

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

POLİ SİKLOHEKZANOİDLERİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Emel KARAKILIÇ

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

Kasım 2015

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİ SİKLOHEKZANOİDLERİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Emel KARAKILIÇ

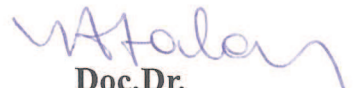
Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 02.11.2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.


Doç.Dr.
Arif BARAN
Jüri Başkanı


Prof.Dr.
Mustafa TAVASLI
Üye


Doç.Dr.
Yusuf ATALAY
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.

Emel KARAKILIÇ

02. 11. 2015

TEŞEKKÜR

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

Çalışmalarım süresince büyük desteklerini gördüğüm ve her türlü fedakarlığı gösteren sayın hocalarım doktora öğrencileri Tahir SAVRAN'a, Gökay AYDIN'a ve Arş.Gör. Sedat SEVMEZLER'e teşekkürlerimi bir borç bilirim. Ayrıca çalışmalarım boyunca laboratuvarında tez aşamasındaki yardımları için arkadaşlarım Sümeyye DURMUŞ, Zekeriya Ekici ve Rüçhan TOPAL'a çok teşekkür ederim.

Değerli aile üyelerim; ağabeyim Erdal KARAKILIÇ ve kızkardeşim Elif KARAKILIÇ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Sonuncusu ve en önemlisi olarak da çalışmalarım boyunca maddi ve manevi açıdan sürekli destek olan, beni bugünlere getiren değerli annem Gül Hanım KARAKILIÇ ve babam Muharrem KARAKILIÇ'a teşekkür ederim.

“Bu çalışma SAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir. (Proje no: 2015-50-01-039)”

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ŞEMALAR LİSTESİ.....	ix
ÖZET	x
SUMMARY.....	xi
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİ.....	3
2.1. Polihidroksi Sikloheksanoidler.....	3
2.1.1. Sikloheksentetroller.....	3
2.1.2. Sikloheksanpentoller.....	6
2.1.3. Sikloheksanheksoller.....	7
2.1.4. Hidroksimetil içeren sikloheksanoller.....	9
2.2. Polihidroksi Sikloheksanoidlerin Eldeleri.....	11
2.3. Polihidroksi Sikloheksanoidlerin Biyolojik Önemi.....	14
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE YÖNTEM.....	18
3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar.....	18
3.2. Deneysel Çalışmalar.....	18
3.2.1. Heksahidroizobenzofuran (1) OsO ₄ ile Hidroksilasyon Ürünleri Oluşumu	19

3.2.2. (3aR,5S,6R,7aS)-oktahidroizobenzofuran-5,6-diil diasetat (4) ve (3aR,5R,6S,7aS)-oktahidroizobenzofuran-5,6-diil diasetat (7) Sentezi.....	19
3.2.3. (1R,2S,4R,5S)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2-diil diasetat (5) Sentezi.....	20
3.2.4. (1R,2S,4R,5S)-4,5-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1,2-diol (6) Sentezi	20
3.2.5. (1R,2S,4S,5R)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2-diil diasetat (8) Sentezi.....	21
3.2.6. (1R,2S,4S,5R)-4,5-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2-diol (9) Sentezi	21
3.2.7. (1aR,2aR,5aS,6aS)-oktahidrooksireno [2,3-f] izobenzofuran (10) Sentezi	22
3.2.8. (1R,2R,4R,5S)-4,5-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2-diil diasetat (11) Sentezi.....	22
3.2.9. (1R,2R,4R,5S)-4,5-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1,2-diol (12) Sentezi	23
BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR.....	24
BÖLÜM 5. SONUÇLAR.....	28
BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	29
KAYNAKLAR.....	31
EKLER.....	43
ÖZGEÇMİŞ.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

^{13}C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
^1H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
Ac_2O	: Asetik anhidrit
AcOH	: Asetik asit
AIDS	: Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
b	: geniş
bs	: geniş singlet
$^\circ\text{C}$: santigrat derece
CC	: Kolon kromatografisi
$-\text{CH}_2\text{OH}$: Hidroksimetil grubu
CDCl_3	: dötero kloroform
d	: dublet
D_2O	: Dötero su
DCM, CH_2Cl_2	: Diklorometan, metilen klorür
dd	: dubletin dubleti
ddd	: dubletin dubletin dubleti
dm	: dubletin multipliği
ekiv.	: eşdeğer (ekivalent)
EtOH	: Etanol
EtOAc	: Etil asetat
g	: gram
$\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$: Sülfamik asit
HCl	: Hidroklorik asit
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
IR	: Kızılötesi spektroskopisi
Li^+	: Lityum iyonu
m	: multiplet

<i>m</i> -CPBA	: <i>meta</i> -klor <i>per</i> - benzoik asit
mg	: mili gram
mL	: mililitre
mmHg	: milimetre civa
MeOH	: Metanol
MgSO ₄	: Magnezyum sülfat
MHz	: Mega hertz
N ₂	: Azot gazı
N	: Azot atomu
NaHCO ₃	: Sodyum bikarbonat
NaHSO ₃	: Sodyum bisülfat
NaSO ₄	: Sodyum sülfat
NH ₂	: Amino
NH ₃	: Amonyak
O	: Oksijen atomu
OAc	: asetat
OH	: Hidroksil
OMe	: Metoksi
OsO ₄	: Osmiyum tetraoksit
ppm	: milyonda bir
vd	: ve diğeri
q	: kuartet
s	: singlet
sa	: saat
t	: triplet
α	: alfa
β	: beta
δ	: kimyasal kayma

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Bazı bilinen doğal bileşikler ve sikloheksanoidler.	2
Şekil 2.1. Polihidroksi sikloheksanoidler.....	3
Şekil 2.2. Sikloheksentetrol (konduritol) yapıları.....	4
Şekil 2.3. Sikloheksan yapısı içeren doğal ve sentetik bileşikler	5
Şekil 2.4. Sikloheksanpentol stereoizomerleri.....	6
Şekil 2.5. Sikloheksanpentol iskeletinde bileşikler.....	7
Şekil 2.6. Sikloheksanheksol stereoizomerleri.	8
Şekil 2.7. Sübstitüe sikloheksanheksoller.....	9
Şekil 2.8. Glukoz ve karbaşeker yapıları.	10
Şekil 2.9. Bazı karbapiranozlar	10
Şekil 2.10. Hidroksimetil içeren sübstitüe sikloheksanoller.....	11
Şekil 2.11. Farklı ve hidroksimetil grubu içeren sübstitüe bazı sikloheksanoller.	11
Şekil 2.12. Bazı aminoglikozid-antibiyotikler ve biyoaktif, doğal ve antibiyotik bileşikler.....	14
Şekil 2.13. Bazı α -glukosidaz inhibitörleri ve diyabet ilaçları.....	16

ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 2.1. <i>chiro</i> -İnositollerin hazırlanması	8
Şema.2.2. Bazı süstitüe polihidroksi sikloheksanoidlerin eldesi için çıkış maddeleri	12
Şema 3.1. 2 nolu karışımın sentezi.....	19
Şema 3.2. 4 ve 7 nolu bileşiklerin sentezi.....	19
Şema 3.3. 5 nolu bileşiğin sentezi	20
Şema 3.4. 6 nolu bileşiğin sentezi	20
Şema 3.5. 8 nolu bileşiğin sentezi	21
Şema 3.6. 9 nolu bileşiğin sentezi	21
Şema 3.7. 10 nolu bileşiğin sentezi	22
Şema 3.8. 11 nolu bileşiğin sentezi	22
Şema 3.9. 12 nolu bileşiğin sentezi	23
Şema 6.1. Yeni hedef tetrollerin (6, 9 ve 12) stereospesifik yöntemler ile sentezlenmesi	30

ÖZET

Anahtar kelimeler: Polihidroksi sikloheksanoidler, karbaşekerler, siklitol analogları, sikloheksantetroller

Hazırlanan bu tezde, bazı siklitol türevlerinin sentezi için stereospesifik bir yöntem tanımlandı. Başlangıçta, hedef moleküllerin sentezi için çıkış materyali olarak heksahidroizobenzofuran **1** ticari olarak ulaşılabilen anhidritten başlayarak elde edildi.

Hidroksimetil grupları içeren üç adet sikloheksanoid tetrol molekülü, heksahidroizobenzofurana ayrı ayrı ve sırasıyla uygulanan çift bağın *cis*-dihidroksilasyonu ve epoksidasyonu, epoksit halkası ve furan halkasının sülfamik asit katalizli halka açılma reaksiyonunu takip eden bir dizi reaksiyondan elde edildi. Son olarak tetrasetat bileşiklerinin (**5**, **8** ve **11**) amonyakla hidrolizi istenen tetrolleri (**6**, **9** ve **12**) verdi. Bu tezde sentezlenen tüm bileşikler kromatografik yöntemlerle saflaştırıldı ve onların yapıları spektral teknikler kullanılarak aydınlatıldı.

SYNTHESIS OF POLY CYCLOHEXANOIDS

SUMMARY

Keywords: Polyhydroxy cyclohexanoids, carbasugars, cyclitol analogs, cyclohexanterols

In the prepared thesis, a stereospecific method was described for synthesis of some cyclitol derivatives. Initially, for synthesis of target molecules, the hexahydroisobenzofuran **1** as starting material was obtained starting from commercially available anhydride.

Three cyclohexanoid tetrols which are molecules containing hydroxymethyl groups were obtained from a series of the reactions following the *cis*-dihydroxylation and epoxydation of the double bond, the sulfamic acid-catalyzed ring opening reaction of the epoxide ring and the furan ring applied to hexahydroisobenzofuran, separately and respectively. Lastly, the hydrolysis of the tetraacetate compounds (**5**, **8** and **11**) with ammonia gave the desired tetrols (**6**, **9** and **12**). All of the synthesized compounds in this thesis were purified via chromatographic methods and their structures were elucidated by using spectral techniques.

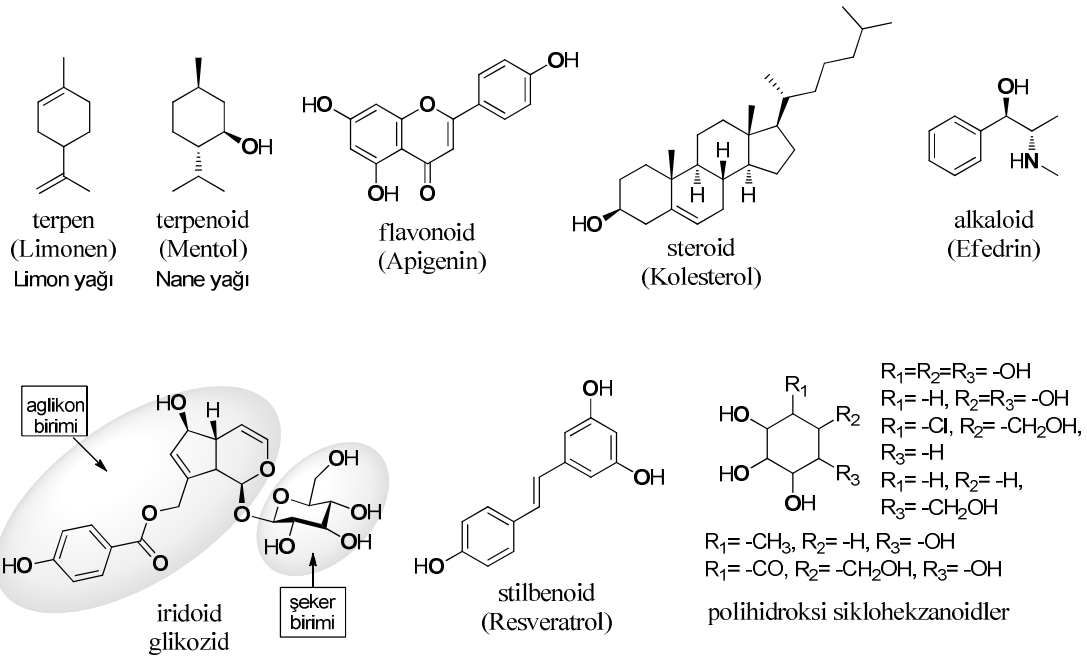
BÖLÜM 1. GİRİŞ

Tarih boyunca, hayvanlardan, bitkilerden ve mikroorganizmalardan izole edilen kimyasal maddeler birçok hastalığın tedavisi için kullanılmıştır. Dolayısıyla doğal ürünler ve türevleri, yeni ilaçların keşfi ve geliştirilmesi noktasında her zaman zengin kaynaklar olmuş ve olmaya devam etmektedir. Ayrıca piyasadaki ilaçların yarısından fazlası doğal kaynaklıdır [1].

Doğal ürünler genellikle karbon ve hidrojen atomlarını içeren birer hidrokarbondur, yani organik bileşiklerdir. Bu doğal organik bileşikler sadece kendi karakteristik ve yapısal birimlerinden oluşursa bunlara aglikon yapıdaki moleküller denir. Diğer yandan eğer ilgili doğal ürünlerde oksijen ve/veya karbon atomuna bağlı şeker birimleri bulunursa bunlar da glikozidik yapıdaki moleküller olarak adlandırılır. Bunun yanında doğal ürünlerin aglikon yapı iskeletlerinde karbon ve hidrojen atomlarının yanısıra alkol, keton, aldehit, karboksilik asit, eter gibi fonksiyonel grupları şeklinde heteroatom (-N ve -O gibi) içerenleri -oid eki ile sonlanan isimler alabilmektedir [2].

Bir kimyasal maddenin biyoaktivite göstermesinde şeker birimleri önemlidir. Bu noktada glikozidlerin önemi de ortaya çıkmaktadır. Zaten birçok biyolojik aktif bileşik glikozittir. İçerdikleri mono veya çoklu sakkarit birimlerinden dolayı glikozidlerin suda çözünebilmeleri onların farmakinetik parametrelerini arttırmakta ve onları potansiyel ilaç veya ilaç öncü bileşikleri haline getirmektedir [3].

Terpenoidler, flavonoidler, steroidler, alkaloidler, iridoidler, stilbenoidler ve fenilpropanoidler, yapılarında heteroatom (O ve N) içeren önemli bazı doğal bileşik sınıflarını oluştururlar [4]. Yukarıda adları geçen bileşiklere göre çoğunlukla tek halkalı ve oksijen atomu içeren altı karbonlu doğal ürün ve türevlerine sikloheksanoid denilmektedir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Bazı bilinen doğal bileşikler ve sikloheksanoidler

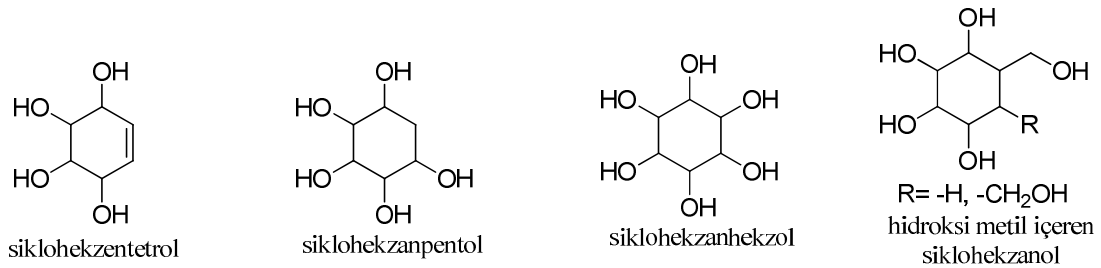
Polihidroksi sikloheksanoid çekirdeklerine sahip yapılar doğada geniş şekilde dağılmış olup birçok biyoaktif molekül ve doğal ürünlerde yapısal birimler olarak bulunmaktadır. Ayrıca bu bileşikler hücresel iletişimde glukosidaz inhibisyonuna kadar bir çok biyolojik süreçte rol almaktadırlar. Dolayısıyla bunlar, viral enfeksiyonlar (HIV), kanser, hiperglisemi, diyabet ve obezite gibi hastalıkların terapetik uygulamalarında kullanılmaktadır [5]. Bu durum bu bileşiklere karşı büyük bir sentetik ilgi ortaya çıkarmaktadır.

Bu nedenlerden dolayı bu tez çalışmasında hazır olarak ulaşılabilen anhidritten çıkılarak bir dizi stereospesifik reaksiyon sonucunda bazı polihidroksi sikloheksanoid çekirdeğine sahip sikloheksantetrol bileşikler sentezlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen tüm ara ve sonuç ürünler kromatografik teknikler kullanılarak ayrılıp saflaştırılmış ve saflaştırılan tüm ürünlerin yapıları ise spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

2.1. Polihidroksi Sikloheksanoidler

Çoklu hidroksi fonksiyonel grubu içeren sikloheksanoidler çoğunlukla siklitollerle ilişkilendirilir. Siklitoller, halka atomları üzerinde üç yada daha fazla hidroksil grubu içeren sikloalkanlar olarak tanımlanır; yani onlar sikloalkan dioller hariç sikloalkan poliollerdir [6]. Sikloheksitollerin birçok doğal ve biyoaktif (antibiyotikler gibi) ürünün önemli yapısal birimlerini oluşturmaları ve glukosidaz inhibisyon, hücrelerarası iletişim gibi biyoaktif özellikleri ve de sentetik araürün olmaları gibi çok yönlü potansiyelleri onları son zamanlarda kimyagerlerin sentetik hedefleri haline getirmiştir [7]. Polihidroksi sikloheksanoidler; sikloheksentetroller, sikloheksanpentoller, sikloheksanheksoller ve hidroksimetil içeren sikloheksanoller olarak sınıflara ayrılabilir (Şekil 2.1).

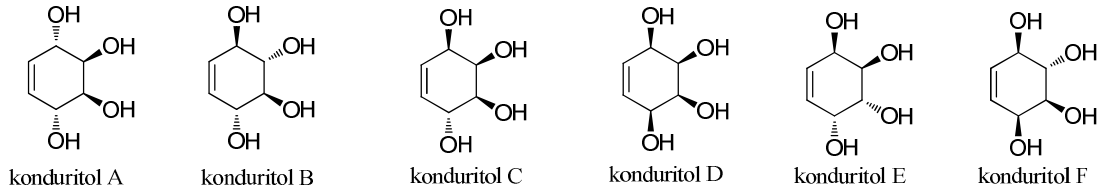


Şekil 2.1. Polihidroksi sikloheksanoidler

2.1.1. Sikloheksentetroller

Halka üzerinde dört bitişik hidroksil grubuna sahip 1,2,3,4-sikloheksentetroller, birer polihidroksi sikloheksanoid (siklitol) türevi olup genellikle konduritol adı ile bilinirler. Dört tanesi enantiomerik çift (konduritol B, C, E ve F), ikisi mezo çifti (konduritol A ve D) olmak üzere bu bileşiklerin on tane stereoizomeri vardır (Şekil

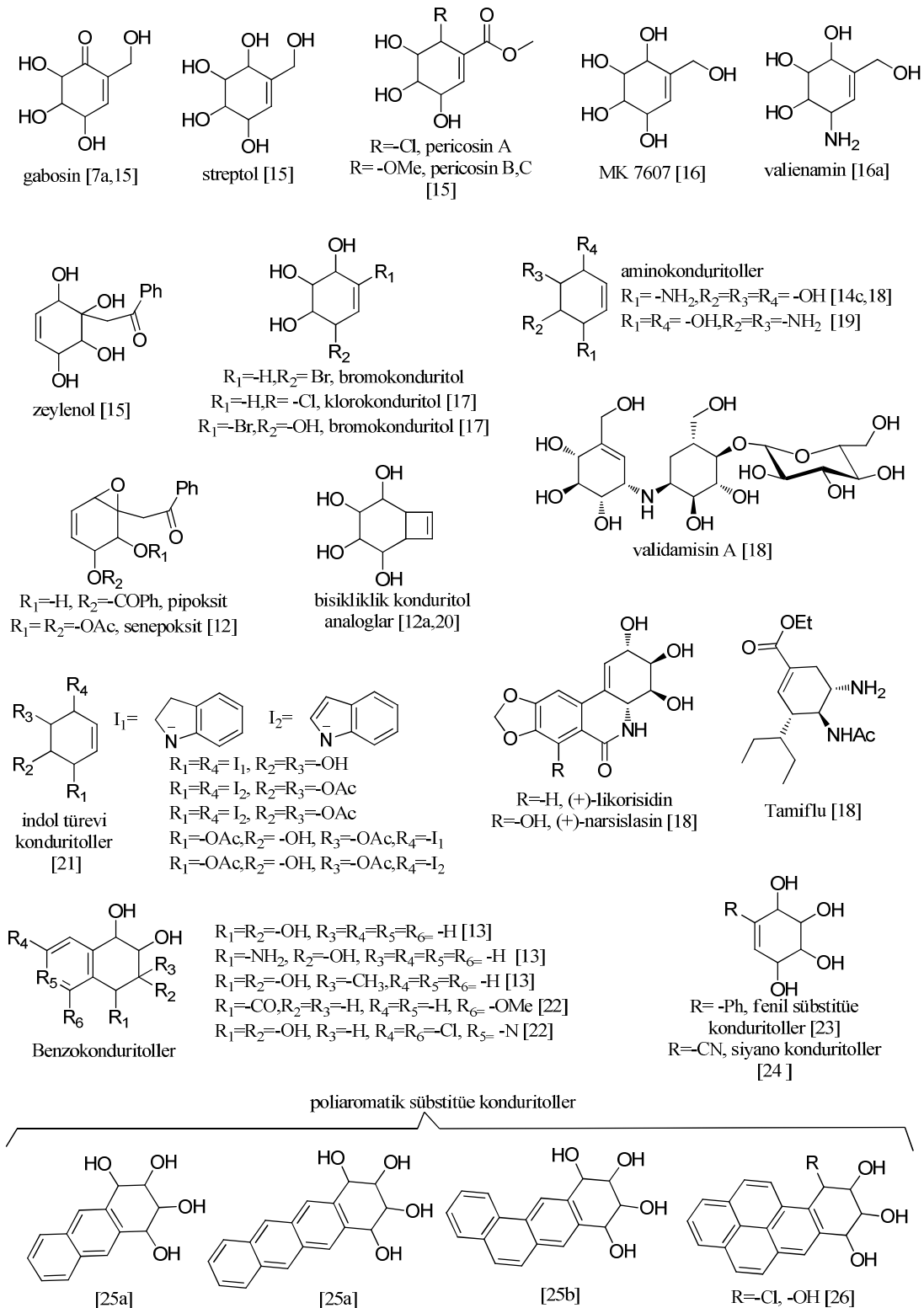
2.2) [8]. Bu bileşikler doğada geniş şekilde bulunmaktadırlar [9]. Konduritol stereoizomerlerinden konduritol A ve F doğal olarak bulunur [10].



Şekil 2.2. Siklohekzentetrol (konduritol) yapıları

Konduritol A küpler tarafından *Marsdenia condurango* kabuğundan izole edilirken, konduritol F (leucanthemitol) ise Plouvier tarafından *Chrysanthemum leucanthemitum*'den izole edilmiştir. Konduritol F daha sonra birçok bitkide bulunmuştur [8a, 11]. Konduritol A'nın ilk başarılı sentezi Nakajima ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir [12]. Farklı zamanlarda sırayla farklı sentetik yöntemlerle konduritol stereoizomerleri sentezlenmiş ve konduritollerin alfabetik sıra ile adlandırılması onların keşfedilme sırasına göre yapılmıştır [13].

Siklohekzen halka iskeletine sahip birçok doğal ve sentetik konduritol ve ilgili mono, bisiklo, polisiklo bileşiklerin bromo, kloro, amino, hidroksimetil vd. süstitüe türevlerinin sentezleri ve biyoaktiviteleri farklı yıllarda rapor edilmiş ve bu bileşiklere ait yapılar şekil 2.3'de gösterilmiştir [12, 14].

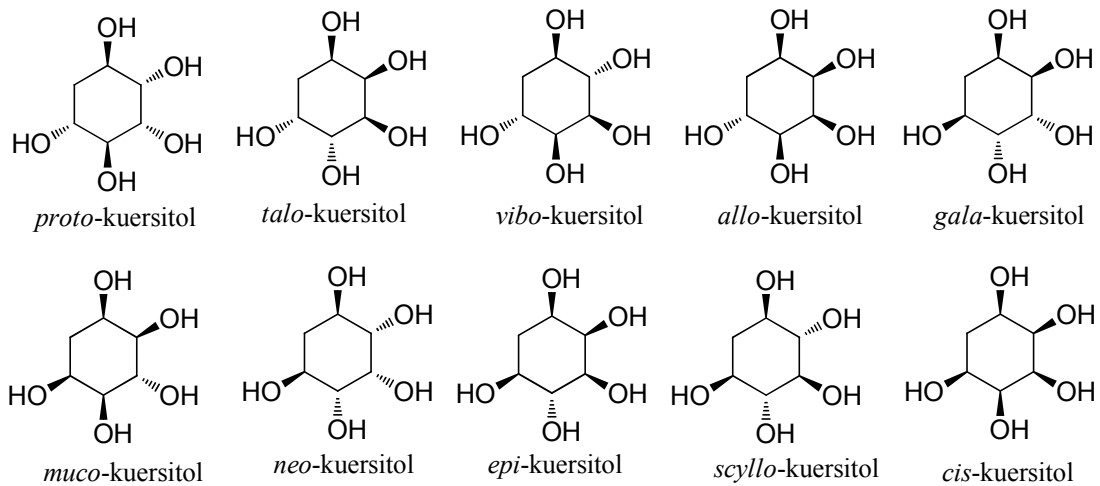


Şekil 2.3. Sikloheksen yapısı içeren doğal ve sentetik bileşikler

2.1.2. Sikloheksanpentoller

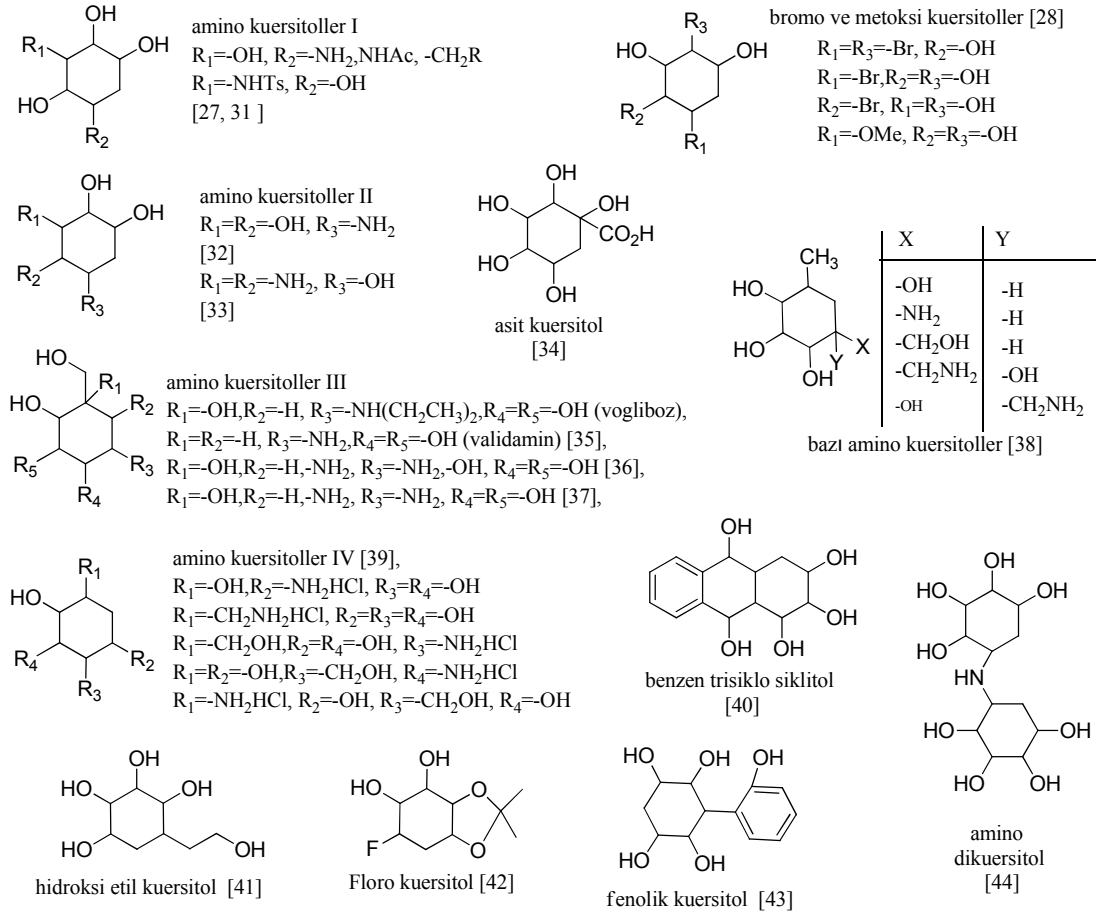
Halka üzerinde beş hidroksil grubu içeren sikloheksanpentoller, siklitol sınıflarından biridir. İlk bilinen sikloheksanpentol, bir *Quercus* cinsi meşe palamutu ağacından izole edilen dekstrorotari siklitol'dür. Bundan dolayı bu ilk elde edilen pentol bileşiğine 'ilk' anlamına gelen *proto-* öneki ile birlikte *proto-*kuersitol olarak ismi verilmiştir. Bundan sonra literatürde altı karbonlu siklopentoller için genel olarak kuersitol adı kullanılmıştır [27].

Kuersitoller, muhtemel onaltı stereoizomer şeklinde bulunabilirler. Bunlardan dört tanesi simetriktir, kalan onikisi de altı optikçe aktif enantiomerik çiftten meydana gelir. Optikçe aktif olanları doğada bulunur ve yalnızca bitkilerde vardır [28]. Bu doğal olanları sırasıyla, (+)-*proto-*, (-)-*proto-*kuersitol ve (-)-*vibo-*kuersitol bileşikleridir. 1960 yılına kadar sentezi bilinmeyen kuersitollerin dördü simetrik, altısı enantiomer çift olmak üzere on stereoizomeri (*proto-*, *talo-*, *vibo-*, *allo-*, *gala-*, *muco-*, *neo-*, *epi-*, *scyllo-*, *cis-*) farklı yöntemler kullanılarak günümüze kadar sentezlenmiştir (Şekil 2.4) [29]. Bu stereoizomerlerden *proto-*kuersitol, amino sübstitüe polihidroksi sikloheksanoidler ve ilgili bileşiklerin sentezinde potansiyel bir aday olarak çoğu zaman kullanılmıştır [27a].



Şekil 2.4. Sikloheksanpentol stereoizomerleri

Literatürde rapor edilmiş sikloheksanpentol iskeletine sahip bazı sübstitüe siklitol yapılarına Şekil 2.5'de yer verilmiştir [27c, 28, 30].

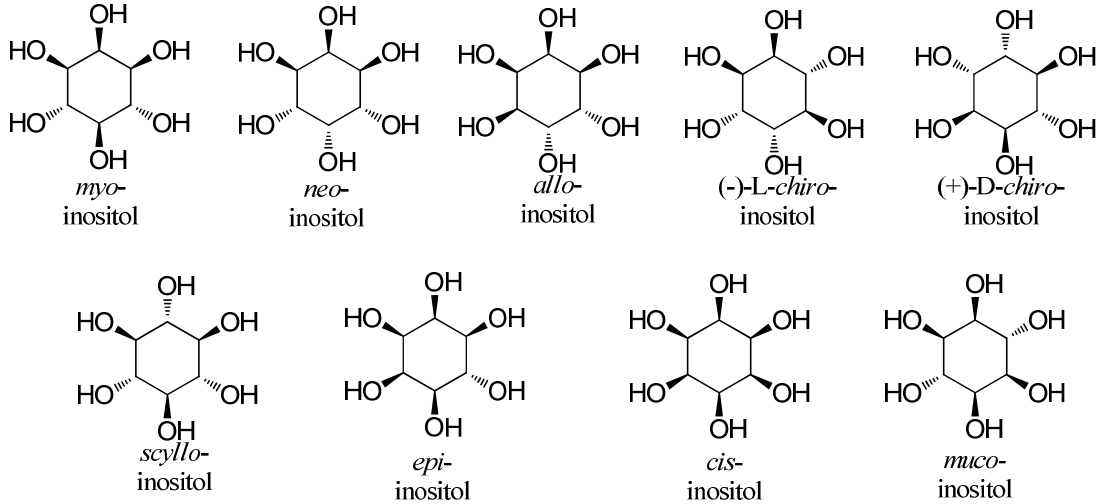


Şekil 2.5. Sikloheksanpentol iskeletinde bileşikler

2.1.3. Sikloheksanheksoller

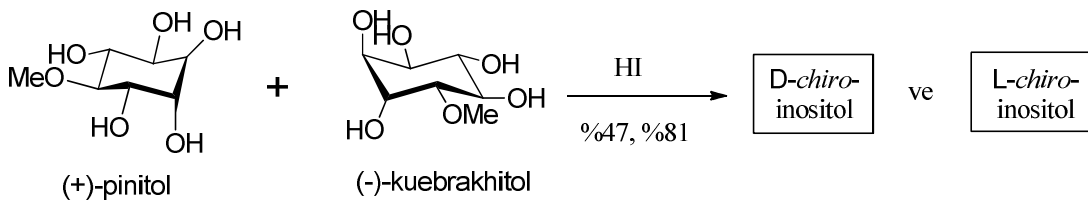
Hekzahidroksisikloheksanlar karbasiklik moleküllerin ilginç bir grubudur [45]. Bu bileşikler genel olarak inositoller olarak bilinir. İlk inositol 1850’de et ekstresinden izole edilmiştir [46]. İnositol ismi Yunancada ‘kas’ demek olan ‘inos’ kelimesinden türetilmiştir [47]. İnositoller karbohidratların karbasiklik ailesinin önemli bir bölümünü oluşturduğu için karbohidratlar olarak sınıflandırılabilir. Ama yinede inositol kimyası, ilgili bileşiğin halka oksijeninin olmaması ve ikincil hidroksillerin varlığından dolayı çok farklıdır. Sonuç olarak onlar ne anamolik reaksiyonlara maruz kalır ne de açık zincir formları ile dengededir [48].

İnositollerin dokuz tane stereoizomeri vardır: *myo-*, *neo-*, *allo-*, (-)-*L-chiro-*, (+)-*D-chiro-*, *scyllo-*, *epi-*, *cis-*, *muco-* inositoller (Şekil 2.6) [49].



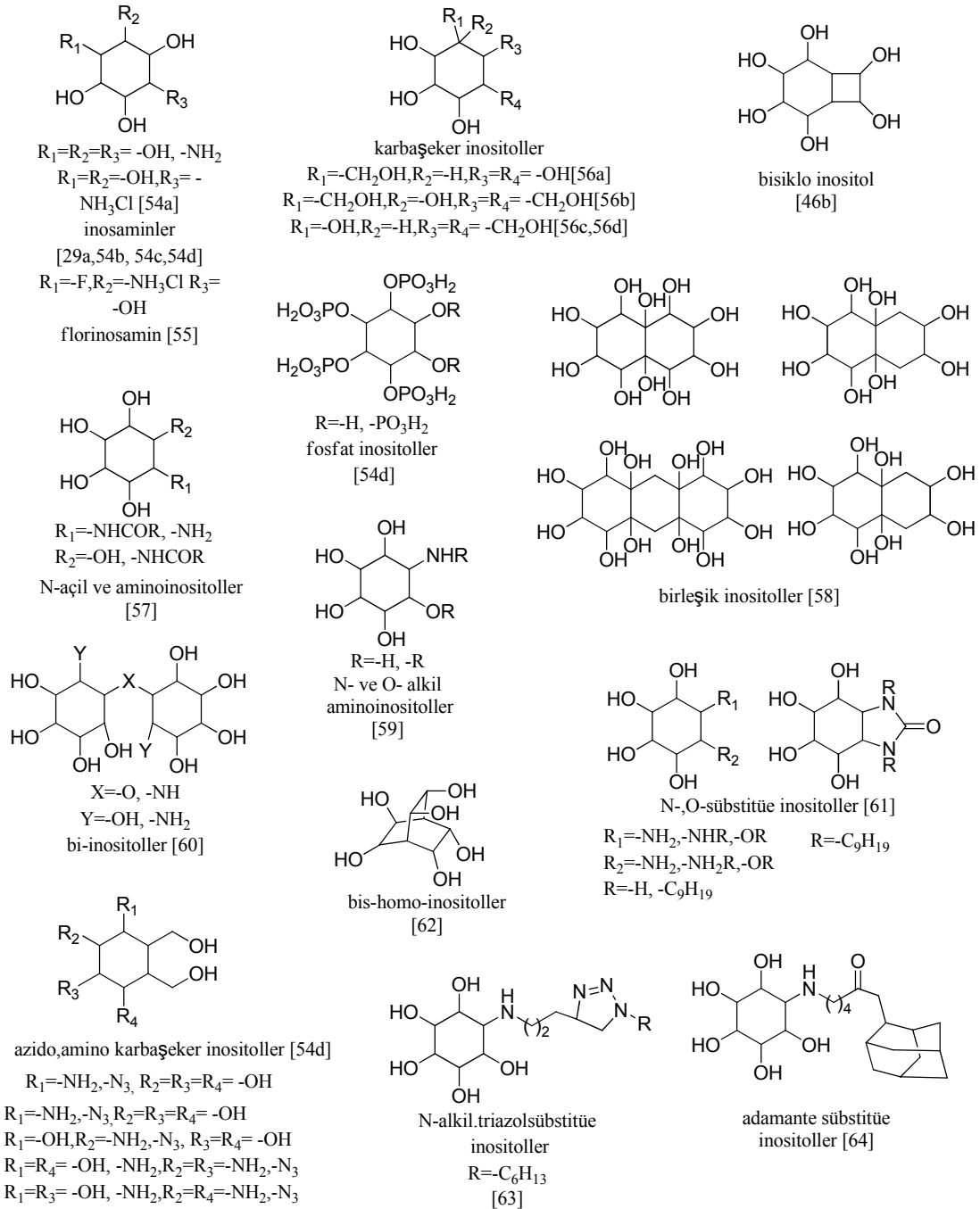
Şekil 2.6. Sikloheksanheksol stereoizomerleri

Bu stereoizomerlerden *myo*-inositol yaygın olarak yaşayan organizmalarda yani doğal olarak bulunur ve ucuzdur [45, 46a]. *myo*-İnositol'un yanında doğada, D- ve L-*chiro*-, *neo*- ve *scyllo*-inositol bileşikleri bulunurken, *cis*-, *epi*-, *allo*- ve *muco*-inositoller doğal olmayıp sentetik ürünlerdir [50]. *myo*-İnositol, gıdalarda (fasülye), fındık, kavun ve portakalda bulunur. Balık organlarında, ıhlamur ve Hindistan cevizinde *scyllo*-İnositol bulunurken; D-*chiro*-inositol karabuğday, bitkiler ve tohumlarda ve de *neo*-inositol'de memeli dokularında bulunmaktadır [47]. Diğer yandan doğada nadir bulunan D- ve L-*chiro*-inositoller, doğal olarak oluşan metil eterleri (+)-pinitol ve (-)-kuebrakhitol'den hazırlanabilir [45,48,51] (Şema 2.1). Ayrıca D- ve L-*chiro*-inositol, inositol ailesinin tek optikçe aktif çiftidir [52].



Şema 2.1. *chiro*-inositollerin hazırlanması

Doğal olarak oluşan *myo*- ve *chiro*- inositol birçok siklitol ve türevlerinin sentezinde potansiyel çıkış maddeleridir. Bunun yanında inositol ve türevlerinin elderleri ile ilgili birçok çalışma son zamanlarda rapor edilirken bu çalışmalarda elde edilen sikloheksanheksol yapısındaki süstitüe bileşiklere şekil 2.7'de yer verilmiştir [45,51,53].

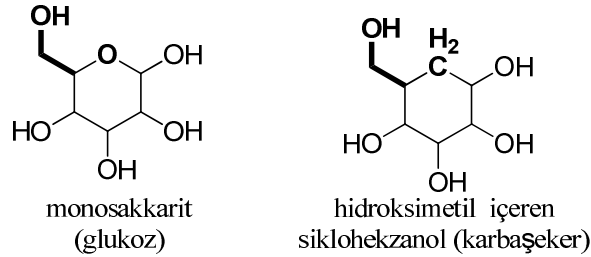


Şekil 2.7. Süstitüe sikloheksanheksoller

2.1.4. Hidroksimetil içeren sikloheksanoller

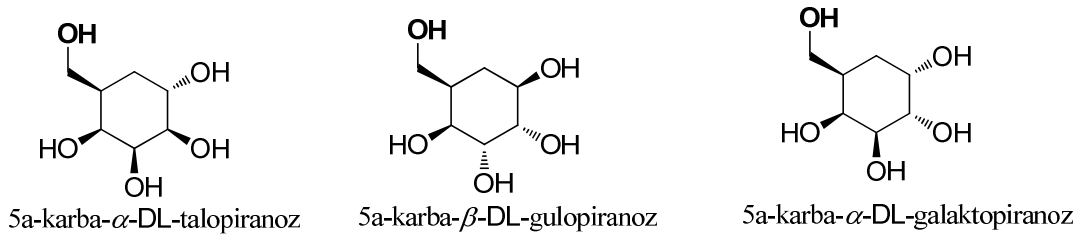
Sikloheksan iskeleti üzerinde hidroksimetil ($-CH_2OH$) grubu içeren polihidroksi süstitüe bileşikler, monosakkarit (şeker) benzeri yapılarıdır. Bir monosakkaritin halka oksijeni metilen grubu ile yerdeğıştirdiğinde siklitol alt sınıflarından biri olan karbaşeker oluşur (Şekil 2.8). Hidroksimetil içeren sikloheksanoidler ilk olarak

1966-1968 yıllarında McCasland ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş ve bu moleküllere pseudo (yalancı)-şeker ismi verilmiştir. Günümüzde ise bunlar daha çok karbaşekerler olarak bilinmektedir [65].



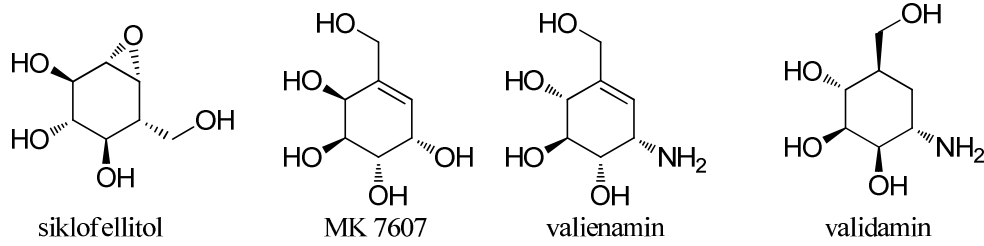
Şekil 2.8. Glukoz ve karbaşeker yapıları

Karbaşekerler, siklik monosakkarit analogları olup karbapiranozlar olarak da adlandırılmaktadır. Karbapiranozlar doğada nadir bulunur, fakat onlar doğal ve biyoaktif ürünlerin yapısal altbirimleri olarak bulunabilmektedir. 5a-karba- α -DL-talopiranoz ilk McCasland ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. Buna takiben daha sonra 5a-karba- α -DL-galaktopiranoz ve 5a-karba- β -DL-gulopiranoz sentezlenmiştir. 5a-karba- α -DL-galaktopiranoz *streptomyces sp.*'un et suyu fermentasyonundan izole edilmiştir (Şekil 2.9) [65].



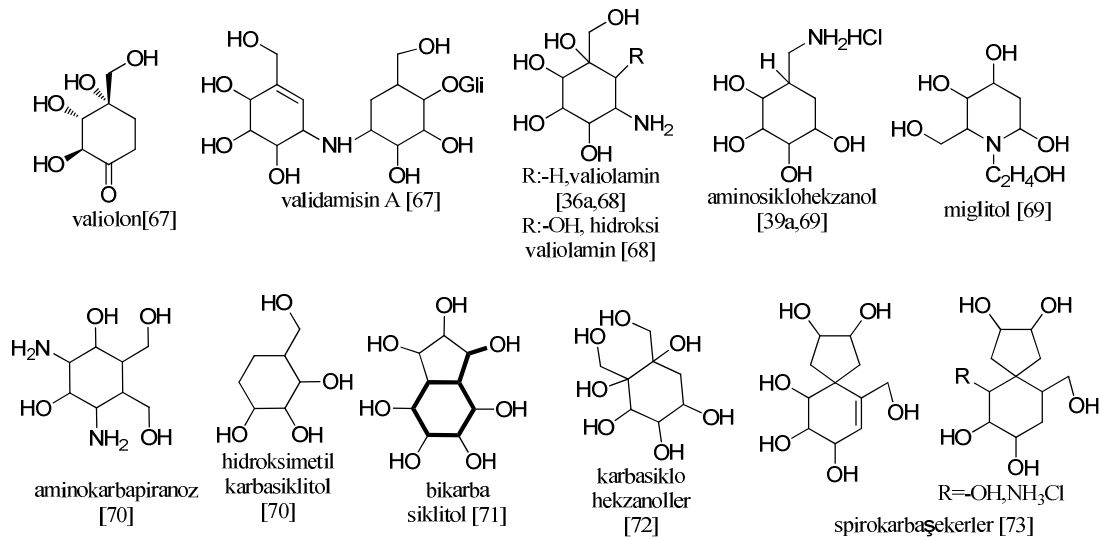
Şekil 2.9. Bazı karbapiranozlar

5a-Karba- α -DL-galaktopiranoz, siklofellitil (*phellinus sp.*'den izole edildi) yada MK 7607 (*curvularia eragestrides*'den izole edildi) doğrudan doğal kaynaklardan izole edilmiştir. Diğer yandan amino süstitüe karbaşekerler, valienamin ve validamin birçok kompleks molekülün alt birimlerinde yer alır (Şekil 2.10) [29b].



Şekil 2.10. Hidroksimetil içeren süstitüe sikloheksanoller

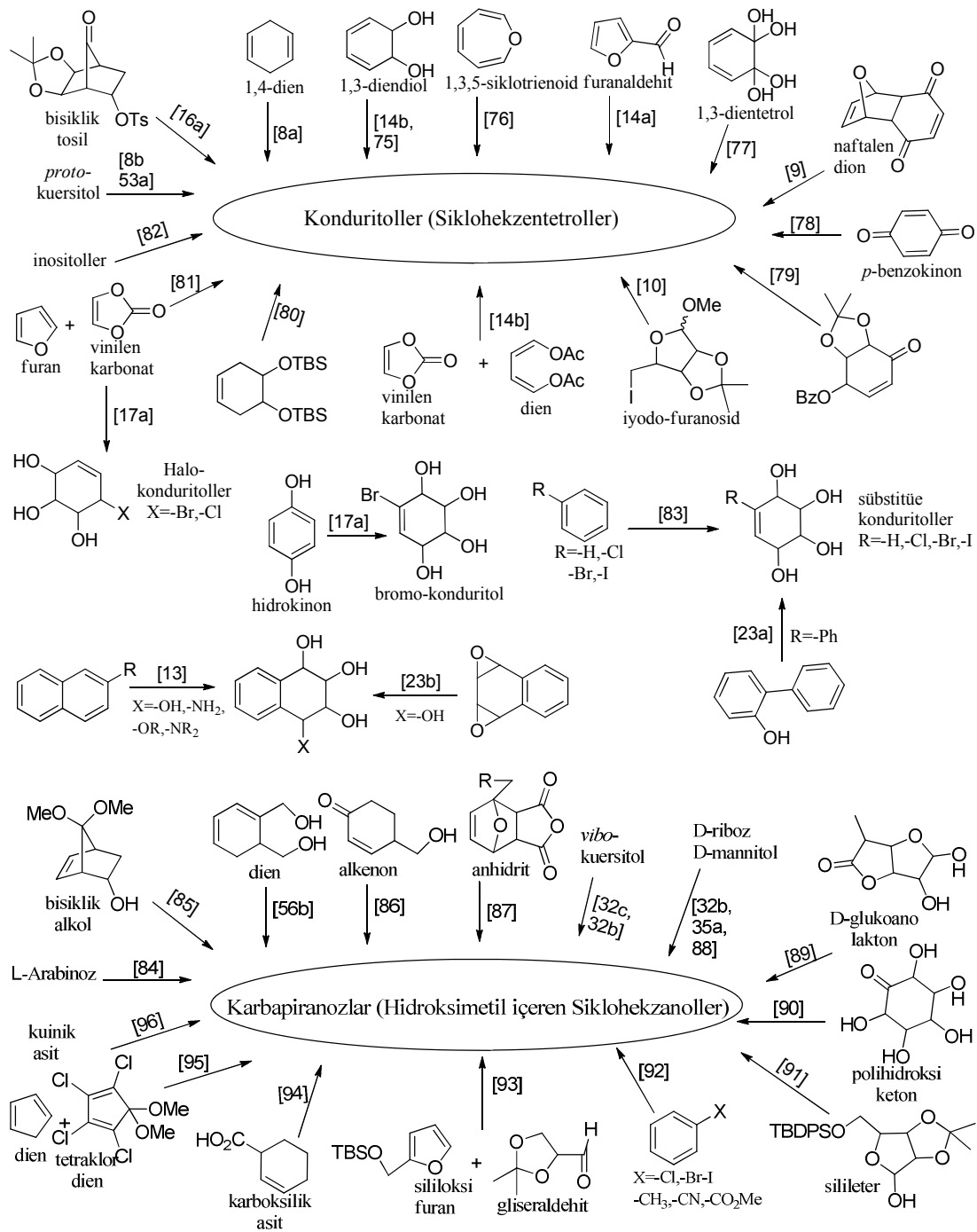
Önceden sentezlenmiş farklı hidroksimetil içeren bazı süstitüe karbaşekerlerin yapıları Şekil 2.11’de özetlenmiştir [65, 66].



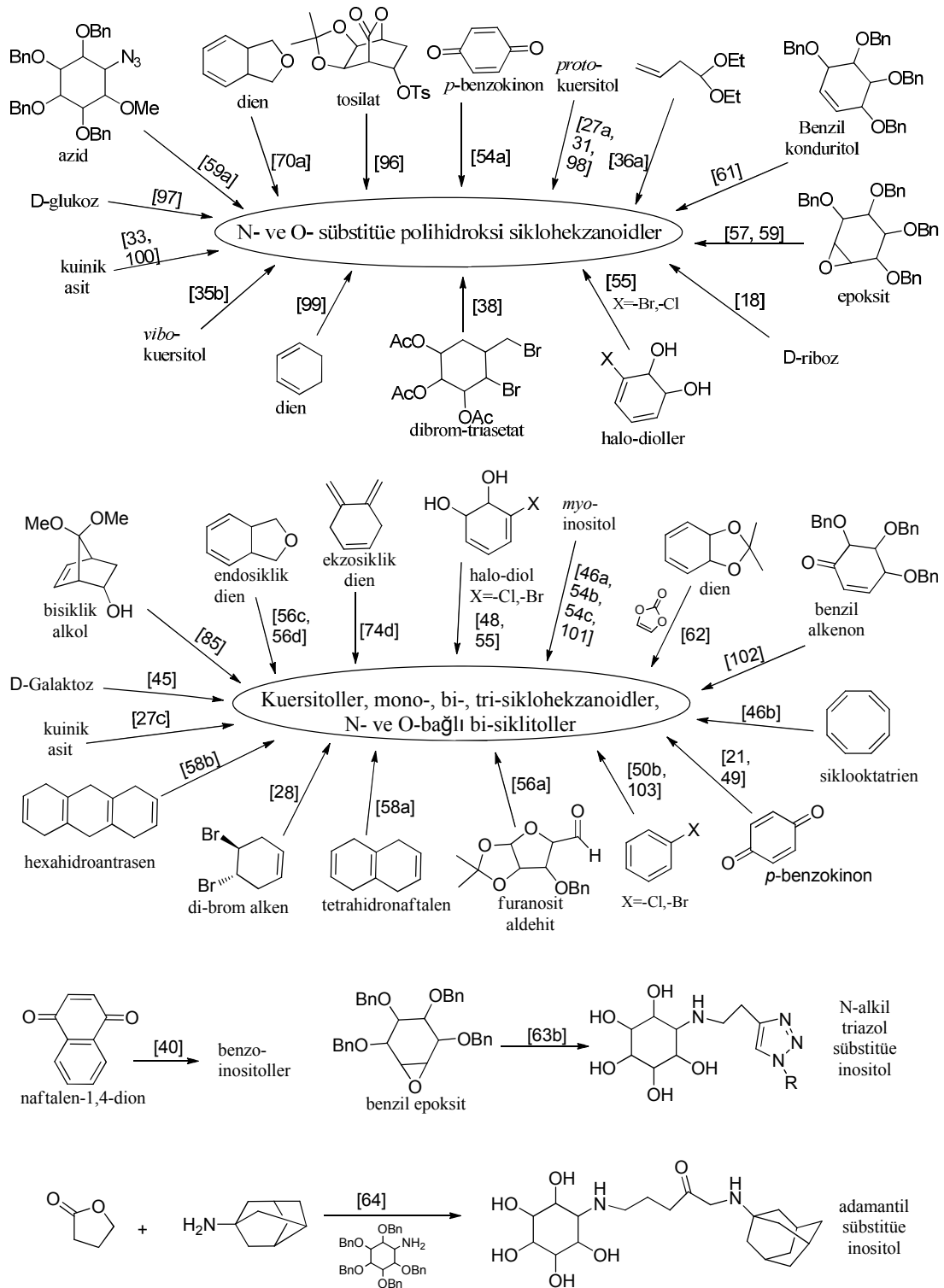
Şekil 2.11. Farklı ve hidroksimetil grubu içeren süstitüe bazı sikloheksanoller

2.2. Polihidroksi Sikloheksanoidleri Eldeleri

Literatürde bazı süstitüe polihidroksi sikloheksanoid bileşiklerin özetleri verilmiştir [6b, 7b, 19b, 39b, 54d, 65, 66, 74]. Bu çalışmalarda elde edilen bileşikler ve çıkış maddeleri Şema 2.2’de özetlenmiştir.



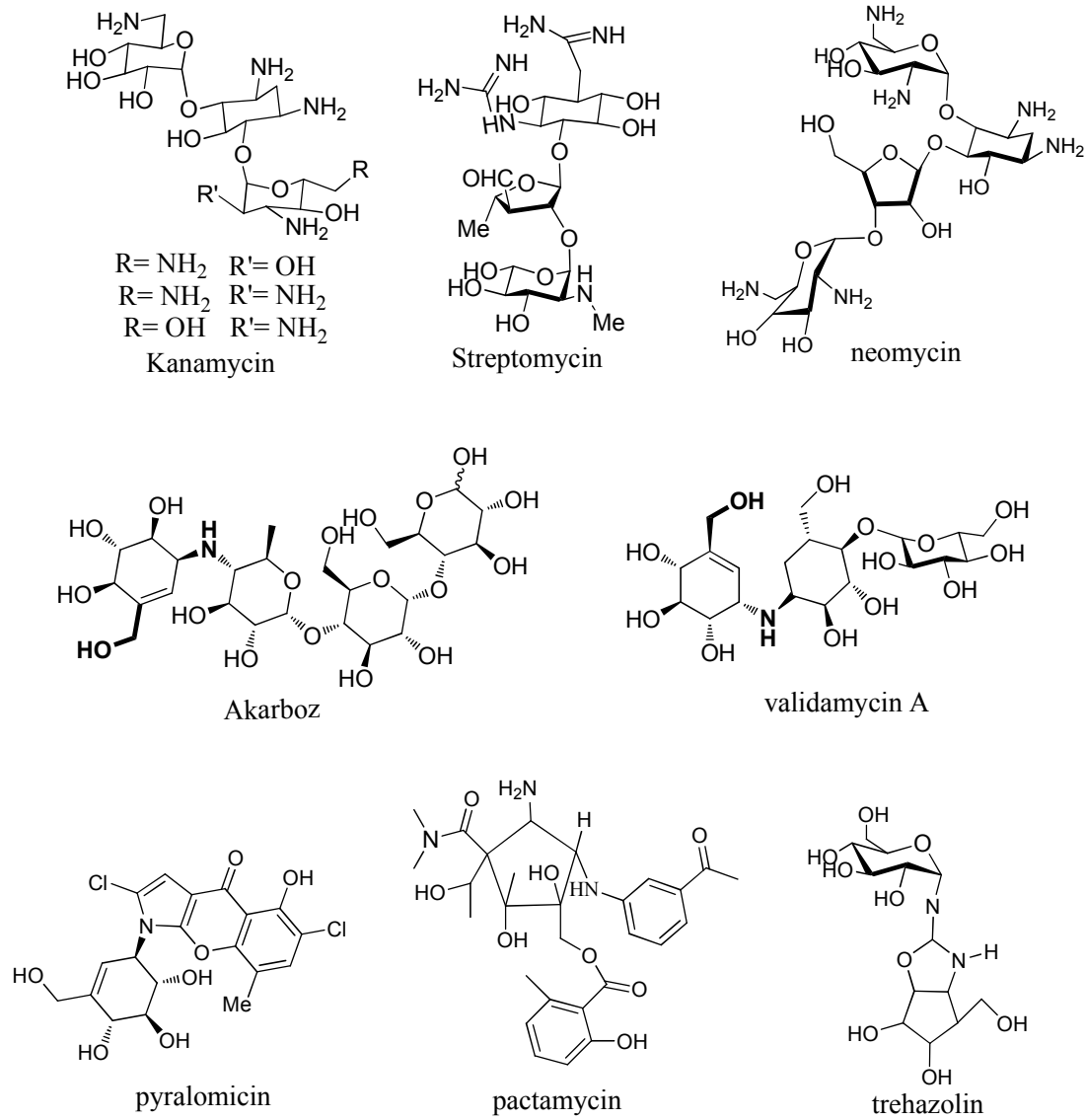
Şema 2.2. Bazı substitüe polihidroksi sikloheksanoidlerin eldesi için çıkış maddeleri



Şema 2.2. Bazı sübtitüe polihidroksi sikloheksanoidlerin eldesi için çıkış maddeleri (devam)

2.3. Polihidroksi Sikloheksanoidlerin Biyolojik Önemi

Amino süstitüe sikloheksanoid bileşikleri, kanamycin, neomycin ve streptomycin gibi aminoglikozid-antibiyotikler, akarboz, validamycin A, pyralomicin, pactamycin ve trehazolin gibi biyoaktif, doğal ve antibiyotik özellikteki molekülün yapısal alt birimlerini oluştururlar (Şekil 2.12). Bu maddeler, insanlar, hayvanlar ve bitkilerdeki birçok hastalığın tedavisinde geniş olarak kullanılır. Kanamycin, neomycin ve streptomycin, bakteriyel enfeksiyonlarda; akarboz, glukosidaz inhibitörü olup diyabet (tip II) tedavisinde; validamycin A bir antibiyotiktir ve bitkilerdeki hastalıkların tedavisinde kullanılır [67].



Şekil 2.12. Bazı aminoglikozid-antibiyotikler ve biyoaktif, doğal ve antibiyotik bileşikler

Bu polihidroksi sikloheksanoid yapısındaki bileşikler genelde glukosidaz inhibitörleri, hücrelerarası tanınma ve sinyal iletimi [39a, 104] ve hücre gelişim düzenleyicisi [105] olarak değerlendirilir. Diğer taraftan anti-diyabet, anti-obezite, anti-influenza (anti-grip), anti-kanser, anti-mikrobiyal, herbisidal [16a], anti-tümör, anti bakteriyel [106], anti-fungal [107], anti-lösemi [17b], anti-HIV [108], anti-feedant (beslenme önleyici), anti-hiperglisemi [21] gibi bazı biyolojik aktivitelere bu bileşikler sahiptir [35a, 88].

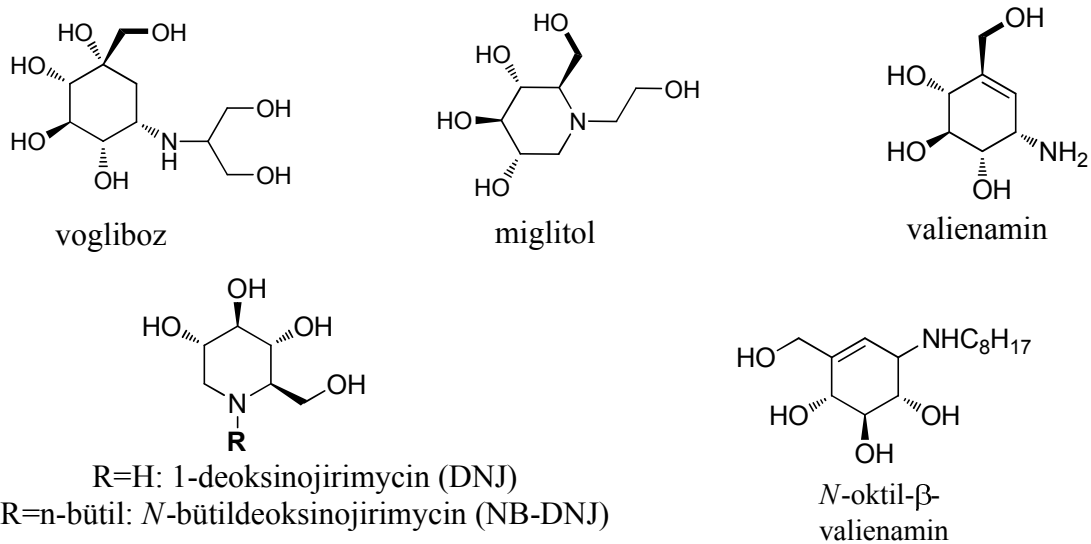
Glukosidaz inhibisyon özelliği yeni ilaç geliştirmede önemli bir rol oynamaktadır [13]. Bu siklik polioller şeker benzeri moleküllerdir ve şekerler gibi endosiklik oksijenleri yoktur [95]. Bu durum onları hidrolitik olarak kararlı kılmakta ve şekerlerden daha güçlü ilaç adayları olarak değerlendirilmelerini sağlamaktadır [94]. Bu nedenle polihidroksi sikloheksanoidler ve türevleri çoğu zaman glukosidaz inhibitörleri olarak değerlendirilmekte ve de yeni ilaç adaylarının belirlenmesinde umut vaat edici olabilmektedir [70b].

Çoklu hidroksil sikloheksan iskeletindeki bileşikler belirli karbohidrat süreç enzimlerine (glukosidazlar) karşı inhibitör etki göstermesi onları bazı karbohidrat aracılı hastalıklarda (diyabet, obezite, kanser ve viral enfeksiyonlar (AIDS ve grip)) tedavi amaçlı kullanılmalarını sağlamaktadır [34, 66b].

Bazen bu karbosiklik polihidroksi bileşikler, enzimlere karşı inhibitör etki göstermelerinin yanında kendi yapılarında bulunan farklı sübstitüentlerin katkıları ile ilgili enzimlere karşı aktivatör etki gösterebilmektedir. Bu durum Pompe ve Gaucher hastalığı gibi bazı lizozomal depolama hastalıkları için önemlidir. Bu adı geçen hastalıklar, biyolojik süreçlerden sorumlu enzimlerin görevlerini yerine getirememesi veya etkinliğinin azalmasında ortaya çıkmaktadır. Polihidroksi sikloheksanoidlerin ilgili enzimleri aktive etmesi bu lizozomal depolama rahatsızlıklarının tedavisinde umut vaat edici olmaktadır. Aktivatör özelliklerdeki polihidroksisikloheksanlar farmakolojik çiperonlar (destekleyici veya yardımcı) olarak ele alınmaktadırlar [59a, 61, 63, 64, 98a].

İnositollerin hücreler arası sinyal iletimi ve hücreler arası düzenleyici görevlerinin yanı sıra özel olarak *epi*-inositol, anti-depresant ilaç olarak değerlendirilir. Çünkü bu bileşik, beyindeki *myo*-inositol reseptörleri ve Li^+ iyonu ile etkileşebilmektedir [53b]. *myo*-İnositol'un yanında inositol fosfatlar ökaryot hücrelerde ikincil mesajcı olarak önemli rol üstlenirler [86]. Diğer yandan *scyllo*-inositoller, Alzheimer hastalık tedavisinde önemli iyileştirici etkileri söz konusudur [47].

Özellikle aminosikloheksanoidlerin farmakolojik olarak önemli aktiviteleri söz konusudur. Bu bileşiklerden 1-deksinojirimycin (DNJ) α - ve β - glukosidaz inhibitör aktiviteye sahip olup aminoglikozid antibiyotiklerin yapısal parçalarından biridir [66b]. Ayrıca güçlü birer α -glukosidaz inhibitörü olmaları yanında piyasada diyabet (tip II) ilacı olarak satılan vogliboz, akarboz (Glucor^R veya precose^R), N-oktil- β -valienamin, miglitol (*N*-hidroksietil-DNJ) (Glyset^R), miglustat (*N*-n-bütil-DNJ) (Zavesa^R) ve valienamin (Basen^R) aminosikloheksitol bileşikleridir (Şekil 2.11 ve Şekil 2.13). Bunun yanında bunlardan miglitol ve miglustat Gaucher hastalığı için de kullanılır [98b, 109]. Tüm bunlara ilave olarak gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı veteriner ilaçlarında ve dolayısıyla hayvan hastalıklarının tedavisinde de aminosiklitoller kullanılmaktadır [110].



Şekil 2.13. Bazı α -glukosidaz inhibitörleri ve diyabet ilaçları

Son olarak siklohekzentetroller (konduritoller), siklohekzanpentoller (*proto*-kuersitol gibi) ve siklohekzanheksoller (*myo*-inositol gibi), bazı doğal ürünler ve biyolojik olarak önemli moleküllerin hazırlanmasında potansiyel olarak önemli anahtar ara ürün olma özelliklerine sahiptir [10].

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak Heidoph MR Hei- Standart marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde Heidoph Laborota 4001 ve Bibby marka döner buharlaştırıcı cihazı kullanıldı. Tartımlar Shimadzu marka terazi de yapıldı.

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları Barnstead/electrothermal 9200 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edildi.

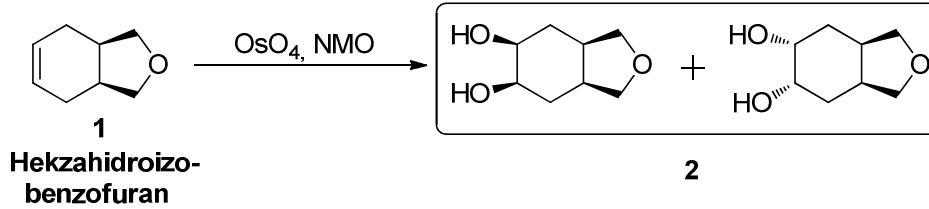
NMR spektrumları VARIAN Marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

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

3.2. Deneysel Çalışmalar

Stereospesifik olarak bazı siklohekzanoit bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirmek için hidroizobenzofuran [10] başlangıç maddesinden çıkılarak bir dizi reaksiyon basamakları tasarlandı. Bu sentezlerin, OsO₄ ile *cis*- hidroksilasyon, asetatlama, *m*-CPBA ile epoksidasyon, sülfamik asit katalizli halka açılması ve *trans*-hidroksilasyon ve de son olarak asetil gruplarının hidrolizi ile başarılabileceği öngörüldü.

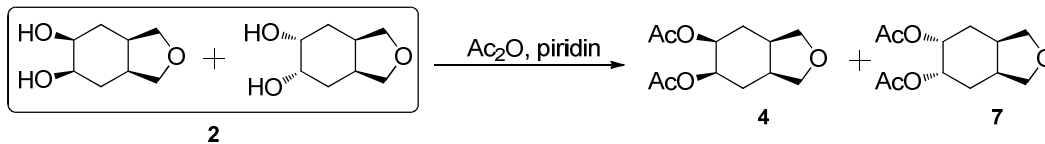
3.2.1. Hekzahidroizobenzofuran (1) OsO₄ ile Hidroksilasyon Ürünleri Oluşumu



Şema 3.1. 2 nolu karışımın sentezi

Hekzahidroizobenzofuran (1) (3.7 g, 29.80 mmol) 20 mL aseton içerisinde çözülüp 10 ml suda çözünen n-metil morfolin-n-oksit (5.24 g, 44.69 mmol) ilave edildi. Asetonda hazırlanmış 10 mL % 60'lık OsO₄ reaksiyon ortamına N₂ atmosferinde 0 °C'de reaksiyon ortamına enjekte edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 gün manyetik olarak karıştırıldı. Herhangi bir ayırma yapmaksızın reaksiyon çözücüsü uçuruldu. Elde edilen kalıntı 10 g silikada EtOAc ile süzülüp ürün karışımları saflaştırıldı. Geriye 4.4 g renksiz sıvı ürün elde edildi.

3.2.2. (3aR,5S,6R,7aS)- oktahidroizobenzofuran-5,6-diil diasetat (4) ve (3aR,5R,6S,7aS)- oktahidroizobenzofuran-5,6-diil diasetat (7) Sentezi

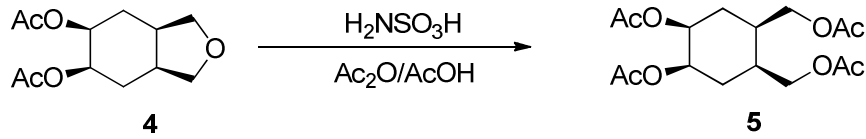


Şema 3.2. 4 ve 7 nolu bileşiklerin sentezi

Hidroksilasyon ürün karışımı (2) (4.4 g, 27.81 mmol) piridin (7 mL) de çözülüp üzerine Ac₂O (10 mL) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyona girmeyen fazla piridin ve Ac₂O buzlu su HCl (% 5) ile hidroliz edildi. Karışım sırasıyla DCM (300 mL), doygun sulu NaHCO₃ çözeltisi, su ile ekstrakte edilip Na₂SO₄ ile kurutuldu. Solüsyon düşük basınç altında (20°C, 25 mmHg) evaoperatörde uzaklaştırılarak kahverengi kalıntı (6.3 g) elde edildi. Kalıntı silika gel kolonunda (CC) 20 g silika kullanılarak EtOAc/Hekzan (4:1) ile süzülerek fraksiyonlara ayrıldı. Fraksiyonlar birleştirilip evaoperatörde uzaklaştırılarak

(3*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-oktahidroizobenzofuran-5,6-diil diasetat (**4**) (4.30 g, % 64) renksiz sıvı ve (3*aR*,5*R*,6*S*,7*aS*)-oktahidroizobenzofuran-5,6-diil diasetat (**7**) (1.53 g, %23) beyaz katı olarak elde edildi.

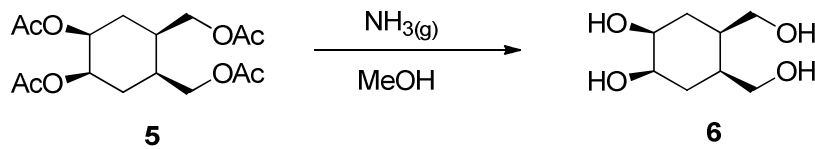
3.2.3. (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2-diil diasetat (**5**) Sentezi



Şema 3.3. **5** nolu bileşiğin sentezi

(3*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-oktahidroizobenzofuran-5,6-diil diasetat (**4**) (1.40 g, 5.78 mmol) üzerine 15 mL Ac₂O/AcOH (1:1) oda sıcaklığında ilave edildi. Ardından katalitik miktarda H₂NSO₃H (84 mg, 0.87 mmol) eklenerek oluşan karışım reflüks sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde oda sıcaklığına getirilen karışım, su (20 mL) ve eter (200 mL) ilave edilip HCl (5 damla) ile asitlendirildi. Eter fazı üç kez doygun NaHCO₃ (100 mL) ve su (100 mL) ile yıkayıp, organik faz susuz MgSO₄ ile kurutuldu. Organik faz evaporatörde uzaklaştırılarak elde edilen kalıntı silika-jel (6 g) kolonu (CC) kullanılıp, süzülüp saflaştırılarak (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2-diil diasetat (**5**) (1.55 g, %78) beyaz katı olarak elde edildi.

3.2.4. (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1,2-diol (**6**) Sentezi

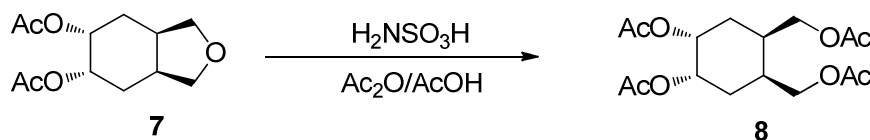


Şema 3.4. **6** nolu bileşiğin sentezi

(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2-diil diasetat (**5**) (0.4 g, 1.16 mmol) mutlak metanol (30 mL) içerisinde çözüldü. Oluşan solüsyona oda

sıcaklığında 1 saat boyunca kuru $\text{NH}_3(\text{g})$ ile içerisinde geçirildi. İçerisinden geçirilen kuru $\text{NH}_3(\text{g})$ durdurularak reaksiyon balonun ağzı kapatıldı. Karışım oda sıcaklığında 1 gece boyunca karıştırıldı. Ardından solvent ve oluşan asetamid evaporatörde uzaklaştırılarak (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1,2-diol (**6**) (0.176 g, % 86) renksiz vizkoz olarak elde edildi. Tetrol (**6**) 10 mL MeOH/EtOAc (4:1) içerisinde kristallendirilerek (0.112 g, % 55) renksiz katı olarak elde edildi.

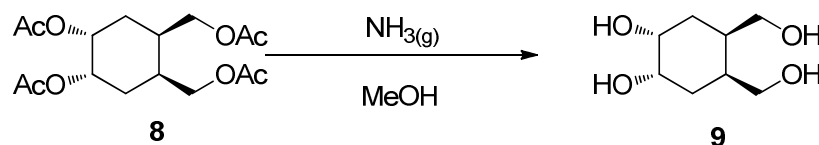
3.2.5. (1*R*,2*S*,4*S*,5*R*)-4,5-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2-diil diasetat (**8**) Sentezi



Şema 3.5. **8** nolu bileşiğin sentezi

(3*aR*,5*R*,6*S*,7*aS*)-oktahidroizobenzofuran-5,6-diil diasetat (**7**) (0.90 g, 3.71 mmol) üzerine 10 mL $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$ (1:1) oda sıcaklığında ilave edildi. Ardından katalitik miktarda $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$ (54 mg, 0.56 mmol) eklenerek oluşan karışım reflüks sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde oda sıcaklığına getirilen karışım **5** nolu bileşiğin sentezindeki prosedür uygulanarak elde edilen kalıntı silika-gel kolonunda süzülüp saflaştırılarak (1*R*,2*S*,4*S*,5*R*)-4,5-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2-diil diasetat (**8**) (1.02 g, %80) renksiz sıvı olarak elde edildi.

3.2.6. (1*R*,2*S*,4*S*,5*R*)-4,5-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1,2-diol (**9**) Sentezi

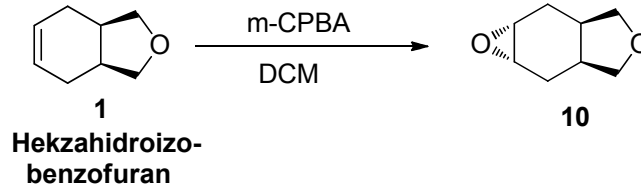


Şema 3.6. **9** nolu bileşiğin sentezi

(1*R*,2*S*,4*S*,5*R*)-4,5-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2-diil diasetat (**8**) (0.3 g, 0.87 mmol) mutlak metanolde çözünüp içerisinde 1 saat boyunca kuru $\text{NH}_3(\text{g})$ geçirilerek

6 nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi. (1*R*,2*S*,4*S*,5*R*)-4,5-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1,2-diol (**9**) (0.141 g, %92) renksiz , vizkoz sıvı olarak elde edildi.

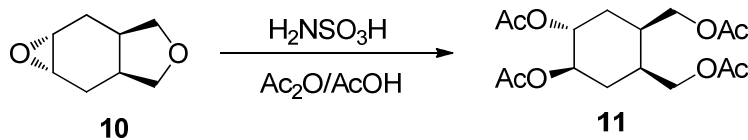
3.2.7. (1*aR*,2*aR*,5*aS*,6*aS*)-oktahidrooksireno[2,3-*f*] izobenzofuran (**10**) Sentezi



Şema 3.7. **10** nolu bileşiğin sentezi

Hekzahidroizobenzofuran (**1**) (2.8 g, 22.55 mmol) 75 ml DCM içerisinde çözüldü. Oluşan karışıma *m*-kloroper-benzoik asit (*m*-CPBA) (6.67 g, 27.06 mmol, %70) ilave edilip oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon nmr ile kontrol edilerek 3 gün sonra reaksiyon bitirildi. DCM (150 mL) ve doymuş sulu NaHSO₃ (200 mL) solüsyonuna reaksiyon karışımı ilave edilerek 30 dakika boyunca şiddetli olarak manyetik olarak karıştırıldı. Organik faz ayrıldı ve önce doymuş NaHCO₃ (2 × 100 mL) ardından takiben su (3 × 400 ml) ile yıkayıp, MgSO₄ üzerinde kurutuldu. Solvent düşük basınç altında uzaklaştırılarak mono-epoksi izobenzofuran (**10**) (2.56 g, % 81) sarı sıvı ve tek ürün olarak elde edildi.

3.2.8. (1*R*,2*R*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2-diil diasetat (**11**) Sentezi

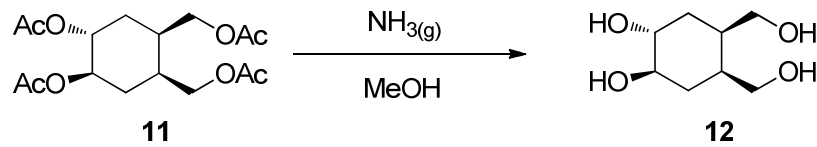


Şema 3.8. **11** nolu bileşiğin sentezi

Mono-epoksi izobenzofuran (**10**) (0.65 g, 4.64 mmol) üzerine 5 mL Ac₂O/AcOH (1:1) oda sıcaklığında ilave edildi. Ardından katalitik miktarda H₂NSO₃H (68 mg, 0.70 mmol) eklenerek oluşan karışım reflüks sıcaklığında 24 saat boyunca

karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde oda sıcaklığına getirilen karışım 5 nolu bileşik sentez prosedürü uygulanarak elde edilen kalıntı silika-jel kolonunda süzülüp saflaştırılarak (1*R*,2*R*,4*R*,5*S*)-4,5-bis(asetoksimetil) sikloheksan-1,2-diil diasetat (**11**) (1.33 g, % 83) renksiz vizkoz sıvı olarak elde edildi.

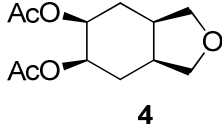
3.2.9. (1*R*,2*R*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1,2-diol (**12**) Sentezi



Şema 3.9. **12** nolu bileşiğin sentezi

(1*R*,2*R*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (asetoksimetil)sikloheksan-1,2-diil diasetat (**11**) (0.45 g, 1.31 mmol) mutlak metanolde çözünüp içerisinden 1 saat boyunca kuru NH_{3(g)} geçirilerek **6** nolu bileşiğin sentez prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi. Tetrol (**12**) (0.121 g, %91) koyu sarı vizkoz sıvı olarak elde edildi.

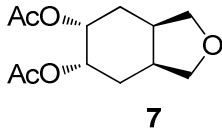
BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR



(3a*R*,5*S*,6*R*,7a*S*)-oktahidroizobenzofuran-5,6-diil diasetat (**4**): 4.4 g (27.81 mmol) Hidroksilasyon ürün karışımı (**2**) piridinde çözülüp Ac₂O ilave edilerek asetatlandırıldı. Gerekli saflaştırma işlemleri yapılarak % 64 verimle **4** nolu bileşik elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla EK 5 ve EK 6'da verilmiştir.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.05 (dd, 2H, J=6.4, 2.7 Hz), 3.79 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.58 (dd, 2H, J=8.2, 5.1 Hz), 2.42 (ddd, 2H, J=14.9, 10.5, 6.0 Hz), 1.99 (s, 6H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.66 (dquentet, 1H, J=3.5 Hz).

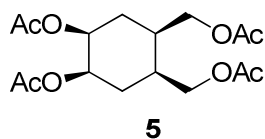
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.2, 71.2, 68.7, 35.6, 26.5, 21.



(3a*R*,5*R*,6*S*,7a*S*)-oktahidroizobenzofuran-5,6-diil diasetat (**7**): 4.4 g (27.81 mmol) Hidroksilasyon ürün karışımı (**2**) piridinde çözülüp Ac₂O ilave edilerek asetatlandırıldı. Gerekli saflaştırma işlemleri yapılarak % 23 verimle **7** nolu bileşik elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla EK 11 ve EK 12'de verilmiştir.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.08 (dd, 2H, J=5.6, 3.3 Hz), 3.88 (t, 2H, J=8.0 Hz), 3.81 (dd, 2H, J=8.0, 5.5 Hz), 2.36 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.83 (dt, 1H, J=4.6 Hz).

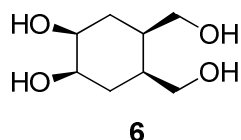
^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.2, 72.1, 69.7, 36.8, 26.5, 21.1.



(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2-diil diasetat (**5**): 1.40 g (5.78 mmol) (3*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-oktahidroizobenzofuran-5,6-diil diasetat (**4**) üzerine $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$ (1:1) ile çözülüp ve $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$ ilave edilerek gerçekleştirilen reaksiyon sonucu furan halkasının açılması sağlandı ve % 78 verimle **5** nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 7 ve EK 8’de verilmiştir.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.13 (m, 2H), 4.06 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H).

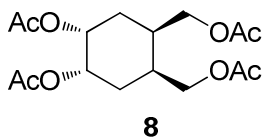
^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.7, 170.1, 68.3, 64.0, 32.9, 28.0, 21.0, 20.8.



(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1,2-diol (**6**): 0.4 g (1.16 mmol) (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2-diil diasetat (**5**) MeOH içerisinde çözülüp içerisinde $\text{NH}_3(\text{g})$ geçirilerek asetat gruplarının uzaklaştırılması sağlanarak % 86 verimle **6** nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 9 ve EK 10’da verilmiştir.

^1H -NMR (400 MHz, D_2O): δ (ppm) = 4.70 (bs, 4H, -OH), 3.89 (m, 2H), 3.60 (dd, 2H, $J=10.8, 6.3$ Hz), 3.50 (dd, 2H, $J=10.8, 7.7$ Hz), 2.11 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).

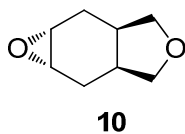
^{13}C -NMR(100 MHz, D_2O): δ (ppm) = 68.0, 61.5, 35.3, 29.0.



(1*R*,2*S*,4*S*,5*R*)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2-diil diasetat (**8**): 0.90 g (3.71 mmol) (3*aR*,5*R*,6*S*,7*aS*)-oktahidroizobenzofuran-5,6-diil diasetat (**7**) üzerine Ac₂O/AcOH (1:1) ile çözünüp ve H₂NSO₃H ilave edilerek gerçekleştirilen reaksiyon sonucu furan halkasının açılması sağlanarak % 80 verimle **8** nolu bileşik elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla EK 13 ve EK 14’de verilmiştir.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.89 (m, 2H), 4.04-3.88 (m, 4H), 2.04 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.87 (s, 6H), 1.55 (m, 1H)

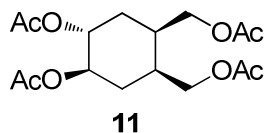
¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.0, 170.0, 70.0, 65.0, 34.6, 28.5, 20.9, 20.7.



(1*aR*,2*aR*,5*aS*,6*aS*)-oktahidrooksireno[2,3-f]izobenzofuran (**10**): 2.8 g (22.55 mmol) Hekzahidroizobenzofuran (**1**) DCM içerisinde *m*-CPBA ile muamele edilerek çift bağın epoksidasyonu gerçekleştirilerek % 81 verimle **10** nolu bileşik elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla EK 15 ve EK 16’da verilmiştir.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.85(m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.16 (bs, 2H), 2.16-2.31 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H).

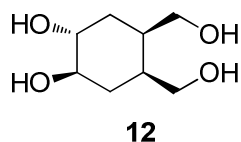
¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 73.2, 50.9, 32.5, 23.7.



(1*R*,2*R*,4*R*,5*S*)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2-diil diasetat (**11**): 0.65 g (4.64 mmol) Mono-epoksi izobenzofuran (**10**) üzerine Ac₂O/AcOH (1:1) ile çözülüp ve H₂NSO₃H ilave edilerek gerçekleştirilen reaksiyon sonucu furan halkasının açılması sağlanarak % 83 verimle **11** nolu bileşik elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla EK 17 ve EK 18’de verilmiştir.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.98 (ddd, 1H, J=13.3, 8.9, 4.5 Hz), 4.87 (ddd, 1H, J=14.0, 11.6, 4.9 Hz), 4.39-4.59 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.7 (2C), 170.2, 170.1, 72.4, 70.0, 65.1, 63.0, 35.9, 33.7, 30.7, 28.6, 21.0, 20.9 (2C), 20.8.



(1*R*,2*R*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1,2-diol (**12**): 0.45 g (1.31 mmol) (4*R*,5*S*)-4,5-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2-diil diasetat (**11**) MeOH içerisinde çözülüp içerisinde NH_{3(g)} geçirilerek asetat gruplarının uzaklaştırılması sağlanarak % 91 verimle **12** nolu bileşik elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla EK 19 ve EK 20’de verilmiştir.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) = 4.55 (bs, 4H, -OH), 3.54-3.65 (m, 6H), 2.19-2.22 (m, 2H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.60-1.81 (m, 1H), 1.21-1.42 (q,1H).

¹³C-NMR(100 MHz, D₂O): δ (ppm) = 74.6, 73.3, 63.6, 59.5, 39.6, 37.0, 34.0, 31.1.

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

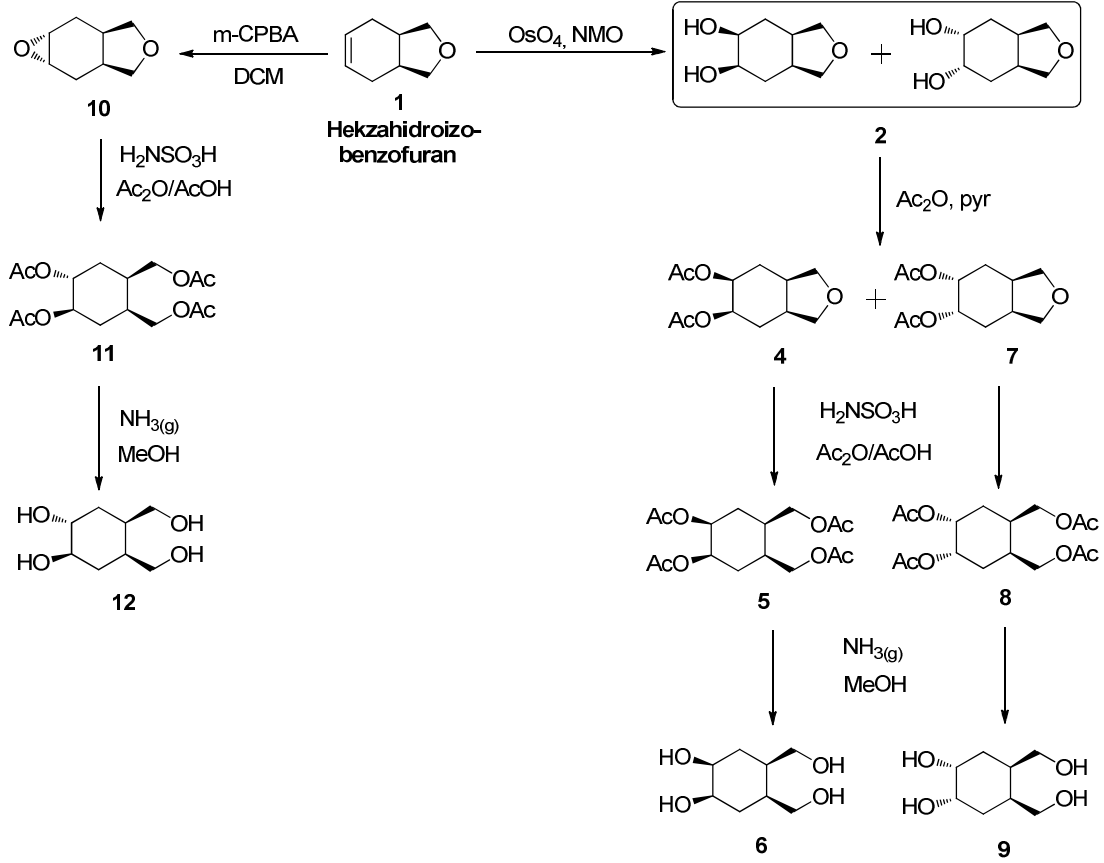
Hekzahidroizobenzofuran (1) bileşik yapısındaki çift bağın OsO₄ reaktifiyle muamele edilmesiyle hidroksilasyon ürünleri (2) karışımları ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumu (EK 1 ve 2'de) verilmiştir. Ürün karışımı hidroksil gruplarının asetilasyonu sonucu *cis*-diasetat (4) ve *trans*-diasetat (7) purifikasyon ve saflaştırma işlemleri yapılarak izole edildi. 4 ve 7 nolu bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları karşılaştırıldığında asetat gruplarını ihtiva eden karbonil grubu 170 ppm ve metil grubu 20 ppm civarında farklı değerler alması ve altı adet karbon piki gözlenmesi bileşiklerin simetrik olduğunu ve böylece *cis*- ve *trans*-diaseat moleküllerinin birbirinden ayırt edici olduğunu göstermektedir. *cis*-Diaseat (4) ve *trans*-diaseat (7) bileşiklerinin ayrı ayrı Ac₂O/AcOH içerisinde katalitik miktarlarda H₂NSO₃H, sülfamik asit varlığında açılması sağlanarak *cis*-tetraasetat (5) ve *trans*-tetraasetat (8) ürünleri oluştuğu ¹³C-NMR spektrumlarında (EK 8 ve 14'de) 170 ppm civarında iki adet pik gözlenmesi ve sekiz adet karbon piki olması bileşiklerin simetrik olduğunu göstermektedir. Oluşan tetraasetat ürünlerin MeOH'de çözünüp içerisinde NH_{3(g)} geçirilmesiyle asetat grupları uzaklaştırılarak tetrol (6) ve (9) ürünleri elde edildi. EK 10'daki ¹³C-NMR spektrumlarında görülen dört karbon sinyalinin de simetrik yapı ile uyumluluğu ortaya koymaktadır.

Çalışmanın diğer kısmında 1 nolu çıkış bileşiğindeki çift bağın *m*-CPBA ile mumale edilerek epoksidasyonu sonucunda tek ürün olarak epoksi-furan (10) oluştuğu tespit edilmiştir. 10 nolu ürünü sulfamik asit varlığında hem epoksi ve furan halkasının açılmasıyla simetrik olmayan tetraasetat (11) elde edilmiştir. Bu ürünlerdeki ¹³C-NMR spektrumunda (EK 18) 170 ppm civarında dört adet karbon piki olması bileşiğin simetrik olmadığını göstermekte ve ilgili bileşiğin deasetilasyonu ile oluşan tetrol (12) sekiz adet karbon piki olması bu uyumluluğu kanıtlar. Sonuç olarak çıkış bileşiğindeki çift bağın OsO₄ ve *m*-CPBA ile yükseltgenmesi ile sağlanarak farklı stereoizomer yapıda tetrol ürününün eldesi sağlanmıştır.

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Yapılan bu çalışmanın amacı farklı tetrol ürünlerini literatüre kazandırmaktır. Bunun içinde çıkış bileşiği Hekzahidroizobenzofuran (**1**) kullanılarak yapısındaki çift bağın OsO₄ ile hidroksilasyonu ve *m*-CPBA ile epoksidasyonu ile yükseltgenmesi sağlanarak sikloheksan iskeletinde tetra hidroksil grubunu ihtiva eden karba şeker yapılarının oluşturulması tasarlandı. Böylelikle çıkış bileşiğin OsO₄ ile muamele edilmesiyle hidroksilasyon ürünlerinden oluşan karışım **2** elde edildi (EK 1 ve EK 2). **2** nolu karışım simetrik iki diol molekülünden oluştuğu gözlenmiştir. Çünkü simetrik moleküllerin birinde dört özdeş karbon olup toplam sekiz karbon piki, *cis*-hidroksilasyon ürünlerinin iki simetrik diolden oluştuğunu göstermektedir (EK-2). Oluşan *cis*- ve *trans*-diol furan bileşiklerin izole edilmesinde ve saflaştırılmasında zorluklar çıkacağı düşünülerek diol grupları asetatlandırılarak korunup daha sonra izole edilerek diasetat furan (**4**) ve (**7**) ürünleri elde edilmiştir. Daha sonra bu ürünlerin sülfamik asitle furan halkasının açılması ve deasetilasyonu ile iki farklı tetrol (**6**) ve (**9**) elde edildi. Çıkış bileşiği **1**'in yapısındaki çift bağın *m*-CPBA ile epoksidasyonu ile iki farklı epoksit ürünü oluşacağı teorik olarak beklensede çıkış bileşiğin sterokimyası gereği tek ürün olarak epoksi furan (**10**) oluştuğu gözlenmiştir. Bu bileşiğin ¹³C NMR spektrumundaki dört özdeş karbon pikinden de anlaşılmaktadır (EK-16). **10** nolu ürünün epoksi ve furan halkalarının açılması ile önce sırasıyla H⁺/ H₂O ile epoksi halkası açılmış ardından asetatlandırılarak bileşiğin ilgili konfigürasyonu tespit edilmiştir. Buna takiben furan halkasının da sülfamik asitle açılmasıyla **11** nolu tetrasetat ürünü elde edilmiştir. **11**'in asimetrik yapıda olduğu, ¹H NMR'ındaki asetat grubundaki dört adet metil protonlarının singletlerinden ve ¹³C NMR'ında 170 ppm'lerdeki asetata ait dört karbonil pikinden anlaşılmaktadır. Bu yöntemde furan ve epoksi halkasının üç kademedeki gerçekleştiriliyor olması ürün verimini azalttığından **10** nolu ürünün direk olarak sülfamik asit ile de açılmasıyla **11** nolu ürünün elde edildiği tespit edildi. Tetraasetat

(**11**) $\text{NH}_3(\text{g})$ ile deasetilasyonu ile tetrol (**12**) elde edildi. Böylelikle yapılan bu çalışmada üç adet yeni tetrol izomeri literatüre kazandırılmış oldu (Şema 6.1).



Şema 6.1. Yeni hedef tetrollerin (**6**, **9** ve **12**) stereospesifik yöntemler ile sentezlenmesi

KAYNAKLAR

- [1] Molinari, G., Natural Products in Drug Discovery, *Pharmaceutical Biotechnology*, Chapter 2, 13-27, 2009.
- [2] (a) Kaufman, P.P., Cseke, L.J., Warber, S., Duke, J.A., Brielmann, H.L., Natural Products from Plants, *CRC press, LLC*, 1999. (b) Hanson, J.R., Natural Products: The Secondary Metabolites, *Tutorial Chemistry Texts, RSC, Cambridge U.K*, 2000. (c) Tringali, C., Bioactive Compounds from Natural Compounds, Isolation, Characterisation and Biological Properties, *Taylor and Francis, London and Newyork*, 2001. (d) Farnell, S., Natural Compounds in Cancer Therapy, Promising Nontoxic Antitumor Agents from plants and other Natural Sources, *John Boik, Oregon Medical Press, LLL, USA*, 2001.
- [3] Kren, v. and Martínková, L., Glycosides in Medicine: "The Role of Glycosidic Residue in Biological Activity" *Curr. Med.Chem.* 8, 1303-1328, 2001.
- [4] Likhitwitayawuid, K. and Sritularak, A New Dimeric Stilbene with Tyrosinase Inhibitory Activity From *Artocarpus gomezianus*, *J. Nat. Prod.*, 64, 1457-1459, 2001.
- [5] Gonzalez, C., Carballido, M. and Castedo, L., Synthesis of Polyhydroxycyclohexanes and Relatives from (-)-Quinic Acid, *J. Org. Chem.*, 68, 2248-2255, 2003.
- [6] (a) Zhang,H., Xue, J., Wu, P., Xu, L., Xie, H. and Wei, X., Polyoxygenated Methyl Cyclohexanoids from a Terrestrial *Ampelomyces* Fungus, *J. Nat. Prod.*, 72, 265–269, 2009 (b) Duchek, J., Adams, D.R. and Hudlicky, T., Chemoenzymatic Synthesis of Inositols, Conduritols, and Cyclitol Analogues, *Chem. Rev.*, 111, 4223–4258, 2011.
- [7] Mehta, G., Mohal, N. and Lakshminath, S., A norbornyl route to cyclohexitols: structural diversity in fragmentation through functional group switching. Synthesis of α - and β -galactose, α -talose and α -fucopyranose carbasugars, *Tetrahed. Lett.*, 41, 3505–3508, 2000.
- [8] (a) Seçen, H., Sütbeyaz, Y. and Balci, M., A New and Stereospecific Synthesis of Conduritol-F and Conduritol-B, *Tethed.Lett.*, Vol.31.No.9., 1323-1326, 1990. (b) Worawalai, W., Rattanangkool, E., Vanitcha, A., Phuwapraisirisan, P., Wacharasindhu, S., Concise synthesis of (+)-conduritol F and inositol analogues from naturally available (+)-proto-quercitol and their

- glucosidase inhibitory activity, *Bioorg. & Med.Chem. Lett.*, 22, 1538–1540, 2012.
- [9] Quintho A. MganP, Antonius J.H. Klundefl, Mayunga H.H. Nkunya+ and BiMe Zwanenburg, Stereoselective Total Syntheses of Conduritols-F and -A from Tricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-3,6-dione, *Tetrahedron Letters*. Vol. 36, No. 26. pp. 4661-4664,1995.
- [10] Keinicke, L. and Madsen, R., A concise synthetic route to the conduritols from pentoses, *Org.Biomol.Chem.*, 3, 4124-4128, 2005.
- [11] Drian, C.L., Vieira, E. and Vogel, P., Synthesis of (-)-Conduritol C (1L-Cyclohex-5-ene-1,2,3/4-tetrol)), *Helvetica Chim. Acta*, Vol. 72, 1989.
- [12] (a) Balci, M., Synthesis of conduritols and related compounds, *Pure & Appl. Chem.*, Vol. 69, No. 1, pp. 97-104, 1997. (b) Nakajima, M., Tomida, I., Takei, S., *Chem. Ber.* 90, 246, 1957.
- [13] Orsini, F., Sello, G., Bernasconi, S. and Fallacara, G., Chemoenzymatic synthesis of conduritol analogues, *Tetrahed. Lett.*, 45 9253–9255, 2004.
- [14] (a) Kadota, K., Takeuchi, M., Taniguchi, T. and Ogasawara, K., A New Convergent Route to Conduritols A-F from a Common Chiral Building Block, *Org. Lett.*, vol.3, No.11, 1769-1772, 2001. (b) Billington, D.C., Perron-Sierra, F., Picard, I., Beaubras, S., Duhault, J., Espinal, J. and Challal, S., Total Synthesis of Novel Conduritol Related Compounds Capable of Modulating Insulin Release, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Vol. 4. No. 19. pp. 2307-2312, 1994. (c) Balci, M., Sütbeyaz, Y., Seçen, H., Conduritol and Related Compounds, *Tetrahedron*, vol. 46 No.11, 3715-3742, 1990.
- [15] Kumar, V., Ghosal, P., Das, P. and Shaw, A.K., Highly diastereoselective Morita–Baylis–Hillman chemistry: a remote activation effect in the diastereoface selective synthesis of densely functionalized branched cyclic enones from D-glucose, *Tetrahedron: Asymm.*, 23, 449–456, 2012.
- [16] (a) Mehta, G. and Lakshminath, S., A norbornyl route to cyclohexitols: stereoselective synthesis of conduritol-E, *allo*-inositol, MK 7607 and gabosines, *Tetrahedron Lett.*, 41 3509–3512, 2000. (b) Grondal, C. and Enders, D., A Direct Entry to Carbasugars: Asymmetric Synthesis of 1-*epi*-(+)-MK7607, *Synlett*, 20, 3507-3509, 2006.
- [17] (a) Baran, A., Kazaz, C., Seçen, H. and Sutbeyaz, Y., Synthesis of haloconduritols from an endo-cycloadduct of furan and vinylene carbonate, *Tetrahedron*, 59, 3643–3648, 2003. (b) Cantekin, S., Baran, A., Çalışkan, R. and Metin Balci, Synthesis of bromo-conduritol-B and bromo-conduritol-C as glycosidase inhibitors, *Carbohydrate Res.*, 344, 426–431, 2009.

- [18] Rajender, A. and Rao, B.V., Stereoselective synthesis of (-)-conduramine C-1 and (-)-conduramine D-1, *Tetrahedron Lett.* 54, 2329–2331, 2013.
- [19] (a) Ekmekci, Z. and Balci, M., Synthesis of a New 2,3-Diaminoconduritol with Conduritol F Structure, *Eur. J. Org. Chem.*, 4988–4995, 2012. (b) Łysek, R. and Vogel, P., Synthesis of amino- and diaminoconduritols and their applications, *Tetrahedron* 62, 2733–2768, 2006.
- [20] Mehta, G. and Ramesh, S.S., Polycyclitols–Novel conduritol and carbasugar hybrids as new glycosidase inhibitors, *Can. J. Chem.* 83, 581–594, 2005.
- [21] Cavdar, H., Talaz, O. and Ekinici, D., Synthesis of novel mono and bis-indole conduritol derivatives and their α/β -glycosidase inhibitory effects, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 22, 7499–7503, 2012.
- [22] Mukherjee, P., Singha Roy, S.J. and Sarkar, T.K., A Diversity Oriented Synthesis of Bicyclic *cis*-Dihydroarenediols, *cis*-4-Hydroxyscytalones, and Bicyclic Conduritol Analogues, *Org. Lett.*, Vol. 12, No. 11, 2472–2475, 2010.
- [23] (a) Cantekin, S., Çalıskan, R., Sahin, E., and Balci, M., Synthesis of Phenyl-Substituted Conduritol B and Its Mechanism of Formation, *Helvetica Chim. Acta*, Vol. 90, 2007. (b) Tsang, W-S., Griffin, G.W., Horning, M.G. and Stillwell, W.G., Chemistry of *anti*- and *syn* -1,2:3,4-Naphthalene Dioxides and Their Potential Relevance as Metabolic Intermediates, *J. Org. Chem.*, 47, 5339–5353, 1982.
- [24] (a) Carless, H.A.J. and Dove, Y., Enantiospecific Synthesis of Cyanocyclitols and (6R)-6-Hydroxyshikimic Acid from Benzonitrile, *Tetrahedron: Asymm.* Vol. 7. No. 3, pp. 649–652, 1996. (b) D’Antona, N., Nicolosi, G., Morrone, R., Kubac, D., Kaplan, O. and Martinkova, L., Synthesis of novel cyanocyclitols and their stereoselective biotransformation catalyzed by *Rhodococcus erythropolis* A4, *Tetrahedron: Asymm.*, 21, 695–702, 2010.
- [25] (a) Hochalter, J.B., Zhong, Y., Han, S., Carmella, S.G. and Hecht, S.S., Quantitation of a Minor Enantiomer of Phenanthrene Tetraol in Human Urine: Correlations with Levels of Overall Phenanthrene Tetraol, Benzo[a]pyrene Tetraol, and 1-Hydroxypyrene, *Chem. Res. Toxicol.*, 24, 262–268, 2011 (b) Bushman, D.R., Grossman, S.J., Jerina, D.M. and Lehr, R.E., Synthesis of Optically Active Fjord-Region 11,12-Diol 13,14-Epoxides and the K-Region 9,10-Oxide of the Carcinogen Benzo[g]chrysene, *J. Org. Chem.*, 54, 3533–3544, 1989.
- [26] (a) Doan, L., Yagi, H., Jerina, D.M. and Whalen, D.L., Synthesis and Hydrolysis of a *cis*-Chlorohydrin Derived from a Benzo[a]pyrene 7,8-Diol 9,10-Epoxide, *J. Org. Chem.* 69, 8012–8017, 2004. (b) Doan, L., Yagi, H., Jerina, D.M. and Whalen, D.L., Chloride Ion Catalyzed Conformational Inversion of Carbocation Intermediates in the Hydrolysis of a Benzo[a]pyrene 7,8-Diol 9,10-Epoxide, *J. Am. Chem. Soc.* 124, 14382–14387, 2002.

- [27] (a) Worawalai, W., Wacharasindhu, S. and Phuwapraisirisan, P., Synthesis of new *N*-substituted aminoquercitols from naturally available (+)-protoquercitol and their α -glucosidase inhibitory activity, *Med. Chem. Commun.*, , 3, 1466–1470, 2012. (b) Kurbanoglu, N.I., Celik, M., Kilic, H., Alp, C., Sahin, E. and Balci, M., Stereospecific synthesis of a DL-gala-aminoquercitol derivative, *Tetrahedron*, 66 3485–3489, 2010. (c) Shih, T-L., Lin, Y-L. and Kuo, W-S., Highly stereoselective and stereospecific syntheses of a variety of quercitols from D-(-)-quinic acid, *Tetrahedron*, 61, 1919-1924, 2005.
- [28] Aydin, G., Savran, T., Aktaş, F., Baran, A., and Balci, M., Stereoselective syntheses of racemic quercitols and bromoquercitols starting from cyclohexa-1,4-diene: *gala*-, *epi*-, *muco*-, and *neo*-quercitol, *Org. Biomol. Chem.*, , 11, 1511–1524, 2013.
- [29] (a) Kaya, N, The Synthesis of Hydroxymethyl Containing Cyclitol Derivatives, *Ph.D.Thesis, METU*, (Supervisor: Balci, M.), 2009. (b) Altun, Y., Addition of Carbonyl Compounds to The Cyclic Olefins: Synthesis of Cyclitols, *M.S.Thesis, METU*, (Supervisor: Balci, M.), 2008.
- [30] Salamci, E., Secen, H., Sutbeyaz, Y. and Balci, M., A Concise and Convenient Synthesis of DL-*proto*-Quercitol and DL-*gala*-Quercitol *via* Ene Reaction of Singlet Oxygen Combined with [2 + 4] Cycloaddition to Cyclohexadiene, *J. Org. Chem.*, 62, 2453-2457, 1997.
- [31] Wacharasindhu, S., Worawalai, W., Rungprom, W., Phuwapraisirisan, P., (+)-proto-Quercitol, a natural versatile chiral building block for the synthesis of the α -glucosidase inhibitors, 5-amino-1,2,3,4-cyclohexanetetrols, *Tetrahedron Lett*, 50 2189–2192, 2009.
- [32] (a) Alegret, C., Benet-Buchholz, J. and Riera, A., Stereodivergent Syntheses of Conduramines and Aminocyclitols, *Org.Lett*, Vol. 8, No. 14, 3069-3072 2006 (b) Doddi, V.R., Kumar, A., Vankar, Y.D., Stereoselective synthesis of muco-quercitol, (+)-*gala*-quercitol and 5-amino-5-deoxy-D-*vibo*-quercitol from D-mannitol, *Tetrahedron*, 64, 9117–9122, 2008. (c) Ogawa, S., Asada, M., Ooki, Y., Mori, M., Itoh, M. and Korenaga, T., Design and synthesis of glycosidase inhibitor 5-amino-1,2,3,4-cyclohexanetetrol derivatives from (-)-*vibo*-quercitol, *Bioorg.Med.Chem.*, 13, 4306–4314, 2005.
- [33] Shih, T-L. and Yang, S-Y., Regioselectivity in the Ring Opening of Epoxides for the Synthesis of Aminocyclitols from D-(□)-Quinic Acid, *Molecules*, 17, 4498-4507, 2012.
- [34] Carballido, M., Castedo, L. and Gonzalez, C., Synthesis of carba-sugars from (-)-quinic acid, *Tetrahedron Lett*. 42, 3973–3976, 2001.
- [35] (a) Gupta, P., Pal, A.P.J., Y. Reddy, S. and Vankar, Y.D., Synthesis of Aminocyclitols and Trihydroxylated Indolizidinone from a D-Mannitol-Derived Common Building Block, *Eur. J. Org. Chem.*, 1166–1175, 2011. (b) Ogawa, S., Ohishi, Y., Asada, M., Tomoda, A., Takahashi, A., Ooki, Y.,

- Mori, M., Itoh, M. and Korenaga, T., Convenient synthesis of (-)-valiolamine and (-)-1-epi-valiolamine from (-)-vibo-quercitol, *Org. Biomol. Chem*, 884-889, 2, 2004.
- [36] (a) El Blidi, L., Ahbala, M., Boltea J. and Lemaire M., Straightforward chemo-enzymatic synthesis of new aminocyclitols, analogues of valiolamine and their evaluation as glycosidase inhibitors, *Tetrahedron: Asymm.*, 17 2684–2688, 2006. (b) Ogawa, S. and Kanto, M., Synthesis of Valiolamine and Some Precursors for Bioactive Carbaglycosylamines from (-)-vibo-Quercitol Produced by Biogenesis of *myo*-Inositol, *J. Nat. Prod*, 70, 493-497, 2007.
- [37] (a) Ji, L., Zhang, D-f., Zhao, Q., Hub, S-m., Qian, C., Chen, X-Z, Diastereospecific epoxidation and highly regioselective ring-opening of (+)-valienamine: practical synthesis of (+)-valiolamine, *Tetrahedron*, 69, 7031-7037, 2013. (b) Quan, N., Nie, L-D., Zhu, R-H., Shi, X-X., Ding, W. and Lu, X., Total Syntheses of (+)-Valiolamine and (-)-1-epi-Valiolamine from Naturally Abundant (-)-Shikimic Acid, *Eur. J. Org. Chem*, 6389–6396, 2013.
- [38] Ogawa, S., Maruyama, A., Odagiri, T., Yuasa, H. and Hashimoto H., Synthesis and Biological Evaluation of α -L-Fucosidase Inhibitors: 5a-Carba- α -L-fucopyranosylamine and Related Compounds, *Eur. J. Org. Chem.*, 967-974, 2001.
- [39] (a) Mehta, G., Lakshminath, S., and Talukdar, P., A norbornyl route to aminocyclohexitols: syntheses of diverse aminocarbasugars and ‘confused’ aminocarbasugars, *Tetrahedron Lett.*, 43, 335–338, 2002. (b) Delgado, A., Recent Advances in the Chemistry of Aminocyclitols, *Eur. J. Org. Chem*. 3893–3906, 2008.
- [40] Balci, N., Aml, B., Kelebekli, L., Sahin, E., and Göksu, S., Synthesis and Characterization of novel Aryl Cyclitols: Polycyclitols, *Synth. Commun*, 43, 3054–3063, 2013.
- [41] Kishali, N.H., Doğan, D., Sahin, E., Gunel, A., Kara, Y. and Balci, M., Stereoselective synthesis of deoxycarbaheptopyranose derivatives: 5a-carba-6-deoxy-a-DL-galacto-heptopyranose and 5a-carba-6-deoxy-a-DL-gulo-heptopyranose, *Tetrahedron*, 67, 1193-1200, 2011.
- [42] Purser, S., Odell, B., Claridge, T.D.W., Moore, P.R. and Gouverneur, V., Sequential Desymmetrization–Fluorination: Enantioselective Synthesis of Fluorinated Cyclitols, *Chem. Eur. J.*, 12, 9176-9185, 2006.
- [43] Crich, D., Grant, D. and Wink, D.J., Expedient Two-Step Synthesis of Phenolic Cyclitols from Benzene, *J. Org. Chem*, 71, 4521-4524, 2006.
- [44] Worawalai, W., Wacharasindhu, S. And Phuwapraisirisan, P., Amine-linked diquercitols as new α -glucosidase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, 5530–5533, 2014.

- [45] Pistarà, V., Barili, P.L., Catelani, G., Corsaro, A., D'Andrea, F. and Fisichella, S., A new highly diastereoselective synthesis of *epi*-inositol from D-galactose *Tetrahedron Lett.* 41, 3253–3256, 2000.
- [46] (a) Riley, A.M., Jenkins, D.J., Potter, B.V.L., A concise synthesis of *neo*-inositol, *Carbohydrate Res.*, 314, 277–281, 1998. (b) Kara, Y. and Balci, M., A new and stereospecific synthesis of an inositol analogue: bis-homoinositol, *Tetrahedron*, 59, 2063-2066, 2003.
- [47] Bekarlar, M.G., Synthesis of Bishomo-inositols Derivatives, *M.S.Thesis, MeTU*, Turkey, (Supervisor: Balci, M.) ,2011.
- [48] Singleton, J. and Hoberg, J.O., *Chiro*-Inositols in Organic Synthesis, *Mini-Reviews in Organic Chem.*, 6, 1-8, 2009.
- [49] Podeschwa, M., Plettenburg, O., Brocke, J.v., Block, O., Adelt, S., and Altenbach, H-J, Stereoselective Synthesis of *myo*-, *neo*-, *L-chiro*, *D-chiro*, *allo*-, *scyllo*-, and *epi*-Inositol Systems via Conduritols Prepared from *p*-Benzoquinone, *Eur. J. Org. Chem.*, 1958_1972, 2003.
- [50] (a) Takahashi, H., Kittaka, H. and Ikegami, S., Novel Synthesis of Enantiomerically Pure Natural Inositols and Their Diastereoisomers, *J. Org. Chem.*, 66, 2705-2716, 2001. (b) Vitelio, C., Bellomo, A., Brovotto, M., Seoane, G. and Gonzalez, D., Concise chemoenzymatic synthesis of *epi*-inositol, *Carbohydrate Res.*, 339, 1773–1778, 2004.
- [51] Jagdhane, R.C. and Shashidhar, M.S., Orthogonally Protected Cyclohexanehexols by a “One Reaction – One Product” Approach: Efficient Access to Cyclitols and Their Analogs, *Eur. J. Org. Chem.*, 2945–2953, 2010.
- [52] Catelani, G., Corsaro, A., D'Andrea, F., Mariania, M. and Pistarà, V., Intramolecular Aldol Cyclization of *L*-lyxo-Hexos-5-ulose Derivatives: A New Diastereoselective Synthesis of *D-chiro*-Inositol, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12, 3313-3315, 2002.
- [53] (a) Worawalai, W., Rattanangkool, E., Vanitcha, A., Phuwapraisirisan, P., Wacharasindhu, S., Concise synthesis of (+)-conduritol F and inositol analogues from naturally available (+)-proto-quercitol and their glucosidase inhibitory activity *Bioorg. Med. Chem.Lett.*, 22, 1538–1540, 2012. (b) Patil, M.T., Krishnaswamy, S., Sarmah, M.P., Shashidhar, M.S., Protecting group directed stereoselective reduction of an *epi*-inosose: efficient synthesis of *epi*-inositol, *Tetrahedron Lett.*, 52, 3756–3758, 2011.
- [54] (a) Gonzalez-Bulnes, P., Casas, J., Delgado, A. and Llebaria A., Practical synthesis of (-)-1-amino-1-deoxy-*myo*-inositol from achiral precursors, *Carbohydrate Res.* 342, 1947-1952, 2007. (b) Sureshan, K.M., Ikeda, K., Asanob N. and Watanabe Y., Efficient routes to optically active azido-, amino-, di-azido-azido and di-amino-cyclitols with *chiro*- and *allo*-configuration from *myo*-inositol *Tetrahedron Lett.*, 45, 8367-8370, 2004. (c)

- Sureshan, K.M., Ikeda, K., Asano, N., Watanabe, Y., Efficient syntheses of optically pure *chiro*- and *allo*-inositol derivatives, azidocyclitols and aminocyclitols from *myo*-inositol, *Tetrahedron*, 64, 4072-4080, 2008. (d) Kılbas, B., Balci, M., Recent advances in inositol chemistry: synthesis and applications, *Tetrahedron*, 67, 2355-2389, 2011.
- [55] Griffen, J.A., White, J.C., Kociok-Kohn, G., Lloyd, M.D., Wells, A., Arnot, T.C., Lewis, S.E., New aminocyclitols with quaternary stereocentres via acylnitroso cycloaddition with an *ipso,ortho* arene dihydrodiol, *Tetrahedron*, 69, 5989-5997, 2013.
- [56] (a) Soengas, R.G., Estevez, J.C. and Estevez, R.J., Transformation of D-Glucose into 1*D*-3-Deoxy-3-hydroxymethyl-*myo*-inositol by Stereocontrolled Intramolecular Henry Reaction, *Org. Lett.*, Vol. 5, No. 23, 4457-4459, 2003. (b) Baran, A., Çambul, S., Nebioglu, M. and Balci, M., Design, Synthesis, and Biological Activities of Some Branched Carbasugars: Construction of a Substituted 6-Oxabicyclo[3.2.1]nonane Skeleton, *J. Org. Chem.*, 77, 5086-5097, 2012. (c) Baran, A., Bekarlar, M., Aydin, G., Nebioglu, M., Şahin, E. and Balci, M., Synthesis of Bishomoinositols and an Entry for Construction of a Substituted 3-Oxabicyclo[3.3.1]nonane Skeleton, *J. Org. Chem.*, 77, 1244-1250, 2012. (d) Baran, A. and Balci, M., Stereoselective Synthesis of Bishomo-inositols as Glycosidase Inhibitors, *J. Org. Chem.*, 74, 88-95, 2009.
- [57] Serrano, P., Llebaria, A. and Delgado, A., Regio- and Stereoselective Synthesis of Amino-inositols and 1,2-Diamino-inositols from Conduritol B Epoxide *J. Org. Chem.*, 70, 7829-7840, 2005.
- [58] (a) Mehta, G. and Ramesh, S.S., Quest for inosito-inositols: synthesis of novel, annulated and conformationally locked inositols, *Tetrahedron Lett.*, 44, 3105-3108, 2003. (b) Mehta, G. and Sen, S., From aromatics to conjoined inositols: stereoselective oxyfunctionalization of anthracene, *Tetrahedron Lett.*, 51, 503-507, 2010.
- [59] (a) Trapero, A., González-Bulnes, P., Butters, T.D. and Llebaria, A., Potent Aminocyclitol Glucocerebrosidase Inhibitors are Subnanomolar Pharmacological Chaperones for Treating Gaucher Disease, *J. Med. Chem.* 55, 4479-4488, 2012. (b) Egado-Gabas, M., Serrano, P., Casas, J., Llebaria, A. and Delgado, A., New aminocyclitols as modulators of glucosylceramide metabolism, *Org. Biomol. Chem.*, 3, 1195-1201, 2005.
- [60] Paul, B.J., Willis, J., Martinot, T.A., Ghiviriga I., Abboud, K.A. and Hudlicky, T., Synthesis, Structure, and Biological Evaluation of Novel *N*- and *O*-Linked Diinositols, *J. Am. Chem. Soc.* 124, 10416-10426, 2002.
- [61] Trapero A. and Llebaria, A., The *myo*-1,2-Diaminocyclitol Scaffold Defines Potent Glucocerebrosidase Activators and Promising Pharmacological Chaperones for Gaucher Disease, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2, 614-619, 2011.

- [62] Baran, A., Günel, A. and Balci, M., Synthesis of Bicyclo[2.2.2]octane-2,3,5,6,7,8 hexols (Bishomoinositols) as Glycosidase Inhibitors, *J. Org. Chem.*, 73, 4370-4375, 2008.
- [63] (a) Serra-Vinardell, J., Díaz, L., Gutiérrez-de-Terán, H., Sánchez-Ollé, G., Bujonse, J., Michelakakis, H., Mavridou, I., Aerts, J.M.F.G., Delgado, A., Grinberga, D., Vilageliua, L., Casasb, J., Selective chaperone effect of aminocyclitol derivatives on G202R and other mutant glucocerebrosidases causing Gaucher disease, *The International Journal of Biochem. Cell Biology*, 54, 245–254, 2014. (b) Díaz, L., Casas, J., Bujons, J., Llebaria, A. and Delgado, A., New Glucocerebrosidase Inhibitors by Exploration of Chemical Diversity of *N*-Substituted Aminocyclitols Using Click Chemistry and in Situ Screening, *J. Med. Chem.*, 54, 2069-2079, 2011.
- [64] Trapero, A., Egido-Gabás, M. and Llebaria, A., Adamantane substituted aminocyclitols as pharmacological chaperones for Gaucher disease, *Med. Chem. Commun.*, 4, 1584–1589, 2013.
- [65] Arjona, O., Gómez, A.M., López, J.C. and Plumet, J., Synthesis and Conformational and Biological Aspects of Carbasugars, *Chem. Rev.*, 107, 1919-2036, 2007.
- [66] (a) Rassa, G., Auzzas, L., Pinna, L., Battistini, L. and Curtic, C., Advances in Chemical Synthesis of Carbasugars and Analogues, *Studies in Nat. Prod. Chem. Vol. 29*, 449-520, 2003 (b) Kobayashi, Y., Carbasugars: Synthesis and Functions, *In: Glycoscience, Chapter-DOI 10-1007/978-3-540-30429-6-49*, 2008.
- [67] Mahmud, T., Flatt, P.M. and Wu, X., Biosynthesis of Unusual Aminocyclitol-Containing Natural Products, *J. Nat. Prod.*, 70, 1384-1391, 2007.
- [68] Ji, L., Zhou, G-Q., Qian, C. and Chen, X-Z., Synthesis of 1,2,3-Triazoles from Azide-Derivatized Aminocyclitols by Catalytic Diazo Transfer and CuAAC Click Chemistry, *Eur. J. Org. Chem.*, 3622–3636, 2014.
- [69] Gravier-Pelletier, C., Maton, W., Dintinger, T., Tellier, C. and Le Merrer, Y., Synthesis and glycosidase inhibitory activity of aminocyclitols with a C6- or a C7-ring, *Tetrahedron*, 59, 8705–8720, 2003.
- [70] (a) Aydin, G., Ally, K., Aktas, F., Şahin, E., Baran, A. and Balci, M., Synthesis and α -Glucosidase and α -Amylase Inhibitory Activity Evaluation of Azido- and Aminocyclitols, *Eur. J. Org. Chem.*, 6903–6917, 2014. (b) Rej, R., Jana, N., Kar, S. and Nanda, S., Stereoselective synthesis of a novel natural carbasugar and analogues from hydroxymethylated cycloalkenone scaffolds, *Tetrahedron: Asymm.* 23 364–372, 2012.
- [71] Mehta, G. and Ramesh, S.S., Polycyclitols: synthesis of novel carbasugar and conduritols analogues as potential glycosidase inhibitors, *Tetrahedron Lett.*, 42, 1987–1990, 2001.

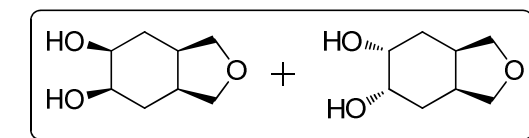
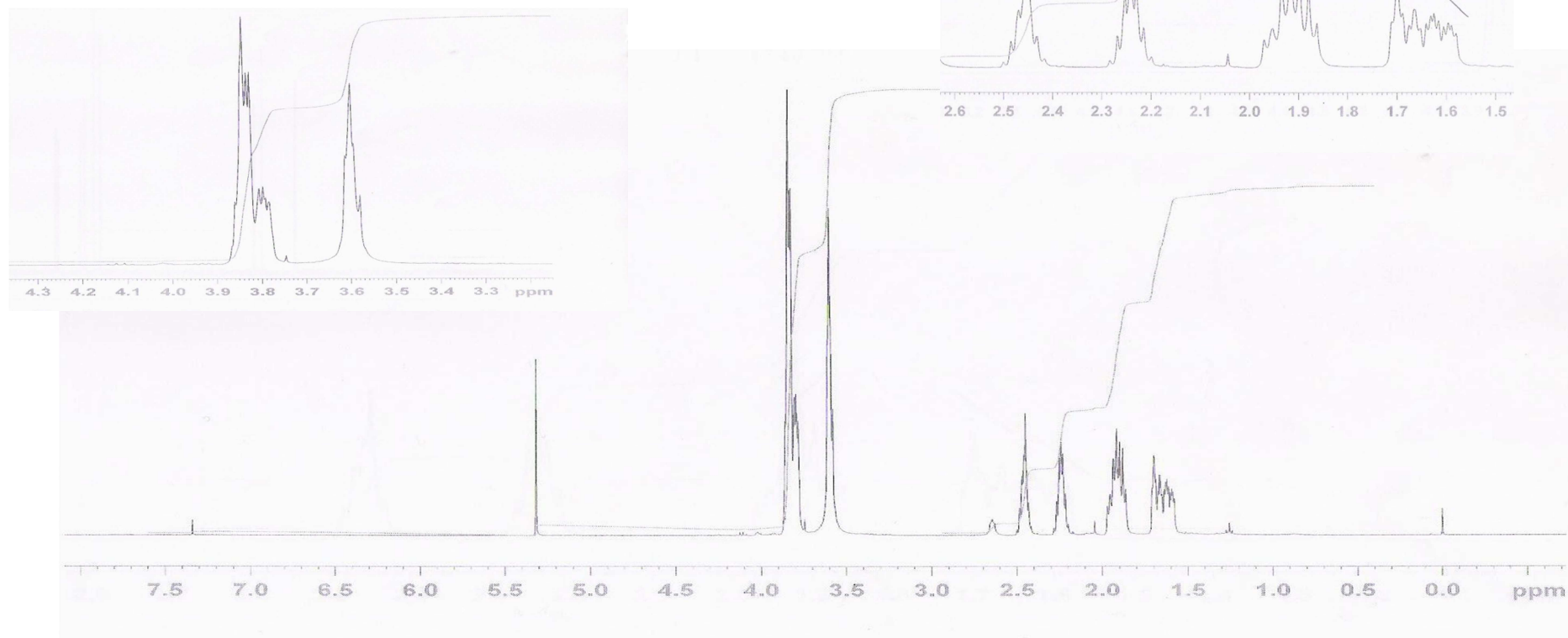
- [72] Baran, A., Aydin, G., Savran, T., Sahin, E. and Balci, M., Trisequential Photooxygenation Reaction: Application to the Synthesis of Carbasugars, *Org. Lett.*, Vol. 15, No. 17 4350–4353, 2013.
- [73] González-Bello, C., Castedo, L. and Cañada, F.J., Synthesis of Spiro Carbasugars by Ring-Closing Metathesis, *Eur. J. Org. Chem.*, 1002–1011, 2006.
- [74] (a) Mahmud, T., The C₇N aminocyclitol family of natural products *Nat. Prod. Rep.*, 20, 137–166, 2003. (b) Hyun, C-G., Kim, S-Y., Hur, J-H., Seo, M-J., Suh, J-W. and Kim, S-O., Molecular Detection of α -Glucosidase Inhibitor-producing Actinomycetes, *The Journal of Microbiology* Vol. 43, No. 3 313-318 2005. (c) Balci, M., Çelik, M., Demir, E., Ertas, M., Gultekin, S.M., Öztürk, N., Kara Y. and Horasan-Kishali, N., Cyclitols: Conduritols Aminoconduritols and Quercitols, *Frontiers in Nat. Prod. Chem.*, Vol. 1, 169-175, 2005. (d) Yu, L., Cabrera, R., Ramirez, J., Malinovskii, V.A., Peng, K.B., Wang, G., Chemical and Enzymatic Synthesis of Glycoconjugates 1. Enzymatic Galactosylation of Conduritols B, *Tetrahedron Lett.*, Vol. 36, No. 17, pp. 2897-2900, 1995.
- [75] Patti, A., Sanfilippo, C., Piattelli, M. and Nicolosi, G., Enantioselective Synthesis of (-)- and (+)-Conduritol F via Enzymatic Asymmetrization of *cis*-Cyclohexa-3,5-diene-1,2-diol, *J. Org. Chem.*, 61, 6458-6461, 1996.
- [76] Sütbeyaz, Y., Seçen, H. and Balci, M., A Novel and Stereospecific Synthesis of Conduritol-A, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1330-1331, 1988.
- [77] Takano, S., Yoshimitsu, T. and Ogasawara, K., Asymmetric Dihydroxylation of a Meso-Symmetric Cyclic Diene Using AD-Mix Reagents: A New Enantiocontrolled Route to Conduritol E, *J. Org. Chem.*, 59, 54-57, 1994.
- [78] Gal, A.E. and Voorstad, J.P., Synthesis of (5,6)-epoxy-(1 α , 2 β , 3 α , 4 β)-(+)-5-cyclohexane- 1-³H, 2,3, 4-³H-tetrol. (³H-Conduritol B epoxide), *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, Vol. XXIV, No. 4, 397-407, 1987.
- [79] Kwon, Y-U. and Chung, S-K., Facile Synthetic Routes to All Possible Enantiomeric Pairs of Conduritol Stereoisomers via Efficient Enzymatic Resolution of Conduritol B and C Derivatives, *Org. Lett.*, Vol. 3, No. 19, 3013-3016, 2001.
- [80] de Sousa, S.E., O'Brien, P. and Pilgram C.D., Chiral base route to cyclic polyols: asymmetric synthesis of aminodeoxyconduritols and conduritol F, *Tetrahedron Lett.*, 42, 8081-8083, 2001.
- [81] Baran, A., Kazaz, C., Seçen, H. and Sütbeyaz, Y., Synthesis of haloconduritols from an endo-cycloadduct of furan and vinylene carbonate, *Tetrahedron*, 59, 3643-3648, 2003.

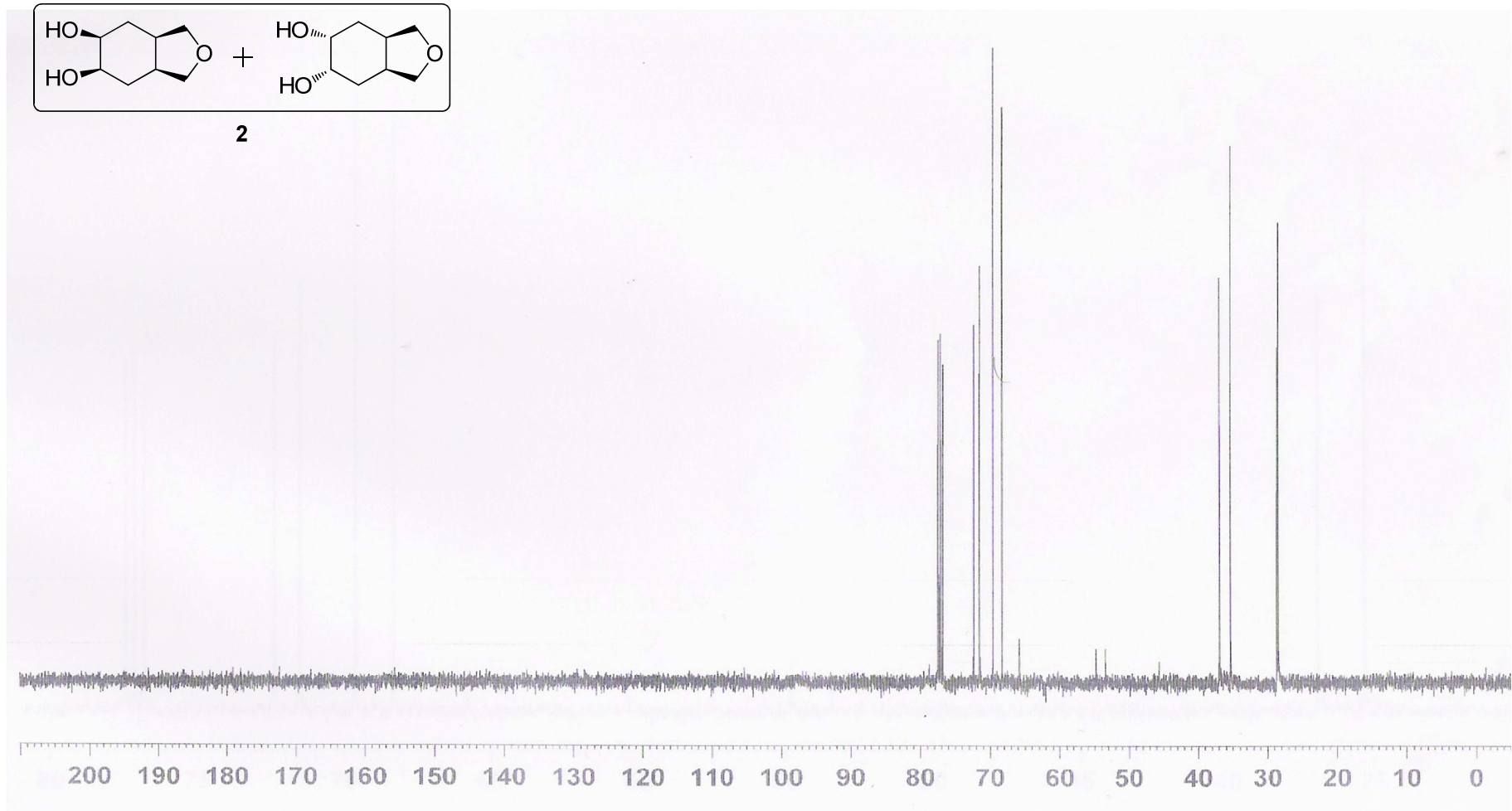
- [82] (a) Akiyama, T., Shima, I. and Ozaki, S., A Concise Synthesis Of (-)-Conduritol F From L-Quebrachitol Via AIC13-n-Bu4NI Mediated Demethylation *Tetrahedron Lett.*, Vol. 32, No 40, pp 5593-5596, 1991. (b) McCasland, G. E. and Reeves, J.M., Cyclitols. VIII. Bromination of *epi*-Inositol. Synthesis of Conduritol-C , *J.Org.Chem.*, 1812-1824, 1955.
- [83] Boyd, D.R., Sharma, N.D., O'Dowd, C.R. and Hempenstall, F., Enantiopure arene dioxides: chemoenzymatic synthesis and application in the production of *trans*-3,4-dihydrodiols, *Chem. Commun.*, DOI: 10.1039/b006837n, 2151–2152, 2000.
- [84] Totokotsopoulos, S.M., Koumbis, A.E. and Gallos, J.K., Facile synthesis of 6a-carba- β -D-fructopyranose through an RCM approach, *Tetrahedron*, 64 3998-4003, 2008.
- [85] Mehta, G. and Mohal, Narinder, Norbornyl Route to Polyoxygenated Cyclohexanes. A Facile Entry into Carbasugars and Shikmic Acid, *Tetrahedron Lett.*, 39, 3285-3286, 1998.
- [86] Mahapatra, T. and Nanda, S., Asymmetric synthesis of hydroxy-skipped bishomo-inositols as potential glycosidase inhibitors, *Tetrahedron: Asymm.*, 21 2199–2205, 2010.
- [87] Jotterand N., Vogel, P. and Schenk, K., Total Asymmetric Synthesis of Doubly Branched Carba-hexopyranoses and Amino Derivatives Starting from the Diels-Alder Adducts of Maleic Anhydride to Furfuryl Esters, *Helvetica Chimica Acta*, Vol. 82, 1999.
- [88] Rajender, A., Rao, J. and Rao, B.V., A new stereoselective approach to aminocyclohexitols using RCM, *Tetrahedron: Asymm.*, 22 1306–1311, 2011.
- [89] Yoshikawa, M., Murakami, N., Yokokawa, Y., Inoue, Y., Stereoselective Conversion of D-Glucuronolactone into *Pseudo-D*- Glucopyranose, and Validamine, *Tamhedron*, Vol. 50, No. 32, pp. 9619-9628, 1994.
- [90] Barton, D.H.R., Gero, S.D., Cleophax, J., Machado, A.S. and Quiclet-Sire, B., Synthetic Methods for the Preparation of D- and L-*Pseudo*-Sugars from D-Glucose, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1184-1186, 1988.
- [91] Shrivastava, R.K., Maudru, E., Singh, G., Wightman, R.H. and Morgan, K.M., Synthesis of chiral cyclohexanes and carbasugars by 6-*exo-dig* radical cyclisation reactions, *Beilstein J. Org. Chem.*, 4, No. 43, 1-8, doi: 10.3762/bjoc.4.43, 2008.
- [92] (a) Boyd, D.R., Sharma, N.D., Llamas, N.M., Malone, J.F., O'Dowd, C. R. and Allen, C.C.R., Chemoenzymatic synthesis of carbasugars from iodobenzene, *Org. Biomol. Chem.*, 3, 1953-1963, 2005. (b) Boyd, D.R., Sharma, N.D., Bowers, N.I., Coen, G.B. Malone, J.F., O'Dowd, C.R. Stevenson, P.J. and Allen, C.C.R., Chemoenzymatic synthesis of the

- carbasugars carba- β -L-galactopyranose, carba- β -L-talopyranose and carba- α -L-talopyranose from methyl benzoate, *Org. Biomol. Chem.*, 8, 1415–1423, 2010.
- [93] Zanardi, F., Battistini, L., Marzocchi, L., Acquotti, D., Rassa, G., Pinna, L., Auzzas, L., Zambrano, V. and Casiraghi, G., *Eur. J. Org. Chem.*, 1956_1964, 2002.
- [94] Yu, S-H. and Chung, S-K., Practical syntheses of enantiopure carbasugars: carba-b-altrose, carba-b-mannose, carba-b-idose, and carba-b-talose derivatives, *Tetrahedron: Asymm.*, 15 581–584, 2004.
- [95] Mehta G. and Ramesh, S.S., Polycyclitols-Novel conduritol and carbasugar hybrids as new glycosidase inhibitors, *Can. J. Chem.* 83: 581–594, 2005.
- [96] (a) Ogawa, S., Nakamura, K. and Takagaki, T., *Pseudo-sugars*. XVI. Facile Synthesis of *Pseudo- α -D* and *L-Glucopyranoses*, *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, Vol.59, No.9, 2956-2958, 1986. (b) Kok, S.H.L., Lee, C.C. and Shing, T.K.M., A New Synthesis of Valienamine *J. Org. Chem.* 66, 7184-7190, 2001.
- [97] Rao, M.V., Chandrasekhar, B., Rao, B.V., Swarnalatha, J.L., A new stereoselective approach to aminocyclohexitols using a Grignard addition on to an *N*-benzyl sugar imine and RCM, *Tetrahedron: Asymm.*, 22, 1342-1346, 2011.
- [98] (a)Kuno, S., Takahashi, A. and Ogawa, S., Concise syntheses of potent chaperone drug candidates, *N*-octyl-4-*epi*- β -valinenamine (NOEV) and its 6-deoxy derivative, from (+)-*proto*-quercitol, *Carbohydrate Res.*, 368, 8-15, 2013. (b) Worawalai, W., Wacharasindhu S. and 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.
- [99] Kelebekli, L., Celik, M. and Kara, Y., A novel and stereospecific synthesis of aminocyclitol: *N*-tosyldihydroconduramine E2, *J. Chem. Res.*, 54-56, 2010.
- [100] Seçen, H., Sütbeyaz, Y. and Balci, M. A New and Stereospecific Synthesis of Conduritol-F and Conduritol-B, *Tetrahedron Lett.*, Vol. 31, No.9. pp. 1323-1326, 1990.
- [101] (a) Sarmah, M.P. and Shashidhar, M.S., Sulfonate protecting groups. Improved synthesis of *scyllo*-inositol and its orthoformate from *myo*-inositol, *Carbohydrate Res.*, 338, 999-1001, 2003. (b) Takahashi, Y., Nakayama, H., Katagiri, K., Ichikawa, K., Ito, N., Takita, T, Takeuchi, T. and Miyake, T., Facile and practical synthesis of optically pure 1D-*chiro*-inositol from *myo*-inositol, *Tetrahedron Lett.*, 42, 1053–1056, 2001. (c) Miranda-Molina, A., López-Munguía, A., San Román, M.L., Escalante, J., Leyva, M.A., Puebla, A.M., Castillo, E., Álvarez, L., Stereoselective enzymatic synthesis of

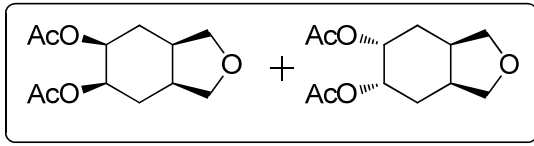
monoglucosyl-myo-inositols with in vivo anti-inflammatory activity, *Tetrahedron: Asymm.*, 21, 43–50, 2010.

- [102] Bian, J., Schneider, S.R. and Maguire, R.J., The stereoselective syntheses of 1-aryl-1,6-dideoxyinositol derivatives, *Tetrahedron Lett.*, 52, 5417–5420, 2011.
- [103] Hudlicky, T., Restrepo-Sánchez, N., Kary, P.D., Jaramillo-Go´mez L.M., A short, stereoselective synthesis of *neo*-inositol, *Carbohydrate Res.*, 324, 200–203, 2000.
- [104] Mehta, G., Mohanrao, R., Katukojvala, S., Landais, Y., Sen, S., Medium-ring aminocyclitols: a concise synthesis of nine-membered aminocarbasugar analogs and the solid-state supramolecular architectures of two key precursors, *Tetrahedron Lett.*, 52 2893–2897, 2011.
- [105] Gomez, A.M., Moreno, E., Valverde, S. and Lopez, J. C., A combined, 6-*exo-dig* radical cyclization-palladium catalyzed allylic amination, approach to aminocarbasugar analogs: synthesis of novel *N*-substituted aminocyclitols from D-mannose, *Tetrahedron Lett.* 43, 7863-7866, 2002.
- [106] Chakraborty, C., Vyavahare, V.P., Puranik, V.G., Dhavale, D.D., Synthesis of five and six membered aminocyclitols: stereoselective Michael and Henry reaction approach with D-glucose derived α,β -unsaturated ester, *Tetrahedron*, 64, 9574–9580, 2008.
- [107] Pandey, G. and Rajender, S., A Temperature-Guided Diastereoselectivity Switch During the Desymmetrization of meso-7-Azabicyclo[2.2.1]heptadiene: New Strategy towards the Synthesis of Aminocyclitols, *Chem. Eur. J.*, 17, DOI: 10.1002/chem.201100418, 6304-6308, 2011.
- [108] Guo, Z-X., Haines, A.H., Pyke, S.M., Pyke, S.G. Taylor, R.J.K., Improved preparation of (+)-(1,3/2,4)-5-cyclohexene-1,2,3,4-tetrol [(+)-conduritol-B] and its reaction with hydrobromic and hydrochloric acid; synthesis and characterisation of some (+)-1-deoxy-1-halo- and (+)-1,4-dideoxy-1,4-dihaloconduritols, *Carbohydrate Res.* 264, 147-153, 1994.
- [109] Andriuzzi, O., Gravier-Pelletier, C., Bertho, G., Prangé, T. and Le Merrer Y., Synthesis and glycosidase inhibitory activity of new hexa-substituted C8-glycomimetics, *Beilstein J. Org. Chem.*, doi:10.1186/1860-5397-1-12, 1:12, 1-6, 2005.
- [110] (a) Dinev, T., Zapryanova, D., Lashev, L., Changes in Some Blood Biochemical and Haematological Parameters in Goats after Aminoglycoside and Aminocyclitol Treatment at Therapeutic Doses, *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*; 31(3): 179-188, 2007. (b) Dinev, T., Hubenov, H. and Lashev, L., Effects of Aminoglycoside and Aminocyclitol Antibiotics on Blood Coagulation in Goats, *Bulgarian J. Vet. Med.* 9, No 4, 293-297, 2006.

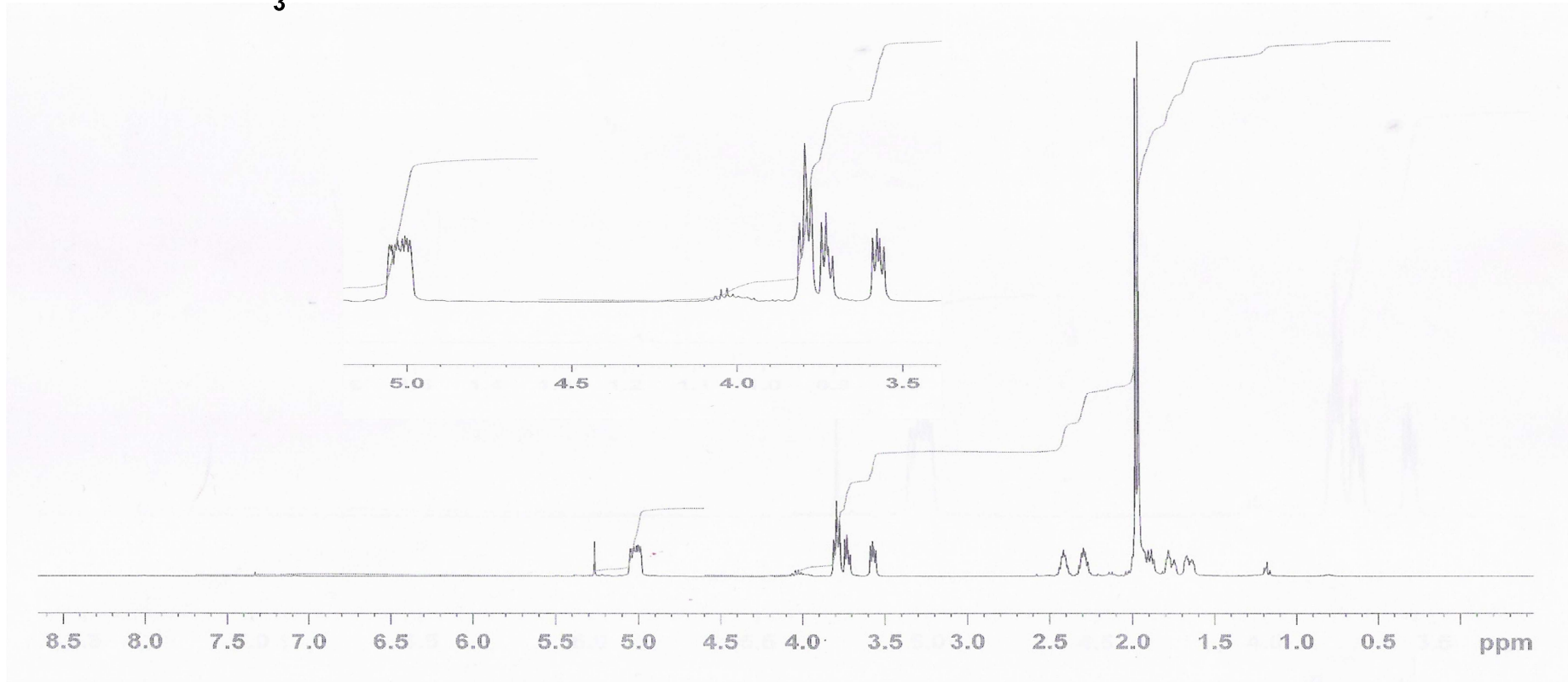
**2**EK 1. İzomer karışımının (2) ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

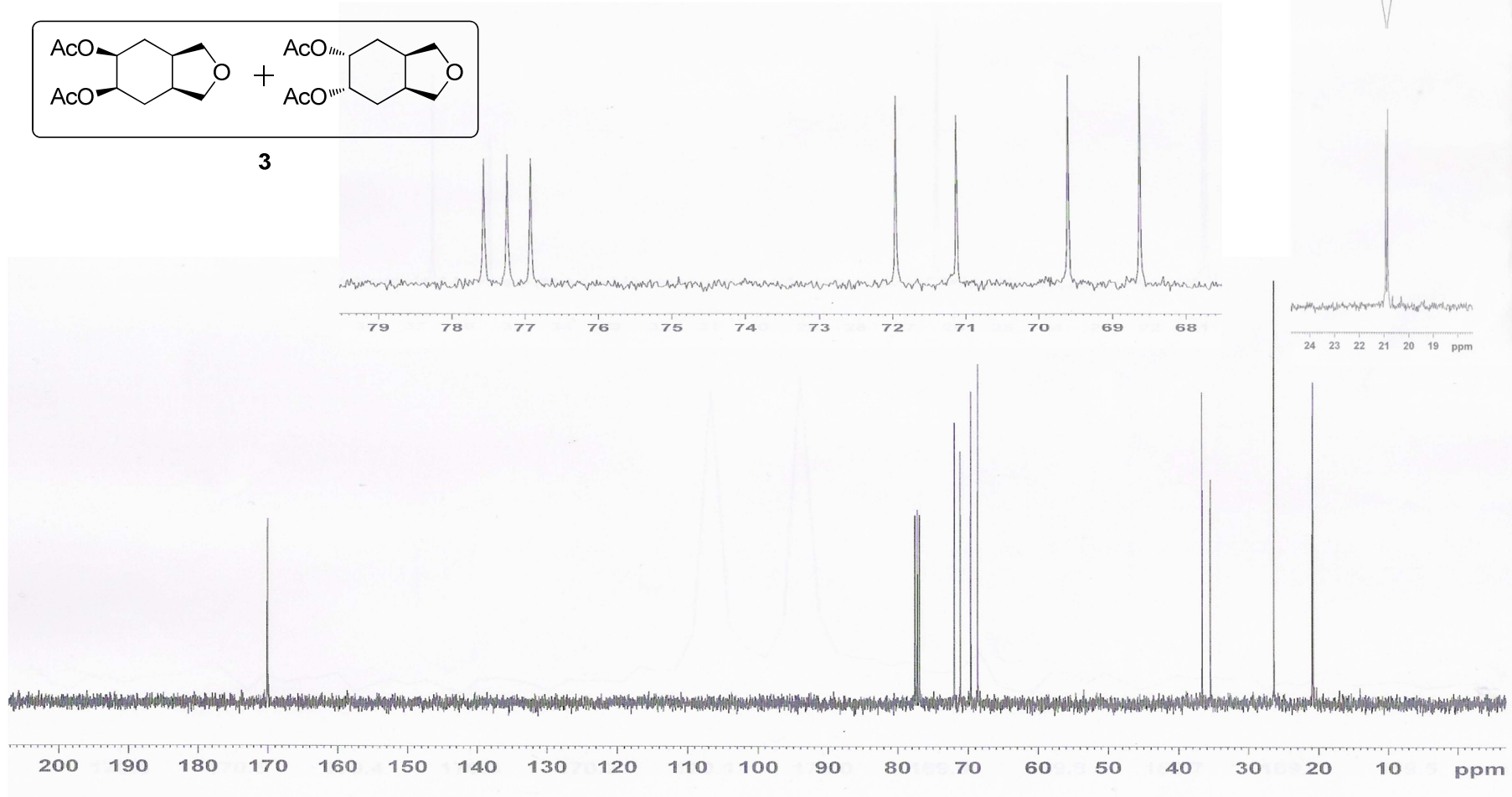


EK 2. İzomer karışımının (2) ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)

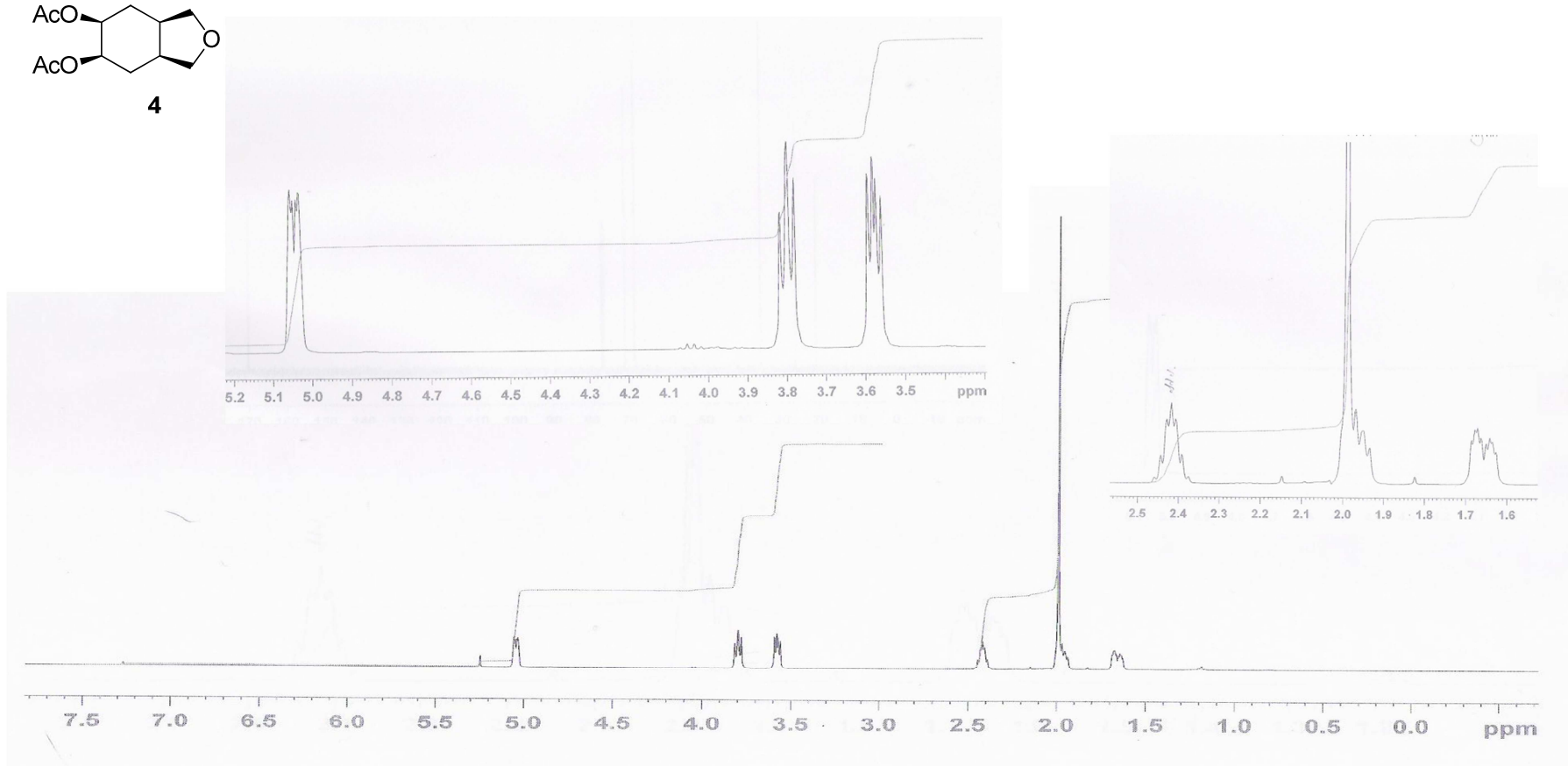


3

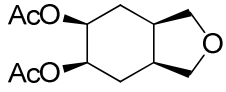
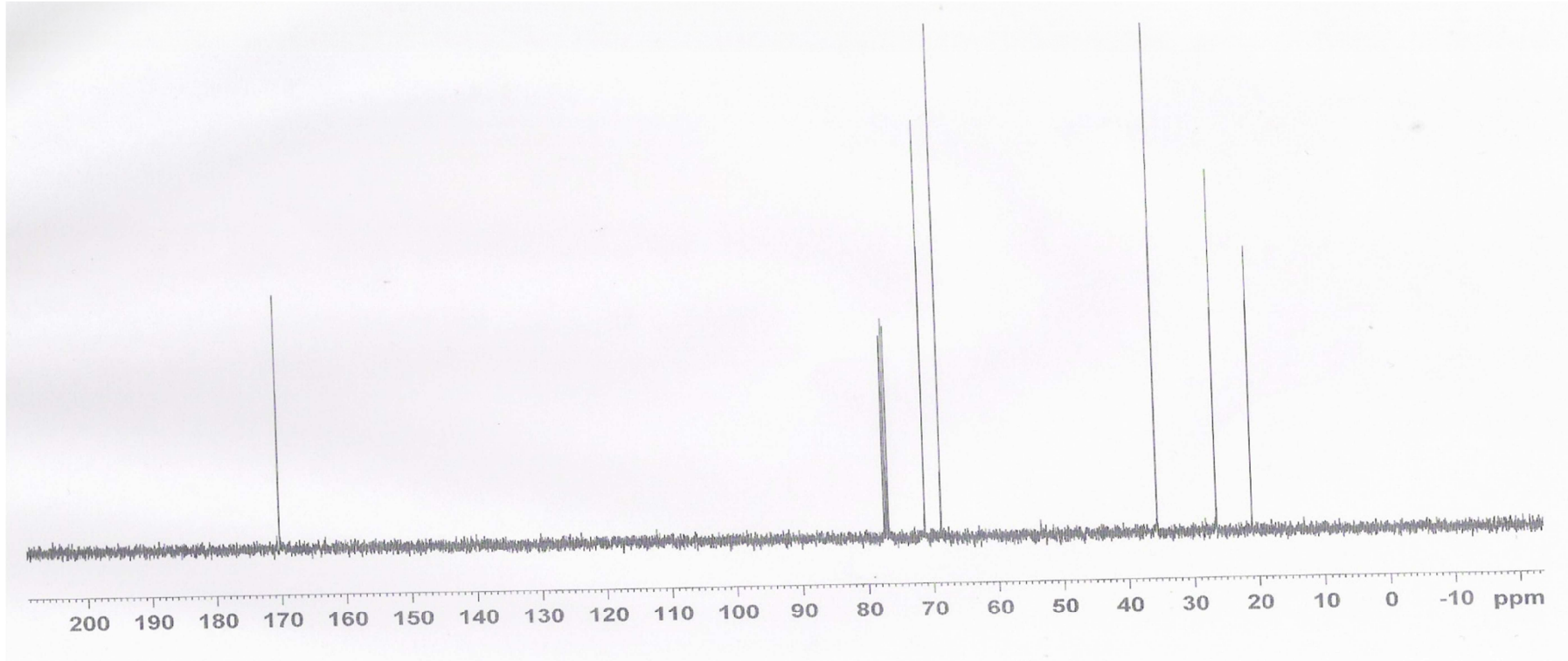
EK 3. *cis*- ve *trans*-diasetat ürün bileşiklerinin (3) ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)



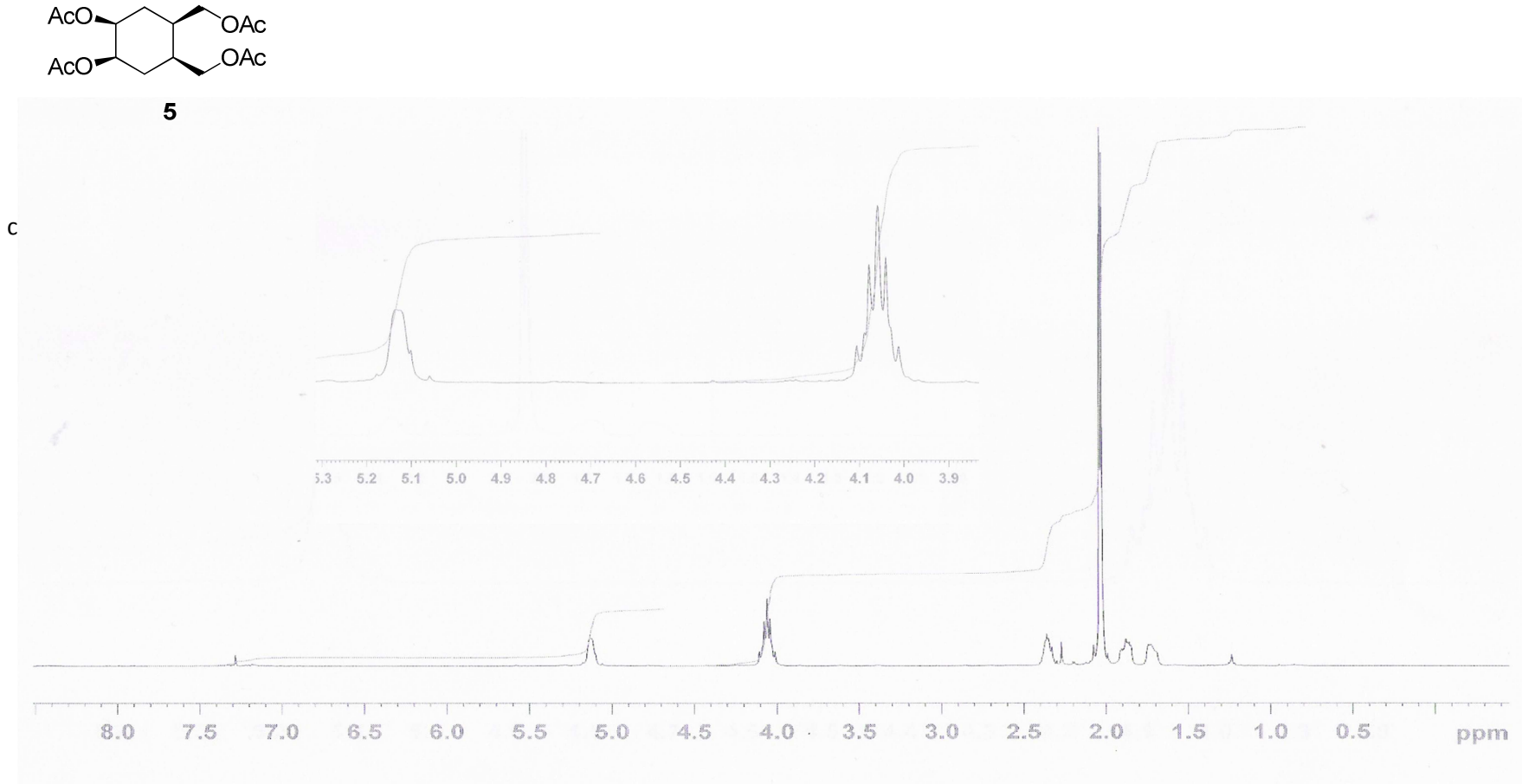
EK 4. *cis*- ve *trans*-diasetat ürün bileşiklerinin (3) ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



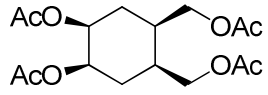
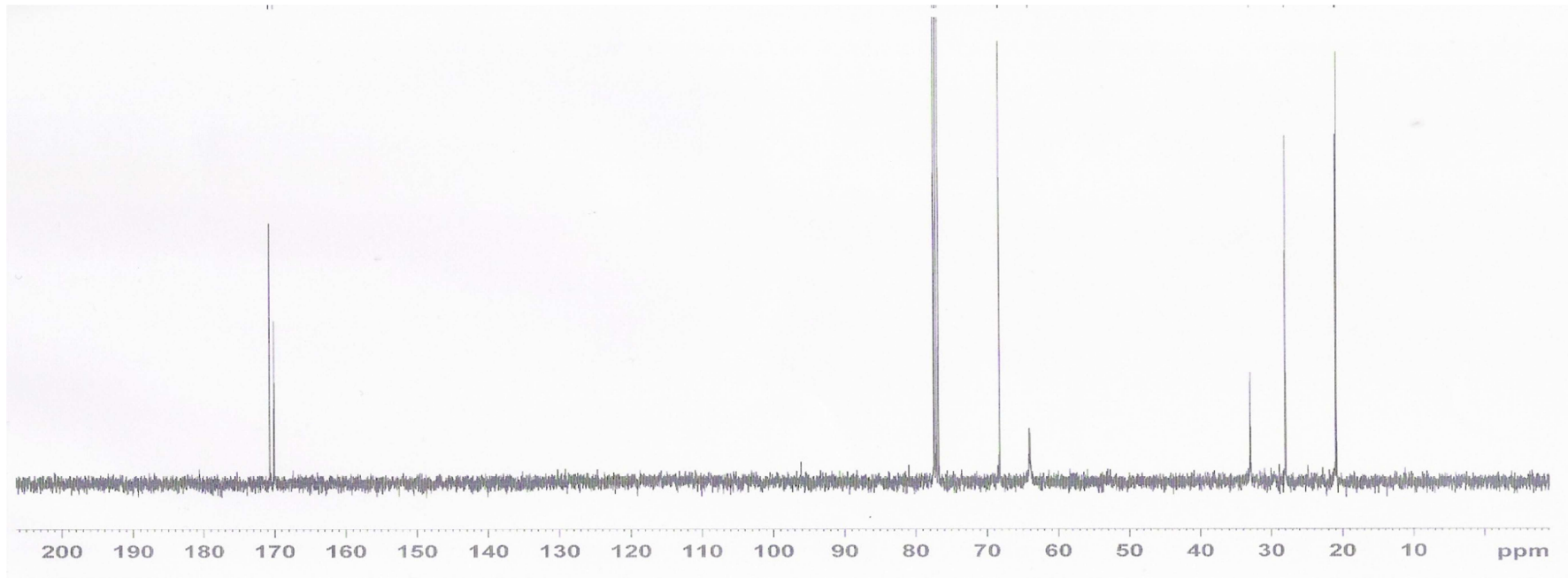
EK 5. (3aR,5S,6R,7aS)-oktahidroizobenzofuran-5,6-diil diasetat (**4**) bileşğinin ¹H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

**4**

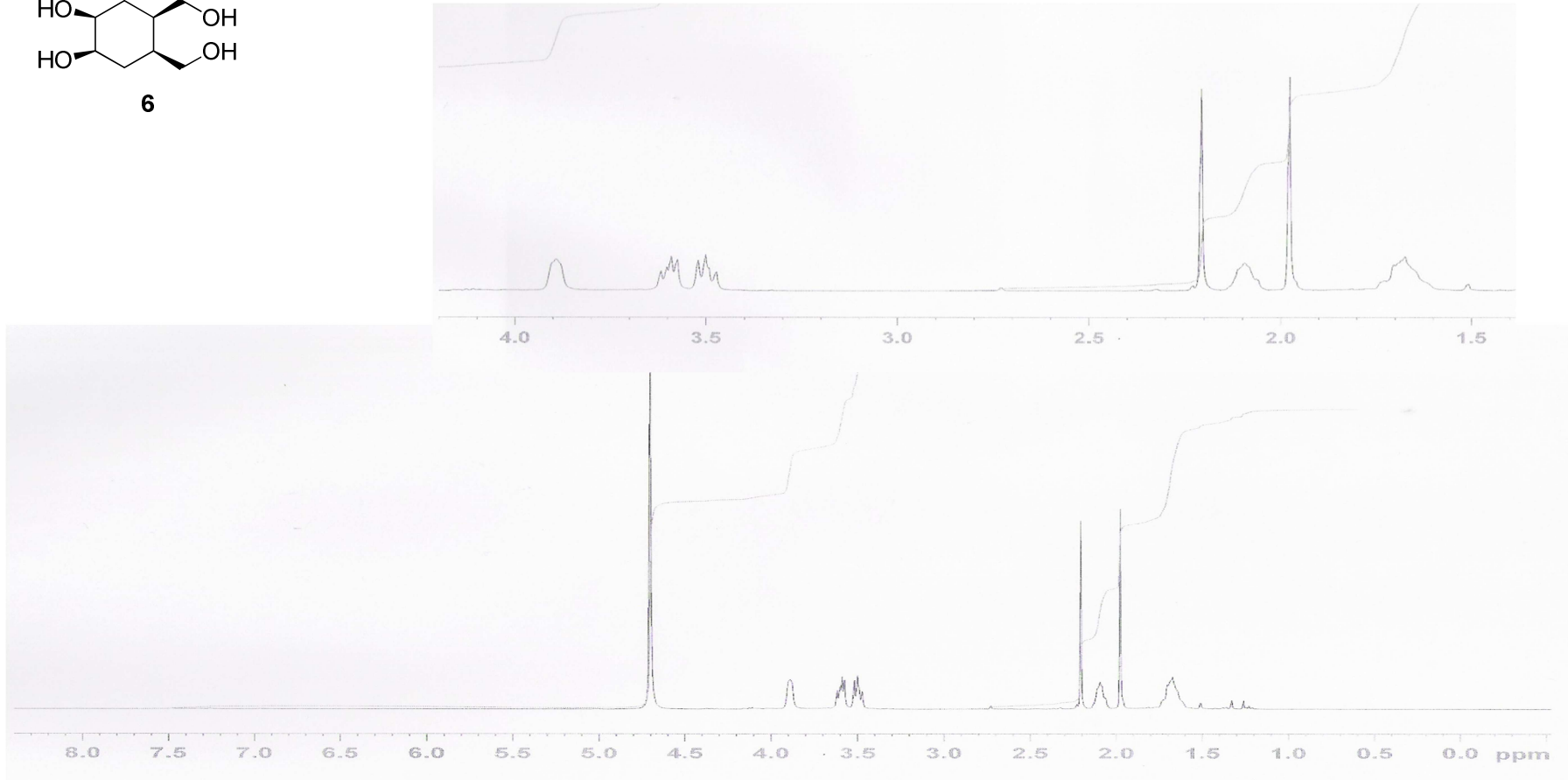
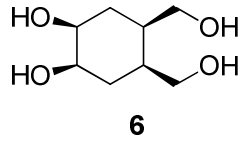
EK 6. (3*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-oktahidroizobenzofuran-5,6-diil diasetat (**4**) bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



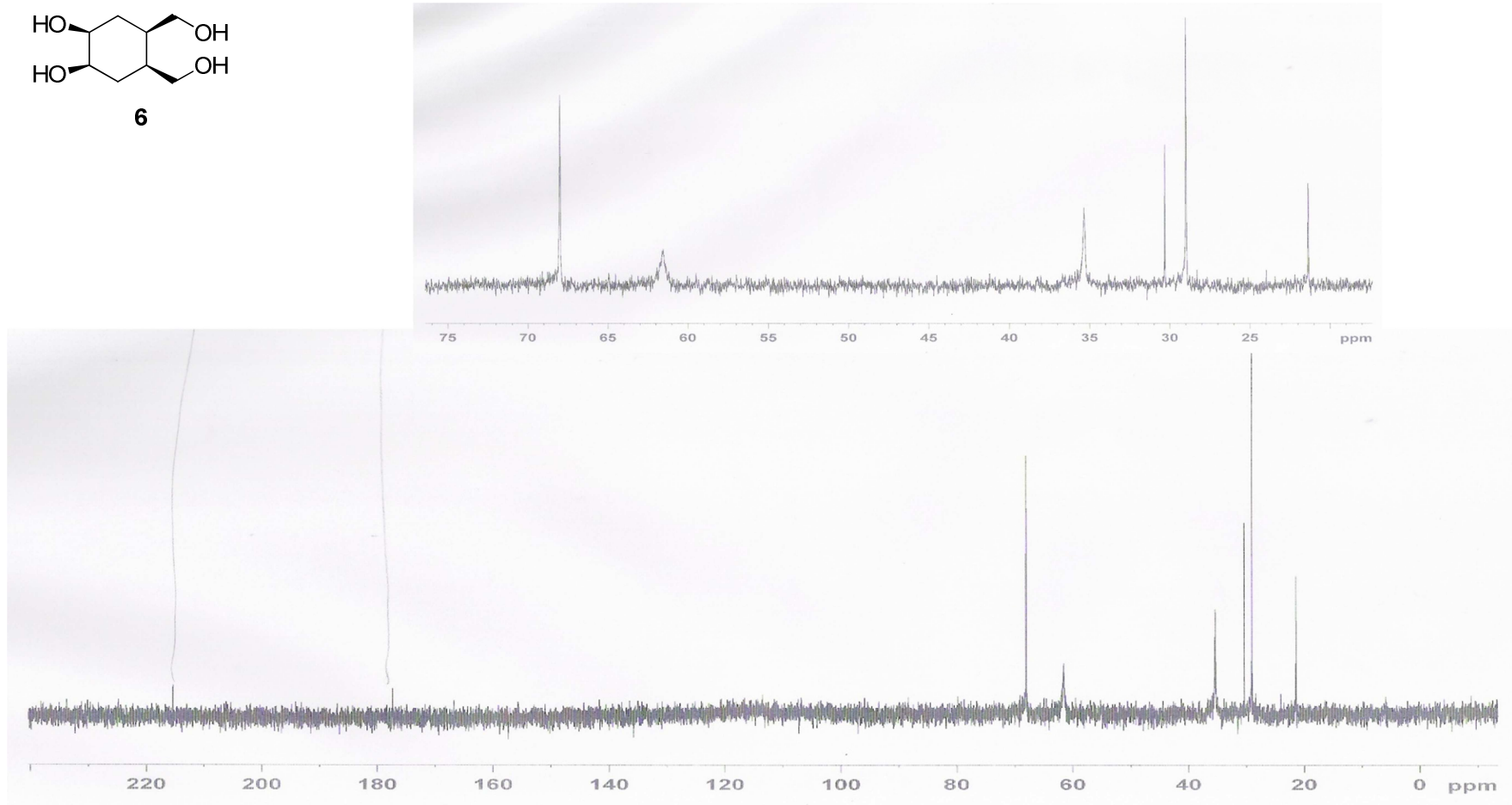
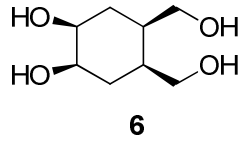
EK 7: (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2-diil diasetat (**5**): bileşğinin ¹H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

**5**

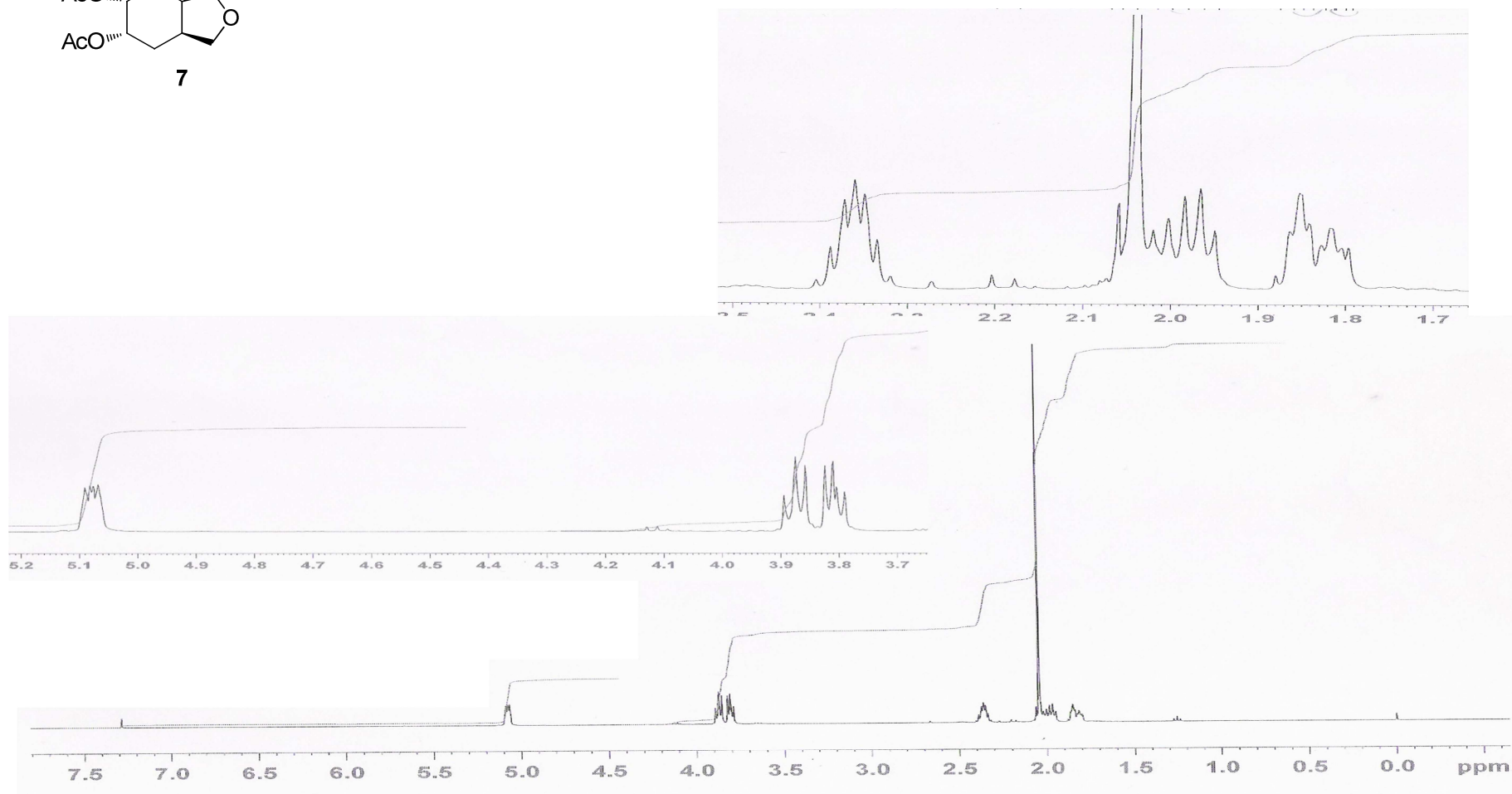
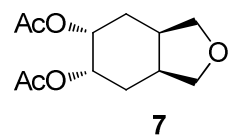
EK 8. (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2-diil diasetat (**5**): bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



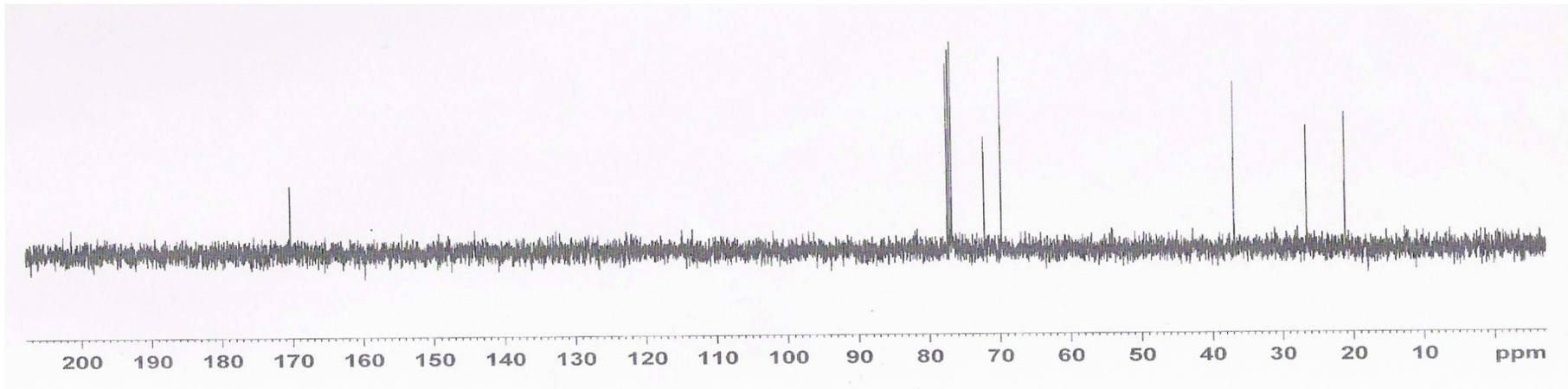
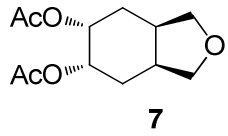
EK 9. (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1,2-diol (**6**) bileşğinin ^1H NMR spektrumu (400 MHz, D_2O)



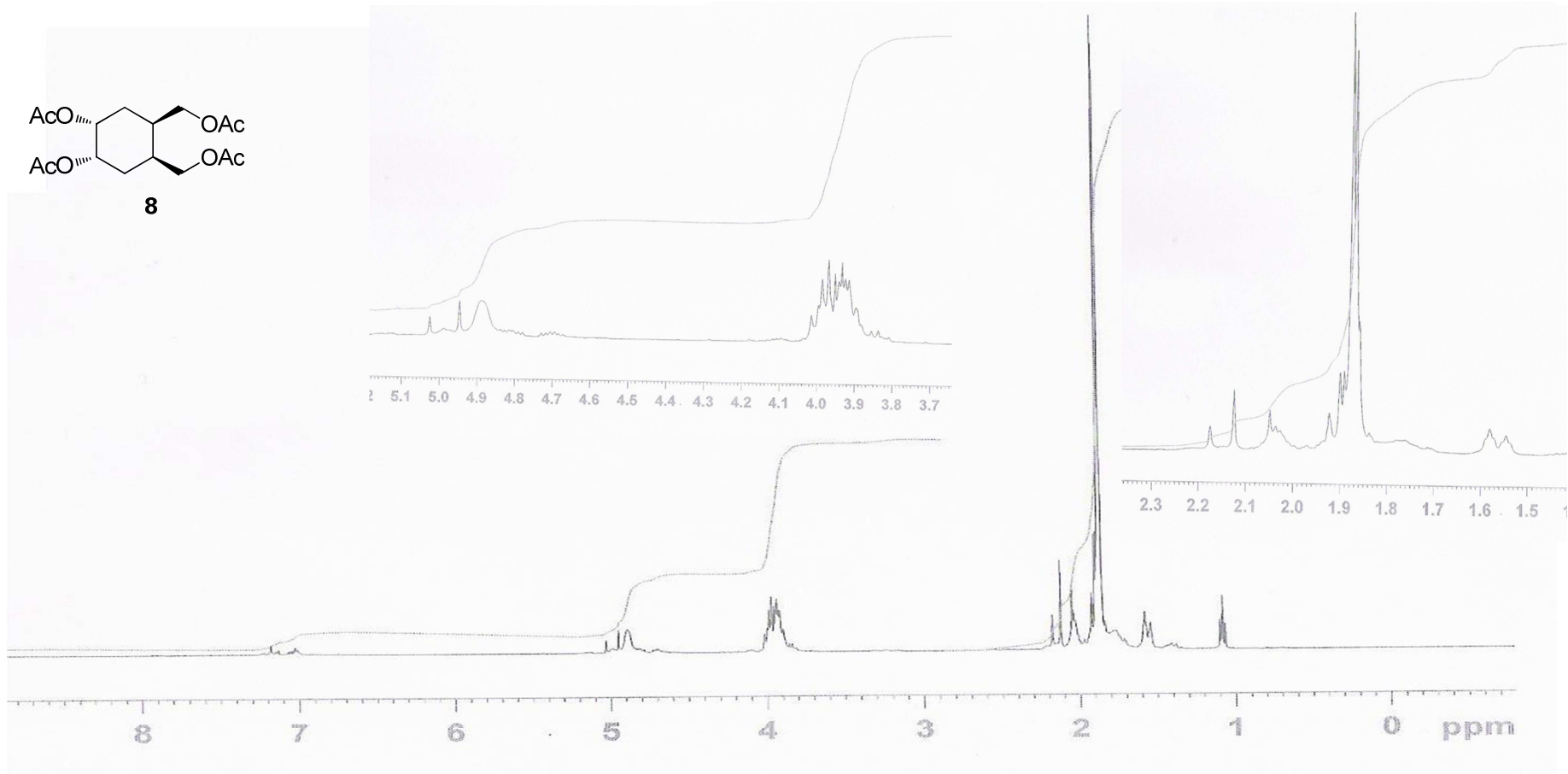
EK 10. (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1,2-diol (**6**) bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, D_2O)



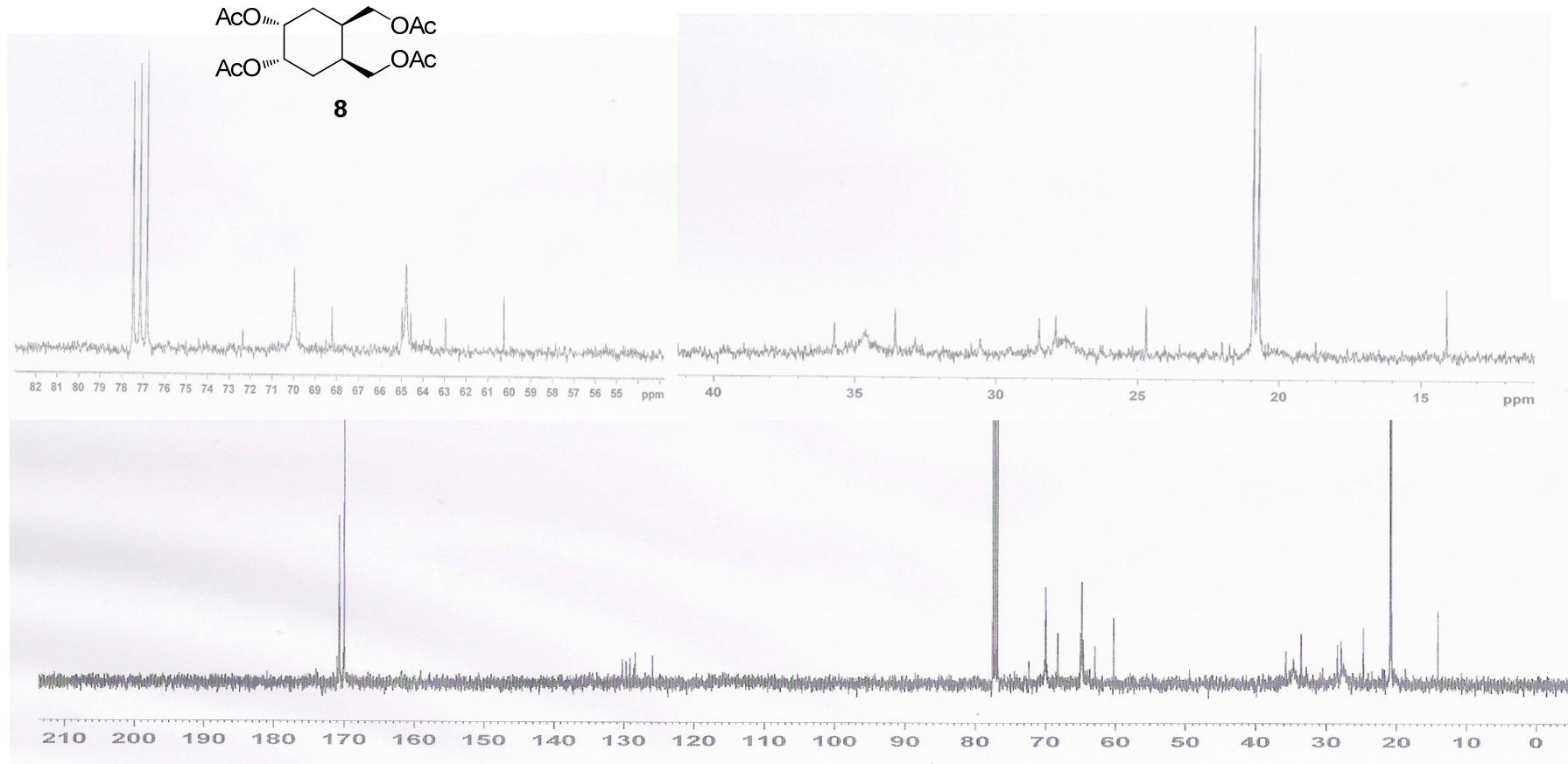
EK 11. (3aR,5R,6S,7aS)-oktahidroizobenzofuran-5,6-diil diasetat (**7**) bileşğinin ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)



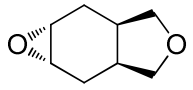
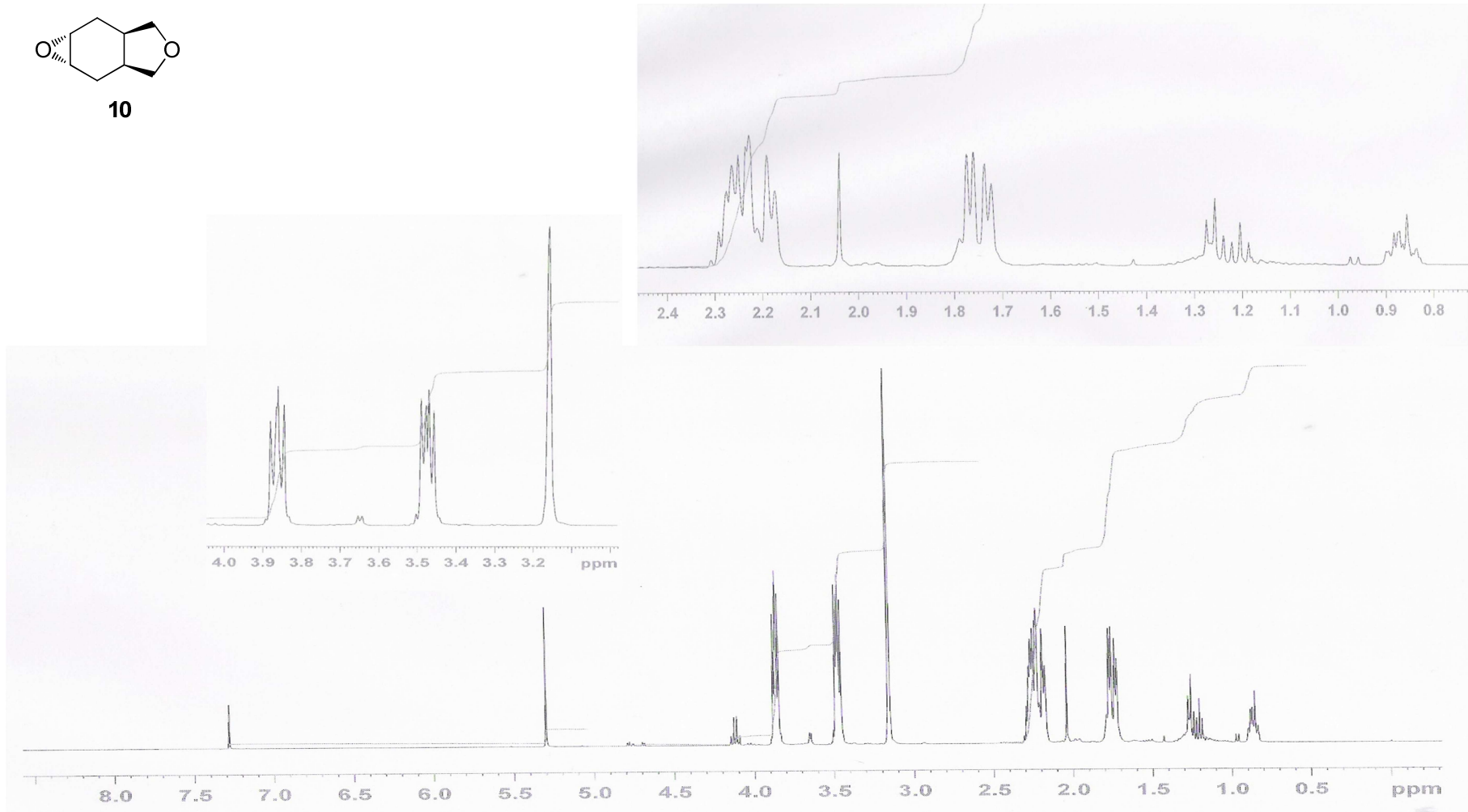
EK 12. (3aR,5R,6S,7aS)-oktahidroizobenzofuran-5,6-diil diasetat (**7**) bileşğinin ¹³C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃)

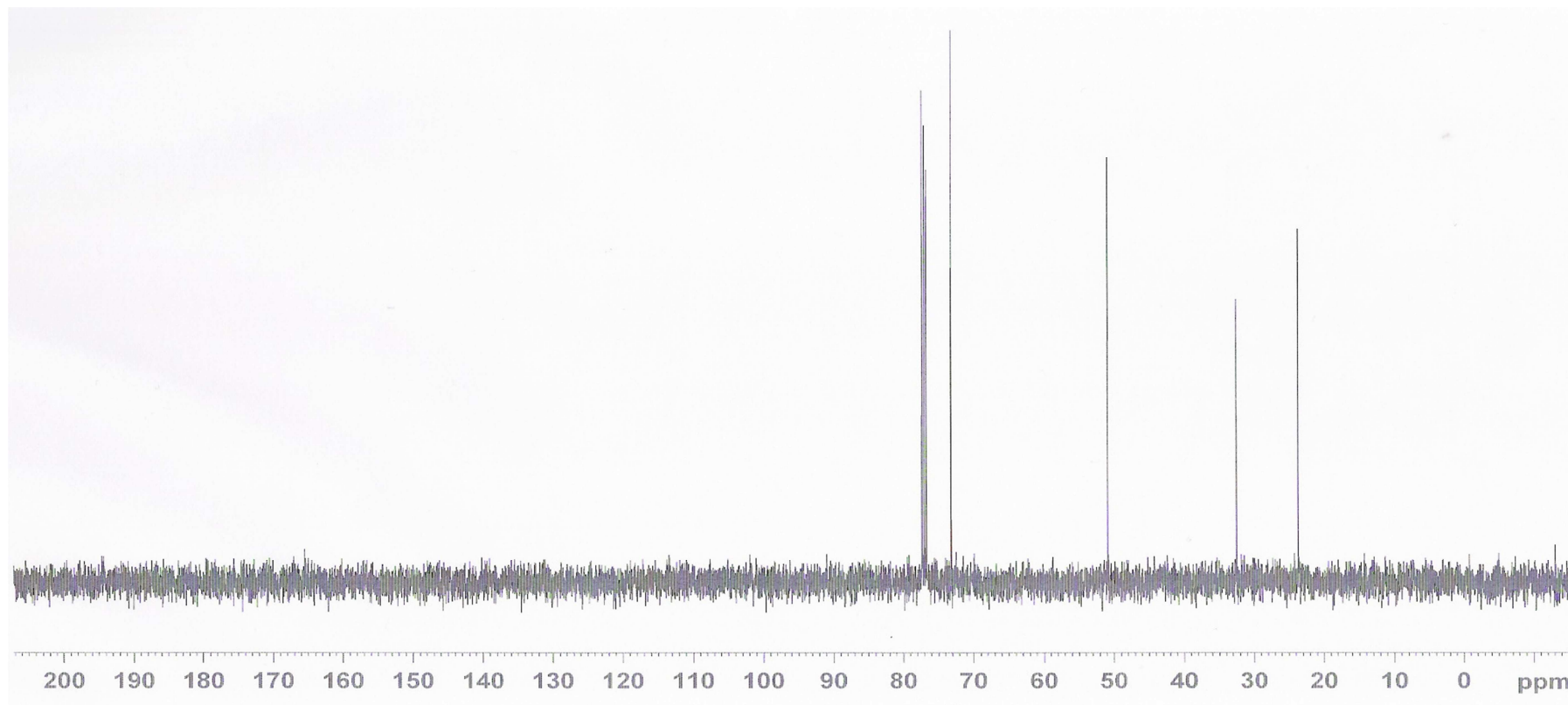
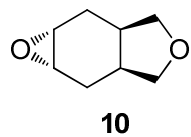


EK 13. (1*R*,2*S*,4*S*,5*R*)-4,5-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2-diil diasetat (**8**) bileşğinin ¹H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

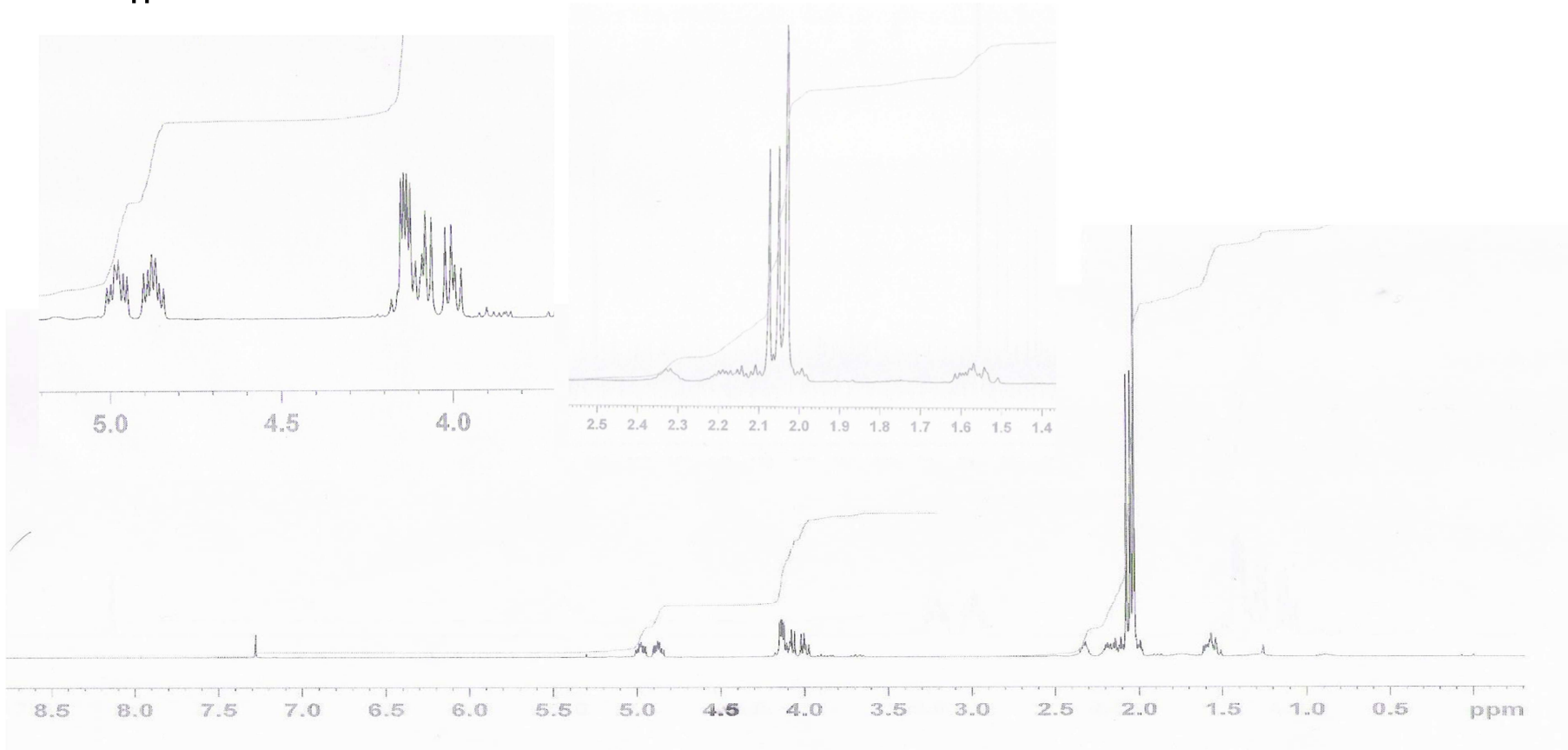
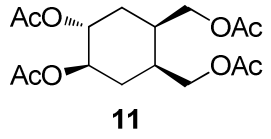


EK 14. (1R,2S,4S,5R)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2-diil diasetat (**8**) bileşğinin ¹³C NMR spektrumu (100 MHz,

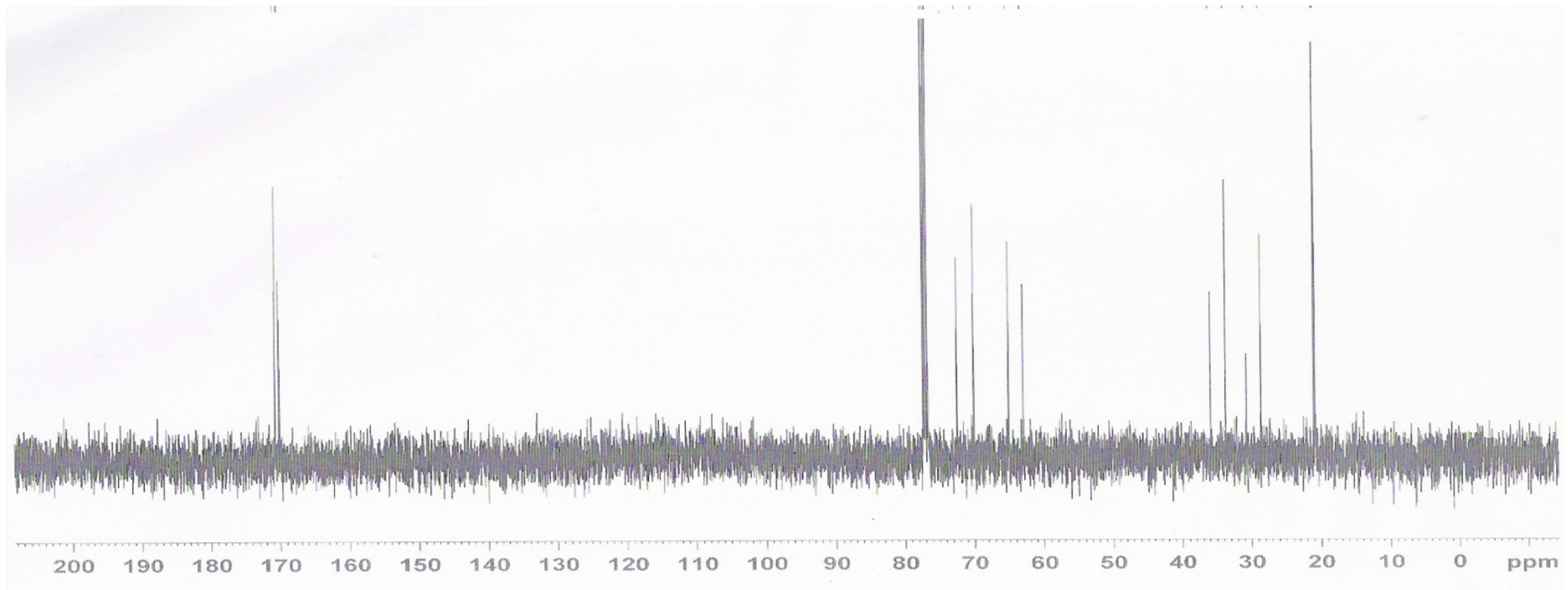
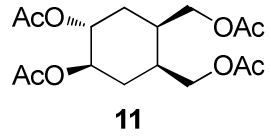
**10**EK 15. (1aR,2aR,5aS,6aS)-oktahidrooksireno [2,3-f] izobenzofuran (**10**) bileşiminin ¹H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)



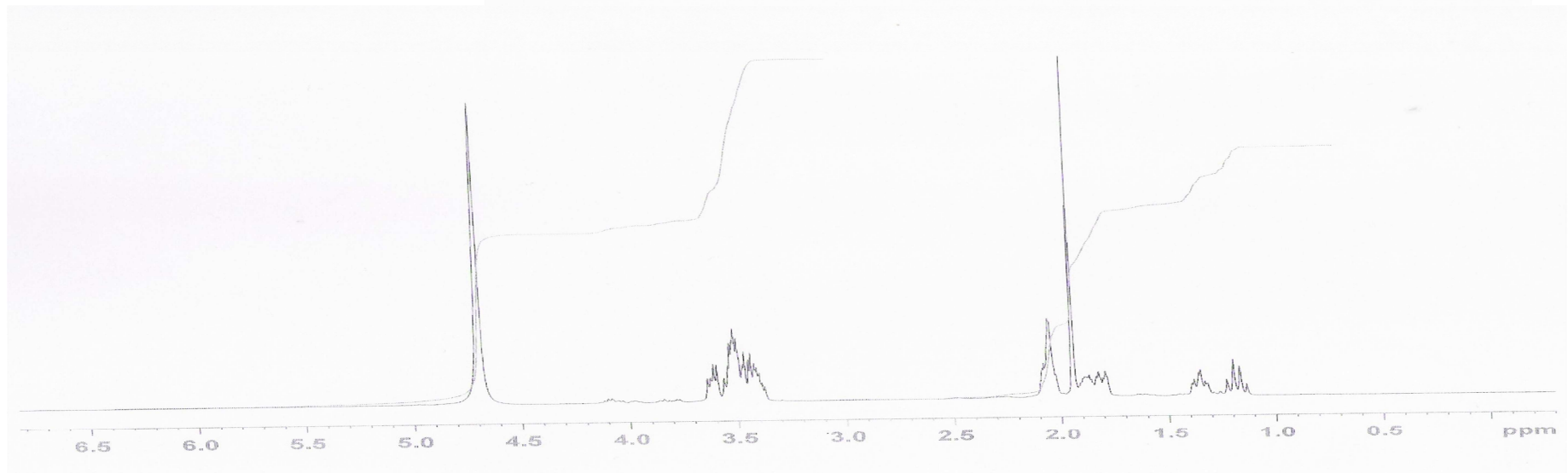
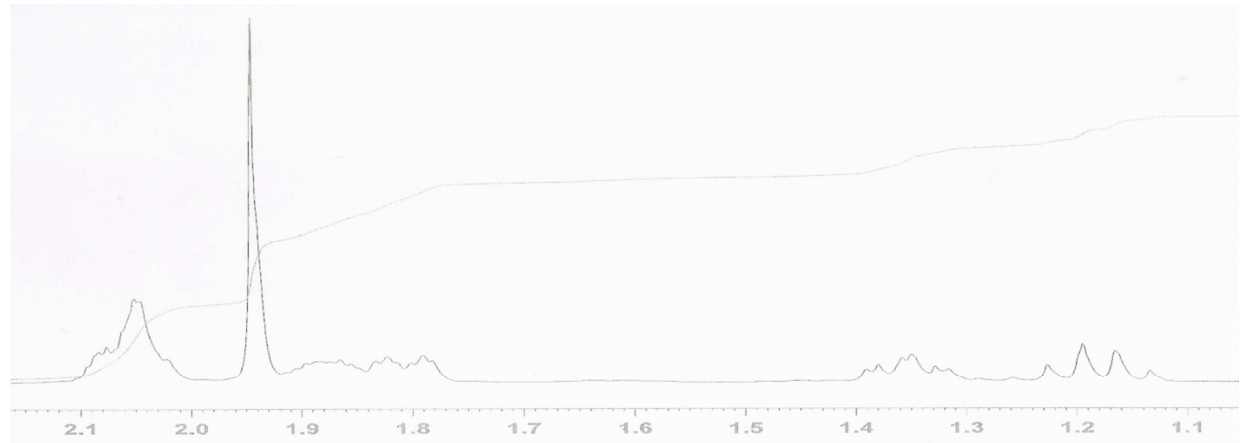
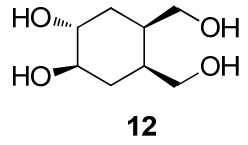
EK 16. (1aR,2aR,5aS,6aS)-oktahidrooksireno [2,3-f] izobenzofuran (**10**) bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



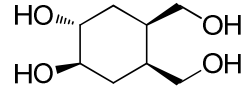
EK 17. (1*R*,2*R*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2-diil diasetat (**11**) bileşinin ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)



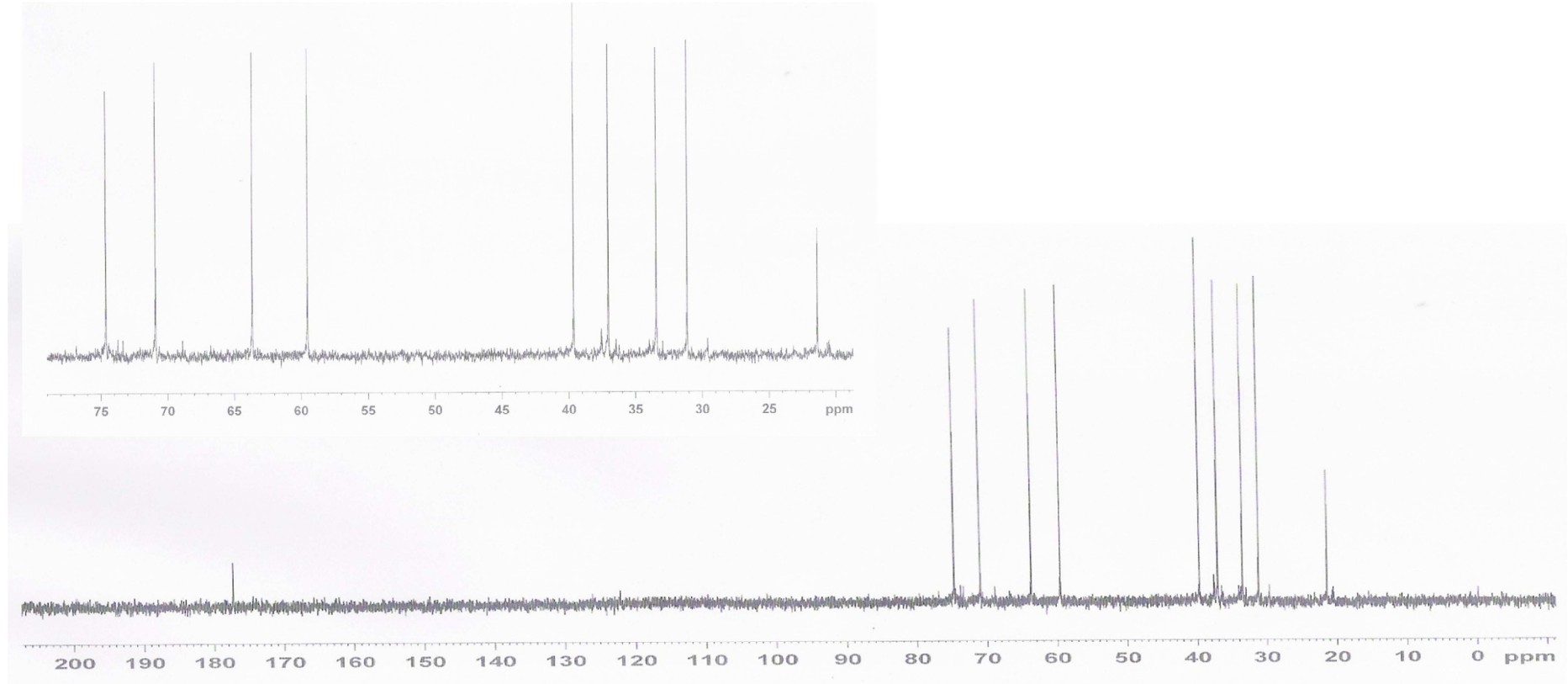
EK 18. (1*R*,2*R*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2-diil diasetat (**11**) bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



EK 19. (1*R*,2*R*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1,2-diol (**12**) bileşğinin ¹H NMR spektrumu (400 MHz, D₂O)



12

EK 20. (1*R*,2*R*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (hidroksimethyl) sikloheksan-1,2-diol (**12**) bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, D_2O)

ÖZGEÇMİŞ

Emel Karakılıç, 1990 tarihinde İstanbul'un Kadıköy ilçesinde doğdu. İlkokulu Gemlik Namık Kemal İlköğretim okulunda başlayıp 2004 yılında Manisa Mesir İlköğretim Okulunda tamamladı. 2007 yılında Kocaeli Çayırova Süleyman Demirel Lisesinden mezun oldu. 2009 yılında Aksaray Üniversitesi kazandı. 2010 yılında Sakarya Üniversitesi'ne yatay geçiş yaptı. 2013 yılında Sakarya Üniversitesi Kimya bölümünü bitirdi. 2013 yılında Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim dalı/Organik Bilim dalında yüksek lisansa başladı. Şu anda yüksek lisans programında öğrenciliği devam etmektedir.