

**BİYOLOJİK AÇIDAN ÖNEMLİ OLABİLECEK BAZI  
YENİ SİKLOHEKZİTOL, HALOJENOKONDURİTOL  
VE KARBON ŞEKERLERİNİN SENTEZİ VE  
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**Proje No: 109T817**

Doç. Dr. Arif BARAN

NİSAN 2012  
SAKARYA

## ÖNSÖZ

Biyolojik aktivite açısından önem arz eden polioller ve türevleri, laboratuvarlarda sentezlenebildiği gibi doğal olarak da elde edilebilen organik kimyanın önemli bir konusunu oluşturmaktadır. Fonksiyonel açıdan çeşitliliği sağlayan bisiklopolioller organik kimyacılar ve biyokimyacılar açısından oldukça önem arz etmektedir. Geliştirilecek olan yeni sentetik yöntemler, farklı bisiklopoliol türevlerinin sentezine ışık tutmaktadır. Bisiklopolioller, bisiklohekzan halkasını ihtiva eden bünyelerinde dört veya daha fazla hidroksil grubu barındıran, polibisiklohekzanollerdir.

Gerek sentetik açıdan, gerekse göstermiş oldukları biyolojik aktivitelerinden dolayı oldukça önemli olan bu bileşikler, konduritol, kuersitol ve inositol olarak adlandırılabilirler. AIDS araştırmalarında yaygın olarak kullanılmalarının yanı sıra HIV virüsünün ve glikozidaz enzimlerinin inhibisyonunda da etkili ajanlardır. Önceleri bitkilerden izole edilen ve sonra kimyasal yolla da sentezlenen polioller anti-enflamatuvar, anti-bakteriyal, anti-viral gibi biyolojik özellikleri taşırlar. Bisiklopoliol veya bisiklohekzitol izomerleri, oligosakkarit oluşumunda görev yapan enzimlerin aktivitelerini engellediklerinden kemoterapi ve diyabet tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılırlar. Böcek öldürücü ve bitki büyüme düzenleyicileri olarak bilinen polioller, bitki metabolitlerinin enzim inhibitörü türünden biyolojik aktivite gösterirler.

Bundan dolayı çalışmamızda farklı yöntemler kullanılarak yeni moleküllerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Proje kapsamında sentezlenen moleküllerin biyolojik aktivitesinin yapılması yapılan işin en önemli kısmıdır.

Söz konusu çalışmalar bir proje kapsamında yapılmış olup, tamamıyla TÜBİTAK (TBAG) tarafından desteklenmiştir. Proje ekibi olarak verilen destekten ötürü söz konusu kuruma teşekkürü bir borç bilmekteyiz. Ayrıca proje süresince çalışmalarımızda da sürekli bilgi ve terübelerinden yararlandığımız Sayın Prof. Dr. Metin Balcı'ya teşekkür ederiz. Ayrıca proje çalışmalarında bursiyer olarak çalışan G. AYDIN, S. ÇAMBUL ve T. SAVRAN'a yapmış oldukları katkılardan ötürü teşekkür ederiz.

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO ve ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
ÖZET ve ABSTRACT.....	xii

### BÖLÜM 1

GİRİŞ.....	1
1.1. Konduritoller .....	1
1.2. Bromo Konduritoller .....	2
1.3. Kuercitoller (Siklohekzanpentoller) .....	3
1.4. Yalancı (pseudo-şekerler) Şekerler .....	4

### BÖLÜM 2.

GENEL BİLGİLER .....	6
2.1. Siklohekzitoller .....	6
2.1.1. Giriş.....	6
2.1.2. 4-Dihidroksibenzenden ve 1,3-Siklohekzadien-Ketalden Halojeno- Konduritol Sentezi .....	6
2.1.3. Mono- ve Dihalojeno- Konduritol Sentezi .....	7
2.1.4. Antimikrobiyal Yöntemle Halojeno-Konduritol Sentezi .....	7
2.1.5. Floro-Bromo- ve Kloro-Bromo Konduritol Sentezi .....	8
2.2. Kuersitollerin Konfigürasyonu Tayini .....	8
2.3. Pseudo-Şekerlerin Sentezi .....	10
2.3.1. Furan ve Akrilik Asidin Siklokattılmasından Pseudo-Şekerlerin Sentezi	10
2.3.2. Oksosiklohekzankarboksilikasitten Pseudo-Şekerlerin Sentezi .....	11
2.3.3. Hidroftalik Anhidritten Pseudo-Şekerlerin Sentezi .....	11
2.3.4. 1,4-Diasetoksi-1,3-bütadien ile Alil-asetatın Siklokattılmasından .....	
Pseudo- Şekerlerin sentezi .....	13
2.3.5. Pseudo- $\alpha$ -DL-Galaktopranoz Sentezi .....	14

2.3.6. Pseudo- $\beta$ -DL-galaktopropanoz ve Pseudo- $\alpha$ -DL-altropranozun myo-İnositolden Sentezi .....	14
2.3.7. Oksonorboren-Karboksilik Asit Türevinden Pseudo-Şekerlerin Sentezi .....	15
2.3.8. Cis-Dihidrodiol Araürünüden Karbo-Şeker Sentezi .....	16
2.3.9. Süstitüe Benzen Türevlerinden Pseudo-Şekerlerin Sentezi .....	17
2.3.10. İyodobenzenden Karboşekeri Sentezi .....	18
2.3.11. Bishomo-İnositol Türevlerinden Pseudo-Şekerlerin Sentezi .....	19

### BÖLÜM 3.

GEREÇ ve YÖNTEM .....	23
3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar .....	23
3.2. Deneysel Çalışmalar A Kısmı .....	23
3.2.1. <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-Cyclohex-4-ene-1,2-diyl dimethanol (1) sentez yöntemi ...	23
3.2.2. <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-Cyclohex-4-ene-1,2-diyl bis(methylene) diacetate (2) sentez yöntemi .....	24
3.2.3. <i>rel</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4,5-Dibromocyclohexane-1,2-diyl) bis(methylene) diacetate (3) sentez yöntemi .....	24
3.2.4. Cyclohexa-2,4-diene-1,2-diyl bis(methylene) diacetate (4) sentez yöntemi .....	25
3.2.5. <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-2,3-Dioxa-bicyclo[2.2.2]oct-5-ene-1,7-diyl bis(methylene) diacetate (5) sentez yöntemi .....	25
3.2.6. <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-Dihydroxycyclohex-3-ene-1,2-diyl) bismethylene diacetate (6) sentez yöntemi .....	25
3.2.7. <i>rel</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-2,3-Bis(hydroxymethyl)cycloheptane-2,5-diol (7) sentez yöntemi .....	26
3.2.8. Sikloheksan tetrol 7'nin Pb(OAc <sub>4</sub> ) ile reaksiyonu .....	26
3.2.8.1. ((1 <i>R</i> )-5-hydroxy-2-oxocyclohex-3-enyl)methyl acetate (23) sentez yöntemi .....	27
3.2.9. <i>rel</i> -{(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-(Acetyloxy)-2-[(acetyloxy)methyl]-2-hydroxyl cyclohex-3-en-1-yl}methyl acetate (9) ve <i>rel</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-4-(Acetyloxy)-4,5-bis[(acetyloxy)methyl]cyclohex-2-en-1-yl acetate (8)	

sentez yöntemi .....	28
3.2.10. <i>rel</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-5-Acetoxy-2-hydroxy-7-oxabicyclo [4.1.0]heptanes-2,3-diyl) bis- (methylene) diacetate (10) ve <i>rel</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-5-Acetoxy-2-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis- (methylene) diacetate (11) sentez yöntemi .....	29
3.2.11. <i>rel</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-2,3-Bis(hydroxymethyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,5-diol (11-OH) sentez yöntemi .....	30
3.2.12. <i>rel</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-4,5-Bis(acetoxymethyl)-4-hydroxycyclohexane-1,2,3-triyl triacetate (12) sentez yöntemi .....	30
3.2.13. <i>rel</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-1,6-Bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol (13) sentez yöntemi .....	31
3.2.14. Hidroksi-epoksisikloheksan-diasetat 11'in Reaksiyonları .....	31
3.2.15. <i>rel</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-2,5-Acetoxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis(methy-lene) diacetate (14) sentez yöntemi .....	31
3.2.16. <i>rel</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-1,6-Bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetrayl tetraacetate (15) sentez yöntemi .....	32
3.2.17. Hekzaasetat 15'in deasetalizasyonu .....	32
3.2.18. <i>rel</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-{4-[(Acetyloxy)methyl]-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0 <sup>2,4</sup> ]oct-5-yl}methyl acetate (16) sentez yöntemi..	33
3.2.19. Bisepoksit 16'nın hidrolizi .....	34
3.2.20. <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-2-(Hydroxymethyl)-3,7-dioxatricyclo[4.2.1.0 <sup>2,4</sup> ] nonan-5-ol (17-OH) sentez yöntemi .....	35
3.2.21. Hekzaasetat 21'in sentezi.....	35
3.2.22. Pentaasetat 20 'den hekzaasetat 21'in sentezi .....	36
3.2.23. Pentaacetate 20'nin Ac <sub>2</sub> O/AcOH/H <sub>2</sub> NSO <sub>3</sub> H ile asetatlanması .....	36
3.2.24. Pentaasetat 20 ve hekzaasetat 21'in hidrolizi .....	36
3.2.25. Bis epoksit 16'nın Ac <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (katalitik) ile hidrolizi .....	37
3.2.26. Tetraasetat 18 ve triasetat 19'in deasetatlandırılması .....	37
3.2.27. Farklı şartlar kullanılarak diasetat 17'nin halka açılması .....	38
3.3. Deneysel Çalışmalar B Kısmı .....	40
3.3.1. 1,3,3a,4,7,7a-hexahydroisobenzofuran (1) sentez yöntemi .....	40
3.3.2. (3a <i>S</i> , 5 <i>R</i> ,7a <i>R</i> ) -1,3,3a,4,5,7a- hexahydro isobenzofuran-5-ol (2) ve	

(3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- hexahydroisobenzofuran-5-ol (3) sentez yöntemi .....	40
3.3.3. (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-yl acetate (4) sentez yöntemi .....	41
3.3.4. (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- hexahydroisobenzofuran-5-yl (5) sentez yöntemi .....	41
3.3.5. (3aR,4R,5S,6R,7aS)-Octahydroisobenzofuran-4,5,6-triyl triacetate (6) sentez yöntemi .....	42
3.3.6. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triyl triacetate (7) sentez yöntemi .....	42
3.3.7. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol (8) sentez yöntemi .....	43
3.3.8. (3aR,4S,5R,6S,7aS)-Octahydroisobenzofuran-4,5,6-triyl triacetate (9) sentez yöntemi .....	43
3.3.9. (1S,2R,3S,4R,5S)-4,5-bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triyl triacetate (10) sentez yöntemi .....	44
3.3.10. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol (11) sentez yöntemi .....	44
3.3.11. Asetoksi epoksi furan I. izomer (12) ve Asetoksi epoksi furan II. izomer (13) sentez yöntemi .....	45
3.3.12. Asetoksi epoksi furan III. izomer (14) ve Asetoksi epoksi furan IV. izomer (15) sentez yöntemi .....	45
3.3.13. Epoksi furan alkol I. İzomer (16) sentez yöntemi .....	46
3.3.14. Epoksi furan alkol II. İzomer (17) sentez yöntemi .....	46
3.3.15. Epoksi furan alkol III. İzomer (18) sentez yöntemi .....	46
3.3.16. Epoksi furan alkol IV. İzomer (19) sentez yöntemi .....	47
3.3.17. Furan triasetat I. İzomer (20) sentez yöntemi .....	47
3.3.18. Furan triasetat II. İzomer (21) sentez yöntemi .....	48
3.3.19. Furan triasetat III. İzomer (22) sentez yöntemi .....	48
3.3.20. Epoksi furan alkol IV. İzomerden Furan triasetat I. İzomer (20) sentez yöntemi .....	48
3.3.21. Penta asetat I. izomer (23) sentez yöntemi .....	49

3.3.22. Penta asetat II. izomer (24) sentez yöntemi .....	49
3.3.23. Penta asetat III. izomer (25) İzomer sentez yöntemi .....	50
3.3.24. Pentol I. İzomer (26) sentez yöntemi .....	50
3.3.25. Pentol II. İzomer (27) sentez yöntemi .....	50
3.3.26. Pentol III. İzomer (28) sentez yöntemi .....	51
3.3.27. Epoksi furan alkol III. İzomerden Kloro-diasetoksi furan A ve Furan triasetat III. İzomer (22) sentez yöntemi .....	51
3.3.28. Epoksi furan alkol IV. İzomerden Kloro-diasetoksi furan B ve Furan triasetat I. İzomer (20) sentez yöntemi .....	51
3.3.29. Klor-tetraasetat (29) sentez yöntemi .....	52
3.3.30. Klor-tetrol (31) sentez yöntemi .....	52
3.3.31. Klor-tetraasetat (30) sentez yöntemi .....	53
3.3.32. Klor-tetrol (32) sentez yöntemi .....	53
3.4. Deneysel Çalışmalar C Kısmı .....	55
3.4.1. Dikloretilenkarbonat (1) ve monokloretilenkarbonat (2) sentez yöntemi.....	55
3.4.2. Vinilen karbonat (3) sentez yöntemi .....	55
3.4.3. Furan ve vinilen karbonatın diels-alder katılma reaksiyonun sentez yöntemi .....	56
3.4.4. Endo-diasetat (6) ve ekzo-diasetat (7) sentez yöntemi .....	56
3.4.5. Dibrom endo-diasetat (8) sentezi .....	57
3.4.6. Endo-dibrom ketal (9) sentez yöntemi .....	57
3.4.7. Endo-monobrom ketal (10) sentez yöntemi .....	58
3.4.8. 4-bromo-3,6-dichlorocyclohex-4-ene-1,2-diyl diacetate (11) sentez yöntemi .....	58
3.4.9. 4-bromo-3,6-dichlorocyclohex-4-ene-1,2-diol (12) sentez yöntemi .....	59
3.4.10. 4,6-dibromocyclohex-4-ene-1,2,3-triyl triacetate (13) sentez yöntemi .....	59
3.4.11. 4,6-dibromocyclohex-4-ene-1,2,3-triol (14) sentez yöntemi .....	59
3.4.12. 5-bromocyclohex-5-ene-1,2,3,4-tetrayl tetraacetate (15) sentez yöntemi .....	60
3.4.13. 5-bromocyclohex-5-ene-1,2,3,4-tetraol (16) sentez yöntemi .....	60

BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA.....	62
4.1. A KISMI .....	62
4.1. B KISMI .....	84
4.1. C KISMI .....	107
BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	116
REFERANSLAR.....	127
EKLER	
EK A .....	134
EK B .....	192
EK C .....	252
Synthesis of Bishimoinositols and an Entry for Construction of a Substituted 3- Oxabicyclo[3.3.1]nonane Skeleton, J. Org. Chem., 77, 1244-1250, 2012 .....	282
Yayına gönderilen 2. makalenin ön sayfası .....	286
ESOC 2011 Katılım sertifikası .....	287
ESOC 2011 Poster-1 (A New Synthetic Approach to Carbasugars) .....	288
ESOC 2011 Poster-2 (Stereoselective Synthesis of Quercitols Starting from 1,4- Cyclohexadiene .....	289
TÜBİTAK Proje Özet Bilgi Formu.....	290



## TABLO ve ŞEKİL LİSTELERİ

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

Şekil 2.21.	Bishomo-İnositol Türevleri Sentez şeması-1 .....	21
Şekil 2.22	Bishomo-İnositol türevleri Sentez şeması-2 .....	22

## ÖZET

Tasarlanan çalışmanın ilk kısmında cis-hidrofitalik anhidritten çıkılarak ve singlet oksijen reaksiyonundan yararlanılarak yeni bir yöntemle siklohegzitollerin çeşitli izomerleri sentezlenmiştir. Ayrıca diğer bazı karbon şekerlerinin sentezlerini gerçekleştirebilecek önemli ara ürünler de sentezlendi. Bunun için sırasıyla sentetik potansiyeli yüksek olan bazı reaksiyon basamakları kullanıldı. Elde edilen bileşiklerin konfigürasyon ve karakterizasyonları  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, elemental analiz, HRMS, X Ray gibi spektroskopik yöntemler kullanılmıştır. Elde edilen bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri  $\alpha$ -glikozidaza karşı inhibisyonları test edilmiştir. Bunun sonucunda elde edilen sonuç bileşikleri değişik oranlarda biyolojik aktivite gösterdikleri gözlenmiştir.

Çalışmanın ikinci kısmında ise vinilen karbonat ve furandan çıkılarak okzonorboren türevleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerdeki okso köprüleri asidik ortamda açılarak halojeno-konduritol türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin konfigürasyon ve karakterizasyonları için  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, elemental analizi gibi yöntemler kullanılmıştır. Elde edilen bu bileşiklerin  $\alpha$ -glikozidaza karşı inhibisyon etkileri incelenmiştir. Bu bileşiklerin de farklı oranlarda aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Sikloheksitol, Poliöl, Karba şekerleri, Okzonorboren, Oksitol

## ABSTRACT

In the first part of this study, various isomers of cyclohexitols were synthesized using a new method starting from cis-hydrophythalic anhydride. Moreover, to perform the synthesis of the carbosugars some of important intermediates were synthesized. For this purpose, high potential synthetic reaction steps were used. Configuration and characterization of these compounds were done by using spectroscopic methods such as  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR, elemental analysis, HRMS, and X-Ray. Biological activities of these compounds were investigated against  $\alpha$ -glycosidase inhibition. These compounds showed biological activities in different ratios.

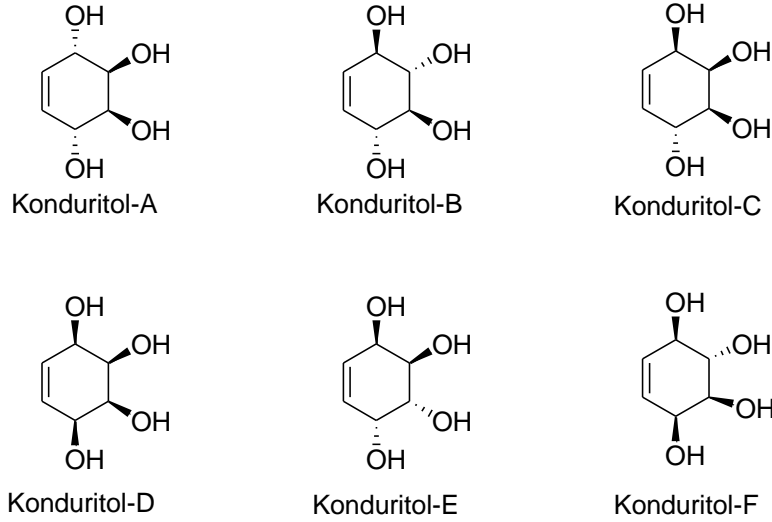
In the second part of the study, oxonorbornen were synthesized starting from vinylene carbonate and furan. Halogeno-konduritol derivatives were synthesized by opening oxo bridges of these compounds in acidic media. For the configuration and characterization of these compounds,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR and elemental analysis methods were used. Inhibitory effects of these compounds against  $\alpha$ -glycosidase have also examined. These compounds also showed biological activities in different ratios.

Key words: Cyclohexitol, Polyol, Carba sugar, Oxonorbornene, Oxitol

# BÖLÜM 1. GİRİŞ

## 1.1. Konduritoller

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

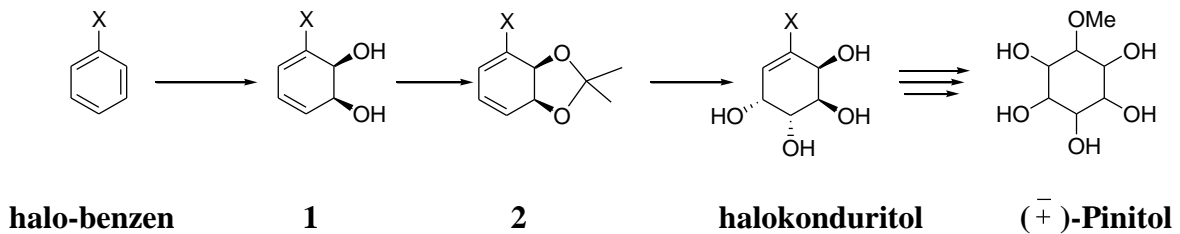


Şekil 1.1. Konduritoller

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

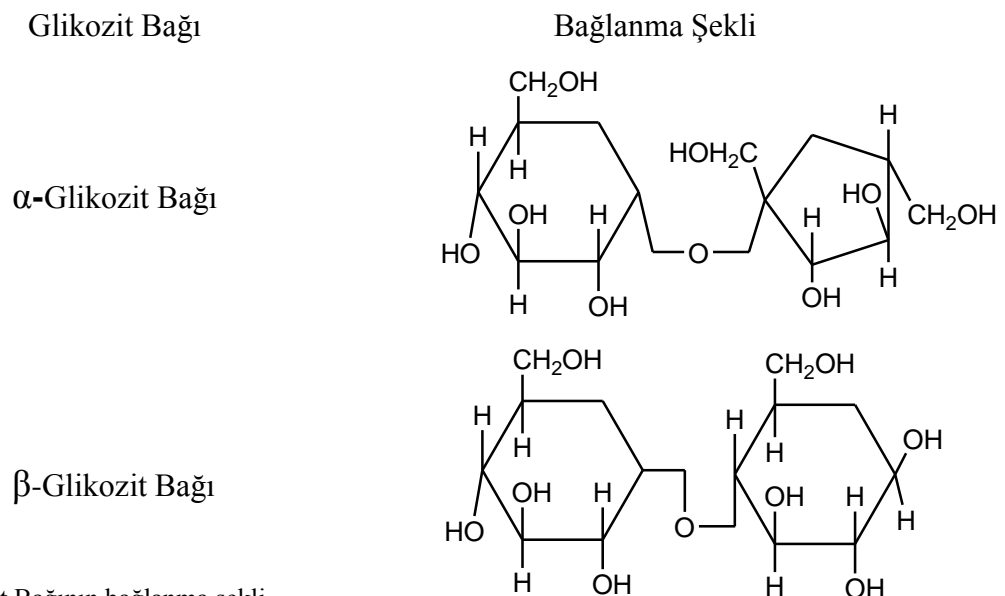
## 1.2.Bromo Konduritoller

Son yıllarda glikozidaz inhibitörleri olarak aktivite gösteren halojenokonduritollerin sentezleri ile ilgili çalışmalar gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu çalışmalarda daha çok halojenu-benzen türevlerinin antibakteriyel ortamda halojenu-cis-diol **1** bileşiklerine dönüştürülmesi reaksiyonları takip edilerek yapılır. Bu bileşiklerden poliollerin sentezi geniş bir kullanım alanı oluşturmaktadır. Başarılı bir şekilde geliştirilen bu yöntem/yöntemlerden faydalanılarak halojenu-benzenden çıkılarak halojenokonduritol ve halojenokonduritolün yükseltgenmesi ile de siklitol (pinitol) sentezleri geniş bir kullanım alanı oluşturmuştur (BROWN, 1993).



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

Bromokonduritoller, AIDS araştırmalarında biyolojik aktivite sahip olmasının yanı sıra diyabette de önemli biyolojik ajanlardır. Doğada yaklaşık olarak 3000 civarında enzim mevcuttur. Bunların yaklaşık 150 tanesi glikozidazlardır. Glikozidazlar, substrat özelliğine bağlı olarak mono-, oligo- ve polisakkaritlerle birlikte N- ve S-glikozit bağlarının hidrolizi gerçekleştiren enzimlerdir. Bir enzimin stereospesifikliğı ilk olarak glikozidazlar aracılığıyla gözlenmiştir ki enzim ya  $\alpha$ -glikozit bağını yada  $\beta$ -glikozit bağını kırar.

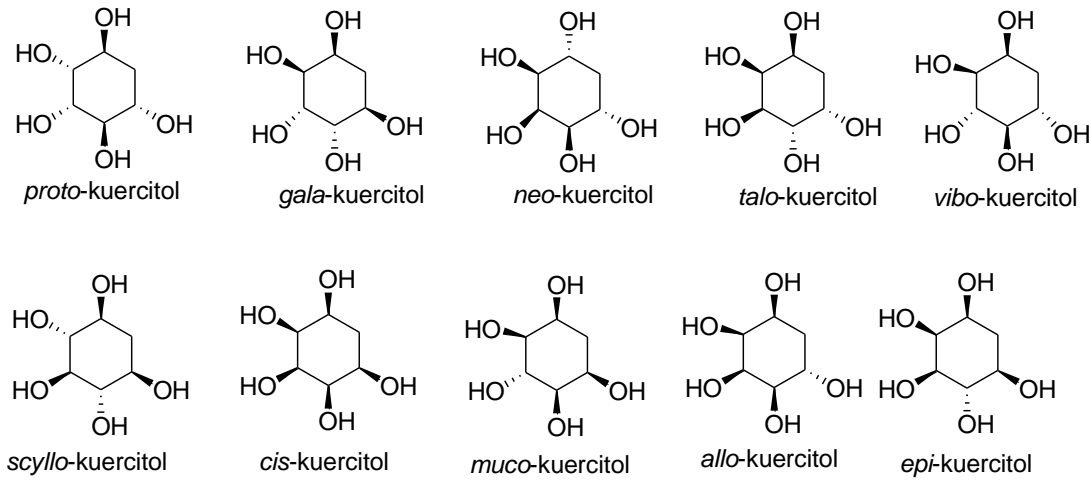


Şekil 1.3. Glikozit Bağının bağlanma şekli

Bunların içinde en önemlileri  $\alpha$ -glikozidaz (maltaz),  $\beta$ -glikozidaz,  $\beta$ -galaktozidaz (sakkaraz, invertaz),  $\beta$ -glikofuranaz ve amilazlardır.  $\alpha$ -Glikozidaz, gerçekten maltozdaki  $\alpha$ -glikozit bağlarını parçalar.  $\beta$ -glikozidaz,  $\beta$ -metil glikozit, amigdalin ve sellobioz  $\beta$ -glikozidleri hidroliz eder. B-galaktozidaz (laktaz), özellikle laktozun  $\beta$ -glikozit bağına parçalayarak galaktoz ve glikozu oluşturur. B-fruktozidaz, sukrozu glikoz ve fruktoza parçaladığı gibi furanoid yapıdaki  $\beta$ -fruktozidleri de hidroliz eder.  $\beta$ -Glukuronidaz, mukoidleri de kapsayan glukuronidleri parçalar. Amilazlar, nişasta ve glikojeni parçalar (BEYER, 1996).

### 1.3. Kuercitoller (Siklohekzanpentoller)

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



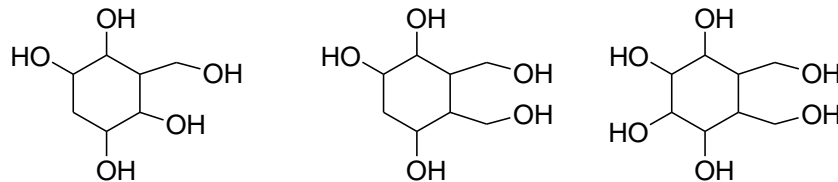
Şekil 1.4. Kuercitol İzomerleri

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

Doğada birçok bitkide quercitol izomerlerinden (+)-*proto*-kuercitol ve (-)-*vibo*-kuercitol'ün mevcut olduğu bulunmuştur. (+)-*proto*- ve (-)-*proto*-kuersitol ve (-)-*vibo*-kuercitol olmak üzere sadece üç quercitol enantiyomeri optikçe aktiftir. (-)-*vibo*-kuercitol, *gymnema sylvestre*, *stephania hermandifolia*, *menispermum canadense* ve özellikle *viburnum tinus* gibi pek çok bitkiden izole edilmiştir (POSTERNAK, 1965). Braconnot tarafından izole edilen quercitol, optikçe aktif, doymuş, siklik bir yapıya sahiptir. Prunier, quercitolü HI ile ısıttığında fenol, kinon, benzen ve hidrokinonun bir karışımını elde ettiğini, MnO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> varlığında genellikle kinona yükselttiğini, soğukta permanganat ile muamele edildiğinde de oksalik asit, karbondioksit, malonik asit ve diğer ürünleri verdiğini tespit etti. Bu reaksiyonlar molekülde bir -CH<sub>2</sub>- grubunun varlığına işaret ediyordu. Kanonnikof tarafından sikloheksanpentol yapısı tayin edilmesine rağmen kuercitolün gerçek konfigürasyonu uzun bir müddet belirlenemedi (POSTERNAK, 1965).

#### 1.4. Yalancı (pseudo-şekerler) Şekerler

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



Şekil 1.5. Pseudo-şekerleri

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

Pseudo-şekerler karbohidratların karboksilik analoglarıdır. 2,3,4,5-tetrahidroksi-1-(hidroksimetil)-sikloheksanlar veya 5-a-karbohekza-pranolar, halka oksijeni bir metilen grubu ile yer değiştirdiği için heksapiranolarla ilişkilidir. Yapısal olarak gerçek şekerlere benzerlikleri ile tanınan bu bileşiklerin sentezine olan ilgiye büyüktür (PINGLI, 1994).



Pseudo-şeker terimi McCasland tarafından ilk sentetik analogun DL-pseudo- $\alpha$ -talopiranozun sentezi için öne sürülmüştür. Son zamanlarda ise 'pseudo' kelimesinin yerine karbo- önekinin kullanımı Suami ve Ogawa tarafından öne sürülmüştür. Karbo-şekerler hem monosakkarit formunda hem de bileşik şekilde oligosakkaritler içinde doğada bol miktarda bulunmaktadır (TRAN, 1998).

Monosakkaritlerde halka oksijen atomunun bir metilen grubu ile yer değiştirilmesi, orijinalinde pseudo-şekerler olarak sınıflandırılan fakat şimdi genellikle karbo-şekerler olarak bilinen taklit karbonhidrat moleküllerini meydana getirir. Karboşekerlerin artan stabilitesi ve yapısal benzerlikleri, doğal şekerlerle kıyaslanabilir. Enzim substratları veya inhibitörleri olarak bilindikleri için bu alandaki sentezler yoğunluk kazanmıştır (BOYD, 2005).

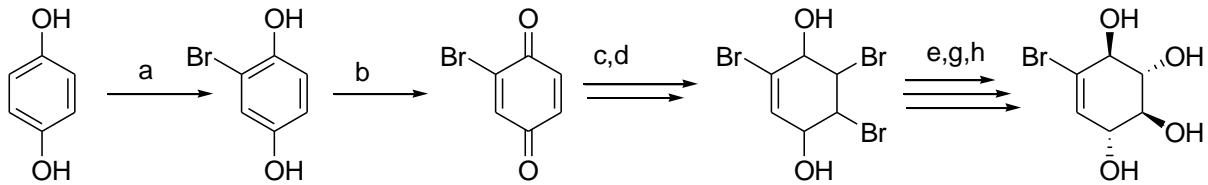
## BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. SİKLOHEKZİTOLLER

#### 2.1.1. Giriş

#### 2.1.2. 4-Dihidroksibenzenden ve 1,3-Sikloheksadien-Ketalden Halojeno-Konduritol Sentezi

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

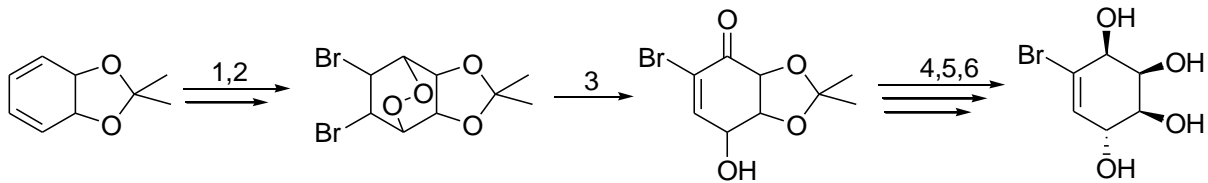


1,4-dihidroksi-  
benzen

Bromo-  
Konduritol-B

a) Br<sub>2</sub>/eter, b) CAN/CH<sub>3</sub>CN, c) Br<sub>2</sub>/DCM, d) NaBH<sub>4</sub>/eter, e) Ac<sub>2</sub>O/piridin, g) AgOAc/AcOH/Ac<sub>2</sub>O h) NH<sub>3</sub>/MeOH

Şekil 2.1. Bromo- Konduritol-B sentezi



Cis-sikloheksadien-  
ketal

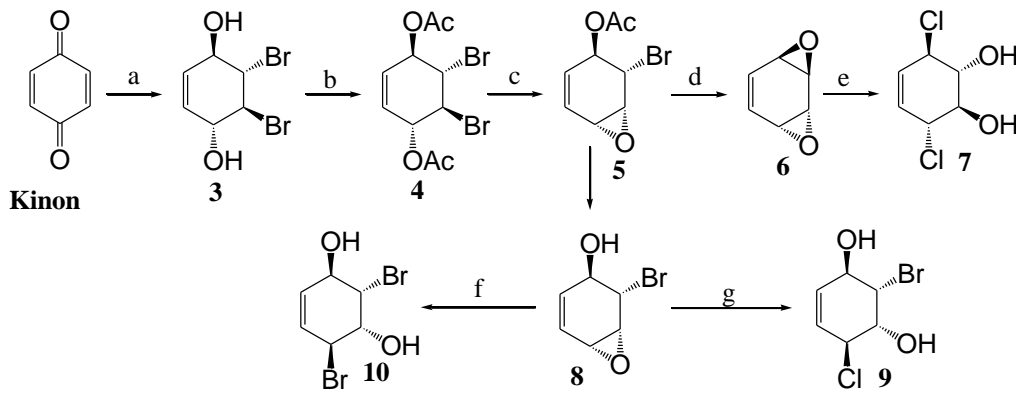
Bromo-  
Konduritol-C

1) O<sub>2</sub>/TPP/DCM, 2) Br<sub>2</sub>/DCM, 3) DMSO, 4) NaBH<sub>4</sub>/THF, 5) Ac<sub>2</sub>O/H<sup>+</sup>, 6) NH<sub>3</sub>/MeOH

Şekil 2.2. Bromo-konduritol-C sentezi

### 2.1 3. Mono- ve Dihalojeno- Konduritol Sentezi

Mono-, di- ve tri-halojeno-konduritollerin sentezleri oldukça sınırlıdır. Bu sentezlerin sınırlı olması, bunların biyolojik aktivitelerinin pek bilinmediğini göstermektedir. Mono- ve dihalojeno-konduritollerin sentezi ile ilgili bir çalışma yapılmış fakat biyolojik testleri yapılmamıştır. Bu bu çalışmada kinonun brominasyonundan **3** çıkılarak yapılmış bir çalışmadır. Kinonun bromlanması **3**, indirgenmesi **3**, asetatlanması **4**, bazik ortamda mono- ve diepoksidasyonu **5,6,8** ile oluşan epoksitlerin değişik reaktiflerle açılması **7,9,10** gibi bir seri reaksiyonla glikozidazların inhibitörü olan halojeno-konduritollerin sentezleri gerçekleştirilmiş fakat biyolojik inhibisyonları test edilmemiştir.

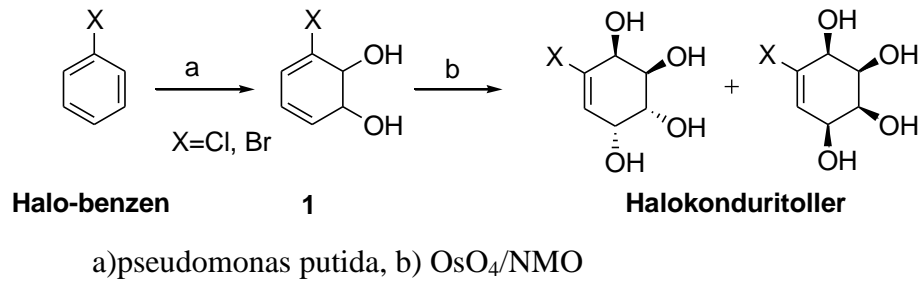


a) i.  $\text{Br}_2/\text{CCl}_4$ , ii.  $\text{NaBH}_4$ , b)  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{piridin}$ , c)  $\text{NaOMe}$ , d)  $\text{KOH}$ , e)  $\text{LiCuCl}_4$ , f)  $\text{LiNiBr}_4$ , g)  $\text{LiCuCl}_4$

Şekil 2.3 Kinondan çıkılarak farklı halojeno-konduritollerin sentezleri

### 2.1 4. Antimikrobiyal Yöntemle Halojeno-Konduritol Sentezi

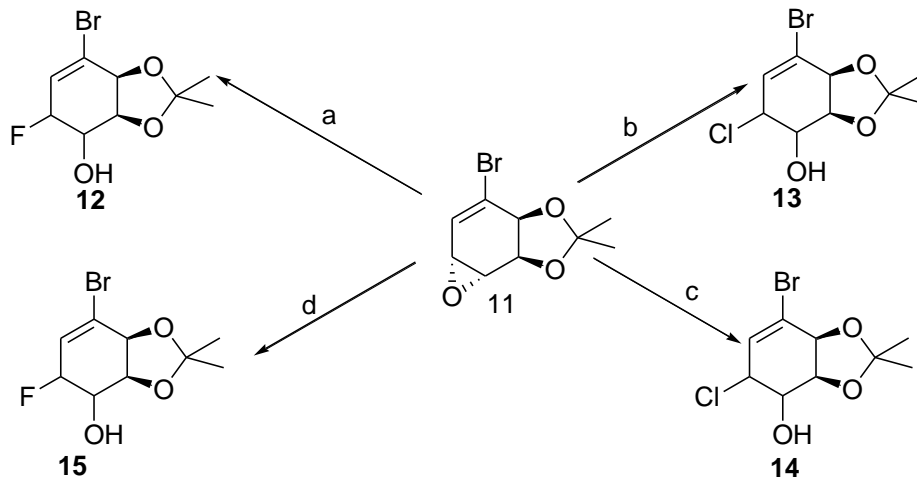
Glikozidazların kovalent inhibitörleri olan başka bir çalışma halojenobenzenin önce pseudomonas putida ile antibakteriyal olarak indirgenmesinden dien-diolün oluşturulmasıdır. Oluşan dien-diolün farklı reaksiyon şartlarında yükseltgenmesi ile süstitüe halojeno konduritolleri sentezlenmiştir (CHARLESS,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



Şekil 2.4. Halo-benzenden çıkılarak halokonduritolerin sentezi

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

Hudlicky ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada 3-kloro-siklohekza-3,5-dien-cis-1,2-diol'den hazırlanan epoksi-ketal 11'in, değişik reaktiflerle açılması sonucu halojenokonduritol F ve Halojenokonduritol E türevleri elde edilmiştir. Çalışmada FeCl<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O ve TBSCl/Ti(OPr<sup>1</sup>)<sub>4</sub> ile diklorokonduritol **13,14**, Bu<sub>4</sub>PH<sub>2</sub>F<sub>3</sub> ve BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O ile de floro-klorokonduritol **12,15** türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu moleküllerinin glikozidazlara karşı biyolojik aktivite testleri yapılmamıştır. Bu tür moleküllerinin biyolojik aktivitelerinin ölçülmesi bundan sonraki ilgili araştırmalara ışık tutması bakımından önemlidir.



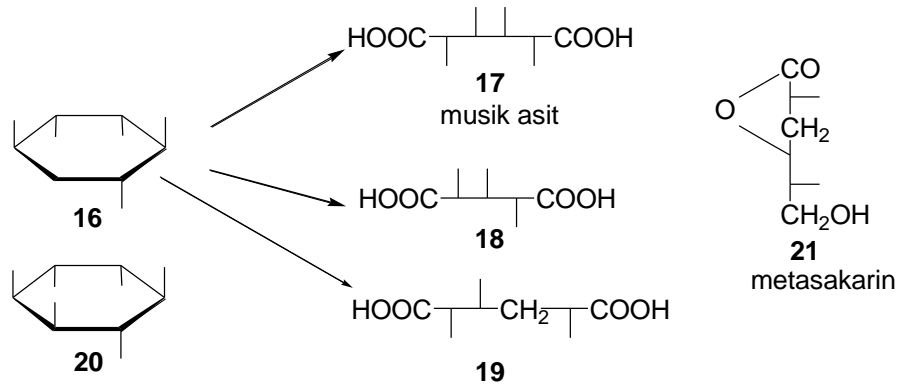
a)BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, b)FeCl<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, c)TBSCl/Ti(OPr<sup>1</sup>)<sub>4</sub>, d)Bu<sub>4</sub>PH<sub>2</sub>F<sub>3</sub>

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

## 2.2. Kuersitollerin Konfigürasyonu Tayini

Konduritolün bir üst analogu, siklohekzanpentoller olup bu bileşikler kuersitol olarak adlandırılırlar. Bu bileşikler inositollerin deoksi türevleri olup, dört tanesi mezo, altı tanesi

optikçe aktif formda olmak üzere 10 tane diastereomerleri vardır. Bunlardan proto- ve vibo-kuersitol tabiatta mevcuttur. Kuercitol'ün konfigürasyonunu belirlemek amacıyla Kilani ve Scheber, tarafından yapılan bir seri reaksiyon ile quersitolü **16** nitrik asit ile yükseltgediklerinde konfigürasyonu kesin olarak bilinen musik asiti **17** ve (-)-trihidroksiglutarik asidi **18** elde edildi. Musik asidin **17** oluşumunu, metilen grubuna saldırı ile halka parçalanması ve onun karboksile dönüşümü şeklinde açıkladı. **18**'de ise -CH<sub>2</sub>- grubunun aynı anda halkanın her iki köşesinden parçalanması ile oluştuğu düşünüldü. Bu sonuç musik asit **17** oluştuğu için molekülün birkaç konfigürasyonunun olabileceğini göstermekteydi. Posternak tarafından Quercitolün **16** gerçek konfigürasyonu ilk defa 1932'de belirlendi (POSTERNAK, 1932).



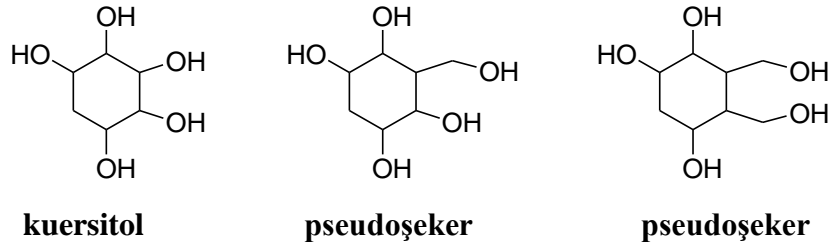
Şekil 2.6. Kuersitollerin konfigürasyon tayini

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

*vibo-*, *scyllo-*) biyolojik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (SOTHEESWARAN, 1989), (BAKER, 1989), (MOYER, 1988).

### 2.3. Pseudo-Şekerlerin Sentezi

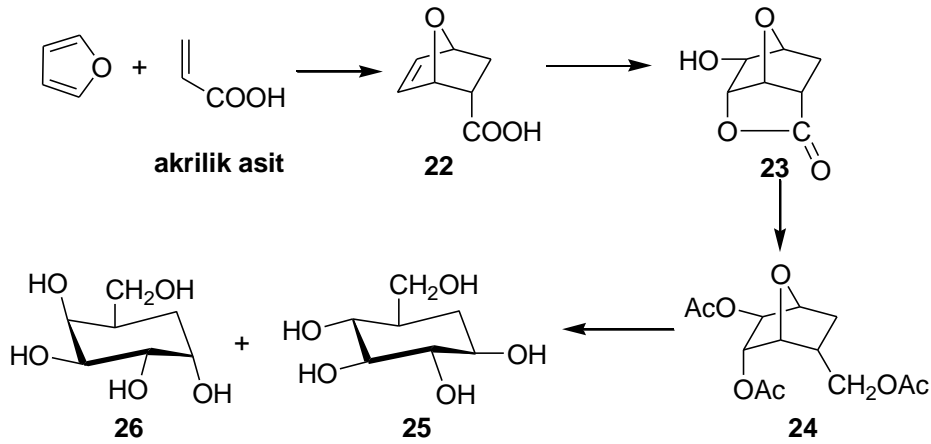
Kuersitollerin değişik türevlerinin hazırlanması ile ilgili olarak literatüre yeni sentetik metotlar tanımlanmıştır. Bu sentetik metotlarda siklitol molekülündeki komşu bir veya iki hidroksil fonksiyonel gurubunun metanol ile süstitüe edildiği, ve süstitüsyon sonucu değişik yalancı şeker izomerlerinin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



Şekil 2.7. Kuersitol ve pseudoşekerler

#### 2.3.1 Furan ve Akrilik Asidin Siklokatılmasından Pseudo-Şekerlerin Sentezi

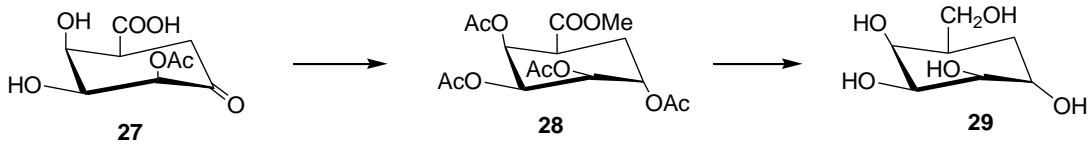
Bu yalancı şekerlere psudeo şekerleri denilmektedir. İlk pseudo-şeker 1966'da G. E. McCasland ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. Pseudo-şekerlerin sentezi için en erişilebilir başlangıç materyali furan ve akrilik asidin Diels-Alder katılma ürünüdür. Furan ve akrilik asidin Diels-Alder katılma reaksiyonu bilinen endo-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-ene-2-karboksilik asidi **22** verir . Bu bileşik çeşitli pseudoşekerlerin sentezi için ideal çıkış materyalidir. Formik asit içinde hidrojen peroksitle hidroksilasyonu sonucu ekzo-9-hidroksi-2,7-dioksatrişiklo[4.2.1.0.<sup>1,8</sup>]nonan-3-on **23** oluşur. **23**'in lityum alüminyum hidrit ile indirgenmesi ve asetilasyonunda ekzo-5-endo-6-dihidroksi-endo-2-dihidroksimetil-7-oksa-bisiklo[2.2.1]heptanı **24** verir. **24** nolu bileşikteki okso köprüsünün sülfürik asit katalizörlüğünde, asetik anhidrit ve asetik asit içinde hidroliz edilmesi ve asetatlanması ile 1:1 oranında pseudo- $\alpha$ -DL-galaktoz pentaasetat ve pseudo- $\beta$ -DL-glukopranoz pentaasetat oluşmaktadır. İzomer bileşiklerindeki asetat fonksiyonel gruplarının hidrolizi ile hidroksit yapısında **24** ve **25** nolu pseudo-şekerler oluşur (SUAMI, 1987).



Şekil 2.8. Furan ve Akriklik Asidin Siklokattılmasından Pseudo-Şekerlerin sentez şeması

### 2.3.2 Oksosikloheksankarboksilikasitten Pseudo-Şekerlerin Sentezi

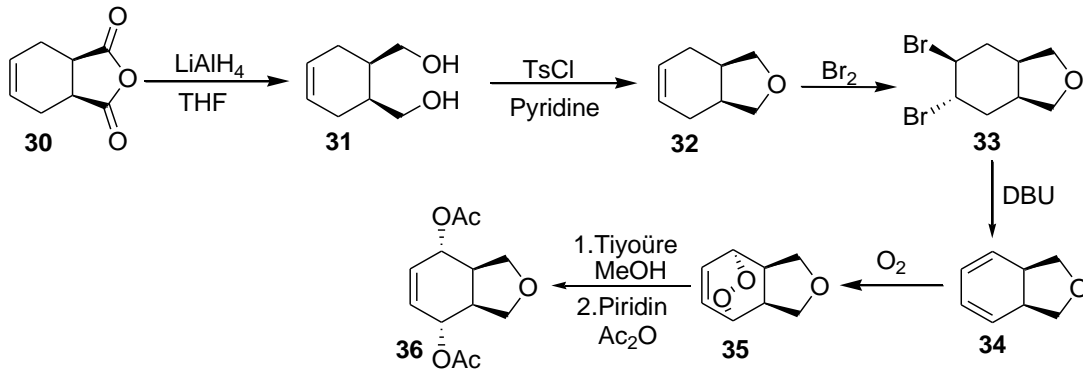
Pseudoşekerlerle ilgili başka bir çalışmada da pseudo- $\alpha$ -DL-talopronoz 4, 4-asetoksi-2,3-dihidroksi-5-oksosikloheksankarboksilikasit'den **27** sentezlenmiştir. **27** nolu bileşiğin  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenmesi ve esterifikasyondan sonra bu molekülün hidroliz edilmesiyle pseudo şeker **29** elde edilmiştir.



Şekil 2.9. Oksosikloheksankarboksilikasitten Pseudo-Şekerlerin Sentez şeması

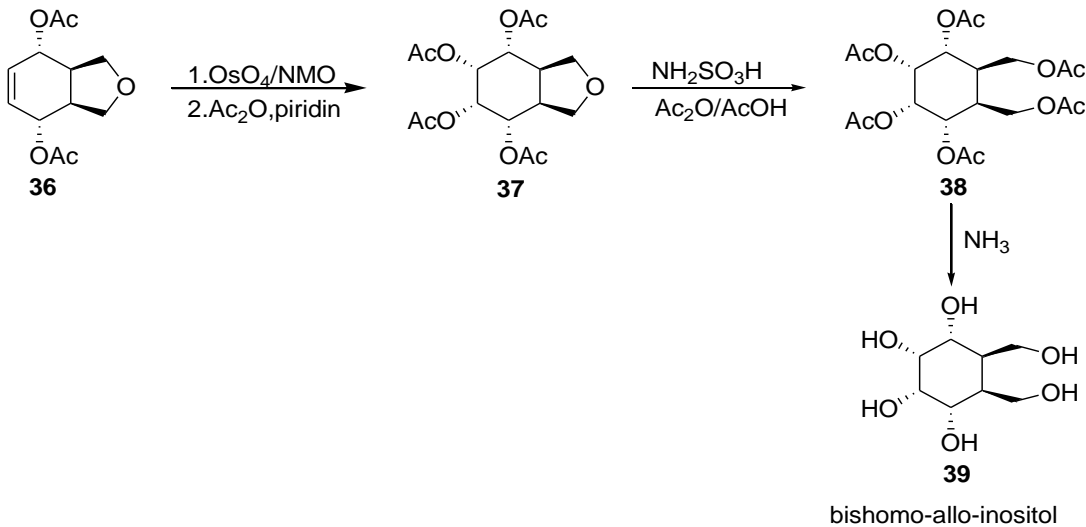
### 2.3.3. Hidroftalik Anhidritten Pseudo-Şekerlerin Sentezi

Anahtar molekül olarak seçilen **36** nolu bileşik, ucuz ve kolay elde edilebilen cis-hidroftalik anhidritten sentezlenmiştir. Cis-hidroftalicanhidritin  $\text{LiAlH}_4$  varlığında indirgenmesi **31**,  $\text{TosCl}$  ve piridin ile hidrofuranasyonu **32**, brominasyonu **33**,  $\text{HBr}$  eliminasyonu **34**, fotooksjenasyonu **35** ve fotooksjenasyon reaksiyonunda elde edilen oksijen-oksijen bağlarının indirgenmesi ve asetatlanması ile **36** nolu bileşik elde edilmiştir.



Şekil 2.10. Hidroftalik anhidritten Pseudo-şekerlerin sentez şeması

Pseudoşekerlerin sentezi için kuersitollerin bir üst analogu olan **36** nolu bileşikten çıkılarak ve bu bileşikte bulunan alkenik fonksiyonel grubun değişik oksidatif reaktiflerle yükseltgenmesi sağlanmıştır.  $\text{OsO}_4$  katalizörlüğünde N-metilmorfolin N-oksit kullanılarak yapıdaki çift bağın yükselgenmesi ile oluşan diol asetatlanarak furanoid-tetraasetat **37** molekülü sentezlenmiştir. Asidik ortamda furan halkasının açılması ve bazik hidroliz ile pseudo-şeker analogu bishimo-allo-inositol **39**'un sentezi gerçekleştirilmiştir.

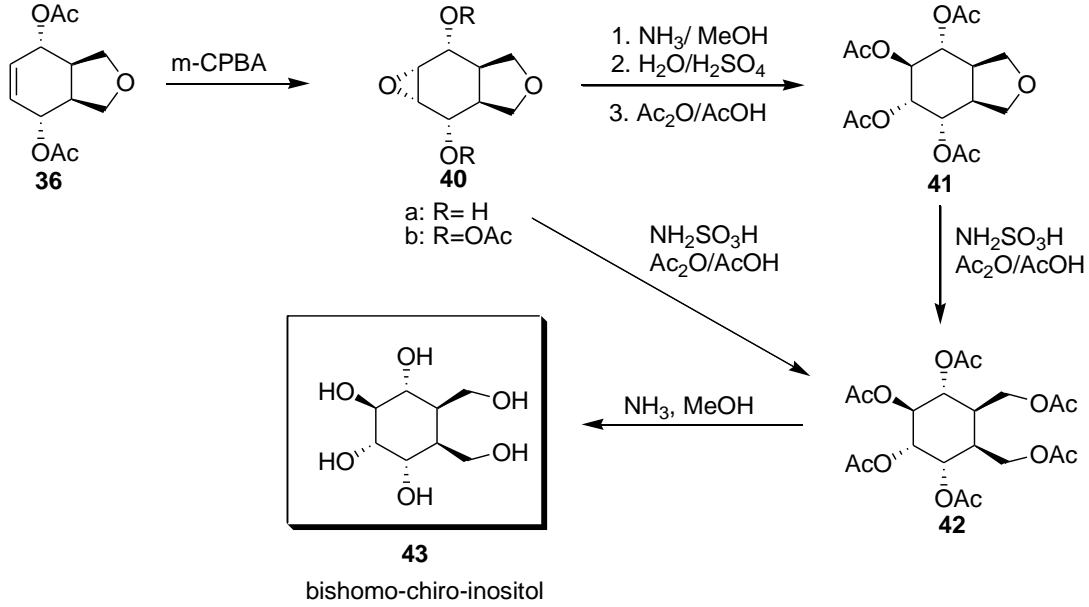


Şekil 2.11. Bishimo-allo-inositol sentez şeması

Diğer izomerik bishomo-chiro-inositol türevlerinin sentezi için, diasetat **36**, m-CPBA ile reaksiyona sokulmuş ve tek izomer **40** elde edilmiştir. Epoksitin açılması için komşu grup desteği dikkate alınarak yapılan işlemler düşünülmüş ve epoksit-diasetat **40**, önce yapıdaki asetatlar hidroliz edilmiş ve sonra epoksit halkası açılarak asetat **41** elde edilmiştir, elde edilen bileşik **41**'nin sülfamik asit katalizörlüğünde asetik anhidrit/asetikasit varlığında hidrofuran halkası açılmış ve **42** elde edilmiştir. Öte yandan epoksit-diasetat **40**, sülfamik asit



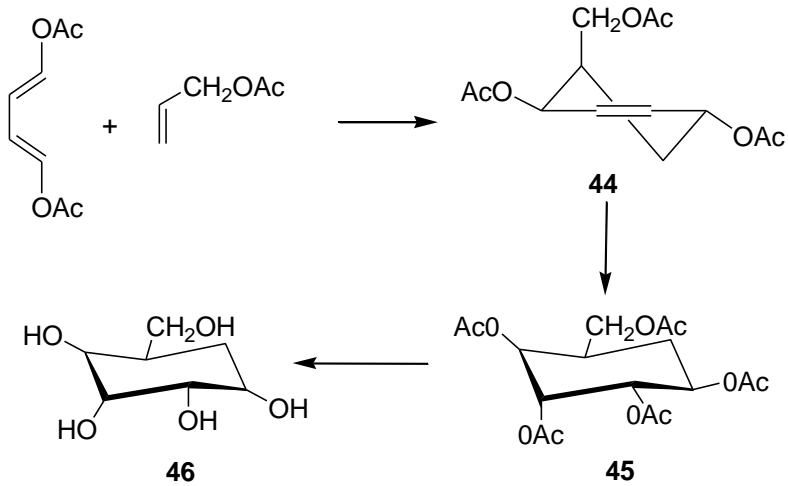
katalizlizörlüğünde asetik anhidrit/asetik asit varlığında direk olarak açılmış ve **42** elde edilmiştir. Molekülün bazik hidrolizi ile bishomo-chiro-inositol **43** elde edilmiştir.



Şekil 2.12. Bishomo-chiro-inositol sentez şeması

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

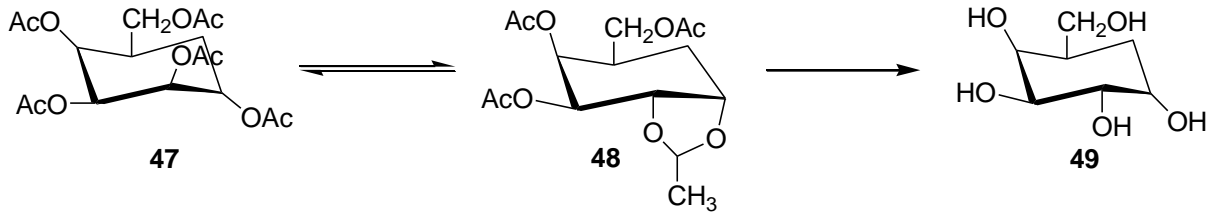
Literatürde yer alan önemli bir çalışma da; 1,4-diasetoksi-1,3-bütadien ile alilasetatın Diels-Alder tepkimesinden elde edilen siklokatalıma ürünü, 2,5-dihidroksi-3-sikloheksen-1-metanol triasetatın **44** sentezidir. Oluşan sikloheksen-triasetat bileşiğindeki alkenik çift bağların oksidatif reaktiflerle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



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

### 2.3.5. Pseudo-α-DL-Galaktopranoz Sentezi

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

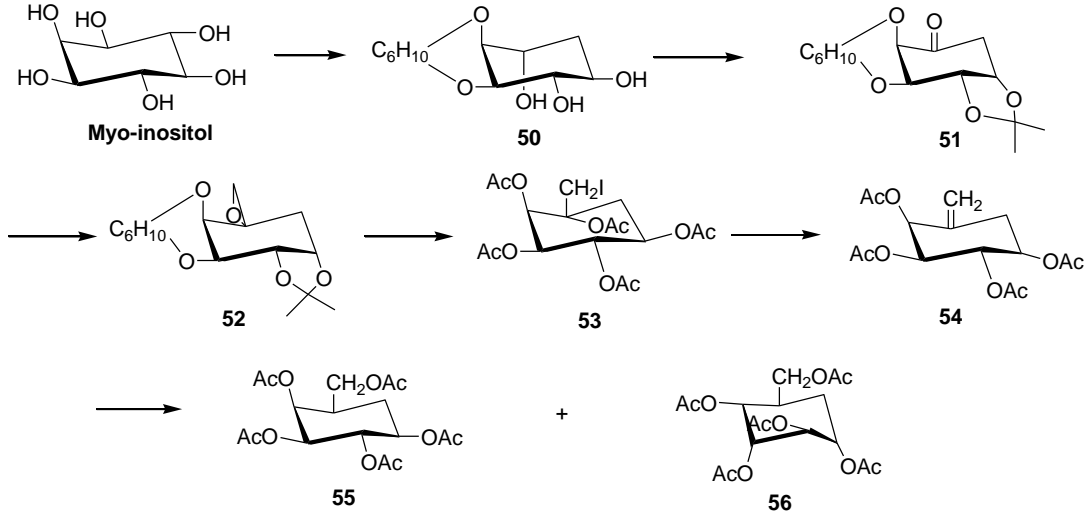


Şekil 2.14. Pseudo-α-DL-galaktopranoz

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

Aşağıda, molekül içi yapılan reaksiyonlarda iki pseudo-şeker: pseudo-β-DL-galaktopranoz **55** ve pseudo-α-DL-altropranoz **56** myo-inositolden hazırlanmıştır. İlk başta myo-inositol dört basamaklı reaksiyonlar sonucunda [1,2,0]-sikloheksilidin-5-deoksicroinositol'e **50** çevrilmiştir. **50**'un 2,2-dimetoksiopropanla 0-izopropildenasyonu ve takip eden Pfitzner-Moffat oksidasyonu 2-deoksi-kiroinosos-1 türevini vermiştir. Diazometanla bir yan zincirin **51**'e girmesiyle spiro epoksit **52** oluşmuştur. Hidroiyodik asit ile **52**'de ki oksijen halkasının açılması ve bunu takip eden asetilasyonla da pentaasetat **53** oluşmuştur. Bu

bileşimin de glasiyal asetik asit içinde çinko tozu ile ısıtılması sonucu **53** eksosiklik olefin **54**'e dönüşmüştür. **54**'ün hidroborasyonu, hidrojen peroksitle bunu izleyen oksidasyonu ve takibinde asetilasyonu pseudo- $\beta$ -DL-galaktopranoz pentaasetat **55** ve pseudo- $\alpha$ -DL-altropranoz pentaasetatı **56** vermiştir. **55** ve **56**'nın hidrolizi de pseudo-şekerleri vermiştir.

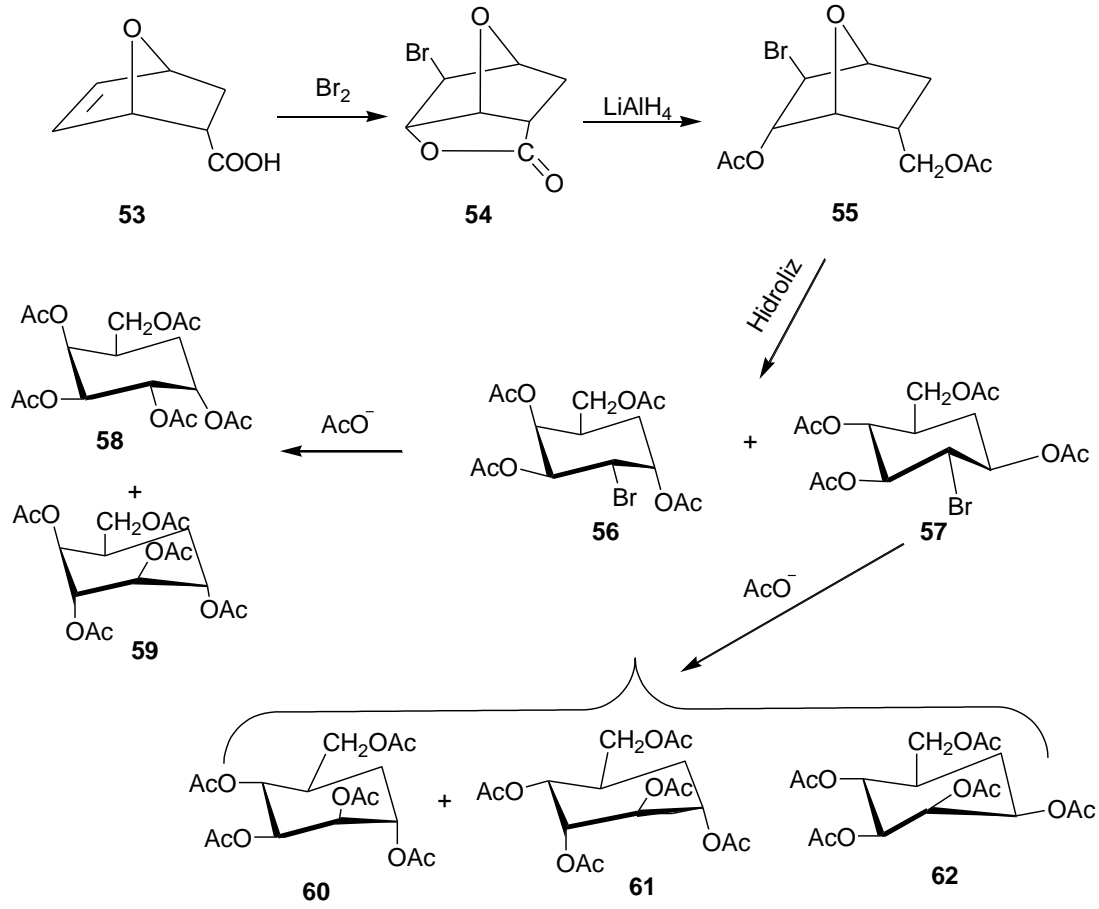


Şekil 2.15. Pseudo- $\beta$ -DL-galaktopranoz ve Pseudo- $\alpha$ -DL-altropranozun sentez şeması

### 2.3.7. Oksonorbornen-Karboksilik Asit Türevinden Pseudo-Şekerlerin Sentezi

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

ziyade sodyum benzoatla reaksiyona girdiğinde doğrudan pseudo- $\beta$ -DL-manopranoz türevini vermek üzere  $SN^2$  yerdeğiştirme tepkimesine göre (% 49 verimle) **62** meydana gelmiştir.



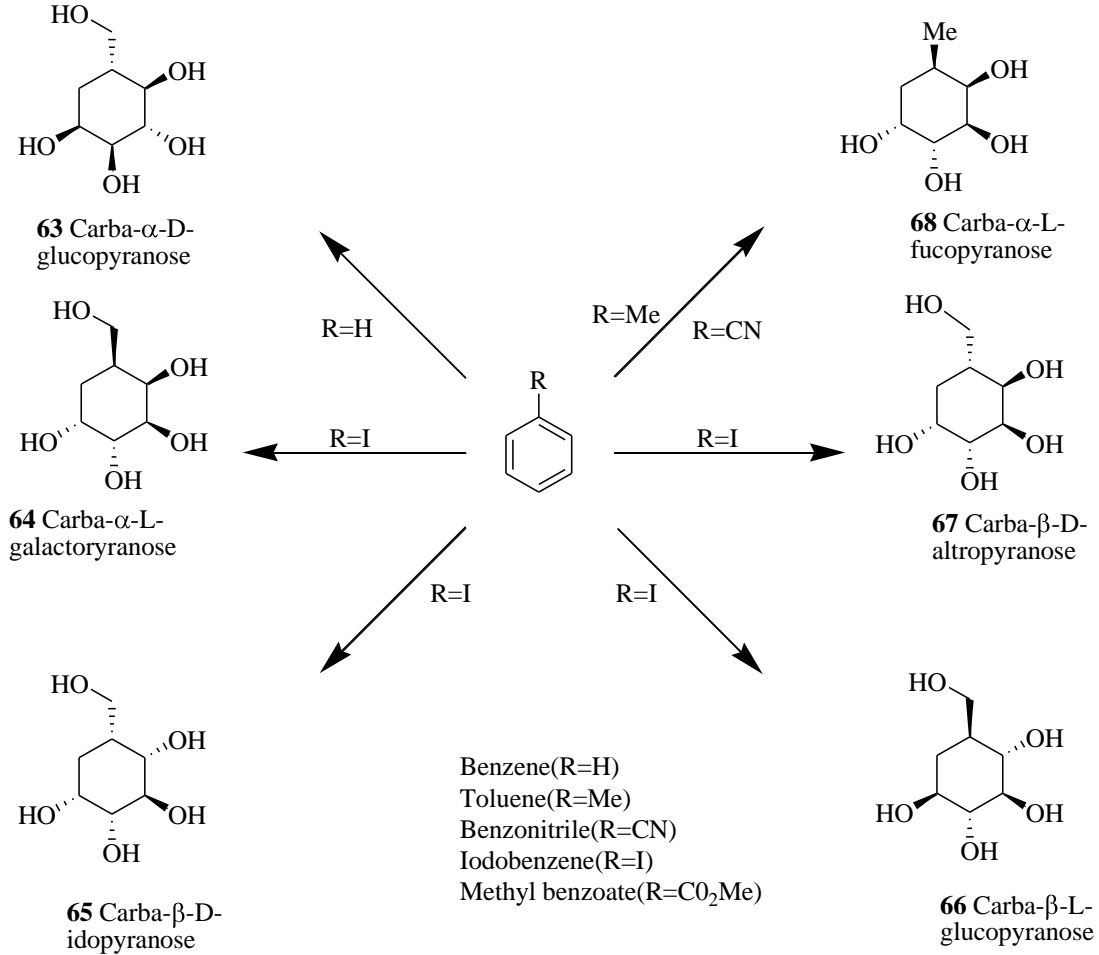
Şekil 2.16. Oksonorbomen-Karboksilik Asit Türevinden Pseudo-Şekerlerin Sentezi

Böylece bugüne kadar, teorik olarak mümkün olan 16 rasemik pseudo-şekerin sentezlenmesi gerçekleştirilmiştir,  $\alpha$ -talo- 4,  $\beta$ -gulo- 7 ve  $\alpha$ -galakto- konfigürasyonlarına sahip 3 pseudo-şeker McCasland ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. Diğer iki  $\beta$ -galakto- **55** ve  $\alpha$ -altro-C **56** konfigürasyonlarına sahip pseudo-şekerler myo-inositolden sentezlenmiştir. Geri kalan diğer 11 pseudo-şeker ise furan ve akrilik asidin **53** diels-alder katılmasından sentezlenmiştir.

### 2.3.8. Cis-Dihidrodiol Araürününden Karbo-Şeker Sentezi

Karba şekerlerin tanımlanması için çok değişik metotlar mevcuttur. Bu metotlardan birisi karbon iskeletine sahip toluen, benzonitril, iodobenzen ve metilbenzoattan çıkılarak antibakteriyal yöntemlerle cis-dihidrodiol araürünü elde edilmiş ve bu araürün kullanılarak

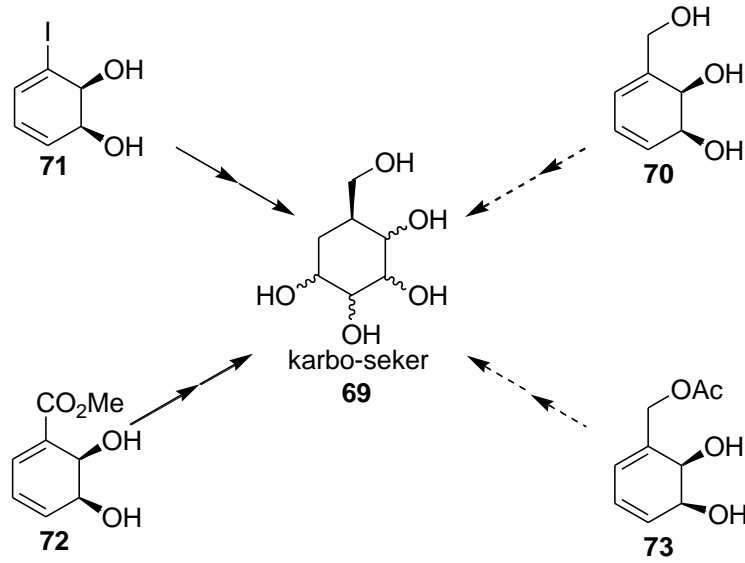
karba- $\alpha$ -D-gikopiranoz **63**, karba- $\alpha$ -L-galaktopiranoz **64**, karba- $\beta$ -D-idopiranoz **65**, karba- $\beta$ -L-glikopiranoz **66**, karba- $\beta$ -D-altropiranoz **67**, karba- $\alpha$ -L-fukopiranoz **68** karbo-şekerleri için sentez metotları geliştirilmiştir.



Şekil 2.17. Karbo-şekerleri için sentez metotları şeması

### 2.3.9. Sübstitüe Benzen Türevlerinden Pseudo-Şekerlerin Sentezi

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

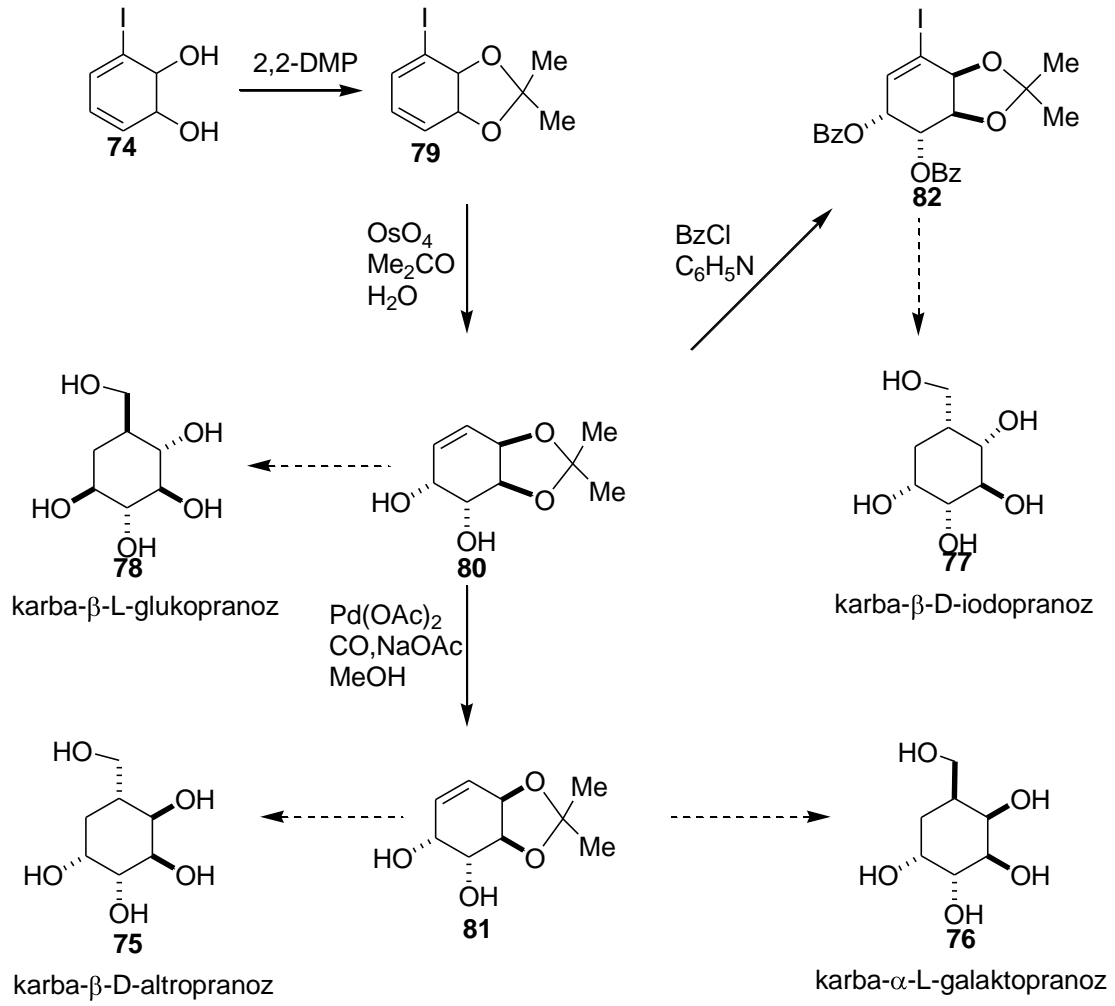


Şekil 2.18. Süstitüe benzen türevlerinden Pseudo-Şekerlerin sentez şeması

Benzil alkolün *cis*-dihidrodiol **70** araürünü, ekzosiklik hidroksimetilen grubu içeren karbon halkasına sahip olmasından dolayı ideal bir karbon şekeri öncüsüdür. Benzil alkol, toluen dioksijenaz (TDO) kaynağı olan *pseudomonas putida* UV4 adlı toprak bakterisinde, dönüştürülmüş olarak az miktarda bulunmuştur. Ekzosiklik hidroksimetilen grubunun yarışmalı enzim-kataliz oksidasyonunun, benzaldehit ve benzoik asit ürünü için, gerekli olan *cis*-dihidrodiol'ün **70** düzenlenmesinde tercih meydana getirdiği bulunmuştur ve bu yüzden sadece %4 verimle elde edildiği görülmüştür. Diğer birkaç substratın *p.putida* UV4 kullanılarak biyotransformasyonu az miktarda oluşan *cis*-diol araürünü **70** meydana getirilmiştir.

### 2.3.10. İyodobenzenden Karboşekeri Sentezi

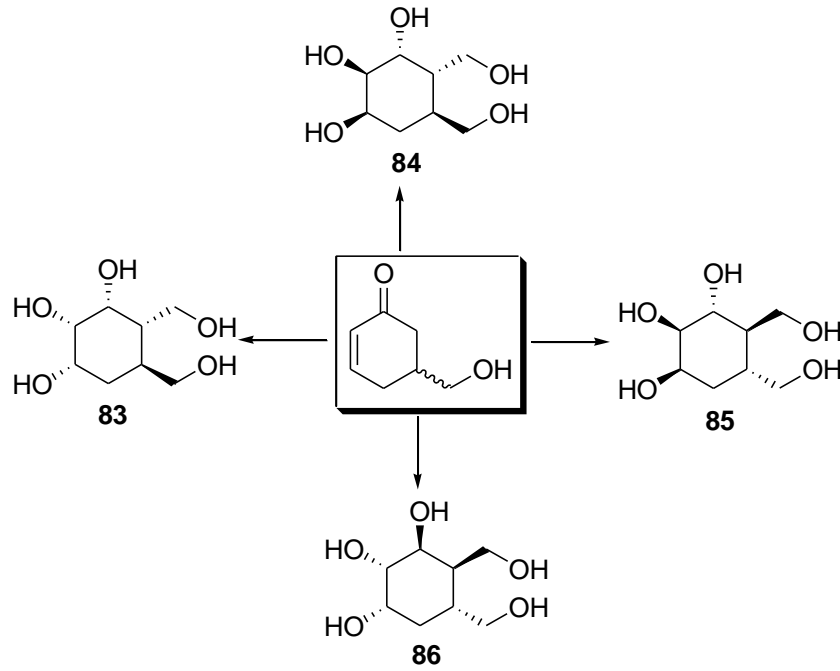
İyodobenzenin enantiosaf araürünü, *cis*-(1*S*-2*S*)-1,2-dihidroksi-1,2-dihidro-3-iyodosikloheksa-1,3-dien **74**, *p. putida* UV4 bakteri mutant varyantı kullanılarak elde edilmiştir. Biyokimyasal reaksiyon sonucunda elde edilen pranoz karboşekerleri, karba- $\beta$ -D-altropranoz **75** ve karba- $\alpha$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



Şekil 2.19. İyodobenzenden Karboşekeri Sentez şeması

### 2.3.11. Bishomo-İnositol Türevlerinden Pseudo-Şekerlerin Sentezi

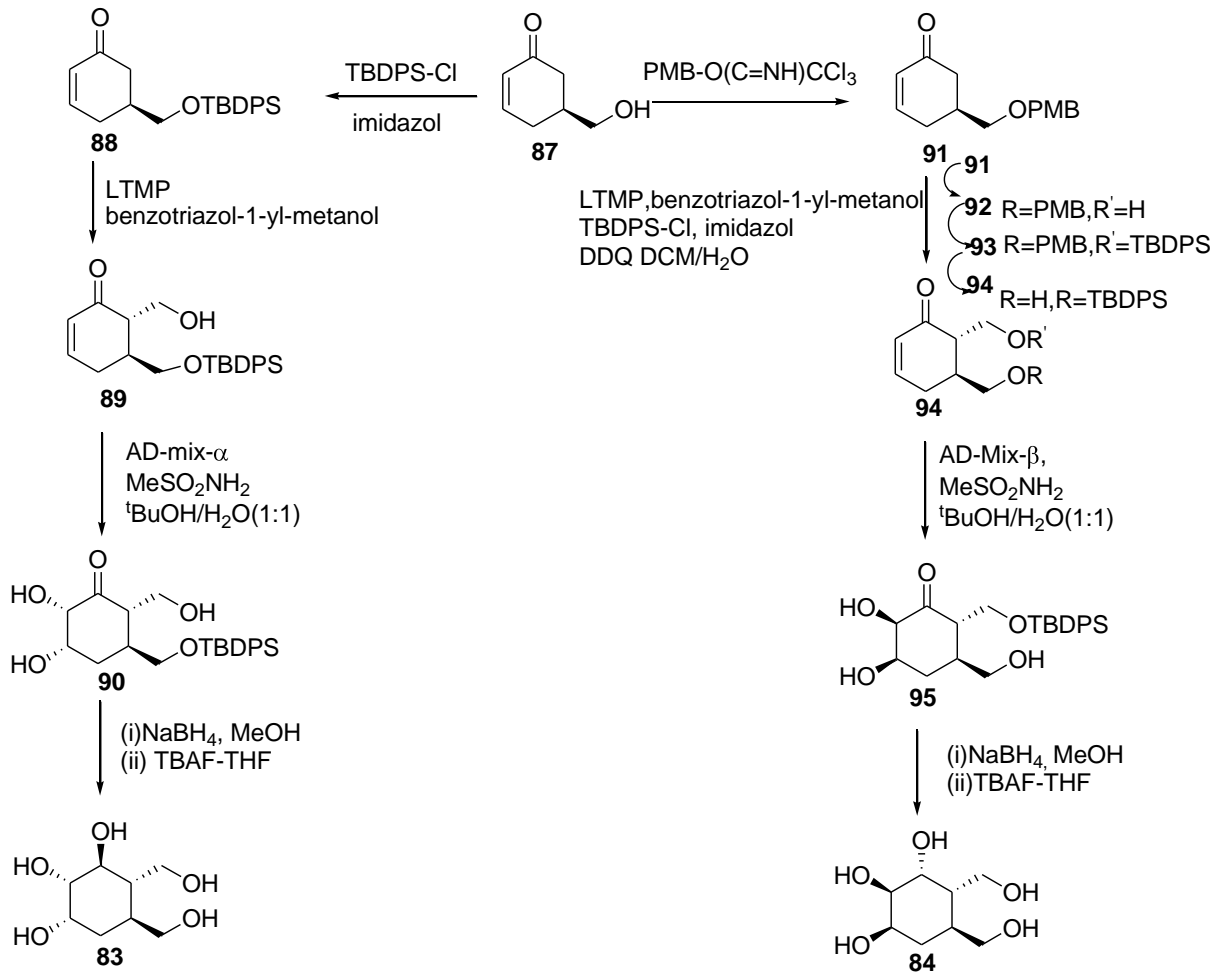
Son yıllarda yapılan bir çalışmada, 5-hidroksimetil-2-sikloheksanon'un her iki enantiyomerinden yola çıkılarak bishomo-inositol türevlerinin **83**, **84**, **85**, **86** izomerleri sentezlenmiştir.



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

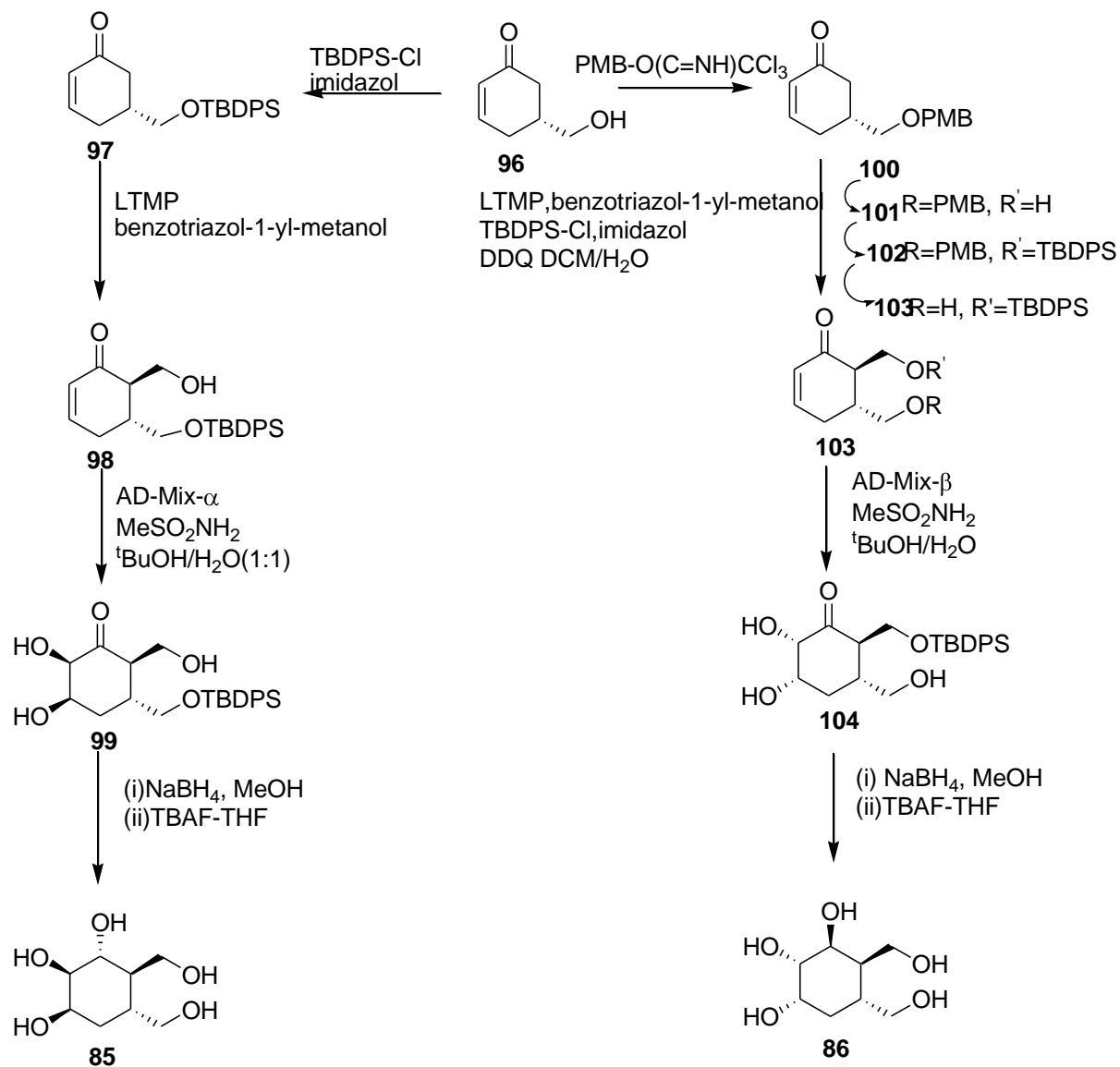
**83** ve **84** nolu siklitollerin sentezi, (S)-5-hidroksimetil-2-sikloheksanon'dan başlatılmıştır, ilk olarak serbest hidroksil grubu TBDPS ile korunmuş, karbonil grubunun  $\alpha$  konumuna hidroksimetil grubu eklenmesi ile hidroksi keton **89** bileşiği elde edilmiştir. Ardından çift bağındihidroksilasyonu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





Şekil 2.21. Bishomo-Inositol Türevleri Sentez şeması-1

Siklitol **85** ve **86**'ın sentezi için, enantiomerik (R)-5-hidroksimetil-2-sikloheksanon kullanılmıştır. Bu moleküllerin sentezi için kullanılan yöntem **83** ve **84** nolu bileşiğin elde edilmesinde kullanılan yöntemle aynıdır, anahtar reaksiyon **96** nolu bileşiğin 6 numaralı karbonuna hidroksimetil grubunun bağlandığı reaksiyondur. Seçici olarak koruma ve bu korumanın kaldırılması için 5 ve 6 pozisyonlarındaki korunmuş hidroksimetil gruplarının stereoseçiciliğinden yararlanılmıştır. Sonuç olarak NaBH<sub>4</sub> kullanılarak indirgenmeyle bishomo inositol türevleri **83** ve **84** elde edilmiştir.



Şekil 2.22. Bishomo-Inositol türevleri Sentez şeması-2

## BÖLÜM 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

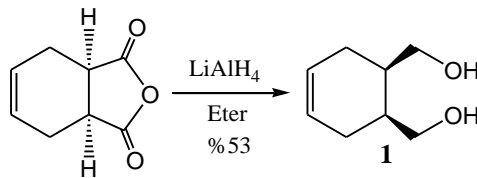
Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak Heidolph MR Hei-Standart marka ısıtıcı karıştırıcı kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde Heidolph Laborota 4000 ve Bibby marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı.

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

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

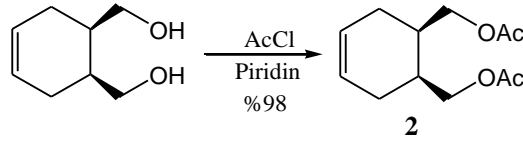
### 3.2. Deneysel Çalışmalar A Kısmı

#### 3.2.1. *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclohex-4-ene-1,2-diylidimethanol (1) sentez yöntemi



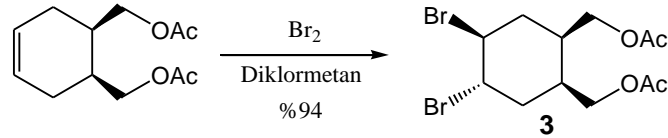
30.5 gr Cis-1,2,3,6-tetrahidroftalikanhidrit 100 ml eterde çözüldü ve mağnetik olarak karışan çözeltinin sıcaklığı 0°C'a düşürüldü. 0°C'a 8 gr LiAlH<sub>4</sub> yaklaşık 60 ml eterde çözülen, aynı sıcaklıkta reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. Daha sonra reaksiyon ortamının sıcaklığı oda sıcaklığına yükselttilerek bu sıcaklıkta bir gece daha karıştırıldı. Önce metanol ile quench edildi sonra sulu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile hidroliz edildikten sonra EtOAc ilave edilerek, diolün organik faza geçmesi sağlandı. Organik faz susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve buharlaştırılarak, siklohekz-4-ene-1,2-diylidimetanol, renksiz sıvı 15.1 gr (53%) madde olarak elde edildi (GOODRIDGE, 1986), (HALL, 1982).

### 3.2.2. *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclohex-4-ene-1,2-diylbis(methylene) diacetate (**2**) sentez yöntemi



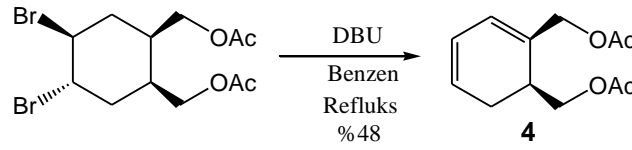
(4.0 g, 28.2 mmol) diol **1**, 60 ml diklorometanda çözüldü, ve (6.8 ml, 3 ekivalent) piridin ilave edilerek karıştırıldı. Bu karışımın üzerine (4.2 ml, 2.1 ekivalent) asetilklorür damla damla ilave edilerek karıştırıldı ve reaksiyon oluştuğunda oluşan katı renksiz tuz çökeltileri oluşmaya başladı. Bir gece oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon durduruldu ve oluşan çökelti kısmı diklormetanda seyreltilerek 1N HCl çözeltisi ile sonra doygun tuz çözeltisi ile yıkandı ve kurutuldu. Portakal renginde Cis-1,2-diacetoxymethylcyclohex-4-ene yağimsı olarak elde edildi (6.3 gr, 98%) (MİYAFUJİ, 2000), (SCHMİDT, 2007), (BAİLEY, 1960).

### 3.2.3. *rel*-((1*R*,2*S*,4*S*,5*S*)-4,5-Dibromocyclohexane-1,2-diyl)bis(methylene) diacetate (**3**) sentez yöntemi



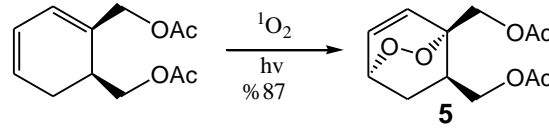
(10g, 44.3 mmol) diasetat **2**, 200 ml diklormetanda çözüldü. Oda sıcaklığında karışan çözeltilere 100 ml diklormetanda çözülmüş Br<sub>2</sub> (10.62 gr, 1.5 ekivalent) damla damla ilave edildi. İlave bittikten sonra reaksiyon 12 saat daha aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Daha sonra çözücü uçuruldu. *rel*-((1*R*,2*S*,4*S*,5*S*)-4,5-Dibromocyclohexane-1,2-diyl)bis(methylene) diacetate (16.06g, %94) elde edildi (BARAN, 2012).

### 3.2.4. Cyclohexa-2,4-diene-1,2-diylbis(methylene) diacetate (4) sentez yöntemi



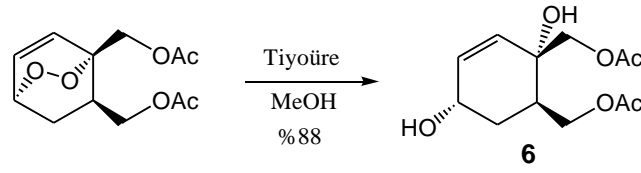
(20 gr, 51.81 mmol) *rel*-((1*R*,2*S*,4*S*,5*S*)-4,5-Dibromocyclohexane-1,2-diyl)bis(methylene) diacetate **3**, oda sıcaklığında benzen içerisinde çözüldü. Aynı sıcaklıkta karışan çözeltiliye (19.72 gr, 2.5 ekivalent) DBU ilave edilerek karışım geri soğutucu altında bir gece refluks edildi, sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutularak su içine döküldü. Önce su, sonra doygun NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ile yıkandı ve MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu. Çözücü evaporatörde uçurularak renksiz sıvı dien elde edildi (5.6 gr %48) (YANO, 2010).

### 3.2.5. *rel*-(1*R*,4*R*,7*R*)-2,3-Dioxa-bicyclo[2.2.2]oct-5-ene-1,7-diylbis(methylene)diacetate (5) sentez yöntemi



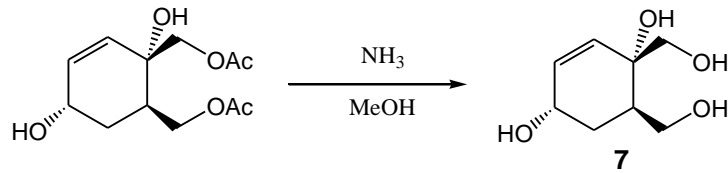
(10 gr 39.06 mmol), Cyclohexa-2,4-diene-1,2-diylbis(methylene) diacetate **4**, 250 ml diklormetanda çözüldü. 200 mg tetrafenilporpirin (TPP) ilave edildi. 500 W'lık bir projeksiyon lambası altında karışan çözeltili ortamından 12 saat boyunca oksijen gazı geçirildi. Bu süre sonunda, düşük sıcaklıkta reaksiyonun çözücüsü uçuruldu, geri kalan madde eterde kristallendirildi (10 gr, 87% ). Renksiz kristal *rel*-(1*R*,4*R*,7*R*)-2,3-Dioxa-bicyclo[2.2.2]oct-5-ene-1,7-diylbis(methylene)diacetate elde edildi (BICKELHAUPT, 2002), (SELLEN, 1991).

### 3.2.6. *rel*-(1*R*,2*S*,5*S*)-2,5-Dihydroxycyclohex-3-ene-1,2-diylbismethylene) diacetate (6) sentez yöntemi



(4 gr, 15.63 mmol) bisiklik endperoksit **5**, 150 ml metanolde çözüldü. Oda sıcaklığında karışan çözeltiye 1.43 gr (18.77 mmol) tiyöüre ilave edildi. 24 saat oda sıcaklığında karıştıktan sonra çöken kükürtler süzülerek bertaraf edildi. Geri kalan madde organik çözücü ile 25 gr silika üzerinde süzöldü. Bunun için önce diklormetan kullanılarak ortamda kalan kükürt bertaraf edildi ve kolondaki geri kalan kısım EtOAc ilave edilerek temiz sıvı ve vizkoz 3.5 gr, (%88) madde diol-diasetat elde edildi (BALCI, 1981), (SCHENCK, 1956).

### 3.2.7. *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-2,3-Bis(hidroksimetil)cikloheptane-2,5-diol (**7**) sentez yöntemi

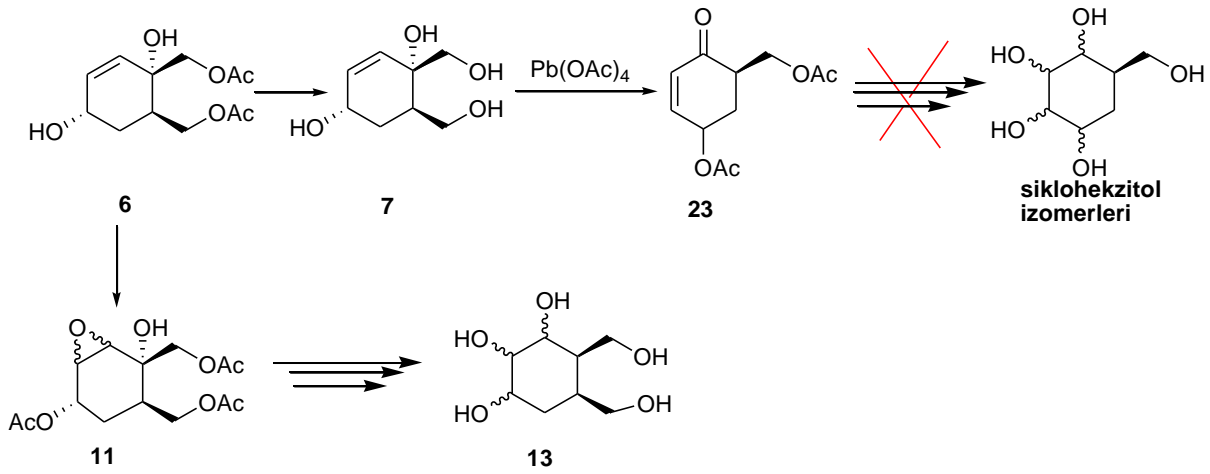


(4 gr, 15.5 mmol) dioldiasetat **6**, metil asetat gruplarının hidrolizi için metanolda çözümlenerek ve bu çözelti ortamından amonyak gazı geçirilerek kantitatif miktarda 1,6-bis(hidroksimetil)sikloheks-2-ene-1,4-tetrol **7**'nin sentezi (2.62,%96) verimle renksiz viskoz sıvı olarak elde edildi.. NMR ve IR gibi tekniklerle molekülün konfigürasyonu aydınlatıldı (BARAN, 2012).

### 3.2.8. Sikloheksan tetrol **7**'nin Pb(OAc<sub>4</sub>) ile reaksiyonu

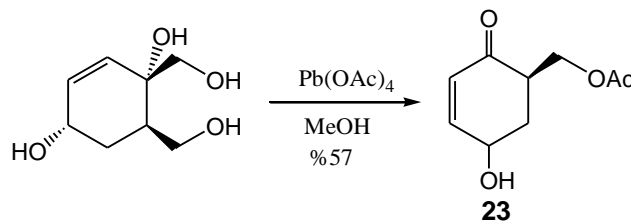
Projede tasarlanan çalışma, **7** nolu moleküle kadar sentezlendi. **7** nolu molekülden çıkılarak **23** nolu molekülün sentezinde ürün veriminin düşük olması nedeni ile sıkıntılar

yaşandı. 7 nolu tetrolün literatür yöntemine<sup>5</sup> göre kullanılan çözücüde (diklorometan) tam çözünmediği için bu çözücü yerine ancak reaksiyon metanol, asetik asit, asetonitril gibi çözücülerde yapıldı fakat reaksiyon veriminde istenen sonuç alınamadı. Diklorometan yerine kullanan bu çözücülerde muhtemelen reaksiyonun C-C bağı  $Pb(OAc)_4$  ile koparak yine çözünmeyen polimerik ürünler oluştu. Bu nedenle bir tarafta reaksiyonun sentetik basamaklarında strateji değişikliğine gidildi (7 nolu moleküle epoksidasyon reaksiyonu uygulanarak) ve benzer moleküller **13** sentezlendi ve biyolojik aktiviteleri incelenerek yayına sunuldu. Diğer taraftan B yöntemi devreye sokularak benzer moleküllerin sentezi gerçekleştirildi ve biyolojik testleri yapılarak yayına hazırlandı.



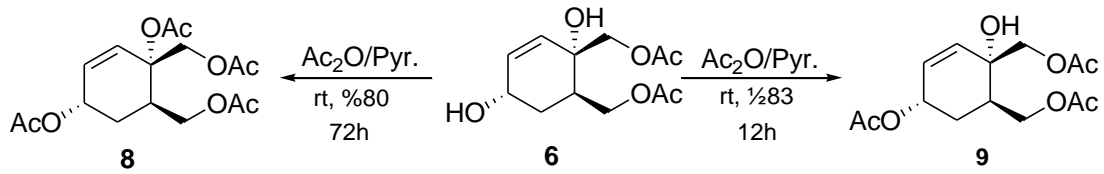
Bununla birlikte %5 civarın da elde edilen  $\alpha$ -,  $\beta$ - doymamış diasetat **23** molekülü saflaştırılarak izole edildi. Gerekli saflaştırma ve izolasyon işlemleri yapıldıktan sonra molekülün yapısı aydınlatıldı. Fakat **23** nolu bileşiğin sadece konfigürasyonu çalışması yapıldı. Çalışma **7** nolu molekülün epoksidasyonundan ve B planından ayrı ayrı gidilerek aynı analogdan değişik moleküllerin sentezleri gerçekleştirildi.

### 3.2.8.1. ((1R)-5-hydroxy-2-oxocyclohex-3-enyl)methyl acetate (**23**) sentez yöntemi



1 gr (5.75 mmol) tetrol oda sıcaklığında 100 mL diklorometanda çözülmeye çalışıldı. Bu sıcaklıkta karışan çözeltiye 1 ekivalent (2.65 gr 5.9 mmol)  $Pb(OAc)_4$  ilave edildi. Daha sonra zor çözünen maddenin çözünürlüğünü arttırmak için, reaksiyon reflux edildi. Aynı sıcaklıkta 12 h. sürdürülen reaksiyon soğutuldu ve çözücüsü aktırılarak evaporatörde uçuruldu. Geriye 0.6 gr diasetat Sıvı sarı renkli ürün elde edildi. Sıvı sarı renkli ürü (COREY, 1993).

### 3.2.9. *rel*-{(1*R*,2*S*,5*S*)-5-(Acetyloxy)-2-[(acetyloxy)methyl]-2-hydroxycyclohex-3-en-1-yl)methyl acetate (9) ve *rel*-(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(Acetyloxy)-4,5-bis[(acetyloxy)methyl]cyclohex-2-en-1-yl acetate (8) sentez yöntemi



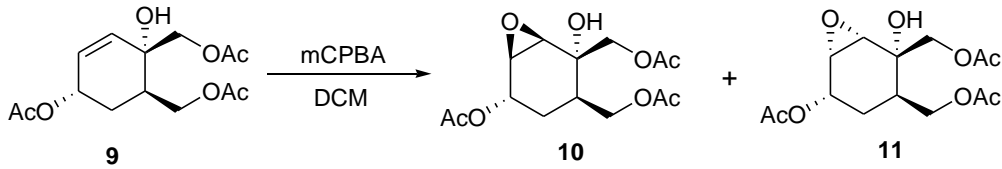
**6** nolu molekülünden **8** nolu molekülünün elde edilmesi için, **6 nolu** diasetat-diol bileşiği piridinde çözümlenerek reflüks sıcaklığında ve asetik anhidrit/piridin varlığında 72 saat gibi uzun süre manyetik olarak karıştırılması sonucu tetraasetat **8** elde edildi. Tetraasetat molekülünün, hidrolizi, nötrleştirilmesi, izolasyonu ve konfigürasyon çalışmasından sonra %80 oranında renksiz, sıvı olarak yapısı aydınlatıldı. Aynı çıkış bileşiği, **6**'dan **9** nolu molekül elde edildi. aynı yöntemle, aynı reaktifler kullanılarak oda sıcaklığında 12 saat karıştırılması ile ve sonra hidroliz, nötrleştirme, izolasyon ve de konfigürasyon çalışmasından sonra **9** nolu triasetat molekülü kantitatif yakın bir verimle elde edildi. Çalışmada hedeflenen şeker moleküllerin sentezi için **9** nolu molekül kullanıldı. Çünkü **8** nolu molekülün yapısındaki çift bağ, sonradan oluşturulan diasetatlardan dolayı sterik olarak kapandığı için yükseltgenme reaksiyonu vermemektedir. Fakat **9** nolu molekül kolaylıkla yükseltgenme reaksiyonu verdiği için çalışma **9** nolu molekülünden çıkılarak yapılmıştır.

(1.0 g, 3.87 mmol) dihidroksi diasetat **6**, 2.5 ml piridinde çözüldü ve üzerine 3 ml asetik anhidrit ilave edildi. Çözelti 72 saat boyunca manyetik karıştırıcı da karıştırıldı. Daha sonra çökelti kısmı diklorometanda seyreltildi ve önce 1N HCl sonra doygun tuz çözeltisi ile yıkandı ve kurutuldu. 1.1 g, (80%) Renksiz vizkoz **8** elde edildi.



(1,29g, 5 mmol) dihidroksi diasetat **6**, 3 ml piridinde çözüldü ve üzerine 5 ml asetikanhidrit ilave edildi. Çözelti 12 saat boyunca manyetik karıştırıcı da karıştırıldı. Daha sonra çökelti kısmı diklormetanda seyreltildi ve önce 1N HCl sonra doygun tuz çözeltisi ile yıkandı ve kurutuldu. Portakal renkli bir madde elde edildi, bu madde diklormetanda çözüldü ve por üzerine bir miktar silika konularak süzüldü süzme işleminden sonra açık sarı renkli 1,2 gr (% 83) vizkoz **9** elde edildi (MİYAFUJİ, 2000), (HENBEST, 1966), (VON LANGEN, 1997) (SCHMİDT, 2007), (BAİLEY, 1960).

**3.2.10. *rel*-((1R,2S,3R,5S,6R)-5-Acetoxy-2-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis- (methylene) diacetate (**10**) ve *rel*-((1S,2S,3R,5S,6S)-5-Acetoxy-2-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis- (methylene) diacetate (**11**) sentez yöntemi**



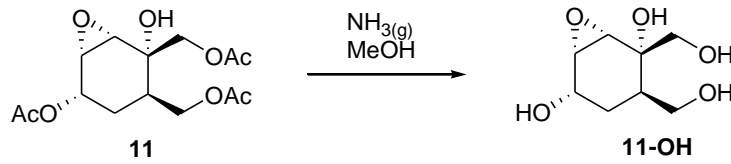
(6,35 g, 21,14 mmol) triasetat **9**, 400 ml diklormetanda çözüldü, üzerine m-CPBA (10,95 g, 44.4 mmol, %70) ilave edildi ve manyetik karıştırıcıda oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Bir hafta sonra sonra NaHSO<sub>3</sub> ve NaHCO<sub>3</sub> ile ekstraksiyon işlemi yapıldıktan sonra organik faz kurutuldu. Çözücü süzülerek uçuruldu. Renksiz, vizkoz bir sıvı karışımı elde edildi (6,20 g, %93). Bu sıvı karışım silika gel ile EtOAc/hekzan (1:4) eşliğinde kolon işlemi yapılarak izomerler ayrıştırıldı (HOVEYDA, 1993), (ROBERT, 1998), (ITOH, 1979).

***rel*-((1R,2S,3R,5S,6R)-5-Acetoxy-2-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis- (methylene) diacetate (**10**):** kolonda ilk gelen fraksiyon **10** (470 mg, 1.48mmol, %7) renksiz sıvıdır.

***rel*-((1S,2S,3R,5S,6S)-5-Acetoxy-2-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis- (methylene) diacetate (**11**):** kolonda son gelen fraksiyon **11** (5.01 gr, %75) renksiz sıvıdır.

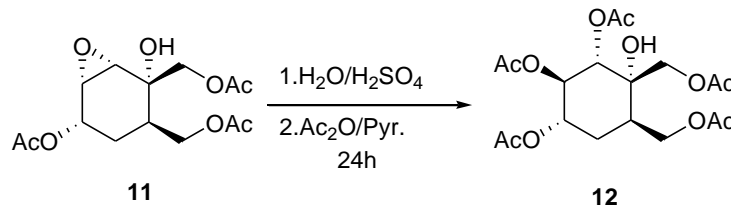
**9** nolu molekülündeki çift bağ, mCPBA ile yükseltgenerek epoksi molekülleri **10** ve **11** sentezlenmiştir. Bu moleküllerin İzolasyon ve konfigurasiyon çalışmasından sonra **11** nolu izomerin daha yüksek verimle oluştuğu tespit edildi. Epoksit **11** ile sikloheksitollerin sentezine devam edildi.

### 3.2.11. *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-2,3-Bis(hidroksimethyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,5-diol (**11-OH**) sentez yöntemi



Epoksi-hidroksi-triasetat **11**'den yola çıkarak epoksi karbon şekerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bunun için için Epoksi-hidroksi-triasetat **11**'in (0.30g 0.95 mmol) bazik hidrolizi gerçekleştirilmiştir Hidroliz işlemi, metanol içinde  $\text{NH}_3(\text{g})$  ile gerçekleştirildi. MeOH ve reaksiyon ortamında oluşan asetamitin uçurulması ile geri kalan maddenin, yapılan NMR analizi ile tetrol **11-OH** temiz olarak ve yüksek verimle (0.15g, 86%) renksiz vizkoz sıvı olarak elde edildi (BARAN, 2012).

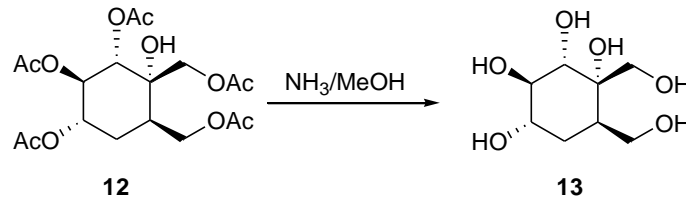
### 3.2.12. *rel*-(1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4,5-Bis(acetoxymethyl)-4-hydroxycyclohexane-1,2,3-triyl triacetate (**12**) sentez yöntemi



(570 mg, 1,8 mmol) epoksi-asetat **11**, 20 ml suda çözüldü ve üzerine 2 ml sülfirik asit ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırılarak hidroliz edildi, sodyumbikarbonat ile nötrleştirildikten sonra çözücü buharlaştırıldı. Gerikalan kısım mutlak metanolda çözülecek

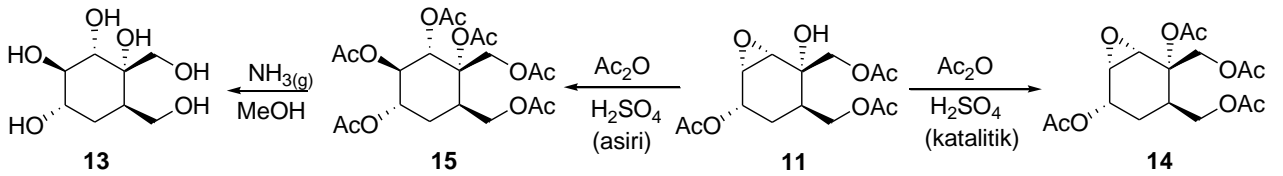
süzüldü, katı kısım bertaraf ettikten sonra metanol buharlaştırıldı. Geri kalan maddeye herhangi bir işlem uygulamaksızın üzerine 1,5 ml piridin ve 2 ml asetikanhidrit ilave edilerek manyetik karıştırıcıda 12 saat boyunca karıştırıldı. Karışım HCl (100ml, %5) ile hidroliz edildi. Sonra NaHCO<sub>3</sub> ile notralize edilerek kurutuldu. Oluşan bileşiğin purifikasyon işleminden sonra %80 verimle **12** elde edildi sonra konfigürasyon çalışması yapılarak yapısı belirlendi (BARAN, 2012).

### 3.2.13. *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-1,6-Bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol (**13**) sentez yöntemi

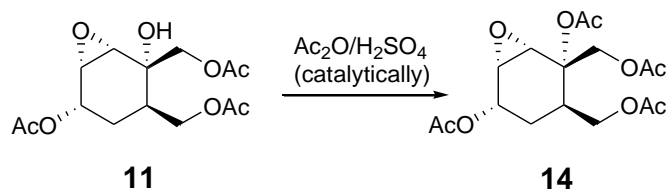


(1 g, 2.39 mmol) pentaasetat (**12**), 50 ml metanolde çözüldü ve manyetik olarak karışan çözelti ortamından 1 saat boyunca amonyak gazı geçirildi. Karışımın içinde bulunduğu balonun ağzı kapatılarak oda sıcaklığında ilave bir gece karıştırmadan sonra çözücü uçuruldu sonra **13** nolu bileşik kantitatif verimle katı olarak elde edildi.

### 3.2.14. Hidroksi-epoksisikloheksan-diasetat **11**'in Reaksiyonları

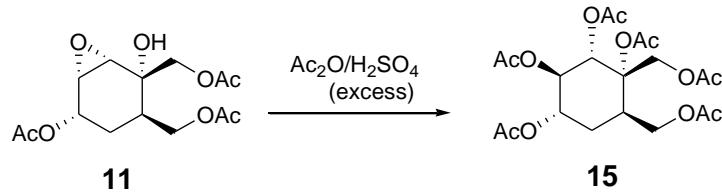


### 3.2.15. *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-2,5-Acetoxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diylbis(methylene) diacetate (**14**) sentez yöntemi



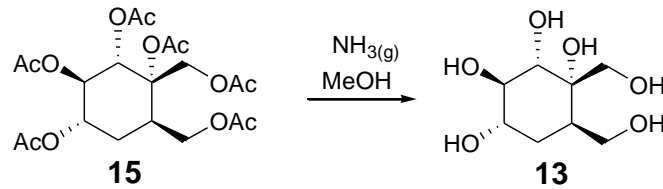
(1.2 g, 3.80 mmol) epoksi-triasetat **11**, 5 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  içinde çözünüp katalitik miktarda (bir damla)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ilave edilerek karışım 12 saat oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Epoksi halkası hidroliz edilmeksizin, moleküldeki -OH grubu asetatlandı. Oluşan bileşiğin **14**'ün purifikasyonu gerçekleştirildikten sonra konfigurasiyon çalışması yapılarak, madde (1 gr, %74) sıvı ve renksiz elde edildi.

### 3.2.16. *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-1,6-Bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetrayl tetraacetate (**15**) sentez yöntemi



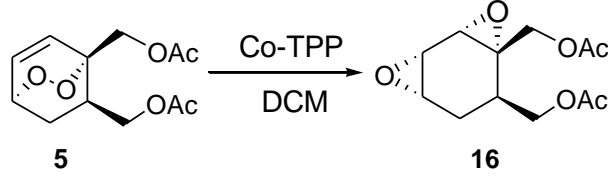
(3.0 g, 9.49 mmol) epoksi-triasetat **11**, 15 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  içinde çözünüp aşırı miktarda (12 damla)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ilave edilerek moleküldeki epoksi halkasının açılması ve asetatlanması sağlanarak hekzaasetat **15**, %75 verimle sıvı renksiz olarak elde edildi.

### 3.2.17. Hekzaasetat **15**'in deasetalizasyonu



(1.0 g, 2.17 mmol) hekzaasetat **15**, mutlak metanolda çözüldü ve manyetik olarak karışan bu çözelti içinden  $\text{NH}_3$  gazının geçirilmesi ve yukarıdaki procedure göre hidroliz işlemi gerçekleştirilerek. **13** nolu hekzol molekülü kantitatif verimle sentezlendi.

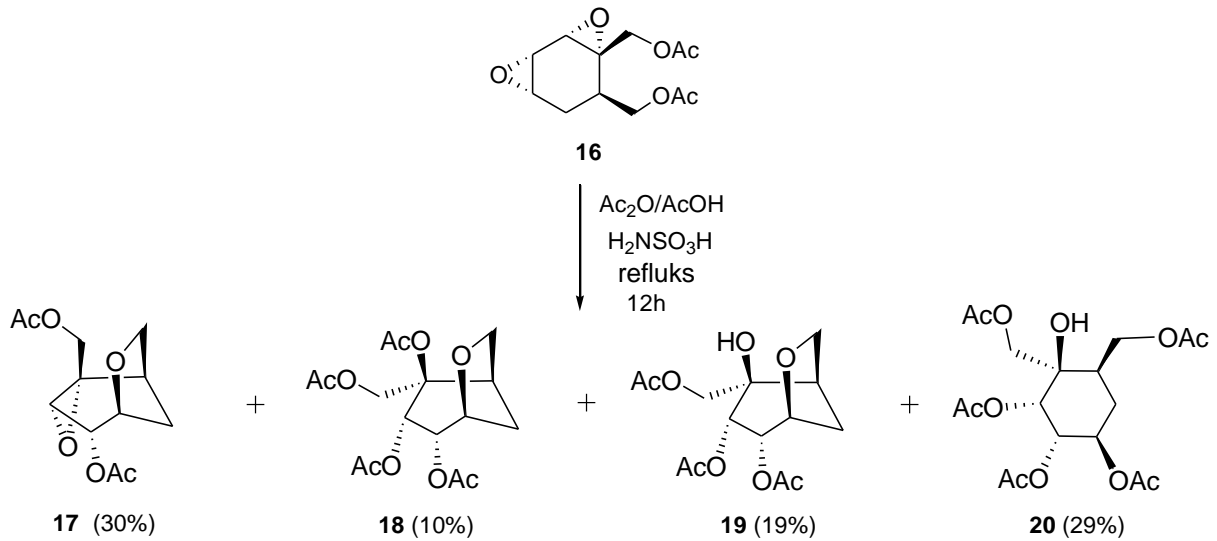
### 3.2.18. *rel*-(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,7*S*)-{4-[(Acetyloxy)methyl]-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0<sup>2,4</sup>]oct-5-yl}methyl acetate (16) sentez yöntemi



Çalışma ile ilgili olarak başka bir karbonşekeri veya sikloheksitol izomerinin elde edilmesi için bisiklik endoperoksit 5 molekülünün, bis epoksite çevirilmesi ve bu bis epoksitten faydalanılarak yeni bir şeker molekülünün sentezidir.

Çalışmada, (5.0 g, 19.5 mmol) bisiklik endoperoksit molekülünün 150 ml diklorometanda çözüldü. CoTPP (180 mg)'in 25 ml diklorometandaki çözeltisi 0°C de damla damla ilave edildi. 20 dakikalık damlatma işleminden sonra reaksiyon oda sıcaklığında 30 dakika daha manyetik olarak karıştırıldı. Çözücünün uçurulması ile bisepoksit stereospesifik ve regioselektif olarak gerçekleştirildi. Reaksiyonda çözücünün uzaklaştırılması ile elde edilen ve elde edilen madde silikajel de süzülerek CoTPP'den arındırıldı. %80 verimle renksiz ve sıvı olarak elde edildi. Molekülün yapı analizi yapılarak tayin edildi (BOYD, 1980).

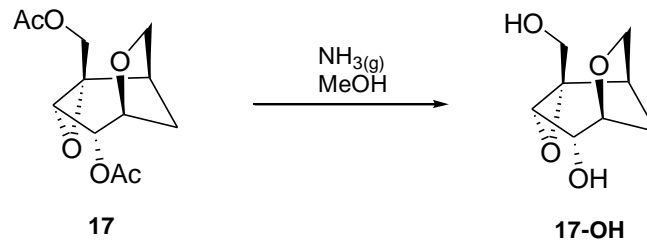
### 3.2.19. Bisepoksit 16'nın hidrolizi



Bis epoksit molekülü **16**, kontrollü olarak belli sürede hidroliz edilerek değişik hidroliz ve düzenlenme molekülleri elde edilmiştir. Kolon kromatografisi, ince tabaka kromatografisi ve kristalizasyon gibi yöntemler kullanılmak suretiyle moleküllerin ayrıştırılması gerçekleştirilmiştir. Bu moleküllerin izolasyonu, konfigürasyon çalışması gibi kimyasal işlemleri yapılarak yapıları tayin edilmiştir.

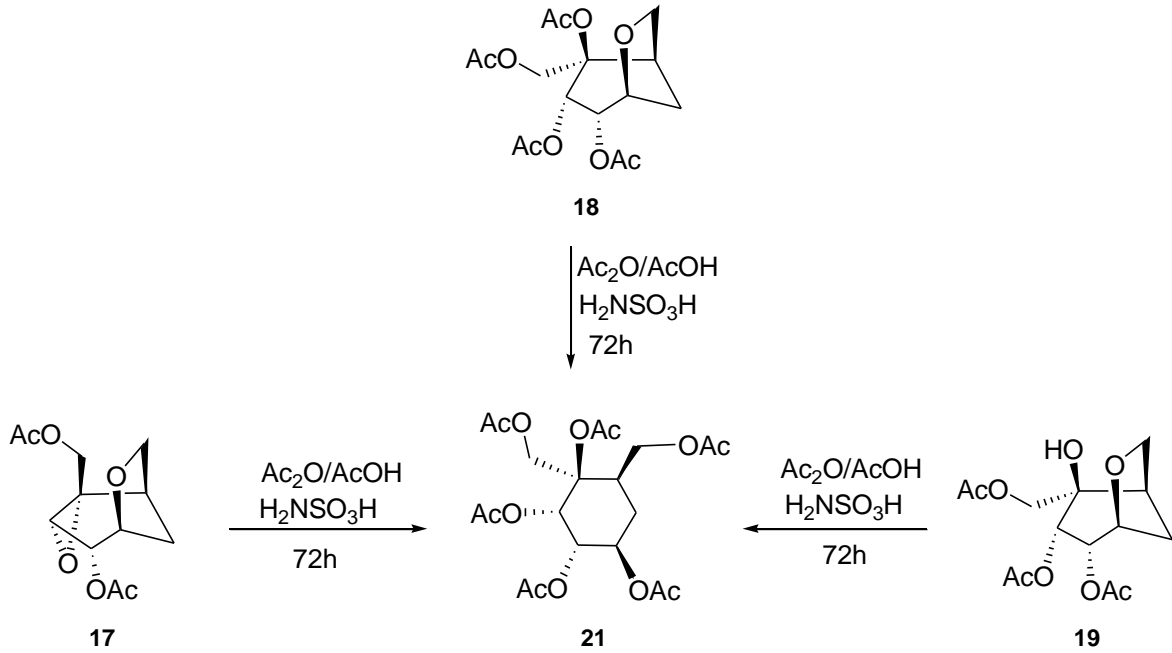
(3.0 g 11.71 mmol) bisepoksit **16**, 10 ml Ac<sub>2</sub>O/AcOH (1:1)'de çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Bu çözeltiliye katalitik miktarda (100 mg) sülfamik asit ilave edilerek 12 saat reflux edilmiştir. Bu süre sonunda karışım oda sıcaklığında soğutulduktan sonra soğuk HCl (150 ml, %5) ilave edilerek hidroliz edildi. Daha sonra karışıma diklormetan (3x75 ml) ilave edilerek bol sui ile ekstrakte edildi. Organik faz kurutuldu. Çözücünün buharlaştırılması ile sıvı renksiz karışım elde edildi. Bu karışım kolon kromatografisi ile hekzan /EtOAc (4:1) eşliğinde ayrıştırıldı. Kolanda fraksiyon sırasına göre **17**, **18**, **19**, **20** bileşikleri ayrıştırıldı. Bileşiklerin purifikasyonları gerçekleştirildikten sonra konfigürasyon çalışması yapılarak yapıları tayin edildi (GONG, 2005), (WANG, 2004).

### 3.2.20. *rel*-(1*R*,2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(Hydroxymethyl)-3,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-5-ol (17-OH) sentez yöntemi



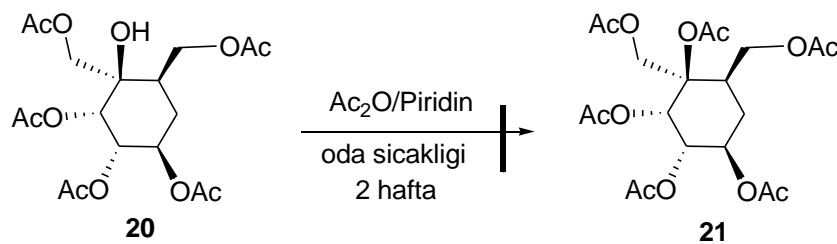
(0.27 g, 1.05 mmol) epoksidiasetat **17**, yukarıdaki prosedüre göre hidroliz edilmiştir. Hidroliz işleminde madde, MeOH içerisinde çözülerek ve manyetik olarak karıştırılarak oluşturulan çözelti ortamından NH<sub>3</sub> gazı geçirilerek yapıldı. gerekli purifikasyon işleminden sonra 17-OH, (0.14g, 79%) renksiz vizkoz olarak elde edildi. Oluşan maddenin biyolojik testi yapıldı.

### 3.2.21. Hekzaasetat 21'in sentezi



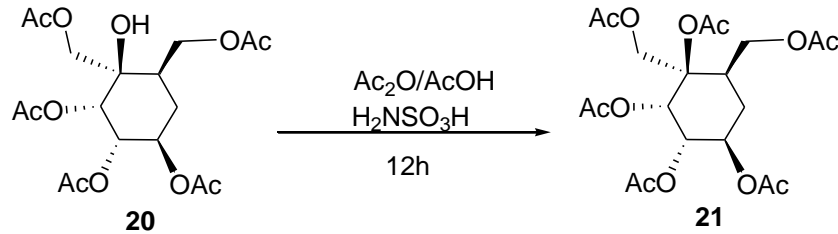
Oluşan düzenlenme ürünleri ayrı ayrı (1.0 g 3.90 mmol) **17**, 1.0 g (2.79 mmol) **18**, (1.0 g 3.17 mmol) **19**,  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$  (7 ml, 1:1) alınarak hidroliz edildi. Hidroliz işleminde yukarıdaki prosedür takib edildi. Buna göre **17**, **18**, **19** ayrı ayrı 15 ml  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$  (1:1)'da çözerek ve oda sıcaklığında 70 mg  $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$  ilave edilerek reflux sıcaklığında 72 saat manyetik olarak karıştırıldı ve değişik verimlerde pentaasetat ürünü **21** elde edildi. Bu ürünlerin ayrı ayrı hidrolizleri, nötürleştirilmeleri, ayrıştırılmaları ve konfigürasyon çalışmaları sonucu değişik yüzdelerde elde edildi (GONG, 2005), (WANG, 2004).

### 3.2.22. Pentaasetat 20'den hekzaasetat 21'in sentezi



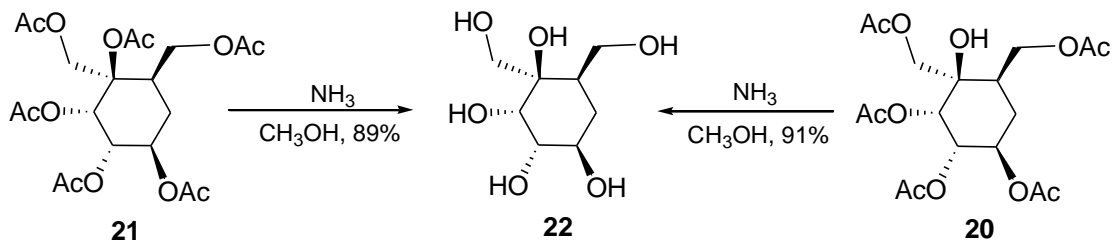
Pentaasetat molekülü **20**, hekzaasetat molekülüne dönüştürmek için pentaasetat piridinde çözülerek oda sıcaklığında ve asetik anhidrit varlığında bir hafta gibi uzun bir sürede reaksiyonu devam ettirildi. Fakat kuaterner –OH’ın asetatlanmadığı ve dolayısıyla hekzaasetata hiç dönüşümün olmadığı, yapılan analiz sonucunda tespit edildi. Bu da pentaasetat molekülündeki hidroksit grubuna komşu asetat gruplarının, bu grubunun etrafını sterik olarak kapatmasından ileri gelmektedir. Dolayısıyla baştan itibaren işlemler hidroksi-pentaasetata göre dizayn edilmiştir.

### 3.2.23. Pentaasetate **20**’nin $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}/\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$ ile asetatlanması



Pentaasetat **20** bileşiğinin  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pyridin}$  de asetatlanmaması sebebi ile farklı methodla uygulanarak asetatlandırılmaya çalışıldı. Bu amaçla, pentaasetat **20**,  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$  (1:1)’de çözülüp katalitik miktarda  $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$  ilave edilerek 12 saat refluks edildi ve pentaasetat **21** elde edildi.

### 3.2.24. Pentaasetat **20** ve hekzaasetat **21**’in hidrolizi



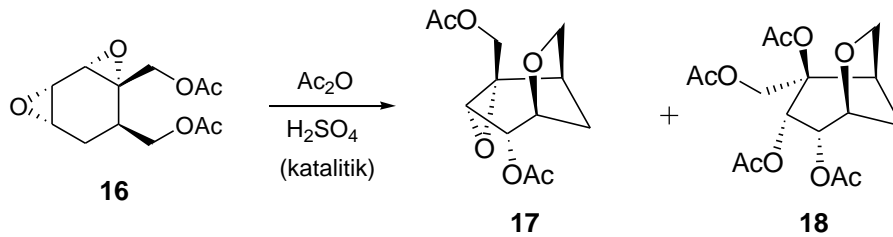


Pentaasetat ve hekzaasetat moleküllerinden hedeflenen karbonşekeri izomerleri veya sikloheksitol izomerleri hazırlamak için bu asetat moleküllerinin bazik hidrolizleri gerçekleştirildi.

Bunun için; Hekzaasetat **21** molekülünden 1.5 g (3.26 mmol) alınarak metanolde çözüldü ve manyetik olarak karışan çözelti ortamından NH<sub>3</sub> gazı geçirilerek yukarıdaki prosedüre göre hidroliz edildi. Hidroliz sonucu, 0.60 g hekzol **22** (%89 verimle) viskoz ve renksiz olarak elde edildi. Etanol/hekzan da kristallendirilerek yapısı tayin edildi. Erime noktası 176-179°C'dir.

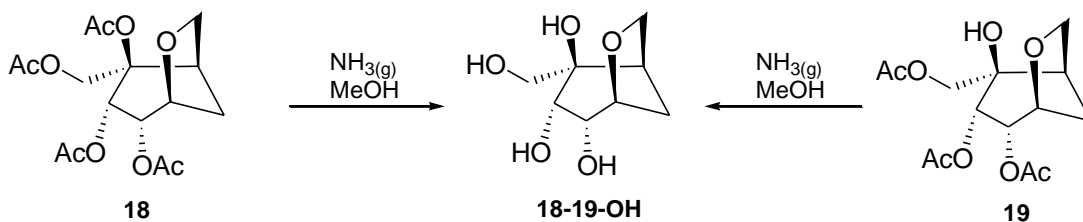
Aynı şekilde pentaasetat **20**'den de 1 g (2.39 mmol) alınarak metanol içinde NH<sub>3</sub> gazı ile hidroliz edildi. Hidrolizi sonucu, **22** nolu hekzol (0.45 g, %91 verimle) viskoz ve renksiz olarak elde edildi.

### 3.2.25. Bis epoksit **16**'nın Ac<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(katalitik) ile hidrolizi



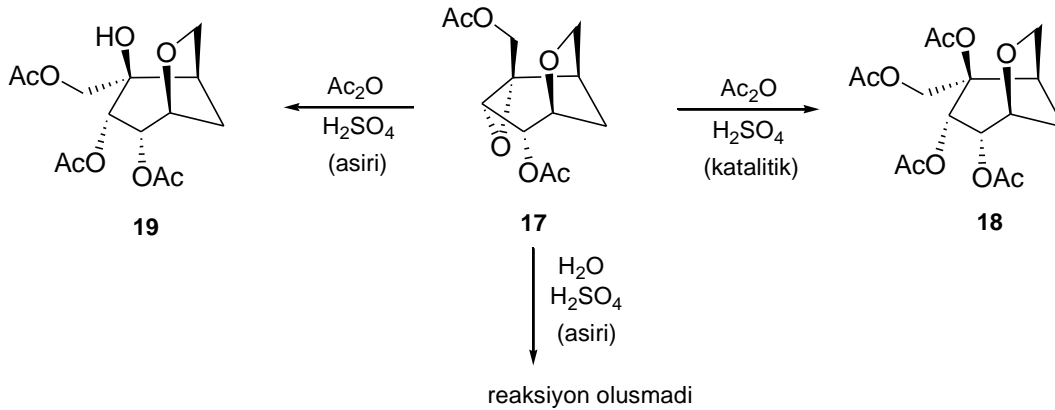
3.0 g, (11.71 mmol) bis epoksit **16** 10ml Ac<sub>2</sub>O içinde çözümlü katalitik miktarda (4 damla) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edilerek oda sıcaklığında 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra gerekli saflaştırma ve kromatografik yöntemler kullanılarak bisepoksit **17** (1.4g, 47%) ve **18** (1.02g, 24 %) nolu bileşikler renksiz kristal olarak sentezlenmiştir (BARAN, 2012).

### 3.2.26. Tetraasetat **18** ve triasetat **19**'ın deasetatlandırılması



0.33g (0.92 mmol) tetraasetat **18** ve 0,25g, (0,72 mmol) triasetat **19**, ayrı ayrı MeOH içerisinde çözülüp oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Karışan çözelti karışımlarından yarım saat süreyle NH<sub>3</sub> gazı geçirildi. NH<sub>3</sub> gazı geçişi durdurularak reaksiyon balonun ağzı kapatıldı. Aynı sıcaklıkta ilave 5 saat karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon durdurularak bileşiklerdeki asetat grupları hidroliz edildi. Reaksiyonların çözücüleri ve ortamda oluşan aset amit buharlaştırıldı. Hirolizden sonra heriki bileşiğinde aynı tetrole gittiği yapılan konfigürasyon aydınlatması ile tespit edildi. Böylece hedeflenen karbon şekerlerinin öncü bileşiği tetrol **18-19-OH** beyaz toz şeklinde elde edildi.

### 3.2.27. Farklı şartlar kullanılarak diasetat **17**'nin halka açılması



Diasetat **17**'nin (0.75 g, 2.93 mmol), 8 ml Ac<sub>2</sub>O ile çözünüp aşırı miktarda (8 damla) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edilip oda sıcaklığında 12 saat manyetik karıştırıcıda karıştırılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyon bitiminde gerekli saflaştırma ve kromatografik yöntemler kullanılarak triasetat **19** (0.87 g) %94 verimle renksiz ve kristal olarak sentezlendi.

Diasetat **17**'nin (0.8 g, 3.13 mmol), 8 ml Ac<sub>2</sub>O ile çözünüp katalitik miktarda (bir damla) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edilip reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyon bitiminde gerekli saflaştırma ve kromatografik yöntemler kullanılarak tetraasetat **18** (0.9 g) %80 verimle renksiz ve kristal olarak sentezlendi.

Diasetat **17**'nin (0.66 g, 2.58 mmol) 10 ml H<sub>2</sub>O da çözünerek aşırı miktarda 1.5ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edildi. Bir gece oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırıldıktan sonra

nötralleştirme ve buharlaştırma işleminden sonra oluşan ürün herhangi bir ayırma işlemine tabi tutmaksızın 1.5 ml piridinde çözülüp üzerine 2 ml Ac<sub>2</sub>O ilave edilerek asetatlandırıldı. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra hidroliz noturleştirme işlemlerinden sonra bileşiğin karakterizasyonu yapıldı. Diasetat **17** bileşiğinin bu reaksiyona şartlarında reaksiyon vermediği yapılan konfigürasyon çalışması ile anlaşıldı.

**Yukarıda sentezlenen 7, 11-OH, 13, 17-OH, 18-19-OH, 22 nolu bileşiklerin Alfa Glukozidaza karşı biyolojik inhibisyonları aşağıdaki metoda göre yapılmıştır.**

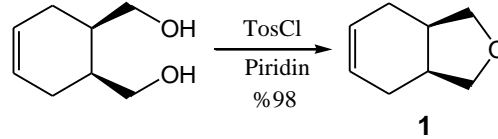
#### **Alfa Glukozidaz İnhibisyon metodu**

$\alpha$ -Glukozidaz enzimi (0,1 U), fosfat tamponu (67 mM, pH 6,8) çeşitli Konsantrasyonlarda inhibitör maddeler (1-1000  $\mu$ M) 37°C'de 200 rpm'de inkübe edilir. Daha sonra 500  $\mu$ M paranitrofenil  $\alpha$  D-glukopiranozid (PNPG) ilave edilerek 37°C'de 200 rpm'de reaksiyon başlatılır ve 1 dakika sonra 0,2 ml 1 M Sodyum Karbonat eklenerek reaksiyon durdurulur ve 400 nm'de açığa çıkan paranitrofenil absorbansı ölçülür. Kontrol olarak içerisinde inhibitör madde bulunmayan karışımın 400 nm'deki absorbansı ölçülerek sentezlenen maddeler ile  $\alpha$ -Glukozidaz enziminin inhibisyon yüzdeleri ve IC<sub>50</sub> değerleri hesaplanır.

Bu bileşikler ile ilgili biyolojik inhibisyon tablosu Bölüm 5 Sonuçlar ve Öneriler A kısmında verilmiştir.

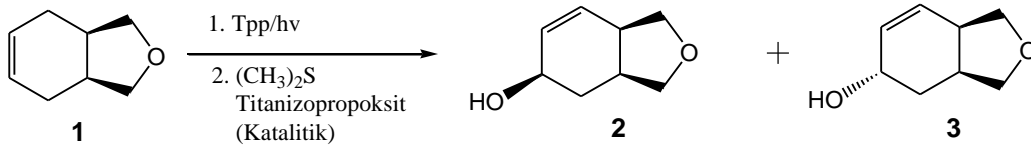
### 3.3. Deneysel Çalışmalar B Kısmı

#### 3.3.1. 1,3,3a,4,7,7a-hexahydroisobenzofuran (1) sentez yöntemi



*rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclohex-4-ene-1,2-diyldimethanol bileşiğın sentezi gerçekleştirildikten sonra bu bileşiğın çözünürlüğünün artırılması için yapıdaki metanolik gruplar hidrofurana dönüştürüldü.. Bu işlem için 15 gr diol 25 ml piridinde çözülerek refluks edildi. Reflux işlemi esnasında 30 ml piridinde çözülmüş 25 gr p-toluen sülfonil klorür damla damla ilave edildi. Üç saat aynı sıcaklıkta manyetik olarak karıştırmadan sonra reaksiyonun sıcaklığı 0°C'a düşürüldü ve H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile hidroliz edildikten sonra eter ve bol su ile ekstraksiyon yapıldı. Eter fazı Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutulduktan sonra buharlaştırıldı ve kromatografik işlemleri yapılarak 12 gr *cis*-1,2-diasetoksimetilsikloheks-4-en 1'in sentezi gerçekleştirilmiştir. Yapı aydınlatılması için NMR, IR, MS gibi analizlerde yapıldı.

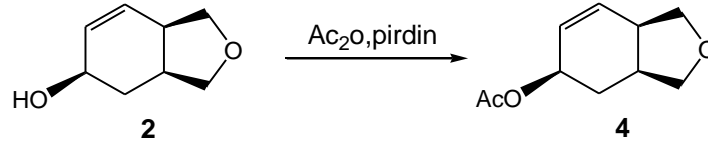
#### 3.3.2. (3*aS*,5*R*,7*aR*)-1,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydroisobenzofuran-5-ol (2) ve (3*aS*,5*S*,7*aR*)-1,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydroisobenzofuran-5-ol (3) sentez yöntemi



1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydroisobenzofuran (7.0 g, 56.5 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml)'de çözüldü ve oda sıcaklığında karışan çözeltiye tetraphenylporphyrine (TPP) (150 mg) ilave edildi. Aynı sıcaklıkta karışan çözelti ortamında oksijen gazı geçirilip, projeksiyon lambası (500W) ile ışılandırıldı. Aynı sıcaklıkta karışan reaksiyon 6 saat sonra tamamlandı. Oluşan solvent evaoperatörde (0°C, 25 mmHg) uzaklaştırıldı. Herhangi bir saflaştırma işlemi yapmaksızın elde edilen ham sıvı CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL)'de çözülüp ekivalent miktarda (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S ve katalitik

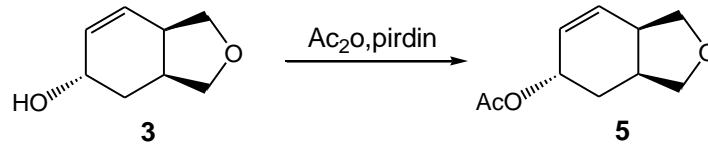
miktarda titantetraisopropoxide  $0^{\circ}\text{C}$ 'de ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Oluşan reaksiyonun çözücüsü evaoperatörde uzaklaştırıldığında (7.2 g, 51.4 mmol) vizkoz karışım bileşiği elde edildi. Oluşan bileşik silica gel (150g) ile kolonda  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ile yürütülerek ayrıştırıldı. Kolonda ilk gelen fraksiyon (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-ol **2** (3.4 g, 24.3 mmol 47%) vizkoz renksiz sıvı olarak, ikinci gelen fraksiyon (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- hexahydroisobenzofuran-5-ol **3**, (3.1 g, 22.1 mmol 43%) vizkoz renksiz madde olarak elde edildi (BOYD, 1980).

### 3.3.3. (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-yl acetate (**4**) sentez yöntemi



(3g, 21.4 mmol) alkol **2**, 10 ml piridin de çözülüp üzerine 16 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde çözelti soğuk buzlu HCl (5%) ile hidroliz edildi. Karışıma eter (300 ml) ilave edildi ve eter ile yıkandı. Doygun  $\text{NaHCO}_3$  ile yıkandı. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutulup evaoperatörde ( $20^{\circ}\text{C}$ , 25 mmHg) uçuruldu. Geriye kalan renkli ürün EtOAc varlığında silica gel (100g) kolon verildi. Filtre edilen **4** renksiz sıvı olarak (2.90 g, 17.9 mmol 97%) oluştuğu belirlendi.

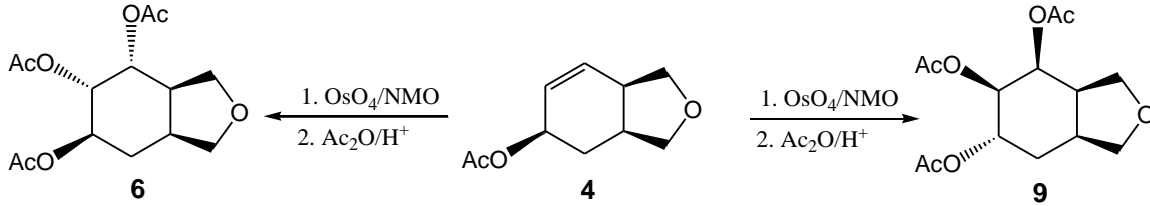
### 3.3.4. (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- hexahydroisobenzofuran-5-yl (**5**) sentez yöntemi



(3 g, 2.14 mmol) alkol **3**, piridin (10ml)'de çözülüp  $\text{Ac}_2\text{O}$  (16 ml) ilave edildi. (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- hexahydroisobenzofuran-5-yl **5**, yukarıda tariff edilen 4 nolu

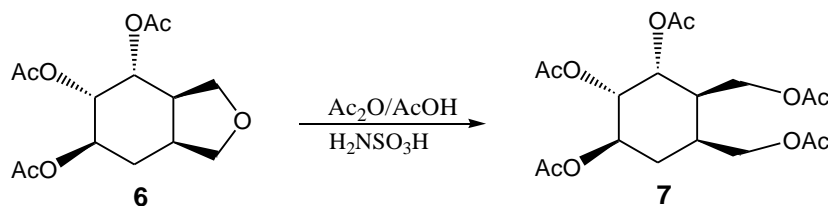
ürünün oluşumundaki aynı prosedür uygulanarak (2.60 g, 16.1 mmol 86%) vizkoz sıvı **5** elde edildi.

### 3.3.5. (3aR,4R,5S,6R,7aS)-Octahydroisobenzofuran-4,5,6-triyl triacetate (**6**) sentez yöntemi



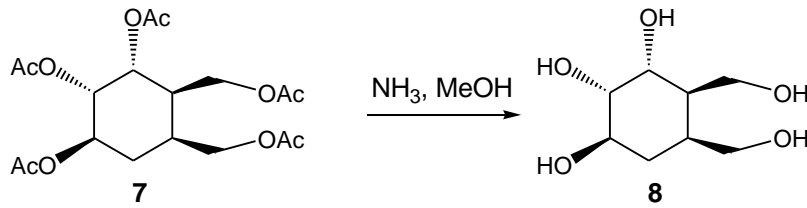
(2.4 g, 13.18 mmol) monoasetat **4**, 15ml aseton/ H<sub>2</sub>O (1:1) karışımında çözümlü karıştırıldı. 0°C de (1.55 g, 13.19 mmol) NMO ve OsO<sub>4</sub> (ca. 19.0 mg, 0.073 mmol) karışmakta olan ürüne ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat azot altında manyetik olarak karıştırılarak gerçekleştirildi. Reaksiyon durdurulup çözeltinin pH 2 olacak şekilde HCl ile ayarlandı. solvent evaoperatörde buharlaştırıldıktan sonra geri kalan madde direk piridin (6ml) de çözünüp, üzerine Ac<sub>2</sub>O (10 mL) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde EtOAc (100 mL) ilave edildi. Oluşan solüsyon soğuk buzlu HCl (110 mL, 20%) ile hidroliz edildi. Doymuş NaHCO<sub>3</sub> ile ardından tekrar yıkandı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulup evaoperatörde (20°C, 25 mmHg) buharlaştırıldı. Geriye kalan madde EtOAc ile silica gel (80g) kolona verildi.ve gerekli purifikasyon işlemleri uygulanarak elde edilen madde (EtOAc/hekzan, 1:2) kristalendirilerek (2.28 g, 58%) renksiz kristal **6** nolu ürün ve (1.18 g, 30%) renksiz kristal **9** nolu ürün elde edildi (YANG, 1984).

### 3.3.6. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triyl triacetate (**7**) sentez yöntemi



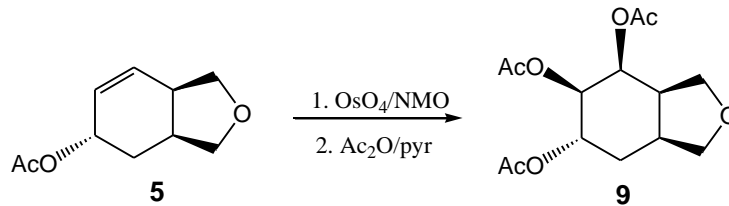
(2.9 g, 9.67 mmol) (3aR,4R,5S,6R,7aS)-octahydroisobenzofuran-4,5,6-triyl triacetate (**6**), 15 mL Ac<sub>2</sub>O/AcOH (1:1) karışımı oda sıcaklığında ilave edildi. Katalitik miktarda (150 mg, 1.55 mmol) of sulfamik asit ortama ilave edildi. Karışım reflüks sıcaklığında 24 saat manyetik olarak karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirildikten sonra H<sub>2</sub>O (20 ml) ve eter (200 ml) ilave edildi. 5 damla HCl ile asitlendirildi. Eterli organik faz 3 kez doymuş NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) ve bol miktarda su ile yıkandı. Organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu v buharlaştırıldı. Geri reksiz 2.95gr **7** sıvı olarak elde edildi (GONG, 2005), (WANG, 2004).

### 3.3.7. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol (**8**) sentez yöntemi



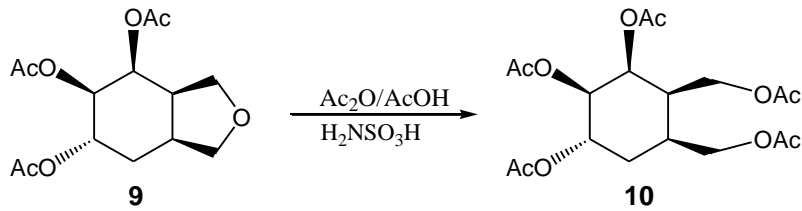
(1.5 g, 3.73 mmol) pentaasetat **7**, 75 ml mutlak MeOH'da çözüldü. Manyetik olarak karışan çözelti ortamından yarım saat süreyle NH<sub>3(g)</sub> geçirildi. Reaksiyon balonun kapağı kapatılarak oda sıcaklığında 6 saat ilave olarak karıştırıldı. Sonra çözücü ve reaksiyon ortamından oluşmuş asetamid uzaklaştırılarak 0.58 gr renksiz, vizkoz **8** elde edildi.

### 3.3.8. (3aR,4S,5R,6S,7aS)-Octahydroisobenzofuran-4,5,6-triyl triacetate (**9**) sentez yöntemi



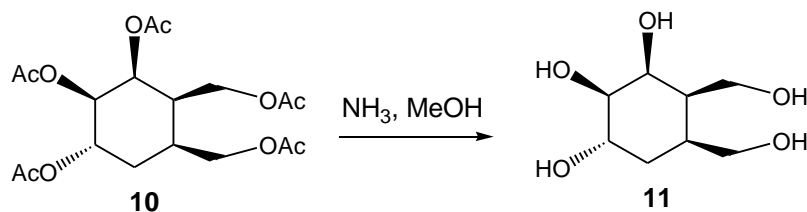
(3.0 g, 16.48 mmol) monoasetat **5**, 15 ml aseton/ H<sub>2</sub>O (1:1) karışımında çözünüp karıştırıldı. 0°C de (1.93 g, 16.48 mmol) NMO ve OsO<sub>4</sub> (ca. 23.0 mg, 0.091 mmol) karışmakta olan çözeltiliye ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat azot atmosferinde gerçekleştirildi. Reaksiyon durdurulup çözeltilinin pH 2 olacak şekilde HCl ile ayarlandı. solvent evaoperatorde çektirildikten sonra piridin (6ml) de çözünüp, üzerine Ac<sub>2</sub>O (10 mL) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde EtOAc (300 mL) ilave edildi ve soğuk buzlu HCl (110 mL, 20%) ile hidroliz edildi. Doymuş NaHCO<sub>3</sub> ile nötralize edildi. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulup evaoperatorde (20°C, 25 mmHg) uçuruldu. Geriye kalan madde (EtOAc/hekzan, 1:2) ile silica gel (100g) kolonda süzüldü. Kolon fraksiyonları toplanarak çözücüsü uçuruldu. Geriye kalan madde kristallendirilerek saf (3.18 g, 72%) renksiz kristal **9** elde edildi (YANG, 1984).

### 3.3.9. (1S,2R,3S,4R,5S)-4,5-bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triyl triacetate (**10**) sentez yöntemi



Hidrofuran halkası, yukarıdaki 7 nolu ürüne uygulanan prosedürüne göre yapıldı. Tri asetat **9** (2.5 g, 8.33 mmol), 15 mL of Ac<sub>2</sub>O/AcOH (1:1) ile çözünüp katalitik miktarda H<sub>2</sub>NSO<sub>3</sub>H (130 mg, 1.34 mmol) ilave edildi. Bir gece reflukstan sonra su (20 ml) ve eter (200 ml) ilave edildi. 4 damla HCl ile asitlendirildi. Yıkayıp kurutulan organik faz silica gel (10 gr) ile siliajelde süzüldü. Purifikasyon işlemlerinden sonra 2.75 gr madde elde edildi GONG, 2005), (WANG, 2004).

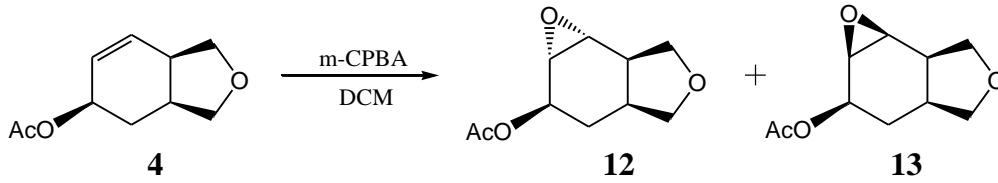
### 3.3.10. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol (**11**) sentez yöntemi





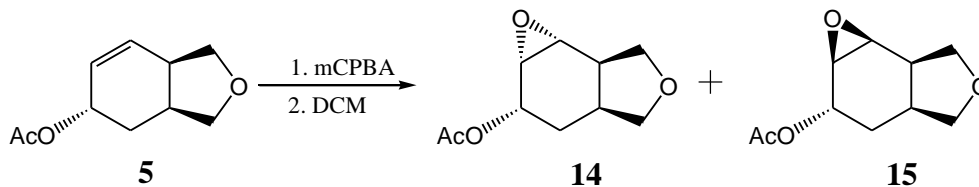
(1.0 g, 2.49 mmol) pentaasetat **10**, 75 ml mutlak MeOH'de çözüldü. Karışımdan  $\text{NH}_3(\text{g})$  geçirilerek oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Çözücü evaeratorde uzaklaştırılarak maddeden asetamid giderilerek renksiz vizkoz 0.62 gr madde elde edildi.

### 3.3.11. Asetoksi epoksi furan I. izomer (**12**) ve Asetoksi epoksi furan II. izomer (**13**) sentez yöntemi



(4gr, 21.98 mmol) (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-yl acetate **4**, 150 ml diklormetanda çözüldü. Üzerine 8.22 gr (95.65 mmol, 2.5 ekivalent) %70'lik m-klor-perbenzoik asit ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon NMR ile takip edildi. Reaksiyonun bitiminde reaksiyona girmeyen perasitin fazlası  $\text{NaHSO}_3$  ile muamele edildi. Daha sonra reaksiyon ortamı  $\text{NaHCO}_3$  ile nötrleştirildi. Su ile ekstraksiyon işlemi yapıldı. Organik kısım  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinde kurutuldu ve çözücü buharlaştırıldı. Geri kalan kısım hekzan/etilasetat ile kolon kromatografisine tabi tutuldu. Sırasıyla ilk fraksiyon **12**, 1.1 gr (5.56 mmol), ikinci fraksiyon **13**, 2.4 gr (21.12 mmol) elde edildi (HOVEYDA, 1993), (ROBERT, 1998), (ITOH, 1979).

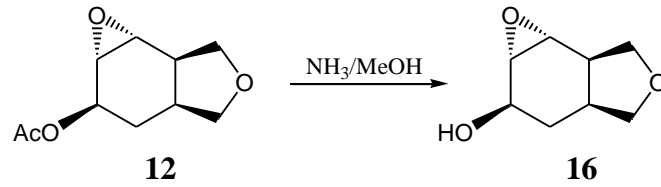
### 3.3.12. Asetoksi epoksi furan III. izomer (**14**) ve Asetoksi epoksi furan IV. izomer (**15**) sentez yöntemi



(4.8 g 26.37 mmol) (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-yl **5**, 200 mL kuru diklorometanda çözüldü ve 2.5 ekivalent 9.86 gr (57.18 mmol) %70'lik ilave

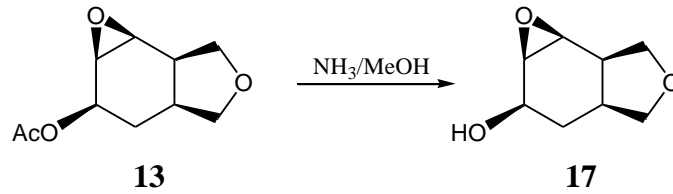
edilerek yukarıdaki prosedürle epoksit ürünlerine dönüştürüldü. Hidroliz, nötürleşme ve reaksiyon çözücüsünün buharlaştırılmasından sonar elde edilen 4.7 gr vizkoz epoksit karışımı kolon kromatografisine tabi tutuldu. Yukarıdaki çözücü oranıyla sırasıyla ilk fraksiyon **14**, 1.7 gr %36 verimle, ikinci fraksiyon **15**, 2.1 gr, %45 verimle renksiz sıvı olarak elde edildi (HOVEYDA, 1993), (ROBERT, 1998), (ITOH, 1979).

### 3.3.13. Epoksi furan alkol I. İzomer (**16**) sentez yöntemi



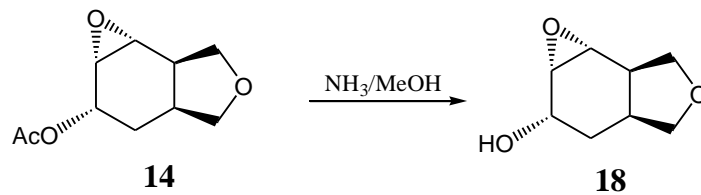
2 gr (10.10 mmol) asetoksi-epoksi-furan **12**, 100 ml mutlak metanolda çözülerek oda sıcaklığında karıştırıldı. Aynı sıcaklıkta çözücü ortamından 30 dak. süreyle  $\text{NH}_3(\text{g})$  geçirildi. Sonra balonun ağzı kapatılarak aynı sıcaklıkta ilave olarak 6 saat daha karıştırıldı. Daha sonra methanol ve reaksiyon ortamında oluşan asetamit buharlaştırıldı. Geriye 1.55 gr renksiz sıvı alkol elde edildi.

### 3.3.14. Epoksi furan alkol II. İzomer (**17**) sentez yöntemi



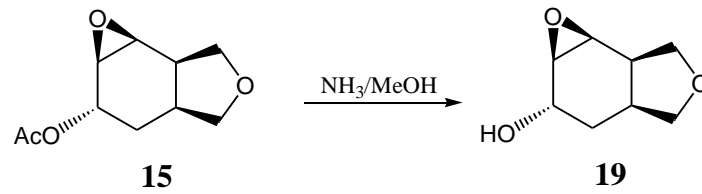
(2.2 gr, 11.11 mmol) epoksi-asetat **13**, **16** nolu ürünün sentez yöntemi uygulanarak diğer epoksit izomeri de  $\text{NH}_3$  ile hidroliz edildi. Reaksiyon sonucu oluşan epoksi-alkol 1.70 gr renksiz sıvı olarak elde edildi.

### 3.3.15. Epoksi furan alkol III. İzomer (**18**) sentez yöntemi



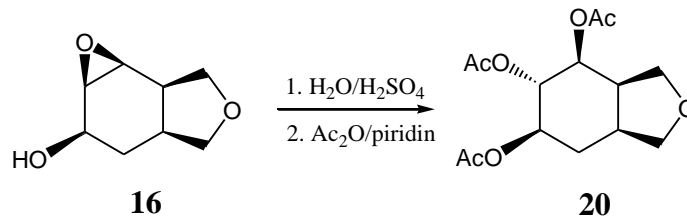
1.8 gr (9.09 mmol) epoksi-asetat **14**, **16** nolu ürünün sentez yöntemi uygulanarak diğer epoksit izomeri de  $\text{NH}_3$  ile hidroliz edildi. Reaksiyon sonucu oluşan epoksi-alkol **18**, 1.38 gr renksiz sıvı olarak elde edildi.

### 3.3.16. Epoksi furan alkol IV. İzomer (**19**) sentez yöntemi



(2.0 gr, 10.10 mmol) epoksi-asetat **15**, **13** nolu ürünün sentez yöntemi uygulanarak dördüncü epoksit izomeri de  $\text{NH}_3$  ile hidroliz edildi. Reaksiyon sonucu oluşan epoksi-alkol **19**, 1.51 gr renksiz vizkoz olarak elde edildi.

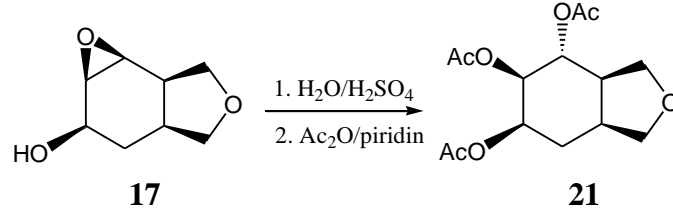
### 3.3.17. Furan triasetat I. İzomer (**20**) sentez yöntemi



(1.5 gr, 9.62 mmol) epoksi-alkol **16**, 10 ml su ilave edilerek karıştırıldı. Bu çözeltiye 2 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  damla damla ilave edildi ve oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Karışıma  $\text{NaHCO}_3$  ilave edilerek nötrale edildi. Su karışımı evaoperatörde uzaklaştırıldı. Geriye kalan madde metanol içinde çözülerek süzülde ve metanol buharlaştırıldı. Herhangi bir ayrılma yapmaksızın madde 4 ml piridinde çözülde, 4.5 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  ilave edildi. Oda sıcaklığında reaksiyon bir gece karıştırıldı. Sonra çözelti buzlu % 5  $\text{HCl}$  ile yıkandı. Sonra  $\text{NaHCO}_3$  ile nötrale edildi. Ekstraksiyonla ayrıştırılan organik kısım  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu. Organik fazın

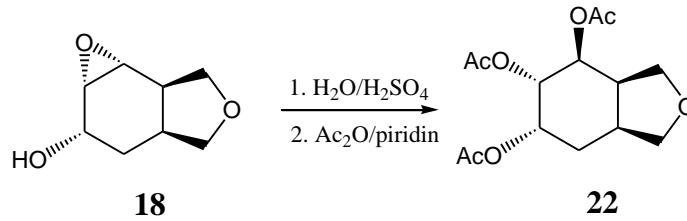
buharlaştırılmasından sonra Geriye kalan triasetat **20** tek bir ürün (2.2 gr renksiz ve sıvı) olarak elde edildi.

### 3.3.18. Furan triasetat II. İzomer (**21**) sentez yöntemi



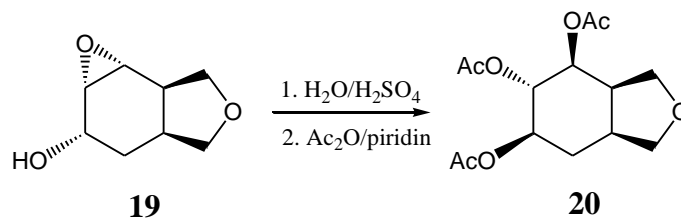
(1.6 gr 10.26 mmol) epoksi-alkol **17**, **20** nolu ürünün sentez yöntemi uygulanarak hidroliz edildi. Buna göre, epoksit halkası su ve  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ile hidrolize edildi. Sonra, oluşan madde herhangi bir ayırımı tabi tutmaksızın  $\text{Ac}_2\text{O}$ /piridin varlığında asetatlandı. 2.4 g renkli sıvı elde edildi. Bu sıvı 20 g silika jel üzerinde süzüldü. 2.3 g saf triasetat **21** elde edildi.

### 3.3.19. Furan triasetat III. İzomer (**22**) sentez yöntemi



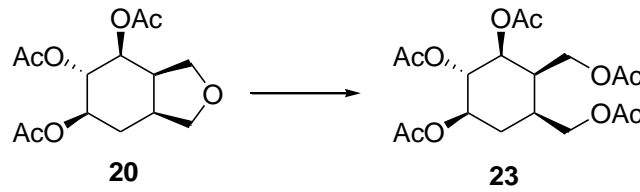
(1.2 gr, 7.69 mmol) epoksi-alkol **18**, **20** nolu ürünün sentez yöntemi uygulanarak hidroliz edildi. Buna göre, epoksit halkası su ve  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ile hidrolize edildi. Sonra, oluşan madde herhangi bir ayırımı tabi tutmaksızın  $\text{Ac}_2\text{O}$ /piridin varlığında asetatlandı. 2.4 g renkli sıvı elde edildi. Bu sıvı 30 g silika jel üzerinde süzüldü. 1.5 gr renksiz **22** sıvı olarak elde edildi.

### 3.3.20. Epoksi furan alkol IV. İzomerden Furan triasetat I. İzomer (**20**) sentez yöntemi



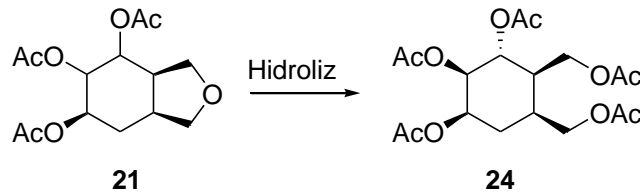
1.4 g (8.97 mmol) epoksi-alkol **19**, **20** nolu ürünün sentez yöntemi uygulanarak hidroliz edildi. Buna göre, epoksit halkası su ve H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile hidrolize edildi. Sonra, oluşan madde herhangi bir ayırımı tabi tutmaksızın Ac<sub>2</sub>O/piridin varlığında asetatlandı. 2.4 g renkli sıvı elde edildi. Bu sıvı 3 g silika jel üzerinde süzülür. 2.2 gr renksiz sıvı olarak elde edildi.

### 3.3.21. Penta asetat I. izomer (**23**) sentez yöntemi



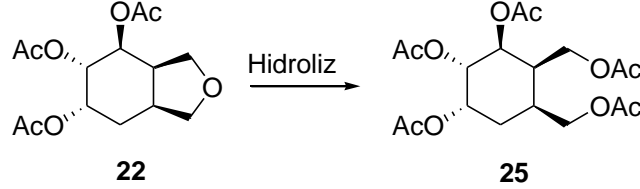
(0.6 gr 2.00 mmol) **20**, Ac<sub>2</sub>O/AcOH (1/1) 5 ml içerisinde çözüldü. Çözelti oda sıcaklığında karıştırıldı. H<sub>2</sub>NSO<sub>3</sub>H katalitik miktarda ilave edildi ve ardından refluks edildi. Karışım, bir gece boyunca aynı sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra, çözelti soğutuldu. Soğutulan çözeltiliye diklorometan (150 ml) ilave edildi ve buzlu % 5'lik 100 ml HCl çözeltisi eklenerek hidrolize edildi. Doygun NaHCO<sub>3</sub> ile nötrleştirildi ve bol su ile yıkandı. Organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu. Organik solvent uzaklaştırıldı. Elde edilen kuyu renkli karışım, silika üzerinde süzülerek renksiz sıvı pentaasetat elde edildi (0.69 g, %86) (GONG, 2005), (WANG, 2004).

### 3.3.22. Penta asetat II. izomer (**24**) sentez yöntemi



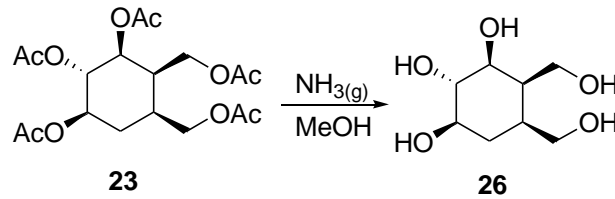
Triasetat **21** (0.9 gr, 3.0 mmol), 10 ml Ac<sub>2</sub>O/AcOH (1/1) ile çözünüp, katalitik miktarda H<sub>2</sub>NSO<sub>3</sub>H (110 mg) ilave edildi. furan halkası açılması için yukarıdaki **23** nolu bileşiğin sentez yöntemi kullanılarak **24** (1.0 gr, %83) renksiz bir sıvı olarak elde edildi (GONG, 2005), (WANG, 2004).

### 3.3.23. Pentaasetat III. izomer (25) İzomer sentez yöntemi



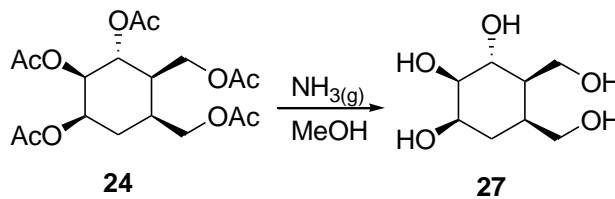
(0.7 gr, 2.33 mmol) hidrofuranuran triasetat **22** için **23** nolu bileşiğin sentez yöntemi kullanıldı. **22** nolu bileşik, 10 ml  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$  (1/1)'de çözüldü. Katalitik miktarda sulfamik asit kullanılarak ve sırasıyla **19** nolu bileşik için uygulanan metot uygulanarak **25** elde edildi.ve gerekli prosedür işlemleri uygulanmıştır. 0.90 g siyah renkli karışım elde edildi Bu karışım kolonda heksan-EtOAc (6:1) ile silika üzerinde süzüldü. Çözücünün uçurulması ile **25** nolu pentaasetat 0.80 gr vizkoz olarak elde edildi (GONG, 2005), (WANG, 2004).

### 3.3.24. Pentol I. İzomer (26) sentez yöntemi



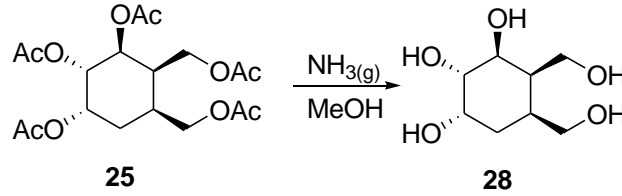
(1.0 gr, 2.48 mmol) pentaasetat **23**, 50 ml mutlak MeOH'da çözüldü. Manyetik olarak karışan çözelti ortamından yarım saat süreyle  $\text{NH}_3(\text{g})$  geçirildi. Reaksiyon balonun kapağı kapatılarak oda sıcaklığında 6 saat ilave olarak karıştırıldı. Sonra çözücü ve reaksiyon ortamından oluşmuş asetamid uzaklaştırılarak (0.37 gr, %77) renksiz ve vizkoz **26** elde edildi.

### 3.3.25. Pentol II. İzomer (27) sentez yöntemi



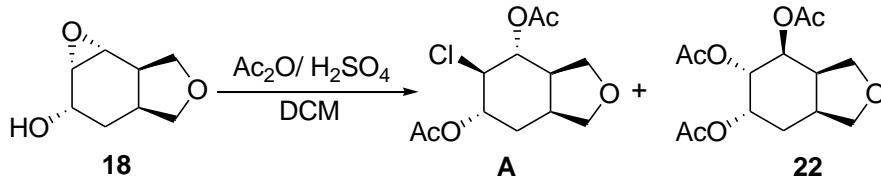
(0.90 g, 2.24 mmol) pentaasetat **24**, 50 ml mutlak MeOH'da çözülerek **23** nolu moleküle uygulanan prosedür uygulandı.(0.38 gr, %91) renksiz ve vizkoz **27** elde edildi.

### 3.3.26. Pentol III. İzomer (28) sentez yöntemi



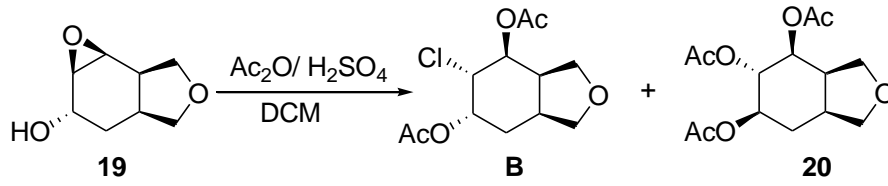
(0.98 g, 2.44 mmol) pentaasetat **25**, mutlak MeOH'da çözülerek **23** nolu moleküle uygulanan prosedür uygulandı.(0.33 gr, %70) renksiz ve vizkoz **28** elde edildi.

### 3.3.27. Epoksi furan alkol III. İzomerden Kloro-diasetoksi furan A ve Furan triasetat III. İzomer (22) sentez yöntemi



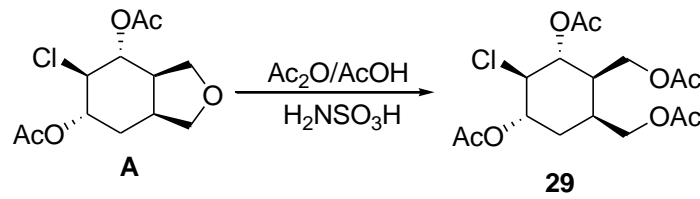
1.2 g (7.69 mmol) asetoksi **18**, diklorometan (40 ml) içinde çözüldü. 3 ml Ac<sub>2</sub>O ve 2ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltiye ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Ürün soğuk buzlu HCl (100 mL,% 5) ile hidrolize edildi. İlk olarak, su ile sonra doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ile yıkandı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu. Solvent uzaklaştırıldı. 2.0 g karışım elde edildi. İnce tabaka kromatografisi ile, iki maddenin varlığı kanıtlandı. Karışım ayrılması için, hekzan/EtOAc (4:1) ile silika üzerinde kolon yapıldı. İlk fraksiyon klorodiasetat **A** (0.8 gr, %40) ve ikinci fraksiyon triasetat**22** (1.0 gr, %50) elde edildi.

### 3.3.28. Epoksi furan alkol IV. İzomerden Kloro-diasetoksi furan B ve Furan triasetat I. İzomer (20) sentez yöntemi



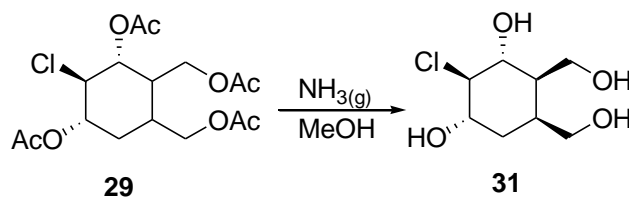
(1.3 gr 8.33 mmol) Asetoksi IV. izomer **19**, bileşik epoksi halka yukarıdaki **18** için kullanılan sentez yöntemi kullanıldı. 1.4 gr karışım elde edildi. Oluşan bileşikler kolon kromatografisi ile ayrıştırıldı. İlk fraksiyon **B** (0.6 g, %43) kristal ve renksiz, ikinci fraksiyon **20** (0.7 g, %50) renksiz sıvı olarak elde edilir

### 3.3.29. Klor-tetraasetat (**29**) sentez yöntemi



(0.73 gr 2.64 mmol) Klor-diasetat **A**, 5 ml  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$  (1/1) içerisinde çözülerek, oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Karışıma katalitik miktarda  $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$  ilave edilerek reflüks edildi. Karışım, bir gece boyunca aynı sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra, Reaksiyonun sıcaklığı oda sıcaklığına düşürüldü ve diklorometan (150 ml) ilave edilerek buzlu % 5'lik 100 ml HCl çözeltisi ile hidrolize edildi. Sonra doygun  $\text{NaHCO}_3$  ile nötrleştirildi ve bol su ile yıkandı. Organik faz  $\text{MgSO}_4$  üzerinde kurutuldu. Organik solvent uzaklaştırıldı. Elde edilen kuyu renkli karışım, silika üzerinde süzülerek renksiz sıvı klor-tetraasetat **29** elde edildi (0.85 g, %85) (GONG, 2005), (WANG, 2004).

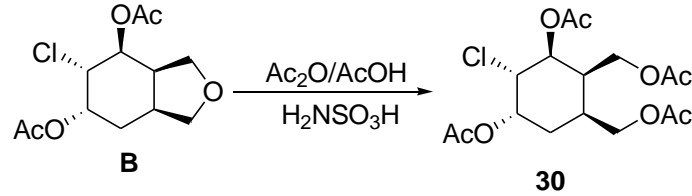
### 3.3.30. Klor-tetrol (**31**) sentez yöntemi





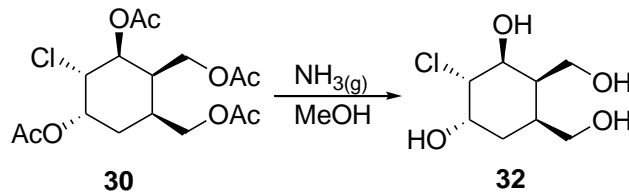
(0.57 g, 1.51 mmol) klor-tetraasetat **29**, 50 ml mutlak MeOH'da çözüldü. Yukarıdaki prosedüre göre hidroliz edildi (0.23 gr, %72) renksiz ve vizkoz **31** elde edildi.

### 3.3.31. Klor-tetraasetat (**30**) sentez yöntemi



(0.55 gr 1.99 mmol) Klor-diasetat **B**, 5 ml Ac<sub>2</sub>O/AcOH (1/1) içerisinde çözüldü ve katalitik miktarda H<sub>2</sub>NSO<sub>3</sub>H ilave edildi. **27** nolu molekülün sentezi için, **29** nolu molekülün uygulanan işlemlerin aynısı uygulandı ve elde edilen karışım, silika üzerinde süzülerek sıvı ve renksiz klor-tetraasetat **30** elde edildi( 0. 58 g,%77) (GONG, 2005), (WANG, 2004).

### 3.3.32. Klor-tetrol (**32**) sentez yöntemi



(0.53 g, 1.39 mmol) klor-tetraasetat **30**, 50 ml mutlak MeOH'da çözüldü. Manyetik olarak karışan çözelti ortamından 20 dak. süreyle NH<sub>3</sub>(g) geçirildi. Reaksiyon balonun kapağı kapatılarak oda sıcaklığında bir gece ilave olarak karıştırıldı. Sonra çözücü ve reaksiyon ortamında oluşmuş asetamit uzaklaştırılarak (0.23 gr, %79) renksiz ve vizkoz **32** elde edildi.

**Yukarıda sentezlenen 8, 11, 26, 27, 28, 31, 32 nolu bileşiklerin Alfa Glukozidaza karşı biyolojik inhibisyonları aşağıdaki metoda göre yapılmıştır.**

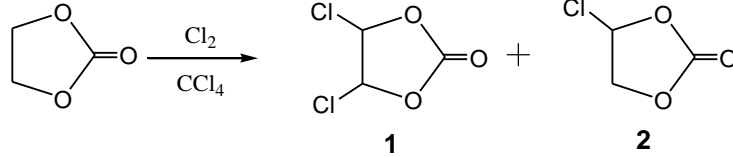
#### **Alfa Glukozidaz İnhibisyon metodu**

$\alpha$ -Glukozidaz enzimi (0,1 U), fosfat tamponu (67 mM, pH 6,8)çeşitli Konsantrasyonlarda inhibitör maddeler (0,1-40  $\mu$ M) 37°C'de 200 rpm'de inkübe edilir. Daha sonra 5  $\mu$ M paranitrofenil  $\alpha$  D-glukopiranozid (PNPG) ilave edilerek 37°C'de 200 rpm'de reaksiyon başlatılır ve 1 dakika sonra 2ml 100 mM Sodyum Karbonat eklenerek reaksiyon durdurulur ve 400 nm'de açığa çıkan paranitrofenil absorbansı ölçülür. Kontrol olarak içerisinde inhibitör madde bulunmayan karışımın 400 nm'deki absorbansı ölçülerek sentezlenen maddeler ile  $\alpha$ -Glukozidaz enziminin inhibisyon yüzdeleri ve IC50 değerleri hesaplanır..

Bu bileşikler ile ilgili biyolojik inhibisyon tablosu Bölüm 5 Sonuçlar ve Öneriler B kısmında verilmiştir.

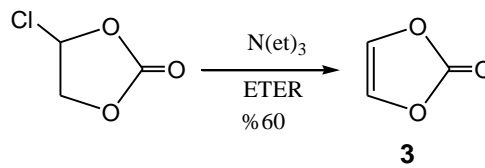
### 3.4. Deneysel Çalışmalar C Kısımı

#### 3.4.1. Dikloretilenkarbonat (1) ve monokloretilenkarbonat (2) sentez yöntemi



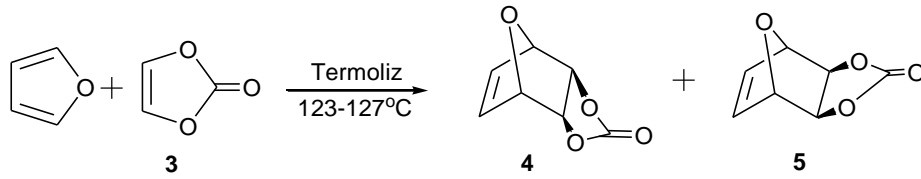
88 gr (1 mol) etilen karbonat 1 lt karbon tetra klorür içinde çözüldü. Çözelti, oda sıcaklığında 500 wattlık bir civa lambası ile yavaşça ışınlandırılırken yavaş bir hızla çözelti içinden klor gazı geçirildi. Sürekli nmr ile takip edilen reaksiyonun 5 saatte tamamladığı görüldü. Çözücü evaoperatorde (35°C, 25 mm Hg) uzaklaştırıldı. Geriye kalan klorlama ürünleri düşük basınç altında (25 mm Hg) destillenerek ilk gelen fraksiyon olan diklorür ürünü **1** 60°C de ayırdıktan sonra ana ürün olarak oluşan monokloro-etilenkarbonat **2** fraksiyonu 72-75°C de toplandı. Monokloretilenkarbonat **2** sıvı ürün olarak 86 gr elde edildi (NEWMAN, 1955).

#### 3.4.2. Vinilen karbonat (3) sentez yöntemi



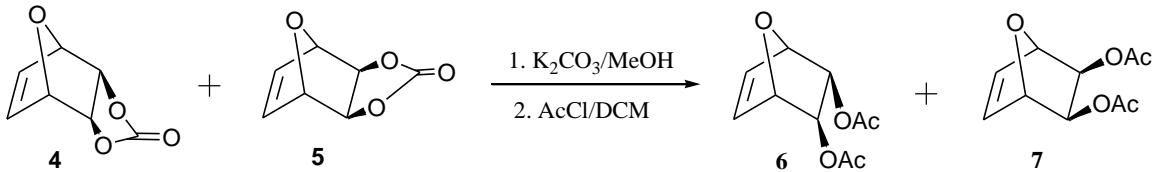
30 gr (0.24 mol) monokloretilenkarbonat **2**, 100 ml kuru eterde çözüldü. Çözeltiye 25.3 gr (0.25 mol) trietilamin 50 ml kuru eterdedeki çözeltisi eterin reflux sıcaklığında 7 saatte damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra ilaveten bir gece daha aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Bu süre sonunda oluşan katılar süzüldü. Geri kalan eterli çözeltinin çözücüsü evaoperatorde (35°C, 25 mm Hg) uçuruldu ve vakum destilasyonu yapılarak saf 12.4 gr vinilen karbonat **3** renksiz sıvı olarak elde edildi (NEWMAN, 1955).

### 3.4.3. Furan ve vinilen karbonatın diels-alder katılma reaksiyonunun sentez yöntemi



4.00 gr (58 mmol) furan ve 25 gr (290 mmol) vinilen karbonat **3** termoliz tüpünde karıştırılarak 21 saat 123-127°C de ısıtıldı. Bu süre sonunda reaksiyona girmemiş vinilen karbonat **3** destillenerek geri kazanıldı (52°C/25 mm Hg). Geri kalan katı madde kloroform-metanol içinde çözülüp adi süzgeç kağıdından süzülerek çözünmeyen polimerik safsızlıklardan ayrıldı (4.20 gr) endo- ve ekzo- katılma ürünleri karışımınının 25 gr silikajel kolon üzerinden hekzan-etil asetat (1:1) ile yürütülmesi sonucunda önden endo-katılma ürünü **4** (3 gr) tuz benzeri renksiz kristaller olarak, ardından da ekzo-katılma ürünü **5** (0.75 gr) renksiz iğnemsiz kristal olarak ayrıldı (NEWMAN, 1955).

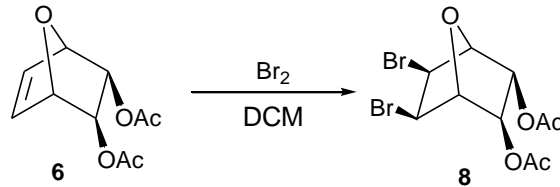
### 3.4.4. Endo-diasetat (6) ve ekzo-diasetat (7) sentez yöntemi



Siklokatılma ürünleri **4** ve **5**'in (4.62 gr, 30 mmol) 4:1 izomerik karışımı 100 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (20:1) karışımı içinde çözüldü ve daha sonra K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 gr) eklendi. Elde edilen karışım oda sıcaklığında 10 saat süreyle manyetik olarak karıştırıldı. Karışım asetik asit ile notralize edildi ve çözücüsü uçuruldu. Geride kalan maddeye Ac<sub>2</sub>O (7.35 gr, 72 mmol) ve 10 ml piridin eklendi. Karışım oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Karışım 0°C ye soğutuldu ve 70 ml % 10 HCl çözeltisi eklendi ve etil asetat (3x50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik ekstratlar doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ile (3x10 ml) yıkandı ve daha sonra da Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu. Evaoperatorde (35°C, 25 mmHg) çözücünün uzaklaştırılması ile endo ve ekzo-diasetatlar **6** ve **7**'nin karışımı elde edildi. (5.09 gr, %80). 2:1 oranında hegzan/etil asetat ile 40 gr silikajel kolonda yürütmek suretiyle ilk fraksiyon olarak renksiz kristaller endo diasetat

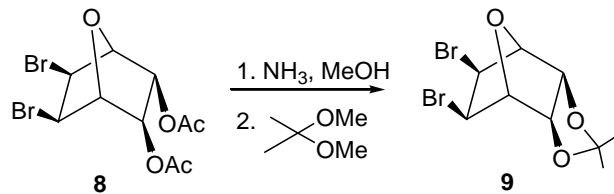
6 ve ikinci fraksiyon olarak ekzo-diasetat 7 renksiz kristaller olarak elde edildi (TROST, 1993).

### 3.4.5. Dibrom endo-diasetat (8) sentezi



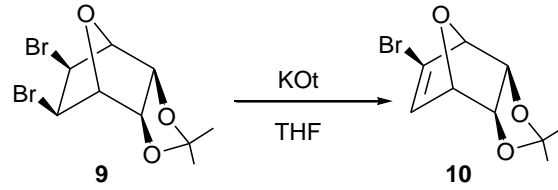
4.10 gr (11 mmol) endo-diasetat 6, 75 ml diklorometan içinde çözüldü. 100 ml diklorometanda çözülmüş 3.10 gr Br<sub>2</sub> oda sıcaklığında damla damla reaksiyon ortamına ilave edildi. 2 saatte içinde ilave işlemi bittikten sonra ilave olarak aynı sıcaklıkta 12 saat daha karıştırıldı. Düşük basınç altında (35°C, 25 mmHg) çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile kantitatif verimle (7.15 gr) dibrom-diasetat elde edildi.

### 3.4.6. Endo-dibrom ketal (9) sentez yöntemi



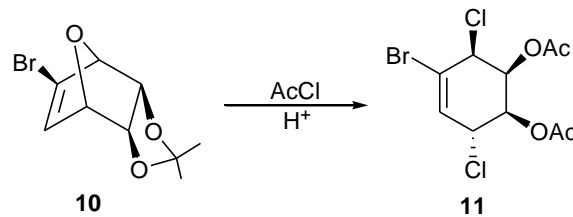
7.15 gr (19 mmol) dibrom endo-diasetat 8, 100ml mutlak MeOH'da çözüldü. Oda sıcaklığında karışan reaksiyon ortamından 2 saat boyunca NH<sub>3</sub>(g) geçirildi. 2 saat sonunda reaksiyon balonun ağzı kapatılıp 8 saat boyunca aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde çözücünün düşük basınç altında (35°C, 25 mmHg) evaoperatorde uzaklaştırılması ile geri kalan maddeye herhangi bir kimyasal işlem uygulamaksızın 10 ml 2,2-dimetoksi propanda çözünüp katalitik miktarda p-toluen sülfonik asit (80 mg) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Daha sonra çözelti karışımı DCM ile bazik Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> üzerinden süzülüp çözücünün evaoperatorde (35°C, 25 mmHg) uzaklaştırılması ile 5.4 gr sıvı madde elde edildi.

### 3.4.7. Endo-monobrom ketal (10) sentez yöntemi



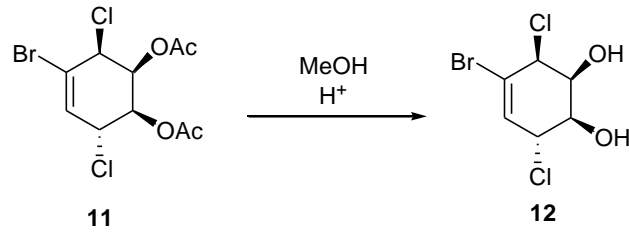
5.4 gr (16 mmol) Endo-dibrom ketal **9**, 50 ml THF içerisinde çözünüp, oda sıcaklığında 1.79 gr (16 mmol) potasyum ter-butoksit ilave edildi. Oluşan karışım 2 saat 50°C’de reflüks edildi. Reaksiyon sonunda eter (3x80 ml) ile ekstrakte edildi. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Organik faz evaoperatörde (35°C, 25 mmHg) uzaklaştırılması ile kalan madde 3,6 gr sıvı olarak elde edildi (SCHLOSSER, 2001).

### 3.4.8. 4-bromo-3,6-dichlorocyclohex-4-ene-1,2-diyl diacetate (11) sentez yöntemi



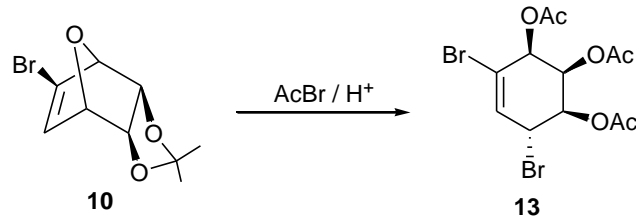
3.6 gr (14 mmol) endo-monobrom ketal **10**, 50 ml DCM içerisindeki çözeltisine 1.33 gr (17 mmol) asetil klorür ve 4 damla H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edildi. Elde edilen karışım 12 saat karıştırıldı. Asetil klorür ve HCl’nin fazlası evaoperatörde uçurulduktan sonra maddenin karışımı 4.6 gr elde edildi. Madde Hegzan/EtOAc ile 50 gr silikajel kolonda yürütmek suretiyle kolon yapıldı. ilk fraksiyon 3.4 gr **11** sıvı olarak elde edildi (BARAN, 2003).

### 3.4.9. 4-bromo-3,6-dichlorocyclohex-4-ene-1,2-diol (12) sentez yöntemi



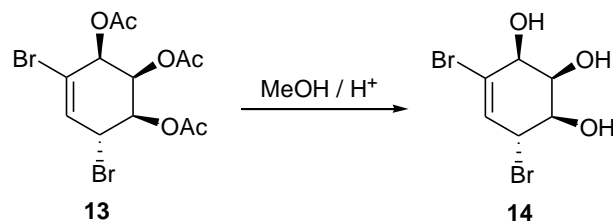
1.38 gr (4 mmol) brom diklor-diasetat **11**, 30 ml metanol içerisindeki çözeltisi 0°C'de karıştırılırken 20 dakika süre ile HCl gazı çözeltilerden geçirildi. Reaksiyon balonunun ağzı bir tıpa ile kapatılarak 12 saat karıştırıldı. Metil asetat ve ortamda kalan HCl'nin evaoperatorde uçurulması ile 4-bromo-3,6-dichlorocyclohex-4-ene-1,2-diol (**12**) 0,97 gr sıvı olarak elde edildi (BARAN, 2003)..

### 3.4.10. 4,6-dibromocyclohex-4-ene-1,2,3-triyl triasetate (13) sentez yöntemi



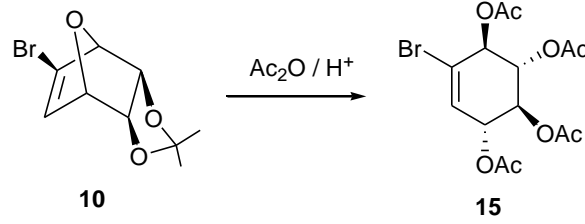
3 gr (12 mmol) endo-monobrom ketal **10**, 50 ml DCM içerisindeki çözeltisine 1.8 gr (14.4 mmol) asetil bromür ve 4 damla H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edildi. Elde edilen karışım 12 saat karıştırıldı. Asetil klorür ve HCl'nin fazlası evaoperatorde uçurulduktan sonra 3.92 gr madde sıvı olarak elde edildi.

### 3.4.11. 4,6-dibromocyclohex-4-ene-1,2,3-triol (14) sentez yöntemi



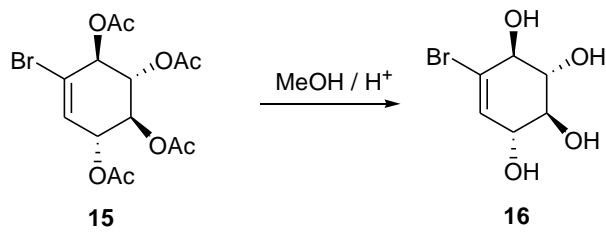
3.92 gr (9.46 mmol) dibrom diasetat **13**, 12 nolu sentez yöntemi kullanarak asetat grupları hidrolize edildi. Reaksiyon sonucu oluşan madde 2,6 gr sıvı olarak elde edildi.

### 3.4.12. 5-bromocyclohex-5-ene-1,2,3,4-tetraol tetraacetate (**15**) sentez yöntemi



3 gr (12 mmol) endo-monobrom ketal **10**, 15 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  içerisinde çözünerek 5 damla  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda 50 ml diklorometan ilave edilip  $\text{NaHCO}_3$  ile çözücü nötrleştirildi. Karışım (3x75 ml) kez su ile ekstrakte edildi. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutulup evaoperatörde uzaklaştırıldı. Geriye kalan madde 3.86 gr sıvı olarak elde edildi.

### 3.4.13. 5-bromocyclohex-5-ene-1,2,3,4-tetraol (**16**) sentez yöntemi



3.86 gr (9.8 mmol) bromo tetraasetat **15**, **12** nolu sentez yöntemi kullanarak asetat grupları hidrolize edildi. Reaksiyon sonucu oluşan madde 2,03 gr vizkoz sıvı olarak elde edildi.



**Yukarıda sentezlenen 12, 14, 16 nolu bileşiklerin Alfa Glukozidaza karşı biyolojik inhibisyonları aşağıdaki metoda göre yapılmıştır.**

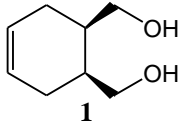
#### **Alfa Glukozidaz İnhibisyon metodu**

$\alpha$ -Glukozidaz enzimi (0,1 U), fosfat tamponu (67 mM, pH 6,8)çeşitli Konsantrasyonlarda inhibitör maddeler (1-1000  $\mu$ M) 37°C'de 200 rpm'de inkübe edilir. Daha sonra 500  $\mu$ M paranitrofenil  $\alpha$  D-glukopiranozid (PNPG) ilave edilerek 37°C'de 200 rpm'de reaksiyon başlatılır ve 1 dakika sonra 0,2 ml 1 M Sodyum Karbonat eklenerek reaksiyon durdurulur ve 400 nm'de açığa çıkan paranitrofenil absorbansı ölçülür. Kontrol olarak içerisinde inhibitör madde bulunmayan karışımın 400 nm'deki absorbansı ölçülerek sentezlenen maddeler ile  $\alpha$ -Glukozidaz enziminin inhibisyon yüzdeleri ve IC50 değerleri hesaplanır.

Bu bileşikler ile ilgili biyolojik inhibisyon tablosu, Bölüm 4 deneysel bulgular ve tartışmanın C kısmında verilmiştir.

## BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA

### 4.1. A KISMI



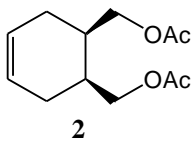
*rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclohex-4-ene-1,2-diyldimethanol: Cis-1,2,3,6-tetrahidroftalikanhidrit çıkış bileşiğinden %53 verimle 15,3 gr 1 nolu bileşik elde edildi. <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla Şekil Ek A1.1 ve Ek A2.2’de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.62 (s, 2H), 3.76-7.70 (m, 2H), 3.72-3.55 (m, 4H), 2.20-1.98 (m, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 125.6, 63.7, 37.8, 26.9.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3304.06, 3022.45, 2889.37, 2841.15, 1436.97, 1246.02, 1097.50, 1026.13, 977.91, 956.69.

Element Analiz: C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>, Hesaplanan: C, 67.57; H, 9.92 ; Bulunan: C, 67.33 ; H, 9.58.



*rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclohex-4-ene-1,2-diylbis(methylene) diacetate: 4 gr *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclohex-4-ene-1,2-diyldimethanol kullanılarak % 98 verimle 6,3 gr 2 nolu bileşik elde edildi. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla Şekil Ek A2.1 ve Ek A2.2’de verilmiştir.

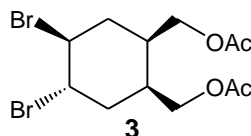
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.55 (bs, 2H, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub>), 4.03 (dd, A-part of AB-system, *J* = 11.0 Hz, and *J*=6.5 Hz, 2H, OCHH), 3.93 (dd, B-part of AB-system, *J* = 11.0 Hz,

and  $J = 7.3$  Hz, 2H, OCHH), 2.17-2.06 (m, 4H, 2CH and 2 CHH), 2.03 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.86 (dd, B-part of AB-system,  $J = 16.4$  Hz and  $J = 5.9$  Hz, 2H, CHH).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 170.7, 125.0, 64.9, 33.6, 26.5, 20.8..

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3026.31, 2956.87, 2899.01, 2845.00, 1735.93, 1438.90, 1367.53, 1226.73, 1033.85, 975.98.

Element Analiz: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>, Hesaplanan: C, 63.70; H, 8.02; Bulunan: C, 63.32 ; H, 7.84.



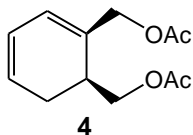
*rel*-((1*R*,2*S*,4*S*,5*S*)-4,5-Dibromocyclohexane-1,2-diyl)bis(methylene) diacetate: 10 gr *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclohex-4-ene-1,2-diylbis(methylene) diacetate kullanılarak % 94 verimle 16,06 gr 3 nolu bileşik elde edildi. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla Şekil Ek A3.1 ve Ek A3.2'de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) =  $\delta$ 4.27 (dt,  $J = 10.0$  Hz and  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.15-3.95 (m, 5H), 2.48 (dt,  $J = 14.3$  Hz and  $J = 4.2$  Hz, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.1 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 171.04, 170.99, 65.1, 62.8, 54.50, 53.4 (2C), 38.2, 35.2, 35.4, 21.2, 21.1

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2954, 2899, 1732, 1446, 1367, 1222, 1033, 979, 910, 848, 788, 744, 684, 605.

Element Analiz: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, Hesaplanan: C, 37.33; H, 4.70; Bulunan: C, 37.67; H, 5.21.



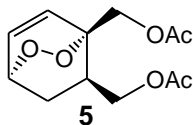
Cyclohexa-2,4-diene-1,2-diylbis(methylene) diacetate: 20 gr *rel*-((1*R*,2*S*,4*S*,5*S*)-4,5-Dibromocyclohexane-1,2-diyl)bis(methylene) diacetate kullanılarak % 48 verimle 5,6 gr 4 nolu bileşik elde edildi. <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla Şekil Ek A4.1 ve Ek A4.2’de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 6.02 (bd, *J* = 5Hz, 1H), 5.94-5.90 (m, 1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 4.63 (AB-system, *J* = 11.0 Hz, 2H), 4.09 (dd, A-part of AB-system, *J* = 10.5 Hz, and *J* = 5.4 Hz, 1H, CHH), 3.98 (dd, B-part of AB-system, *J* = 10.5 Hz and *J* = 9.1 Hz, 1H, CHH), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 170.9, 170.7, 126.2, 125.1, 124.4, 123.5, 66.6, 63.0, 32.8, 25.2, 20.9, 20.8

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3043, 2947, 2829, 1735, 1367, 1220, 1070, 1026, 974.

HRMS-ESI (m/z): [M + H]<sup>+</sup>, Hesaplanan: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> 225.11268; Bulunan: 225.10966.



*rel*-(1*R*,4*R*,7*R*)-2,3-Dioxa-bicyclo[2.2.2]oct-5-ene-1,7-diylbis(methylene)diacetate: 10 gr Cyclohexa-2,4-diene-1,2-diylbis(methylene) diacetate kullanılarak % 87 verimle 10 g 5 nolu bileşik elde edildi. Erime noktası 78-79 °C’dir. <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla Şekil Ek A5.1 ve Ek A5.2’de verilmiştir.

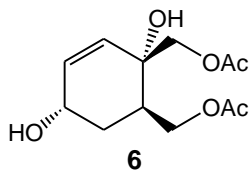
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 6.78 (dd, A-part of AB-system, *J*<sub>56</sub> = 8.5 Hz and *J*<sub>54</sub> = 5.9 Hz, 1H, H-5) 6.37 (d, B-part of AB-system, *J*<sub>65</sub> = 8.5, 1H, H-6), 4.75-4.70 (m, 1H, H-4)),

4.48 (d, A-part of AB-system,  $J_{10,10'} = 12.9$  Hz, 1H, H-10 or H-10'), 4.35 (d, B-part of AB-system,  $J_{10,10'} = 12.9$  Hz, 1H, H-10' or H-10), 3.84 (dd, A-part of AB-system,  $J_{9,9'} = 11.8$  Hz and  $J_{9,7(9',7)} = 5.9$  Hz, 1H, H-9 or H-9'), 3.69 (dd, B-part of AB-system  $J_{9,9'} = 11.8$  Hz and  $J_{9,7(9',7)} = 8.5$  Hz, 1H, H-9 or H-9'), 2.82 (m, 1H, H-7), 2.53 (ddd,  $J_{8,8'} = 13.5$  Hz,  $J = 9.4$  Hz and  $J = 3.8$  Hz, 1H, H-8 or H-8'), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (ddd,  $J_{8,8'} = 13.5$  Hz,  $J = 3.8$  Hz and  $J = 2.0$  Hz, 1H, H-8 or H-8')

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 170.9 (2C), 134.0, 129.1, 78.4, 70.9, 65.8, 63.8, 34.0, 27.1, 21.01, 20.97

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3016, 2970, 2941, 1726, 1365, 1222, 1035, 987, 956, 902, 877.

Element Analiz: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>, Hesaplanan: C, 56.24; H, 6.29. Bulunan: C, 55.92; H, 6.35.



*rel*-(1*R*,2*S*,5*S*)-2,5-Dihydroxycyclohex-3-ene-1,2-diylbismethylene) diacetate: 4 gr *rel*-(1*R*,4*R*,7*R*)-2,3-Dioxa-bicyclo[2.2.2]oct-5-ene-1,7-diylbis(methylene)diacetate kullanılarak % 88 verimle 3,5 g 6 nolu bileşik elde edildi. Erime noktası 108-110 °C'dir. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla Şekil Ek A6.1 ve Ek A6.2'de verilmiştir.

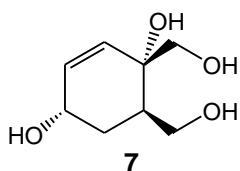
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.94 (ddd, A-part of AB-system,  $J_{4,3} = 10.0$  Hz,  $J_{4,5} = 4.1$  Hz and  $J_{4,6} = 1.0$  Hz, 1H, H-4), 5.72 (dd, B part of AB system,  $J_{3,4} = 10.0$  Hz and  $J_{3,5} = 0.6$  Hz, 1H, H-3), 4.30 (dd, A-part of AB-system,  $J_{8,8'} = 11.3$  Hz and  $J_{8,1(8',1)} = 6.0$  Hz, 1H, H-8 or H-8'), 4.25 (q,  $J_{5,4} = J_{5,4'} = J_{5,6'} = 4.1$  Hz, 1H, H-5), 4.09 (dd, B-part of AB-system,  $J_{8,8'} = 11.3$  Hz and  $J_{8,1(8',1)} = 7.0$  Hz, 1H, H-8 or H-8'), 4.11-4.04 (AB-system,  $J_{7,7'} = 11.7$  Hz, 2H, H-7 and H-7'), 3.3-2.9 (br s, 2H, -OH), 2.41 (m, 1H, H-1), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.92 (ddt, A part of AB system,  $J_{6,6'} = 14.3$  Hz,  $J_{6,5(6',5)} = 3.6$  Hz and  $J_{6,4(6',4)} = 1.0$  Hz,

1H, H-6 or H-6'), 1.82 (ddd, B-part of AB-system,  $J_{6,6'} = 14.3$  Hz,  $J = 11.1$  Hz and  $J = 4.6$  Hz, 1H, H-6 or H-6').

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =  $\delta$ 171.33, 171.31, 133.2, 131.2, 71.4, 67.1, 64.3, 63.3, 38.9, 31.7, 21.2, 21.1.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3387, 3279, 2958, 2926, 2897, 1728, 1462, 1440, 1381,1363, 1305, 1228, 1105, 1035, 1004, 977, 927, 912, 812.

Element Analiz:  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6$ , Hesaplanan: C, 55.81; H, 7.02. Bulunan: C, 55.73; H, 6.69.



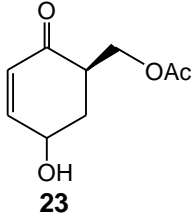
*rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-2,3-Bis(hydroxymethyl)cycloheptane-2,5-diol: 4gr *rel*-(1*R*,2*S*,5*S*)-2,5-Dihydroxycyclohex-3-ene-1,2-diyl)bismethylene) diacetate kullanılarak %96 verimle 2.62 gr 7 nolu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla Şekil Ek A7.1 ve Ek A7.2'de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) =5.83 (ddd, 1H, A-part of AB system,  $J_{3,2}=10.1$  Hz,  $J_{3,4} = 3.8$  Hz and  $J_{3,5} = 0.9$  Hz, 1H, H-3), 5.63 (dd, B-part of AB system,  $J_{3,2} = 10.1$  Hz,  $J_{2,4} = 1.0$  Hz, 1H, H-2), 4.9 (s, 4H, -OH), 4.17 (q,  $J_{4,3} = J_{4,5} = J_{4,5'} = 3.8$  Hz, 1H, H-4), 3.73 (dd, A-part of AB-system,  $J_{7,7'} = 10.8$  Hz and  $J_{7,6(7',6)} = 5.8$  Hz, 1H, H-7 or H-7'), 3.65 (dd, B-part of AB-system,  $J_{7,7'} = 10.8$  Hz and  $J_{7,6(7',6)} = 5.8$  Hz, 1H, H-7 or H-7'), 3.53-3.42 (AB-system,  $J_{8,8'} = 11.5$  Hz, 2H, H-8 and H-8'), 2.17-2.09 (m, 1H, H-6), 1.92 (ddd, A-part of AB-system,  $J = 12.9, 10.8$  and  $4.8$  Hz, 1H, H-5 or H-5'), 1.82 (ddd, B-part of AB-system,  $J = 12.9, 3.8$  and  $1.0$  Hz, 1H, H-5 or H-5');

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) =133.8, 130.7, 72.4, 65.0, 63.2, 61.5, 41.4, 31.3.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3305, 2931, 1662, 1402, 1203.58, 1043, 999, 756.

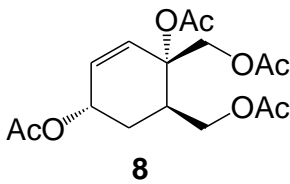
Element Analiz:  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$ , Hesaplanan: C, 55.16; H, 8.10. Bulunan: C, 55.34; H, 8.31.



((1R)-5-hydroxy-2-oxocyclohex-3-enyl)methyl acetate: 1 gr *rel*-(1R,2S,5S)-2,5-Dihydroxycyclohex-3-ene-1,2-diyl)bismethylene) diacetate kullanılarak %57 verimle 0.6 gr 23 nolu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla Şekil Ek A8.1 ve Ek A8.2'de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =7.02-6.98 (dd, 1H,  $j=3.7$ ,  $j=10$  Hz), 5.95 (d,  $j=10$ , 1H), 4.89 (bs, 1H), 4.61-4.57 (dd, 1H,  $j=4.5$ ,  $j=9.2$  Hz), 3.83 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı,  $j=6.2$ ,  $j=11$  Hz), 3.75 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı,  $j=5.1$ ,  $j=11$ , Hz), 2.77 (dt, 1H,  $j=5.5$ ,  $j=18.8$  Hz), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.93 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =200.87, 180.82, 151.19, 128.16, 62.54, 61.30, 45.80, 33.46, 25.11.



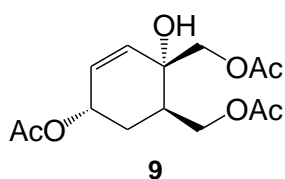
*rel*-(1S,4S,5R)-4-(Acetyloxy)-4,5-bis[(acetyloxy)methyl]cyclohex-2-en-1-yl acetate : 1 gr *rel*-(1R,2S,5S)-2,5-Dihydroxycyclohex-3-ene-1,2-diyl)bismethylene) diacetate kullanılarak %83 verimle 1.1 gr 8 no'lu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla Şekil Ek A9.1 ve Ek A9.2'de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.13 (dd, A-part of AB-system,  $J_{3,2} = 10.3$  Hz,  $J_{3,1} = 0.9$  Hz, 1H, H-3), 5.91 (dd, B-part of AB-system,  $J_{2,3} = 10.3$  Hz,  $J_{2,1} = 4.1$ , 1H, H-2), 5.23 (bq,  $J_{1,2} = J_{1,6} = J_{1,5'} = 4.1$  Hz 1H, H-1), 4.48 (d, A-part of AB-system,  $J_{8,8'} = 12.1$  Hz, 1H, H-8 or H-8') 4.23 (dd, A-part of AB-system,  $J_{7,7'} = 11.4$  Hz,  $J_{7,5} = 5.2$  Hz, 1H, H-7 or H-7'), 4.11 (d, B-part of AB-system,  $J_{8,8'} = 12.1$  Hz and, 1H, H-8 or H-8'), 3.98 (dd, B-part of AB-system,  $J_{7,7'} = 11.4$  Hz and  $J_{7,5} = 7.3$  Hz, 1H, H-7 or H-7'), 2.92 (dq,  $J = 5.0$  and 7.1 Hz, 1H, H-5), 2.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.97 (dd,  $J = 7.0$ , 4.7 Hz, 2H, H-6 and H-6').

$^{13}\text{C}$ -NMR(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 171.1, 170.9, 170.5, 170.0, 131.6, 128.6, 79.6, 65.6, 64.0, 63.0, 36.3, 28.4, 22.2, 21.5, 21.1, 21.0.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2956, 1732, 1435, 1367, 1222, 1031, 1016, 972, 941, 858, 765, 638.

Element Analiz:  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_8$ , Hesaplanan: C, 56.13; H, 6.48. Bulunan: C, 56.27; H, 6.40.



*rel*-{(1*R*,2*S*,5*S*)-5-(Acetyloxy)-2-[(acetyloxy)methyl]-2-hydroxycyclohex-3-en-1-yl}methyl acetate: 1,29 gr *rel*-(1*R*,2*S*,5*S*)-2,5-Dihydroxycyclohex-3-ene-1,2-diyl)bismethylene) diacetate kullanılarak % 80 verimle 1.2 gr 9 nolu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla Şekil Ek A10.1 ve Ek A10.2'de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 5.88 (ddd, A-part of AB-system,  $J_{4,3} = 10.3$  Hz,  $J_{4,5} = 4.1$  Hz and  $J_{4,6} = 1.2$  Hz, 1H, H-4), 5.81 (dd, B-part of AB-system,  $J_{3,4} = 10.3$  Hz,  $J_{3,5} = 0.6$

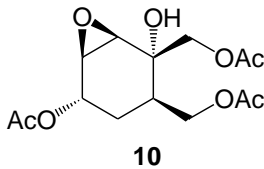


Hz, 1H, H-3), 5.23 (bq,  $J_{5,4} = J_{5,6} = J_{5,6'} = 4.1$  Hz 1H, H-5), 4.26 (dd, A-part of AB-system,  $J_{7,7'} = 11.4$  Hz and  $J_{(7,1')} = 6.2$  Hz, 1H, H-7 or H-7'), 4.12 (dd, B-part of AB-system,  $J_{7,7'} = 11.4$  Hz and  $J_{(7,1')} = 6.5$  Hz, 1H, H-7 or H-7'), 4.08 (s, 2H, H-8 and H-8'), 2.42-2.34 (m, 1H, H-1), 2.28 (s, 1H, OH), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 3H, 1.90 (ddd, A-part of AB-system,  $J = 14.6, 4.1$  and  $1.2$  Hz, 1H, H-6 or H-6'), 1.85 (ddd,  $J = 14.6, 11.4$  and  $4.7$  Hz, 1H, H-6 or H-6').

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 171.2, 171.1, 170.8, 135.4, 127.2, 71.4, 67.0, 65.7, 64.0, 39.2, 28.6, 21.5, 21.2, 21.1.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3464, 3240, 3151, 2966, 1732, 1693, 1525, 1487, 1367, 1230, 1211, 1020, 976.

Element Analiz: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>, Hesaplanan: C, 55.99; H, 6.71. Bulunan: C, 55.81; H, 6.64.



*rel*-((1*R*,2*S*,3*R*,5*S*,6*R*)-5-Acetoxy-2-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis-(methylene) diacetate: 6.35 gr *rel*-{(1*R*,2*S*,5*S*)-5-(Acetyloxy)-2-[(acetyloxy)methyl]-2-hydroxycyclohex-3-en-1-yl}methyl acetate kullanılarak %7 verimle 470mg 10 nolu bileşik elde edildi. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla Şekil Ek A11.1 ve Ek A11.2'de verilmiştir.

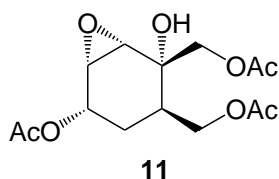
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.15 (ddd,  $J_{5,4} = 11.0$  Hz,  $J_{5,4'} = 5.7$  Hz and  $J_{5,6} = 1.6$  Hz, 1H, H-5), 4.25 (d, A-part of AB system,  $J_{7,7'} = 11.6$  Hz, 1H, H-7 or H-7'), 4.27 (dd, A-part of AB-system,  $J_{8,8'} = 11.4$  Hz and  $J_{8,3} = 5.7$  Hz, 1H, H-8 or H-8'), 4.17 (dd, B-part of AB-

system,  $J_{7,7'} = 11.6$  Hz, 1H, H-7 or H-7'), 3.91 (dd, B-part of AB-system,  $J_{8,8'} = 11.4$  Hz and  $J_{8,3} = 7.0$  Hz, H-8 or H-8'), 3.53 (bdt,  $J_{6,1} = 4.0$ , and  $J_{6,5} = J_{6,4} = 1.6$  Hz, 1H, H-6), 3.36 (d,  $J_{1,6} = 4.0$  Hz, 1H, H-1), 2.70 (bs, 1H, -OH), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.84-1.65 (m, 2H), 1.56 (dd,  $J_{4,4'} = 12.7$  Hz and  $J_{4,5} = 11.0$  Hz, 1H, H-4 or H-4').

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 171.1, 170.9, 170.7, 70.2, 68.4, 67.0, 63.8, 59.4, 56.3, 38.4, 22.8, 21.3, 21.2, 21.1.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3466, 2947, 1732, 1433, 1367, 1226, 1028, 979, 912, 815, 734, 702.

Element Analiz: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>, Hesaplanan: C, 53.16; H, 6.37. Bulunan: C, 53.20; H, 6.25.



*rel*-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-5-Acetoxy-2-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis-(methylene) diacetate: 6.35 g *rel*-{(1*R*,2*S*,5*S*)-5-(Acetyloxy)-2-[(acetyloxy)methyl]-2-hydroxycyclohex-3-en-1-yl}methyl acetate kullanılarak %75 verimle 5.01 gr 11 nolu bileşik elde edildi. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek A12.1 ve Ek A12.2'de verilmiştir.

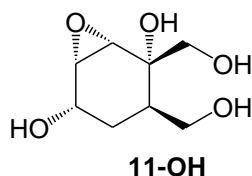
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.18 (dt,  $J = 5.0$  and  $3.6$  Hz, 1H, H-5), 4.25 (dd, A-part of AB-system,  $J_{8,8'} = 11.4$  Hz and  $J_{8,3} = 5.2$  Hz, 1H, H-8 or H-8'), 4.23 (d, A-part of AB system,  $J_{7,7'} = 11.6$  Hz, 1H, H-7 or H-7'), 4.21 (AB-system,  $J_{7,7'} = 12.0$  Hz, 2H, H-7 and H-7'), 4.02 (dd, B-part of AB-system,  $J_{8,8'} = 11.4$  Hz and  $J_{8,3} = 6.7$  Hz, H-8 or H-8'), 3.61 (t,  $J_{6,1} = J_{6,5} = 4.1$ , 1H, H-6), 3.31 (d,  $J_{1,6} = 4.1$  Hz, 1H, H-1), 2.70-2.80 (bs, 1H, -OH), 2.33-2.24 (m, 1H,

H-3), 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.119 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.84-1.65 (m, 2H, H-4 and H-4').

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 171.0, 170.94, 170.90, 70.9, 66.4, 65.9, 63.3, 57.6, 55.3, 37.7, 27.4, 21.2, 21.15, 21.1.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3468, 2958, 1732, 1433, 1369, 1226, 1028, 910, 875.

Element Analiz: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>, Hesaplanan: C, 53.16; H, 6.37. Bulunan: C, 53.58; H, 6.31.



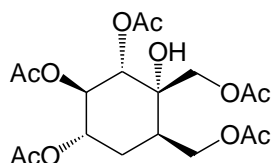
*rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-2,3-Bis(hydroxymethyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,5-diol: 0.30 gr  
*rel*-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-5-Acetoxy-2-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis-(methylene) diacetate kullanılarak %86 verimle 0.15 gr 11-OH nolu bileşik elde edilmiştir. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek A13.1 ve Ek A13.2’de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 4.06 (m, 1H), 3.57-3.39 (m, 3H), 3.34 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-6), 3.24 (dd, B-part of AB-system, *J* = 11.0 and *J* = 8.0 Hz, 1H, H-8 or H-8'), 3.15 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-1), 1.70-1.60 (m, 1H, H-3), 1.59-1.45 (m, 1H, H-4 or H-4'), 1.42-1.37 (m, 1H, H-4 or H-4');

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 72.6, 62.9 (2C), 60.5, 58.5, 57.2, 38.7, 29.5.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3331, 3298, 3286, 2933, 1406, 1332, 1257, 1031.

Element Analiz: C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>, Hesaplanan: C, 50.52; H, 7.42. Bulunan: C, 50.16; H, 7.07.



12

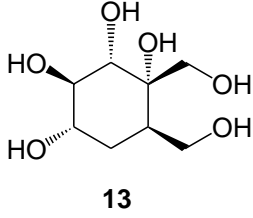
*rel*-(1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4,5-Bis(acetoxymethyl)-4-hydroxycyclohexane-1,2,3-triyl triacetate: 0.57 gr *rel*-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-5-Acetoxy-2-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis-(methylene) diacetate kullanılarak % 80 verimle 0,6 gr 12 nolu bileşik elde edildi. Erime noktası 132-135 °C'dir <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek A14.1 ve Ek A14.2'de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.51 (d,  $J_{3,4} = 9.9$  Hz, 1H, H-3), 5.40 (t,  $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.9$  Hz, 1H, H-4), 5.20 (ddd,  $J_{5,6} = 11.7$  Hz,  $J_{5,4} = 9.9$  Hz, and  $J_{5,6'} = 5.3$  Hz, 1H, H-5), 4.65 (d, A-part of AB-system,  $J_{8,8'} = 11.7$  Hz, 1H, H-8 or H-8'), 4.56, (d, B-part of AB-system,  $J_{8,8'} = 11.7$  Hz, 1H, H-8 or H-8'), 4.33 (dd, A-part of AB-system,  $J_{7,7'} = 12.0$  Hz and  $J_{7,1} = 5.9$  Hz, 1H, H-7 or H-7'), 4.20 (dd, B-part of AB-system,  $J_{7,7'} = 12.0$  Hz and  $J_{7,1} = 5.0$  Hz, 1H, H-7 or H-7'), 3.27 (m, 1H, H-1), 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.16-2.08 (m, 1H, H-6 or H-6'), 1.87-1.75 (m, 1H, H-6 or H-6').

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 170.5, 170.28, 170.23, 169.9 (2C), 169.8, 84.2, 72.6, 70.0, 69.8, 63.4, 63.1, 37.0, 28.7, 21.9, 21.1 (2C), 20.9, 20.83, 20.76;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2970, 1737, 1433, 1367, 1217, 1029, 952, 898, 864, 734 700, 640.

Element Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>12</sub>, Hesaplanan: C, 52.17; H, 6.13. Bulunan: C, 52.12, H, 6.08.



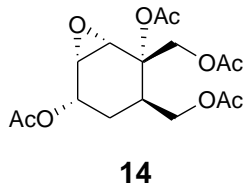
*rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-1,6-Bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol: 1 gr *rel*-(1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4,5-Bis(acetoxymethyl)-4-hydroxycyclohexane-1,2,3-triyl triacetate kullanılarak %93 verimle 0.47 gr 13 nolu bileşik elde edildi. Erime noktası 195-198 °C'dir. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek A15.1 ve Ek A15.2'de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 4.65 (bs, 6H, OH), 3.59-3.22 (m, 7H), 1.93 (m, 1H, H-5), 1.79 (ddd, 1H, *J*<sub>6,6'</sub>=12.2 Hz, *J* = 5.3 and 2.8 Hz, 1H, H-6 or H-6'), 1.59 (dt, *J*<sub>6,6'</sub> = 12.2 Hz and *J* = 4.4Hz, 1H, H-6 or H-6').

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 76.3, 76.1, 72.9, 69.2, 64.8, 60.3, 41.3, 28.6.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3446, 3342, 3155, 2956, 2927, 2893, 1384, 1363, 1327, 1151, 1089, 1058, 1033, 1014, 975, 941.

Element Analiz: C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>, Hesaplanan: C, 46.15; H, 7.75. Bulunan: C, 46.01; H, 7.78.



*rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-2,5-Acetoxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diylbis(methylene) diacetate: 1.2 gr *rel*-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-5-Acetoxy-2-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis- (methylene) diacetate kullanılarak %74 verimle 1 gr 14 nolu bileşik elde edilmiştir.

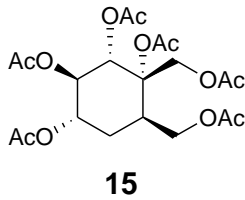
Erime noktası 85-88 °C'dir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek A16.1 ve Ek A16.2'de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.20 (dt,  $J_{5,4} = J_{5,4'} = 7.3$  Hz and  $J_{5,6} = 2.9$ , 1H, H-5), 4.97 (d, A-part of AB system,  $J_{7,7'} = 12.3$  Hz, 1H, H-7 or H-7'), 4.18 (dd, A-part of AB-system,  $J_{8,8'} = 11.4$  Hz and  $J_{8,3} = 5.3$  Hz, 1H, H-8 or H-8'), 4.16 (d, B-part of AB system,  $J_{7,7'} = 12.3$  Hz, 1H, H-7 or H-7'), 3.97 (dd, B-part of AB-system,  $J_{8,8'} = 11.4$  Hz and  $J_{8',3} = 7.9$  Hz, 1H, H-8 or H-8'), 3.67 (d,  $J_{1,6} = 3.5$  Hz, 1H, H-1), 3.54 (dd  $J_{6,1} = 3.5$  Hz and  $J_{6,5} = 2.9$  Hz, 1H, H-6), 2.41-2.49 (m, 1H, H-3), 2.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.76-1.84 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.9 (2C), 170.3 (2C), 78.2, 67.1, 62.6, 62.4, 54.7, 54.5, 37.5, 24.3, 21.7, 21.3, 21.1, 21.0.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2947, 2852, 1733, 1435, 1367, 1222, 1031, 906, 873, 815, 734.

Element Analiz:  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_9$ , Hesaplanan: C, 53.63; H, 6.19. Bulunan: C, 53.58, H, 5.96.



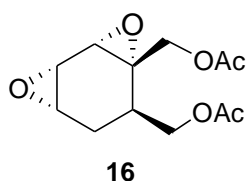
*rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-1,6-Bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetrayl tetraacetate: 3.0 gr *rel*-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-5-Acetoxy-2-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis-(methylene) diacetate kullanılarak % 75 verimle 3.28 gr 15 nolu bileşik elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek A17.1 ve Ek A17.2'de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.51 (d,  $J_{3,4} = 9.9$  Hz, 1H, H-3), 5.40 (t,  $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.9$  Hz, 1H, H-4), 5.20 (ddd,  $J_{5,6} = 11.7$  Hz,  $J_{5,4} = 9.9$  Hz, and  $J_{5,6'} = 5.3$  Hz, 1H, H-5), 4.65 (d, A-part of AB-system,  $J_{8,8'} = 11.7$  Hz, 1H, H-8 or H-8'), 4.56 (d, B-part of AB-system,  $J_{8,8'} = 11.7$  Hz, 1H, H-8 or H-8'), 4.33 (dd, A-part of AB-system,  $J_{7,7'} = 12.0$  Hz and  $J_{7,1} = 5.9$  Hz, 1H, H-7 or H-7'), 4.20 (dd, B-part of AB-system,  $J_{7,7'} = 12.0$  Hz and  $J_{7,1} = 5.0$  Hz, 1H, H-7 or H-7'), 3.27 (m, 1H, H-1), 2.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.14 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.16-2.08 (m, 1H, H-6 or H-6'), 1.87-1.75 (m, 1H, H-6 or H-6').

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.5, 170.28, 170.23, 169.9 (2C), 169.8, 84.2, 72.6, 70.0, 69.8, 63.4, 63.1, 37.0, 28.7, 21.9, 21.1 (2C), 20.9, 20.83, 20.76.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2970, 1737, 1433, 1367, 1217, 1029, 952, 898, 864, 734 700, 640.

Element Analiz:  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_{12}$ , Hesaplanan: C, 52.17; H, 6.13. Bulunan: C, 52.12, H, 6.08.



*rel*-(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,7*S*)-{4-[(Acetyloxy)methyl]-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0<sup>2,4</sup>]oct-5-yl}methyl acetate: 5 gr *rel*-(1*R*,4*R*,7*R*)-2,3-Dioxa-bicyclo[2.2.2]oct-5-ene-1,7-diybis(methylene)diacetate kullanılarak % 80 verimle 4 gr 16 nolu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek A18.1 ve Ek A18.2'de verilmiştir.

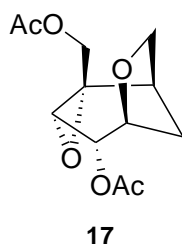
$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 4.53 (d,  $J_{7,7'} = 12.6$  Hz, 1H, H-8 or H-8'), 4.24 (dd, A-part of AB system,  $J_{7,7'} = 11.6$  Hz and  $J_{7,6} = 5.8$  Hz, 1H, H-7 or H-7'), 4.17 (dd, B-part of AB

system,  $J_{7,7'} = 11.6$  Hz and  $J_{7,6} = 5.3$  Hz, 1H, H-7 or H-7'), 3.94 (d,  $J_{8,8'} = 12.6$  Hz, 1H, H-8 or H-8'), 3.39 (d, A-part of AB-system,  $J_{2,3} = 2.6$  Hz, 1H, H-2), 3.31 (dd, B-part of AB-system  $J_{3,4} = 4.1$  Hz and  $J_{3,2} = 2.6$  Hz, 1H, H-3), 3.03 (dt, 1H,  $J = 5.6, 3.8$  Hz, 1H, H-5), 2.5-2.42 (m, 1H, H-6), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.94-1.88 (m, 2H, H-5 and H-5');

<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 171.0, 170.7, 65.3, 64.5, 57.3, 51.6, 48.0, 46.3, 33.1, 24.5, 21.2, 21.0.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2956, 1735, 1431, 1365, 1224, 1103, 1029, 975.

Element Analiz: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>, Hesaplanan: C, 56.24; H, 6.29. Bulunan: C, 56.27; H, 6.40.



*rel*-((1*R*,2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-Acetoxy-3,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-2-yl)methyl acetate: 3 gr *rel*-(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,7*S*)-{4-[(Acetyloxy)methyl]-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0<sup>2,4</sup>]oct-5-yl}methyl acetate kullanılarak %30 verimle 0.9 gr 17 nolu bileşik elde edilmiştir. Erime noktası 92-94 °C'dir. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek A19.1 ve Ek A19.2'de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 4.73 (ddd,  $J = 4.2, 2.8, 1.5$  Hz, 1H, H-5), 4.53 (d, A-part of AB-system,  $J = 12.5$  Hz, 1H, H-10), 4.06 (dt,  $J = 6.2$  and  $2.1$  Hz, 1H, H-6), 3.98 (dd, A-part of AB-system,  $J = 8.4$  and  $0.9$  Hz, 1H, H-8<sub>endo</sub>), 3.96 (d, B-part of AB-system,  $J = 12.5$  Hz, 1H, H-10'), 3.80 (dd, B-part of AB-system,  $J = 8.4, 3.9$  Hz, 1H, H-8<sub>exo</sub>), 3.33 (ddd,  $J =$

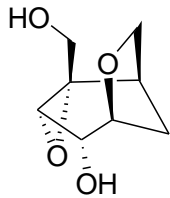


4.1, 1.9, 0.6 Hz, 1H, H-4), 2.74 (bt,  $J = 4.1$  Hz, 1H, H-1), 2.31 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H, H-9<sub>endo</sub>), 1.58 (dddd,  $J = 12.1, 6.1, 4.4, 1.5$  Hz, 1H, H-9<sub>exo</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 170.8, 170.3, 74.5, 70.0, 69.9, 64.1, 60.0, 52.7, 35.6, 27.4, 21.0, 20.96; Gated decoupled <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) only one bond C-H couplings are given  $\delta$ 170.8 (s), 170.3 (s), 74.5 (t,  $^1J = 157.0$  Hz), 70.0 (d,  $^1J = 150.0$  Hz) 69.9 (t,  $^1J = 149.0$  Hz), 64.1 (t,  $^1J = 148.0$  Hz), 60.0 (s), 52.7 (d,  $^1J = 184.0$  Hz), 35.6 (d,  $^1J = 141.0$  Hz), 27.4 (t,  $^1J = 136.2$  Hz), 21.0 (q,  $^1J = 129.8$  Hz), 20.96 (q,  $^1J = 128.8$  Hz);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3001, 2962, 2949, 2879, 1745, 1726, 1433, 1367, 1232,1220, 1197, 1095, 1031, 1006, 974, 883.

Element Analiz: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>, Hesaplanan: C, 56.24; H, 6.29. Bulunan: C, 56.08; H, 6.35.



**17-OH**

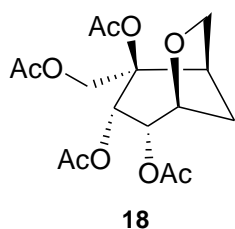
*rel*-(1*R*,2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(Hydroxymethyl)-3,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-5-ol: 0.27 gr *rel*-((1*R*,2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-Acetoxy-3,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-2-yl)methyl acetate kullanılarak %79 verimle 0.14 gr 17-OH bileşiği elde edilmiştir. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek A20.1 ve Ek A20.2’de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 3.84-3.75 (m, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.35 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.62 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 1.97 (bd,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 1.41-1.34 (m, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 76.6, 69.5, 67.6, 63.3, 61.4, 54.7, 34.5, 26.1;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3327, 3313, 3300, 2941, 2883, 1558, 1435, 1332, 1288, 1253, 1116, 1097, 1045, 1024, 993.

Element Analiz:  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$ , Hesaplanan: C, 55.81; H, 7.02. Bulunan: C, 55.39; H, 6.57.



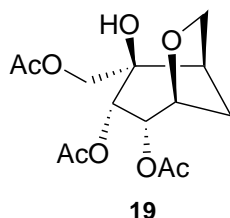
*rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(Acetoxymethyl)-6-oxabicyclo[3.2.1]octane-2,3,4-triyl tri-acetate: 3 gr *rel*-(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,7*S*)-{4-[(Acetyloxy)methyl]-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.<sup>2,4</sup>]oct-5-yl}methyl acetate kullanılarak %10 verimle 0.42 gr 18 nolu bileşik elde edilmiştir. Erime noktası 97-99 °C'dir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek A21.1 ve Ek A21.2'de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.38 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H, H-3), 5.27 (dt,  $J$  = 5.0, 1.2 Hz, 1H, H-4), 5.17 (d, A-part of AB-system,  $J$  = 12.7 Hz, 1H, H-9), 4.56 (d, B-part of AB-system,  $J$  = 12.7 Hz, 1H, H-9'), 4.27 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H, H-5), 4.11 (bd, A-part of AB-system,  $J$  = 9.1, 1H, H-7<sub>endo</sub>), 3.77 (dd, B-part of AB-system,  $J$  = 9.1 and 4.5 Hz, 1H, H-7<sub>exo</sub>), 3.31 (bt,  $J$  = 4.5 Hz, 1H, H-1), 2.22 (bd, A-part of AB-system,  $J$  = 13.2 Hz, 1H, H-8<sub>endo</sub>), 2.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.85 (ddt,  $J$  = 13.2, 5.1 and 1.2 Hz, 1H, H-8<sub>exo</sub>);

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.4, 169.9, 169.8, 169.5, 84.3, 74.1, 71.7, 70.2, 68.7, 62.4, 40.3, 28.6, 22.2, 21.11, 21.07, 20.8;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2970, 2893, 1737, 1456, 1435, 1367, 1218, 1055, 1039, 952, 894, 813, 777, 734, 705, 638.

Element Analiz:  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_9$ , Hesaplanan: C, 53.63; H, 6.19. Bulunan: C, 53.79; H, 6.34.



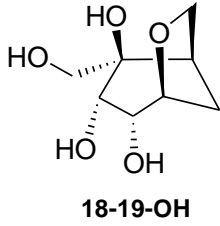
*rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(Acetoxymethyl)-2-hydroxy-6-oxabicyclo[3.2.1]octane-3,4-diyl diacetate: 3 gr *rel*-(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,7*S*)-{4-[(Acetyloxy)methyl]-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0<sup>2,4</sup>]oct-5-yl}methyl acetate kullanılarak %19 verimle 0.71 gr 19 nolu bileşik elde edilmiştir. Erime noktası 174-176 °C'dir. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek A22.1 ve Ek A22.2'de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.25 (dt,  $J = 5.2, 1.2$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.15 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, H-3), 4.45 (d, A-part of AB-system  $J = 12.3$  Hz, 1H, H-9), 4.35 (d, B-part of AB-system,  $J = 12.3$  Hz, 1H, H-9'), 4.27 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H, H-5), 4.23 (bd,  $J = 8.8$  Hz, 1H, H-7<sub>endo</sub>), 3.75 (dd,  $J = 8.8$  and 4.4 Hz, 1H, H-7<sub>exo</sub>), 3.4-3.0 (1H, -OH), 2.55 (bt,  $J = 4.4$  Hz, 1H, H-1), 2.15 (bd, A-part of AB-system,  $J = 13.0$  Hz, 1H, H-8<sub>endo</sub>), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.81 (dddd,  $J = 13.0, 5.2, 4.4, 1.2$  Hz, 1H, H-8<sub>exo</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 171.5, 171.0, 169.7, 75.2, 74.6, 74.2, 70.0, 68.7, 66.5, 42.1, 28.9, 21.1, (2C), 21.0;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3481, 2972, 2900, 1735, 1716, 1373, 1232, 1217, 1195, 1134, 1056, 1037, 883.

Element Analiz: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>, Hesaplanan: C, 53.16; H, 6.37. Bulunan: C, 53.49; H, 6.31.



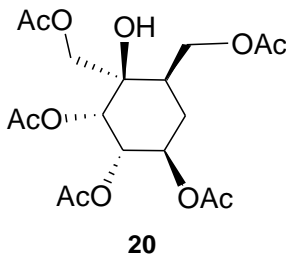
*rel*-(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(Hydroxymethyl)-6-oxabicyclo[3.2.1]octane-2,3,4-triol: 0.33 gr *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(Acetoxymethyl)-6-oxabicyclo[3.2.1]octane-2,3,4-triyl tri-acetate kullanılarak %92 verimle 0.18 gr 18-19-OH nolu bileşik elde edildi. Erime noktası 256-258 °C'dir. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek A23.1 ve A23.2'de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 4.6 (bs, 4H, OH), 4.09 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-4), 3.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-4), 3.72 (m, 2H), 3.53 (m, 3H), 2.35 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-1), 1.98 (bd, *J*=12.9 Hz, 1H, H-8), 1.53 (dt, *J* = 12.9, 5.3 Hz, 1H, H-8').

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 77.1, 76.7, 73.3, 70.5, 68.2, 63.4, 40.3, 27.5;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3334, 3213, 2937, 2893, 1392, 1350, 1323, 1251, 1060, 1033, 977.

Element Analiz: C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>, Hesaplanan: C, 50.52; H, 7.42. Bulunan: C, 50.16; H, 7.33.



*rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4,5-Bis(acetoxymethyl)-4-hydroxycyclohexane-1,2,3-triyl triacetate: 3 gr *rel*-(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,7*S*)-{4-[(Acetyloxy)methyl]-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0<sup>2,4</sup>]oct-5-yl}methyl

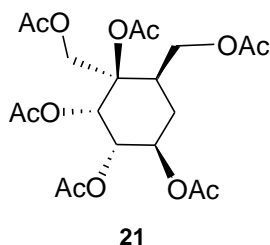
acetate kullanılarak %29 verimle 1.41 gr 19 nolu bileşik elde edilmiştir. *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1,6-Bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetrayl tetraacetate. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek A24.1 ve Ek A24.2’de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.33 (bd, A-part of AB-system, *J*=3.1 Hz, 1H, H-3), 5.26 (bdd, B-part of AB-system *J*= 10.5 and 3.2 Hz, 1H, H-2), 5.08 (b dt, *J*= 10.5 and 5.1 Hz, H-1), 4.21 (dd, A-part of AB-system, *J*= 11.5 and 6.4 Hz, 1H, CH-CHH-O), 4.17 (d, A-part of AB-system *J* = 12.0 Hz, 1H, O-CHH), 4.14 (d, B-part of AB-system, *J*=12.0 Hz, 1H, O-CHH), 3.98 (dd, B-part of AB-system, *J*=11.5, 5.9 Hz, 1H, HC-CHH-O), 3.41 (bs, 1H, OH), 2.25-2.15 (m, 1H, H-5), 2.12-1.98 (m, 1H, CHH), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 2 × CH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.69 (q, B-part of AB-system, *J* = 12.3 Hz, 1H, CHH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 171.6, 170.9, 170.8, 170.7, 169.7, 73.9, 71.1, 70.3, 69.2, 67.0, 63.5, 36.9, 28.4, 21.3, 21.2, 21.0, 20.99, 20.9.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3462 3441, 2966, 1730, 1456, 1433, 1365, 1220, 1178, 1076, 1028, 987.

Element Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>11</sub>, Hesaplanan: C, 51.67; H, 6.26. Bulunan: C, 51.98; H, 6.55.



*rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1,6-Bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetrayl tetraacetate: 1 gr  
*rel*-((1*R*,2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-Acetoxy-3,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-2-yl)methyl acetate

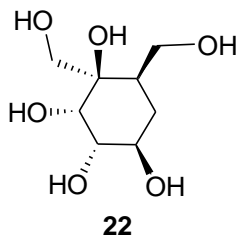
kullanılarak %80 verimle 1.02 gr 21 nolu bileşik elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek A25.1 ve Ek A25.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  (ppm) = 5.97 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H, H-2), 5.2-5.03 (m, 2H, H-3 and H-4), 4.78 (d, A-part of AB-system,  $J=12.3$  Hz, 1H, OCHH), 4.34 (d, B-part of AB-system,  $J=12.3$  Hz, 1H, OCHH), 4.26 (dd, A-part of AB-system,  $J= 11.4$  and 5.3 Hz, 1H, HCCHH-O), 3.96 (dd, B-part of AB-system,  $J= 11.4$  and 8.0 Hz, 1H, HCCHH-O), 2.56-2.40 (m, 1H, H-6), 2.19-2.1 (H-5), 2.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.64-1.50 (m, 1H, H-5’).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.91, 170.6, 170.19, 170.15, 169.3, 169.27, 81.7, 70.4, 69.25, 68.9, 63.5, 63.3, 37.9, 28.6, 21.8, 21.3, 21.1, 20.95, 20.9, 20.86;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2966, 1737, 1367, 1209, 1078, 1031, 902.

Element Analiz:  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_{12}$ , Hesaplanan: C, 52.17; H, 6.13. Bulunan: C, 52.19; H, 6.25.



*rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1,6-Bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol: 1.5 gr *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1,6-Bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol tetraacetate kullanılarak %89 verimle 0.60 gr 22 nolu bileşik elde edildi. . Erime noktası 176-179 °C’dir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek A26.1 ve Ek A26.2’de verilmiştir.

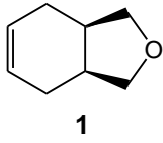
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.67 (s, 6H, OH), 3.72 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H, H-2), 3.67-3.49 (m, 5H), 3.39 (dd,  $J = 11.4$  and  $6.2$  Hz, 1H, CHCHHOH), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.35 (dt,  $J=13.5$  and  $11.1$  Hz, 1H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 110.0, 76.2, 73.0, 69.2, 65.0, 61.5, 37.6, 31.0.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3296, 2935, 2899, 1643, 1415, 1301, 1244, 1060, 1028.

Element Analiz:  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_6$ , Hesaplanan: C, 46.15; H, 7.75. Bulunan: C, 46.11; H, 7.77.

## 4.2. B KISMI



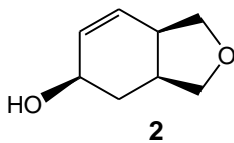
1,3,3a,4,7,7a-hexahydroisobenzofuran: 15 gr *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclohex-4-ene-1,2-diyldimethanol kullanılarak % 91 verimle 12 gr 1 nolu bileşik elde edildi. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B1.1 ve B1.2’de verilmiştir.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.69 (s, 2H), 3.89 (dd, A-part of AB-system, *J* ) 7.5 and 6.4 Hz, 2H), 3.54 (dd, B-part of AB-system, *J* ) 7.5 and 5.6Hz, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.95 (dd, *J* ) 16.0 and 3.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 124.9, 73.1, 35.3, 24.1.

<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 124.9, 73.1, 35.3, 24.1.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3025, 2927, 2857, 1485, 1437, 1377, 1309, 1209, 1189, 1175, 1120, 1088, 1055, 1019, 968, 951, 899.

Element Analiz: C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O, Hesaplanan: C, 77.38; H, 9.74; Bulunan: C, 77.40; H, 9.70.



(3a*S*,5*R*,7a*R*)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-ol: 7.0 gr 1,3,3a,4,7,7a-hexahydroisobenzofuran kullanılarak %47 verimle 3.4 gr 2 nolu bileşik elde edildi. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B2.1 ve B2.2’de verilmiştir.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.93 (ddd, 1H, *J*=10.0, 3.8, 1.8Hz), 5.79 (ddd, 1H, *J*=10.0, 3.8, 0.9Hz), 4.23 (dd, 1H, *J*=9.0, 4.4Hz), 3.98 (t, 1H, *J*=8.0Hz), 3.60 (dd, 1H, *J*=8.3,

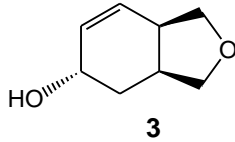


4.6Hz), 3.49 (dd, 1H, J=8.3, 6.7Hz), 2.84-2.74 (m,1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 1.87 (ddd, 1H, J=13.5, 8.5, 4.4Hz), 1.76 (ddd, 1H, J=13.5, 10.9, 5.0Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =130.53, 129.88, 72.93, 72.64, 63.38, 38.86, 33.79, 32.52.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3225, 3188, 2962, 2842, 2374, 2154, 1487, 1413, 1322, 1281, 1145, 1012, 918, 849, 823, 738, 670, 626, 587.

Element Analiz:  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ , Hesaplanan: C, 68.54; H, 8.63; Bulunan: C, 68.40; H, 8.96.



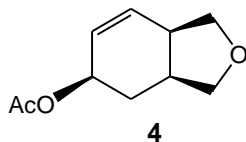
(3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-ol: 7.0 gr 1,3,3a,4,7,7a-hexahydroisobenzofuran kullanılarak %43 verimle 3.1 gr 3 nolu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B3.1 ve B3.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.84 (ddd,1H, J=10.2, 3.0, 1.8Hz), 5.71 (ddd, 1H, J=10.2, 4.1, 2.1), 4.28 (ddd, 1H, J=9.4, 5.0, 2.0Hz), 3.98 (t, 1H, J=8.2Hz), 3.96 (dd, 1H, J=8.5, 6.4Hz), 3.70 (dd, 1H, J=8.8, 2.6Hz), 3.51 (t, 1H, J=8.2 Hz), 2.70 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.98 (dtd, 1H, J=12.3, 5.0, 1.2Hz), 1.52 (td, 1H, J=12.3, 9.4Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =133.3, 127.4, 74.4, 72.5, 66.9, 38.9, 36.5, 34.8.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3312, 3278, 2896, 2845, 2348, 2242, 1451, 1429, 1384, 1274, 1085, 1021, 952, 819, 728, 650, 627, 590.

Element Analiz:  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ , Hesaplanan: C, 68.54; H, 8.63; Bulunan: C, 68.92; H, 8.36.



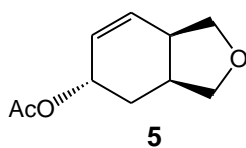
(3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-yl acetate: 3 gr (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-ol kullanılarak % 97 verimle 2.9 gr 4 nolu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B4.1 ve B4.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.82 (m, 2H), 5.17 (dd, 1H,  $J=7.6, 4.5$  Hz), 3.92 (dd, 2H,  $J=16.2, 8.2$  Hz), 3.53 (dd, 1H,  $J=8.7, 4.3$  Hz), 3.41 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz), 2.74 (dd, 1H,  $J=15.2, 7.6$  Hz), 2.52 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.63 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.45, 131.38, 126.18, 72.76, 72.06, 65.84, 38.57, 33.50, 28.90, 21.13.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3033, 2936, 2862, 1735, 1438, 1372, 1242, 1174, 1043, 1018, 951, 905, 748, 610, 471.

Element Analiz:  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ , Hesaplanan: C, 65.91; H, 7.74; Bulunan: C, 65.52; H, 7.95.



(3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-yl: 3 gr (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-ol kullanılarak % 86 verimle 2.60 gr 5 nolu bileşi elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B5.1 ve B5.2’de verilmiştir.

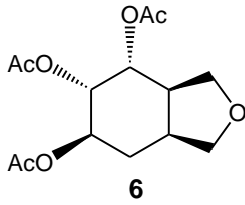
$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.71 (m, 2H), 5.26 (m, 1H), 3.92 (t, 1H, AB sisteminin A kısmı,  $J=8.3$  Hz), 3.48 (t, 1H, AB sisteminin B kısmı,  $J=8.2$  Hz), 3.88 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı,  $J=8.6, 6.3$  Hz), 3.61 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı,  $J=8.6, 3.2$  Hz),

2.66 (dd, 1H, J=16.0, 8.0 Hz), 2.46 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.55 (dd, 1H, J=12.2, 9.2 Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.58, 128.91, 128.66, 73.43, 72.04, 68.92, 38.60, 36.95, 29.84, 21.18.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3034, 2935, 2868, 2360, 1733, 1435, 1372, 1242, 1043, 912, 799, 750, 610, 504.

Element Analiz:  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ , Hesaplanan: C, 65.91; H, 7.74; Bulunan: C, 66.26; H, 7.55.



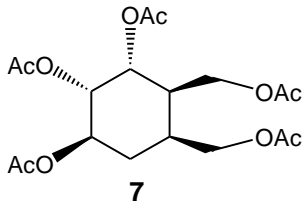
(3aR,4R,5S,6R,7aS)-Octahydroisobenzofuran-4,5,6-triyl triacetate: 2.4 gr (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-yl acetate kullanılarak %58 verimle 2.28 gr 6 nolu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B6.1 ve B6.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.52 (bs,1H), 5.05 (dd, 1H, J=11.8, 3.4 Hz), 4.87 (dd, 1H, J=10.7, 1.4 Hz), 3.94 (t, J= 8.8), 4.72 (m, 2H), 3.60 (t, J= 10.5 Hz), 2.73 (dt, 1H, J=15.8, 7.5 Hz), 2.45 (dt, 1H, J=10.4, 4.8Hz), 2.15 (s,3H), 2.06 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.86 (dd, 1H, J=13.7, 4.5).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.09, 170.06, 169.78, 70.54, 69.86, 69.63, 69.57, 67.06, 39.37, 36.24, 23.28, 20.84, 20.81, 20.74.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2940, 2873, 1742, 1376, 1231, 1047, 948, 910, 885, 811, 714, 693, 620, 586, 463, 423.

Element Analiz:  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_7$ , Hesaplanan: C, 55.99; H, 6.71; Bulunan: C, 56.16; H, 6.45.



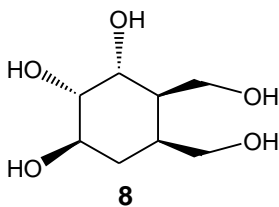
(1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triyl triacetate: 2.9 gr  
 (3aR,4R,5S,6R,7aS)-Octahydroisobenzofuran-4,5,6-triyl triacetate kullanılarak (2.95 g, %76  
 verimle 2.95 gr 7 nolu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B7.1  
 ve B7.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.45 (bs, 1H), 5.17 (dt, 1H,  $J=9.0, 4.0$  Hz), 4.98 (dd, 1H,  $J=8.4, 3.1$  Hz), 4.27 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı,  $J=11.3, 5.5$  Hz), 4.09 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı,  $J=11.3, 6.5$  Hz), 4.18 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.11, 2.06, 2.05, 2.04, 2.02 (s,  $5\times\text{CH}_3$ ), 1.62 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.63, 170.58, 169.80, 169.76 ( $2\times\text{C}$ ), 71.93, 68.92, 67.30, 63.81, 61.03, 39.41, 33.78, 28.00, 20.94, 20.81 ( $2\times\text{C}$ ), 20.73, 20.66.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2972, 1803, 1768, 1423, 1275, 1149, 1042, 1013, 978, 943, 926, 842, 823, 742, 671, 621, 593, 562, 527.

Element Analiz:  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$ , Hesaplanan: C, 53.73 ; H, 6.51; Bulunan: C, 53.39; H, 6.29.



(1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol: 1.5 gr (1R,2S,3R,4R,5S)-  
 4,5-bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triyl triacetate kullanılarak %80 verimle 0.58 gr 8

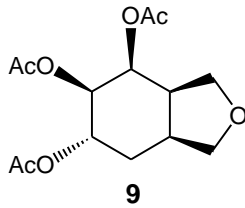
nolu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B8.1 ve B8.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (300MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) =3.96 (bs,1H), 3.83(m, 1H), 3.70-3.42 (m, 5H), 3.34 (dd, 1H,  $J=9.2, 3.1\text{Hz}$ ), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 1H)

$^{13}\text{C}$ -NMR (100MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 76.12, 69.72, 67.27, 61.13, 60.33, 43.66, 36.56, 33.33.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3338, 2918, 1459, 1406, 1048, 992, 975, 862, 742, 648.

Element Analiz:  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5$ , Hesaplanan: C, 49.99; H, 8.39. Bulunan: C, 49.68; H, 8.67.



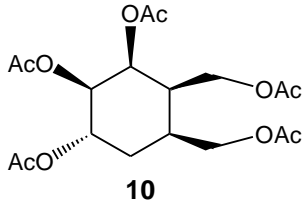
(3aR,4S,5R,6S,7aS)-Octahydroisobenzofuran-4,5,6-triyl triacetate: 3 gr (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-yl kullanılarak %72 verimle 4.03 gr 9 nolu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B9.1 ve B9.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.35 (dd, 1H,  $J=4.7, 2.8\text{ Hz}$ ), 5.16 (m, 2H), 3.96 (t, 1H,  $J= 8.4$ , AB sisteminin A kısmı), 3.76 (t, 1H,  $J= 8.2$ , AB sisteminin B kısmı), 3.83 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı,  $J=8.4, 5.4\text{ Hz}$ ), 3.71 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı,  $J=8.4, 3.0\text{ Hz}$ ), 2.57 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.64 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.03, 169.97, 169.89, 73.01, 69.86, 69.21, 68.73, 68.01, 42.20, 35.60, 28.89, 20.98, 20.86, 20.68.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2935, 1741, 1372, 1227, 1162, 1107, 1050, 945, 923, 894, 754, 670, 628, 604, 469, 434.

Element Analiz:  $C_{14}H_{20}O_7$ , Hesaplanan: C, 55.99; H, 6.71; Bulunan: C, 56.12; H, 6.94.



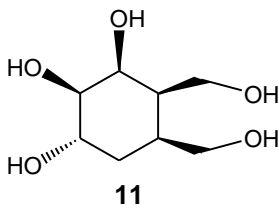
(1S,2R,3S,4R,5S)-4,5-bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triyl triacetate: 2.5 gr (3aR,4S,5R,6S,7aS)-Octahydroisobenzofuran-4,5,6-triyl triacetate kullanılarak %82 verimle 2.75 gr 10 nolu bileşik elde edilmiştir.  $^1H$  ve  $^{13}C$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B10.1 ve B10.2’de verilmiştir.

$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.46 (bs, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.14 (m, 4H), 2.53 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 2x3H), 1.98-1.85 (m, 2H).

$^{13}C$ -NMR (100MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.55 (2C), 170.02, 169.74 (2C), 69.21, 68.23, 67.15, 63.77, 62.02, 36.54, 32.05, 27.90, 20.92, 20.85, 20.79, 20.72, 20.66.

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 2959, 1738, 1366, 1240, 1138, 1083, 1045, 956, 929, 902, 858, 800, 725, 695, 626, 604, 578, 541, 483, 454, 407.

Element Analiz:  $C_{18}H_{26}O_{10}$ , Hesaplanan: C, 53.73 ; H, 6.51; Bulunan: C, 54.07; H, 6.29.



(1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol: 1 gr (1S,2R,3S,4R,5S)-4,5-bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triyl triacetate kullanılarak %85 verimle 0.62 gr 11

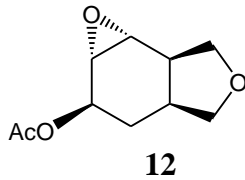
nolu bileşik elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B11.1 ve B12.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (300MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.86 (bs, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.70 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 71.71, 69.78, 67.41, 60.57(2C), 40.80, 33.83, 28.48.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3417, 3395, 2951, 2814, 1471, 1412, 1018, 985, 924, 887, 821, 771, 691.

Element Analiz:  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5$ , Hesaplanan: C, 49.99; H, 8.39. Bulunan: C, 50.28; H, 8.77.



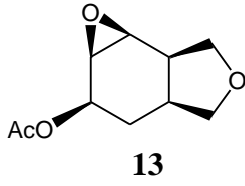
Asetoksi epoksi furan I. izomer (12): 4gr (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-yl acetate kullanılarak %28 verimle 1.1 gr 12 nolu ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B12.1 ve B 12.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.57 (dd, 1H, J=7.3, 5.3 Hz), 4.10 (t, 1H, J= 8.6Hz), 3.86 (dd, 1H, J=8.8, 6.4 Hz), 3.72 (t, H, J=8.3 Hz), 3.69 (t, 1H, J=4.4 Hz), 3.23 (d, 1H, J= 3.5 Hz), 3.12 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 2.81 (dd, 1H, J=16.4, 8.2 Hz), 1.43-2.24 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (dt, 1H, J= 5.0, 18.7 Hz), 1.49 (dt, 1H, J=17, 8.2 Hz).1.47 (dt, 1H, J=17, 8.8 Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.32, 73.46, 69.48, 67.83, 54.25, 53.40, 37.59, 33.28, 26.29, 21.38.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3458, 2940, 2868, 2358, 2133, 1731, 1481, 1433, 1372, 1238, 1186, 1044, 902, 845, 812, 746, 680, 606, 515, 491.

Element Analiz: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>, Hesaplanan: C, 60.59; H, 7.12; Bulunan: C, 60.26; H, 7.26.



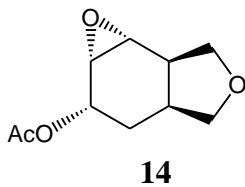
Asetoksi epoksi furan II. izomer (13): 4gr (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-yl acetate kullanılarak %61 verimle 2.4 gr 13 nolu ürün elde edilmiştir. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 13.1 ve B 13.2’de verilmiştir.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.30 (dd, 1H, J=5.8, 3.0 Hz), 4.06 (t, 1H, J=8.5 Hz), 3.87 (dd, 1H, J=8.8, 6.4 Hz), 3.76 (t, 1H, J=8.5 Hz), 3.41 (dd, 1H, J=8.8, 3.2 Hz), 3.25 (m, 2H), 2.63 (ddd, 1H, J=17.8, 9.0, 3.8 Hz), 2.03-2.02 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.64 (dd, 1H, J=9.4, 2.9 Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 170.59, 74.03, 69.48, 67.77, 51.67, 51.46, 36.04, 30.88, 26.62, 21.30.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3455, 2940, 2865, 2360, 1739, 1574, 1434, 1372, 1241, 1093, 1038, 982, 925, 855, 816, 638, 603, 555, 480.

Element Analiz: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>, Hesaplanan: C, 60.59; H, 7.12; Bulunan: C, 6.35; H, 7.37.





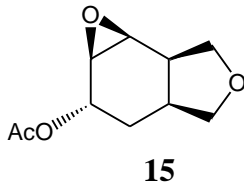
Asetoksi epoksi furan III. izomer (14): 4.8 g acetoksi siklohekzen-furan kullanılarak %36 verimle 1.7 gr 14 nolu ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 14.1 ve B 14.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.24 (dd, 1H, J=11.0, 5.2 Hz), 3.87 (dd, 1H, J=9.0, 7.6 Hz), 3.75 (t, 1H, J=8.6 Hz), 3.66 (dd, 1H, J=9.3, 4.0 Hz), 3.49 (t, 1H, j=7.7 Hz), 3.27 (d, 1H, J=4.0 Hz), 3.07 (d, 1H, J=4.0 Hz), 2.62 (dt, 1H, j=12.0, 4.1 Hz), 2.43 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.84 (ddd, 1H, J=16.2, 11.2, 4.9 Hz), 1.59 (dt, 1H, J=13.0, 4.1, 8.2 Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.60, 71.75, 71.48, 67.67, 56.43, 52.99, 35.96, 35.55, 23.60, 21.04.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2938, 2866, 1736, 1430, 1372, 1241, 1088, 1034, 977, 903, 861, 821, 755, 605, 463, 420.

Element Analiz:  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ , Hesaplanan: C, 60.59; H, 7.12; Bulunan: C, 60.28; H, 7.51.



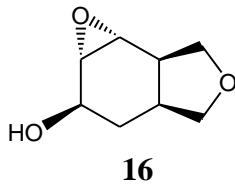
Asetoksi epoksi furan IV. izomer (15): 4.8 g acetoksi siklohekzen-furan kullanılarak %45 verimle 2.1 gr 15 nolu ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 15.1 ve B 15.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.15 (dd, 1H, J=10.5, 5.9 Hz), 3.99 (t, 1H, J=8.5 Hz), 3.82 (dd, 1H, J=8.6, 6.8 Hz), 3.75 (t, 1H, 8.6, 7.2 Hz), 3.41 (dd, 1H, J=8.9, 3.1 Hz), 3.31 (d, 1H, J=4.1 Hz), 3.24 (t, 1H, J=4.1 Hz), 2.48 (ddd, 1H, J=17.7, 8.0, 4.0 Hz), 2.23 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.59 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.66, 73.64, 70.46, 68.79, 53.66, 53.00, 36.60, 35.95, 26.81, 20.80.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2931, 2824, 1797, 1478, 1414, 1354, 1285, 1093, 1021, 962, 915, 887, 872, 793, 756, 675, 542.

Element Analiz:  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ , Hesaplanan: C, 60.59; H, 7.12; Bulunan: C, 60.75; H, 7.39.



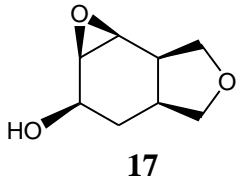
Epoksi furan alkol I. İzomer (16): 2 gr asetoksi-epoksi-furan 12 kullanılarak %98 verimle 1.55 gr 16 nolu ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 16.1 ve B 16.2'de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.09 (m, 1H), 3.94-3.72 (m, 4H), 3.23 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı,  $J=3.8, 2.4$  Hz), 3.15(dd, 1H, AB sisteminin B kısmı,  $J=3.8, 1.7$  Hz), 2.97 (m,1H), 2.83 (ddd, 1H,  $J=14, 8.2, 1.8$  Hz), 2.30 (ddd, 1H,  $J=12, 5.8, 3.5$  Hz), 1.97 (ddd, 1H,  $J=14.0, 5.8, 4.1$  Hz), 1.49 (dt, 1H,  $J=12.0, 5.8$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 75.91, 70.61, 65.83, 55.04, 54.08, 36.97, 33.28, 30.23.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3327, 3274, 2975, 2812, 2427, 2145, 1506, 1461, 1329, 1221, 1158, 1093, 934, 881, 711, 673, 629.

Element Analiz:  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ , Hesaplanan: C, 61.52; H, 7.74 ; Bulunan: C, 61.88; H, 8.09.



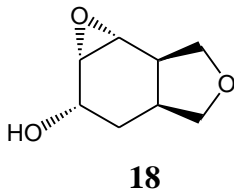
Epoksi furan alkol II. İzomer (17): 2.2 gr asetoksi-epoksi-furan 13 kullanılarak %98 verimle 1.7 gr 17 nolu ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 17.1 ve B 17.2'de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.35 (dd, 1H,  $J=5.5, 2.6$  Hz), 4.07 (t, 1H,  $J=8.5$  Hz), 3.90 (dd, 1H,  $J=8.6, 6.4$  Hz), 3.78 (t, 1H,  $J=8.5$  Hz), 3.45 (dd, 1H,  $J=8.6, 3.5$  Hz), 3.26 (dt, 2H,  $J=8.0, 8.0, 4.1$  Hz), 2.65 (ddd, 2H,  $J=17.6, 8.8, 3.8$  Hz), 2.38 (m, 1H), 1.67 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı  $J=11.5, 2.5$  Hz), 1.60 (m, 1H, AB sisteminin B kısmı).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 74.20, 69.52, 64.96, 53.97, 51.66, 36.17, 30.07, 29.28.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3483, 3455, 2988, 2918, 2256, 2190, 1482, 1433, 1322, 1282, 1096, 1022, 943, 889, 824, 718, 693, 606.

Element Analiz:  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ , Hesaplanan: C, 61.52; H, 7.74 ; Bulunan: C, 61.41; H, 8.07.



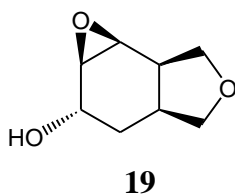
Epoksi furan alkol III. İzomer (18): 1.8 gr asetoksi-epoksi-furan 14 kullanılarak % 97 verimle 1.38 gr 18 nolu ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 18.1 ve B 18.2'de verilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.20 (d, 1H,  $J=6.5$  Hz), 3.95 (dd, 1H,  $J=9.2, 7.5$  Hz), 3.82 (t, 1H,  $J=8.5$  Hz), 3.72 (dd, 1H,  $J=9.2, 4.4$  Hz), 3.53 (dd, 1H,  $J=8.5, 7.2$  Hz), 3.37 (ddd, 1H,  $J=4.1, 1.8, 0.9$  Hz), 3.18 (d, 1H,  $J=4.1$  Hz), 2.68 (dt,  $J=8.2, 8.2, 4.4$  Hz), 2.48 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.74 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 72.23, 71.59, 64.69, 57.59, 55.98, 36.11, 36.07, 28.16.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3501, 3456, 2862, 2807, 2358, 2141, 1468, 1425, 1396, 1227, 1205, 1016, 1001, 956, 858, 821, 763, 650, 628, 539.

Element Analiz:  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ , Hesaplanan: C, 61.52; H, 7.74 ; Bulunan: C, 61.77; H, 7.48.



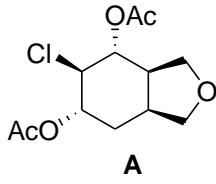
Epoksi furan alkol IV. İzomer (19): 2 gr asetoksi-epoksi-furan 15 kullanılarak %96 verimle 1.51 gr 19 nolu ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 19.1 ve B 19.2'de verilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.04 (m, 1H), 4.09 (t, 1H, AB sisteminin A kısmı,  $J=8.5$  Hz), 3.80 (t, 1H, AB sisteminin B kısmı,  $J=8.5$  Hz), 3.87 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı,  $J=8.7, 6.4$  Hz), 3.50 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı,  $J=8.8, 3.0$  Hz), 3.39 (d, 1H,  $J=4.1$  Hz), 3.23 (t, 1H,  $J=4.4$  Hz), 2.67 (m, 1H, -OH'a ait), 2.52 (ddd, 1H,  $J=17.5, 8.8, 4.0$  Hz), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.54 (dd, 1H,  $J=13.0, 11.2$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 73.99, 68.98, 68.05, 56.81, 53.86, 37.56, 36.07, 31.08.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3372, 2810, 2749, 2218, 2187, 1489, 1392, 1309, 1181, 1156, 1027, 938, 874, 839, 728, 689, 616.

Element Analiz:  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ , Hesaplanan: C, 61.52; H, 7.74 ; Bulunan: C, 61.15; H, 7.56.



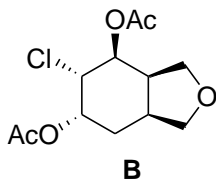
Kloro-diasetoksi furan A: 1.2 g epoksi-alkol **18** kullanılarak %40 verimle 0.8 gr A nolu bileşik elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 29.1 ve B 29.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.15 (t, 1H, J= 10.2 Hz), 5.09(dt, 1H, J=10.3, 4.7 Hz), 3.98-3.64(m, 5H), 2.71-2.67(m, 1H), 2.28-2.35(m, 1H), 2.04-2.20(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.11(s, 3H), 1.79(ddd, 1H, J=14.1, 10.8, 6.2 Hz)

$^{13}\text{C}$ -NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.07, 169.81, 72.77, 71.18, 71.00, 69.73, 63.17, 44.82, 36.37, 28.38, 20.92, 20.86.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3050, 2955, 2817, 1823, 1758, 1336, 1298, 1262, 1129, 1031, 968, 968, 926, 847, 832, 806, 751, 715, 662, 645, 628, 518.

Element Analiz:  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClO}_5$ , Hesaplanan: C, 52.09; H, 6.19 ; Bulunan: C, 51.72; H, 6.36.



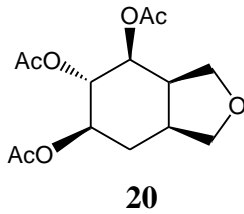
Kloro-diasetoksi furan B: Epoksi furan alkol **19**’dan 1.3 gr kullanılarak %43 verimle 0.6 gr B nolu bileşik elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 32.1 ve B 32.2’de verilmiştir

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.06(m, 2H), 4.00-4.09(m, 1H), 3.94(t, 1H,  $J=8.8$  Hz), 3.76(m, 2H), 3.59(dd, 1H,  $J=10.5, 8.8$  Hz), 2.75-2.70(m, 1H), 2.30-2.43(m, 1H), 2.21-2.15(m, 1H), 2.08(s, 3H), 2.05(s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.15, 170.01, 76.30, 71.43, 70.95, 69.29, 55.46, 43.90, 37.49, 32.22, 20.77, 20.67.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2982, 2938, 2882, 1811, 1792, 1473, 1382, 1288, 1106, 1062, 988, 939, 828, 809, 791, 737, 729, 687, 628, 591.

Element Analiz:  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClO}_5$ , Hesaplanan: C, 52.09; H, 6.19 ; Bulunan: C, 52.39; H, 6.01.



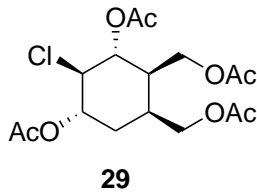
Furan triasetat I. İzomer (20): 1.5 gr Epoksi furan alkol 16 kullanılarak %69 verimle 2.2 gr 20 nolu ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 20.1 ve B 20.2'de verilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.27 (m, 2H), 4.97 (dd, 1H,  $J=8.0, 3.0$  Hz), 3.81 (m, 4H), 2.53 (dd, 1H,  $J=13.3, 6.1$  Hz), 3.33 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.98-1.97 (s, 2x3H), 1.89 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 170.44, 170.27, 170.23, 72.12, 71.43, 69.73, 69.34, 68.57, 43.58, 36.77, 26.09, 21.40, 21.20, 21.06.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2974, 2846, 1785, 1395, 1205, 1088, 958, 929, 872, 834, 743, 667, 632, 572.

Element Analiz:  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_7$ , Hesaplanan: C, 55.99; H, 6.71; Bulunan: C, 56.33; H, 6.98.



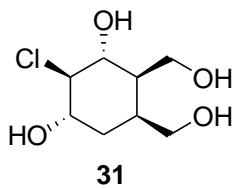
Klor-tetraasetat (29): 0.73 gr Klordiasetat A kullanılarak %85 verimle 0.85 gr 29 nolu ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 30.1 ve B 30.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR(300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 5.32(dd, 1H, J=10.0 Hz), 5.17(ddd, 1H, J=4.7 Hz, J=10.0 Hz, J=11.4 Hz), 4.27-4.12(m, 3H), 4.02(dd, 1H, J=4.4, 11.4 Hz), 3.81(t, 1H, J=10 Hz), 2.39-2.43(m, 1H), 2.14-2.27(m, 2H), 2.11(s, 3H), 2.09(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.02(s, 3H), 1.59(ddd, 1H, J=5.3 Hz, 11.7 Hz, 13.5 Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 170.8(x2), 170.11, 170.08, 71.9, 71.8, 64.1, 63.7, 62.5, 42.7, 33.6, 33.4, 21.3, 21.2, 21.1, 20.9.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3015, 2952, 2625, 1811, 1792, 1426, 1353, 1308, 1258, 1173, 1080, 987, 915, 842, 809, 774, 768, 742.

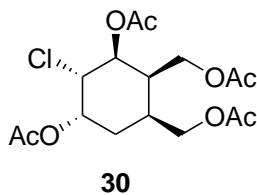
Element Analiz:  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClO}_8$ , Hesaplanan: C, 50.73; H, 6.12; Bulunan: C, 50.91; H, 6.35.



Klor-tetrol (31): 0.57 gr Klortetraasetat 29 kullanılarak %72 verimle 0.23 gr 31 nolu ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 31.1 ve B 31.2’de verilmiştir.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3380, 3315, 2736, 1586, 1495, 1430, 1378, 1281, 1142, 962, 860, 815, 785, 746, 734, 631.

Element Analiz: C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>4</sub>, Hesaplanan: C, 45.61; H, 7.18; Bulunan: C, 45.8 ; H, 7.42.



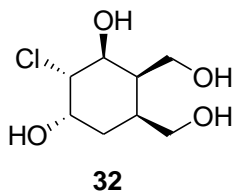
Klor-tetraasetat (30): 0.55 gr Klordiasetat B kullanılarak %77 verimle 0.58 gr 30 nolu ürün elde edilmiştir. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 33.1 ve B 33.2’de verilmiştir.

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz-CDCl<sub>3</sub>) δ; 5.15(dd, 1H, J=9.1, 11.4), 5.03(t, 1H, J=9.4 Hz), 4.09-4.21(m, 4H), 3.96(dd, 1H, J=4.1 Hz, J=11.7 Hz), 2.27-2.42(m, 3H), 2.08(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.04-2.01(m, 1H), 2.00(s, 3H), 1.98(s,3H).

<sup>13</sup>C-NMR(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 170.8, 170.7, 170.3(x2), 77.6, 70.2, 63.2, 62.1, 55.8, 41.5, 36.7, 34.9, 21.3, 21.0, 20.93, 20.90.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2815, 2786 2668, 1885, 1789, 1522, 1386, 1349, 1195, 1142, 1023, 968, 929, 878, 838, 803, 766, 705.

Element Analiz: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>8</sub>, Hesaplanan: C, 50.73; H, 6.12; Bulunan: C, 51.03; H, 6.17.



Klor-tetrol (32): 0.53 gr Klortetraasetat 30 kullanılarak %79 verimle 0.23 gr 32 nolu ürün elde edilmiştir. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 34.1 ve B 34.2’de verilmiştir.

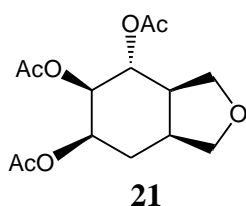
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.62-3.71 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 4H), 3.33 (dd, 1H, J=11.4,8.8Hz), 2.00-2.06 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.32 (td, 1H, J=13.5, 5.3Hz).



$^{13}\text{C}$ -NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 72.4, 71.81, 69.60, 61.09, 59.68, 46.36, 35.46, 34.22.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3325, 3290, 2618, 1522, 1496, 1386, 1349, 1275, 1195, 1142, 1023, 950, 922, 830, 821, 803, 766, 735, 705, 670..

Element Analiz:  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ , Hesaplanan: C, 45.61; H, 7.18; Bulunan: C, 45.97 ; H, 7.55.



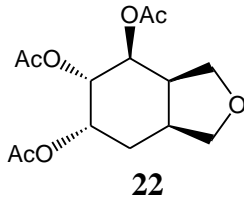
Furan triasetat II. İzomer (21): 1.6 gr Epoksi furan alkol (17) kullanılarak %75 verimle 2.3 gr 21 nolu ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 21.1 ve B 21.2'de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.03 (m, 3H), 3.90 (t, 1H,  $J=8.8$  Hz), 3.73 (d, 2H,  $J=2.9$  Hz), 3.61 (dd, 1H,  $j=9.7, 8.8$  Hz), 2.66 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.00, 1.99, 1.98 (s, 3x3H), 1.81 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.50, 170.42, 170.25, 74.55, 71.34, 71.16, 70.31, 69.93, 43.79, 30.40, 27.57, 21.20, 21.06, 20.98.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3012, 2896, 1796, 1428, 1252, 1120, 976, 941, 853, 838, 757, 681, 662, 549, 478.

Element Analiz:  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_7$ , Hesaplanan: C, 55.99; H, 6.71; Bulunan: C, 56.39; H, 6.94.



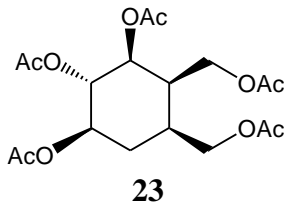
Furan triasetat III. İzomer (22): 1.2 gr Epoksi furan alkol 18 kullanılarak %65 verimle 1.5 gr 22 nolu ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 22.1 ve B 22.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.53 (dd, 1H,  $J=10.4, 6.6$  Hz), 5.43 (quintet, 1H,  $J=2.5$  Hz), 5.10 (dd, 1H,  $J=10.6, 2.8$  Hz), 3.89 (d, 1H,  $J=9.1$  Hz), 3.83 (dd, 2H,  $J=8.2, 4.4$  Hz), 3.70 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz), 3.10 (ddd, 1H,  $J=15.8, 9.7, 6.1$  Hz), 2.56 (dt, 1H,  $J=5.7$  Hz), 2.12 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.92 (dt, 1H,  $j=4.4$  Hz), 1.74 (ddd, 1H,  $J=15.0, 12.3, 2.3$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.44, 170.38, 170.17, 73.51, 70.01, 69.82, 69.65, 66.89, 41.76, 35.13, 28.75, 21.07, 20.87, 20.85.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2995, 2832, 1823, 1336, 1270, 1006, 977, 920, 847, 832, 751, 662, 645, 569, 488, 447.

Element Analiz:  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_7$ , Hesaplanan: C, 55.99; H, 6.71; Bulunan: C, 56.14; H, 6.92.



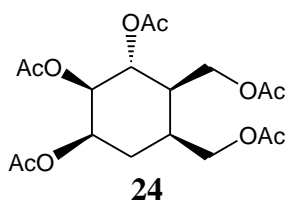
Penta asetat I. izomer (23): 0.6 gr furan tri asetat 20 kullanılarak %86 verimle 0.69 gr 23 nolu ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 23.1 ve B 23.2’de verilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.45 (bs, 1H), 5.15 (dd, 2H,  $J=11.0, 2.5$  Hz), 4.14 (m, 4H), 2.50 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 2x3H), 1.92 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.89 (2C), 170.36, 170.08 (2C), 69.42, 68.41, 67.35, 64.02, 62.27, 53.69, 36.63, 28.08, 21.25, 21.18, 21.13, 21.05, 20.99.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2882, 1795, 1426, 1285, 1158, 1128, 1087, 968, 942, 914, 842, 813, 766, 672, 660, 612, 581, 558, 468.

Element Analiz:  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$ , Hesaplanan: C, 53.73 ; H, 6.51; Bulunan: C, 53.91; H, 6.70.



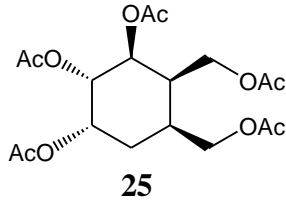
Penta asetat II. İzomer (24): 1.6 gr furan tri asetat (21) kullanılarak %72 verimle 1.55 gr 24 nolu ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 24.1 ve B 24.2’de verilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.22 (dd, 1H,  $J=11.3, 9.0$  Hz), 5.10 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı,  $J=9.3, 4.6$  Hz), 5.03 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı,  $J=9.3, 9.0$  Hz), 4.17 (m, 3H, AB sisteminin A kısmı), 3.98 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı,  $J=11.8, 4.3$  Hz), 2.41 (m, 1H), 2.29-2.15 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 2x3H), 1.98 (s, 3H), 1.62 (ddd,  $J=13.7, 11.4, 5.2$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.86, 170.80, 170.45, 170.27, 170.21, 75.19, 69.95, 69.66, 63.55, 62.23, 41.41, 33.49, 31.70, 21.24, 21.20, 21.02, 20.95, 20.91.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2988, 2936, 1830, 1815, 1342, 1215, 1140, 1029, 1005, 974, 936, 918, 870, 829, 778, 652, 623, 611, 582, 539, 463, 454.

Element Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>10</sub>, Hesaplanan: C, 53.73 ; H, 6.51; Bulunan: C, 54.02; H, 6.85.



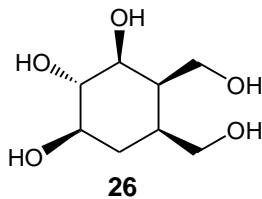
Penta asetat III. İzomer (25): 1.5gr furan tri asetat (22) kullanılarak %90 verimle 1.8 gr 25 nolu ürün elde edilmiştir. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 25.1 ve B 25.2'de verilmiştir.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.36 (d, 1H, J=3.5 Hz), 5.22 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, J=10.0, 5.3 Hz), 5.07 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, J=10.0, 3.2 Hz), 4.25 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, J=11.7, 3.8 Hz), 4.10 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, J=11.7, 6.4 Hz), 4.05 (dd., 2H, J=12.0, 7.3 Hz), 2.56 (dt, 1H, J=10.0, 5.0 Hz), 2.44 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 2x3H), 1.98 (s, 3H), 1.78 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 170.96, 170.88, 170.74, 170.28, 170.21, 70.08, 69.48, 68.00, 64.81, 59.81, 37.95, 32.51, 27.90, 21.26, 21.21, 21.17, 21.07, 20.97.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2932, 1775, 1735, 1408, 1372, 1285, 1162, 1029, 993, 908, 883, 831, 817, 753, 675, 647, 631, 569, 519, 482, 439, 424.

Element Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>10</sub>, Hesaplanan: C, 53.73 ; H, 6.51; Bulunan: C, 53.89; H, 6.89.



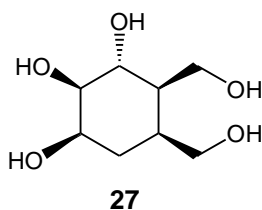
Pentol I. izomer (26): 1 gr penta asetat (23) kullanılarak %77 verimle 0.37 gr 26 nolu ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 26.1 ve B 26.2'de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR(300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.72-3.35(m, 7H), 1.95-2.12(m, 2H), 1.79-1.72(m,1H), 1.16-1.02(m, 1H),.

$^{13}\text{C}$ -NMR(75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) =73.13, 71.18, 69.64, 63.51, 58.34, 44.29, 34.28, 31.21.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3301, 2952, 2901, 2820, 1473, 1426, 1358, 1030, 981, 928, 862, 749, 719, 696.

Element Analiz:  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5$ , Hesaplanan: C, 49.99; H, 8.39. Bulunan: C, 50.25; H, 8.68.



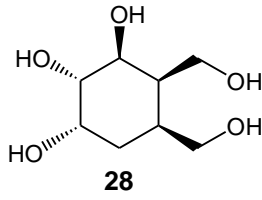
Pentol II. İzomer (27): 0.90 gr penta asetat (24) kullanılarak % 91 verimle 0.38 gr 27 nolu ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 27.1 ve B 27.2'de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR(300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.92(d, 1H, J=3.3 Hz), 3.77(dd, 1H, J=8.8, 4.7 Hz), 3.66(dd, 1H, J=11.7, 4.4 Hz), 3.57-3.40(m, 4H), 1.92-2.06(m, 2H), 1.61-1.45(m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR(300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 68.04(2C), 63.19(2C), 57.88(2C), 35.22(2C).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3419, 3365, 2978, 2715, 1483, 1365, 1172, 1026, 929, 913, 882, 716, 681.

Element Analiz:  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5$ , Hesaplanan: C, 49.99; H, 8.39. Bulunan: C, 50.36; H, 8.73.



Pentol III. İzomer (28): 0.98 gr penta asetat (25) kullanılarak % 70 verimle 0.33 gr 28 nolu ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek B 28.1 ve B 28.2'de verilmiştir.

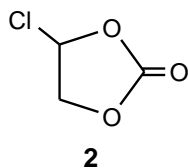
$^1\text{H}$ -NMR(300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.76-3.32(m, 7H), 2.08(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.61-1.59(m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR(75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 69.49(2C), 67.07(2C), 60.58(2C), 28.48(2C).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3362, 3210, 2918, 1519, 1482, 1441, 1108, 982, 912, 832, 742, 713, 671, 653.

Element Analiz:  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5$ , Hesaplanan: C, 49.99; H, 8.39. Bulunan: C, 49.66; H, 8.12.

### 4.3.C KISMI

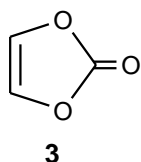


Monokloretilenkarbonat (2): 88 gr etilen karbonat kullanılarak % 70 verimle 86 gr 2 nolu bileşik sıvı olarak elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek C1.1 ve Ek C1.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.43 (dd, 1H,  $j=5.6$ ,  $j=10$ ,  $J=1.8$  Hz), 4.83 (dd, 1H,  $j=10.3$  Hz,  $J=5.6$  Hz), 4.56 (dd, 1H,  $j=10.3$  Hz,  $J=1.8$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 151.60, 87.62, 76.03.

Element Analiz:  $\text{C}_3\text{H}_3\text{ClO}_3$ , Hesaplanan: C, 29.41; H, 2.47; Bulunan: C, 29.05; H, 2.66.

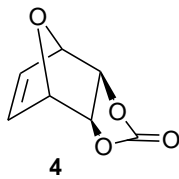


Vinilen karbonat (3): 30 gr monokloretilenkarbonat 2 kullanılarak % 60 verimle 12.4 gr 3 nolu bileşik renksiz sıvı olarak elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek C2.1 ve Ek C2.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.43 (s,2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 151.60, 92.28.

Element Analiz:  $\text{C}_3\text{H}_2\text{O}_3$ , Hesaplanan: C, 41.88; H, 2.3; Bulunan: C, 42.11; H, 2.48.

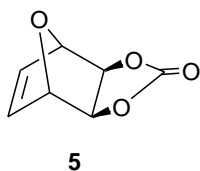


Endo-katılma ürünü (4): 4.00 gr (58 mmol) furan ve 25 gr (290 mmol) vinilen karbonat 3 kullanılarak % 75 verimle 3 gr 4 nolu bileşik tuz benzeri renksiz kristaller olarak elde edildi. Erime noktası 144-146 °C'dir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek C3.1 ve Ek C3.2'de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.51 (br.s, 2H), 5.16 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 4.94 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 156.34, 136.08, 81.23, 76.27.

Element Analiz:  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$ , Hesaplanan: C, 54.55; H, 3.92; Bulunan: C, 54.77; H, 4.27.



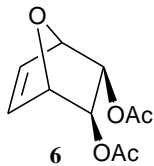
Ekzo katılma ürünü (5): 4.00 gr (58 mmol) furan ve 25 gr (290 mmol) vinilen karbonat 3 kullanılarak % 25 verimle 0.75 gr renksiz sıvı olarak 5 nolu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek C4.1 ve Ek C4.2'de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.38 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.65(s, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 156.67, 136.73, 82.65, 78.40.

Element Analiz:  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$ , Hesaplanan: C, 54.55; H, 3.92; Bulunan: C, 54.90; H, 4.29.





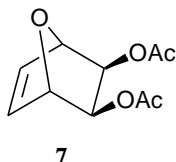
Endo-diasetat (6): 4.62 gr Siklokatılma ürünleri 4 ve 5 kullanılarak % 64 verimle 4.10 gr renksiz kristal olarak 6 nolu bileşik elde edildi. Erime noktası 81-83 °C'dir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek C5.1 ve Ek C5.2'de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.44 (s, 2H), 4.84 (AA'BB' sistemi, 4H), 1.96(s, 6H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.47, 135.90, 81.61, 70.00, 20.68.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3185, 2978, 1754, 1439, 1388, 1244, 1105, 1076, 1037, 944.

Element Analiz:  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$ , Hesaplanan: C, 56.60; H, 5.70; Bulunan: C, 56.56; H, 5.69.



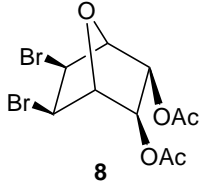
Ekzo-diasetat (7): 4.62 gr Siklokatılma ürünleri 4 ve 5 kullanılarak % 8 verimle 0.52 gr renksiz kristal olarak 7 nolu bileşik elde edildi. Erime noktası 91-92 °C'dir.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek C6.1 ve Ek C6.2'de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.644 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 4.84(br.s, 2H), 2.09 (s,6H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 172.14, 137.90, 83.53, 71.99, 22.63.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3104, 3012, 2950, 1758, 1727, 1430, 1380, 1292, 1257, 1052, 944.

Element Analiz:  $C_{10}H_{12}O_5$ , Hesaplanan: C, 56.60; H, 5.70; Bulunan: C, 56.61; H, 5.66.



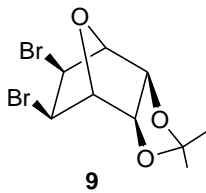
Dibrom endo-diasetat (8): 4.10 gr endo-diasetat 6 kullanılarak kantitatif verimle 7.15 gr sıvı olarak 8 nolu bileşik elde edildi.  $^1H$  ve  $^{13}C$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek C7.1 ve Ek C7.2'de verilmiştir.

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.89(t, 2H, J= 2.5 Hz), 4.75(t, 2H, J=2.6 Hz)  
4.68(b s, 2H), 2.01(s, 6H).

$^{13}C$ -NMR (50MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.07, 87.01, 68.26, 49.94, 21.35.

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1765, 1715, 1651, 1408, 1365, 1328, 1227, 1186, 1065, 978, 935, 910, 846, 811, 782, 733, 701, 693

Element Analiz:  $C_{10}H_{12}Br_2O_5$ , Hesaplanan: C, 32.29; H, 3.25; Bulunan: C, 32.56; H, 3.51.



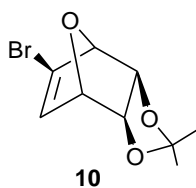
Endo-dibrom ketal (9): 7.15 gr dibrom endo-diasetat 8 kullanılarak % 86 verimle 5.4 gr sıvı olarak 9 nolu bileşik elde edildi.  $^1H$  ve  $^{13}C$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek C8.1 ve Ek C8.2'de verilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.89(s, 2H), 4.67(dd, 2H, AB sistemin A kısmı  $J=3.5$ , 2.4Hz), 4.56(dd, 2H, AB sisteminin B kısmı  $J=3.3$ , 2.3Hz), 1.51(s,3H), 1.32(s,3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 121.21, 89.67, 80.83, 51.54, 28.07, 26.90.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1384, 1375, 1265, 1215, 1190, 1153, 1095, 10982, 1020, 1006, 987, 968, 937, 921, 910, 848, 796, 773, 671, 611.

Element Analiz:  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_3$ , Hesaplanan: C, 32.96; H, 3.69; Bulunan: C, 33.21; H, 4.05.



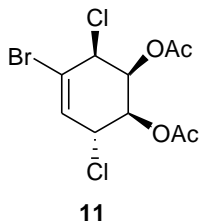
Endo-monobrom ketal (10): 5.4 gr (16 mmol) Endo-dibrom ketal 9 kullanılarak % 88 verimle 3.6 gr sıvı olarak 10 nolu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek C9.1 ve Ek C9.2’de verilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.43(d,1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 4.85(m, 2H, AA’XX’ sistemin AA’ Kısmı ), 4.74(m, 2H, AA’XX’ sisteminin XX’ Kısmı), 1.24(s,3H), 1.20(s,3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 135.10, 126.08, 121.27, 86.36, 83.94, 81.12, 80.75, 28.20, 27.78.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1581, 1386, 1323, 1282, 1220, 1153, 1103, 1051, 1024, 999, 977, 943, 900, 881, 819, 788, 761, 736, 736, 613.

Element Analiz:  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}_3$ , Hesaplanan: C, 43.75; H, 4.49; Bulunan: C, 44.04; H, 4.79.



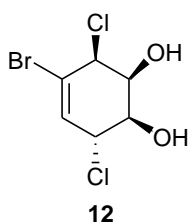
4-bromo-3,6-dichlorocyclohex-4-ene-1,2-diyl diacetate (11): 3.6 gr (14 mmol) endo-monobrom ketal 10 kullanılarak % 81 verimle 3.4 gr sıvı olarak 11 nolu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek C10.1 ve Ek C10.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.45(d, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 5.14(dd, 1H,  $J=7.1, 4.3\text{Hz}$ ), 5.06(dd, 1H,  $J=7.0, 4.3\text{Hz}$ ), 4.97(dd, 1H,  $J=4.0, 1.5\text{Hz}$ ), 4.93(d, 1H,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 1.97(s, 3H), 1.95(s, 3H).

$^{13}\text{C}$ - NMR(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.00, 169.96, 132.93, 125.18, 82.77, 80.41, 77.39, 77.07, 76.75, 68.57, 68.30, 20.40, 20.20.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1776, 1712, 1633, 1581, 1382, 1348, 1206, 1128, 1102, 962, 891, 855, 792, 753, 708, 694.

Element Analiz:  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrCl}_2\text{O}_4$ , Hesaplanan: C, 34.71; H, 3.20; Bulunan: C,34.93; H, 2.94.



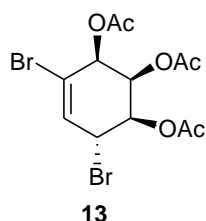
4-bromo-3,6-dichlorocyclohex-4-ene-1,2-diol (12): 1.38 gr 4-bromo-3,6-dichlorocyclohex-4-ene-1,2-diyl diacetate 11 kullanılarak % 93 verimle 0.97 gr sıvı olarak 12 nolu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek C11.1 ve Ek C11.2’de verilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.81(dd, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $J_{56}=1.7$ ,  $J_{16}=4.2\text{Hz}$ ), 4.70(d,1H,  $\text{H}_3$ ,  $J_{23}=4.4\text{Hz}$ ), 4.24(dd, 1H,  $\text{H}_1$ , AB sisteminin A kısmı  $J_{16}=4.3$ ,  $J_{12}=7.4\text{Hz}$ ), 4.10(dd, 1H,  $\text{H}_2$ , AB sisteminin B kısmı  $J_{12}=7.4$ ,  $J_{23}=4.4\text{Hz}$ ), 3.36(bs, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 133.03, 124.89, 84.43, 82.13, 67.01, 66.31, 60.70.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3375, 3103, 2945, 1392, 1323, 1282, 1220, 1155, 1103, 1051, 1022, 1001, 900, 881, 819, 785, 736, 653, 611.

Element Analiz:  $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrCl}_2\text{O}_2$ , Hesaplanan: C, 27.51; H, 2.69; Bulunan: C, 24.72; H, 3.02.



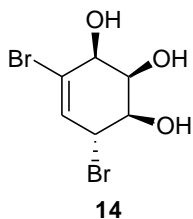
4,6-dibromocyclohex-4-ene-1,2,3-triyl triacetate (13): 3 gr Endo-monobrom ketal (10) kullanılarak % 78 verimle 3.92 gr sıvı olarak 13 nolu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek C12.1 ve Ek C12.2'de verilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.34(d, 1H,  $\text{H}_5$   $J_{56}=4.0$  Hz), 5.68(d, 1H,  $\text{H}_3$  AB sistem A kısmı,  $J_{32}=6.1\text{Hz}$ ), 5.48(dd, 1H,  $\text{H}_2$ , AB sistem B kısmı  $J_{32}=6.2$ ,  $J_{21}=2.2$  Hz), 5.36(dd, 1H,  $\text{H}_1$ ,  $J_{16}=5.2$ ,  $J_{12}=2.3\text{Hz}$ ), 4.50(t, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $J_{56}=4.8\text{Hz}$ ), 2.10(s,3H), 2.05(s,3H), 2.02(s,3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 169.60, 169.56, 169.32, 131.53(2C), 71.76, 70.76, 68.86, 42.30, 20.71, 20.66, 20.63.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1738, 1632, 1429, 1376, 1321, 1247, 1130, 1083, 1053, 1026, 1002, 870, 835, 723, 667,.

Element Analiz:  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}_6$ , Hesaplanan: C, 34.81; H, 3.41; Bulunan: C, 34.97; H, 3.63.



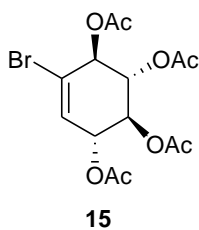
4,6-dibromocyclohex-4-ene-1,2,3-triol (14): 3.92 gr 4,6-dibromocyclohex-4-ene-1,2,3-triyl triacetate (13) kullanılarak % 95 verimle 2.6 gr sıvı olarak 14 nolu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek C13.1 ve Ek C13.2’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.27(d, 1H, H,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 4.84(b.s, 3H), 4.61(t, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.22(d, 1H,  $J=5.5\text{Hz}$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.12(dt, 1H,  $J=112, 8.0, 6.3\text{ Hz}$ ), 4.03(dd, 1H,  $J=5.5, 2.2\text{Hz}$ ).

$^{13}\text{C}$ - NMR(100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) = 130.02, 127.74, 73.68, 72.77, 72.53, 49.21.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3294, 3275, 2449, 1350, 1281, 1165, 1071, 1025, 963, 887, 843, 806, 721, 667, 653.

Element Analiz:  $\text{C}_6\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}_3$ , Hesaplanan: C, 25.03; H, 2.80 ; Bulunan: C, 25.20; H, 3.08.



5-bromocyclohex-5-ene-1,2,3,4-tetrayl tetraacetate (15): 3 gr endo-monobrom ketal 10 kullanılarak % 81 verimle 3.86 gr sıvı olarak 15 nolu bileşik elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek C14.1 ve Ek C14.2’de verilmiştir.

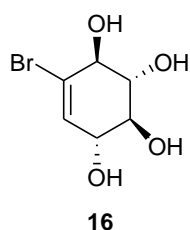
$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.22(t,  $J=2.1\text{ Hz}$ , 1H, H-3), 5.79(dt,  $J=3.8$  and  $2.1\text{Hz}$ , 1H, H-1), 5.58(dd,  $J=3.8$  and  $2.5\text{ Hz}$ , 1H, H-4), 5.55(ddd,  $J=7.9, 2.5$  and  $2.1\text{ Hz}$ , 1H, H-5),

5.22(dd, J=7.9 and 2.1 Hz, 1H, H-6), 2.11(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.07(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.03(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 170.0, 169.9, 169.6, 169.2, 129.6, 122.59, 69.7, 69.3, 69.0, 68.7, 20.8, 20.6 (2C), 20.4.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3474, 2943, 1753, 1650, 1370, 1217, 1050, 1027, 970, 923.

Element Analiz: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>8</sub>, Hesaplanan: C, 42.77; H, 4.36; Bulunan: C, 43.13; H, 4.51.



5-bromocyclohex-5-ene-1,2,3,4-tetraol (16): 3.86 gr 5-bromocyclohex-5-ene-1,2,3,4-tetraol tetraacetate (15) kullanılarak % 92 verimle 2.03 gr sıvı olarak 16 nolu bileşik elde edildi. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek C15.1 ve Ek C15.2’de verilmiştir.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) = 6.10(br s, 1H), 4.79(br s, 4H, OH), 4.27-4.26(m, 1H), 4.21(br s, 1H), 4.11, 4.09(m, 1H), 3.64(dd, J=6.6 and 1.6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) = 133.1, 127.7, 75.5, 73.2, 72.9, 71.6.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3366, 2912, 1662, 1350, 1314, 1269, 1094, 1041, 853, 617.

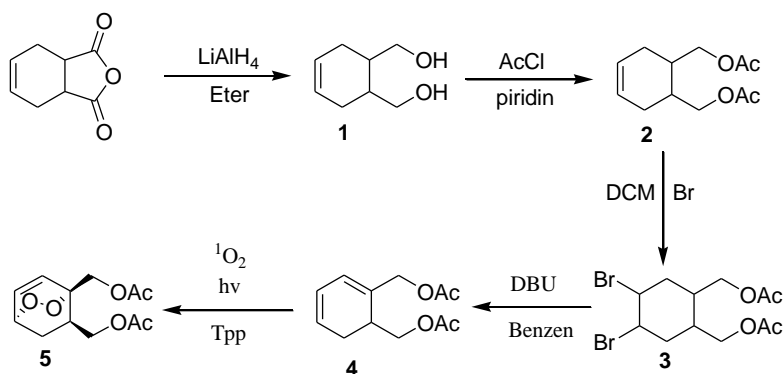
Element Analiz: C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>4</sub>, Hesaplanan: C, 32.02; H, 4.03; Bulunan: C, 32.31; H, 4.34.

## BÖLÜM 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

**Kısım A olarak** Bu çalışmada *cis*-hidroftalik anhidritten çıkılarak ve singlet oksijenden yararlanılarak ilk defa süstitüe karbon şekerinin sentezi için yeni ve kısa bir sentez yöntemi geliştirilmiş oldu. Ayrıca diğer birçok karbon şekerlerinin sentezlerini gerçekleştirilebilecek önemli ara ürünler sentezlendi.

İlk olarak *cis*-hidroftalik anhidritin  $\text{LiAlH}_4$  ile indirgenmesi sağlanarak *cis*- dihidroftal diol **1** sentezlendi. Sentez akışında herhangi bir çözünürlük problemi ile karşılaşmamak için *Cis*-hidrodiolün yapısındaki hidroksitler asetat formuna **2** çevirildi. Diasetat molekülünün bromlanması ile dibromdiasetat **3** elde edildi. Molekülün yapısındaki diasetatların *cis* konumunda olması molekülün bromlanmasında da konfigürasyonun korunduğu ve molekülün stereokimyasının kontrol altında olduğu bilinmektedir. Dibrom-diasetat'tan **3** bazik ortamda iki mol  $\text{HBr}$  uzaklaştırılması ile sikloheksadien-diasetat'ın **4** sentezi gerçekleştirildi. Buradaki eliminasyonda beklenen ürün 1,3-eliminasyon ürünüyken, 1,4-eliminasyon ürününün oluştuğu görüldü.

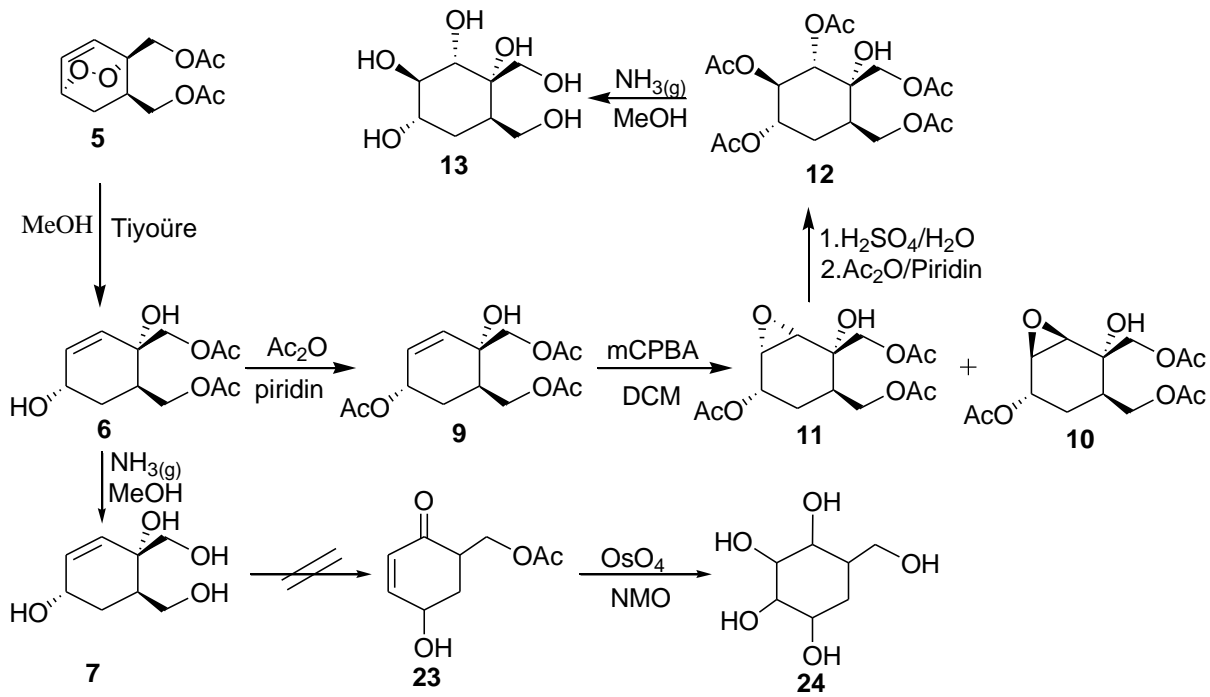
Burada molekülün geometrisinin 1,4-eliminasyonuna elverişli olduğu düşünülmektedir. Bugüne kadar foto oksijenasyonla yapılan kuersitol sentezlerinde çok faydalı yöntemler tanımlanmıştır. Bu çalışmada da sikloheksadien'den **4** karbon şekerlerinin sentezi için sentetik potansiyeli oldukça yüksek olan fotooksjenasyon yöntemi kullanıldı.



Fotooksjenasyon reaksiyonunda oluşan **5**, peroksit bağları tiyoüre ile açılarak oluşan *cis*- konumundaki dioller ile molekülün **6** stereokimyası da kontrol altına alındı. Molekülün asetatlanması reaksiyonunda, kuaterner konumundaki hidroksit grubu, asetik anhidrit/piridinle

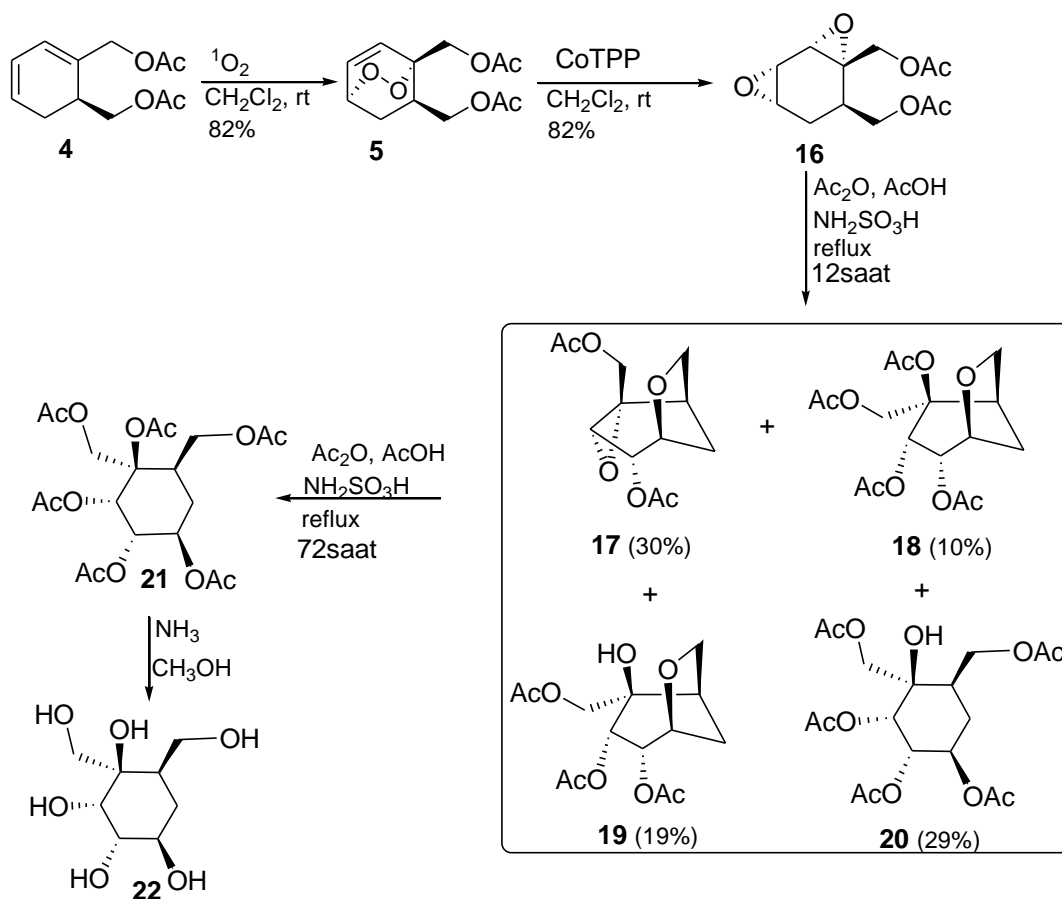


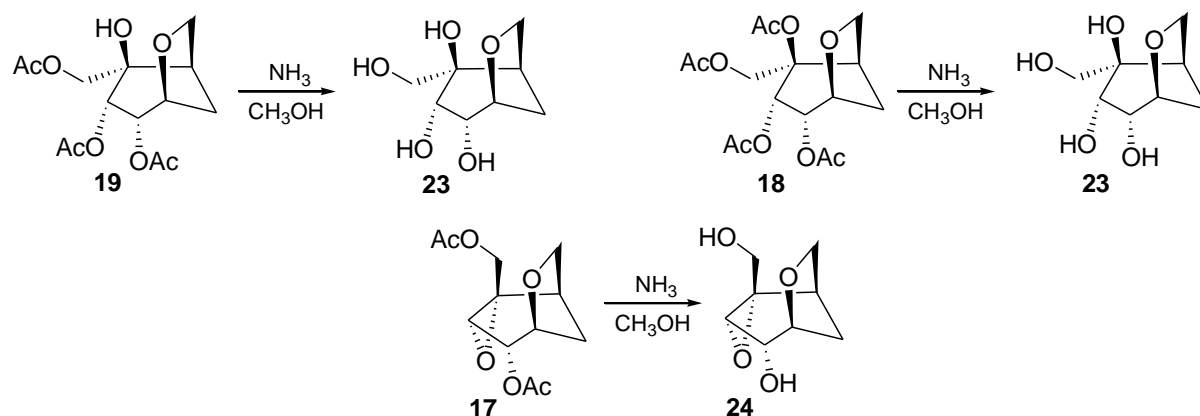
ancak uzun süre ultrasonlanmasıyla asetatlanırken, alilik konumundaki hidroksit grubu ise altı saat manyetik olarak karıştırıldığında asetatlanmanın tamamlandığı **9** sonucuna varıldı. **6** nolu molekülün altı saatte asetatlanmasıyla oluşan **9**. nolu moleküldeki çift bağ epoksidasyonla yükseltgenerek epoksit **11**, **10** molekülleri 9:04 oranında meydana geldiği tespit edildi. **11**'deki epoksitin stereospesifik olarak açıldığı ve yüksek verimle **12** elde edildiği belirlendi. **12** nolu bileşiğin bazik ortamda hidrolizi ile hedef bileşik sikloheksitol **13**'ün sentezi gerçekleştirildi. Çalışmada **6** nolu molekül ve ilgili tetrolü **7**'den, **23** nolu molekül çok düşük verimle elde edildiği için bu yöntemle siklitollerin **24** sentezine çalışılmadı. Bunun yerine **9** nolu moleküldeki çift bağın oksidasyonu ile benzer siklitol molekülleri sentezlendi.



İki kısımdan oluşan bu çalışmada 4 nolu molekülden çıkılarak 5 nolu molekül elde edildikten sonra CoTPP ile düzenlenmesi ile diğer bazı sikloheksitollerin sentezi hedeflendi. Bunun için elde edilen düzenlenme ürünü **16**' kontrollü olarak bazı reaksiyonlar uygulandı. 12 saat reflux sıcaklığında yapılan reaksiyon sonucunda glikozidazların inhibitörü olan bazı ara kademe reaksiyonları **17**, **18**, **19**, **20** oluştu. Bunların ayrıştırılması karakterizasyonları gibi işlemler tamamlandıktan sonra bunların bazik ortamda hidrolizleri gerçekleştirildi ve  $\alpha$ -glikozidaza karşı biyolojik inhibisyonları test edildi. Bu bileşiklerin her biri  $\alpha$ -glikozidaza karşı değişik oranlarda inhibitör özellik gösterdikleri tespit edildi. Daha sonra bu araürünler

17, 18, 19, 20'deki oksijen köprüleri açılarak 22 nolu sikloheksitol elde edildi ve bu sikloheksitolün biyolojik inhibisyonu test edilerek yeni bir bileşik grubu literatüre kaydedildi. Bu çalışmanın yayını yayınlanmak üzere journal of organic chemistry'e yayınlanmak üzere sunuldu ve bazı düzeltmelerden sonra yayınlanacaktır.



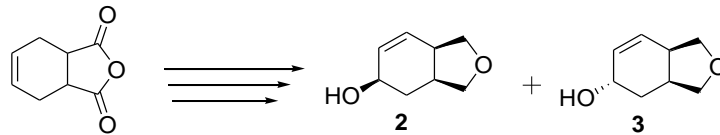


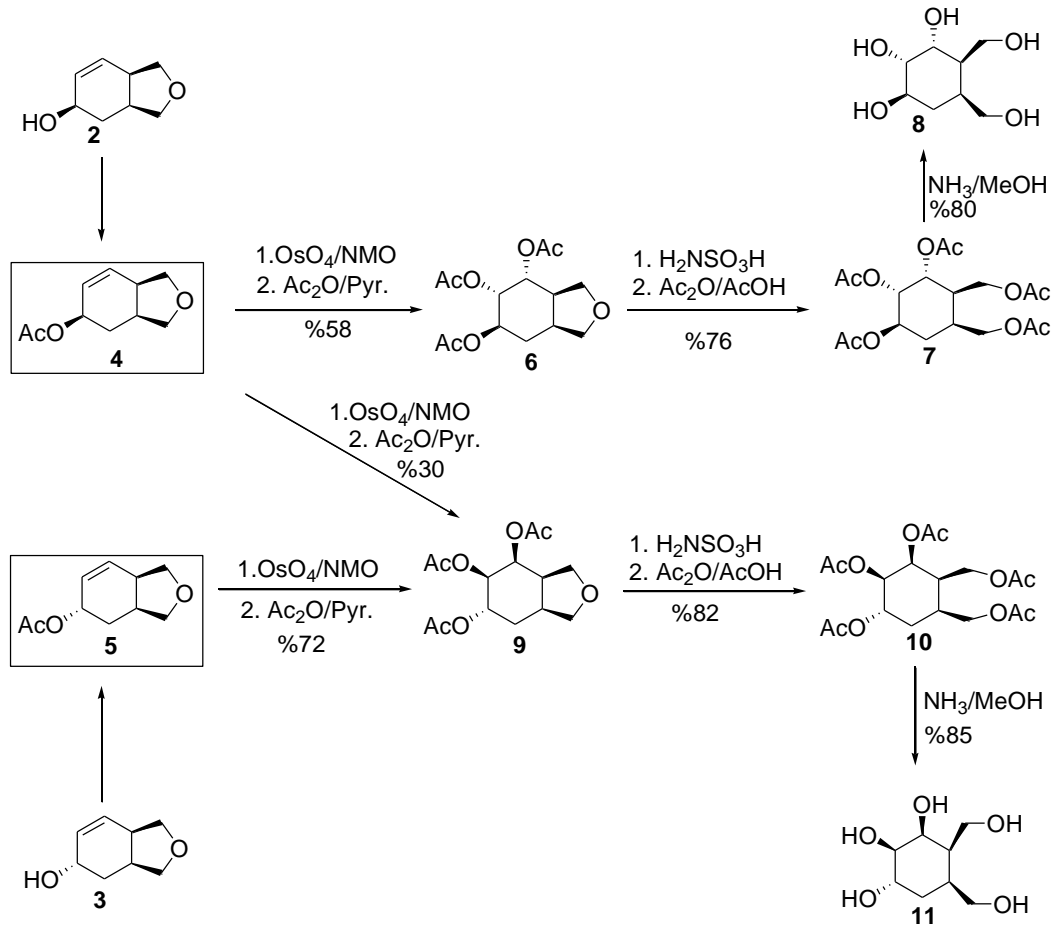
6, 11, 13, 22, 23 ve 24, nolu bileşiklerin  $\alpha$ -Glikozidaz İnhibisyonu

Compound	Inhibition <sup>a</sup> (%)	IC <sub>50</sub> (μM) <sup>e</sup>
 <b>6</b>	64.6±2.2 <sup>a,b</sup>	24
 <b>11</b>	8.7±1.2 <sup>a,c</sup>	NT <sup>f</sup>
 <b>13</b>	3.0±2.0 <sup>a,d</sup>	NT <sup>f</sup>
 <b>24</b>	13.0±2.4 <sup>a,b</sup>	NT <sup>f</sup>
 <b>23</b>	12.3±6.6 <sup>a,c</sup>	NT <sup>f</sup>
 <b>22</b>	10.6±2.19 <sup>a,d</sup>	NT <sup>f</sup>

<sup>a</sup>Her bileşik için 4 deney hazırlanmıştır ve her deney iki kez tekrarlanmıştır. <sup>b</sup> 30  $\mu$ M bileşiğin inhibisyonu. <sup>c</sup> 400  $\mu$ M bileşiğin inhibisyonu. <sup>d</sup> 40  $\mu$ M bileşiğin inhibisyonu. <sup>e</sup>Deney şartlarında enzim aktivitesini % 50 inhibe eden bileşik konsantrasyonu. <sup>f</sup>NT= Test edilmedi

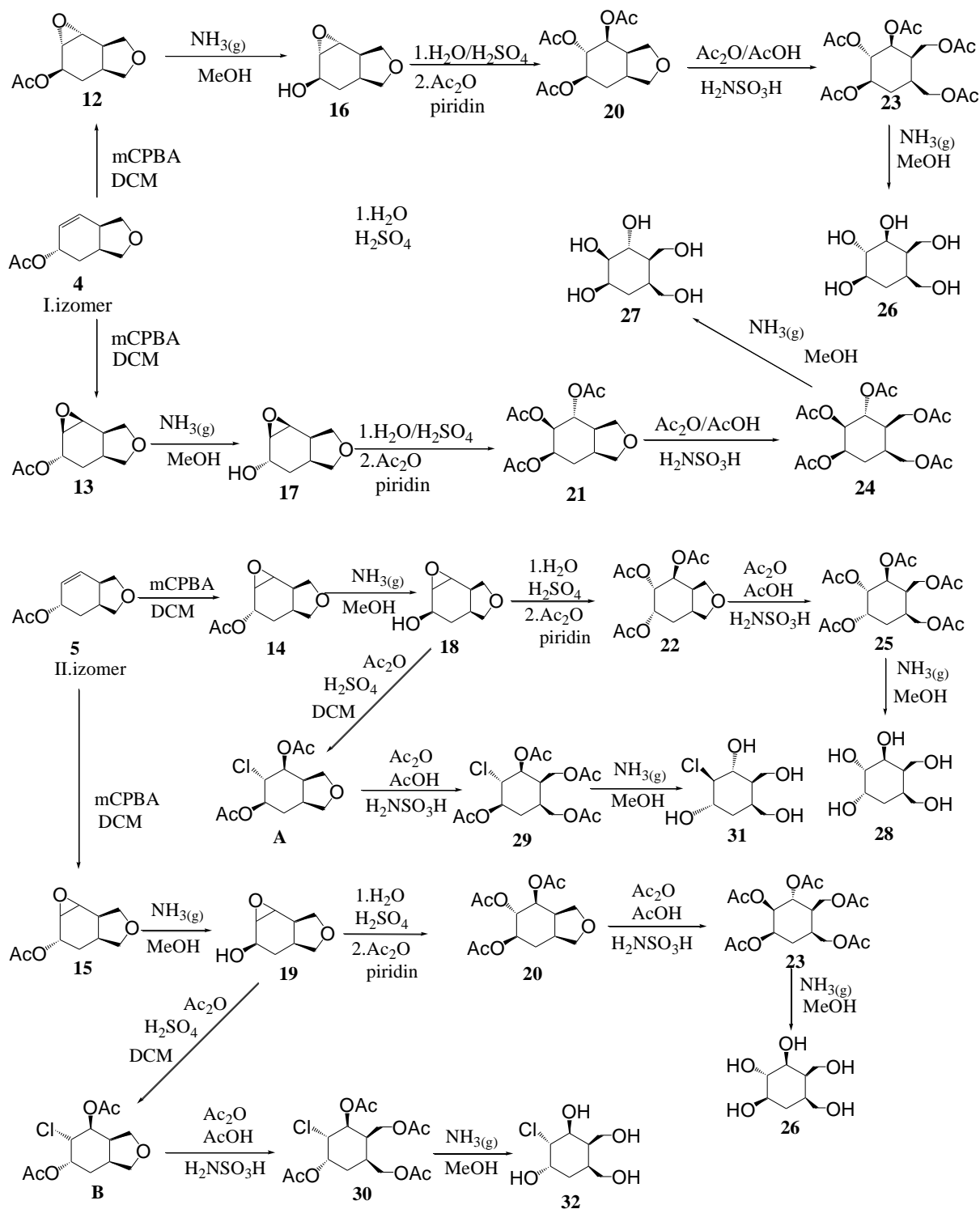
**Kısım B olarak** Çalışmanın bu kısmı B planıdır. Burada da aynı çıkış bileşiğinden çıkılarak benzer moleküllerin sentezleri içermektedir. Cis-hidroftalik anhidritin indirgenme reaksiyonu ile başlayan ve bir seri reaksiyonla devam eden sikloheksitol molekülleri sentezlendi. Sırası ile cis-hidroftalik anhidrit indirgenmiş, indirgenme sonucu oluşan serbest metanolik gruplarının hidro-furana dönüşümü sağlanmıştır. Işık varlığında singlet oksijen ile en reaksiyonu yapılarak önce peroksit izomerleri oluşturulmuştur. sonra bu peroksitlerin indirgenmesi sağlanarak **2**, **3** nolu alkol izomerler oluşturulmuştur. **2** ve **3** nolu molekülün çözünürlüğünü sağlamak ve çalışmanın daha kolay yürümesi için yapılarındaki -OH fonksiyonel grupları asetatlanarak **4**, **5** nolu izomer bileşikleri elde edilmiştir bu bileşiklerden sikloheksitol moleküllerini oluşturmak için yapılarındaki çift bağ fonksiyonel grupları yükseltgenmiştir. Bu yükseltgenmede OsO<sub>4</sub>/NMO ve MCPBA kullanılmıştır. OsO<sub>4</sub>/NMO ile cis- konfigürasyonda araürünler elde edilip, bu araürünlerden çıkılarak hedef molekülleri olan sikloheksitol bileşikleri **8**, **11**'in sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin  $\alpha$ -glikozidaza karşı inhibisyonları test edilerek yayına hazırlanmıştır.



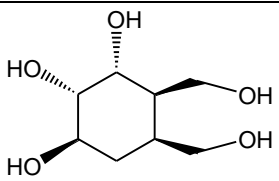
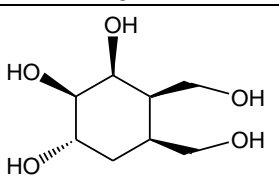
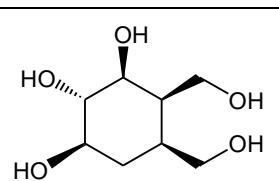
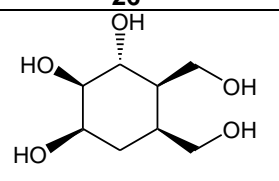
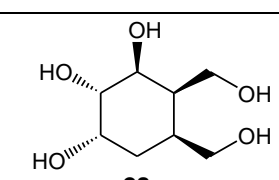
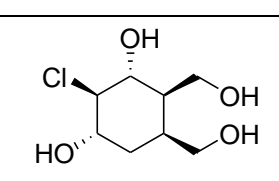
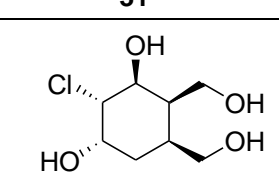


m-CPBA (m-klor perbenzoik asit) ile de sentezlenen başlangıç bileşikleri **4**, **5**'in yapılarındaki çift bağın trans- olarak yükseltgenmesini sağlayarak sikloheksitollerin hazırlanması için ilgili bileşiklerin öncü molekülleri sentezlendi. Bu öncü bileşikler olan **12**, **13**, **14**, **15** epoksitler sentezlendikten sonra yapılarındaki epoksit halkaları hidroliz edildi. Bu hidroliz işlemlerinde moleküllerin stereokimyası kontrol altına alınmasına dikkat edildi. Onun için epoksiz molekülleri **12**, **13**, **14**, **15** hidroliz edilmeden önce yapılarındaki asetat grupları amonyakla metanol içerisinde hidroliz edildi. Böylece epoksitlerin hidrolizi esnasında asetat gruplarından ötürü meydana gelebilecek komşu grup desteğinde ortadan kaldırılmış oldu. Triasetat **20**, **21**, **22** oluşturulduktan sonra asidik ortamda moleküllerdeki furan halkasının açılması ile pentaasetat molekülleri **23**, **24**, **25** moleküllerin sentezi gerçekleştirildi ve konfigürasyonları tayin edildi. Öte yandan **18** ve **19** nolu epoksi-alkollerden triasetat bileşikleri elde etmek için diklor metan içinde  $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$  yerine  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$  denendi ve triasetat molekülleri yerine **A**, **B** ile gösterilen klor-diasetat molekülleri elde edildi. Moleküllerdeki klor asidik ortamdan dolayı diklorometan tarafından sağlanmıştır. Bu moleküllerinde yukarıdaki gibi hidrofuran halkaları açılarak kloro-tetraasetatlar oluşturuldu. Bu moleküllerin hidrolizi ile glikozidaz

inhibitörü **26,27,28,31,32** nolu moleküller oluşturularak, yukarıda şema halinde verilen cis-kısmında elde edilen **8** ve **11** nolu moleküllerle,  $\alpha$ -glikozidaza karşı biyolojik inhibisyonu test edildi.



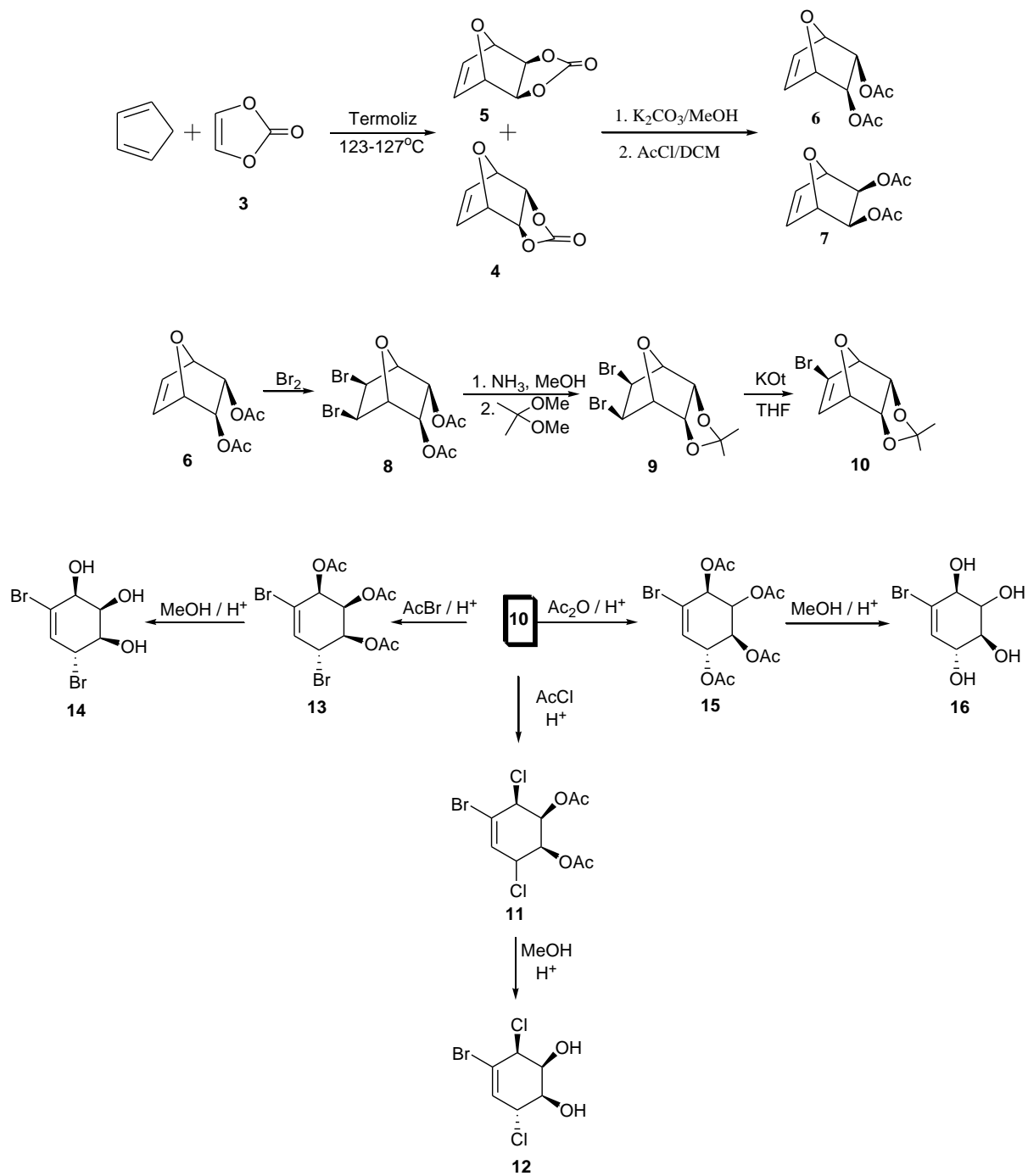
8, 11, 26, 27, 28, 31 ve 32, nolu bileşiklerin  $\alpha$ -Glikozidaz İnhibisyonu

Bileşik	İnhibisyon (%) <sup>a</sup>	IC50 ( $\mu$ M) <sup>e</sup>
 <p>8</p>	28,2 $\pm$ 2,5 <sup>j</sup>	NT <sup>l</sup>
 <p>11</p>	23,4 $\pm$ 0,2 <sup>k</sup>	NT <sup>l</sup>
 <p>26</p>	22,7 $\pm$ 3 <sup>i</sup>	NT <sup>l</sup>
 <p>27</p>	54 $\pm$ 9 <sup>a,b</sup>	20
 <p>28</p>	33,5 $\pm$ 7,1 <sup>g</sup>	NT <sup>l</sup>
 <p>31</p>	50,3 $\pm$ 3 <sup>a,c</sup>	7
 <p>32</p>	37,8 $\pm$ 0,6 <sup>a,d</sup>	NT <sup>l</sup>

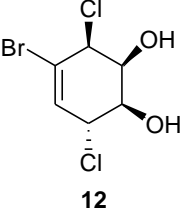
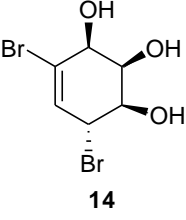
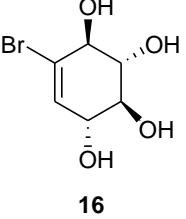
a Herbir bileşik için 4 deney hazırlanmıştır ve her deney iki kez tekrarlanmıştır. <sup>b</sup> 22 µM bileşiğin inhibisyonu. <sup>c</sup> 7,2 µM bileşiğin inhibisyonu. <sup>d</sup> 9,5 µM bileşiğin inhibisyonu. <sup>l</sup>NT= Test edilmedi. <sup>f</sup>24 µM bileşiğin inhibisyonu. <sup>g</sup>19 µM bileşiğin inhibisyonu <sup>h</sup>1,6 µM bileşiğin inhibisyonu. <sup>i</sup>7 µM bileşiğin inhibisyonu. <sup>j</sup>25 µM bileşiğin inhibisyonu. <sup>k</sup>8,6 µM bileşiğin inhibisyonu. <sup>e</sup> Deney şartlarında enzim aktivitesini % 50 inhibe eden bileşik konsantrasyonu

**Kısım C** olarak gösterilen çalışmanın son kısmında süstitüe halojenokonduritollerin sentezinde vinilen karbonat ve furanın siklokatalizmasıdır. Katılma sonucunda **4**, **5** nolu bisiklik karbonat bileşikler oluştu. Bu bileşiklerin çözünürlük problemlerinden dolayı karbonat grupları hidroliz edilerek ve sonra asetatlanarak oksonorbornen türevleri **6**, **7**'ye çevrildi. Çalışmanın bundan sonraki kısmı endo-izomerine göre devam edildi. Exo-ürünün termdinamik olarak kararlı bir üründür. Bu moleküldeki okso-köprüsünün açılması zordur, çok etkin şartlarda açılrsa da bu etkin şartlarda retro-Diels-Alder reaksiyonunada uğrayabilir. Bu yüzden çalışma endo-izomerine göre yürütülmüştür. Endo-diasetat'ın hidroliz edilmesi ile oluşan diolün bazik şartlara dayanan ketalizasyon reaksiyonu uygulanarak ketal **9**'a dönüştürüldü. Kot ile bir mol HBr elimine edildikten sonra oluşan **10** nolu bromo-oksonorbornen sikloheksitollerin hazırlanması için önemli bir öncü bileşiktir. Sırası ile bu molekül  $Ac_2O/H^+$ ,  $AcCl/H^+$ ,  $AcBr/H^+$  ile reaksiyonunda, dibromo-triasetat **13**, bromo-dikloro-diasetat **11** ve bromo-tetraasetat **15** molekülleri elde edilmiştir. Bu halojeno-konduritil-asetat türevleri asidik ortamda hidroliz edilerek halojeno-konduritil **12**, **14**, **16** nolu moleküllerin sentezi gerçekleştirilmiş ve biyolojik testleri yapılarak yayına hazırlanmıştır.





12, 14 ve 16, nolu bileşiklerin  $\alpha$ -Glikozidaz İnhibisyonu

Bileşik	İnhibisyon (%) <sup>a</sup>	IC50 ( $\mu$ M) <sup>e</sup>
 <p>12</p>	12,3 $\pm$ 6,6 <sup>a,b</sup>	NT <sup>c</sup>
 <p>14</p>	54 $\pm$ 9 <sup>a,f</sup>	NT <sup>c</sup>
 <p>16</p>	84 $\pm$ 6,9 <sup>a,e</sup>	30

<sup>a</sup> Herbir bileşik için 4 deney hazırlanmıştır ve her deney iki kez tekrarlanmıştır.

<sup>b</sup> 400  $\mu$ M bileşiğin inhibisyonu. <sup>c</sup>NT= Test edilmedi. <sup>d</sup> 30  $\mu$ M bileşiğin inhibisyonu.

<sup>e</sup> Deney şartlarında enzim aktivitesini % 50 inhibe eden bileşik konsantrasyonu

<sup>f</sup> 22  $\mu$ M bileşiğin inhibisyonu.

## REFERANSLAR

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

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

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

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

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

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

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

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

BOYD R. D., SHARMA N.D., LIAMAS N.M., MALONE J.F., O'DOWD C.R., ALLEN C.C.R., Chemoenzymatic Synthesis of Carbasugars from İodobenzene, *Org. Biomol. Chem.*, 3, 1953-1963, (2005).

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

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

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

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

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

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

FU Y.J., LAURENT S., MULLER R.N., Synthesis of A Silyl Lewis Mimetic Conjugated with DTPA, Potential Ligand of New Contrast Agents for Medical, *Eur. J. Org. Chem.*, 3966-3973, 2002.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

McCASLAND G.E., NAUMANN M.O., DURHAM L.J., Alicyclic Carbohydrates XXXVI. Participation by Neighboring Methoxyl in a Displacement of Hydroxyl by Halogen. Conversion of (-)-Inositol into meso- (1,3,5/2,4)-Cyclohexanepene, *J. Org. Chem.*, 34, 1382, (1969).

MIYAFUJÍ A., KATSUJÍ K., T. *Heterocycles*, 52, 261-272, (2000).

MOYER J.D., REIZES O., AHÍR S., JÍANG C., MALÍNOWSKÍ N., BAKER D.C., *Mol. Pharmacol.*, 33, 683, (1988).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

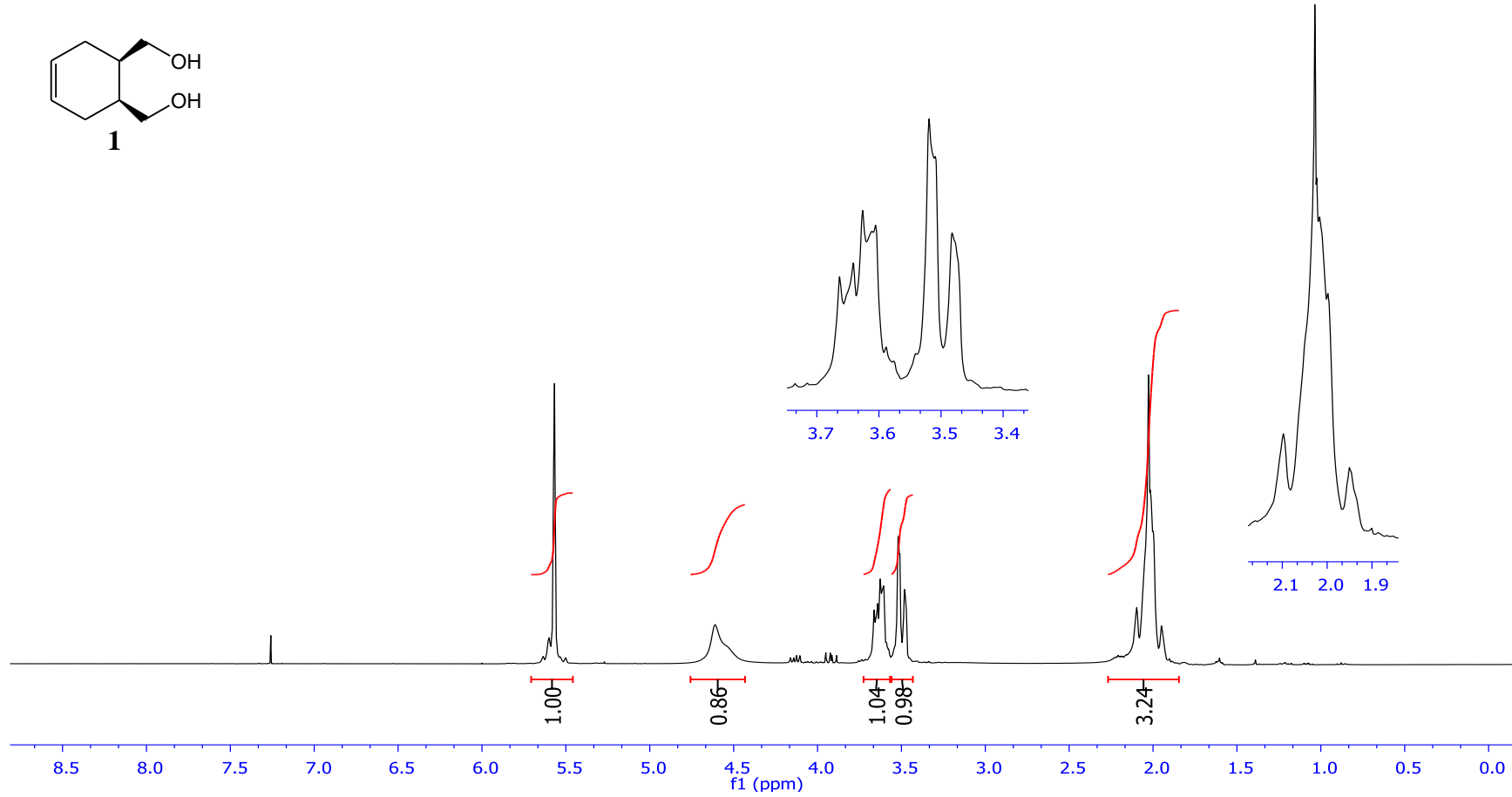
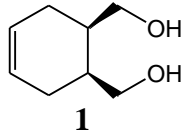
WANG B., Gu Y., GONG W., KANG Y., YANG L., SUO J., *Tetrahedron Lett.*, 45, 6599-6602, (2004).

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

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

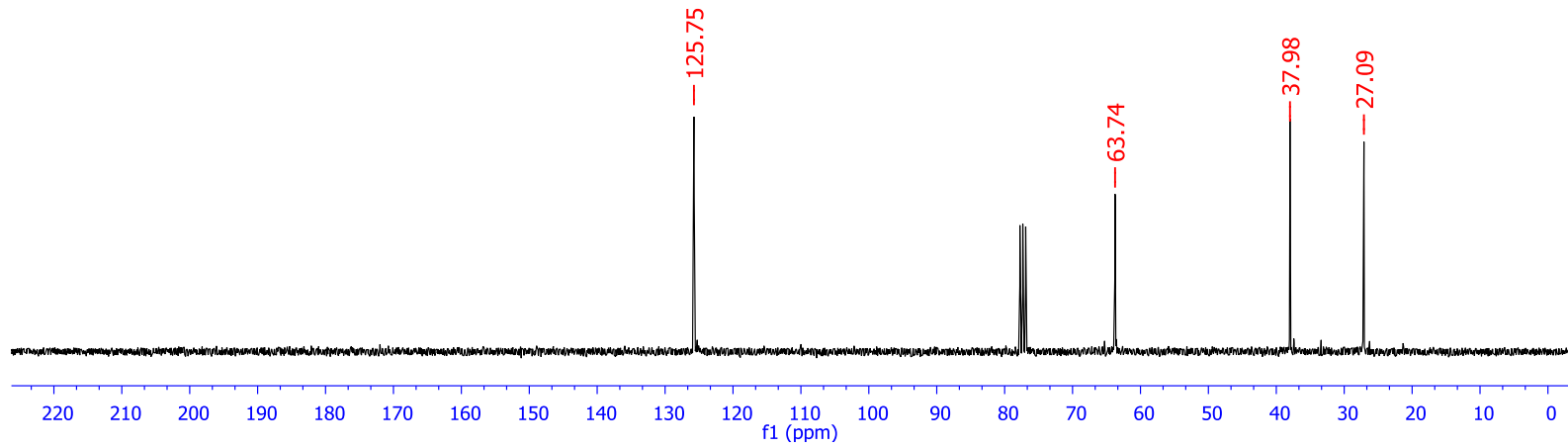
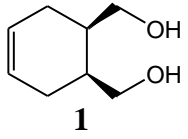
YANO T., FUJISHIMA T., Irie, R. *Synthesis*, 818-822, (2010).

# EK A KISMI

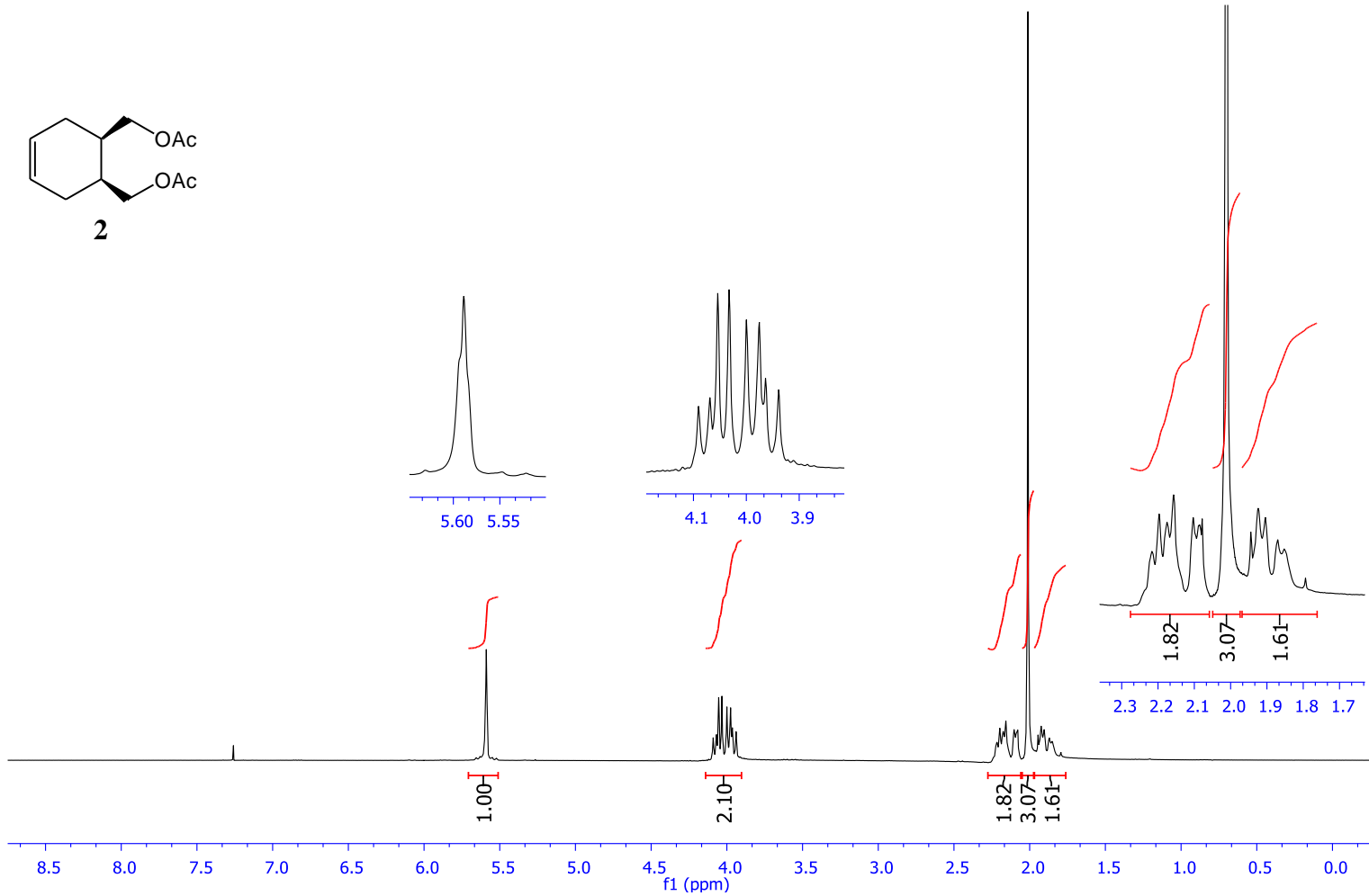
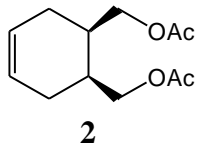


Ek.A1.1 *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclohex-4-ene-1,2-diyldimethanol (1)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

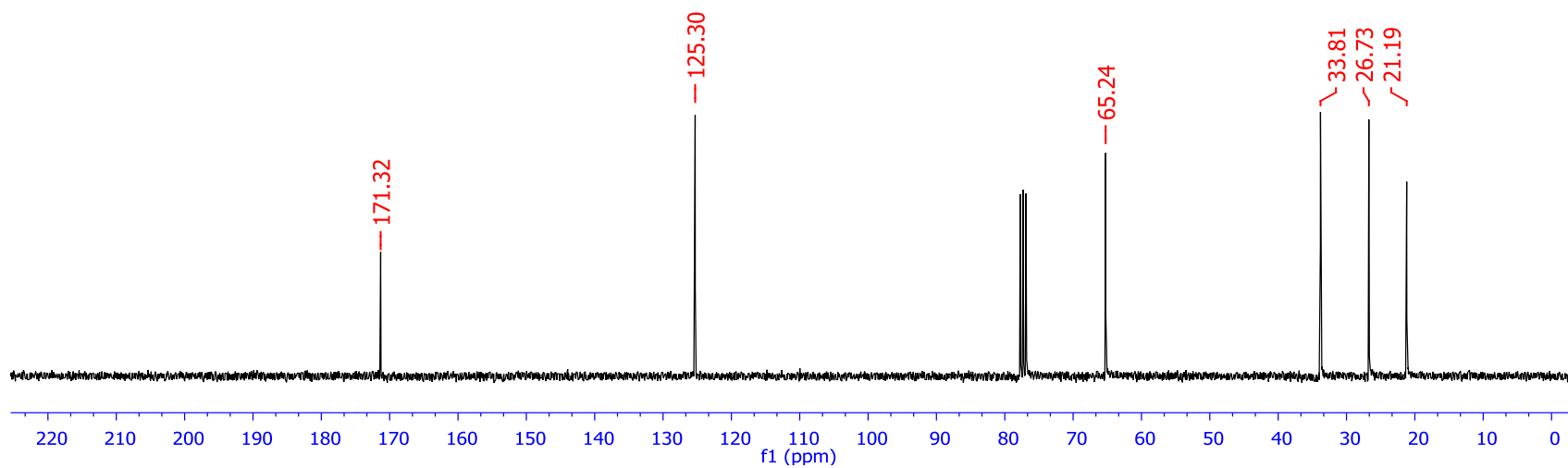
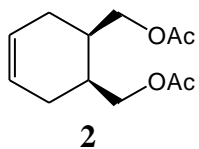




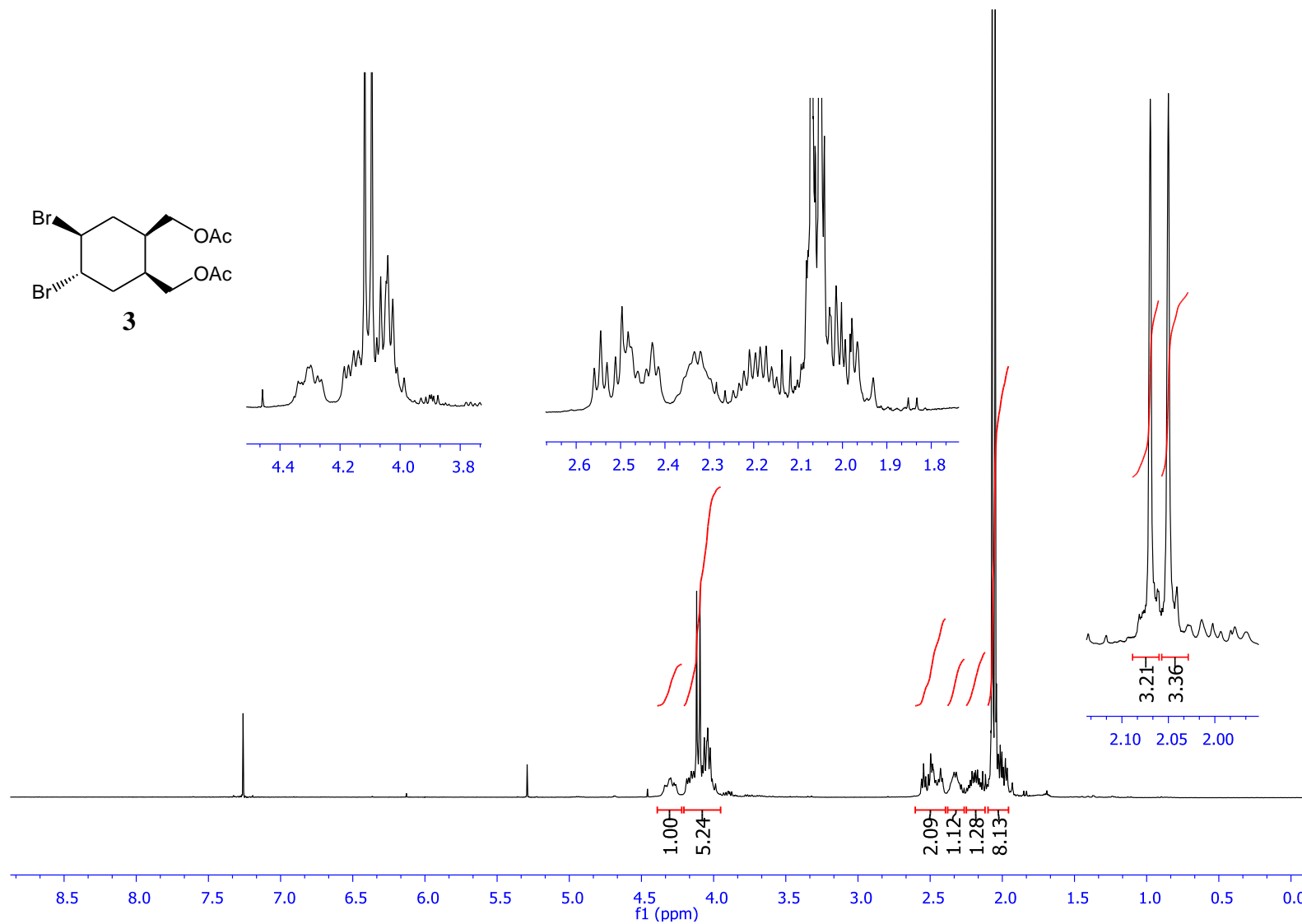
Ek.A1.2 *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclohex-4-ene-1,2-diyldimethanol (1)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



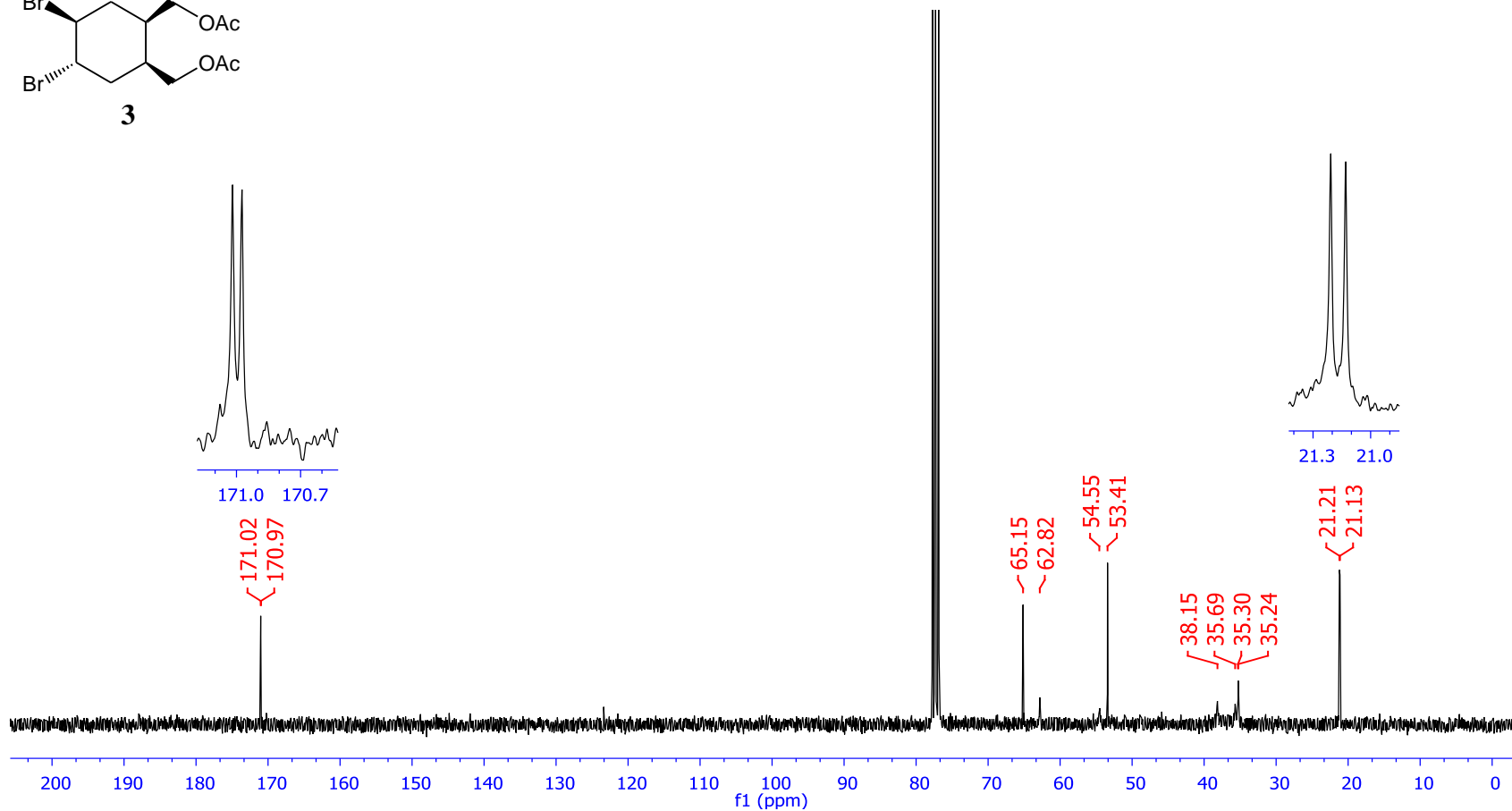
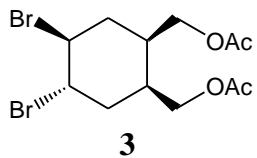
**Ek.A2.1. *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclohex-4-ene-1,2-diylbis(methylene) diacetate (**2**)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu**



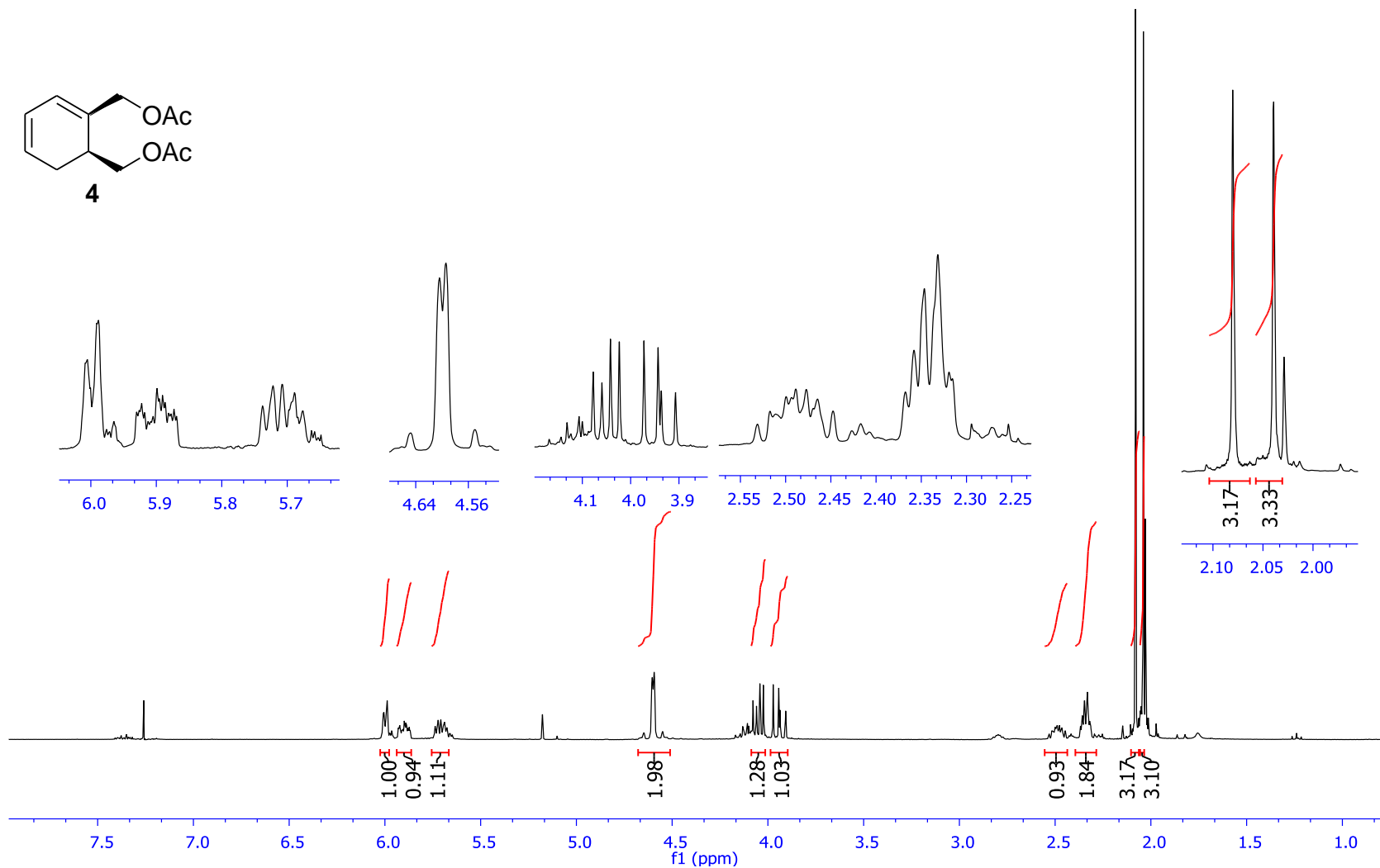
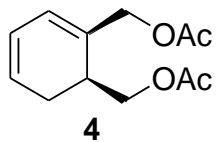
Ek.A2.2. *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclohex-4-ene-1,2-diylbis(methylene) diacetate (**2**)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



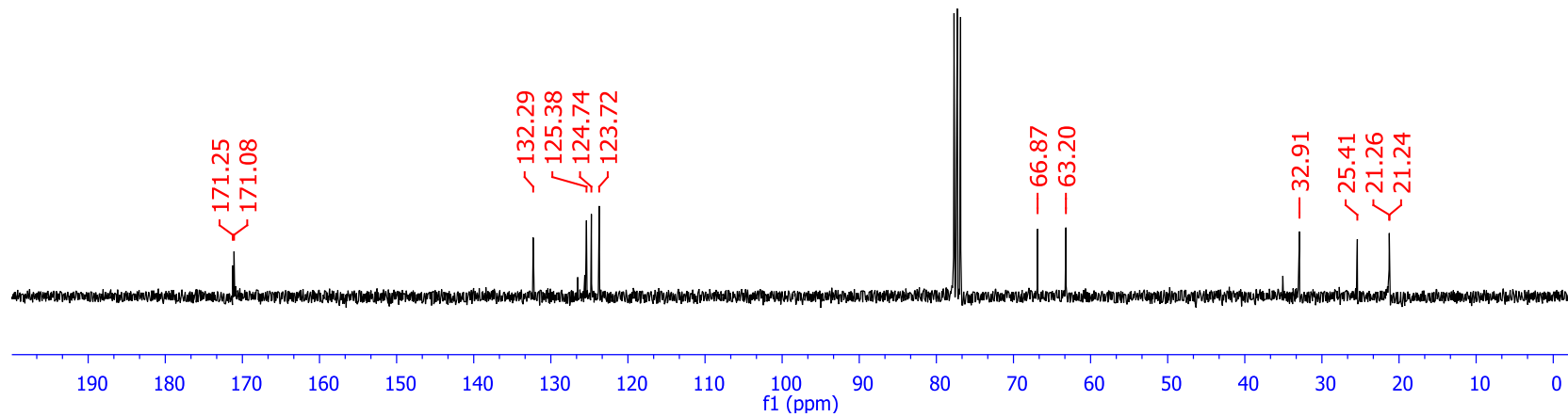
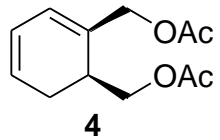
Ek.A3.1 *rel*-((1*R*,2*S*,4*S*,5*S*)-4,5-Dibromocyclohexane-1,2-diyl)bis(methylene) diacetate (**3**) <sup>1</sup>H NMR spektrumu



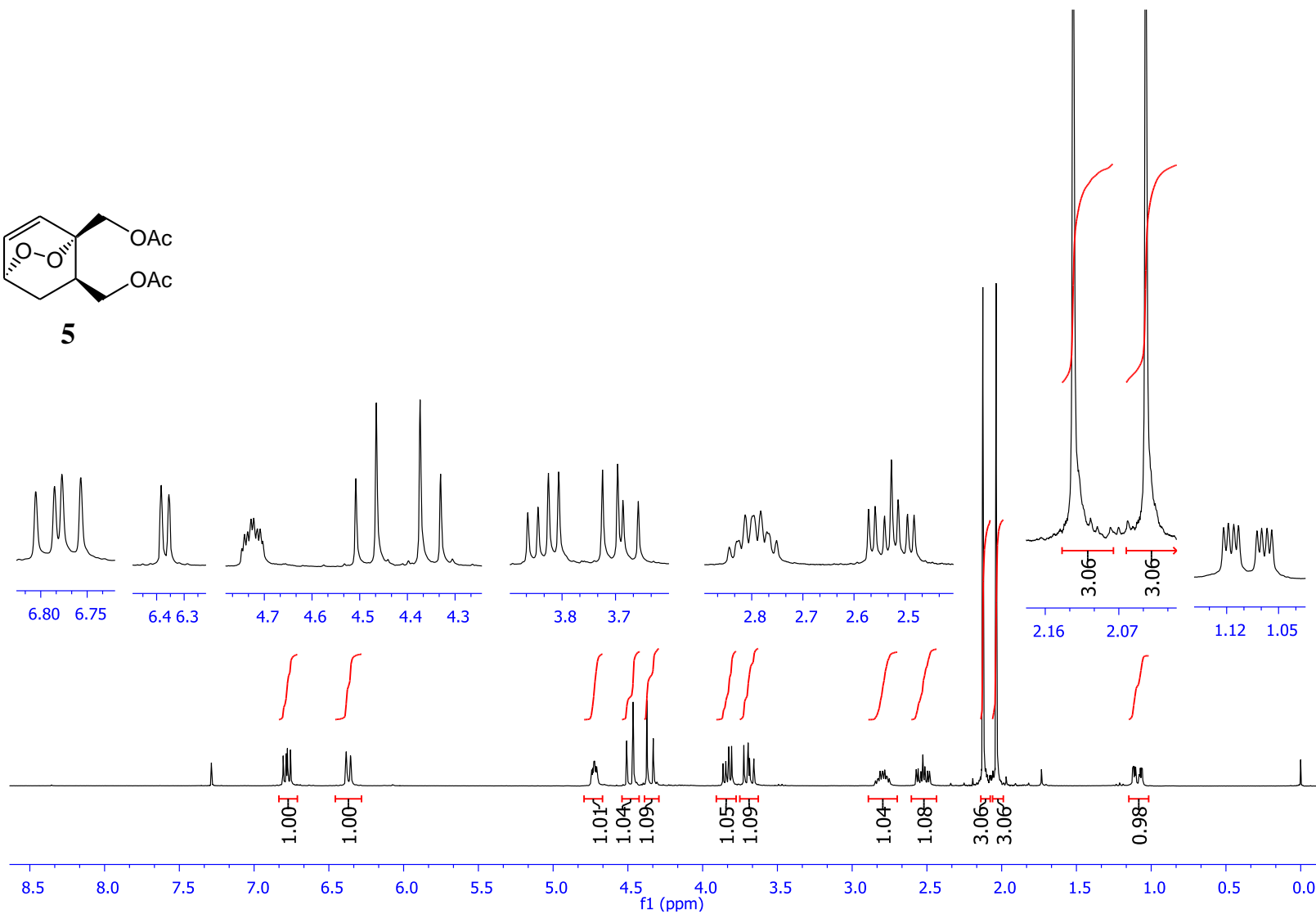
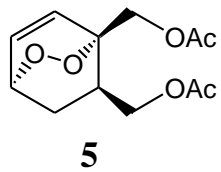
Ek.A3.2. *rel*-((1*R*,2*S*,4*S*,5*S*)-4,5-Dibromocyclohexane-1,2-diyl)bis(methylene) diacetate (**3**)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



**Ek.A4.1 Cyclohexa-2,4-diene-1,2-diylbis(methylene) diacetate (4) <sup>1</sup>H NMR spektrumu**

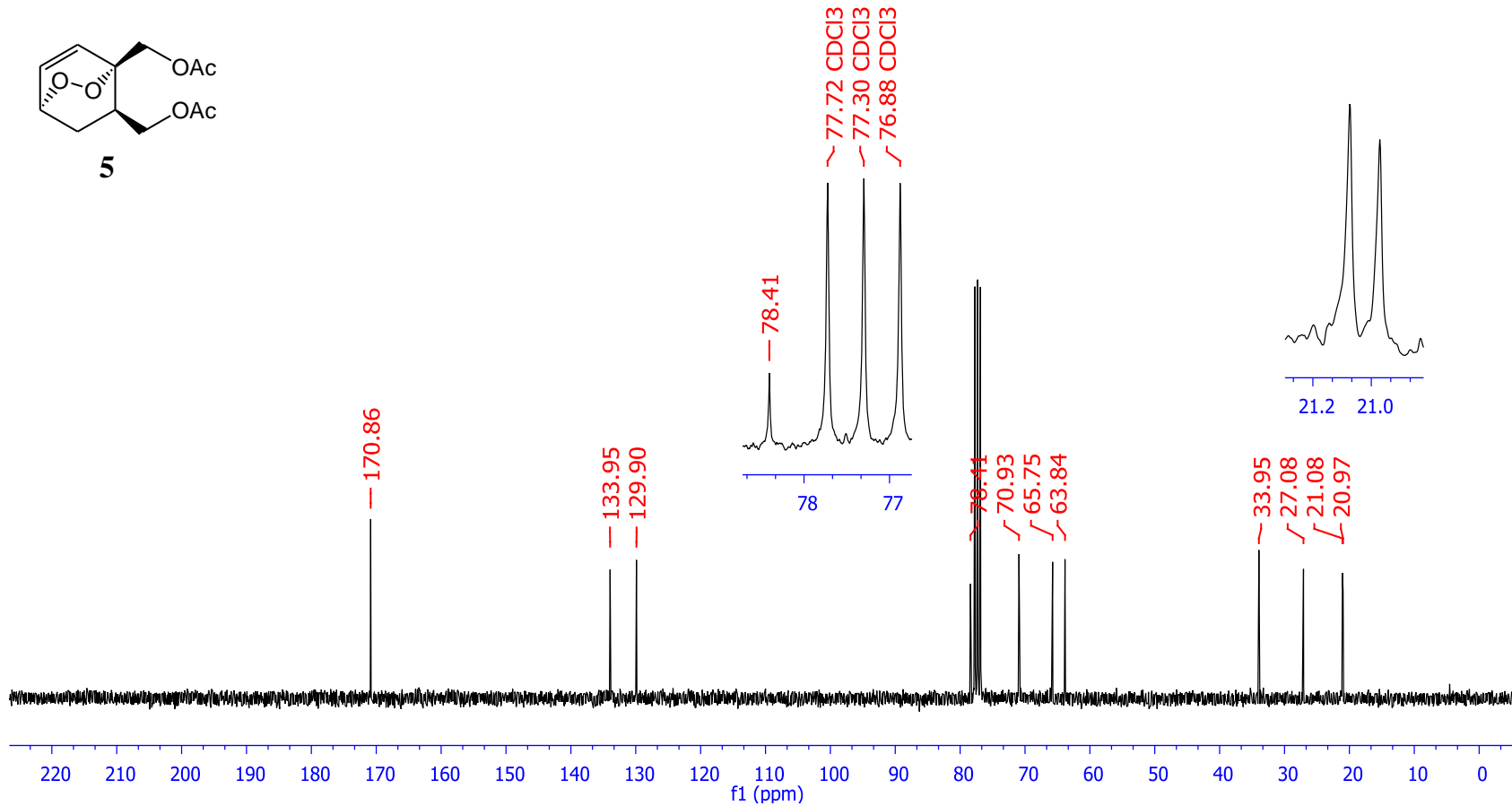
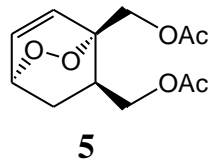


Ek.A4.2. Cyclohexa-2,4-diene-1,2-diylbis(methylene) diacetate (4)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

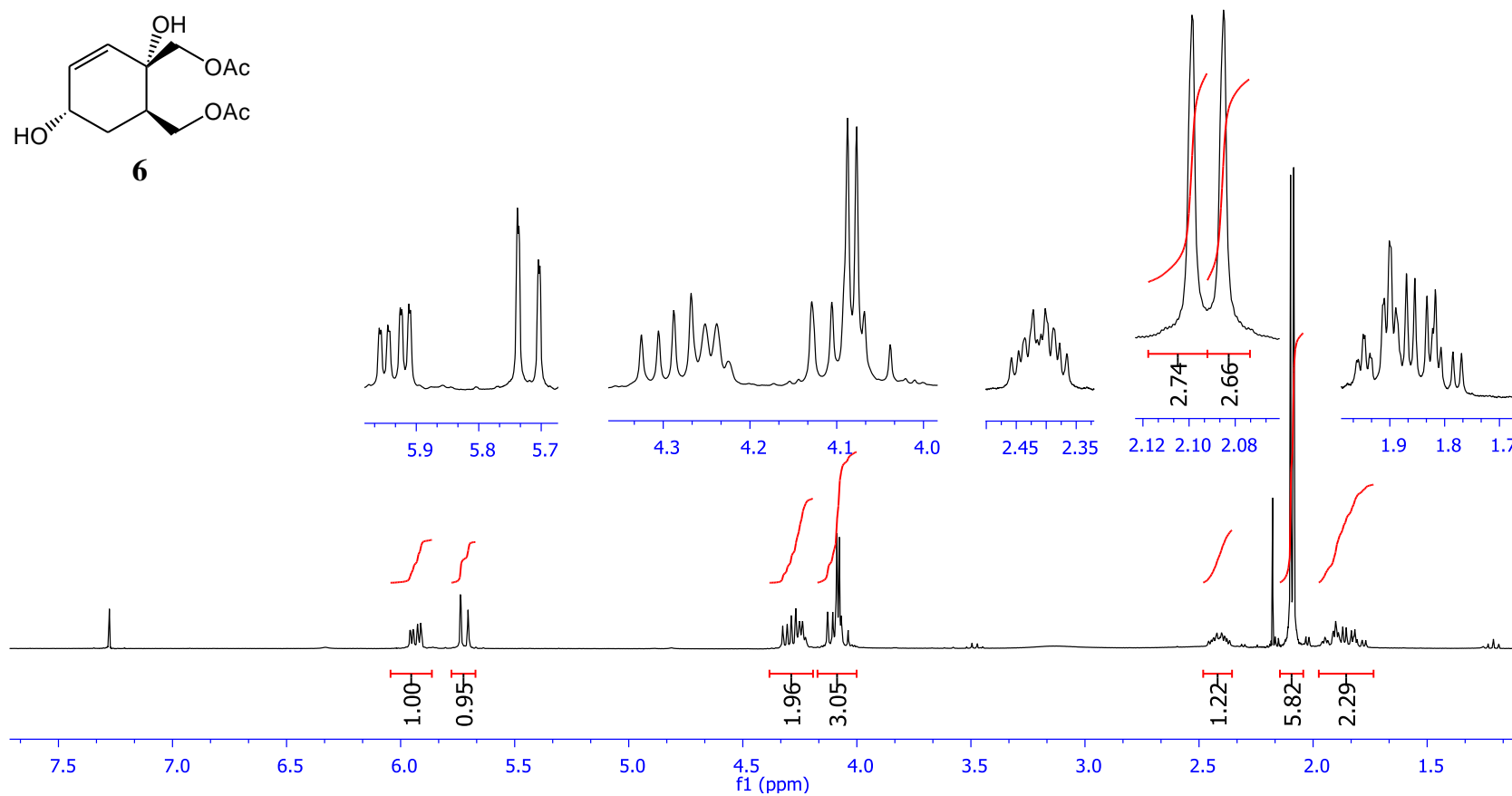
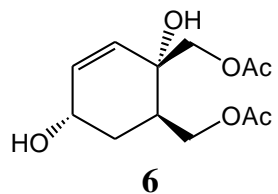


Ek.A5.1. *rel*-(1*R*,4*R*,7*R*)-2,3-Dioxa-bicyclo[2.2.2]oct-5-ene-1,7-diylbis(methylene)diacetate (**5**)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

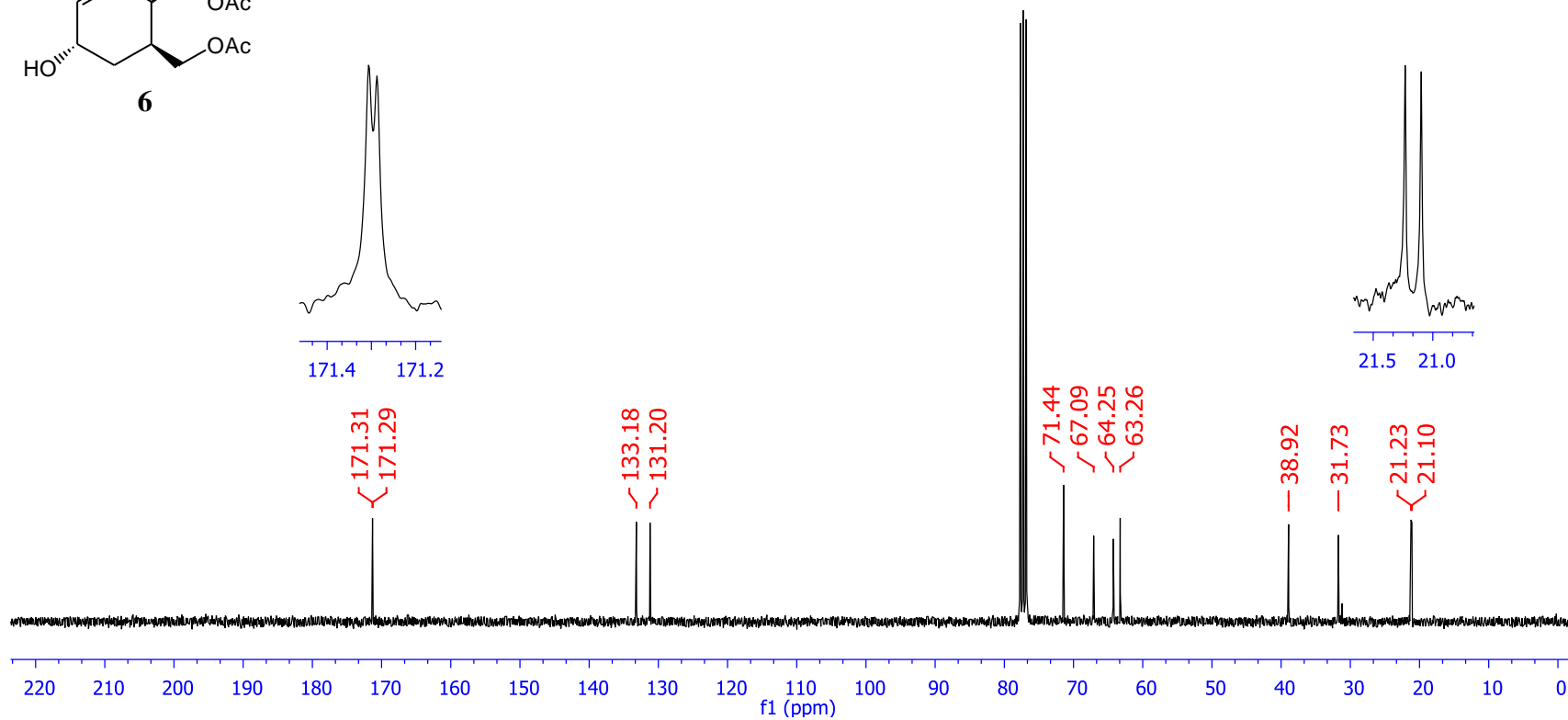
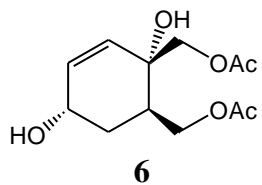




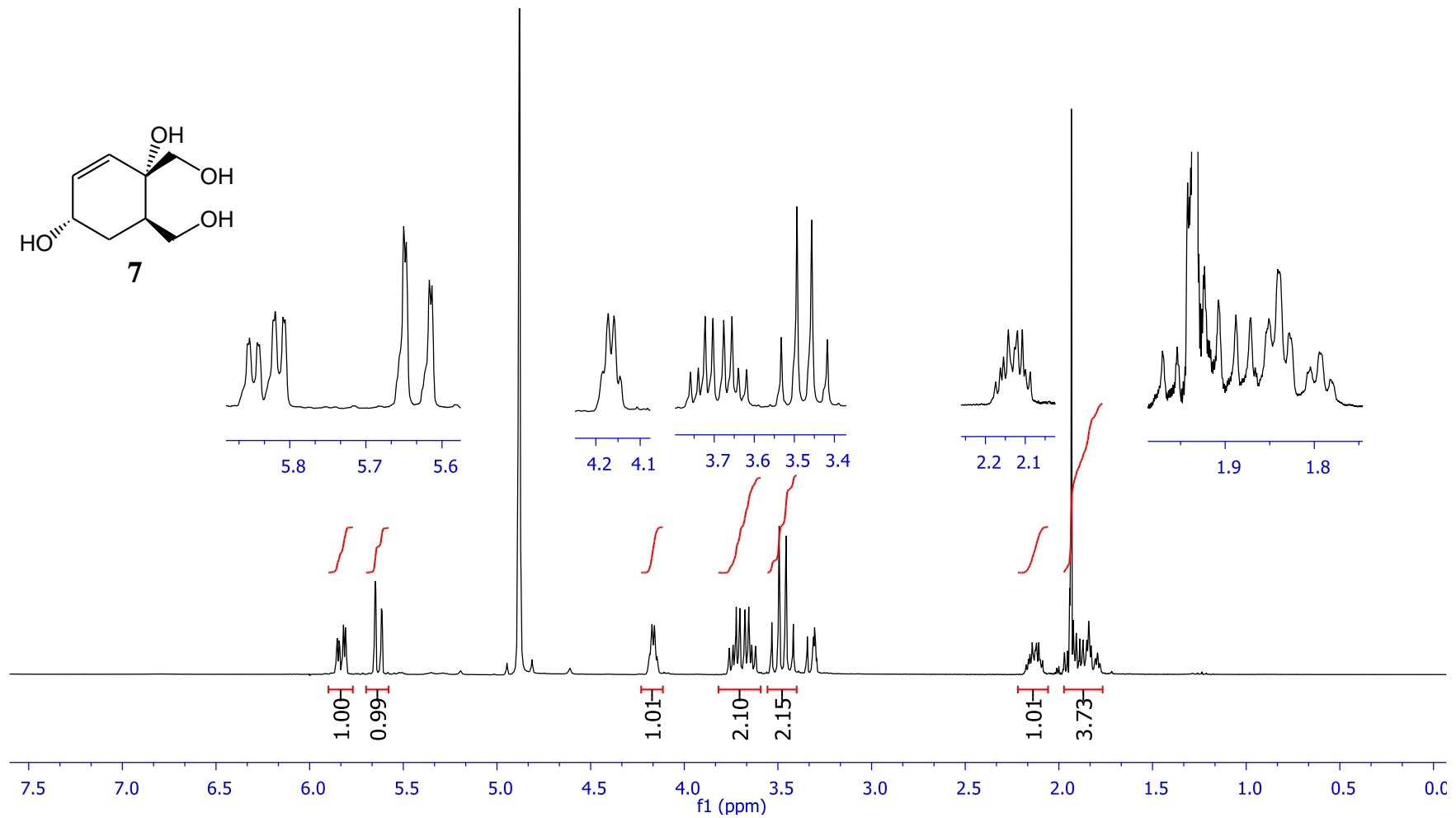
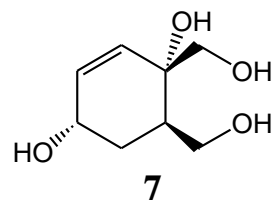
Ek.A5.2. *rel*-(1*R*,4*R*,7*R*)-2,3-Dioxa-bicyclo[2.2.2]oct-5-ene-1,7-diylbis(methylene)diacetate (**5**) <sup>13</sup>C NMR spektrumu



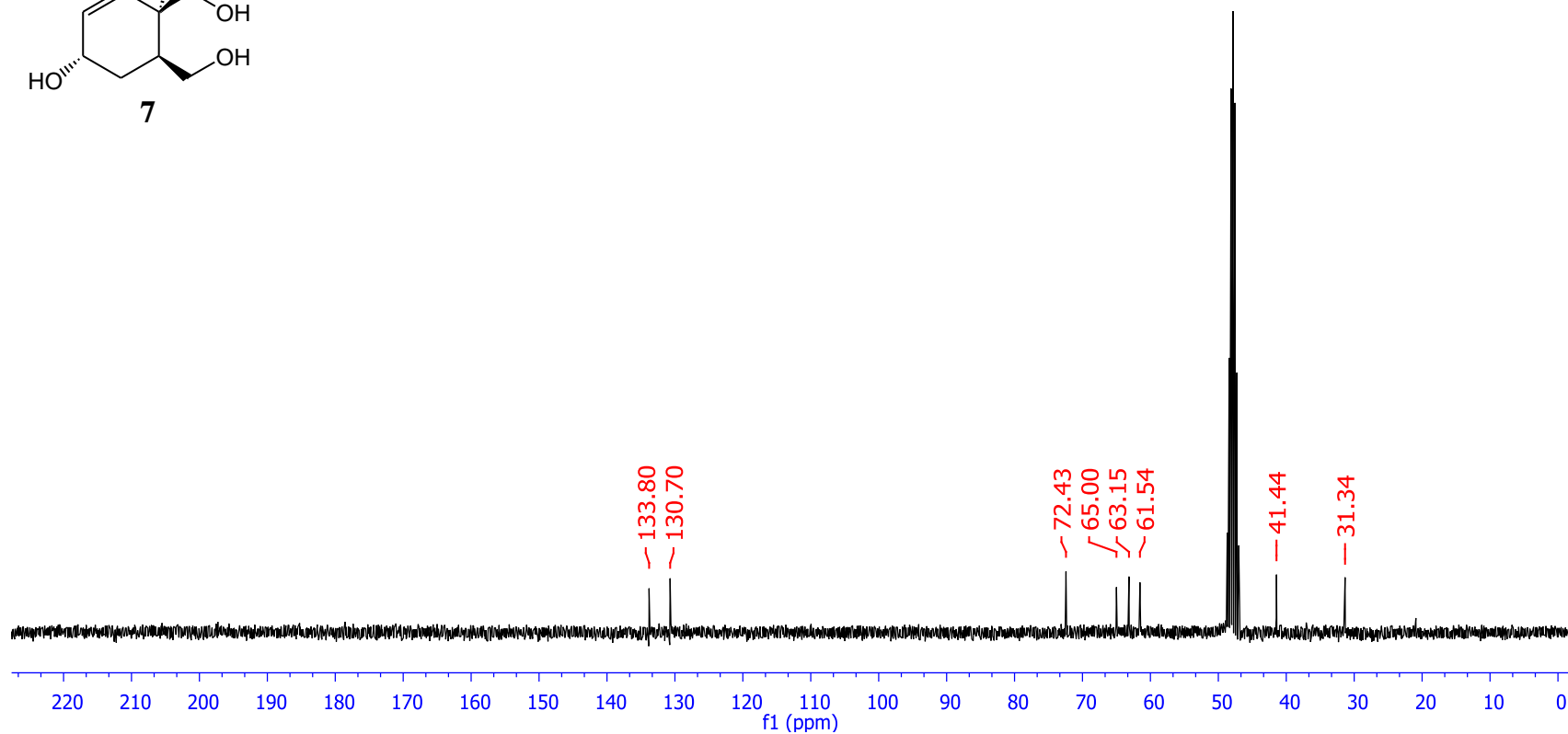
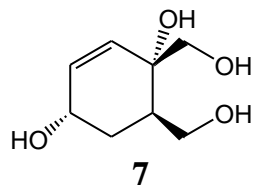
Ek. A6.1. *rel*-(1*R*,2*S*,5*S*)-2,5-Dihydroxycyclohex-3-ene-1,2-diylbismethylene) diacetate (**6**)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



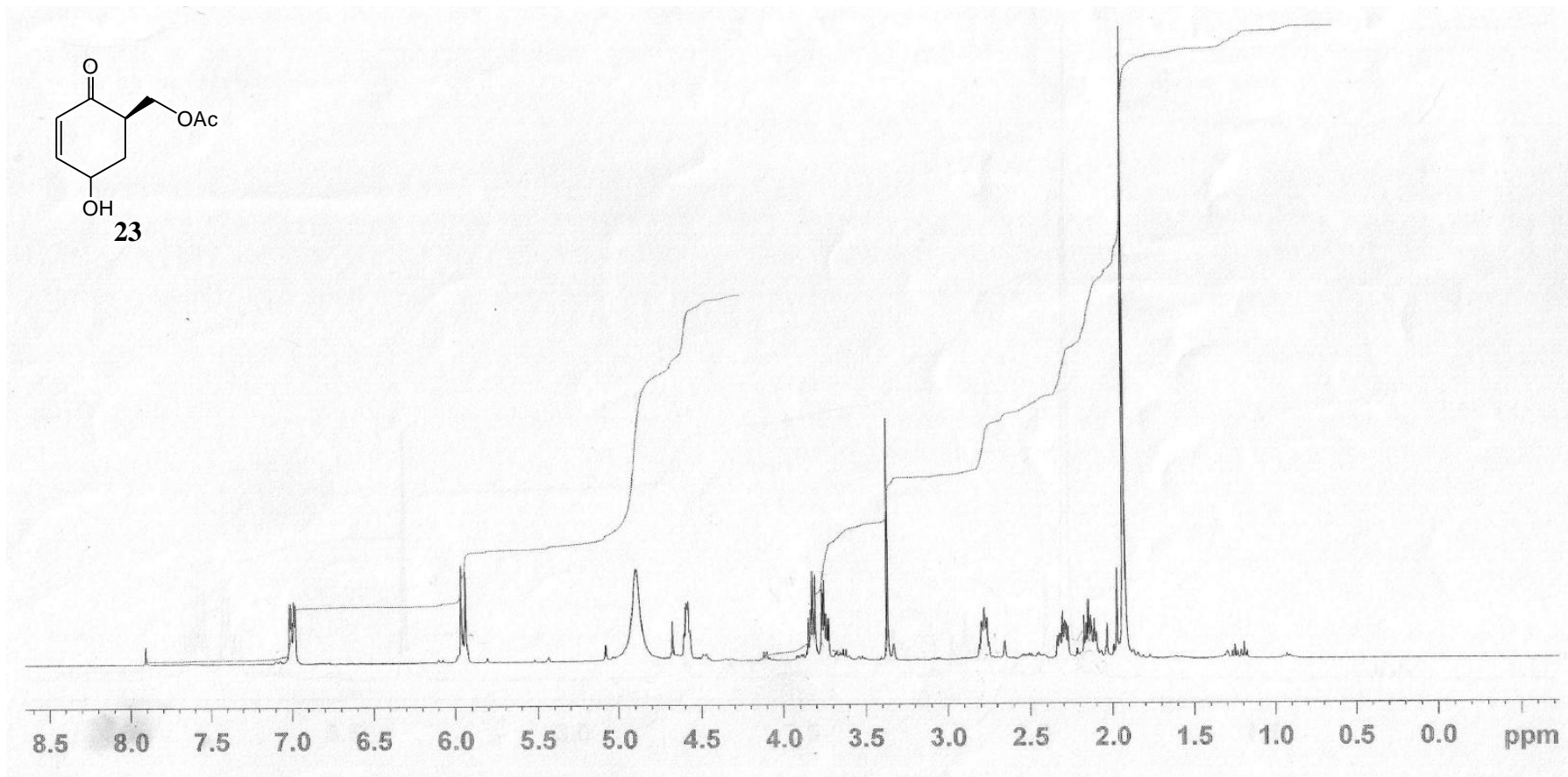
Ek. A6.2. *rel*-(1*R*,2*S*,5*S*)-2,5-Dihydroxycyclohex-3-ene-1,2-diylbismethylene) diacetate (**6**) <sup>13</sup>C NMR spektrumu



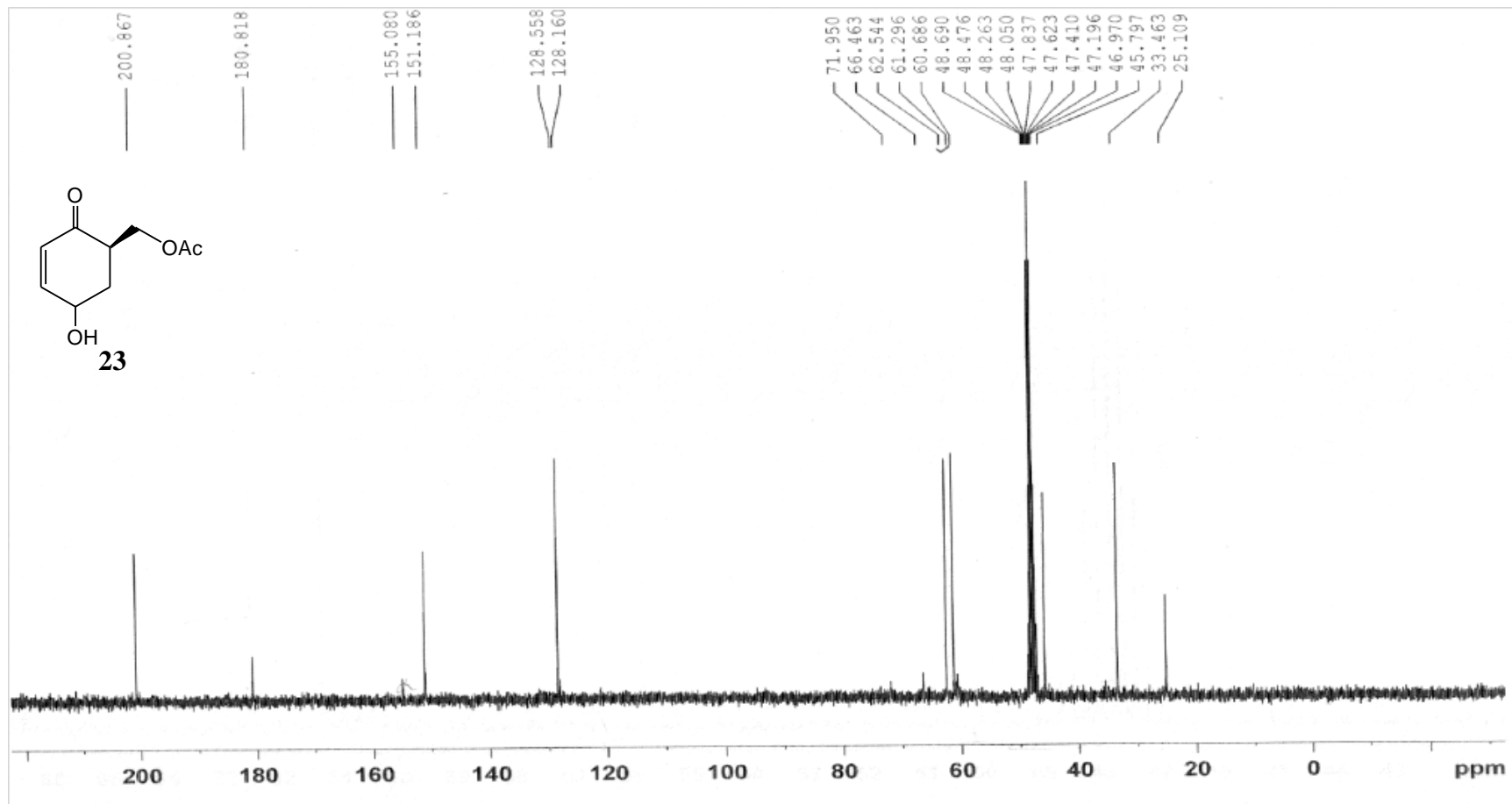
**Ek. A7.1. *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-2,3-Bis(hydroxymethyl)cycloheptane-2,5-diol (7) <sup>1</sup>H NMR spektrum**



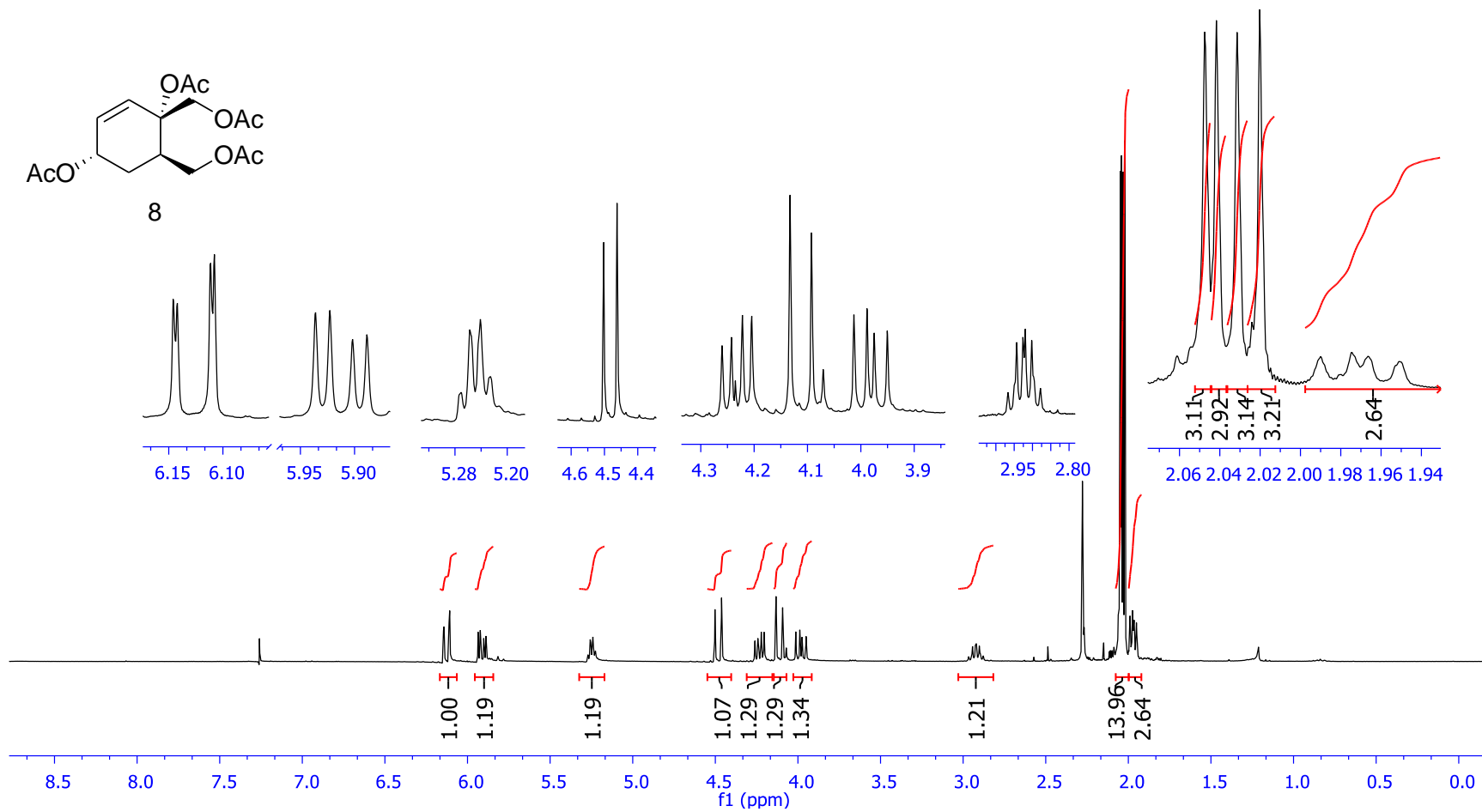
Ek. A7.2. *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-2,3-Bis(hydroxymethyl)cycloheptane-2,5-diol (7) <sup>13</sup>C NMR spektrumu



Ek. A8.1. ((1R)-5-hydroxy-2-oxocyclohex-3-enyl)methyl acetate (23)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

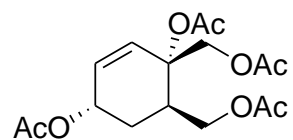


Ek. A8.2. ((1R)-5-hydroxy-2-oxocyclohex-3-enyl)methyl acetate (23)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

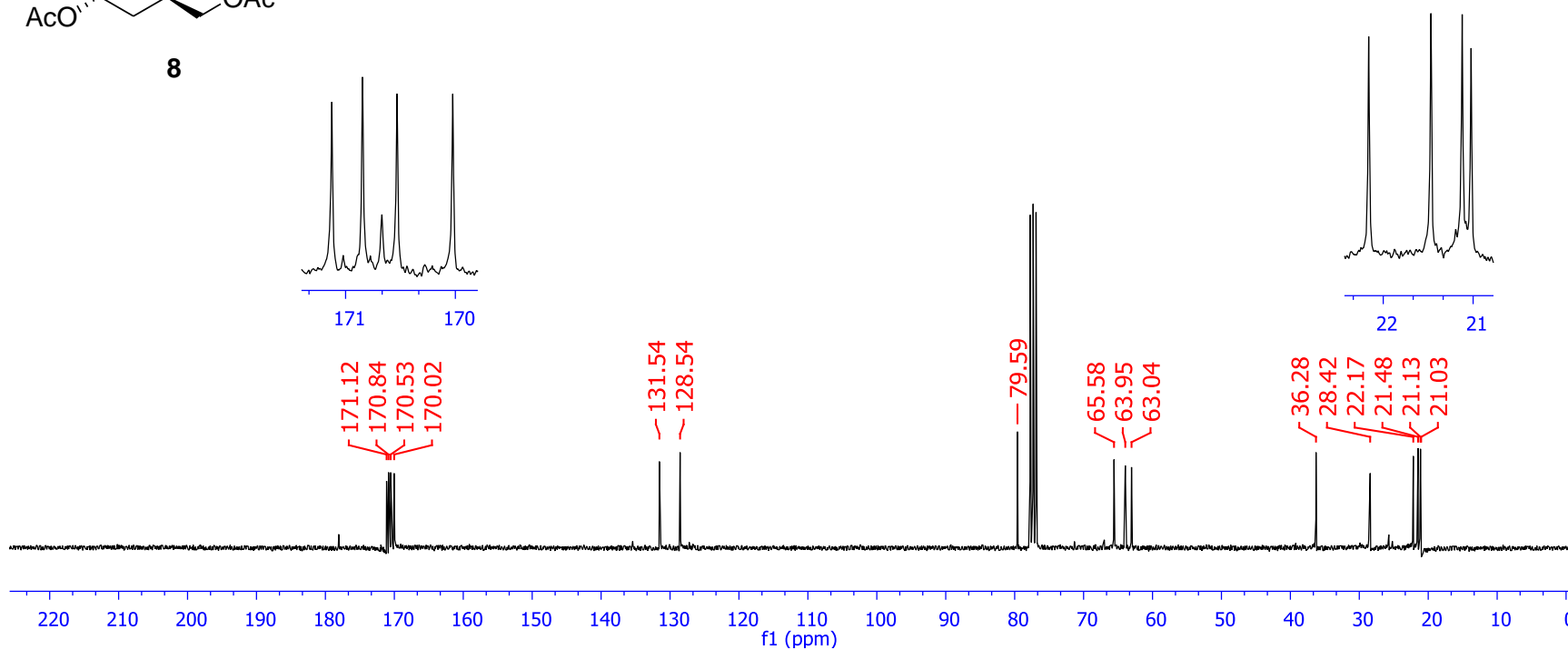


Ek. A9.1. *rel*-(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(Acetyloxy)-4,5-bis[(acetyloxy)methyl]cyclohex-2-en-1-yl acetate (8) <sup>1</sup>H NMR spektrumu

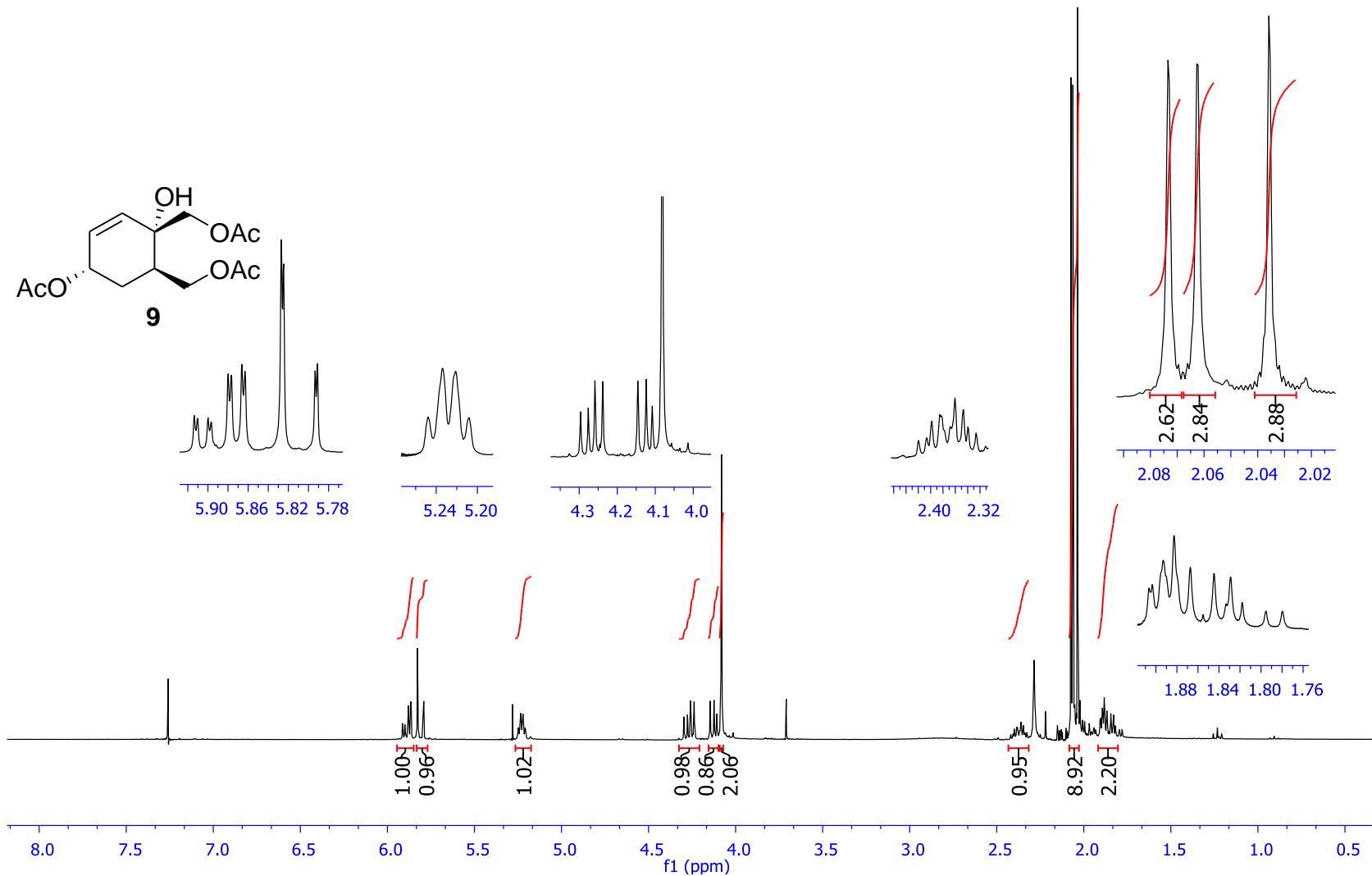




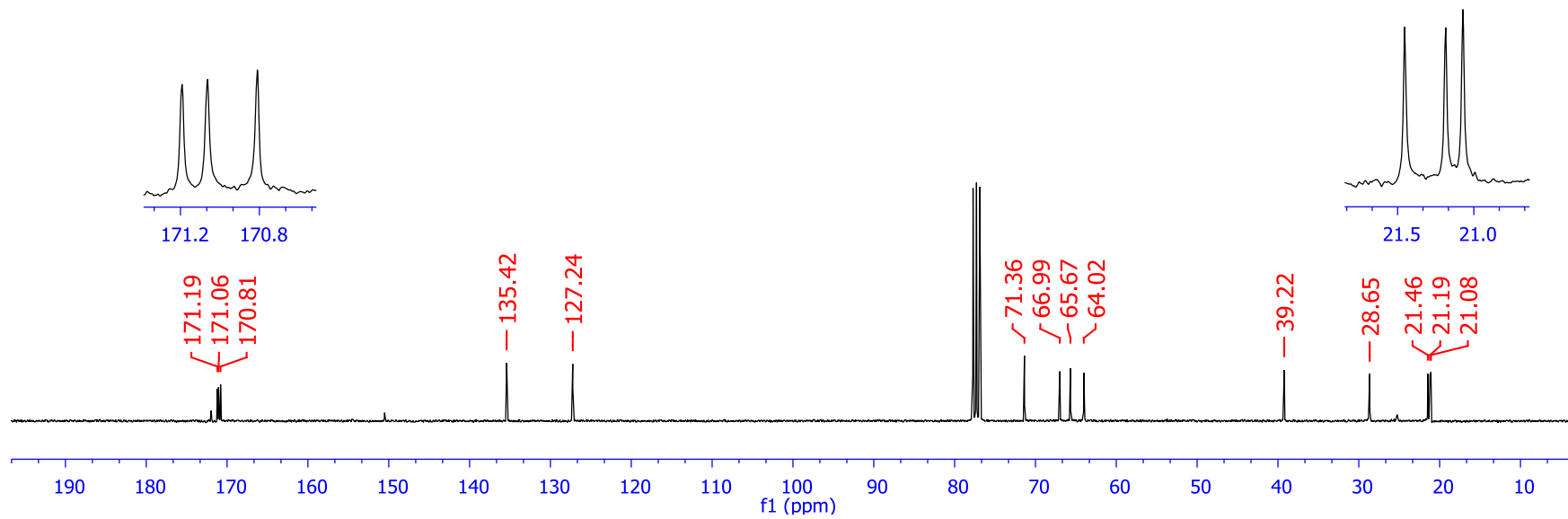
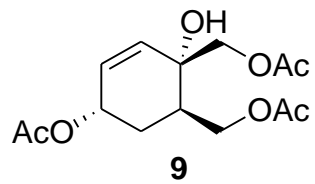
8



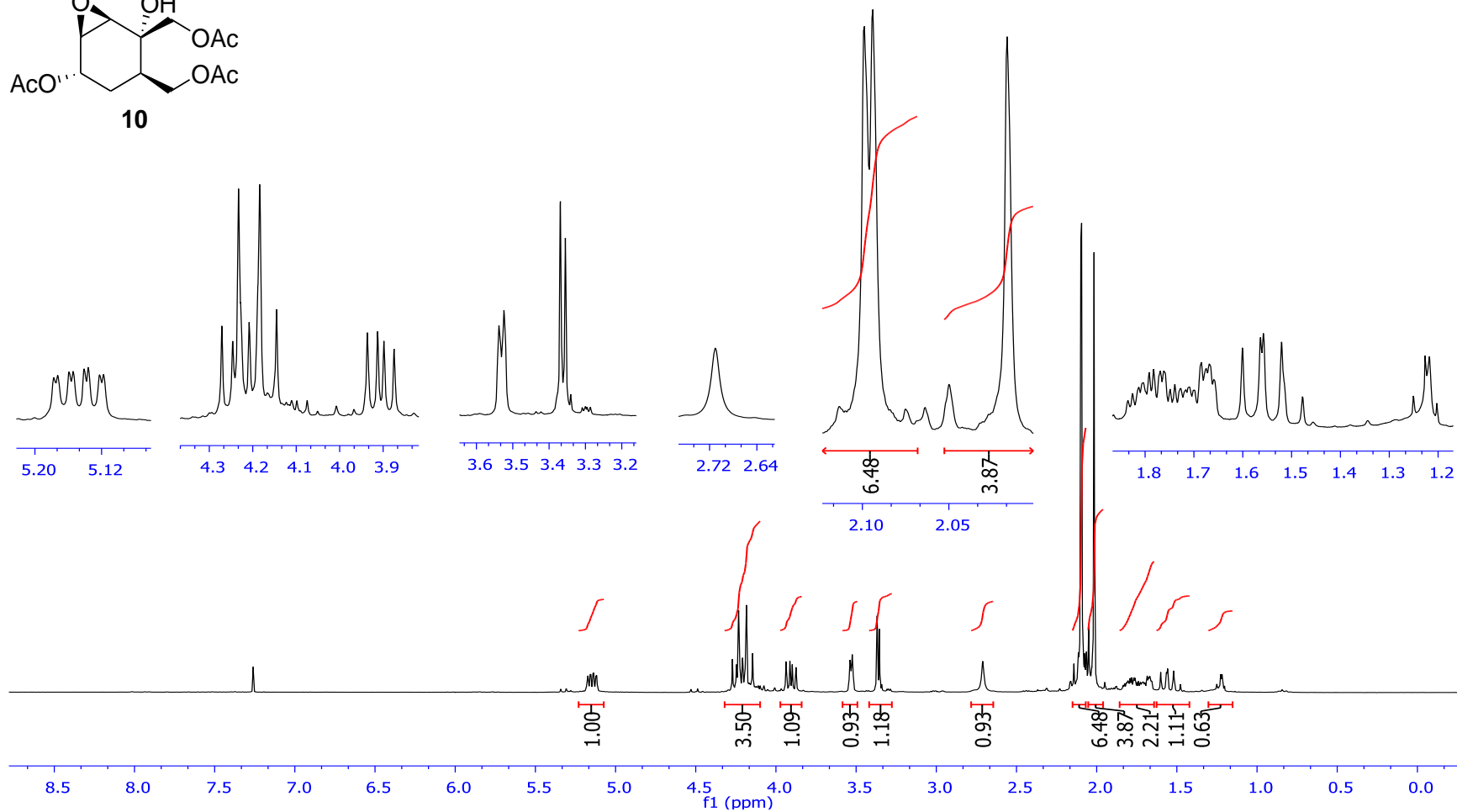
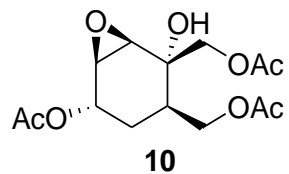
Ek. A9.2. *rel*-(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(Acetyloxy)-4,5-bis[(acetyloxy)methyl]cyclohex-2-en-1-yl acetate (8)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



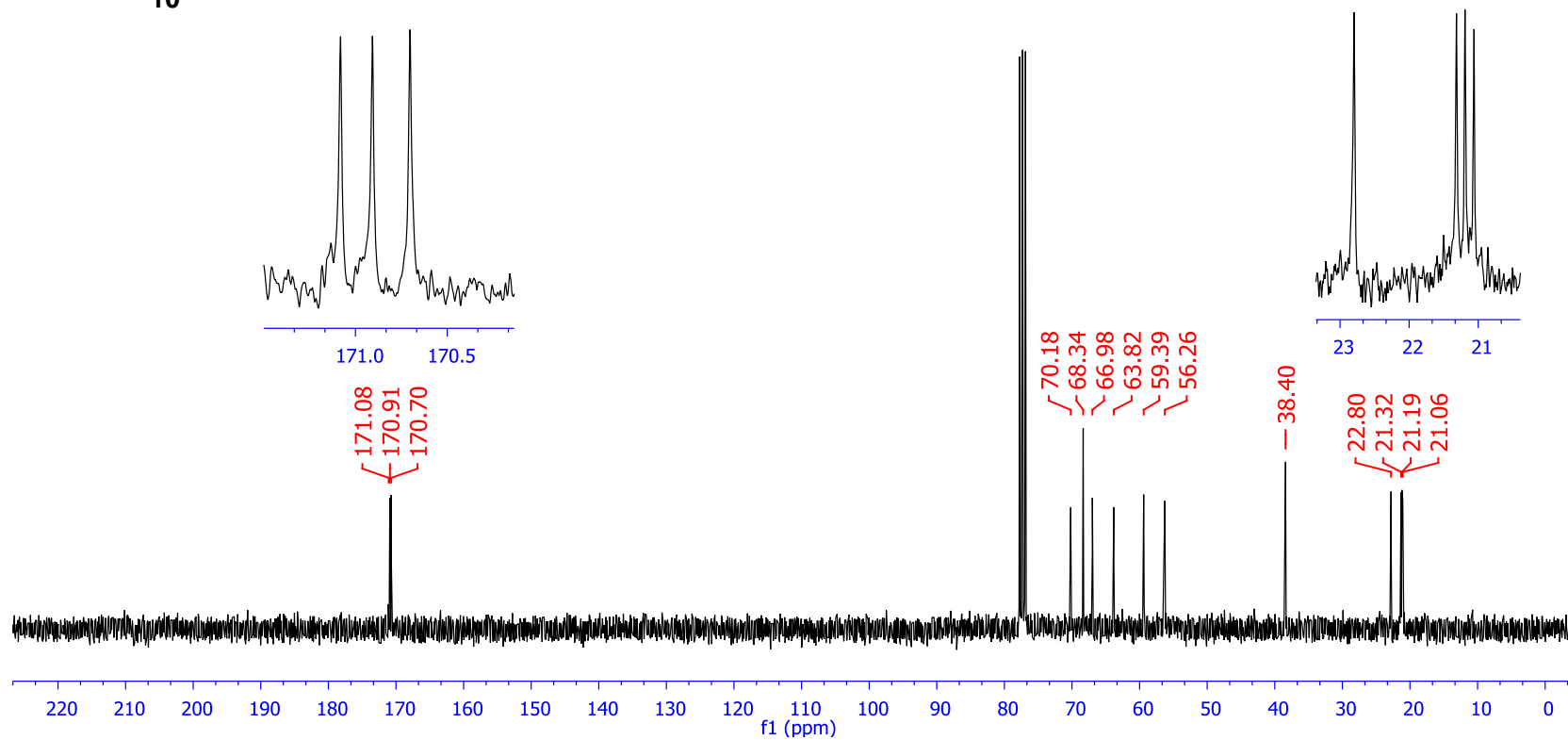
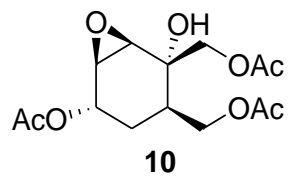
Ek. A10.1. *rel*-{(1*R*,2*S*,5*S*)-5-(Acetyloxy)-2-[(acetyloxy)methyl]-2-hydroxycyclohex-3-en-1-yl)methyl acetate (**9**) <sup>1</sup>H NMR spektrumu



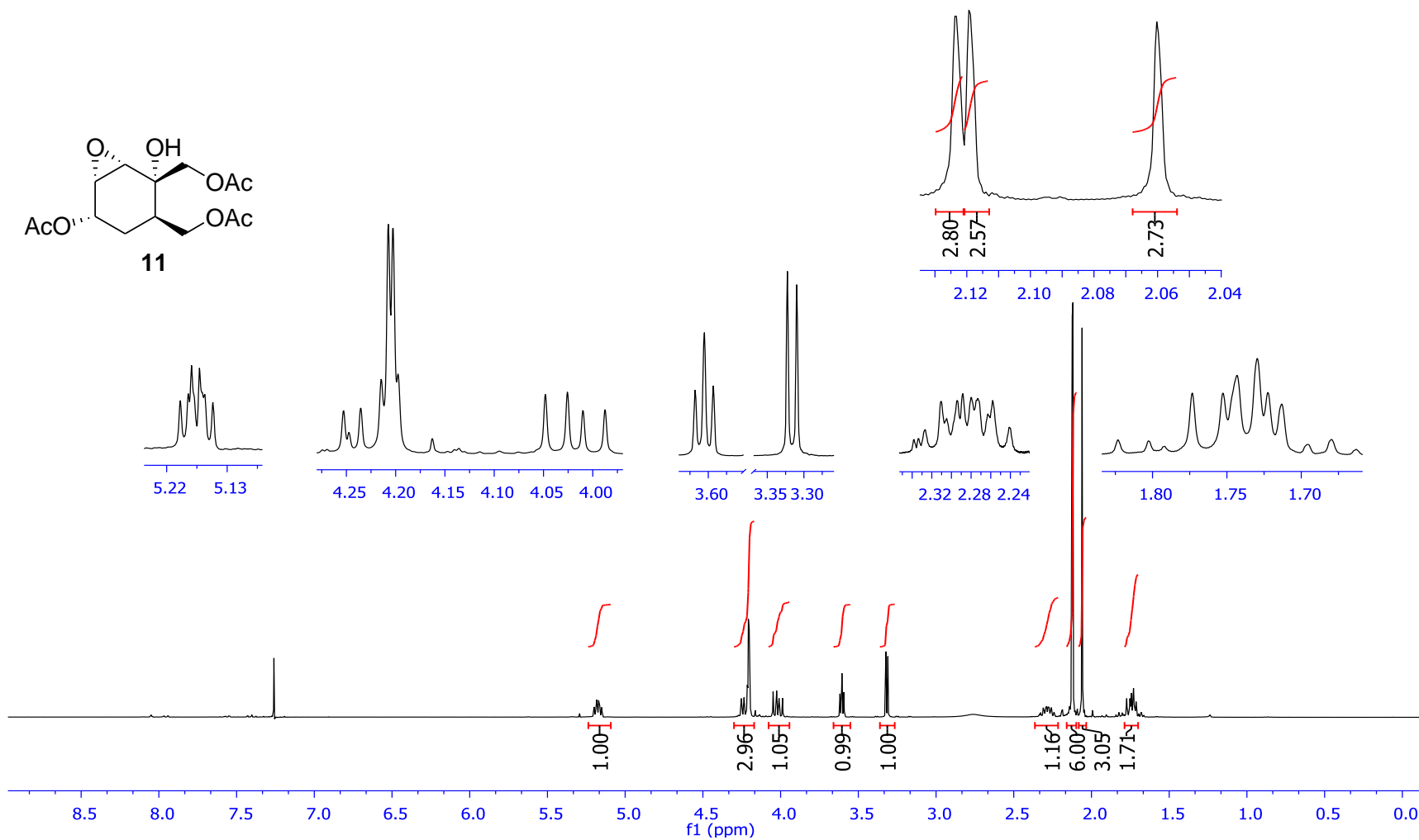
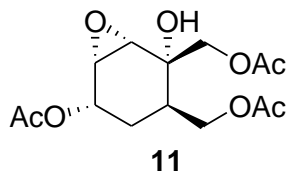
**Ek. A10.2. *rel*-{(1*R*,2*S*,5*S*)-5-(Acetyloxy)-2-[(acetyloxy)methyl]-2-hydroxycyclohex-3-en-1-yl)methyl acetate (9) <sup>13</sup>C NMR spektrumu**



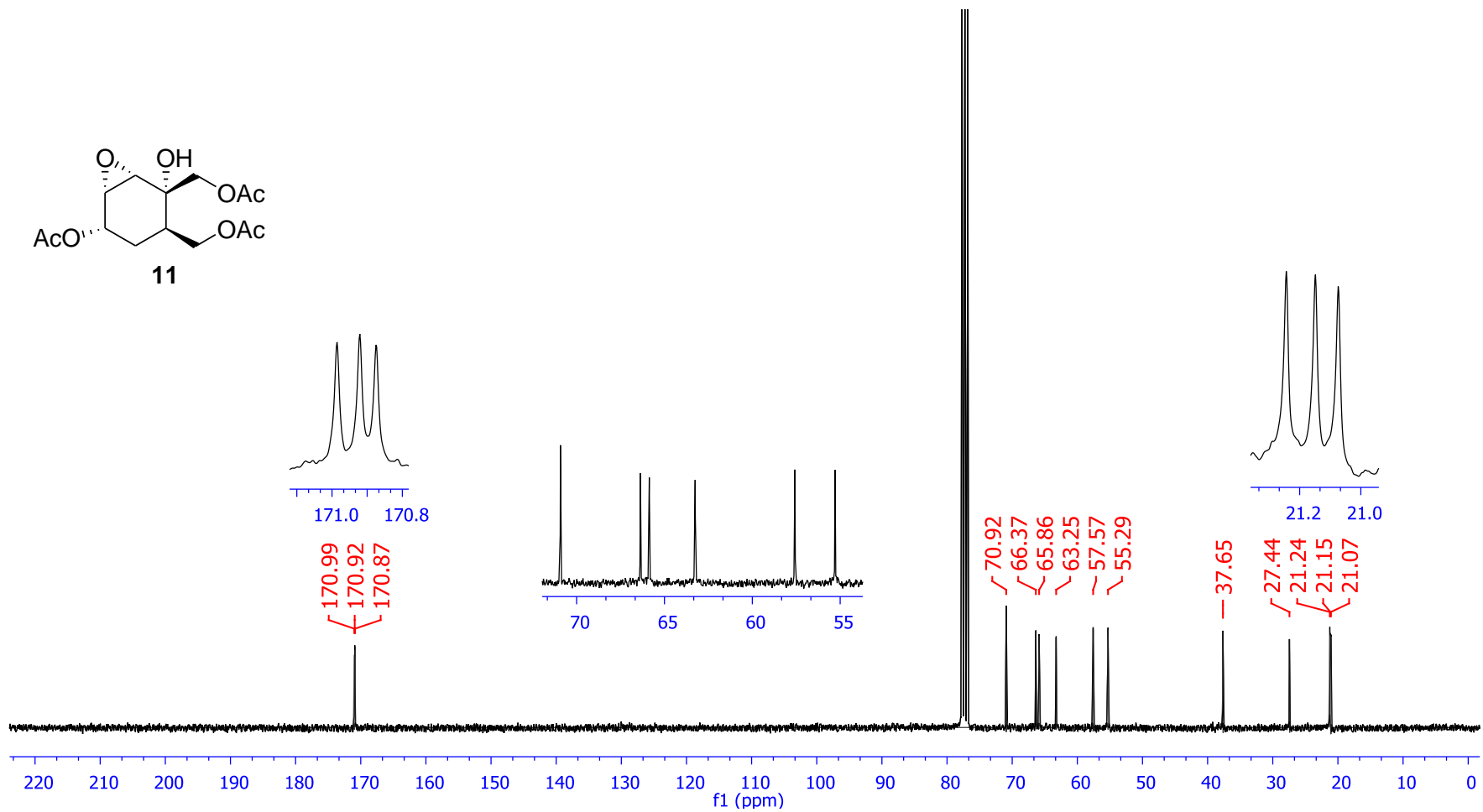
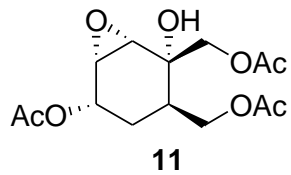
Ek. A11.1. *rel*-((1*R*,2*S*,3*R*,5*S*,6*R*)-5-Acetoxy-2-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis- (methylene) diacetate (**10**)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



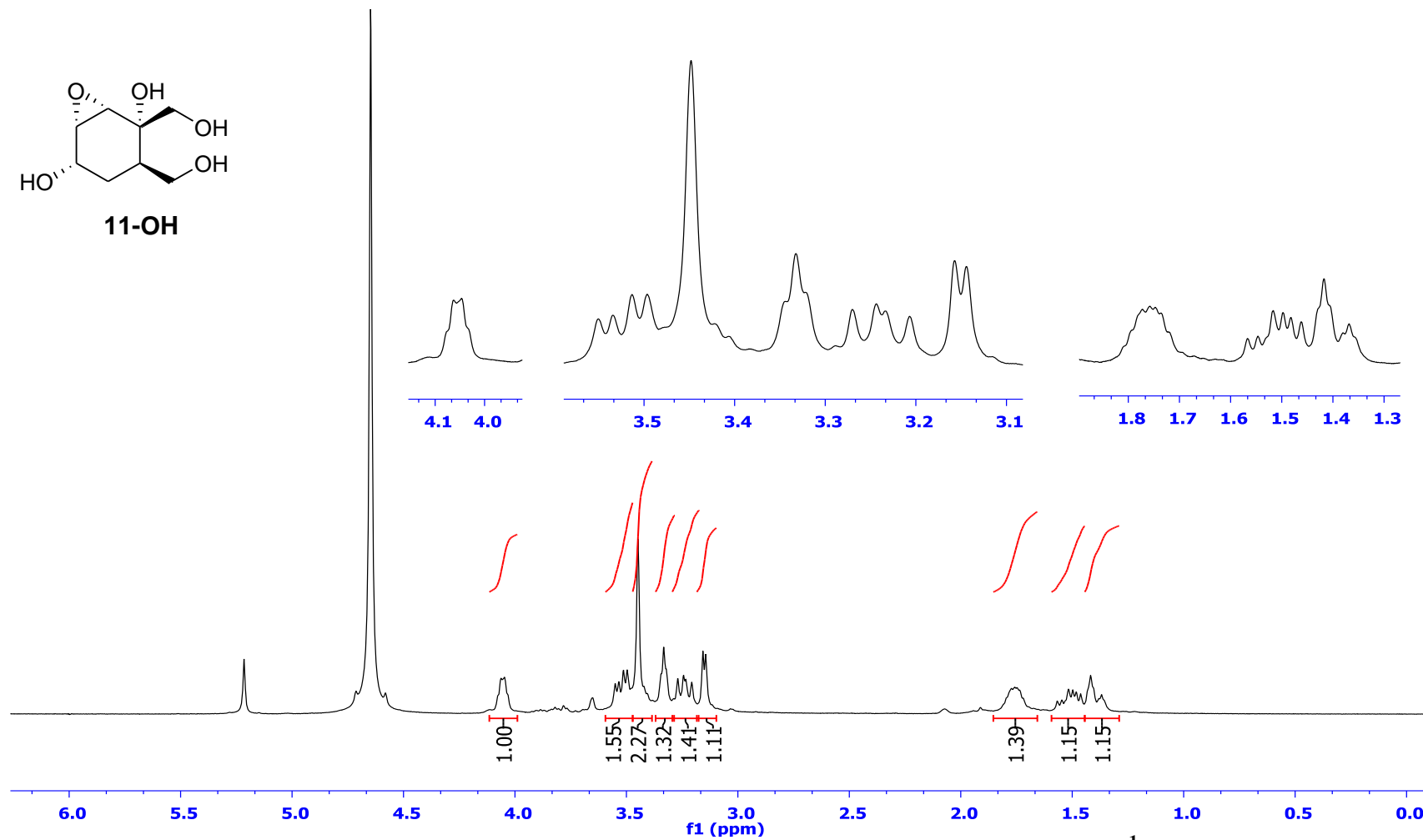
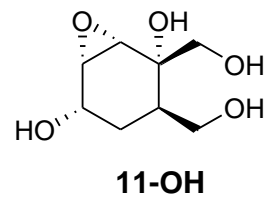
Ek. A11.2. *rel*-((1*R*,2*S*,3*R*,5*S*,6*R*)-5-Acetoxy-2-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis- (methylene) diacetate (**10**)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



Ek. A12.1. *rel*-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-5-Acetoxy-2-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis- (methylene) diacetate (**11**)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

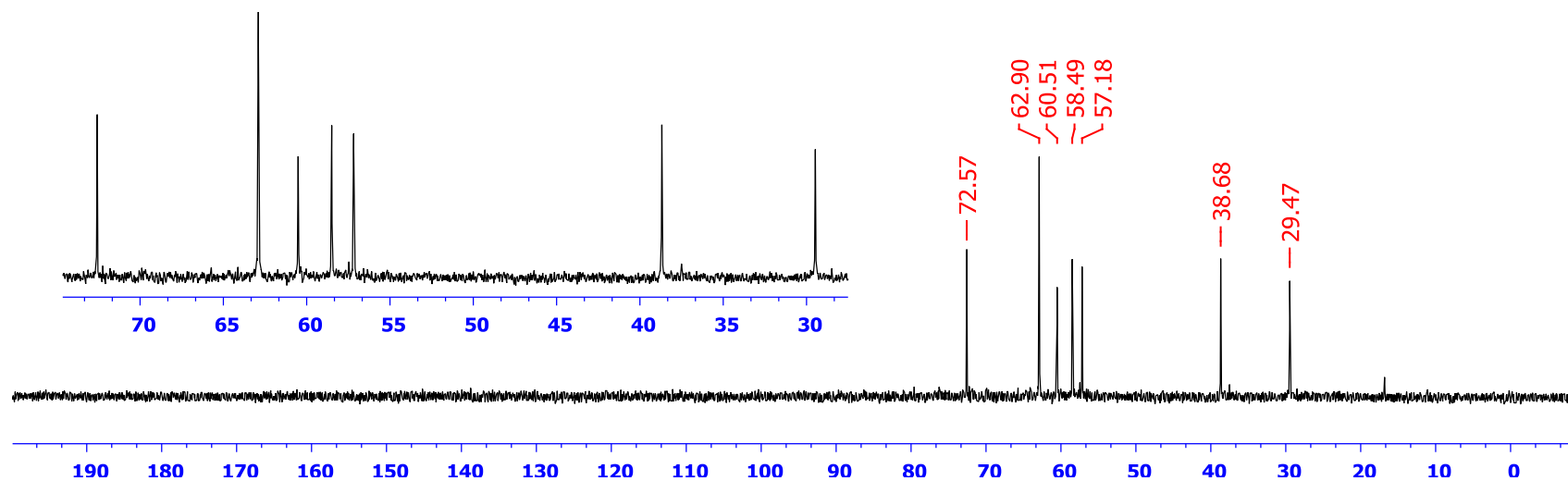
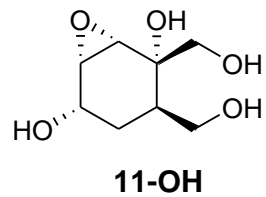


Ek. A12.2. *rel*-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-5-Acetoxy-2-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis- (methylene) diacetate (11) <sup>13</sup>C NMR spektrumu

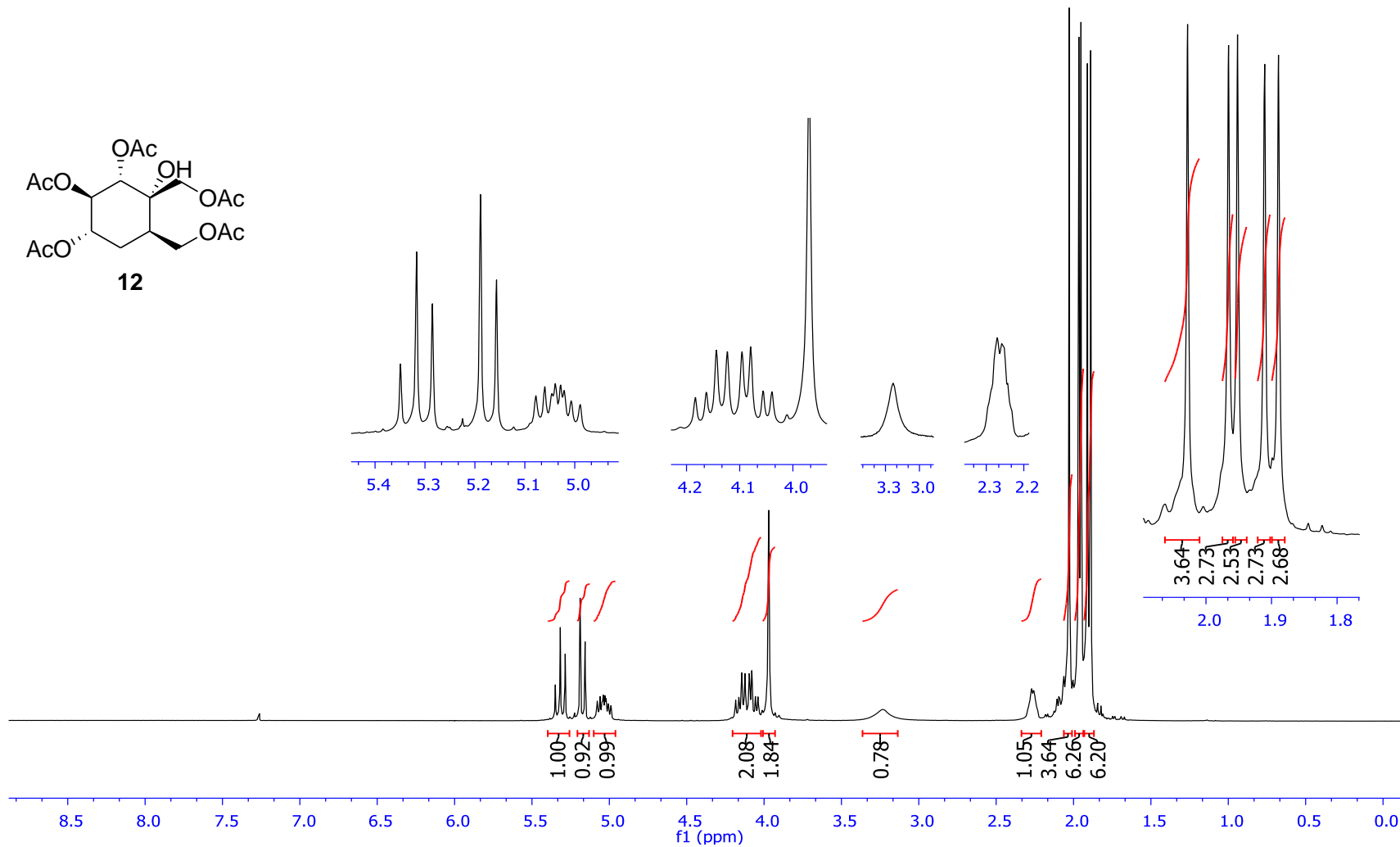
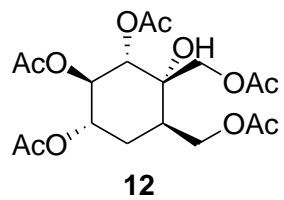


Ek. A13.1. *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-2,3-Bis(hydroxymethyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,5-diol (11-OH) <sup>1</sup>H NMR spektrumu

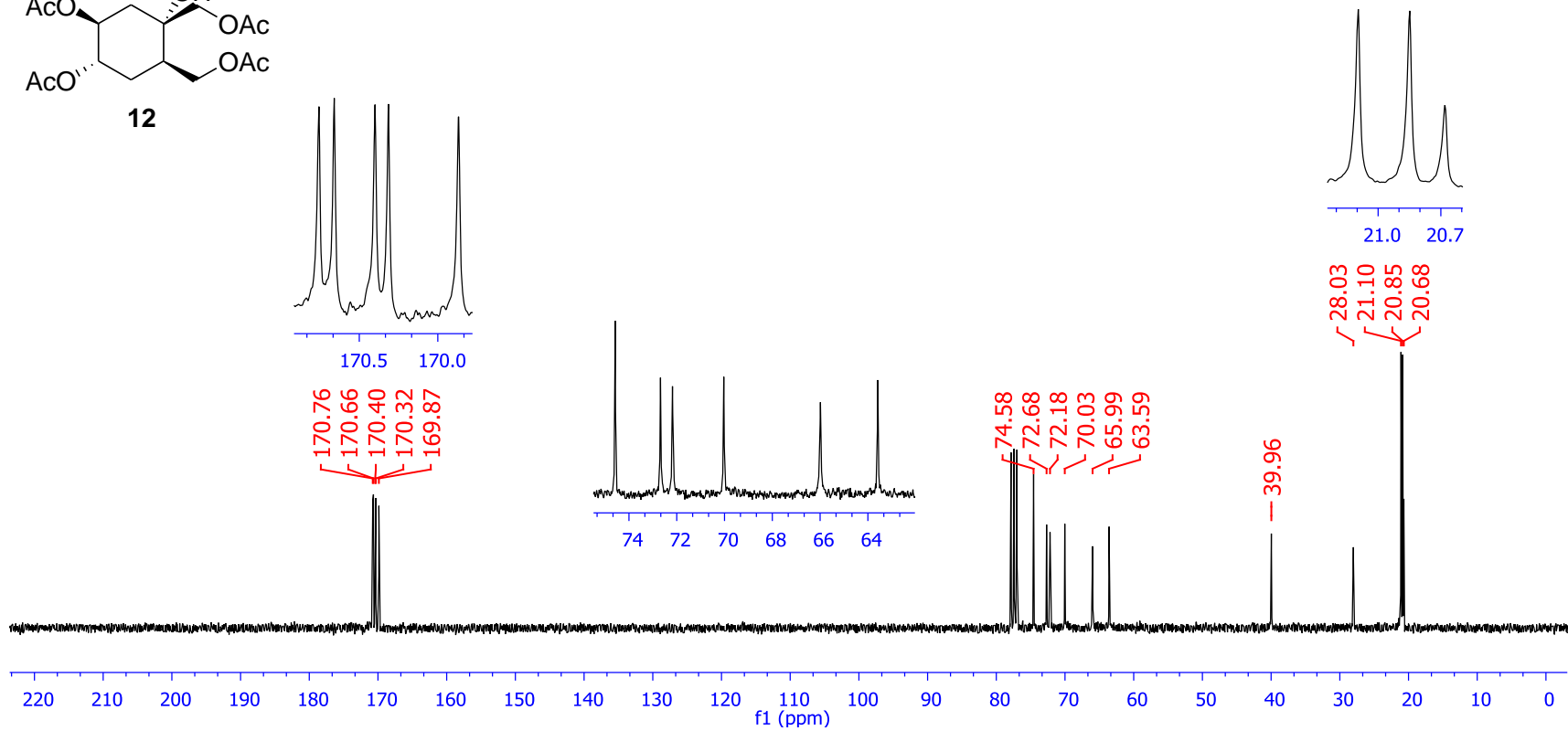
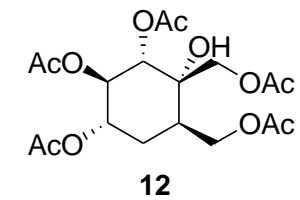




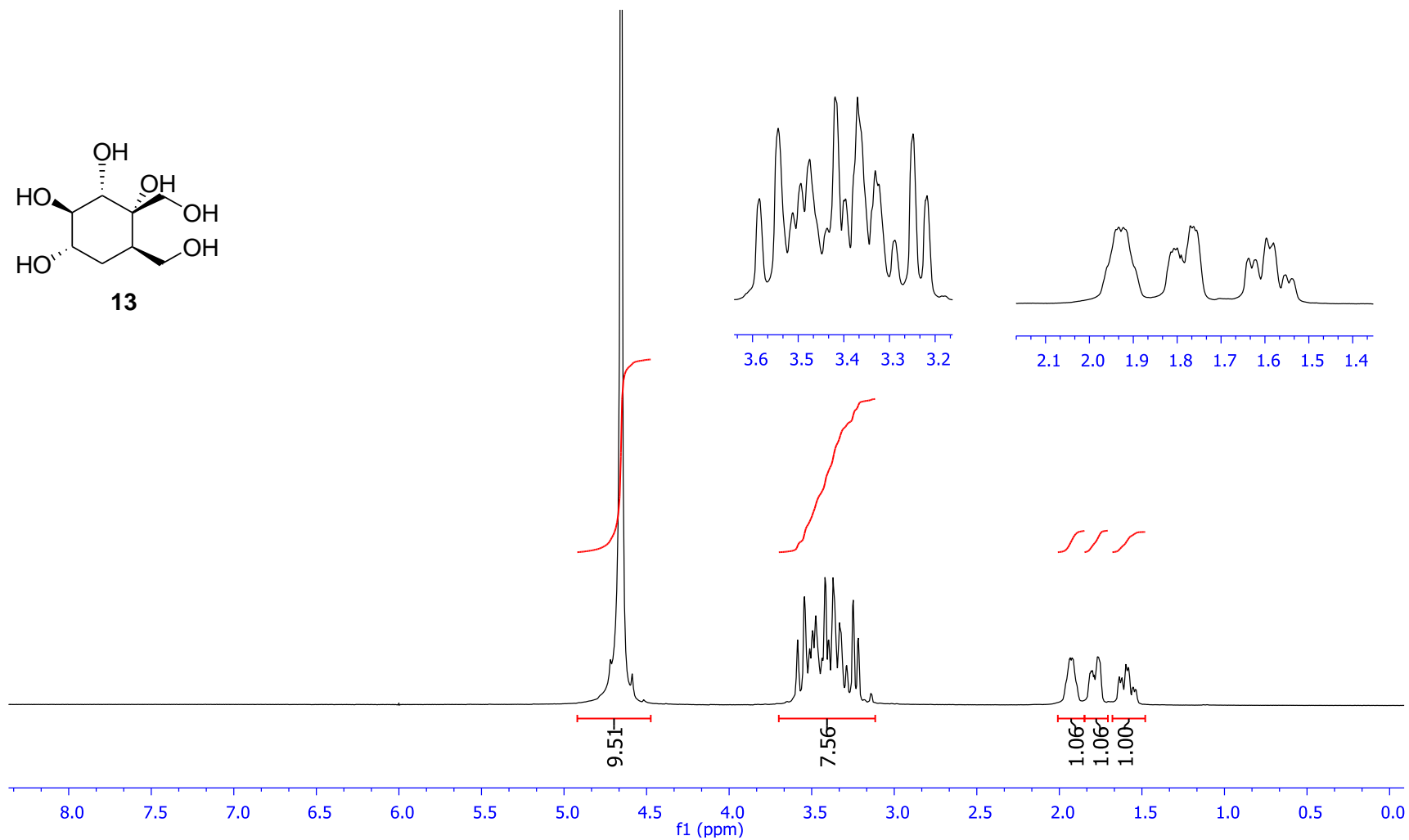
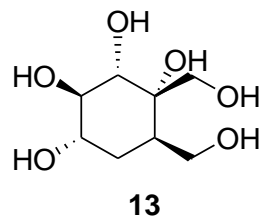
Ek. A13.2. *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-2,3-Bis(hydroxymethyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,5-diol (11-OH) <sup>13</sup>C NMR spektrumu



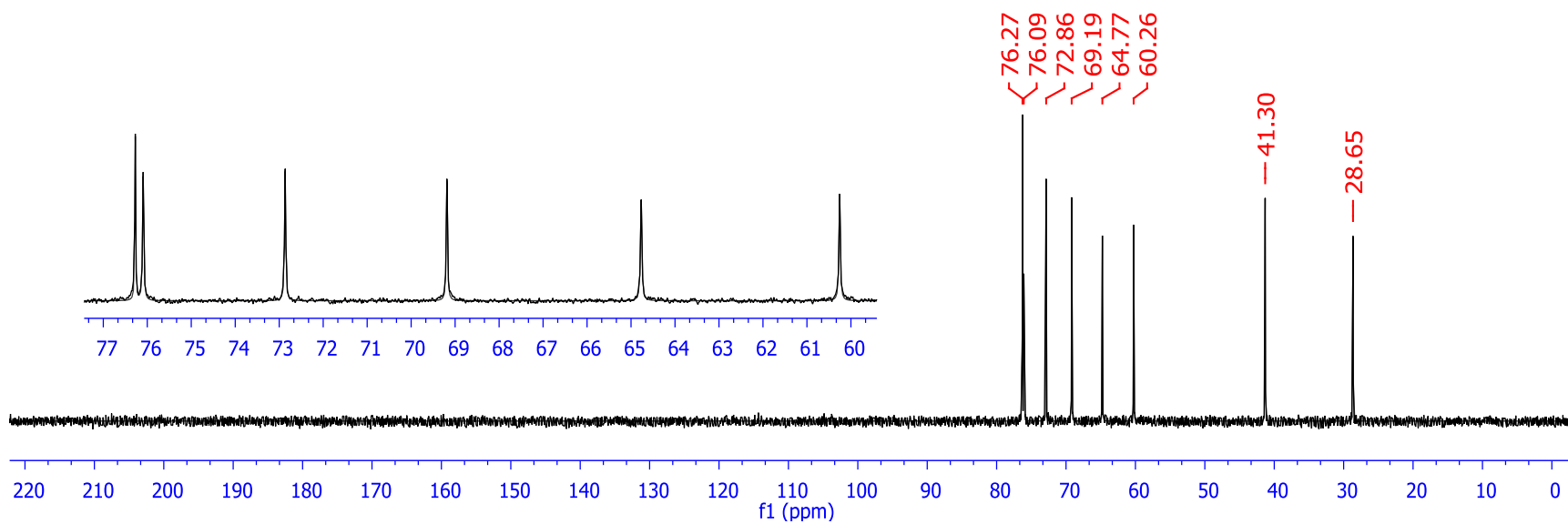
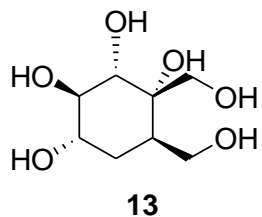
**Ek. A14.1. *rel*-(1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4,5-Bis(acetoxymethyl)-4-hydroxycyclohexane-1,2,3-triyl triacetate (12)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu**



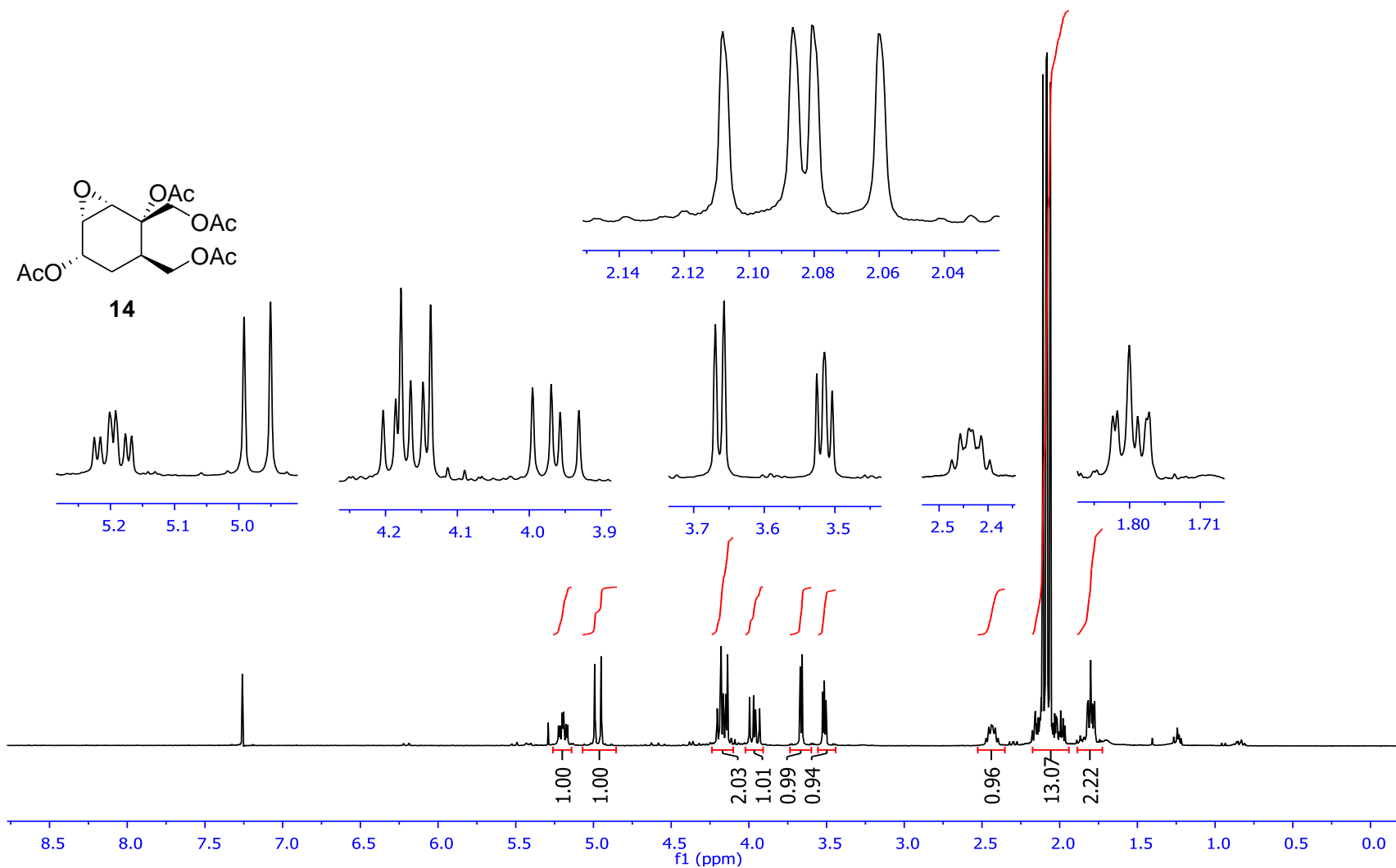
**Ek. A14.2. *rel*-(1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4,5-Bis(acetoxymethyl)-4-hydroxycyclohexane-1,2,3-triyl triacetate (12)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu**



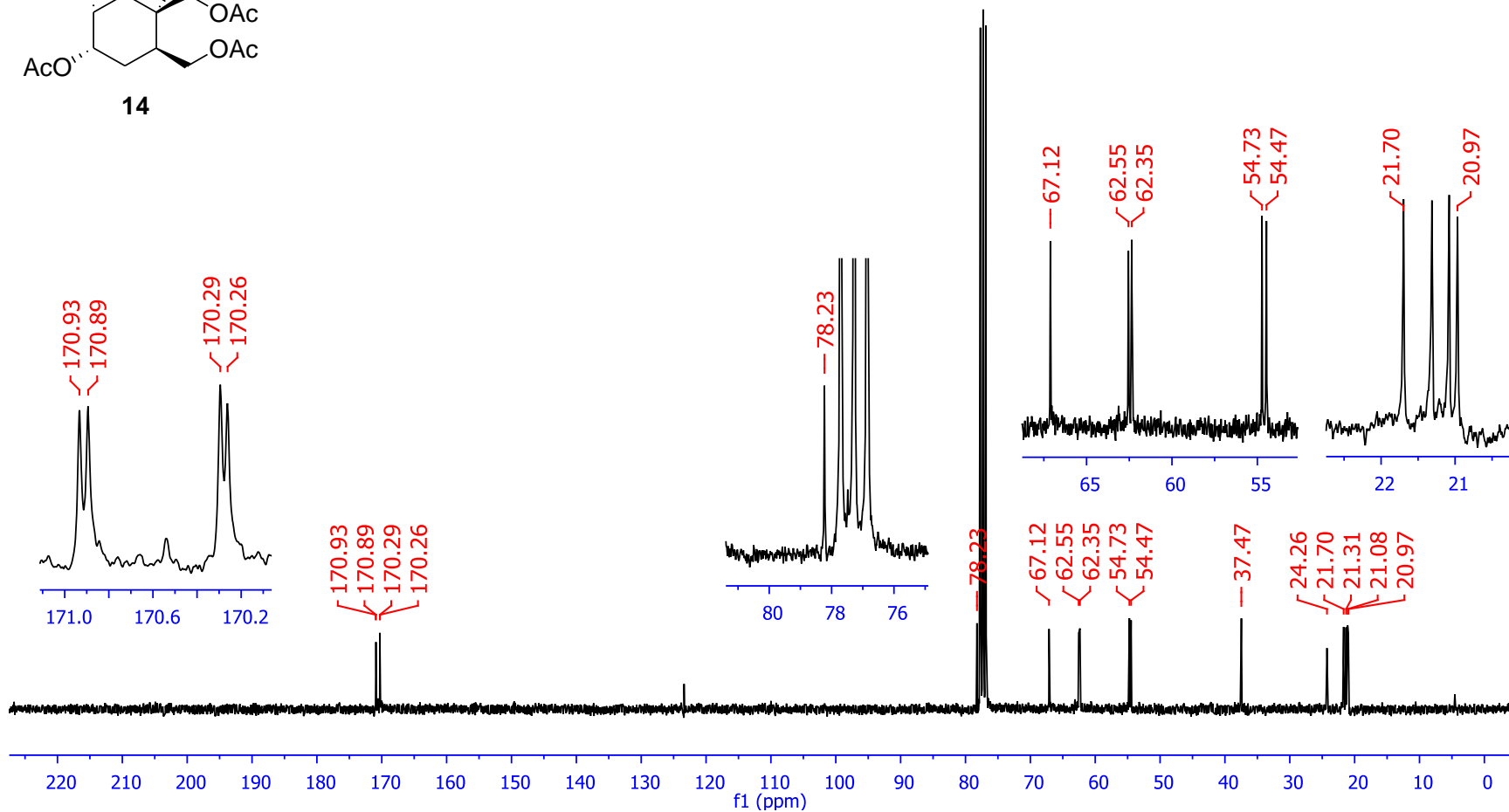
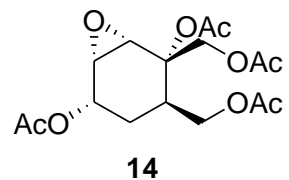
Ek. A15.1. *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-1,6-Bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol (13) <sup>1</sup>H NMR spektrumu



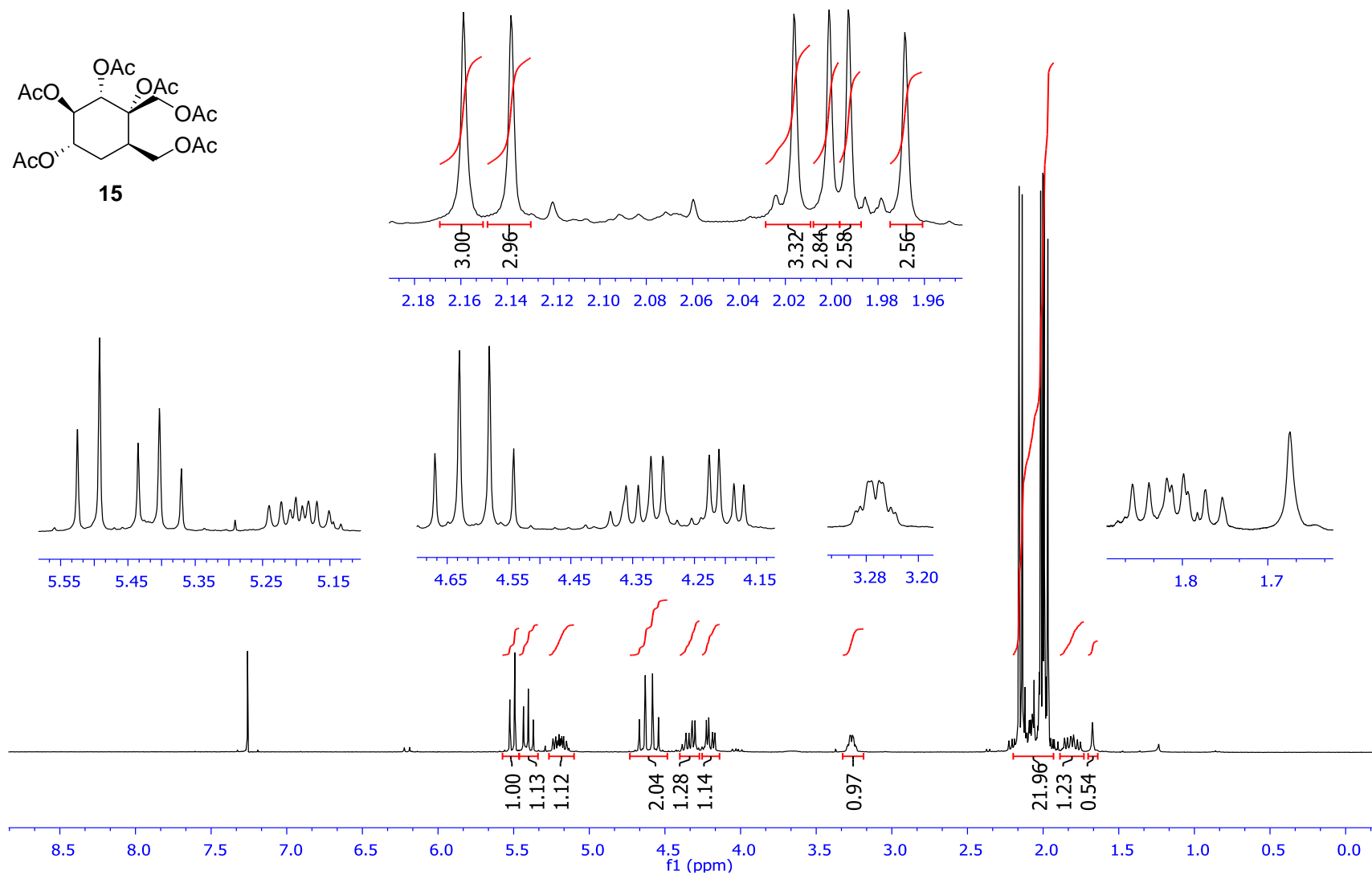
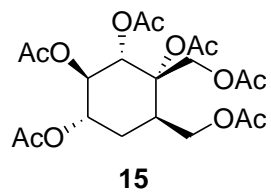
Ek. A15.2. *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-1,6-Bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol (13)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



Ek. A16.1. *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-2,5-Acetoxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diylbis(methylene) diacetate (**14**) <sup>1</sup>H NMR spektrumu

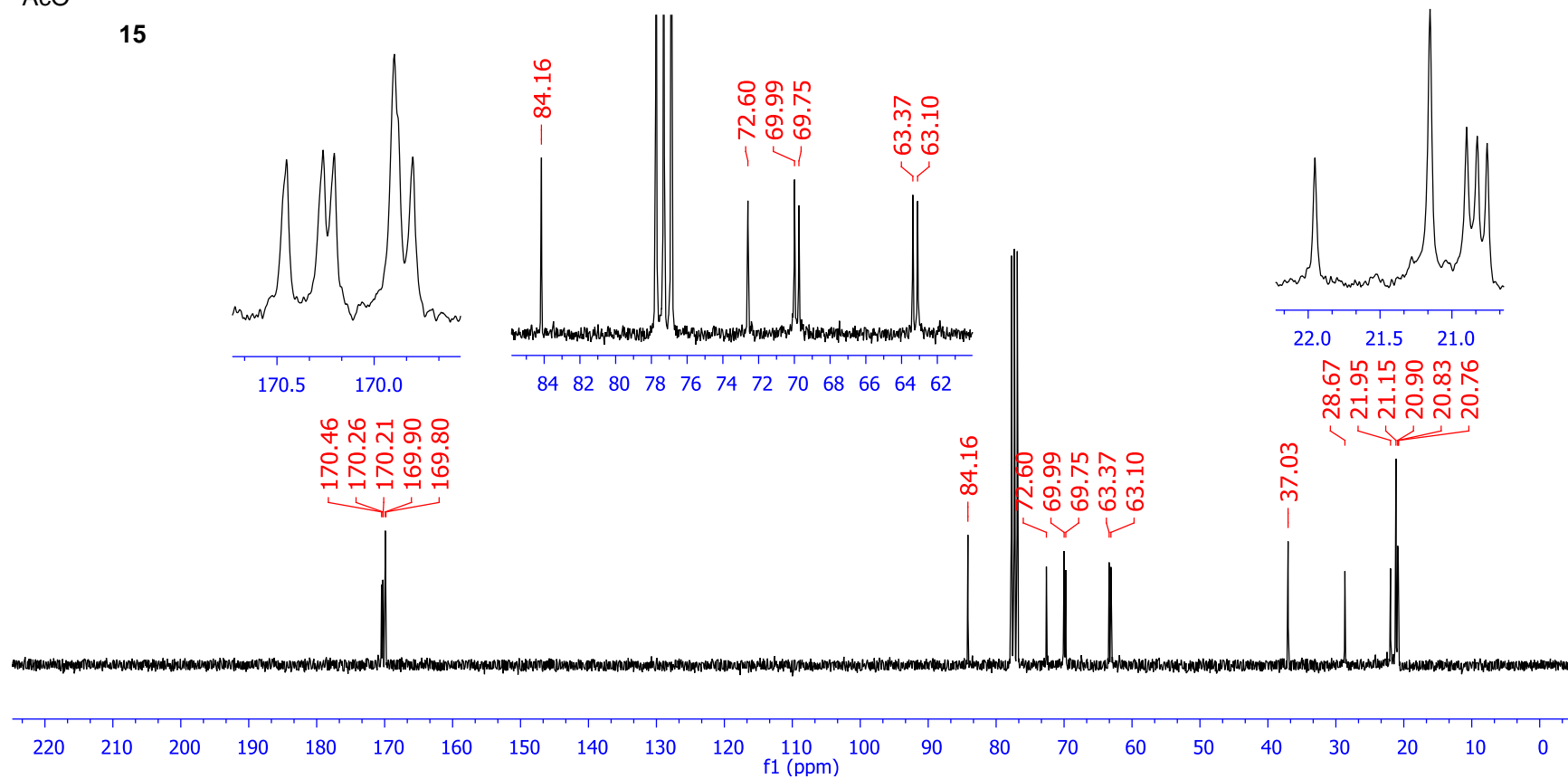
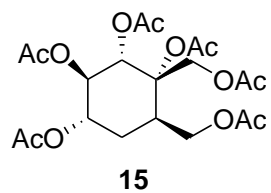


Ek. A16.2. *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-2,5-Acetoxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis(methylene) diacetate (**14**)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

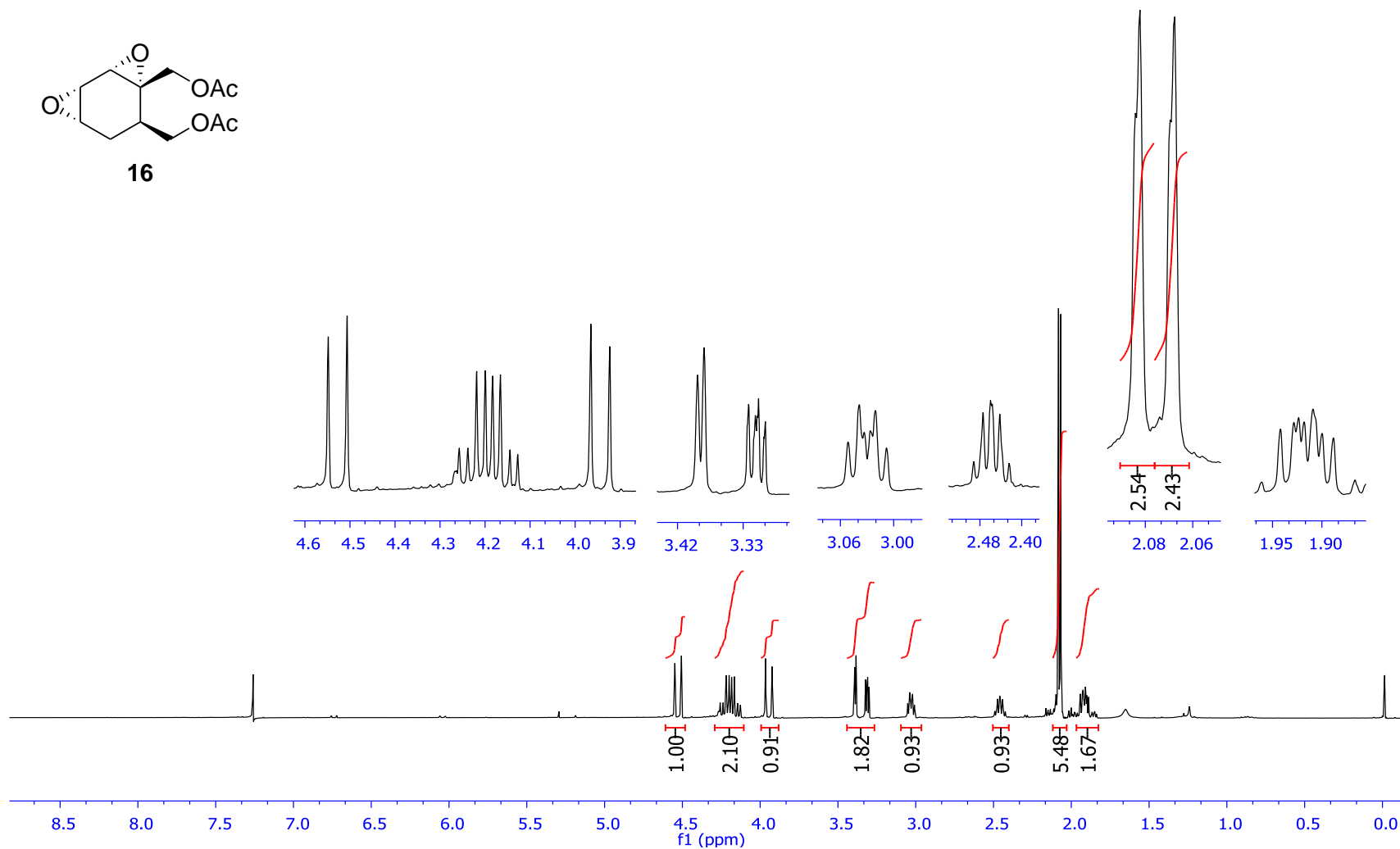
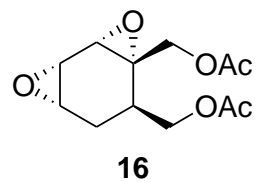


**Ek. A17.1. *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-1,6-Bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetrayl tetraacetate (15) <sup>1</sup>H NMR spektrumu**

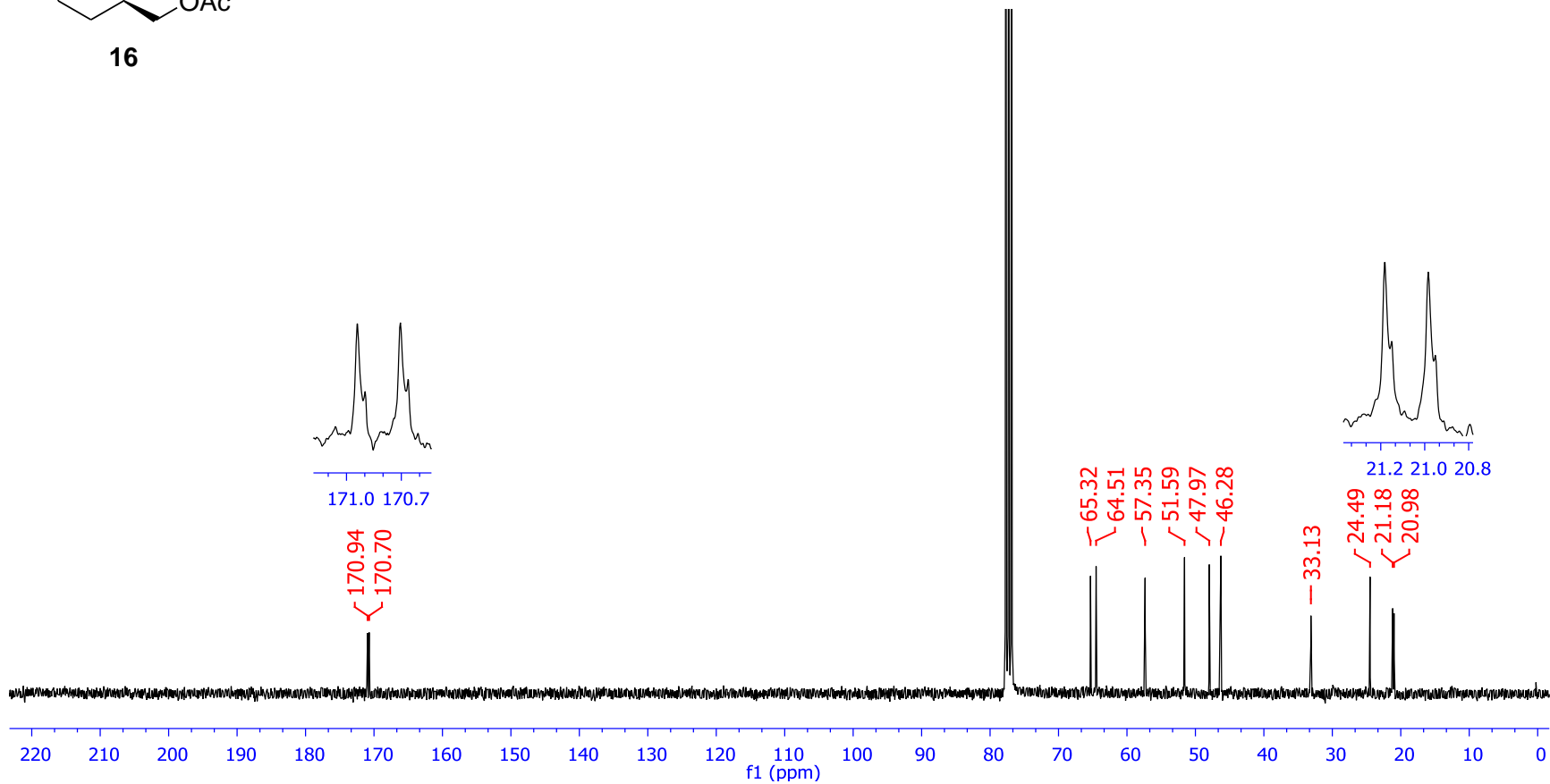
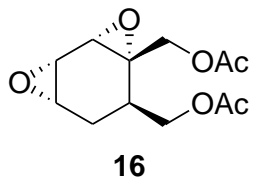




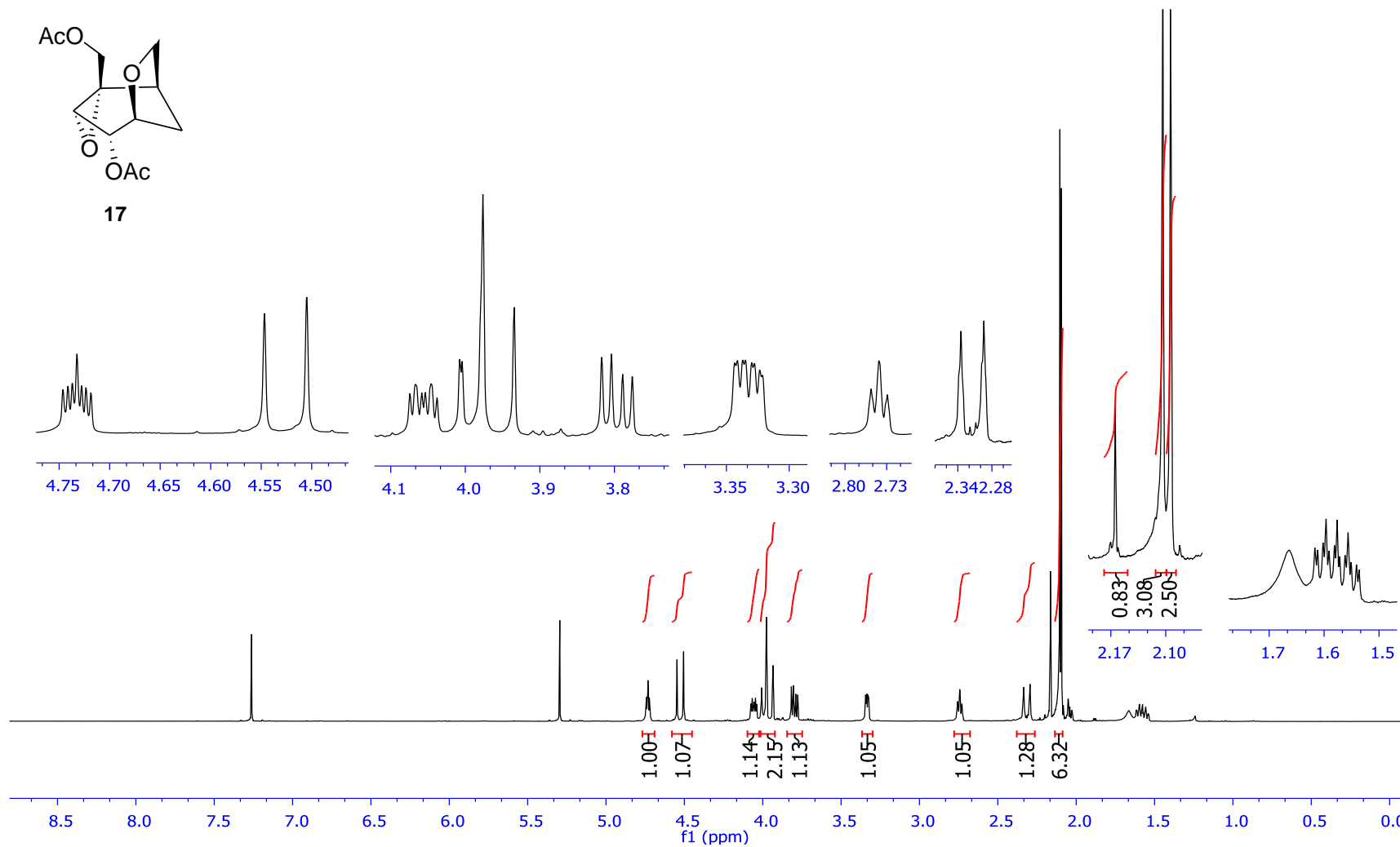
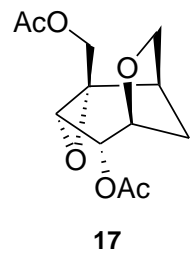
Ek. A17.2. *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-1,6-Bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraacetate (15)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



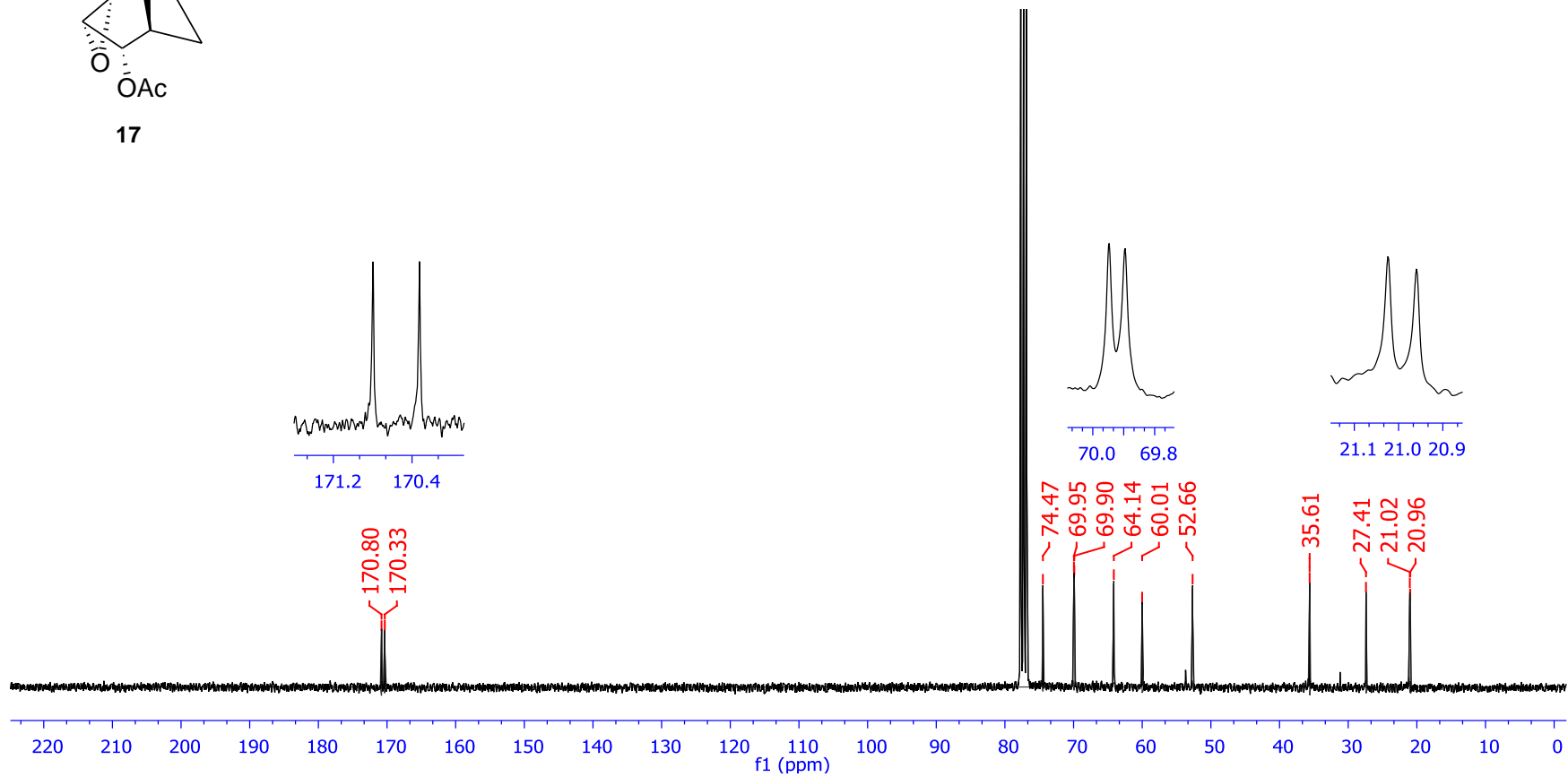
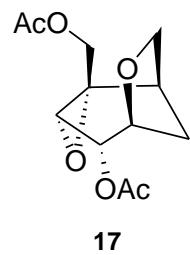
Ek. A18.1. *rel*-(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,7*S*)-{4-[(Acetyloxy)methyl]-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0<sup>2,4</sup>]oct-5-yl}methyl acetate (**16**) <sup>1</sup>H NMR spektrumu



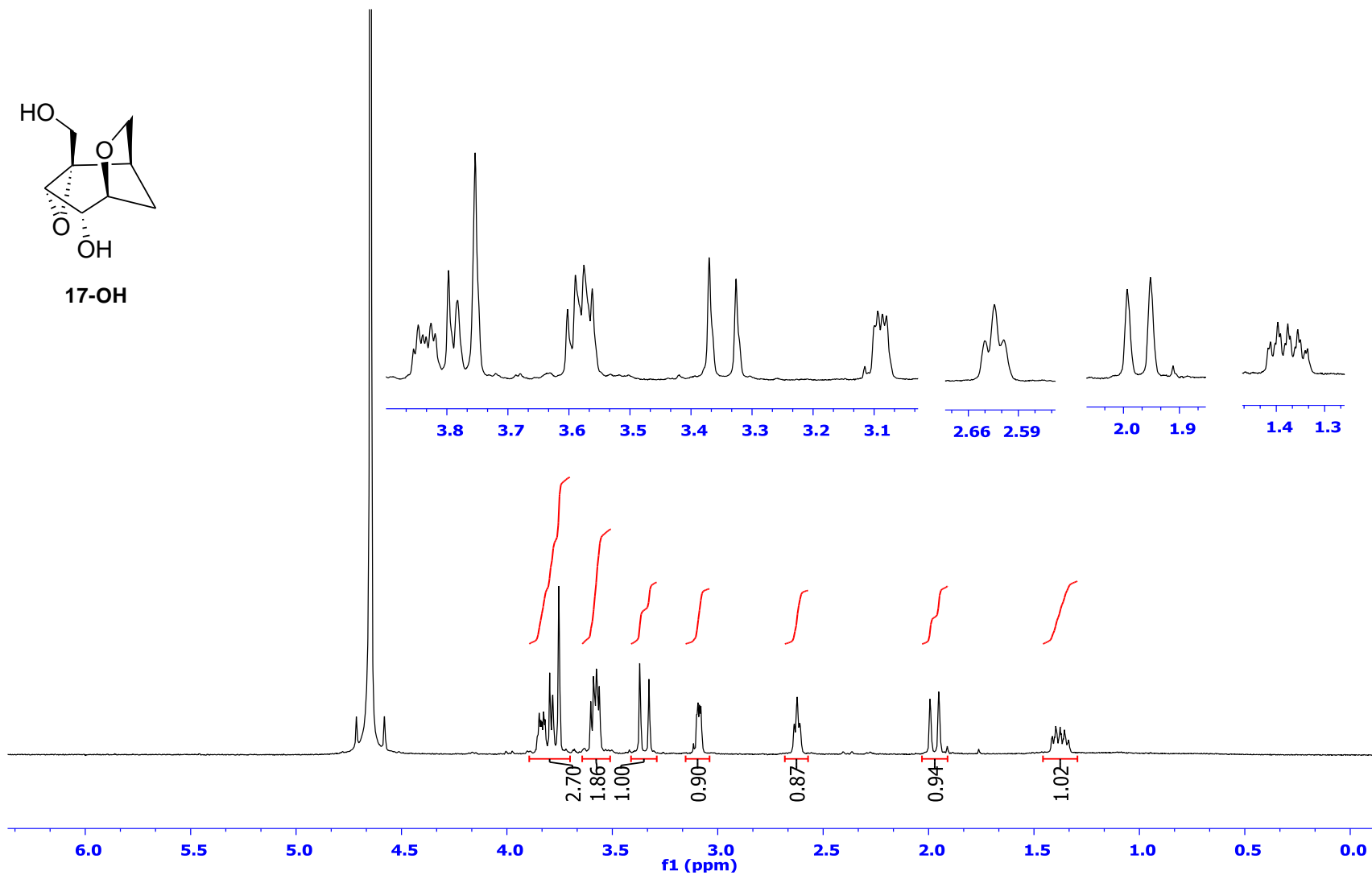
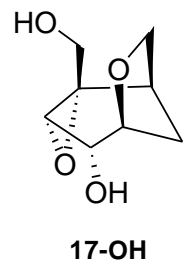
Ek. A18.2. *rel*-(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,7*S*)-[4-[(Acetyloxy)methyl]-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.<sup>2,4</sup>]oct-5-yl]methyl acetate (16) <sup>13</sup>C NMR spektrumu



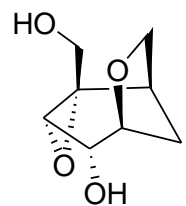
Ek. A19.1. *rel*-((1*R*,2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-Acetoxy-3,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-2-yl)methyl acetate (17) <sup>1</sup>H NMR spektrumu



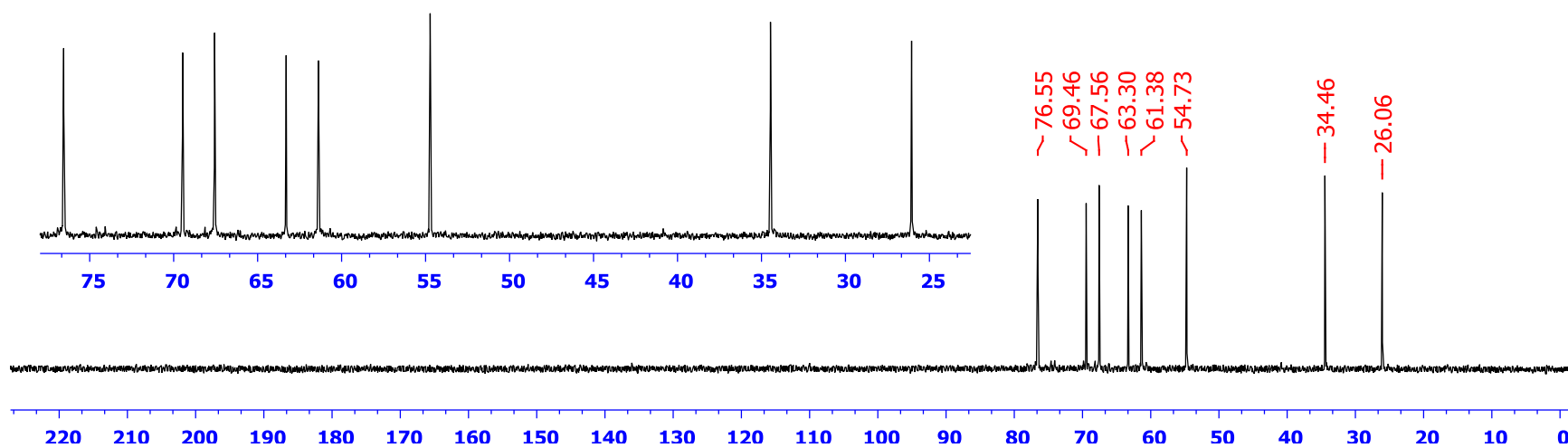
Ek. A19.2. *rel*-((1*R*,2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-Acetoxy-3,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-2-yl)methyl acetate (17) <sup>13</sup>C NMR spektrumu



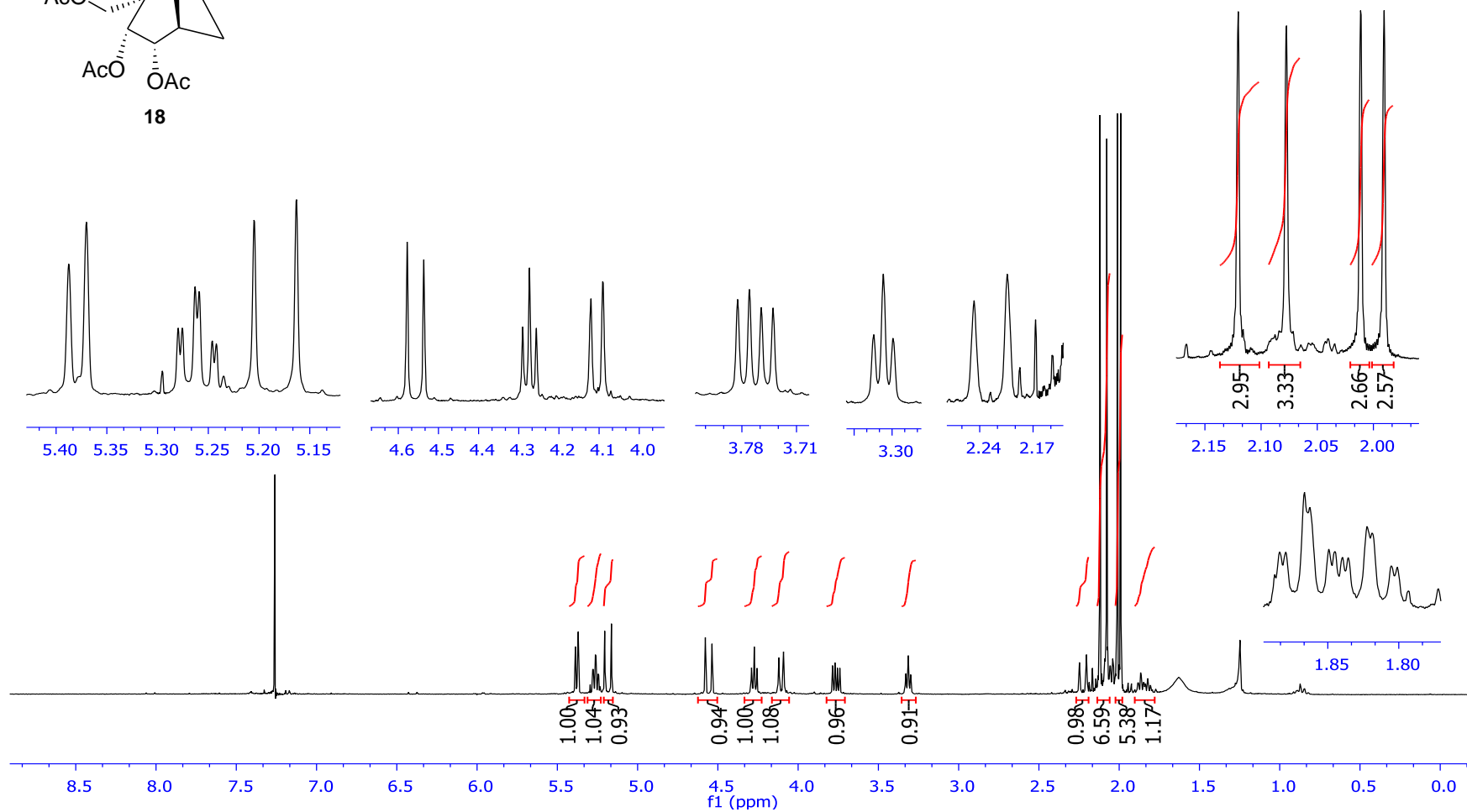
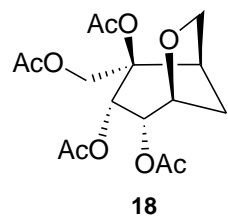
Ek. A20.1. *rel*-(1*R*,2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(Hydroxymethyl)-3,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-5-ol (17-OH) <sup>1</sup>H NMR spektrumu



17-OH

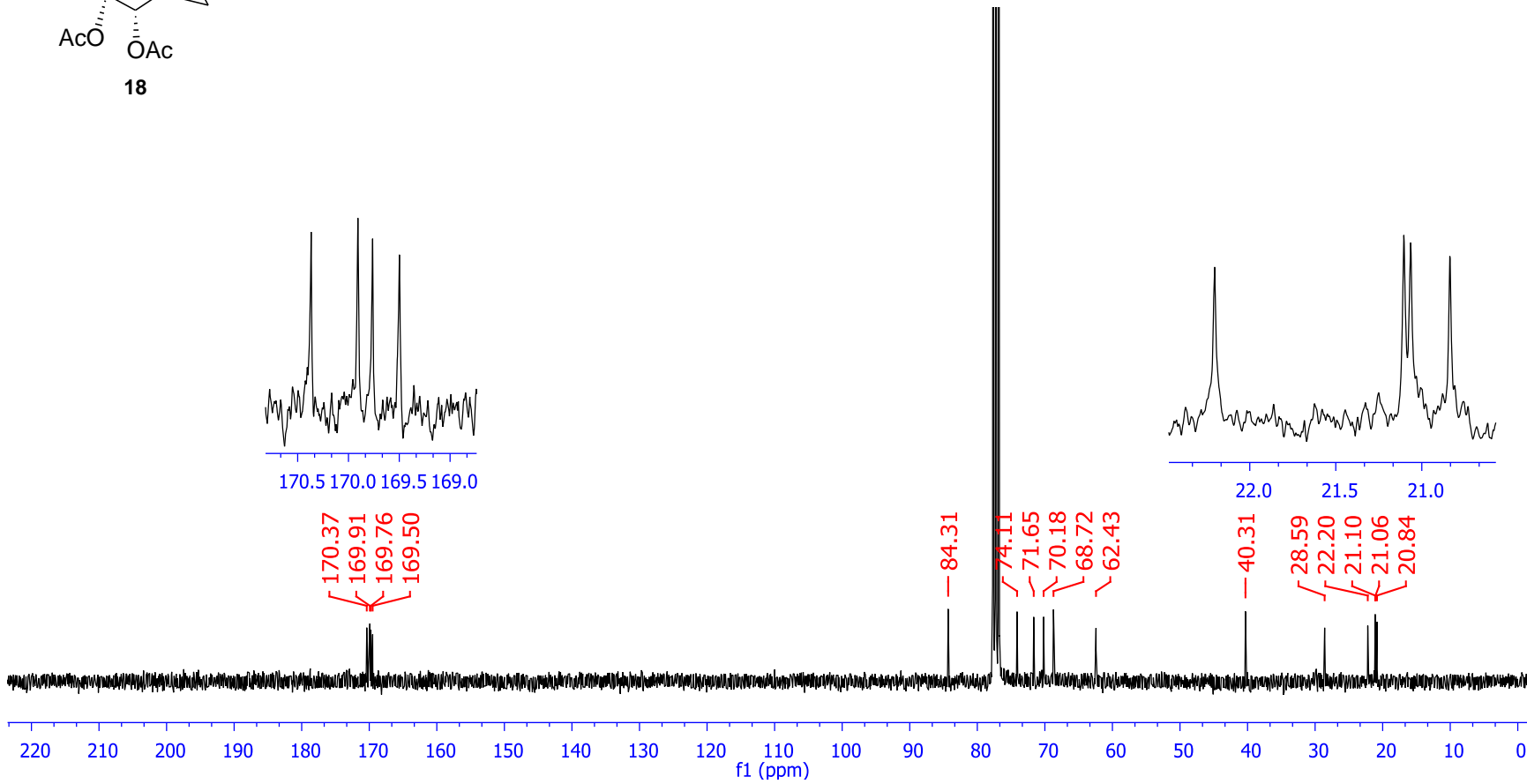
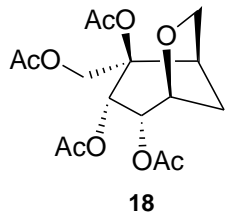


Ek. A20.2. *rel*-(1*R*,2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(Hydroxymethyl)-3,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-5-ol (17-OH) <sup>13</sup>C NMR spektrumu

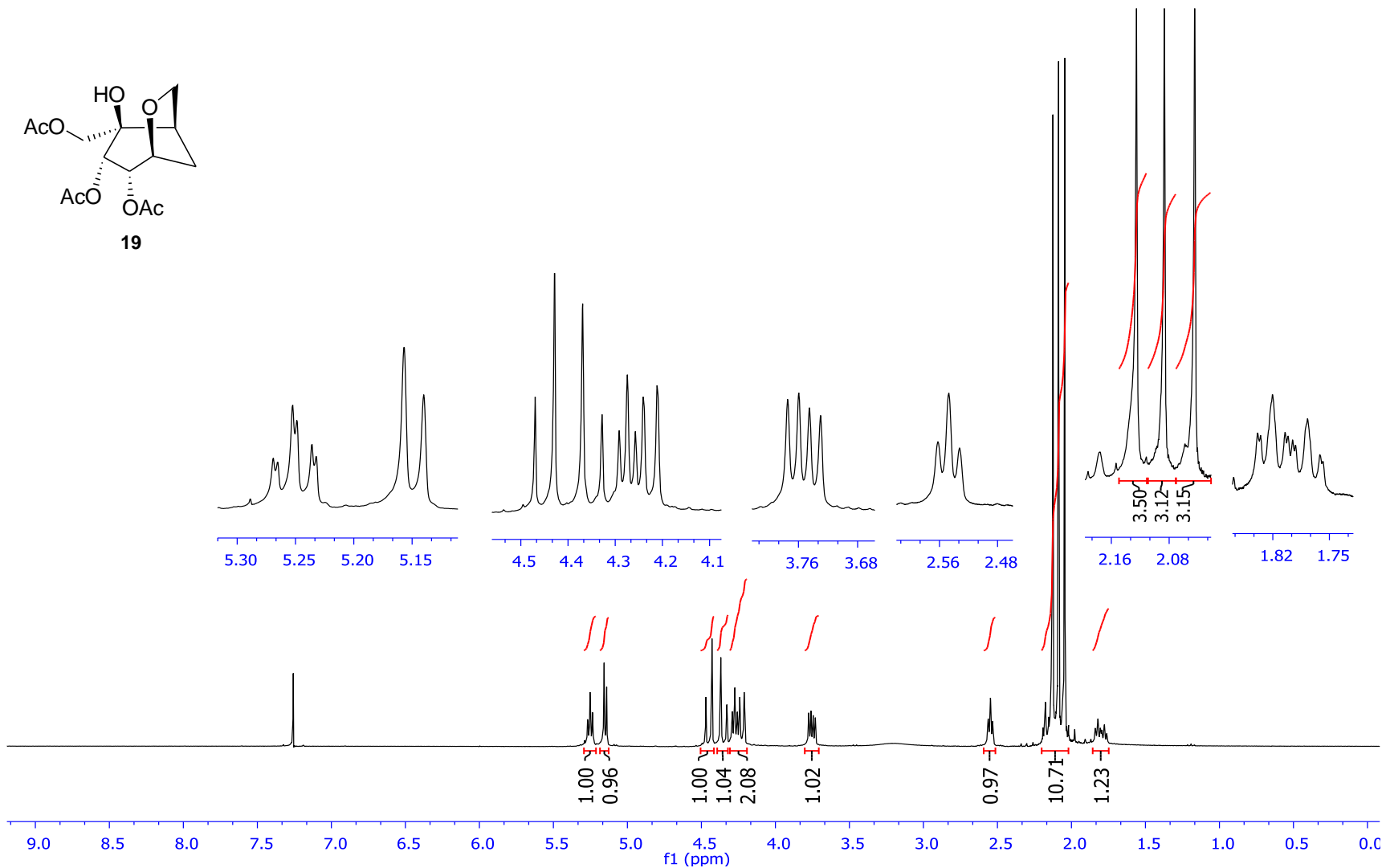
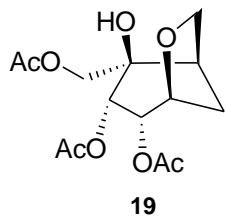


Ek. A21.1. *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(Acetoxymethyl)-6-oxabicyclo[3.2.1]octane-2,3,4-triyl tri-acetate (18) <sup>1</sup>H NMR spektrumu

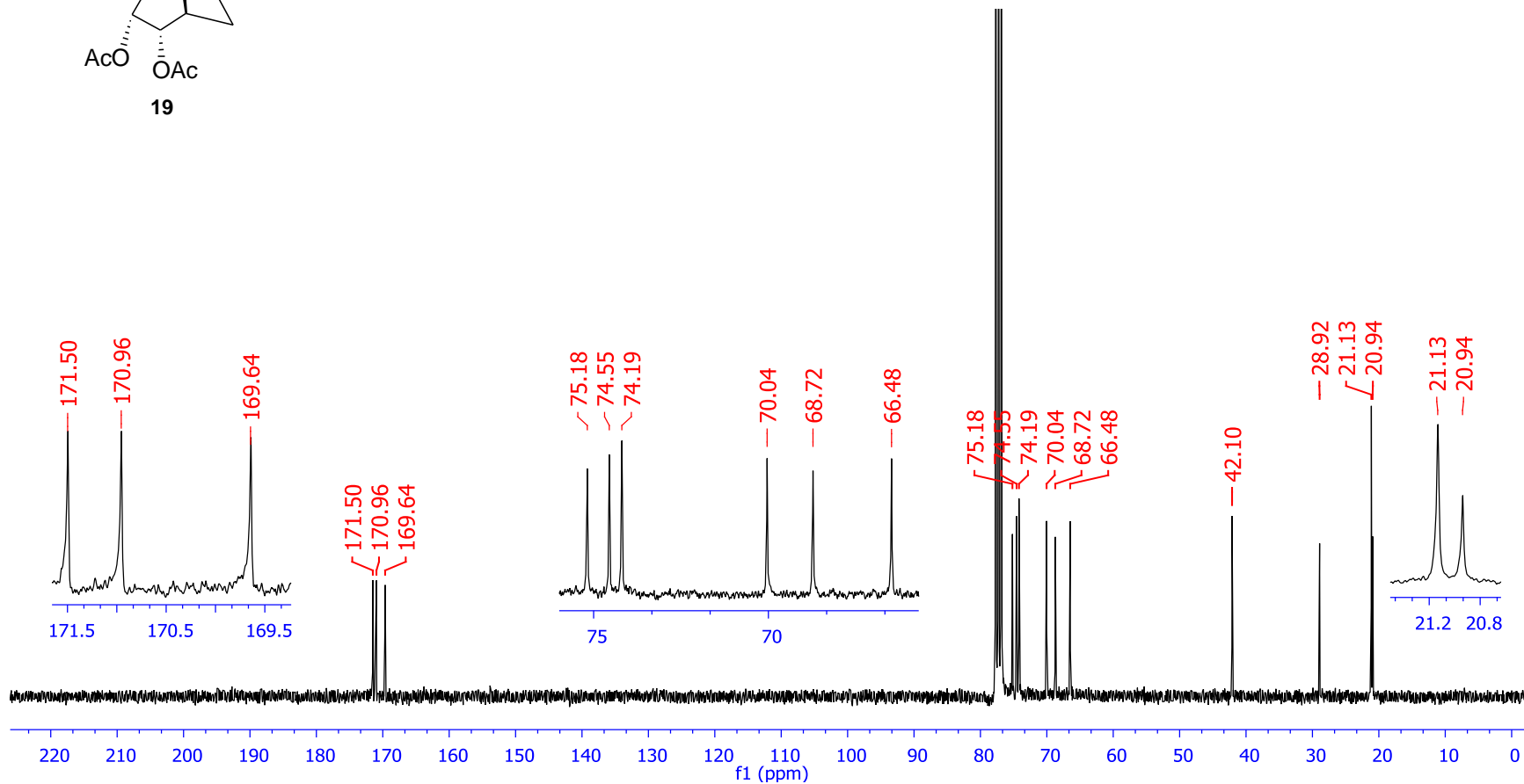
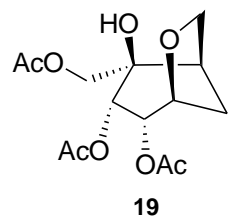




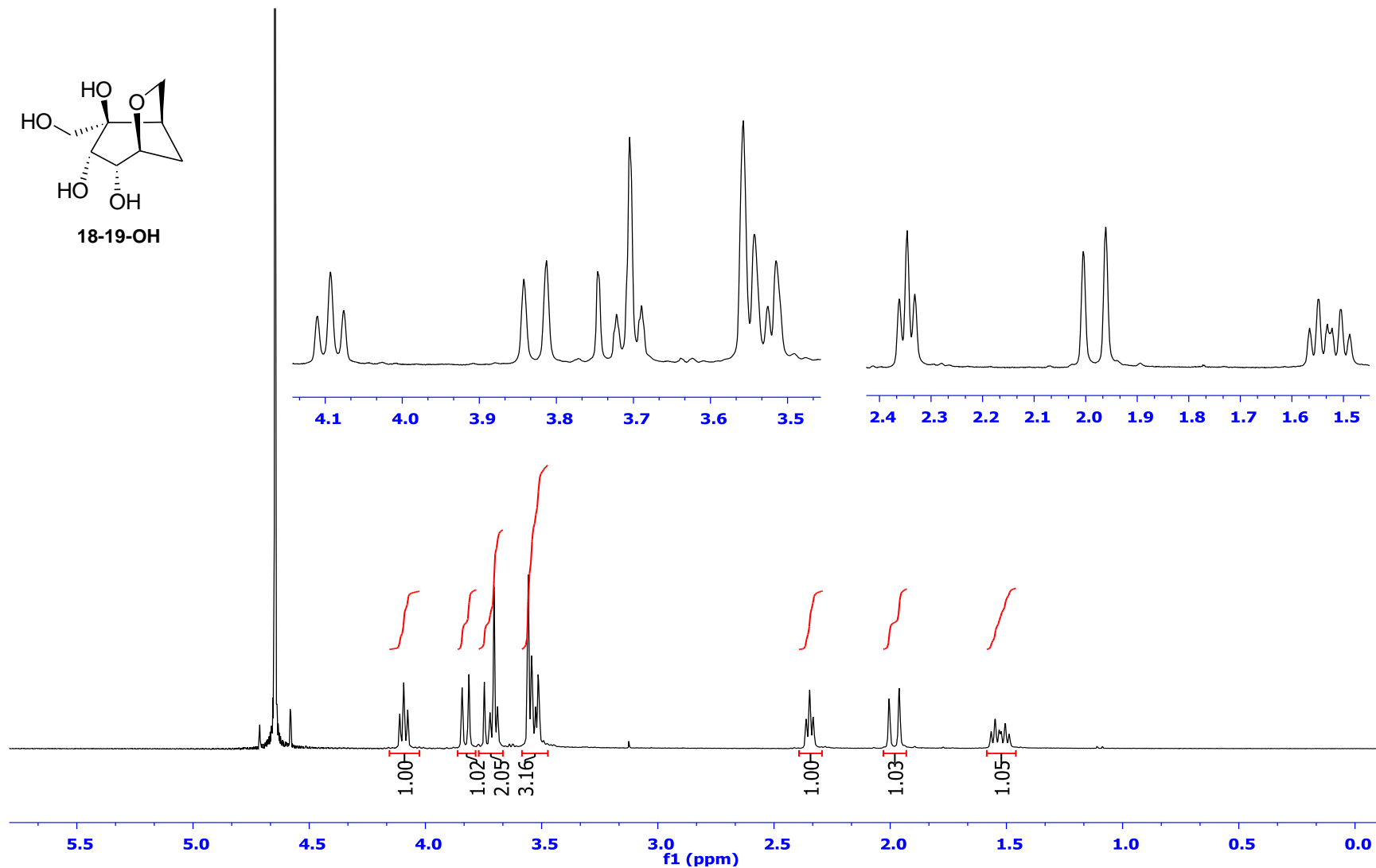
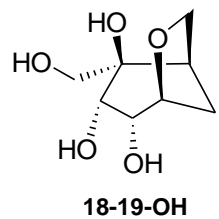
Ek. A21.2. *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(Acetoxymethyl)-6-oxabicyclo[3.2.1]octane-2,3,4-triyl tri-acetate (**18**) <sup>13</sup>C NMR spektrumu



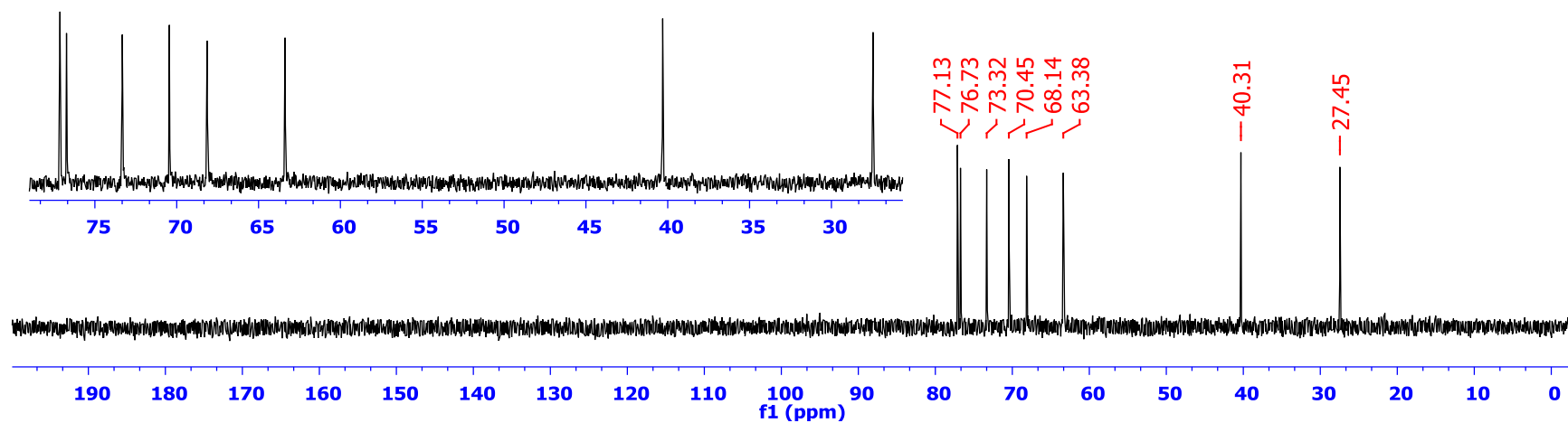
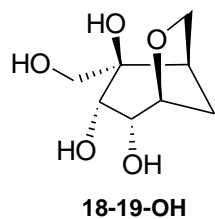
Ek. A22.1. *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(Acetoxymethyl)-2-hydroxy-6-oxabicyclo[3.2.1]octane-3,4-diyl diacetate (19)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



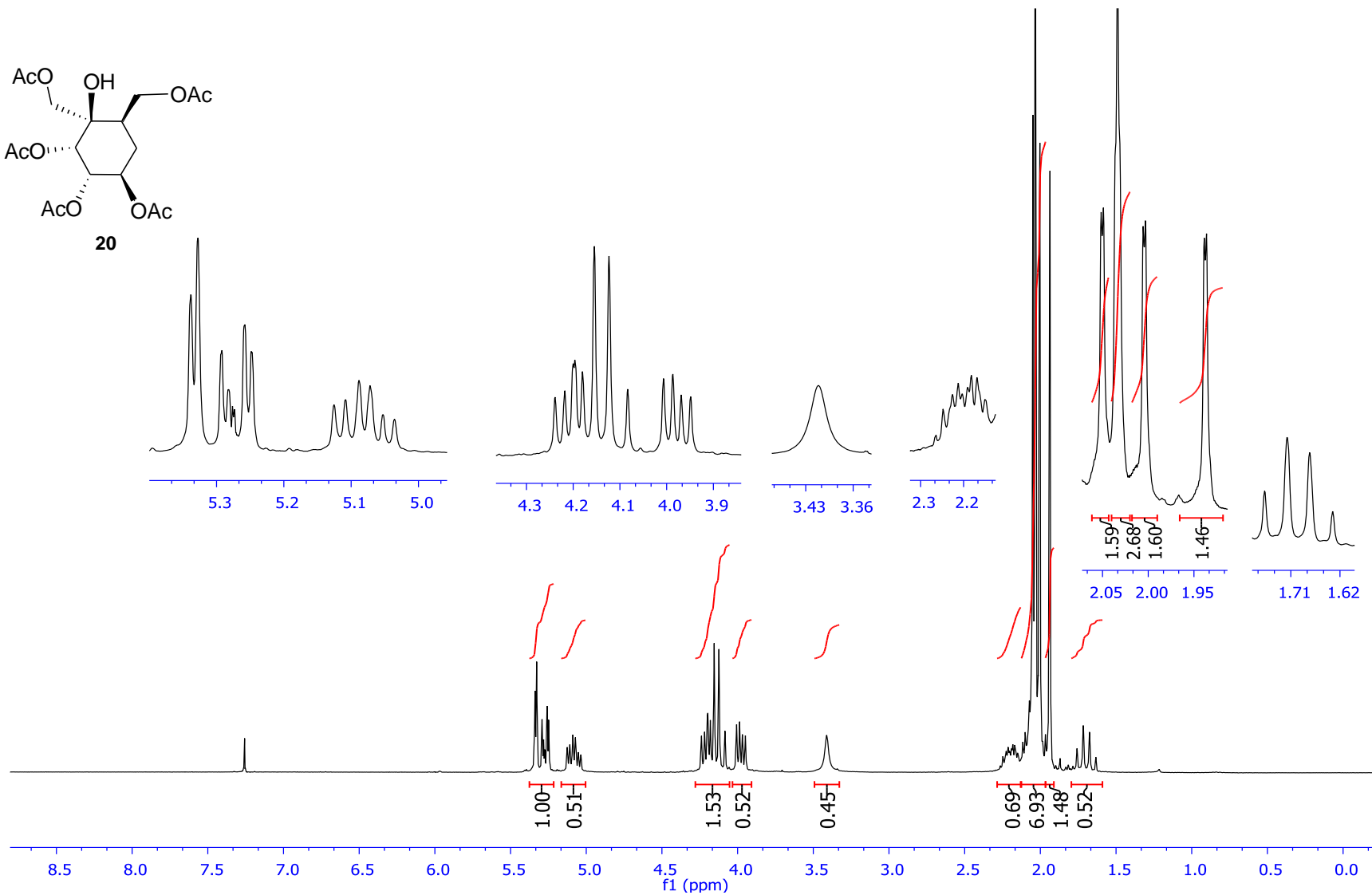
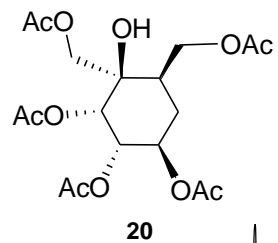
Ek. A22.2. *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(Acetoxymethyl)-2-hydroxy-6-oxabicyclo[3.2.1]octane-3,4-diyl diacetate (19)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



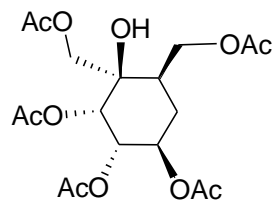
Ek. A23.1. *rel*-(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(Hydroxymethyl)-6-oxabicyclo[3.2.1]octane-2,3,4-triol (18-19-OH) <sup>1</sup>H NMR spektrumu



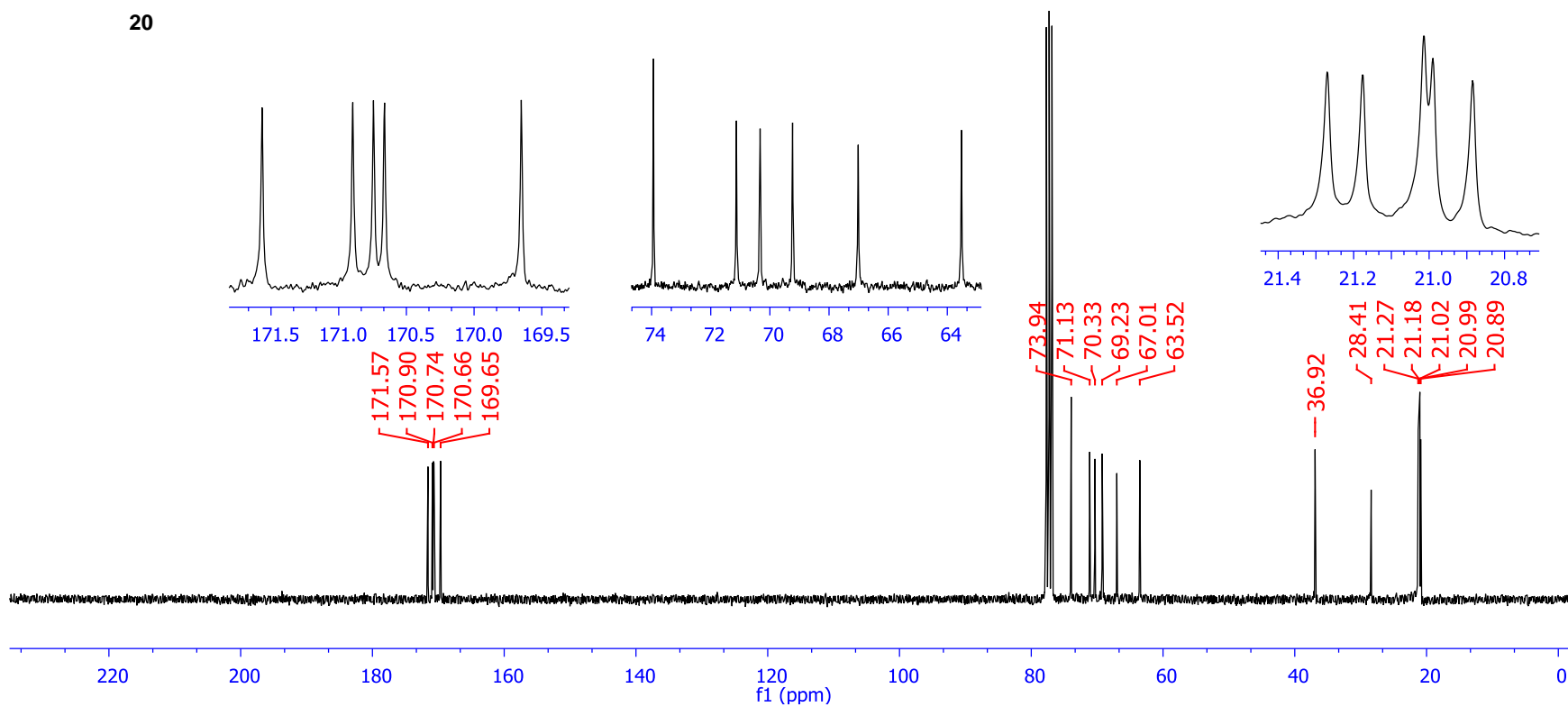
Ek. A23.2. *rel*-(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(Hydroxymethyl)-6-oxabicyclo[3.2.1]octane-2,3,4-triol (18-19-OH) <sup>13</sup>C NMR spektrumu



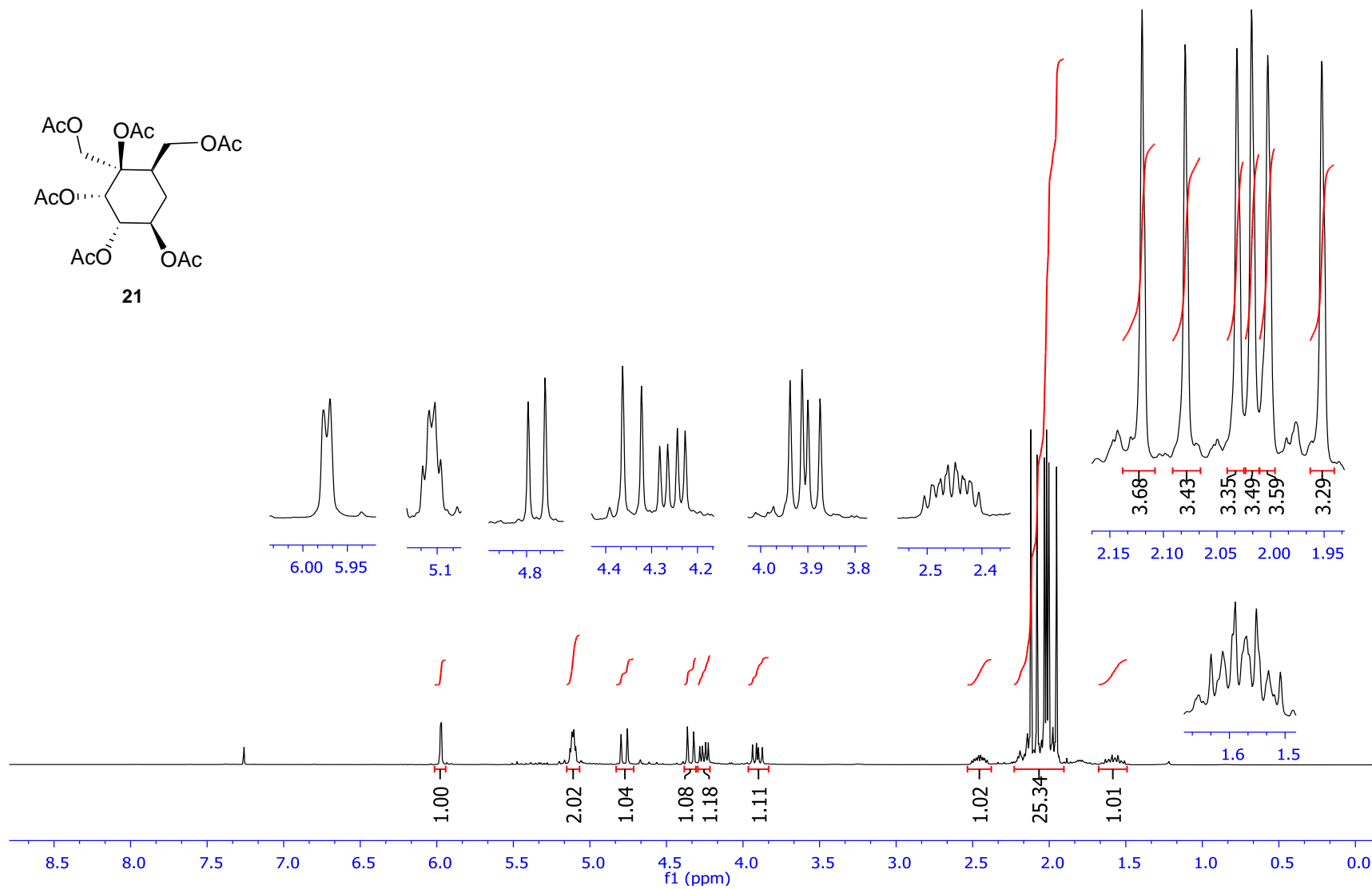
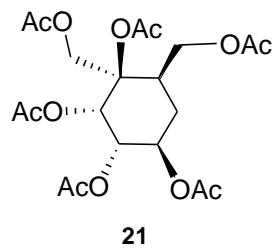
Ek. A24.1. *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4,5-Bis(acetoxymethyl)-4-hydroxycyclohexane-1,2,3-triyl triacetate (**20**) <sup>1</sup>H NMR spektrumu



20

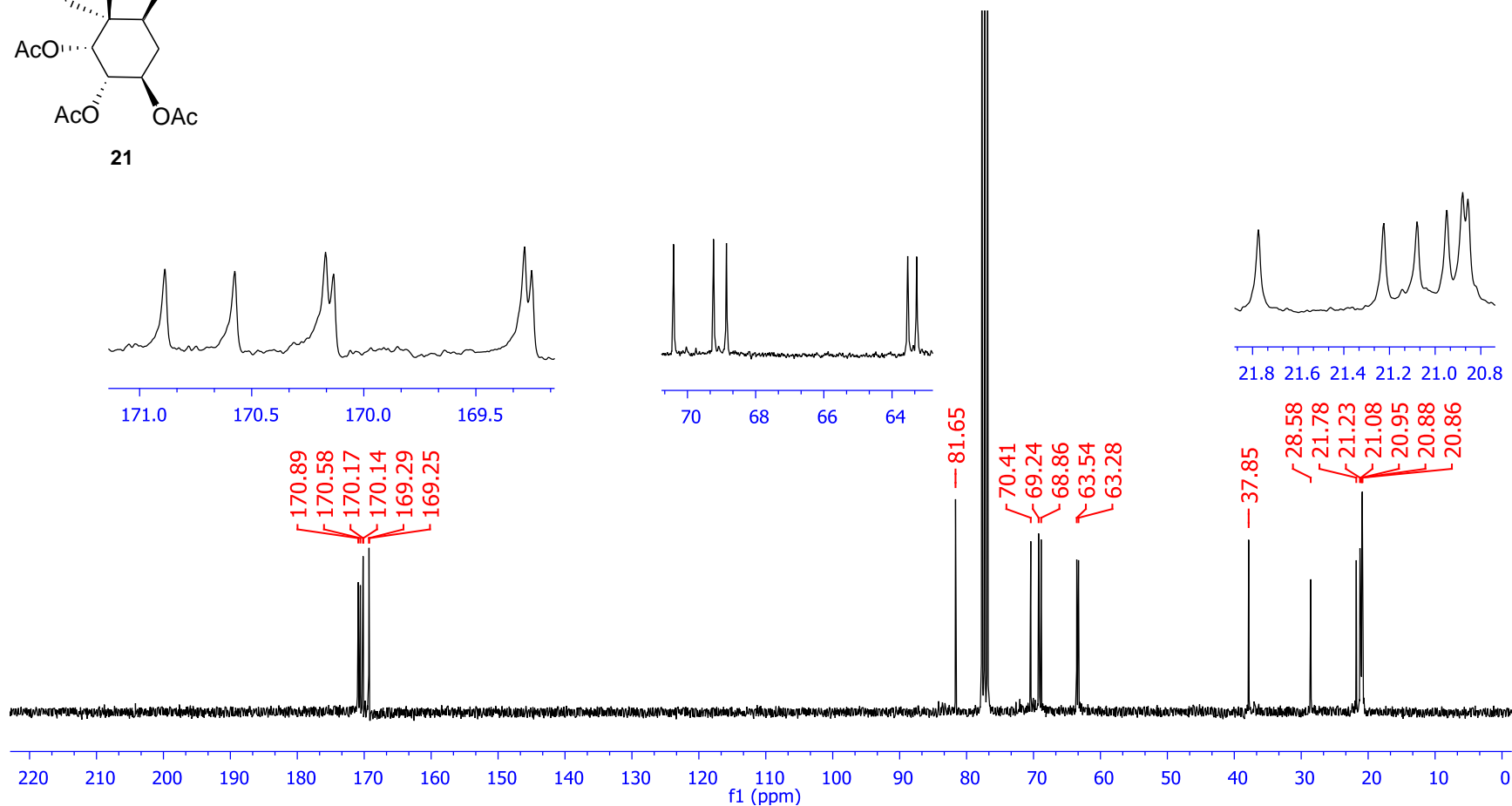
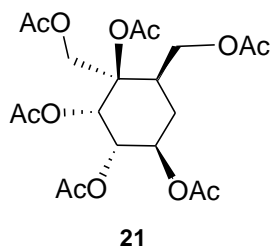


Ek. A24.2. *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4,5-Bis(acetoxymethyl)-4-hydroxycyclohexane-1,2,3-triyl triacetate (20)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

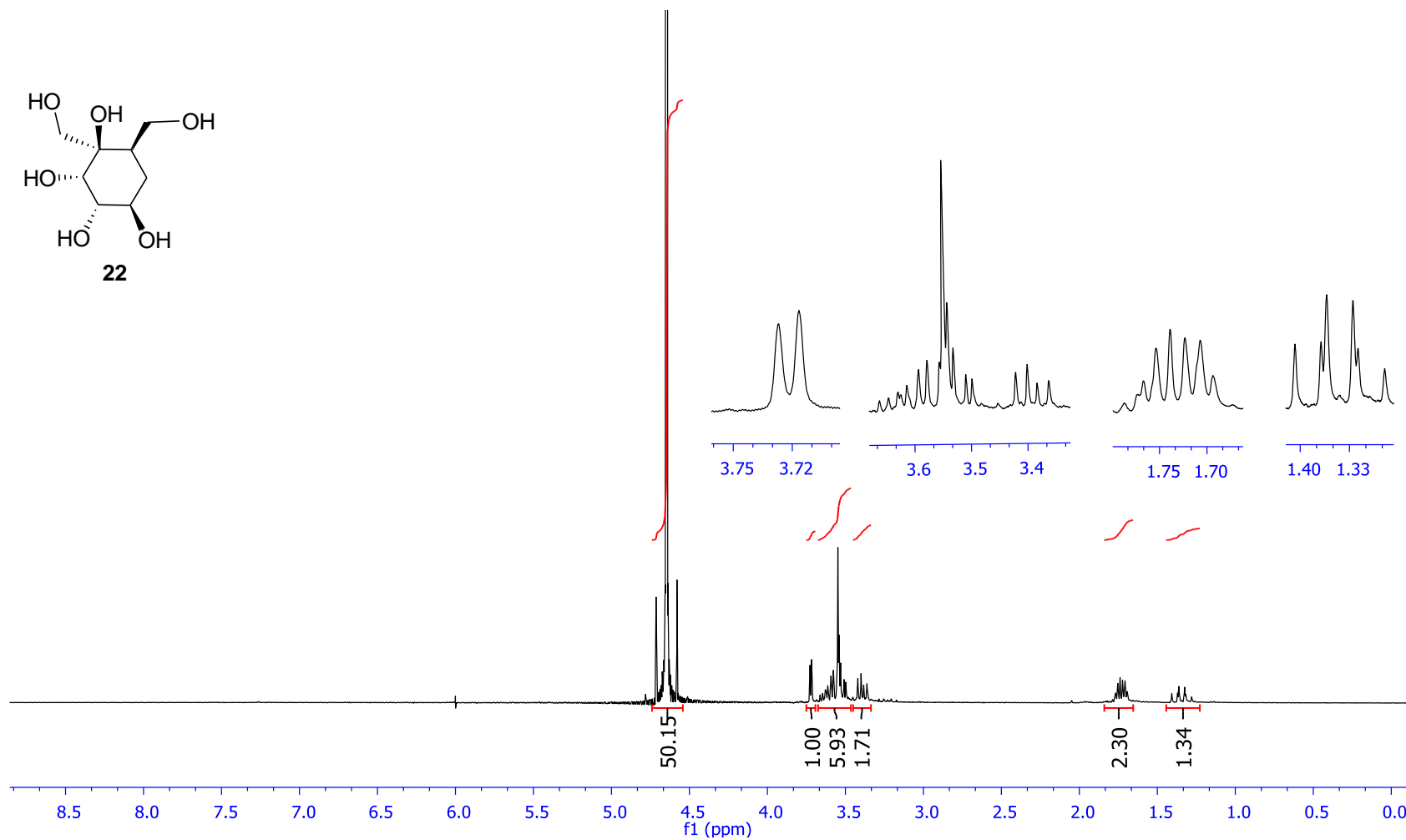
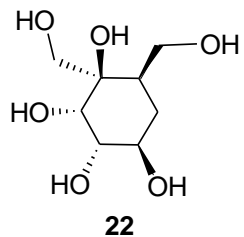


Ek. A25.1. *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1,6-Bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraacetate (21)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

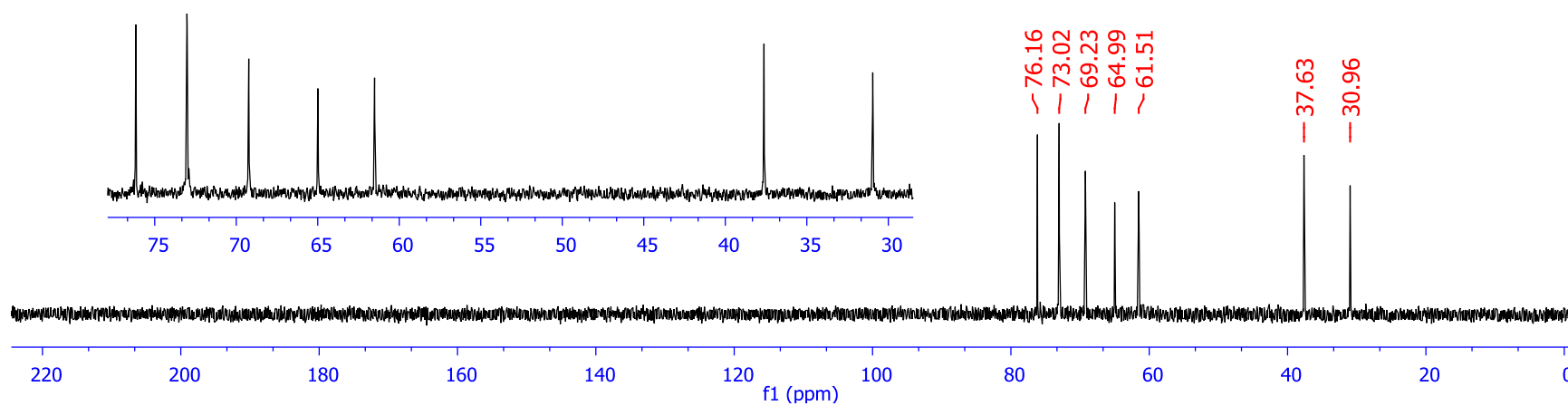
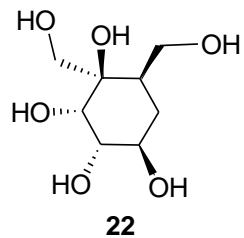




Ek. A25.2. *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1,6-Bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetrayl tetraacetate (21)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



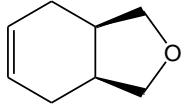
Ek. A26.1. *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1,6-Bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol (22) <sup>1</sup>H NMR spektrumu



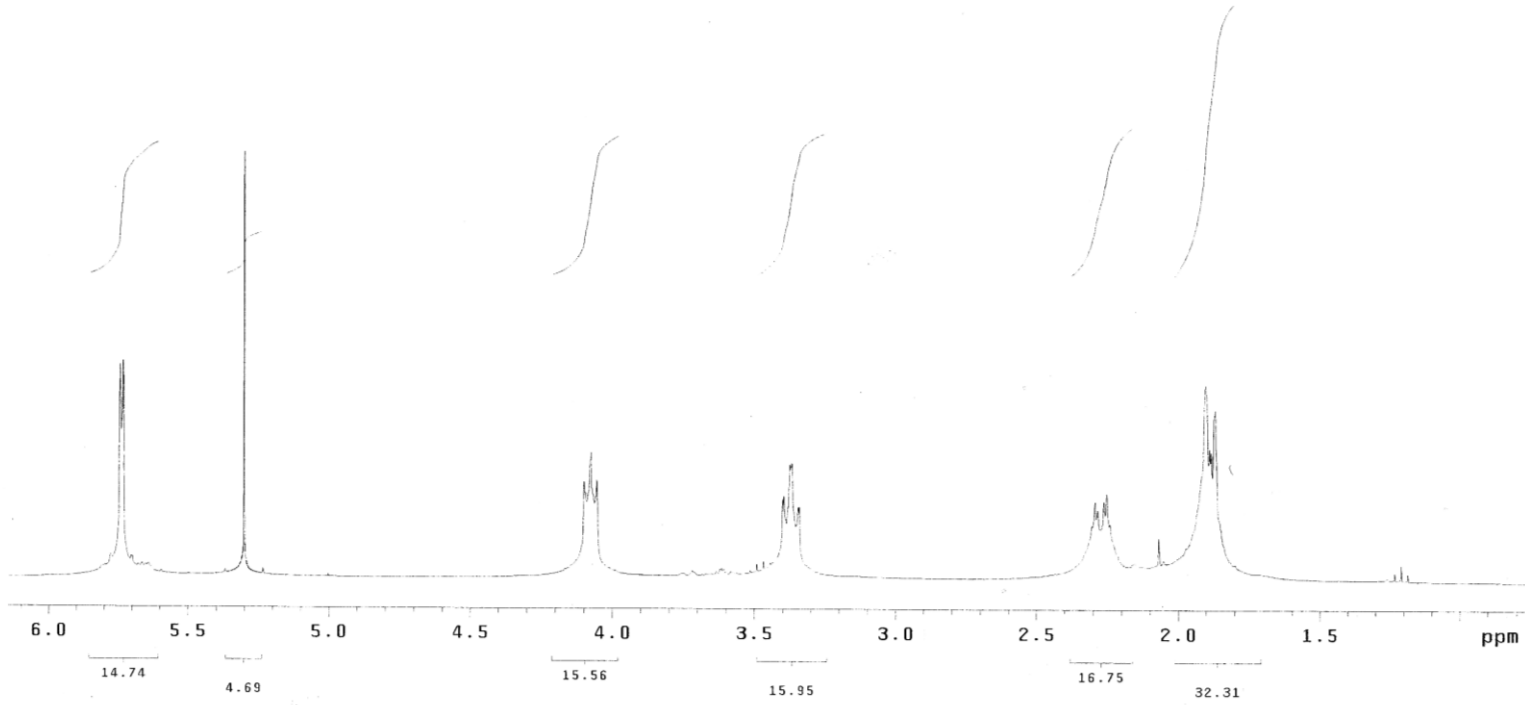
Ek. A26.2. *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1,6-Bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol (22) <sup>13</sup>C NMR spektrumu



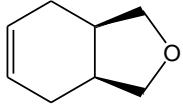
## EK B KISMI



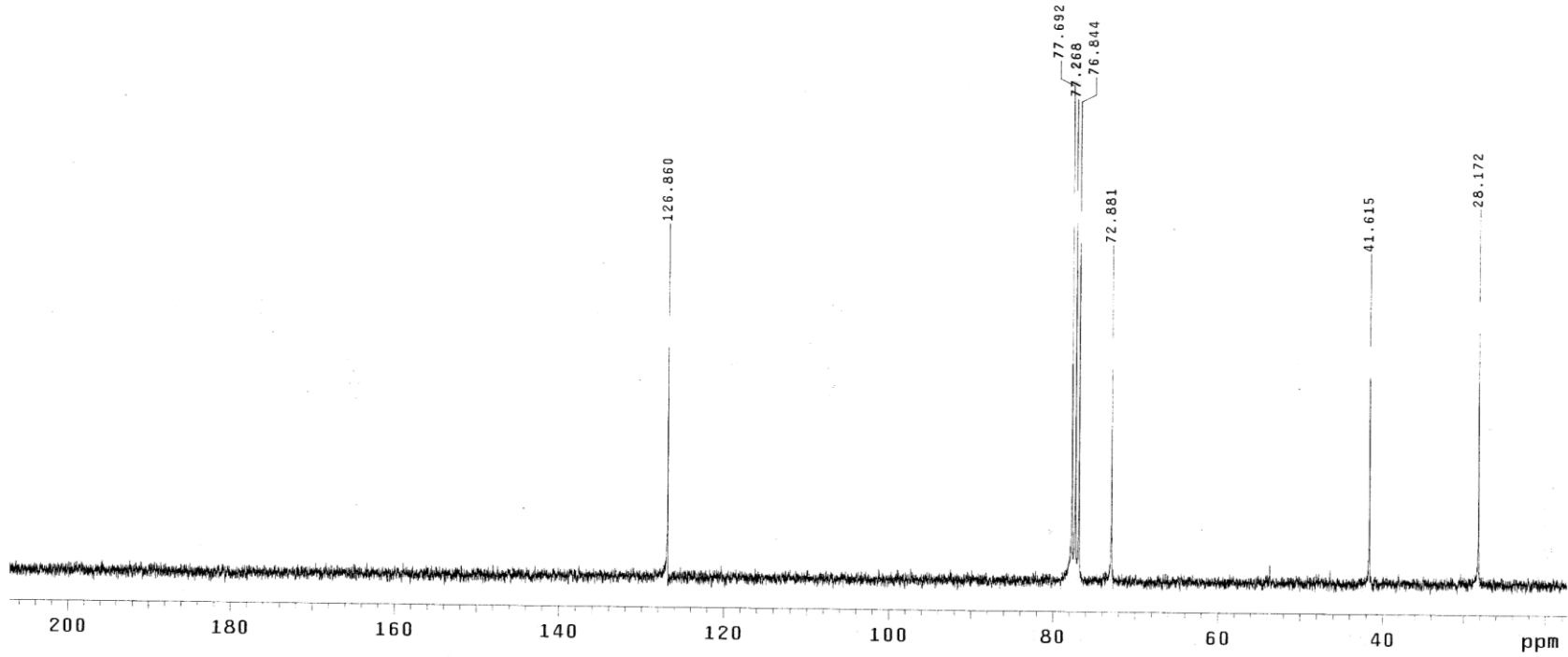
1



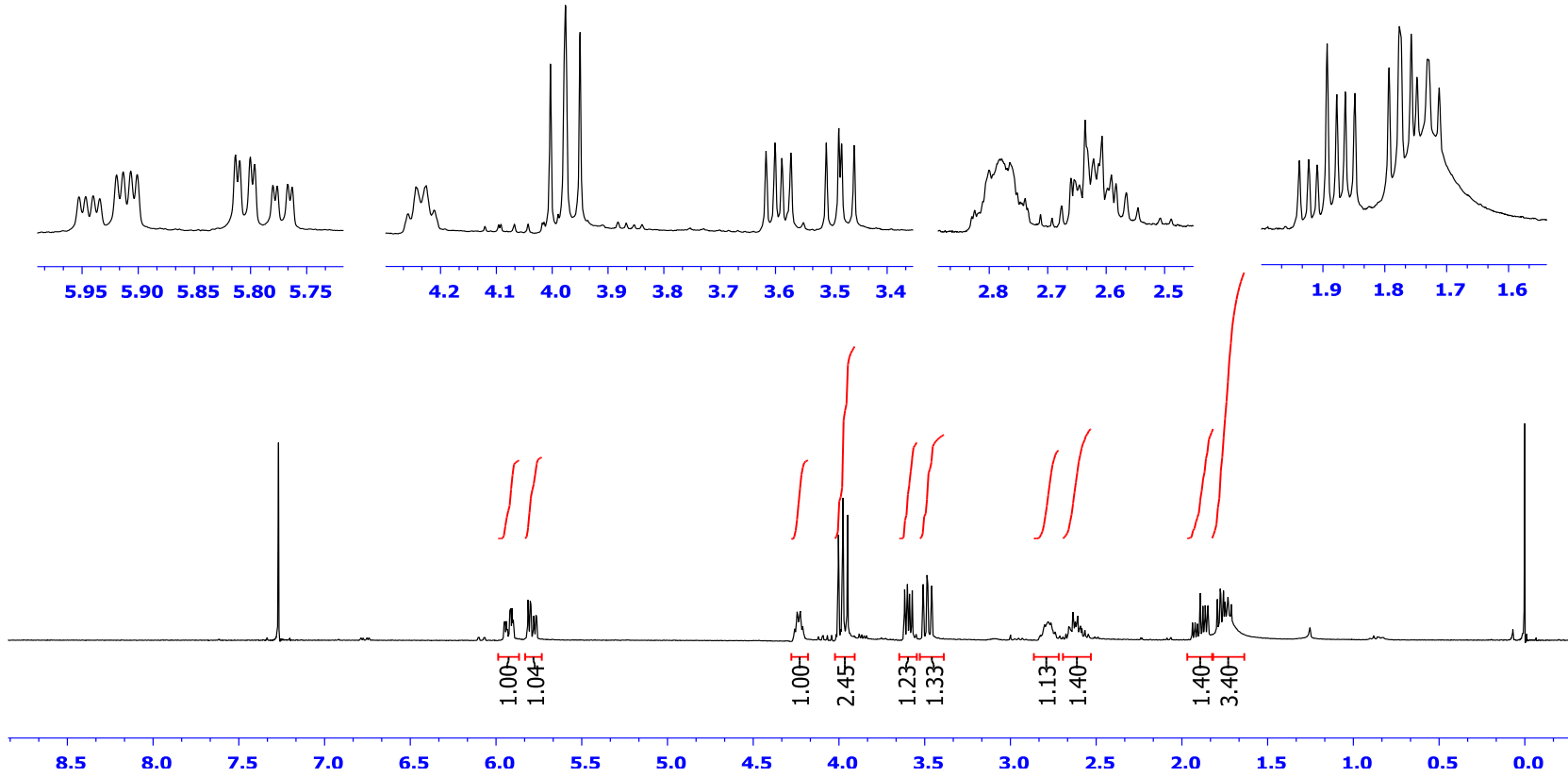
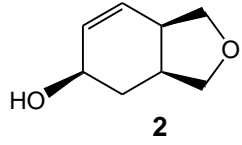
**EK B1.1. 1,3,3a,4,7,7a-hexahydroisobenzofuran 1 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



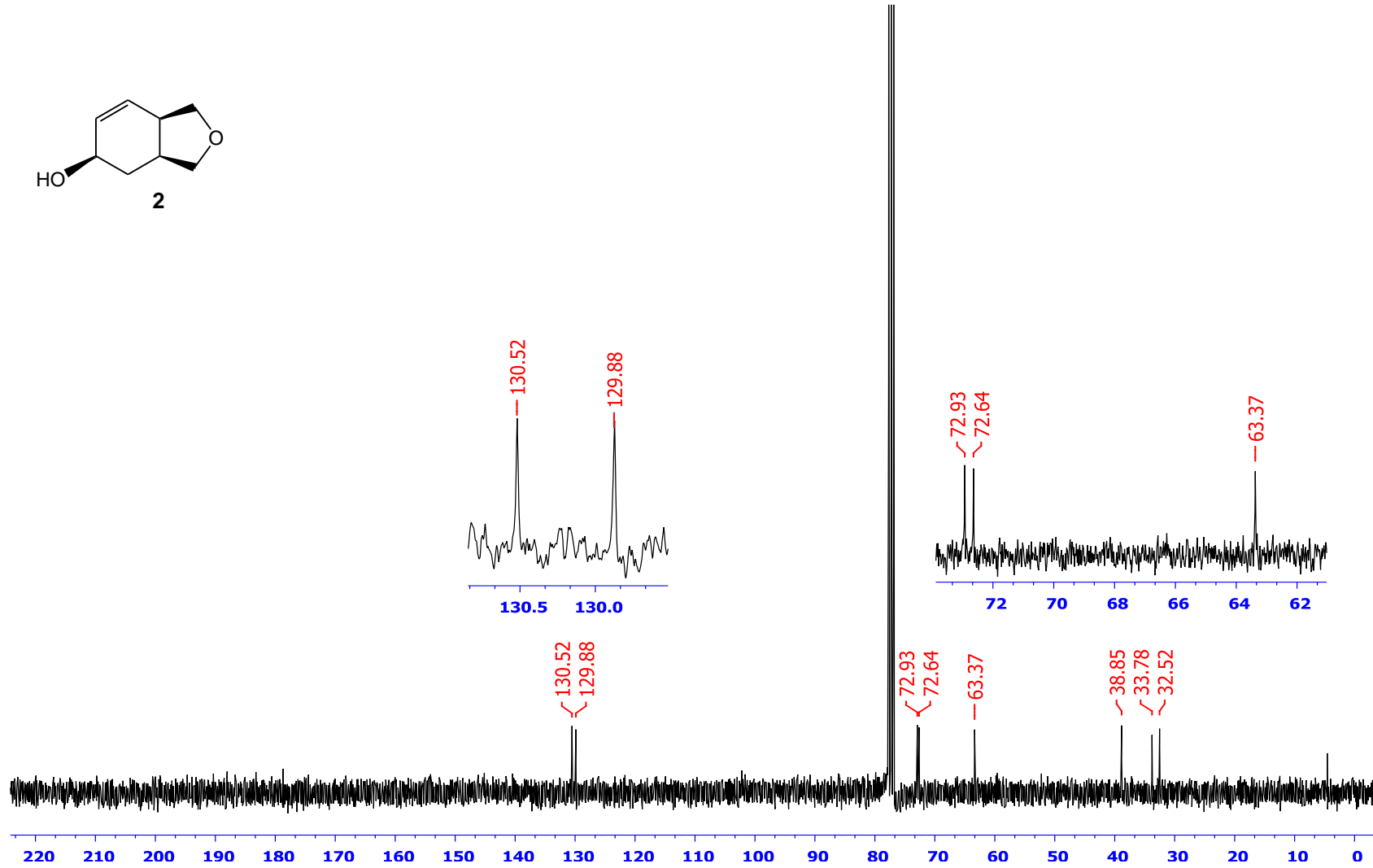
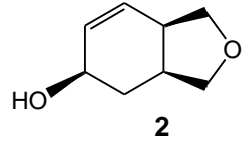
1



EK B1.2. 1,3,3a,4,7,7a-hexahydroisobenzofuran 1 nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu

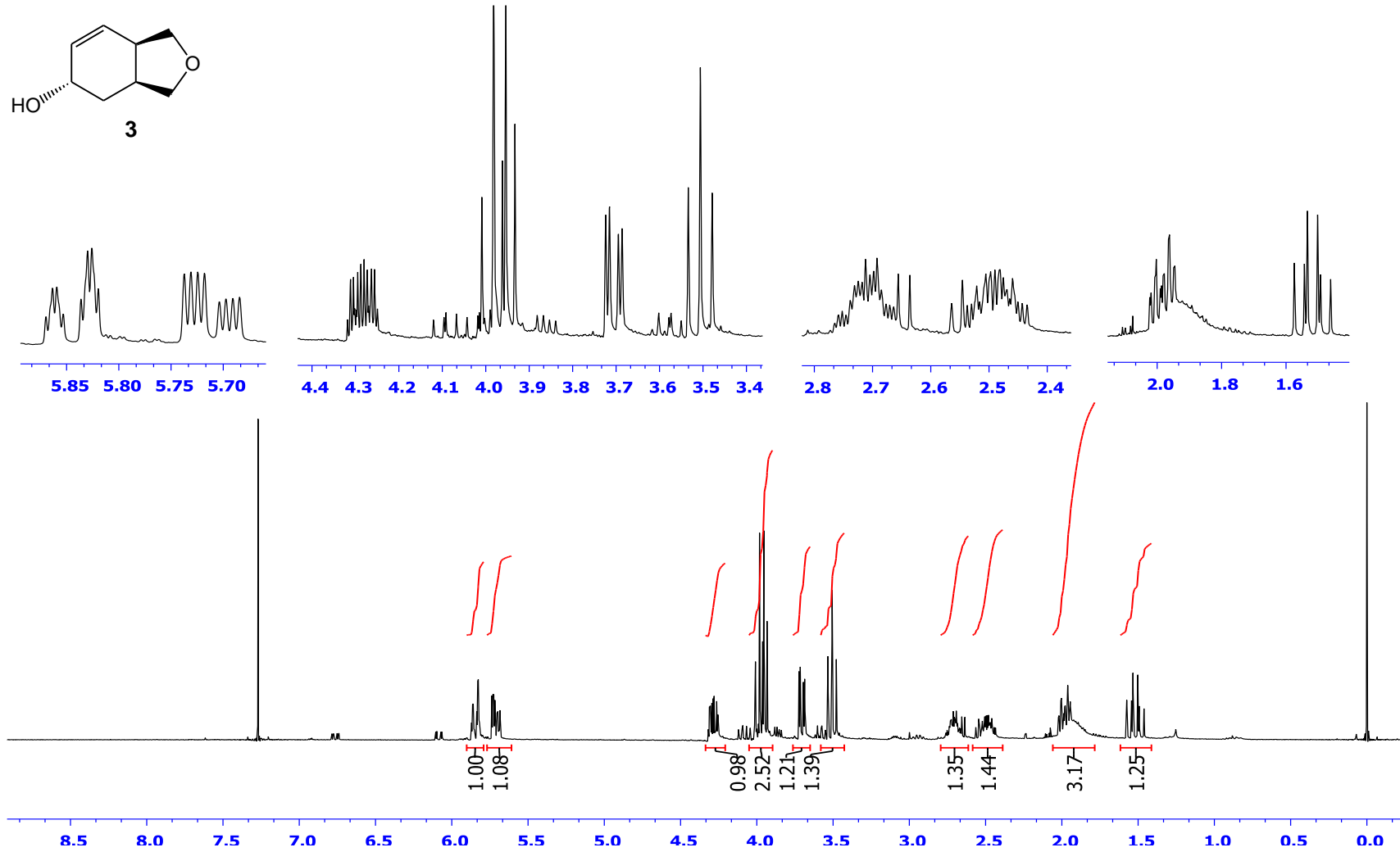
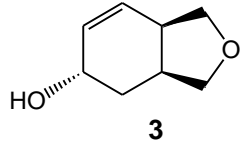


**EK B2.1. (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-ol 2 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**

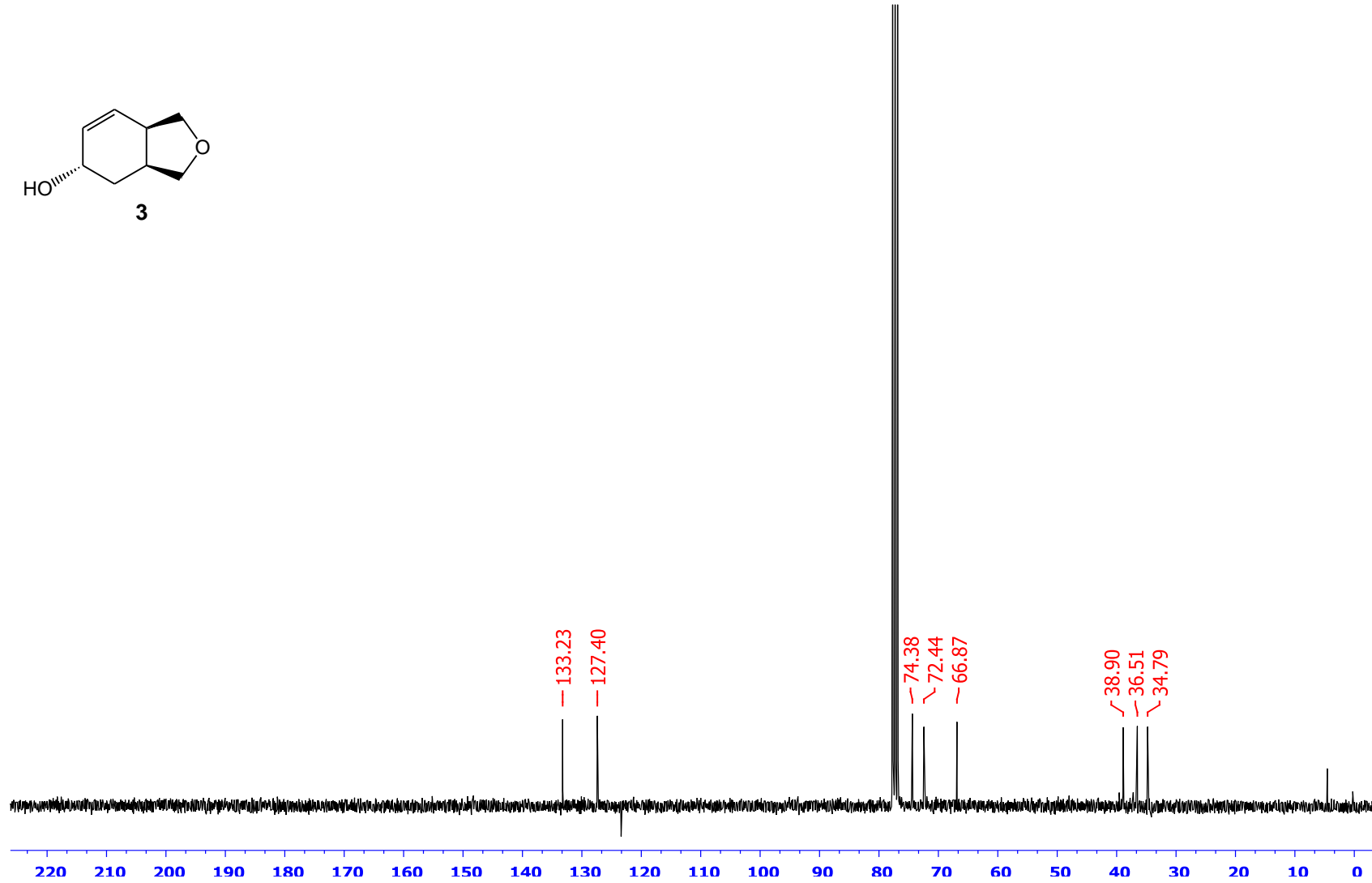
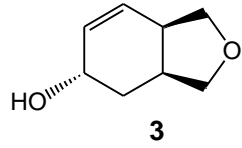


EK B2.2. (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-ol 2 nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu

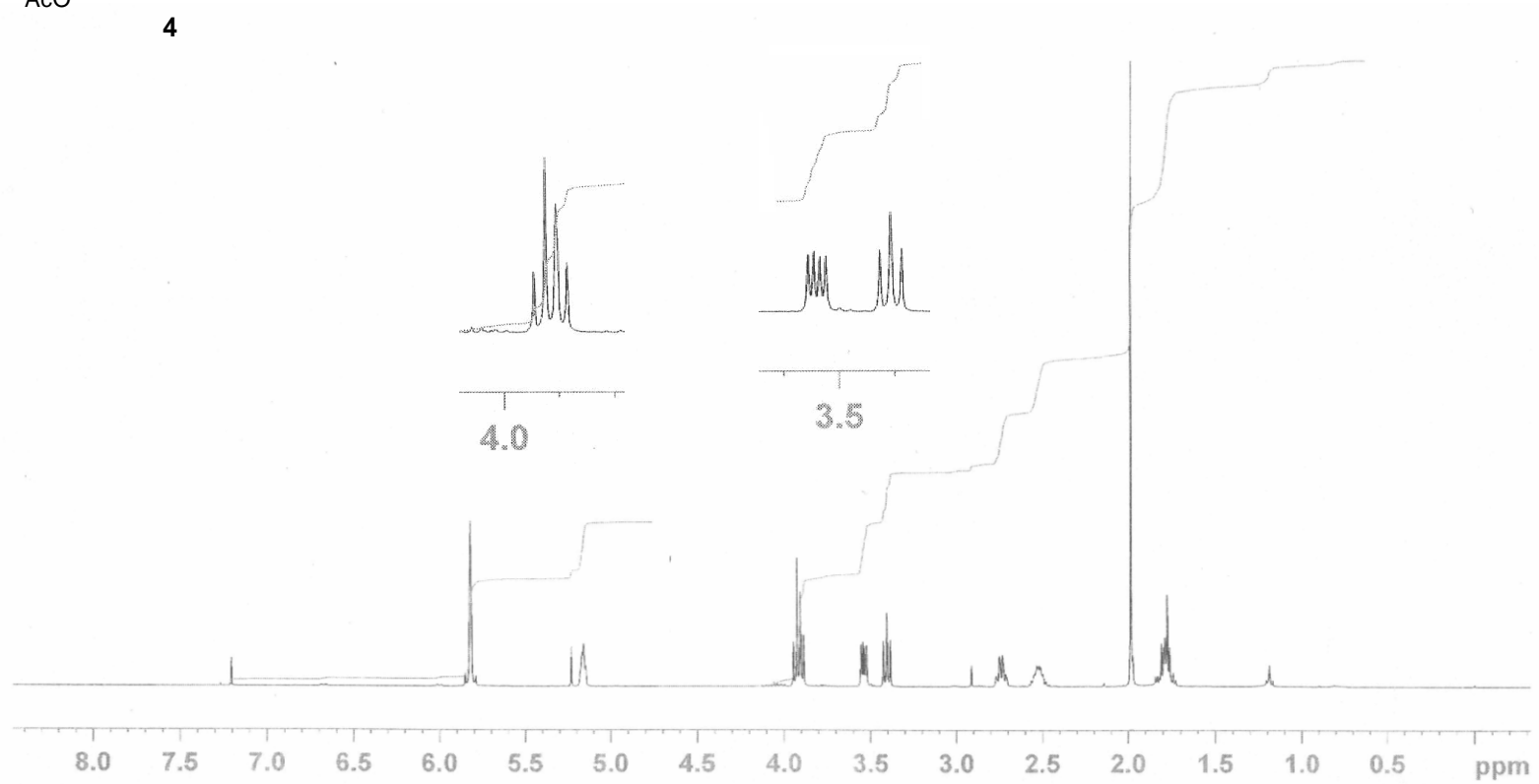
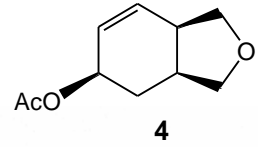




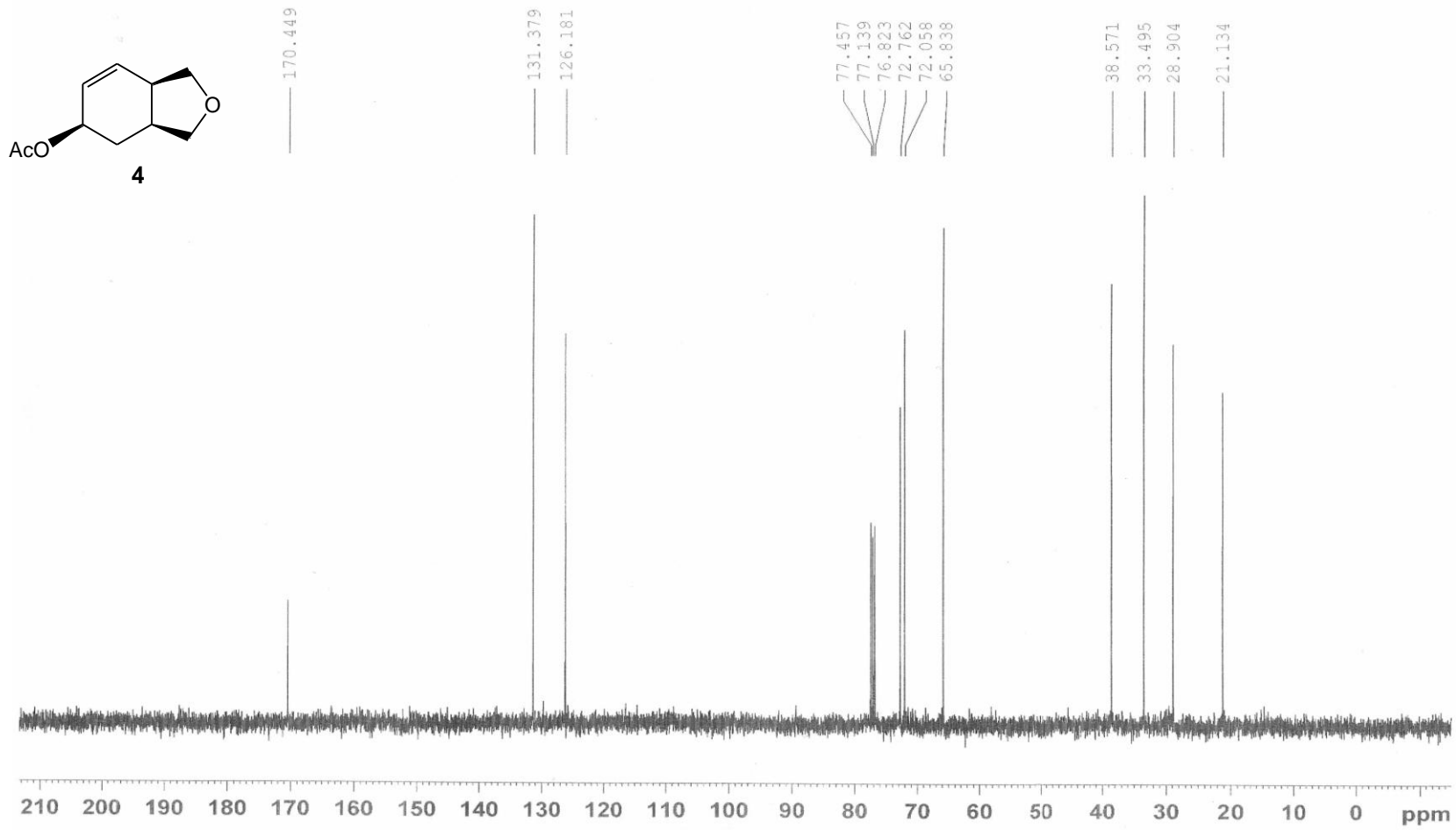
**EK B3.1. (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- hexahydroisobenzofuran-5-ol 3 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



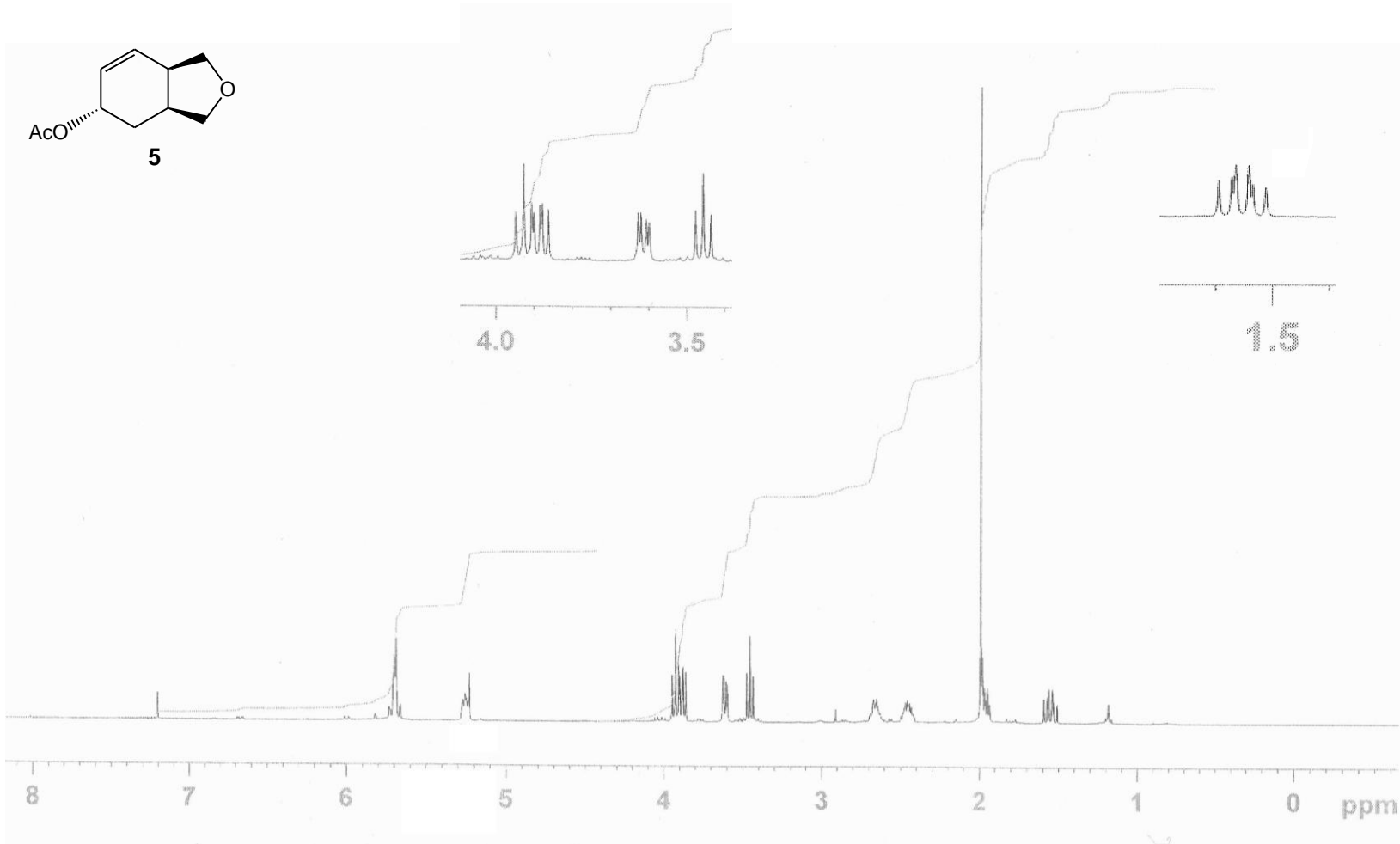
**EK B3.2. (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- hexahydroisobenzofuran-5-ol 3 nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu**



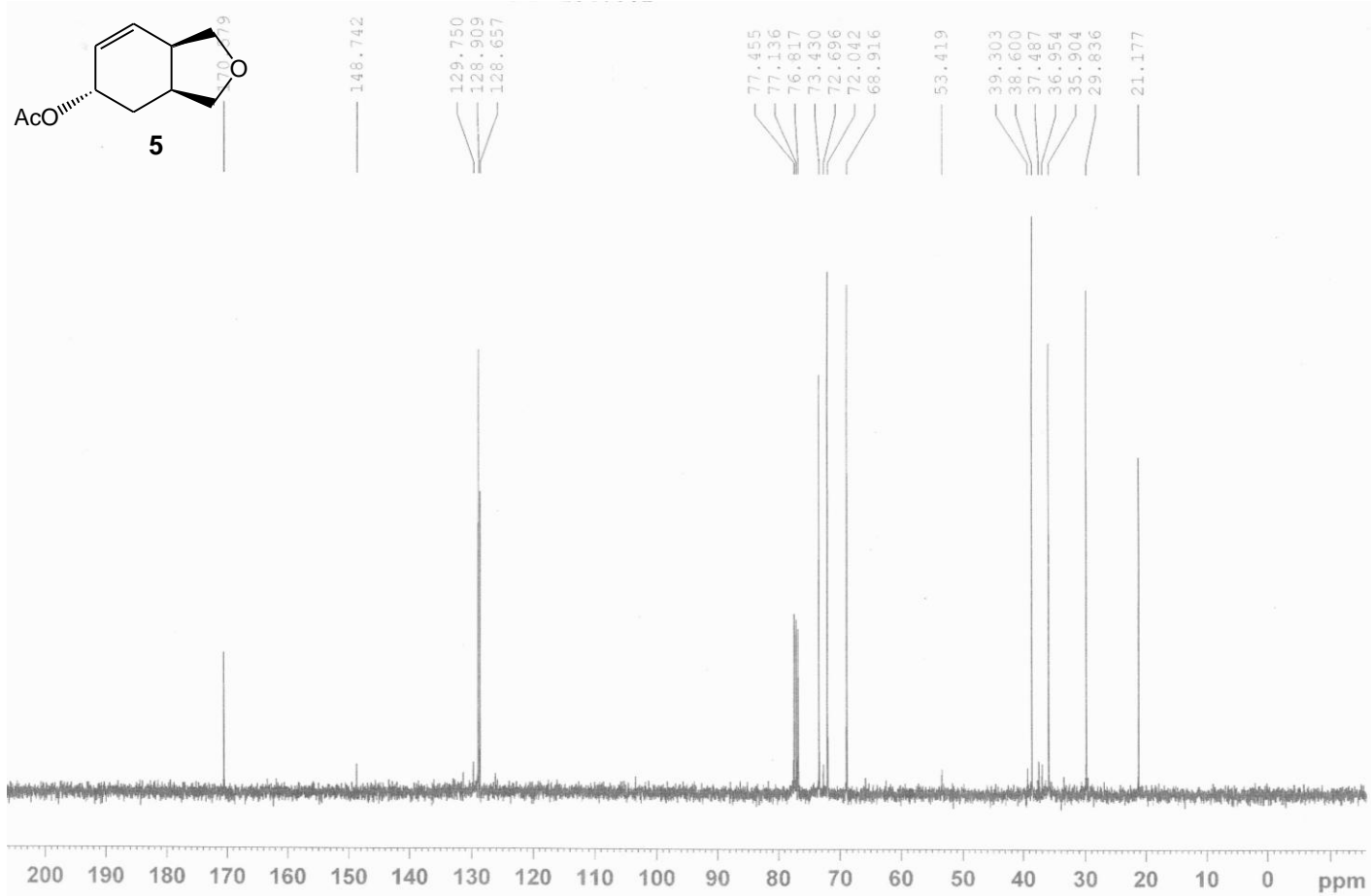
**EK B 4.1. (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-yl acetate 4 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



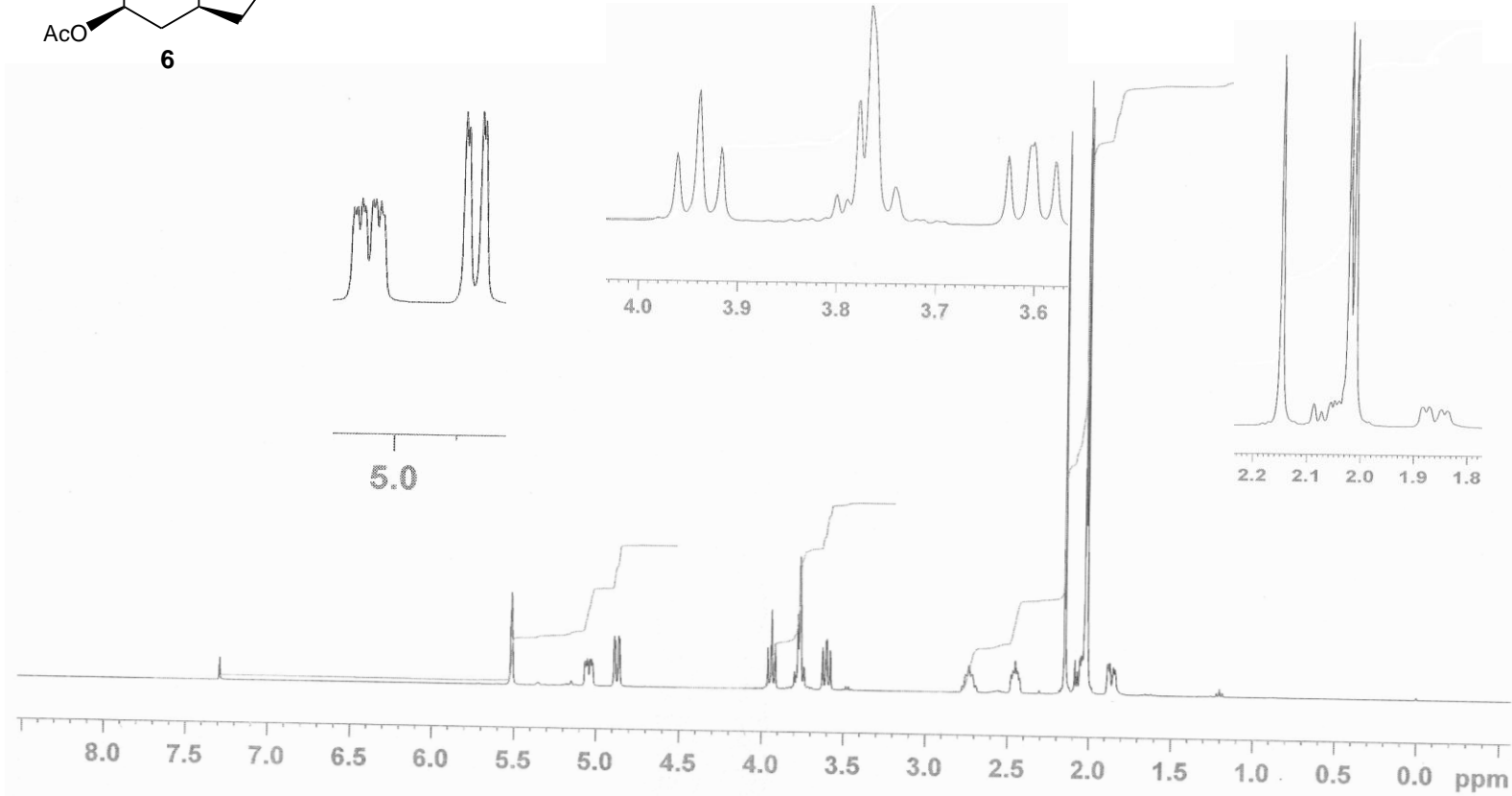
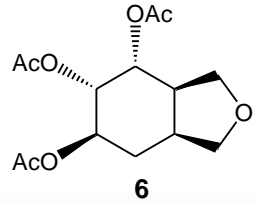
**EK B 4.2. (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-yl acetate 4 nolu bileşğin <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**



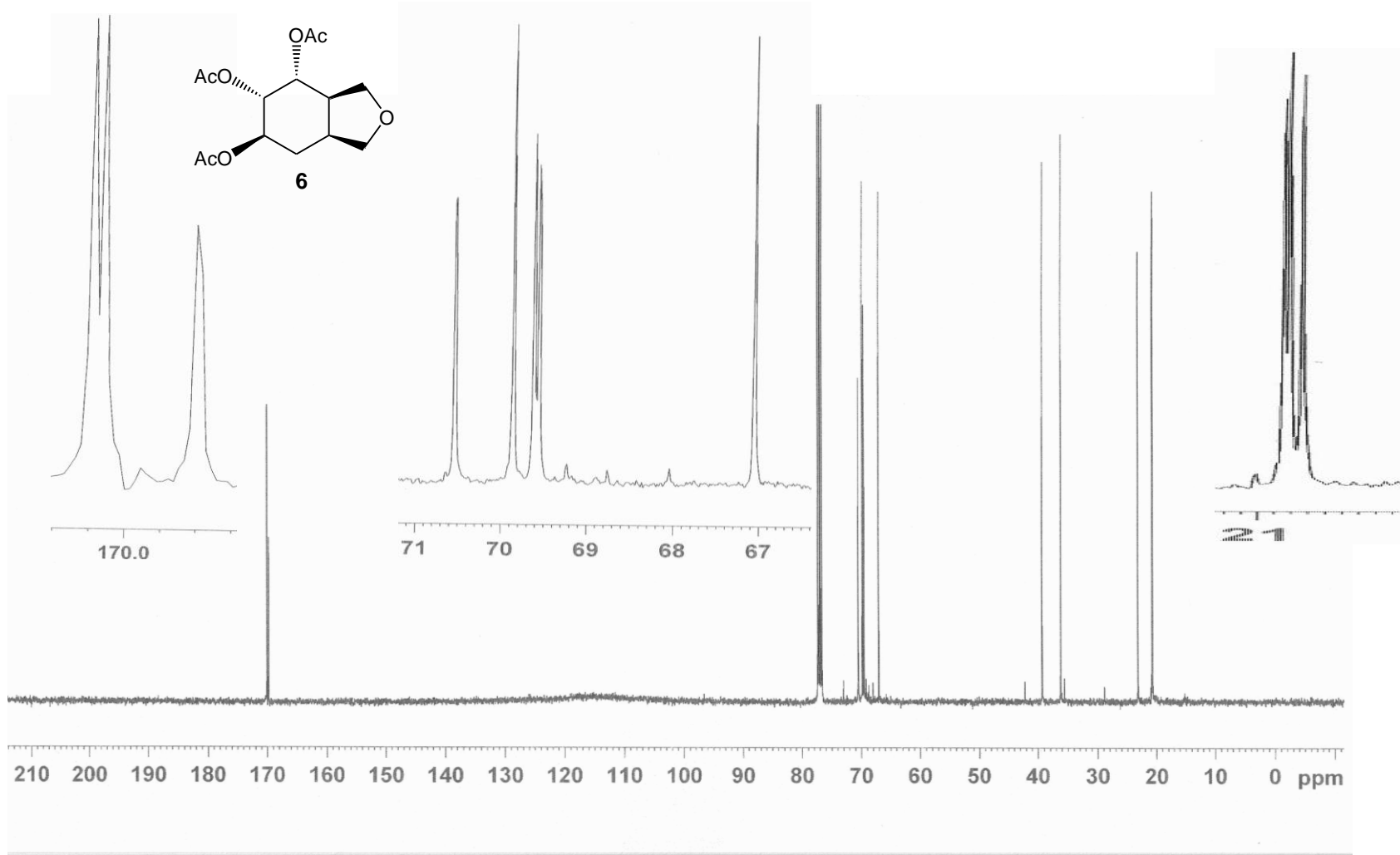
**EK B 5.1 (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- hexahydroisobenzofuran-5-yl 5 nolu bileşigin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



**EK B 5.2. (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- hexahydroisobenzofuran-5-yl 5 nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu**

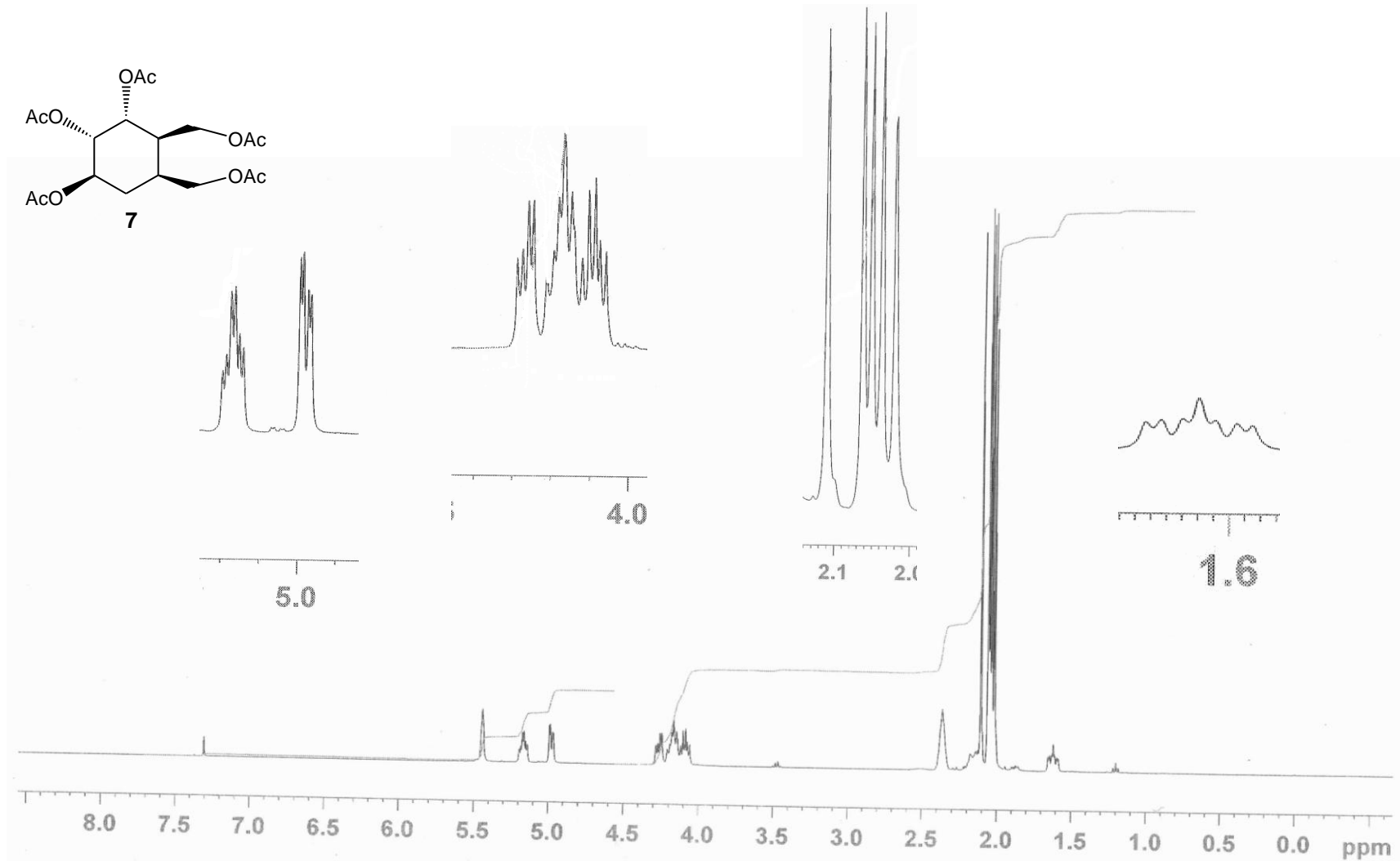


**EK B 6.1 (3aR,4R,5S,6R,7aS)-Octahydroisobenzofuran-4,5,6-triyl triacetate 6 nolu bileşigin  $^1\text{H-NMR}$ .spektrumu**

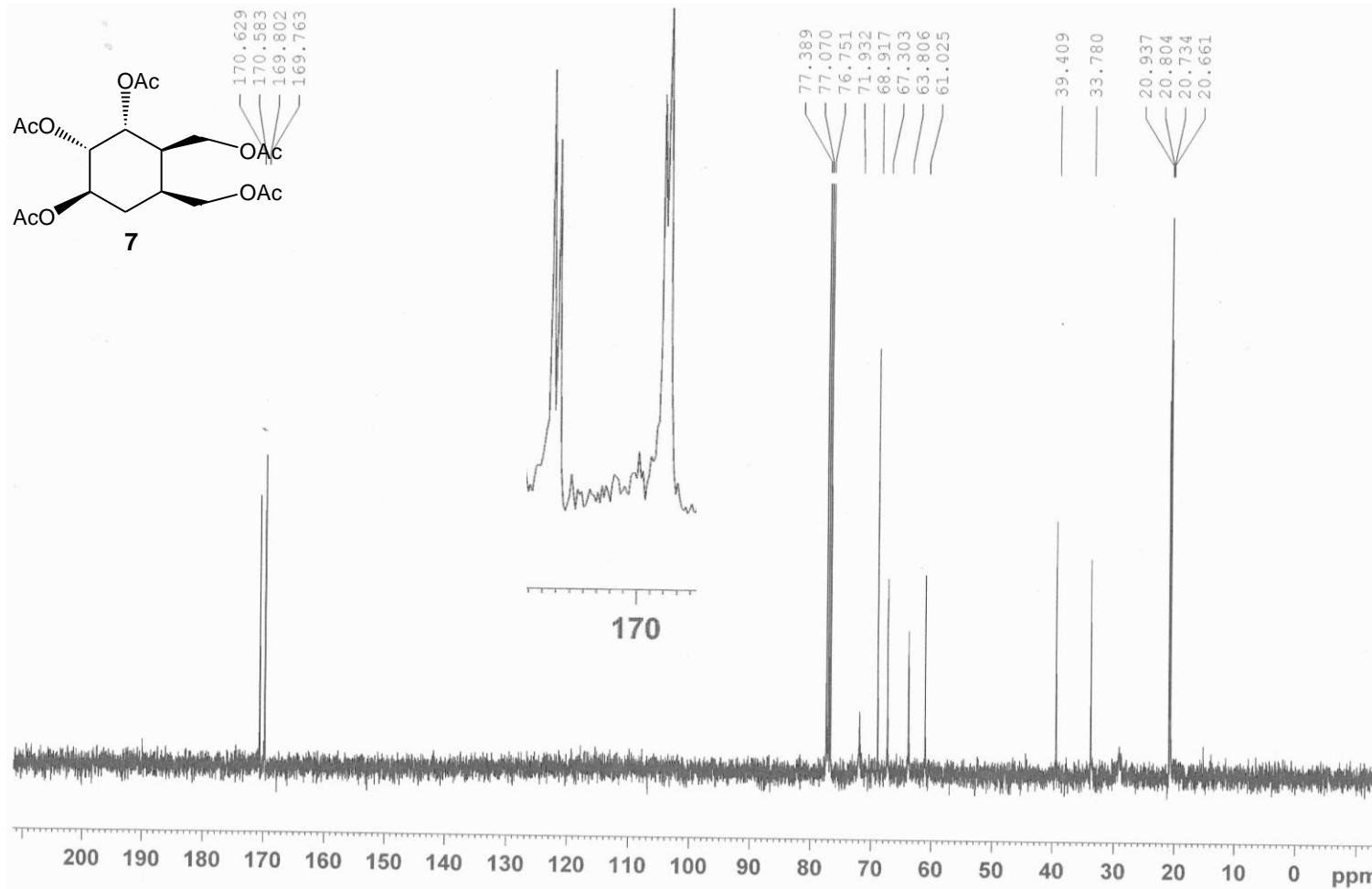


**EK B 6.2. (3aR,4R,5S,6R,7aS)-Octahydroisobenzofuran-4,5,6-triyl triacetate 6 nolu bileşğin <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**

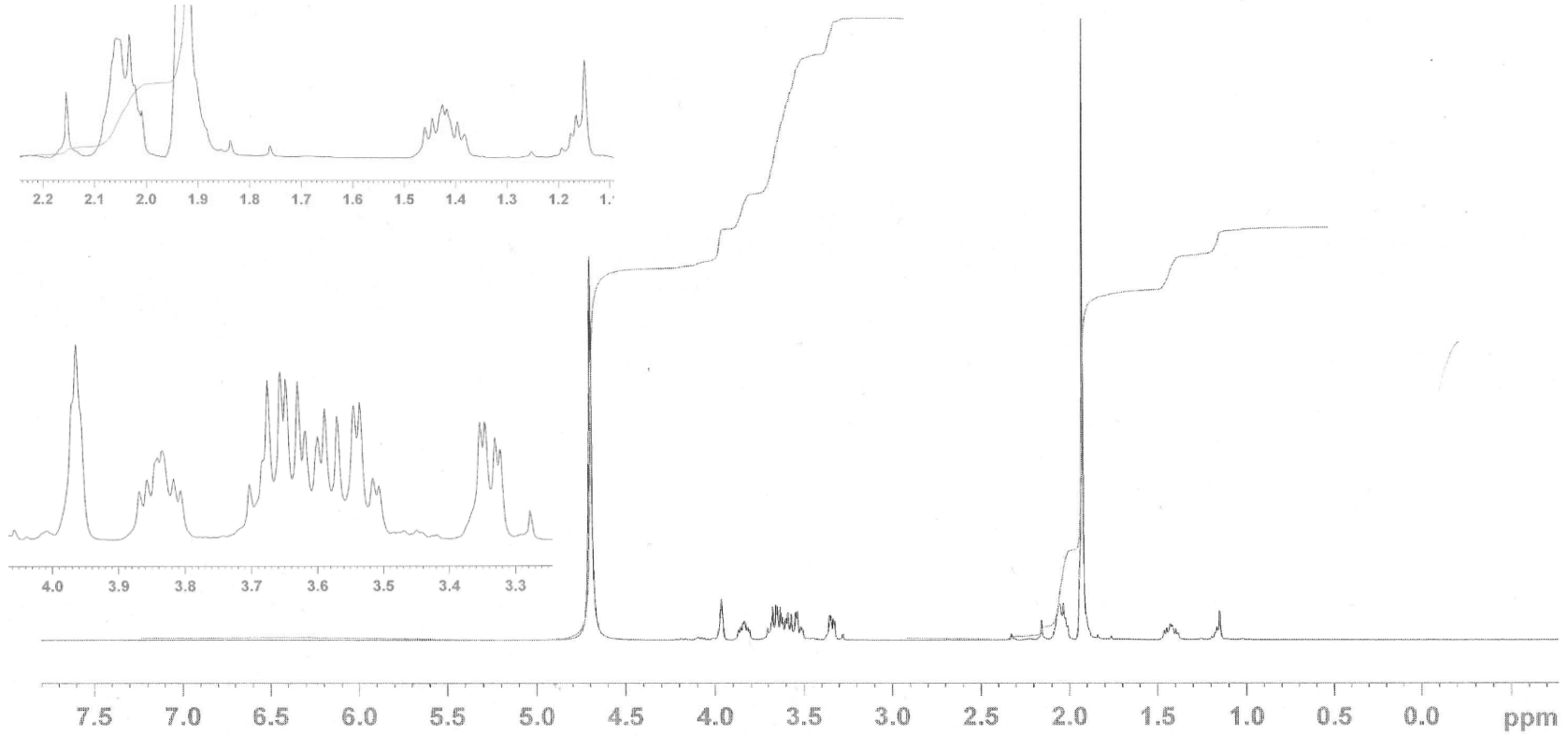
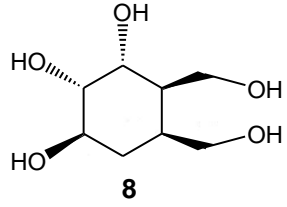




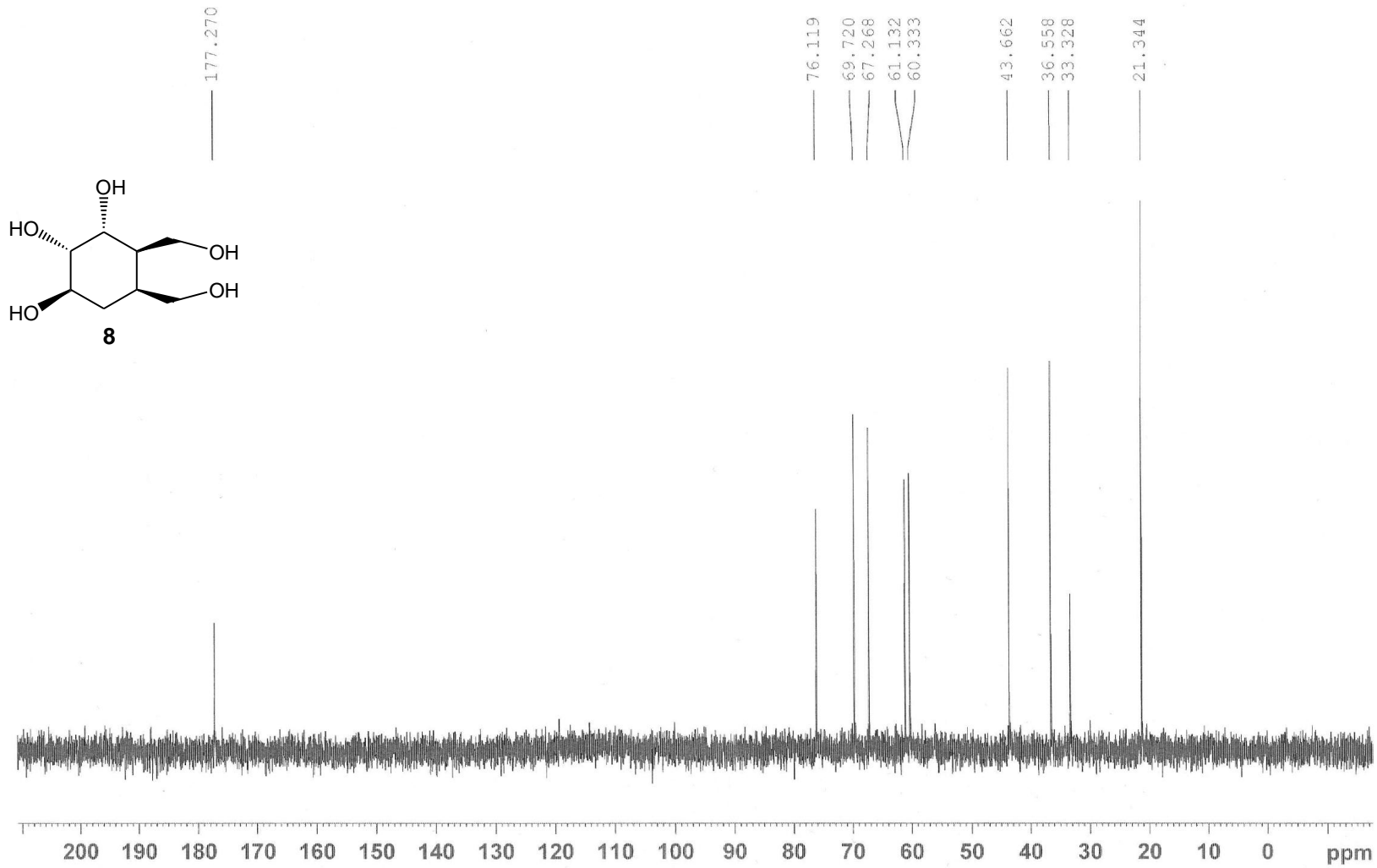
**EK B 7.1 (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triyl triacetate 7 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



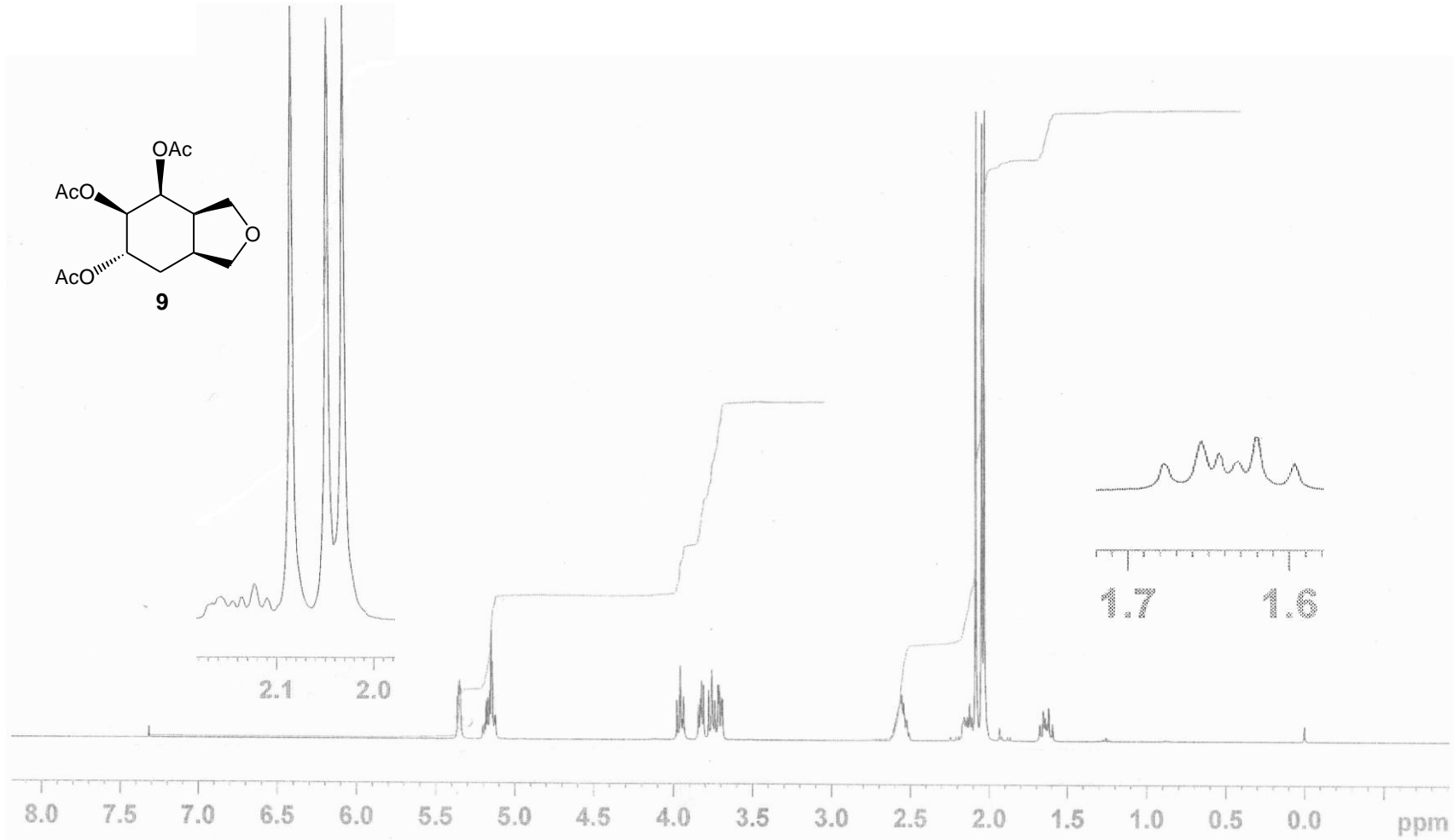
**EK B 7.2. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3-tryl triacetate 7 nolu bileşğin <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**



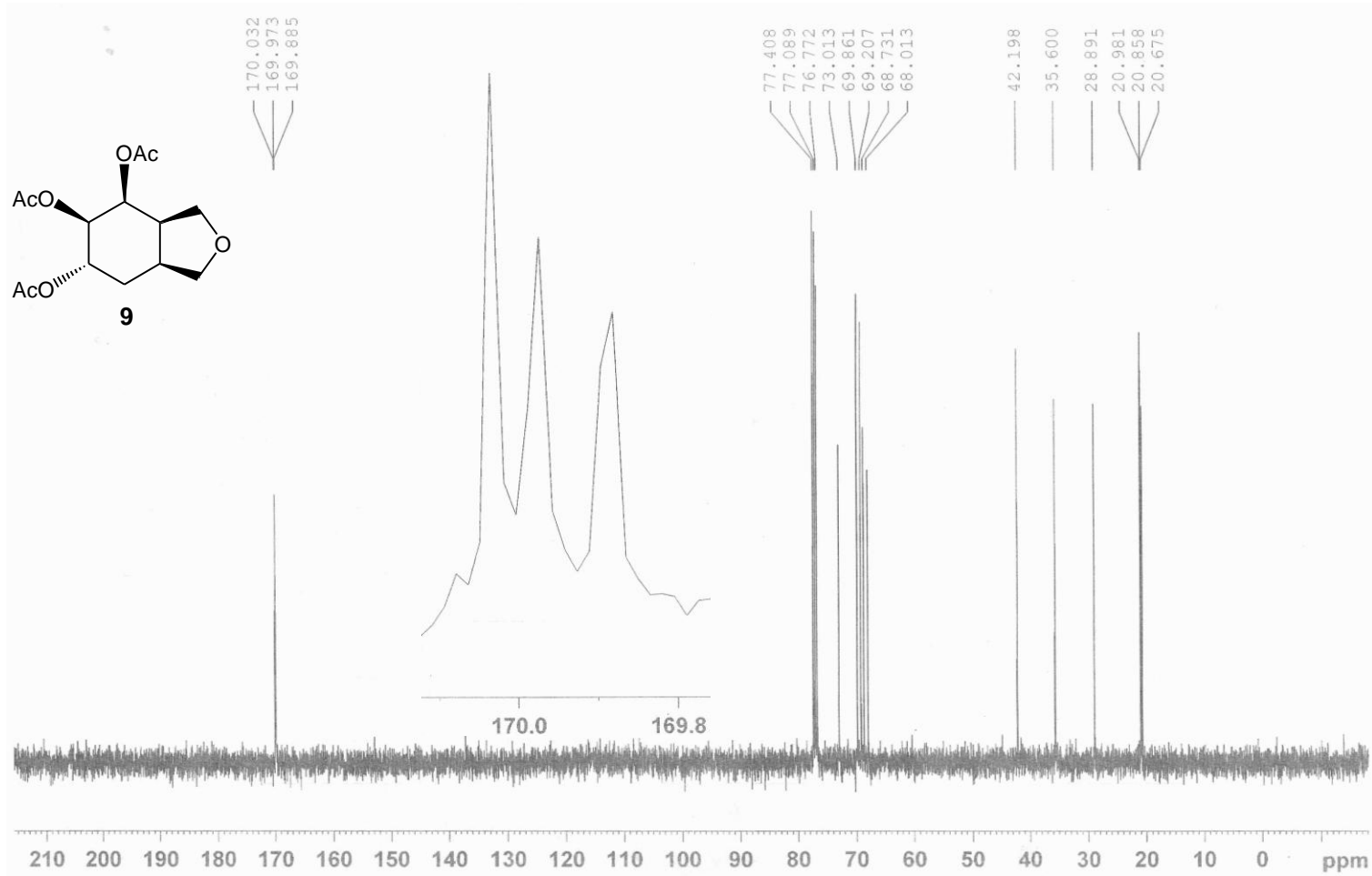
**EK B 8.1. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol 8 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



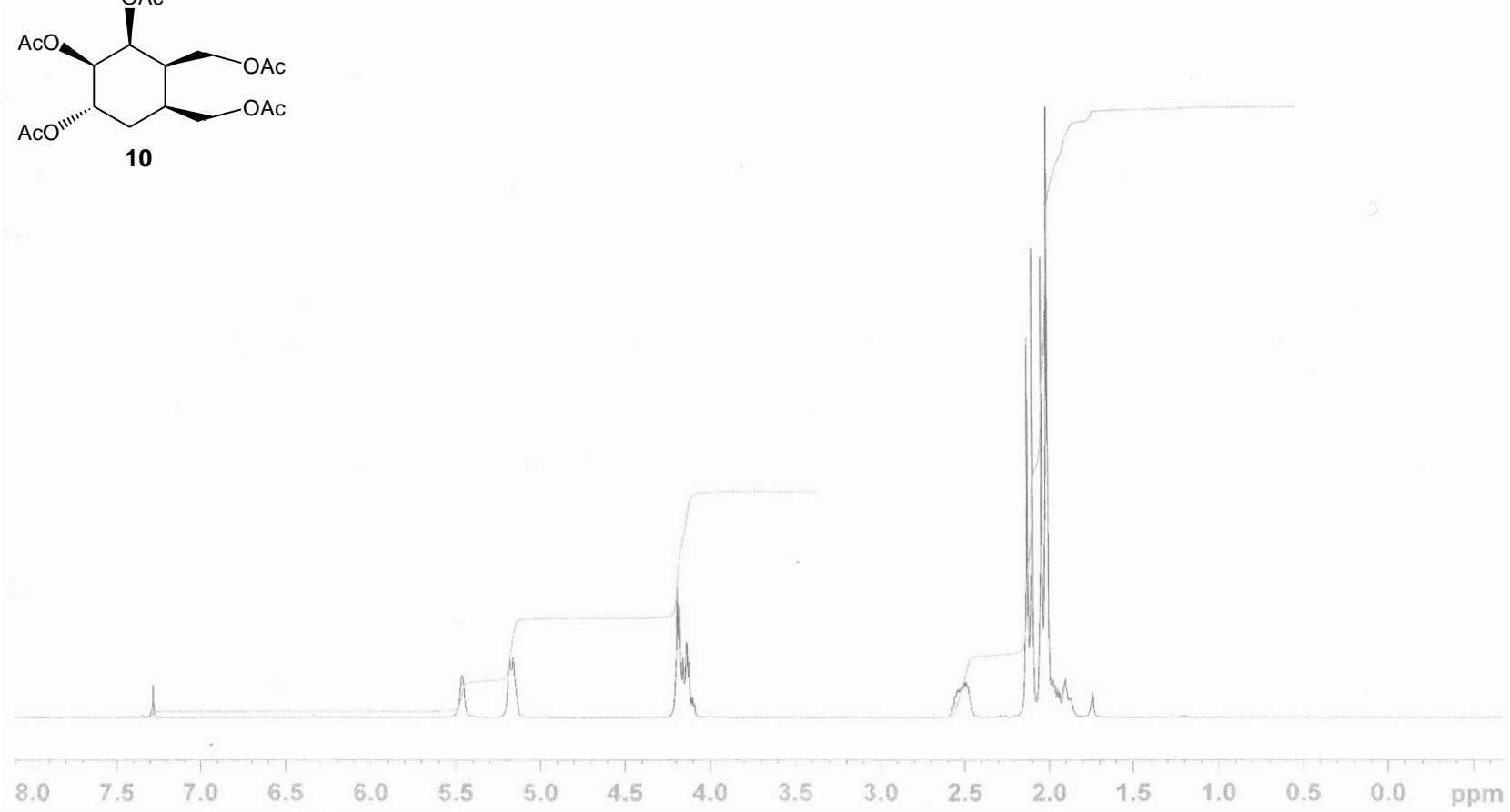
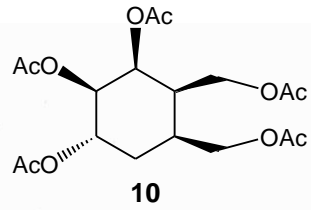
**EK B 8.2. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol 8 nolu bileşğin <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**



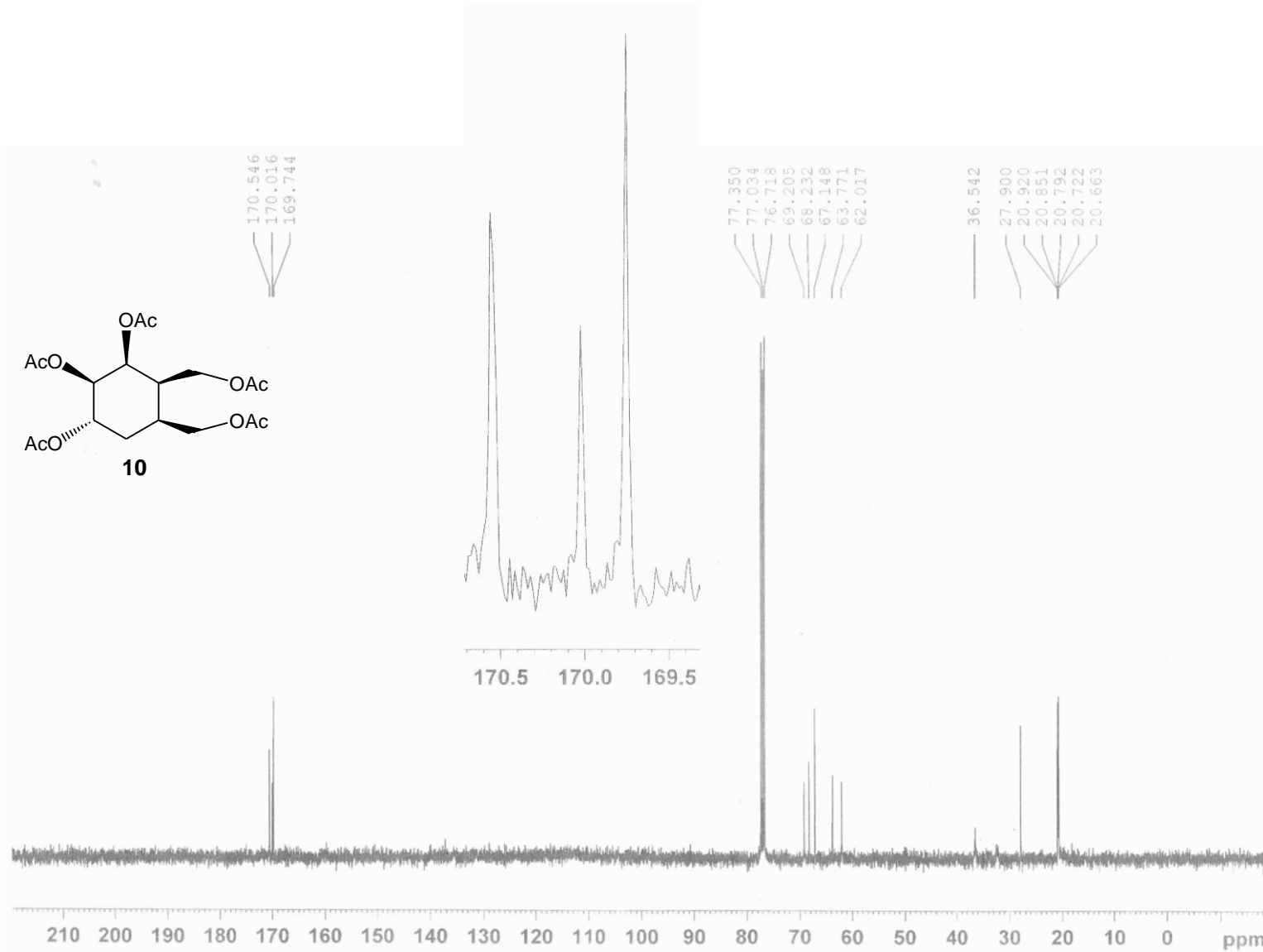
**EK B 9.1 (3aR,4S,5R,6S,7aS)-Octahydroisobenzofuran-4,5,6-triyl triacetate 9 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



**EK B 9.2. (3aR,4S,5R,6S,7aS)-Octahydroisobenzofuran-4,5,6-triyl triacetate 9 nolu bileşğin <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**

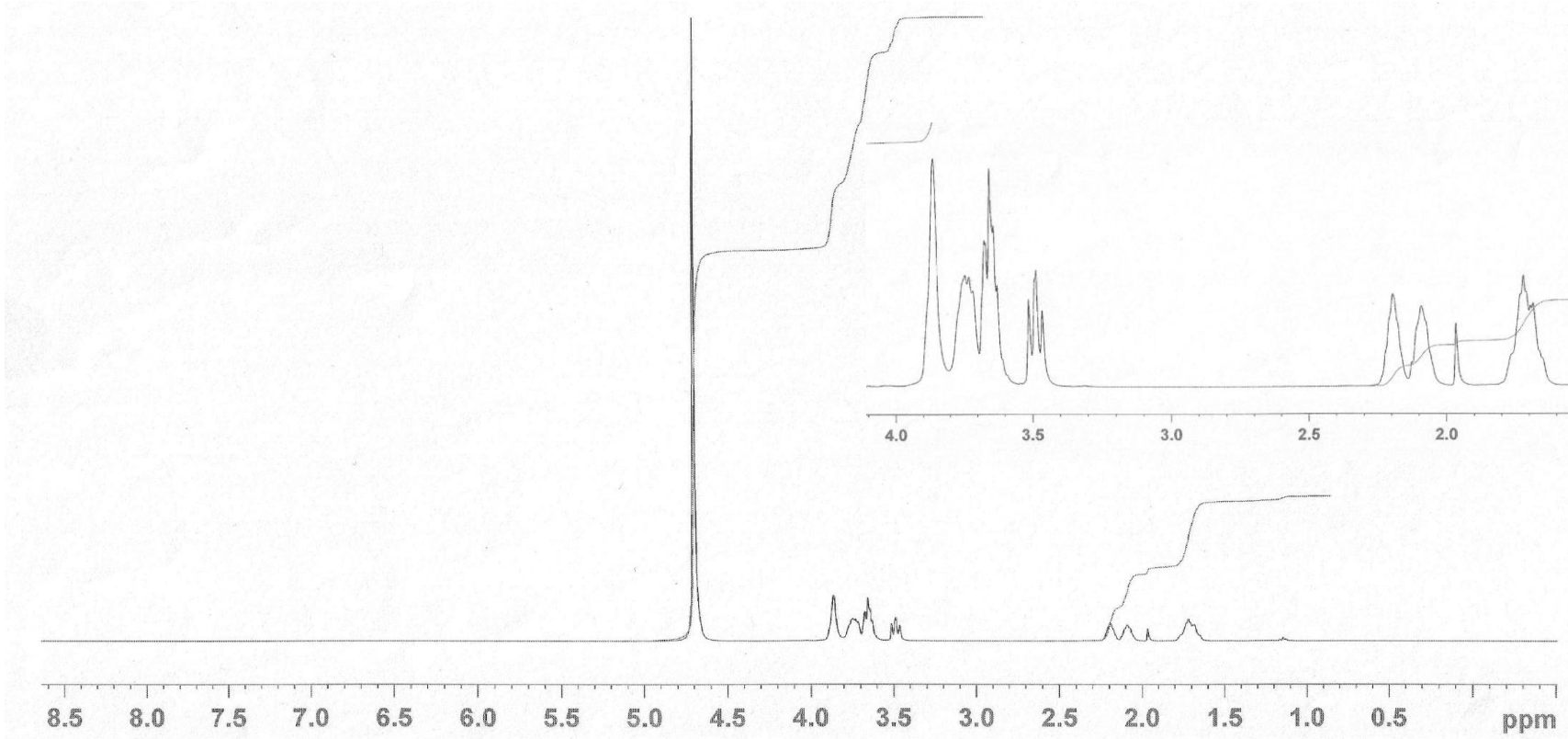
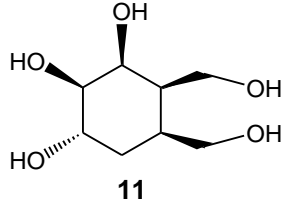


**EK B10.1. (1S,2R,3S,4R,5S)-4,5-bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triyl triacetate 10 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**

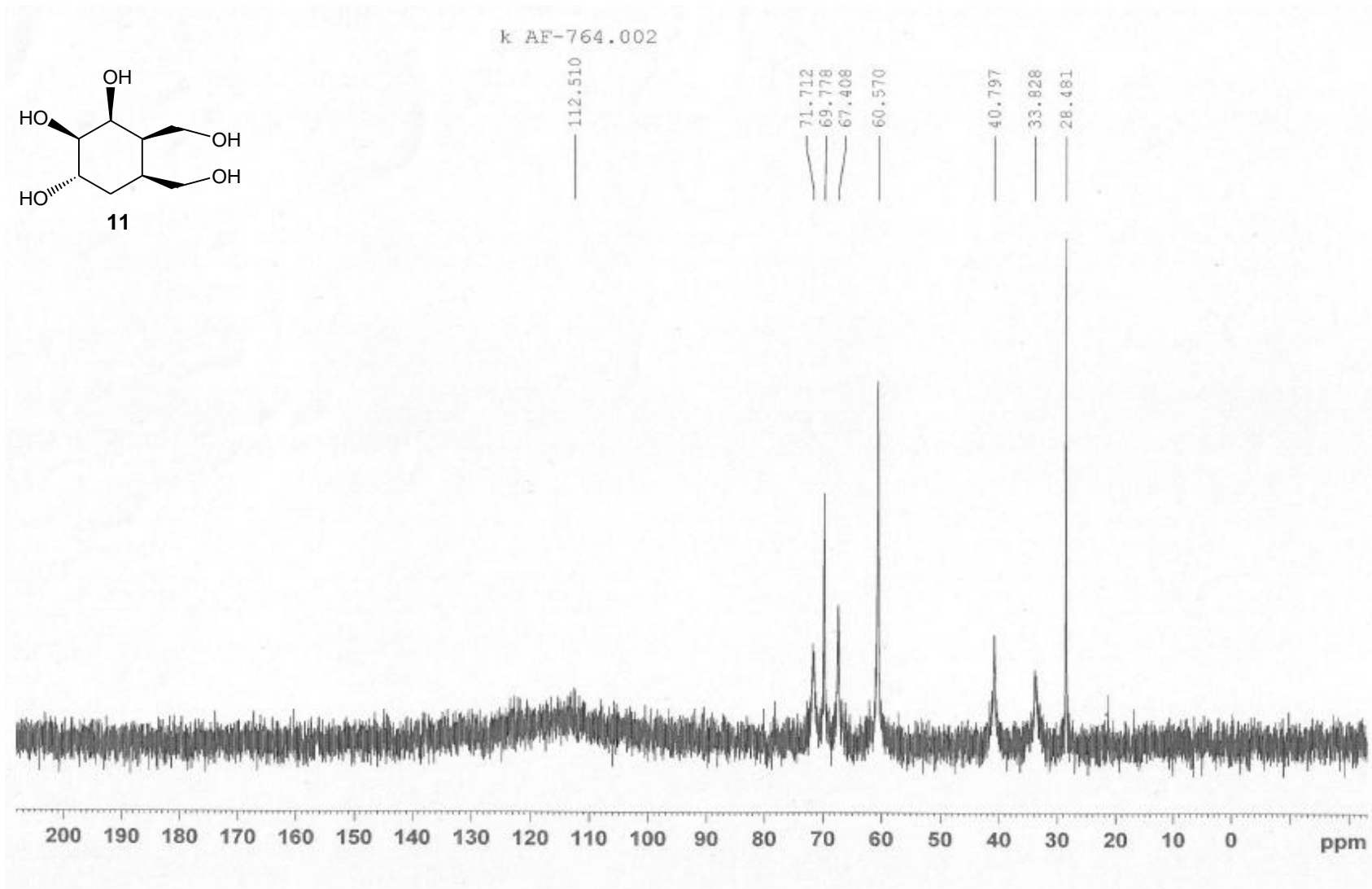


**EK B10.2. (1S,2R,3S,4R,5S)-4,5-bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triyl triacetate 10 nolu bileşğin <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**

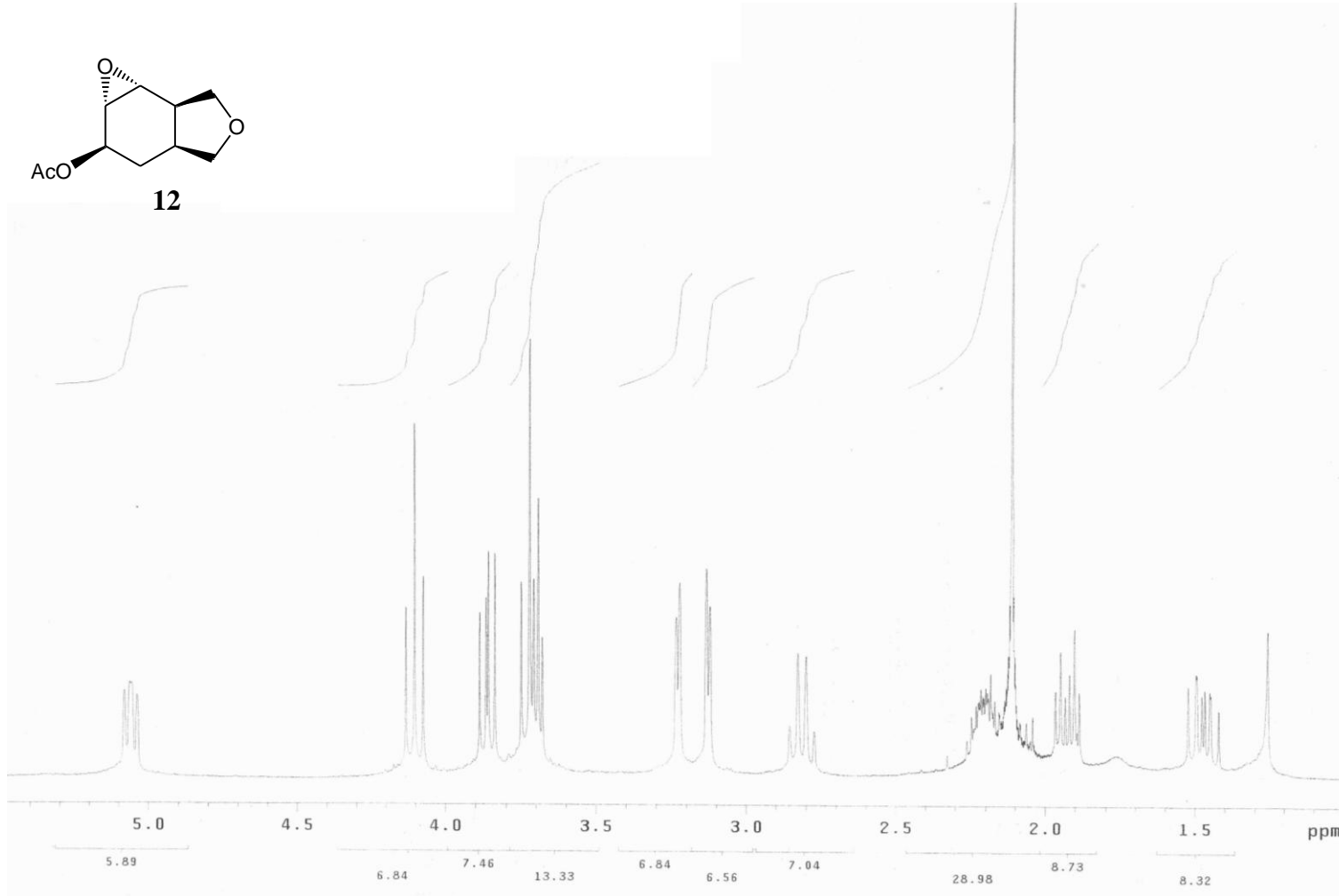
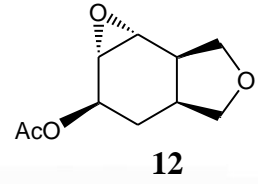




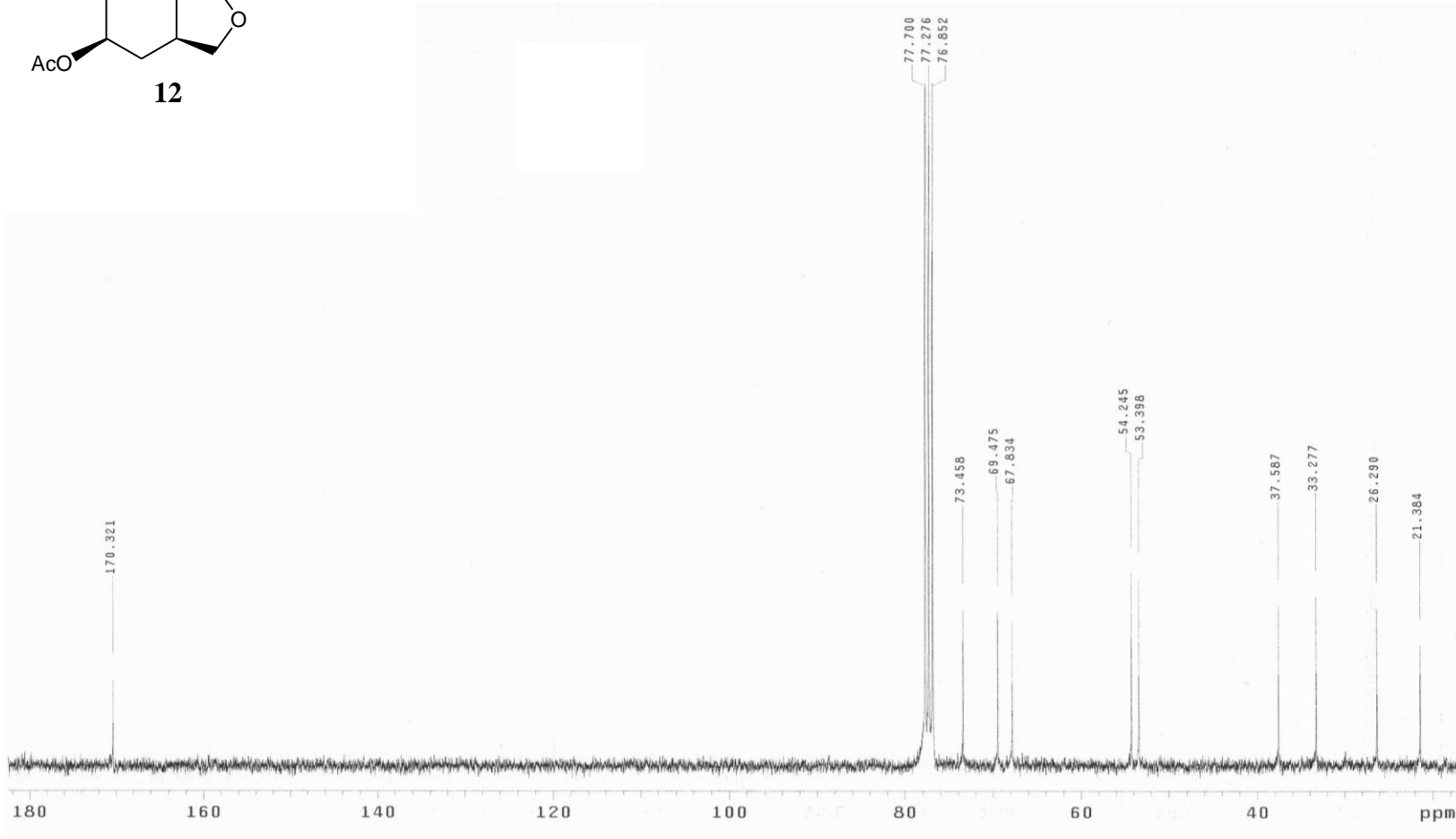
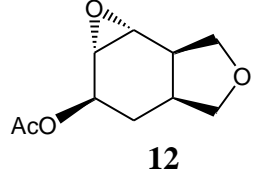
**EK B11.1. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol 11 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



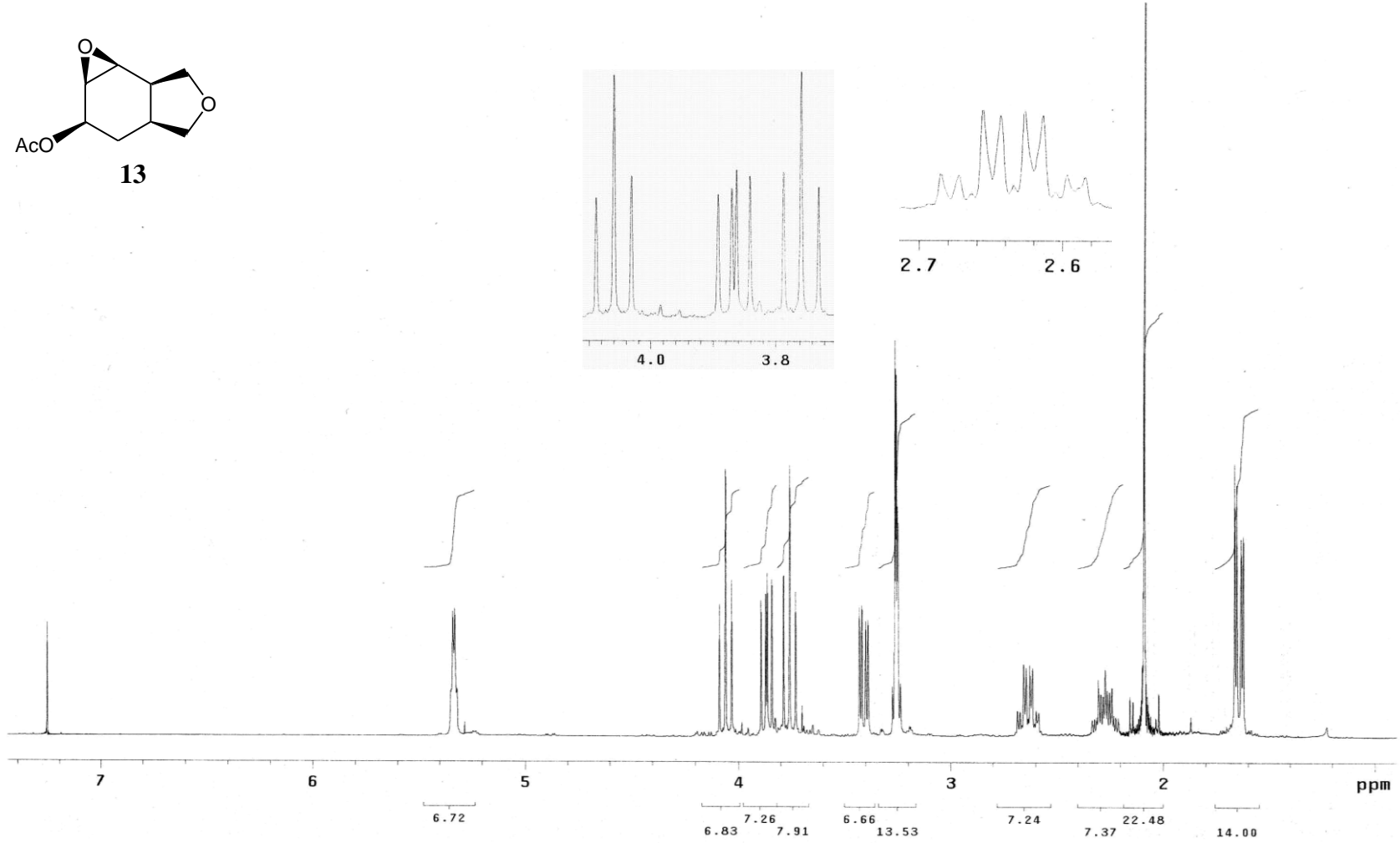
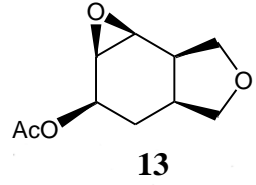
**EK B11.2. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol 11 nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR.spektrumu**



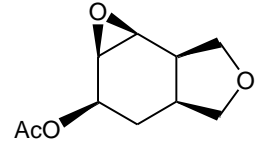
**EK B12.1. Asetoksi epoksi furan I. izomer 12 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



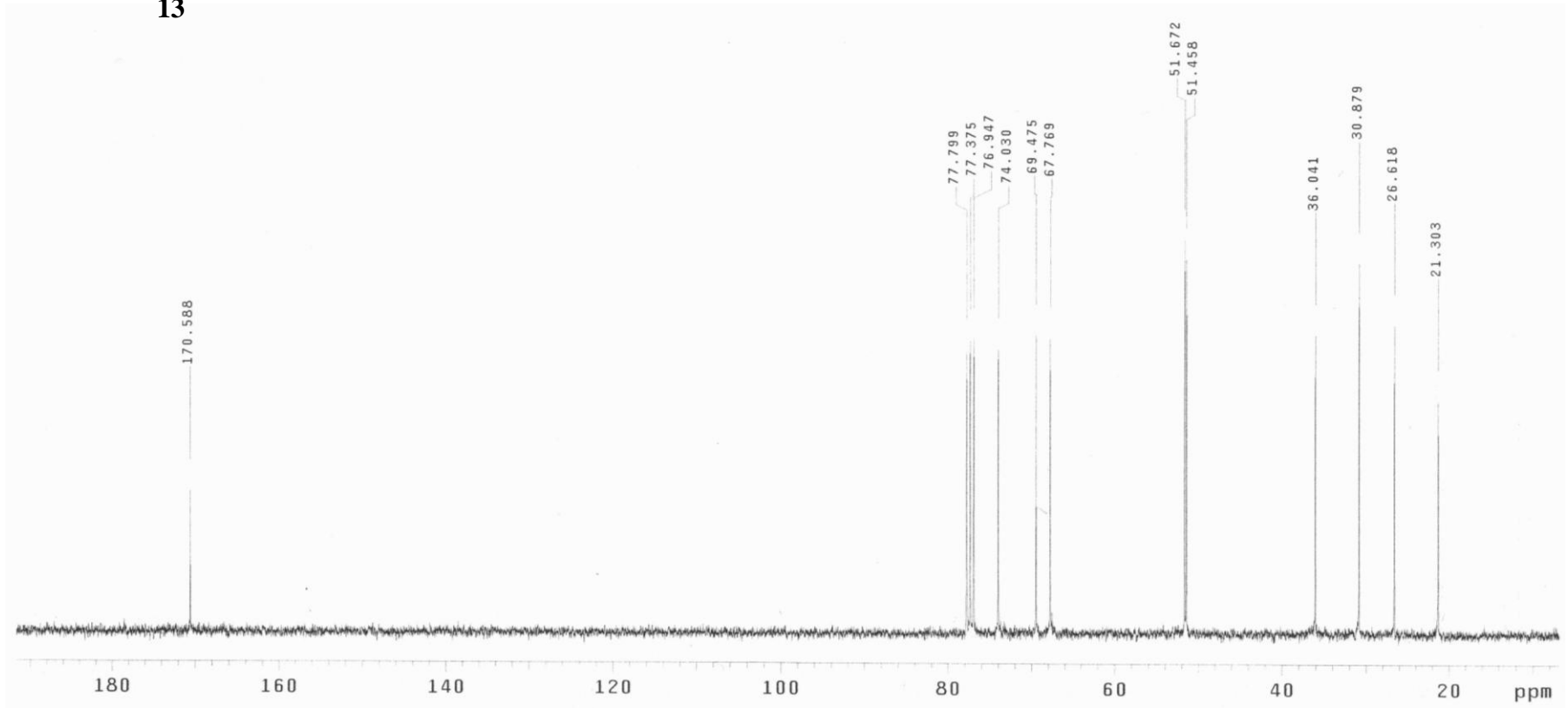
**EK B12.2. Asetoksi epoksi furan I. izomer 12 nolu bileşğin <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**



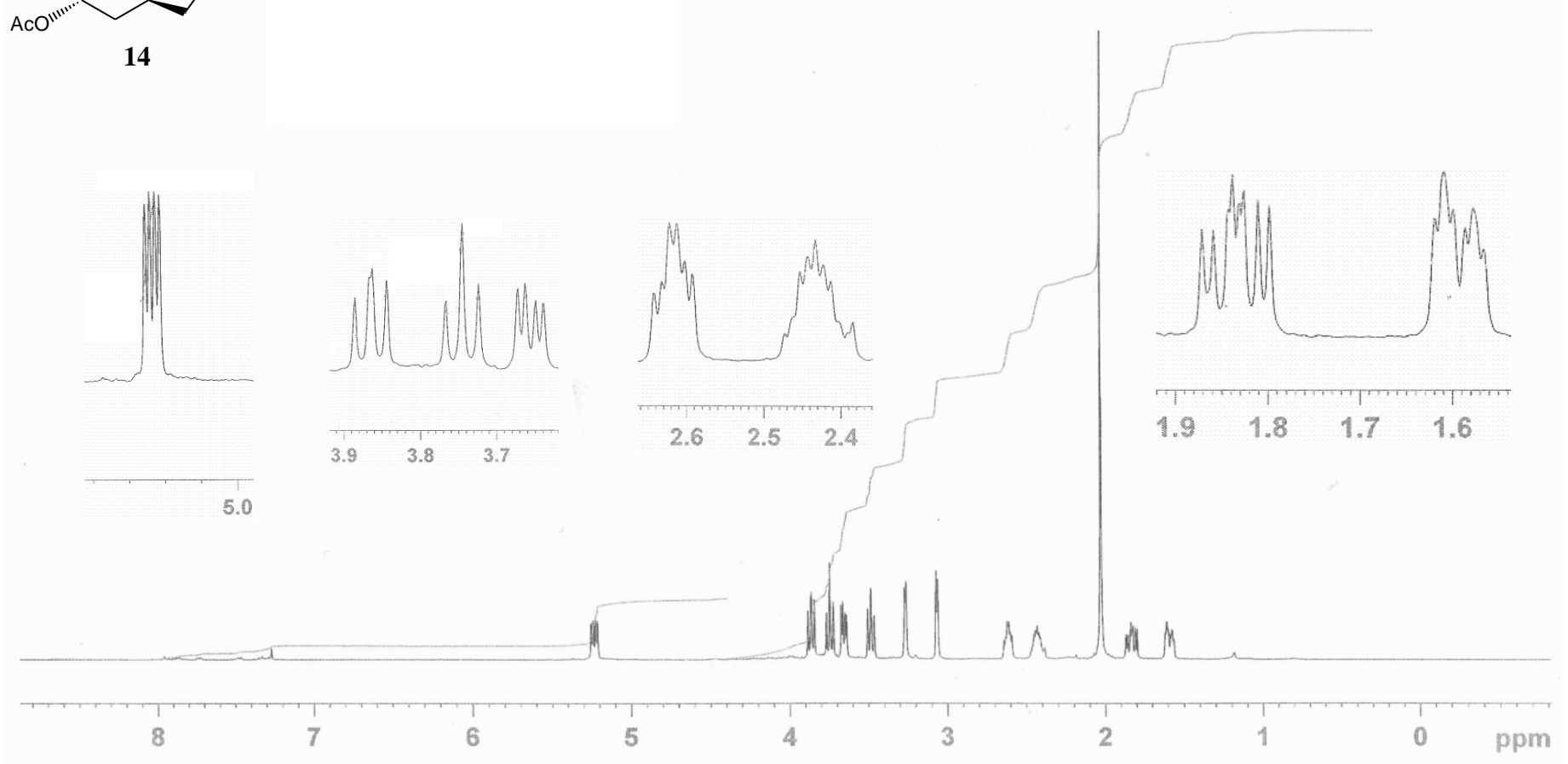
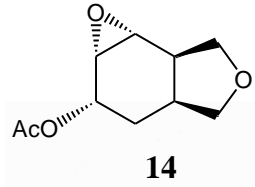
**EK B13.1 Asetoksi epoksi furan II. izomer 13 nolu bileşğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu**



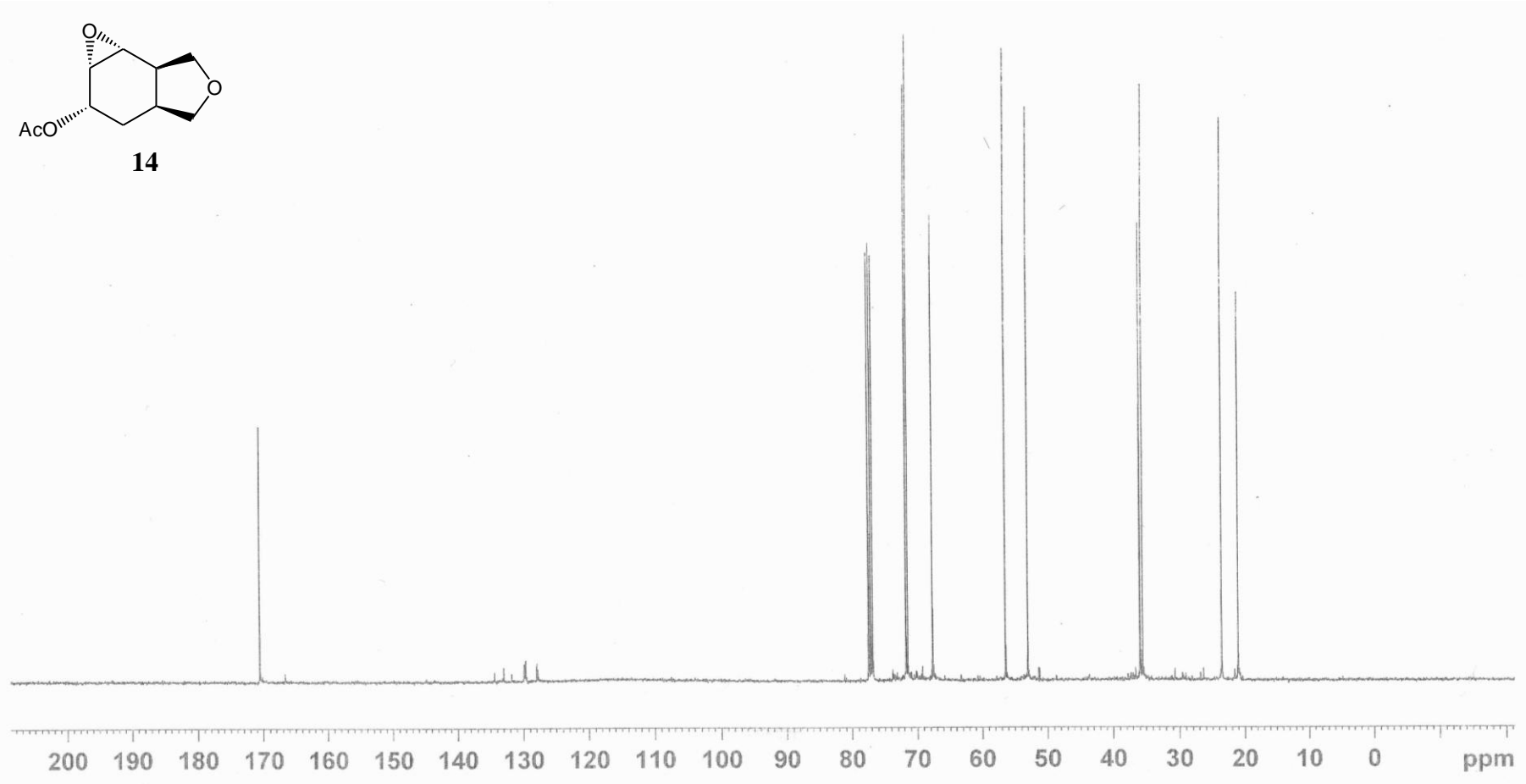
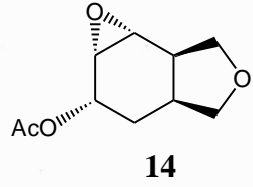
13



**EK B13.2. Asetoksi epoksi furan II. izomer 13 nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu**

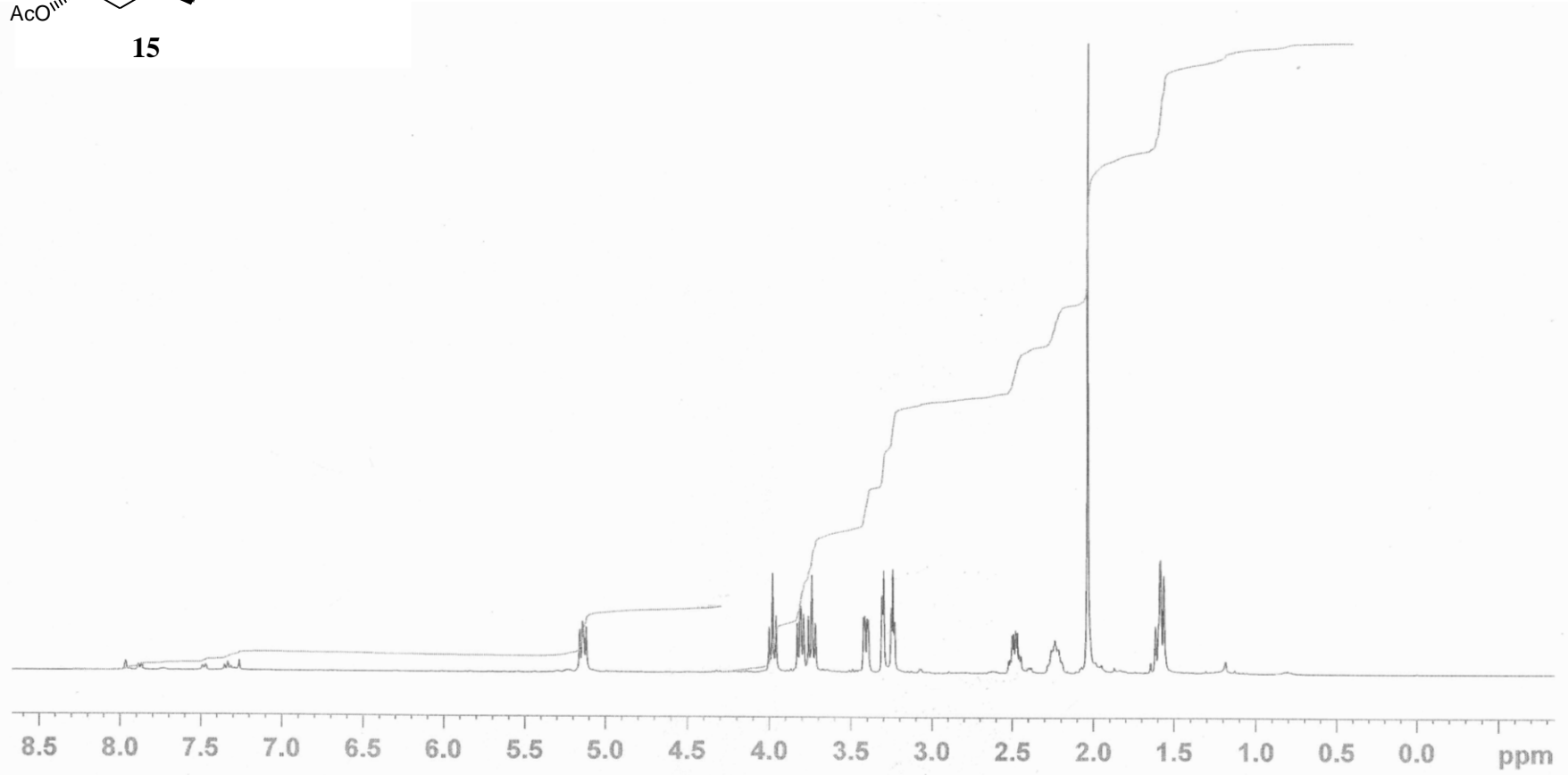
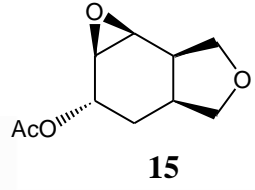


**EK B14.1 Asetoksi epoksi furan III. izomer 14 nolu bileşigin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**

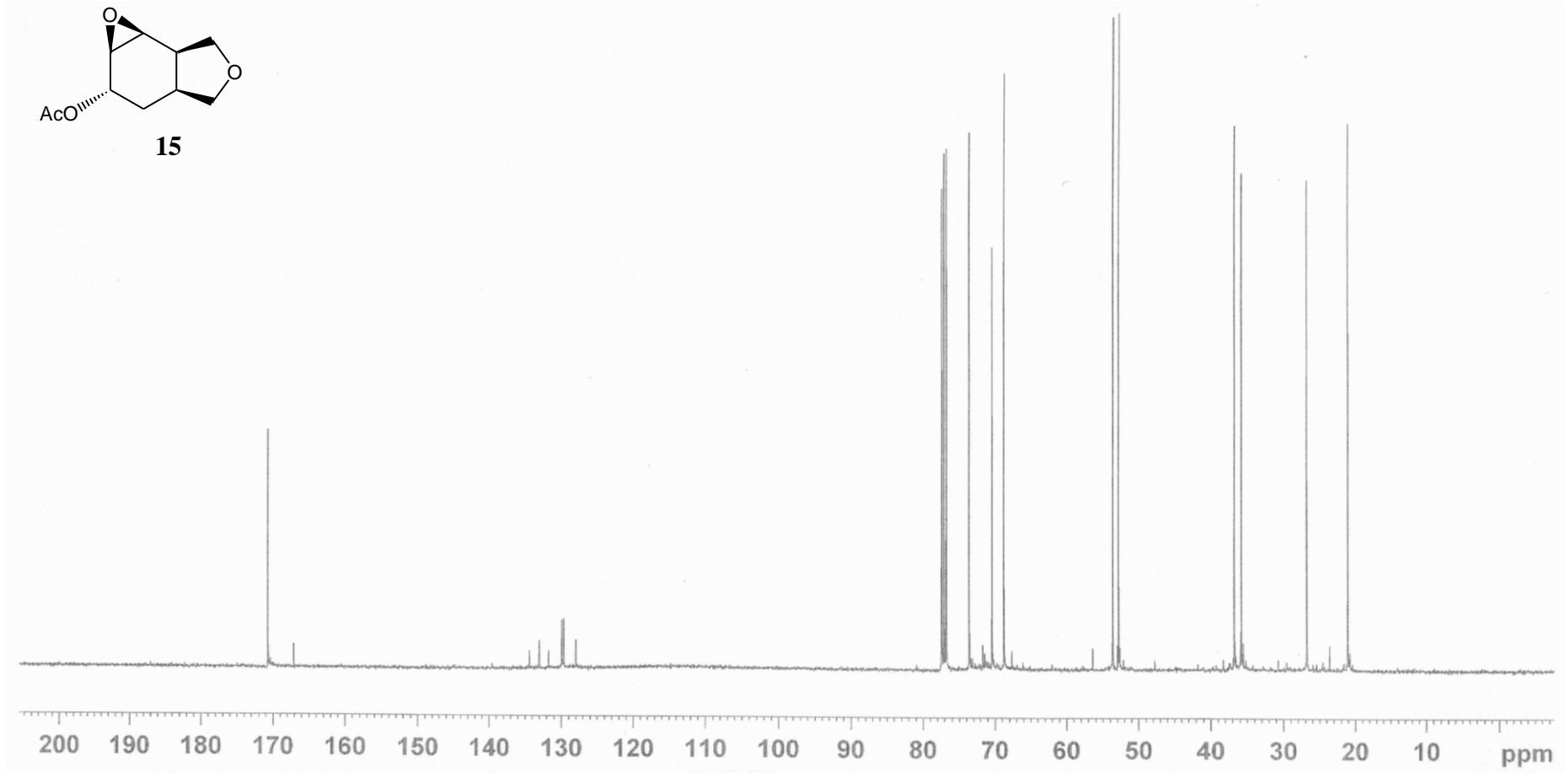


**EK B14.2. Asetoksi epoksi furan III. izomer 14 nolu bileşğin <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**

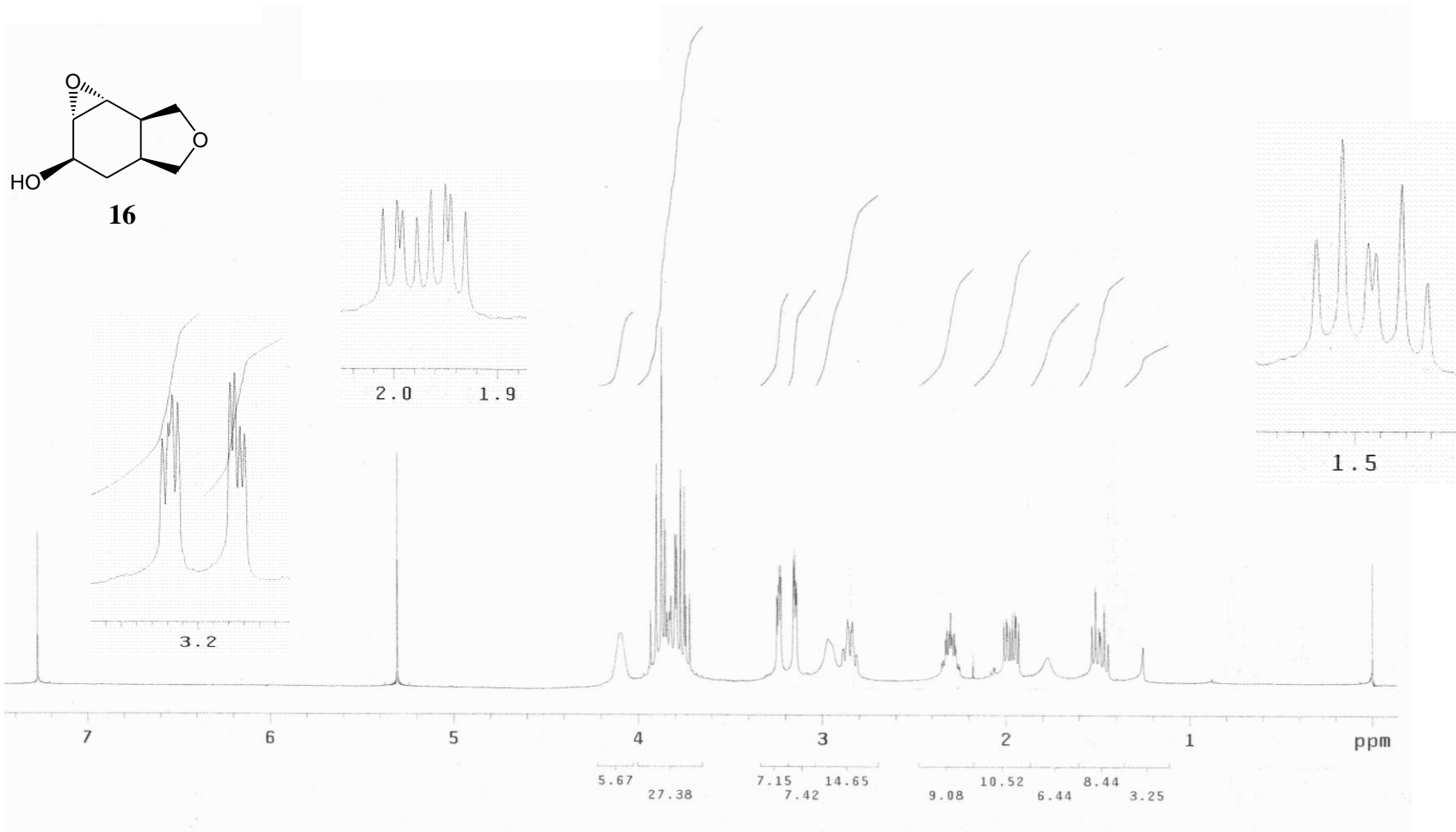




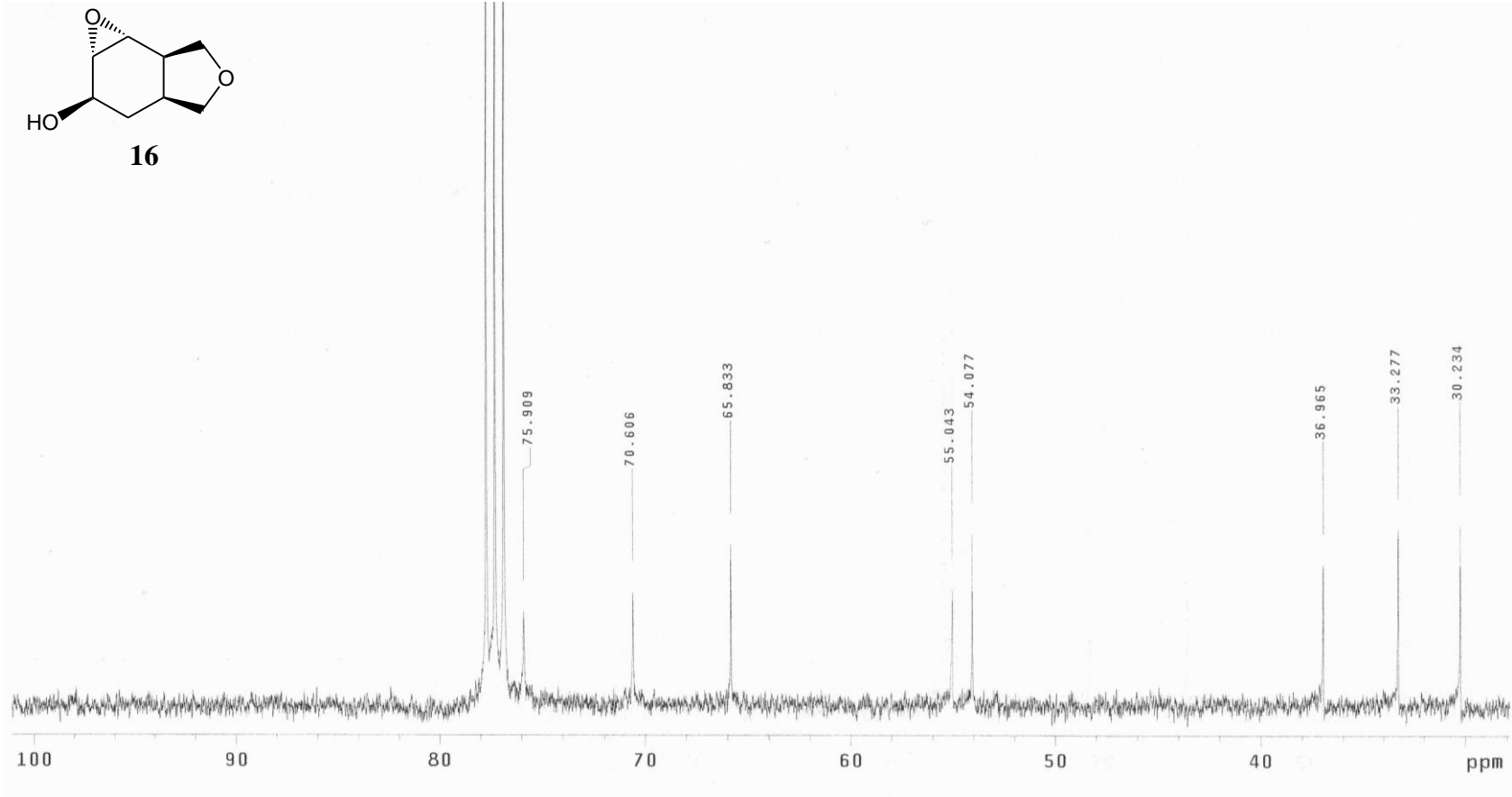
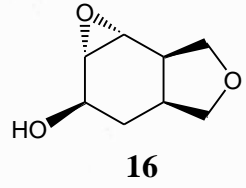
**EK B15.1 Asetoksi epoksi furan IV. izomer 15 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



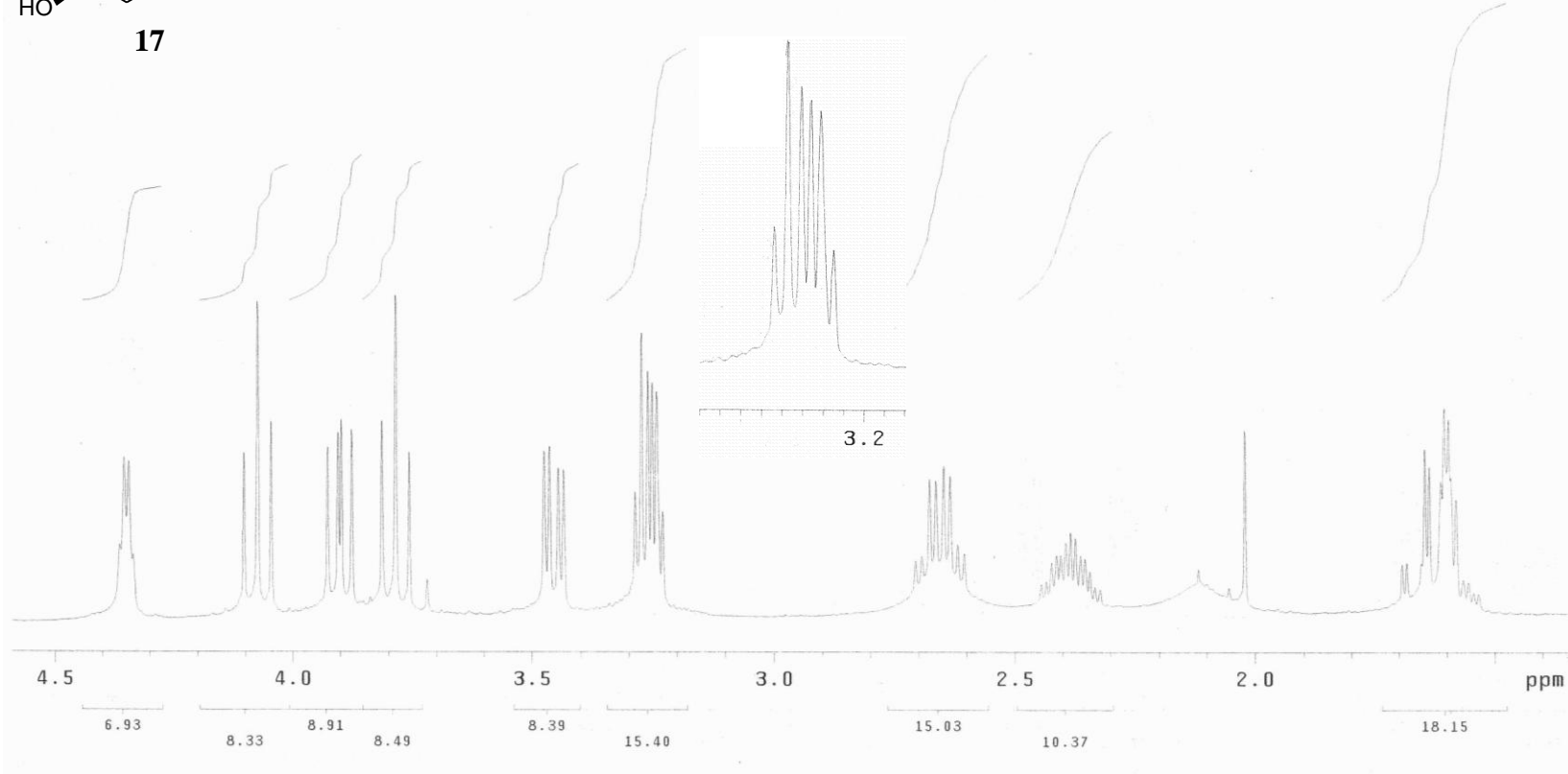
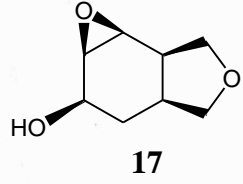
**EK B15.2. Asetoksi epoksi furan IV. izomer 15 nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu**



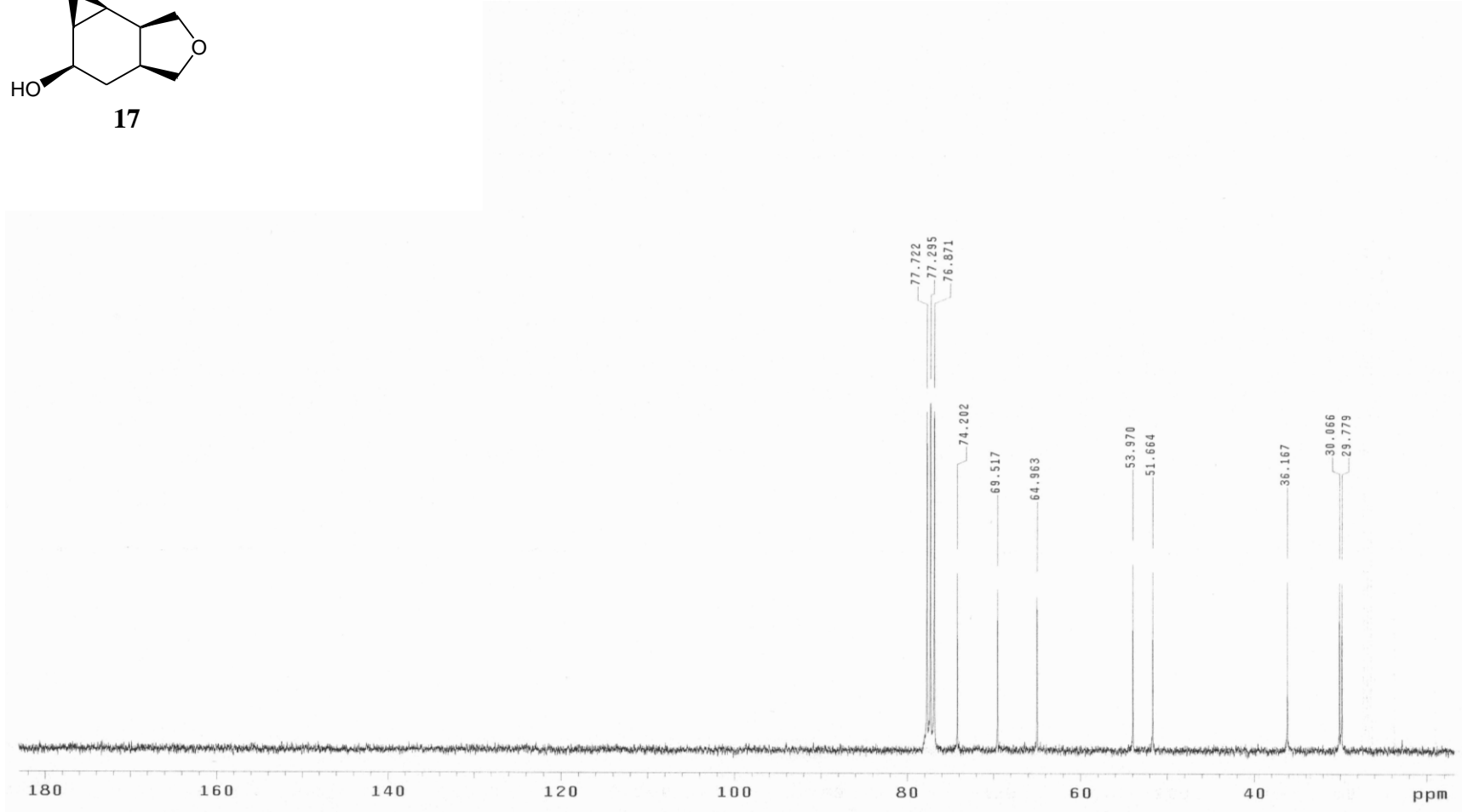
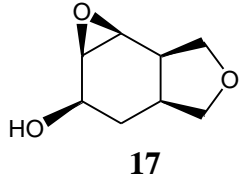
**EK B16.1 Epoksi furan alkol I. İzomer 16 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



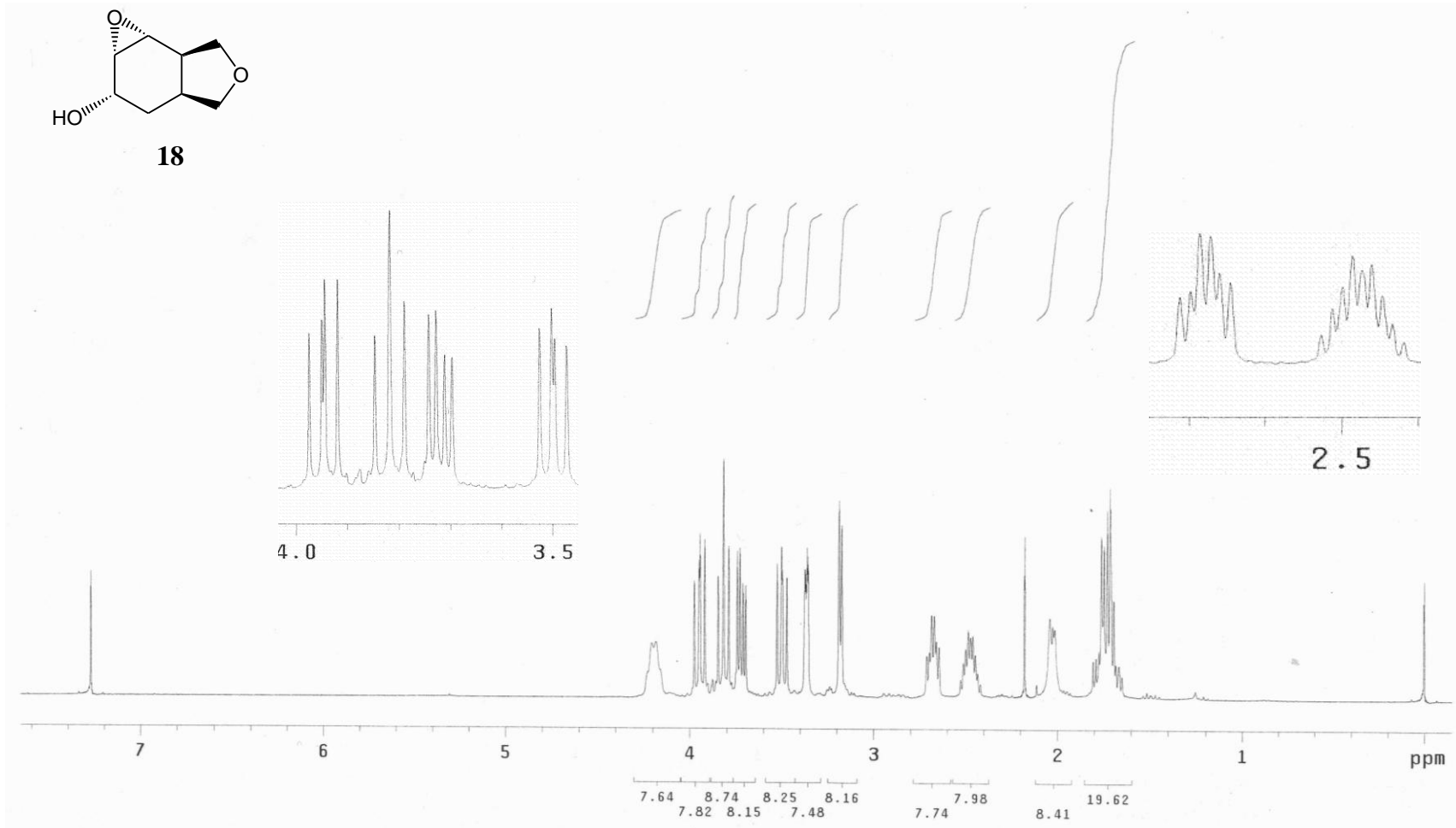
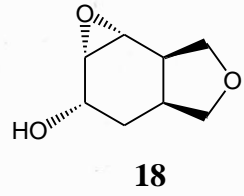
**EK B16.2. Epoksi furan alkol I. İzomer 16 nolu bileşğin  $^{13}\text{C-NMR}$ .spektrumu**



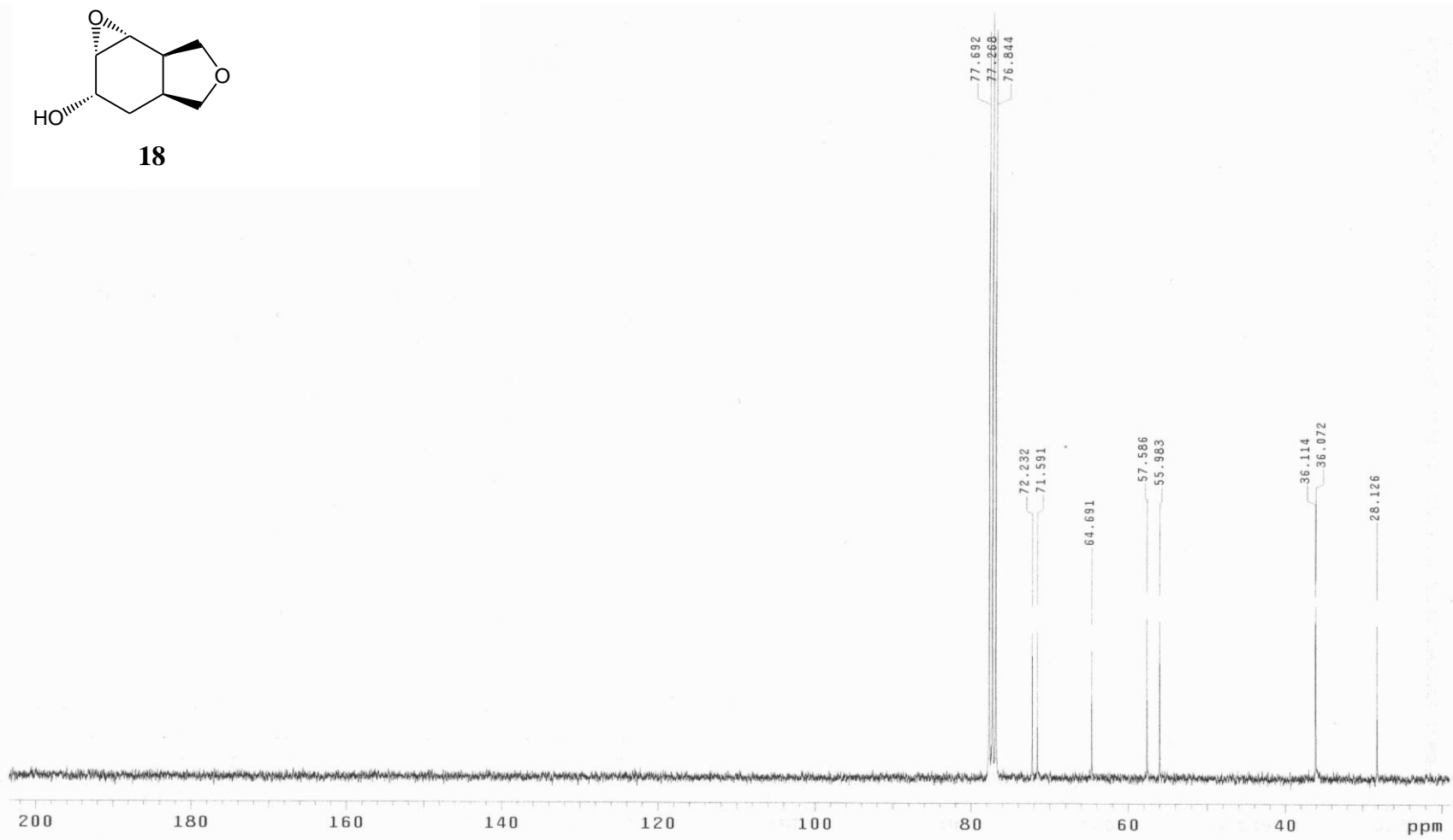
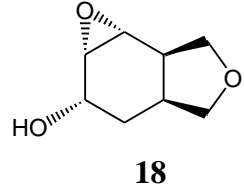
**EK B17.1 Epoksi furan alkol II. İzomer 17 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



**EK B17.2. Epoksi furan alkol II. İzomer 17 nolu bileşğin <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**

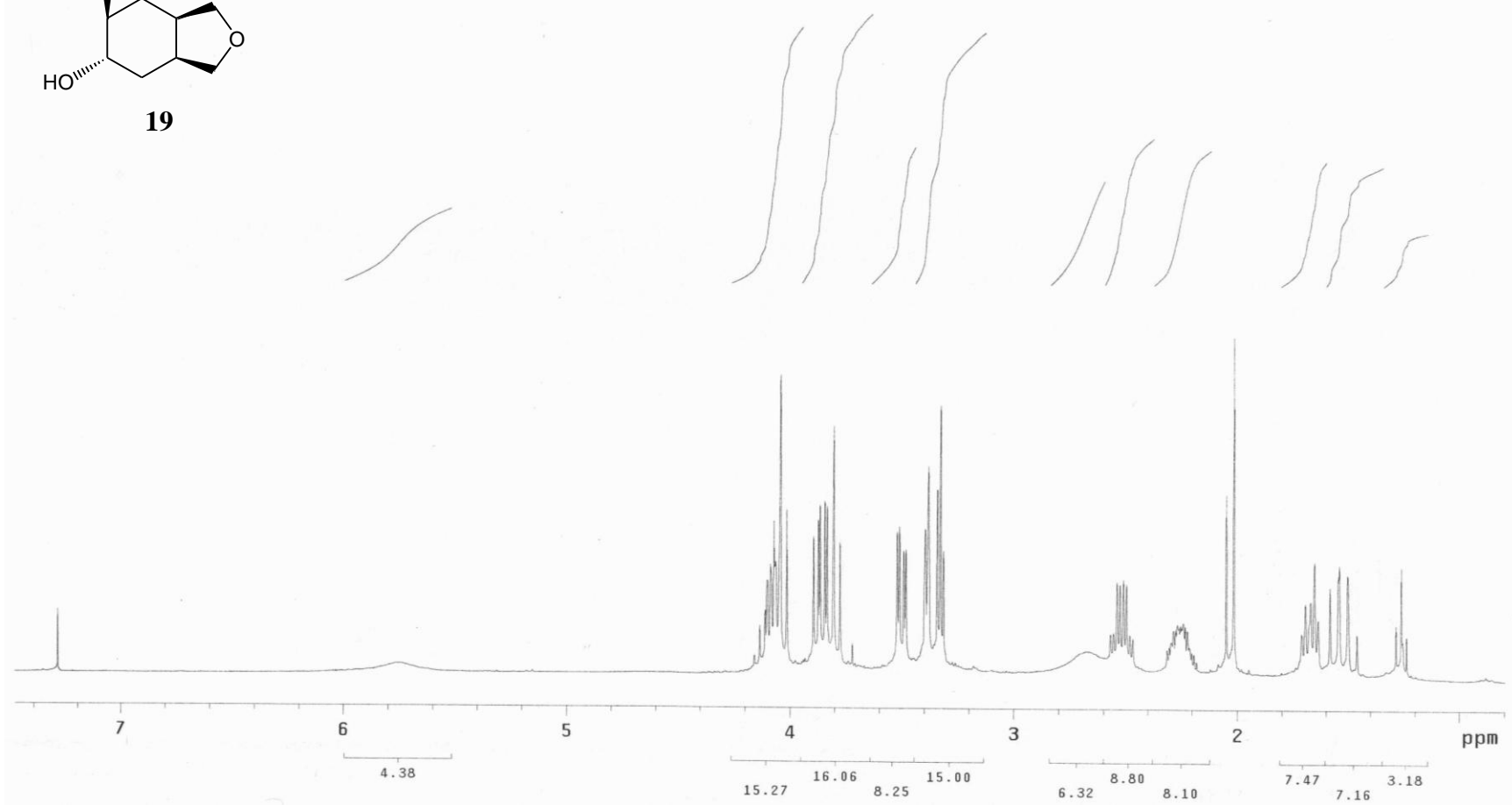
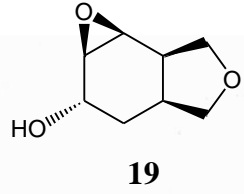


**EK B18.1 Epoksi furan alkol III. İzomer 18 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**

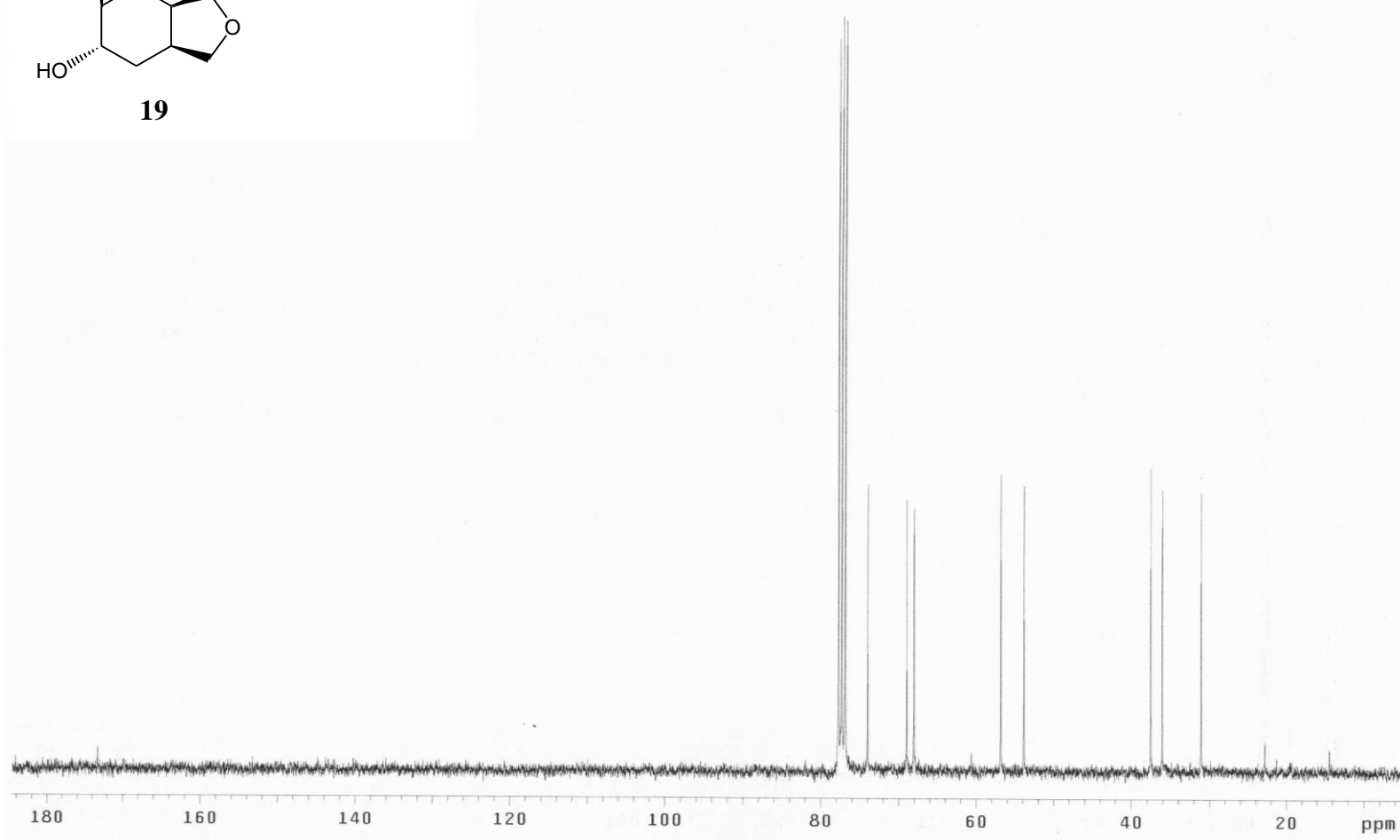
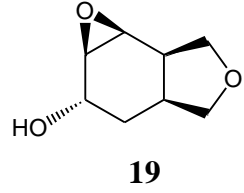


**EK B18.2. Epoksi furan alkol III. İzomer 18 nolu bileşğin <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**

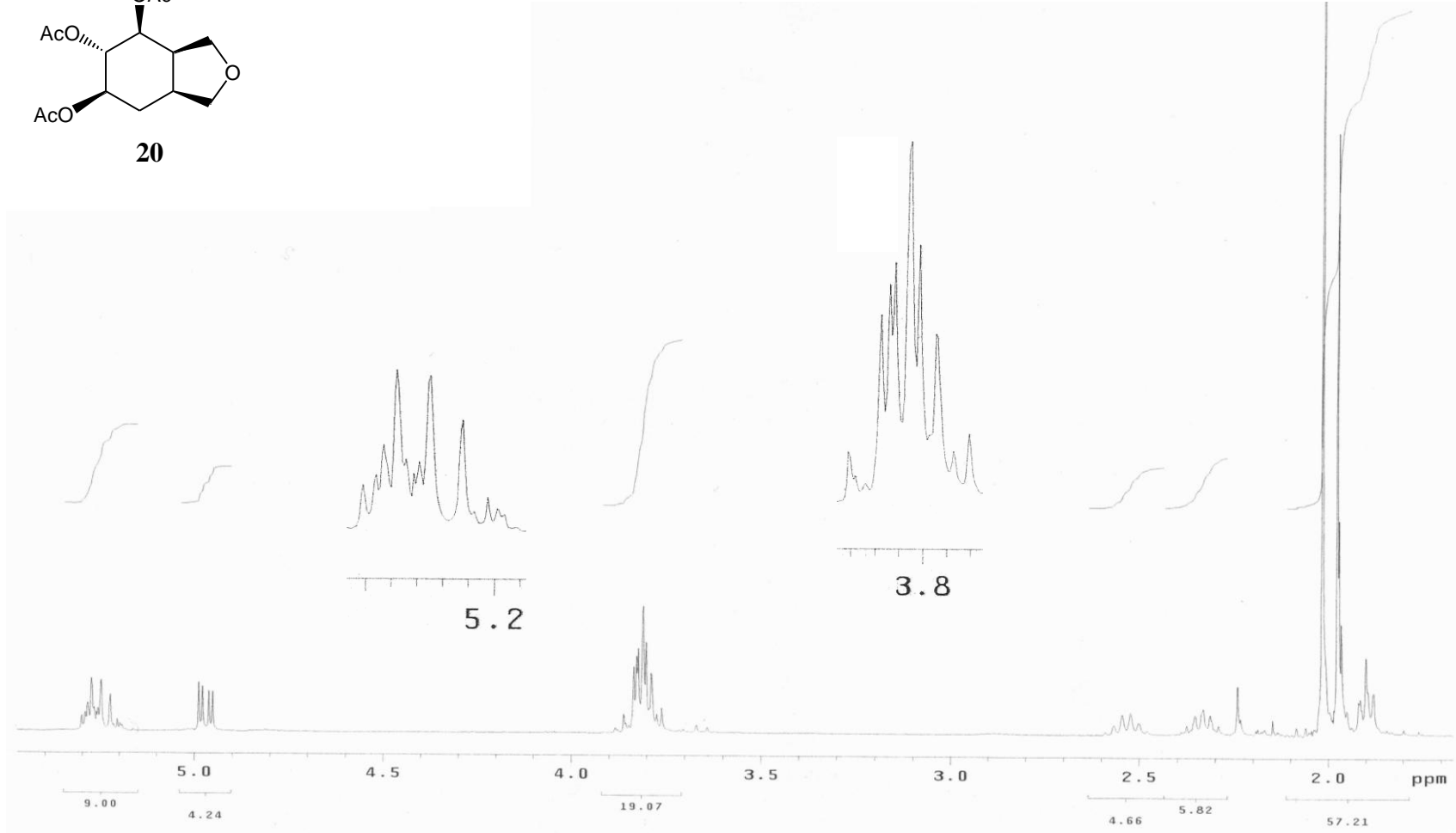
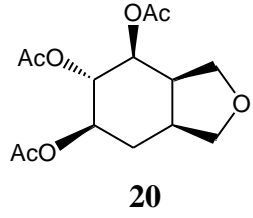




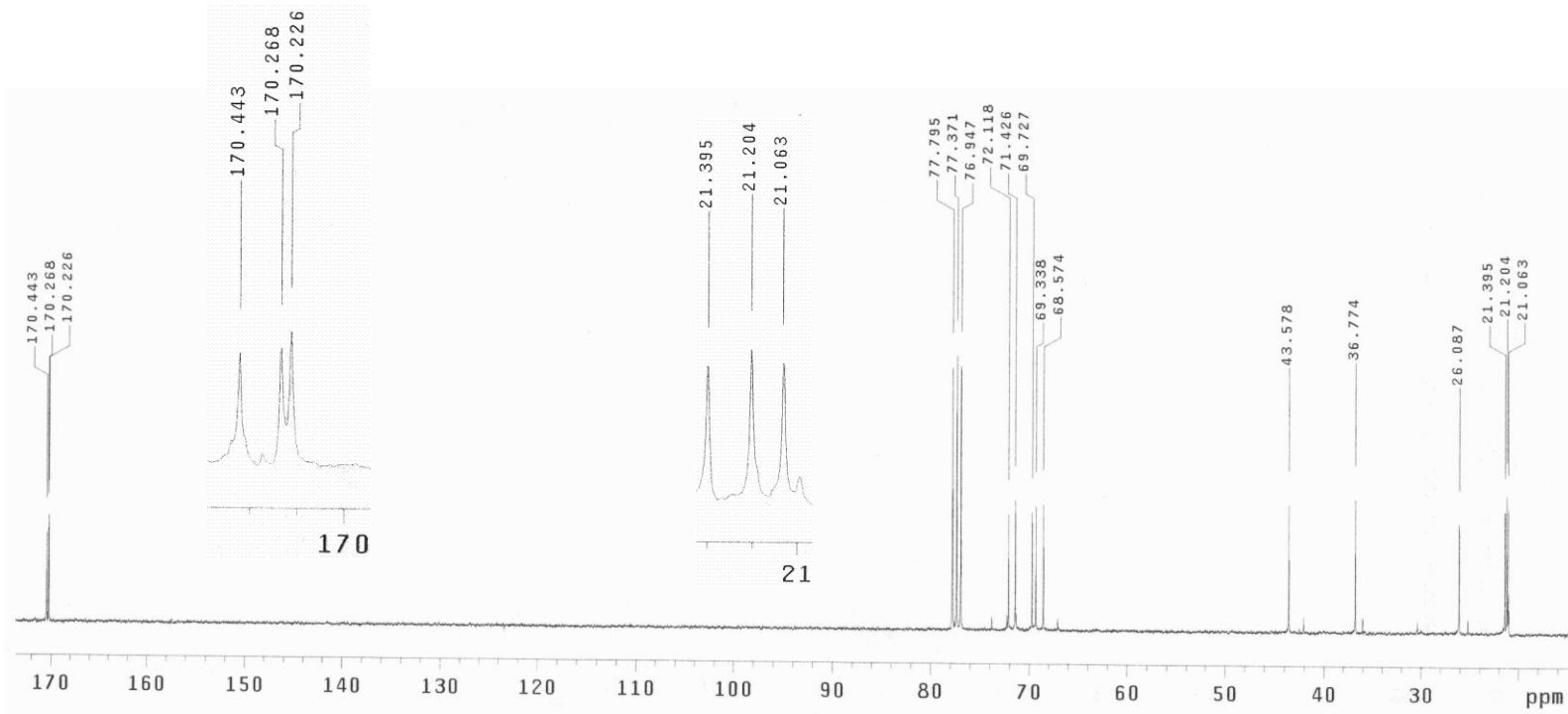
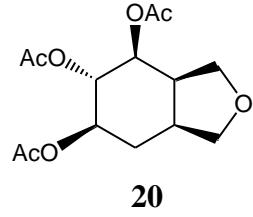
**EK B19.1 Epoksi furan alkol IV. İzomer 19 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



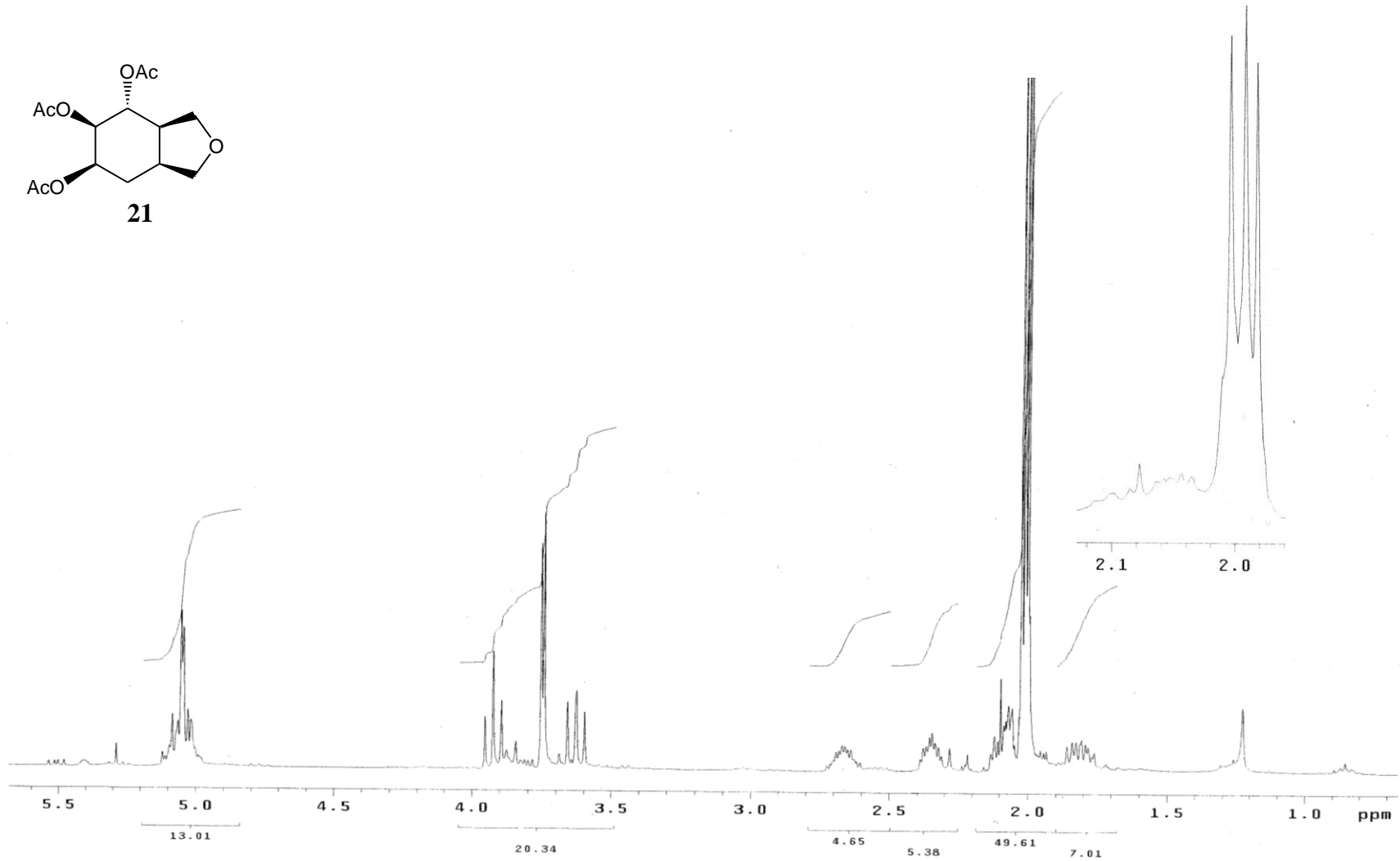
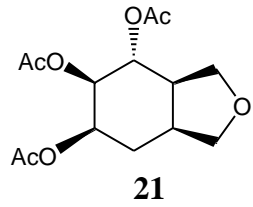
**EK B19.2. Epoksi furan alkol IV. İzomer 19 nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu**



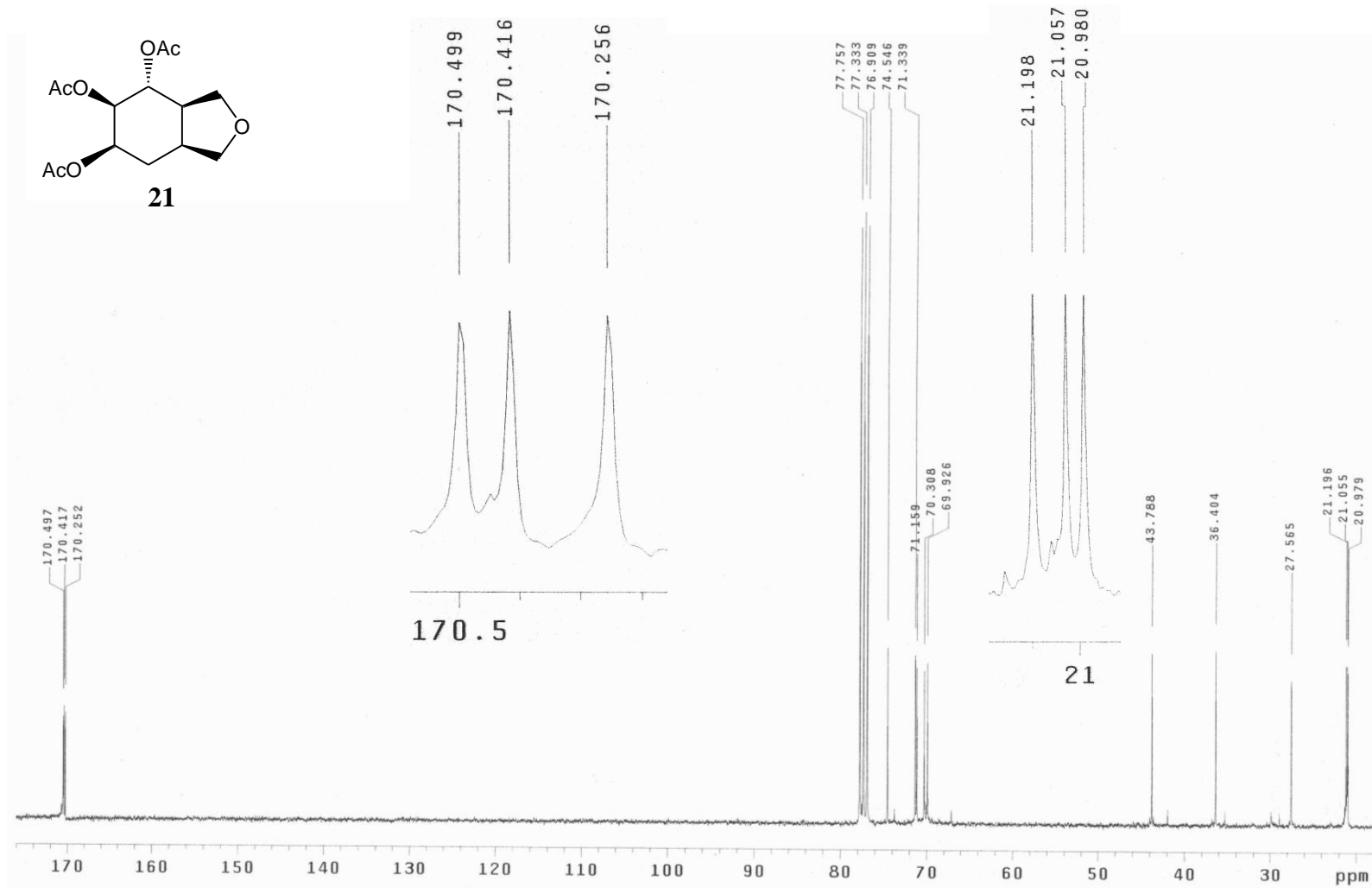
**EK B20.1 Furan triasetat I. İzomer 20 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



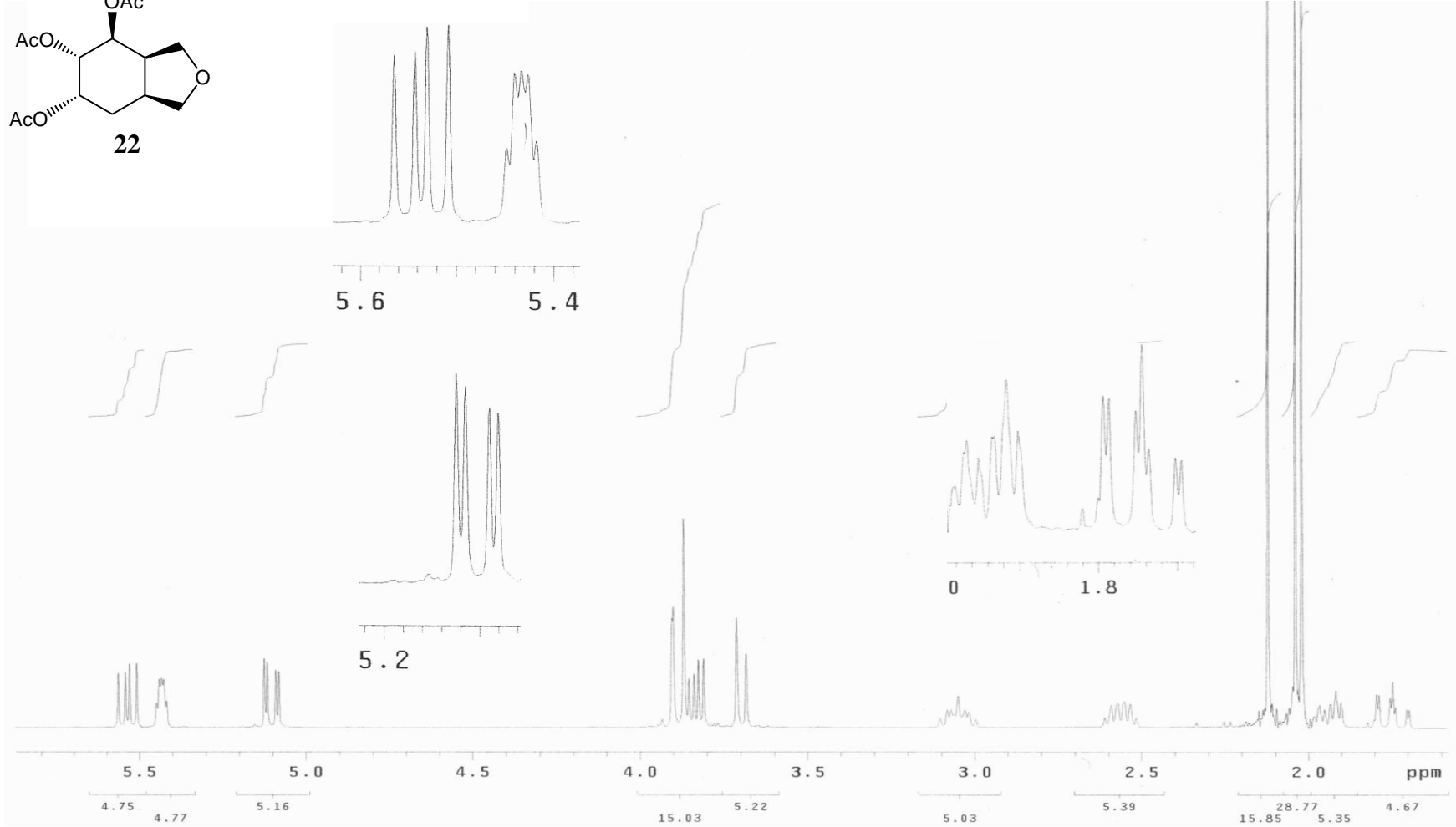
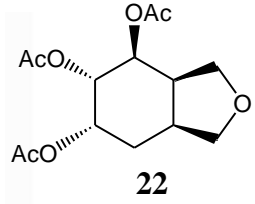
**EK B20.2. Furan triasetat I. İzomer 20 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu**



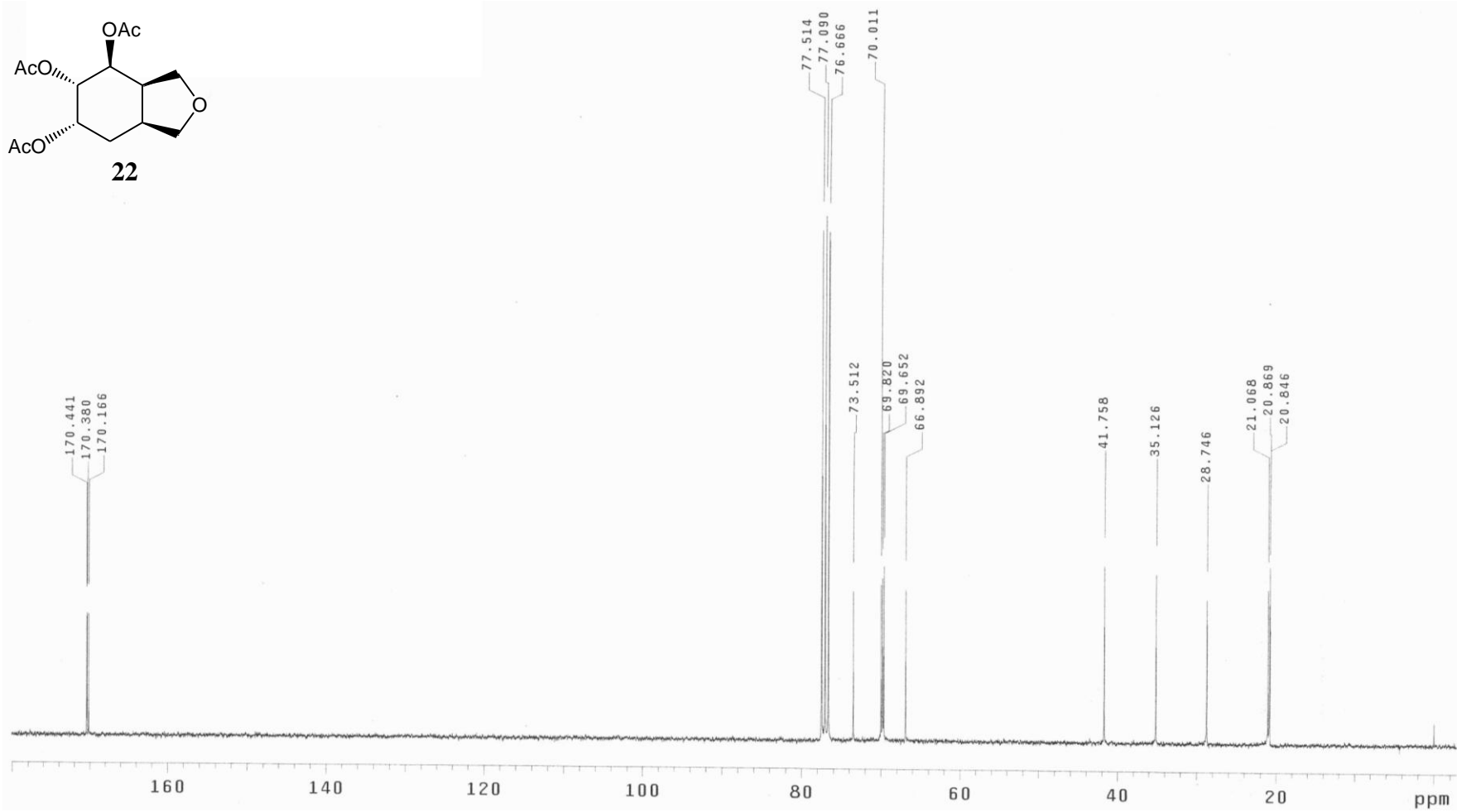
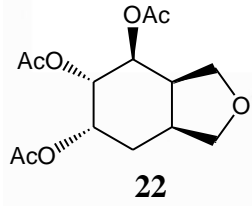
**EK B21.1 Furan triasetat II. İzomer 21 nolu bileşğin  $^1\text{H-NMR}$ .spektrumu**



**EK B21.2. Furan triasetat II. İzomer 21 nolu bileşğin <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**

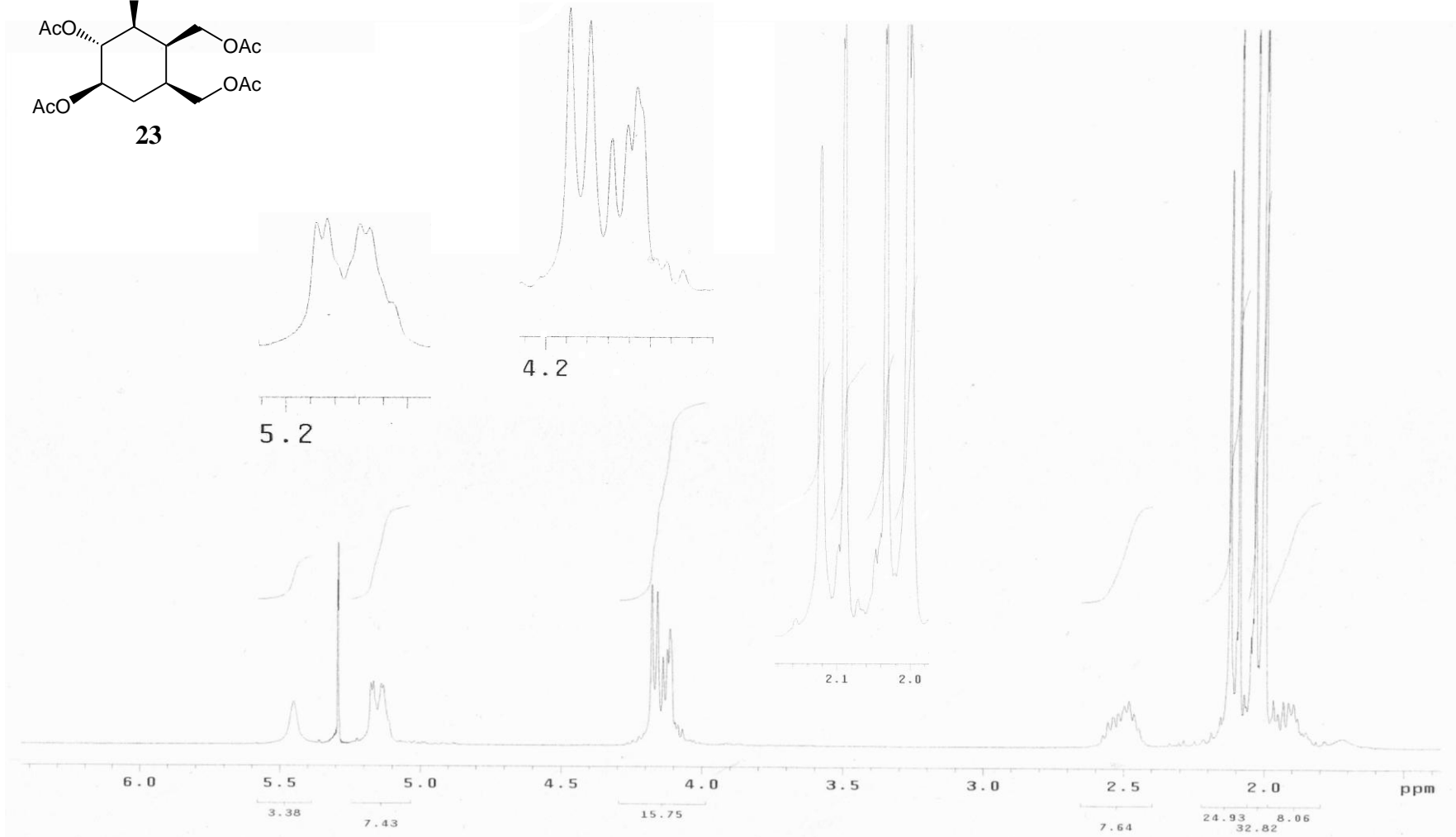
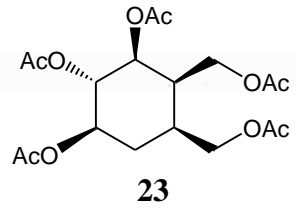


**EK B22.1 Furan triasetat III. İzomer 22 nolu bileşğin  $^1\text{H-NMR}$ .spektrumu**

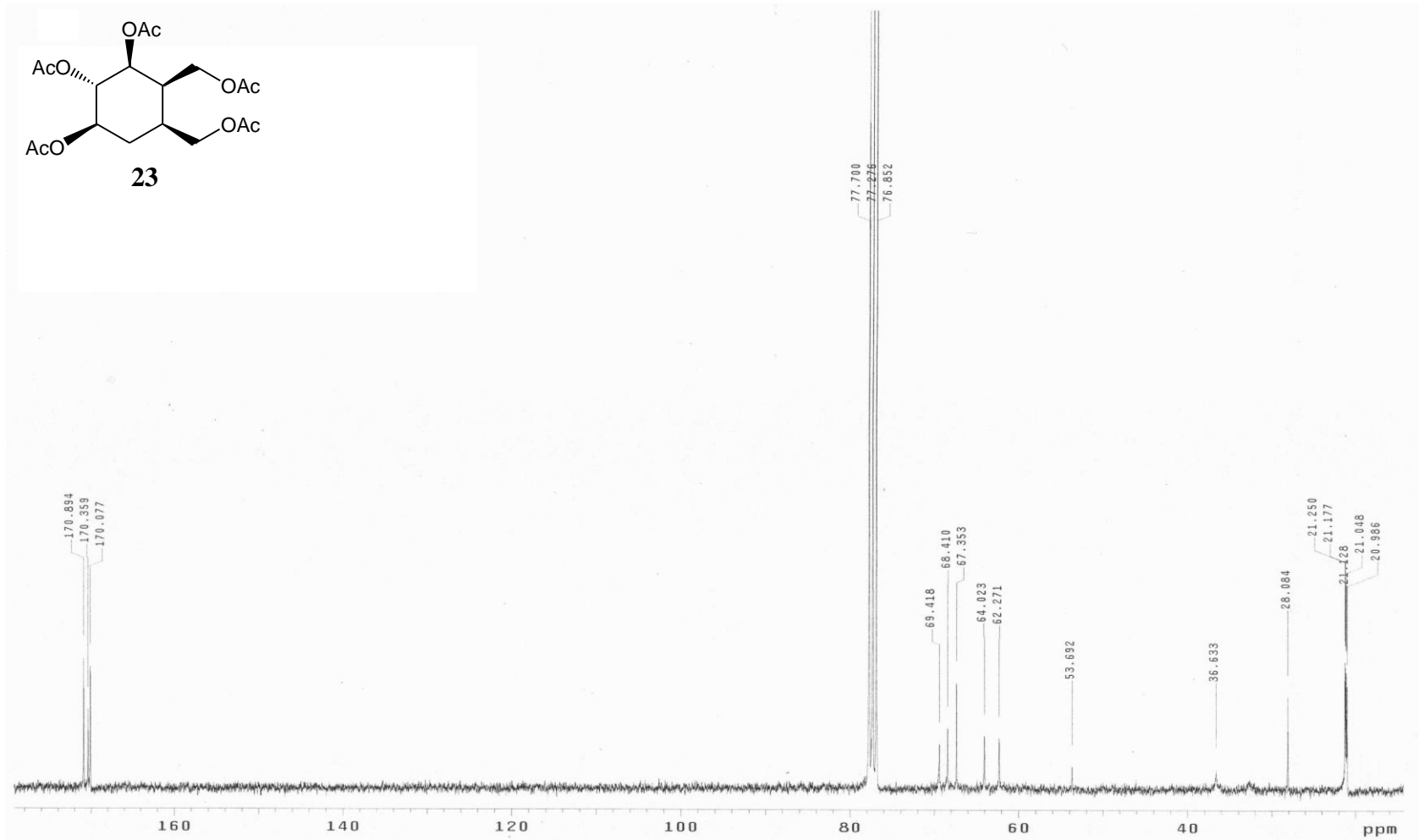


**EK B22.2. Furan triasetat III. İzomer 22 nolu bileşğin <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**

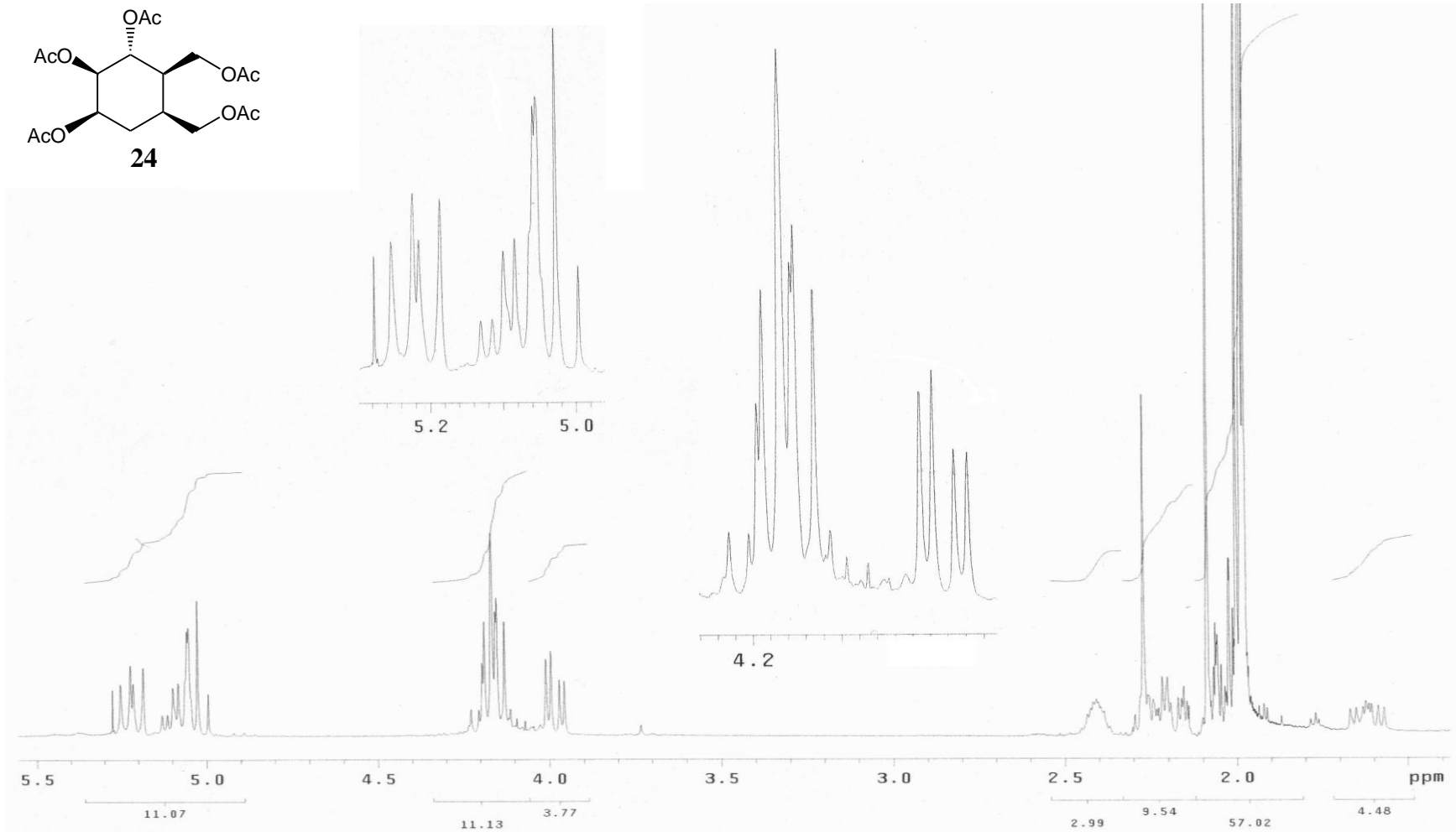
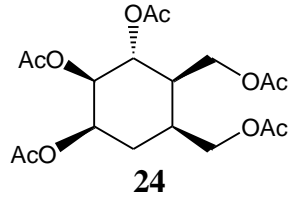




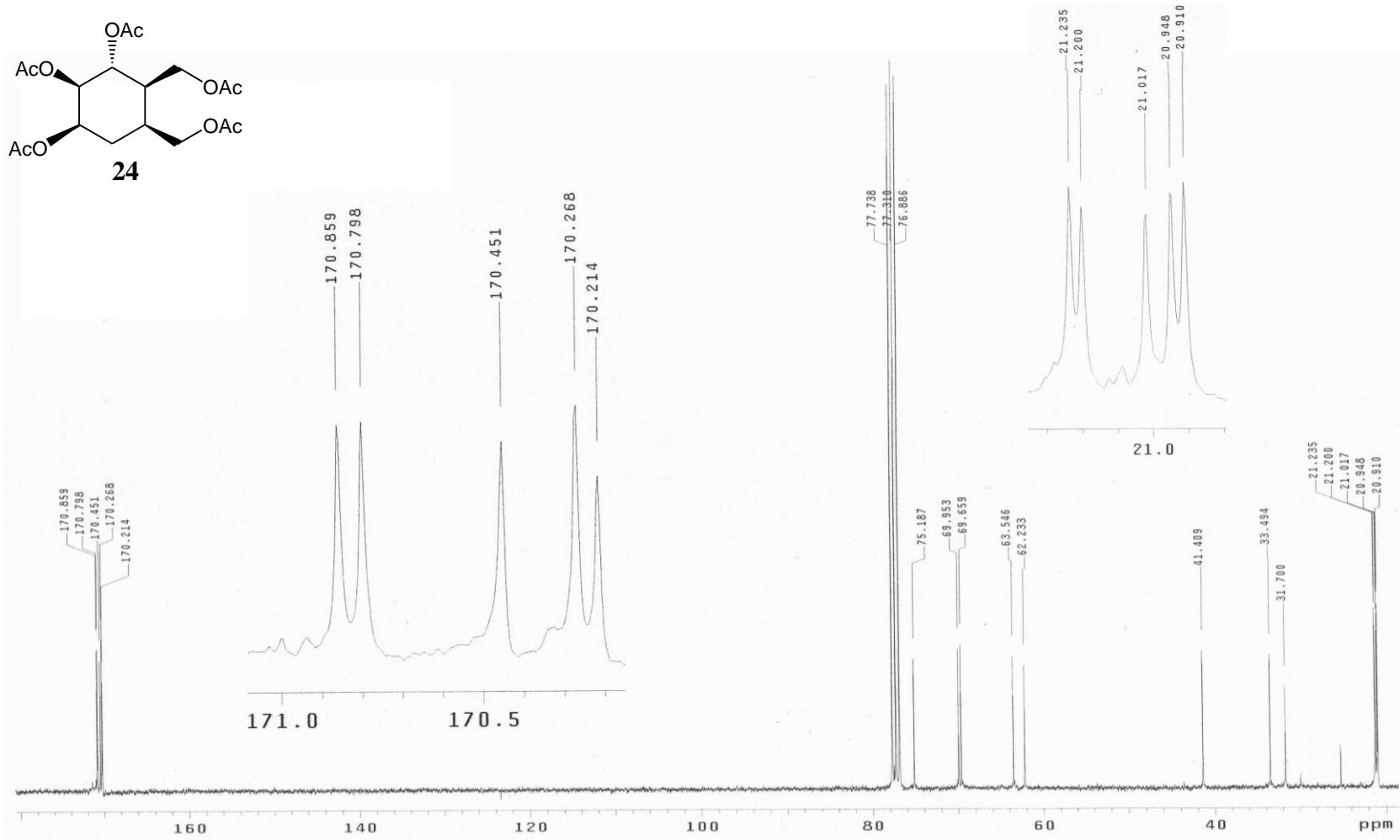
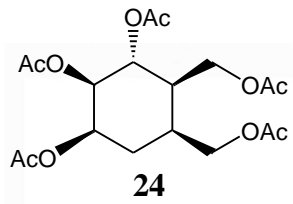
**EK B23.1 Penta asetat I. izomer 23 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



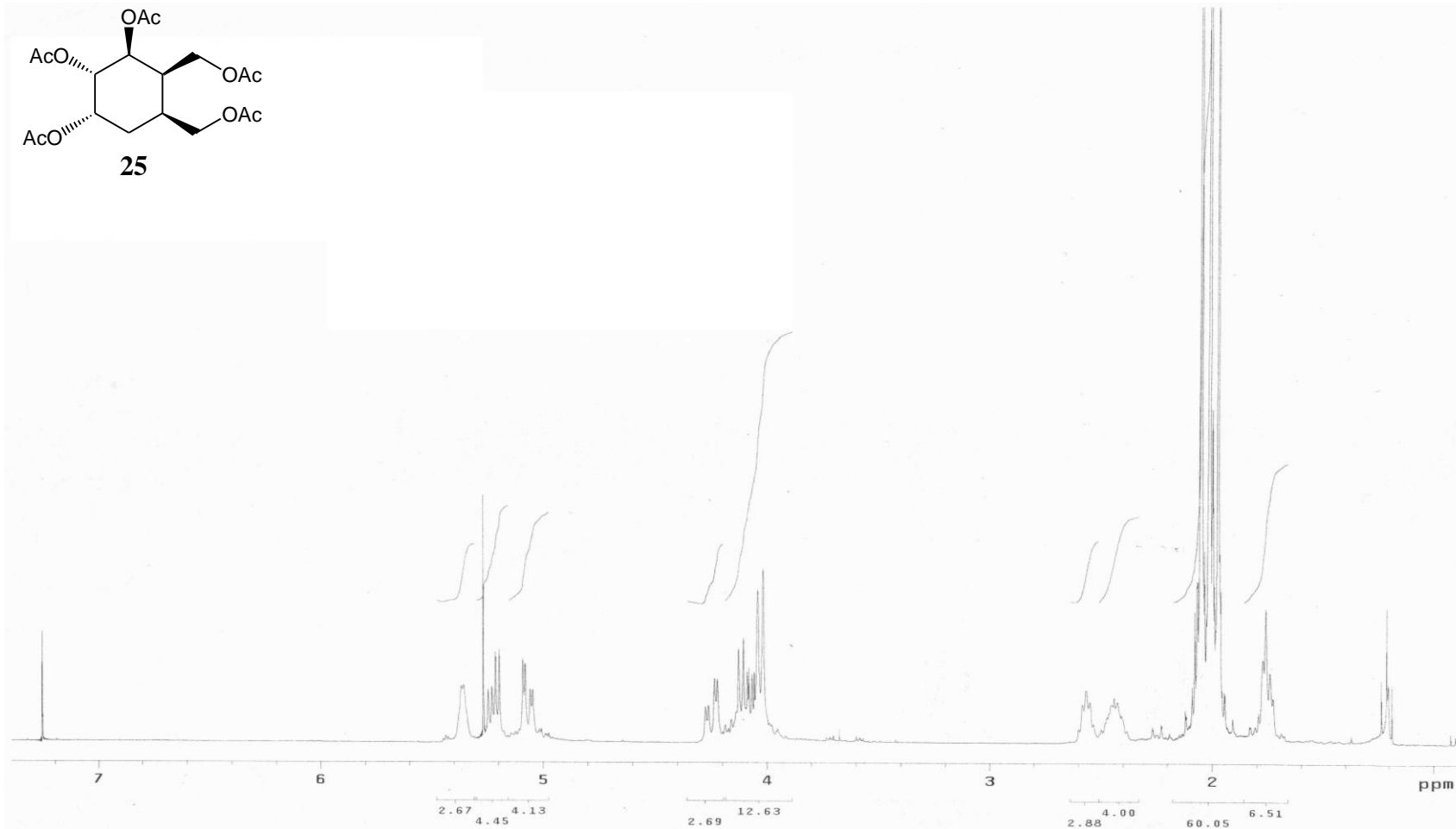
**EK B23.2. Penta asetat I. izomer 23 nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu**



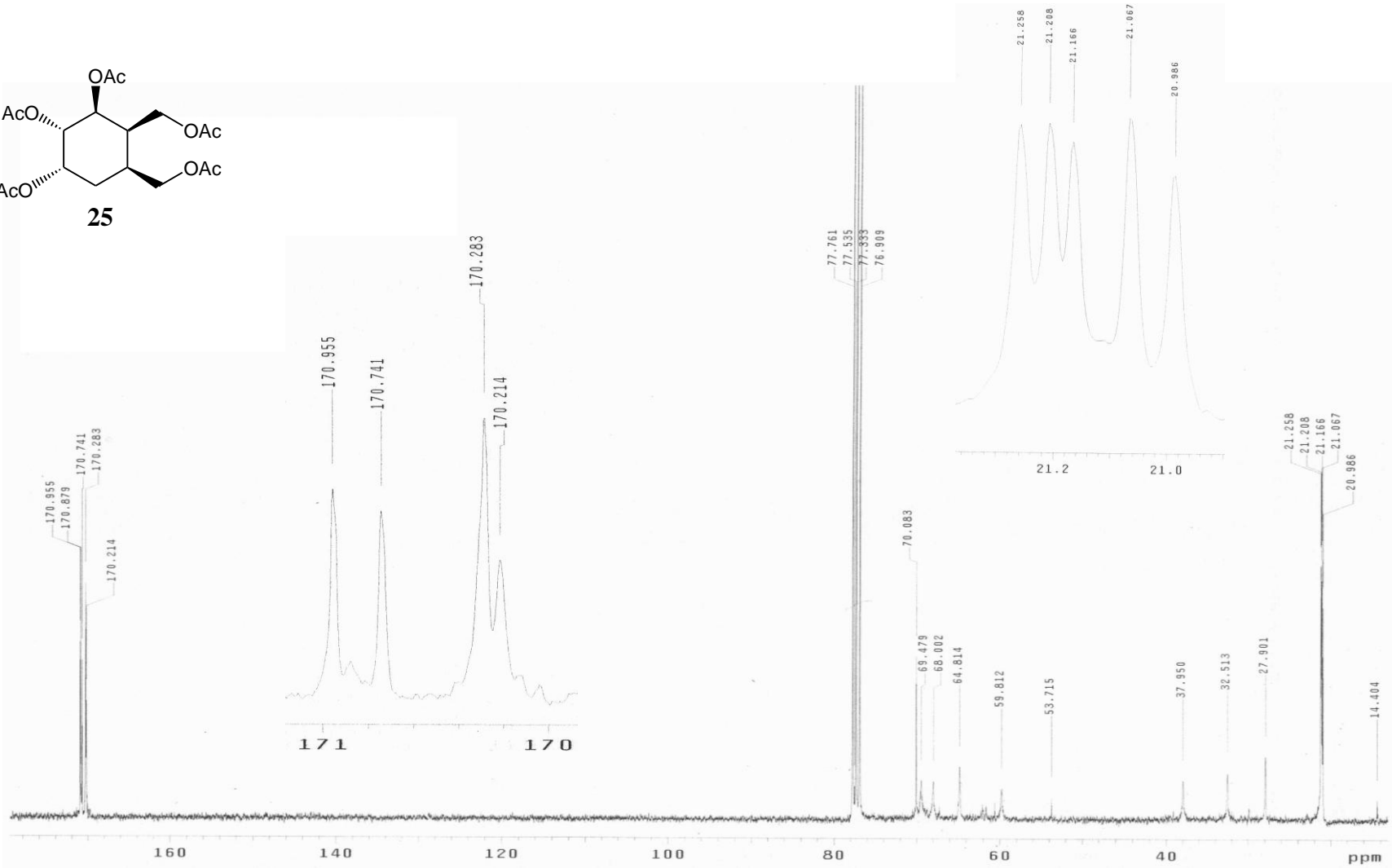
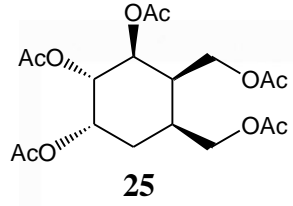
**EK B24.1 Penta asetat II. izomer 24 nolu bileşğin  $^1\text{H-NMR}$ .spektrumu**



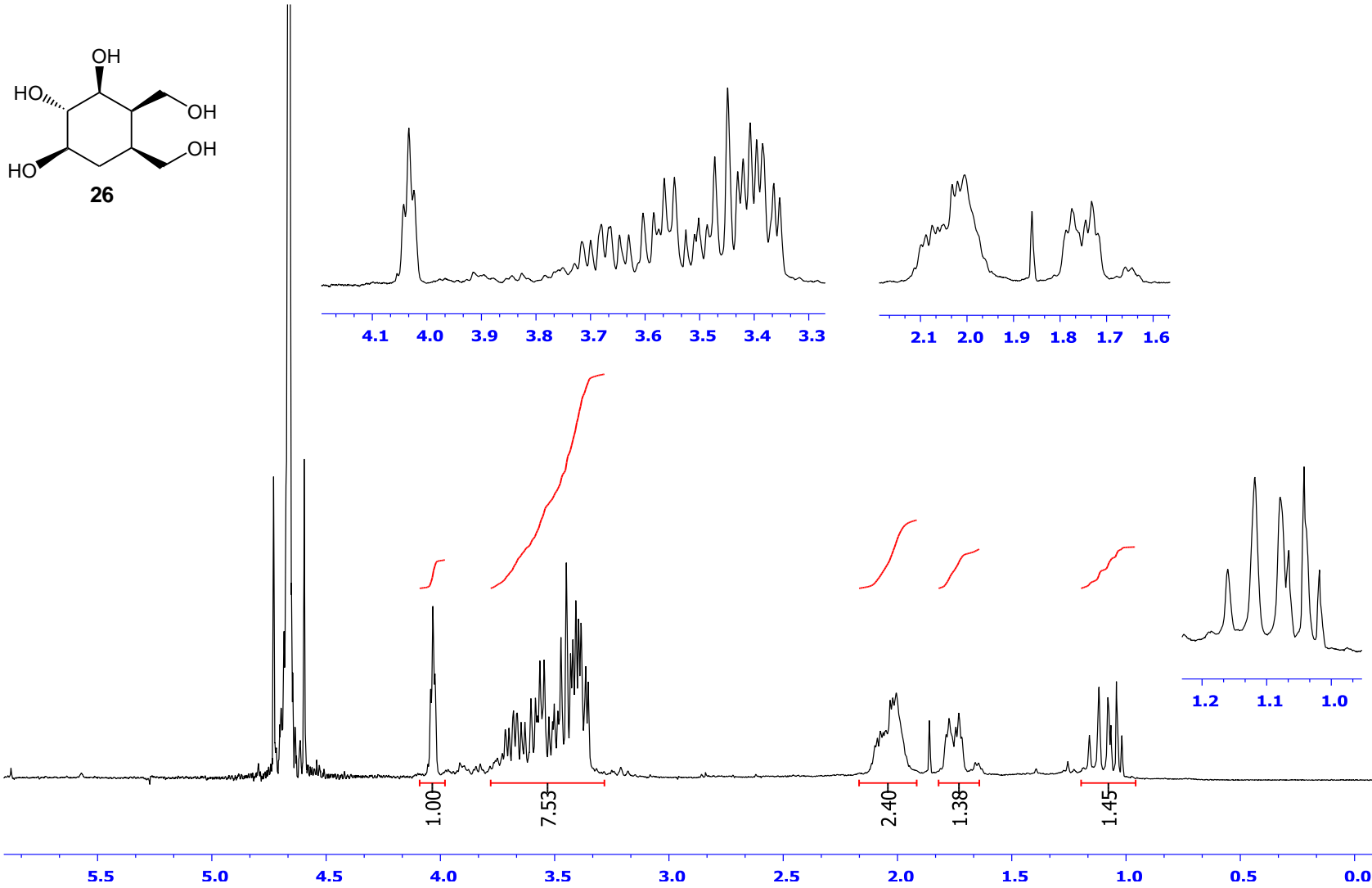
**EK B24.2. Penta asetat II. izomer 24 nolu bileşğin <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**



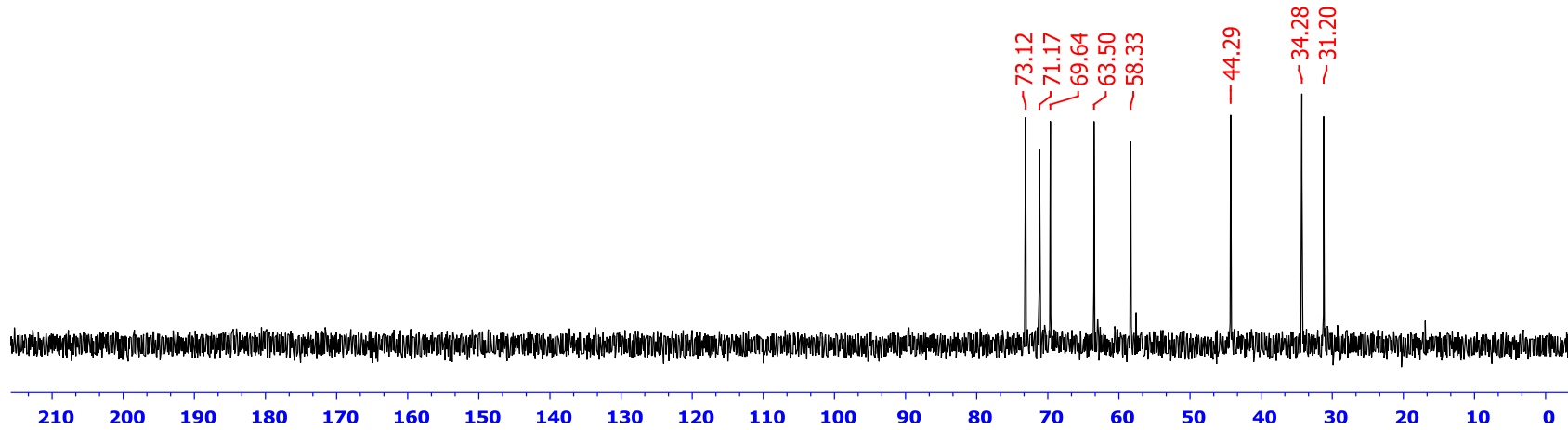
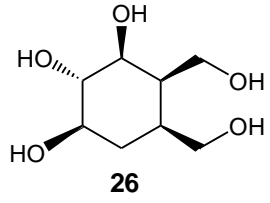
**EK B25.1 Penta asetat III. izomer 25 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



**EK B25.2. Penta asetat III. izomer 25 nolu bileşigin  $^{13}\text{C-NMR}$ .spektrumu**

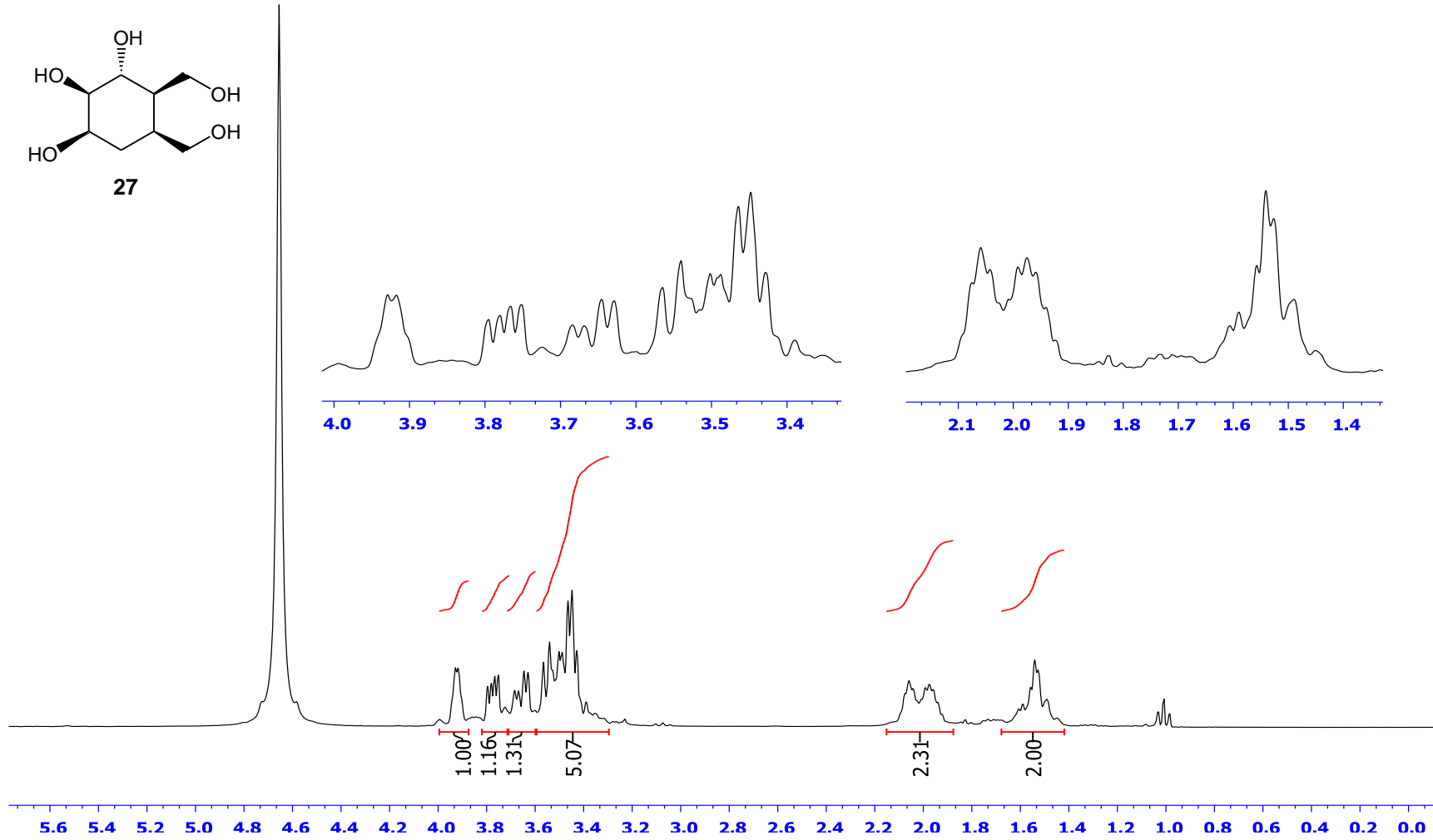
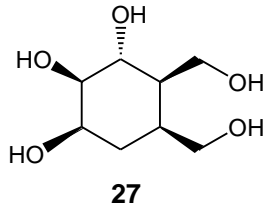


**EK B26.1 Pentol I. izomer 26 nolu bileşigin  $^1\text{H-NMR}$ .spektrumu**

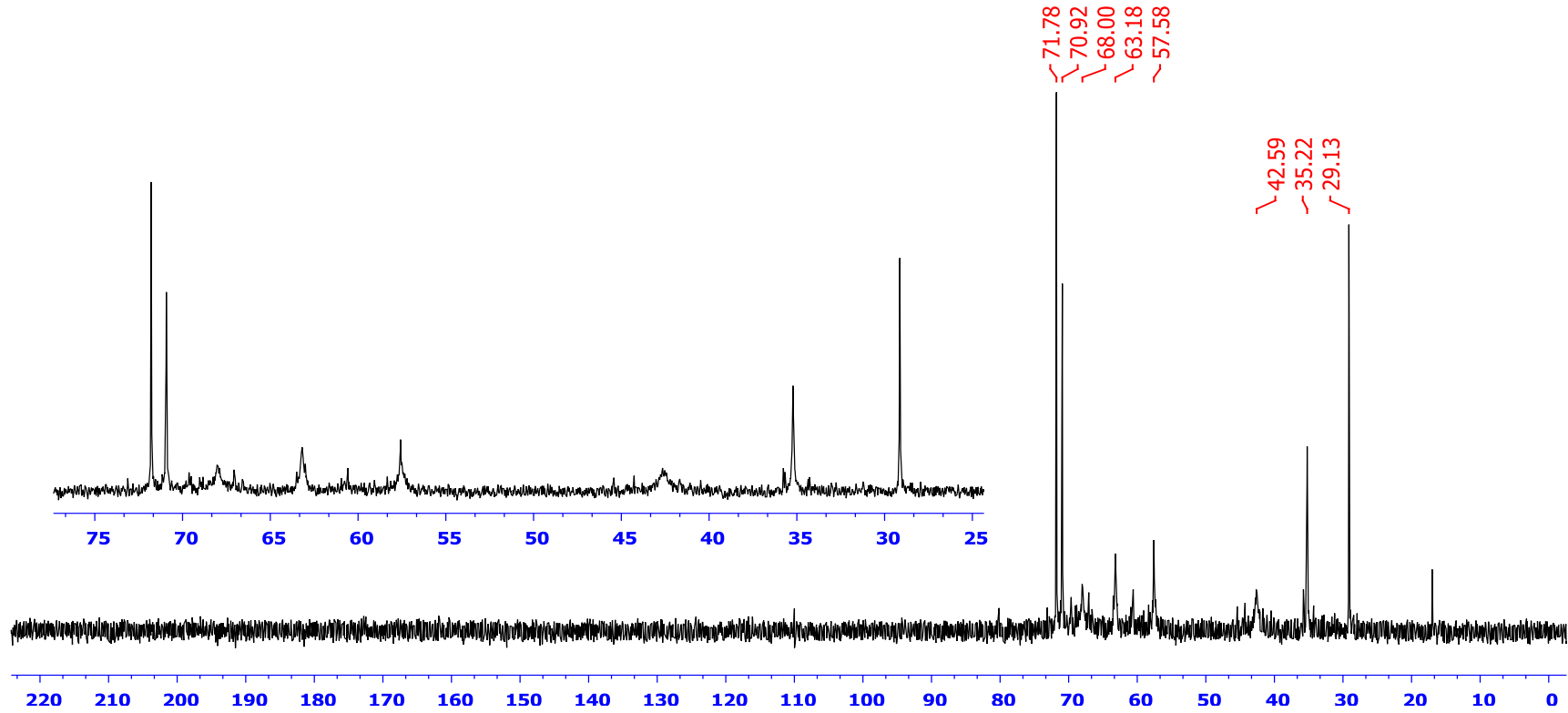
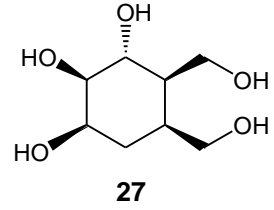


EK B26.2 Pentol I. İzomer 26 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu

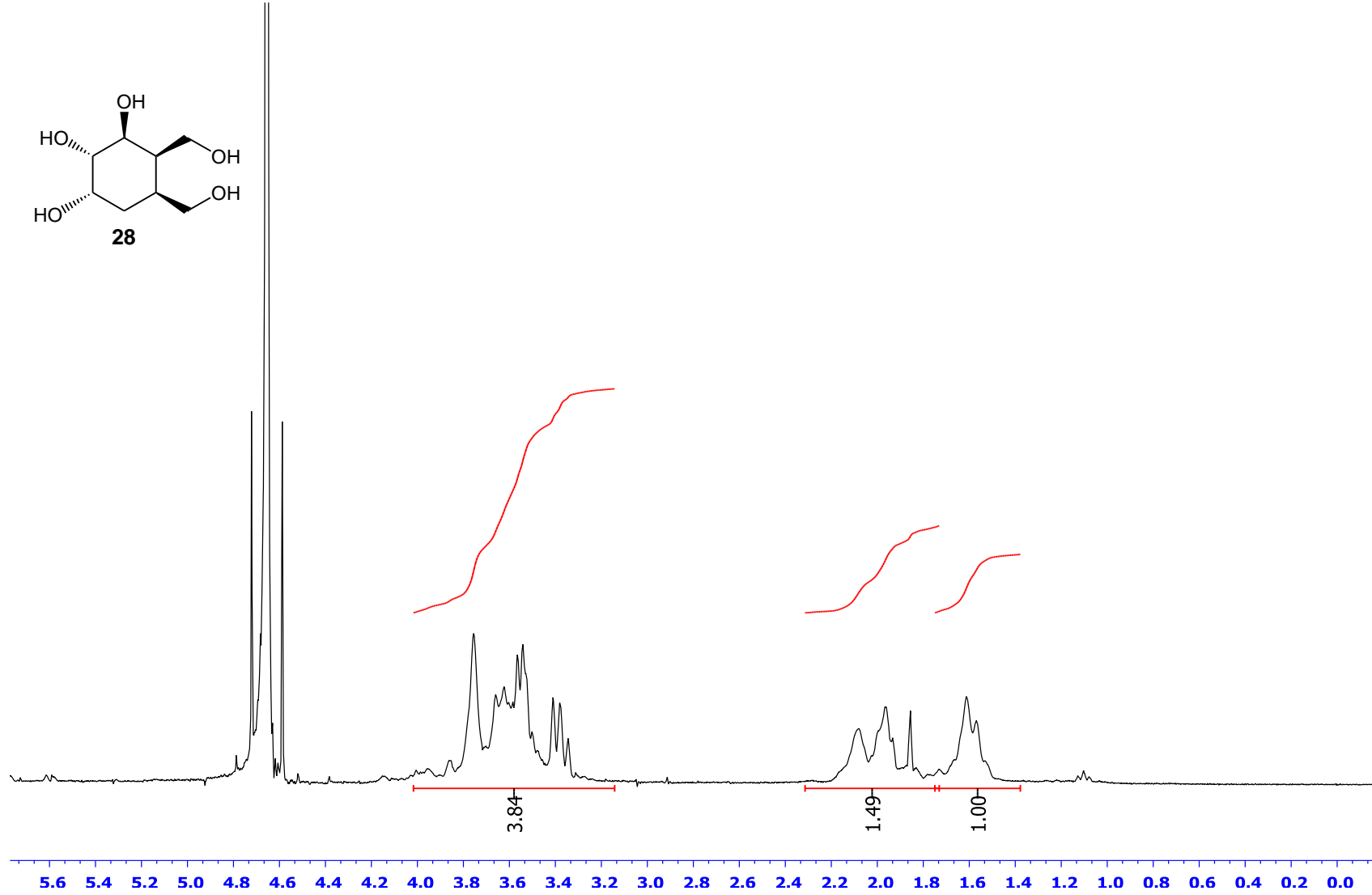
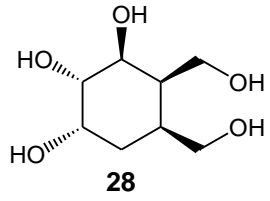




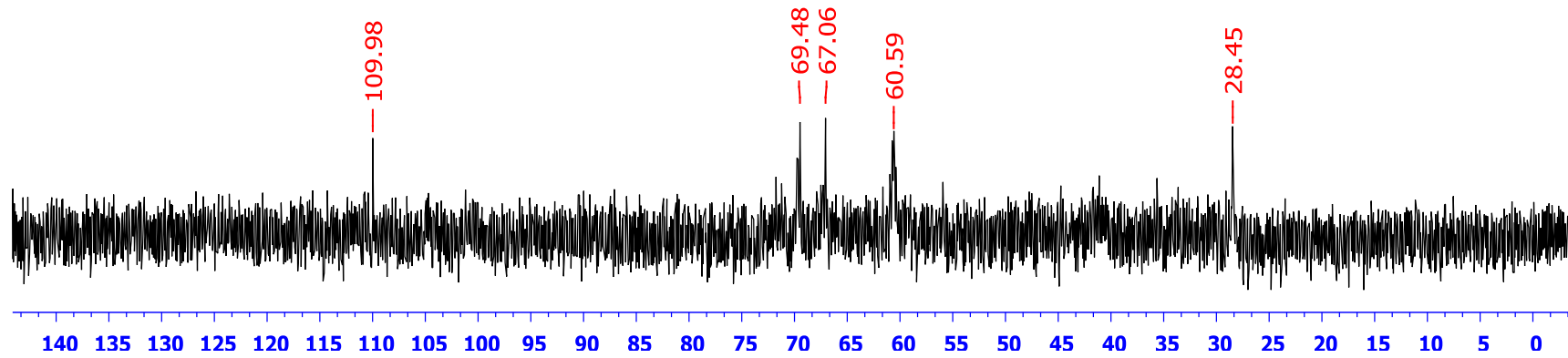
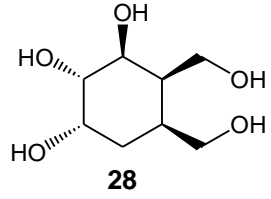
**EK B27.1 Pentol II. İzomer 27 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



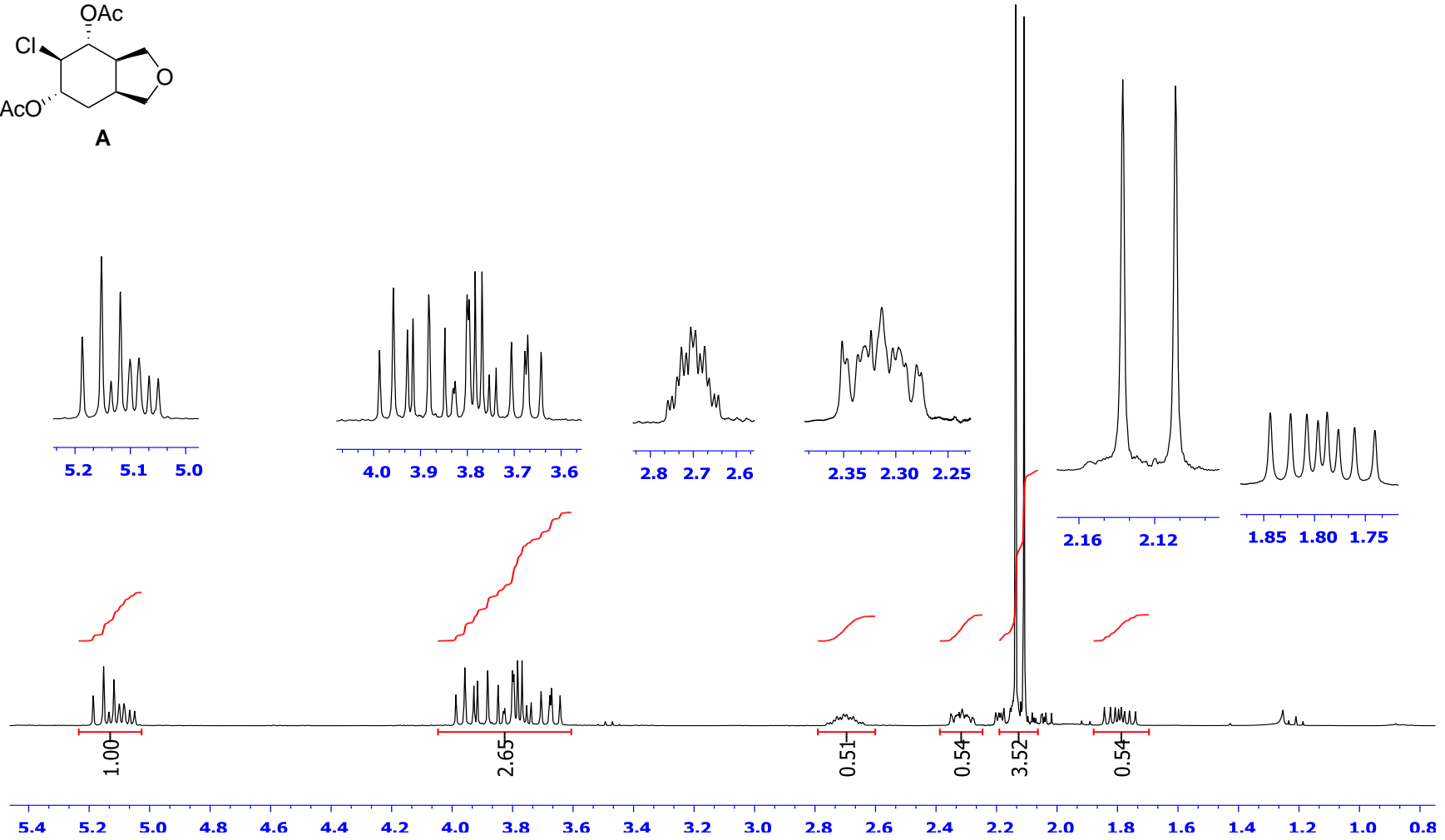
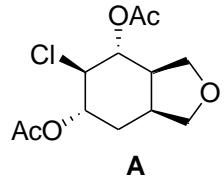
EK B27.2 Pentol II. İzomer 27 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu



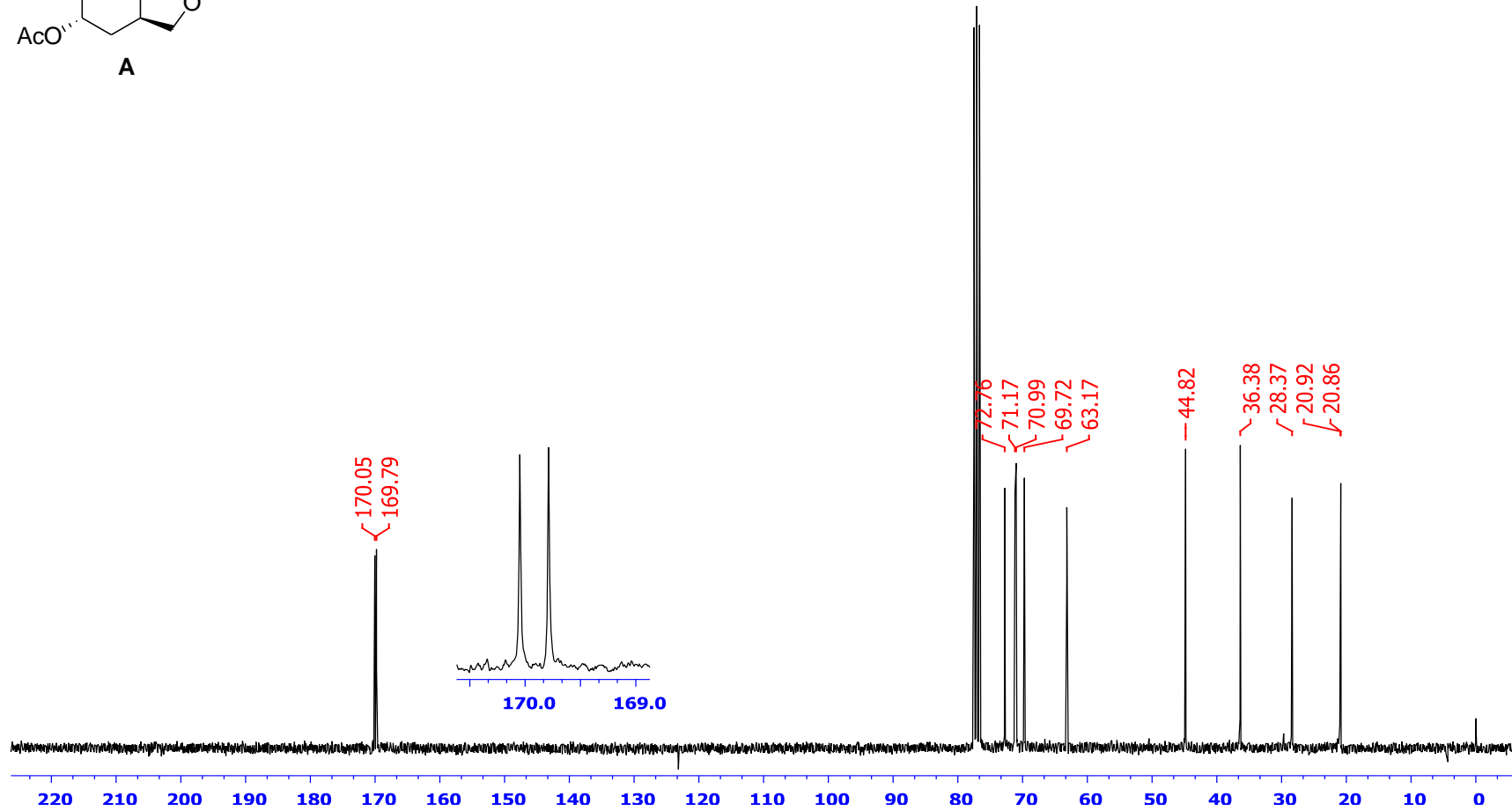
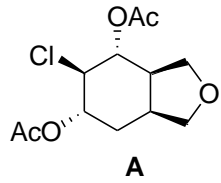
**EK B28.1 Pentol III. İzomer 28 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



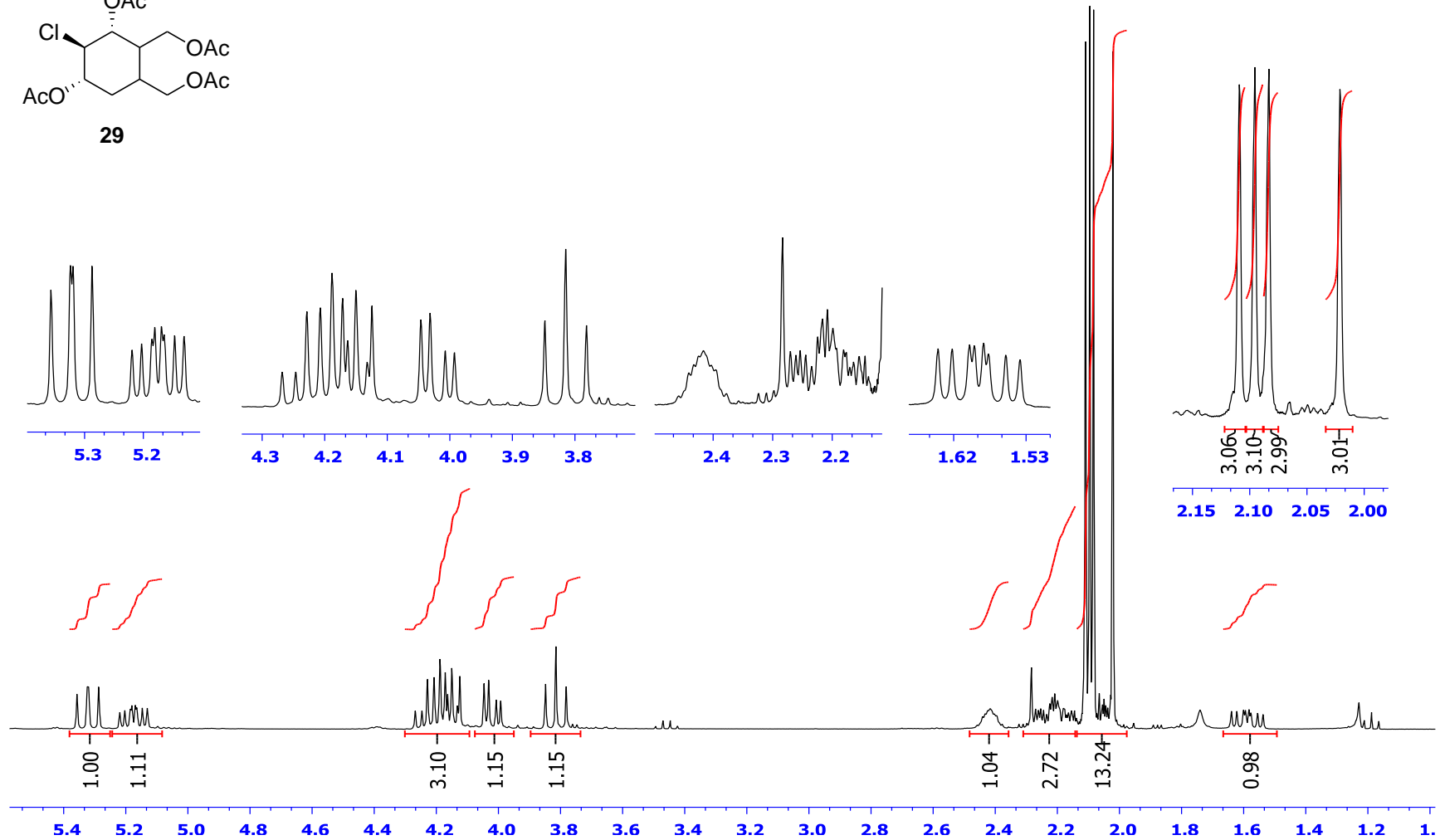
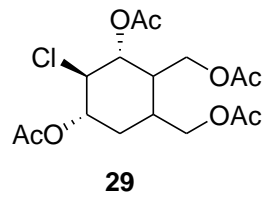
**EK B28.2 Pentol III. İzomer 28 nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu**



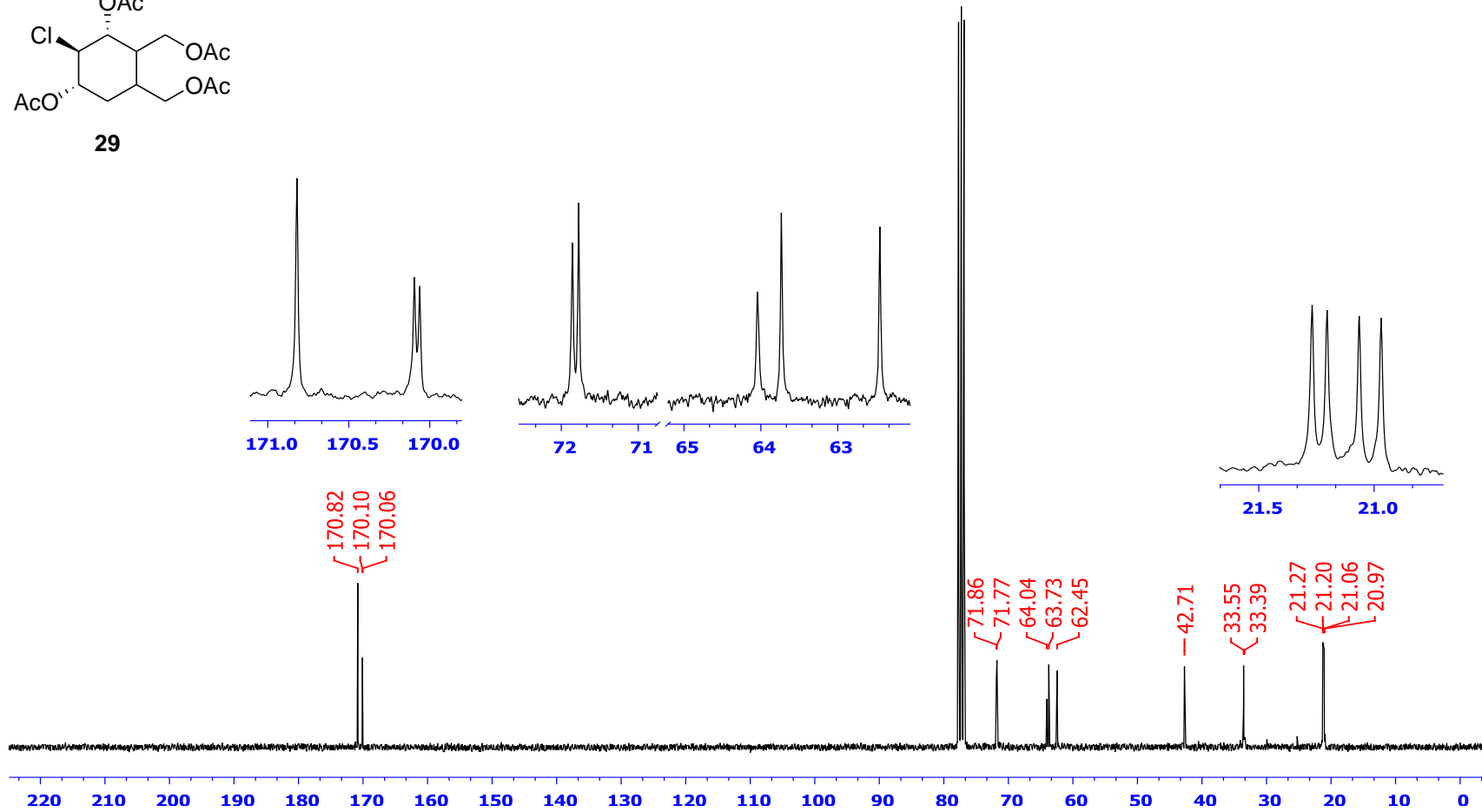
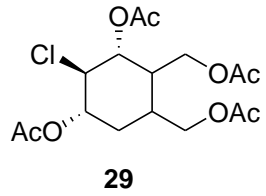
**EK B 29.1 Kloro-diasetoksi furan A nolu bileşigin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu**



**EK B 29.2** Kloro-diasetoksi furan A nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu

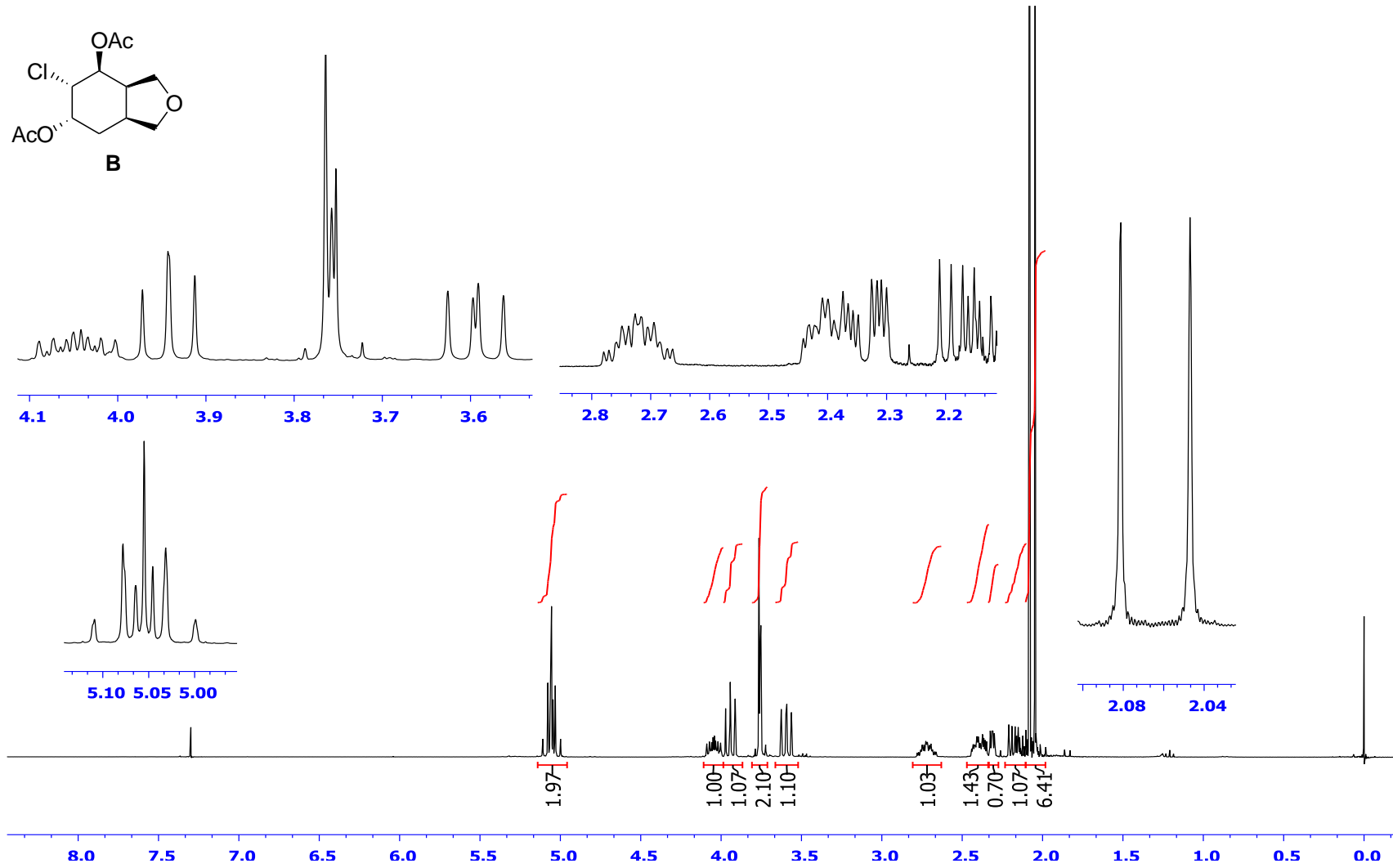
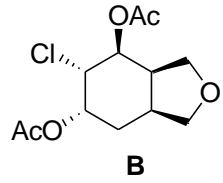


**EK B 30.1 Klor-tetraasetat 29 nolu bileşğin  $^1\text{H-NMR}$ .spektrumu**

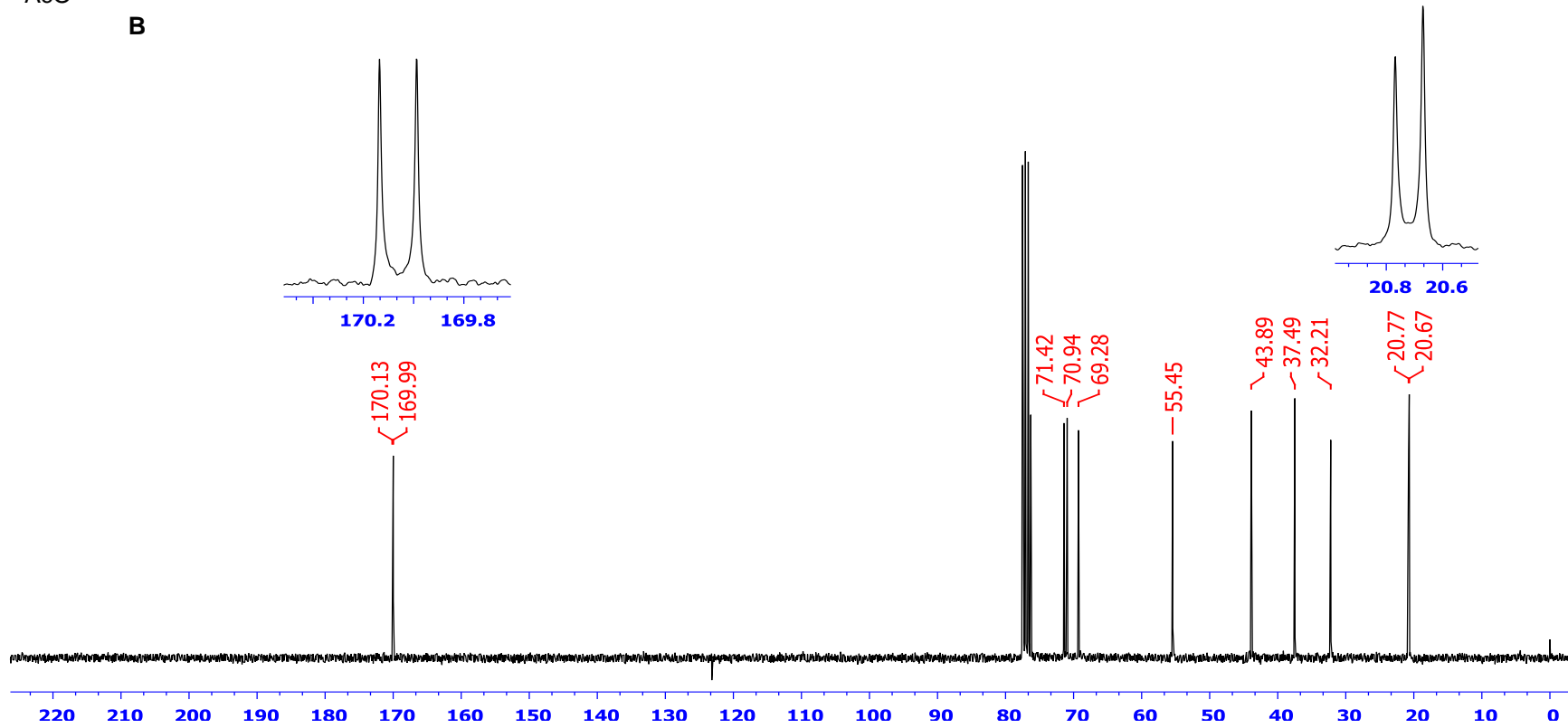
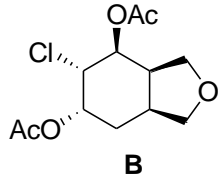


**EK B 30.2 Klor-tetraasetat 29 nolu bileşğin  $^{13}\text{C-NMR}$ .spektrumu**

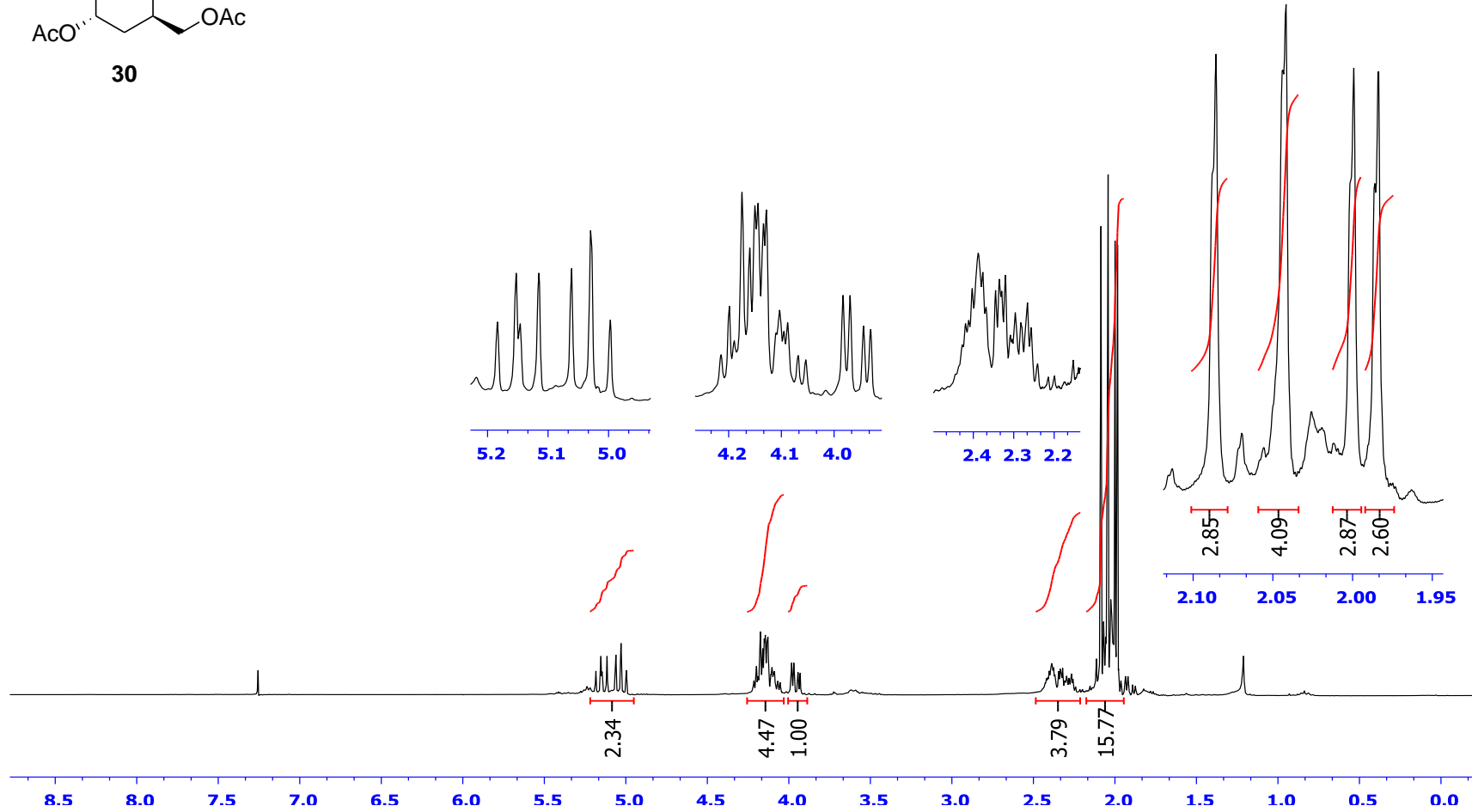
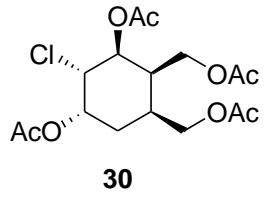




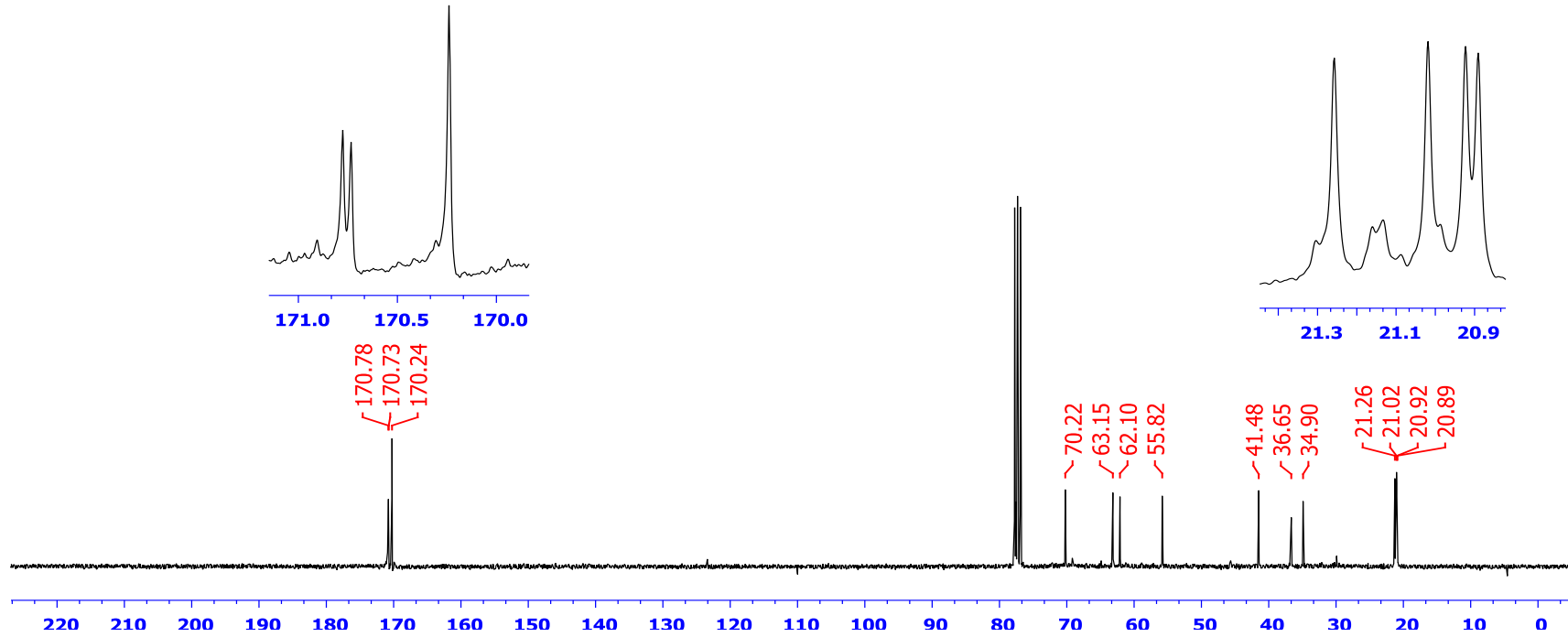
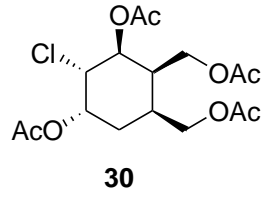
**EK B 32.1 Kloro-diasetoksi furan B nolu bileşğin  $^1\text{H-NMR}$ .spektrumu**



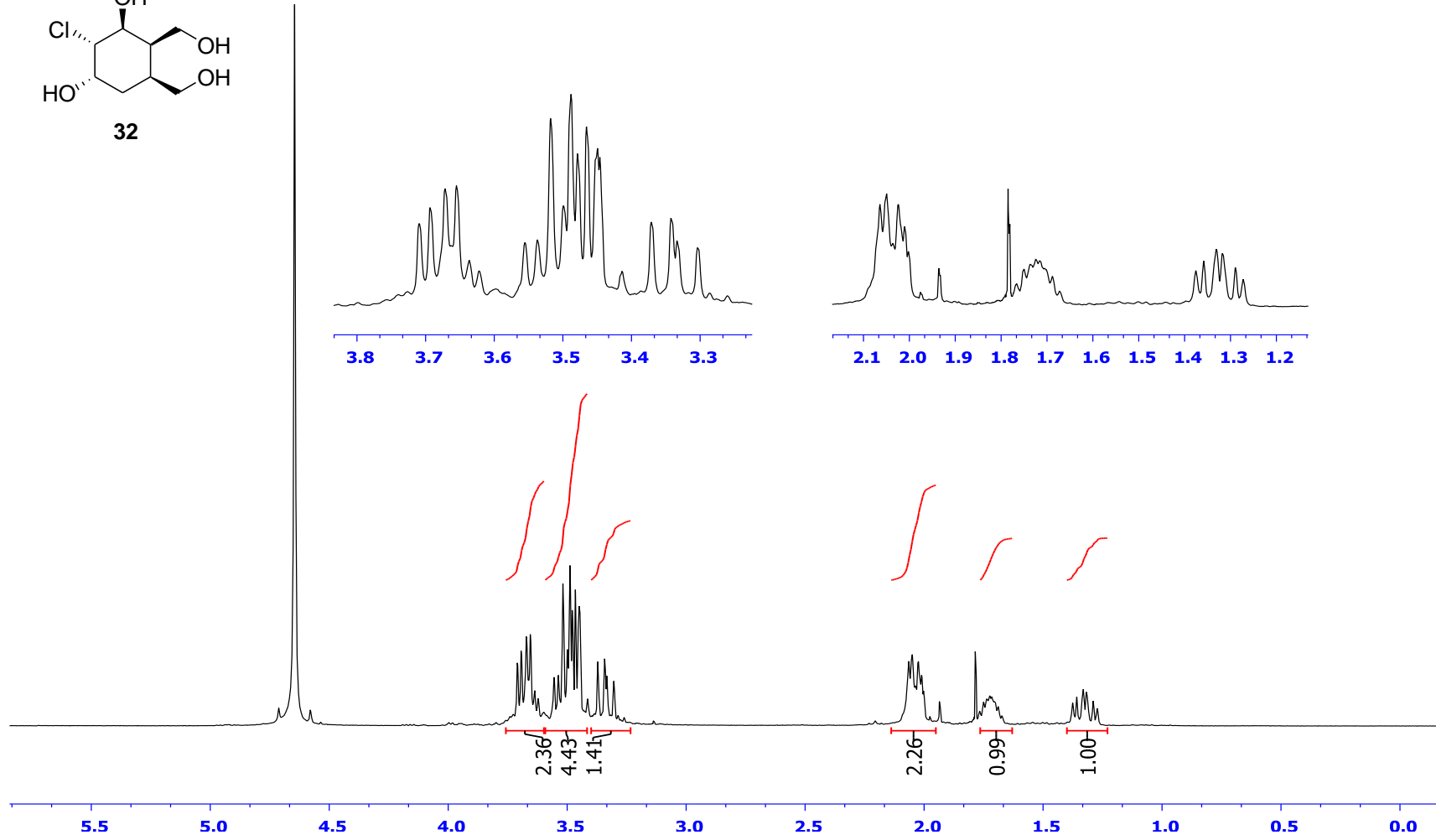
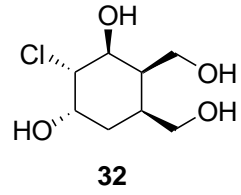
**EK B32.2 Kloro-diasetoksi furan B nolu bileşğin <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**



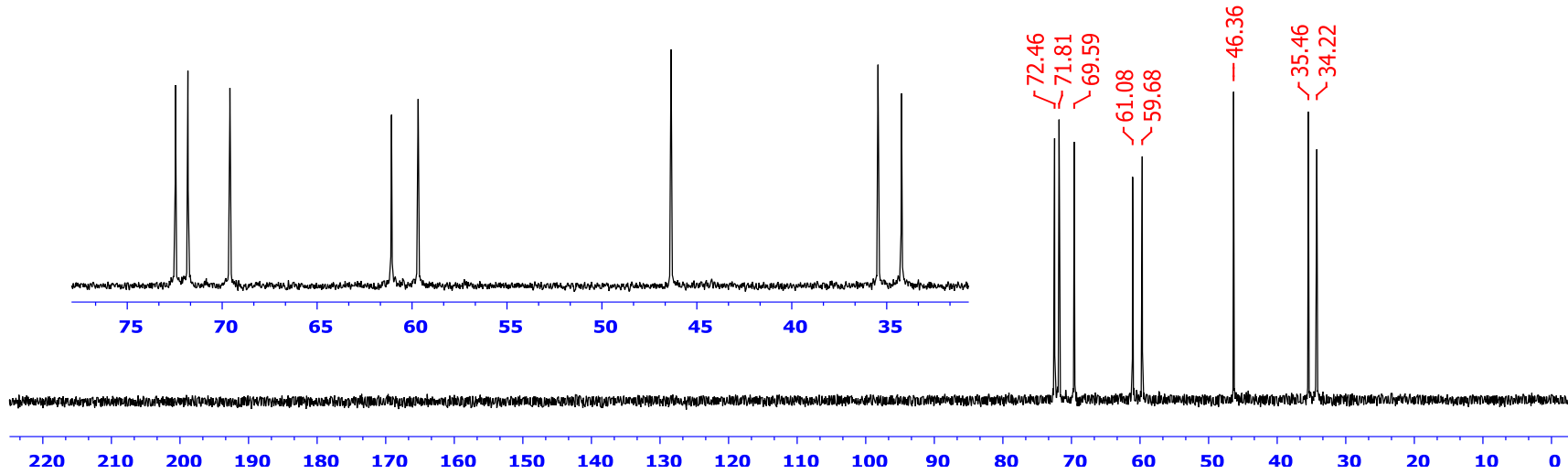
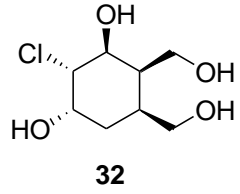
**EK B33.1 Klor-tetraasetat 30 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



EK B33.2 Klor-tetraasetat 30 nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu



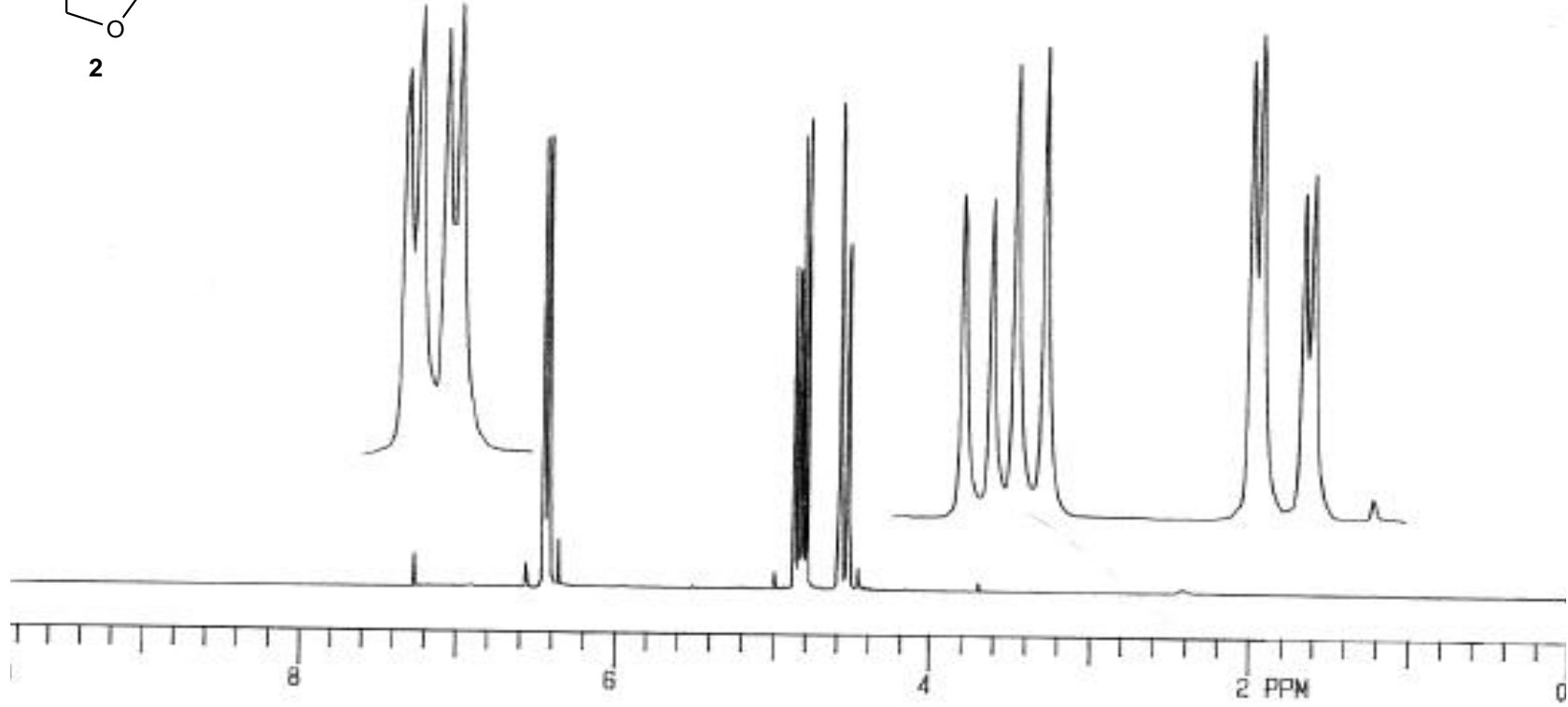
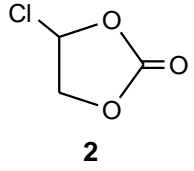
EK B34.1 Klor-tetrol 32 nolu bileşğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



EK B34.2 Klor-tetrol 32 nolu bileşigin  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu

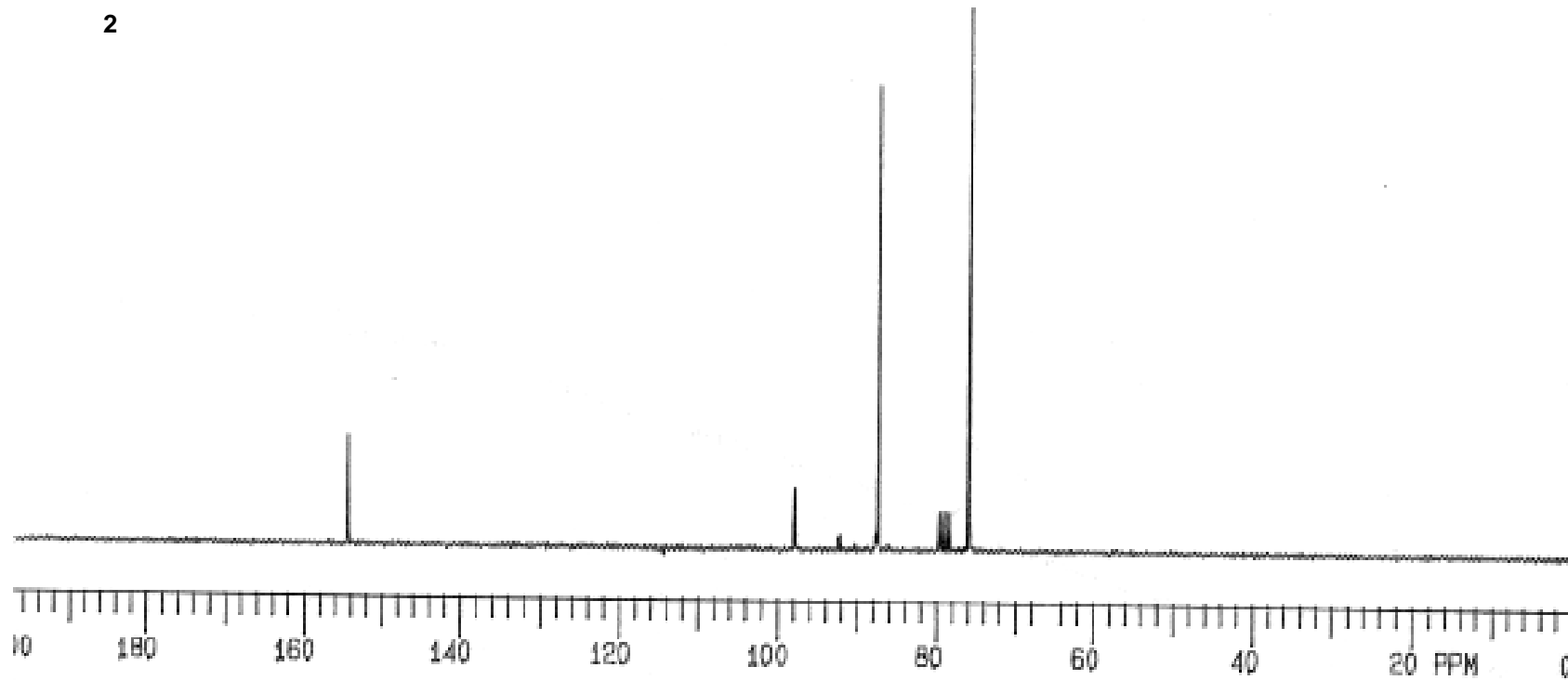
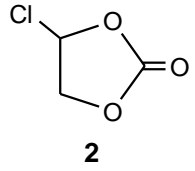


## EK C KISMI

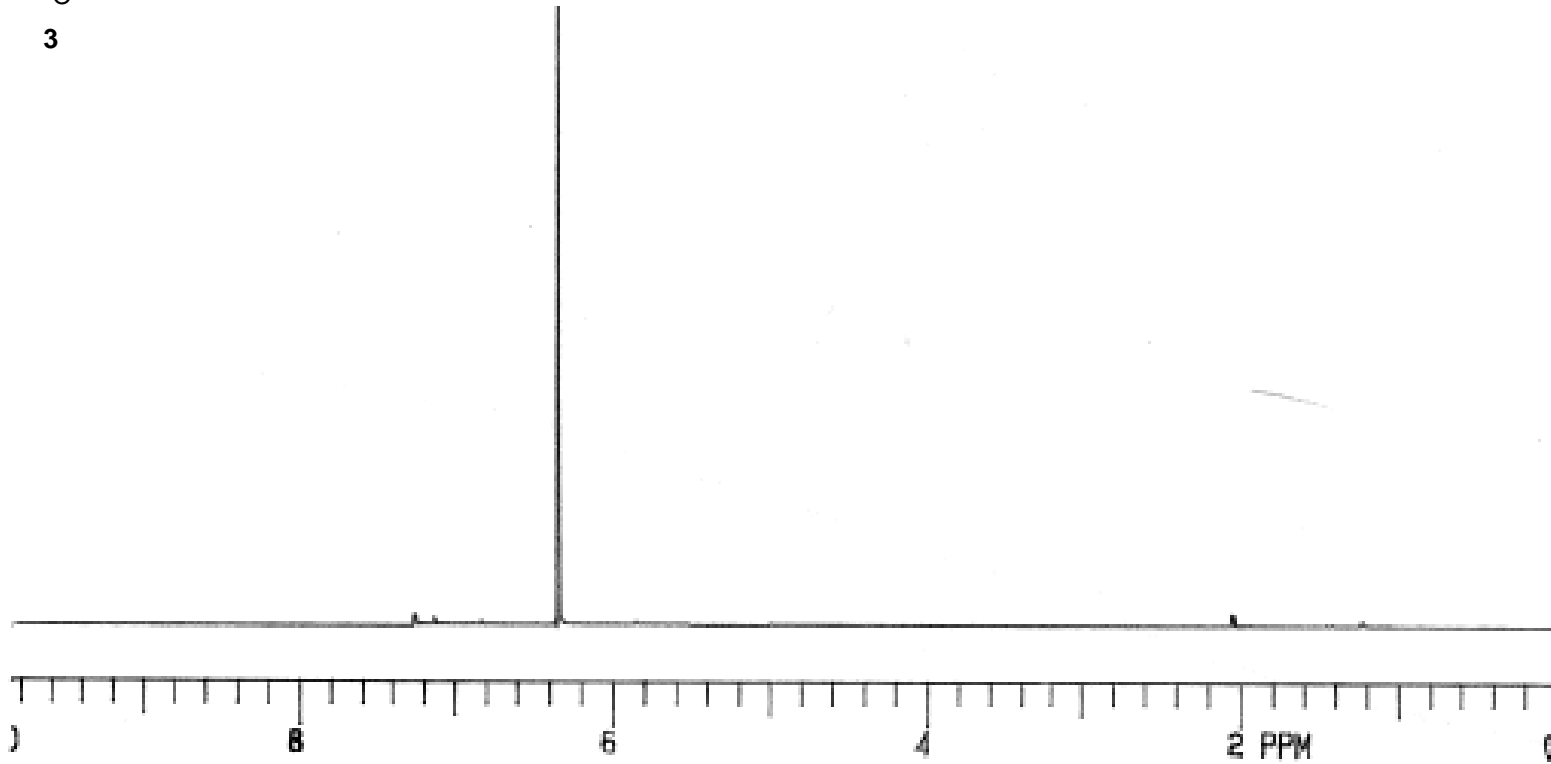
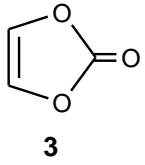


Ek.C1.1. Monokloretilenkarbonat (2)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

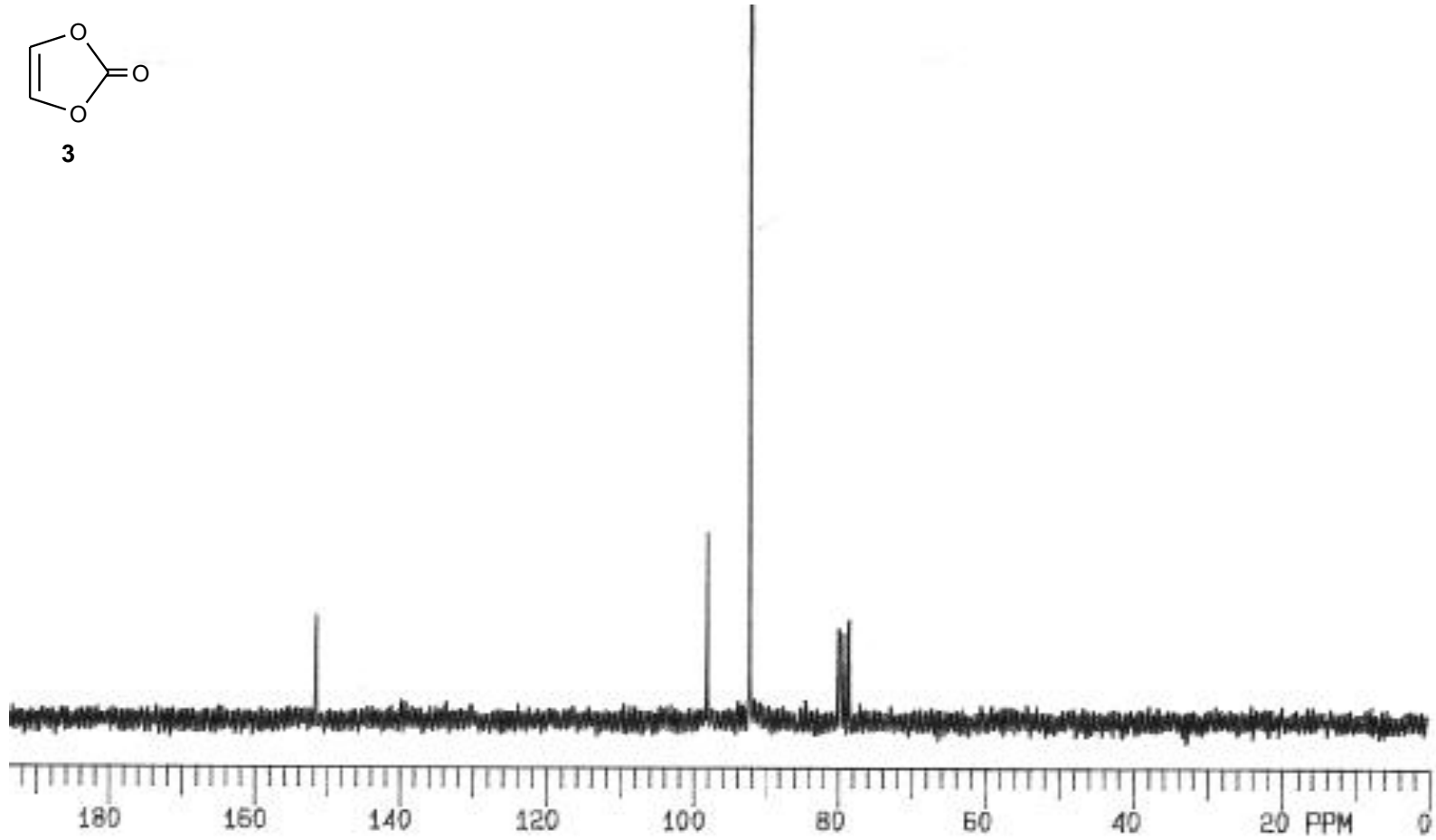
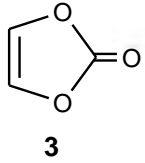




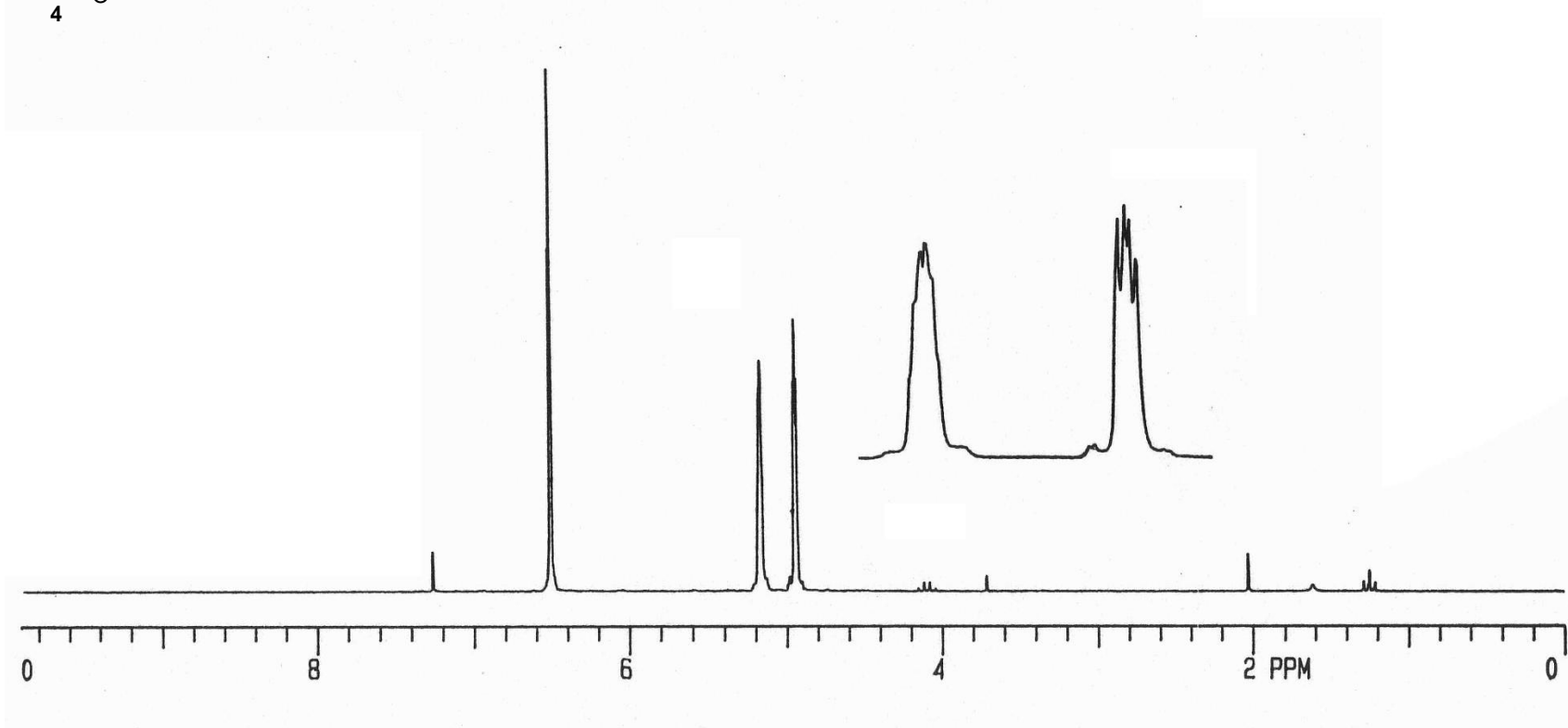
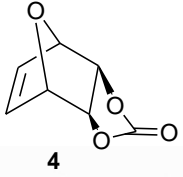
**Ek.C1.2 Monokloretilenkarbonat'ın (2)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu**



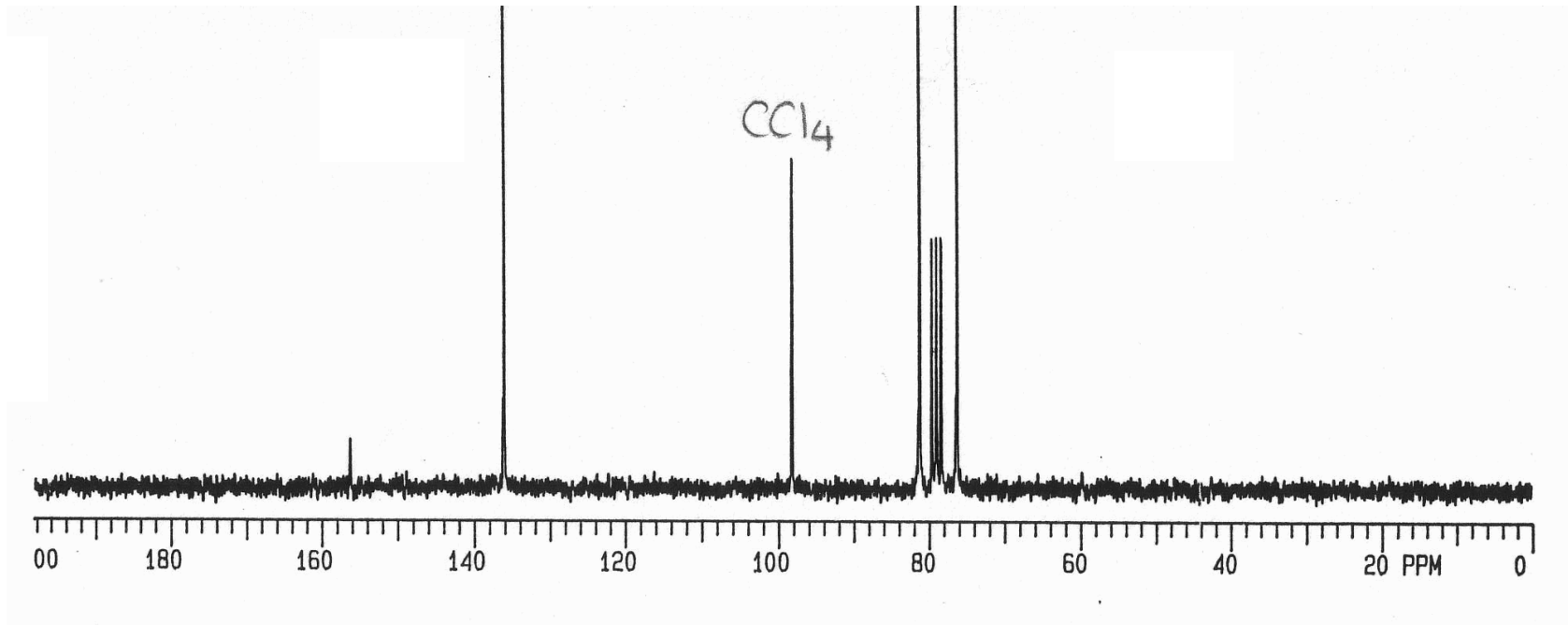
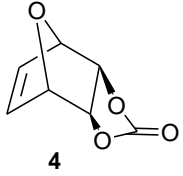
Ek.C2.1.. Vinilenkarbonat (3)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



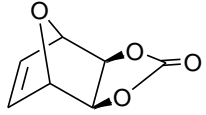
Ek.C2.2. Vinilenkarbonat (3)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



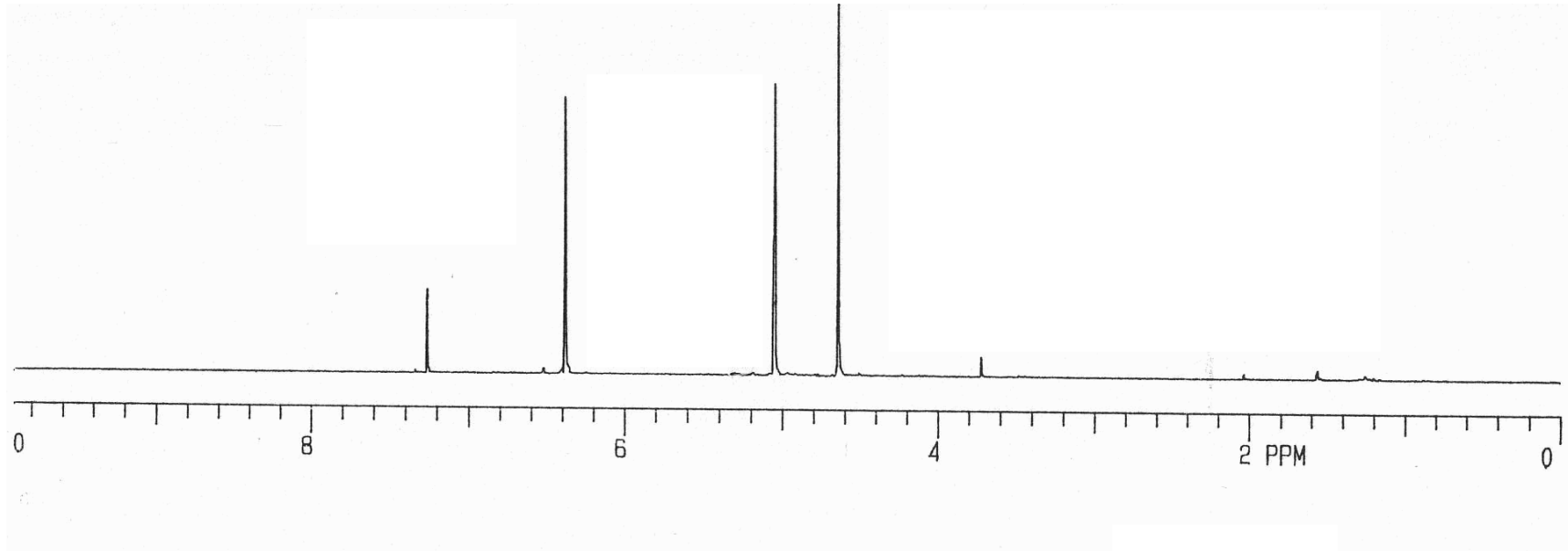
Ek.C3.1. endo-katılma ürünü (4) <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu



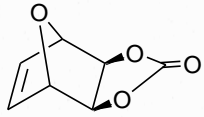
Ek.C3.2. endo-katılma ürünü (4) <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu



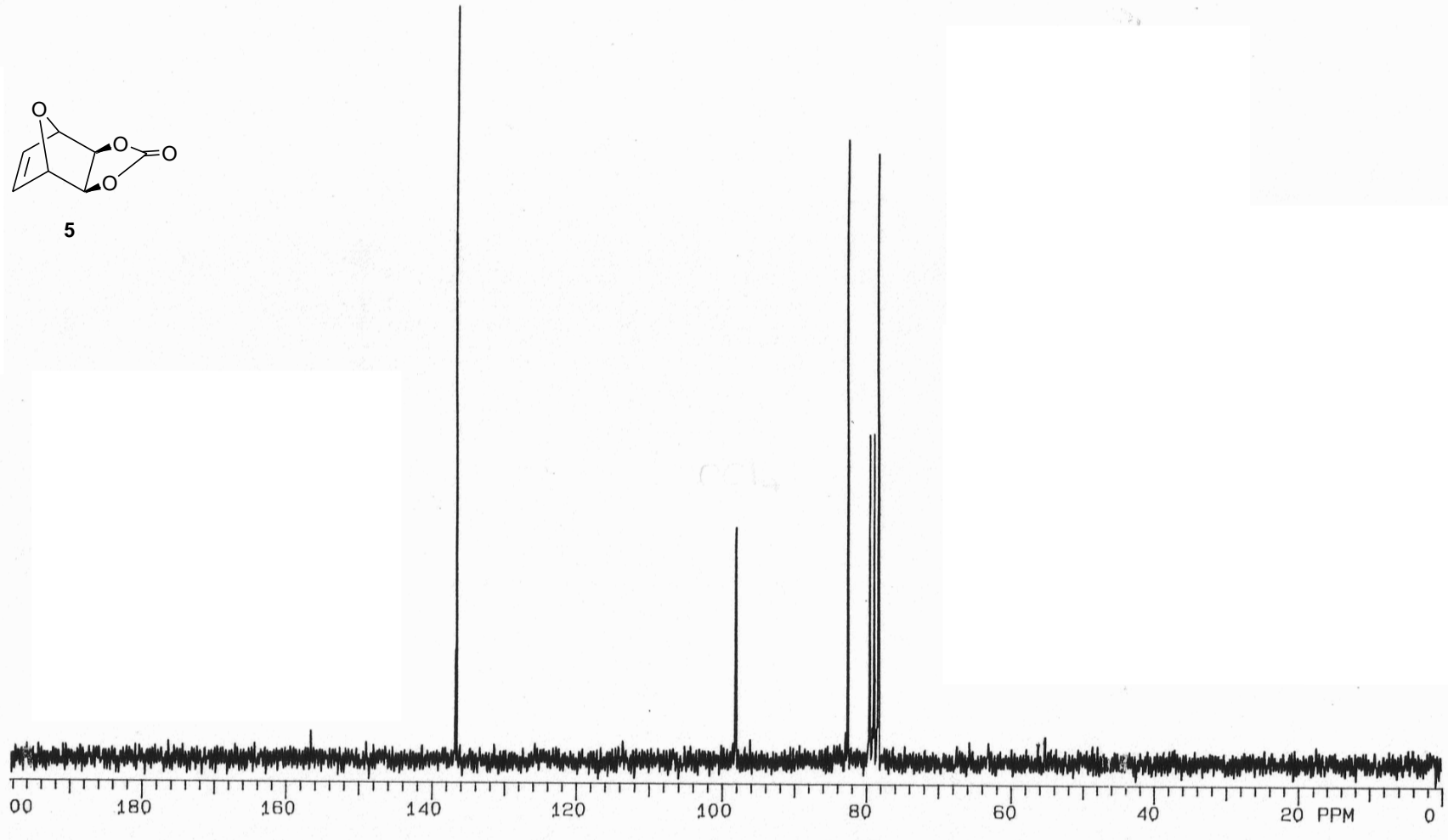
5



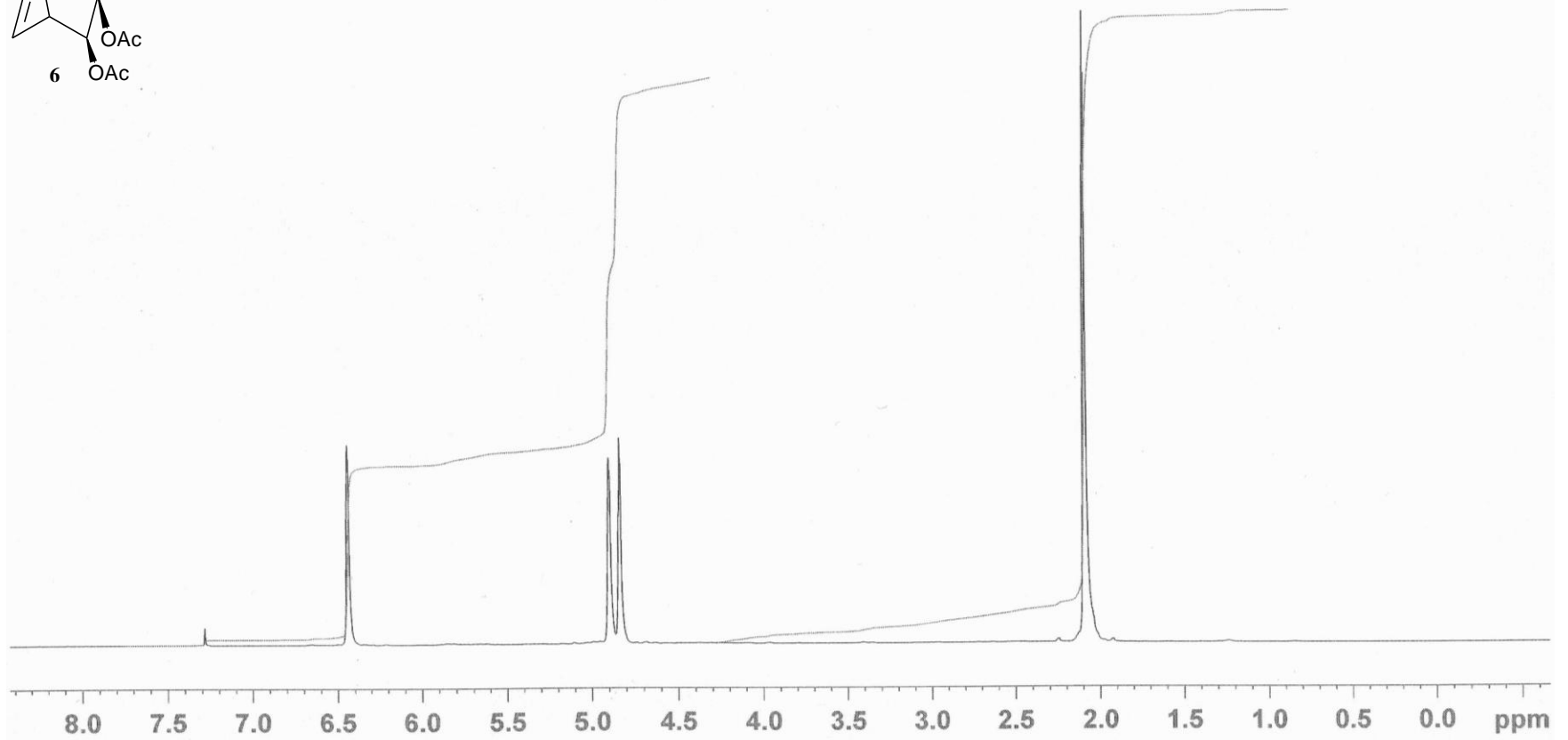
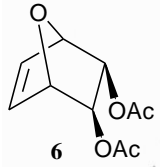
Ek.C4.1. ekzo katılma ürünü (5) <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu



5

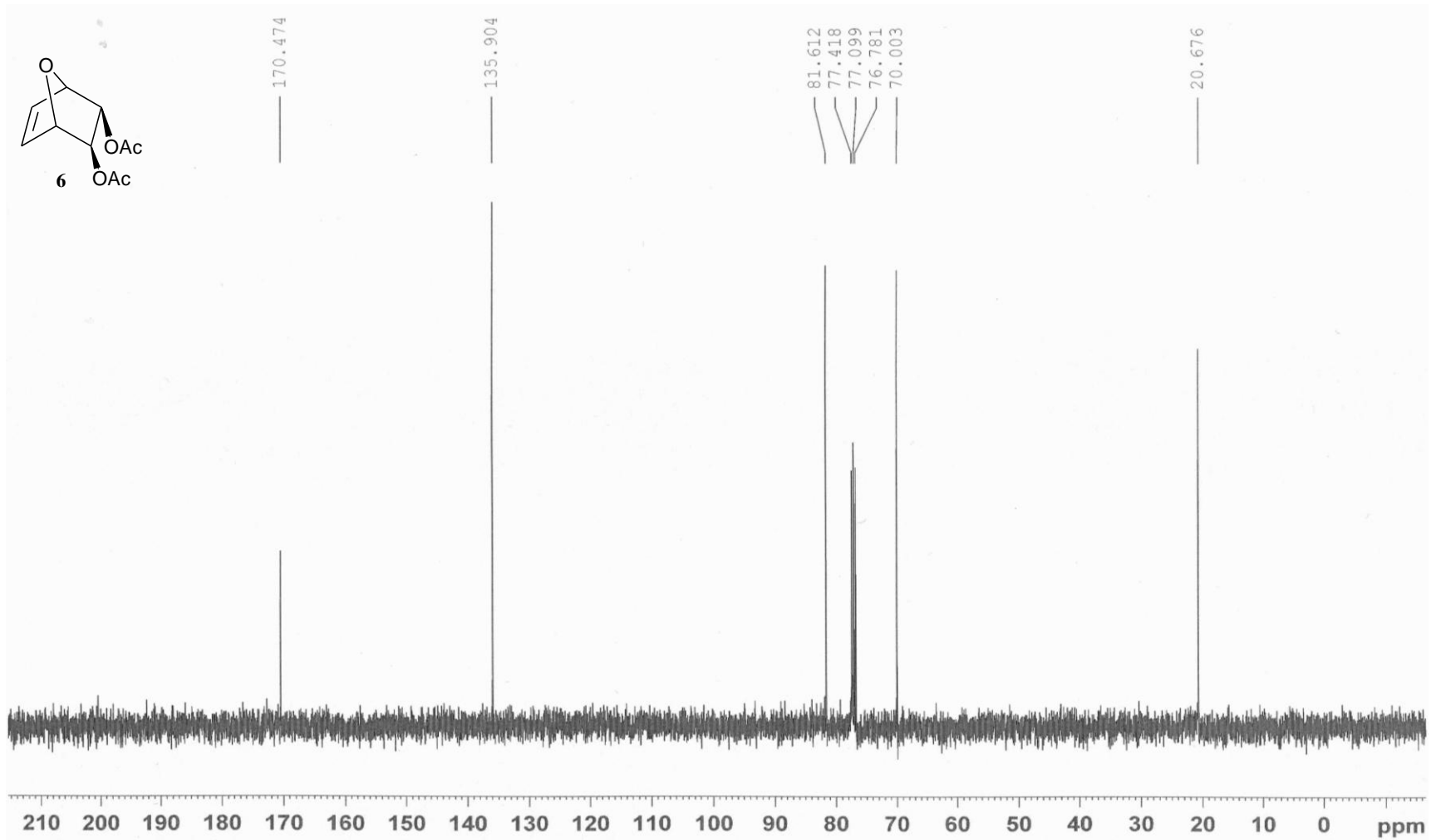


Ek.C4.2 ekzo katılma ürünü (5)  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu

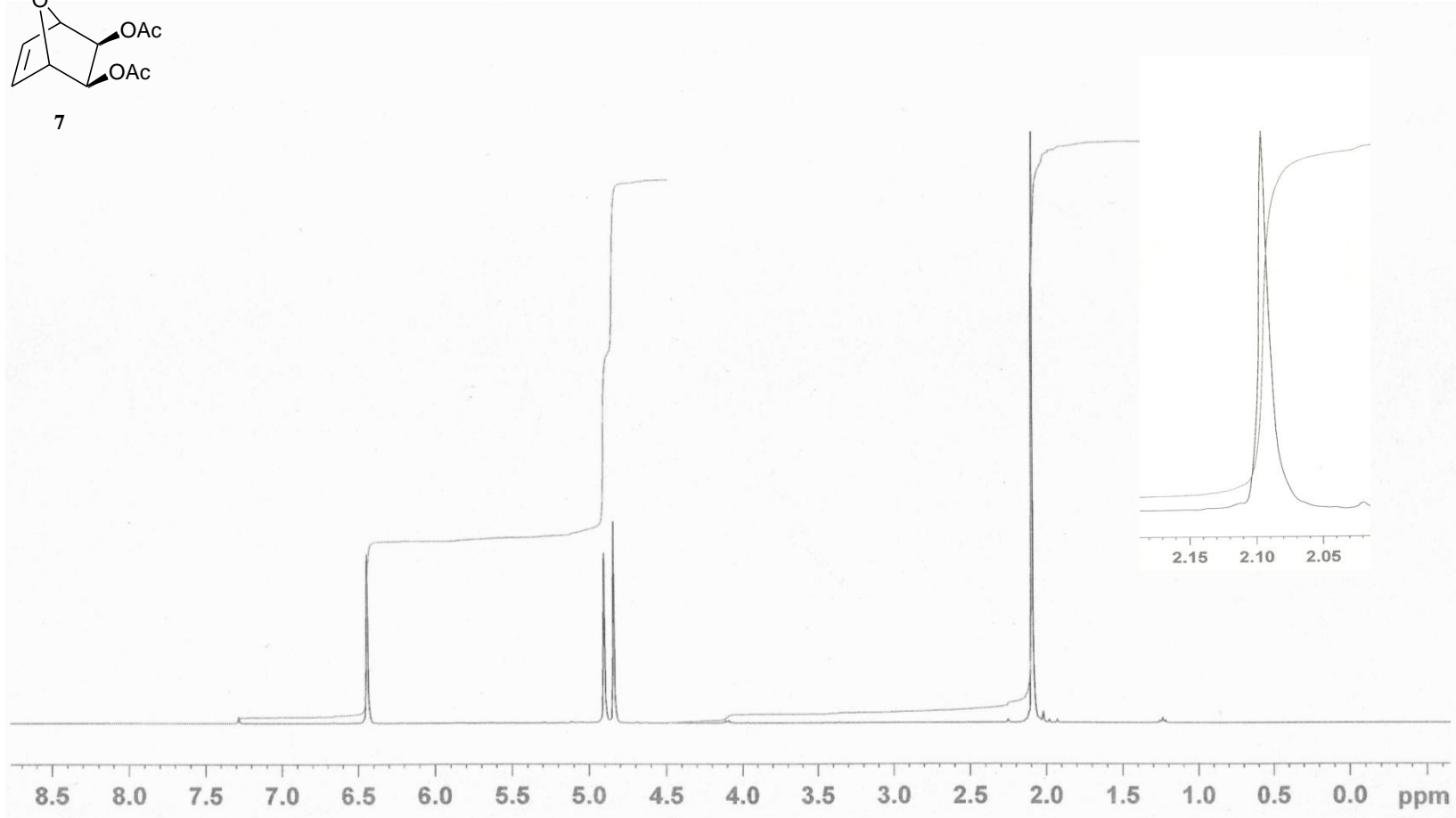
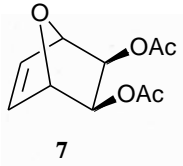


Ek.C5.1. Endo-diasetat (6)  $^1\text{H-NMR}$ .spektrumu

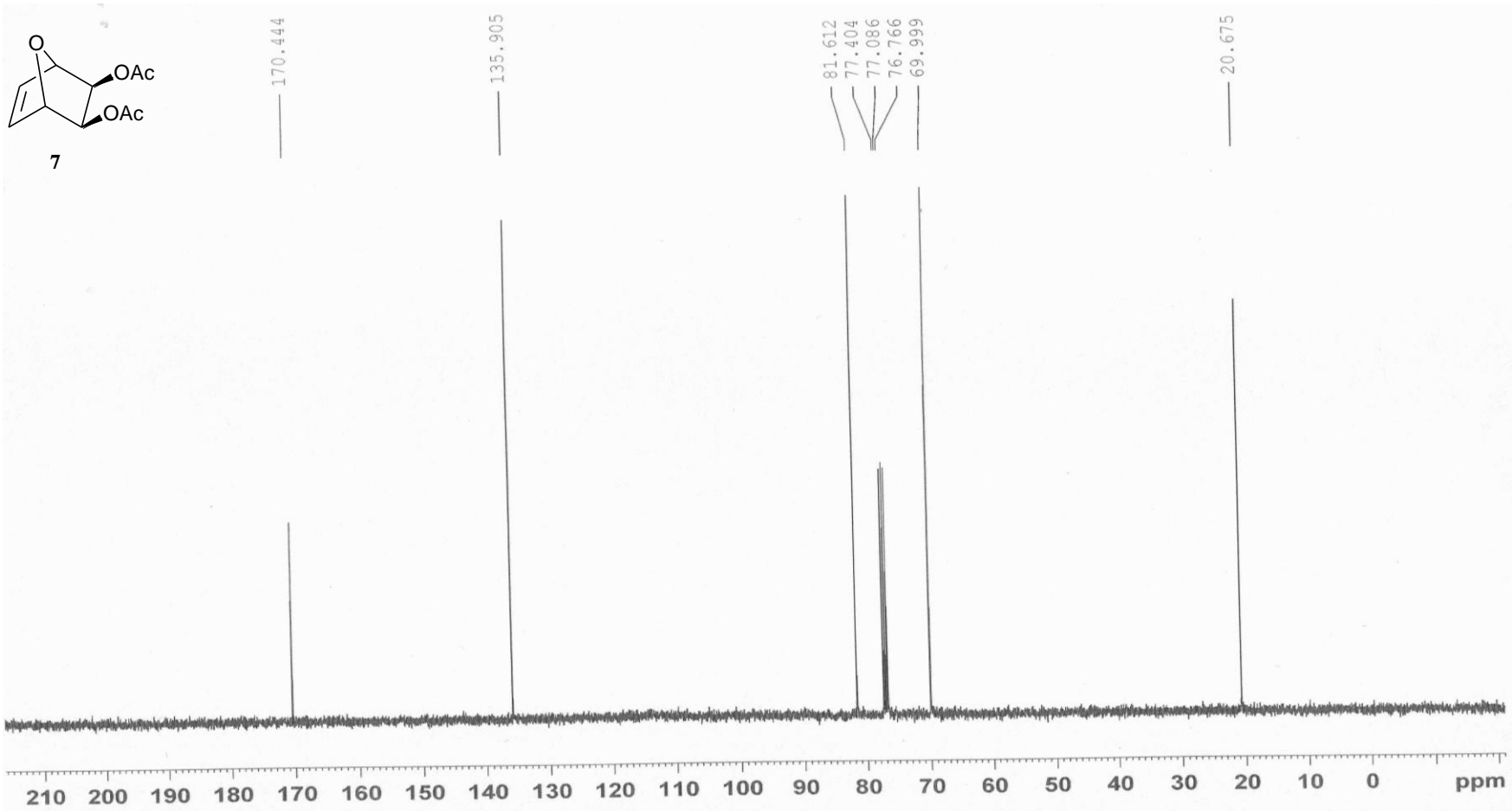




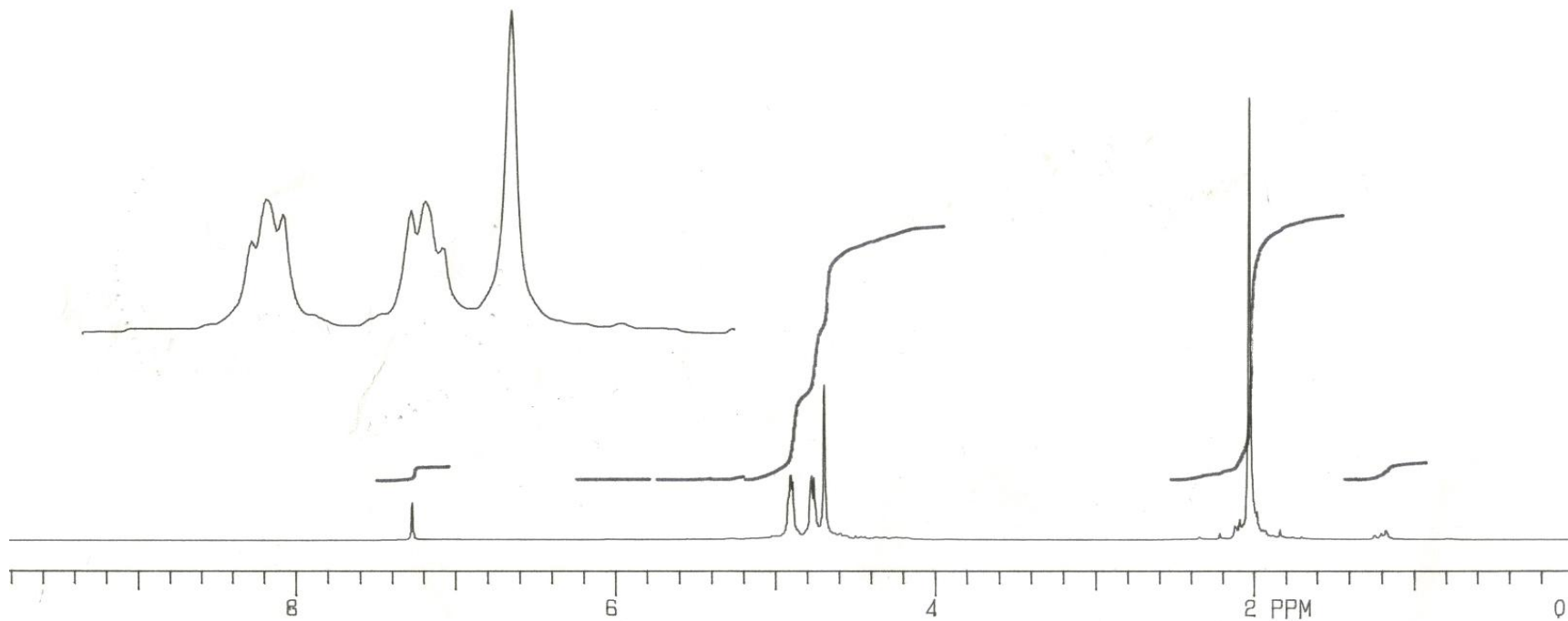
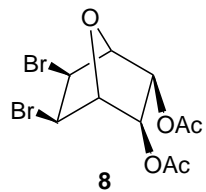
### Ek.C5.2. Endo-diasetat (6) $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu



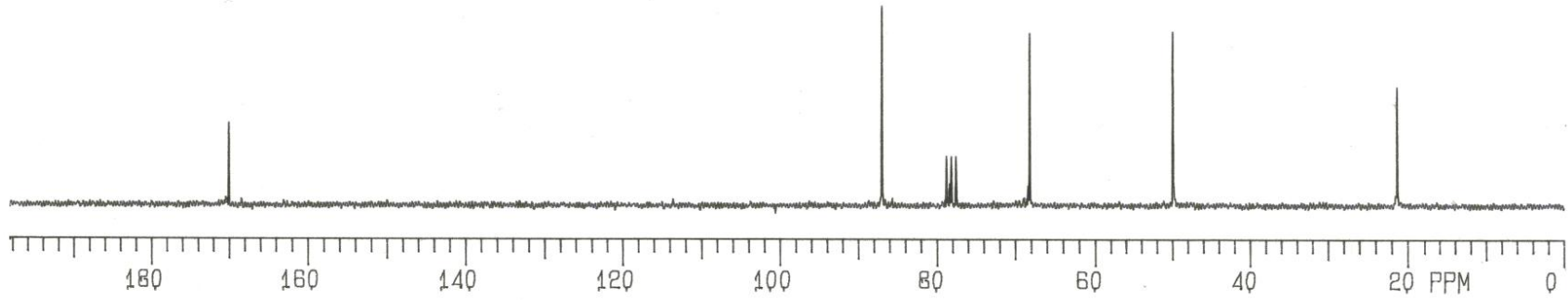
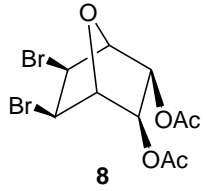
### Ek.C6.1. ekzo-diasetat (7) <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu



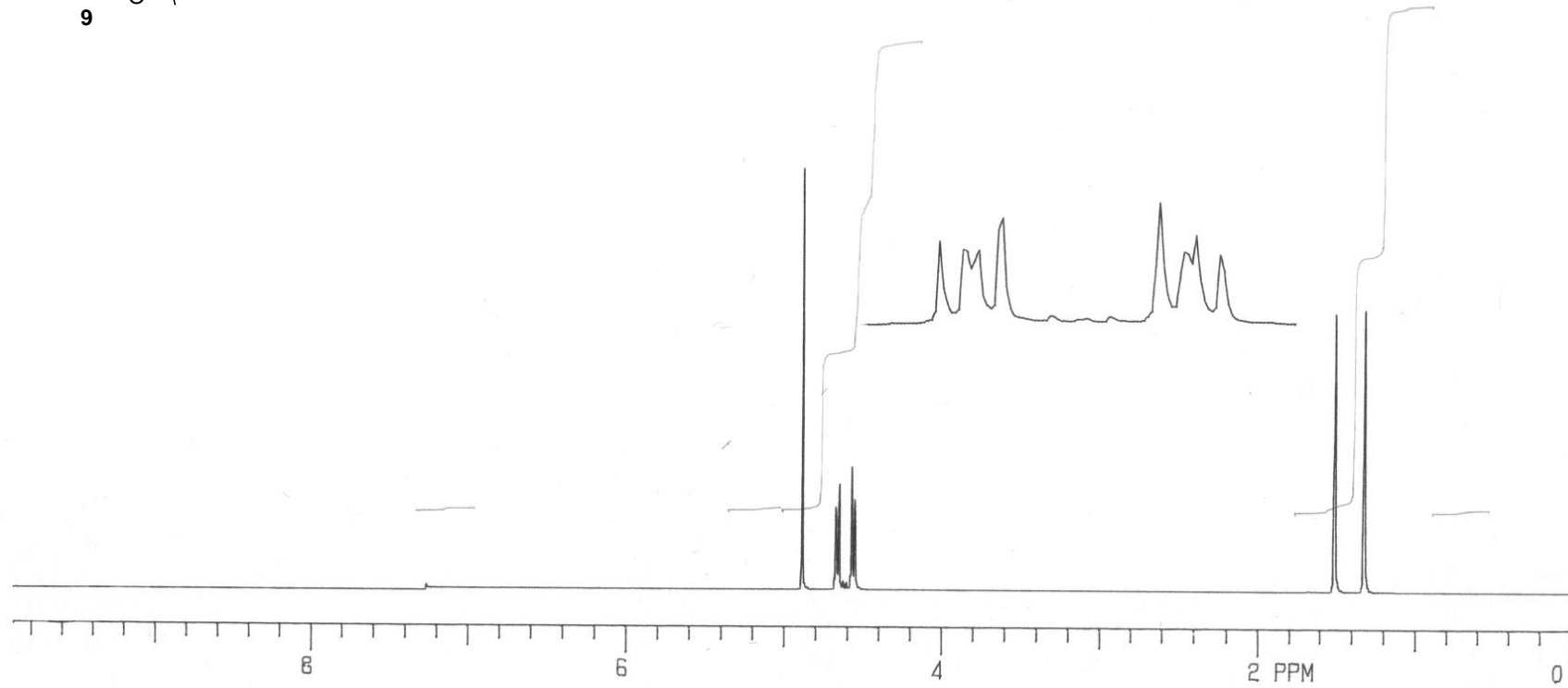
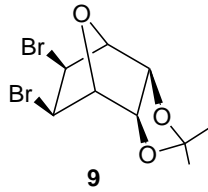
**Ek.C6.2. ekzo-diasetat (7) <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**



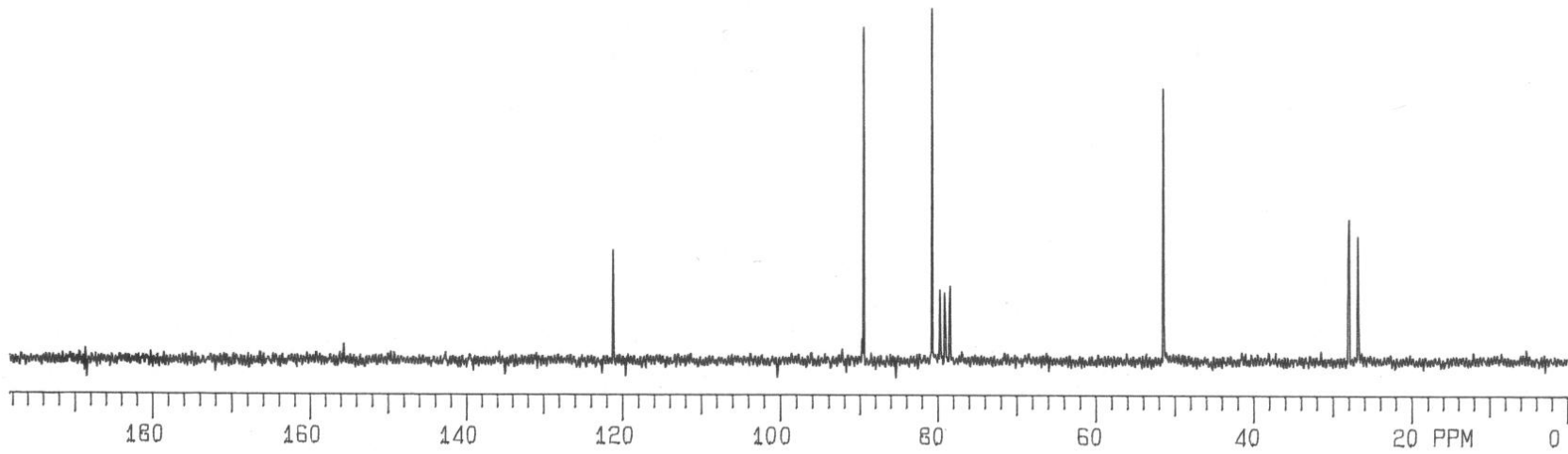
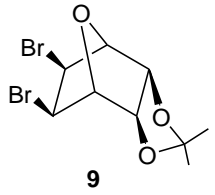
**Ek.C7.1. Dibrom endo-diasetat (8) <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



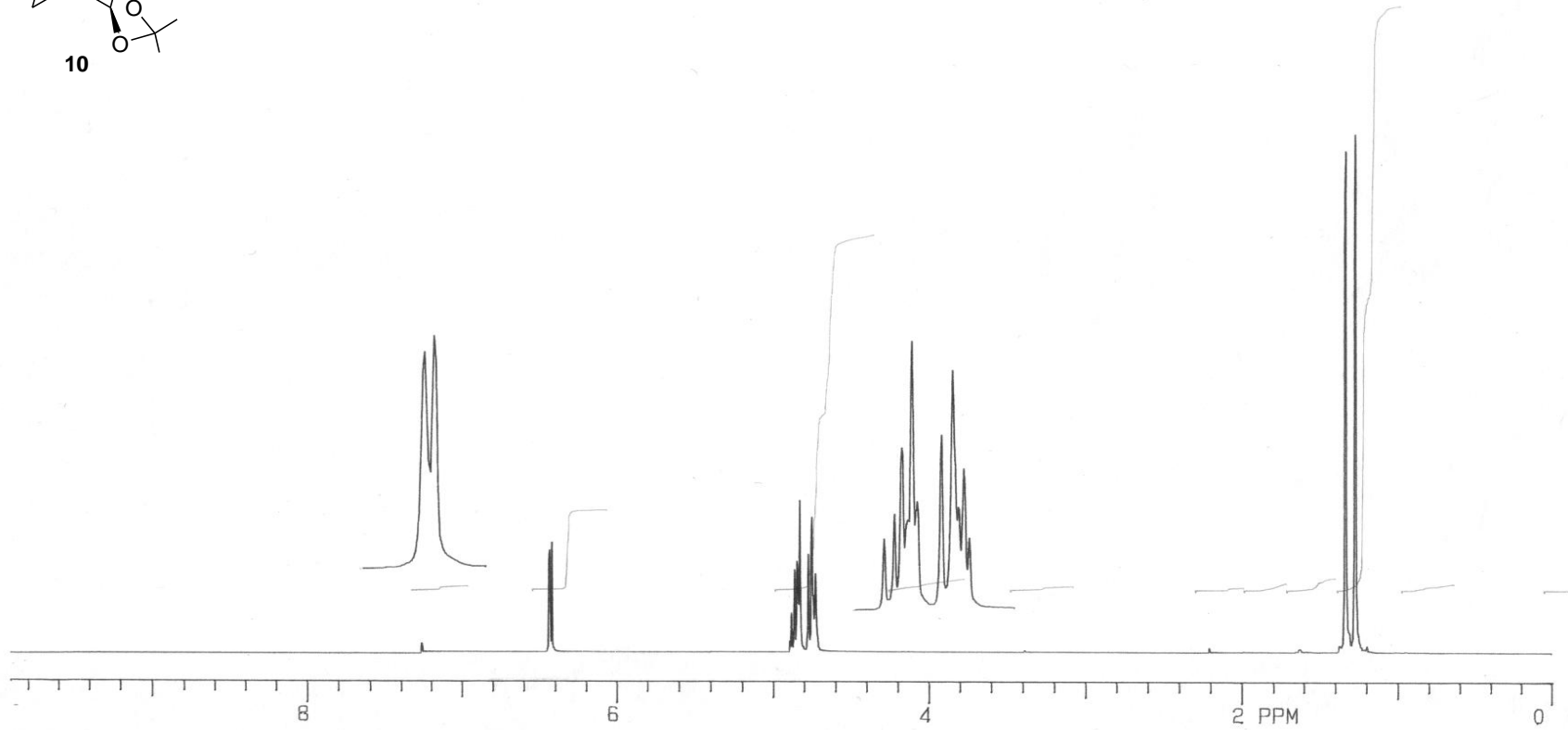
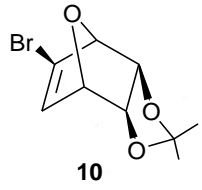
**Ek.C7.2. Dibrom endo-diasetat (8)  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu**



### Ek.C8.1. Endo-dibrom ketal (9): $^1\text{H-NMR}$ .spektrumu

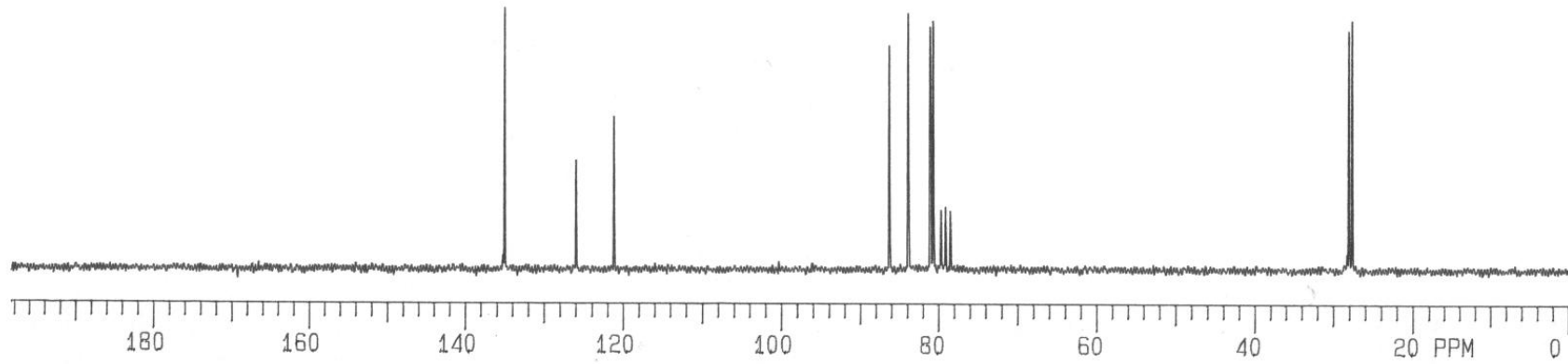
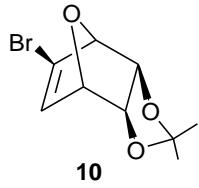


**Ek.C8.2. Endo-dibrom ketal (9)  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu**

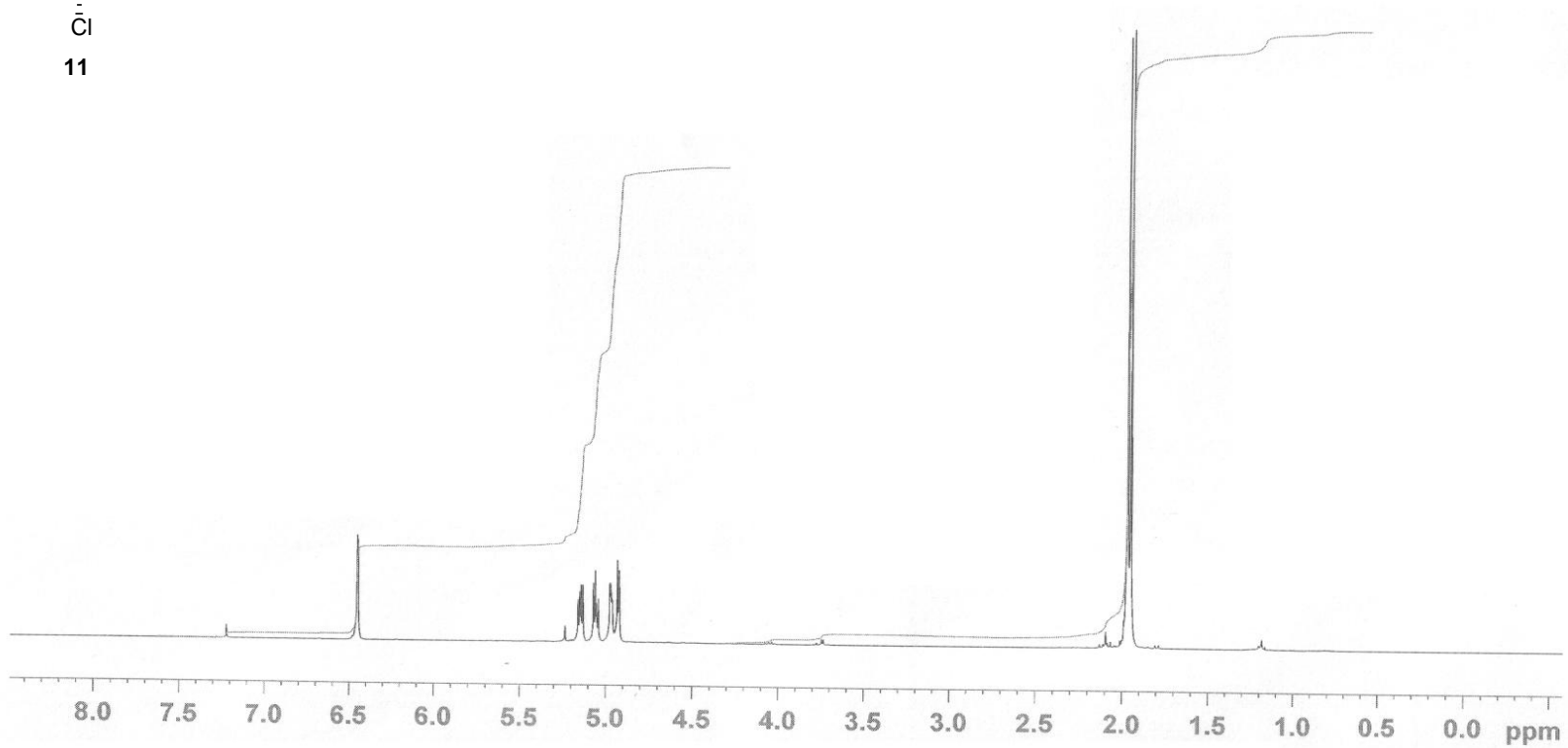
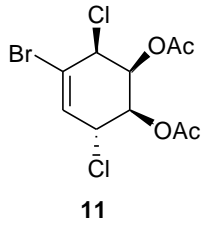


**Ek.C9.1. Endo-monobrom ketal (10)<sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**

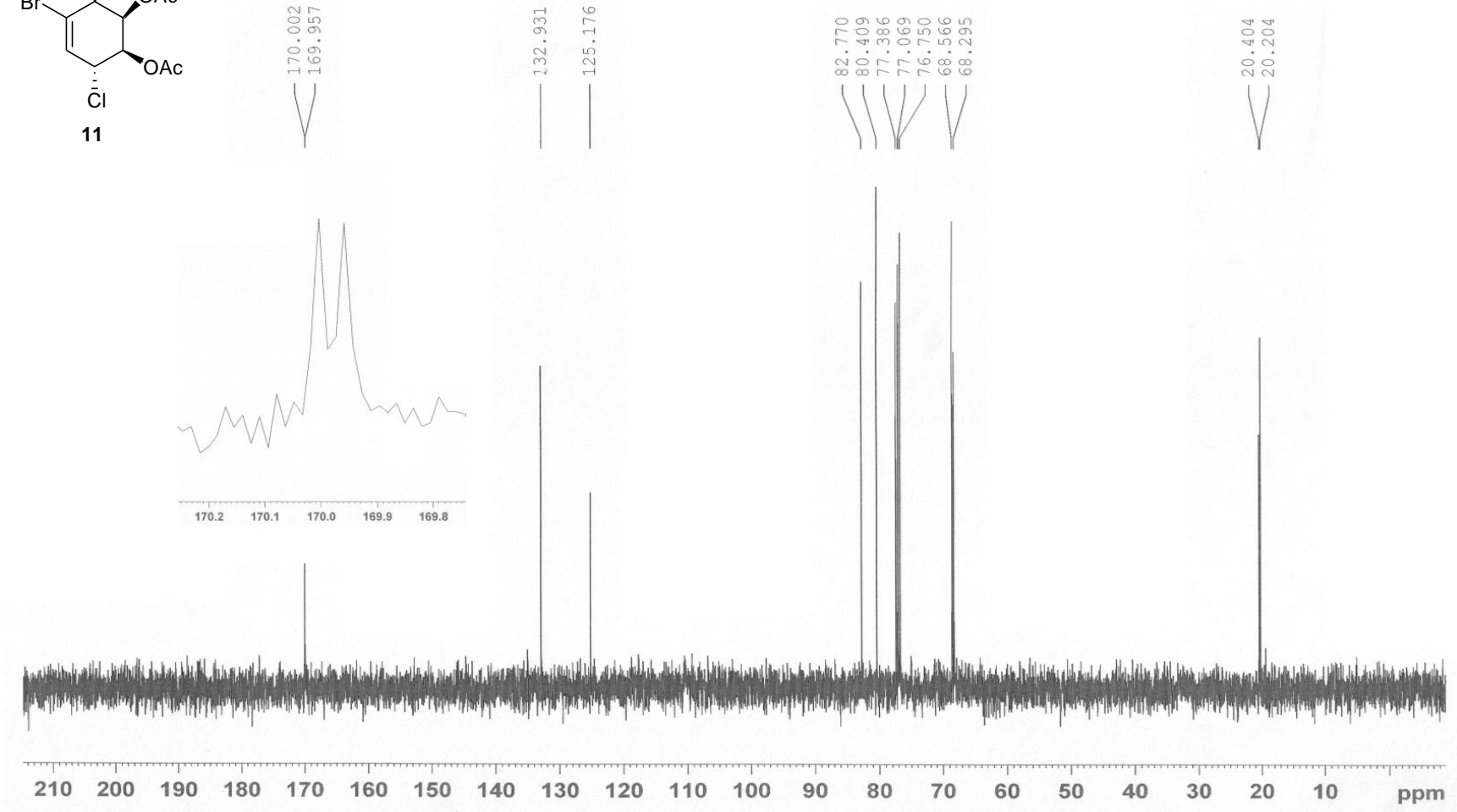
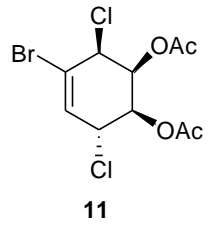




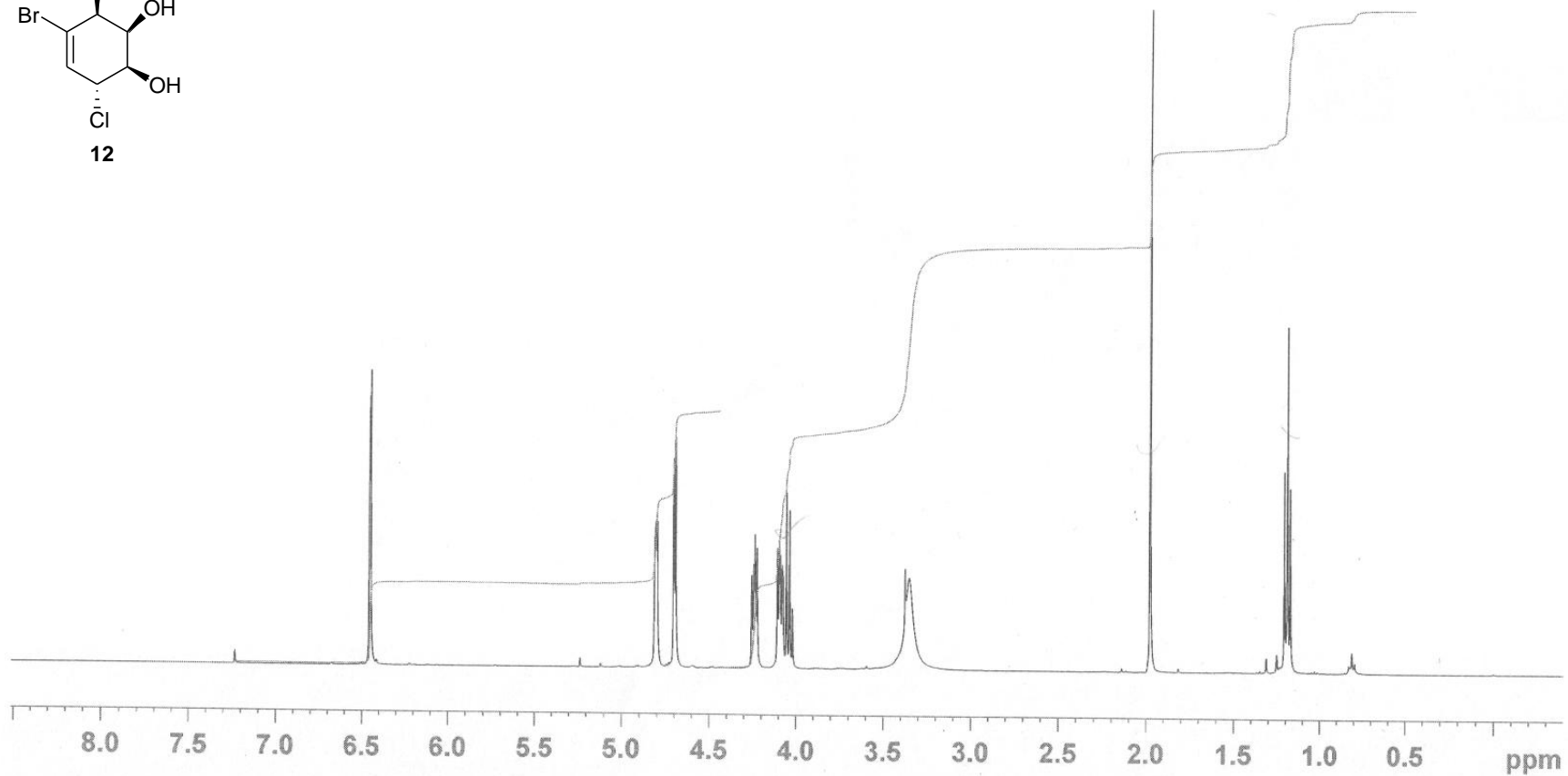
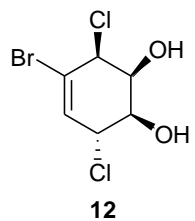
**Ek.C9.2. Endo-monobrom ketal (10) $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu**



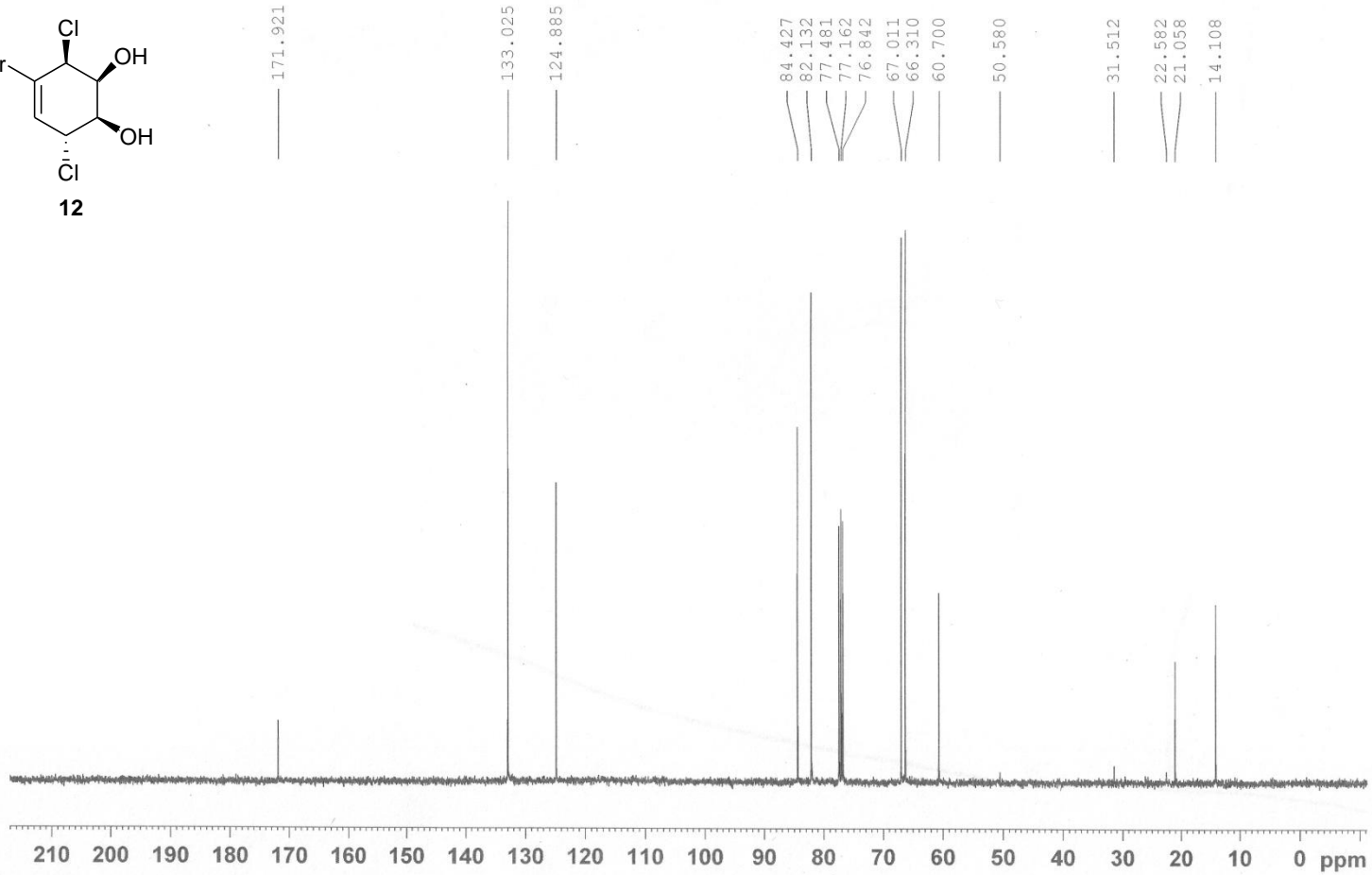
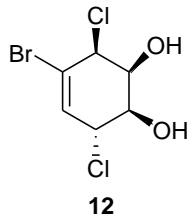
**Ek.C10.1. 4-bromo-3,6-dichlorocyclohex-4-ene-1,2-diyl diacetate (11):  $^1\text{H-NMR}$ .spektrumu**



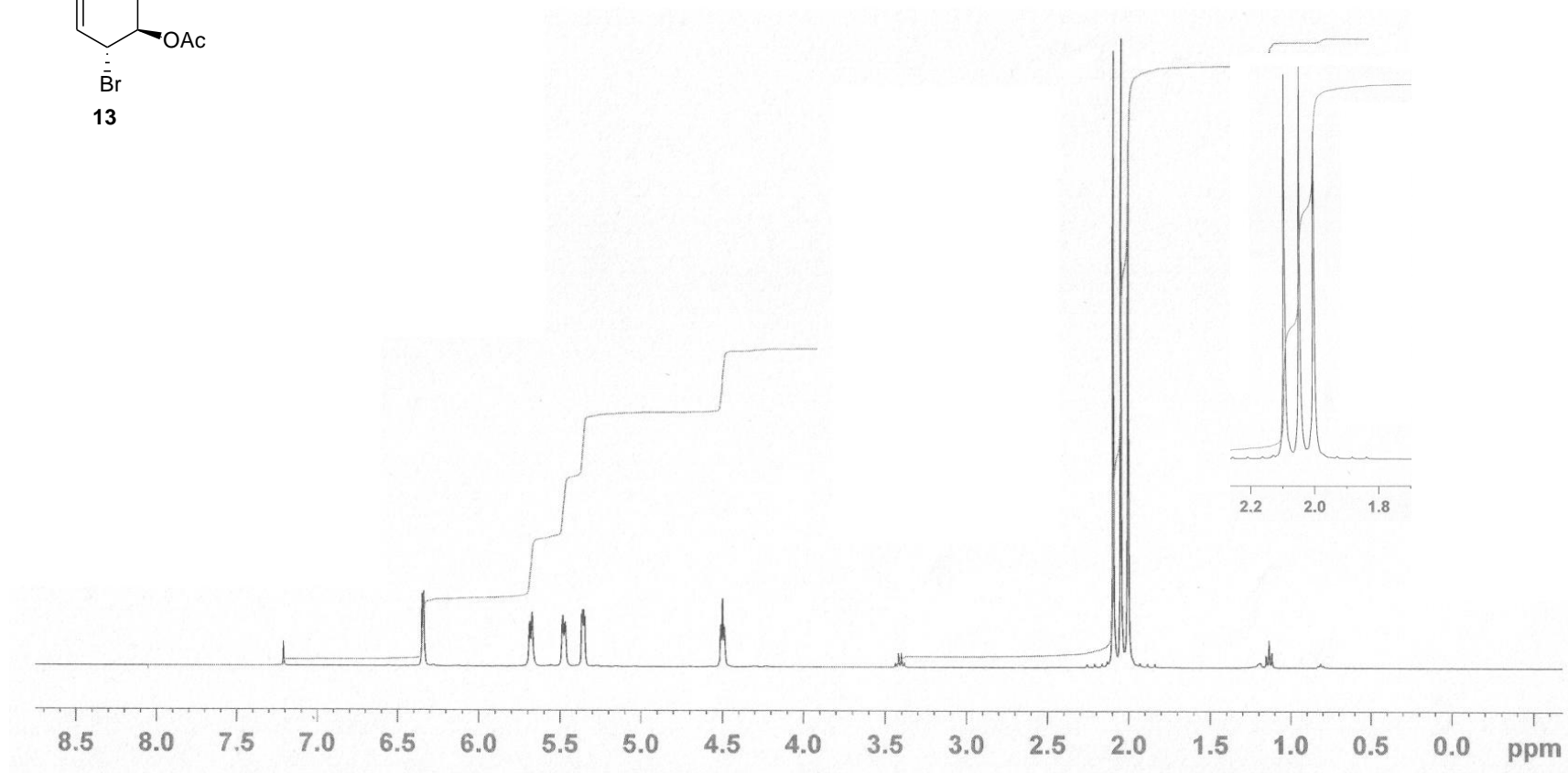
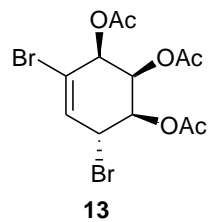
**Ek.C10.2. 4-bromo-3,6-dichlorocyclohex-4-ene-1,2-diyl diacetate (11) <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**



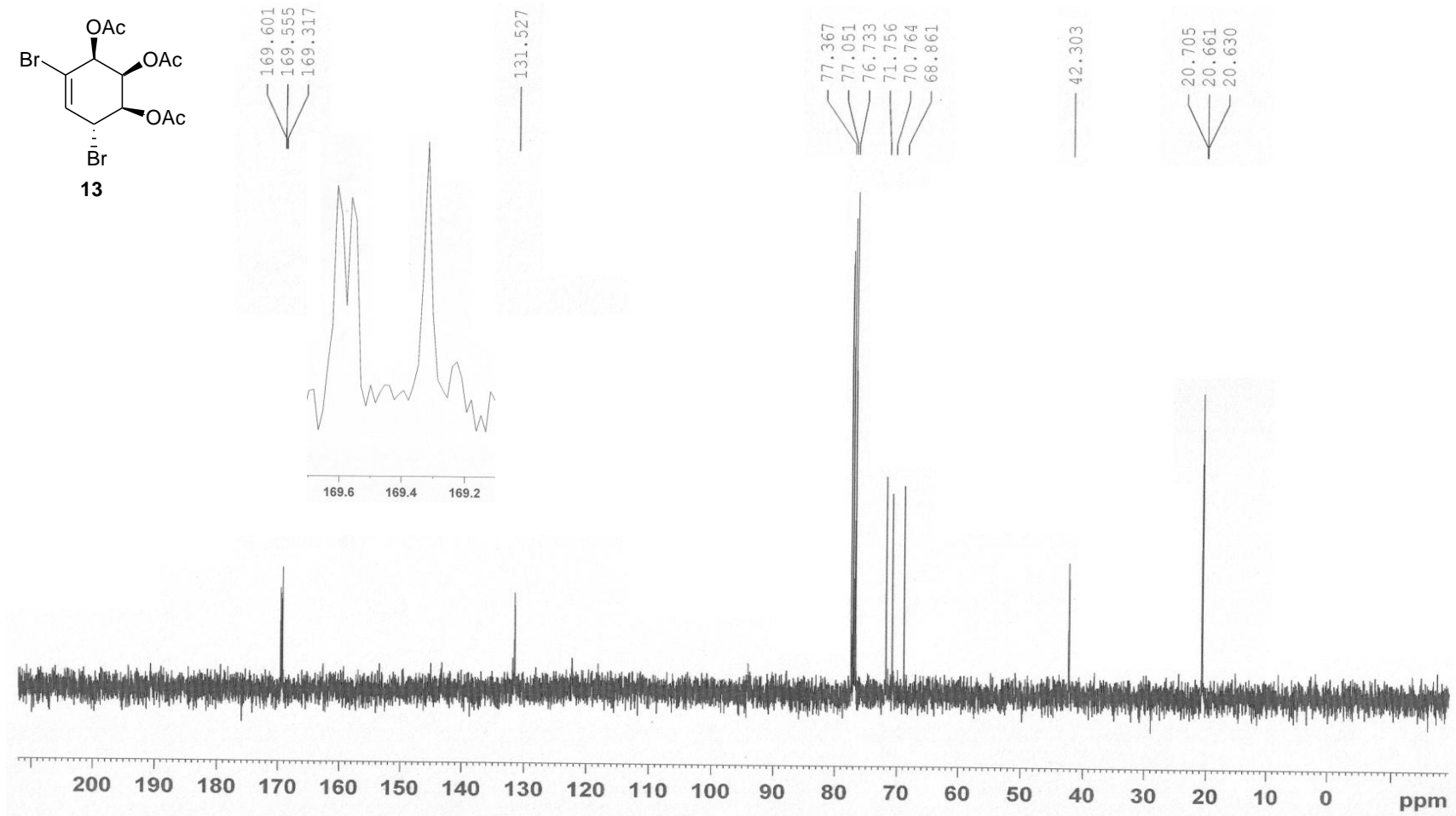
**Ek.C11.1. 4-bromo-3,6-dichlorocyclohex-4-ene-1,2-diol (12) <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



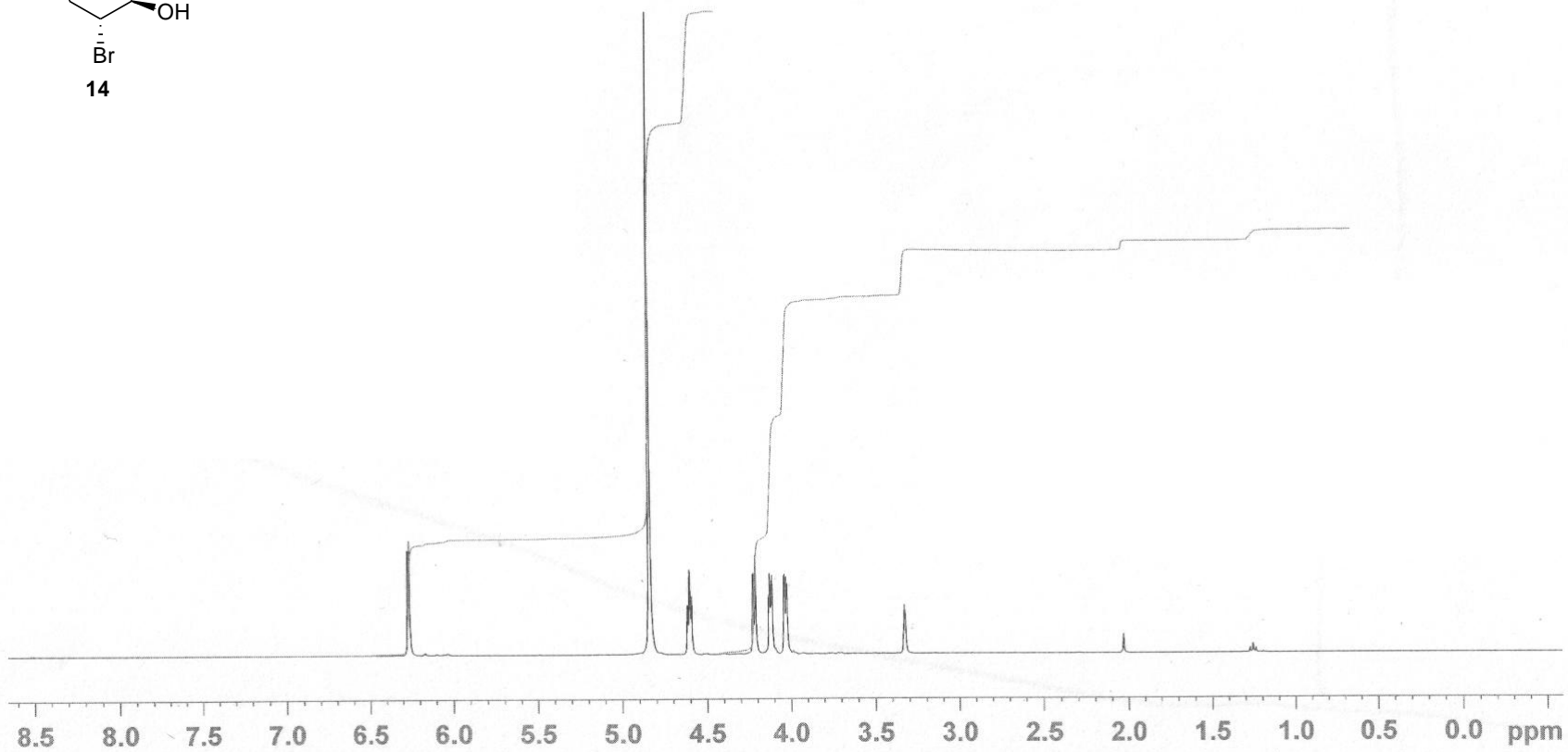
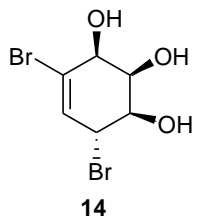
Ek.C11.2. 4-bromo-3,6-dichlorocyclohex-4-ene-1,2-diol (12)  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu



Ek.C12.1. 4,6-dibromocyclohex-4-ene-1,2,3-triyl triacetate (13)  $^1\text{H-NMR}$ .spektrumu

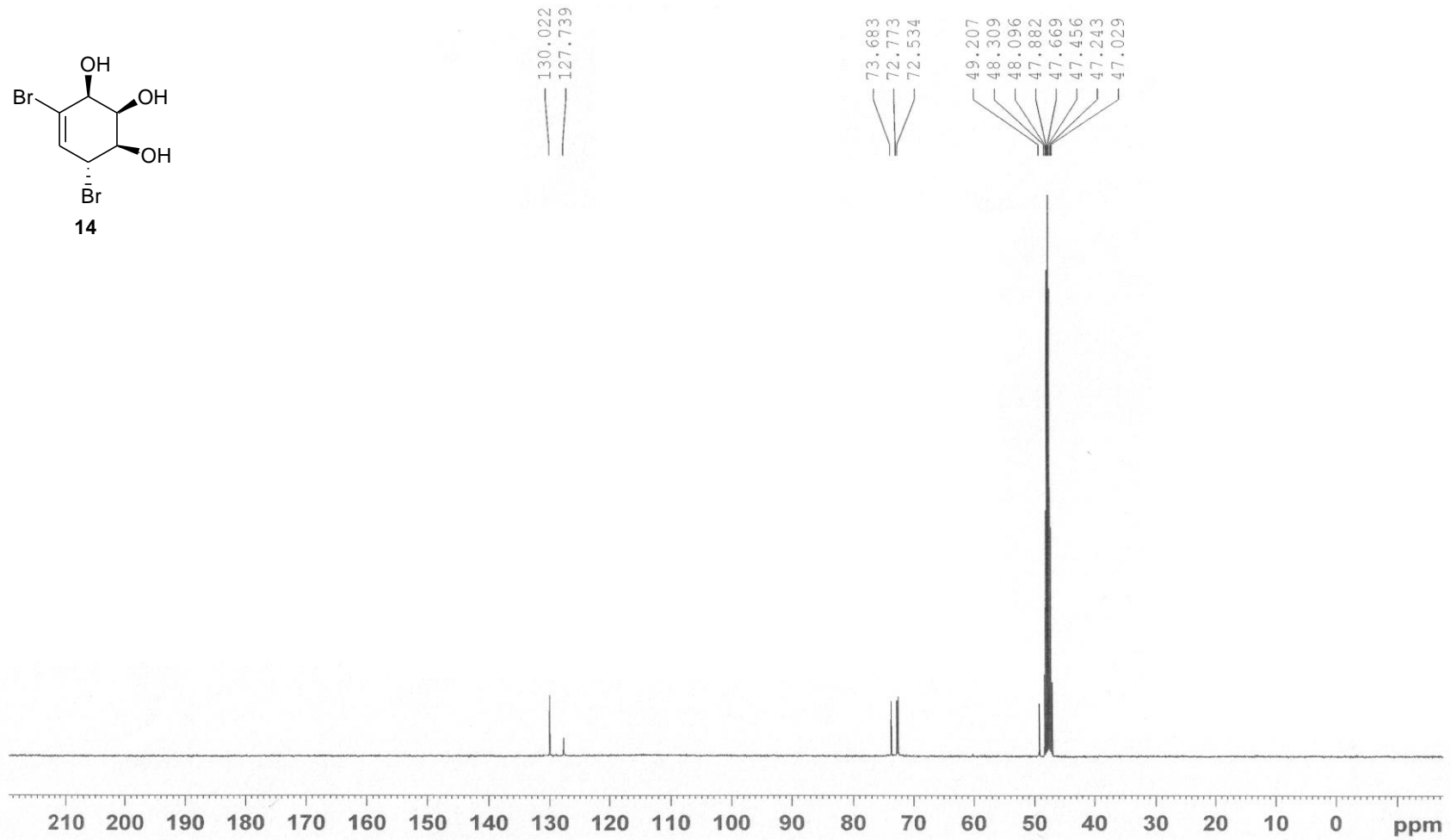
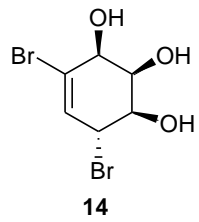


Ek.C12.2. 4,6-dibromocyclohex-4-ene-1,2,3-triyl triacetate (13)  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu

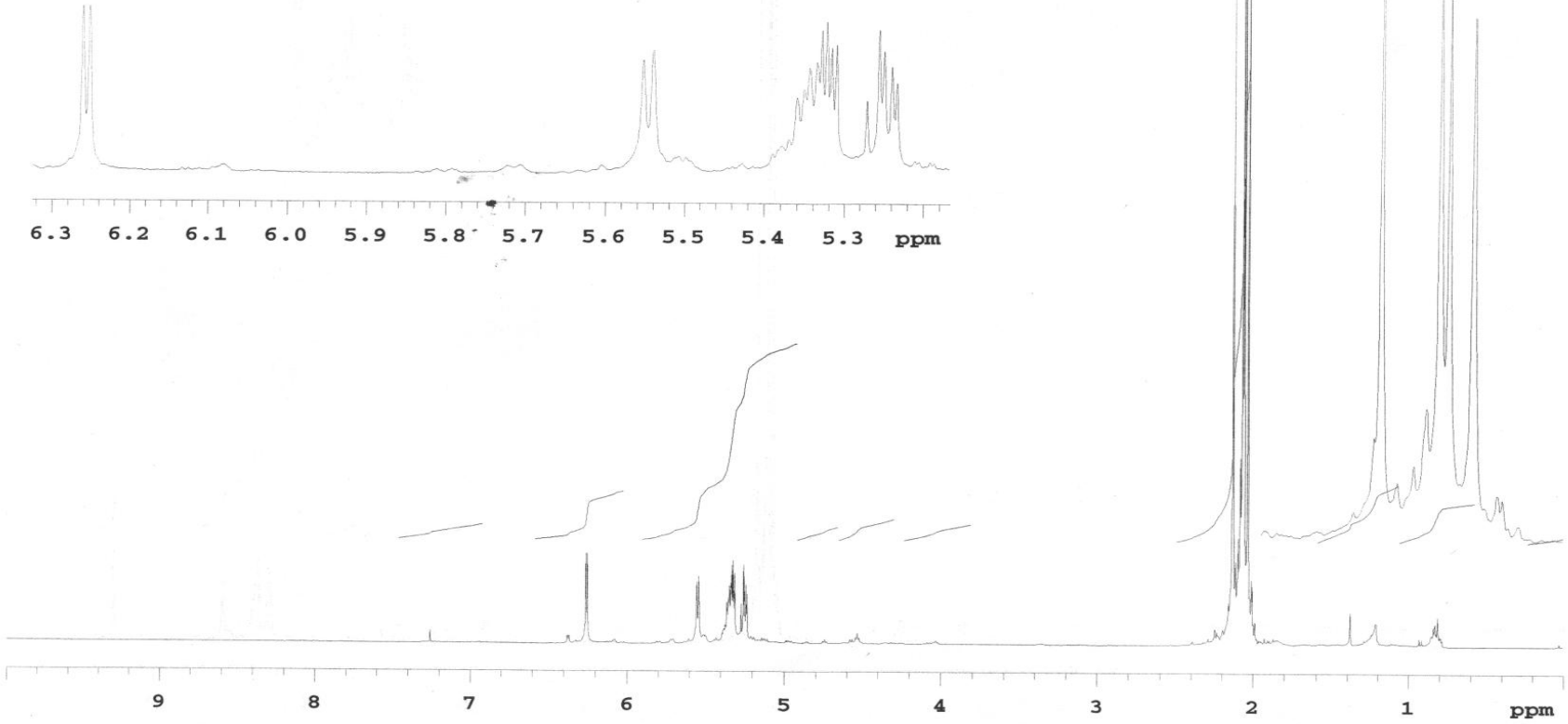
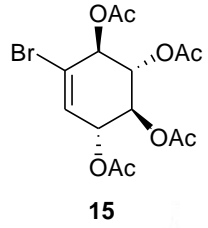


**Ek.C13.1. 4,6-dibromocyclohex-4-ene-1,2,3-triol (14) <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**

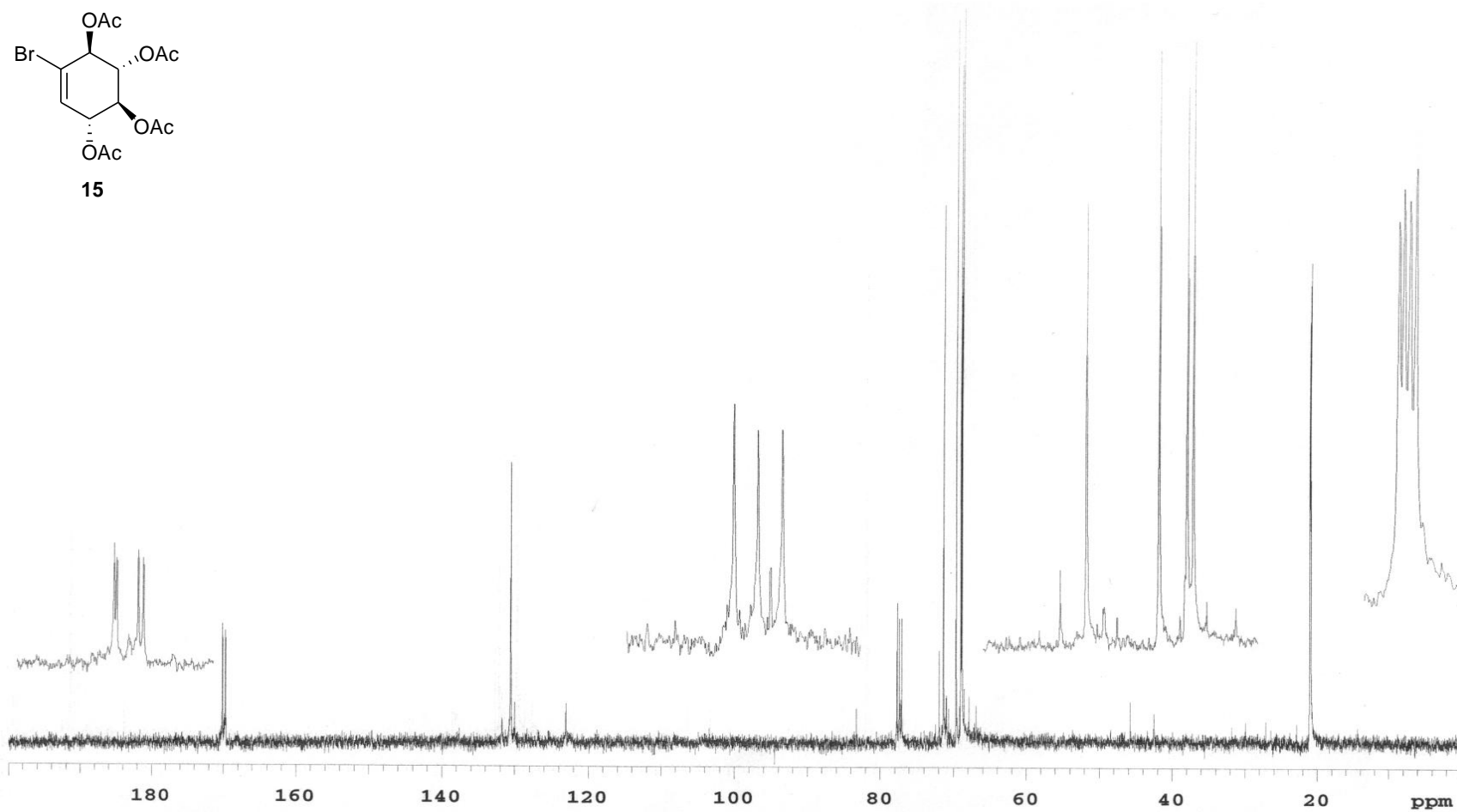
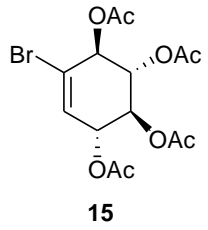




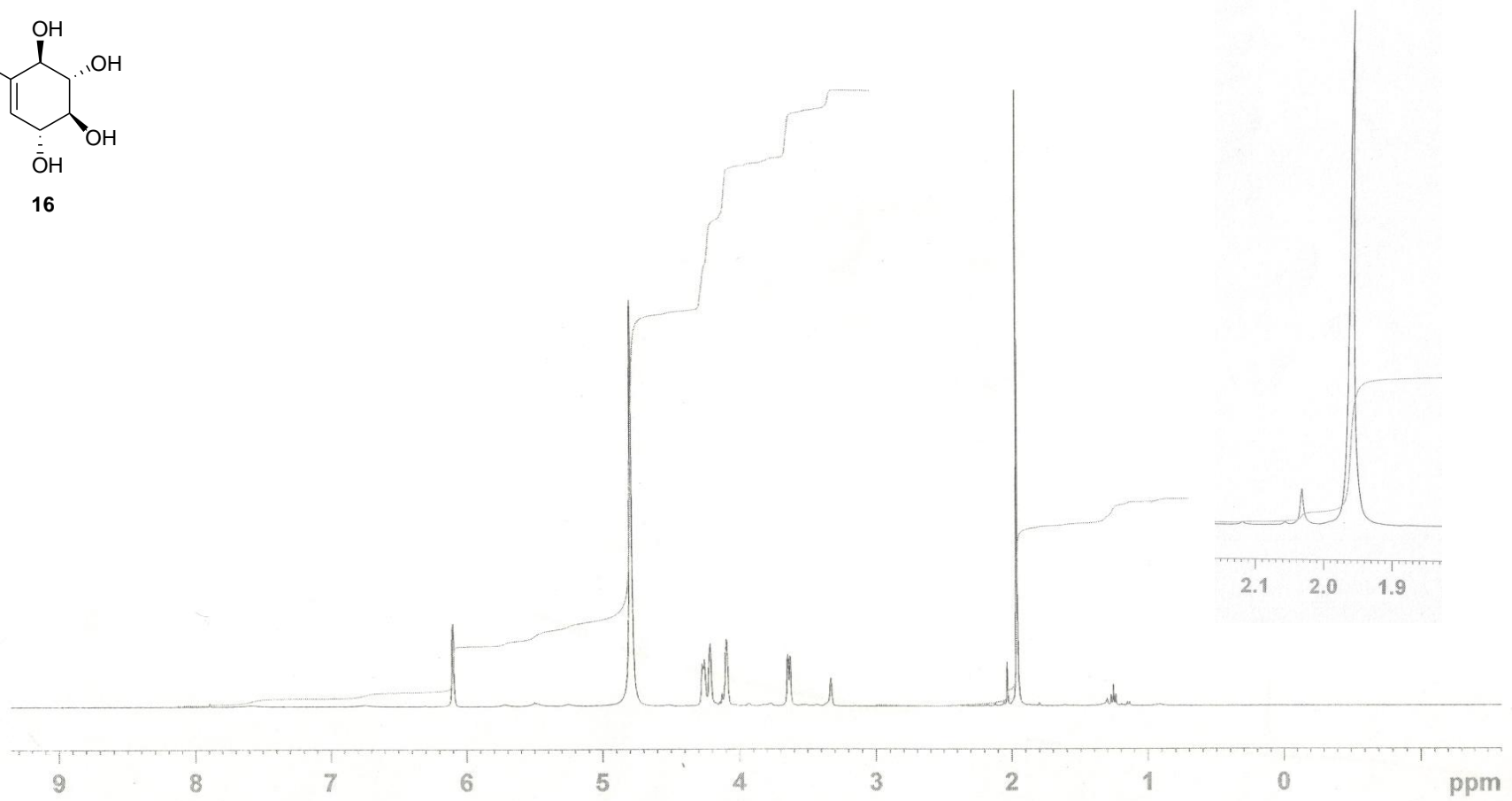
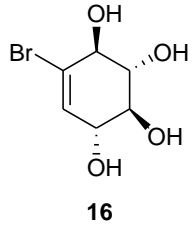
Ek.C13.2. 4,6-dibromocyclohex-4-ene-1,2,3-triol (14)  $^{13}\text{C}$ -NMR.spektrumu



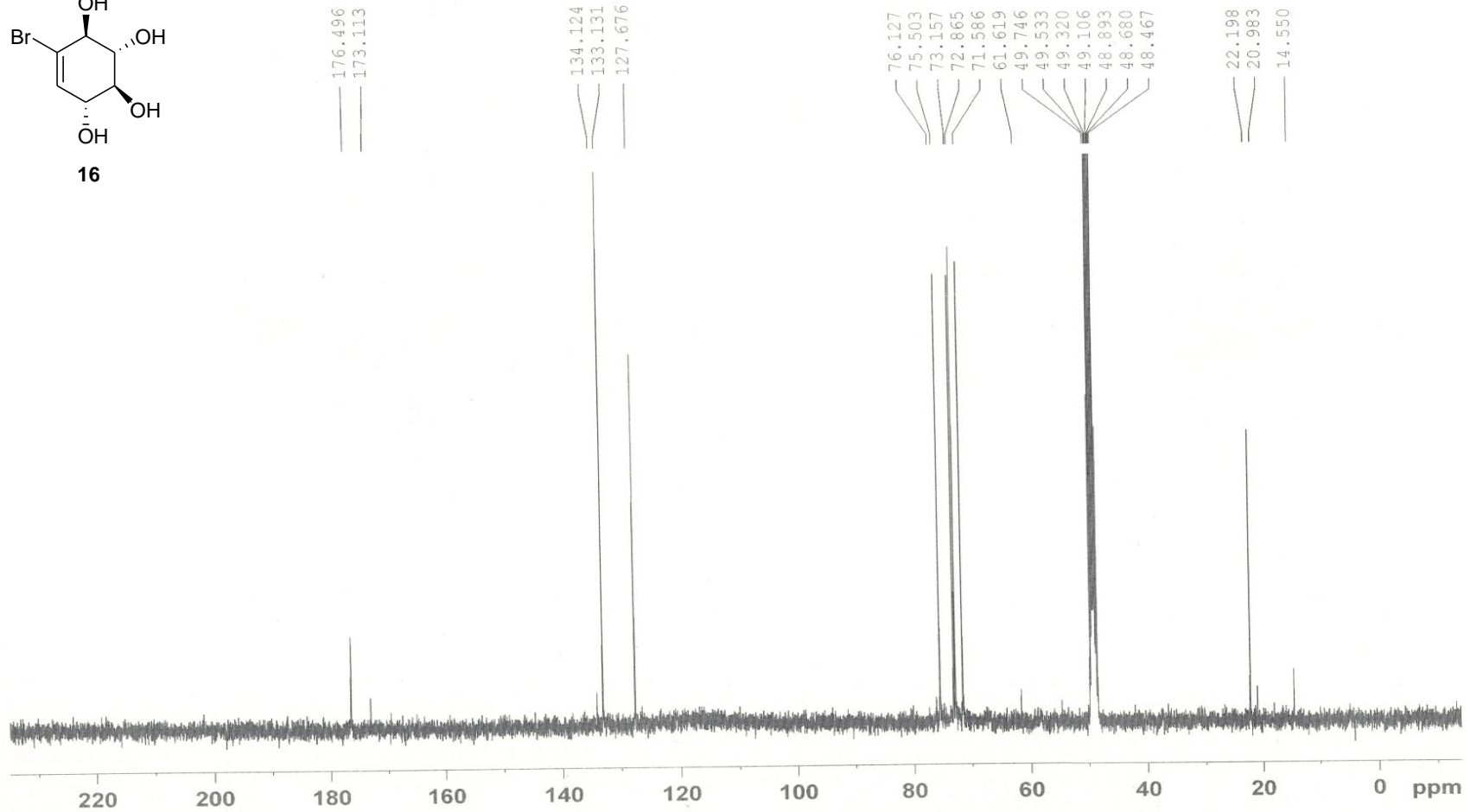
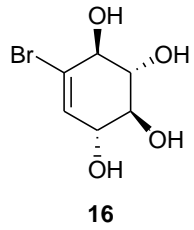
**Ek.C14.1. 5-bromocyclohex-5-ene-1,2,3,4-tetrayl tetraacetate (15) <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



**Ek.C14.2. 5-bromocyclohex-5-ene-1,2,3,4-tetrayl tetraacetate (15) <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**



**Ek.C15.1. 5-bromocyclohex-5-ene-1,2,3,4-tetraol (16) <sup>1</sup>H-NMR.spektrumu**



**Ek.C15.2. 5-bromocyclohex-5-ene-1,2,3,4-tetraol (16) <sup>13</sup>C-NMR.spektrumu**

# Synthesis of Bishomoinositols and an Entry for Construction of a Substituted 3-Oxabicyclo[3.3.1]nonane Skeleton

Arif Baran,<sup>\*,†</sup> Merve Bekarlar,<sup>‡</sup> Gökay Aydın,<sup>†</sup> Mehmet Nebiöglü,<sup>†</sup> Ertan Şahin,<sup>§</sup> and Metin Balci<sup>\*,‡</sup>

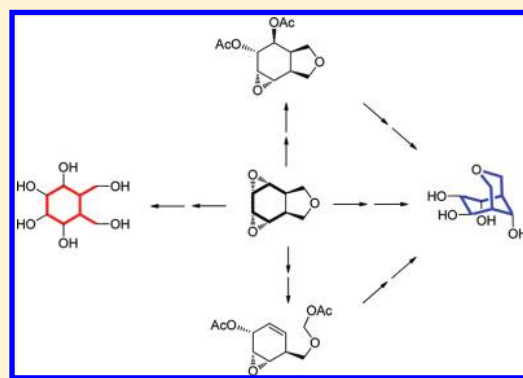
<sup>†</sup>Department of Chemistry, Sakarya University, 54100 Sakarya, Turkey

<sup>‡</sup>Department of Chemistry, Middle East Technical University, 06800 Ankara, Turkey

<sup>§</sup>Department of Chemistry, Atatürk University, 25240 Erzurum, Turkey

## S Supporting Information

**ABSTRACT:** 1,3,3a,7a-Tetrahydro-2-benzofuran was used as key compound for the synthesis of various bishomoinositol derivatives. The diene was subjected to an epoxidation reaction for further functionalization of the diene unit. The bisepoxide obtained was submitted to a ring-opening reaction with acid in the presence of water. Various bishomoinositols were synthesized. However, when the reaction was carried out in the presence of acetic anhydride, a substituted 3-oxabicyclo[3.3.1]nonane skeleton was formed. The mechanism of the formation of the products is discussed.



## INTRODUCTION

Cyclitols are sugar-like molecules. They have for the past few decades attracted interest because of their significant biological properties and diverse synthetic intermediates.<sup>1</sup> Among the cyclitols, chemists have extensively studied inositols because of their remarkable, comprehensive, and important biological functions.<sup>2</sup> The most prominent naturally occurring form is *myo*-inositol, *cis*-1,2,3,5-*trans*-4,6-cyclohexanehexol (**1**) (Figure 1),

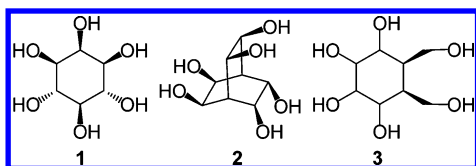


Figure 1. Representative cyclitols.

which is actively involved in cellular events and processes. In recent years, inositol phosphates in particular have been studied and new derivatives have been discovered that possess vital biological and physiological functions in cellular signaling events. Numerous synthetic approaches for inositol derivatives have been developed including the use of naturally occurring inositols,<sup>3</sup> sugars,<sup>4</sup> aromatic compounds,<sup>5</sup> chiral acids,<sup>6</sup> tetrahydrobenzoquinone,<sup>7</sup> and cyclohexene and its derivatives.<sup>8</sup> Moreover, an increasing number of reports also describe the synthesis of analogues of various inositol derivatives with novel architectures.<sup>9</sup>

Recently, we have prepared bicyclic bishomoinositol derivative **2** and other isomeric derivatives, which are locked in rigid conformations with six hydroxyl groups.<sup>10</sup> Furthermore,

we reported the synthesis of various isomeric inositol derivatives with skeleton of **3**, starting from the diene **7** (Figure 1).<sup>11</sup> Motivated by the important biological activities of inositol derivatives, we formulated a new strategy of synthesis for new bishomoinositols based on the photooxygenation of diene **7** followed by transformation of the bicyclic endoperoxide formed.

## RESULTS AND DISCUSSION

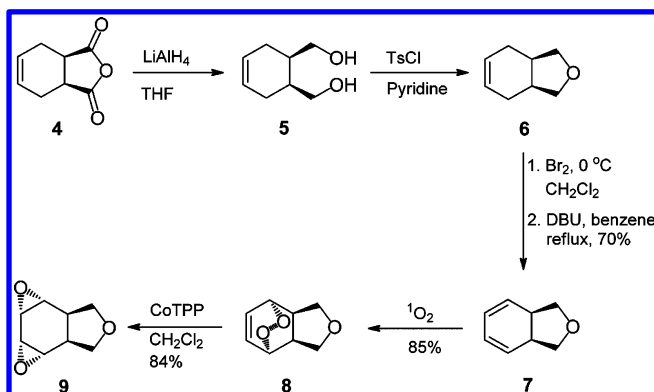
The previously known diene **7**<sup>11</sup> was prepared in five steps starting with the addition of maleic anhydride to in situ generated butadiene. The reduction of the anhydride functionality in **4** followed by tosylation of diol **5** afforded the desired tetrahydrofuran derivative **6**. Bromination of the resulting tetrahydrofuran, and 1,8-biazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) induced elimination furnished diene **7**. Addition of singlet oxygen<sup>12</sup> to the diene moiety in **7** afforded bicyclic endoperoxide **8** as the sole product (Scheme 1).

Unsaturated bicyclic endoperoxides can be conveniently converted into the corresponding diepoxides with *syn*-configuration by treatment with cobalt(II) tetraphenylporphyrin (CoTPP).<sup>12,13</sup> The reaction of the endoperoxide **8** with CoTPP at 0 °C resulted in the formation of bisepoxide **9** in 84% yield. The symmetrical structure was confirmed by the <sup>13</sup>C NMR spectrum consisting of four carbon resonances. Bisepoxide **9** was subjected to an acid-catalyzed ring-opening reaction in the presence of water (to avoid any neighboring

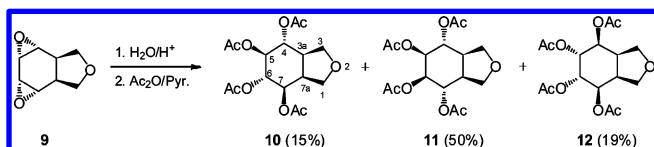
Received: December 8, 2011

Published: January 9, 2012

## Scheme 1. Preparation of Bisepoxide 9 from Anhydride 4



group participation) followed by acetylation with acetic anhydride in pyridine resulting in the formation of three separable tetraacetates 10–12 (two of them with symmetrical structures) in 15, 50, and 19% yields, respectively (Scheme 2). The spectral

Scheme 2. Reaction of Bisepoxide 9 with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Water

data of the symmetrical tetraacetates were in complete agreement with the proposed structures 11 and 12, which are formed by symmetrical *trans*-opening of the epoxide rings in 9. The <sup>13</sup>C NMR spectra of 11 and 12 having eight carbon resonances also support the proposed structures. However, we were not able to make a clear-cut differentiation between those isomers on the basis of NMR data alone. Finally, the structure 12 was further confirmed by single crystal X-ray analysis (Figure 2).

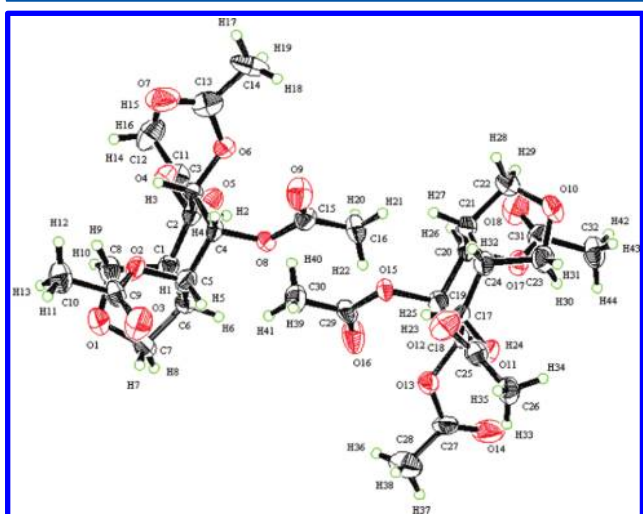


Figure 2. Crystal structures of 12.

The structure of 10 was found to be in a *trans–trans–trans* configuration based on the analysis of NMR spectroscopic data (COSY, HSQC, HMBC). The resonance signal of H-5 appears as a doublet of doublets at 5.27 ppm with coupling constants of  $J = 9.5$  and  $9.1$  Hz, which clearly supports the *trans* relation of

the protons H-5–H-4 as well as the protons H-5–H-6. The acetoxy proton H-6 also resonates as a doublet of doublets with coupling constants of  $J = 9.1$  and  $10.0$  Hz, clearly indicating the *trans* relation of the protons H-6–H-7. On the basis of these findings we assigned a *trans–trans–trans* relationship to the acetate groups in 10.

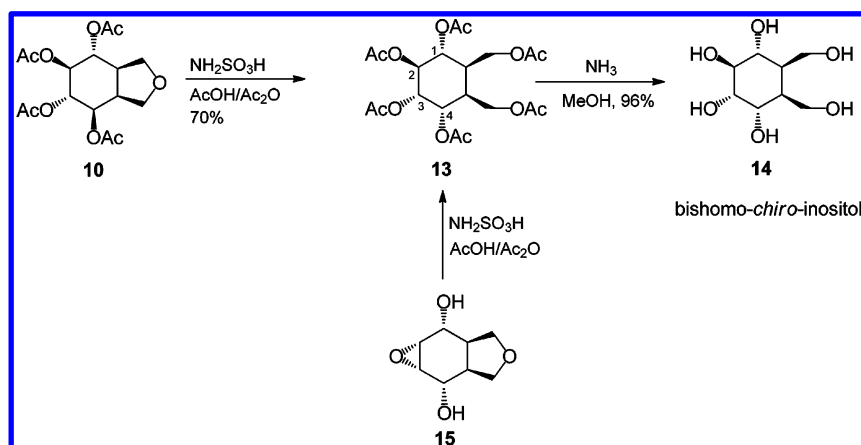
After complete structural characterization of three tetraacetates 10–12, we turned our attention to the opening of the tetrahydrofuran ring and removal of the acetate groups. Sulfamic acid<sup>14</sup> was used as an efficient catalyst in acetic anhydride to promote the acetylation reaction of the tetrahydrofuran ring. Reaction of sulfamic acid with tetraacetate 10 at reflux temperature of a mixture of acetic acid and acetic anhydride (1:1) afforded the desired hexaacetate 13, which was characterized by spectral data (Scheme 3). The structure and stereochemistry of this tetraacetate were rigorously established by inspection of NMR spectra. Furthermore, the spectral data of 13 were identical with those synthesized by ring-opening reaction of the dihydroxy epoxide 15.<sup>10</sup>

The configuration at the carbon atom C-4 in 13 compared with the configuration in 10 was inverted. The exclusive formation of 13 can be explained by neighboring group participation,<sup>15</sup> which controls the mode of the reaction. Probably, initially protonated dihydrofuran ring 16 undergoes an attack by the adjacent acetoxy group to form cyclic oxolonium ion 17, which can undergo ring-opening through attack by the acetate ion, causing ring-opening and configuration isomerization (Scheme 4). Deacetylation of tetraacetate 13 with ammonia was carried out in methanol to give the free hexol, bishomo-*chiro*-inositol 14 (Scheme 3).

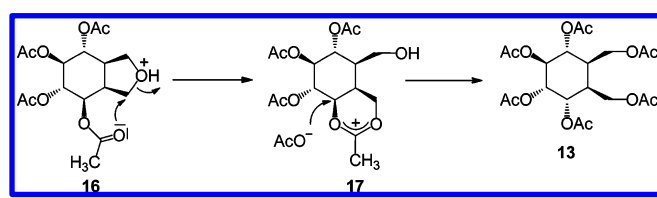
Next, the ring-opening reaction of 11 was studied. The tetraacetate 11 was treated with sulfamic acid in a mixture of acetic acid and acetic anhydride to give the hexaacetate 18 as the sole product in 74% yield. Hydrolysis of 18 with ammonia in MeOH resulted in the formation of bishomo-*muco*-inositol 19 in 92% yield (Scheme 5). Studies of the NMR spectra did not reveal any configuration change in the product. In particular, C-13 NMR of 19 showing only 4 carbon resonances clearly indicates that the original configuration of the tetraacetate 11 was preserved in the product. The geometry optimized structure of the tetraacetate 11 shows that the acetate groups attached to C-4 and C-7 carbon atoms are remote from the methylene groups and can not approach from the back of the methylene carbon atom.

Finally, the tetraacetate 12 was submitted to a sulfamic acid catalyzed ring-opening reaction in the presence of acetic anhydride. Two diastereoisomers 20 and 21 were isolated after column chromatography on silica gel (Scheme 6). The <sup>1</sup>H NMR spectral data of 21 showed that the configuration of acetate groups in 12 was not changed during the ring-opening reaction. The <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra of 21 supported the symmetrical structure in the molecule. However, the configuration at C-4 carbon atom in 20 was changed. The 20-line <sup>13</sup>C NMR spectrum clearly indicated the presence of an unsymmetrical structure. This outcome was expected. As discussed in the case of 10, the acetate group attached to C-4 carbon atom is responsible for this configuration isomerization. Hydrolysis of 20 and 21 with ammonia in methanol afforded the corresponding hexols 22 and 23 with *neo*-inositol and *allo*-inositol configuration in high yield.

We then turned our attention to the acid-catalyzed ring-opening reaction of 9 in acetic anhydride instead of water. The attempted analogous epoxide opening with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in acetic anhydride, however, resulted in the formation of a rearranged product 24 (Scheme 7). First we determined the constitution

Scheme 3. Synthesis of Bishomo-*chiro*-inositol 14

Scheme 4. Mechanism of Formation of 13



of **24** by using NMR spectroscopic data (COSY, HSQC, HMBC). The COSY spectrum of **24** showed correlation between the high field acetoxy proton H-9 resonance appearing at 4.96 ppm as a broad triplet ( $J = 2.7$  Hz) with two bridgehead protons H-1 and H-5, indicating clearly that this acetoxy proton is located between two bridgehead protons. To confirm this finding and to determine the exact configuration of the acetate groups, an X-ray diffraction study of **24** was undertaken (Figure 3). The results of this study showed that **24** is rearranged and the relations of the acetate groups attached to C-6, C-7, and C-8 carbons are *cis* and *trans*. To gain insight into the mechanism of formation of this product, we ran the reaction in the presence of lower acid concentration eventually to isolate any intermediate formed during the reaction. During the conversion of **9** to **24**, there are two successive reactions: the opening of one of the epoxide rings and the opening of the second epoxide-ring followed by migration of the alkyl group. For this purpose, the bisepoxide **9** was submitted to ring-opening reaction with a catalytic amount of  $H_2SO_4$  in the presence of acetic anhydride. After consumption of the starting material, a mixture of two compounds **26** and **27** was formed in yields of 48% and 39%, respectively. The structures of these compounds were determined unambiguously. To demonstrate the feasibility of converting these products to **24**, they were separately submitted to an acid-catalyzed reaction as applied in case of conversion of **9** to **24**. Analysis of the reaction mixture clearly indicated

that both products were converted to tetrahydropyran derivative **24** in high yields.

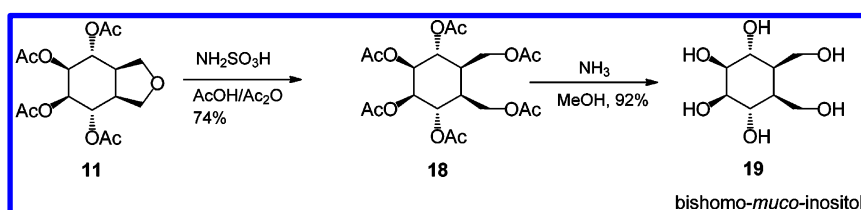
At this stage, we suggest the following mechanism for the formation of the products **26** and **27**. We assume that the acetate anion prefers first to attack the protonated epoxide ring in **28** from the back (solid arrows in Scheme 8) to form **26**. On the other hand, the acetate anion can also attack the methylene carbon atom followed by cleavage of the carbon–oxygen bond and subsequent formation of the double bond in **29** (broken arrows in Scheme 8).

For the formation of **24** from **27**, the following mechanism is suggested. Removal of the acetate group attached to the methylene carbon atom will form a primary carbocation **30** which will be stabilized by the neighboring oxygen atom. The formed oxonium ion can be attacked by double bond electrons to complete the cyclization reaction (Scheme 9). The formed carbocation will be then captured by the acetate anion from the less crowded side to furnish pyrane derivative **24**.<sup>16</sup> The fact that the reaction of **9** with acid in the presence of acetic anhydride forms the rearranged product **24** can be attributed to the weak nucleophilicity of acetic anhydride compared to water.

Attempts were made to cleave the pyran ring in **24** with sulfamic acid under drastic conditions. However, in all cases the starting material was isolated. Finally, deacetylation of **24** with ammonia gave tetrol **25** with a pyran skeleton in the molecule.

## CONCLUSION

In conclusion, the methodology detailed herein resulted in the convenient conversion of the diene **7** into various bishomoinositol derivatives. The oxygen functionalities were introduced by an epoxide-ring-opening reaction in the presence of water or acetic anhydride. This methodology opens up also an entry to the synthesis of bishomoaminoinositol derivatives. Furthermore, it has been shown in this paper that the bisepoxide **9** can be used for the construction of a bicyclic pyran skeleton. Further work to generate

Scheme 5. Synthesis of Bishomo-*muco*-inositol 19



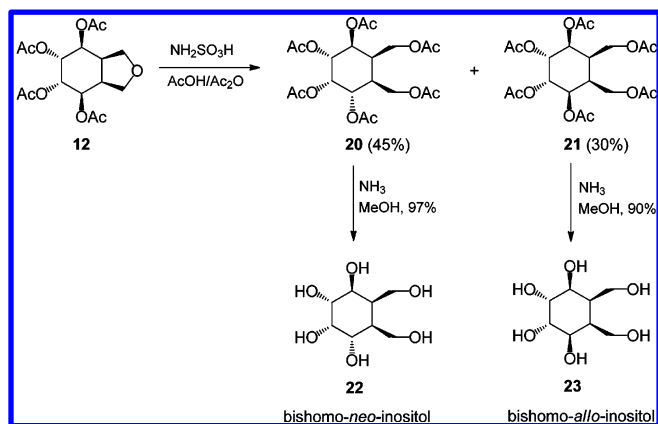
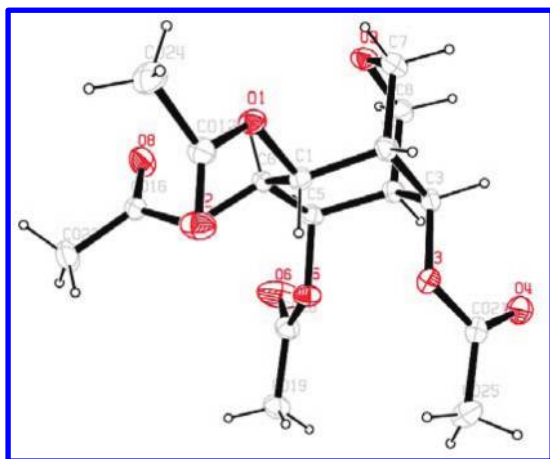
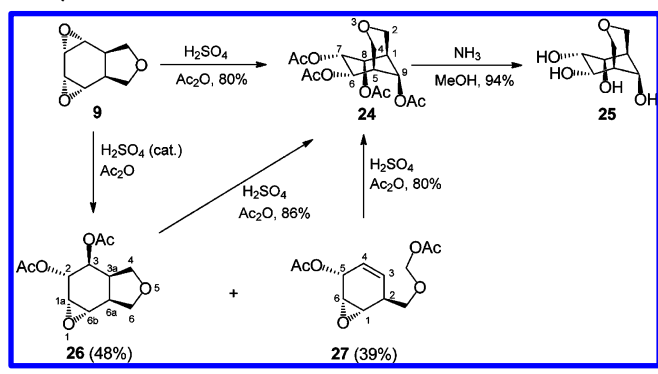
Scheme 6. Synthesis of Bishomo-*neo*-inositol 22 and Bishomo-*allo*-inositol 23Scheme 7. Reaction of Bisepoxide 9 with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Acetic Anhydride

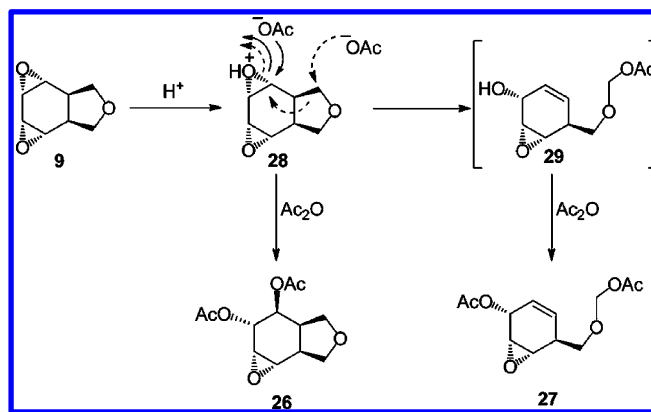
Figure 3. Crystal structures of 24.

a pyran skeleton with various substituents is currently under investigation by our group.

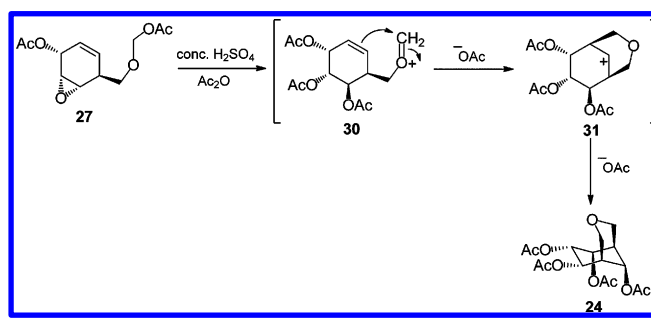
## EXPERIMENTAL SECTION

**rel-(1aR,1bS,2aS,2bS,5aR,5bR)-Octahydrobis(oxireno)[2,3-e:2',3'-glisobenzofuran (9).** To a magnetically stirred solution of bicyclic endoperoxide 8 (2.0 g, 13 mmol) in 40 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added a solution of cobalt *meso*-tetraphenylporphyrin (60 mg) in 10 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at 0 °C. After complete addition (10 min), the mixture was stirred for 2 h at room temperature. Removal of solvent and chromatography of the residue on 50 g of silica gel eluting with

Scheme 8. Mechanism of Formation of 26 and 27



Scheme 9. Mechanism of Formation of 24 from 27



hexane/EtOAc (2:3) gave diepoxide 9 (1.68 g, 84%), which was crystallized from chloroform: colorless crystals; mp 73–75 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.91 (br t, A-part of AB-system, J = 7.6 Hz, 2H), 3.62 (dd, B-part of AB-system, J = 8.4 and 4.5 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 2.87 (br d, J = 1.3 Hz, 2H), 2.64–2.58 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 71.0, 50.4, 47.6, 36.8; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3003, 2956, 2879, 1423, 1365, 1267, 1195, 1070.49, 1049, 1033, 952, 929, 894. Anal. Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>: C, 62.33; H, 6.54. Found: C, 62.36; H, 6.65.

**Reaction of Bisepoxide with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Water.** To a slurry of bisepoxide 9 (4.0 g, 26.0 mmol) in 20 mL of water was added H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h. For neutralization of acid NaHCO<sub>3</sub> (8.0 g) was added. After evaporation of water, the residue was treated with MeOH and the solid was filtered. MeOH was evaporated, and the residue, without any purification, was treated with pyridine (7 mL) and Ac<sub>2</sub>O (10 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h. EtOAc (300 mL) was added to the mixture and stirred for 5 min, then aqueous ice-cooled HCl (30 mL 5–7%) was added, and the mixture was stirred for a while at room temperature. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (3 × 100 mL) and water (3 × 200 mL), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated to give 9.0 g of a mixture of isomeric tetraacetates 10–12. The mixture of isomers was chromatographed on a silica gel column (150 g) eluting with EtOAc/hexane (1:3). Three compounds were isolated in the following order:

**rel-(3aR,4R,5S,6S,7R,7aS)-Octahydroisobenzofuran-4,5,6,7-tetraol tetraacetate (10):** 1.39 g, 15% as colorless crystals from hexane/EtOAc (1:4); mp 133–135 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.27 (dd, A-part of AB-system, J<sub>45</sub> = 9.5 Hz, J<sub>56</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-5), 5.22 (dd, B-part of AB-system, J<sub>45</sub> = 9.5 Hz, J<sub>43a</sub> = 6.3 Hz, 1H, H-4), 5.12 (t, J<sub>77a</sub> = J<sub>76</sub> = 10.0 Hz, 1H, H-7), 5.4 (dd, J<sub>67</sub> = 10.0 Hz, J<sub>56</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-6) 3.83 (d, J<sub>33'</sub> = 9.7 Hz, 2H, H-3, H-3') 3.75 (d, A part of AB system, J<sub>11'</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-1), 3.69 (dd, B part of AB system, J<sub>17a</sub> = 4.4 Hz, J<sub>11'</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-1'), 2.98 (tt, J = 9.5 and 6.3 Hz, 1H, H-3a), 2.35 (ddd, J = 10.0, 6.3, and 4.5 Hz, 1H, H-7a), 1.97 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.9, 169.8, 169.7, 169.6, 72.8, 71.1, 70.93, 70.3, 70.0, 67.4, 42.2, 40.5, 20.70, 20.68, 20.57, 20.53; IR (ATR) 2944, 2918, 2882,

1745, 1734, 1456, 1367, 1265, 1215, 1114, 1053, 1033, 975, 940, 923, 894. Anal. Calcd for  $C_{16}H_{22}O_9$ : C, 53.63; H, 6.19. Found: C, 53.50; H, 5.94.

$^1H$  NMR (400 MHz, benzene- $d_6$ )  $\delta$  5.49 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-5), 5.33 (t,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H-7), 5.25 (dd,  $J = 9.3$  and 6.6 Hz, H-4), 5.22 (t,  $J = 9.3$  Hz, H-6), 3.72 (dd,  $J = 8.7$  and 1.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.61–3.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.31 (dd,  $J = 8.7$  and 4.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.42 (tt,  $J = 9.76$  and 6.6 Hz, H-3a), 1.89–1.63 (m, 1H, H-7a), 1.67 (s, CH<sub>3</sub>), 1.66 (s, CH<sub>3</sub>), 1.62 (s, CH<sub>3</sub>), 1.51 (s, CH<sub>3</sub>).

**rel-(3aR,4R,5S,6R,7S,7aS)-Octahydroisobenzofuran-4,5,6,7-tetraol tetraacetate (11)**: (4.65 g, 50%) colorless crystals from hexane/EtOAc; mp 120–122 °C;  $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.33–5.22 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-7), 3.92–3.88 (m, 4H, H-1, H-3), 2.62–2.57 (m, 2H, H-3a, H-7a), 2.10 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>);  $^{13}C$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.0, 169.9, 70.2, 69.6, 68.1, 42.9, 21.2, 21.0; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3002, 2890, 1739, 1367, 1251, 1213, 1060, 1041, 1028, 933, 906. Anal. Calcd for  $C_{16}H_{22}O_9$ : C, 53.63; H, 6.19. Found: C, 53.58; H, 6.31.

**rel-(3aR,4S,5R,6S,7R,7aS)-Octahydroisobenzofuran-4,5,6,7-tetraol tetraacetate (12)**: colorless crystals (1.77 g, 19%) from hexane/EtOAc; mp 115–116 °C;  $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.40 (br s, 4H, H-4, H-5, H-6, H-7), 3.89 (d,  $J = 6.4$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.94 (br s, 2H, H-3a, H-7a), 2.11 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>);  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  170.3, 170.0, 69.5, 69.2, 68.7, 40.1, 21.2, 21.0; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3000, 2955, 1745, 1732, 1369, 1255, 1222, 1213, 1093, 1074, 1031, 885. Anal. Calcd for  $C_{16}H_{22}O_9$ : C, 53.63; H, 6.19. Found: C, 53.59; H, 6.37.

**General Procedure for Ring-Opening of Tetrahydrofuran Derivatives (10–12)**. To a stirred solution of 1.0 g (2.80 mmol) of tetraacetate in Ac<sub>2</sub>O/AcOH (10 mL 1:1) was added sulfamic acid (40 mg) at room temperature, followed by heating at reflux temperature for 24 h. After the mixture was cooled to room temperature, HCl was added (50 mL, 5%) and extracted with ethyl acetate (300 mL). The organic phase was washed with water (2 × 100 mL) and saturated NaHCO<sub>3</sub> (2 × 50 mL) and dried (MgSO<sub>4</sub>). After removal of the solvent under reduced pressure the residue was crystallized from EtOAc/*n*-hexane (1:4) to give the corresponding hexaacetate.

**rel-(1R,2S,3S,4S,5S,6R)-5,6-Bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol Tetraacetate (13)**. Tetraacetate 10 (1.0 g, 2.79 mmol) was reacted with sulfamic acid as described above to give hexaacetate 13 as colorless crystals (0.90 g, 70%): mp 105–107 °C;  $^1H$  NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.47 (t,  $J_{34} = J_{34} = 3.2$  Hz, 1H, H-4), 5.38 (dd, A part of AB system,  $J_{12} = 9.4$ ,  $J_{23} = 10.1$  Hz, 1H, H-2), 5.29 (dd, B part of AB system,  $J_{16} = 11.4$  Hz,  $J_{12} = 9.4$  Hz, 1H, H-1) 5.18 (dd,  $J_{23} = 10.1$  Hz,  $J_{34} = 3.2$  Hz, 1H, H-3), 4.29–4.22 (m, 3H), 3.98 (dd, 1H,  $J = 11.8$  and 4.1 Hz, 1H), 2.66–2.56 (m, 1H, H-6), 2.47–2.36 (m, 1H, H-7), 2.14 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.7, 170.6, 170.4, 170.2, 170.1, 170.0, 71.8, 70.3, 70.0, 69.8, 61.7, 61.4, 39.6, 37.0, 21.2, 21.1, 21.0, 20.9, 20.9; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2964, 1747, 1433, 1369, 1230, 1040, 952. Anal. Calcd for  $C_{20}H_{28}O_{12}$ : C, 52.17; H, 6.13. Found: C, 51.84; H, 6.09.

**General Procedure for Hydrolysis of Hexaacetates 10–12. Synthesis of Bishomoinositols**. Hexaacetate (1.0 mmol) was dissolved in 60 mL of absolute methanol. While dry NH<sub>3</sub>(g) was passed through solution, the mixture was stirred for 5 h at room temperature. Evaporation of the solvent and formed acetamide gave hexol.

**rel-(1R,2S,3S,4S,5S,6R)-5,6-Bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol (14)**. Hexaacetate 13 (1.0 g, 2.17 mmol) was hydrolyzed as described above to give hexol 14: 0.43 g, 96%, colorless viscous oil;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  4.55 (bs, 1H), 4.43 (bs, 2H), 4.34 (bs, 1H), 4.27 (bs, 2H), 3.88 (bs, 1H), 3.70–3.67 (m, 1H), 3.53–3.50 (m, 1H), 3.46–3.43 (m, 1H), 3.37 (bs, 1H), 3.30 (bd,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.27–3.17 (m, 2H), 2.01–1.94 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  75.4, 71.9, 72.4, 70.2, 60.9, 58.6, 43.2, 40.1; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3400, 2931, 2904, 1447, 1382, 1343, 1324, 1256, 1239, 1214, 1196, 1150, 1134, 1110. Anal. Calcd for  $C_8H_{16}O_6$ : C, 46.15; H, 7.75. Found: C, 46.52; H, 7.49.

**rel-(1R,2S,3R,4S,5S,6R)-5,6-Bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol Tetraacetate (18)**. Tetraacetate 11 (0.5 g, 1.40 mmol) was hydrolyzed with sulfamic acid as described above: colorless crystals

(0.47 g, 74%) from EtOAc/*n*-hexane (1:4); mp 117–119 °C;  $^1H$ -NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.30 (br s, 4H, H-1, H-2, H-3, H-4); 4.35 (dd, A part of AB System,  $J = 11.2$  and 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.17 (dd, B part of AB System,  $J = 11.2$  and 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.57–2.53 (m, 2H, H-5, H-6), 2.09 (s, 2 × CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 2 × CH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 2 × CH<sub>3</sub>);  $^{13}C$  NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 170.8, 169.8, 169.7, 70.3, 68.0, 61.7, 38.8, 21.1, 21.0, 20.9 ppm; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1735, 1435, 1367, 1219, 1205, 1180, 1105, 1082, 1031, 989, 945. Anal. Calcd for  $C_{20}H_{28}O_{12}$ : C, 52.17; H, 6.13. Found: C, 52.19; H, 6.25.

**rel-(1R,2S,3R,4S,5S,6R)-5,6-Bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol (19)**. The hexaacetate 18 (1.0 g, 2.17 mmol) was hydrolyzed with NH<sub>3</sub>(g) as described above to give hexol 19 (0.41 g, 92%) as a colorless viscous oil:  $^1H$  NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.88 (bs, 6H, OH), 3.89–3.83 (m, 4H, CH), 3.79–3.73 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.18–2.13 (m, 2H, CH);  $^{13}C$  NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  73.3, 71.6, 61.2, 43.2; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3294, 2922, 1402, 1039, 999, 769, 632. Anal. Calcd for  $C_8H_{16}O_6$ : C, 46.15; H, 7.75. Found: C, 46.01, H, 7.78.

**Reaction of Tetraacetate 12 with Sulfamic Acid**. Tetraacetate 12 (1.0 g, 2.8 mmol) was hydrolyzed with sulfamic acid as described above. The mixture was separated by silica gel chromatography eluting with EtOAc/hexane (1:3). The first fraction was the hexaacetate 20. The second fraction was identified as the symmetrical hexaacetate 21.

**rel-(1S,2R,3S,4S,5S,6R)-5,6-Bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol tetraacetate (20)**: 0.58 g (45%); colorless crystals from EtOAc/*n*-hexane (1:2); mp 153–155 °C;  $^1H$  NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.58 (br s, 1H, CH), 5.37 (dd, A part of AB system,  $J = 10.8$ , 3.2 Hz, 1H, CH), 5.36–5.30 (m, 1H, CH), 5.31 (dd, B part of AB system,  $J = 10.6$ , 5.3 Hz, 1H, CH), 4.31 (dd, 1H, A part of AB system,  $J = 12.0$ , 2.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.21 (dd, B part of AB system,  $J = 12.0$ , 3.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.15 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.72–2.64 (m, 2H, CH), 2.16 (s, CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, CH<sub>3</sub>), 2.04 (s, CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, CH<sub>3</sub>), 2.01 (s, CH<sub>3</sub>);  $^{13}C$  NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.7, 170.5, 170.4, 170.2, 169.9, 169.8, 69.9, 69.5, 68.3, 67.5, 61.9, 59.6, 36.6, 36.0, 21.3, 21.1, 21.0, 20.9, 20.86 (2C); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2938, 2870, 1740, 1443, 1368, 1243, 1108, 1066, 965. Anal. Calcd for  $C_{20}H_{28}O_{12}$ : C, 52.17; H, 6.13. Found: C, 52.08, H, 6.23.

**rel-(1R,2S,3R,4S,5R,6S)-5,6-Bis(acetoxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol tetraacetate (21)**: 0.39 g (30%); colorless crystals from EtOAc/*n*-hexane (1:2); mp 106–109 °C; NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.30 (br d, 2H,  $J = 6.8$  Hz, 2H, CH), 5.15 (bs, 2H, CH), 4.24 (bs, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.66 (bs, 2H, CH), 2.11 (s, 2 × CH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 2 × CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 2 × CH<sub>3</sub>);  $^{13}C$  NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.7, 169.8, 169.7, 69.5, 67.6, 61.4, 37.3, 21.1, 21.1, 21.0; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1732, 1367, 1230, 1209, 1188, 1064, 1043, 1024, 904. Anal. Calcd for  $C_{20}H_{28}O_{12}$ : C, 52.17; H, 6.13. Found: C, 52.36, H, 6.27.

**rel-(1S,2R,3S,4S,5S,6R)-5,6-Bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol (22)**. Hexaacetate 20 (0.8 g, 1.74 mmol) was hydrolyzed with NH<sub>3</sub>(g) as described above to give hexol 22 (0.35 g, 97%) as a colorless viscous oil:  $^1H$  NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  4.7 (bs, 6H, OH), 3.99 (bd,  $J = 2.2$  Hz, 1H, CH), 3.94–3.91 (m, 1H, CH), 3.88–3.65 (m, 8H, CH and CH<sub>2</sub>), 2.32–2.24 (m, 1H, CH), 2.18–2.10 (m, 1H, CH);  $^{13}C$  NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O at 60 °C)  $\delta$  70.6, 68.7 (2C), 60.9, 57.0 (2C), 40.8 (2C); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3342, 1661, 1397, 1032, 845. Anal. Calcd for  $C_8H_{16}O_6$ : C, 46.15; H, 7.75. Found: C, 45.87; H, 7.53.

**rel-(1R,2S,3R,4S,5R,6S)-5,6-Bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol (23)**. Hexaacetate 21 (0.6 g, 1.30 mmol) was hydrolyzed with NH<sub>3</sub>(g) as described above to give hexol 23 (0.24 g, 90%) as a colorless viscous oil:  $^1H$  NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.89 (bs, 6H, OH), 3.95–3.62 (m, 8H, CH and CH<sub>2</sub>), 2.27 (bs, 2H, CH);  $^{13}C$  NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD at 80 °C)  $\delta$  70.9, 69.9, 58.2, 40.2. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3332, 2926, 1450, 1402, 1039, 999, 769, 632. Anal. Calcd for  $C_8H_{16}O_6$ : C, 46.15; H, 7.75. Found: C, 45.82; H, 7.37.

**Ring-Opening Reaction of the Biseopoxide 9 with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Acetic Anhydride 9**. To a stirred solution of biseopoxide 9 (4.0 g, 26.0 mmol) in 10 mL of acetic anhydride was added dropwise H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.5 mL) and then the mixture was stirred for 12 h at room temperature. After completion of the reaction, dichloromethane (500 mL) was added. The resulting solution was extracted first with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution then with water and dried over MgSO<sub>4</sub>. Solvent was evaporated and the residue was chromatographed on a silica gel

column (70 g) eluting with hexane/EtOAc (4:1). The rearranged product **24** was isolated (7.43 g, 80%). Crystallization from hexane/EtOAc (1:4) gave *rel*-(1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*,9*S*)-3-oxabicyclo[3.3.1]nonane-6,7,8,9-tetraol tetraacetate **24** as colorless crystals, mp 164–166 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.72 (dd, *J*<sub>78</sub> = 10.3 Hz, *J*<sub>76</sub> = 5.4 Hz, 1H, H-7), 5.56 (dd, *J*<sub>87</sub> = 10.3 Hz, *J*<sub>81</sub> = 4.6 Hz, 1H, H-8), 5.50 (ddd, *J*<sub>67</sub> = 5.4 Hz, *J*<sub>65</sub> = 2.3 Hz, *J*<sub>69</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-6), 4.96 (bt, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-9), 4.14 (bd, A-part of AB system, *J*<sub>22'</sub> = 11.4 Hz, 1H, H-2), 3.94 (d, A-part of AB system, *J*<sub>44'</sub> = 12.1 Hz, 1H, H-4), 3.62 (dd, B-part of AB system, *J*<sub>44'</sub> = 12.1 Hz, *J*<sub>4'5</sub> = 2.2 Hz, 1H, H-4'), 3.54 (d, B-part of AB system, *J*<sub>22'</sub> = 11.4 Hz, 1H, H-2'), 2.43 (m, 1H, H-5), 2.29 (m, 1H, H-1), 2.08 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.92 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.2, 170.1, 169.9, 169.87, 72.8, 71.6, 70.0, 69.5, 68.4, 66.5, 39.6, 38.7, 21.2, 21.0, 20.9, 20.7; IR (ATR) 2978, 2856, 1735, 1369, 1216, 1171, 1132, 1114, 1035, 975, 948, 909, 862. Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>: C, 53.63; H, 6.19. Found: C, 53.80; H, 6.43.

**rel**-(1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*,9*S*)-3-Oxabicyclo[3.3.1]nonane-6,7,8,9-tetraol (**25**). Tetraacetate **24** (100 mg, 0.28 mmol) was dissolved in 10 mL of methanol. The solution was stirred at room temperature for 24 h while passing NH<sub>3(g)</sub> through the solution. After evaporation of the solvent and the removal of the acetamide which was formed during the reaction, tetrol **25** was obtained as colorless oil (499 mg, 94%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.95 (bs, 4H, OH), 4.27–4.15 (m, 5H, H-2, H-6, H-7, H-8, H-9), 3.86 (d, A-part of AB system, *J*<sub>44'</sub> = 11.8 Hz, 1H, H-4) 3.63 (dd, B-part of AB system, *J*<sub>44'</sub> = 11.8 Hz, *J*<sub>4'5</sub> = 2.2 Hz, 1H, H-4), 3.49 (bd, B-part of AB system, *J*<sub>22'</sub> = 11.6 Hz, 1H, H-2'), 2.29 (bs, 1H, H-5), 2.16 (bs, 1H, H-1); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 76.6, 74.8, 74.0, 70.6, 69.6, 66.9, 46.5, 43.2; IR (ATR) 3264, 3356, 2921, 2856, 1659, 1394, 1259, 1142, 1127, 1101, 1059, 970. Anal. Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>: C, 50.52; H, 7.42. Found: C, 50.14; H, 7.34.

**Ring-Opening Reaction of the Bisepoxide 9 in Acetic Anhydride with Catalytic Amount of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>**. To a stirred solution of bisepoxide **9** (2.0 g, 13 mmol) in 10 mL of acetic anhydride was added 4–5 drops of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and then the mixture was stirred for 12 h at room temperature. The reaction mixture was worked up as described above. The residue was chromatographed on a silica gel column eluting with hexane/EtOAc (3:1). The first fraction was the rearranged product **27** (1.39 g, 39%). The second fraction was identified as the epoxide ring-opening product **26** (1.60 g, 48%).

**rel**-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-5-Acetoxy-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl)methoxy)methyl acetate (**27**): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.57 (dt, *J*<sub>56</sub> = 4.5 Hz, *J*<sub>54</sub> = *J*<sub>53</sub> = 2.1 Hz, 1H, H-5), 5.53 (ddt, A-part of AB-system, *J*<sub>34</sub> = 10.4 Hz, *J*<sub>31</sub> = *J*<sub>35</sub> = 2.1 Hz, and *J*<sub>32</sub> = 4.7 Hz, 1H, H-3), 5.46 (ddt, *J*<sub>43</sub> = 10.4 Hz, *J*<sub>45</sub> = 2.1 Hz, and *J*<sub>42</sub> = *J*<sub>46</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-4), 5.20 (d, A-part of AB-system, *J*<sub>92</sub> = 6.3 Hz, 1H, H-9), 5.16 (d, B-part of AB-system, *J*<sub>92</sub> = 6.3 Hz, 1H, H-9'), 3.71 (dd, B-part of AB-system, *J*<sub>77'</sub> = 9.8 Hz and *J*<sub>72</sub> = 9.8 Hz, 1H, H-7'), 3.52 (dd, B-part of AB-system, *J*<sub>77'</sub> = 9.8 Hz and *J*<sub>72</sub> = 6.7 Hz, 1H, H-7), 3.47 (ddd, *J*<sub>65</sub> = 4.2 Hz, *J*<sub>65</sub> = 4.5 Hz, *J*<sub>62</sub> = 2.2 Hz, 1H, H-6), 3.36 (dt, *J*<sub>16</sub> = 4.2 Hz, *J*<sub>13</sub> = *J*<sub>12</sub> = 2.1 Hz, 1H, H-1), 2.88 (m, 1H, H-2), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.6, 170.4, 126.3, 124.1, 89.1, 70.5, 67.7, 53.1, 52.4, 36.4, 21.0, 20.96; IR (ATR) 2922, 1730, 1433, 1369, 1225, 1155, 1123, 1011, 939, 899, 866, 808, 772, 733. Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>: C, 56.24; H, 6.29. Found: C, 56.27; H, 6.40.

**rel**-(1*aS*,2*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*,6*bS*)-Octahydrooxireno[2,3-*e*]isobenzofuran-2,3-diyl diacetate (**26**): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.41 (dd, A-part of AB system, *J*<sub>23</sub> = 9.6 and *J*<sub>21a</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-2), 5.37 (dd, B-part of AB system, *J*<sub>32</sub> = 9.6 and *J*<sub>33a</sub> = 5.0 Hz, 1H, H-3), 3.90 (dd, A-part of AB system, *J*<sub>44'</sub> = 9.7 and *J*<sub>43a</sub> = 6.7 Hz, 1H, H-4 or H-4'), 3.85 (d, *J*<sub>66a</sub> = 4.7 Hz, 2H, H-6), 3.70 (dd, B-part of AB system, *J*<sub>44'</sub> = 9.7 and *J*<sub>43a</sub> = 8.3 Hz, 1H, H-4 or H-4'), 3.39 (dt, *J*<sub>1a6b</sub> = 4.1 and *J*<sub>1a2</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-1a), 3.13 (bd, *J*<sub>1a6b</sub> = 4.1 Hz, 1H, H-6b), 2.92 (dt, *J*<sub>6a3a</sub> = 8.3 and *J*<sub>6a6'</sub> = 4.7 Hz, 1H, H-6a), 2.75–2.85 (m, 1H, H-3a), 2.07 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.97 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.9, 170.2, 71.8, 69.3, 69.2, 68.5, 56.9, 54.8, 41.0, 38.6, 21.13, 21.1; IR (ATR) 2958, 2883, 2856, 1735, 1479, 1440, 1367, 1226, 1097, 1064, 1039, 1020, 985, 921, 910, 893, 831, 798. Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>: C, 56.24; H, 6.29. Found: C, 55.92; H, 6.35.

**Reaction of the Monoepoxide 26 with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Acetic Anhydride**. To a stirred solution of monoepoxide **26** (1.0 g, 3.9 mmol) in 10 mL of acetic anhydride was added H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.5 mL), and then the mixture was stirred for 12 h at room temperature. The reaction mixture was worked up as described above. Chromatography of the residue on silica gel (40 g) column eluting with hexane/EtOAc (4:1) gave 1.2 g (86%) tetraacetate **24**.

**Reaction of 27 with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Acetic Anhydride**. To a stirred solution of **27** (1.0 g, 3.9 mmol) in 10 mL of acetic anhydride was added H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.5 mL), and then the mixture was stirred for 12 h at room temperature. The reaction mixture was worked up as described above. Chromatography of the residue on silica gel (40 g) column eluting with hexane/EtOAc (4:1) gave 1.1 g (86%) tetraacetate **24**.

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### ● Supporting Information

NMR spectra (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C) for all new compounds and X-ray structures and CIFs of **12** and **24**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

\*abaran@sakarya.edu.tr, mbalci@metu.edu.tr

## ■ ACKNOWLEDGMENTS

We are indebted to the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK, Grant Nos. 109T817 and 108M-168), the Departments of Chemistry at Middle East Technical University and Sakarya University, and the Turkish Academy of Sciences (TUBA) for financial support of this work.

## ■ REFERENCES

- (1) (a) Billington, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 83–122. (b) Legler, G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 319–384. (c) Balci, M.; Sutbeyaz, Y.; Secen, H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3715–3742. (d) Hudlicky, T.; Entwistle, D. A.; Pitzer, K. K.; Thorpe, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195–1220. (e) Balci, M. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 97–104. (f) Rudolf, M. T.; Li, W. H.; Wolfson, N.; Traynor-Kaplan, A. E.; Schultz, C. J. *Med. Chem.* **1998**, *41*, 3635–3644. (g) Maras, A.; Secen, H.; Sutbeyaz, Y.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2039–2041. (h) Gultekin, M. S.; Celik, M.; Balci, M. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *13*, 1159–1186. (i) Busscher, G. F.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 775–791. (j) Arjona, O.; Gomez, A. M.; Lopez, J. C.; Plumet, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1919–2036. (k) Mehta, G.; Talukdar, P.; Pullepu, V.; Pullepu, V.; Sen, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4691–4698. (l) Duchek, J.; Adams, D. R.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4223–4258.
- (2) (a) Ferguson, M. A. J.; Williams, A. F. *Annu. Rev. Biochem.* **1988**, *57*, 285–320. (b) Thomas, J. R.; Dwek, R. A.; Rademacher, T. W. *Biochemistry* **1990**, *29*, 5413–5422. (c) Varki, A. *Glycobiology* **1993**, *3*, 97–130. (d) Dwek, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683–720. (e) Hinchliffe, K.; Irvine, R. *Nature* **1997**, *390*, 123–124. (f) Ogawa, S. In *Carbohydrate Mimics: Concept and Methods*; Chapleur, Y., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998; p 87. (g) Schultz, C.; Rudolf, M. T.; Gilland, H. H.; Traynor-Kaplan, A. E. *Phosphoinositides: Chemistry, Biochemistry and Biomedical Applications*. *Am. Chem. Soc. Symp. Ser.* Bruzik, K. S., Ed. **1999**; *718*, 232–243. (h) Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 750–770. (i) Asano, N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R–104R. (j) Irvine, R. F. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2003**, *4*, 586–590. (k) Guo, Z.; Bishop, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3585–3596. (l) Michell, R. H. *Biochem. Soc. Symp.* **2007**, *74*, 223–246. (m) York, J. D.; Lew, D. J. *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 16–17. (n) Chenette, E. J. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2009**, *10*, 238–239.
- (3) (a) Estevez, V. A.; Prestwich, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9885–9887. (b) Kozikowski, A. P.; Powis, G.; Gallegos, A.; Tückmantel, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1323–1326.

- (c) Martin-Lomas, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2969–2972.
- (d) Kiddle, J. J. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2189–2202. (e) Gigg, J.; Gigg, R. *Carbohydr. Res.* **1997**, *299*, 77–83. (f) Riley, A. M.; Jenkins, D. J.; Potter, B. V. L. *Carbohydr. Res.* **1998**, *314*, 277–281. (g) Husson, C.; Odier, L.; Vottéro, P. J. A. *Carbohydr. Res.* **1998**, *307*, 163–165. (h) Liu, C.; Riley, A. M.; Yang, X.; Shears, S. B.; Potter, B. V. L. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2984–2989. (i) Kubiak, R. J.; Bruzik, K. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 960–968. (j) Bello, D.; Aslam, T.; Bultynck, G.; Slawin, A. M. Z.; Roderick, H. L.; Bootman, M. D.; Conway, S. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5647–5659. (k) Murali, C.; Gurale, B. P.; Shashidhar, M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 755–764.
- (4) (a) Guidot, J. P.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6671–6672. (b) Jenkin, D. J.; Potter, B. V. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 41–50. (c) Chen, J.; Feng, L.; Prestwich, G. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6511–6522. (d) Clive, D. L. J.; He, X.; Poslema, M. H. D.; Mashimbye, M. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4397–4410. (e) Suzuki, T.; Suzuki, S. T.; Yamada, I.; Koashi, Y.; Yamada, K.; Chida, N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2874–2880.
- (5) (a) Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3–30. (b) Desjardins, M.; Brammer, L. E. Jr.; Hudlicky, T. *Carbohydr. Res.* **1997**, *304*, 39–42. (c) Jung, P. M. J.; Motherwell, W. B.; Williams, A. S. *Chem. Commun.* **1997**, 1283–1284. (d) Nguyen, B. V.; York, C.; Hudlicky, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8807–8814. (e) Paul, B. J.; Willis, J.; Martinot, T. A.; Ghiviriga, I.; Abboud, K. A.; Hudlicky, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10416–10426. (f) Freeman, S.; Hudlicky, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1209–1212. (g) Pilgrim, S.; Kociok-Köhn, G.; Lloyd, M. D.; Lewis, S. E. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4799–4801.
- (6) (a) Sawada, T.; Shirai, R.; Iwasaki, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 885–886. (b) Reddy, K. K.; Ye, J.; Falck, J. R.; Capdevila, J. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2115–2116. (c) Colobert, F.; Tito, A.; Khair, N.; Denni, D.; Medina, M. A.; Martín-Lomas, M.; Ruano, J.-L. G.; Solladie, G. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8918–8921.
- (7) Angyal, S. J.; Odier, L.; Tate, M. E. *Carbohydr. Res.* **1995**, *266*, 143–146.
- (8) Kim, K. S.; Park, J. I.; Moon, H. K.; Yi, H. *Chem. Commun.* **1998**, 1945–1946.
- (9) (a) Salamci, E. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4010–4015. (b) Mehta, G.; Senaiar, R. S.; Bera, M. K. *Chem.—Eur. J.* **2003**, *9*, 2264–2272. (c) Mehta, G.; Narinder, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5791–5794. (d) Mehta, G.; Reddy, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9137–9140. (e) Sengul, M. E.; Menzek, A.; Saracoglu, N. *J. Chem. Res.* **2005**, 382–384. (f) Mehta, G.; Mohal, N.; Lakshminath, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3505–3508. (g) Forman, M. A.; Dailey, W. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1501–1507. (h) Mehta, G.; Ramesh, S. S. *Chem. Commun.* **2000**, 2429–2430. (i) Kara, Y.; Balci, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2063–2066.
- (10) Baran, A.; Günel, A.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4371–4375.
- (11) Baran, A.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 88–95.
- (12) Balci, M. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 91–108.
- (13) (a) Balci, M.; Sütbeyaz, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 311–315. (b) Balci, M.; Sütbeyaz, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4135–4138. (c) Balci, M.; Akbulut, N. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1315–1322. (d) Sütbeyaz, Y.; Secen, H.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2312–2317.
- (14) (a) Gong, W. Z.; Wang, B.; Gu, Y. L.; Yan, L.; Yang, L. M.; Suo, J. S. *Chin. Chem. Lett.* **2005**, *16*, 747–750. (b) Wang, B.; Gu, Y.; Gong, W.; Kang, Y.; Yang, L.; Suo, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6599–6602.
- (15) Kimatrai, M.; Cruz-Lopez, O.; Garcia-Rubino, M. E.; Morales, F.; Gomez-Perez, V.; Campos, J. M. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 1461–1477.
- (16) For similar ring-closure reactions, see: (a) Blomquist, A. T.; Wolinsky, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6025–6030. (b) Stapp, P. R.; Randall, J. C. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2948–2955. (c) Bucci, P.; Lippi, G.; Macchia, B. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 913–916.

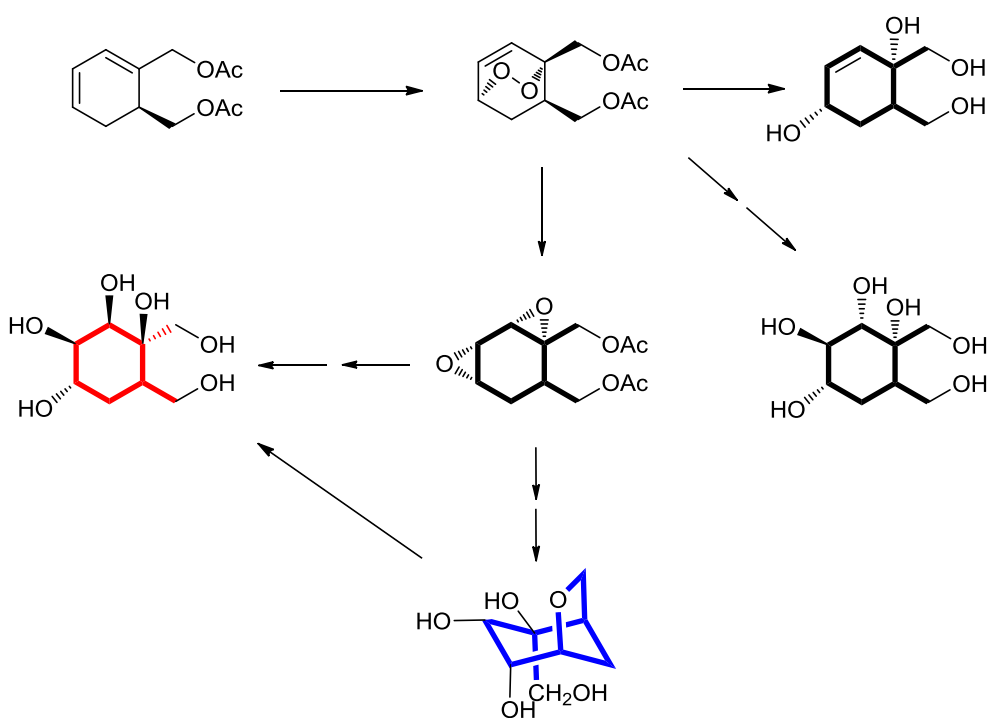
# Design, Synthesis, and Biological Activities of Some Branched Carbasugars: Construction of a Substituted 6-oxabicyclo[3.2.1]-nonane Skeleton

Arif Baran,<sup>†,\*</sup> Sinem Çambul,<sup>†</sup> Mehmet Nebioğlu,<sup>†</sup> and Metin Balci<sup>‡,\*</sup>

<sup>†</sup> Department of Chemistry, Sakarya University, 54100 Sakarya, Turkey

<sup>‡</sup> Department of Chemistry, Middle East Technical University, 06800 Ankara, Turkey

[baranarif@yahoo.com](mailto:baranarif@yahoo.com), [mbalci@metu.edu.tr](mailto:mbalci@metu.edu.tr)



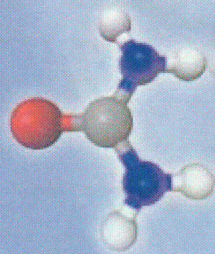
**ABSTRACT:** Transformation of cyclohexa-2,4-diene-1,2-diylbis(methylene) diacetate to various carbasugars is described. Photooxygenation of a cyclohexadiene derivative gave a bicyclic endoperoxide, which was reduced with thiourea to diol diacetate. Epoxidation of the remaining double bond followed by epoxide ring-opening and hydrolysis of the acetate groups gave one of the target hexols. The bicyclic endoperoxide was rearranged to a diepoxide by CoTPP. The diepoxide was reacted with sulfamic acid in acetic anhydride, resulting in the formation of a new branched carbasugar as well as in the formation of cyclitols with a 6-oxabicyclo[3.2.1]-nonane skeleton. The mechanism of the formation of the products is discussed. The inhibition activity of six cyclitol derivatives was tested against  $\alpha$ -glycosidase.



# ESOC 2011

10<sup>th</sup>-15<sup>th</sup> July 2011, Crete, Greece

17<sup>th</sup> European Symposium on Organic Chemistry



## ESOC 2011

### 17<sup>th</sup> European Symposium on Organic Chemistry

10 – 15 July 2011

Hersonissos, Crete, Greece

Friday, 15 July 2011

### CERTIFICATE OF ATTENDANCE

It is certified that **Baran Arif** has attended the “17<sup>th</sup> European Symposium on Organic Chemistry, ESOC 2011”, held at Hersonissos, Crete, Greece, 10 – 15 July 2011.



**Prof. Michael ORFANOPOULOS**  
Chair of the Organising Committee  
University of Crete, Department of Chemistry  
Heraklion, Crete, GREECE



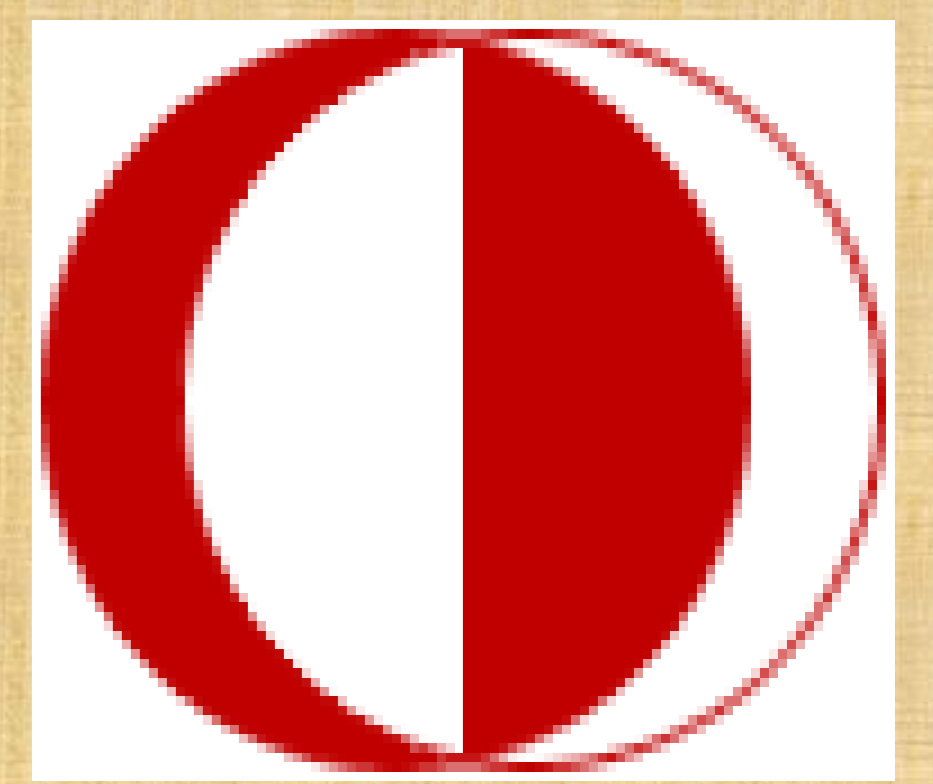
# A New Synthetic Approach to Carbasugars

Arif Baran,<sup>a</sup> Sinem Cambul,<sup>a</sup> Mehmet Nebioglu,<sup>a</sup> Metin Balci<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Chemistry, Sakarya University, Sakarya, Turkey;

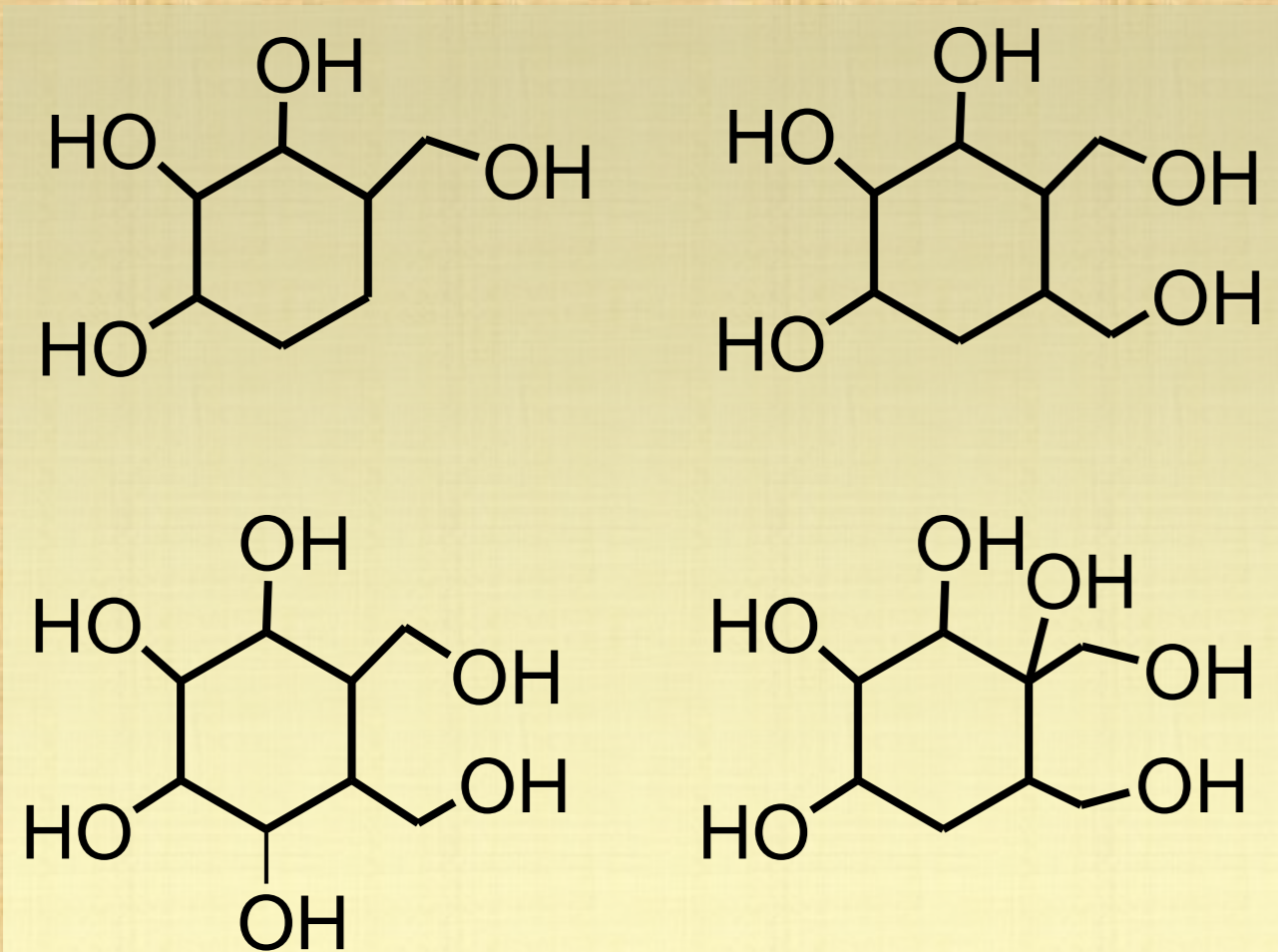
<sup>b</sup>Department of Chemistry, Middle East Technical University, Ankara, Turkey

abaran@sakarya.edu.tr



## INTRODUCTION

Cyclohexitols are polyhydroxylated cyclohexanoid compounds and some of them are known as carbasugars[1,2]. Their structural resemblance (**scheme 1**) to the parent sugars would facilitate their recognition by enzyme or other biological systems in place of the related true sugars[3]. There is a great deal of current interest in this type molecule, as these structural entities not only constitute segments of a diverse range of natural products, e.g. antibiotics, but also exhibit promising biological activity profiles ranging from glycosidase inhibitors to antidiabetes and anticancer agents[1].



Scheme 1

## AIM OF THE STUDY

We have disclosed various approaches for carbasugars synthesis starting from readily accessible and commercial available product dihydro-phthalic anhydride (**Figure 1**). Even though simple ether-linked methyl, ethyl, and isopropyl carbahexapyranoside derivatives were previously prepared, no two involving oxygen group by replaced methylene group have so far been synthesized systematically.

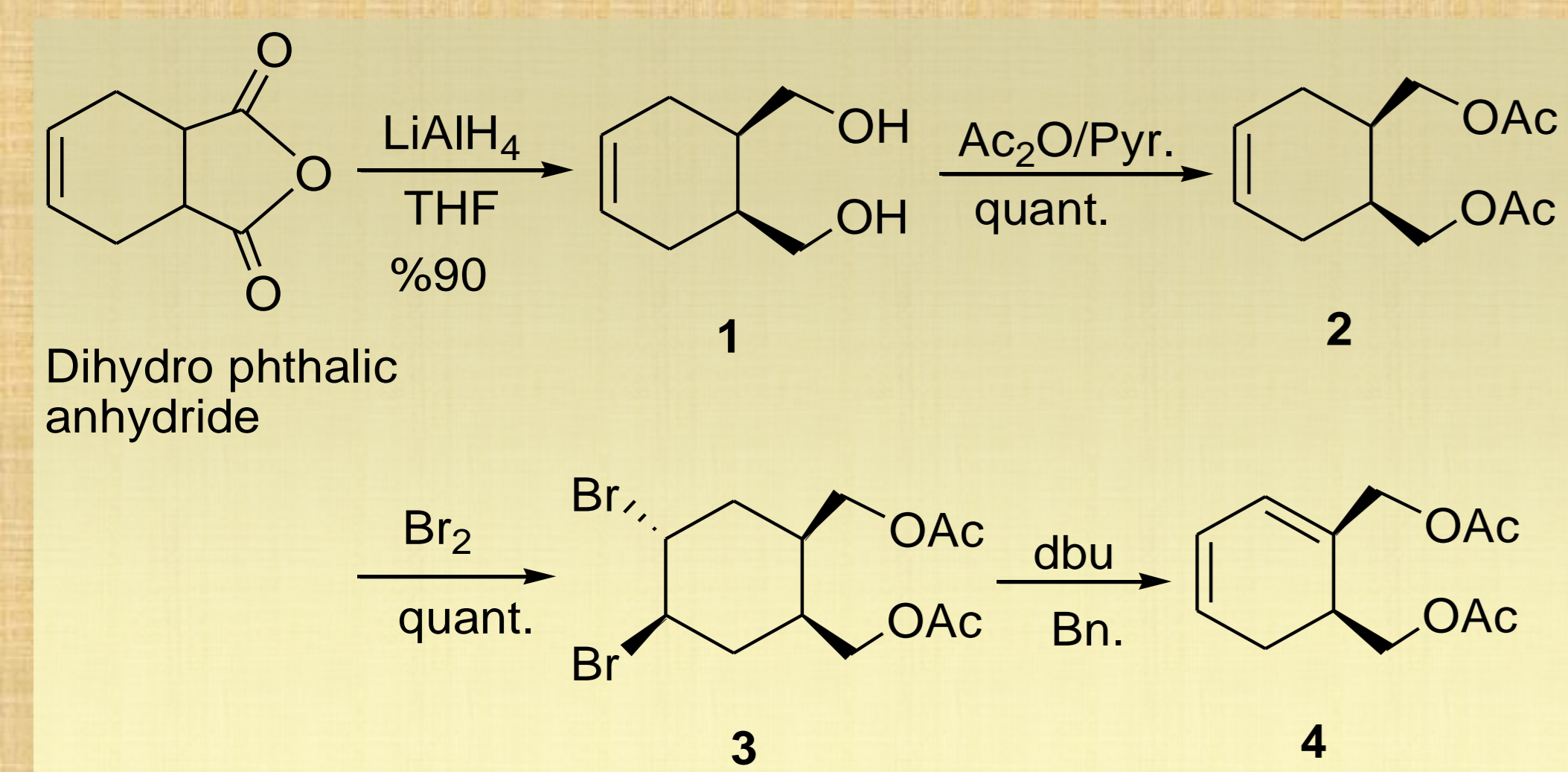


Figure 1

Synthesis of pseudo-pyranose derivatives was aimed. This was the first member of a new series of compounds which we propose to designate pseudo-sugars, i.e., cyclic forms of monosaccharides. Cyclohexadiene-diacetate **4** was used as starting material and developed a synthetic methodology leading to saturated cyclohexane hexol derivatives involving oxygen groups replaced by methylene that was synthesized **5**, **10**, **13**, **15** (**Scheme 2**).

Our starting material **8** was synthesized by photooxygenation of the diene **4**. Reaction of **4** with Co-TPP provided the bisepoxide **7** with *syn*-configuration (**Figure 2**).

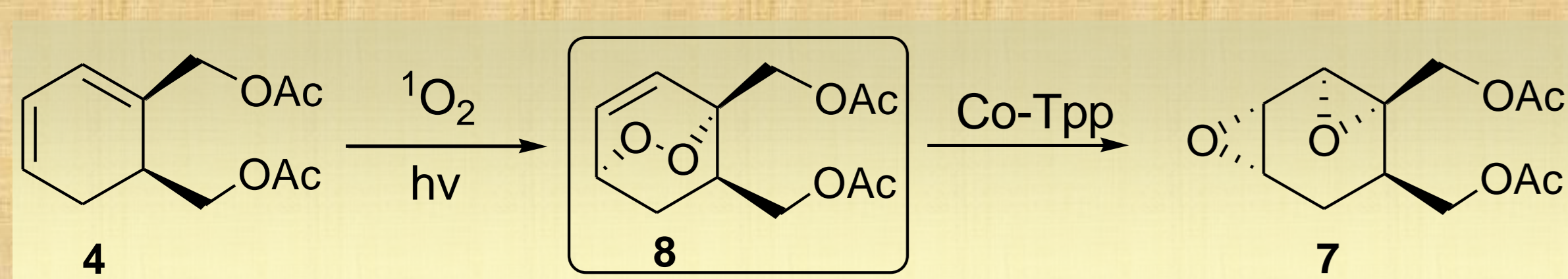


Figure 2

Bis-epoxide was submitted to the ring opening reaction under the acidic condition to give cyclohexapyranoside **13** and interesting rearranged byproducts **11**, **12** (**Figure 3**). Carbasugar derivatives have also been envisaged to play roles in elucidating and controlling other biological events that involve sugar moieties. This includes the synthesis of analogues of enzyme substrates, which were modified by replacing part of their structures with carbasugar units and which were expected to be used in the elucidation of the mode of the action of sugar transferases. These analogues have been recognized as good substrates, thus showing that the ring oxygen in the acceptor is not involved in the specific recognition by the enzyme.

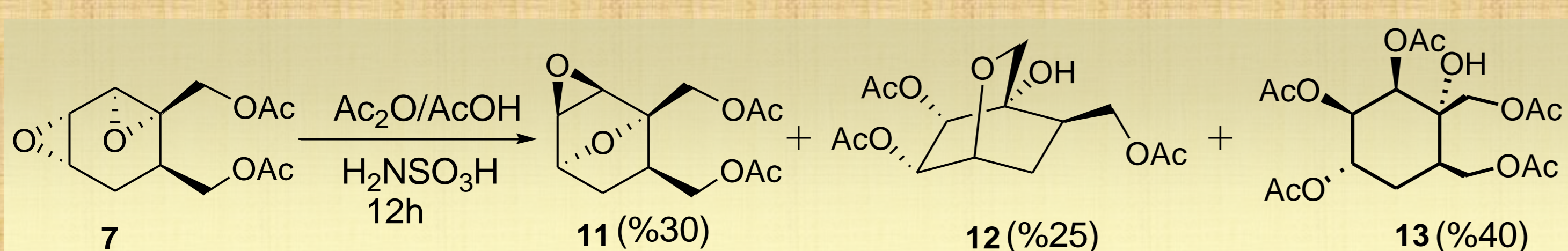


Figure 3

Cleavage of ether and oxa-bridges in **11** and **12** resulted in the formation of **15** in different refluxing time (**figure 4**).

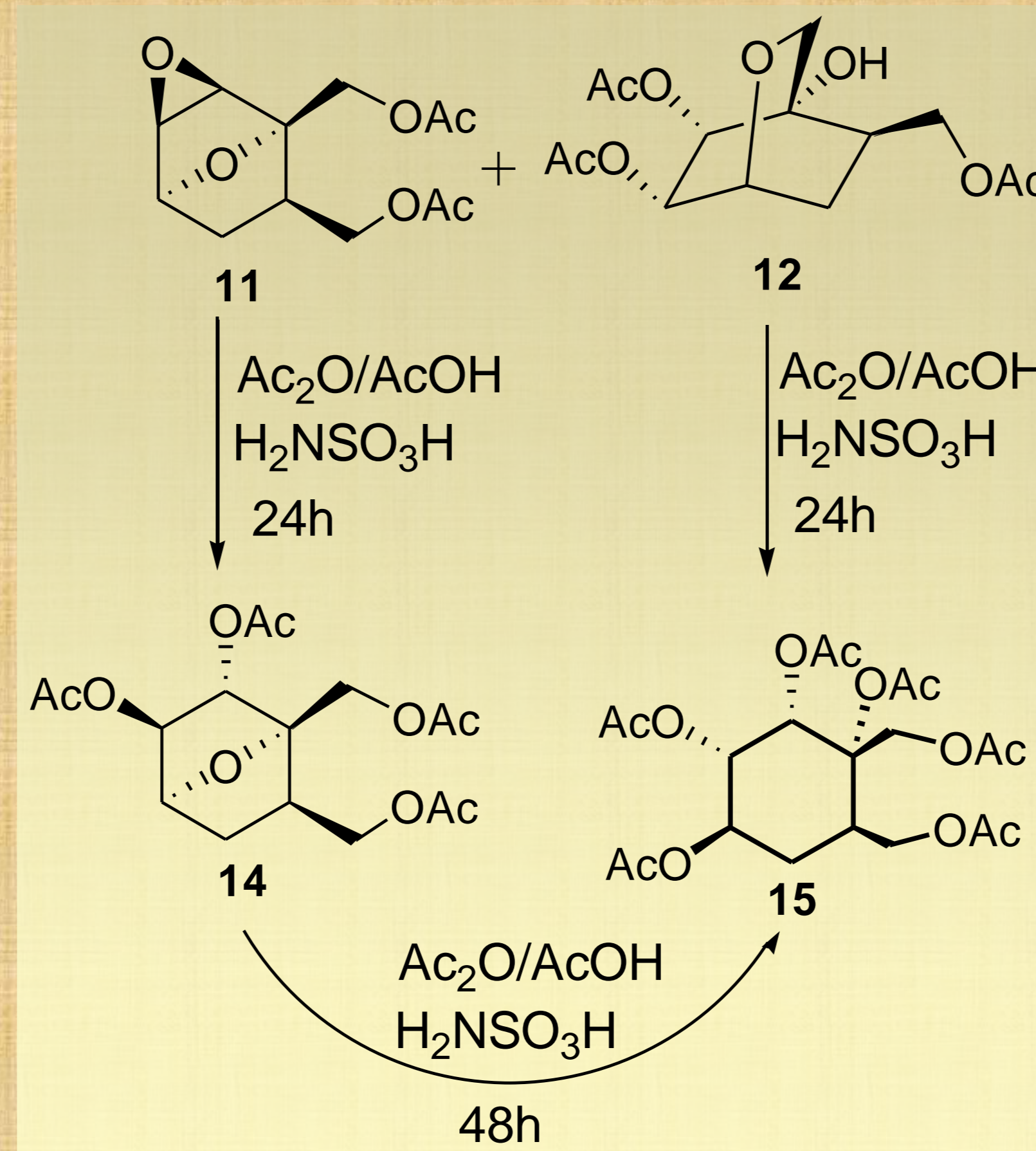


Figure 4

The convenient route for the synthesized of another pseudo-hexose derivative, we utilized from starting material **8** and anticipated that **5**, **10**. pseudo-pyranose derivative is formed as target molecules by using OsO4/NMO, MCPBA, hydrolyzing of epoxide and acetylated respectively (**figure 5**).

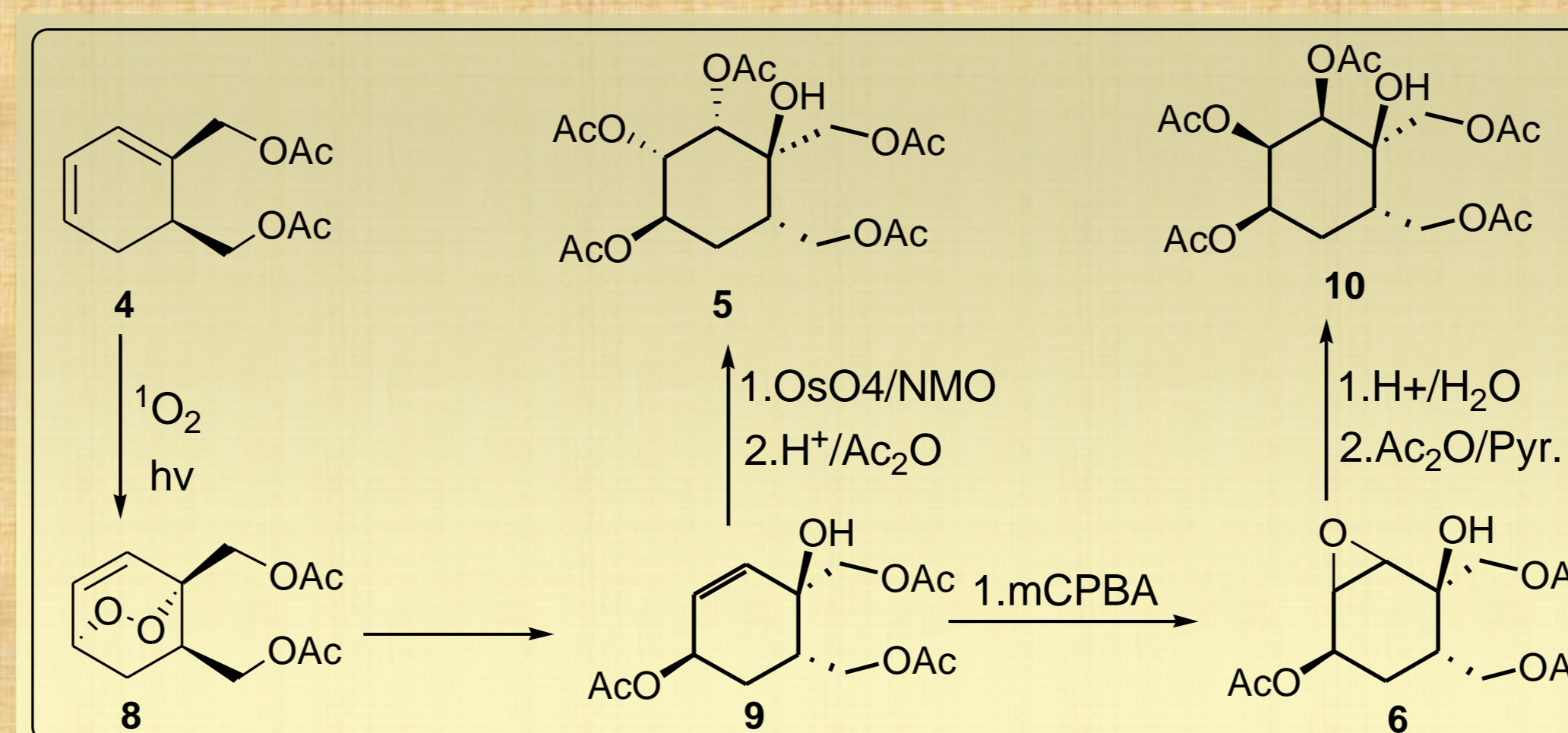
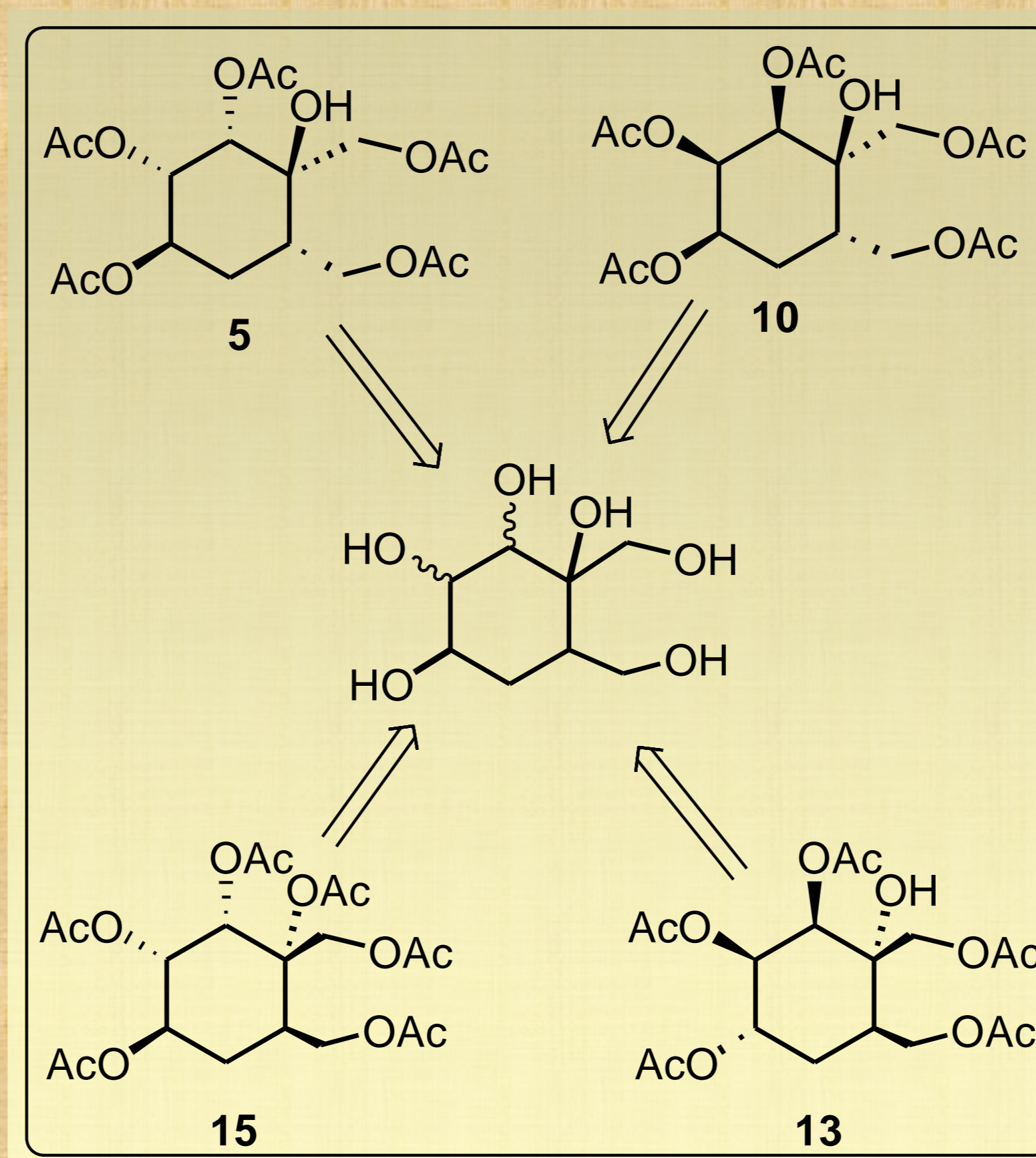


Figure 5

## CONCLUSION

In summary, We have conceptualized that a class of polyhydroxylated cyclohexanoids, named carbasugars (**Scheme 2**). As their promising therapeutic potential in the management of wide ranging disorder like diabetes, viral infections, HIV and cancer, glycosidase inhibitors that have a great deal of synthetic interest in recent years and they used as a precursor for the future synthesis of complex carbasugar analogue.

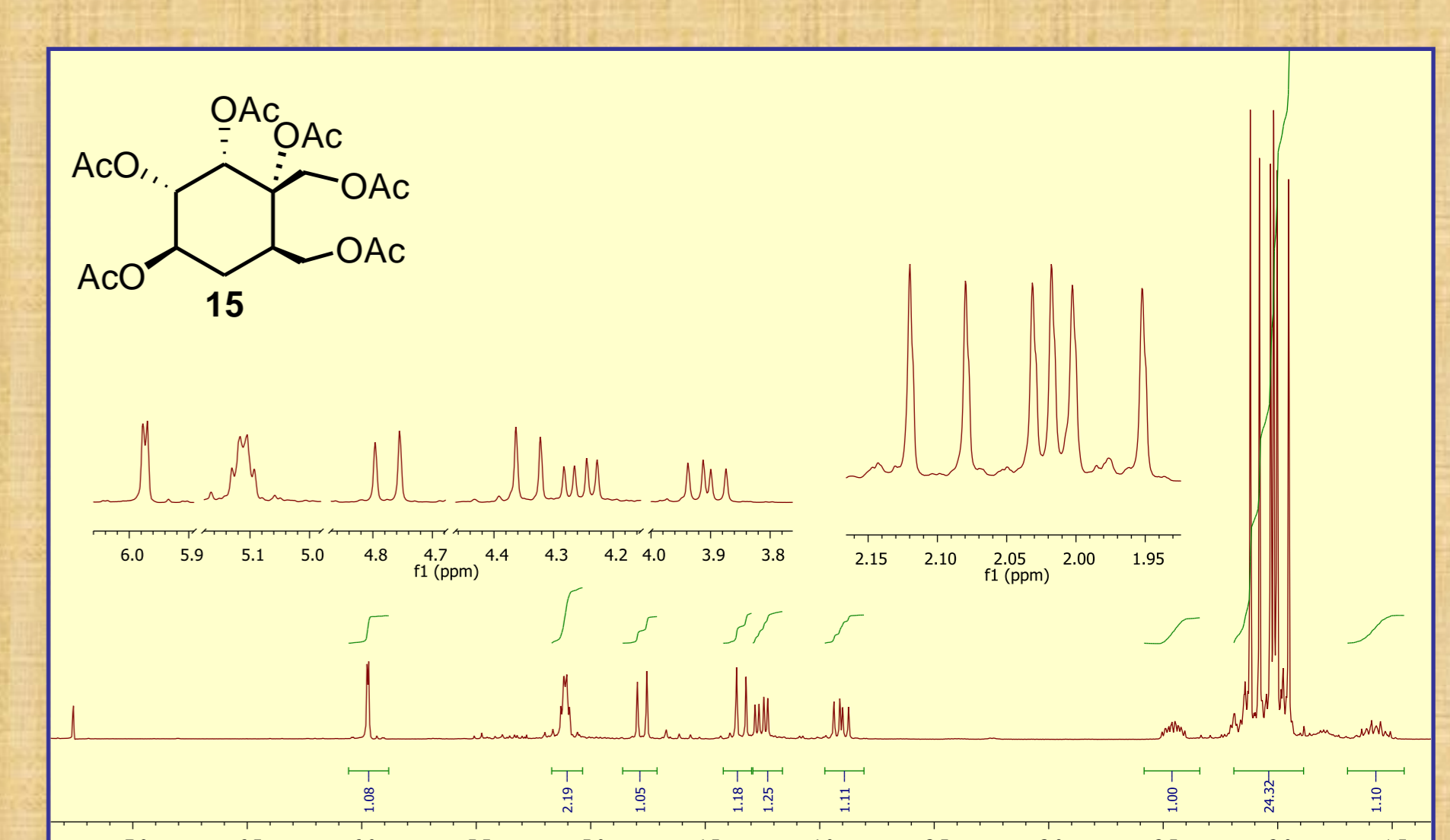
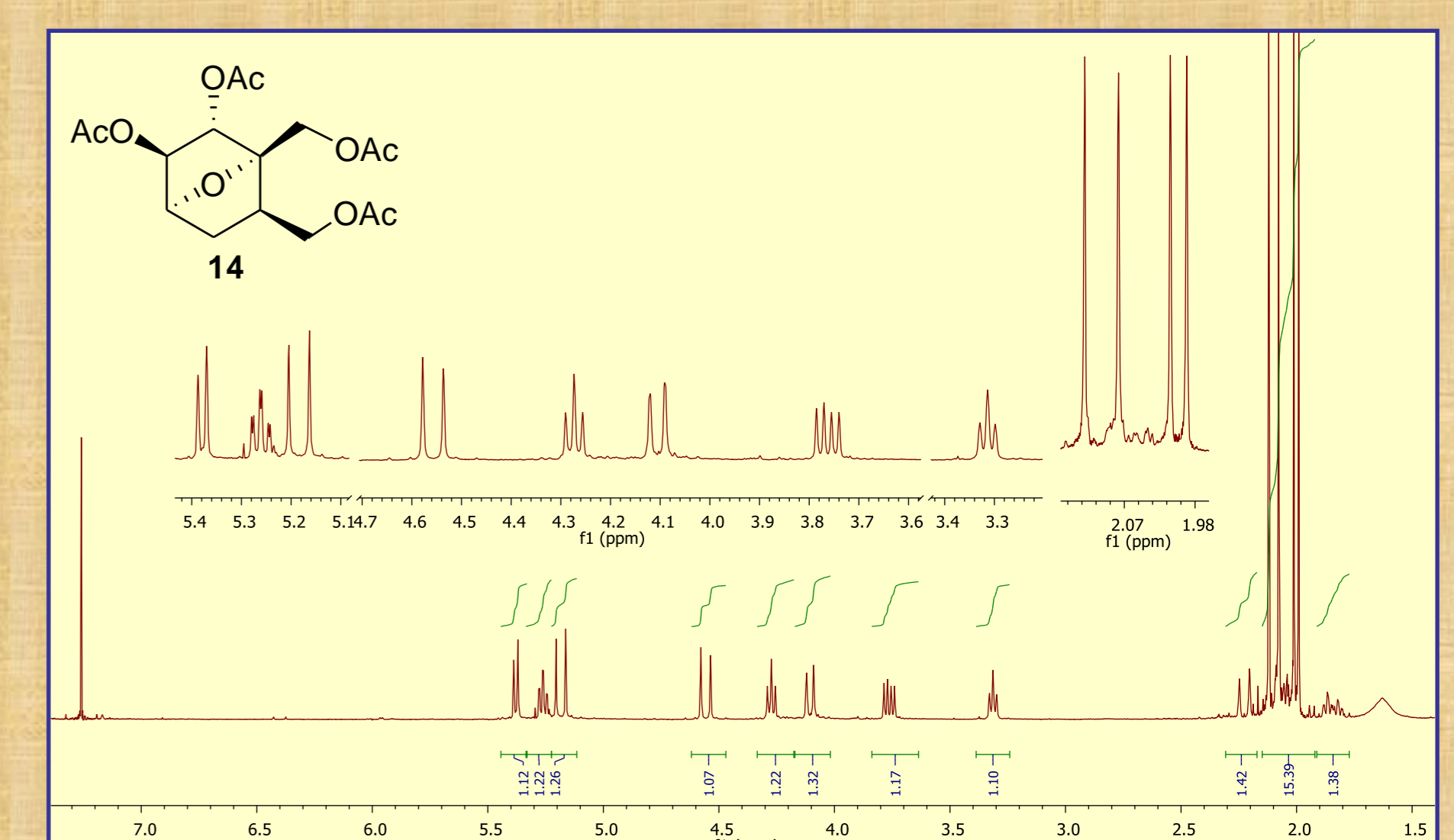
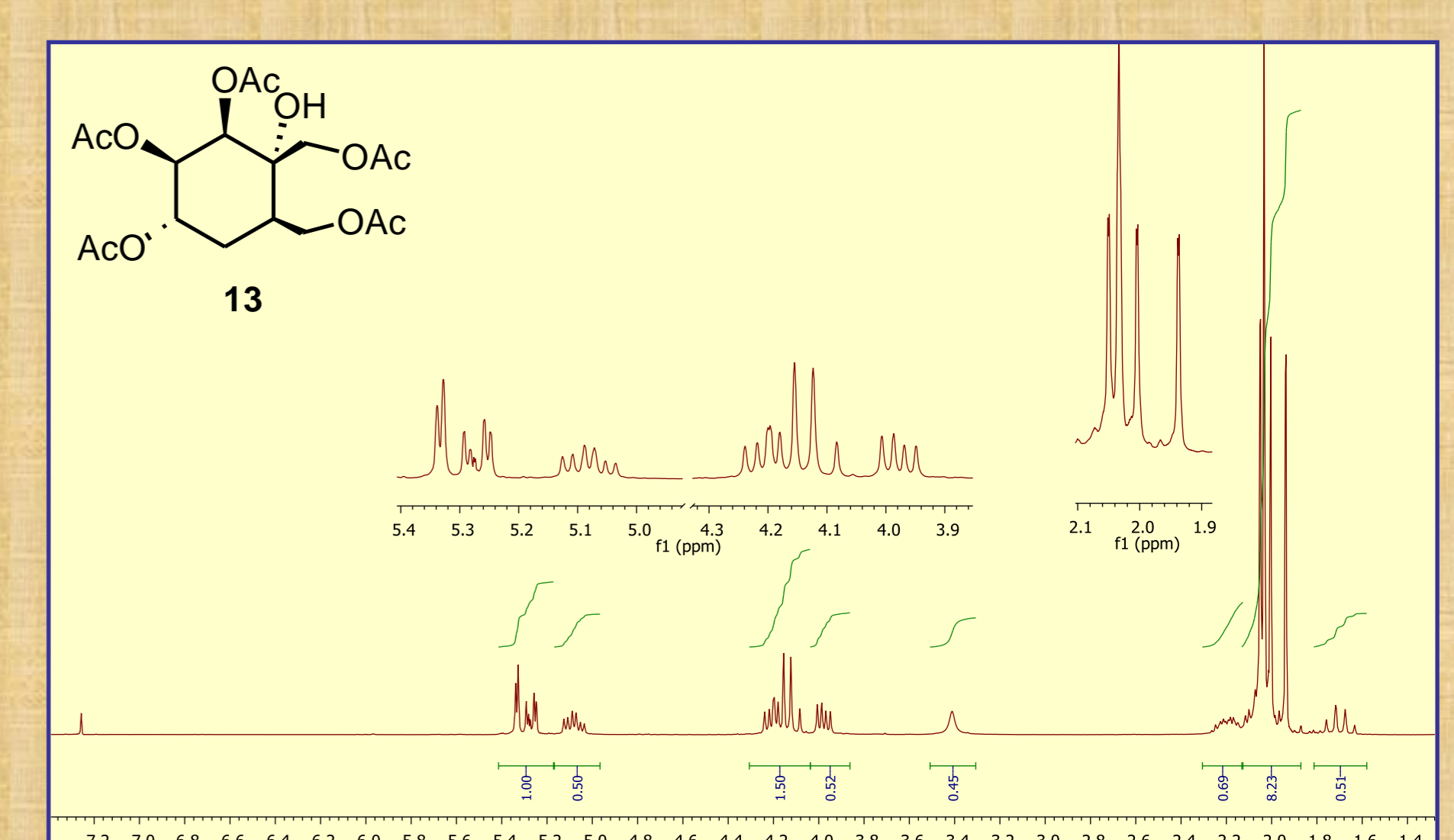
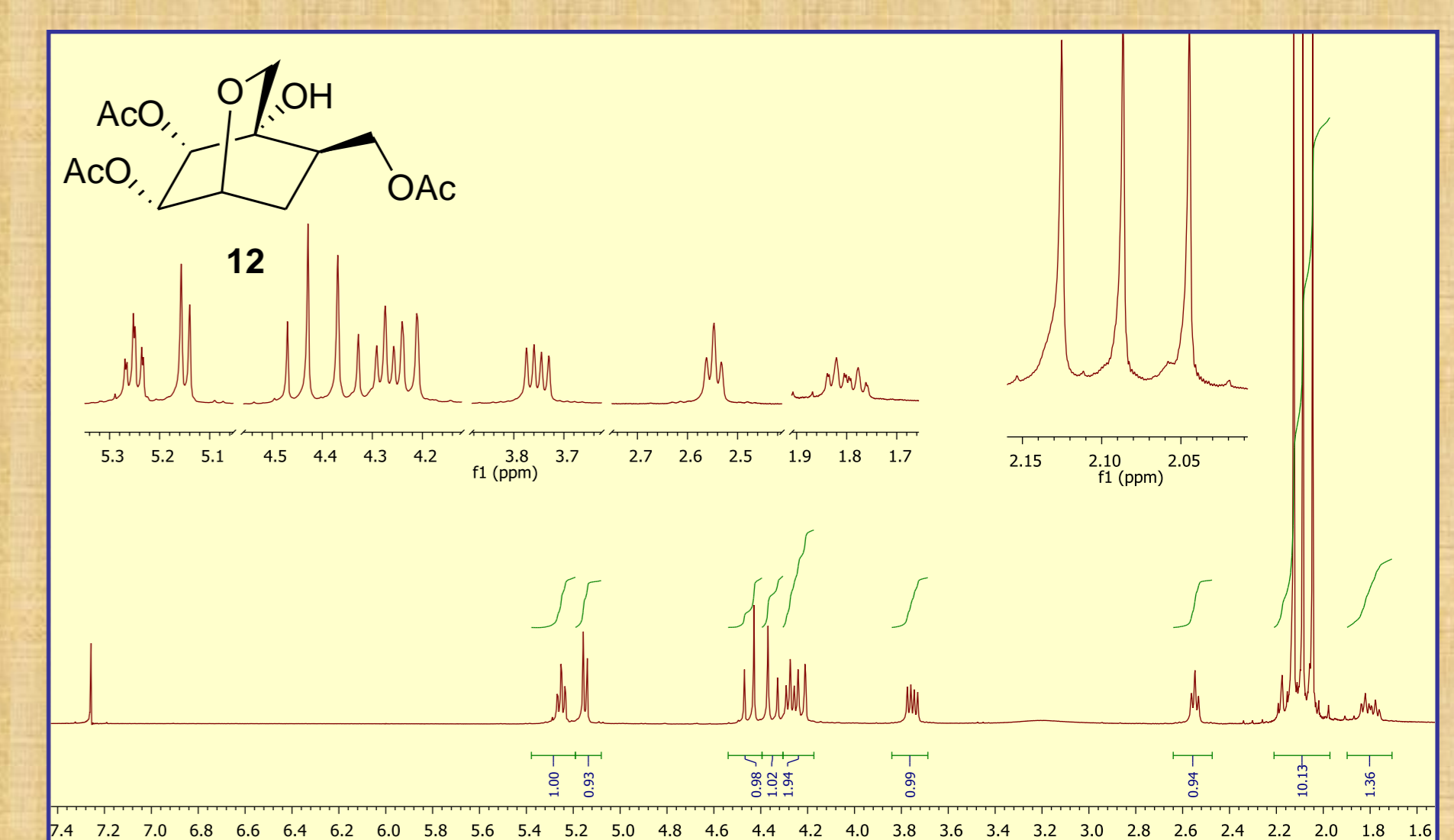
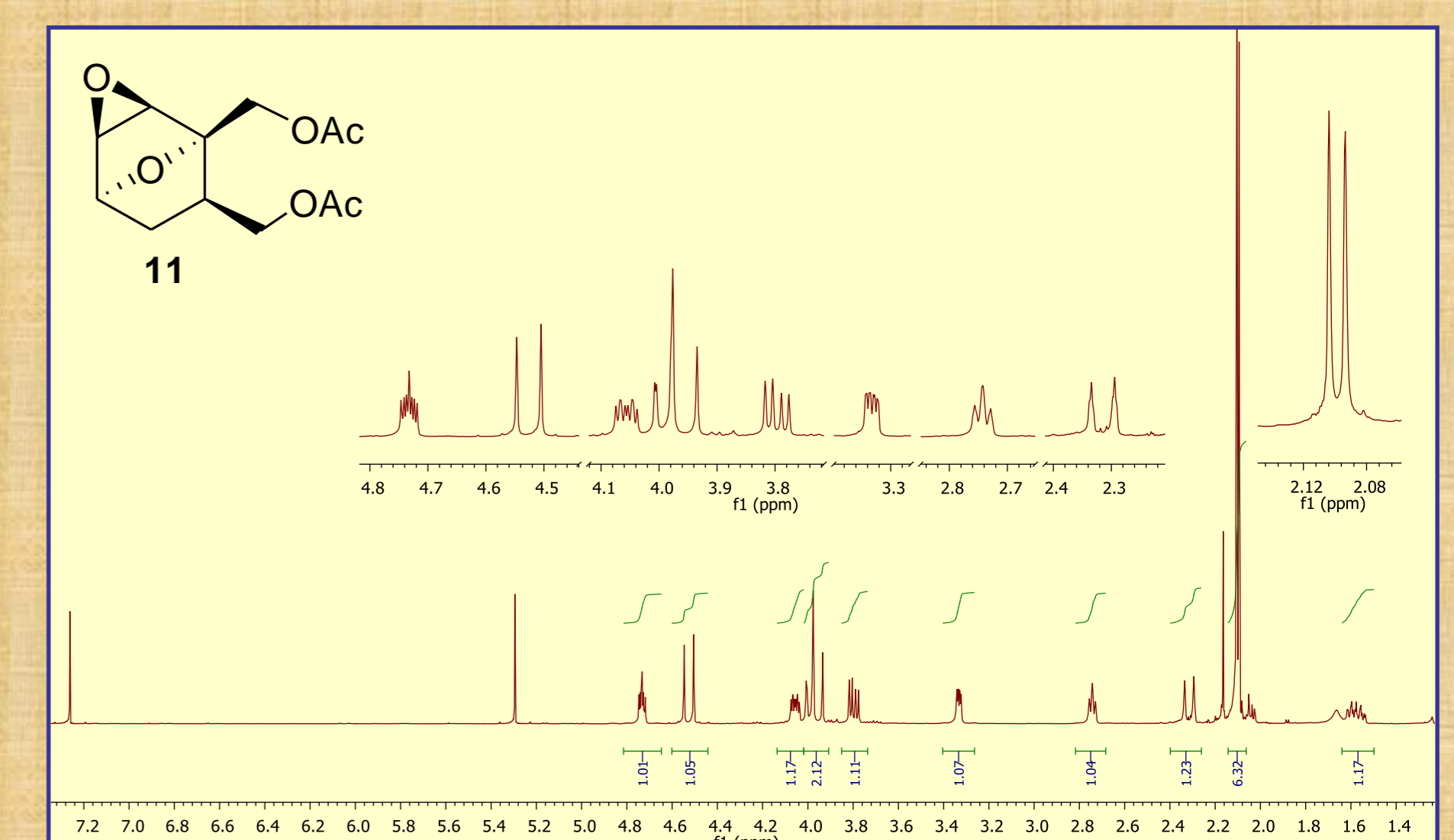
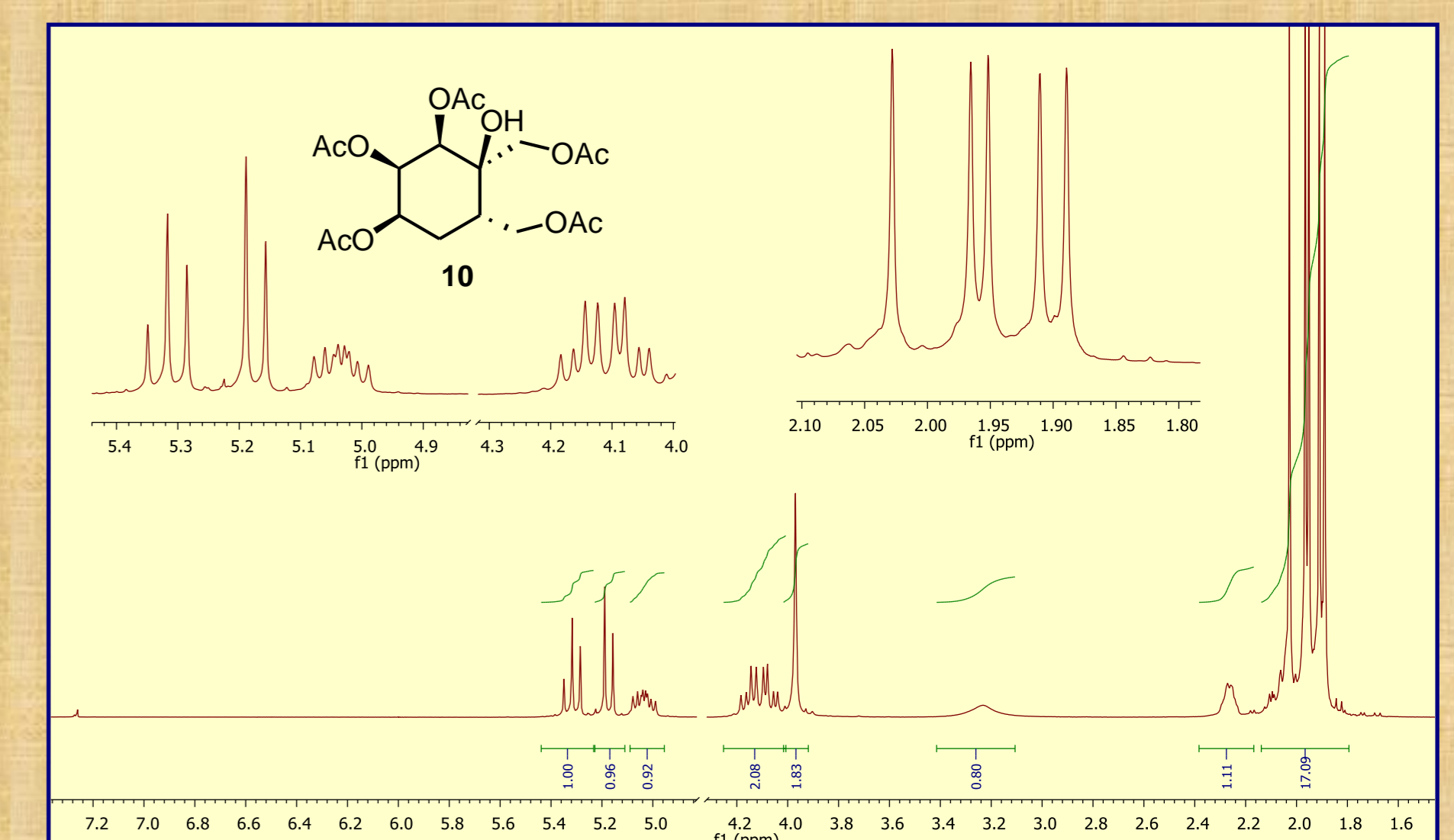
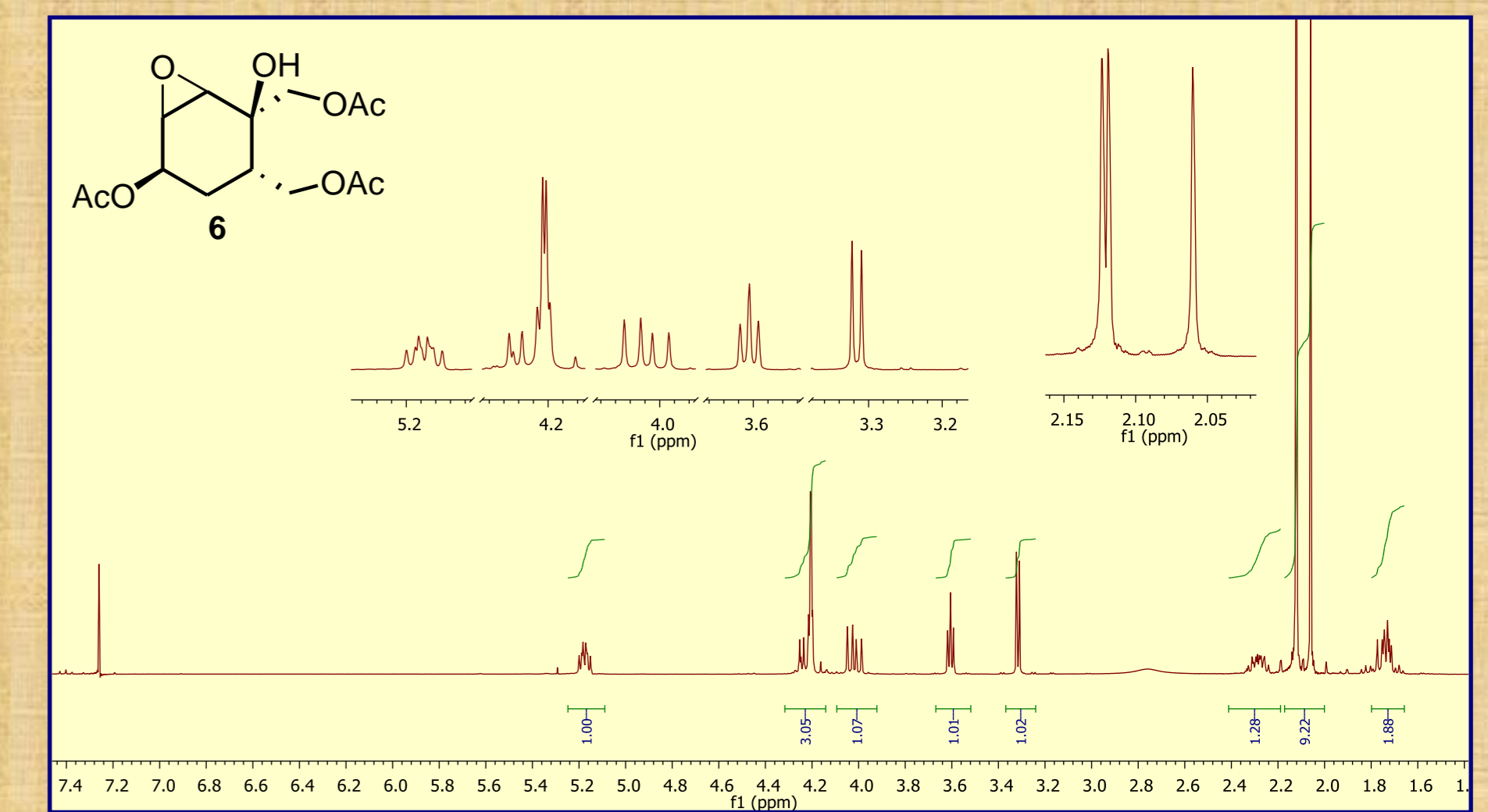


Scheme 2

This research was supported by the Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) through the project number 109T817

## REFERENCES

- [1]. G. E. McCasland, M. O. Naumann and L. J. Durham, Carbohydr. Res., 1967, 4, 516, G. E. McCasland, S. Furuta, and L. J. Durham, J. Org. Chem., 1968, 33, 2835.
- [2]. G. E. McCasland, S. Furuta, and L. J. Durham, *ibid.*, 1966, 31, 1516.
- [3]. O. Arjona, A. M. Gomez, J.C. Lopez, J. Pulmet, Chem. Rev., 2007, 107, 1919-2036.







# Stereoselective Synthesis of Quercitols Starting from 1,4-Cyclohexadiene

Mehmet Nebioglu,<sup>a</sup> Gökay Aydın,<sup>a</sup> Arif Baran,<sup>a</sup> Metin Balci<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Chemistry, Sakarya University, Sakarya, Turkey;

<sup>b</sup>Department of Chemistry, Middle East Technical University, Ankara, Turkey

abaran@sakarya.edu.tr



## INTRODUCTION

The generic name quercitol has been proposed for the deoxyinositols (cyclohexanepentols)[1]. Cyclitol compounds fundamental to cellular communication, continues to maintain a vigorous pace as evidenced by the number of approaches to this molecules. Several recent reviews highlight the continuing importance of both natural and unnatural cyclitol derivatives. Modern methods of the cyclitol synthesis have surfaced from the "naked sugar" approach[2]. Such an approach would be particularly significant in the context of developing the potential of polyhydroxylated cyclohexanes such as cyclitols as inhibitory of glycosidases. Their ability to inhibit oligosaccharide-processing enzyme provides a wide range of possible applications in chemotherapy for this compounds, glycoproteins are involved in numerous biochemical processes[3]

## AIM OF THE STUDY

In this study, we have disclosed various approaches for cyclitol synthesis starting from readily accessible and commercially available compound 1,4-cyclohexadiene. This has stimulated synthetic efforts recently and several synthetic approaches to these substrates have been proposed. We propose here a strategy directed toward the synthesis of polyhydroxylated cyclohexanes from cis- and trans-bromoketal. cis- and trans-Bromoketal **1**, which is the key compound for preparing the target compounds. Bromination of 1,4-cyclohexadiene followed by cis- and trans-hydroxylation and ketalization gave dibromoketals **1**, **12**. The reaction of the ketals **1,12** with excess of NaOMe gave the methoxy compound **2**, **13** as the sole products (Figure 1).

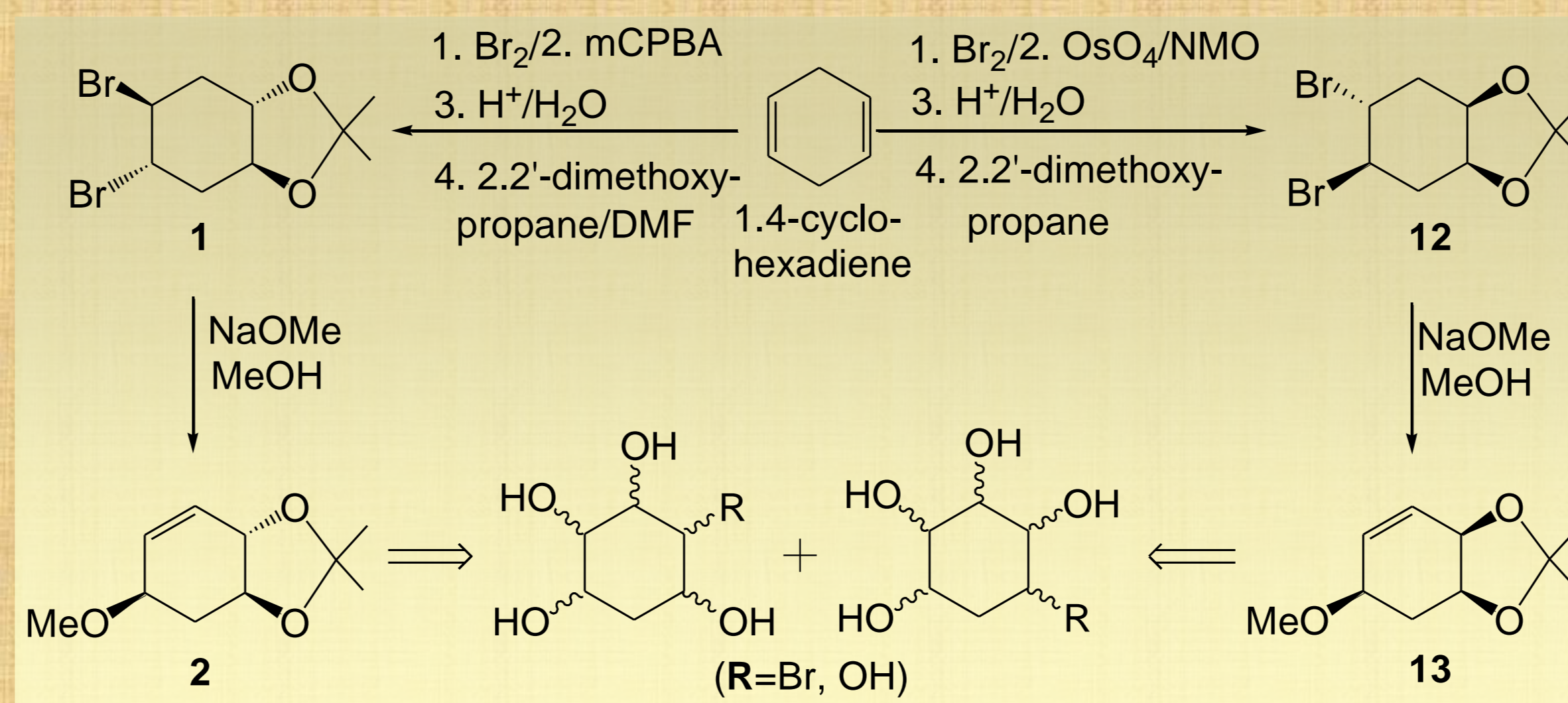


Figure 1

In ongoing study, methoxy-ketal **2** was converted to methoxy-tetraacetate **3** (over %80 yield) by cis-hydroxylation with OsO<sub>4</sub>/NMO followed by acetylation with (Ac<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 4/1). Demethylation of methoxytetraacetate **3** with %32 HBr/AcOH solution afforded neo-quercitol pentaacetate **4** in quantitative yield. Removal of the acetate groups provided neo-quercitol **5** in %90 yield (Figure 2).

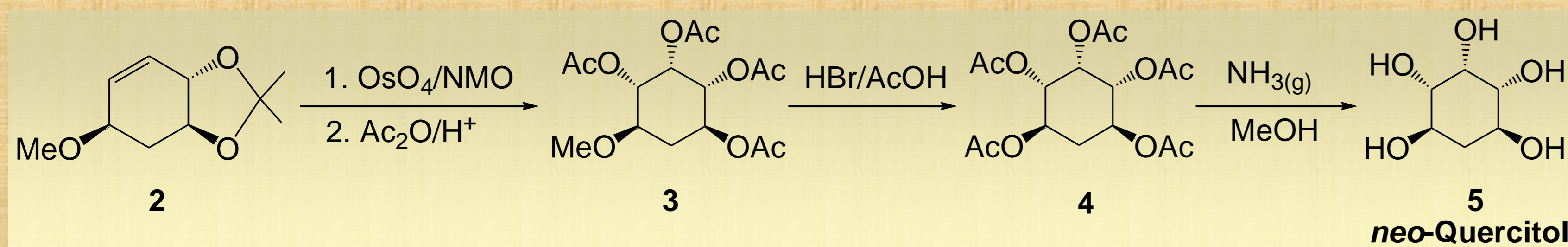


Figure 2

*trans*-Methoxyketal **2** did not undergo epoxidation reaction with mCPBA. Therefore, methoxy-ketal **2** was first converted into its methoxyacetate **6**. Epoxidation of the double bond in **6** with *m*-CPBA gave **7** and **8** in %50 and %45 yields, respectively. Ring-opening reaction of **7** and **8** followed by acetylation provided methoxytetraacetate **9**. Methoxytetraacetate **9** was reacted with HBr in AcOH solution, and after aqueous workup with saturated NaHCO<sub>3</sub> gave pentaacetate **10** in almost quantitative yield. Treatment of **10** with NH<sub>3</sub>(g) in MeOH led to hydrolysis of the acetate groups to give the pentol, gala-quercitol, **11** in %95 yield (figure 3).

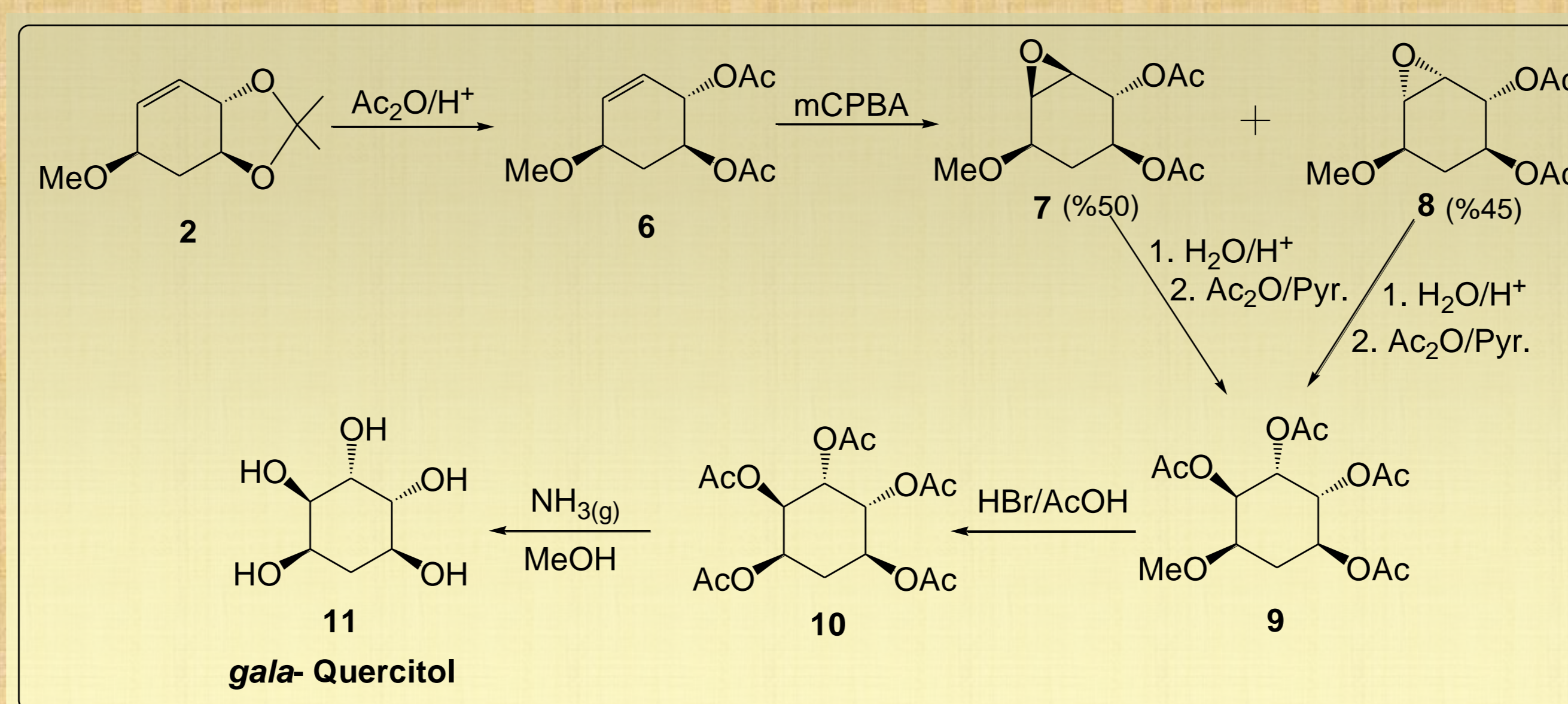


Figure 3

Epoxydation of the alkene moiety of **13** with *m*-CPBA gave epoxy **14** as the sole product. Treatment of **14** with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in water followed by esterification with Ac<sub>2</sub>O/pyridine provided methoxytetraacetate **15** in high yield. Demethylation of methoxytetraacetate **15** with HBr in water solution at room temperature followed by acetylation with Ac<sub>2</sub>O/pyridine gave the pentaacetate **16** in high yield. However, treatment of **15** with HBr in AcOH solution for 12h furnished gala-quercitol tetraacetate **18** as the major product in (%70) (Figure 4) along the minor bromo quercitol tetraacetate **17** in %20 yield.

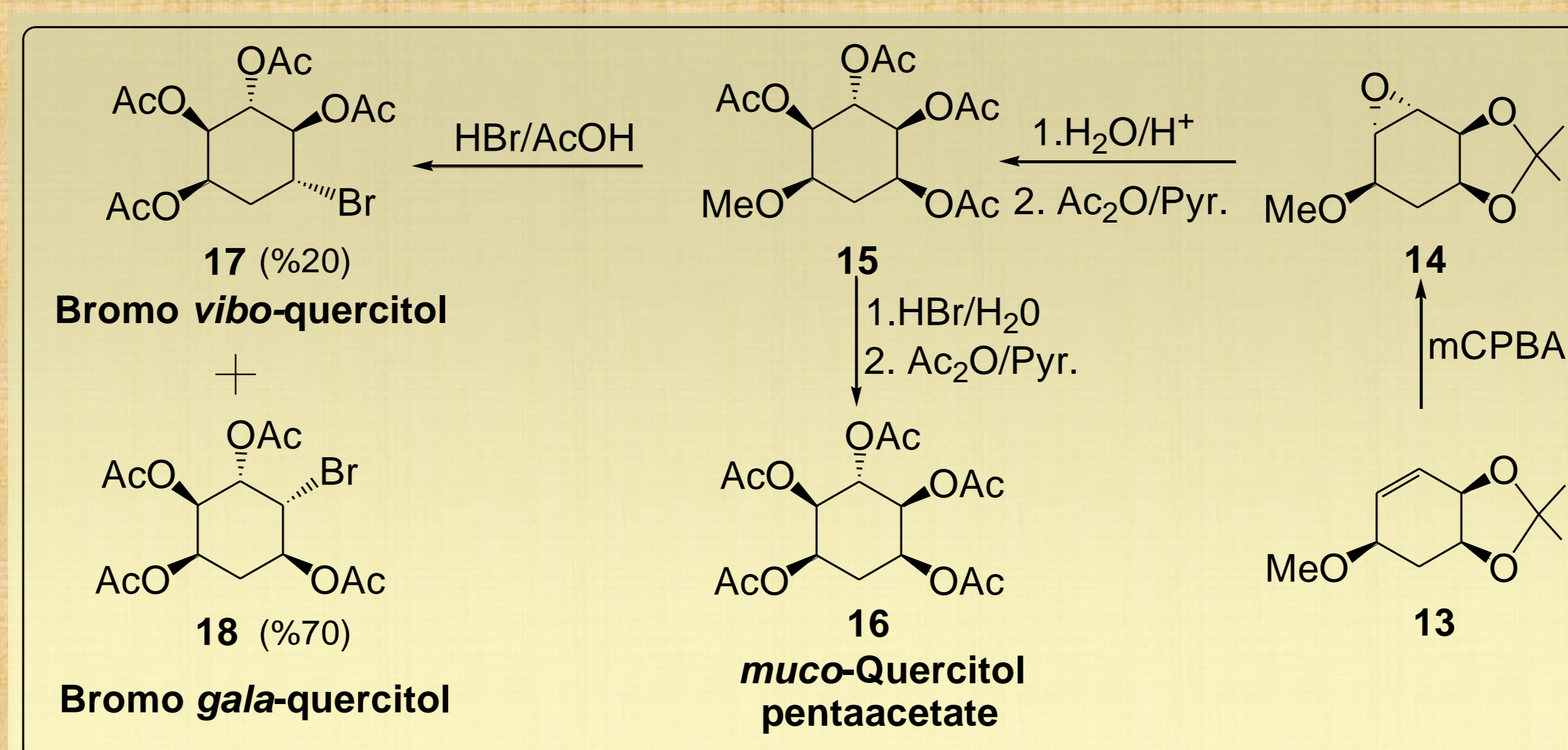


Figure 4

For the deasetilation of the pentaacetate **16** the above procedure was used. Pentaacetate **16** treatment with NH<sub>3</sub>(g) in MeOH led to hydrolyzation of the acetate groups to give muco-quercitol **19** in quantitatively yield (figure 5).

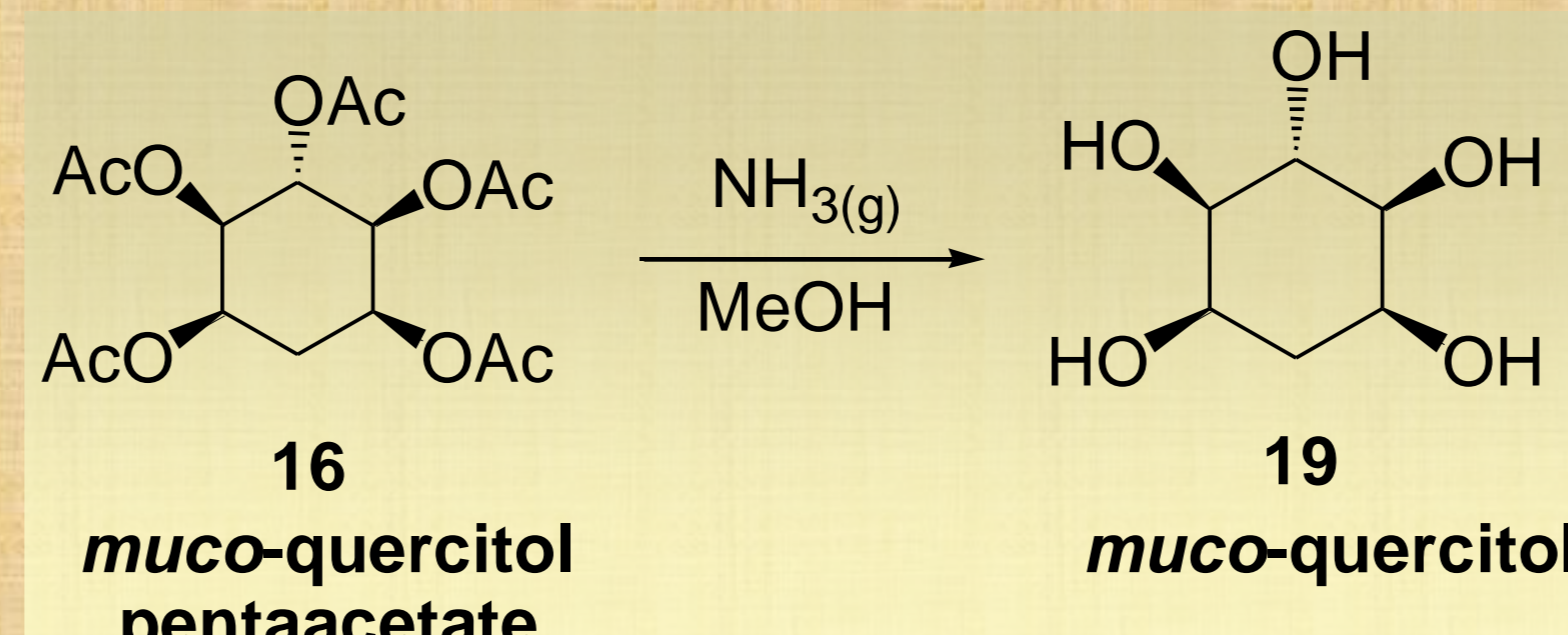


Figure 5

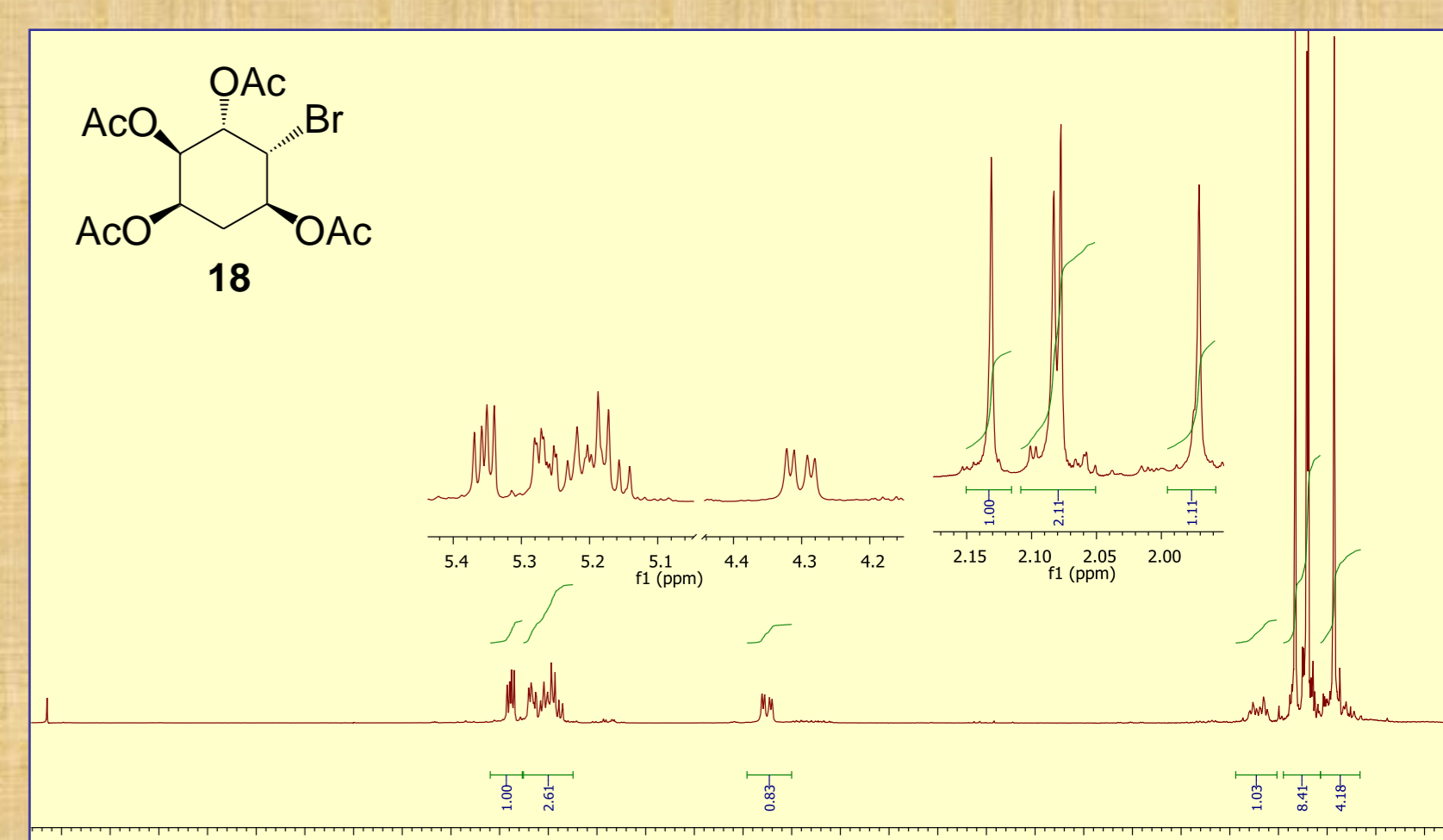
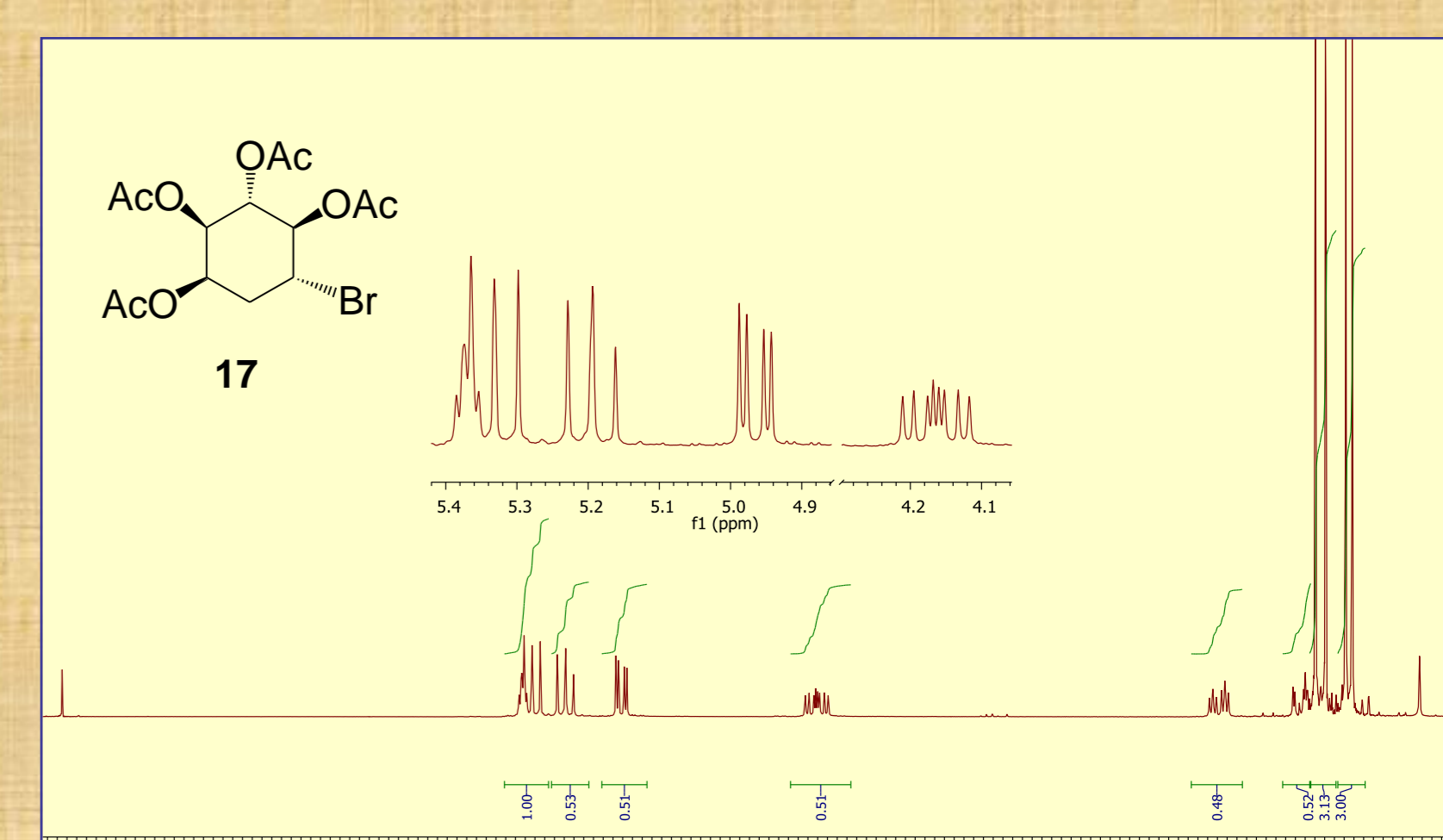
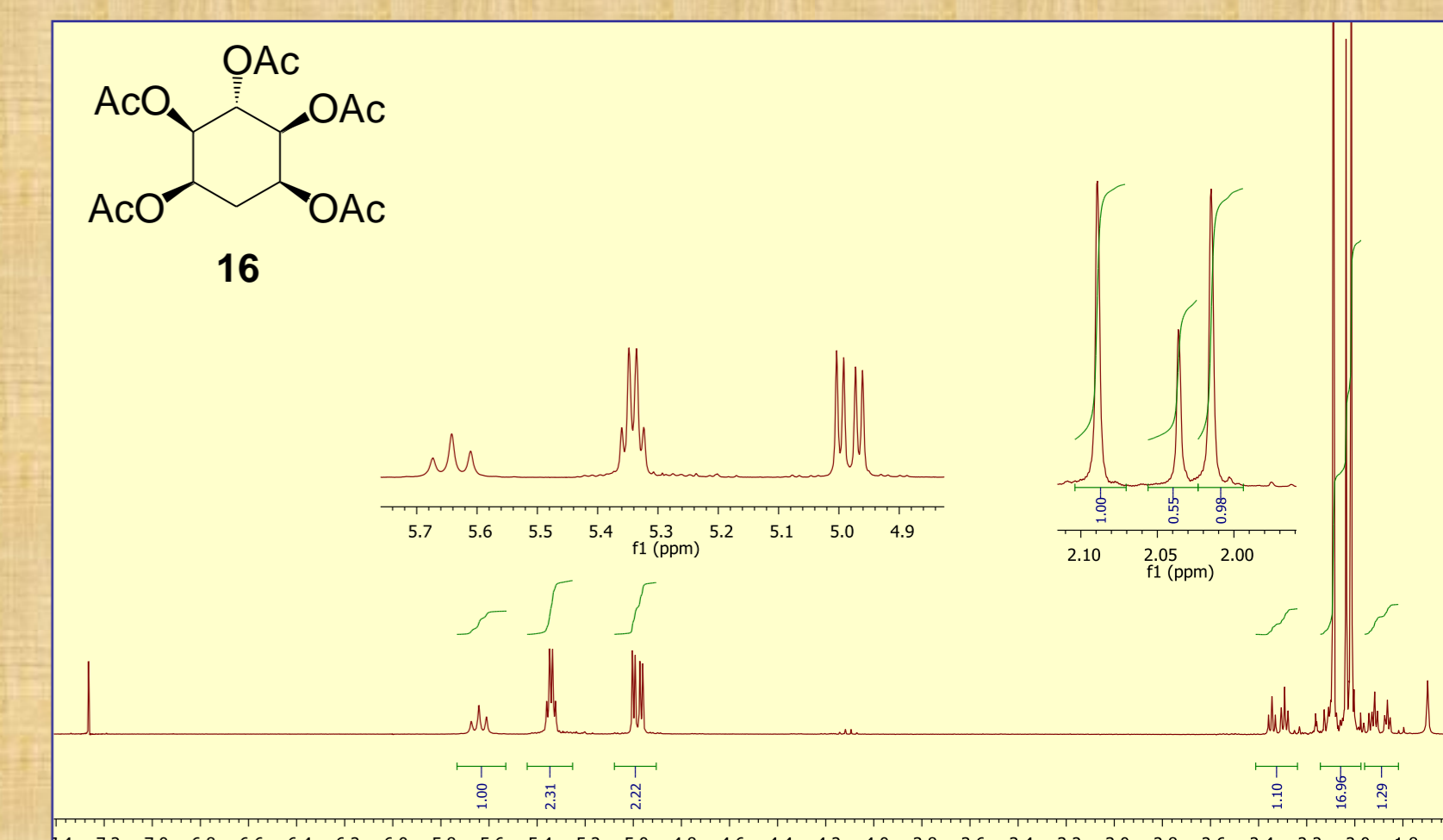
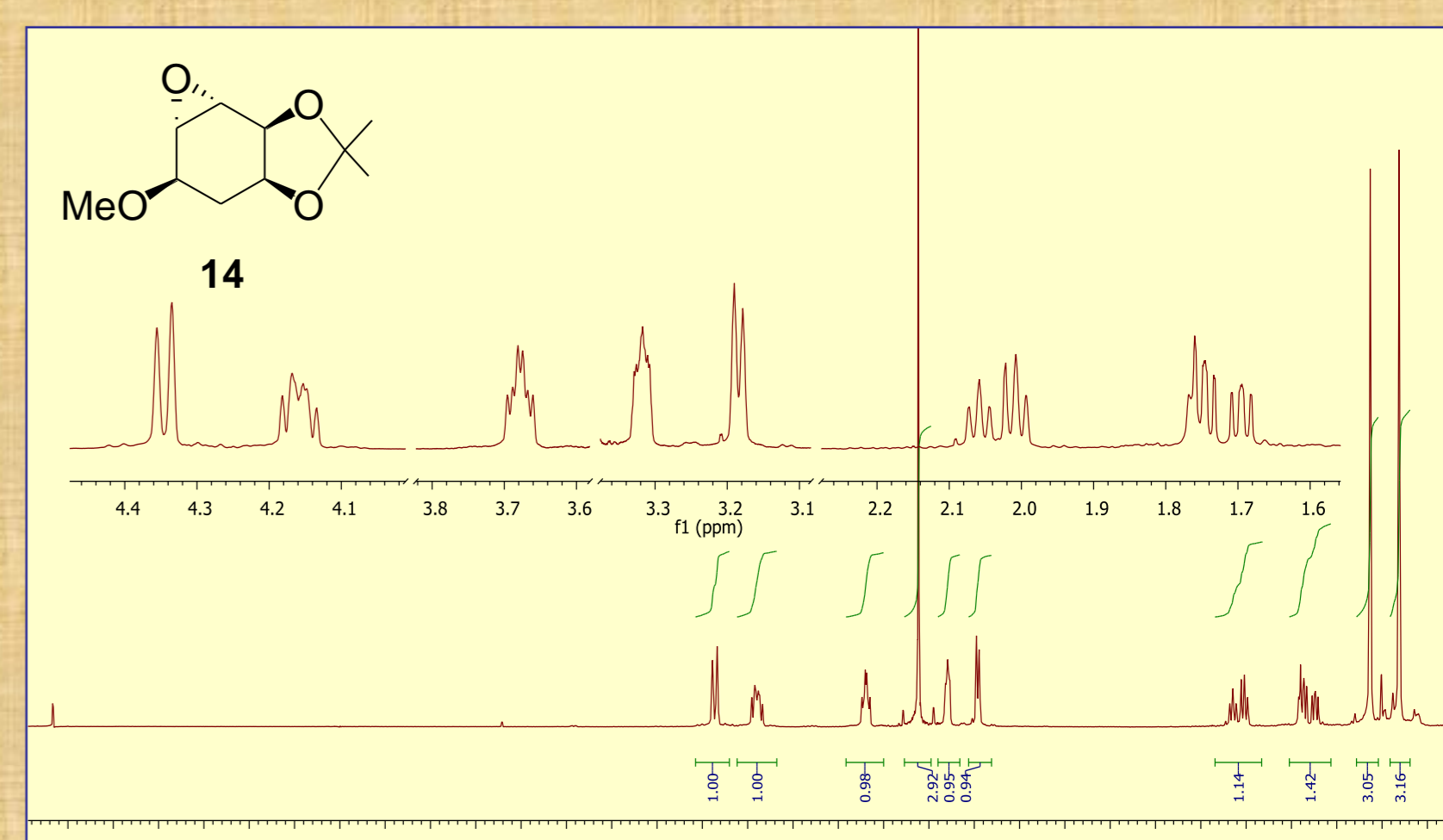
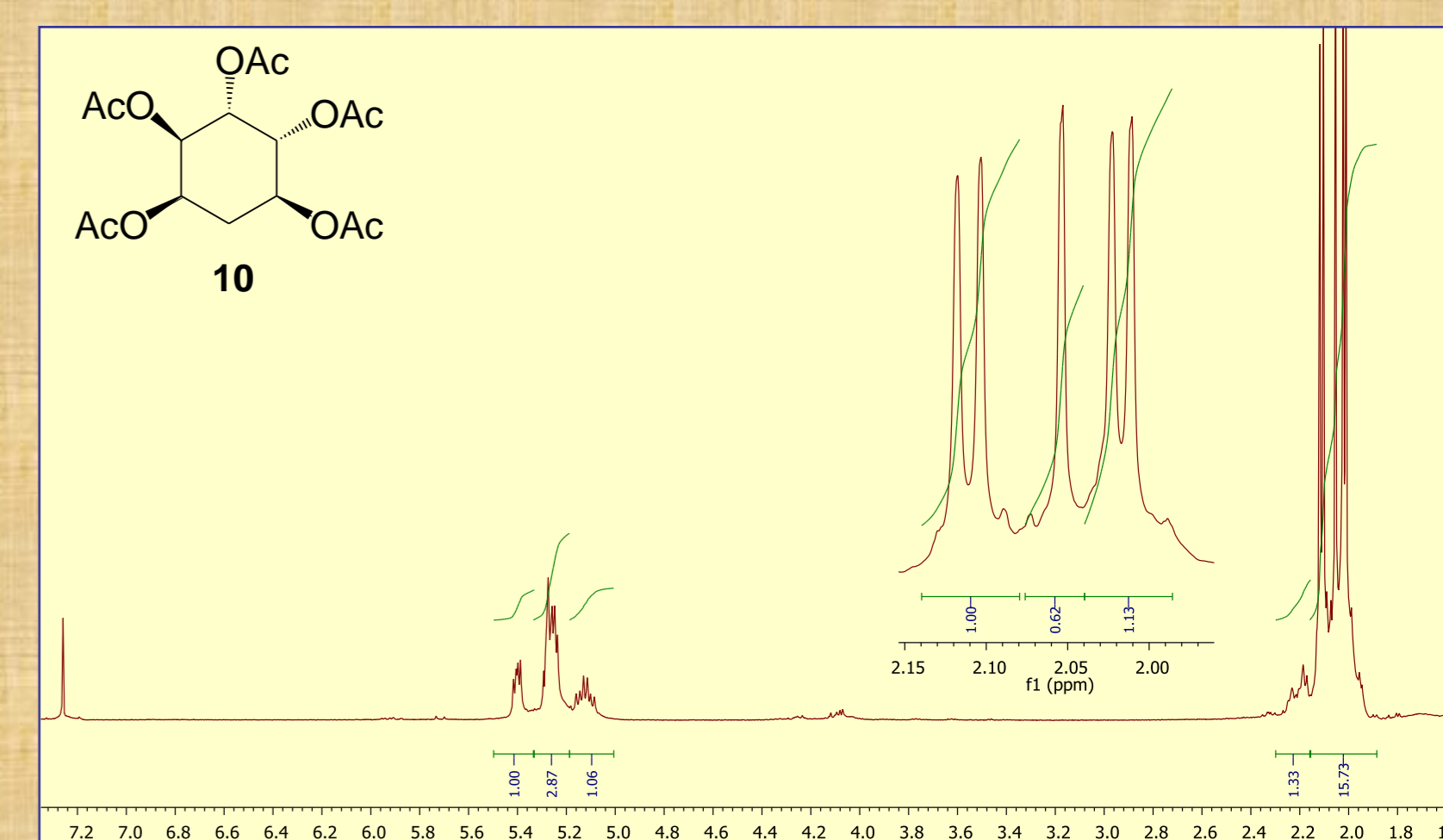
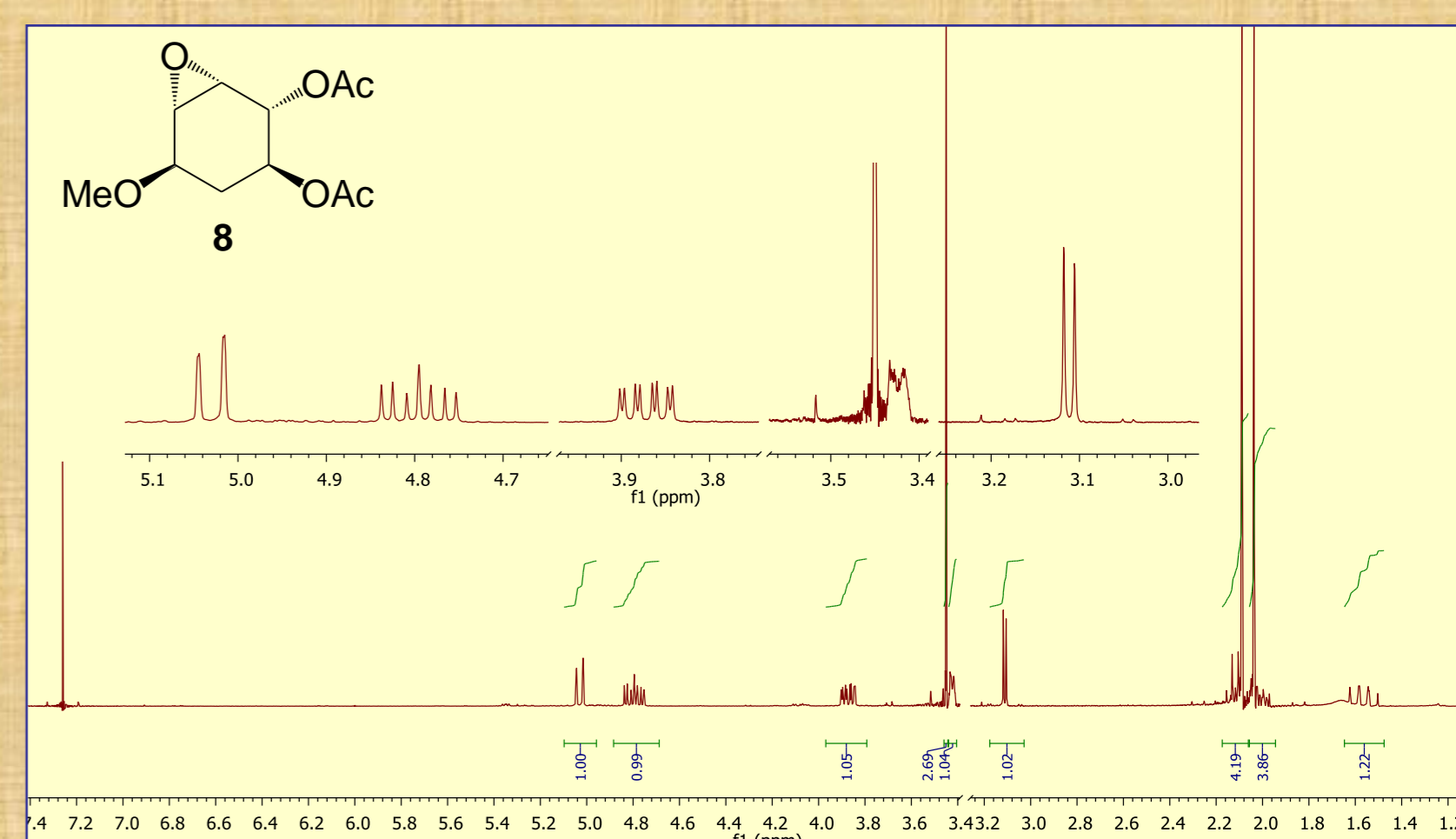
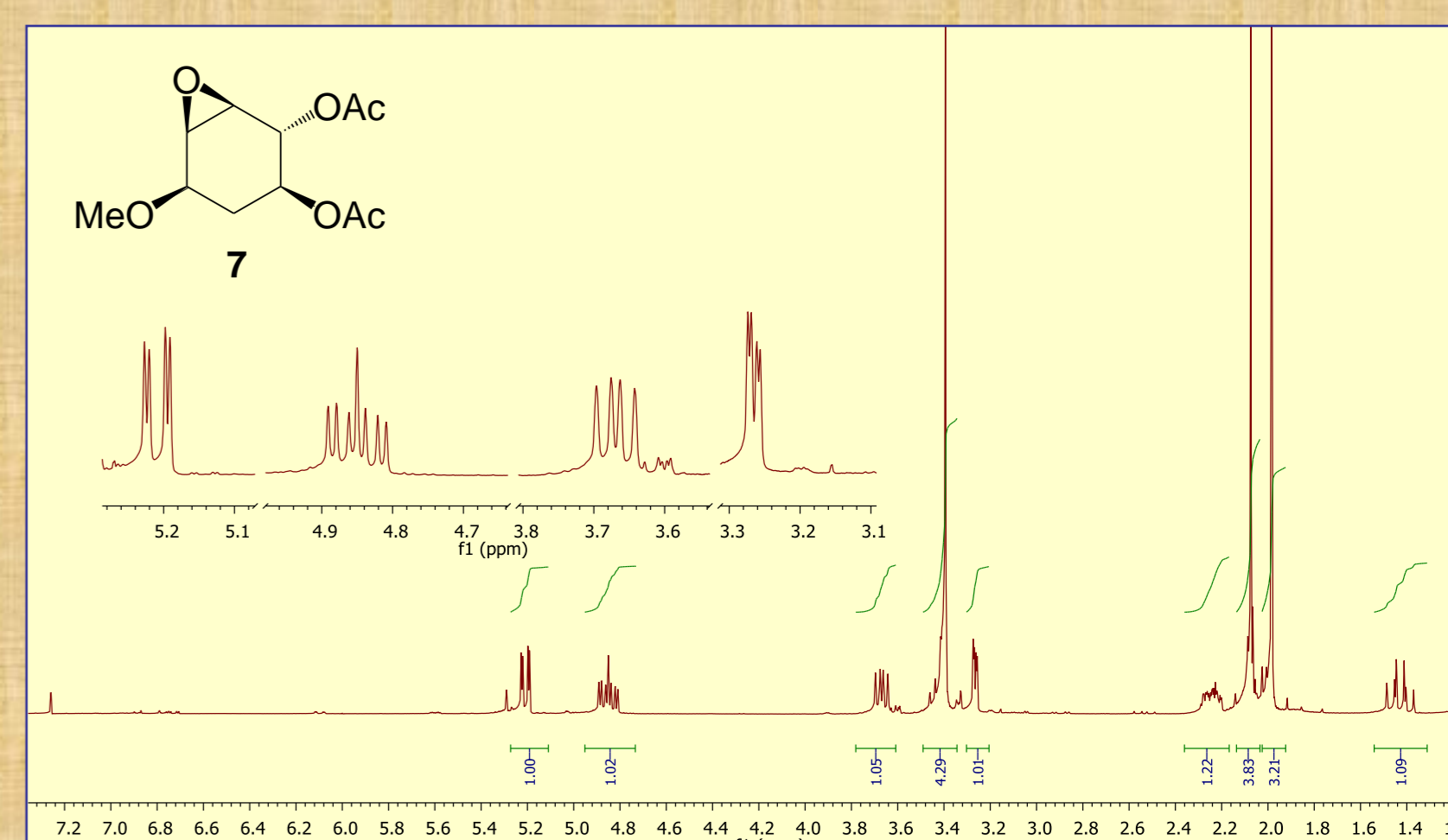
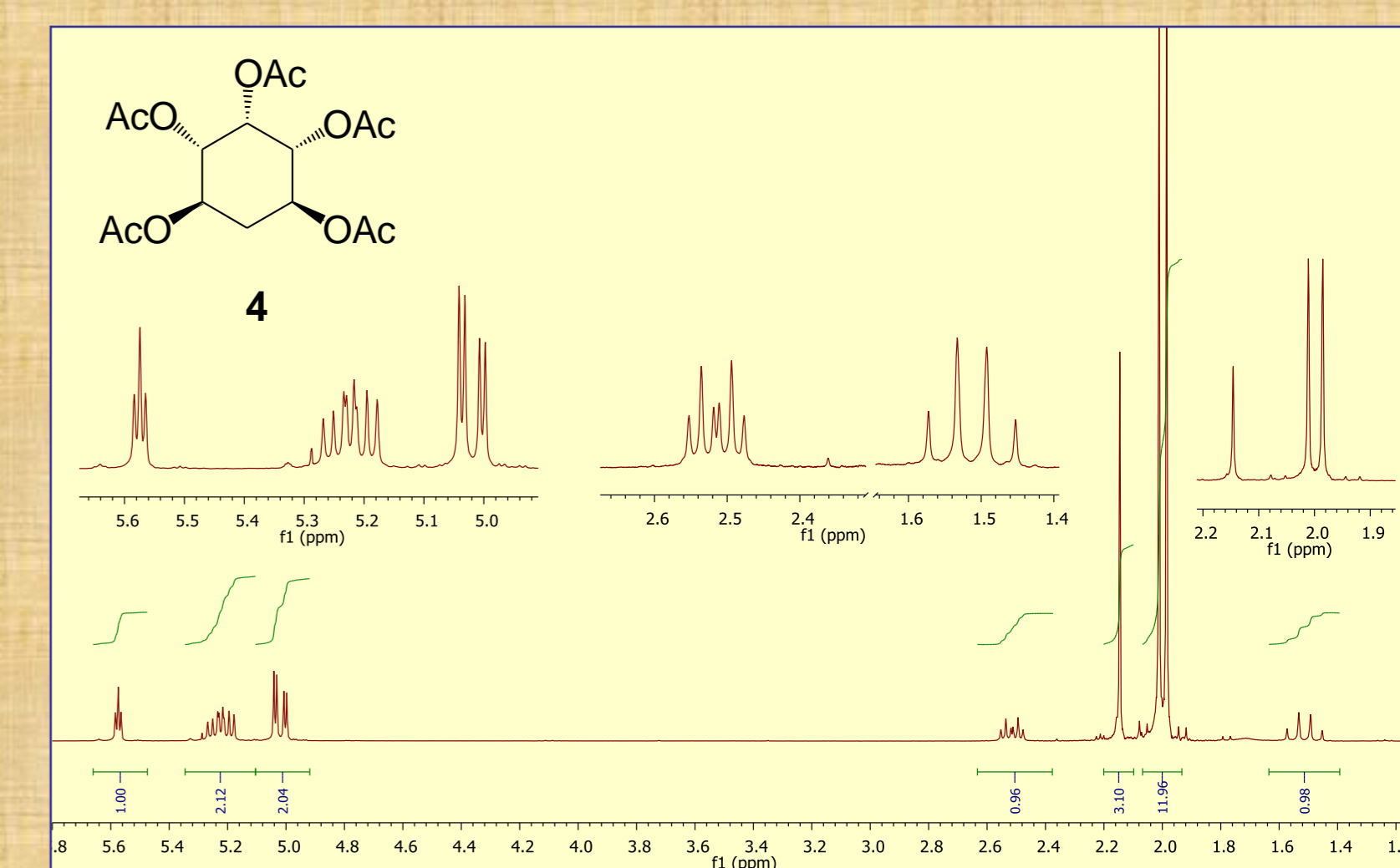
## CONCLUSION

A general strategy for the simple and stereoselective synthesis of polyhydroxylated cyclohexanes derivatives have been developed. For the polyhydroxylated cyclohexanes synthesis, starting material 1,4-cyclohexadiene was chosen and provides different synthetic isomers. With relatively little synthetic effort we have achieved the stereoselective synthesis of neo-, gala-, vibo-, muco-, and additionally bromoquercitol derivatives especially point out that all steps proceed yields over %70.

This research was supported by the Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) through the project number 109T817

## REFERENCES

- 1]. By.G.E. McCasland, S. Furuta, L.F. Johnson, J.N. Shoolery, Synthesis and NMR study, thesis 1961, 83, 2335-2342.
- 2]. M. Mandel, T. Hudlicky, Synlett., 1993, 418-419.
- 3]. R. Angelaud, Y. Landais, J. Org. Chem., 1996, 61, 5202-5203.



<b>Proje No: 109T817</b>
<b>Proje Başlığı:</b> BİYOLOJİK AÇIDAN ÖNEMLİ OLABİLECEK BAZI YENİ SİKLOHEKZİTOL, HALOJENOKONDURİTOL ve KARBON ŞEKERLERİNİN SENTEZİ ve BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ
<b>Proje Yürütücüsü ve Araştırmacılar:</b> Doç.Dr. Arif BARAN
<b>Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:</b> Sakarya Üniversitesi Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü 54187-Serdivan/Sakarya
<b>Destekleyen Kuruluşun Adı ve Adresi:</b> TÜBİTAK TÜBİTAK Temel Bilimler Araştırma Grubu Yürütme Komitesi Sekreterliği Atatürk Bulvarı No: 221 06100 Kavaklıdere / ANKARA
<b>Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:</b> 15.04.2010- 15.04.2012
<b>Öz</b> Proje kapsamında yeni bazı pseudo şekerleri ve glikozidaz inhibitörleri olan inhibitörlerin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Bu sentezlerin geliştirilmesi esnasında bazı yeni sentetik metotlar geliştirilmiştir. Bu yeni metotların literatüre kazandırılması bakımından önemlidir. bu çalışma kapsamında elde edilen ürünlerin $\alpha$ -glikozidaza karşı biyolojik aktivitelerinin test edilmesi ve sonuçların biyolojik açıdan gözlenmesi son derece önemlidir.
<b>Anahtar Kelimeler:</b> kuercitol, bishimoinositol,
<b>Fikri Ürün Bildirim Formu</b> Sunuldu mu? Evet <input type="checkbox"/> Gerekli Değil <input checked="" type="checkbox"/>
Fikri Ürün Bildirim Formu'nun tesliminden sonra 3 ay içerisinde patent başvurusu yapılmalıdır.
<b>Projeden Yapılan Yayınlar:</b> 1. Synthesis of Bishimoinositols and an Entry for Construction of a Substituted 3-Oxabicycl[3.3.1] Skeleton, J. Org. Chem., 77, 1244-1250, 2012.

**TÜBİTAK  
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**