26, 27].

Enantiyosaf ve rasemik konduritollerin sentezi için birçok strateji geliştirilmiştir [8]. Genelde çıkış maddeleri, *p*-benzokinon, siklohekza-3,5-dien-1,2-ol, inositol ya da karbohidratlardır [20]. Ayrıca konduritoller, amino ve diamino siklitoller için yararlı araürünlerdir. Diğer yandan bunlar sayısız aminoglikozit antibiyotiklerin aglikon parçalarını oluşturur [28].

*Kuersitoller* siklohekzan halkasına beş hidroksil grubunun bağlı olduğu (siklohekzanpentol) yapılardan ibarettir. Diğer ismiyle deoksiinositol olarak anılan kuersitol bileşiklerinin dört kiral merkeze ve kendi içinde esasen onaltı tane olası stereoizomere sahiptir.



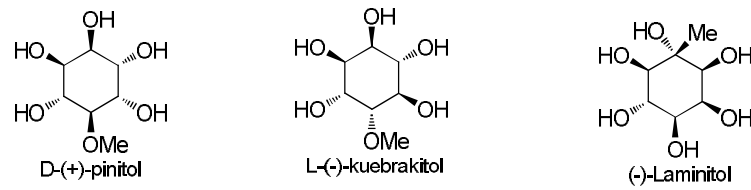
Şekil 1.5. Kuersitol diastereoizomerleri

Kuersitollerden sadece (+)-*proto*-, (-)-*proto*- and (-)-*vibo*-kuersitol doğal olarak bol miktarda bulunmaktadır [29-31]. İlk bilinen kuersitol, *Quercus* türü meşe palamutlarından izole edilen dekstrorotari siklitol türüdür. Bu bileşik ilk anlamında kullanılan '*proto*' öneki ile birlikte ve izole edildiği bitki türünün ismine istinaden '*proto*-kuersitol' olarak adlandırılmıştır. Kuersitoller, *proto*-, *allo*-, *epi*-, *vibo*-, *talo*-,



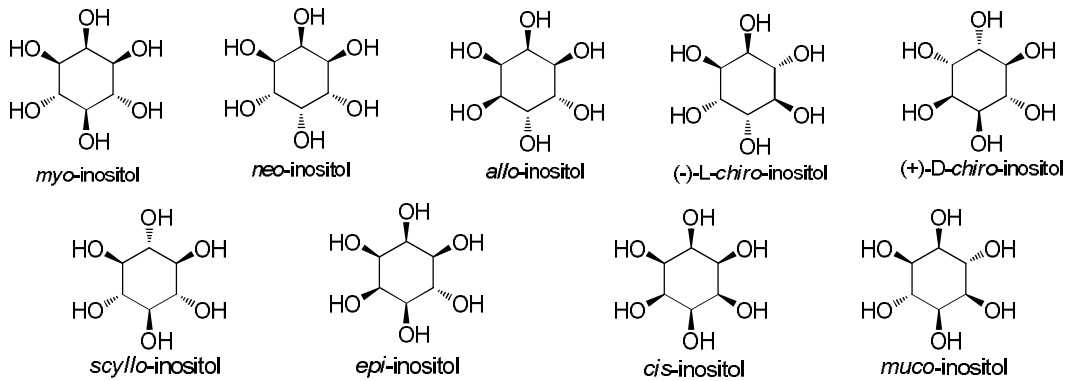
*gala-*, *scyllo-*, *neo-*, *cis-*, ve *muco-* olmak üzere on diastereoizomere sahiptir [32] (Şekil 1.5).

*Inositoller* (heksahidroksisikloheksanlar), çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı sentetik kimyacılar ve biyokimyacılar tarafından ilgi çekmeye devam eden karbosiklik şeker analoglarının ilginç gruplarından biri olup doğada yaygın şekilde bulunur [33]. Doğada bulunan bazı metil türevi inositoller ise Şekil 1.6'da gösterilmiştir [27].



Şekil 1.6. Metil türevi doğal inositoller

Önceleri ‘inosit’ olarak adlandırılan sikloheksanhekzoller [27], bir kas dokusu olarak etin ekstraksiyonundan izole edildiğinden [34] Yunancada ‘kas’ anlamındaki ‘inos’ ismine ithafen şimdilerde “inositol” olarak adlandırılır [35]. İnositollerin dokuz stereoizomeri vardır: *myo*, *scyllo*, *cis*, *D-chiro*(+), *L-chiro*(-), *epi*, *allo*, *muco*, and *neo* (Şekil 1.7). Bunlardan beş tanesi (*myo*, *scyllo*, *D-chiro*, *L-chiro* ve *neo*) doğada bulunurken, kalan dört tanesi (*cis*, *epi*, *allo* ve *muco*) doğal olmayan sentetik ürünlerdir [26].

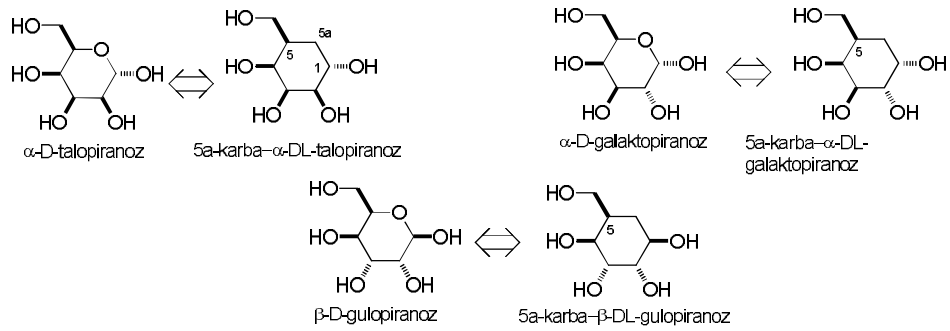


Şekil 1.7. İnositol stereoizomerleri

Yedi tanesi akiral formda ve bir tanesi enantiomerik çift olmak üzere bu dokuz izomerden *myo*-inositol, hayvanlar ve mikroorganizmaların tümünde hazır olarak ve

çoğunlukla fosfolipid formunda bulunurken bitkilerde ise fosfatlar ve metil eterleri halinde yer alır [27]. Ayrıca ticari olarak da ulaşılabilen *myo*-inositol, fasülye, fındık, kavun ve portakalda bulunur [35]. Diğer yandan (+)-D- ve (-)-L- *chiro*-inositol enantiomerleri, sırasıyla (+)-pinitol ve (-)-kuebrakitil isimli ve doğal olarak oluşan metil eterlerinden kolaylıkla hazırlanabilmekte [36] ve ayrıca bunlar bitkilerde metil eterleri olarak bulunmaktadır [27] (Şekil 1.6). *scyllo*-İnositol, balıklarda, ihlamurda ve Hindistan cevizinde bulunurken, D-*chiro*-inositol tohum ve bitkilerde bol bulunur. *neo*-İnositol, fosfat grupları halinde memelilerin dokularında izole edilmiştir [35]. İnositol türevleri yaşayan organizmalarda sinyal uyumunu sağlamada çok önemli rol oynar [37]. İnositol stereoisomerlerin çeşitli sentezleri rapor edilmiştir [8].

Monosakkaritlerdeki halka oksijen atomunun metilen grubu ile yer değiştirmesi bir dizi karbohidrat taklidi bileşiklerin oluşumuna yol açmıştır. Başlangıçta bu bileşikler *pseudo*-şekerler (*yalancı*-şekerler) olarak sınıflandırılırdı ancak günümüzde genellikle *karbaşekerler* olarak anılmaktadır [38]. Zaten ‘*Pseudo*-şeker’ terimi halka oksijeninin metilen grubu ile yer değiştirdiği doğal ve sentetik karbohidratların yapısal analoglarının bir sınıfını tanımlamak amacıyla kullanılır [39].

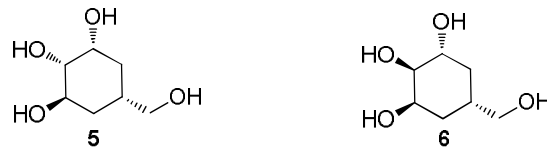


Şekil 1.8. Bazı gerçek şeker yapıları ve onların eşdeğeri karbaşekerler

Karbaşekerler, ilk olarak 1966-1968 yıllarında G.E. McCasland ve arkadaşları tarafından sentezlenip *pseudo*(yalancı)-şeker olarak adlandırıldı [40] ve 5a-karba- $\alpha$ -DL-talopyranoz (ilk karbaşeker), 5a-karba- $\alpha$ -DL-galaktopyranoz, ve 5a-karba- $\beta$ -DL-gulopyranoz bileşikleri sentezlendi [10] (Şekil 1.8).

Karbaşekerler, yeni ilaç keşfi kapsamında oldukça ilgi çeken moleküllerdir. Bunların ana şeker yapılarının enzimler ya da diğer biyolojik sistemler tarafından gerçek

şekerler yerine tanınmasını kolaylaştırdığı için onların gerçek şekerlere yapısal olarak benzediği kabul edilir. Bu arada aynı iskelet altında metilen grubunun oksijen atomuyla yer değiştirmesi, karbaşekerleri endojen indirgeyici enzimlere karşı daha kararlı kılar ve esas itibarıyla glikosidaz inhibitör ve antibiyotik gibi ilginç biyolojik özelliklere sahip olmasını sağlar [41]. Dolayısıyla doğal şekerlerle karşılaştırıldığında karbaşekerlerin yapısal benzerlikleri, artan kararlılıkları ve enzim substratları ya da inhibitörleri olarak tanınma olasılıkları bu bileşiklere karşı yoğun bir sentetik ilgi uyandırmaktadır [42].



Şekil 1.9. *Streptomyces lincolnensis* türünden izole edilen karbaşekerler

Son zamanlarda *Streptomyces lincolnensis* türünden yeni karbaşekerler (**5** ve **6**) izole edilmesine rağmen basit karbaşekerler genellikle doğada çok bulunmaz. Ancak bu bileşikler çoğu zaman ve geniş çapta biyolojik aktivite sergileyen doğal ürünlerin alt birimi olarak temsil edilmektedir [43] (Şekil 1.9).

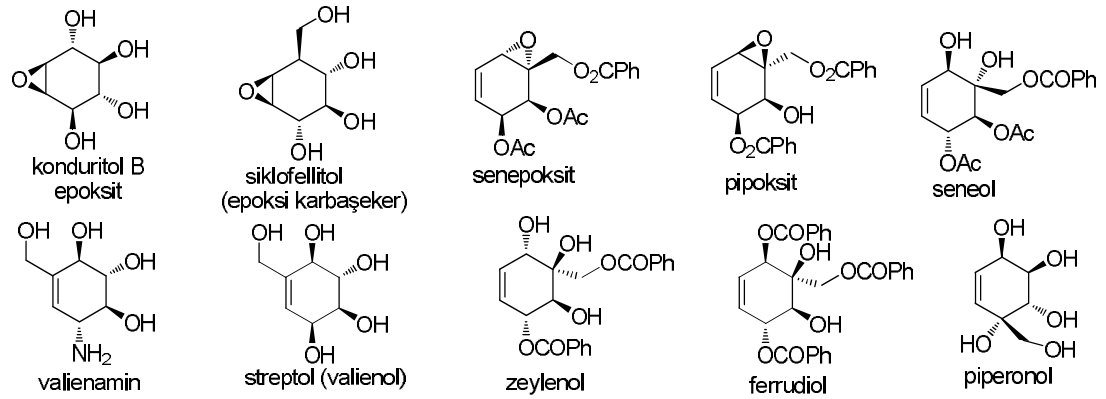
Karbahekzopiranozlar ((hidroksimetil)siklohekzan polioller) ise ilk sentezlenen bileşikler olup daha sonra bunlar doğada da bulunmuştur. Örneğin, 5a-karba- $\alpha$ -D-galaktopiranoz (Şekil 1.8) *Streptomyces* türlerinden zayıf bir antibiyotik olarak izole edilmiştir. Bir amino karbapiranoz olan valienamin (Şekil 2.9), tarımsal antibiyotik validamycin'in,  $\alpha$ -amilaz inhibitörü akarboz'un ve trehalaz inhibitörleri validoksilamin A ve salbostatin'in bileşenidir [37]. Glukopiranoz karbaşekerler aynı zamanda glukokinaz enzim aktivitesi üzerinde inhibitör etkiye sahiptir [44].

Polihidroksi siklohekzanoid yapısında bazı doğal ürünler siklitollerin fonksiyonel analoglarıdır [8]. Bu bileşikler altı üyeli halka üzerinde stereokimyasal ve yoğun olarak oksijenlenmiş yapıları temsil etmektedir [45] (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. Siklitollerin doğal fonksiyonel analogları

Bunlardan kuinik asit organik sentezlerde uygun başlangıç materyali [8] olup bu bileşikten [5, 46-48] ve şikimik asitten [49] çeşitli karbaşekerler sentezlenmiştir. Gabosinler ise siklitol türevi olarak değerlendirilen trihidroksillenmiş sikloheksanon ve/veya sikloheksanon yapısında ve zayıf DNA bağlanma özelliklerine sahip ikincil metabolitlerdir [50, 51] (Şekil 1.10).



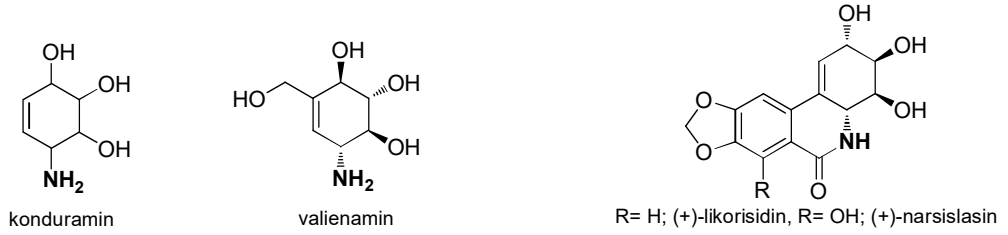
Şekil 1.11. Hidroksimetil içeren doğal siklitoller ve doğal siklitol epoksitler

Hidroksimetil grubu içeren siklitoller oldukça önemli biyoaktif moleküllerdir (Şekil 1.11). Bu yapıdaki hidroksimetil grubunun sterik etkisi, enzim-substrat geçiş halinin konformasyonlarını bozabilmektedir. Dolayısıyla geçiş halinde hidroksimetil grubunun etkileşimleriyle ilgili moleküllerin biyoaktivitelerine önemli katkılar sağlanabilmektedir [27]. Öte yandan doğal siklitol epoksitler ise glikosidaz inhibitörleri olarak değerlendirilmektedir [27, 52] (Şekil 1.11).

## BÖLÜM 2. HALKALI POLİOLLER

### 2.1. Amino- ve Halo-Konduritoller

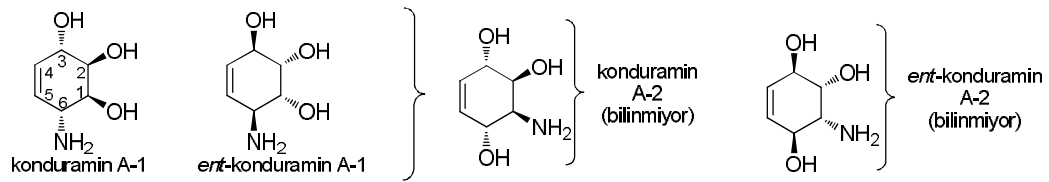
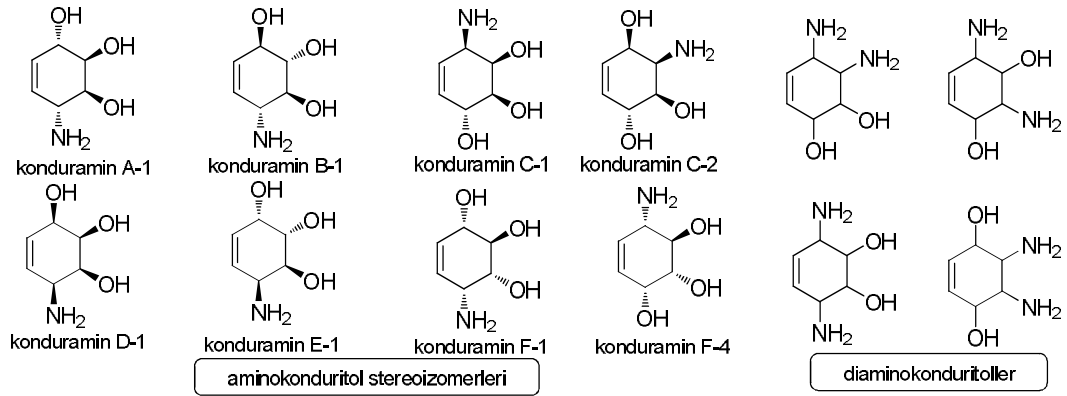
Konduritoller ve onların amino-, halo-, ve epoksit analogları, onların anti-feedant (beslenme önleyici), anti-lökemik, gelişim düzenlenmesi [21, 53], glikosidaz inhibitörleri ve antibiyotik potansiyellerinden dolayı sentetik kimyacılar tarafından oldukça ilgi görmektedir [37].



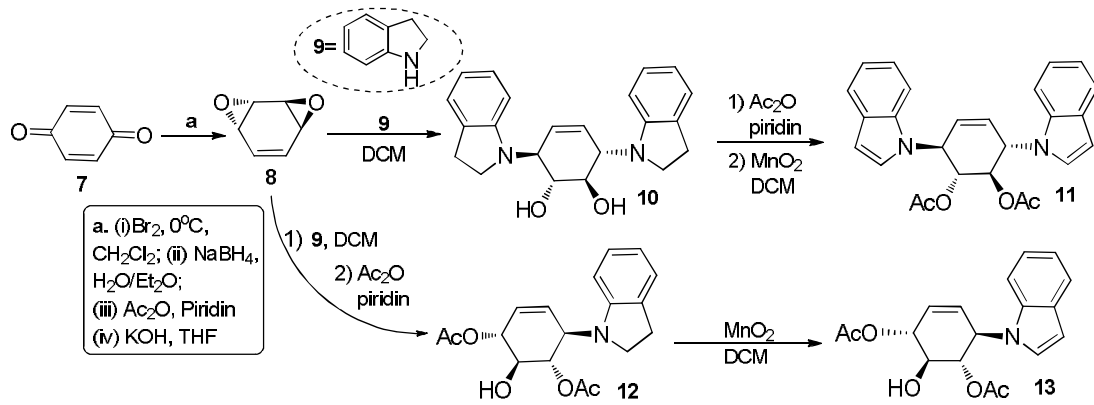
Şekil 2.1. Amino konduritol yapısında doğal ürünler

Aminosikloheksentrioller olarak da bilinen konduraminler, -OH fonksiyonel gruplarından birinin amino grubu ile yer değiştirdiği konduritol türevleridir. Konduraminlerin çoğu sentetik analoglar olup glikosidaz inhibitör olarak aktivite gösterir [54]. Ayrıca bu bileşiklerin valienamin, (+)-likorisidin ve (+)-narsislasin gibi doğal ürünlerin kiral yapısal birimlerini teşkil etmesinin yanında aminoglikozit antibiyotiklerin aglikon parçalarını oluşturmaları da söz konusudur [55, 56] (Şekil 2.1).

Literatürde aminokonduritoller üzerine yapılmış birçok çalışma [57-59] mevcut olmakla birlikte Robert Łysek and Pierre Vogel yaptıkları bir çalışmada amino ve diaminokonduritollerin sentezlerini, onların uygulamalarını ve biyoaktivitelerini detaylı olarak incelemiştir [60] (Şekil 2.2).



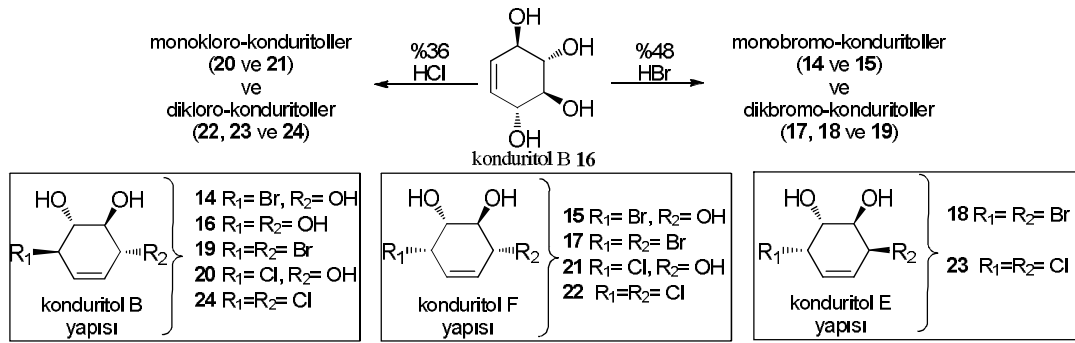
Aminokonduritol stereoizomerlerinden iki tip konduramin A vardır: konduramin A-1 ve onun enantiomeri (*ent*-A-1), konduramin A-2 (henüz rapor edilmedi) ve onun enantiomeri (*ent*-A-2) (henüz rapor edilmedi) (Şekil 2.3) [60].



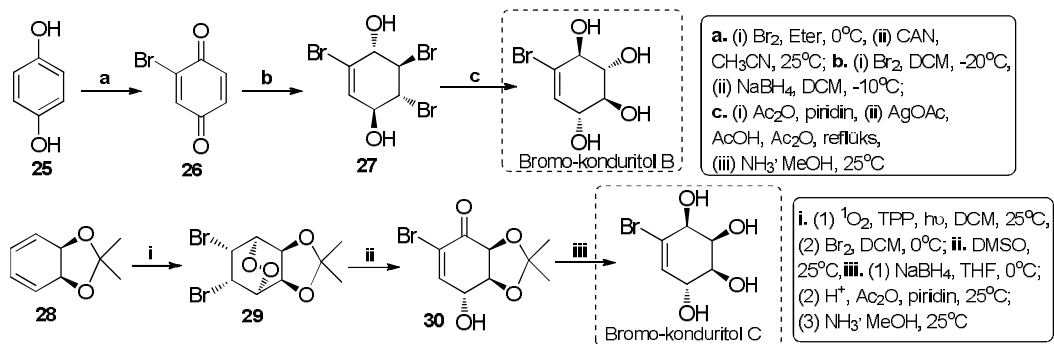
İndol ve konduritol molekülleri bir çok doğal ürün ve farmasotiklerin yapılarında yer aldıklarından yeni indol süstitüe konduritoller sentezlenmiş ve bunların  $\alpha$ - ve  $\beta$ -glukosidaz inhibisyon etkileri araştırılmıştır [61] (Şema 2.1).

Bu amaçla benzokinon 7'dan çıkılarak elde edilen anti-bisepoksit 8'in indolin 9 ile uygun koşullarda bağlanmalarıyla hedef indol konduritol bileşikleri (10-13) elde edilmiştir (Şema 2.1). Sentezlenen bu indol konduritol türevleri (10-13),  $\beta$ -glukosidaz'a karşı güçlü inhibitör etkilere sahipken  $\alpha$ -glukosidaz'a karşı orta şiddette inhibitör aktivite göstermektedir [61].

Halo-konduritolleri hedefleyen başka bir çalışmada, Konduritol B 16'nin öncelikle HBr (% 48) ile reaksiyonunda monobromo (14 ve 15) ve dibromokonduritollerin (17-19) olduğu karışım elde edilmiş ve bunlar kolon kromatografisiyle ayrılmıştır [62]. Diğer yanda konduritol B 16, HCl (% 36) ile muamele edildiğinde bu defa monokloro (20 ve 21) ve diklorokonduritol (22-24) karışımı ürünler oluşmuş ve onlar kolon kromatografisiyle ayrılıp saflaştırılmıştır. Çalışmadaki tüm ürünler stereokimyasal olarak karakterize edilmiştir [62] (Şema 2.2).



Şema 2.2. Konduritol B 16'den halo-konduritol sentezi



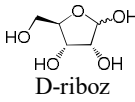


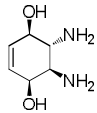
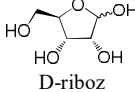


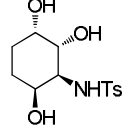

Şema 2.3. Bromo-konduritol B ve bromo-konduritol C sentezi

Son yıllarda bromo-konduritol B ve bromo-konduritol C bileşiklerinin farklı bir sentezi tasarlanmıştır [63] (Şema 2.3).

Hidrokinon **25**'den çıkararak sırasıyla bir dizi brominasyon, oksidasyon, karbonil gruplarının indirgenmesi, asetilleme, bromların asetat gruplarıyla yer değiştirmesi ve hidroliz reaksiyonları sonucunda hedef bromo-konduritol B yüksek verimde elde edilmiştir (Şema 2.3). Diğer yandan 2, 2- dimetil- 3a,7a-dihidro-1,3-benzodiokazol **28** bileşiğinden başlayarak sırasıyla fotooksjenasyon, brominasyon, eliminasyon, karbonil indirgenmesi, asetilleme ve de hidroliz işlemi sonucu bu defa bromo-konduritol C yüksek verimde sentezlenmiştir (Şema 2.3). Bu hedef konduritollerden, bromo-konduritol B  $\alpha$ -glukosidaz'a karşı güçlü inhibitör aktivite sergilemiştir [63].

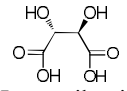
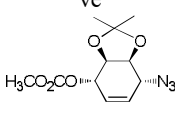
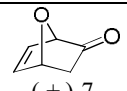
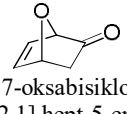
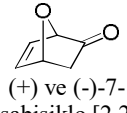
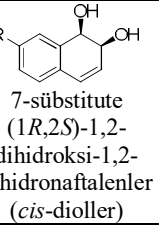
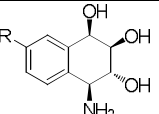
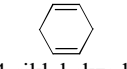
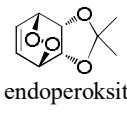
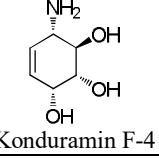
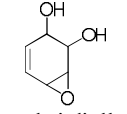
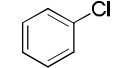
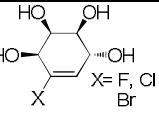
Tablo 2.1'de çeşitli çıkış materyallerinden başlayarak elde edilen bazı amino ve halo konduritollerin özeti verilmiştir.

Tablo 2.1. Bazı Amino- ve halo-konduritollerin literatür özeti


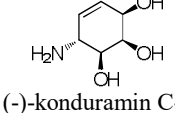
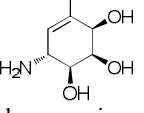
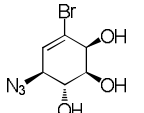
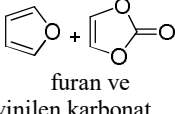
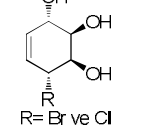
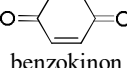
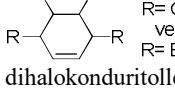
Çıkış Maddesi	Yöntem(ler)	Ürün(ler)	Biyoaktiviteleri	Yıl ve Kaynak No
 D-riboz	Grignard katılması, halka kapanma metatezi (RCM), Mitsunobu çevrilmesi	(-)-konduramin C-1  (-)-konduramin D-1	---	2013 [55]
 sikloheksa-1,4-dien   3a,4,7,7a- tetrahidroizobenzof uran-1,3-dion	Molekül içi halkalaşma, bromlama ve eliminasyon, fotooksjenasyon	konduramin F yapısında  2,3diamino konduritol	---	2012 [56]
 D-riboz	Molekül içi Borono-Mannich Reaksiyonu	Konduramin ent-A-1, konduramin C-4	---	2012 [64]
 Metil- $\alpha$ -D- galaktopiranozit	Petasis-Borono- Mannich (PBM) reaksiyonu, halka kapanma metatezi (RCM)	(+)-konduramin E, (-)-konduramin E	---	2012 [65]
 Sikloheksa-1,3- dien	Fotooksjenasyon, Pd katalizli iyonlaşma/ halkalaşma reaksiyonu	 aminokonduritol	---	2010 [57]
 Maskeli o-benzokinonlar	Stereoseçici Hetero Diels-Alder Reaksiyonu	(+)-ent-konduramin F-1, (+)-konduramin E-1, (-)-konduramin A-1, (+)-konduramin A-1 tetraasetat, (-)- ent-konduramin A-1 tetra asetat	---	2010 [66]



Tablo 2.1. (Devamı)

Çıkış Maddesi	Yöntem(ler)	Ürün(ler)	Biyoaktiviteleri	Yıl ve Kaynak No
 L-tartarik asit	halka kapanma metatezi (RCM), Baylis-Hillmart reaksiyonuyla hidroksimetilleme, allilik azitlerin [3,3]-sigmatropik düzenlenmesi	(+)-valienamin, konduramin E, konduramin A-1 ve  azido karbonat (pankratistatin ara ürünü)	---	2009 [67]
 (±)-7-oksasbornenon	Baeyer-Villiger düzenlenmesi, Desililleme, N-benzilleme	Konduramin F-1 epoksitleri ve bunların N-sübstitüe türevleri	$\alpha$ -glukosidaz aktivite, $\beta$ -ksilosidaz aktivite	2007 [68]
<i>ent</i> -konduramin F-1	N-alkilasyon	N-benzil konduramin F-1	$\alpha$ -glukosidaz aktivite vardır.	2006 [69]
 7-oksabisiklo [2.2.1] hept-5-en-2-on	N-alkilasyon	N-benzil konduramin B-1	$\beta$ -glukosidaz aktivite vardır.	2005 [70]
 (+) ve (-)-7-oksabisiklo [2.2.1] hept-5-en-2-on	Epoksidasyon, köprü kırılma, hidroliz	(-) ve (+) konduramin B-1, N-benzil konduramin B-1	Bileşikler $\alpha$ -mannosidaz aktivite göstermektedir.	2005 [71]
 7-sübstitüe (1R,2S)-1,2-dihidroksi-1,2-dihidronaftalenler ( <i>cis</i> -dioller)	Kemoenzimatik reaksiyonlar, Epoksileme, azidleme, Pd/C katalizli indirgeme	 bisiklik konduramin	---	2004 [72]
 1,4-sikloheksadien	enzim katalizli hidroliz, <i>trans</i> -esterleşme	(-)-konduramin E	---	2000 [73]
 endoperoksit	Trietilfosfit (P(OEt) <sub>3</sub> ) indirgenmesi, Asidik hidroliz	 Konduramin F-4	---	1997 [74]
 epoksi dioller	hidroksilasyon, epoksit halkası açılma reaksiyonları.	Konduramin stereozomerleri	---	1990 [75]
 klorobenzen	Asit katalizli halka açılması	 halokunduritol	---	2009 [76]

Tablo 2.1. (Devamı)

Çıkış Maddesi	Yöntem(ler)	Ürün(ler)	Biyoaktiviteleri	Yıl ve Kaynak No
 Bromobenzen	Bakteriyel bozunma, dioksigenaz dihidroksilasyon, $\beta$ -oksidasyon, epoksit halka açılması, Staudinger indirgenmesi, radikal debrominasyon, amberlit katalizli hidroliz	 (-)-konduramin C-4  bromoamino konduritol  bromoazido konduritol	$\beta$ -D-galaktosidaz aktivitesi incelenmiş. (-) konduramin C-4 ve bromoamino konduritol'ün aktivitesi yokken, bromoazido konduritol'ün aktivitesi vardır.	2007 [54]
 furan ve vinilen karbonat	Diels-Alder siklokatalma, $BBr_3$ , $BCl_3$ destekli halka açılması	 R= Br ve Cl Bromo- ve kloro-konduritol	---	2003 [77]
 benzokinin	$Li_2CuCl_4$ ve $Li_2NiBr_4$ ile doymamış epoksit halkalarının açılması	 R= Cl ve R= Br dihalokonduritol	Antiviral ajanlar	1993 [24]

## 2.2. Amino- ve Halo-Kuersitoller

Çeşitli doğal ve sentetik aminosiklitollerin sentezi için son yıllarda farklı yöntemler [78] geliştirilmesine rağmen, deoksiinosaminler olarak da adlandırılan kuersitol benzeri aminosiklitollerin sentezine yönelik çalışmalar çok azdır [79] (Şekil 2.4).

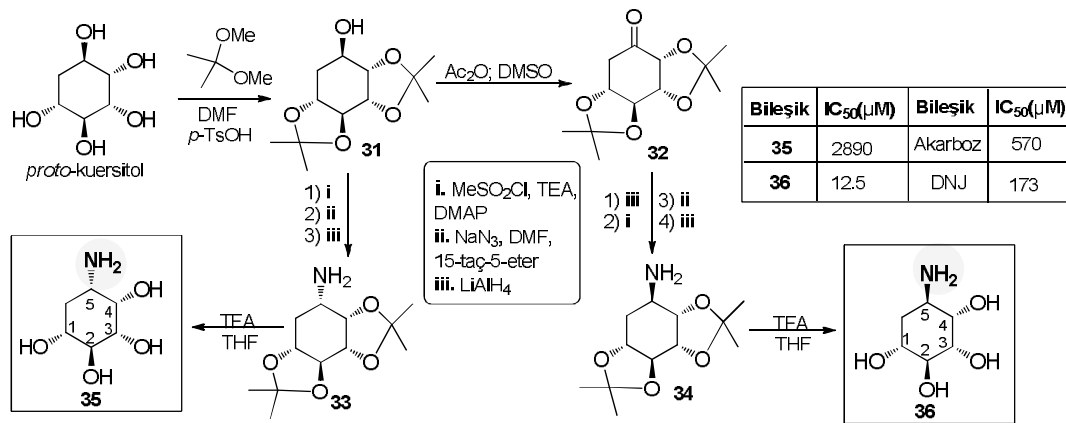


Şekil 2.4. Deoksiinositol ve deoksiinosamin'in genel yapısı

Oluşumları bakımından karbohidratlara benzer kiral siklitoller ve kiral kuersitoller (aminosiklitoller dahil), organik kimyada önemli ara ürünler olarak değerlendirilir. Sonuçta aminosiklitollerle ilgili literatürde çeşitli sentezler bilinmekte ve onlar arasında, başlangıç materyali olarak 1,4-sikloheksadien'den çıkarak hem optikçe

aktif hem de rasemik kuersitoleri sentezleyen Balcı ve grubunun çalışmaları dikkate değerdir [80-83].

Doğal olarak elde edilebilen (+)-*proto*-kuersitol'den çıkararak diastereomerik olarak saf 5-amino-1,2,3,4-sikloheksantetrollerin (**35** ve **36**) etkili bir sentezi rapor edilmiştir [84] (Şema 2.4).

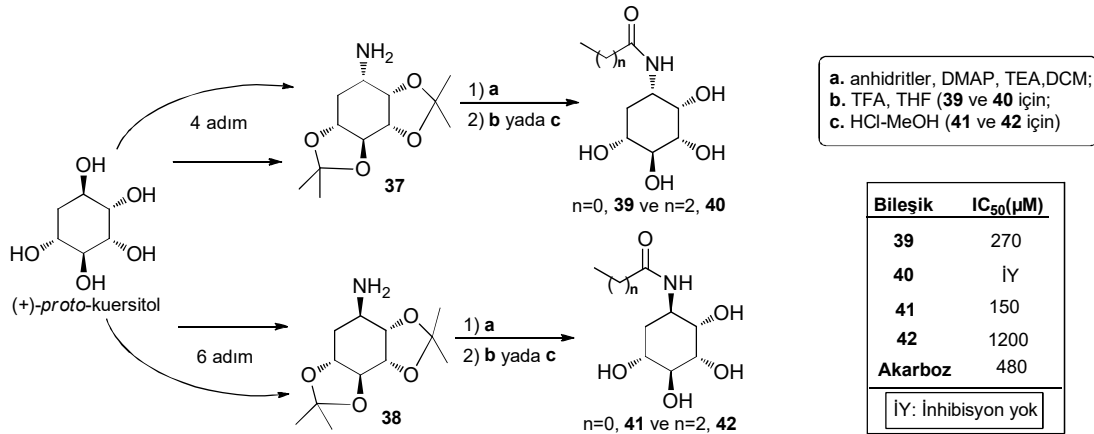


Şema 2.4. Aminokuersitoller 35 ve 36'nın sentezi ve biyoaktiviteleri

Ketalleme, yükseltgenme, karbonil indirgeme, mezitilleme, azidasyon, azid gruplarının LiAlH<sub>4</sub> ile indirgemesi gibi bir seri reaksiyon sonucunda amin ketal bileşikleri (**33** ve **34**) elde edilmiştir. Bunların THF içinde TFA ile muamelesiyle hedef aminosiklitoller (**35** ve **36**) sentezlenmiştir (Şema 2.4). Bu amino süstitüe kuersitollerin (**35** ve **36**)  $\alpha$ -glukosidaz inhibitör etkileri, antidiyabet ilaçları olan akarboz (Şekil 2.10) ve deoksinojirimycin (DNJ) (Şekil 2.14) ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Bu iki diastereoizomerden **35**, adı geçen ilaçlara kıyasla çok zayıf inhibisyon değerine (IC<sub>50</sub>: 2890 µM) sahipken öte yandan ilginç bir şekilde **35**'in diğer izomeri **36** nolu bileşik, IC<sub>50</sub>: 12.5 µM inhibisyon değeri ile akarboz'dan (IC<sub>50</sub>: 570 µM) 45 kat daha güçlü, DNJ'den (IC<sub>50</sub>: 173 µM) 13 kat daha güçlü inhibitör etki göstermektedir. İki izomer arasındaki bu büyük farkın oluşması, inhibitörün (**36**) enzimi bloklaması için 5. karbondaki -NH<sub>2</sub> grubunun konfigürasyonunun uygun konumda bulunması ile açıklanabilir (Şema 2.4).

Bazen ilginç bir şekilde moleküllerde *N*-süstitüsyon ile hidrofobik etkideki artış bu moleküllerin inhibisyonlarını yükseltebilmektedir. Bu durumun oluşması ilgili

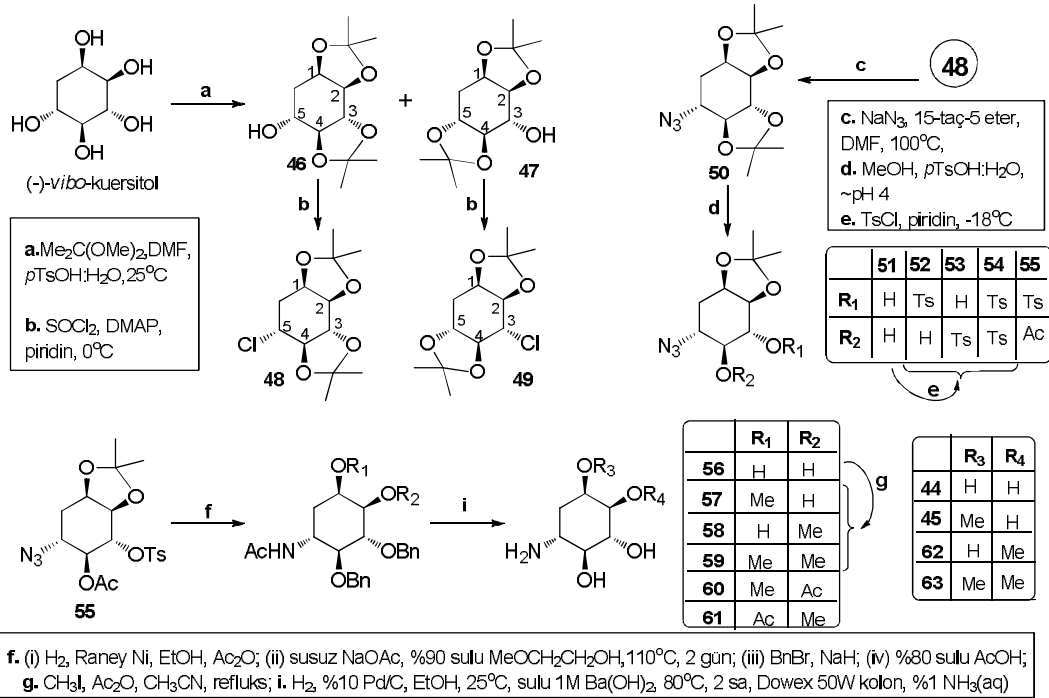
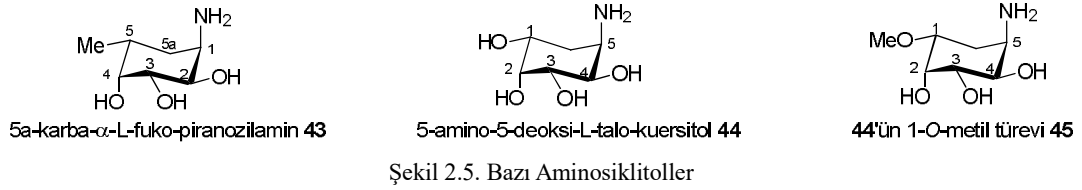
enzimin hidrofobik kısmı ile inhibitörün (*N*-süstitüe bileşikler: **39-42**) fazladan etkileşime girmesinden kaynaklanmaktadır. Onun için *N*-süstitüe amino sikloheksitollerin sentezi, yeni glukosidaz inhibitörlerin keşfi ve dolayısıyla yeni potansiyel ilaç adaylarının belirlenmesi adına çok önemlidir [30].



Şema 2.5. *N*-açil süstitüe aminokuersitollerin sentezi (39-42) ve biyoaktiviteleri

Bu nedenle (+)-*proto*-kuersitol'den çıkıp birkaç reaksiyon sonunda *N*-açil süstitüe (asetamid, propanamid) aminokuersitoller (**39-42**) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin  $\alpha$ -glukosidaz inhibitör aktiviteleri incelenmiştir [30]. Bunlardan **41** (IC<sub>50</sub>= 150), akarbozdan (IC<sub>50</sub>= 480) üç kat daha fazla aktivite göstermesiyle en yüksek inhibisyon değerine sahiptir. Ancak *N*-açil zincirleri uzadıkça inhibisyon azalmış ve bazıları (**40**) inhibisyon göstermemiştir (Şema 2.5). *N*-süstitüe aminosiklitoller enzimin bağlanma tarafına uyumu açısından tercih edilebilmesi inhibitörlerin enzimlere karşı inhibisyonlarını artırmada önemli bir etken olabilmektedir.

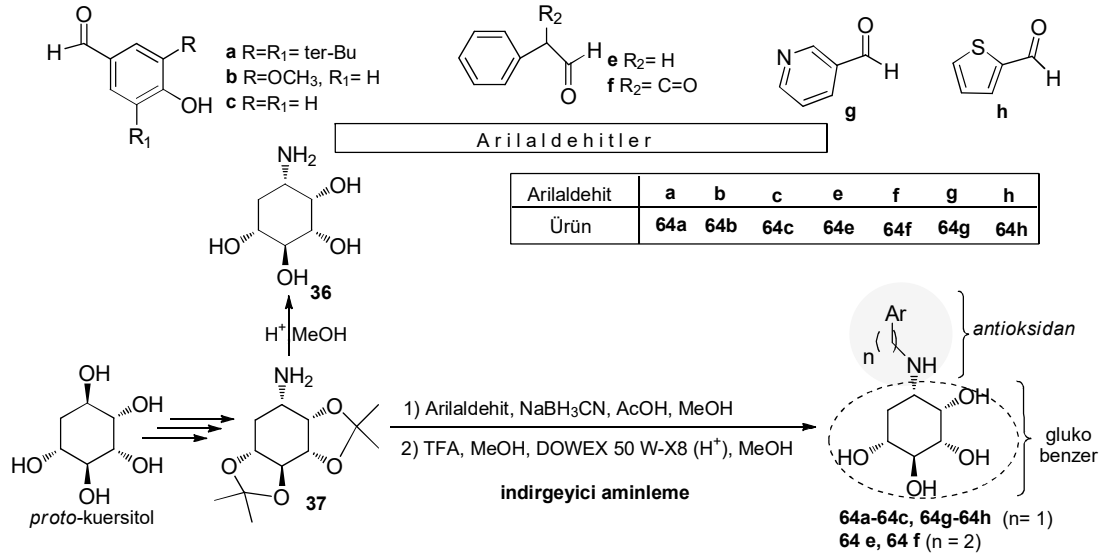
Şimdiye kadar sentezlenen glikosidaz inhibitör taklidi tüm 5a-karba-glikozilaminler arasından 5a-karba- $\alpha$ -L-fukopiranozilamin **43**'in  $\alpha$ -fukosidaz'a karşı en güçlü inhibitör aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Şekil 2.5). Burdan esinlenerek yapılan bir çalışmada (-)-*vibo* kuersitol'den çıkarak bir dizi stereoseçici ve stereospesifik reaksiyon ile 5-amino-5-deoksi-*L-talo* kuersitol **44**'ün 1-*O*-metil analoglarının (**45**, **62** ve **63**) sentezi tasarlanmıştır [85] (Şekil 2.5 ve Şema 2.6).



Şema 2.6. (-)-vibo-Kuersitol'den bazı amino ve O-metil kuersitollerin eldesi

Güçlü  $\alpha$ -fukosidaz inhibitörü **43** ile karşılaştırmalı olarak **44**, **45**, **62** ve **63** nolu bileşiklerin çeşitli glikosidazlara karşı biyoaktiviteleri test edilmiş ve de **45** ve **62** orta derecelerde  $\alpha$ -fukosidaz'a karşı inhibitör aktivite gösterirken **44** ve **63**'ün herhangi bir potansiyeli olmadığı görülmüştür [85] (Şekil 2.5 ve Şema 2.6).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada doğal ürün *proto*-kuersitol'den çıkarak elde edilen bisasetonit **37** bileşiğine uygulanan indirgeyici aminasyon reaksiyonuyla bir seri *N*-arilalkilaminokuersitoller (**64a-64h**) sentezlenmiştir [86] (Şema 2.7). Fenolik birimler içeren hedef *N*-süstitüe aminokuersitollerin (**64a-64c**) modifiye edilmemiş aminokuersitol **36**'den 26-32 kez daha fazla  $\alpha$ -glukosidaz inhibisyon potansiyeline sahip oldukları görülmüştür. Ayrıca bu bileşiklerin (**64a-64c**) kendi fenolik yapılarından daha belirgin şekilde antioksidan aktivite gösterdikleri belirlenmiştir [86].

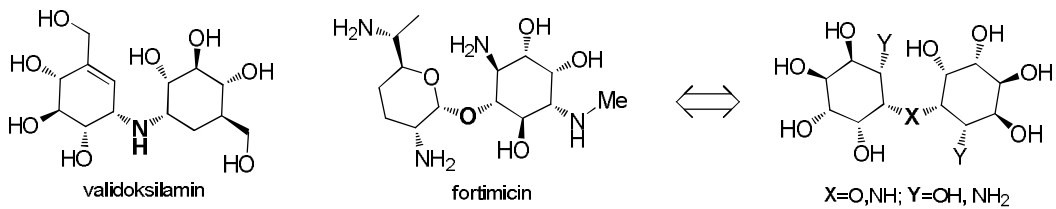


Şema 2.7. *N*-arilalkil aminokuersitollerin *proto*-kuersitol'den sentezi

Literatürde farklı stratejilerin uygulandığı aminokuersitollerle ilgili daha başka çalışmalar da [32, 87-89] mevcutken, halojen (-F, -Cl, -Br) süstitüe kuersitoller [28] çok nadirdir. Grubumuz tarafından yayınlanan ve bu tez çalışmasında detaylandırılacak bazı bromokuersitoller, glikosidaz inhibisyonu gösteren bileşikler olarak rapor edilmiştir [90].

### 2.3. Amino- ve Halo-İnositoller

Amino-inositoller (diğer adıyla inosaminler [27]) ilginç biyolojik özelliklere sahip doğal ürünlerin geniş bir grubunu oluşturmaktadır [91]. Şekil 2.6'da validoksilamin ve fortimicin gibi doğal antibiyotiklerle *N*- ve *O*-bağlı aminoinositollerin yapısal olarak karşılaştırılması görülmektedir [92].

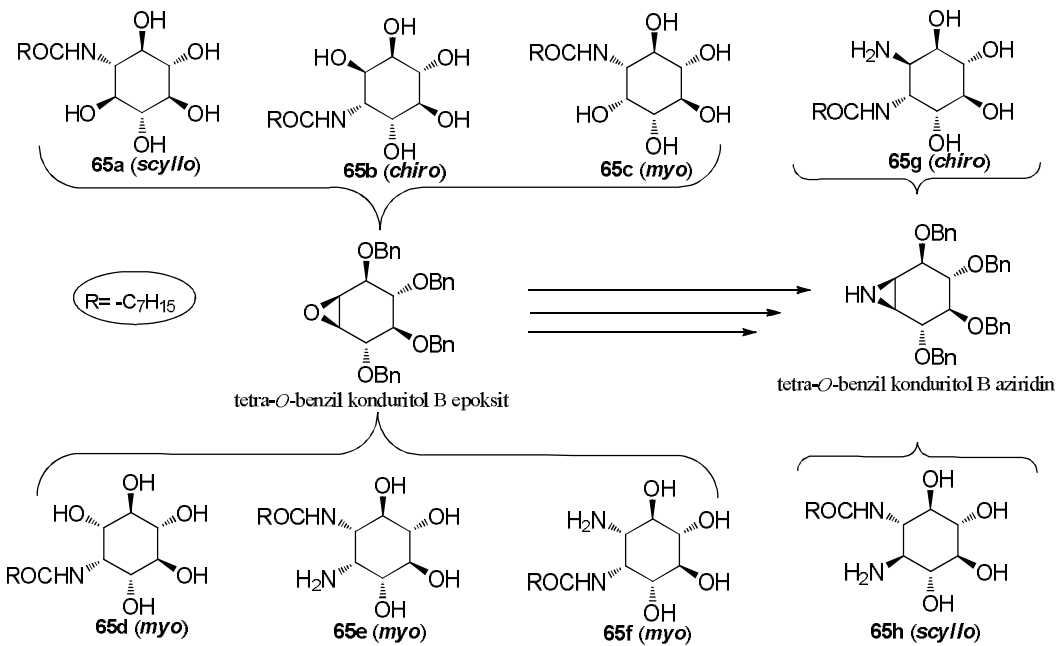


Şekil 2.6. Doğal oluşan antibiyotiklerle *N*- ve *O*-bağlı aminoinositollerin yapısal karşılaştırması

Aminoinositollerin doğal ürün kimyasında sentetik araürünler olarak kullanımları ve bunların aminoşeker kimyası üzerine yapılan çalışmaları söz konusudur. Bununla

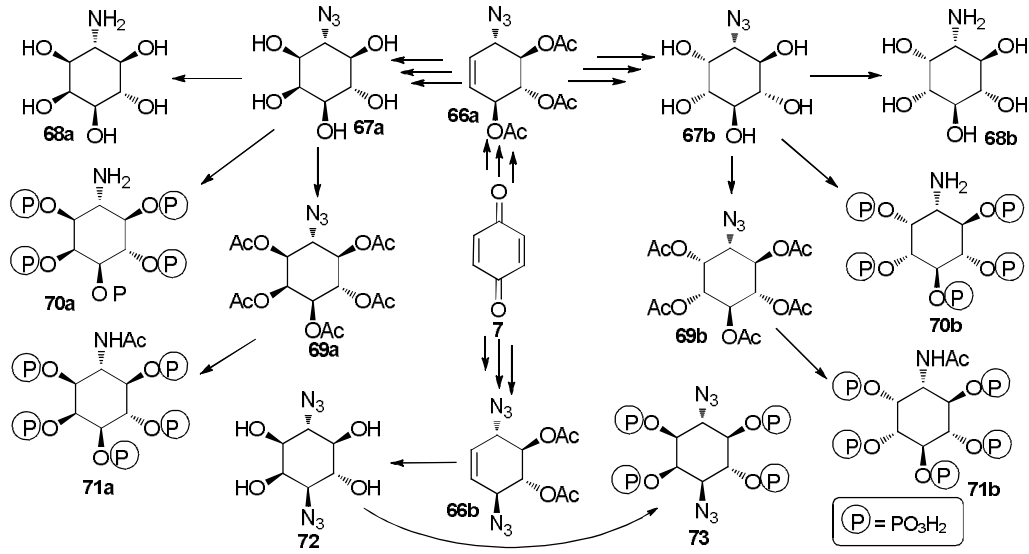
birlikte özellikle antibiyotiklerin aminosiklitol ailesi, farmakolojik çerçeveyi genişletmesi bakımından yeni amino süstitüe sikloheksitollerin araştırılmasında yeni metodların geliştirilmesini tetiklemektedir [92].

Bazı amino- ve *N*-açıl inositollerin (**65a-65h**) stereoseçici ve yerseçici sentezlerine yönelik sentetik bir yöntem geliştirilmiştir. Bunun için tetra-*O*-benzil konduritol B epoksit ve onun analogu tetra-*O*-benzil konduritol B aziridin başlangıç materyalleri olarak kullanılmıştır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. *N*-oktanoil amino ve diaminoinositoller

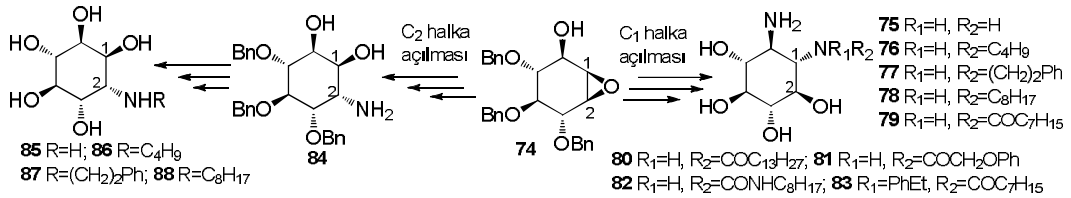
Bu çalışmada uygulanan yöntem genel itibariyle başlangıç materyallerinin stereokontrollü azidolizi ile uygun *trans* katılma ürünlerinin eldesi şeklindedir. Daha sonra gerekli şartlar altında konfigürasyonal türevlendirmeyeyle *cis* ürünler elde edilmiştir. Sonuçta azid gruplarının indirgenmesi, amin gruplarının açılması ve uygun hidroliz işlemleriyle hedef aminoinositoller ve 1,2-diamino inositollerin *N*-oktanoil türevlerinin (**65a-65h**) kemo-seçici, yer-seçici ve stereo-seçici sentezleri rapor edilmiştir. Sentezlenen hedef amino süstitüe inositol türevleri çeşitli biyokimyasal çalışmalar için farmakolojik araçlar olarak kullanılabilir potansiyelde olan moleküllerdir [91] (Şekil 2.7).



Şema 2.8. Bazı azido, amino, diazido-*myo*-inositoller ve onların fosfat türevleri

Çeşitli azido- (**67a** ve **67b**), amino-(**68a** ve **68b**), diazido-*myo*-inositollerin (**72**) ve onların fosfatlarının (**70a**, **70b**, **71a**, **71b** ve **73**) stereoseçici olarak sentezi tasarlanmıştır. Bunun için öncelikle *p*-benzokinin 7'dan başlayarak enzimatik olarak enantiosaf monoazido-(**66a**) ve diazido-konduritol B (**66b**) öncü bileşikleri sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşiklere uygulanan sırasıyla *cis*-hidroksilasyon, Pd/C katalizli hidrojenasyon, asetilleme, baz katalizli hidroliz ve 1*H*-tetrazol katalizli fosfatlama işlemlerinden sonra hedef bileşiklere ulaşılmıştır [93] (Şema 2.8).

Aminoinositol bileşiklerini hedefleyen başka bir çalışmada benzil gruplarıyla korunmuş konduritol B epoksit **74** bileşiği yerseçici ve stereoseçici epoksit halka açılması reaksiyonlarına tabi tutulmuştur [94] (Şema 2.9).



Şema 2.9. Amino, *N*-alkil, *N*-açıl ve *N*-aril sikloheksanollerin eldesi

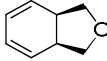
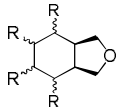
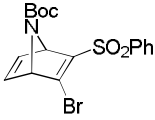
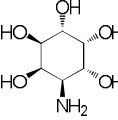
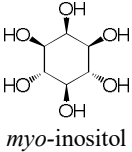
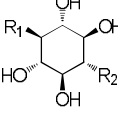
Epoksit halkalarının asidik koşullarda azidolizi, azid indirgenmesi, indirgeyici aminasyon ve *O*-benzil gruplarının kaldırılması gibi standart bir seri reaksiyon sonucu hedef bazı amino, *N*-alkil, *N*-açıl ve *N*-aril sübtitüe aminosikloheksanoller



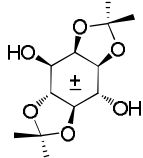
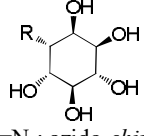
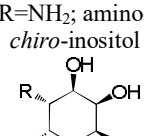
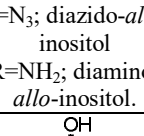
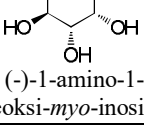
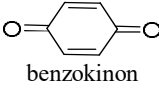
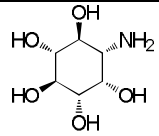
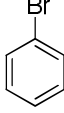
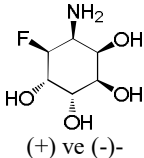
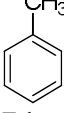
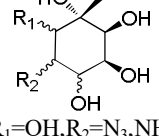
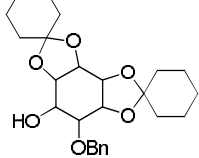
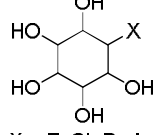
(75-88) sentezlenmiş ve bunlardan bazıları  $\alpha$ -glukosidaz ve glukozilseramid hidrolaz (imigluseraz) inhibitörleri olarak karakterize edilmiştir [94] (Şema 2.9).

Geçen yıllarda yayınlanan araştırmalarda inositol kimyasındaki son gelişmeler, inositol stereoizomerlerin ve onların azido-, amino-, halo-, fosfat- sübstitüe analoglarının ve de bisiklik, bishomo ve dimerik *N*-, *O*-bağlı inositollerin sentezi ve uygulamaları özet şeklinde rapor edilmiştir [8, 95]. Bu doğrultuda bazı amino- ve halo-inositollerin literatür özeti aşağıda gösterilmektedir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Bazı amino- ve halo-inositollerin literatür özeti

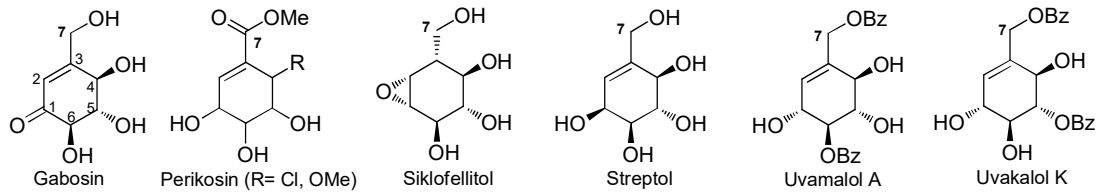
Çıkış Maddesi	Yöntem(ler)	Ürün(ler)	Biyoaktiviteleri	Yıl ve Kaynak No
 cis-dien	<i>m</i> -CPBA ile mono ve diepoksileme, azid katalizli epoksit açılması, azidlerin indirgenmesi, asit katalizli furan halkasının açılması ve asetat hidrolizleri	 R= $N_3$ , $NH_2$ , OH Furan içeren azido ve amino siklitoller	$\alpha$ -Glukosidaz ve $\alpha$ -amilaz inhibitörleri	2014 [96]
 norbornen	Desimetrisleşme, <i>m</i> -CPBA ile oksitleme, asidik hidroliz.	 aminoinositol	---	2011 [97]
 myo-inositol	Diol gruplarının korunması, Seçici benzoilasyon, DAST yada fosfor pentaklorür ile florlama yada klorlama, TFA ile koruyucu grupların kaldırılması	 R <sub>1</sub> = OH, R <sub>2</sub> =H, R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> =H, R <sub>1</sub> = OH, R <sub>2</sub> =F, R <sub>1</sub> = F, R <sub>2</sub> = F, R <sub>1</sub> = OH, R <sub>2</sub> =Cl, R <sub>1</sub> = Cl, R <sub>2</sub> = Cl, R <sub>1</sub> = OH, R <sub>2</sub> = OMe, R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =OMe, Deoksi, halo ve metoksi inositoller	Elde edilen sübstitüe inositoller Alzheimer's Hastalığı için A $\beta$ peptid toplanmasında inhibitör aktivite göstermektedir.	2008 [98]

Tablo 2.2. (Devamı)

Çıkış Maddesi	Yöntem(ler)	Ürün(ler)	Biyoaktiviteleri	Yıl ve Kaynak No
 1,2:4,5-di-O-izopropiliden- <i>myo</i> -inositol	Sülfonilasyon, NaN <sub>3</sub> ile Nükleofilik yer değiştirme, TFA ile koruyucu grupların kaldırılması, Pd/C katalizli azidlerin indirgenmesi	 R=N <sub>3</sub> ; azido- <i>chiro</i> -inositol  R=NH <sub>2</sub> ; amino- <i>chiro</i> -inositol  R=N <sub>3</sub> ; diazido- <i>allo</i> -inositol  R=NH <sub>2</sub> ; diamino- <i>allo</i> -inositol.	Hedef ürünler çeşitli glikosidaz enzimlerine ( $\alpha$ -Glukosidaz, maltaz, sükröz, izomaltaz, $\beta$ -Glukosidaz, $\alpha$ -Fukosidaz, $\beta$ -Ksilosidaz) karşı iyi aktivite göstermektedir.	2008 [99]
 benzokinin	Pd katalizli kinetik rezülasyon, rejioseçici azidasyon, Pd/C katalizli N <sub>3</sub> hidrojenasyonu	 (-)-1-amino-1-deoksi- <i>myo</i> -inositol	---	2007 [100]
 bromobenzen	Bromobenzenin mikrobiyal oksidasyonu, triflatların nükleofilik yerdeğiştirmesi, TBPF-DF ile transdiaksiyal epoksit açılması, azidlerin Pd/C katalizli hidrojenasyonu	 (+) ve (-)-dideoksisfloroamino inositol	---	1999 [101]
 Toluen	mikrobiyal oksidasyon, metilen mavisi katalizli fotooksidasyon ve tiyüere ile indirgenme, ketalizasyon, epoksidasyon, azidoliz ile halka açılması, asit katalizli hidroliz, Pt katalizli hidrojenasyon	 R <sub>1</sub> =OH, R <sub>2</sub> =N <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> R <sub>1</sub> =N <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , R <sub>2</sub> =OH R <sub>1</sub> =OH, R <sub>2</sub> =N <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> C-metil azido ve aminoinositoller	---	1992 [102]
 <i>myo</i> -inositol'ün di-O-sikloheksiliden türevleri	Halojenleme, Pd/ C katalizli hidrojenasyon, asidik hidroliz	 Halo-inositoller X= -F, -Cl, -Br, -I	---	1987 [103]

## 2.4. Aminositoller (Aminokarbaşekerler)

Bazı siklitoller, sikloheksan iskeletinde bir ekzosiklik metil ya da hidroksimetil grubu içerir. Bu bileşikler, antikanser, antibakteriyel, antifungal, HIV inhibitörü ve enzim inhibitör aktivitesi gibi geniş biyolojik aktivite çerçevesine sahip doğal ürünlerin önemli bir sınıfını temsil etmektedir. Bu türden siklitoller içinde Gabosinler, perikosinler, siklofellitot, streptol, uvamalol A ve uvakalol K gibi yapıların yanısıra valienamin, valiolamin ve validamin gibi aminositoller yer almaktadır [104, 105] (Şekil 2.8 ve 2.9).



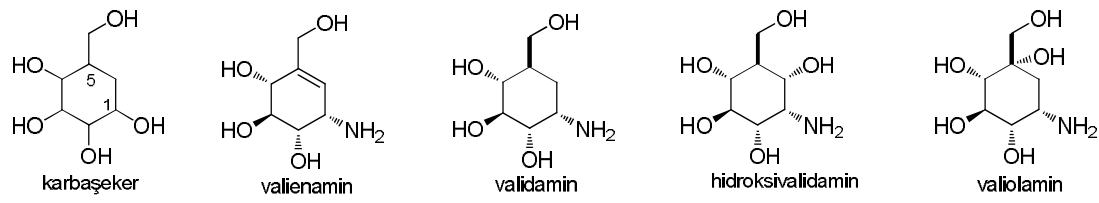
Şekil 2.8. Bazı doğal siklitoller

Son yıllarda aminositolit kimyası hem doğal ürün kimyası hem de tıbbi kimyanın araştırma konuları arasında aktif konumdadır. Bu durum ‘aminositollerin yada aminokarbaşekerlerin sentezi’ başlığında yapılan literatür taramalarında bariz bir şekilde görülür. Aminositoller, aminokarbaşeker oldukları için, bu bileşiklerin kimyalarında karbohidrat ve karbosiklik türevli bileşiklerin sentezlerinden edinilen bilgiden yararlanılmaktadır [106].

Polihidroksikloheksan iskeletlerini içeren (+)-*proto*-kuersitol [107,108], *vibo*-kuersitol [106, 109], *myo*-inositol [110], D-(-)-kuinik asit [106, 111-113], (-)-şikimik asitten [114], siklofellitot [106], D-mannoz [115, 116], D-glukoz [117], D-mannitol [79,118] gibi çeşitli doğal ürünler, aminositolit türevlerinin sentezlerinde sık sık başlangıç materyalleri olarak kullanılmıştır (Şekil 2.8). Bu doğrultuda Ferrier yada Claisen düzenlenmesi, radikal halkalaşma, siklokatalizma reaksiyonları ve halka kapanma metatezi gibi çeşitli sentetik stratejiler ortaya çıkmaktadır [106].

Özellikle glikosidaz inhibitörü olarak biyolojik aktif aminokarbaşeker bileşiklerine [119] normal bir sakkarit bağlıdır.

Geçen son 40 yıl boyunca yapılan çalışmalarda yapısal olarak karbaşeker benzeri olan ve doğadan elde edilen aminosiklitoller (aminokarbaşekerler) ortaya atılmıştır. Aminokarbaşekerler, yapısal açıdan karbapiranozlardaki C-1 hidroksi grubunun bir serbest amino ya da serbest bir süstitüe amino grubuyla yer değıştirdiğı amino sikloalkan poliollerdir [106, 120]. Ayrıca bu bileşiklerdeki amino fonksiyonel grubunun varlığı biyoaktivitede baskın bir rol oynamaktadır [121]. Özellikle mikroorganizmalar tarafından üretilen ikincil metabolitler olan valienamin, validamin, hidroksivalidamin ve valiolamin doğal olarak oluşan aminokarbaşekerlerin (karbaglikozilamin [122]) en iyi bilinen örnekleri arasında olup ilaç eldesinde potansiyel aday bileşiklerdir [10, 123] (Şekil 2.9). Ayrıca bu 5a-karba hekpiranozilaminler, ilk kez validamycinlerin bozunma ürünleri olarak izole edilmiştir [124, 125].



Şekil 2.9. Karbaşeker ve doğal aminokarbaşekerler (aminokarbaşekerler)

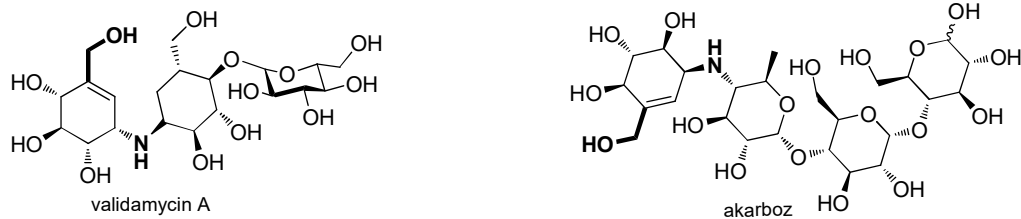
Yukarıdaki moleküllerde olduğu gibi doğal olarak oluşan aminosiklitollerde hidroksimetil yan zincirinin bulunması karakteristik bir özellik olarak ortaya çıkmaktadır [106, 126, 127]. Önemli biyomedikal ve tarımsal kullanımlarından dolayı aminosiklitol ailesi, gittikçe artan bir tanınmışlığa sahip olan doğal ürünlerin nispeten oldukça yeni bir sınıfını teşkil etmektedir [119].

Aminosiklitol içeren bileşikler: valida'mycin', validoksilamin, valienamin, valiolamin, validamin, akarboz, amilostatin, adiposin, trestatin, oksiran pseudo-oligosakkaritler, salbostatin, suidatrestin, piralo'micin', epoksikuino'micin' ve ketoniasiton olarak sıralanabilir. Onların kimyasal yapıları genellikle glikosidaz inhibitör gibi biyolojik aktivitelerinden sorumlu olduğu bilinen bir doymamış aminosiklitol birimi olan valienaminden oluşur. Buna rağmen çeşitli bileşiklerde valienaminin epoksi, hidroksi veya dihidro formları da onların yerine bulunabilmekte

[119] ve bu ilişkinin aminosiklitol ailesinin birçok üyesinde olduğu gözlenmektedir [128].

Valienaminin 1972'deki ilk izolasyonundan beri birçok enantiospesifik sentezleri tanımlanmıştır. Paulsen ve arkadaşları tarafından rapor edilen sentezinde kuebrakitol (Şekil 1.8) isimli siklitol bileşiği başlangıç materyali olarak kullanılmıştır [113].

Ayrıca aminosiklitoller, *Streptomyces hygroscopicus*'in fermantasyon kültüründen izole edilen validamycinler gibi bazı kompleks doğal ürünlerin yapısal altbirimleri olarak bulunur [106, 120]. Bir validamycin, validamin, valiolamin ya da hidroksivalidamin gibi çeşitli ilave birimlerle birlikte bir valienamin biriminden oluşmaktadır.  $\alpha$ -Amilaz inhibitörü akarboz, tisakkarite bağlı bir aminosiklitol biriminden (valienamin) oluşan başka bir kompleks doğal üründür (Şekil 2.10) [106]. Onlar ve onların bazı türevlerinin ticari olarak kullanımı söz konusudur [129].



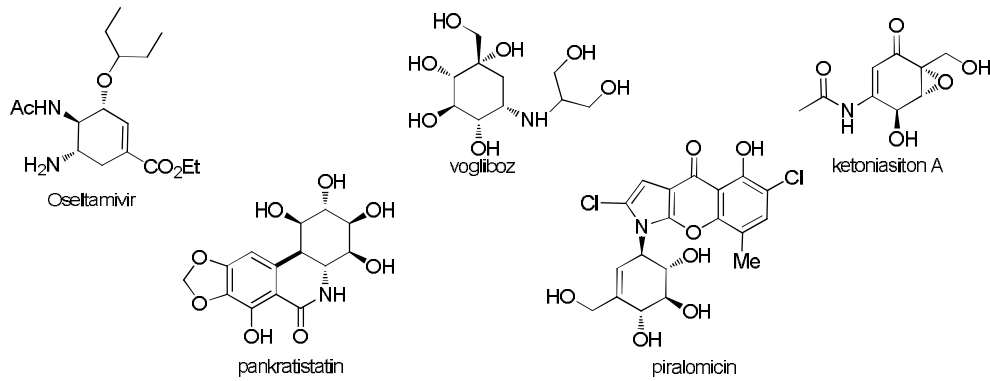
Şekil 2.10. Validamycin A ve akarboz yapısı

Aminosiklopolioller geniş ölçüde anti-biyotiklerin yapı birimlerini oluşturur [10]. Anti-fungal antibiyotik valida'mycin' A, ilk aminosiklitol içeren bileşik olarak 1970'lerin başında rapor edilmiştir [119]. Valida'mycin' A, bir aminosiklitol olan validoksilamin A birimi ve bir glukoz'dan oluşan bakteriyel türevli doğal bir üründür. Validoksilamin A, kendi çekirdek yapısına bağlı bir doymamış siklitol ve bir doymuş siklitol birimine azot köprüsüyle bağlı haldedir [130] (Şekil 2.6). Birkaç yıl sonra keşfedilen ve  $\alpha$ -glukosidaz inhibitörü olan akarboz (ticari adı: Precose [131]), doğal ürünlerden bu ailenin en belirgin ve seçkin üyesidir. Onların kimyasal ve biyolojik özellikleri detaylı olarak çalışılmaya devam edilmektedir [119] (Şekil 2.10).

Diğer yandan bir *pseudo*-aminoşeker olan ve *Streptomyces hygroscopicus* subsp. *Limoneus* türünün mayalanmasından izole edilen validamin, antibiyotik

valida'mycin'lerin ve *pseudo*-oligosakkarit yapıda adiposinler, akarboz ve trestatinler gibi  $\alpha$ -glukosidaz inhibitörlerinin kısmi bileşenini oluşturur [132].

Aminosiklitol yapı iskeleti içeren valienamin, pankratistatin, oseltamivir ve vogliboz gibi birçok doğal ve sentetik ürün, çeşitli biyolojik aktiviteler göstermektedir [111]. Bundan başka Pirolo'micin'ler ve ketoniasiton A gibi doğal ürün olan aminosiklitoller sırasıyla anti-bakteriyel ve anti-tümör ajanlardır (Şekil 2.11) [126, 127].

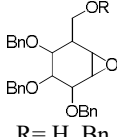
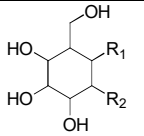
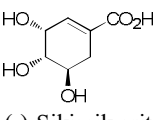
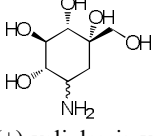
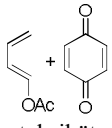
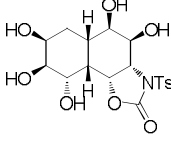

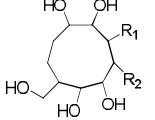
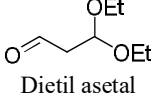
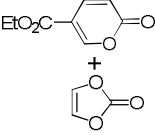
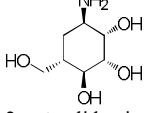


Şekil 2.11. Bazı doğal ve sentetik biyoaktif aminosiklitoller

Geçen yirmi yıl süresince, aminosiklitollerin yarısentetik ve total sentezlerine yönelik birçok sentetik metot geliştirilmiştir [116]. Bunun paralelinde, yüzlerce analog sentezlenmiş, onların biyolojik aktiviteleri değerlendirilmiş ve böylece bu çalışmalar şu an klinik ve potansiyel anti-diyabet ilacı olarak kullanılan vogliboz'un dahil olduğu birçok farmasötik hedeflerin keşfi ile sonuçlanmıştır [119, 133].

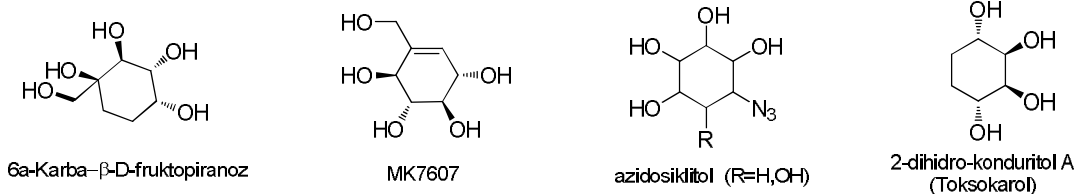
Biyolojik aktif aminosiklitollerin sentezi ve onların yapı-aktivite ilişkilerinin (SAR) değerlendirilmesi son yıllarda oldukça ilgi çekmektedir [111]. Bu yönde yapılan bazı çalışmalar Tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Çeşitli aminosiklitollerin literatür özeti

Çıkış Maddesi	Yöntem(ler)	Ürün(ler)	Biyoaktiviteleri	Yıl ve Kaynak No
 <p>R= H, Bn Benziloksi epoksit</p>	Stereokontrollü epoksit açılması	 <p>N-alkil hidroksimetil aminosiklitoller</p>	$\alpha$ -glukosidaz ve $\beta$ glukoserebrosidaz ve lizozomal $\beta$ -glukosidaz inhibitörleri	2015 [134]
(+)-valienamin	Yerleşici halka açılması, diastereoseçici epoksidasyon	(+)-valiolamin	Potansiyel $\alpha$ -glukosidaz adayları	2013 [135]
 <p>(-)-Şikimik asit</p>	Azidasyon, ester indirgeme, bazik hidroliz, Pd/C katalizli azid hidrojenasyonu	 <p>(+)-valiolamin ve 1-<i>epi</i>-valiolamin</p>	---	2013 [114]
 <p>1-asetoksibütadien + benzokinon</p>	Diels-Alder siklokatalması, stereoseçici indirgenme, Pd(0) katalizli iyonlaşma/halkalaşma	 <p>Oksazolidinon polisiklitöl</p>	---	2012 [136]
<i>myo</i> -inositol	Benzilasyon, deoksijenasyon, diklorometillityum katılması	valiolamin	---	2011 [137]
 <p>Bis[4,3,1]deka-2,4-dien-10-on</p>	Baeyer-Villager oksidasyonu, -N <sub>3</sub> aracılı yerleşici ve stereoseçici epoksit açılması, OsO <sub>4</sub> katalizli dihidroksilasyon, LiBH <sub>4</sub> indirgenmesi	 <p>R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=NH<sub>2</sub> R<sub>1</sub>=NH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>=OH 9 üyeli aminosiklopolioller</p>	---	2011 [138]
 <p>Dietil asetal</p>	Dihidroksiaseton kaplink reaksiyonu, stereoseçici hücreçi Henry reaksiyonu, nitrogrup indirgenmesi	valiolamin analogları	$\beta$ -glukosidaz seçici inhibitörleri	2006 [139]
<i>myo</i> -inositol	Biyodönüşüm, koruyucu grup reaksiyonları, asidik hidroliz	(+)-valiolamin ve (-)-1- <i>epi</i> -valiolamin	---	2004 [140]
 <p>Etil kumalat ve vinilen karbonat</p>	Diels-Alder siklokatalması, Pd/C katalizli hidrojenasyon	 <p>2-<i>epi</i>-validamin</p>	---	1999 [141]

## 2.5. Halkalı Poliollerin Biyolojik ve Tıbbi Özellikleri

Siklitoller ya da karbosiklik polioller; inositoller, konduritoller, kuersitoller ve çeşitli varyasyonlarıyla birlikte karbaşekerlerinde içinde olduğu biyoaktif yapıların hızlı şekilde genişleyen ve çeşitlendirilen önemli bir ailesi olarak ortaya çıkmaktadır. Bu moleküller biyolojik özellikleri itibariyle genel olarak hücrel tanınma, sinyal iletimi, karbohidrat süreci enzimlerinin (glikosidazlar) seçici inhibisyonları ve doğal ürünlerin yapısal birimlerini oluşturması gibi niteliklere sahiptir [136]. Bunun yanında bu bileşikler, hayati ciddiyeti söz konusu olan biyolojik süreçlerin birçoğunun fonksiyonlandırılmasında ve düzenlenmesinde yer almaktadır. Diğer yandan siklitoller, göstermiş oldukları çoğunlukla anti-diyabet, anti-kanser ve anti-viral gibi tıbbi (farmakolojik) özellikler etrafında yoğunlaşmıştır [142]. Dolayısıyla bu nitelikler, diyabet ve obeziteden viral enfeksiyonlar (AIDS ve grip gibi) ve kansere kadar uzanan rahatsızlıkların tedavisinde siklitoller ve karbaşekerleri faydalı bileşikler haline getirmektedir. Siklitoller ve karbaşekerlerin amino süstitüe türevleri, doğal karbohidratları etkili şekilde taklit edebildiklerinden ilaç keşfi ve geliştirilmesinde umut vaat eden yapılar olarak ilgi çeken ayrıcalıklı bir sınıfını teşkil etmektedir [138]. Amino fonksiyonllenmesi, hidrolitik kararlılığın artmasına yol açan endosiklik oksijenin eksikliği ve karbohidrat (monosakkarit) benzeri yapıların olması onları hidrolitik olarak kararlı kılmakta [142, 143] ve çeşitli biyolojik aktiviteler gösterebilmektedir [144]. Bu nedenle, geçen 30-40 yıl içinde poli hidrosilli yapılar çerçevesinde doğrudan bir çeşitlilik oluşturmak için sentetik çabalar noktasında bitmeyen bir ilginin olması hiç de şaşırtıcı değildir.



Şekil 2.12. Bazı biyoaktif siklitoller

Tablo 2.4’de günümüze kadar yapılan çalışmalarda rapor edilen siklik poliollerin biyolojik ve tıbbi (farmakolojik) özellikleri özetlenmiştir.



Tablo 2.4. Halkalı poliollerin biyolojik ve tıbbi (farmakolojik) özellikleri

<b>Biyolojik Özellikler</b>	<b>a.</b> Glikosidaz İnhibitörleri [41, 145, 129, 119, 45,124]	<b>f.</b> Glikosidaz aktivatörleri [79, 120, 147, 148, 149, 107].	<b>l.</b> Antibiyotik birimi [146, 79, 112, 31, 45, 10, 38].
	<b>b.</b> Biyoaktif doğal ürün birimi [146].	<b>g.</b> Hücrel sinyal iletimi [33, 150].	<b>m.</b> Glukokinaz üzerinde inhibitör etki [44].
	<b>c.</b> Protein ankraj [151, 152].	<b>h.</b> Enzim düzenleyici [38].	<b>n.</b> Enerji depolama [10].
	<b>d.</b> Fosfat depolama ve transferi [151].	<b>i.</b> Moleküler ve hücrel hedefleme [10].	<b>o.</b> Hücre içi kalsiyum iyon derişimi kontrolü [154].
	<b>e.</b> Anti-feedant (beslenme önleyici) [61].	<b>k.</b> Ökaryotik hücrelerde ikincil mesajcılar [154].	<b>p.</b> Tatlandırıcı (örnek: 6a-karba-β-D-fruktopiranoz (Şekil 2.12)) [4, 39].
<b>Tıbbi Özellikler</b>	<b>a.</b> Anti-diyabet [41, 120, 119, 45] ve diyabetik koma (hiperglisemi: kan şekerinin aşırı yükselmesi) tedavisi (örnek: konduritol A) [25].		
	<b>b.</b> Anti-biyotik [39, 41, 119] (örneğin siklofellitol, senepoksit ve pipoksit'in antibiyotik özellikleri incelenmiştir [27] (Şekil 1.11)).		
	<b>c.</b> Anti-kanser [39, 106, 120, 150] (örnek: Azidosiklitilol (Şekil 2.12) [99], ketoniasiton A (Şekil 2.11) [119]) ve anti-lösemik [61].		
	<b>d.</b> Mide ülseri, bağırsak kanseri ve kırık-çıkık tedavileri (örnek: Çin tıbbında kullanılan 2-dihidro-konduritol A (Toksokarol) (Şekil 2.12)) [52].		
	<b>e.</b> İnfluenza enfeksiyonların (domuz ve kuş gribi) tedavisi (örnek: Oseltamivir (Tamiflu <sup>R</sup> ) (Şekil 2.11)) [79, 120].		
	<b>f.</b> Anti-viral [106, 120] ve Anti-HIV (AIDS tedavisi) (örnek: Ketoniasiton A (Şekil 2.11) [119])		
	<b>g.</b> Anti-tümör (örnek: Azidosiklitilol [52], pipoksit (Şekil 1.11) [27]) [160].		
	<b>h.</b> Vücut dengesini (homeostasis) sağlama (örnek: <i>myo</i> -inositol fosfatlar) [33].		
	<b>i.</b> Herbisidal aktivite (örnek: <i>Curvularia eragestrides</i> 'den izole edilen MK 7607 (Şekil 2.12)) [10].		
	<b>j.</b> Lizozomal depolama rahatsızlıkların tedavisi [79, 120, 147, 148, 107].		
	<b>k.</b> Anti-bakteriyel [155, 156, 157] (Piralomicin (Şekil 2.11) [119].		
	<b>l.</b> Anti-mikrobiyal [161] (örnek: Streptol (Şekil 1.11) [76]).		
	<b>m.</b> Psikiyatrik hastalıkların tedavisi [154].		
	<b>n.</b> Depresyon ve panik atak tedavisi [35].		
	<b>o.</b> Tarımda anti-fungal ve insektisidal aktivite [119].		
<b>ö.</b> Alzheimer's hastalığı tedavisi [35, 98].			
<b>p.</b> Anti-depresan ilaç aktivite [18, 161].			
<b>r.</b> Anti-metastatik aktivite [10].			
<b>s.</b> Anti-protozoal (parazit enfeksiyonları) [163].			
<b>t.</b> Anti-tüberküloz [164].			
<b>u.</b> Antiinflamatuar [119, 157].			
<b>v.</b> Hepatit B ve C [162]			
<b>y.</b> Polisistik yumurtalık sendromu tedavisi [154].			
<b>z.</b> Sara hastaları için anti-epileptik ilaç [38].			

### 2.5.1. Glikosidaz inhibitörleri

Mikroorganizmalar, bitkiler ve hayvanlarda geniş çapta bulunan Glikosidazlar, glikozidik bağların yarılmalarını katalizler (hidroliz) ve glikozil transferden sorumludur [121]. Onlar, hücrelerin normal çalışmaları için hayati ciddiyeti söz konusu olan ökaryotik glikoprotein süreci, hücrel tanıma, polisakkarit ve glikokonjuge anabolizma-katabolizma gibi biyolojik bir çok süreçte kritik rol oynayan enzimler [139, 142, 143] olduklarından bu enzimlerin inhibitörleri çok büyük ilgi toplamaktadır [143]. Ayrıca kanser, AIDS, influenza ve şeker hastalığı

(diyabet) gibi hastalıkların tedavileri için yeni ilaçların geliştirilmesinde özellikle glikosidaz inhibisyonu önemli bir rol oynamaktadır [72, 165]. Bu nedenle glikosidaz inhibitörler, adı geçen karbohidrat aracılı hastalıkların tedavisinde bariz iyileştirici potansiyellere sahiptir. Diğer yandan bunlar, yeni kemoterapetik ajanlar geliştirmek için uygun hedefler olup glikosidazların biyokimyasal çalışmalarındaki uygulamaları noktasında oldukça ilgi çeken hedef bileşiklerdir [79, 120, 142, 143].

Konduritol B epoksidin D enantiomeri  $\beta$ -glukosidaz inhibitörü iken, L enantiomeri ise  $\alpha$ - ve  $\beta$ -glukosidaz inhibitörü olmayıp  $\beta$ -froktofuranosidaz enzimini inaktif eder [52]. *Phellinus* türlerinden izole edilen epoksi karbaşeker siklofellitol (Konduritol B epoksit ve D-glukopiranoz analogu [131]), olası etkin antimetastatik iyileştirici aktivitesi ve HIV virüsünün potansiyel inhibisyonuyla güçlü bir  $\beta$ -glukosidaz inhibitörüdür [10, 166] (Şekil 1.11).



Şekil 2.13.  $\alpha$ -Fukosidaz inhibitörleri

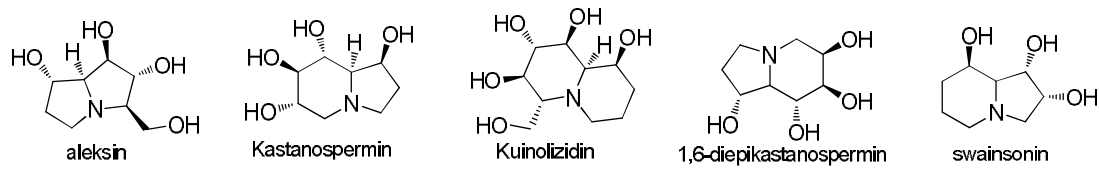
1-Deoksifukonojirimycin ve 5-deoksi-5-tiyo- $\alpha$ -D-glukopiranoz bileşikleri potansiyel  $\alpha$ -fukosidaz inhibitörleridir (Şekil 2.13).  $\alpha$ -L-Fukosidaz inhibitörleri, lizozomal bozunma sonucu oluşan glikoprotein devrinde önemli roller oynamakta ve bazı organizmalarda verimliliği tetiklemektedir. Bundan başka  $\alpha$ -fukosidaz için araştırılan inhibitörler, HIV ve kanser için potansiyel ilaç adayları olarak da değerlendirilmektedir [124].



Şekil 2.14. Doğal glikosidaz inhibitörü alkaloidler (imino şekerler)

Monosakkaritlerdeki endosiklik oksijenin azot atomuyla yer değiştirdiği polihidroksillenmiş alkaloid ya da azaşeker yapılarına iminoşeker denir. İminoşekerler de karbohidrat taklidi bileşiklerin bir ailesi olduklarından onların

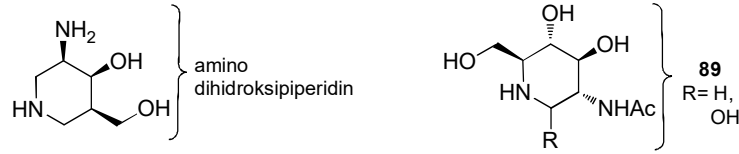
çeşitli türevleri sentezlenmiş ve karbaşeker türevleri gibi glikosidaz inhibitörleri olarak değerlendirilmiştir [14, 143] (Şekil 2.14). Örneğin, Nojirimycin (NJ), deoksinojirimycin (DNJ) ve 1,2-dideoksinojirimycin (Fagomin) gibi alkaloidler doğal olarak oluşan D-glukoz'un basit azaşeker analogları olup bu yapılar  $\alpha$ - ve  $\beta$ -glukosidazların potansiyel inhibitörleridir (Şekil 2.14) [143, 168]. NJ ve DNJ yarışmalı derecede  $\alpha$ -glukosidaz inhibitörleridir. Ayrıca 1,2-dideoksinojirimycin (Fagomin), Japonya'da "Kuko" isimli geleneksel Çin ilacıdır ve DNJ ile birlikte harika  $\alpha$ -glukosidaz inhibitör aktiviteye sahiptir [168].



Şekil 2.15. Doğal biyoaktif bisiklik alkaloidler (imino şekerler)

Bundan başka bağırsak sindirim enzimlerinin bir inhibitörü olan miglitol gibi çoklu hidroksillenmiş pirolidin, piperidin, pirolizidin, indolizidin ve kuinolizidin iskeletinde bazı mono ve bisiklik alkaloid yapılar, enzim aktif bölgesinde onların azot atomlarının protonlanması nedeniyle enzimatik glikozidik geçiş halinde karbohidrat taklitçileri olarak tanımlanmaktadır [118]. Bunlara tipik olarak pirolizidin alkaloid aleksin, indolizidin alkaloid kastanospermin ve kuinolizidin alkaloid örnek olarak verilebilir. Mesela kastanospermin,  $\alpha$ -glukosidaz'ı inhibe etmezken güçlü bir  $\beta$ -glukosidaz inhibitörü [143] olup antibiyotik [52] ve anti-kanser [14] özellik göstermektedir (Şekil 2.15). Ayrıca 1,6-diepikastanospermin ve swainsonin gibi bazı doğal ürünler ve türevleri glikosidaz inhibitör aktiviteye sahiptir ve sonuçta bu moleküller, antiviral, antikanser, antidiyabetik ve antiobezite ilaçlar olarak yararlı potansiyelleri olan yapılardır [14, 143, 168] (Şekil 2.15).

İzo fagomin analogu amino dihidroksipiperidin,  $\beta$ -glukosidaz inhibitörü iken, *N*-açıl iminoşeker analogları **89** güçlü anti-kanser aktiviteye (%50 inhibisyon, 6  $\mu$ M) sahiptir [168] (Şekil 2.16).



Şekil 2.16. Doğal biyoaktif imino şekerler

Diyabetli hastaların sayısının şu an tahmin edilen 220 milyondan 2025 yılında 300 milyona yükseleceği beklenmektedir. Mutlak insülin eksikliği sonucu pankreas tahribatı ile ortaya çıkan ve çocuklar için genel kronik bir hastalık olan tip I diyabet ile artan kan şekeri seviyelerine bağlı pankreastan anormal şekilde insülin salgılanmasıyla kendini gösteren ve çok faktöriyelli bir hastalık olan tip II diyabet (yada olmayan insüline bağımlı *mellitüs diyabet* (NIDMD) veya şeker hastalığı (hadiselerin % 90'ını oluşturur)) diyabetin iki ana formunu teşkil eder. NIDMD, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gittikçe artmakta ve de hareketsiz yaşam tarzı ve obezite ile bağlantılı olduğu öne sürülmektedir [106].

Diyabet için glikosidaz inhibisyonu çok önemlidir. Onun için ilginç biyolojik aktiviteleri ve yapısal özelliklerinden dolayı yeni aminosikloheksitollerin glikosidaz inhibitörleri olarak değerlendirilmesi, tasarımı ve sentezinde dikkate değer ölçüde bir ilgi vardır [120]. Bu açıdan validamin ve *Pseudomonas denitrificans* veya *Flavobacterium saccharophilum* mikrobiyal bozunmasından izole edilen valienamin ([1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-1-amino-5-hidroksimetilsikloheks-5-en-2,3,4-triol]) doğal oluşan birer  $\alpha$ -glukosidaz inhibitörüdür [44, 79, 113] (Şekil 2.9).

En bilinen  $\alpha$ -glukosidaz inhibitörlerin çekirdek birimi olan valienaminin glikozit hidrolaz enzimleri ( $\alpha$ -glukosidaz,  $\alpha$ -glukoamilaz, sükröz, maltaz, izomaltaz ve trehalaz) üzerinde inhibitör etkisi ılımlı seviyelerdedir. Diğer yandan  $\beta$ -glukosidaz, invertaz, laktaz ve  $\alpha$ - ve  $\beta$ -amilazlar üzerindeki etkileri zayıf ya da önemsiz dereceldedir. Öte yandan glikozit hidrolaz enzimleri üzerinde *N*-alkil ve *N*-arilalkil valiolamin türevleri valienaminden daha fazla ve yüksek potansiyelde inhibitör etkiler göstermektedir [119].

Valiolamin, maltaz ve sükröz enzimlerine karşı çok kuvvetli potansiyel inhibitör aktiviteye sahiptir [120] (Şekil 2.9).  $\alpha$ -Glukosidaz inhibitör aktivite göstermeyen

validamycinlerin aksine basit aminosiklitoller, şeker hidrolazların birçoğuna karşı aktif görünürler. Valiolamin, domuz bağırsak enzimlerine (sükraz, maltaz ve isomaltaz) karşı diğer aminosiklitollerin (valienamin, validamin ve hidroksi validamin gibi (Şekil 2.9)) sergilediğinden daha fazla potansiyel  $\alpha$ -glukosidaz inhibitör etkiye sahiptir [119].

Bu bağlamda son yıllarda aminosikloheksitol çekirdeği içeren bazı glikosidaz inhibitörleri ilaç piyasasında çok cazip konumdadır [106]. Bunlardan çeşitli aminosiklitoller şu anda klinik kullanımdadır; tip II diyabet tedavisi amacıyla kullanılan ve en çok tanınan  $\alpha$ -glukosidaz inhibitörlerinin en karakterize olanı akarboz (Şekil 2.10) olup diğeri ise voglibozdur (Şekil 2.11).

Akarboz (pseudotetrasakkarit [169]), bakteri, mantar ve memeli kaynaklı glukosidazların çoğu üzerinde çok güçlü inhibitör etkiye sahiptir. Ayrıca insan bağırsağındaki sükraz, maltaz ve glukoamilaz gibi  $\alpha$ -glukosidazlar da bu enzimlere dahildir. Akarbozda aminosiklitol çekirdeği valienaminin bağlı olması bu güçlü inhibisyona geniş anlamda katkı sağlamaktadır. Ayrıca *N*-bağlı glikozidik bağ (amin köprülü olarak diğer şeker birimlerine bağlanma [169]), enzimatik hidrolizi önlemekte ve bu türden bağlanmış pseudooligosakkaritler glikosüreç enzimlerine bağlanarak ilginç biyolojik özelliklere sahip olabilmektedir [169]. Bu amino bağı glikosidazların asidik grubuyla bir tuz bağı oluşturur. Bu durum muhtemelen enzimle inhibitörün görülmemiş biçimde sıkı sıkı bağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Akarbozun insan bağırsağı  $\alpha$ -glukosidazlarına karşı potansiyel yarışmalı inhibitör aktivitesi, şeker hastaların tedavisi için klinik bir ilaç olarak kullanılmasıyla sonuçlanmıştır. Akarboz yemek sonrası serum şekerini düşürür ve etkili şekilde hiperglisemiyi azaltır. Bu ilaç Avrupa ülkelerinde bu rahatsızlığın tedavisi amacıyla yıllardır kullanılmakta ve nispeten yeni olup Amerikada Precose<sup>R</sup> ismiyle ticari olarak (Bayer Şirketi) ulaşılabilen ilk  $\alpha$ -glukosidaz inhibitörüdür. Akarboz, Eylül 1995 yılında Gıda ve İlaç yönetimi (FDA) tarafından insülin diyabet'li hastalarda monoterapi olarak kullanımına onay verilmiştir [119].

Vogliboz, valiolamin'in kimyasal modifikasyonu sonucu oluşan onun *N*-alkillenmiş türevidir (Şekil 2.11) [119, 144]. Bu madde günümüzde tip II diyabet mellitus'lü (şeker hastası) insanlarda yemek sonrası kan şekeri seviyelerini düşürmek için kullanılan piyasadaki ilaçlardan biridir [106, 120, 124, 125].

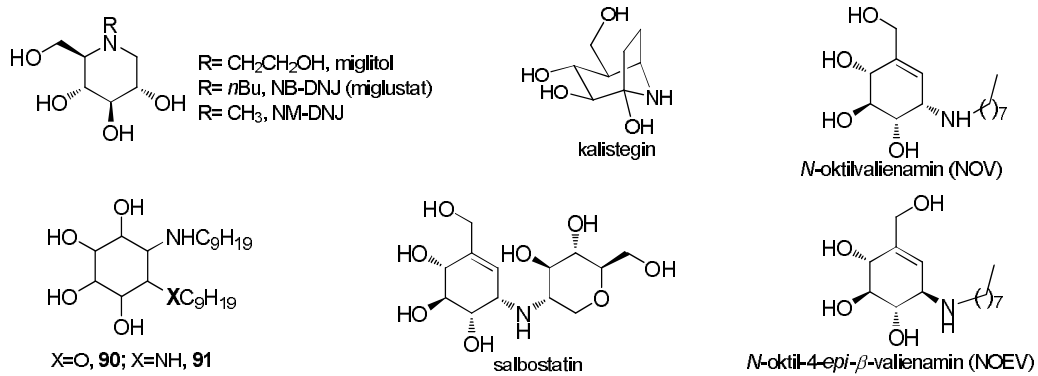
Valienamin, validamin ve diğer bazı basit aminosiklitollerin gösterdiği gibi vogliboz'un amilaz üzerindeki inhibitör etkisi çok zayıftır ve neredeyse akarbozun 3000'de 1'i oranında zayıftır. Buna göre akarboz kullanımıyla ortaya çıkan kalın bağırsakta biriken sindirilmemiş nişastadan dolayı karında şişkinlik ve gaz, ishal gibi istenmeyen bazı yan etkiler göz önüne alındığında vogliboz (Şekil 2.11), akarbozdan (Şekil 2.10) biraz daha avantajlıdır. Basen<sup>R</sup> ticari adıyla vogliboz, antidiyabetik ilaç olarak piyasaya Eylül 1994 yılında sunulmuştur [119]. Ancak, bu ilaçların sık ve sürekli kullanılması gerektiğinden sınırlı sonuçlar ve yan etkiler gözlenebilmektedir [120]. Ayrıca bunlar günümüzde antifungal ajanlar olarak kullanılmaktadır [106].

Yapılan çalışmalarda  $\beta$ -glukozidaz aktivitesini inhibe eden ürünlerin potansiyel olarak antiviral, antibakteriyel, antimetastatik ve immüno stimülatör ajan olarak kullanımlarının olduğu öne sürülmektedir. AIDS'in etken organizması olan HIV virüsünde 2 tane büyük glikozillenmiş kaplama protein bulunduğu ve bu proteinlerin hücresel protein olan CD<sup>4</sup> ile etkileşimi ile enfeksiyon döngüsü başlamaktadır. Bu sebeple  $\beta$ -glukozidaz [165] aktivitesini inhibe eden metabolitlerinin potansiyel anti-HIV elemanları olabileceği ifade edilmiştir [10, 170].

### 2.5.2. Glikosidaz aktivatörleri

İnhibitör etki göstermesi beklenen biyoaktif moleküller bazen glikosidazlar ve  $\alpha$ -amilaz enzimlerinin aktivitelerini arttırabilmektedir [16]. Bu durum ilgili moleküllere enzimlere karşı aktivatör rolünü yüklemektedir [148]. Böyle durumlar glikosidaz enzimlerinin aktivite eksikliği ya da azalması ile ortaya çıkan Pompe hastalığı (PH), Fabry hastalığı (FH), G<sub>M1</sub>-gangliosidosis (G<sub>M1</sub>-G) ve Gaucher hastalığı (GH) gibi hastalıkların tedavilerinde önemli olabilmektedir [171, 172]. PH,  $\alpha$ -glukosidaz enzim eksikliği ile glikojenin dokularda anormal şekilde birikmesi

sonucu ortaya çıkan kalıtsal bir lizozomal depolama rahatsızlığı olarak karakterize edilmektedir [173]. Glikojenin glukoza hidrolizini gerçekleştiren  $\alpha$ -glukosidaz enziminin eksikliği veya enzimde meydana gelen bir kusur/mutasyon özellikle iskelet ve kalp kası dokularında glikojenin aşırı birikmesine sebep olmaktadır. Glikojenin bu şekilde birikmesi dokularda şekil ve fonksiyon bozukluğuna, solunum ve kalp yetmezliğine yol açarken sıklıkla ölümcül sonuçlar doğurmaktadır [174]. Benzer şekilde GH da lizozomal depolama rahatsızlığı olarak nitelendirilmektedir. Aynı zamanda genetik olan bu hastalık  $\beta$ -glukosidaz ( $\beta$ -glukoserebrosidaz, GCase) enziminin aktivite eksikliğinde veya azalmasında ortaya çıkmaktadır [175]. Glukozilseramit (GlcCer) metabolizmasını Glukoz ve seramit'e dönüştürmeden sorumlu olan lizozomal  $\beta$ -glukosidaz enziminin yetersizliği lizozom makrofajlarda substrat birikmesiyle sonuçlanarak karaciğer, akciğer, dalak gibi organlarda, kemik iliğinde ve bazen de beyinde aşırı yağ (GlcCer) birikmesine neden olmaktadır. Bu şekilde kendini gösteren hastalık; anemi, kemik yaraları, solunum yetmezliği gibi rahatsızlıklara ve daha da önemlisi merkezi sinir sisteminde ciddi sorunlara yol açabilmektedir [147-149, 175].  $\alpha$ -Galaktosidaz eksikliğinde FH oluşurken,  $\beta$ -galaktosidaz eksikliğinde ise G<sub>M1</sub>-G hastalığı meydana gelmektedir [171, 172].

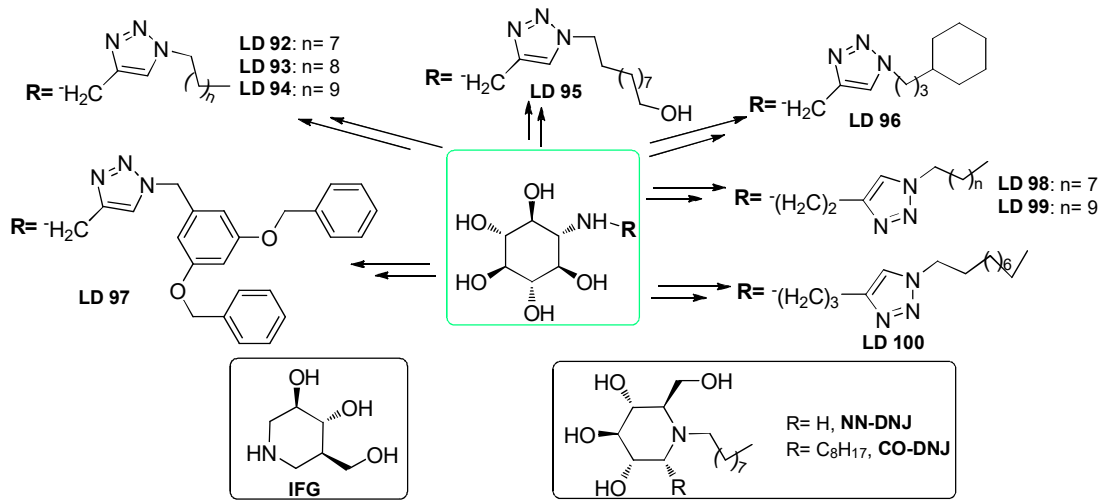


Şekil 2.17. Bazı glikosidaz aktivatörleri ve anti-fungal salbostatin

$\alpha$ -Glukosidaz genlerinde spesifik mutasyonları olan bazı Pompe hastalarında yapılan çalışmalar sonucunda birer aminosiklitol türevi olan 1-deoksinojiri'mycin' (DNJ) ve onun alkillenmiş türevi *N*-butildeoksinojiri'mycin' (NB-DNJ) (yada miglustat [176]), bu hastaların bağ dokularının ana hücrelerindeki  $\alpha$ -glukosidaz aktivitesini artırmış, enzimin daha kararlı olmasını ve olgunlaşmasını sağlamıştır [177]. Diğer taraftan aminosiklitol yapı birimlerine sahip bileşikler olan *N*-oktilvalienamin (NOV), *N*-

oktil-4-*epi*- $\beta$ -valienamin (NOEV) [120], *myo*-inositolün amino türevleri (**90** ve **91**) ve kalistegin GH tedavisinde kullanılır [79, 144, 147-149] (Şekil 2.17). Ayrıca NOEV, G<sub>M1</sub>-G hastalığı için kullanılır [144]. Valida'mycin'ler ve Salbostatin molekülünde olduğu gibi aminosiklitollerin anti-fungal aktiviteleri rapor edilmiştir. Onların akarboz ve türevlerine yapısal benzerliklerine rağmen, validamycin ve salbostatin bileşikleri, şaşırtıcı şekilde  $\alpha$ -amilazlar, glukoamilazlar ya da sükrázlar üzerinde herhangi bir inhibitör etki göstermezler [119, 144].

Çoktandır piyasada satılan miglitol [*N*-(2-hidroksietil)-1-deoksinojirimycin] (ticari adı: Glyset [131]) ve miglustat [*N*-bütil-1-deoksinojirimycin] (ticari adı: Zavesca [131]), tip II şeker hastalarının yanısıra tip I GH tedavisinde kullanılan maddelerdir [79]. Miglustat ile birlikte *N*-metil-1-deoksinojirimycin (NM-DNJ) bileşikleri ayrıca anti-kanser aktiviteye sahiptir [14] (Şekil 2.17). Buna göre bu tezde sentezlenecek aminosiklitol türevlerinden glikosidlara ( $\alpha$ - ve  $\beta$ - glukosidaz ) ve  $\alpha$ -amilaz'a karşı aktivasyon etki gösterenlerin ilgili lizozomal depolama hastalıklarının tedavisi için ilaç adayları olarak değerlendirilmesi son derece önemli bir gelişme olacaktır.



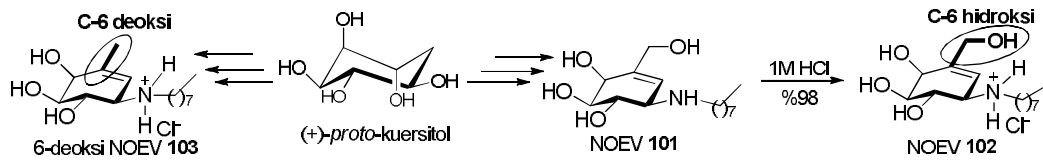
Şekil 2.18. Gaucher Hastalığı tedavisinde aktif bazı farmakolojik çiperonlar

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bazı aminosiklitollerin farklı genetik özelliklerdeki GH üzerinde bağ dokularındaki glukoserebrosidaz enzim aktivitesinin artışıdaki etkileri incelenmiştir (Şekil 2.18) [149, 178].



Bazı yeni aminosiklitoller, glukoserebrosidaz enziminin G202R mutasyonu ve N370S mutasyonuna sahip hastalar üzerinde denenmiştir. İsofagomin (IFG), *N*-butildeoksinojirimycin (NB-DNJ) ve *N*-nonildeoksinojirimycin (NN-DNJ) (yaklaşık 3 kat) ve de tüm LD aminosiklitol bileşikleri (**LD 92-100**) (yaklaşık 2 kat) G202R mutasyonlu enzim aktivitesini güçlü şekilde artırmaktadır. **LD 92, 93, 94, 96** ve **98** aminosiklitol bileşikleri N370S mutasyonlu enzim aktivitesi üzerinde %110-130 oranında bir artışa yol açmaktadır [149, 178]. Bu çalışmada ele alınan moleküller (**LD 92-100**), GH tedavisi için birer farmakolojik yardımcıları veya düzenleyiciler (çiperon) olarak karakterize edilmektedir (Şekil 2.18). Son yıllarda farmakolojik çiperonların  $\alpha$ -1-C-oktil-1-deoksinojirimycin (CO-DNJ) gibi farklı yapısal sınıfları da rapor edilmiştir (Şekil 2.18) [148].

(+)-*proto*-Kuversitolden çıkarak *N*-oktil-4-*epi*- $\beta$ -valienamin (NOEV **101**) ve asidik koşullarda elde edilen onun hidroklorik tuzu (NOEV **102**) ile bunun 6-deoksi türevinin (NOEV **103**) kısa bir sentezi tanımlanmıştır [107] (Şema 2.10).

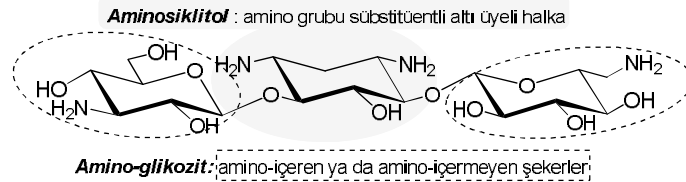


Şema 2.10. 6-deoksi NOEV 103 ve NOEV 102'nin eldesi

Ayrıca bu çalışmada 6-deoksi türevi NOEV **103**'ün ( $IC_{50}=0.20 \mu M$ ) NOEV **102** ( $IC_{50}=2.6 \mu M$ ) bileşiğinden yaklaşık 10 kat kadar fazla  $\beta$ -galaktosidaz enziminin aktivitesini artırdığı görülmüştür. Bu artışın C-6 hidroksi grubunun kaldırılması ile NOEV **101**'deki C-6 pozisyonu ve enzimin hidrofobik kısımları arasındaki etkileşimden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (Şema 2.10).  $G_{M1}$ -gangliosidosis ( $G_{M1}$ -G),  $\beta$ -galaktosidaz enzimi eksikliğinde ortaya çıkan, gelişme geriliği, nöron ve miyelin kayıpları, körlük ve felç gibi sağlık sorunlarına yol açan lizozomal lipid depolama rahatsızlığı olarak nitelendirilen kalıtsal bir hastalıktır. Bu çalışmadaki NOEV **103**'ün kendisi de  $G_{M1}$ -G hastalığı için potansiyel bir kimyasal ilaç adayı olarak gösterilen NOEV **101**'den çok daha güçlü enzim aktivitesini artırdığından 6-deoksi NOEV **103**, adı geçen hastalık için potansiyel düzenleyici (çiperon) ilaç adaydır (Şema 2.10).

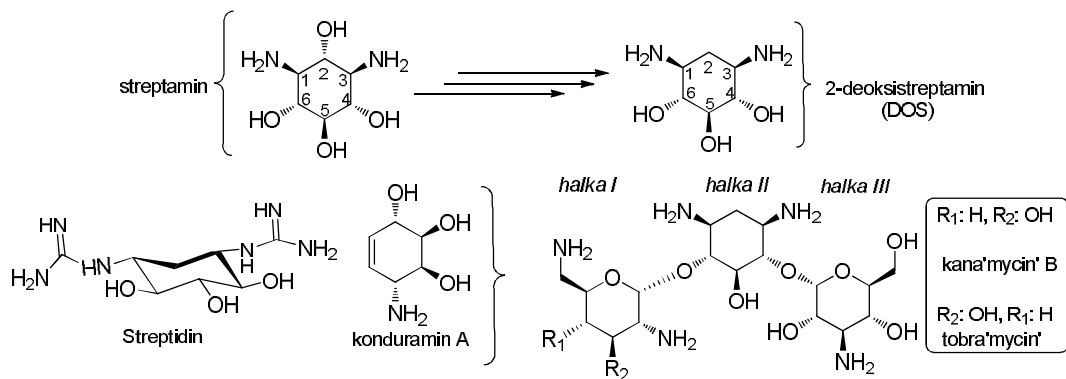
### 2.5.3. Aminoglikozit antibiyotikler

Klinik olarak önemli aminoglikozit antibiyotikler, doğal olarak bol bulunan ve aminosiklitol içeren şeker türevli mikrobiyal ikincil metabolitlerin geniş bir sınıfını temsil etmektedir. [88, 126].



Şekil 2.19. Aminoglikozit antibiyotik yapılanması

Aminoglikozit antibiyotikler, karakteristik olarak bir aminosiklitol ya da siklitol birimine *cis*-1,2 glikozidik bağlarla bağlı iki ya da daha fazla aminoşeker içeren bileşiklerdir (Şekil 2.19). Bu şekilde yapılanmalarından dolayı ayrıca bunlar aminosiklitol antibiyotikler olarak da adlandırılır [66, 57, 179]. Bu yapılarıdaki merkezi 6-amino yada 2,6-diamino tip aminoşekerler *N*-metilleme, *O*-metilleme, oksijen çıkması ya da ilave stereo-merkezler içermesiyle düzenlenip türevlenebilmektedir. Bazı aminoglikozitlerde ilave halkalar ya da nadir olarak karbohidratlar tanımlanabilir. Ayrıca ilgili yapılarda bir sikloheksitol bulunması çok önemlidir [179].



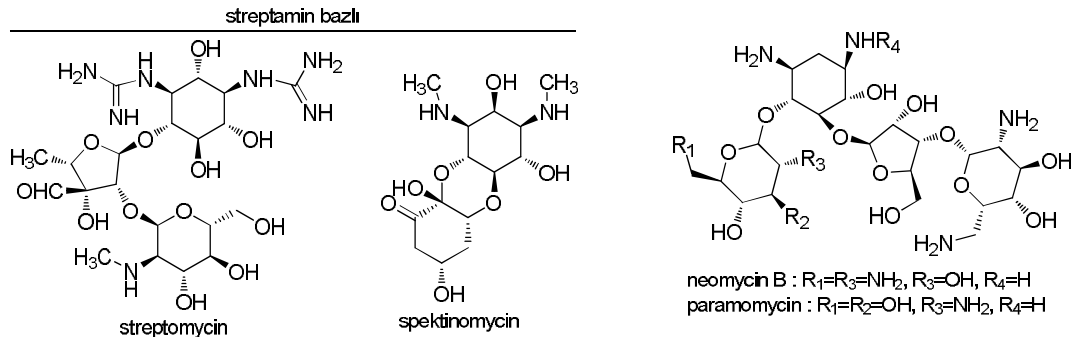
Şekil 2.20. Aminoglikozit antibiyotik birimleri ve bazı antibiyotikler

Aminoglikozit antibiyotiklerin çoğunun belirgin merkezi iskeleti, streptomycin'in 2-hidroksi eliminasyonu ile oluşan 2-deoksistreptomamin (DOS) (2-deoksi-*myo*-inosa-1,3-

diamin ya da *trans*-1,3-diamin-4,5,6-trihidroksisikloheksan) yapısından oluşur [179] (Şekil 2.20).

DOS'un yanında konduramin A gibi aminosiklitoller çeşitli aminoglikozit antibiyotiklerin yanısıra glukosidaz inhibitörlerin de yapısal motiflerini oluşturur [155]. Streptidin yapısına sahip olan Strepto'mycin' istisnası dışında çoğu zaman siklitol birimi 2-deoksistreptamindir [180] (Şekil 2.20). Bu yapının (DOS) varlığı ilgili aminoglikozitin çok yönlü biyoaktivitelerinde oldukça önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle bu yapıya ve türevlerine yönelik çeşitli biyosentezler [181] ve stereo- ve rejiokimyasal sentetik yaklaşımlar tanımlanmıştır [179, 182].

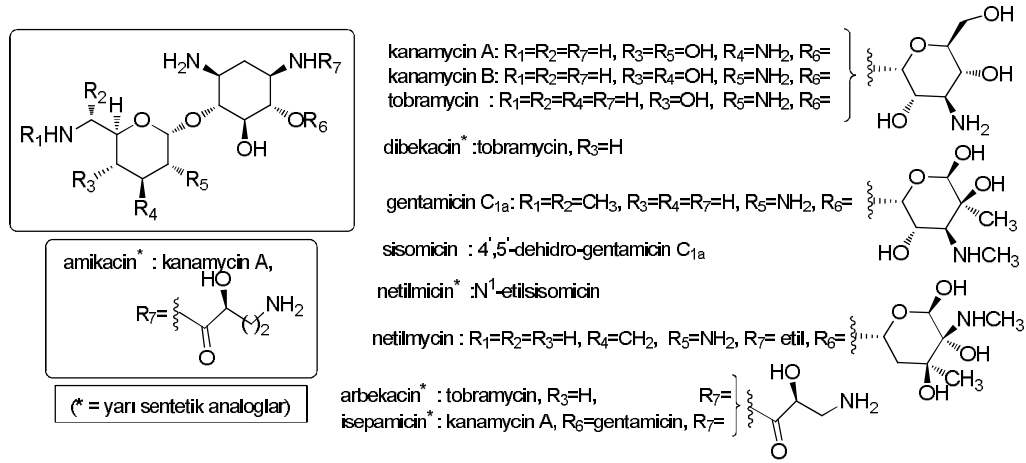
Aminoglikozitlerin çoğu doğal oluşan maddelerdir ve bunlar hem *Streptomyces* cinsi ("mycin" ile etiketlenir) hem de *Micromonospora* cinsi ("-micin" ile etiketlenir) aktinomisetlerden kolayca elde edilebilir. Aminoglikozitlerin en bilinen aile üyeleri strepto'mycin', kana'mycin', neo'mycin', tobra'mycin' ve genta'micin'dir [179] (Şekil 2.21 ve 2.22).



Şekil 2.21. Streptomycin, spektinomycin, neomycin B ve paramomycin yapıları

Strepto'mycin', ilk aminoglikozit olarak 1944'de *Streptomyces griseus* türünden izole edilirken, son olarak 1978'de *Micromonospora purpurea* türünden elde edilen yararlı bir antibiyotiktir [183] (Şekil 2.21). Strepto'mycin', ilk antibiyotik olmamasına (Penisilin bundan birkaç yıl daha önce izole edildi) rağmen, onun keşfi antibiyotik tarihinde bir dönüm noktasıdır. Strepto'mycin', tüberküloz (verem) hastalığının tedavisi için ilk etkili maddedir [184]. Spektino'mycin' ise bel soğukluğu hastalığının tedavisinde kullanılır [179]. Öte yandan 4,5-disüstitüe deoksistreptaminler

(neo'mycin' ve Paramo'mycin') oldukça zehirli olduklarından kullanımları sınırlıdır [179] (Şekil 2.21).



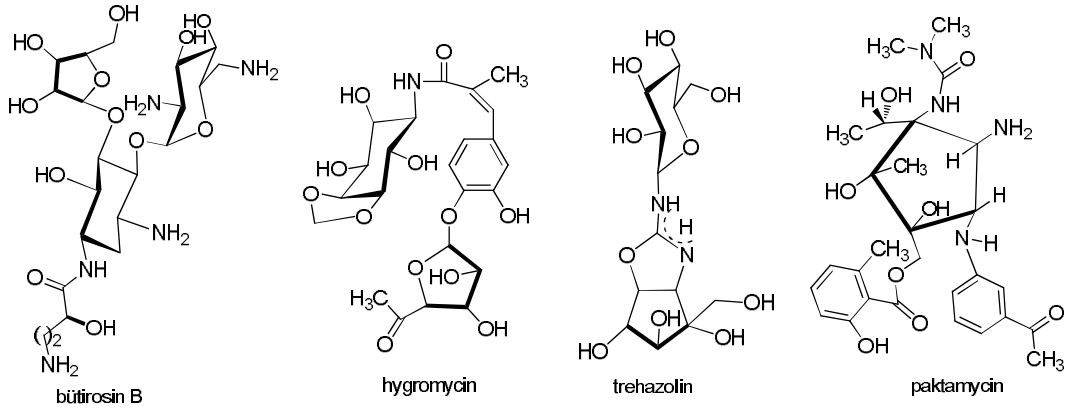
Şekil 2.22. Klinik olarak önemli bazı antibiyotikler

Strepto'mycin', spektino'mycin', kana'mycin', genta'micin', neo'mycin', netil'mycin', netil'micin', tobra'mycin', amikacin ve dibekacin isimli potansiyel aminoglikozit antimikrobiyal ajanlar, tüberküloz (verem), ishal, bel soğukluğu gibi bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde uzun zamandır klinik olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.22) [126, 155, 179, 181].

Gram-negatif bacilli (GNB) bakterilerinin (*Pseudomonas aeruginosa*) sebep olduğu geniş spektrumlu enfeksiyonlarda en güvenli ve yararı kanıtlanmış alternatifler aminoglikozitlerdir. Adı geçen bakterilerin sebep olduğu ciddi enfeksiyonların idaresinde aminoglikozitler önemli roller üstlenmektedir. 4,6-disüstitüe deoksistreptaminler olan genta'micin', tobra'mycin' ve amikacin dünya genelinde sistematik şekilde kullanılan üç aminoglikozittir [179]. Bunlardan genta'micin', düşük maliyeti ve güvenilir aktivitesinden dolayı sıklıkla kullanılır.

Aminoglikozitler, genelde özellikle kökeni belirsiz enfeksiyonlu hastalıkların tedavisinde penisilinle birlikte yardımcı yönetici olarak güçlü sinerjik bir etki gösterir. Piyasada da bulunan amikacin, netil'micin', arbekacin, isepa'micin' ve dibekacin gibi bazı yarısentetik aminoglikozit türevleri, önceki aminoglikozitlere

karşı direnç geliştirmiş olan bakteriyel zararlılara karşı bariz aktivite sergilemektedir. [179] (Şekil 2.22).



Şekil 2.23. Bazı aminoglikozit analoglar

Ayrıca aminosiklitol içeren bileşikler: akarboz, valida'mycin' A ve piralomycin' yapıları ve de siklopentitol türevli antibiyotikler olan paktamycin ve trehalozin yapıları aminoglikozit antibiyotiklerdir (Şekil 2.23). Bu bileşiklerin çoğu geniş çapta insan hastalıkları olmak üzere, hayvan ve bitki hastalıklarında kullanılır. Akarboz, diyabet tedavisi için kullanılır. Diğer taraftan anti-fungal validamycin A, önemli bir bitkisel ürün koruyucusu olup özellikle Asya'da pirinç hastalıklarına karşı kullanılır [126, 181]. Hygro'mycin' A, butirosin ve spektino'mycin' gibi diğer aminoglikozit analoglar, moleküler genetik çalışmalarda seçici işaretleyiciler olarak ve veteriner ilaçlarında sıklıkla kullanılır. Pakta'mycin' ve trehalaz inhibitor trehalozin ise sitotoksik etkilidir [126, 127, 181] (Şekil 2.23). Öte yandan Dünya sağlık örgütü ilaç listesindeki aminoglikozit aminosiklitollerin hayvan ziraatçiliğinde kullanımı ekonomik ve etik olup hayvan hastalıklarının tedavisinde ve ağrıların azaltılmasında bu yapılar oldukça etkili ve kritik öneme sahiptir [185].

1940'lı yıllardan itibaren antibiyotikler klinik olarak kullanıldı ve ölümcül hastalıkların tedavisinde yaşam ümidi oldu. Ancak bakterilerin tedavilerde başarılı bir şekilde antibiyotiklere karşı direnç kazanabilmesi de [186] bilinen ve aşılması gereken bir sorun olarak durmaktadır.

## BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

### 3.1. Genel Koşullar

Çalışmadaki yöntemlerde kullanılan tüm kimyasallar ticari kaynaklardan (Merck, Sigma-Aldrich-Fluka) temin edildi. Reaksiyonlar ile ekstraksiyon, süzme, kristallendirme ve kromatografi gibi yöntemlerde kullanılan teknik çözücüler (n-hekzan, etil asetat, dikloro metan) destillenerek kullanıldı. Çalışmadaki bazı reaksiyonlar için gerekli inert ortam, azot gazı (N<sub>2</sub>) geçirilerek sağlandı. Tüm kimyasal ve biyolojik yöntemlerde ısı kaynağı olarak ve karıştırma işlemleri için Heidoph MR Hei- Standart marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde Heidoph Laborota 4001 marka döner buharlaştırıcılar kullanıldı. Kaba tartımlar Shimadzu marka terazide yapıldı ve hassas tartımlar ise Kern Als marka terazide yapıldı. Sentezlenen katı bileşiklerin erime noktaları Barnstead/electrothermal 9200 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edildi. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektrumları (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ve 2D NMR) VARIAN Marka Infinity Plus model 300/75 MHz'lik NMR cihazı ile kaydedildi. NMR verilerinde kimyasal kayma ( $\delta$ ) değerleri ppm olarak, etkileşme sabitleri ( $J$  değeri) ise Hertz (Hz) olarak kaydedildi. NMR ölçümleri için kullanılan döteryumlu çözücüler: CDCl<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, CD<sub>3</sub>OD ve D<sub>2</sub>O'dur. Çalışmadaki tüm yapıların çizimleri ChemBioOffice (ChemBioDraw Ultra) programı kullanılarak yapıldı. Ayrıca yapı karakterizasyonunda ChemBioOffice (ChemBioDraw Ultra) programının yanında ACD-NMR programından da faydalanıldı. Tüm NMR spektrumları MestReNova (NMR data açıcı) programıyla görüntülendi. Kızılötesi (infrared) (IR) spektrumları cm<sup>-1</sup> biriminde Perkin Elmer FT-IR spektrofotometre cihazı ile KBr pellet kullanılmaksızın doğrudan ölçülerek belirlendi. Ekstraksiyon işlemlerinde kurutucu olarak MgSO<sub>4</sub> veya Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ve CaCl<sub>2</sub> kullanıldı. Ayırma ve saflaştırma yöntemlerinden kolon kromatografisinde (CC) Merck Kiesel jel 60 (0,063-0,200

mm, 70-230 mesh) tip silika jel ve ince tabaka kromatografisinde (TLC) Merck Kiesel jel (60 F<sub>254</sub>) tip silika jel kaplı analitik 0.25 mm alüminyum tabakalar kullanıldı. TLC analizlerindeki spotlar iyot buharı (süblimasyon) ortamında belirlendi.

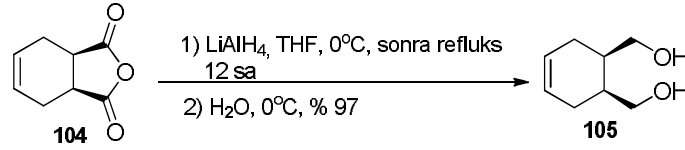
Ayırma-safılaştırma yöntemlerinde n-hekzan, benzen, EtOAc (etil asetat), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dikloro metan), Et<sub>2</sub>O (dietyl eter), EtOH (etanol), MeOH (metanol) ve H<sub>2</sub>O (su) kullanıldı.

Biyolojik aktivite çalışmaları için  $\alpha$ - ve  $\beta$ -glukosidaz enzimleri ve onların substratları (*para*-nitro fenol- $\alpha$ - D-glukopiranozit ve *para*-nitro fenol- $\beta$ -D-glukopiranozit),  $\alpha$ -amilaz enzimi ve onun substratı (nişasta), DPPH (2,2-difenil-1-pikrihidrazil), ve de projedeki hedef ürünlerle (inhibitörlerle) karşılaştırmalı test etmek amacıyla kullanılacak diyabet ilacı ve potansiyel  $\alpha$ -glukosidaz inhibitörü akarboz ve güçlü aktioksidan aktiviteye sahip BHT (Bütillenmiş hidroksi toluen), BHA (Bütillenmiş hidroksi anisol), E vitamini Merck, Alfa Aesar ve Sigma-Aldrich firmalarından temin edildi. Biyolojik aktivite testlerinde Absorbans (A) değerleri SHIMADZU marka UV-2600 spektrofotometre cihazı kullanılarak kaydedildi.

### 3.2. Kimyasal Yöntemler

Tez çalışmasının I. Kısımında ticari olarak ulaşılabilen anhidrit **104** bileşiğinden çıkarak sırasıyla indirgeme [187], halkalaşma [188], brom eliminasyonu [189], fotooksijenasyon [190-192], baz katalizli dekompozisyon [193], azidin'in enon'a 1,4-konjuge katılması [194], azid indirgeme ve asetilleme [140], karbonil grubu indirgeme ve asetilleme [195], furan halka açılması, bazik hidroliz [196] ve asidik hidroliz [140] reaksiyonları sonucunda kantitatif verimlerde *N*-açıl siklitol (**118**, **119**) ve amino siklitol (**120**, **121**) türevleri başarıyla sentezlendi. Yukarıdaki reaksiyonların maddeler üzerinde uygulamaları aşağıda sırasıyla verilmektedir (3.2.1 ve 3.2.13 arası).

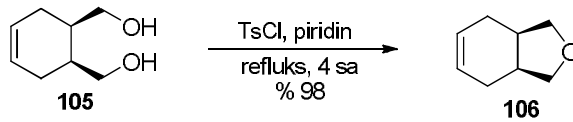
### 3.2.1. *Rel*-(1*R*,2*S*)-sikloheks-4-en-1,2-diildimetanol (**105**)'ün sentezi



Şema 3.1. 105'in sentezi

2.5 L'lik üç boyunlu dibi yuvarlak kuru bir balon içinde LiAlH<sub>4</sub> (19.21 g, 506.09 mmol, 1.1 ekiv.) yaklaşık 600 mL THF ile 0°C'da çözüldü. *cis*-1,2,3,6-Tetrahidro ftalik anhidrit **104** (70.00 g, 460.08 mmol) yaklaşık 450 mL THF'de çözüldü ve inert ortamda reaksiyon balonuna 0°C'de damla damla ilave edildi. Damlama bittikten sonra reaksiyon refluks sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon balonu 0 °C'ye soğutuldu ve son ürün karışımı derişik Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi ile yavaş yavaş hidroliz edildi. Hidrolizle beyazlaşan ham ürün THF ile 5-6 defa süzülüp, çözücü evaporatörde düşük basınçta uçuruldu. Böylece reaksiyon ham ürünü DCM (250 mL) ile seyreltilip Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu. Son olarak süzme ve ortamdaki çözücünün düşük basınçta giderilmesi sonucunda *rel*-(1*R*,2*S*)-sikloheks-4-en-1,2-diildimetanol **105** (63.50 g, % 97) açık sarı vizkoz olarak elde edildi (Şema 3.1).

### 3.2.2. *Rel*-(3*aR*,7*aS*)-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hekzahidroizobenzofuran (**106**)'in sentezi



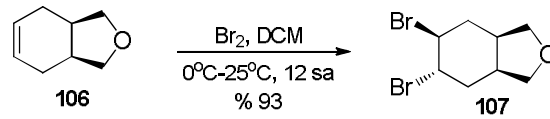
Şema 3.2. 106'nın sentezi

*Rel*-(1*R*,2*S*)-Sikloheks-4-en-1,2-diildimetanol **105** bileşiği (15.00 g, 105.49 mmol) piridin (50 mL) ile 250 mL'lik çift boyunlu balon içinde çözüldü. Diğer yandan 50 mL'lik damlatma hunisine 25 mL piridinde çözülmüş TsCl (25.14 g, 131.86 mmol, 1.25 ekiv.) eklendi. Balon boyunlarından birine damlatma hunisi diğerine geri soğutucu yerleştirildi. Karışım hızlı şekilde refluks olmaya başlayınca kadar ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon karışımı refluks olurken piridin içinde çözülmüş TsCl, damla damla eklendi. TsCl bitince 3-4 saat daha ilave olarak refluks olmasına devam edildi. Daha sonra oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı, 20 g parçalanmış buz



içerisinde ve 15 mL der.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bulunan karışıma ilave edildi. Buzlu karışım, dietileter (2 x 200 mL) ile ekstrakte edildi. Sonra Organik fazlar (Eter) toplanıp sırasıyla derişik NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi (2 x 150 mL) ve tuzlu su (2 x 150 mL) ile yıkandı ve toplanan tüm organik fazlar MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutularak süzgeç kağıdında süzöldü. Çözöcünün (eter) destilasyon ile geri kazanılması sonucunda ham ürün *rel*-(3*aR*,7*aS*)-1,3,3*a*,4,7,7*a*-heksahidroisobenzofuran **106** % 98 verim (12.84 g) ile açık sarı bir sıvı olarak elde edildi (Şema 3.2).

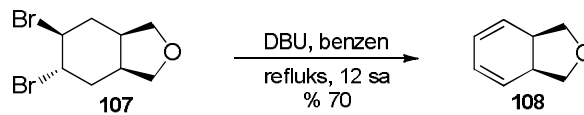
### 3.2.3. *Rel*-(3*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5,6-dibromooktahidroizobenzofuran (**107**)'ın sentezi



Şema 3.3. 107'nin sentezi

Tek boyunlu dibi yuvarlak 250 mL'lik bir balonda DCM (100 mL)'de çözülmüş *rel*-(3*aR*,7*aS*)-1,3,3*a*,4,7,7*a*-heksahidroizobenzofuran **106** (12.00 g, 96.63 mmol) çözeltisine, 75 mL DCM'de çözülmüş Br<sub>2</sub> (15.44 g, 96.63 mmol, 1.0 ekiv.) damla damla 0°C'de ilave edildi. İlave işleminden sonra reaksiyon, oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırılmaya devam edildi. Daha sonra ortamdaki çözücü evaporatörde uçuruldu ve ürün *rel*-(3*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5,6-dibromooktahidroizobenzofuran **107**, 0°C'de dietil eter ile çöktürölerek açık sarı madde (25.52 g, % 93) katı olarak elde edildi (Şema 3.3).

### 3.2.4. *Rel*-(3*aR*,7*aS*)-1,3,3*a*,7*a*-tetrahydroizobenzofuran (**108**)'ın sentezi

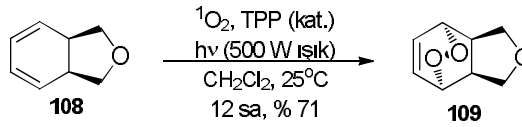


Şema 3.4. 108'in sentezi

*Rel*-(3*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5,6-Dibromooktahidroizobenzofuran **107** (25.00 g, 88.03 mmol), oda sıcaklığında susuz benzen ile 500 mL balon içerisinde çözüldü. Aynı sıcaklıktaki homojen karışıma DBU (33.50 g, 220.08 mmol, 2.5 ekiv.) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında bir gece (12 saat) reflüks edildi ve sonra reaksiyon

karışımı oda sıcaklığına soğutularak su (200 mL) içine döküldü. Önce su (3 x 200 mL) ve tuzlu su (2 x 150 mL) sonra da doymuş NaHCO<sub>3</sub> (2 x 150 mL) çözeltisi ile yıkandı. Toplanan organik (benzen) fazlar MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu. Çözücü (benzen) destilasyon ile geri kazanıldı. Böylece ürün 8.55 g (% 70) *rel*-(3*aR*,7*aS*)-1,3,3*a*,7*a*-tetrahidro izobenzofuran **108**, sıvı ve açık kahverengi madde olarak sentezlendi (Şema 3.4).

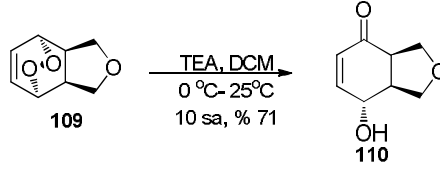
### 3.2.5. *Rel*-(3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hekzahidro-4,7-epidioksiizobenzofuran (**109**)'ın sentezi



Şema 3.5. 109'un sentezi

250 mL'lik ceketli ve soğutmalı dibi yuvarlak bir balonda *rel*-(3*aR*,7*aS*)-1,3,3*a*,7*a*-tetrahidroisobenzofuran **108** (10.00 g, 81.86 mmol), NaHCO<sub>3</sub> ile nötrleştirilmiş 250 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile çözüldü ve karışıma katalitik miktarda TPP (~150 mg) ilave edildi. 500 W'lık bir projeksiyon lambası altında karışan oda sıcaklığındaki çözelti ortamından 12 saat boyunca oksijen gazı geçirildi. NMR ile takip edilen reaksiyonun 12 saat sonunda bittiği görüldü. Düşük sıcaklıkta ve vakumda reaksiyon çözücüsü uçuruldu ve geri kalan madde eterde çöktürüldü ve açık kahverenkli çökelti *rel*-(3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hekzahidro-4,7-epidioksiizobenzofuran) **109** (8.96 g) % 71 verimde elde edildi (Şema 3.5).

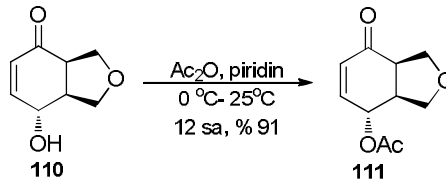
### 3.2.6. *Rel*-(3a*R*,7a*S*)-7-hidroksi-3,3a,7,7a-tetrahidroizobenzofuran-4(1*H*)-on (110)'un Sentezi



Şema 3.6. 110'un sentezi

*Rel*-(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-1,3,3a,4,7,7a-hekzahidro-4,7-epidioksiizobenzofuran **109** (8.00 g, 51.89 mmol) DCM (45 mL) içinde buz banyosunda (0 °C) karıştırırken TEA (2.63 g, 3.65 mL, 25.95 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. 25°C'de karışan reaksiyon NMR ile takip edildi. Reaksiyonun bittiği anlaşıldıktan sonra (10 saat) çözücü ve reaksiyona girmeyen TEA evaporatörde uzaklaştırıldı. Kolon kromatografisi (Hekzan: Etil asetat; 1:1) ile saflaştırılarak *rel*-(3a*R*,7a*S*)-7-hidroksi-3,3a,7,7a-tetrahidro izo benzo furan-4(1*H*)-on **110** açık sarı ve sıvı olarak elde edildi (5.70 g, % 71) (Şema 3.6).

### 3.2.7. *Rel*-(3a*S*,7a*R*)-7-okzo-,3,3a,4,7,7a-hekzahidro izobenzofuran-4-il asetat (111)'in sentezi



Şema 3.7. 111'in sentezi

25 mL'lik dibi yuvarlak balon içinde *rel*-(3a*R*,7a*S*)-7-hidroksi-3,3a,7,7a-tetra hidro izobenzofuran-4(1*H*)-on **110** (5.00 g, 32.43 mmol), 4.0 mL piridinde çözüldü. Karışım 0 °C'de 5 dk karıştırıldıktan sonra karışıma damla damla Ac<sub>2</sub>O (6.00 mL, 63.47 mmol) ilave edildi. İlave bitince reaksiyonun 25°C'de gece boyunca (12 saat) karıştırılmasına devam edildi. Reaksiyonun bittiği ince tabaka kromatografisi (TLC) ve NMR ile anlaşıldıktan sonra karışım, seyreltik ve soğuk HCl çözeltisine dökülüp etil asetat (2 x 100 mL) ve su ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik fazlar doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi (2 x 75 mL) ile ekstrakte edildi. Organik (etil asetat) faz toplanıp MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu. Kurutma ve süzmeden sonra organik çözücü

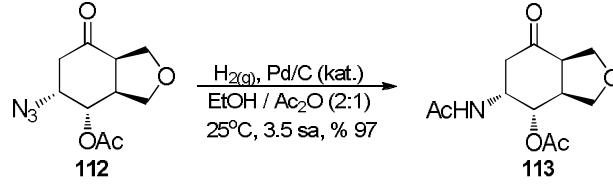
düşük basınçta uzaklaştırıldı. Hekzan: etil asetat kullanılarak saflaştırma işlemi yapıldı. Açık sarı vizkoz olarak *rel*-(3a*S*,7a*R*)-7-okzo-1,3,3a,4,7,7a-hekza hidro izobenzo furan-4-il asetat **111** (5.80 g, % 91) elde edildi (Şema 3.7).

### 3.2.8. *Rel*-(3a*S*,4*S*,5*R*,7a*R*)-5-azido-7-okzo oktahidro izobenzofuran-4 il asetat (**112**)'ın sentezi



$\text{NaN}_3$  (0.65 g, 9.94 mmol) 20 mL DCM ile 50 mL'lik dibi yuvarlak balon içinde karıştırılırken üzerine damla damla HCl (1.13 g, 9.94 mmol, % 32) eklendi. Son çözelti 1 saat boyunca karıştırıldı. Karışıma 5 mL DCM'de çözülmüş *rel*-(3a*S*,7a*R*)-7-okzo-1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroizobenzofuran-4-il asetat **111** (0.65 g, 3.31 mmol) ilave edildi. Daha sonra reaksiyon ortamına katalitik miktarda  $\text{Et}_3\text{N}$  (67.1 mg, 0.66 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda karışıma önce 20 mL su, sonra 50 mL DCM ilave edildi. Sonra sırasıyla doymuş  $\text{NaHCO}_3$  çözeltisi (3 x 50 mL), tuzlu su (2 x 50 mL) ve en son su (2 x 50 mL) ile ekstraksiyon işlemine tabi tutuldu. Daha sonra toplanan organik fazlar  $\text{NaSO}_4$  ile kurutup süzüldü. Sonra çözücü evaporatörde uçurulduktan sonra geri kalan kalıntı kolon kromatografisiyle saflaştırılarak *rel*-(3a*S*,4*S*,5*R*,7a*R*)-5-azido-7-okzooktahidroizobenzofuran-4-il asetat **112** (0.69 g, % 87) açık kahverengi sıvı olarak elde edildi (Şema 3.8).

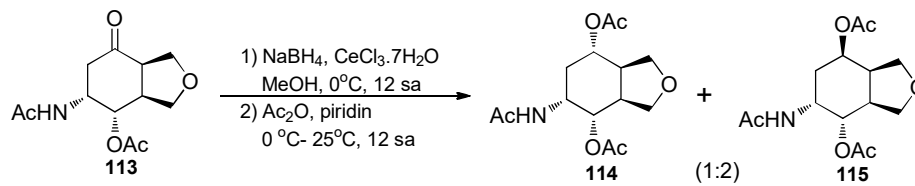
### 3.2.9. *Rel*-(3a*S*,4*S*,5*R*,7a*R*)-5-asetamido-7-okzooktahidroizobenzofuran-4-il asetat (113)'in sentezi



Şema 3.9. 113'ün sentezi

Dibi yuvarlak bir balonda EtOH (8.0 mL) ve Ac<sub>2</sub>O (4.0 mL, 42.43 mmol)'de çözülmüş *rel*-(3a*S*,4*S*,5*R*,7a*R*)-5-azido-7-okzooktahidroizobenzofuran-4-il asetat **112** (0.50 g, 2.09 mmol) çözeltisine 50 mg Pd/C katalizörü eklendi ve manyetik olarak karışan çözeltiden 10 dakika boyunca H<sub>2(g)</sub> geçirildi ve H<sub>2</sub> gazı ortamında 3.5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra pamuk üzerinde süzülerek katalizörden kurtarılan ürün silika jel kolonunda hekzan:etil asetat kullanılarak temizlendi. *rel*-(3a*S*,4*S*,5*R*,7a*R*)-5-asetamido-7-okzo okta hidro izo benzo furan-4-il asetat **113** bileşiği katı olarak sentezlendi (0.52 g, % 97) (Şema 3.9).

### 3.2.10. *Rel*-(3a*S*,4*S*,5*R*,7*S*,7a*R*)-5-asetamido oktahidro izobenzofuran 4,7-diil diasetat (114)'in ve *rel*-(3a*S*,4*S*,5*R*,7*R*,7a*R*)-5-asetamido oktahidro izo benzofuran-4,7-diil diasetat (115)'in sentezi

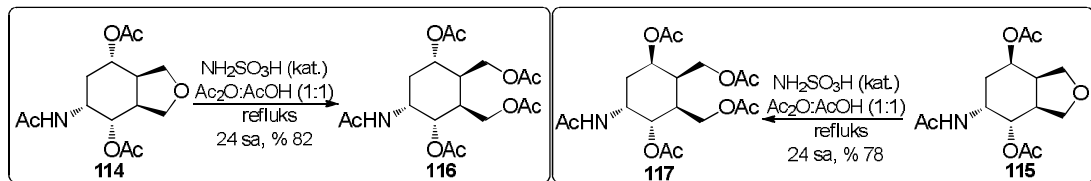


Şema 3.10. 114 ve 115'in sentezi

Tuz-buz banyosunda (-5°-0°C'de) 100 mL'lik dibi yuvarlak balonda manyetik olarak karışan 50 mL kuru MeOH içine 2.92 g CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O tuzu (7.83 mmol) eklendi. Daha sonra soğukta karışan bu karışıma *rel*-(3a*S*,4*S*,5*R*,7a*R*)-5-asetamido-7-okzo oktahidro izobenzofuran-4-il asetat **113** (1.00 g, 3.92 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 5 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra karışıma aynı sıcaklıkta 0.30 g NaBH<sub>4</sub> (7.83 mmol) azar azar ilave edildi. Literatür [195] prosedürü takip edilerek karışım 12 saat

boyunca karıştırılıp reaksiyon sonlandırıldı. Bundan sonra MeOH ile basit süzme yapılarak ortamdaki katı tuzlar uzaklaştırıldı. Ortamdaki çözücü düşük basınçta uzaklaştırılıp karışıma herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmaksızın 3.5 mL piridin eklendi. Piridinde tamamen çözülen ürün 0°C'ye getirilip çözeltiye 6 mL Ac<sub>2</sub>O ilave edildi ve 12 saat karıştırıldı. Hidroliz ve ayırma işlemi için **111** nolu bileşiğin eldesinde uygulanan işlemlerin aynısı (Asetatlanma işlemi) tekrarlandı. Asetatlanma işlemi sonucunda ham ürün karışımı asetamido diasetat bileşikleri (**114** ve **115**) elde edildi (1.10 g, % 94). İki üründen oluşan karışım etil asetat ile kristalendirildiğinde az olan ürün *rel*-(3*aS*,4*S*,5*R*,7*S*,7*aR*)-5-asetamido oktahidro izobenzofuran-4,7-diil diasetat **114** (0.31 g, % 28) beyaz katı olarak elde edildi. Diğer yandan ilgili ürün karışımı hekzan:etilasetat (1:3) ile tekrar kristallendirildiğinde çok olan ürün beyaz kristal olarak *rel*-(3*aS*,4*S*,5*R*,7*R*,7*aR*)-5-asetamidooktahidroizobenzofuran-4,7-diil diasetat **115** elde edildi (0.64 g, % 58) (Şema 3.10).

**3.2.11. Diasetatların (114 ve 115) Furan halkalarının açılması (Asetoliz): *Rel*-(1*S*, 2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)- 5-asetamido- 2,3-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,4-diil diasetat (116) ve *rel*-(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-asetamido-2,3-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,4-diil diasetat (117)'in sentezi**

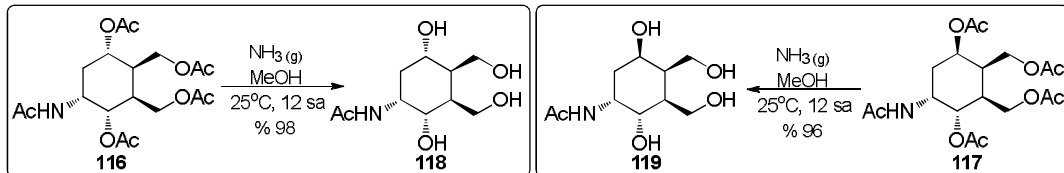


Şema 3.11. 116 ve 117'nin sentezi

Oda sıcaklığında Ac<sub>2</sub>O:AcOH (10 mL, 1:1) homejen karışımında çözülmüş *rel*-(3*aS*,4*S*,5*R*,7*S*,7*aR*)-5-asetamidooktahidroizobenzofuran-4,7-diil diasetat **114** (1.0 g, 3.34 mmol) çözeltisine 150 mg (1.54 mmol) NH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H katalizör olarak ilave edildi. Son karışıma herhangi bir reaksiyon takibi yapmaksızın 24 saat boyunca reflüks edildi. Bu işlem sonunda, reaksiyon, oda sıcaklığına getirildi ve karışıma % 5 HCl çözeltisi (50 mL) ilave edildi. Ham ürün etil asetat ile (3 x 50 mL) ekstraksiyon işlemine tabi tutuldu. Bundan sonra toplanan organik fazlar sırasıyla, su (2 x 75 mL), doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi (3 x 50 mL) ve en son tuzlu su (2 x 50 mL) ile yıkandı.

Daha sonra bir araya toplanan organik fazlar NaSO<sub>4</sub> üzerinde kurutulup süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün silika jel kolonda süzüldü ve hekzan:etil asetat çözücü sisteminde kristallendirilerek beyaz ve katı ürün % 82 verim ile (1.10 g) *rel*-(1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-asetamido -2,3-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,4-diil diasetat **116** elde edildi. *Rel*-(3*aS*,4*S*,5*R*,7*R*,7*aR*)-5-asetamido oktahidro izobenzofuran-4,7-diil diasetat **115** bileşiğinden 0.50 g (1.67 mmol) alınıp AcOH:Ac<sub>2</sub>O (1:1) karışımında oda sıcaklığında çözüldükten sonra bu karışıma NH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H katalizörü (75 mg, 0.77 mmol) ilave edildi ve 24 saat reflux edildi. Reaksiyon bittikten sonra hidroliz ve Ekstraksiyon için **114** nolu bileşiğe uygulanan yöntemin aynısı **115** nolu molekülde de uygulandı. Böylece iğne kristal olarak *rel*-(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)- 5-asetamido-2,3- bis(asetoksimetil) sikloheksan-1,4-diil asetat (**117**) (0.52 g, % 78) sentezlendi (Şema 3.11).

**3.2.12. Amido tetraasetatların (116 ve 117) NH<sub>3(g)</sub> ile hidrolizi: *Rel*-*N*-((1*R*, 2*S*, 3*S*, 4*R*,5*S*)- 2,5-di hidroksi-3,4-bis (hidroksimetil) sikloheksil) asetamit (**118**) ve *rel*-*N*-((1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,5-dihidroksi -3,4-bis (hidroksimetil) siklo-hekzil) asetamit (**119**)'in sentezi**

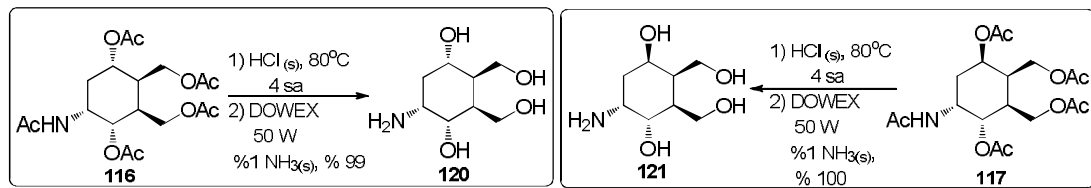


Şema 3.12. 118 ve 119'un sentezi

*Rel*-(1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)- 5- asetamido- 2,3- bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,4-diil diasetat **116** (0.50 g, 1.25 mmol) 25 mL'lik dibi yuvarlak balonda 15 mL kuru MeOH'de çözüldü. Reaksiyon ortamından 60 dakika boyunca NH<sub>3(g)</sub> geçirildi ve balonun ağzı bir tıpa ile kapatılıp 12 saat karışmasına devam edildi. Reaksiyon çözücüsü vakumda giderildikten sonra kahverengi vizkoz birer sıvı olarak % 98 verim (285 mg) ile *rel*-*N*-((1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,5-dihidroksi-3,4-bis (hidroksimetil) sikloheksil) asetamit **118** sentezlendi. 0.50 g (1.25 mmol) *rel*-(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-asetamido-2,3-bis(asetoksimetil) siklo heksan-1,4-diil diasetat **117**, 25 mL'lik dibi yuvarlak balonda 15 mL kuru MeOH'de çözüldü ve **116**'ya uygulanan yöntem **117**

için de tekrarlandı. Böylece kahverengi vizkoz sıvı *rel-N-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,5-dihidroksi-3,4-bis(hidroksimetil) sikloheksil) asetamid* **119** % 96 verim (280 mg) ile elde edildi (Şema 3.12).

**3.2.13. Amido tetraasetatların (116 ve 117) HCl/DOWEX 50W/NH<sub>3</sub> ile hidrolizi: *Rel-(1S,2R,3S,4S,5R) - 5- amino-2,3- bis (hidroksimetil) sikloheksan-1,4-diol (120) ve rel-(1R,2R,3S,4S,5R)-5-amino-2,3-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1,4-diol (121)*'ün sentezi**



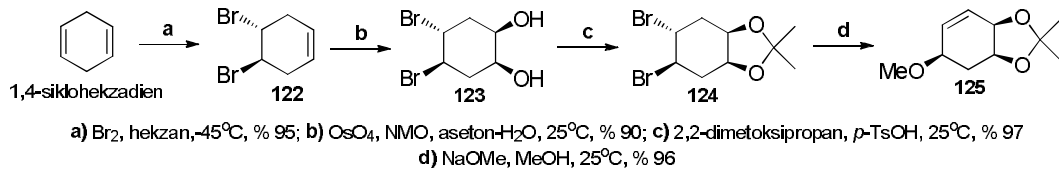
Şema 3.13. 120 ve 121'in sentezi

10 mL'lik dibi yuvarlak balonda 0.50 g (1.25 mmol) *rel-(1S,2R,3S,4S,5R)- 5-asetamido-2,3-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,4-diil diasetat* **116**, 2 M HCl (5 mL) ile çözüldü. Son karışım 80 °C'de 3-4 saat süresince karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon çözücüsü düşük basınçta ve yüksek sıcaklıkta uzaklaştırıldı. Son ürün % 1 NH<sub>3</sub>(s) çözeltisi (25 mL) ile çözümlenip kolon kromatografisi yöntemiyle Dowex 50W reçinesi üzerinden geçirildi. Ortamdaki su evaporatörde buharlaştırıldıktan sonra beyaz katı olarak kantitatif verimde (236 mg, % 99) *rel-(1S,2R,3S,4S,5R)-5-amino-2,3-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1,4-diol* **120** sentezlendi. Diğer taraftan 0.50 g (1.25 mmol) *rel-(1R,2R,3S,4S,5R)-5-asetamido- 2,3- bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,4-diil diasetat* **117**, 10 mL'lik dibi yuvarlak balonda 2 M HCl (5 mL) ile çözüldü. **116** için uygulanan HCl/DOWEX 50 W/NH<sub>3</sub> hidroliz yöntemi **117** için tekrarlandı. Böylece beyaz katı olarak kantitatif verimde *rel-(1R,2R,3S,4S,5R)-5- amino- 2,3- bis (hidroksimetil) sikloheksan-1,4-diol* **121** (238 mg, % 100) sentezlendi (Şema 3.13).

Çalışmanın II. Kısımında literatürdeki yöntem takip edilerek yüksek verimde metoksi ketal **125** bileşiği elde edildi. Bunun için öncelikle 1,4-sikloheksadien heksan içinde soğukta seçici olarak bromlanıp OsO<sub>4</sub>/NMO eşliğinde yükseltgenerek dibrom diol **123** sentezlendi. Daha sonra **124**'deki iki hidroksil grubunun *p*-TSOH



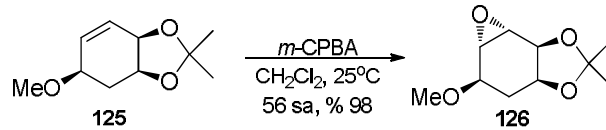
katalizörlüğünde 2,2-dimetoksipropan ile ketallenmesiyle dibromo ketal **124** oluşturuldu. **124**'deki bromların aşırı NaOMe ile eliminasyon ve yerdeğiştirme reaksiyonları sonucunda metoksi ketal **125**'in sentezi gerçekleştirildi [80] (Şema 3.14).



Şema 3.14. 125'in sentezi: Reaktifler, reaksiyon koşulları ve yüzde verimler

3.2.14 ve 3.2.24 arasında II. Kısımın kimyasal yöntemleri yer almaktadır.

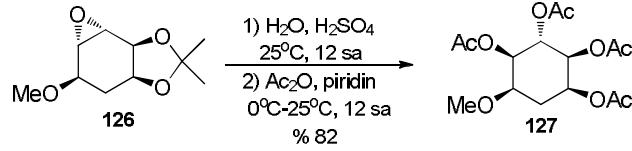
### 3.2.14. Metoksi ketal (**125**)'in epoksidasyonu: *Rel*-(3a*S*, 5*R*, 5a*S*, 6a*S*, 6b*S*)-5-metoksi-2,2-dimetil heksahidro oksireno [2',3':3,4] benzo [1,2-*d*] [1,3] diokzol (**126**)'ün sentezi



Şema 3.15. 126'nın sentezi

*Rel*-(3a*S*,5*R*,7a*R*)-5-metoksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahydrobenzo[*d*] [1,3] diokzol **125** (5.00 g, 27.14 mmol) 300 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile çözüldü. Oluşan karışıma 13.38 g *m*-CPBA, (54.27 mmol, % 70) eklendi ve karışım 56 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda karışıma % 50 NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) çözeltisi ilave edilip ilave 20 dk daha karıştırılmaya devam edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra, sırasıyla doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi (3 x 200 mL), tuzlu su (2 x 150 mL) ve en son bol su ile (2 x 150 mL) yıkandı. Toplanan organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutulup süzülde ve çözücünün düşük basınçta uçurulması sonucu renksiz, vizkoz ve yağimsı bir madde olarak *rel*-(3a*S*,5*R*,5a*S*,6a*S*,6b*S*)-5-metoksi-2,2-dimetilheksahidrooksireno [2',3':3,4] benzo [1,2-*d*][1,3] diokzol **126** sentezlendi (5.33 g, % 98) (Şema 3.15).

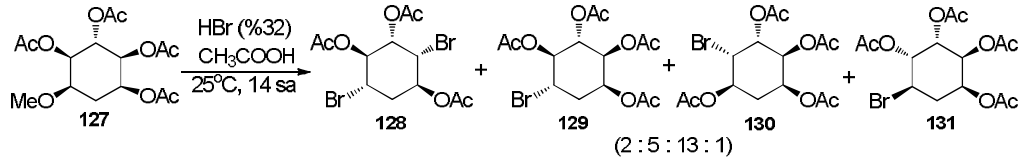
**3.2.15. Epoksit halkasının açılması ve ketal grubunun kaldırılması: *Rel*-(1*S*, 2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-metoksi sikloheksan-1, 2, 3, 4-tetraail tetraasetat (127)'in sentezi**



Şema 3.16. 127'nin sentezi

Suda (50 mL) çözülmüş ve manyetik olarak karışan *rel*-(3*aS*,5*R*,5*aS*,6*aS*,6*bS*)-5-metoksi-2,2-dimetil heksahidro oksireno [2',3':3,4] benzo[1,2-*d*] [1,3] diokzol **126** (4.57 g, 22.82 mmol) bileşiğine damla damla H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2.0 mL) eklendi. Karışım oda sıcaklığında bir gece (12 sa) karıştırıldı. Bu süre sonunda nötrleştirme amacıyla reaksiyon karışımına yavaşça ve parça parça 10 dk süre içinde NaHCO<sub>3</sub> ilave edildi. Ortamdaki tuz basit süzme ile ve suyun da evaporatörde uzaklaştırılmasıyla oluşan ürün kısa bir silika jel (~6-7 g) kolonunda MeOH ile süzüldü. Metanolün düşük basınçta uzaklaştırılmasından sonra kalan ürün, 4.0 mL piridin ile çözümlenip üzerine soğukta 5 mL Ac<sub>2</sub>O eklendi ve 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bundan sonra reaksiyon karışımına 250 mL DCM ilave edilip 5 dk karıştırıldı. Ondan sonra ortama % 5 HCl çözeltisi (125 mL) eklenip 1-2 dk karıştırıldı. Ayrılan organik fazlar sırasıyla derişik NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi (2 x 150 mL), tuzlu su (2 x 150 mL) ve su ile (2 x 150 mL) yıkanıp NaSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra basit süzme ile katı tuzlarından ayrıldı. Çözücü vakumda buharlaştırıldıktan sonra kalan ham ürün kolon kromatografisi ile hekzan:etil asetat çözücü sistemleri kullanılarak ayrılıp saflaştırıldı. Elde edilen *rel*-(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-metoksisikloheksan-1,2,3,4-tetraail tetraasetat **127**, renksiz bir sıvı ve tek ürün olarak % 82 verimde (6.50 g) sentezlendi (Şema 3.16).

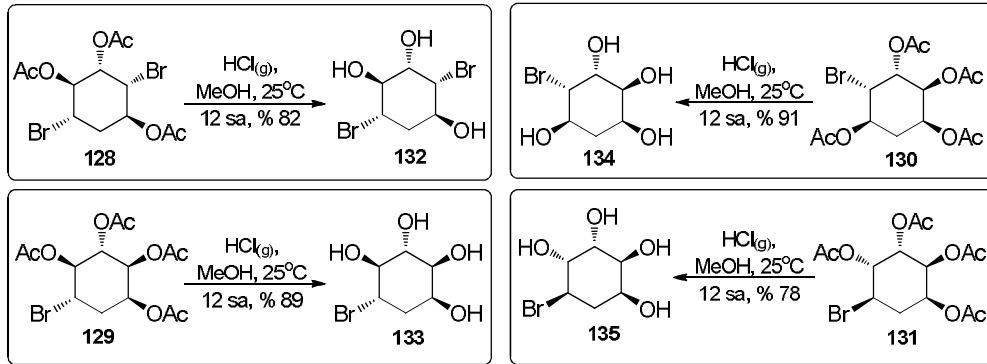
### 3.2.16. Bromo kuersitol asetatların (128, 129, 130 ve 131) HBr ile sentezi



Şema 3.17. Bromo kuersitol asetatların (128, 129, 130 ve 131) sentezi

Yuvarlak dibli 50 mL'lik bir balon içinde *rel*-(1S,2S,3S,4R,5R)-5-metoksi sikloheksan-1,2,3,4-tetraail tetraasetat **127** (3.70 g, 10.68 mmol), AcOH içinde hazırlanmış HBr (% 32) çözeltisinde (25 mL) çözüldü ve oda sıcaklığında bir gece boyunca (14 saat) karıştırıldı. Ortamdaki reaksiyona girmemiş HBr ve AcOH, NaHCO<sub>3</sub> ile nötrleştirilip çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Daha sonra kalan kalıntıya DCM (100 mL) eklendi ve süzüldü. Süzüntü düşük basınçta yoğunlaştırılıp silika jel (100 g) kolonuna yüklendi. Hekzan:etil asetat (6:1) çözücü sistemi kullanılarak kromatografik olarak ayrılan fraksiyonlardan dört bileşik (**128**, **129**, **130** ve **131**) izole edildi. Bunlardan 1. izomer *rel*-(1S,2S,3R,4S,6S)-3,6-dibromo sikloheksan-1,2,4-triil triasetat **128**, açık sarı sıvı olarak % 7 verimle (0.30 g) elde edildi. 0.85 g (% 20) 2. izomer *rel*-(1S,2S,3R,4S,5S)-5-bromosikloheksan-1,2,3,4-tetraail tetraasetat **129**, hekzan:etil asetat (5:1) ile kristallendirilerek renksiz kristaller olarak izole edildi. Dört izomerden 3.'sü *rel*-(1S,2S,3R,4S,5R)-4-bromosikloheksan-1,2,3,5-tetraail tetraasetat **130** (2.2 g, % 52) renksiz bir sıvı olarak kolondan ayrıldı. Açık sarı bir sıvı olarak 4. ve son izomer *rel*-(1S,2S,3R,4R,5R)-5-bromosikloheksan-1,2,3,4-tetraail tetraasetat **131**, % 4 verim ile (0.15 g) elde edildi (Şema 3.17).

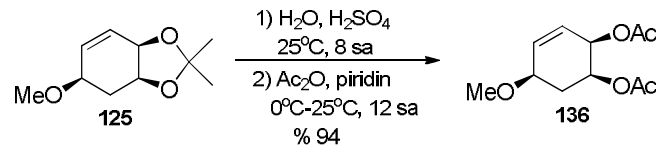
### 3.2.17. Bromo kuersitollerin (132, 133, 134 ve 135) HCl<sub>(g)</sub> hidrolizi ile sentezi



Şema 3.18. Bromo kuersitollerin (132, 133, 134 ve 135) sentezi

Manyetik olarak karışan derişik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltilisine derişik HCl<sub>(s)</sub> damlatılmasıyla üretilen HCl<sub>(g)</sub>, 50 mL MeOH'de çözülmüş ve karışır halde *rel*-(1S,2S,3R,4S,6S)-3,6-dibromo sikloheksan-1,2,4-triil triasetat **128** (0.25 g, 0.60 mmol) çözeltilisinden 20 dk boyunca geçirildi. Daha sonra balonun ağzı kapatılıp 12 saat süresinde oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon ortamındaki çözücü (MeOH) vakum altında uzaklaştırıldı ve vizkoz ve renksiz bir sıvı olarak *rel*-(1S,2S,3R,4S,6S)-3,6-dibromo sikloheksan-1,2,4-triol **132** elde edildi. Daha sonra bu sıvı izomer etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı (143 mg, % 82). Diğer bromo asetatlar (**129**, **130** ve **131**) için yine MeOH içinde HCl gazı geçirilerek gerçekleştirilen hidroliz işlemi kullanıldı: 0.30 g (0.76 mmol) *rel*-(1S,2S,3R,4S,5S)-5-bromosikloheksan-1,2,3,4-tetraasetat **129**'dan çıkarak % 89 verimde (154 mg) elde edilen *rel*-(1S,2S,3R,4S,5S)-5-bromosikloheksan-1,2,3,4-tetraol **133** etanol ile renksiz kristaller olarak saflaştırıldı. *Rel*-(1S,2S,3R,4S,5R)-4-bromo sikloheksan-1, 2, 3, 5-tetraasetat **130** (0.75 g, 1.90 mmol) hidroliz edildiğinde oluşan ürün *rel*-(1S,2S,3R,4S,5R)-4-bromosikloheksan-1,2,3,5-tetraol **134**, heksan:etanol ile kristallendirilip renksiz kristaller olarak elde edildi (392 mg, % 91), son olarak 140 mg (0.35 mmol) *rel*-(1S,2S,3R,4R,5R)-5-bromosikloheksan-1,2,3,4-tetraasetat **131** metanolde çözümlü hidroliz edilerek *rel*-(1S,2S,3R,4R,5R)-5-bromosikloheksan-1,2,3,4-tetraol **135** elde edildi ve heksan: etanol (1:1) sistemi ile kristallendirilerek renksiz bir toz olarak % 78 verim ile (63 mg) elde edildi (Şema 3.18).

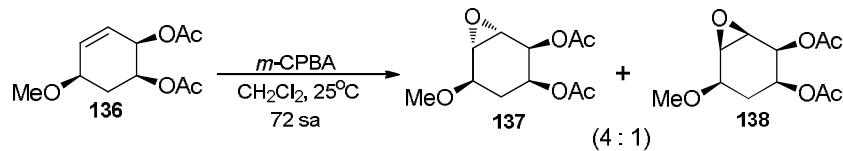
### 3.2.18. *Rel*-(1*S*,2*R*,5*R*)-5-metoksisikloheks-3-en-1,2-diil diasetat (**136**)'ın sentezi



Şema 3.19. **136**'nın sentezi

10 mL suda çözülmüş ve karışır halde *rel*-(3*aS*,5*R*,7*aR*)-5-metoksi-2,2-dimetil-3*a*,4,5,7*a*-tetra hidrobenzo[*d*] [1,3] diokzol **125** (3.00 g, 16.28 mmol) çözeltilisine 1.5 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> damla damla eklendi ve oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ortamda reaksiyona girmemiş aşırı asit, NaHCO<sub>3</sub> ile hidroliz edildi. Ortamdaki su vakumda buharlaştırıldıktan sonra, kalan katıya etil asetat eklendi ve katılar süzüldü. Reaksiyondaki çözücü giderilerek yoğunlaştırılan ürün, 5 mL piridinde çözümlenip soğukta 7 mL Ac<sub>2</sub>O ilave edildi ve çözelti bir gece (12 sa) karıştırıldı. Reaksiyon karışımına DCM (400 mL) eklenip buzlu HCl ile hidroliz edildi. Derişik NaHCO<sub>3</sub> ile nötrleştirme işlemine takiben toplanan organik faz, sırasıyla tuzlu su (2 x 200 mL) ve su ile (2 x 200 mL) yıkayıp Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve katı kısımlar süzüldü. Reaksiyon çözücüsünün düşük basınçta uçurulmasıyla sıvı, renksiz ve % 94 verimle (3.50 g) *rel*-(1*S*,2*R*,5*R*)-5-metoksisikloheks-3-en-1,2-diil diasetat **136** bileşiği sentezlendi (3.19).

### 3.2.19. Metoksi diasetat (**136**)'ın epoksidasyonu: *Rel*-(1*S*, 2*S*, 3*S*, 5*R*, 6*S*)-5-metoksi-7-okza bisiklo [4.1.0] heptan- 2,3- diil diasetat (**137**) ve *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,5*R*,6*R*)- 5-metoksi-7-okza bisiklo[4.1.0]heptan-2,3-diil diasetat (**138**)'ın sentezi

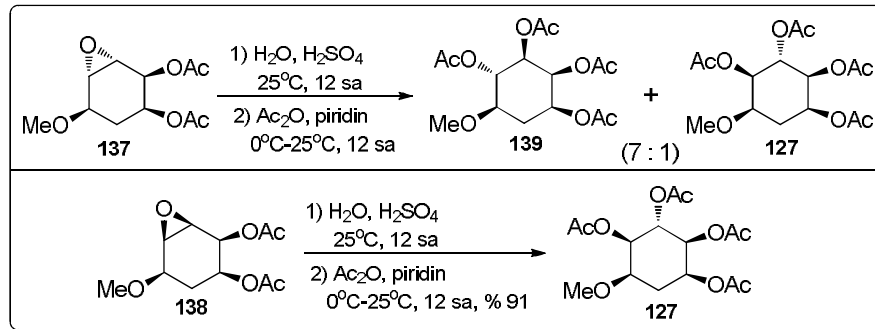


Şema 3.20. **137** ve **138**'in sentezi

150 mL DCM'de çözülmüş 2.80 g (12.27 mmol) *rel*-(1*S*,2*R*,5*R*)-5-metoksisikloheks-3-en-1,2-diil diasetat **136** bileşiğine 100 mL DCM'de çözülmüş *m*-CPBA (6.07 g, 35.20 mmol, % 70) çözeltilisi eklendi. Karışım manyetik olarak oda sıcaklığında 72

saat karıştırıldı. Daha sonra % 50 NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi (70 ml) ilave edilip 20 dk daha karıştırılmaya devam edildi. Ortamdan ayırma hunisiyle ayrılan organik faz, sırasıyla doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi (2 x 200 mL), tuzlu su (2 x 200 mL) ve su ile (2 x 150 mL) yıkandı. Toplanan sulu organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulup süzöldükten sonra ortamdaki çözücü düşük basınçta buharlaştırıldı. Böylece elde edilen vizkoz sıvı (2.75 g, % 92) silika jel (55 g) kolonuna verildi. Kolonda birbirinin izomeri olan iki madde (**137** ve **138**) izole edildi: 1. izomer *rel*-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-5-metoksi-7-okzabisiklo[4.1.0] heptan-2,3-diil diasetat **137**, renksiz bir sıvı olarak elde edilirken (1.92 g, % 70), 2. izomer *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,5*R*,6*R*)-5-metoksi-7-okzabisiklo [4.1.0] heptan-2,3-diil diasetat **138**, yine renksiz bir sıvı olarak elde edildi (0.47 g, % 17) (Şema 3.20).

### 3.2.20. Metoksi diasetatların (**137** ve **138**) epoksit halkalarının açılması: Metoksi tetraasetatların (**139** ve **127**) sentezi

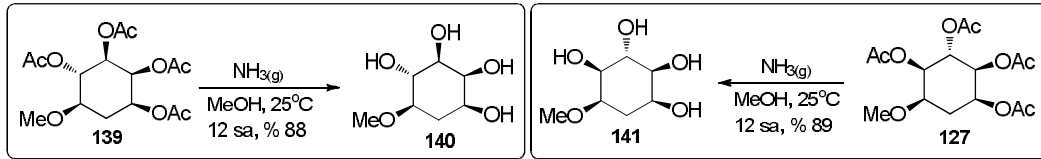


Şema 3.21. 139 ve 127'nin sentezi

1.50 g (6.14 mmol) *rel*-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-5-metoksi-7-okzabisiklo[4.1.0] heptan-2,3-diil diasetat **137**, H<sub>2</sub>O'da çözülüp H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile **126** nolu bileşiğin hidrolizindeki gibi hidroliz edildi ve Ac<sub>2</sub>O-piridin ile asetatlanarak % 94 verimle (2.00 g) renksiz vizkoz metoksi tetraasetatlar elde edildi. Bu vizkoz madde kolon kromatografisi (silika jel: 35 g) ile hekzan: etil asetat (4:1) kullanılarak iki ürün izole edildi: Bu ürünlerden ilk fraksiyon ürünü *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-metoksisikloheksan-1,2,3,4-tetraail tetraasetat **139**, etil asetat ile kristallendirilerek renksiz kristal olarak % 70 verimde (1.40 g) elde edildi. İkinci fraksiyon ise *rel*-(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-metoksisikloheksan-1,2,3,4-tetraail tetraasetat **127** renksiz ve sıvı olarak saflaştırıldı (0.20 g, % 10). Diğer yandan 0.17 g (0.70 mmol) *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,5*R*,6*R*)-5-metoksi-7-okzabisiklo [4.1.0] heptan-2,3-diil diasetat **138**'in hidrolizi için üzerinde **126** nolu moleküle uygulanan hidroliz (H<sub>2</sub>O-

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), asetatlama (Ac<sub>2</sub>O-piridin), ayırma ve saflaştırma işlemlerinin aynıı tekrarlandı ve tek ürün olarak *rel*-(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-metoksisikloheksan-1.2.3.4-tetraol tetraasetat **127** sentezlendi (0.22 g, % 91) (Şema 3.21).

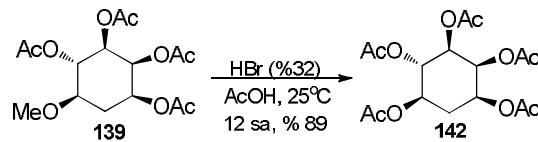
### 3.2.21. Metoksi tetraasetatların (139 ve 127) NH<sub>3</sub> ile hidrolizi: *Rel*-(1*S*, 2*S*, 3*S*, 4*R*,5*R*)-5-metoksisikloheksan-1,2,3,4-tetraol (140) ve *rel*-(1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-5-metoksi sikloheksan-1,2,3,4-tetraol (141)'ün sentezi



Şema 3.22. 140 ve 141'nin sentezi

0.32 g (0.92 mmol) *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-metoksi sikloheksan-1,2,3,4-tetraol tetraasetat **139**'a 1. kısımdaki **116** ve **117** nolu moleküllere uygulanan yöntemlerdeki gibi NH<sub>3</sub> gazı geçirilerek hidroliz işlemi uygulandı. Böylece % 88 verimle (145 mg) *rel*-(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-metoksi sikloheksan-1,2,3,4-tetraol **140** elde edildi. Bu viskoz madde EtOH ile kristalendirilerek renksiz kristaller elde edildi. Aynı yöntemle 0.36 g (1.04 mmol) *rel*-(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-metoksi sikloheksan-1,2,3,4-tetraol tetraasetat **127**'in hidroliz edilmesi ve EtOH'da kristallendirmesiyle **141** nolu *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-metoksi sikloheksan-1,2,3,4-tetraol yine aynı şekilde renksiz kristal olarak elde edildi (165 mg, % 89) (Şema 3.22). Her iki kristalin erime noktaları Bölüm 4'de verilmiştir.

### 3.2.22. Metoksi tetraasetat (139)'in demetilasyonu: *Rel*-(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-sikloheksan-1,2,3,4,5-pentail pentaasetat (142)'in sentezi

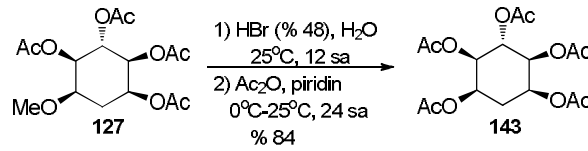


Şema 3.23. 142'nin sentezi

*Rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-metoksi sikloheksan-1,2,3,4-tetraol tetraasetat **139** (1.15 g, 3.32 mmol), 9.5 mL AcOH içinde hazırlanmış % 32 HBr çözeltisinde çözüldü ve oda

sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda ortamdaki çözelti  $\text{NaHCO}_3$  ile nötrleştirildi. Çözücü düşük basınç yüksek sıcaklıkta buharlaştırıldı. Reaksiyon ortamındaki kalıntı (1.15 g) kısa bir silika jel kolonunda EtOAc ile süzülerek temizlendi. Elde edilen açık sarı ürün hekzan:etil asetat (4:1) ile kristallendirildiğinde *rel*-(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-sikloheksan-1,2,3,4,5-pentail pentaasetat **142** (1.11 g, % 89) maddesi saf beyaz kristaller halinde elde edildi (Şema 3.23).

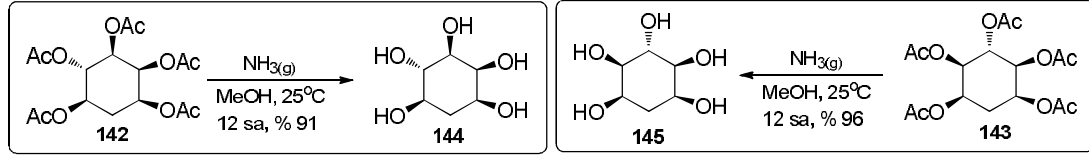
### 3.2.23. Metoksi tetraasetat (**127**)'in demetilasyonu: *Rel*-(1*R*,2*R*,3*r*,4*S*,5*S*)-sikloheksan-1,2,3,4,5-pentail pentaasetat (**143**)'in sentezi



25 mL suda hazırlanmış karışmakta olan % 48'lik HBr çözeltisine (% 48) *rel*-(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-metoksi sikloheksan-1,2,3,4-tetraail tetraasetat **127** (3.80 g, 10.97 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırıldıktan sonra  $\text{NaHCO}_3$  ile nötrleştirildi. Ortamdaki çözücü düşük basınçta, yüksek sıcaklıkta uzaklaştırıldı ve kalan kalıntı MeOH (100 mL) ile çözüldü. Katılar süzülerek bertaraf edildi. Süzüntü vakumda uçurulup herhangi bir saflaştırma yapılmaksızın 6 mL piridinde çözümlü soğukta 7 mL  $\text{Ac}_2\text{O}$  ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Daha sonra **127** nolu molekülün eldesinde uygulanan işleminin aynısı tekrarlanıp ortamdaki çözücü buharlaştırıldığında elde edilen ürün hekzan:etil asetat (3:1) sistemiyle kristallendirildi ve renksiz kristaller olarak *rel*-(1*R*,2*R*,3*r*,4*S*,5*S*)-sikloheksan-1,2,3,4,5-pentail pentaasetat **143** elde edildi (3.45 g, % 84) (Şema 3.24).



**3.2.24. Penta asetatların (142 ve 143) hidrolizi: *Rel*-(1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-siklohekzan-1, 2, 3, 4, 5-pentaol (144) ve *rel*-(1*R*, 2*R*, 3*r*, 4*S*, 5*S*)-siklohekzan-1,2,3,4,5-pentaol (145)'ün sentezi**



Şema 3.25. 144 ve 145'in sentezi

*Rel*-(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-siklohekzan-1,2,3,4,5-pentail pentaasetat **142** (0.90 g, 2.40 mmol) ve *rel*-(1*R*,2*R*,3*r*,4*S*,5*S*)-siklohekzan-1,2,3,4,5-pentail pentaasetat **143** (2.00 g, 5.34 mmol) ayrı balonlarda MeOH'de çözüldükten sonra **116** ve **117** moleküllerine uygulanan hidroliz yöntemi ile hidrolizlendi. Böylece sırasıyla *rel*-(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-siklohekzan-1,2,3,4,5-pentaol **144** (0.36 g, % 91) renksiz kristaller olarak ve *rel*-(1*R*,2*R*,3*r*,4*S*,5*S*)-siklohekzan-1,2,3,4,5-pentaol **145** renksiz vizkoz olarak elde edildi (0.84 g, % 96) (Şema 3.25).

### 3.3. Biyolojik Yöntemler

#### 3.3.1. $\alpha$ - ve $\beta$ -Glukosidaz aktivite testi

I. ve II. Kısımdaki hedef bileşiklerin  $\alpha$ -glukosidaz (*Saccharomyces cerevisiae*, G5003, sigma) ve  $\beta$ -glukosidaz (*almonds*, 49290, sigma) inhibitör aktiviteleri spektrofotometrik olarak ve substrat  $\alpha$ -D-PNPG (sigma N1377) (veya  $\beta$ -glukosidaz için  $\beta$ -D-PNPG (N7006, sigma) temelli yöntem ile belirlenmiştir [162, 197]. Yöntemde ilgili enzim substratını hidrolizler ve böylece spektrofotometrik olarak ölçülebilir *p*-nitrofenol oluşur [198] (Substrat *para*-nitro ise  $\lambda=400$  nm'de, eğer *orto*-nitro ise  $\lambda=410$  nm'de absorbans (A) ölçülür [143]). Öncelikle hazırlanan enzimin ve substratının sabit çalışma hacimleri UV spektrofotometre cihazında doğrusal artan zamana (60 s) karşı absorbans (A) grafiği ile tespit edilir. Deney tüpüne 930  $\mu$ L fosfat tamponu (67 mM, pH 6.8) alınıp üzerine 10  $\mu$ L enzim ve 10  $\mu$ L çeşitli derişimlerdeki (mM veya  $\mu$ M) test edilen bileşikler eklenir ve 37°C'de 3 dk 200 rpm'de inkübasyon yapılır. Daha sonra 50  $\mu$ L 500  $\mu$ M substrat (PNPG, destile suda

hazırlanır) eklenir ve 37 °C'de 1 dk boyunca çalkalayıcıda (shaker) 200 rpm'de inkübasyona devam edilir (ortamdaki reaksiyonlar başlar). Son olarak reaksiyon 100 µL 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (saf suda hazırlanır) ilavesiyle reaksiyon durdurulur ve açığa çıkan *p*-nitrofenol için absorbans (A) değerleri UV'de λ= 400 nm'de okunup kaydedilir [197, 199]. Yapılan işlemlerde enzim ve substrat değerleri sabit olup artan inhibitör hacimlerine göre tampon hacimleri azaltılmıştır. Son eklenen Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hariç toplam hacim 1000 µL olmalıdır. Testlerde Akarboz pozitif kontrol için kullanılır. Yüzde % İnhibisyon değerleri aşağıdaki formül (Denklem 3.1) ile hesaplanmıştır [200].

$$\text{İnhibisyon oranı (\%)} = \frac{[(A_{\text{negatif kontrol}} - A_{\text{boşluk}}) - (A_{\text{test}} - A_{\text{boşluk}})] \times 100}{(A_{\text{negatif kontrol}} - A_{\text{boşluk}})} \quad (3.1)$$

Bu formülde Negatif kontrol absorbansı inhibitör yerine tampon eklenerek ölçülür. Aynı yöntem ile boşluk absorbansı enzim yerine tampon eklenmesiyle belirlenir ve boşluk inhibitörün ürettiği absorbansdır.

### 3.3.2. α-Amilaz aktivite testi

NaCl (0.006 M) içeren Sodyum fosfat tamponuyla (20 mM, pH 6.9) çözülmüş farklı derişimlerdeki örneklerden (ya da akarbozdan) 10 µL alınıp (20 µL, 40 µL ve 80 µL için de tekrarlanır) fosfat tamponu (pH 6.9) içinde hazırlanmış 200 µL 1.0 U/mL α-amilaz (*Bacillus sp*, A 6814, sigma) çözeltisi ile karıştırılır [201]. Bu karışım 25°C'de 3 dk çalkalayıcıda 200 rpm hızda inkübe edilir. Bu ön inkübasyondan sonra, tamponda (pH 6.9) hazırlanmış % 0.25 nişasta çözeltisinden tüplere 400 µL eklenip 37°C'de 5 dk boyunca çalkalayıcıda 200 rpm'de inkübasyona devam edilir ve sonra 1 mL 1 % DNS (3,5-dinitrosalisilik asit) çözeltisinden (0.4 M NaOH ve % 12 sodyum potasyum tartarat içerir ve 100 mL saf suda hazırlanır) ilave edilerek reaksiyon sonlandırılır. Test tüpleri 5 dk boyunca kaynar suda inkübasyona bırakıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutulur. Son olarak tüplerdeki karışım 10 mL destile suyla seyreltilip UV spektrofotometre cihazında λ=540 nm'de absorbans (A) ölçülür. Akarboz pozitif kontrol için kullanılır. Kontrol A için inhibitör yerine tampon eklenir. Yüzde inhibisyon aşağıdaki formül (Denklem 3.2) ile hesaplanır:

$$\text{İnhibisyon (\%)} = (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}} \times 100 \quad (3.2)$$

$A_{\text{kontrol}}$ , sadece enzim'in absorbandsıdır.  $A_{\text{örnek}}$ , inhibitör, enzim ve substrat karışımının absorbandsıdır.

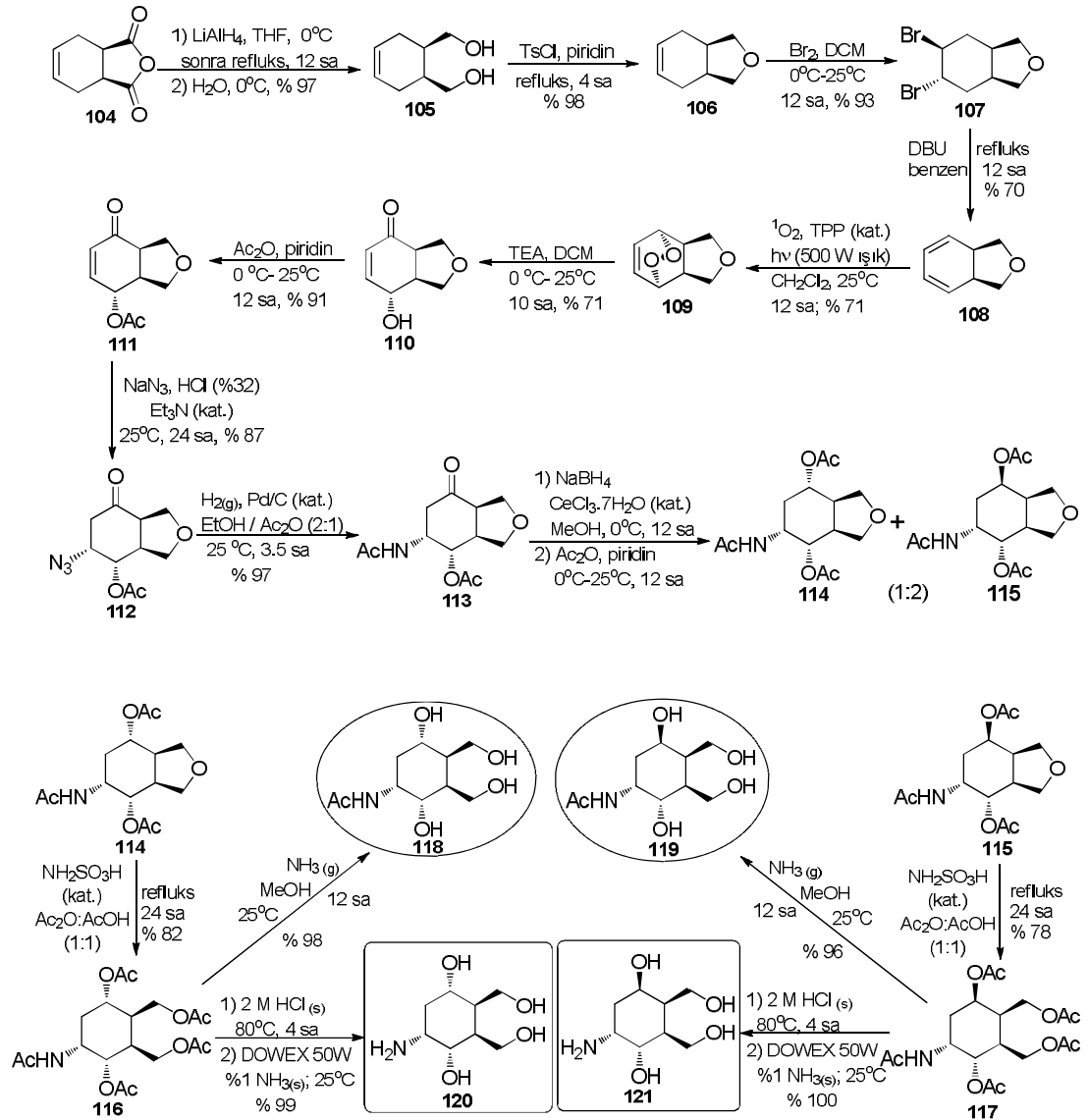
*IC<sub>50</sub> değerlerinin hesaplanması* [202]: İnhibitörün etki derecesinin belirlenmesinde önemli bir kriter olan IC<sub>50</sub>, enzimin % 50'sini inhibe eden inhibitör derişimine karşılık gelen değer olarak tanımlanır [203]. IC<sub>50</sub> değerlerinin belirlenmesinde inhibitör konsantrasyonlarının logaritmik değerlerine karşılık inhibisyon yüzdeleri grafiğı çizilerek dose response eğri elde edilir ve grafikten IC<sub>50</sub> değerleri hesaplanır. Deneyle en az 3 kez tekrarlanarak ortalama değer ve standart hata hesaplanır.

### 3.3.3. Antioksidan aktivite testi (radikal giderme aktivitesi)

Çalışmadaki aminosiklitollerin antioksidan aktiviteleri DPPH (kararlı serbest radikal [204]) yöntemi kullanılarak belirlendi [201]. Öncelikle 250 mL'lik balon jodede 250 mL EtOH ile 0.1 mM DPPH çözeltisi hazırlanır. Sonra aminosiklitoller (**118-121**) ve pozitif kontrol için kullanılacak referanslar olan E vitamini, BHT ve BHA bileşiklerinden 0.01 M 10 mL çözeltiler halinde ayrı ayrı 10 mL'lik balon jodelerde örnekler olarak hazırlanır. Her örnek için ayrı ayrı tekrarlanmak üzere; 3 deney tüpüne sırasıyla örnekten 50 µL, 100 µL ve 150 µL eklenir, sonra 3 mL'ye tamamlanacak şekilde her tüpe sırasıyla 2.95 mL, 2.90 mL ve 2.85 mL hacimlerde EtOH eklenir. Sonra her tüpe 1 mL DPPH eklenir. Diğer taraftan dördüncü bir tüpde kör çözeltisi hazırlanır. Kör çözeltisi 3 mL EtOH ve 1 mL DPPH içerir. Tüm tüplerde toplam hacim 4 mL'dir. İyice çalkalanan ağzı kapatılmış tüpler oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dk boyunca bekletilir. Bu süre sonunda her örneğın Absorbansı UV spektrofotometre'de  $\lambda=517$  nm'de ölçülür. Bu işlemler tüm örnekler ve referans maddeler için aynı anda yapıp 3 kez tekrar edilir [204]. Antioksidan aktivite (DPPH radikal giderme aktivitesi) aşağıdaki formül (Denklem 3.3) ile bulunur. Denklemde,  $A_o$ , kör çözeltisinin absorbandsıdır ve  $A_\delta$ , örnek veya referansın absorbandsıdır.

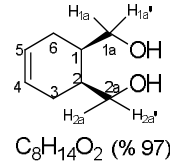
$$\text{Antioksidan aktivite (\%)} = (A_o - A_\delta) / A_o \times 100 \quad (3.3)$$

## BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA



Şema 4.1. I. Kısımdaki hedef siklik *N*-açıl-(118 ve 119) ve amino-(120 ve 121) polioller için genel sentez basamakları: reaktifler ve reaksiyon şartları, ürünlerin yüzde verimleri

Tez çalışmasının I. Kısımında, öncelikle ticari olarak temin edilebilen anhidrit **104** bileşiğinin  $\text{LiAlH}_4$  ile indirgenmesi sonucu *cis*-diol **105** sentezlendi [187]. **105**'in  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopisi ve de IR spektroskopisi verileri aşağıda verilmektedir.



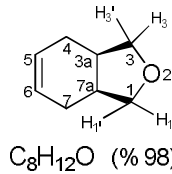
Şekil 4.1. **105**'in yapısı

**105** (Şekil 4.1) :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 1)  $\delta$  (ppm) 5.59 (s, 2 H,  $\text{H}_4=\text{H}_5$ ), 4.18 (bs, 2 H,  $\text{H}_{-\text{OH}}$ ), 3.66 (m, 2 H,  $\text{H}_{1a,1a'}$ ), 3.53 (m, 2 H,  $\text{H}_{2a,2a'}$ ), 1.81-2.23 (m, 6 H,  $\text{H}_{1=2}$  ve  $\text{H}_{3=6}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 2)  $\delta$  (ppm) 125.8 ( $\text{C}_{4=5}$ ), 63.7 ( $\text{C}_{1a=2a}$ ), 38.0 ( $\text{C}_{3=6}$ ), 27.1 ( $\text{C}_{1=2}$ ); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (EK 3) 3291, 3022, 2888, 2841, 1652, 1438, 1025, 736, 660.

Bu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisi grafiği (spektrumu) incelendiğinde; çift bağ protonları ( $\text{H}_4=\text{H}_5$ ) ve  $-\text{OH}$  grubu H'ına ait sırasıyla 5.6 ve 4.2 ppm'lerde singlet (s) olarak rezonans olmaktadır.  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 'e ait H'lar ( $2\text{H}_{1a}=2\text{H}_{2a}$ ), multipllet (m) sinyaller olarak 3.6-3.5 ppm'lerde gelmektedir. Halkadaki metilen ( $\text{CH}_2$ ) ( $2\text{H}_{3=6}$ ) ve metin (CH) H'ları ( $\text{H}_{1=2}$ ) birbirlerine çok yakın kimyasal kaymada rezonans olduklarından birbirleri ile örtüşerek geniş tripllet (b.t) görünümünde yukarı alanda multipllet pik vermektedir. **105**'in H'larına ait integrasyon, 1:1:2:3 şeklinde olduğu görülür. Buradaki 3 şiddetindeki integrasyon,  $\text{H}_{1(=2)}$  ve  $2\text{H}_{3(=6)}$  protonlarının toplamıdır. Öte yandan **105**'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu analiz edildiğinde 4 pik farklı pikin olduğu görülmektedir. Bu, **105** nolu bileşikteki 8 C'un yarısının birbirleriyle özdeş olduklarını ve dolayısıyla **105**'in simetrik yapıda olduğunu gösterir. **105**'in IR spektrumu üzerinde  $3290\text{ cm}^{-1}$  frekansındaki geniş ve orta şiddetteki pik, yapıdaki  $-\text{OH}$  gerilmesine aittir.  $\text{C}=\text{CH}$ 'a ait  $-\text{CH}$  gerilmesi  $3022\text{ cm}^{-1}$ 'de düşük şiddette ve keskin pik olarak gelmektedir. Bu bileşiğin yanısıra çalışmadaki tüm sentezlenen ürünlerin IR spektrumlarında  $3000\text{ cm}^{-1}$  altında ( $2800\text{ cm}^{-1} \leq \nu \leq 2900\text{ cm}^{-1}$ ) görülen pikler, genellikle ilgili yapılardaki spesifik alifatik ( $-\text{CH}$ ) gerilmelere aittir [205]. Son olarak **105**'in  $\text{CH}_2\text{OH}$ 'e ait C-O gerilmesi  $1025\text{ cm}^{-1}$ 'de şiddetli ve keskin pik verdiği

görülmektedir. Sonuç olarak **105**'e ait tüm spektroskopik bulgular yapıyla uyumludur.

Çalışmanın bir sonraki adımında *cis*-diol **105**'ün bazik ortamda reflüks şartlarında TsCl varlığında halkalaştırılmasıyla *cis*-furan **106** elde edildi [188] (Şema 4.1). **106**'ya ait spektroskopik ( $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR, IR) veriler aşağıda verilmektedir.



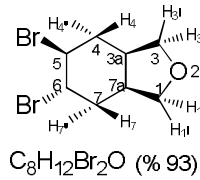
Şekil 4.2. **106**'nın yapısı

**106** (Şekil 4.2):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 4)  $\delta$  (ppm) 5.60 (s, 2 H,  $\text{H}_{5,6}$ ), 3.79 (dd, AB-sisteminin A kısmı,  $J=7.5$  ve 6.4 Hz, 2 H,  $\text{H}_{1,3}$ ), 3.45 (dd, AB-sisteminin B kısmı,  $J=7.7$  ve 5.6 Hz, 2 H,  $\text{H}_{1',3'}$ ), 2.23-2.43 (m, 2 H,  $\text{H}_{4,7}$ ), 2.10-2.22 (m, 2 H,  $\text{H}_{4',7'}$ ), 1.86 (dd,  $J=16.1, 3.9$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{3a,7a}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 5)  $\delta$  (ppm) 125.1 ( $2\text{C}_{5,6}$ ), 73.3 ( $2\text{C}_{1,3}$ ), 35.5 ( $2\text{C}_{3a,7a}$ ), 24.3 ( $2\text{C}_{4,7}$ ); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (EK 6) 3278, 3026, 2928, 2860, 1726, 1660, 1437, 1053, 880, 719, 656.

**106**'nın  $^1\text{H}$  NMR'ını incelemeye önce  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumuna bakıldığında 4 sinyalin olduğu görülür. Bu durum yapının 4 özdeş C içerdiğini ve simetrik olduğunu göstermektedir. **106**'nın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde, **106**'nın yapısındaki özdeş protonlar ( $\text{H}_5\text{-H}_6$ ,  $\text{H}_1\text{-H}_3$ ,  $\text{H}_4\text{-H}_7$  ve  $\text{H}_{3a}\text{-H}_{7a}$ ) ile 1:2:2:1 şeklindeki integrasyon oranlarının uyumlu olduğu görülür. Yapıdaki  $\text{H}_5\text{-H}_6$ 'nın singlet olarak rezonans olması, komşu metilenik ( $-\text{CH}_2$ ) protonları ( $\text{H}_4$  ve  $\text{H}_7$ ) ile etkileşme sabitlerinin ( $J$ ) çok düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Furan halkasındaki metilenik protonların kimyasal çevreleri farklı H'lerden oluştuğu için bunlardan biri ( $\text{H}_3$  veya  $\text{H}_3'$ ) önce visinal  $\text{H}_{3a}$  ile etkileşerek dublete yarıılır, sonra kendine komşu ( $\text{C}_3$  üzerinde) geminal proton ( $\text{H}_3$  veya  $\text{H}_3'$ ) ile etkileşip tekrar dublete yarılarak 3.8-3.5 ppm'de  $\text{H}_3$  veya  $\text{H}_3'$ , ayrı ayrı AB sisteminin A kısmı veya B kısmı şeklinde dubletin dubleti olarak rezonans olmaktadır [206]. Sikloheksen halkasındaki  $\text{H}_4$  (veya  $\text{H}_7$ ) ise 2.8-2.1 ppm'lerde komşu çift bağ ve  $\text{H}_{3a}$  ile multipl olarak rezonans olmaktadır. Metin H'ları ( $\text{H}_{3a,7a}$ ), yapıdaki metilenik H'larının ( $\text{H}_3\text{-H}_3'$  ve  $\text{H}_4\text{-H}_4'$ ) sadece bir tanesi ile

etkileşerek dubletin dubleti olarak rezonans olmuştur. Yapının IR spektrumunda 3026  $\text{cm}^{-1}$ 'deki olefinik -CH (C=CH) gerilmesi, 1726  $\text{cm}^{-1}$ 'deki çift bağ (-C=C-) gerilmesi ve furan halkasına ait 1053  $\text{cm}^{-1}$ 'deki şiddetli ve keskin C-O-C gerilmesi **106** yapısı ile örtüşen spesifik piklerdir [205]. (Not: Çalışmada Furan halkası içeren tüm bileşiklerin IR spektrumlarında C-O-C gerilmeleri genelde 1000-1100  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde keskin ve şiddetli pik vermektedir).

*cis*-Furan **106**'ın çift bağının bromlanmasıyla sentezlenen dibrom **107** tek ürün olarak elde edildi [196] (Şema 4.1). Katı dibrom'un erime noktası (E.N), NMR ve IR verileri aşağıda verilmektedir.



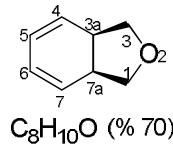
Şekil 4.3. **107**'nin yapısı

**107** (Şekil 4.3): E.N: 58-60 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 7)  $\delta$  (ppm) 4.36 (td,  $J = 8.2, 3.9$  Hz, 1 H,  $\text{H}_6$ ), 4.24 (ddd,  $J = 9.0, 7.8, 4.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}_5$ ), 3.74-3.96 (m, 3 H,  $\text{H}_3, \text{H}_3^1$  ve  $\text{H}_1$ ), 3.65 (dd,  $J = 8.3, 7.3$  Hz, 1 H,  $\text{H}_1^1$ ), 2.28-2.64 (m, 4 H,  $\text{H}_{4,4}^1$  ve  $\text{H}_{7,7}^1$ ), 1.96-2.24 (m, 2 H,  $\text{H}_{3a}$  ve  $\text{H}_{7a}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 8)  $\delta$  (ppm) 72.6 ( $\text{C}_1$ ), 70.3 ( $\text{C}_3$ ), 53.4 ( $\text{C}_6$ ), 53.3 ( $\text{C}_5$ ), 38.5 ( $\text{C}_{3a}$ ), 37.4 ( $\text{C}_{7a}$ ), 34.6 ( $\text{C}_4$ ), 33.4 ( $\text{C}_7$ ); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (EK 9) 2926, 2871, 1738, 1442, 1247, 1042, 1028, 883, 750, 677.

**106** nolu molekülün NMR spektrumlarının çift bağ bölgesindeki ( $^1\text{H}$  NMR için 4.5-6.0 ppm ve  $^{13}\text{C}$  NMR için 120-150 ppm) [206] sinyallerin **107**'nin NMR spektrumlarında görülmemesi alkenin bromlandığını göstermektedir. **107**'nin  $^{13}\text{C}$  NMR'ında yapıdaki 8 C'un hepsinin de sinyal verdiği görülür. Buradan bromun yapıya *trans* olarak bağlandığı anlaşılmakta ve bu durum alkenin (**106**) simetrik olmasından kaynaklanmaktadır.  $^1\text{H}$  NMR'nın  $\text{H}_6$ , önce kendisine *trans* konumda olan  $\text{H}_7^1$  ve  $\text{H}_5$  ile 8.2 Hz değerinde triplete yarıp, sonra kendisine *cis* ve visinal olan  $\text{H}_7$  ile 3.9 Hz'de dublete yarıp tripletin dubleti olarak rezonans olur. Furandaki farklı kimyasal çevredeki metilenik H'larının (4H =  $\text{H}_3, \text{H}_3^1, \text{H}_1$  ve  $\text{H}_1^1$ ) 3:1 oranında

integrasyona sahip olduğu görülür. Muhtemelen bu 4 protondan özdeş yakın  $H_3$ ,  $H_3^1$  ve  $H_1$ ;  $H_4$ ,  $H_4^1$ ,  $H_{3a}$  ve  $H_{7a}$  ile etkileşerek multipler rezonans olmakta ve kalan  $H_1^1$  ise geminal  $H_1$  ve visinal  $H_{7a}$  ile triplet olarak (veya çok yakın 8.3-7.3 Hz değerlerinden dolayı dubletin dubleti) yarılmaktadır. Halkadaki farklı kimyasal çevreye sahip  $H_{4,4}^1$  ile  $H_{7,7}^1$  ve de  $H_{3a}$  ile  $H_{7a}$ , multipler pikler olarak sırasıyla 2.5-2.1 ppm'de rezonans olmaktadır. Bileşiğin IR spektrumunda 2926-2871  $\text{cm}^{-1}$ 'deki orta şiddette keskin 2 pik muhtemelen Br'un dibindeki CH gerilmelerine aittir.

*trans*-Dibrom **107**'daki bromların reflüks şartlarında DBU ile eliminasyonu sonucu dien **108** sentezlendi [196] (Şema 4.1). **108**'in spektroskopik verileri (NMR ve IR) aşağıda verilmektedir.



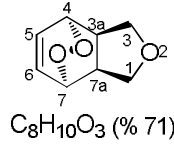
Şekil 4.4. **108**'in yapısı

**108** (Şekil 4.4):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 10)  $\delta$  (ppm) 5.80-5.86 (m, 2 H,  $H_{5,6}$ ), 5.59-5.62 (m, 2 H,  $H_{4,7}$ ), 4.12-4.16 (m, 2 H,  $H_{1,3}$ ), 3.57-3.60 (m, 2 H,  $H_{1,3}^1$ ), 2.96 (bs, 2 H,  $H_{3a,7a}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 11)  $\delta$  (ppm) 126.2 (2C( $C_{5,6}$ )), 122.3 (2C( $C_{4,7}$ )), 75.0(2C( $C_{1,3}$ )), 37.8 (2C( $C_{3a,7a}$ )); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (EK 12) 3034, 2968, 2929, 2856, 1737, 1643, 1238, 1074, 1053, 927, 907, 704, 678.

Simetrik yapıya sahip 1,3-dien **108**, dört tane özdeş karbon sinyalinin yapıyla uyum içinde olduğu görülmektedir. Bu özdeş karbonları  $C_1=C_3$ ,  $C_{3a}=C_{7a}$ ,  $C_4=C_7$  ve  $C_5=C_6$  şeklinde gösterilmiştir.  $^1\text{H}$  NMR'nda yine özdeş protonlar içermekte ve bunlar  $H_1=H_3$ ,  $H_{3a}=H_{7a}$ ,  $H_4=H_7$  ve  $H_5=H_6$  şeklindedir.  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda çift bağlara ait  $H_4$  ve  $H_5$  multipler olarak rezonans olurken, oksijen H'ları ( $H_1$  ve  $H_3$ ) 4.2-3.5 ppm'lerde yine multipler olarak rezonans olmuştur. Tersiyer konumdaki  $H_{3a,7a}$ 'ı geniş singlet piki ile 3 ppm'lerde rezonans olduğu görülmektedir. **108**'in IR spektrumunda fonksiyonel olefinik CH gerilmesi 3034  $\text{cm}^{-1}$ 'de frekans piki verirken, öte yandan C=C gerilmesi de 1700-1600  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde zayıf şiddette pik vermektedir. Sonuçta tüm spektroskopik analiz bulguları yapıyla uyum içindedir.



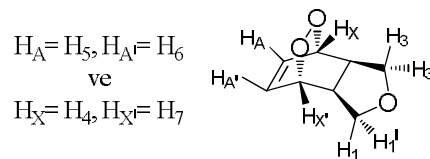
**108** nolu dienin ışık varlığında ve TPP katalizörlüğünde reaksiyon ortamından  $O_{2(g)}$  geçirilerek moleküle peroksit takılmaya çalışıldı. Böylece Diels-Alder [4+2] siklokatalması [190-192] tek ürün olarak endoperoksit **109** sentezlendi [196]. Bu yapının E.N, NMR ve IR değerleri aşağıda verilmektedir.



Şekil 4.5. 109'un yapısı

**109** (Şekil 4.5):  $R_f = 0.15$  (4:1, Hekzan:EtOAc); E.N: 123-126°C;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) (EK 13)  $\delta$  (ppm) 6.68 (dd,  $J = 4.4, 3.2$  Hz, AA'XX' sisteminin A kısmı, 2 H,  $H_{5,6}$ ), 4.71 (m, AA'XX' sisteminin X kısmı, 2 H,  $H_{4,7}$ ), 3.73 (m, 2 H,  $H_{1,3}$ ), 3.51 (dd,  $J_{3a,3(7a,1)} = 9.4$  ve 2.8 Hz, 2 H,  $H_{1,3}$ ), 3.03 (m, 2 H,  $H_{3a,7a}$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) (EK 14)  $\delta$  (ppm) 132.1 (2C( $C_{5,6}$ )), 72.7 (2C( $C_{4,7}$ )), 70.3 (2C( $C_{1,3}$ )), 40.1 (2C( $C_{3a,7a}$ )); IR ( $cm^{-1}$ ) (EK 19) 2924, 2861, 1732, 1673, 1624, 1376, 1075, 906, 701. APT (EK 15), DEPT (EK 16), COSY (EK 17), HETCOR (EK 18).

Öncelikle yapının  $^{13}C$  NMR spektrumundaki 4 sinyalden 4 özdeş C'a ( $C_5=C_6$ ,  $C_4=C_7$ ,  $C_{3a}=C_{7a}$  ve  $C_1=C_3$ ) sahip olduğu için simetrik bir moleküldür. Ancak  $^1H$  NMR ve COSY spektrumları, aynı kimyasal çevreli H'ların ( $H_5=H_6$  ve  $H_4=H_7$ ) farklı manyetik çevrelerinden dolayı farklılaşarak farklı rezonans sinyalleriyle AA'XX' sistemine (Şekil 4.6) göre pikler vermektedir [206].

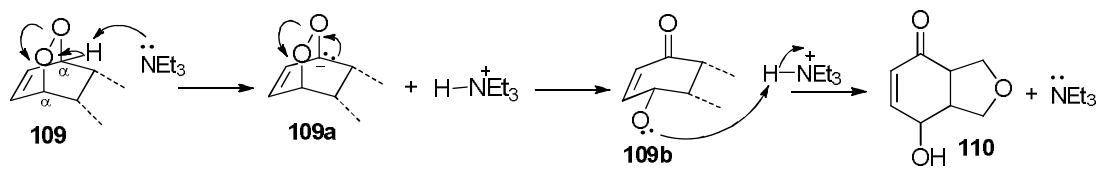


Şekil 4.6. 109'un AA'XX' sisteminde protonları

Şöyle ki;  $H_A, H_X$  ile visinal ( $J_{AX}$ ) olarak etkileşirken  $H_{A'}$  ise  $H_X$  ile uzun mesafe alilik ( $J_{A'X}$ ) olarak etkileşmektedir. Bu durum, aynı şekilde  $H_X$  ve  $H_{X'}$ 'in  $H_A$  ile etkileşmeleri için de geçerlidir.  $^1H$  NMR spektrumunda çift bağ  $H_A$ , birbirine çok yakın eşleşme sabitlerinden ( $J$ ) dolayı AA'XX' sisteminin A kısmını oluşturmaktadır. Aynı düşünceyle  $H_X, AA'XX'$  sisteminin X kısmını oluşturmaktadır. Yapıdaki farklı

kimyasal çevreli hidrofurandaki metilenik protonlardan birinin geminal ve visinal çevreler nedeniyle aşağı alanda multipler olarak rezonans olurken, hidrofurandaki diğer metilenik protonlar geminal ve visinal çevreden dolayı yukarı alanda dubletin dubleti olarak rezonans olmaktadır.  $H_{3a}$  (veya  $H_{7a}$ ) ise 3 ppm'de komşu  $H_{4,7}$  ve 2H ( $H_{1,3}$ ) protonları ile etkileşerek multipler olarak rezonans olmaktadır. Ayrıca COSY spektrumunda,  $H_{5,6}$ 'nın  $H_{4,7}$  ile,  $H_{4,7}$ 'nin  $H_{5,6}$  ve  $H_{3a,7a}$  ile,  $H_{1,3}$ 'ün  $H_{3a,7a}$  ve  $H_{1',3'}$  ile,  $H_{1',3'}$ 'ün  $H_{3a,7a}$  ve  $H_3$  ile,  $H_{3a,7a}$ 'nın 2H ( $H_{1,3}$ ) ve  $H_{4,7}$  ile korrelasyonları sonucu protonların yerleri doğrulanmaktadır. HETCOR spektrumu ile yerleri belli H değerlerinden C eksenine çizilen paralel doğruya denk gelen konturdan C sinyallerine çizilen dik doğrularla H'a bağlı C'un yeri belirlenmektedir [206]. Yine bu molekülün APT spektrumunda olefinik  $C_{5,6}$  ve tersiyer  $C_{4,7}$  negatif sinyalde rezonans olurken, metilen ( $CH_2$ )  $C_{1,3}$  ve metin ( $-CH$ )  $C_{3a,7a}$  karbonları pozitif sinyal vermektedir [206]. Yapıdaki  $-CH_2$  ve  $-CH$  karbonları DEPT spektrumunda APT'nin tersi pik vermektedir. IR spektrumunda ise olefinik C-H ve C-C gerilmeleri ve de C-O-C spesifik frekans bölgelerinde pik verdiği görülür.

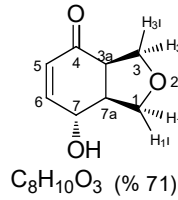
Bundan sonraki reaksiyon basamağında endoperoksit **109**,  $Et_3N$  varlığında Kornbulm-Delamare dekompozisyon reaksiyonu [193] üzerinden peroksit halkasının açılmasıyla hidroksi enon **110** sentezlendi (Şema 4.1). **110**'un eldesinin Şema 4.2'de gösterilen mekanizma üzerinden gerçekleştiği bilinmektedir.



Şema 4.2. **110**'un sentezi için önerilen mekanizma

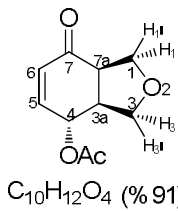
Bu mekanizmada baz ( $Et_3N$ ) önce  $\alpha$ -protonlarından birini koparıp karbanyon ara ürününü **109a** oluşturur. **109a** üzerindeki elektron çifti oksijen atomu üzerine kapandığında bir yanda C=O grubu oluşurken diğer tarafta endoperoksit köprüsü açılarak alkoksit iyonu **109b** oluşur. **109b** ortamdaki trietilamonyumun ( $H^+NEt$ )  $H^+$ 'ını alarak  $\alpha,\beta$ -doymamış yapıda 4-hidroksi enon **110** bileşiğini oluşturur. Reaksiyon sonunda  $Et_3N$ 'in tekrar oluşması katalizör olarak kullanıldığını gösterir.

Kromatografik yöntemlerle ayrılıp saflaştırılan **110**, Ac<sub>2</sub>O/piridin sisteminde asetatlanarak 4-asetoksi enon **111** elde edildi. Her iki bileşiğe ait spektroskopik (NMR ve IR) ve kromatografik (R<sub>f</sub> (TLC)) verilerine sırasıyla aşağıda yer verilmektedir. Bu yapılar benzer olduklarından onlara ait verilerin analizleri **111**'den başlanarak **110** ile birlikte değerlendirilmiştir.



Şekil 4.7. 110'un yapısı

**110** (Şekil 4.7): R<sub>f</sub>= 0.24 (3:2, Hekzan: Etil asetat); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (EK 20) δ (ppm) 6.90 (dd, *J* = 10.2, 2.6 Hz, 1 H, H<sub>6</sub>), 5.97 (dd, *J* = 10.3, 2.1 Hz, 1 H, H<sub>5</sub>), 4.37 (dt, *J* = 7.4, 2.4 Hz, 1 H, H<sub>7</sub>), 4.04 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H, H<sub>3</sub>), 3.93 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1 H, H<sub>1</sub>), 3.77-3.87 (m, 2 H, H<sub>1-3</sub>), 3.45 (s, 1 H, H<sub>OH</sub>), 3.11 (dt, *J* = 9.5, 7.5 Hz, 1 H, H<sub>3a</sub>), 2.77 (tdd, *J* = 7.6, 5.2, 2.9 Hz, 1 H, H<sub>7a</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (EK 21) δ (ppm) 197.3 (O=C<sub>4</sub>), 152.0 (C<sub>6</sub>), 128.5 (C<sub>5</sub>), 71.6 (C<sub>3</sub>), 69.4 (C<sub>1</sub>), 65.3 (C<sub>7</sub>), 48.3 (C<sub>3a</sub>), 47.9 (C<sub>7a</sub>); IR (cm<sup>-1</sup>) (EK 23) 3407, 2941, 2874, 1707, 1672, 1482, 1234, 1054, 914, 903, 727; HETCOR (EK 22).

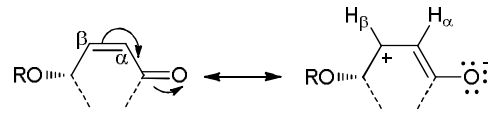


Şekil 4.8. 111'in yapısı

**111** (Şekil 4.8): R<sub>f</sub>= 0.60 (3:2, Hekzan:Etil asetat); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (EK 24) δ (ppm) 6.80 (dd, AB sisteminin A Kısmı, *J*<sub>5,6</sub> = 10.3, *J*<sub>5,4</sub> = 3.5 Hz, 1 H, H<sub>5</sub>), 6.10 (dd, AB sisteminin B Kısmı *J*<sub>6,5</sub> = 10.3, 1.7 Hz, 1 H, H<sub>6</sub>), 5.45 (ddd, *J*<sub>4,3a</sub> = 5.2 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 3.5, *J*<sub>4,6</sub> = 1.7 Hz, 1 H, H<sub>4</sub>), 4.00-4.07 (m, 2 H, H<sub>1,1'</sub>), 3.92 (dd, AB sisteminin A Kısmı, *J* = 9.0, 6.2 Hz, 1 H, H<sub>3</sub>), 3.73 (dd, AB sisteminin B Kısmı, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 1 H, H<sub>3</sub>), 3.12 (k, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H<sub>7a</sub>), 2.94 (ddd, *J* = 12.9, 11.5, 6.4, 1 H, H<sub>3a</sub>), 2.13 (s, 3 H, H<sub>OAc</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (EK 25) δ (ppm) 196.5 (O=C<sub>7</sub>), 170.5

(O=C<sub>OAc</sub>), 145.5 (C<sub>5</sub>), 130.4 (C<sub>6</sub>), 71.0 (C<sub>1</sub>), 70.1 (C<sub>3</sub>), 66.7 (C<sub>4</sub>), 47.5 (C<sub>7a</sub>), 44.4 (C<sub>3a</sub>), 21.2 (CH<sub>3(OAc)</sub>); **IR** (cm<sup>-1</sup>) (EK 31) 2943, 2975, 1739, 1673, 1476, 1433, 1371, 1224, 1061, 1033, 974, 795; **APT** (EK 26), **DEPT** (EK 27), **COSY** (EK 28), **HETCOR** (EK 29), **HMQC** (EK 30).

Alkol **110**'e göre polaritesi daha az olan asetat bileşiği **111** TLC tabakasında yukarıda gelmektedir.  $\alpha,\beta$ -Doymamış sistemindeki **111**'in <sup>1</sup>H NMR'ında H<sub>5</sub>, sırasıyla visinal olefinik H<sub>6</sub> ile (10.3 Hz) ve visinal alilik H<sub>4</sub> ile (3.5 Hz) ayrı ayrı dublete yarılarak en aşağı alanda dubletin dubleti olarak rezonans olmaktadır. H<sub>6</sub> ise yine sırasıyla H<sub>5</sub> (10.3 Hz) ve H<sub>4</sub> (1.7 Hz) ile ayrı ayrı dubletin dubleti olarak yarılmaktadır. Aynı durum hidroksi enon **110** bileşiği için de geçerlidir. **110**'un <sup>1</sup>H NMR'ında H<sub>6</sub> ve H<sub>5</sub> aynı şekilde ayrı ayrı dubletin dubleti olarak rezonans olmaktadır.



Şekil 4.9. C=C ve C=O elektronlarının delokalizasyonu

Doymamış sistemlerde C=C ile C=O elektronlarının delokalizasyonu sonucu,  $\beta$ -C'u daha fazla (+) yüklenir (Şekil 4.9). Bu nedenle  $\beta$ -H'u  $\alpha$ -H'una göre daha aşağı alanda rezonans olur [206]. **111**'in -OAc grubuna bağlı H<sub>4</sub>'ı, önce kendisiyle *trans* olan visinal H<sub>3a</sub> ile (5.2 Hz) etkileşerek dublete, sonra visinal olefinik H<sub>5</sub> (3.5 Hz) ile tekrar dublete, son olarak kendisine *trans*-alilik konumda olefinik H<sub>6</sub> (1.7 Hz) ile etkileşme yaparak dubletin dubletin dubleti olarak rezonans olmaktadır. Buna göre singlet oksijen ürününün (**109**) peroksit bağının konfigürasyon bozulmadan açıldığı anlaşılmaktadır [196, 199]. **110**'da -OH'ın bağlı olduğu H<sub>7</sub>'nin ise benzer etkileşimlerle ve yakın *J* değerlerinden dolayı dubletin tripleti olarak rezonans olduğu görülür. Ayrıca **111**'deki H<sub>4</sub>'ün **110**'daki H<sub>7</sub>'ye göre daha aşağı alanda rezonans olması -OAc'nin indüktif etkisinin -OH'dan fazla olmasından kaynaklanmaktadır. **111**'in furan halkasındaki metilenik protonlardan biri, komşu geminal protonlarla (H<sub>3</sub>, H<sub>3</sub><sup>1</sup>) ve visinal H<sub>3a</sub> etkileşerek multipler rezonans olurken, diğer metilenik protonlar ise kendisiyle geminal (9.0 Hz) konumdaki proton ve visinal proton (4.7 Hz) ile ayrı ayrı etkileşerek dubletin dubleti olarak rezonans olmuşlardır. **110**'un furan metilenleri de (2 H<sub>1</sub> ve 2 H<sub>3</sub>) benzer etkileşimler

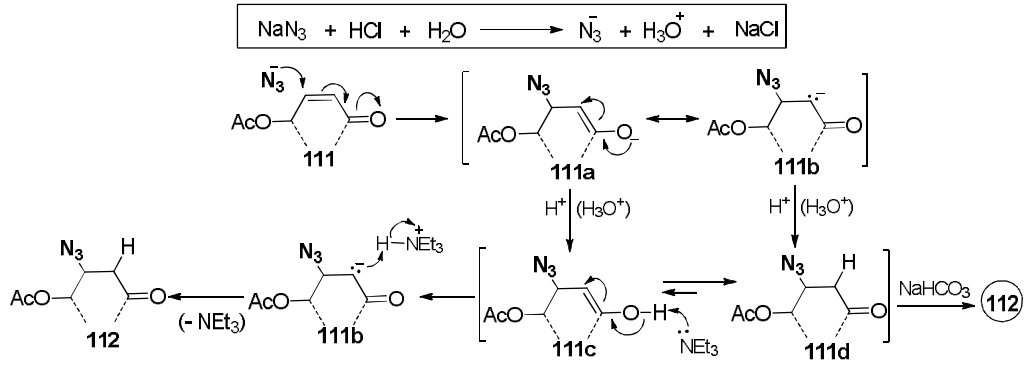
vermektedir. **111**'de metin H'larından H<sub>7a</sub>, sırasıyla komşu H<sub>1</sub>,H<sub>1</sub><sup>1</sup> ile (7.6 Hz) ile etkileşerek kuartet şeklinde rezonans olmaktadır. H<sub>3a</sub> ise sırasıyla visinal komşu H<sub>3</sub>,H<sub>3</sub><sup>1</sup>, ve H<sub>4</sub> ile etkileşerek dubletin dubletin dubleti olarak rezonans olmaktadır. **110**'da ise H<sub>3a</sub> ve H<sub>7a</sub> komşu H'larla etkileşerek benzer şekilde H<sub>3a</sub>, dubletin tripleti ve H<sub>7a</sub>, tripletin dubletin dubleti olarak rezonans olduğu görülür. Son olarak **111**'deki -OAc'a ait özdeş metil H'ları 2 ppm'de keskin singlet verirken, **110**'daki H<sub>OH</sub>'a ise 3.5 ppm'de zayıf yayvan bir singlet verdiği görülmektedir. **110** ve **111**'in COSY spektrumunda tespit edilen H-H etkileşimleri şu şekildedir: Tablo 4.1.

Tablo 4.1. 110 ve 111 için COSY spektrumu H-H etkileşmeleri

Protonlar	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub> (H <sub>4</sub> ( <b>111</b> ))	H <sub>1</sub> , <sup>1</sup>	H <sub>3</sub> , <sup>1</sup>	H <sub>3a</sub>	H <sub>7a</sub>	
Bağlı	<b>110</b>	H <sub>6</sub>	H <sub>5</sub> , H <sub>7</sub>	H <sub>1a</sub> , H <sub>6</sub>	H <sub>1,1</sub> <sup>1</sup> ,H <sub>1a</sub>	H <sub>3,3</sub> <sup>1</sup> ,H <sub>3a</sub>	H <sub>3,3</sub> <sup>1</sup> ,H <sub>7a</sub>	H <sub>1,1</sub> <sup>1</sup> ,H <sub>3a</sub>
protonlar	<b>111</b>	H <sub>4</sub> , H <sub>6</sub>	H <sub>4</sub> , H <sub>5</sub>	H <sub>3a</sub> , H <sub>5</sub>	H <sub>7a</sub>	H <sub>3,3</sub> <sup>1</sup> ,H <sub>3a</sub>	H <sub>3,3</sub> <sup>1</sup> ,H <sub>4</sub>	H <sub>1,1</sub> <sup>1</sup> , H <sub>3a</sub>

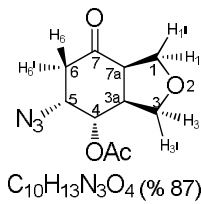
Bileşiklerin HETCOR spektrumlarından H'lara ait C değerleri, yerleri belli H konturlarından C piklerine çizilen dik doğrularla belirlendi. **111**'in HMQC spektrumunda C ve H etkileşme sinyallerinden karbonların yerleri doğrulanmaktadır [206]. Son olarak IR spektrumlarında **110** için orta şiddette ve geniş OH gerilmesi (3407 cm<sup>-1</sup>), C=O gerilmesi (1707 cm<sup>-1</sup>) ve C=C gerilmesi (1672 cm<sup>-1</sup>) spesifik pikleri görülürken **111** için spesifik OAc'ye ait C=O gerilmesi (1739 cm<sup>-1</sup>) ve halkadaki C=O gerilmesine (1673 cm<sup>-1</sup>) ait şiddetli ve keskin çatal pik dikkat çekmektedir.

N<sub>3</sub><sup>-</sup> iyonu (NaN<sub>3</sub> ile) DCM varlığında **111**'nolu bileşiğinin β-C'una asidik ortamda (% 32 HCl) ve Et<sub>3</sub>N katalizörlüğünde yüksek verimde takıldı [194]. Bu katılma α,β-doymamış sistemlere zayıf nükleofillerin 1,4-konjuge katılması şeklinde gerçekleşmektedir [207] (Şema 4.1). Bunun için Şema 4.3'de gösterildiği gibi bir mekanizma önerilmektedir.



Şema 4.3. 112'nin oluşum mekanizması

**112**'nin sentezi için öncelikle reaksiyon ortamında  $\text{NaN}_3$  ile derişik  $\text{HCl}$  (% 32) 1 saat kadar karıştırıldı. Bu sırada ortamda  $\text{NaCl}$  tuzu yanında  $\text{N}_3^-$  ve  $\text{H}_3\text{O}^+$  iyonları oluşturuldu. Daha sonra azidür ( $\text{N}_3$ ), reaksiyon ortamına eklenen **111**'in  $\beta\text{-C}$ 'una zayıf nükleofil olarak saldırır ve oluşan enolat iyonları (**111a** ve **111b**)  $\text{H}_3\text{O}^+$  ile protonlandığında ortamda denge halinde enol (**111c**) ve keto (**111d**) formları oluşur. Ortamdaki keto formundan hidroliz işlemi sonucu doğrudan **112** elde edilir. Diğer taraftan reaksiyona ilave edilen katalitik miktarda  $\text{Et}_3\text{N}$ , enol'ün  $\text{H}^+$ 'ını kopararak karbanyon **111b**'u oluşturur, **111b** de  $\text{H}^+\text{NEt}_3$ 'den  $\text{H}^+$  olarak **112**'ye dönüşür. Böylece elde edilen azido asetat bileşiği **112** ekstraksiyon ve kromatografi yöntemleriyle ayrılıp saflaştırıldıktan sonra NMR ve IR spektroskopik yöntemleri kullanılarak yapısı aydınlatılmış ve yapıya ait sonuçlara aşağıda yer verilmiştir.



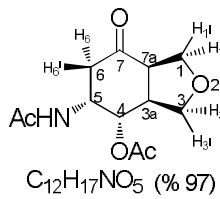
Şekil 4.10. 112'nin yapısı

**112** (Şekil 4.10):  $R_f = 0.56$  (3:2, Hekzan:Etil asetat);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 32)  $\delta$  (ppm) 5.06 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}_4$ ), 4.22 (td,  $J = 4.5, 2.3$  Hz, 1 H,  $\text{H}_5$ ), 3.82-4.03 (m, 2 H,  $\text{H}_{1,1'}$ ), 3.68-3.82 (m, 2 H,  $\text{H}_{3,3'}$ ), 3.01-3.15 (m, 1 H,  $\text{H}_{7a}$ ), 2.98 (m, 1 H,  $\text{H}_{3a}$ ), 2.67 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1 H,  $\text{H}_6$ ), 2.61 (dd,  $J = 4.8, 1.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}_6$ ), 2.11 (s, 3 H,  $\text{H}_{\text{OAc}}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 33)  $\delta$  (ppm) 205.8 ( $\text{O}=\text{C}_7$ ), 170.6 ( $\text{O}=\text{C}_{\text{OAc}}$ ), 72.5 ( $\text{C}_4$ ), 71.5 ( $\text{C}_3$ ), 69.4 ( $\text{C}_1$ ), 59.5 ( $\text{C}_5$ ), 50.5 ( $\text{C}_{7a}$ ), 41.9 ( $\text{C}_{3a}$ ), 41.5 ( $\text{C}_6$ ),

21.1 ( $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ); **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (EK 37) 2944, 2875, 2102, 1740, 1713, 1482, 1427, 1371, 1222, 1055, 1040, 917; **APT** (EK 34), **COSY** (EK 35), **HETCOR** (EK 36).

**112**'nin  $^1\text{H}$  NMR'ında;  $\text{H}_4$ , en aşağı alanda gelerek visinal  $\text{H}_{3a}$  ile *trans* etkileşmeyle (8.8 Hz) önce dublete ve sonra visinal  $\text{H}_5$  ile *cis* etkileşmeyle de (2.4 Hz) dublete yarılarak dubletin dubleti olarak rezonans olmaktadır.  $\text{H}_5$ , visinal metilen  $\text{H}$ 'ları ( $\text{H}_{6,6'}$ ) ile (4.5 Hz) önce triplete, sonra  $\text{H}_4$  ile (2.3 Hz) dublete yarılıp tripletin dubleti olarak rezonans piki vermektedir.  $\text{H}_{1,1'}$ ,  $\text{H}_{3,3'}$ ,  $\text{H}_{3a}$  ve  $\text{H}_{7a}$ , ayrı ayrı komşu  $\text{H}$ 'larla etkileşerek multipler sinyal verirken,  $\text{H}_6'$  dublet ve  $\text{H}_6$ 'in dubletin dubleti piki verdiği görülür.  $-\text{OAc}$ 'nin metil  $\text{H}$ 'ları singlet (2 ppm'ler) sinyal vermektedir.  $^{13}\text{C}$  NMR'ndaki 10 adet pik yapıyı doğrulamaktadır. COSY ve HETCOR spektrumları ile belirlenen H ve C değerleri APT spektrumuyla da uyum içinde olup önerilen yapıyla örtüşmektedir. IR spektrumunda  $:\text{N}=\text{N}^+=\text{N}$ 'e ait şiddetli gerilme piki  $2100\text{ cm}^{-1}$ 'de gelirken, halkadaki ve  $-\text{OAc}$ 'e ait  $\text{C}=\text{O}$  sinyali şiddetli ve keskin çatal pik olarak  $1740\text{-}1713\text{ cm}^{-1}$ 'de geldiği görülmektedir.

**112** nolu azido asetat,  $\text{EtOH} / \text{Ac}_2\text{O}$  içinde çözülerek Pd/C katalizörlüğünde  $\text{H}_2(\text{g})$  ile eş zamanlı hidrojenasyon ve asetatlama işlemine tabi tutuldu [140] (Şema 4.1). Böylece elde edilen 5-asetamido asetat **113** bileşiğine ait  $R_f$ , E.N, NMR ve IR verileri aşağıda verilmektedir.



Şekil 4.11. **113**'ün yapısı

**113** (Şekil 4.11) :  $R_f = 0.63$  (7:1,  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ ); **E.N:**  $166\text{-}168^\circ\text{C}$ ;  **$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (EK 38)  $\delta$  (ppm)  $\delta$  6.17 (br.d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{NHAc}}$ ), 5.15 (dd,  $J_{4,3a} = 3.8$ ,  $J_{4,5} = 2.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}_4$ ), 4.62 (dtd,  $J_{5,6} = 10.3$  Hz,  $J_{5,6'} = 5.9$  Hz,  $J_{5,4} = 2.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}_5$ ), 4.18 (dd, AB sisteminin A kısmı,  $J_{3,3'} = 9.1$  Hz,  $J_{3a,3'} = 3.6$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{3'}$ ), 3.94 (dd, AB sisteminin A kısmı,  $J_{1,1'} = 9.4$  Hz,  $J_{1',7a} = 7.3$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{1'}$ ), 3.84 (dd, AB sisteminin B kısmı,  $J_{3,3'} = 9.1$  Hz,  $J_{3a,3} = 7.3$  Hz, 1 H,  $\text{H}_3$ ), 3.76 (dd, AB sisteminin B

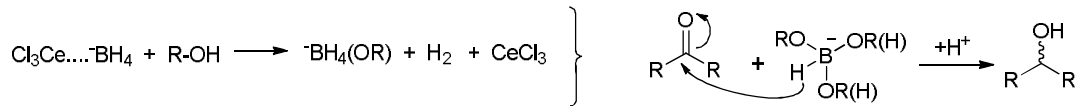
kısmı,  $J_{1,1'} = 9.4$  Hz,  $J_{1,7a} = 5.0$  Hz, 1 H, H<sub>1</sub>), 3.02-3.00 (m, 2 H, H<sub>7a</sub> ve H<sub>3a</sub>), 2.78 (dd, AB sisteminin A kısmı,  $J_{6,6'} = 14.5$  Hz,  $J_{6',5} = 5.9$  Hz, 1 H, H<sub>6'</sub>), 2.53 (dd, AB sisteminin B kısmı,  $J_{6,6'} = 14.5$  Hz,  $J_{6,5} = 10.2$  Hz, 1 H, H<sub>6</sub>), 2.14 (s, 3 H, H<sub>NHAc</sub>), 1.98 (s, 3 H, H<sub>OAc</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (EK 39)  $\delta$  (ppm)  $\delta$  207.4 (O=C<sub>7</sub>), 170.7 (O=C<sub>(NHAc)</sub>), 170.0 (O=C<sub>(OAc)</sub>), 71.6 (C<sub>4</sub>), 70.6 (C<sub>3</sub>), 70.2 (C<sub>1</sub>), 49.7 (C<sub>7a</sub>), 45.8 (C<sub>5</sub>), 43.0 (C<sub>3a</sub>), 41.3 (C<sub>6</sub>), 23.4 (CH<sub>3(OAc)</sub>), 21.4 (CH<sub>3(NHAc)</sub>); **IR (cm<sup>-1</sup>)** (EK 43) 3269, 3078, 2951, 2880, 2865, 1740, 1716, 1642, 1555, 1373, 1227, 1051, 1026, 891, 739; **DEPT** (EK 40), **COSY** (EK 41), **HETCOR** (EK 42).

**113** nolu bileşikdeki H değerlerinin yerlerini belirlerken öncelikle <sup>1</sup>H NMR'ında tahmin edilmesi kolay birkaç H'un yeri bulundu. Daha sonra COSY spektrumu üzerinden diğer H'larla olan korrelasyonlar yardımıyla yapıdaki kalan H'ların yerleri bulundu [206]. <sup>1</sup>H NMR'ında en aşağı alanda (6.17 ppm) gelen geniş dublet sinyal, -NHAc'e üzerindeki N'a bağlı H<sub>N</sub>'dir. Çünkü H<sub>N</sub>, H<sub>5</sub> (7.9 Hz) ile dublete ayrılmıştır. Bundan 1 ppm yukarı alanda (5.15 ppm) gelen dubletin dubleti pik H<sub>4</sub>'e aittir. Daha sonra gelen 4.62 ppm'deki dubletin tripletin dubleti sinyal muhtemelen H<sub>5</sub>'e aittir. Çünkü H<sub>5</sub>, visinal komşu H'ları (H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub>, H<sub>N</sub> ve H<sub>4</sub>) ile etkileşebilmektedir. İntegrasyon oranlarının 1 olduğu bu 3 tane H'dan (H<sub>N</sub>, H<sub>4</sub> ve H<sub>5</sub>) H<sub>4</sub>, N'den daha elektronegatif olan -OAc'ye komşudur. Onun için -OAc'ye komşu H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>'den aşağı alanda gelmektedir. H<sub>4</sub>, önce visinal H<sub>3a</sub> (3.8 Hz) ile, sonra H<sub>5</sub> (2.4 Hz) ile dublete ayrılarak dubletin dubleti olarak rezonans olmaktadır.  $J_{4,5} = 2.4$  Hz değeri, -NHAc ve -OAc gruplarının birbirleriyle *cis* konumda olduklarını gösterir [206]. H<sub>5</sub> ise sırayla H<sub>6</sub> (10.3 Hz) ile, H<sub>6'</sub> ile (5.9 Hz) ve H<sub>4</sub> ile (2.4 Hz) ayrılarak dubletin tripletin dubleti olarak rezonans olduğu görülür. Tüm H etkileşimleri COSY'de belirgin olarak görülmekte ve kalan H'ların yerleri ve etkileşimleri COSY spektrumu ile şu şekilde belirlenmiştir: H<sub>3</sub><sup>1</sup>, H<sub>3</sub> (9.1 Hz) ve H<sub>3a</sub> (3.6 Hz) ile; H<sub>1</sub><sup>1</sup>, H<sub>1</sub> (9.4 Hz) ve H<sub>7a</sub> (7.3 Hz) ile; H<sub>3</sub>, H<sub>3</sub><sup>1</sup> (9.1 Hz) ve H<sub>3a</sub> (7.3 Hz) ile; H<sub>1</sub>, H<sub>1</sub><sup>1</sup> (9.4 Hz) ve H<sub>7a</sub> (5.0 Hz) ile; H<sub>3a</sub> ve H<sub>7a</sub>, H<sub>1</sub> (2H) ve H<sub>3</sub> (2H) ve H<sub>4</sub> ile; H<sub>6</sub><sup>1</sup>, H<sub>6</sub> (14.5 Hz) ve H<sub>5</sub> (5.9 Hz) ile; ve de son olarak H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub> (14.5 Hz) ve H<sub>5</sub> (10.2 Hz) ile rezonans olmaktadır. Yapıdaki metilenik protonlar geminal ve visinal etkileşimlerle AB sisteminin A/B kısmı olarak dubletin dubletin sinyallerde rezonans olmaktadır. **113**'ün C'larının yerleri, H'lar ile HETCOR spektrumu üzerinde H'a ait konturdan <sup>13</sup>C skalasındaki sinyale doğru dik



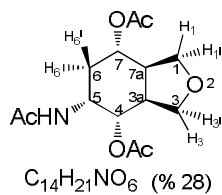
çizilerek H-C kesiştirmeleri sonucu bulundu [206]. Ayrıca  $H_N$ 'in N'a bağlı olduğu da HETCOR'da  $H_N$ 'e ait bir kontur'un olmamasından anlaşılabilir. DEPT spektrumunda 4. (en üstteki) skalada yapının metin (CH) ve metil ( $CH_3$ ) C'ları yukarı pik verirken, metilen ( $CH_2$ ) C'ları aşağı pik vermektedir. Ortadaki (2.) skalada sadece metin (CH) C'ları yukarı pik vermektedir [206]. Son olarak yapının IR spektrumunda  $3269\text{ cm}^{-1}$ 'deki zayıf şiddette ve keskin pik N-H gerilmesine aitken,  $1750\text{-}1640\text{ cm}^{-1}$  frekansındaki orta şiddetteki keskin pikler halkanın ve -OAc'nin C=O gerilmelerine ait olarak gelmektedir.

**113**'deki C=O grubu  $NaBH_4/CeCl_3 \cdot 7H_2O/MeOH$  sistemiyle [195] stereoseçici olarak indirgendiğinde iki ürün (**114** ve **115**) elde edildi (Şema 4.1).  $NaBH_4/CeCl_3 \cdot 7H_2O/MeOH/0^\circ C$  sistemiyle indirgeme de çözücünün oksijen atomuyla koordinasyonu sonucu Seryum (III) iyonu ortamın asitliğini artırmakta enon bileşiğinin C=O karbonunun aktivitesine dolaylı olarak yardım etmektedir [208]. Şema 4.4'de önerilen  $NaBH_4/CeCl_3 \cdot 7H_2O/MeOH/0^\circ C$  sistemiyle indirgeme mekanizması [209] üzerinden ürünlerden birinin stereoseçici olarak daha çok oluşmasını sağlamaktadır [210].



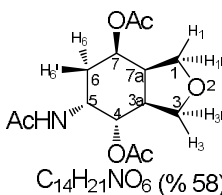
Şema 4.4.  $NaBH_4/CeCl_3 \cdot 7H_2O/MeOH/0^\circ C$  sistemiyle karbonil indirgeme mekanizması

Oluşan ürün karışımında iki maddenin olması  $^1H$  NMR'ında (EK 44) 2 ppm bölgesindeki asetat gruplarına ait 6 tane  $CH_3$  singlet piklerinden veya 5.5-6.0 ppm'deki NHAc'e ait  $H_N$  dubletlerinden anlaşılabilir. Ayrıca bu spektrumdan **115**'in ana ürün olduğu anlaşılmaktadır. Asetamido diasetat ürünlerinin (**114** ve **115**) analitik ( $R_f$ , E.N) ve spektroskopik (NMR ve IR) sonuçları aşağıda verilmekte olup değerlendirmeleri birlikte yapılmıştır.



Şekil 4.12. 114'ün yapısı

**114** (Şekil 4.12):  $R_f = 0.44$  (9:1, EtOAc: MeOH); E.N: 204-205°C.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) (EK 45)  $\delta$  (ppm) 5.82 (br.d, 1 H,  $J = 8.8$  Hz, 1 H,  $H_{NHAc}$ ), 4.92 (m, 2 H,  $H_4$  ve  $H_7$ ), 4.42 (m, 1 H,  $H_5$ ), 3.94 (t,  $J = 8.5$  Hz,  $H_1$ ), 3.69 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1 H,  $H_1'$ ), 3.68-3.85 (m, 2 H,  $H_3, H_3'$ ), 2.67 (dt,  $J = 13.5, 7.1$  Hz,  $H_{7a}$ ), 2.40 (m, 1 H,  $H_{3a}$ ), 2.10 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 2.08 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 1.96 (s, 3 H,  $H_{NHAc}$ ), 1.89-1.72 (m, 2 H,  $H_6, H_6'$ );  $^1H$  NMR (300 MHz,  $C_6D_6:CDCl_3$  (4:1)) (EK 46)  $\delta$  (ppm) 5.40 (br.d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H,  $H_{NHAc}$ ), 4.91 (dd,  $J = 5.8, 3.5$  Hz, 1 H,  $H_4$ ), 4.83 (dt,  $J = 7.6, 4.4$  Hz, 1 H,  $H_7$ ), 4.39 (ddd,  $J = 12.3, 8.8, 3.5$  Hz, 1 H,  $H_5$ ), 3.62 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1 H,  $H_1$ ), 3.60 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1 H,  $H_1'$ ), 3.53 (m, 2 H,  $H_3, H_3'$ ), 2.31 (dt,  $J = 13.1$  Hz, 6.7 Hz, 1 H,  $H_{7a}$ ), 2.15 (dt,  $J = 11.7$  Hz, 6.5 Hz, 1 H,  $H_{3a}$ ), 1.84 (bs, 3H), 1.72-1.80 (m, 1 H,  $H_6$ ), 1.72 (br. s, 3 H), 1.62 (br. s, 3 H), 1.50 (m, 1 H,  $H_6'$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) (EK 47)  $\delta$  (ppm) 170.6 ( $O=C_{(NHAc)}$ ), 170.0, 169.4 (2 x  $O=C_{(OAc)}$ ), 70.3 ( $C_3$ ), 69.8 ( $C_7$ ), 69.5 ( $C_4$ ), 68.7 ( $C_1$ ), 44.6 ( $C_5$ ), 42.1 ( $C_{3a}$ ), 41.7 ( $C_{7a}$ ), 30.6 ( $C_6$ ), 23.6 ( $CH_3_{(NHAc)}$ ), 21.5, 21.4 (2 x  $CH_3_{(OAc)}$ ); IR ( $cm^{-1}$ ) (EK 53) 3299, 2949, 2874, 2857, 1729, 1668, 1645, 1550, 1431, 1369, 1228, 1041, 1021, 895, 730; APT (EK 48), DEPT (EK 49), COSY (EK 50), HETCOR (EK 51), HMQC (EK 52).



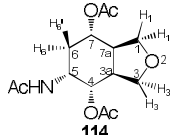
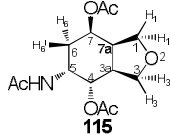
Şekil 4.13. 115'in yapısı

**115** (Şekil 4.13): E.N: 244-245 °C;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) (EK 54)  $\delta$  (ppm) 5.89 (br.d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H,  $H_N$ ), 5.31 (dt,  $J = 8.8, 5.0$  Hz, 1 H,  $H_7$ ), 4.92 (dd,  $J = 7.0, 3.5$  Hz, 1 H,  $H_4$ ), 4.55 (ddd,  $J = 11.7, 7.6, 3.8$  Hz, 1 H,  $H_5$ ), 3.83 (dd,  $J = 8.5, 5.3$  Hz, 1 H,  $H_3'$ ), 3.81 (d, 2 H,  $H_1, H_1'$ ), 3.74 (dd,  $J = 8.5, 6.0$  Hz, 1 H,  $H_3$ ), 2.74 (dt,  $J = 13.4, 7.0$  Hz, 1 H,  $H_{7a}$ ), 2.50 (dt,  $J = 12.3, 6.5$  Hz, 1 H,  $H_{3a}$ ), 2.05 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 2.04 (s, 3

H, H<sub>OAc</sub>), 2.00 (s, 3 H, H<sub>NHAc</sub>), 1.97-1.87 (m, 2 H, H<sub>6,6'</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (EK 55) δ (ppm) 170.9 (O=C<sub>(NHAc)</sub>), 170.6, 170.3 (2 x O=C<sub>(OAc)</sub>), 70.4 (C<sub>3</sub>), 70.0 (C<sub>4</sub>), 68.4 (C<sub>7</sub>), 68.2 (C<sub>1</sub>), 44.7 (C<sub>5</sub>), 41.7 (C<sub>3a</sub>), 39.9 (C<sub>7a</sub>), 29.7 (C<sub>6</sub>), 23.6 (CH<sub>3</sub>(NHAc)), 21.5, 21.4 (2 x CH<sub>3</sub>(OAc)); IR (cm<sup>-1</sup>) (EK 60) 3354, 2946, 2882, 1729, 1714, 1674, 1535, 1432, 1368, 1261, 1237, 1039, 947, 897. APT (EK 56), DEPT (EK 57), COSY (EK 58), HETCOR (EK 59).

114 ve 115 nolu asetamido diasetat izomerlerinin etkileşme sabitleri Tablo 4.2'de verilmektedir.

Tablo 4.2. 114 ve 115'in etkileşme sabitleri (*J*, Hz)

<i>J</i> (Hz) Değerleri/ Bileşikler	Visinal etkileşmeler									Geminal etkileşmeler		
	<i>J</i> <sub>N,5</sub>	<i>J</i> <sub>5,4</sub>	<i>J</i> <sub>5,6</sub> <sup>1</sup>	<i>J</i> <sub>4,3a</sub>	<i>J</i> <sub>3a,3</sub> <sup>1</sup>	<i>J</i> <sub>3a,7a</sub>	<i>J</i> <sub>7a,1</sub> <sup>1</sup>	<i>J</i> <sub>7a,7</sub>	<i>J</i> <sub>7,6</sub> <sup>1</sup>	<i>J</i> <sub>3,3</sub> <sup>1</sup>	<i>J</i> <sub>1,1</sub> <sup>1</sup>	<i>J</i> <sub>6,6</sub> <sup>1</sup>
 114	8.2	3.5	<i>J</i> <sub>5,6</sub> <sup>=</sup> 12.3	<i>J</i> <sub>4,3a</sub> <sup>=</sup> 5.8	<i>J</i> <sub>3a,3</sub> <sup>=</sup> 11.7	6.7 (6.5)	<i>J</i> <sub>7a,1</sub> <sup>=</sup> 13.1	<i>J</i> <sub>7a,7</sub> <sup>=</sup> 6.7	<i>J</i> <sub>7,6</sub> <sup>=</sup> 7.6	<i>a</i>	8.5	<i>b</i>
 115	8.2	3.5	<i>J</i> <sub>5,6</sub> <sup>=</sup> 12.3	7.0	<i>J</i> <sub>3a,3</sub> <sup>=</sup> 12.3	7.0 (6.5)	<i>J</i> <sub>7a,1</sub> <sup>=</sup> 13.4	<i>J</i> <sub>7a,7</sub> <sup>=</sup> 7.0	<i>J</i> <sub>7,6</sub> <sup>=</sup> 5.0	8.5	<i>a</i>	<i>a</i>
			<i>J</i> <sub>5,6</sub> <sup>1</sup> 8.8	<i>J</i> <sub>3a,4</sub> <sup>=</sup> 6.5	<i>J</i> <sub>3a,3</sub> <sup>1</sup> 6.5		<i>J</i> <sub>7a,1</sub> <sup>1</sup> 6.7	<i>J</i> <sub>7,7a</sub> <sup>=</sup> 4.4	<i>J</i> <sub>7,6</sub> <sup>1</sup> 4.4			
					<i>J</i> <sub>3a,3</sub> <sup>=</sup> 12.3		<i>J</i> <sub>7a,1</sub> <sup>=</sup> 7.0	<i>J</i> <sub>7a,7</sub> <sup>=</sup> 7.0	<i>J</i> <sub>7,6</sub> <sup>=</sup> 5.0			
			<i>J</i> <sub>5,6</sub> <sup>1</sup> 8.8		<i>J</i> <sub>3a,3</sub> <sup>1</sup> 6.5		<i>J</i> <sub>7a,1</sub> <sup>1</sup> 7.0	<i>J</i> <sub>7,7a</sub> <sup>=</sup> 5.0	<i>J</i> <sub>7,6</sub> <sup>1</sup> 8.8			
					<i>J</i> <sub>3,3a</sub> <sup>=</sup> 6.0							

<sup>a</sup>Etkileşme sabitlerinin (*J*) küçük ve kimyasal kayma ( $\delta$ ) değerlerinin birbirine yakın olmasından dolayı belirlenemedi.  
Not: 114<sup>a</sup>ün değerleri C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub> (4:1) içinde alınan NMR'a aittir.

Tablo 4.2'de genelde 7.0 Hz üzeri değerler *trans* etkileşimleri gösterirken, bu değerler altındakiler *cis* etkileşimleri göstermektedir.

114<sup>a</sup>ün CDCl<sub>3</sub>'deki NMR'ında H<sub>4</sub> ile H<sub>7</sub>'nin çakışıp multiyet sinyal verdiği ve yine H<sub>5</sub> ile H<sub>3a</sub>'nın multiyet sinyaller verdiklerinden etkileşme sabitleri (*J*) net belirlenememiştir. Bu nedenle bu bileşik için C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>:CDCl<sub>3</sub> (4:1) karışımında NMR spektrumu alınmıştır. Böylece protonların etkileşmeleri tespit edilebilmiştir.

114<sup>a</sup>ün <sup>1</sup>H NMR'ında (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>:CDCl<sub>3</sub> (4:1)) N'a bağlı H<sub>N</sub>, H<sub>5</sub> (8.2 Hz) ile etkileşerek dublet sinyal vermektedir. Daha sonraki dubletin dubleti rezonans sinyali H<sub>4</sub>'e aittir. H<sub>7</sub> ise komşu protonlarla *cis* ve *trans* etkileşmelerle dubletin tripleti olarak rezonans olmaktadır. Diğer taraftan H<sub>5</sub> komşu protonlarla dubletin dubletin dubleti olarak

rezonans olurken, H<sub>3a</sub> ise visinal metilenik protonlar ve H<sub>4</sub> ile etkileşerek dubletin tripleti sinyalinde rezonans olduğu görülür.

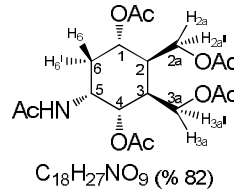
**114 ve 115** için H-H etkileşmeleri Tablo 4.3'deki gibi belirlenmiştir.

Tablo 4.3. 114 ve 115'in COSY spektrumu H-H etkileşmeleri

Protonlar	H <sub>N</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>3,3</sub> <sup>1</sup>	H <sub>1,1</sub> <sup>1</sup>	H <sub>3a</sub>	H <sub>7a</sub>	
Bağlı	<b>114</b>	H <sub>5</sub>	H <sub>5</sub> ,H <sub>3a</sub>	H <sub>4</sub> ,H <sub>6,6</sub> <sup>1</sup>	H <sub>7a</sub> ,H <sub>6,6</sub> <sup>1</sup>	H <sub>3,3</sub> <sup>1</sup> ,H <sub>3a</sub>	H <sub>7a</sub> ,H <sub>1,1</sub> <sup>1</sup>	H <sub>4</sub> ,H <sub>3,3</sub> <sup>1</sup>	H <sub>7</sub> ,H <sub>1,1</sub> <sup>1</sup>
Protonlar	<b>115</b>	H <sub>5</sub>	H <sub>5</sub> ,H <sub>3a</sub>	H <sub>4</sub> ,H <sub>N</sub> ,H <sub>6,6</sub> <sup>1</sup>	H <sub>7a</sub> ,H <sub>6,6</sub> <sup>1</sup>	H <sub>3,3</sub> <sup>1</sup> ,H <sub>3a</sub>	H <sub>7a</sub> ,H <sub>1,1</sub> <sup>1</sup>	H <sub>4</sub> ,H <sub>3,3</sub> <sup>1</sup>	H <sub>7</sub> ,H <sub>1,1</sub> <sup>1</sup>

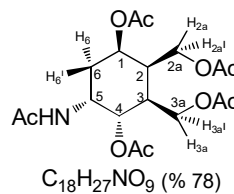
Ayrıca H<sub>5</sub> ile H<sub>4</sub> arasındaki 3.5 Hz'lik etkileşme, NHAc ve C<sub>4</sub>'e bağlı -OAc'nin birbirleriyle *cis* konfigürasyonda olduklarını gösterir [206]. H<sub>4</sub>, önce H<sub>3a</sub> (*trans*, 7.0 Hz) ile dublete, sonra H<sub>5</sub> (*cis*, 3.5 Hz) ile dublete yarılarak dubletin dubleti olarak rezonans olmaktadır. Diğer taraftan H<sub>7</sub>, önce kendisiyle visinal konumda metilenik H<sub>6</sub><sup>1</sup> (*trans*, 8.8 Hz) ile dublete yarılır, sonra kendisiyle visinal *cis* komşu olan metilenik H<sub>6</sub> ile tersiyer H<sub>7a</sub> (5.0 Hz) ile triplete yarılarak dubletin tripleti şeklinde rezonans olur. Öte yandan **115**'in X-ışınları analizi sonucu elde edilen diyagramından da (EK 61) yapının önerildiği şekilde olduğu görülmektedir. Her iki izomerin (**114** ve **115**) C değerleri HETCOR spektrumlarından bulunmuş olup, APT ve DEPT spektrumlarındaki C=O, -CH, -CH<sub>2</sub> ve -CH<sub>3</sub> sinyalleri yapılarla uyumludur. IR spektrumlarında N-H gerilmeleri 3200 cm<sup>-1</sup>'lerde ve 1700 cm<sup>-1</sup>'lerde OAc'lere ait C=O gerilme pikleri dikkat çekmektedir [205].

**114** ve **115** nolu izomerlerdeki furan halkaları Ac<sub>2</sub>O/AcOH (1:1) varlığında ve NH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H katalizörlüğünde reflüks sıcaklığında açılarak [196], asetamido tetraasetat stereoisomerleri (**116** ve **117**) elde edildi (Şema 4.1). Gerekli kromatografik saflaştırma ve kristallendirme işlemlerinden sonra bu stereoisomerlerin kesin yapıları aşağıda verilen spektroskopik (NMR ve IR) verilerinin analizi sonucunda belirlendi.



Şekil 4.14. 116'nin yapısı

**116** (Şekil 4.14):  $R_f = 0.33$  (1:10, Hekzan: EtOAc); **E.N:** 174-175°C;  **$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )** (EK 62)  $\delta$  (ppm) 5.72 (br.s, 1 H,  $H_{NHAc}$ ), 5.20-4.97 (m, 2 H,  $H_1$  ve  $H_4$ ), 4.47-4.39 (m, 1 H,  $H_5$ ), 4.25 (dd, AB sisteminin A Kısmı,  $J = 12.0, 5.5$  Hz, 1 H,  $H_{3a}$ ), 4.17 (dd, AB sisteminin A Kısmı,  $J = 11.8, 7.4$  Hz, 1 H,  $H_{2a}$ ), 4.07 (dd, AB sisteminin B Kısmı,  $J = 12.0, 3.2$  Hz, 1 H,  $H_{3a}'$ ), 4.08 (dd, AB sisteminin B Kısmı,  $J = 15.0, 11.7$  Hz, 1 H,  $H_{2a}'$ ), 2.52 (dt,  $J = 11.7, 5.2$  Hz, 1 H,  $H_3$ ), 2.35 (dddd,  $J = 12.6, 10.3, 7.6, 5.3$  Hz, 1 H,  $H_2$ ), 2.19 (m, 1 H,  $H_6'$ ), 2.11 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 2.10 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 2.05 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 2.04 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 1.96 (s, 3 H,  $H_{NHAc}$ ), 1.69 (q,  $J = 11.0$  Hz, 1 H,  $H_6$ );  **$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )** (EK 63)  $\delta$  (ppm)  $\delta$  170.9 ( $O=C_{(NHAc)}$ ), 170.8, 170.4, 169.9, 169.5 (4 x  $O=C_{(OAc)}$ ), 71.7 ( $C_1$ ), 68.6 ( $C_4$ ), 63.9 ( $C_{3a}$ ), 62.2 ( $C_{2a}$ ), 61.7 ( $C_2$ ), 44.8 ( $C_5$ ), 37.9 ( $C_3$ ), 32.0 ( $C_6$ ), 23.6 ( $CH_3_{(NHAc)}$ ), 21.4, 21.3, 21.2, 21.1 (4 x  $CH_3_{(OAc)}$ ); **IR ( $cm^{-1}$ )** (EK 66) 3367, 2979, 2951, 2914, 1726, 1673, 1534, 1434, 1365, 1230, 1129, 1027, 682; **COSY** (EK 64), **HETCOR** (EK 65).



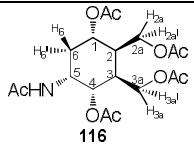
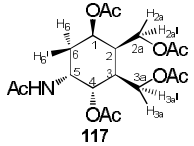
Şekil 4.15. 117'nin yapısı

**117** (Şekil 4.15): **E.N:** 170-171 °C;  **$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )** (EK 67)  $\delta$  (ppm) 5.53 (br.d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H,  $H_{NHAc}$ ), 5.22 (t,  $J = 2.7$  Hz,  $H_1$ ), 5.18 (br.d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H,  $H_4$ ), 4.43 (ddd,  $J = 7.3, 4.1, 2.6$  Hz,  $H_5$ ), 4.37 (dd, AB sisteminin A Kısmı,  $J = 11.5, 5.0$  Hz, 1 H,  $H_{3a}$ ), 4.11 (dd, AB sisteminin B Kısmı,  $J = 11.5, 3.3$  Hz, 1 H,  $H_{3a}'$ ), 4.08 (dd, AB sisteminin A Kısmı,  $J_{2a,2a'} = 11.2$  Hz,  $J_{2a',2} = 9.6$  Hz, 1 H,  $H_{2a}'$ ), 3.98 (dd, AB sisteminin B Kısmı,  $J_{2a,2a'} = 11.2$  Hz,  $J_{2a,2} = 6.2$  Hz, 1 H,  $H_{2a}$ ), 2.40 (ddd,  $J = 12.9, 9.4, 4.1$  Hz, 1 H,  $H_3$ ), 2.30 (dddd,  $J = 8.0, 6.2, 4.1, 2.7$ , 1 H,  $H_2$ ), 1.98-2.25 (m, AB sisteminin A kısmı, 1 H,  $H_6'$ ), 1.73 (dt, AB sisteminin B Kısmı,  $J_{6,6'} = 13.8$  Hz,  $J_{6,1} =$

2.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.13 (s, 3 H, H<sub>OAc</sub>), 2.10 (s, 3 H, H<sub>OAc</sub>), 2.08 (s, 3 H, H<sub>OAc</sub>), 2.05 (s, 3 H, H<sub>OAc</sub>), 1.95 (s, 3 H, H<sub>NHAc</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (EK 68) δ (ppm) 171.04 (O=C<sub>(NHAc)</sub>), 171.01, 170.4, 170.3, 169.7 (4 x O=C<sub>(OAc)</sub>), 71.6 (C<sub>1</sub>), 68.4 (C<sub>4</sub>), 64.0 (C<sub>3a</sub>), 62.2 (C<sub>2a</sub>), 61.9 (C<sub>5</sub>), 41.9 (C<sub>2</sub>), 39.5 (C<sub>3</sub>), 35.5 (C<sub>6</sub>), 31.1 (CH<sub>3</sub><sub>(NHAc)</sub>), 23.6, 21.5, 21.2, 21.1 (4 x CH<sub>3</sub><sub>(OAc)</sub>); IR (cm<sup>-1</sup>) (EK 72) 3293, 3077, 2978, 29.39, 2917, 1733, 1644, 1552, 1439, 1368, 1237, 1221, 1023, 912, 715, 639; DEPT (EK 69), COSY (EK 70), HETCOR (EK 71).

Asetamido tetraasetat izomerlerindeki (**116** ve **117**) H'ların birbirleriyle olan etkileşme sabitleri aşağıda verilmektedir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. 116 ve 117'nin etkileşme sabitleri (*J*, Hz)

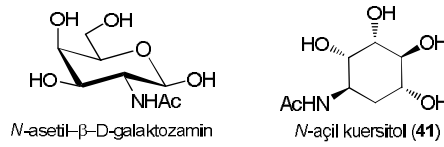
<i>J</i> (Hz) Değerleri/ Bileşikler	Visinal etkileşmeler									Geminal etkileşmeler		
	<i>J</i> <sub>N,5</sub>	<i>J</i> <sub>5,4</sub>	<i>J</i> <sub>5,6</sub> <sup>1</sup>	<i>J</i> <sub>4,3</sub>	<i>J</i> <sub>3,(3a,3a)</sub> <sup>1</sup>	<i>J</i> <sub>3,2</sub>	<i>J</i> <sub>2,(2a,2a)</sub> <sup>1</sup>	<i>J</i> <sub>2,1</sub>	<i>J</i> <sub>1,(6,6)</sub> <sup>1</sup>	<i>J</i> <sub>3a,3a</sub> <sup>1</sup>	<i>J</i> <sub>2a,2a</sub> <sup>1</sup>	<i>J</i> <sub>6,6</sub> <sup>1</sup>
 <b>116</b>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>J</i> <sub>4,3</sub> <sup>=</sup> <i>b</i>	<i>J</i> <sub>3,3a</sub> <sup>=</sup> 11.7	5.2 (5.3)	<i>J</i> <sub>2,2a</sub> <sup>=</sup> 12.6	<i>J</i> <sub>2,1</sub> <sup>=</sup> 7.6	<i>b</i>	12.0	15.0	11.0
 <b>117</b>	8.5	2.6	<i>J</i> <sub>5,6</sub> <sup>=</sup> 7.3	<i>J</i> <sub>4,3</sub> <sup>=</sup> <i>b</i>	<i>J</i> <sub>3,3a</sub> <sup>=</sup> 12.9	4.1	<i>J</i> <sub>2,2a</sub> <sup>=</sup> 8.0	2.7	<i>J</i> <sub>1,6</sub> <sup>=</sup> 2.7	11.5	11.2	13.8
			<i>J</i> <sub>5,6</sub> <sup>1</sup> 4.1	<i>J</i> <sub>3,4</sub> <sup>=</sup> 9.4	<i>J</i> <sub>3a,3a</sub> <sup>1</sup> <i>b</i>		<i>J</i> <sub>2,2a</sub> <sup>1</sup> 6.2	<i>J</i> <sub>1,2</sub> <sup>=</sup> <i>b</i>				

<sup>a</sup>Geniş singlet pik verdiği için belirlenemedi. <sup>b</sup>Küçük etkileşme sabitleri (*J*) ve yakın kimyasal kayma (*δ*) değerlerinden dolayı belirlenemedi.

**116**'nın <sup>1</sup>H NMR'ında H<sub>N</sub>, H<sub>5</sub> ile geniş singlet etkileşirken, **117**'de ise H<sub>N</sub>, H<sub>5</sub> (8.5 Hz) ile geniş dublet olarak rezonans olmaktadır. Yine her iki bileşik için 2 ppm'deki -NHAc ve -OAc'e ait toplam 5 adet -CH<sub>3</sub> singletleri ile asetoksi metilen protonları H<sub>1,1</sub><sup>1</sup>(2H) ve H<sub>3,3</sub><sup>1</sup>(2H)'nin 3.5-4.0 ppm'deki yerlerinin, halkalar açıldığında 4.0-4.5 ppm'e kayması halkaların açıldığını göstermektedir. **116** nolu molekülde H<sub>1</sub>, H<sub>4</sub> ve H<sub>5</sub> komşu visinal protonlarla yakın etkileşmeler multipler sinyal vermektedir. H<sub>2a,2a</sub><sup>1</sup> H<sub>3a,3a</sub><sup>1</sup> ve H<sub>6,6</sub><sup>1</sup> (sadece **117**'de) ise geminal ve visinal etkileşmelerle AB sisteminin A/B Kısmı şeklinde dubletin dubleti rezonans oldukları görülmektedir. Aynı durum **117** nolu ürün için de geçerlidir. Her iki izomerde H<sub>2</sub>'ler komşu protonlarla farklı etkileşme sabitlerinde dubletin dubletin dubletin dubleti olarak rezonans olurken, **116**'nın H<sub>3</sub>'ü dubletin tripleti ve **117**'nin H<sub>3</sub>'ü ise dubletin dubletin dubleti olarak rezonans olduğu görülür. **117**'de H<sub>4</sub> ile H<sub>5</sub> arasındaki 2.6 Hz'lik etkileşme, *cis*

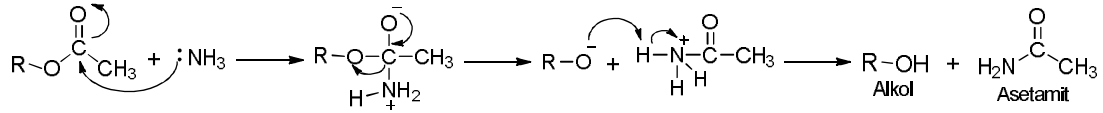
etkileşmeyi gösterir [206]. Her iki izomerin C değerleri HETCOR spektrumları ile bulundu. Bu değerlerin APT ve DEPT spektrumlarıyla örtüştüğü görüldü. IR spektrumlarında ise spesifik N-H ( $3200\text{ cm}^{-1}$ ) ve asetatlı sübstitüentlere ait C=O ( $1700\text{ cm}^{-1}$ ) pikleri [205] bariz şekilde görülmektedir.

Literatürde doğal olarak bulunan *N*-açıl şekerler [11] ve anti-diyabet ilacı akarbozdan güçlü  $\alpha$ -glukosidaz inhibitör etkiye sahip *N*-açıl kuersitoller [30] rapor edilmiştir (Şekil 4.16). Bu nedenle bu çalışmada **116** ve **117** nolu tetraasetatların -OAc grupları  $\text{NH}_3(\text{g})$  ile hidroliz edilerek hidroliz edilerek *N*-açıl aminokuersitoller (**118** ve **119**) sentezlendi (Şema 4.1).



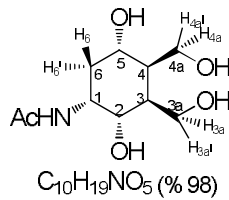
Şekil 4.16. *N*-açıl şeker ve *N*-açıl siklitol

**116** ve **117** nolu izomerlerdeki -NHAc birimlerinin hidroliz olmayıp -OAc'lerin -OH'a hidroliz olduğu NMR verilerinden anlaşılmaktadır. Bunun böyle olduğu **113** nolu bileşik üzerinde yapılan  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  ile hidroliz [189] denemesinde sadece yapıdaki -OAc'nin hidroliz olmasından da anlaşılmıştır. Bu durum muhtemelen -OAc'ın O=C karbonunun kısmi pozitifliğinin ( $\delta^+$ ) 2 oksijen atomundan dolayı -NHAc'inkinden daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Yani zayıf karakterli  $:\text{NH}_3$  ile asetatlar çok kolay hidroliz olabilirken, amit için asidik koşullarda üzerindeki karbonilin veya N'un protonlanması gerekebilmektedir. **118** ve **119**'un eldesinde -OAc gruplarının bazik hidrolizi ( $\text{NH}_3(\text{g})/\text{MeOH}$ ) Şema 4.5'deki mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir. **118** ve **119**'un NMR ve IR verilerine aşağıda yer verilmektedir.



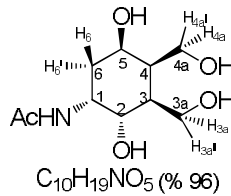
Şema 4.5. 116 ve 117'deki OAc'lerin bazik hidroliz mekanizması

Yukarıdaki mekanizmada  $\text{NH}_3$ ,  $-\text{OAc}$ 'nin karbonil C'una saldırır. O'nin açılan elektronları tekrar kapanarak  $\text{RO}^-$  grubunu yapıdan ayırır.  $\text{RO}^-$ , karbakatyon  $\text{H}^+$ 'a saldırır, N atomu elektronlarını üzerine alır. Böylece ortamda alkol ve asetamit oluşur. Asetamit düşük basınçta evaporatör ile ortamdan uzaklaştırır.



Şekil 4.17. 118'in yapısı

**118** (Şekil 4.17):  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) (EK 73)  $\delta$  (ppm) 4.65 (br.s, 1 H,  $\text{H}_{\text{HDO}}$ ), 3.81 (m, 1 H,  $\text{H}_2$ ), 3.78 (dd,  $J = 7.3, 2.9$ , 1 H,  $\text{H}_5$ ), 3.66 (dd,  $J = 11.5, 5.6$  Hz, 1 H,  $\text{H}_1$ ), 3.55 (m, 2 H,  $\text{H}_{4a}, \text{H}_{4a}^1$ ), 3.48 (dd,  $J = 11.4, 8.2$ , 1 H,  $\text{H}_{3a}$ ), 3.35 (dd,  $J = 11.7, 8.5$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{3a}^1$ ), 2.05 (m, 1 H,  $\text{H}_4$ ), 1.97-1.81 (m, 1 H,  $\text{H}_3$ ), 1.79 (s, 3 H,  $\text{H}_{\text{NHAc}}$ ), 1.76-1.67 (m, 1 H,  $\text{H}_6$ ), 1.44 (q,  $J = 11.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}_6^1$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) (EK 74)  $\delta$  (ppm) 173.4 ( $\text{O}=\text{C}_{(\text{NHAc})}$ ), 67.7 ( $\text{C}_5$ ), 67.0 ( $\text{C}_2$ ), 60.8 ( $\text{C}_{3a}$ ), 58.6 ( $\text{C}_{4a}$ ), 46.9 ( $\text{C}_4$ ), 43.7 ( $\text{C}_3$ ), 41.3 ( $\text{C}_1$ ), 33.6 ( $\text{C}_6$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3(\text{NHAc})$ ); **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (EK 77) 3280, 2932, 2898, 1718, 1622, 1543, 1430, 1372, 1099, 1034, 1011; **APT** (EK 75), **COSY** (EK 76).



Şekil 4.18. 119'un yapısı

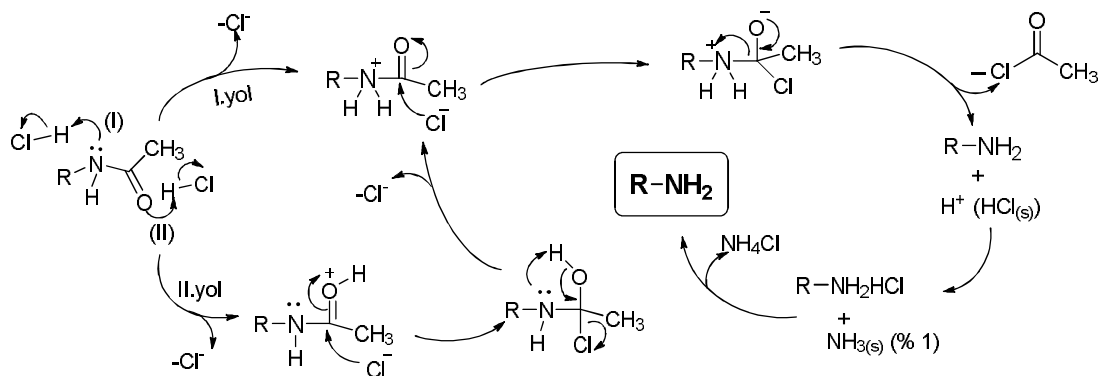
**119** (Şekil 4.18) :  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) (EK 78)  $\delta$  (ppm) 4.65 (br.s, 1 H,  $\text{H}_{\text{HDO}}$ ), 4.04 (dm,  $J = 12.0$  Hz, 1 H,  $\text{H}_1$ ), 3.92 (dm,  $J = 12.9$  Hz, 2 H,  $\text{H}_2$  ve  $\text{H}_5$ ), 3.44-3.60 (m, 4 H,  $\text{H}_{4a}, \text{H}_{4a}^1, \text{H}_{3a}, \text{H}_{3a}^1$ ), 1.91 (m, 2 H,  $\text{H}_3$  ve  $\text{H}_4$ ), 1.83 (br.s, 3 H,  $\text{H}_{\text{NHAc}}$ ),



1.81-1.54 (m, 2 H, H<sub>6</sub>, H<sub>6</sub><sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O) (EK 79) δ (ppm) 173.6 (O=C<sub>(NHAc)</sub>), 68.5 (C<sub>2</sub>), 65.7 (C<sub>5</sub>), 60.7 (C<sub>3a</sub>), 59.7 (C<sub>4a</sub>), 44.4 (C<sub>1</sub> ve C<sub>3</sub>), 38.8 (C<sub>4</sub>), 32.1 (C<sub>6</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub><sub>(NHAc)</sub>); IR (cm<sup>-1</sup>) (EK 82) 3287, 2930, 2899, 1721, 1622, 1547, 1432, 1373, 1035, 1014, 980; COSY (EK 80), HETCOR (EK 81).

Her iki izomerin <sup>1</sup>H NMR'ında -NHAc'nin metil singletleri ve metilen (H<sub>6,6</sub><sup>1</sup>) multipletleri 1.2-2.2 ppm'de gelirken, halka H'ları, hidroksimetil H'ları (H<sub>3a,4a</sub>) 3.0-4.5 ppm'de bir arada geldiği görülmektedir [206]. 4.5 ppm'deki uzun ve geniş singlet H<sub>HDO</sub> (D<sub>2</sub>O) pikidir. <sup>13</sup>C NMR'lardaki 10'ar pik yapıyla uyumlu olup O=C<sub>NHAc</sub> pikinin aşağı alanda geldiği görülmektedir. IR spektrumları birbirleri ile çok benzer olup geniş N-H ve O-H pikleri (3280 cm<sup>-1</sup>) ve C=O (NHAc) pikleri (1720 cm<sup>-1</sup>) [205] dikkat çekmektedir.

Validamin, hidroksivalidamin ve valiolamin gibi (Şekil 2.9) doğal olarak oluşan bazı Aminosiklitoller, glikosidaz inhibitörleri ve potansiyel ilaç adayı bileşikler olarak değerlendirilmektedir [10, 119]. Bu nedenle çalışmanın I. Kısımının son aşamasında **116** ve **117** nolu izomerler HCl/Dowex 50 W/% 1 NH<sub>3(s)</sub> sistemiyle hidroliz [140] (asidik) edilerek kantitatif verimlerde bazı aminosiklitol bileşikleri (**120** ve **121**) sentezlendi (Şema 4.1). **120** ve **121**'in eldesinde -NHAc gruplarının asidik hidrolizi (HCl(s)/Dowex 50 W/NH<sub>3(s)</sub>) Şema 4.6'de gösterilen mekanizmaya göre iki yol üzerinden gerçekleşmektedir.

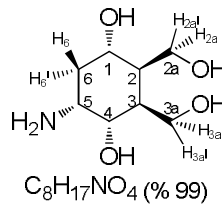


Şema 4.6. 116 ve 117'deki -NHAc'lerin asidik hidroliz mekanizması

Yukarıdaki mekanizmada I. yolda önce -NHAc'nin N'u H<sup>+</sup>lanır, diğer taraftan II. yolda C=O'in O'i H<sup>+</sup>lanır. Ortamdaki Cl<sup>-</sup> iyonu her iki yoldan da kısmi pozitifliği

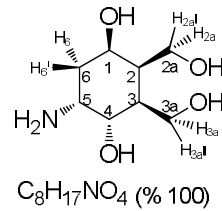
artan C=O'in C'una saldırır. II. yolda N'un elektron çifti -OH'in H<sup>+</sup>'unu alır, O'in elektronları üzerine kapanır, -Cl<sup>-</sup> iyonu yapıdan ayrılır. Böylece I. yol ile birleşen mekanizmada O'in elektronları üzerine kapanırken, ortamdan AcCl ayrılır ve R-NH<sub>2</sub> oluşur. R-NH<sub>2</sub>, ortamda bulunan HCl ile protonlanarak alkilamonyum klorür tuzunu (RNH<sub>2</sub>HCl) oluşturur. Bu tuz, ortama verilen % 1 NH<sub>3</sub> ile RNH<sub>2</sub> ürününe dönüştürülür.

**120** ve **121**'in E.N, NMR ve IR sonuçları aşağıda gösterilmektedir.



Şekil 4.19. 120'nin yapısı

**120** (Şekil 4.19) : E.N: 264.5-265.1 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) (EK 83) δ (ppm) 4.67 (br.s, 1 H, H<sub>HDO</sub>), 4.01 (m, 1 H, H<sub>5</sub>), 3.68 (m, *J* = 11.0, 4.8 Hz, 2 H, H<sub>4</sub> ve H<sub>2a</sub>), 3.56 (m, 2 H, H<sub>3a</sub> ve H<sub>2a</sub><sup>1</sup>), 3.42 (m, 2 H, H<sub>1</sub> ve H<sub>3a</sub><sup>1</sup>), 2.15 (m, 1 H, H<sub>2</sub>), 1.93 (m, 2 H, H<sub>6</sub>, H<sub>6</sub><sup>1</sup>), 1.62 (m, 1 H, H<sub>3</sub>), <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O) (EK 84) δ (ppm) 66.2 (C<sub>4</sub>), 65.9 (C<sub>5</sub>), 60.4 (C<sub>2a</sub>), 58.7 (C<sub>3a</sub>), 48.9 (C<sub>1</sub>), 42.7 (C<sub>2</sub>), 41.4 (C<sub>3</sub>), 31.9 (C<sub>6</sub>); IR (cm<sup>-1</sup>) (EK 87) 3121, 3034, 2951, 1760, 1614, 1501, 1398, 1203, 1098, 886; COSY (EK 85), HETCOR (EK 86).



Şekil 4.20. 121'in yapısı

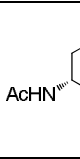
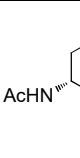
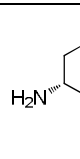
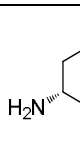
**121** (Şekil 4.20): E.N: 264-265 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) (EK 88) δ (ppm) 4.65 (br.s, 1 H, H<sub>HDO</sub>), 4.10 (m, 1 H, H<sub>1</sub>), 4.01 (m, 1 H, H<sub>4</sub>), 3.61-3.43 (m, 5 H, H<sub>5</sub>, H<sub>2a</sub>, H<sub>2a</sub><sup>1</sup>, H<sub>3a</sub>, H<sub>3a</sub><sup>1</sup>), 2.05-1.92 (m, 2 H, H<sub>2</sub> ve H<sub>3</sub>), 1.85-1.77 (m, 2 H, H<sub>6</sub>, H<sub>6</sub><sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O) (EK A. 89) δ (ppm) 66.6 (C<sub>1</sub>), 64.8 (C<sub>4</sub>), 60.6 (C<sub>2a</sub>), 59.3 (C<sub>3a</sub>), 46.3 (C<sub>5</sub>), 44.4 (C<sub>2</sub>), 38.3 (C<sub>3</sub>), 31.1 (C<sub>6</sub>); IR (cm<sup>-1</sup>) (EK 94) 3127, 3036, 2945,

2893,1763, 1618, 1504, 1400, 1012, 879; **APT** (EK 90), **DEPT** (EK 91), **COSY** (EK 92), **HETCOR** (EK 93).

**120** ve **121**'in NMR spektrumlarında -NHAc ve -OAc'nin spesifik C=O ve CH<sub>3</sub> sinyalleri görülmemesi bu bileşiklerin sorunsuzca hidroliz olduğunu gösterir. Bunların <sup>13</sup>C NMR'larında 8'er C piki yapılarla uyumlu olup diğer spektroskopik grafiklerdeki sinyallerle önerilen yapıların H ve C değerleri tutarlılık göstermektedir. Dolayısıyla hedeflenen bileşiklerin başarılı bir şekilde elde edildiği görülmektedir.

Çalışmanın I. Kısmının son aşamasında *N*-açıl aminosiklitoller (**118** ve **119**) ve aminosiklitoller (**120** ve **121**),  $\alpha$ -glukosidaz,  $\beta$ -glukosidaz ve  $\alpha$ -amilaz enzimleri üzerinde biyolojik aktiviteleri incelendi. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.5'de verilmektedir.

Tablo 4.5. Aminosiklitol türevlerinin (118-121)  $\alpha$ -,  $\beta$ -glukosidaz ve  $\alpha$ -amilaz'a karşı inhibitör aktivite sonuçları (%; IC<sub>50</sub> (mM))

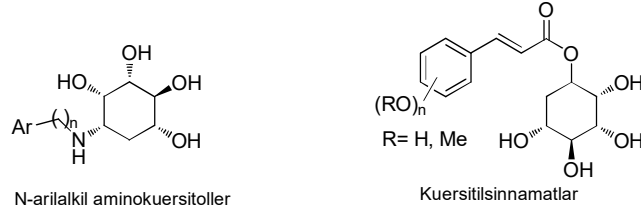
Enzim/ Bileşikler	$\alpha$ -Glukosidaz		$\beta$ -Glukosidaz		$\alpha$ -Amilaz	
	İnhibisyon (%)	IC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (mM)	İnhibisyon (%)	IC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (mM)	İnhibisyon (%)	IC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (mM)
 <b>118</b>	61.57 ± 5.05 <sup>b</sup>	6.13 ± 0.32	6.34 ± 0.14 <sup>g</sup>	T.E <sup>m</sup>	0 <sup>b</sup>	İ.Y <sup>o</sup>
 <b>119</b>	87.40 ± 2,96 <sup>c</sup>	2.37 ± 0.11	50.5 ± 1.7 <sup>h</sup>	A.E <sup>n</sup>	10.12 ± 0.87 <sup>c</sup>	T.E <sup>m</sup>
 <b>120</b>	76,45 ± 2,01 <sup>d</sup>	0.69 ± 0.03	24.6 ± 0.46 <sup>i</sup>	T.E <sup>m</sup>	26.24 ± 1.15 <sup>d</sup>	T.E <sup>m</sup>
 <b>121</b>	55,17 ± 2,1 <sup>e</sup>	4.92 ± 0.21	29.62 ± 1.24 <sup>k</sup>	T.E <sup>m</sup>	10.33 ± 0.65 <sup>e</sup>	T.E <sup>m</sup>
<b>Akarboz</b>	87.9 <sup>f</sup>	1.05 ± 0.04	14.98 +0.20 <sup>l</sup>	T.E <sup>m</sup>	% 91.7 <sup>f</sup>	0.071 ± 0.006

<sup>a</sup>Enzimin %50'sini inhibe eden inhibitör derişimidir. <sup>b</sup>13.4 mM'daki bileşğin inhibisyonudur. <sup>c</sup>6.8 mM'daki bileşğin inhibisyonudur. <sup>d</sup>16.0 mM'daki bileşğin inhibisyonudur. <sup>e</sup>16 mM'daki bileşğin inhibisyonudur. <sup>f</sup>2.47 mM'daki bileşğin inhibisyonudur. <sup>g</sup>0.31 mM'daki bileşğin inhibisyonudur. <sup>h</sup>1.55 mM'daki bileşğin enzimi aktive ettiği yüzdesidir. <sup>i</sup>0.62 mM'daki bileşğin inhibisyonudur. <sup>k</sup>1.55 mM'daki bileşğin inhibisyonudur. <sup>l</sup>0.15 mM'daki bileşğin inhibisyonudur. <sup>m</sup>Test edilmedi. <sup>n</sup>Aktivatör etki gösterdiğinden hesaplanmadı. <sup>o</sup>İnhibisyon yok.

Tablo 4.5 incelendiğinde hedef moleküllerin (**118-121**) mM derişimlerde  $\alpha$ -glukosidaz üzerinde güçlü inhibitör aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Hatta **120** nolu aminosiklitol,  $IC_{50}$ : 0.69 mM değeri ile akarboz'dan ( $IC_{50}$ : 1.05 mM) 1.5 kat daha fazla inhibisyon etki göstermektedir. Diğer yanda akarboz ve **119**'un haricindeki bileşikler (**118**, **120** ve **121**)  $\beta$ -glukosidaz'a karşı orta ve zayıf derecelerde inhibitör etkiler sergilemektedir. **119**'un  $\beta$ -glukosidaz'ı inhibe etmediği % 50 oranında aktive ettiği görülmektedir. Dolayısıyla **119** nolu bileşik  $\beta$ -glukosidaz'a karşı aktivator rolü üstlenmektedir. Diğer taraftan akarboz,  $\alpha$ -amilaz üzerinde inhibitör aktiviteye sahipken **118** haricindeki diğer aminosiklitollerin (**119-121**)  $\alpha$ -amilaz üzerinde zayıf inhibitör aktivitelere sahip oldukları görülmektedir. Sonuç olarak çalışmanın I. Kısımında, mM derişimlerde  $\alpha$ -glukosidaz'a karşı güçlü ve  $\beta$ -glukosidaz ile  $\alpha$ -amilaz enzimlerine karşı zayıf inhibitör aktiviter gösteren aminosiklitol bileşikleri (**118-121**) sentezlenmiştir.

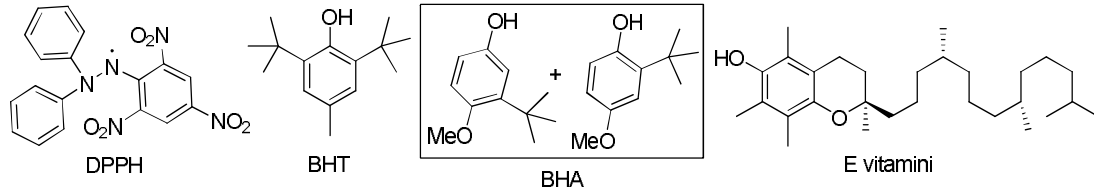
I. Kısımın aminosiklitol türevi bileşiklerinin (**118-121**) kanser, AIDS ve şeker hastalığı (diyabet) gibi hastalıkların tedavileri için yeni ilaçların geliştirilmesinde önemli bir ölçüt olan glikosidaz inhibisyonu [72, 165] özelliğine sahip oldukları görülmüştür. Bununla beraber güçlü glikosidaz inhibitörleri akarboz ve vogliboz en çok bilinen anti-diyabet ilaçlarıdır [106, 119]. Öte yandan hem  $\alpha$ -glukosidaz inhibisyonu hem de antioksidan özelliklere sahip anti-diyabetik maddeler, günümüzde kullanılan anti-diyabetik ilaçlardan daha faydalı olduğu düşünülmektedir. Çünkü her iki özelliğe de sahip maddelerin hiperglisemiyi bastırmasının yanında ilaç komplikasyon risklerini de önledikleri öne sürülür [211]. Genellikle aromatik [212] ve fenolik birimler içeren bileşikler antioksidan aktivite (radikal giderme aktivitesi) göstermektedir [204].

Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda fenolik birimleri ve siklitol birimlerini tek yapıda içeren bazı *N*-arilalkil aminokuersitollerin [86] ve kuersitilsinnamatların [211] antioksidan özellikleri incelenmiş ve de siklitol birimlerinin antioksidan aktiviteye katkısı olduğu görülmüştür (Şekil 4.21).



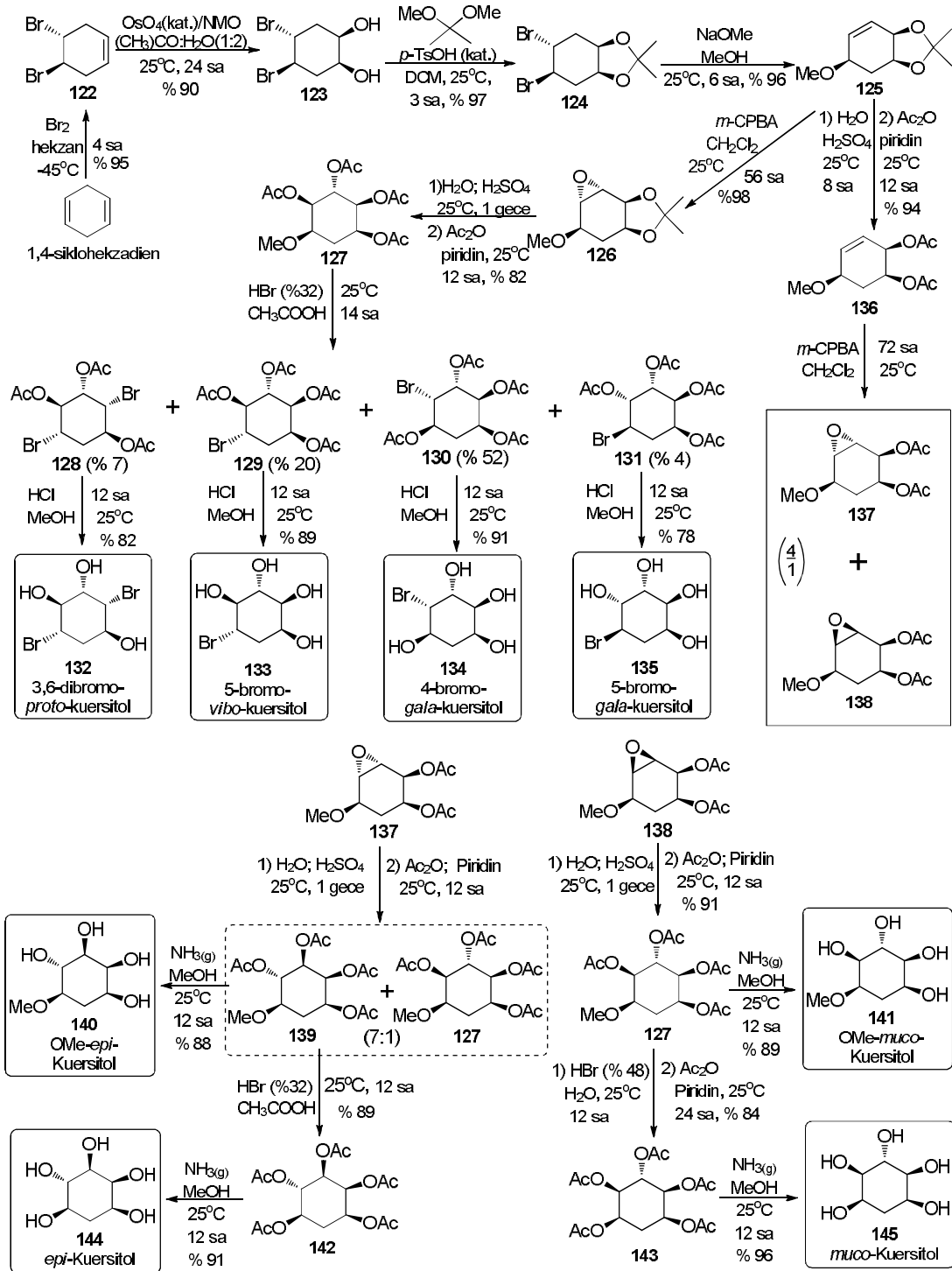
Şekil 4.21. Siklitol içeren antioksidan bileşikler

Bu nedenlerden dolayı çalışmadaki aminosiklitollerin antioksidan özellikleri incelenmiştir. Her ne kadar fenolik birimler içermedikleri için bu bileşiklerden antioksidan aktivite göstermeleri beklenmese de, tek başına -NHAc ve -NH<sub>2</sub> süstitüe bileşiklerin ne kadar antioksidan özelliğe sahip olduklarını ve bu bileşiklere fenolik veya aromatik birimler bağlandığı takdirde antioksidan aktiviteye ne kadarlık bir katkı sağlanabileceğini görmek amacıyla onların antioksidan özellikleri test edilmiştir.



Şekil 4.22. DPPH ve referans antioksidan bileşikler (BHT, BHA ve E vitamini)

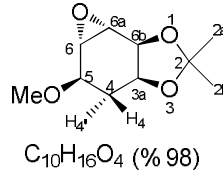
*N*-açıl (**118**, **119**) ve amino (**120**, **121**) süstitüe aminosiklitollerin antioksidan özellikleri, bariz antioksidan özelliklere sahip referans maddeler olarak E vitamini ( $\alpha$ -tokoferol), BHT ve BHA ile karşılaştırılmalı incelenmiştir (Şekil 4.22). Bu inceleme sonucunda 0.01 M derişimlerde referans maddeler kararlı serbest radikal bileşğinin DPPH'ın rengini bariz şekilde kırmızıdan sarıya çevirerek % 55'lerde güçlü antioksidan aktivite gösterirken, aminosiklitollerden hiçbir DPPH'ın renginde herhangi bir değışiklik yapmayıp sadece **121** nolu bileşğın % 5 gibi çok küçük bir değerde oldukça zayıf antioksidan aktivite gösterdeği belirlenmiştir.



Şema 4.7. II. Kısımdaki hedef bromo-(132-135), metoksi-(140 ve 141), *epi*-(144) ve *muco*-(145) kuersitoller için genel sentez basamakları: reaktifler ve reaksiyon şartları, ürünlerin yüzde verimleri

II. Kısımda 1,4-sikloheksadien'den çıkıp literatürdeki yöntem [80] izlenerek metoksi ketal **125** sentezlendi. **125**'deki alken birimi *m*-CPBA ile epoksitlenerek kantitatif verimde **126** elde edildi (Şema 4.7). Epoksit ürünün tek ürün olarak oluşmasında

yapıdaki metoksi ve ketal birimlerinin sterik etkilerinden kaynaklandığı söylenebilir. Aşağıda **126**'nın  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR, IR spektroskopik sonuçları verilmektedir.



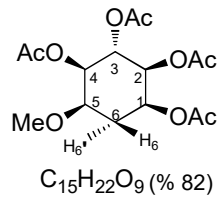
Şekil 4.23. **126**'nin yapısı

**126** (Şekil 4.23):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 95)  $\delta$  (ppm)  $\delta$  4.36 (br. d,  $J = 6.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{6b}$ ), 4.14–4.19 (m, 1 H,  $\text{H}_{3a}$ ), 3.68 (dt,  $J = 2.4, 4.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}_5$ ), 3.46 (s, 3 H,  $\text{H}_{\text{OMe}}$ ), 3.33 (ddt, 1 H,  $J = 3.6, 2.1, 1.0$  Hz,  $\text{H}_6$ ), 3.20 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{6a}$ ), 2.04 (ddt,  $J = 15.2, 4.7, 4.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}_4$ ), 1.71 (ddd,  $J = 15.2, 4.5, 3.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}_4^1$ ), 1.46 (s, 3 H,  $\text{H}_{2a}$ ), 1.34 (s, 3 H,  $\text{H}_{2b}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 96)  $\delta$  (ppm) 109.4 ( $\text{C}_2$ ), 73.0 ( $\text{C}_5$ ), 70.7 ( $\text{C}_{6b}$ ), 70.6 ( $\text{C}_{3a}$ ), 58.0 ( $\text{C}_{\text{OMe}}$ ), 53.4 ( $\text{C}_6$ ), 52.8 ( $\text{C}_{6a}$ ), 27.9 ( $\text{C}_4$ ), 25.5 ( $\text{C}_{2a}$ ), 25.1 ( $\text{C}_{2b}$ ); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (EK 97) 2586, 2986, 2824, 1732, 1645, 1454, 1371, 1240, 1215, 1163, 1105, 1080, 1057, 914.

**126**'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde; ketal grubunun bağlı olduğu protonlar ( $\text{H}_{6b}$  ve  $\text{H}_{3a}$ ) aşağı alanda (4-4.5 ppm), metoksinin bağlı olduğu  $\text{H}_5$ , metoksinin metil protonları ( $\text{H}_{\text{OMe}}$ ), epoksitin halkasının protonları ( $\text{H}_6$  ve  $\text{H}_{6a}$ ) orta alanda (3-4 ppm) ve halka metilen protonları ( $\text{H}_4^1$  ve  $\text{H}_4$ ) ve ketal metil protonları ( $\text{H}_{2a}$  ve  $\text{H}_{2b}$ ) yukarı alanda (1-2.5 ppm) sinyaller verdiği görülmektedir. Yapıdaki metil protonları singlet olarak rezonans olmaktadır.  $\text{H}_{6a}$  ile etkileşerek geniş dublet pik veren  $\text{H}_{6b}$ 'nin  $\text{H}_{6a}$  ile olan 6.2 Hz'lik etkileşme sabiti ( $J$ ) onların birbirleriyle *trans* konumda olduklarını gösterir. Bu durumda  $\text{H}_{6b}$ 'nin visinal  $\text{H}_{3a}$  ile etkileşmediği veya zayıf etkileştikleri anlaşılabilir.  $\text{H}_{6b}$ - $\text{H}_{3a}$  arasında güçlü bir etkileşme olsaydı bu defa  $\text{H}_{6b}$ , dubletin dubleti olarak rezonans olurdu. Öte yandan küçük  $J_{6b-3a}$  (Hz) etkileşmesi,  $\text{H}_{6b}$  ile  $\text{H}_{3a}$ 'nın birbirleriyle *cis* konfigürasyonda olduğunu gösterir [206]. Diğer H sinyallerinin de önerilen yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir. **126**'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda ise iki Oksijen atomunun bağlı olduğu kuarterner  $\text{C}_2$ , oksijenlerin elektronegativitesinden dolayı en aşağı alanda (109 ppm) rezonans olmaktadır. Diğer yanda ketal'deki metil C'ları ( $\text{C}_{2a}$  ve  $\text{C}_{2b}$ ) ve halka metilen  $\text{C}_4$ 'u en yukarı alanda (25-30 ppm) sinyal verirken diğer Oksijene komşu karbonların ( $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_{6b}$ ,  $\text{C}_{3a}$ ,  $\text{C}_{\text{OMe}}$ ,  $\text{C}_6$ ,

C<sub>6a</sub> ve C<sub>2b</sub>) orta alanda (50-75 ppm) sinyaller verdikleri görülmektedir. IR spektrumunda alifatik -CH gerilme pikleri 3000 cm<sup>-1</sup>'in altında gelirken, 1000-1200 cm<sup>-1</sup>'de C-O-C gerilmelerinin sinyal verdiği görülmektedir (II. Kısımın tüm yapılarında bu sinyaller genelde görülmektedir).

Bundan sonraki reaksiyon basamağında **126** nolu bileşik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile muamele edilip akabinde herhangi bir saflaştırma yapılmaksızın asetatlandığında [189] epoksit halkasının açılıp ketal koruyucu grubunun kaldırıldığı spektroskopik verilerde anlaşılmaktadır. Böylece elde edilen metoksi tetraasetat **127**'in yapı analiz (NMR ve IR) verilerine aşağıda yer verilmektedir.



Şekil 4.24. 127'nin yapısı

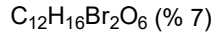
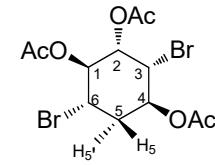
**127** (Şekil 4.24): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (EK 98) δ (ppm) 5.59 (br. t, *J* = 8.5 Hz, 1 H, H<sub>3</sub>), 5.23 (dt, *J* = 3.2, 5.6 Hz, 1 H, H<sub>1</sub>), 4.97 (dd, *J* = 8.2, 3.5 Hz, 1 H, H<sub>2</sub> ya da H<sub>4</sub>), 4.95 (dd, *J* = 7.6, 3.2 Hz, 1 H, H<sub>2</sub> ya da H<sub>4</sub>), 3.74 (dt, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1 H, H<sub>5</sub>), 3.32 (s, 3 H, H<sub>OMe</sub>), 2.40 (dt, *J* = 15.2, 5.6 Hz, 1 H, H<sub>6</sub>), 2.09 (s, 3H, 3 H, H<sub>OAc</sub>), 2.06 (s, 3 H, H<sub>OAc</sub>), 2.03 (s, 3 H, H<sub>OAc</sub>), 2.02 (s, 3 H, H<sub>OAc</sub>), 1.70 (dt, *J* = 15.2, 3.5 Hz, 1 H, H<sub>6</sub><sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (EK 99) δ (ppm) 170.8, 170.3, 170.1, 169.6 (4 x O=C<sub>OAc</sub>), 75.3 (C<sub>5</sub>), 70.8 (C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 68.17 (C<sub>1</sub>), 68.04 (C<sub>3</sub>), 57.5 (C<sub>OMe</sub>), 27.04 (C<sub>6</sub>), 21.2, 21.1, 20.94, 20.90 (4 x CH<sub>3(OAc)</sub>); IR (cm<sup>-1</sup>) (EK 103) 2940, 2832, 1736, 1636, 1431, 1370, 1217, 1184, 1117, 1076, 1042, 970, 937, 918; DEPT (EK 100), COSY (EK 101), HETCOR (EK 102).

**127**'nin <sup>1</sup>H NMR'ında ilk göze çarpan metil protonlarına ait singlet pikleridir. 3 ppm civarındaki singlet -OMe grubuna aitken, 2 ppm'lerdeki 4 singlet ise yapıdaki -OAc gruplarına aittir. Spektrumdaki 1:1 integrasyonunda bir H'a ait olduğu anlaşılan ve OAc singlet sinyallerinin sağında ve solundaki dubletin tripleti sinyaller, halkadaki farklı kimyasal çevreye sahip metilen protonlarına (H<sub>6</sub> ve H<sub>6</sub><sup>1</sup>) aittir. Öte yandan



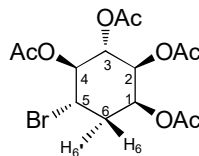
spektrumun en solundaki (4.5-5.5 ppm) 3 sinyal -OAc'lerin bağlı olduğu H'lara ait iken ortadaki (3.7 ppm) pik ise -OMe'nin bağlı olduğu H<sub>5</sub>'e aittir. Çünkü -OAc, -OMe'den daha fazla elektron çekicidir. H-H etkileşmelerinin görüldüğü COSY spektrumundan da faydalanarak diğer H'ların yerleri ve etkileşimleri řu şekilde tespit edilmektedir: Metilen protonları geminal olarak birbirleriyle etkileşmelerinin yanı sıra H<sub>5</sub> ve 5.2 ppm'deki H ile etkileşmektedir [206]. Buna göre 5.2 ppm'deki H<sub>1</sub>'dir. Metilenik protonlar (H<sub>6</sub> ve H<sub>6</sub><sup>1</sup>), birbirleriyle ayrı ayrı geminal, H<sub>5</sub> ve H<sub>1</sub> ile visinal etkileşerek dubletin tripleti şeklinde etkileşerek rezonans olur. Öte yandan H<sub>3</sub>, H<sub>2</sub> ve H<sub>4</sub> ile dubletin dubleti olarak rezonans olmuş, bu triplet görünümündedir. Ayrıca büyük  $J = 8.5$  Hz etkileşmesi, H<sub>3</sub>'ün H<sub>2</sub> ve H<sub>4</sub> ile *trans* konumda olduğunu göstermektedir. Yapının HETCOR spektrumu ile yerleri belli protonlarından C piklerine çizilen dik doğrularla protonların (H) bağlı olduğu karbonların (C) yerleri belirlendi [206]. <sup>13</sup>C NMR spektrumunda 170 ppm civarında 4 tane sinyal asetatların karbonil gruplarına ait olduğu ve yine 20 ppm civarında 4 tane -CH<sub>3</sub> sinyallerinin varlığı yapıyı doğrulamaktadır. Öte yandan DEPT spektrumunda H içeren C sinyallerinin yerleri (ortadaki spektrum -CH'in C'ları, en üstteki ise -CH, -CH<sub>2</sub> ve CH<sub>3</sub>'in C'ları) doğrulanmaktadır. IR spektrumunda 1700 cm<sup>-1</sup> civarındaki keskin şiddetli pik -OAc gruplarının C=O gerilmelerine aittir (Bu tüm -OAc içeren yapılarda görülmektedir).

Halo (Br) kuersitol türevlerini sentezlemek amacıyla metoksi tetraasetat **127** AcOH içinde HBr (% 32) ile reaksiyona tabi tutuldu [90] ve 4 farklı mono ve dibromo asetat ürünleri ile sonuçlandı. Bromo süstitüe ürünler kolon kromatografisi ile ayrılarak saflaştırıldı. Kuersitol yapılı bromo asetat ürünlerinin (**128-131**) E.N, NMR ve IR verileri sırasıyla aşağıda verilmektedir. Bu ürünlerdeki brom atomlarının yerleri COSY spektrumları yardımıyla tespit edildi.



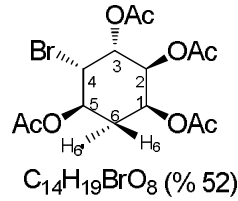
Şekil 4.25. 128'in yapısı

**128** (Şekil 4.25) :  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 104)  $\delta$  (ppm)  $\delta$  5.58 (dd,  $J = 3.8, 3.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}_3$ ), 5.22 (dt,  $J = 10.4, 9.7$  Hz, 1 H,  $\text{H}_6$ ), 5.02 (dd,  $J = 9.7, 3.8$  Hz, 1 H,  $\text{H}_2$ ), 4.45 (dt,  $J = 1.5, 3.8$  Hz, 1 H,  $\text{H}_1$ ), 4.15 (ddd,  $J = 12.7, 10.4, 5.0$  Hz, 1 H,  $\text{H}_4$ ), 2.84 (ddd,  $J = 15.2, 12.7, 3.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{5a}$ ), 2.47 (ddd,  $J = 15.2, 5.0, 3.2, 1.5$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{5e}$ ), 2.15 (s, 3 H,  $\text{H}_{\text{OAc}}$ ), 2.10 (s, 3 H,  $\text{H}_{\text{OAc}}$ ), 2.08 (s, 3 H,  $\text{H}_{\text{OAc}}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 105)  $\delta$  (ppm) 170.1, 169.6, 169.4 (3 x  $\text{O}=\text{C}_{\text{OAc}}$ ), 73.0 ( $\text{C}_3$ ), 72.0 ( $\text{C}_6$ ), 69.9 ( $\text{C}_2$ ), 48.7 ( $\text{C}_1$ ), 44.8 ( $\text{C}_4$ ), 34.5 ( $\text{C}_5$ ), 21.2, 21.0, 20.96 (3 x  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ); **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (EK 111) 2922, 2852, 1744, 1437, 1367, 1213, 1043, 1018, 974, 929, 900, 854, 785, 698, 665; **COSY** (EK 106), **HMQC** (EK 107), **HMBC-1, 2 ve 3** (EK 108, 109 ve 110).



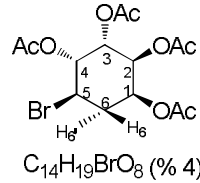
Şekil 4.26. 129'un yapısı

**129** (Şekil 4.26): **E.N:** 150-153 °C;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 112)  $\delta$  (ppm) 5.37 (ddd,  $J = 2.6, 3.2, 4.7$  Hz, 1 H,  $\text{H}_1$ ), 5.33 (dd,  $J = 10.2, 9.6$  Hz, 1 H,  $\text{H}_3$ ), 5.19 (dd,  $J = 10.4, 9.6$  Hz, Hz, 1 H,  $\text{H}_4$ ), 4.97 (dd,  $J = 10.2, 3.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}_2$ ), 4.16 (ddd,  $J = 12.9, 10.4, 4.7$  Hz, 1 H,  $\text{H}_5$ ), 2.51 (dt,  $J = 14.6, 4.7$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{6e}$ ), 2.18 (ddd,  $J = 14.6, 12.9, 2.6$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{6a}$ ), 2.12 (s, 3 H,  $\text{H}_{\text{OAc}}$ ), 2.08 (s, 3 H,  $\text{H}_{\text{OAc}}$ ), 1.99 (s, 3 H,  $\text{H}_{\text{OAc}}$ ), 1.97 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{OAc}}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 113)  $\delta$  (ppm) 170.1 (2C), 169.82, 169.76 (4 x  $\text{O}=\text{C}_{\text{OAc}}$ ), 75.5 ( $\text{C}_4$ ), 71.6 ( $\text{C}_2$ ), 70.5 ( $\text{C}_3$ ), 68.3 ( $\text{C}_1$ ), 43.9 ( $\text{C}_5$ ), 36.4 ( $\text{C}_6$ ), 21.1, 20.83, 20.81, 20.8 (4 x  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ); **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (EK 117) 2990, 2949, 1742, 1433, 1368, 1256, 1209, 1152, 1042, 1024, 928, 909, 895, 855, 768; **DEPT** (EK 114), **COSY** (EK 115), **HETCOR** (EK 116).



Şekil 4.27. 130'un yapısı

**130** (Şekil 4.27):  $^1H$  NMR (300 MHz,  $C_6D_6$ ) (EK 118)  $\delta$  (ppm) 5.56-5.51 (m, 2 H,  $H_1$  ve  $H_2$ ), 5.34 (dt,  $J = 4.4, 9.1$ , Hz, 1 H,  $H_5$ ), 5.24 (ddd,  $J = 10.6, 4.4, 2.4$  Hz, 1 H,  $H_3$ ), 4.32 (dd,  $J = 9.1, 2.4$  Hz, 1 H,  $H_4$ ), 2.08 (ddt,  $J = 12.9, 1.3, 4.6$ , Hz, 1H,  $H_{6c}$ ), 1.85-1.71 (m, 1 H,  $H_{6a}^1$ ), 1.64 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 1.59 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 1.53 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 1.52 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $C_6D_6$ ) (EK 119)  $\delta$  (ppm) 169.9, 168.8, 168.6, 168.5 (4 x  $O=C_{OAc}$ ), 70.5 ( $C_5$ ), 70.1 ( $C_2$ ), 68.3 ( $C_3$ ), 66.8 ( $C_1$ ), 50.03 ( $C_4$ ), 30.6 ( $C_6$ ), 20.2 (2C), 19.9, 19.7 (4 x  $CH_3(OAc)$ ); IR ( $cm^{-1}$ ) (EK 122) 2963, 1740, 1433, 1368, 1206, 1144, 1123, 1067, 1034, 976, 936, 912, 870, 858, 758; COSY (EK 120), HETCOR (EK 121).



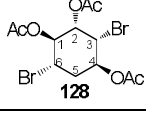
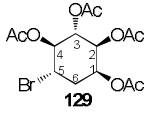
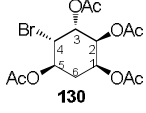
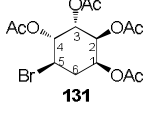
Şekil 4.28. 131'in yapısı

**131** (Şekil 4.28) :  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) (EK 123)  $\delta$  (ppm)  $\delta$  5.58 (dd,  $J = 9.5, 2.9$  Hz, 1 H,  $H_3$ ), 5.43 (br. dd,  $J = 3.6, 2.9$  Hz, 1 H,  $H_4$ ), 5.27-5.38 (m, 2 H,  $H_1$  ve  $H_2$ ), 4.22 (kuasi k,  $J = 4.0$  Hz, 1 H,  $H_5$ ), 2.32-2.40 (m, 2 H,  $H_{6,6}^1$ ), 2.13 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 2.043 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 2.037 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 2.00 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) (EK 124)  $\delta$  (ppm) 170.3, 170.0, 169.8, 169.6 (4 x  $O=C_{OAc}$ ), 71.6 ( $C_4$ ), 71.0 ( $C_1$ ), 69.6 ( $C_2$ ), 68.8 ( $C_3$ ), 42.2 ( $C_5$ ), 33.3 ( $C_6$ ), 21.15, 21.1, 21.0, 20.8 (4 x  $CH_3(OAc)$ ); IR ( $cm^{-1}$ ) (EK 127) 2922, 2853, 1742, 1464, 1437, 1367, 1223, 1169, 1117, 1041, 721; COSY (EK 125), HMQC (EK 126).

Bromo asetatların (128-131) COSY spektrumları üzerinde birbirleriyle etkileşen H'lar tespit edildikten sonra onlar arasındaki etkileşme sabitlerinin ( $J$ ) ölçülmesiyle yapılarıdaki süstitüentlerin kesin konfigürasyonları belirlendi.  $J$  değerleri  $^1H$  NMR

spektrumları üzerinden hesaplanmıştır. **128**, **129**, **130** ve **131**'in etkileşme sabitleri Tablo 4.6'de özetlenmiştir [90].

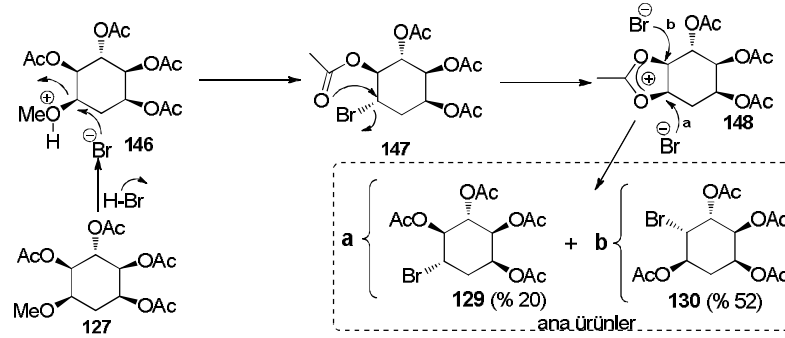
Tablo 4.6. Bromo kuersitol asetatların (128-131) protonlarının etkileşme sabitleri ( $J$ )

Bileşikler	Visinal eşleşme sabitleri (Hz)								Geminal $J_{5e,5a}$	Uzun mesafe
	$J_{6,1}$	$J_{6,5a}$	$J_{6,5e}$	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5a}$	$J_{4,5e}$		
 <p><b>128</b></p>	10.4	12.7	5.0	9.7	3.8	3.8	3.2	3.2	15.2	$J_{3,5a} = 1.5$
	$J_{5,4}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6e}$	$J_{4,3}$	$J_{3,2}$	$J_{2,1}$	$J_{1,6a}$	$J_{1,6e}$	$J_{6e,6a}$	-
 <p><b>129</b></p>	10.4	12.9	4.7	9.6	10.2	3.2	2.6	4.7	14.6	-
 <p><b>130</b></p>	9.1	9.1	4.4	2.4	<i>b</i>	2.4	10.6	4.4	12.9	-
 <p><b>131</b></p>	3.6 <sup>b</sup>	4.0	4.0	2.9	9.5	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	-

<sup>a</sup>Sinyallerin örtüşmesinden dolayı bunların  $J$  değerleri belirlenemedi. <sup>b</sup>Küçük  $J$  değerleri Br atomunun aksiyel yönelmesiyle ortaya çıkar.

Tablodaki protonlar (H) arasındaki büyük etkileşme sabitleri ( $J = 9.0-10.5$  Hz) komşu H'lar arasındaki *trans* konfigürasyonu göstermektedir. Yapılardaki metilenik protonların kendileriyle olan geminal etkileşmeleri  $J = 12-15$  Hz civarında bulunmuş olup bunlar beklenen değerlerdir [206]. Geminal etkileşmenin en yüksek değerleri ( $J = 14.6$  ve  $15.2$  Hz) Br atomunun  $\alpha$ -pozisyonundan kaynaklanmaktadır [90].

Metoksi tetra asetat **127**'den bromo asetatlı **129** ve **130** nolu bileşiklerin oluşum mekanizması Şema 4.8'deki gibi önerilmektedir [90].



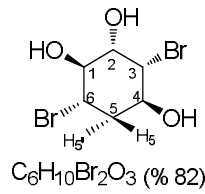
Şema 4.8. 127'den 129 ve 130'un oluşum mekanizması

Bu mekanizmaya göre başlangıçta **146** üzerindeki protonlanmış metoksi grubu Br anyonu ile normal bir yerdeğiştirme reaksiyonuna maruz kalmakta ve **147** oluşmaktadır. **147**'deki Br atomu molekül içi uygun bir asetoksi grubu tarafından saldırıya uğrayarak halkalı oksanyum **148** iyonunun oluşumuna yol açmaktadır. Bu iyonun ortamdaki Br iyonlarının eş zamanlı saldırılarına maruz kalmasıyla halka açılması sonucunda beklenen iki ana ürün (**129** ve **130**) oluşmuş olabilir.

Bu 4 bromlu ürünün **128** hariç diğer üçünde (**129-131**) Br'ların bağlı olduğu H'lar ( $H_4$  veya  $H_5$ ),  $^1H$  NMR'larında genelde 4.0-4.3 ppm'lerde geldiği görülür. Bu H'ların C'ları ( $C_4$  veya  $C_5$ ) ise  $^{13}C$  NMR'larında 40-50 ppm'lerde pik vermektedir. Yine **128** haricindeki 3 tane bromo asetat türevindeki -OAc'lerin bağlı olduğu  $H_{1-3}$  ve  $H_4$  veya  $H_5$ , aşağı alanda (4.8-5.5 ppm) rezonans olmaktadır. Bu durum -OAc'lerin Br'lardan daha elektronegatif olmasından kaynaklanmaktadır. Öte yandan Dibromo triasetat **128**'de bu durum farklıdır. **128**'de Br'ların bağlı olduğu  $H_3$  ve  $H_6$ ,  $^1H$  NMR'da en aşağı alanda (5.2-5.6 ppm) pik verirken  $^{13}C$  NMR'ında da yine 30 ppm kadar aşağı alana kayarak 72-73 ppm'lerde pik verdiği görülmektedir. Bu molekülde de muhtemelen -Br'a komşu -OAc'ler, elektron yoğunluğunu daha fazla azaltarak sinyalleri aşağı alana kaydırmaktadır. COSY spektrumları yardımıyla yerleri belirlenen H'ların HMQC, HMBC ve HETCOR spektrumları üzerindeki korrelasyonlarından C'ların kimyasal kayma değerleri belirlendi. HMBC spektrumlarında C'ların diğer H'larla etkileşimleri görülmektedir [206]. Buna göre **128**'in HMBC spektrumunda C'ların hangi H'larla etkileştiği şu şekilde belirlenmiştir:  $C_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$  ve  $H_6$  ile,  $C_3$ ,  $H_1$ ,  $H_2$  ve  $H_4$  ile,  $C_4$ ,  $H_3$ ,  $H_6$  ve  $H_5$  ile,  $C_5$ ,  $H_4$  ile,  $O=C_{170.1}$  ppm,  $H_2$  ile,  $O=C_{169.6}$  ppm,  $H_3$  ile ve  $O=C_{169.4}$  ppm,  $H_6$  ile korrelasyonu söz

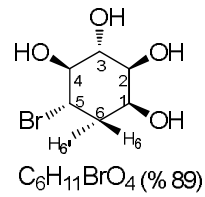
konusudur. Tüm asetatlı bromo kuersitollerin IR spektrumlarında alifatik -CH gerilme pikleri  $2900\text{ cm}^{-1}$ 'lerde, asetat C=O gerilmesi  $1700\text{ cm}^{-1}$ 'de keskin, şiddetli pik ve de C-O-C gerilmelerinin  $1000\text{-}1250\text{ cm}^{-1}$ 'lerde geldiği görülmektedir (Bu durum tüm asetatlı yapıların IR'lerinde görülmektedir).

Bundan sonraki aşamada ise bromo asetatlar MeOH içinde  $\text{HCl}_{(g)}$  ile [77] yapılarıdaki -OAc grupları hidroliz edilerek hedef bromo kuersitoller (**132-135**) sentezlendi. Bunların spektroskopik (NMR ve IR), E.N verileri sırasıyla aşağıda verilmektedir.



Şekil 4.29. 132'nin yapısı

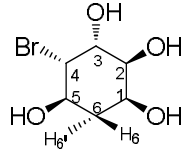
**132** (Şekil 4.29): E.N:  $202\text{-}204\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (**300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$** ) (EK 128)  $\delta$  (ppm) 4.7 (br. s, 1 H,  $\text{H}_{\text{HDO}}$ ), 4.18-4.19 (m, 1 H,  $\text{H}_2$ ), 4.01 (q,  $J = 2.9\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{H}_1$ ), 3.88-3.96 (m, 1 H,  $\text{H}_3$ ), 3.65 (t,  $J = 9.5\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{H}_6$ ), 3.59-5.62 (m, 1 H,  $\text{H}_4$ ), 2.49 (ddd,  $J = 15.2, 12.1, 2.6\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{H}_{5a}$ ), 2.12-2.17 (m, 1 H,  $\text{H}_{5e}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (**75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$** ) (EK 129)  $\delta$  (ppm) 75.3 ( $\text{C}_2$ ), 70.6 ( $\text{C}_1$ ), 69.5 ( $\text{C}_4$ ), 56.6 ( $\text{C}_3$ ), 50.6 ( $\text{C}_6$ ), 36.5 ( $\text{C}_5$ ); **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3474, 1410, 1387, 1317, 1252, 1169, 1113, 1040, 974, 937, 860, 796, 690, 655.



Şekil 4.30. 133'ün yapısı

**133** (Şekil 4.30): E.N:  $158\text{-}161\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (**300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$** ) (EK 130)  $\delta$  (ppm) 4.7 (br.s, 1 H,  $\text{H}_{\text{HDO}}$ ), 3.94 (ddd,  $J = 13.1, 9.6, 4.4\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{H}_1$ ), 3.53 (kuasi k,  $J = 2.3\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{H}_5$ ), 3.30-3.41 (m, 3 H,  $\text{H}_2, \text{H}_3$  ve  $\text{H}_4$ ), 2.27 (ddt,  $J = 14.2, 1.2, 3.8\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{H}_{6e}$ ), 1.91 (dddd,  $J = 14.2, 12.8, 2.5, 1.3\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{H}_{6a}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (**75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$** ) (EK 131)  $\delta$  (ppm) 77.7 ( $\text{C}_3$ ), 73.5 ( $\text{C}_1$ ), 73.3 ( $\text{C}_2$ ), 69.4 ( $\text{C}_4$ ), 50.2 ( $\text{C}_5$ ), 38.4 ( $\text{C}_6$ );

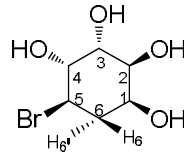
**IR (cm<sup>-1</sup>)** (EK 132) 3539, 3318, 3217, 2922, 1634, 1481, 1416, 1375, 1344, 1296, 1262, 1244, 1177, 1098, 1071, 1028, 993, 945, 858, 787, 667.



C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>4</sub> (% 91)

Şekil 4.31. 134'ün yapısı

**134** (Şekil 4.31): **E.N:** 178-180 °C; **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O)** (EK 133)  $\delta$  (ppm) 4.6, (br. s, 1 H, H<sub>HDO</sub>), 3.99 (dd,  $J = 9.7, 3.1$  Hz, 1 H, H<sub>2</sub>), 3.96 (dd,  $J = 4.3, 2.9$  Hz, 1 H, H<sub>3</sub>), 3.85 (ddd,  $J = 11.5, 4.5, 3.1$  Hz, 1 H, H<sub>4</sub>), 3.70-3.80 (m, 1 H, H<sub>1</sub> ve H<sub>5</sub>), 1.95 (ddt, 1 H,  $J = 12.5, 1.3, 4.6$  Hz, 1 H, H<sub>6e</sub>), 1.57 (dt,  $J = 12.5, 11.6$  Hz, 1 H, H<sub>6a</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O)** (EK 134)  $\delta$  (ppm) 72.9 (C<sub>3</sub>), 71.9 (C<sub>2</sub>), 68.5 (C<sub>1</sub>), 65.9 (C<sub>5</sub>), 58.6 (C<sub>4</sub>), 35.3 (C<sub>6</sub>); **IR (cm<sup>-1</sup>)** (EK 136) 3331, 3266, 3154, 2926, 2907, 2440, 2353, 1447, 1418, 1341, 1296, 1254, 1196, 1072, 1034, 990, 945, 864, 679, 631; **COSY** (EK 135).



C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>4</sub> (% 78)

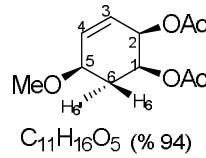
Şekil 4.32. 135'in yapısı

**135** (Şekil 4.32): **E.N:** 191-193°C; **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O)** (EK 137)  $\delta$  (ppm) 4.7 (br. s, 1 H, H<sub>HDO</sub>), 4.2 (m, 1 H, H<sub>1</sub>), 3.9 (br. d,  $J = 9.3$  Hz, 1 H, H<sub>3</sub>), 3.75 (br. k,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, H<sub>4</sub>), 3.45 (br. t,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, H<sub>5</sub>), 1.95-2.12 (m, 2 H, H<sub>6,6'</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O)** (EK 138)  $\delta$  (ppm) 74.8 (C<sub>3</sub>), 73. (C<sub>2</sub>), 70.4 (C<sub>4</sub>), 69.5 (C<sub>1</sub>), 47.8 (C<sub>5</sub>), 34.3 (C<sub>6</sub>); **IR (cm<sup>-1</sup>)** (EK 140) 3290, 1627, 1435, 1197, 1097, 1058, 1020, 997, 918, 873, 752, 665, 611; **COSY** (EK 139).

Hedef bromo poliollerin (**132-135**) <sup>1</sup>H NMR'larında -OAc'lere ait -2.0 ppm'lerdeki metil singletlerinin ve yine <sup>13</sup>C NMR'larında -OAc'lere ait 170 ppm'lerdeki karbonil piklerinin kaybolması hidroliz reaksiyonlarının her ürün için kantitatif olarak

gerçekleştığının göstermektedir. Ayrıca tüm bromo-kuersitollerin IR spektrumlarında  $3200\text{ cm}^{-1}$ 'in üzerinde -O-H gerilme pikleri ve C-O gerilme piklerinin  $1000\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$ 'de geldikleri bariz olarak görülmektedir (Bu tüm -OH içeren hedef kuersitollerin IR spektrumlarında görülmektedir).

Metoksi ketal **125**'deki ketal korumasının  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$  ile kaldırılmasına takiben  $\text{Ac}_2\text{O}$ /piridin sistemiyle asetatlanması sonucunda metoksi diasetat **136** yüksek verimde elde edildi [90]. Çalışmanın bu bölümünde **136**'dan çıkararak elde edilen epoksite ürünlerinin asidik koşullarda halka açılmalarıyla bazı metoksi kuersitoller ve kuersitol stereoizomerlerin sentezine gidilecektir. Aşağıda **136**'nın NMR ve IR verilerine yer verilmektedir.



Şekil 4.33. **136**'nın yapısı

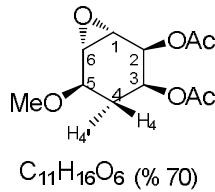
**136** (Şekil 4.33):  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 141)  $\delta$  (ppm) 6.04 (br. dd, AB sisteminin A Kısmı,  $J = 10.3, 0.9$  Hz, 1 H,  $\text{H}_3$ ), 5.81 (ddd, AB sisteminin B Kısmı,  $J = 10.3, 5.3, 2.1$  Hz, 1 H,  $\text{H}_4$ ), 5.40 (br. t,  $J = 4.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}_2$ ), 4.90 (dt,  $J = 12.6, 3.5$  Hz, 1 H,  $\text{H}_1$ ), 3.91-3.97 (m, 1 H,  $\text{H}_5$ ), 3.38 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{OMe}}$ ), 2.15-2.21 (m, 1 H,  $\text{H}_{6a}$ ), 2.06 (s, 3 H,  $\text{H}_{\text{OAc}}$ ), 2.02 (s, 3 H,  $\text{H}_{\text{OAc}}$ ), 1.94 (dt,  $J = 9.7, 12.0$  Hz, 1 H,  $\text{H}_6^1$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (EK 142)  $\delta$  (ppm) 170.7, 170.4 (2 x  $\text{O}=\text{C}_{\text{OAc}}$ ), 134.7 ( $\text{C}_3$ ), 124.4 ( $\text{C}_4$ ), 75.0 ( $\text{C}_2$ ), 67.8 ( $\text{C}_1$ ), 65.7 ( $\text{C}_5$ ), 56.4 ( $\text{C}_{\text{OMe}}$ ), 29.1 ( $\text{C}_6$ ), 21.2 (2 x  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (EK 143) 2940, 2824, 1732, 1368, 1223, 1105, 1061, 1042, 1015, 949, 916, 752, 735.

**136**'nın  $^1\text{H NMR}$  spektrumunda çift bağ protonlarının ( $\text{H}_3$  ve  $\text{H}_4$ ) etkileşimleri AB sistemi vermektedir. Buna göre AB sisteminin A kısmına ait olan  $\text{H}_3$ , önce visinal olefinik  $\text{H}_4$  ile, sonra visinal konumundaki  $\text{H}_2$  ile dubletin dubleti yarılmıştır. AB sisteminin B kısmına ait olan  $\text{H}_4$  de benzer bir etkileşim göstererek yarılmıştır.  $\text{H}_2$  protonu da visinal olefinik  $\text{H}_3$  ve visinal alifatik  $\text{H}_1$  (4.4 Hz) ile etkileşerek sabitlerinde geniş triplet olarak sinyal vermiştir.  $\text{H}_1$  ise metilenik  $\text{H}_6$  ile (12.6 Hz)



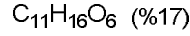
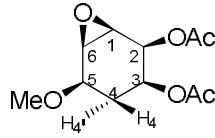
önce dublete, sonra visinal konumundaki H<sub>2</sub> ve metilenik H<sub>6</sub><sup>1</sup> ile (3.5 Hz) etkileşerek dubletin tripleti şeklinde rezonans olmuştur. <sup>13</sup>C NMR'ında asetatlara (-OAc) ait; -C=O piklerinin 170 ppm'lerde ve -CH<sub>3</sub> piklerinin ise 21 ppm'lerde 2'şer pik verdikleri görülmektedir. Çift bağ C'ları (C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub>) ise spesifik çift bağ bölgesinde (120-150 ppm) rezonans olmaktadır.

**136**'daki çift bağ'ın DCM içinde *m*-CPBA ile epoksidasyonu [196] sonucunda 2 izomerik epoksit (**137** ve **138**)'den oluşan ürün karışımı elde edildi. Bu 2 epoksitten oluşan ürün karışımı silika jel kolonunda ayrılıp saflaştırıldı. Buna göre % 70 verimde *anti*-izomer **137** ana ürün olarak oluşurken, *sin*-izomer **138** % 17 verimle yan ürün olarak elde edildi. Bu stereokimyasal bileşiklerin stereokimyasal açıdan yapıları, onların aşağıdaki spektroskopik (NMR ve IR) yöntemlerin verileri kullanılarak tayin edildi.



Şekil 4.34. **137**'nin yapısı

**137** (Şekil 4.34): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (EK 144) δ (ppm) 5.51 (br. t, *J* = 2.7 Hz, 1 H, H<sub>2</sub>), 4.89 (dt, *J* = 12.2, 3.5 Hz, 1 H, H<sub>3</sub>), 3.70 (ddd, *J* = 9.3, 6.8, 1.0 Hz, 1 H, H<sub>5</sub>), 3.45 (s, 3 H, H<sub>OMe</sub>), 3.27 (ddd, *J* = 3.3, 2.5, 1.0 Hz, 1 H, H<sub>1</sub>), 3.20 (br. d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, H<sub>6</sub>), 2.12 (s, 3 H, H<sub>OAc</sub>), 1.99 (s, 3 H, H<sub>OAc</sub>), 1.91-1.98 (m, 1 H, H<sub>4e</sub>), 1.82 (dt, *J* = 12.2, 9.3 Hz, 1 H, H<sub>4a</sub><sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (EK 145) δ (ppm) 170.4, 170.3 (2 x O=C<sub>OAc</sub>), 73.6 (C<sub>5</sub>), 66.7 (C<sub>2</sub>), 65.8 (C<sub>3</sub>), 57.6 (C<sub>OMe</sub>), 54.10 (C<sub>1</sub>), 54.01 (C<sub>6</sub>), 27.9 (C<sub>4</sub>), 21.2, 21.1 (2 x CH<sub>3</sub>(OAc)); IR (cm<sup>-1</sup>) (EK 149) 2938, 2853, 2361, 1740, 1559, 1549, 1456, 1437, 1371, 1219, 1161, 1069, 1040, 963, 880, 804, 714, 631; DEPT (EK 146), COSY (EK 147), HETCOR (EK 148).



Şekil 4.35. 138'in yapısı

**138** (Şekil 4.35):  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) (EK 150)  $\delta$  (ppm) 5.27 (dt,  $J = 1.1, 4.7$ , Hz, 1 H,  $H_2$ ), 4.61 (dt,  $J = 12.0, 4.4$  Hz, 1 H,  $H_3$ ), 3.80 (ddd,  $J = 10.0, 6.2, 1.8$  Hz, 1 H,  $H_5$ ), 3.49 (dd,  $J = 8.0, 5.0$  Hz, 1 H,  $H_1$ ), 3.46 (s, 3 H,  $H_{OMe}$ ), 3.41-3.45 (m, 1 H,  $H_6$ ), 2.14 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 2.02 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 1.87-1.84 (m, 2 H,  $H_{4,4'}$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) (EK 151)  $\delta$  (ppm) 171.0 ( $O=C_{OAc}$ ), 170.3 ( $O=C_{OAc}$ ), 75.5 ( $C_5$ ), 67.5 ( $C_3$ ), 65.4 ( $C_2$ ), 56.7 ( $C_{OMe}$ ), 53.6 ( $C_6$ ), 51.4 ( $C_1$ ), 25.0 ( $C_4$ ), 21.1, 20.9 (2 x  $CH_3(OAc)$ ); IR ( $cm^{-1}$ ) (EK 156) 2928, 2853, 2361, 1736, 1456, 1435, 1369, 1227, 1101, 1051, 1020, 957, 899, 843, 738, 733; DEPT (EK 152), APT (EK 153), COSY (EK 154), HETCOR (EK 155).

**137** ve **138**'in NMR'ları incelendiğinde, spektrumların çift bağ bölgelerinde ( $^1H$  için 5.5-6.0 ppm ve  $^{13}C$  için 120-150 ppm) herhangi iki pikin olmaması **136**'daki çift bağın epoksitlendiğini göstermektedir. Epoksitlerin COSY spektrumları üzerinde 1.5-2.0 ppm'de sinyal veren metilenik  $H_4, H_4'$ 'in sinyalleriyle önce bunlara komşu  $H_3$  ve  $H_5$  tespit edildi.  $H_{4,4'}$  ile etkileşen düşük alandaki sinyal muhtemelen -OAc'ye komşu  $H_3$ 'dür, orta alanda gelen sinyal ise -OMe'ye komşu  $H_5$ 'e aittir. Bu şekilde yapılarıdaki H'lara ve hangi H'ların bağlı oldukları her iki molekül için şu şekilde tespit edilmiştir: Tablo 4.7.

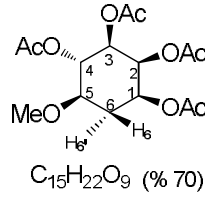
Tablo 4.7. 137 ve 138 için COSY spektrumları H-H etkileşimleri

Protonlar	$H_2$	$H_3$	$H_5$	$H_{OMe}$	$H_1$	$H_6$	$H_4$	$H_4'$
Bağlı Protonlar	<b>137</b>	$H_1, H_3$	$H_2, H_4, H_4'$	$H_4, H_4'$	$H_6$	$H_2, H_6$	$H_1$	$H_4', H_3, H_5$
	<b>138</b>	$H_1, H_3$	$H_2, H_4, H_4'$	$H_4, H_4'$	$H_6$	$H_2$	$H_1$	$H_4, H_4'$
								$H_3, H_5$

Yapılardaki H'ların *trans* etkileşimleri genelde 9.0-12.5 Hz arasında değişirken, *cis* etkileşimleri ise 2.0-5.0 Hz arasında değiştiği görülür. Yapıların HETCOR spektrumları yardımıyla yerleri belli olan H'ların sinyallerinden onlara bağlı C'ların kimyasal kayma ( $\delta$ ) değerleri belirlendi. DEPT spektrumlarında ise H içeren C'ların

yerleri belirlenen C değerleriyle örtüşmektedir. **138**'in APT spektrumunda -C=O ve -CH<sub>2</sub> pikleri negatif pik olarak rezonans olurken, -CH ve -CH<sub>3</sub> pikleri pozitif pik olarak rezonans olmaktadır.

Epoksit izomerleri ayrı ayrı su içinde asit katalizli halka açılma reaksiyonlarına tabi tutuldu [196]. Bu reaksiyona takiben herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan ürünler piridin içinde Ac<sub>2</sub>O ile asetatlandı. Böylece epoksitlerin *trans* konfigürasyonda açılmış metoksi tetraasetat izomerleri sentezlendi; **137**'den iki izomer (**139** ve **127**) izole edilirken, **138**'den tek izomer olarak **127** elde edildi. Bu izomerlerden **127**, daha önce metoksi ketal **126**'den de oluştuğundan burada sadece **139** nolu izomere ait E.N, NMR ve IR verilerine aşağıda yer verilmektedir.



Şekil 4.36. 139'un yapısı

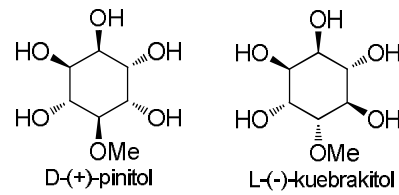
**139** (Şekil 4.36): E.N: 78-80 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (EK 157) δ (ppm) 5.51 (dt, *J* = 2.7 Hz, 1.2, 1 H, H<sub>2</sub>), 5.31 (dd, *J* = 10.3, 9.5 Hz, 1 H, H<sub>4</sub>), 4.90 (dd, *J* = 10.5, 2.9 Hz, 1 H, H<sub>3</sub>), 4.88 (ddd, *J* = 12.6, 4.7, 2.6 Hz, 1 H, H<sub>1</sub>), 3.37 (s, 3 H, H<sub>OMe</sub>), 3.32 (ddd, *J* = 9.7, 7.3, 5.0 Hz, 1 H, H<sub>5</sub>), 2.29 (ddt, *J* = 12.0, 1.2, 4.7 Hz, 1 H, H<sub>6e</sub>), 2.15 (s, 3 H, H<sub>OAc</sub>), 2.06 (s, 3 H, H<sub>OAc</sub>), 2.02 (s, 3 H, H<sub>OAc</sub>), 1.98 (s, 3 H, H<sub>OAc</sub>), 1.91 (dt, *J* = 9.7, 12.0 Hz, 1 H, H<sub>6a</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (EK 158) δ (ppm) 170.4, 170.3, 170.14, 170.09 (4 x O=C<sub>OAc</sub>), 76.7 (C<sub>4</sub>), 72.2 (C<sub>2</sub>), 69.8 (C<sub>3</sub>), 69.6 (C<sub>5</sub>), 66.8 (C<sub>1</sub>), 57.8 (C<sub>OMe</sub>), 29.2 (C<sub>6</sub>), 21.2, 21.11, 21.05, 20.8 (4 x CH<sub>3(OAc)</sub>); IR (cm<sup>-1</sup>) (EK 163) 2924, 2853, 2361, 1744, 1541, 1456, 1368, 1215, 1094, 1057, 1034, 957, 910, 864, 735, 640; DEPT (EK 159), APT (EK 160), COSY (EK 161), HETCOR (EK 162).

**139**'un NMR spektrumları değerlendirilirken **127**, **137** ve **138** nolu izomerlerin yapılarının analizinde izlenen yolun aynısı tekrarlandı. Öncelikle <sup>1</sup>H NMR ve COSY spektrumu üzerinde metilenik H<sub>6</sub><sup>l</sup> ve H<sub>6</sub> bulunup bunlarla etkileşen H<sub>1</sub> ve H<sub>5</sub>'in

yerleri bulundu. Buna göre **139**'daki tüm H'ların korrelasyonları (parantez içinde verildi) şu şekildedir: H<sub>2</sub> (H<sub>3</sub>, H<sub>1</sub>, H<sub>6</sub>), H<sub>4</sub> (H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), H<sub>3</sub> (H<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>), H<sub>1</sub> (H<sub>6,6</sub><sup>1</sup>, H<sub>2</sub>), H<sub>5</sub> (H<sub>6,6</sub><sup>1</sup>, H<sub>4</sub>), H<sub>6,6</sub><sup>1</sup> (H<sub>6,6</sub><sup>1</sup>, H<sub>5</sub>, H<sub>1</sub>). En aşağı alanda pik veren H<sub>2</sub> üç farklı H'la *cis* etkileşerek dubletin tripleti olarak rezonans olmaktadır. H<sub>4</sub>, kendine visinal H<sub>3</sub> ve H<sub>5</sub> ile *trans* etkileşme sonucunda dubletin dubleti pik vermekte ve aralarındaki etkileşme sabitleri (10.3-9.5 Hz) büyük ve yakın olduklarından bu pik spektrumda geniş triplet görünümündedir. H<sub>3</sub>, 10.5 Hz ile önce kendisiyle *trans* olan visinal H<sub>4</sub> ile dublete, sonra kendisine visinal komşu ve *cis* konumdaki H<sub>2</sub> ile 2.9 Hz etkileşmeyle tekrar dublete yarılarak dubletin dubletin olarak rezonans olmaktadır. Kalan diğer H'lar da benzer şekilde değerlendirilebilir. **139**'un HETCOR spektrumu üzerinde C'ların yerleri tespit edildi ve C=O, -CH, -CH<sub>2</sub>, ve -CH<sub>3</sub>'e ait C'ların ATP spektrumuyla uyumlu olduğu görülmektedir.

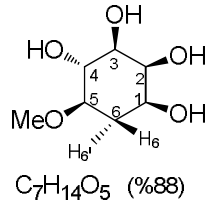
D-Pinitol ve L-Kuebrakitol gibi doğal bazı metoksi sübstitüe inositol türevleri önemli biyolojik aktiviteler sergilemektedir. Bu maddeler diyabet hastaları için tatlandırıcı

ajan olarak kullanılabilmelerinin yanında bağışıklık sisteminde önemli roller üstlenirler. Ayrıca L-Kuebrakitol doğal olarak oluşan birçok maddenin de yapısal birimini oluşturur [90] (Şekil 4.37).



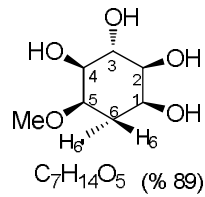
Şekil 4.37. D-(+)-pinitol ve L-(-)-kuebrakitol

Bu nedenlerden dolayı metoksi tetraasetat **139** ve **127**'lar NH<sub>3</sub>/MeOH sisteminde hidroliz edilerek sırasıyla metoksi kuersitol türevlerine (**140** ve **141**) dönüştürüldü. Bu iki metoksi tetrol (**140** ve **141**) ürünün NMR ve IR verilerine aşağıda yer verilmektedir.



Şekil 4.38. 140'nın yapısı

**140** (Şekil 4.38): **E.N:** 193-195 °C;  **$^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )** (EK 164)  $\delta$  (ppm) 4.89 (bs, 1 H,  $H_{HD}$ ), 3.89 (b.s, 1 H,  $H_2$ ), 3.55-3.63 (m, 2 H,  $H_3$  ve  $H_4$ ), 3.42 (s, 3 H,  $H_{OMe}$ ), 3.29-3.34 (m, 1 H,  $H_1$ ), 3.03 (ddd,  $J_{1,6e} = 4.7$ ,  $J_{1,2} = 9.1$ ,  $J_{1,6'a} = 11.6$  Hz, 1 H,  $H_5$ ), 2.09 (b.dt,  $J_{6e,6'a} = 12.9$ ,  $J_{6e,1} = J_{6e,5} = 4.7$  Hz, 1 H,  $H_{6e}$ ), 1.69 (bk,  $J = 11.4$  Hz, 1 H,  $H_{6'a}$ );  **$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CD_3OD$ )** (EK 165)  $\delta$  (ppm) 79.6 ( $C_4$ ), 73.6 ( $C_3$ ), 73.2 ( $C_2$ ), 72.7 ( $C_1$ ), 67.2 ( $C_5$ ), 56.4 ( $C_{OMe}$ ), 31.1 ( $C_6$ ); **IR ( $cm^{-1}$ )** 3408, 3310, 3140, 3140, 2926, 2827, 1368, 1273, 1198, 1144, 1053, 1011, 945, 881, 721, 665, 575.

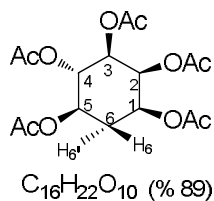


Şekil 4.39. 141'in yapısı

**141** (Şekil 4.39): **E.N:** 92-93 °C;  **$^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )** (EK 166)  $\delta$  (ppm) 4.89 (s, 1 H,  $H_{HD}$ ), 3.85-3.92 (m, 2 H,  $H_3$  ve  $H_4$ ), 3.50-3.62 (m, 2 H,  $H_1$  ve  $H_2$ ), 3.42 (s, 3 H,  $H_{OMe}$ ), 3.27-3.32 (m, 1 H,  $H_5$ ), 2.04-2.16 (m, 1 H,  $H_6$ ), 1.72-1.66 (m, 1 H,  $H_6'$ );  **$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CD_3OD$ )** (EK 167)  $\delta$  (ppm) 79.2 ( $C_3$ ), 74.3 ( $C_4$ ), 72.7 ( $C_2$ ), 71.0 ( $C_5$ ), 69.2 ( $C_1$ ), 56.7 ( $C_{OMe}$ ), 28.8 ( $C_6$ ); **IR ( $cm^{-1}$ )** 3331, 3307, 2925, 2832, 1452, 1391, 1323, 1192, 1147, 1109, 1080, 1045, 982, 881.

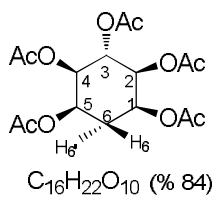
**140** ve **141**'in spektrumları EKLER kısmında verilmekte olup tüm H ve C'ların yerleri -OMe'nin singlet piki (3.42 ppm) ve yukarı alandaki (1.5-2.4 ppm) farklı kimyasal çevreli metilenik protonlarının sinyalleri dikkate alınarak tespit edilmiştir.

Metoksi asetat **139**'ın AcOH içinde HBr ile ve diğer izomer metoksi asetat **127**'ın su içinde HBr ile demetilasyon reaksiyonu [90] sonucunda her ikisinden sırasıyla pentaasetat izomerleri **142** ve **143** sentezlendi. **142** ve **143**'ün spektroskopik sonuçları aşağıda verilmektedir.



Şekil 4.40. 142'nin yapısı

**142** (Şekil 4.40): E.N: 144-147 °C;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $C_6D_6$ ) (EK 168)  $\delta$  (ppm) 5.84 (dt,  $J = 1.0, 2.6$ , Hz, 1 H,  $H_4$ ), 5.74 (dd,  $J = 10.2, 9.7$  Hz, 1 H,  $H_2$ ), 5.10 (dd,  $J = 10.2, 2.6$  Hz, 1 H,  $H_3$ ), 5.06 (ddd,  $J = 12.0, 9.6, 5.3$  Hz, 1 H,  $H_1$ ), 4.77 (ddd,  $J = 12.0, 4.9, 2.6$  Hz, 1 H,  $H_5$ ), 2.09-2.19 (ddt,  $J = 12.0, 1.0, 5.1$  Hz, 1 H,  $H_{6e}$ ), 2.03 (k,  $J = 12.0$  Hz, 1 H,  $H_{6a}^1$ ), 1.71 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 1.63 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 1.62 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 1.57 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 1.53 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  (ppm) 169.63, 169.61, 169.3, 169.2, 168.9 (5 x  $O=C_{OAc}$ ), 71.1 ( $C_2$ ), 69.7 ( $C_5$ ), 69.6 ( $C_4$ ), 68.9 ( $C_1$ ), 66.4 ( $C_3$ ), 29.7 ( $C_6$ ), 20.3 (2C), 20.2, 20.1 (2C) (5 x  $CH_3(OAc)$ );  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) (EK 169)  $\delta$  (ppm) 5.54 (dt,  $J = 2.6, 1.2$  Hz, 1 H,  $H_4$ ), 5.40 (dd,  $J = 10.2, 9.5$  Hz, 1 H,  $H_2$ ), 5.02-4.88 (m, 3 H,  $H_1, H_3$ , ve  $H_5$ ), 2.18 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 2.03 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 2.02 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 2.00 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 1.99 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 1.98-2.60 (m, 2 H,  $H_{6,6}^1$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) (EK 170)  $\delta$  (ppm) 170.4 ( $O=C_{OAc}$ ), 170.2 ( $O=C_{OAc}$ ), 170.1 ( $O=C_{OAc}$ ), 169.9 ( $O=C_{OAc}$ ), 169.8 ( $O=C_{OAc}$ ), 70.8 ( $C_2$ ), 69.5 ( $C_5$ ), 69.4 ( $C_4$ ), 68.9 ( $C_1$ ), 66.2 ( $C_3$ ), 29.6 ( $C_6$ ), 21.06, 21.08, 21.0 (2C), 20.8 (5 x  $CH_3(OAc)$ ); IR ( $cm^{-1}$ ) (EK 173) 2936, 2855, 2361, 1744, 1541, 1368, 1211, 1040, 938, 864, 735; COSY (EK 171), HETCOR (EK 172).



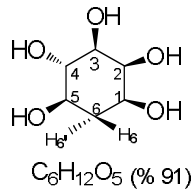
Şekil 4.41. 143'ün yapısı

**143** (Şekil 4.41): E.N: 164-166°C;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) (EK 174)  $\delta$  (ppm) 5.64 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1 H,  $H_3$ ), 5.34 (dt,  $J = 3.8, 3.6$  Hz, 2 H,  $H_1$  ve  $H_5$ ), 4.98 (dd,  $J = 9.4, 3.5$  Hz, 2 H,  $H_2$  ve  $H_4$ ), 2.32 (dt,  $J = 15.8, 4.1$  Hz, 1 H,  $H_6$ ), 2.09 (s, 6 H, 2 x  $H_{OAc}$ ), 2.04 (s, 3 H,  $H_{OAc}$ ), 2.02 (s, 6 H, 2 x  $H_{OAc}$ ), 1.89 (dt,  $J = 15.8, 3.5$  Hz, 1 H,  $H_6^1$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) (EK 175)  $\delta$  (ppm) 170.3, 170.1, 169.9 (3 x

O=C<sub>OAc</sub>), 71.2 (C<sub>3</sub>), 67.8 (C<sub>2=4</sub>), 67.7 (C<sub>1=5</sub>), 28.9 (C<sub>6</sub>), 21.2, 20.9, 20.8 (3 x CH<sub>3(OAc)</sub>); **IR** (cm<sup>-1</sup>) (EK 176) 2994, 2970, 1732, 1429, 1368, 1221, 1099, 1059, 1044, 980, 953, 934, 835, 764.

Elde edilen izomerlerden **142** asimetrik bir yapıda iken, **143** simetrik bir yapıda olup simetri çizgisi C<sub>3</sub> ve C<sub>6</sub> üzerinden geçmektedir. Bu simetri çizgisinin sağında ve solundaki özdeş 10 tane C'a ait pik <sup>13</sup>C NMR'ında görülmektedir. Öte yandan **142**'nin <sup>13</sup>C NMR'ında 16 tane C'a da ait pik vardır. **142** nolu molekülün CDCl<sub>3</sub>'deki NMR spektrumunda pikler birbirlerine çok yakın gelip örtüştüğü anlaşılır. Hatta 4.8-5.1 ppm'deki sinyal, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub> ve H<sub>5</sub>'e aittir. Ayrıca metilenik protonlarının (H<sub>6,6'</sub>), -OAc'nin metil singletlerinin altında kaldığı görülmektedir. Böyle olduğu CDCl<sub>3</sub>'de alınan COSY spektrumunda da bariz bir şekilde anlaşılmaktadır. Bu nedenle **142**'nin C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>'da <sup>1</sup>H NMR'ı alınmış, H<sub>5</sub>'in 4.77 ppm'de ve H<sub>6,6'</sub>'nin 1.7-2.0 ppm'lerde net olarak ortaya çıktığı görülmüştür. **142** ve **143**'deki asetat gruplarının C=O ve CH<sub>3</sub>'e ait C ve H pikleri ilgili NMR spektrumlarında belirgin şekilde görülmektedir. **127**, **137**, **138** ve **139**'daki yapı analizlerine benzer değerlendirmelerle bu iki izomerin (**142** ve **143**) tüm H ve C'ları belirlendi. **142**'nin H ve C değerleri bulunurken COSY ve HETCOR spektrumlarından da faydalanılmıştır.

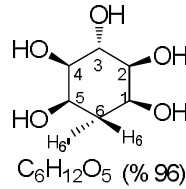
Son olarak **142** ve **143**'deki -OAc gruplarının bazik koşullarda (NH<sub>3</sub>/MeOH) hidrolizi [196] sonucunda sırasıyla *epi*-kuersitol **144** ve *muco*-kuersitol **145** sentezi kantitatif verimlerde gerçekleştirildi. **144** ve **145**'in E.N, NMR ve IR sonuçları aşağıda verilmektedir.



Şekil 4.42. 144'ün yapısı

**144** (Şekil 4.42): **E.N:** 216-219 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) (EK 177) δ (ppm) 4.58 (br. s, 1 H, H<sub>HDO</sub>) 3.76-3.78 (m, 1 H, H<sub>4</sub>), 3.56 (dddd, J = 12.3, 4.5, 2.6, 1.2 Hz, 1 H, H<sub>5</sub>), 3.18-3.30 (m, 3 H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> ve H<sub>3</sub>), 1.72-1.79 (m, 1 H, H<sub>6</sub>), 1.54 (k, J = 12.0

Hz, 1 H, H<sub>6</sub><sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O) (EK 178)  $\delta$  (ppm) 74.2 (C<sub>4</sub>), 72.8 (C<sub>3</sub>) 71.7 (C<sub>2</sub>), 69.2 (C<sub>5</sub>), 66.5 (C<sub>1</sub>), 33.8 (C<sub>6</sub>); IR (cm<sup>-1</sup>) (EK 179) 3397, 3285, 3115, 2947, 2872, 2361, 1738, 1541, 1439, 1375, 1294, 1258, 1148, 1053, 990, 916, 806, 719, 656.



Şekil 4.43. 145'in yapısı

**145** (Şekil 4.43): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) (EK 180)  $\delta$  (ppm) 4.53 (br.s, 1 H, H<sub>HDO</sub>), 3.91 (dt,  $J = 3.5, 3.2$  Hz, 2 H, H<sub>1</sub> ve H<sub>5</sub>), 3.74 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1 H, H<sub>3</sub>), 3.36 (dd,  $J = 9.4, 3.2$  Hz, 2 H, H<sub>2</sub> ve H<sub>4</sub>), 1.98 (dt,  $J = 15.5, 4.0$  Hz, 1 H, H<sub>6</sub><sup>1</sup>), 1.59 (dt,  $J = 15.5, 2.9$  Hz, 1 H, H<sub>6</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O) (EK 181)  $\delta$  (ppm) 74.1 (C<sub>3</sub>), 70.6 (C<sub>2=4</sub>), 70.3 (C<sub>1=5</sub>), 31.8 (C<sub>6</sub>); IR (cm<sup>-1</sup>) (EK 182) 3310, 2924, 1643, 1422, 1339, 1254, 1213, 1142, 1040, 974, 951, 885, 870, 849, 793, 665.

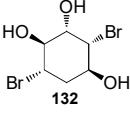
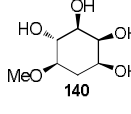
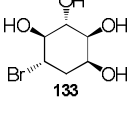
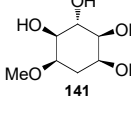
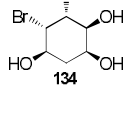
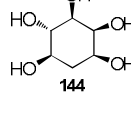
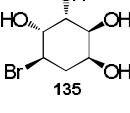
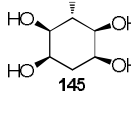
**144**'ün <sup>1</sup>H NMR'nda H'ların integrasyon oranları 1:1:3:1:1 şeklindedir. Burada en aşağı alanda sinyal H<sub>4</sub>'e ve sonra gelen H<sub>5</sub>'e aittir. Çünkü H<sub>5</sub>, metilen H<sub>6,6</sub><sup>1</sup> ve H<sub>4</sub> ile etkileştiğinden geniş pik vermekte, H<sub>4</sub> ise sadece komşu visinal H'larla etkileştiği için geniş singlet görünümünde dar bir pik verdiği görülür. 3.0-3.4 ppm'deki 3 integrasyonunda olan sinyal H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> ve H<sub>3</sub>'e aittir. Metilenik protonlar (H<sub>6,6</sub><sup>1</sup>) ise yukarı alanda (1.4-1.9 ppm) gelmektedir. **145**'in <sup>1</sup>H NMR spektrumu da aynı şekilde değerlendirilip protonları tespit edildi. Her iki Pentol'ün (**144** ve **145**) **144**'ün <sup>13</sup>C NMR'ndaki 6 pik ve **145**'in <sup>13</sup>C NMR'ndaki 4 pik yapılarla uyumludur.

Bu çalışmada metoksi ketal (**126**)'den çıkılarak sentezlenen dibromo-*proto*-kuersitol (**132**), bromo-*vibo*-kuersitol (**133**), bromo-*gala*-kuersitoller (**134** ve **135**), metoksi-*epi*-kuersitol (**140**) ve metoksi-*muco*-kuersitol (**141**) yapıları, yeni ve biyolojik aktivite potansiyelleri olan bileşiklerdir. Ayrıca **126**'dan *epi*-kuersitol (**144**) ve *muco*-kuersitol (**145**)'ün eldesi ilk kez bu çalışmada rapor edilmiştir.



Bu nedenle çalışmanın II. Kısımının sonuç ürünlerinin (**132-135**, **140**, **141**, **144**, **145**)  $\alpha$ -glukosidaz'a karşı inhibitör aktiviteleri incelendi. Biyolojik aktivite sonuçları Tablo 4.8'de gösterilmektedir [90].

Tablo 4.8. Kuersitol türevlerinin (132-135, 140, 141, 144 ve 145)  $\alpha$ -glukosidaz'a karşı inhibisyon değerleri (% IC<sub>50</sub> ( $\mu$ M))

Bileşikler	İnhibisyon (%)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Bileşikler	İnhibisyon (%)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
 <b>132</b>	0	İ.Y <sup>a</sup>	 <b>140</b>	0	İ.Y <sup>a</sup>
 <b>133</b>	51.1 $\pm$ 1.6 <sup>c</sup>	782	 <b>141</b>	0	İ.Y <sup>a</sup>
 <b>134</b>	0	İ.Y <sup>a</sup>	 <b>144</b>	6.1 $\pm$ 0.7 <sup>e</sup>	T.E <sup>b</sup>
 <b>135</b>	36.3 $\pm$ 5.8 <sup>d</sup>	T.E <sup>b</sup>	 <b>145</b>	0	İ.Y <sup>a</sup>

<sup>a</sup>İnhibisyon yok. <sup>b</sup>Test edilmedi. <sup>c</sup>800  $\mu$ M'daki inhibisyonudur. <sup>d</sup>400  $\mu$ M'daki inhibisyonudur. <sup>e</sup>200  $\mu$ M'daki inhibisyonudur.

$\alpha$ -Glukosidaz enzimi üzerinde **132**, **134**, **140**, **141** ve **145** nolu bileşikler herhangi bir inhibisyon göstermezken **144** zayıf inhibisyon göstermektedir. Ancak **133** ve **135** nolu bromo kuersitol türevleri sırasıyla % 51.1  $\pm$  1.6 ve % 36.3  $\pm$  5.8 değerleriyle güçlü  $\alpha$ -glukosidaz inhibitörleri olarak belirlenmiştir.

## BÖLÜM 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak I. ve II. Kısım olmak üzere iki kısımdan oluşan bu tez çalışmasının bu kısımlarında yeni siklitol türevleri yeni yöntemlerle başarıyla sentezlenmiştir. I. Kısımda anhidrit **104**'den çıkarak yeni *N*-açıl (**118** ve **119**) ve amino (**120** ve **121**) süstitüe karbaşekerler, kantitatif verimlerde sentezlenip onların enzim ( $\alpha$ -glukosidaz,  $\beta$ -glukosidaz ve  $\alpha$ -amilaz) inhibisyonları/aktivasyonları ve antioksidan aktiviteleri test edilmiştir. Diğer taraftan II. Kısımda 1,4-sikloheksadienden çıkarak yeni bromo-kuersitoller (**132-135**) ve metoksi-kuersitoller (**140** ve **141**) ve de *epi*- (**144**) ile *muco*- (**145**) kuersitol bileşikleri stereoseçici ve stereospesifik yöntemlerle yüksek verimlerle sentezlendi. Bu kuersitol türevlerinin ise sadece  $\alpha$ -glukosidaz enzimi üzerinde biyolojik aktiviteleri test edildi.

I. Kısımdaki hedef *N*-açıl (**118** ve **119**) ve amino (**120** ve **121**) süstitüe siklitoller, içerdikleri hidroksimetil gruplarından dolayı gerçek şekerlere benzediklerinden aminokarbaşekerler olarak nitelendirilebilir [106, 119, 127].

Tez çalışmasının I. kısmında 1,3-konjuge dien **108**'in fotooksjenasyonu ile oluşan endoperoksit **109** üzerinden elde edilen  $\alpha,\beta$ -doymamış **111**'e azid anyonu ( $N_3^-$ ) takıldı ve oluşan azidin indirgenmesi, aynı anda açillenmesi sağlanarak yeni bir yöntemle aminokarbaşekerlerin (*N*-açıl: **118**, **119** ve amino: **120**, **121**) sentezi başarıyla gerçekleştirildi. Bu yöntemin başka halkalı konjuge dien moleküllerine uygulanarak farklı -NHAc ve -NH<sub>2</sub> süstitüe ve de -N<sub>3</sub> süstitüe (azido) siklitoller sentezlenebilir. Bu yolla elde edilebilecek yeni aminosiklitoller, güçlü biyoaktiviteler gösterebilir. Böylece oluşan yeni ilaç adayları antibiyotikler veya onların türevi biyoaktif birçok doğal bileşik sentezlenebilir. Bunlar diyabet, AIDS ve kanser gibi çağımızın önemli hastalıklarında denenebilir ve bu yöndeki ilaç ajanlarının sentezi genişletilebilir.

Çalışmanın I. Kısımında elde edilen aminokarbaşekerler (**118-119**), yapılan analizler sonucunda güçlü  $\alpha$ -glukosidaz inhibitörleri oldukları belirlenmiştir. Bunlardan  $IC_{50}$ :0.69 mM değeri ile **120**'nin diyabet ilacı akarboza ( $IC_{50}$ :1.05 mM) göre 1.5 kat daha etkili olduğu ve diğer aminosiklitollere ( $IC_{50}$ : 6.13 mM (**118**), 2.37 mM (**119**), 4.92 mM (**121**)) göre en güçlü inhibitör olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu amino süstitüe siklitoller  $\alpha$ -amilaz üzerinde zayıf inhibitör aktivitelere sahip oldukları görülmüştür. Güçlü  $\alpha$ -glukosidaz inhibitörü olan **120**'nin  $\alpha$ -amilaz'a karşı zayıf inhibisyona (% 10) sahip olduğu tespit edilmiştir. Aslında bu iyi bir sonuçtur. Çünkü güçlü  $\alpha$ -amilaz inhibisyon gözleendiği zaman midede gaz oluşumu, karın ağrısı, ishal gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle iyi bir diyabet ilacı toksik etki göstermemesinin yanında zayıf  $\alpha$ -amilaz ve güçlü  $\alpha$ -glukosidaz inhibisyonu göstermelidir [131]. Bu durum onların potansiyel anti-diyabet ilaç adayları olarak değerlendirilmesini sağlayabilir.

Biyoaktif bileşiklerin aktif oldukları derişimler de önemli bir ölçüttür. Fazla derişimdeki bileşikler, bir taraftan vücuttaki enzimleri inhibe (veya aktive) ederken diğer taraftan -organik bileşikler olduklarından- zehirli (toksik) etki gösterebilir. Bu nedenle biyoaktif ilaç adayı bileşiklerin mümkün olduğunca düşük derişimlerde etkili olması oldukça önemlidir. Bu çalışmada elde edilen bileşiklerin aktivite gösterdiği derişimler mM olarak verilmiştir. Bu derişimleri  $\mu$ M veya nM seviyelerine düşürebilmek için, akarboz ve validamycinde (Şekil 2.10) olduğu gibi aminosiklitollere (**118-121**) glikozit birimleri (polar gruplar) bağlanabilir. Böylece onların hem suda (dolayısıyla vücutta) çözünürlükleri artırılıp toksik etkileri azaltılabilir, hem de farmakinetik parametreleri artırılabilir [14]. Sonuçta bu çalışmada elde edilen aminosiklitoller ile daha etkin yeni ilaçlar geliştirilerek diyabet, obezite, AIDS ve kanser gibi günümüzün önemli hastalıklarının tedavilerine kararlı, kesin ve umut vaat eden çözümler sunulabilir.

Çeşitli kaynaklardan elde edilen enzimlere karşı inhibitör adayları olarak farklı konformasyon ve konfigürasyonda (*trans*-diaksiyal yönlenme gibi) olan izomerlerin enzimin aktif bölgesine bağlanması açısından inhibisyonları önemli oranlarda değişebilmektedir [131, 168]. Bu nedenle çalışmadaki aminokarbaşekerlerden **118**,

**120** ve **121**'in  $\beta$ -glukosidaz üzerinde orta ve zayıf derecelerde inhibitör etkilere sahip oldukları görülürken, **119**'un ise aksine % 50 gibi değerlerde aktivatör etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sonuç,  $\beta$ -glukosidaz enziminin aktivite eksikliğinde veya azalmasıyla oluşan [175] Gaucher Hastalığı'nın tedavisinde umut vaat edici olabilir.

Çalışmadaki aminosiklitollerin enzim aktivitelerinin yanısıra antioksidan aktivitelerinin incelenmesi sonucu sadece **121**'in zayıf aktivite (% 5) gösterdiği görüldü. Bu durumda **121**'in antioksidan aktiviteye % 5'lik bir katkısı olduğu söylenebilir. Bu oranı artırmak için bu moleküle fenolik birimler bağlanabilir. Böylece hem güçlü  $\alpha$ -glukosidaz inhibitörü olan hem de antioksidan biyoaktivite gösteren potansiyel anti-diyabet ilaçları elde edilebilir.

Aminosiklitol bileşikleri anti-biyotikler [13, 179] ve Pirolo'micin', ketonasiton gibi bir çok biyoaktif doğal ürünün yapısal birimlerini teşkil eder [119, 126, 127]. Bu nedenle çalışmada elde edilen aminosiklitoller (**118-121**), doğal birçok biyoaktif ürünün ve antibiyotiklerin yapısal birimlerini oluşturabilir ve bu yönde disiplinlerarası (Tıp, Eczacılık, biyokimya gibi) bir projede değerlendirilebilir.

Çalışmanın II. Kısımında elde edilen kuersitol türevlerinden **133** ve **135**'in sırasıyla % 51 ve % 36'lık değerlerle güçlü  $\alpha$ -glukosidaz inhibitörleri olarak tespit edilmiştir. Daha ileriki başka çalışmalarda bu kuersitoller (**132-135**, **140**, **141**, **144**, **145**) amino, *N*-açil ve fenolik birimlerle türevlendirilerek bunların farklı glikosidazlara ( $\beta$ -glukosidaz,  $\alpha$ - $\beta$ -galaktosidaz,  $\alpha$ -fukosidaz gibi) karşı inhibitör/aktivatör aktiviteleri ve antioksidan aktivitelerine bakılabilir. Böylece elde edilebilecek süstitüe biyoaktif kuersitoller, diyabet, obezite, AIDS (anti-HIV), lizozomal depolama hastalıkları ve kanser gibi günümüzün kronik hastalıklarının tedavilerinde potansiyel ilaç adayları olabilme veya bu ilaç adayı bileşiklerin yapısal birimlerini oluşturabilme gibi önemli roller üstlenebilir.

## KAYNAKLAR

- [1] Weymouth-Wilson, A.C., The role of carbohydrates in biologically active natural products, *Nat. Prod. Rep.*, 99-110, 1997.
- [2] Boyd, D.R., Sharma, N.D., Acaru, C.A., Malone, J.F., O'Dowd, C.R., Allen, C.C.R. and Stevenson, P.J., Chemoenzymatic synthesis of carbasugars (+)-Pericosines A-C from diverse aromatic *cis*-dihydrodiol precursors,, *Org. Lett.*, Vol. 12, No. 10, 2206-2209, 2010.
- [3] Gabriella M., Natural products in drug discovery: Present status and perspectives, *Pharmaceutical Biotechnology*, 2009.
- [4] Zanardi, F., Battistini, L., Marzocchi, L., Acquotti, D., Rassu, G., Pinna, L., Auzzas, L., Zambrano, V. and Casiraghi, G., Synthesis of a small Repertoire of Non-Racemic 5a-carbahexopyranoses and 1-Thio-5a-carbahexopyranoses, *Eur. J. Org. Chem.*, 1956-1964, 2002.
- [5] Gonza'lez, C., Carballido, M. and Castedo, L., Synthesis of polyhydroxy-cyclohexanes and relatives from (-)-quinic Acid, *J. Org. Chem.*, 68, 2248-2255, 2003.
- [6] Mehta, G., Mohal, N. and Lakshminath, S., A norbornyl route to cyclohexitols: structural diversity in fragmentation through functional group switching. Synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -galactose,  $\alpha$ -talose and  $\alpha$ -fucopyranose carbasugars, *Tetrahedron Lett.*, 41, 3505-3508, 2000.
- [7] Kindl, H., Scholda, R. and Hoffmann-Ostenhof, O., The biosynthesis of cyclitols, *Angew. Chem. internat. Edit.*, Vol.5, No. 2, 1966.
- [8] Duchek, J., Adams, D.R. and Hudlicky, T., Chemoenzymatic synthesis of inositols, conduritols, and cyclitol analogues, *Chem. Rev.*, 111, 4223-4258, 2011.
- [9] Yadav, A.A., Sarang, P.S., Sau, M., Thirumalairajan, S., Trivedi, G.K., Salunkhed, M.M., Synthesis of optically active seven-membered 1,5-anhydro carbasugars and 1,4,5-tribenzoyloxy-2-ethoxy cycloheptanes via [5+2] cycloaddition, *Tetrahedron Lett.*, 53, 3599-3602, 2012.

- [10] Arjona, O., Gomez, A.M., Lopez, J.C., and Plumet, J., Synthesis and conformational and biological aspects of carbasugars, *Chem. Rev.*, 107, 1919-2036, 2007.
- [11] Mohanrao, R., Asokani A. and Sureshan, K.M., Bio-inspired synthesis of rare and unnatural carbohydrates and cyclitols through strain driven epimerization, *Chem. Commun.*, 50, 6707-6710, 2014.
- [12] Neuman, R.C., Carbohydrates from Organic Chemistry, *Chapter 20, University of California*, 20-32, 1999.
- [13] Kren, V. and Martínková, L., Glycosides in Medicine: "The role of glycosidic residue in Biological Activity", *Curr. Med. Chem.*, 8, 1303-1328, 2001.
- [14] Cao, H., Hwang, J. and Chen, X., Carbohydrate-containing natural products in medicinal chemistry, *Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry*, ISBN: 978-81-308-0448-4, 411-431, 2011.
- [15] Kelebekli, L., Balcı, N. and Sahin, E., Stereospecific synthesis of highly substituted novel carbasugar ascarbionic anhydrase inhibitors: decahydro naphthalene-1,2,3,4,5,6,7-heptol, *Tetrahedron*, 70, 5175-5181, 2014.
- [16] Horasan Kishali, N., Doğan, D., Sahin, E., Günel, A., Kara, Y., Balci, M., Stereoselective synthesis of deoxy carba hepto pyranose derivatives: 5a carba-6-deoxy- $\alpha$ -DL-galacto-hepto pyranose and 5a-carba-6-deoxy- $\alpha$ -DL-gulo-hepto pyranose, *Tetrahedron*, 67, 1193-1200, 2011.
- [17] Balcı, N., Anıl, B., Kelebekli, L., Şahin, E. And Göksu, S., Synthesis and characterization of novel aryl cyclitols: Polycyclitols, *Synthetic Commun.*, 43, 3054-3063, 2013.
- [18] Vitelio, C., Bellomo, A., Broveto, M., Seoane, G. and Gonzalez, D., Concise chemoenzymatic synthesis of epi-inositol, *Carbohydr. Res.*, 339, 1773-1778, 2004.
- [19] Sanfilippo, C., Patti, A. and Nicolosi, G., Enzymatic resolution of (-)-conduritol-B, a key intermediate for the synthesis of glycosidase inhibitors, *Tetrahedron:Asymmetr.*, 10, 3273-3276, 1999.
- [20] Keinicke L. and Madsen, R., A concise synthetic route to the conduritols from pentoses, *Org. Biomol. Chem.*, 3, 4124-4128, 2005.
- [21] Worawalai, W., Rattanangkool, E., Vanitcha, A., Phuwapraisirisan, P., Wacharasindhu, S., Concise synthesis of (+)-conduritol F and inositol analogues from naturally available (+)-*proto*-quercitol and their glucosidase inhibitory activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 1538-1540, 2012.

- [22] Yu, L., Cabrera, R., Ramirez, J., Malinovskii, V. A., Brew, K., Wang, P. G., Chemical and enzymatic synthesis of glycoconjugates 1. enzymatic galactosylation of conduritol B, *Tetrahedron Lett.*, Vol. 36, No. 17, pp. 2897-2900, 1995.
- [23] Seçen, H., Sütbeyaz, Y. and Balci, M., A new and stereospecific synthesis of conduritol-F and conduritol-B, *Tetrahedron Lett.*, Vol 31, No.9, p 1323-1326, 1990.
- [24] Guo, Z-X., Haines, H.A. and Taylor, R.J.K., The reaction of dilithium tetrachlorocuprate and dilithium tetrabromonickelate with unsaturated epoxides: The preparation of novel analogues the antiviral agent, bromoconduritol, *Synlett*, 607, 1993.
- [25] Billington, D.C., Perron-Sierra, F., Picard, I., Beaubras, S., Duhaul, J., Espinal, J. and Challal, S., Total Synthesis of Novel conduritol related compounds capable of modulating insulin release, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Vol. 4. No. 19. pp. 2307-2312, 1994.
- [26] Kwon, Y-U., Lee, C. and Chung, S-K., Facile syntheses of all possible diastereomers of conduritol and various derivatives of inositol stereoisomers in high enantiopurity from *myo*-inositol, *J. Org. Chem.*, 67, 3327-3338, 2002.
- [27] Demir, E., Development of new synthetic strategies for aminocyclitols, *The Middle East Technical University, The Graduate School of Natural and Applied Sciences, M.Sc.Thesis*, 2003.
- [28] Allemann, S. and Vogel, P., Enantioselective synthesis of (-)-conduramine C, and aminobromocyclitol Derivatives, *Helv. Chim. Acta*, Vol. 77, 1994.
- [29] Shih, T-L., Lin, Y-L. and Kuo, W-S., Highly stereoselective and stereospecific syntheses of a variety of quercitols from D-(-)-quinic acid, *Tetrahedron*, 61, 1919-1924, 2005.
- [30] Worawalai, W., Wacharasindhu, S. and Phuwapraisirisan, P., Synthesis of new N-substituted aminoquercitols from naturally available (+)-*proto*-quercitol and their  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity, *Med. Chem. Commun.*, 3, 1466-1470, 2012.
- [31] Venkata Ramana Doddi, Amit Kumar, Yashwant D. Vankar, Stereoselective synthesis of *muco*-quercitol, (+)-*gala*-quercitol and 5-amino-5-deoxy-D-*vibo*-quercitol from D-mannitol, *Tetrahedron*, 64, 9117-9122, 2008.
- [32] Kurbanoglu, N. I., Çelik, M., Kiliç, H., Alp, C., Sahin, E. and Balci, M., Stereospecific synthesis of a DL-*gala*-amino quercitol derivative, *Tetrahedron*, 66, 3485-3489, 2010.

- [33] Podeschwa, M., Plettenburg, O., Brocke, J. v., Block, O., Adelt, S. and Altenbach, H-J., Stereoselective synthesis of *myo*-, *neo*-, *L-chiro*, *D-chiro*, *allo*-, *scyllo*-, and *epi*-inositol systems via conduritols prepared from *p*-benzoquinone, *Eur. J. Org. Chem.*, 1958-1972, 2003.
- [34] Kara, Y. and Balci, M., A new and stereospecific synthesis of an inositol analogue: bis-homoinositol, *Tetrahedron*, 59, 2063-2066, 2003.
- [35] Bekarlar, M.G., Synthesis of Bishomo-Inositol Derivatives, *The Middle East Technical University, The Graduate School of Natural and Applied Sciences, M.Sc.Thesis*, 2011.
- [36] Pistarà, V., Barili, P. L., Catelani, G., Corsaro, A., D'Andrea, F. and Fisichella, S., A new highly diastereoselective synthesis of *epi* inositol from D-galactose, *Tetrahedron Lett.*, 41, 3253-3256, 2000.
- [37] Jotterand, N., Vogel, P. and Schenk, K. Total asymmetric synthesis of doubly branched carba-hexopyranoses and amino derivatives starting from the Diels-Alder adducts of maleic anhydride to furfuryl esters, *Helv. Chim. Acta*, Vol. 82, 1999.
- [38] Totokotsopoulos, S.M., Koumbis, A. E., Gallos, J. K., Facile synthesis of 6a-carba-b-D-fructopyranose through an RCM approach, *Tetrahedron*, 64, 3998-4003. 2008.
- [39] Barton, D.H.R., Gero, S.D., Cleophas, J., Machado, A.S. and Quiclet-Sire, B., Synthetic methods for the preparation of D- and L-*pseudo*-sugars from D-glucose, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988.
- [40] Mc Casland, G.E., Furuta, S. and Durham, L.J., Alicyclic carbohydrates. XXIX. The synthesis of a *pseudo*-hexose (2,3,4,5-Tetra hydroxy cyclohexane methanol), *J. Org. Chem.*, Vol. 31, 1516-1521, 1965.
- [41] Ji, L., Zhou, G-Q., Qian, C. and Chen, X-Z., Synthesis of 1,2,3-triazoles from azide-derivatised aminocyclitols by catalytic diazo transfer and CuAAC click Chemistry, *Eur. J. Org. Chem.*, 3622–3636, 2014.
- [42] Boyd, D.R., Sharma, N.D., Bowers, N.I., Coen, G.B., Malone, J.F., O'Dowd, C.R., Stevenson, P.J. and Allen, C.C.R., Chemoenzymatic synthesis of the carbasugars carba- $\beta$ -L-galacto pyranose, carba- $\beta$ -L-talo pyranose and carba- $\alpha$ -L-talo pyranose from methyl benzoate, *Org. Biomol. Chem.*, 8, 1415-1423, 2010.
- [43] Rej, R., Jana, N., Kar, S. and Nanda, S., Stereoselective synthesis of a novel natural carbasugar and analogues from hydroxymethylated cycloalkenone scaffolds, *Tetrahedron: Asymmetr.*, 23, 364-372, 2012.



- [44] Yoshikawa, M., Murakami, N., Yokokawa, Y., Inoue, Y., Stereoselective conversion of D-glucurono lactone into *pseudo*-sugar: Syntheses of *pseudo*- $\alpha$ -D-gluco pyranose, *pseudo*- $\beta$ -D-gluco pyranose, and validamine, *Tetrahedron*, Vol. 50, No. 32, pp. 9619-9628, 1994.
- [45] Mehta, G., Mohal, N. and Lakshminath, S., A norbornyl route to cyclohexitols: structural diversity in fragmentation through functional group switching. Synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -galactose,  $\alpha$ -talose and  $\alpha$ -fucopyranose carbasugars, *Tetrahedron Lett.*, 41, 3505–3508, 2000.
- [46] Carballido, M., Castedo, L. and Gonzalez, C., Synthesis of carba-sugars from (-)-quinic acid, *Tetrahedron Lett.*, 42, 3973-3976, 2001.
- [47] Shing, T.K.M., Cui, Y-x. and Tang, Y., (-)-quinic Acid in organic synthesis. 3. Stereocontrolled syntheses of *pseudo*- $\alpha$ -D-gluco pyranose and *pseudo*- $\alpha$ -D-manno pyranose, *Tetrahedron*, Vol. 48. No. 12, pp. 2349-2358, 1992.
- [48] Herrera, L., Feist, H., Michalik, M., Quincoces, J., Peseke, K., Synthesis of anellated carbasugars from (-)-quinic acid, *Carbohydr. Res.*, 338 293–298, 2003.
- [49] Chuanjun, S., Shende, J., Gurdial; S., Syntheses of (-)-MK7607 (Ia) and other carbasugars from (-)- shikimic acid. *Synlett*, 12, 1983-1985, 2001.
- [50] Corsaro, A., Pistara, V., Catelani, G., D'Andrea, F., Adamo, R. and Chiacchio, M. A., A new method for the synthesis of carba-sugar enones (gabosines) using a mercury(II)-mediated opening of 4,5-cyclopropanated pyranosides as the key-step, *Tetrahedron Lett.*, 47, 6591-6594, 2006.
- [51] Vidyasagarand, A. and Sureshan, K. M., Total synthesis and glycosidase inhibition studies of (-)-gabosine J and its derivatives, *Eur. J. Org. Chem.*, 2349-2356, 2014.
- [52] Özsoy, Ş., Bazı Siklitollerin Asimetrik Sentezi, *Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans tezi*, 2010.
- [53] Lee, K.J., Boyd, S.A. and Radin, N.S., Improved synthesis of conduritol B epoxide, *Carbohydr. Res.*, 144, 148-154, 1985.
- [54] Bellomo, A., Giacomini, C., Brena, B., Seoane, G., Gonzalez, D., Chemoenzymatic synthesis and biological evaluation of (2)-conduramine C-4, *Synthetic Commun.*, 37, 3509-3518, 2007.
- [55] Rajender, A., Rao, B. V., Stereoselective synthesis of (-)-conduramine C-1 and (-)-conduramine D-1, *Tetrahedron Lett.*, 54, 2329-2331, 2013.
- [56] Ekmekci, Z. and Balci, M., Synthesis of a new 2,3-diaminoconduritol with conduritol F structure, *Eur. J. Org. Chem*, 4988-4995, 2012.

- [57] Kelebekli, L., Celik, M., and Kara, Y., A novel and stereospecific synthesis of aminocyclitol: *N*-tosyldihydro conduramine E2, *J. Chem. Res.*, 54-56, 2010.
- [58] Alegret, C., Benet-Buchholz, J. and Riera, A., Stereodivergent syntheses of conduramines and aminocyclitols, *Org. Lett.*, Vol. 8, No. 14, 3069-3072, 2006.
- [59] Ekmekçi, Z., Development of new synthetic methodologies for aminocyclitols, *The Middle East Technical University, The Graduate School of Natural and Applied Sciences, Ph.D.Thesis*, 2011.
- [60] Łysek R. and Vogel, P., Synthesis of amino- and diaminoconduritols and their applications, *Tetrahedron*, 62, 2733-2768, 2006.
- [61] Cavdar, H., Talaz, O., Ekinçi, D., Synthesis of novel mono and bis-indole conduritol derivatives and their  $\alpha/\beta$ -glycosidase inhibitory effects, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 7499-7503, 2012.
- [62] Guo, Z-X., Haines, A.H., Pyke, S.M., Pyke, S.G., Taylor, R.J.K., Improved preparation of (+)-(1,3/2,4)-5-cyclohexene-1,2,3,4-tetrol(+)-conduritol-B] and its reaction with hydrobromic and hydrochloric acid; synthesis and characterisation of some (+)-l-deoxy-l-halo- and (-+)-1,4-dideoxy-1,4-dihalo conduritols, *Carbohydr. Res.*, 264, 147-153, 1994.
- [63] Cantekin, S., Baran, A., Çalışkan, R. and Balci, M., Synthesis of bromo-conduritol-B and bromo-conduritol-C as glycosidase inhibitors, *Carbohydr. Res.*, 344, 426-431, 2009.
- [64] Norsikian, S., Soule, J-F., Cannillo, A., Guillot, R., Huu Dau, M-E.T. and Beau, J-M., Remarkable Stereoselectivity in intramolecular Borono-Mannich reactions: Synthesis of conduramines, *Org. Lett.*, Vol. 14, No. 2, 544-547, 2012.
- [65] Ghosal, P. and Shaw, A.K., A chiron approach to aminocyclitols by petasis-Borono-Mannich Reaction: Formal synthesis of (+)-conduramine E and (-)-conduramine E, *J. Org. Chem.*, 77, 7627-7632, 2012.
- [66] Lu, P-H., Yang, C-S., Devendar, B., and Liao, C-C., Syntheses of optically pure conduramines via the strategy of hetero Diels-Alder reaction of masked *o*-benzoquinones with homochiral nitroso dienophiles, *Org. Lett.*, Vol. 12, No. 11, 2642-2645, 2010.
- [67] Chang, Y-K., Lo, H-J. and Yan, T-H., A flexible strategy based on a C2-symmetric pool of chiral substrates: Concise synthesis of (+)-valienamine, key intermediate of (+)-Pancratistatin, and conduramines A-1 and E, *Org. Lett.*, Vol. 11, No. 19, 4278-4281, 2009.
- [68] Łysek, R., Favre, S. and Vogel, P., Conduramine F-1 epoxides: synthesis and their glycosidase inhibitory activities, *Tetrahedron*, 63, 6558-6572, 2007.

- [69] Łysek, R., Schutz, C., Favre, S. O'Sullivan, A.C., Pillonel, C., Krulle, T., Jung, P.M.J., Clotet-Codina, I., Este, J.A. and Vogel, P., Search for  $\alpha$ -glucosidase inhibitors: New *N*-substituted valienamine and conduramine F-1 derivatives, *Bioorgan. Med. Chem.*, 14, 6255-6282, 2006.
- [70] Łysek, R., Schutz, C. and Vogel, P., Total asymmetric synthesis of (-)-conduramine B-1 and of its enantiomer. *N* Benzyl derivatives of conduramine B-1 are  $\beta$ -glucosidase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 3071-3075, 2005.
- [71] Łysek, R., Schütz, C. and Vogel, P., (1*S*,2*S*,3*R*,6*R*)-6-Aminocyclohex-4-ene-1,2,3-triol (=(-)-conduramine B-1) Is a selective inhibitor of  $\alpha$ -mannosidases. Its inhibitory activity is enhanced by *N*-benzylation, *Helv. Chim. Acta*, Vol. 88, 2005.
- [72] Orsini, F., Sello, G., Bernasconi, S. and Fallacara, G., Chemoenzymatic synthesis of conduritol analogues, *Tetrahedron Lett.*, 45, 9253-9255, 2004.
- [73] Spielvogel, D., Kammerer, J., Keller, M. and Prinzbach, H., From cycloolefins to chiral, polyfunctionalized linear C<sub>6</sub>/C<sub>12</sub> building blocks- biocatalysis, (-)-conduramine E, *Tetrahedron Lett.*, 41, 7863-7867, 2000.
- [74] Balci, M., Synthesis of conduritols and related compounds, *Pure & Appl. Chem.*, Vol. 69, No. 1, pp. 97-104, 1997.
- [75] Balci, M., Sütbeyaz, Y. and Seçen, H., Conduritols and related compounds, *Tetrahedron*, Vol. 46, No 11, pp.3715-3742, 1990.
- [76] Kaya, N., The synthesis of hydroxymethyl containing cyclitol derivatives, *The Middle East Technical University, The Graduate School of Natural and Applied Sciences, Ph.D.Thesis*, 2009.
- [77] Baran, A., Kazaz, C., Seçen, H. and Sütbeyaz, Y., Synthesis of halo conduritols from an endo-cycloadduct of furan and vinylene carbonate, *Tetrahedron*, 59,3643-3648, 2003.
- [78] Alegret, C., Benet-Buchholz, J. and Riera, A., Stereodivergent syntheses of conduramines and aminocyclitols, *Org. Lett.*, Vol. 8, No. 14, 3069-3072, 2006.
- [79] Gupta, P., Pal, A. P. J., Reddy, Y. S. and Vankar, Y. D., Synthesis of aminocyclitols and trihydroxylated indolizidinone from a D-Mannitol-derived common building block, *Eur. J. Org. Chem.*, 1166-1175, 2011.
- [80] Baran, A., Seçen, H. and Balci, M., An efficient and highly stereoselective synthesis of *gala*-quercitol from 1,4-cyclohexadiene, *Synthesis*, No. 10, 1500-1502, 2003.

- [81] Maraş, A., Seçen, H., Sütbeyaz, Y. and Balci, M., A convenient synthesis of ((±)-*talo*-quercitol (1-deoxy-*neo*-inositol) and (±)-*vibo*-quercitol (1-deoxy-*myo*-inositol) via ene reaction of singlet oxygen, *J. Org. Chem.*, 63, 2039-2041, 1998.
- [82] Salamci, E., Seçen, H., Sütbeyaz, Y. and Balci, M., 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, *J. Org. Chem.*, 62, 2453-2457, 1997.
- [83] Salamci, E., Seçen, H., Sütbeyaz, Y., and Balci, M., A novel synthesis of DL-*proto*- and DL-*vibo*- quercitol via 1,4-cyclohexadiene, *Synthetic Commun.*, 27, 13, 2223-2234, 1997.
- [84] Wacharasindhu, S., Worawalai, W., Rungprom, W., Phuwapraisirisan, P., (+)-*proto*-quercitol, a natural versatile chiral building block for the synthesis of the  $\alpha$ -glucosidase inhibitors, 5-amino-1,2,3,4-cyclohexanetetrols, *Tetrahedron Lett.*, 50, 2189-2192, 2009.
- [85] Ogawa, S., Asada, M., Ooki, Y., Mori, M., Itoh, M. and Korenaga, T., Design and synthesis of glycosidase inhibitor 5-amino-1,2,3,4-cyclohexanetetrol derivatives from (-)-*vibo*-quercitol, *Bioorgan. Med. Chem.*, 13, 4306-4314, 2005.
- [86] Worawalai, W., Wacharasindhu, S., Phuwapraisirisan, P., *N*-Aryl methyl aminoquercitols, a new series of effective antidiabetic agents having  $\alpha$ -glucosidase inhibition and antioxidant activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25, 2570-2573, 2015.
- [87] Yokoyama, K., Numakura, M., Kudo, F., Ohmori, D. and Eguchi, T., Characterization and mechanistic study of a radical SAM dehydrogenase in the biosynthesis of butirosin, *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 15147-15155, 2007.
- [88] Yu, J. and Spencer, J.B., Convenient synthesis of 2-deoxy-*scyllo*-inosose and 2-deoxy-*scyllo*-inosamine: two key intermediates on the biosynthetic pathway to aminoglycoside antibiotics, *Tetrahedron Lett.*, 42, 4219-4221, 2001.
- [89] Baer, H. H., Siemsen, L. and Astles, D.J., Chemical synthesis of 3-amino-2,3-dideoxy-D-*myo*-inositol (an intermediate in the biosynthesis of P-deoxystreptomycin) and its *D-epi* stereoisomer, *Carbohydr. Res.*, 156 247-255, 1986.
- [90] Aydın, G., Savran, T., Aktaş, F., Baran, A. and Balci, M., Stereoselective syntheses of racemic quercitols and bromoquercitols starting from cyclohexa-1,4-diene: *gala*-, *epi*-, *muco*-, and *neo*-quercitol, *Org. Biomol. Chem.*, 11, 1511-1524, 2013.

- [91] Serrano, P., Llebaria, A. and Delgado, A., Regio- and stereoselective synthesis of aminoinositols and 1,2-diaminoinositols from conduritol B epoxide, *J. Org. Chem.* 70, 7829-7840, 2005.
- [92] Paul, B.J., Willis, J., Martinot, T.A., Ghiviriga, I., Abboud, K.A. and Hudlicky, T., Synthesis, structure, and biological evaluation of novel N- and O-linked diinositols, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 10416-10426, 2002.
- [93] Podeschwa, M.A.L., Plettenburg, O. and Altenbach, H-J., Stereoselective synthesis of several azido/amino- and diazido/diamino-*myo* inositols and their phosphates from *p*-benzoquinone, *Org. Biomol. Chem.*, 1, 1919-1929, 2003.
- [94] Egado-Gabás, M., Serrano, P., Casas, J., Llebaria, A. and Delgado, A., New aminocyclitols as modulators of glucosylceramide metabolism, *Org. Biomol. Chem.*, 3, 1195-1201, 2005.
- [95] Kılbaş, B., Balci, M., Recent advances in inositol chemistry: synthesis and applications, *Tetrahedron*, 67, 2355-2389, 2011.
- [96] Aydin, G., Ally, K., Aktas, F., Şahin, E., Baran, A. and Balci, M., Synthesis and  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase inhibitory activity evaluation of azido- and aminocyclitols, *Eur. J. Org. Chem.*, 6903-6917, 2014.
- [97] Pandey, G. and Rajende, S., A Temperature-Guided Diastereoselectivity Switch During the desymmetrization of meso-7-Azabicyclo[2.2.1]heptadiene: New Strategy towards the synthesis of aminocyclitols, *Chem. Eur. J.*, 17, 6304- 6308, 2011.
- [98] Sun, Y., Zhang, G., Hawkes, C.A., Shaw, J.E., McLaurin, J., Nitz, M., Synthesis of *scyllo*-inositol derivatives and their effects on amyloid beta peptide aggregation, *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 7177-7184, 2008.
- [99] Sureshan, K.M., Ikeda, K., Asano, N., Watanabe, Y., Efficient syntheses of optically pure *chiro*- and *allo*-inositol derivatives, azidocyclitols and aminocyclitols from *myo*-inositol, *Tetrahedron*, 64, 4072-4080, 2008.
- [100] Gonzalez-Bulnes, P., Casas, J., Delgado, A. and Llebaria, A., Practical synthesis of (-)-1-amino-1-deoxy-*myo*-inositol from achiral precursors, *Carbohydr. Res.*, 342, 1947-1952, 2007.
- [101] Oppong, K.A., Hudlicky, T., Yan, F., York, C. and Nguyen, B., Chemoenzymatic enantiodivergent synthesis of 1,2-dideoxy-2-amino-1-*fluoro*-*allo*-inositol, *Tetrahedron*, 55, 2875-2880, 1999.
- [102] Carless, H.A.J. and Malik, S.S., Enantiospecific synthesis of C-methyl azidoinositols and aminocyclitols from toluene, *Tetrahedron: Asymmetr.*, Vol. 3, No. 9. pp. 1135-1138. 1992.

- [103] Jiang, C., Moyer, J.D. and Baker, D.C., Synthesis of deoxy and deoxy halogeno analogues of *myo*-inositol, *J. Carbohydr. Chem.*, 6(3), 319-355, 1987.
- [104] Mondal, S., Prathap, A. and Sureshan, K.M., Vinylogy in Orthoester Hydrolysis: Total syntheses of cyclophellitol, valienamine, gabosine K, valienone, gabosine G, 1-*epi*-streptol, streptol, and uvamalol A, *J. Org. Chem.*, 78, 7690-7700, 2013.
- [105] Vidyasagar, A. and Sureshan, K.M., Total syntheses of five uvacalols: structural validation of uvacalol A, uvacalol B and uvacalol C and disproval of the structures of uvacalol E and uvacalol G, *Org. Biomol. Chem.*, 13, 3900-3910, 2015.
- [106] Delgado, A., Recent advances in the Chemistry of aminocyclitols, *Eur. J. Org. Chem.*, 3893-3906, 2008.
- [107] Kuno, S., Takahashi, A., Ogawa, S., Concise syntheses of potent chaperone drug candidates, *N*-octyl-4- *epi*- $\beta$ -valinenamine (NOEV) and its 6-deoxy derivative, from (+)-*proto*-quercitol, *Carbohydr. Res.*, 368, 8-15, 2013.
- [108] Worawalai, W., Wacharasindhu, S., Phuwapraisirisan, P., Amine-linked diquercitols as new  $\alpha$ -glucosidase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, 5530-5533, 2014.
- [109] Ogawa, S., Asada, M., Ooki, Y., Mori, M., Itoh, M. and Korenaga, T., Design and synthesis of glycosidase inhibitor 5-amino-1,2,3,4-cyclohexanetetrol derivatives from (-)-*vibo*-quercitol, *Bioorgan. Med. Chem.*, 13, 4306-4314, 2005.
- [110] Sureshan, K.M., Ikeda, K., Asano, N. and Watanabe, Y., Efficient routes to optically active azido-, amino-, di-azido and di-amino-cyclitols with chiro- and *allo*-configuration from *myo*-inositol, *Tetrahedron Lett.*, 45, 8367-8370, 2004.
- [111] Shih, T-L. and Yang, S-Y., Regioselectivity in the ring opening of epoxides for the synthesis of aminocyclitols from D-(-)-quinic acid, *Molecules*, 17, 4498-4507, 2012.
- [112] Shih, T-L., Li, H-Y., Ke, M-S. and Kuo, W-S., Synthesis of a new family of aminocyclitols from D-(-)-quinic acid, *Synthetic Commun.*, 38, 4139-4149, 2008.
- [113] Kok, S. H-L. Lee, C.C. and Shing, T.K.M., A new synthesis of valienamine, *J. Org. Chem.*, 66, 7184-7190, 2001.
- [114] Quan, N., Nie, L-D., Zhu, R-H, Shi, X-X., Ding, W. and Lu, X., Total syntheses of (+)-valiolamine and (-)-1-*epi*-valiolamine from naturally abundant (-)-shikimic acid, *Eur. J. Org. Chem.*, 6389-6396, 2013.

- [115] Gomez, A.M., Moreno, E., Valverde, S. and Lopez, J.C., A combined, 6-*exo-dig* radical cyclization-palladium catalyzed allylic amination, approach to aminocarbasugar analogs: synthesis of novel *N*-substituted aminocyclitols from D-mannose, *Tetrahedron Lett.*, 43, 7863-7866, 2002.
- [116] Gomez, A.M., Moreno, E., Uriel, C., Jarosz, S., Valverde, S. and Lopez, J.C., Novel strategies for the preparation of aminocarbasugar analogues: syntheses of *N*-substituted aminocyclitols from D-mannose, *Tetrahedron: Asymmetr.*, 16, 2401-2407, 2005.
- [117] Knapp, S., Naughton, A.B. J., and Dhar, T.G.M., Intramolecular amino delivery reactions for the synthesis of valienamine and analogues, *Tetrahedron Lett.*, Vol. 33, No. 8, pp. 1025-1028, 1992.
- [118] Gravier-Pelletier, C., Maton, W., Dintinger, T., Tellier, C., and Merrer, Y.L., Synthesis and glycosidase inhibitory activity of aminocyclitols with a C6- or a C7-ring, *Tetrahedron*, 59, 8705-8720, 2003.
- [119] Mahmud, T., The C<sub>7</sub>N aminocyclitol family of natural products, *Nat. Prod. Rep.*, 20, 137-166, 2003.
- [120] Rajender, A., Rao, J.P., Rao, B.V., A new stereoselective approach to aminocyclohexitols using RCM, *Tetrahedron: Asymmetr.*, 22, 1306-1311, 2011.
- [121] Caron, G., Synthesis of cyclitol-based glucosidase inhibitors, *The University of Columbia, The Faculty of Graduate Studies Department of Chemistry, M.Sc. Thesis*, 1988.
- [122] Ogawa, S. and Kanto, M., Synthesis of valiolamine and some precursors for bioactive carboglycosylamines from (-)-*vibo*-quercitol produced by biogenesis of *myo*-inositol, *J. Nat. Prod.* 70, 493-497, 2007.
- [101] Rassu, G., Auzzas, L., Pinna, L., Battistin, L., and Curti, C., Advances in chemical synthesis of carbasugars and analogues, *Stud. Nat. Prod. Chem.*, Vol. 29, 449-520, 2003.
- [124] Ogawa, S., Maruyama, A., Odagiri, T., Yuasa, H. and Hashimoto, H., Synthesis and biological evaluation of  $\alpha$ -L-fucosidase inhibitors: 5a-Carba- $\alpha$ -L-fucopyranosylamine and related compounds, *Eur. J. Org. Chem.*, 967-974, 2001.
- [125] Shu, Y-Z., Recent natural products based drug development: A pharmaceutical industry perspective, *J. Nat. Prod.* 61, 1053-1071, 1998.
- [126] Mahmud, T., Flatt, P.M. and Wu, X., Biosynthesis of unusual aminocyclitol-containing natural products, *J. Nat. Prod.*, 70, 1384-1391, 2007.

- [127] Chakraborty, C., Vyavahare, V.P., Puranik, V.G., Dhavale, D.D., Synthesis of five and six membered aminocyclitols: stereoselective Michael and Henry reaction approach with D-glucose derived  $\alpha,\beta$ -unsaturated ester, *Tetrahedron*, 64 9574–9580, 2008.
- [128] Hyun, C-G., Kim, S-Y., Hur, J-H., Seo, M-J., Suh, J-W. and Kim, S-O., Molecular detection of  $\alpha$ -glucosidase inhibitor-producing actinomycetes, *The J. Microbiol.*, Vol. 43, No. 3, p.313-318, June 2005.
- [129] Mehta, G., Lakshminath, S. and Talukdar, P., A norbornyl route to aminocyclohexitols: syntheses of diverse aminocarbasugars and ‘confused’ aminocarbasugars, *Tetrahedron Lett.*, 43, 335-338, 2002.
- [130] Asamizu, S., Yang, J., Almabruk, K.H. and Mahmud, T., *pseudo* glycosyl transferase catalyzes nonglycosidic C-N coupling in validamycin A biosynthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 12124-12135, 2011.
- [131] de Melo, E.B., Gomes, A.S. and Carvalho, I.,  $\alpha$ - and  $\beta$ -glucosidase inhibitors: chemical structure and biological activity, *Tetrahedron*, 62, 10277-10302, 2006.
- [132] Yoshikawa, M., Murakami, N., Yokokawa, Y., Inoue, Y., Stereoselective conversion of D-glucurono lactone into *pseudo*-sugar: Syntheses of *pseudo*- $\alpha$ -D-glucopyranose, *pseudo*- $\alpha$ -D-glucopyranose, and validamine, *Tetrahedron*, Vol. 50, No. 32, pp. 9619-9628, 1994.
- [133] Hudlicky, T., Entwistle, D.A., Pitzer, K.K. and Thorpe, A. Modern methods of monosaccharide synthesis from non-carbohydrate sources, *J. Chem. Rev.* 96, 1195-1220, 1996.
- [134] Trapero, A., Egido-Gabas, M., Bujons, J. and Llebaria, A., Synthesis and evaluation of hydroxymethyl aminocyclitols as glucosidase inhibitors, *J. Org. Chem.*, 80, 3512-3529, 2015.
- [135] Ji, L., Zhang, D-f., Zhao, Q., Hu, S-m., Qian, C., Chen, X-Z., Diastereospecific epoxidation and highly regioselective ring opening of (+)-valienamine: practical synthesis of (+)-valiolamine, *Tetrahedron*, 69, 7031-7037, 2013.
- [136] Kelebekli, L., Balcı, N., Şahin, E., Oxazolidinone polycyclitols. Stereo specific synthesis of novel aminocarbasugars with oxazolidinone ring, *Tetrahedron*, 68, 1886-1893, 2012.
- [137] Jagdhane, R.C. and Shashidhar, M.S., A formal synthesis of valiolamine from *myo*-inositol, *Tetrahedron*, 67, 7963-7970, 2011.



- [138] Mehta, G., Mohanra, R., Katukojvala, S., Landais, Y., Sen, S., Medium-ring aminocyclitols: a concise synthesis of nine-membered aminocarbasugar analogs and the solid-state supramolecular architectures of two key precursors, *Tetrahedron Lett.*, 52, 2893-2897, 2011.
- [139] El Blidi, L., Ahbala, M., Bolte, J. and Lemaire, M., Straight forward chemo-enzymatic synthesis of new aminocyclitols, analogues of valioline and their evaluation as glycosidase inhibitors, *Tetrahedron: Asymmetr.*, 17, 2684-2688, 2006.
- [140] Ogawa, S., Ohishi, Y., Asada, M., Tomoda, A., Takahashi, A., Ooki, Y., Mori, M., Itoh, M. and Korenaga, T., Convenient synthesis of (-)-valioline and (-)-1-*epi*-valioline from (-)-*vibo*-quercitol, *Org. Biomol. Chem.*, 2, 884-889, 2004.
- [141] Afarinkia, K. and Mahmood, F., A novel and concise synthesis of (+) 2-*epi*-valioline, *Tetrahedron*, 55, 3129-3140, 1999.
- [142] Mehta, G. and Ramesh, S.S., Polycyclitols: synthesis of novel carbasugar and conduritol analogues as potential glycosidase inhibitors, *Tetrahedron Lett.*, 42, 1987-1990, 2001.
- [143] Mehta, G. and Ramesh, S.S., Polycyclitols- novel conduritol and carbasugar hybrids as new glycosidase inhibitors, *Can. J. Chem.* 83: 581-594, 2005.
- [144] Griffen, J.A., White, J.C., Kociok-Köhn, G., Lloyd, M.D., Wells, A., Arnot, T.C., Lewis, S.E., New aminocyclitols with quaternary stereocentres via acylnitroso cycloaddition with an *ipso*, *ortho* arene dihydrodiol, *Tetrahedron*, 69, 5989-5997, 2013.
- [145] Ecer, K. and Salamci, E., Efficient and shortcut syntheses of some novel eight-membered ring cyclitols starting from cycloocta-1,3-diene, *Tetrahedron*, 70 8389-8396, 2014.
- [146] Pelyvas, I.F., Mfidi-Puskfis, M., Toth, Z.G., Varga, Z., Batta, G., Sztaricskai, F., Novel aminocyclitol antibiotics derived from natural carbohydrates, *Carbohydr. Res.*, 272, C5-C9, 1995.
- [147] Trapero, A., González-Bulnes, P., Butters, T.D. and Llebaria, A., Potent amino cyclitol glucocere brosidase inhibitors are subnanomolar pharmacological chaperones for treating Gaucher Disease, *J. Med. Chem.*, 55, 4479-4488, 2012.
- [148] Trapero, A. and Llebaria, A., The *myo*-1,2-diaminocyclitol scaffold defines potent glucocere brosidase activators and promising pharmacological chaperones for Gaucher Disease, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2, 614-619. 2011.

- [149] Serra-Vinardella, J., Díaz, L., Gutiérrez-de-Terán, H., Sánchez-Ollé, G., Bujons, J., Michelakakis, H., Mavridou, I., Aerts, J.M.F.G., Delgado, A., Grinberga, D., Vilageliu, L., Casas, J., Selective chaperone effect of aminocyclitol derivatives on G202R and other mutant glucocerebrosidases causing Gaucher disease, *Int. J. Biochem. Cell B.*, 54, 245-254, 2014.
- [150] Sureshan, K.M., Ikeda, K., Asano, N., Watanabe, Y., Efficient syntheses of optically pure chiro- and allo-inositol derivatives, azidocyclitols and aminocyclitols from *myo*-inositol, *Tetrahedron*, 64, 4072-4080, 2008.
- [151] Mehta, G., Senaiar, R.S. and Bera, M.K., Novel Conformationally locked inositols: from aromatics to annulated cyclitols, *Chem. Eur. J.*, 9, 2264-2272, 2003.
- [152] Baran, A., Aydin, G., Savran, T., Şahin, E. and Balci, M., Trisequential photooxygenation reaction: Application to the synthesis of carbasugars, *Org. Lett.*, Vol. 15, No. 17, 4350-4353, 2013.
- [153] de Sousa, S.E., O'Brien, P. and Pilgram, C.D., Chiral base route to cyclicpolyols: asymmetric synthesis of aminodeoxyconduritol and conduritol F, *Tetrahedron Lett.*, 42, 8081-8083, 2001.
- [154] Mehta, G. and Sen, S., From aromatics to conjoined inositols: stereoselective oxyfunctionalization of anthracene, *Tetrahedron Lett.*, 51, 503-507, 2010.
- [155] Trost, B.M. and Malhotra, S., Asymmetric stereodivergent strategy towards aminocyclitols, *Chem. Eur. J.*, 20, 8288-8292, 2014.
- [156] Ogawa, S., Tsukiboshi, Y., Iwasawa, Y. and Suami, T., Synthesis of four new diastereoisomers of DL-5-hydroxy methyl-1,2,3,4-cyclohexane tetrol, *Carbohydr. Res.*, 136, 77-89, 1985.
- [157] Miranda-Molina, A., López-Munguía, A., Román, M.L.S., Escalante, J., Leyva, M.A., Puebla, A.M., Castillo, E., Álvarez, L., Stereoselective enzymatic synthesis of monoglucosyl-*myo*-inositols with in vivo anti-inflammatory activity, *Tetrahedron: Asymmetr.*, 21, 43-50, 2010.
- [158] Boyd, D.R., Sharma, N.D., Acaru, C.A., Malone, J.F., O'Dowd, C.R., Allen, C.C.R. and Stevenson, P.J., Chemoenzymatic synthesis of carbasugars (+)-Pericosines A-C from diverse aromatic *cis*-dihydrodiol precursors, *Org. Lett.*, Vol. 12, No. 10, 2206-2209, 2010.
- [159] Cantekin, S., Çalışkan, R., Şahin, E. and Balci, M., Synthesis of phenyl-substituted conduritol B and its mechanism of formation, *Helv. Chim. Acta*, Vol. 90, 2007.

- [160] Mehta, G. and Lakshminath, S., A norbornyl route to cyclohexitols: stereoselective synthesis of conduritol-E, *allo*-inositol, MK 7607 and gabosines, *Tetrahedron Lett.*, 41, 3509-3512, 2000.
- [161] Patil, M.T., Krishnaswamy, S., Sarmah, M.P., Shashidhar, M.S., Protecting group directed stereoselective reduction of an *epi*-inosose: efficient synthesis of *epi*-inositol, *Tetrahedron Lett.*, 52, 3756-3758, 2011.
- [162] Mahapatra, T. and Nanda, S., Asymmetric synthesis of hydroxy-skipped bishomo-inositols as potential glycosidase inhibitors, *Tetrahedron: Asymmetr.*, 21, 2199-2205, 2010.
- [163] Vidyasagar, A. and Sureshan, K.M., Total synthesis and glycosidase inhibition studies of (-)-Gabosine J and its derivatives, *Eur. J. Org. Chem.*, 2349-2356, 2014.
- [164] Handbook of Anti-Tuberculosis Agents, *Tuberculosis*, Volume 88, Number 2, Pages 85–170, 2008.
- [165] Gloster, T.M., Meloncelli, P., Stick, R.V., Zechel, D., Vasella, A. and Davies, G.J., Glycosidase inhibition: An assessment of the binding of 18 putative transition-state mimics, *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 2345-2354, 2007.
- [166] Balci, M., Çelik, M., Demir, E., Ertaş, M., Gültekin, S.M., Öztürk, N., Kara, Y. and Horasan-Kishali, N., Cyclitols: Conduritols, aminoconduritols and quercitols, *Frontiers in Natural Product Chemistry*, Vol. 1, 169-175, 2005.
- [167] Kajimoto, T. and Node, M., Inhibitors against glycosidases as medicines, *Curr. Top. Med. Chem.*, 9, 13-33, 2009.
- [168] Kasture, V.M., Kalamkar, N.B., Nair, R.J., Joshi, R.S., Sabharwal, S.G., Dhavale, D.D., Synthesis, conformational study, glycosidase inhibitory activity and molecular docking studies of dihydroxylated 4- and 5-amino iminosugars, *Carbohydr. Res.*, 408, 25-32, 2015.
- [169] Cumpstey, I., Gehrke, S., Erfan, S. and Cribiu, R., Studies on the synthesis of valienamine and 1-*epi*-valienamine starting from D-glucose or L-sorbose, *Carbohydr. Res.*, 343, 1675-1692, 2008.
- [170] Miller, S.A., Chamberlin, A.R. Enantiomerically pure polyhydroxylated acyliminium ions. Synthesis of the glycosidase inhibitors (-)-Swainsonine and (+)-Castanospermine, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 8100, 1990.
- [171] Fan, J-Q., A contradictory treatment for lysosomal storage disorders: inhibitors enhance mutant enzyme activity, *Trends Pharmacol. Sci.*, Vol.24, No.7, 2003.

- [172] Ohshima, T., Murray, G.J., Swaim, W.D., Longenecker, G., Quirk, J.M., Cardarelli, C.O., Sugimoto, Y., Pastani, I., Gottesman, M.M., Brady, R.O., and Kulkarni, A.B.,  $\alpha$ -Galactosidase deficient mice: A model of Fabry disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Medical Sciences*, Vol. 94, pp. 2540-2544, 1997.
- [173] Hers, H.G.,  $\alpha$ -Glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage Disease (Pompe's Disease), *Biochem. J.* 86, 11, 1963.
- [174] Van der Ploeg, A.T., Reuser, A.J.J., Lysosomal storage disease 2 Pompe's disease, *Lancet* 372: 1342-1353, 2008.
- [175] Bohra, V., Nair, V., Gaucher's disease, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, Vol 15, Issue 3, 182-186, 2011.
- [176] Lahiri, R., Ansari, A.A. and Vankar, Y.D., Recent developments in design and synthesis of bicyclic azasugars, carbasugars and related molecules as glycosidase inhibitors, *Chem. Soc. Rev.*, 42, 5102-5118, 2013.
- [177] Porto, C., Cardone, M., Fontana, F., Rossi, B., Tuzzi, M.R., Tarallo, A., Barone, M.V., Andria, G. and Parenti, G., The pharmacological chaperone *N*-butyldeoxynojirimycin enhances enzyme replacement therapy in Pompe disease fibroblasts, *Mol. Ther.*, vol. 17 no. 6, 964-971, 2009.
- [178] Díaz, L., Casas, J., Bujons, J., Llebaria, A. and Delgado, A., New glucocerebrosidase inhibitors by exploration of chemical diversity of *N*-substituted aminocyclitols using click Chemistry and in situ screening, *J. Med. Chem.*, 54, 2069-2079, 2011.
- [179] Busscher, G.F., Rutjes, F.P.J.T., and van Delft, F.L., 2-Deoxystreptamine: central scaffold of aminoglycoside antibiotics, *Chem. Rev.*, Vol. 105, No. 3, 2005.
- [180] Stead, D. A., Current methodologies for the analysis of aminoglycosides, *J. Chromatogr. B.*, 747, 69-93, 2000.
- [181] Flatt, P.M. and Mahmud, T., Biosynthesis of aminocyclitol-aminoglycoside antibiotics and related compounds, *Nat. Prod. Rep.*, 24, 358-392, 2007.
- [182] Clique, B., Ironmonger, A., Whittaker, B., Colley, J., Titchmarsh, J., Stockley, P. and Nelson, A., Synthesis of a library of stereo- and regiochemically diverse aminoglycoside derivatives, *Org. Biomol. Chem.*, 3, 2776-2785, 2005.
- [183] Doi, Y., *Ph.D*, New aminoglycosides, *Division of Infectious Diseases University of Pittsburgh School of Medicine*, 2001, 2006.
- [184] Arya, D.P., Aminoglycoside Antibiotics from Chemical Biology to Drug Discovery, *Wiley-Interscience, A John Wiley & Sons, Inc., Publication*, 2007.

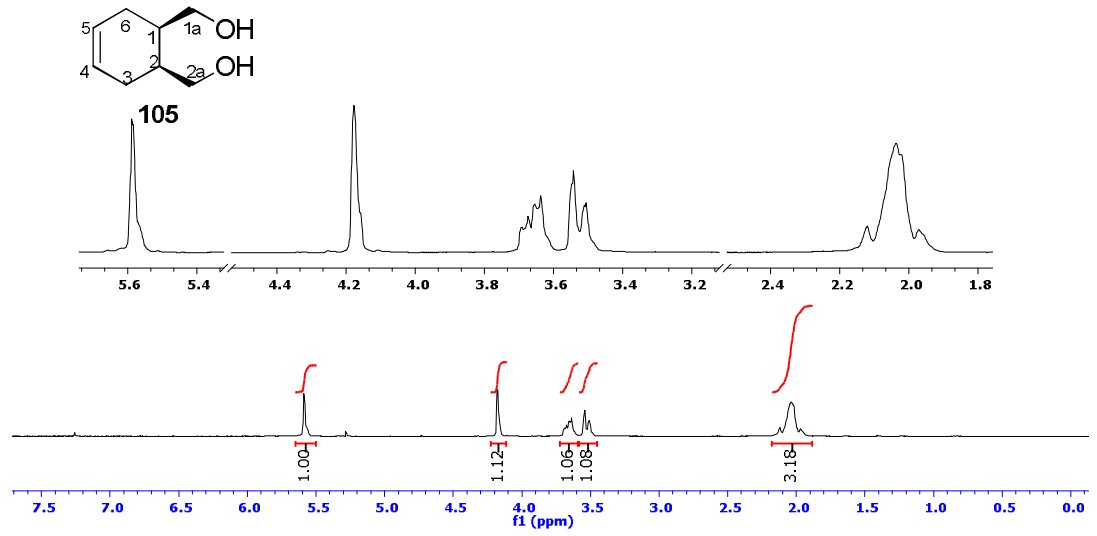
- [185] Durso, L.M. and Cook, K.L., Impacts of antibiotic use in agriculture: what are the benefits and risks?, *Curr. Opin. Microbiol.*, 19, 37-44, 2014.
- [186] Boehr, D.D., Molecular investigations into the catalytic mechanisms and inhibition of the aminoglycoside antibiotic resistance enzymes APH(3')-IIIa and AAC(6')-APH(2''), *McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada, PhD Thesis (Biochemistry)*, 2003.
- [187] Von Langen, D.J. and Tolman, R.L., Resolution and stereoselective synthesis of the herpes thymidine kinase inhibitor L-653180, *Tetrahedron: Asymmetr.*, Vol. 8, No. 5, pp. 677-681, 1997.
- [188] Henbest, H.B., Jackson, W.R. and Robb, B.C.G., Electronic effects in the reactions of olefins with permanganate ion and with osmium tetroxide, *J. Chem. Soc. (B)*, 1966.
- [189] Baran, A., Bekarlar, M., Aydin, G., Nebioglu, M., Şahin, E. and Balci, M., Synthesis of bishomoinositols and an entry for construction of a substituted 3-oxabicyclo[3.3.1]nonane skeleton, *J. Org. Chem.*, 77, 1244-1250, 2012.
- [190] Balci, M., Bicyclic endoperoxide and synthetic applications, *Chem. Rev.*, 81, 91-108, 1981.
- [191] Adam, W., Balci, M. and Kiliç, H., 2,3-Dioxabicyclo[2.2.2]oct-7-en-5-one: Synthesis and Reactions of the Keto Endoperoxide of Phenol, *J. Org. Chem.*, 65, 5926-5931, 2000.
- [192] Prein M. and Adam, W., The Schenck ene reaction: Diastereoselective oxyfunctionalization with singlet oxygen in synthetic applications, *Angew.Chem. Int. Ed.*, 35, 477-494, 1996.
- [193] Mete, E., Altundaş, R., Seçen, H. and Balci, M., Studies on the mechanism of base-catalyzed decomposition of bicyclic endoperoxides, *Turk J. Chem.*, 27, 145-153, 2003.
- [194] Kim S-G. and Park, T-H., Organocatalytic conjugate addition of azide ion to  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes, *Synthetic Commun.*, 37, 1027-1035, 2007.
- [195] Gemal, A.L. and Luche, J-L., Lanthanoids in Organic Synthesis. 6. The Reduction of  $\alpha$ -enones by sodium borohydride in the presence of Lanthanoid chlorides: Synthetic and mechanistic aspects, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 5454-5459, 1981.
- [196] Baran, A. and Balci, M., Stereoselective synthesis of bishomo-inositols as glycosidase inhibitors, *J. Org. Chem.* 74, 88-95, 2009.

- [197] Wang, J., Xu, Q-L., Zheng, M-F., Ren, H., Lei, T., Wu, P., Zhou, Z-Y., Wei, X-Y. and Tan, J-W., Bioactive 30-noroleanane triterpenes from the pericarps of *Akebia trifoliata*, *Molecules*, 19, 4301-4312, 2014.
- [198] Zambrowicz, A., Pokora, M., Setner, B., Dabrowska, A., Szołtysik, M., Babij, K., Szewczuk, Z., Trziszka, T., Lubec, G., Chrzanowska, J., Multifunctional peptides derived from an egg yolk protein hydrolysate: isolation and characterization, *Amino Acids*, 47, 369-380, 2015.
- [199] Baran, A., Çambul, S., Nebioglu, M. and Balci, M., Design, synthesis, and biological activities of some branched carbasugars: Construction of a substituted 6-oxabicyclo[3.2.1]nonane skeleton, *J. Org. Chem.*, 77, 5086-5097, 2012.
- [200] Kuang, H-X., Li, H-W., Wang, Q-H., Yang, B-Y., Wang, Z-B. and Xia, Y-G., Triterpenoids from the Roots of *Sanguisorba tenuifolia* var. Alba, *Molecules*, 16, 4642-4651, 2011.
- [201] Dong, H-Q., Li, M., Zhu, F., Liu, F-L., Huang, J-B., Inhibitory potential of trilobatin from *Lithocarpus polystachyus* Rehd against  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase linked to type 2 diabetes, *Food Chem.*, 130, 261-266, 2012.
- [202] Brooks, H.B, Geeganage S, Kahl, S.D, et al. Basics of Enzymatic Assays for HTS. 2012 May 1 [Updated 2012 Oct 1]. In: Sittampalam, G.S, Coussens, N.P, Nelson H, et al., editors. Assay Guidance Manual [Internet]. Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004: <http://www.ncbi.nlm.gov/books/NBK9>, 2007.
- [203] Kaskoos, R.A., *In-vitro*  $\alpha$ -glucosidase inhibition and antioxidant activity of methanolic extract of *Centaurea calcitrapa* from Iraq, *American Journal of Essential Oils and Natural Products*; 1 (1): 122-125, 2013.
- [204] Siddique, N.A., Mujeeb, M., Najmi, A.K. and Akram, M., Evaluation of antioxidant activity, quantitative estimation of phenols and flavonoids in different parts of *Aegle marmelos*, *Afr. J. Plant Sci.*, Vol. 4 (1), pp. 001-005, 2010.
- [205] Erdik, E., Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, *Gazi Kitapevi, 4. Baskı*, 2007.
- [206] Balci, M., Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, *Odtü Yayıncılık, 3.Basım*, 2011.
- [207] Solomons, G. ve Fryhle, C.B, Organik Kimya, (Çeviri editörleri: Okay, G. ve Yıldırım, Y.), *Literatür Yayıncılık, 7.Basım*, 84, 2002.

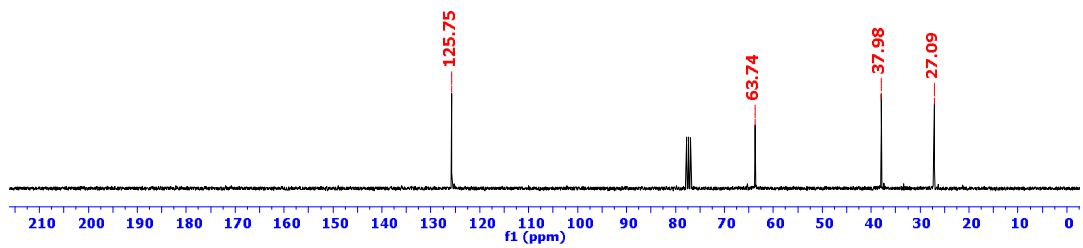
- [208] Florez-Lopez, E., Romero-Avila, M., Me'ndez-Stivalet, J.M., Farfan, N., Highly diastereoselective reduction of 23-acetyl-22,26-oxa-12-oxocholestane derivatives, *Monatsh Chem*, 145:857-862, 2014.
- [209] Xu, Y. and Wei, Y., CeCl<sub>3</sub>-Catalyzed Reduction of Methyl Esters of Carboxylic Acids to Corresponding Alcohols with Sodium Borohydride, *Synthetic Commun.*, 40, 3423-3429, 2010.
- [210] Li, G. and Zhang, Y., Stereoselective synthesis of the two major metabolites of spironolactone, 3 $\alpha$ - and 3 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ -methylthio-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, *Steroids*, 72 569–572, 2007.
- [211] Rattanangkool, E., Kittikhunnatham, P., Damsud, T., Wacharasindhu, S., Phuwapraisirisan, P., Quercitylcinnamates, a new series of antidiabetic bioconjugates possessing  $\alpha$ -glucosidase inhibition and antioxidant, *Eur. J. Med. Chem.*, 66, 296-304, 2013.
- [212] Gülçin, İ., Elmastaş, M. and Aboul-Enein, H.Y., Determination of antioxidant and radical scavenging activity of Basil (*Ocimum basilicum L.* family Lamiaceae) assayed by different methodologies, *Phytother. Res.* 21, 354-361, 2007.

## EKLER

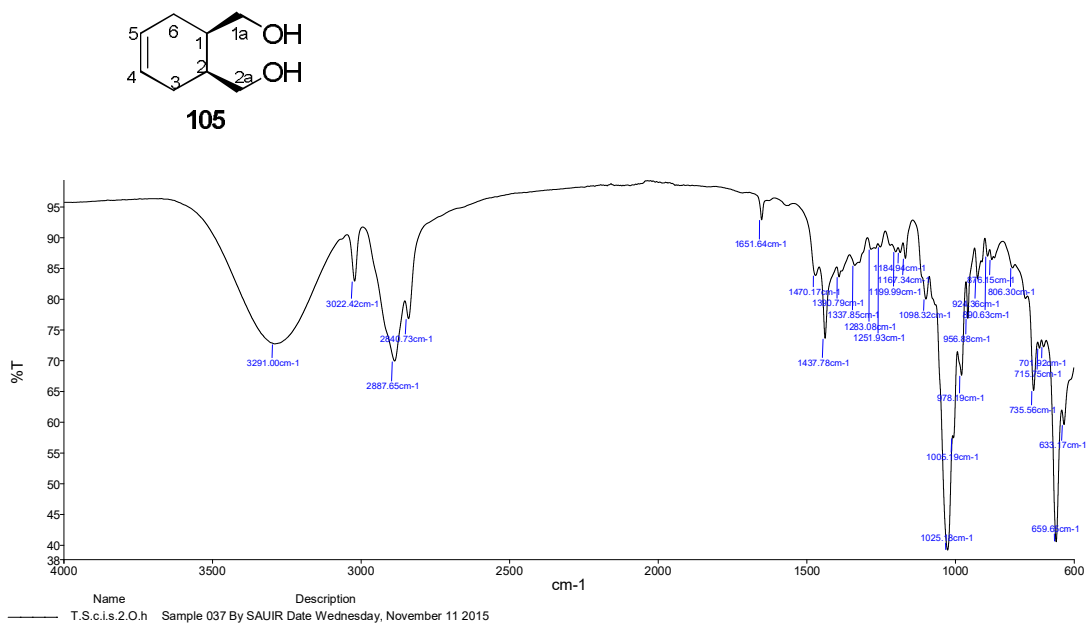
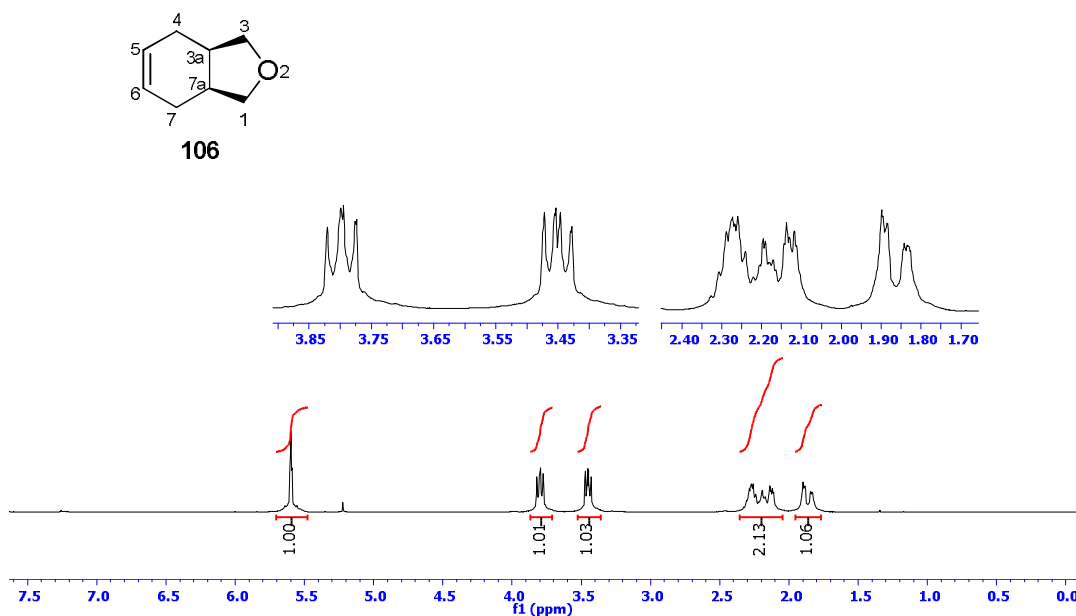
EK 1: *cis*-Diol 105 bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

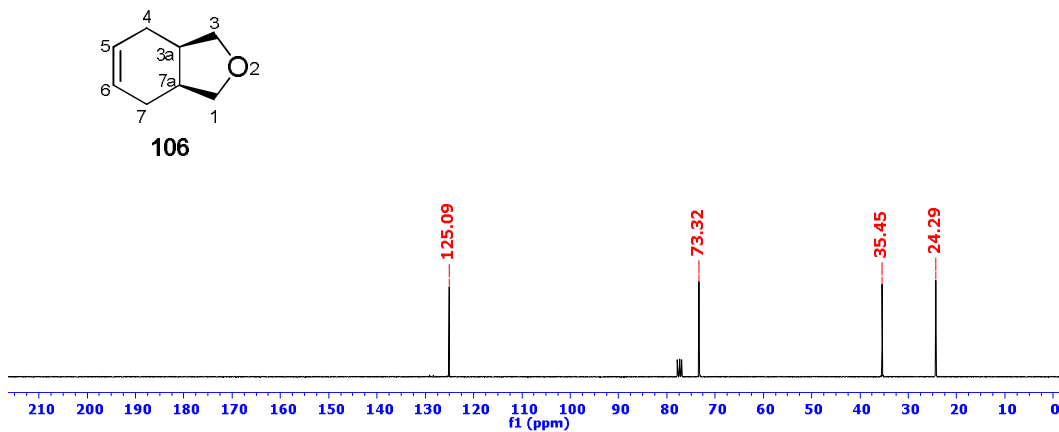
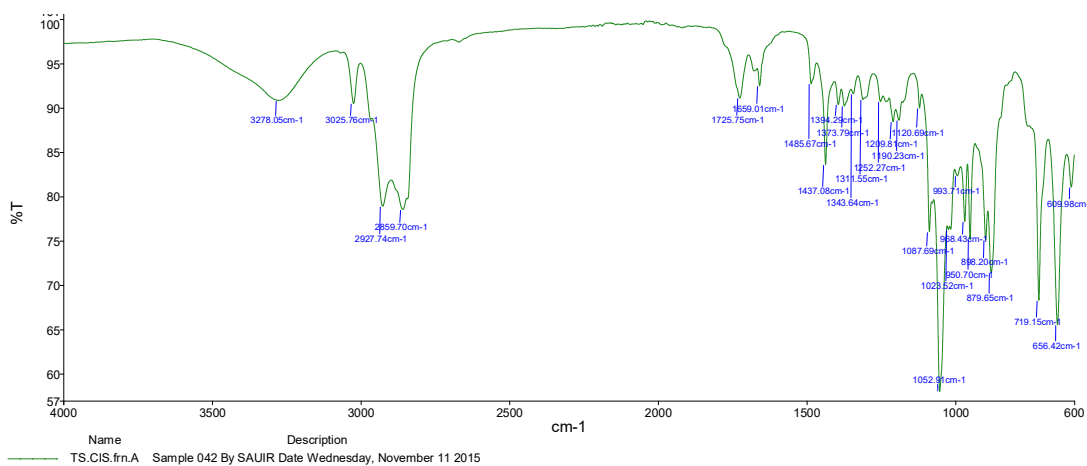


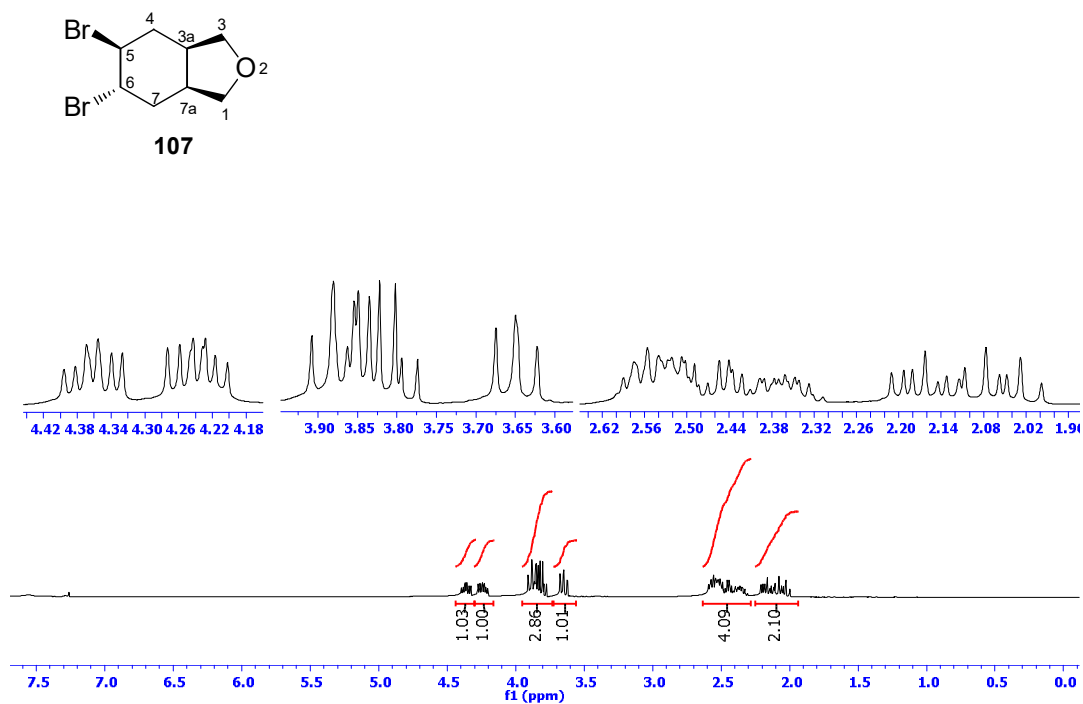
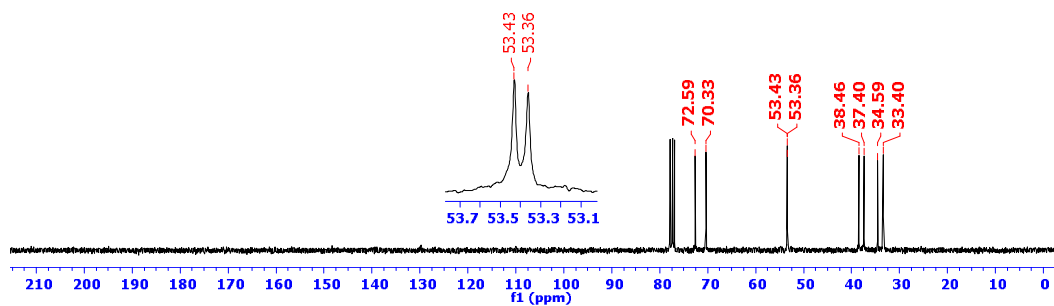
EK 2: *cis*-Diol 105 bileşiminin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



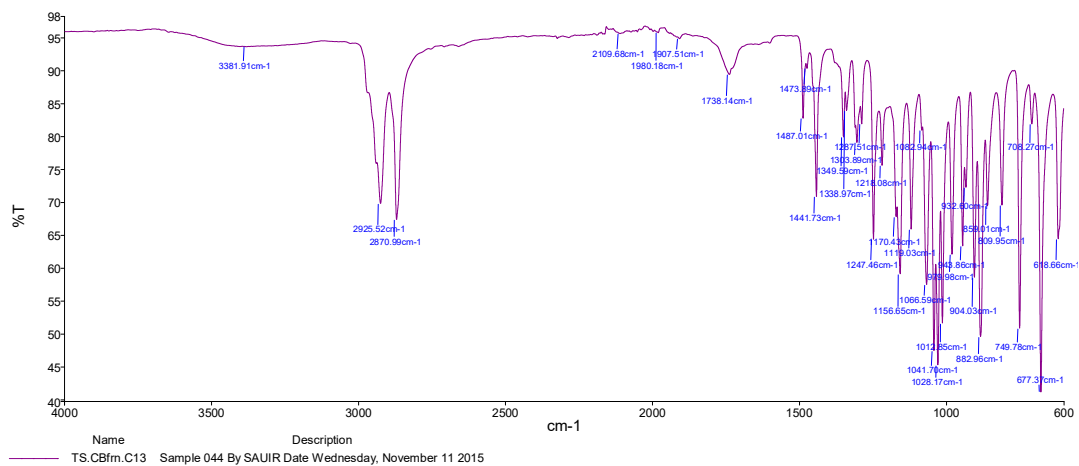
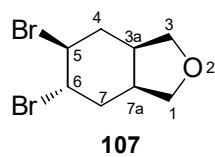
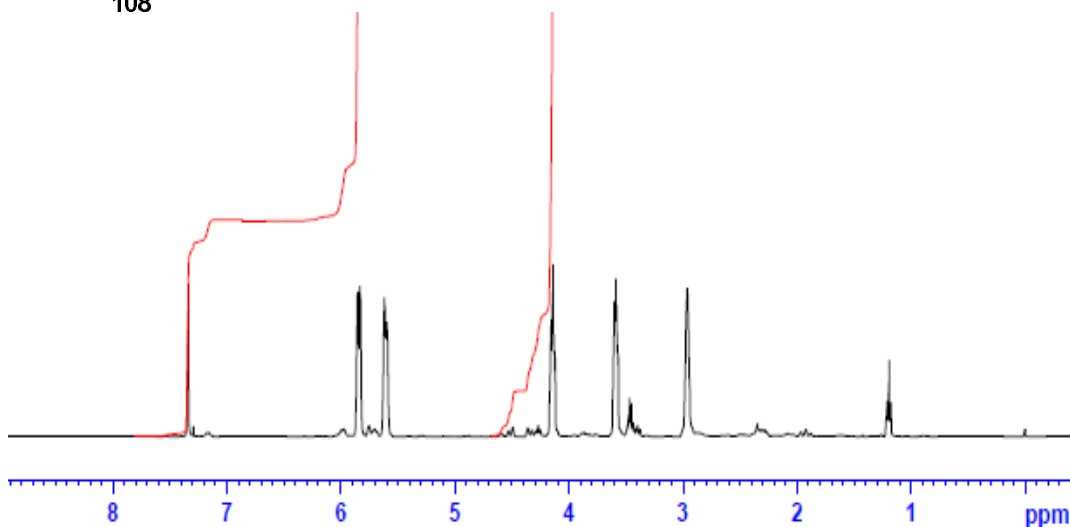
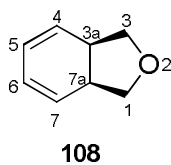


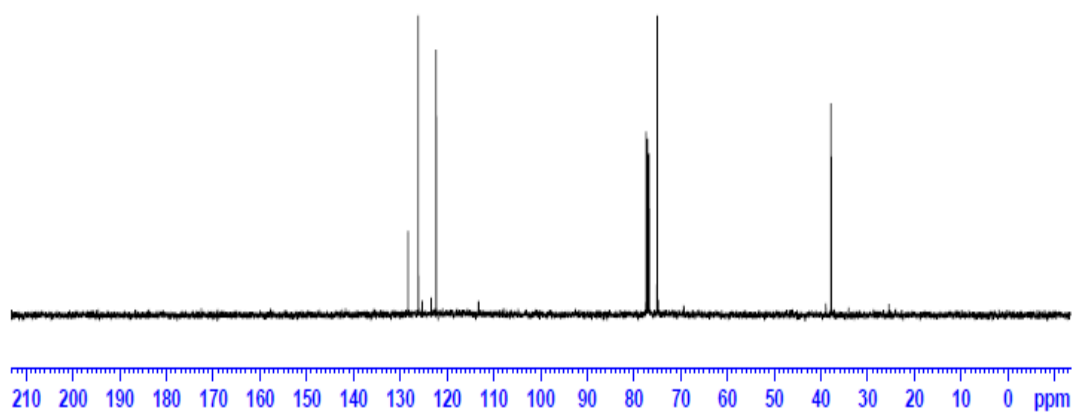
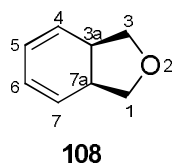
EK 3: *cis*-Diol 105 bileşğinin IR spektrumuEK 4: *cis*-Furan 106 bileşğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

EK 5: *cis*-Furan 106 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 6: *cis*-Furan 106 bileşiğinin IR spektrumu

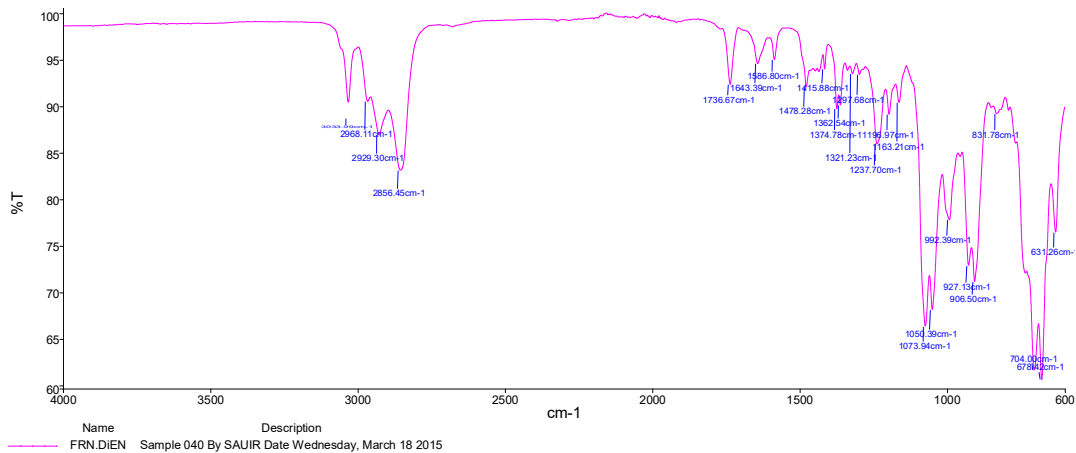
EK 7: Dibrom 107 bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 8: Dibrom 107 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

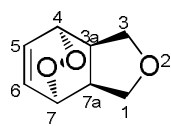
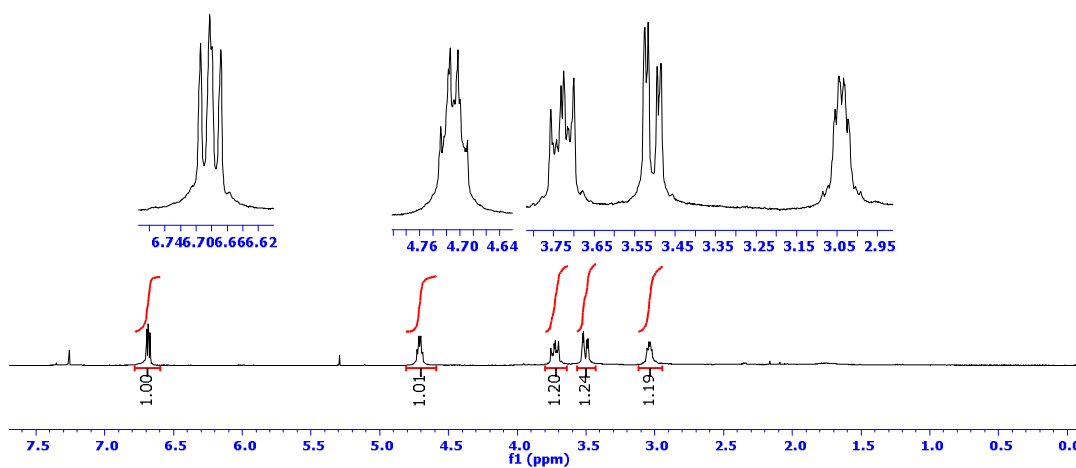
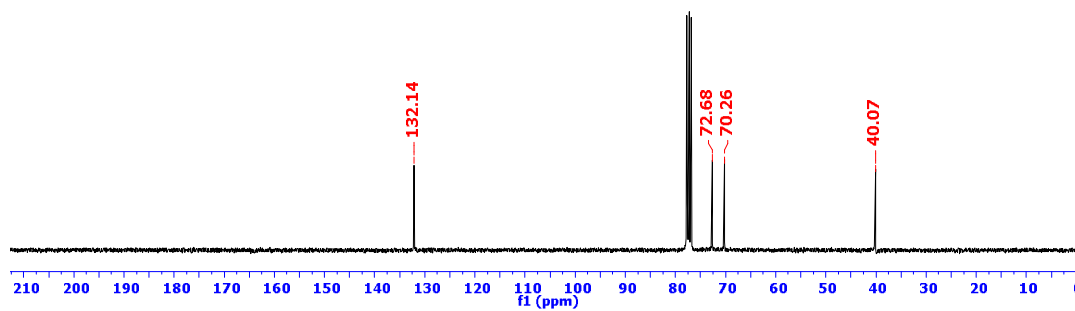
## EK 9: Dibrom 107 bileşiğinin IR spektrumu

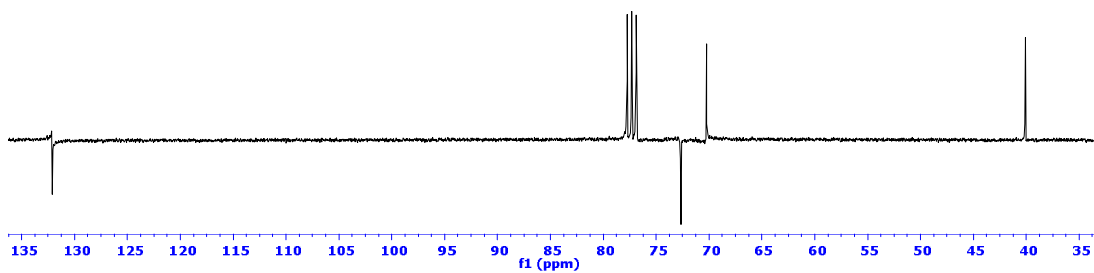
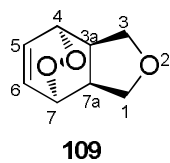
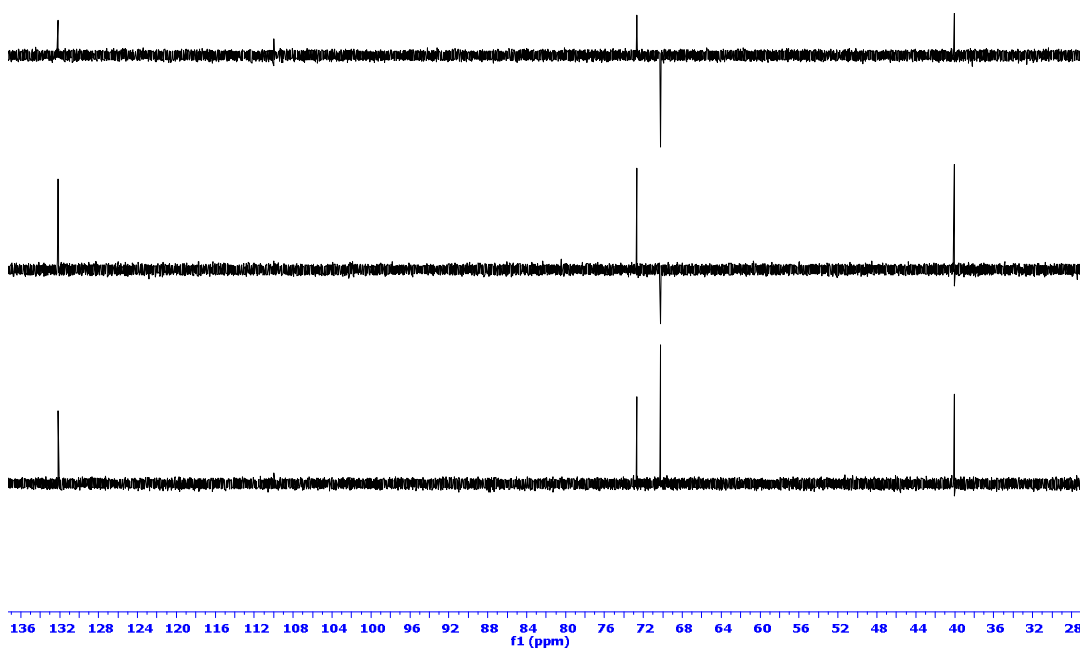
EK 10: Dien 108 bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

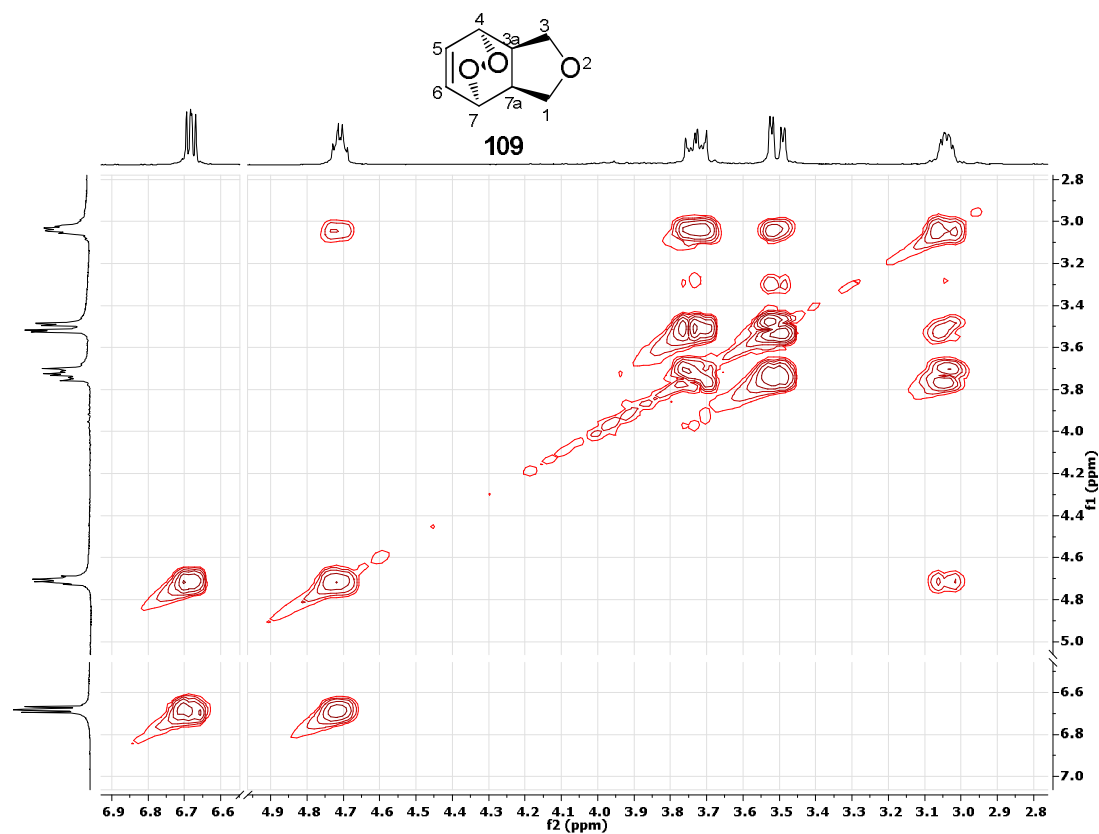
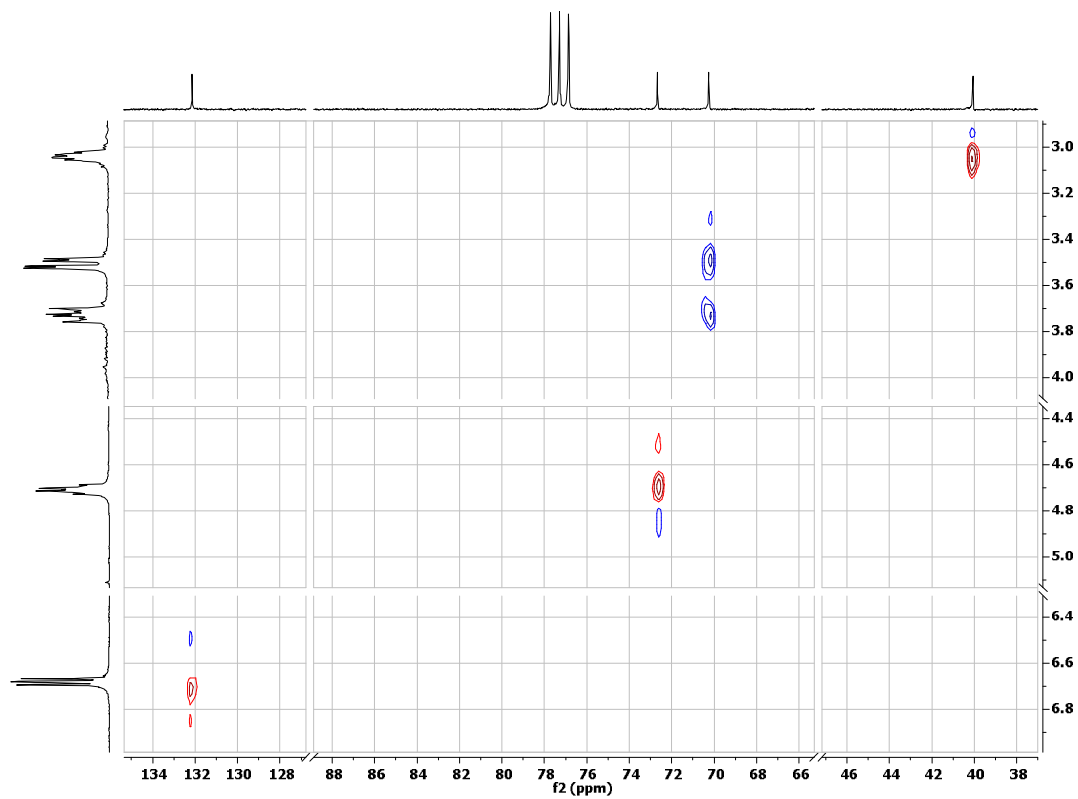
EK 11: Dien 108 bileşğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

EK 12: Dien 108 bileşğinin IR spektrumu



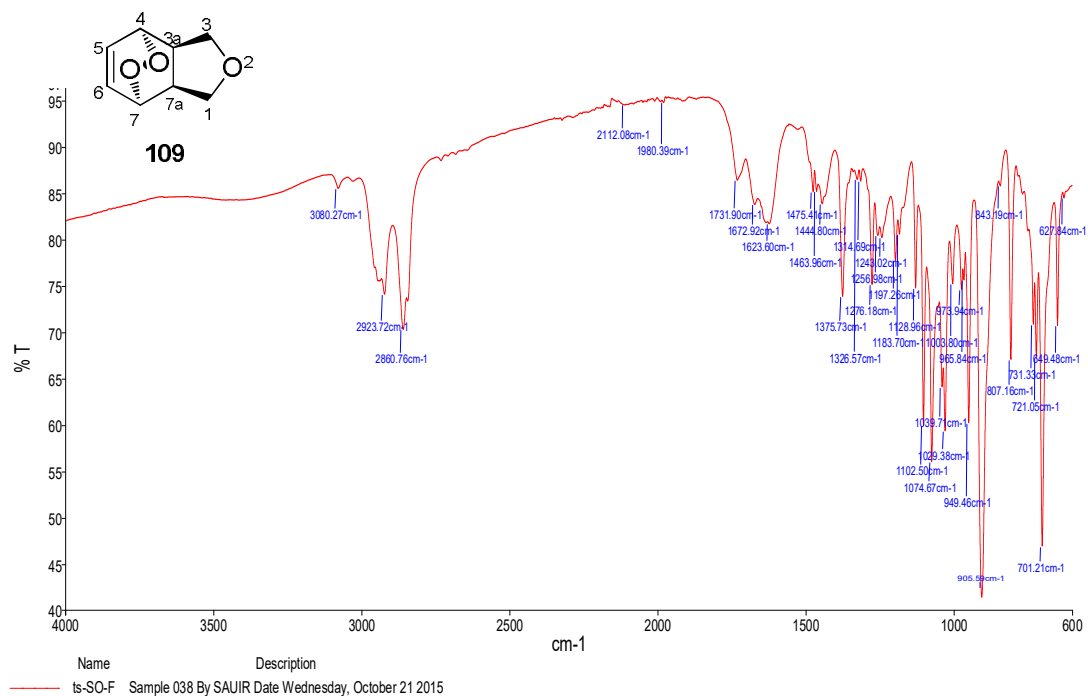
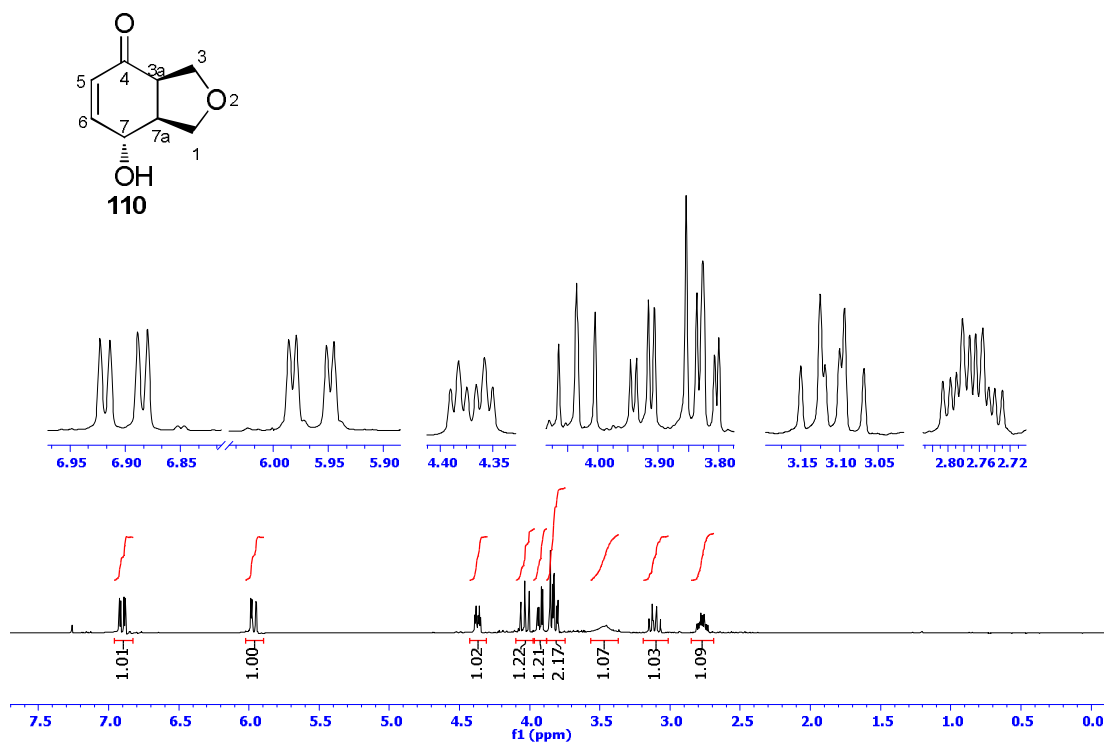
**EK 13:** Endoperoksit 109 bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**109****EK 14:** Endoperoksit 109 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

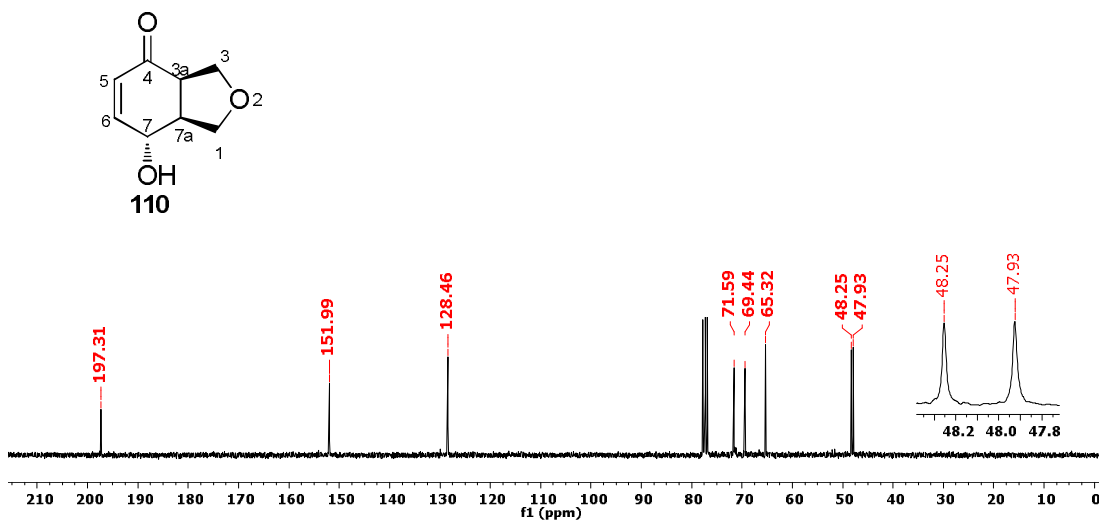
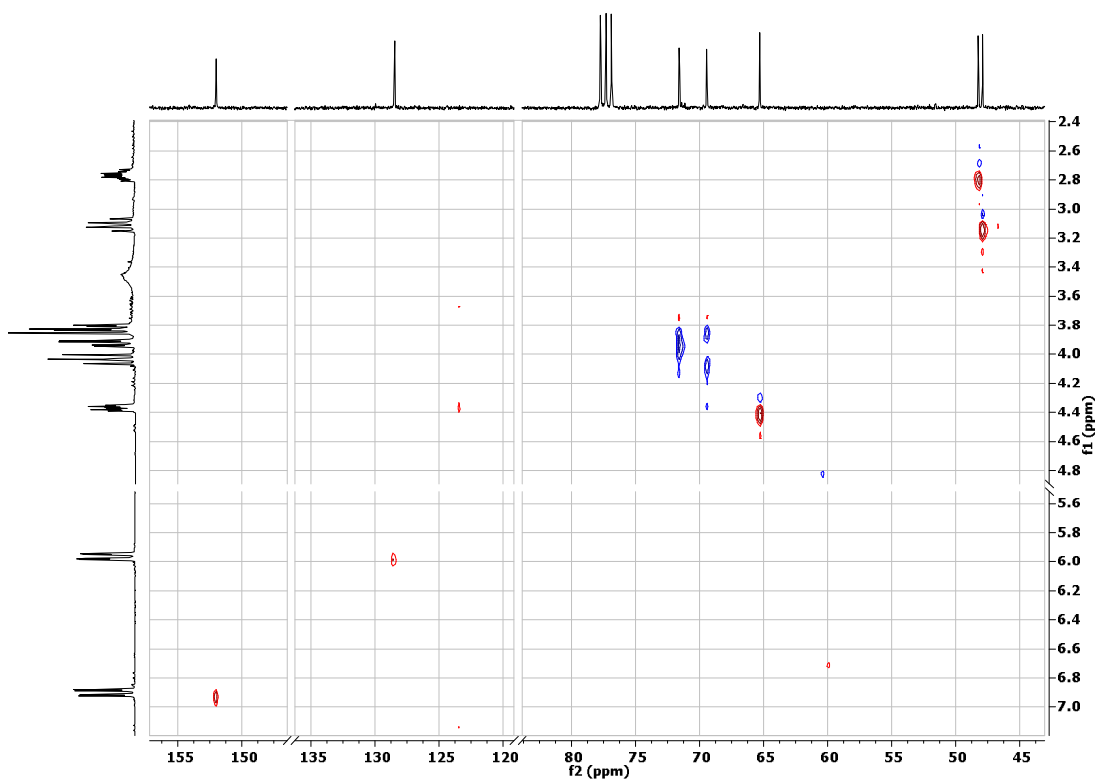
**EK 15:** Endoperoksit 109 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**EK 16:** Endoperoksit 109 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

EK 17: Endoperoksit 109 bileşğinin COSY spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)EK 18: Endoperoksit 109 bileşğinin HETCOR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

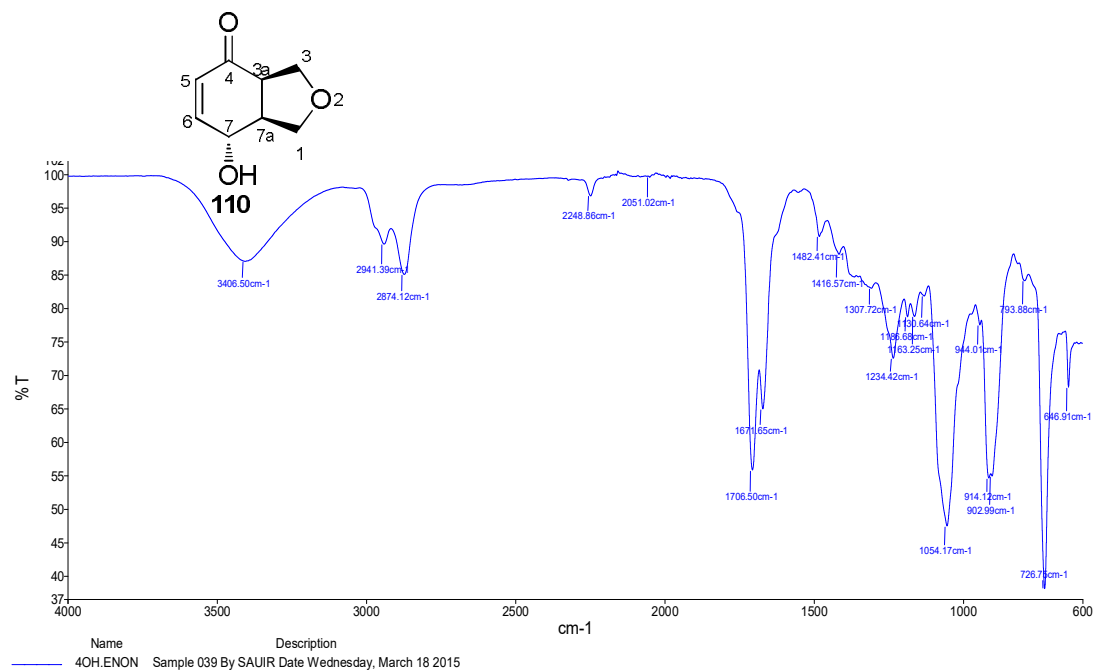
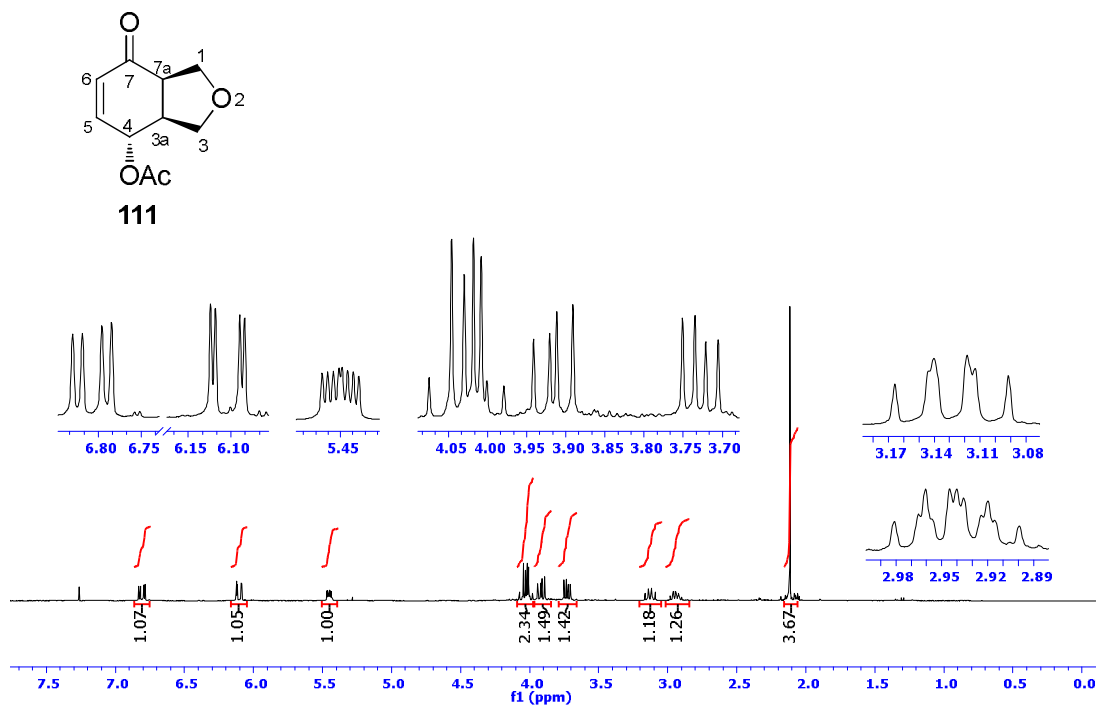


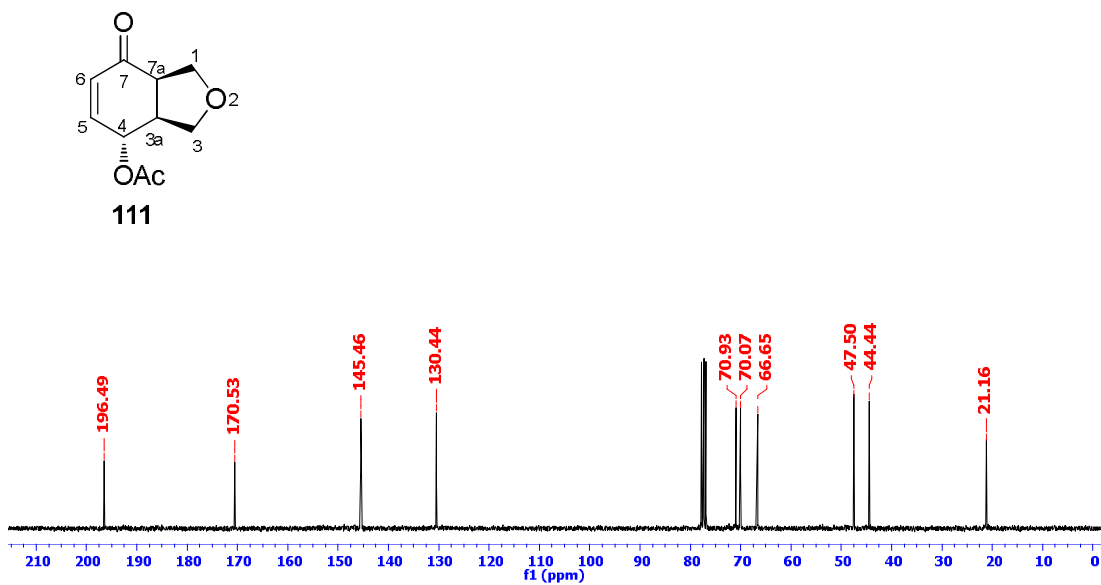
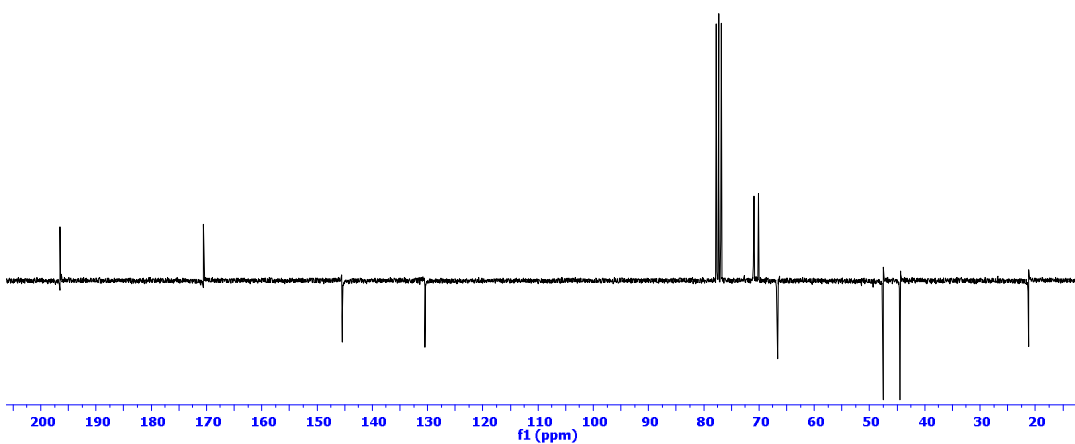
EK 19: Endoperoksit 109 bileşğinin IR spektrumu

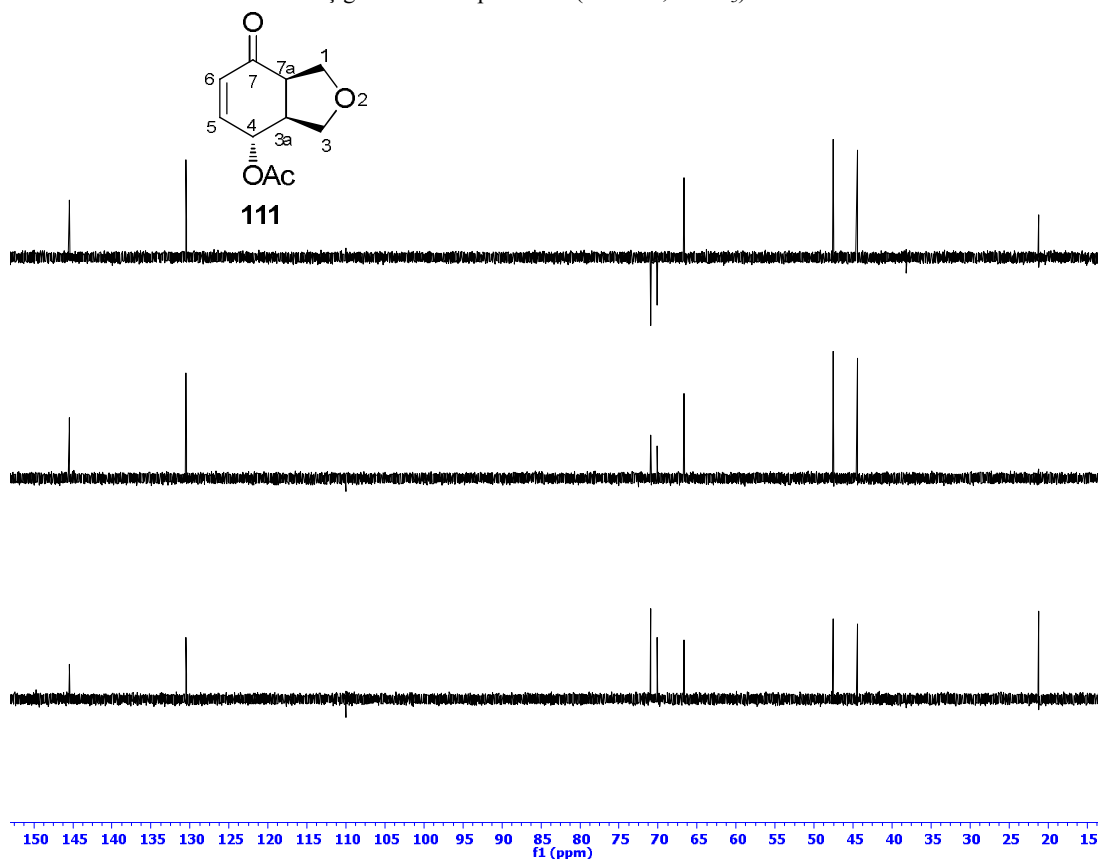
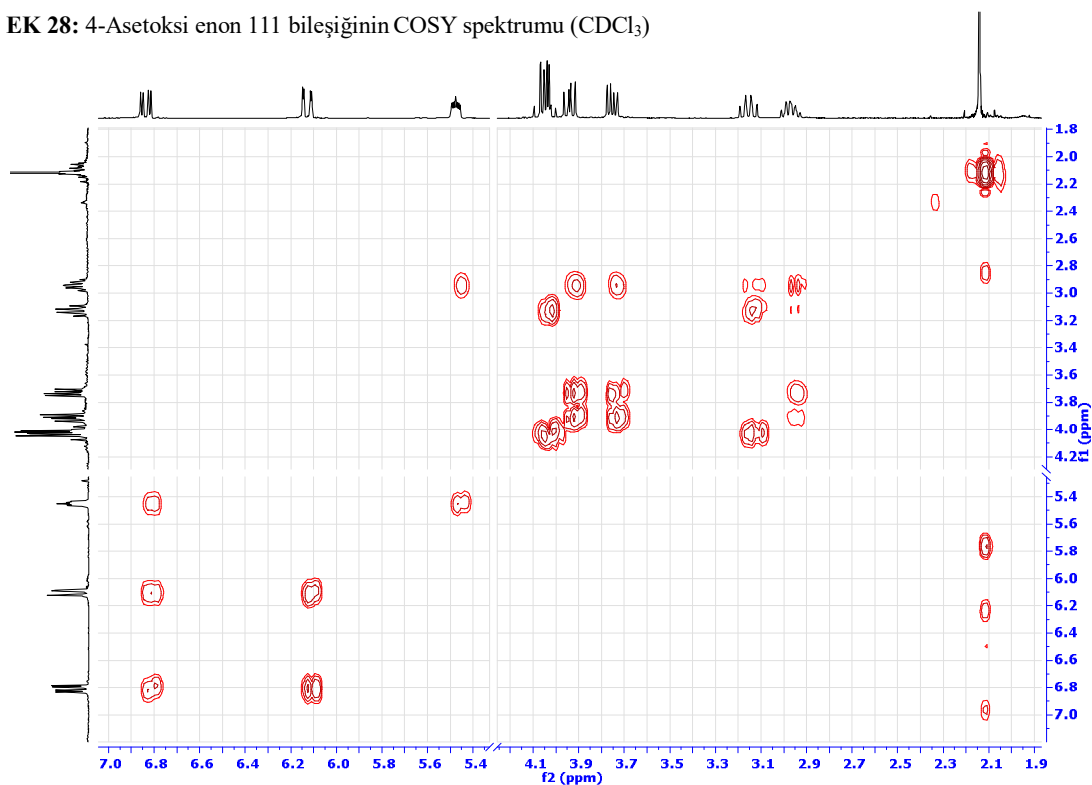
EK 20: 4-Hidroksi-enon 110 bileşğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

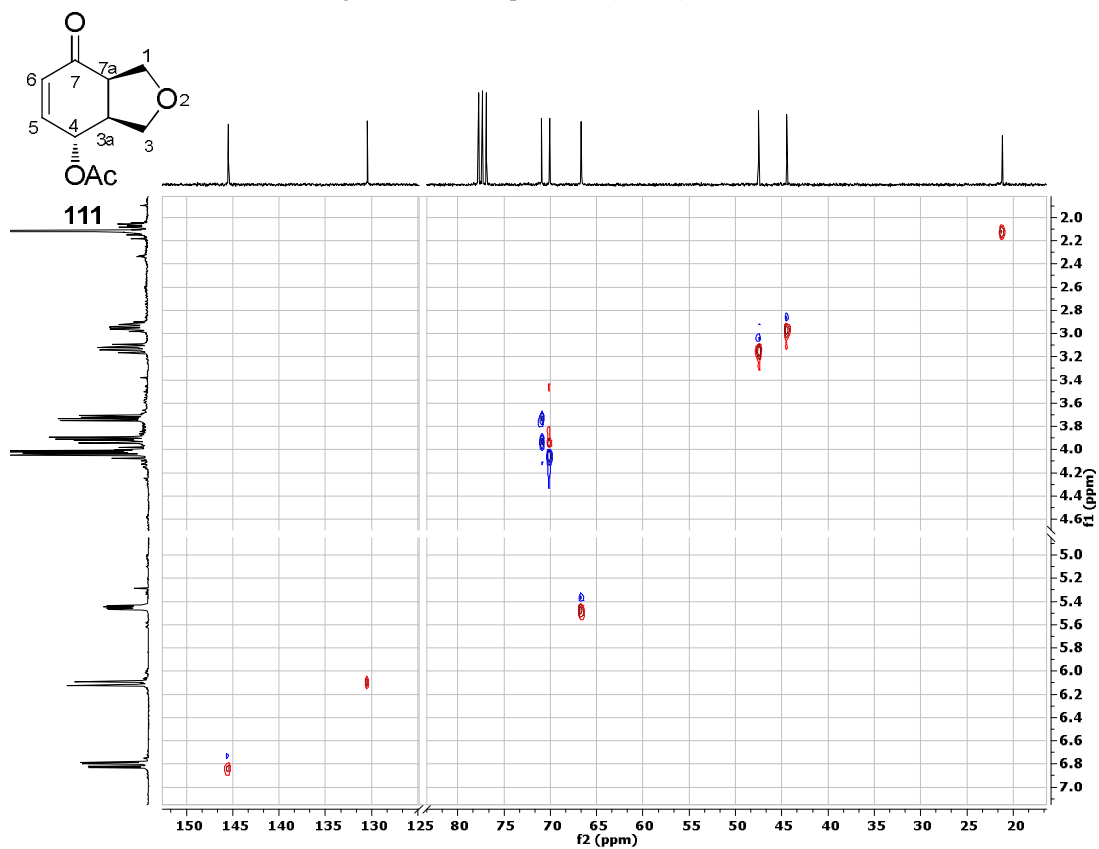
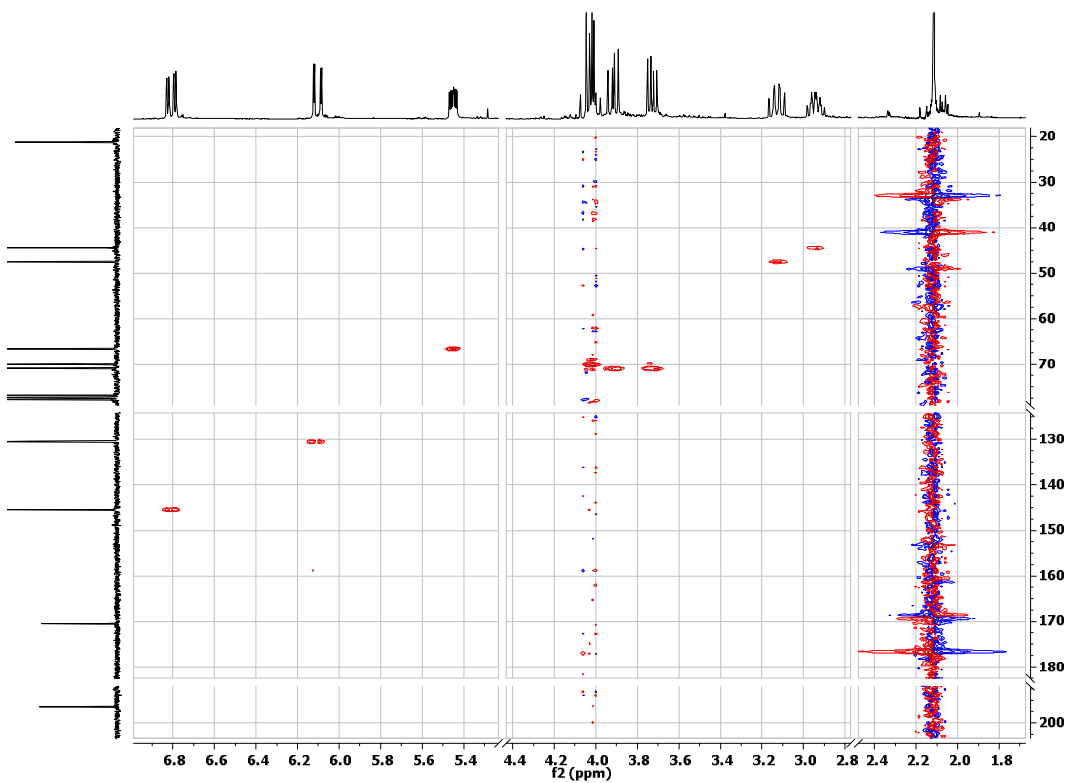
EK 21: 4-Hidroksi-enon 110 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 22: 4-Hidroksi-enon 110 bileşiğinin HETCOR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

EK 23: 4-Hidroksi-enon 110 bileşğinin IR spektrumu

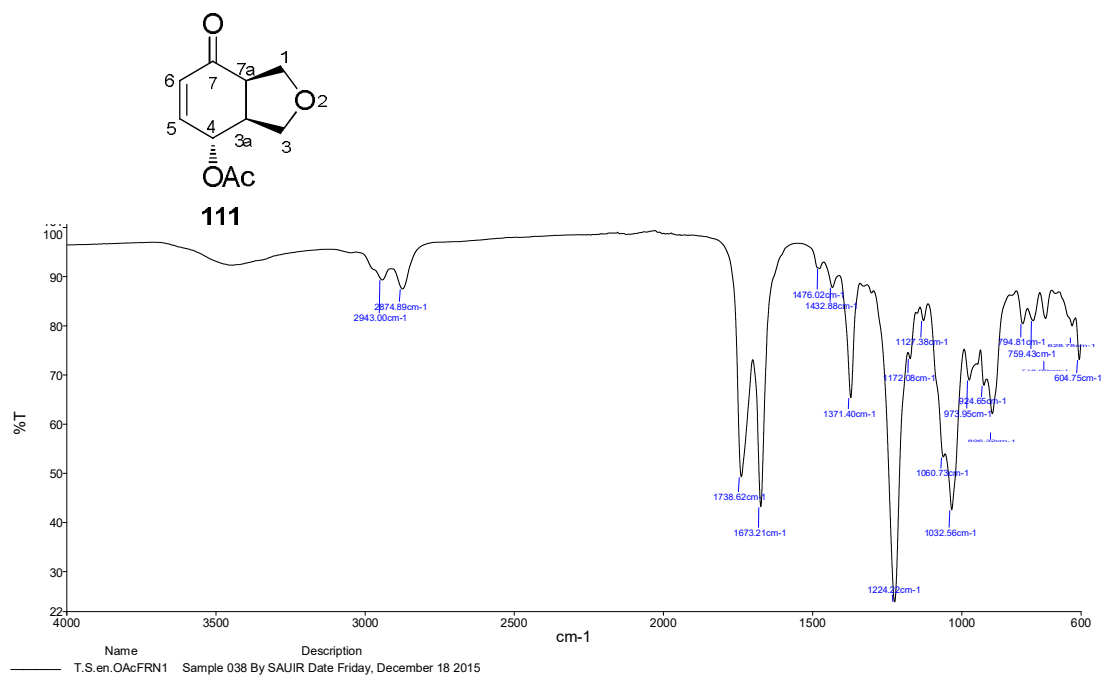
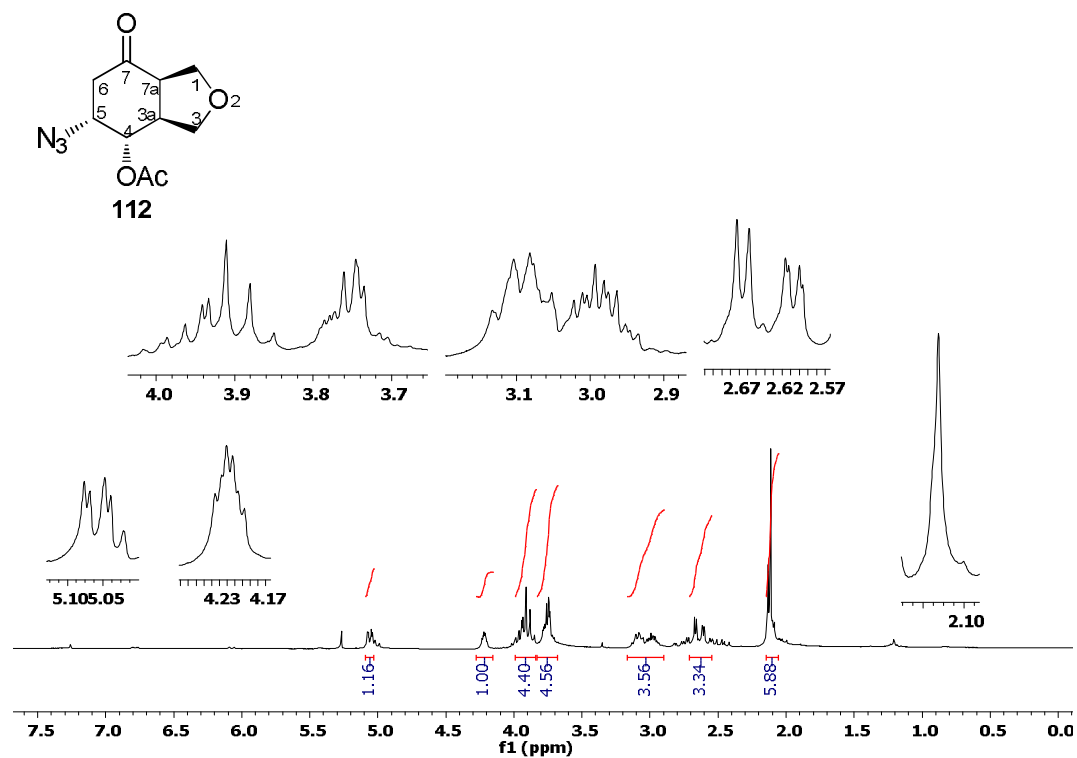
EK 24: 4-Asetoksi enon 111 bileşğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

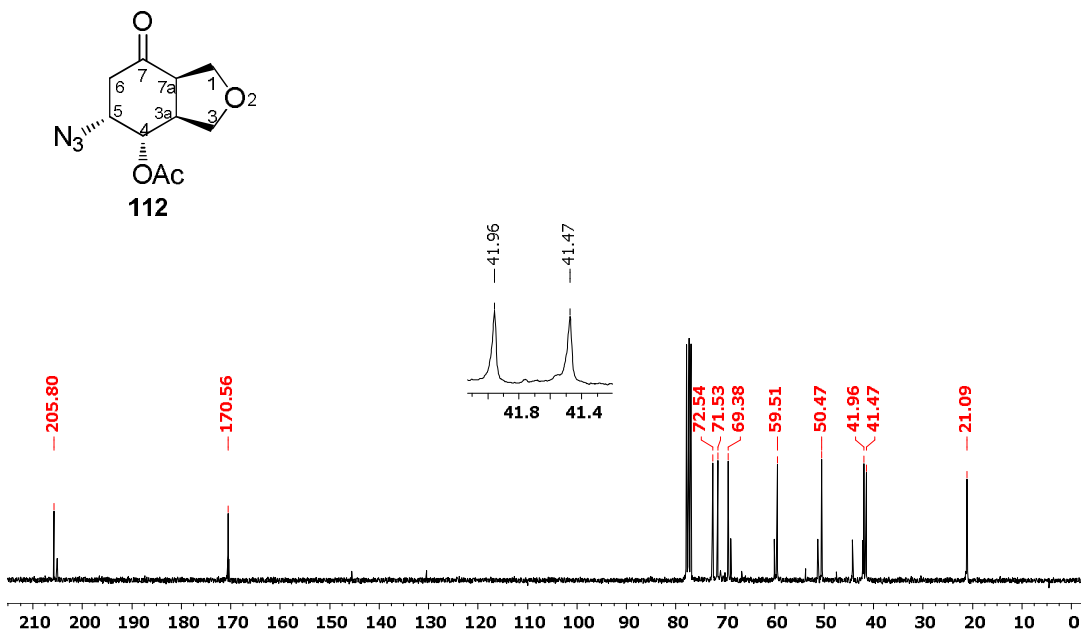
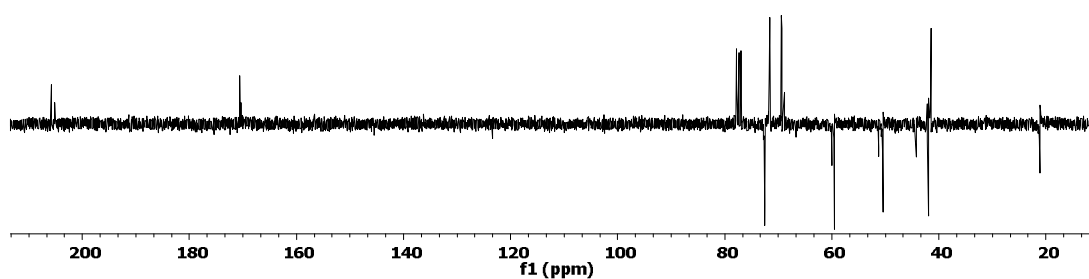
**EK 25:** 4-Asetoksi enon 111 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**EK 26:** 4-Asetoksi enon 111 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

EK 27: 4-Asetoksi enon 111 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)EK 28: 4-Asetoksi enon 111 bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

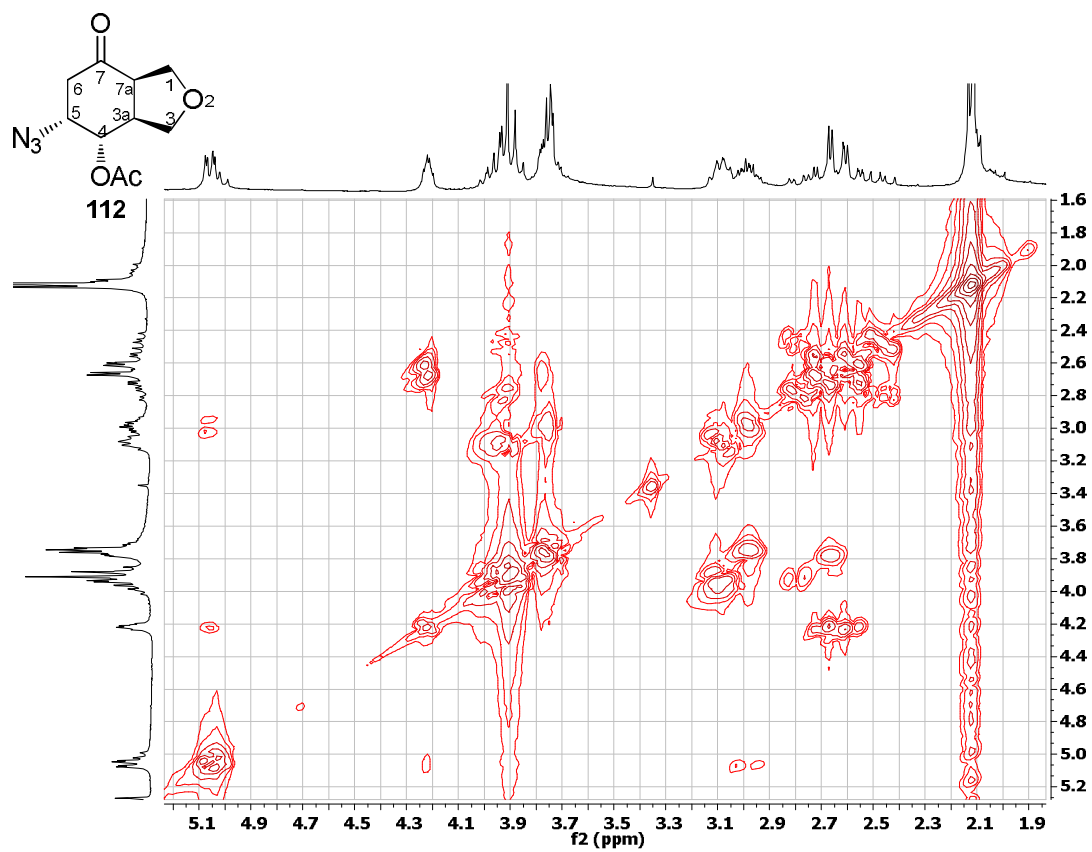
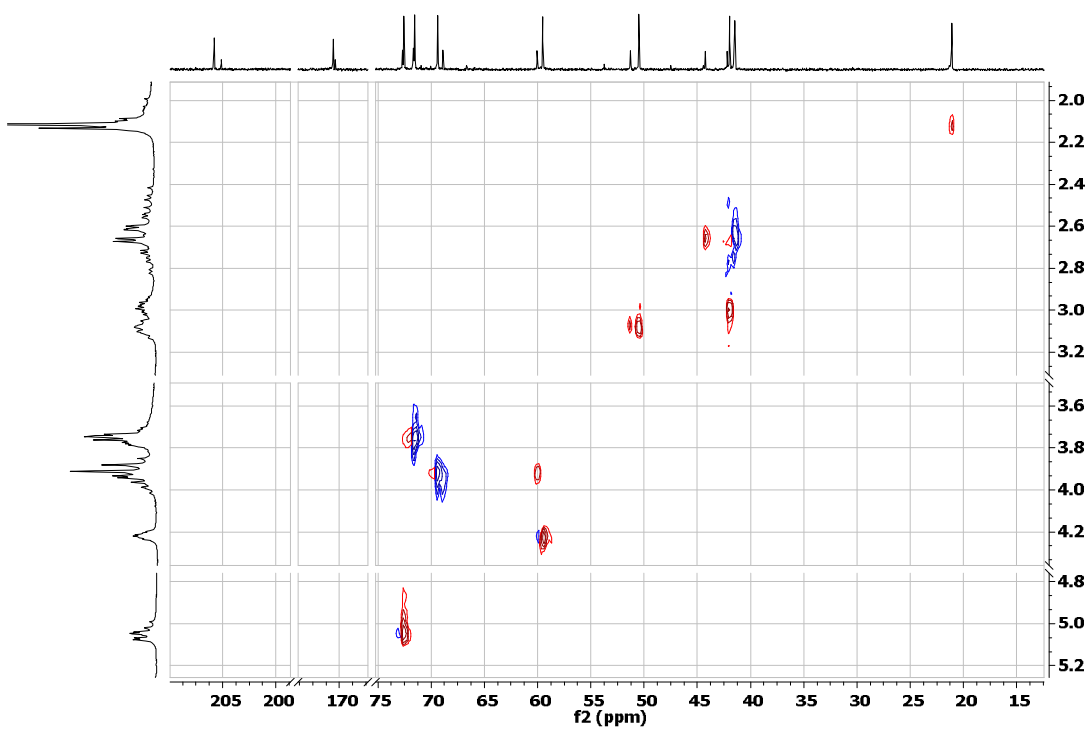
EK 29: 4-Asetoksi enon 111 bileşiğinin HETCOR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)EK 30: 4-Asetoksi enon 111 bileşiğinin HMQC spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

EK 31: 4-Asetoksi enon 111 bileşiğinin IR spektrumu

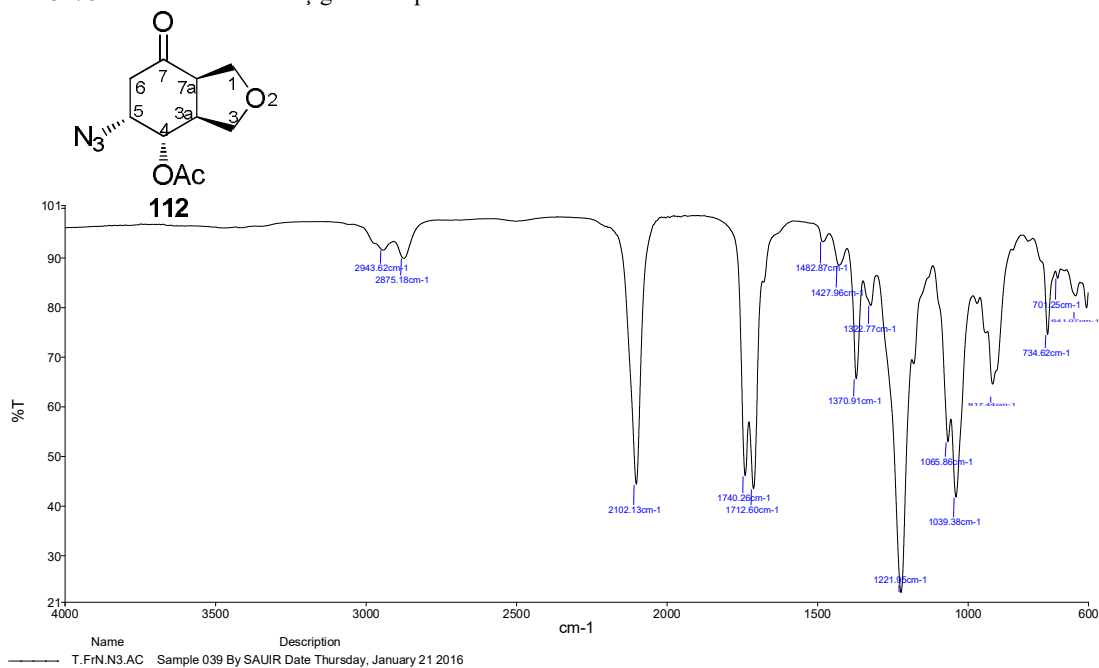
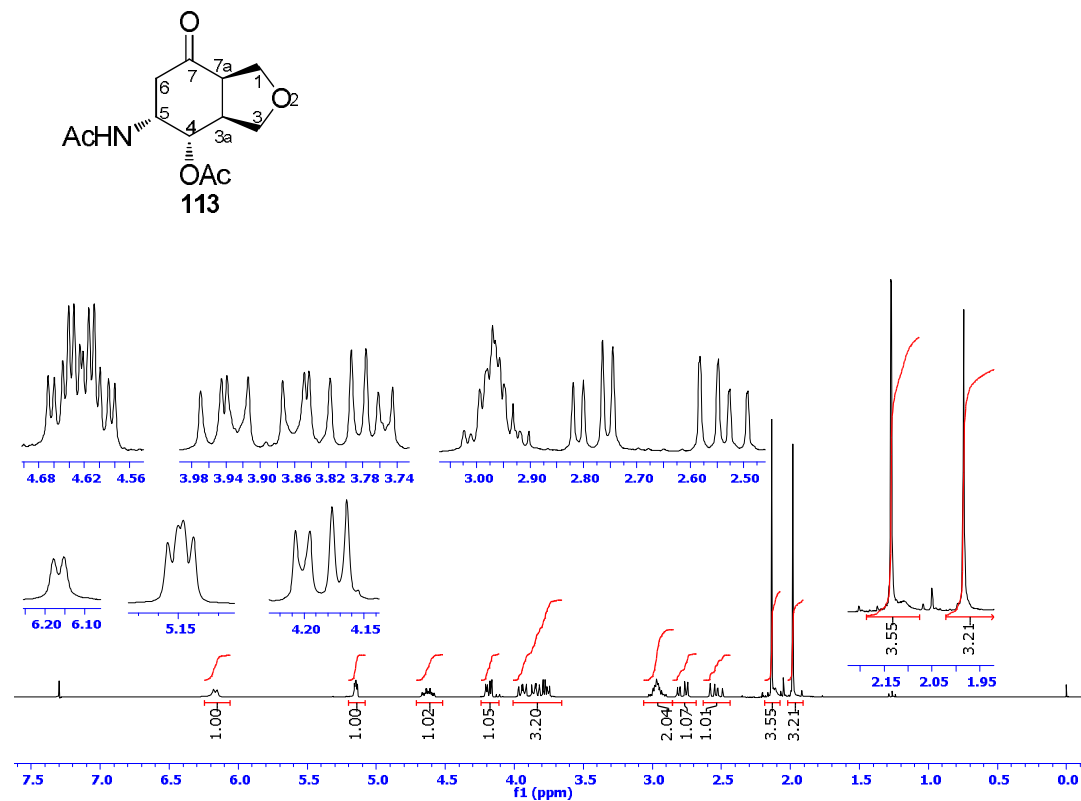
EK 32: 5-azido asetat 112 bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

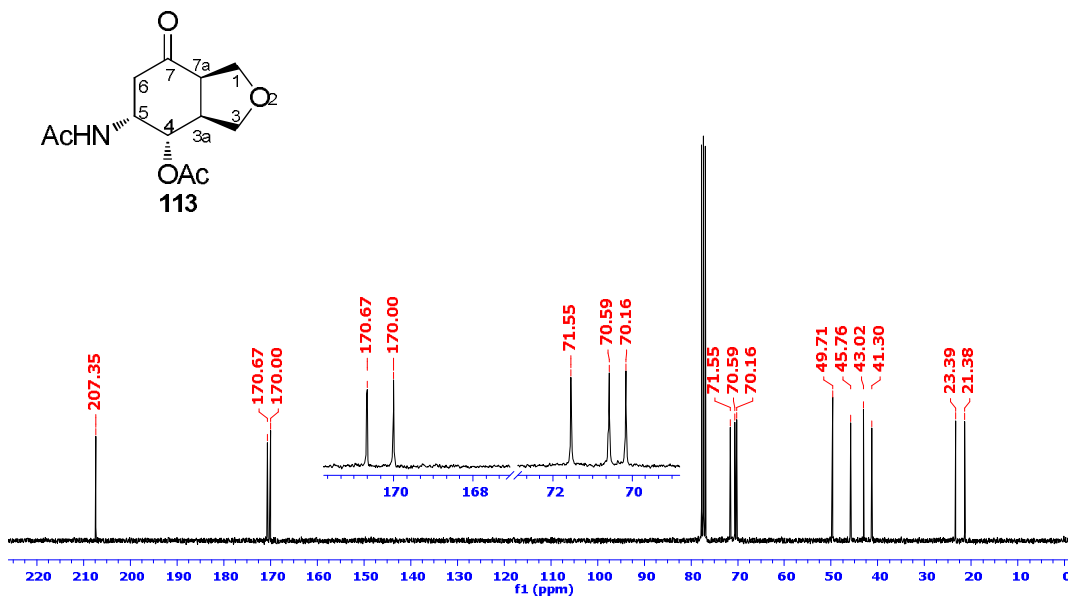
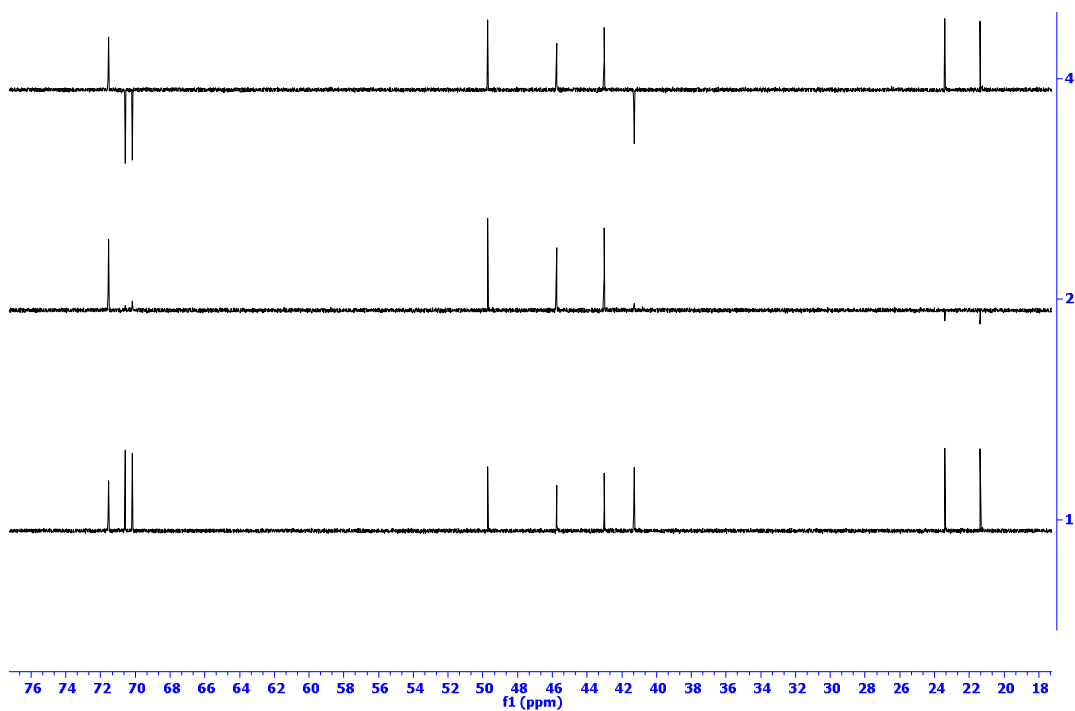
**EK 33:** 5-azido asetat 112 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**EK 34:** 5-azido asetat 112 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

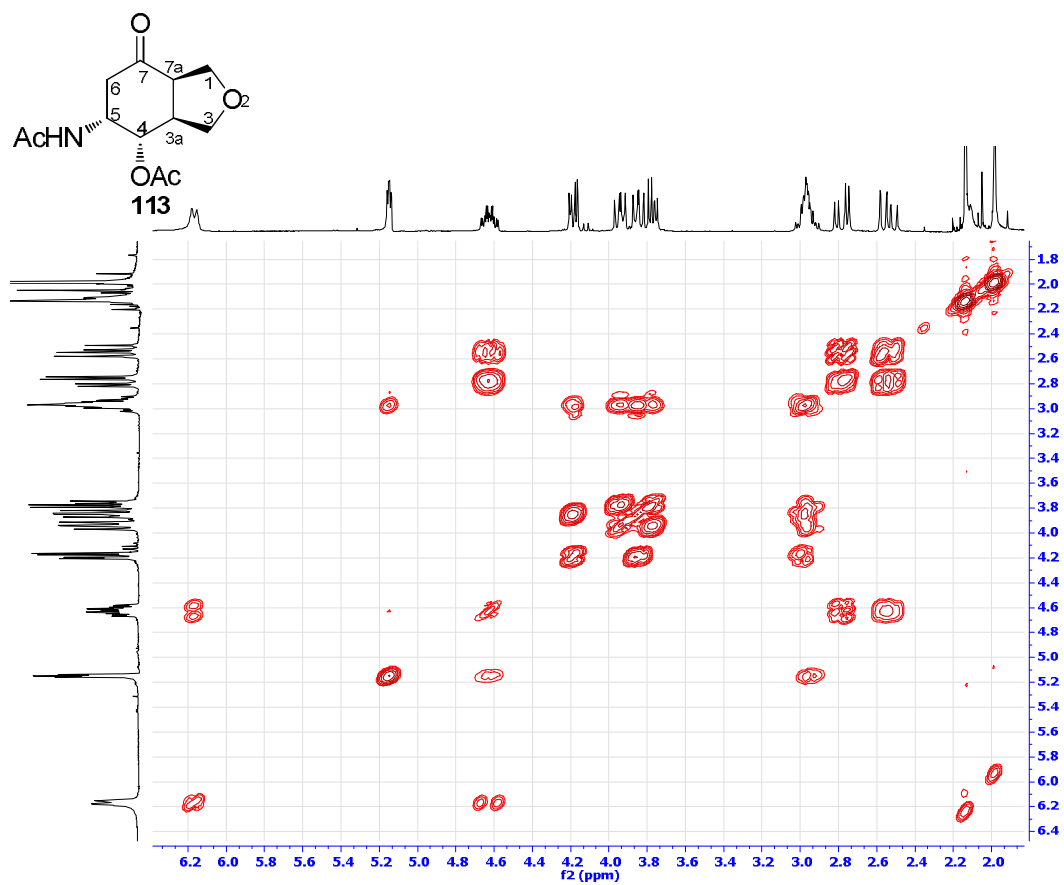
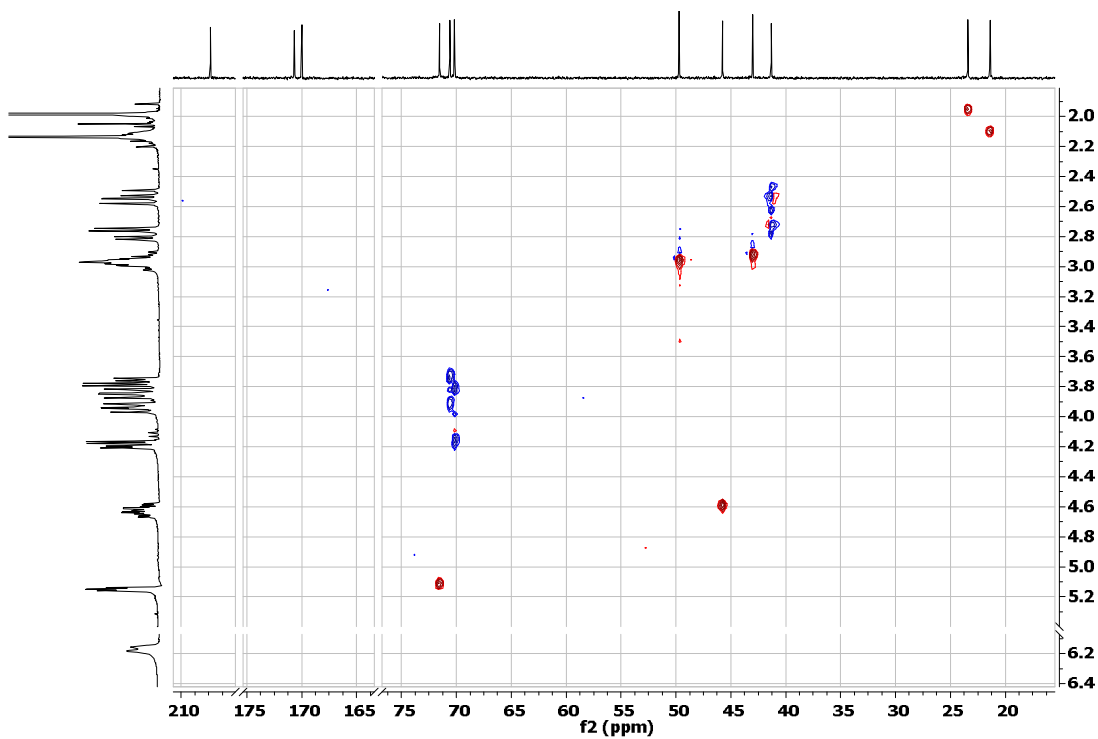


EK 35: 5-azido asetat 112 bileşiminin COSY spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)EK 36: 5-azido asetat 112 bileşiminin HETCOR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

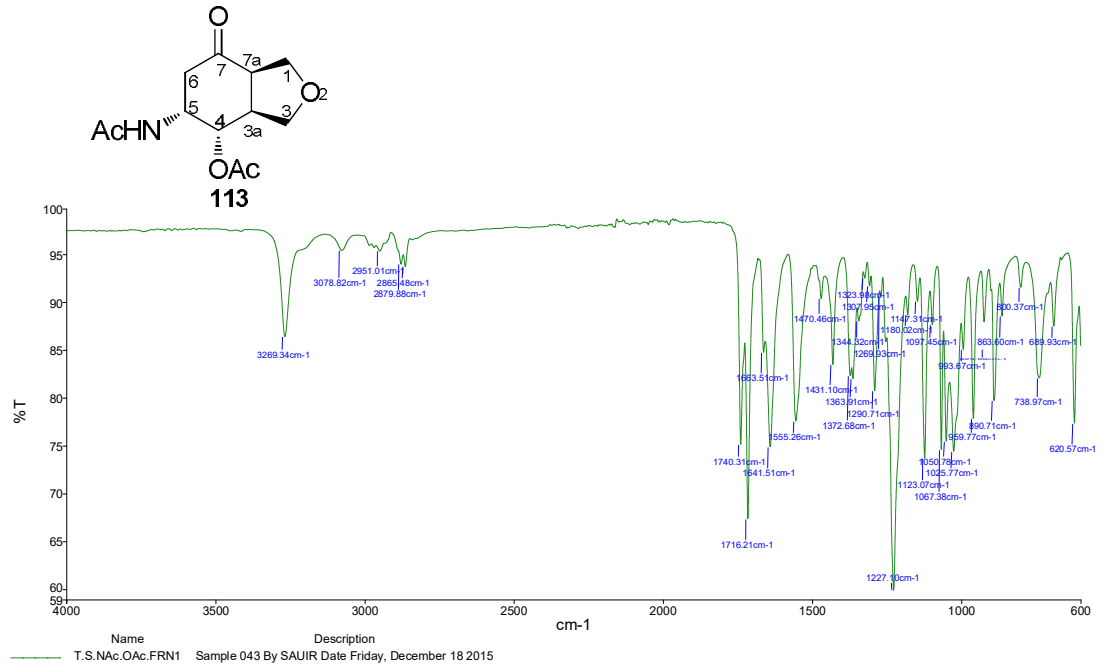
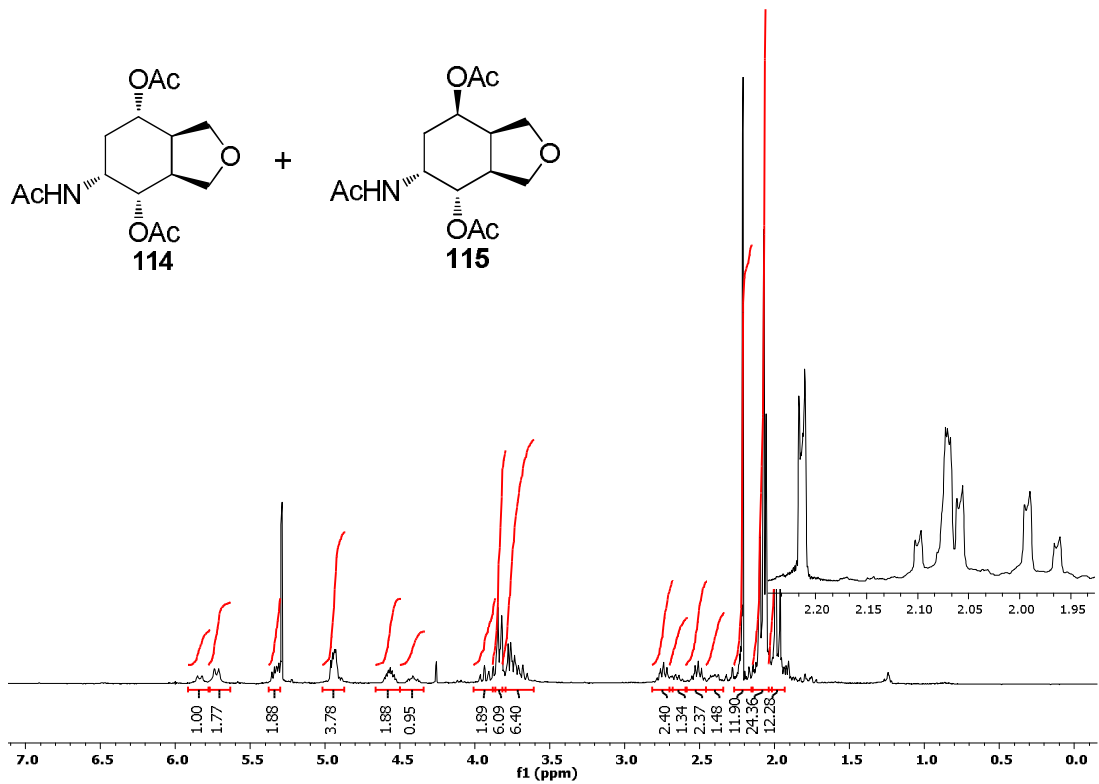
EK 37: 5-azidoasetat 112 bileşiminin IR spektrumu

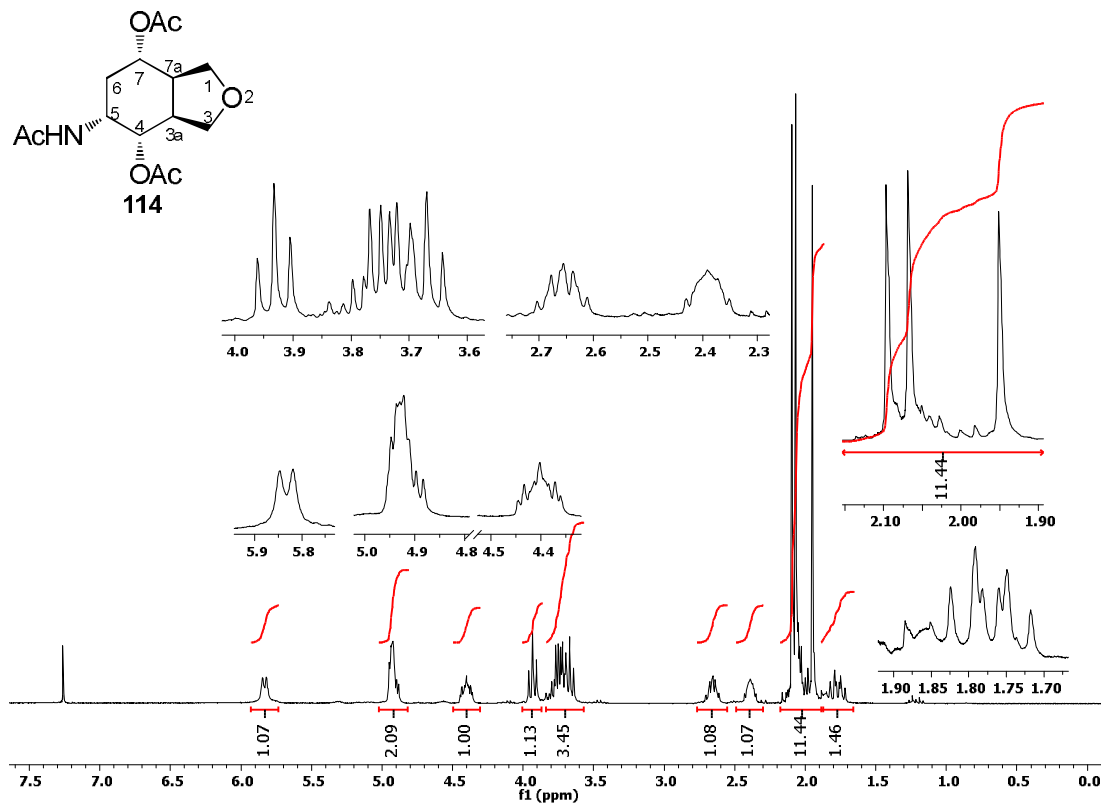
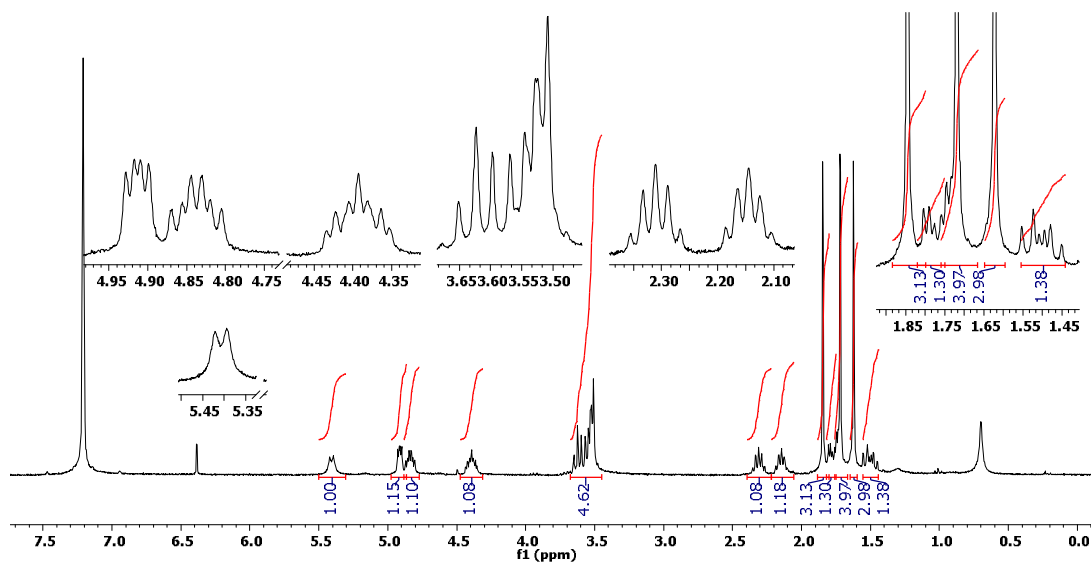
EK 38: 5-Asetamidoasetat 113 bileşiminin  $^1H$  NMR spektrumu (300 MHz,  $CDCl_3$ )

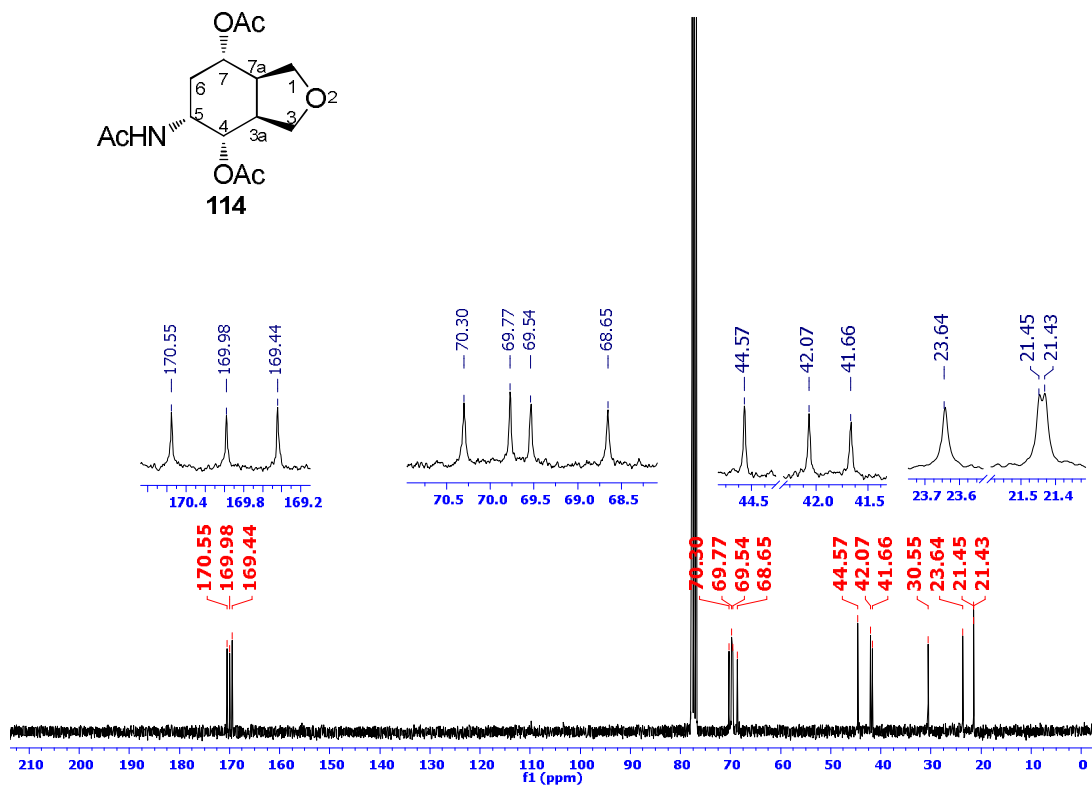
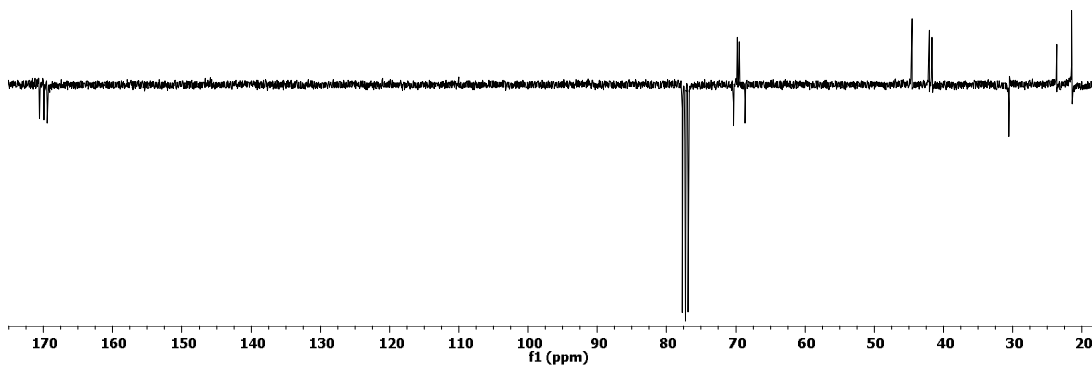
EK 39: 5-Asetamido asetat 113 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 40: 5-Asetamido asetat 113 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

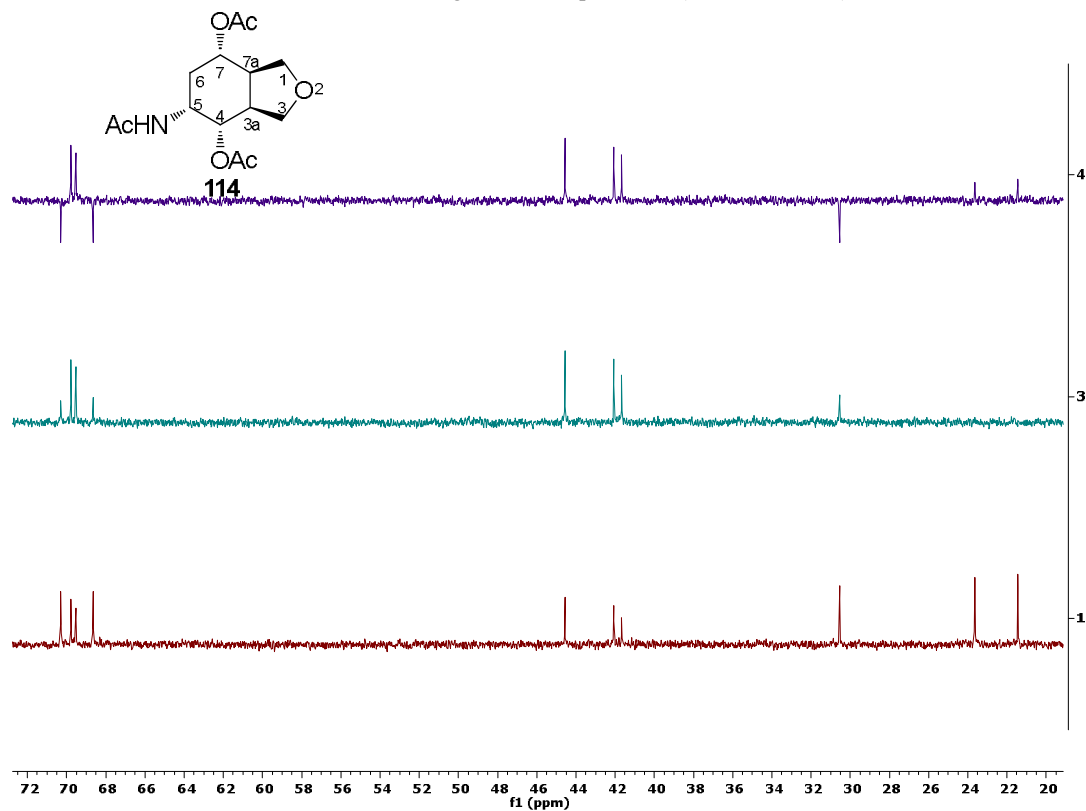
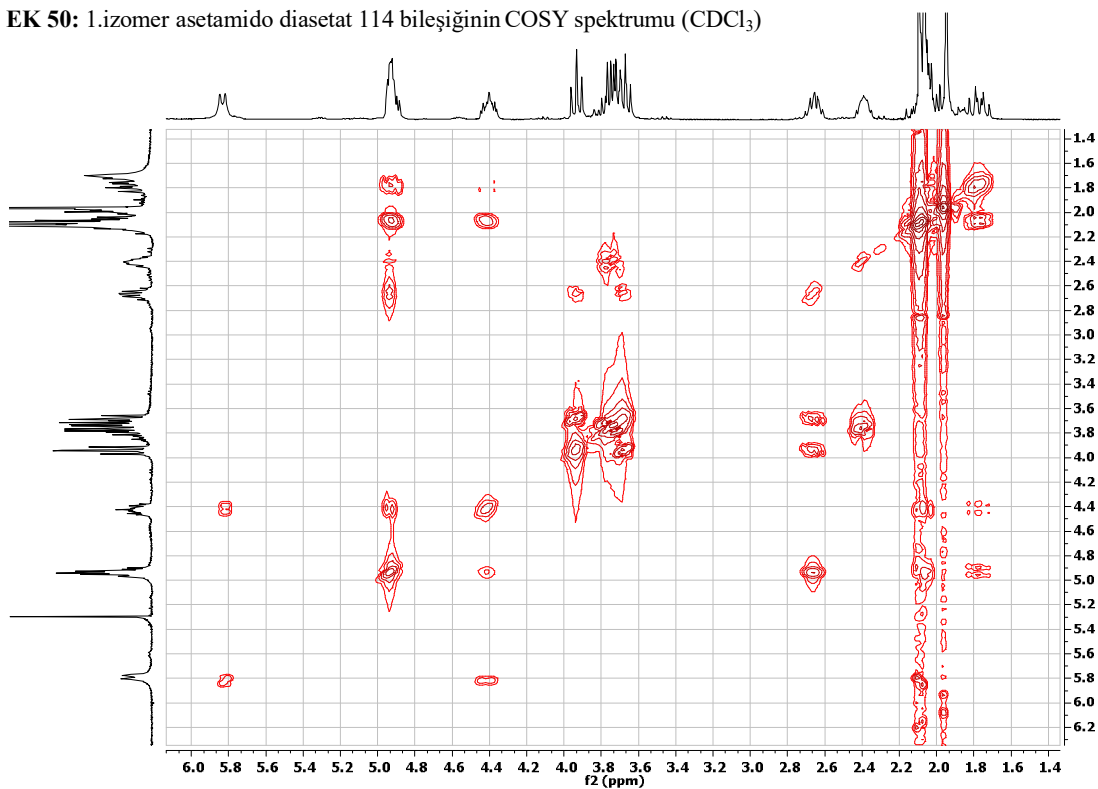
EK 41: 5-Asetamido asetat 113 bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)EK 42: 5-Asetamido asetat 113 bileşiğinin HETCOR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

EK 43: 5-Asetamido asetat 113 bileşiğinin IR spektrumu

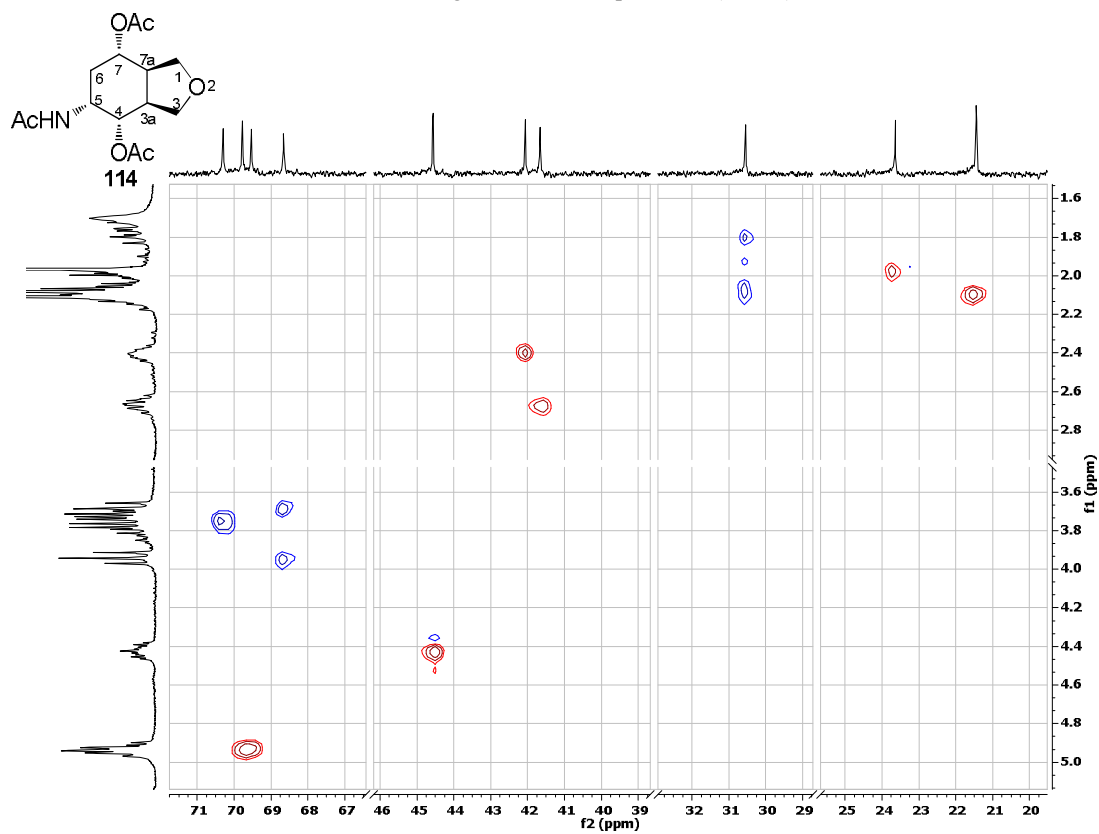
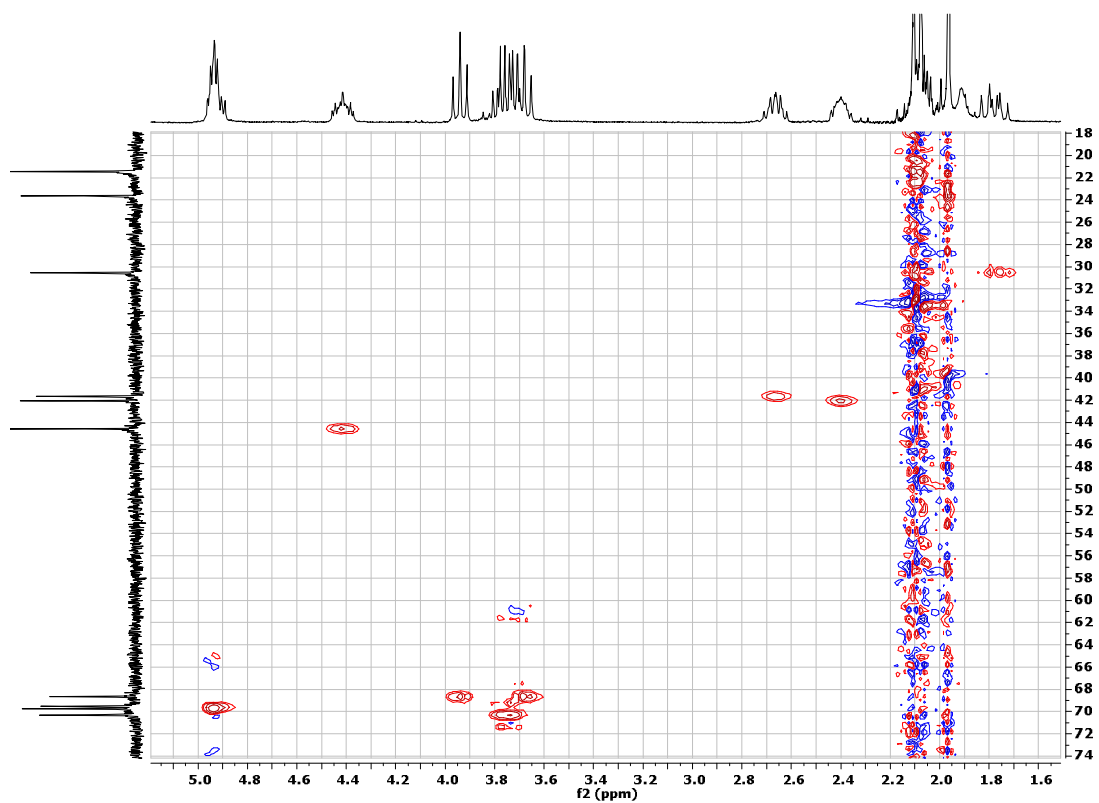
EK 44: 114 ve 115 izomer karışımının  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

EK 45: 1.İzomer asetamido diasetat 114 bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 46: 1.İzomer asetamido diasetat 114 bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6:\text{CDCl}_3$  (4:1))

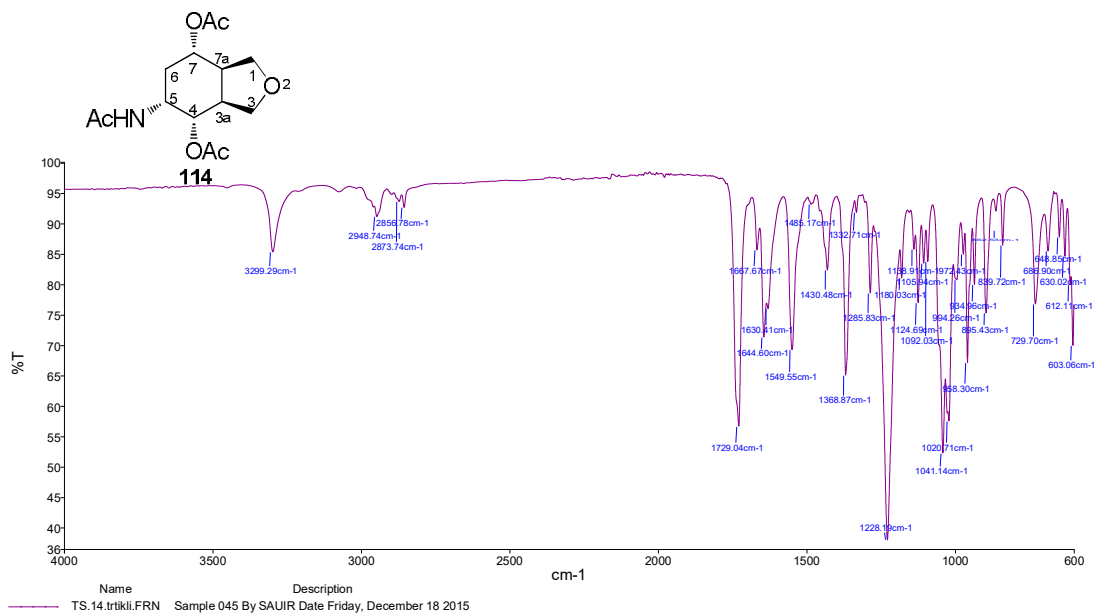
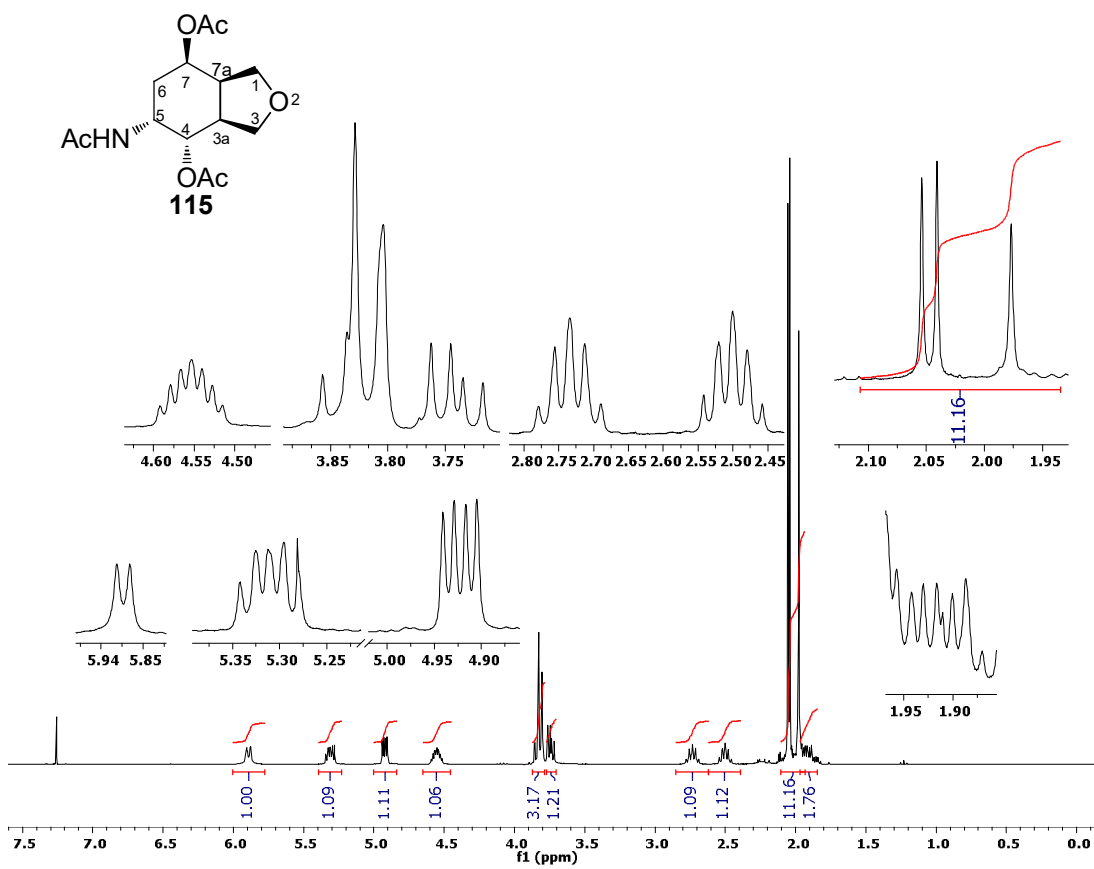
EK 47: 1.izomer asetamido diasetat 114 bileşğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 48: 1.izomer asetamido diasetat 114 bileşğinin APT spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

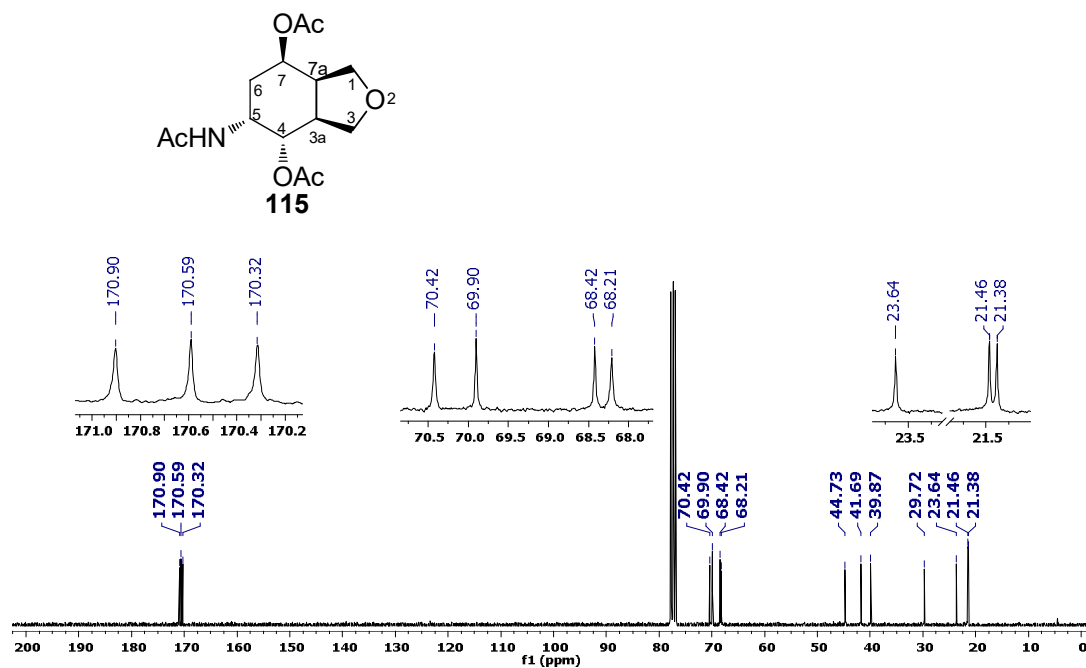
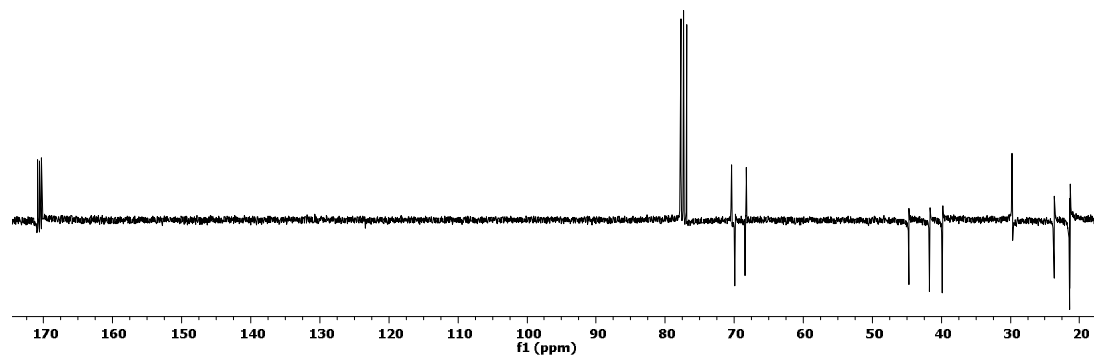
EK 49: 1.izomer asetamido diasetat 114 bileşğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)EK 50: 1.izomer asetamido diasetat 114 bileşğinin COSY spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

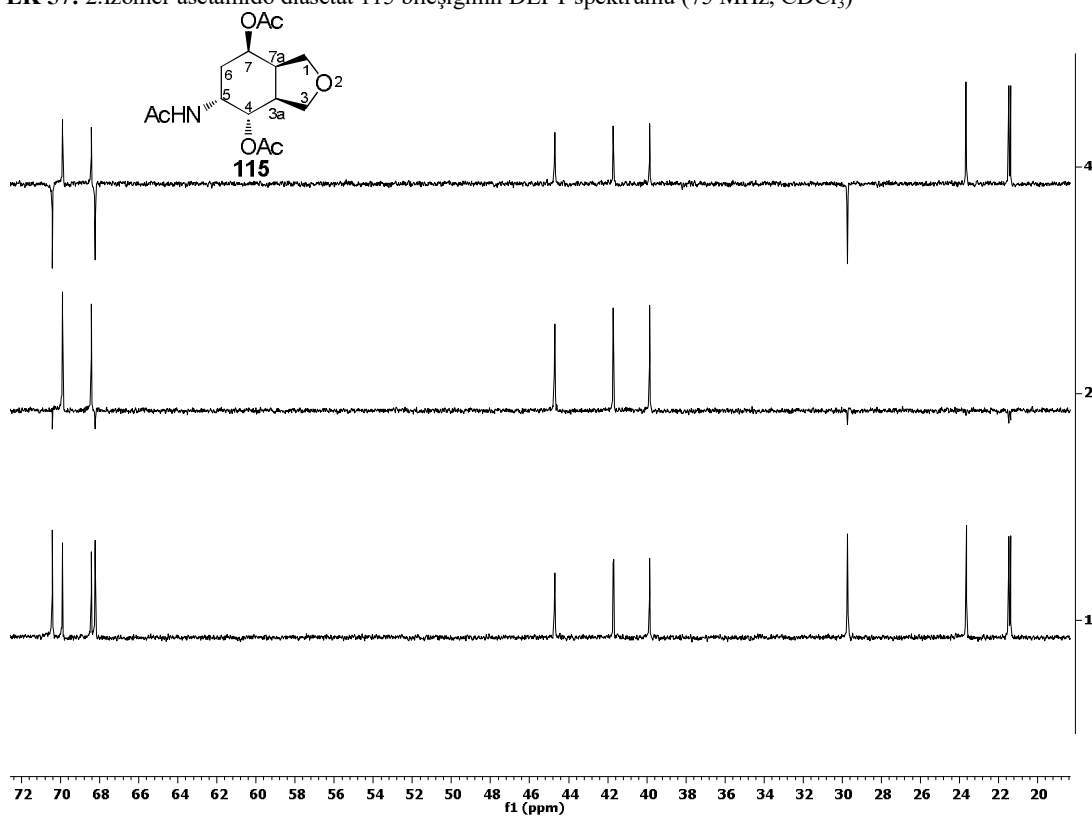
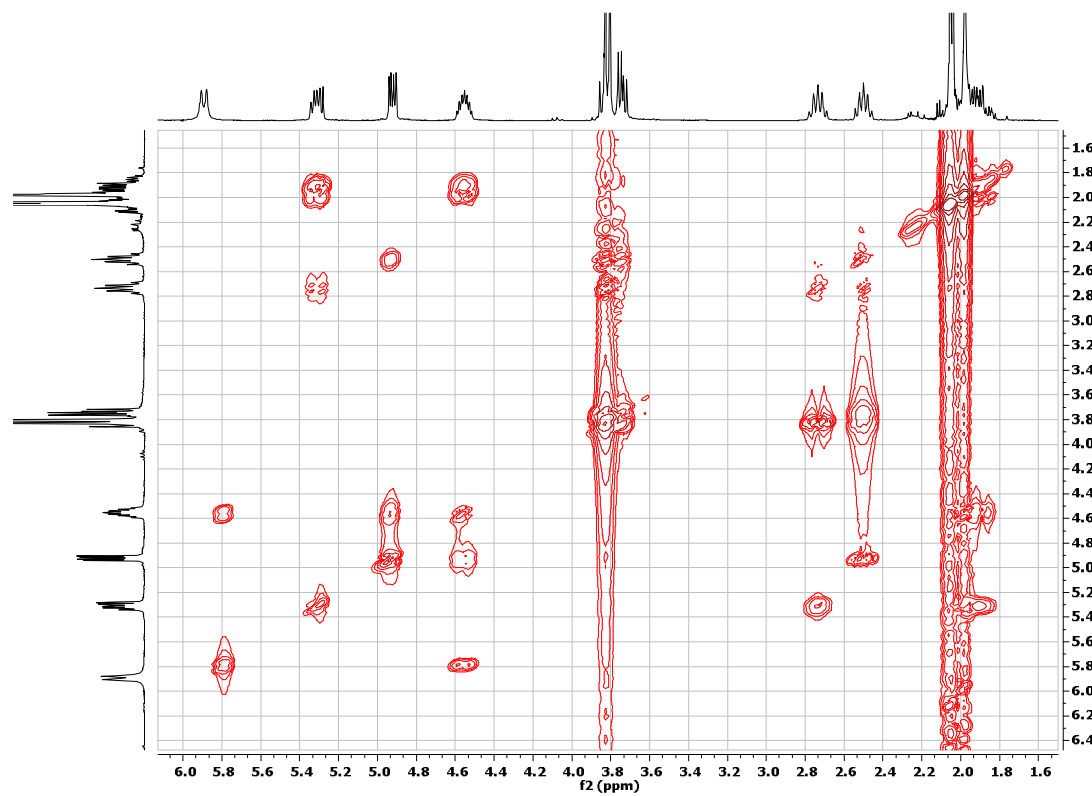


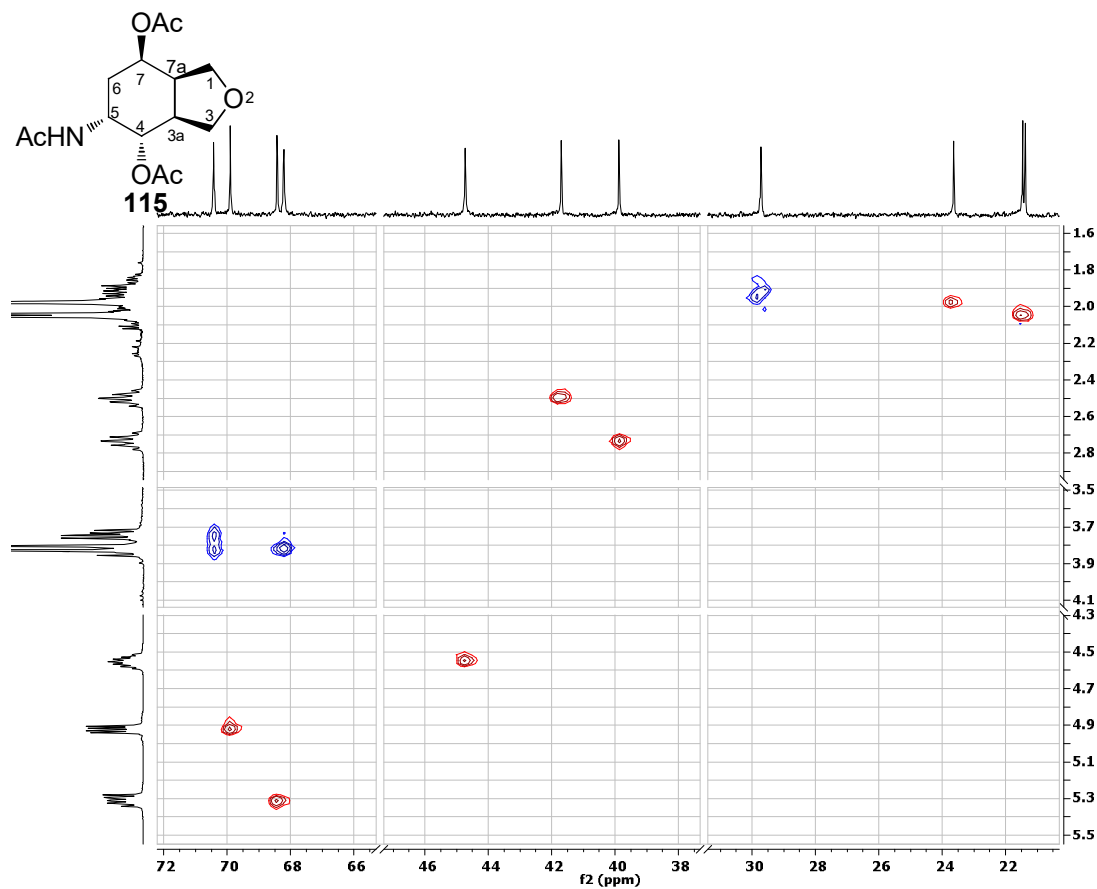
EK 51: 1.izomer asetamido diasetat 114 bileşğinin HETCOR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)EK 52: 1.izomer asetamido diasetat 114 bileşğinin HMQC spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

EK 53: 1.izomer asetamido diasetat 114 bileşğinin IR spektrumu

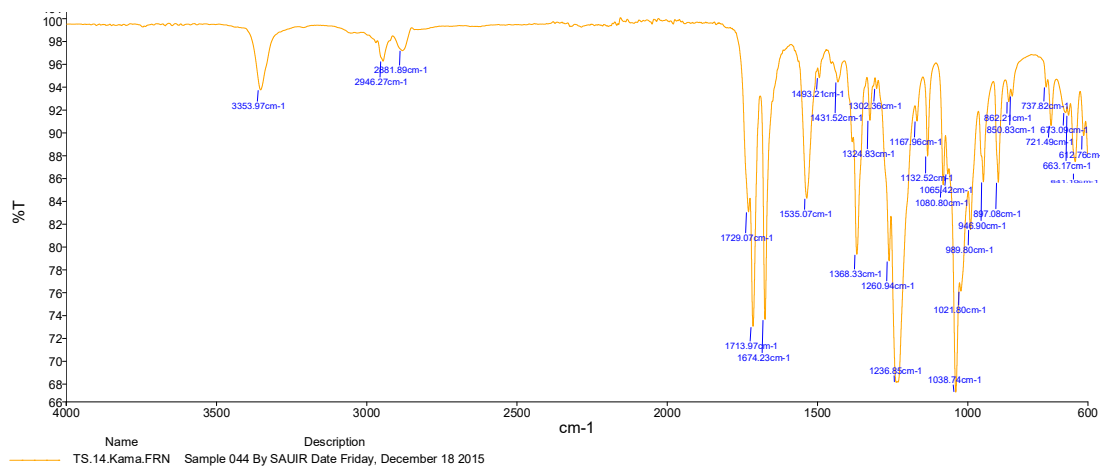
EK 54: 2.izomer asetamido diasetat 115 bileşğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

EK 55: 2. İzomer asetamido diasetat 115 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 56: 2. İzomer asetamido diasetat 115 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

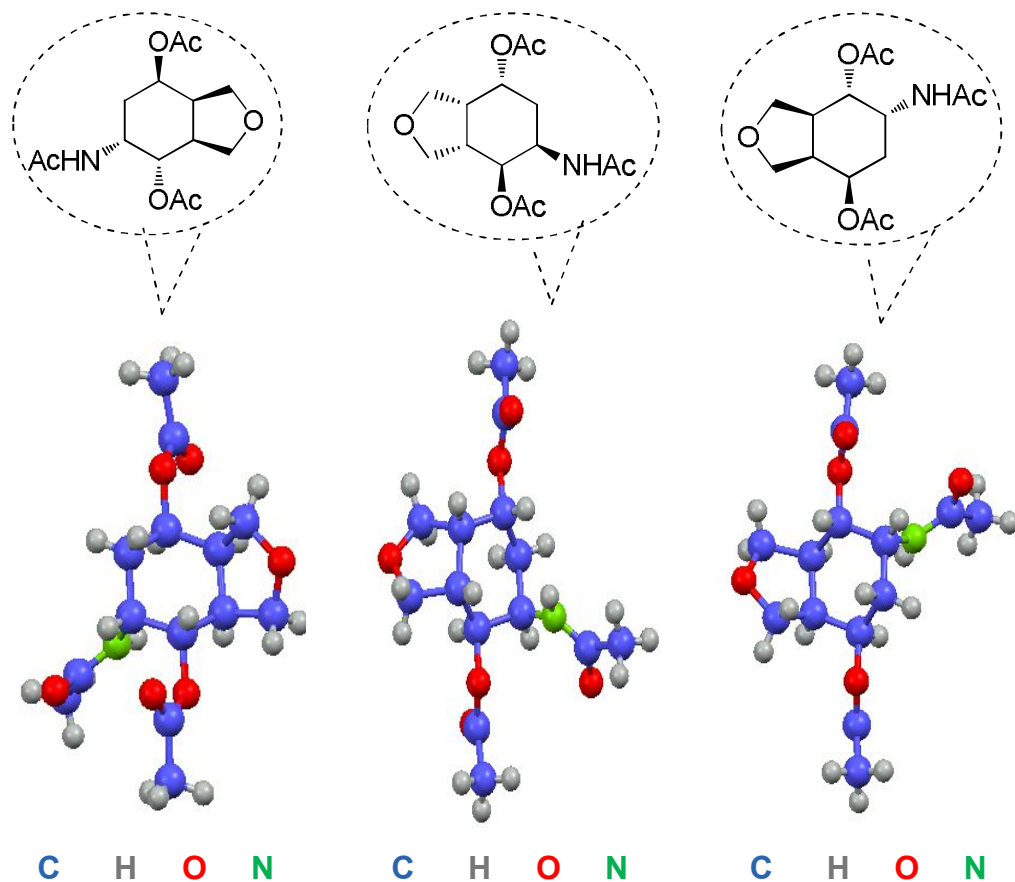
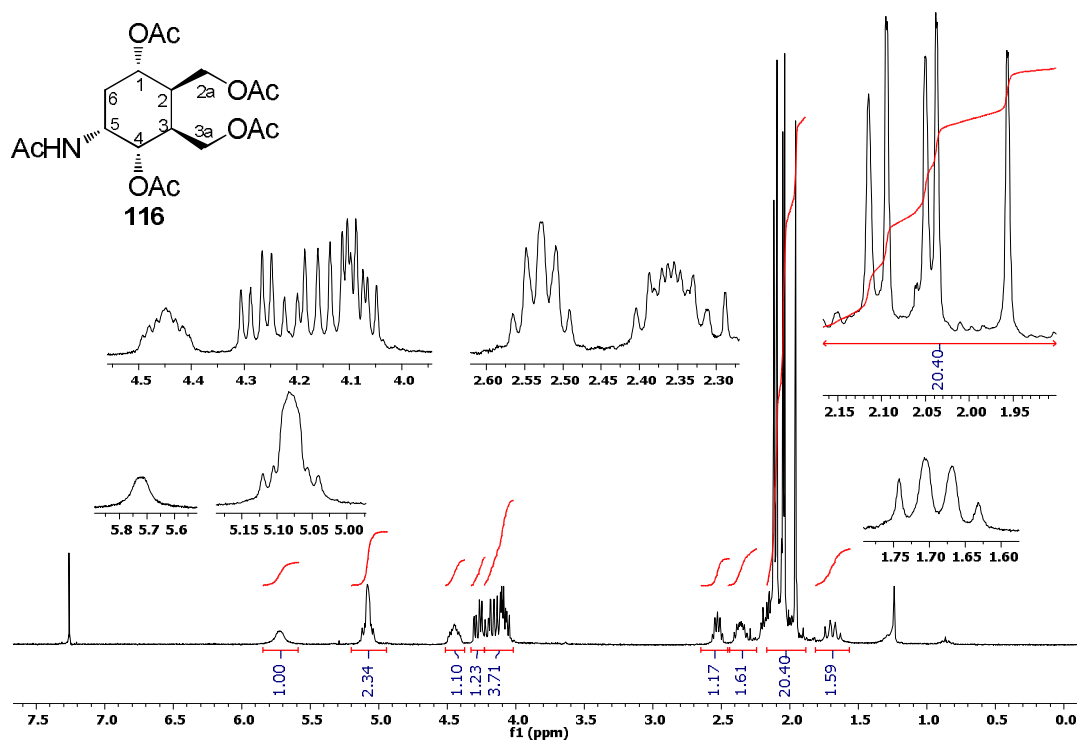
EK 57: 2. İzomer asetamido diasetat 115 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)EK 58: 2. İzomer asetamido diasetat 115 bileşiğinin COSY spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

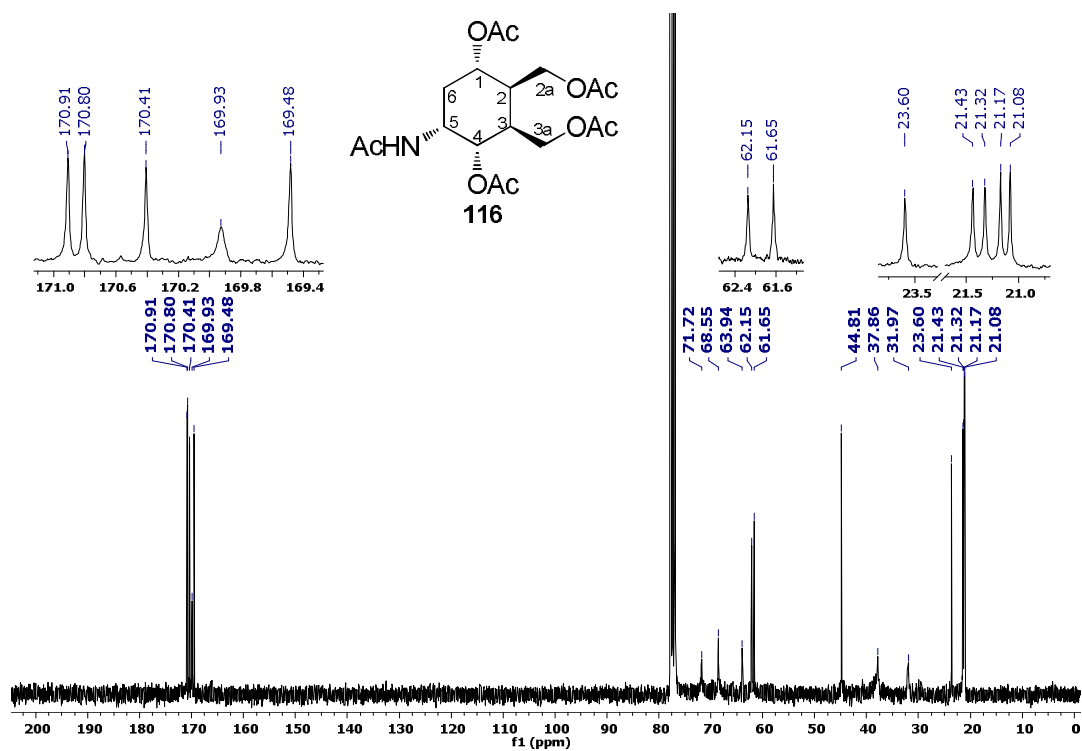
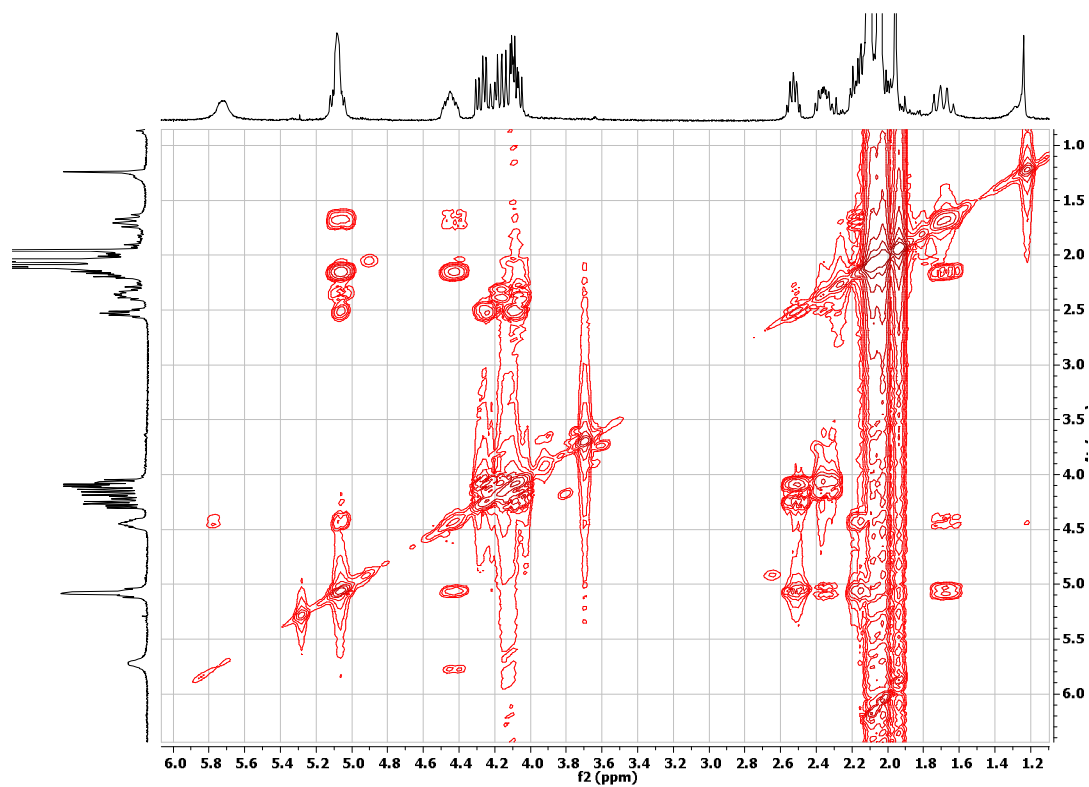
EK 59: 2. İzomer asetamido diasetat 115 bileşğinin HETCOR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

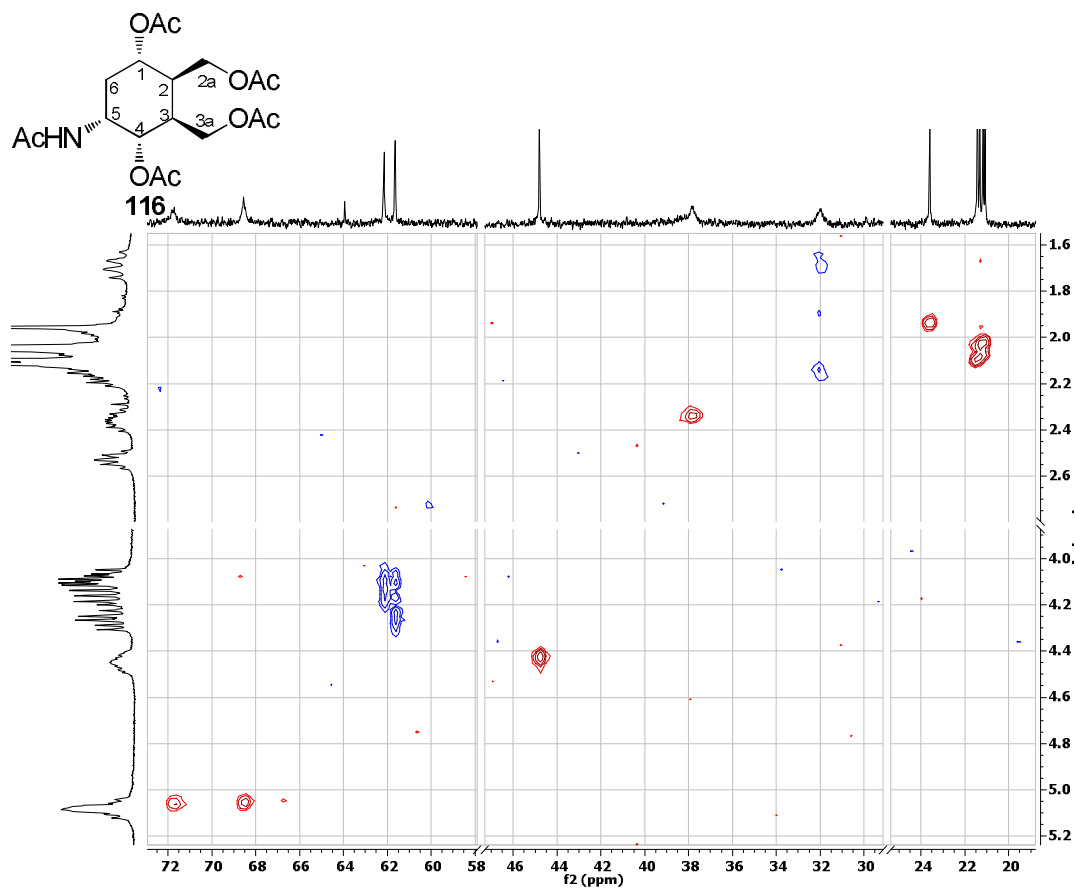
EK 60: 2. İzomer asetamido diasetat 115 bileşğinin yapısı ve IR spektrumu



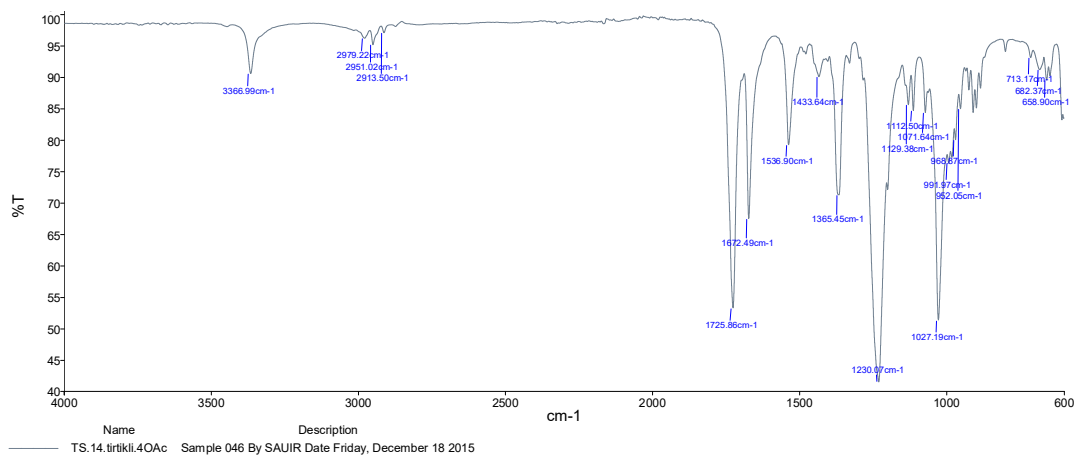
EK 61: 2. İzomer asetamido diasetat 115 bileşiğinin X-ışını (X-Ray) Diyagramı

EK 62: 1. İzomer asetamido tetraasetat 116 bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

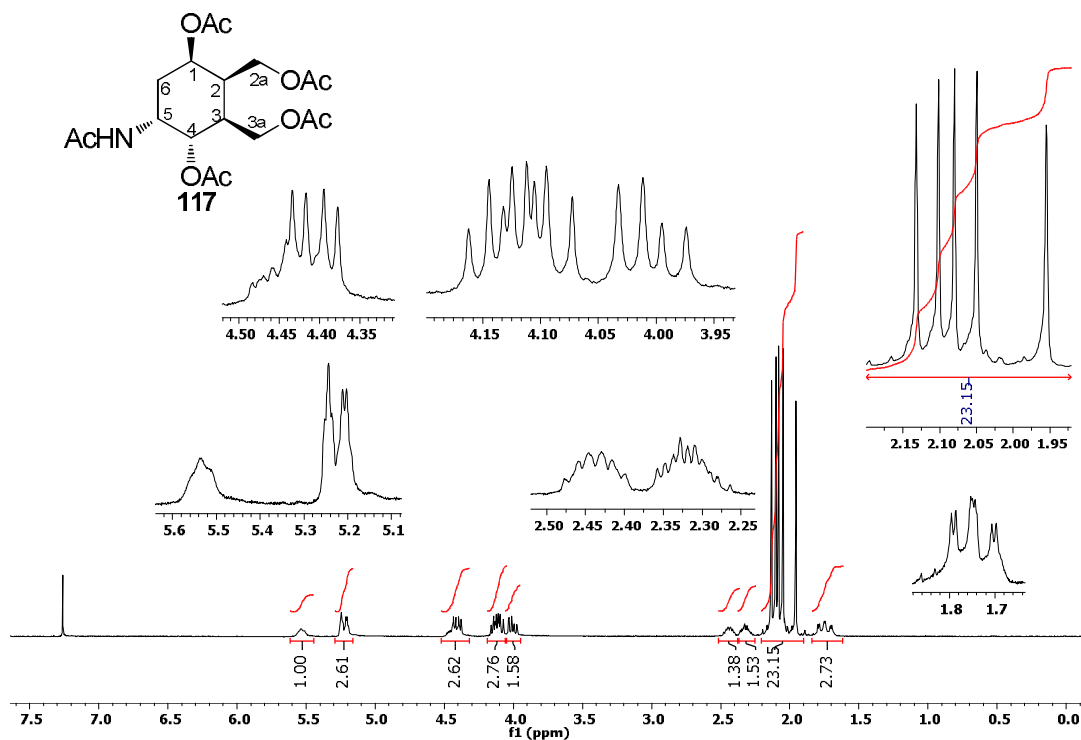
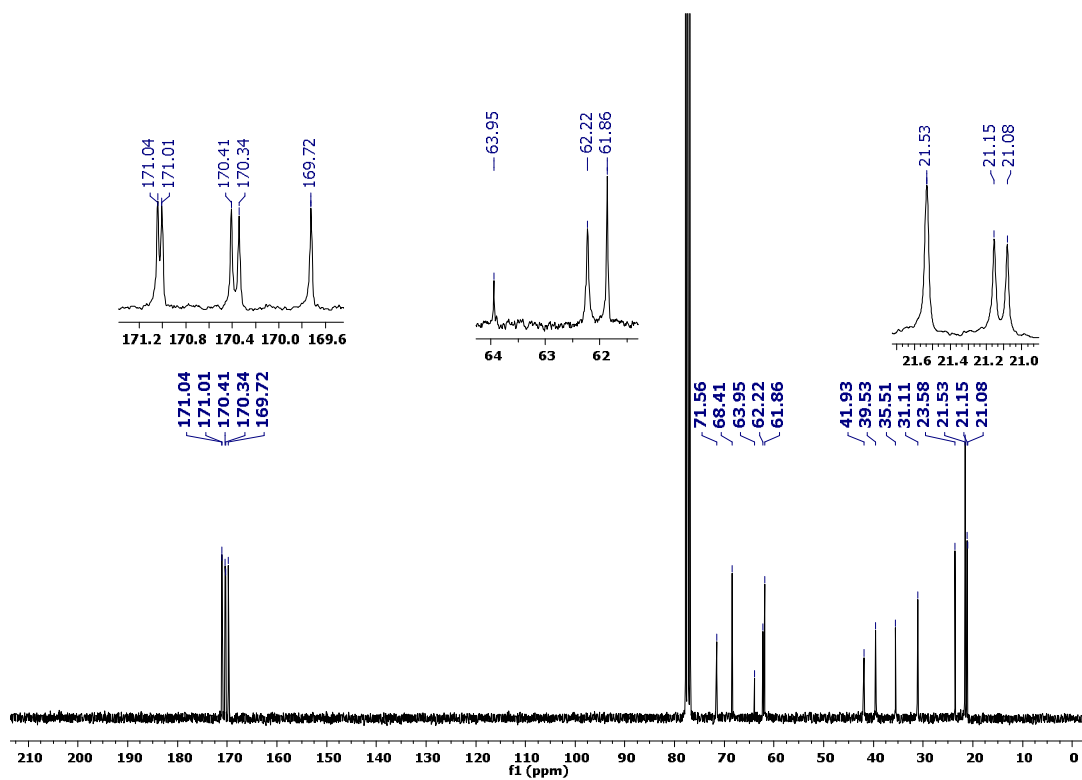
EK 63: 1. İzomer asetamido tetraasetat 116 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 64: 1. İzomer asetamido tetraasetat 116 bileşiğinin COSY spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

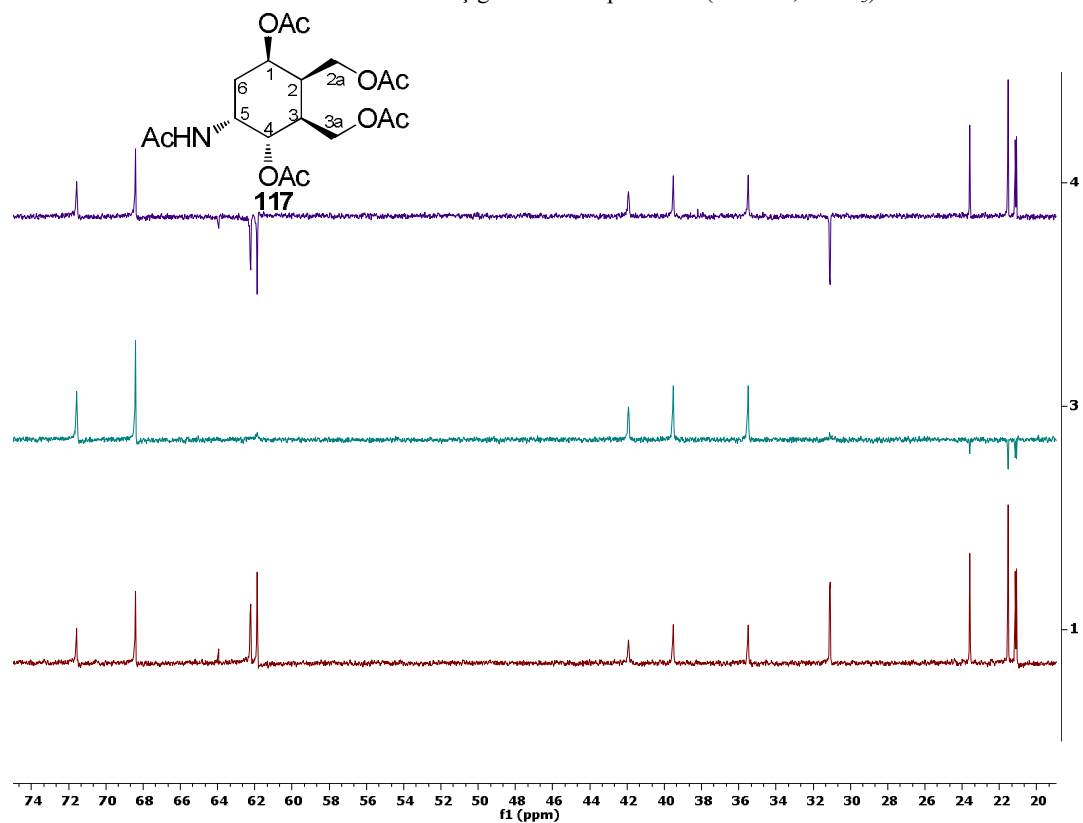
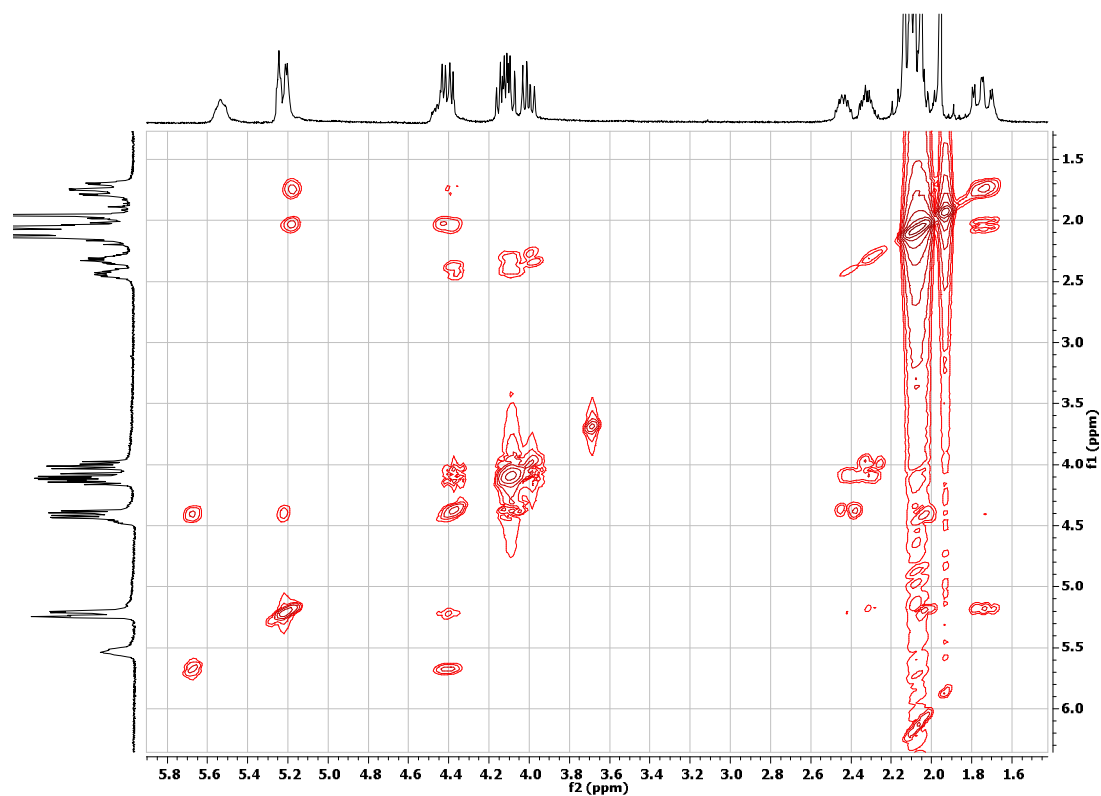
EK 65: 1.İzomer asetamido tetraasetat 116 bileşiğinin HETCOR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

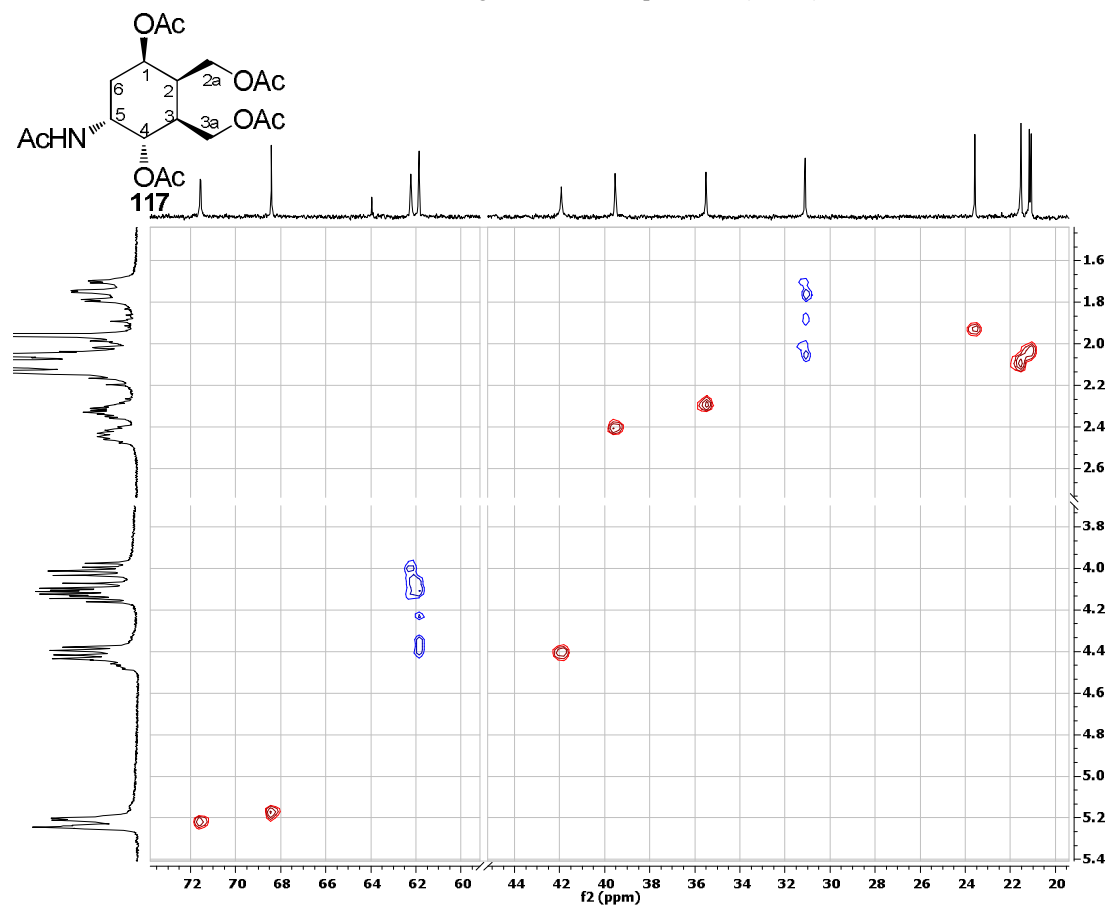
EK 66: 1.İzomer asetamido tetraasetat 116 bileşiğinin IR spektrumu



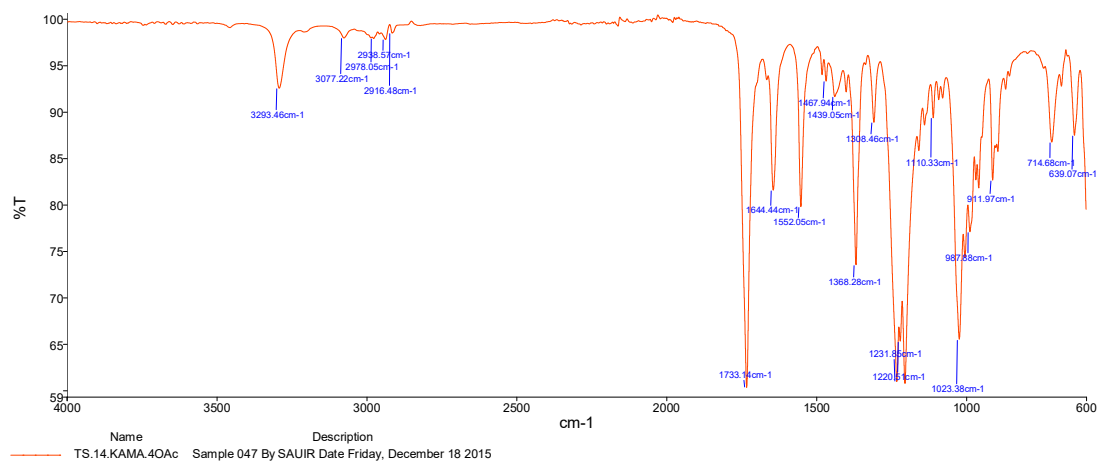


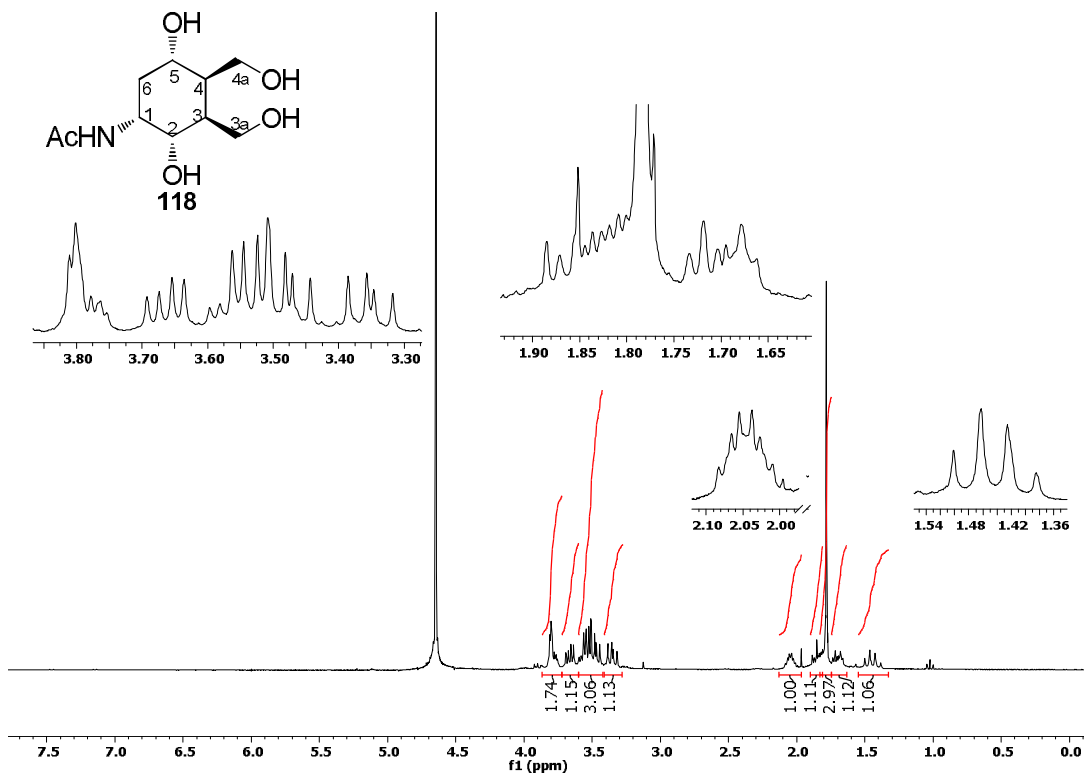
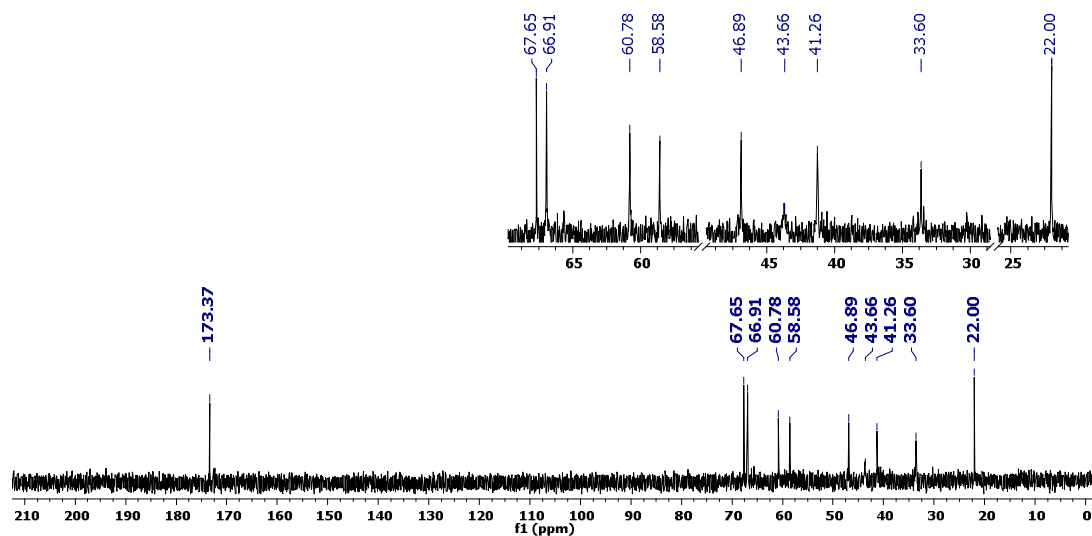
EK 67: 2. İzomer asetamido tetraasetat 117 bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 68: 2. İzomer asetamido tetraasetat 117 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

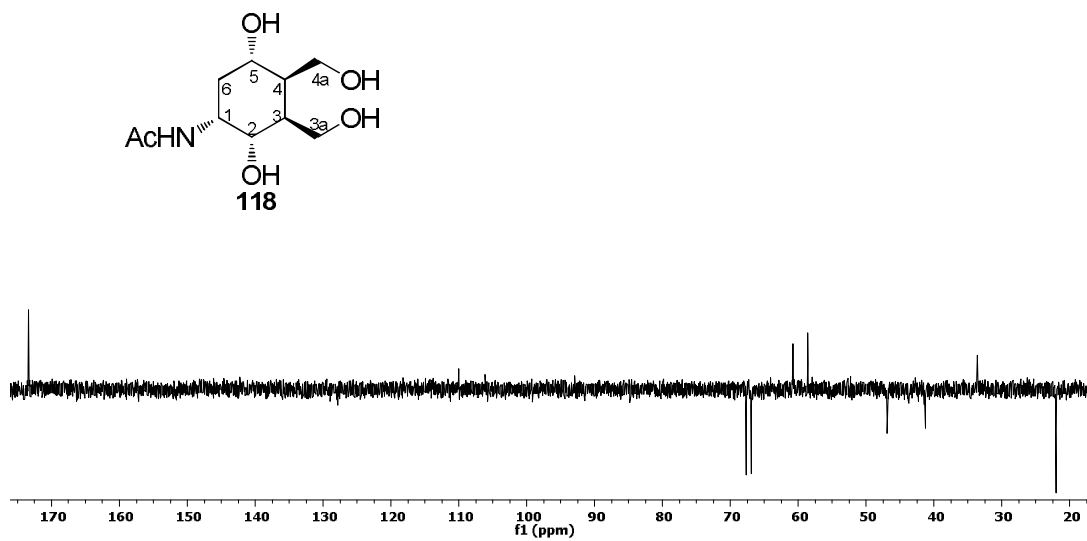
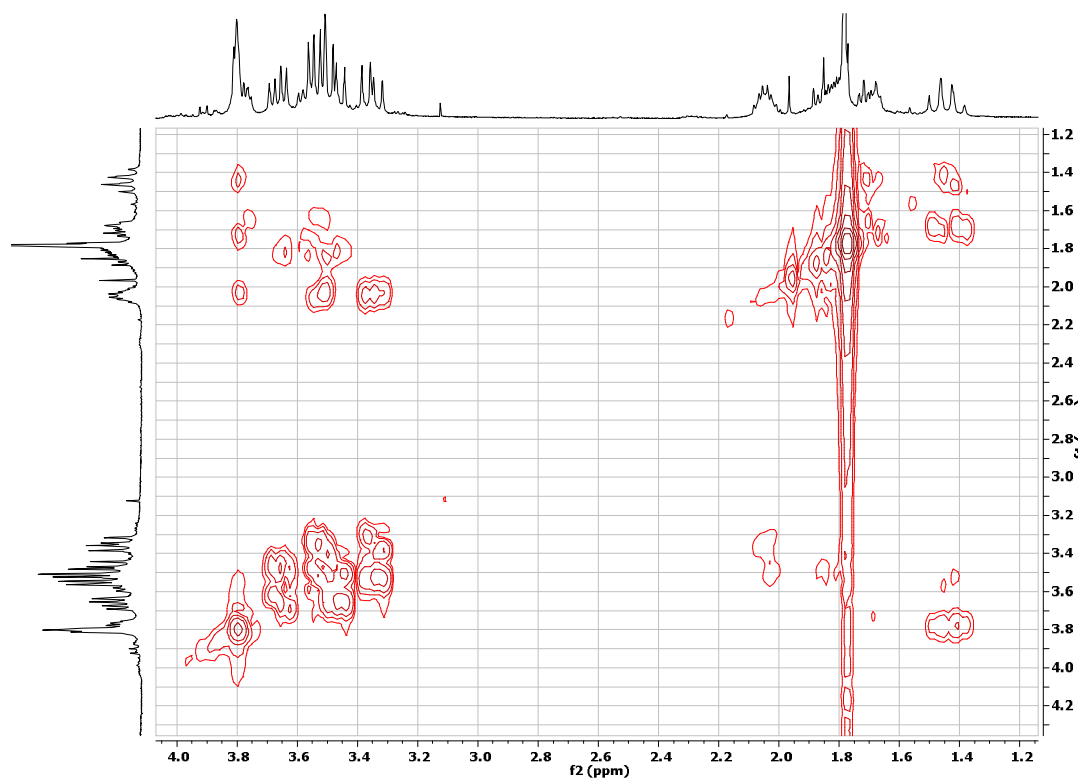
EK 69: 2. İzomer asetamido tetraasetat 117 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)EK 70: 2. İzomer asetamido tetraasetat 117 bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

EK 71: 2. İzomer asetamido tetraasetat 117 bileşiğinin HETCOR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

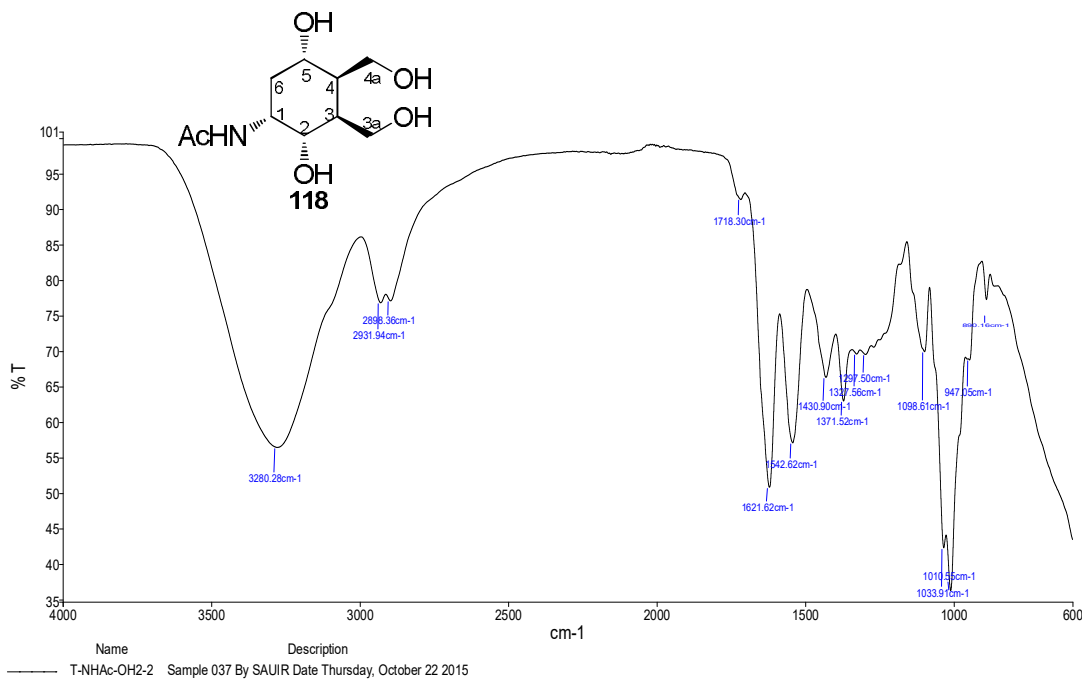
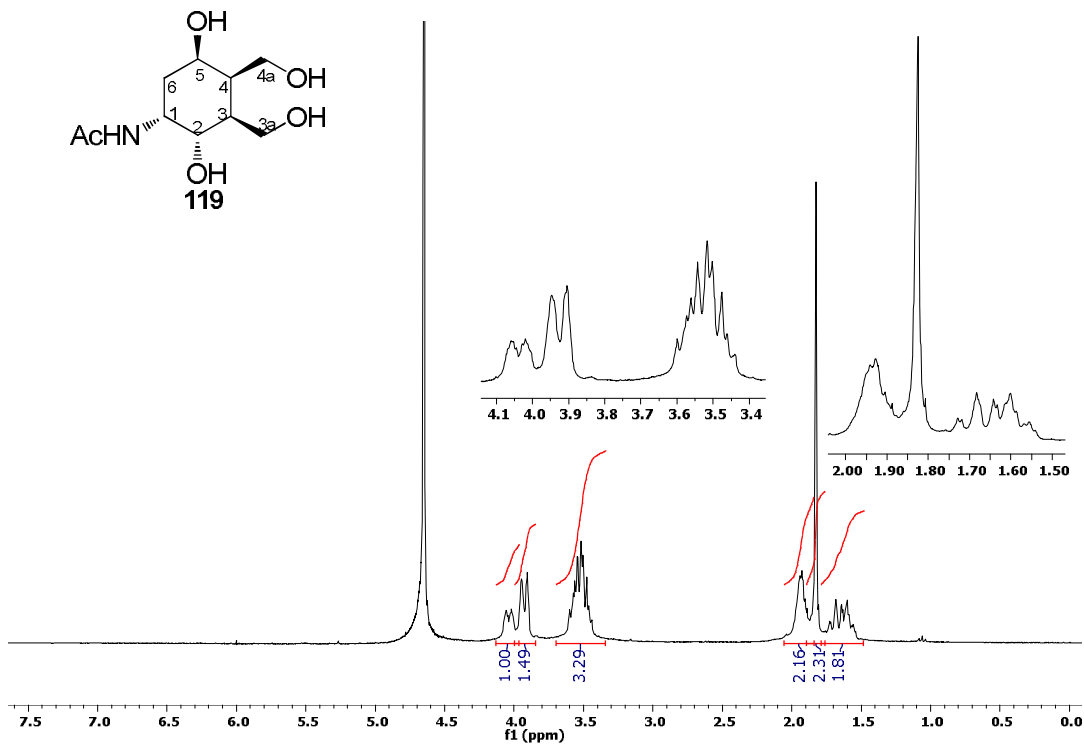
EK 72: 2. İzomer asetamido tetraasetat 117 bileşiğinin IR spektrumu

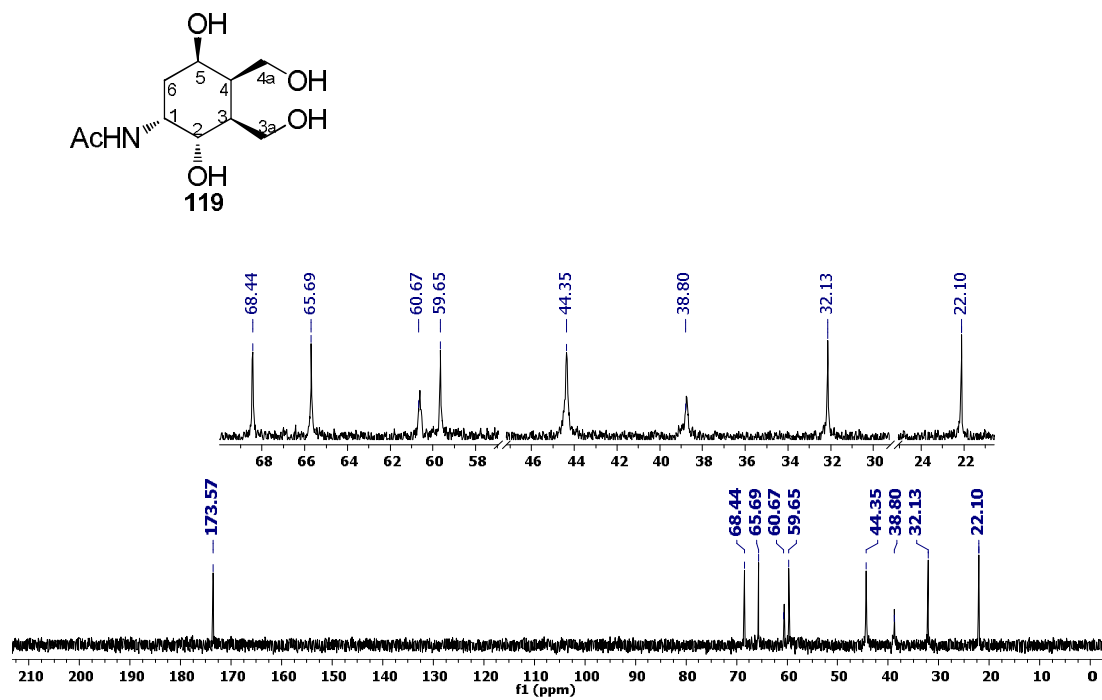
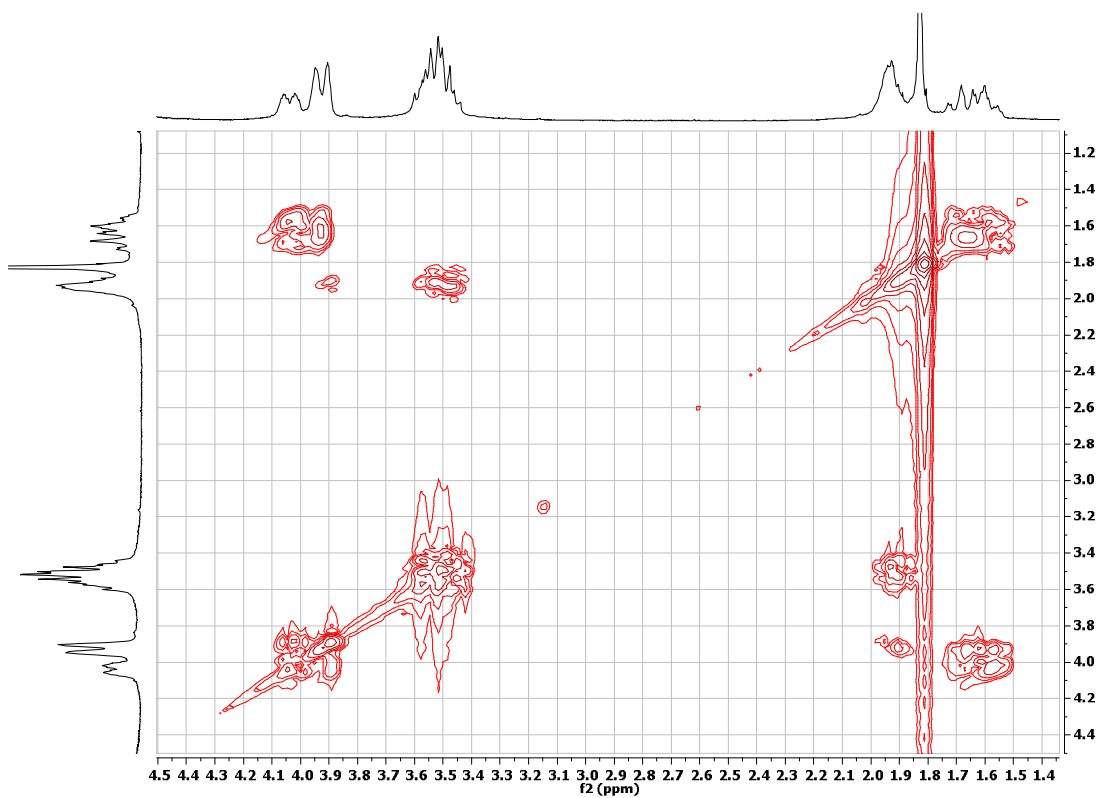


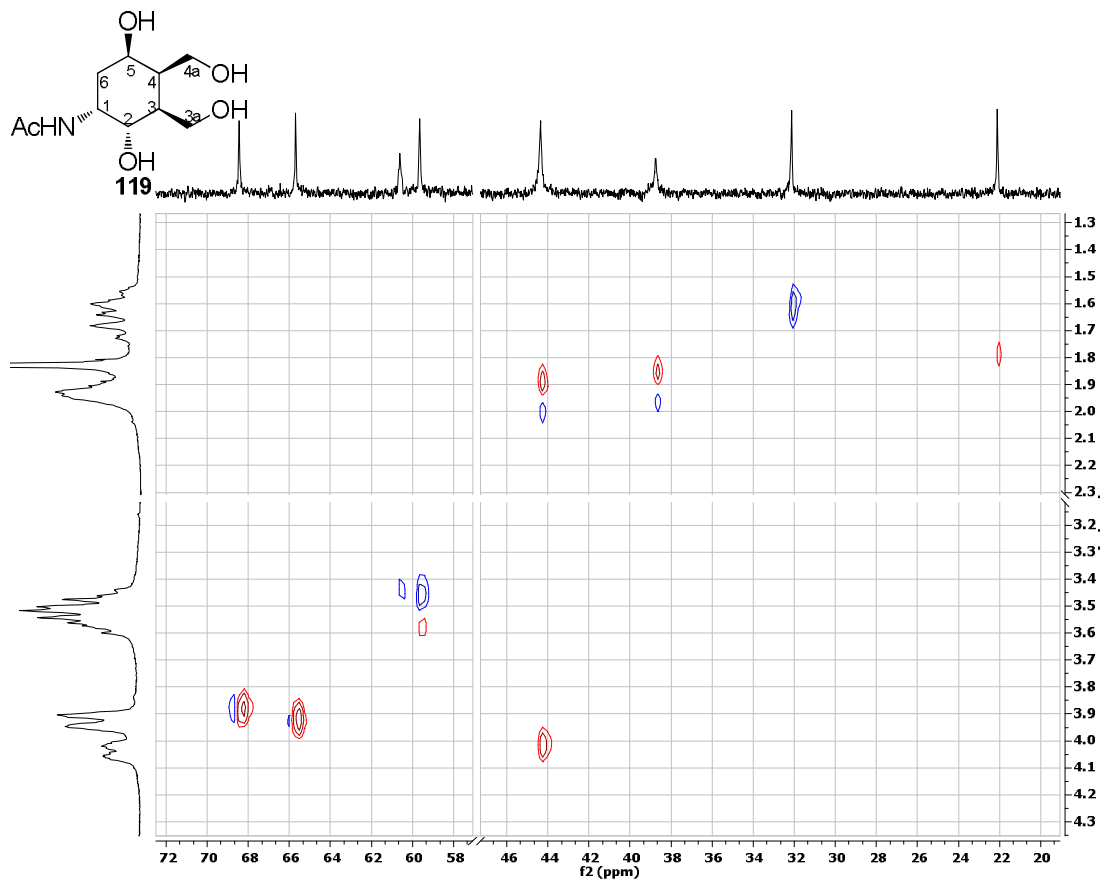
EK 73: 1. İzomer asetamido tetrol 118 bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )EK 74: 1. İzomer asetamido tetrol 118 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )

EK 75: 1.İzomer asetamido tetrol 118 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, D<sub>2</sub>O)EK 76: 1.İzomer asetamido tetrol 118 bileşiğinin COSY spektrumu (D<sub>2</sub>O)

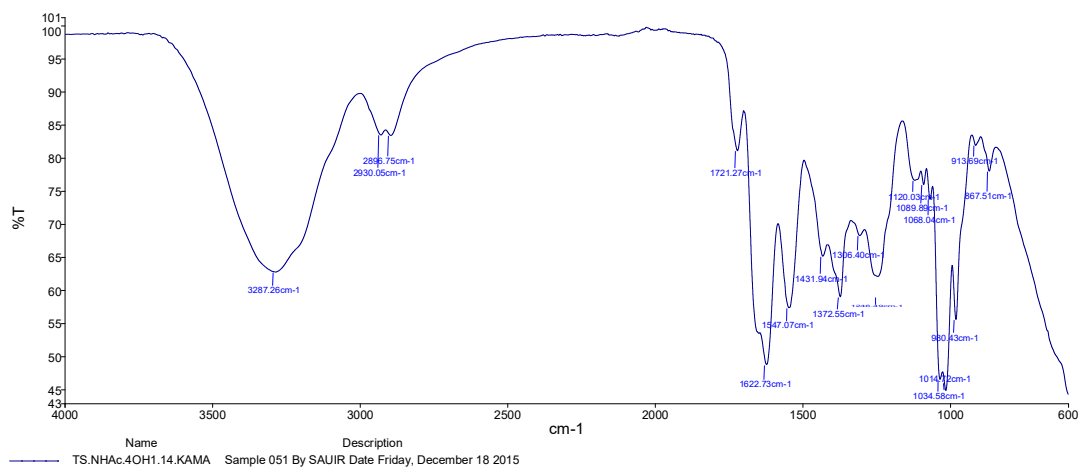
EK 77: 1. İzomer asetamido tetrol 118 bileşiğinin IR spektrumu

EK 78: 2. İzomer asetamido tetrol 119 bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, D<sub>2</sub>O)

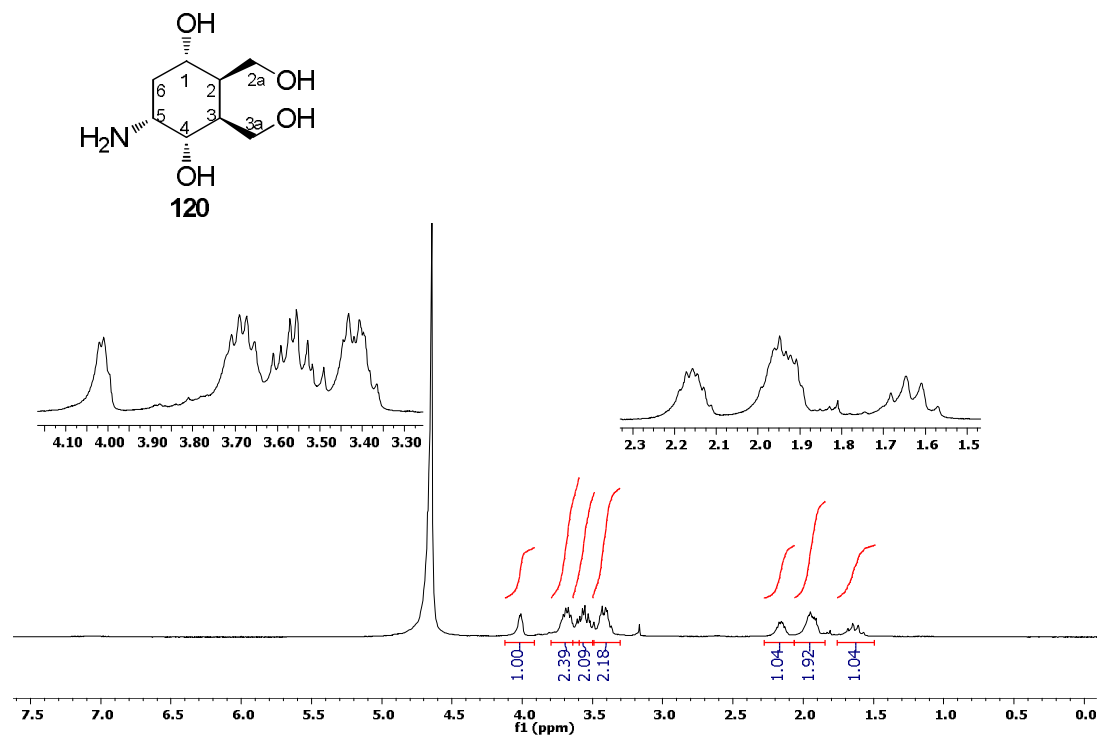
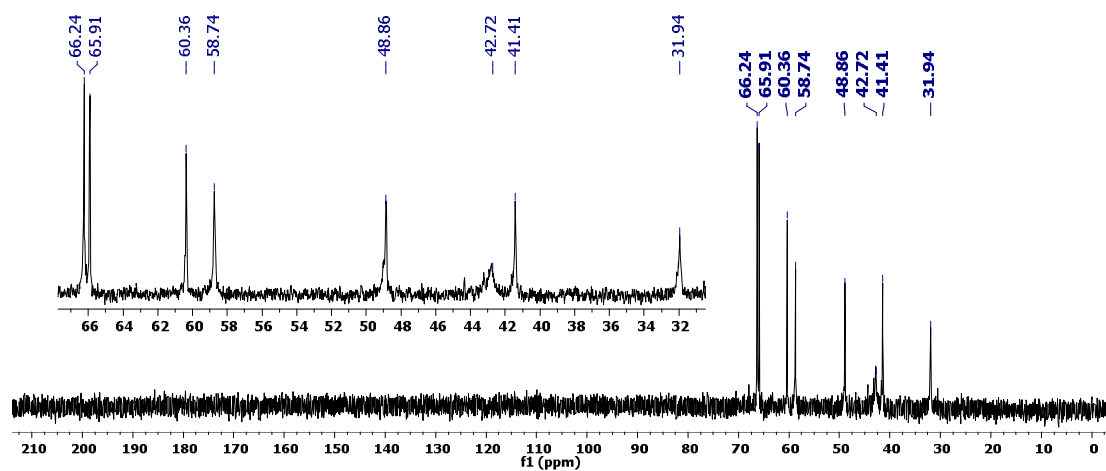
EK 79: 2. İzomer asetamido tetrol 119 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )EK 80: 2. İzomer asetamido tetrol 119 bileşiğinin COSY spektrumu ( $\text{D}_2\text{O}$ )

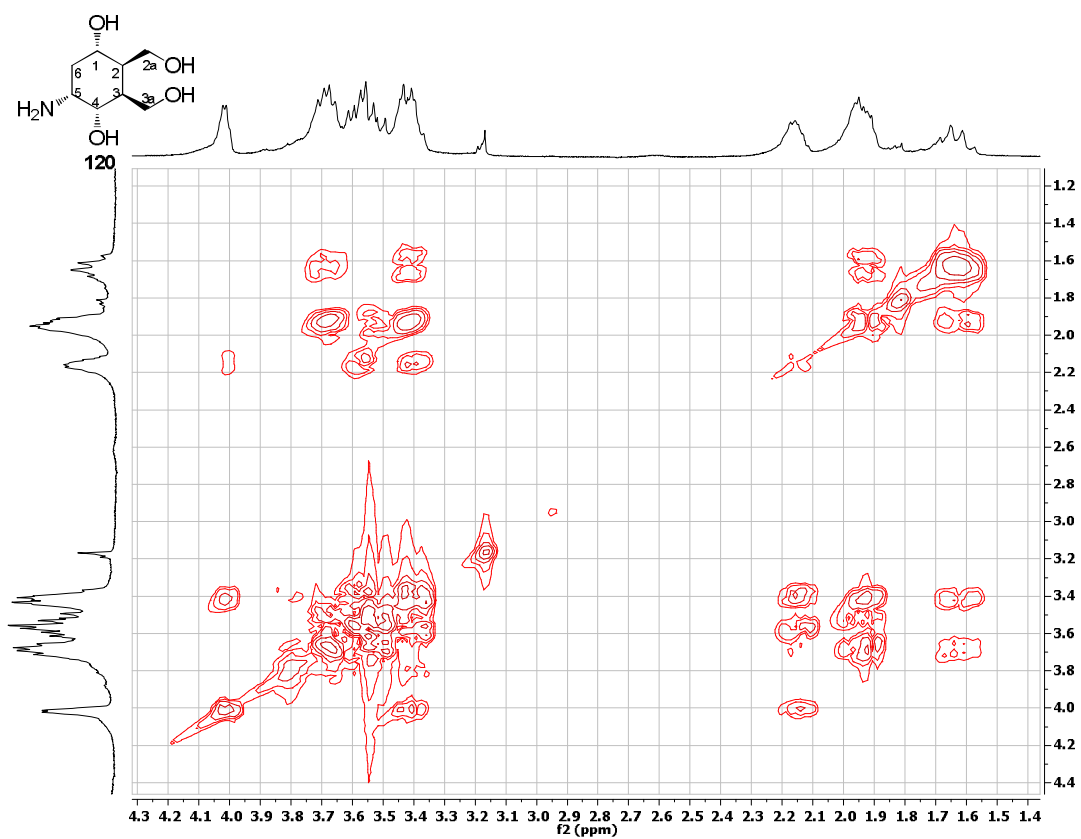
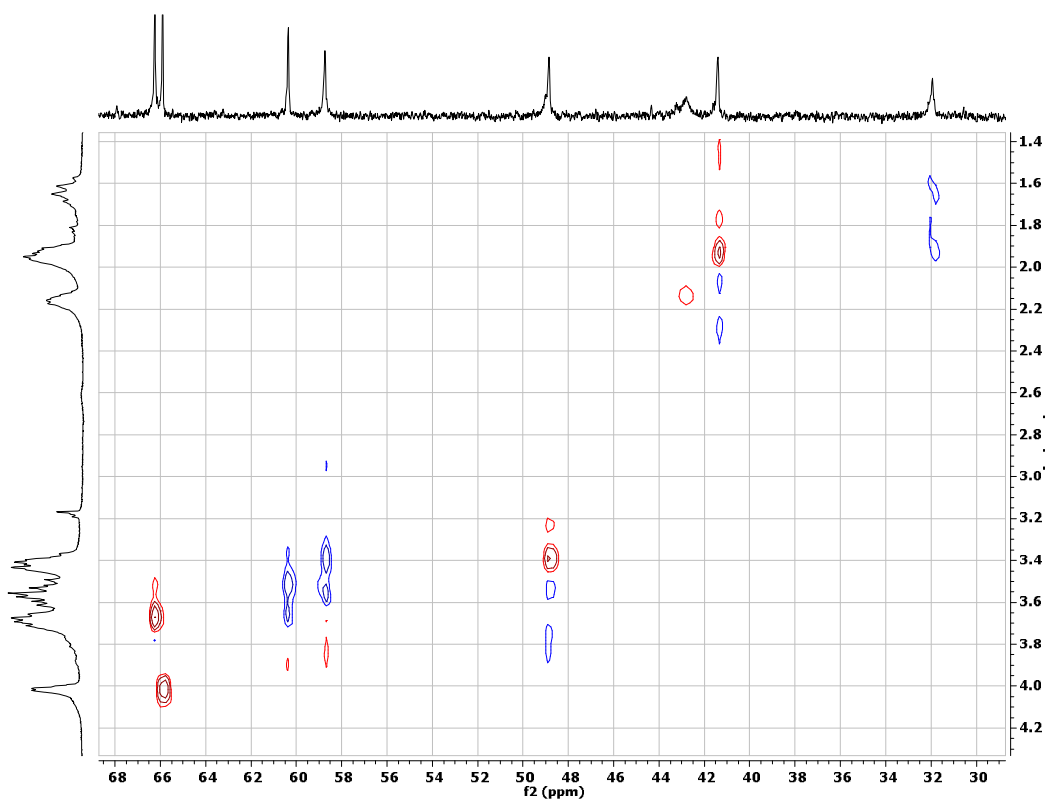
EK 81: 2. İzomer asetamido tetrol 119 bileşiğinin HETCOR spektrumu (D<sub>2</sub>O)

EK 82: 2. İzomer asetamido tetrol 119 bileşiğinin IR spektrumu

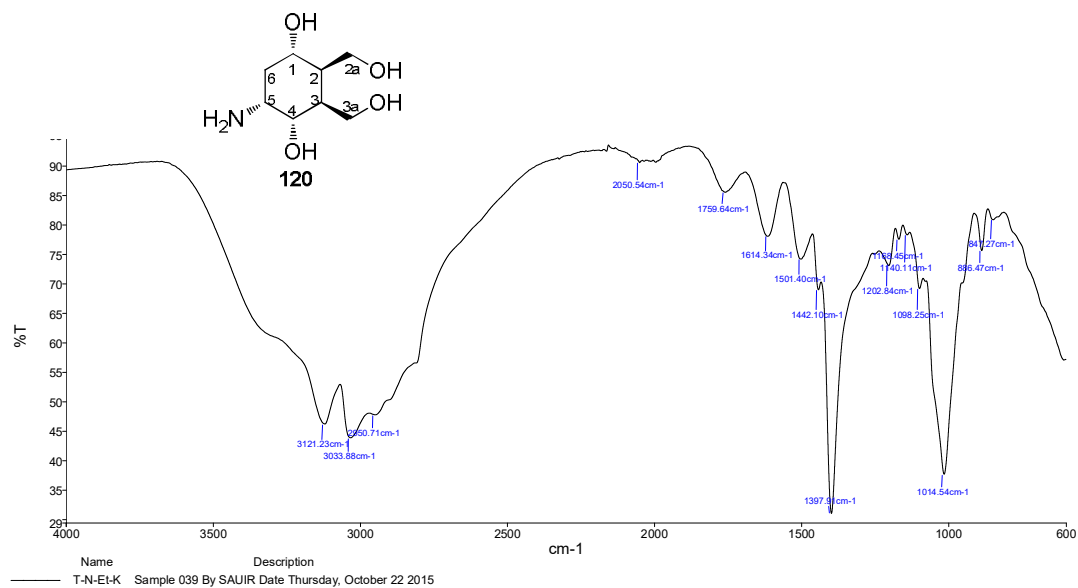
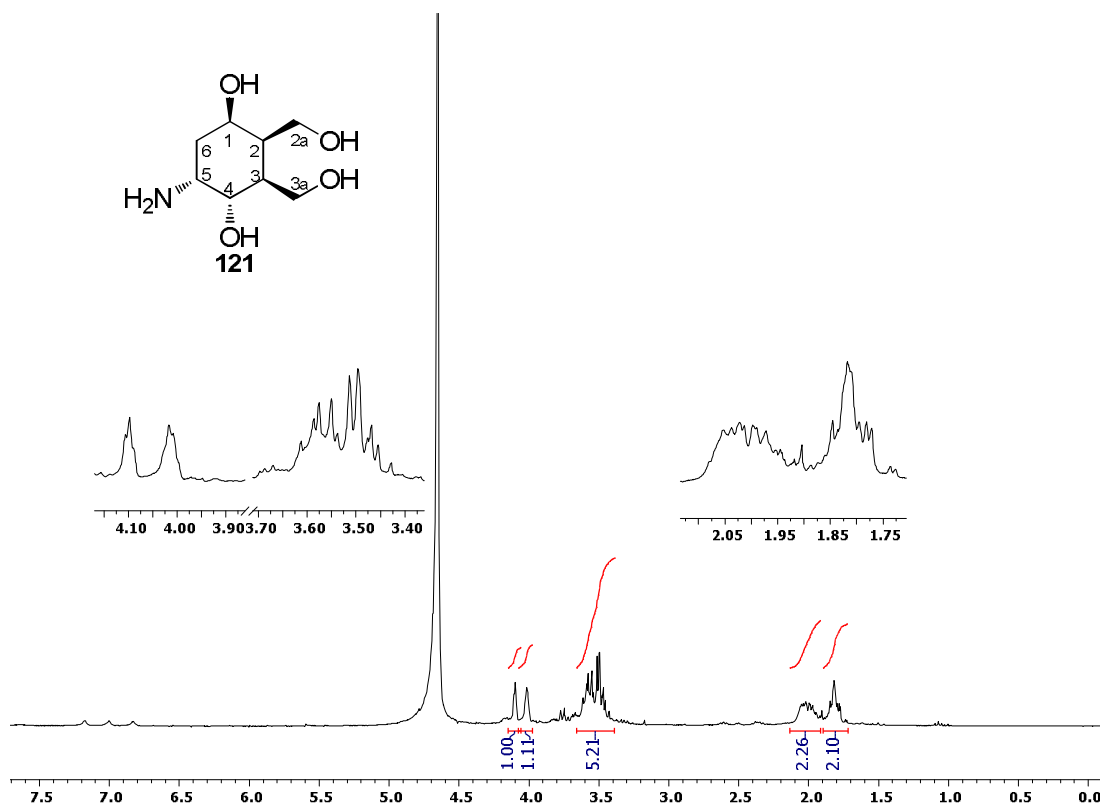


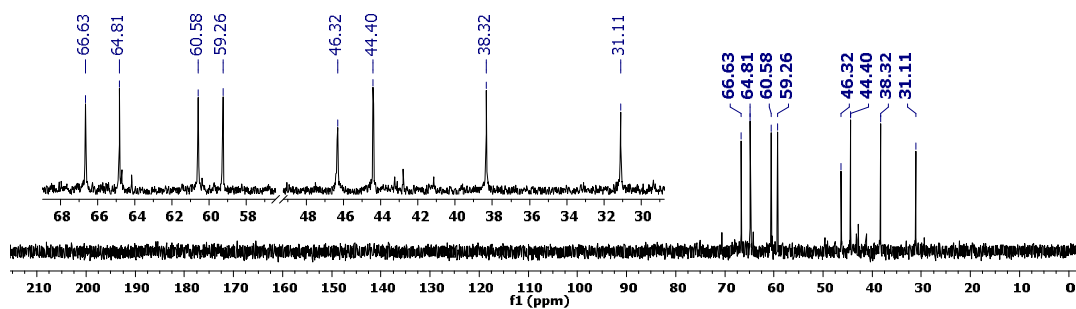
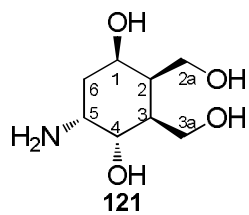
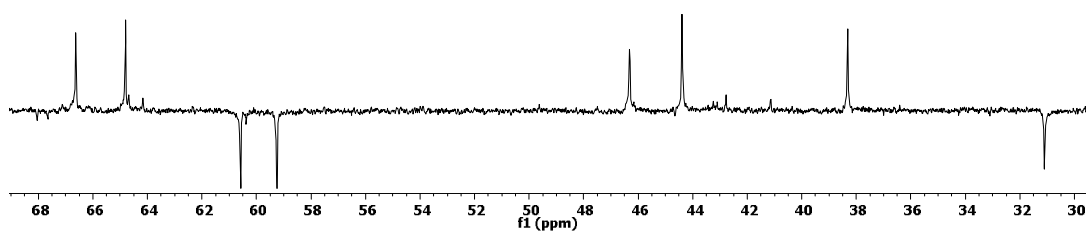


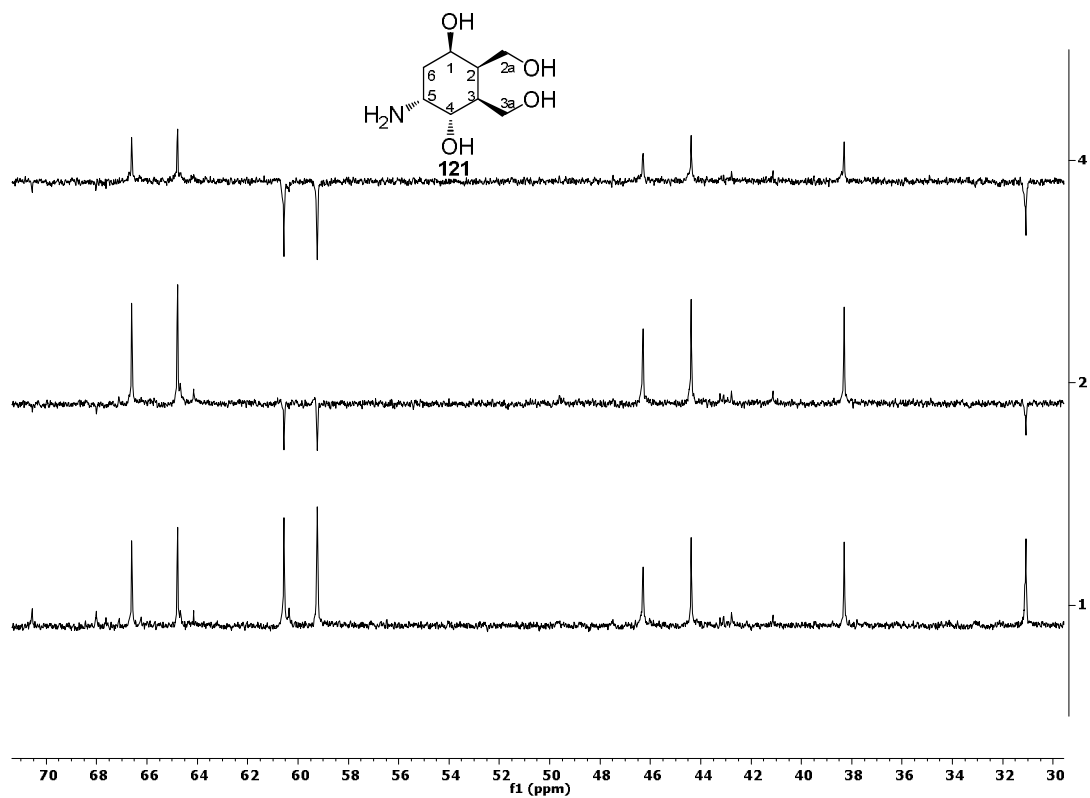
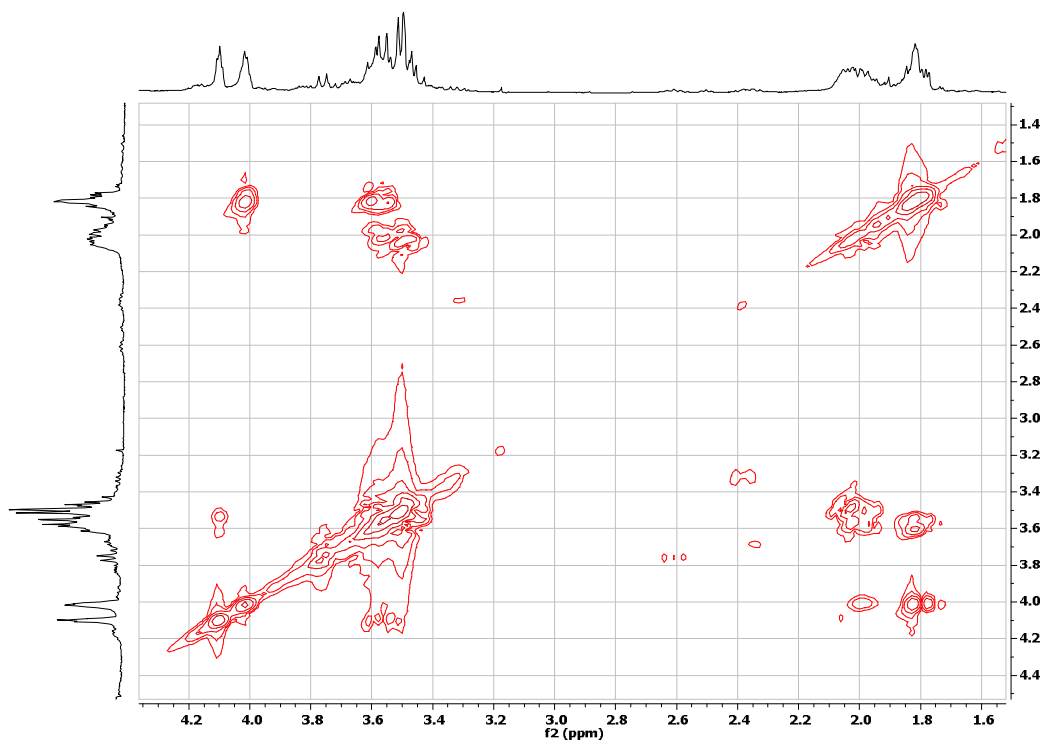
EK 83: 1. İzomer amino tetrol 120 bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )EK 84: 1. İzomer amino tetrol 120 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )

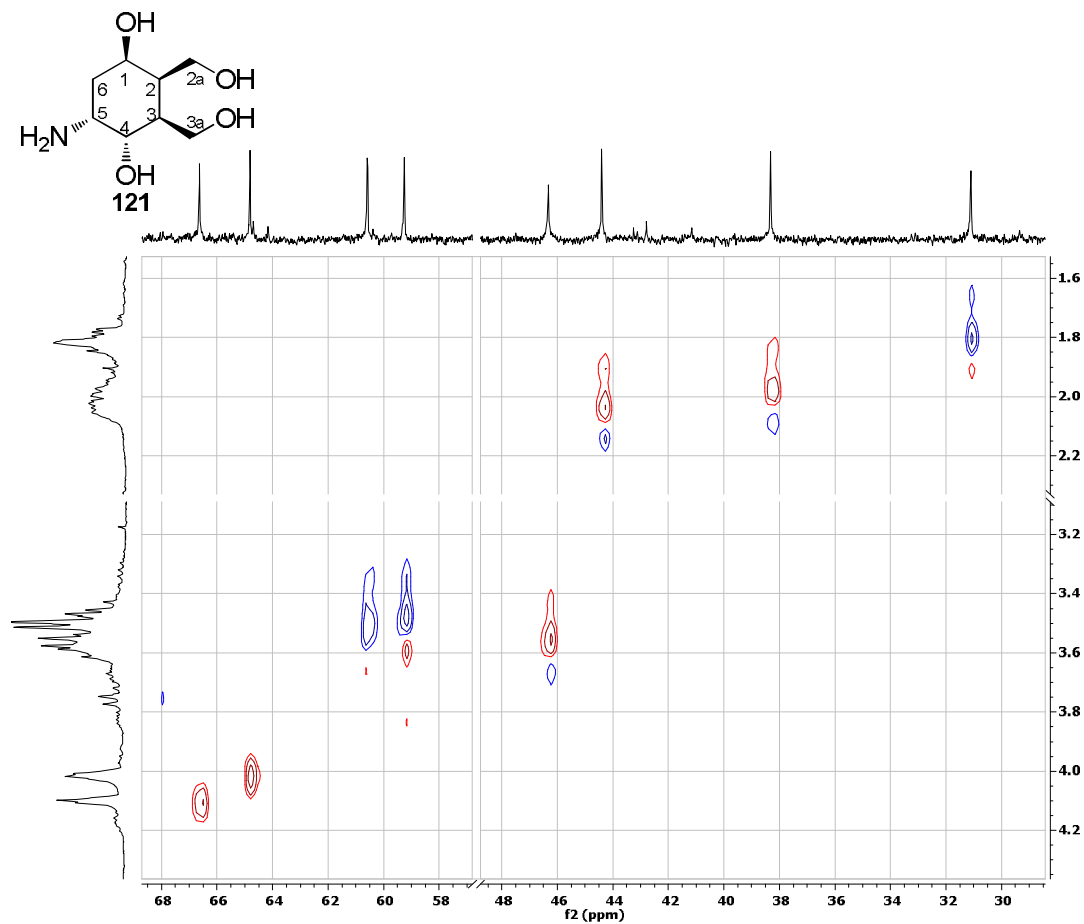
EK 85: 1. İzomer amino tetrol 120 bileşiğinin COSY spektrumu (D<sub>2</sub>O)EK 86: 1. İzomer amino tetrol 120 bileşiğinin HETCOR spektrumu (D<sub>2</sub>O)

EK 87: 1. İzomer amino tetrol 120 bileşiğinin IR spektrumu

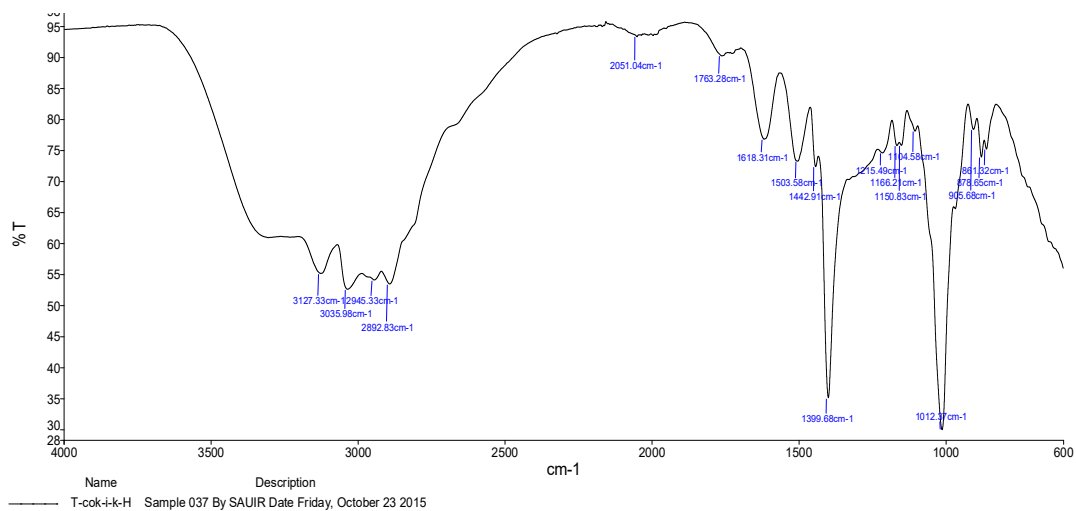
EK 88: 2. İzomer amino tetrol 121 bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, D<sub>2</sub>O)

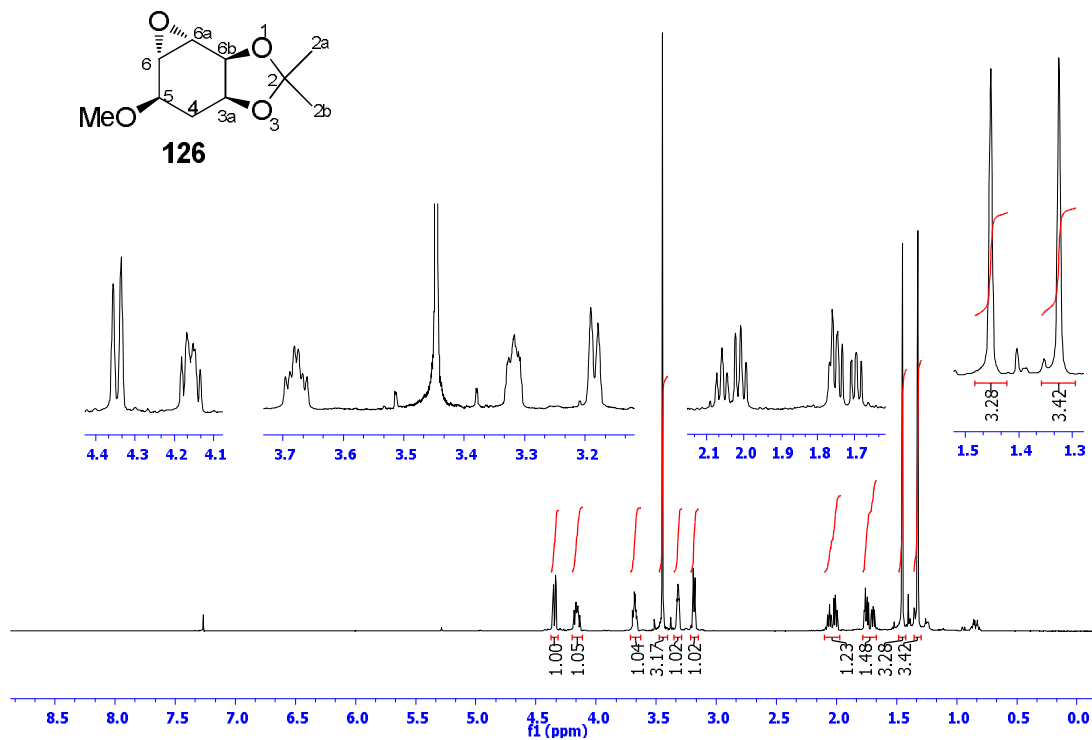
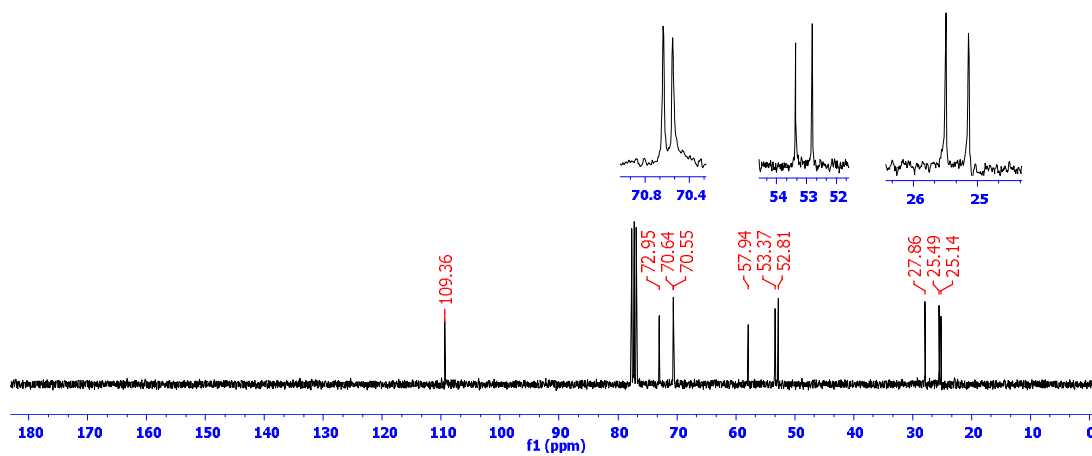
**EK 89:** 2. İzomer amino tetrol 121 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )**EK 90:** 2. İzomer amino tetrol 121 bileşiğinin APT spektrumu (75MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )

EK 91: 2. İzomer amino tetrol 121 bileşiğinin DEPT spektrumu (75MHz, D<sub>2</sub>O)EK 92: 2. İzomer amino tetrol 121 bileşiğinin COSY spektrumu (D<sub>2</sub>O)

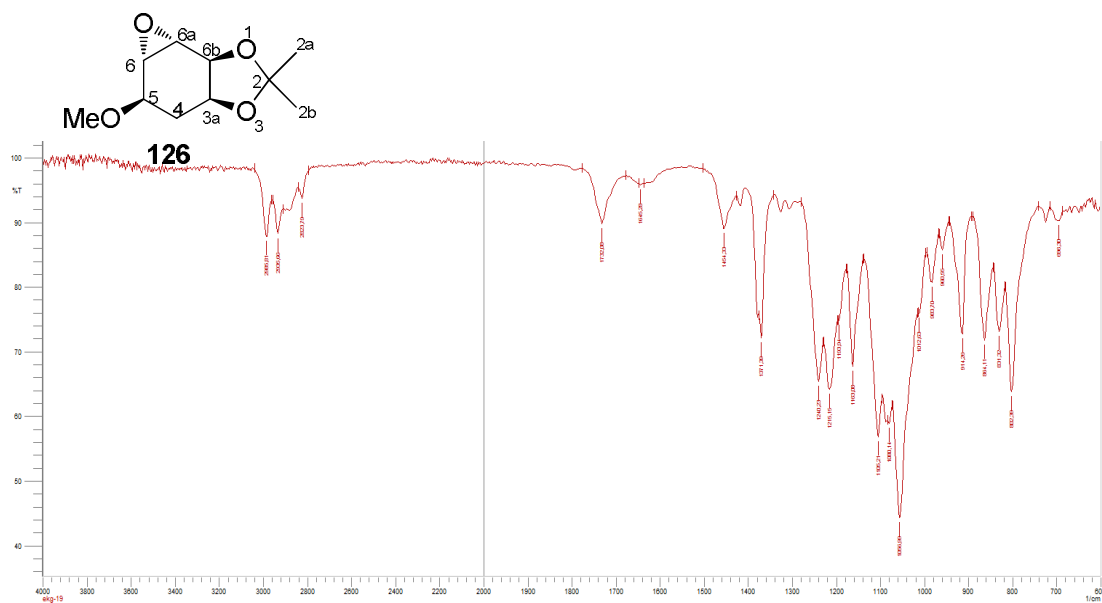
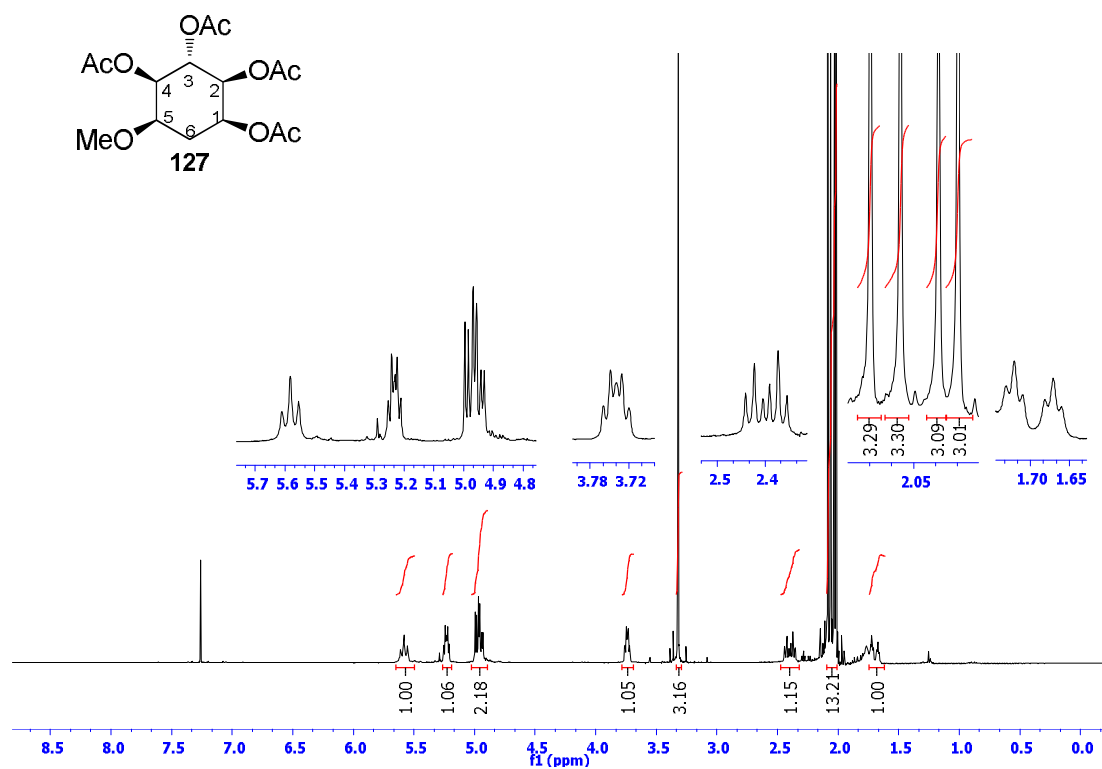
EK 93: 2. İzomer amino tetrol 121 bileşiğinin HETCOR spektrumu (D<sub>2</sub>O)

EK 94: 2. İzomer amino tetrol 121 bileşiğinin IR spektrumu

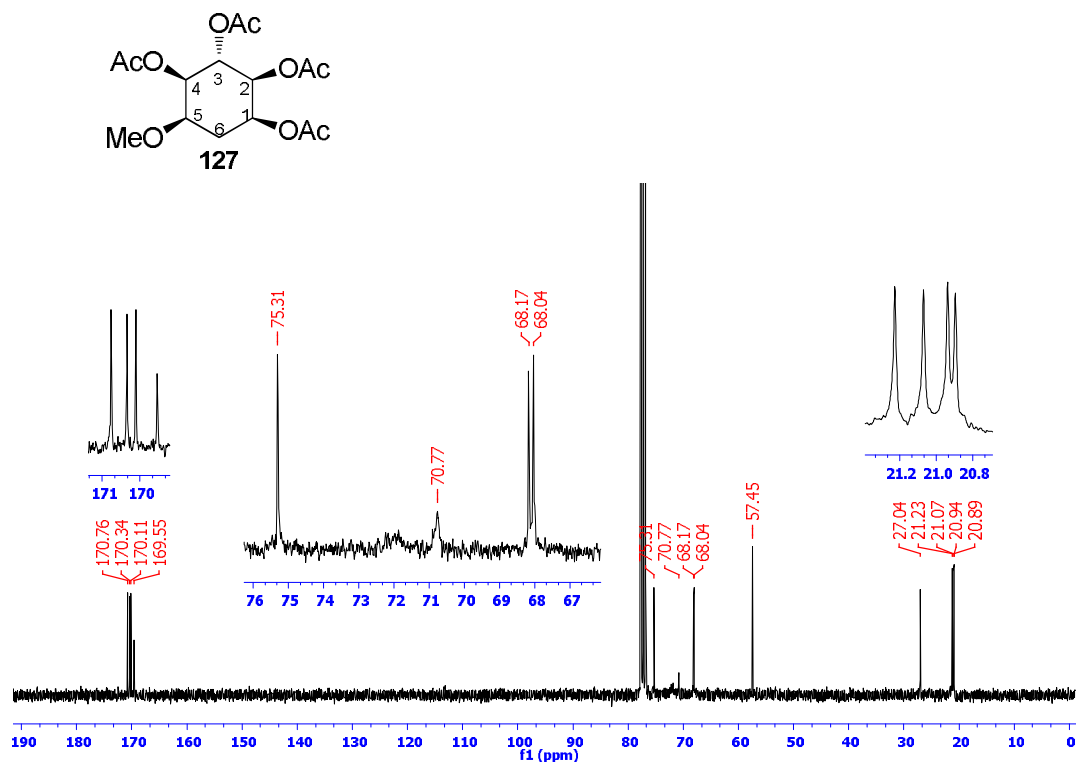
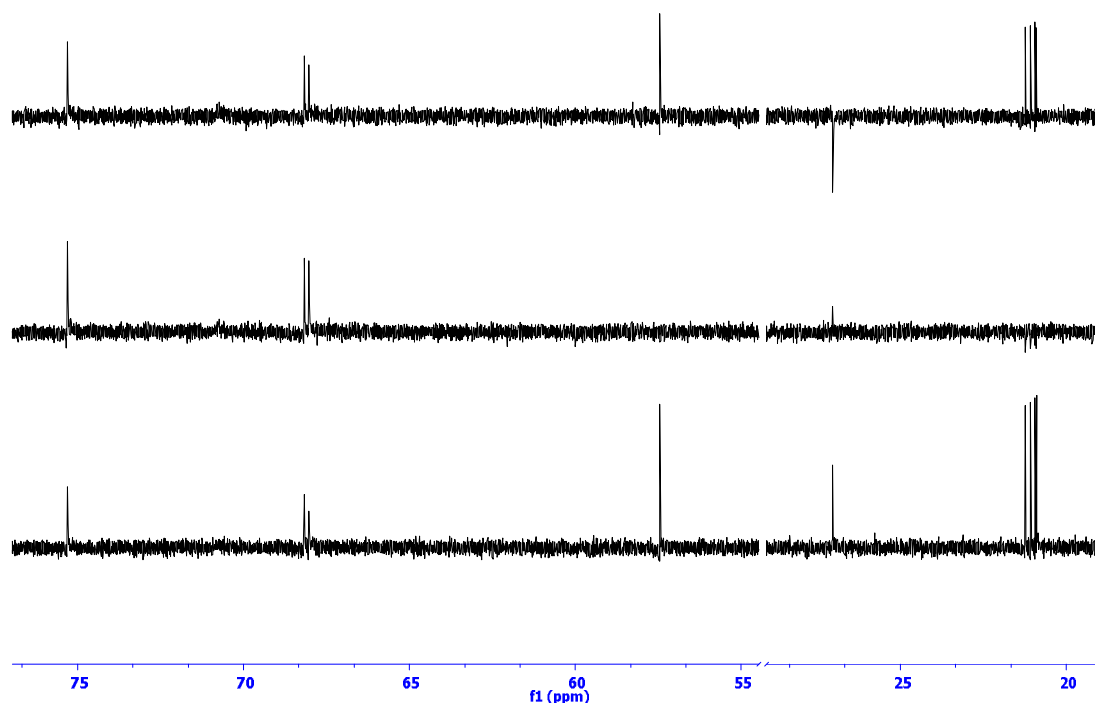


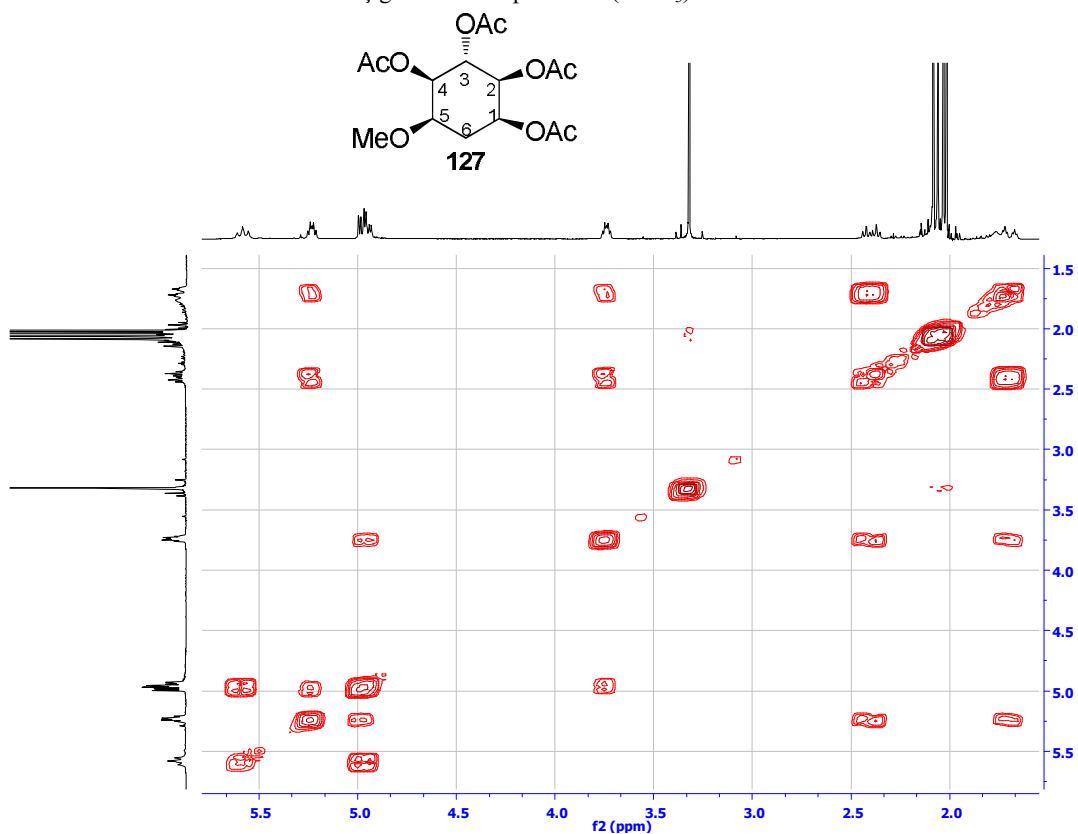
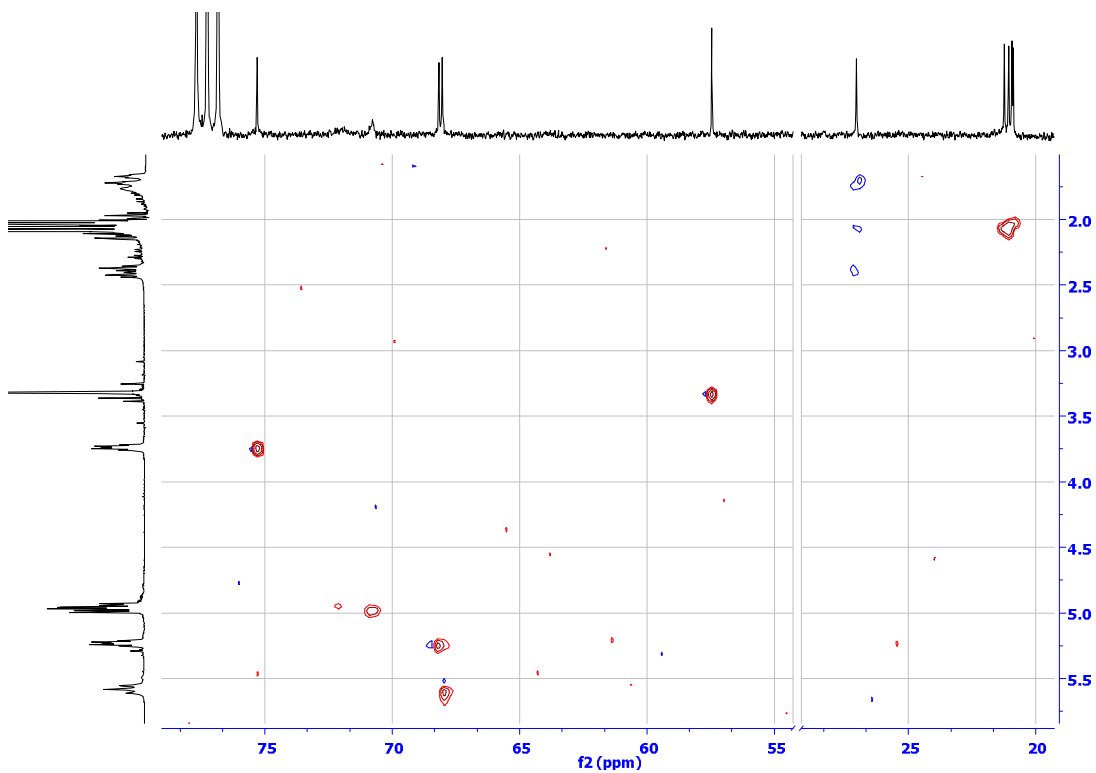
EK 95: Metoksi ketal 126 bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 96: Metoksi ketal 126 bileşiminin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

EK 97: Metoksi ketal 126 bileşiminin IR spektrumu

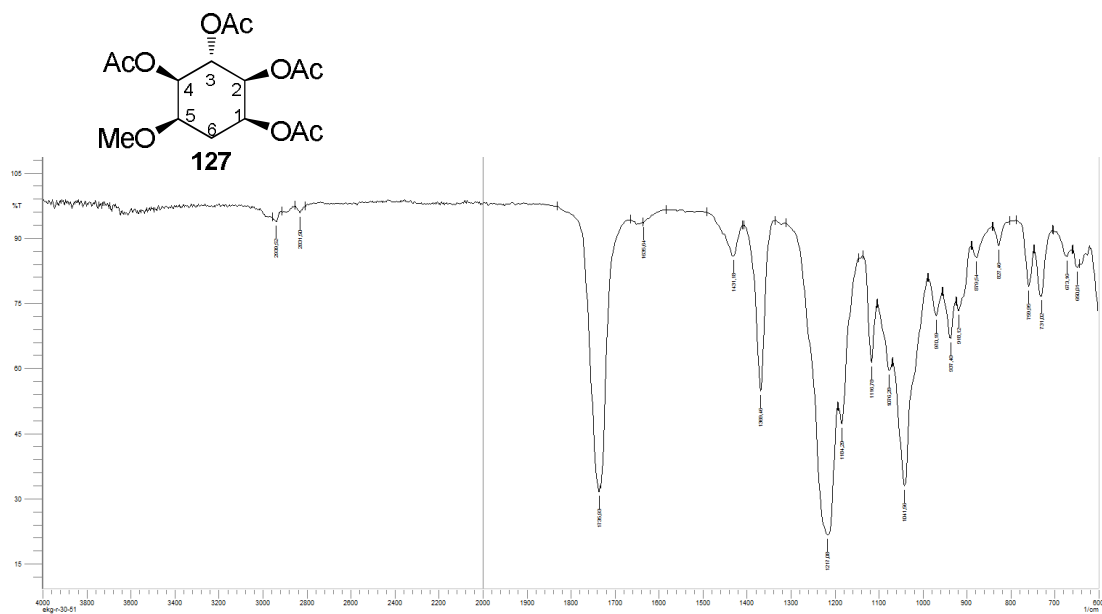
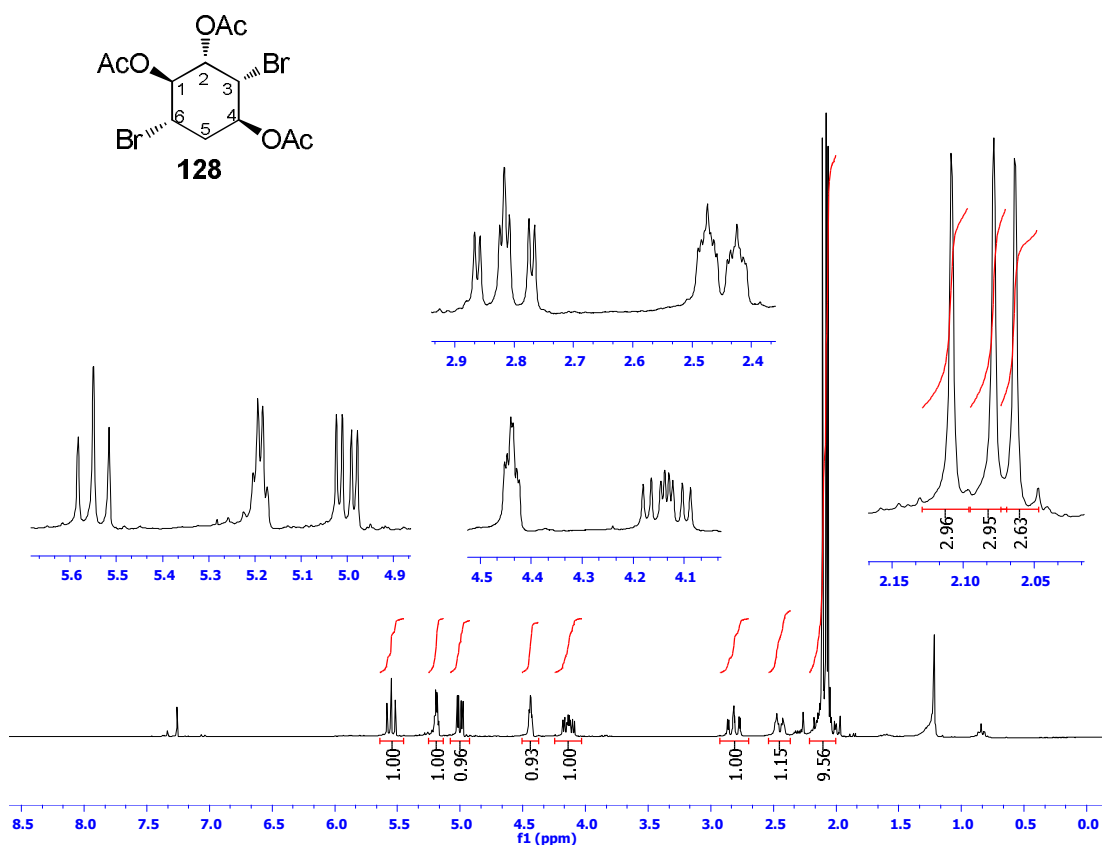
EK 98: Metoksi tetraasetat 127 bileşiminin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

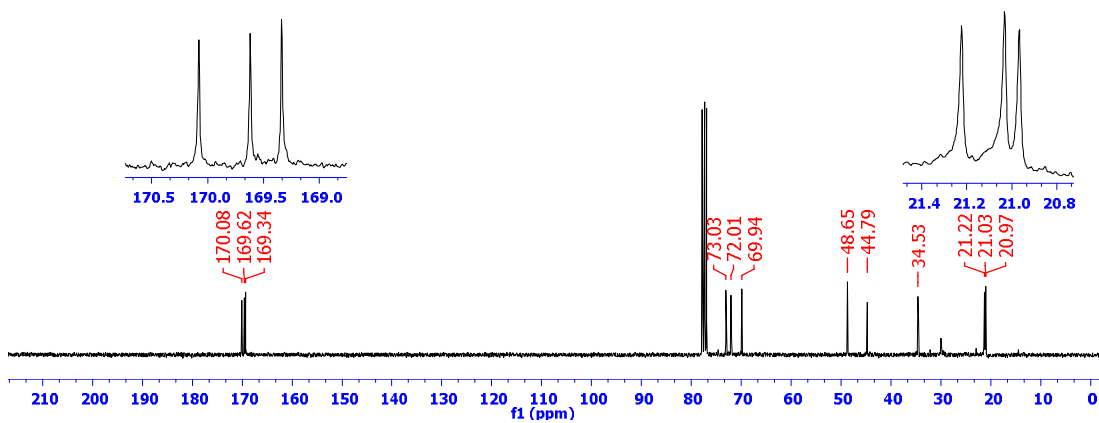
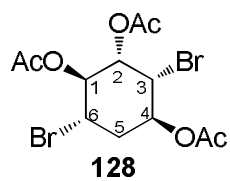
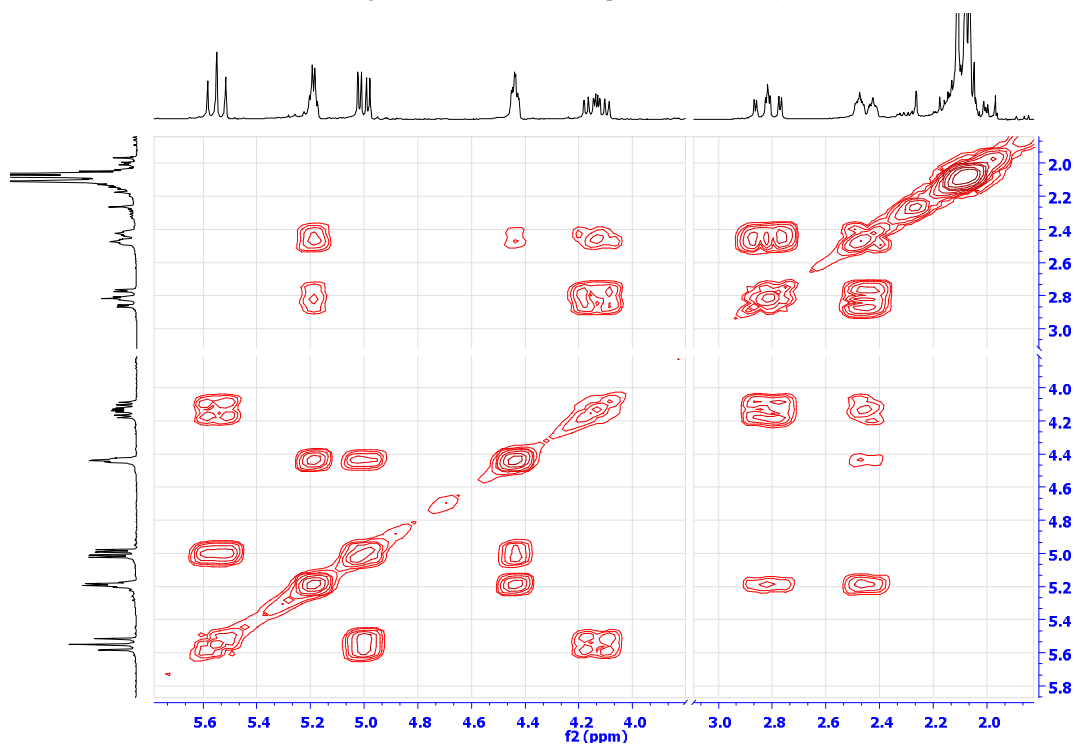


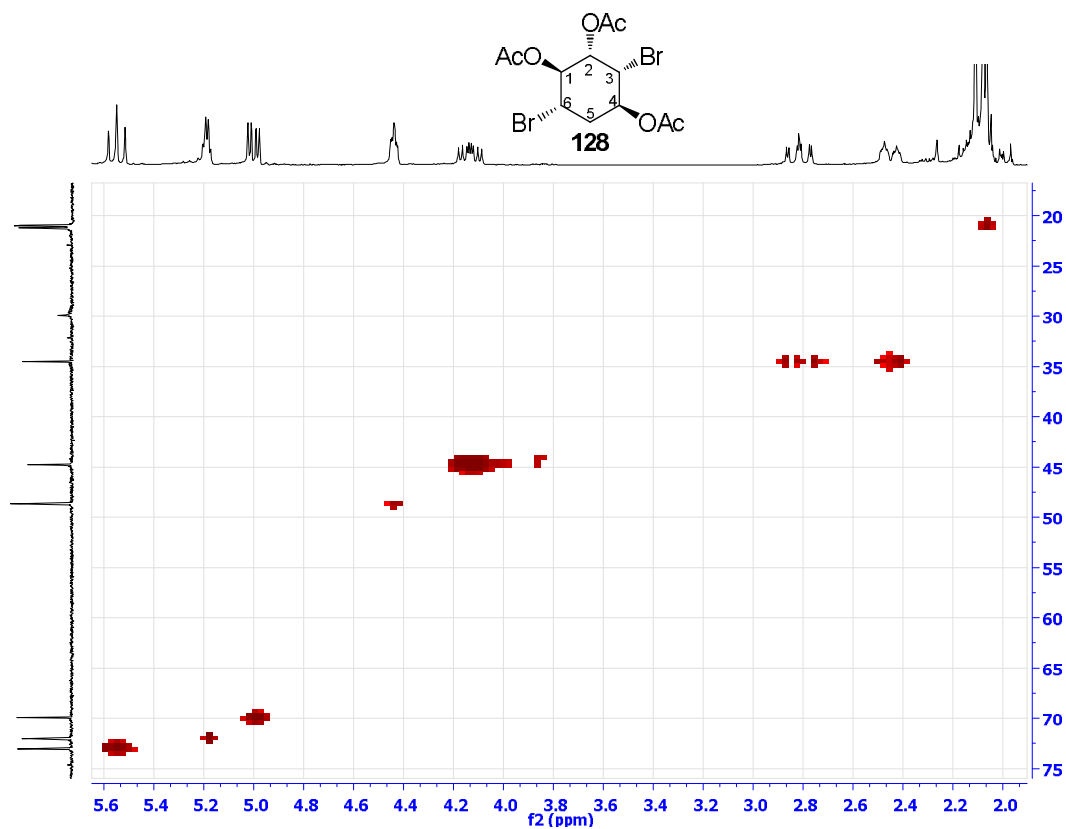
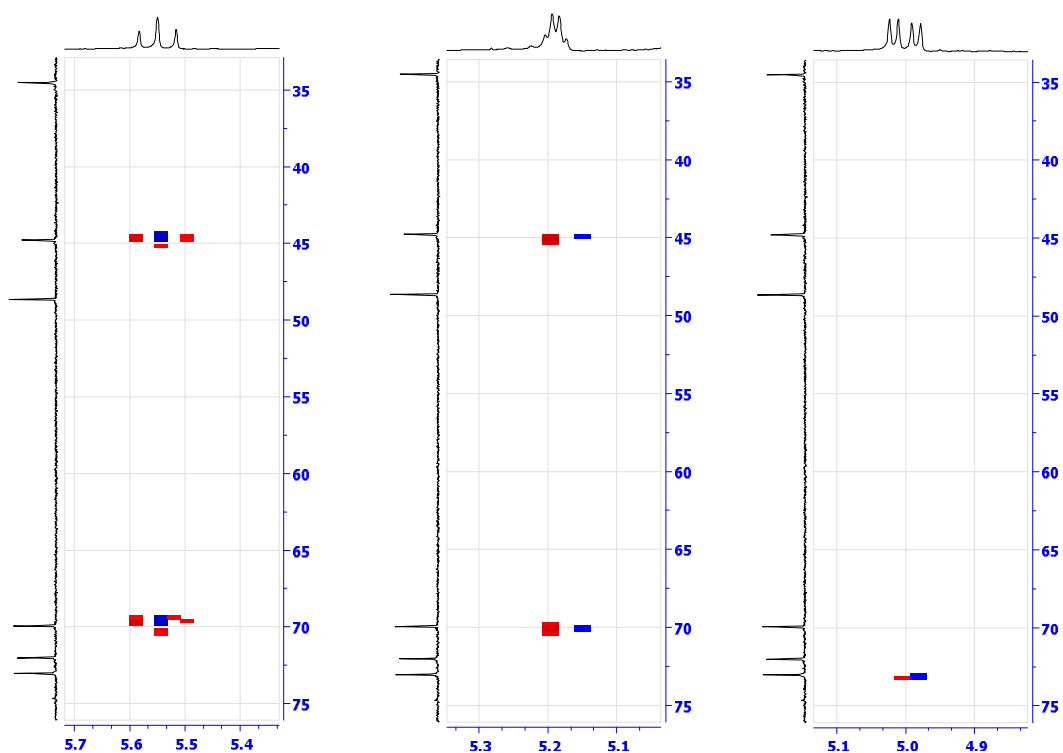
EK 99: Metoksi tetraasetat 127 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 100: Metoksi tetraasetat 127 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

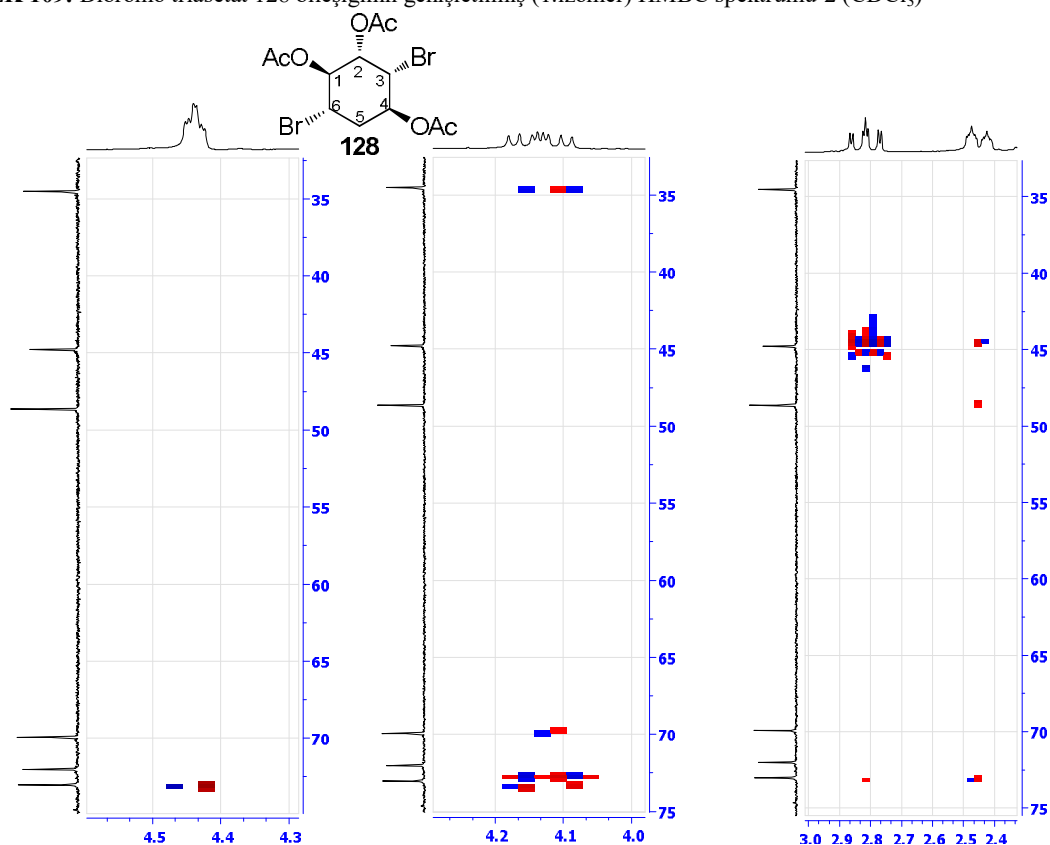
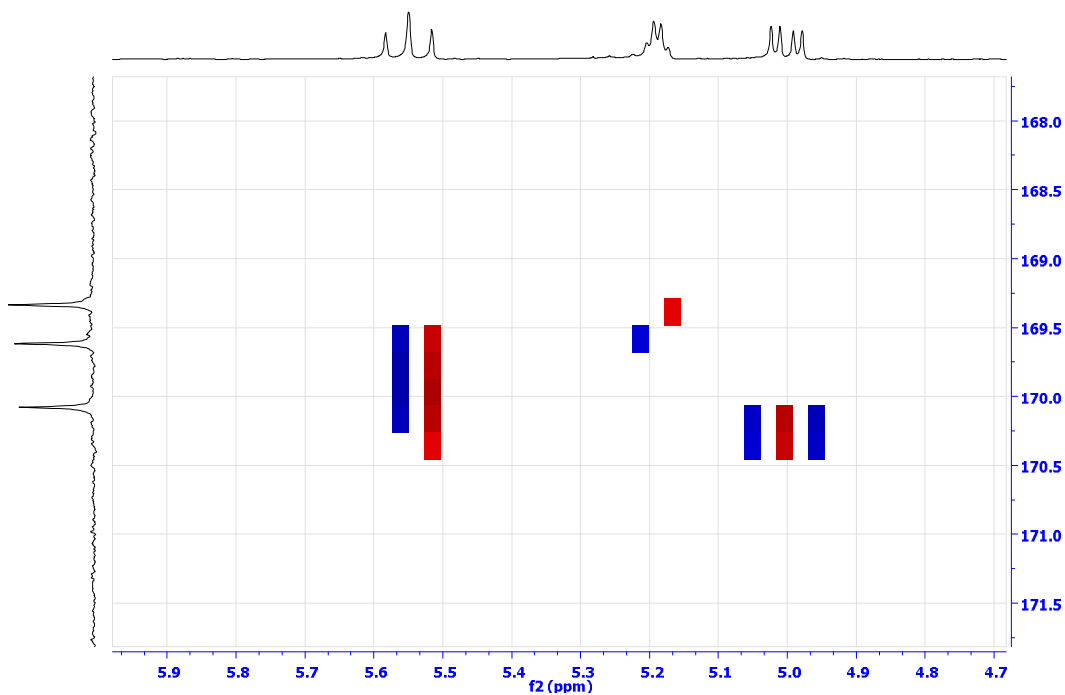
EK 101: Metoksi tetraasetat 127 bileşiminin COSY spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)EK 102: Metoksi tetraasetat 127 bileşiminin HETCOR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

EK 103: Metoksi tetraasetat 127 bileşiminin IR spektrumu

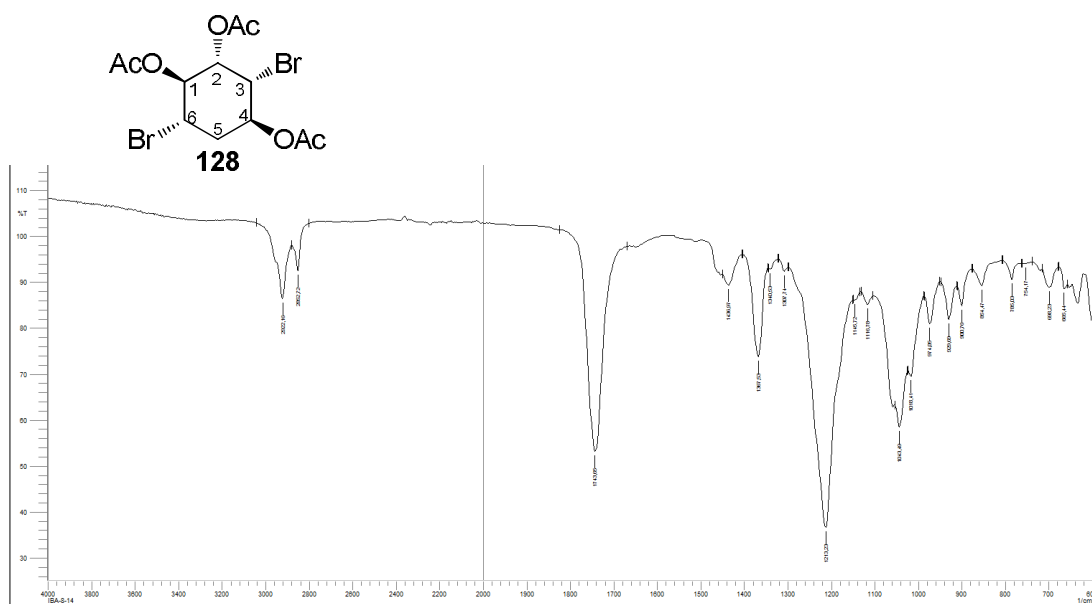
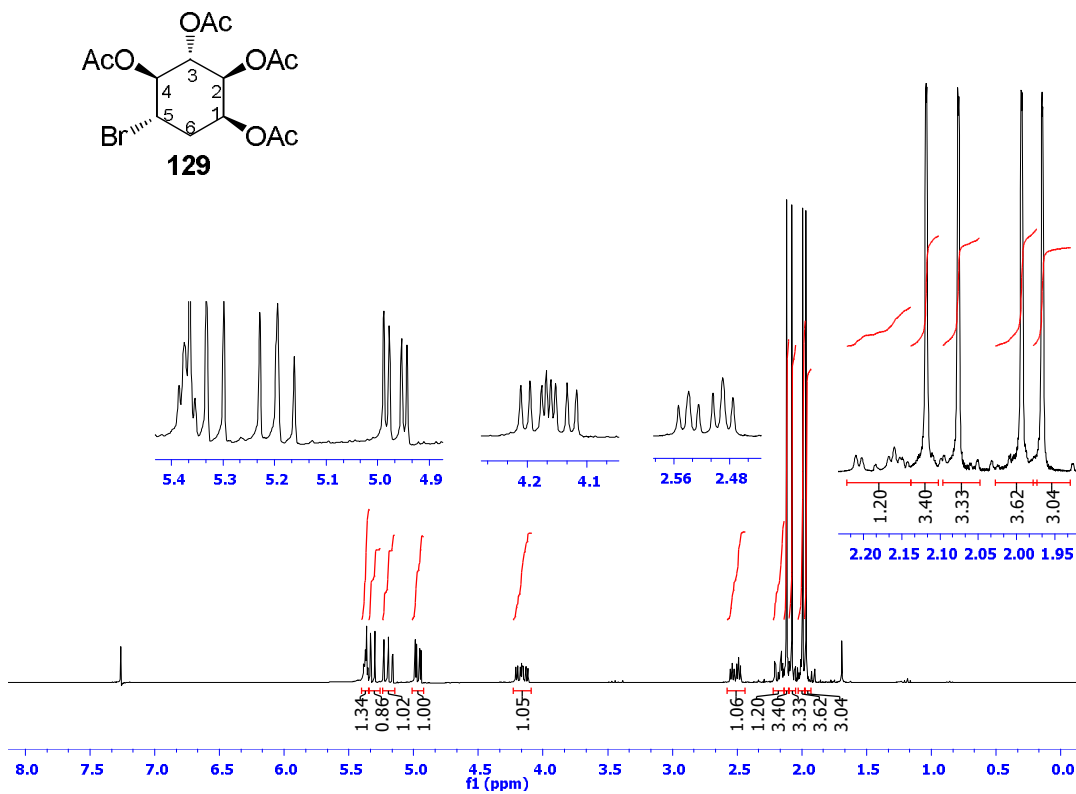
EK 104: Dibromo triasetat 128 bileşiminin (1.izomer)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

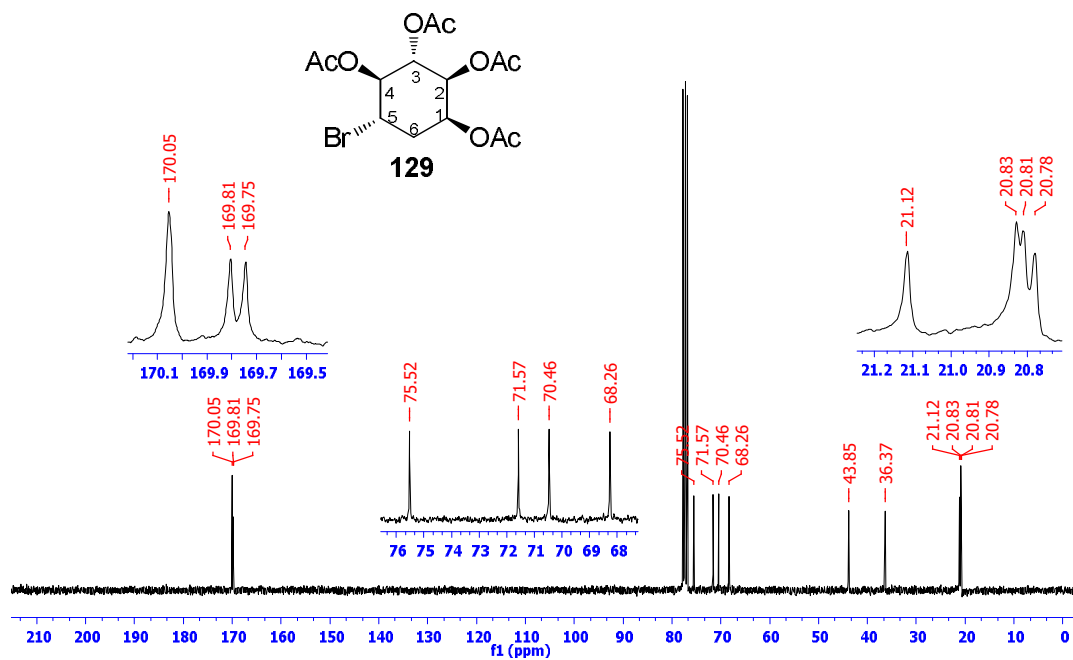
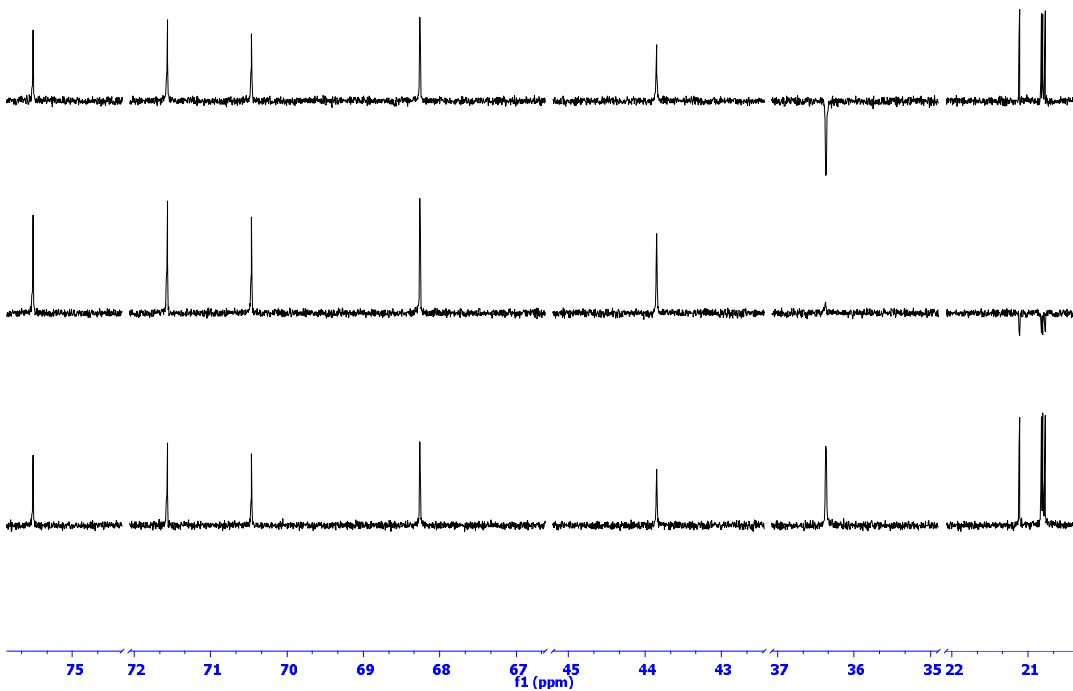
EK 105: Dibromo triasetat 128 bileşiğinin (1.izomer)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 106: Dibromo triasetat 128 bileşiğinin (1.izomer) COSY spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

EK 107: Dibromo triasetat 128 bileşiğinin (1.izomer) HMQC spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)EK 108: Dibromo triasetat 128 bileşiğinin (1.izomer) genişletilmiş HMBC spektrumu-1 (CDCl<sub>3</sub>)

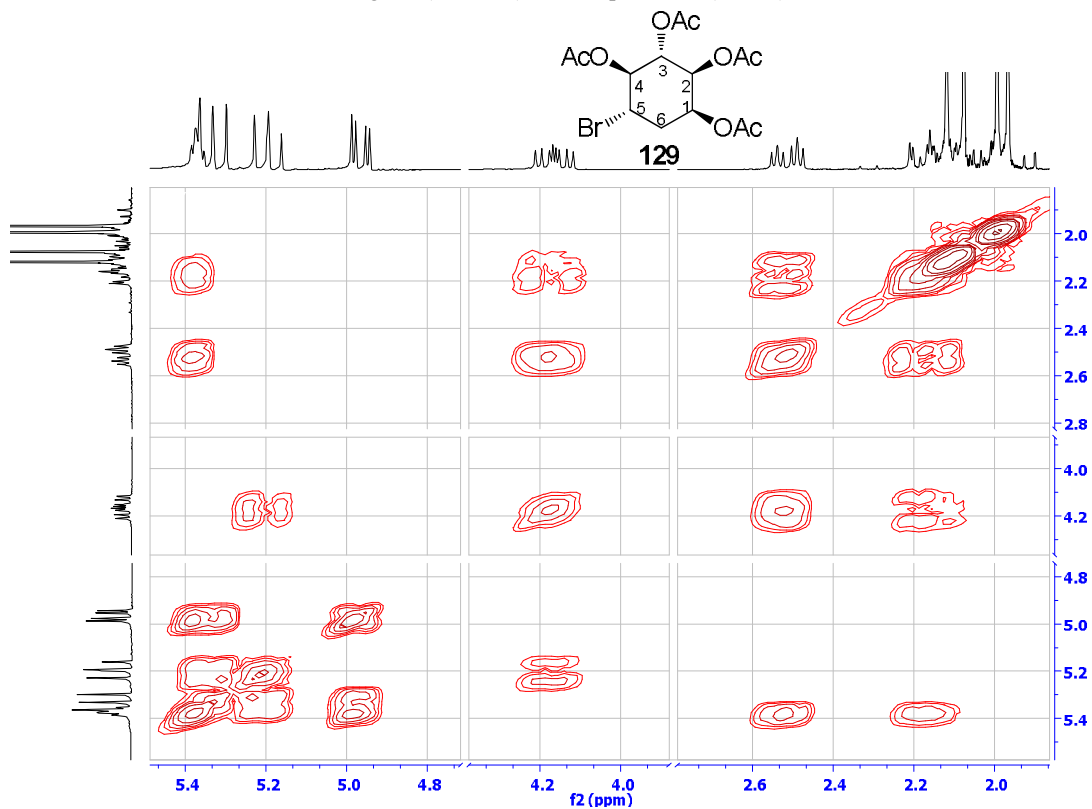
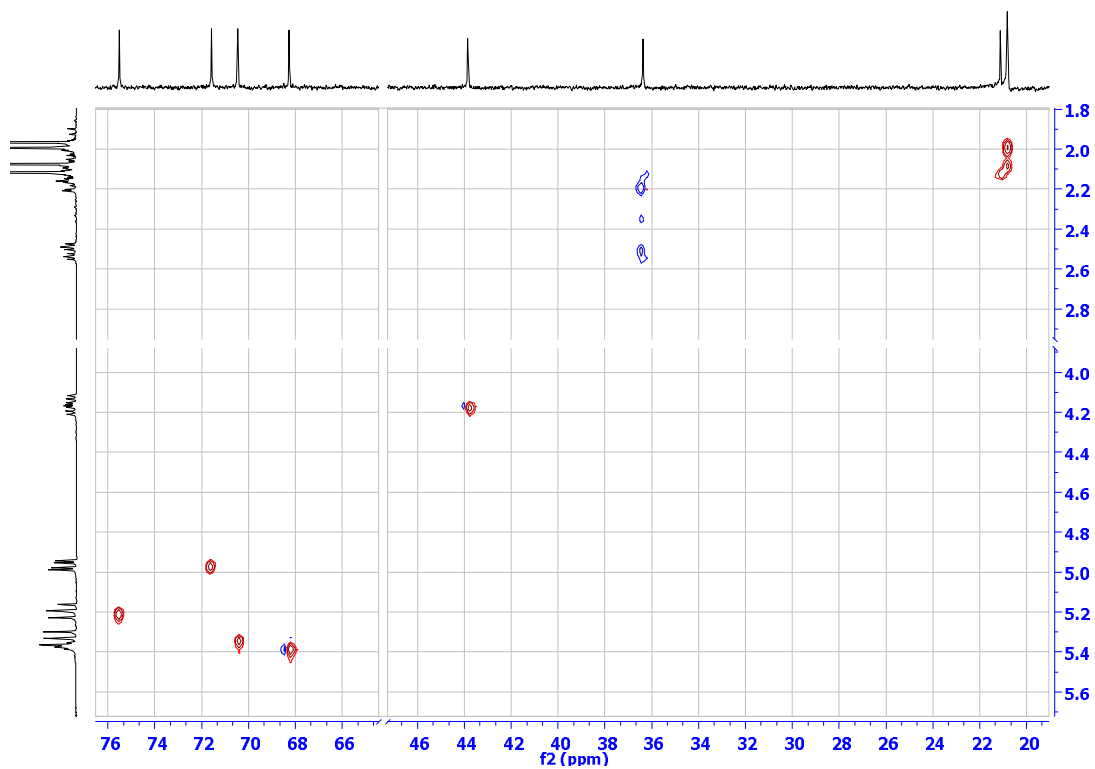
EK 109: Dibromo triasetat 128 bileşiğinin genişletilmiş (1.izomer) HMBC spektrumu-2 (CDCl<sub>3</sub>)EK 110: Dibromo triasetat 128 bileşiğinin (1.izomer) genişletilmiş HMBC spektrumu-3 (CDCl<sub>3</sub>)

EK 111: Dibromo triasetat 128 bileşiğinin (1.izomer) IR spektrumu

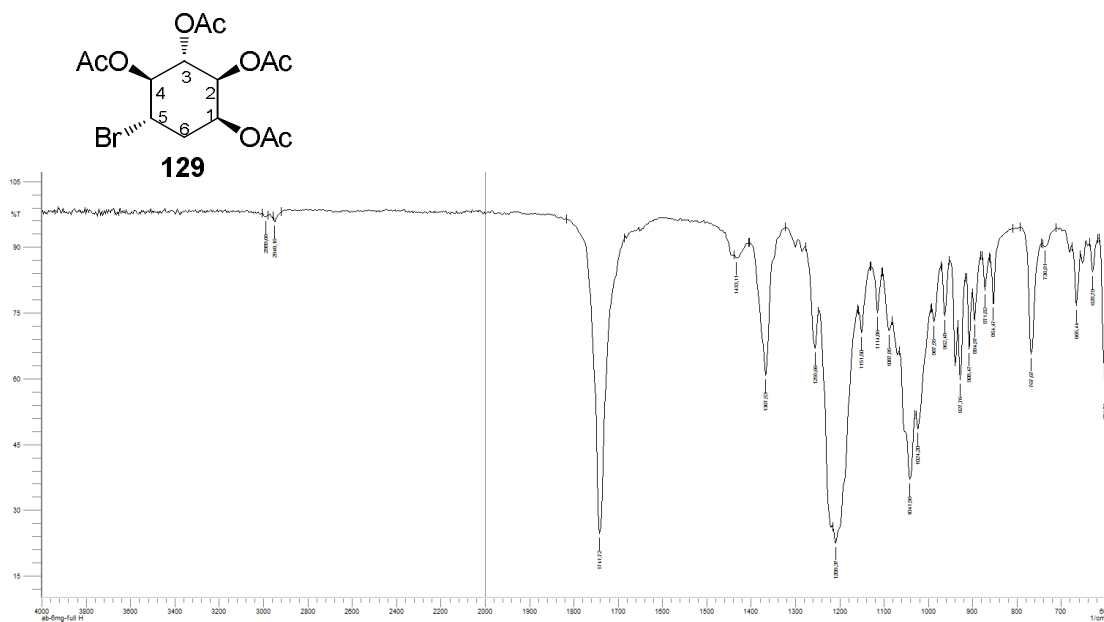
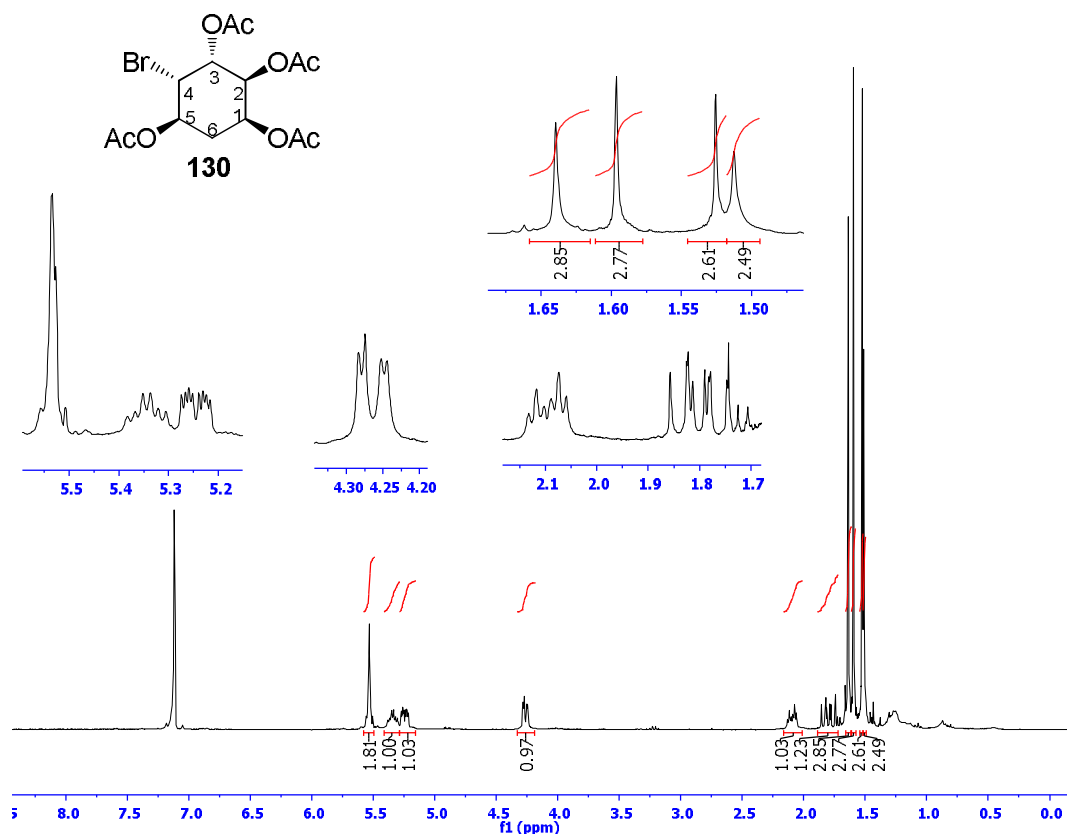
EK 112: Bromo tetraasetat 129 bileşiğinin (2.izomer)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

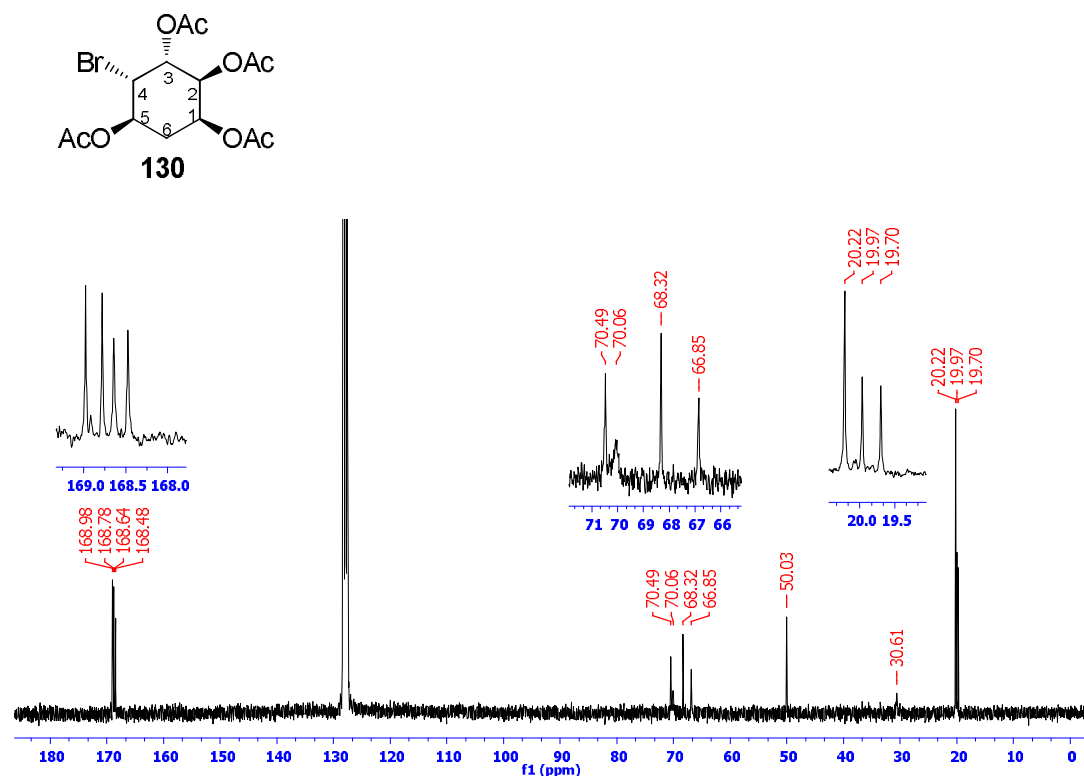
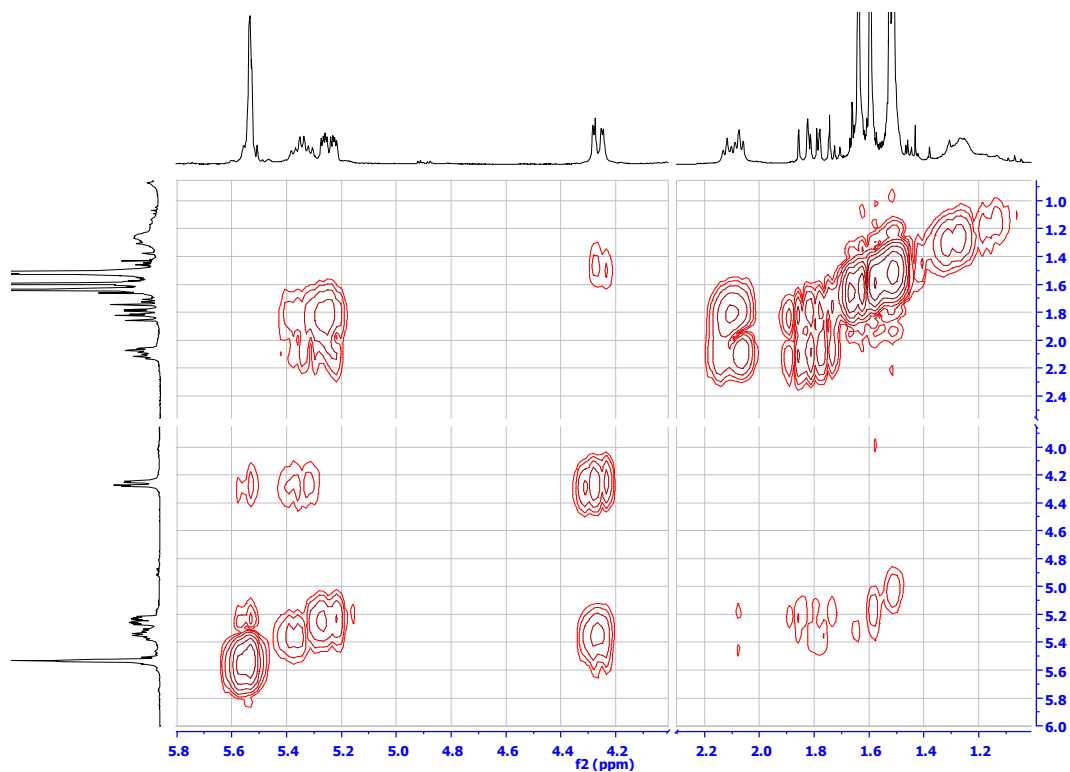
EK 113: Bromo tetraasetat 129 bileşiğinin (2.izomer)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 114: Bromo tetraasetat 129 bileşiğinin (2.izomer) DEPT spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

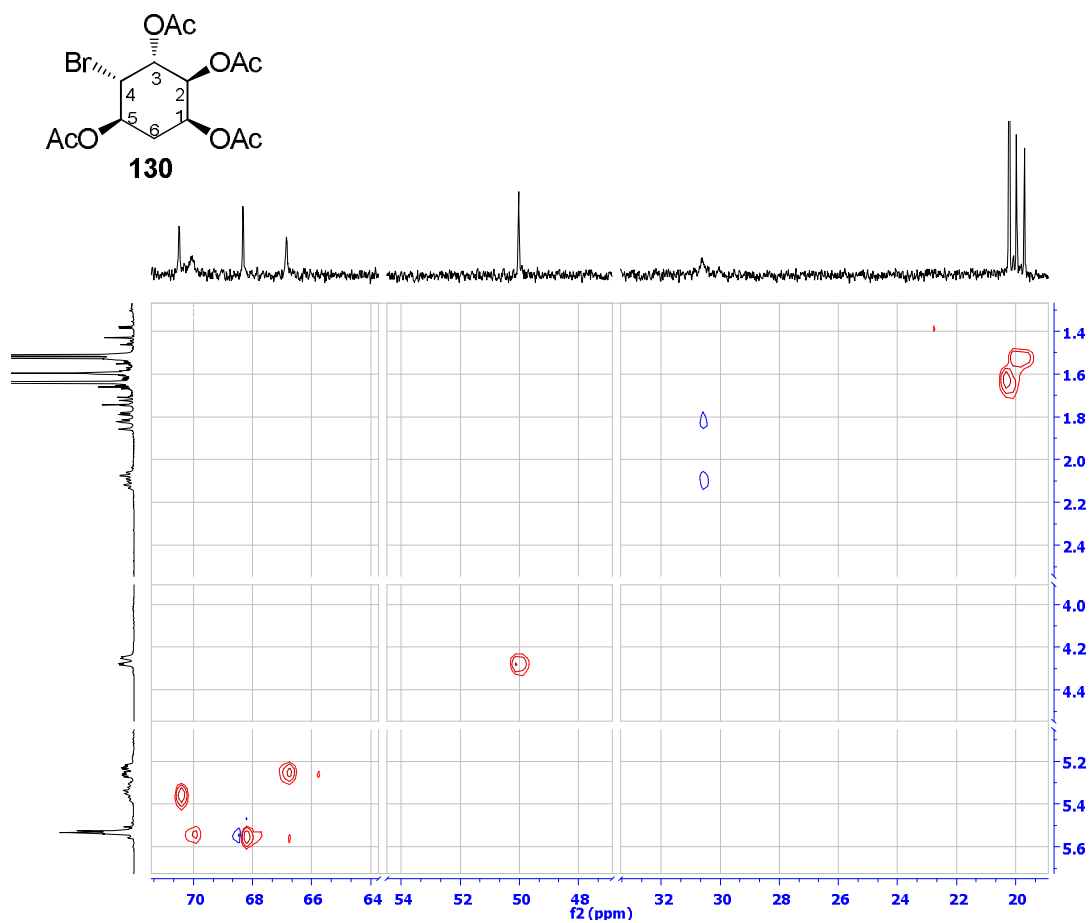


EK 115: Bromo tetraasetat 129 bileşiğinin (2.izomer) COSY spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)EK 116: Bromo tetraasetat 129 bileşiğinin (2.izomer) HETCOR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

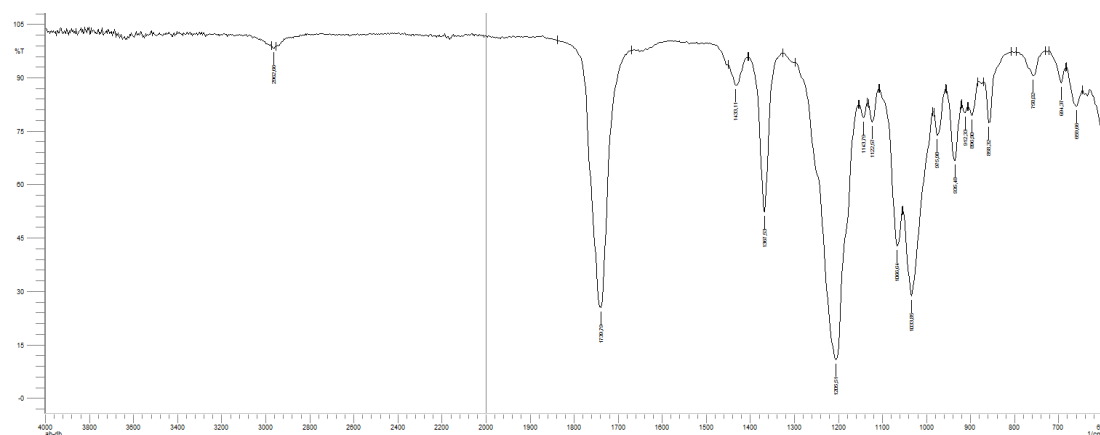
EK 117: Bromo tetraasetat 129 bileşiğinin (2.izomer) IR spektrumu

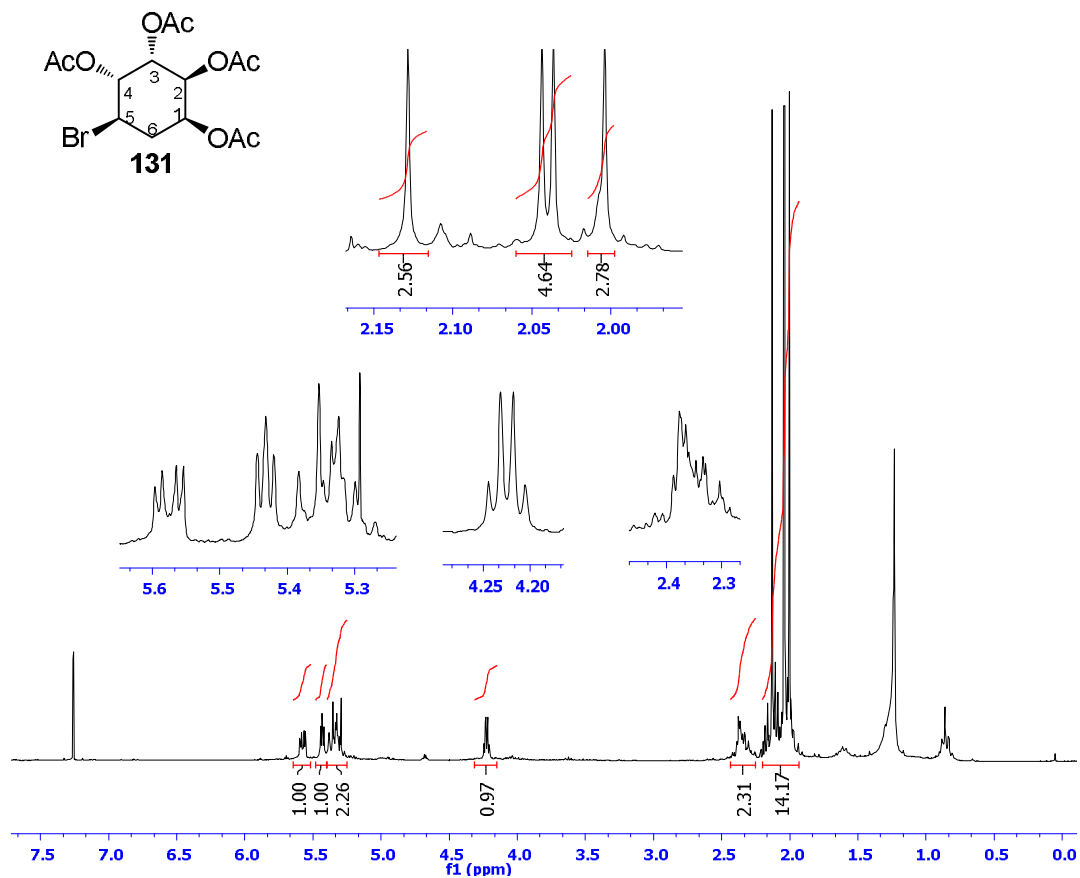
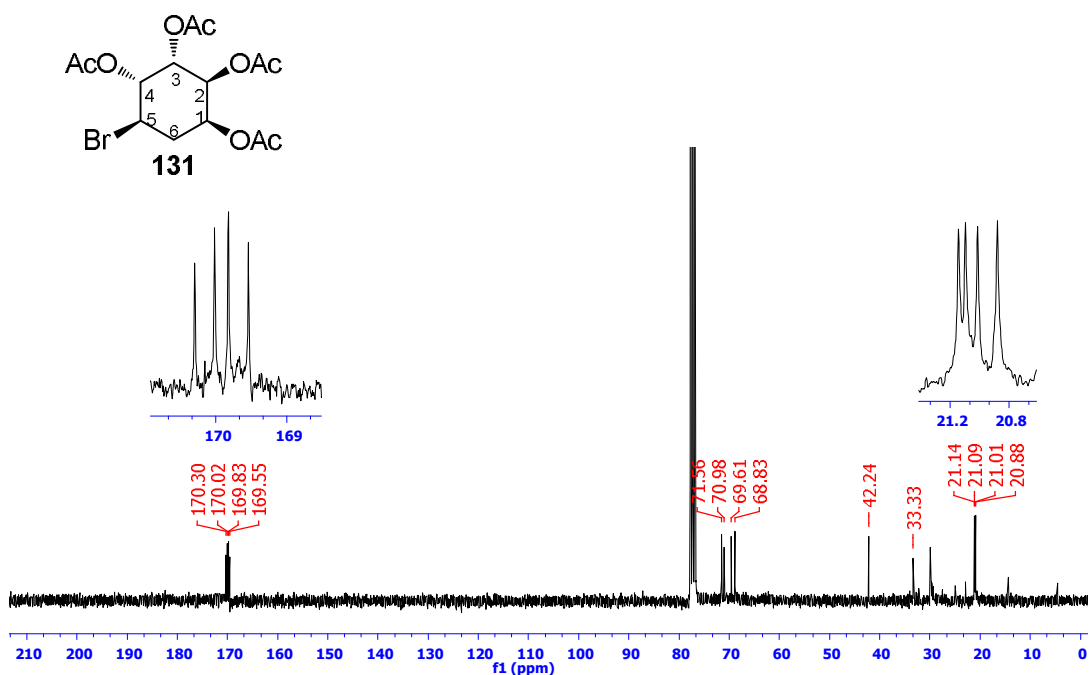
EK 118: Bromo tetraasetat 130 bileşiğinin (3.izomer)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )

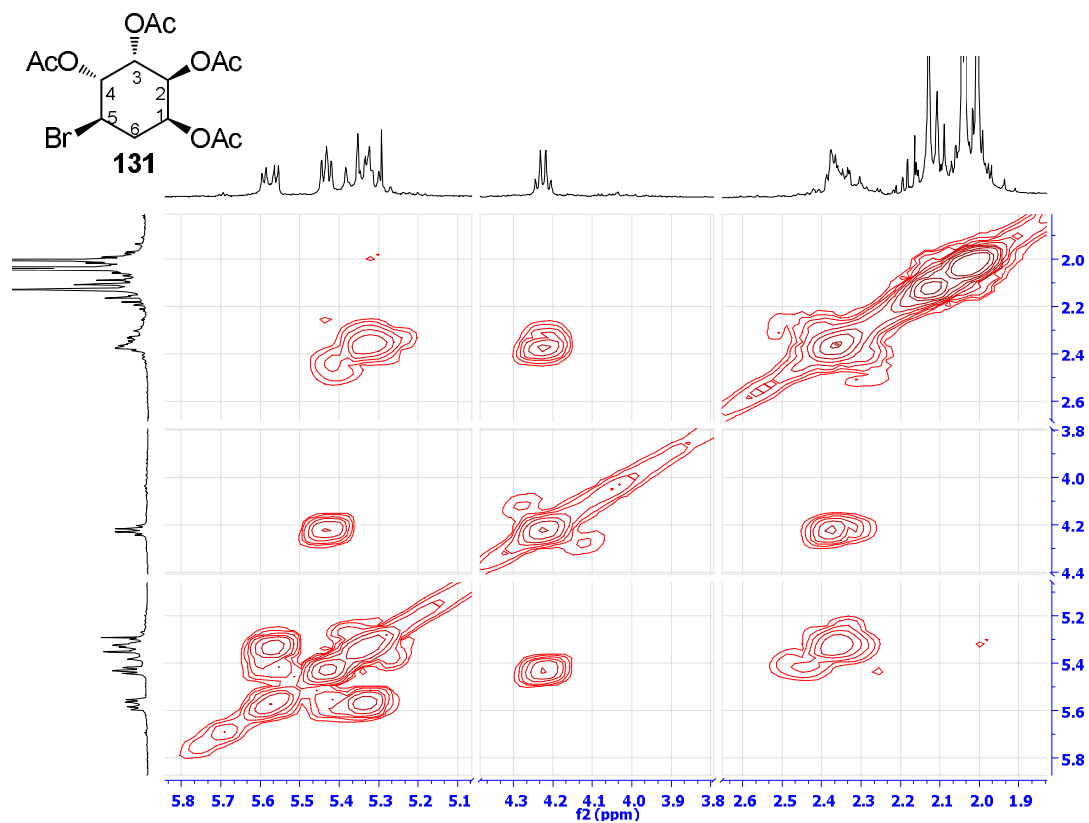
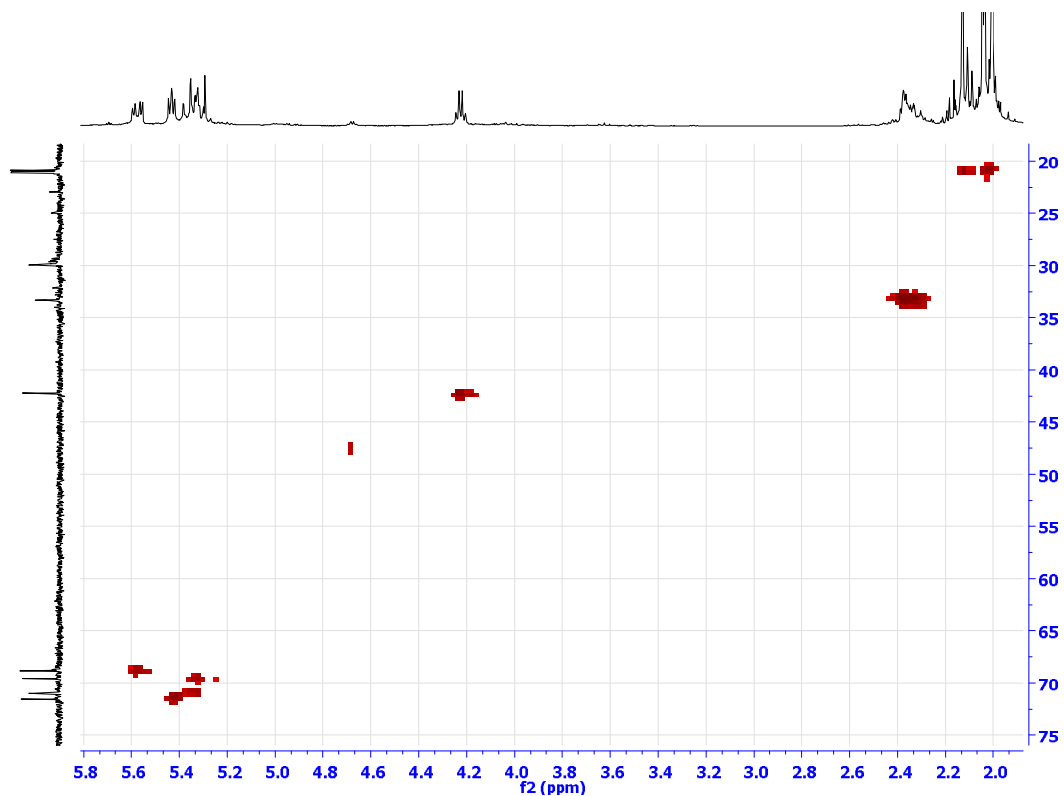
EK 119: Bromo tetraasetat 130 bileşiğinin (3.izomer)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )EK 120: Bromo tetraasetat 130 bileşiğinin (3.izomer) COSY spektrumu ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )

EK 121: Bromo tetraasetat 130 bileşiğinin (3.izomer) HETCOR spektrumu (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)

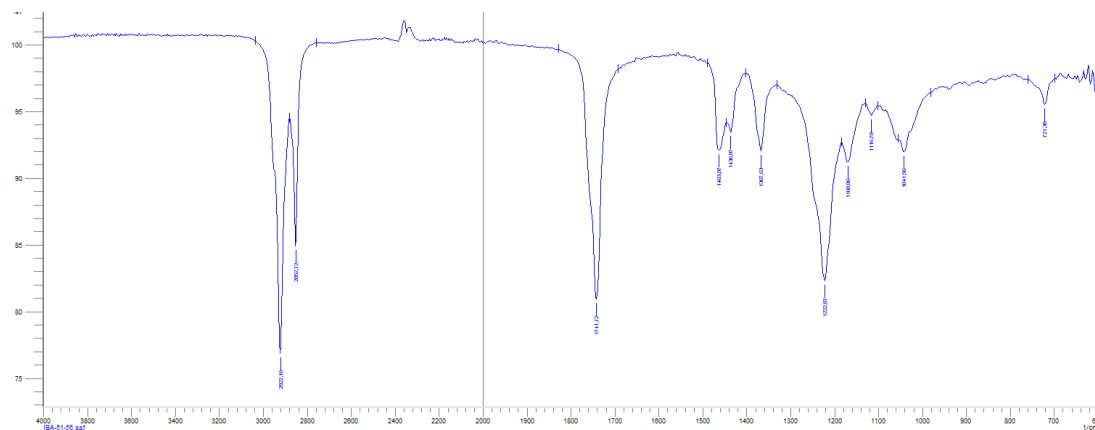
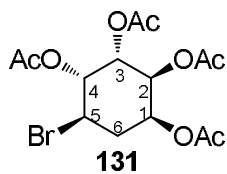
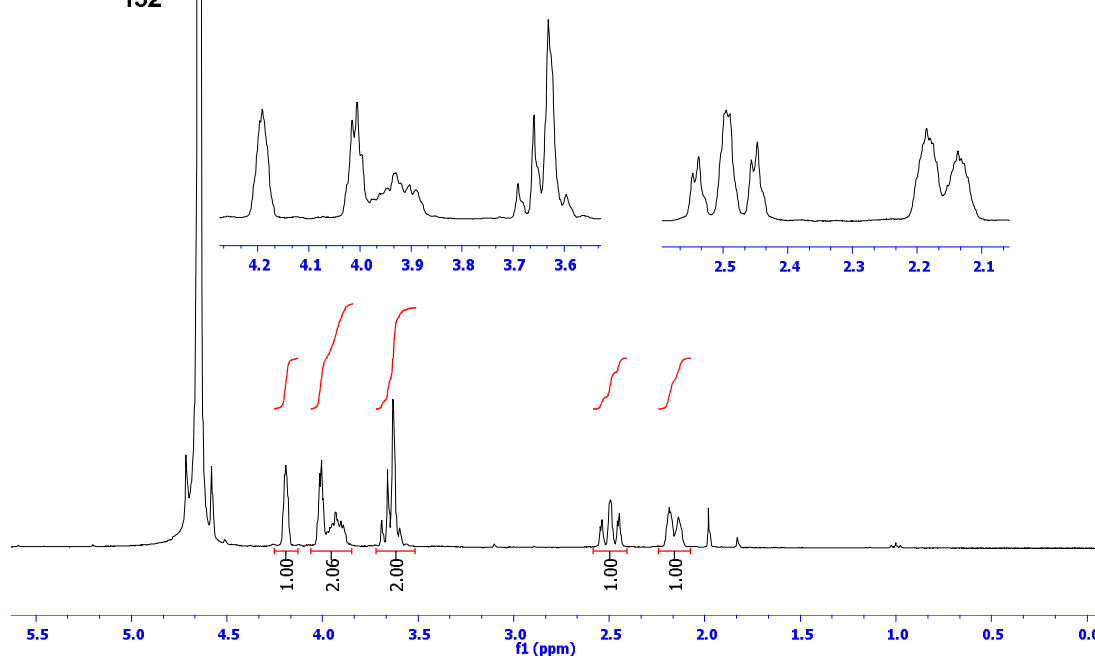
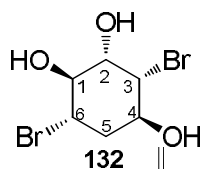
EK 122: Bromo tetraasetat 130 bileşiğinin (3.izomer) IR spektrumu

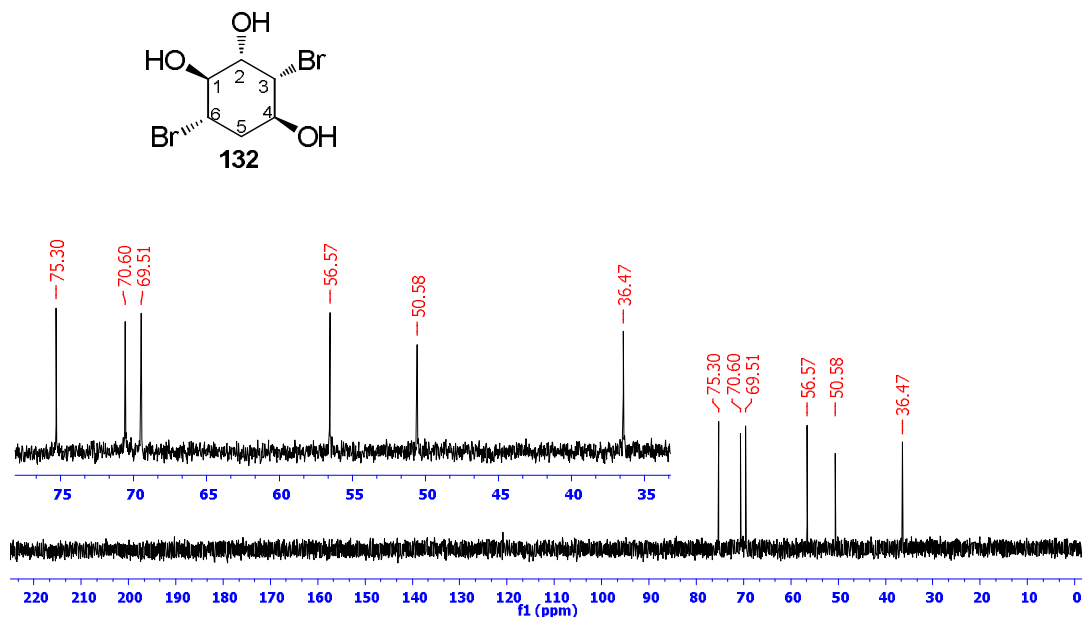
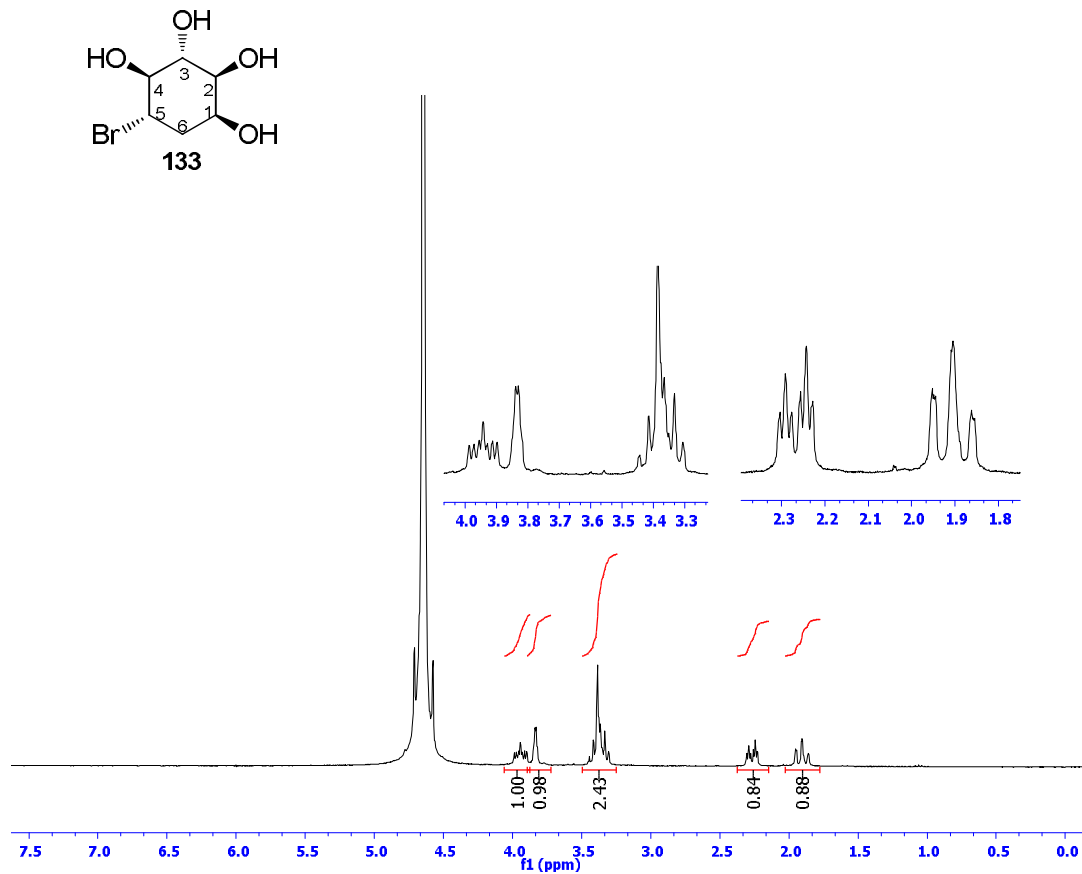


EK 123: Bromo tetraasetat 131 bileşiğinin (4.izomer)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 124: Bromo tetraasetat 131 bileşiğinin (4.izomer)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

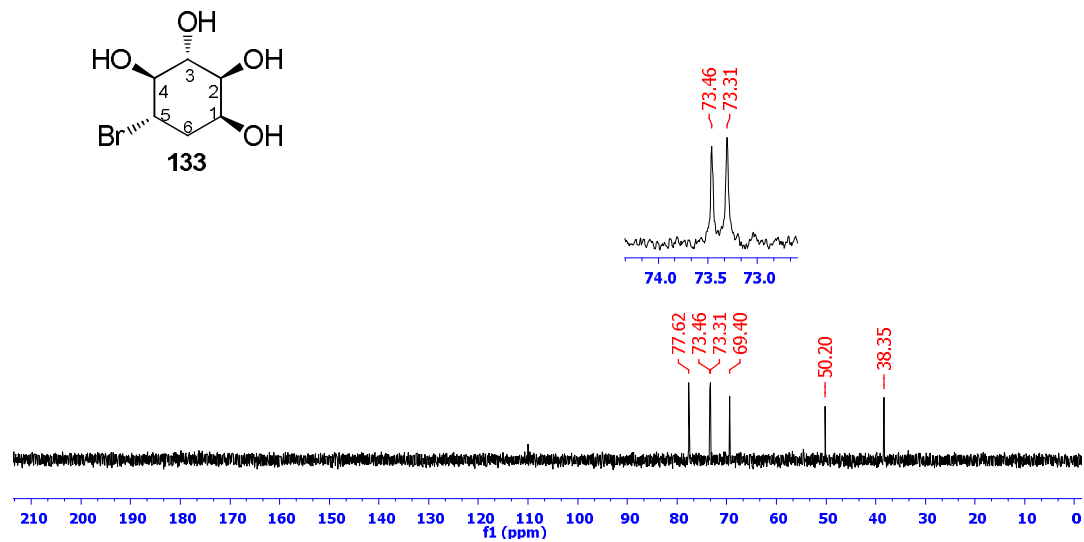
EK 125: Bromo tetraasetat 131 bileşiğinin (4.izomer) COSY spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)EK 126: Bromo tetraasetat 131 bileşiğinin (4.izomer) HMQC spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

EK 127: Bromo tetraasetat 131 bileşğinin (4.izomer) IR spektrumu

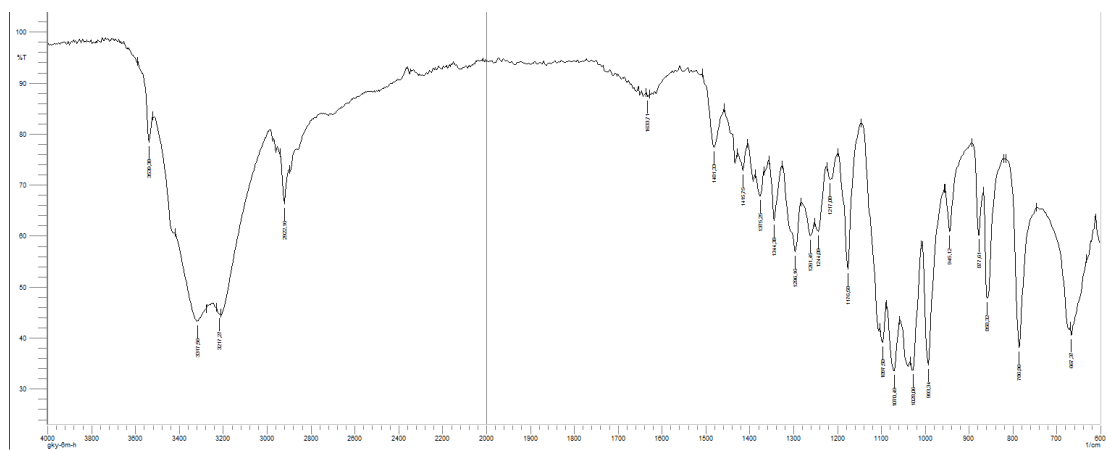
EK 128: Dibromo triol 132 bileşğinin (1.izomer) <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, D<sub>2</sub>O)

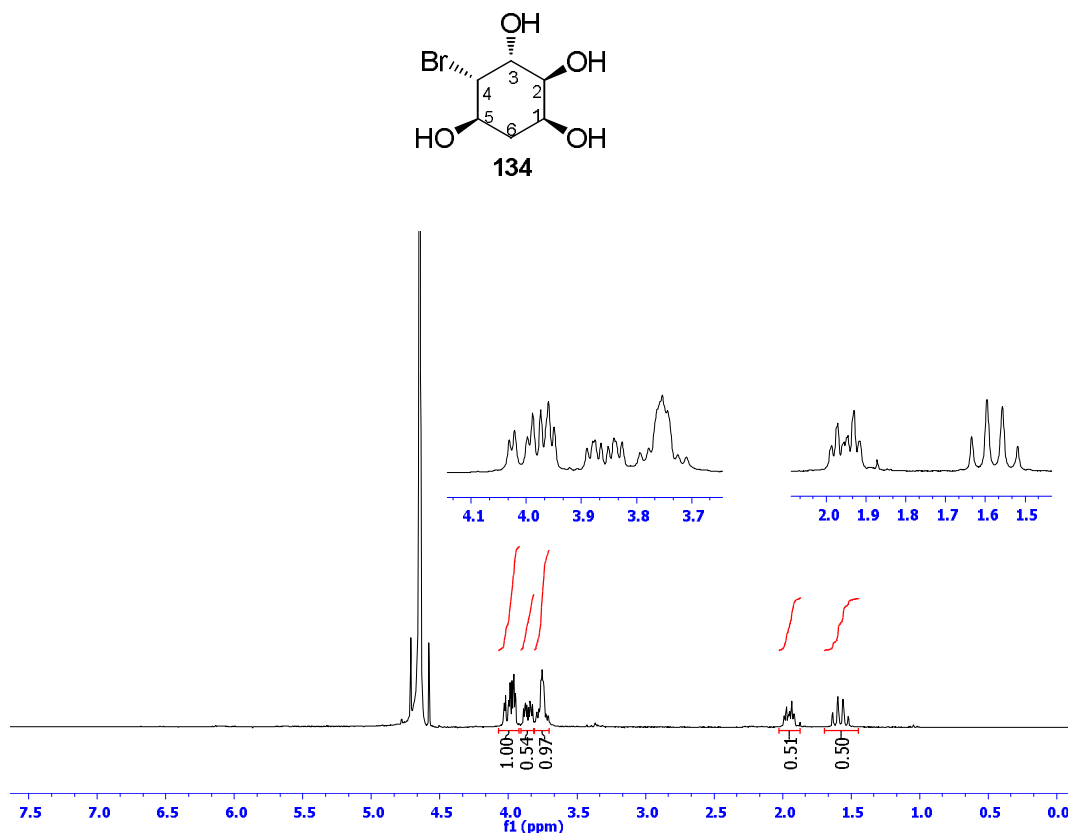
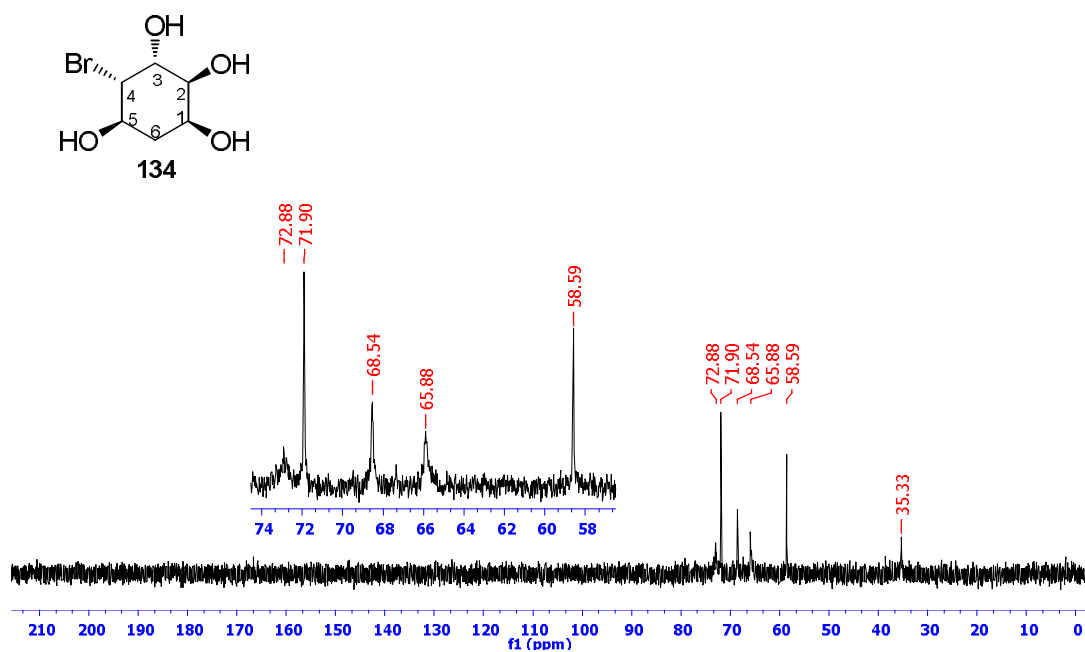
EK 129: Dibromo triol 132 bileşğinin (1.izomer)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )EK 130: Bromo tetrol 133 bileşğinin (2.izomer)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )

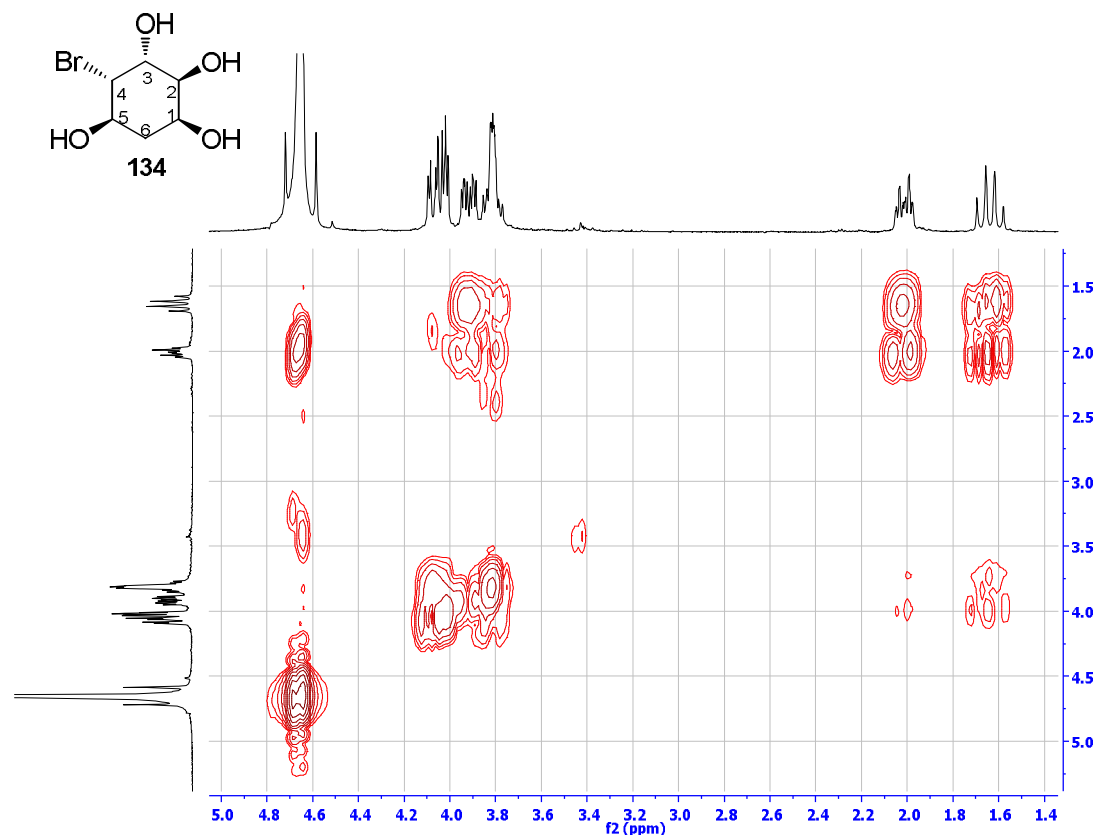


EK 131: Bromo tetrol 133 bileşğinin (2.izomer)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )

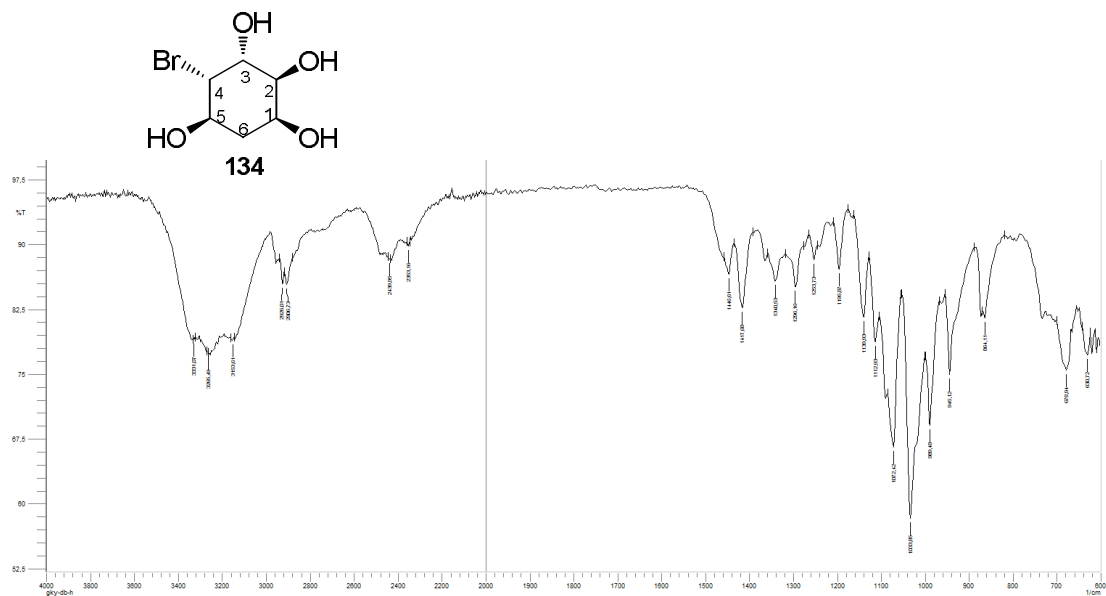
EK 132: Bromo tetrol 133 bileşğinin (2.izomer) IR spektrumu

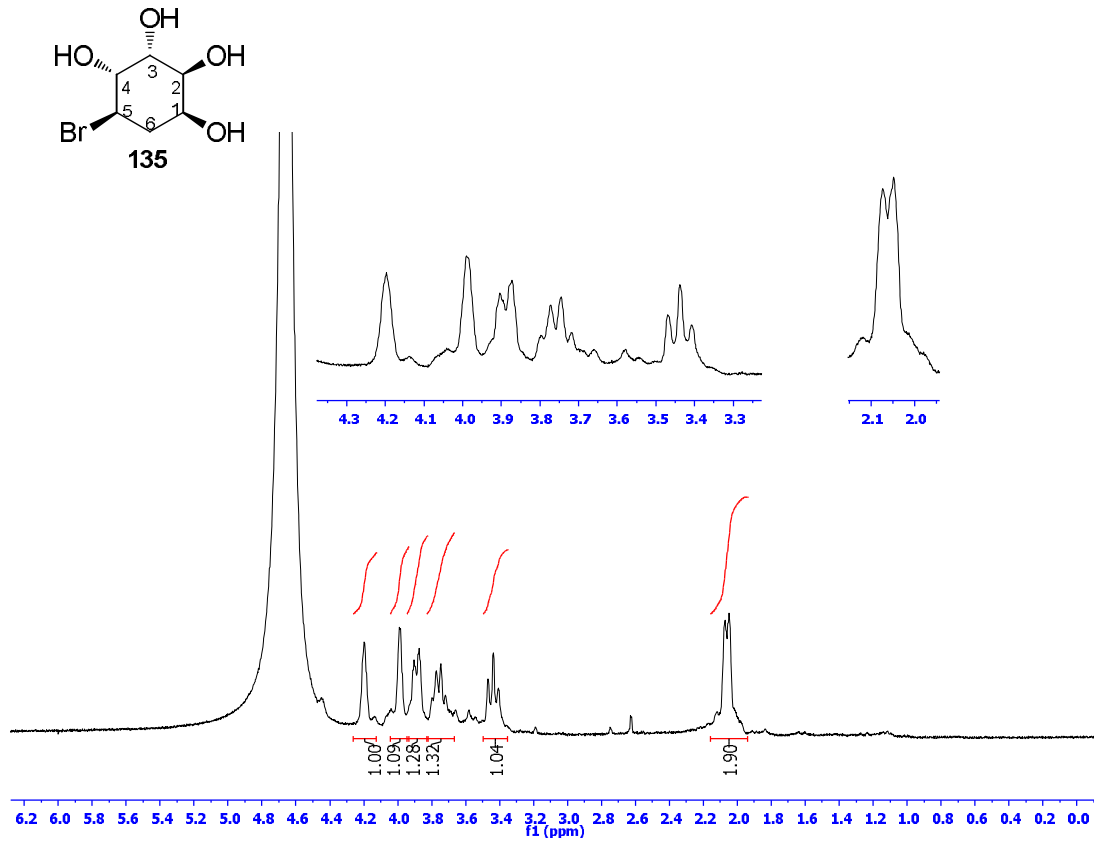
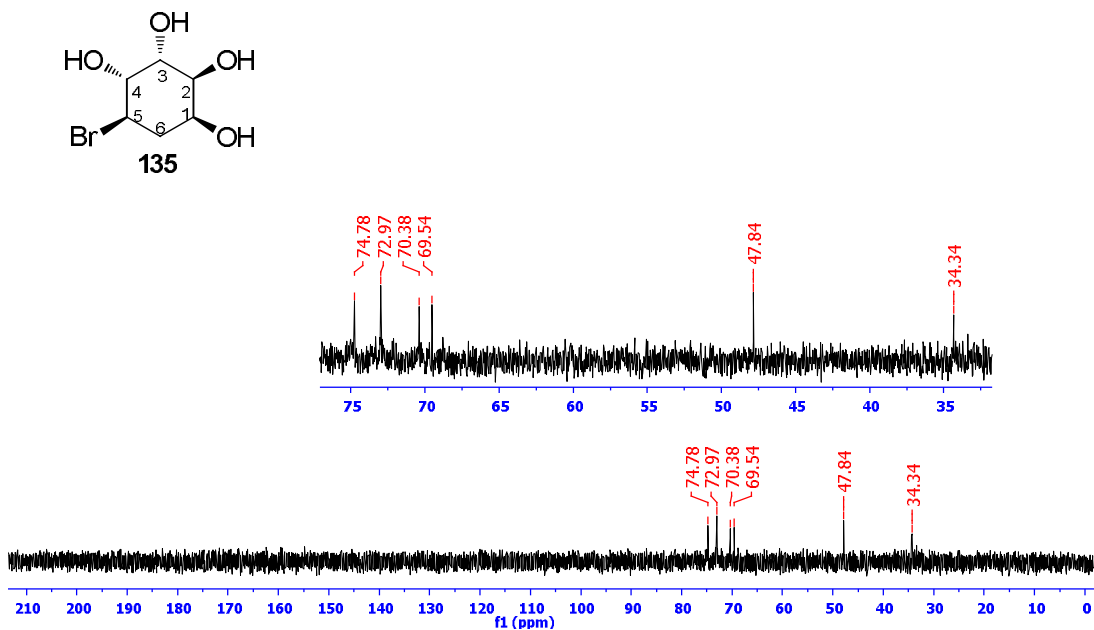


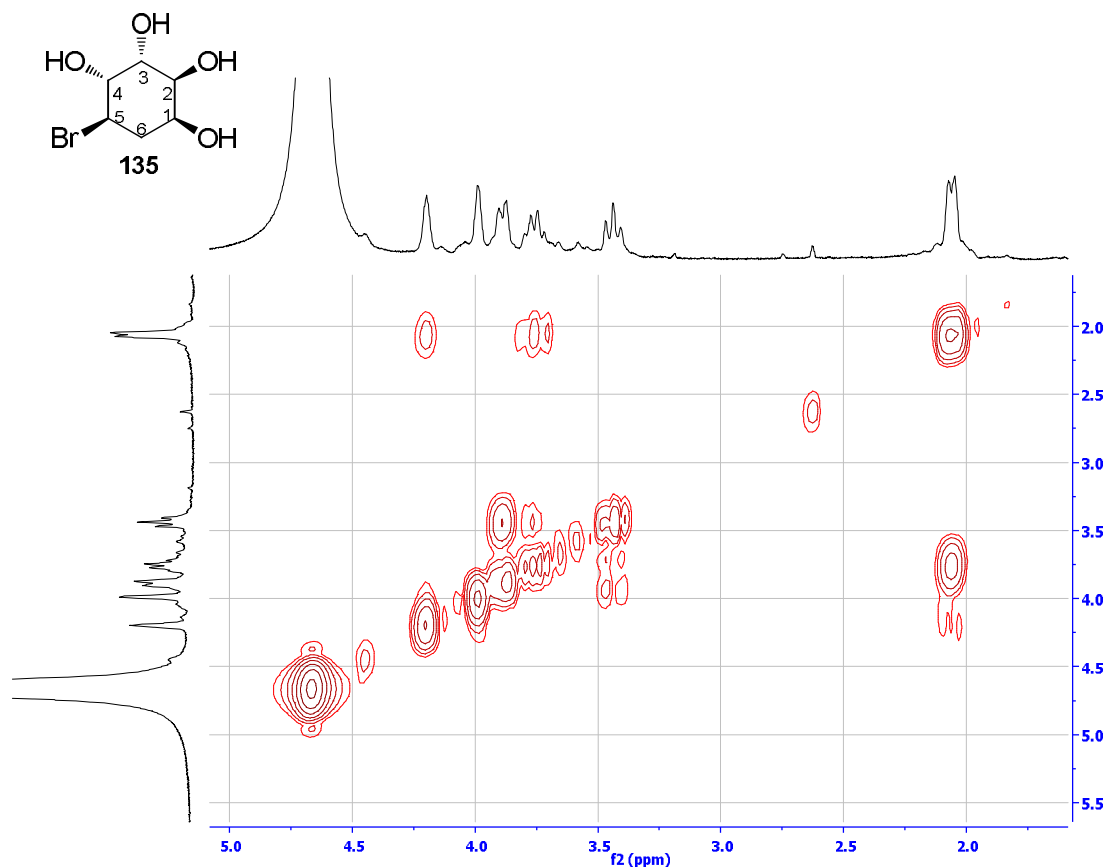
EK 133: Bromo tetrol 134 bileşğinin (3.izomer)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )EK 134: Bromo tetrol 134 bileşğinin (3.izomer)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )

EK 135: Bromo tetrol 134 bileşğinin (3.izomer) COSY spektrumu (D<sub>2</sub>O)

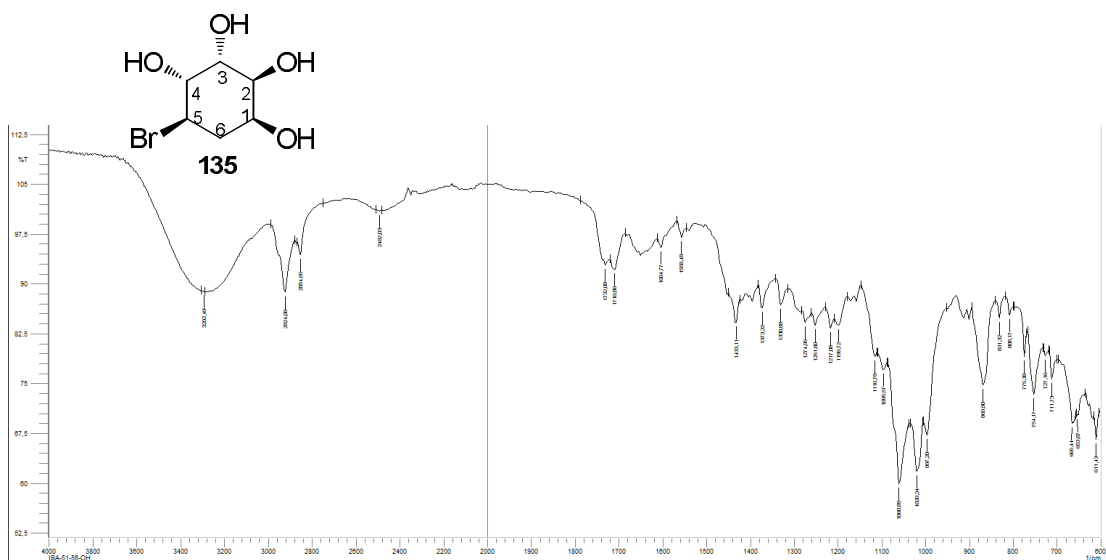
EK 136: Bromo tetrol 134 bileşğinin (3.izomer) IR spektrumu

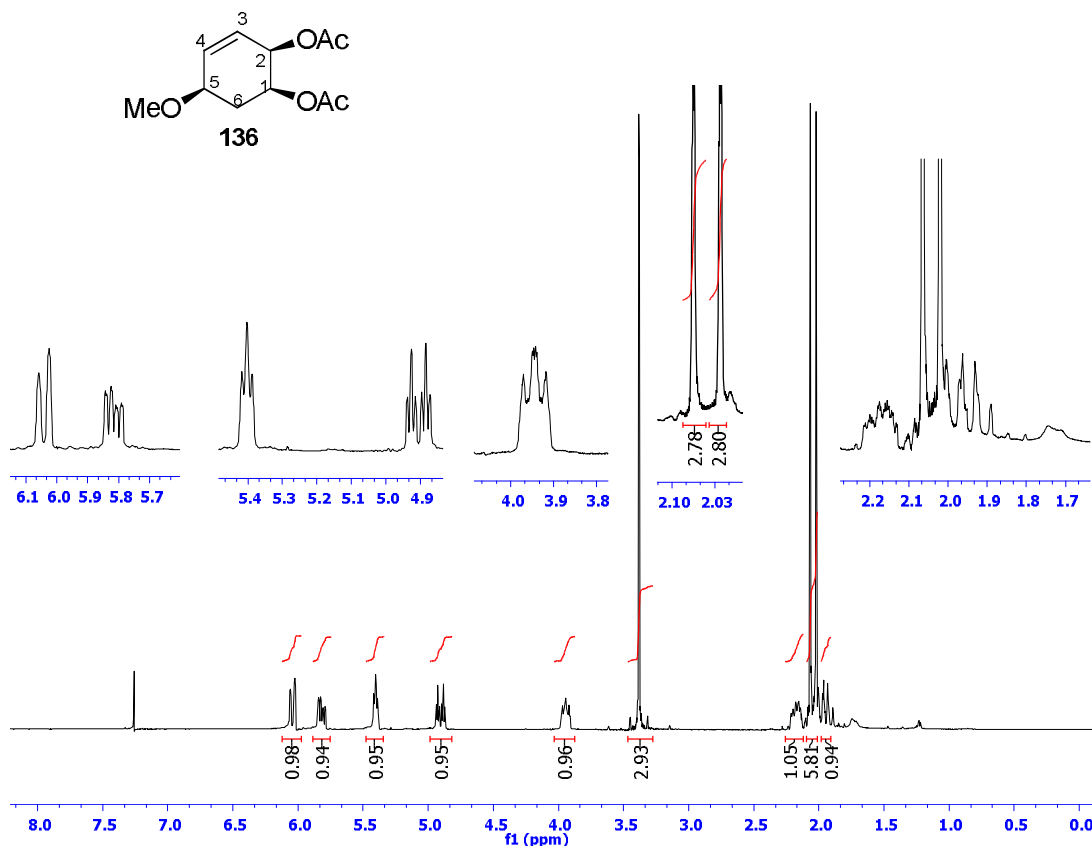
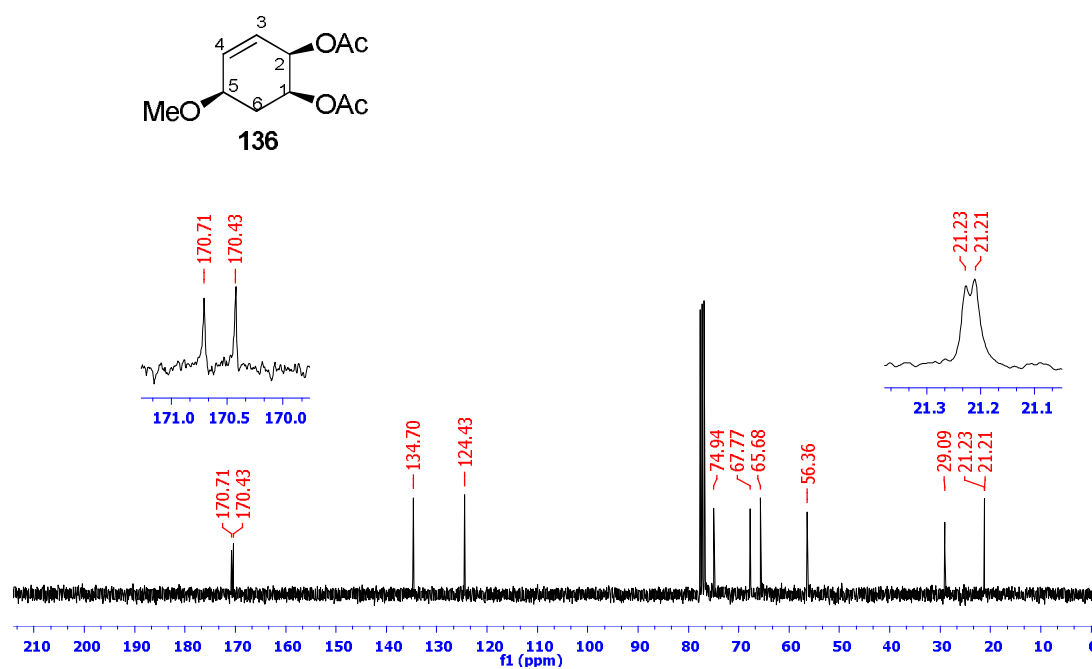


EK 137: Bromo tetrol 135 bileşğinin (4.izomer)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )EK 138: Bromo tetrol 135 bileşğinin (4.izomer)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )

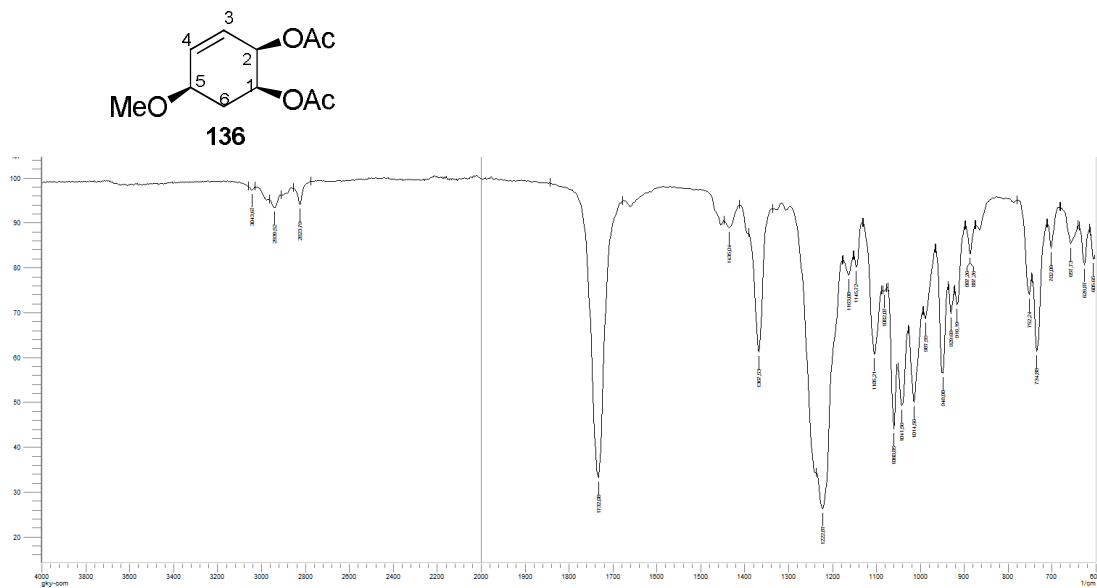
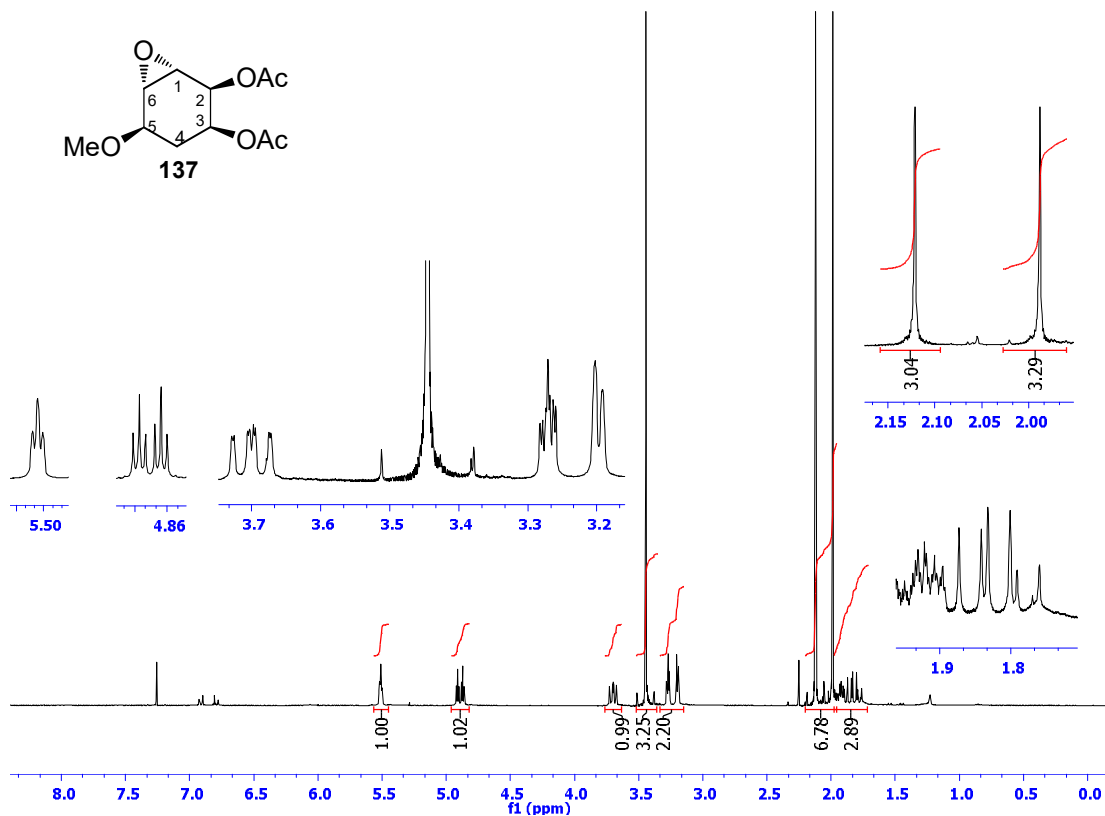
EK 139: Bromo tetrol 135 bileşğinin (4.izomer) COSY spektrumu (D<sub>2</sub>O)

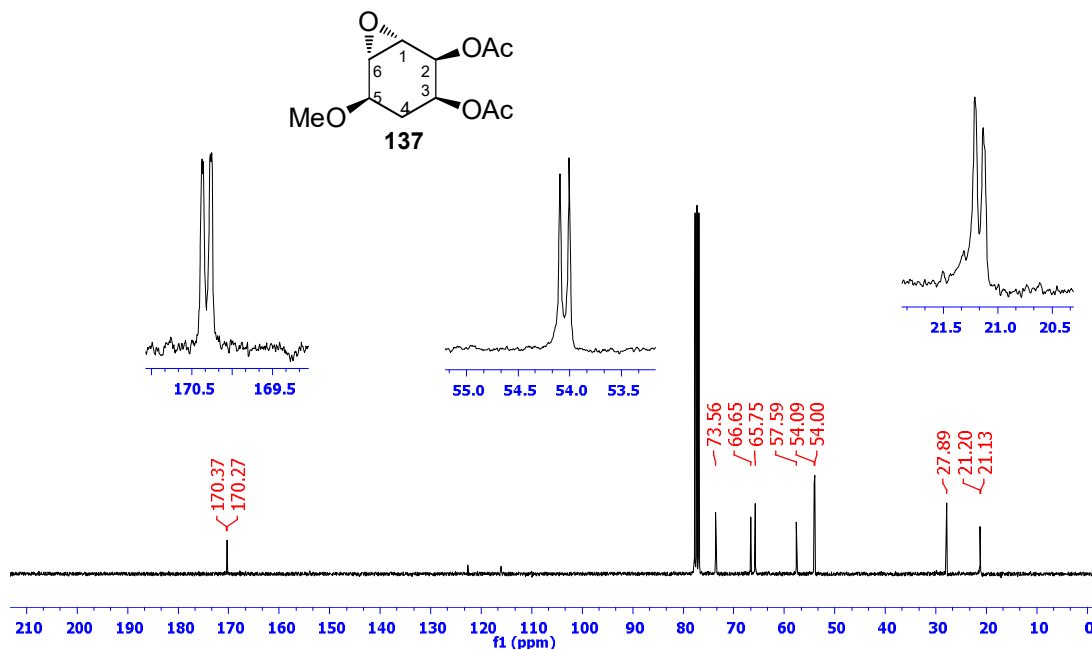
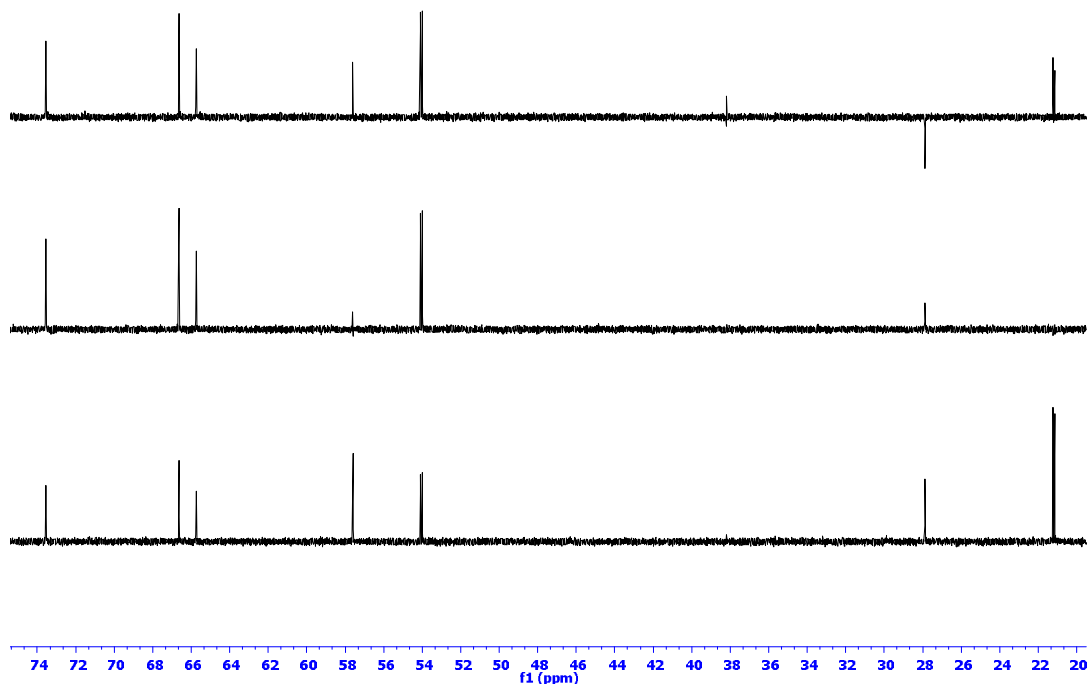
EK 140: Bromo tetrol 135 bileşğinin (4.izomer) IR spektrumu



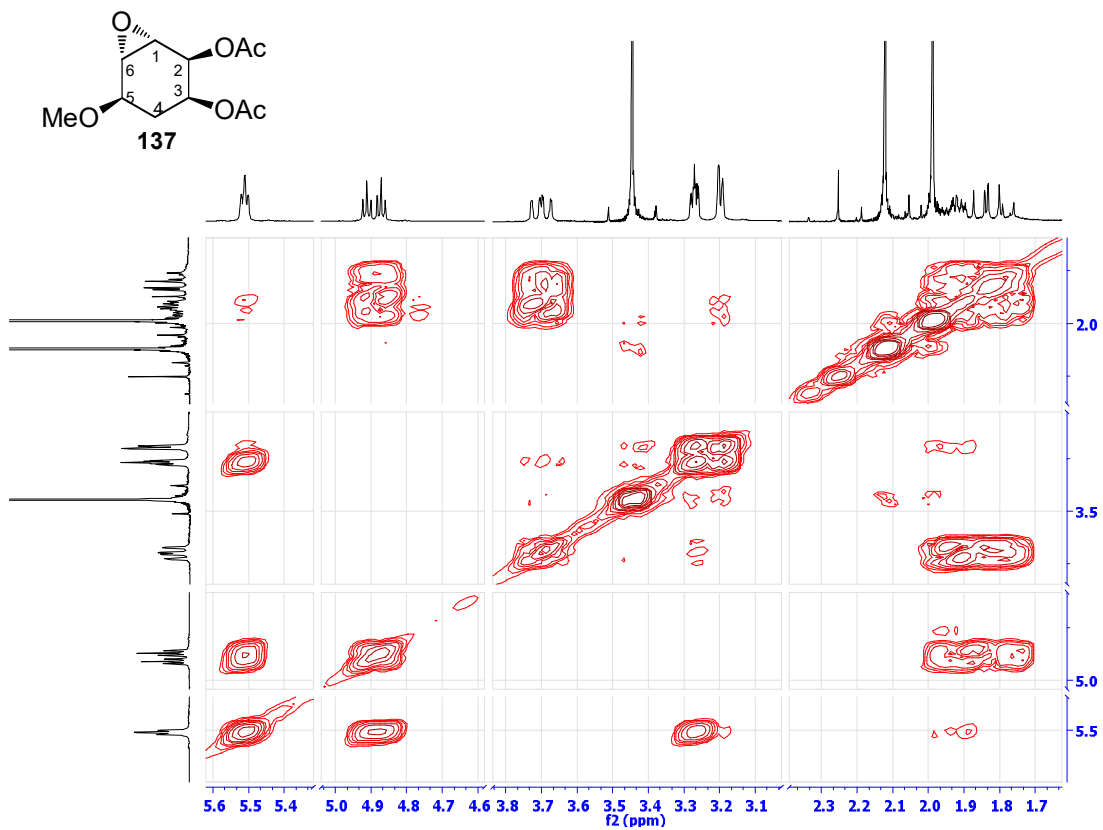
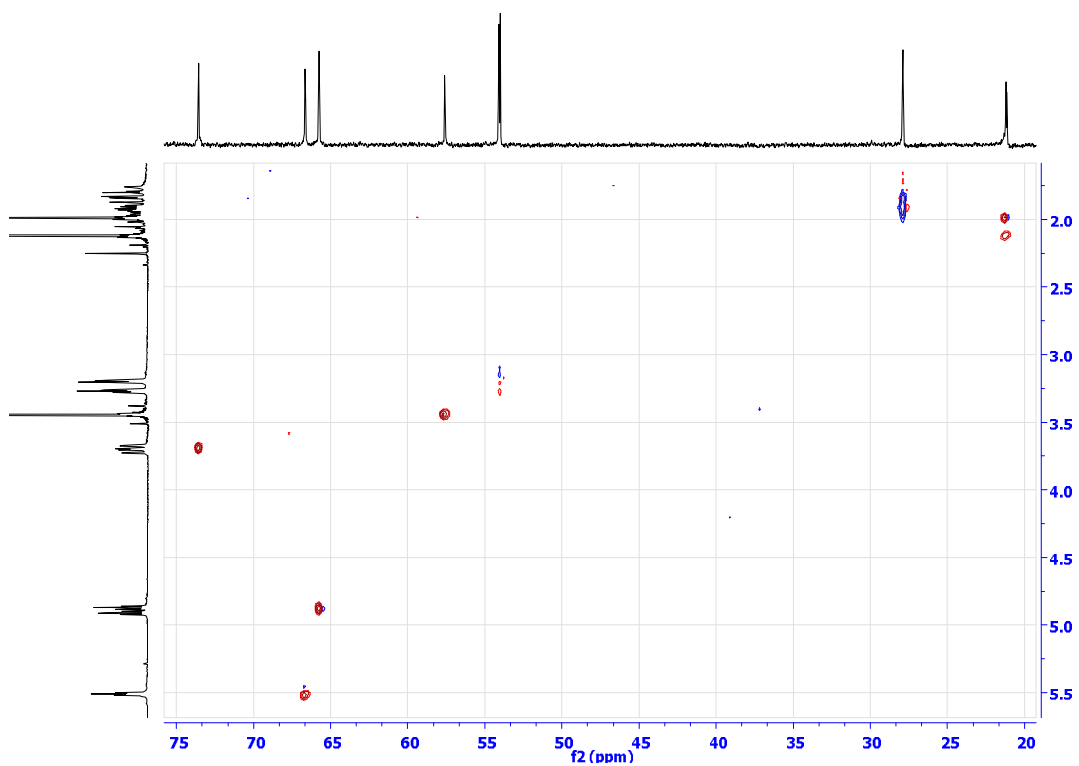
EK 141: Metoksi diasetat 136 bileşğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 142: Metoksi diasetat 136 bileşğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

EK 143: Metoksi diasetat 136 bileşğinin IR spektrumu

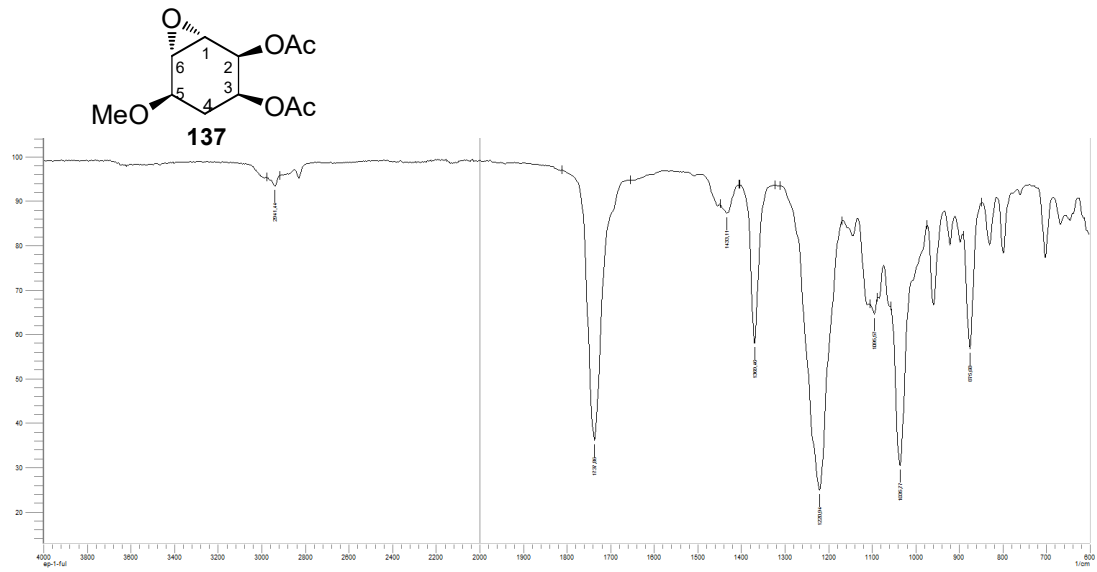
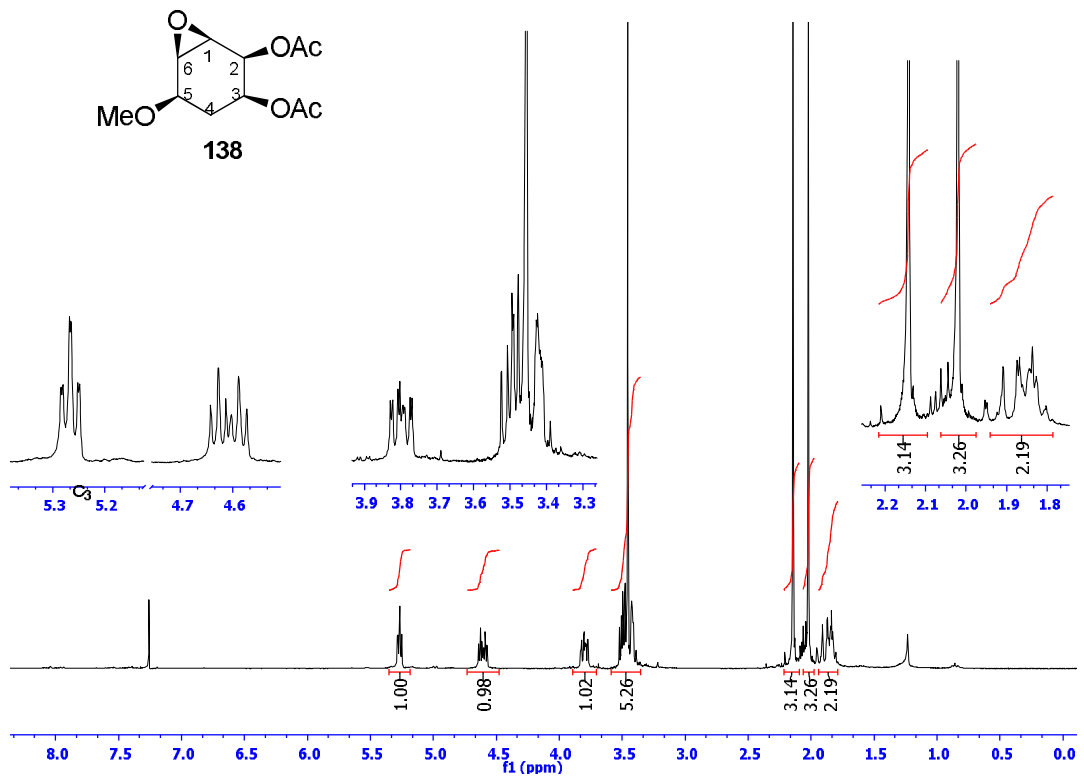
EK 144: Epoksi diasetat 137 (1.izomer) bileşğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

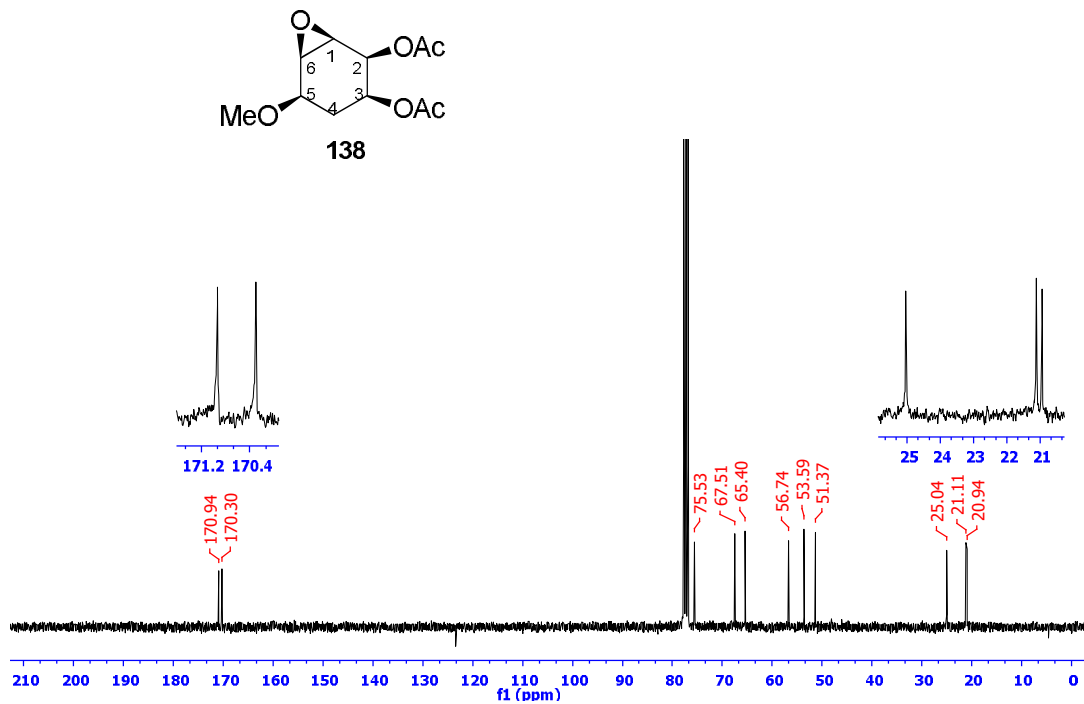
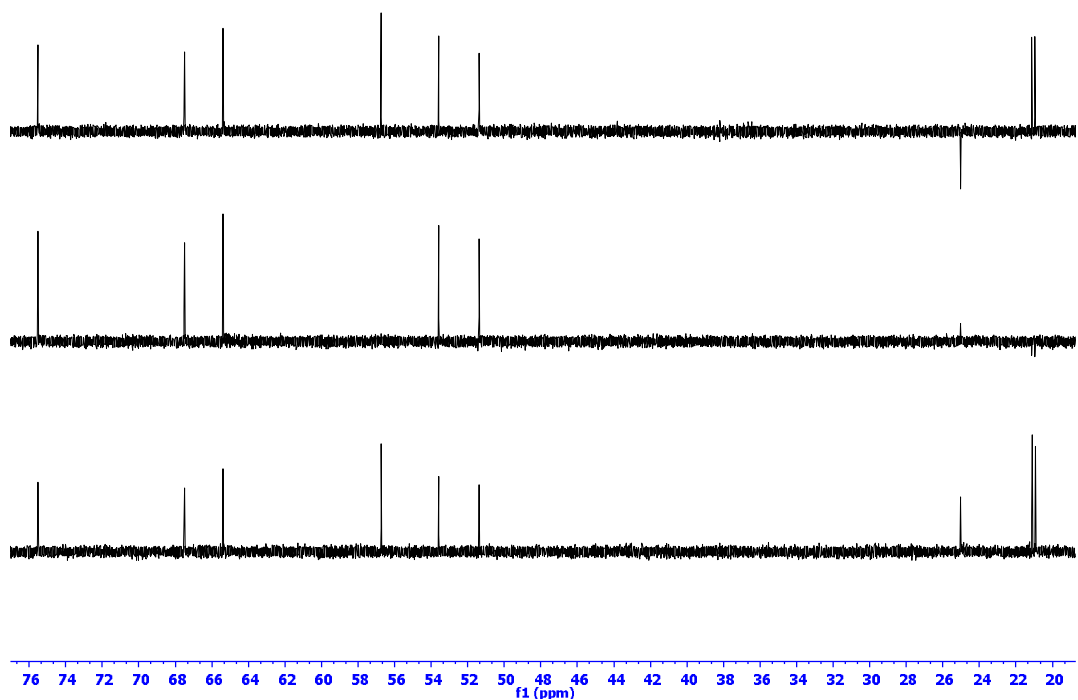
EK 145: Epoksi diasetat 137 (1.izomer) bileşğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 146: Epoksi diasetat 137 (1.izomer) bileşğinin DEPT spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

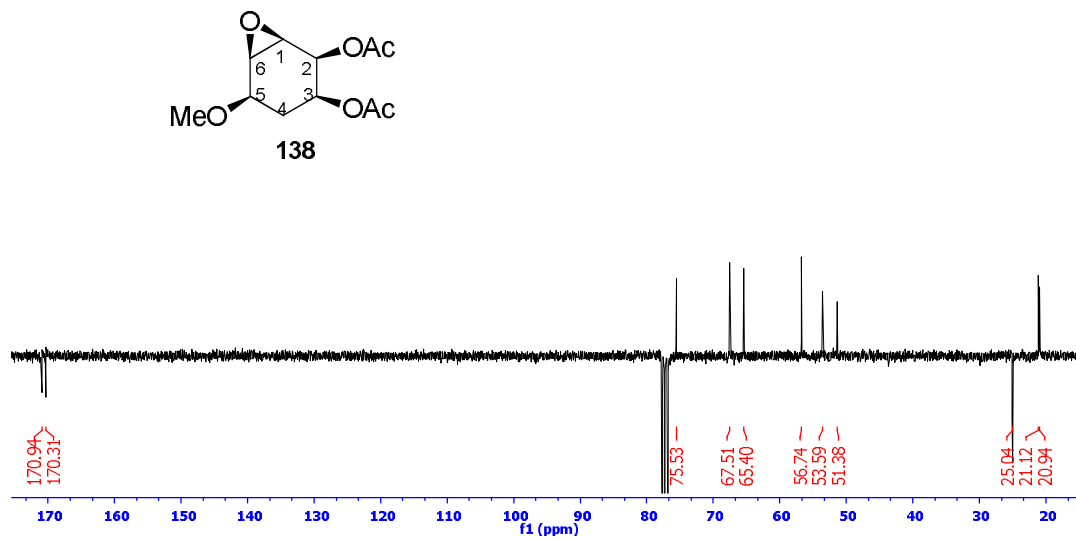
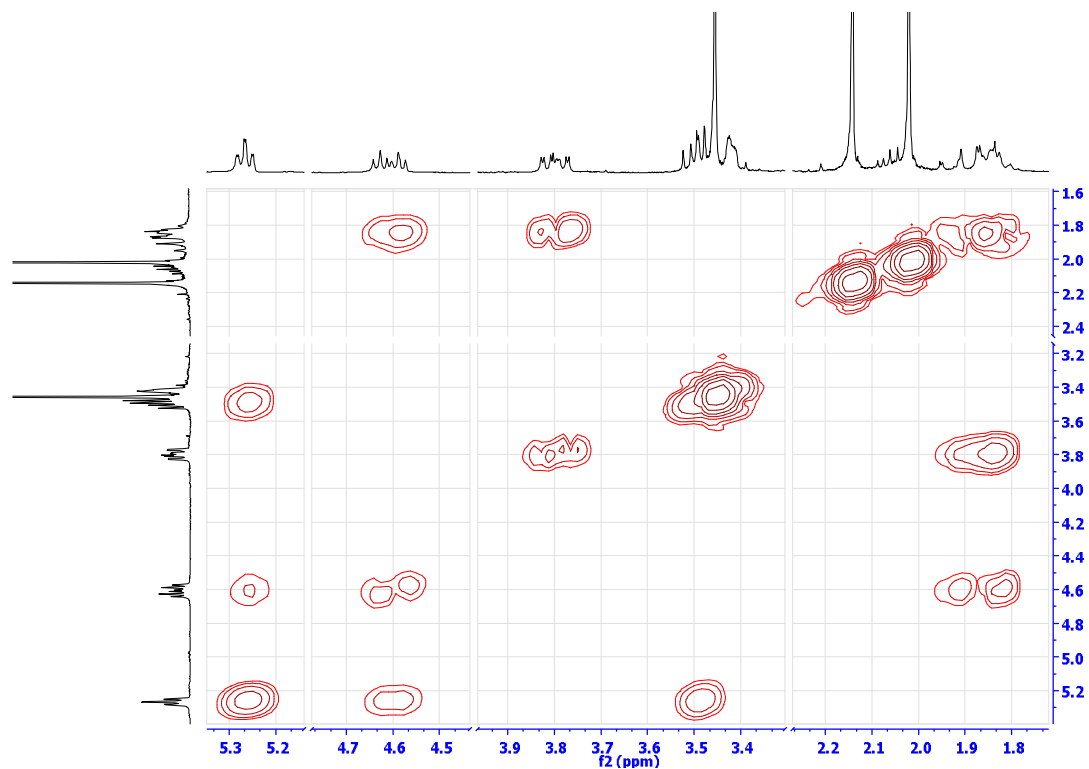


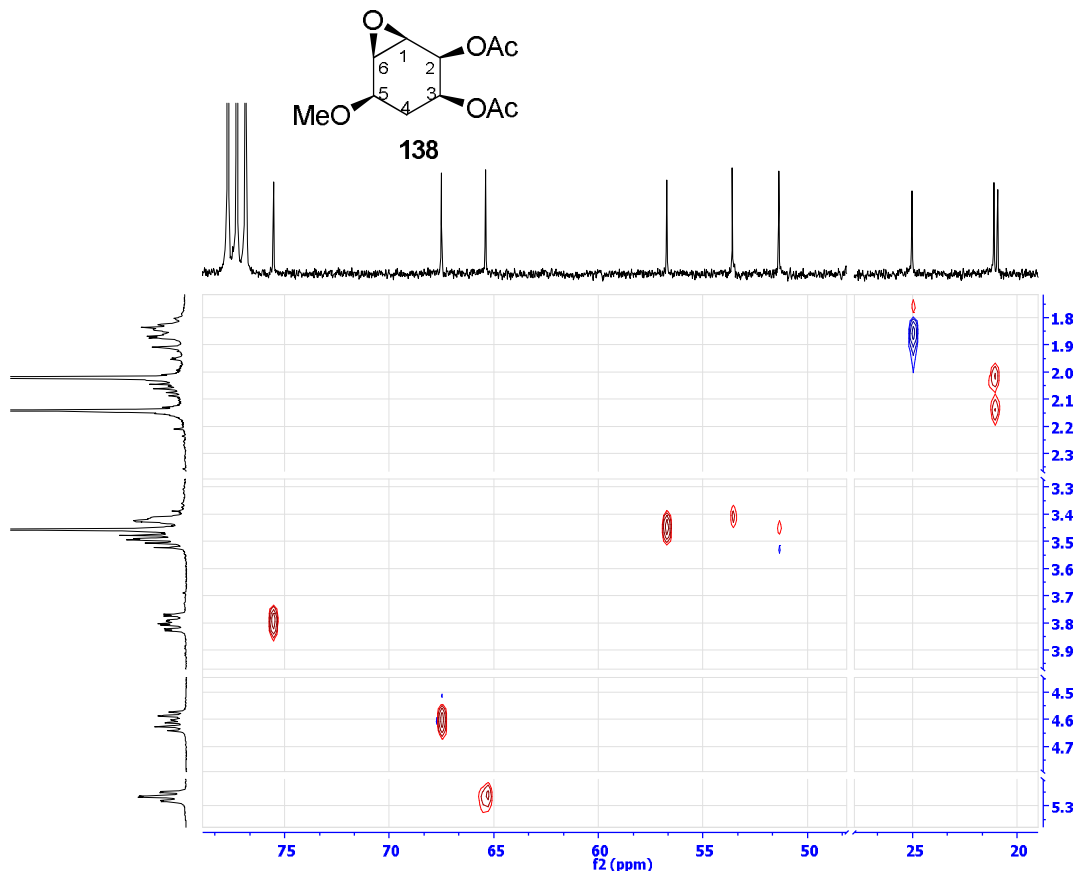
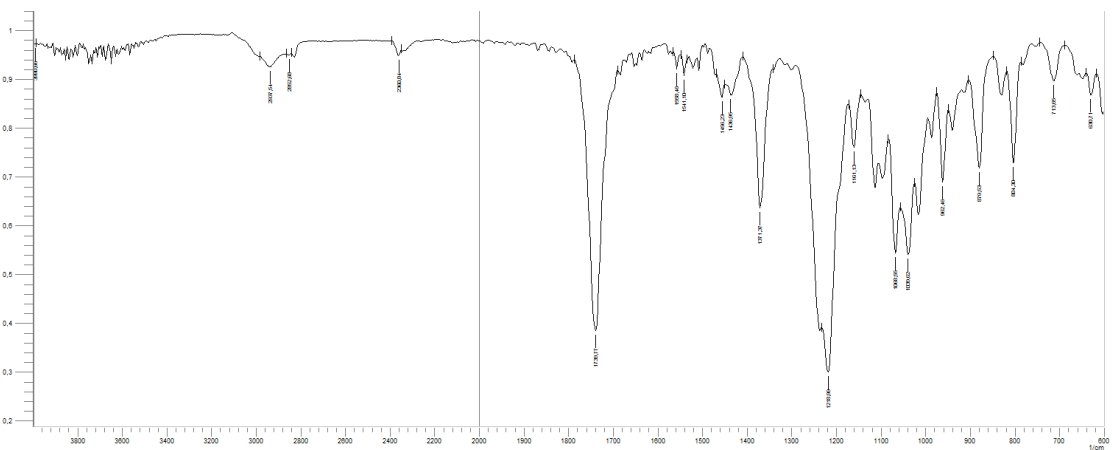
EK 147: Epoksi diasetat 137 (1.izomer) bileşğinin COSY spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)EK 148: Epoksi diasetat 137 (1.izomer) bileşğinin HETCOR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

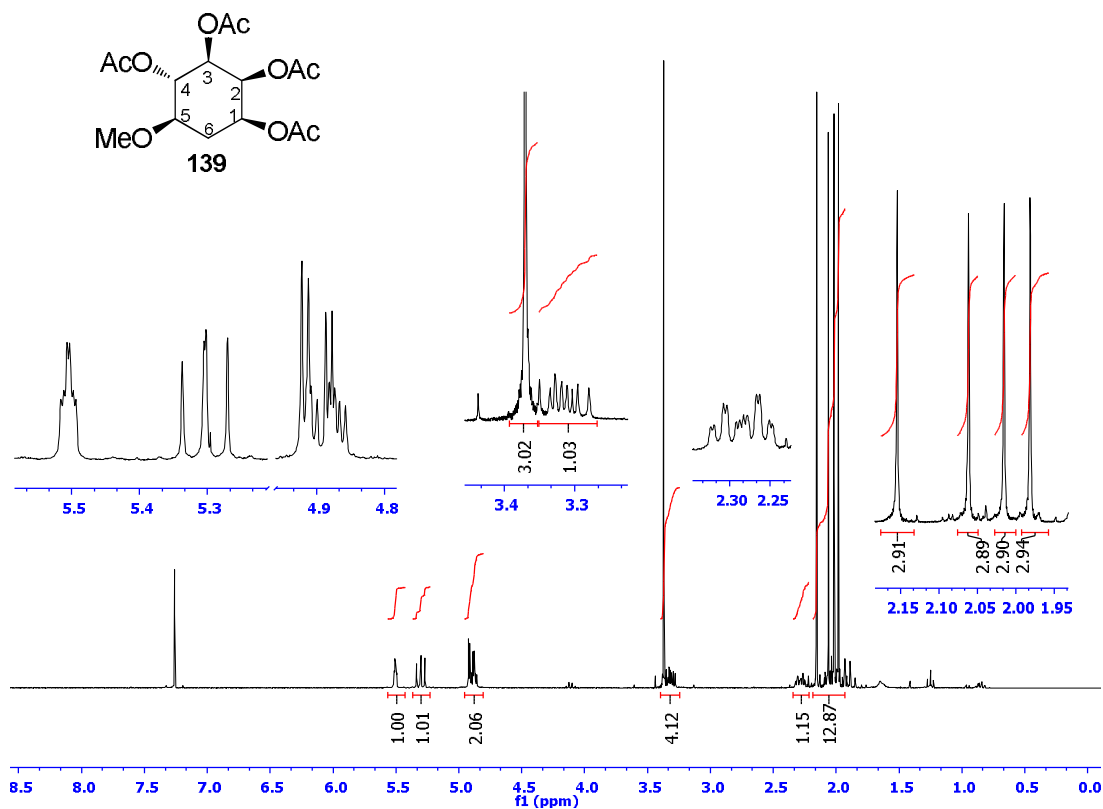
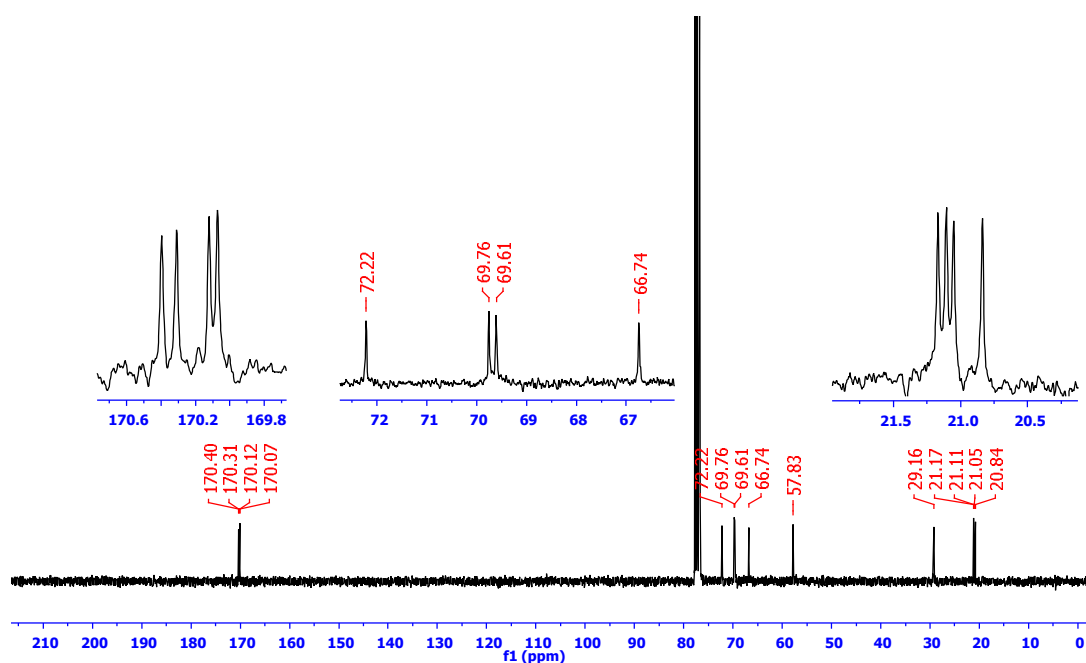
EK 149: Epoksi diasetat 137 (1.izomer) bileşğinin IR spektrumu

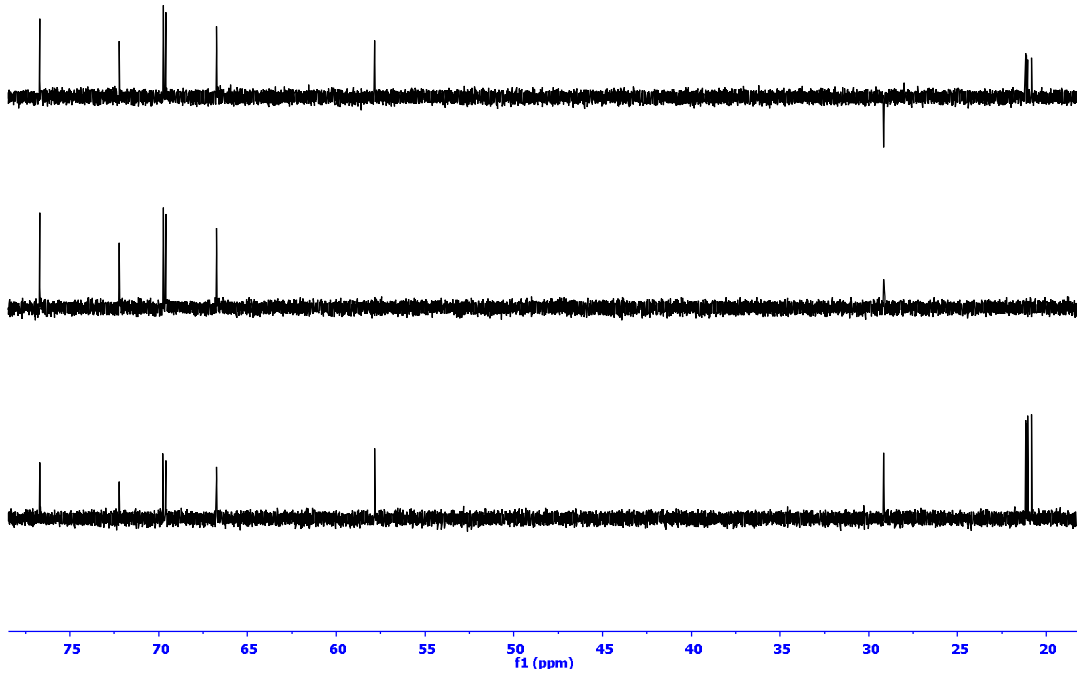
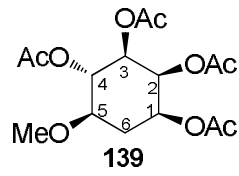
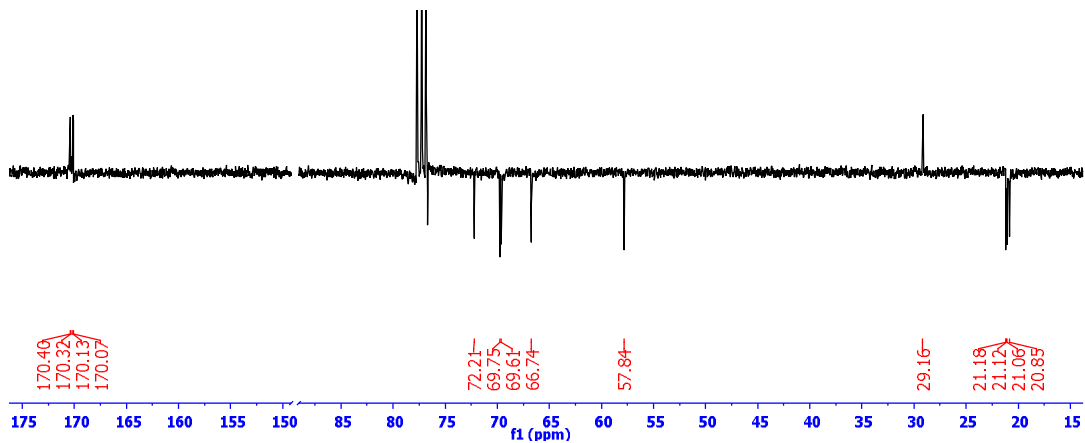
EK 150: Epoksi diasetat 138 (2.izomer) bileşğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

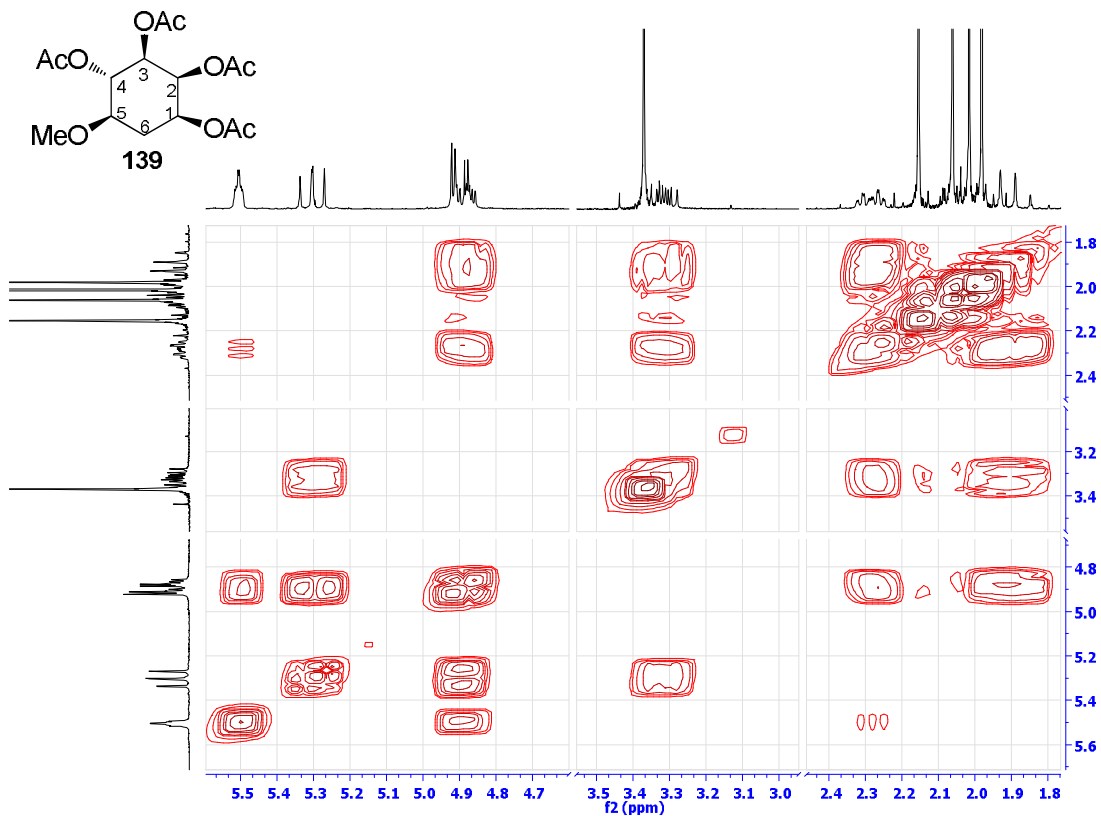
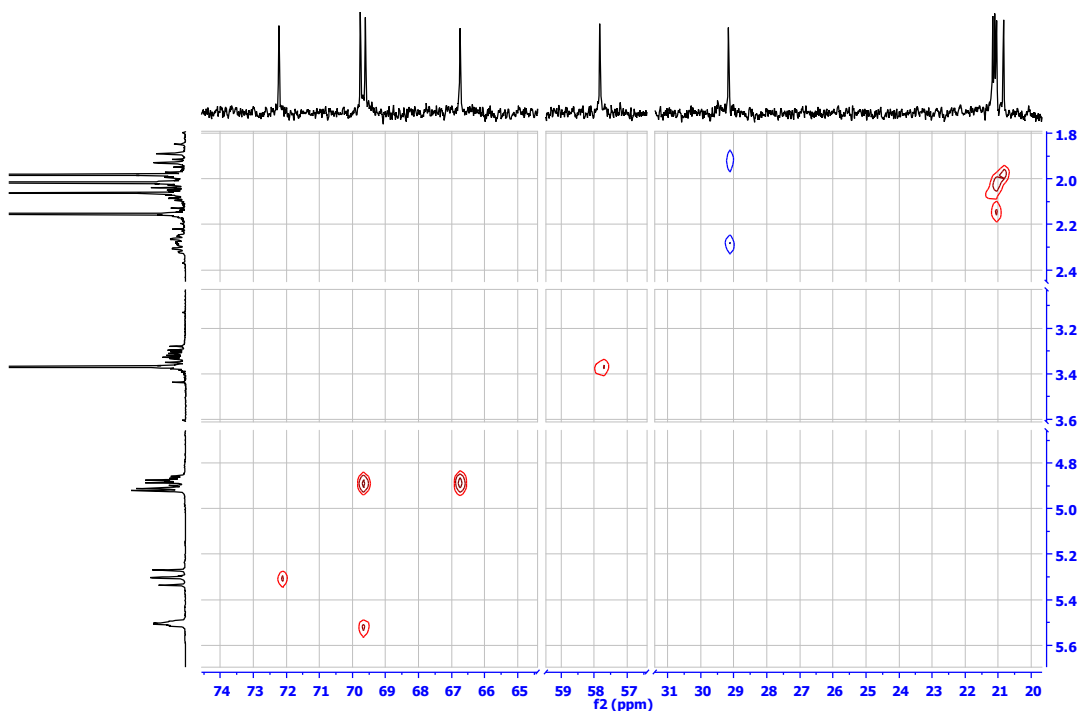
EK 151: Epoksi diasetat 138 (2.izomer) bileşğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 152: Epoksi diasetat 138 (2.izomer) bileşğinin DEPT spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

EK 153: Epoksi diasetat 138 (2.izomer) bileşğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)EK 154: Epoksi diasetat 138 (2.izomer) bileşğinin COSY spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

**EK 155:** Epoksi diasetat 138 (2.izomer) bileşğinin HETCOR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )**EK 156:** Epoksi diasetat 138 (2.izomer) bileşğinin IR spektrumu

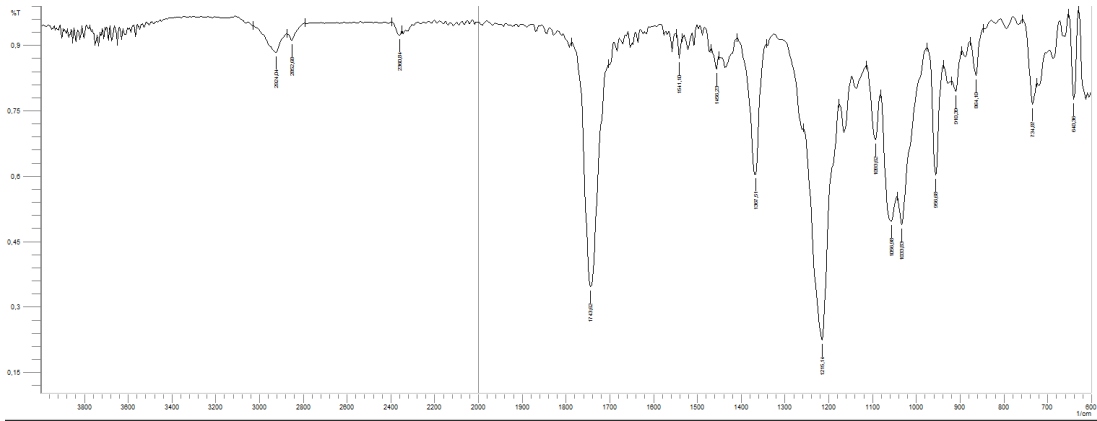
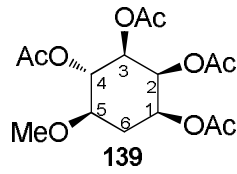
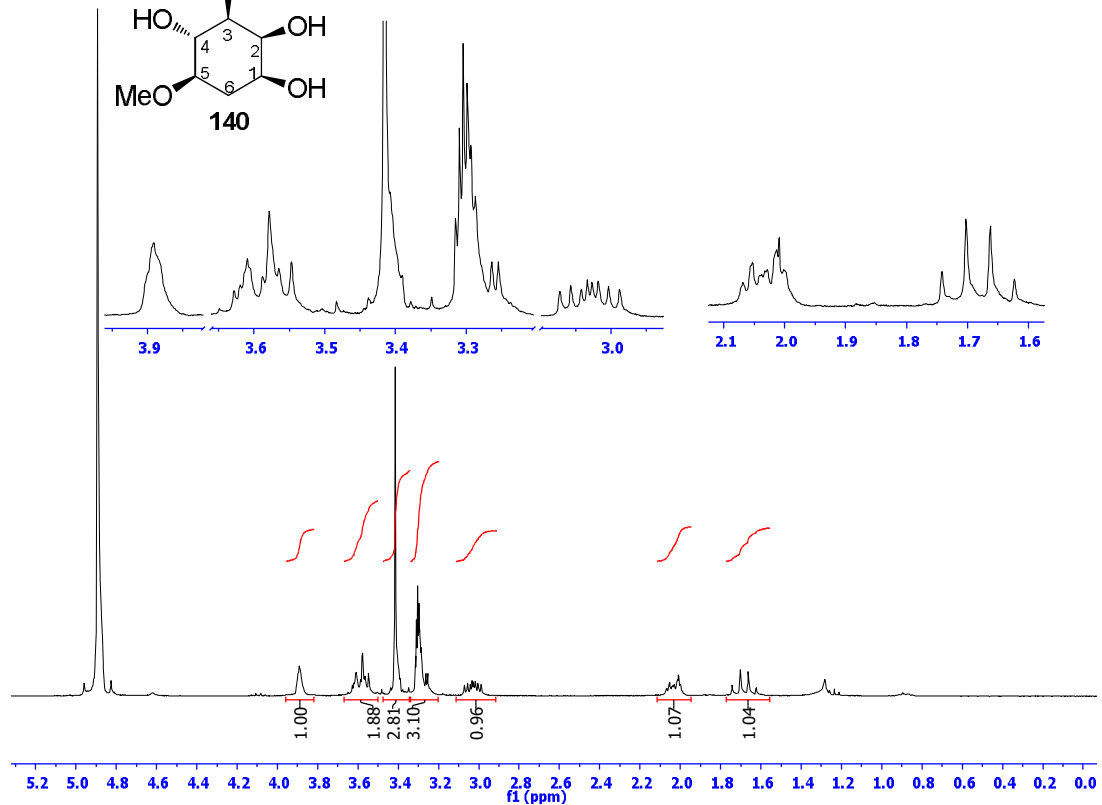
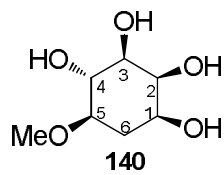
EK 157: Metoksi tetraasetat 139 (1.izomer) bileşğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 158: Metoksi tetraasetat 139 (1.izomer) bileşğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

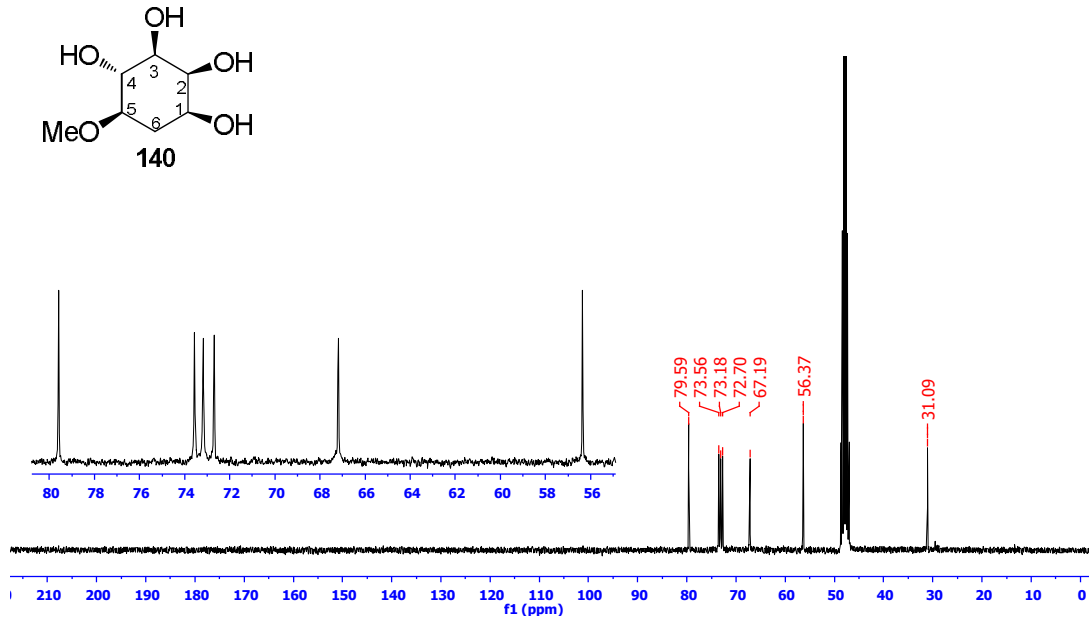
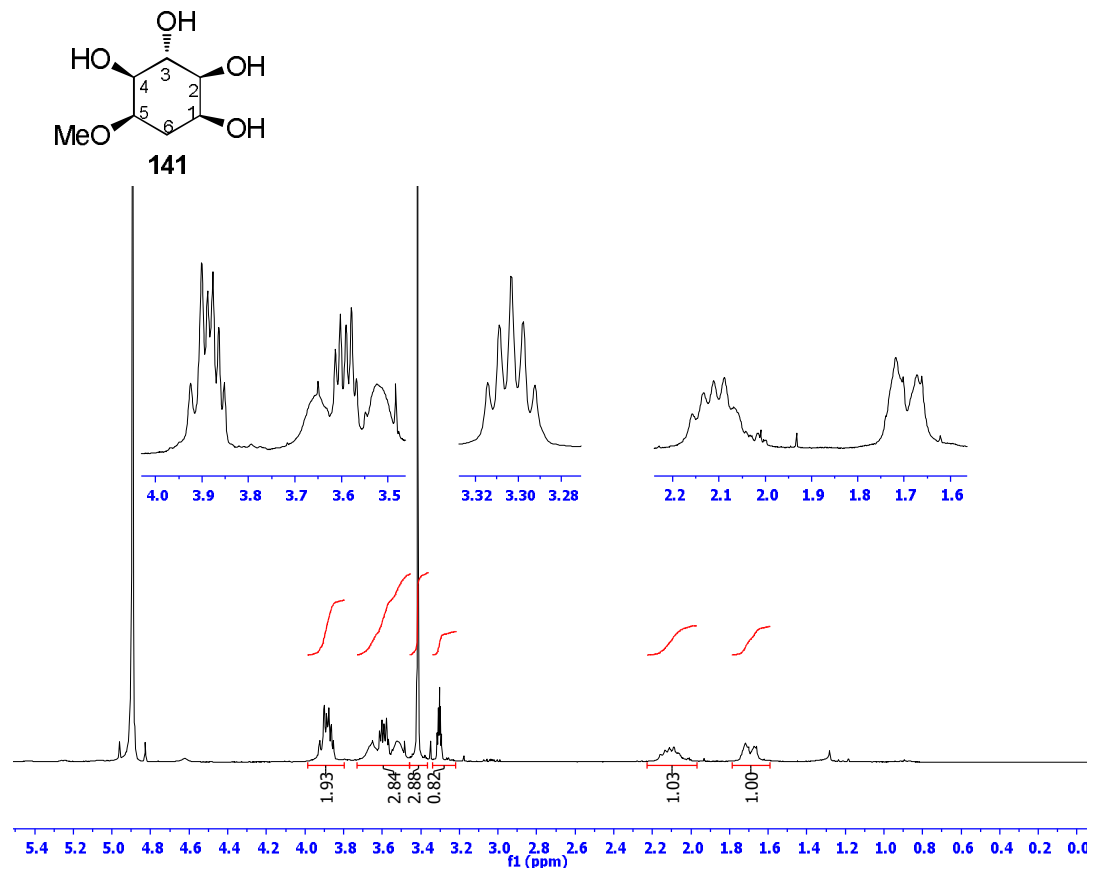
EK 159: Metoksi tetraasetat 139 (1.izomer) bileşğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)EK 160: Metoksi tetraasetat 139 (1.izomer) bileşğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

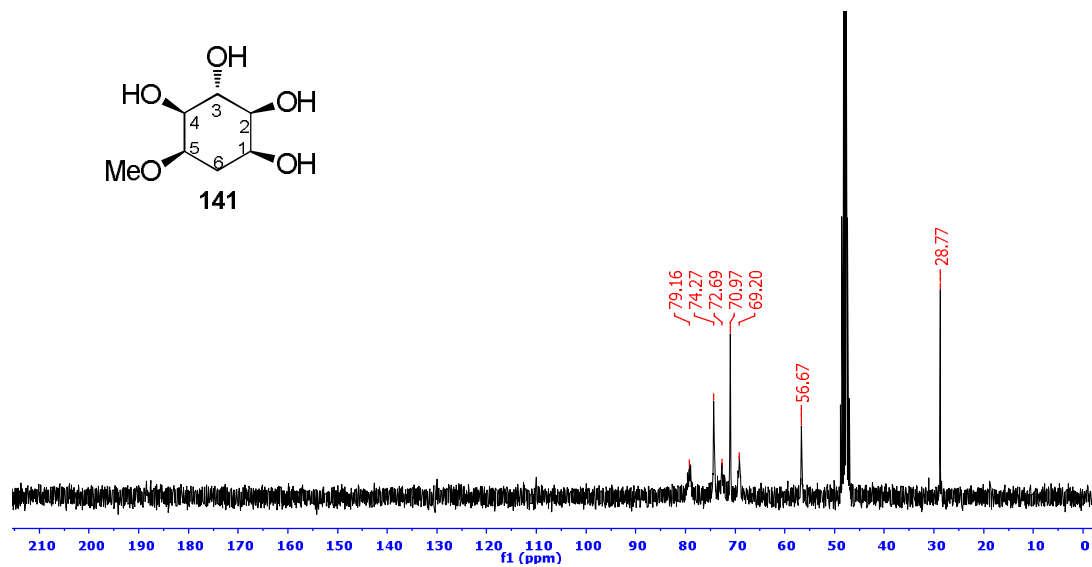
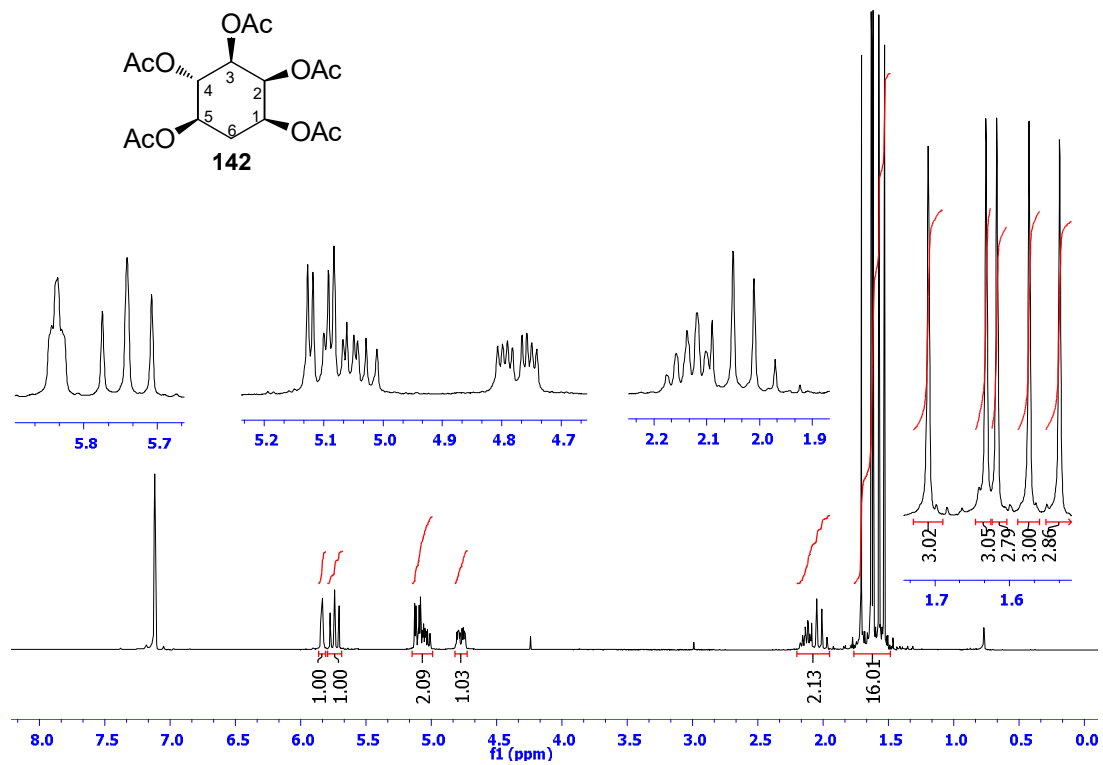
EK 161: Metoksi tetraasetat 139 (1.izomer) bileşğinin COSY spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)EK 162: Metoksi tetraasetat 139 (1.izomer) bileşğinin HETCOR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

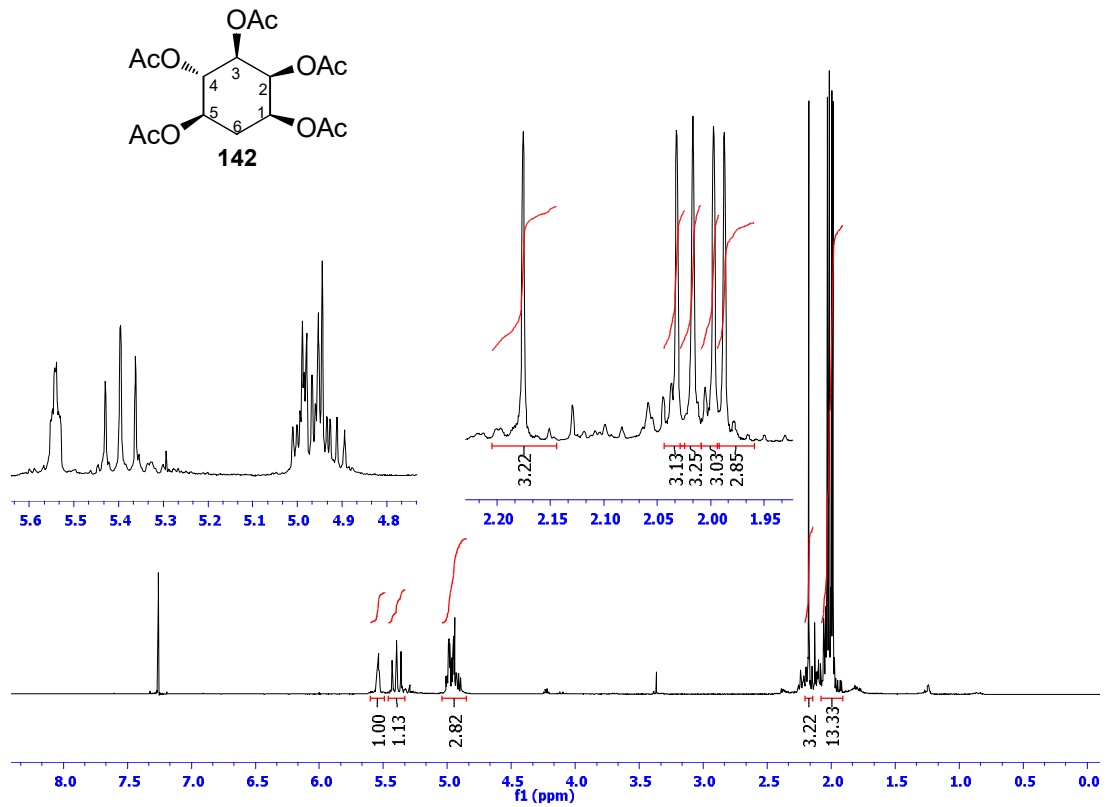
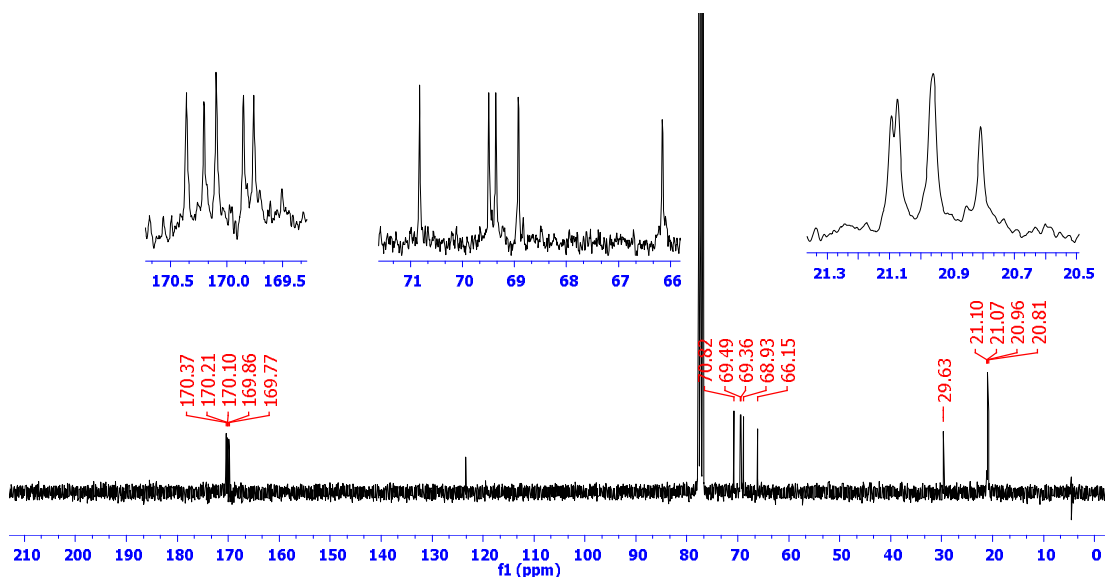


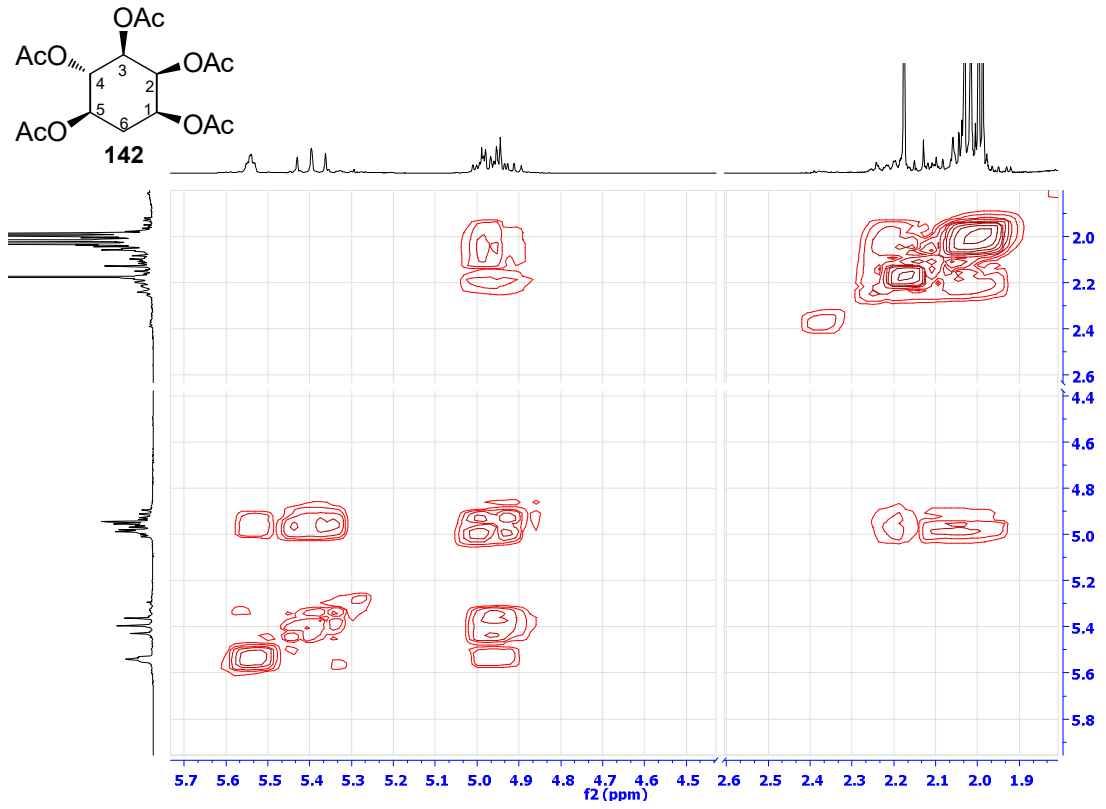
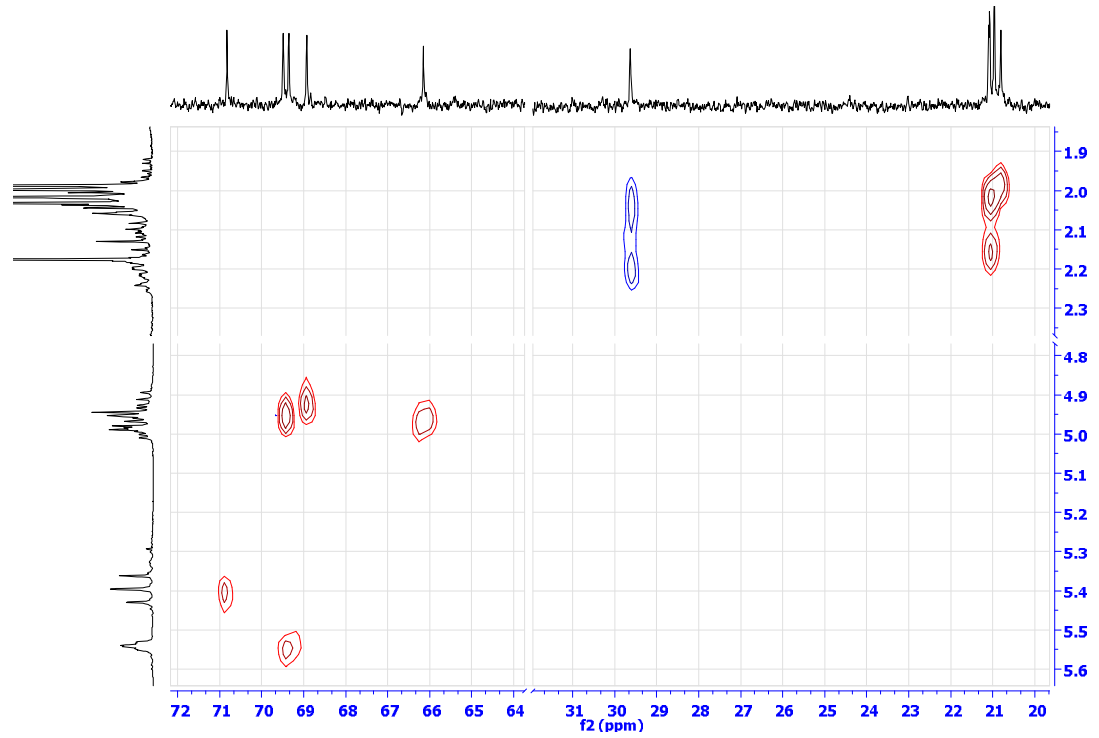
EK 163: Metoksi tetraasetat 139 (1.izomer) bileşğinin IR spektrumu

EK 164: Metoksi tetrol 140 (1.izomer) bileşğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

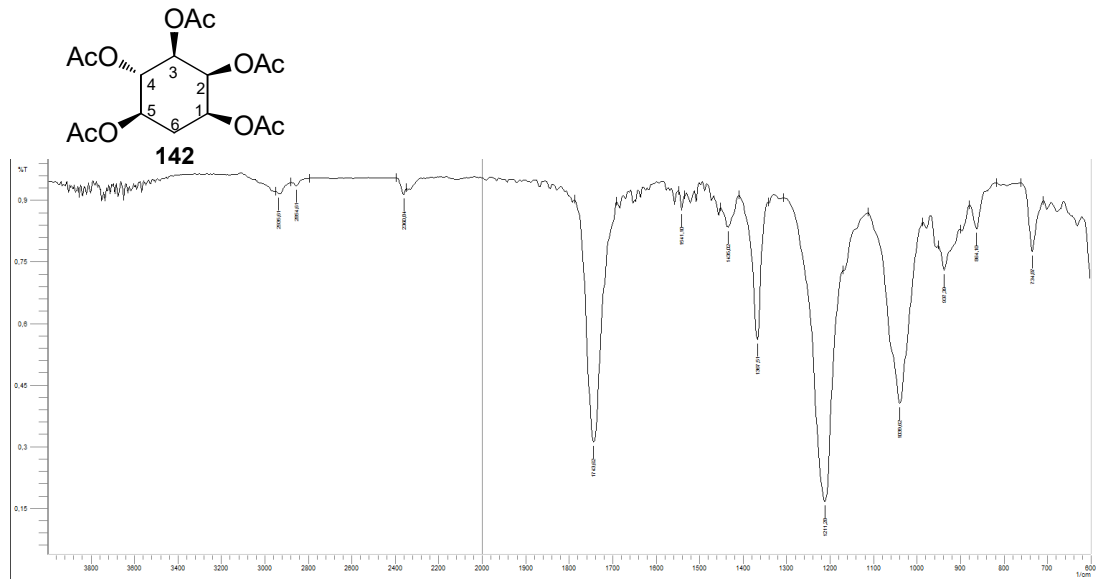
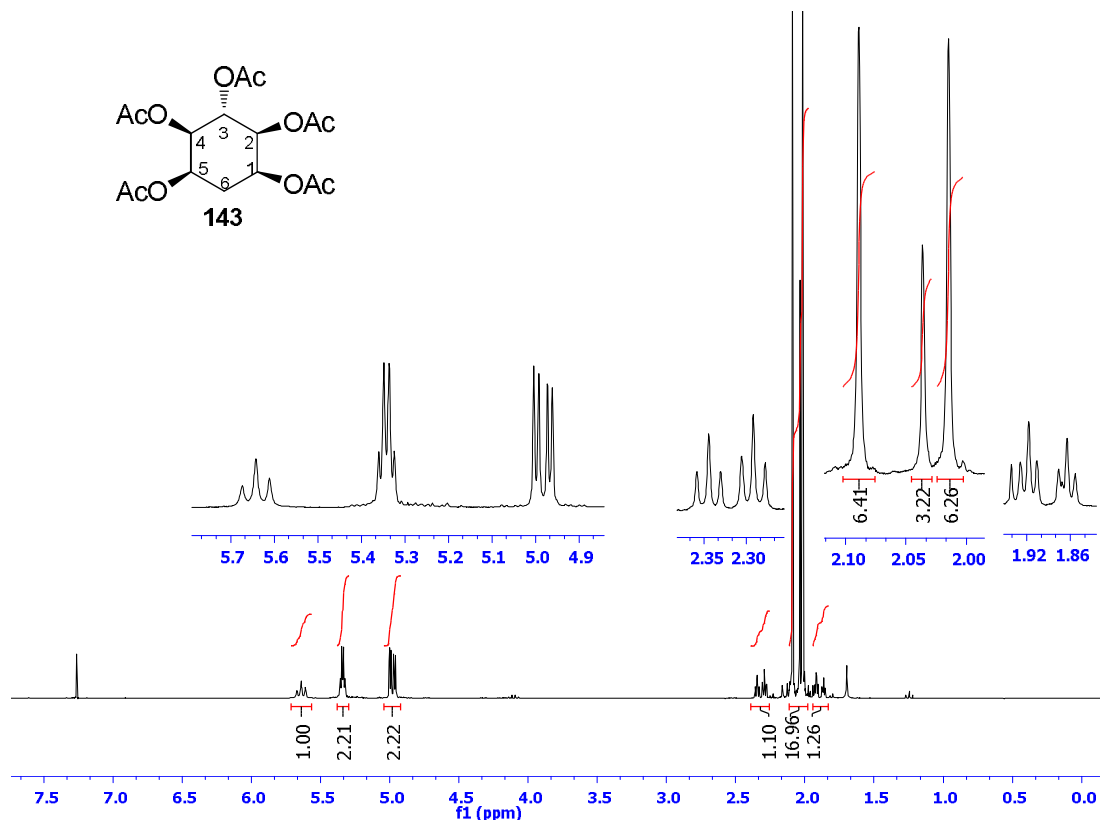
EK 165: Metoksi tetrol 140 (1.izomer) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )EK 166: Metoksi tetrol 141 (2.izomer) bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

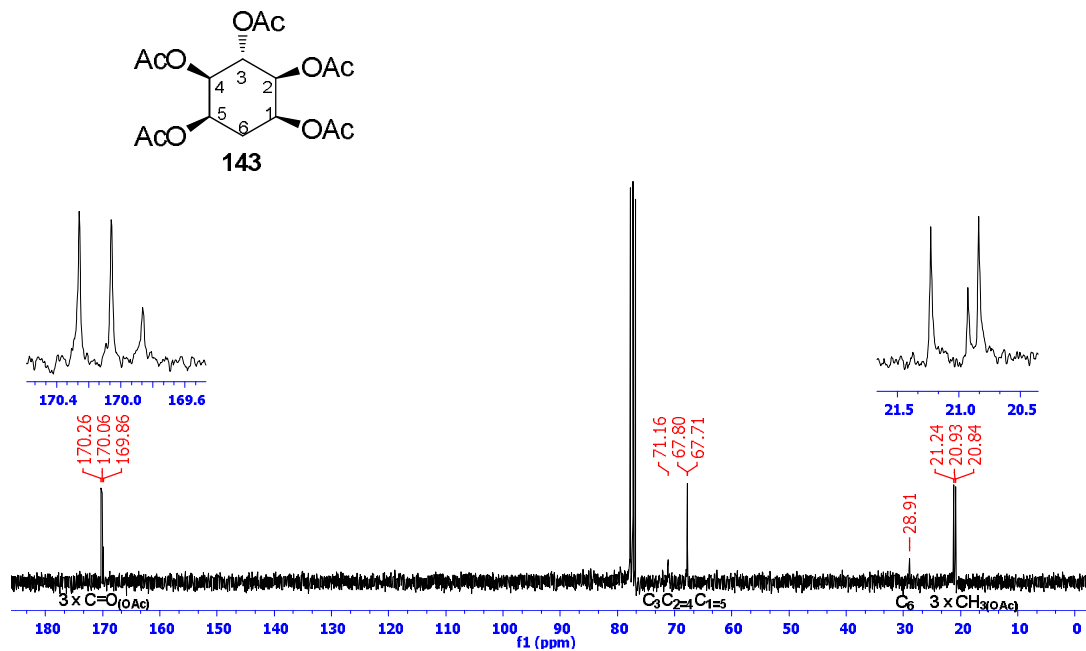
EK 167: Metoksi tetrol 141 (2.izomer) bileşğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )EK 168: Pentaasetat 142 bileşğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )

EK 169: Pentaasetat 142 bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )EK 170: Pentaasetat 142 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

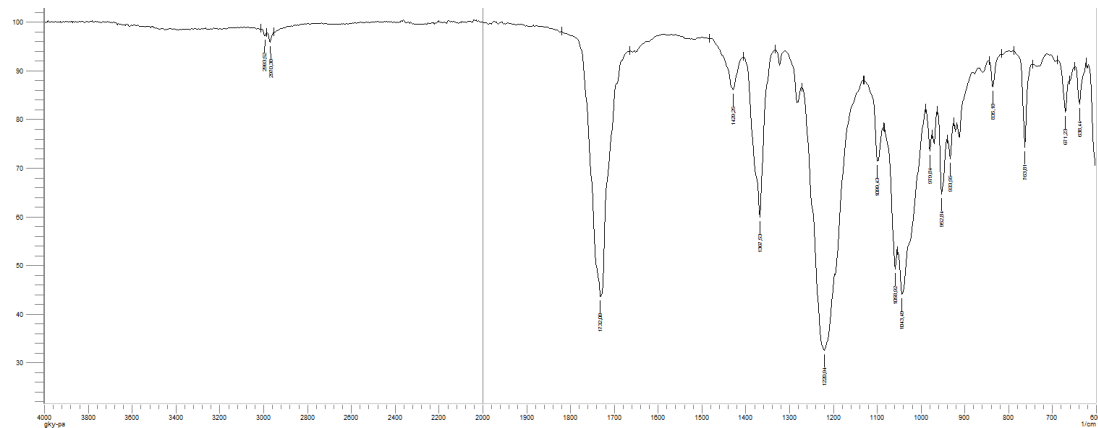
EK 171: Pentaasetat 142 bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)EK 172: Pentaasetat 142 bileşiğinin HETCOR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

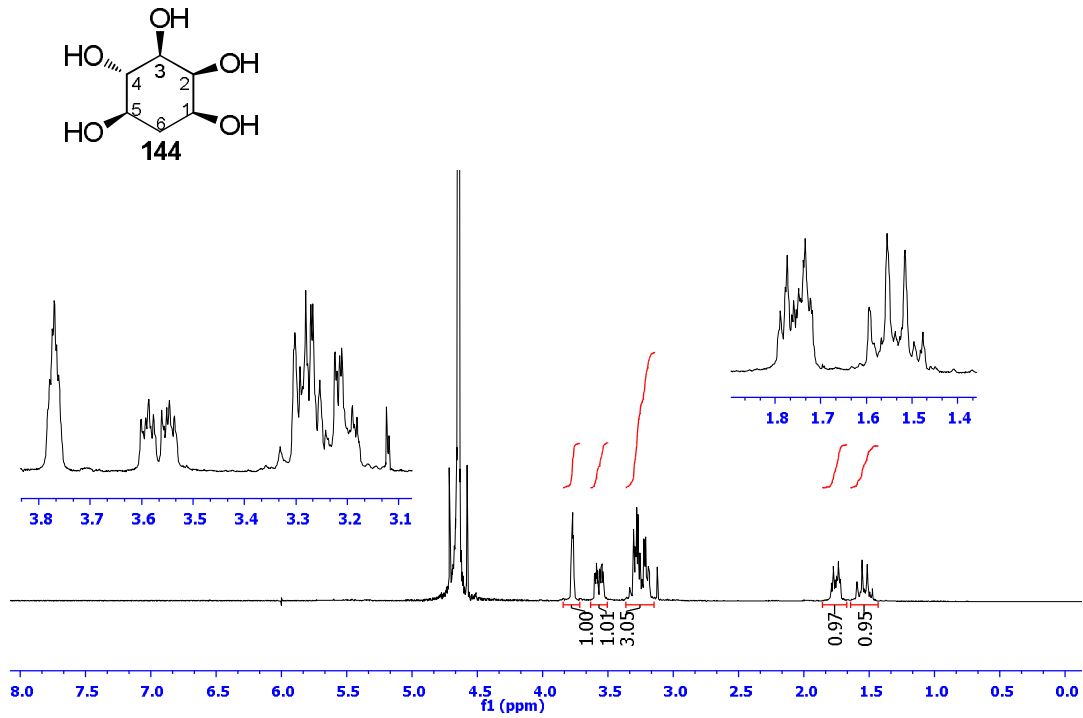
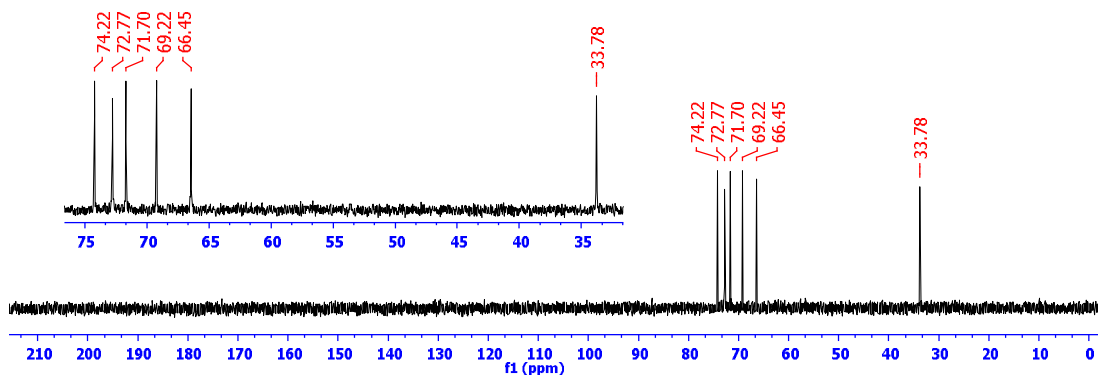
EK 173: Pentaasetat 142 bileşğinin IR spektrumu

EK 174: Pentaasetat 143 bileşğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

EK 175: Pentaasetat 143 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

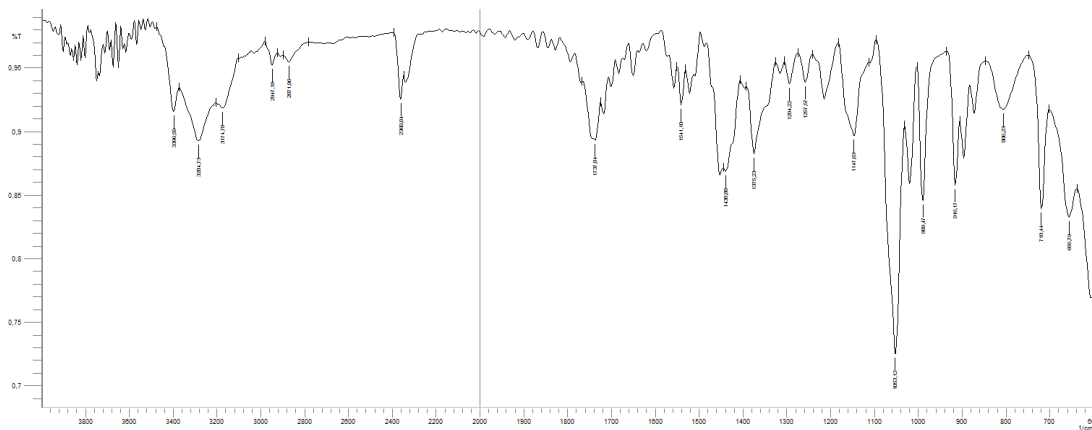
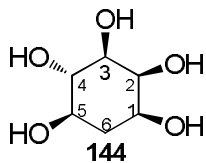
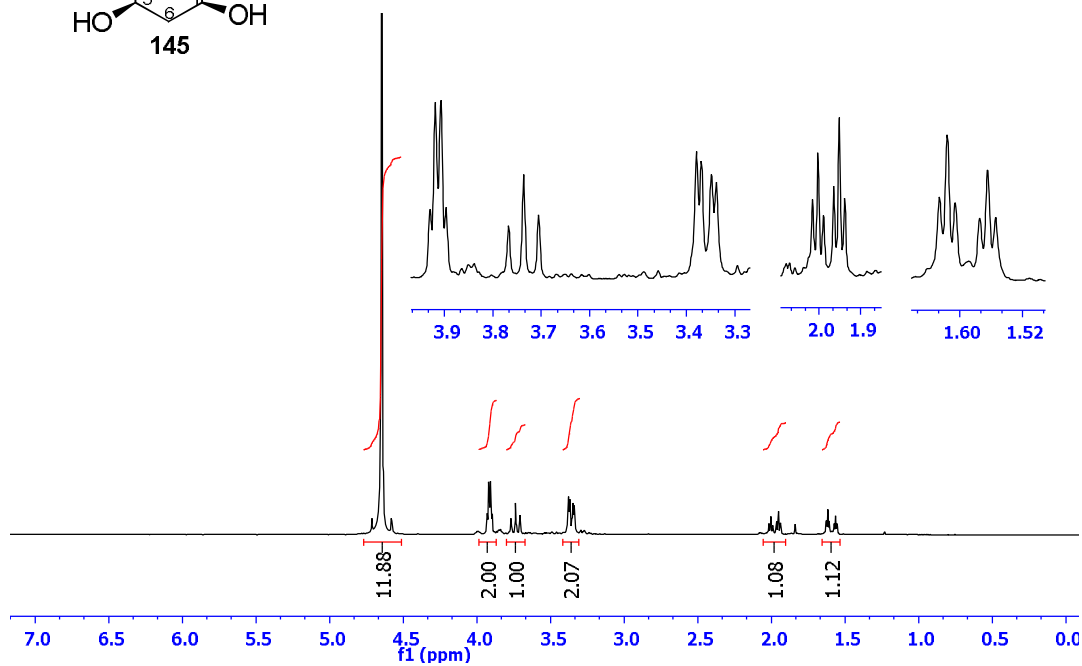
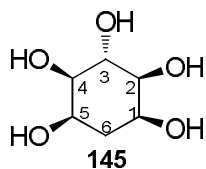
EK 176: Pentaasetat 143 bileşiğinin IR spektrumu

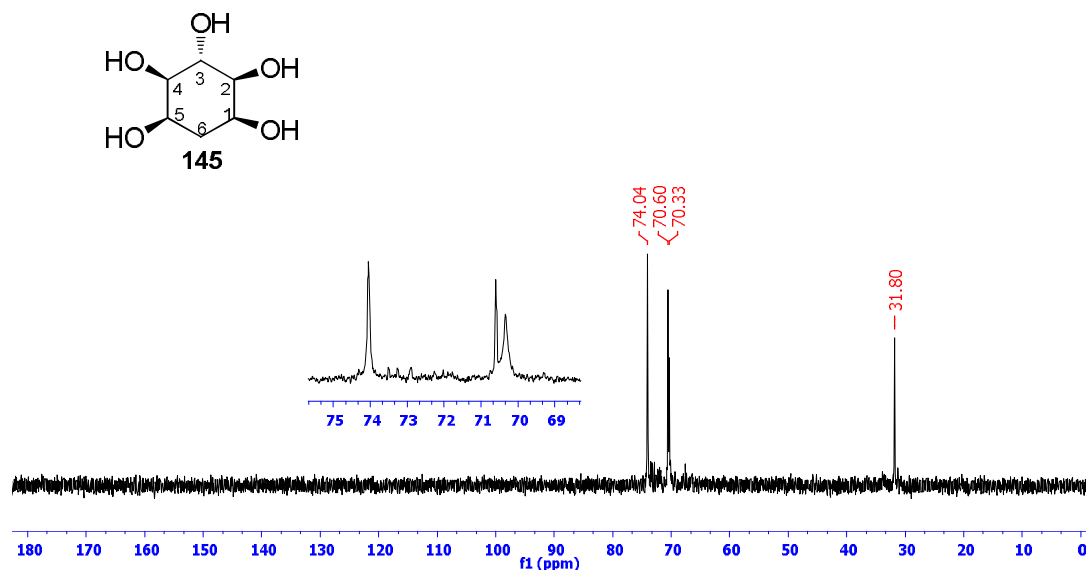


EK 177: Pentol 144 bileşğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )EK 178: Pentol 144 bileşğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )

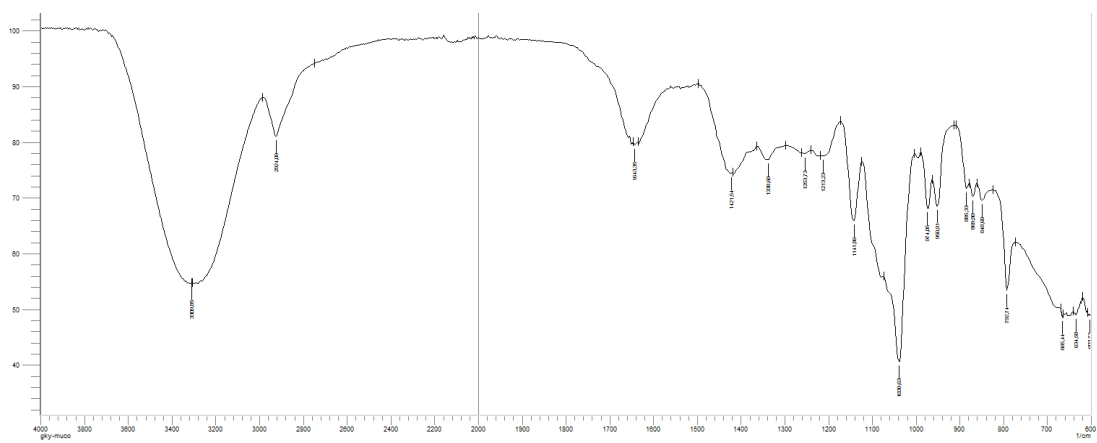


EK 179: Pentol 144 bileşiminin IR spektrumu

EK 180: Pentol 145 bileşiminin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, D<sub>2</sub>O)

EK 181: Pentol 145 bileşiminin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )

EK 182: Pentol 145 bileşiminin IR spektrumu



## ÖZGEÇMİŞ

Tahir SAVRAN, 20.02.1985 tarihinde Manisa'da doğdu. İlköğretimini 1999 yılında Manisa Ahmet Tütüncüođlu İlköğretim Okulunda ve ortaöğretimini 2002'de Manisa Lisesinde tamamladı. 2008 yılında Ege Üniversitesi Kimya Bölümünden mezun oldu. Aynı yıl Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalı Organik Kimya Bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2010 yılında yüksek lisans eğitimini bitirdikten sonra 2011 yılında Askerlik hizmetini tamamlayıp aynı yıl Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim dalı/Organik Bilim dalında Doktora eğitimine başladı.