

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OKSİJENCE YOĞUNLAŞTIRILMIŞ SİKLİTOLLERİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

DOKTORA TEZİ

Gökay AYDIN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Arif BARAN

Haziran 2016

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OKSİJENCE YOĞUNLAŞTIRILMIŞ SİKLİTOLLERİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

DOKTORA TEZİ

Gökay AYDIN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 03 / 06 / 2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.



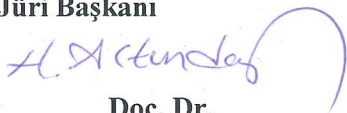
Prof. Dr.
Cavit KAZAZ
Jüri Başkanı



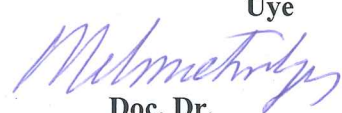
Prof. Dr.
Arif BARAN
Üye



Doç. Dr.
Mehmet NEBİOĞLU
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.



Gökay AYDIN

03.06.2016

TEŞEKKÜR

Doktora Tezi olarak sunduğum bu alıŐma, Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakóltesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. ÇalıŐmamı maddi açıdan destekleyen bu kuruma, SAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna (Proje no: 2016-50-02-004) ve projelerinden istifade ettiğim TÜBİTAK (TBAG-109T817, 113Z699)'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

ÇalıŐmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım danıŐman hocam Prof. Dr. Arif BARAN'a,

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

Tezdeki deneysel çalıŐmalarımda, NMR, IR spektrumlarının alınmasında ve maddi-manevi olarak yardımlarını ve desteklerini gördüğüm değerli lisansüstü arkadaşlarıma, doktora öğrencileri Tahir SAVRAN'a ve AraŐ. Gör. Sedat SEVMEZLER'e,

Hayatım boyunca bugünlere gelmemde en büyük paya sahip ve maddi-manevi desteklerini esirgemeyen çok değerli sevgili Annem Refiye AYDIN'a, Babam Orhan AYDIN'a ve Kız KardeŐim Merve AYDIN'a,

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

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
TABLOLAR LİSTESİ	xviii
ÖZET.....	xviii
SUMMARY	xix

BÖLÜM 1.

GİRİŞ	1
1.1. Oksijence Yoğunlaştırılmış Siklitol Türevleri.....	2
1.2. Aminsiklitol Türevleri	5

BÖLÜM 2.

OKSİJENCE ZENGİN SİKLİTOLLER	7
2.1. Singlet Oksijen ($^1\text{O}_2$) ve Özellikleri.....	7
2.2. Singlet Oksijen ile Gerçekleşen Tandem Fotooksjenasyonu ve Mekanizması	9
2.3. Tandem Fotooksjenasyonu ile Gerçekleşen Çalışmalar.....	11
2.3.1. Tandem fotooksjenasyonun 1,4-dien ve polien bileşiklerine uygulanması	11
2.3.2. Tandem fotooksjenasyonun regioseçicilik etkisinin incelenmesi ...	13
2.3.3. Tandem fotooksjenasyonun sıcaklık ve çözücü etkisinin incelenmesi.....	16
2.3.4. Tandem fotooksjenasyonunda nükleofilik etkinin incelenmesi.....	18
2.3.5. Tandem fotooksjenasyonunda stereoseçiciliğin incelenmesi.....	19

2.3.6. Tandem fotooksijenasyonunda bisiklik sistemde incelenmesi.....	21
2.4. Epoksi Halkasının Farklı Azot Reaktifleriye Açılarak Siklitol Eldesi ...	22
2.4.1. Epoksi halkasının alkil aminlerle açılarak siklitol türevlerinin eldesi	22
2.4.2. Epoksi halkasının lewis asidi seçiciliği ile mono- ve di- amino siklitol türevlerinin eldesi.....	24
2.4.3. Epoksi halkasının <i>m</i> -CPBA ile açılarak siklitol türevlerinin eldesi	26
2.4.4. Epoksi halkasının NaN ₃ ile regioseçici olarak açılması sağlanarak siklitol türevlerinin eldesi	28
2.4.5. Yerdeğiştirme yöntemi ile azido ve amino siklitol türevlerinin eldesi	29
2.4.6. Bisepoksit halkasından di-azido ve di-amino siklitol türevlerinin eldesi.....	30
2.4.7. Epoksit halkasından diazido siklitol türevlerinin eldesi	33
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE YÖNTEM.....	34
3.1. Genel Koşullar	34
3.2. Kimyasal Yöntemler	35
3.2.1. Sikloheks-4-en-1,2-dimetanol (164) sentezi.....	37
3.2.2. (4S,5R)-4,5-bis(iyodometil)sikloheks-1-en (165) sentezi	37
3.2.3. 4,5-dimetilsikloheks-1-en (166) sentezi.....	38
3.2.4. (4aR,8aS)-1,4,4a,5,8,8a-hekzahidrobenzo[d][1,2]dioksin (167) sentezi.....	38
3.2.5. Dien (166) oda sıcaklığında fotooksijenasyon ile gerçekleşen tandem ürünlerinin sentezi	39
3.2.6. Endoperoksit (167)'in 0°C sıcaklığında fotooksijenasyonu ile gerçekleşen tandem ürünleri: Bis-endoperoksit (169) ve (168)'nın sentezi.....	40
3.2.7. Bis-endo peroksit (168)'nın tiyoüre ile açılması ve asetatlandırılması: Triasetat (171) sentezi.....	40

3.2.8. Triasetat (171) epoksidasyonu: Epoksit (172) ve (174) sentezi....	41
3.2.9. Epoksit (172) asidik ortamda açılması asetatlandırılması:	
Pentaasetat (175) sentezi	42
3.2.10. Heptol (176) sentezi	43
3.2.11. Epoksit (172) NH ₃ ile hidrolizi: Epoksi pentol (177) sentezi	43
3.2.12. Epoksi pentol (177)'den pentaasetat (175) sentezi	44
3.2.13. Pentaasetat (178) sentezi	44
3.2.14. Heptol (179) sentezi	45
3.2.15. Dien (180)'in sentezi	45
3.2.16. Dien (180)'nın <i>m</i> -Kloroperbenzoik asit ile reaksiyonu	46
3.2.17. (3aRS,4SR,7RS,7aSR)-1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidroizobenzo furan-4,7-diol; Furan diol (184) sentezi	47
3.2.18. (3aRS,4SR,7RS,7aSR)- 1,3,3a,4,7,7a- Hekza hidro izo benzo furan-4,7-diil Diasetat; Furan diasetat (185) sentezi	47
3.2.19. (3aSR,4SR,5SR,7aRS)-1,3,3a,4,5,7a-Hekzahidroizobenzo furan -4,5- diol; Furan diol (186) sentezi	48
3.2.20. (3aSR,4SR,5SR,7aRS)-1,3,3a,4,5,7a-Hekzahidroizobenzo furan-4,5-diil Diasetat (187):	48
3.2.21. Hidroksibenzoat (183) ile <i>m</i> -Kloroperbenzoik Asit'in reaksiyonu:	49
3.2.22. (1aRS, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bRS)-3-Asetoksiokta hidroksi okta hidro oksiren [2,3-e] izobenzofuran-2-il 3-Kloroben zoat; Epoksi asetat benzoat (190) sentezi	50
3.2.23. (1aSR, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-Okta hidroksiren- [2,3-e]-izo benzo furan-2,3-diol; Epoksi diol (191) sentezi	50
3.2.24. (1aSR, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-3-Asetoksioktahidro oksiren-[2,3-e]-izobenzofuran-2-il 3-klorobenzoat; Epoksi asetat benzoat (192) sentezi	51
3.2.25. (1aSR, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-Oktahidrooksiren [2,3-e]izobenzofuran-2,3-diil Diasetat; Epoksi diasetat (193) sentezi	51

3.2.26. (1aRS, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-Okta hidro oksiren [2,3-e] izo benzo furan-2,3-diol; Epoksi diol (194) sentezi	52
3.2.27. (3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-7-Azido oktahidroizo benzo furan-4,5,6-triil Triasetat; Azido triasetat (195) sentezi ...	52
3.2.28. (3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-7-Azido- oktahidroizobenzofuran- 4,5,6-triol; Azido triol (196) sentezi ...	53
3.2.29. (3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-7-Amino- oktahidroizobenzofuran- 4,5,6-triol; Amino triol (197) sentezi..	53
3.2.30. 1SR, 2RS, 3SR, 4SR, 5SR, 6RS)-4,5-Bis (asetoksi metil)-6- azido siklo hekzan-1,2,3-triil Triasetat; Azido pentaasetat (198) sentezi	54
3.2.31. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5SR, 6SR)-4-Azido-5,6-bis(hidroksi metil)- sikloheksan-1,2,3-triol; Azido pentol (199) sentezi	55
3.2.32. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5SR, 6SR)-4-Amino-5,6-bis (hidroksimetil)- sikloheksan-1,2,3-triol; Amino pentol (200) sentezi	55
3.2.33. (1aRS, 2RS, 2aRS, 5aSR, 6S6aSR)-6-Hidroksioktahidro oksiren-[2,3-f] izobenzo furan-2-il 3-klorobenzoat; Epoksi benzoat (201) sentezi.....	56
3.2.34. (1aSR, 2SR, 2aSR, 5aRS, 6RS, 6aRS)-6-Asetoksi oktahidro oksiren-[2,3-f] izo benzo furan-2-il 3-klorobenzoat; Epoksi asetat benzoat (202) sentezi	56
3.2.35. (1aRS, 2RS, 2aRS, 5aSR, 6SR, 6aRS)-Okta hidro oksiren- [2,3-f] izo benzo furan-2,6-diil Diasetat; Epoksi diasetat (203) sentezi	57
3.2.36. (3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-hekza hidro izobenzo furan- 4,7-diol; Epoksi diol (204) sentezi	57
3.2.37. (3aSR, 4SR, 5SR, 6SR, 7RS, 7aRS)-6-Azido-okta hidro izo benzofuran-4,5,7-triil triasetat (205) ve (3aSR, 4SR, 5RS,6SR, 7RS, 7aRS)-6-azido-okta hidro izo benzo furan-4,5,7-triil triasetat (206); Epoksi diasetat (203) sodyum azid reaktifi ile epoksi halkasının açılması.....	58

3.2.38. (3aRS, 4RS, 5SR, 6RS, 7SR, 7aSR)-6-Azidookta hidroizo benzo furan-4,5,7-triol; Azido triol (208) sentezi	59
3.2.39. (3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aRS)-6-Amino-okta hidro izo benzo furan-4,5,7-triol; Amino triol (209) sentezi	59
3.2.40. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5RS, 6SR)-5,6-Bis (asetoksi metil)- 3-azido siklo hekzan-1,2,4-triil Triasetat; Azido pentaasetat (210) sentezi	60
3.2.41. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5RS, 6SR)-3-Azido-5,6-bis (hidroksi metil)-siklo hekzan-1,2,4-triol; Azido pentol (211) sentezi	60
3.2.42. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5RS, 6SR)-3-Amino-5,6-bis (hidroksi metil)-siklo hekzan-1,2,4-triol; Amino pentol (212) sentezi	61
3.2.43. (1aRS, 1bRS, 2aRS, 2bRS, 5aSR, 5bRS)-Oktahidrobis (oksiren)-[2,3-e:2',3'-g]-izobenzofuran (213) ve (1aRS, 1bSR, 2aSR, 2bSR, 5aRS, 5bRS)-Oktahidrobis(oksiren)- [2,3-e:2',3'-g]-izobenzofuran (214) sentezi; Dien (180)'in 2.5 ekivalent <i>m</i> -Kloroperbenzoik asit ile epoksidasyon reaksiyonu	61
3.2.44. (3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-7-Azido-5-etoksi okta hidroizobenzofuran-4,6-diil Diasetat (215) ve (3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-5,7-Diazidooktahidroizobenzofuran -4,6-diil Diasetat (216); <i>trans</i> -Bisepoksit (213) sodyum azid ile gerçekleşen reaksiyonu.....	62
3.2.45. (3aSR,4SR,5RS,6SR,7RS,7aSR)-5,7-Di azido-okta hidro iso benzo furan-4,6-diol; Diazido diol (217) sentezi	63
3.2.46. (3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-5,7-Di amino okta hidro izo benzo furan-4,6-diol; Diamino diol (218) sentezi	63
3.2.47. (1SR, 2RS, 3SR, 4SR, 5SR, 6RS)-4,5-Bis (asetoksi metil)-2,6-diazido siklo hekzan-1,3-diil Diasetat; Diazido tetraasetat (219) sentezi	64

3.2.48. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5SR, 6SR)-2,4-Di azido-5,6-bis (hidroksi metil) siklo hekzan-1,3-diol; Diazido tetrol (220) sentezi	64
3.2.49. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5SR, 6SR)-2,4-Di amino-5,6-bis (hidroksi metil) siklo hekzan-1,3-diol; Diamino tetrol (221) sentezi	65
3.3. Biyolojik Yöntemler.....	65
3.3.1. α -Glukozidaz aktivite testi	65
3.3.2. α -Amilaz aktivite testi	66
BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	68
BÖLÜM 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	107
KAYNAKLAR.....	123
EKLER.....	129
ÖZGEÇMİŞ	299

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AcCl	: Asetil klorür
Ac ₂ O	: Asetik anhidrit
APT	: Bağlı proton testi
br.s	: Geniş singlet
br.d	: Geniş dublet
br.dd	: Geniş dubletin dubleti
br.t	: Geniş triplet
br.q	: Geniş kuvartet
BnBr	: Benzil bromür
BCl ₃	: Bor triklorür
CeCl ₃	: Seryum (III) klorür
CDCl ₃	: Dötero kloroform
CD ₃ OD	: Dötero metanol
C ₆ D ₆	: Dötero benzen
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
ddd	: Dubletin dubletin dubleti
dddd	: Dubletin dubletin dubletin dubleti
dt	: Dubletin tripleti
dq	: Dubletin kuvarteti
ddt	: Dubletin dubletin tripleti
dm	: Dubletin multiplieti
DEPT	: Kutuplaşma transferiyle bozulmadan artış
DET	: N,N-dietiltriftamin
DBU	: 1,8-diazabsiklo[5,4,0]undek-7-en
DMSO	: Dimetil sülfoksit

DME	: Dimetoksi etan
DMAP	: 4-Dimetilaminopiridin
DNS	: 3,5-dinitro salisilik asit
dppf	: Difenilfosfin
D ₂ O	: Dötero su
DDQ	: 2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon
Et ₄ NOAc	: Tetraetil amonyum asetat
FVT	: Flash Vakum Termolizi
HMBC	: Heteronükleer çoklu (multiple) bağ uyumu
HMQC	: Heteronükleer çoklu (multiple) kuantum uyumu
<i>hν</i>	: Yüksek voltaj
H ₂ NSO ₃ H	: Sülfamik asit
IC ₅₀	: Maddenin % 50 inhibisyondaki derişimi
iPr ₂ NEt	: Diizopropiletilamin
LiAlH ₄	: Lityum alüminyum hidrür
LiClO ₄	: Lityum perklorat
m	: Multiplet
<i>m</i> -CPBA	: <i>Meta</i> -klor <i>per</i> benzoik asit
Me ₂ C(OMe) ₂	: 2,2-dimetoksipropan
Me ₂ S	: Dimetil sülfür
MsCl	: Metan sülfonil klörür
MOMCl	: Kloro metil metil eter
nm	: Nanometre
NaBH ₄	: Sodyum bor hidrür
NaH	: Sodyum hidrid
NaN ₃	: Sodyum azid
NBS	: N-Bromosüksinimit
(NH ₂)CS	: Tiyoüre
NH ₃	: Amonyak
NH ₄ Cl	: Amonyum klorür
NMO (NMMO)	: N-metil morfolin oksit
OCOPh (OBz)	: Benzoil

$^1\text{O}_2$: Singlet Oksijen
OsO_4	: Osmiyum tetraoksit
$(\text{PhO})_3\text{P}$: Fenil fosfit
p	: Pentet
PNPG	: <i>Para</i> -nitro fenil glukopiranozit,
$-\text{PO}_3\text{H}_2$: Fosfat
PTAD	: 4-Fenil-1,2,4-triazolin-3,5-dion
PTS	: <i>para</i> -Toluen sülfonik asit
R_f	: Tutma faktörü
RCM	: Halka kapanma metatezi
rpm	: Dakikadaki dönme hızı
q	: Kuartet
qd	: Kuartetin dubleti
s	: Singlet
t	: Triplet
TBAF	: Tetra-n-bütillamonyumflorid
TBDMSCl	: tert-Bütildimetil silil eter
ter-Bu	: Tersiyer butil
$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$: Titanyum tetraizopropoksit
TEA	: Trietil amin
TPP	: Tetra fenil porfirin
$\text{Yb}(\text{OTf})_3$: Yterbium (III) trifloro metan sülfonat
μM	: Mikro molar
μL	: Mikro litre
δ	: Kimyasal kayma
λ	: Dalga boyu

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Siklitol türevleri	2
Şekil 1.2. Diamino konduritollerin yapısal izomerleri.....	3
Şekil 1.3. Biyolojik aktivite gösteren bazı karbaşekerler.....	5
Şekil 1.4. Bazı aminosiklitol türevleri.....	6
Şekil 2.1. Oksijen molekülünün (O ₂) atomik ve moleküler orbitallerinin şematik olarak gösterilişi	7
Şekil 2.2. Singlet ve triplet oksijenin elektronik konfigürasyonları ve bazı özellikleri	8
Şekil 2.3. Singlet oksijen ile gerçekleşen dört farklı reaksiyon tepkime çeşidi.....	9
Şekil 2.4. Singlet oksijen ile gerçekleşen en reaksiyonlarının regioselektif modeli	10
Şekil 2.5. Singlet oksijen ile bölgesel yönelim ve etkileşim düzeni	11
Şekil 2.6. A yolu: 1,3,5-trien ester 15'in tandem reaksiyonu.....	12
Şekil 2.7. B yolu: 1,4-dien 23'nin tandem reaksiyonu.....	13
Şekil 2.8. E,E-4 ve E,Z-4 bileşiklerinin singlet oksijen ile en reaksiyonlarının regioseçiciliği.....	14
Şekil 2.9. Bileşik 30 ve 33 singlet oksijen ile [4+2] siklokatalizma reaksiyonu.....	15
Şekil 2.10. E-10, E,Z-10 ve 36 bileşiklerinin singlet oksijen ile en reaksiyonlarının regioseçiciliği	16
Şekil 2.11. İnden 39 bileşiğinin oda sıcaklığında singlet oksijen reaksiyonu.....	17
Şekil 2.12. İnden 39 fotooksijenasyon reaksiyonu.....	17
Şekil 2.13. İnden 39 bileşiğinin singlet oksijen ile tandem reaksiyon mekanizma önerisi.....	17
Şekil 2.14. 6,6-dietoksifulvene 47 bileşiğinin singlet oksijen ile tandem reaksiyonu.....	18

Şekil 2.15. Endoperoksit 48 bileşiğinin ekzosiklik çift bağına su katılması ve oluşan ürünler	19
Şekil 2.16. 1,4-sikloheksadien 57'den çıkılarak ard arda iki kez singlet oksijen katılması.....	20
Şekil 2.17. Endoperoksit 59 ve 60'dan çıkılarak kuersitol 63 ve 66 sentezi	20
Şekil 2.18. Tetrahidronaftalen 67 çıkılarak brom-diperoksit 70 eldesi	21
Şekil 2.19. Diklor 72 ve aromatik 73 sentezi	22
Şekil 2.20. Tetraasetat (\pm)-74'den yola çıkılarak farklı epoksi ürünleri (+)-80 ve (+)-78 sentezi	23
Şekil 2.21. (+)-80 ve (+)-78 epoksi izomerlerinden aminosiklitol türevlerinin sentezi	24
Şekil 2.22. Epoksi-90'dan yola çıkılarak mono-aminosiklitol türevlerinin sentezi	25
Şekil 2.23. Epoksi-90'dan yola çıkılarak di-aminosiklitol türevlerinin sentezi.....	25
Şekil 2.24. Mono- ve di-aminosiklitol türevlerinin açılmesi ve debenzilasyonu	26
Şekil 2.25. Naftalen yapısından kimyasal enzimatik yöntemle konduritol ve konduramin analogları sentezi.....	27
Şekil 2.26. Hekzaasetat 123 çeşitli sentez basamakları ile eldesi	28
Şekil 2.27. Dimetoksi 124'den çeşitli bileşiklerin eldesi	29
Şekil 2.28. Aminokarbaşeker 138 ve 139 bileşiklerin eldesi	30
Şekil 2.29. 1,4-sikloheksadien 140'den bromo-diepoksi <i>trans</i> -144 ve <i>cis</i> -145 bileşiklerinin eldesi.....	31
Şekil 2.30. <i>cis</i> -Bromo-diepoksi -145'den diaminosiklitol türevlerinin eldesi	32
Şekil 2.31. <i>trans</i> -Bromo epoksi 142'den diaminosiklitol türevlerinin eldesi	32
Şekil 2.32. Diaminosiklitol türevlerinin eldesi	33
Şekil 3.1. 164'ün sentezi	37
Şekil 3.2. 165'in sentezi	37
Şekil 3.3. 166'in sentezi	38
Şekil 3.4. 167'in sentezi	38
Şekil 3.5. 168, 169 ve 170'in sentezi	39
Şekil 3.6. 168 ve 169'in sentezi	40

Şekil 3.7. 171'in sentezi	40
Şekil 3.8. 172,174'ün sentezi	41
Şekil 3.9. 175'in sentezi	42
Şekil 3.10. 176'in sentezi	43
Şekil 3.11. 177'in sentezi	43
Şekil 3.12. 175'in sentezi	44
Şekil 3.13. 178'in sentezi	44
Şekil 3.14. 179'in sentezi	45
Şekil 3.15. 180'in sentezi	45
Şekil 3.16. 181, 182 ve 183'in sentezi	46
Şekil 3.17. 184'in sentezi	47
Şekil 3.18. 185'in sentezi	47
Şekil 3.19. 186'm sentezi	48
Şekil 3.20. 187'in sentezi	48
Şekil 3.21. 188, 189'in sentezi	49
Şekil 3.22. 190'in sentezi	50
Şekil 3.23. 191'in sentezi	50
Şekil 3.24. 192'in sentezi	51
Şekil 3.25. 193'in sentezi	51
Şekil 3.26. 194'in sentezi	52
Şekil 3.27. 195'in sentezi	52
Şekil 3.28. 196'in sentezi	53
Şekil 3.29. 197'in sentezi	53
Şekil 3.30. 198'in sentezi	54
Şekil 3.31. 199'in sentezi	55
Şekil 3.32. 200'in sentezi	55
Şekil 3.33. 201'in sentezi	56
Şekil 3.34. 202'in sentezi	56
Şekil 3.35. 203'in sentezi	57
Şekil 3.36. 204'in sentezi	57
Şekil 3.37. 205 ve 206'in sentezi	58
Şekil 3.38. 208'in sentezi	59

Şekil 3.39. 209'in sentezi	59
Şekil 3.40. 210'in sentezi	60
Şekil 3.41. 211'in sentezi	60
Şekil 3.42. 212'in sentezi	61
Şekil 3.43. Dien 180'in 2.5 ekivalent m-CPBA ile epoksidasyon reaksiyonu.....	61
Şekil 3.44. 215 ve 216'in sentezi	62
Şekil 3.45. 217'in sentezi	63
Şekil 3.46. 218'in sentezi	63
Şekil 3.47. 219'in sentezi	64
Şekil 3.48. 220'in sentezi	64
Şekil 3.49. 221'in sentezi	65
Şekil 4.1. 164'in yapısı	68
Şekil 4.2. 165'in yapısı	68
Şekil 4.3. 166'in yapısı	69
Şekil 4.4. 167'in yapısı	69
Şekil 4.5. 168'in yapısı	70
Şekil 4.6. 169'in yapısı	71
Şekil 4.7. 169 nolu bileşiğin kristal yapısı	72
Şekil 4.8. 170'in yapısı	72
Şekil 4.9. 171'in yapısı	73
Şekil 4.10. 172'in yapısı	74
Şekil 4.11. 175'in yapısı.....	75
Şekil 4.12. 176'in yapısı	75
Şekil 4.13. Heptol 176 bileşiğin kristal yapısı	76
Şekil 4.14. 177'in yapısı	76
Şekil 4.15. 174'in yapısı	77
Şekil 4.16. 178'in yapısı	78
Şekil 4.17. Pentaasetat 178'in kristal yapısı.....	79
Şekil 4.18. 179'in yapısı	79
Şekil 4.19. 181'in yapısı	80
Şekil 4.20. 183'in yapısı	80
Şekil 4.21. 182'in yapısı	81

Şekil 4.22. 184'in yapısı	82
Şekil 4.23. 185'in yapısı	82
Şekil 4.24. 186'in yapısı	83
Şekil 4.25. 187'in yapısı	83
Şekil 4.26. 189'in yapısı	84
Şekil 4.27. 188'in yapısı	85
Şekil 4.28. 190'in yapısı	85
Şekil 4.29. 191'in yapısı	86
Şekil 4.30. 192'in yapısı	87
Şekil 4.31. 193'in yapısı	88
Şekil 4.32. 194'in yapısı	88
Şekil 4.33. 195'in yapısı	89
Şekil 4.34. 196'in yapısı	90
Şekil 4.35. 197'in yapısı	90
Şekil 4.36. 198'in yapısı	91
Şekil 4.37. 199'in yapısı	91
Şekil 4.38. 200'in yapısı	92
Şekil 4.39. 201'in yapısı	92
Şekil 4.40. 26b'in yapısı	93
Şekil 4.41. 203'in yapısı	94
Şekil 4.42. 205'in yapısı	94
Şekil 4.43. 206'in yapısı	95
Şekil 4.44. 208'in yapısı	96
Şekil 4.45. 209'in yapısı	96
Şekil 4.46. 210'in yapısı	97
Şekil 4.47. Azido pentaasetat 210 bileşiğın kristal yapısı	98
Şekil 4.48. 211'in yapısı	98
Şekil 4.49. 212'in yapısı	99
Şekil 4.50. 213'in yapısı	99
Şekil 4.51. 215'in yapısı	100
Şekil 4.52. 216'in yapısı	101
Şekil 4.53. 217'in yapısı	101

Şekil 4.54. 218'in yapısı	102
Şekil 4.55. 219'in yapısı	103
Şekil 4.56. 220'in yapısı	103
Şekil 4.57. 221'in yapısı	104
Şekil 5.1. Ekzosiklik Dien 166 ve dien 180 sentezi.....	108
Şekil 5.2. Ekzosiklik dien 166'ün fotooksjenasyon reaksiyonları	109
Şekil 5.3. Bis-endoperoksit 168 ve 169 oluşumu için önerilen tandem reaksiyon mekanizması.....	111
Şekil 5.4. Karbaşeker yapısına sahip siklitol türevi heptol 176 ve 179 sentezi ...	112
Şekil 5.5. Dien 180'nın <i>m</i> -CPBA (1,2 ekiv) ile reaksiyonları	114
Şekil 5.6. Epoksi diol 194 ve 191 sentezi	115
Şekil 5.7. Amino triol 197 ve amino pentol 200 sentezi	117
Şekil 5.8. Epoksi diasetat 203 sentezi	117
Şekil 5.9. Amino triol 209 ve amino pentol 212 sentezi	118
Şekil 5.10. Bisepoksit 213, 214 ve epoksi benzoat 188, 201 sentezi.....	119
Şekil 5.11. Diamino diol 218 ve diamino tetrol 221 sentezi	120
Şekil 5.12. Diazid 216 oluşumu için önerilen reaksiyon mekanizması	121

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1. 196, 197, 199, 200, 208, 209, 211, 212 ve akarboz bileşiklerinin α -glikosidaz ve α -amilaz enzimlerine karşı inhibisyonu.....	104
Tablo 4. 2. 217, 218, 220 ve 221 bileşiklerinin α -glikosidaz ve α -amilaz enzimlerine karşı inhibisyonu.....	105
Tablo 4.3. Diol ve epoksi diol grupları içeren 184, 186, 187 ve 204 bileşiklerinin α -glikozidaz ve α -amilaz enzimlerine karşı inhibisyonu	106
Tablo 5.1. Epoksi diol 194 ve 191'in eşleşme sabitleri, ilgili dihedral açıları ve optimize geometrik yapıları	115

ÖZET

Anahtar kelimeler: Siklitoller, singlet oksijen, tandem reaksiyonu, aminosiklitoller, karbaşekerler

Polihidroksi sikloheksanoid türevlerine sahip olan bileşikler doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Son yarım yüzyılda bu bileşiklerin önemli biyolojik aktiviteye sahip olmaları ve yöndeki uygulanmaları, çeşitli kimyasal reaksiyonlarda ara kademelerinde sentezlenebilmeleri gibi özelliklerinden dolayı kimyacılar tarafından oldukça ilgi çekicidirler. Siklitoller glikozidaz inhibisyonunda, hücreler arası iletişimde, fosfat depolamada, protein kaynağı olmaları gibi önemli roller üstlenmektedirler. Sonuç olarak glikozidaz inhibitörleri genellikle yeni ilaçların geliştirilmesi için umut verici adaylar olarak görülmektedirler. Pseudokarbaşekerler, karbaşekerlerin monosakkaritlerde endosiklik oksijen atomunun yerini bir metilen grubuyla yerdeğiştirilerek oluşan moleküllerdir. Bu tür moleküller hidrolitik koşullarda, doğal şekerlerden daha fazla ilaç adayları olma nitelikleri taşımaktadır. Bu çalışmada α -glikozidaz aktivitesini engelleyen ve α -amilaz aktivitesini arttıran bazı yeni karbaşeker türevleri sentezlendi. Ayrıca α -glikozidaz için güçlü inhibisyon gösteren, çeşitli karbaşekeranopiranoz türevleri elde edildi. Öncelikle burada *cis*-tetrahidroftalitik anhidrit **163**'den çıkılarak birkaç basamaklı sentez ile ekzosiklik dien **166** ve dien **180** üzerinden yeni siklitol türevleri sentezlendi. Ekzosiklik dien **166** singlet oksijen ile tandem reaksiyonu üzerinden gerçekleştirerek yeni bisiklik endoperoksi **168** ve **169** türevleri elde edildi. **168** ve **169**'un ılıman şartlar altında peroksi bağları kırılarak karbaşeker iskelet taşıyan siklitol türevleri, heptol **176** ve **179** elde edildi. Biyolojik aktivite çalışmalarında α -glikozidaz ve α -amilaza karşı inhibe edici özellik gösterdiği tespit edildi.

Dien **180** yapısındaki çift bağlar *m*-kloroperbenzoik asit ile çeşitli epoksi-benzoat ve bisepoksi **188**, **201**, **213**, **214** türevleri elde edildi. Bu türevlerdeki epoksi halkaları sodyum azid ile açıldı. Azido yapıları bileşiklerin indirgenmesi ve tetrahidrofuran halkasının sülfamik asit ile açılması sağlanarak çeşitli mono- ve diamino- siklitol türevleri elde edildi. Elde edilen yirmi civarında bileşiğin inhibitör etkisi α -glikozidaz ve α -amilaza karşı test edildi. **186**, **191**, **217** ve **220** bileşikleri α -glikozidaza karşı iyi bir inhibitör etkisi gözlenirken, **204** ve **218** hariç diğerlerinden hiçbiri α -amilaza karşı herhangi bir inhibe edici özellik göstermediği tespit edildi. Böylece çalışmada α -glikozidaz ve α -amilaza karşı inhibitör potansiyeline sahip bileşikler belirlenerek hidroksi, azid, amin gruplarının konumu ve sayısının önemli bir rol oynadığı görüldü. Böylelikle bisiklik peroksi, epoksi ve tetrahidrofuran halkalarının açılmasıyla ve hedef ürüne götürecek bazı reaksiyonların sonucunda oluşan siklitol yapılarının biyolojik aktiviteleri incelendi. Böylece hyperglisemia ve diyabet hastalıklarının tedavisi için yeni ilaçların geliştirilmesi için bu sonuçlar literatüre kazandırıldı.

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF HIGHLY OXYGENATED CYCLITOLS WITH A NEW METHOD

SUMMARY

Keywords: Cyclitols, singlet oxygen, tandem reaction, aminocyclitols, carbasugar

Structural entities having polyhydroxylated cyclohexanoid cores are widely distributed in nature, and they have, in recent decades, attracted interest among chemists due to their significant biological properties and diverse synthetic intermediates. Cyclitols are involved in glycosidase inhibition, intercellular communication, phosphate storage, protein anchoring, etc. Therefore, glycosidase inhibitors are generally regarded as promising candidates for the development of new drugs. Carbasugars, generated by replacing the endocyclic oxygen atom in monosaccharides, are thought to be more viable drug candidates than natural sugars, since they are stable under hydrolytic conditions.

In study we synthesized some new carbasugar derivatives and showed that they inhibit the activity of α -glycosidase and increase the activity of α -amylase. Furthermore, we prepared various branched carbahexopyranose derivatives, which showed strong inhibition for α -glycosidase. Firstly, exocyclic diene **166** and dien **180** were synthesized starting from *cis*-tetrahydrofthalitic anhydride **163** a few steps to aimed of new cyclitol derivatives. Exocyclic diene **166** was reacted with tandem reaction of singlet oxygen to afforded new bicyclic peroxy compounds **168** and **169**. Cleaved of peroxy bonds in **168** and **169** in mild condition to have obtained branch of carbasugars cyclitol heptol **176** and **179**. In study of biological activity, these compounds were showed inhibition for α -glycosidase and α -amylase.

Dien **180** was treated with *m*-chloroperbenzoic acid and obtained varied of epoxy benzoate and bisepoxy **188**, **201**, **213**, **214**. The complex stereochemistry was introduced by epoxidation of the diene followed by epoxide-ring-opening reactions with sodium azide. Reduction of the azido functionalities and cleavage of the tetrahydrofuran ring with sulfamic acid gave various mono- and diaminocyclitol derivatives. The inhibitory effects of 20 compounds against α -glucosidase and α -amylase were tested. The results indicated that compounds **186**, **191**, **217** and **220** seem to have good inhibitory activity against α -glucosidase, and none of the synthesized compounds showed good inhibitory activity against α -amylase, except for **204** and **218**. Furthermore, the study demonstrated that both the number and position of azide, amine, and hydroxy groups appears to play an important role in determining the inhibitory potency of the compound against α -glucosidase and α -amylase. Furthermore, study was noted that the ring-opening of the tetrahydrofuran, epoxy ring, bicyclic peroxy moiety results in an increased activity. These results may be used for the development of new drugs for the treatment of diseases like hyperglycemia and diabetes mellitus.

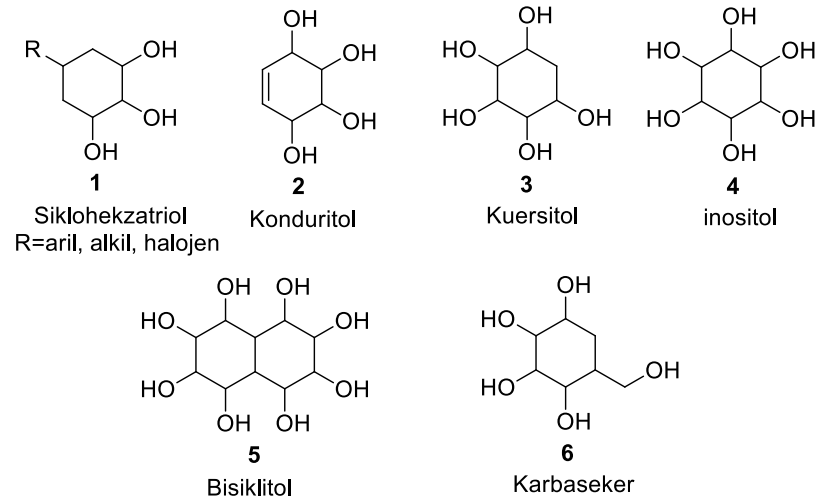
BÖLÜM 1. GİRİŞ

Uygarlığın doğuşundan beri insanoğlu pamuktaki selülözden, şeker kamışındaki sakrozdan ve de baldaki *D*-glukoz, *D*-fruktoz, sakraz gibi bileşikler doğal yollardan karbohidratları istifade etmektedir. Bununla birlikte şeker benzeri şurupun ilk sentez çalışması 1861 yılında Beutlerow tarafından formaldehitten farmozun hazırlanması olarak sunulmuştur. Farmoz daha sonraları Fischer ve Tafel tarafından karbohidratların karışımından oluştuğunu göstermişlerdir. Neredeyse bir yüzyıldır yapısal ve stereokimyasal araştırmalarda karbohidrat kimyası hakim olmaktadır. İkinci dünya savaşından sonra kompleks sentetik girişimlerin başlangıcıyla karbohidratlar asimetrik sentez için elverişli kaynak olarak görülmüştür. Bilimdeki gelişmelerle birlikte karbohidratlar için yeni sentez metotları ortaya çıkmaya başlamıştır. Karbohidrat olmayan çıkış bileşiklerinden şekerlerin sentezlenebilmesi sentetik kimyanın gücünü ortaya çıkarmıştır [1].

Karbohidrat kimyası günümüzde tıbbi, farmostatik ve organik kimya ile ilişkili çok yönlü bir disiplini meydana getirmektedir. Karbohidratlar sadece enerji depolamak için sınırlandırılmayacak kadar önemli biyomoleküllerdir. Çünkü onlar glikolipidler, glikoproteinler ve diğer bileşikleride kapsamaktadır. Bu nedenle karbohidratlar moleküler ve hücreyel hedeflenmesinde, hücreler arası iletişiminde ve mesajlaşması gibi çeşitli aşamalarda anahtar elementlerdir. Kanın pıhtılaşmasından döllenmeye kadar uzanan pek çok biyolojik süreçlerde tüm karbohidratları kapsayan ve bu bileşiklerin biyolojik çıkarımları kanser, şeker ve ateş, iltihap yapıcı hastalıklar ile güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır. Bunlar göz önünde bulundurularak, karbohidratların yeni türevlerinin elde edilmesine ve biyolojik özelliklerinin araştırılmasına neden olmaktadır [2].

1.1. Oksijence Yoğunlaştırılmış Siklitol Türevleri

Siklitoller, sikloheksan halkası ihtiva eden ve en az üç hidroksil grubu içeren, halkadaki her bir farklı karbon atomuna bağlanmış poli sübstitüe sikloalkanlar olarak tarif edilmiştir. Son on yıllar içerisinde onların önemli biyolojik özellikleri ve çeşitli sentetik ara ürünleri oluşturabilmeleri ilgi çekici hale getirmiştir [3]. Siklitollerin çeşitli alt birimleri olarak; konduritol **2**, quersitol **3**, inositol **4**, karbaseker **6** olup ve çeşitli türevleri bisiklitol **5**, alkil, aril, halojen substitüe içerikli sikloheksatrioller **1** gibi bileşikler karbon şekeri olarakta bilinmektedir (Şekil 1.1.). Bunlar genel olarak HIV virüsünü ve glikozidaz enzimlerini inhibe etmelerinin yanı sıra, insülin salınımını da kontrol ederler. Bu bileşiklerin bazıları; pancratistatine, licoridinei ve aminoglikosit gibi antibiyotiklerinin sentezinde ara kademe olarak kullanılırlar. Bazı siklitol türevleri oligosakkarit oluşumunda görev yapan enzimlerin aktivitelerini engellediklerinden dolayı, kemoterapide başarılı bir şekilde kullanıldığı bildirilmiştir. Siklitoller genel olarak glikozit enzimlerini inhibe ettiği için bu bileşikler diyabet, kanser ve AIDS gibi hastalıkların tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır [4].

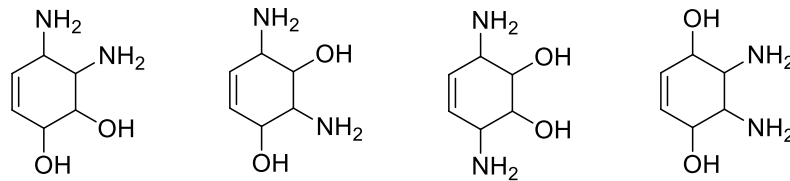


Şekil 1.1. Siklitol türevleri

Konduritol **2** bir sikloheksentetrol yapısıdır. Dört stereogenik merkezi varlığı altı farklı konfigürasyonda oluşmasına olanak sağlamaktadır. Bunlardan Konduritol A ve D mezo formunda bulunurken diğer dört Konduritol B, C, E ve F ise enantiyomerik çifti olarak bulunmaktadır. Konduritol A ve F doğada bulunmaktadır. Konduritol A ilk kez

Marsdenia condurango türü üzüm asması kabuğundan izole edilmiştir. Konduritol türevleri oldukça önemli glikozidaz inhibitörleri olarak biyolojik özelliklere sahiptirler. Buna ek olarak insan bağışıklık yetmezliği virüsüne (HIV) oldukça potansiyel inhibitörleridir [5].

Konduritol türevlerinden çeşitlendirilerek elde edilen diaminkonduritol yapıları amino gruplarının iki tane hidroksil grubu ile yer değiştirilmesi ile elde edilirler. Diaminokonduritolun yapısal dört izomerleri olarak 1,2-, 1,3-, 1,4-, 2,3- diamino konduritol ve bunların stereoizomerleri mevcuttur (Şekil 1.2.). Onlar α - ve β -glikozidazların inhibisyonunda oldukça önemli biyolojik aktivite göstermektedirler. Ayrıca diaminoinositol türevleri ve bazı antibiyotiklerin sentezinin yanı sıra sitostatik platinyum komplekslerinde de kullanılmaktadırlar [5].



Şekil 1.2. Diamino konduritolun yapısal izomerleri

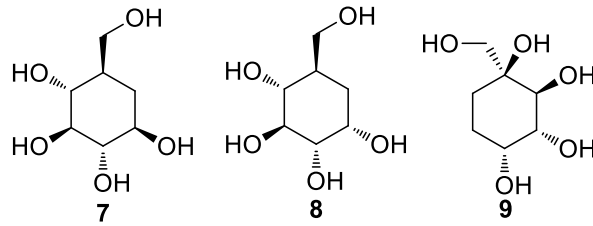
Kuersitoller 3; sikloheksanpentoller için jenerik terim olarak kullanılmaktadır. Kuersitol ailesi organik kimyada diastereoizomerlerin en çok bilinen geniş ailesidir. Sikloheksanpentoller 16 adet stereoizomerik yapısı var olmaktadır. Bunlardan dört tanesi simetrik, diğer oniki tanesi ise optik ayna görüntüsü çifti olarak altı gruptur. Sadece üç tanesi optikçe aktif formu doğada ve sadece bitkilerde bulunmaktadır. Şimdiye kadar kuersitollerin muhtemel on tanesi çeşitli metotlarla sentezlenmiştir. *proto*-Kuersitolün sentezi McCasland tarafından (-)-*chiro*-inositol kullanılarak, Suami tarafından *DL*-1,2-anhidro-5,6-O-sikloheksiliden-*chiro*-inositol ve Cambie tarafından Konduritol A kullanılarak sentezlenilmiştir. Tüm önceki yapılmış çalışmalarda çıkış meteryali olarak sentezi için pek çok basamak gerektiren bileşikler veya doğal bileşiklerdir [6].

İnositoller 4; sikloheksan isketindeki her karbon atomuna bağlanmış hidroksil grubunun oluşturduğu oksijence yoğunlaşmış siklitollerin bir sınıfıdır. İnositoller

muhtemel dokuz izomerlerine sahiptirler. Bunlardan beş tane inositol olan isimce *myo-*, *chiro-*, *scyllo-*, *muco-* ve *neo-* inositol izomerleri doğada buldukları bilinmektedir. Doğal bulunmayan izomerleri ise *cis-*, *epi-* ve *allo-* inositollerdir. Muhtemel izomerlere göre *myo*-inositol en çok ikincil ileticiler olarak fosfatidilinositol fosfat (PIP), fosfatidil inositol (PI) ve inositol fosfatları içeren ökaryotik hücrelerde bulunmaktadır. Bitkilerde inositollerin hekzafosfatları fitik asit olarak bulunmaktadır. *myo*-İnositol mezo konfigürasyon yapısındadır. Bu yüzden beş ekvatoryal ve bir aksiyal hidroksil grup ile bir simetrik düzleme sahiptir. Diğer inositol türevleri *myo*-inositolün bir veya iki hidroksil grubunun epimerizasyonu ile elde edilebilmektedirler [3].

1966'dan 1968 yıllarına kadar Profesör G. E. McCasland ve grubu bir monosakkaritin halka oksijen atomunun bir metilen grubu ile yerdeğiştirerek oluşturulan siklitol türevi hazırladılar. Bu sınıf bileşikleri ailesine pseudoşeker terimi olarak tanımladılar. Fakat şimdilerde karbaşeker **6** olarak bilinmektedir (Şekil 1.1.). Onlar bu bileşiklerin yapısal benzerliklerinin, bunlarla bağlantılı gerçek şekerlerin yerini alarak, enzim ve diğer biyolojik sistemler tarafından tanınmalarına olanak sağladığını kabul etmişlerdir. Bu zor algılanan değişim doğal şekerlere yüksek oranda benzerliği garantilediğinde iç kaynaklı yıkımda görev alan enzimlere karşı oldukça kararlı bileşiklere neden olmasından cezbedici hale gelmiştir. Yedi yıl sonra 5a-karba- α -D-galaktopyranoz *Streptomyces sp.* MA 4145 et suyu fermantasyonundan doğal ürün olarak izole edilmiştir [7].

Pyranoid şeker yapısındaki halka oksijenin tat için önemi yoktur ve halka oksijenin metilen bir grupla yerdeğiştirmesi glukoz ve galaktoz tadında herhangi bir etkisini yitirmeyecektir [4, 8]. Suami ve grubu D-glukoz ve sentetik karba- β -DL-glocopyranose **7**, D-fruktoz ve sentetik 6a-carba- β -DL-fructopyranose **9** gibi kendi aralarında tatlılık bakımından herhangi bir fark olmadığını keşfettiler (Şekil 1.3.) [2, 4, 8].



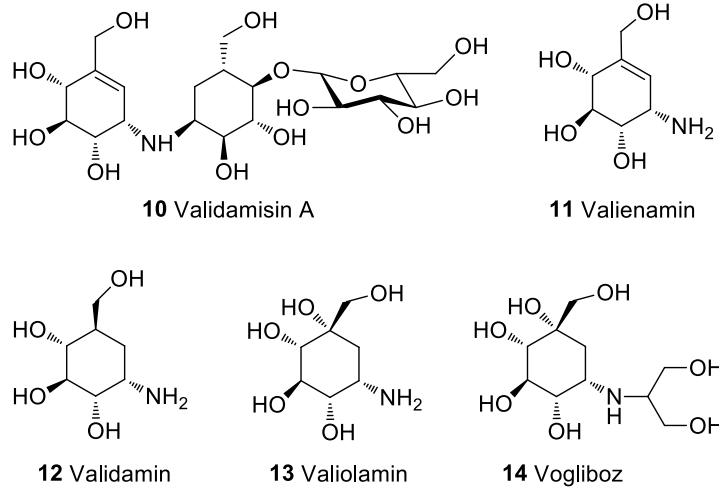
Şekil 1.3. Biyolojik aktivite gösteren bazı karbaşekerler

α -D-galactopyranose *Klebsiella pneumoniae* MB-1264'e karşı düşük antibiyotik aktivite göstermiştir. Karbaşeker **8** hem glokoz uyarıcı, insulin salıcı ve az miktarda glucakinase etkisi gösterirken β -anomer **7** herhangi bir aktivite göstermemiştir (Şekil 1.3.). Carba- β -DL-glucopyranose **7** *cellvibrio gilvuse*'in cellobioside phosphorilase'nin substratıdır [4, 9].

1.2. Aminositolit Türevleri

Aminosiklitoller halka atomlarında en az üç hidroksil gruba ilaveten en az bir veya bir sübstüue amino grup içermekte olan ilgili sikloalkanlardır. Aminositolitoller çeşitli antibiyotiklerin ve glikozidaz inhibitörlerinin yapı bileşenleri olmaları ilaç kimyasıyla ilgili öneme sahip doğal ürün grubudur. Onların şekere benzer yapı benzerlikleri sayesinde aminositolitoller viral enfeksiyon, kanser gelişimi ve şeker hastalıkları gibi biyolojik süreçlerle ilgili glikozidaz inhibitörleri olarak geliştirilebilen karbohidrat taklidleri olarak rol alacağı beklenmektedir [10].

Aminosiklitoller aminoglikozit tipi antibiyotikleri içeren pek çok biyolojik aktif doğal bileşiklerin yapılarını oluşturmaktadır. İlaç araştırmaları için aminositolit yapıları ayrıcalıklı bir önem arz etmektedir. Ve onlar glikozidazların inhibitörleri olarak geliştirilebilmekte ve karbohidrat benzeri özellikte taşınmaları beklenilmektedir. Karbohidrat benzeri yapılarında bir amin grubu varlığı biyolojik aktivite de değişim ile sonuçlanmaktadır. Karbaşekerler hidrolitik kararlılığı artması için endosiklik oksijenlerden birinin yerine metil grubunun yerdeğiştirilmesiyle doğal şekerlerden daha fazla potansiyel ilaç aktif adayı olabileceği düşünülmektedir. Çünkü sonuç ürünleri şeker yapılarına oldukça benzerdirler [11].



Şekil 1.4. Bazı aminosiklitol türevleri

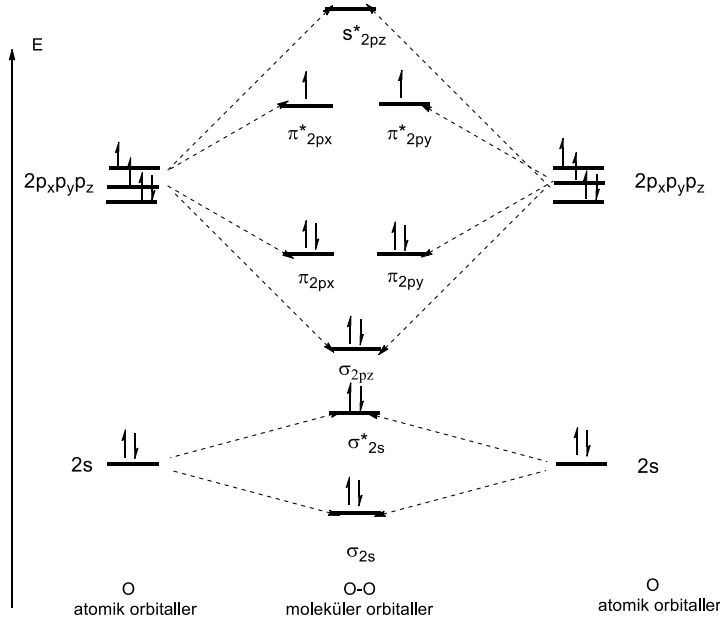
Doğal aminosiklitoller bazı kompleks doğal ürünlerin yapı birimi olarak bulunan ikincil metabolitlerdir. Örnek olarak *Streptomyces hygroscopicus* fermantasyon kültüründen izole edilen validamisin A **10** antibiyotik ailesindedir. Aminosiklitol yapısına benzer yapıda valienamin **11**, validamin **12** ve onların analogları pseudooligosaccharides validamisin A **10**'ın kısımları olarak ilk kez izole edildi. Ve onların glikozidaz enzimlerine karşı inhibitör aktivite ettikleri bulundu (Şekil 1.4.). Valiolamin **13**, valienamin **11** ve validamin **12**'den daha potansiyel bir α -glikozidaz inhibitörü olduğu belirlendi. Doğal olmayan aminosiklitol vogliboz **14** hem şeker hastalığı olan insanlarda fazla yemek alınımıyla kandaki glukoz seviyesini düşürmek için hem de α -glikozidaz inhibitörü olarakta kullanılmaktadır. Şekil 1.4.'deki bazı aminosiklitol yapısı içeren glikozidaz inhibitörleri piyasada satılan ilaçların içeriğinde bulunmaktadır. Son yıllarda hem doğal aminosiklitollerin total sentezine karşı hemde yeni biyolojik özelliklere sahip veya yapı analoglarının geliştirilmesi ve dizayn edilen önemli eserler yapılmaktadır. Böylelikle aminosiklitollerin sentezi sentetik kimyacıların ilgisini çekmektedir [11].

Glikozidaz inhibitörleri genellikle yeni ilaçların geliştirilmesi için umut verici adaylar olarak görülmektedirler. Karbaşekerler monosakkaritlerde endosiklik oksijen atomunun yerini alarak oluşmaktadır. Ve onlar sabit hidrolitik koşullar altında, doğal şekerlerden daha fazla ilaç adayları olmaktadır [11].

BÖLÜM 2. OKSİJENCE ZENGİN SİKLİTOLLER

2.1. Singlet Oksijen (1O_2) ve Özellikleri

Singlet oksijen (1O_2) kimyası sadece geniş bir çevre ve biyomedikal önemi yanında sentetik bakış açısı ve mekanistik olarak kimyacılar açısından önem taşımaktadır [12]. Singlet oksijenin varlığı ilk kez 1924 yılında belirlenmiş olmasına rağmen, kimyası 1960'lı yıllardan sonra gelişmeye başlamıştır. Singlet oksijen, yüksek enerjili oksijen molekülü olup reaktif ara ürünler sınıfına girer ve gerek kimyasal reaksiyonları, gerekse biyokimyasal transformasyonları açısından son derece önemlidir [13].

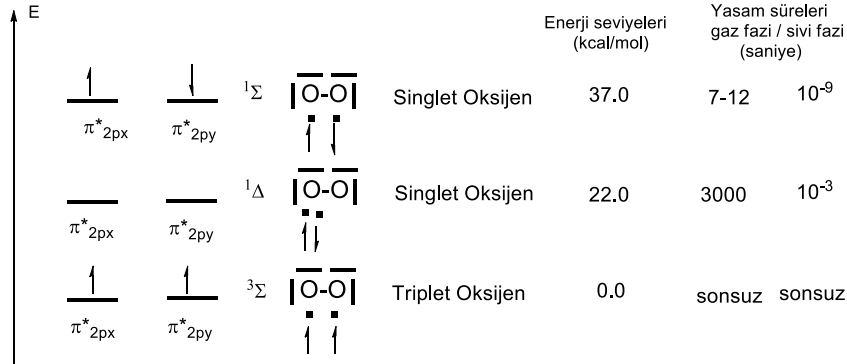


Şekil 2.1. Oksijen molekülünün (O_2) atomik ve moleküler orbitallerinin şematik olarak gösterilişi

Ozonun (O_3) yanı sıra bir diğer yüksek enerjili oksijen molekülünde singlet oksijendir. Deneyle singlet oksijen molekülünün temel halde oluşturduğu paramanyetizmadan dolayı triplet durumda olduğunu göstermektedir. Bu da oksijen molekülünde son iki

elektronun π^*_{2px} ve π^*_{2py} orbitallerinde paralel spinle bulunmalarından kaynaklanır [14] (Şekil 2.1.).

Oksijen molekülünün triplet konfigürasyonu dışında yüksek enerjili iki singlet konfigürasyonu vardır (Şekil 2.2.).



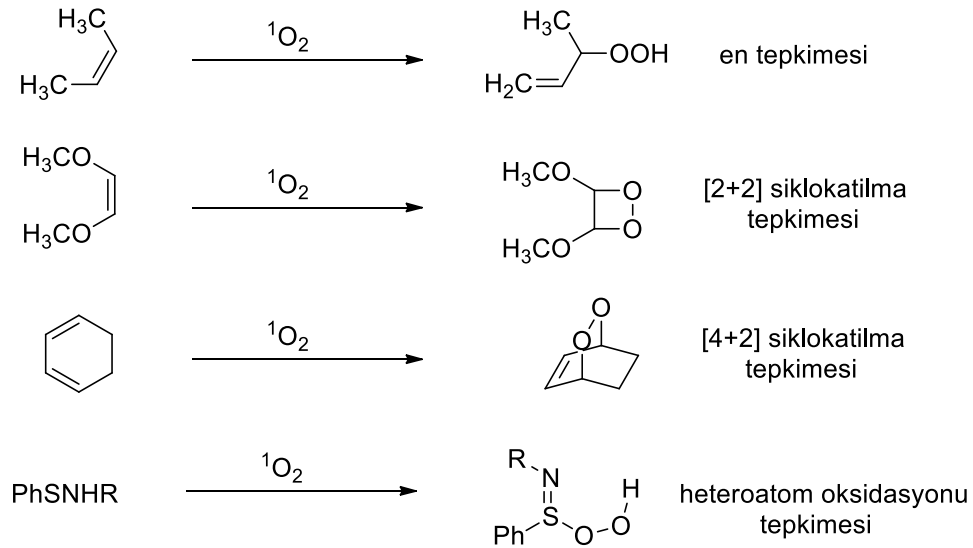
Şekil 2.2. Singlet ve triplet oksijenin elektronik konfigürasyonları ve bazı özellikleri

Triplet haldeki oksijenin Şekil 2.2.'deki π^*_{2px} ve π^*_{2py} orbitallerindeki paralel yönlü iki elektronun uyarılma sonucu $^1\Sigma$ ve $^1\Delta$ şeklindeki singlet oksijen moleküllerine dönüşebileceği görülmektedir. Singlet oksijenin yaşam süresi sıvı fazında ancak 10^{-3} saniyedir. Bundan dolayı singlet oksijenle yapılacak reaksiyonlarda singlet oksijen reaksiyona gireceği maddenin bulunduğu çözeltide elde edilir. Singlet oksijenin elde edilebilmesi için birkaç yöntem varsa da bu çalışmada fotouyarma yöntemi uygulandı. Bu yöntemde triplet enerjileri 30 ile 70 kcal/mol arasında olan aktifleştirici (sensitizer) bileşiklere ihtiyaç vardır. Bunların başlıcaları benzofenon, eosin, rose bengal, tetrafenil porfirin (TPP) ve metilen mavisidir [14].

Oksijen gazı, içine sensitizer ve reaksiyona girecek madde bulunan çözeltiden geçirilirken çözelti kabı dıştan ışınlandırılır. Bu ışınlandırma ile sensitizer uyarılmış singlet durumuna geçer. Sensitizer inter system crossing (ISC) ile triplete dönüşür. Uyarılmış triplet sensitizer, triplet oksijenle etkileşerek singlet oksijeni oluşturur. Son basamakta oluşumun elektron değişme mekanizması ile gerçekleştiği kabul edilir [14].

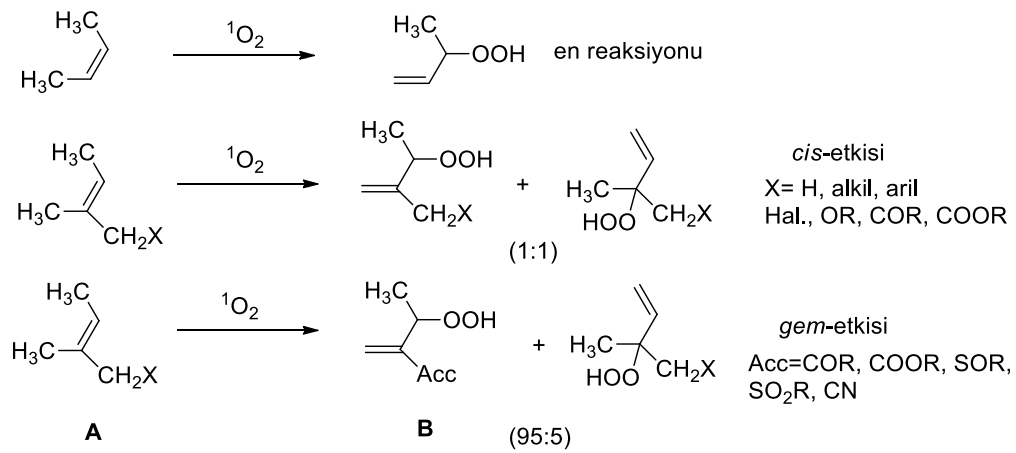
2.2. Singlet Oksijen ile Gerçekleşen Tandem Fotooksijenasyonu ve Mekanizması

Fotokataliz substrat olarak bilinen moleküler oksijen, hem oksidasyon hemde oksijenasyon reaksiyonları için son derece kullanışlı bir reaktiftir. Oksijenasyon reaksiyonu sonucu elde edilen ürünler; 1,2 diol, epoksi alkol, keto alkol, dikarbonil bileşikleri gibi ürün veya ürünlerinin herbirini elde etmek amacıyla oksijen atomlarının transferi veya katılması ile gerçekleşmektedir. Foto uyarımı için en etkili reaktif olan oksijenin kimyasal metotlarla veya uyarılmış boyar molekülleri ile elektronca düşük enerjili düzeyden enerji transferi yoluyla elde edilen singlet oksijendir [15]. Heteroatom içeren doymamış organik yapılar singlet oksijen ile istemli olarak dört farklı reaksiyon tipi verdiği bilinmektedir ki bunlar, heteroatom oksidasyonu, en reaksiyonu, [4+2] ve [2+2] siklokatılma reaksiyonlarıdır (Şekil 2.3.) [13, 16, 17, 18]. Etkili bir singlet oksijen reaksiyonu için substratın yanı sıra görülebilir ışık, havadaki oksijen ve doğal/sentetik boyar maddelere de gereksinim vardır. Moleküler oksijen pek çok organik çözücünde oldukça düşük çözünürlüğe sahip olmasına rağmen pek çok fotokataliz oksijenasyon reaksiyonlarında hızlı ve yüksek oranda kararlı ürünler oluşturduğu gibi farklı reaksiyon çeşitleri için de olanak sağlamaktadır [15].



Singlet oksijen ile gerçekleşen en reaksiyonlarında çift bağa bağlı grupların birbirlerine olan konumları, *cis*- ve *gem*-etkisi ve de bu grupların çeşitliliğidir. Singlet

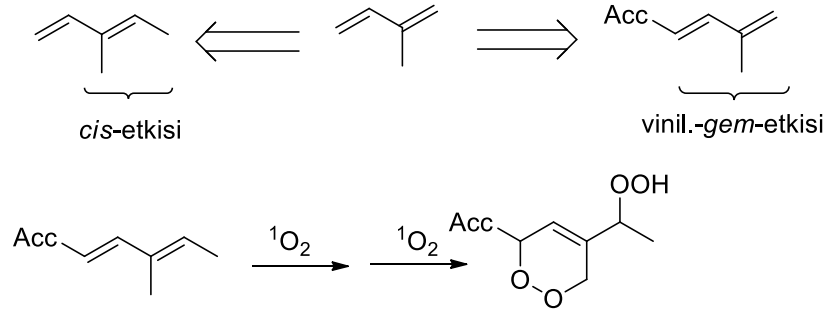
oksijen reaksiyonlarında allilik hidrojene sahip monoalkenler, en reaksiyonu vermektedir. Diğer termal en reaksiyonlarında ise elektrofilik dienofiller, elektronca zengin alkenleri tercih eder. Tetra alkil alkenler, trialkil alkenlere göre çok daha tercihlidirler. Oysaki farklı regioselektif modellerde tipik tek adımlı prosesleri desteklememektedir. Diğer taraftan çok bilinen *cis*-etki ve *gem*-etki oldukça nadirdir, çünkü elektronca zayıf substratlar (**A** kısmı, α,β -dialkil akrilatlar ve türevleri) regioselektif yolla singlet oksijene katılarak allilik hidroperoksitler **B** elde edilirler (Şekil 2.4.). Tiglik asit türevleri 95:5 ile 98:2 oranına kadar regioizomerik hidroperoksit ürün oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Bu etki α,β -doymamış nitril, sülfoksit ve sülfonatlar içinde gözlenmektedir. Ayrıca bu bileşiklere tekabül eden dimetil-sitirenler de *gem*-etki görülmektedir [18].



Şekil 2.4. Singlet oksijen ile gerçekleşen en reaksiyonlarının regioselektif modeli

Özellikle singlet oksijen reaksiyonlarının en ilginç uygulamaları domino ve tandem prosesleridir. Dien ve polien yapıları çıkış bileşiklerinde reaksiyonu gerçekleştirecek aktif konumları singlet oksijen ($^1\text{O}_2$)'le ardı ardına kontrollü ve spesifik bir yol izleyerek katılma tepkimeleri vermektedir. Bu tepkimelerin nasıl bir yol izlediğini açıklayabilmek için değişen iki önemli faktör vardır. Bunlardan birincisi en reaksiyonun reaktifliğinin artışı, ikincisi tandem ve domino reaksiyonu ki bunlar ard arda gerçekleşen en reaksiyonu sonucu oluşan yapı ile singlet oksijenin birbirlerine karşı yönelimidir [15]. Böylece bileşik yapısındaki aktive edici gruplar ve yönlendirici

grupların kombinasyonları domino ve tandem reaksiyon reaktivliğini uygun konumlarda tahmin edilmesine olanak sağlamaktadır (Şekil 2.5.).

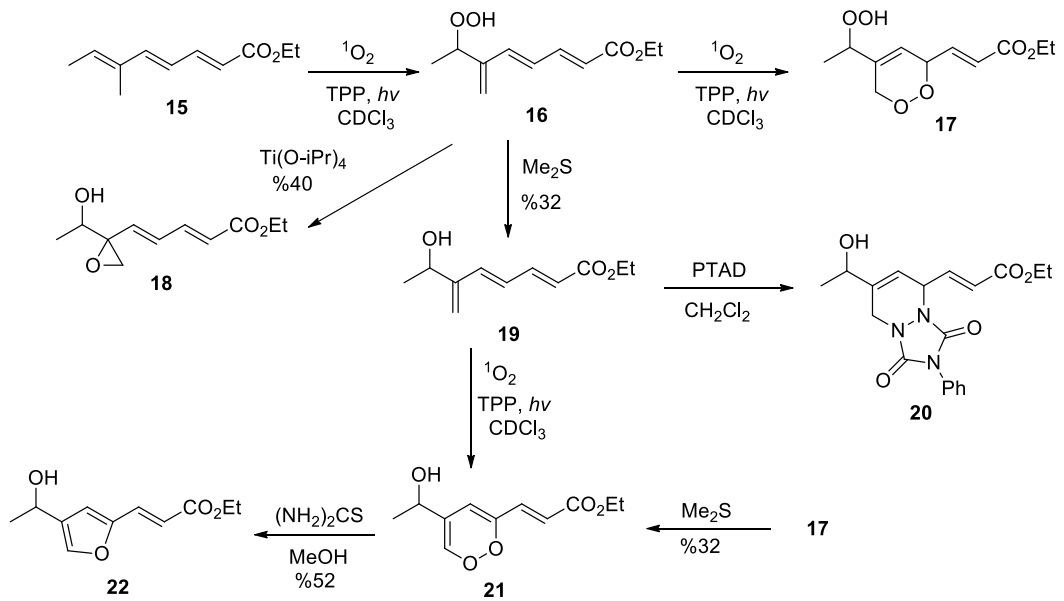


Şekil 2.5. Singlet oksijen ile bölgesel yönelim ve etkileşim düzeni

2.3. Tandem Fotooksisjenasyonu ile Gerçekleşen Çalışmalar

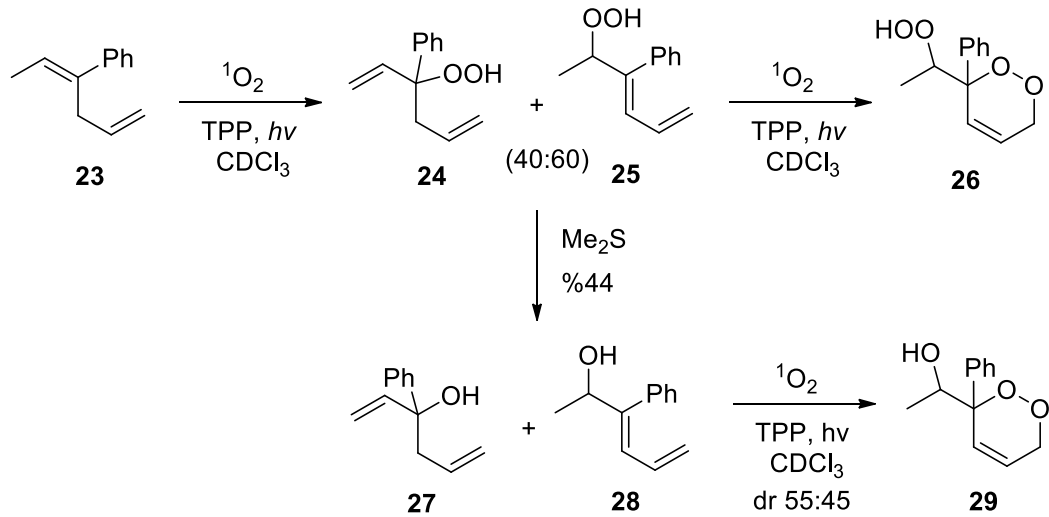
2.3.1. Tandem fotooksisjenasyonun 1,4-dien ve polien bileşiklerine uygulanması

Klecza ve grubu tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada, Tigliik aldehitten başlanarak olefinasyon basamaklı reaksiyonlar ile elde edilen 1,3,5-trien ester **15** bileşiğinin A yolu uygulamasında bir saatten daha az süre ile reaksiyonun ışıklandırılmasıyla ilk singlet oksijen katılması gerçekleştirildi. Oluşan ürün karışımından en ürünü **16** ve [4+2] siklokatılma ürünü 93:7 oranında izole edildi. Ana ürün **16**'nın singlet reaksiyonuna devam edilerek reaksiyon süresi 10 saate uzatıldığında dönüşümün tamamlanarak tandem ürünü **17** olarak düzenlendi. İzole edilen hidroperoksit **16** trien alkol **19** indirgendi. Bu molekülün tekrar fotooksisjenasyonu ile hidroksi-endoperoksit **21** yüksek verimle elde edildi. **21** yapısındaki endoperoksitin tiyoüre varlığında indirgenmesiyle furan türevi **22** izole edilmiştir. **16** yapısından alternatif oksidasyon prosesi olarak titanyum (IV) katalizörü ile oksijen transfer reaksiyonuyla beraber yüksek verimle epoksit **18** ile sonuçlandı (Şekil 2.6.). **19** yapısındaki reaktif dien grubu diğer nükleofiller ile, örneğin N-feniltriazolin, ile kapanarak katılma **20** bileşiği elde edildi [15].



Şekil 2.6. A yolu: 1,3,5-trien ester **15**'in tandem reaksiyonu

Bileşik **23** *cis*-etkili yapıda (*Z* konfigürasyonunda allilik hidrojen atomlarındaki iki grup) olması reaktifliğini artırıcı etki gösterir ve fenil grubunun varlığı da regio-yönelimini arttırmaktadır. Fenil grubunun polien geminal etkisi, esterlere olan etkisinden göreceli daha az olduğu ortaya koymaktadır. Böylece hidroperoksit ürün karışımından ana ürün olarak istenen **25** elde edildi. Tandem fotooksisjenasyonu ile **23** nolu bileşikten (Şekil 2.7.), 16 saat boyunca ışıklandırılarak **26** bileşiği sentezlenmiş aynı şekilde **28** nolu bileşik tekrar fotooksisjenasyona tabii tutularak **26** ile benzer yapıda **29** oluşturuldu [15].

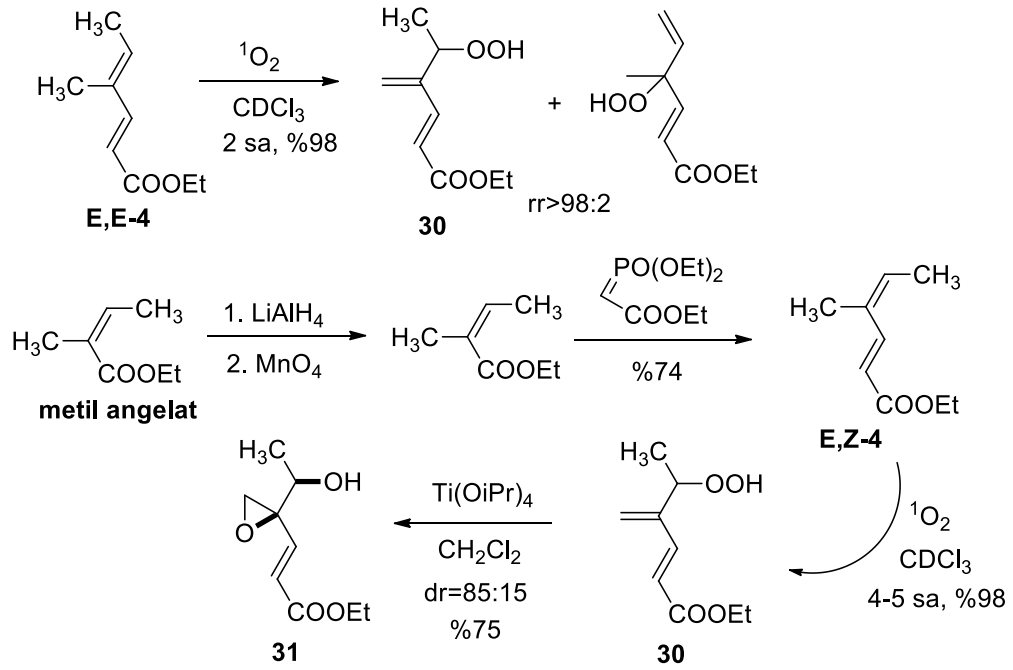


Şekil 2.7. B yolu: 1,4-dien 23'nin tandem reaksiyonu

1,3,5-trien ester **15** (Şekil 2.6.) ve 1,4-dien **23**'ün singlet oksijen tepkimesi, tandem reaksiyonu için bize iki farklı yaklaşımı öne sürmüştür. Bu farklı yaklaşımlarda *cis*- ve *gem*- etkiler singlet oksijen ile en reaksiyonlarında sonuç ürünleri olan polien karboksilatların oldukça etkili olduğu görülmektedir. Diğer yandan 1,4-dien fenil yapılu bileşiklerle ilgili ise bu yaklaşım hem ihtimal hem de birincil en reaksiyon seçiciliği için daha düşüktür [15].

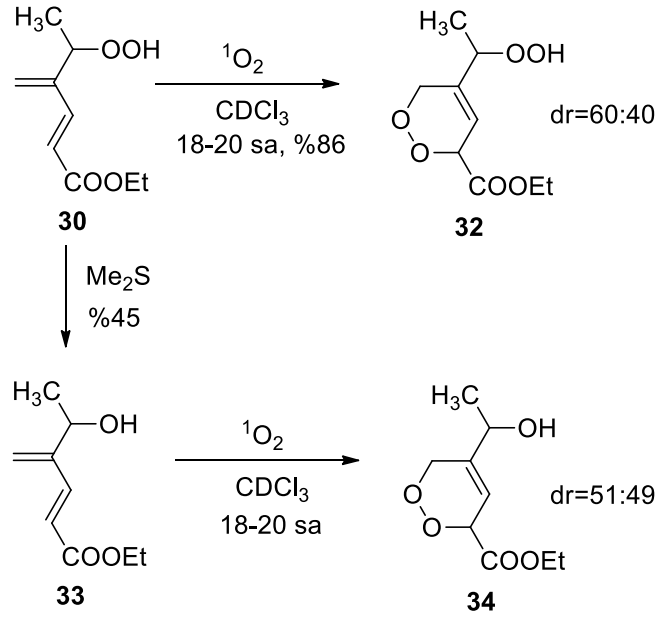
2.3.2. Tandem fotooksisjenasyonun regiosecicilik etkisinin incelenmesi

Griesbeck ve grubu tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada, **E,E-4**, **E,Z-4**, **E,E-10** ve **E,Z-10** nolu bileşiklerin singlet oksijen ile gerçekleşen tandem reaksiyonlarında katılmanın regioseciciliği üzerinde çalışıldı. 1,3-dien ester **E,E-4** singlet oksijen ile meso-tetrafenilporfirin (TPP) katalizörü varlığında kısa süre içerisinde allilik hidroperoksit **30** tek ürün olarak elde edildi (Şekil 2.8.). Diğer taraftan metil angelat bileşiğinden yola çıkarak üç basamakta sentezlenen bileşik **E,Z-4** singlet oksijen ile reaksiyonu sonucu **30** nolu bileşik, ve akabinde $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ ile muamele edilmesiyle ayrılabilir iki diastereoizomer karışımı epoksi alkol **31** izole edildi. Sonuç olarak **E,E-4** ve **E,Z-4** bileşikleri singlet oksijen ile en reaksiyonlarında *cis*- etkisi yüzünden regiosecicilikte herhangi bir değişiklik gözlenmeyerek aynı ürün **30** nolu bileşik elde edilmiştir [18].



Şekil 2.8. E,E-4 ve E,Z-4 bileşiklerinin singlet oksijen ile en reaksiyonlarının regioseçiciliği

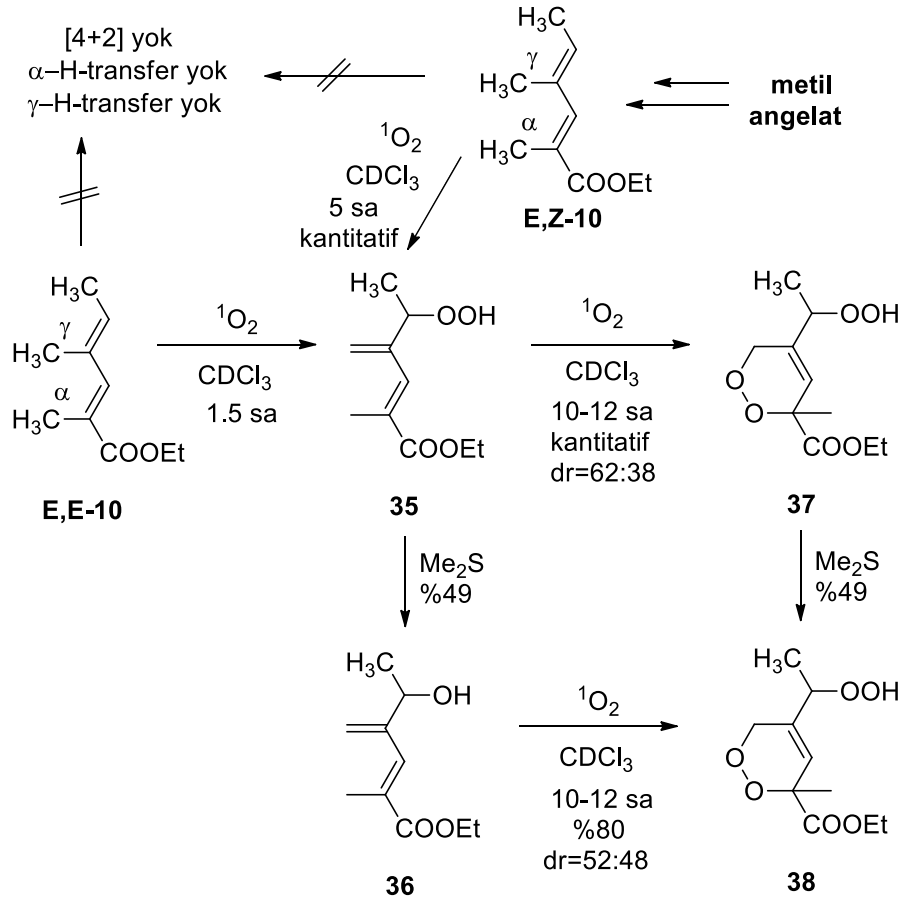
Aynı reaksiyonu şartları altında allilik hidroperoksi **30** daha uzun süre fotooksjenasyon varlığında singlet oksijene maruz bırakılarak hidroperoksi endoperoksit **32** %86 verimle birbirinden ayrılamayan diastereoizomerleri olarak elde edildi. Bu yüzden hidroperoksi **30** dimetilsülfür ile alilik alkol **33** indirgenip akabinde singlet oksijen ile birlikte endoperoksit **34**'e çevrildi (Şekil 2.7.). Beklenmedik bir şekilde, diastereoseçicilikte daha da azalış olması en reaksiyon reaktivitesini hafifte olsa artış olduğu gözlemlendi [18].



Şekil 2.9. Bileşik 30 ve 33 singlet oksijen ile [4+2] siklokatalıma reaksiyonu

α - Konumuna metillenmiş 1,3-dien ester olan **E,E-10** bileşiğinin *gem*- etkisi (α -CH ve γ -CH atomları) değerlendirmek amacı ile incelendi. Metil grubunun **E,E-10** bileşiğinde olması ilk singlet oksijen reaksiyonlarında daha kısa sürede tamamlanmasını sağlayarak hidroperoksi **35** bileşiğinin elde edilmesine ivme kazandırdı. Singlet oksijenin devam ettirilmesi ile [4+2] katılması sonucu tandem reaksiyonu gerçekleştirerek bileşik **37** elde edildi (Şekil 2.10.). Hidroperoksi **35** dimetil sülfür varlığında indirgenmesi ile **36** akabinde singlet oksijen katılması ile de **38** nolu ürün elde edildi [18].

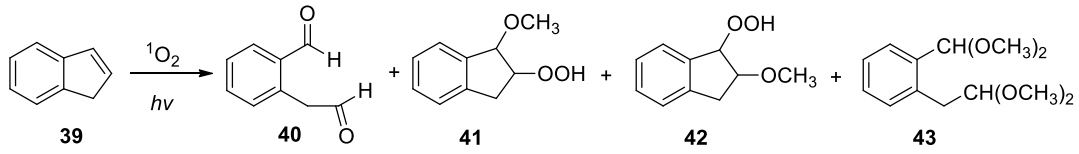
Di- ve tri- metillenmiş substrat **E,E-4**, **E,Z-4** ve **E,E-10**, **E,Z-10** bileşikleri ile tandem reaksiyonlarının ilk basamağı olan singlet oksijen en reaksiyonlarının oldukça seçici olduğu ve güçlü *gem*- etkisinin varlığı ortaya çıkmıştır. Bu etkinin gözlenmesi 1,3-dien yapılarında sonradan gerçekleşen Diels-Alder tipi katılmanın reaktivitesi etkilediğini ortaya koymaktadır. Bu tip tandem reaksiyonlarında kolaylıkla tek kademedede uygulanabildiğini ve açıl grublarının (Acc=COOR, COOH, CHO) varlığı ile de gerçekleşebildiğini ortaya koymaktadır [18].



Şekil 2.10. E,E-10, E,Z-10 ve 36 bileşiklerinin singlet oksijen ile en reaksiyonlarının regioseçiciliği

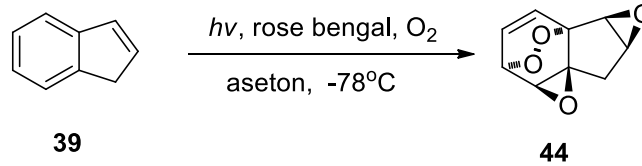
2.3.3. Tandem fotooksisjenasyonun sıcaklık ve çözücü etkisinin incelenmesi

İnden **39** bileşiğinin oda sıcaklığında yapılan singlet oksijen reaksiyonları incelendiğinde reaksiyon ortamı çözücüsü metilen klorür içerisinde gerçekleştirildiğinde homoftalaldehit **40**, metanol içerisinde gerçekleştirildiğinde ve ardından indirgendiğinde indirgenme ürünleri olarak **40-43** elde edildi [20, 38, 39] (Şekil 2.11.). Mazur ve grubu tarafından yapılan çalışmalarda ise bu reaksiyonun aprotik çözücüler içerisinde oldukça yavaş gerçekleşirken, protik çözücülerde ise çok hızlı gerçekleştiği belirlendi [19]. Kern ve grubu ise bu oluşan ürünlerin başlangıç olarak singlet oksijenin 1,2-siklokatalıma mekanizmasını önermişlerdir. 1,4-siklokatalıma reaksiyonu önerdikleri ürünlerden hiçbiri izole edilememiştir. Gerçekte ise inden **39** bileşiğine metanol içerisinde yer değiştirme reaksiyonları uygulandığında dioksetan bileşikleri yüksek verimle elde edilmiştir [20].



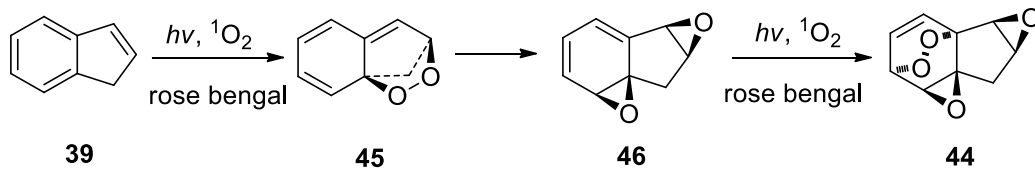
Şekil 2.11. İnden 39 bileşiğinin oda sıcaklığında singlet oksijen reaksiyonu

1975 yılında Foote grubu tarafından yapılan başka bir çalışmada ise inden **39** bileşiği aprotik çözücü olan asetonunda -78°C de singlet oksijen reaksiyonu gerçekleştirildi. Bu reaksiyonda oda sıcaklığına göre reaksiyonun daha hızlı gerçekleştiği ve inden **39**'a stereoseçici olarak singlet oksijenin katıldığı ve yüksek verimle beklenilmeyen ürün **44** elde edilmiştir [20] (Şekil 2.12.).



Şekil 2.12. İnden 39 fotooksijenasyon reaksiyonu

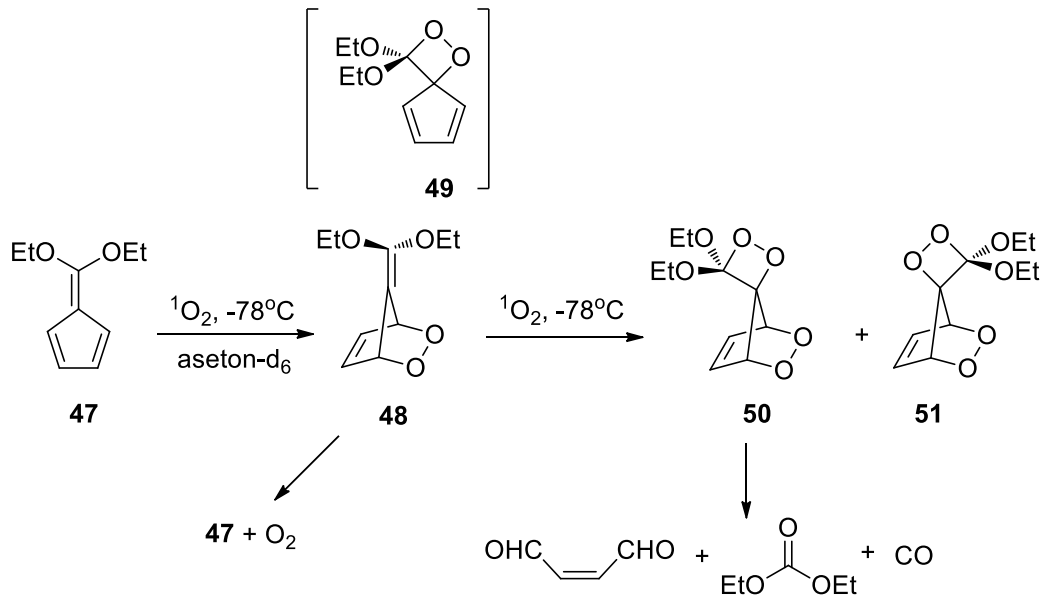
Yapılan çalışmada elde edilen **44** bileşiğini açıklamak için önerilen mekanizmada inden **39** bileşiğinin singlet oksijen ile Diels-Alder katılması gerçekleşerek ara ürün endoperoksit **45** oluştuktan sonra tekrar düzenlenme reaksiyonuna uğrayarak bisepoksit **46**'a dönüştü. **46** bileşik üzerinden stereoseçici olarak ikinci bir singlet oksijenin diene katılması ile kararlı ürün olan peroksit diepoksit **44** oluştuğu mekanistik açıdan öngörülmüştür (Şekil 2.13.). İnden **39** bileşiğine aprotik çözücü içerisinde -78°C de singlet oksijenin ard arda katılması ile tandem tipi reaksiyon gerçekleştirilmiştir [20].



Şekil 2.13. İnden 39 bileşiğinin singlet oksijen ile tandem reaksiyon mekanizma önerisi

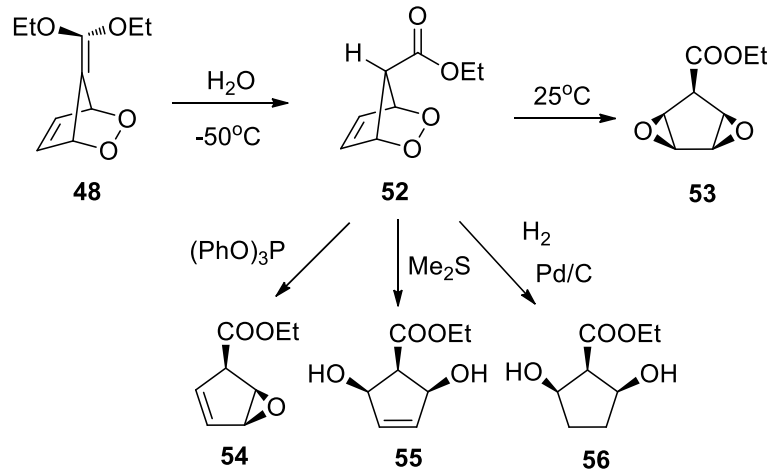
2.3.4. Tandem fotooksijenasyonunda nükleofilik etkinin incelenmesi

1994 yılında Foote grubu tarafından yapılan çalışmada 6,6-dietoksifulven **47**'den yola çıkılarak -78°C ' de asetonda gerçekleştirilen fotooksijenasyon reaksiyonuyla konjuge dienlerin ard arda singlet oksijenle reaksiyonu gözlenmiştir. İlk basamakta halka içindeki konjuge dienlerle singlet oksijene reaksiyona girmiş, 49 bileşik formunun oluşmadığı ve ilk katılma ürünü endoperoksit **48** üzerinden tandem reaksiyonu gerçekleştiği saptanmıştır. Çıkış bileşiğinin uzun süre fotooksijenasyonunda bisperoksit ürünleri **50** %90 ve **51** %10 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.14.). Endoperoksit **48** ve bisperoksit **50**, -30°C de kararsız olduklarından dolayı endoperoksit **48**, -25°C de kolaylıkla yapısındaki oksijeni salmıştır ve bisperoksit **50** ise dietil karbonat ve *cis*-2-bütendial bileşiklerine dönüşmüştür [21].



Şekil 2.14. 6,6-dietoksifulvene 47 bileşiğinin singlet oksijen ile tandem reaksiyonu

Endoperoksit **48** ürünü hızlı biçimde su ile beklenmedik biçimde -50°C de ekzosiklik çift bağına katılarak endoperoksit ester **52** bileşiğine dönüşmüştür (Şekil 2.15.). Oda sıcaklığında endoperoksit **52**'de daha uzun sürede diepoksit **53**'e dönüştü. Etil ester endoperoksit **52** trifenilfosfit ile epoksit **54**, dimetilsülfür ile indirgenerek siklopentandiol **55** elde edildi. **52** Etanol içerisinde hidrojenasyon reaksiyonuna tabi tutularak siklopentandiol **56**'a dönüştürüldü [21].



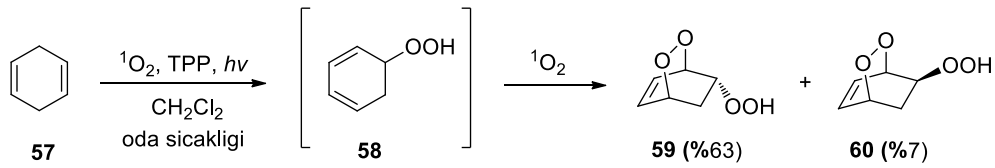
Şekil 2.15. Endoperoksit 48 bileşiğinin ekzosiklik çift bağına su katılması ve oluşan ürünler

Yapılan bu çalışmada 6,6-dietoksifulven **47** yapısındaki dien çift bağlarına singlet oksijenle [4+2] Diels-Alder siklokatılma reaksiyonuna tabi tutularak endoperoksit **48** ara ürünü oluşturulmuştur. Aynı reaksiyon ortamında daha uzun süre singlet oksijenin geçirilmesi sonucunda **48** yapısındaki ekzosiklik çift bağın 1O_2 ile molekülün tek yüzüne atak yaparak seçici bir katılma sonucu bisperoksit **50** oluşmuştur (Şekil 2.14.). Diğer yandan nükleofil olarak su seçilmiş ve nükleofilin ekzosiklik çift bağa atağı, halka çift bağın olduğu konumdan yaklaşmış, böylece endoperoksit **52** oluşumu gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.15.) [21].

2.3.5. Tandem fotooksiyasyonunda stereoseçiciliğin incelenmesi

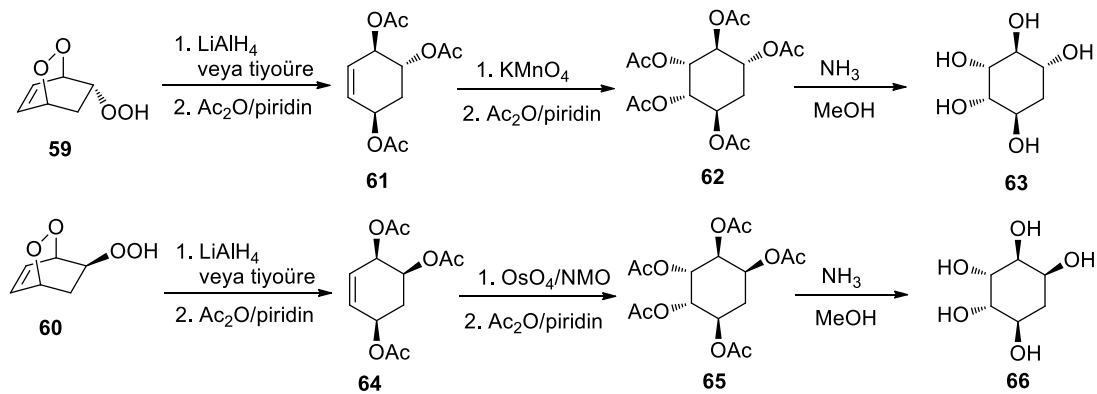
Balcı ve grubu, 1,4-sikloheksadieni **57** oda sıcaklığında tetrafenilporfirin varlığında 48 saat süreyle singlet oksijen reaksiyonuna tabi tutulmuş ve bisiklik endoperoksit ürünleri **59** ve **60** oluştuğu gözlemlendi [6]. Oluşan ürün yapıları karakterize edildiğinde şaşırtıcı şekilde 1,4-sikloheksadien **57** ard arda singlet oksijen katılması ile tandem türü reaksiyonun gerçekleştiği anlaşılmıştır. Hidroperoksi grupları içeren endoperoksitler **59**, **60** oluşum mekanizmaları için 1,4-sikloheksadienin ilk önce en reaksiyonu ile metilen gruplarının aktif çift bağlar ile etkileşerek ara ürünü hidroperoksit **58** oluştuğu varsayıldı. 1,4 sikloheksadienin yapısındaki çift bağlarının düzenlenmesinin elverişsiz olması yüzünden singlet oksijenin [4+2] siklokatılma reaksiyonu engellenmiştir. Diğer yandan en reaksiyonu ile oluşan hidroperoksit **58**'in

yapısındaki çiftbağların [4+2] siklokatılma reaksiyonuna elverişli konumda olduğu için $^1\text{O}_2$ ile tandem reaksiyonu ile sonuçlanmıştır (Şekil 2.16.). Tandem reaksiyonun ikinci kademesi olan [4+2] siklokatılma reaksiyonu sırasında singlet oksijenin ($^1\text{O}_2$), hidroperoksit **58** formuna, daha az kalabalık yüzeyden atak yaparak stereoseçimli ürün **59**'ü tercihlili olarak %63 verimle oluşmasını sağlamıştır [6]. Molekülün daha kalabalık yüzeyine singlet oksijenin atak yapmasıyla endoperoksit **60** daha düşük verimle (%7) oluşmuştur.



Şekil 2.16. 1,4-sikloheksadien 57'den çıkılarak ard arda iki kez singlet oksijen katılması

Endoperoksit ürünleri **59** ve **60** yapılarındaki peroksit bağları çeşitli reaktifler eşliğinde indirgenmesi sağlanarak yeni bileşiklerin elde edilebilmesine olanak sağlanmıştır. Endoperoksit **59**, ılıman şartlar altında LiAlH_4 ile muamele edilerek peroksi bağları indirgenmiş ve triol yapılı bileşik elde edilmiştir. Oluşan yapının daha kolay karakterize edilebilmesi için hidroksil gruplarının asetatlanmasıyla sikloheksentriol **61** elde edilmiştir. Yapısında çift bağ içeren **61** nolu bileşik, amino quersitol ve quersitol türevlerinin hazırlanması için ideal bir yapıdır. **61**'nin çift bağlarının KMnO_4 ile muamele edilmesi sonucu oluşan diol gruplarının asetatlanmasıyla pentaasetat **62** elde edilmiştir. Asetat gruplarının metanol içerinden amanyok ile hidrolizi, *proto*-kuersitol **63**'ü vermiştir [6] (Şekil 2.17.).

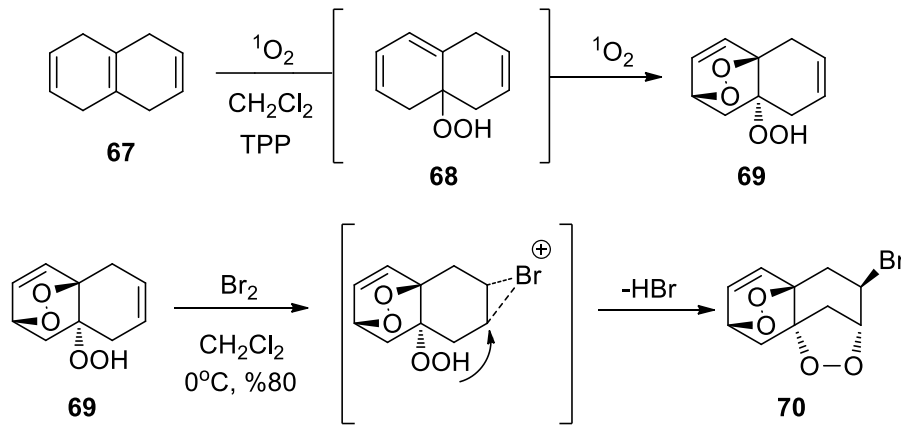


Şekil 2.17. Endoperoksit 59 ve 60'dan çıkılarak kuersitol 63 ve 66 sentezi

Endoperoksit **60** benzer metodlar uygulanarak yapısındaki peroksi bağları sırasıyla LiAlH_4 ile indirgenerek oluşan diol grupları asetik anhidrit ve piridin varlığında asetatlandırılması ile sikloheksentriol **64** elde edilmiştir (Şekil 2.17.). **64** yapısındaki çift bağın OsO_4 varlığında *cis* hidroksilasyonu ile oluşan serbest diol gruplarının asetatlanması sağlanmış ve böylece oluşan **65**'nin yapısı daha kolay karakterize edilmiştir. Bu bileşiğin yapısını karakterizasyonu yapıldıktan sonra asetat grupları amonyak ile muamele edilerek deasetilleme gerçekleştirilmiş ve *gala*-kuersitol **66** elde edilmiştir [6].

2.3.6. Tandem fotooksjenasyonda bisiklik sistemde incelenmesi

Çıkış bileşiği olan tetrahidronaftalen **67**, tetrafenilporfirin (TPP) katalizörlüğünde oda sıcaklığında metilen klorürde fotooksjenasyon reaksiyonu gerçekleştirildiğinde %80 verimle tek ürün olarak endoperoksit **69** oluştuğu gözlemlendi. Karakterizasyonu gerçekleştirilen **69**'nin singlet oksijenin ard arda katılması ile tandem reaksiyonun oluştuğu anlaşılmıştır (Şekil 2.18.). Tetrahidronaftalen **67** singlet oksijen ile en reaksiyonu vererek konjuge dien yapısı **68** formu üzerinden bu yapıya ikinci bir singlet oksijenin [4+2] siklokatılması ile endoperoksit **69** gerçekleşmiştir [22].

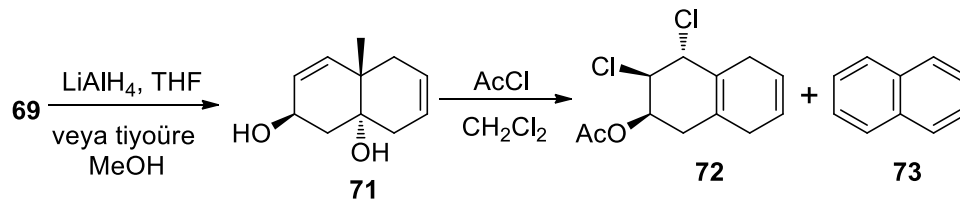


Şekil 2.18. Tetrahidronaftalen 67 çıkılarak brom-diperoxit 70 eldesi

Sentezi gerçekleştirilen endoperoksit **69** metilen klorürde bromlanması sonucunda beklenilmeyen düzenlenme ürünü brom-diperoxit **70** tek bir ürün olarak elde edildi. Endoperoksit **69** bromlanması ile çift bağ ile brom arasında oluşan bromonyum

iyonuna hidroperoksin oksijeni arkadan atak yaparak düzenlenme ürünü **70** elde edildi. Yapılan nmr analizlerinin yanı sıra X-ray analizi ile birlikte yapının karakterizasyonu kesinleştirilmiştir [22] (Şekil 2.18.).

Başka benzer bir çalışmada ise fotooksidasyon yöntemi uygulanarak elde edilen endoperoksit **69**, ılıman şartlarda LiAlH₄ veya tiyoüre kullanılmış ve peroksit bağları indirgenerek *cis*-1,4-dihidroksi **71**'un sentezi gerçekleştirildi. Oluşan diol gruplarının asetatlanması için molekülün diklor metanda çözüldükten sonra AcCl kullanılarak asetatlanması düşünülmüş fakat molküldeki serbest OH'ın asetatlanması ile birlikte allilik konumdaki çift bağın da, açığa çıkan fazla klorla klorlanarak diklor **72** ve aromat **73** oluştuğu belirlenmiştir [23] (Şekil 2.19.).



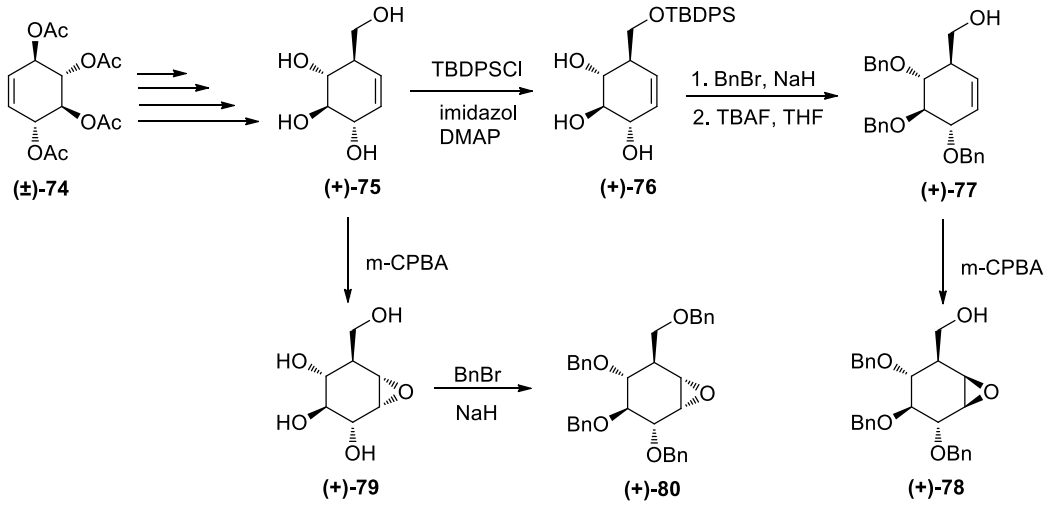
Şekil 2.19. Diklor **72** ve aromat **73** sentezi

2.4. Epoksi Halkasının Farklı Azot Reaktifleriye Açılarak Siklitol Eldesi

2.4.1. Epoksi halkasının alkil aminlerle açılarak siklitol türevlerinin eldesi

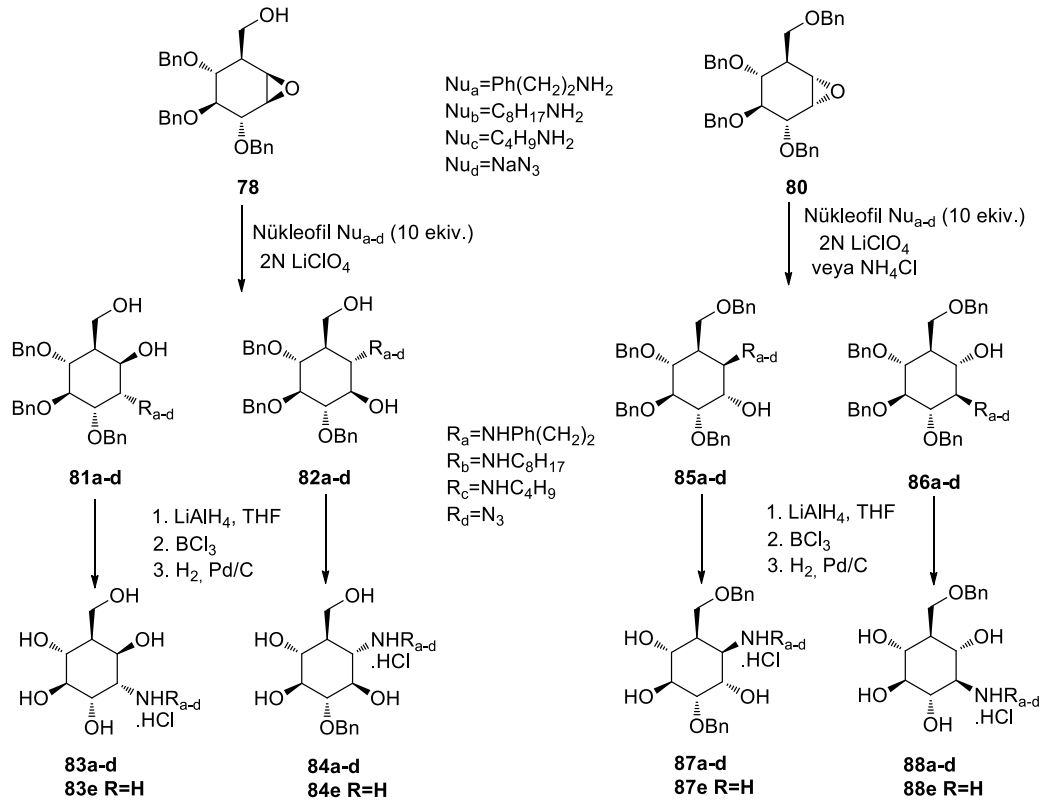
Llebaria ve grubu tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada siklitoller türevi olan karbaşeker yapısında hidroksimetil aminosiklitol izomerleri sentezlemişlerdir. Çıkış bileşiği olarak tetraasetat (\pm)-**74**'den yola çıkılarak çeşitli çeşitli arakademe reaksiyonlarla birlikte tetrol-(+)-**75** elde edilmiştir. Tetrol-(+)-**75** direk *m*-CPBA ile epoksidasyonu ile bağımsız allilik hidroksil grubunun varlığı etkisi ile sadece tek ürün olarak 1,6-*epi*-siklofellitol **79** sentezi gerçekleştirilmiştir. Akabinde diğer grupların benzillenmesi ile tetrabenzil (+)-**80** elde edildi. Diğer yandan epoksidasyonun farklı yüzeyinden atak yapılarak diğer farklı epoksi ürünü elde etmek amacıyla farklı koruyucu gruplar kullanılarak farklı sentezler başarılmıştır. Yine benzer yöntemlerle tetrol-(+)-**75** yapısındaki pirimer alkol seçici olarak silil koruyucu grup TBDPSCl ile

korunarak triol (+)-76 elde edilmiştir (Şekil 2.20.). (+)-76 BnBr ile yapısındaki hidroksil grupları korunduktan sonra TBAF ile silyil grubu uzaklaştırıldı. Elde edilen (+)-77 nolu bileşiğin yapısındaki bağımsız homoalilik alkol varlığından dolayı *m*-CPBA ile muamele edilmiş ve stereoseçici olarak farklı ürün siklofellitol türevi (+)-78 elde edilmiştir [24].



Şekil 2.20. Tetraasetat (±)-74'den yola çıkılarak farklı epoksi ürünleri (+)-80 ve (+)-78 sentezi

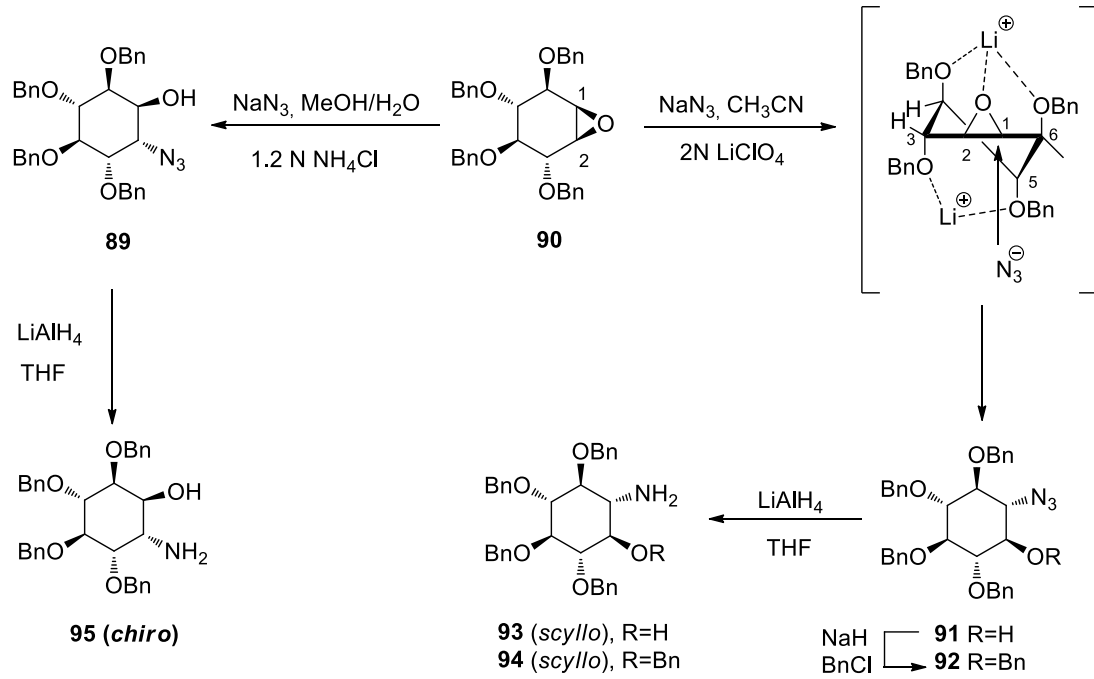
Farklı yöntemlerle sentezi gerçekleştirilen epoksi izomerler, (+)-80 ve (+)-78 epoksi yapısı regio- ve stereo- seçici olarak açılması sağlanıp aminosiklitoller türevlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Öncelikle bu izomerlerin LiClO₄ veya NH₄Cl varlığında değişik azot nükleofilleri (NaN₃ gibi) ile ve de birincil aminler kullanılmak suretiyle epoksi yapısı açılmıştır. Elde edilen azid bileşikleri LiAlH₄ varlığında amin bileşiklerine indirgenmiş diğer yandan birincil aminli bileşikler BCl₃ veya H₂, Pd/C varlığında benzil grupları uzaklaştırılarak hedef ürünlerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.21.). Elde edilen aminosiklitol türevleri α-glikozidaz, β-glikozidaz, β-galaktosidaz ve ımglukeraz gibi enzimlerin inhibisyon testleri yapılarak bazılarının önemli inhibitör oldukları açığa çıkmıştır [24].



Şekil 2.21. (+)-80 ve (+)-78 epoksi izomerlerinden aminosiklitol türevlerinin sentezi

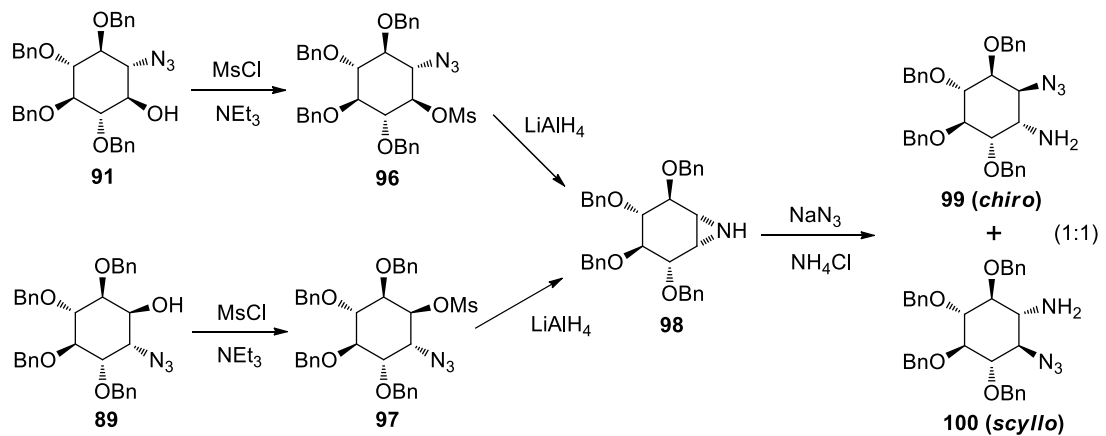
2.4.2. Epoksi halkasının lewis asidi seçiciliği ile mono- ve di- amino siklitol türevlerinin eldesi

Aminosiklitol türevi bileşiklerin elde edilmesinde epoksitlerin ve aziridin halkasının regio- ve stereo- seçici olarak sistematik şekilde Delgado ve grubu tarafından 2005 yılında yapılan çalışma ile aydınlatılmıştır. Çeşitli basamaklarla sentezlenen epoksi-**90** bileşiği NaN_3 ile birlikte şelat oluşturucu lewis asidi $LiClO_4$ kullanılarak epoksi halkası regio- seçici olarak açılması sağlanmış ve tetra benzil azid **91** bileşiği elde edilmiştir. **91** yapısındaki hidroksil grubu benzilleme yapılarak bileşik karakterize edilmiş ve **91** yapısındaki azid, amine indirgenerek aminosiklitol türevi amino-*scyllo*-**93** sentezi de gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.22.). Diğer taraftan epoksi-**90** bileşiği NaN_3 yanında NH_4Cl kullanılması ile regio- seçici olarak farklı açılması amaçlanarak tetrabenzil azid **89** ve akabinde $LiAlH_4$ ile azid amine indirgenmesi sağlanarak amino-*chiro*-**95** elde edildi [25].



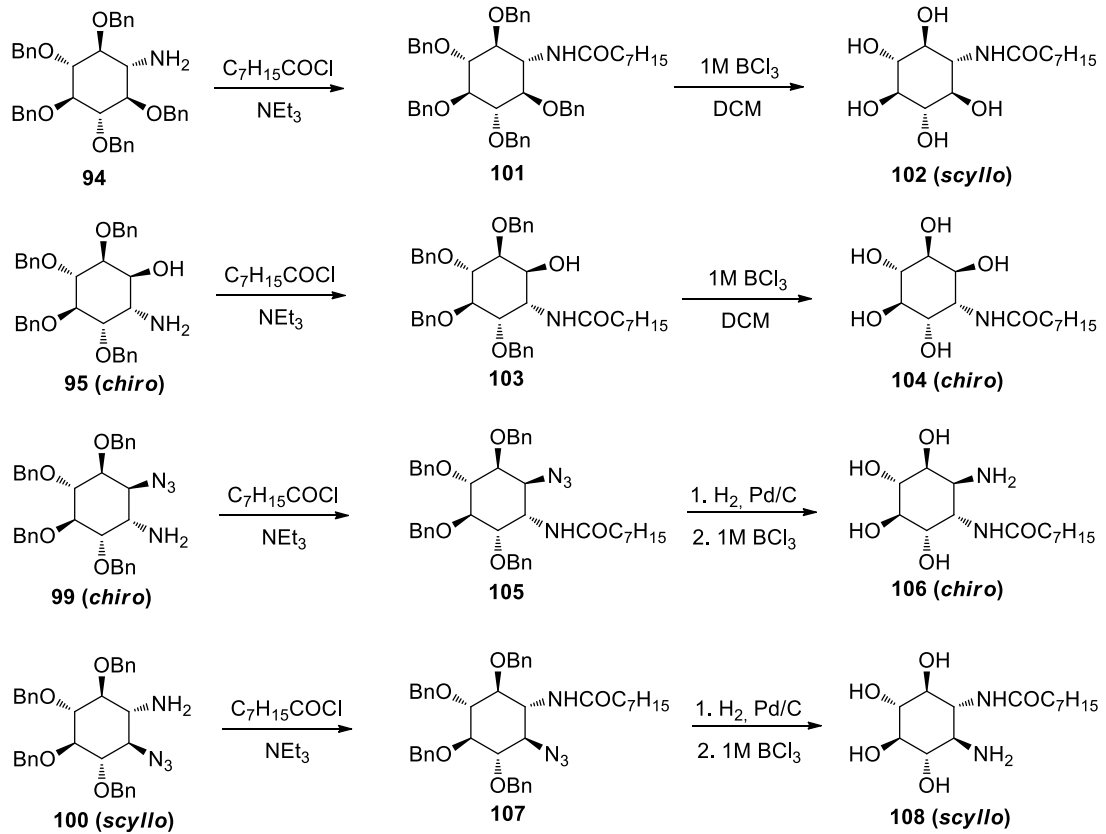
Şekil 2.22. Epoksi-90'dan yola çıkılarak mono-aminosiklitol türevlerinin sentezi

Epoksi-90'dan çıkılarak birbirlerinin izomerleri olan azid-tetrabenzil **91** ve **89** yapısındaki hidroksil grubu mesitil grubu ile korunmuş ardından LiAlH_4 ile indirgenerek her iki farklı izomerde de aziridin tetrabenzil **98** bileşiği oluşmuştur. **98** nolu bileşiğin yapısındaki aziridin halkası NaN_3 ile regio- ve stereo- seçimli açılarak iki izomer olarak azido-amino *chiro*-**99** ve *scyllo*-**100** bileşikleri elde edildi [25] (Şekil 2.23.).



Şekil 2.23. Epoksi-90'dan yola çıkılarak di-aminosiklitol türevlerinin sentezi

Elde edilen aminosiklitol türevi **94**, **95** ve amino-azido siklitol türevi **99** ve **100** yapılarındaki amin gruplarına açıl grubuna dönüştürülmüş ardından sırasıyla azid grupları H_2 Pd/C katalizörü ile indirgenmiş ve 1M BCl_3 kullanılarak benzil gruplarının uzaklaştırılması sağlanmış ve mono ve de di amino açıl siklitol türevleri **102**, **104**, **106** ve **108** sentezlenerek literatüre kazandırılmıştır [25] (Şekil 2.24.).

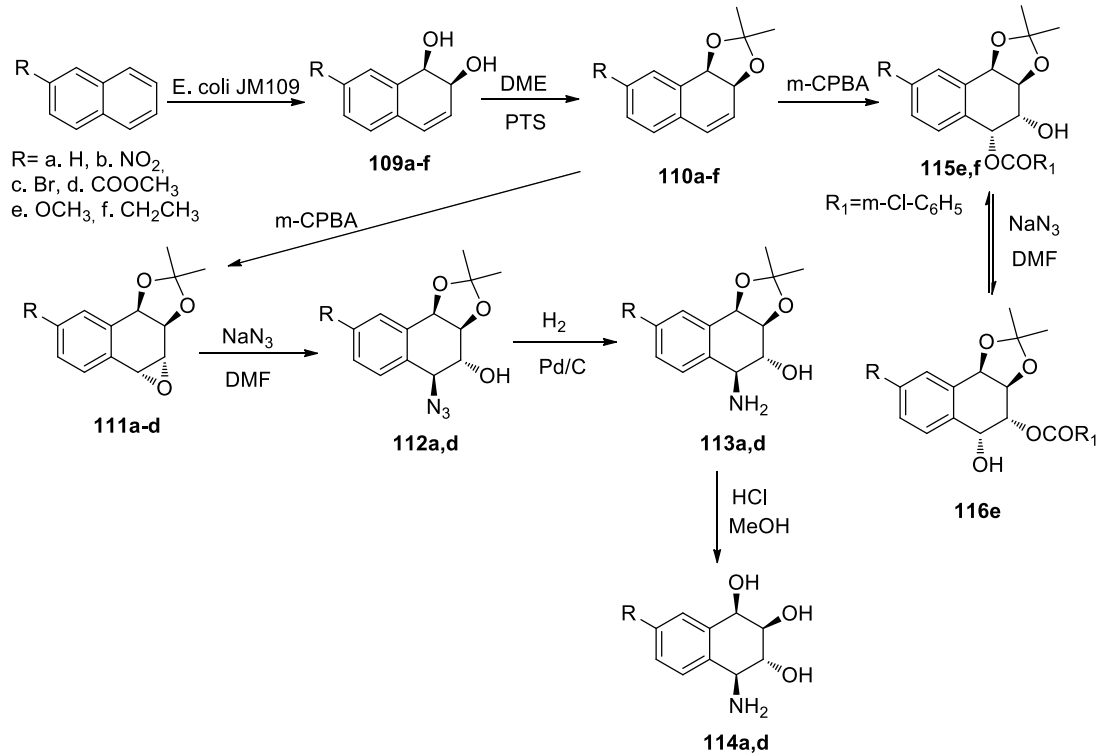


Şekil 2.24. Mono- ve di-aminosiklitol türevlerinin açılmesi ve debenzilasyonu

2.4.3. Epoksi halkasının *m*-CPBA ile açılarak siklitol türevlerinin eldesi

Orsini ve grubu tarafından yapılan çalışmada naftalen bileşiği, *E. Coli* JM109'de *Pseudomonas fluorescens* N3'le dioksijenaz yapılarak *cis*-diol **109a**'nın biodönüşümü sağlandı. *cis*-Diol **109a** iki adımla 3,4-epoksit **111a**'ya çevrildi. İlk basamakta **109a**, 2,2-dimetoksipropan ile katalitik *p*-taluen sülfanik asit varlığında isopropiliden türevi **110a**'ya dönüştürüldü, ve daha sonra yapıdaki çift bağ 0°C de metilen klörür içerisinde *m*-kloroperbenzoikasit ile yüksek stereoseçicilikte oksidasyon gerçekleşti. Bu iki

kademe de β -süstitue naftalen türevlerine uygulanmıştır. Elde edilen ketal **110e,f** bileşiklerindeki çift bağın epoksidasyonu ve düzenlenmesi ile **115e,f** bileşikleri elde edilmiştir. **115e,f**'nin oluşumu esnasında, molekül önce epoksidasyona uğrar sonra halka açılması gerçekleşmiş ve düzenlenmiştir [26].

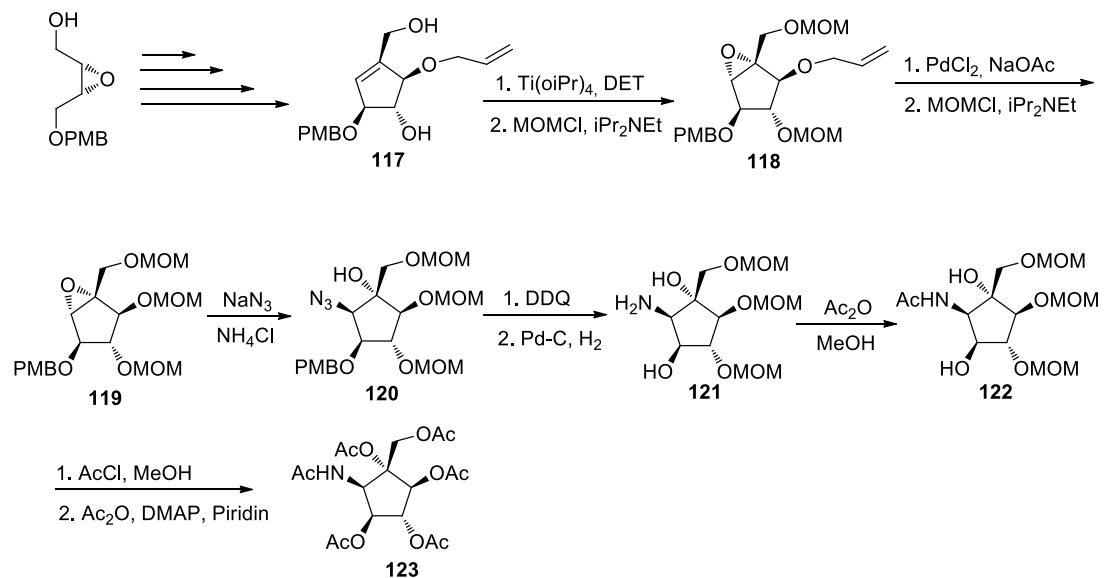


Şekil 2.25. Naftalen yapısından kimyasal enzimatik yöntemle konduritol ve konduramin analogları sentezi

Diğer taraftan elde edilen 3,4-epoksit **111a-d** 110°C 'de dimetilformamid içerisinde NaN_3 ile epoksi halkası stereoseçici olarak açılmıştır. Elde edilen azid **112a-d** metanol içerisinde paladyum karbon varlığında azid, amin formuna dönüştürülerek **113a-d** sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra ketal yapısı hidroklorik asit ile muamele edilerek uzaklaştırılması sağlanmış ve benzo-amino **114a-d** elde edilmiştir. Bu çalışma ile naftalen bileşiğinden enzimatik ve sentetik stratejilerden yararlanılarak bisiklik konduritol ve konduramin analogları literatüre kazandırılmıştır [26] (Şekil 2.25.).

2.4.4. Epoksi halkasının NaN₃ ile regioseçici olarak açılması sağlanarak siklitol türevlerinin eldesi

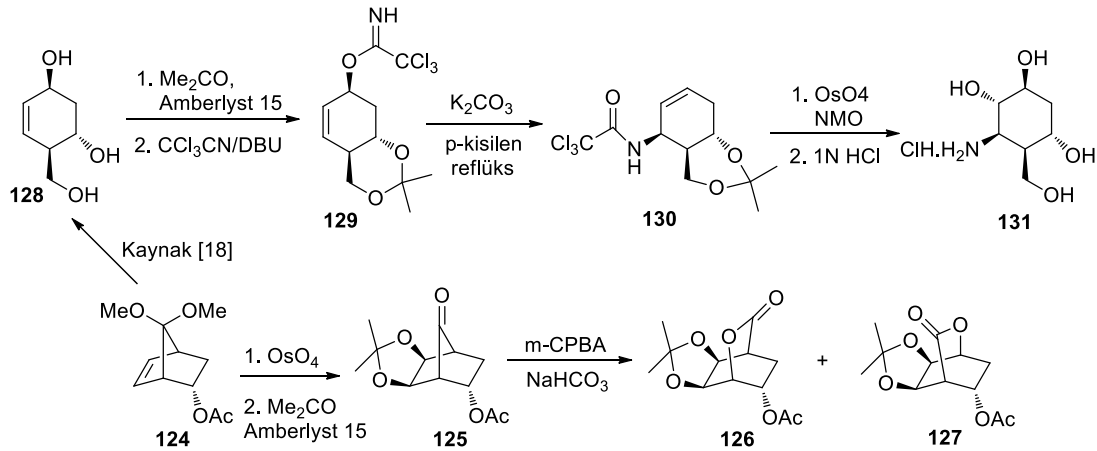
Ohira ve grubu tarafından 2004 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, güçlü bir trehelaz inhibitörü olan (+)-trehazolin, *cis*-2-büten-1,4-diol'den yola çıkılarak stereokontrollü olarak epoksit halkasının regioseçici açılması ile elde edilmiştir. *cis*-2-büten-1,4-diol'den pek çok basamak ile elde edilen alil *cis*-diol **117** sharpless epoksidasyonu ile tek izomer olarak elde edildi. Daha sonra **117** yapısındaki hidroksil grupları MOMCl ile korunup ardından PdCl₂ ile alil grup uzaklaştırılıp tekrar aynı yöntem ile korunarak epoksi **119** elde edildi. **119** nolu bileşiğin sodyum azid ve amonyum klorür ile epoksi halkası açılmış, sırasıyla PMB grubu DDQ kullanılarak uzaklaştırıldıktan sonra azid grubu H₂ Pd/C kullanılarak amine indirgenmiş ve amino-diol **121** sentezi başarıyla gerçekleştirilmiştir. **121**'ün yapısındaki amin, metanol içerisinde asetik anhidrit ile muamele edilerek asetatlanmıştır. Akabinde koruyucu gruplar asetil klorür ile uzaklaştırılıp elde edilen hidroksi gruplarının asetatlanması sağlanarak sonuç bileşiği hekzaasetat **123** elde edildi. Böylece (+)-trehazolin yapısındaki aminosiklitol, çeşitli sentez basamakları kullanılarak elde edildi [27] (Şekil 2.26.).



Şekil 2.26. Hekzaasetat **123** çeşitli sentez basamakları ile eldesi

2.4.5. Yerdeğiştirme yöntemi ile azido ve amino siklitol türevlerinin eldesi

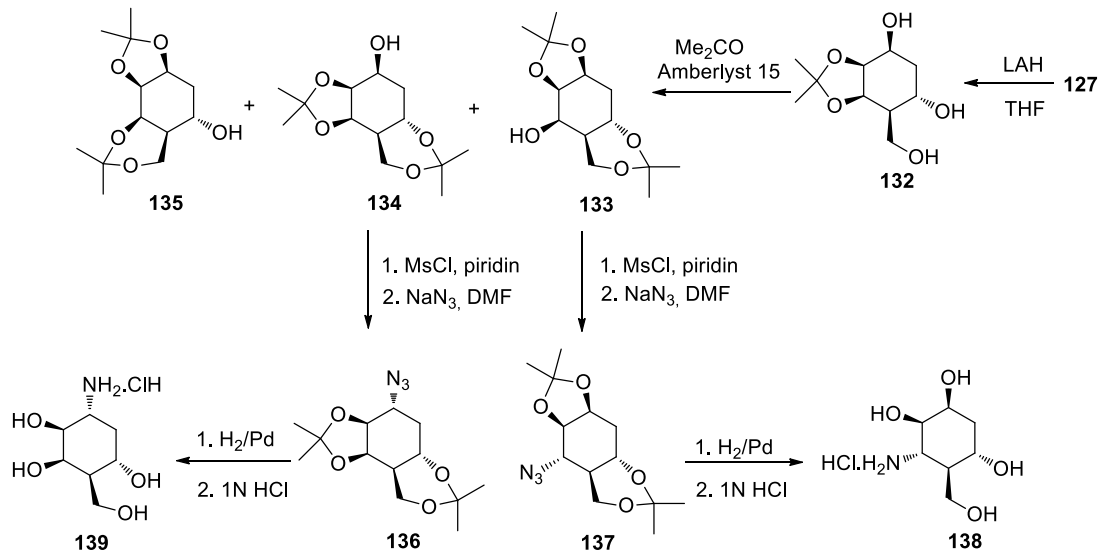
Siklitollerin alt sınıflarından olan karbaşekerler önemli biyolojik özellik göstermelerinden dolayı sentezleri oldukça ilgi çekicidir. Doğal ve doğal olmayan yollarla sentezi gerçekleştirilen karbaşekerlerin amin türevleri ile ilgili Mehta ve grubu tarafında yaptığı bir çalışmada dimetoksi-**124**'den yola çıkılarak farklı aminosiklitol yapıları karbaşeker türevleri dizayn edildi [28, 29]. Dimetoksi-**124** regioseçici Baeyer-Villiger oksidasyonu ve hidrid indirgenmesi yoluyla trihidroksi-sikloheksen **128** bileşiğine çevrilmiştir. **128** bileşiğindeki diol grupları asetonit ile korunup trikloroasetonitril ile reaksiyonu sonucu **129** elde edildi (Şekil 2.27.). Ardından K_2CO_3 ile muamele edilmesiyle Overman düzenlenmesi gerçekleştirilerek trikloroasetamid **130** elde edildi. **130**'deki çift bağlar OsO_4 ile hidroksilasyonu stereoseçimli olarak yükseltgenmiştir. Daha sonra koruyucu gruplar uzaklaştırılarak aminokarbaşeker türevi, amino tetrol **131** elde edilmiştir [29].



Şekil 2.27. Dimetoksi **124**'den çeşitli bileşiklerin eldesi

Sentezi kolay olan dimetoksi-**124**'deki çift bağın OsO_4 ile muamele edilmesi sonucu *cis*-hidroksilasyon gerçekleştirilerek oluşan diol formu, aseton içerisinde Amberlyst-15 ile ketalleme gerçekleştirilerek endo-keto-asetat **125** elde edilmiştir. **125**'nin *m*-CPBA ile Bayer Villeger oksidasyonu %87 verimle gerçekleştirilmiş bu lakton izomerleri **126** ve **127** başarılı bir şekilde izole edilmiştir. Ana ürün olarak çok miktarda bulunan lakton **127** tetrahidrofuran içerisinde LAH reaktifi ile birlikte

karbaşeker iskeletine sahip ketal triol **132** dönüştürülmüştür. **132** bileşimini ihtiva eden bağımsız hidroksi grupları ketalleme yapıldığında oluşan diketal üç farklı izomer **133-135** karışımı (43:47:10) olarak elde edilmiştir. Ana ürün olarak izole edilen bisasetonid **133** ve **134** tek hidroksi grubu, önce mezitil ile korunmuş ardından sodyum azid ile yerdeğiştirilmesi sağlanarak, azid **137** ve **136** sentezleri başarı ile gerçekleştirildi (Şekil 2.28.). Azid grupları katalitik hidrojenasyon ile indirgenmiş ve ketal gruplarının HCl ile uzaklaştırılarak aminokarbaşeker türevleri **138** ve **139** literatüre kazandırılmıştır. Özetle karbonil iskeletine sahip bileşik **124**'den yola çıkılarak regio- ve stereo- kontrollü reaksiyonlar yapılarak aminokarbaşeker türevi siklitollerin sentezine farklı bir bakış getirilmiştir [29].



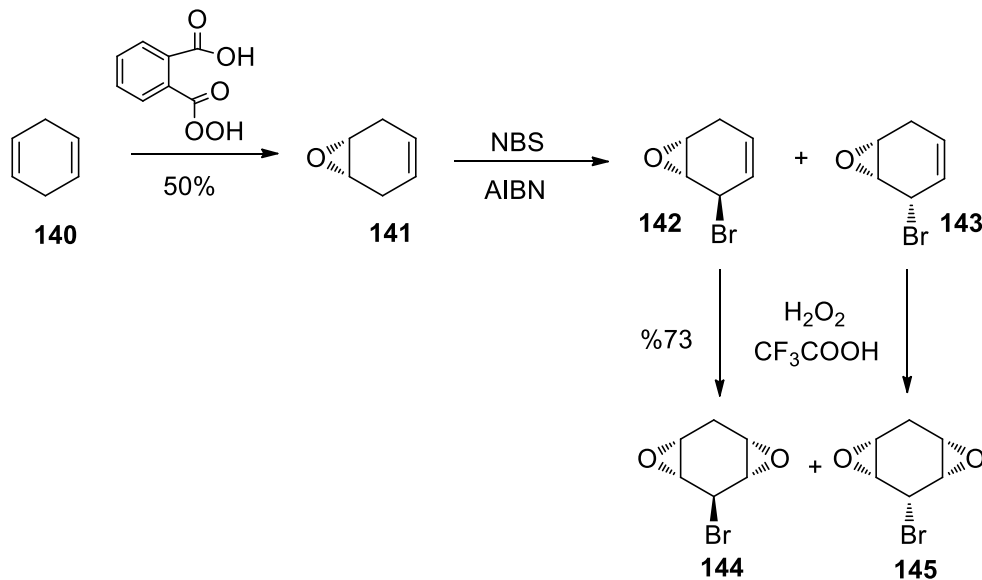
Şekil 2.28. Aminokarbaşeker 138 ve 139 bileşiklerin eldesi

2.4.6. Bisepoksit halkasından di-azido ve di-amino siklitol türevlerinin eldesi

Aminosiklitol türevlerinden biri olan 2-deoksistreptamin **148**, aminoglikosidaz antibiyotiklerin için anahtar rol üstlenen bir yapıdır. 2-deoksistreptamin **148** bileşimindeki 2-hidroksi fonksiyonel kısmı aminoglikosidazların biyolojik aktivitesi için model teşkil eden bir bileşiktir. Bu yapı klinikçe önemli antibiyotiklerin çok geniş bir sınıfını teşkil eden antibakteriyel spektrumların özellikle de gram negatif bakterilere karşı etkili oldukları kanıtlanmıştır. Diğer taraftan farklı yaklaşımlarla

sentezi gerçekleştirilen yapılar, RNA tipi ligandlara bağlandığı için sentetik olarak bu tür moleküllerin sentezi teşvik edilmektedir [30].

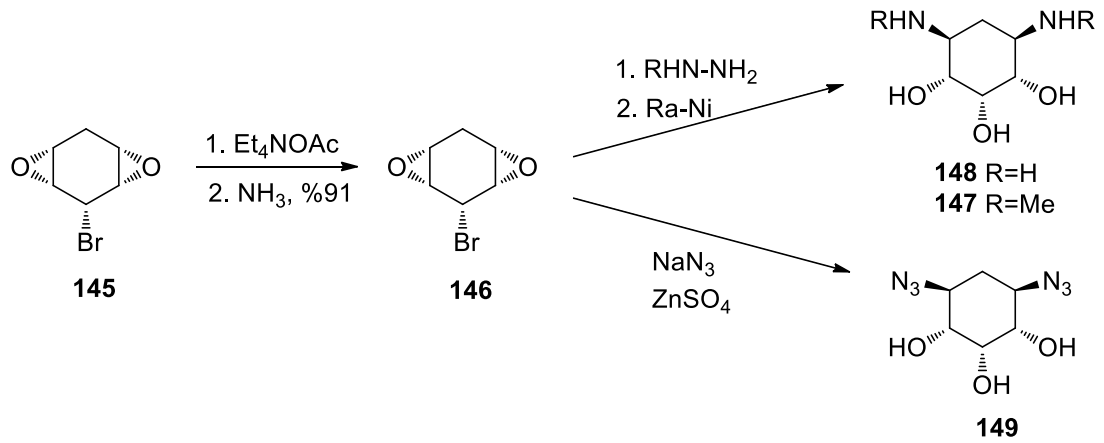
Prinzbach ve çalışma grubu diaminosiklitol türevi bileşikleri üzerinde çalışmışlardır. Bu amaçla 2-deoksistreptamin **148** bileşiğini 1,4-sikloheksadien **140**'dan yola çıkarak sentezlemeyi başarmışlardır [30, 31]. **140** bileşiği monoperftalik asit ile epoksidasyonu sağlanarak epoksi alken **141** eldesi gerçekleştirildi. Daha sonra karbontetraklorür içerisinde N-bromosüksinimit ile alilik brominasyon sağlanarak bromo epoksi *trans*-**142** ve *cis*-**143** bileşikleri elde edildi. Elde edilen ürün karışımı triflorik asit ile muamele edilmesiyle birlikte bromo-diepoksi *trans*-**144** ve *cis*-**145** izomerleri kristallendirme ile birbirlerinden izole edildi [30, 32] (Şekil 2.29.).



Şekil 2.29. 1,4-sikloheksadien **140**'den bromo-diepoksi *trans*-**144** ve *cis*-**145** bileşiklerinin eldesi

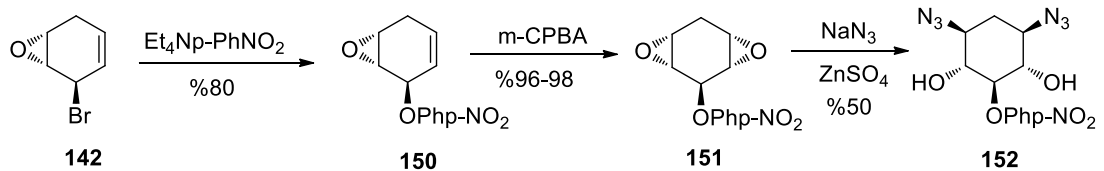
cis-Bromo-diepoksi **145**'den üç alternatif yolla, 2-deoksistreptamin **148** sentezinin planlanması yapılmıştır. Birincisinde ilk önce **145** bileşiği aseton içerisinde tetraetilamonyum asetat ile muamamele edilmiş ve bromür iyonu ile nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesi gerçekleşmiş, sonra deasetilasyon ile diepoksi alkol **146** elde edilmiştir. Bileşik **146**'ye Suma'nin hidroazinoliz ve hidrojenasyon prosedürleri uygulandığında aminosiklitol türevi olan 2-deoksistreptamin **148** %75-80 verimle elde edilmiştir. Bu bileşiğin sentezi için 1,4-sikloheksadien **140**'dan çıktığında yedi

basamak sonucunda total verim yaklaşık %24'dür. Benzer biçimde bileşik **146** aynı prosedürle metilhidrazin kullanılmasıyla yaklaşık olarak %70 verimle metil türevi **147** gerçekleştirildiği saptanmıştır. İkinci alternatif olarak bileşik **146** yapısındaki epoksi grupları sodyum azid ile reaksiyonunda diazido siklitol **149** elde edildi. Fakat bu durumda altı reaksiyon basamağında toplam verim daha düşüktür (%2.1) [30] (Şekil 2.30.).



Şekil 2.30. *cis*-Bromo-diepoksi -145'den diaminosiklitol türevlerinin eldesi

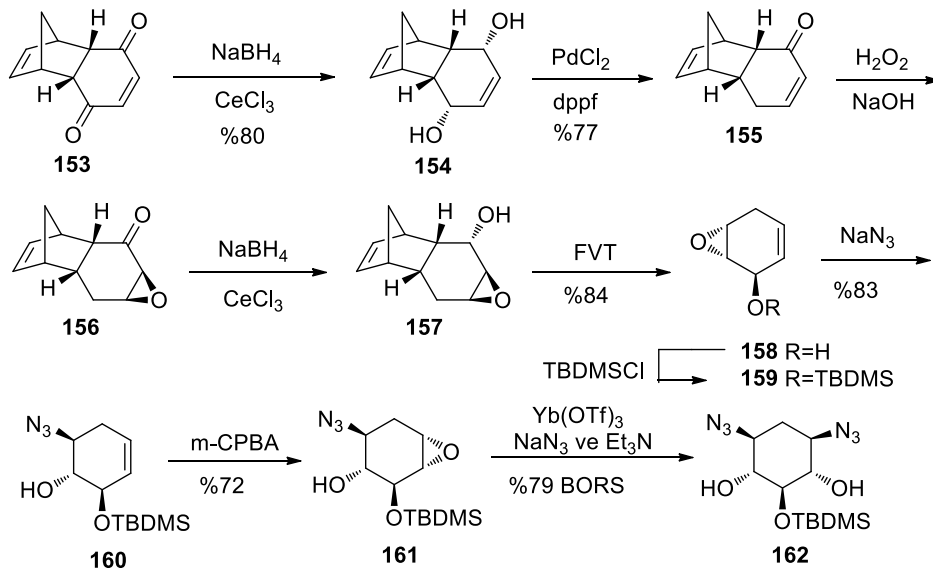
Üçüncü alternatif yol olarak *trans*-bromo epoksi **142**, tetraetilamonyum 4-nitrofenolat ile *p*-nitrofenil eter **150**' e dönüşümü gerçekleştirildi. Daha sonra **150** stereoseçici epoxidasyon ile diepoksi **151** oluştu. **151** yapısındaki epoksi halkası sodyum azid ile açılması sağlanarak 2-deoksistreptamin **148** türevi **152** toplamda beş basamakta %6.6 verimle elde edildi [30] (Şekil 2.31.). Sonuç olarak çeşitli sentez yöntemleri ile oluşturulan epoksi halkaları sodyum azid ve amin türevleri ile açılması sağlanarak aminosiklitol türevi, 2-deoksistreptamin **148** izomerleri başarılı şekilde literatüre kazandırılmıştır.



Şekil 2.31. *trans*-Bromo epoksi 142'den diaminosiklitol türevlerinin eldesi

2.4.7. Epoksit halkasından diazido siklitol türevlerinin eldesi

Aminosiklitol türevi olan 2-deoksistreptamin **148** farklı yoldan elde edebilmek amacıyla siklopentadien ve p-benzokinonun Diels-Alder katılmasıyla oluşan ürün **153**'den çıkılarak sentezi gerçekleştirildi. Daha sonra **153** yapısındaki keton grupları sodyum bor hidrür ile indirgenerek elde edilen diol **154** paladyum katalizörü varlığıyla 1,4 hidrojen göçü sağlanarak enon **155** sentezlenmiştir. **155**'in nükleofilik epoksidasyonu ile çift bağ epoksitlenmiş ve ardından -78°C de NaBH_4 ile muamele edilerek keton grubu indirgenmesi sağlanmış ve epoksi alkol **157** elde edilmiştir. Flash vakum termolizi ile retro Diels-Alder reaksiyonu gerçekleştirilerek bileşik **157**, tek halkalı epoksi alkol **158**'e dönüştürülmüştür [33] (Şekil 2.32.).



Şekil 2.32. Diaminosiklitol türevlerinin eldesi

158 bileşiğindeki hidroksil grubu tert-butildimetilsilil ile korunarak takiben sodyum azid ile epoksi halkası açılmış ve azido alkol **160** formu sentezlenmiştir. **160** bileşiğindeki çift bağ *m*-CPBA ile epoksidasyonu stereoseçici olarak %72 verimle *trans*-epoksit **161** elde edildi. Şelat kontrollü $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ katalizör kullanılarak epoksi halkası sodyum azid ile açılması sağlanmış ve sonuç ürünü olarak diazid siklitol **162** bileşiği elde edilmiştir [33] (Şekil 2.32.).

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Genel Koşullar

Deneysel çalışmalarda kullanılan tüm kimyasallar ve çözücüler ticari kaynaklardan Across, Merck, Alfa Aesar ve Sigma Aldrich firmalarından temin edildi. Reaksiyonlar ile ekstraksiyon, süzme, kristallendirme ve kromatografi gibi yöntemlerde kullanılan teknik çözücüler destillenerek kullanıldı. Ayırma-saflaştırma yöntemlerinde hekzan, benzen, EtOAc (etil asetat), CH₂Cl₂ (dikloro metan), Et₂O (dietyl eter), EtOH (etanol), MeOH (metanol) ve H₂O (su) kullanıldı. Organik çözücüler kurutucu olarak MgSO₄, Na₂SO₄ ve CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Çalışmadaki bazı reaksiyonlar için gerekli inert ortam, azot gazı (N₂) geçirilerek sağlandı. Ayırma ve saflaştırma yöntemlerinden kolon kromatografisinde (CC) Merck Kiesel jel (70-230 mesh) tip silika jel ve ince tabaka kromatografisinde (TLC) Merck Kiesel jel (60 F₂₅₄) tip silika jel kaplı analitik 0.25 mm alüminyum tabakalar kullanıldı. TLC analizlerindeki spotlar iyot buharı (süblimasyon) ortamında belirlendi. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde Heidoph Laborota 4001 ve Bibby marka döner buharlaştırıcılar kullanıldı. Sentezlenen katı bileşiklerin erime noktaları Barnstead/electrothermal 9200 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edildi. Tüm kimyasal ve biyolojik yöntemlerde ısı kaynağı olarak ve karıştırma işlemleri için Heidoph MR Hei- Standart marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Hassas tartımlarda Kern Als marka terazi kullanıldı. Kaba tartımlar ise Shimadzu marka terazide yapıldı. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektrumları (¹H ve ¹³C için sırasıyla 300MHz ve 75MHz, 2D NMR) VARIAN Marka Infinity Plus model NMR cihazı ile kaydedildi. NMR verilerinde kimyasal kayma (δ) değerleri ppm olarak, örtüşme (yarılma) sabitleri (*J* değeri) ise Hertz (Hz) olarak kaydedildi. NMR ölçümleri için kullanılan döteryumlu çözücüler: CDCl₃, C₆D₆, CD₃OD ve D₂O'dur. Kızılötesi (infrared) (IR) spektrumları cm⁻¹ biriminde Perkin

Elmer FT-IR spektrofotometre cihazı ile KBr pellet kullanılmaksızın doğrudan ölçülerek belirlendi.

Biyolojik aktivite çalışmaları için α -glukosidaz enzimleri ve substratı olan *para*-nitro fenol- α -D-glukopiranozit, α -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 α -glukosidaz inhibitörü akarboz 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

A. Epoksidasyon için Genel Prosedür: Alken (1 mmol) diklorometanda çözüldü ve manyetik olarak karışan çözeltinin sıcaklığı 0°C'a getirildi. Bu esnada *m*-CPBA (%75; 1-2,5 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0 °C'de manyetik olarak karıştırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyon tamamlandıktan sonra NaHSO₃ (%50 aq.) ilave edildi ve karışım 30 dakika boyunca karıştırıldı. Organik faz ayrılarak sırasıyla NaHCO₃ (2 kez), tuzlu su (2 kez) ve en son su ile ekstrakte edilerek Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen kısım kolon kromatografisi ile silika jel kullanılarak bileşiklerin karakterizasyonları yapıldı.

B. Benzoat ve Asetatların Hidrolizleri için Genel Prosedür: Mutlak metanol (15–50 mL)'da çözülen esterlerin (1,0–3,0 mmol) ortamında 1.5 saat süreyle NH₃ gazı geçirildi. Daha sonra reaksiyon balonun ağzı tıpa ile kapatılıp 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra yan ürün olarak oluşan asetamid ve çözücü düşük basınç altında ortamdaki uzaklaştırılıp geriye kalan kısım hidroliz ürünü olan alkoller elde edildi.

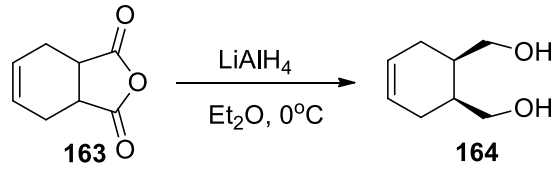
C. Hidroksi Gruplarının Asetatlanması için Genel Prosedür: Alkol (1,0–5,0 mmol), piridin (1–5 mL) ve asetik anhidrit (1–7 mmol) içerisinde çözüldü. Elde edilen karışım 12 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımına

diklorometan (50–100 mL) ilave edildi. Oluşan bu çözelti 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra buzlu-HCl (%5 aq; 50 mL) çözeltiye ilave edildi. Karışım kısa bir süre karıştırıldı. Organik kısım sırasıyla doygun NaHCO₃ (2x50 mL) ve su (3x100 mL) ile ekstrakte edilip Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Çözücü evoperatörde uzaklaştırıldı ve elde edilen kalıntı kısa kolonda silika jelde EtOAc/hekzan çözücü karışımı ile filtre edilip ilgili asetatlar elde edildi.

D. Hidrojenasyon için Genel Prosedür: Çift boyunlu reaksiyon balonunda mutlak metanol (15 mL) içerisinde çözünen azido bileşiklerine Pd (aktif karbon, %10) ilave edildi. Ortamdaki hava azot veya argon gazı ile uzaklaştırıldı. Reaksiyon balonu hidrojen gazı ile dolduruldu. Reaksiyon karışımı 12 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik olarak hidrojen gazı altında karıştırıldı. Katalizör filtre edilip uzaklaştırıldıktan sonra çözücü ortamdan buharlaştırıldı Elde edile kalıntı az mitarda silika jel ile kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

E. Sülfamik Asit ile Tetrahidrofuran Halkasını Açmak için Genel Prosedür: Furan halkasına sahip bileşikler Ac₂O/AcOH (1:1) ile çözüldü ve ardından oda sıcaklığında sülfamik asit (40 mg) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat boyunca refluks sıcaklığında ısıtıldı. Karışım daha sonra oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve HCl (%5 aq.) ilave edildi. Karışım etil asetat (350 mL) ile ekstrakte edildi. Organik kısım doygun NaHCO₃ (2x100 mL) ve su ile (2x300 mL) yıkandı, organik kısım (MgSO₄) üzerinde kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında ortamdan uzaklaştırıldı ve geriye kalan kısım diklorometan ile küçük bir silika jel kolonda süzülüp asetat bileşikleri elde edildi.

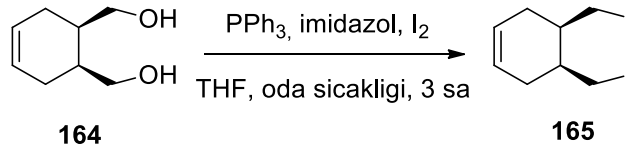
3.2.1. Sikloheks-4-en-1,2-dimetanol (**164**) sentezi



Şekil 3.1. **164**'ün sentezi

Eterde (200 mL) çözülmüş LiAlH_4 (8 g)'e, 0°C 'ta manyetik olarak karıştırırken aynı sıcaklıkta eterde (500 mL) çözülmüş *cis*-1,2,3,6-tetrahidrofitalik anhidrid **163** (30.5 g, 0.20 mol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon balonun sıcaklığı oda sıcaklığına getirilerek bir gece boyunca karıştırıldı. Karışım doymun Na_2SO_4 ile hidroliz edildi. Oluşan çözelti EtOAc (1000 mL) ile ekstrakte edilip MgSO_4 üzerinde kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak sikloheks-4-ene-1,2-dimethanol **164** hiçbir saflaştırma yapılmaksızın renksiz sıvı olarak (15.1 g, %53) elde edildi [65, 67, 68, 69].

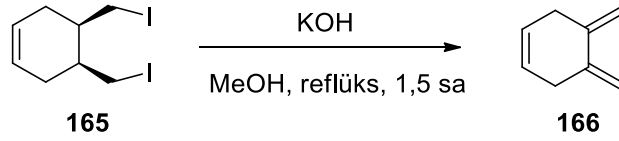
3.2.2. (4*S*,5*R*)-4,5-bis(iyodometil)sikloheks-1-en (**165**) sentezi



Şekil 3.2. **165**'in sentezi

Sikloheks-4-en-1,2-dimetanol **164** (5 g, 35.2 mmol), PPh_3 (36.8 g, 140.3 mmol), imidazol (14.2 g, 211.6 mmol) ve I_2 (44.6 g, 175.7 mmol) THF (400 mL)'de çözünerek oluşan çözeltiye oda sıcaklığında 3 saat boyunca manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc (350 mL) ile seyreltilip sırasıyla, doymun Na_2SO_3 , 1N HCl , sulu %5 NaHCO_3 ve tuzlu su ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO_4 üzerinde kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen kalıntı silika-jel üzerinde hekzan ile kolon kromatografisi yapılarak açık sarı sıvı (4*S*,5*R*)-4,5-bis(iyodometil)sikloheks-1-en **165** (5.68 g, %88) elde edildi [70, 71, 72].

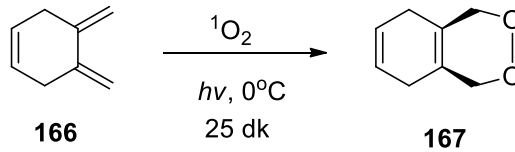
3.2.3. 4,5-dimetilensikloheks-1-en (166) sentezi



Şekil 3.3. 166'in sentezi

(4S,5R)-4,5-bis(iyodometil)sikloheks-1-en **165** (5 g, 13.8 mmol) mutlak metanol (50 mL)'de çözülüp üzerine potasyum hidroksit (2.32 g, 41.34 mmol) ilave edilerek oluşan karışım 1,5 saat boyunca reflüks edildikten sonra reaksiyon karışım destillendi. Destillenen dien ve metanol karışımı **166** su ile seyreltilip dietileter (3x50 mL) ile ekstrakte edildi. Ekstraktlar birleştirilip tuz ile bir kez yıkandıktan sonra eter destile edildikten sonra dien **166** renksiz sıvı (1.72 g, %100) olarak elde edildi [73, 74].

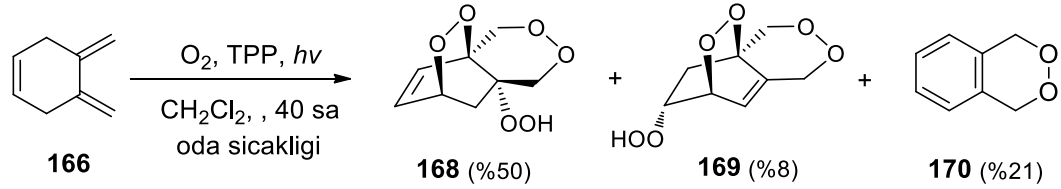
3.2.4. (4aR,8aS)-1,4,4a,5,8,8a-hekzahidrobenzo[d][1,2]dioksin (167) sentezi



Şekil 3.4. 167'in sentezi

250 mL diklormetanda çözülerek karışmakta olan diene **166** (1.0 g, 7.34 mmol), 100 mg tetrafenilporfirin (TPP) ilave edilerek 0°C'ta karışmakta olan çözültiden oksijen gazı geçirilirken aynı zamanda projeksiyon lambasıyla (500 W) da ışıklandırıldı. 25 dakika sonra reaksiyon tamamlandı. 15°C de düşük basınç altında çözücü uzaklaştırıldı. Renksiz kalıntı (1.12 g, %86) elde edildi. Eter/hekzan (1:1) oranında kristallendirilerek (1.05g, %81 yield) beyaz katı **167** elde edildi [75].

3.2.5. Dien (166) oda sıcaklığında fotooksjenasyon ile gerçekleşen tandem ürünlerinin sentezi



Şekil 3.5. 168, 169 ve 170'in sentezi

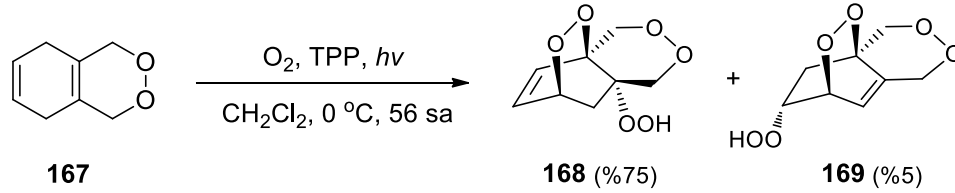
250 mL diklorometanda karışmakta olan çözeltiye, oda sıcaklığında dien **166** (3.54 g, 33.32 mmol) çözüldü. 0°C'ta karışmakta olan bu çözeltiye 250 mg of tetrafenilporfirin (TPP) ilave edilerek reaksiyon ortamından oksijen gazı geçirildi. Bu esnada projeksiyon lambasıyla (500 W) reaksiyon ortamı ışıklandırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyon 40 sonra tamamlandığı görüldü. Çözücü 15°C'ta düşük basınç altında evaporatörde uzaklaştırıldı. Viskoz ve yeşil bir sıvı olarak (5.7 g) elde edildi. Kalıntı silikajel (35 g) kullanılarak diklorometanda kolon yapıldı. Aynı prosedür tekrarlanarak fraksiyonlar birleştirildi. Sırasıyla benzo peroksit **170** ve tandem ürünleri olarak bis-endoperoksit **169** ve **168** bileşikleri izole edildi [75, 76].

Benzo peroksit 170: 0.95 g, %21 renksiz sıvı olarak elde edildi.

Bis-endoperoksit 169: 0.54 g, %8 diklorometanda kristallendirilerek açık renksiz katı olarak elde edildi.

Bis-endoperoksit 168: 3.37 g, %50 diklorometanda de beyaz kristal olarak elde edildi.

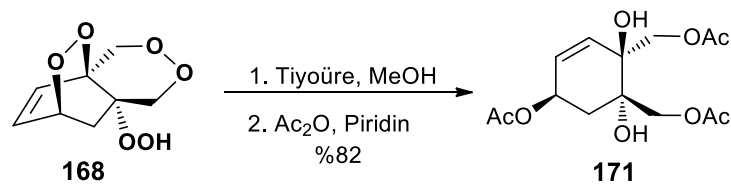
3.2.6. Endoperoksit (167)'in 0°C sıcaklığında fotooksjenasyonu ile gerçekleşen tandem ürünleri: Bis-endoperoksit (169) ve (168)'nın sentezi



Şekil 3.6. 168 ve 169'in sentezi

250 mL diklorometanda çözülen peroksit **167** (2.3 g, 16.66 mmol)'e 100 mg tetrafenilporfirin (TPP) ilave edilerek 0°C'ta manyetik olarak karıştırıldı. Aynı sıcaklıkta reaksiyon ortamından sürekli oksijen gazı geçirilerek projeksiyon lambasıyla (500 W) 56 saat boyunca ışıklandırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon tamamlandı. Çözücü 0°C de evaoperatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı viskoz olarak (3.3 g) elde edildi. Daha sonra kalıntı silikajel (3 g) kullanılarak diklormetan ile kolon yapıldı. İlk fraksiyon bisiklik peroksit **169** (0.17 g, %5) ve ikinci fraksiyon bisiklik peroksit **168** (2.53 g, %75) renksiz ve tandem reaksiyonu sonucu oluşan ürünler katı olarak birbirinden izole edildi.

3.2.7. Bis-endo peroksit (168)'nın tiyoüre ile açılması ve asetatlandırılması: Triasetat (171) sentezi

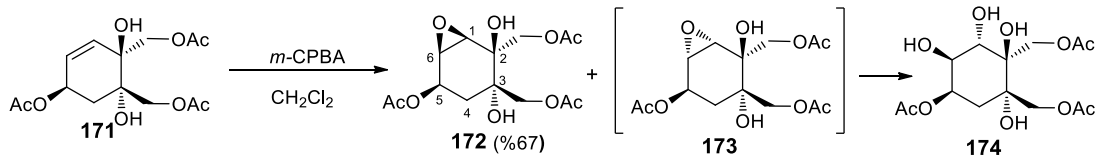


Şekil 3.7. 171'in sentezi

Bis-endoperoksit **168** (1.0 g, 4.95 mmol) 50 mL metanolde çözülerek yavaşça tiyoüre (1.6 g, 21.05 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Çöken katı filtre edildi. Çözücü herhangi bir saflaştırılma olmaksızın evaoperatörde uzaklaştırılıp elde edilen kalıntı 3 mL piridinde çözülüp üzerine 5 mL asetikanhidrit ilave edildi. Oluşan

karışım oda sıcaklığında 24 saat manyetik olarak karıştırıldı. İlgili prosedür C'e göre karışım buzlu su-HCl (100 mL, %5) ile asitlendirildi. Önce su (3 × 200 mL) ardından doygun NaHCO₃ (2 × 100 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutulduktan sonra organik faz evaoperatörde uzaklaştırılarak elde edilen vizkoz koyu sarı kalıntı kısa silika jel kolon ile EtOAc/hekzan (1:1) ile saflaştırılma işlemi uygulanarak triasetat **171** (1.28 g, %82) renksiz sıvı olarak elde edildi.

3.2.8. Triasetat (171) epoksidasyonu: Epoksit (172) ve (174) sentezi



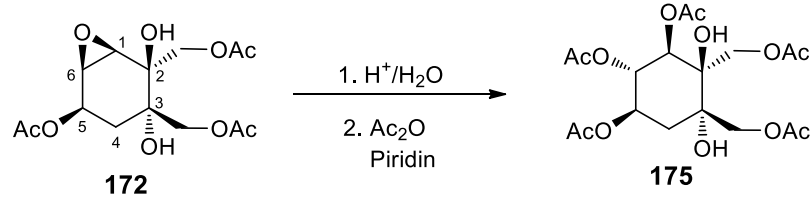
Şekil 3.8. 172,174'ün sentezi

Triasetat **171** (1.8 g, 5.69 mmol) 250 mL diklorometanda çözülüp üzerine *m*-CPBA (2.95 g, 12.0 mmol, %70) ilave edildi. Reaksiyon karışımı manyetik olarak oda sıcaklığında 10 gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra prosedür A göre doygun NaHSO₃ (300 mL) ilave edilip karışım 20 dakika karıştırıldı. Organik faz ayrıldı, doygun NaHCO₃ (3 × 200 mL) sonra su (2 x 200 mL) ile yıkayıp Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı silika jel ile EtOAc/hekzan (1:2) kolon yapılarak sırasıyla epoksit **172** ve tetrol **174** elde edildi.

Epoksit 172: EtOAc'de kristallenerek beyaz toz olarak (0,97 g, %67) elde edildi.

Tetrol 174: EtOAc'de kristallenerek beyaz toz olarak (0.30 g, %21) elde edildi.

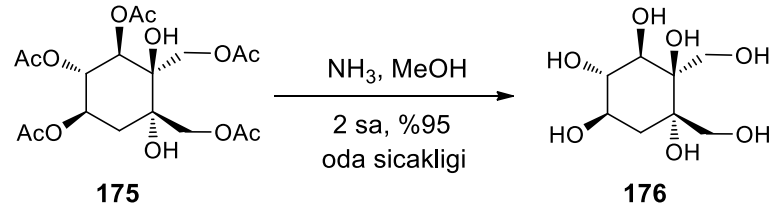
3.2.9. Epoksit (**172**) asidik ortamda açılması asetatlandırılması: Pentaasetat (**175**) sentezi



Şekil 3.9. **175**'in sentezi

Epoksit **172** (0.8 g, 2.41 mmol) 15 mL suda çözünüp üzerine damla damla 1 ml H₂SO₄ ilave edildi. Karışım manyetik olarak oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırıldı. Asidin nötralizasyonu için NaHCO₃ yavaşça ilave edildi. Çözelti 15 dakika boyunca karıştırıldı. Su uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı kısa silika jel (5 g) kolonunda metanolla süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra herhangi bir saflaştırma yapılmaksızın kalıntı 4 ml piridinde çözünüp üzerine asetik anhidrit 5.5 ml ilave edilerek oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırıldı. 200 ml diklormetana reaksiyon karışım dökülüp 5 dakika boyunca karıştırıldı. İlgili prosedür C göre buzlu doymuş HCl (100 mL, %5) ilave edilip oda sıcaklığında bir süre karıştırıldı. Organik faz ayrılıp önce doymuş NaHCO₃ (2 × 100 mL) ardından su (2 × 200 mL) ile yıkayıp Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Organik faz evaoperatörde uzaklaştırılarak elde edilen kalıntı kısa silika jel kolonda (8 g) hekzan/etil asetat (4:1) ile filtre edilerek pentaasetat **175** (0.82 g, %78) tek ürün ve renksiz sıvı olarak elde edildi.

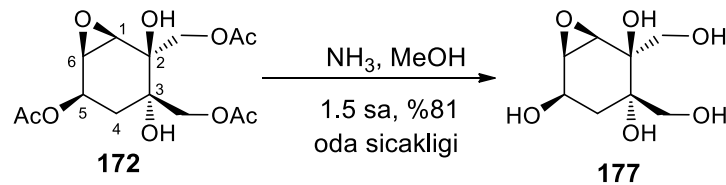
3.2.10. Heptol (176) sentezi



Şekil 3.10. 176'in sentezi

Penta asetat **175** (0.4 g, 0.92 mmol) mutlak metanol (25 mL) içerisinde 50 mL balonda çözümlü içerisinde kuru $\text{NH}_3(\text{g})$ 2 saat boyunca geçirildi. Daha sonra reaksiyon balonu ağzı kapatılarak 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Prosedür B göre çözücü ve oluşan asetamid evaporatörde uzaklaştırılarak heptol **176** (0.2 g, %95) beyaz toz olarak elde edildi ve su ile tekrar kristallendirme yapılarak (0.175 g, %85) beyaz kristal olarak sentezlendi.

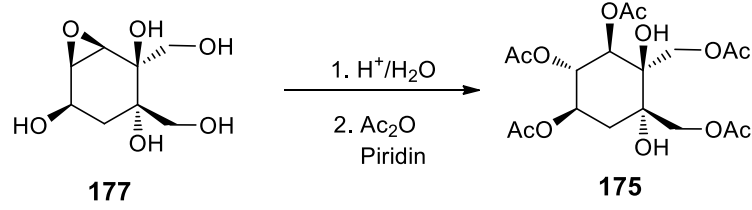
3.2.11. Epoksit (172) NH_3 ile hidrolizi: Epoksi pentol (177) sentezi



Şekil 3.11. 177'in sentezi

Epoksi **172** (0.52 g, 1.56 mmol) 30 mL mutlak metanol içerisinde 50 mL hacimli reaksiyon balonunda çözüldükten sonra içerisinde kuru NH_3 gazı 1.5 saat boyunca geçirildi. Ardından reaksiyon balonunun ağzı kapatılarak 12 saat ilave olarak oda sıcaklığında karıştırıldı. Prosedür B göre; çözücü ve asetamid uzaklaştırılarak epoksi pentol **177** (0.26 g, %81) renksiz sıvı olarak elde edildi.

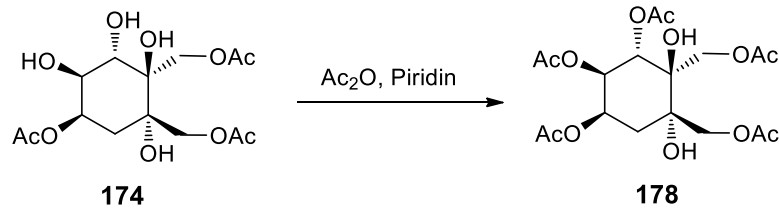
3.2.12. Epoksi pentol (177)'den pentaasetat (175) sentezi



Şekil 3.12. 175'in sentezi

Epoksit **177** (0.2 g, 0.97 mmol) 10 mL suda çözülüp üzerine damla damla 0.25 ml H_2SO_4 ilave edildi. Karışım manyetik olarak oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırıldı. Asidin nötralizasyonu için $NaHCO_3$ yavaşça ilave edildi. Çözelti 15 dakika boyunca karıştırıldı. Su uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı kısa silika jel kolonunda (2 g) metanolla süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı üzerine 2 ml piridin ilave edilip çözünmesi sağlandı, sonra asetikanhidrit (3.5 ml) ilave edilerek oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırıldı. Ardından prosedür C takip edilerek pentaasetat **175** (0.28 g, %66) elde edildi.

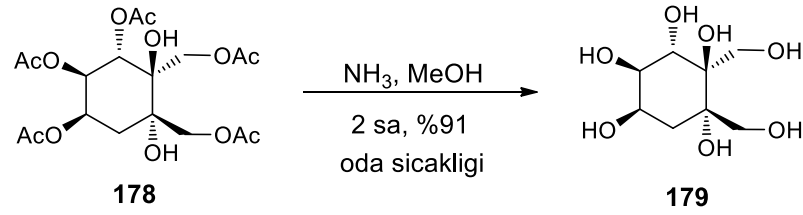
3.2.13. Pentaasetat (178) sentezi



Şekil 3.13. 178'in sentezi

Tetrol **174** (0.22 g, 0.63 mmol) piridin ile çözülüp ardından asetik anhidrit üzerine ilave edildi. Oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon bitirilerek Prosedür C göre uygulanması sonucu pentaasetat **178** (0.24 g, %88) beyaz toz olarak elde edildi.

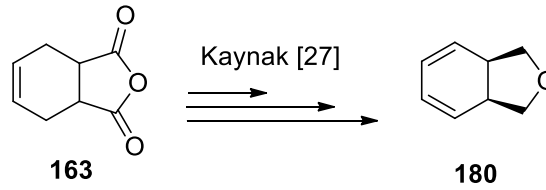
3.2.14. Heptol (179) sentezi



Şekil 3.14. 179'in sentezi

Pentaasetat **178** (0.18 g, 0.41 mmol) 25 mL mutlak metanol içerisinde 50 mL hacimli reaksiyon balonunda içerisinde kuru NH_3 gazı 1 saat boyunca geçirildi. Prosedür B göre uygulanmasıyla etanol içerisinde kristallendirme yapılarak heptol **179** (0.082 g, %91) renksiz kristaller şeklinde elde edildi.

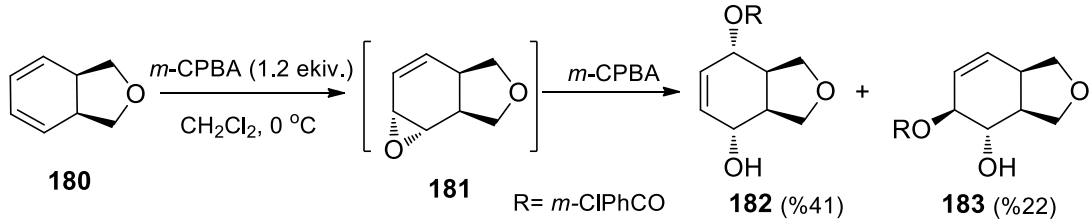
3.2.15. Dien (180)'in sentezi



Şekil 3.15. 180'in sentezi

Dien **180**, çıkış bileşiği olarak *cis*-1,2,3,6-Tetrahidrofitalik anhidrid **163**'den çıkılarak beş basamakta sentezi gerçekleştirildi [34, 35, 36]. *cis*-1,2,3,6-Tetrahidrofitalik anhidrid **163**'in indirgenmesi [37] ve takiben işlevsel olarak brominasyon, ardından HBr'in eliminasyon ile dien **180** çeşitli aminosiklitol türevlerinin sentezlenmesi için anahtar bileşiği olarak sentezlendi.

3.2.16. Dien (**180**)'nın *m*-Kloroperbenzoik asit ile reaksiyonu



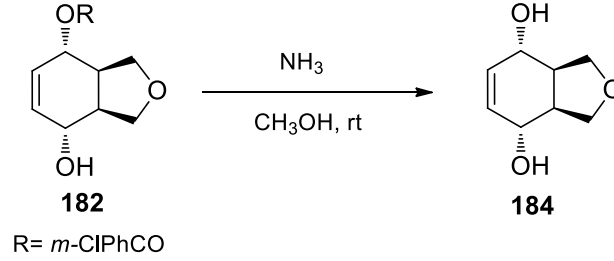
Şekil 3.16. 181, 182 ve 183'in sentezi

Dien **180** (5.00 g, 40.93 mmol) diklorometan (250 mL)'da çözüldü ve manyetik olarak karışan çözeltinin sıcaklığı 0°C'a getirildi. Bu esnada *m*-CPBA (%75; 11.30 g, 49.11 mmol, 1.2 ekiv.) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0 °C'de 2 saat boyunca manyetik olarak karıştırıldı. TLC ile takib edilen reaksiyon tamamlandıktan sonra Prosedür A göre NaHSO₃ (%50 aq.; 100 mL) ilave edildi ve karışım 30 dakika boyunca karıştırıldı. Organik faz ayrılarak sırasıyla NaHCO₃ (2x300 mL), tuzlu su (2x300 mL) ve en son su ile ekstrakte edilerek Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen kısım (8.8 g, %73) kolon kromatografisi ile silika jel (50 g) kullanılarak ve EtOAc/Hekzan (1:4) çözücü oranı ile birden fazla kolon yapıldı. Benzer fraksiyonların birleştirilmesi ile hidroksi benzoat **182** ve **183** bileşikleri birbirinden ayrılarak karakterizasyonları yapıldı.

(3aSR,4SR,5SR,7aRS)-4-Hidroksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il 3-klorobenzoat (**183**): Birinci fraksiyondan beyaz toz şeklinde izole edilen kısım diklorometan ile krisitallendirilerek benzoat **183** (2.64 g, %22) beyaz kristaller şeklinde elde edildi.

(3aRS,4SR,7RS,7aSR)-7-Hidroksi-1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroizobenzofuran-4-il 3-Klorobenzoat (**182**): İkinci fraksiyondan izole edilen benzoat **182** (4.92 g, %41) renksiz sıvı olarak elde edildi.

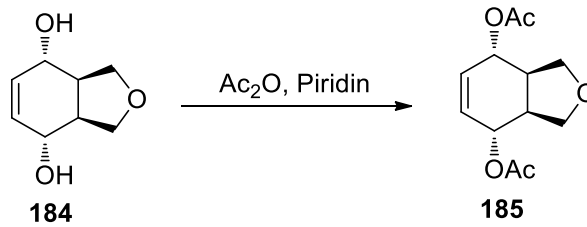
**3.2.17. (3aRS,4SR,7RS,7aSR)-1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidroizobenzofuran-4,7-diol;
Furan diol (184) sentezi**



Şekil 3.17. 184'in sentezi

Benzoat **182**'in (0.25 g, 0.85 mmol) Prosedür B göre tarif edildiği üzere amonyak ile asetat gruplarının uzaklaştırılması sonucu renksiz vizkoz furan diol **184** (0.121 g, %92) elde edildi.

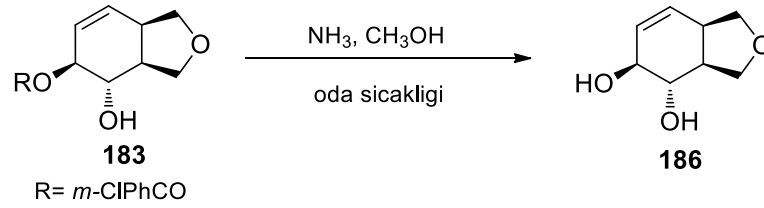
**3.2.18. (3aRS,4SR,7RS,7aSR)- 1,3,3a,4,7,7a- Hekza hidro izo benzo furan-4,7-diil
Diasetat; Furan diasetat (185) sentezi**



Şekil 3.18. 185'in sentezi

Furan diol **184** (0.19 g, 1.22 mmol) piridin (3 mL) ve asetik anhidrit (3.5 mL) içerisinde çözüldü ve oluşan karışım 12 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon bitirilip ilgili asetatlama Prosedür C göre uygulanarak furan diasetat **185** (0.25 g, %86) renksiz yağimsı olarak elde edildi.

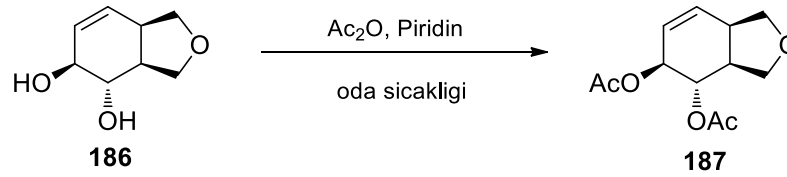
**3.2.19. (3aSR,4SR,5SR,7aRS)-1,3,3a,4,5,7a-Hekzahidroizobenzofuran-4,5- diol;
Furan diol (186) sentezi**



Şekil 3.19. 186'nin sentezi

Hidroksi benzoat **183** (0.64 g, 2.07 mmol) mutlak metanol içerisinde amonyak gazı geçirilerek benzoat ve asetatların hidrolizi için ilgili Prosedür B göre uygulandı ve furan diol **186** (0.312 g, %92) renksiz viskoz şekilde elde edildi.

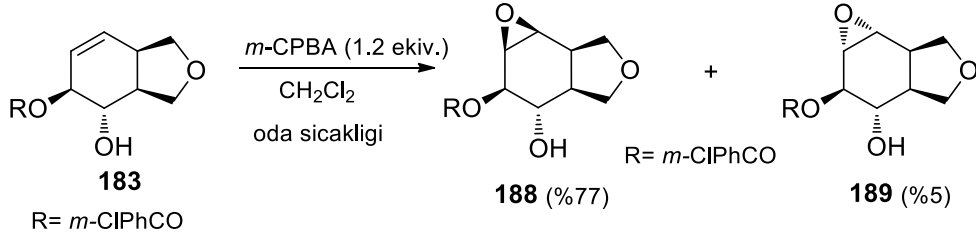
**3.2.20. (3aSR,4SR,5SR,7aRS)-1,3,3a,4,5,7a-Hekzahidroizobenzofuran-4,5-diil
Diasetat (187):**



Şekil 3.20. 187'nin sentezi

Furan diol **186** (0.54 g, 3.46 mmol) piridin (1 mL) ve asetik anhidrit (1.5 mL) içinde çözüldü ve karışım manyetik karıştırıcı ile oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon bitiminden sonra ilgili asetatlama Prosedür C göre uygulanarak furan diasetat **187** (0.72 g, %87) renksiz viskoz olarak elde edildi.

3.2.21. Hidroksibenzoat (183) ile *m*-Kloroperbenzoik Asit'in reaksiyonu:



Şekil 3.21. 188, 189'in sentezi

Diklorometan (200 mL)'da çözülen hidroksi benzoat **183** (5.60 g, 19.0 mmol) karışımı 0 °C'e kadar soğutuldu ve *m*-kloroperbenzoik asit (%75; 5.25 g, 22.8 mmol, 1.2 ekv.) ilave edildi. Elde edilen sonuç karışımı oda sıcaklığında 48 saat boyunca manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyonun süresi ¹H NMR spektroskopisi ile takip edildi. Bu sürenin sonunda Prosedür A göre NaHSO₃ (%50 aq.; 300 mL) ilave edildi ve karışım 30 dakika daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım diklorometan (500 mL) ile ekstrakte edildi. Ekstrakte edilip birleştirilen organik fazlar sırasıyla doymun NaHCO₃ (2x300 mL), tuzlu su (2x200 mL) ve su (4x500 mL) ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ ilave edilerek kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jelde (60 g) etil asetat/hekzan (1:4) oranında kolon kromatografisinde ile saflaştırıldı.

(1*aRS*,2*RS*,3*SR*,3*aSR*,6*aRS*,6*bRS*)-3-hidroksioktahidrooksireno [2,3-*e*]iso benzo furan-2-il 3-kloro benzoat; Epoksi Benzoat (189): İlk fraksiyonda izole edilen bileşik EtOAc/hekzan (1:3) oranında çözücü karışımında kristallendirilerek epoksi-benzoat **189** (0.29 g, %5) renksiz kristaller olarak elde edildi.

(1*aSR*, 2*RS*, 3*SR*, 3*aSR*, 6*aRS*, 6*bSR*)-3-Hidroksioktahidrooksiren- [2,3-*e*]izobenzofuran-2-il 3-klorobenzoat; Epoksi Benzoat (188): İkinci fraksiyondan elde edilen epoksi benzoat **188** (4.5 g, %76) renksiz sıvı olarak izole edildi.

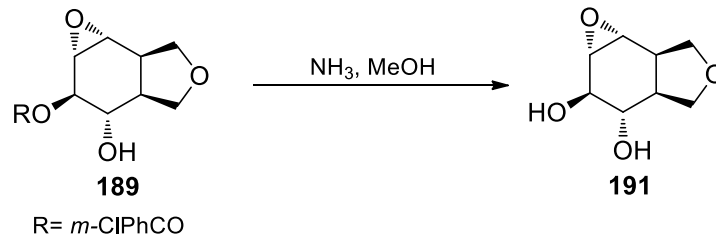
3.2.22. (1aRS, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bRS)-3-Asetoksi okta hidroksiren [2,3-e] izobenzofuran-2-il 3-Klorobenzoat; Epoksi asetat benzoat (190) sentezi



Şekil 3.22. 190'in sentezi

Epoksi benzoat **189** (0.13 g, 0.42 mmol) piridinde çözüldükten sonra asetik anhidrit ile muamele edildi. Hidroksi gruplarının ilgili Prosedür C göre asetatlanmasıyla epoksi-benzoat **190** renksiz sıvı olarak (0.13 g, %88) elde edildi

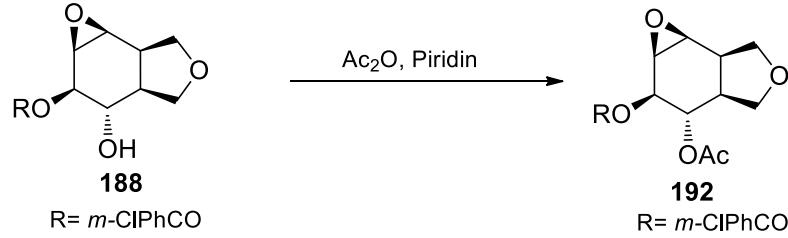
3.2.23. (1aSR, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-Okta hidroksiren-[2,3-e]-izo benzo furan-2,3-diol; Epoksi diol (191) sentezi



Şekil 3.23. 191'in sentezi

Epoksi benzoat **189** (0.15 g, 0.483 mmol) metanol içerisinde NH_3 ile muamele edilerek ilgili asetatların hidrolizi Prosedür B göre gerçekleştirilerek renksiz viskoz epoksi diol **191** (70 mg, %84) elde edildi

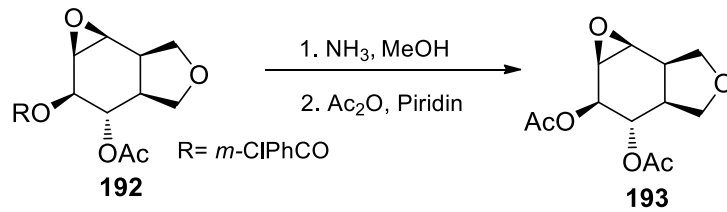
3.2.24. (1aSR, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-3-Asetoksioktahidrooksiren-[2,3-e]-izobenzofuran-2-il 3-klorobenzoat; Epoksi asetat benzoat (192) sentezi



Şekil 3.24. 192'in sentezi

Epoksi benzoat **188** (1.25 g, 4.02 mmol), piridin (3 mL) ve asetik anhidrit (3.5 mL) ilavesinden sonra oluşan karışım oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile 12 saat karıştırıldı. Reaksiyonun bitiminden sonra ilgili Prosedür C uygulanmış ve elde edilen kalıntı etil asetat içerisinde kristallendirilmesi ile epoksi-asetat-benzoat **192** (1.23 g, %87) renksiz kristaller şeklinde elde edildi.

3.2.25. (1aSR, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-Oktahidrooksiren[2,3-e]izobenzofuran-2,3-diil Diasetat; Epoksi diasetat (193) sentezi

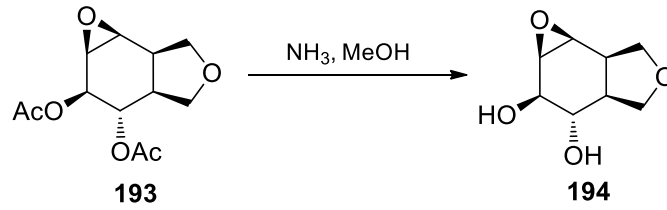


Şekil 3.25. 193'in sentezi

100 mL'lik bir reaksiyon balonunda epoksi asetat benzoat **192** (3.0 g, 8.50 mmol) mutlak metanol (50 mL) ile çözüldü. Karışan reaksiyonun ortamından 1.5 saat boyunca $\text{NH}_3(\text{g})$ gazı geçirildi. Daha sonra reaksiyon balonu bir plastik tıpa yardımıyla kapatılıp 12 saat karıştırıldı. Daha sonra metanol buharlaştırıldı. Geriye kalan kısım herhangi bir saflaştırma işlemi yapmadan piridin (4 mL) de çözülerek üzerine asetik anhidrit (4.5 mL) ilave edildi. Elde edilen reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonuç karışımı Prosedür C de belirtildiği gibi ekstraksiyon

işlemi uygulandı. Ekstraksiyondan elde edilen kalıntı kolon kromatografisi ile silika jelde (24 g) hekzan/etil asetat (2:1) kullanılarak epoksi diasetat **193** (1.89, %87) elde edildi. **193** nolu bileşik etil asetat/hekzan (1:4) içerisinde kristallendirilerek renksiz kristaller olarak elde edildi.

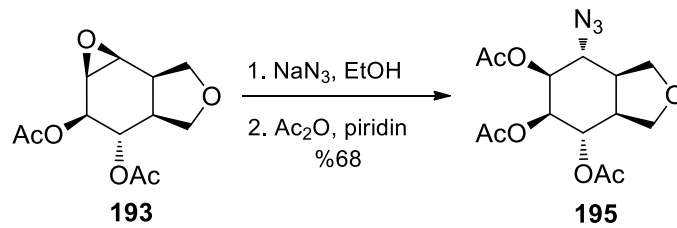
3.2.26. (1aRS, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-Okta hidro oksiren [2,3-e] izo benzo furan-2,3-diol; Epoksi diol (**194**) sentezi



Şekil 3.26. 194'in sentezi

Epoksi Diasetat **193** (0.40 g, 1.56 mmol) ilgili Prosedür B de belirtildiği gibi metanol içerisinde NH₃ ile aminoliz edilerek **194** nolu bileşik (0.25 g, %93) elde edildi. Elde edilen **194**, mutlak etanolde kristallendirilerek renksiz kristaller elde edildi.

3.2.27. (3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-7-Azido okta hidro izo benzo furan-4,5,6-triil Triasetat; Azido triasetat (**195**) sentezi

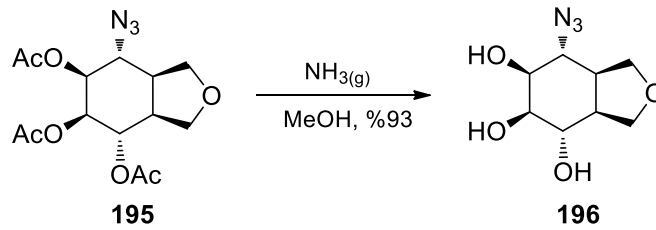


Şekil 3.27. 195'in sentezi

Diasetat **193** (2.8 g, 10.93 mmol) mutlak etanolde (60 mL) çözüldü. Çözeltiye sodyum azid (0.92 g, 10.92 mmol, 1.3 equiv.) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat boyunca reflüks edildi. Karışımı oda sıcaklığına getirildikten sonra katı kısım filtre edildi ve etanol düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Herhangi bir saflaştırma işlemi uygulamaksızın geriye kalan kısım asetik anhidrit (8.5 mL) ve piridin (6 mL) de

çözüldü. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına ilgili Prosedür C belirtildiği gibi ekstraksiyon işlemi uygulandı. Ekstraksiyondan elde edilen kalıntı, kolon kromatografisi ile silika jelde (40 g) hekzan/etil asetat (6:1) karışımı kullanılarak azido triasetat **195** (2.52 g, %68) elde edildi. **195** nolu bileşiğin etil asetat/hekzan (1:2) çözücü karışımı ile renksiz katı olarak tekrar kristallendirildi.

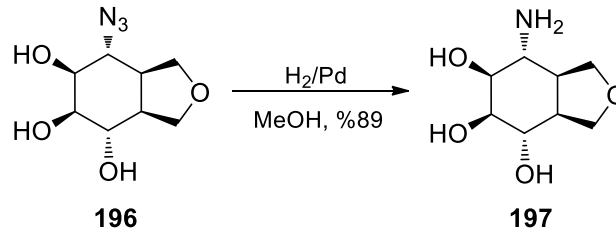
3.2.28. (3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-7-Azido-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triol; Azido triol (**196**) sentezi



Şekil 3.28. **196**'in sentezi

Azido-triasetat **195** (0.80 g, 2.34 mmol) metanolda çözüldü ve NH_3 ile hidroliz edilmesi için ilgili Prosedür B uygulandı. Azido triol bileşiği **196** (0.47 g, %93) elde edildi. Daha sonra bu bileşik mutlak etanolde kristallendirildi ve renksiz kristaller elde edildi.

3.2.29. (3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-7-Amino-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triol; Amino triol (**197**) sentezi

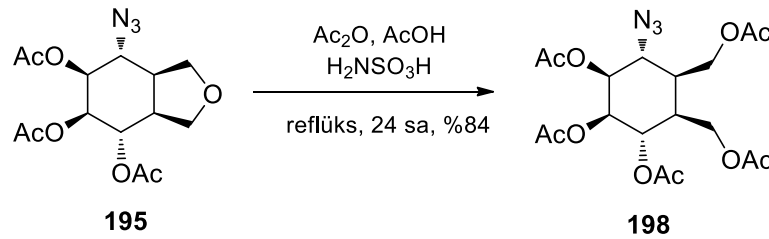


Şekil 3.29. **197**'in sentezi

Azido triol **196** (0.46 g, 2.14 mmol) mutlak metanol (15 mL)'de çözüldü. Bu çözeltiye Pd (aktif karbon, %10; 25 mg) ilave edilerek reaksiyon ortamı azot veya argonla inert

hale getirildi. Bu inert ortama hidrojen gazı göndererek, ilgili hidrojenasyon Prosedür D göre oda sıcaklığında hidrojen atmosferinde 12 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda ilgili prosedüre göre ayırma-safılaştırma işlemlerinden sonra aminotriol **197** (0.36 g, %89) kahve renkli sıvı olarak elde edildi.

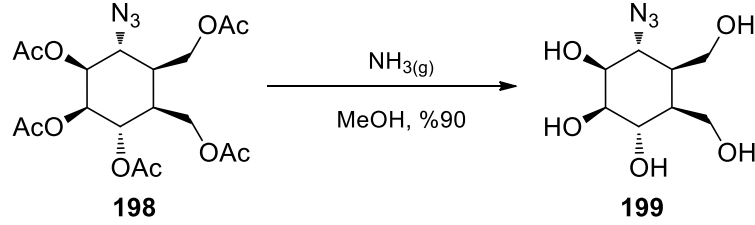
3.2.30. 1SR, 2RS, 3SR, 4SR, 5SR, 6RS)-4,5-Bis (asetoksi metil)-6-azido siklohekzan-1,2,3-triil Triasetat; Azido pentaasetat (**198**) sentezi



Şekil 3.30. 198'in sentezi

Azido triasetat **195** (1.4 g, 4.10 mmol), $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$ (1:1; 10 mL) de çözüldü ve oda sıcaklığında sülfamik asit (40 mg) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat refluks edildi. Karışım daha sonra oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve HCl (%5 aq.; 50 mL) ilave edildi. Karışım etil asetat (350 mL) ile ekstrakte edildi. Organik kısım doymun NaHCO_3 (2x100 mL) ve su (2x300 mL) ile ekstrakte edilerek, organik kısım MgSO_4 üzerinde kurutuldu. Organik çözücü düşük basınç altında ortamdan uzaklaştırıldı ve elde edilen kalıntı diklorometan ile küçük bir silika jel (20 g) kolon da saflaştırılarak azido penta asetat **198** (1.52 g, %84) açık sarı sıvı olarak elde edildi.

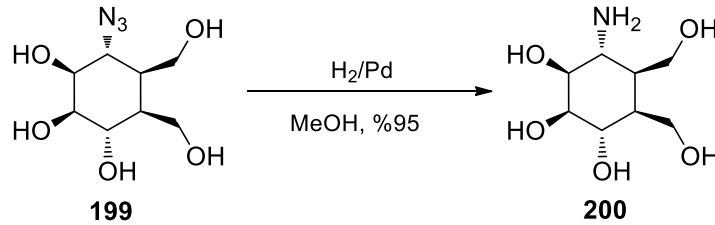
3.2.31. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5SR, 6SR)-4-Azido-5,6-bis(hidroksimetil)-sikloheksan-1,2,3-triol; Azido pentol (199) sentezi



Şekil 3.31. 199'in sentezi

Azido pentasetat **198** (0.8 g, 1.80 mmol) metanol de NH_3 ile aminoliz reaksiyonu gerçekleştirilerek ve ilgili Prosedür B uygulandığında viskoz yağmsı azido pentol **199** (0.38 g, %90) bileşiği elde edildi.

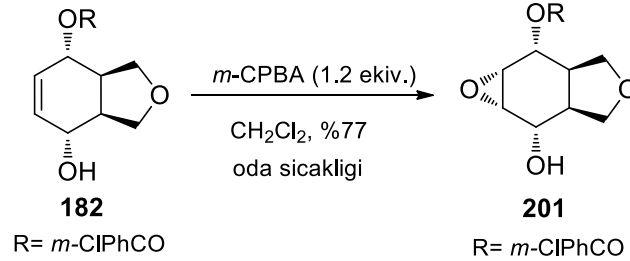
3.2.32. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5SR, 6SR)-4-Amino-5,6-bis(hidroksimetil)-sikloheksan-1,2,3-triol; Amino pentol (200) sentezi



Şekil 3.32. 200'in sentezi

Azido pentaol **199** karışımı (0.33 g, 1.41 mmol) ve Pd (aktif karbon %10; 26 mg) metanol de çözülerek hidrojen gazı altında manyetik olarak karışan çözelti ilgili Prosedür D belirtildiği gibi devam ettirilmesi ve saflaştırılması ile amino pentol **200** (0.28 g, %95) açık sarı viskoz olarak elde edildi.

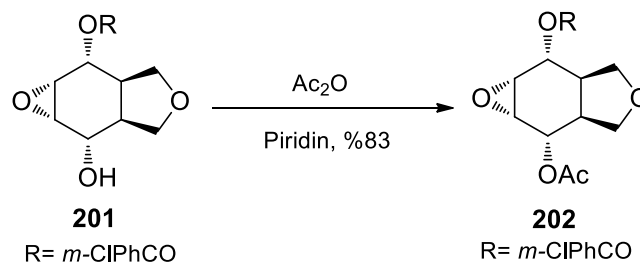
3.2.33. (1aRS, 2RS, 2aRS, 5aSR, 6S6aSR)-6-Hidroksioktahidrooksiren-[2,3-f] izobenzo furan-2-il 3-klorobenzoat; Epoksi benzoat (201) sentezi



Şekil 3.33. 201'in sentezi

Hidroksi benzoat **182** (1.6 g, 5.43 mmol), diklorometan (100 mL) da çözüldü ve manyetik olarak karışan bu çözeltiye *m*-kloroperbenzoik asit (%75; 1.49 g, 7.24 mmol, 1.2 ekiv.) 0°C'de ilave edildi. Reaksiyon karışımı manyetik olarak bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı ilgili Prosedür A uygun olarak ekstrakte edildi. Ekstraksiyondan elde edilen kalıntı silika jel (15 g) kullanılarak diklorometanda kolon kromatografisi yapıldı ve epoksi benzoat **201** (1.30 g, %77) elde edildi. Bileşik **201** etil asetat ile kristallendirilerek renksiz kristaller elde edildi.

3.2.34. (1aSR, 2SR, 2aSR, 5aRS, 6RS, 6aRS)-6-Asetoksi oktahidrooksiren-[2,3-f] izo benzo furan-2-il 3-klorobenzoat; Epoksi asetat benzoat (202) sentezi

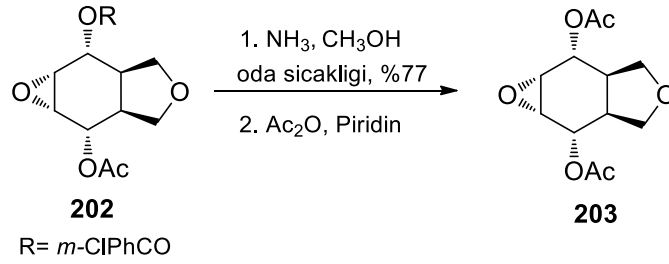


Şekil 3.34. 202'in sentezi

Epoksi benzoat **201** (4.6 g, 14.80 mmol) piridin (6 mL) çözüldükten sonra manyetik olarak karışan çözeltiye asetik anhidrit (7.5 mL) ilave edilerek karıştırıldı ve reaksiyonun bitiminden sonra ilgili Prosedür C göre gerekli ayırma ve saflaştırmadan

sonra asetillenerek epoksi asetat benzoat **202** (4.33 g, %83) elde edildi. **202** dietil eterde kristallendirilerek renksiz kristaller elde edildi.

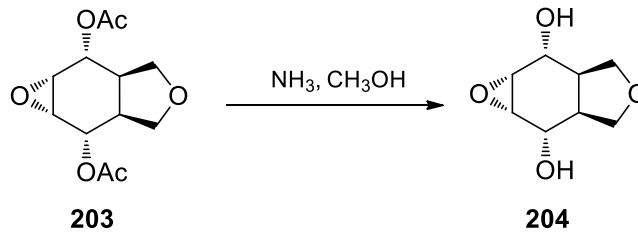
3.2.35. (1aRS, 2RS, 2aRS, 5aSR, 6SR, 6aRS)-Okta hidro oksiren-[2,3-f] izo benzo furan-2,6-diil Diasetat; Epoksi diasetat (203) sentezi



Şekil 3.35. 203'in sentezi

Epoksi asetat benzoat **202** (3.0 g, 8.50 mmol) Prosedür B de belirtildiği gibi metanol de NH₃ ile aminoliz edildi. Elde edilen ham ürün yeniden asetatlandırılarak simetrik ürün olarak epoksi diasetat **203** (1.68 g, %77) elde edildikten sonra, etil asetat ile kristallendirilerek renksiz kristaller elde edildi.

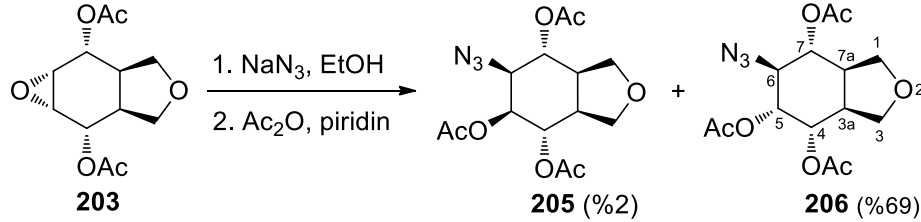
3.2.36. (3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-hekza hidro izobenzo furan-4,7-diol; Epoksi diol (204) sentezi



Şekil 3.36. 204'in sentezi

Epoksi diasetat **203** (0.25 g, 0.98 mmol) metanol de NH₃ ile deasetilleme gerçekleştirildi. Ardından Prosedür B uygulanarak renksiz vizkoz sıvı olarak epoksi diol **204** (0.146 g, %87) elde edildi.

3.2.37. (3aSR, 4SR, 5SR, 6SR, 7RS, 7aRS)-6-Azido-okta hidro izo benzofuran-4,5,7-triil triasetat (205) ve (3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aRS)-6-azido-okta hidro izo benzo furan-4,5,7-triil triasetat (206); Epoksi diasetat (203) sodyum azid reaktifi ile epoksi halkasının açılması



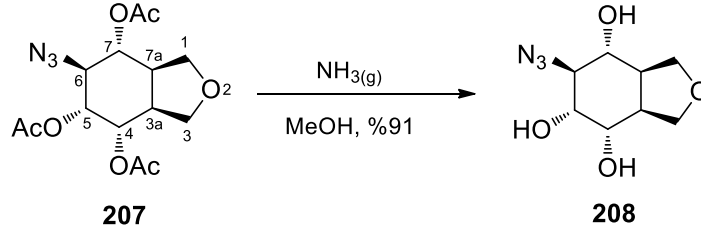
Şekil 3.37. 205 ve 206'in sentezi

Epoksi diasetat **203** (6.4 g, 24.98 mmol) mutlak etanol (150 mL) de çözüldü. Sodyum azid (2.11 g, 32.46 mmol) çözeltiye ilave edildi. Reaksiyon karışımı bir gece reflüks edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi ve daha sonra çözücü düşük basınç altında ortamdan uzaklaştırıldı. Geriye kalan kısım silika jelde, etil asetat ile kısa kolon kullanılarak süzüldü. Etil asetat buharlaştırıldıktan sonra herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan serbest -OH grubu piridin (12 mL) ve asetik anhidritte (15 mL) çözülerek ve 24 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak asetatlanması sağlandı. Reaksiyon karışımına Prosedür C uygulanarak ekstraksiyon yapıldı. Ekstraksiyondan elde edilen kalıntı silika jel (60 g) kolon kromatografisi ile hekzan/etil asetat (2:1) kullanılarak kolon yapıldı. Aynı çözücü sistemiyle kolon işlemine devam edilerek **205** ve **206** nolu bileşikler ayrıldı.

Azido Triasetat 205: İlk fraksiyon olarak izole edilen **205** (0.17 g, %2), etilasetat içerisinde kristallendirilmesiyle beyaz kristaller şeklinde elde edildi.

Azido Triasetat 206: İkinci fraksiyon olarak elde edilen **206** (5.94 g, %69) hekzan/etilasetat (1:3) içerisinde çökmesiyle beyaz toz şeklinde izole edildi.

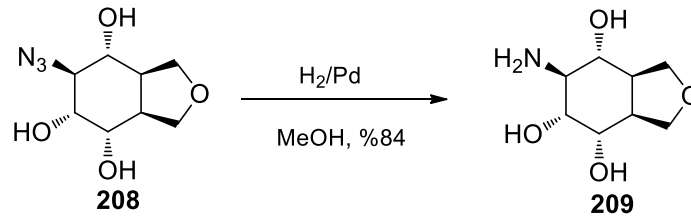
3.2.38. (3aRS, 4RS, 5SR, 6RS, 7SR, 7aSR)-6-Azidooktahidroizobenzofuran-4,5,7-triol; Azido triol (208) sentezi



Şekil 3.38. 208'in sentezi

Azido triasetat **207** (0.8 g, 2.34 mmol) metanol içerisinde NH_3 ile Prosedür B göre aminoliz edilmesi ile azido triol **208** (0.46 g, %91) kahve renkli viskoz olarak elde edildi.

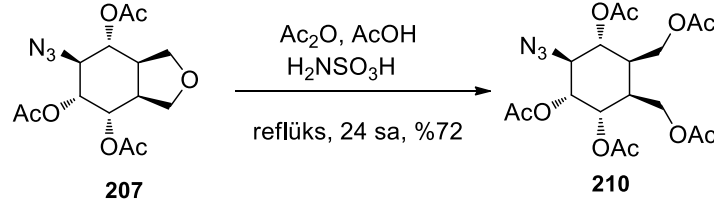
3.2.39. (3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aRS)-6-Amino-okta hidro izo benzo furan-4,5,7-triol; Amino triol (209) sentezi



Şekil 3.39. 209'in sentezi

Azidotriol **208** (0.42 g, 1.94 mmol), Pd (aktif karbon, %10; 30 mg) katalizörlüğünde hidrojenasyonla indirgenerek ilgili Prosedür D göre işlemler uygulanarak amino triol **209** (0.310 g, %84) sentezlendi ve etanolde kristallendirilerek beyaz toz olarak elde edildi.

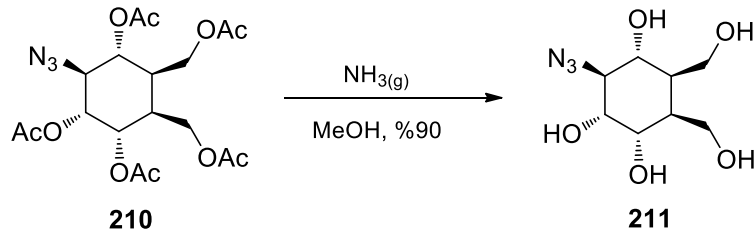
**3.2.40. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5RS, 6SR)-5,6-Bis (asetoksi metil)-3-azido siklo
hekzan-1,2,4-triil Triasetat; Azido pentaasetat (210) sentezi**



Şekil 3.40. 210'in sentezi

Oda sıcaklığında asetik asit/asetik anhidrit (1:1; 10 mL) çözeltisinde çözülen azido triasetat **207** (1.3 g, 3.81 mmol) bileşiğine sülfamik asit (40 mg) ilave edildi. Reaksiyon karışımı Prosedür E takip edilerek azido pentaasetat **210** (1.22 g, %72) sentezlendi ve sonra etil asetatta çözünerek oda sıcaklığında kristallendirmeye bırakıldı ve renksiz kübik kristaller elde edildi.

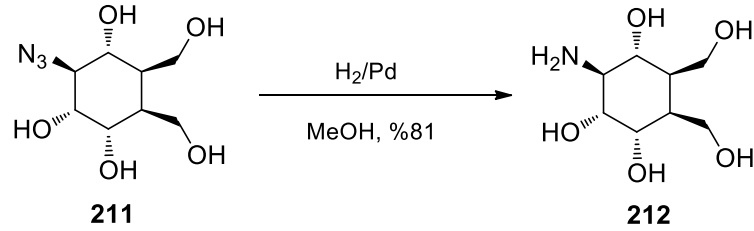
**3.2.41. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5RS, 6SR)-3-Azido-5,6-bis (hidroksi metil)-siklo
hekzan-1,2,4-triil; Azido pentol (211) sentezi**



Şekil 3.41. 211'in sentezi

Azido pentaasetat **210** (0.78 g, 1.76 mmol) metanolde çözülerek ve manyetik olarak karışan çözeltiden NH_3 geçirilerek Prosedür B'deki gibi asetat grupları hidroliz edildi ve azido pentol **211** (0.37 g, %90) kahve renkli sıvı madde olarak elde edildi.

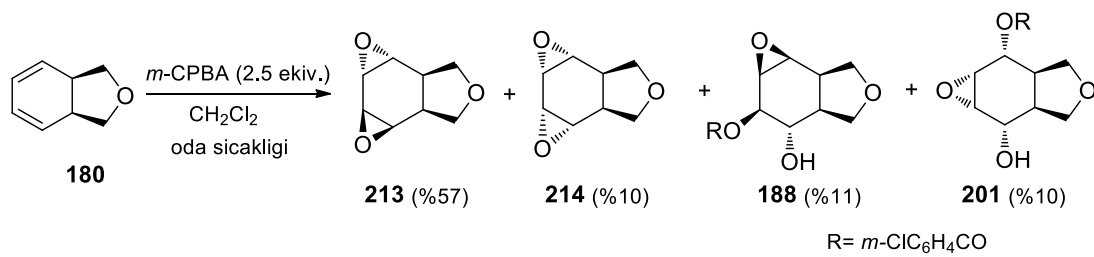
3.2.42. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5RS, 6SR)-3-Amino-5,6-bis (hidroksi metil)-siklohekzan-1,2,4-triol; Amino pentol (212) sentezi



Şekil 3.42. 212'in sentezi

Azido pentanol **211** (0.36 g, 1.54 mmol) mutlak metanol içerisinde çözüldükten sonra Pd (aktif karbon, %10; 25 mg) ilave edildi. Prosedür D kullanılarak reaksiyon hidrojen atmosferi ile muamele edilerek moleküldeki azit grupları amin gruplarına dönüştürüldü ve amino pentol **212** (0.29 g, %81) kahve renkli viskoz olarak elde edildi.

3.2.43. (1aRS, 1bRS, 2aRS, 2bRS, 5aSR, 5bRS)-Oktahidrobis(oksiren)-[2,3-e:2',3'-g]-izobenzofuran (213) ve (1aRS, 1bSR, 2aSR, 2bSR, 5aRS, 5bRS)-Oktahidrobis(oksiren)-[2,3-e:2',3'-g]-izobenzofuran (214) sentezi; Dien (180)'in 2.5 ekivalent *m*-Kloroperbenzoik asit ile epoksidasyon reaksiyonu



Şekil 3.43. Dien 180'in 2.5 ekivalent *m*-CPBA ile epoksidasyon reaksiyonu

Dien **180** (8.0 g, 65.5 mmol) diklorometan (500 mL) içerisindeki çözeltisine, 0°C'ta *m*-kloroperbenzoik asit (37.67 g, 163.99 mmol, %75) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 48 saat manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Yukarıdaki epoksidasyon Prosedürü A uygulanarak ekstrakte edildi. Ham ürün karışımı (14.5 g) silika jel (70 g) üzerinde kolon kromatografisi uygulanarak, hekzan/etil asetat (1:4) ile ayrıldı. Ayırma-

saflaştırma işlemleri aynı çözücü ile tekrarlanarak devam edildi. Aynı fraksiyonlar birleştirilerek **213**, **214**, **188**, **201** birbirlerinden izole edildi.

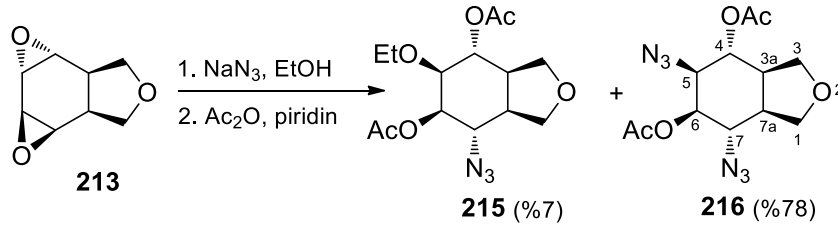
trans-Bisepoksit 213: İlk fraksiyon **213**, açık sarı sıvı (5.73 g, %57) elde edildi.

cis-Bisepoksit 214: İkinci fraksiyon **214**, renksiz sıvı (1.00 g, %10) elde edildi [72].

Epoksi Benzoat 188: Üçüncü fraksiyonlardan **188**, renksiz sıvı (2.30 g, %11) elde edildi.

Epoksi Benzoat 201: Son fraksiyon **201** renksiz sıvı (1.60 g, %10) elde edildi.

3.2.44. (3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-7-Azido-5-etoksi okta hidro izo benzo furan-4,6-diil Diasetat (215) ve (3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-5,7-Diazidooktahidroizobenzofuran-4,6-diil Diasetat (216); *trans*-Bisepoksit (213) sodyum azid ile gerçekleşen reaksiyonu



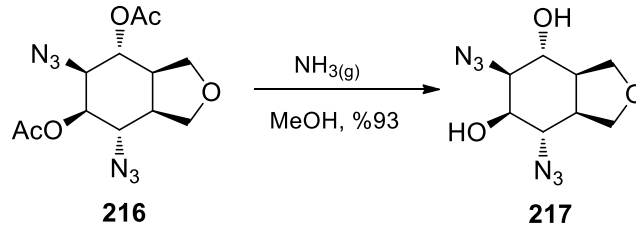
Şekil 3.44. 215 ve 216'in sentezi

trans-Bisepoksit **37** (2.2 g, 14.27 mmol) mutlak etanolde (75 mL) çözüldü. Sodyum azit (2.30 g, 35.38 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 22 saat reflüks edildi. Çözücü buharlaştırıldı ve kalıntı etil asetat ile silika jel de kısa kolon kullanılarak silika üzerinde süzüldü. Başka bir saflaştırma işlemi yapılmaksızın geriye kalan kısım Prosedürü C de belirtildiği gibi asetatlandı. Ham ürün hekzan/etil asetat (10:1) ile silika jel (37 g) kolonda ayrıldı ve **215** ve **216** nolu bileşikler elde edildi.

Mono azid 215: İlk fraksiyon **215**, renksiz sıvı (0.32 g, %7) olarak elde edildi.

Diazid 216: İkinci fraksiyonu **216**, renksiz kristal EtOAc/hekzan (1:3)'de kristallendirildi (3.61, %78).

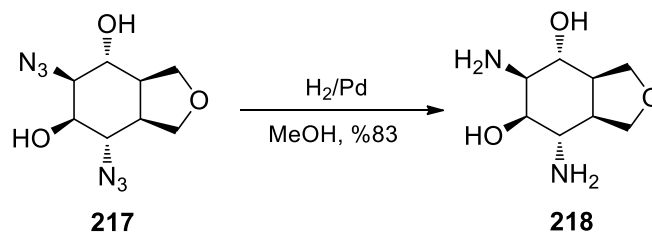
3.2.45. (3aSR,4SR,5RS,6SR,7RS,7aSR)-5,7-Di azido-okta hidro iso benzo furan-4,6-diol; Diazido diol (**217**) sentezi



Şekil 3.45. 217'in sentezi

Diazido diasetat **216** (0.64 g, 1.97 mmol) Prosedürü B belirtildiği gibi mutlak metanol içerisinde NH_3 ile asetat grupları hidroliz edilmesi sonucu kahverenkli yağimsı viskoz, diazido diol **217** (0.44 g, %93) elde edildi. Etanolde kristallendirilmesi ile renksiz kristaller elde edildi.

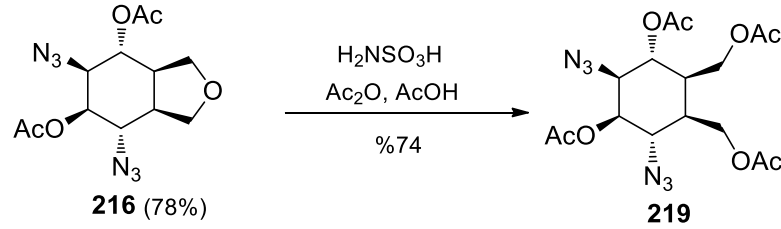
3.2.46. (3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-5,7-Di amino okta hidro izo benzo furan-4,6-diol; Diamino diol (**218**) sentezi



Şekil 3.46. 218'in sentezi

Diazidodiol **217** (0.26 g, 1.08 mmol) mutlak metanol (50 mL) içerisinde Pd (aktif karbon, %10; 24 mg) ile Prosedür D uygun şekilde hidrojenasyonu gerçekleştirilerek açık kahve renkli, sıvı diamino diol **218** (0.17 g, %83) elde edildi.

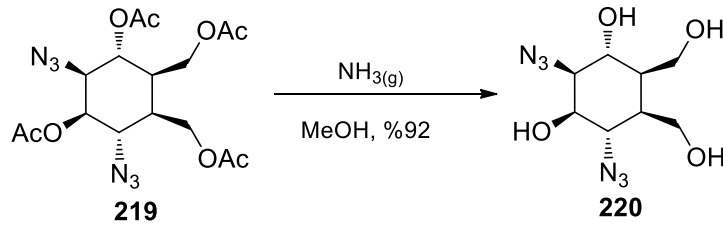
3.2.47. (1SR, 2RS, 3SR, 4SR, 5SR, 6RS)-4,5-Bis (asetoksi metil)-2,6-diazido siklo hekzan-1,3-diil Diasetat; Diazido tetraasetat (219) sentezi



Şekil 3.47. 219'in sentezi

Sülfamik asit (40 mg), oda sıcaklığında $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$ (1:1; 10 mL) çözülmüş diazidoasetat **216** (1.70 g, 5.24 mmol)'ye ilave edilerek manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra reaksiyonun sıcaklığı yükseltilerek 24 saat boyunca reflüks edildi. Bu süre sonunda reaksiyon sonlandırılarak ilgili Prosedürü E göre diazido tetraasetat **219** (1.66 g, %74) renksiz yağimsı olarak elde edildi.

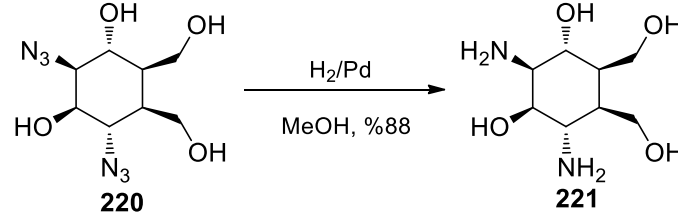
3.2.48. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5SR, 6SR)-2,4-Di azido-5,6-bis (hidroksi metil) siklo hekzan-1,3-diol; Diazido tetrol (220) sentezi



Şekil 3.48. 220'in sentezi

Diazido tetraasetat **219** (0.46 g, 1.08 mmol) mutlak metanolde çözülüp içerisinde NH_3 gazı geçirilerek hidroliz edildi. Reaksiyon karışımı Prosedür B göre deasetilasyonu başarılı şekilde gerçekleştirildi ve kahve renkli yağimsı diazido tetrol **220** (0.25 g, %90) elde edildi.

3.2.49. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5SR, 6SR)-2,4-Di amino-5,6-bis (hidroksi metil) siklo heksan-1,3-diol; Diamino tetrol (221) sentezi



Şekil 3.49. 221'in sentezi

Diazidotetrol **220** (0.56 g, 2.17 mmol) mutlak metanol (50 mL) içerisinde Pd (%10 aktive edilmiş karbon; 24 mg) ile hidrojenasyonu yukarıda tanımlanan Prosedürü D göre gerekli işlem/işlemler yapılarak, diamino tetrol **221** (0.39 g, %88) açık kahve renkli viskoz olarak elde edildi.

3.3. Biyolojik Yöntemler

3.3.1. α -Glukozidaz aktivite testi

Hedef bileşikleri olan siklitollere, α -glukozidaz (*Saccharomyces cerevisiae*, G5003, sigma) ve β -glukozidaz (*almonds*, 49290, sigma) inhibitör aktiviteleri spektrofotometrik olarak ve substrat α -D-PNPG (sigma N1377) temelli yöntem ile belirlenmiştir [81,.82]. Yöntemde ilgili enzim substratını hidrolizler ve böylece spektrofotometrik olarak ölçülebilir *p*-nitrofenol oluşur (Substrat *para*-nitro ise $\lambda=400$ nm'de, eğer *orto*-nitro ise $\lambda=410$ nm'de absorbans (A) ölçülür). 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 μ L fosfat tamponu (67 mM, pH 6.8) alınıp üzerine 10 μ L enzim ve 10 μ L çeşitli derişimlerdeki (mM veya μ M) test edilen bileşikler eklenir ve 37°C'de 3 dk 200 rpm'de inkübasyon yapılır. Daha sonra 50 μ L 500 μ 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 μ L 1 M Na₂CO₃ (saf suda hazırlanır) ilavesiyle reaksiyon durdurulur ve açığa çıkan *p*-

nitrofenol için absorbans (A) değerleri UV'de $\lambda = 400$ nm'de okunup kaydedilir [81, 82]. Yapılan işlemlerde enzim ve substrat değerleri sabit olup artan inhibitör hacimlerine göre tampon hacimleri azaltılmıştır. Son eklenen Na_2CO_3 hariç toplam hacim 1000 μL olmalıdır. Testlerde Akarboz pozitif kontrol için kullanılır. Yüzde % İnhibisyon değerleri aşağıdaki formül (Denklem 3.1) ile hesaplanmıştır.

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

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 (yada 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 [81]. 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 $\lambda = 540$ nm'de absorbans (A) ölçülür. Akarboz pozitif kontrol için kullanılır [81]. Kontrol A için inhibitör yerine tampon eklenir. Yüzde inhibisyon aşağıdaki inhibisyon formülüne göre hesaplanır:

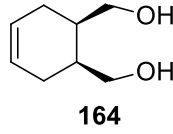
$$\text{İnhibisyon (\%)} = (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}} \times 100$$

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

IC_{50} değerlerinin hesaplanması: İnhibitörün etki derecesinin belirlenmesinde önemli bir kriter olan IC_{50} , enzimin % 50'sini inhibe eden inhibitör derişimine karşılık gelen değer olarak tanımlanır. IC_{50} değerlerinin belirlenmesinde inhibitör konsantrasyonlarının logaritmik değerlerine karşılık inhibisyon yüzdeleri grafiğı çizilerek dose response eğri elde edilir ve grafikten IC_{50} değerleri hesaplanır. Deneyler en az 3 kez tekrarlanarak ortalama değer ve standart hata hesaplanır [81].

BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

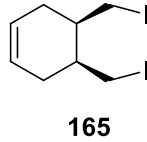
Sikloheks-4-en-1,2-dimetanol (164): Ticari olarak temin edilebilen anhidrit **163** bileşiğinin LiAlH_4 ile indirgenmesi sonucu *cis*-diol **164** sentezlendi [40]. **164**'ün ^1H ve ^{13}C NMR spektroskopisi ve de IR spektroskopisi verileri aşağıda verilmektedir.



Şekil 4.1. 164'in yapısı

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.62 (s, 2H), 3.76-7.70 (m, 2H), 3.72-3.55 (m, 4H), 2.20-1.98 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 125.6, 63.7, 37.8, 26.9 ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 3304, 3022, 2889, 2841, 1436, 1246, 1097, 1026, 977, 956. **Elementel Analiz:** $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$, (142.20); Hesaplanan: C, 67.57; H, 9.92. Bulunan: C, 67.82; H, 10.09.

rel-(4R,5S)-4,5-bis(iyodometil)sikloheks-1-en (165):

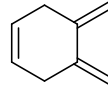


Şekil 4.2. 165'in yapısı

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.62-5.58 (m, 2H), 3.19 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 9.7, 5.2 Hz, 2H), 3.08 (dd, J = 9.7 ve 9.0 Hz, 2H), 2.35-2.19 (m, 4H), 2.11-1.97 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 125.2, 40.6, 30.0, 8.2 ppm; IR (KBr, cm^{-1}): 3022, 2949, 2904, 2891, 2833, 1734, 1651, 1435, 1421, 1387, 1364, 1335, 1279,

1192, 1163, 1126, 1024, 939, 912, 895, 870, 804, 765, 745, 664, 646, 631; **Elementel Analiz:** C₈H₁₂I₂, (361.99); Hesaplanan: C, 26.54; H, 3.34. Bulunan: C, 26.40; H, 3.23.

4,5-Dimetilensikloheks-1-en (166):

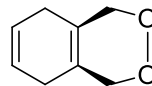


166

Şekil 4.3. 166'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.52-5.68 (m, 2H, H₁ ve H₂), 5.12 (bd, J = 1.8 Hz, 2H, olefinik *endo*- veya *exo*-H₇), 4.78 (d, J = 1.8 Hz, 2H, olefinik *endo*- veya *exo*-H), 2.95 (bs, 4H, H₃ ve H₆) ppm; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 145.5, 125.5, 109.3, 33.6 ppm; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3080, 3030, 2978, 2909, 2866, 2814, 2360, 1786, 1660, 1636, 1424, 1302, 1265, 1165, 1017, 887, 822, 735, 698, 644; **Elementel Analiz:** C₈H₁₀, (106.16); Hesaplanan: C, 90.51; H, 9.49. Bulunan: C, 90.72; H, 9.72.

1,4,5,8-Tetrahidrobenzo[d][1,2]diokzin (167):

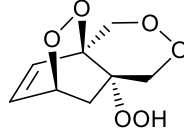


167

Şekil 4.4. 167'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.77 (s, 2H, H₆ ve H₇), 4.40 (s, 4H, H₁ veya H₄), 2.58 (s, 4H, H₅ ve H₈) ppm; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 123.7, 123.6, 72.5, 26.3 ppm; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3036, 2887, 2826, 1655, 1435, 1385, 1354, 1244, 1188, 1138, 1124, 1041, 1018, 988, 955, 903, 839, 777, 744, 723, 665, 650; **Elementel analiz:** C₈H₁₀O₂, (138.16); Hesaplanan: C, 69.54; H, 7.30. Bulunan: C, 69.21; H, 7.04. Erime noktası: 88-90 °C'dir.

rel-(4aS,7R,8aR)-8a-hidroperoksi-4,7,8,8a-tetrahidro-1H-4a,7-epidiokzibenzo [d]
[1,2] di-okzin (168):

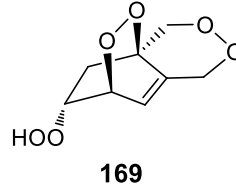


168

Şekil 4.5. 168'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.83 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J_{6,5} = 8.5$ ve $J_{6,7} = 6.1$ Hz, 1H, H-6), 6.81 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J_{5,6} = 8.5$ ve $J_{5,7} = 1.5$ Hz, 1H- H-5), 4.85 (ddd, $J_{7,8} = 3.2$, $J_{7,8'} = 2.6$ ve $J_{7,5} = 1.5$ Hz, 1H, H-7), 4.81 (d, AB sisteminin A kısmı, $J_{1,1'} = 13.8$ Hz, 1H, H-1 veya H-1'), 4.74 (d, AB sisteminin A kısmı $J_{4,4'} = 13.8$ Hz, 1H, H-4 veya H-4'), 4.57 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J_{4,4'} = 13.8$ ve $J_{4,1} = 3.0$ Hz, 1H, H-4 veya H-4'), 4.16 (dd, AB sisteminin B kısmı $J_{1,1'} = 13.8$ ve $J_{1,4} = 3.0$ Hz, 1H, H-1 veya H-1'), 2.08 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J_{5,5'} = 14.3$ ve $J_{5,7} = 2.6$ Hz, 1H, H-5 veya H-5'), 1.94 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J_{5,5'} = 14.3$ ve $J_{5,7} = 3.2$ Hz, 1H, H-5 veya H-5') ppm; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)**: δ = 134.3 (C-6), 128.2 (C-5), 77.5, 72.5, 72.0, 71.6, 71.1, 31.1 ppm; **IR (KBr, cm⁻¹)**: 3408, 2947, 1414, 1365, 1265, 1078, 995, 974, 962, 951, 872, 824, 783, 760, 710, 692, 648; **Elementel Analiz**: C₈H₁₀O₆, (202.16); Hesaplanan: C, 47.53; H, 4.99. Bulunan: C, 47.18; H, 4.76. Erime noktası: 168-170 °C'dir. TLC (CH₂Cl₂): R_f = 0.21.

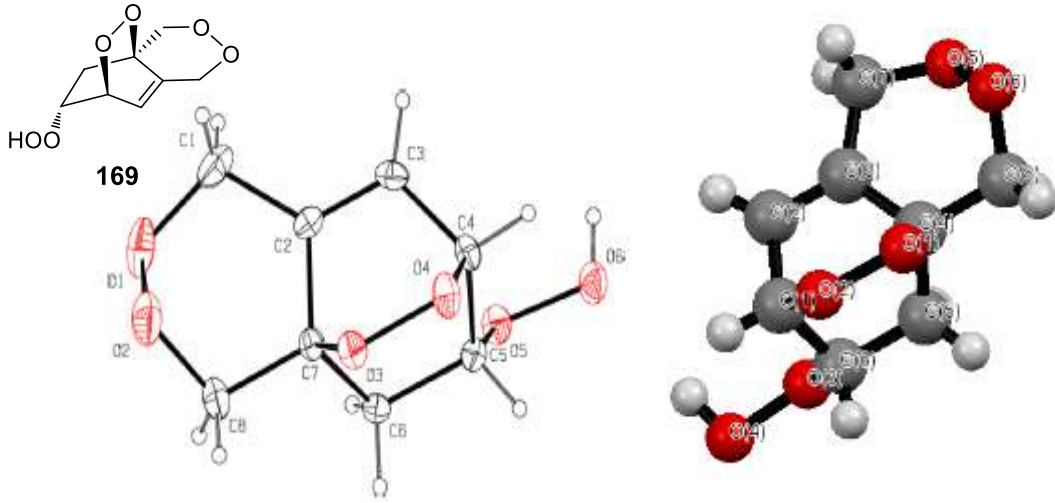
rel-(4aS,6S,7S)-6-hidroperoksi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4a,7-epidioksibenzo [d] [1,2] diokzin (169):



Şekil 4.6. 169'in yapısı

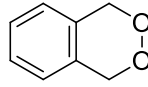
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (bs, 1H, OOH), 6.33 (dt, $J_{8,7} = 6.0$ ve $J_{8,1} = J_{8,1'}$ = 1.8 Hz, 1H, H-8), 5.15 (dd, $J_{7,8} = 6.0$ ve $J_{7,6} = 4.1$ Hz, 1H, H-7), 5.10 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J_{1,1'} = 16.1$ ve $J_{1,8} = 1.8$ Hz, 1H- H-1 veya H-1'), 4.88 (dt, AB sisteminin B kısmı, $J_{1,1'} = 16.1$ ve $J_{1,8} = 1.8$ Hz, 1H, H-1 veya H-1'), 4.78 (ddd, $J_{6,5endo} = 8.5$, $J_{6,7} = 4.1$ ve $J_{6,5exo} = 2.8$ Hz, 1H, H-6), 4.31 (d, AB sisteminin A kısmı, $J_{4,4'} = 14.4$ Hz, 1H, H-4 veya H-4'), 4.18 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J_{4,4'} = 14.4$ ve $J_{4,1} = 1.2$ Hz, 1H, H-4 veya H-4'), 2.33 (dd, $J_{5,5'} = 14.1$ ve $J_{5endo,6} = 8.5$ Hz, 1H, H-5_{endo}), 1.37, $J_{5,5'} = 14.1$ ve $J_{5exo,6} = 2.8$ Hz, 1H, H-5_{exo}) ppm; **¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD):** δ = 139.5 (C-8a), 121.1 (C-8), 76.3 (C-6), 73.6 (C-4), 72.7 (C-4a), 71.8 (C-7), 70.0 (C-1), 33.3 (C-5) ppm; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3358, 3080, 2976, 2939, 2912, 2492, 1666, 1425, 1373, 1356, 1329, 1225, 1171, 1105, 1084, 1020, 997, 960, 928, 910, 891, 839, 826, 801, 779, 758, 692, 677, 615; **Elementel Analiz:** C₈H₁₀O₆, (202.16); Hesaplanan: C, 47.53; H, 4.99. Bulunan: C, 47.34; H, 5.20. Erime noktası: 177-179°C'dir. TLC (CH₂Cl₂): R_f = 0.34,

Bisiklik peroksit 7 bileşiğın ORTEP diyagramı:



Şekil 4.7. 169 nolu bileşiğın kristal yapısı

1,4-Dihidrobenzo[d][1,2]diokzin (170):

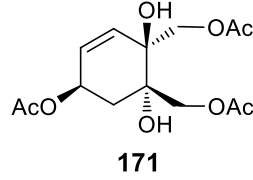


170

Şekil 4.8. 170'in yapısı

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.28-7.25 (m, AA'BB' sisteminin A kısmı, 2H), 7.13-7.10 (m, AA'BB' sisteminin B kısmı, 2H), 5.22 (s, 4H) ppm; **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):** δ = 132.3, 127.1, 124.7, 72.2 ppm; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3067, 3026, 2930, 2893, 2835, 1722, 1664, 1499, 1454, 1425, 1360, 1267, 1238, 1043, 1018, 976, 865, 779, 744, 677; **Elementel Analiz:** $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$, (136.15); Hesaplanan: C, 70.57; H, 5.92. Bulunan: C, 70.21; H, 5.64. TLC (CH_2Cl_2): R_f = 0.93,

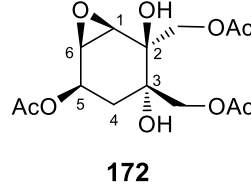
rel-((1S,2S,5R)-5-Asetoksi-1,2-di hidroksi siklo heks-3-en-1,2-diil) bis(metilen) diasetat (171):



Şekil 4.9. 171'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.87 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J_{4,3} = 10.3$ ve $J_{4,5} = 2.4$ Hz, 1H, H-4), 5.80 ($J_{4,3} = 10.3$ ve $J_{3,5} = 1.5$ Hz, 1H, H-3), 5.43 (dddd, $J_{5,6} = 6.9$, $J_{5,6'} = 6.0$, $J_{5,4} = 2.4$ ve $J_{5,3} = 1.5$ Hz, 1H, H-5), 4.49 (d, AB sisteminin A kısmı, $J_{7,7'} = 12$ Hz, 1H, H-7 veya H-8), 4.48 (d, AB sisteminin A kısmı, $J_{8,8'} = 12$ Hz, 1H, H-7 veya H-8), 4.49 (d, AB sisteminin A kısmı, $J_{7,7'} = 12$ Hz, 1H, H-7 veya H-8), 4.28 (d, AB sisteminin B kısmı, $J_{7,7'} = 12$ Hz, 1H, H-7' veya H-8'), 4.22 (d, AB sisteminin B kısmı, $J_{8,8'} = 12$ Hz, 1H, H-7' veya H-8'), 2.16 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J_{6,6'} = 14.1$ ve $J_{6,5} = 6.9$ Hz, 1H, H-6), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.127 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 1.99 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J_{6,6'} = 14.1$ ve $J_{6,5} = 6.0$ Hz, 1H, H-6') ppm; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 171.8, 171.7, 170.9, 131.3, 129.0, 74.6, 72.8, 67.9, 67.66, 67.58, 33.23, 21.4, 21.22, 21.20 ppm; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3437, 2968, 1714, 1533, 1435, 1371, 1231, 1103, 1022, 980, 851, 768, 633, 608; **Elementel Analiz:** C₁₄H₂₀O₈, (316.30); Hesaplanan: C, 53.16; H, 6.37. Bulunan: C, 53.05; H, 6.11.

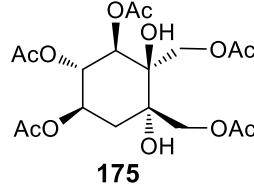
rel-((1R,2R,3S,5R,6R)-5-Asetoksi-2,3-dihidroksi-7-okzaabisiklo[4.1.0]heptan-2,3-diil)bis(metilen) diasetat (172):



Şekil 4.10. 172'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.46 (ddd, $J_{5,4}$ = 10.8, $J_{5,4'}$ = 5.9 ve $J_{5,4}$ = 2.1 Hz, 1H, H₅), 4.55 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 12.0 Hz, 1H, H₈ veya H₉), 4.37 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 10.5 Hz, 1H, H₈ veya H₉), 4.33 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 10.5, H₈ veya H₉), 4.16 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 12.0 Hz, 1H, H₈ veya H₉), 3.63-3.61 (m, 1H, H₆), 3.44 (d, $J_{1,6}$ = 4.1 Hz, 1H, H₁), 2.83 (bs, 1H, -OH), 2.78 (bs, 1H, -OH), 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃), 1.88 (ddd, AB sisteminin A kısmı, $J_{4,4'}$ = 13.5, $J_{4,5}$ = 5.9 ve $J_{4,6}$ = 0.9 Hz, 1H, H_{4'}), 1.68 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J_{4,4'}$ = 13.5 ve $J_{4,5}$ = 10.8 Hz, 1H, H₄); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 172.0, 171.2, 171.0, 75.8, 70.3, 68.4, 67.4, 65.0, 56.9, 56.1, 28.3, 21.4, 21.2, 21.1; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3437, 3400, 2982, 2523, 1720, 1435, 1377, 1230, 1134, 1101, 1032, 1014, 982, 918, 880, 810, 737, 706, 675, 627; **Elementel Analiz:** C₁₄H₂₀O₉, (332.30); Hesaplanan: C, 50.60; H, 6.07. Bulunan: C, 50.92; H, 6.32. Erime Noktası: 224-226 °C. TLC (Hekzan/EtOAc, 2:1): R_f = 0.52.

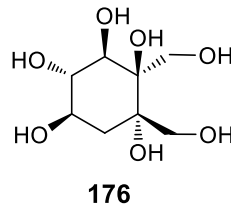
rel-(1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-Bis(asetoksimetil)-4,5-dihidroksisikloheksan-1,2,3-triil triasetat (175):



Şekil 4.11. 175'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.46-5.37 (m, 2H, H₂ ve H₃), 5.23 (dddd, $J_{1,6ax}$ = 12.0, $J_{1,6eq}$ = 6.0, $J_{1,2}$ = 5.0 ve $J_{1,3}$ = 0.9 Hz, 1H, H₁), 4.44 (d, AB sisteminin A kısmı, 2J = 12.0 Hz, 1H, H₇ veya H₈), 4.37 (d, AB sisteminin A kısmı, 2J = 12.3 Hz, 1H, H₇ veya H₈), 4.24 (d, AB sisteminin B kısmı, 2J = 12.3 Hz, 1H, H₇ veya H₈), 4.14 (d, AB sisteminin B kısmı, 2J = 12.0 Hz, 1H, H₇ veya H₈), 3.16 (bs, 1H, -OH), 2.77 (bs, 1H, -OH), 2.11 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.00 (s, 3H, CH₃), 2.15-1.57(m, 2H, H₆H_{6'}) ppm; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 171.9, 171.4, 170.6, 170.5, 169.9, 76.0, 75.3, 72.6, 72.3, 69.3, 67.9, 62.8, 33.7, 21.3, 21.11, 21.09, 21.0, 20.9 ppm; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3466, 2976, 1738, 1431, 1367, 1220, 1142, 1071, 1032, 976, 939, 914, 901, 876, 854, 735, 702, 642; **Elementel Analiz:** C₁₈H₂₆O₁₂, (434.39); Hesaplanan: C, 49.77; H, 6.03. Bulunan: C, 49.52; H, 5.76.

rel-(1S,2R,3R,4S,5R)-1,2-Bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3,4,5-pentol (176):

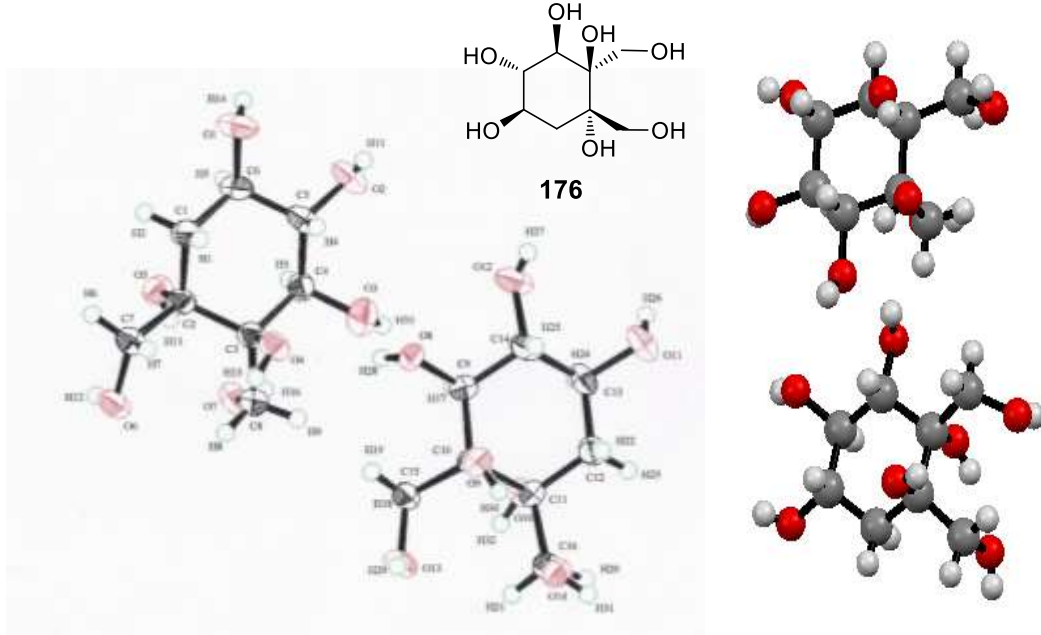


Şekil 4.12. 176'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 3.72-3.52 (m, 5H, OCH), 3.40-3.36 (m, 2H, OCH), 1.72 (dd, AB sisteminin A kısmı, $^2J_{6,6'}$ = 13.2 ve $^3J_{6',5}$ = 5.0 Hz, 1H, CH₂), 1.58 (dd, AB sisteminin B kısmı, $^2J_{6,6'}$ = 13.2 ve $^3J_{6,5}$ = 12.0 Hz, 1H, CH₂) ppm; **¹³C NMR(75 MHz,**

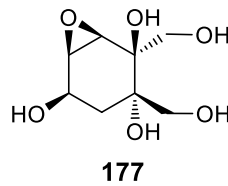
D₂O): $\delta = 76.1, 75.8, 75.7, 71.6, 68.6, 65.1, 61.1, 36.1$ ppm; **IR (KBr, cm⁻¹)**: 3447, 3225, 2934, 2477, 2421, 1441, 1396, 1261, 1176, 1119, 1086, 1022, 1005, 860, 766, 702, 619; **Elementel Analiz**: C₈H₁₆O₇, (224.21); Hesaplanan: C, 42.86; H, 7.19. Bulunan: C, 42.59; H, 7.06. Erime noktası: 228 230 °C.

Heptol 19 bileşiğin ORTEP diyagramı:



Şekil 4.13. Heptol 176 bileşiğin kristal yapısı

(1R,2R,3S,5R,6R)-2,3-bis (hidroksimetil)-7-okzabisiklo [4.1.0] heptane-2,3,5-triol (177):

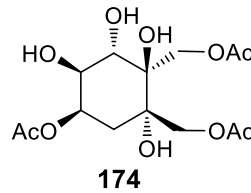


Şekil 4.14. 177'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, D₂O): $\delta = 4.64$ (bs, 5H, -OH), 4.14 (bdd, $J_{5,4} = 10.5$ ve $J_{5,4'} = 5.6$ Hz, 1H, H-4), 3.71 (d, AB sisteminin A kısmı, $^2J = 12.1$ Hz, 1H, H-8 veya H-9), 3.56 (d, AB sisteminin B kısmı, $^2J = 12.1$ Hz, 1H, H-8 veya H-9), 3.52 (d, AB sisteminin A kısmı, $^2J = 12.4$ Hz, 1H, H-8 veya H-9), 3.42 (bs, 1H, epoksit), 3.34 (d, AB sisteminin

B kısmı, $^2J=12.4$ Hz, 1H, H-8 veya H-9), 3.30 (d, $J_{1,6}=4.0$ Hz, 1H, H-1, 1.70 (dd, AB sisteminin A kısmı, $^2J_{4,4'}=13.1$ ve $J_{4,5}=5.9$ Hz, 1H, H-4 veya H-4'), 1.39 (dd, AB sisteminin B kısmı, $^2J_{4,4'}=13.1$ ve $J_{4,5}=11.0$ Hz, 1H, H-4 veya H-4') ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, D_2O): $\delta = 76.2, 71.3, 64.7, 64.3, 62.9, 57.6, 57.4, 30.4$ ppm; IR (KBr, cm^{-1}): 3325, 2924, 2853, 2112, 1730, 1655, 1598, 1412, 1379, 1268, 1204, 1039, 988, 909, 853, 805, 651; **Elementel Analiz:** $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_6$, (206.19); Hesaplanan: C, 46.60; H, 6.84. Bulunan: C, 46.89; H, 6.72.

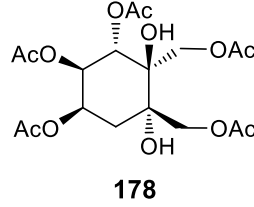
rel-((1S,2R,3S,4S,5R)-5-asetoksi-1,2,3,4-tetrahidroksisikloheksan-1,2-diil) bis(metilen) diasetat (174):



Şekil 4.15. 174'in yapısı

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.45\text{-}5.38$ (m, 1H, H_5), 4.69 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 12.0$ Hz, 1H, H_8 veya H_9), 4.51 (bs, 1H, OCH), 4.37-4.27 (m, 4H), 4.03 (bs, 2H), 4.01 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 12.4$ Hz, 1H, H_8 veya H_9), 2.96 (bs, 1H, OH), 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.16-2.12 (m, 1H, H_6 veya H_6'), 1.96 (dd, $J_{6,6'} = 13.7$ ve $J_{6,5} = 5.0$ Hz, 1H, H_6 veya H_6') ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3OD): $\delta = 171.9, 171.8, 171.3, 77.0, 73.9, 72.1, 70.8, 68.9, 67.5, 64.34, 29.62, 20.0, 19.8, 19.7$ ppm; IR (KBr, cm^{-1}): 3474, 3362, 2963, 1738, 1709, 1437, 1371, 1265, 1240, 1225, 1150, 1121, 1094, 1047, 1030, 995, 955, 926, 891, 874, 847, 731, 669, 648. **Elementel Analiz:** $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$, (350.32); Hesaplanan: C, 48.00; H, 6.33. Bulunan: C, 47.83; H, 6.47. Erime Noktası: 193-195 °C. TLC (CH_2Cl_2): $R_f = 0.33$.

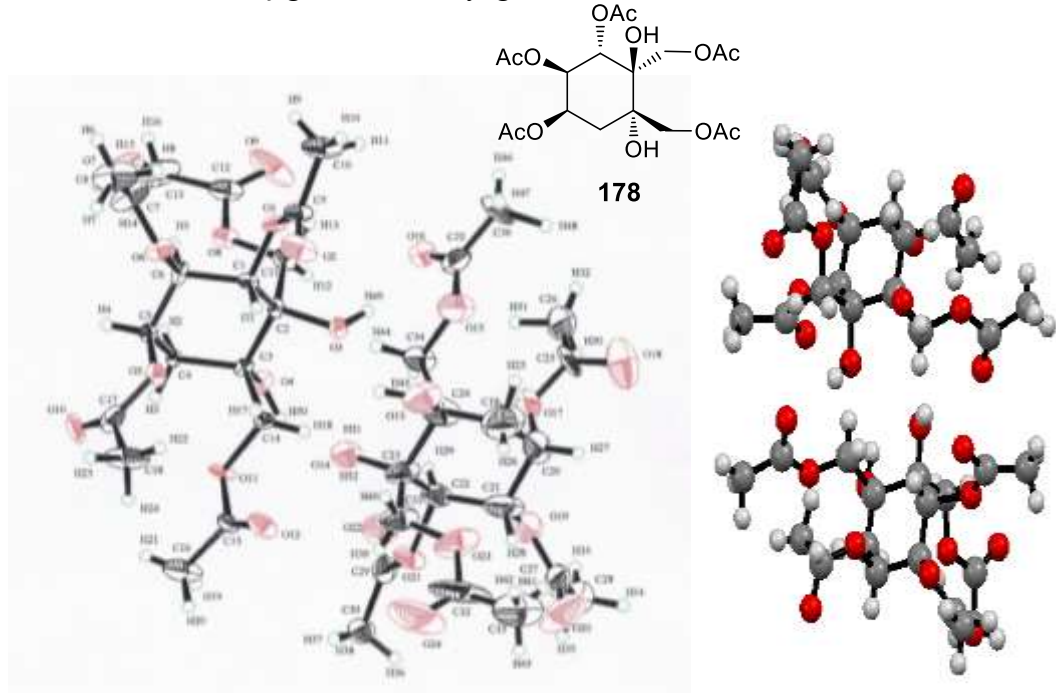
rel-(1R,2R,3S,4R,5S)-4,5-Bis (asetoksimetil)-4,5-dihidroksisikloheksan-1,2,3-triil triasetat (178):



Şekil 4.16. 178'in yapısı

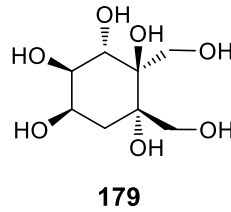
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.38 (ddd, $J_{1,6} = 9.1$, $J_{1,6'} = 3.8$, ve $J_{1,2} = 2.9$ Hz, 1H, H₁), 5.31-5.25 (m, 2H, H₂, H₃), 4.55 (d, AB sisteminin A kısmı, $^2J = 11.7$ Hz, 1H, H₇ veya H₈), 4.43 (d, AB sisteminin A kısmı, $^2J = 11.9$ Hz, 1H, H₇ veya H₈), 4.37 (d, AB sisteminin B kısmı, $^2J = 11.9$ Hz, 1H, H₇ veya H₈), 4.28 (AB sisteminin B kısmı, $^2J = 11.7$ Hz, 1H, H₇ veya H₈), 3.26 (bs, 1H, -OH), 2.22 (dd, AB sisteminin A kısmı, $^2J_{6,6'} = 14.4$ ve $J_{6,1} = 9.1$ Hz, 1H, H₆), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 6H, CH₃), 2.02 (s, 3H, CH₃), 1.88 (dd, AB sisteminin B kısmı, $^2J_{6,6'} = 14.4$ ve $J_{6,1} = 3.8$ Hz, 1H, H_{6'}) ppm; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 171.8, 171.2, 170.3, 169.9, 169.4, 76.9, 76.2, 71.6, 68.8, 68.4, 66.5, 64.1, 31.5, 21.2, 21.1 (2C), 21.0 (2C) ppm; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3404, 3019, 2970, 1744, 1713, 1447, 1367, 1279, 1221, 1171, 1109, 1086, 1032, 989, 945, 922, 887, 868, 739, 656, 640; **Elementel Analiz:** C₁₈H₂₆O₁₂, (434.39); Hesaplanan: C, 49.77; H, 6.03. Bulunan: C, 50.07; H, 5.78.

Pentaasetat 178 bileşiğın ORTEP diyagramı:



Şekil 4.17. Pentaasetat 178'in kristal yapısı

rel-(1R,2S,3S,4R,5S)-1,2-bis(hidroksimetil)sikloheksen 1,2,3,4,5-pentol (179):

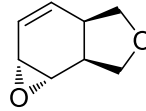


Şekil 4.18. 179'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 4.64 (bs, 7H, -OH), 4.06 (ddd, J = 10.2, 3.2 ve 2.8 Hz, 1H, H-1) 3.81-3.86 (m, 2H, H-2 ve H-3), 3.77 (d, AB sisteminin A kısmı, 2J = 12.0 Hz, H₇ veya H₈), 3.66 (d, AB sisteminin B kısmı, 2J = 12.0 Hz, 1H, H₇ veya H₈), 3.58 (d, AB sisteminin A kısmı, 2J = 12.3 Hz, 1H, H₇ veya H₈), 3.48 (d, AB sisteminin B kısmı, 2J = 12.3 Hz, 1H, H₇ veya H₈), 1.89 (dd, AB sisteminin A kısmı, $^2J_{6,6'}$ = 14.0 ve $J_{6,1}$ = 10.2 Hz, 1H, H₆), 1.89 (dd, AB sisteminin B kısmı, $^2J_{6,6'}$ = 14.0 ve $J_{6,1}$ = 4.3 Hz, 1H, H₆) ppm; **¹³C NMR (75 MHz, D₂O):** δ = 77.5, 75.4, 72.4, 72.3, 65.3, 64.9, 61.6, 32.6 ppm; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3327, 2924, 1666, 1633, 1556, 1416, 1371, 1256, 1096, 1040,

982, 941, 872, 804, 631 ppm; **Elementel Analiz:** C₈H₁₆O₇, (224.21): Hesaplanan: C, 42.86; H, 7.19. Bulunan: C, 43.11; H, 7.33. Erime noktası: 243-245 °C.

(1aR,3aR,6aS,6bS)-1a,3a,4,6,6a,6b-hekzaahidrookziren[2,3-e]isobenzofuran (181):

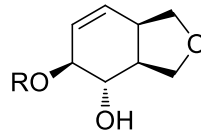


181

Şekil 4.19. 181'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.03 (ddd, J = 10.1, 4.1, 2.7 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.08 – 3.86 (m, 2H), 3.68 (dt, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.36 (dt, J = 3.2, 1.5 Hz, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.11 (qd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 2.79 (tt, J = 6.5, 2.5 Hz, 1H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 134.43, 123.74, 74.93, 69.37, 53.34, 46.33, 38.16, 37.77. **Elementel Analiz:** C₈H₁₀O₂, (138.16); Hesaplanan: C, 69.54; H, 7.30. Bulunan: C, 69.78; H, 7.43.

(3aSR,4SR,5SR,7aRS)-4-Hidroksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il 3-klorobenzoat (183):



183

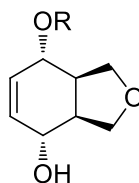
R = *m*-ClC₆H₄CO

Şekil 4.20. 183'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (br. t, J = 1.8 Hz, 1 H, arom.), 7.95 (dt, J = 7.9, 1.2 Hz, 1 H, arom.), 7.55 (ddd, J = 7.9, 2.1, 1.2 Hz, 1 H, arom.), 7.40 (t, J = 7.9 Hz, arom.), 5.79 (ddd, AB sisteminin A kısmı, $J_{6,7}$ = 9.9, J = 3.7, 2.3 Hz, 1 H, 6-H veya 7-H), 5.65 (dt, AB sisteminin B kısmı, $J_{6,7}$ = 9.9, J = 1.7 Hz, 1 H, 6-H veya 7-H), 5.52 (dq, $J_{5,4}$ = 8.5, $J_{5,6}$ = $J_{5,7}$ = $J_{5,3a}$ = 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.14 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 9.1, 2.1 Hz, 1 H, CH₂), 4.02 (t, J = 8.5 Hz, 1 H, CH₂), 3.91 (dd, AB sisteminin B

kısmı, $J = 9.1, 5.7$ Hz, 1 H, CH₂), 3.86 (dd, $J_{4,5} = 10.8, J_{4,3a} = 10.8$ Hz, 1 H, 4-H), 3.51 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H, CH₂), 3.07–2.97 (m, 1 H, 3a-H veya 7a-H), 2.61 (br. s, 1 H, OH), 2.51 (dddd, $J_{3a,4} = 10.8, J = 6.9, 5.8, 2.1$ Hz, 1 H, 3a-H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** $\delta = 166.0, 135.0, 133.6, 131.8, 130.04, 130.02, 129.0, 128.1, 126.4, 76.5, 72.3, 71.4, 70.05, 44.0, 41.0$ ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3381, 2943, 2888, 1716, 1574, 1426, 1327, 1273, 1252, 1118, 1081, 892. **Elementel Analiz:** C₁₅H₁₅ClO₄, (294.73); Hesaplanan: C, 61.13; H, 5.13. Bulunan: C, 61.35; H, 5.26. R_f (EtOAc/hekzan, 1:4): 0.38, Erime Noktası: 114–116 °C.

(3aRS,4SR,7RS,7aSR)-7-Hidroksi-1,3,3a,4,7,7a-hexahydroizobenzofuran-4-il 3-Klorobenzoat (182):



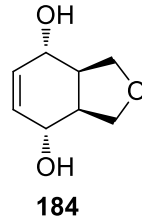
182

R = *m*-ClC₆H₄CO

Şekil 4.21. 182'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.01$ (br. d, $J = 1.7$ Hz, 1 H, arom.), 7.92 (ddd, $J = 7.6, 1.7, 1.4$ Hz, 1 H, arom.), 7.54 (ddd, $J = 8.0, 1.7, 1.4$ Hz, 1 H, arom.), 7.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, arom.), 6.30 (dt, AB sisteminin A kısmı, $J_{5,6} = 10.3, J_{5,4} = 2.3$ Hz, 1 H, 5-H), 5.85 (dt, AB sisteminin B kısmı, $J_{6,5} = 10.3, J_{6,7} = 2.3$ Hz, 1 H, 6-H), 5.29–5.32 (m, 1 H, 4-H), 4.13 (dq, $J_{7,7a} = 7.0, 2.1$ Hz, 1 H, 7-H), 4.05 (dd, $J_{3,3'} = 8.5, J_{3,3a} = 7.6$ Hz, 1 H, 3-H), 3.92 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J_{1,1'} = 8.8, J_{1,7a} = 5.9$ Hz, 1 H, 1-H), 3.9 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J_{1,1'} = 8.8, J_{1',7a} = 4.1$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.65 (dd, $J_{3,3'} = 8.5, J_{3',3a} = 7.6$ Hz, 1 H, 3' -H), 2.70 (dq, $J = 4.6, 7.6$ Hz, 1 H, 3a-H), 2.44–2.37 (m, 1 H, 7a-H), 2.40–2.25 (br. s, 1 H, OH) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** $\delta = 165.2, 134.8, 134.3, 133.5, 131.9, 130.0, 129.9, 128.1, 126.5, 71.9, 71.0, 68.7, 66.3, 44.1, 42.3$ ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3406, 2937, 2866, 1717, 1575, 1476, 1427, 1287, 1252, 1127, 1083, 1045. **Elementel Analiz:** C₁₅H₁₅ClO₄, (294.73); Hesaplanan: C, 61.13; H, 5.13. Bulunan: C, 61.35; H, 5.21. R_f (EtOAc/hekzan, 1:4): 0.34.

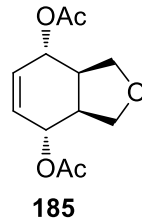
(3aRS,4SR,7RS,7aSR)-1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidroizobenzofuran-4,7-diol (184):



Şekil 4.22. 184'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 5.61 (br. s, 2 H), 4.6 (br. s, 2 H, DOH), 3.80 (br. d, J = 4.4 Hz, 2 H), 3.72 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 2 H), 3.48 (dd, J = 8.5, 4.8 Hz, 2 H), 2.18 (dt, J = 12.3, 7.0 Hz, 2 H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, D₂O):** δ = 130.5, 71.1, 65.1, 43.5 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3350, 3173, 2933, 2869, 2519, 2385, 2351, 2321, 1656, 1623, 1568, 1525, 1427, 1389, 1153, 1075, 1040, 936, 902, 804, 748, 674. **Elementel Analiz:** C₈H₁₂O₃, (156.18); Hesaplanan: C, 61.52; H, 7.74. Bulunan: C, 61.63; H, 7.68.

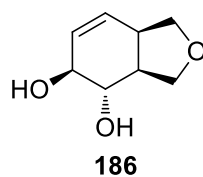
(3aRS,4SR,7RS,7aSR)-1,3,3a,4,7,7a-Hekza hidro izo benzo furan-4,7-diil Diasetat (185):



Şekil 4.23. 185'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.85 (br. s, 2 H), 5.13 (br. d, J = 3.8 Hz, 2 H), 3.95 (dd, J = 8.5, 6.4 Hz, 2 H), 3.67 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 2 H), 2.51 (dt, J = 12.0, 6.7 Hz, 2 H), 2.09 (br. s, 6 H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 170.9, 128.9, 71.1, 67.6, 41.2, 21.4 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 2933, 2866, 1736, 1683, 1569, 1430, 1369, 1225, 1149, 1087, 1033, 965, 933, 752, 623. **Elementel Analiz:** C₁₂H₁₆O₅, (240.25); Hesaplanan: C, 59.99; H, 6.71. Bulunan: C; 56.10; H, 6.67.

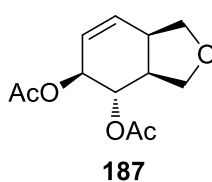
(3a*SR*,4*SR*,5*SR*,7a*RS*)-1,3,3a,4,5,7a-Hexahydroisobenzofuran-4,5- diol (186):



Şekil 4.24. 186'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 5.59 (ddd, AB sisteminin A kısmı, $J_{7,6} = 10.0$, $J_{7,7a} = 3.5$, $J_{7,5} = 2.1$ Hz, 1 H, 7-H), 5.49 (dt, $J_{6,7} = 10.0$, $J_{6,5} = J_{6,7a} = 1.6$ Hz, 1 H, 6-H), 4.62 (s, 2 H, DOH), 3.99(dq, $J_{5,4} = 8.2$, $J = 2.1$ Hz, 1 H, 5-H), 3.91 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J = 9.2$, 2.2 Hz, 1 H, CH₂), 3.82 (t, $J = 8.6$ Hz, 1 H, CH₂), 3.76 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J = 9.2$, 6.0 Hz, 1 H, CH₂), 3.30 (t, $J = 8.6$ Hz, 1 H, CH₂), 3.25 (dd, $J_{4,3a} = 11.1$, $J_{4,5} = 8.2$ Hz, 1 H, 4-H), 2.83–2.94 (m, 1 H, 7a-H), 2.34–2.25 (dddd, $J = 10.3$, 7.9, 5.9, 2.0 Hz, 1 H, 3a-H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, D₂O):** δ = 129.8, 126.9, 72.4, 72.1, 71.7, 70.8, 43.3, 40.6 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3383, 3030, 2929, 2869, 1719, 1426, 1286, 1252, 1069, 896, 748. **Elementel Analiz:** C₈H₁₂O₃, (156.18); Hesaplanan: C, 61.52; H, 7.74. Bulunan: C, 61.42; H, 7.71.

(3a*SR*,4*SR*,5*SR*,7a*RS*)-1,3,3a,4,5,7a-Hekzahidroizobenzofuran-4,5-diil diasetat (187):

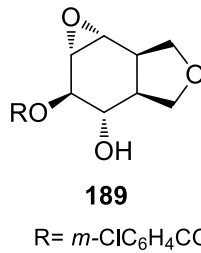


Şekil 4.25. 187'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.74 (dt, $J_{4,5} = 10.0$, $J_{3,4} = 2.0$ Hz, 1 H, 7-H), 5.55 (dd, $J_{6,7} = 10.0$, $J_{6,5} = J_{6,7a} = 1.5$ Hz, 1 H, 6-H), 5.38 (dt, $J_{1,6} = 8.2$, $J_{5,6} = 1.6$ Hz, 1 H), 5.09 (dd, $J_{4,3a} = 10.3$, $J_{4,5} = 8.2$ Hz, 1 H, 4-H), 3.98 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 1-H), 3.82 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J = 9.4$, 6.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.74 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J = 9.4$, 2.8 Hz, 1 H, 3'-H), 3.50 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 1-H), 2.97 (m, 1 H, 7a-H), 2.61–2.52 (dddd, $J = 10.6$, 8.5, 6.2, 2.9 Hz, 1 H, 3a-H), 2.02 (s, 3 H, OMe), 2.01 (s, 3 H,

OMe) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9, 170.7, 128.6, 126.5, 72.3, 71.7, 71.2, 70.7, 41.8, 40.7, 21.3, 21.2$ ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 2939, 2871, 1736, 1569, 1487, 1477, 1429, 1368, 1241, 1220, 1071, 1029, 974, 958, 919, 901, 760, 725, 642. **Elementel Analiz:** $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$, (240.26); Hesaplanan: C, 59.99; H, 6.71. Bulunan: C, 59.67; H, 6.75.

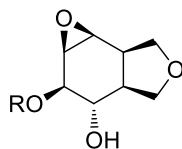
(1aRS, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bRS)-3-Hidroksioktahidrooksiren-[2,3-e]-izobenzofuran-2-il 3-klorobenzoat (189):



Şekil 4.26. 189'in yapısı

Erime noktası: 170–172 °C. ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{D}_6$, 6:1:1): $\delta = 7.99$ (t, J = 1.8 Hz, 1 H, arom.), 7.81 (dt, J = 7.9, 1.6 Hz, 1 H, arom.), 7.28 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1 H, arom.), 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, arom.), 4.98 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 2-H), 3.99 (br. d, AB sisteminin A kısmı, J = 9.1 Hz, 1 H, 4-H), 3.77 (t, J = 8.7 Hz, 1 H, 6-H), 3.50 (dd, AB sisteminin B kısmı, J = 9.1, 5.3 Hz, 1 H, 4'-H), 3.42 (t, J = 9.1 Hz, 2 H, 3-H, 6'-H), 2.96 (d, J = 3.1 Hz, 1 H, 1a-H veya 6b-H), 2.74 (br. d, J = 3.1 Hz, 1 H, 1a-H veya 6b-H), 2.67 (br. q, J = 9.1 Hz, 1 H, 6a-H), 1.93–1.86 (m, 1 H, 3a-H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.3, 135.0, 133.9, 131.3, 130.2, 130.1, 128.2, 74.4, 70.7, 68.8, 68.4, 55.3, 52.8, 40.8, 39.2$ ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 3401, 2942, 2887, 1716, 1575, 1475, 1312, 1291, 1246, 1089, 1031. **Elementel Analiz:** $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}_5$, (310.73); Hesaplanan: C, 57.98; H, 4.87. Bulunan: C, 57.93; H, 5.01.

(1aSR, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-3-Hidroksioktahidrooksiren-[2,3-e] izobenzofuran-2-il 3-klorobenzoat (188):



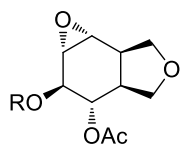
188

R= *m*-ClC₆H₄CO

Şekil 4.27. 188'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.09 (m, 1 H, arom.), 7.49 (dm, J = 8.0 Hz, 1 H, arom.), 7.57 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1 H, arom.), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, arom.), 5.31 (br. d, J_{2,3} = 9.1 Hz, 1 H, 2-H), 4.06 (t, J = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 3.99 (dd, J_{3,3a} = 11.0, J_{3,2} = 8.9 Hz, 1 H, 3-H), 3.95–3.88 (m, 3 H, 3'-H, 6-H, 6'-H), 3.58 (br. d, J = 4.1 Hz, 1 H, 1a-H), 3.37 (br. t, J = 4.1 Hz, 1 H, 6b-H), 2.85 (dq, J = 9.1, 4.1 Hz, 1 H, 6a-H), 2.39–2.29 (m, 1 H, 3a-H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 165.9, 134.9, 133.7, 131.5, 130.13, 130.08, 128.2, 76.3, 71.7, 69.7, 68.9, 55.9, 53.4, 44.9, 38.1 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3427, 2938, 2859, 1717, 1574, 1427, 1289, 1254, 1127, 1072, 1003, 910. **Elementel Analiz:** C₁₅H₁₅ClO₅, (310.73); Hesaplanan: C, 57.98; H, 4.87. Bulunan: C, 57.57; H, 4.79.

(1aRS, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bRS)-3-Asetoksioktahidroksioktahidrooksiren[2,3-e]izobenzofuran-2-il 3-Klorobenzoat (190):



190

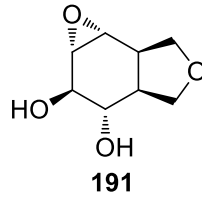
R= *m*-ClC₆H₄CO

Şekil 4.28. 190'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (t, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.90 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1 H, arom.), 7.55 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.2 Hz, 1 H, arom.), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, arom.), 5.22–5.11 (m, 2 H), 4.16 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.83 (dd, J = 9.9, 8.8 Hz, 1 H), 3.78–3.73

(m, 2 H), 3.29 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 3.0$ Hz, 1 H, epoksit), 3.22 (br. d, AB sisteminin B kısmı, $J = 3.0$ Hz, 1 H, epoksit), 3.12 (br. q, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 2.34–2.26 (m, 1 H), 1.99 (s, 3 H, COCH₃) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** $\delta = 170.6, 164.8, 135.0, 133.8, 131.2, 130.2, 130.1, 128.1, 72.4, 70.3, 69.1, 68.4, 55.6, 52.3, 39.9, 39.0, 21.1$ ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 2941, 2872, 1725, 1575, 1473, 1428, 1371, 1289, 1253, 1222, 1125, 1075, 1033, 934, 900, 814, 747, 674. **Elementel Analiz:** C₁₇H₁₇ClO₆, (352.77); Hesaplanan: C, 57.88; H, 4.86. Bulunan: C, 58.13; H, 4.68.

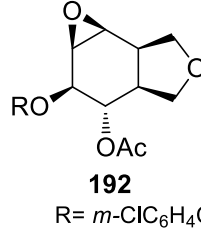
(1aSR, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-Oktahidroksiren-[2,3-e]-izobenzofuran-2,3-diol (191):



Şekil 4.29. 191'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.12$ (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H, 4-H, 6-H), 4.06 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 4-H, 6-H), 3.74–3.66 (m, 3 H, 4-H, 6-H, 2-H), 3.32 (dd, $J = 10.5, J = 8.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.23 (d, $J_{1,6b}=3.5$ Hz, 1 H, 1-H veya 6b-H), 3.13 (br. d, $J_{1,6b} = 3.5$ Hz, 1 H, 1-H veya 6b-H), 3.00 (br. q, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 6a-H), 2.07–2.00 (m, 1 H, 3a-H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** $\delta = 71.5, 71.1, 71.0, 68.8, 57.3, 52.9, 40.9, 39.5$ ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3308, 2934, 2890, 1670, 1567, 1319, 1252, 1121, 1061, 1032, 975, 917, 889, 877, 816, 648. **Elementel Analiz:** C₈H₁₂O₄, (172.18); Hesaplanan: C, 55.81; H, 7.02. Bulunan: C, 55.96; H, 7.28.

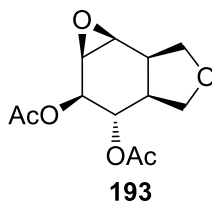
(1aSR, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-3-Asetoksioktahidrooksiren-[2,3-e]-izobenzofuran-2-il 3-klorobenzoat (192):



Şekil 4.30. 192'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (dd, *J* = 2.4, 1.8 Hz, 1 H, arom.), 7.93 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1 H, arom.), 7.55 (ddd, *J* = 8.2, 1.3, 1.0 Hz, 1 H, arom.), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, arom.), 5.44 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 4.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 6-H), 3.86 (t, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 6'-H), 3.85 (dd, *J* = 9.5, 6.7 Hz, 1 H, 4-H), 3.63 (dd, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1 H, 4'-H), 3.60 (br. d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, 1a-H), 3.37 (t, *J* = 4.4 Hz, 1 H, 6b-H), 2.89 (dq, *J* = 3.5, 8.5 Hz, 1 H, 6a-H), 2.52–2.42 (m, 1 H, 3a-H), 1.93 (s, 3 H, COMe) ppm. **¹H NMR (300 MHz, C₆D₆):** δ = 8.02 (dd, *J* = 1.8 Hz, 1 H, arom.), 7.93 (br. d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, arom.), 7.00 (ddd, *J* = 7.9, 2.1, 1.0 Hz, 1 H, arom.), 6.67 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H, arom.), 5.66 (br. t, *J* = 9.7 Hz, 1 H, 3-H), 5.27 (br. d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.72 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, CH₂), 3.67–3.58 (m, 2 H, CH₂), 3.51 (dd, *J* = 9.4, 5.9 Hz, 1 H, CH₂), 3.16 (br. d, *J* = 4.1 Hz, 1 H, 1a-H), 2.51 (br. t, *J* = 4.1 Hz, 1 H, 6b-H), 2.01–1.87 (m, 2 H, 6a-H, 3a-H), 1.46 (s, 3 H, COMe) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 170.3, 170.4, 135.0, 133.8, 131.2, 130.2 (2 C), 128.2, 73.7, 71.6, 70.4, 69.8, 55.8, 53.0, 42.9, 38.5, 21.1 ppm. **¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆):** δ = 169.5, 165.0, 134.9, 133.3, 131.6, 130.1 (2 C), 128.0, 73.9, 71.0, 70.2, 69.3, 55.5, 52.5, 42.8, 38.1, 20.1 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 2936, 2870, 1742, 1721, 1576, 1429, 1371, 1287, 1257, 1230, 1126, 1073, 1038, 926. **Elementel Analiz:** C₁₇H₁₇ClO₆, (352.77); Hesaplanan: C, 57.88; H, 4.86. Bulunan: C, 58.01; H, 4.54. Erime noktası: 129–131 °C.

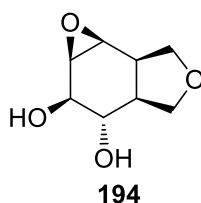
(1aSR, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-Oktahidrooksiren[2,3-e]izobenzofuran-2,3-diil Diasetat (193):



Şekil 4.31. 193'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/C₆D₆, 1:3): δ = 5.35 (t, $J_{3,2} = J_{3,3a} = 9.4$ Hz, 1 H, 3-H), 5.06 (dd, $J_{2,3} = 9.4$, $J_{2,1a} = 1.2$ Hz, 1 H, 3-H), 3.62–3.47 (m, 4 H, CH₂), 3.02 (dd, $J_{1a,6b} = 4.4$, $J_{1a,2} = 1.2$ Hz, 1 H, 1a-H), 2.50 (dd, $J_{6b,1a} = 4.4$, $J_{6b,6a} = 3.4$ Hz, 1 H, 6b-H), 2.05–1.91 (m, 1 H, 6a-H), 1.89–1.79 (m, 1 H, 3a-H) ppm. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 5.3–5.19 (m, 2 H, 3-H, 2-H), 4.08 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H, CH₂), 3.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, CH₂), 3.80 (dd, $J = 10.4$, 1.8 Hz, CH₂), 3.60 (dd, $J = 10.4$, 4.1 Hz, 1 H, CH₂), 3.46 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, 1a-H), 3.31 (t, $J = 3.8$ Hz, 1 H, 6b-H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/C₆D₆, 1:3):** δ = 170.4, 169.5, 72.2, 71.2, 70.6, 69.3, 55.5, 52.3, 42.9, 38.1, 20.3 (2 C) ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 2971, 2940, 2875, 1734, 1435, 1369, 1218, 1076, 1034, 918, 884. **Elementel Analiz:** C₁₂H₁₆O₆, (256.25); Hesaplanan: C, 56.24; H, 6.29. Bulunan: C, 56.47; H, 6.13. Erime noktası: 100–102 °C.

(1aRS, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-Oktahidrooksiren[2,3-e]izobenzofuran-2,3-diol (194):

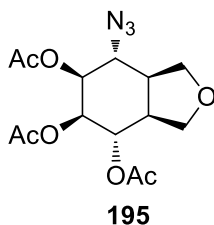


Şekil 4.32. 194'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 4.9 (s, 2 H, OH), 3.98 (t, $J_{3,2} = J_{3,3a} = 8.5$ Hz, 1 H, 3a-H), 3.83 (dd, $J = 8.1$, 2.9 Hz, 1 H, CH₂), 3.78–3.71 (m, 3 H), 3.46 (dd, $J = 10.8$, 9.0

Hz, 1 H, CH₂), 3.36 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1 H, 1a-H), 3.28 (dd, J = 4.4, 4.1 Hz, 1 H, 6b-H), 2.80 (dq, J = 9.0, 4.1 Hz, 1 H, 6a-H), 2.15 (dddd, J = 10.9, 9.1, 6.0, 2.7 Hz, 1 H, 3a-H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD):** δ = 72.1, 71.2, 70.7, 69.3, 58.4, 52.9, 44.9, 38.2 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3319, 2971.14, 2945, 2861, 1739, 1471, 1432, 1380, 1356, 1218, 1127, 1062, 1040, 921, 883. **Elementel Analiz:** C₈H₁₂O₄, (172.18); Hesaplanan: C, 55.81; H, 7.02. Bulunan: C, 56.03; H, 6.98. Erime noktası: 151-153 °C.

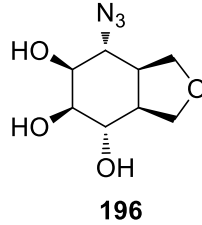
(3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-7-Azidooktahidroizobenzofuran- 4,5,6-triil Triasetat (195):



Şekil 4.33. 195'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.34-5.31 (m, 1 H, 5-H), 5.15 (dd, J_{6,7} = 10.3, J_{6,5} = 3.3 Hz, 1 H, 6-H), 5.05 (m, 1 H, 4-H), 4.03 (d, J = 9.4 Hz, 1 H, CH₂), 3.96 (t, J = 8.2 Hz, 1 H, CH₂), 3.88 (dd, J = 9.7, 8.8 Hz, 1 H, CH₂), 3.79 (t, J_{7,6} = J_{7,7a} = 10.3 Hz, 1 H, 7-H), 3.75 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1 H, CH₂), 2.57 (br. q, J = 8.5 Hz, 1 H, 3a-H), 2.30–2.21 (m, 1 H, 7a-H), 2.09 (s, 6 H, OMe), 2.05 (s, 3 H, OMe) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 170.1, 169.6, 169.3, 71.7, 71.5, 69.6, 68.1, 67.8, 58.2, 42.5, 42.4, 21.2, 21.1, 20.9 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 2972, 2937, 2897, 2112, 1742, 1430, 1369, 1237, 1210, 1078, 1056, 1027. **Elementel Analiz:** C₁₄H₁₉N₃O₇, (341.32); Hesaplanan: C, 49.27; H, 5.61; N, 12.31. Bulunan: C, 49.05; H, 5.68; N, 12.48. Erime noktası: 112-114 °C.

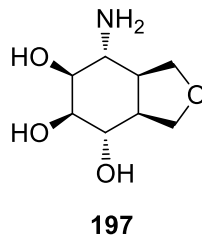
(3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-7-Azido-oktahidroizobenzofuran- 4,5,6-triol (196):



Şekil 4.34. 196'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 4.53 (s, 3 H, DOH), 3.82–3.62 (m, 7 H), 3.51 (t, $J_{7,6} = J_{7,7a} = 8.4$ Hz, 1 H, 7-H), 2.35–2.13 (m, 2 H, 3a-H ve 7a-H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, D₂O):** δ = 72.7, 71.0, 70.6, 69.1, 68.1, 60.7, 43.8, 41.7 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3420, 3342, 3295, 2921, 2903, 2889, 2086, 1411, 1239, 1058, 1034, 918, 894. **Elementel Analiz:** C₈H₁₃N₃O₄, (215.21); Hesaplanan: C, 44.65; H, 6.09; N, 19.53. Bulunan: C, 44.47; H, 6.18; N, 19.71. Erime noktası: 191-193 °C.

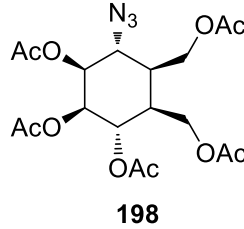
(3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-7-Amino-oktahidroizobenzofuran- 4,5,6-triol (197):



Şekil 4.35. 197'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 3.75–3.79 (m, 2 H), 3.71– 3.66 (m, 4 H), 3.59–3.56 (dm, $J = 7.4$ Hz, 1 H, 6-H), 2.81 (t, $J_{7,6} = J_{7,7a} = 7.4$ Hz, 1 H, 7-H), 2.30–2.21 (m, 1 H, 3a-H), 2.13 (quintet, $J = 6.7$ Hz, 1 H, 7a-H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, D₂O):** δ = 72.9, 72.2, 70.6, 69.6, 68.7, 49.1, 43.6, 43.5 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3337, 3286, 2886, 1739, 1595, 1366, 1268, 1229, 1204, 1055, 954, 876. **Elementel Analiz:** C₈H₁₅NO₄, (189.21); Hesaplanan: C, 50.78; H, 7.99; N, 7.40. Bulunan: C, 50.55; H, 8.14; N, 7.65.

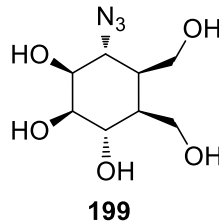
(1SR, 2RS, 3SR, 4SR, 5SR, 6RS)-4,5-Bis(asetoksimetil)-6-azidosikloheksan-1,2,3-triil Triasetat (198):



Şekil 4.36. 198'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 5.58 (t, J = 3.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.37 (dd, J_{1,6} = 9.1, J_{1,2} = 3.6 Hz, 1 H, 1-H), 5.33 (t, J_{3,4} = J_{3,2} = 4.4 Hz, 1 H, 3-H), 4.20 (dd, J = 11.5, 6.8 Hz, 1 H, CH₂), 4.13–4.07 (m, 2 H, CH₂), 4.02 (dd, J = 10.6, 7.0 Hz, 1 H, CH₂), 3.63 (dd, J_{6,5} = 10.4, J_{6,1} = 9.1 Hz, 1 H, 6-H), 2.40–2.31 (m, 1 H, 4-H), 2.15 (ddd, J = 10.5, 7.0, 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 1.68 (s, 3 H, COMe), 1.64 (s, 3 H, COMe), 1.62 (s, 6 H, COMe), 1.61 (s, 3 H, COMe) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆):** δ = 169.9, 169.7, 169.2, 168.74, 168.66, 72.5, 69.4, 68.3, 62.5, 61.3, 58.0, 38.8, 37.8, 20.2, 20.13, 20.09, 20.0, 19.9 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 2971, 2108, 1738, 1680, 1433, 1368, 1217, 1038, 905. **Elementel Analiz:** C₁₈H₂₅N₃O₁₀, (443.41): Hesaplanan: C, 48.76; H, 5.68; N, 9.48. Bulunan: C 48.91; H, 5.81; N, 9.37.

(1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5SR, 6SR)-4-Azido-5,6-bis(hidroksimetil)- sikloheksan-1,2,3-triol (199):

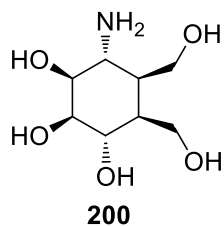


Şekil 4.37. 199'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 4.65 (s, 5 H, DOH), 3.71 (t, J = 2.2 Hz, 1 H), 3.68–3.54 (m, 7 H), 1.91 (m, 2 H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, D₂O):** δ = 72.3, 71.7, 70.7,

61.9, 60.6, 60.0, 43.0, 39.9 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3295, 2897, 2104, 1660, 1611, 1395, 1255, 1089, 1044, 1003, 934. **Elementel Analiz:** $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$, (233.22); Hesaplanan: C, 41.20; H, 6.48; N, 18.02. Bulunan: C, 41.39; H, 6.17; N, 18.37.

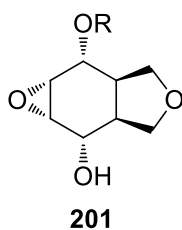
(1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5SR, 6SR)-4-Amino-5,6-bis(hidroksimetil)- sikloheksan-1,2,3-triol (200):



Şekil 4.38. 200'in yapısı

^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 4.65 (s, 7 H, DOH), 3.78 (t, J = 4.4 Hz, 1 H, 4-H), 3.74–3.62 (m, 3 H), 3.58–3.51 (m, 3 H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 1.93–1.81 (m, 2 H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O):** δ = 72.5, 72.0, 70.8, 61.4, 60.2, 51.3, 42.7, 41.0 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3290, 2894, 2471, 1739, 1567, 1383, 1217, 1036, 1004. **Elementel Analiz:** $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_5$, (207.23); Hesaplanan: C, 46.37; H, 8.27; N, 6.76. Bulunan: C, 46.20; H, 8.41; N, 6.45.

(1aRS, 2RS, 2aRS, 5aSR, 6SR, 6aSR)-6-Hidroksioktahidrooksiren-[2,3-f]izobenzofuran-2-il 3-klorobenzoat (201):



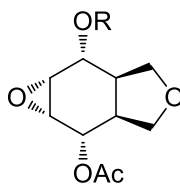
R= *m*-ClC₆H₄CO

Şekil 4.39. 201'in yapısı

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.99 (br. s, 1 H, arom.), 7.91 (br. d, J = 7.6 Hz, 1 H, arom.), 7.52 (dt, AB sisteminin A kısmı, J = 8.0, 1.0 Hz, 1 H, arom.), 7.37 (t, AB sisteminin B kısmı, J = 8.0 Hz, 1 H, arom.), 5.24 (d, $J_{2,2a}$ = 8.2 Hz, 1 H, 2-H), 3.96 (br.

d, $J_{6,5a} = 8.7$ Hz, 1 H, 6-H), 3.77–3.89 (m, 3 H, 5-H, 5'-H, 3-H), 3.66 (dd, $J_{3,3'} = 9.1$, $J_{3,2a} = 5.0$ Hz, 1 H, 3-H), 3.51 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 5.0$ Hz, 1 H, 1a-H), 3.44 (d, AB sisteminin B kısmı, $J = 5.0$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.28 (br. s, 1 H, OH), 2.58–2.68 (m, 1 H, 2a-H), 2.49–2.39 (m, 1 H, 5a-H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.3$, 134.9, 133.8, 131.4, 130.1, 130.0, 128.2, 73.4, 72.4, 72.3, 69.6, 56.5, 54.2, 42.7, 39.9 ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 3300, 2950, 2870, 2853, 1723, 1705, 1576, 1428, 1288, 1264, 1252, 1126, 1074, 1043, 904. **Elementel Analiz:** $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}_5$, (310.73); Hesaplanan: C, 57.98; H, 4.87; Bulunan: C, 57.75; H, 4.73.

(1aSR, 2SR, 2aSR, 5aRS, 6RS, 6aRS)-6-Asetoksioktahidrooksiren-[2,3-f]izobenzofuran-2-il 3-klorobenzoat (202):



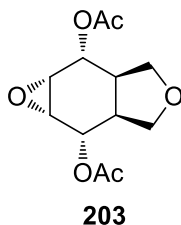
202

R = *m*-ClC₆H₄CO

Şekil 4.40. 26b'in yapısı

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.04$ (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H, arom.), 7.95 (dt, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1 H, arom.), 7.56 (ddd, $J = 8.0$, 2.0, 1.2 Hz, 1 H, arom.), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, arom.), 5.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 6-H), 3.89 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J = 9.1$, 4.7 Hz, 1 H, 3-H veya 5-H), 3.86 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J = 9.2$, 4.8 Hz, 1 H, 3-H veya 5-H), 3.68 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J = 9.2$, 5.0 Hz, 1 H, 3'-H veya 5'-H), 3.65 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J = 9.1$, 5.0 Hz, 1 H, 3'-H veya 5'-H), 3.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 1a-H veya 6a-H), 3.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 1a-H veya 6a-H), 2.75–2.59 (m, 2 H, 2a-H, 5a-H), 2.14 (s, 3 H, COMe) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.0$, 165.2, 134.9, 133.8, 131.3, 130.1 (2 C), 128.2, 73.1, 72.2 (2 C), 72.0, 53.8, 53.7, 39.8, 39.7, 21.3 ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 3025, 2965, 2882, 1732, 1721, 1576, 1477, 1296, 1230, 1073, 1028, 921, 888. **Elementel Analiz:** $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClO}_6$, (352.77); Hesaplanan: C, 57.88; H, 4.86. Bulunan: C, 57.79; H, 4.74. Erime noktası: 185–187 °C.

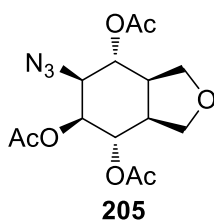
(1aRS, 2RS, 2aRS, 5aSR, 6SR, 6aRS)-Oktahidrooksiren-[2,3-f]izobenzofuran-2,6-diil Diasetat (203):



Şekil 4.41. 203'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.03 (quasi d, J = 7.9 Hz, 2 H, 2-H, 6-H), 3.83 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 9.2, 6.7 Hz, 2 H, 3-H, 5-H), 3.59 (dd, AB sisteminin B kısmı, J = 9.2, 4.7 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 3.42 (s, 2 H, 1-H, 6a-H), 2.51–2.56 (m, 2 H, 3a-H, 5a-H), 2.11 (s, 6 H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 171.0, 72.2, 72.0, 53.7, 39.6, 21.3 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 2996, 2962, 2870, 1720, 1381, 1368, 1242, 1159, 1058, 1030, 986. **Elementel Analiz:** C₁₂H₁₆O₆, (256.25); Hesaplanan: C, 56.24; H, 6.29. Bulunan: C, 55.85; H, 6.48. Erime noktası: 162–164 °C.

(3aSR, 4SR, 5SR, 6SR, 7RS, 7aRS)-6-Azido-oktahidroizobenzofuran-4,5,7-triil Triasetat (205):

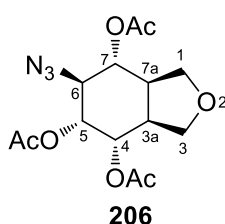


Şekil 4.42. 205'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 5.39 (dd, J = 6.5, 3.5 Hz, 1 H, 5-H), 5.25–5.30 (m, 2 H, 4-H, 7-H), 3.90 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1 H, 1-H veya 3-H), 3.74 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 1 H, 1-H veya 3-H), 3.57 (dd, J = 7.6, 3.2 Hz, 1 H, 6-H), 3.51 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, 1'-H veya 3'-H), 3.45 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1 H, 1'-H veya 3'-H), 2.16 (quintet, J = 7.0 Hz, 1 H, 3a-H veya 7a-H), 2.05–1.96 (dt, 1 H, 3a-H veya 7a-H), 1.62 (s, 3 H, COMe), 1.54

(s, 3 H, COMe), 1.48 (s, 3 H, COMe) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ = 169.1, 169.0, 168.6, 71.5, 69.4, 69.0, 68.9, 67.7, 61.1, 43.0, 42.9, 20.2, 20.1, 19.8 ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 2989, 2953, 2901, 2880, 2116, 1736, 1426, 1371, 1230, 1218, 1068, 1031, 978. **Elementel Analiz:** $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$, (341.32); Hesaplanan: C, 49.27; H, 5.61; N, 12.13. Bulunan: C, 48.42; H, 5.93; N, 12.07. Erime noktası: 196–198 °C.

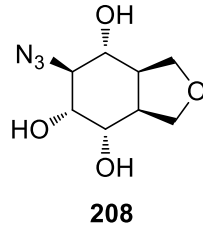
(3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aRS)-6-Azido-oktahidroizobenzofuran-4,5,7-triil Triasetat (206):



Şekil 4.43. 206'in yapısı

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ = 5.37 (t, $J_{4,3a} = J_{4,5} = 2.9$ Hz, 1 H, 4-H), 5.12 (dd, $J_{7,6} = 10.6$, $J_{7,7a} = 10.5$ Hz, 1 H, 7-H), 4.93 (dd, $J_{5,6} = 10.5$, $J_{5,4} = 2.9$ Hz, 5-H), 3.81 (t, $J_{6,5} = J_{6,7} = 10.5$ Hz, 1 H, 6-H), 3.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 1-H veya 3-H), 3.33 (t, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 1-H veya 3-H), 3.21 (dd, $J = 9.1$, 4.0 Hz, 1'-H veya 3'-H), 3.12 (t, $J = 9.1$ Hz, 1 H, 1'-H veya 3'-H), 2.03–1.91 (m, 2 H, 3a-H, 7a-H), 1.69 (s, 6 H, COMe), 1.64 (s, 3 H, COMe) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ = 169.3, 169.1, 169.0, 71.5, 70.5, 70.4, 67.3, 66.8, 62.2, 42.9, 42.4, 20.27, 20.25, 20.1 ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 2940, 2904, 2109, 1738, 1435, 1370, 1209, 1070, 1028, 931. **Elementel Analiz:** $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$, (341.32); Hesaplanan: C, 49.27; H, 5.61; N, 12.31. Bulunan: C, 49.16; H, 5.75; N, 12.49. Erime noktası: 124-126 °C.

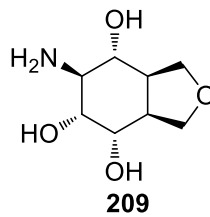
(3aRS, 4RS, 5SR, 6RS, 7SR, 7aSR)-6-Azidooktahidroizobenzofuran-4,5,7-triol (208):



Şekil 4.44. 208'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 3.90 – 3.85 (m, 2 H), 3.81 (t, J = 9.8 Hz, 1 H), 3.63 (dd, J = 9.1, 4.4 Hz, 1 H), 3.61–3.45 (m, 2 H, 1-H veya 3-H), 3.29 (dd, J = 11.0, 8.6 Hz, 1 H, 1-H veya 3-H), 3.24–3.17 (m, 1 H, 3-H veya 7-H), 2.63–2.53 (m, 1 H, 3a-H veya 7a-H), 2.20 (ddd, J = 10.5, 6.4, 4.2 Hz, 1 H, 3a-H veya 7a-H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, D₂O):** δ = 71.32, 71.25, 70.2, 67.6, 67.5, 66.6, 44.2, 42.9 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3341, 2937, 2884, 2105, 1726, 1667, 1615, 1566, 1376, 1257, 1089, 1039, 909. **Elementel Analiz:** C₈H₁₃N₃O₄, (215.21); Hesaplanan: C, 44.65; H, 6.09; N, 19.53. Bulunan: C, 44.30; H, 6.28; N, 19.31.

(3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aRS)-6-Amino-oktahidroizobenzofuran-4,5,7-triol (209):

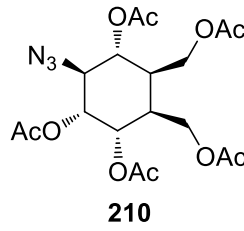


Şekil 4.45. 209'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 4.63 (s, DOH), 3.92–3.84 (m, 3 H, 4-H, 1-H, 3-H), 3.67 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1 H, 1-H veya 3-H), 3.6–3.36 (m, 2 H, 5-H ve 1-H veya 3-H), 3.35 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, 7-H), 3.09 (t, J = 10.0 Hz, 1 H, 7-H), 2.84 (t, J = 10.0 Hz, 1 H, 6-H), 2.65–2.56 (m, 1 H, 3a-H), 2.17 (m, 1 H, 7a-H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, D₂O):** δ = 72.4, 71.7, 71.5, 67.9, 67.6, 54.1, 44.3, 42.8 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3443,

3352, 3280, 3165, 2927, 2897, 2881, 1741, 1582, 1395, 1358, 1263, 1218, 1089, 1035, 914, 888. **Elementel Analiz:** C₈H₁₅NO₄, (189.21); Hesaplanan: C, 50.78; H, 7.99; N, 7.40. Bulunan: C, 50.96; H, 8.23; N, 7.52. Erime noktası 266–268 °C.

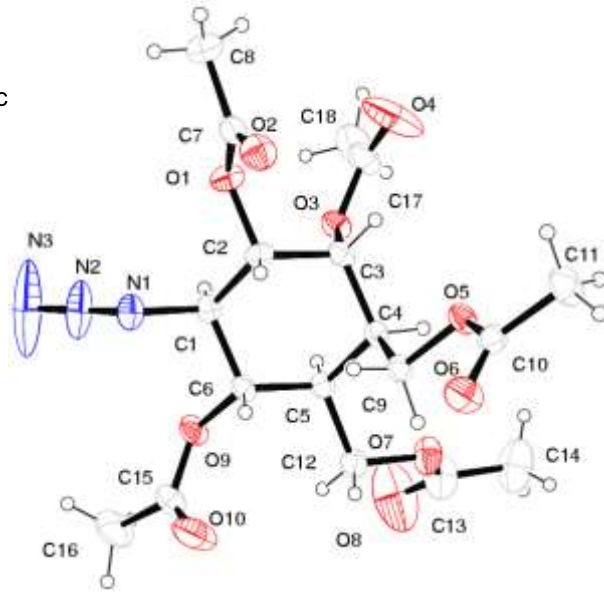
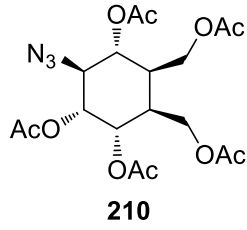
(1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5RS, 6SR)-5,6-Bis(asetoksimetil)-3-azidosikloheksan-1,2,4-triil Triasetat (210):



Şekil 4.46. 210'in yapısı

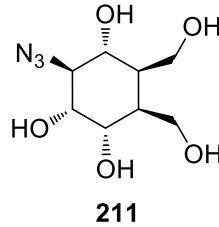
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.42 (t, J_{1,2} = J_{1,6} = 3.1 Hz, 1 H, 1-H), 5.18 (dd, J_{4,5} = 11.7, J_{4,3} = 10.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.05 (dd, J_{2,3} = 10.8, J_{2,1} = 3.1 Hz, 1 H, 2-H), 4.27–4.15 (m, 3 H, CH₂), 3.98 (dd, J = 11.83.8 Hz, 1 H, CH₂), 3.82 (br. t, J = 10.3 Hz, 1 H, 3-H), 2.56–2.47 (m, 1 H, 5-H), 2.42–2.33 (m, 1 H, 6-H), 2.14 (s, 3 H, COMe), 2.12 (s, 6 H, COMe), 2.05 (s, 3 H, COMe), 2.01 (s, 3 H, COMe) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 170.7, 170.5, 170.0, 169.9, 169.7, 70.7, 70.3, 70.1, 63.2, 61.7, 61.4, 39.5, 37.3, 21.2, 21.1, 21.0, 20.94, 20.9 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 2976, 2938, 2110, 1735, 1432, 1367, 1212, 1031, 921. **Elementel Analiz:** C₁₈H₂₅N₃O₁₀, (443.41); Hesaplanan: C, 48.76; H, 5.68; N, 9.48. Bulunan: C, 48.41; H, 5.44; N, 9.60. Erime noktası: 167–169 °C.

Azido Pentaasetat 210 bileşiğın ORTEP diyagramı:



Şekil 4.47. Azido pentaasetat 210 bileşiğın kristal yapısı

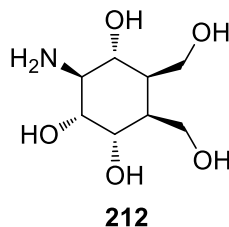
(1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5RS, 6SR)-3-Azido-5,6-bis(hidroksimetil)-sikloheksan-1,2,4-triol (211):



Şekil 4.48. 211'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 4.65 (s, 5 H, DOH), 4.08–3.98 (m, 1 H), 3.74 (dd, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.59–3.52 (m, 2 H), 3.50–3.30 (m, 4 H), 2.13–2.00 (m, 2 H) ppm.
¹³C NMR (75 MHz, D₂O): δ = 70.8, 70.3, 70.2, 68.8, 60.6, 58.6, 43.1, 40.2 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** = 3307, 2900, 2105, 1738, 1655, 1416, 1352, 1255, 1059, 1015, 956.
Elementel Analiz: C₈H₁₅N₃O₅, (233.22); Hesaplanan: C, 41.20; H, 6.48; N, 18.02. Bulunan: C, 41.43; H, 6.77; N, 17.68.

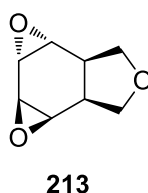
(1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5RS, 6SR)-3-Amino-5,6-bis(hidroksimetil)-sikloheksan-1,2,4-triol (212):



Şekil 4.49. 212'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 4.68 (s, 7 H, DOH), 3.91 (t, J = 2.6 Hz, 1 H, 1-H), 3.70 (dd, J = 11.4, 5.0 Hz, 1 H, CH₂), 3.58–3.47 (m, 2 H), 3.35–3.26 (m, 2 H), 3.18 (t, J = 10.3 Hz, 1 H), 2.74 (t, J = 10.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.08–2.03 (m, 1 H, 5-H), 1.99–1.89 (m, 1 H, 6-H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, D₂O):** δ = 71.1, 70.7, 70.0, 60.6, 58.6, 56.1, 43.2, 40.1 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3273, 2916, 1575, 1355, 1013, 879. **Elementel Analiz:** C₈H₁₇NO₅, (207.23); Hesaplanan: C, 46.37; H, 8.27; N, 6.76. Bulunan: C, 46.05; H, 8.54; N, 6.52.

(1aRS, 1bRS, 2aRS, 2bRS, 5aSR, 5bRS)-Oktahidrobis(oksiren)-[2,3-e:2',3'-g]-izobenzofuran (213):

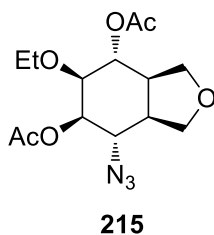


Şekil 4.50. 213'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.05 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 1 H, CH₂), 3.96–3.90 (m, 2 H, CH), 3.92 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 3.56 (dd, J = 10.2, 7.6 Hz, 1 H), 3.47–3.45 (m, 2 H, epoksit), 3.11–3.08 (m, 2 H, epoksit), 2.80 (dq, J = 10.5, 2.0 Hz, 1 H, CH), 2.63–2.55 (m, 1 H, CH) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 71.8, 70.5, 54.3, 52.4, 51.4, 50.8, 37.4, 35.3 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 2917, 2871, 2850, 1726, 1457, 1437, 1368,

1239, 1175, 1121, 1084, 1021, 988, 945, 905, 859, 841, 769, 718, 657. **Elementel Analiz:** C₈H₁₀O₃, (154.17); Hesaplanan: C, 62.33; H, 6.54. Bulunan: C, 62.10; H, 6.83.

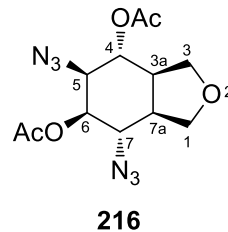
(3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-7-Azido-5-etoksioktahidroizobenzofuran-4,6-diil Diasetat (215):



Şekil 4.51. 215'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 5.22 (dd, J = 10.5, 2.9 Hz, 1 H, 4-H), 50.3 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1 H, 6-H), 3.98–3.88 (m, 3 H), 3.77 (dt, J = 3.6, 1.2 Hz, 1 H, 5-H), 3.63 (dd, J = 9.7, 8.2 Hz, 1 H, CH₂O), 3.41 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1 H, CH₂O), 3.24–3.13 (m, 2 H, OCH₂), 2.01–2.0 (m, 1 H, 7a-H), 1.92–1.85 (m, 1 H, 3a-H), 1.68 (s, 3 H, COCH₃), 1.58 (s, 3 H, COCH₃), 0.82 (t, J = 6.4 Hz, CH₃) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆):** δ = 169.7, 169.1, 76.9, 73.6, 71.3, 58.8, 42.6, 42.5, 20.3, 15.2 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** = 2976, 2940, 2879, 2101, 1739, 1487, 1433, 1372, 1223, 1109, 1068, 1052, 1026, 966, 948, 900. **Elementel Analiz:** C₁₄H₂₁N₃O₆, (327.34); Hesaplanan: C, 51.37; H, 6.47; N, 12.84. Bulunan: C, 51.55; H, 6.58; N, 12.50.

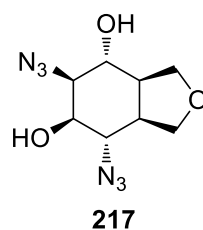
(3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-5,7-Diazidooktahidroizobenzofuran-4,6-diil Diasetat (216):



Şekil 4.52. 216'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.22 (dd, $J_{6,7} = 10.2$, $J_{6,5} = 2.9$ Hz, 1 H, 6-H), 5.03 (br. t, $J_{4,5} = J_{4,3a} = 3.2$ Hz, 1 H, 4-H), 4.06 (dd, $J_{6,5} = 2.9$, $J_{5,4} = 3.6$ Hz, 1 H, 5-H), 4.02–3.88 (m, 2 H, CH₂), 3.87 (t, $J_{7,6} = J_{7,7a} = 10.2$ Hz, 1 H, 7-H), 3.76 (dd, $J = 9.1$, 5.0 Hz, CH₂), 2.56–2.46 (m, 1 H, 3a-H), 2.28–2.18 (m, 1 H, 3a-H), 2.18 (s, 3 H, COMe), 2.11 (s, 3 H, COMe) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 170.1, 169.7, 73.3, 71.3, 68.8, 68.3, 61.2, 58.3, 42.6, 42.5, 21.2, 20.9 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 2943, 2879, 2101, 1748, 1488, 1432, 1371, 1327, 1215, 1067, 1045, 1025, 900. **Elementel Analiz:** C₁₂H₁₆N₆O₅, (324.30); Hesaplanan: C, 44.44; H, 4.97; N, 25.91. Bulunan: C, 44.15; H, 4.64; N 26.13. Erime noktası: 153–155 °C.

(3aSR,4SR,5RS,6SR,7RS,7aSR)-5,7-Diazido-octahydroisobenzofuran-4,6-diol (217):

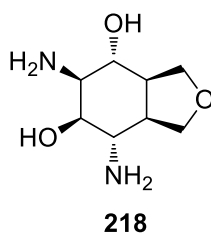


Şekil 4.53. 217'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 4.60 (s, 2 H, DOH), 4.02 (dd, $J = 7.7$, 3.6 Hz, 1 H, CH), 3.91–3.83 (m, 3 H), 3.80–3.71 (m, 3 H), 3.62 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H, 7-H), 2.4–2.29 (m, 2 H, CH) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, D₂O):** δ = 70.9, 70.3, 69.4, 67.2, 65.3, 60.5,

44.0, 41.8 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3352, 2967, 2945, 2925, 2900, 2097, 1664, 1614, 1490, 1451, 1374, 1343, 1253, 1150, 1093, 1050, 1023, 1003, 923, 885. **Elementel Analiz:** $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3$, (240.22); Hesaplanan: C, 40.00; H, 5.04. Bulunan: C, 40.32; H, 5.36. Erime noktası: 138–140 °C.

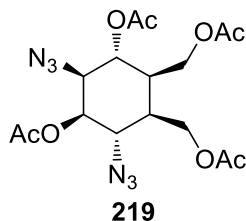
(3aSR, 4SR, 5RS, 6SR, 7RS, 7aSR)-5,7-Diaminooktahidroizobenzofuran-4,6-diol (218):



Şekil 4.54. 218'in yapısı

^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 3.89–3.71 (m, 5 H), 3.46 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 2.98 (t, J = 4.1 Hz, 1 H), 2.85 (dd, J = 9.7, 3.8 Hz, 1 H), 2.37–2.19 (m, 2 H, CH) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O):** δ = 74.3, 71.1, 69.9, 69.6, 53.1, 49.9, 44.5, 43.5 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3281, 2924, 2874, 1729, 1571, 1462, 1375, 1344, 1268, 1203, 1051, 915, 882. **Elementel Analiz:** $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$, (188.23); Hesaplanan: C, 51.05; H, 8.57; N, 34.98; N, 14.88. Bulunan: C, 51.42; H, 8.29; N, 15.

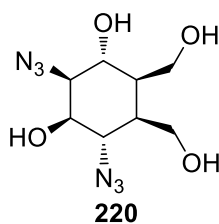
(1SR, 2RS, 3SR, 4SR, 5SR, 6RS)-4,5-Bis(asetoksimetil)-2,6-diazidosikloheksan-1,3-diil Diasetat (219):



Şekil 4.55. 219'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.25 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 5.18 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1 H), 4.33–4.20 (m, 3 H), 4.14 (dd, J = 11.7, 6.7 Hz, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 3.96 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 2.45–2.35 (m, 1 H), 2.33–2.23 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H, COCH₃), 2.12 (s, 3 H, COCH₃), 2.08 (s, 3 H, COCH₃), 2.05 (s, 3 H, COCH₃) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 170.8, 170.7, 169.9, 169.7, 73.7, 69.5, 62.5, 61.8, 60.7, 57.9, 39.0, 38.1, 21.2, 21.0 (2 C), 20.9 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 2971, 2105, 1738, 1432, 1368, 1217, 1036, 903. **Elementel Analiz:** C₁₆H₂₂N₆O₈, (426.39); Hesaplanan: C, 45.07; H, 5.20; N, 19.71. Bulunan: C, 45.34; H, 5.51; N, 19.96.

(1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5SR, 6SR)-2,4-Diazido-5,6-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,3-diil (220):

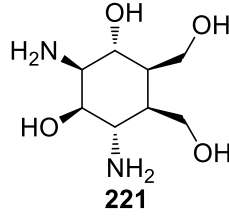


Şekil 4.56. 220'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 3.93–3.90 (m, 2 H), 3.73–3.57 (m, 6 H), 2.03–1.94 (m, 2 H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, D₂O):** δ = 71.2, 68.1, 65.6, 61.7, 60.03, 59.6, 43.1, 40.1 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3325, 2917, 2899, 2097, 1711, 1659, 1421, 1251, 1135,

1089, 1021, 1002, 969, 930. **Elementel Analiz:** C₈H₁₄N₆O₄, (258.24); Hesaplanan: C, 37.21; H, 5.46; N, 32.54. Bulunan: C, 37.38; H, 5.64; N, 32.79.

(1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5SR, 6SR)-2,4-Diamino-5,6-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,3-diol (221):



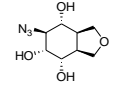
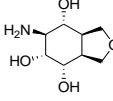
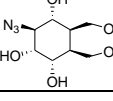
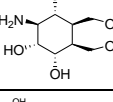
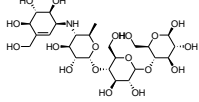
Şekil 4.57. 221'in yapısı

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 3.79–3.42 (m, 10 H), 3.17 (t, J = 5.0 Hz, 1 H), 3.02 (dd, J = 7.6, 3.8 Hz, 1 H), 2.10–1.92 (m, 2 H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, D₂O):** δ = 72.1, 71.1, 61.3, 60.5, 54.0, 52.8, 42.3, 41.9 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3271, 2920, 2900, 1555, 1405, 1018, 758. **Elementel Analiz:** C₈H₁₈N₂O₄, (206.24); Hesaplanan: C, 46.59; H, 8.80; N, 13.58. Bulunan: C, 47.72; H, 8.62; N, 13.85.

Sentezi Gerçekleştirilen Siklitol Türevlerinin Biyolojik Aktivite Sonuçları

Tablo 4.1. 196, 197, 199, 200, 208, 209, 211, 212 ve akarboz bileşiklerinin α -glukosidaz ve α -amilaz enzimlerine karşı inhibisyonu

Mono amino ve azido yapısı içeren siklitol türevleri		IC ₅₀ değeri ^a (mM)	
		α -glukosidaz	α -amilaz
196		NI	NI
197		4.33±0.06*	3.22±0.21*
199		4.95±0.51*	NT
200		3.86±0.14*	2.75±0.24*

208		3.34±0.23*	3.94±0.46*
209		3.91±0.31*	NT
211		NT	NI
212		3.76±0.33*	NT
Acarbose		1.05±0.04*	0.071±0.006*

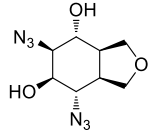
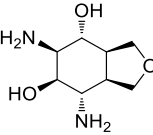
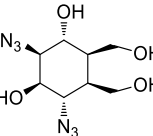
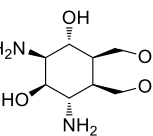
^aIC₅₀ değeri α-amilaz ve α-glukozidaz enziminin %50 olarak etki ettiği etkili konsantrasyonu olarak belirlenmiştir.

NI: İnhibisyon gözlenmemiştir.

NT: Test edilmemiştir.

* Kolondaki yıldız işareti olan değerleri bir kolonda istatistiksel olarak belirleyicidir (p<0.05)

Tablo 4. 2. 217, 218, 220 ve 221 bileşiklerinin α-glikosidaz ve α-amilaz enzimlerine karşı inhibisyonu

Diamino ve diazido yapısı içeren siklitol türevleri		IC ₅₀ değeri ^a (mM)	
		α-glikosidaz	α-amilaz
217		2.78±0.37*	NT
218		6.37±0.69*	1.80±0.26*
220		2.09±0.11*	NT
221		8.48±0.03*	NT

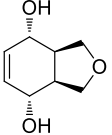
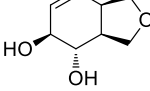
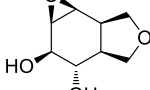
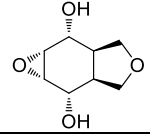
^aIC₅₀ değeri α-amilaz ve α-glukozidaz enziminin %50 olarak etki ettiği etkili konsantrasyonu olarak belirlenmiştir.

NI: İnhibisyon gözlenmemiştir.

NT: Test edilmemiştir.

* Kolondaki yıldız işareti olan değerleri bir kolonda istatistiksel olarak belirleyicidir (p<0.05)

Tablo 4.3. Diol ve epoksi diol grupları içeren 184, 186, 187 ve 204 bileşiklerinin α -glukozidaz ve α -amilaz enzimlerine karşı inhibisyonu

Diol ve epoksi diol grupları içeren bileşikler		IC ₅₀ değeri ^a (mM)	
		α -glukozidaz	α -amilaz
184		11.2±0.32*	NT
186		3.45±0.05*	NT
187		3.89±0.52*	NT
204		6.96±0.75*	1.97±0.28*

^aIC₅₀ değeri α -amilaz ve α -glukozidaz enziminin %50 olarak etki ettiği etkili konsantrasyonu olarak belirlenmiştir.

NI: İnhibisyon gözlenmemiştir.

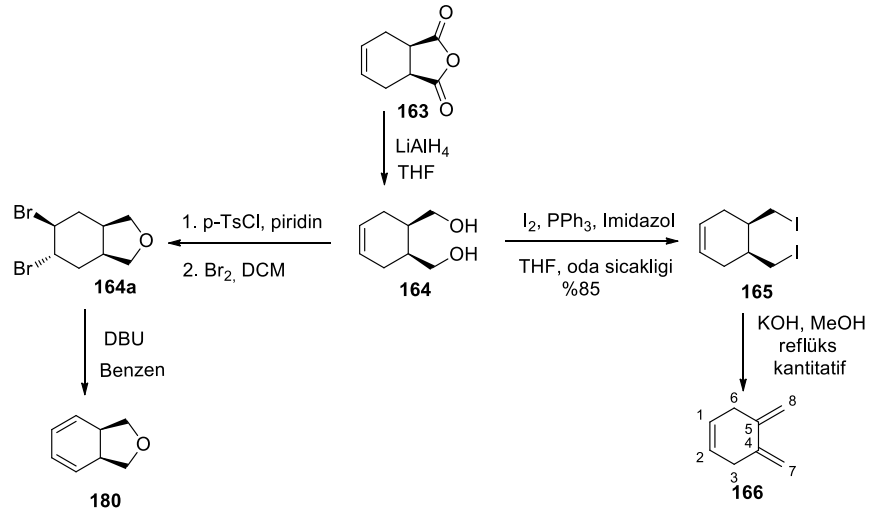
NT: Test edilmemiştir.

* Kolondaki yıldız işareti olan değerleri bir kolonda istatiks olarak belirleyicidir (p<0.05)

BÖLÜM 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tez çalışması kapsamında sentez aşamasında birkaç basamakla sentezi gerçekleştirilen ekzosiklik dien **166** ve endosiklik diene **180** bileşikleri içerdikleri doymamış çift bağ sayesinde oldukça aktiflik göstermektedir. Bu bakımdan bu dienlerin çeşitli reaktiflerle oksijenasyonu reaksiyonu gerçekleştirilerek yeni siklitol türevlerinin eldesi amaçlanmıştır. Biyolojik olarak önemli uygulamalara sahip olmaları ve çeşitli sentetik ara ürünleri içermeleri nedeniyle siklitol türevleri önemini arttırmaktadır. Siklitol türevlerinin anti-diyabet, anti-viral, anti-kanser, anti-HIV gibi özellikler göstermesi, onlara potansiyel ilaç aktif bileşikler olma rolünü üstlenmektedir [41-48]. Bu çalışma kapsamında elde edilen siklitol türevlerinin α -glikosidaz ve α -amilaz enzimlerine karşı inhibisyonu/aktivasyonu test edildi.

Çeşitli siklitol türevlerinin sentezlenebilmesi amacıyla ucuz ve ticari olarak elde edilen *cis*-1,2,3,6-tetrahidrofitalik anhidrid **163** başlangıç bileşiğinden çıkılarak birkaç basamakla, yüksek verimle sentez aşamaları sonucunda ekzosiklik dien **166** ve endosiklik dien **180** elde edildi. Anhidrit **163** ılıman şartlar altında THF içerisinde LiAlH_4 ile indirgenmesi sonucu gerçekleştirildi. Elde edilen diol **164** yapısındaki hidroksil grupları imidazol ve PPh_3 varlığında iyot ile yer değiştirilmesi sağlanarak diiyot **165** %88 verimle elde edildi. Bu **165** nolu bileşiğin metanol içerisinde KOH ile eliminasyon reaksiyonuna maruz bırakılarak kantitatif verimle ekzosiklik dien **166** elde edildi (Şekil 5.1.).

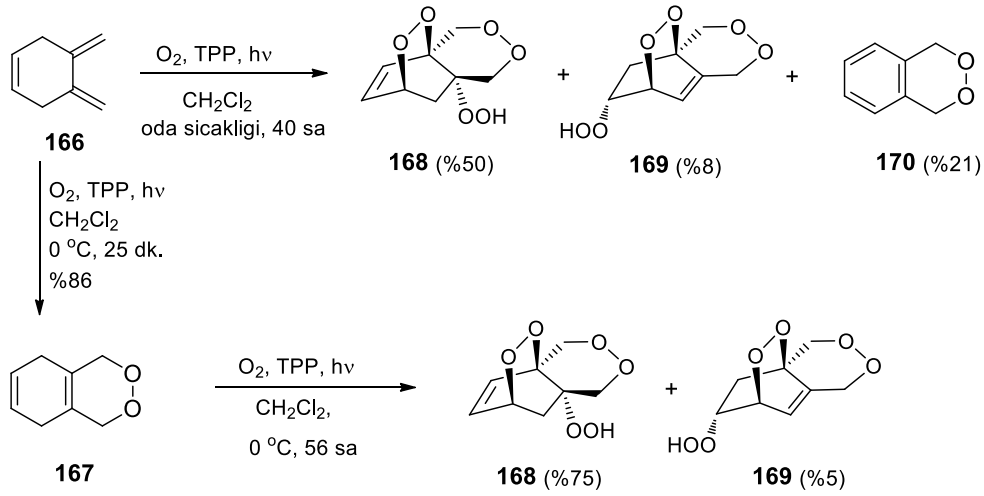


Şekil 5.1. Ekzosiklik Dien 166 ve dien 180 sentezi

Bu dienin, olefinik çift bağa bağlı H₇ veya H₈ protonlarının 5.12 ve 4.78 ppm'de iki protona, H₃ ve H₆ protonlarının daha yüksek alanda 2.95 ppm'de rezonans olduğu ve integrasyon oranının dört protona tekabül ettiği görülmektedir. ¹³C NMR spektrumu incelendiğinde çift bağa bağlı karbonların 100-150 ppm aralığında üç tane pik ve C_{3,6} ait 33.6 ppm'de bir adet pik verecek şekilde rezonans olması simetrik yapıyı doğrulamaktadır, yine elemental analiz sonuçları da ekzosiklik dien **166** yapısı ile uyum içerisinde olduğunu göstermektedir.

Endosiklik dien **180** sentezi için ise diol **164** yapısındaki –CH₂OH grubu piridinde p-TsCl ile reflüks sıcaklığında halka kapanması gerçekleştirilerek furan halkasına çevrilip ardından brominasyon ile **164a** bileşiği elde edilmiştir. **164a** nolu bileşik DBU ile 2 mol HBr eliminasyonu gerçekleştirilerek dien **180** sentezlendi (Şekil 5.1.). Simetrik yapıya sahip dien, dört karbon piki vererek rezonans rezonans olduğu gözlenmiştir. Bunlara ait 126.2 ve 122.3 ppm'deki çift bağlara ait pik ve furan halkasında oksijen atomuna bağlı karbon piki 75 ppm'de rezonans olması yapıyı destekler niteliktedir. IR spektrumunda olefinik CH gerilmesinin 3034 cm⁻¹ ve C=C gerilmesinin 1700-1600 cm⁻¹ gözlenmesi de yine yapıyı doğrular niteliktedir.

Ekzosiklik dien **166** singlet oksijen ile fotooksjenasyon reaksiyonu gerçekleştirilerek trisiklik halkalı bileşikler elde edildi. Bu fotooksjenasyon reaksiyon şartları yapılan denemelerle sabit kılındı.



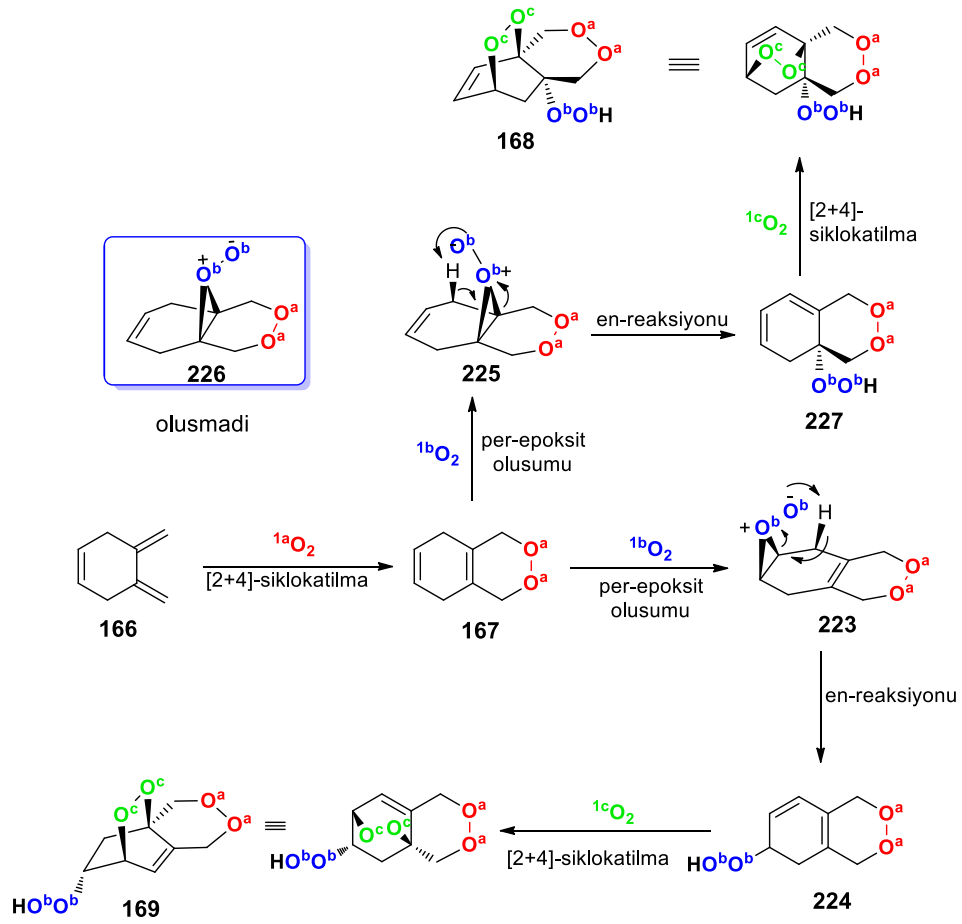
Şekil 5.2. Ekzosiklik dien 166'ün fotooksjenasyon reaksiyonları

Diklor metan içerisinde çözülmüş ekzosiklik dien **166**'e 0°C'de tetrafenilporfirin katalizörlüğünde 25 dakika boyunca projeksiyon lambası (500W) ile ışıklandırılarak fotooksjenasyon reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonucunda %86 verimle endo peroksit **167** elde edildi. **167** nolu bileşiğin fotooksjenasyonu 0°C'ta 56 saat devam ettirildi. Reaksiyonun ilerleyişi NMR ile takip edilerek zaman içerisinde endo peroksit **167**, ortamından azalarak iki regio izomer formu, bis-endoperoksit **168** (%75) ve **169** (%5) bileşiklerinin oluştuğu gözlemlendi (Şekil 5.2.). Ekzosiklik dien **166**, singlet oksijen ile fotooksjenasyonu gerçekleştirilerek yapıya tandem reaksiyonu üzerinden üç kez singlet oksijen katılmıştır. Fotooksjenasyon reaksiyonu oda şartlarında 40 saat boyunca devam ettirilmesiyle benzo peroksit **170** (%21), **168** (%50) ve **169** (%8) elde edilmiştir. Ürünler kolon kromatografisi yapılarak birbirinden izole edildi.

Bis-endo peroksit **168** ve **169** yapıları ^1H ve ^{13}C NMR analizleri sonucu tespit edildi. **168**'nin NMR spektrumunda δ 6.83 ($J=8.5$ ve 6.1 Hz) ve δ 6.18 ($J=8.5$ ve 1.5Hz) iki dubletin dubletinin varlığı ve çift bağ protonlarının *cis*- konfigürasyonun eşleşme sabitinin değeri (8.5 Hz) aynıdır. Diğer yarılmalar köprübaşı protonlarından meydana gelmektedir. Hidroperoksit grubunun yanındaki metilen protonları δ 2.08 ve δ 1.94 ppm'de AB sistemi olarak rezonans olmaktadır. Bu sistemin her iki kısmında köprübaşı protonu H₇ ile uzak mesafe etkileşmesi göstermektedir. Regioizoemer **169**'nin yapısı

NMR ile tespit edilmiştir. Yapı ile ilgili olarak single kristal X-ray analizi yapıldı (Şekil 4.7). Bileşik 7, $Z=4$ ile $P2_1/n$ olarak monoklinik uzay grubunda kristallenmiştir.

Bis-endoperoksit **168** ve **169** yapıları için bir mekanizma önerildi. Ekzosiklik dien **166** singlet oksijen ile kısa süre de endoperoksit **167** dönüşmektedir. **167** yapısındaki siklo-hekza-1,4-dien uzun süre fotooksjenasyon reaksiyonu sürmesi halinde en reaksiyonuna maruz kalmaktadır. **167**'deki iki çift bağ aynı reaktivitede olmadığından singlet oksijen ikisinden yalnız bir çift bağa atak yapmaktadır. Singlet oksijen daha fazla substitue olan çift bağa saldırdığında iki adet diastereoizomerik perepoksit **223** ve **225** oluşabilecektir. Bis-endoperoksit ürün verimleri ile gösterilmektedir ki **225** formundaki oksijen çift bağa komşu metilen grubundaki allilik bir hidrojene atak yapabilir (Şekil 5.3.), böylece düzenlenme ile hidroperoksit **227** formu oluşacağı düşünülür. Muhtemelen **226** formu oksijen atomlarının birbirini sterik olarak etkileyeceğinden olmalıdır ki bu yapının oluşmadığı düşünülür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 1,2-dimetilsiklo-hekza-1,4-dien yapısındaki daha fazla sübstituent içeren çift bağa singlet oksijenin atak yaptığı kanıtlanmıştır. Bununla birlikte **167** nolu bileşiğine daha az substituent içerdiği çift bağına atak oranı 1:6 olacağından reaksiyon sonucundaki verimlerden de tahmin edilebilmektedir. Singlet oksijen, **167**'deki daha az sterik etkili çift bağa atak yaparsa perepoksit **223** formu oluşur ve daha sonra düzenlenerek hidroperepoksit **224**'a dönüşür. Burda da **227** formu oluşumundakine benzer olarak sarkık oksijen aynı düzlemde yer alan çift bağa komşu allilik hidrojene saldırısı üzerinden endo-perepoksit **223**'un oluşması muhtemeldir. Singlet oksijenin bu yer seçici olarak oluşum mekanizması singlet oksijenin elektrofilik karakterinden kaynaklandığı düşünülmektedir [49, 50, 51].

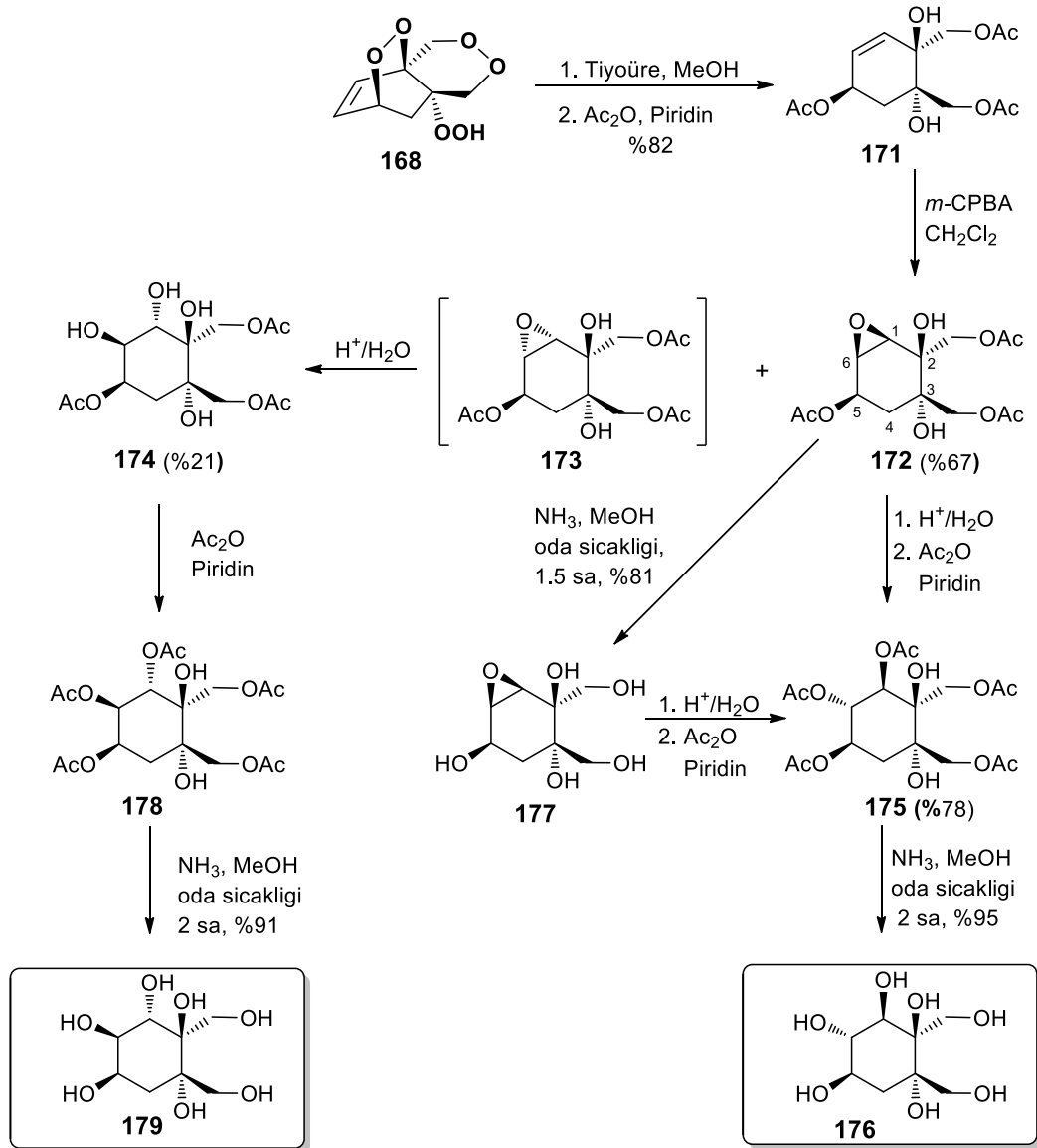


Şekil 5.3. Bis-endoperoksit 168 ve 169 oluşumu için önerilen tandem reaksiyon mekanizması

Singlet oksijenin **167** yapısındaki saldırı durumunun daha fazla substitue içeren çift bağa saldırı olması dioksijen halkasındaki oksijen atomlarının indüktif etkisidir. Bu da daha çok substitue olmuş çift bağın reaktivitesini azaltmaktadır. Ve singlet oksijenin bu çift bağa saldırısını arttırmaktadır. Hidroperoksit **224** ve **227** formundaki 1,3-dien yüzeyleri ile simetrik olmadığından nükleofilik saldırılarının da eşit olmadığı düşünülür. Bu bakımdan dien yapısına singlet oksijenin [2+4] siklokatılmasına yaklaşımı daha az kalabalık yüzeyi tercihli kılmıştır. Siklokatılma sonucunda kararlı ürünler olarak bis-endoperoksit **168** ve **169** bileşikleri oluşmaktadır (Şekil 5.3.). Bu şekilde ekzosiklik dien **166** bileşiğine tandem reaksiyonunun mekanistik olarak bu şekilde üç adet singlet oksijen atomunun katıldığı öngörülmektedir.

Yüksek fonksiyonel özelliğe sahip bis-endoperoksit **168** ve **169** siklitol türevleri, karbaşeker yapısı için oldukça ideal bir substrattır. Bu sebeble ana ürün olarak elde

edilebilen **168**'daki peroksi bağıları ılıman şartlar altında tiyoüre ile indirgendi. Ve takiben primer ve ikincil hidroksil grupların asetilasyonu gerçekleştirilerek triasetat **171** sentezlendi (Şekil 5.4.). Bu reaksiyonda sadece oksijen-oksijen bağıları kırılarak tüm karbon atomlarının konfigürasyonları korunmuştur. Triasetat **171** *m*-kloroperbenzoik asit ile reaksiyonu sonucu epoksit **172** (%67) ve tetrol **174** (%21) elde edildi. Muhtemel olarak başlangıçta epoksit **173** formu üzerinden düzenlenerek halka açılması gerçekleşmiş ve tetrol **174** oluşmuştur. Epoksit **172**'in konfigürasyonu, asetoksi protonu H₅ ve epoksi protonu H₆ arasındaki etkileşme sabiti $J_{5,6}=2.1$ Hz olarak hesaplanmıştır.



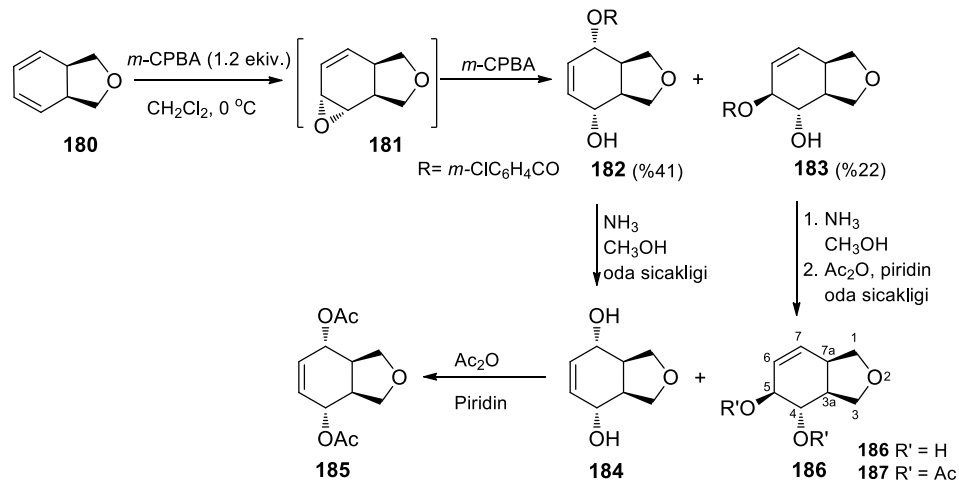
Şekil 5.4. Karbaşeker yapısına sahip siklitol türevi heptol **176** ve **179** sentezi

Epoksit **172** suda çözünerek sülfirik asit varlığında epoksi halkası açılmış ve ardından asetatlanması gerçekleştirilerek pentaasetat **175** elde edilmiştir. **175**'in amonyak ile deasetilasyonu sonucu karbaşeker yapılı siklitol türevi heptol **176** %95 verimle elde edildi. **176** yapısının kristal X-ray analizi gerçekleştirilerek doğrulandı. Heptol **176** su içerisinde $Z=4$ ile $P2_1/c$ monoklinik uzay grubunda kristalize edildi (Şekil 4.6). Bu konfigürasyon göstermektedir ki **172**'deki epoksit halkası herhangi bir anşimerik etki olmaksızın *trans* konumda açılmıştır. Bunun kanıtı olarakda **172**'deki asetat grupları amonyak ile uzaklaştırılıp epoksi pentol **177** elde edildi. **177** yapısındaki epoksi halkası asit varlığında açılıp tekrar asetatlandırıldığında **175** elde edildi. Böylelikle herhangi bir anşimerik etki olmaksızın açıldığını göstermektedir. Triasetat **171** epoksidasyonu sonucu oluşan tetrol **174** asetatlanarak elde edilen **178** yapısının konfigürasyonu kesinleştirildi. Pentaasetatın **178** amonyak ile deasetilasyonu sonucu diğer izomer formu heptol **179** elde edildi. Bileşik **178** X-ray analizi gerçekleştirilerek yapı doğrulandı (Şekil 4.10).

Özetle, ekzosiklik dien **166**'den başlanarak karbaşeker yapılı siklitol türevi heptol **176** ve **179**, tandem reaksiyonu ile başarılı bir şekilde sentezlendi. Yani **166** nolu moleküle, tek basamakta singlet oksijen ile fotooksjenasyon reaksiyonu sonucu 3 defa singlet oksijen arka arkaya bileşiğe katılmıştır. Bu da literatüde ilk defa oluşan bir reaksiyon olma özelliğindedir. **168**'daki peroksi bağlarının açılıp elde edilen çift bağın oksidasyonu ve halka açılması sonucu yeni siklitol türevleri sentezlenmiştir [52-64].

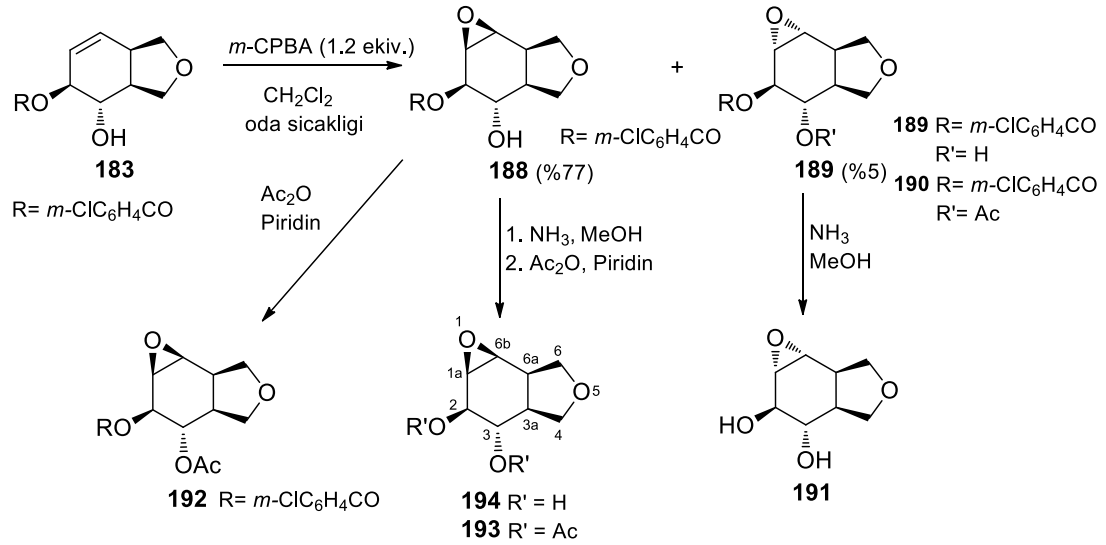
Dien **180** DCM içerisinde *m*-kloroperbenzoik asit (*m*-CPBA, 1.2 ekv.) ile reaksiyonu sonucu iki regioizomer **182** (%41) ve **183** (%22) elde edildi. **182** ve **183** yapıları 1D (1H ve ^{13}C) ve 2D (COSY, HSQC ve HMBC) NMR spektrumları ile tespit edildi. **182** ve **183** bileşikleri metanol içerisinde aminolizi ile **184** ve **186**, ardından diol grupları asetatlandırılıp **185** ve **187** elde edildi. Böylelikle yapılar kesinlik kazandırıldı. **182** ve **183** bileşiklerinin oluşum mekanizmalarında klorobenzoat grubunun varlığı şaşırtıcı olmuştur. Bu bakımdan kontrollü yapılan denemelerde NMR ile takip edilerek dien **180** 1.5 saat içerisinde kararsız ara bileşik olan mono epoksi **181** oluştuğu gözlemlendi. Reaksiyonun süresi devam ettirildiğinde **182** ve **183** ürünlerinin oluştuğu saptandı (Şekil 5.5.). Ortamdaki *m*-kloroperbenzoik asit, **181**'deki epoksit halkasının arka

tarafından oldukça aktif allilik pozisyonuna atak yaparak *trans* halka açılmasıyla ürün **183** elde edildi. Diğer yandan nükleofil aynı yüzeyden çift bağa S_N2' mekanizması ile atak yaparak **182** elde edildi. Elde edilen **186**, NMR spektroskopisinde proton 4-H J_{4,3a}=11.1 ve J_{4,5}=8.2 Hz etkileşme sabiti ile dubletin dubleti olarak rezonans olduğu tespit edildi. Bu da hem 4-H ve 5-H hem de 4-H ve 3a-H protolarının birbirleri ile *trans* konumda olduklarını açığa çıkarmıştır. Böylelikle halka açılma mekanizmasını doğrulanmıştır.



Şekil 5.5. Dien 180'nun *m*-CPBA (1,2 ekiv.) ile reaksiyonları



Hidroksi benzoat **183** *m*-CPBA (1 ekiv.) ile muamele edildiğinde sonuç ürünleri olarak epoksi benzoat izomerleri **188** (%77) ve **189** (%5) elde edilmiştir. Daha kesin bir karakterizasyonun gerçekleşmesi için **188**, epoksi diasetat **193** ürününe çevrilmiştir. **188** metanol içerisinde amonyak ile hidrolizi yapılarak klorobenzoat grubu uzaklaştırılmış, epoksi diol **194** sentezlenmiştir (Şekil 5.6.). **194** kolayca asetatlandırılarak **193**'e dönüştürüldü. Bileşik **188** de asetik anhidrit piridin varlığında asetatlandırılması sağlanarak epoksi asetat-benzoat **192** elde edilmiştir.



Şekil 5.6. Epoksi diol 194 ve 191 sentezi

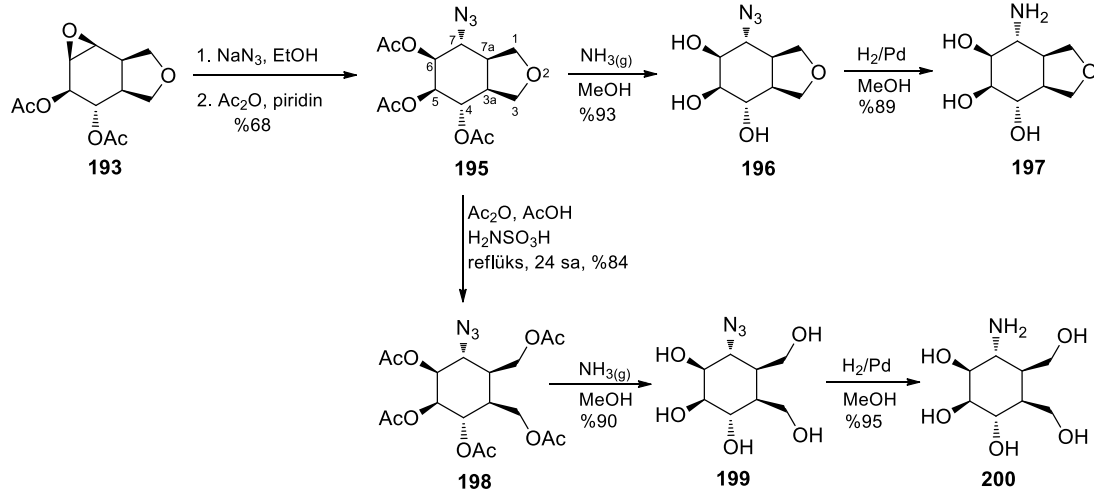
Ayrıca **189** aminoliz reaksiyonu ile klorobenzoat grubu uzaklaştırılarak elde edilen epoksi diol **191**, diğer izomer **194** ile de karşılaştırılması sağlanmıştır. **194**'daki 3-H protonu eşleşme sabiti 8.5 Hz ile $\delta = 3.98$ ppm'de bir triplet olarak rezonans vermiştir. Diğer taraftan **191**'deki 3-H protonu $J_{3,3a} = 10.5$ Hz ve $J_{3,2} = 8.5$ Hz eşleşme sabiti ile $\delta = 3.32$ ppm de dubletin dubleti olarak rezonans olmaktadır. Bu değerlerden her iki bileşik **194** ve **191**'in 3-H ve 2-H protonları ve de 3H ve 3a-H protonları arasındaki etkileşmenin *trans* konumda olduğu destekler niteliktedir.

Tablo 5.1. Epoksi diol 194 ve 191'in eşleşme sabitleri, ilgili dihedral açıları ve optimize geometrik yapıları

	Dihedral açıları		<i>J</i> sabiti Hz
	 194	H6a–C6a–C6b–H6b	40.1°
H1a–C1a–C2–H2		62.4°	$J_{1a,2} = 1.2$
H3–C3–C3a–H3a		170.1°	$J_{3,3a} = 8.5$
H3–C3–C2–H2		173.3°	$J_{3,2} = 8.5$
 191	H6a–C6a–C6b–H6b	78°	$J_{6a,6b} \approx 0.0$
	H1a–C1a–C2–H2	109.3°	$J_{1a,2} \approx 0.0$
	H3–C3–C3a–H3a	176.0°	$J_{3,3a} = 10.5$
	H3–C3–C2–H2	173.0°	$J_{3,2} = 8.5$

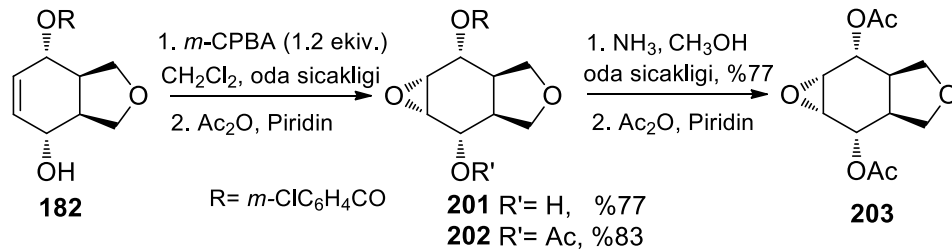
Epoksi diol **194** ve **191**'deki epoksit halkalarının konfigürasyonunun belirlenebilmesi için optimize geometrik hesaplanmaları (DFT, B3LYP 6-31+G* levelde) yapıldı. 1a-H ve 2-H komşu protonları arası ve 6b-H ve 6a-H komşu protonları arası dihedral açıları hesaplandı (Tablo 5.1). **191** için ölçülen eşleşme sabitleri $J_{1a,2} = 1.2$ Hz ve $J_{6a,6b} = 4.1$ Hz (epoksit protonları arası eşleşme sabiti, $J_{1a,6b} = 4.4$ Hz) ve **191** için eşleşme sabitleri $J_{1a,2} = J_{6a,6b} \approx 0.0$ Hz'dir. Bu sonuçlarla DFT hesaplamaları ile belirlenen dihedral açıları iyi bir uyum içerisinde.

Elde edilen epoksi diasetat **193** epoksi halkasının sodyum azid ile açılması sağlanmış ve ardından asetatlanması gerçekleştirilerek tek ürün olarak azido triasetat **195** elde edildi (Şekil 5.7.). **195**'deki azidin pozisyonu NMR spektrumları ile (COSY, HSQC ve HMBC) kolaylıkla belirlendi. **195** ve **196** COSY spektrumlarında azido protonu 7-H ve 7a-H arasında güçlü korrelasyonlar görülmektedir. 7-H protonunun rezonans sinyali $J_{7,6} = J_{7,7a} = 10.3$ Hz eşleşme sabiti ile δ 3.79 ppm de triplet olarak görülmektedir. Bu da sonuç olarak 7-H ve 7a-H protonları ile 7-H ve 6-H protonları arasında *trans* etkileşim olduğunu açığa çıkarmıştır. Bu değerlerde açıkça göstermektedir ki azid anyonu epoksi halkasının saldırısı arkadan veya daha az sterik etkili taraftan yapılmıştır. Böylece beklendiği gibi **195** yapısı aydınlatılmıştır. **195** bileşiğinden sırasıyla asetat grupları uzaklaştırılıp **196**, ardından azid hidrojenasyon yapılarak amino triol **197** sentezlendi (Şekil 5.7.). Furan halkasına sahip **195** asetik anhidrit/asetik asit (1:1)'de çözülerek sülfamik asit katalizörü varlığında ve reflüks sıcaklığında furan halkasının açılması sağlanarak pentaasetat **198** elde edildi ve yapısı spektroskopik olarak da aydınlatıldı. **198** nolu bileşik sırasıyla aminoliz ve hidrojenasyon ile amino pentol **200** elde edilmiştir (Şekil 5.7.). ^{13}C NMR spektrumunda 8 adet karbon piki gözlenmesi ve de IR spektrumunda 3290 cm^{-1} de hidroksil grubunun yaygın piki görülmesi ile bileşiğin başarılı şekilde sentezlendiğini doğrulamaktadır.



Şekil 5.7. Amino triol 197 ve amino pentol 200 sentezi

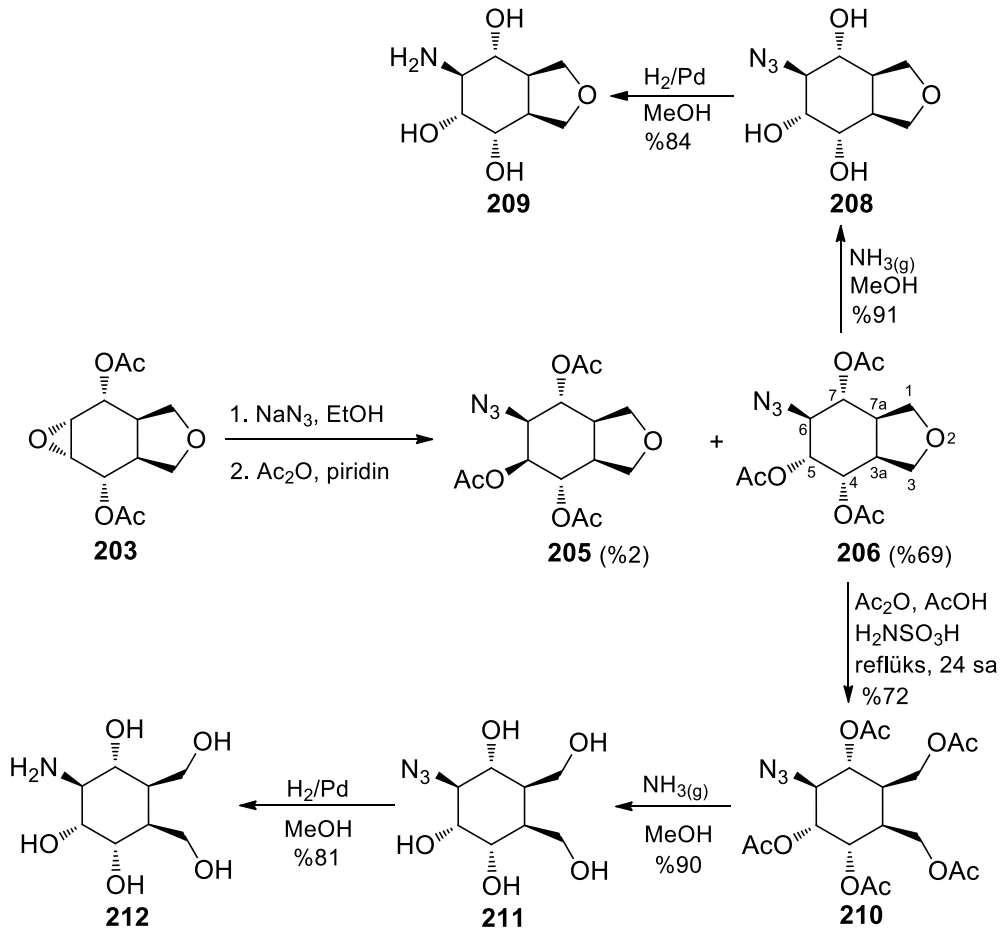
Farklı aminosiklitoller elde etmek amacıyla çıkış maddesi olarak hidroksi benzoat **182** düşünüldü. *m*-CPBA (1.2 ekiv.) ile **182**'in reaksiyonu sonucu tek ürün olarak **201** elde edildi. Ardından asetatlanarak elde edilen **202**'nin karakterizasyonu daha iyi belirlenmesine yol açtı. **201** yapısındaki kloro benzoat grubunun uzaklaştırılıp asetatlanması sonucunda epoksi diasetat **203** simetrik bir yapı sentezlendi (Şekil 5.8.).



Şekil 5.8. Epoksi diasetat 203 sentezi

Etanol içerisinde sodyum azid kullanılarak epoksi diasetat **203**'nin epoksit halka açılması 12 saat boyunca reflüks edilerek tamamlandı. Elde edilen azido alkol ürünü asetatlanmasıyla azido triasetat **206** (%69) ana ürün ve **205** (%2) yan ürün olarak izole edildi (Şekil 5.9.). **206**'deki fonksiyonel azidin pozisyonu COSY spektrumundan belirlendi. 7-H protonunun rezonans sinyali eşleşme sabitleri $J_{7,6} = 10.6$ ve $J_{7,7a} = 10.5$ Hz ile dubletin dubletleri olarak gözlenmektedir. Bu sonuçta 7-H ve 6-H protonları ve 7-H ve 7a-H protonları arasındaki ilişkinin *trans* konum oldukları desteklemektedir. Diğer yandan 6-H proton (azido protonun komşu protonu) $J_{6,5} = J_{6,7} = 10.5$ eşleşme

sabitleri ile triplet olarak rezonans olmaktadır. Bu sonuçtan her iki 5-H ve 7-H komşu protonlarının 6-H protonu ile *trans* konumda olduğu belirlenmiştir. Tüm bu bulgular **203**'teki epoksit halkasının *trans* olarak açıldığını kanıtlar niteliktedir. Yan ürün **205** için NMR spektrumu çalışmasında 5-H ve 6-H protonlarının birbirlerine göre *cis* konfigürasyon oldukları belirlendi. Azido triasetat **206** metanol içerisinde amonyak ile hidroliz reaksiyonu sonucu **208** ardından hidrojenasyon gerçekleştirilerek amino triol **209** sentezi gerçekleştirildi (Şekil 5.9.).

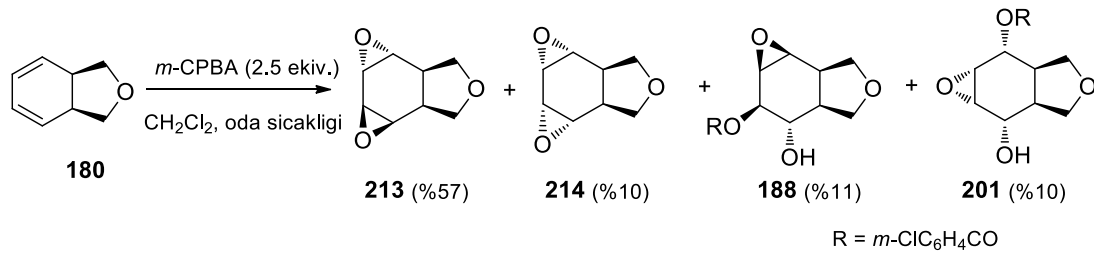


Şekil 5.9. Amino triol 209 ve amino pentol 212 sentezi

Asetik anhidrit varlığında sülfamik asit katalizli **206**'in furan halkasının açılması sağlanarak azido pentaasetat **210** eldesi sağlandı. **210**'ün detaylı spektrum analizi oldukça zor yapıldığında veya komşu protonlarının etkileşimleri yakın olduğundan detaylı karakterizasyonunda sıkıntılar yaşandığında bileşiğin X-ray single kristal yapı analizi gerçekleştirilerek netleştirildi. (Şekil 4.40). Amaçlanan amino pentol **212**'ye

ulaşmak için, azido pentaasetat **210**'ün sırasıyla amanyok ile hidrolizi ve hidrojenasyonu gerçekleştirilerek yüksek verimle ulaşıldı (Şekil 5.9.).

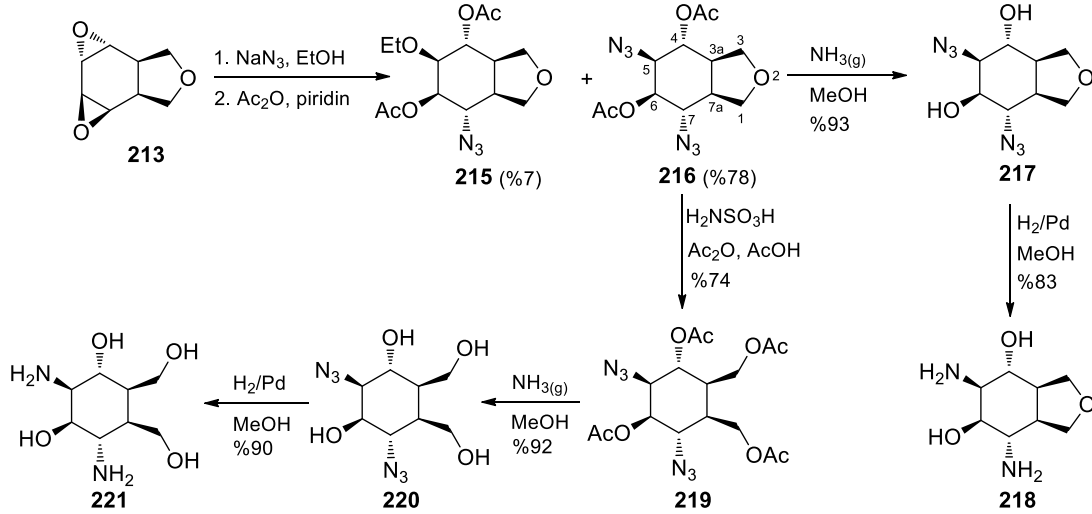
Dien **180** *m*-CPBA (2.5 ekiv.) ile muamele edildiğinde bis epoksit **213**, **214** ve epoksi benzoat **188** ve **201** sırasıyla kolon kromatografisi yapılarak birbirlerinden izole edildi (Şekil 5.10.) *cis*-Bisepoksit **214**, 2012 yılında Baran ve grubu tarafından dien **180**'nın fotooksijenasyonu ve takiben Co-TPP katalizörü ile düzenlenmesinde oluşan ürünün spektroskopik dataları karşılaştırılarak aynı bileşik olduğu saptandı [77]. *trans*-Bisepoksit **213**'nin simetrik olmayan yapısı nedeni ile ^{13}C NMR spektrumunda sekiz adet pik varlığı, ^1H NMR spektrumunda ise $\delta = 3.47$ ve 3.11 ppm de epoksi halkasına bağlı protonların multiyet vermesi bileşik yapısını doğrulamaktadır.



Şekil 5.10. Bisepoksit 213, 214 ve epoksi benzoat 188, 201 sentezi

trans-Bisepoksit **213**'in epoksi halkasının açılması araştırıldı. **213** etanol içerisinde sodyum azid varlığında epoksi halkası açıldı ve takiben asetatlanması ile birlikte sırasıyla mono azid **215** (%7) ve diazid **216** (%78) elde edildi (Şekil 5.11.). Epoksit halkasının açılması sonucu oluşan bileşik **216**'nin konfigürasyon tayini için oluşan bileşiğin yapısındaki iki adet azid varlığı COSY spektrumunun yardımıyla belirlendi. Azid yapılarının varlığı azidlerin konfigürasyonu, ilgili protonların arasındaki uyumlu eşleşme sabitleri ile şekillendi. Tetrahidrofuran halkasına yakın azido protonu 7-H, $J_{7,6} = J_{7,7a} = 10.2$ Hz eşleşme sabiti ile $\delta = 3.87$ ppm de bir triplet olarak rezonans vermiştir. Bu elde edilen sonuçla hem 6-H ve 7-H protonlarının hemde 7-H ve 7a-H protonlarının birbirleri ile olan konfigürasyonlarının *trans* olduğu sonucuna varıldı. Ayrıca 5-H ve 6-H protonlarının arasında küçük eşleşme sabitinin $J_{5,6} = 2.9$ Hz olması ile bu protonların birbirleri ile *cis*- konfigürasyonun olduğunu ortaya koymaktadır. Bu elde

edilen bilgiler ışığında **216** bileşiğindeki azid formlarının konfigürasyonlarının *trans-cis-trans* olduğu belirlenmiştir.

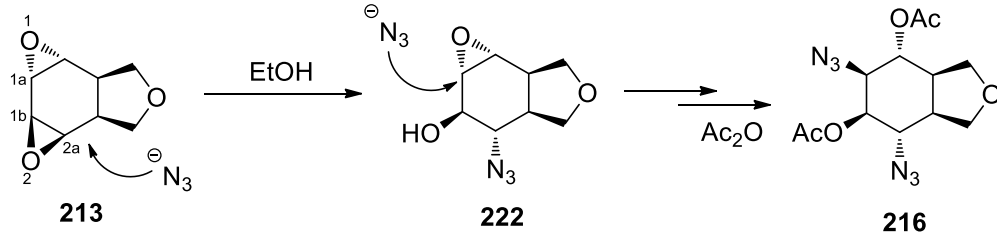


Şekil 5.11. Diamino diol **218** ve diamino tetrol **221** sentezi

Optimize edilen reaksiyon şartları ile diazid **216** bileşiğinin kolaylıkla aminolizi ve hidrojenasyonu ile diamino diol **218**'a çevrilmiştir. Daha sonra aynı bileşiğin sülfamik asit ile tetrahidrofuran halkası açılarak diazid tetraasetat **219** elde edilmiştir (Şekil 5.11.). **219** sırasıyla aminoliz ve hidrojenasyonu gerçekleştirilerek diamino tetrol **221** sentezi gerçekleştirilmiştir.

Diazid **216** bileşiğinin oluşumunda epoksit halkasının açılma mekanizması önerilmiştir. Fürst-Plattner kuralına göre [78, 79] genel olarak sikloheksen epoksitlerinin açılmasını *trans*-diekvatoryal ürünün eldesinden *trans*-diaksiyal oluşumu biçiminde ilerlediğini öngörmektedir. Diaksiyel sübstituentlerle izomerler desteklenmektedir çünkü kayık konformasyonundan sandalye konformasyonuna geçiş durumu vardır. Bu yüzden azid anyonu ilk atağını bisepoksit halkalarından tetrahidrofuran ile benzer konfigürasyona sahip *cis* konumdaki epoksite, C_{2a} , atak yapmayı tercih etmektedir. Ve böylece ara ürün **222** oluşumu öngörülmektedir (Şekil 5.12.). Daha sonra ikinci azid anyonu mono epoksit **222**'deki C_{1a} karbon atomuna atak yapmaktadır. Ve halka açılması gerçekleşerek diazid **216** oluştuğu öngörülmektedir. Bu mekanizma önerisi **216** konfigürasyonu ile NMR spektrum bulguları ile uyum içerisindedir. **215**'in oluşumu için benzer mekanizma önerisi olarak etanolün bir

nükleofil gibi davranarak epoksit halka açılması reaksiyonu gerçekleştirdiği saptanmaktadır.



Şekil 5.12. Diazid 216 oluşumu için önerilen reaksiyon mekanizması

Biyolojik Aktivite DeneYerinin Tartışma ve Sonuçları ve Öneriler; α -Glikosidaz ve α -amilaz inhibitörleri Tip-2 Şeker Hastalıkları tedavisinde kandaki yüksek glukoz konsantrasyonun düşürülmesinde kullanıldığı gibi diğer metabolitlerin ayarlanmasını da kontrol eder. α -Glikosidaz ve α -amilaz, nişasta ve glikojen gibi polisakkaritlerin α -glikosidik bağlarını hidroliz edip glukoz ve maltoz ürünlerine çeviren enzimlerdir. Bu nedenle bu enzimlerin inhibisyonu kanser, HIV enfeksiyonları ve şeker hastalığı tedavisinde kullanılması önemlidir. Son zamanlarda bu inhibitörler kan şekeri seviyesinin düşmesinde yoğun şekilde kullanılmaktadır. Akarboz, miglitol ve vogliboz gibi benzer inhibitörler ilaç endüstrisinde ağız yoluyla alınan antidiyabetik ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Sentezi gerçekleştirilen ajanlar akarboz, miglitol ve vogliboz'a benzer etkilerinden dolayı bu gruba dahil edilmektedir [80].

Sentezlenen bileşiklerin inhibitör aktiviteleri canlı dışındaki deney ortamında, α -glucosidase from *Saccharomyces cerevisia* ve *Bacillus* sp. α -amylase, enzimlerine karşı test edildi. Sentezlenen bileşiklerin enzim inhibisyon değerleri akarbozun inhibisyon değerleri ile kayıslandı. α -Glukozidazın inhibitör aktivitesi, p-nitrofenil α -D-glukopyranozidin enzimatik ayarlanmasıyla p-nitrofenol'un azalışı sonucunda ortaya çıkmaktadır. α -Amilaz aktivitesini DNS (3,5-dinitrosalisiklik asit) metodu ile nişastadan meydana gelen maltoz seviyesinin takip edilmesi ile tayin edildi.

Aynı pozisyonda ihtiva eden amino ve azido türevleri **196**, **197**, **199**, **200** için; Azido triol **196** α -glikozidaz ve α -amilaza karşı inhibisyon gözlenmemiştir. Halbuki **197** ve **200** bileşikleri bu enzimlere karşı inhibe etmiştir (Tablo 4.1). Bileşik **199** α -glikozidaza

inhibe etmiştir. Bu değerler ile öncelikle akarboza karşı α -glikozidaz (1.05 ± 0.04 mM) ve α -amilaz (0.071 ± 0.006 mM) belirlenen IC_{50} değerleri karşılaştırıldı. Bu değerlerde göstermektedir ki **197** ve **200**, sırasıyla α -glikozidaz için 4.33 ± 0.06 mM ve 3.86 ± 0.14 mM; α -amilaz için 3.22 ± 0.21 ve 2.75 ± 0.24 mM IC_{50} değerleri ile α -glikozidaz ve α -amilazın potansiyel inhibitörleridir.

Diğer pozisyonda ihtiva eden amino ve azido türevleri **208**, **209**, **211**, **212** için; azido triol **208** α -amilaz için zayıf bir inhibitör iken α -glikozidaz için iyi bir inhibitördür. Diğer yandan **209** ve **211** α -glikozidaz için iyi bir inhibitördür.

Diamino ve diazido türevleri birbirleri ile daha iyi karşılaştırılması için Tablo 4.2 de verildi. Benzer pozisyonda ihtiva eden amino ve azido türevleri olan **217**, **218**, **220** ve **221** α -glikozidaz ve α -amilaza karşı benzer etki göstermektedir. **218** bileşiği hariç, tüm bu bileşikler α -glikozidaza karşı inhibisyon göstermektedir. Diazido tetrol **220** α -glikozidaza karşı (1.97 ± 0.15 mM) güçlü bir eki göstermektedir, ve diamino diol **218** α -amilaza karşı güçlü bir inhibisyon göstermektedir (Tablo 4.2).

Ara basamak kademelerinde sentezi gerçekleştirilen diol ve epoksi dioller (**184**, **186**, **187**, **204**) α -glikozidaz ve α -amilaza karşı inhibisyon özellikleri de incelenmiştir. Bileşik **184** ve **187** α -glikozidaza karşı iyi bir inhibisyon vermiştir. Bileşik **204** ise α -amilaza karşı inhibe edici olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.3).

KAYNAKLAR

- [1] Hudlicky, T., Entwistle, D. A., Pitzer, K. K., Thorpe, A., *J. Chem. Rev.*, 96, 1195–1220, 1996.
- [2] Arjona, O., Gomez, A. M., Lopez, J. C., Plumet, J., *Chem. Rev.*, 107, 1919–2036, 2007.
- [3] Kilbas, B., Balci, M., *Tetrahedron*, 67, 2355–2389, 2011.
- [4] Topal, R., Siklohegzanoid bileşiklerin sentezi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2015.
- [5] Ekmekci, Z., Balci, M. *Eur. J. Org. Chem.*, 4988–4995, 2012.
- [6] Salamcı, E., Secen, H., Sütbeyaz, Y., Balcı, 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.
- [7] Plumet, J., Gomez, A. M., Lopez, J. C., *Mini-Rev. Org. Chem.*, 4, 201–216, 2007.
- [8] Suami, T., Ogawa, S., Toyokuni, T., *Chem. Lett.*, 23, 611-612, 1983.
- [9] Kitaoka, M., Ogawa, S., Taniguchi, H., *Carbohydr. Res.*, 247, 355-359, 1993.
- [10] Worawalai, W., Wacharasindhu, S., Phuwapraisirisan, P., Synthesis of new N-substituted aminoquercitols from naturally available (+)-*proto*-quercitol and their α -glucosidase inhibitory activity, *Med. Chem. Commun.*, 3, 1466-1470, 2012.
- [11] Baran, A., Aydin, G., Savran, T., Şahin, E., Balci, M., Trisequential photooxygenation reaction: application to the synthesis of carbasugars, *Org. Lett.*, 15, 17, 4350-4353, 2013.
- [12] Stratakis, M., Orfanopoulos, M., Regioselectivity in the ene reaction of singlet oxygen with alkenes, *Tetrahedron*, 56, 1595-1615, 2000.
- [13] Balci, M., Organik Reaksiyon Mekanizmaları, *Türkiye Bilimler Akademisi Ders Kitapları*, 2.Basım, 2009.

- [14] Seçen, H., Conduritol A ve conduritol F'nin yeni ve stereospesifik bir yöntemle sentezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Doktora Tezi, 1990.
- [15] Griesbeck, A.G., de Kiff, A., Kleczka, M., Tetraphenylporphyrin-catalyzed tandem photooxygenation of polyenes and 1,4-dienes: multiple and diverse Oxyfunctionalizations, *Adv. Synth. Catal.*, 356, 2839-2845, 2014.
- [16] Clennan, E.L., Persulfoxide: key intermediate in reactions of singlet oxygen with sulfides, *Acc. Chem. Res.*, 34, 875-884, 2001.
- [17] Clennan, E.L., CRC handbook of organic photochemistry and photobiology, *CRC Press*, 789-808, 2012.
- [18] Griesbeck, A.G., de Kiff, A., A new directing mode for singlet oxygen ene reactions: the vinylogous *gem* effect enables a $^1\text{O}_2$ Domino Ene/[4+2] process, *Org. Lett.*, Vol. 15, No 9, 2073-2075, 2013.
- [19] S., Mazur, *Dissertation*, University of California, Los Angeles, 1970.
- [20] A. Burns, P., S. Foote, C., Mazur, S., Chemistry of singlet oxygen, XXIII. low temperature photooxygenation of indenenes in aprotic solvents, *J. Org. Chem.*, 899-906, 1976.
- [21] Zhang, X., Lin, F., S. Foote, C., Sensitized Photooxygenation of 6-Heteroatom-substituted fulvene primary products and their chemical transformations, *J. Org. Chem.*, 60, 1333-1338, 1995.
- [22] Horasan-Kishali, N., Sahin E., Kara Y., An intramolecular substitution of hydroperoxy-endoperoxide to a bis-endoperoxide, *Organic Letters*, 8, 1791-1793, 2006.
- [23] Horasan-Kishali, N., Sahin E., Kara Y., Regio- and stereocontrolled synthesis of (2*R**,3*R**,4*R**)-3,4-dichloro-1,2,3,4,5,8-hexahydronaphthalen-2-yl acetate via tandem $\text{S}_{\text{N}}2'$ Reactions, *Helvetica Chimica Acta*, 89, 1246-1253, 2006.
- [24] Trapero, A., Egido-Gabas, M., Bujons, J., Llebaria, A., Synthesis and evaluation of hydroxymethylaminocyclitols as glycosidase inhibitors, *J. Org. Chem.*, 80 (7), 3512-3529, 2015
- [25] Serrano, P., Llebaria, A., Delgado, A., Regio- and stereoselective synthesis of aminoinositols and 1,2-diaminoinositols from conduritol B epoxide, *J. Org. Chem.*, 70, 7829-7840, 2005.
- [26] Orsini, F., Sello, G., Bernasconi, S., Fallacara, G., Chemoenzymatic synthesis of conduritol analogues, *Tetrahedron Letters*, 45, 9253-9255, 2004.

- [27] Akiyama, M., Awamura, T., Kimura, K., Hosomi, Y., Kobayashi, A., Tsuji, K., Kuboki, A., Ohira, S., Stereocontrolled synthesis of the aminocyclitol moiety of (+)-trehalosin via C–H insertion reaction of alkylidenecarbene, *Tetrahedron Letters*, 45, 7133–7136, 2004.
- [28] Mehta, G., Talukdar, P., Mohal, N., A general norbornyl based synthetic approach to carbasugars and confused carbasugars, *Tetrahedron Letters*, 42, 7663-7666, 2001.
- [29] Mehta, G., Lakshminath, S., Talukdar, P., A norbornyl route to aminocyclohexitols: syntheses of diverse aminocarbasugars and ‘confused’ aminocarbasugars, *Tetrahedron Letters*, 43, 335–338, 2002.
- [30] Busscher, G. F., P. J. T. Rutjes, F., L. van Delft, F., 2-Deoxystreptamine: Central Scaffold of Aminoglycoside Antibiotics, *Chemical Reviews*, , Vol. 105, No. 3, 775-792, 2005.
- [31] Meinwald, J., Nozaki, H., Seven-membered Heterocyclic Systems. I. The Synthesis of 2,3,6,7-Tetrahydroöxepine, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 3132-3135, 1958.
- [32] Kuhlmeier, R., Seitz, B., Weller, T., Fritz, H., Schwesinger, R., Prinzbach, H., *Chem. Ber.*, 122, 1729, 1989.
- [33] Busscher, G. F., Groothuys, S., de Gelder, R., Rutjes, F. P. J. T., van Delft F. L., Efficient preparation of a 1,3-diazidocyclitol as a versatile 2-deoxystreptamine precursor, *J. Org. Chem.*, 69, 4477-4481, 2004.
- [34] Baran, A., Balci, M., Stereoselective synthesis of bishomo-inositols as glycosidase inhibitors, *J. Org. Chem.*, 74 (1), 88-95, 2009.
- [35] Ochia, H., Ishida, A., *Eur. J. Med. Chem.*, 39, 555-571, 2004.
- [36] A. I., Miyafuji, K. T., Katsuji, *Heterocycles*, 52, 261-272, 2000.
- [37] Goodridge, R. J., Hambley, T. W., Ridley, D. D., *Aust. J. Chem.*, 39, 591-604. 1986.
- [38] E., Koch, Zur photosensibilisierten sauerstoffübertragung: Untersuchung der terminationsschritte durch belichtungen bei tiefen temperaturen, *Tetrahedron*, 24, 6295-6318, 1968.
- [39] Feni-cal, W., Kearns, D. R., Radlick, P., Evidence for a 1,2-dioxetane intermediate, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 3396, 1969.
- [40] 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.

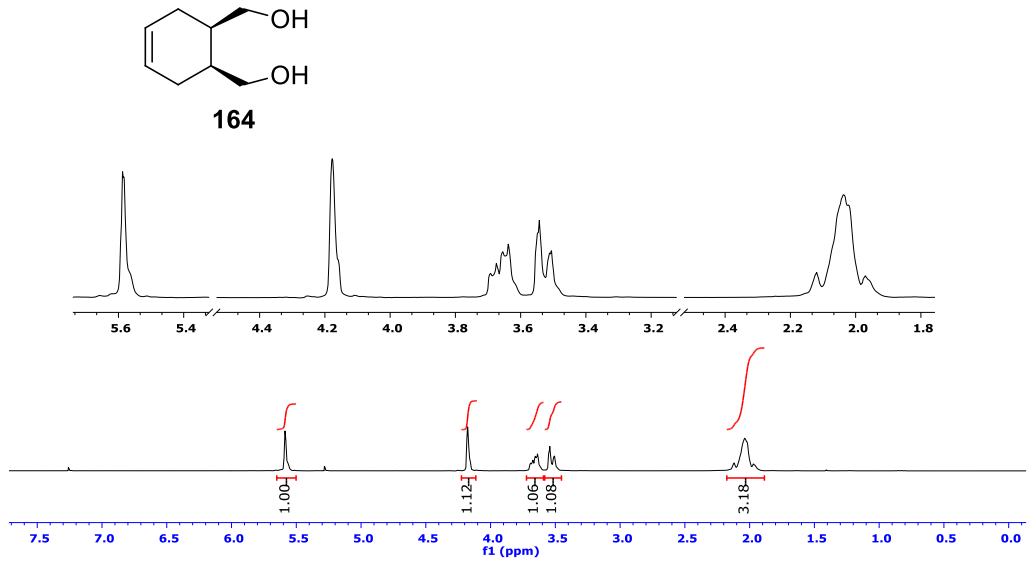
- [41] Donohoe, T. J., Pullin, R. D. C., *Chem. Commun.*, 48, 11924–11938, 2012.
- [42] Kuno, S., Ogawa, S., Yamaguchi, M., Kita, Y., Tomoda, A., Takahashi, A., *JP* 2012158524A20120823.
- [43] Ghosal, P., Shaw, A. K., *J. Org. Chem.*, 77, 7627–7632, 2012.
- [44] Sun, Y., Nitz, M., *J. Org. Chem.*, 77, 7401–7410, 2012.
- [45] Duchek, J., Adams, D.R., Hudlicky, T., *Chem. Rev.*, 2011, 111, 4223–4258.
- [46] Busscher, G. F., Rutjes, F. P. J. T., van Delft, F. L., *Chem. Rev.*, 105, 775–791, 2005.
- [47] Gultekin, M. S., Celik, M., Balci, M., *Curr. Org. Chem.*, 13, 1159–1186, 2004.
- [48] Posternak, T., *The Cyclitols*, Holden-Day, San Fransisco, 1965.
- [49] Soengas, R.G., Otero, J. M., Estevez, A. M., Rauter, A. P., Cachatra, V., Estevez, J. C., Estevez, R. J., *Carbohydr. Chem.*, 38, 263–302, 2012.
- [50] Jarosz, S., Nowogrodzki, M., Magdycz, M., Potopnyk, M. A., *Carbohydr. Chem.*, 37, 303–325, 2012.
- [51] Arjona, O., Gomez, A.M., Lopez, J.C., Plumet, J. *Chem. Rev.*, 107, 1919–2036, 2007.
- [52] Griffen, J. A., White, J.C., Kociok-Köhn, G., Lloyd, M.D., Wells, A., Arnot, T.C., Lewis, S. E., *Tetrahedron*, 69, 5989–5997, 2013.
- [53] Tripathy, S., Chattopadhyay, A., *Tetrahedron:Asymmetry*, 23, 1423–1429, 2012.
- [54] Palframan, M.J., Kociok-Köhn, G., Lewis, S.E., *Chem. Eur. J.*, 18, 4766–4774, 2012
- [55] Rej, R., Jana, N., Kar, S., Nanda, S., *Tetrahedron: Asymmetry*, 23, 364–372, 2012.
- [56] Mehta, G., Mohanrao, R., Katukojvala, S., Landais, Y., Sen, S., *Tetrahedron Lett.*, 52, 2893–2897, 2011.
- [57] Frau, I., Di Bussolo, V., Favero, L., Pineschi, M., Crotti, P., *Chirality*, 23, 820–826, 2011.
- [58] Pilgrim, S., Kociok-Köhn, G., Lloyd, M. D., Lewis, S. E., *Chem. Commun.*, 47, 4799–4801, 2011.

- [59] Shing, T. K. M., Chen, Y., Ng, W. L., *Synlett*, 1318–1320, 2011.
- [60] Frigell, J., Cumpstey, I., *Beilstein J. Org. Chem.*, 6, 1127–1131, 2010.
- [61] Leermann, T., Oliver, B., Podeschwa, M. A. L., Pfueller, U., Altenbach, H.-J. *Org. Biomol. Chem.*, 8, 3965–3974, 2010.
- [62] Shan, M., O’Doherty, G. A., *Org. Lett.*, 12, 2986–2989, 2010
- [63] Salamci, E., *Tetrahedron*, 66, 4010–4015, 2010.
- [64] Paquette, L.A., Moura-Letts, G., Wang, G.P., *J. Org. Chem.*, 74, 2099–2107, 2009.
- [65] Goodridge, R. J., Hambley, T. W., Ridley, D., *D. Aust. J. Chem.*, 39, 591–604, 1986.
- [66] Hall, H. K., Jr., Nogues, P., Rhoades, J. W., Sentman, R. C., Detar, M., *J. Org. Chem.*, 47, 1451–1455, 1982.
- [67] Miyafuji, A., Ito, K., Katsuki, T., *Heterocycles*, 52, 261–272, 2000.
- [68] Henbest, H. B., Jackson, W. R., Robb, B. C. G., *J. Chem. Soc. B*, 803–807, 1966.
- [69] Von Langen, D. J., Tolman, R. L., *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 8, 677–681, 1997.
- [70] Anan, K., Demizu, Y., Oba, M., Kurihara, M., Doi, M., Suemune, H., Tanaka, M., *Helv. Chem. Acta*, 95, 1694–1713, 2012.
- [71] Blakemore, D. C., Bryans, J. S., Carnell, P., Carr, C.L., Chessum, N.E.A., Field, M.J., Kinsella, N., Osborne, S. A., Warren, A. N., Williams, S. C. *Bioorg. Med. Chem. J.*, 20, 461–464, 2010.
- [72] Tanaka, M., Anan, K., Demizu, Y., Kurihara, M., Doi, M., Suemune, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 11570–11571, 2005.
- [73] Payne, A. D., Skelton, B., Wege, W., Allan, H., White, A. H., *Eur. J. Org. Chem.*, 1184–1195, 2007.
- [74] Bailey, W.J., Rosenberg, J.J., *Am. Chem. Soc.*, 77, 73–75, 1955.
- [75] Balci, M., *Chem. Rev.*, 81, 91–108, 1981.
- [76] Roth, W.R., Ebbrecht, T., Beitat, A., *Chem. Ber*, 121, 1357–1358, 1988.

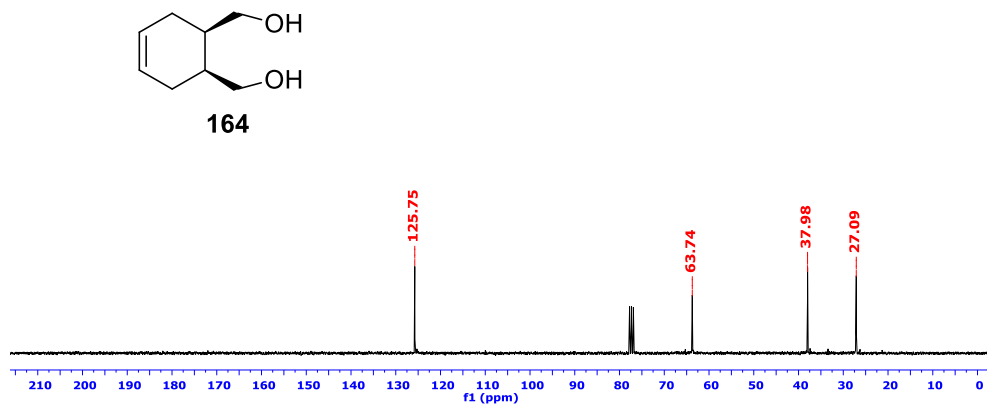
- [77] Baran, A., Bekarlar, M., Aydin, G., Nebioglu, M., Sahin, E., Balci, M., *J. Org. Chem.*, 77, 1244–1250, 2012.
- [78] Fürst, A., Plattner, P. A., *Helv. Chim. Acta*, 32, 275–283, 1949.
- [79] Mehta, G., Sen, A., *Tetrahedron*, 65, 9713–9718, 2009.
- [80] Aydin, G., Ally, K., Aktaş, F., Şahin, E., Baran, A., Balci, M., Synthesis and α -glucosidase and α -amylase inhibitory activity evaluation of azido- and aminocyclitols, *Eur. J. Org. Chem.*, 31, 6903-6917, 2014.
- [81] Savran, T., Amino ve bromo süstitüe siklohegzan poliollerin sentezleri ve biyolojik aktiviteleri, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Doktora Tezi, 2016.
- [82] 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

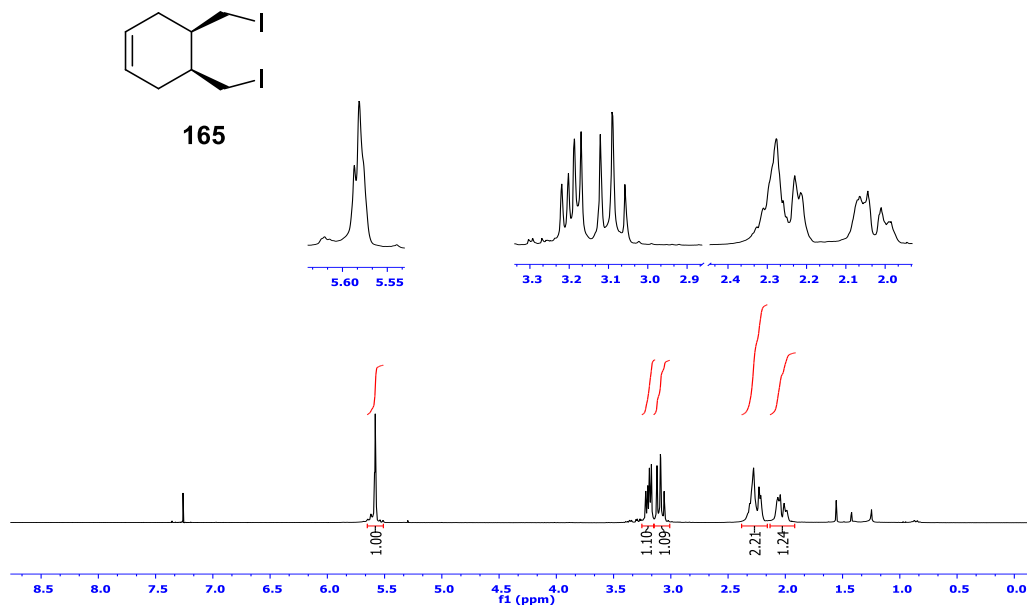
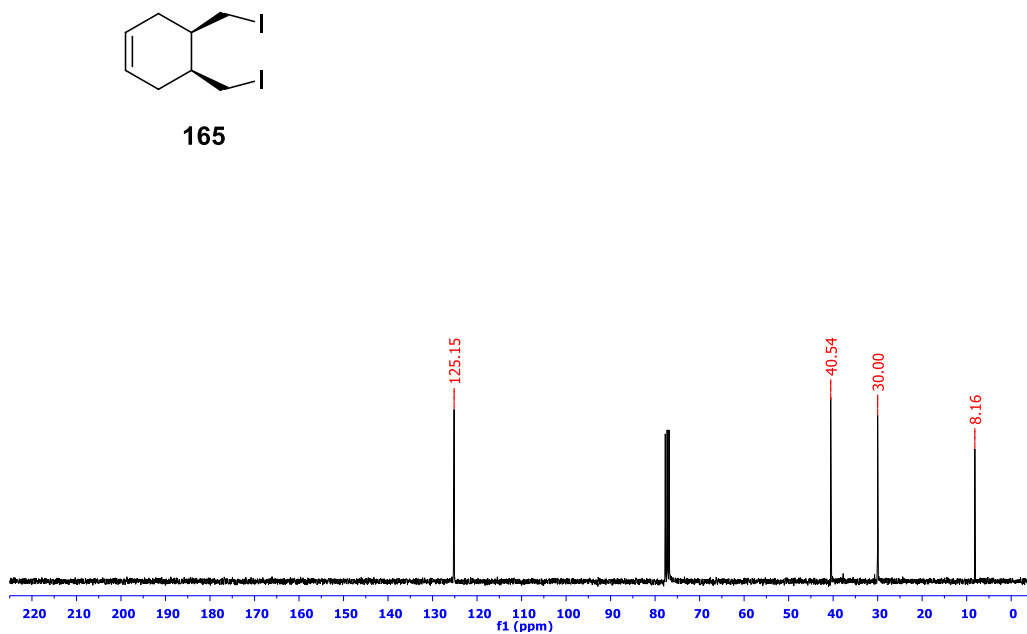
EKLER

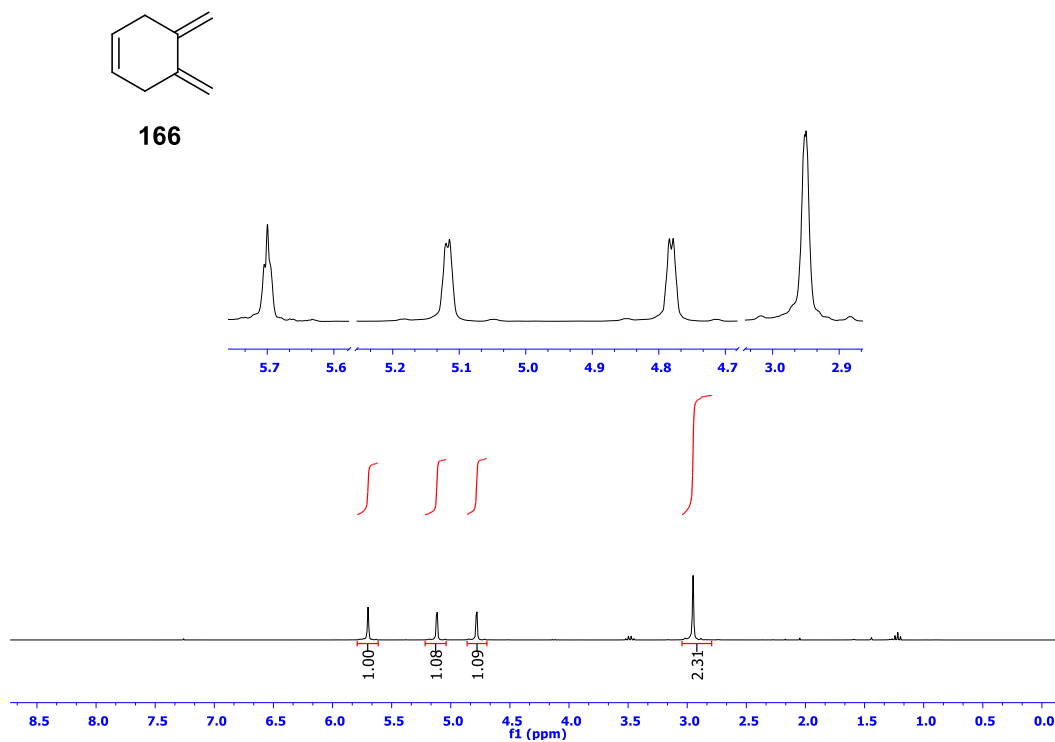
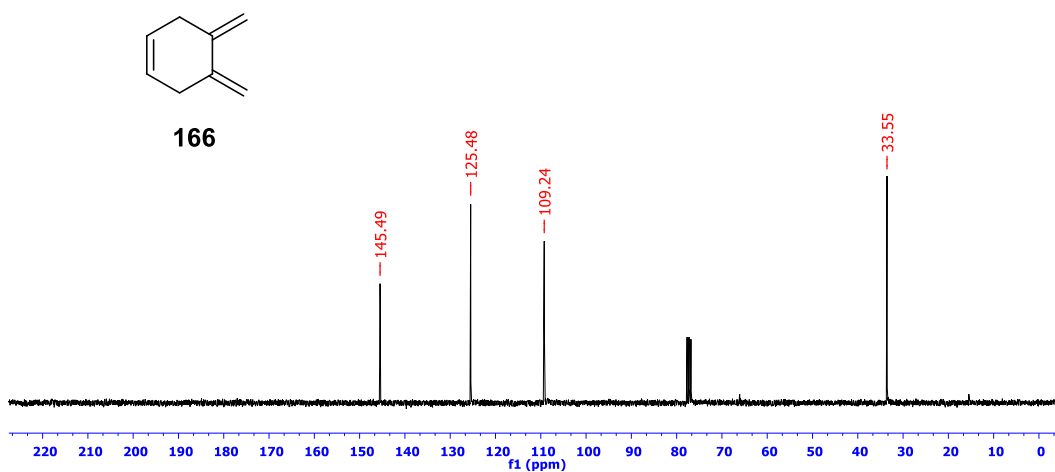
EK 1: Sikloheks-4-en-1,2-dimetanol (164) bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

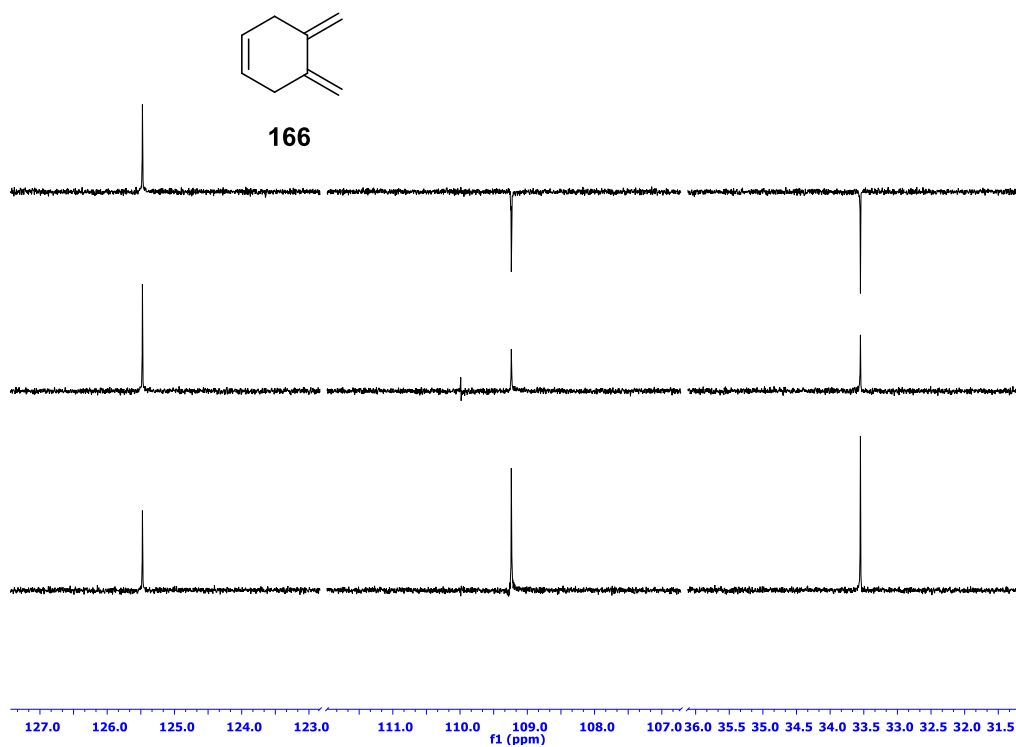
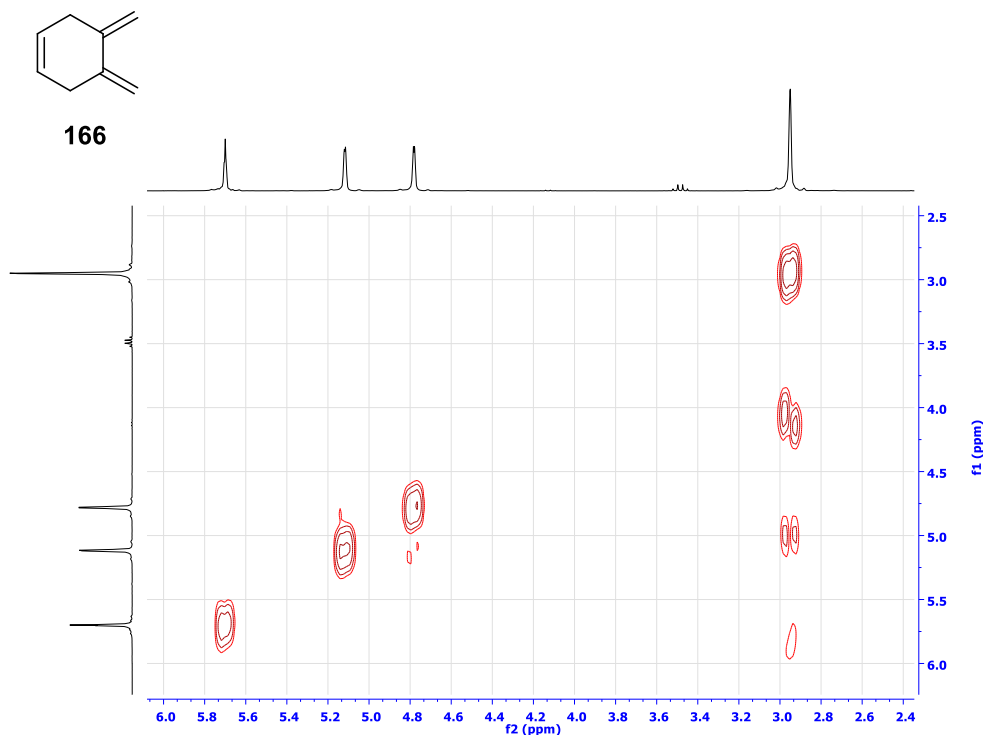


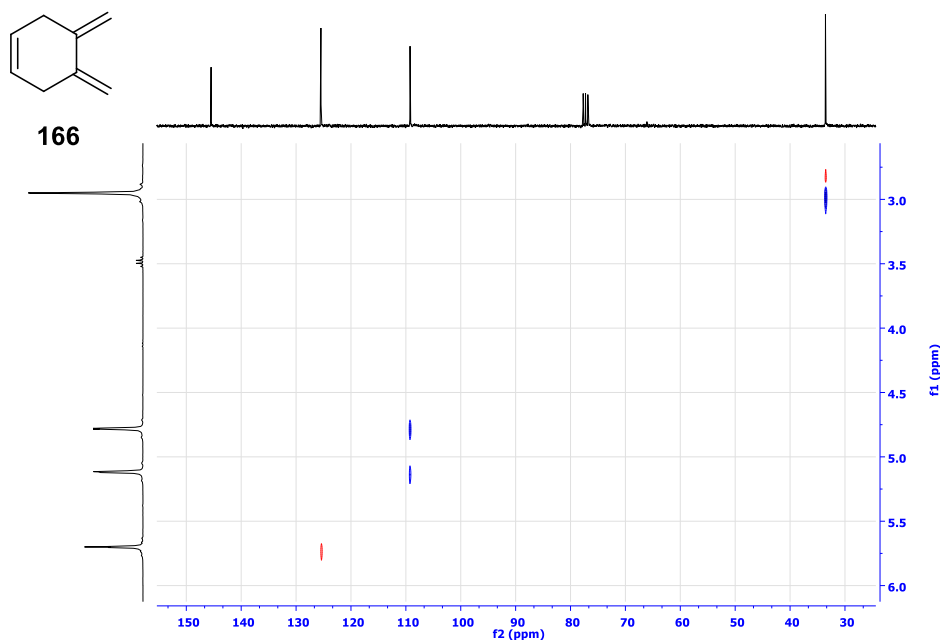
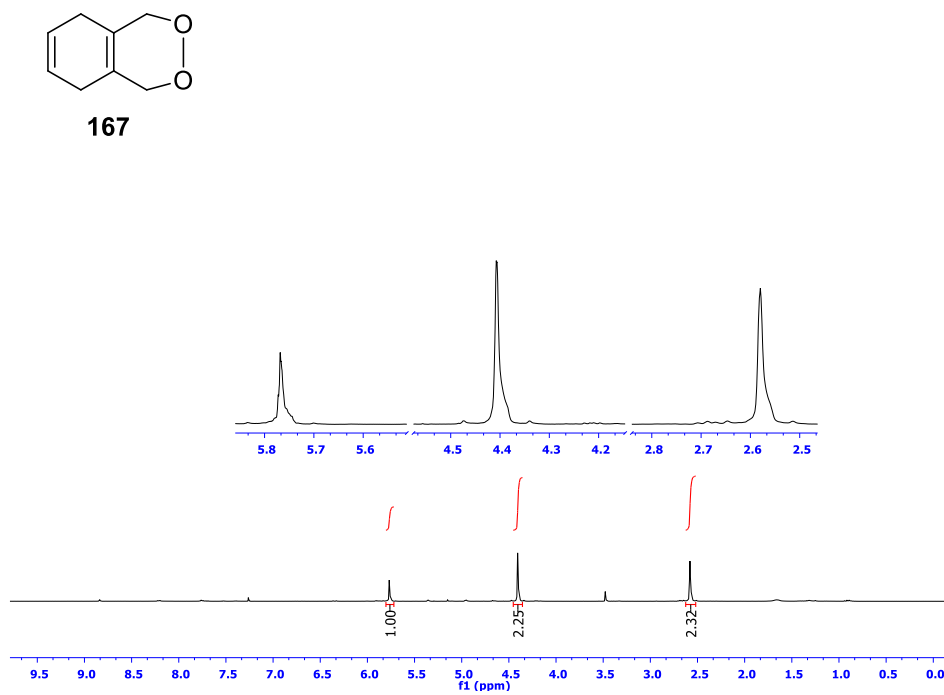
EK 2: Sikloheks-4-en-1,2-dimetanol (164) bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

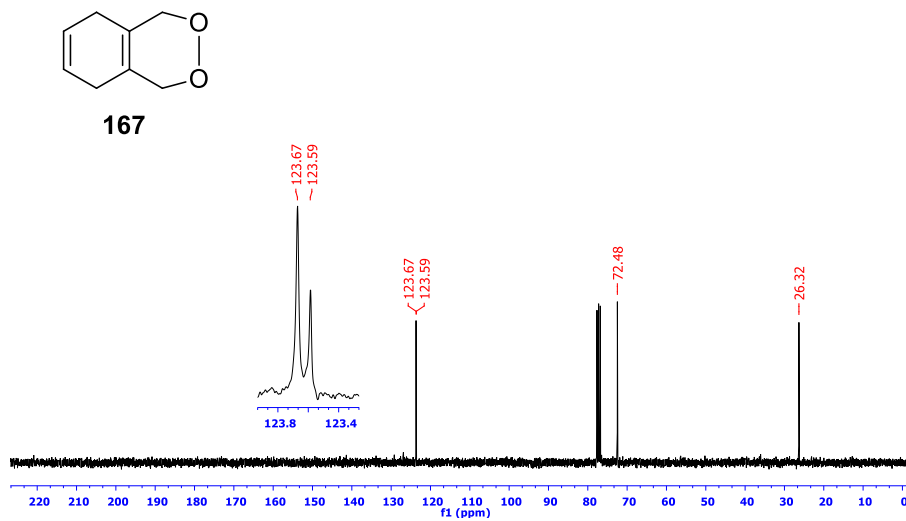
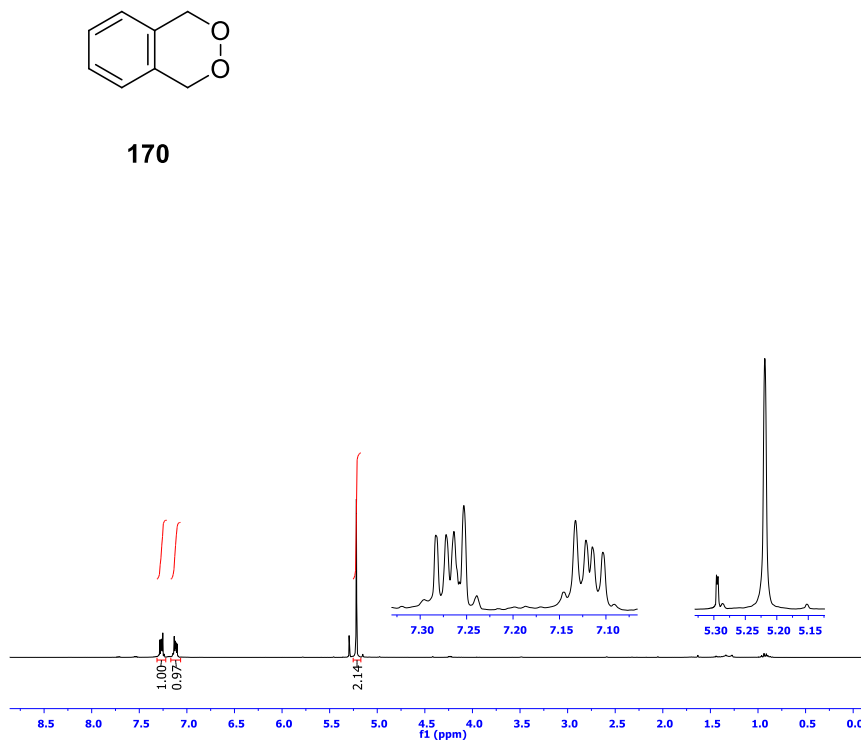


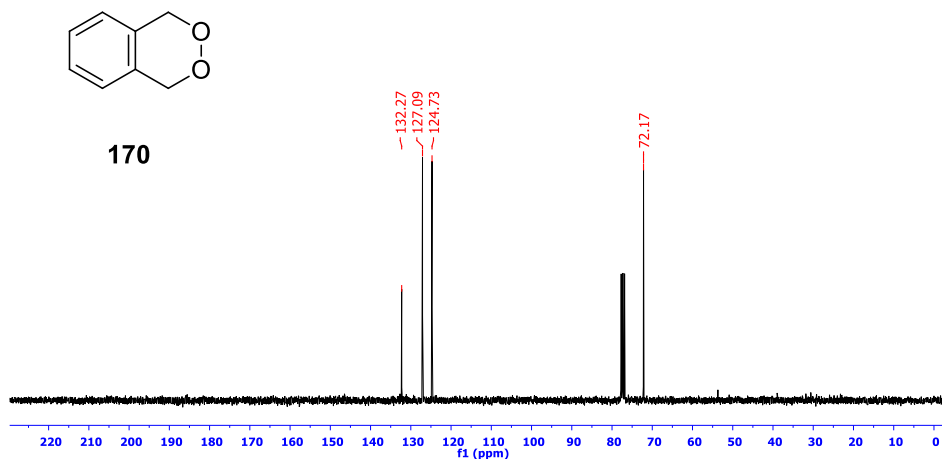
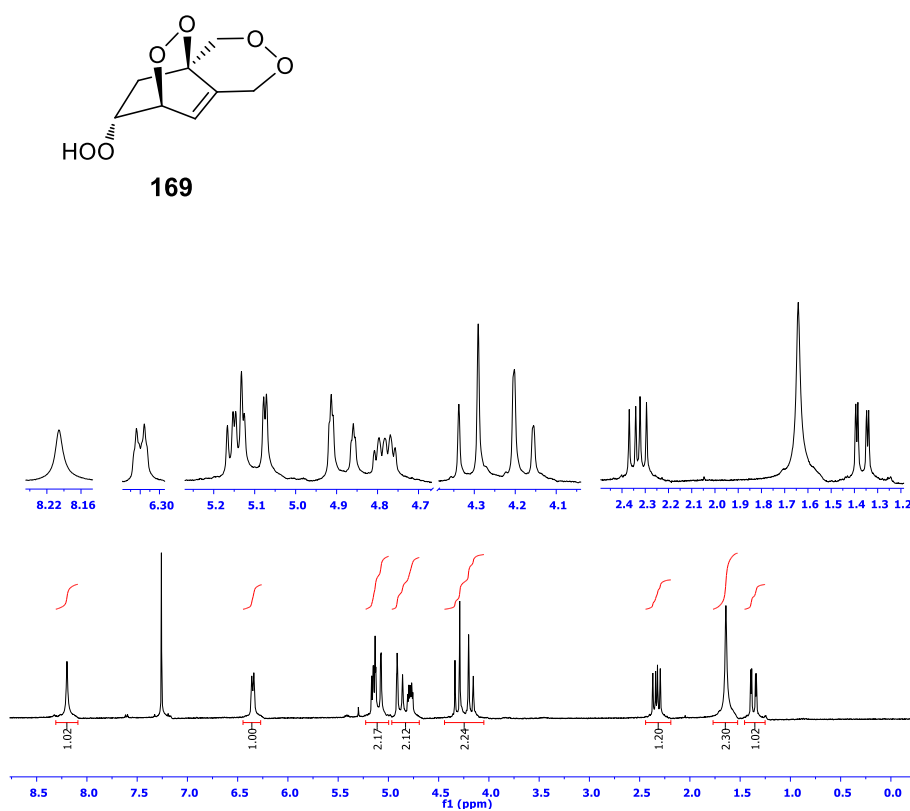
EK 3: (4S,5R)-4,5-bis(iyodometil)sikloheks-1-en (165) bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)**EK 4:** (4S,5R)-4,5-bis(iyodometil)sikloheks-1-en (165) bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

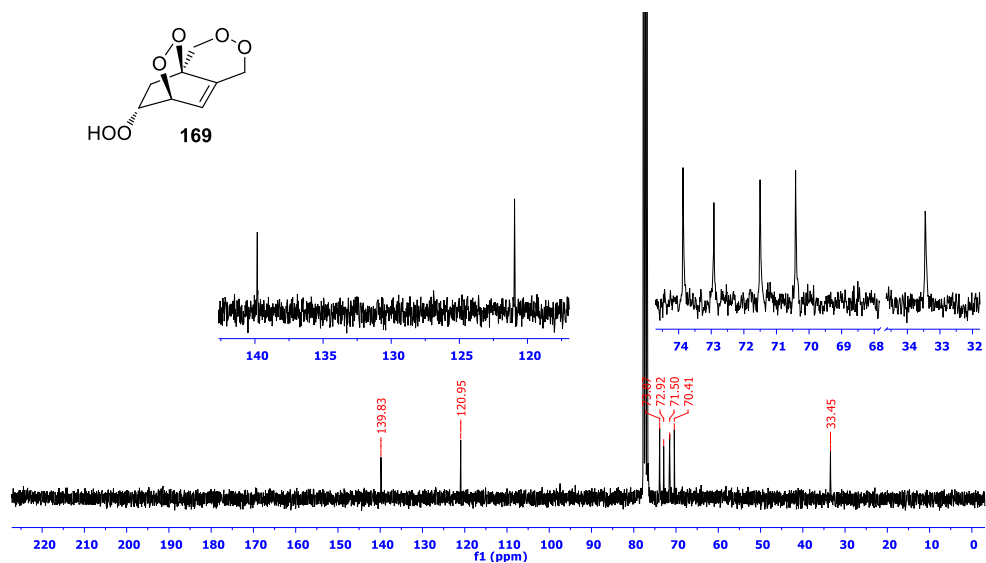
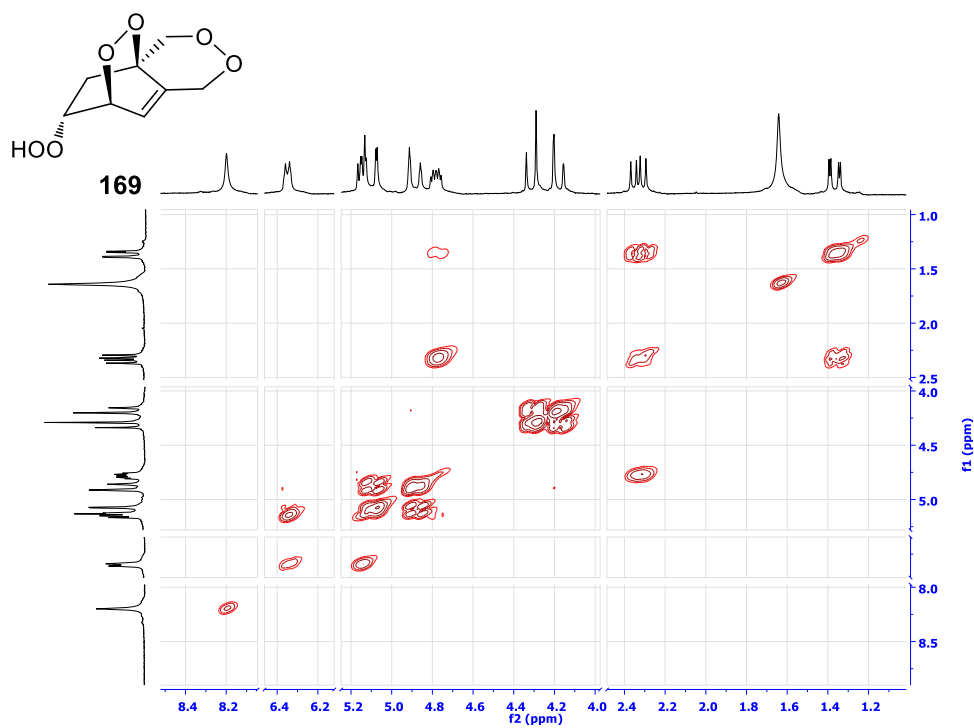
EK 5: Ekzosiklik Dien 166 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)**EK 6:** Ekzosiklik Dien 166 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

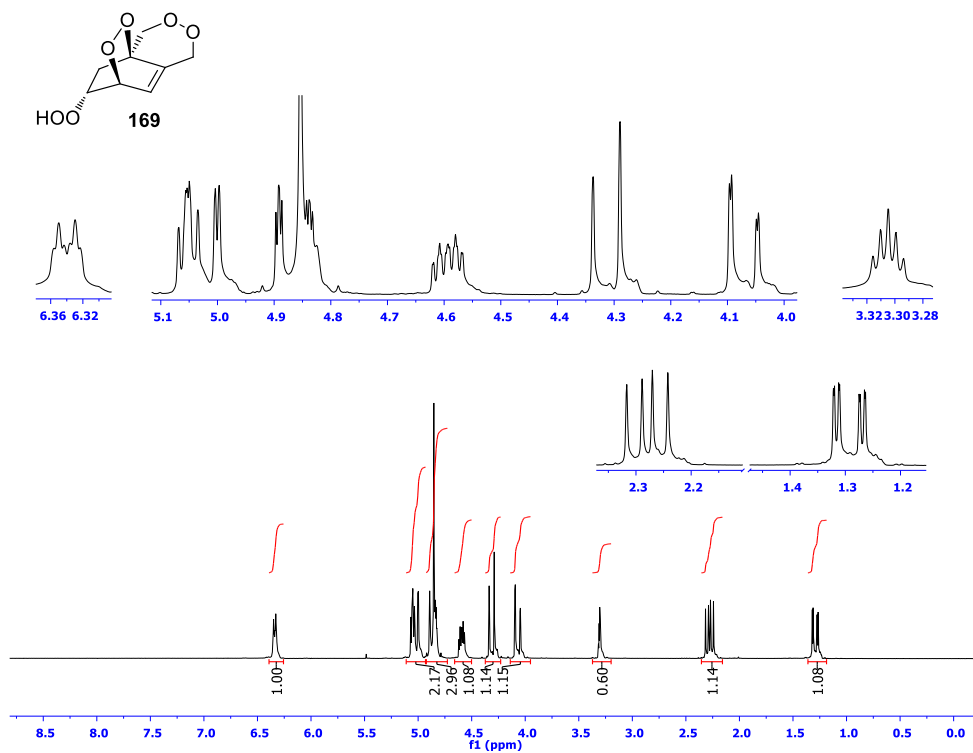
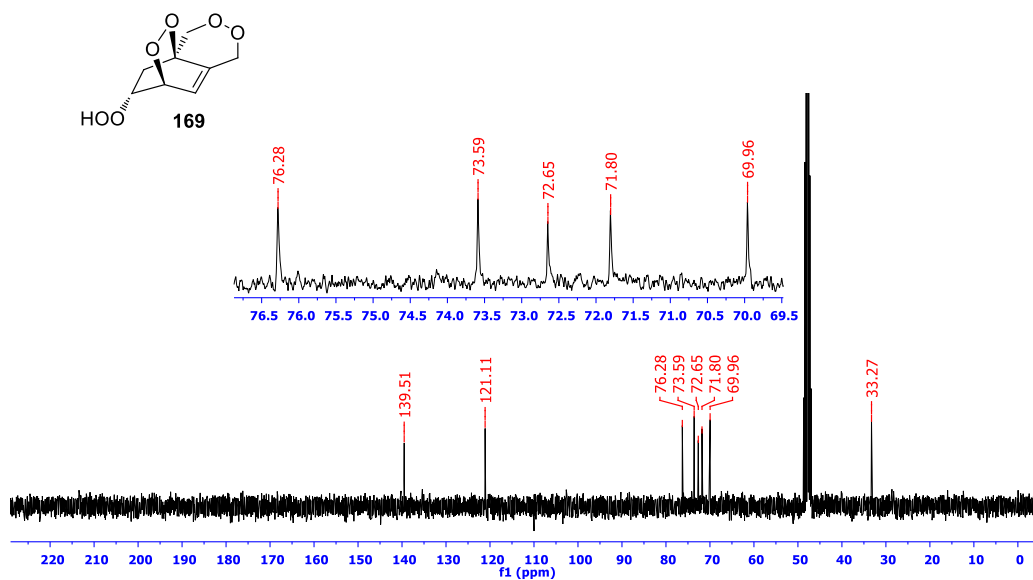
EK 7: Ekzosiklik Dien 166 bileşğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)EK 8: Ekzosiklik Dien 166 bileşğinin COSY spektrumu (CDCl₃)

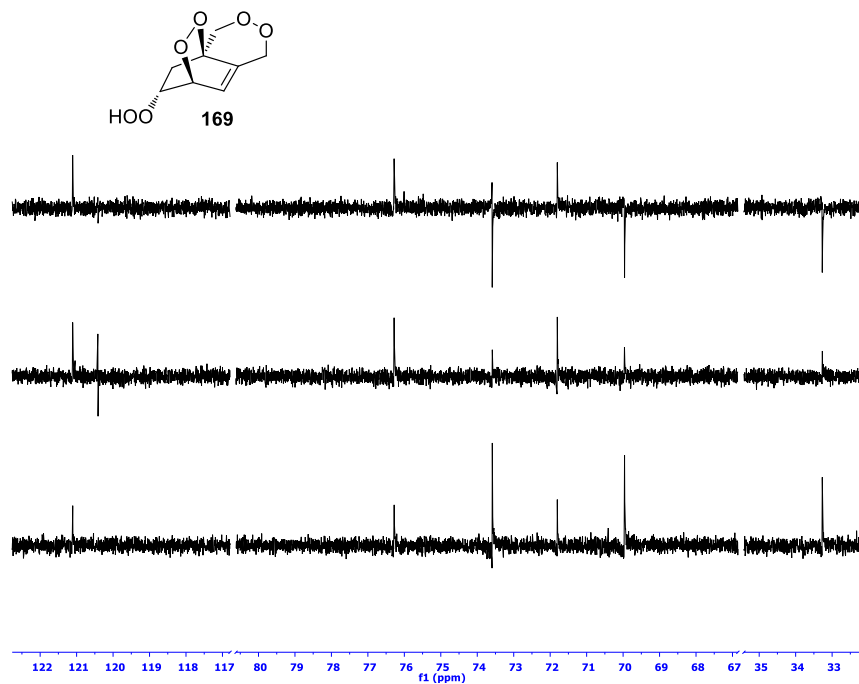
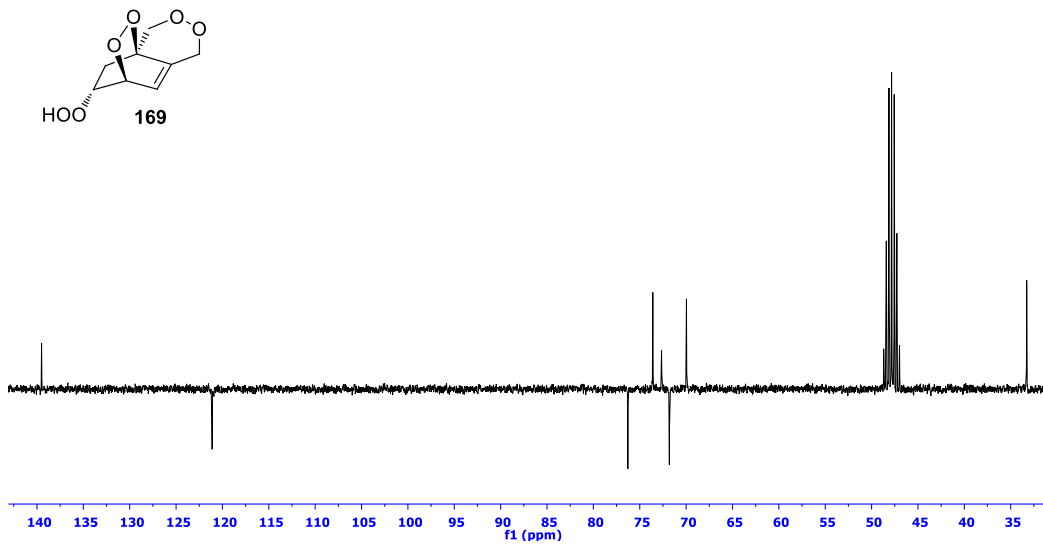
EK 9: Ekzosiklik Dien 166 bileşiğinin HETCOR spektrumu (CDCl₃)**EK 10:** Endoperoksit 167 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

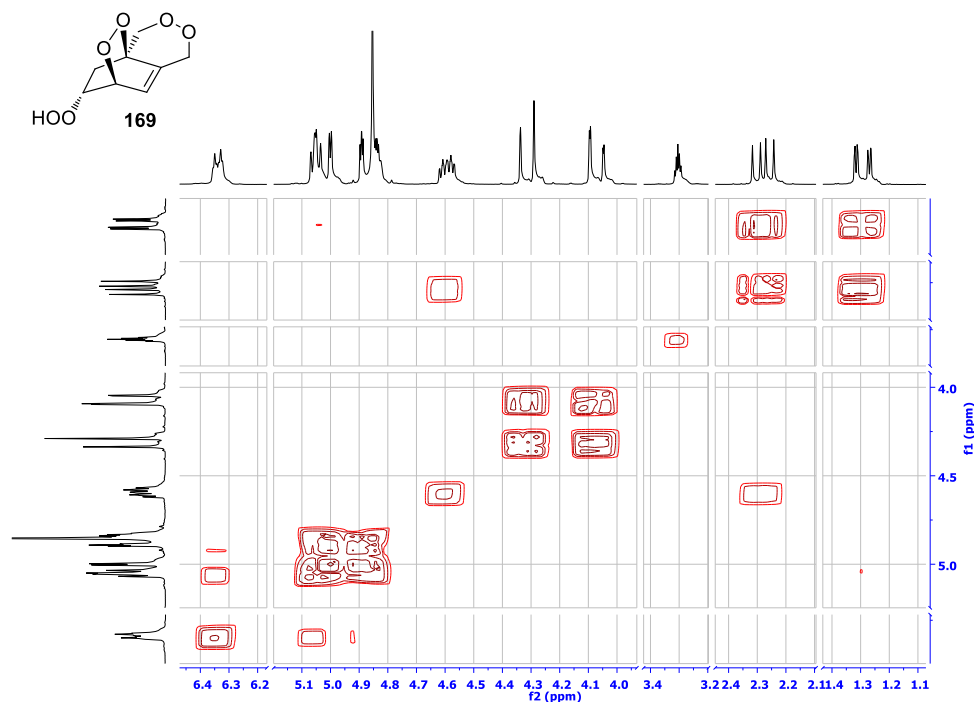
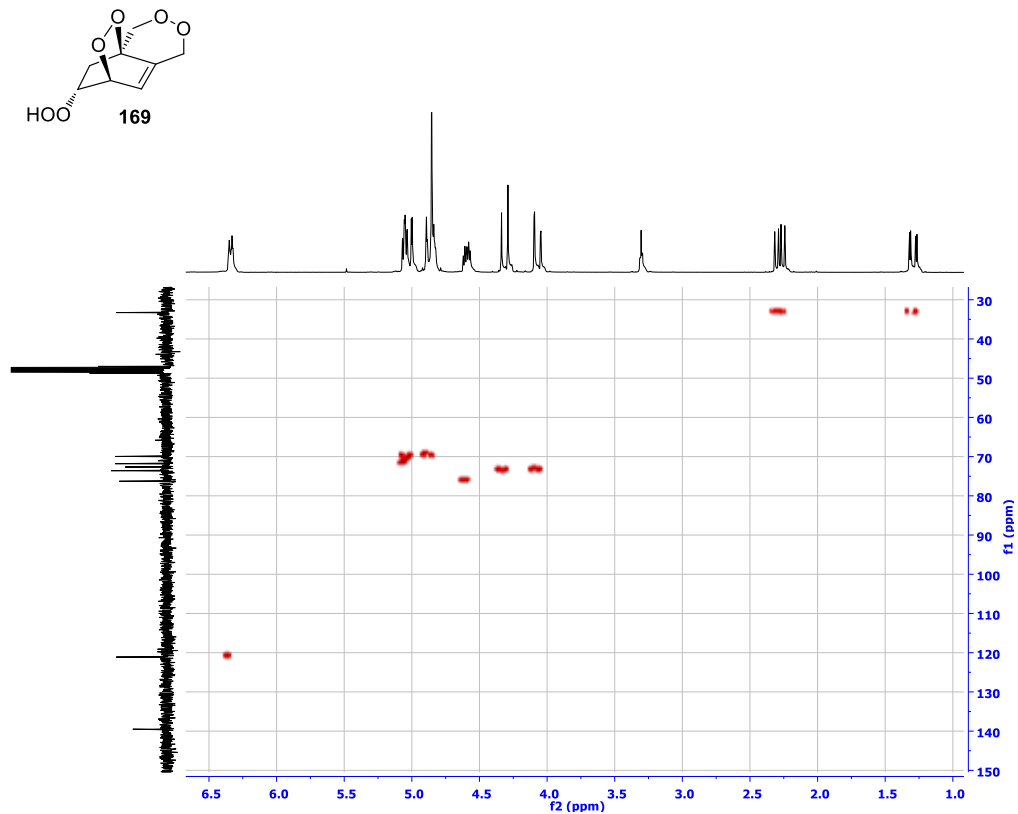
EK 11: Endopoksit 167 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 12: Benzoperoksit 8 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

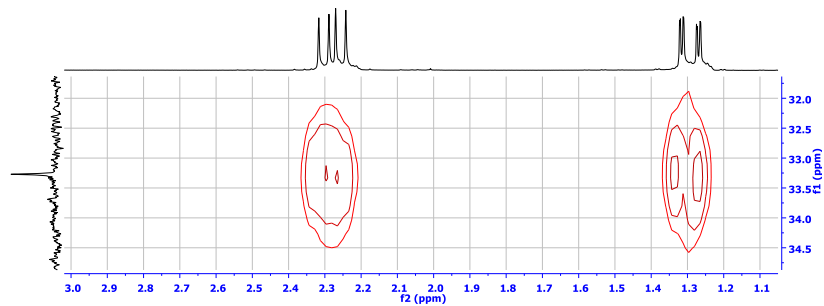
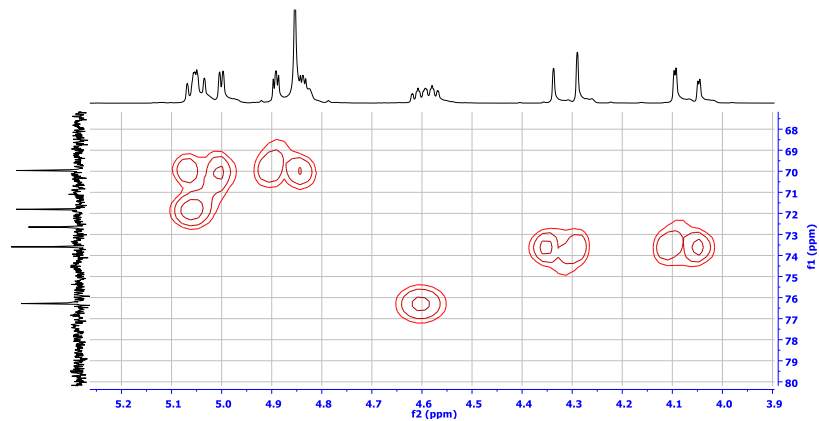
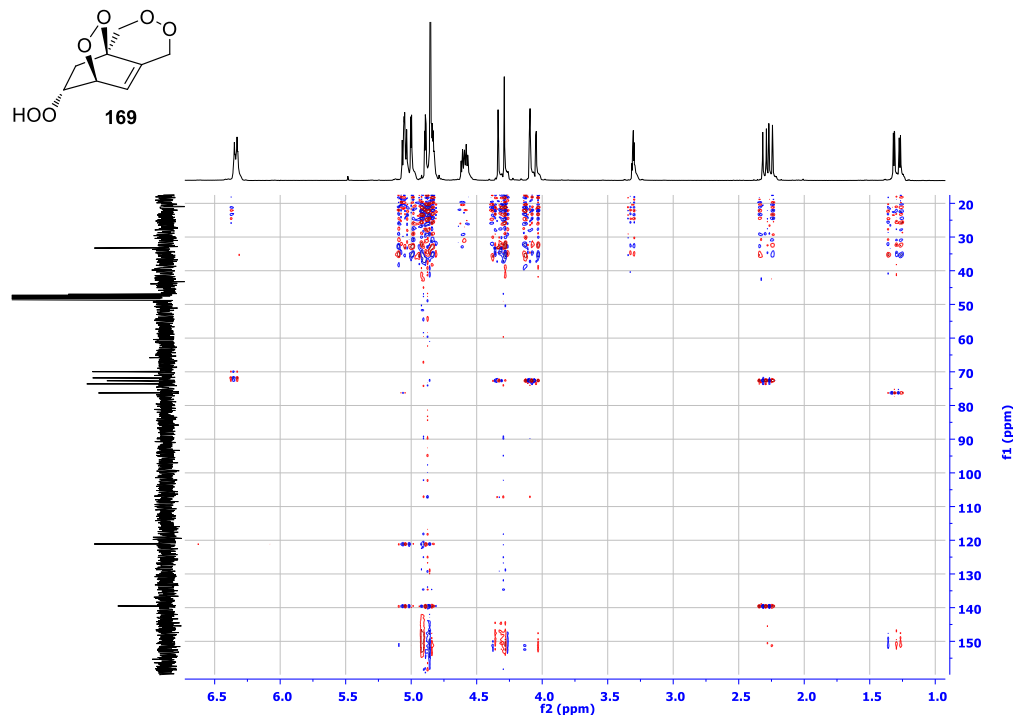
EK 13: Benzoperoksit 170 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 14: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

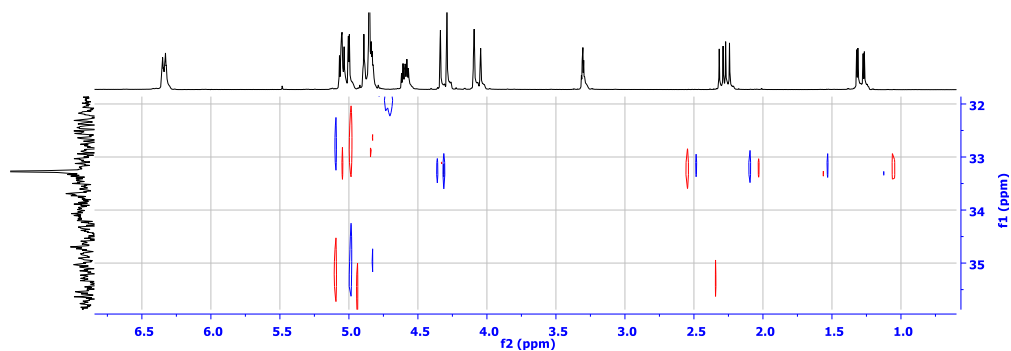
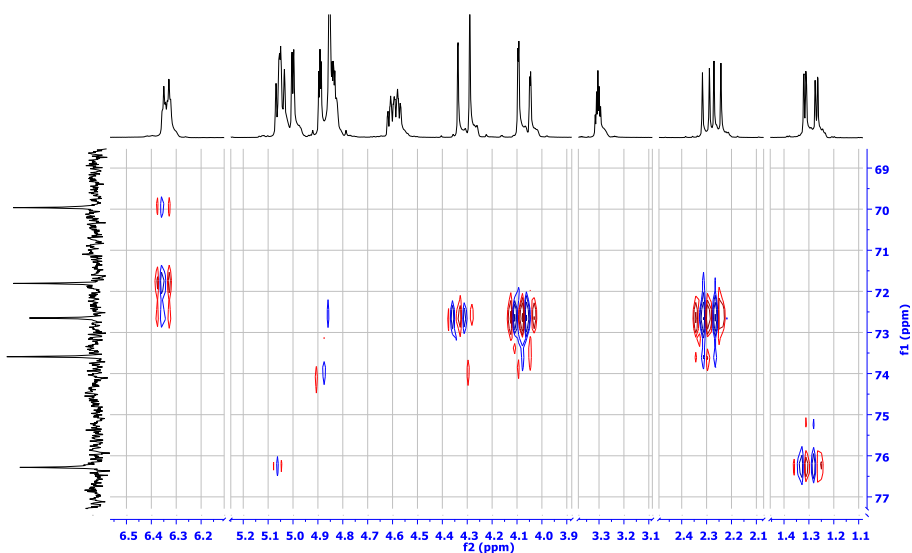
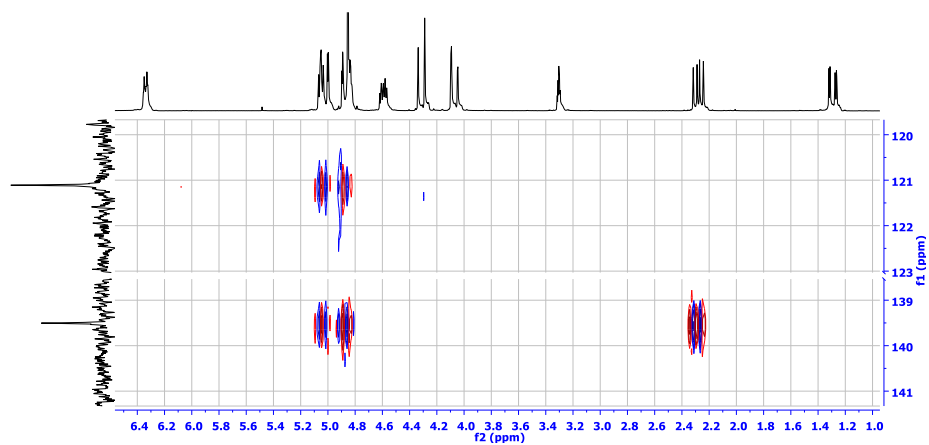
EK 15: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 16: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl_3)

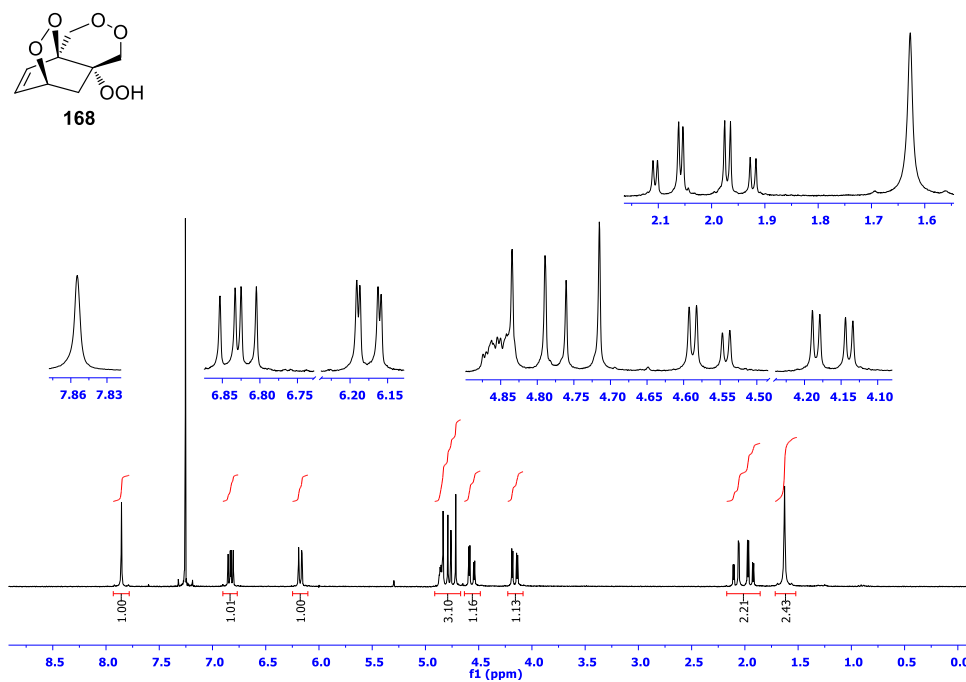
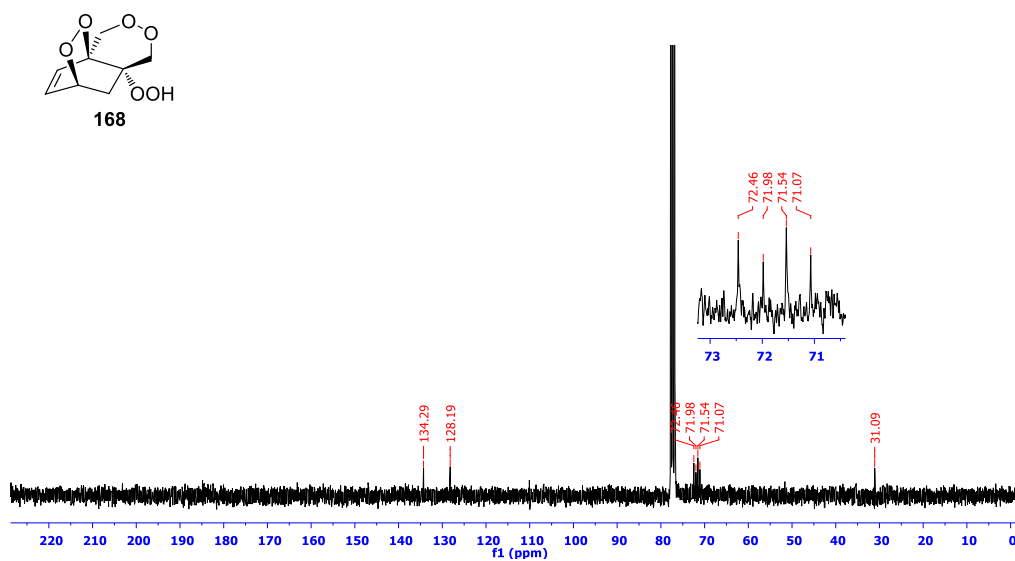
EK 17: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)EK 18: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CD_3OD)

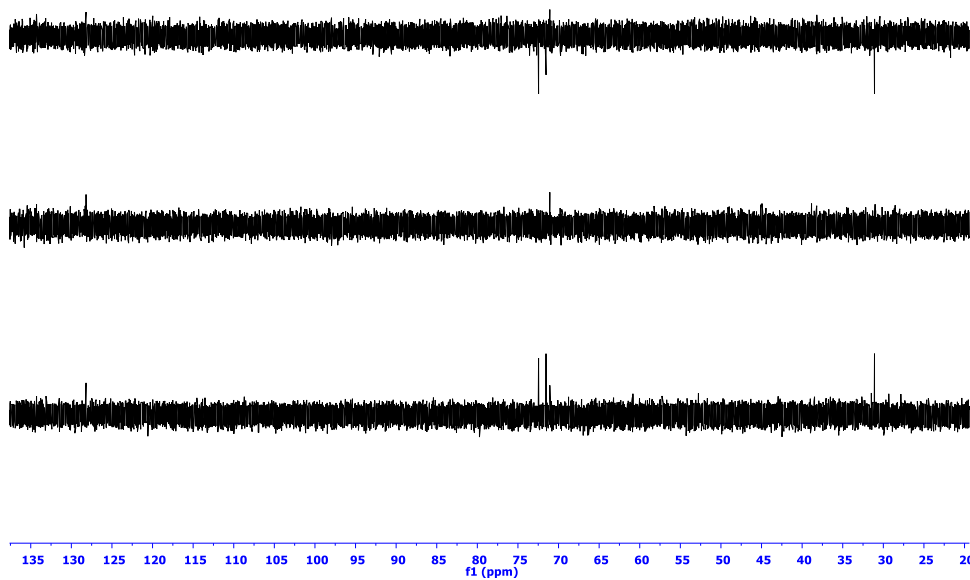
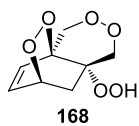
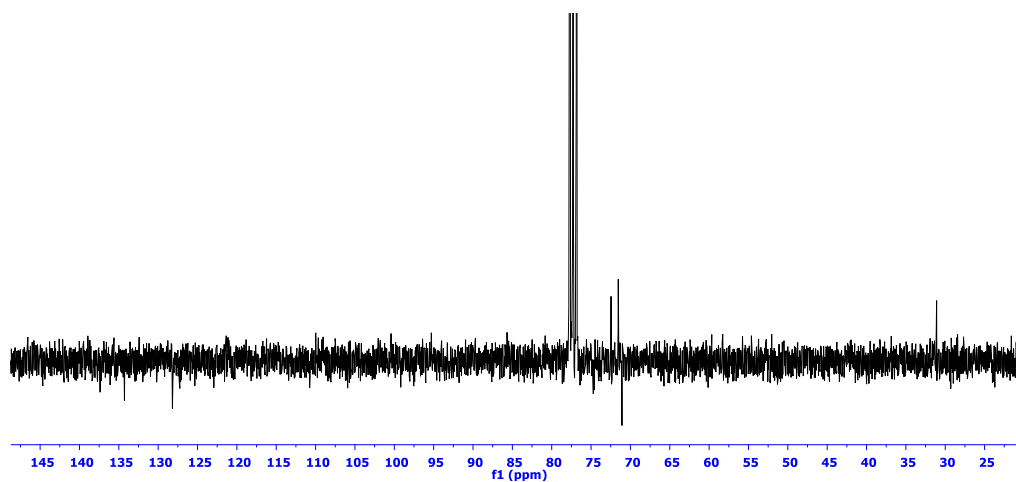
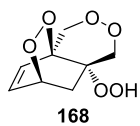
EK 19: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CD₃OD)**EK 20:** Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, CD₃OD)

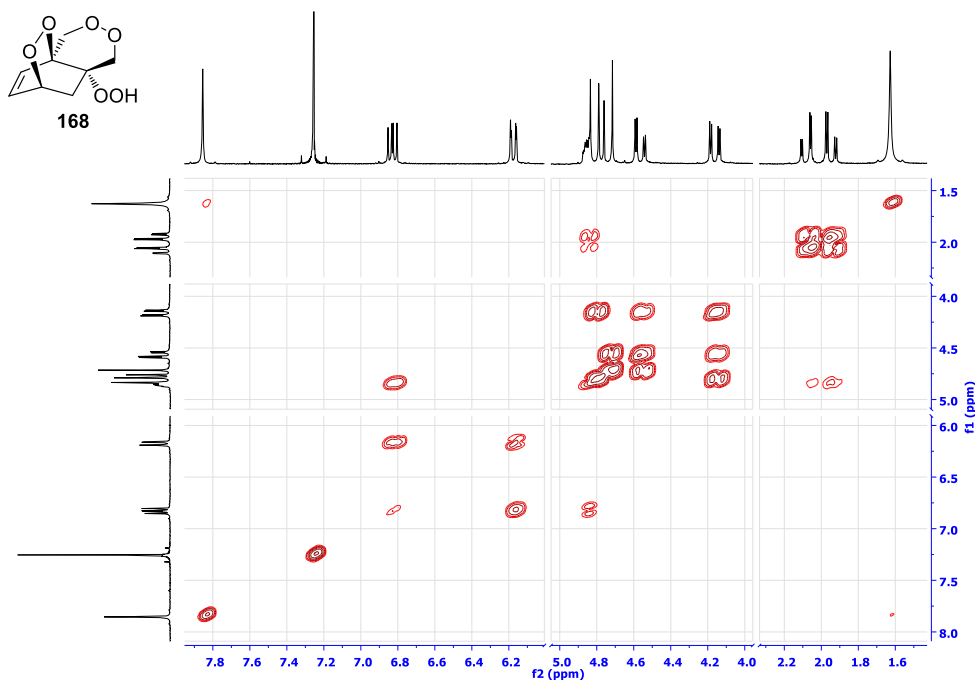
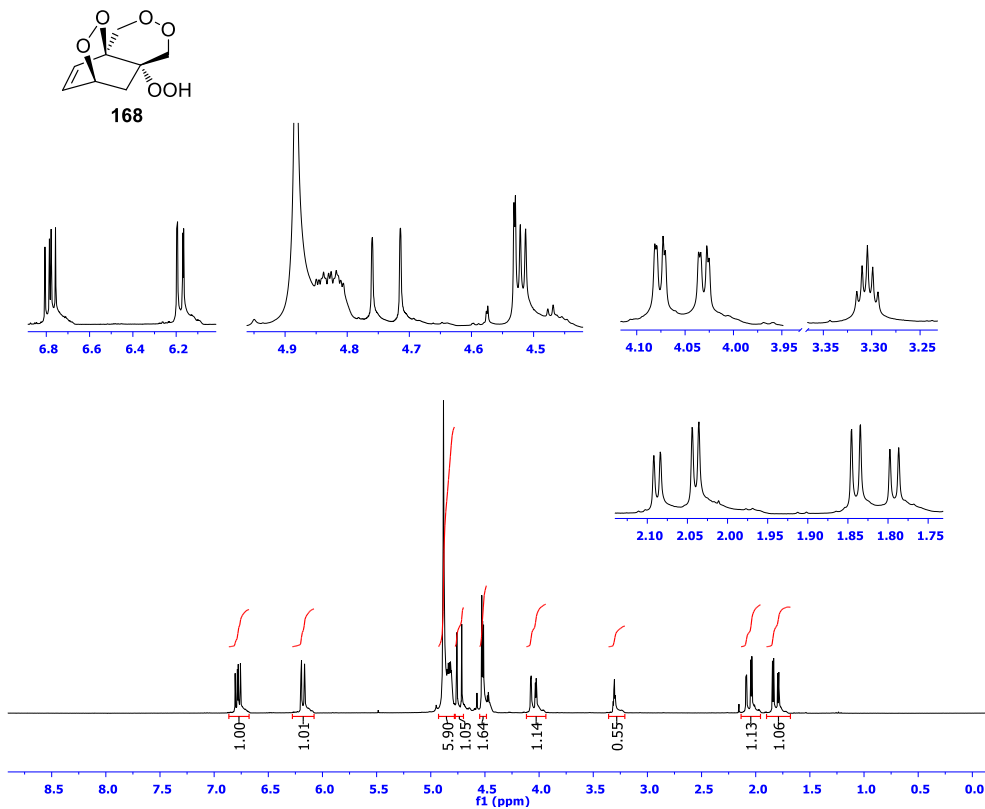
EK 21: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin COSY spektrumu (CD₃OD)EK 22: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 (CD₃OD)

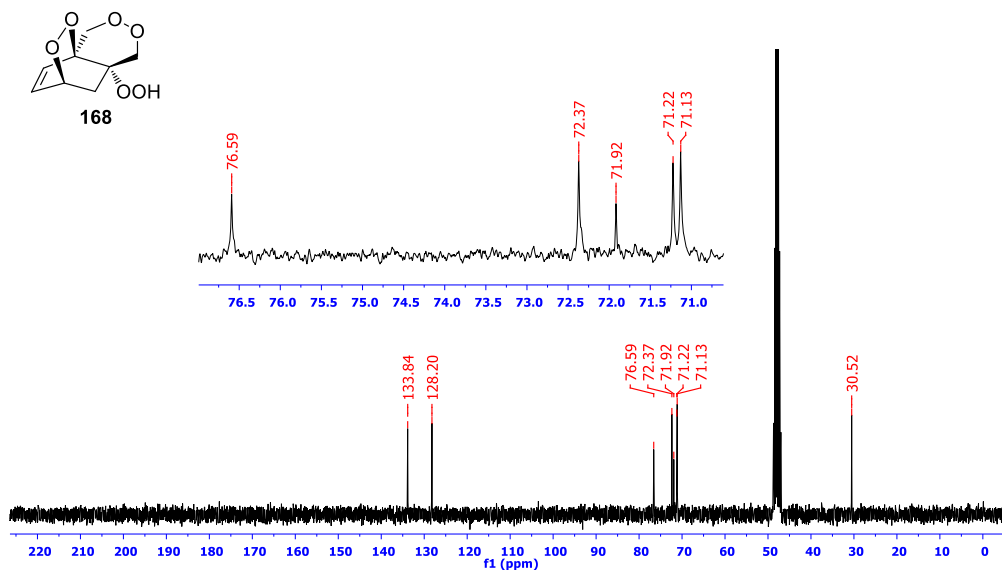
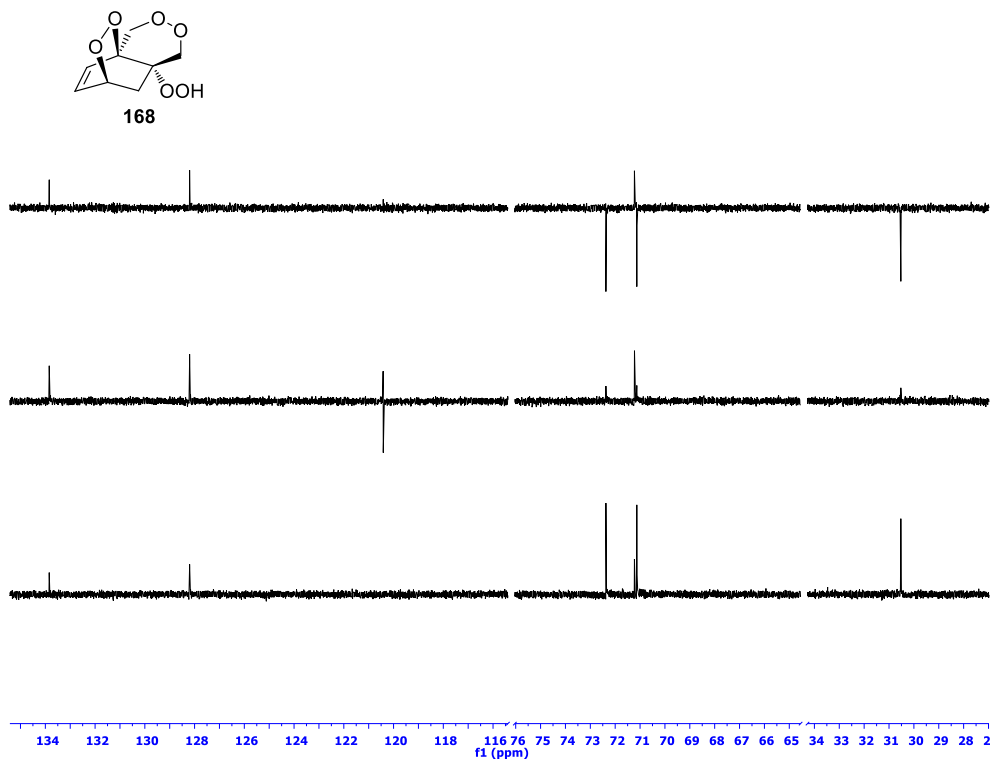
EK 23: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 (CD₃OD)EK 24: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin HMQC spektrumu-3 (CD₃OD)EK 25: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin HMBC spektrumu-1 (CD₃OD)

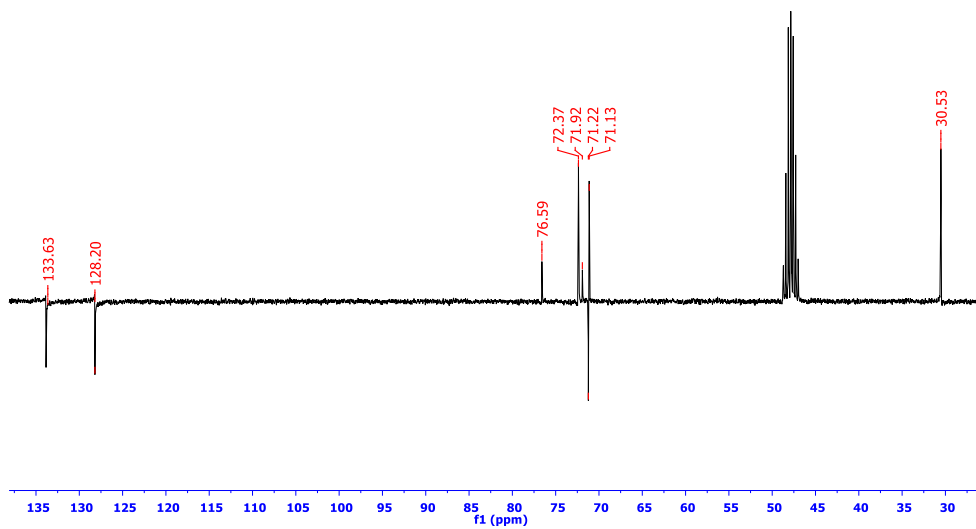
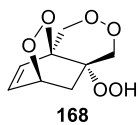
EK 26: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin HMBC spektrumu-2 (CD₃OD)EK 27: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin HMBC spektrumu-3 (CD₃OD)EK 28: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin HMBC spektrumu-4 (CD₃OD)

EK 29: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 30: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

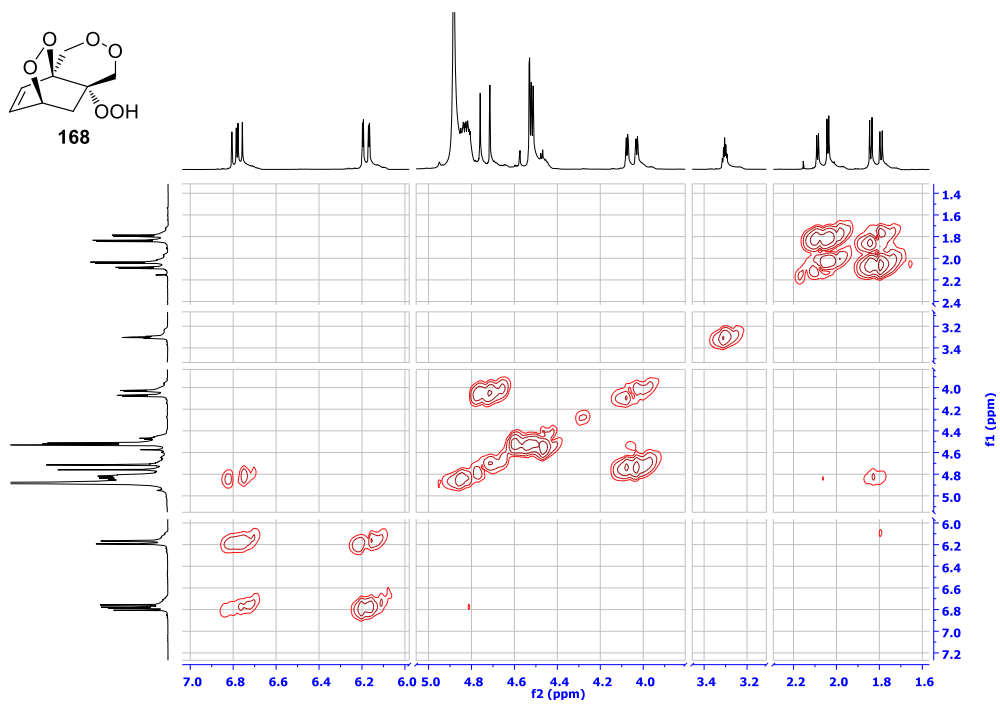
EK 31: Bisiklik peroksit 168 bileşğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)**EK 32:** Bisiklik peroksit 168 bileşğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)

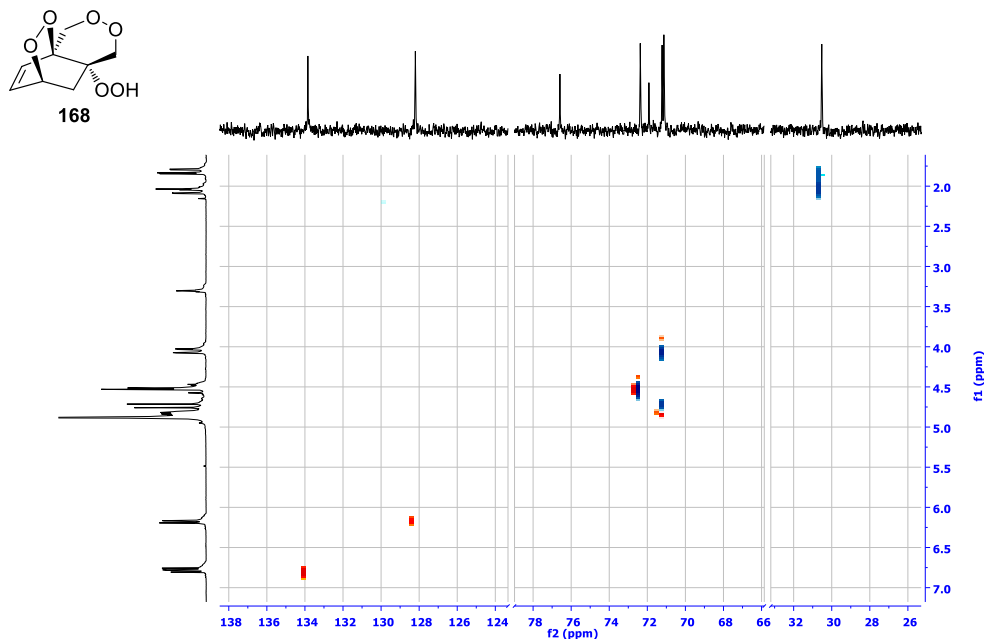
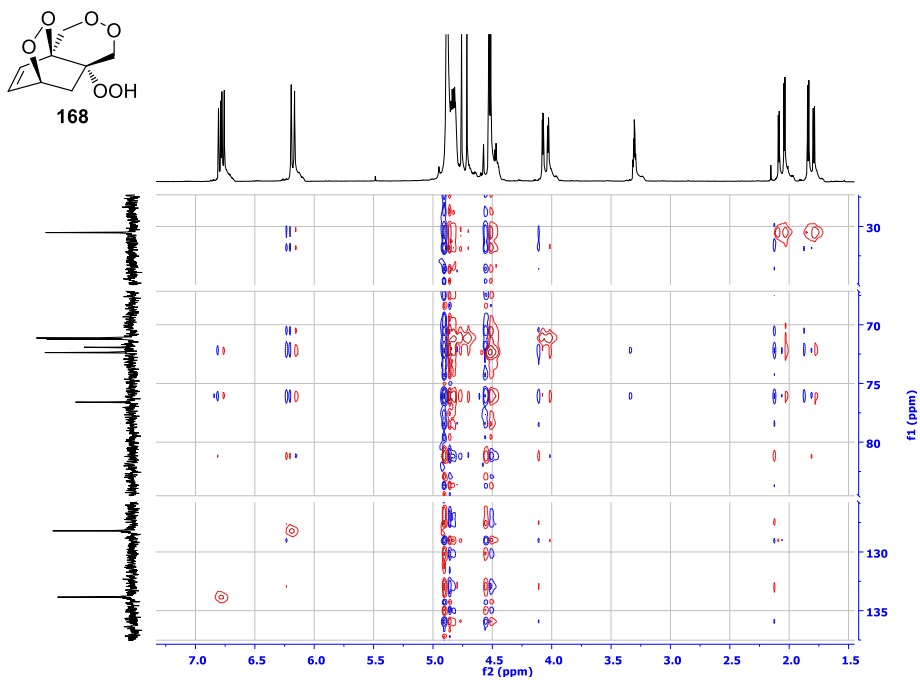
EK 33: Bisiklik peroksit 168 bileşğinin COSY spektrumu (CDCl₃)EK 34: Bisiklik peroksit 168 bileşğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CD₃OD)

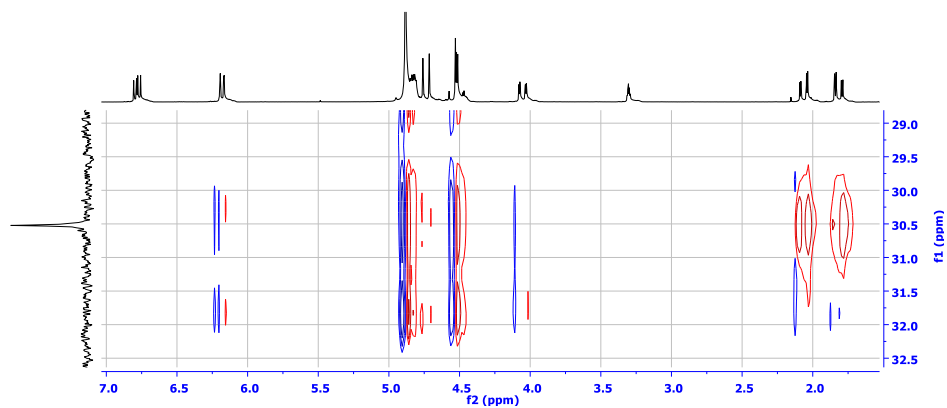
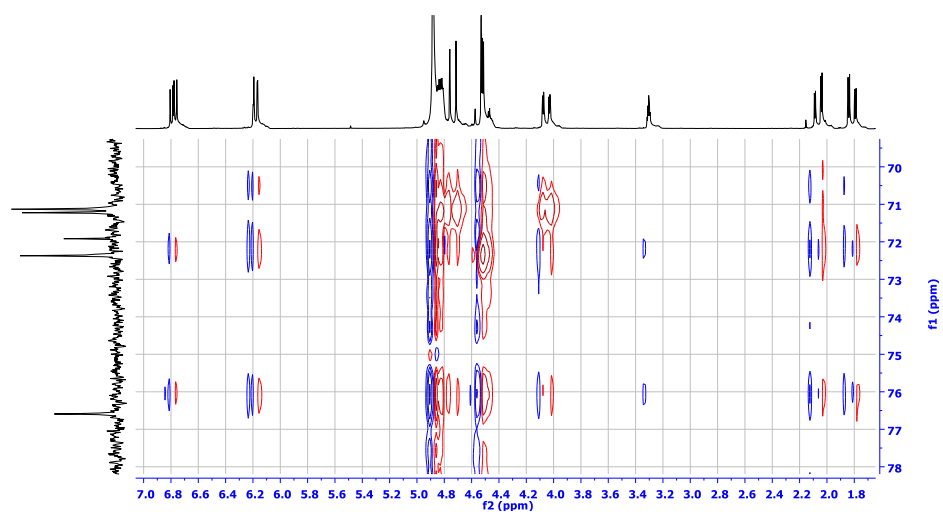
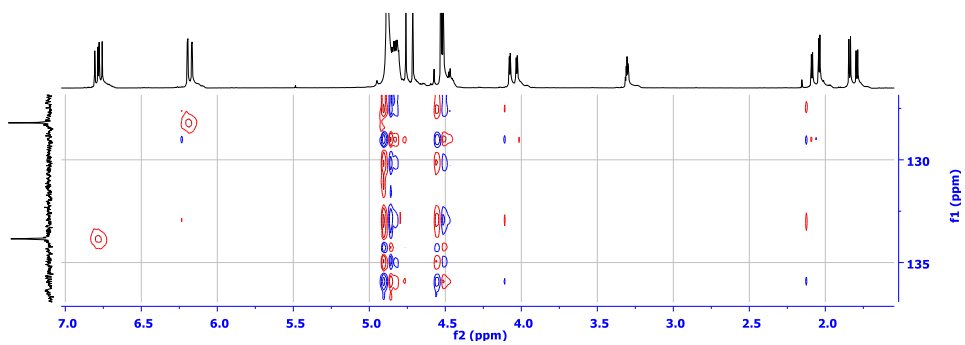
EK 35: Bisiklik peroksit 168 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CD_3OD)EK 36: Bisiklik peroksit 168 bileşiminin DEPT spektrumu (75 MHz, CD_3OD)

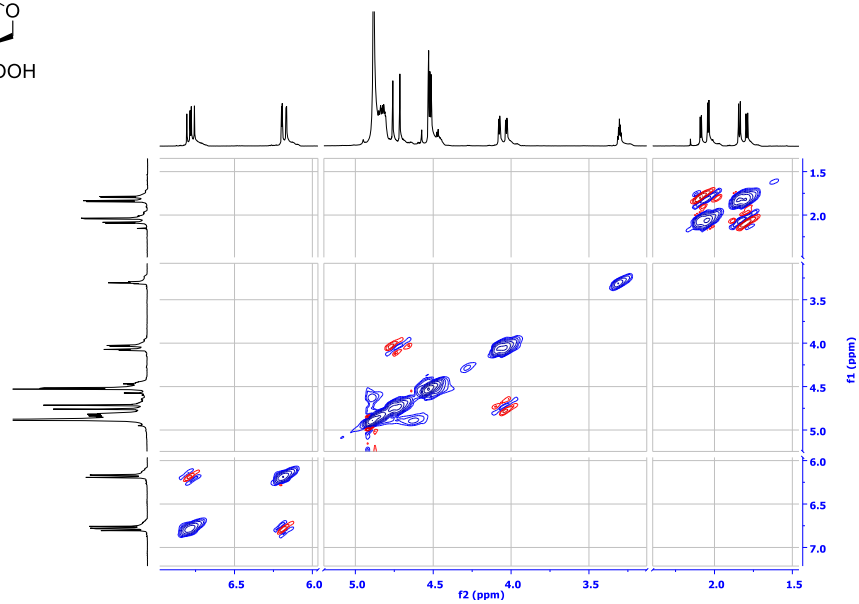
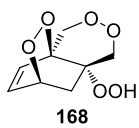
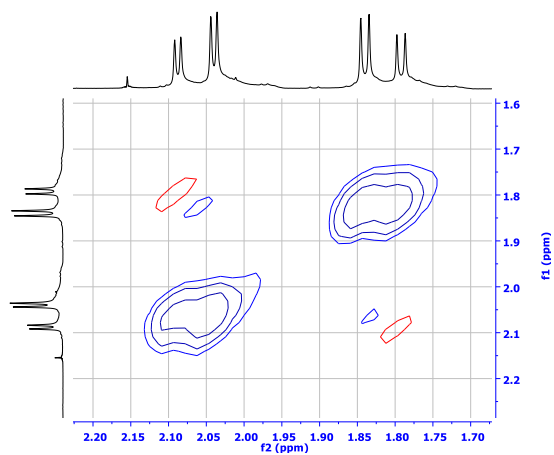
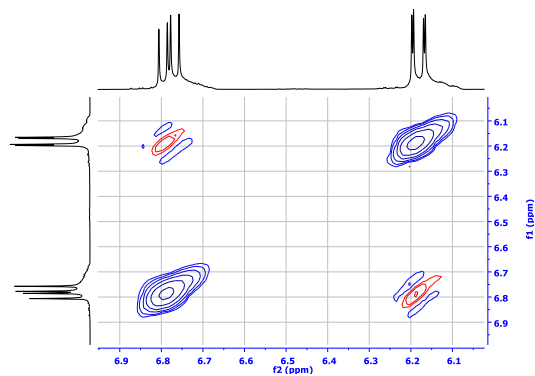
EK 37: Bisiklik peroksit 168 bileşğinin APT spektrumu (CD₃OD)

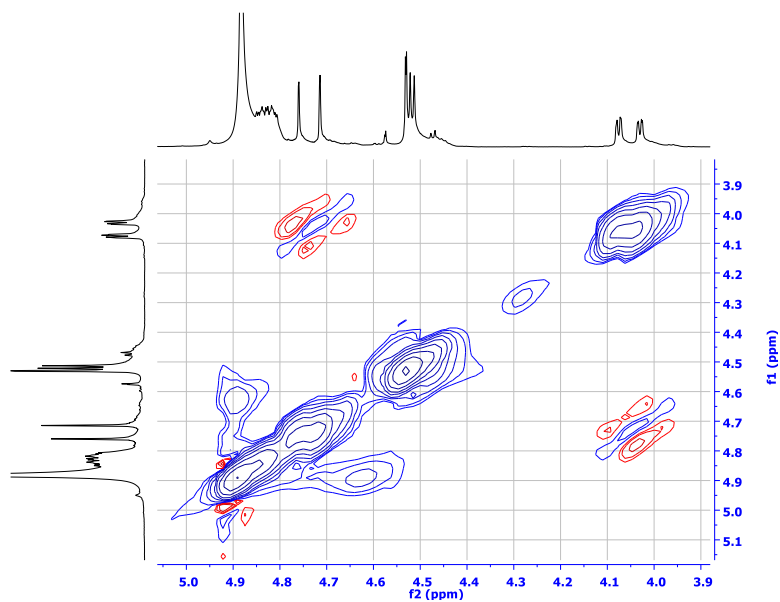
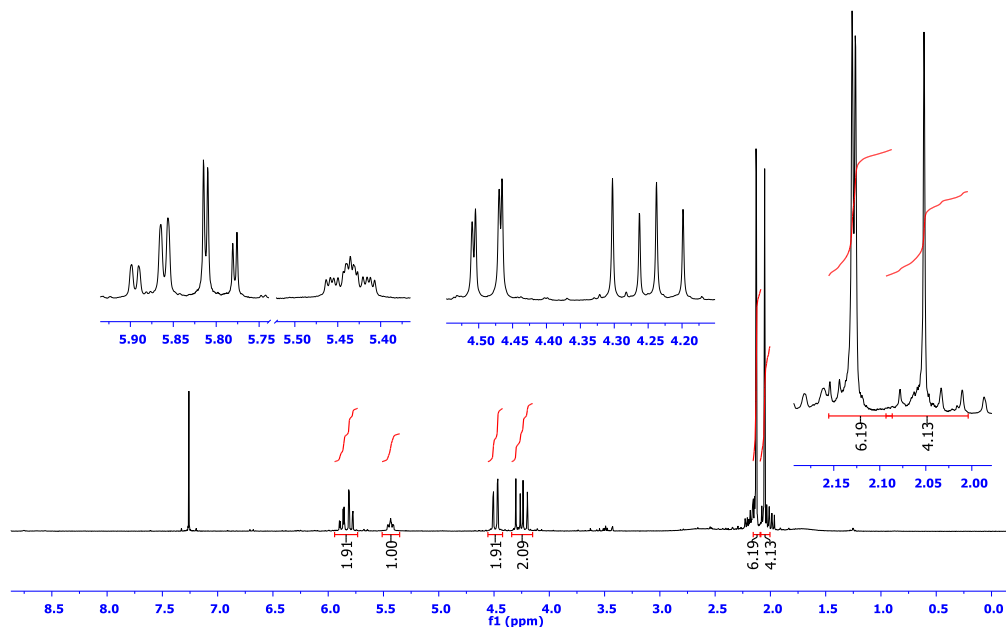
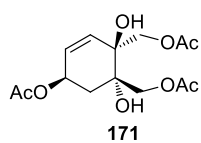
COSY

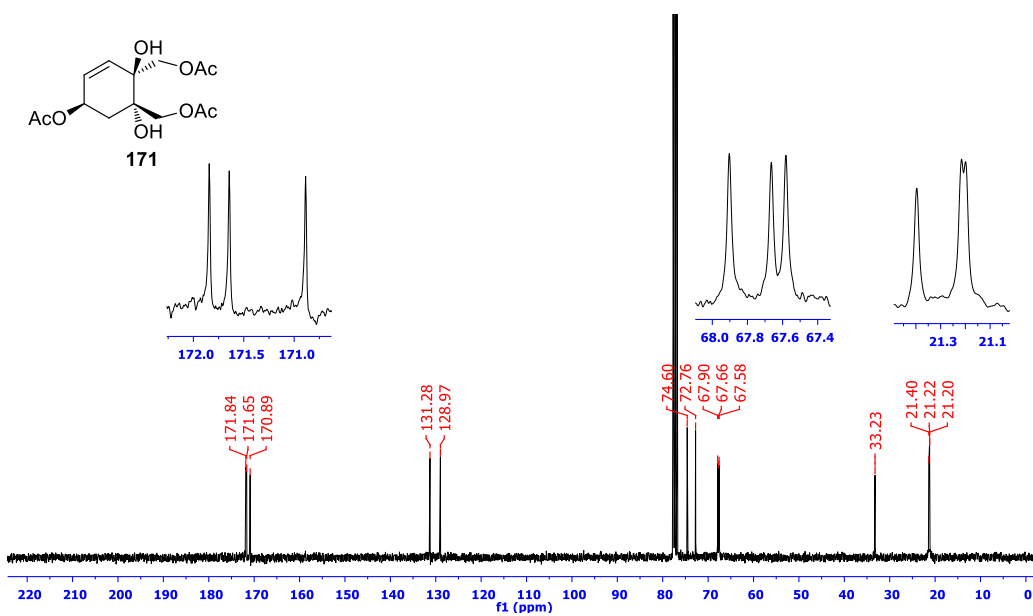
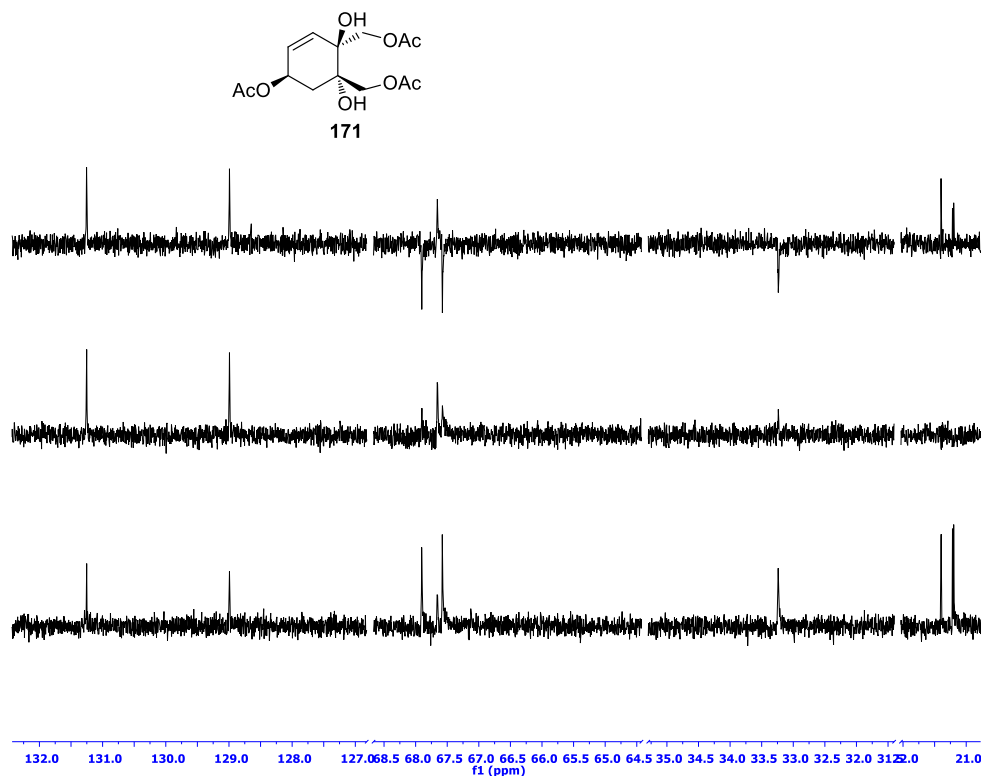


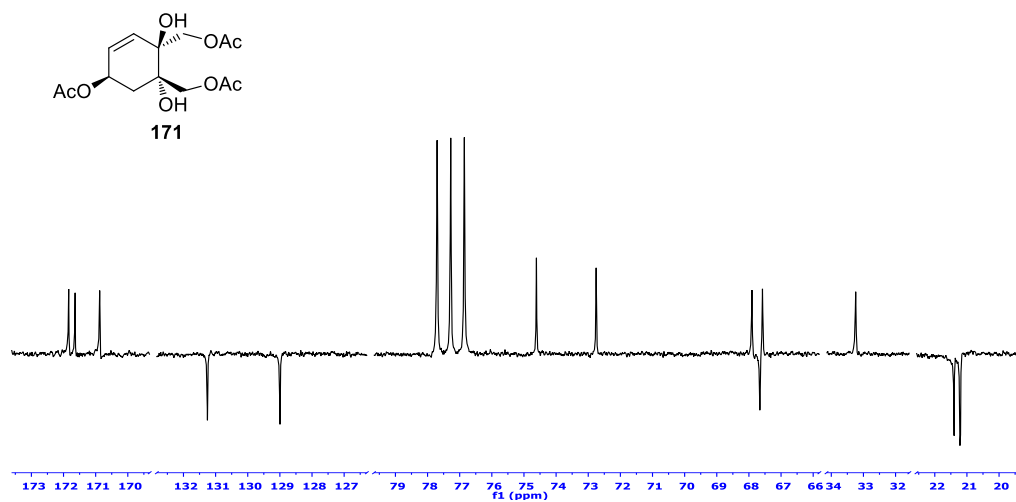
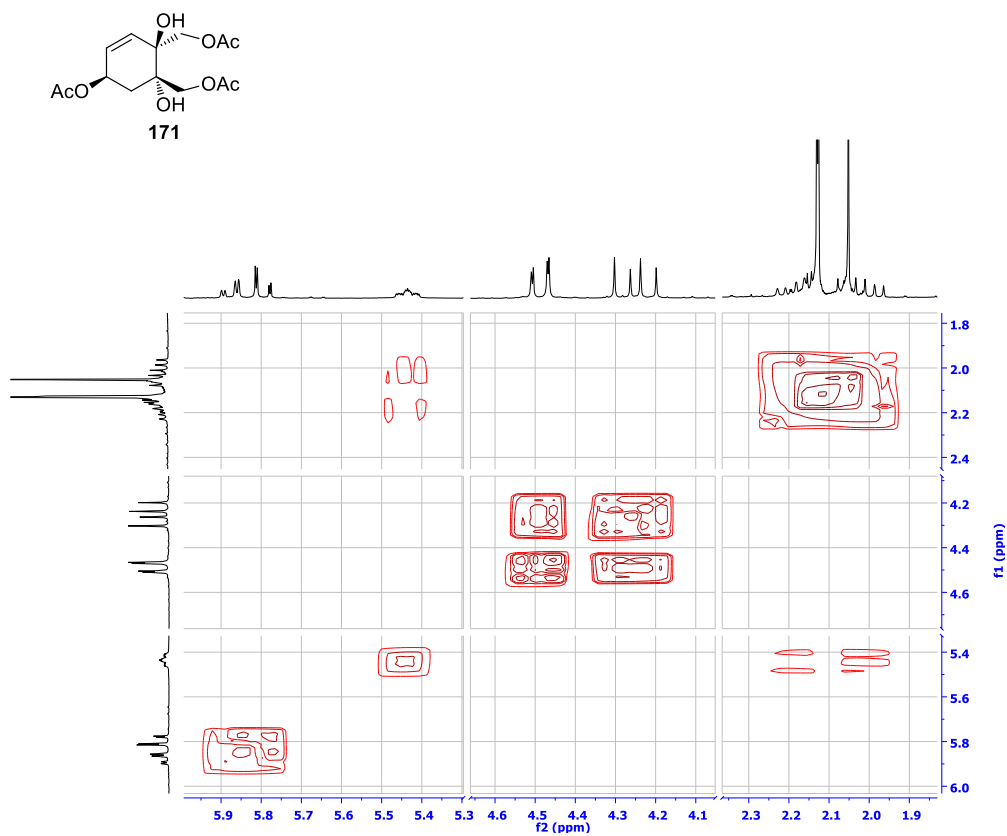
EK 38: Bisiklik peroksit 168 bileşğinin HETCOR spektrumu (CD₃OD)EK 39: Bisiklik peroksit 168 bileşğinin HMBC spektrumu-1 (CD₃OD)

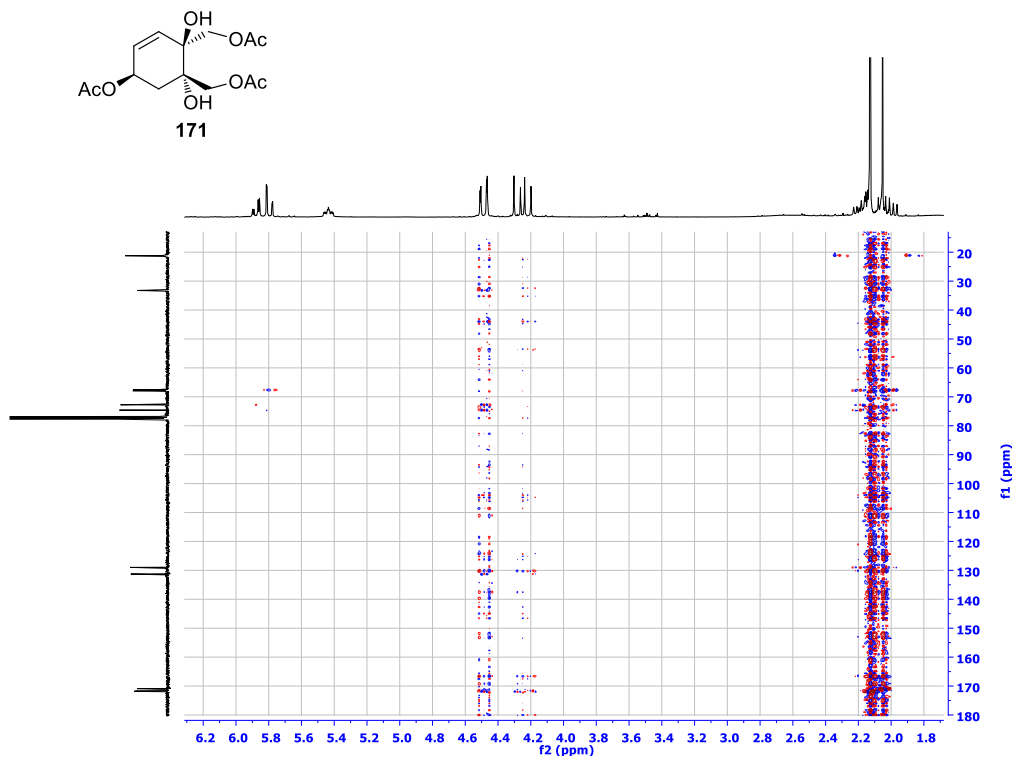
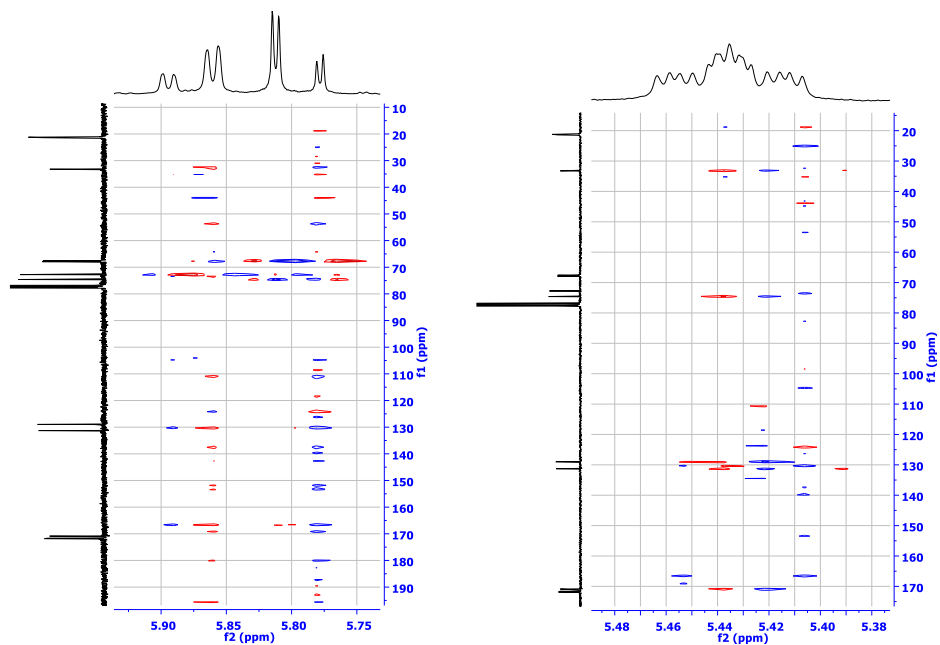
EK 40: Bisiklik peroksit 168 bileşğinin HMBC spektrumu-2 (CD₃OD)EK 41: Bisiklik peroksit 168 bileşğinin HMBC spektrumu-3 (CD₃OD)EK 42: Bisiklik peroksit 168 bileşğinin HMBC spektrumu-4 (CD₃OD)

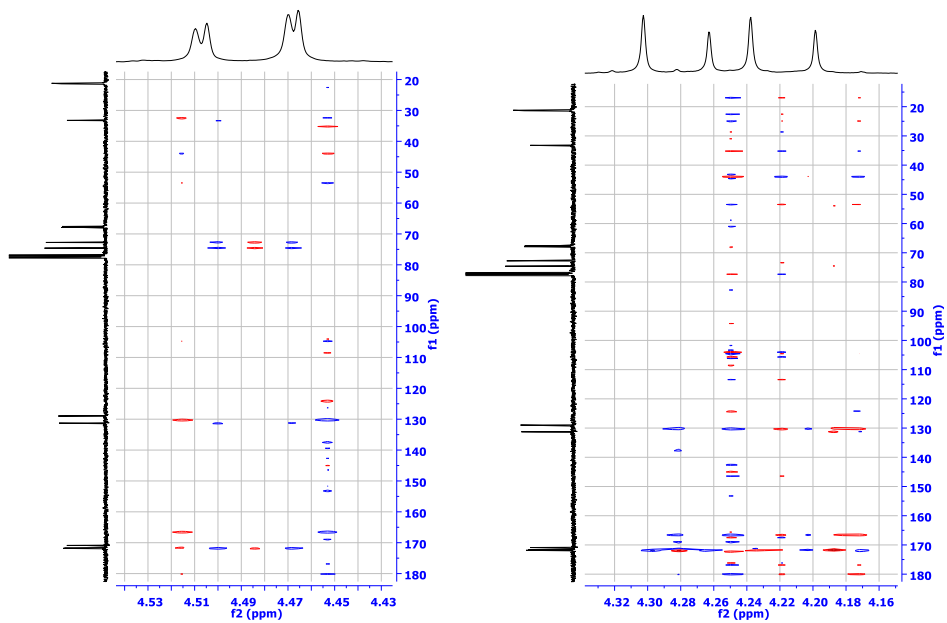
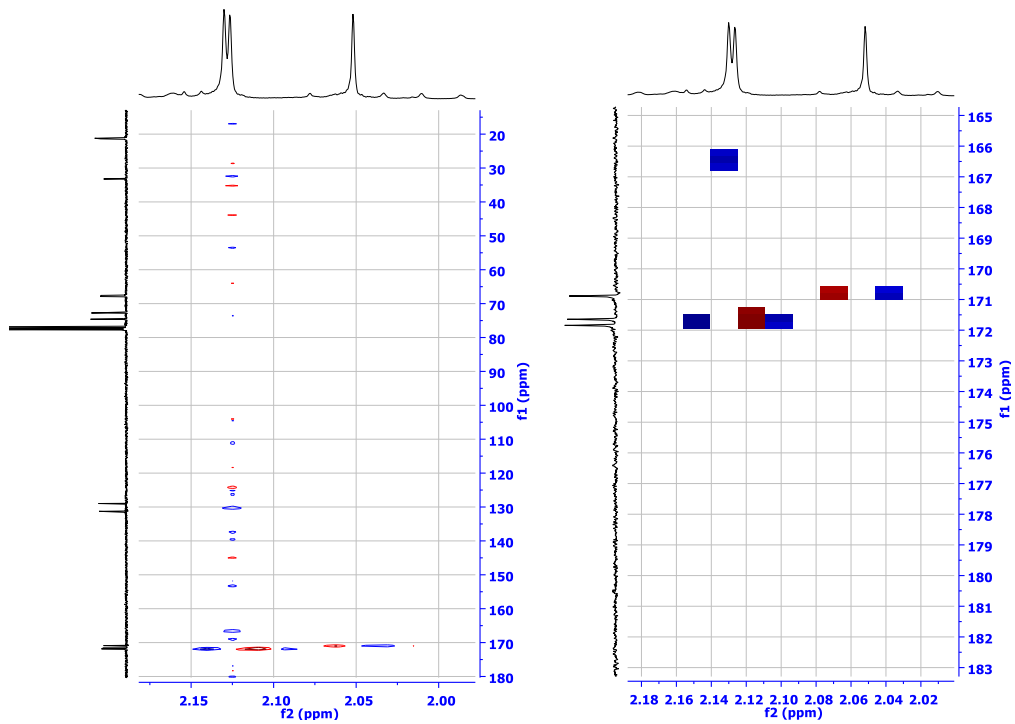
EK 43: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin NOESY spektrumu-1 (CD₃OD)**EK 44:** Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin NOESY spektrumu-2 (CD₃OD)**EK 45:** Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin NOESY spektrumu-3 (CD₃OD)

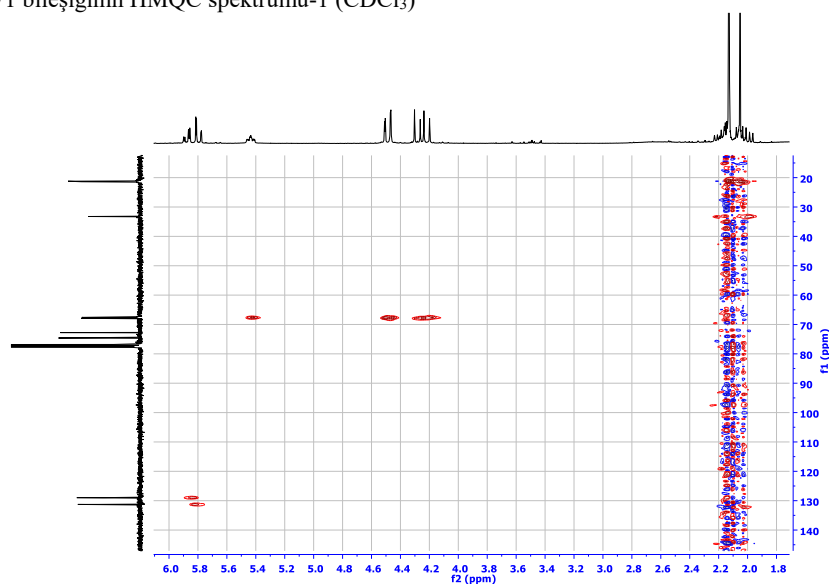
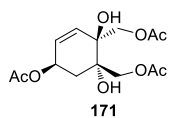
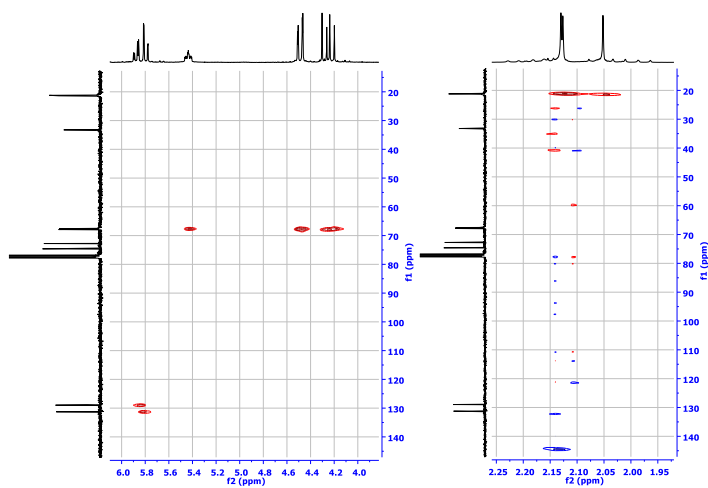
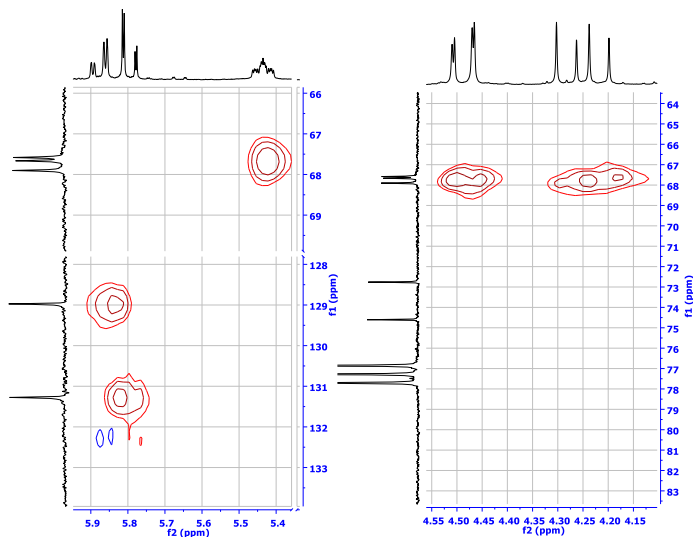
EK 46: Bisiklik peroksit 168 bileşiminin NOESY spektrumu-4 (CD₃OD)EK 48: Triasetat 171 bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

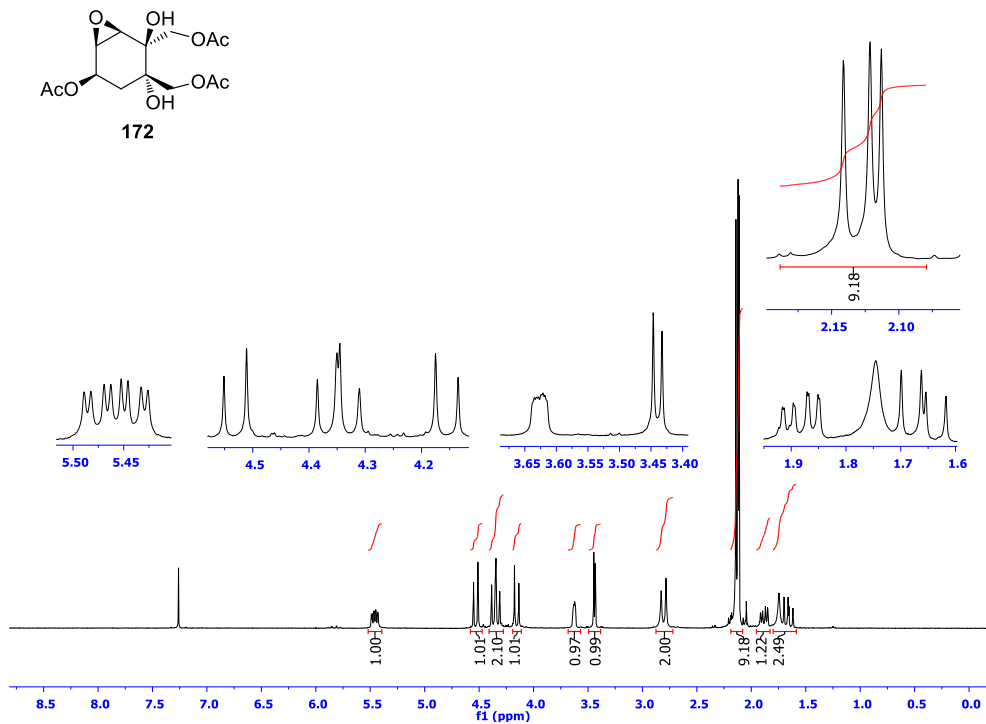
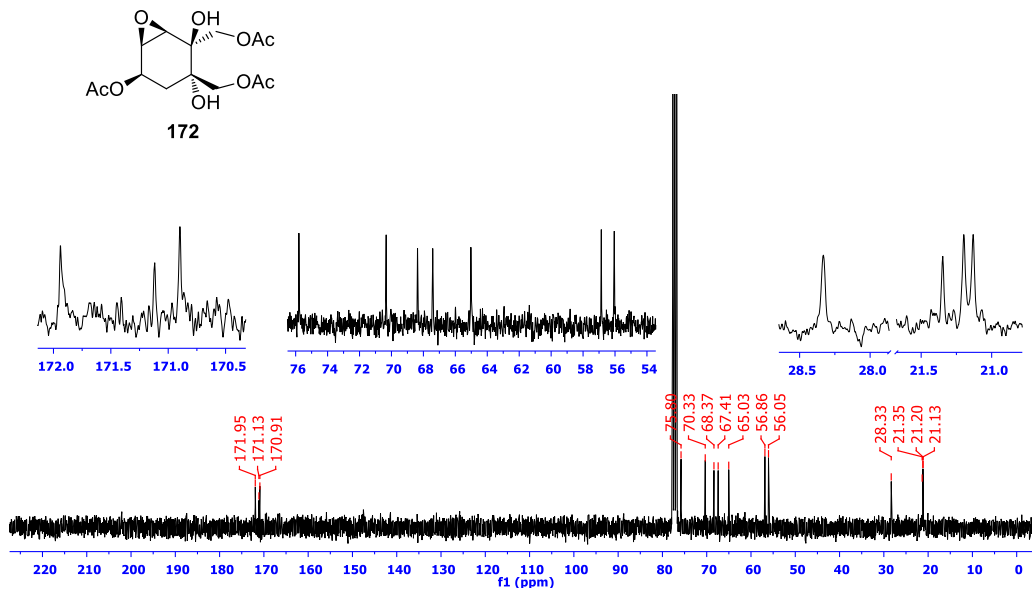
EK 49: Triasetat 171 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 50: Triasetat 171 bileşiminin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

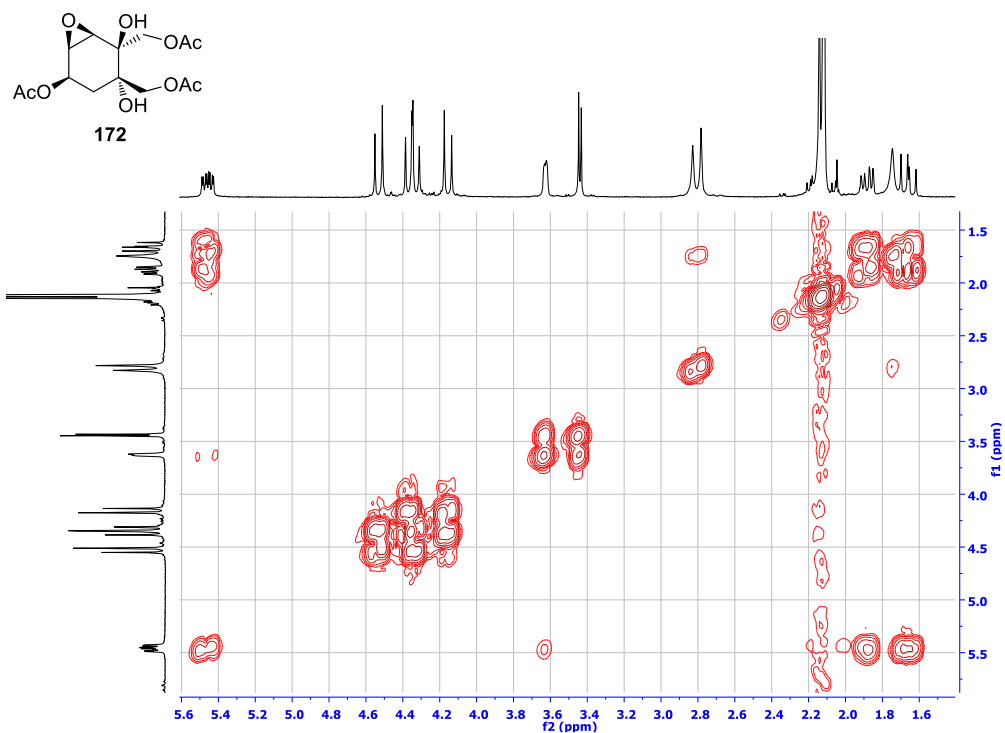
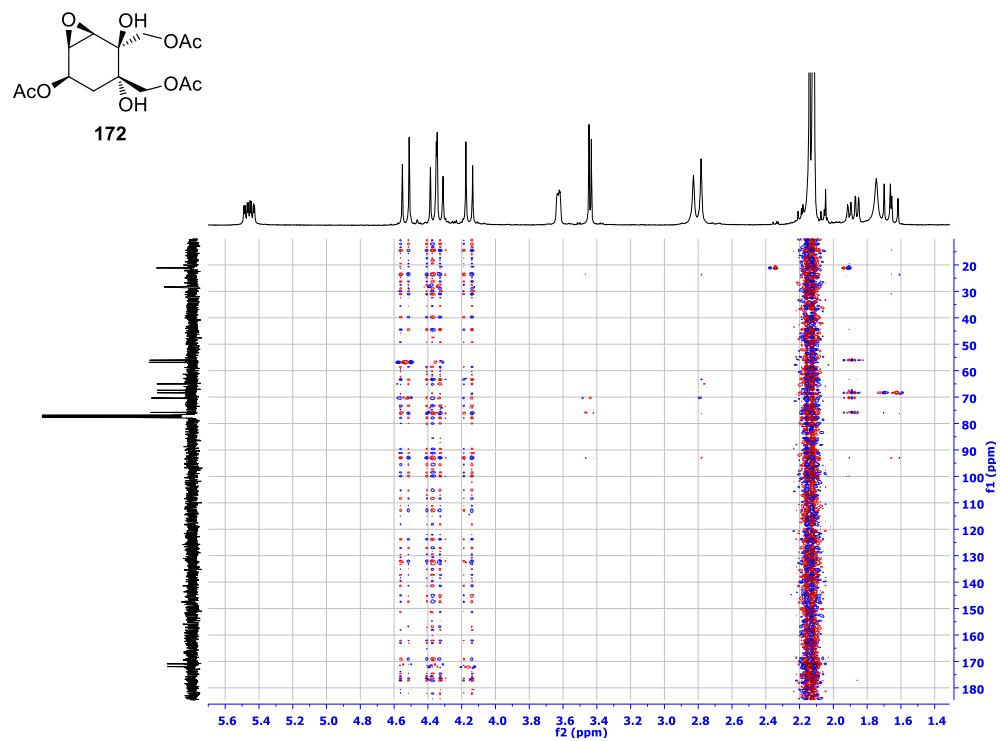
EK 51: Triasetat 171 bileşiminin APT spektrumu (75 MHz, CDCl_3)**EK 52:** Triasetat 171 bileşiminin COSY spektrumu (CDCl_3)

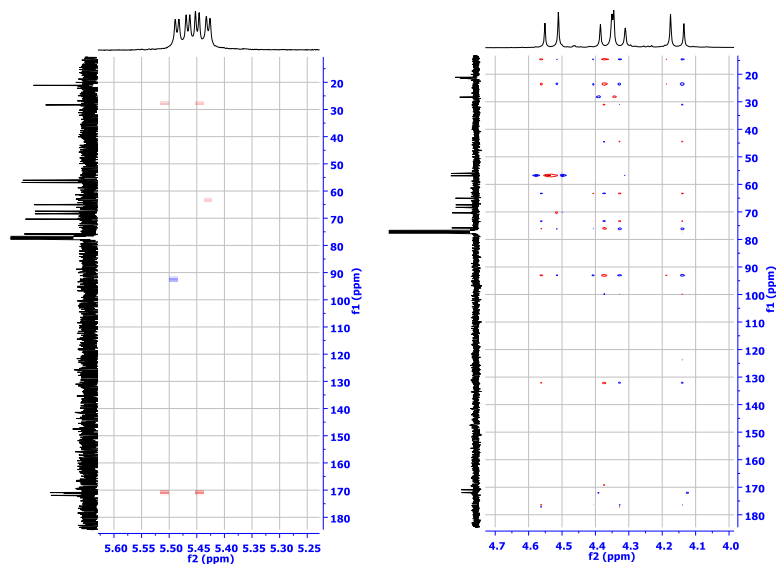
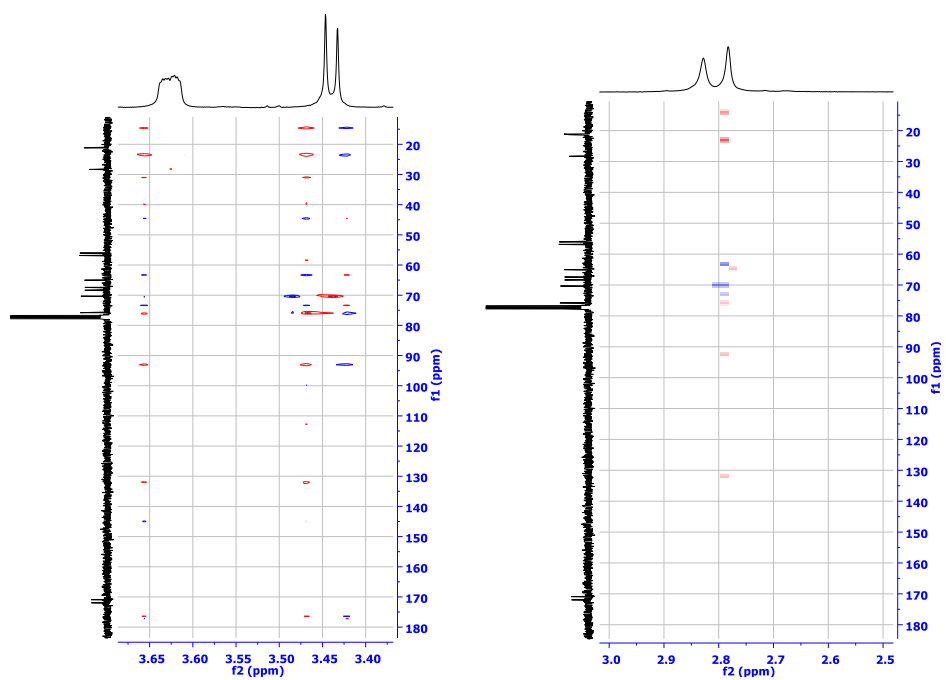
EK 53: Triasetat 171 bileşiminin HMBC spektrumu-1 (CDCl₃)EK 54: Triasetat 171 bileşiminin HMBC spektrumu-2 (CDCl₃)

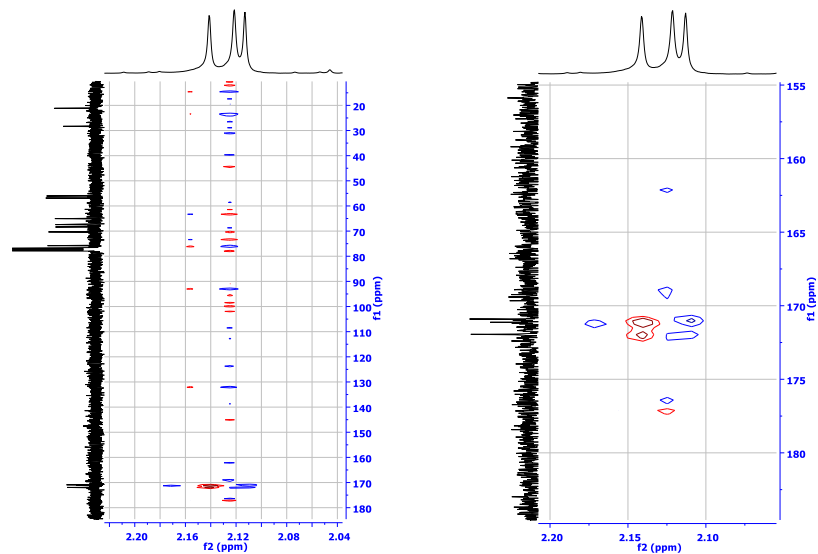
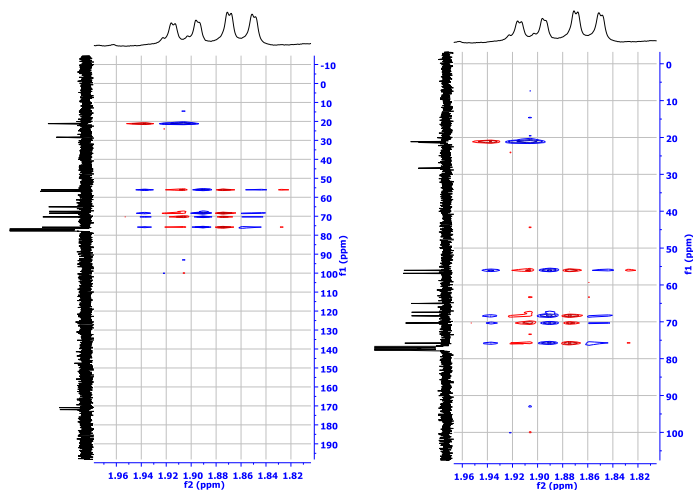
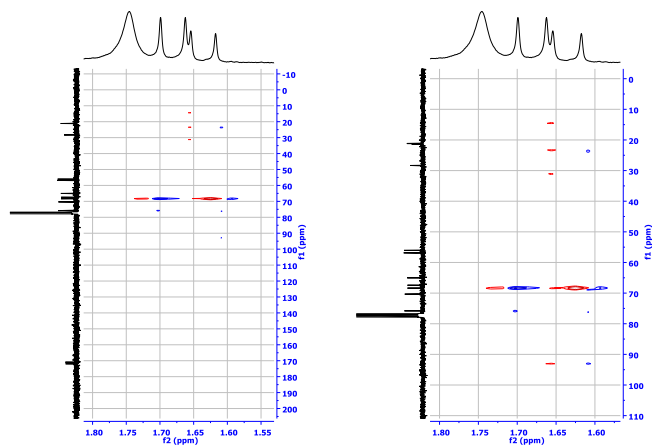
EK 55: Triasetat 171 bileşiminin HMBC spektrumu-3 (CDCl₃)EK 56: Triasetat 171 bileşiminin HMBC spektrumu-4 (CDCl₃)

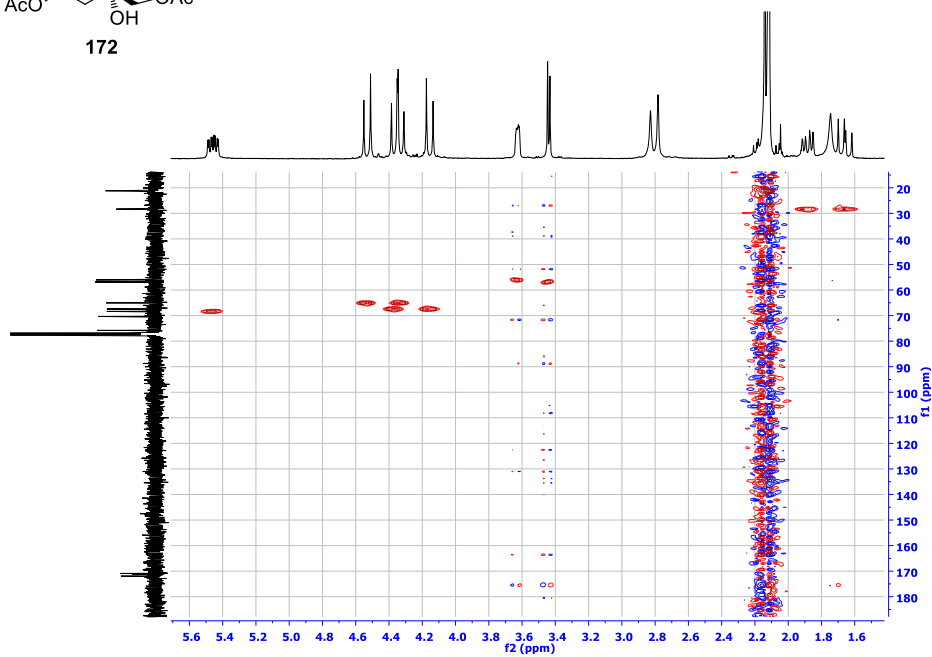
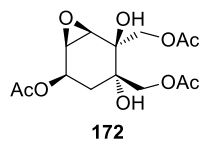
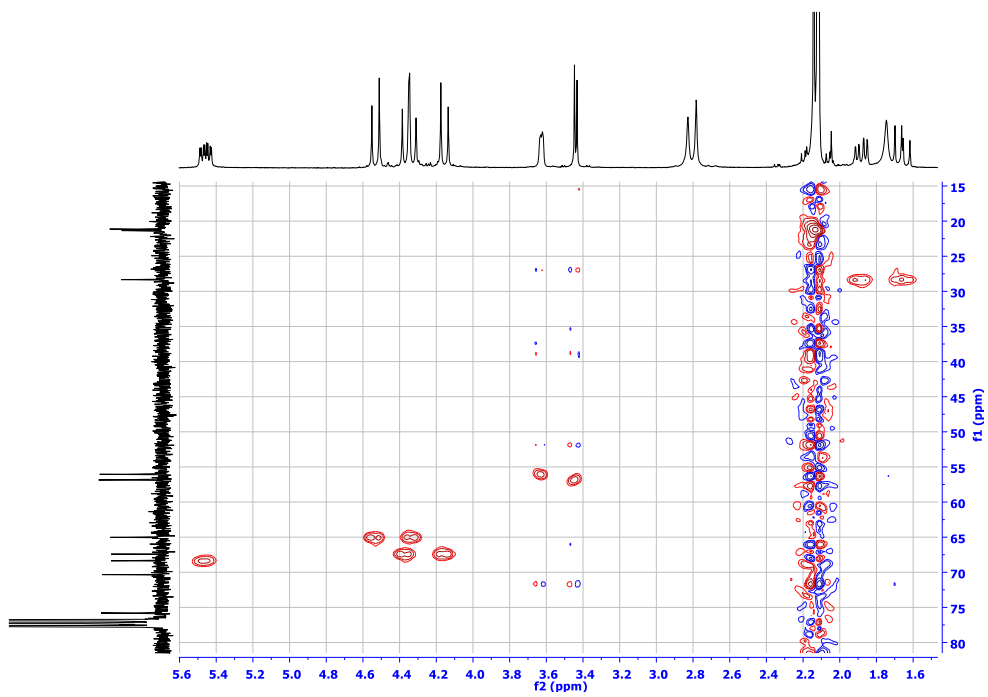
EK 57: Triasetat 171 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 (CDCl₃)EK 58: Triasetat 171 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 (CDCl₃)EK 59: Triasetat 171 bileşiğinin HMQC spektrumu-3 (CDCl₃)

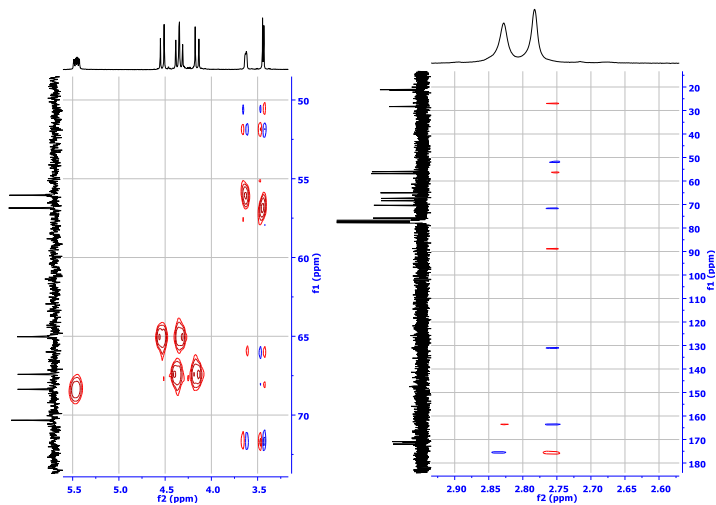
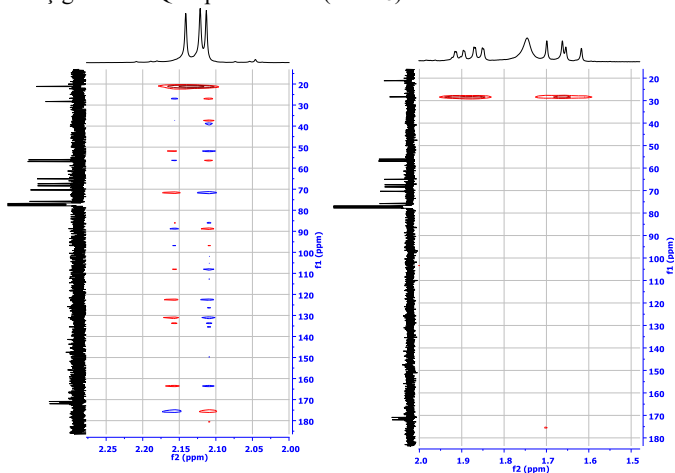
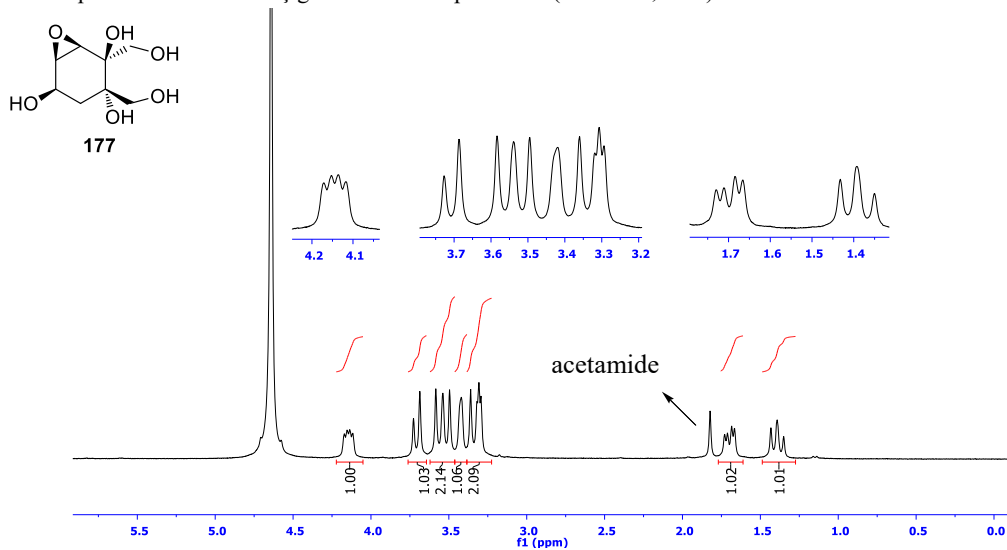
EK 60: Epoksit 172 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 61: Epoksit 172 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

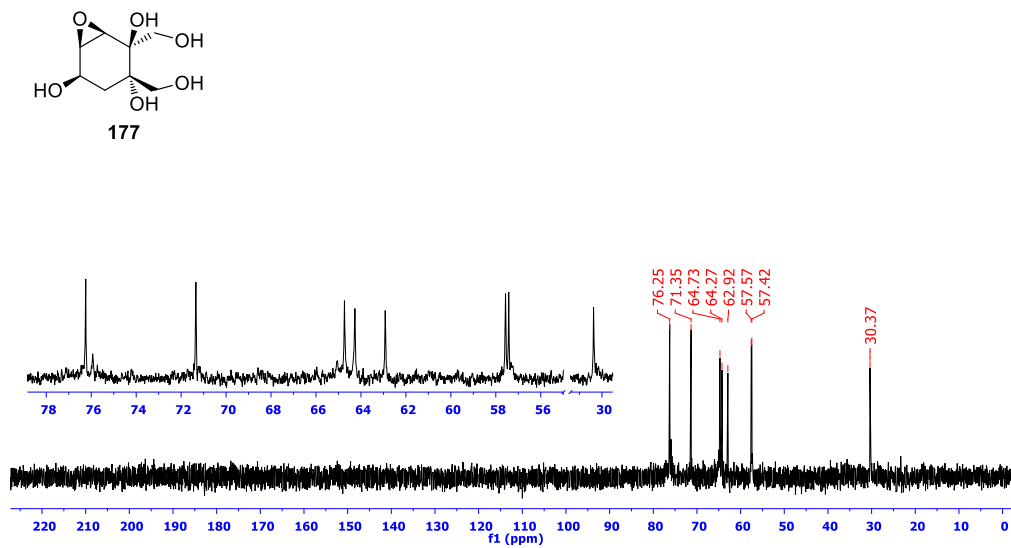
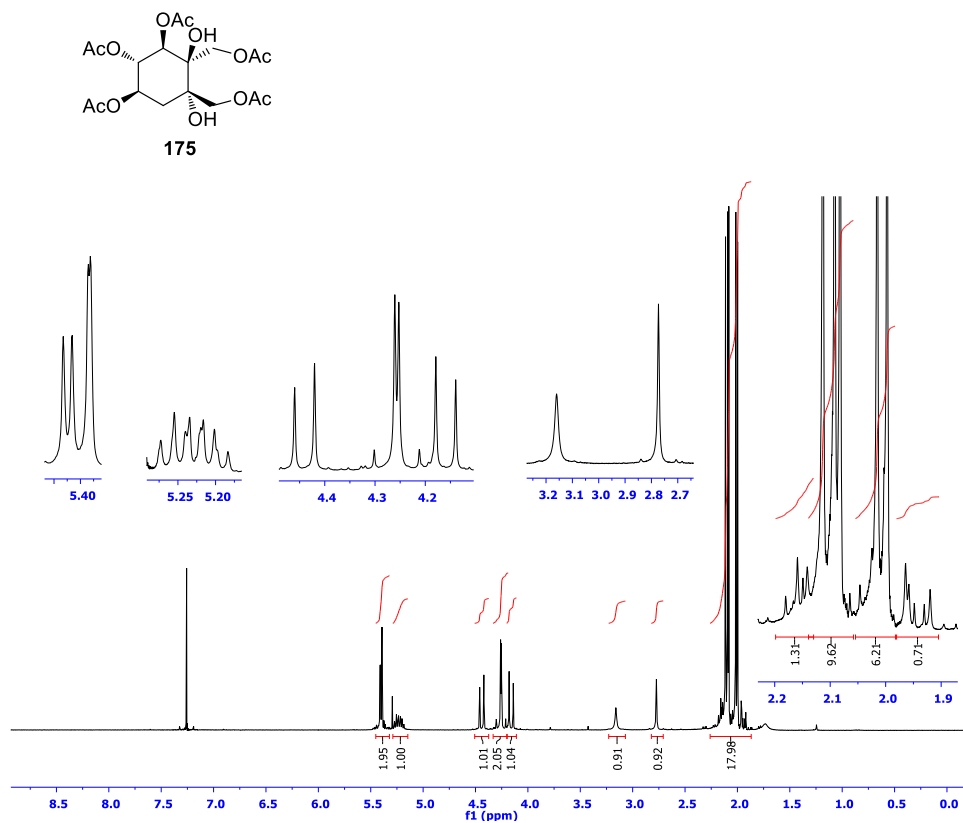
EK 62: Epoksit 172 bileşiminin COSY spektrumu (CDCl₃)EK 63: Epoksit 172 bileşiminin HMBC spektrumu-1 (CDCl₃)

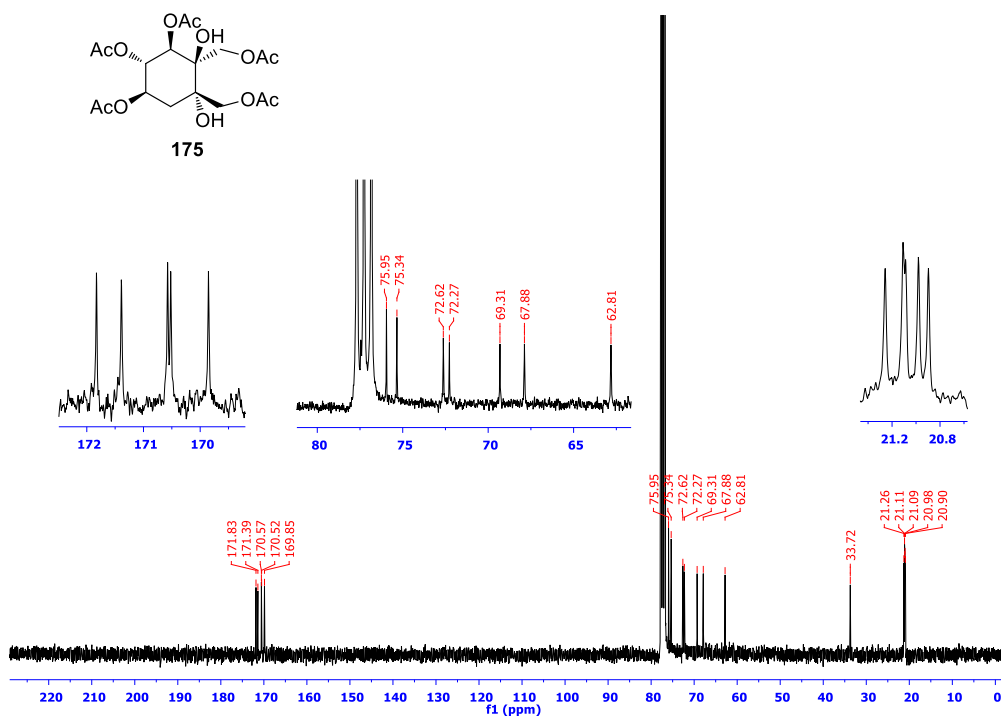
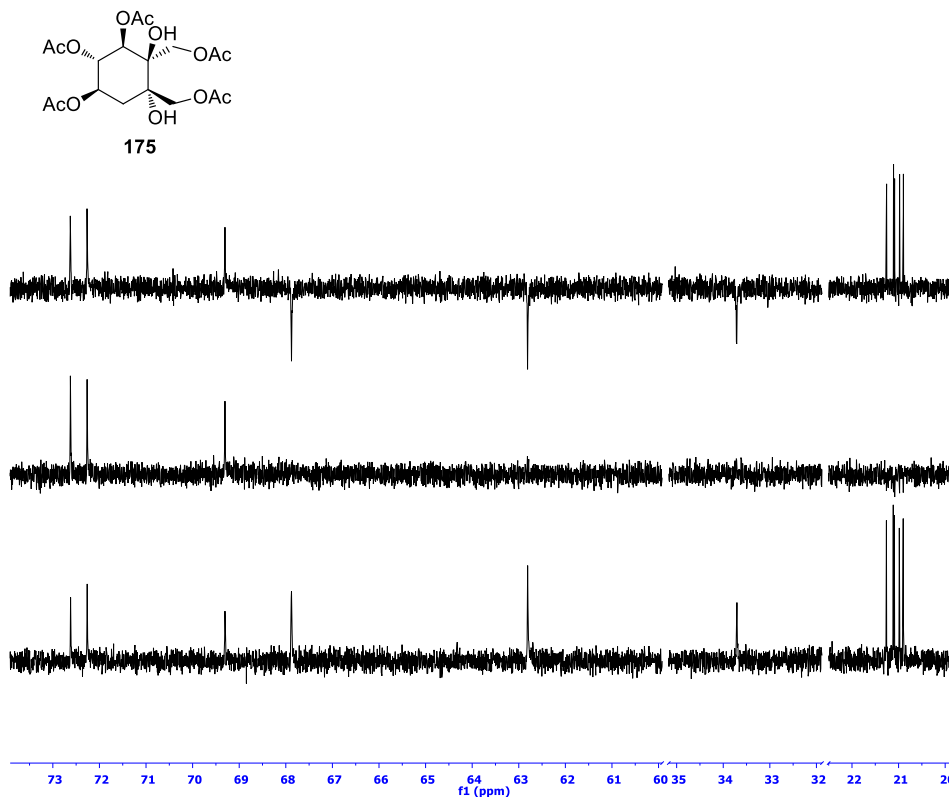
EK 64: Epoksit 172 bileşiminin HMBC spektrumu-2 (CDCl₃)EK 65: Epoksit 172 bileşiminin HMBC spektrumu-3 (CDCl₃)

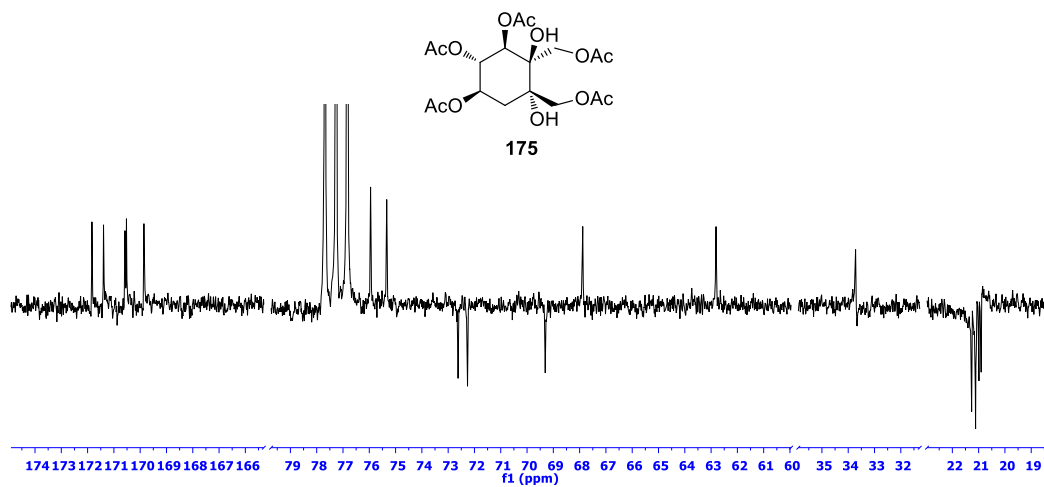
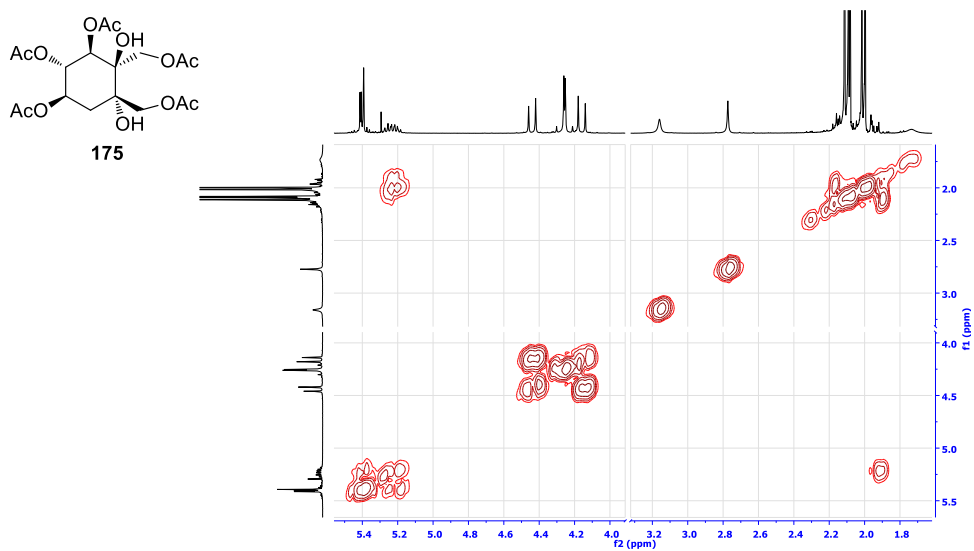
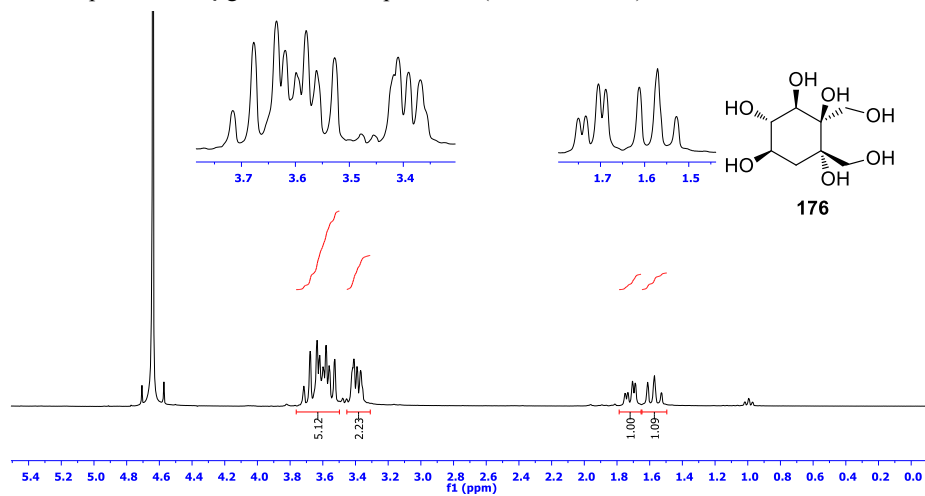
EK 66: Epoksit 172 bileşiminin HMBC spektrumu-4 (CDCl₃)EK 67: Epoksit 172 bileşiminin HMBC spektrumu-5 (CDCl₃)EK 68: Epoksit 172 bileşiminin HMBC spektrumu-6 (CDCl₃)

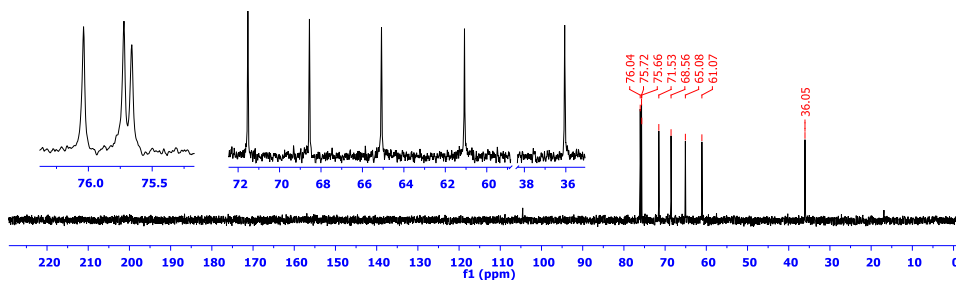
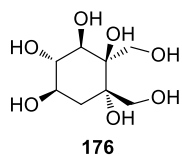
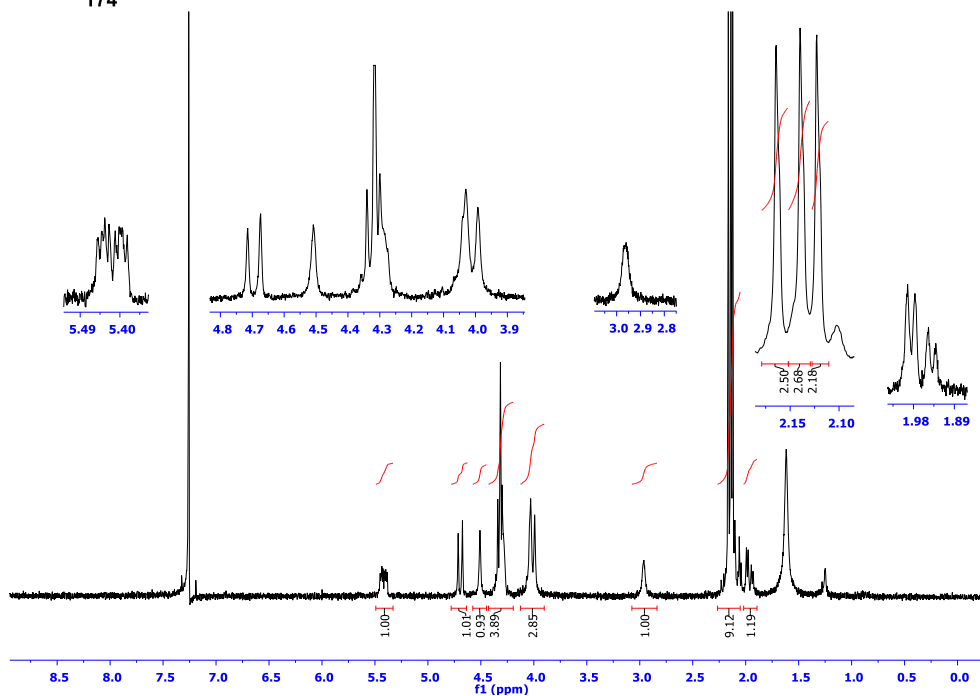
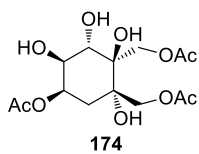
EK 69: Epoksit 172 bileşiminin HMQC spektrumu-1(CDCl₃)EK 70: Epoksit 172 bileşiminin HMQC spektrumu-2 (CDCl₃)

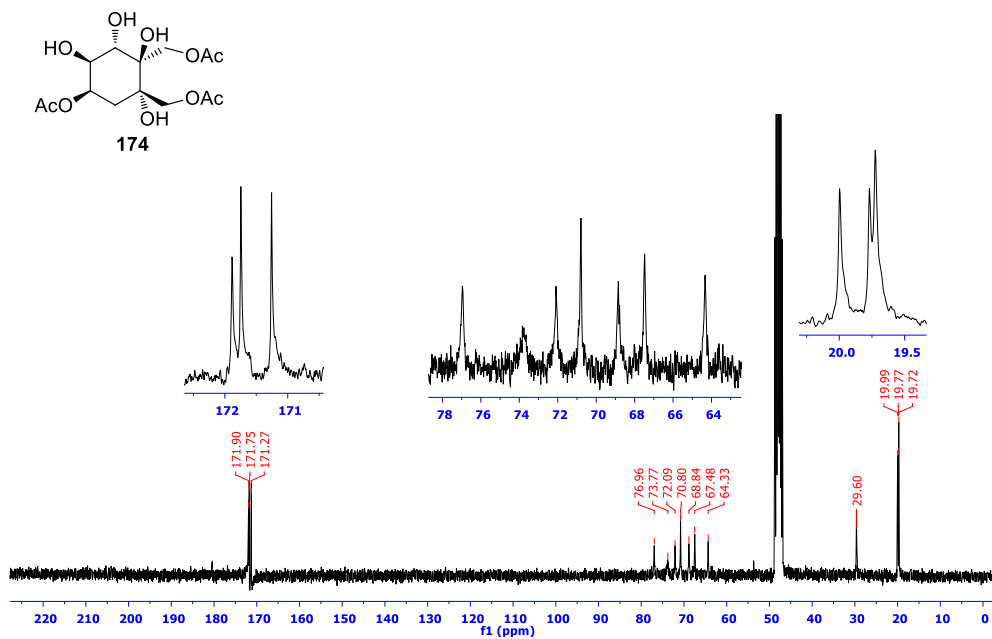
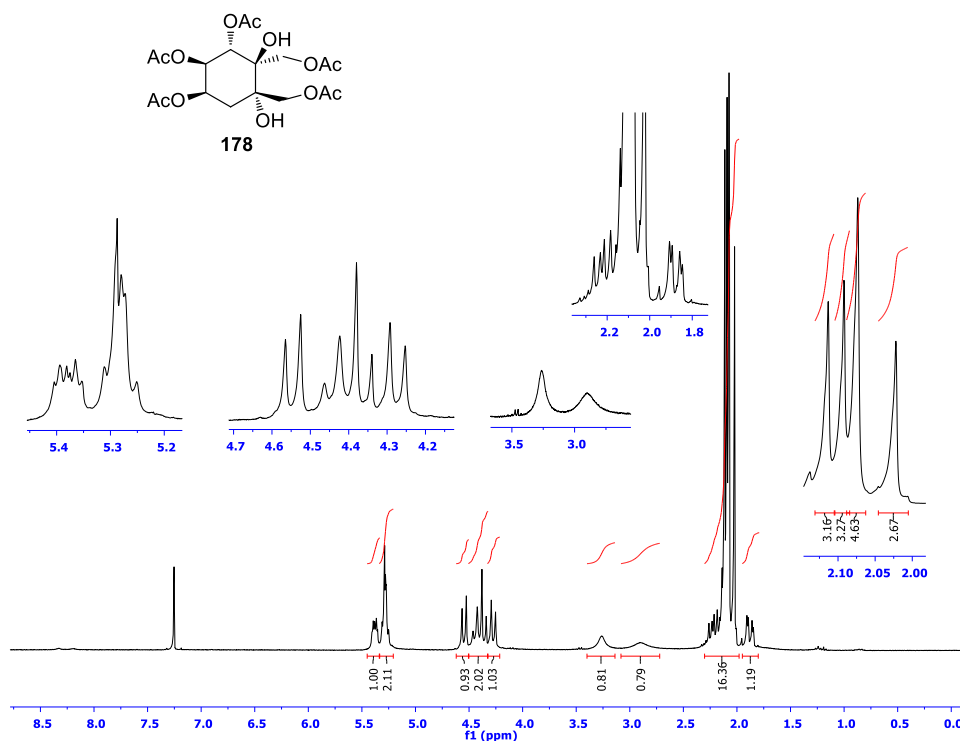
EK 71: Epoksit 172 bileşiğinin HMQC spektrumu-3 (CDCl₃)EK 72: Epoksit 172 bileşiğinin HMQC spektrumu-4 (CDCl₃)EK 73: Epoksi Pentol 177 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O)

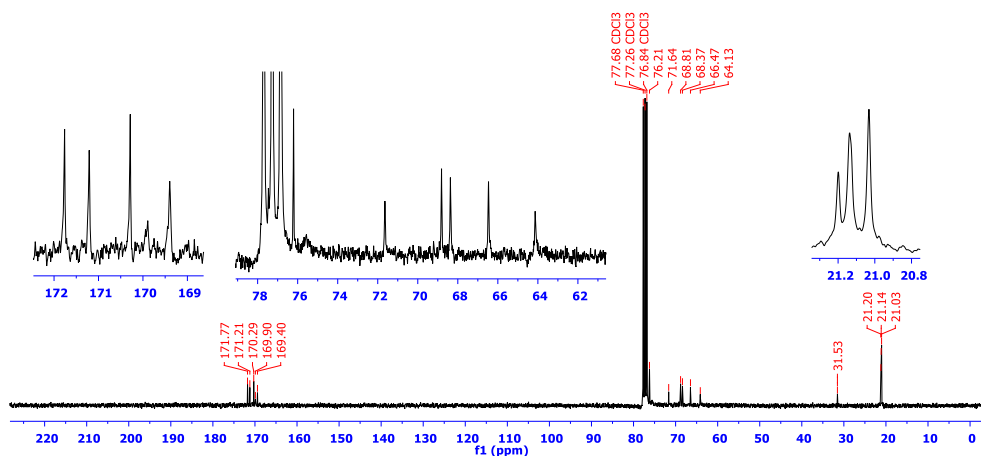
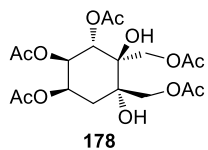
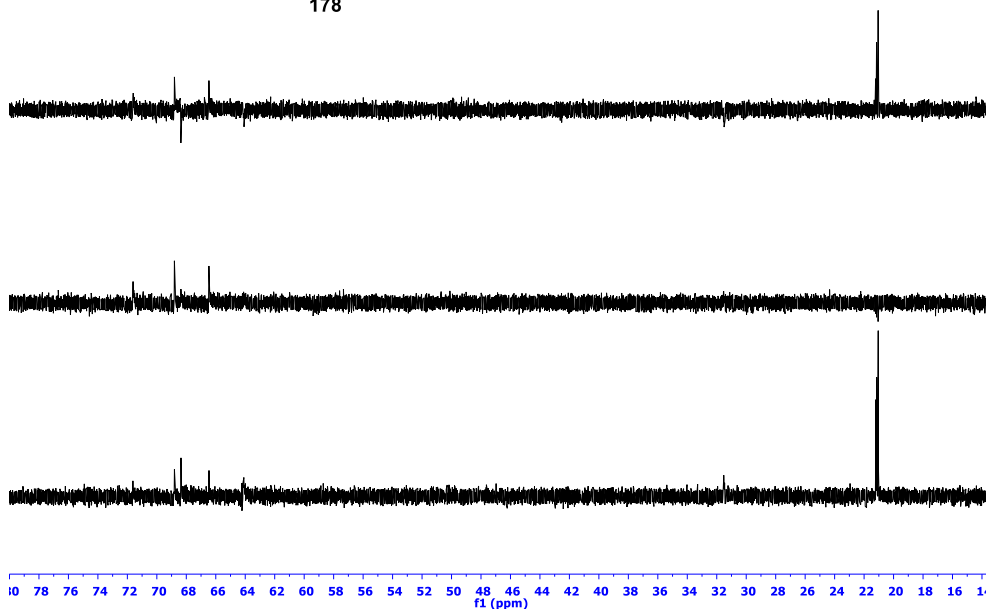
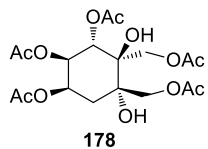
EK 74: Epoksi Pentol 177 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)EK 75: Pentaasetat 1175 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

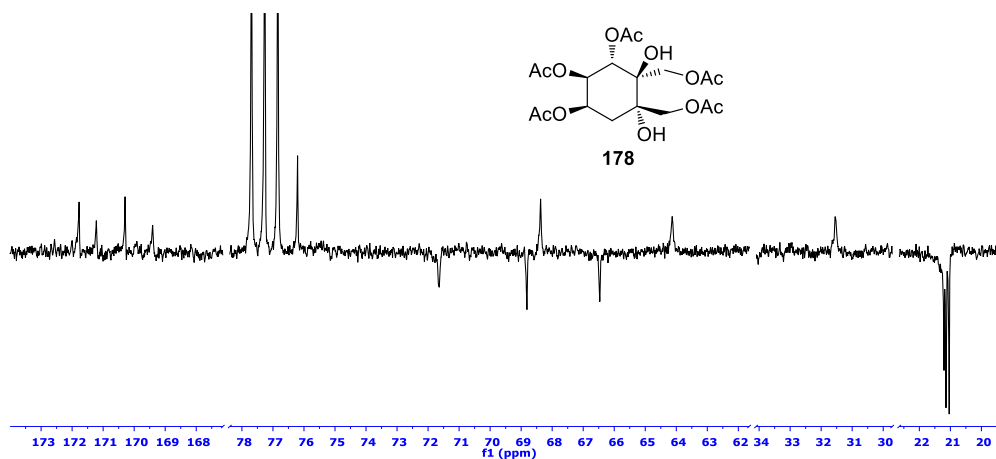
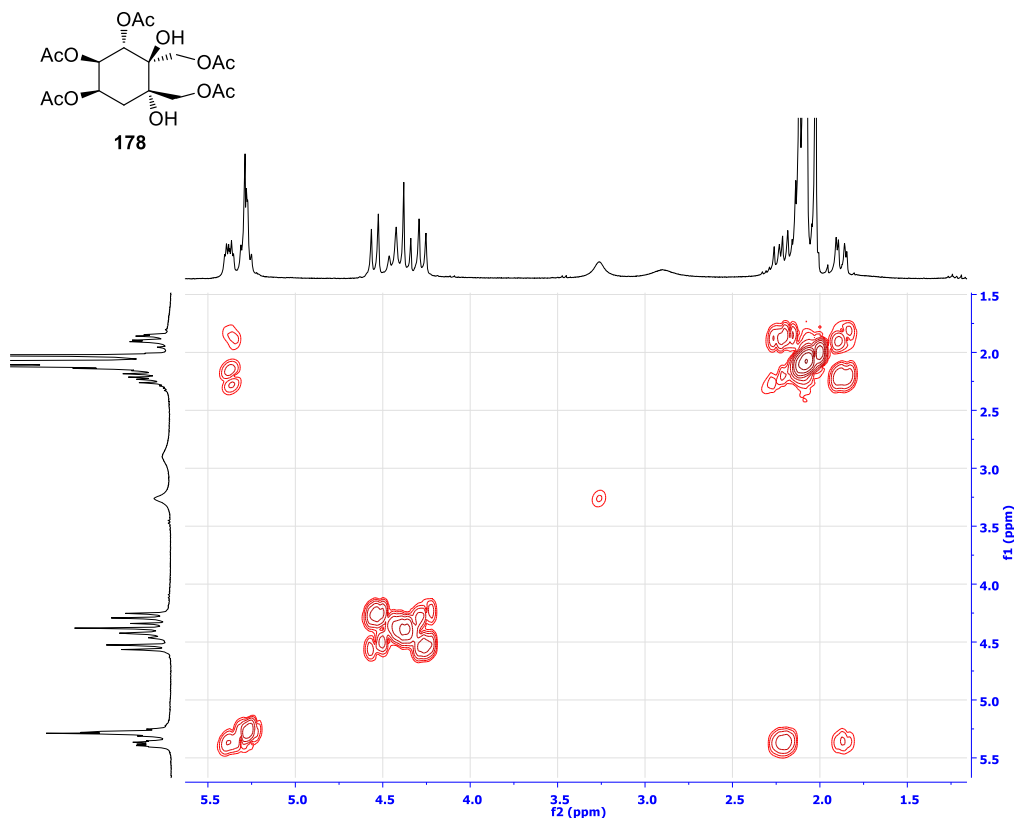
EK 76: Pentaasetat 175 bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 77: Pentaasetat 175 bileşğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

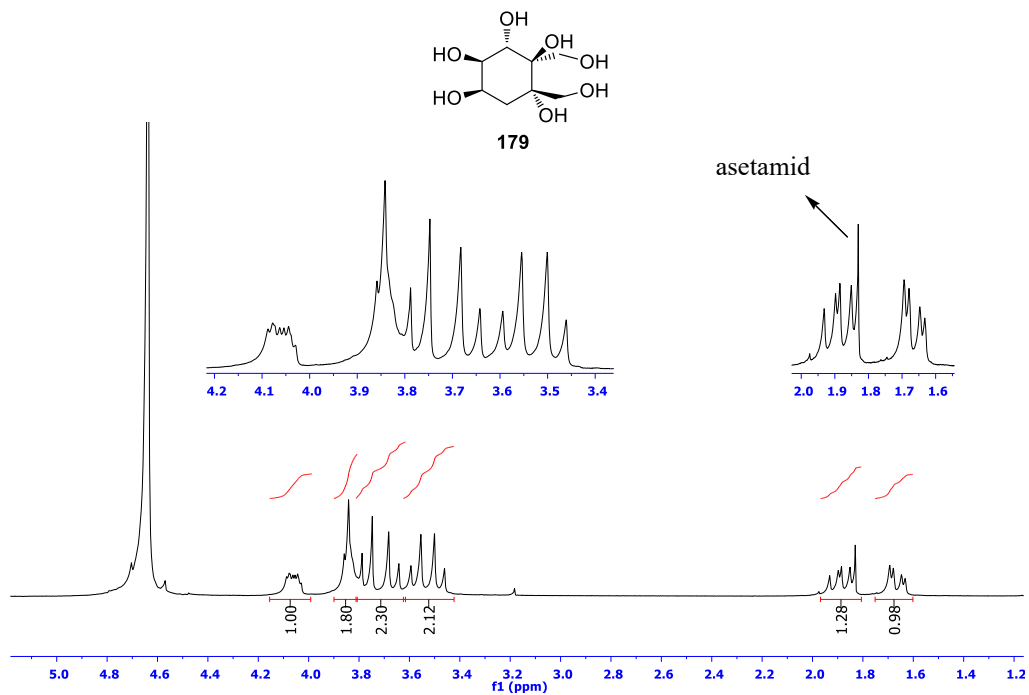
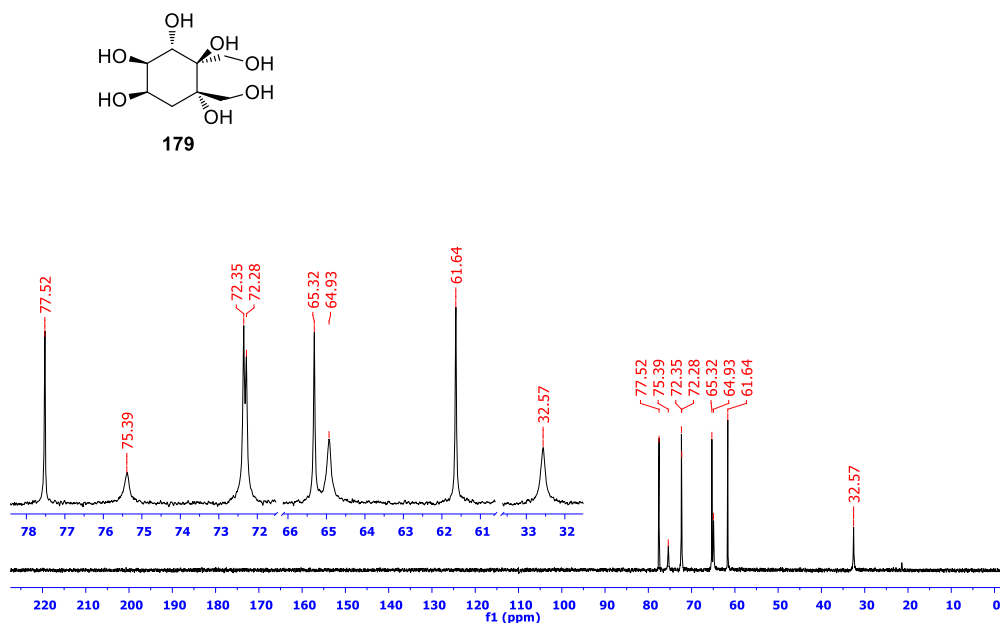
EK 78: Pentaasetat 175 bileşğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)EK 79: Pentaasetat 175 bileşğinin COSY spektrumu (CDCl₃)EK 80: Heptol 176 bileşğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O)

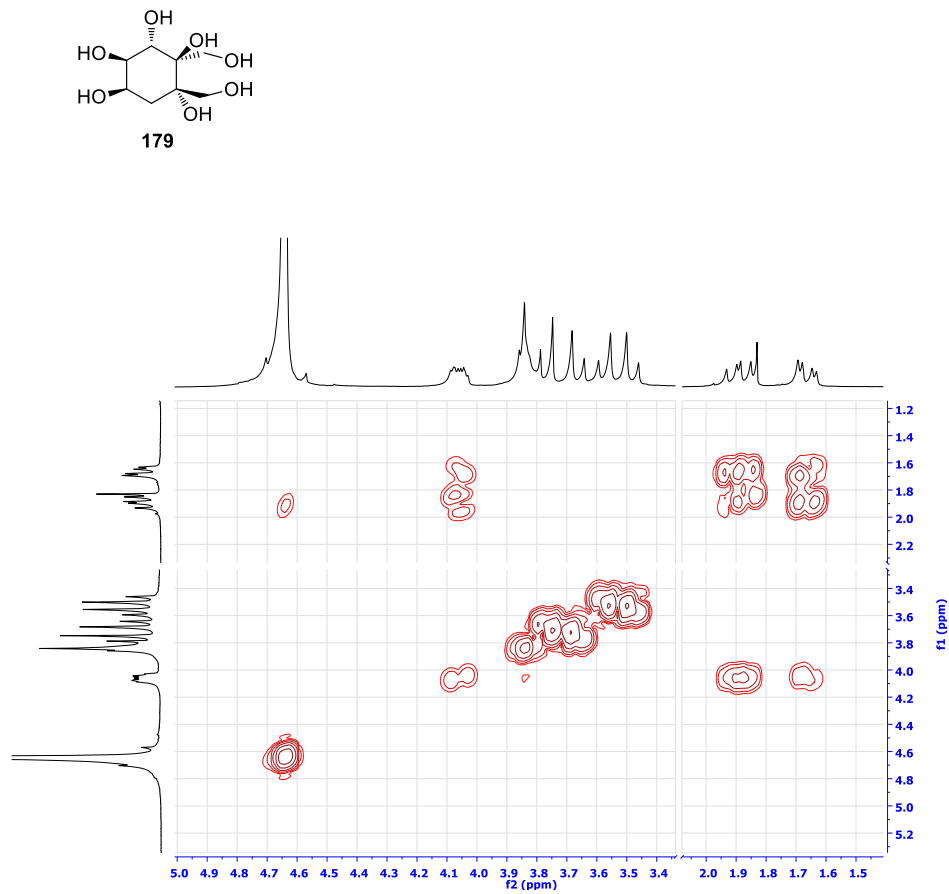
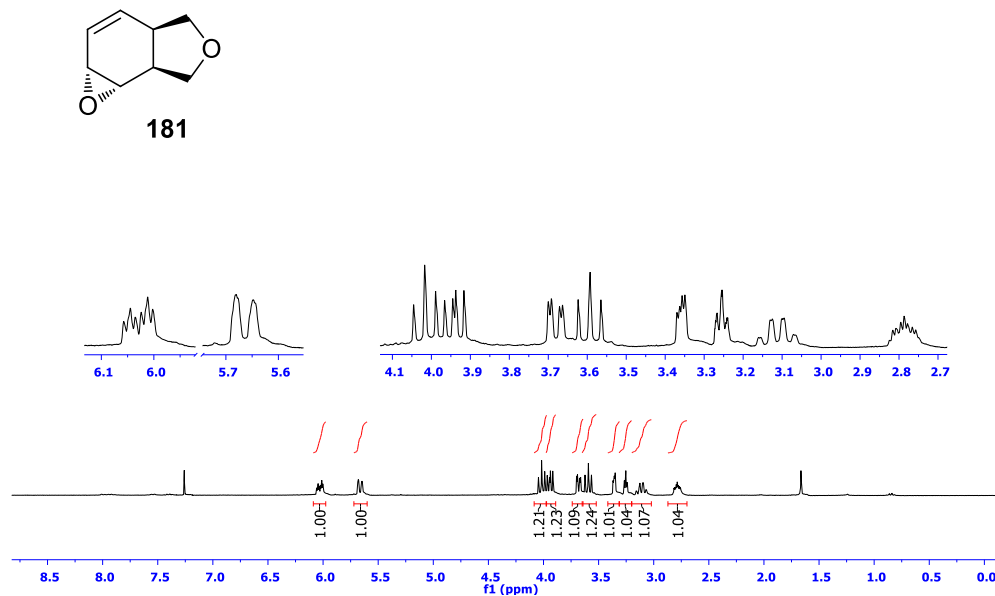
EK 81: Heptol 176 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)EK 82: Tetrol 174 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

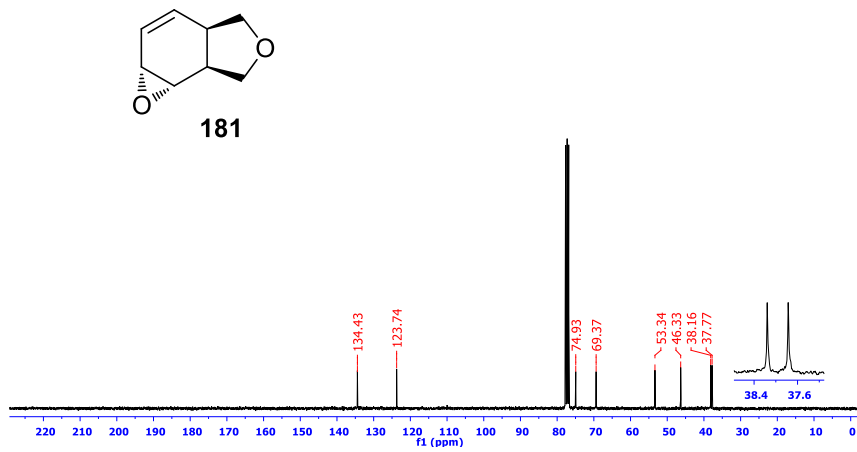
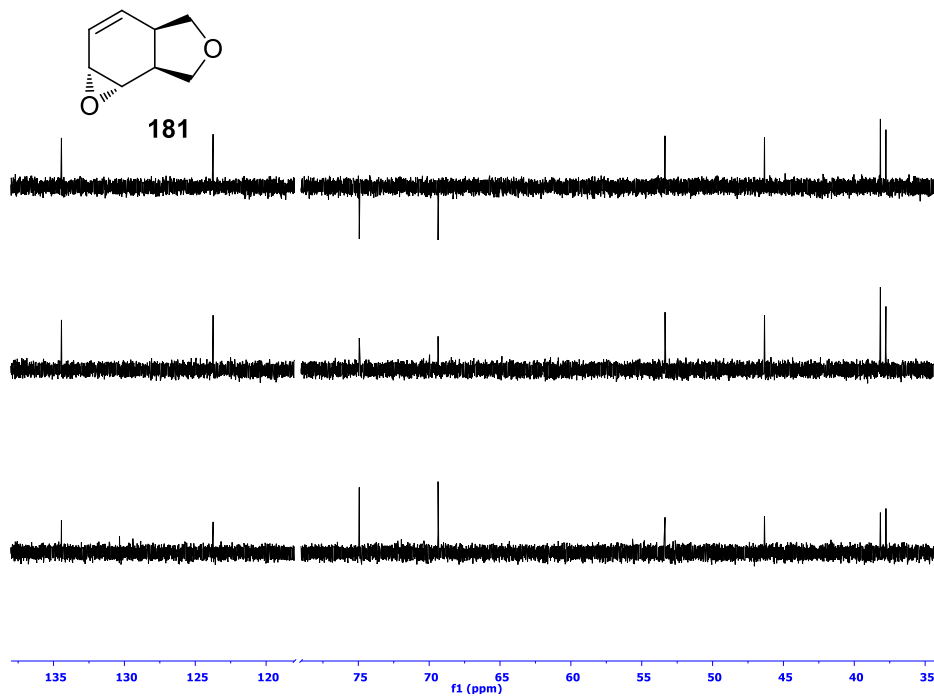
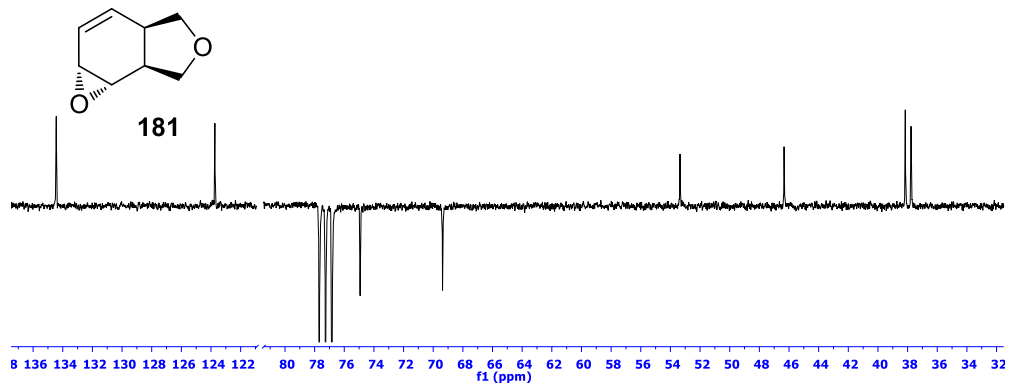
EK 83: Tetrol 174 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 84: Pentaasetat 178 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

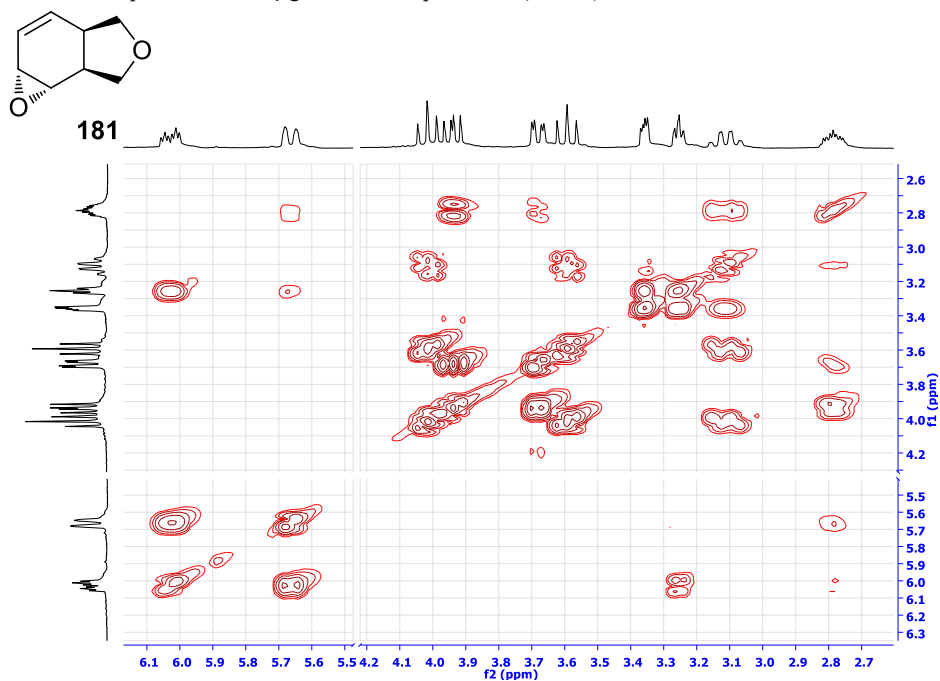
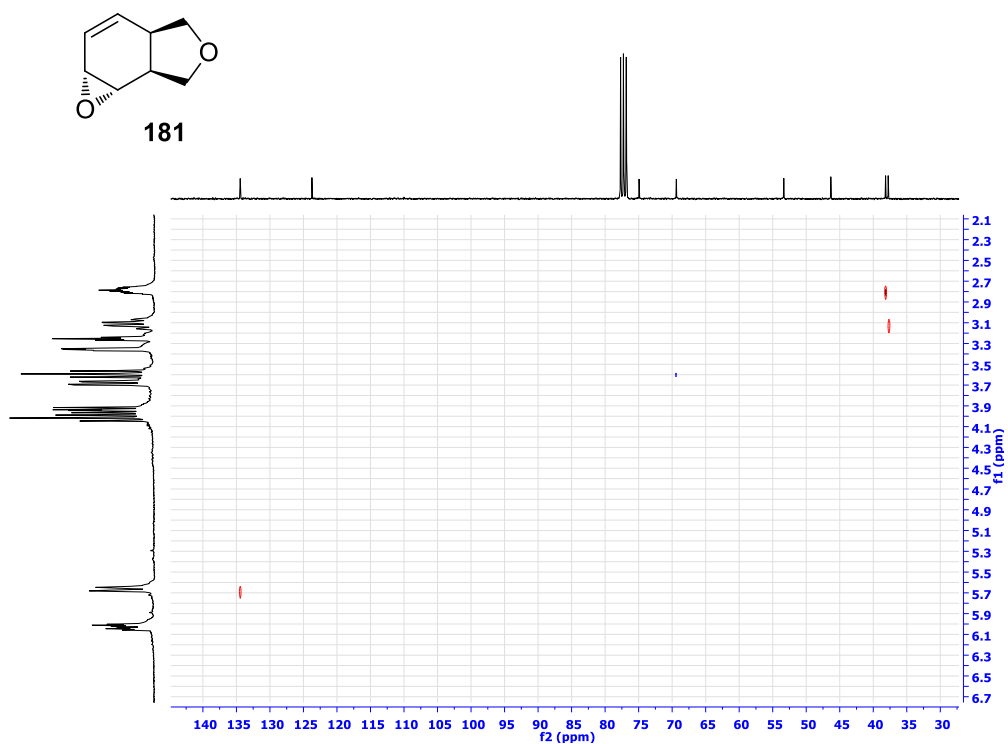
EK 85: Pentaasetat 178 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 86: Pentaasetat 178 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

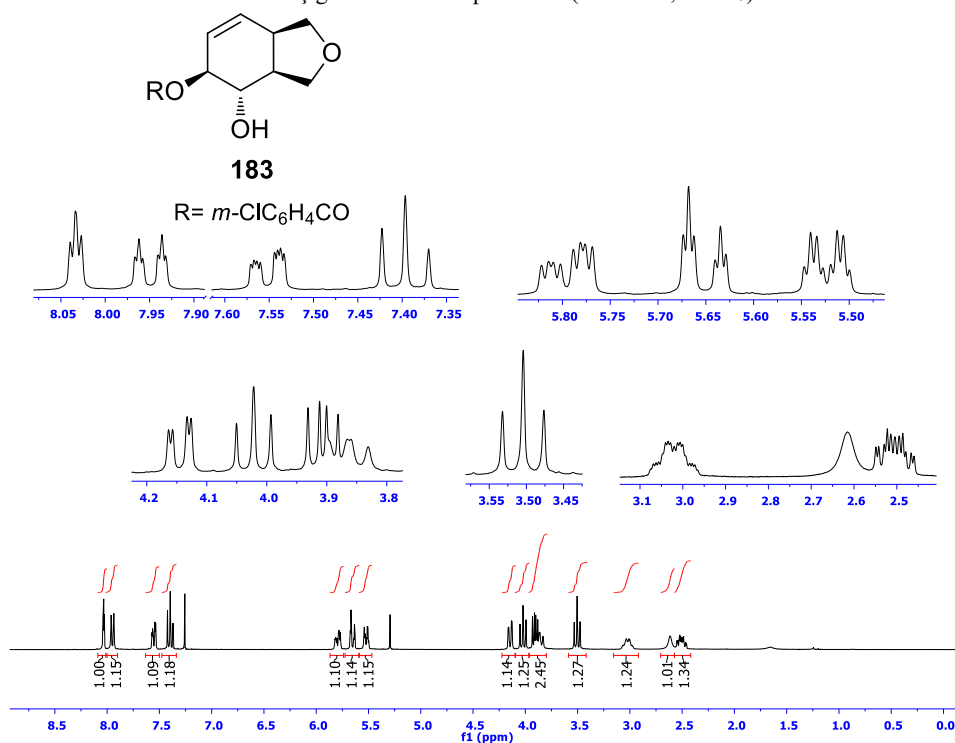
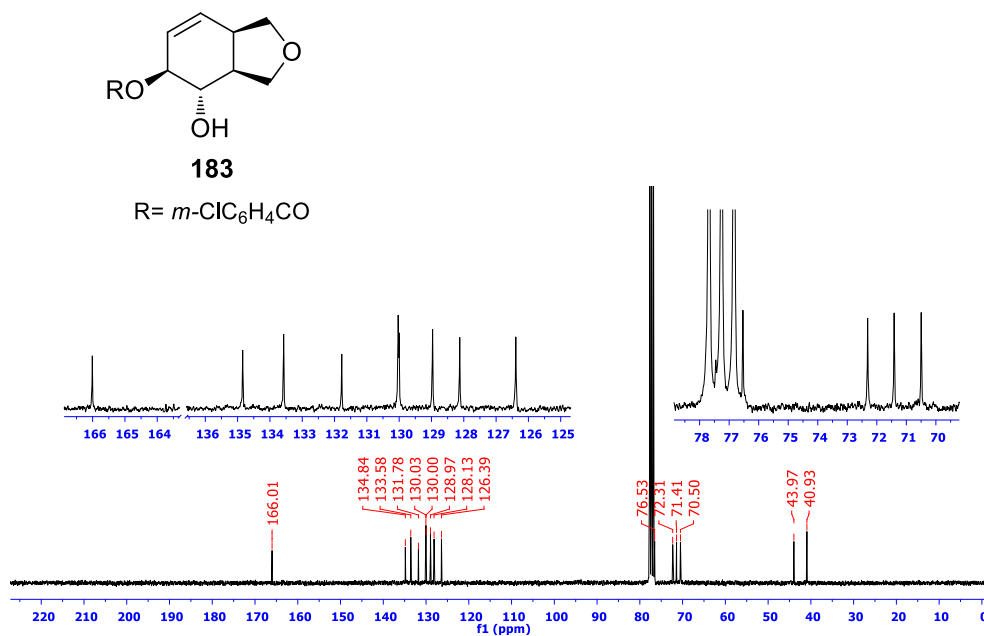
EK 87: Pentaasetat 178 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)**EK 88:** Pentaasetat 178 bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl₃)

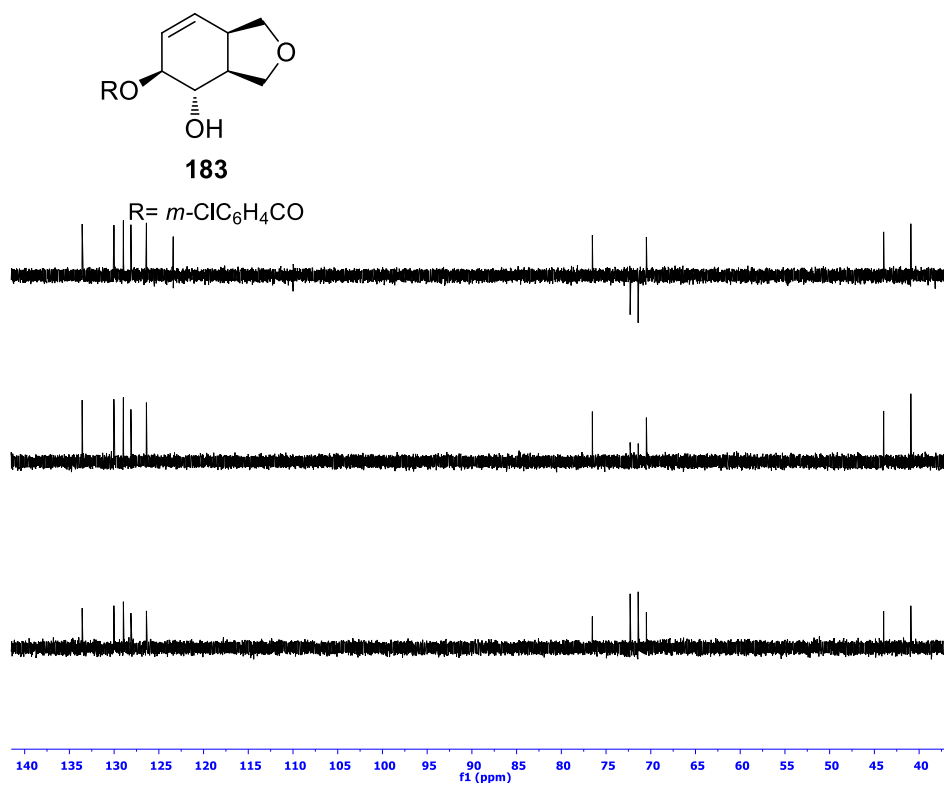
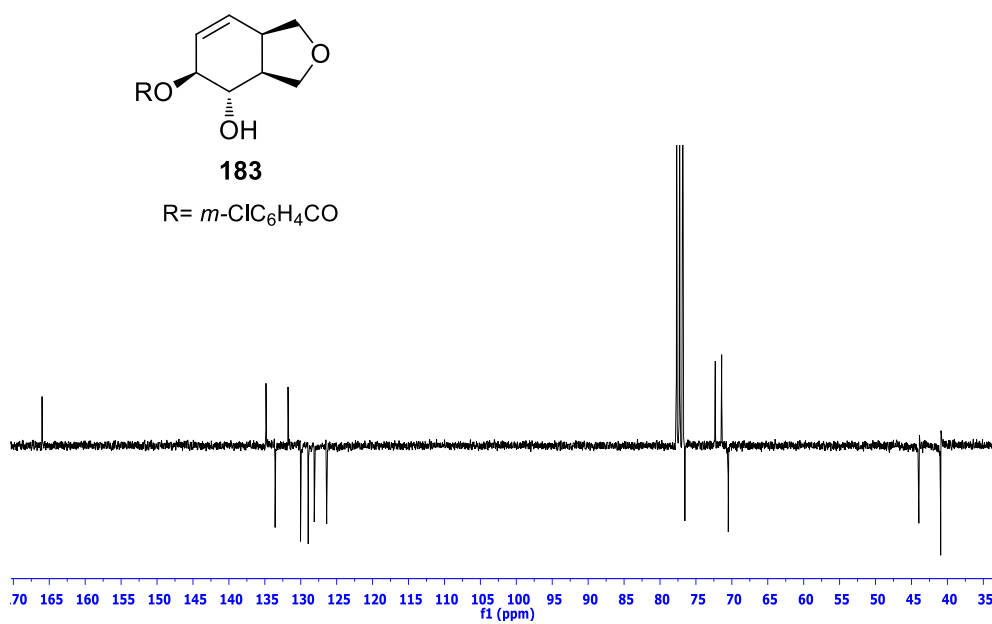
EK 89: Heptol 179 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)EK 90: Heptol 179 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)

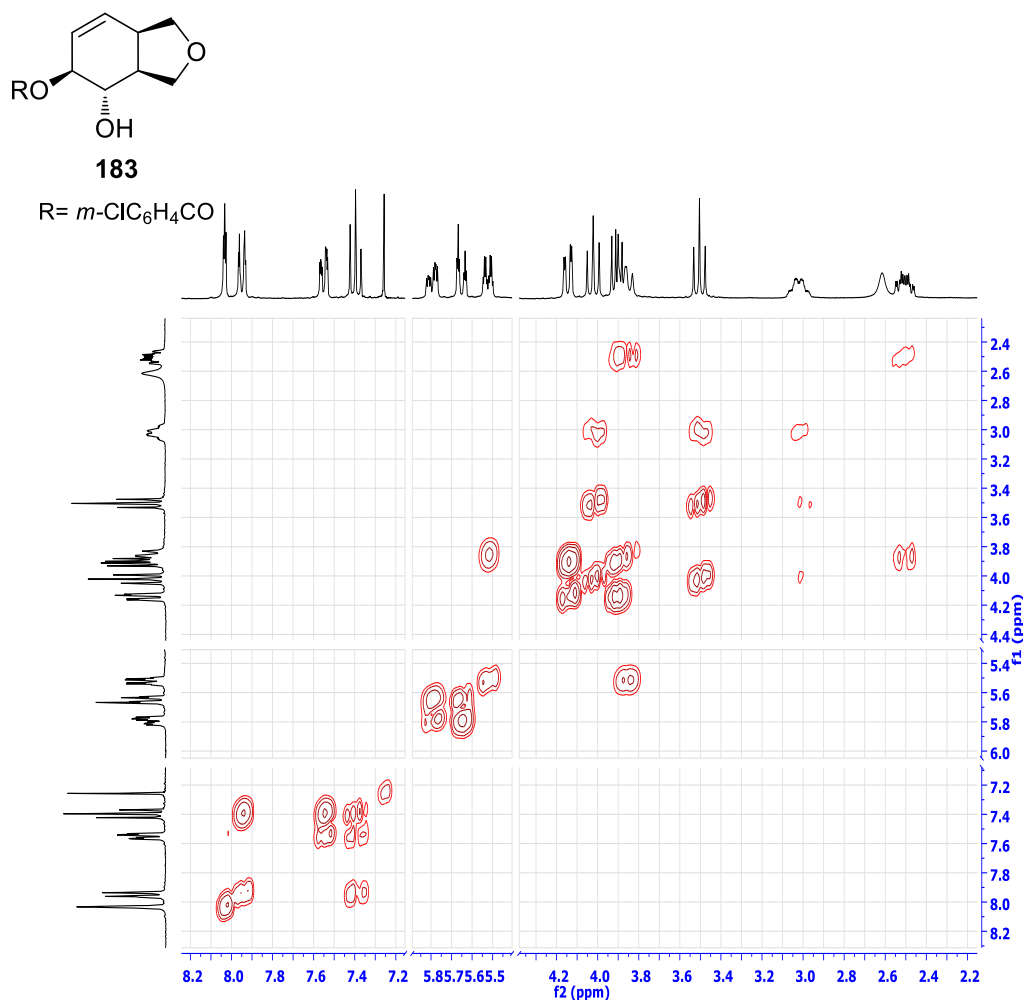
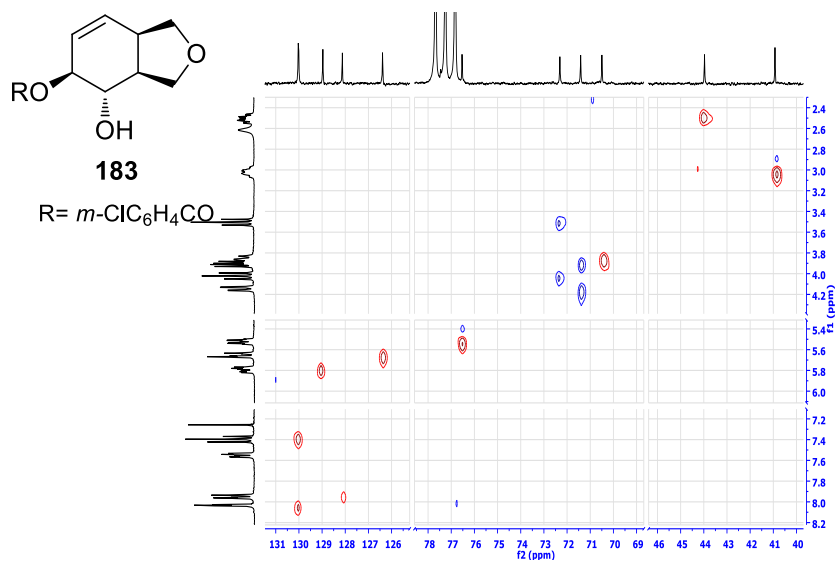
EK 91: Heptol 179 bileşiminin COSY spektrumu (D₂O)EK 92: Mono Epoksit 181 bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

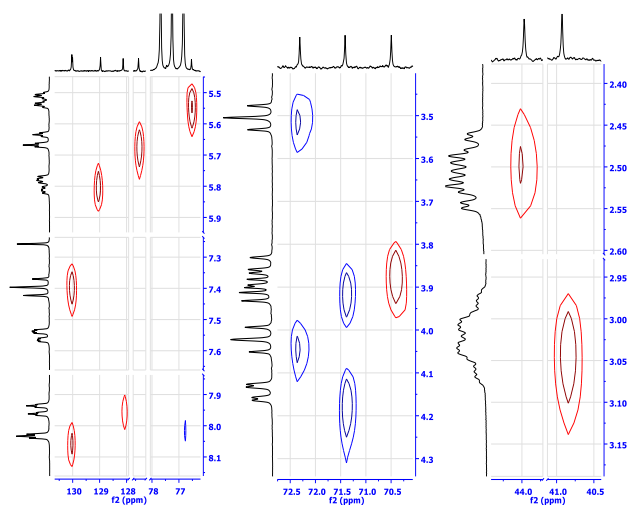
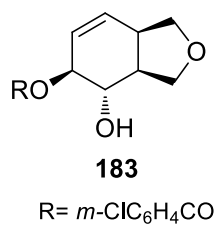
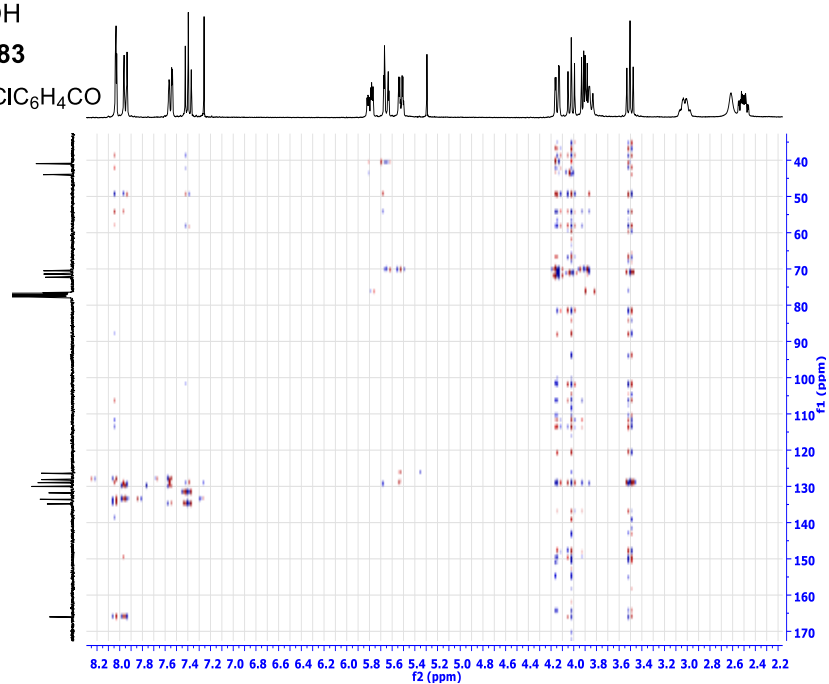
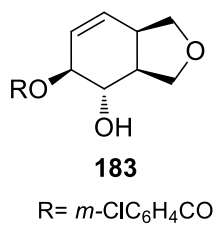
EK 93: Mono Epoksit 181 bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 94: Mono Epoksit 181 bileşğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 95: Mono Epoksit 181 bileşğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

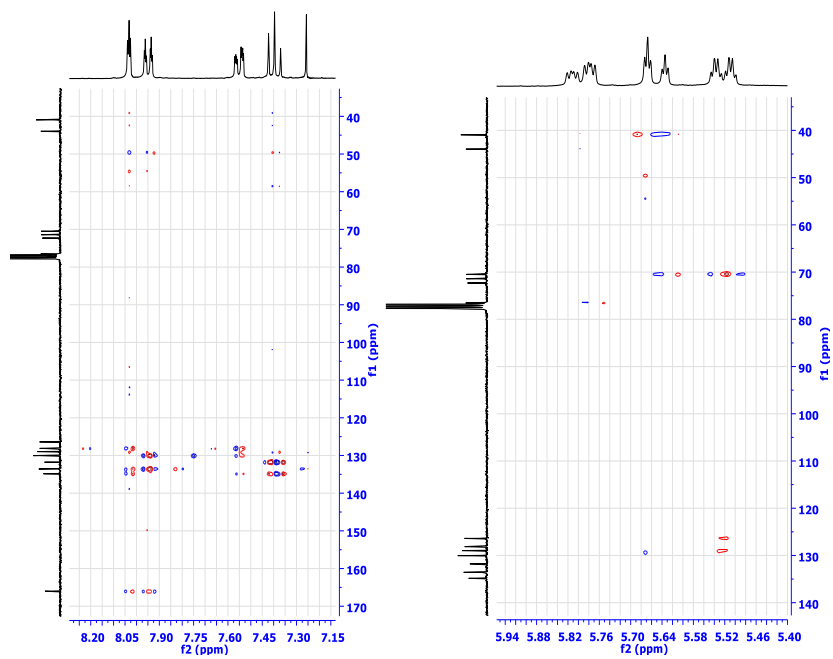
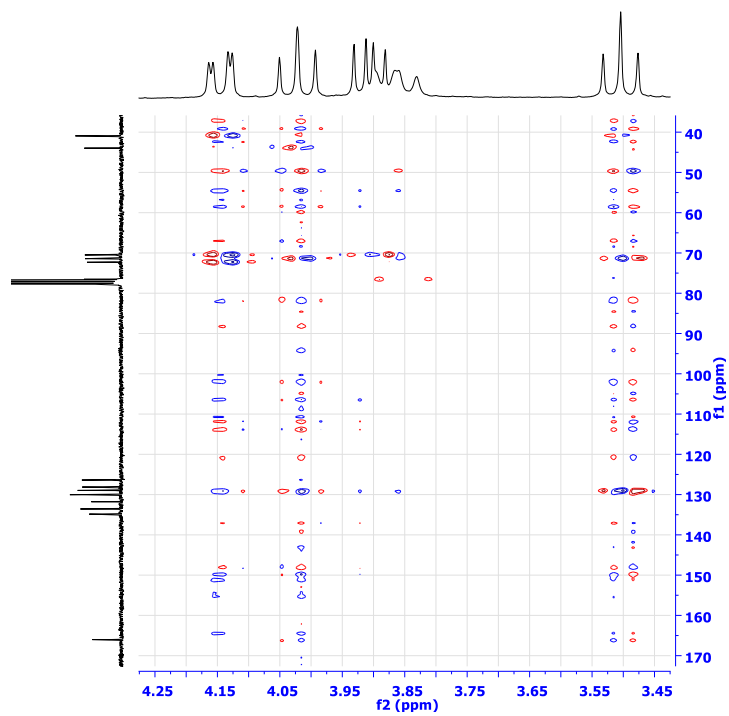
EK 96: Mono Epoksit 181 bileşğinin COSY spektrumu (CDCl₃)EK 97: Mono Epoksit 181 bileşğinin HETCOR spektrumu (CDCl₃)

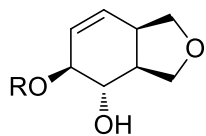
EK 98: Hidroksi Benzoat 183 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 99: Hidroksi Benzoat 183 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK 100: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)EK 101: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)

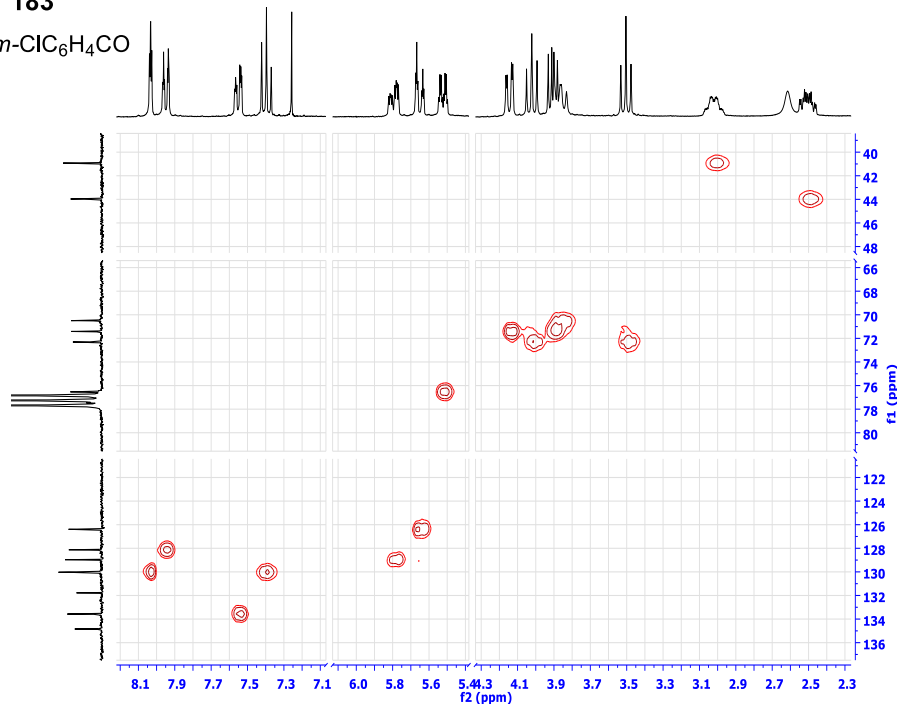
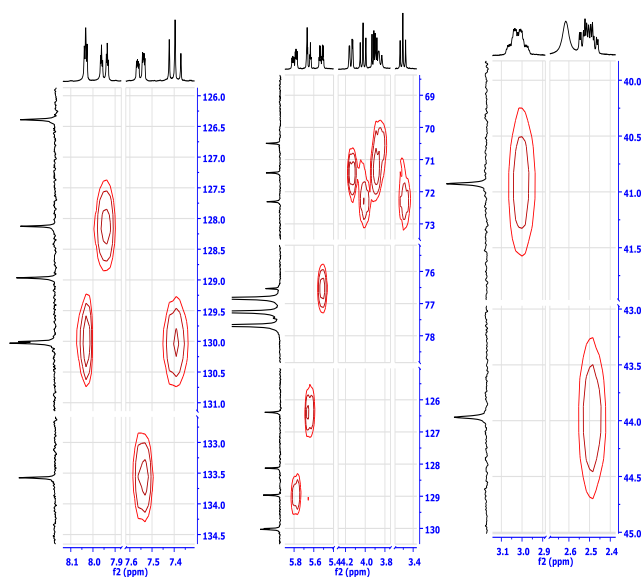
EK 102: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl₃)EK 103: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 (CDCl₃)

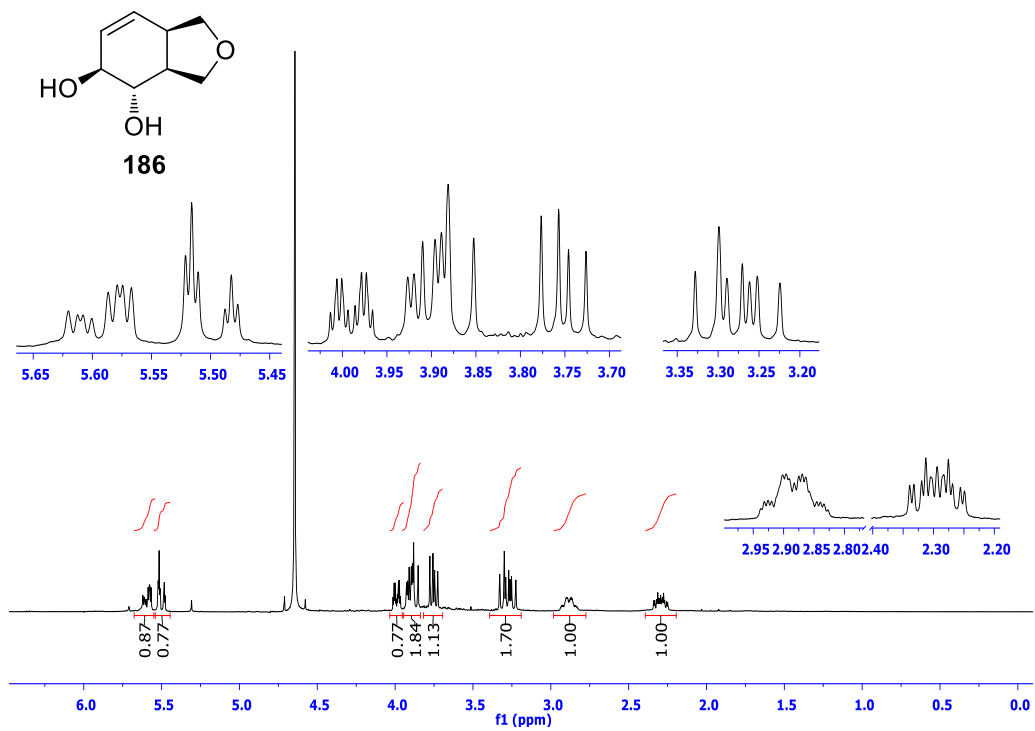
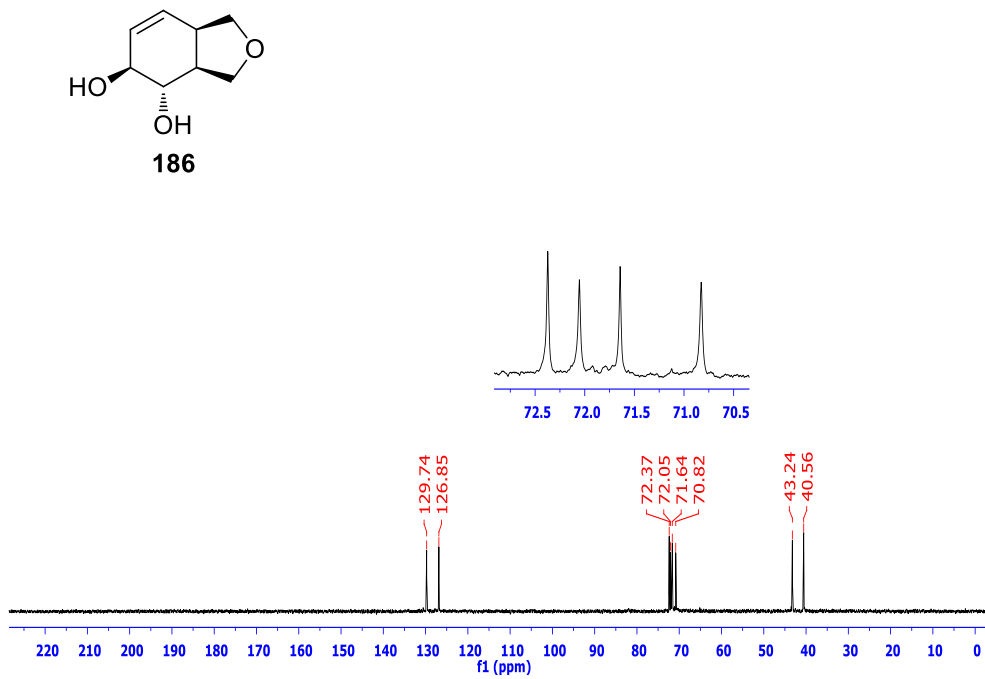
EK 104: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 (CDCl₃)EK 105: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin HMBC spektrumu-1 (CDCl₃)

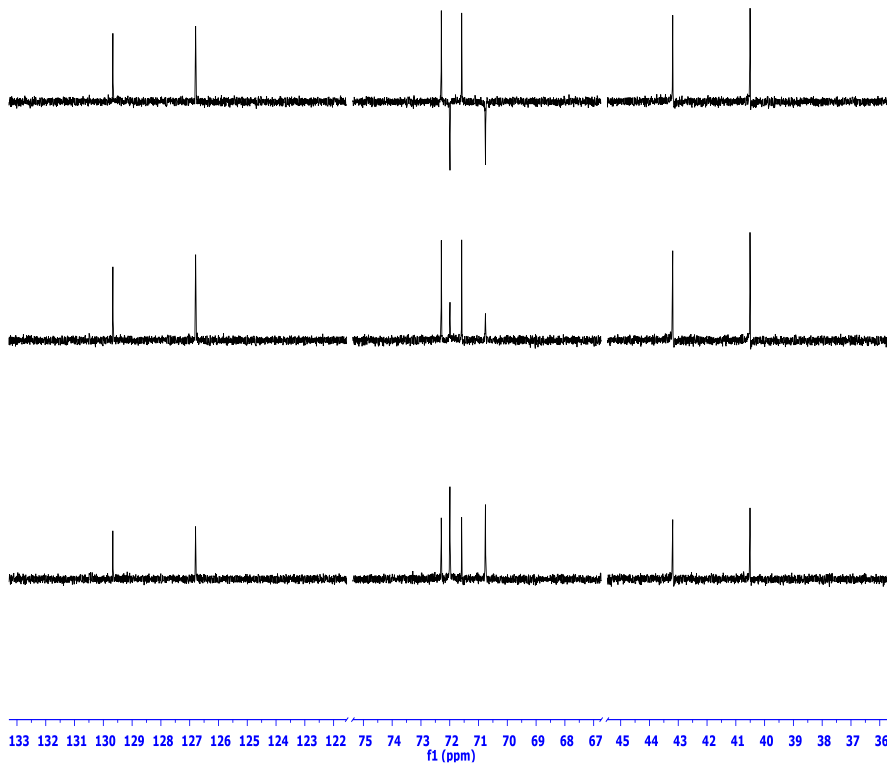
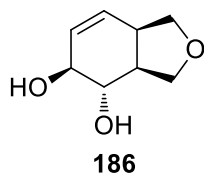
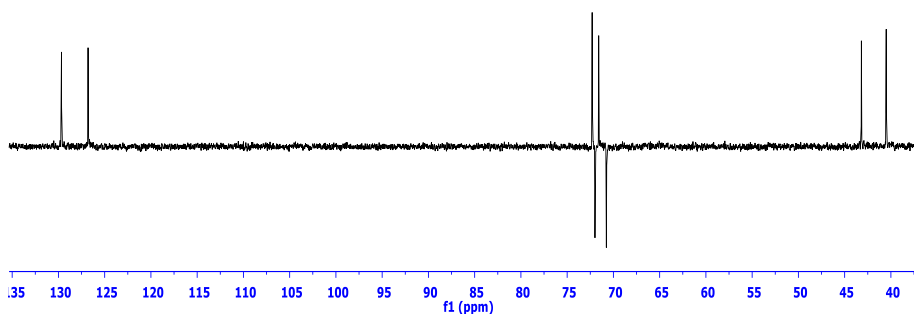
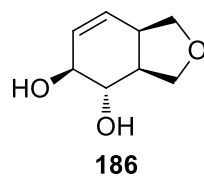
EK 106: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin HMBC spektrumu-2 (CDCl₃)EK 107: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin HMBC spektrumu-3 (CDCl₃)

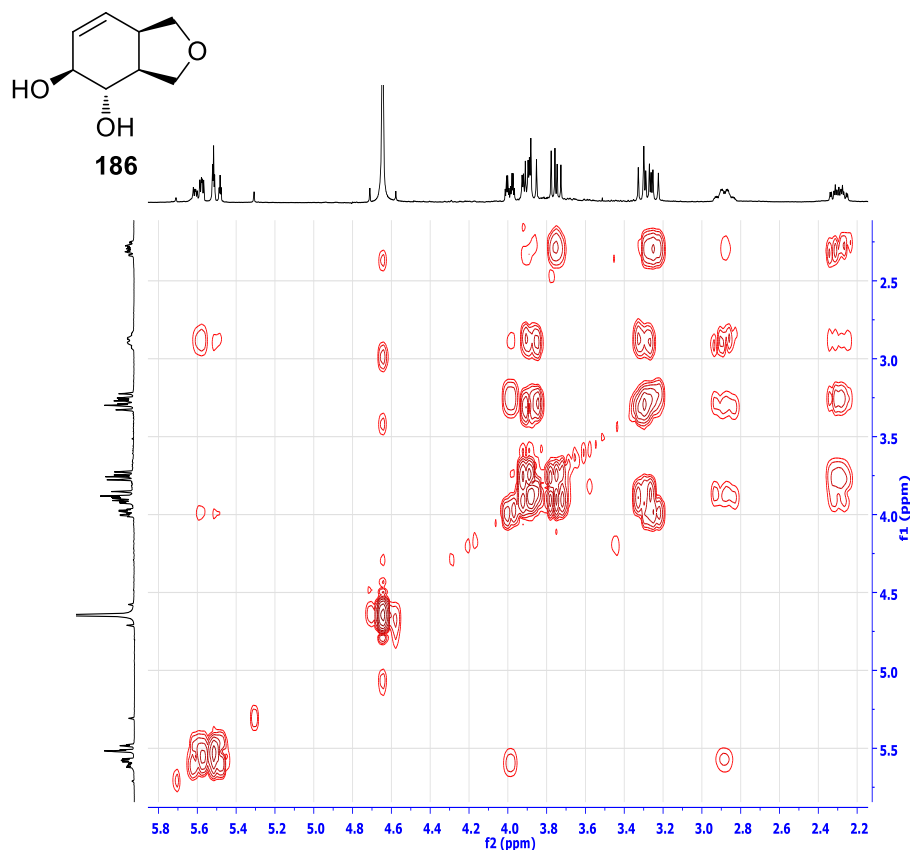
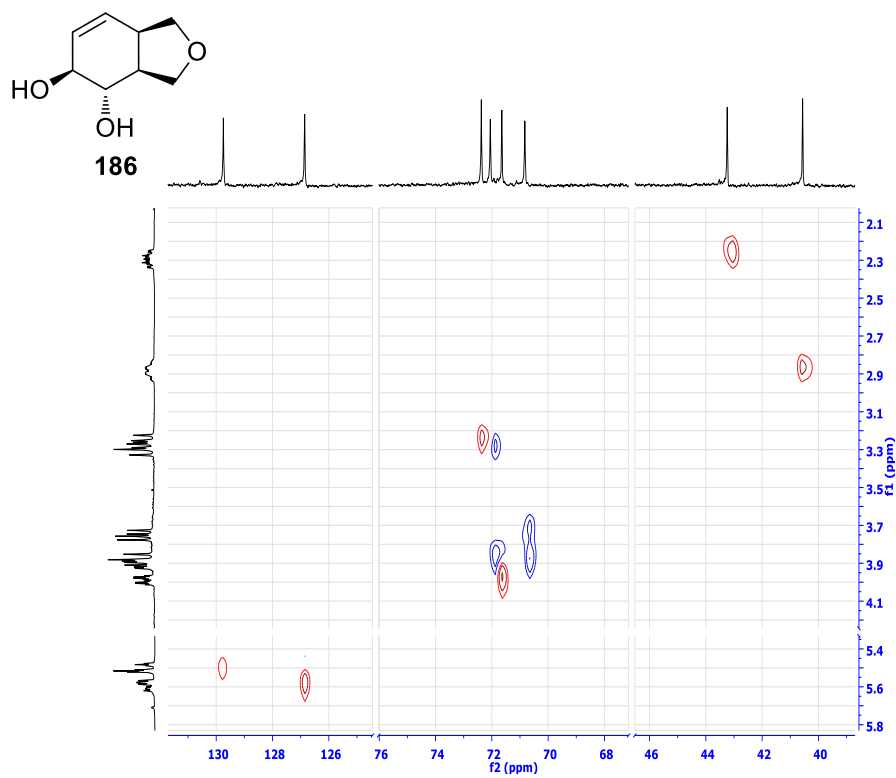
EK 108: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 (CDCl₃)

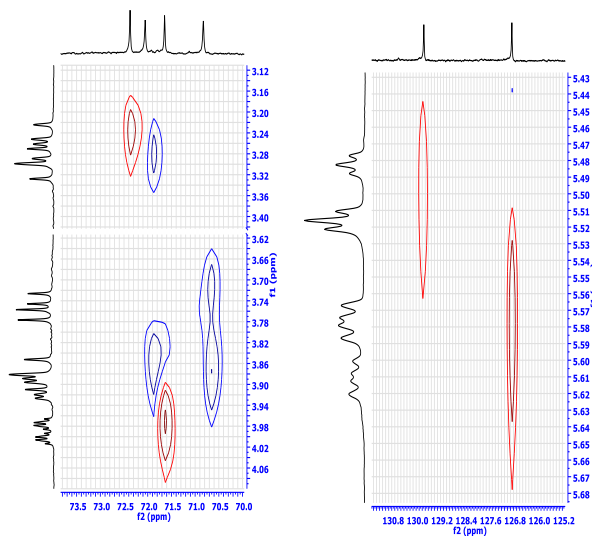
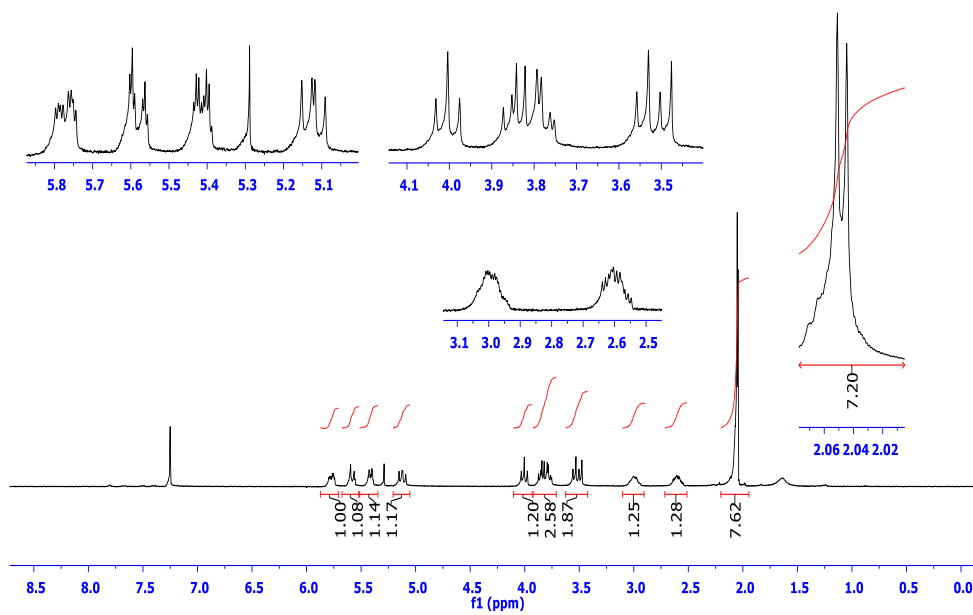
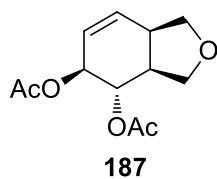
183

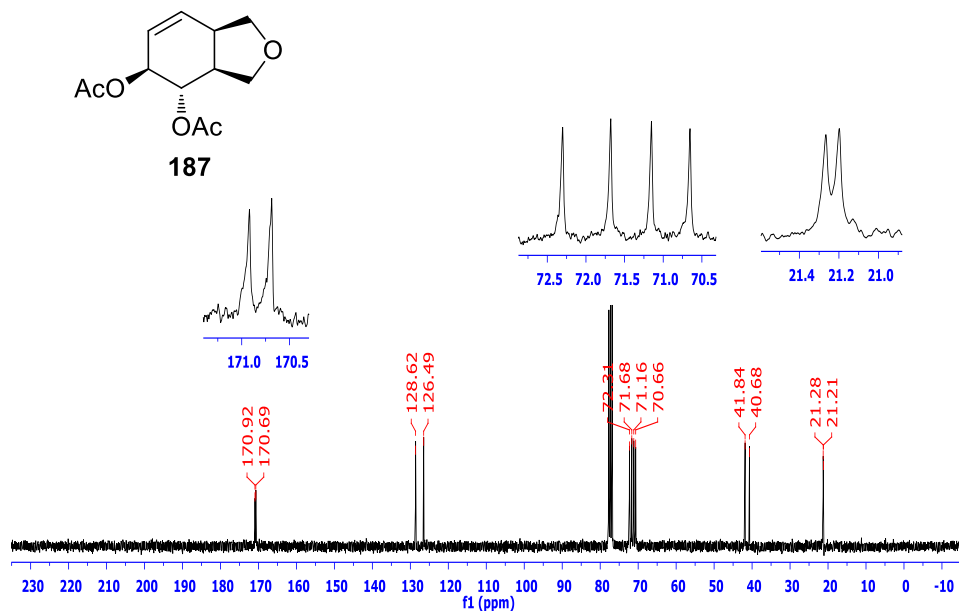
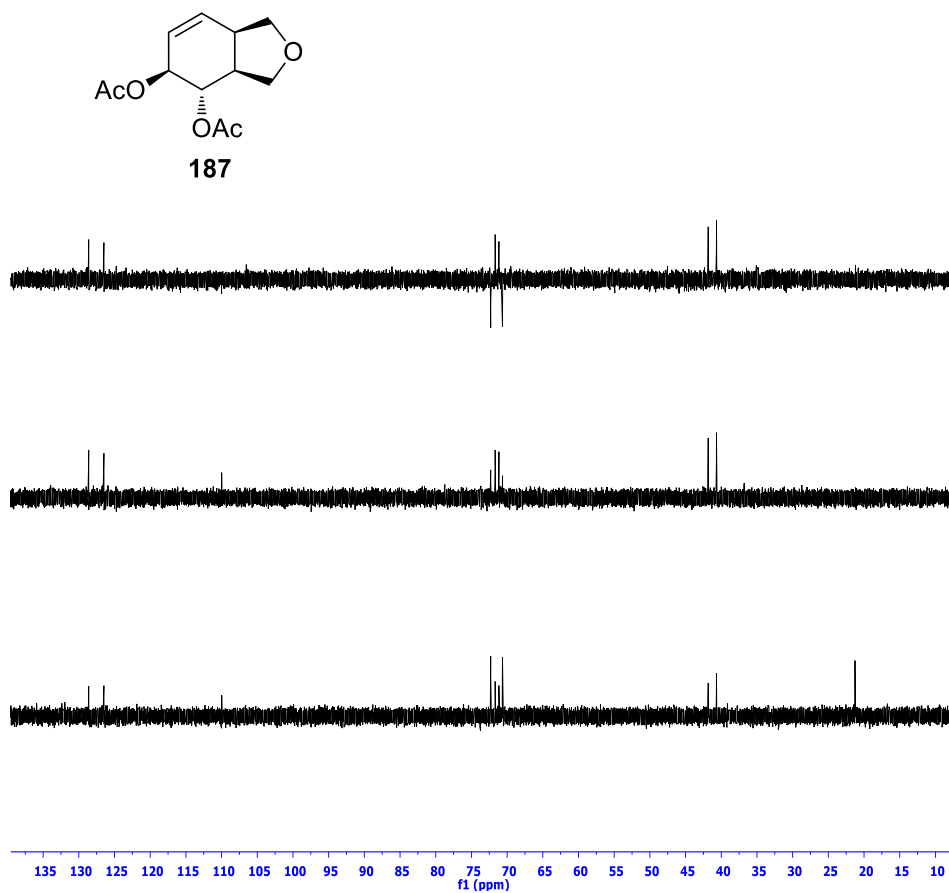
R= *m*-ClC₆H₄COEK 109: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 (CDCl₃)

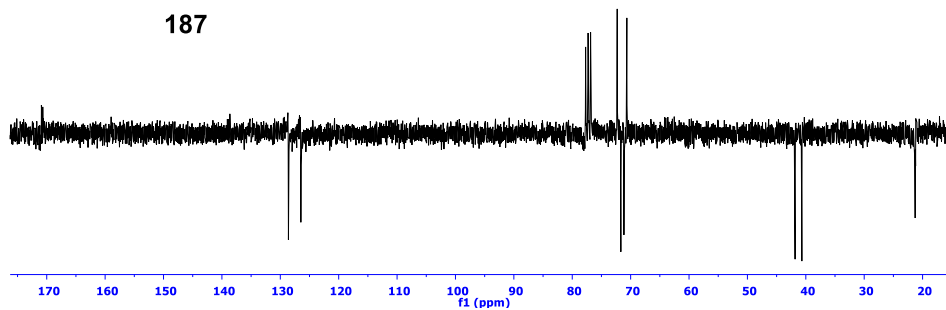
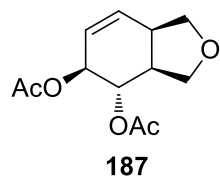
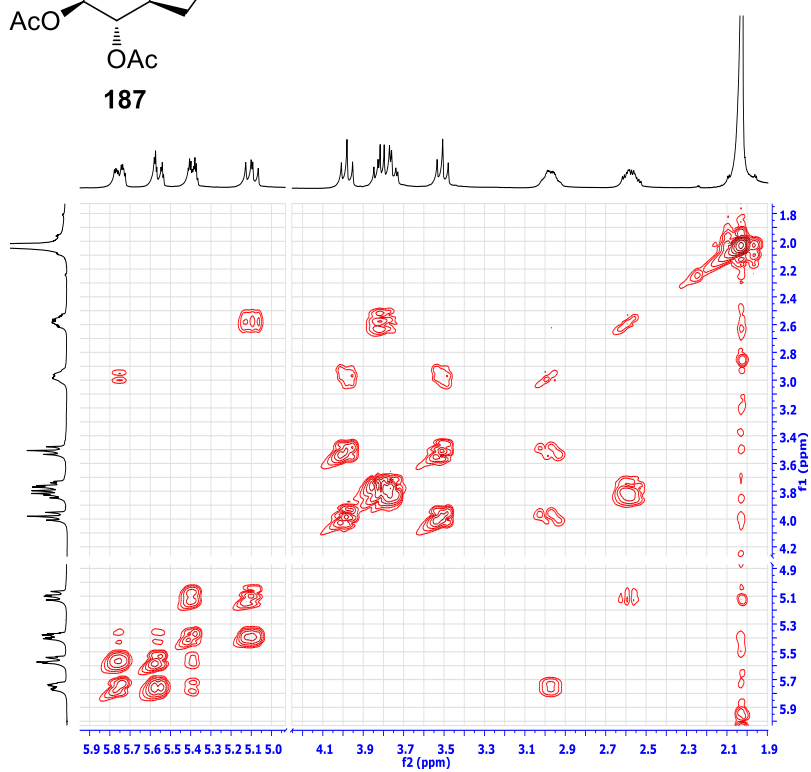
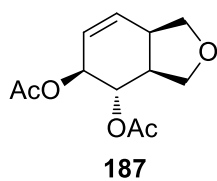
EK 110: Furan Diol 186 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)EK 111: Furan Diol 186 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)

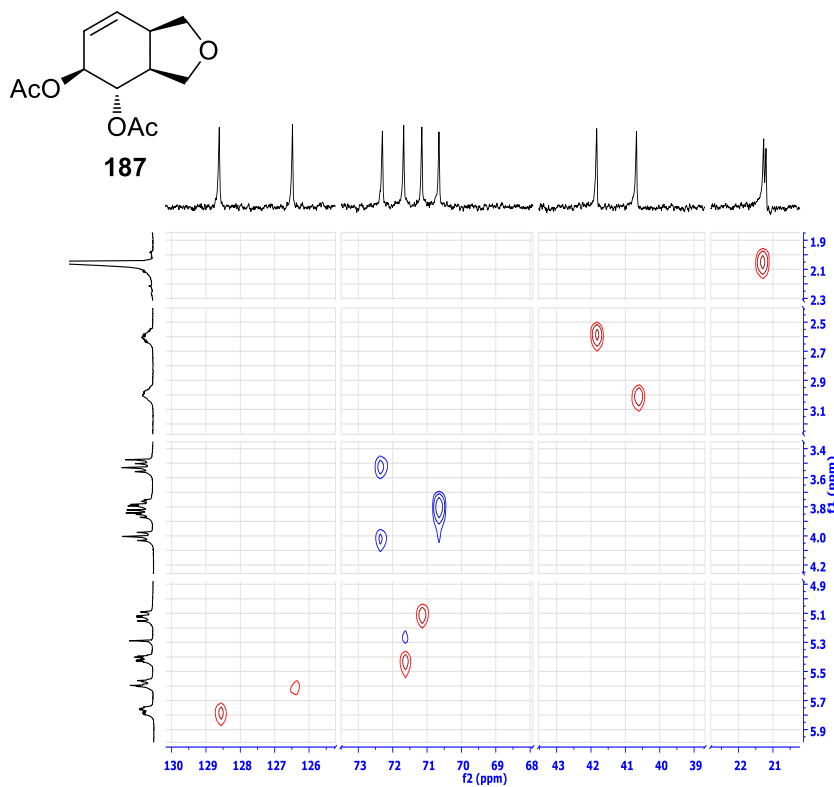
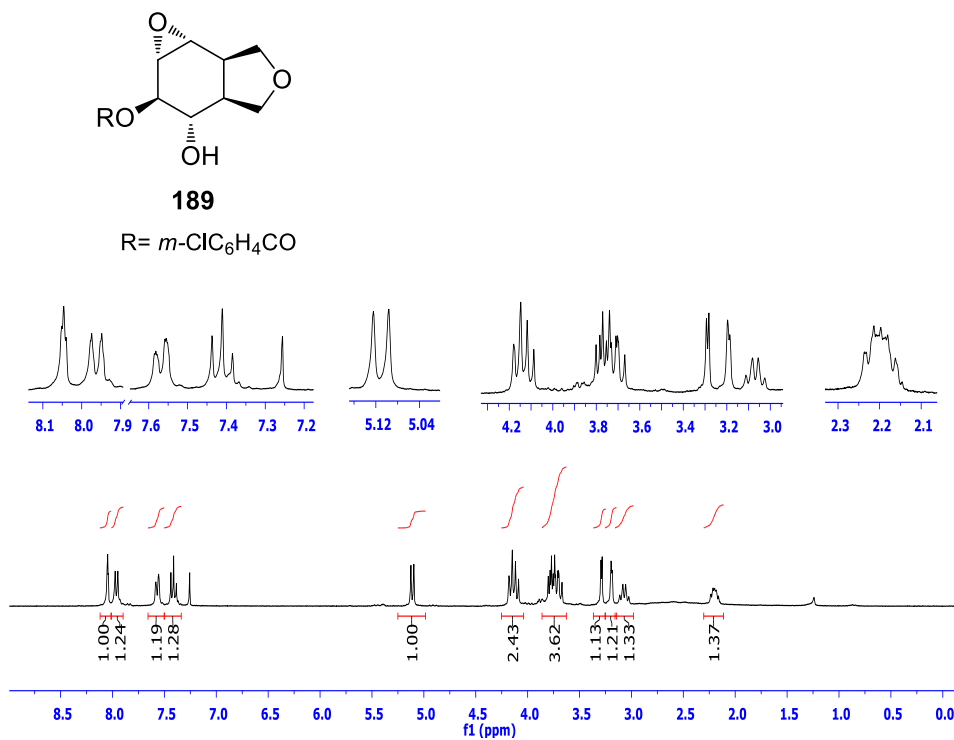
EK 112: Furan Diol 186 bileşiminin DEPT spektrumu (75 MHz, D₂O)EK 113: Furan Diol 11a bileşiminin APT spektrumu (75 MHz, D₂O)

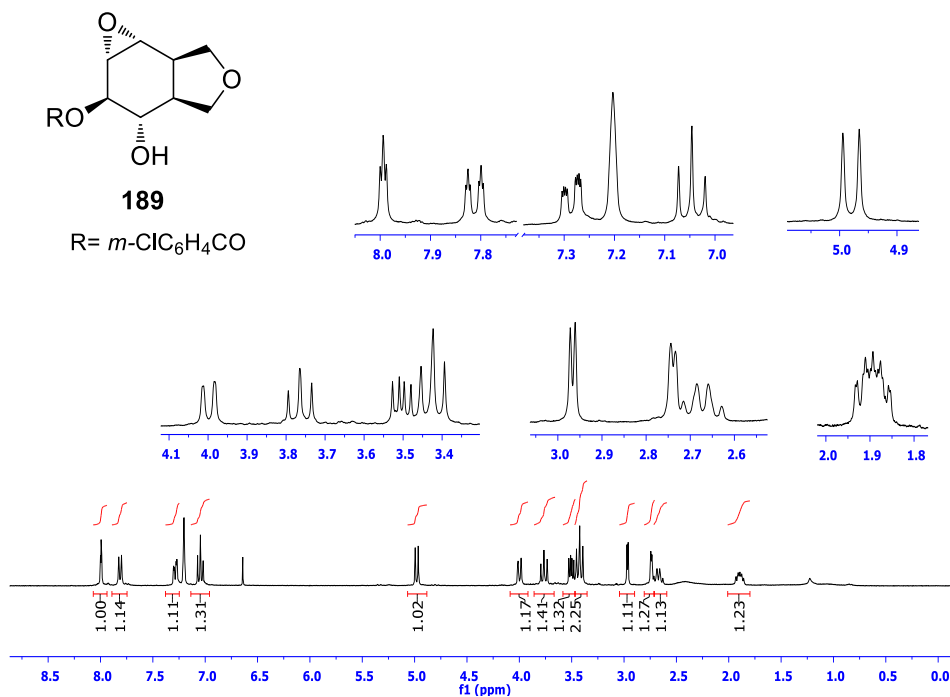
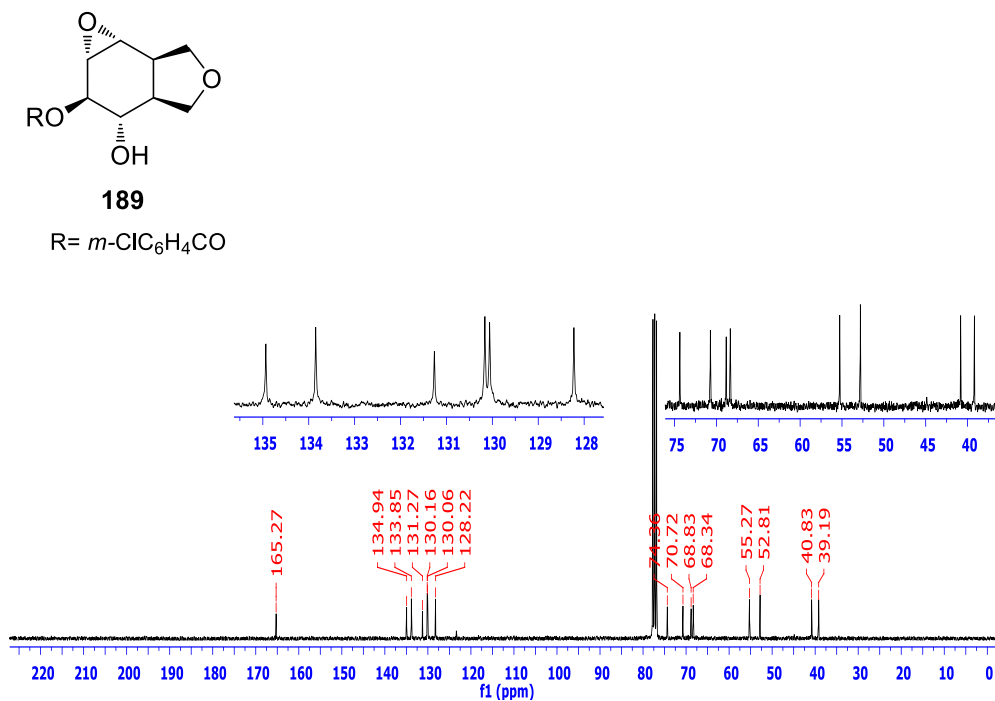
EK 114: Furan Diol 186 bileşiminin COSY spektrumu (D₂O)EK 115: Furan Diol 186 bileşiminin HETCOR spektrumu-1 (D₂O)

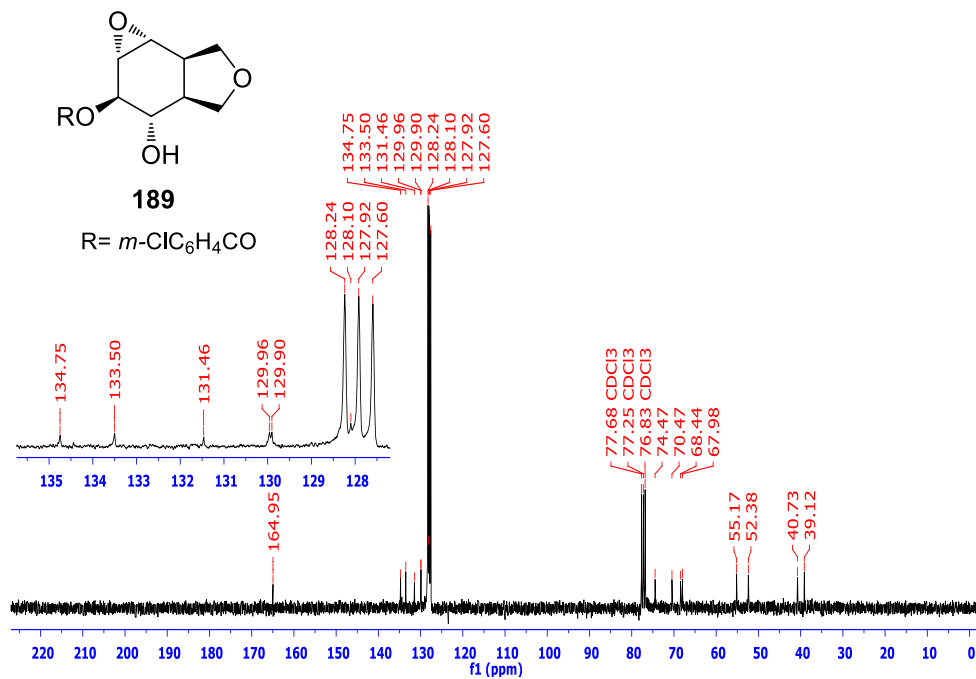
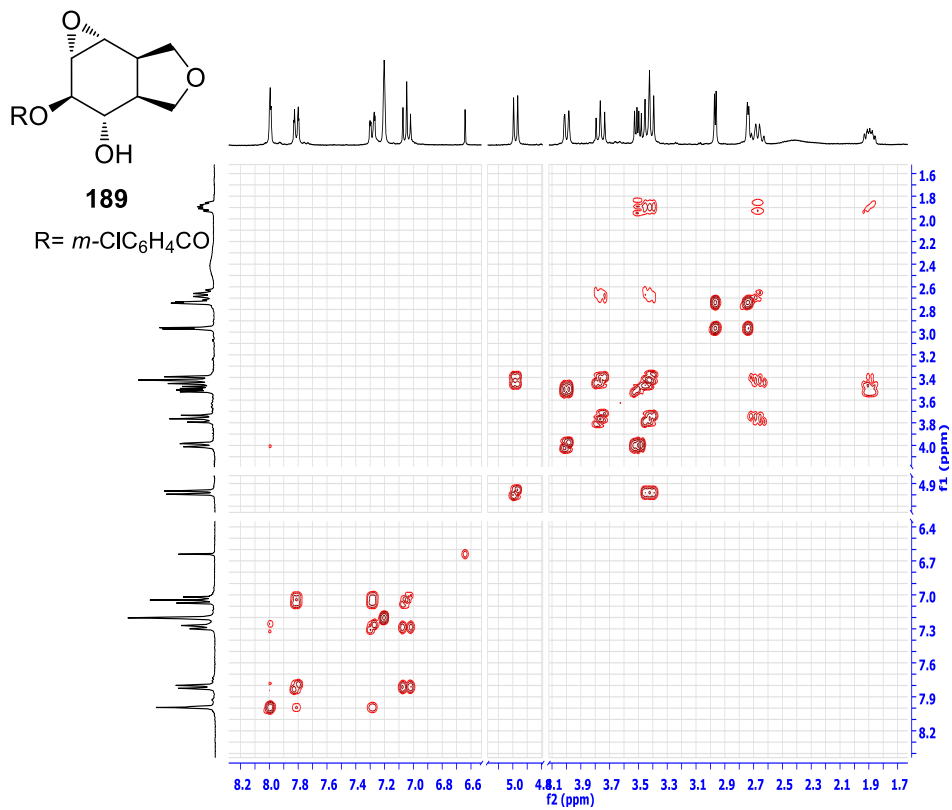
EK 116: Furan Diol 186 bileşiminin HETCOR spektrumu-2 (D₂O)EK 117: Furan Diasetat 187 bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

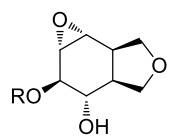
EK 118: Furan Diasetat 187 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 119: Furan Diasetat 187 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK 120: Furan Diasetat 187 bileşğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)EK 121: Furan Diasetat 187 bileşğinin COSY spektrumu (CDCl₃)

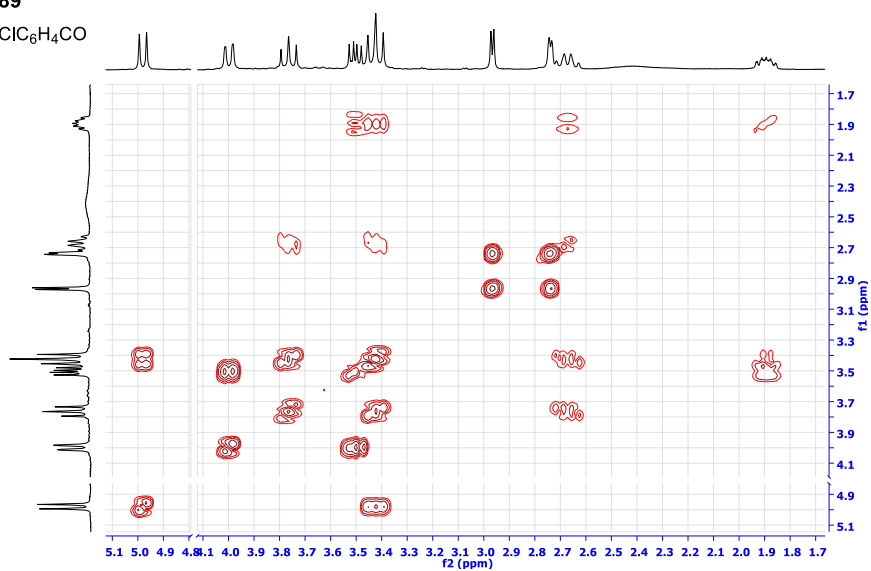
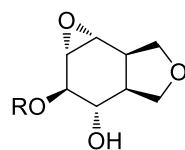
EK 122: Furan Diasetat 187 bileşiğinin HETCOR spektrumu (CDCl₃)EK 123: Epoksi Benzoat 189 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

EK 124: Epoksi Benzoat 189 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{D}_6$: 1/1)EK 125: Epoksi Benzoat 189 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

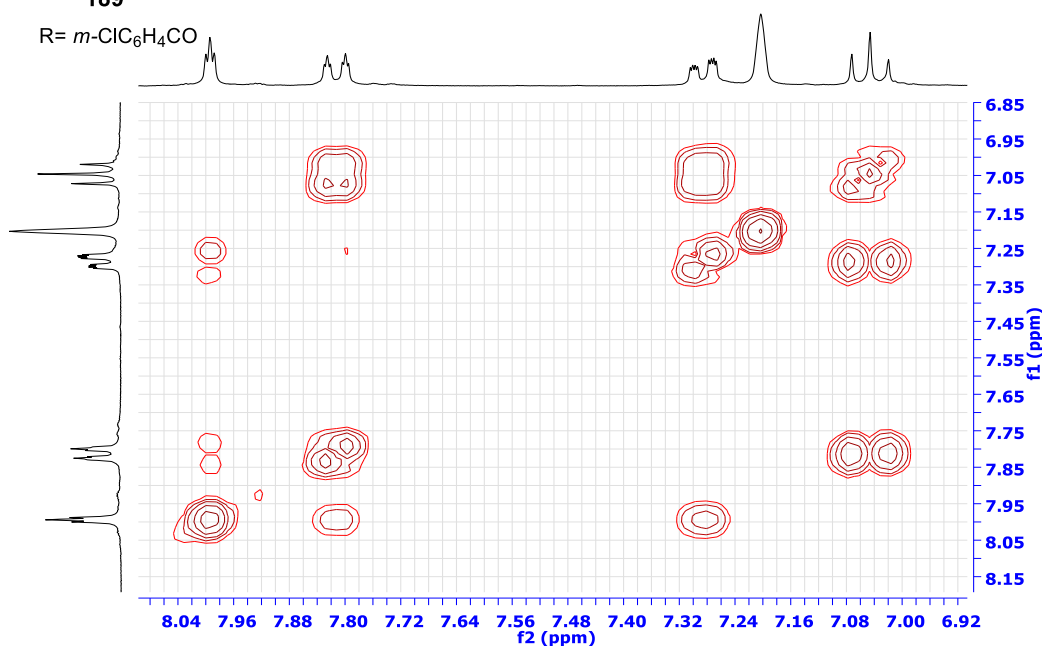
EK 126: Epoksi Benzoat 189 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{D}_6$: 1/1)EK 127: Epoksi Benzoat 189 bileşiminin COSY spektrumu-1 ($\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{D}_6$: 1/1)

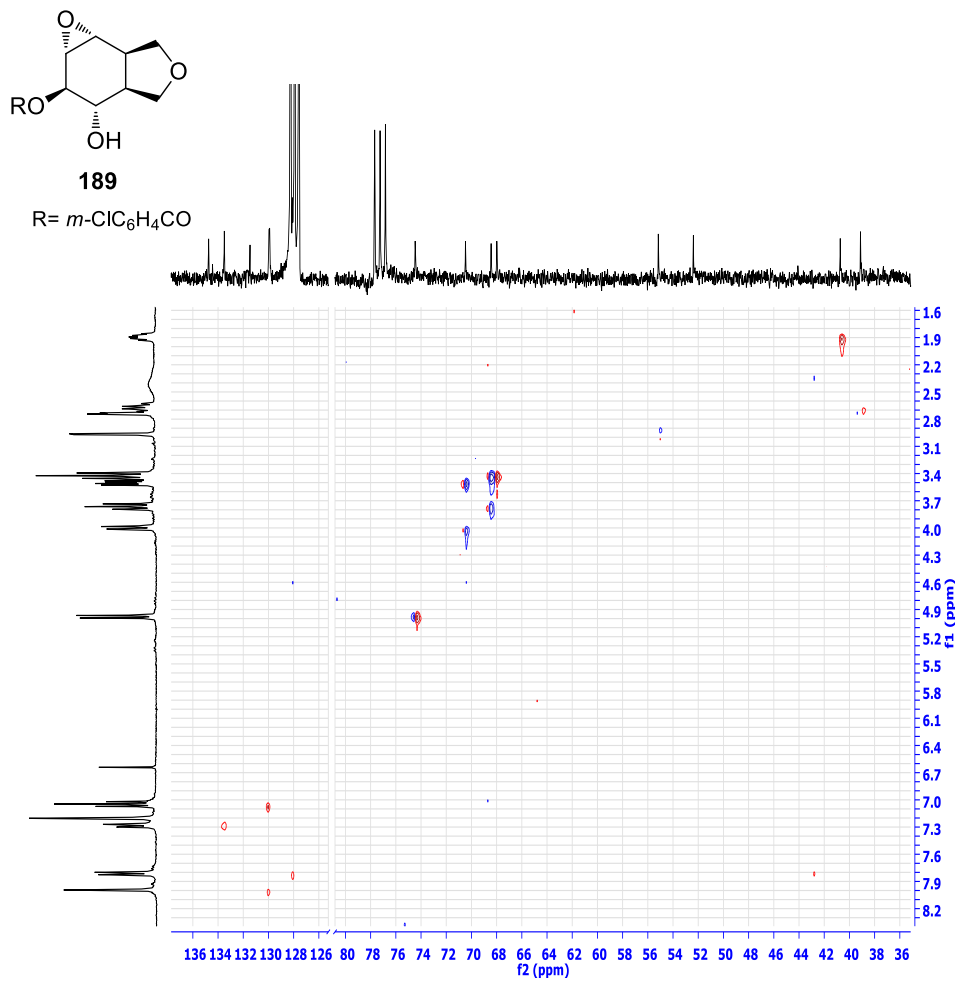
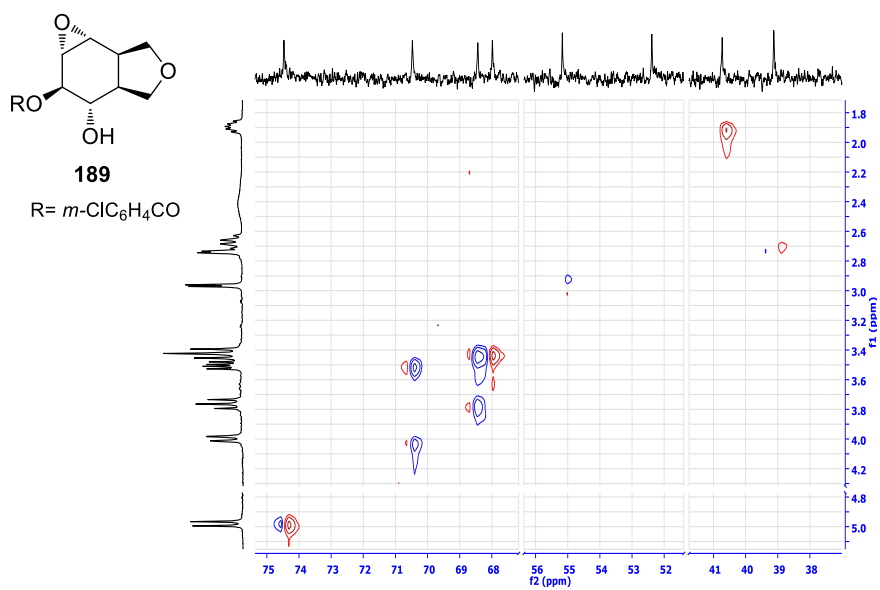
EK 128: Epoksi Benzoat 189 bileşiminin COSY spektrumu-2 (CDCl₃/C6D6: 1/1)

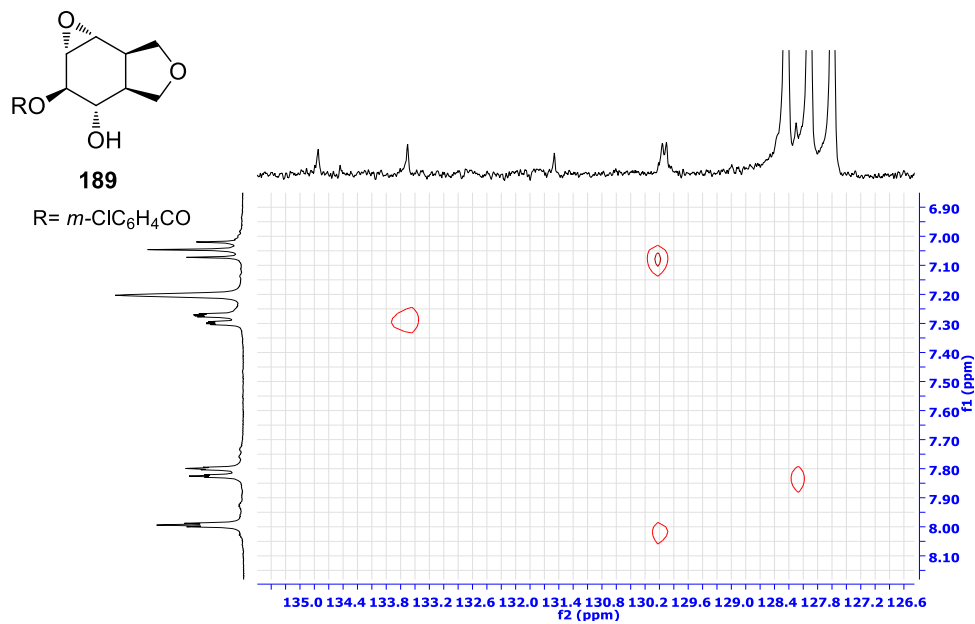
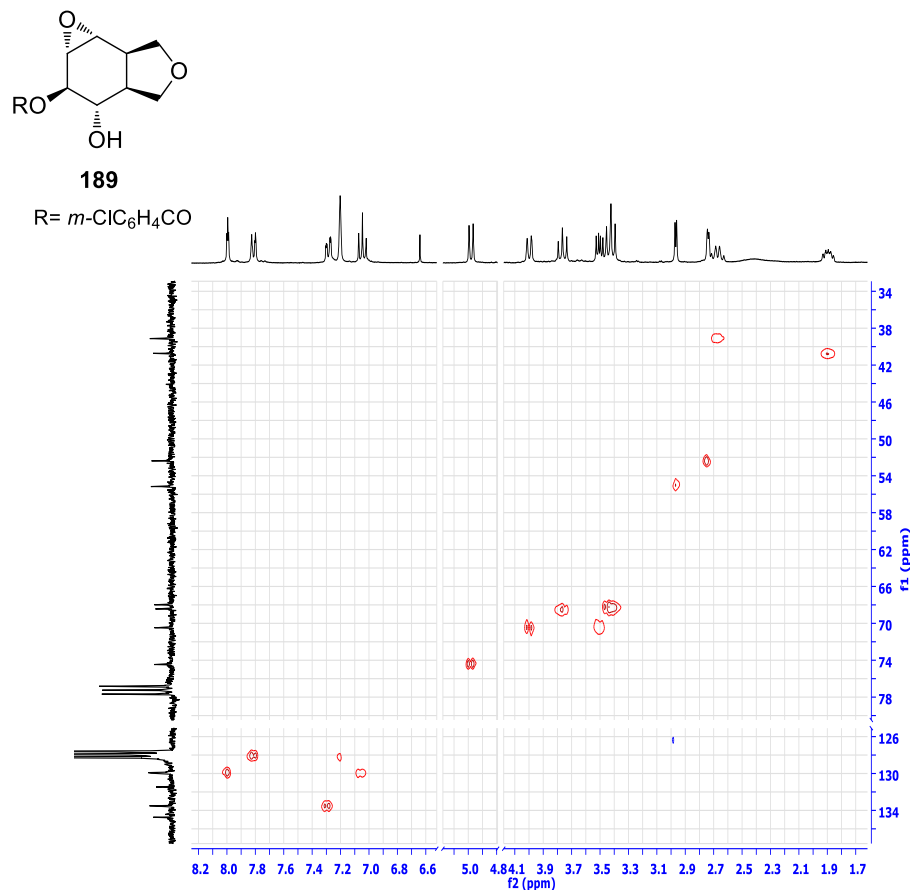
189

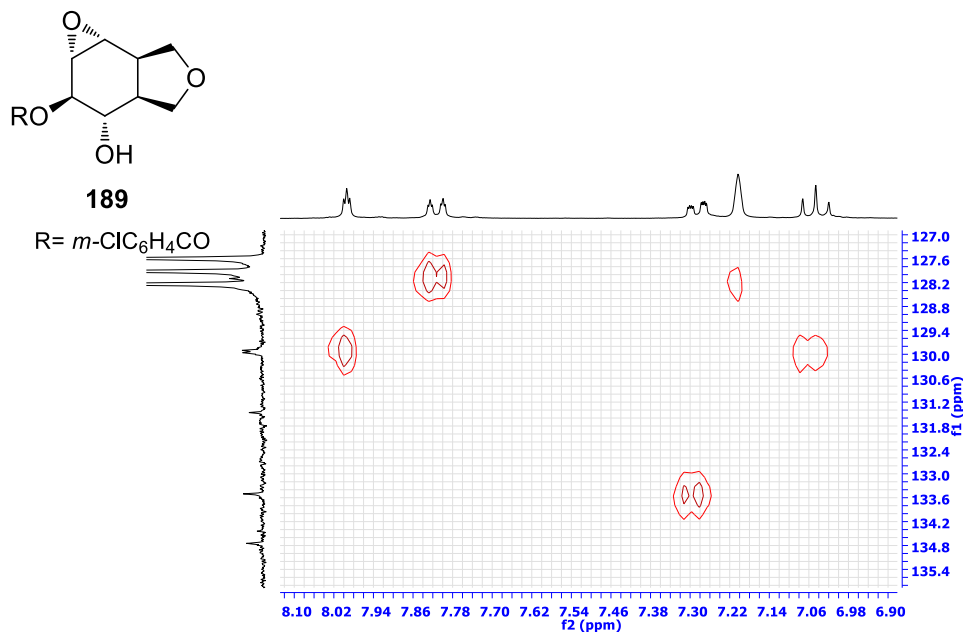
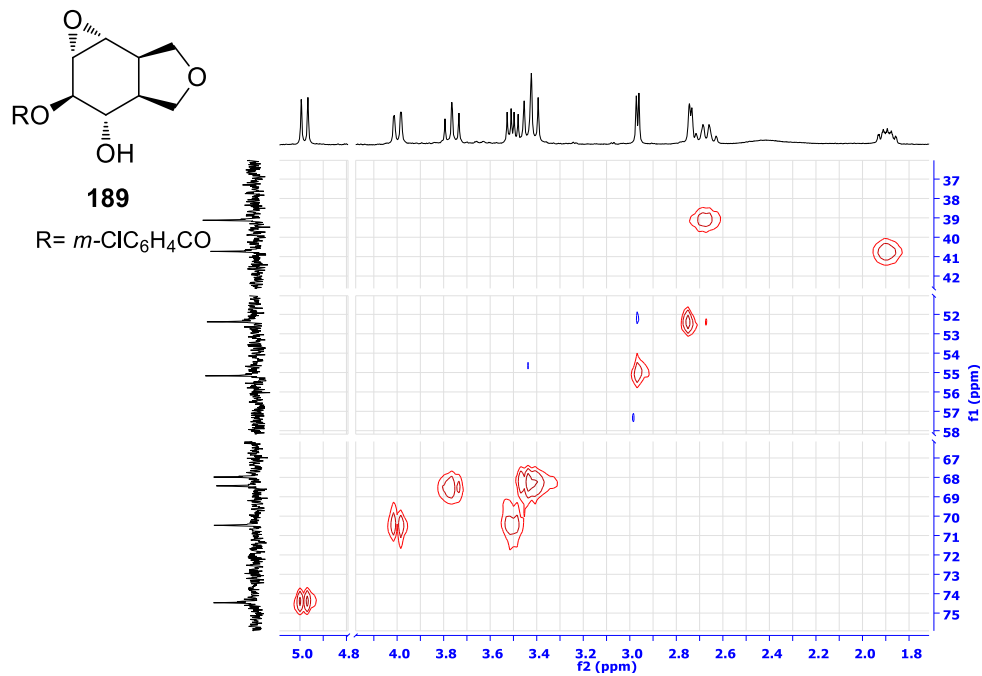
R= $m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$ EK 129: Epoksi Benzoat 189 bileşiminin COSY spektrumu-3 (CDCl₃/C6D6: 1/1)

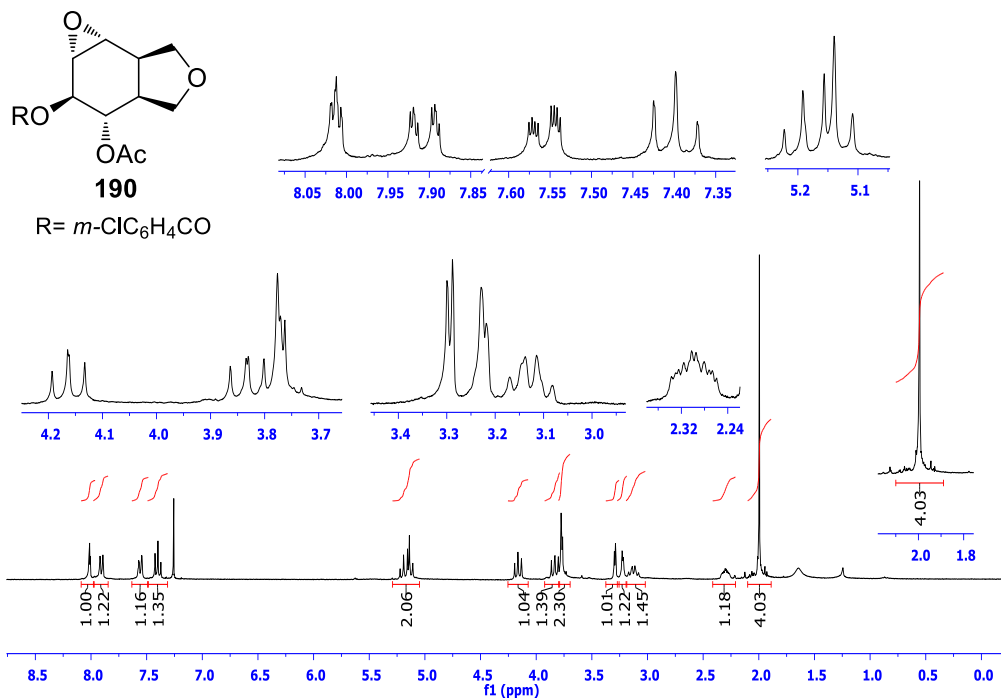
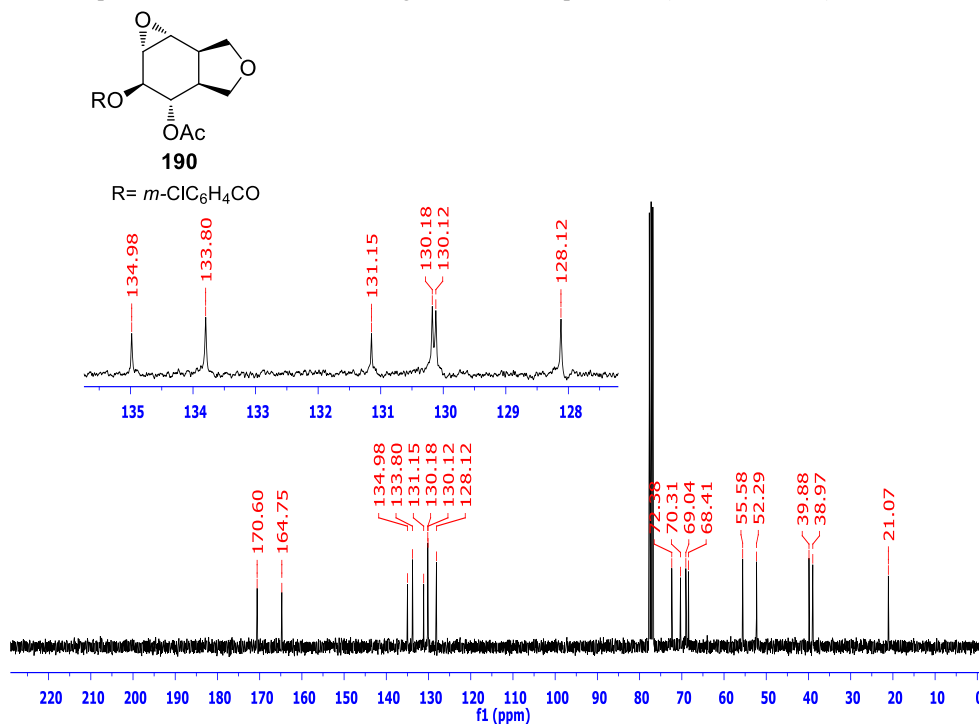
189

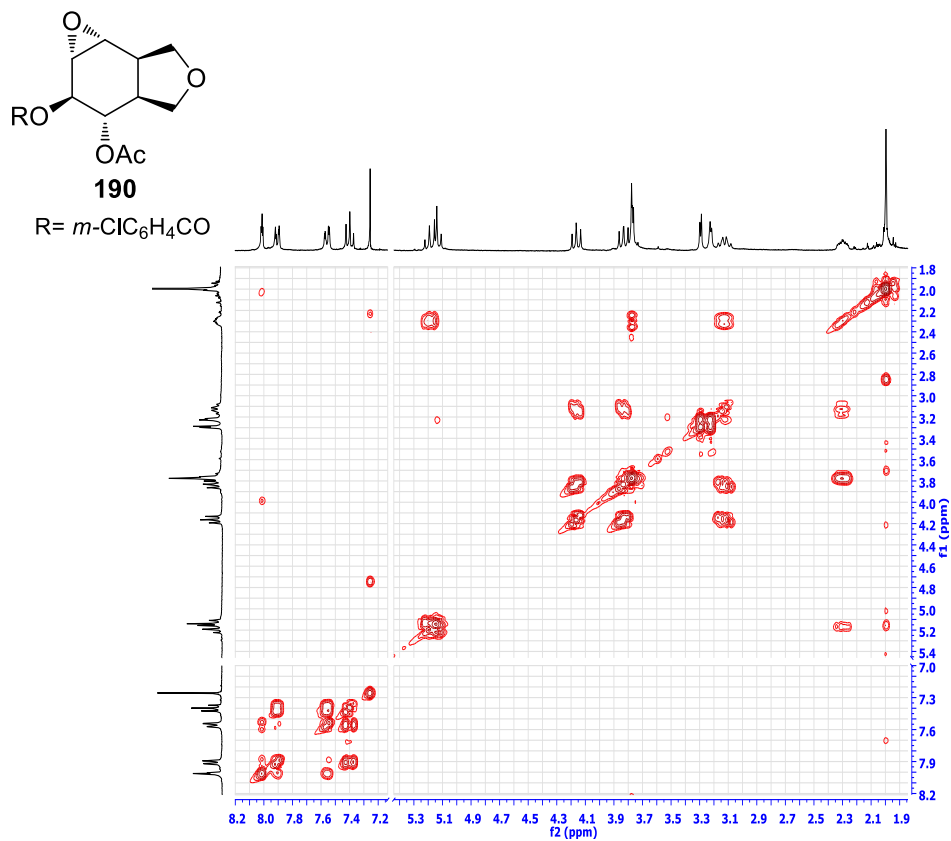
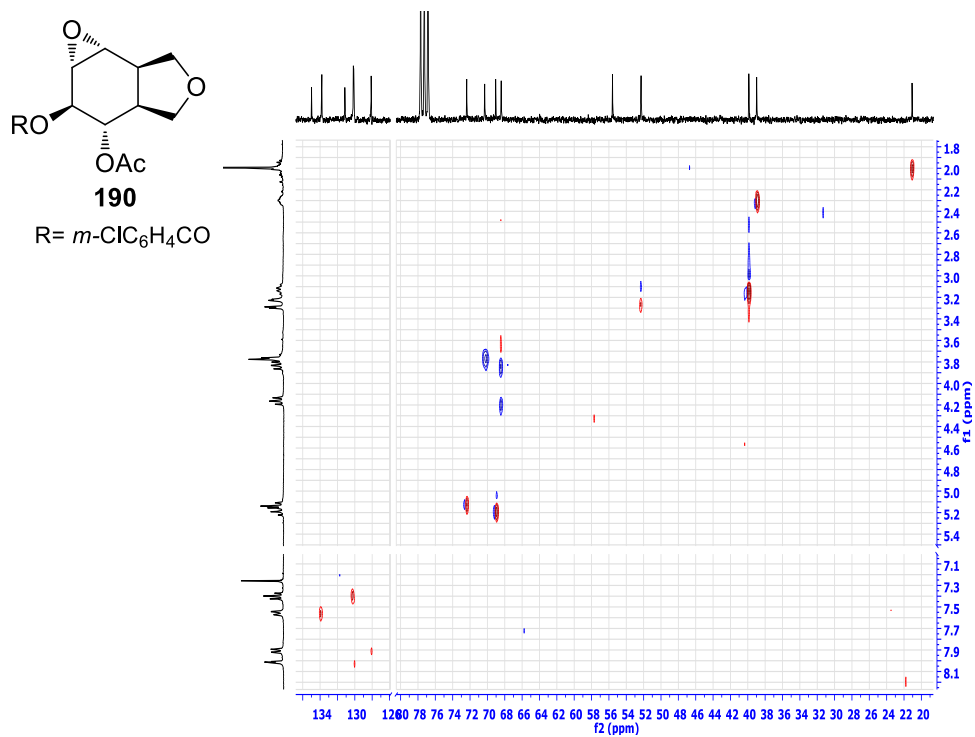
R= $m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$ 

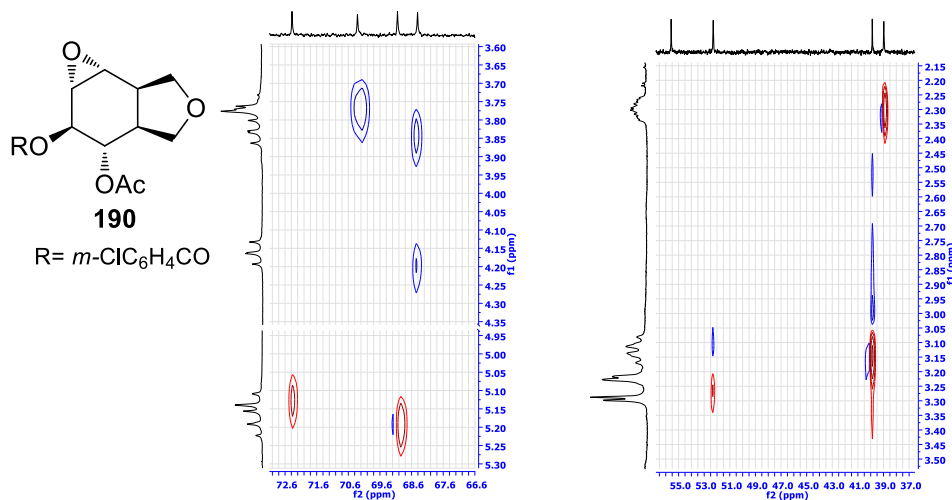
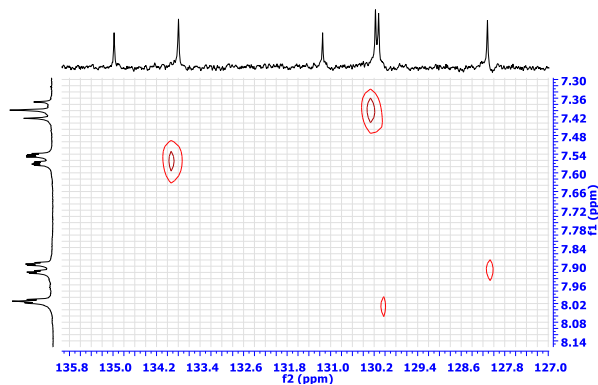
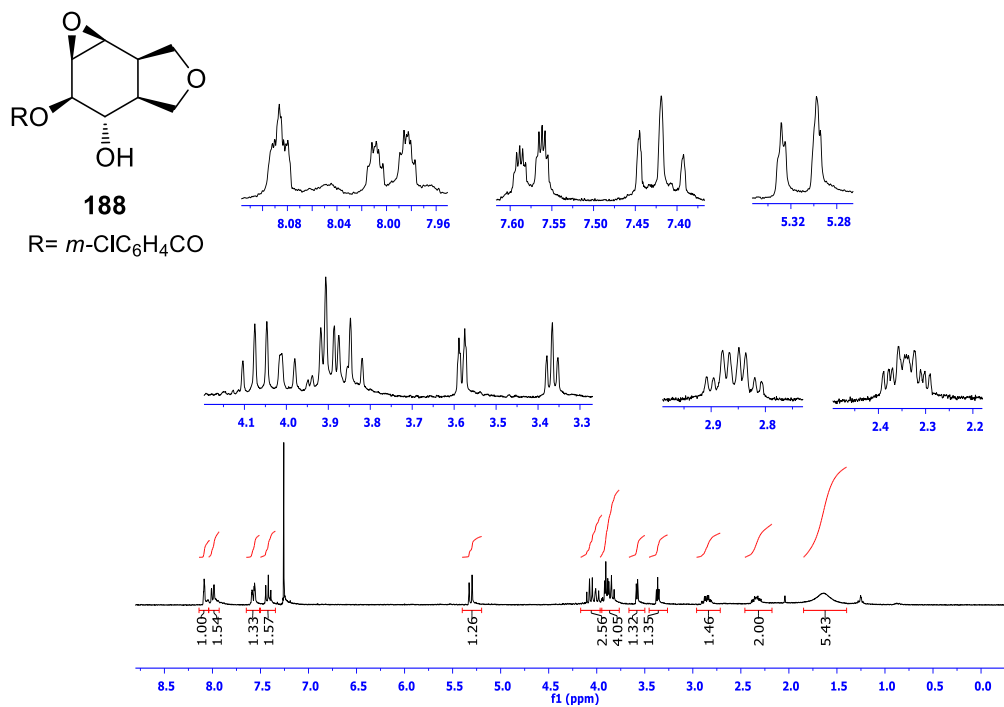
EK 130: Epoksi Benzoat 189 bileşiminin HETCOR spektrumu-1 (CDCl₃/C6D6: 1/1)EK 131: Epoksi Benzoat 189 bileşiminin HETCOR spektrumu-2 (CDCl₃/C6D6: 1/1)

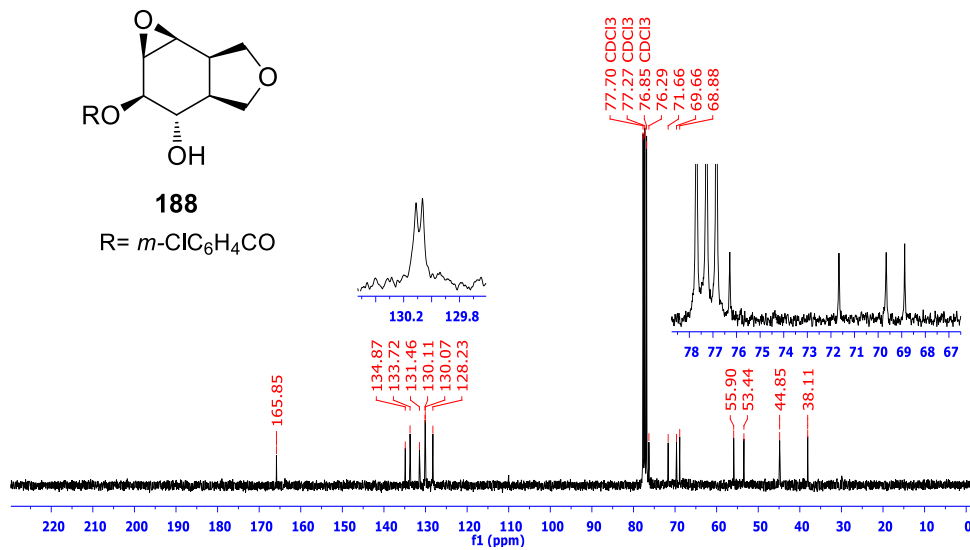
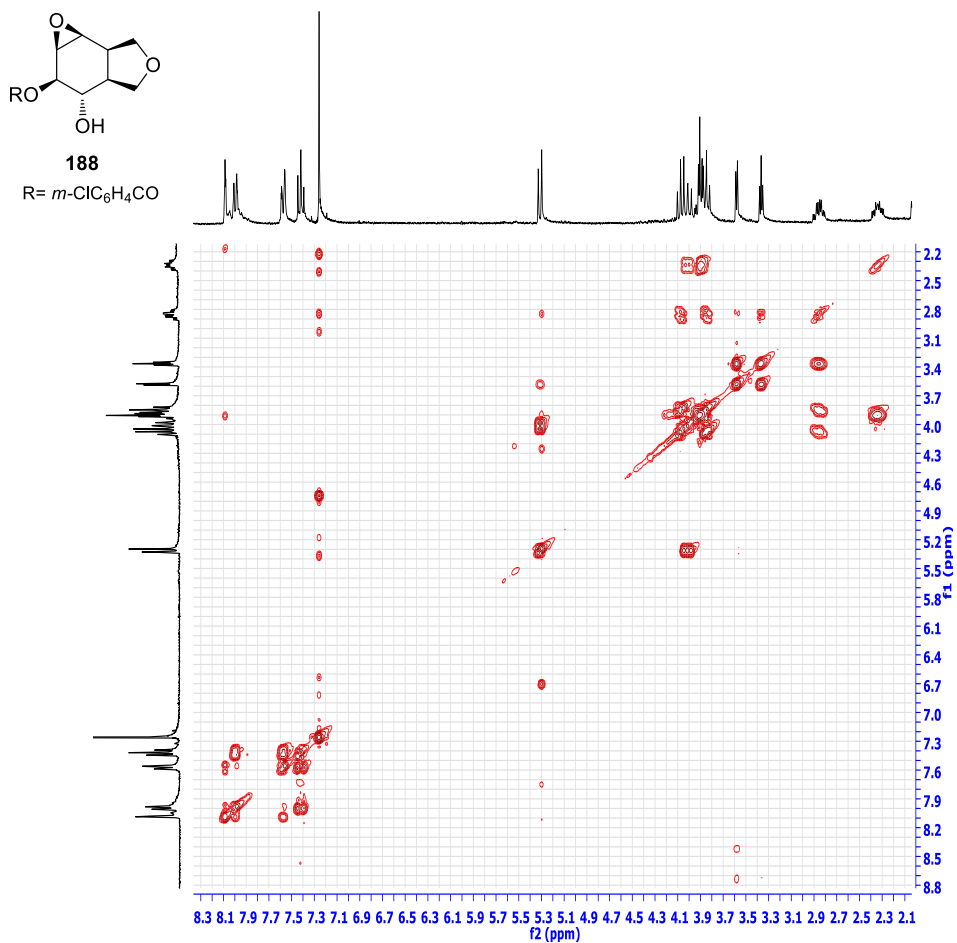
EK 132: Epoksi Benzoat 189 bileşiminin HETCOR spektrumu-3 (CDCl₃/C6D6: 1/1)EK 133: Epoksi Benzoat 189 bileşiminin HMQC spektrumu-1 (CDCl₃/C6D6: 1/1)

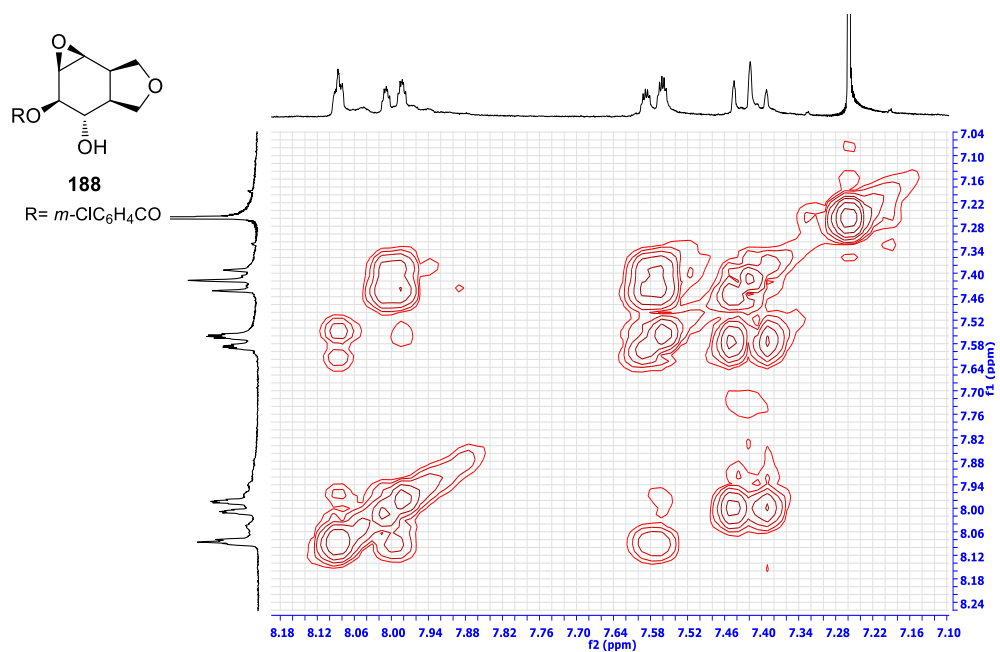
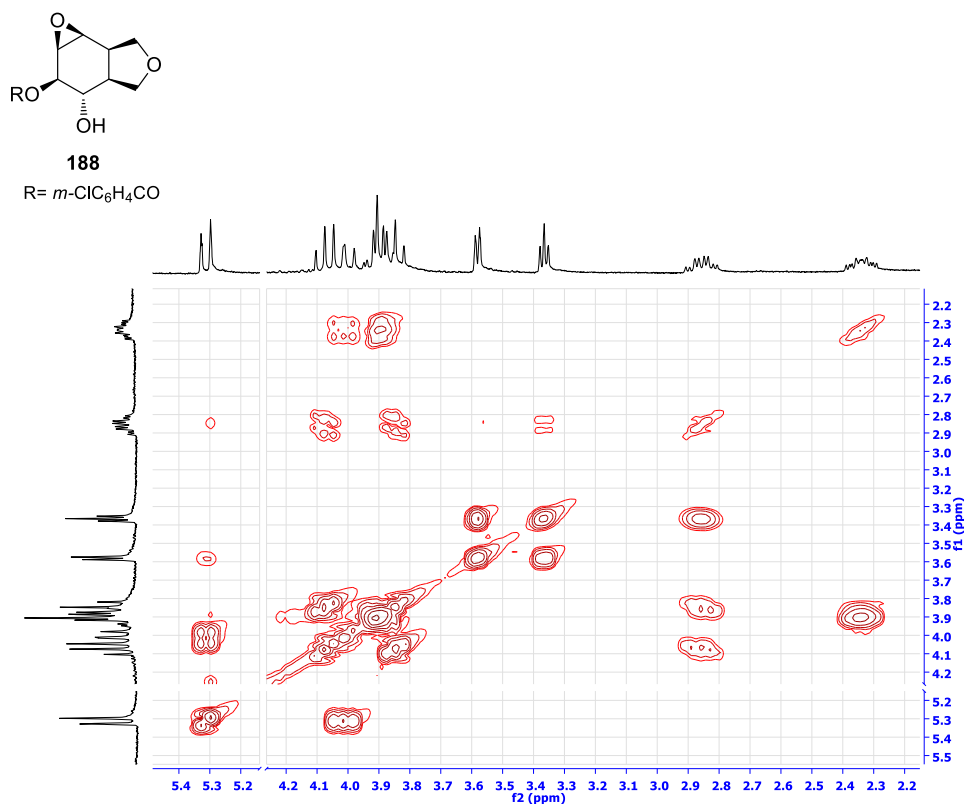
EK 134: Epoksi Benzoat 189 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 (CDCl₃/C6D6: 1/1)EK 135: Epoksi Benzoat 189 bileşiğinin HMQC spektrumu-3 (CDCl₃/C6D6: 1/1)

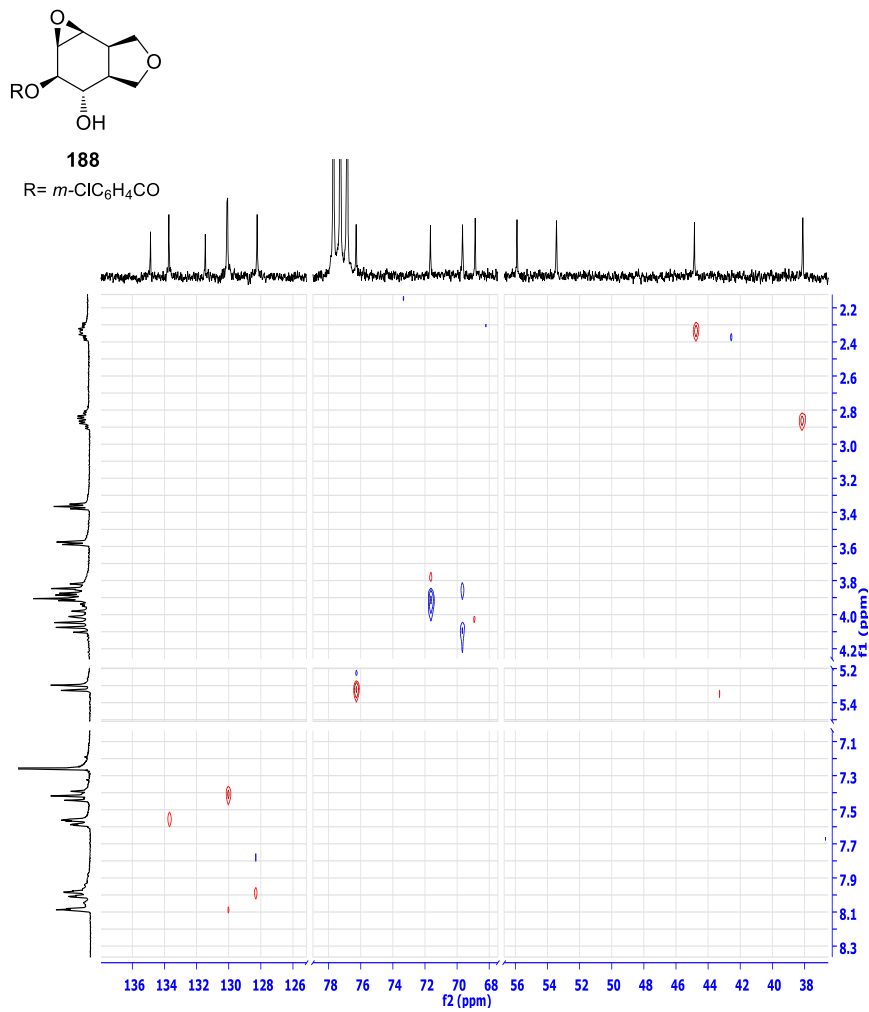
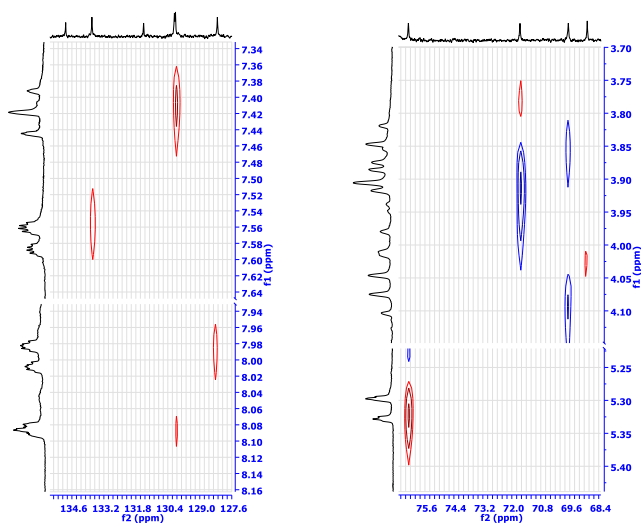
EK 136: Epoksi Asetat Benzoat 190 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 137: Epoksi Asetat Benzoat 190 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

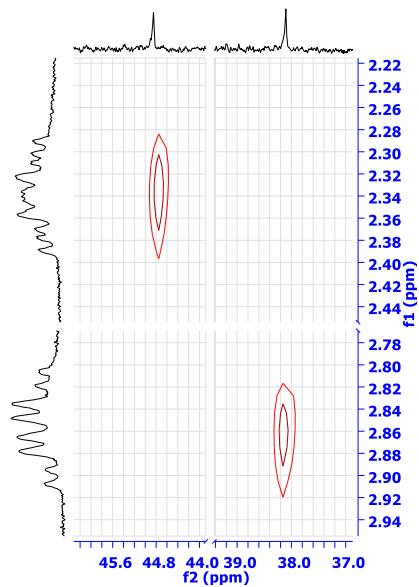
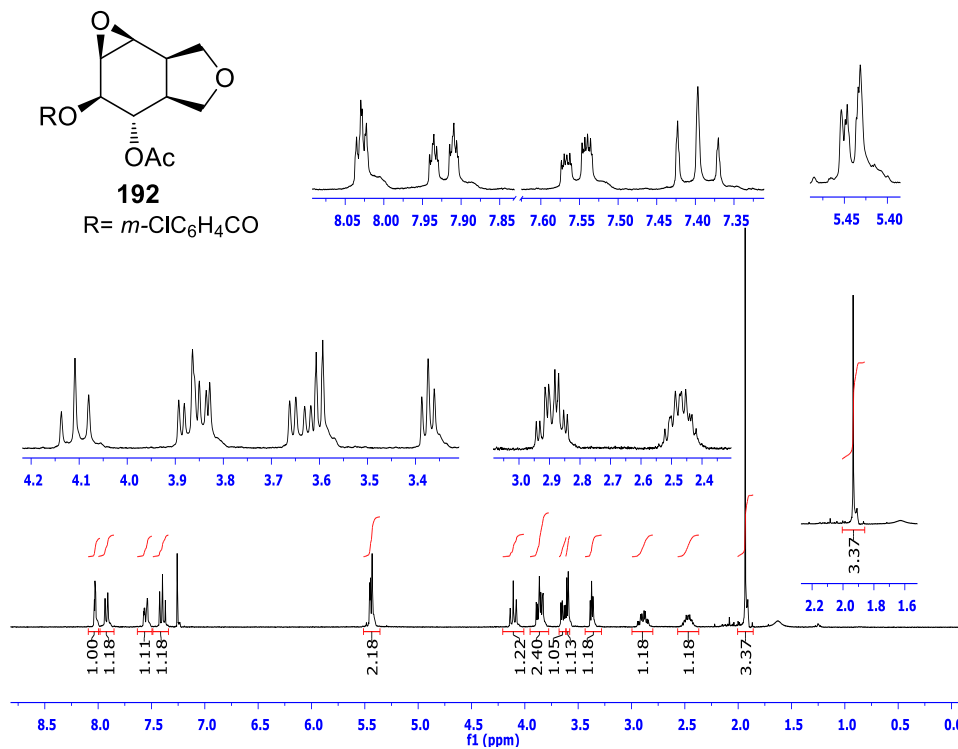
EK 138: Epoksi Asetat Benzoat 190 bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl₃)EK 139: Epoksi Asetat Benzoat 190 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 (CDCl₃)

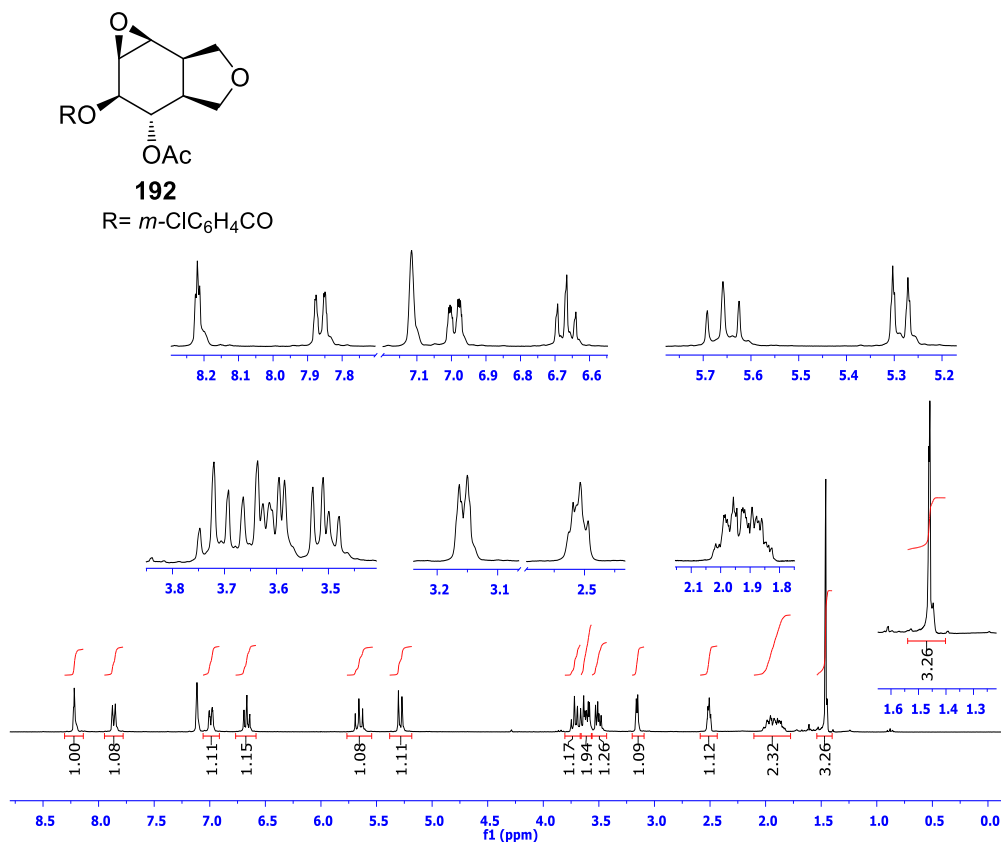
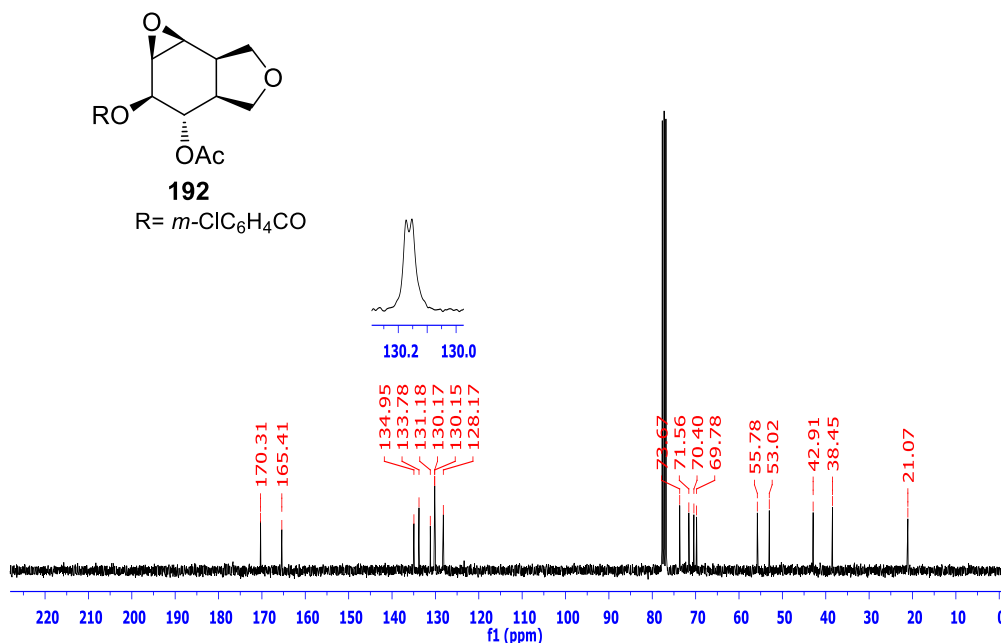
EK 140: Epoksi Asetat Benzoat 190 bileşiminin HETCOR spektrumu-2 (CDCl₃)EK 141: Epoksi Asetat Benzoat 190 bileşiminin HETCOR spektrumu-3 (CDCl₃)EK 142: Epoksi Benzoat 188 bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

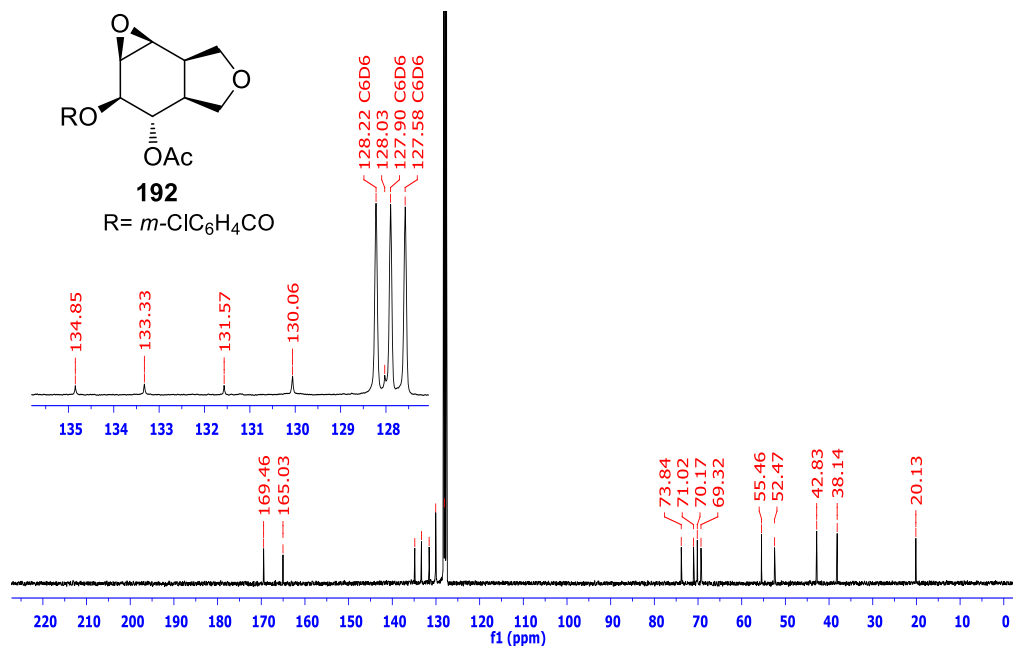
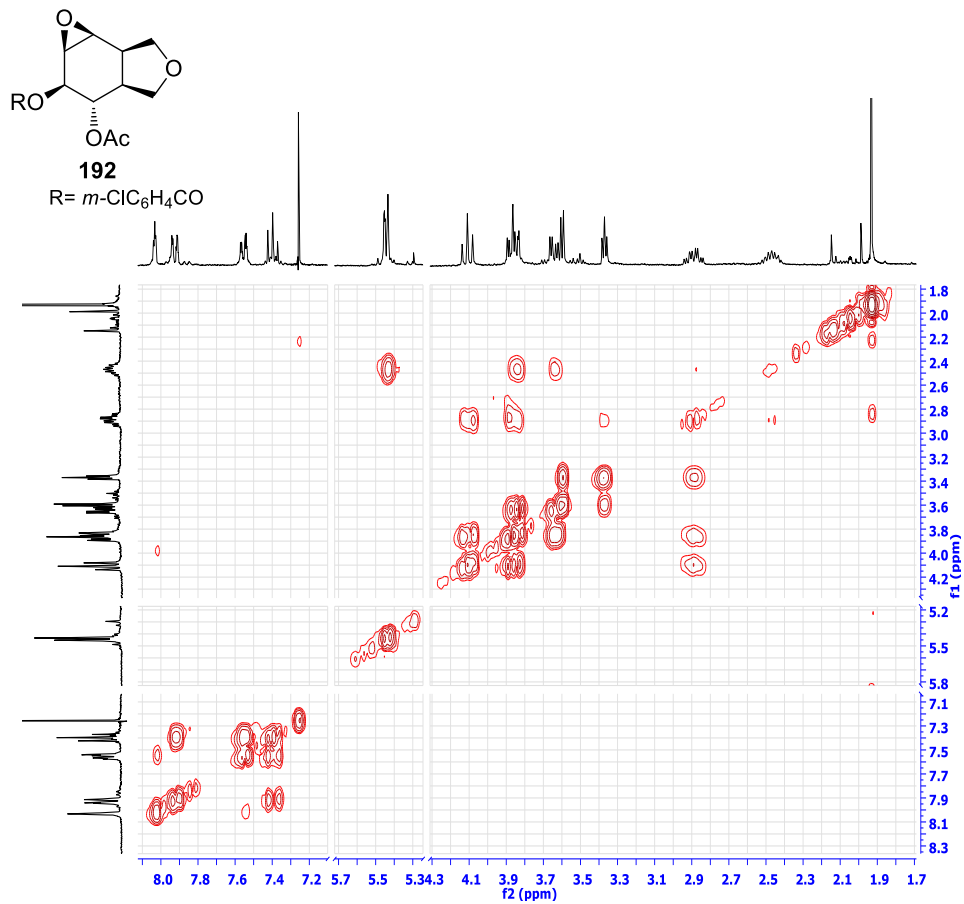
EK 143: Epoksi Benzoat 188 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 144: Epoksi Benzoat 188 bileşiminin COSY spektrumu-1 (CDCl_3)

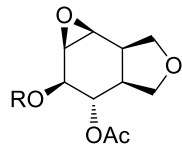
EK 145: Epoksi Benzoat 188 bileşiminin COSY spektrumu-2 (CDCl₃)EK 146: Epoksi Benzoat 188 bileşiminin COSY spektrumu-3 (CDCl₃)

EK 147: Epoksi Benzoat 188 bileşiminin HETCOR spektrumu-1 (CDCl₃)EK 148: Epoksi Benzoat 188 bileşiminin HETCOR spektrumu-2 (CDCl₃)

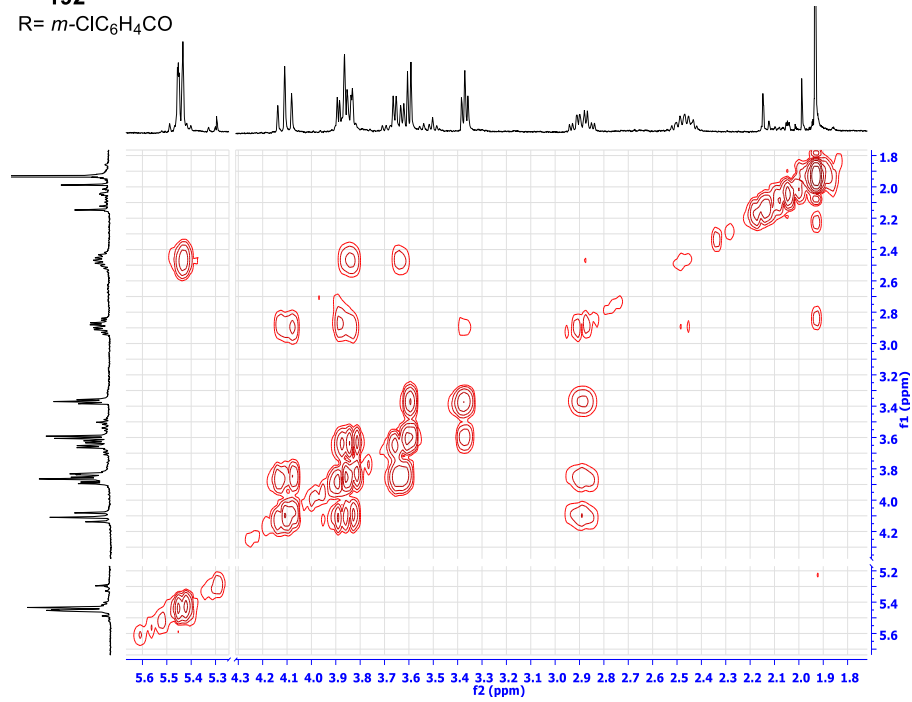
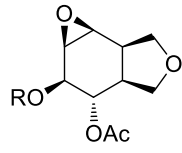
EK 149: Epoksi Benzoat 188 bileşiminin HETCOR spektrumu-3 (CDCl₃)EK 150: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

EK 151: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, C_6D_6)EK 152: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

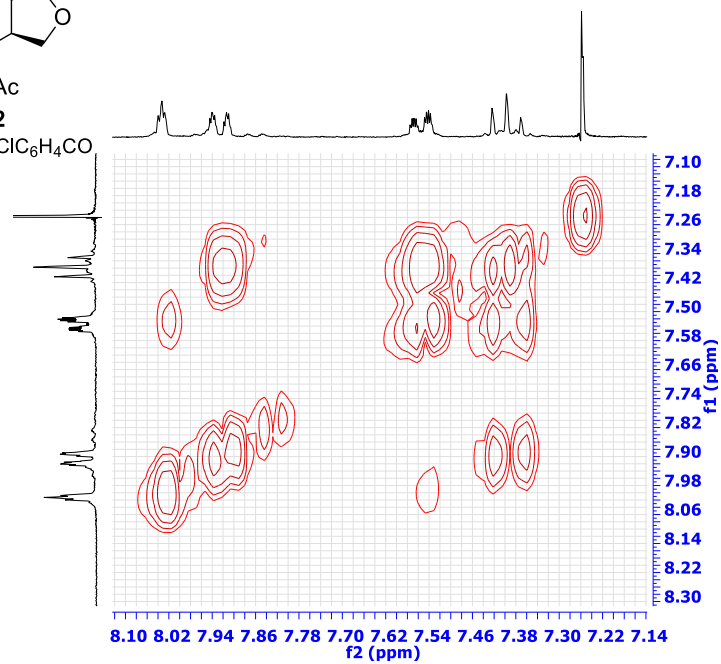
EK 153: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, C_6D_6)EK 154: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşğinin COSY spektrumu-1 (CDCl_3)

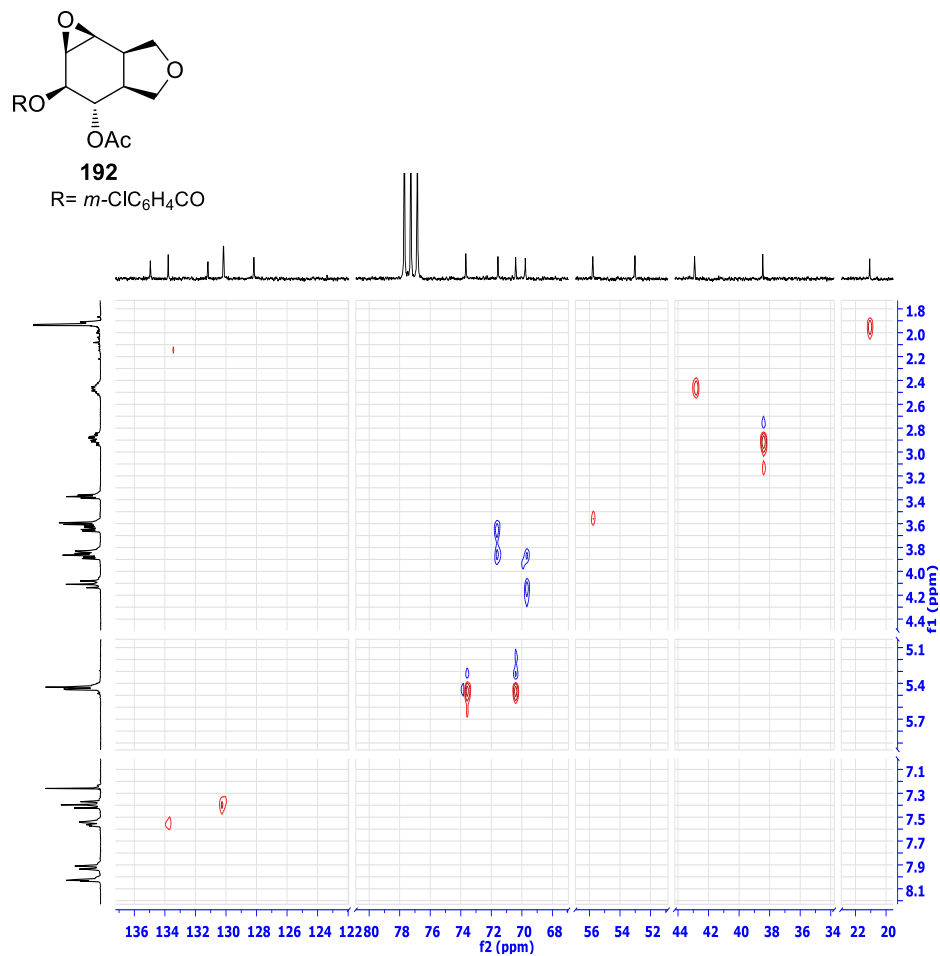
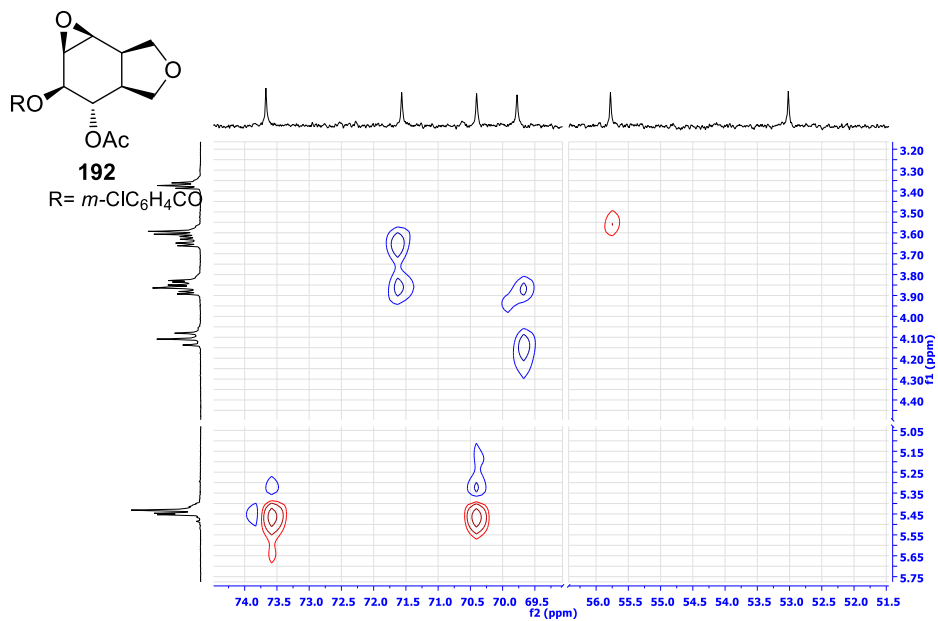
EK 155: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiminin COSY spektrumu-2 (CDCl₃)

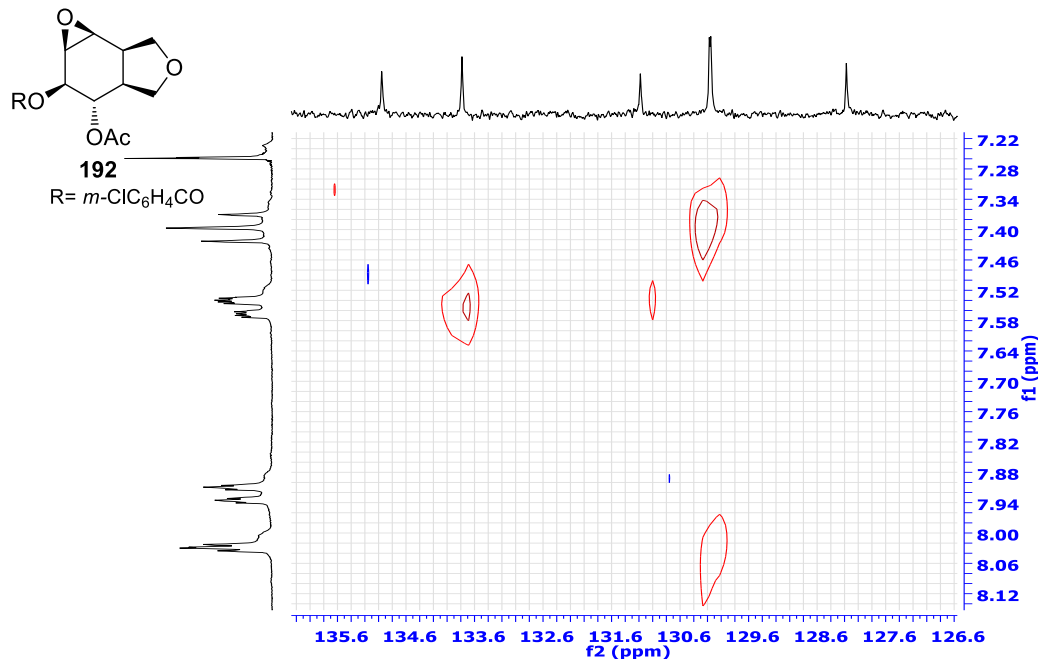
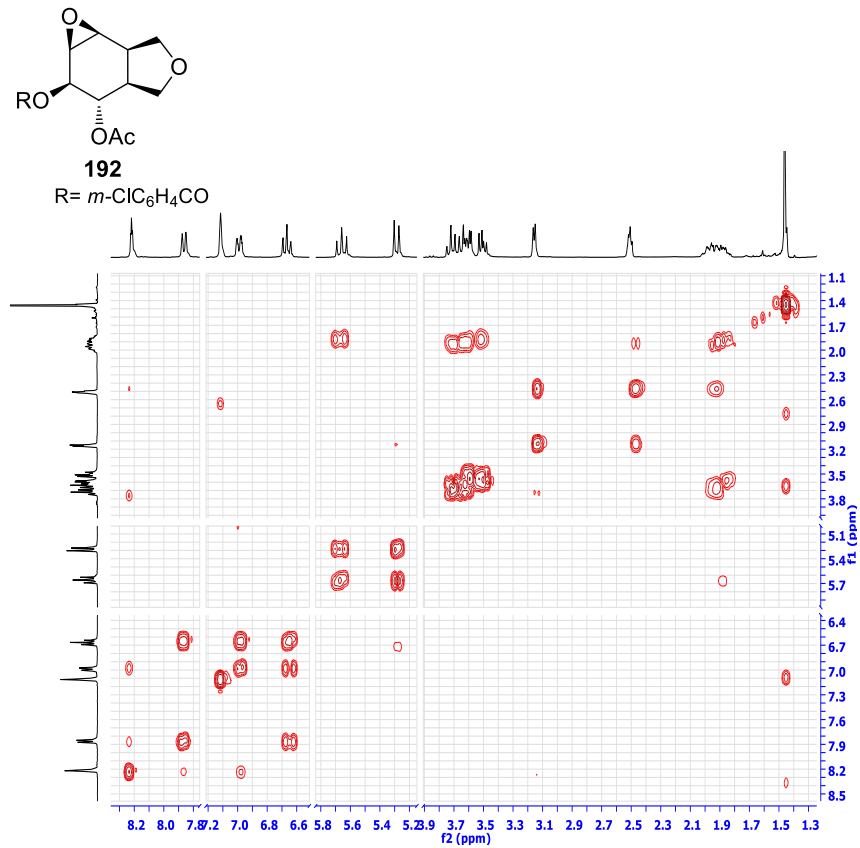
192

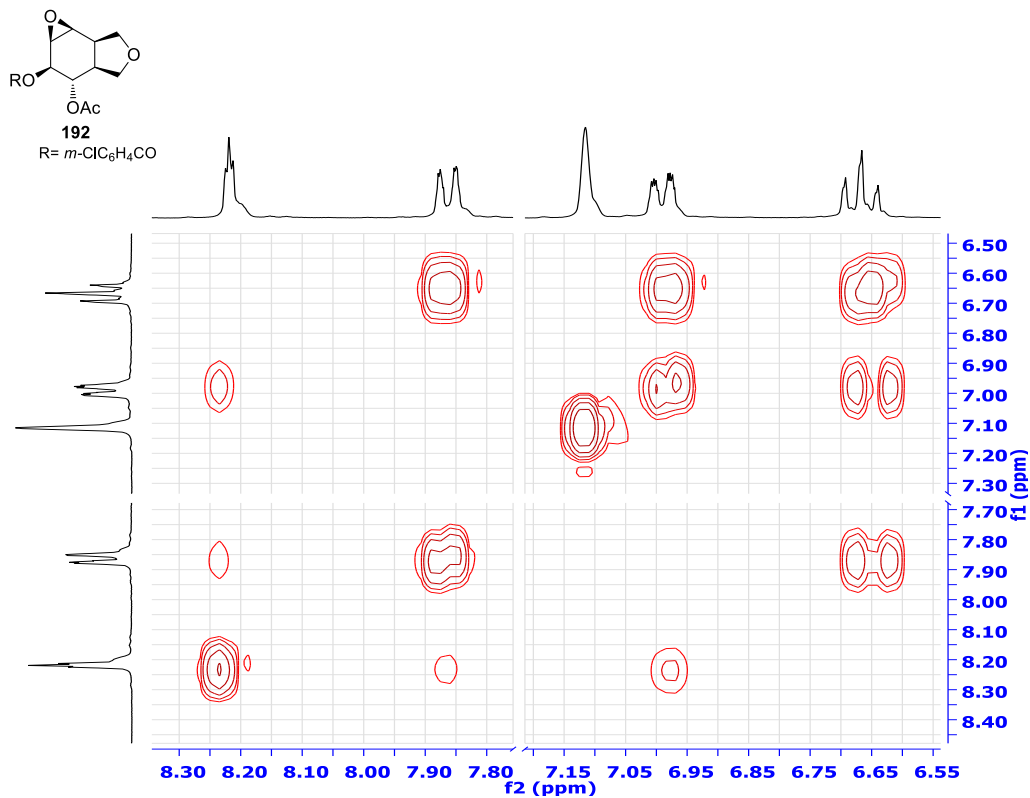
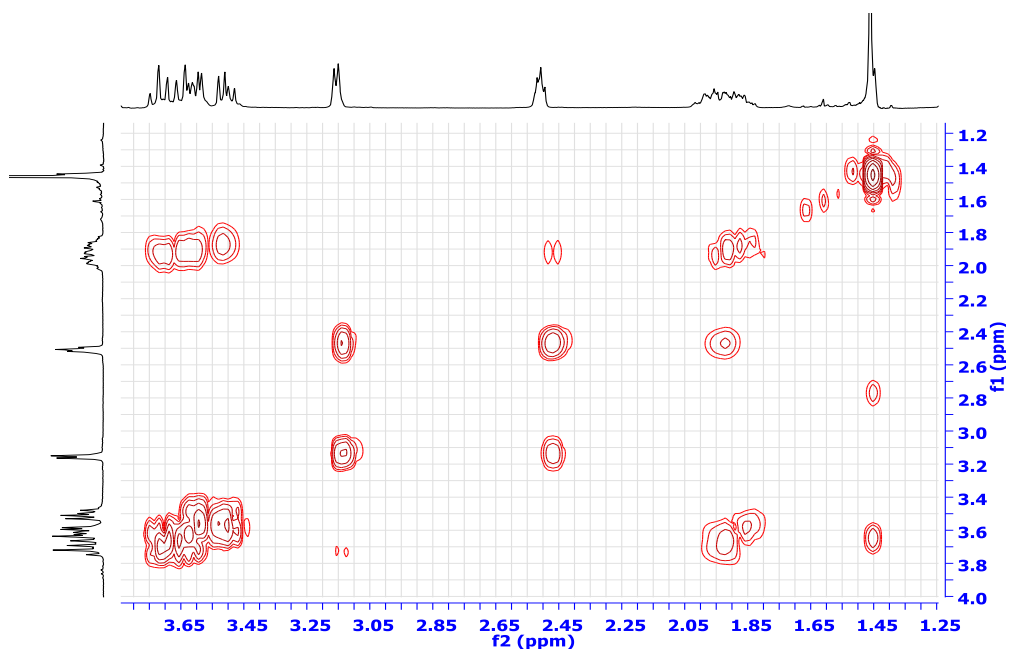
R = *m*-ClC₆H₄COEK 156: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiminin COSY spektrumu-3 (CDCl₃)

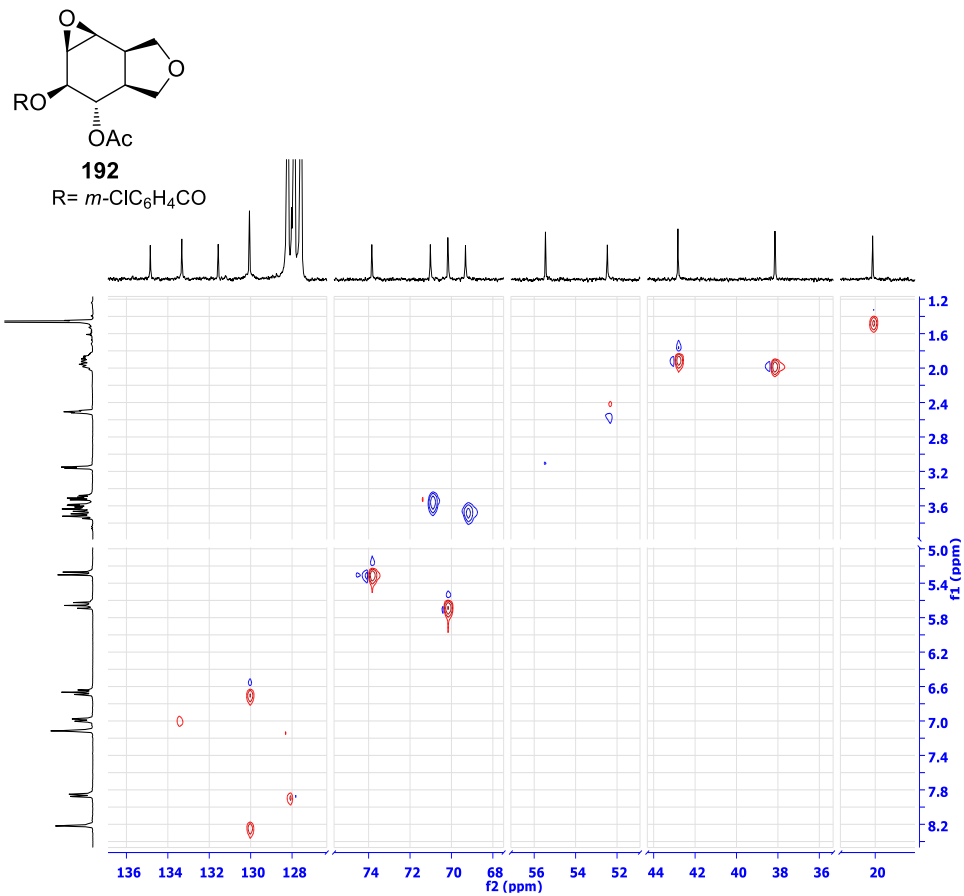
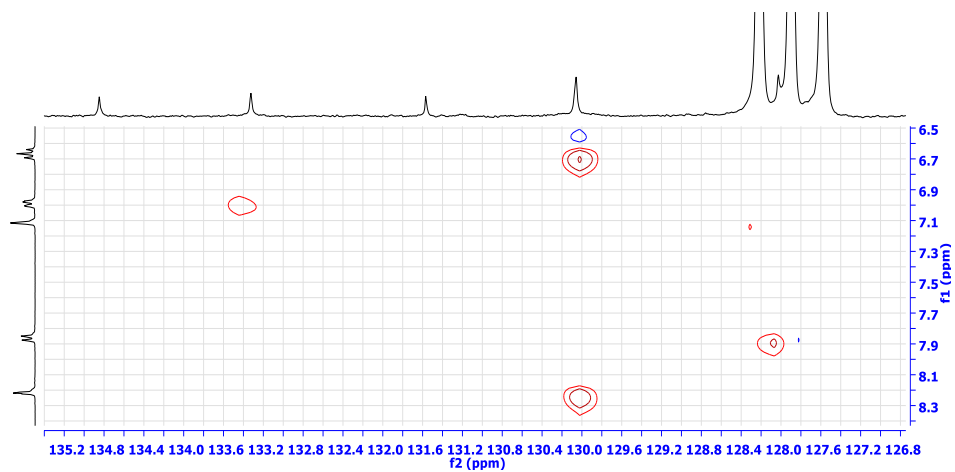
192

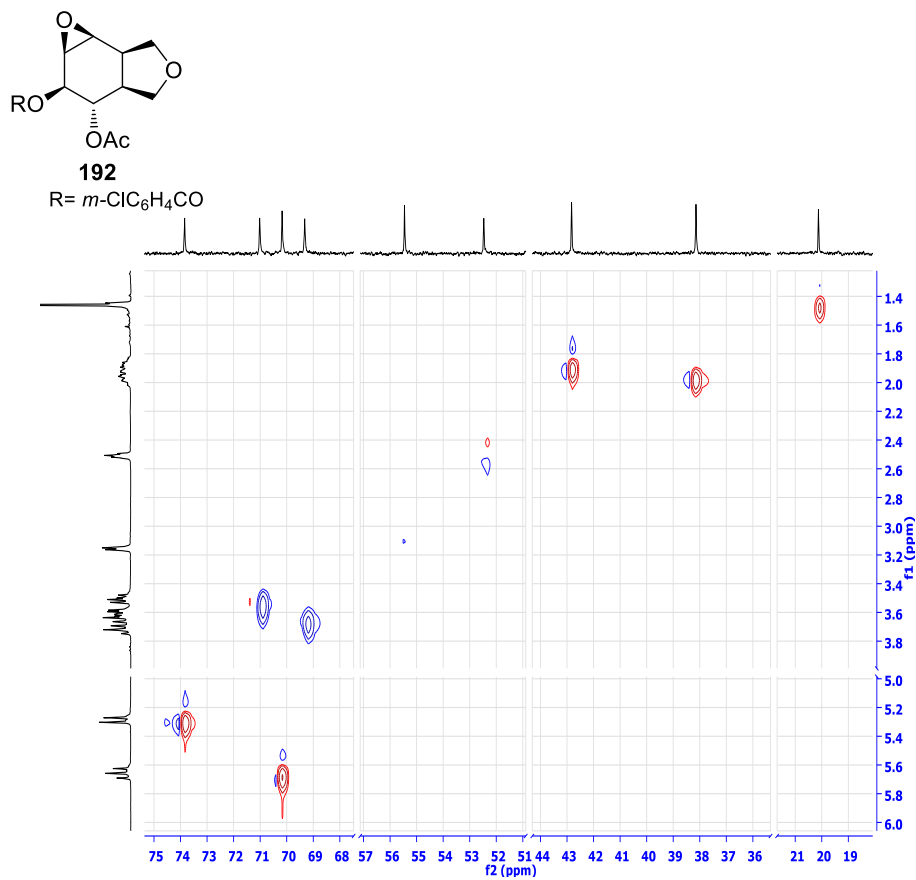
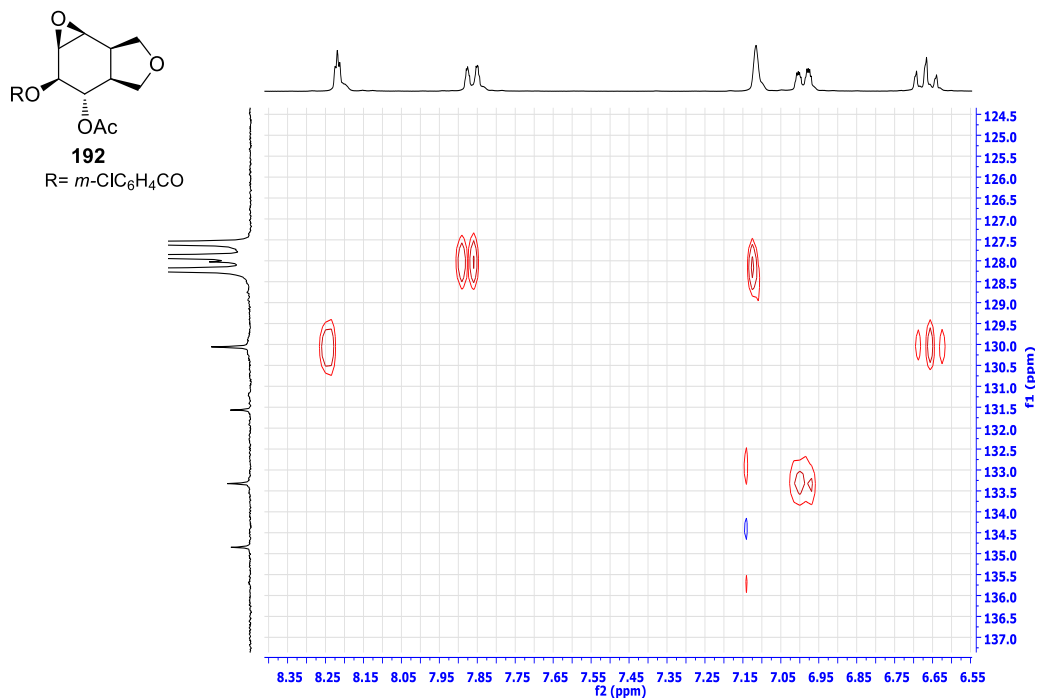
R = *m*-ClC₆H₄CO

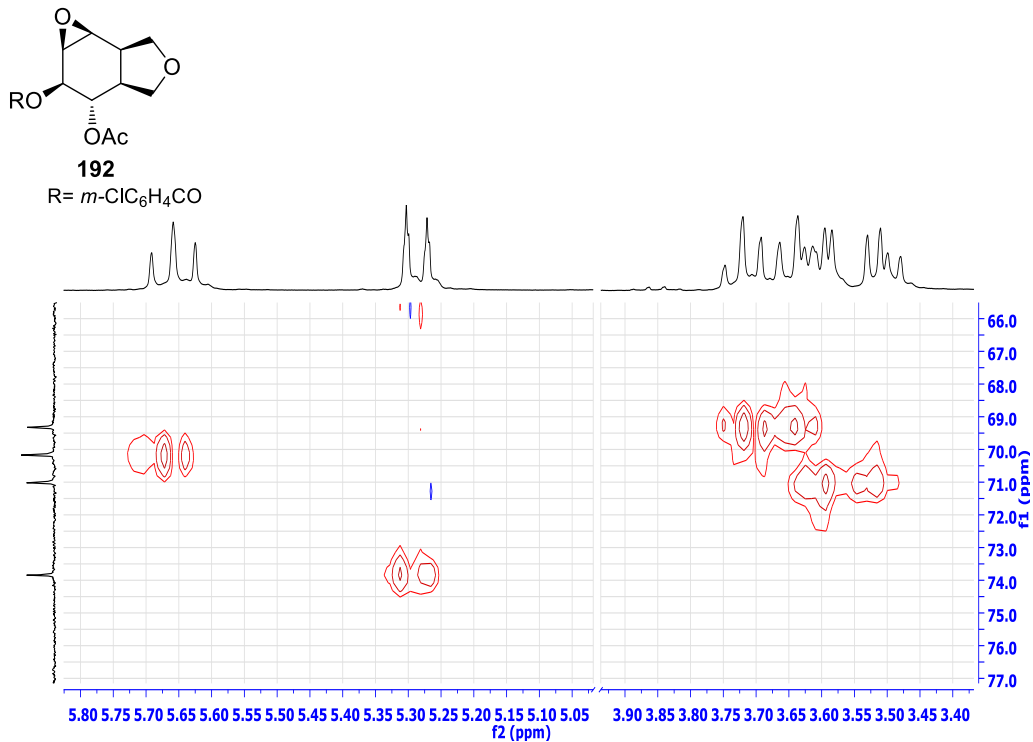
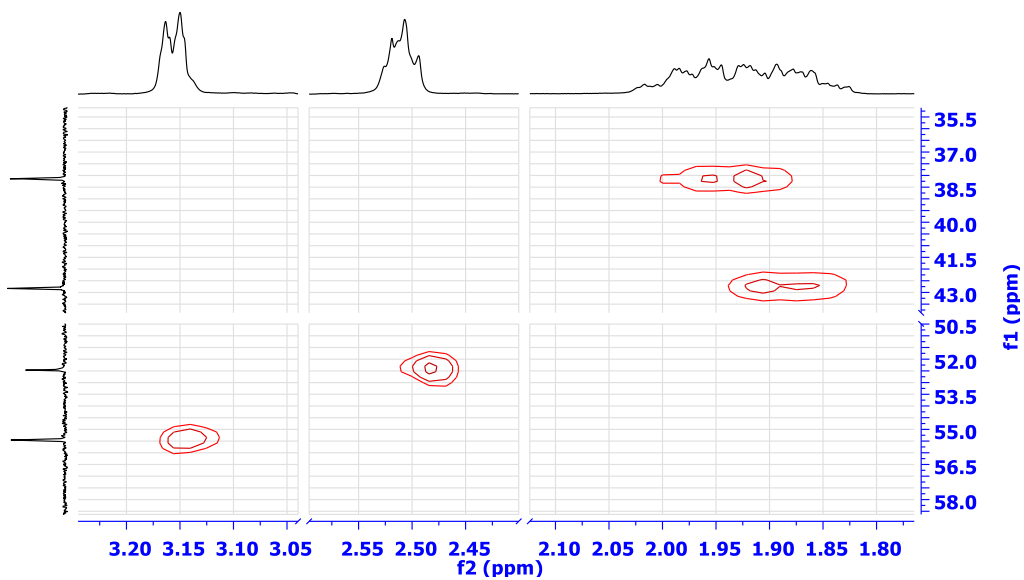
EK 157: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiminin HETCOR spektrumu-1 (CDCl₃)EK 158: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiminin HETCOR spektrumu-2 (CDCl₃)

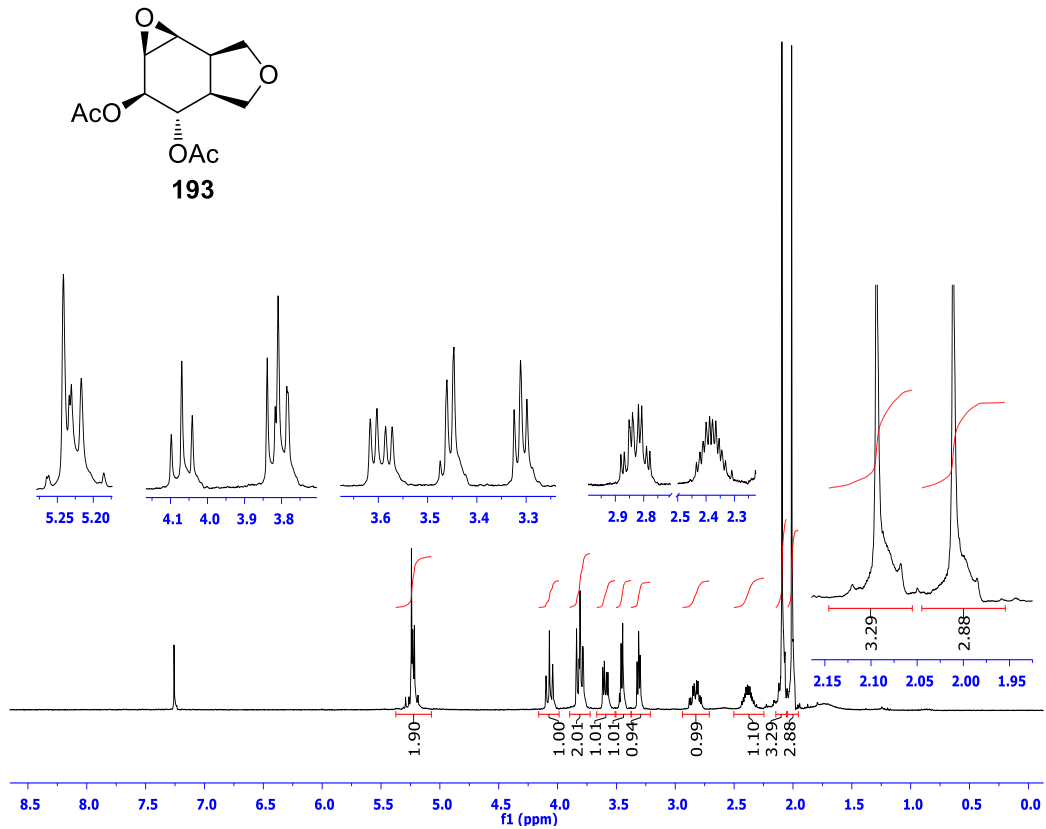
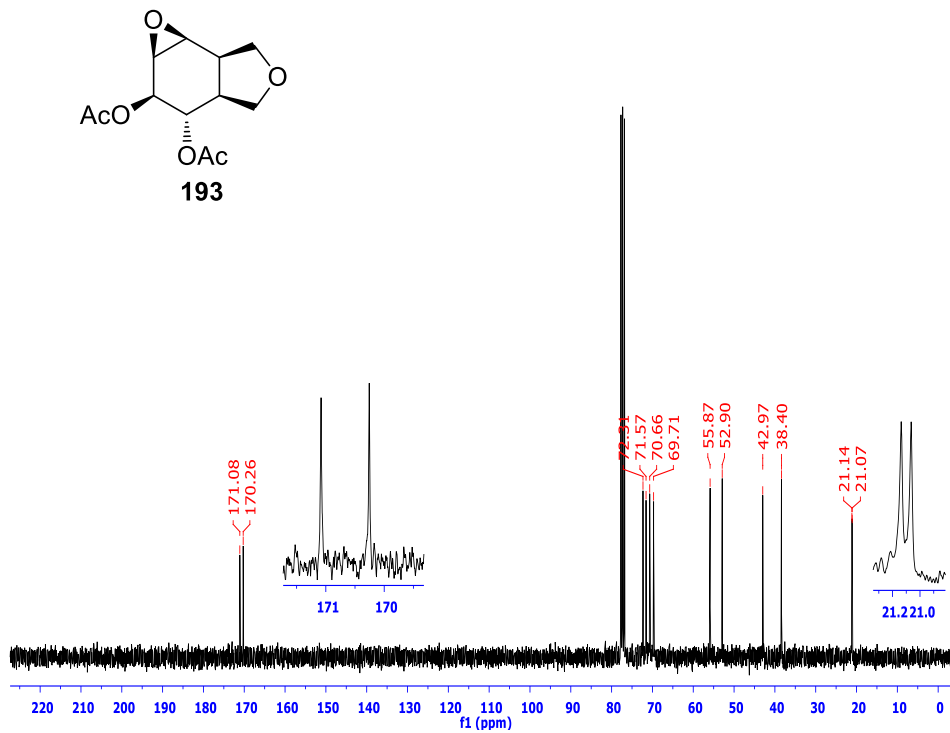
EK 159: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiminin HETCOR spektrumu-3 (CDCl₃)EK 160: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiminin COSY spektrumu-1 (C₆D₆)

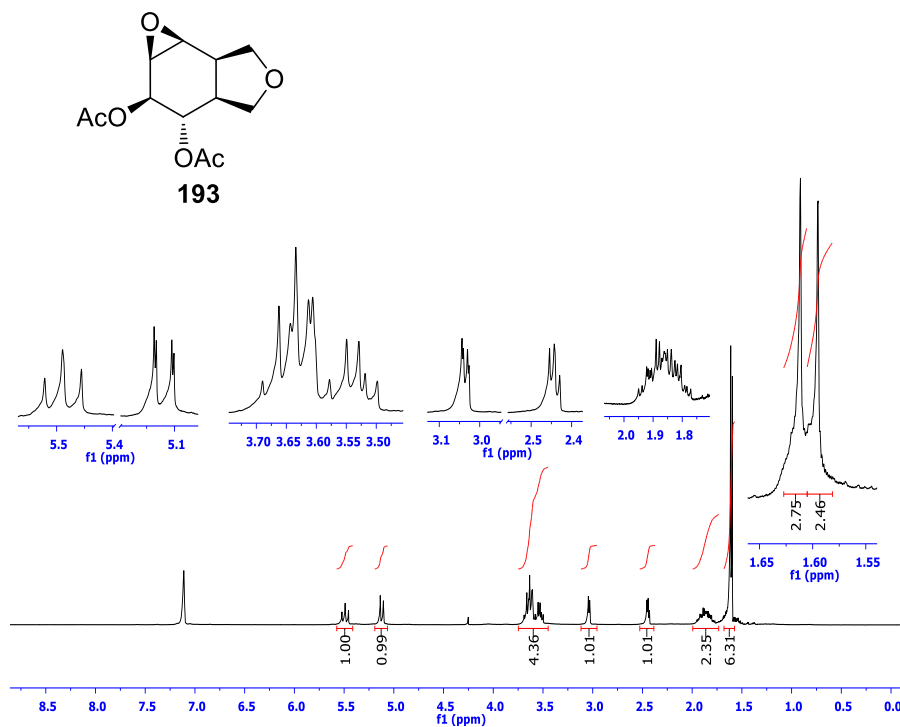
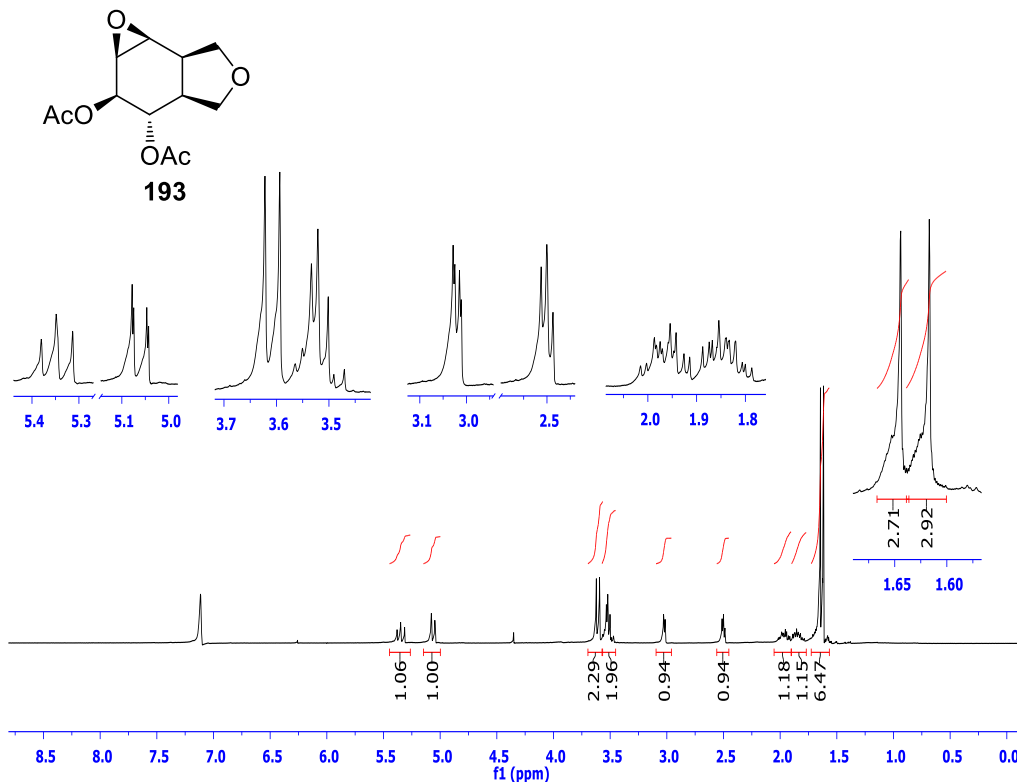
EK 161: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiminin COSY spektrumu-2 (C₆D₆)EK 162: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiminin COSY spektrumu-3 (C₆D₆)

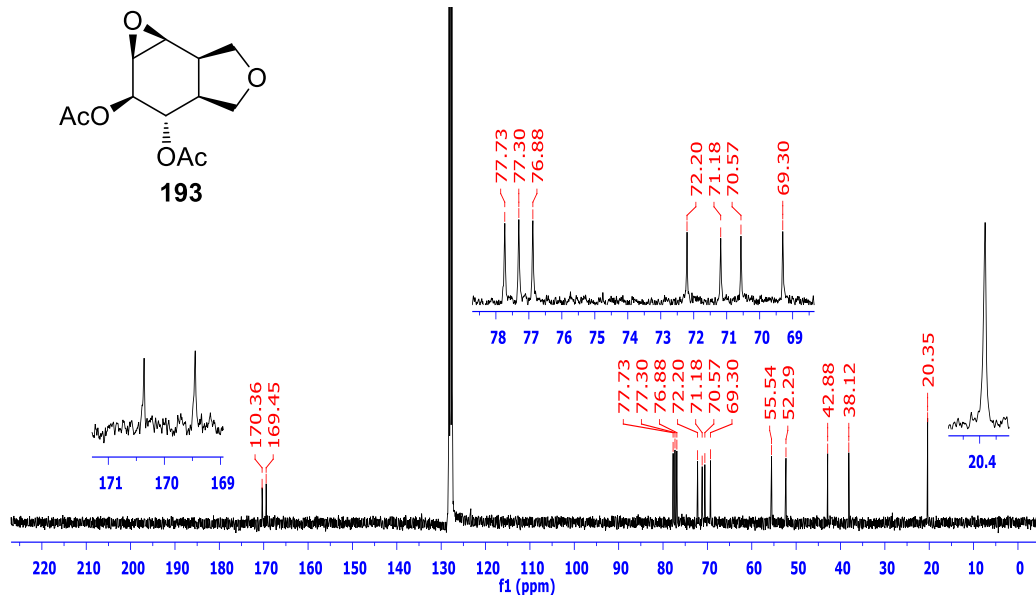
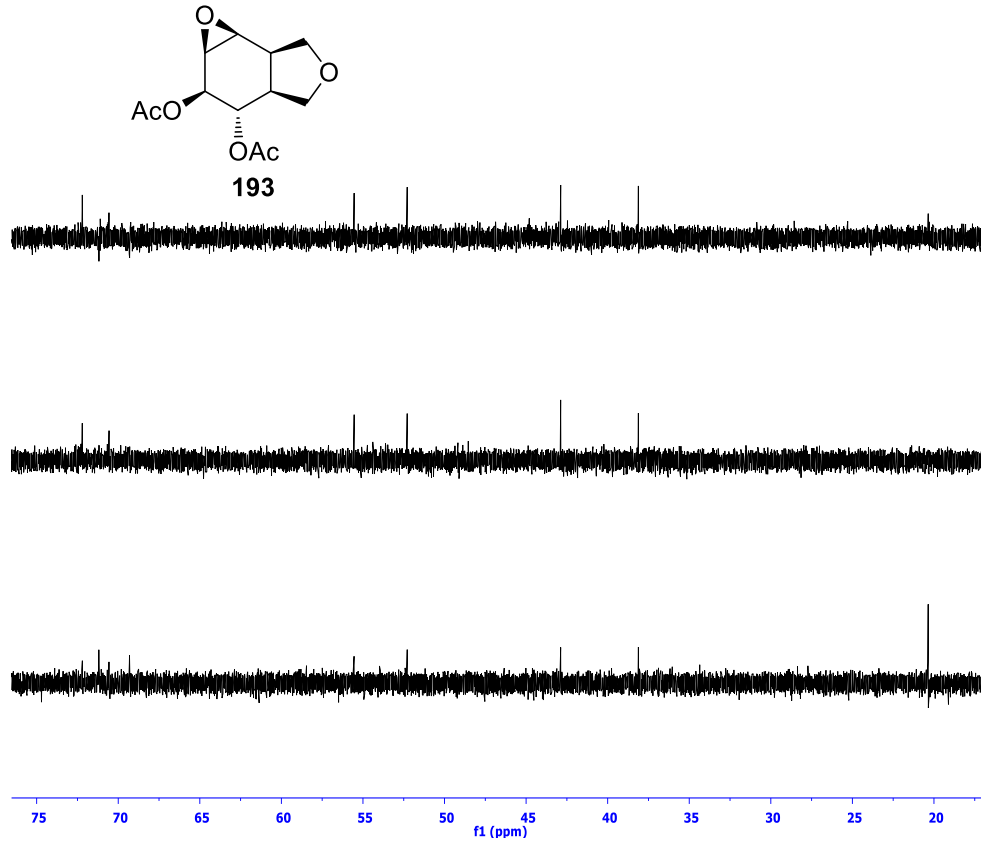
EK 163: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiminin HETCOR spektrumu-1 (C₆D₆)EK 164: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiminin HETCOR spektrumu-2 (C₆D₆)

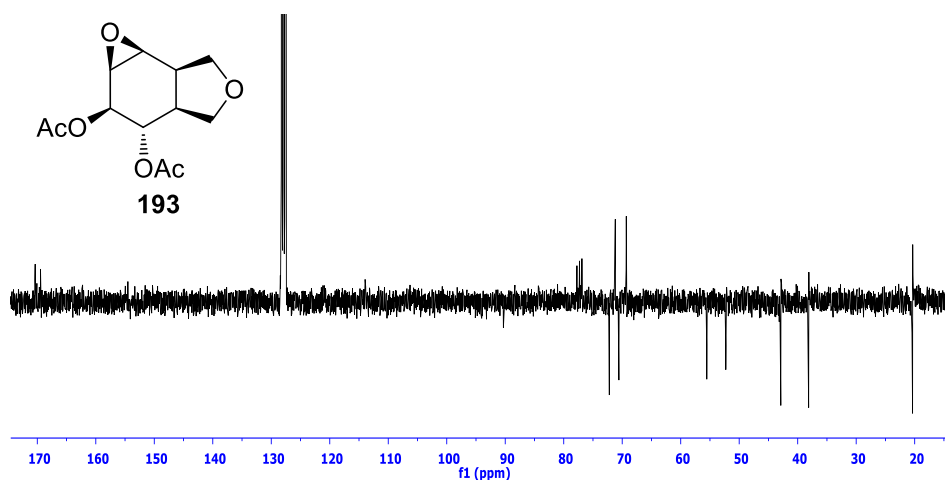
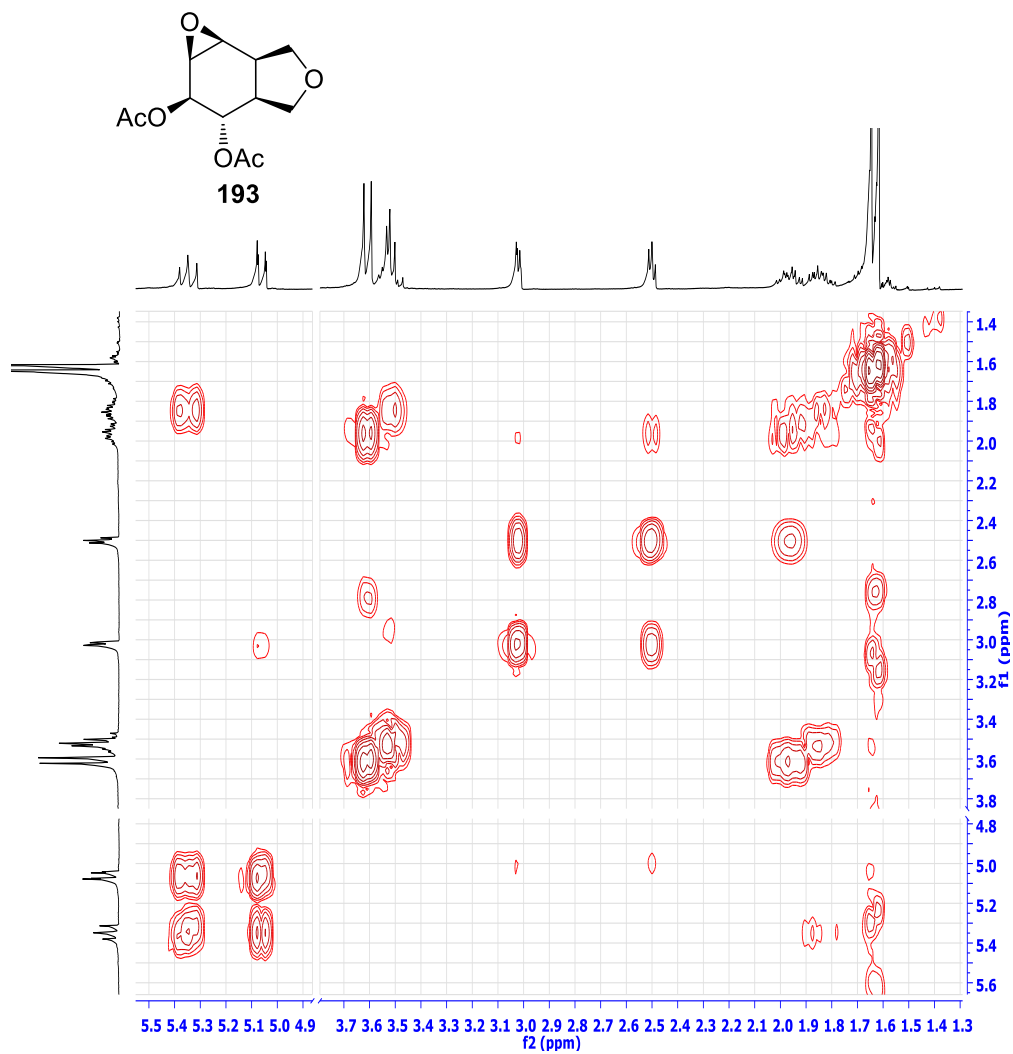
EK 165: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin HETCOR spektrumu-3 (C₆D₆)EK 166: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 (C₆D₆)

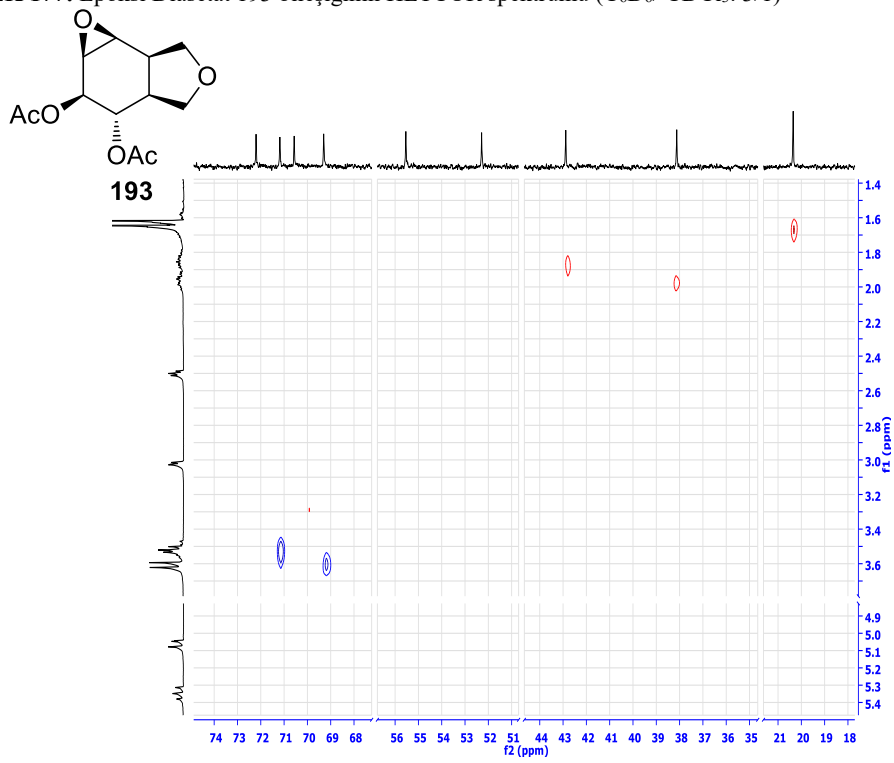
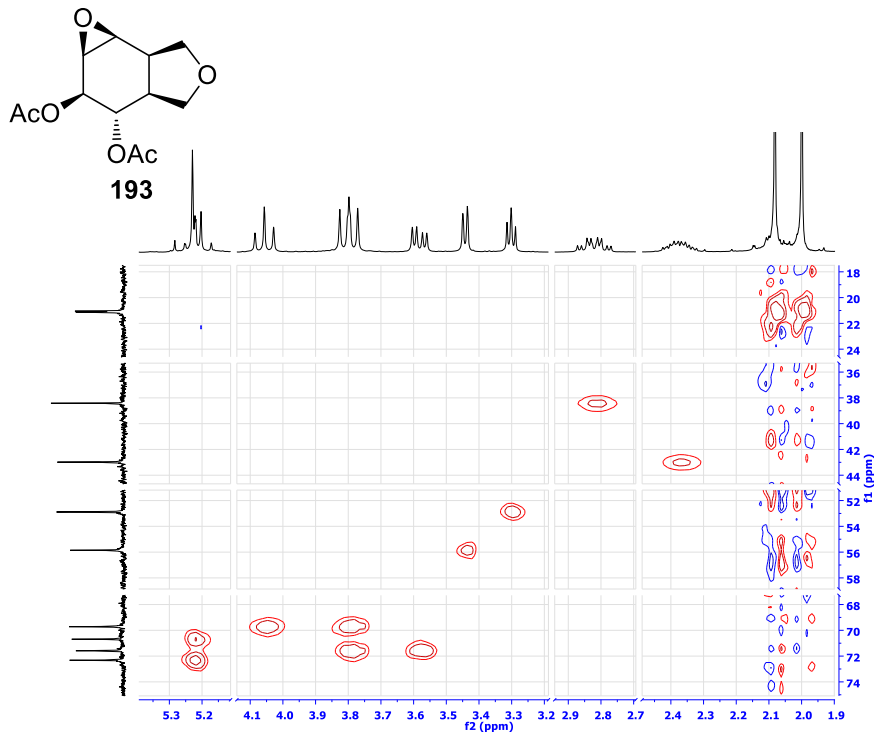
EK 167: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşğinin HMQC spektrumu-2 (C₆D₆)EK 168: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşğinin HMQC spektrumu-3 (C₆D₆)

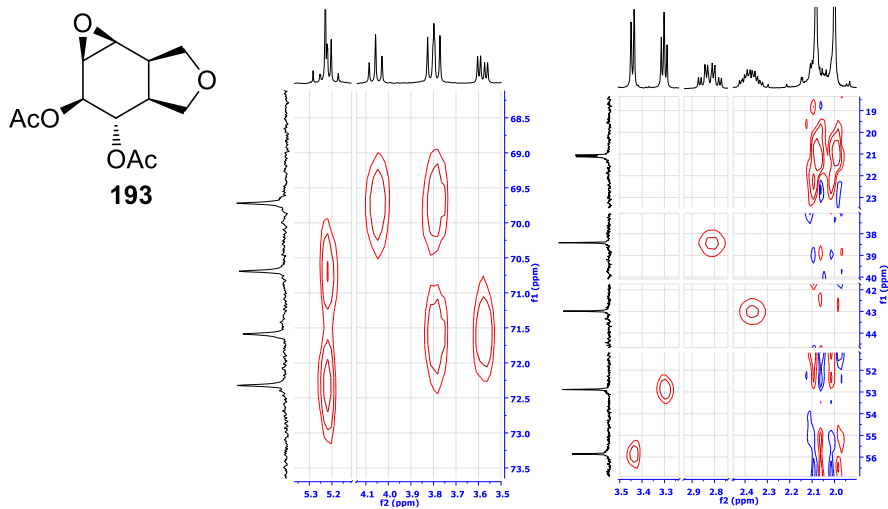
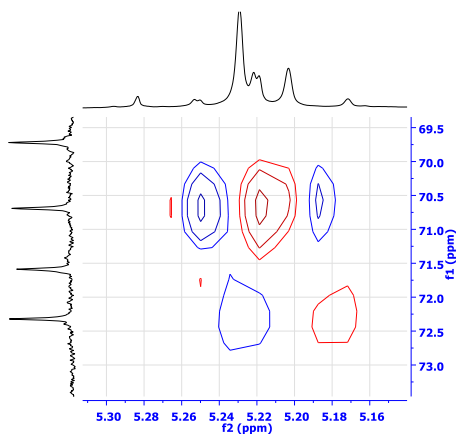
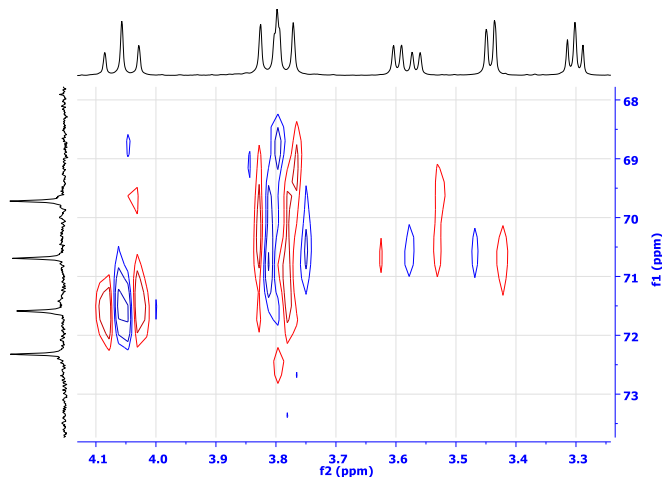
EK 169: Epoksi Diasetat 193 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 170: Epoksi Diasetat 193 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

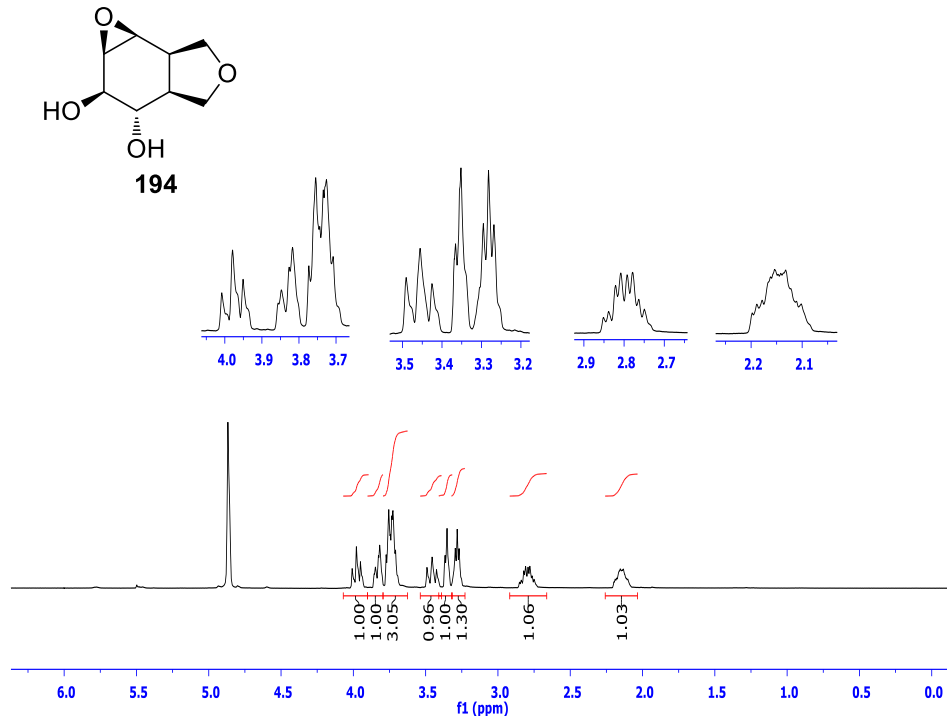
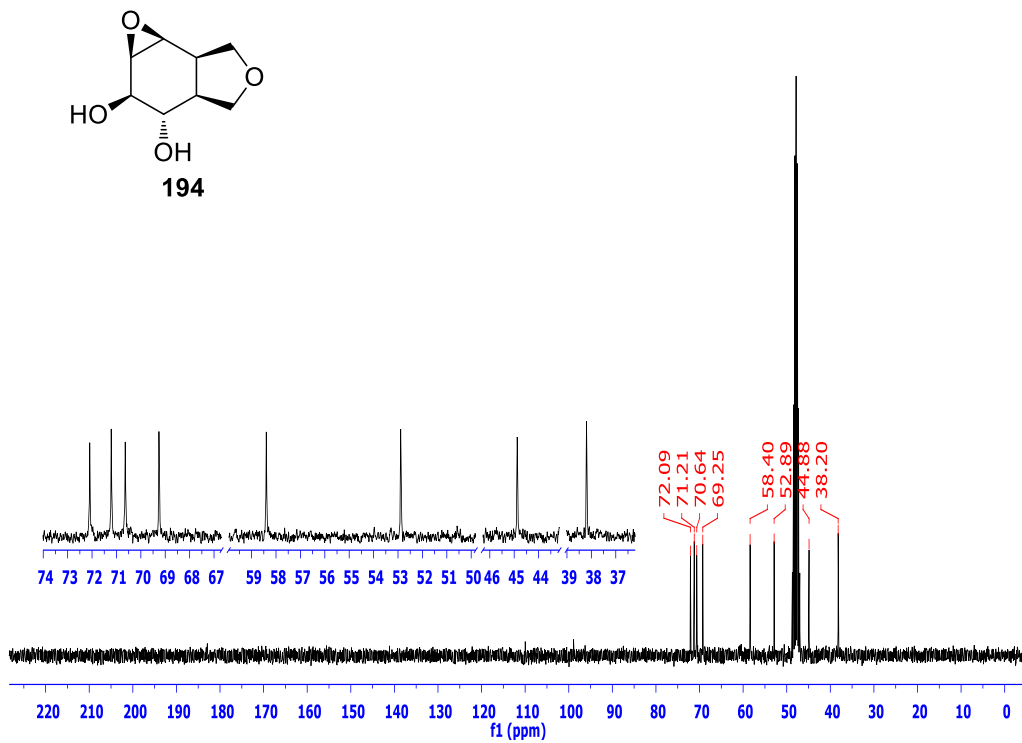
EK 171: Epoksi Diasetat 193 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, C_6D_6)EK 172: Epoksi Diasetat 193 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6/\text{CDCl}_3$: 3/1)

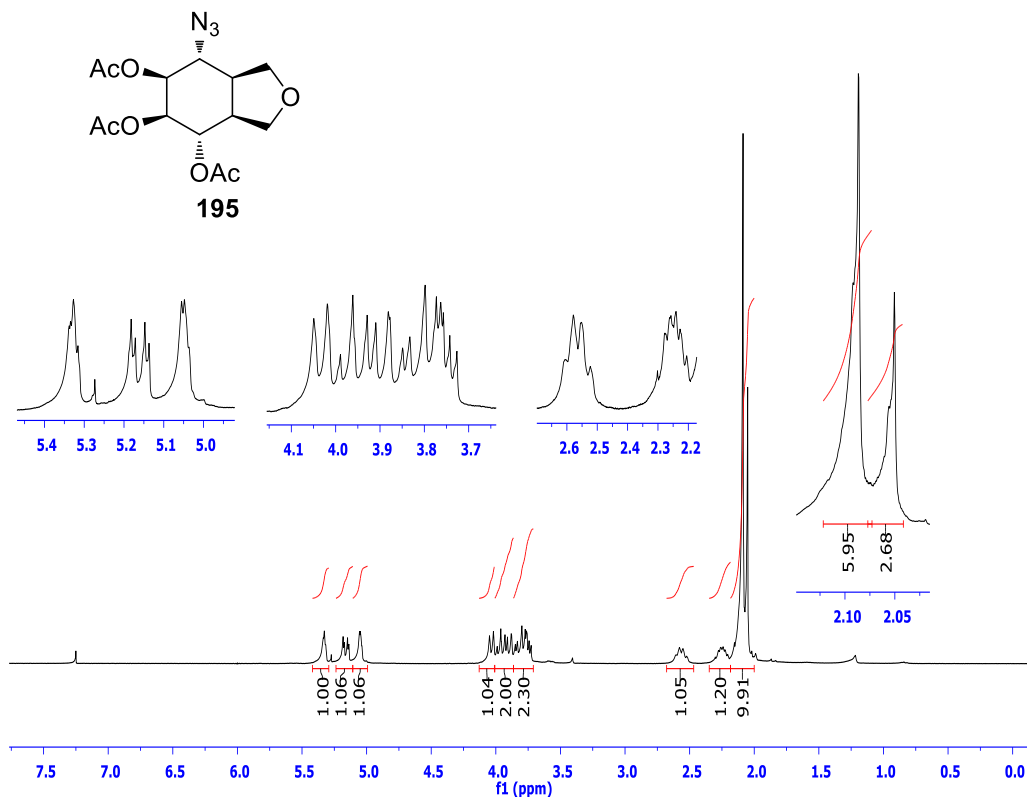
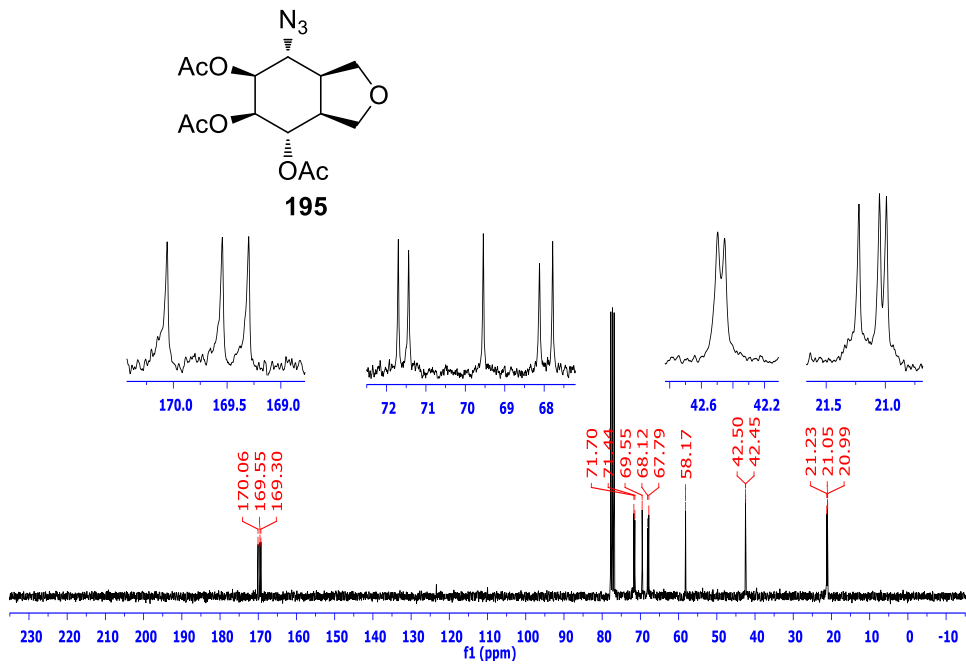
EK 173: Epoksi Diasetat 193 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6/\text{CDCl}_3$: 3/1)EK 174: Epoksi Diasetat 193 bileşiminin DEPT spektrumu (75 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6/\text{CDCl}_3$: 3/1)

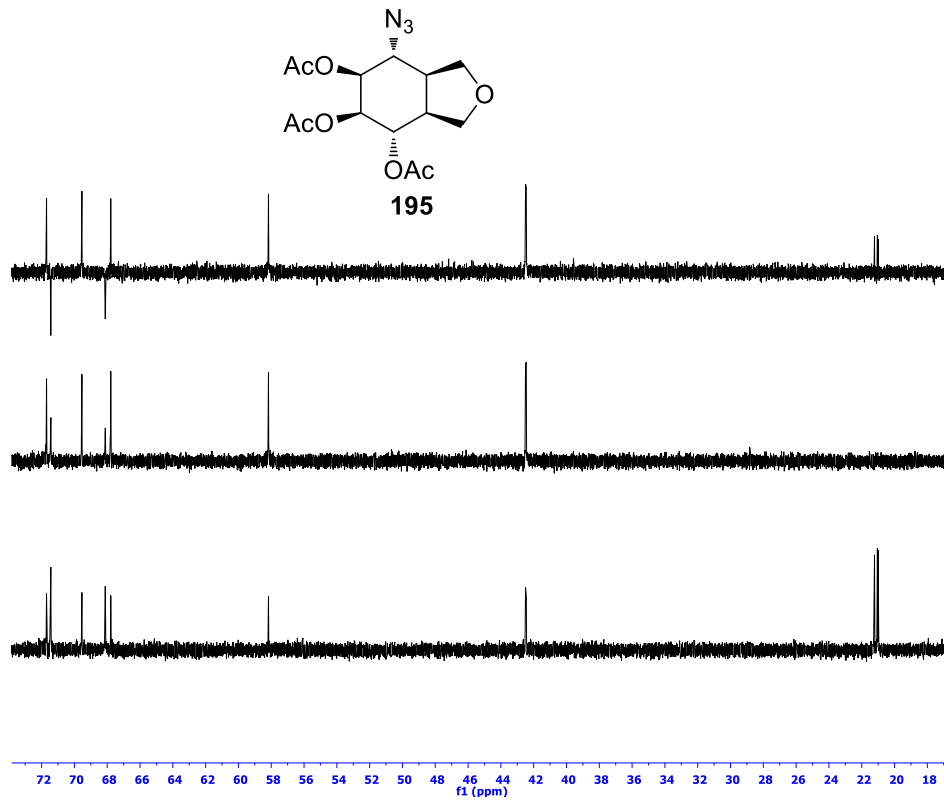
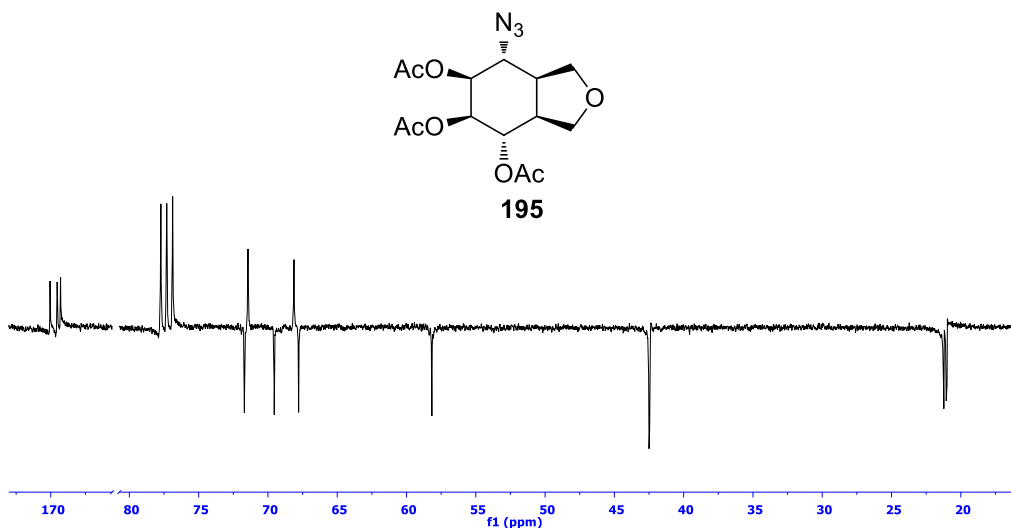
EK 175: Epoksi Diasetat 193 bileşiminin APT spektrumu (75 MHz, C₆D₆/ CDCl₃: 3/1)EK 176: Epoksi Diasetat 193 bileşiminin COSY spektrumu (C₆D₆/ CDCl₃: 3/1)

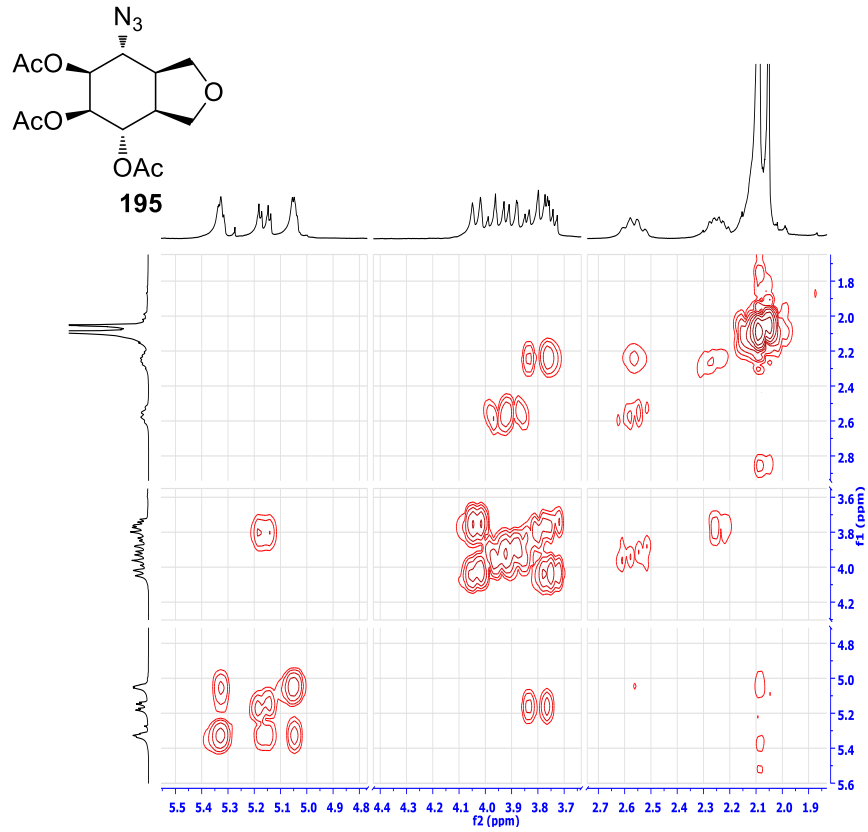
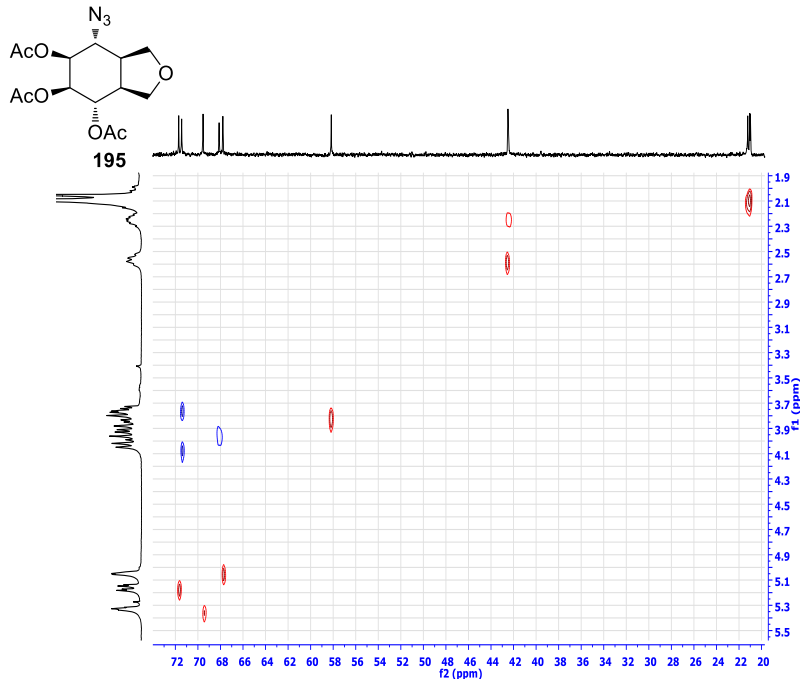
EK 177: Epoksi Diasetat 193 bileşiminin HETCOR spektrumu (C₆D₆/ CDCl₃: 3/1)EK 178: Epoksi Diasetat 193 bileşiminin HMQC spektrumu-1 (C₆D₆/ CDCl₃: 3/1)

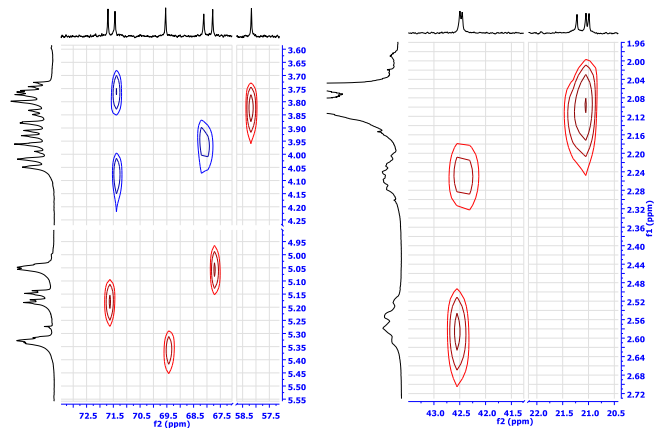
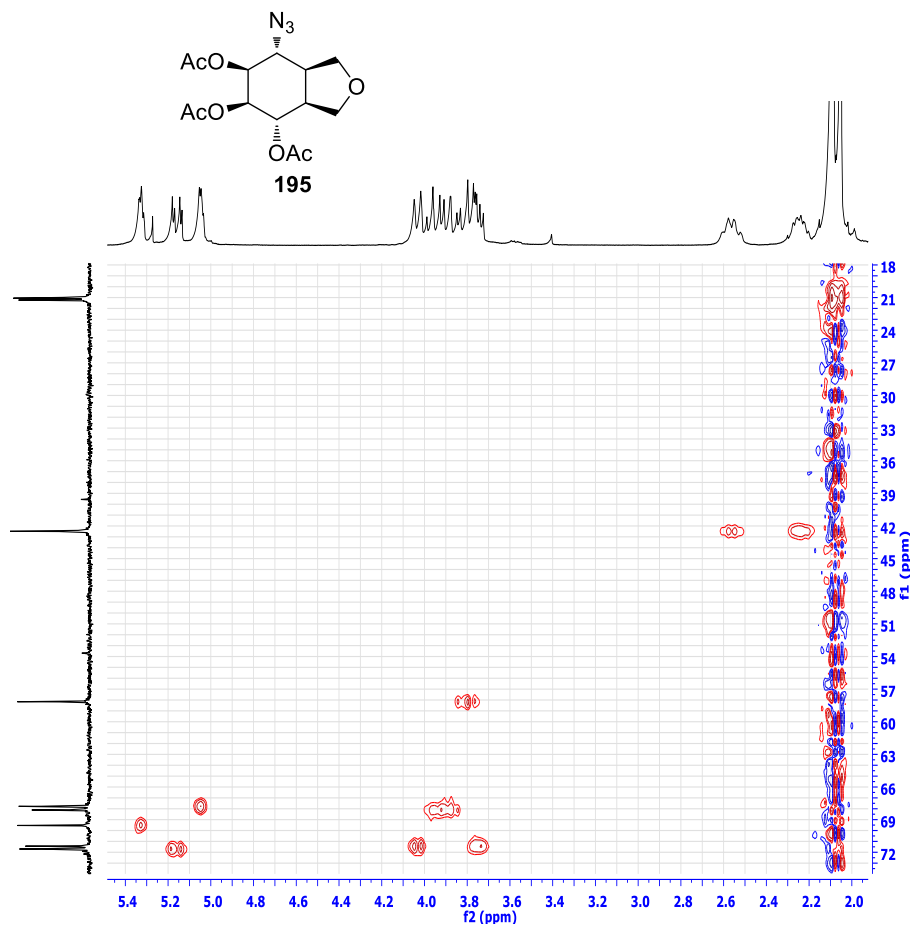
EK 179: Epoksi Diasetat 193 bileşiminin HMQC spektrumu-2 (C₆D₆/ CDCl₃: 3/1)EK 180: Epoksi Diasetat 193 bileşiminin HMQC spektrumu-3 (C₆D₆/ CDCl₃: 3/1)EK 181: Epoksi Diasetat 193 bileşiminin HMQC spektrumu-4 (C₆D₆/ CDCl₃: 3/1)

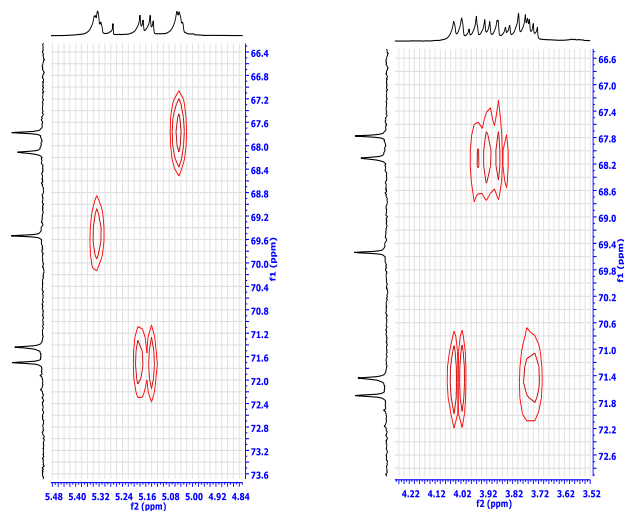
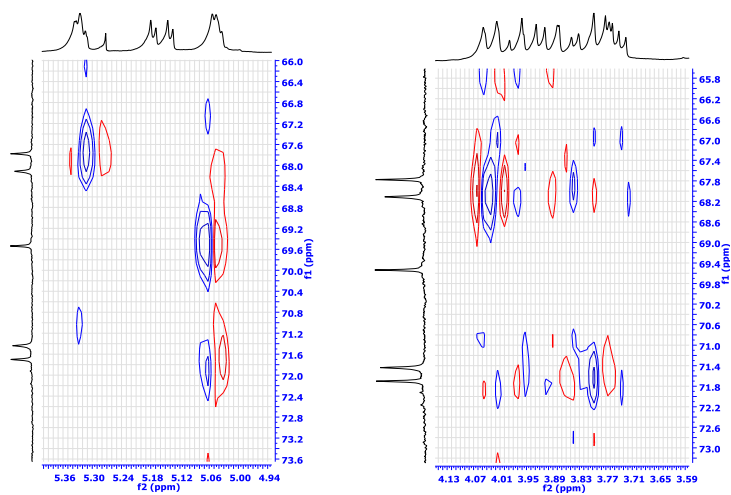
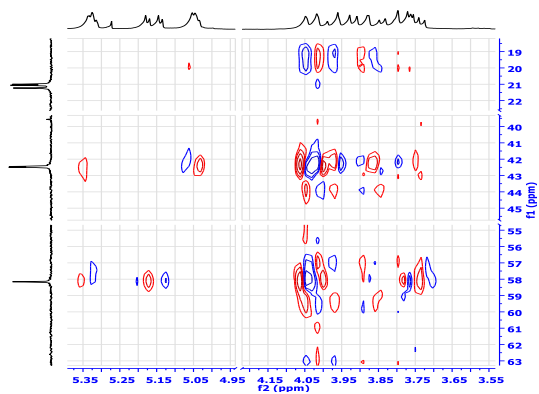
EK 182: Epoksi Diol 194 bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)EK 183: Epoksi Diol 194 bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CD_3OD)

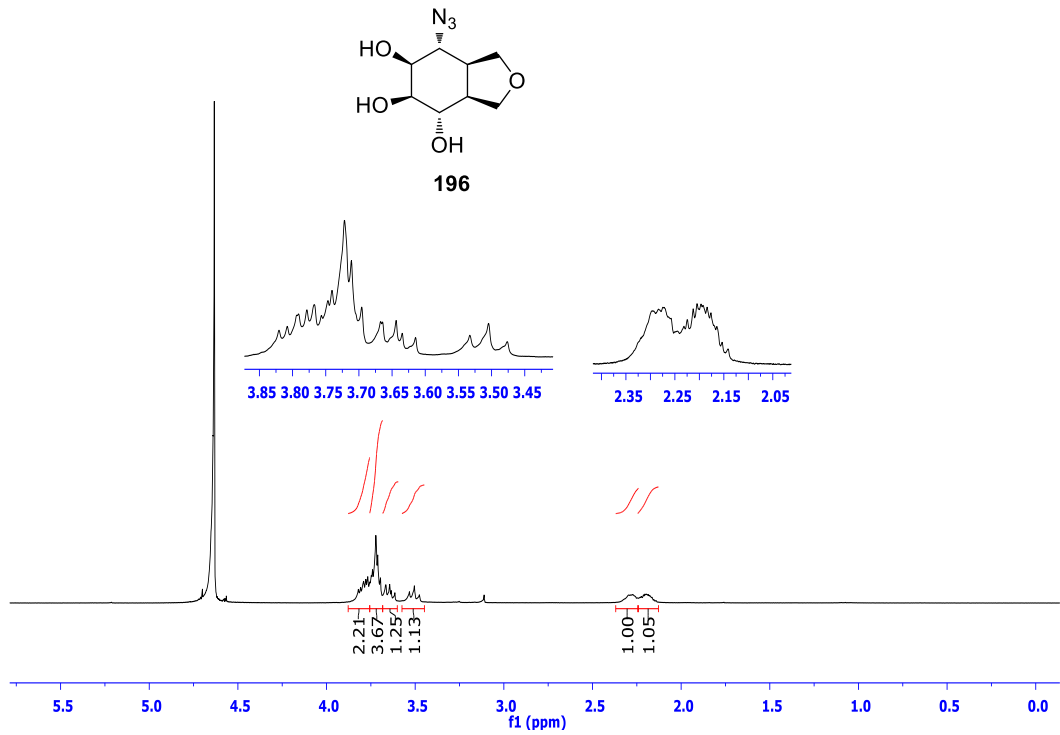
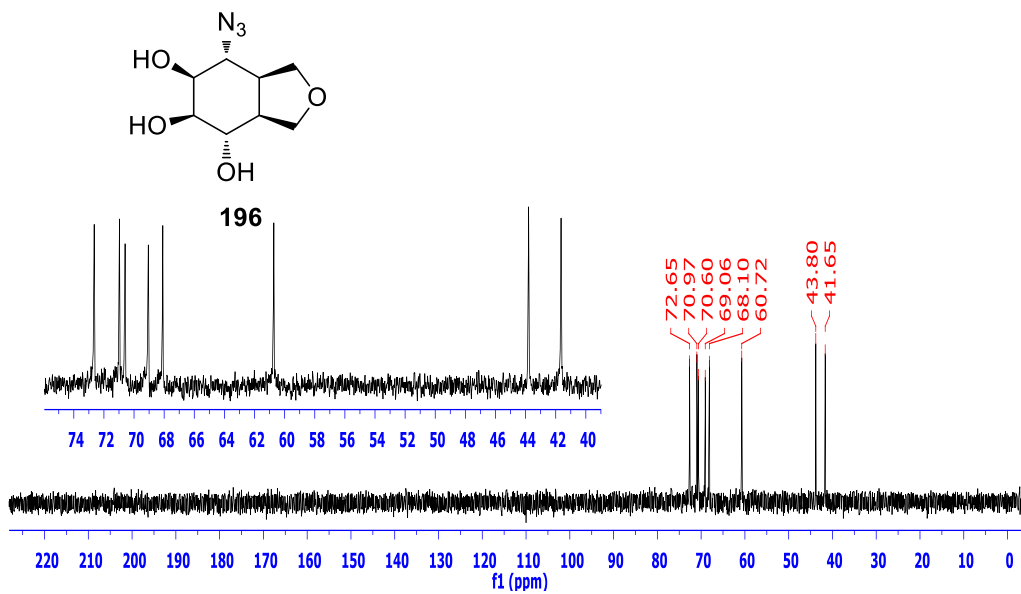
EK 184: Azido Triasetat 195 bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 185: Azido Triasetat 195 bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

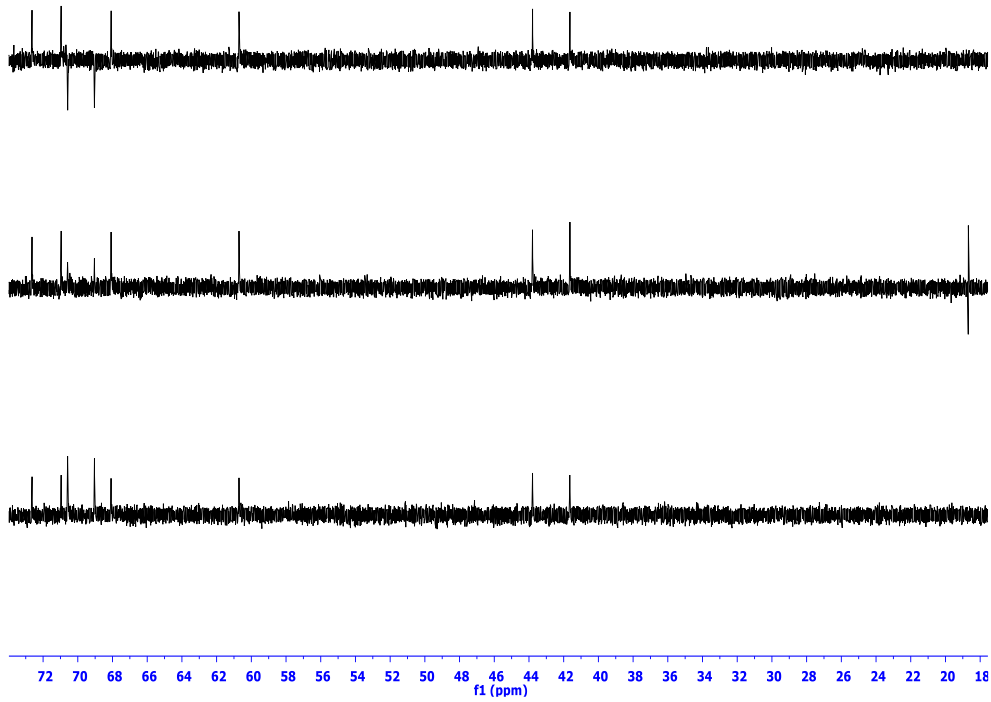
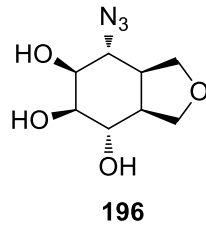
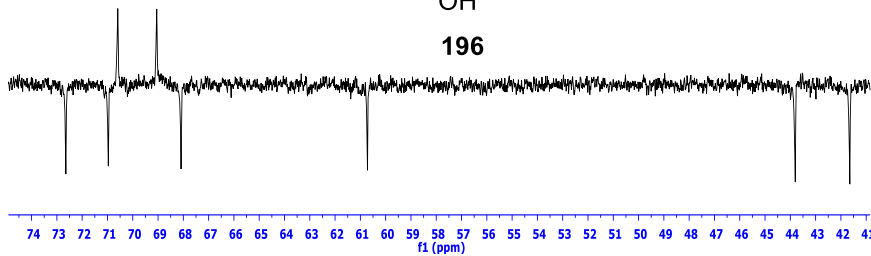
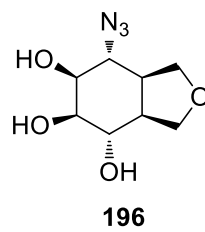
EK 186: Azido Triasetat 195 bileşğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)EK 187: Azido Triasetat 195 bileşğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)

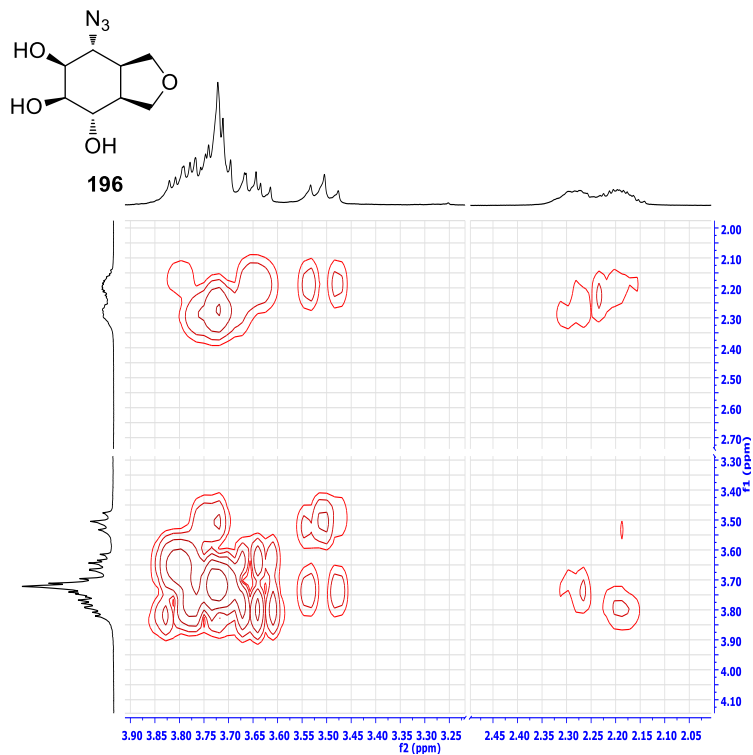
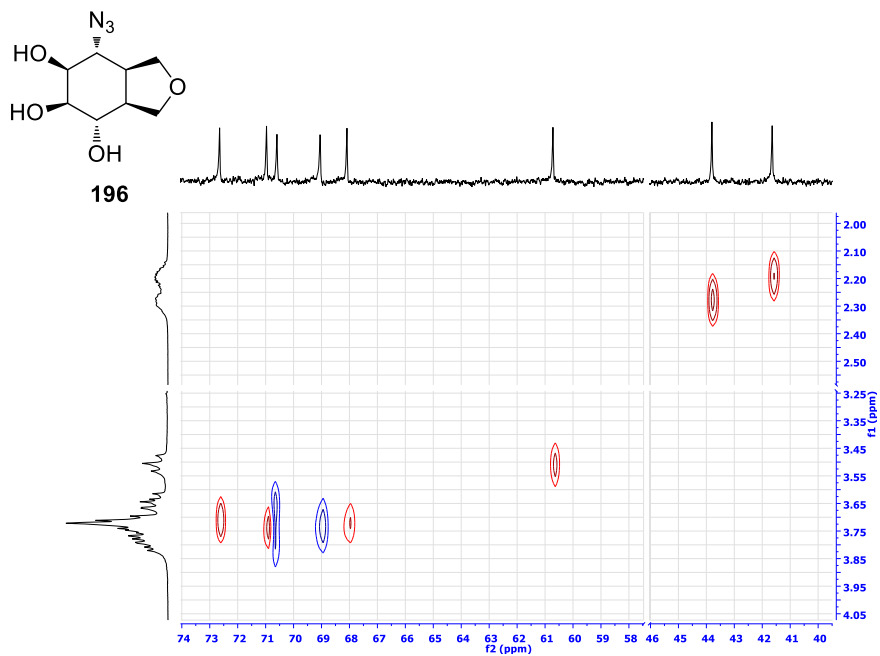
EK 188: Azido Triasetat 195 bileşğinin COSY spektrumu (CDCl₃)EK 189: Azido Triasetat 195 bileşğinin HETCOR spektrumu-1 (CDCl₃)

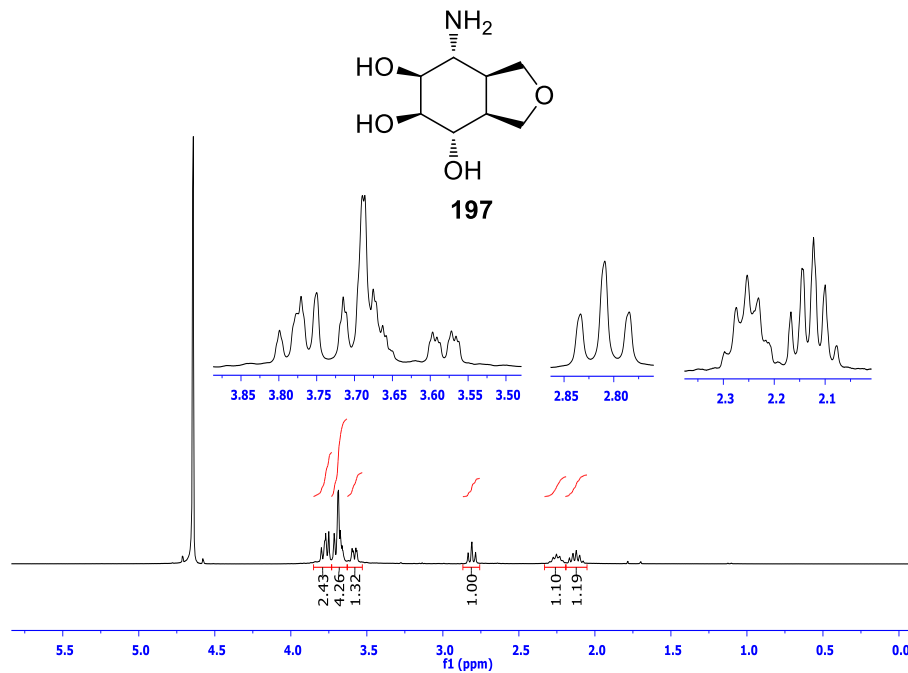
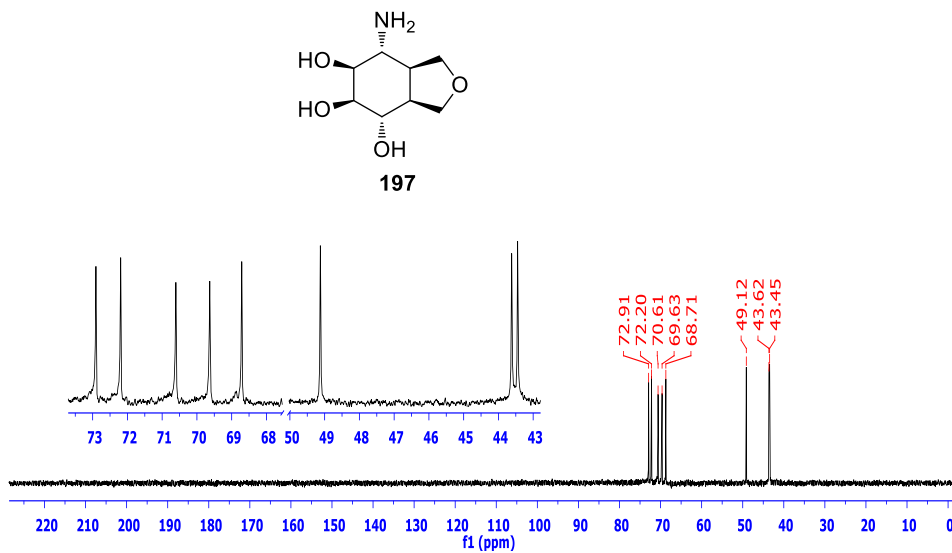
EK 190: Azido Triasetat 195 bileşğinin HETCOR spektrumu-2 (CDCl₃)EK 191: Azido Triasetat 195 bileşğinin HMQC spektrumu-1 (CDCl₃)

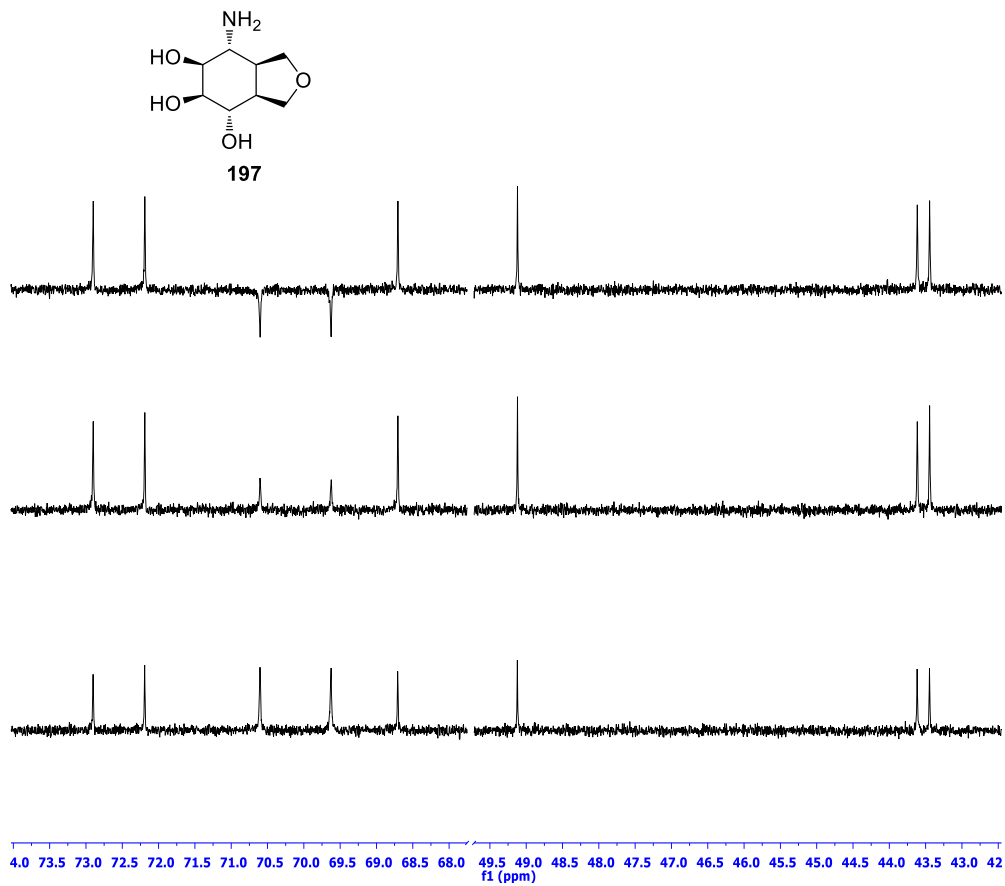
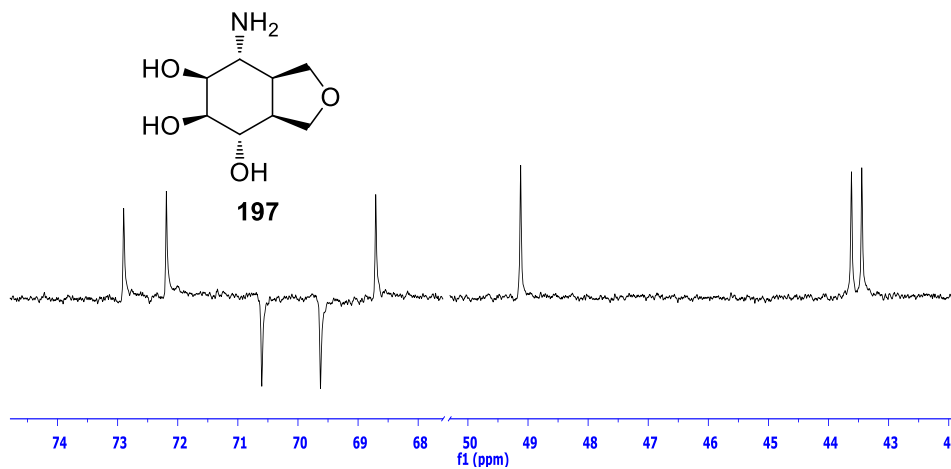
EK 192: Azido Triasetat 195 bileşiminin HMQC spektrumu-2 (CDCl₃)EK 193: Azido Triasetat 195 bileşiminin HMQC spektrumu-3 (CDCl₃)EK 194: Azido Triasetat 195 bileşiminin HMQC spektrumu-4 (CDCl₃)

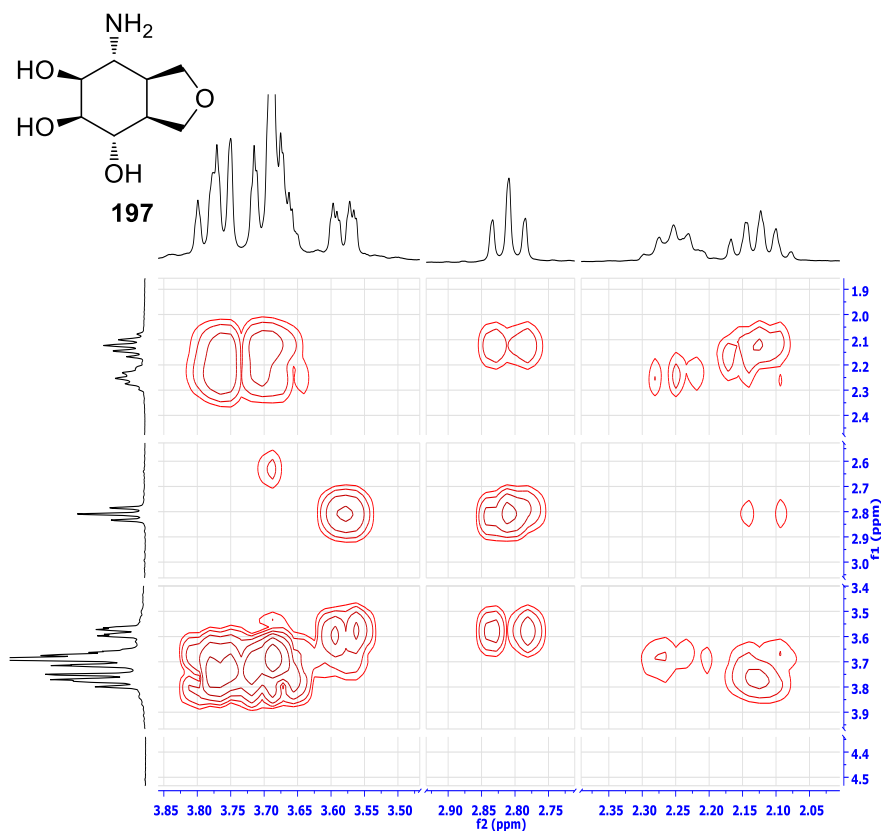
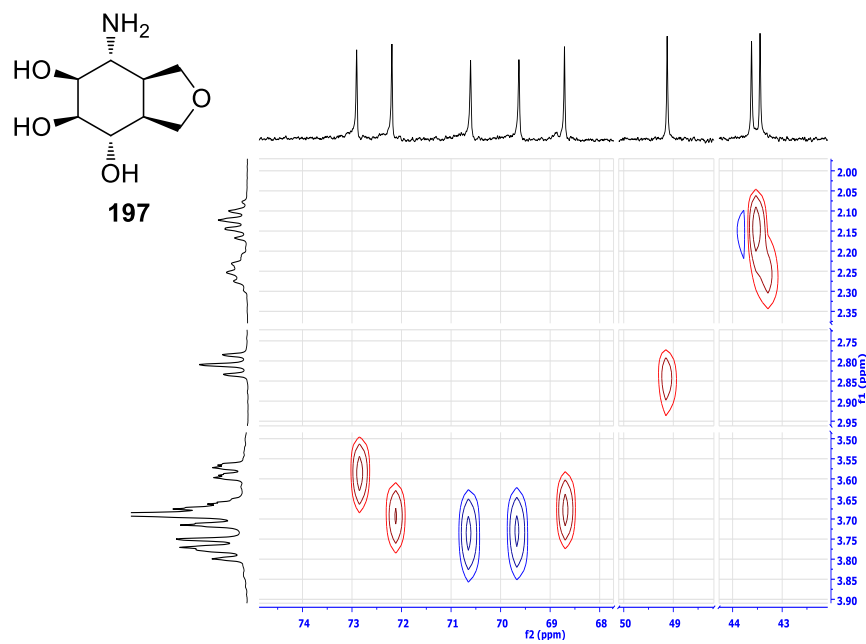
EK 195: Azido Triol 196 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)**EK 196:** Azido Triol 196 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)

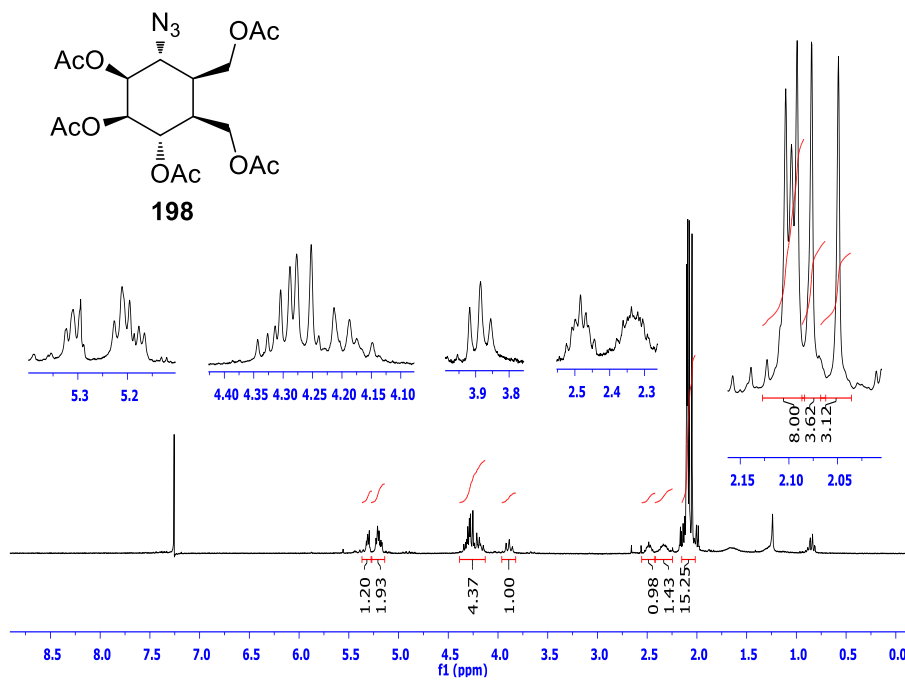
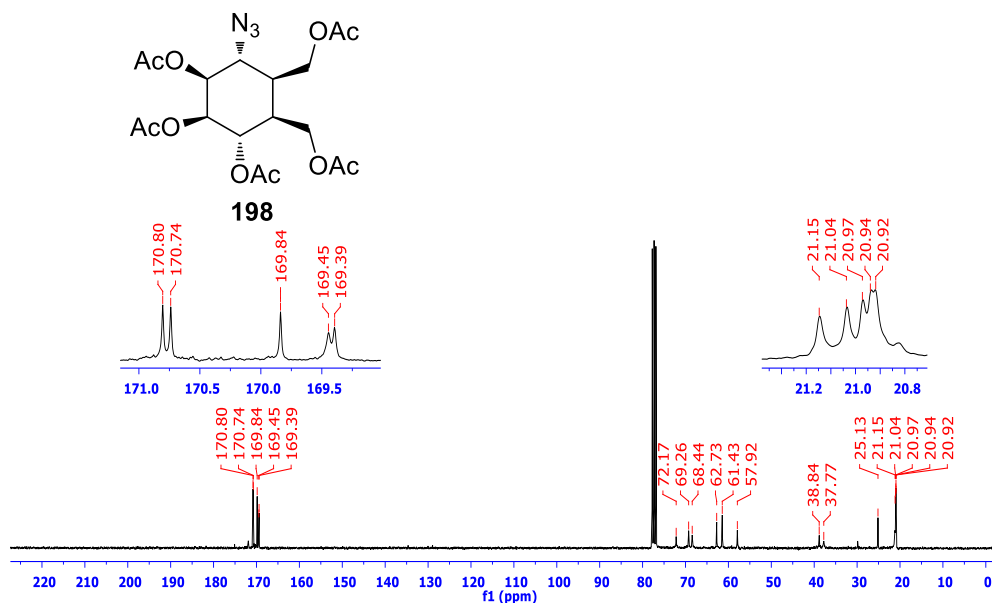
EK 197: Azido Triol 196 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, D₂O)**EK 198:** Azido Triol 196 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, D₂O)

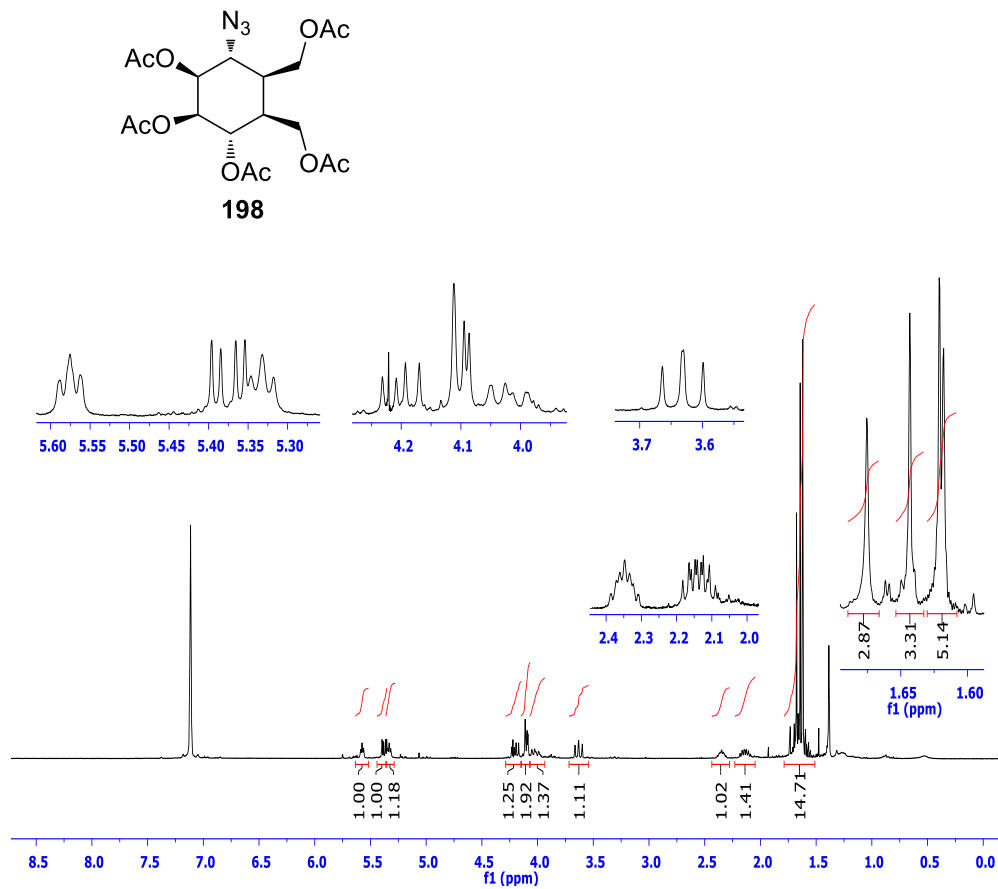
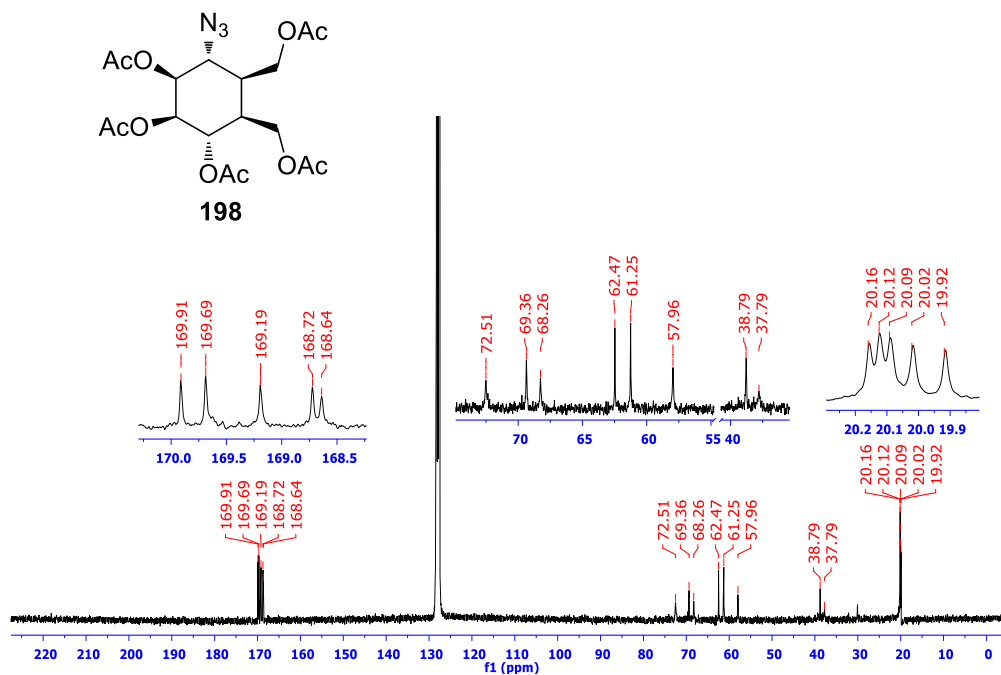
EK 199: Azido Triol 196 bileşiğinin COSY spektrumu (D₂O)EK 200: Azido Triol 196 bileşiğinin HETCOR spektrumu (D₂O)

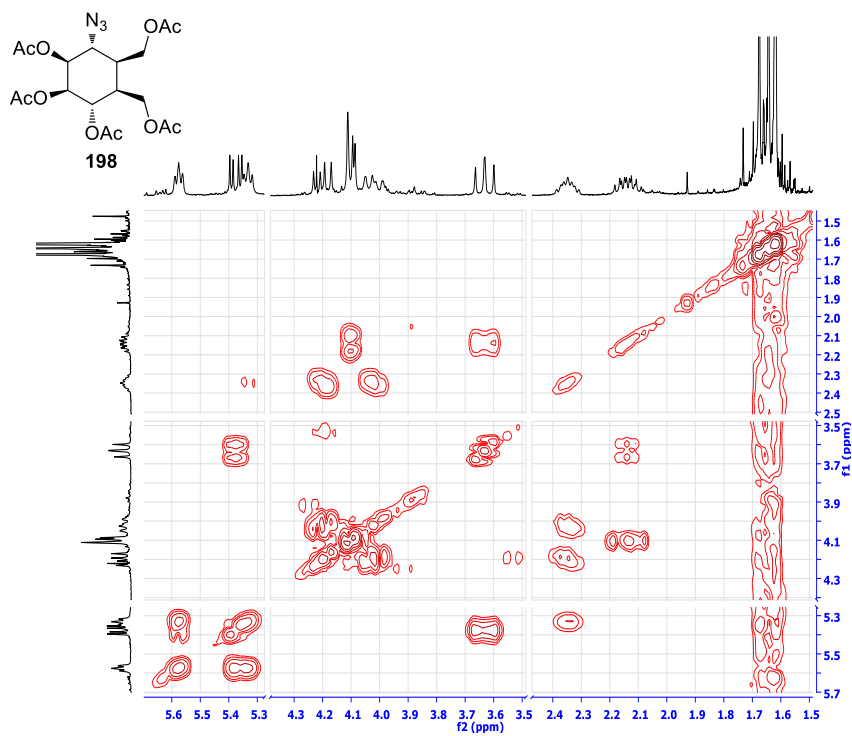
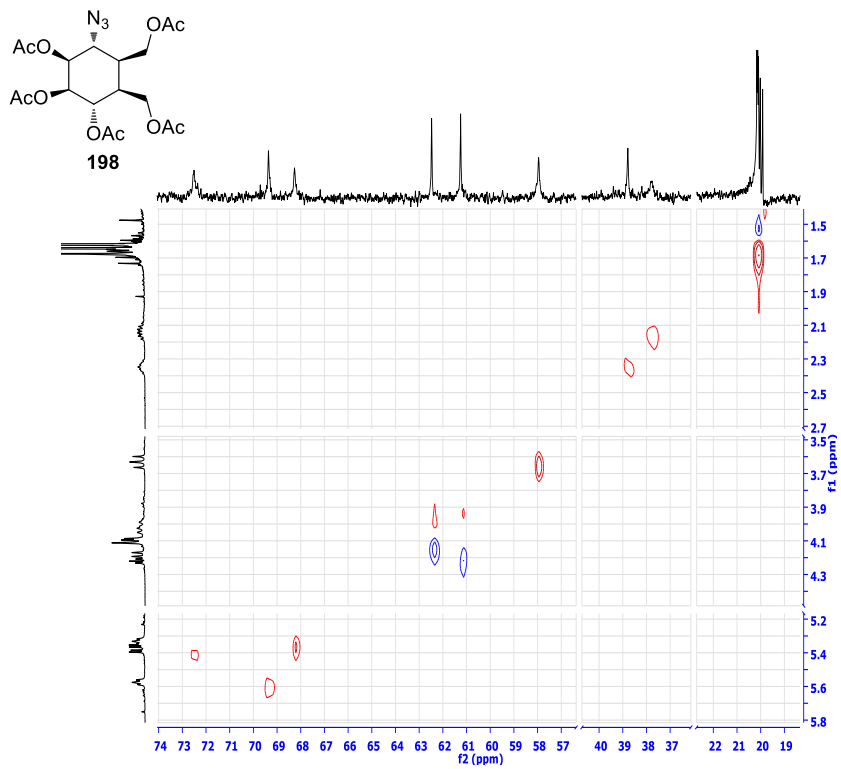
EK 201: Amino triol 197 bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)**EK 202:** Amino triol 197 bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)

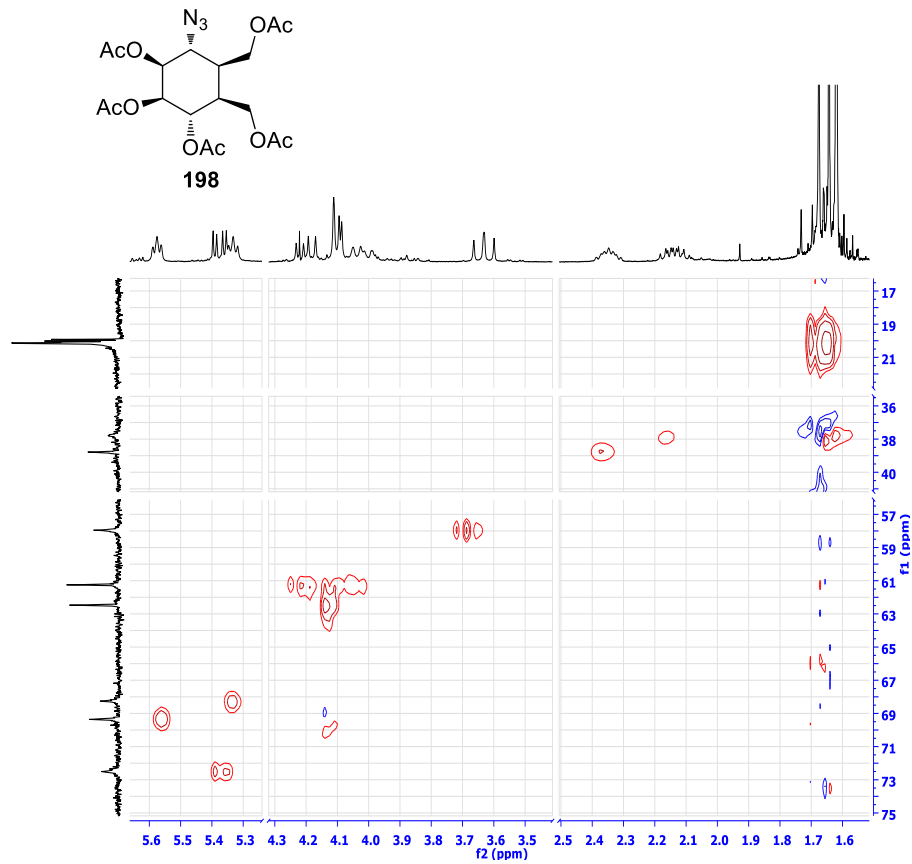
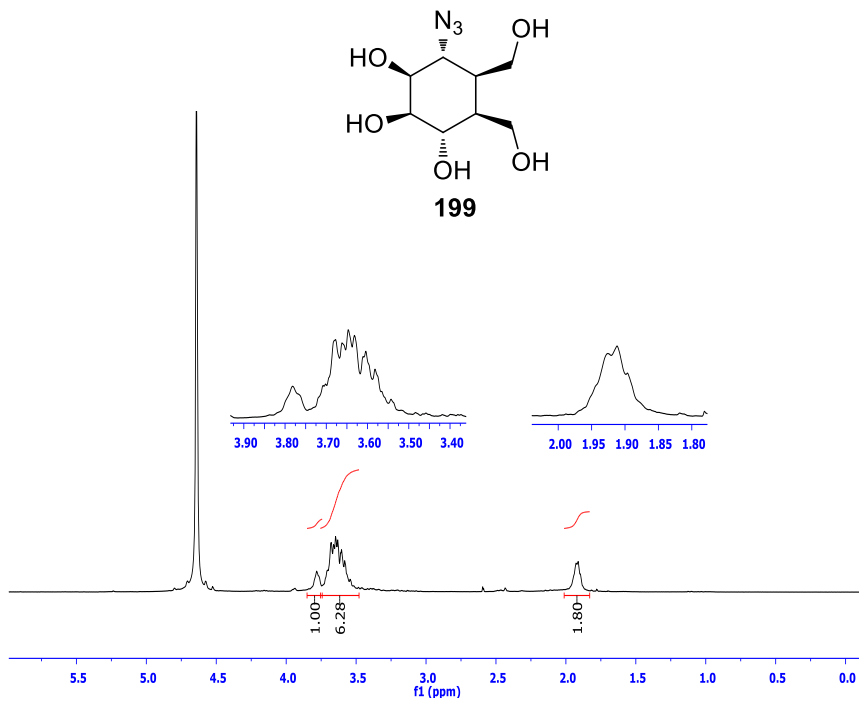
EK 203: Amino triol 197 bileşğinin DEPT spektrumu (75 MHz, D₂O)EK 204: Amino triol 197 bileşğinin APT spektrumu (75 MHz, D₂O)

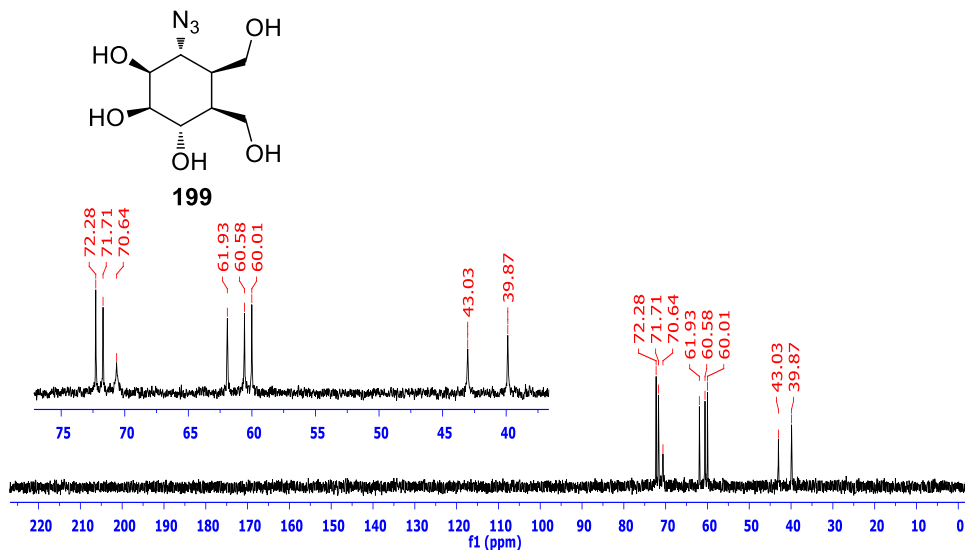
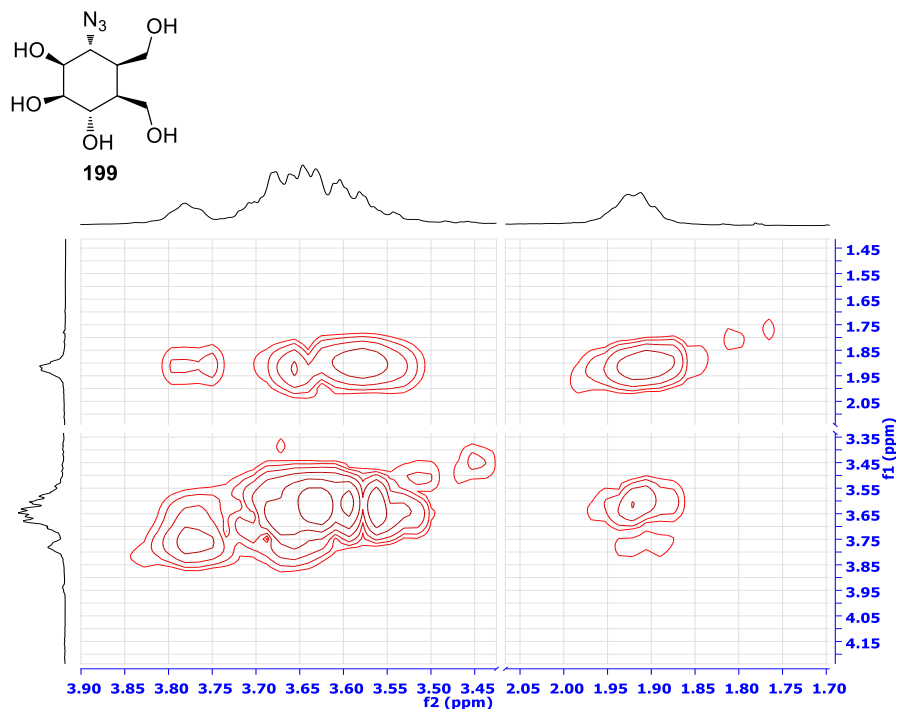
EK 205: Amino triol 197 bileşiğinin COSY spektrumu (D₂O)EK 206: Amino triol 197 bileşiğinin HETCOR spektrumu (D₂O)

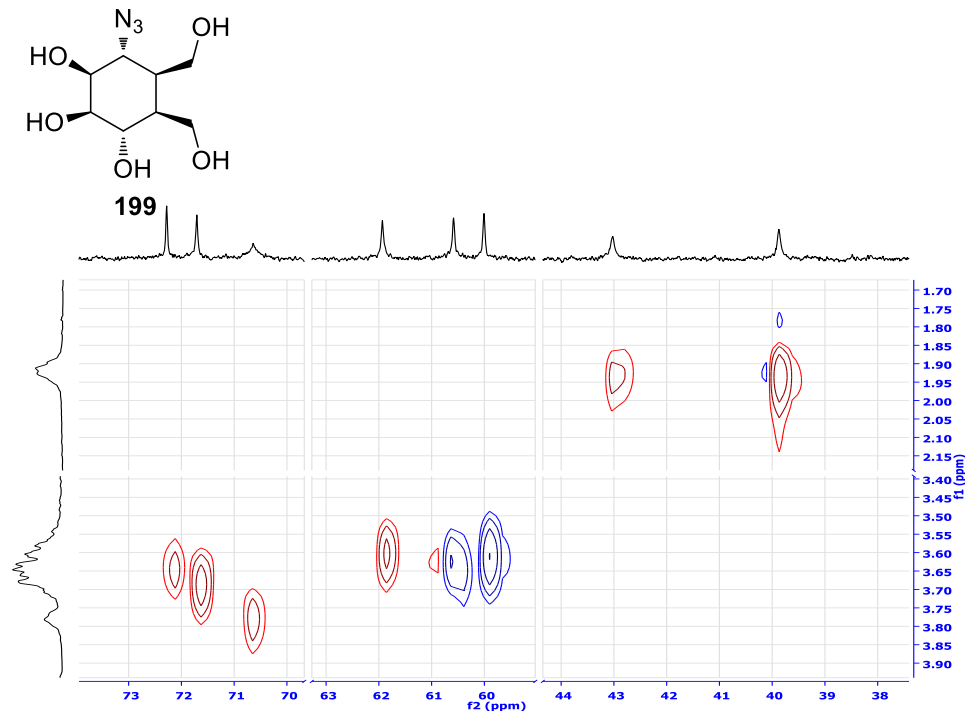
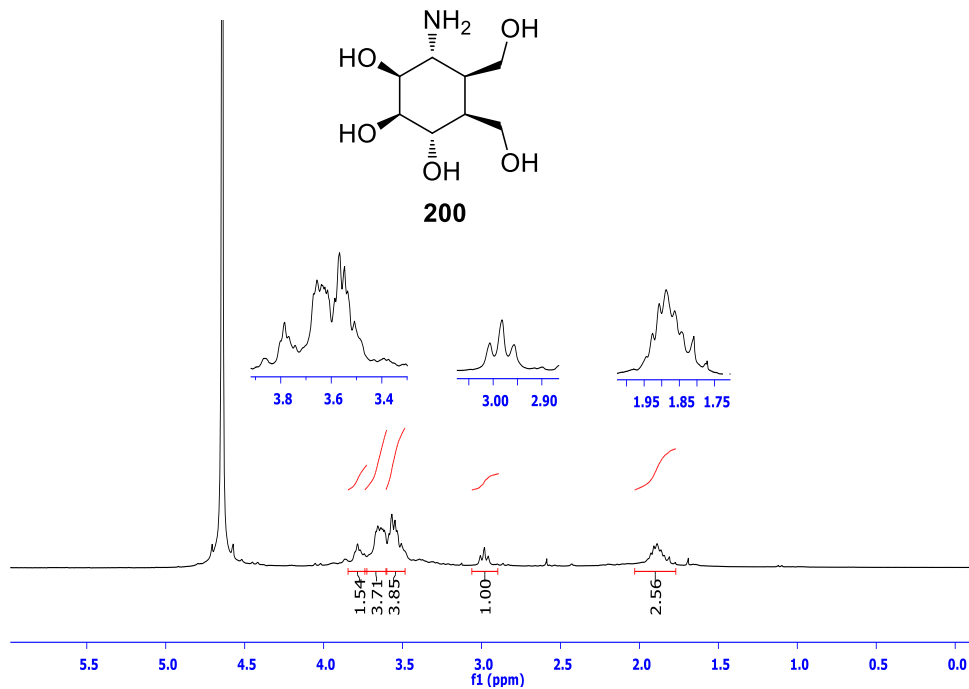
EK 207: Azido Pentaasetat 198 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 208: Azido Pentaasetat 198 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

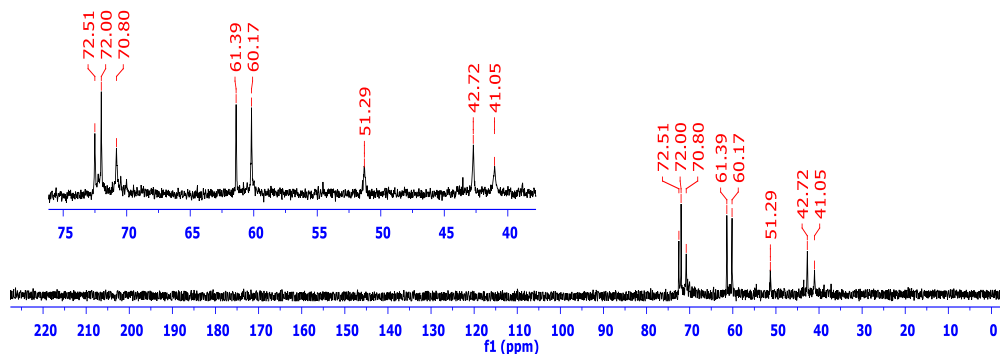
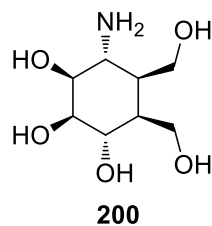
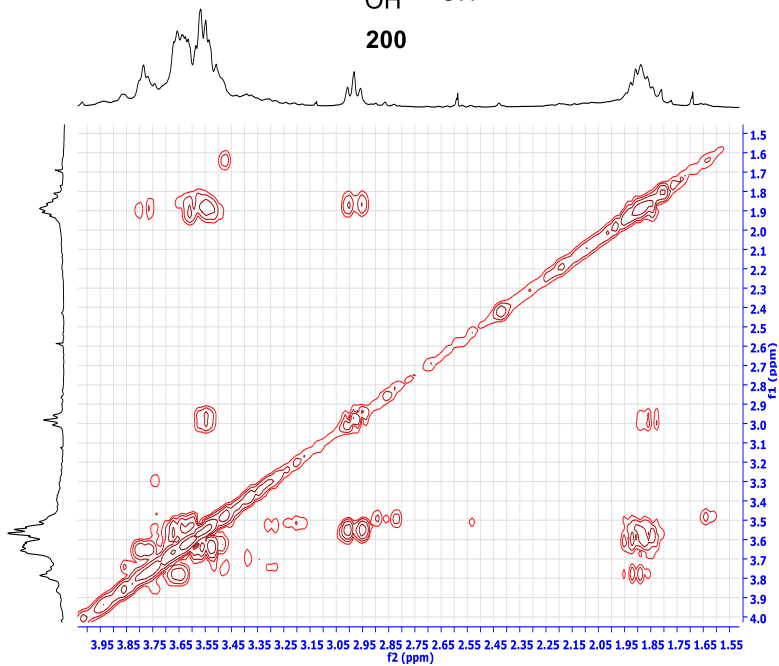
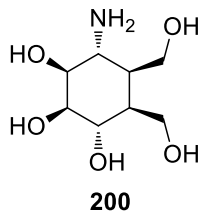
EK 209: Azido Pentaasetat 198 bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, C_6D_6)EK 210: Azido Pentaasetat 198 bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, C_6D_6)

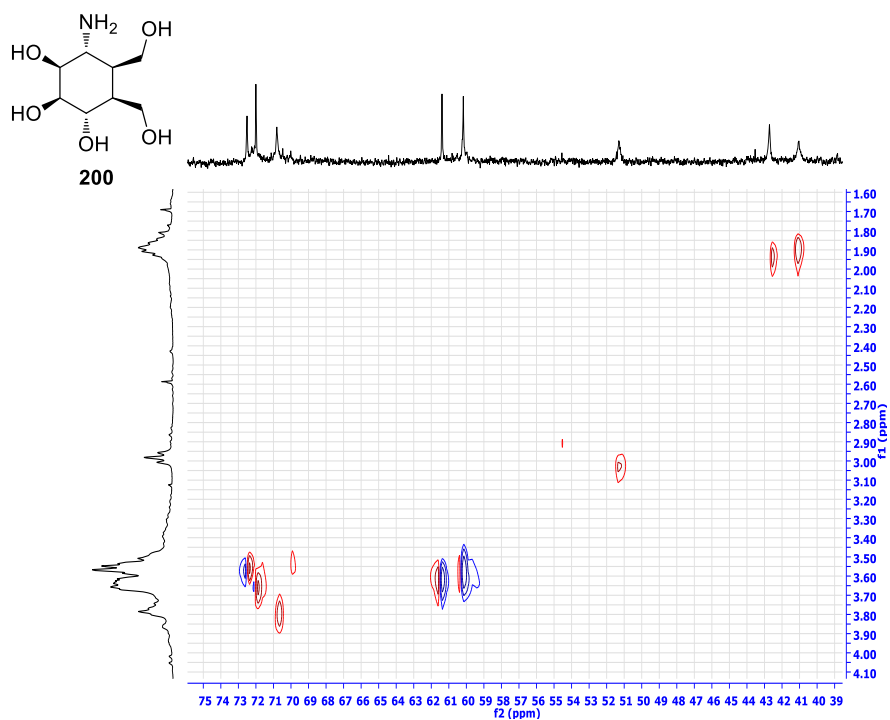
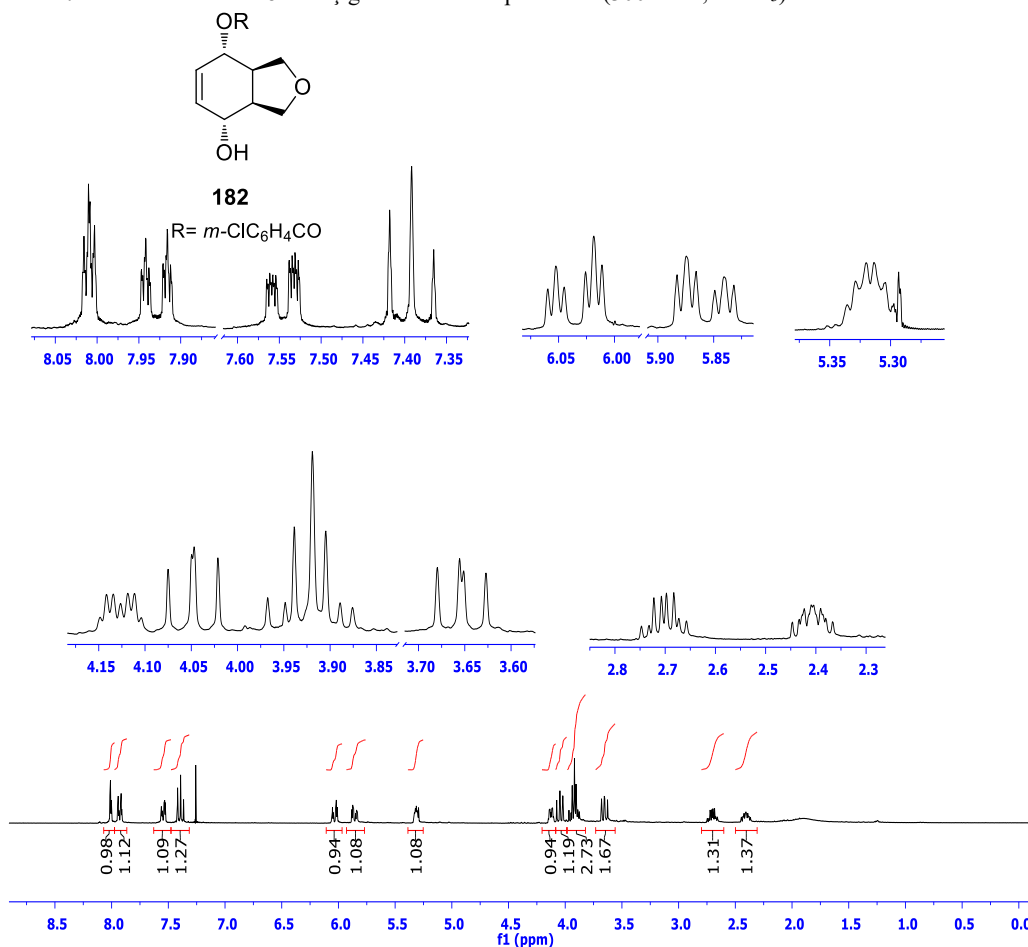
EK 211: Azido Pentaasetat 198 bileşiminin COSY spektrumu (C₆D₆)EK 212: Azido Pentaasetat 198 bileşiminin HETCOR spektrumu (C₆D₆)

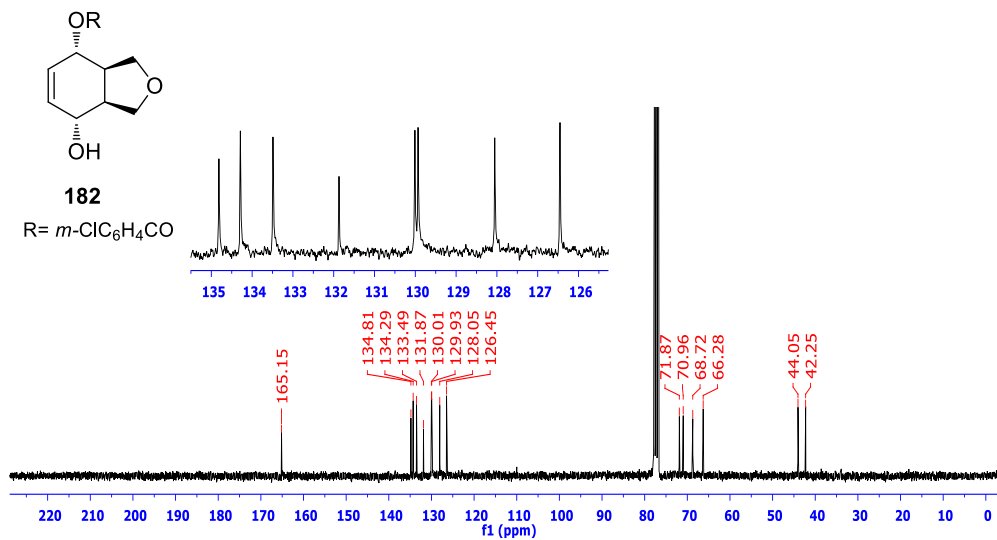
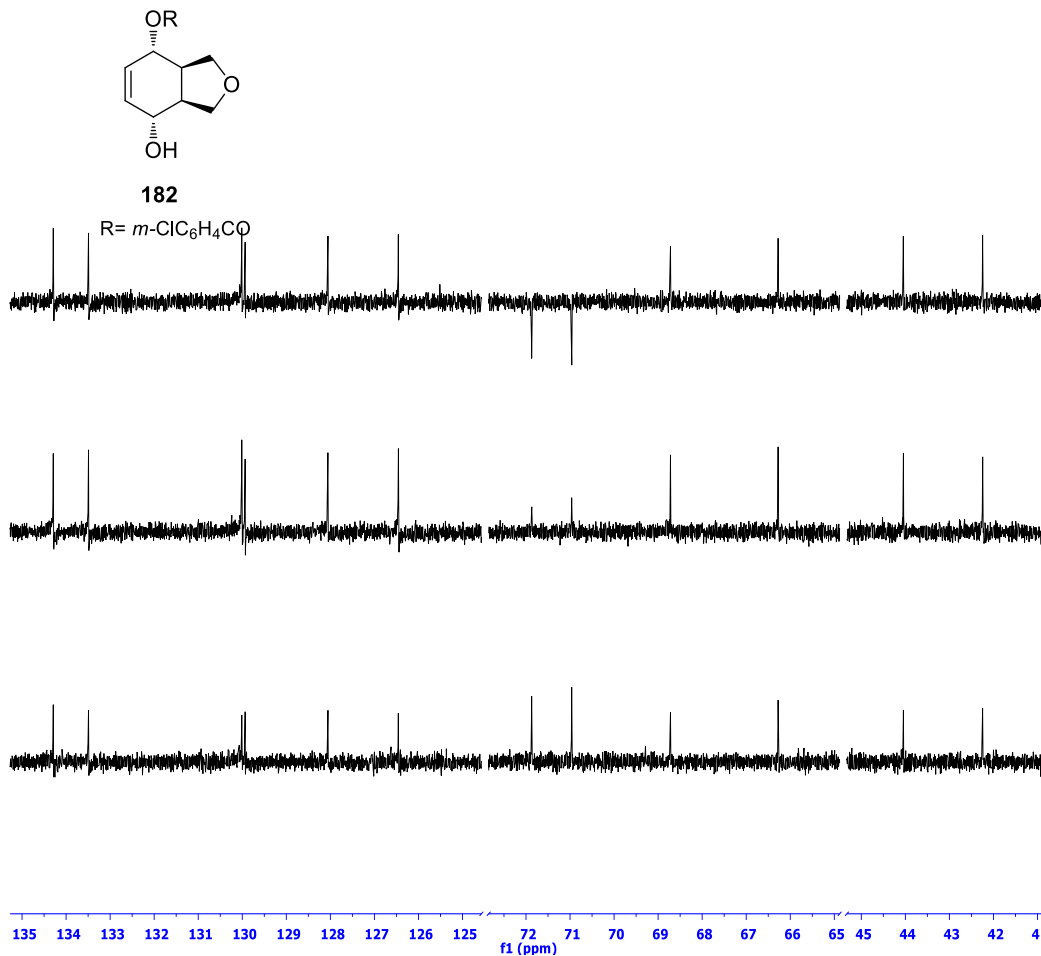
EK 213: Azido Pentaasetat 198 bileşiğinin HMQC spektrumu (C₆D₆)EK 214: Azido Pentol 199 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O)

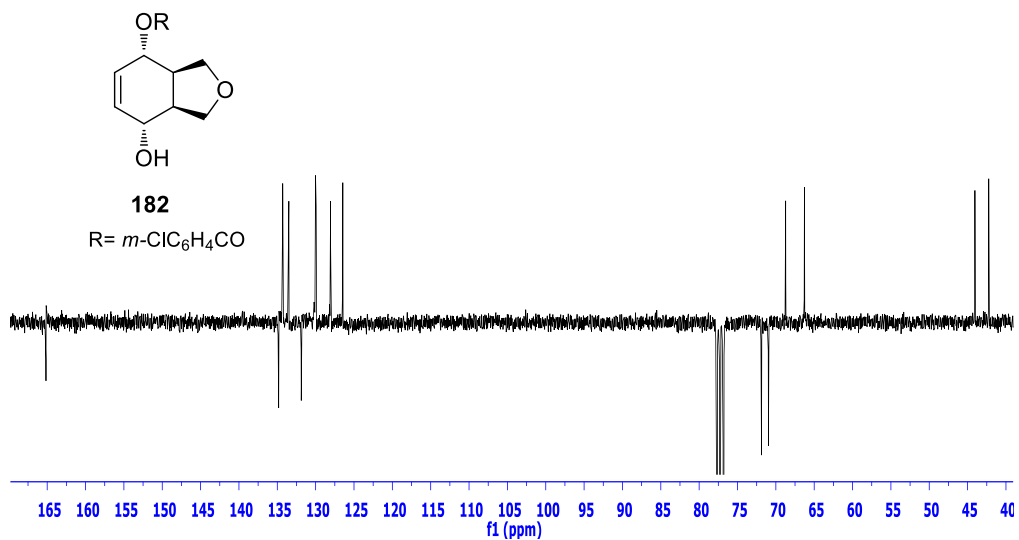
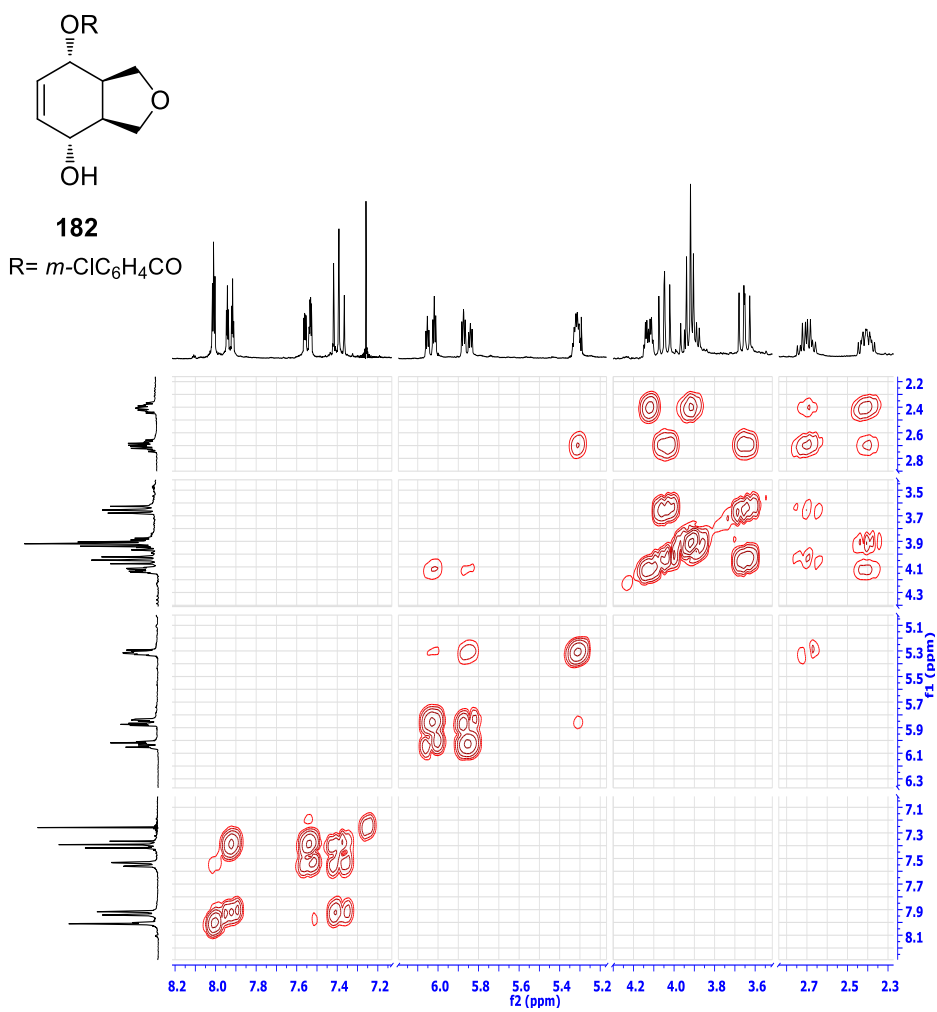
EK 215: Azido Pentol 199 bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)EK 216: Azido Pentol 199 bileşğinin COSY spektrumu (D_2O)

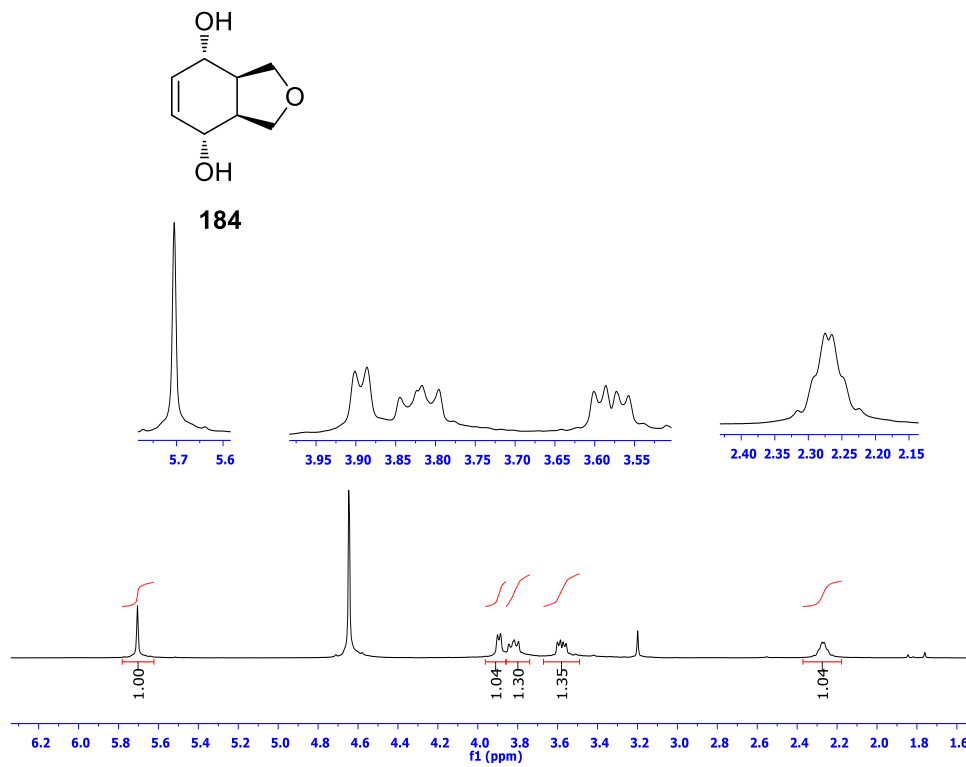
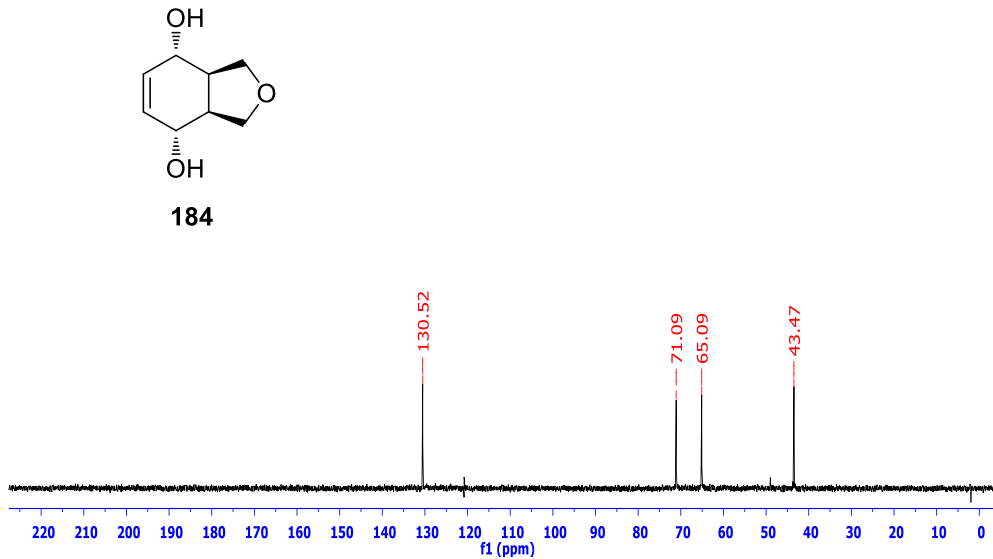
EK 217: Azido Pentol 199 bileşğinin HETCOR spektrumu (D₂O)EK 218: Amino Pentol 200 bileşğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O)

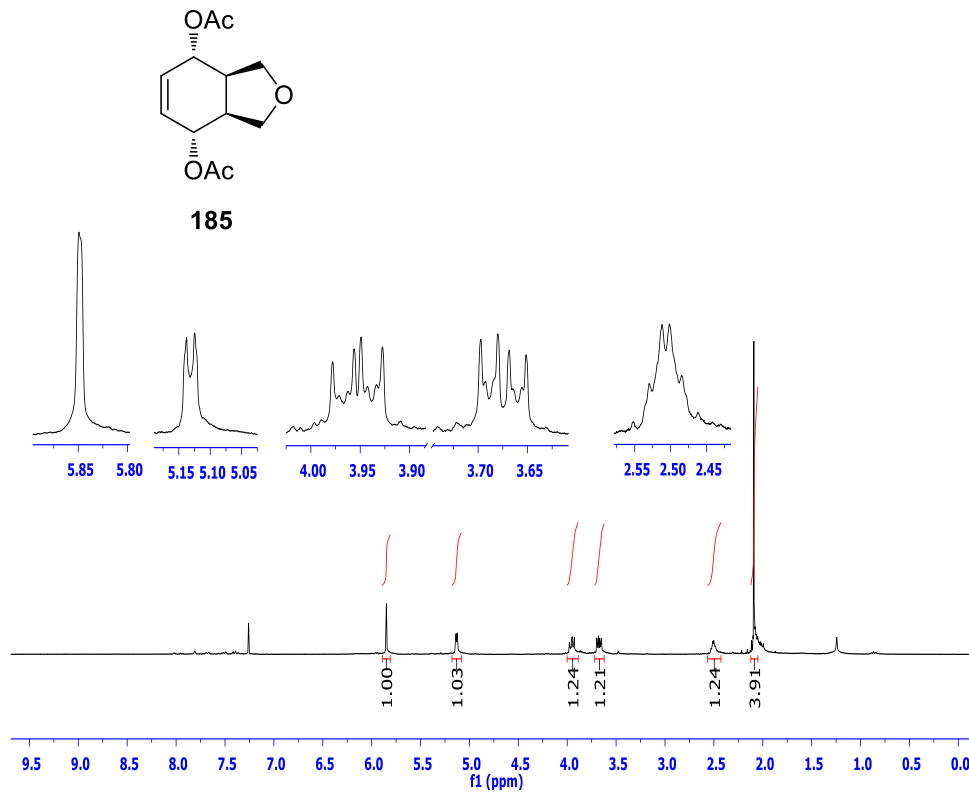
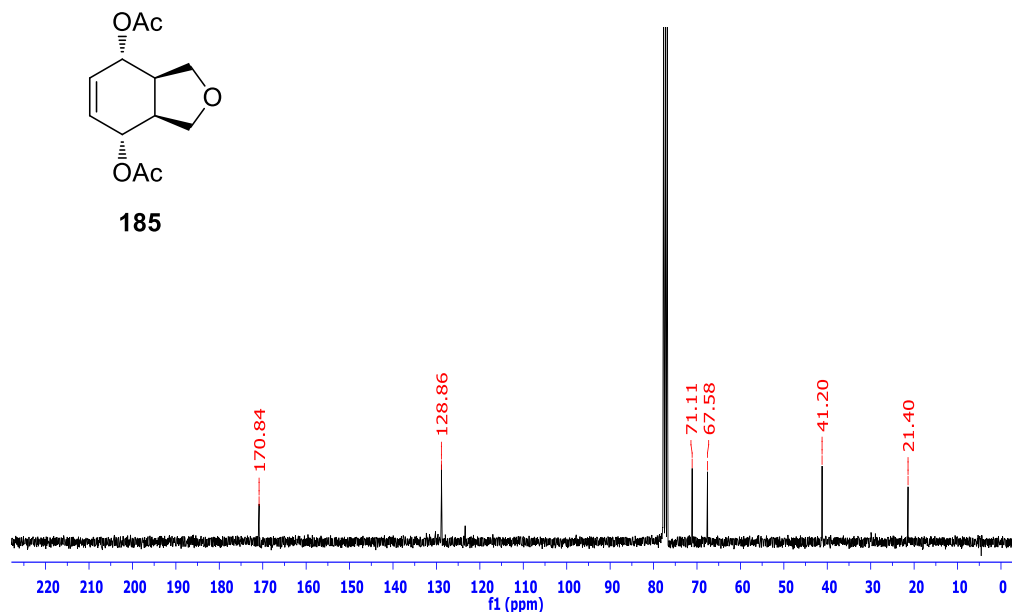
EK 219: Amino Pentol 200 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)EK 220: Amino Pentol 200 bileşiminin COSY spektrumu (D_2O)

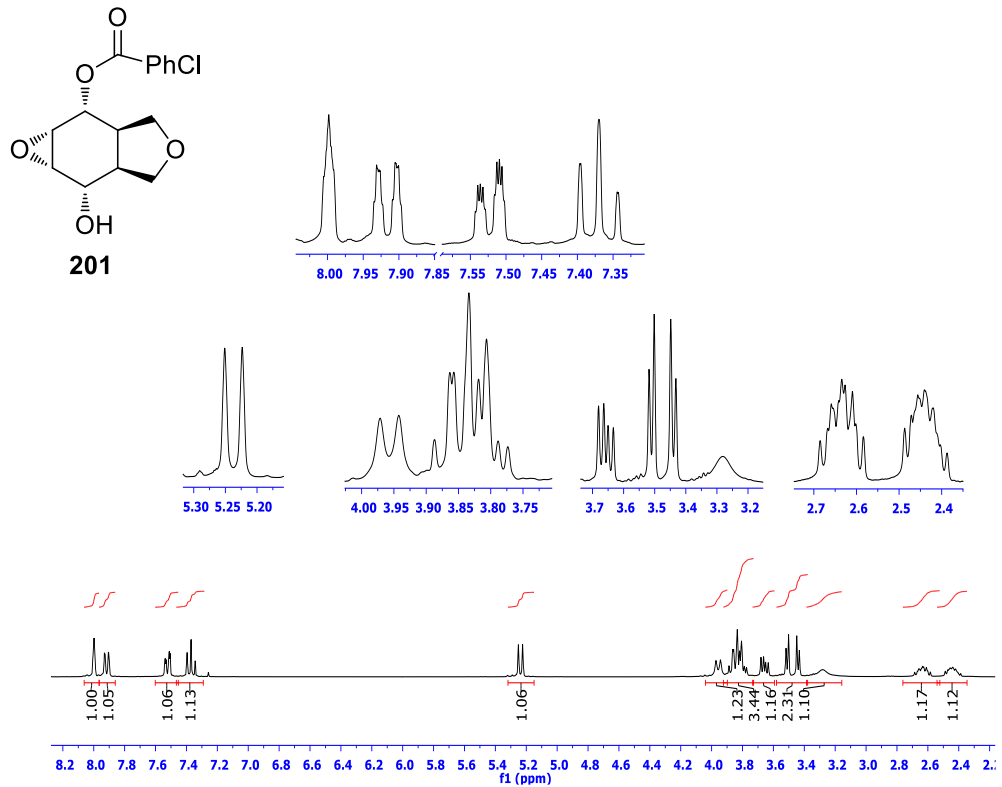
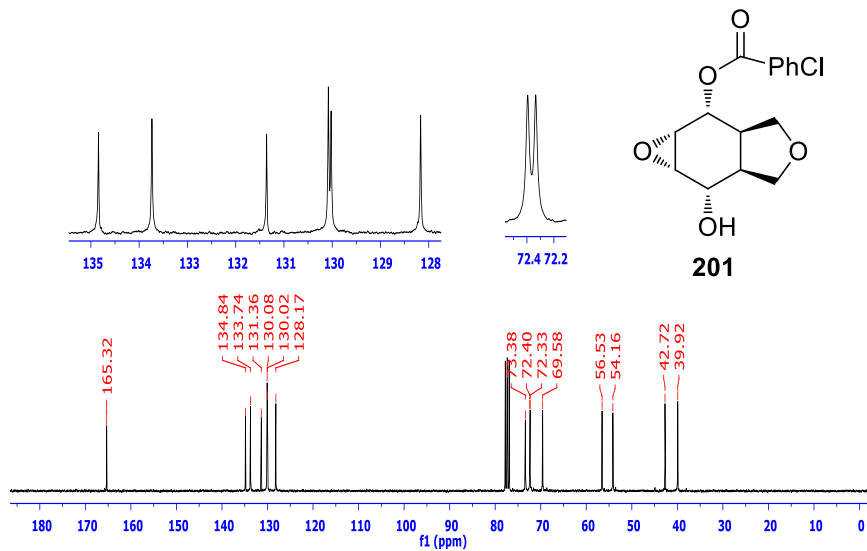
EK 221: Amino Pentol 200 bileşiminin HETCOR spektrumu (D₂O)EK 222: Hidroksi Benzoat 182 bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

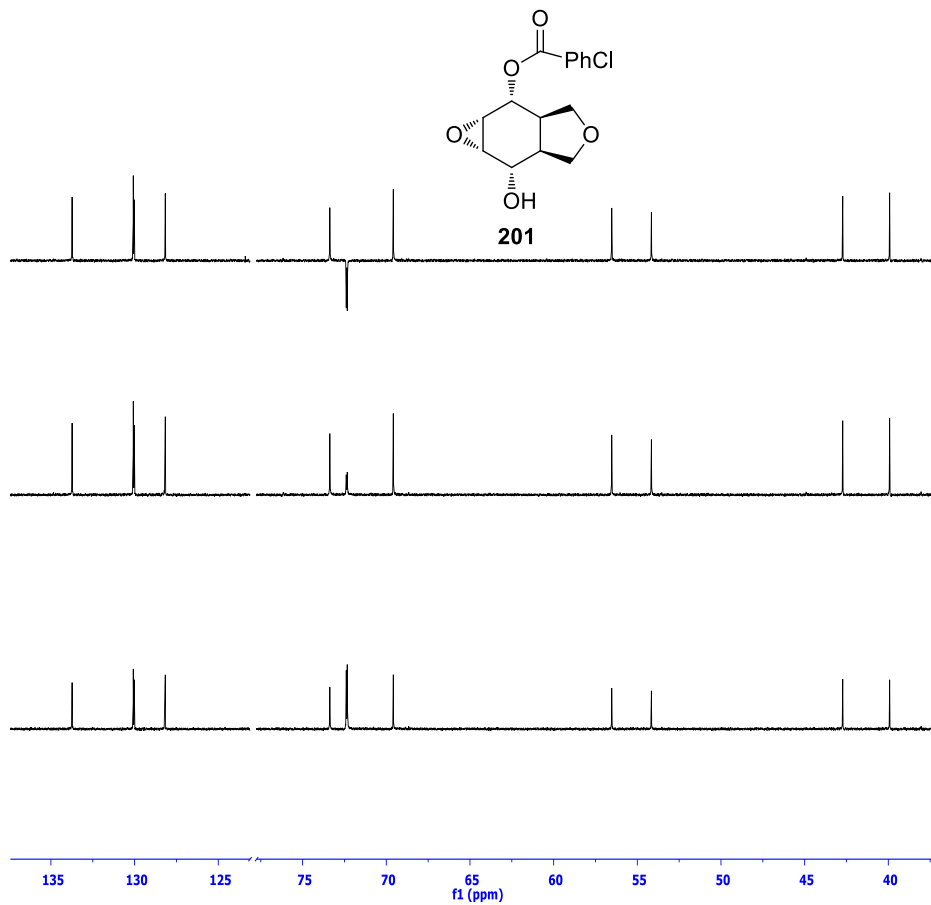
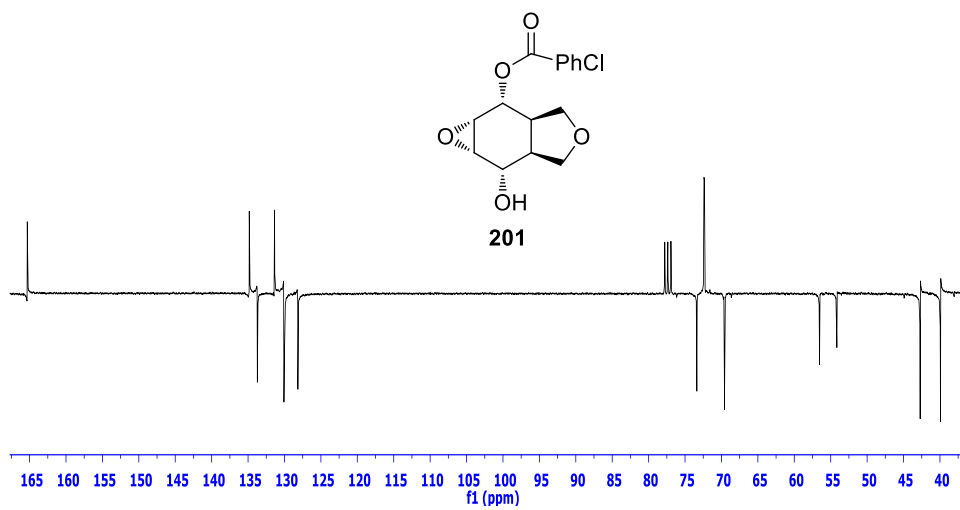
EK 223: Hidroksi Benzoat 182 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 224: Hidroksi Benzoat 182 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

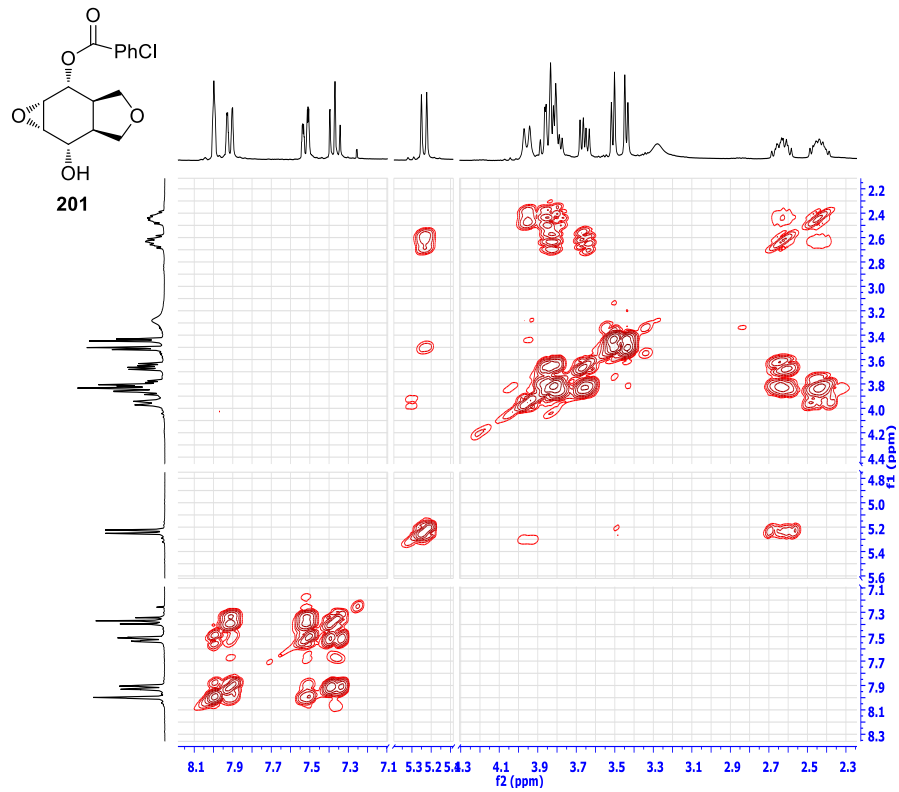
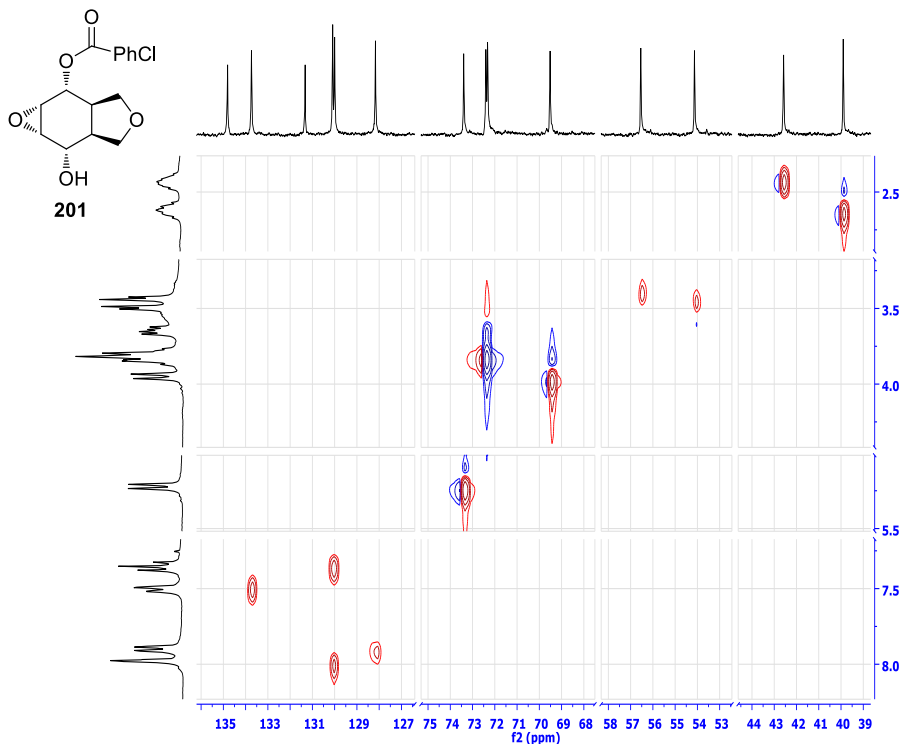
EK 225: Hidroksi Benzoat 182 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)EK 226: Hidroksi Benzoat 182 bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl₃)

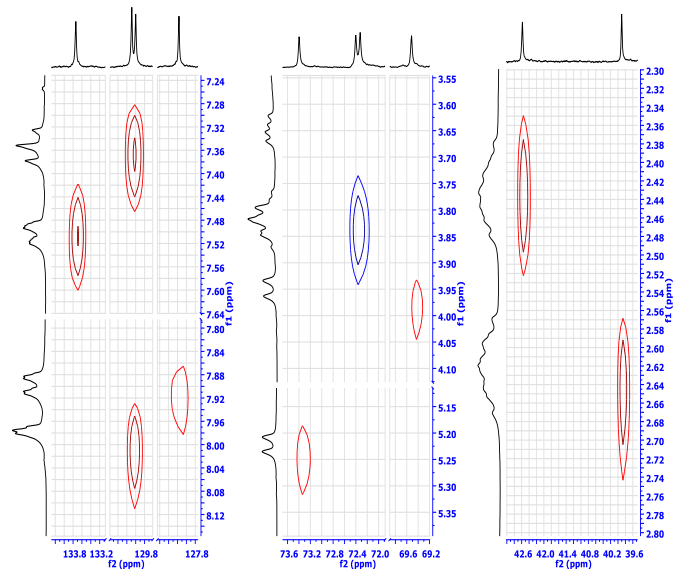
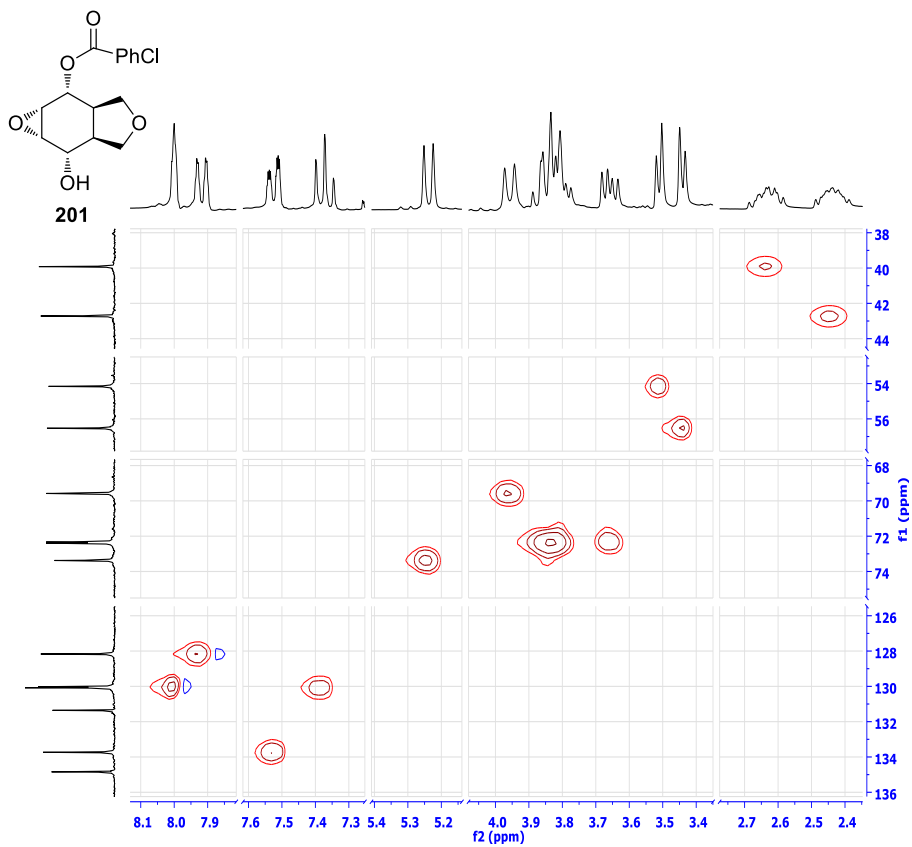
EK 227: Furan Diol 184 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)EK 228: Furan Diol 184 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)

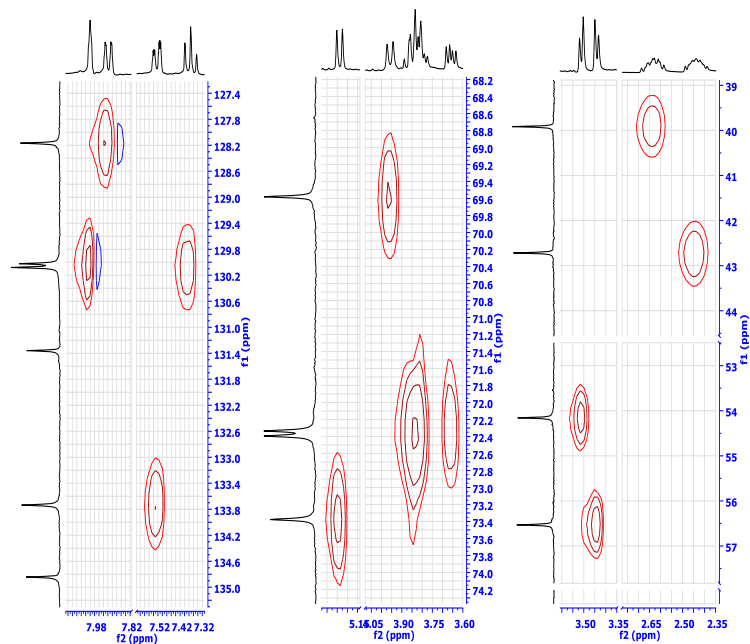
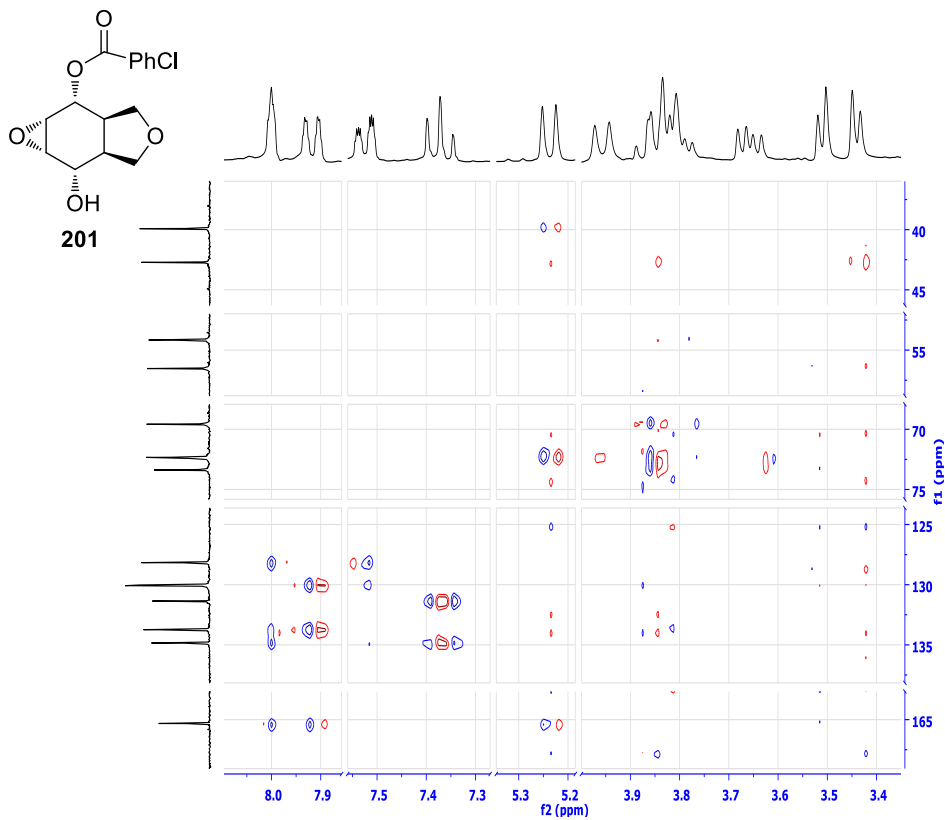
EK 229: Furan Diasetat 185 bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 230: Furan Diasetat 185 bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

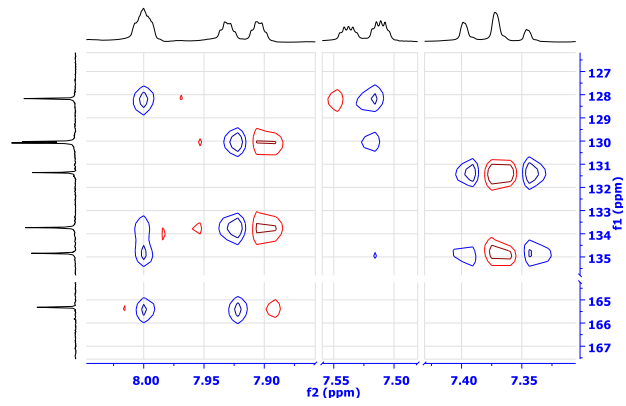
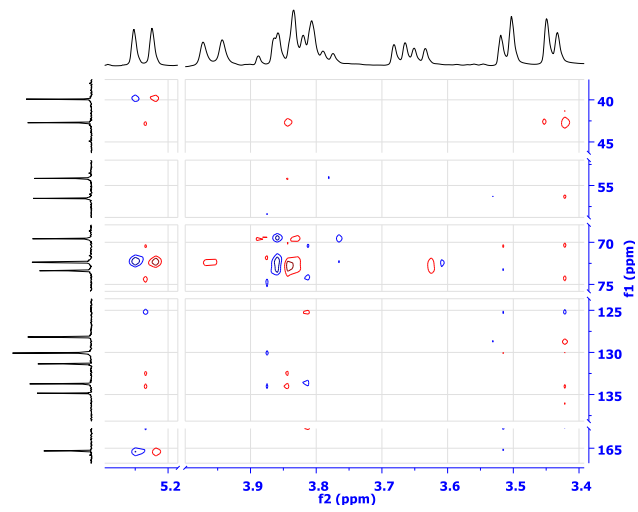
EK 231: Epoksi Benzoat 201 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 232: Epoksi Benzoat 201 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

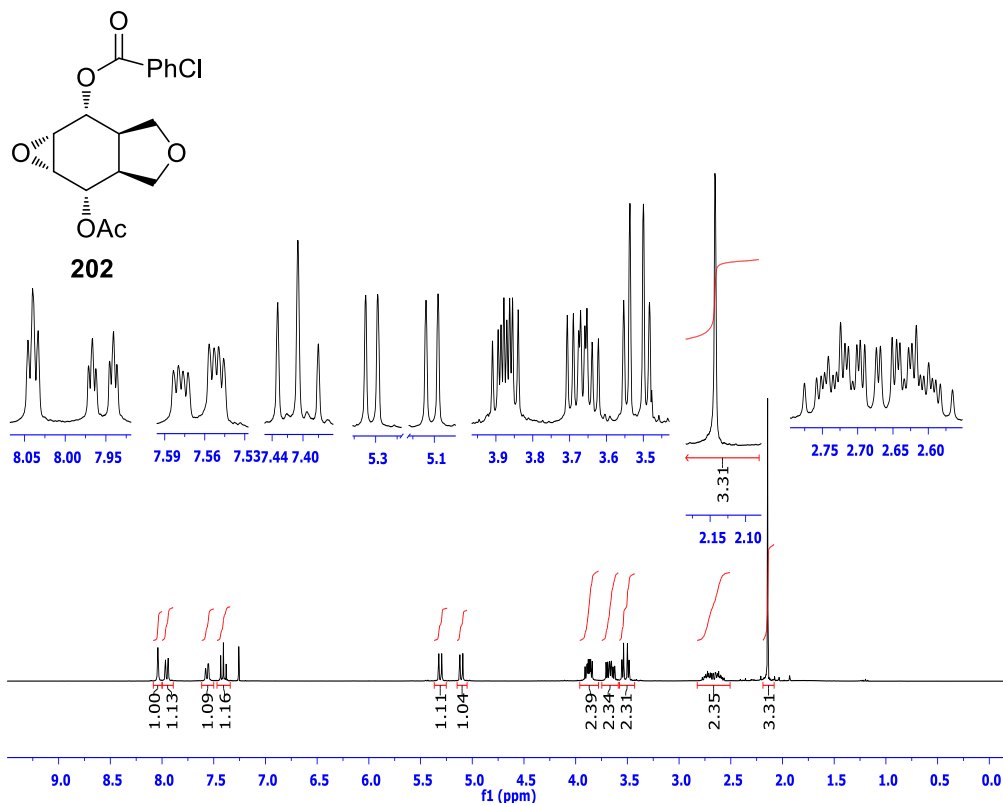
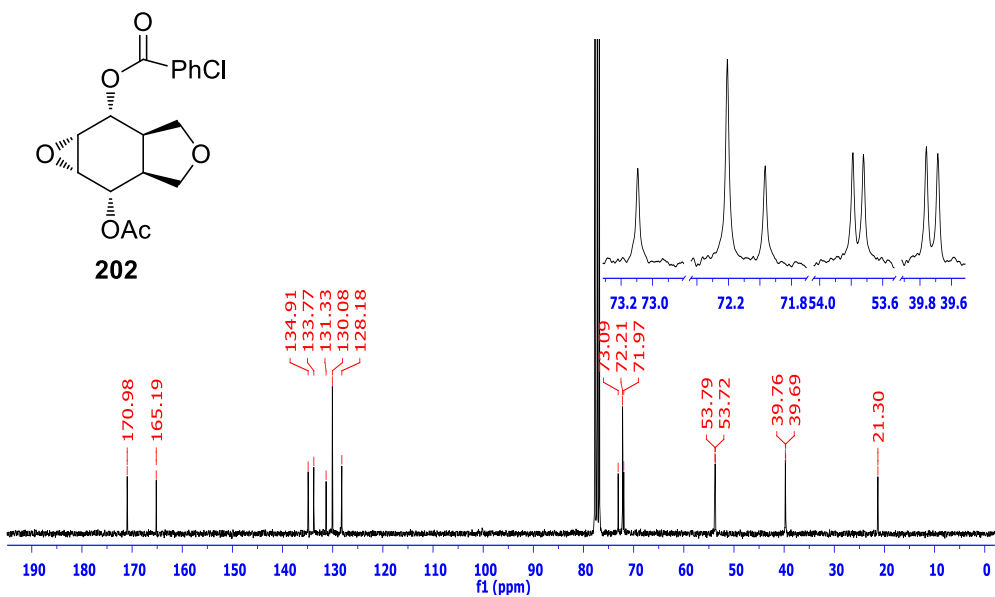
EK 233: Epoksi Benzoat 201 bileşiminin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)**EK 234:** Epoksi Benzoat 201 bileşiminin APT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)

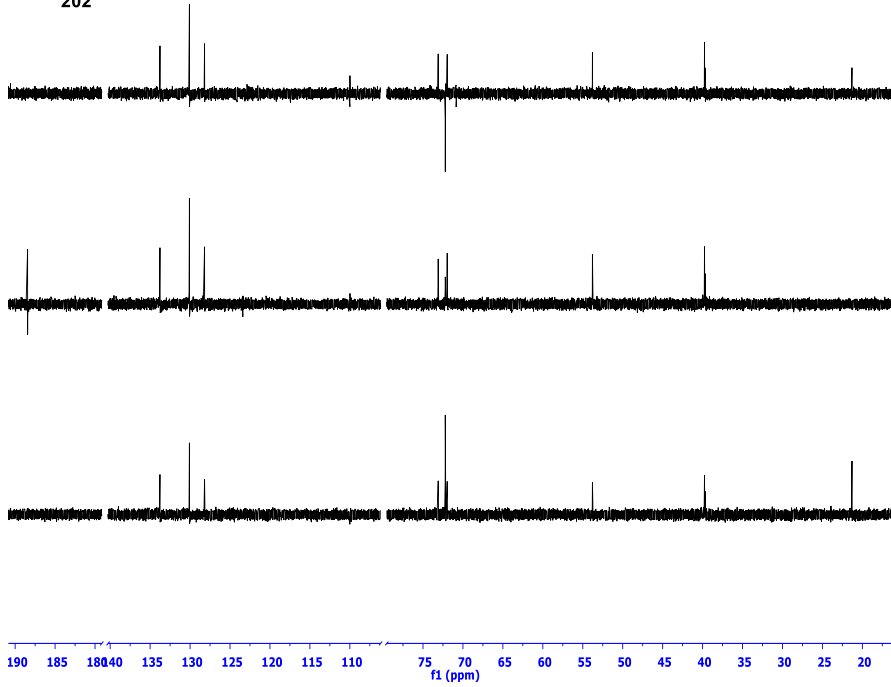
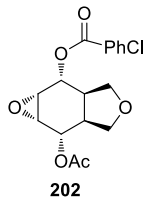
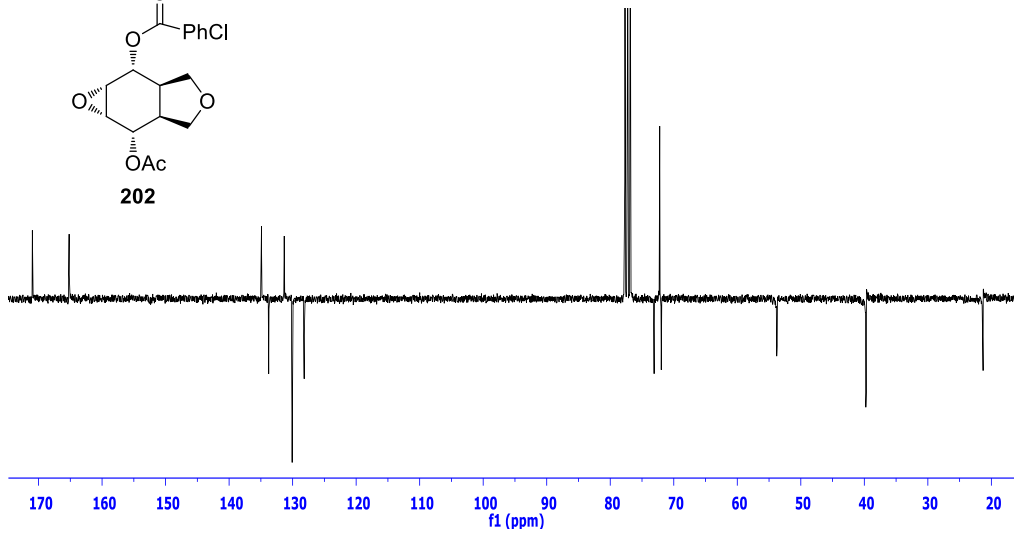
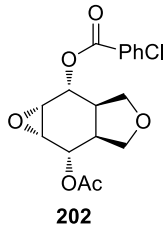
EK 235: Epoksi Benzoat 201 bileşiminin COSY spektrumu (CDCl₃)EK 236: Epoksi Benzoat 201 bileşiminin HETCOR spektrumu-1 (CDCl₃)

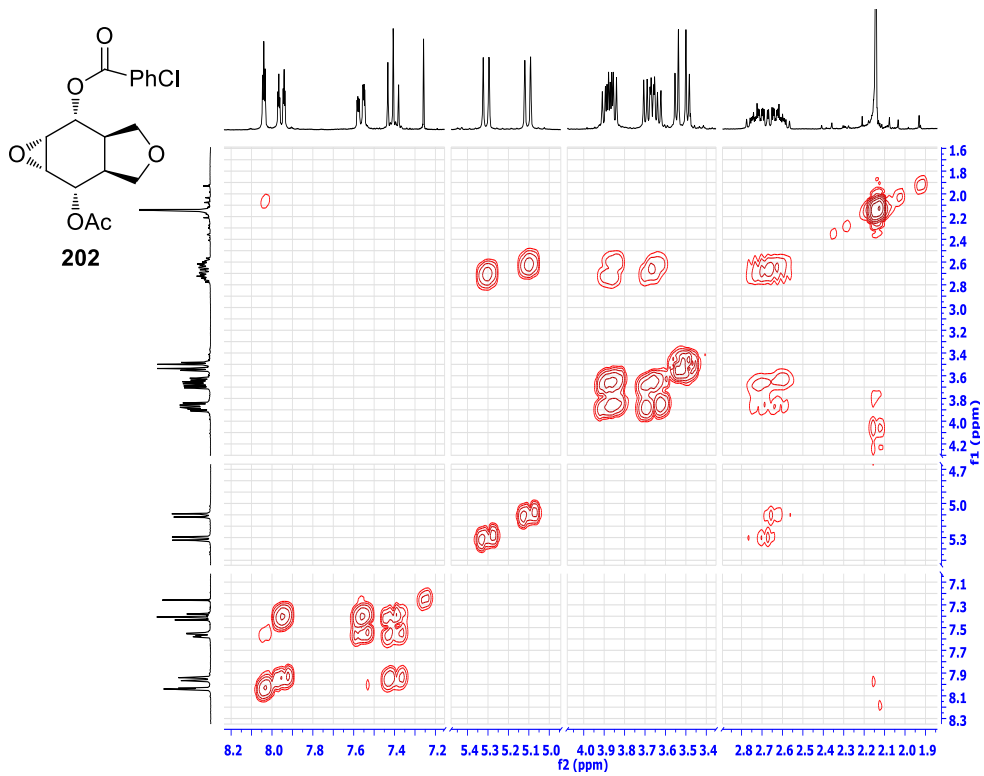
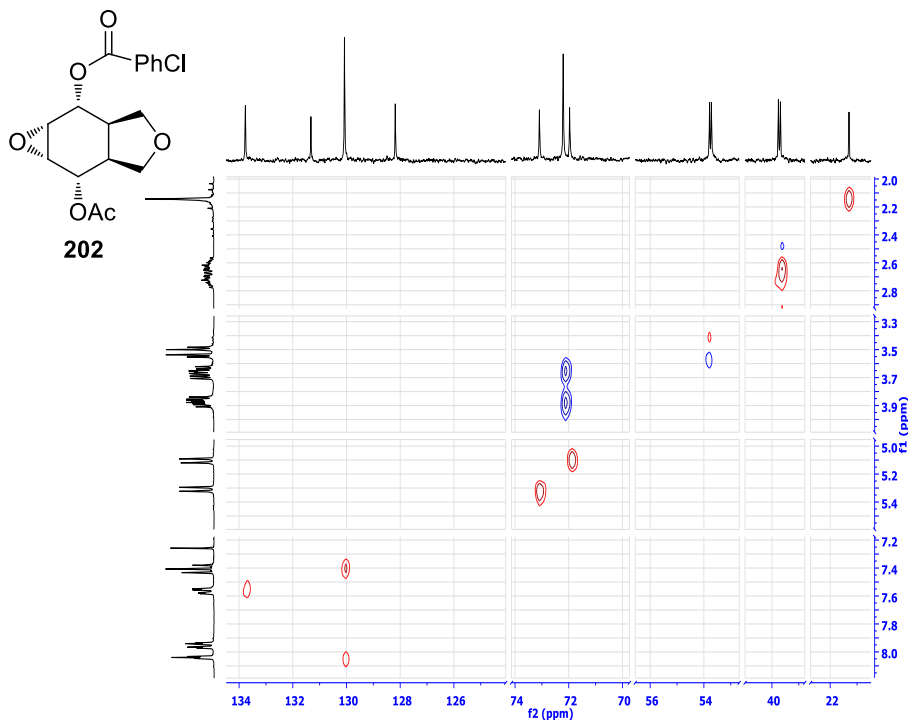
EK 237: Epoksi Benzoat 201 bileşiminin HETCOR spektrumu-2 (CDCl₃)EK 238: Epoksi Benzoat 201 bileşiminin HMQC spektrumu-1 (CDCl₃)

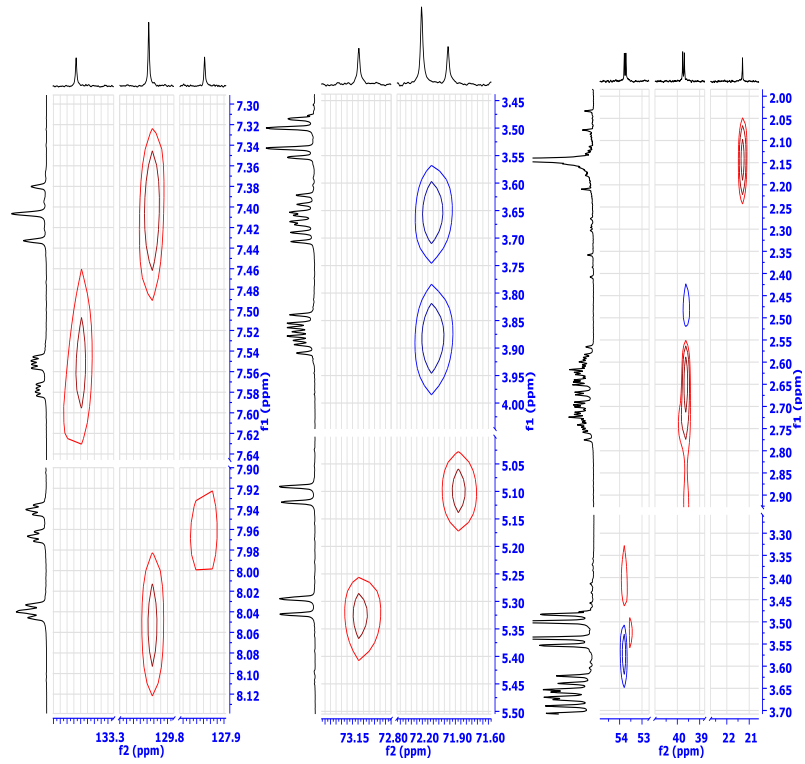
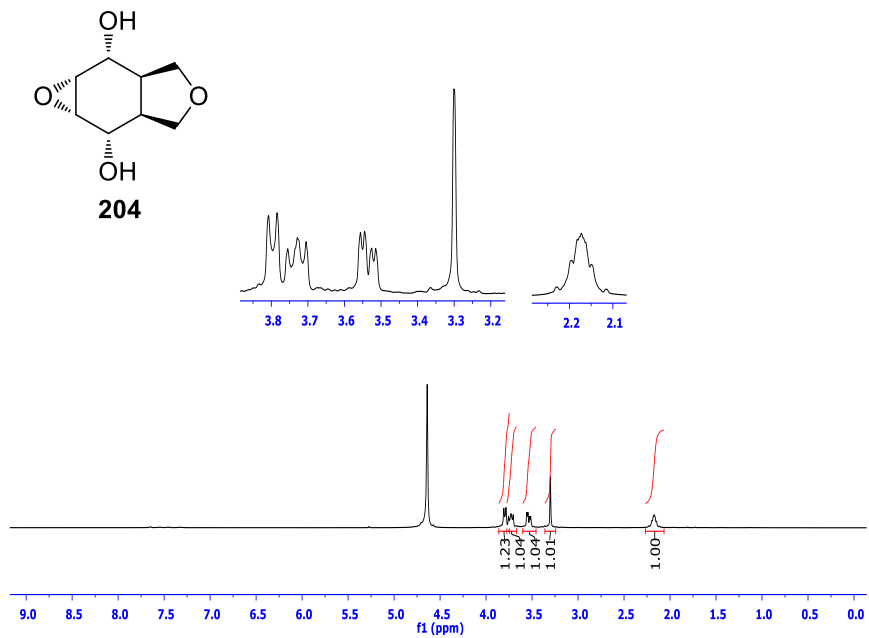
EK 239: Epoksi Benzoat 201 bileşiminin HMQC spektrumu-2 (CDCl₃)EK 240: Epoksi Benzoat 201 bileşiminin HMBC spektrumu-1 (CDCl₃)

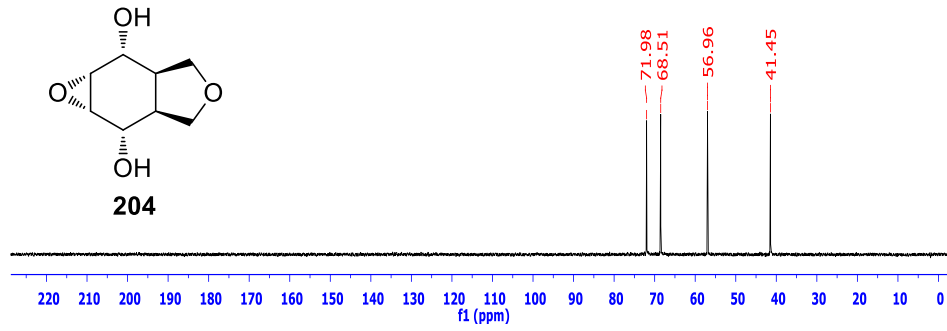
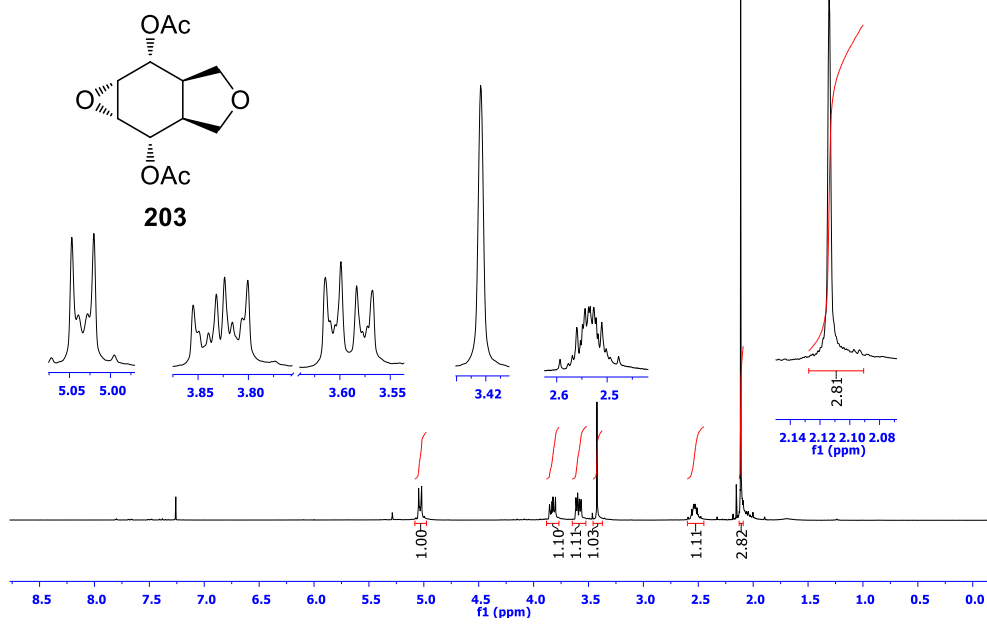
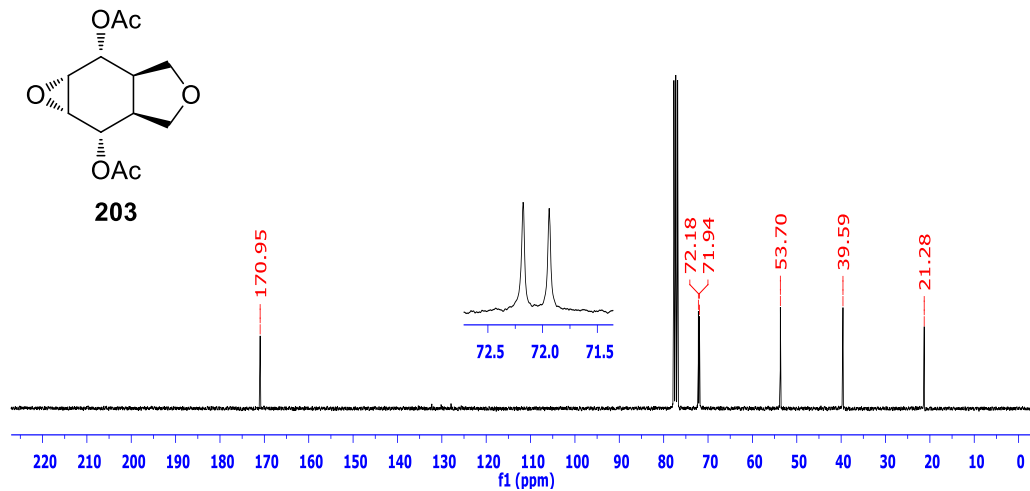
EK 241: Epoksi Benzoat 201 bileşiminin HMBC spektrumu-2 (CDCl₃)EK 242: Epoksi Benzoat 201 bileşiminin HMBC spektrumu-3 (CDCl₃)

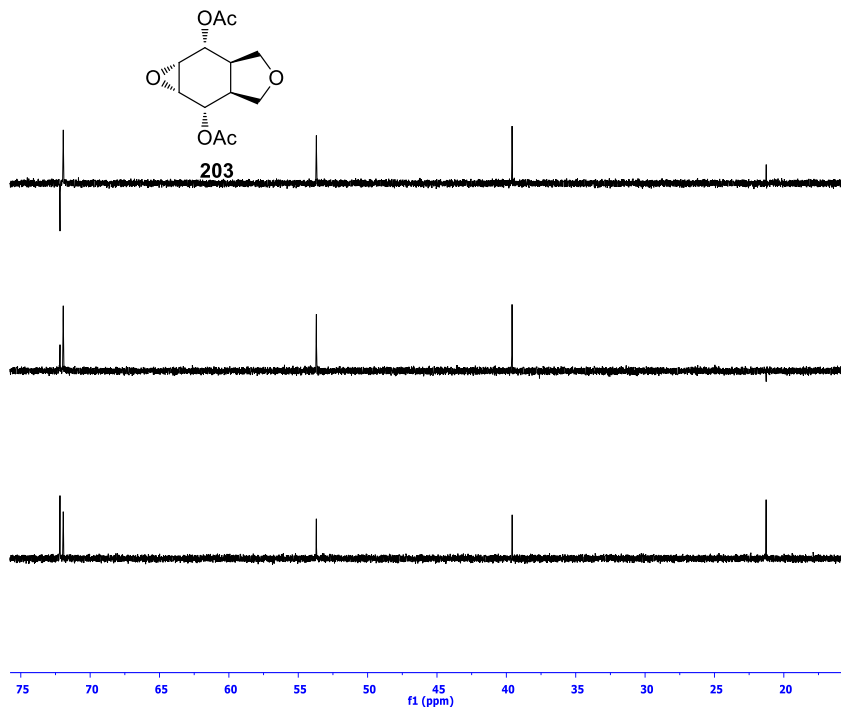
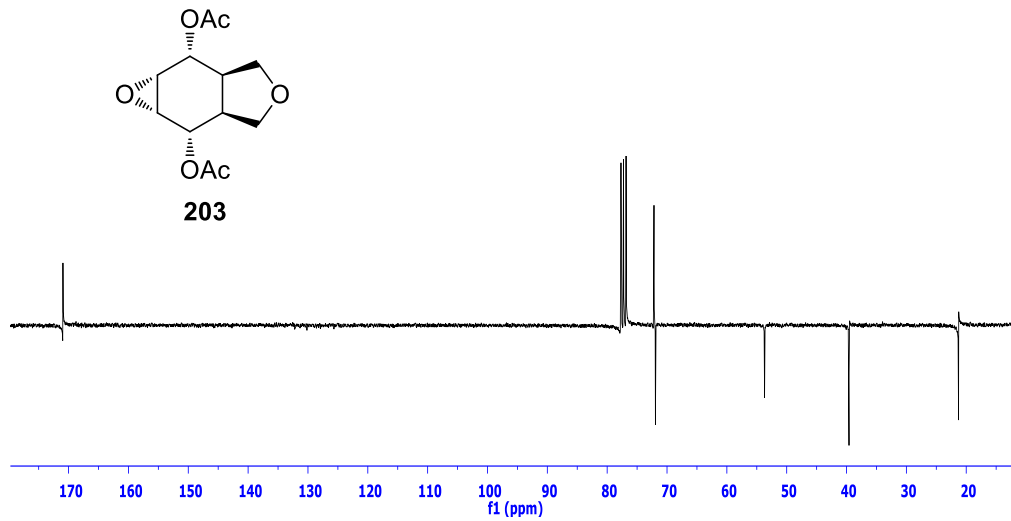
EK 243: Epoksi Asetat Benzoat 202 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 244: Epoksi Asetat Benzoat 202 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

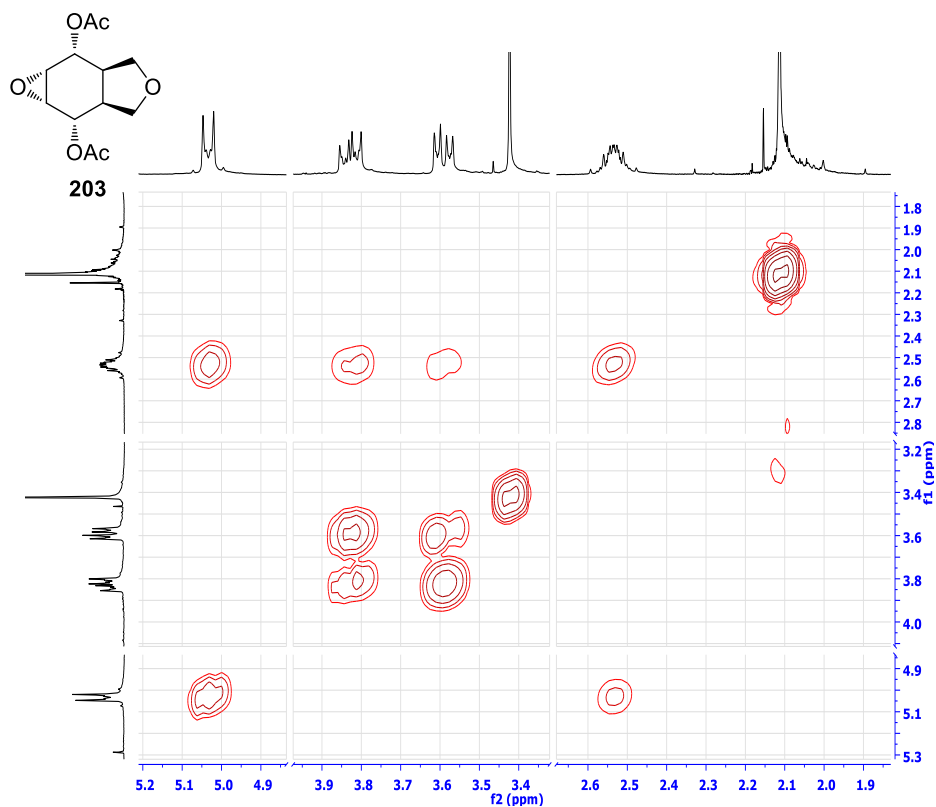
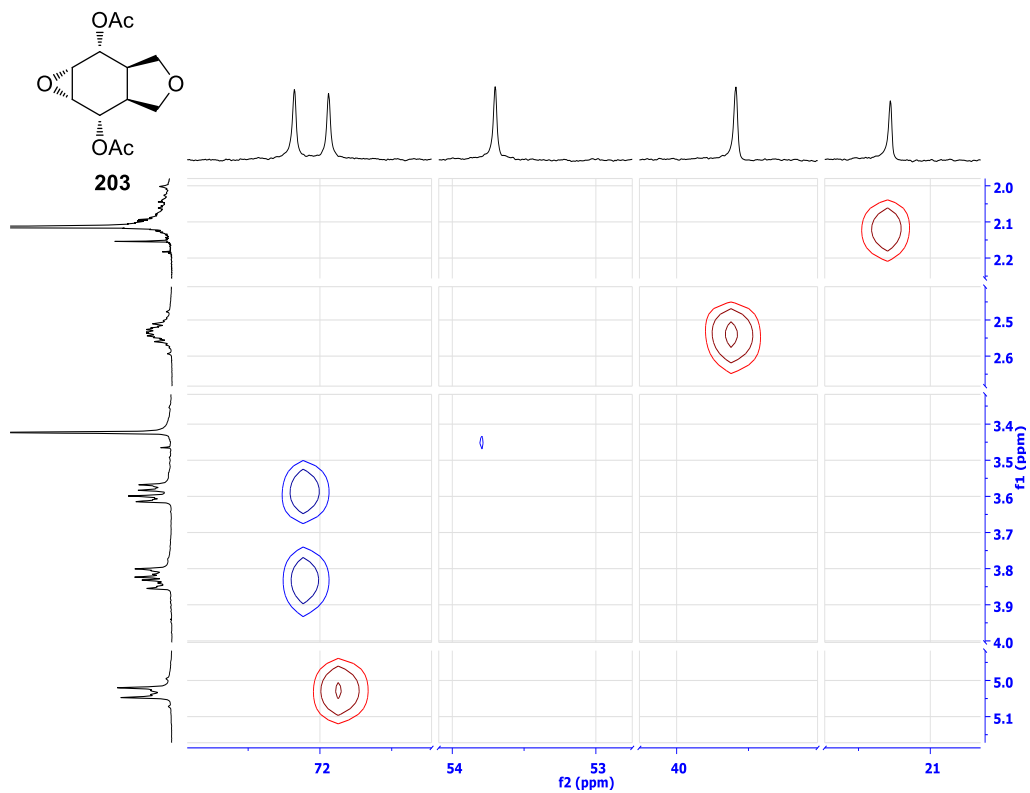
EK 245: Epoksi Asetat Benzoat 202 bileşiminin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)**EK 246:** Epoksi Asetat Benzoat 202 bileşiminin APT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)

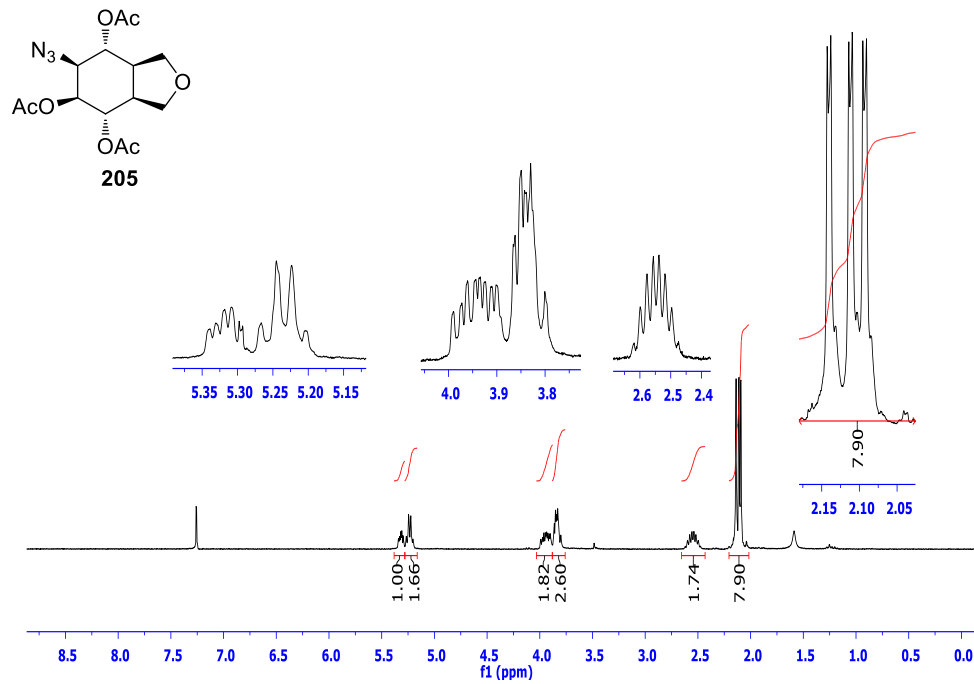
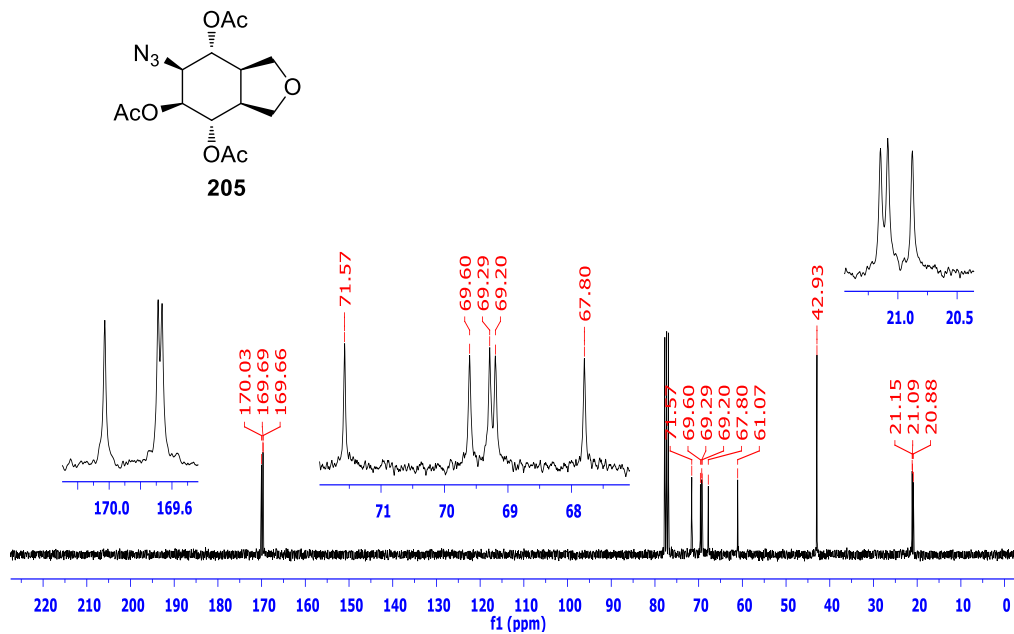
EK 247: Epoksi Asetat Benzoat 202 bileşiminin COSY spektrumu (CDCl₃)EK 248: Epoksi Asetat Benzoat 202 bileşiminin HETCOR spektrumu-1 (CDCl₃)

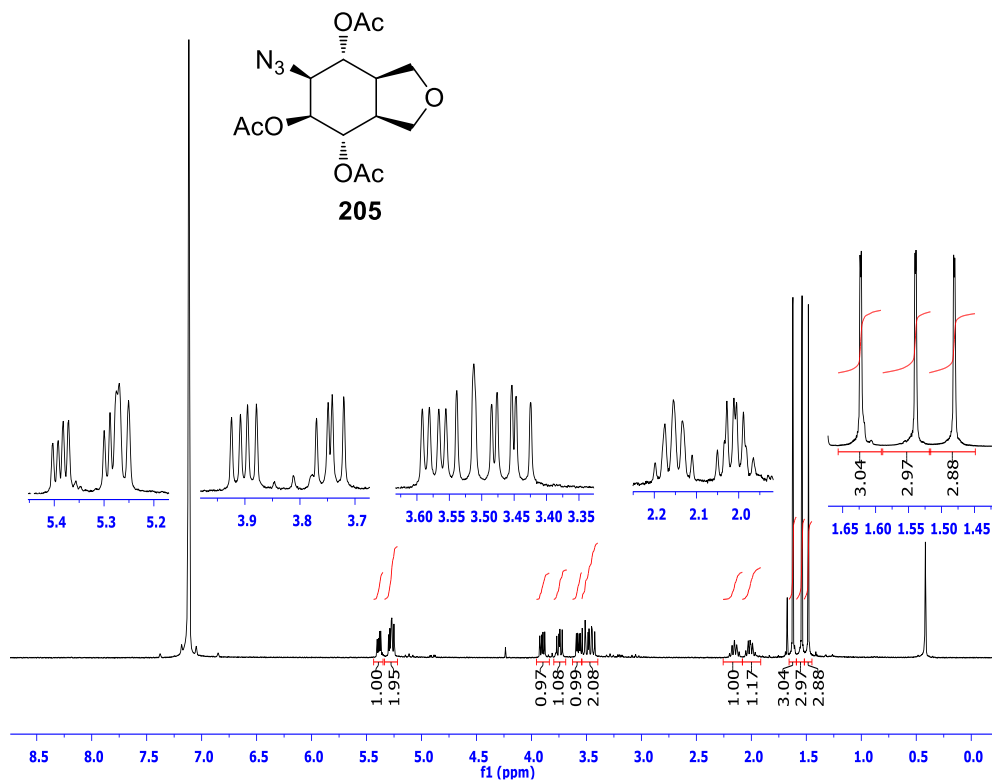
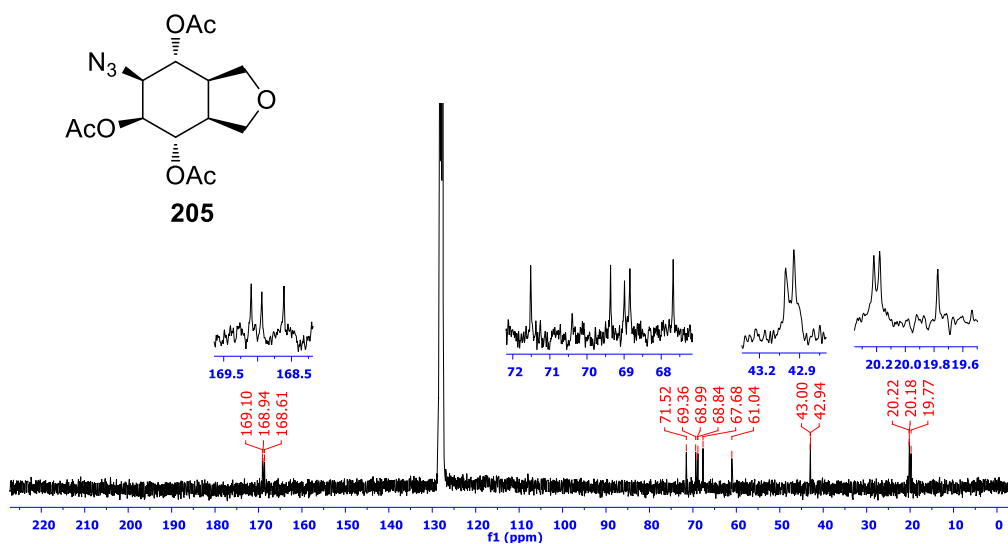
EK 249: Epoksi Asetat Benzoat 202 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 (CDCl₃)EK 250: Epoksi Diol 204 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O)

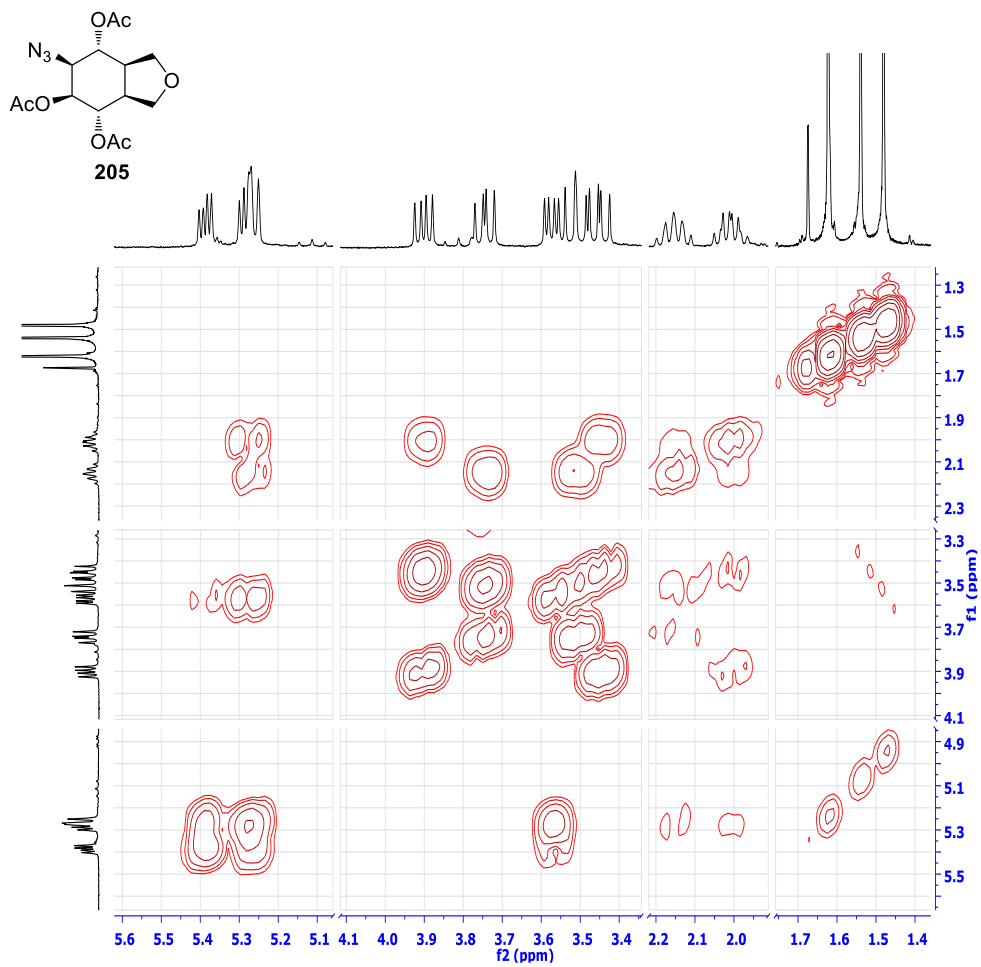
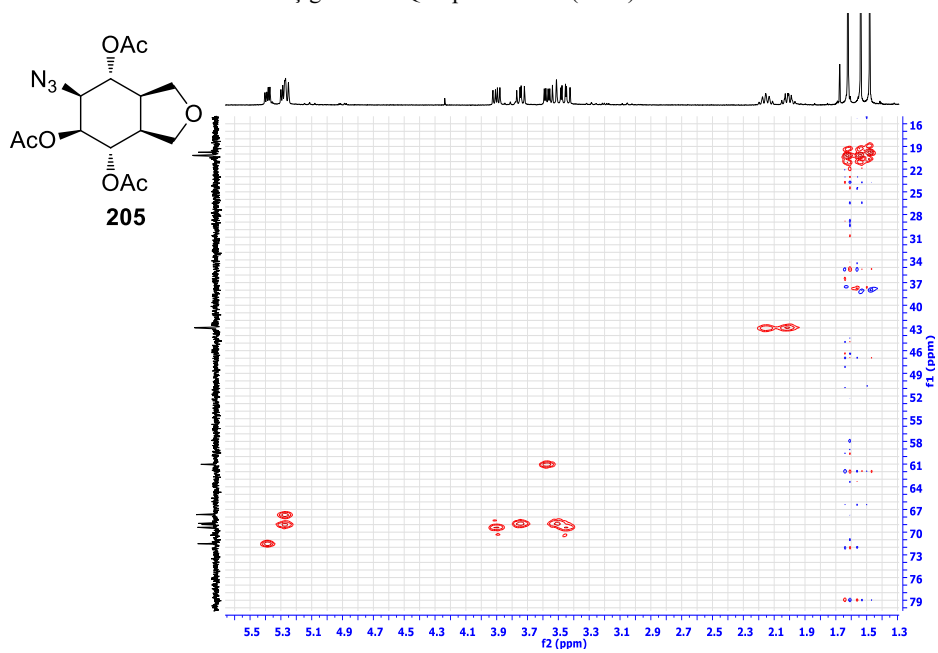
EK 251: Epoksi Diol 204 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)EK 252: Epoksi Diasetat 203 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 253: Epoksi Diasetat 203 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

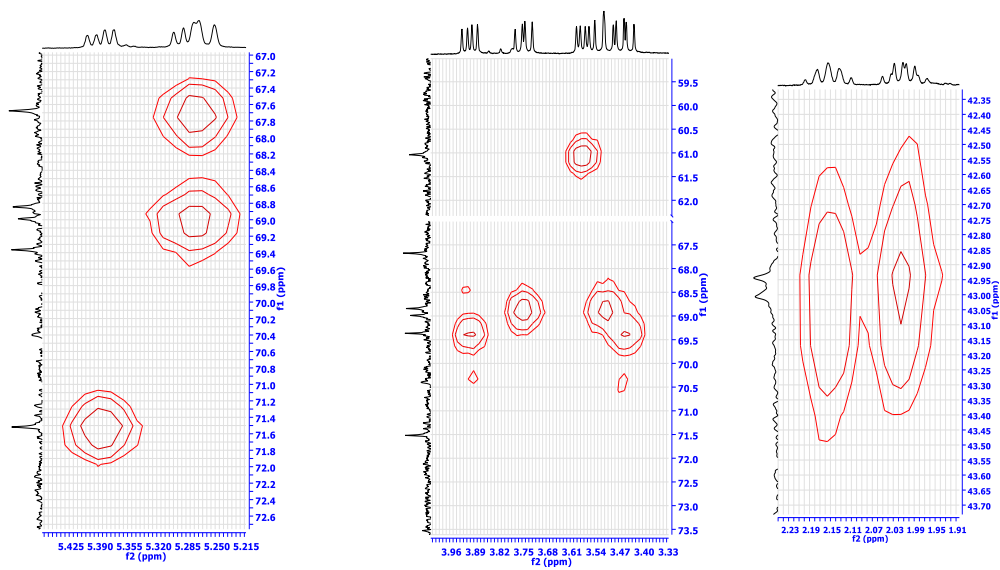
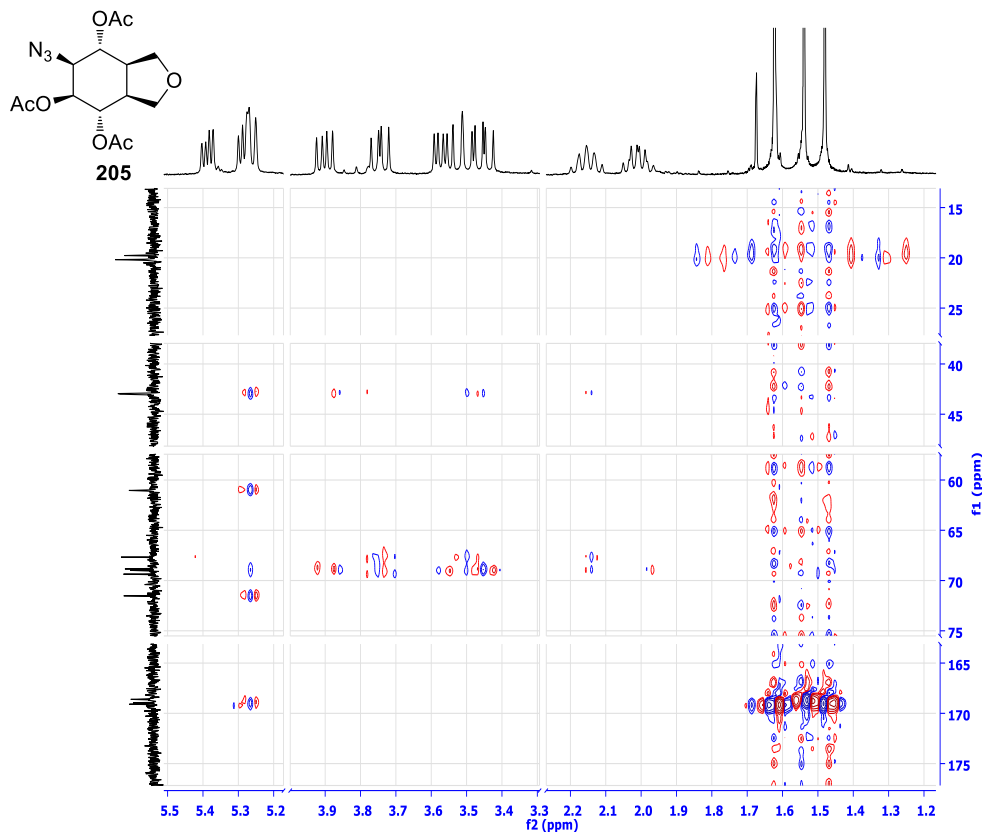
EK 254: Epoksi Dasetat 203 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)**EK 255:** Epoksi Dasetat 203 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)

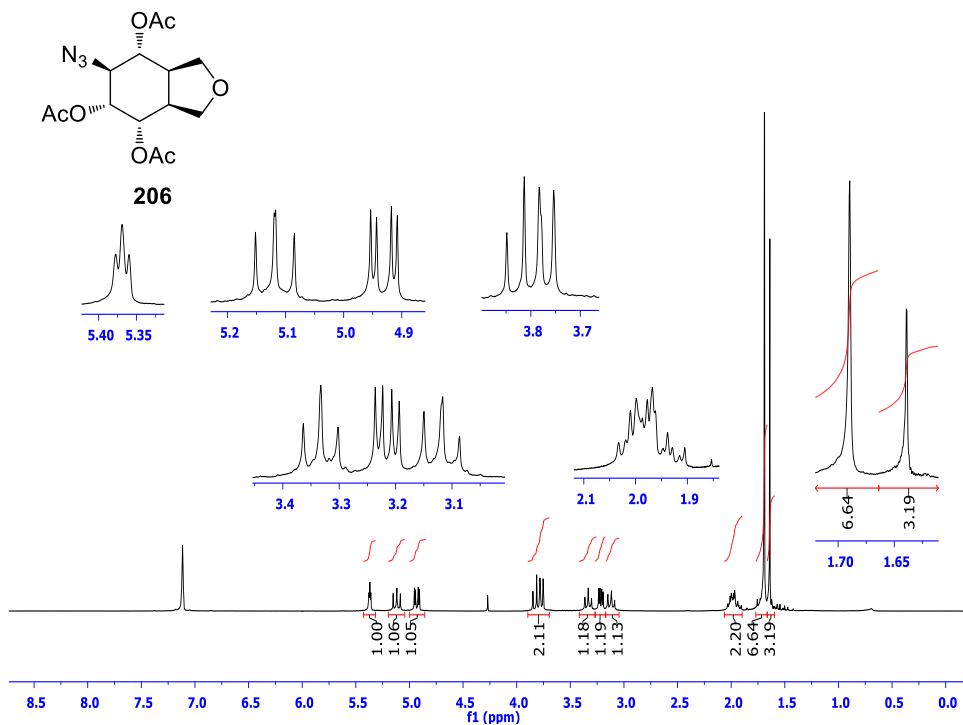
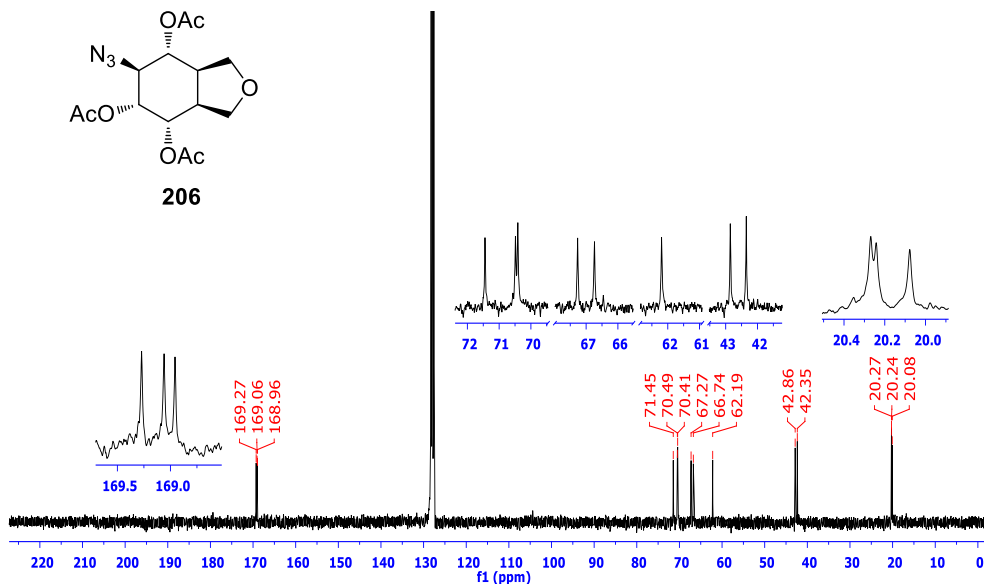
EK 256: Epoksi Diasetat 203 bileşiminin COSY spektrumu (CDCl₃)EK 257: Epoksi Diasetat 203 bileşiminin HETCOR spektrumu (CDCl₃)

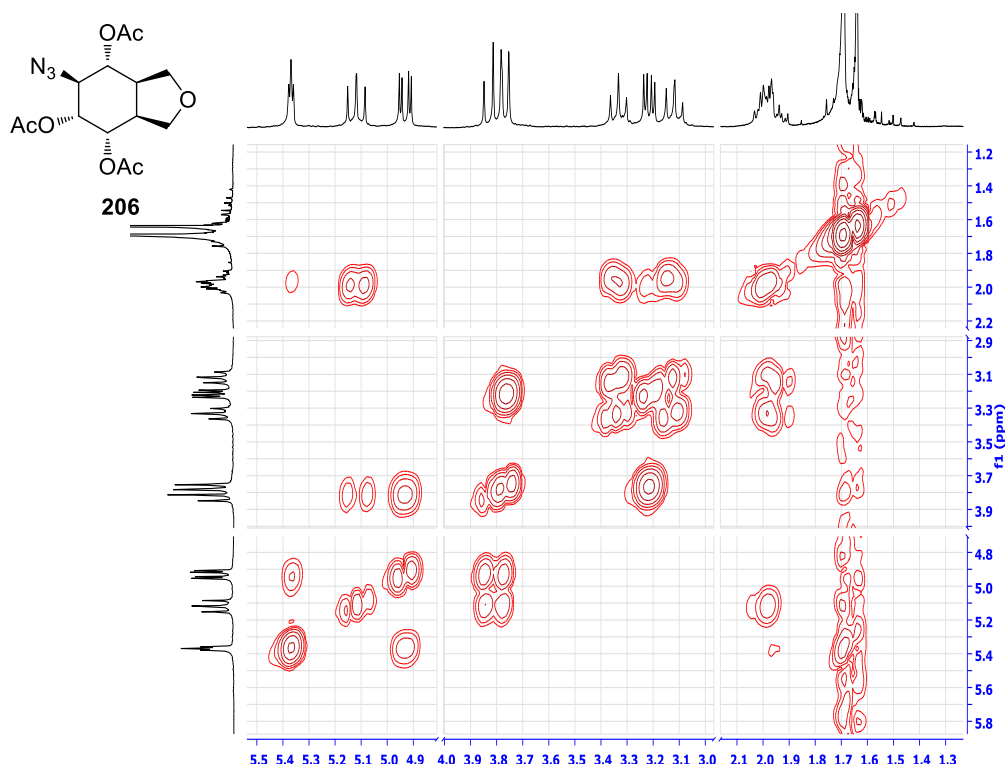
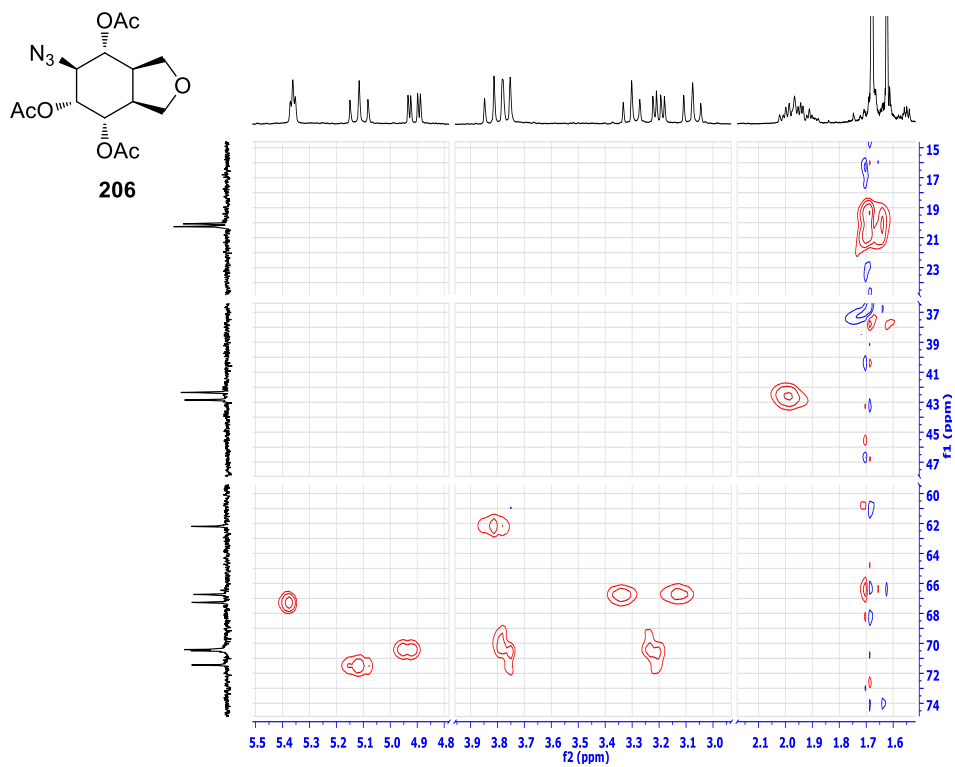
EK 258: Azido Triasetat 205 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 259: Azido Triasetat 205 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

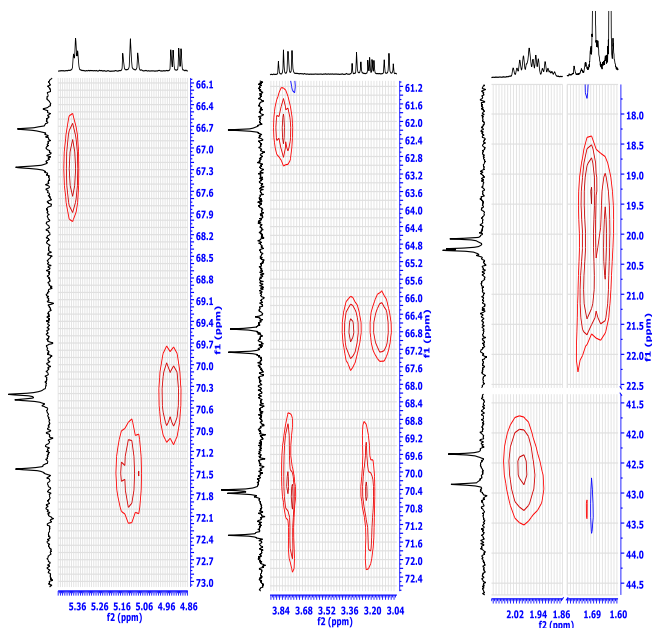
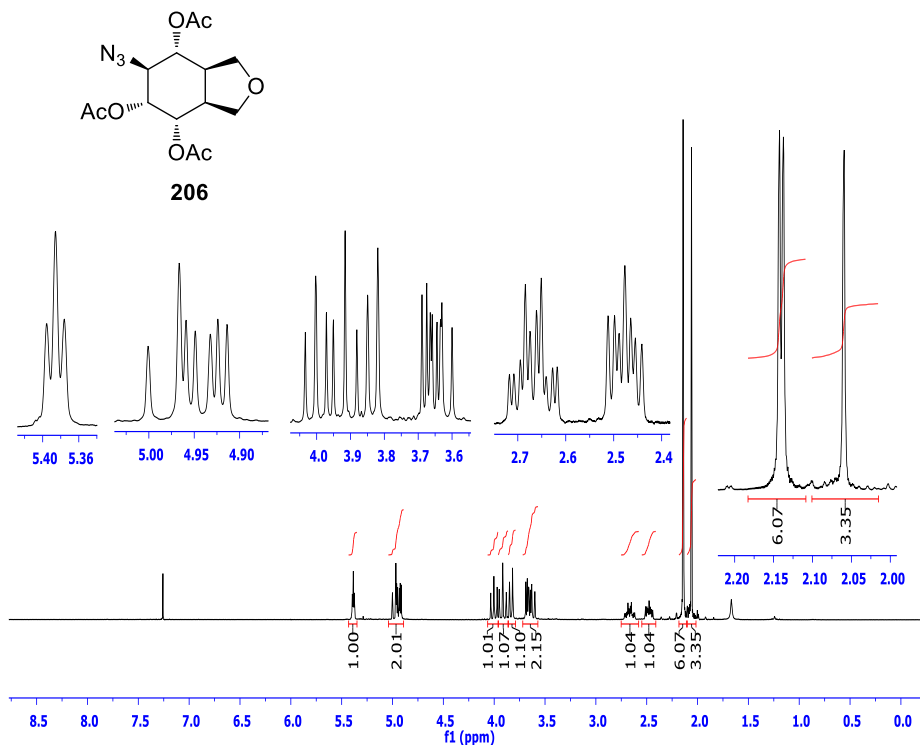
EK 260: Azido Triasetat 205 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, C_6D_6)EK 261: Azido Triasetat 205 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, C_6D_6)

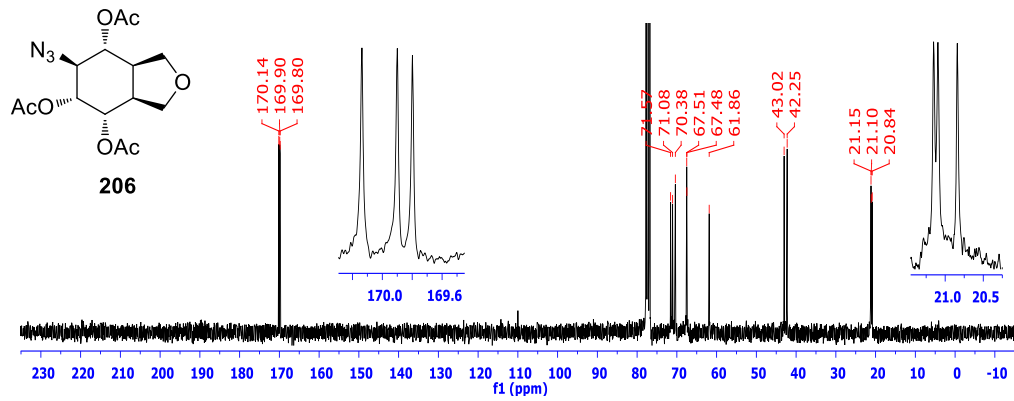
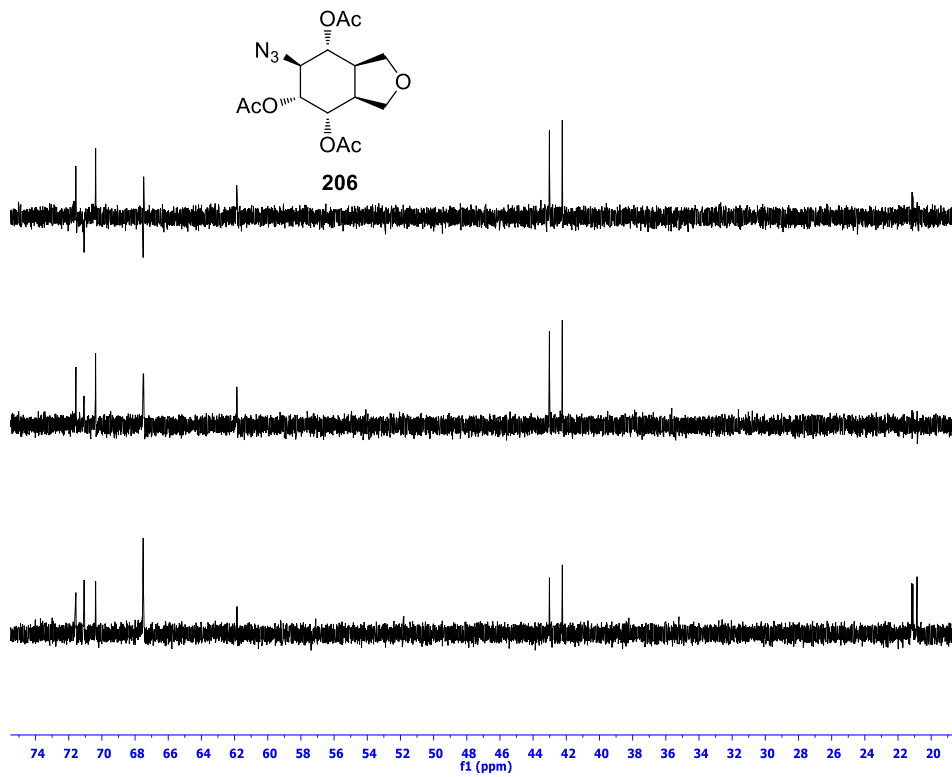
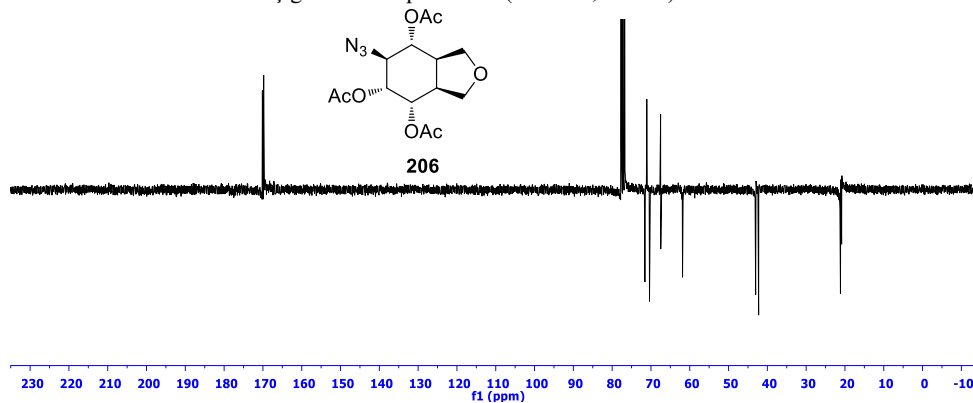
EK 262: Azido Triasetat 205 bileşğinin COSY spektrumu (C₆D₆)EK 263: Azido Triasetat 205 bileşğinin HMQC spektrumu-1 (C₆D₆)

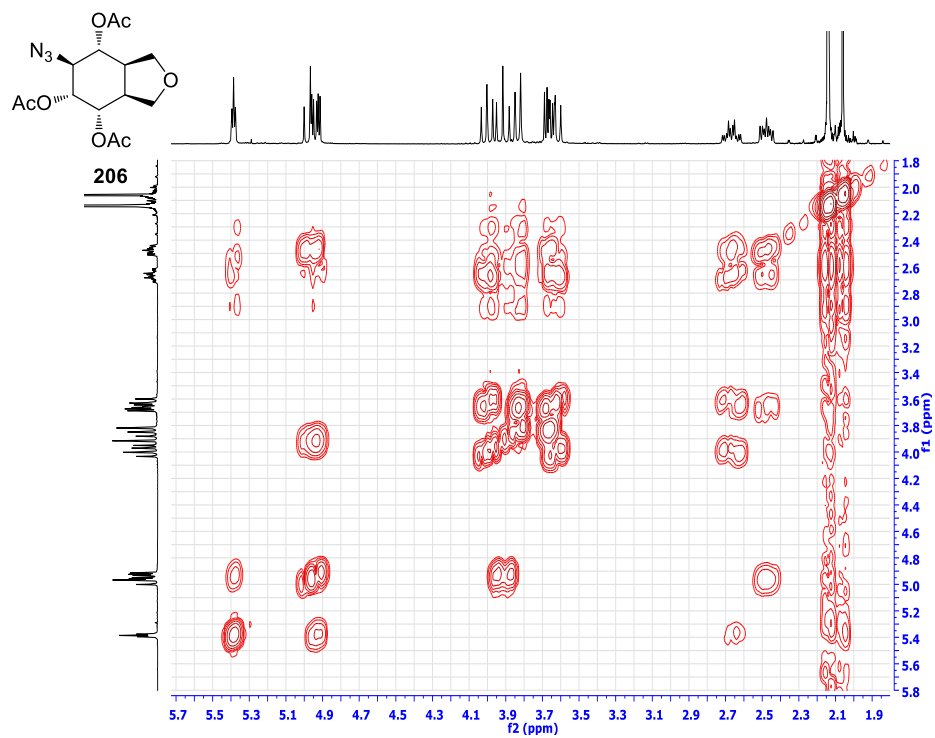
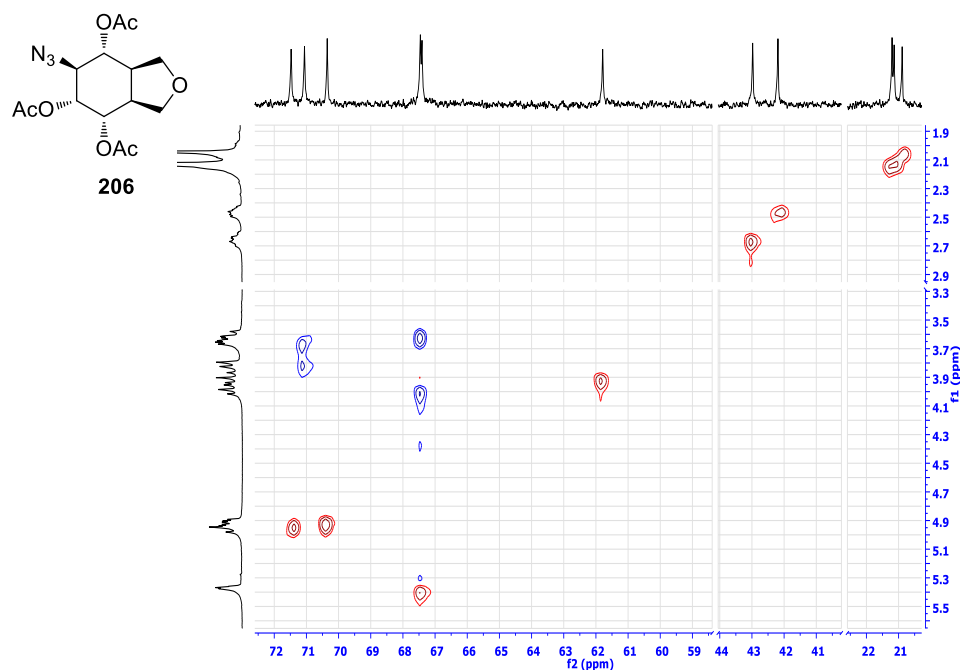
EK 264: Azido Triasetat 205 bileşğinin HMQC spektrumu-2 (C₆D₆)EK 265: Azido Triasetat 205 bileşğinin HMBC spektrumu (C₆D₆)

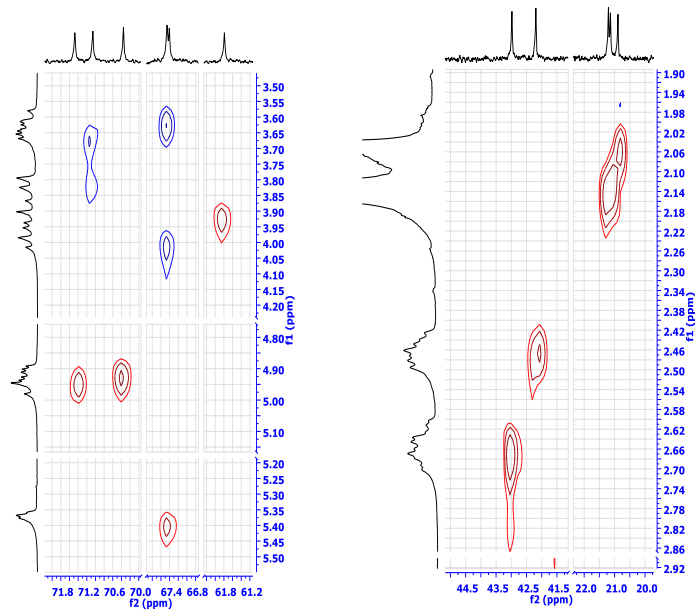
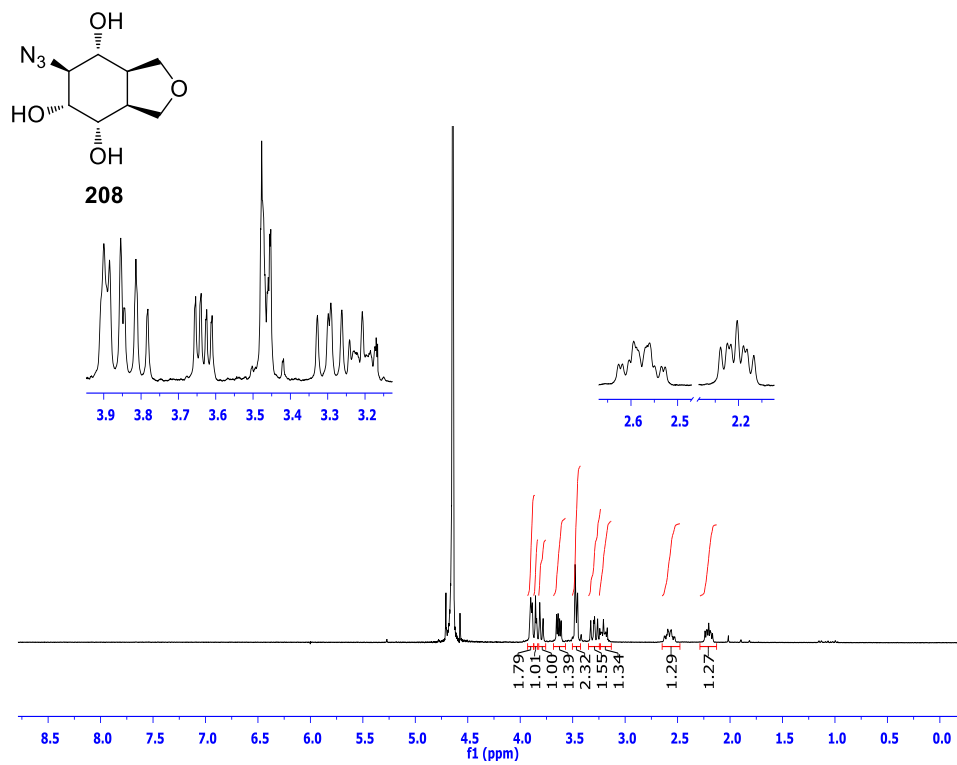
EK 266: Azido Triasetat 206 bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, C_6D_6)EK 267: Azido Triasetat 206 bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, C_6D_6)

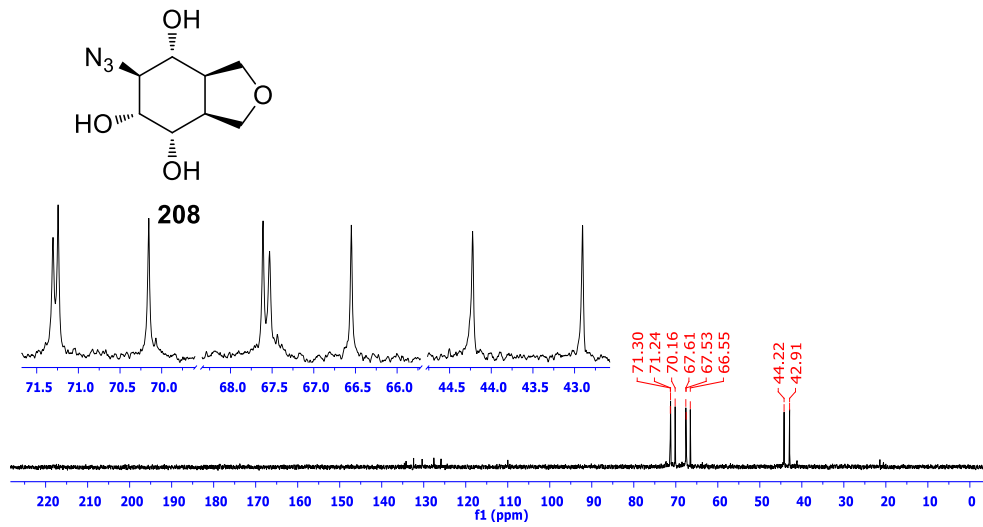
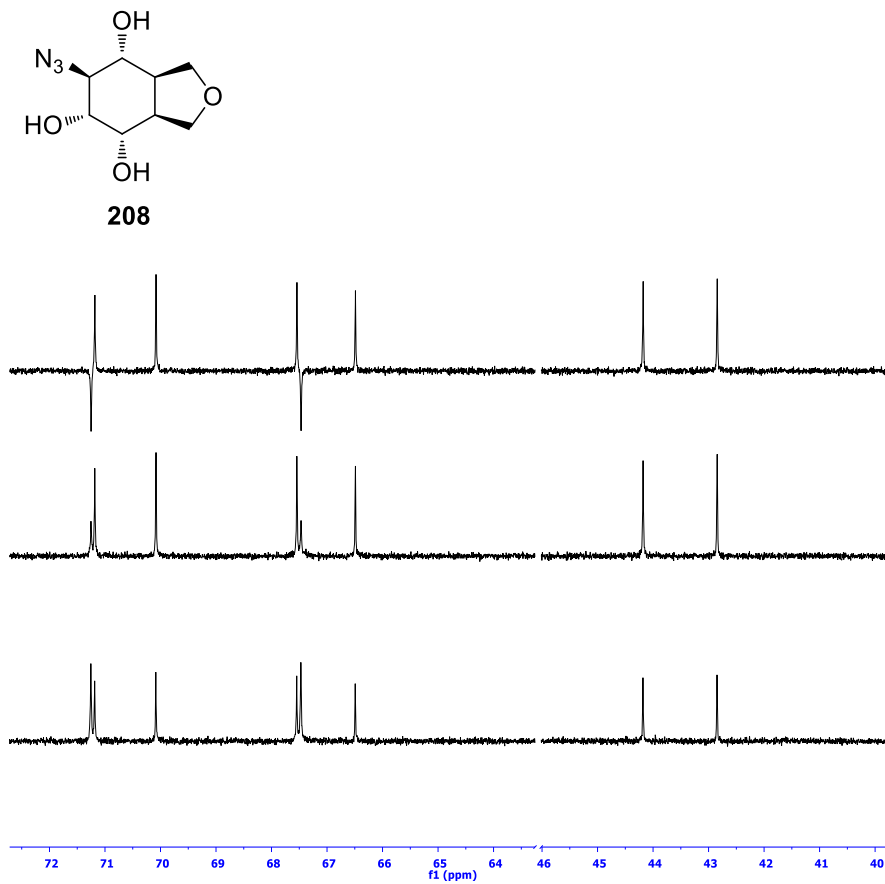
EK 268: Azido Triasetat 206 bileşğinin COSY spektrumu (C₆D₆)EK 269: Azido Triasetat 206 bileşğinin HMQC spektrumu-1 (C₆D₆)

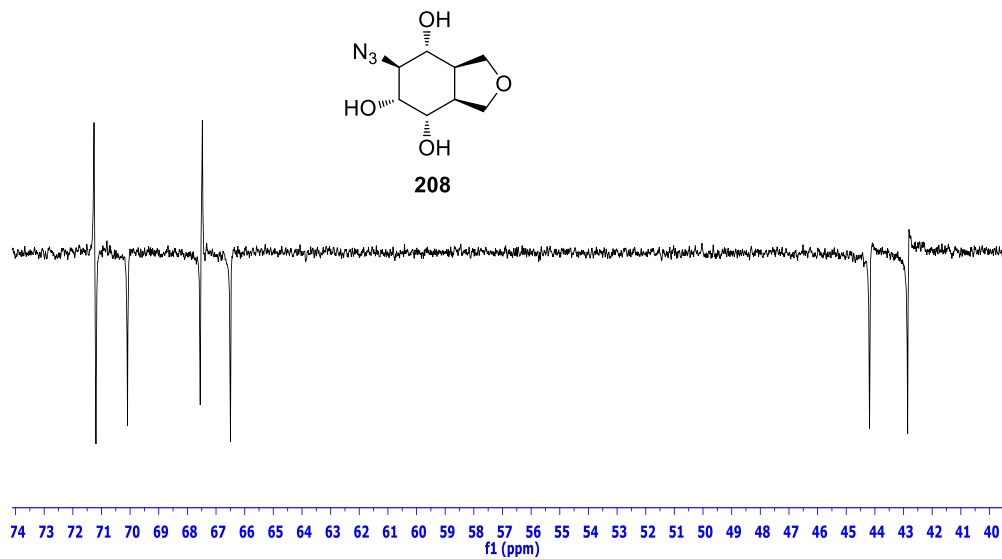
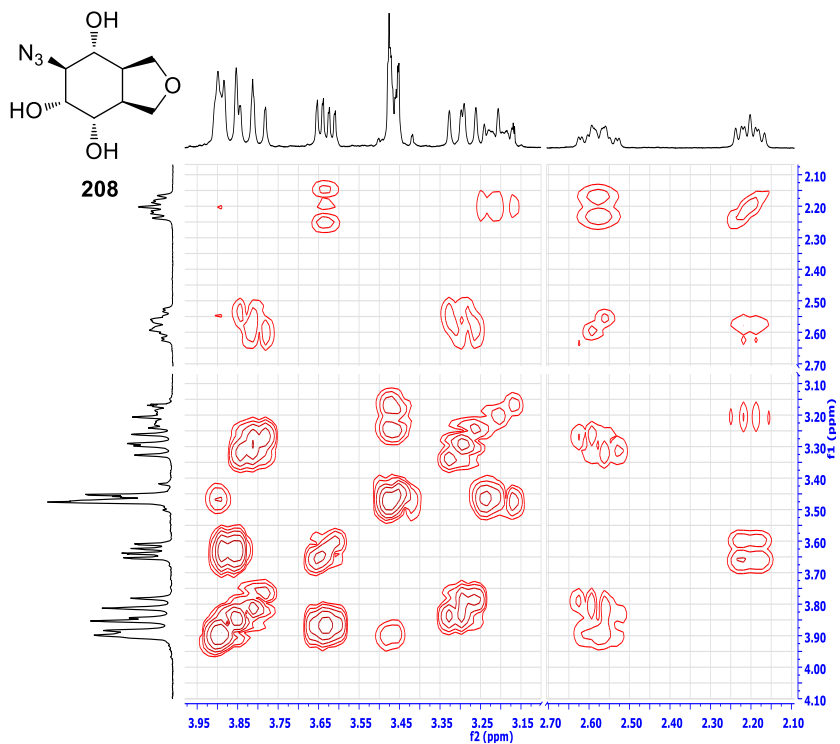
EK 270: Azido Triasetat 206 bileşğinin HMQC spektrumu-2 (C₆D₆)EK 271: Azido Triasetat 206 bileşğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

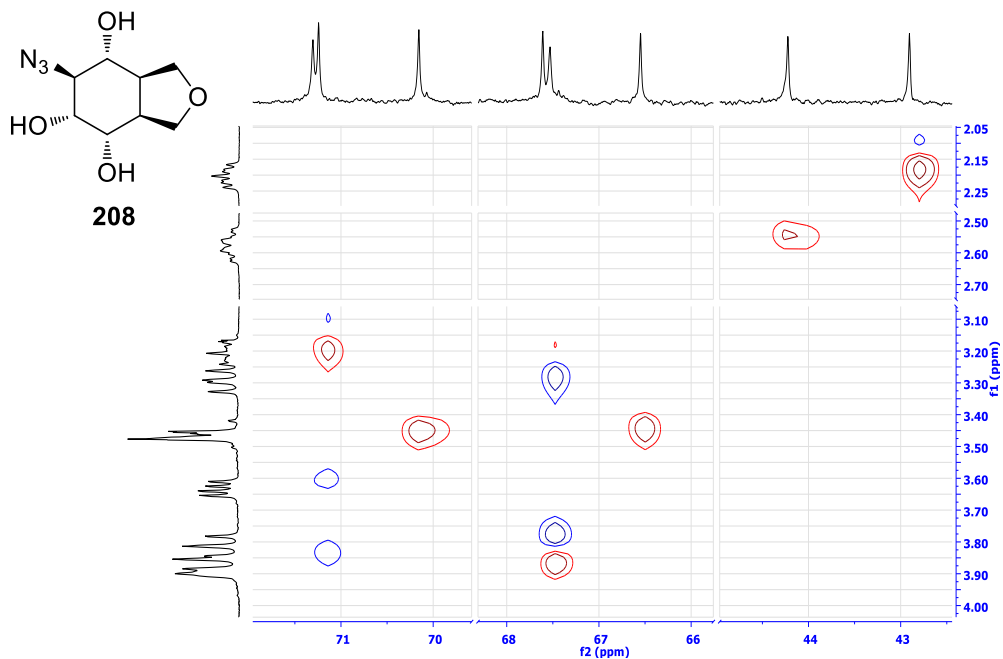
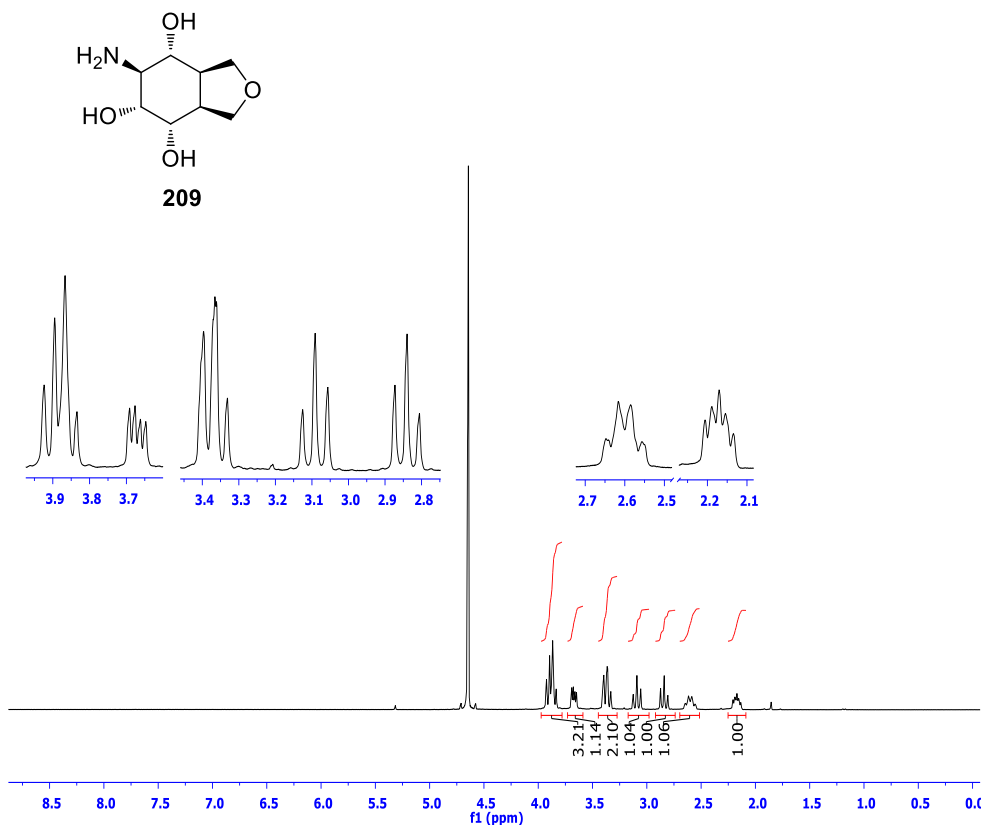
EK 272: Azido Triasetat 206 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 273: Azido Triasetat 206 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 274: Azido Triasetat 206 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

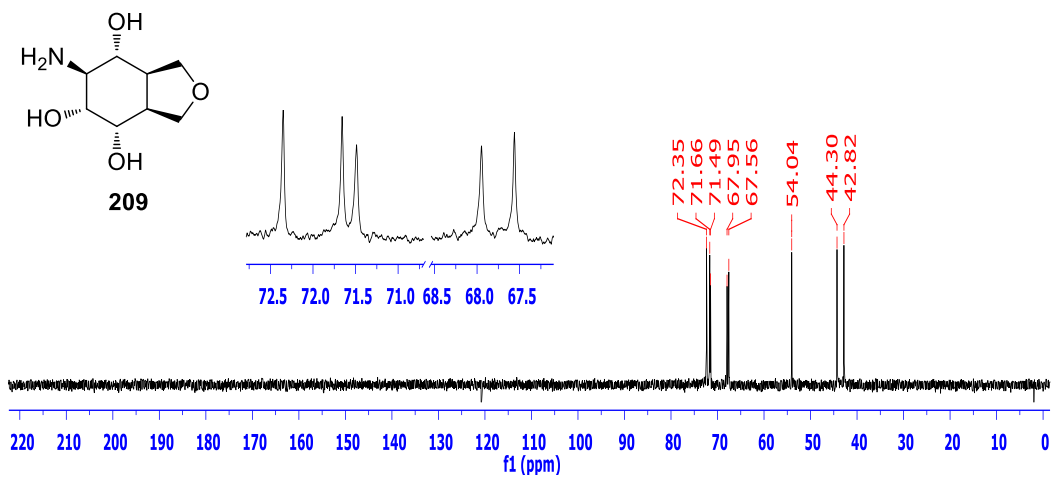
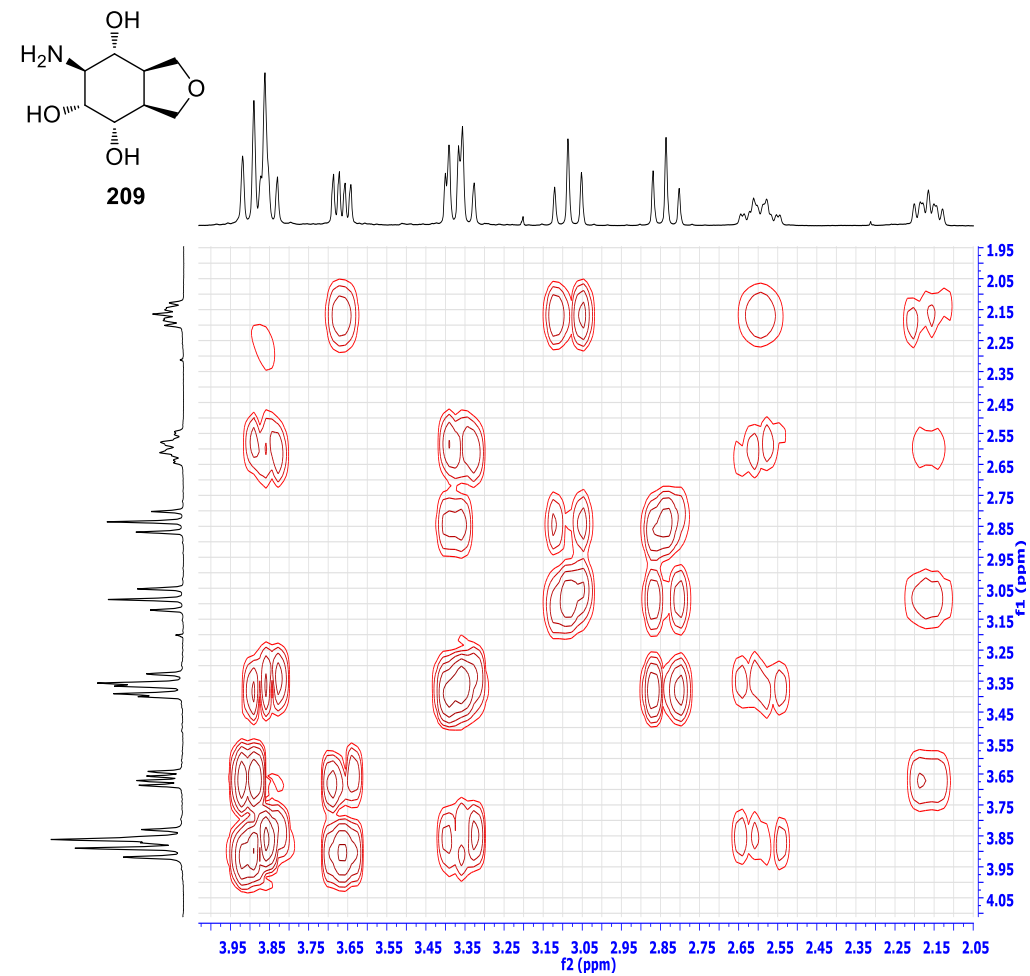
EK 275: Azido Triasetat 206 bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl₃)EK 276: Azido Triasetat 206 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 (CDCl₃)

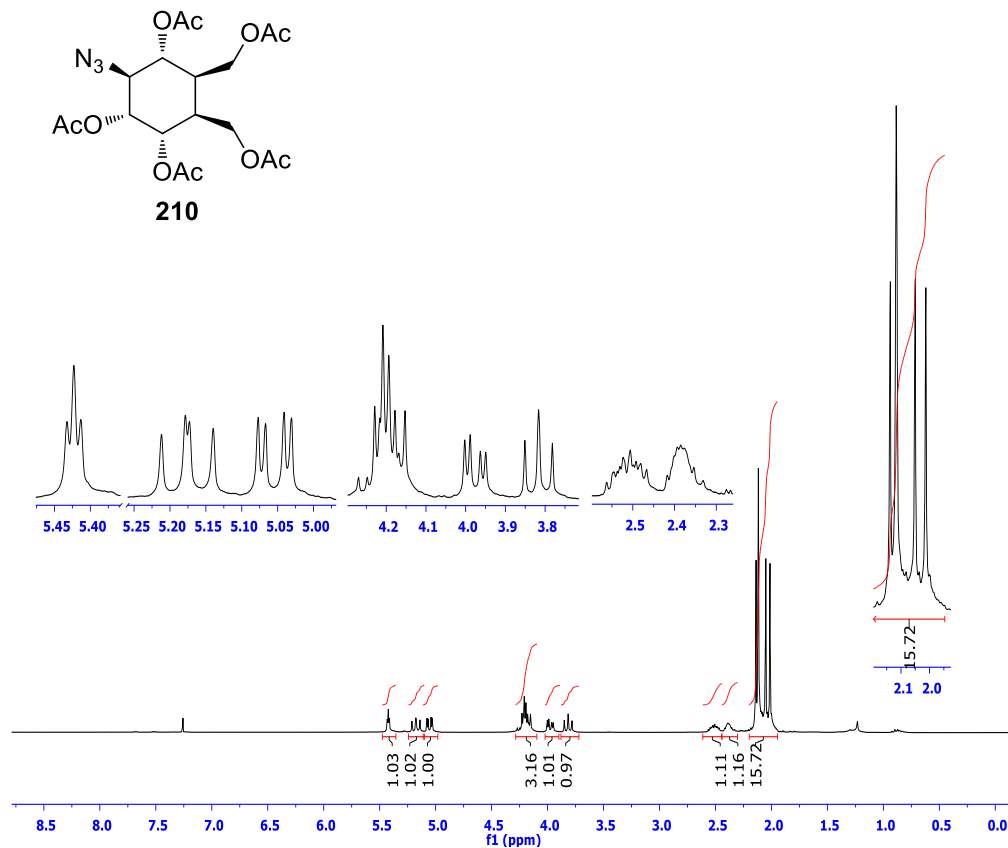
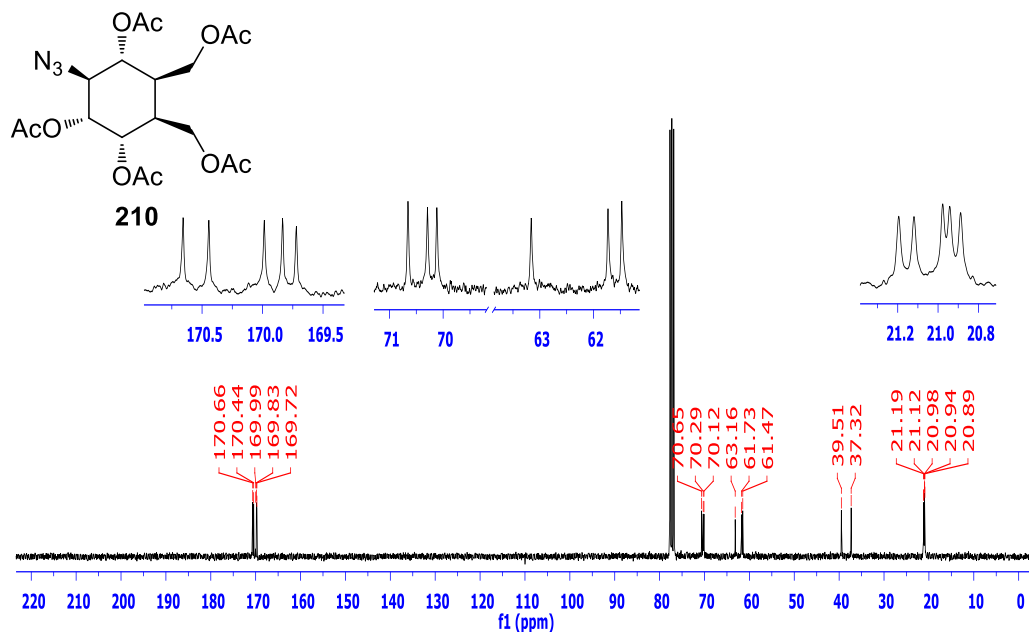
EK 277: Azido Triasetat 206 bileşğinin HETCOR spektrumu-2 (CDCl₃)EK 278: Azido Triol 208 bileşğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O)

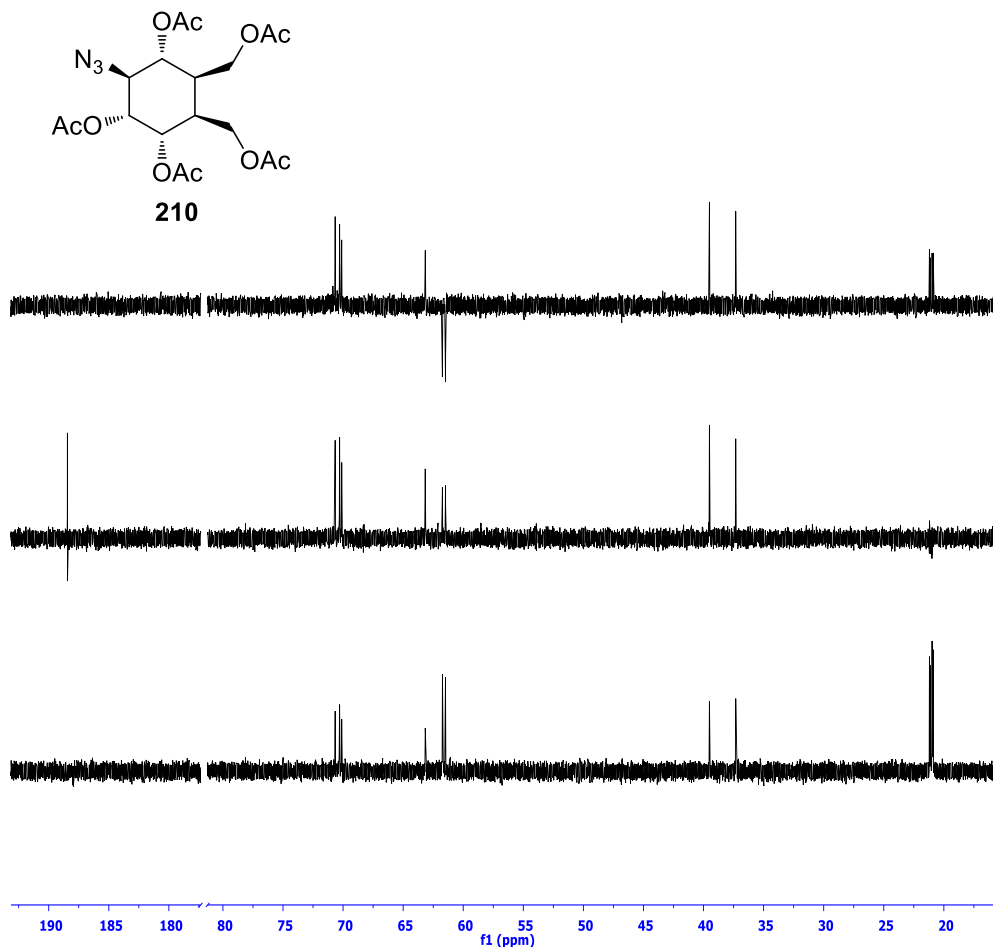
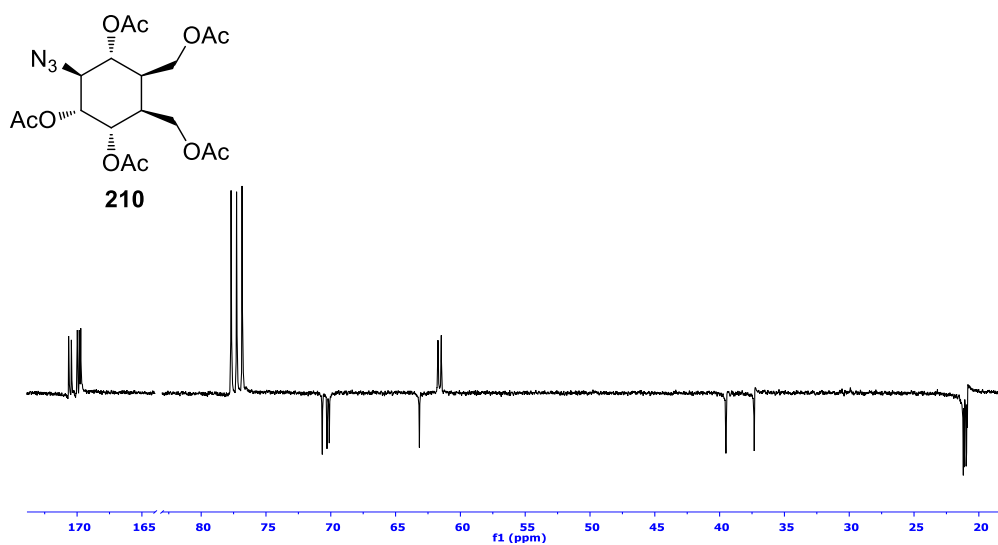
EK 279: Azido Triol 208 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)**EK 280:** Azido Triol 208 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, D_2O)

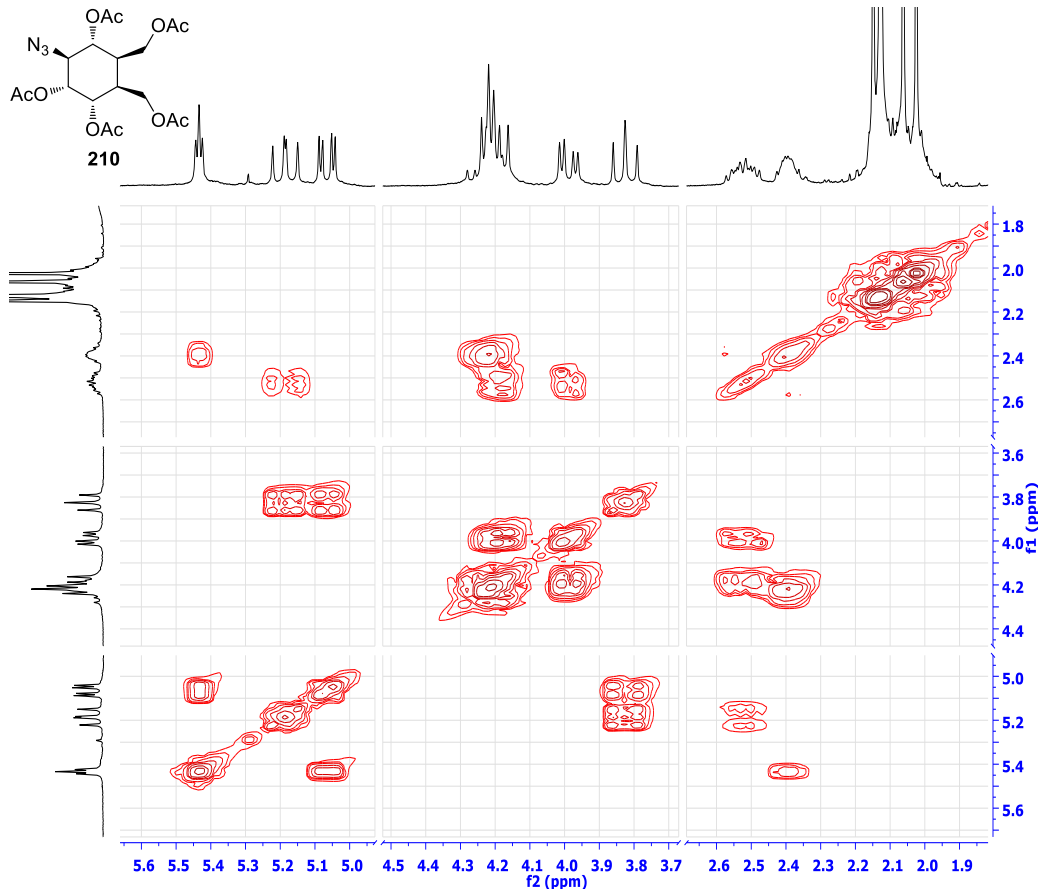
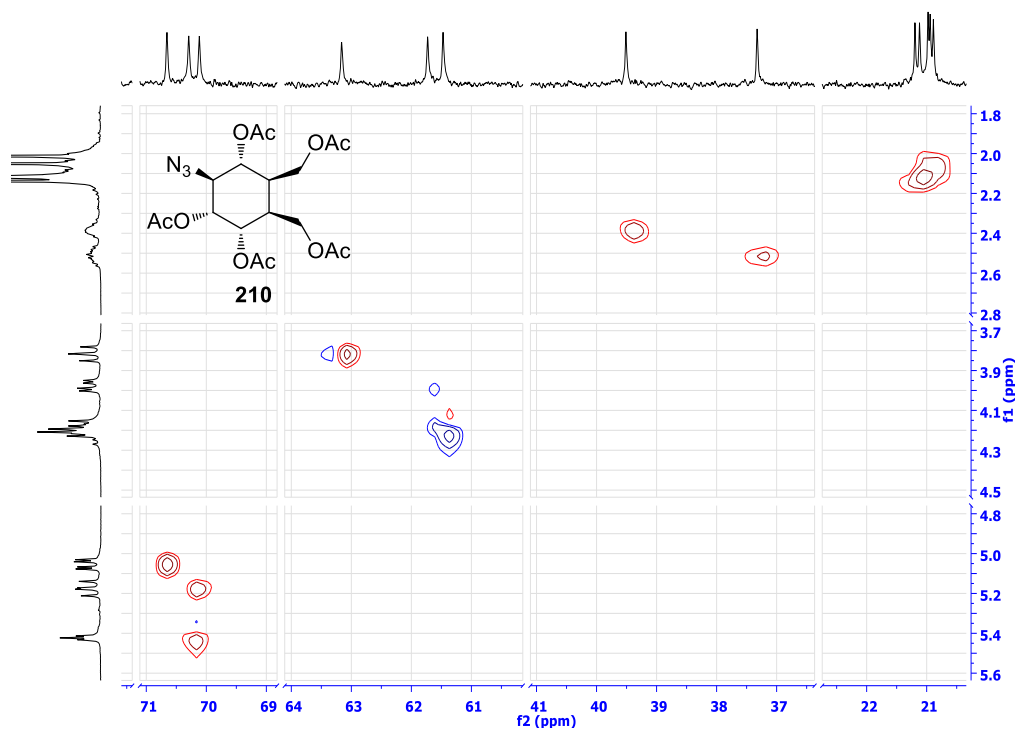
EK 281: Azido Triol 208 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, D₂O)EK 282: Azido Triol 208 bileşiğinin COSY spektrumu (D₂O)

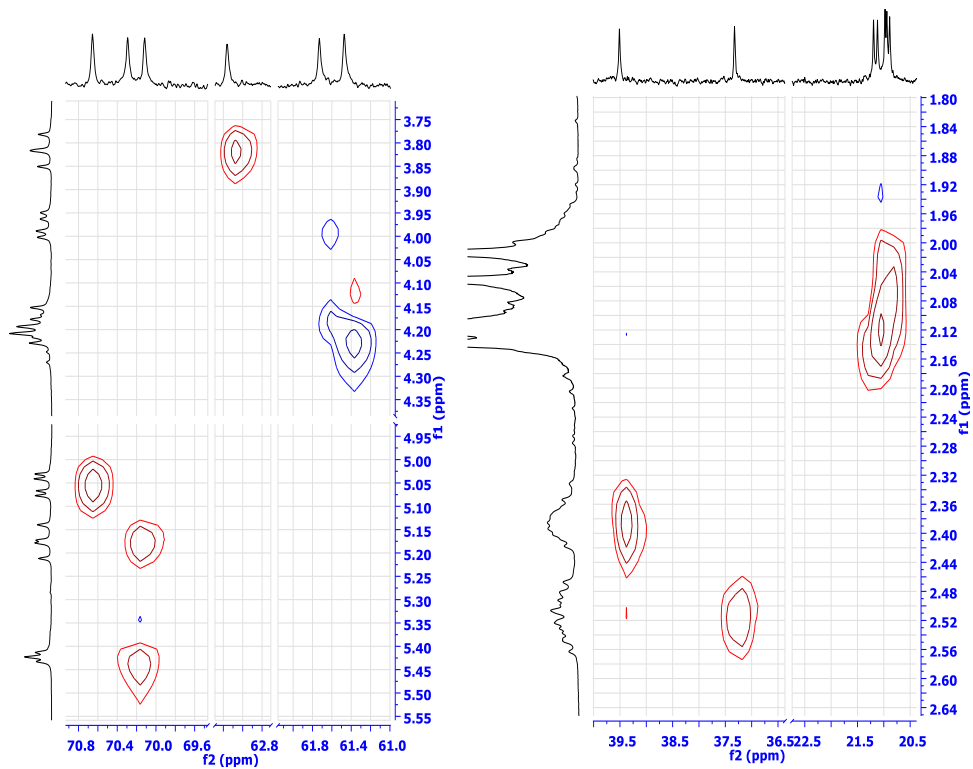
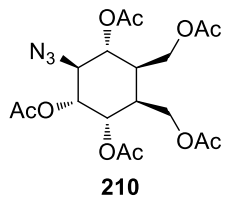
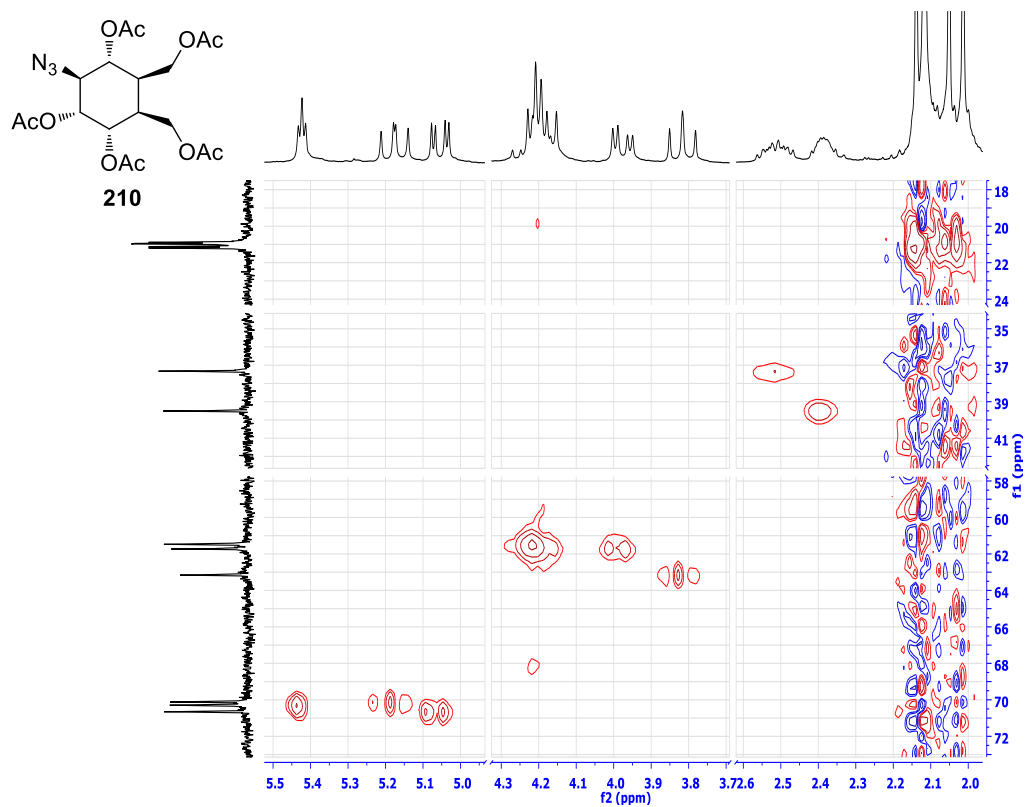
EK 283: Azido Triol 208 bileşiğinin HETCOR spektrumu (D₂O)EK 284: Amino Triol 209 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O)

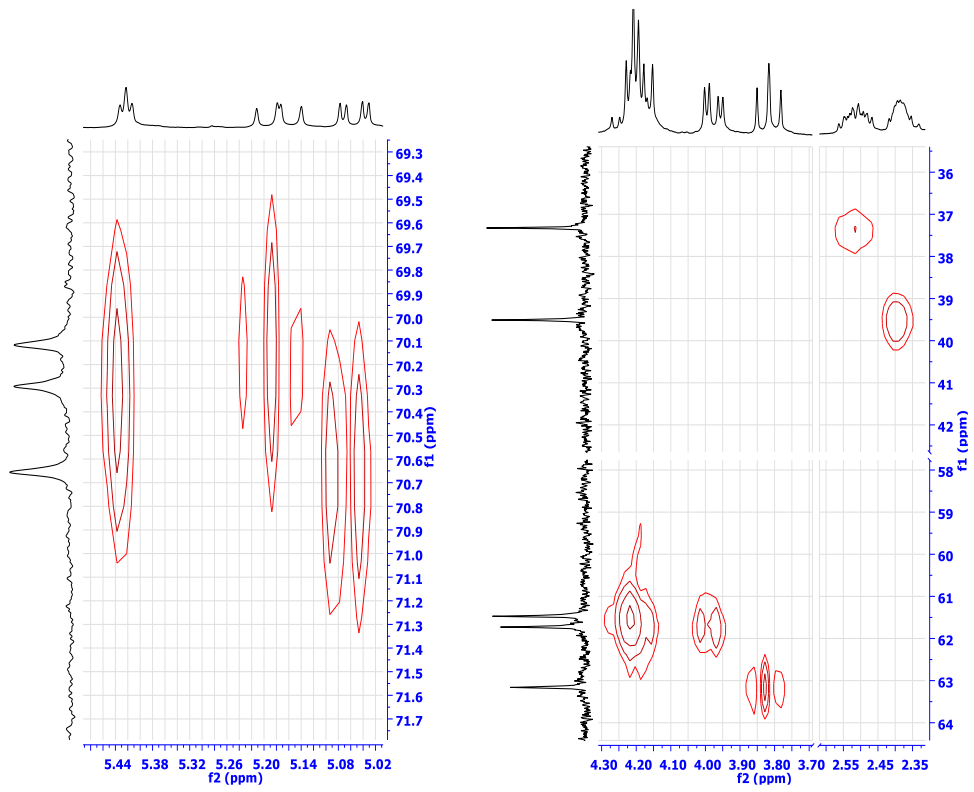
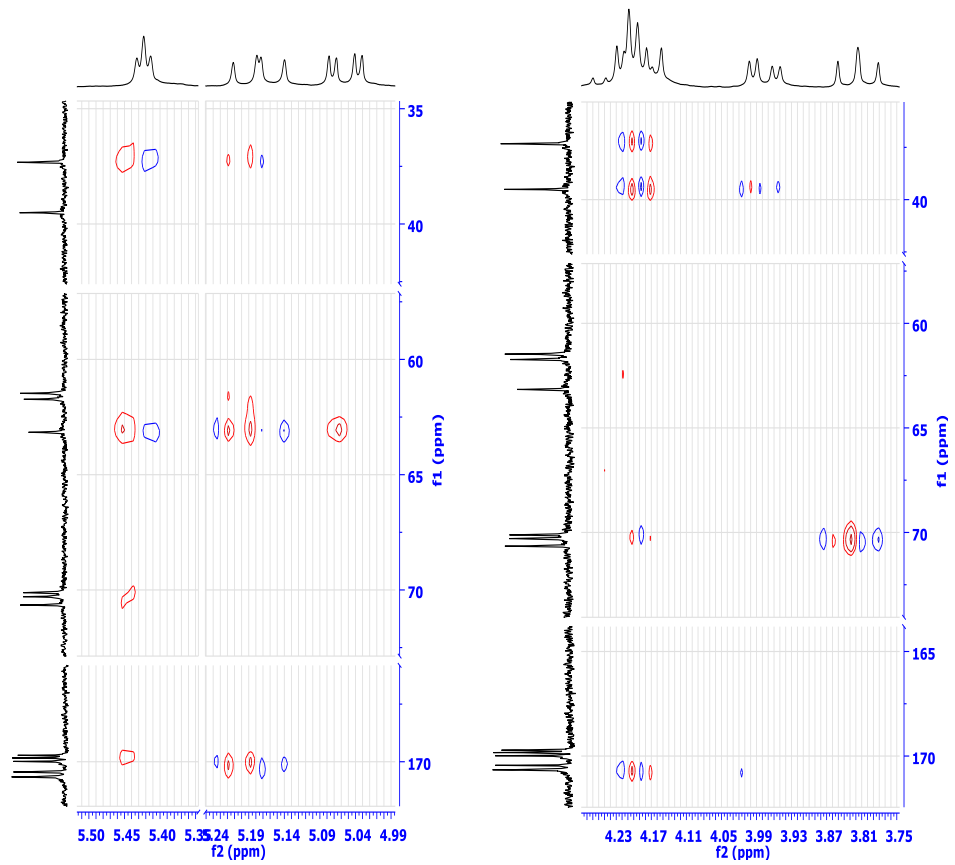
EK 285: Amino Triol 209 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)EK 286: Amino Triol 209 bileşiminin COSY spektrumu (D_2O)

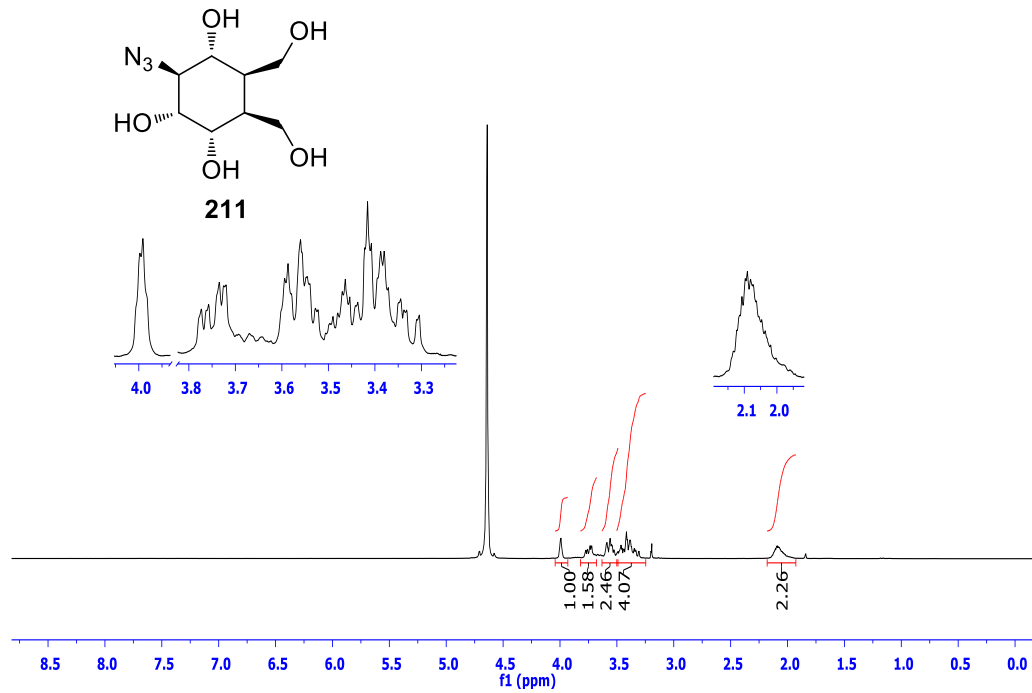
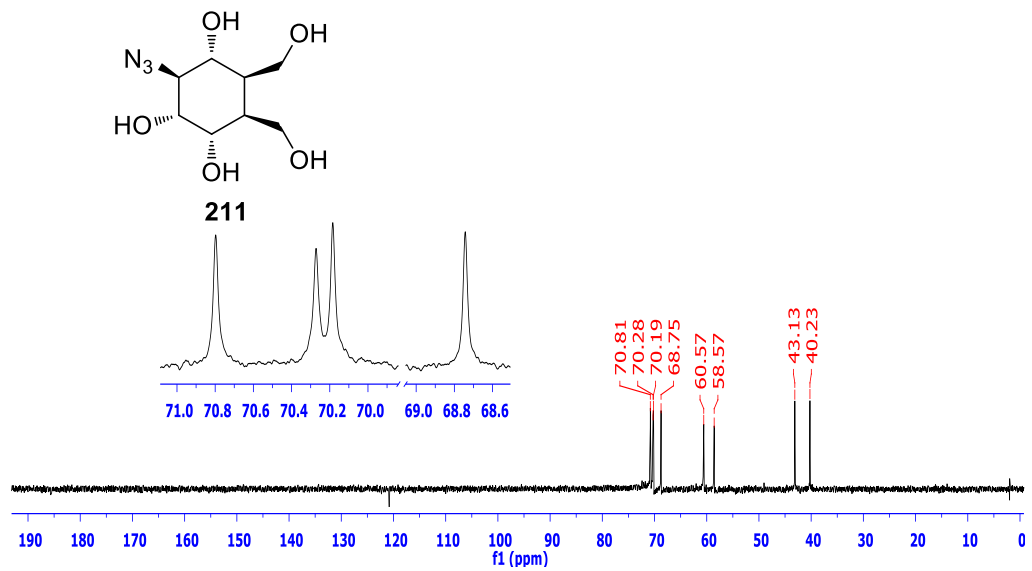
EK 287: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 288: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

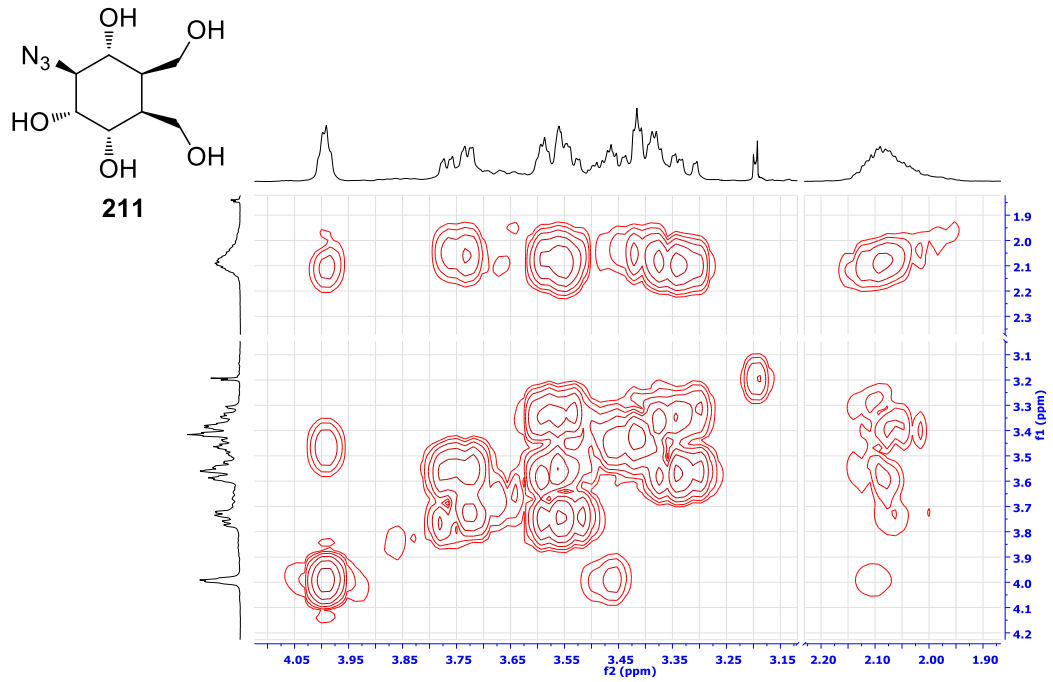
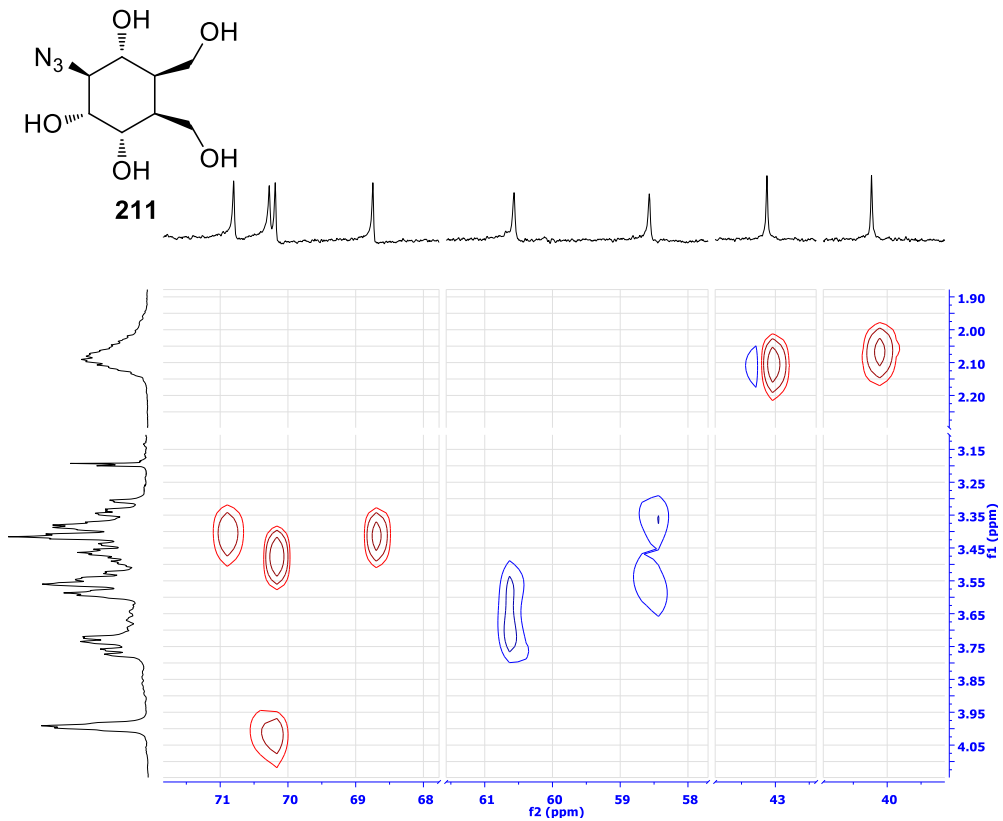
EK 289: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)EK 290: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)

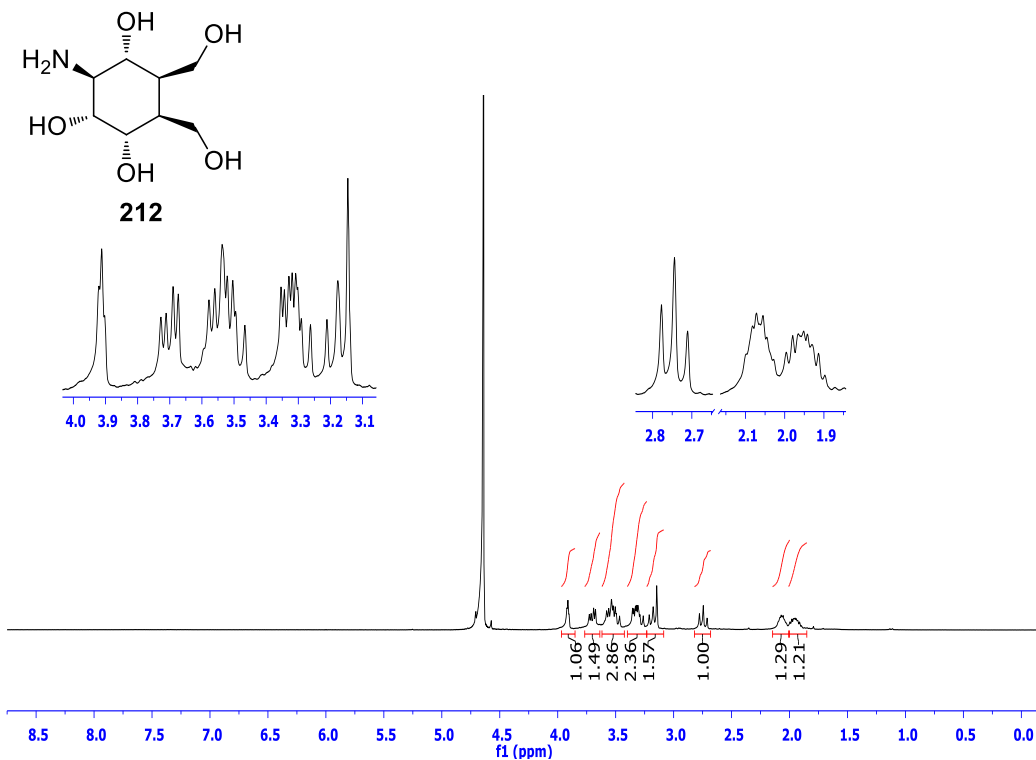
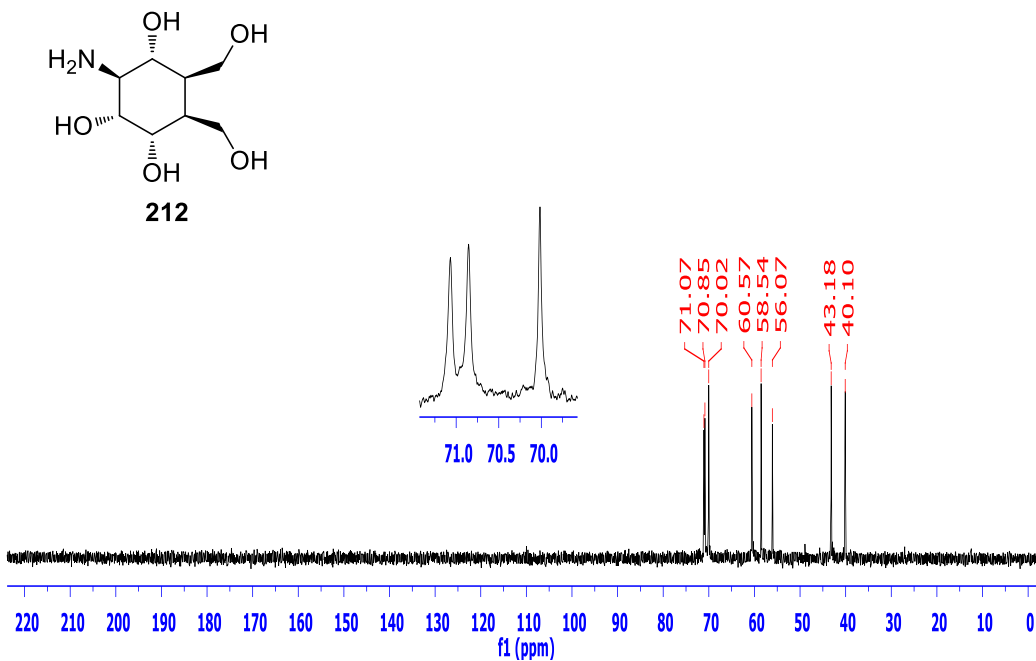
EK 291: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl₃)EK 292: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 (CDCl₃)

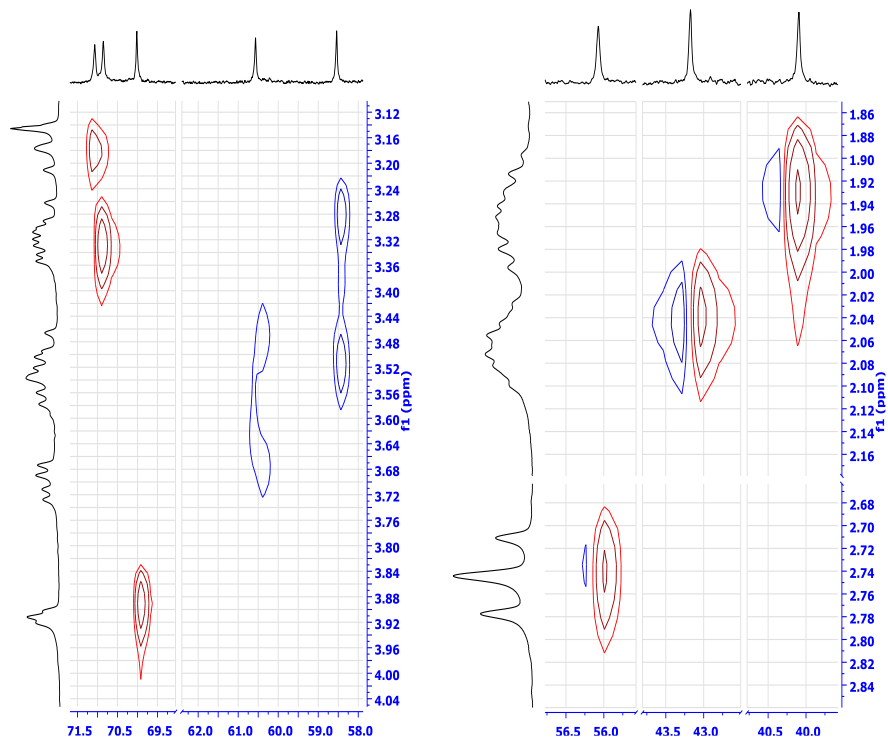
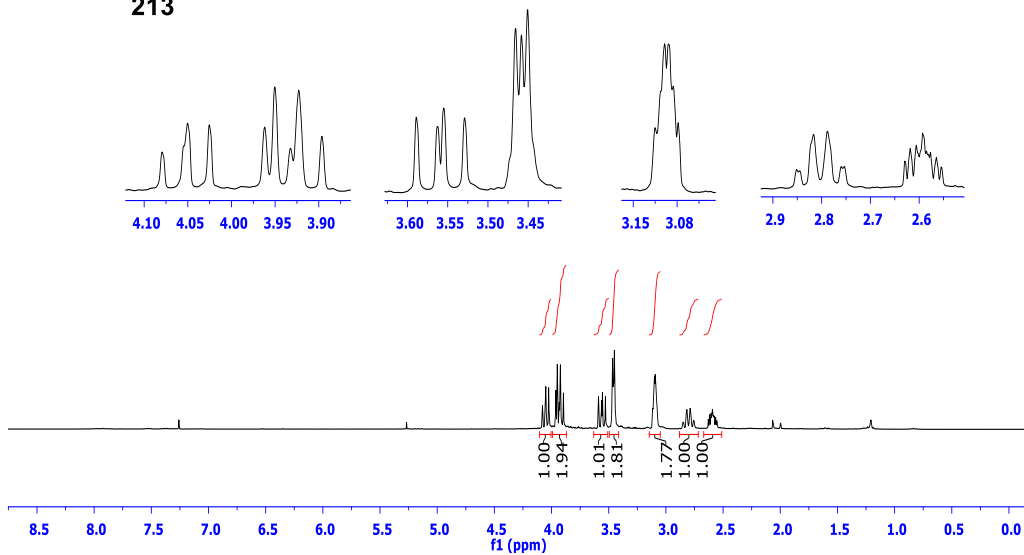
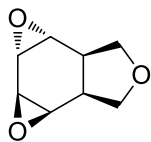
EK 293: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 (CDCl₃)EK 294: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 (CDCl₃)

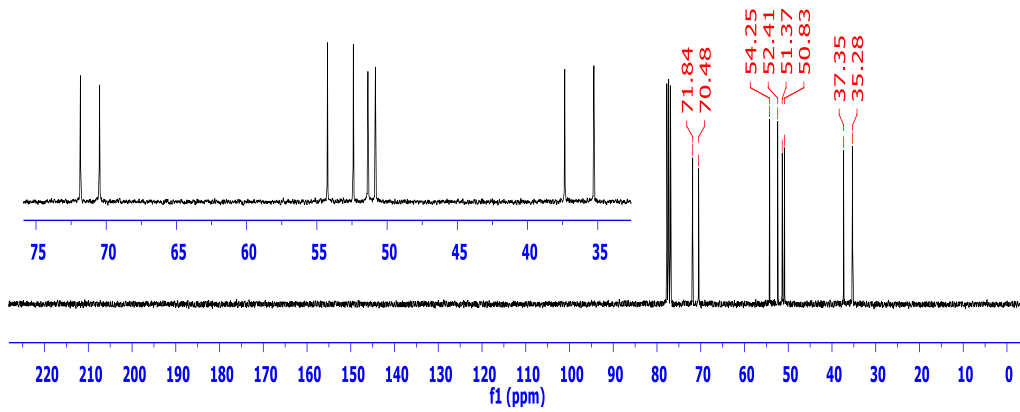
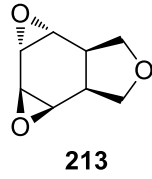
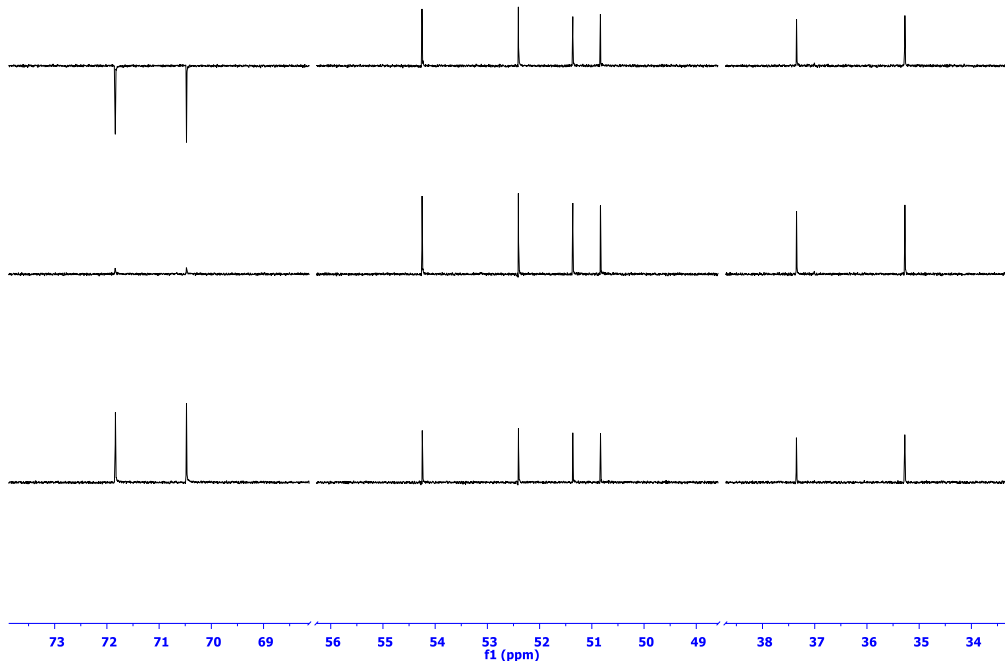
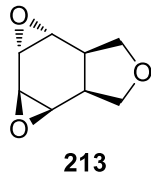
EK 295: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 (CDCl₃)EK 296: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin HMBC spektrumu (CDCl₃)

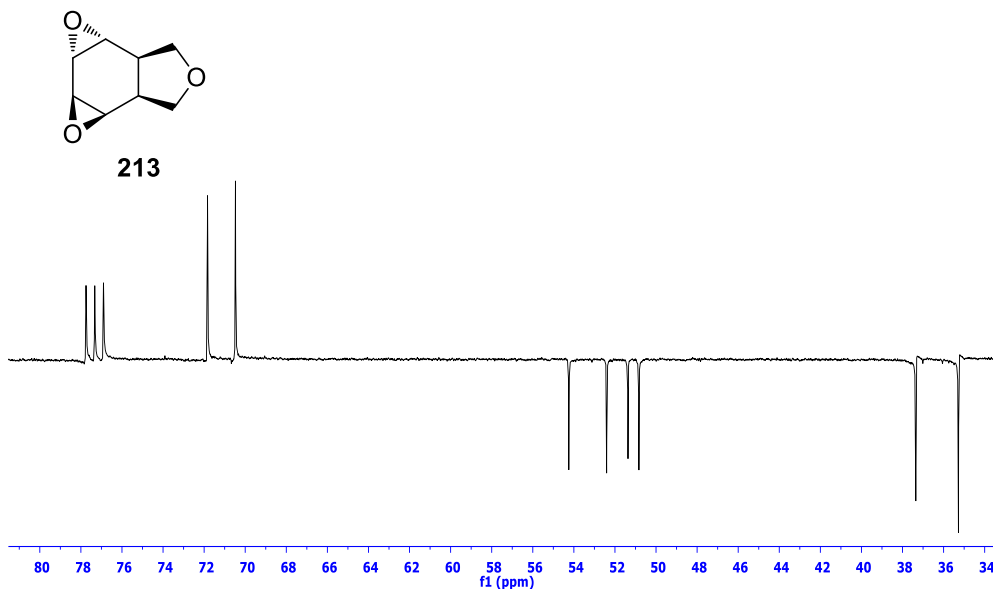
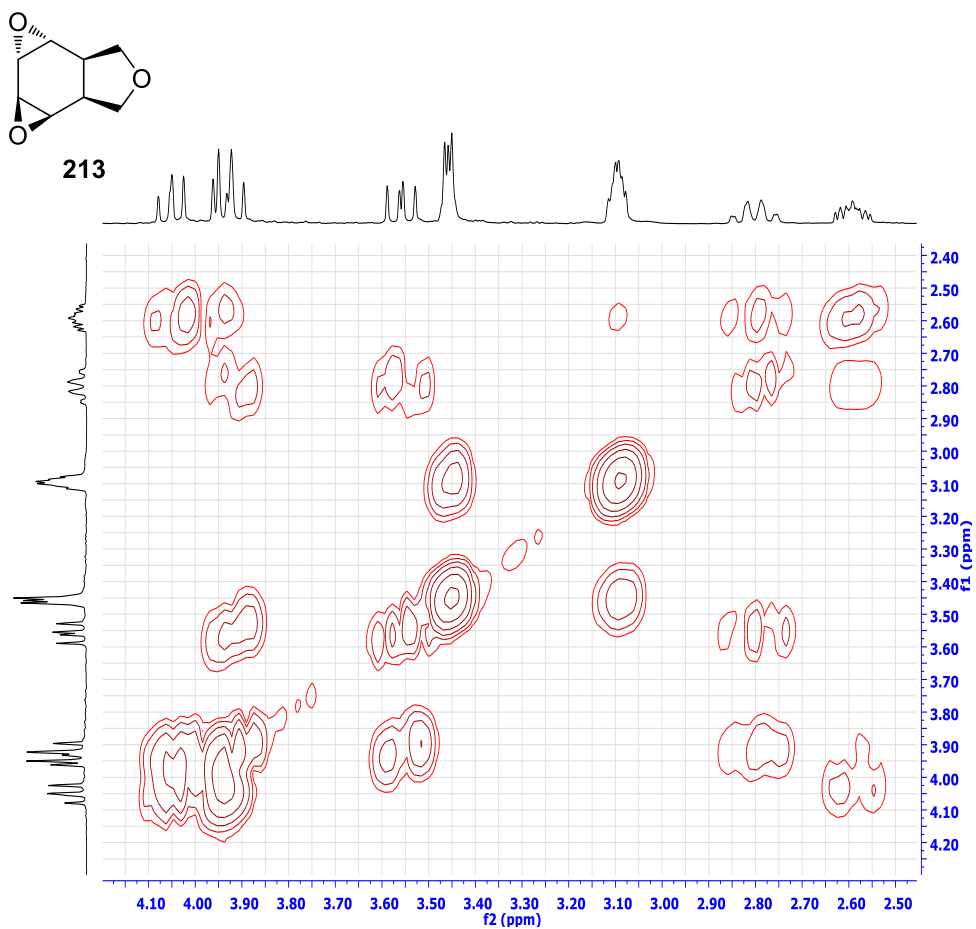
EK 297: Azido Pentol 211 bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)EK 298: Azido Pentol 211 bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)

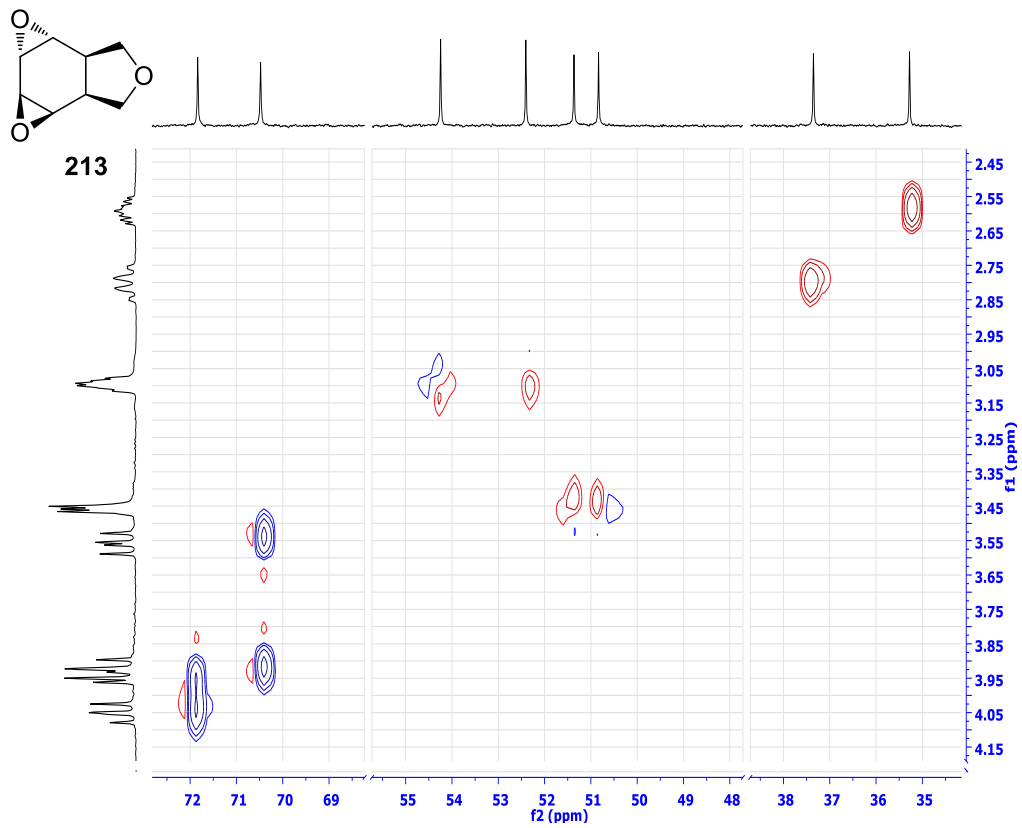
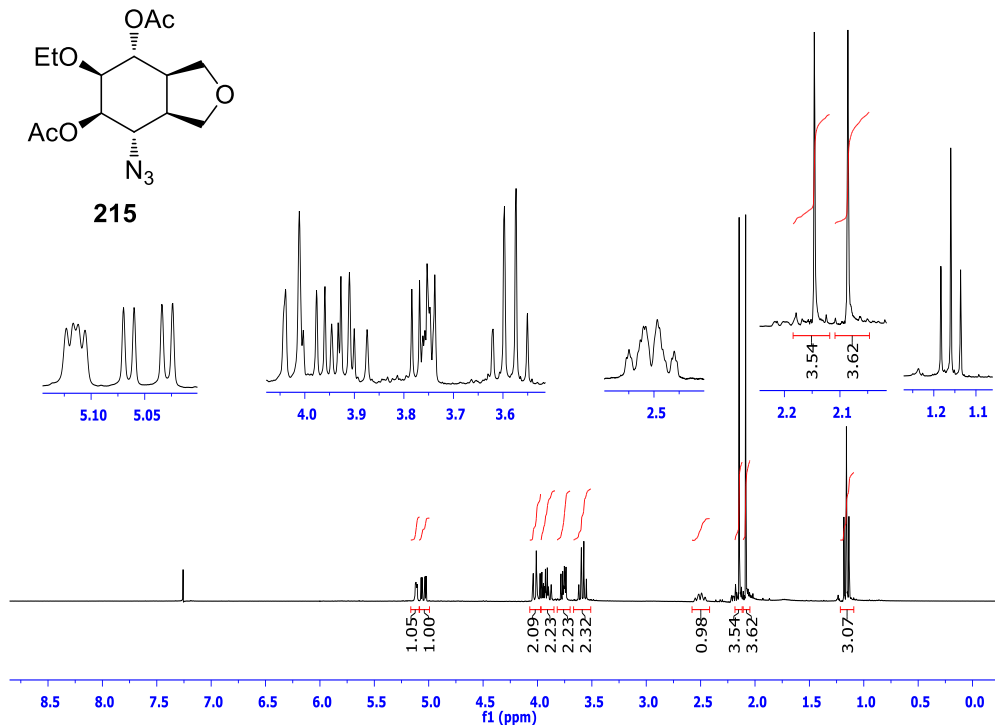
EK 299: Azido Pentol 211 bileşiminin COSY spektrumu (D₂O)EK 300: Azido Pentol 211 bileşiminin HETCOR spektrumu (D₂O)

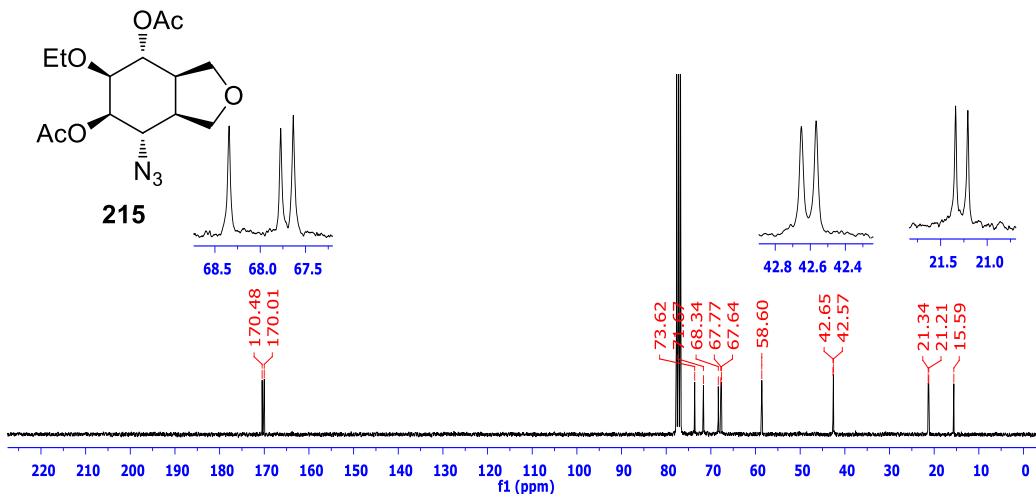
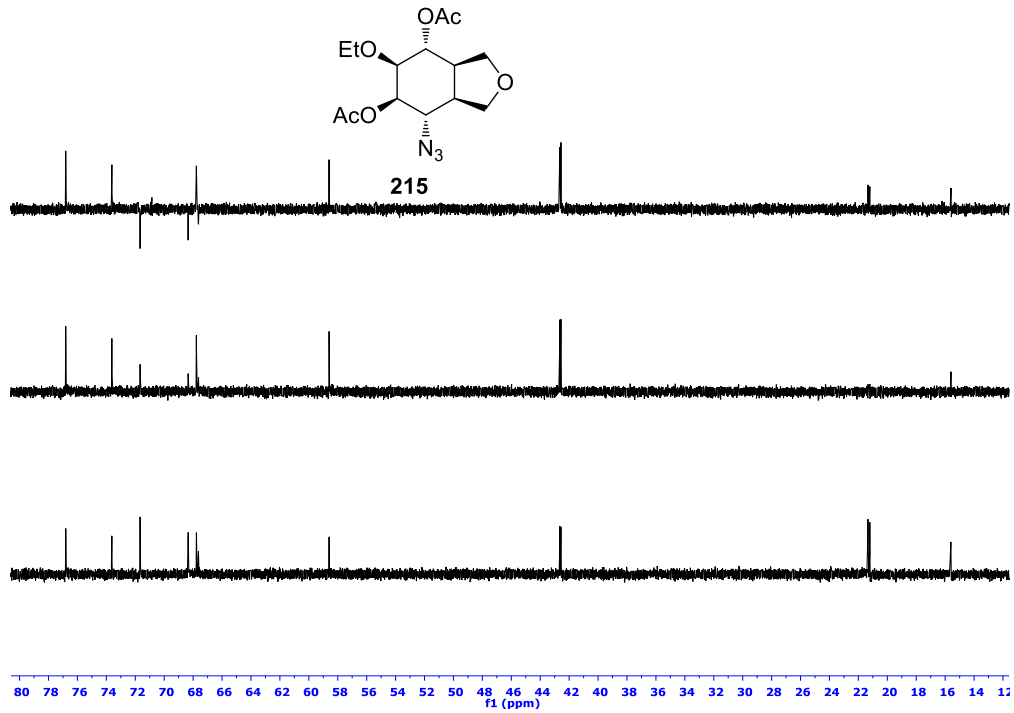
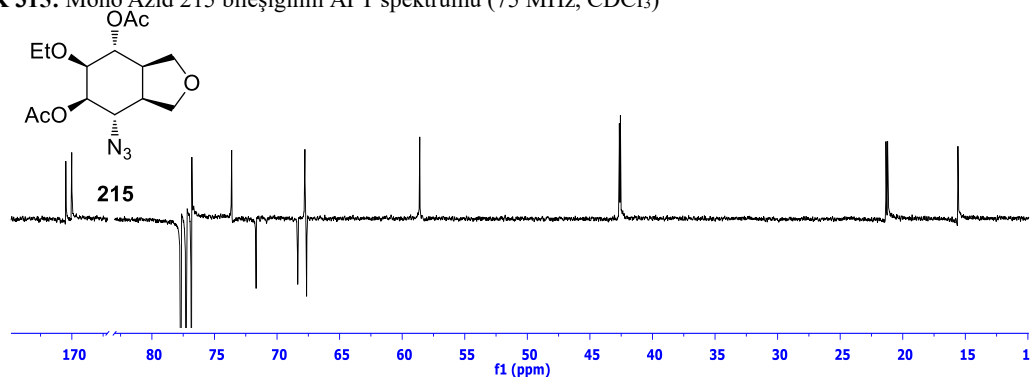
EK 301: Amino Pentol 212 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)EK 302: Amino Pentol 212 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)

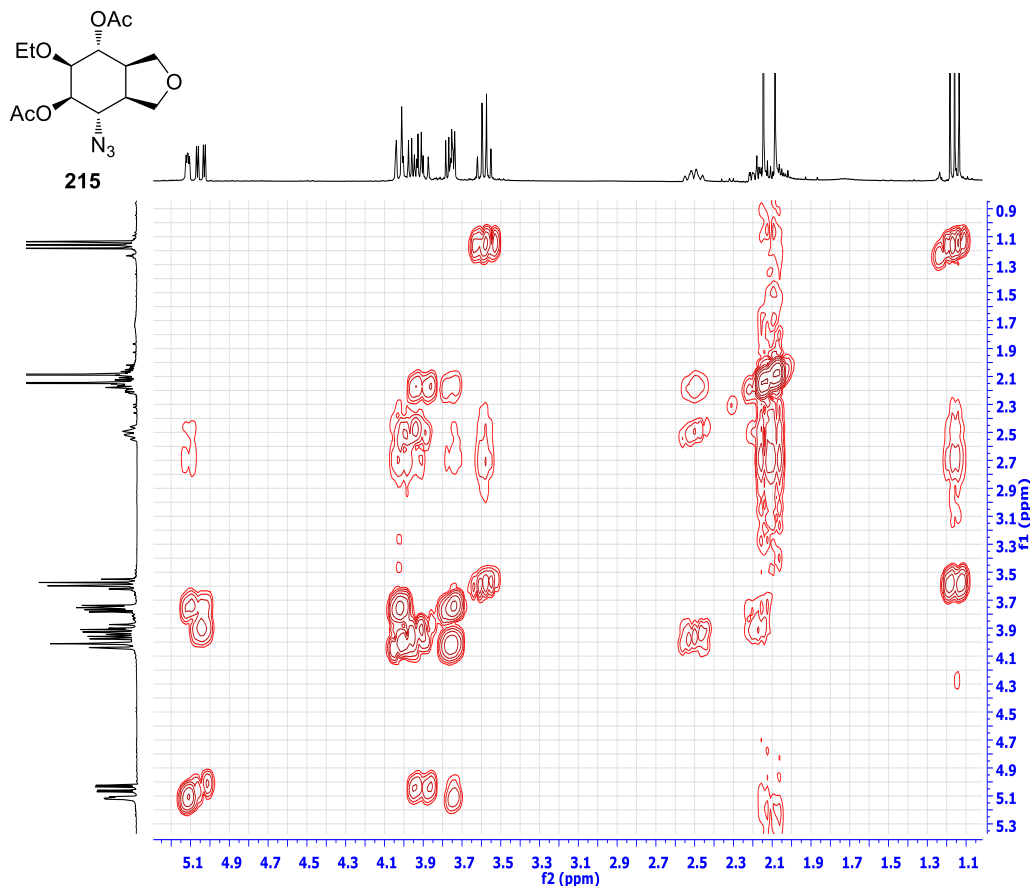
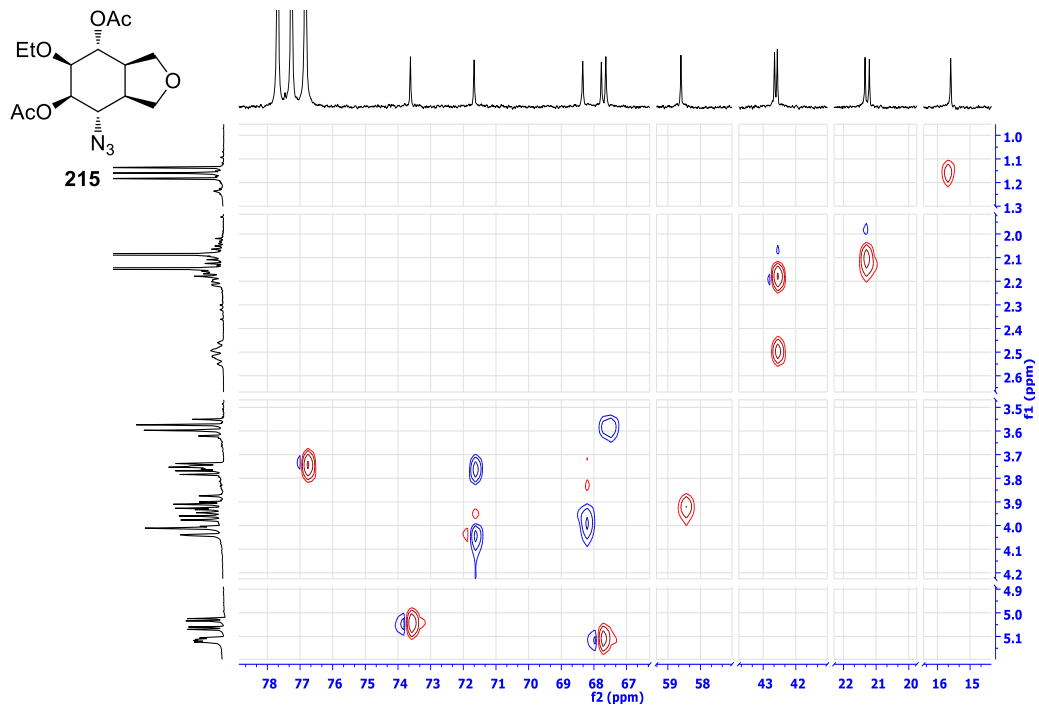
EK 305: Amino Pentol 212 bileşiminin HETCOR spektrumu-2 (D₂O)EK 306: *trans*-Bisepoksit 213 bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

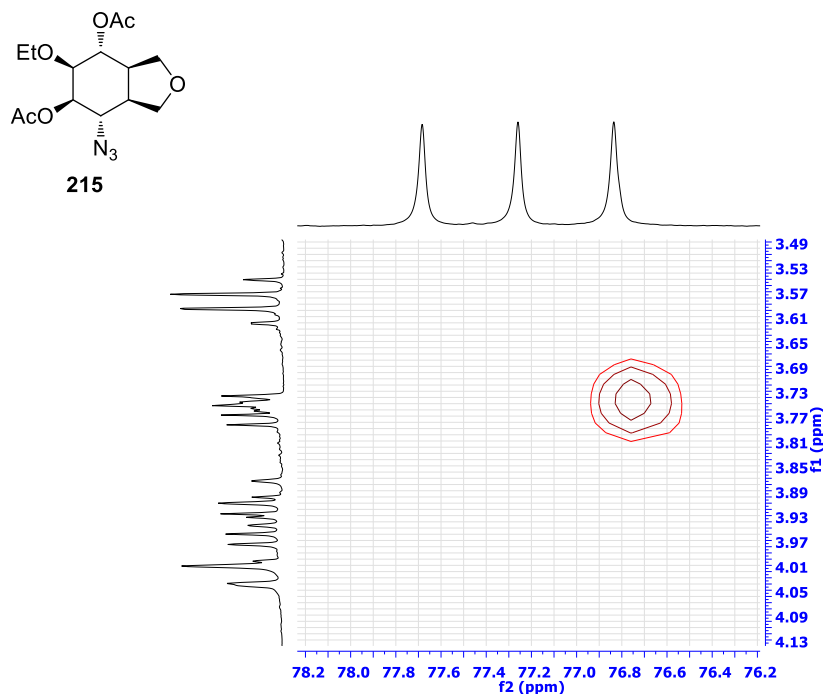
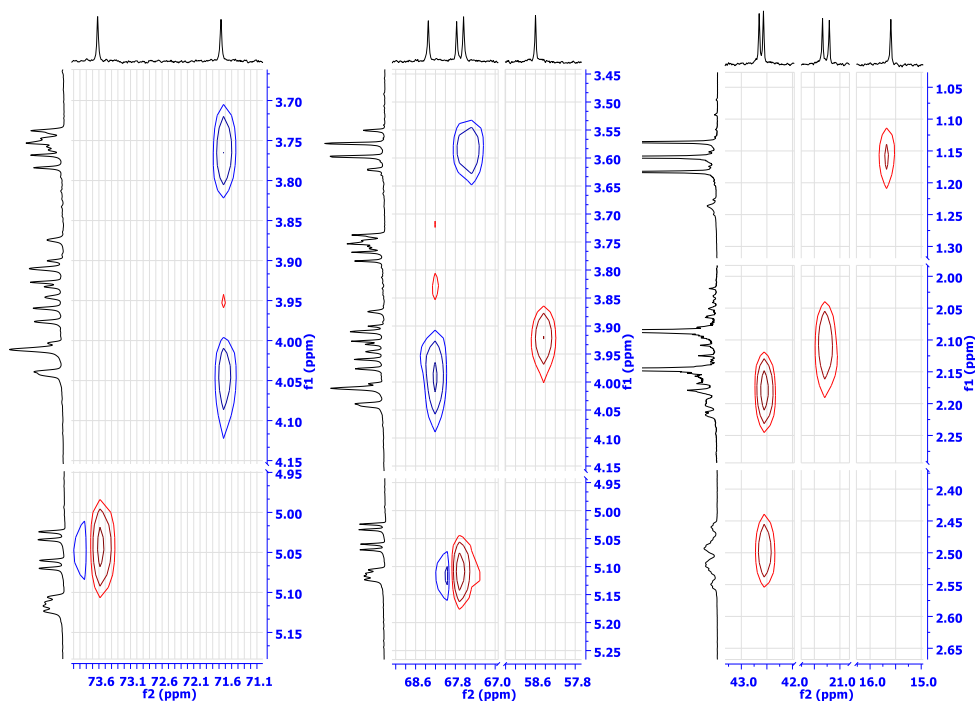
EK 307: *trans*-Bisepoksit 213 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)**EK 308:** *trans*-Bisepoksit 213 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

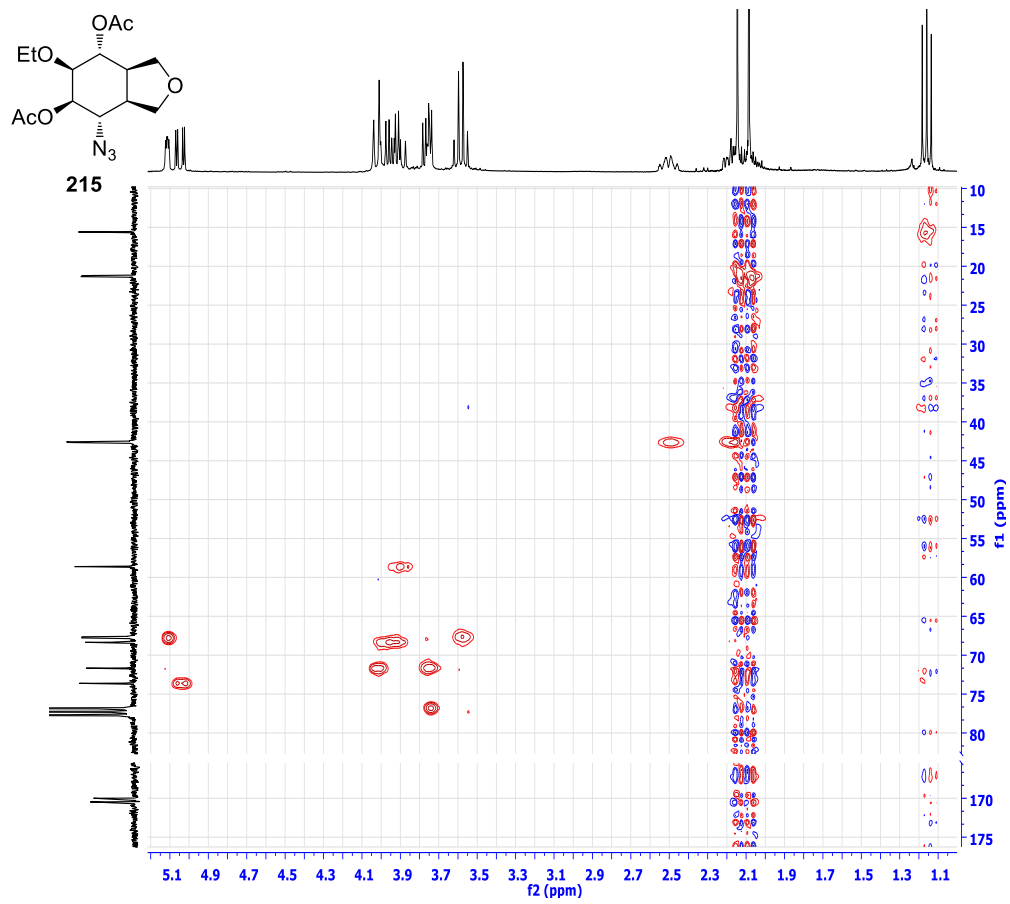
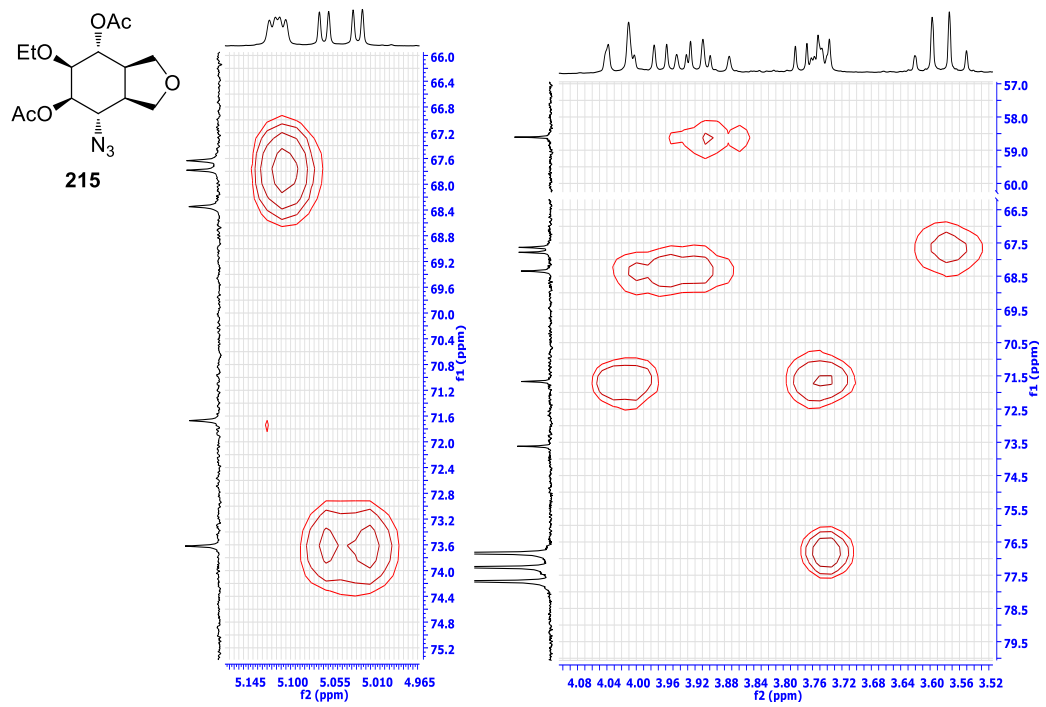
EK 309: *trans*-Bisepoksit 213 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)EK 310: *trans*-Bisepoksit 213 bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl₃)

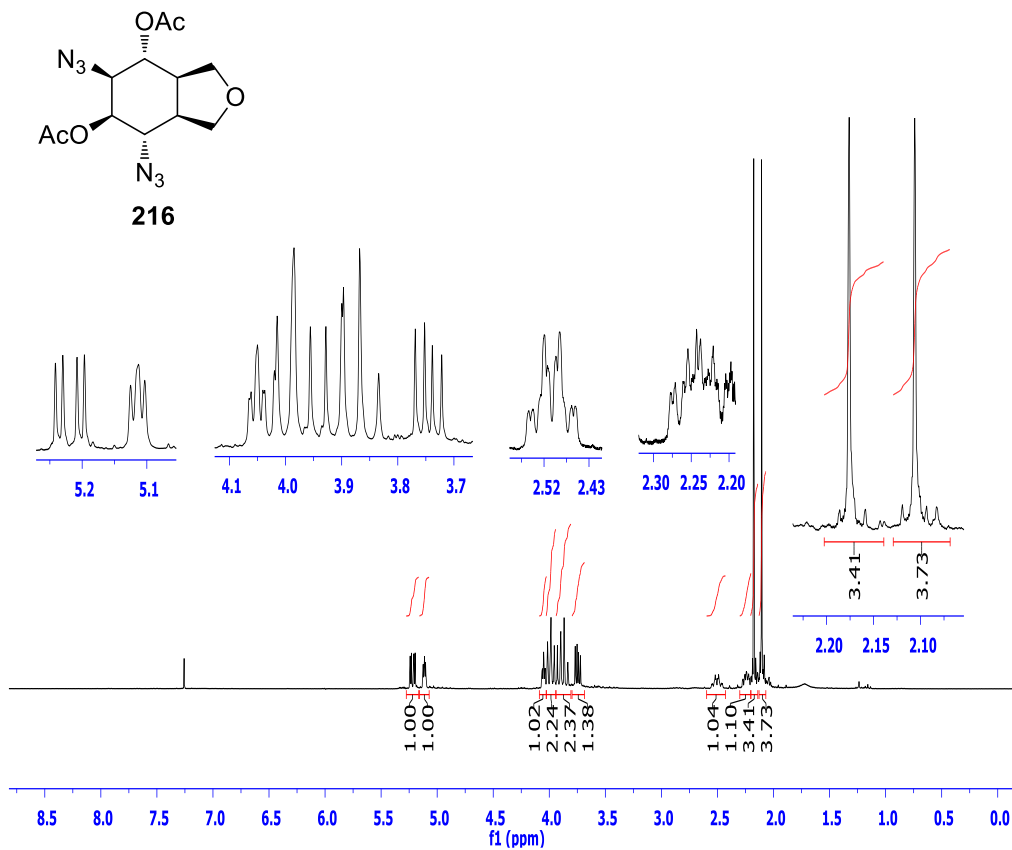
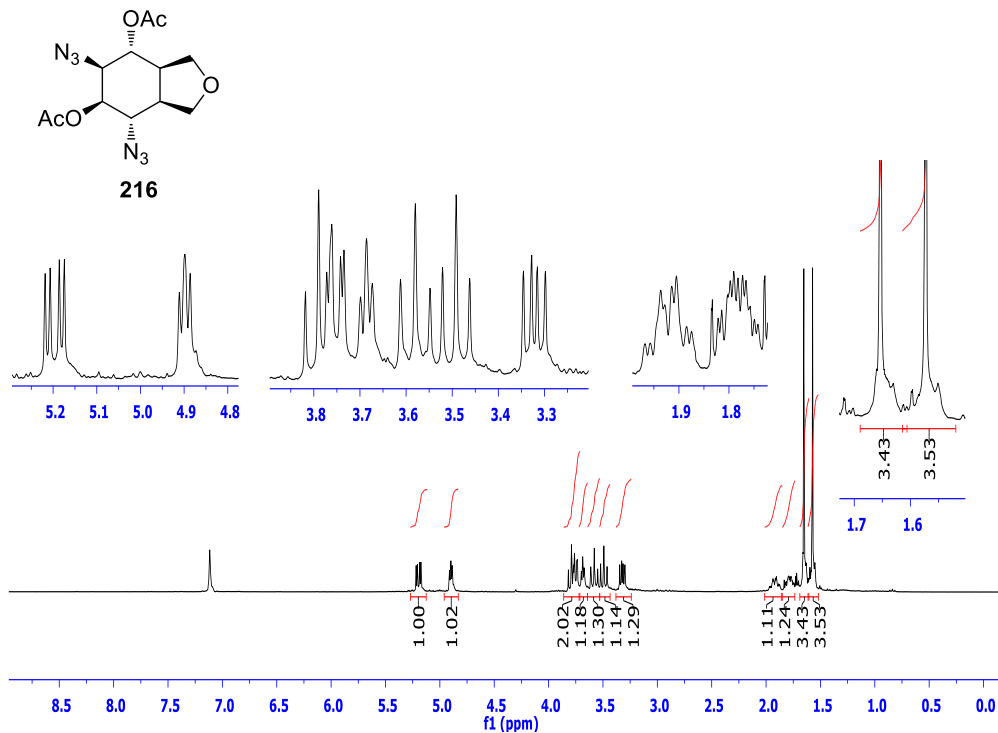
EK 311: *trans*-Bisepoksit 213 bileşiğinin HETCOR spektrumu (CDCl₃)EK 312: Mono Azid 215 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

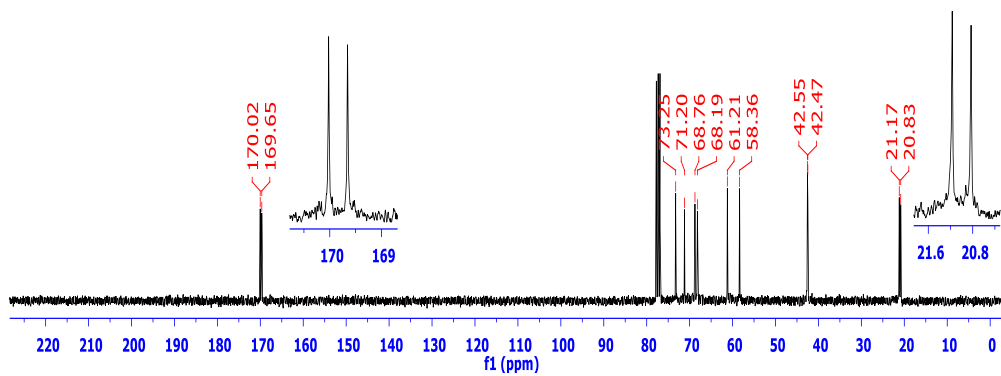
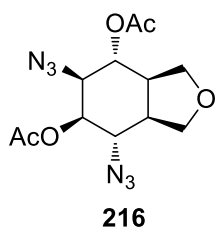
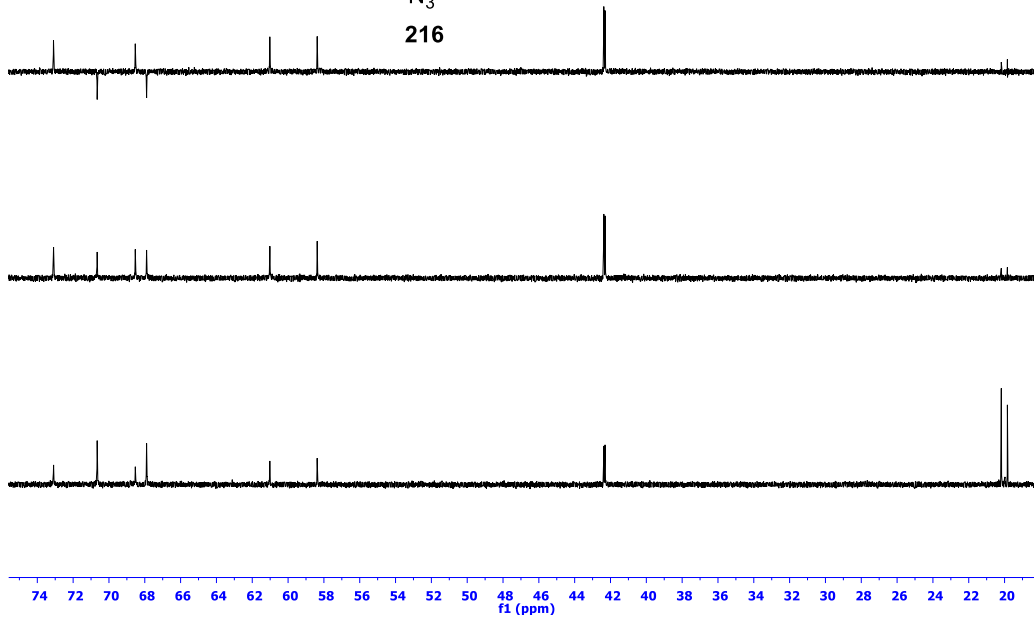
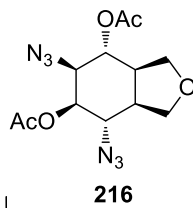
EK 313: Mono Azid 215 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 314: Mono Azid 215 bileşiminin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 315: Mono Azid 215 bileşiminin APT spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

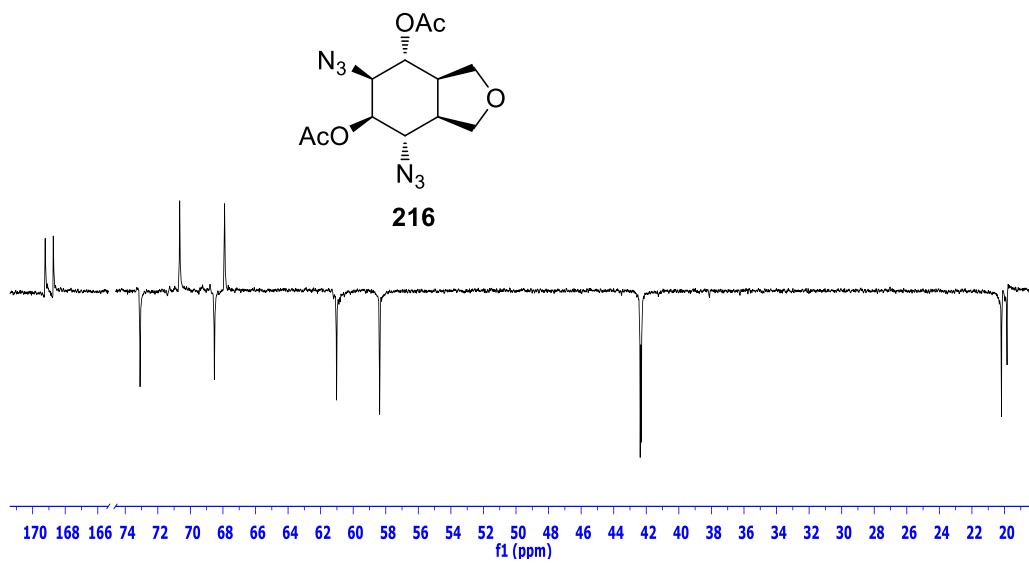
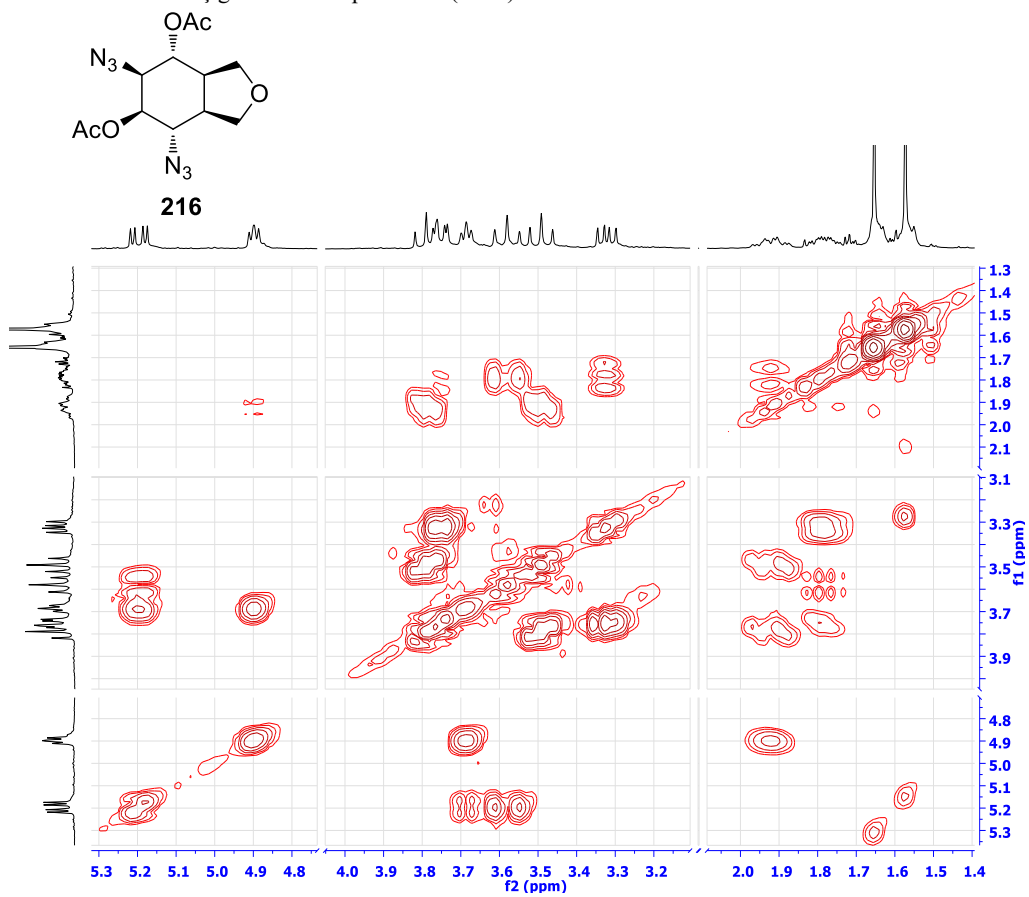
EK 316: Mono Azid 215 bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl₃)EK 317: Mono Azid 215 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 (CDCl₃)

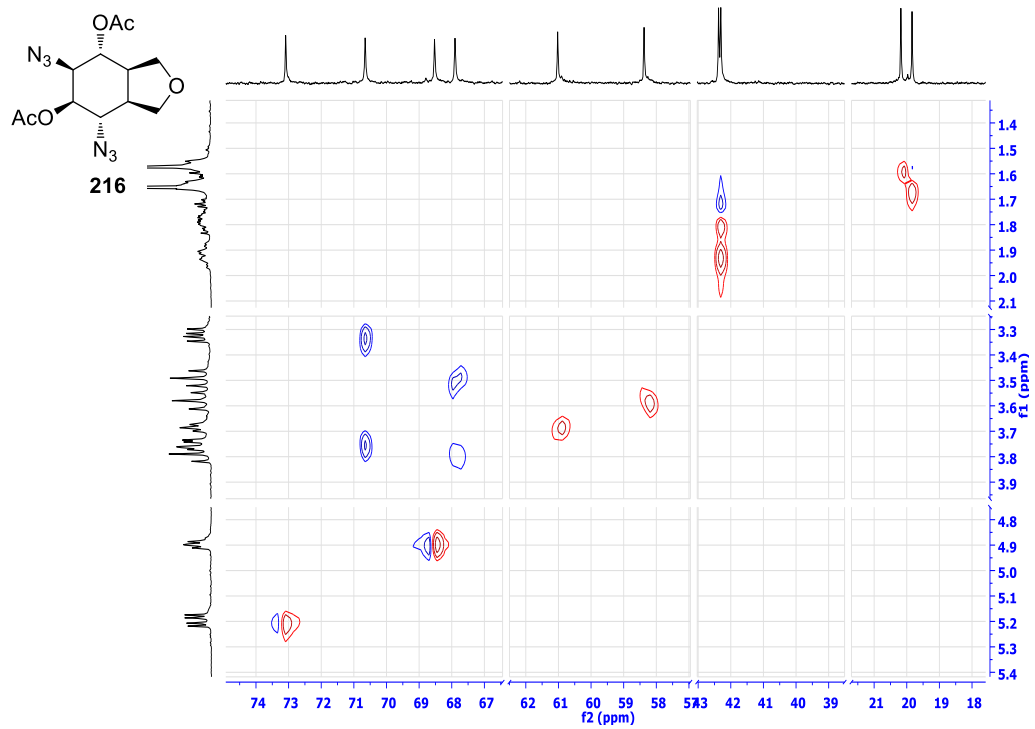
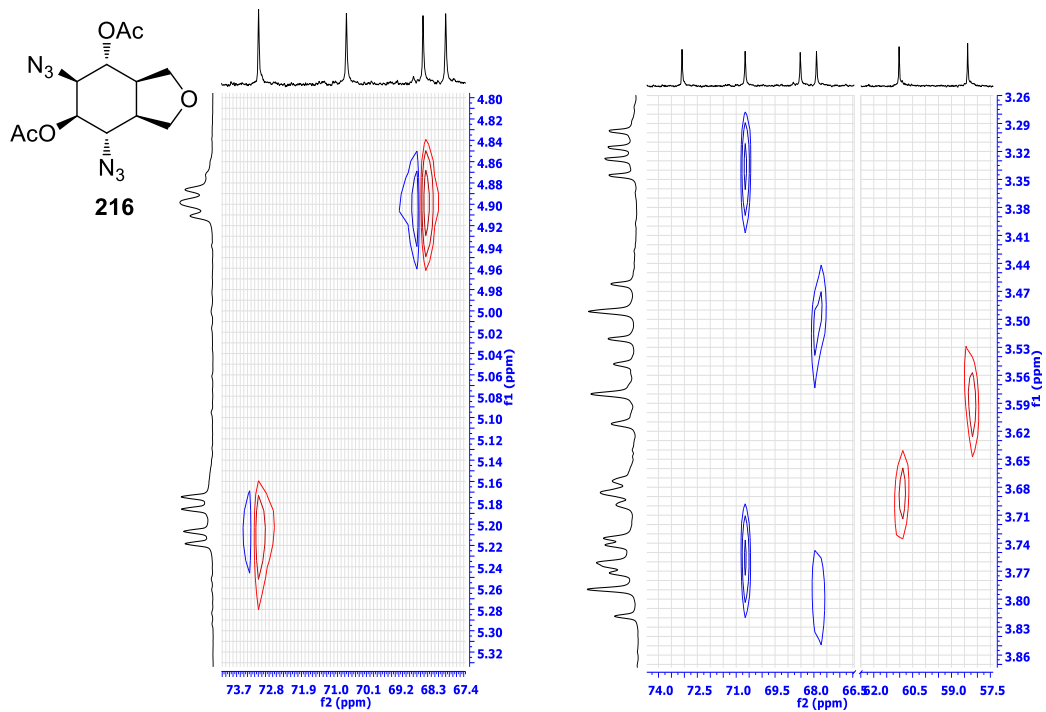
EK 318: Mono Azid 215 bileşiminin HETCOR spektrumu-2 (CDCl₃)EK 319: Mono Azid 215 bileşiminin HETCOR spektrumu-3 (CDCl₃)

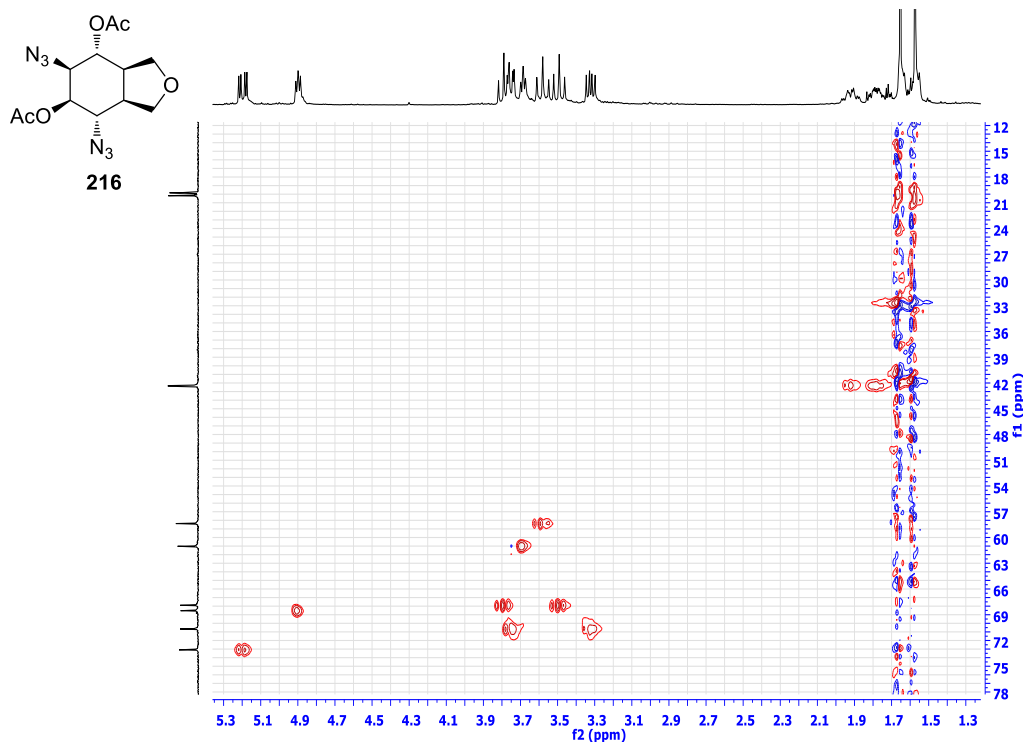
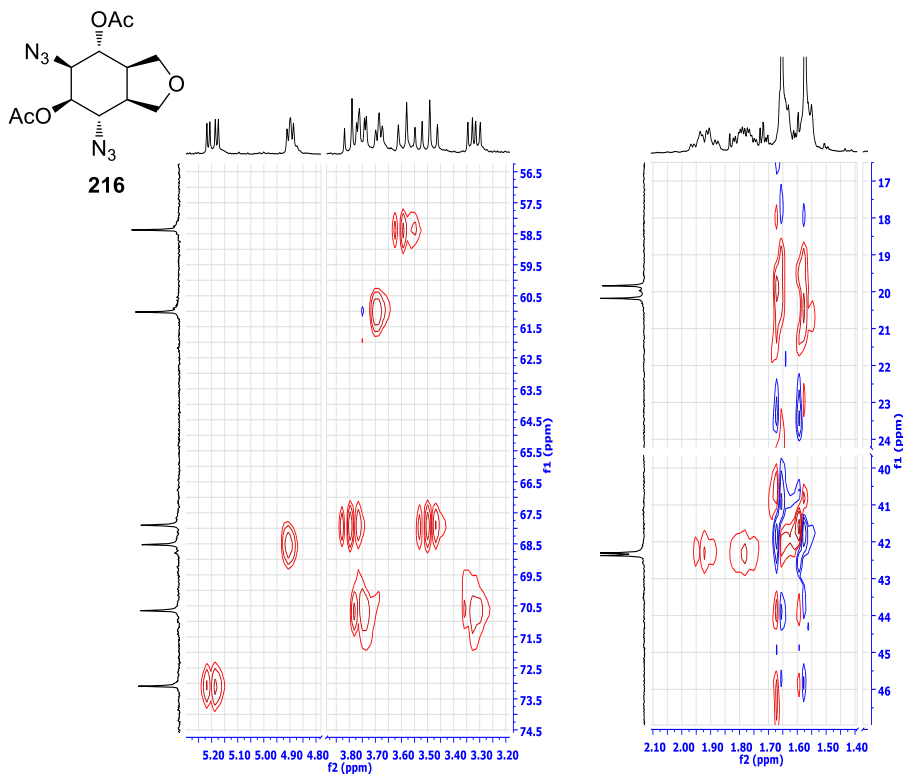
EK 320: Mono Azid 215 bileşğinin HMQC spektrumu-1 (CDCl₃)EK 321: Mono Azid 215 bileşğinin HMQC spektrumu-2 (CDCl₃)

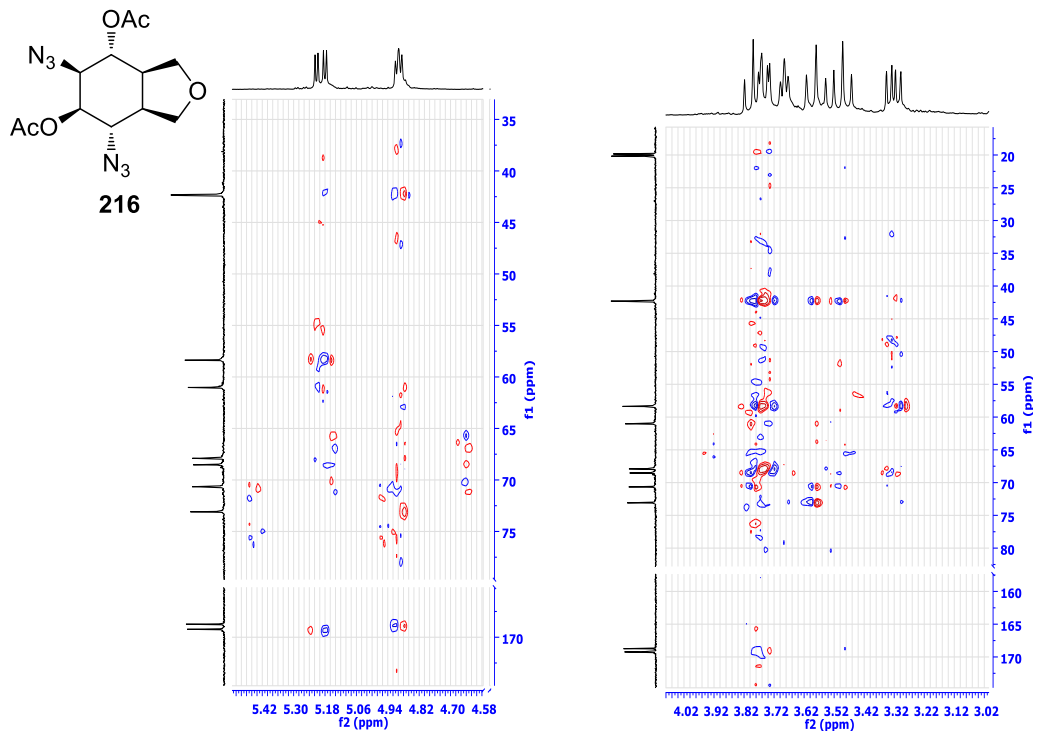
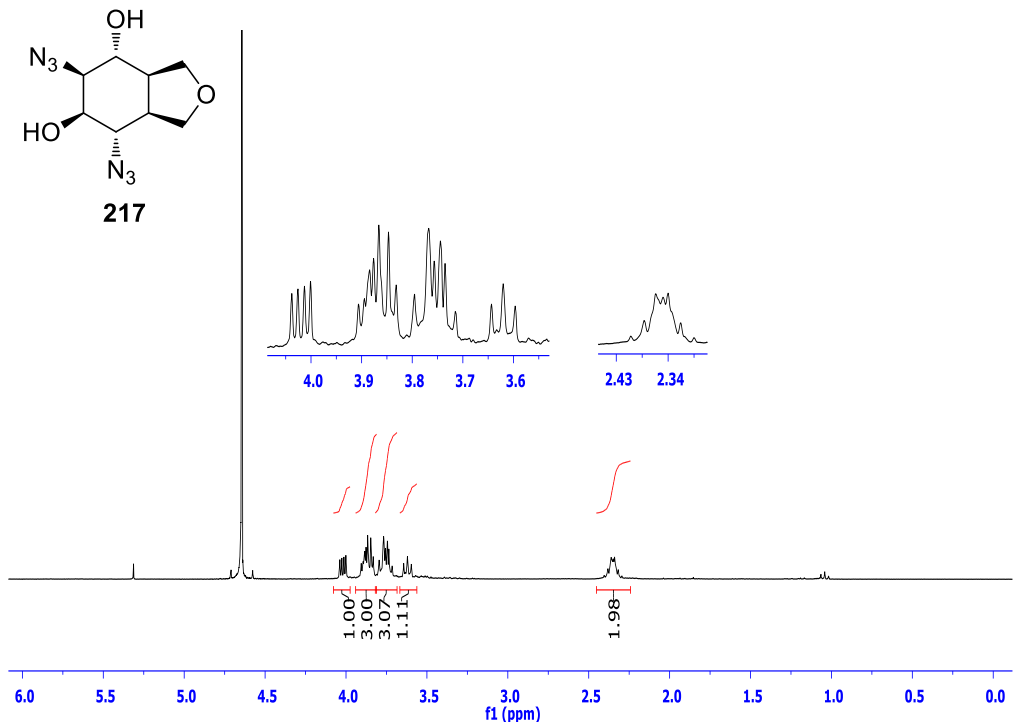
EK 322: Mono Azid 216 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 323: Diazid 216 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, C_6D_6)

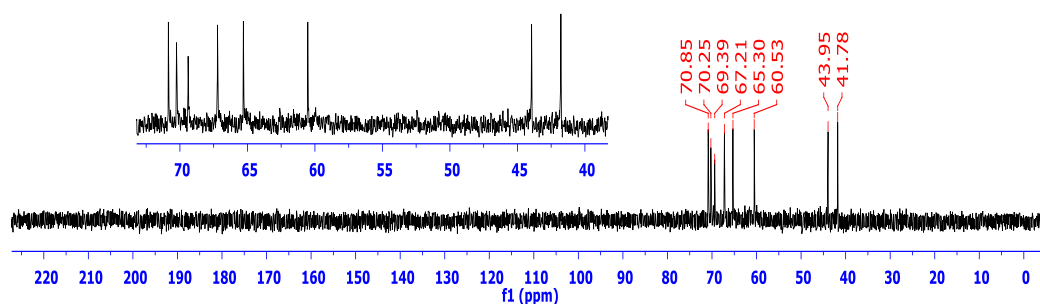
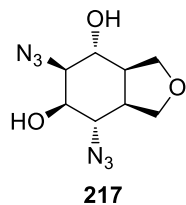
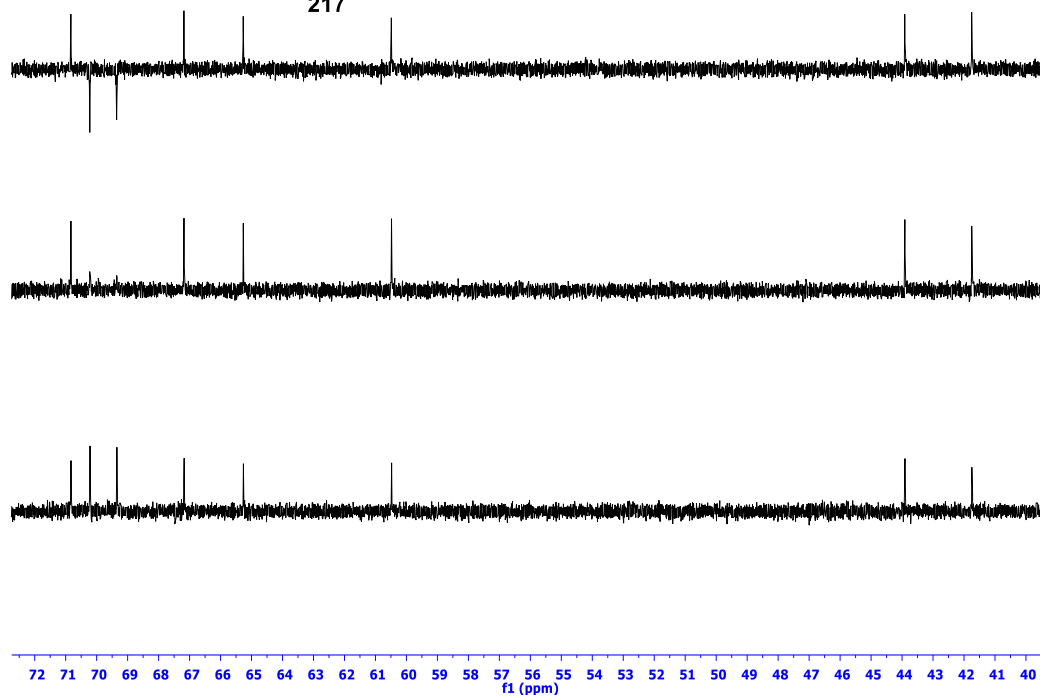
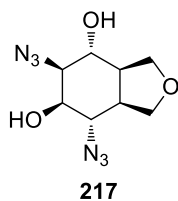
EK 324: Diazid 216 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 325: Diazid 216 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, C_6D_6)

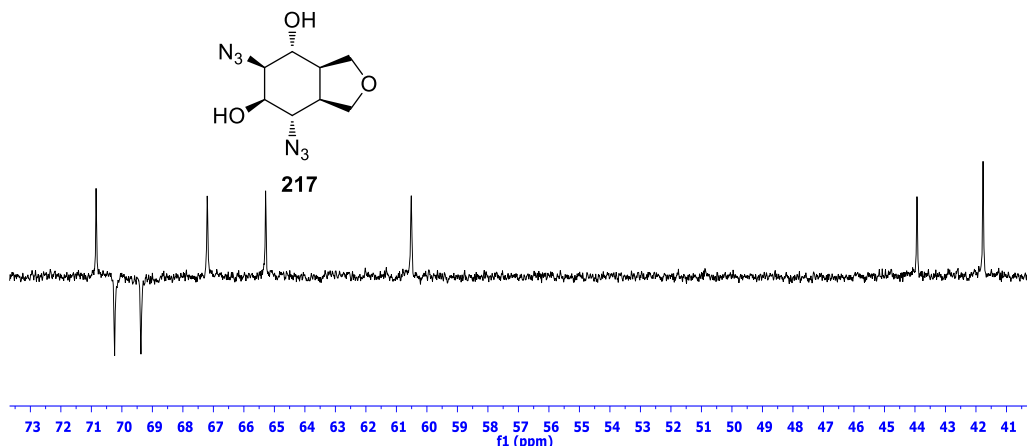
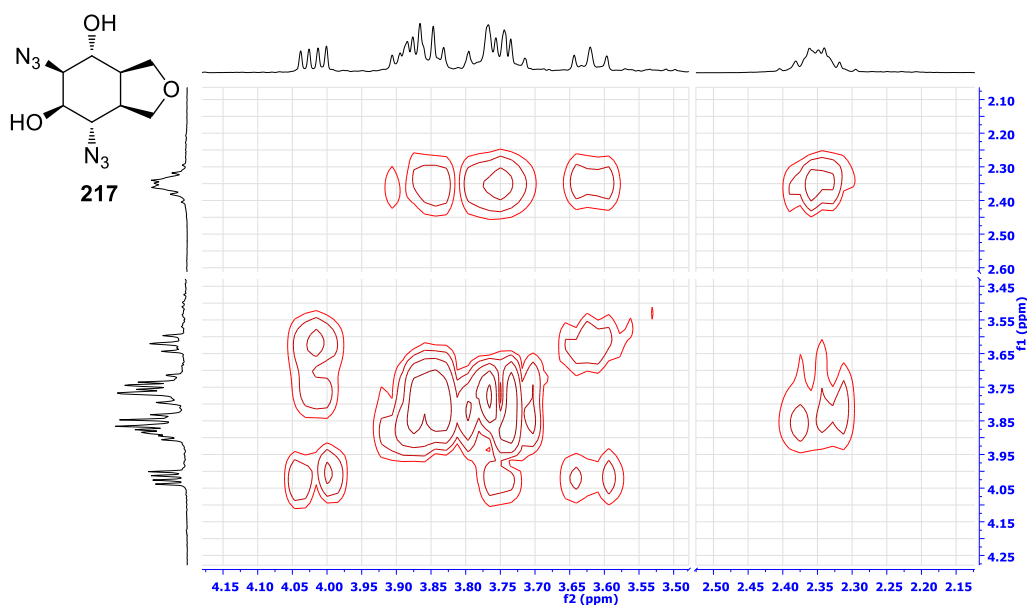
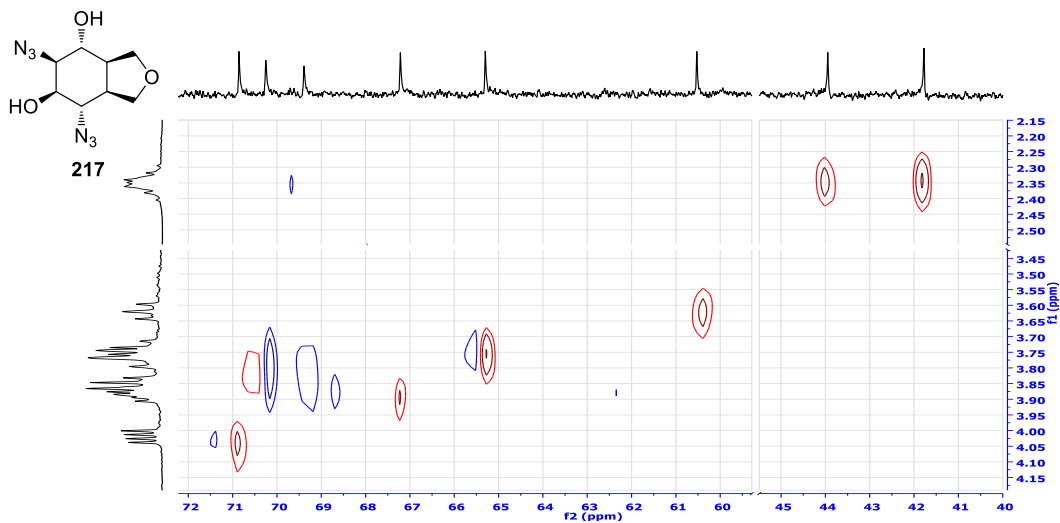
EK 326: Diazid 216 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, C₆D₆)EK 327: Diazid 216 bileşiğinin COSY spektrumu (C₆D₆)

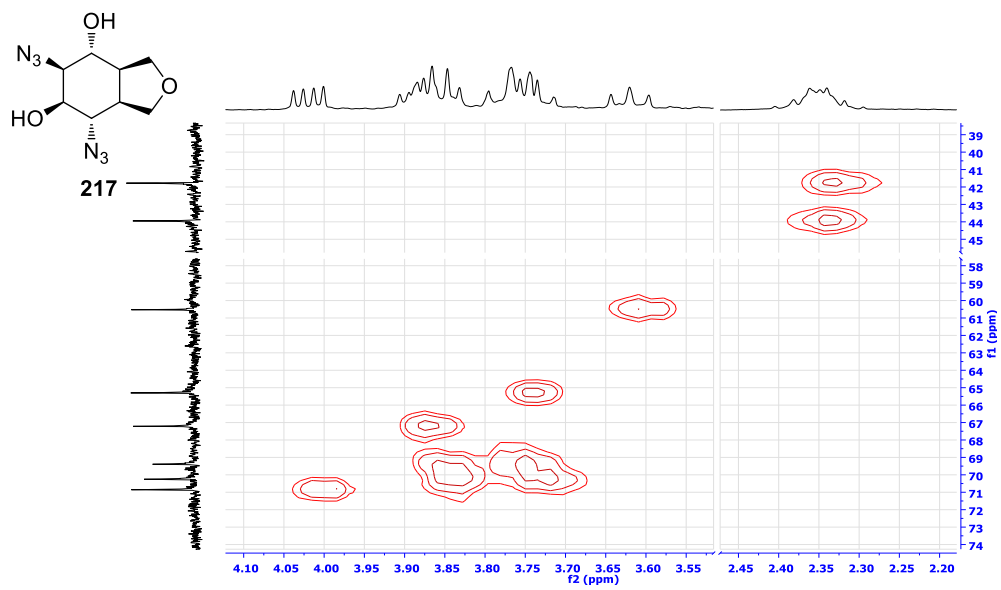
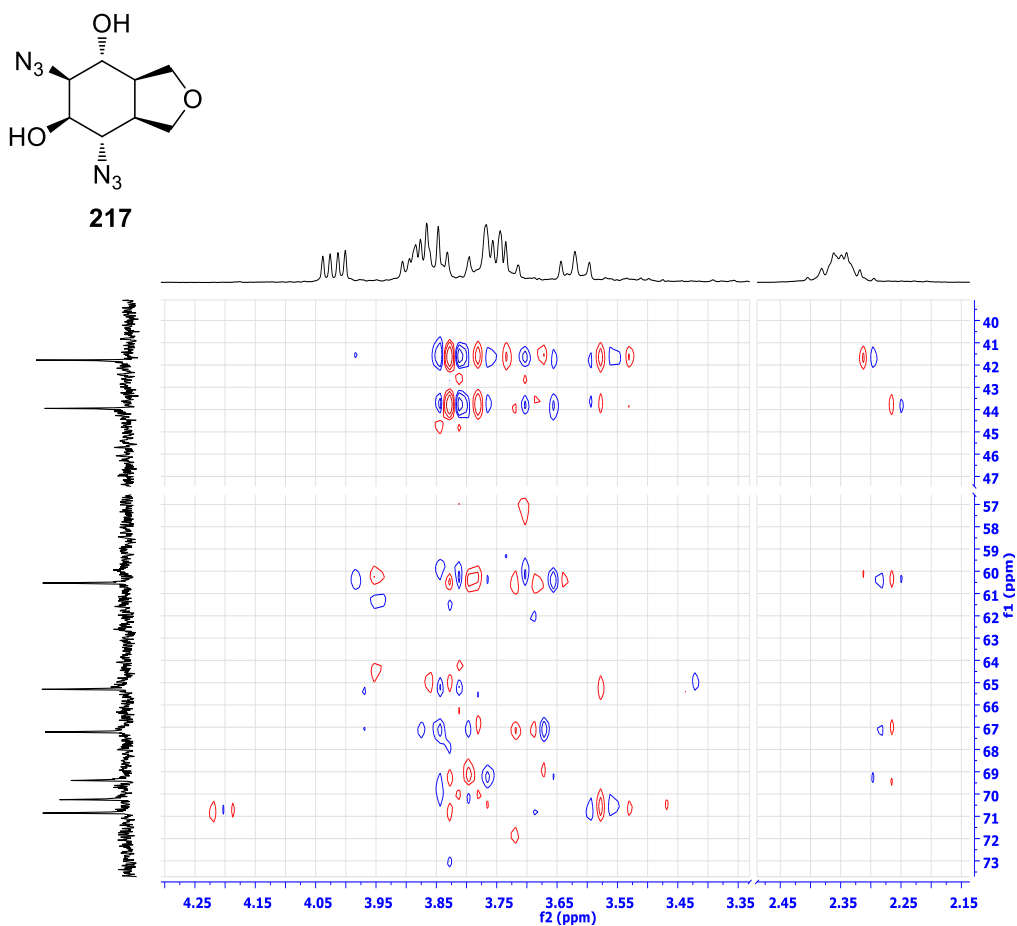
EK 328: Diazid 216 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 (C₆D₆)EK 329: Diazid 216 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 (C₆D₆)

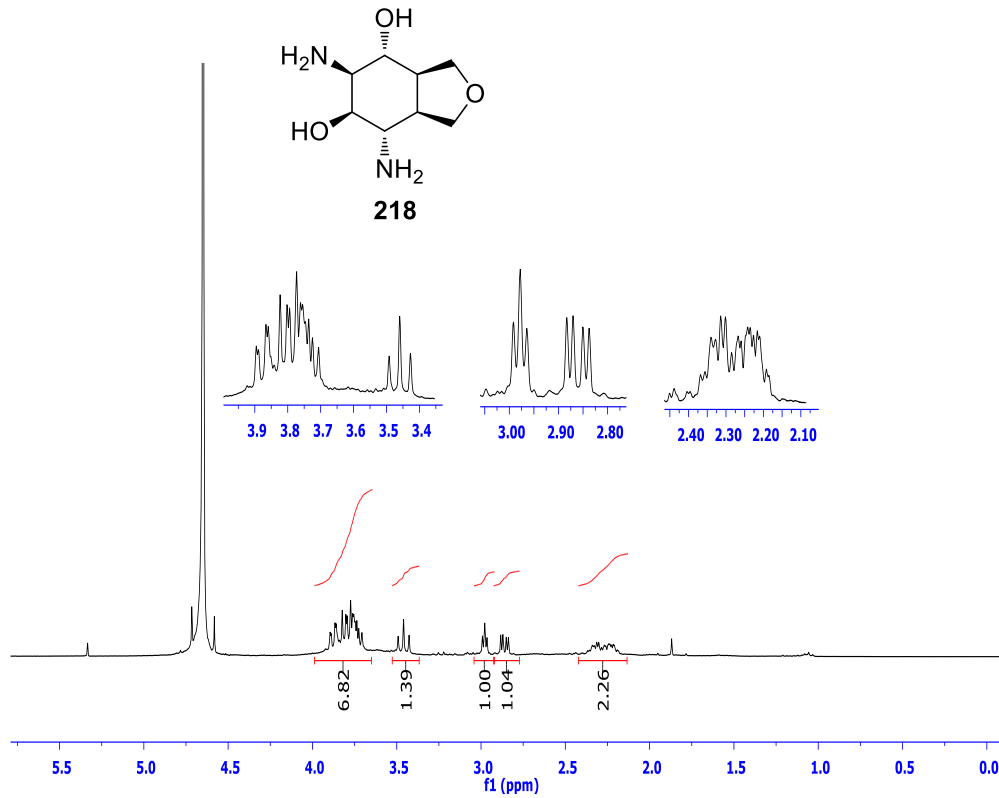
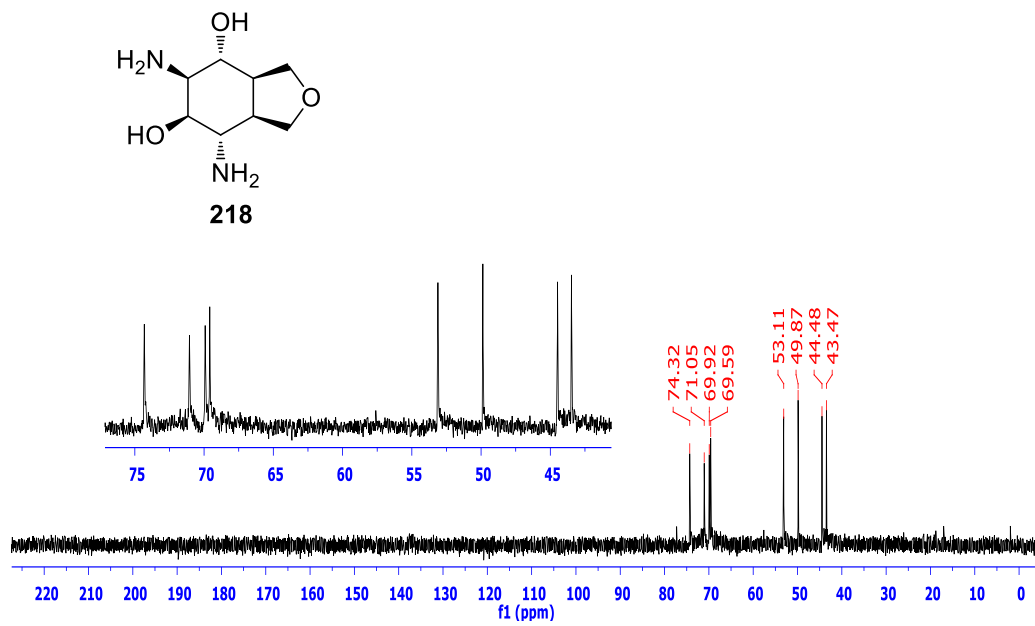
EK 330: Diazid 216 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 (C₆D₆)EK 331: Diazid 216 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 (C₆D₆)

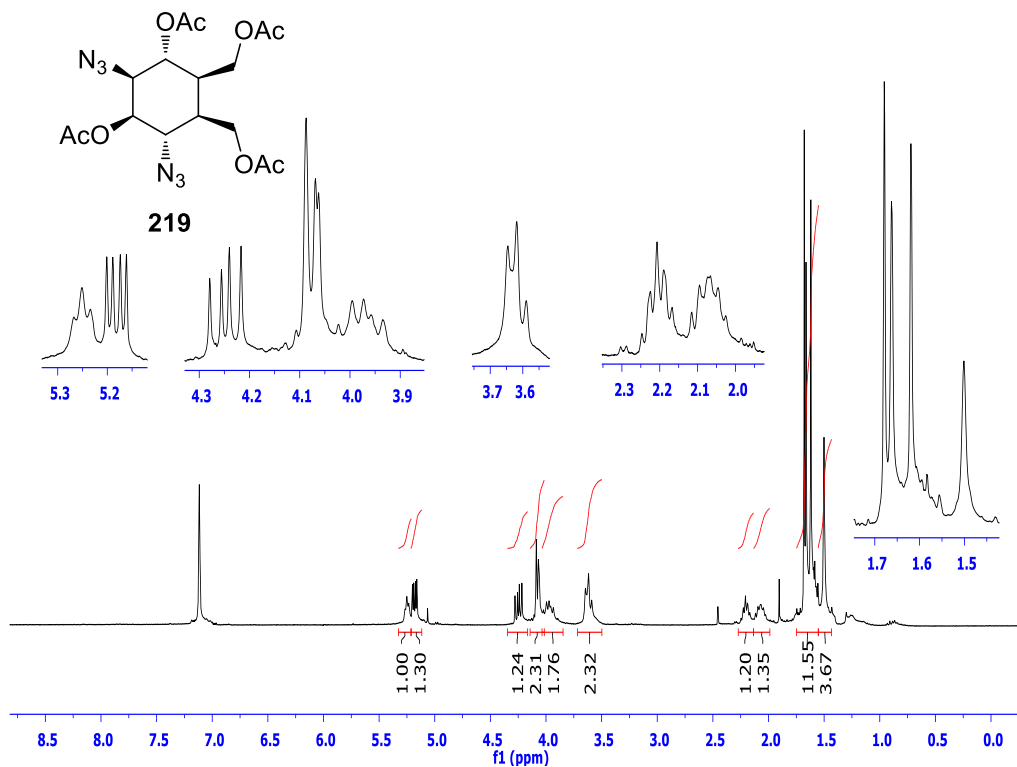
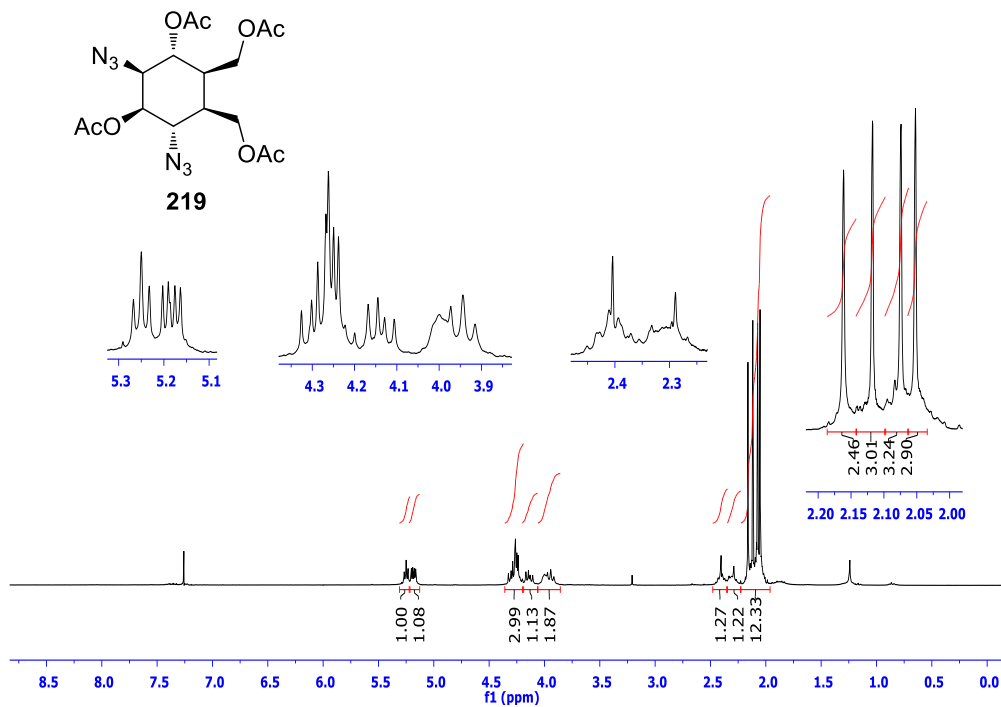
EK 332: Diazid 216 bileşğinin HMQC spektrumu-3 (C₆D₆)EK 333: Diazido Diol 217 bileşğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O)

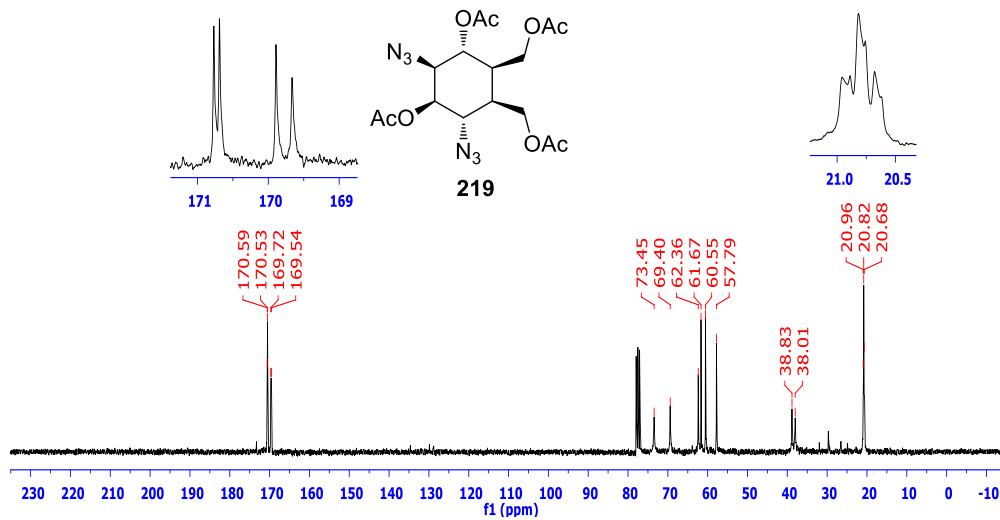
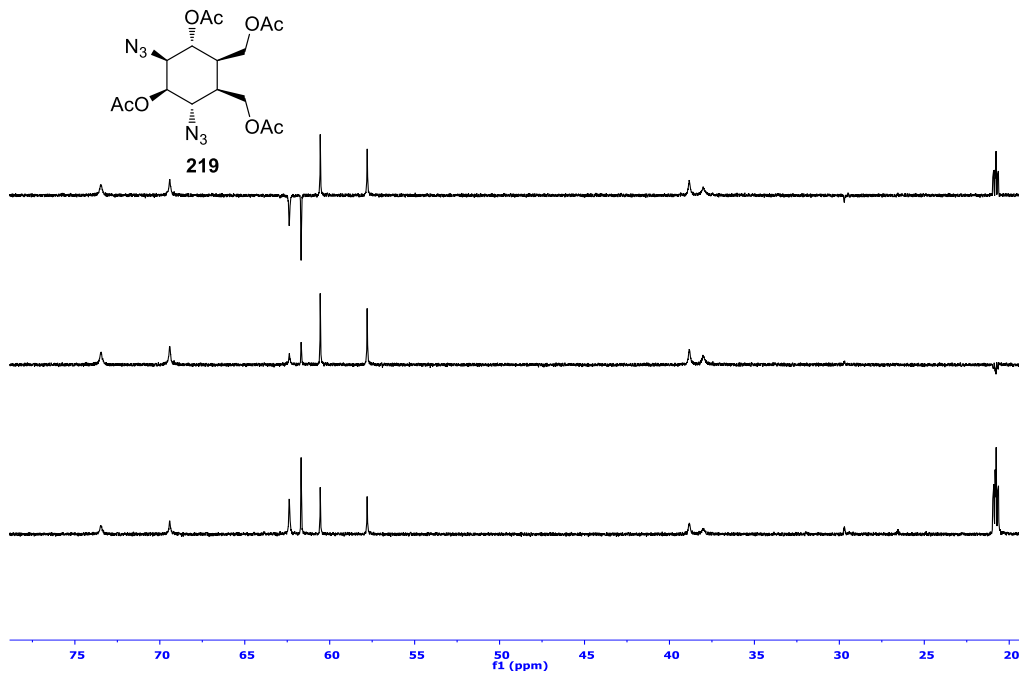
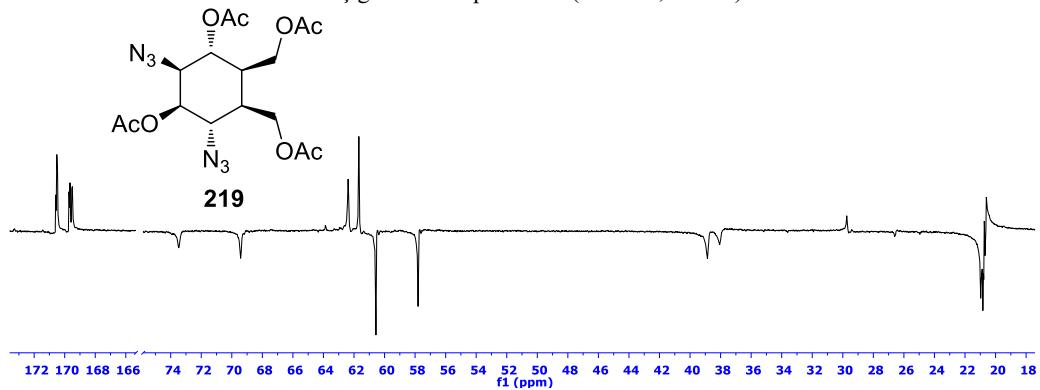
EK 334: Diazido Diol 217 bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)EK 335: Diazido Diol 217 bileşğinin DEPT spektrumu (75 MHz, D_2O)

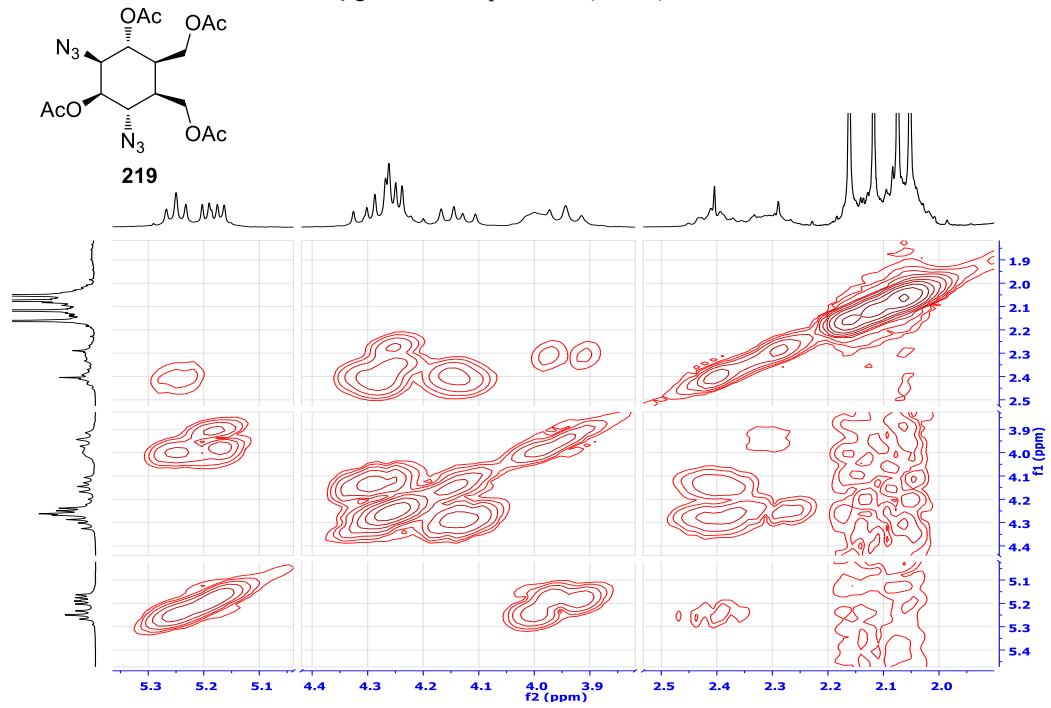
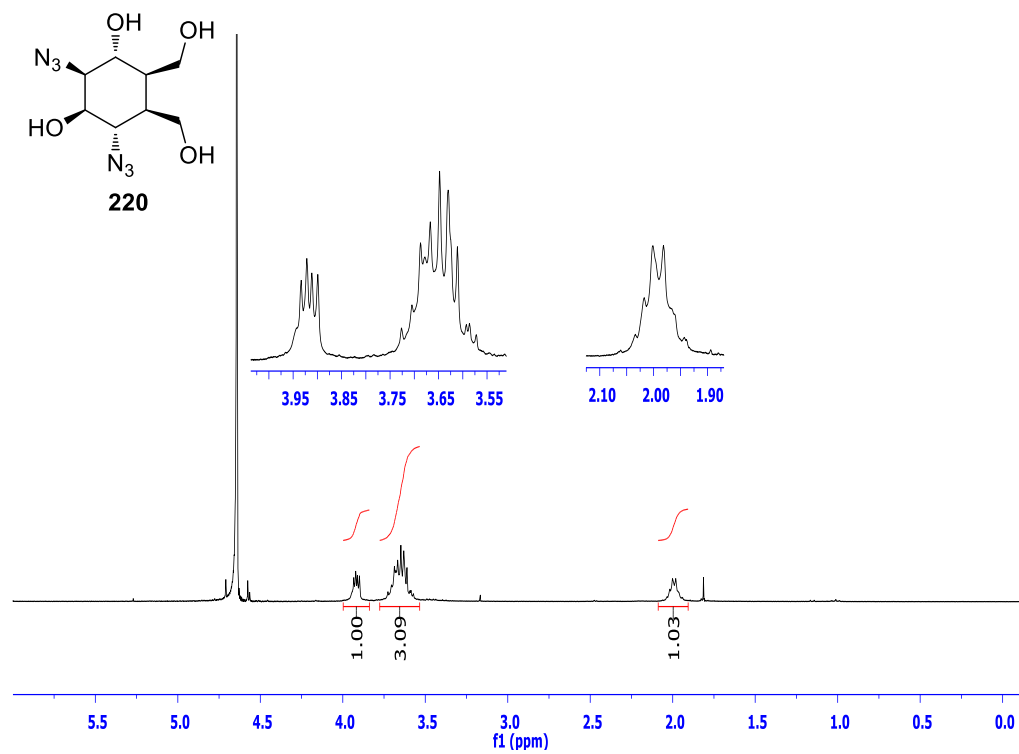
EK 336: Diazido Diol 217 bileşğinin APT spektrumu (75 MHz, D₂O)EK 337: Diazido Diol 217 bileşğinin COSY spektrumu (D₂O)EK 338: Diazido Diol 217 bileşğinin HETCOR spektrumu (D₂O)

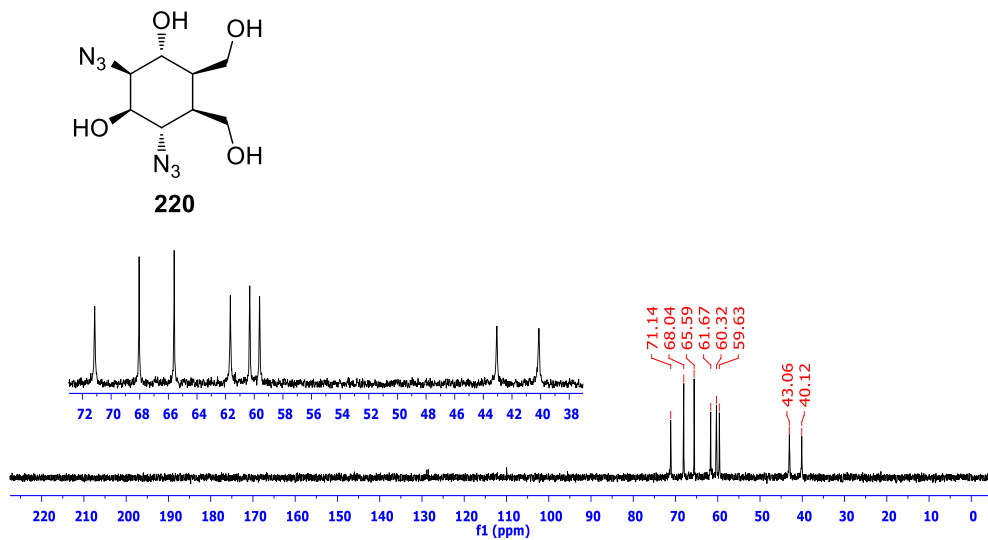
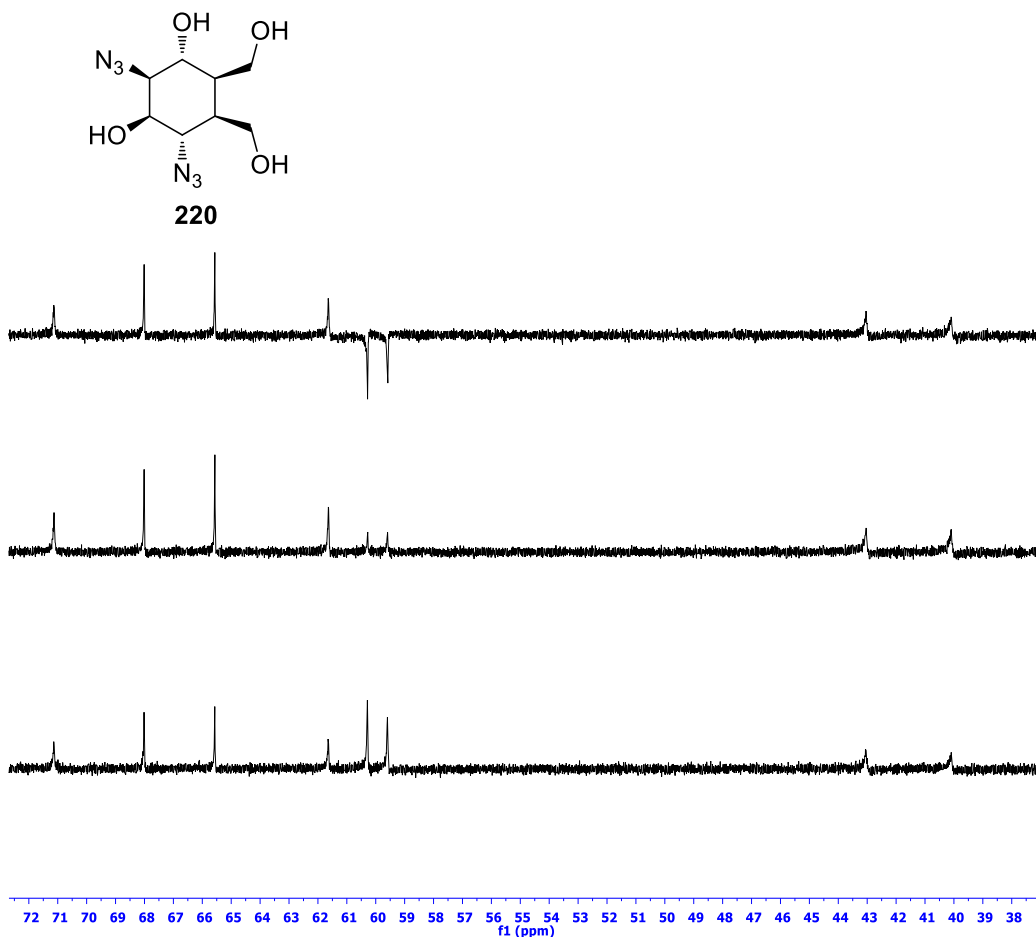
EK 339: Diazido Diol 217 bileşiminin HMBC spektrumu (D₂O)EK 340: Diazido Diol 217 bileşiminin HMQC spektrumu (D₂O)

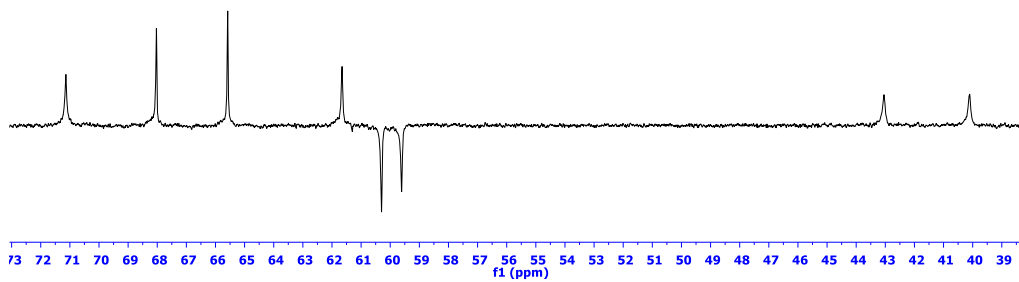
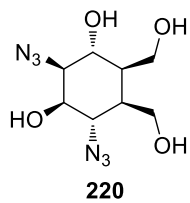
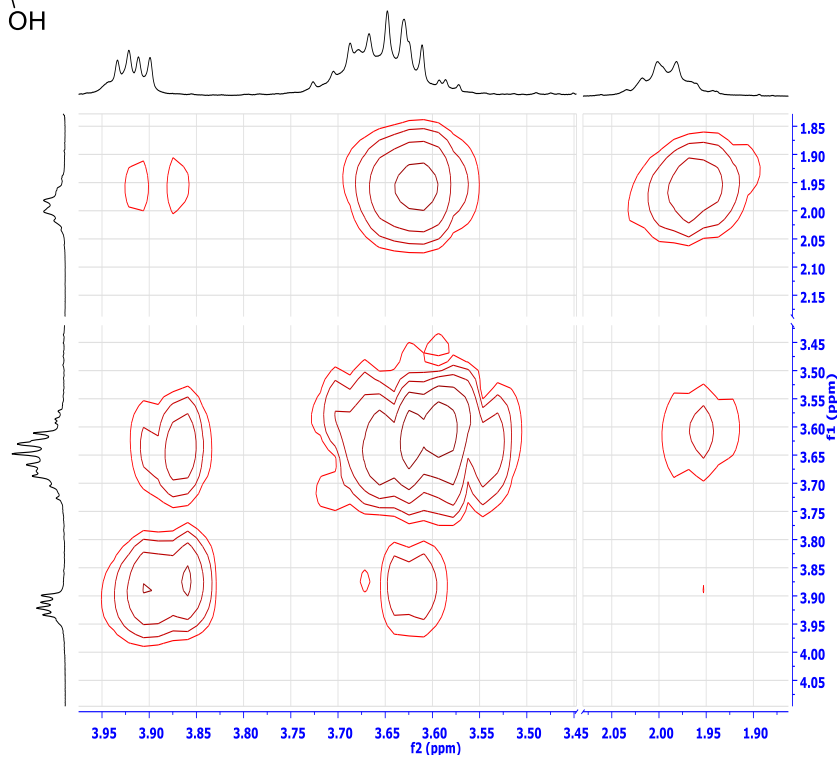
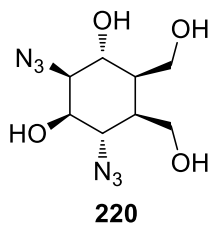
EK 341: Diamino Diol 218 bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)EK 342: Diamino Diol 218 bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)

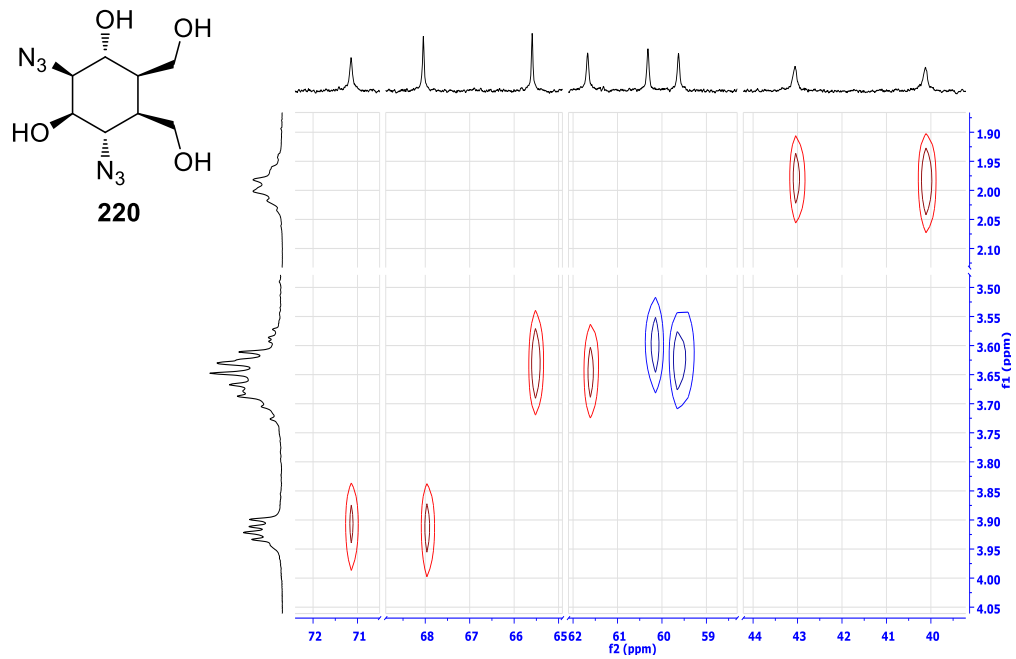
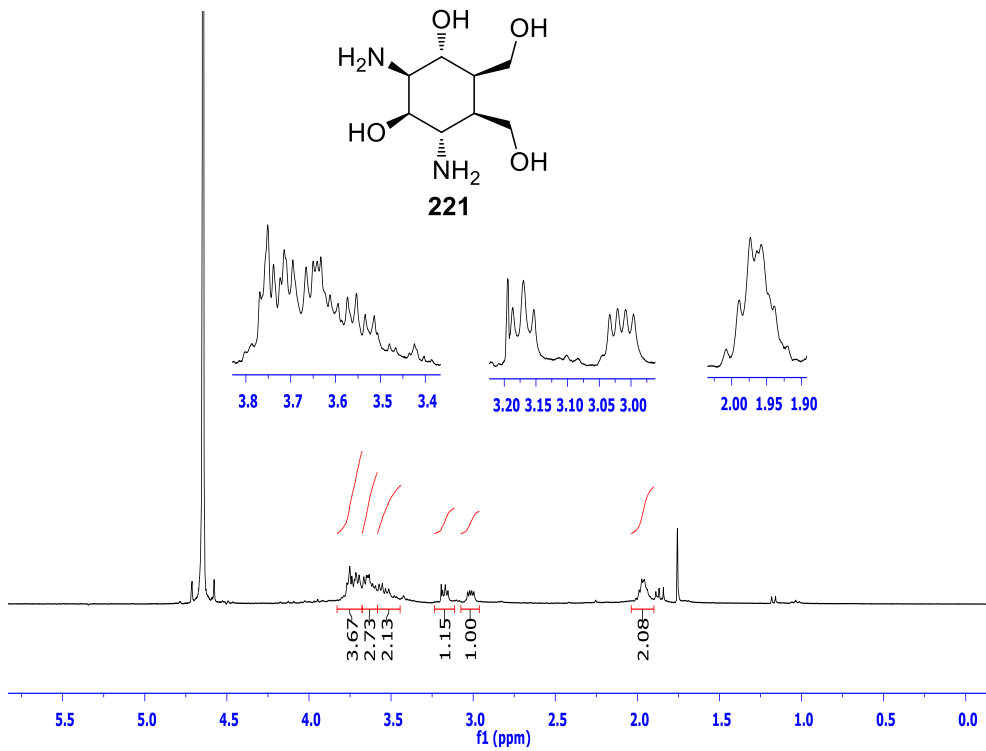
EK 343: Diazido tetraasetat 219 bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, C_6D_6)EK 344: Diazido tetraasetat 219 bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

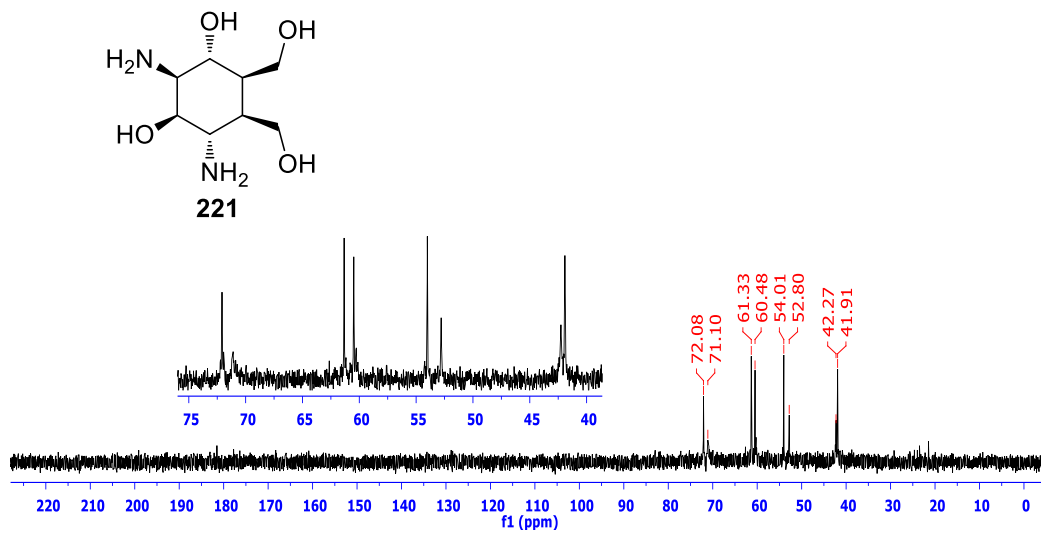
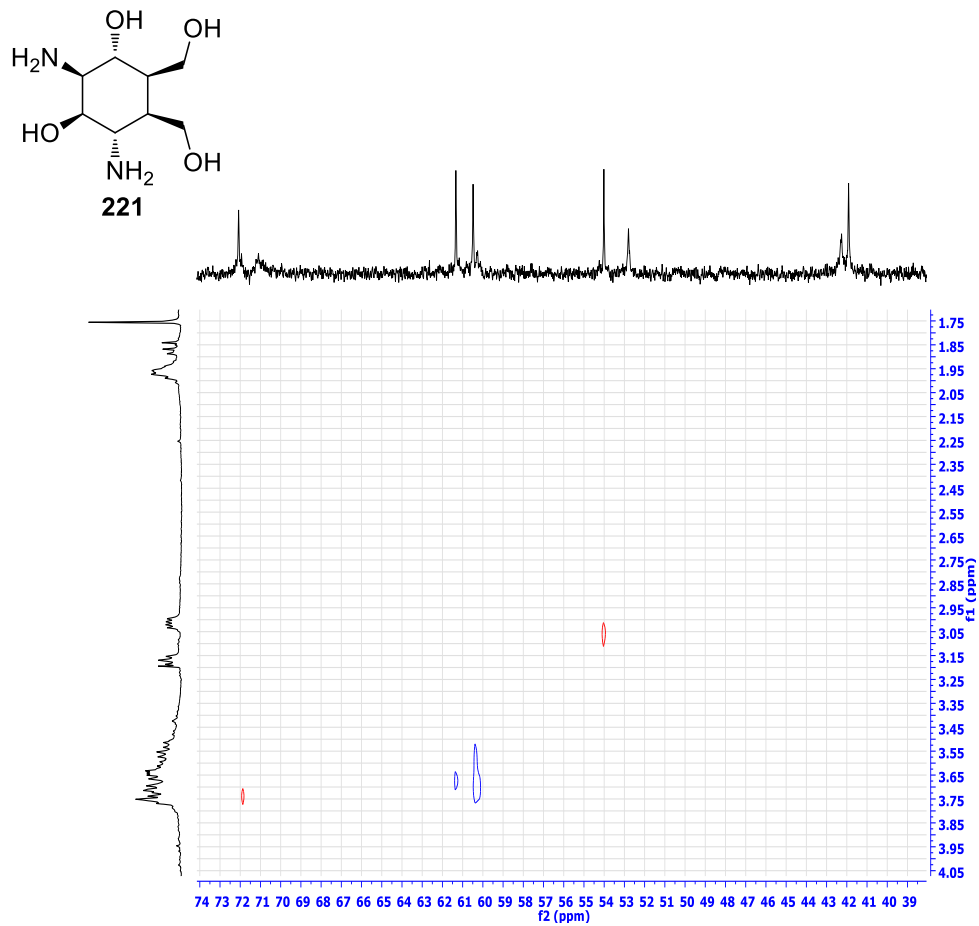
EK 345: Diazido tetraasetat 219 bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 346: Diazido tetraasetat 219 bileşğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 347: Diazido tetraasetat 219 bileşğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK 348: Diazido tetraasetat 219 bileşiminin COSY spektrumu (CDCl₃)EK 349: Diazido tetrol 220 bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O)

EK 350: Diazido tetrol 220 bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)EK 351: Diazido tetrol 220 bileşğinin DEPT spektrumu (75 MHz, D_2O)

EK 352: Diazido tetrol 220 bileşiminin APT spektrumu (75 MHz, D₂O)EK 353: Diazido tetrol 220 bileşiminin COSY spektrumu (D₂O)

EK 354: Diazido tetrol 220 bileşğinin HETCOR spektrumu (D₂O)EK 355: Diamino tetrol 221 bileşğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O)

EK 356: Diamino tetrol 221 bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)EK 357: Diamino tetrol 221 bileşğinin HETCOR spektrumu (D_2O)

ÖZGEÇMİŞ

Gökay AYDIN, Sakarya'nın Adapazarı ilçesinde 03.01.1986 tarihinde doğdu. İlkokulu Şehit Abdullah Ömür İlköğretim okulunda, orta ve lise eğitimini ise Figen Sakallıoğlu Anadolu Lisesinde tamamladı. 2009 yılında Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünden mezun oldu. Aynı yıl Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalı Organik Kimya Bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2011 yılında yüksek lisans eğitimini başarı ile tamamlayarak aynı ana bilim dalında doktora eğitimine başladı.