Mezo, Rasemik ve Enantiyosaf Bisiklik Pseudo Şeker Bileşiklerinin Sentezi: *α*-Amilaz, *α*-Glukozidaz, *β*-Glukozidaz Enzimlerine Karşı İnhibisyon/Aktivisyon Kinetik Parametrelerinin İncelenmesi ve Bunların Anti-Fungal Özelliklerinin Belirlenmesi

Program Kodu: 1001

Proje No: 115Z446

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. Arif BARAN

Araştırmacı(lar):
Doç. Dr. Aslıhan GÜNEL

Danışman(lar):

Bursiyer(ler):
Emel KARAKILIÇ (01/06/2017-15/09/2018)
Rüveyde BAŞTAN (03/05/2018-15/09/2018)
Zeynep ÖZGE YILMAZ (15/09/2015-08/02/2016)
Furkan ÖZEN (15/09/2015-01/06/2017)
İrem ORAL (08/02/2016-01/06/2017)
Gökay AYDIN (09/08/2017-16/04/2018)

EYLÜL 2018
SAKARYA

ÖNSÖZ

Günümüzde karbohidrat kimyası, organik kimya, farmasötik kimya ve tıbbi kimya ile sıkı ilişkisi olan çok yönlü bir disiplini oluşturur. Karbohidratlar, glikoproteinler, glikolipidler ve diğer ilgili konjuge yapılardan oluşan bu birimler enerji depolamada rolleri olan önemli biyomoleküllerdir. Bu moleküller, hücre-sinyal iletimi, hücre-hücre iletişimi ve moleküler-hücresel hedefleme gibi çeşitli süreçlerde kilit unsur oynamaktadır.

Karbohidrat kimyasında 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 bisiklohomopolioller organik kimyacılar ve biyokimyacılar açısından oldukça önem arz etmektedir. AIDS araştırmalarında yaygın olarak kullanılmalarının yanı sıra HIV virüsünün ve glikozidaz enzimlerinin inhibisiyonunda ve aktivitelerinin artırılmasındada etkili ajanlardır.

Bu çalışmada, 1,3-siklohekzadien-diol iskeletini taşıyan bileşiğin çeşitli dienofiller ile Diels-Alder reaksiyonu yapılarak elde edilen [2+4] bisiklokatılma ürünlerinden çıkılarak arzu edilen rasemik ve kiral bisiklopoliol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve literatüre kazandırılacaktır. Sentezlenen bu bileşikler glikozidazlar ve amilaza karşı inhibisyonları ve anti-fungal özellikleri test edilerek biyolojik aktivite özellikleri belirlendi. Böylelikle bu proje kapsamında önemli biyolojik aktivite gösteren bileşikler belirlenerek bu bileşiklerin sentez yöntemlerinin iyileştirilebilmesi ve geliştirilebilmesi için yeni bakış açısı ve fikirlerin oluşmasına olanak sağlayacaktır. Elde ettiğimiz bu bileşiklerin, -X (halojen), -OH ve $-CH_2OH$ gibi fonksiyonel grupları içermeleri nedeni ile doğal ürün yapısını teşkil etmeleri de önem arz etmektedir.

Söz konusu çalışmalar bir proje kapsamında yapılmış olup, tamamıyla TÜBİTAK (TBAG) tarafından desteklenmiştir. Bu destek kapsamında proje içeriği olarak en az üç tane etki değeri yüksek SCI dergisine sunulabilecek makale hazırlanmakta ve Sakarya TTO'ya patent başvuru çalışmasına da devam edilmektedir. Proje kapsamında LS2 Annual Meeting 2017 ve 2018 (uluslararası), üç bildiri sunulmuştur. Proje ekibi olarak verilen destekten ötürü TÜBİTAK'a teşekkürü borç bilmekteyiz. Ayrıca proje süresince çalışmalarımızda da sürekli biyolojik aktivite çalışmalarımızda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığımız Doç. Dr. Aslıhan GÜNEL'e teşekkür ederiz. Projede bursiyer olarak çalışan Emel KARAKILIÇ, Gökay AYDIN, Furkan ÖZEN, İrem ORAL'a katkılarından ötürü ayrıca teşekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ..... ii
İÇİNDEKİLER..... iii
TABLO ve ŞEKİLLER LİSTESİ..... vii
ÖZET ve ABSTRACT..... xi

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

BÖLÜM 2.
GENEL BİLGİLER 4
2.1. Siklohekzitoller 4
2.1.1. Giriş..... 4
2.1.2. Dien ketal 1'den çıkılarak Çeşitli Bisiklohekzitol Bileşiklerinin Sentezi..... 4
2.1.3. Bisiklik Keton 27'den Çıkılarak Amino Karbaşekerlerin Sentezi..... 5
2.1.4. Bisiklik Asetat 21'den Çıkılarak Bazı Karbaşekerlerin Sentezi..... 6
2.1.5. Hidroftalik Anhidritten Çıkılarak Bazı Karbaşekerlerin Sentezi 6
2.1.6. 5-(hidroksimetil)siklohekz-2-en-1-on 40'dan çıkılarak Karbaşekerlerin Sentezi 8
2.1.7. Konduritol 35'den çıkılarak Karbaşekerlerin Sentezi 9
2.1.8. Piranoz 43 Halkasından Çıkılarak Karbaşekerlerin Sentezi 10
2.1.9. Hekzaklor Norbornen-diasetat 59, 60'den Çıkılarak Karbaşekerlerin Sentezi 11
2.2. Siklohekzitollerin Biyolojik ve Farmakolojik Etkileri 11
2.3. Siklohekzitollerin Biyolojik Önemi 15

BÖLÜM 3.
GEREÇ VE YÖNTEM, DENEYSEL BULGULAR 18

3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar ……. 18
3.2. Deneysel Çalışmalar …… 18
3.3. A Kısmı: 1,3-Siklohekzadien ketal (1) Sentezi ……..…. 19
3.3.1. Siklohekza-1,4-dien (A) Sentezi ……..……. 19
3.3.2. (4S,5S)-4,5-dibromosiklololohekz-1-en (B) Sentezi..... 20
3.3.3. (1R,2S,4S,5S)-4,5-dibromosiklohekzan-1,2-diol (C) Sentezi ……. 20
3.3.4. (3aR,5S,6S,7aS)-5,6-dibromo-2,2-dimetilhekzahidrobenzo[d][1,3]diokzol (D) Sentezi ……..… 21
3.3.5. 1,3-Siklohekzadien ketal (1) Sentezi ……..…... 22
3.4. B Kısmı: Maleik Anhidrit Katılması ……. 23
3.4.1. Dien Ketal (1) ile Maleik anhidrit (2)'in Katılması ……..…….. 23
3.4.2. B Kısmı-1: Maleik Anhidrit Katılma –Endo ……..…. 24
3.4.2.1. Ketal Anhidrit Endo (9) Bileşiğinin $LiAlH_4$ ile İndirgenmesi ….. 24
3.4.2.2. Ketal Diasetat (65A) Sentezi ……. 25
3.4.2.3. Ketal Diasetat (65A)'ın Cis-hidroksilasyon Reaksiyonu …… 25
3.4.2.4. Ketal Tetraasetat (68-Ac) Sentezi …… 26
3.4.2.5. Diketal diasetat ((±)-68-diketal) Sentezi …….. 27
3.4.2.6. Diketal Diol (68-diketal-2OH) Sentezi …….. 28
3.4.2.7. Hekzol (±)-68-diketal-6OH Sentezi …….. 28
3.4.2.8. Diketal diol ((±)-68-diketal-2OH)'ün Kinetik Rezolüsyonu …… 30
3.4.2.9. Diketal monoasetat (+)-68-diketal-OAc'ın asetatlandırılması ... 31
3.4.2.10. Hekzol (+)-68-diketal-6OH Sentezi …… 32
3.4.2.11. Diketal-diol (-)-68-diketal-2OH'ın Asetatlanması ……. 32
3.4.2.12. Hekzol (-)-68-diketal-6OH Sentezi …… 33
3.4.2.13. Ketal Diasetat (65A)'ın Epoksidasyon Reaksiyonu ……. 33
3.4.2.14. Epoksi Diol (±)-65A-2OH Sentezi …….. 34
3.4.2.15. Epoksi diol (±)-65A-2OH Epoksi Halkasının Açılması …… 35
3.4.2.16. Tetrol (±)-75-Ac-4OH Sentezi ……. 36
3.4.2.17. Hegzol (±)-75-Ac-6OH Sentezi …….. 37
3.4.2.18. Epoksi diol (±)-65A-2OH'ün Kinetik Rezolüsyonu ……... 38
3.4.2.19. Epoksi Monoasetat (+)-65A-epoksi-OAc'ın Asetatlanması … 39
3.4.2.20. Epoksi diol (+)-65A-epoksi-2OH Asetatlanması …….. 40

3.4.2.21. Epoksi Diasetat (-)-65A-epoksi-2OAc Epoksi Halkasının Açılması 40
3.4.2.22. Tetrol (-)-75-Ac-4OH Sentezi 41
3.4.2.23. Hegzol (-)-75-Ac-6OH Sentezi 41
3.4.2.24. Epoksi Diasetat (+)-65A-epoksi-2OAc Epoksi Halkasının Açılması 42
3.4.2.25. Tetrol (+)-75-Ac-4OH Sentezi 42
3.4.2.26. Hegzol (+)-75-Ac-6OH Sentezi 43
3.4.3. B Kısmı-2: Maleik Anhidrit Katılma –Ekzo 43
3.4.3.1. Ekzo-ketal diol (10-OH) Sentezi 43
3.4.3.2. Ekzo-ketal Diasetat (10-OAc) Sentezi 44
3.5. C Kısmı: Dietil Fumarat Katılması 45
3.5.1. 1,3-Siklohekzadien ketal (1) ve Dietil fumarat (3)'ün Katılması 45
3.5.2. Ketal Diasetat (11A) Sentezi 46
3.5.3. Ketal Diasetat ((±)-11A)'ın Cis-hidroksilasyon Reaksiyonu 47
3.5.4. Diketal diasetat ((±)-11D) Sentezi 48
3.5.5. Diketal diol ((±)-11E) Sentezi 49
3.5.6. Hekzol (±)-11E-6OH Sentezi 50
3.5.7. Diketal diol (±)-11E'nin Kinetik Rezolüsyonu 51
3.5.8. Diketal monoasetat (+)-11E-OAc'ın Asetatlanması 52
3.5.9. Diketal diol (-)-11E-2OH'ın Asetatlanması 53
3.5.10. Diketal-diasetat (+)-11E-2OAc'den çıkılarak Hekzol 11E-6OH Sentezi 53
3.5.11. Diketal-diasetat (-)-11E-2OAc'den çıkılarak Hekzol (-)-11E-6OH Sentezi 54
3.5.12. Ketal Diasetat (11A)'ın Epoksidasyon Reaksiyonu 55
3.5.13. Epoksi diol (102-OH) Sentezi 56
3.5.14. Epoksi diol ((±)-102-OH) Epoksi Halkasının Açılması 57
3.5.15. Tetrol (±)-105-OH Sentezi 58
3.5.16. Tetrol (±)-106-OH Sentezi 59
3.5.17. Epoksi Diol ((±)-102-OH)'ün Kinetik Rezolüsyonu 60
3.5.18. Epoksi Monoasetat (+)-102-OAc'ın Asetatlanması 61
3.5.19. Epoksi diol (-)-102-2OH Asetatlanması 62

3.5.20. Epoksi Diasetat (+)-102-2OAc Epoksi Halkasının Açılması 63
3.5.21. Tetrol (+)-105-OH Sentezi 64
3.5.22. Epoksi Diasetat (-)-102-2OAc Epoksi Halkasının Açılması 64
3.5.23. Tetrol (-)-105-OH Sentezi 65
3.6. D Kısmı: Biyolojik Aktivite Çalışmaları 65
3.6.1. Biyolojik Yöntemler 65

BÖLÜM 4.
BULGULAR VE TARTIŞMA, SONUÇ 69
4.1. A Kısmı: 1,3-Siklohekzadien ketal (1) Sentezi 69
4.2. B Kısmı: Maleik Anhidrit Katılması 70
4.2.1. Dien Ketal (1) ile Maleik anhidrit (2)'in Katılması 70
4.2.2. B Kısmı-1: Maleik Anhidrit Katılma –Endo 71
4.2.3. B Kısmı-2: Maleik Anhidrit Katılma –Ekzo 80
4.3. C Kısmı: Dietil Fumarat Katılması 81
4.4. Biyolojik Aktivite Çalışması Bulgu ve Sonuçları 88
4.4.1. Maleik Anhidrit Katılması Kısmı Biyolojik ve Antifungal Aktivite Sonuçları 88
4.4.2. Dietil Fumarat Katılması Kısmı Biyolojik ve Antifungal Aktivite Sonuçları 91

REFERANSLAR 95

EKLER
EK-1. MALEİK ANHİDRİT KISMI 99
EK-2. DİETİL FUMARAT KISMI 172
EK-3. MALEİK ANHİDRİT KISMI-HPLC SPEKTRUMLARI 222
EK-2. DİETİL FUMARAT KISMI-HPLC SPEKTRUMLARI 234

TABLO ve ŞEKİL LİSTELERİ

Şekil 1.1	Konduritoller ……..	1
Şekil 1.2	Kuercitol izomerleri ……...	2
Şekil 1.3.	Pseudo-şekerleri ……...	3
Şekil 2.1.	Bazı bisiklik yapıda siklitol bileşikleri ……	4
Şekil 2.2.	Dien Ketal 4'den çıkılarak çeşitli bisiklohekzitol bileşiklerinin sentezi	5
Şekil 2.3.	Bisiklohekzitol bileşiklerinin sentezi ……...	5
Şekil 2.4.	Bisiklik Keton 17'den çıkılarak amino karbaşekerlerin sentezi ……..	6
Şekil 2.5	Bisiklik Asetat 21'den çıkılarak bazı karbaşekerlerin sentezi ……	6
Şekil 2.6.	Hidroftalik anhidritten çıkılarak bazı karbaşekerlerin sentezi ……	7
Şekil 2.7.	5-(hidroksimetil)siklohekz-2-en-1-on 30'dan çıkılarak karbaşekerlerin sentezi ……	8
Şekil 2.8	Konduritol 35'den çıkılarak karbaşekerlerin sentezi ……	9
Şekil 2.9.	Piranoz 43 halkasından çıkılarak karbaşekerlerin sentezi …….	10
Şekil 2.10.	Hekzaklor Norbornen-diasetat 49, 50'den çıkılarak karbaşekerlerin sentezi ……	11
Şekil 2.11.	Konduritol E, C ve F çeşitli yöntemlerle sentezi ……..	12
Şekil 2.12.	Konduritol B, A ve D çeşitli yöntemlerle sentezi ……..	12
Şekil 2.13.	Kinol 69'dan çıkılarak hidronaftalin türevi sentezi ……...	13
Şekil 2.14.	Hidronaftalin türevi bazı bileşikleri ……	14
Şekil 2.15.	Bazı halokonduritol bileşikleri ……	16
Şekil 2.16.	Bazı bisiklitol bileşikleri ……	17
Şekil 3.1.	Siklohekza-1,4-dien (A) sentezi ……	19
Şekil 3.2.	(4S,5S)-4,5-dibromosiklololohekz-1-en (B) sentezi ……	20
Şekil 3.3.	(1R,2S,4S,5S)-4,5-dibromosiklohekzan-1,2-diol (C) sentezi …….	20
Şekil 3.4.	(3aR,5S,6S,7aS)-5,6-dibromo-2,2-dimetilhekzahidrobenzo[d][1,3]diokzol (D) sentezi ……..	21
Şekil 3.5.	1,3-Siklohekzadien ketal (1) sentezi ……..	22
Şekil 3.6.	Dien Ketal (1) ile Maleik anhidrit (2)'in katılması ……	23
Şekil 3.7.	Ketal anhidrit endo (9) bileşiğinin $LiAlH_4$ ile indirgenmesi ……..	24
Şekil 3.8.	Ketal diasetat (65A) sentezi ……....	25
Şekil 3.9.	Ketal diasetat (65A)'ın cis-hidroksilasyon reaksiyonu ……	25
Şekil 3.10.	Ketal tetraasetat (68-Ac) sentezi ……	26

Şekil 3.11. Diketal diasetat (±)-68-diketal) sentezi …….. 27
Şekil 3.12. Diketal diol (68-diketal-2OH) sentezi …… 28
Şekil 3.13. Hekzol (±)-68-diketal-6OH sentezi ……. 28
Şekil 3.14. Diketal diol (68-diketal-2OH)'ün kinetik rezolüsyonu …….. 30
Şekil 3.15. Diketal monoasetat (+)-68-diketal-OAc'ın asetatlandırılması …… 31
Şekil 3.16. Hekzol (+)-68-diketal-6OH sentezi ……. 32
Şekil 3.17. Diketal-diol (-)-68-diketal-2OH'ın asetatlanması ……. 32
Şekil 3.18. Hekzol (-)-68-diketal-6OH sentezi ……. 33
Şekil 3.19. Ketal diasetat (65A)'ın epoksidasyon reaksiyonu …… 33
Şekil 3.20. Epoksi diol (±)-65A-2OH sentezi …… 34
Şekil 3.21. Epoksi diol (±)-65A-2OH epoksi halkasının açılması ……. 35
Şekil 3.22. Tetrol (±)-75-Ac-4OH sentezi …….. 36
Şekil 3.23. Hegzol (±)-75-Ac-6OH sentezi …… 37
Şekil 3.24. Epoksi diol (±)-65A-2OH'ün kinetik rezolüsyonu …… 38
Şekil 3.25. Epoksi monoasetat (+)-65A-epoksi-OAc'ın asetatlanması …… 39
Şekil 3.26. Epoksi diol (+)-65A-epoksi-2OH asetatlanması …….. 40
Şekil 3.27. Epoksi diasetat (-)-65A-epoksi-2OAc epoksi halkasının açılması … 40
Şekil 3.28. Tetrol (-)-75-Ac-4OH sentezi …….. 41
Şekil 3.29. Hegzol (-)-75-Ac-6OH sentezi …… 41
Şekil 3.30. Epoksi diasetat (+)-65A-epoksi-2OAc epoksi halkasının açılması ... 42
Şekil 3.31. Tetrol (+)-75-Ac-4OH sentezi …… 42
Şekil 3.32. Hegzol (+)-75-Ac-6OH sentezi ……... 43
Şekil 3.33. Ekzo-ketal diol (10-OH) sentezi …… 43
Şekil 3.34. Ekzo-ketal diasetat (10-OAc) sentezi …… 44
Şekil 3.35. 1,3-Siklohekzadien ketal (1)ve dietil fumarat (3)'ün katılması …….... 45
Şekil 3.36. Ketal diasetat (11A) sentezi …… 46
Şekil 3.37. Ketal diasetat (11A)'ın cis-hidroksilasyon reaksiyonu …… 47
Şekil 3.38. Diketal diasetat (11D) sentezi …… 48
Şekil 3.39. Diketal diol (11E) sentezi ……. 49
Şekil 3.40. Hekzol 11E-6OH sentezi ……. 50
Şekil 3.41. Diketal diol (±)-11E'nin kinetik rezolüsyonu ……. 51
Şekil 3.42. Diketal monoasetat (+)-11E-OAc'ın asetatlanması ……. 52
Şekil 3.43. Diketal diol (-)-11E-2OH'ın asetatlanması …… 53
Şekil 3.44. Diketal-diasetat (+)-11E-2OAc'den çıkılarak Hekzol 11E-6OH

	sentezi ……	53
Şekil 3.45.	Diketal-diasetat (-)-11E-2OAc'den çıkılarak Hekzol (-)-11E-6OH sentezi ……	54
Şekil 3.46.	Ketal diasetat (11A)'ın epoksidasyon reaksiyonu ……	55
Şekil 3.47.	Epoksi diol (102-OH) sentezi ……..	56
Şekil 3.48.	Epoksi diol (102-OH) epoksi halkasının açılması ……	57
Şekil 3.49.	Tetrol 105-OH sentezi ……..	58
Şekil 3.50.	Tetrol 106-OH sentezi ……..	59
Şekil 3.51.	Epoksi diol (102-OH)'ün kinetik rezolüsyonu ……...	60
Şekil 3.52.	Epoksi monoasetat (+)-102-OAc'ın asetatlanması …….	61
Şekil 3.53.	Epoksi diol (-)-102-2OH asetatlanması …….	62
Şekil 3.54.	Epoksi diasetat (+)-102-2OAc epoksi halkasının açılması ……	63
Şekil 3.55.	Tetrol (+)-105-OH sentezi ……	64
Şekil 3.56.	Epoksi diasetat (-)-102-2OAc epoksi halkasının açılması …….	64
Şekil 3.57.	Tetrol (-)-105-OH sentezi ……	65
Şekil 4.1.	Siklohekza-1,4-dien A sentezi ……	69
Şekil 4.2.	Siklohekza-1,4-dien A'dan çıkılarak 1,3-Siklohekzadien ketal 1 sentezi ……	70
Şekil 4.3.	1,3-Siklohekzadien ketal 1 ve maleik anhidrit 2'nin diels alder katılması …….	71
Şekil 4.4.	Ketal-diasetat 65A sentezi ……..	71
Şekil 4.5.	Epoksi ketal diasetat 65A-epoksi ve ketal diol 68 sentezi …….	72
Şekil 4.6.	Epoksi ketal diasetat 65A-epoksi bileşiğinin ORTEP diyagramı …..	73
Şekil 4.7.	Diketal diol 68-diketal-2OH bileşiğinin sentez şeması ……	74
Şekil 4.8.	Rasemik (±)-68-diketal-2OH kinetik rezolüsyon çalışması ……	75
Şekil 4.9.	65A-epoksi bileşiğinin epoksi halkasının açılması ……..	77
Şekil 4.10.	Rasemik (±)-65A-epoksi kinetik rezolüsyon çalışması ……...	78
Şekil 4.11.	Hegzol (-)-75-Ac-6OH sentezi ……	79
Şekil 4.12.	Hegzol (+)-75-Ac-6OH sentezi ……...	80
Şekil 4.13.	Ekzo-ketal-diasetat 10-OAc sentez şeması ……	81
Şekil 4.14.	Ketal diasetat 11A sentezi ……..	81
Şekil 4.15.	Hegzol 11E-6OH bileşiğinin sentezi ……..	83
Şekil 4.16.	Diketal diol (±)-11E bileşiğinin kinetik rezolüsyon çalışması …….	84
Şekil 4.17.	Epoksi diol (±)-102-OH sentezi ……..	85

Şekil 4.18. Epoksi ketal diasetat (±)-102'nin açılması 85
Şekil 4.19. Epoksi ketal diasetat 102 bileşiğinin ORTEP diyagramı 86
Şekil 4.20. Rasemik (±)-Epoksi diol 102-OH'ün kinetik rezolusyonu 87
Şekil 4.21. Maleik Anhidrit Katılması Kısmı Sentezlenen Hegzol Bileşikleri 88
Şekil 4.22. Dietil Fumarat Katılması Kısmı Sentezlenen Hegzol Bileşikleri 91
Tablo 1. Çesitli konduritol türevlerinin glikozdaki yüzde değişimi 12
Tablo 2. Hidronaftalin türevlerinin glikozdaki yüzde değişimi 14
Tablo 3. Sentezi gerçekleştirilen Maleik Anhidrit Katılması Kısmı Hegzol Bileşiklerinin α-Glukozidaz, α-Amilaz, β-Glukosidaz Enzimlerine Karşı İnhibisyonu 89
Tablo 4. Sentezi gerçekleştirilen Maleik Anhidrit Katılması Kısmı Hegzol Bileşiklerinin in vitro antifungal % aktivite değerleri 90
Tablo 5. Sentezi Gerçekleştirilen Dietil Fumarat Katılması Kısmı Hegzol Bileşiklerinin α-Glukozidaz, α-Amilaz, β-Glukosidaz Enzimlerine Karşı İnhibisyonu 92
Tablo 6. Sentezi Gerçekleştirilen Dietil Fumarat Katılması Kısmı Hegzol Bileşiklerinin in vitro antifungal % aktivite değerleri 93

ÖZET

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 bisiklohomopolioller organik kimyacılar ve biyokimyacılar açısından oldukça önem arz etmektedir. Geliştirilecek olan yeni sentetik yöntemler, farklı bisiklohomopoliol türevlerinin sentezine ışık tutmaktadır. Bisiklohomopolioller, 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 türevleri olarak adlandırılabilirler. AIDS araştırmalarında yaygın olarak kullanılmalarının yanı sıra HIV virüsünün ve glikozidaz enzimlerinin inhibisiyonunda ve aktivitelerinin artırılmasındada etkili ajanlardır. Bazı poliol izomerlerinin, antibiyotiklerin, fungusitlerin yapıtaşı olduğu ve bunların kısa ve stereospesifik yöntemlerle sentezleri son zamanlarda önem kazanmıştır. Bu nedenle önemli biyolojik aktiviteye sahip bazı yeni bisiklopoliol molekülleri üzerinde çalışmalar yürütüldü ve bunların biyolojik testleri gerçekleştirildi.

Bu nedenle, 1,3-siklohekzadien-diol iskeletini taşıyan bileşikleri, maleik anhidrit, alkil fumarat gibi reaktiflerle Diels-Alder reaksiyonu yapılacak ve [2+4] bisiklokatılma ürünleri elde edilecektir. Bu bisiklokatılma ürünlerindeki ester grupları uygun reaktiflerle indirgenerek hidroksimetil bileşikleri içeren sistemler oluşturuldu. Bu bileşiklerdeki çift bağın farklı yöntemlerle hidroksilasyonu ve yüksek verimle elde edilenlere kinetik rezolüsyon yöntemi uygulanarak arzu edilen rasemik ve kiral bisiklopoliol türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Sentezlenmesi düşünülen bu mezo, kiral ve rasemik moleküllerin biyolojik aktivitelerinin incelenmesi, yapılan işin en önemli kısmıdır. Bu moleküllerin *α*-glikozidaz, *β*- glikozidaz ve α-amilaza karşı aktivite deneyleri yapılarak inhibisyon ve/veya aktivite artışına neden olup olmadıkları ve bitki funguslarından olan *Pyrenophora teres f maculata*'ya karşı etkisi incelenmiştir. Sentezlenmesi planlanan moleküllerin enzim inhibisyonu gözlenmesi durumunda bu maddelerin inhibisyon değerleri ticari inhibitörlerden akarboz ve miglitol ile karşılaştırılarak proje tamamlandı.

Anahtar kelimeler: Bishomosiklohekzitol, Bisiklohekzitol, Siklohekzanpoliol, Bisiklohomopoliol, Bisiklopoliol, Konduritol, Kuersitol, İnositol, Pseudo Karba Şekerleri.

ABSTRACT

Polyols and their derivatives, which are significant for biological activity, can be synthesized in laboratories as well as obtained naturally, and they have important issue in organic chemistry. Bishomocyclopolyols which contribute functional diversity are very important in terms of organic chemists and biochemists. Newly developed synthetic methods shed light on the synthesis of different bicyclohomopolyol derivatives. Bicyclohomopolyols are polybicyclohexanols containing bicyclohexane ring with four or more hydroxyl groups in their structure. These compounds are very important in view of both synthetic point and their biological activities, and can be called as conduritol, quercitol and inositol. They are effective agents for inhibiting and activating the glycosidase enzymes and HIV virus as well as have a wide field of use in AIDS researches. Some of the polyol isomers have been identified in the building blocks of antibiotics, fungucides, and their short and stereospecific synthesis methods have came into prominence recently. Therefore, studies on some new bicyclopolyol molecules having significant biological activities and their biological tests will be carried out.

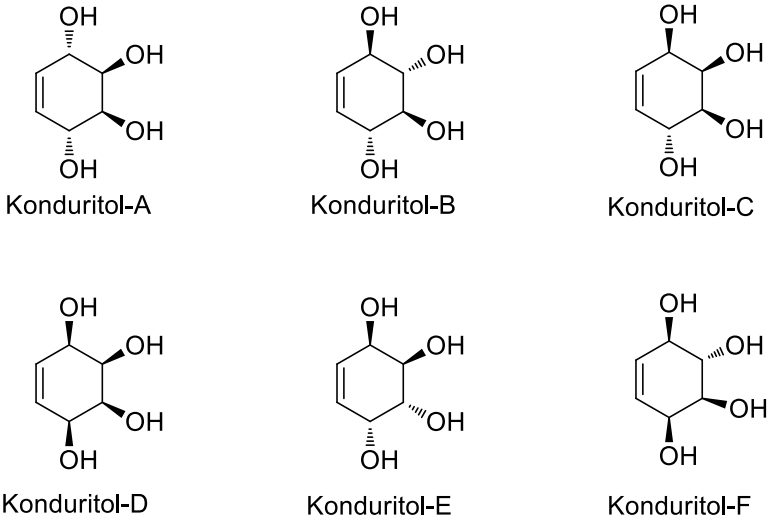
For this purpose, 1,3-cyclohexadiene-diol skeleton bearing compounds will be reacted with reagents such as maleic anhydride, alkyl fumarate via Diels-Alder type reaction and [2 +4] bicyclo addition products will be obtained. Ester groups of these bicyclo addition products will be reduced by appropriate reagents to give compounds having hydroxymethyl groups. By the hydroxylation of the double bond using different methods and kinetic resolution of these compounds, synthesis of the desired racemic and chiral bicyclopolyol derivatives will be achived. In this study, synthesis of pollsyols with bicyclic skeleton structure by adding 1,3-cyclohexadiene-diols to maleic anhydrides was aimed. The synthesis of desired racemic and chiral homobicyclo polyol derivatives will be carried out applying to the method of hydroxylation and kinetic resolution to the double bond with different methods.The most important part of the study that planned to be synthesized is to examination of the biological activities of these meso, racemic and chiral molecules in view of α-glucosidases, β-glucosidases and α-amylases activity changes and anti-fungal activity against nectrotropic plant fungi *Pyrenphora teres f maculate*. İt will be finished project studying activity assay and if these compounds that are planned to be synthesized are exhibited inhibition activity, inhibition values will be determined and compared to commercial inhibitors Acarbos and Miglitol.

Keywords: Bishomocyclohexitol, Bicyclohexitol, Cyclohexanepolyol, Bicyclohomopolyol, Bicyclopolyol, Conduritol, Quercitol, Inositol, Pseudo Carbasugars.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

1.1. Konduritoller

İlk konduritol, tropikal bir bitki türünden sentezlenmiştir. Doğal olarak sentezlenen bu bileşik siklohekzan yapısında olup çift bağ içeren 1,2,3,4-tri hidroksi siklohekzan 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).

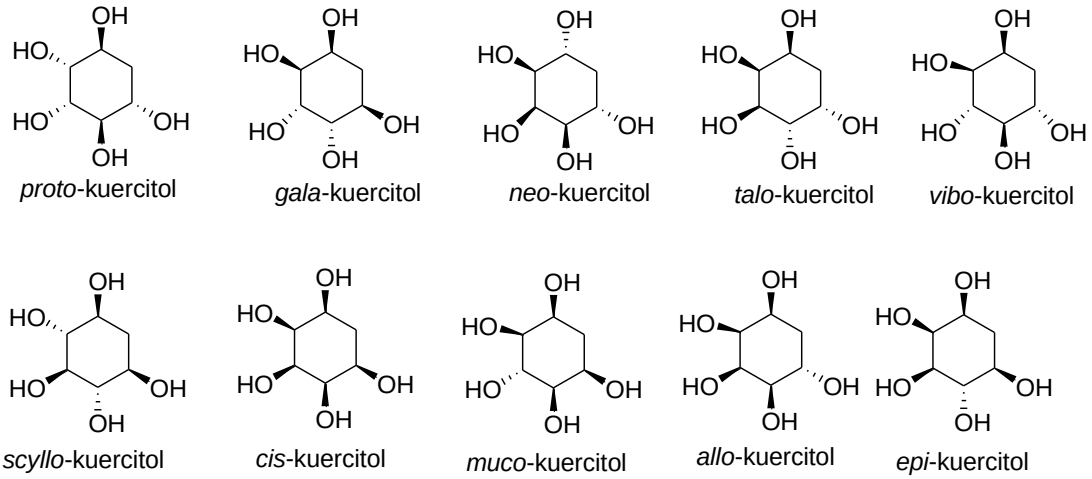


Şekil 1.1. Konduritoller

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 analoğu 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. Kuercitoller (Siklohekzanpentoller)

Konduritollerin bir üst analoğu 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 1.2. Kuercitol izomerleri

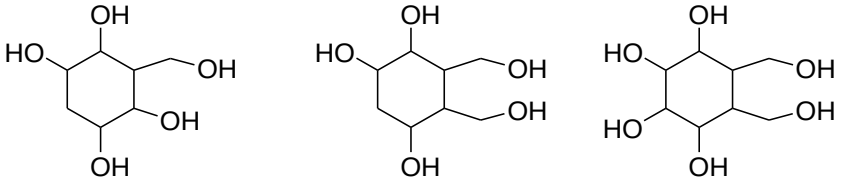
Kuercitoller organik kimyada bilinen en geniş diastereoizomer ailesindendir (McCASLAND, 1965). Siklohekzanpentol 16 stereoizomerden oluşmaktadır. Bunlardan onikisi altı enantiyomer çifti halinde, diğer dördü simetrik yapıdadır. Karışıklığı önlemek için bu izomerlerin konfigürasyonları *allo, cis, epi, gala, muco, neo, proto, scyllo, talo* ve *vibo* ön ekleriyle veya rakamlarla (1,3,4/2,5 gibi) belirtilerek adlandırılmıştır (McCASLAND, 1961), (Şekil 1.2).

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 canadanse* ve özellikle *viburmum 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_2 ve H_2SO_4 varlığında genellikle kinona yükseltgendiğini, soğukta permanganat ile muamele edildiğinde de oksalik

asit, karbondioksit, malonik asit ve diğer ürünleri verdiğini tespit etti. Bu reaksiyonlar molekülde bir -CH_2- grubunun varlığına işaret ediyordu. Kanonnikof tarafından siklohekzanpentol yapısı tayin edilmesine rağmen kuercitolün gerçek konfigürasyonu uzun bir müddet belirlenemedi (POSTERNAK, 1965).

1.3. 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 1.3).



Şekil 1.3. 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)-siklohekzanlar veya 5-a-karbohekza-piranozlar, halka oksijeni bir metilen grubu ile yerdeğiştirdiği için hekzapiranolarla ilişkilidir. Yapısal olarak gerçek şekerlere benzerlikleri ile tanınan bu bileşiklerin sentezine olan ilgi büyüktür (PINGLI, 1994). Pseudo-şeker terimi, McCasland tarafından ilk sentetik analoğun DL-pseudo-α-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 değiştirmesi, orjinalinde pseudo-şekerler olarak sınıflandırılan fakat şimdi genellikle karbo-şekerler olarak bilinen taklit karbonhidrat moleküllerini meydana getirir. Karboşekerlerin artan stabilizesi ve

yapısal benzerlikleri nedeni ile doğal şekerlerle kıyaslanabilir. Enzim substratları veya inhibitörleri olarak bilindikleri için bu alandaki sentezler yoğunluk kazanmıştır (BOYD, 2005).

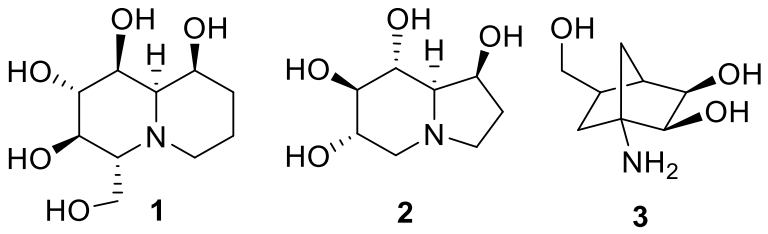
BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİKLOHEKZİTOLLER

2.1.1. Giriş

Son zamanlarda literatürde, glikozidaz enzimleri ve bunların aktiviteleri üzerindeki etkileri ile ilgili araştırmalar hızlı bir şekilde ilerlemektedir. Bu hızlı ilerleyiş bunların anti-therapötik, anti-kanser, anti-fungal, anti-diyabet ve anti-HIV lizozomal depo hastalıkları gibi birçok biyolojik prosesden sorumlu olmalarındandır (OGAWA, 1988). Polihidroksilli birçok enzim inhibitörleri (quinolizidine, indolizidine, castanospermin vs.) doğal olarak bitki ve mikroorganizmalardan elde edilmiştir (GANEM, 1996). Bu da glikozidaz inhibitörü olarak davranan çok sayıda siklitol türevlerinin sentezlenmesine yol açmıştır (MEHTA, 2007), (BİLLİNGTON, 1994).

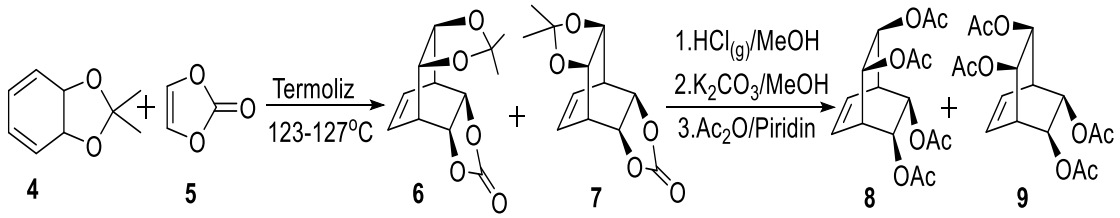
Buser ve Vasella tarafından *α*- ve *β*-glikozidaz inhibitörü özelliğini gösteren, bisiklik yapıda bazı siklitol sentezleri gerçekleştirildi (BUSER, 2006). **1**, **2**, **3** nolu bu bisiklik bileşiklerden, hidronorbornen **3** iyi bir *β*-glikozidaz inhibitörü iken, **1** ve **2** *α*-glikozidaz inhibitörleridir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Bazı bisiklik yapıda siklitol bileşikleri

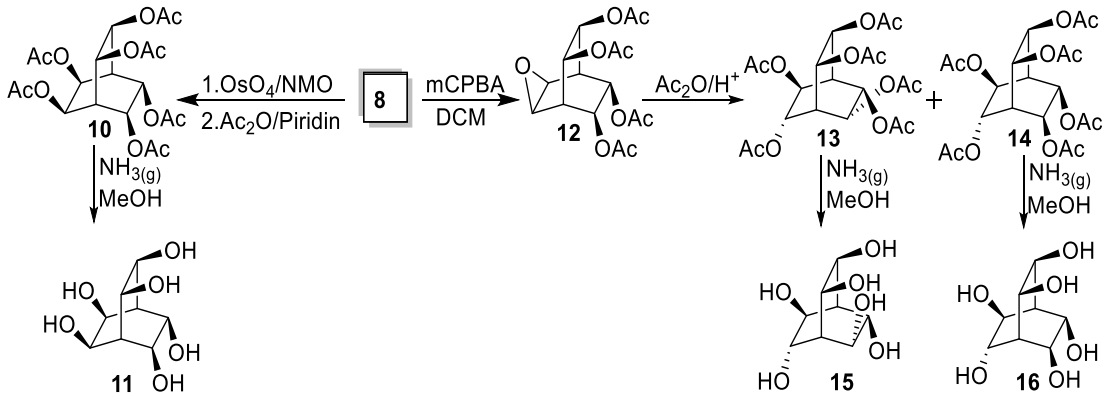
2.1.2. Dien ketal 1'den çıkılarak Çeşitli Bisiklohekzitol Bileşiklerinin Sentezi

Bazı siklitol molekülleri sadece *α*-glikozidaz inhibitörüyken, bazıları hem α hem de *β*-glikozidaz inhibitörleridir (BUSER, 2006). İlk olarak sentezlenen ve aşağıda sentetik basamakları gösterilen stereospesifik çalışmada, elde edilen **8** ve **9** baralen iskeletine sahip rasemik izomerler, *α*-glikozidaza karşı inhibitör görevi yapan iyi birer çıkış bileşikleridir (BARAN, 2008), (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Dien Ketal **4**'den çıkılarak çeşitli bisiklohekzitol bileşiklerinin sentezi

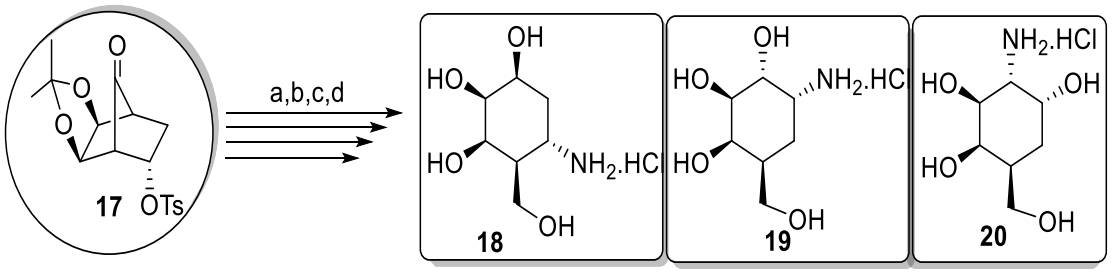
8 nolu bileşiğin yapısındaki çift bağın OsO_4 ve *m*-CPBA gibi reaktiflerle reaksiyonu ve oluşan ürünlerin asidik hidrolizi ile **11**, **15**, **16** gibi siklopoliol bileşikleri sentezlenmiştir (BARAN, 2008). **9** nolu bileşikte ise, çift bağın asetat grupları tarafından sterik olarak kapatmasından dolayı yükseltgeyici reaktiflerle reaksiyon vermediği gözlemlenmiştir. Bunlardan **11** nolu bisiklohekzitol *α*-glikozidazı %90 civarında inhibe etmesine rağmen, **15** ve **16** nolu bisiklohekzitol, *α*-glikozidaza karşı inhibisiyon özelliği göstermemiştir (BARAN, 2008), (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Bisiklohekzitol bileşiklerinin sentezi

2.1.3. Bisiklik Keton 27'den Çıkılarak Amino Karbaşekerlerin Sentezi

Amino karba şeker sentezi için tasarlanmış bir çalışma da, baralen iskeletine sahip bir molekül **17**'den çıkılarak sentezlenmiştir. Amino karba şekerleri veya amino şekerleri de biyoaktif moleküller olup hücre iletim sistemlerinde görevli olan glikozidaz inhibitörleridir (OGAWA, 1980). Doğal olarak elde edilebilen ve laboratuvar şartlarında da sentezi mümkün olan siklohekzitollere ilgi her geçen gün artmaktadır (OGAWA, 1980), (SHING, 1995). Bisiklik bir ketondan çıkılarak aşağıdaki glikozidaz inhibitörleri **18**, **19**, **20**'ın sentezleri gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.4).

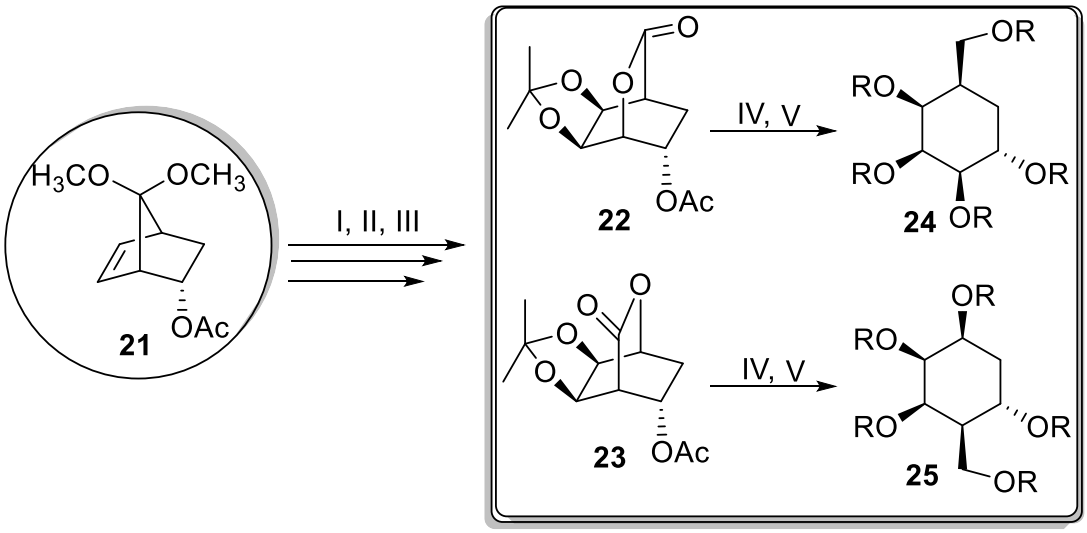


a) m-CPBA /Na_2CO_3, **b)** NaOMe/MeOH, **c)** i) LAH/THF ii) Ac_2O/DMAP
d) H_2/Pd/$CaCO_3$

Şekil 2.4. Bisiklik Keton **17**'den çıkılarak amino karbaşekerlerin sentezi

2.1.4. Bisiklik Asetat 21'den Çıkılarak Bazı Karbaşekerlerin Sentezi

Bisiklo[2.2.1]heptan (norbornenon) sistemi **21** üzerinde sayısız mekanistik ve stereokontrollü reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir (SHING, *1995), (*HORİİ, 1971). Aşağıda glikozidaz inhibitörü olan bazı karba şekerleri (yalancı şekerleri) **24** ve **25** sentezleride, 7-norbornenon sisteminden elde edilen oksobarralen ara kademesi üzerinden gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.5).



I) OsO_4/NMO/Me_2CO/H_2O, **II)** Amberlyst-15/MeOH, **III)** m-CPBA/$NaHCO_3$, **IV)** LAH/THF, **V)** a) Amberlyst-15/MeOH, b) Ac_2O/Piridin

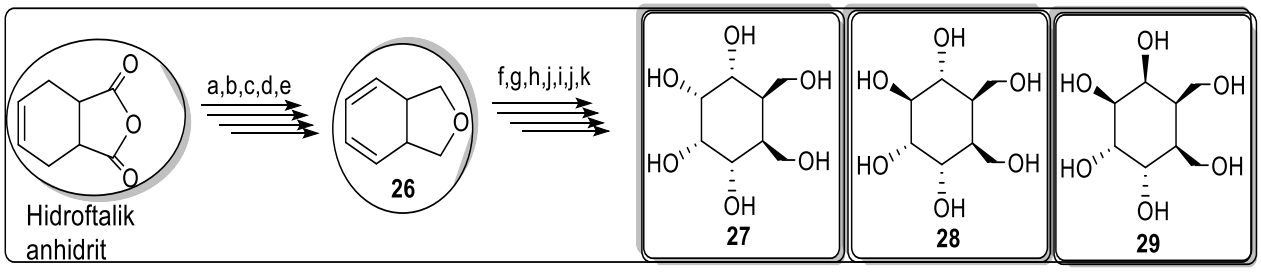
Şekil 2.5. Bisiklik Asetat **21**'den çıkılarak bazı karbaşekerlerin sentezi

2.1.5. Hidroftalik Anhidritten Çıkılarak Bazı Karbaşekerlerin Sentezi

Komşu karbonlar üzerinde -OH yerine $–CH_2OH$ içeren siklitol bileşiklerinin biyolojik aktiviteden sorumlu oldukları bilinmektedir (MEHTA, 2007), (STANDL, 2012), (BERRİDGE, 1993). Bu izomerlerden bazıları hidroizobenzofurandan çıkılarak sentezlenmiş ve elde edilen

izomer moleküllerinin biyolojik aktiviteleri test edilmiştir (BARAN, 2008). Bu siklohekzanhekzol türevleri inositol olarak da bilinirler ve bu bileşiklerin dokuz tane izomerleri vardır. Bunların en önemlisi ve doğal olarak bulunanı ve de hücresel olaylar ve proseslerde görevli olanı *myo*-inositoldur. Diğer doğal olarak mevcut olanları ise *scyllo*-, *chiro*-, *muco*- ve *neo*- inositoldir. Bu doğal olarak mevcut olan izomerler, *neo*-inositolün bir veya iki hidroksil grubunun epimerizasiyonu ile oluştukları bilinir (GLOSTER, 2010), (MAHAPATRA, 2010). Bu karba şeker molekülerine bağlı oksijen grupları üzerindeki hidrojenin yerine fosfat grupları bağlandığında inositol 1,4,5-trifosfatlar elde edilir.

Bu fosfat bileşikleri, biyolojik hücrelerdeki sinyal iletim sisteminde görevli olan ikincil mesajcı moleküllerdir. *myo*-inositol 1,4,5-trifosfat, hücreler arasında bir Ca^{+2} mobilizatörü gibi davrandığı keşfinden sonra diğer fosfatlı bileşikler araştırılmış, hatta son yıllarda bu fosfatlı bileşiklerinin psikolojik fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu anlaşılmıştır (SUAMİ, 1990), (MCCASLAND, 1966). Siklitoller (inositoller) ve onların türevleri için yeni sentetik metotlar geliştirilmiştir (COREY, 1991). Bazı siklitol türevlerinin bu derece önemli olmalarından esinlenerek, yeni siklitol türevlerinin sentezi için hidroizobenzofuranın-singlet oksijene dayalı yeni bir strateji geliştirilmiştir (COREY, 1991). Bu stratejide hidroftalik anhidritten çıkılarak bir seri reaksiyon sonunda **26** nolu hidroizobenzofuran sentezlenmiş ve sentetik potansiyeli yüksek olan singlet oksijen reaksiyonuna tabi tutulmuştur. Oluşan endoperoksit molekülündeki oksijen-oksijen bağın kırılması ile oluşan stereokontrollü diollerin asetatlanması ve stereospesifik ve regioselektif bir dizi reaksiyon sonucu **27**, **28**, **29** nolu glikozidaz inhibitörleri sentezlenmiş ve *α*-glikozidaza karşı biyolojik aktiviteleri test edilmiştir (Şekil 2.6). Bu test sonucu moleküllerden birisinin %60'a varan oranda inhibisiyon gösterdiği diğerlerinin ise daha düşük oranlarda inhibisyon gösterdiği belirlenmiştir (BARAN, 2008).

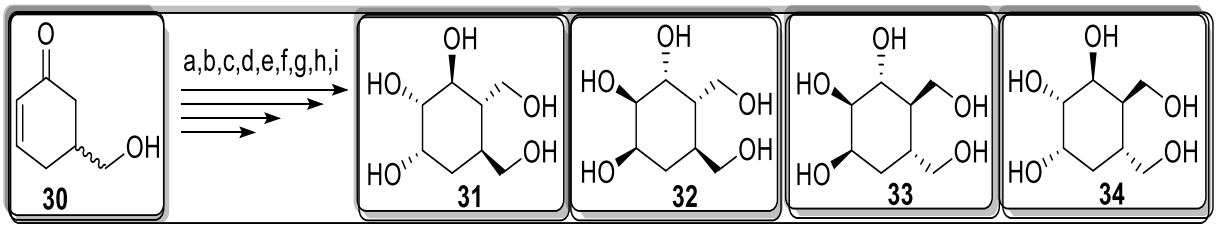


a) $LiAlH_4$/THF, **b)** TsCl/piridin, **c)** Br_2, **d)** DBU, **e)** $^1O_2$/hv, **f)** Tiyoüre/MeOH, **g)** Ac_2O/piridin, **h)** OsO_4/NMO, **ı)** Ac_2O/AcOH/H_2NSO_3H, **i)** $NH_{3(g)}$/MeOH, **j)** m-CPBA, **k)** i) H_2O/H_2SO_4 ii) Ac_2O/piridin

Şekil 2.6. Hidroftalik anhidritten çıkılarak bazı karbaşekerlerin sentezi

2.1.6. 5-(hidroksimetil)siklohekz-2-en-1-on 40'dan çıkılarak Karbaşekerlerin Sentezi

α-Glikozidaz inhibitor/aktivatörleri olan siklitollerin anti-gribal ve anti-diyabet gibi farmakolojik özelliklere sahip oldukları bilinmektedir (MİCHELL, 2008), (BARAN, 2009). Aminosiklitol ve diğer tasarlanmış bazı siklitol molekülleri (aza ve imino şekerleri gibi) iyi bilinen glikozidaz inhibitörleridir. Bunlar hücre membranlarında biriken yağ bezleri gibi bozukluklara ve kanser hücrelerinin yayılmasına karşı koyarken, diğer tarafta HIV, hepatit B ve C gibi viral bozukluklara karşı da potansiyel birer inhibitör olarak davranırlar (MİCHELL, 2008). İlginçtir ki altı halkalı piranozid izomerleri gibi, beş halkalı iminosiklitollerin de glikozidazları inhibe ettiği tespit edilmiştir (BERRİDGE, 1984). Siklitoller için enantiyomerik formda iyi tanımlanmış birçok yöntem mevcut olmasına rağmen, aşağıdaki siklohekzenon türevi **30**'den çıkılarak -OH gruplarından ikisinin $–CH_2OH$ grupları ile değiştirildiği bir dizi karba şeker **31**, **32**, **33**, **34** elde edilmiştir (BERRİDGE, 1984), (BERRİDGE, 1993), (TRİDİB, 2010), (Şekil 2.7).



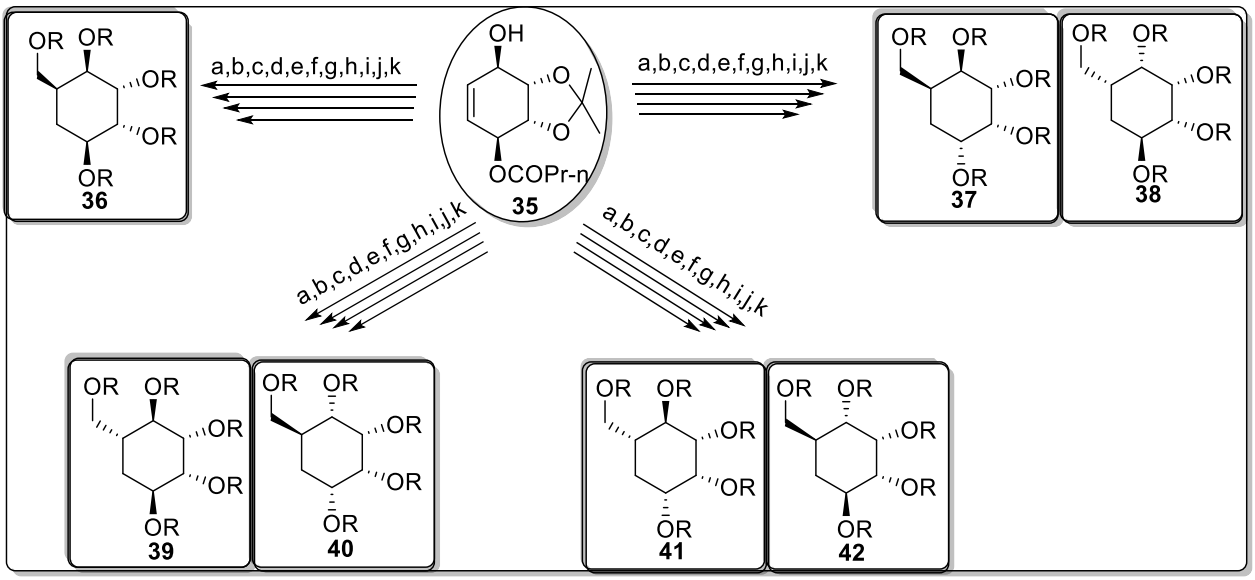
a) TBDPS-Cl/imidazol, **b**) LTMP/benzotriazol-1-metanol, **c**) AD-Mix/$MeSO_2NH_2$/tBuOH/H_2O, **d**) **i**) $NaBH_4$/MeOH, **ii**) TBAF/THF, **e**) PMB-O(C=NH)CCl_3/siklo-hekzan/DCM/CSA, **f**) LTMP/benzotriazol-1-metanol, **g**) TBDPS-Cl/ imidazol, **h**) DDQ/DCM/H_2O, **i**) AD-Mix/$MeSO_2NH_2$/tBuOH/H_2O

Şekil 2.7. 5-(hidroksimetil)siklohekz-2-en-1-on **30**'dan çıkılarak karbaşekerlerin sentezi

Sentezlenen **31**, **32**, **33**, **34** molekülleri, substrat olarak para-nitro fenil glikozidleri alınarak *α*-,*β*-glikozidaza karşı inhibisyonları incelenmiş ve **34** nolu molekülün hem *α*- hemde *β*-glikozidaza karşı %55-60 civarında inhibisyon gösterdiği, diğerlerinin ise daha az etkin oldukları belirlenmiştir (MAHAPATRA, 2010), (BERRİDGE, 1984), (Şekil 2.7). Yalancı-şekerler, -OH gruplarında biri veya ikisinin, $-CH_2OH$ gruplarıyla yer değiştirmiş karbohidratların veya hekzopiranozların karboksilik analoglarıdır (BERRİDGE, 1993). Bu bileşiklerin çoğu önemli antibiyotiklerin ajanlarıdır (SUAMİ, 1990).

2.1.7. Konduritol 35'den çıkılarak Karbaşekerlerin Sentezi

Enzimlerle ilgili ilginç biyolojik aktiviteleriyle bilinen ve gerçek şekerlere benzeyen bu yalancı şekerler, anti-kanser terapi de kulanılan ve anti-viral, antibiyotik, tatlandırıcı özellikleri taşımaktadır (SUAMİ, 1990). Oldukça sentetik cazibeleri olan bu karba şekerleri (karba-hekzopiranozlar)'nin onbeş tane homokiral izomerleri mevcuttur (İRVİNE, 2001), (HİPPS, 1973). Bu izomerlerden birinin sentezi için çıkış bileşiği, aşağıda sentetik basamakları gösterilen bir konduritol **35** bileşiğinden çıkılarak sentezlenmiştir. **35** nolu sübstitüe konduritolden stereospesifik ve regioselektif bir seri reaksiyon basamakları sonunda D- ve L-5a-karba-heksoz molekül izomerleri olan, 5a-karba-glikopiranozları ve 5a-karba-talopiranozlar sentezlenmiştir. Moleküllerin sentezinde Stork radikal siklizasyon metodu kullanılmıştır (BARAN, 2009). Siklizasyon reaksiyonu sonucunda **36**, **37**, **38**, **39**, **40**, **41**, **42** D- ve L-5a-karba-heksoz izomerleri sentezlenmiş fakat bu çalışmada bu moleküllerin glikozidazlara karşı testleri yapılmamıştır (Şekil 2.8).



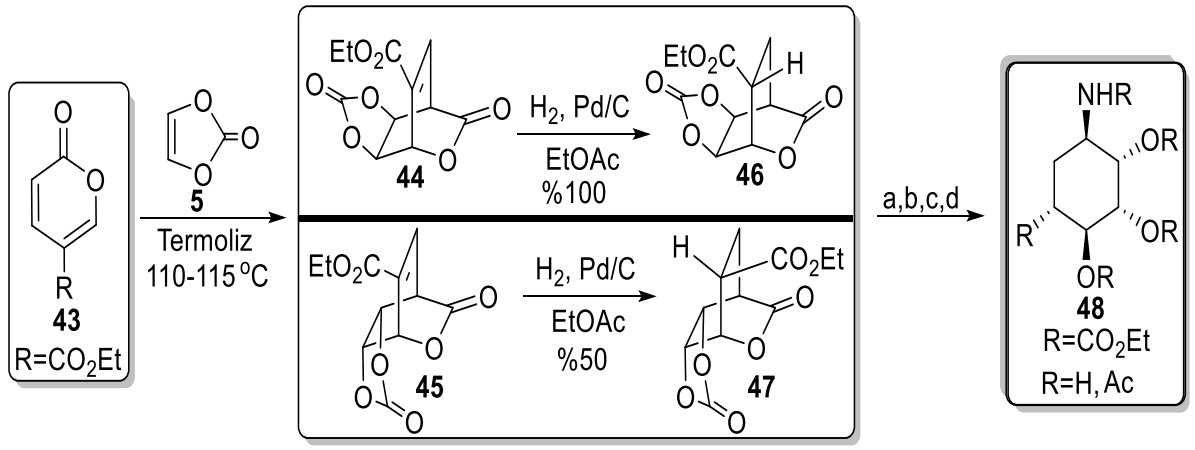
R=H, **a)** (bromometil)klorodimetilsilan/Et_3N/DMAP, **b)** n-Bu_3SnH/AIBN, **c)** KF/$KHCO_3$/H_2O_2/THF/MeOH/Na_2SO_3, **d)** $KHCO_3$/MeOH/PTSA/MeOH, **e)** Ac_2O/2,2-dimetoksipropan/DMF/PPTS, **f)** okzalil klorür/DMSO/Et_3N/$NaBH_4$/THF/MeOH, **g)** $NaBH_4$/THF/MeOH/Ph_3P/4-nitrobenzoikasit/DEAD/THF/4-metoksi-benzil-2,2,2-trichloroasetimidat/CSA, **h)** KH/ICH_2SnBu_3/THF/n-BuLi/THFi)BH_3/THF/H_2O_2/NaOH, **j)** Pd/C/MeOH/H_2/TBDMS-Cl/imidazol/DMF, **k)** $NaBH_4$/MeOH/NaH/THF/$INBu_4$/BNBr/DDQ.

Şekil 2.8. Konduritol **35**'den çıkılarak karbaşekerlerin sentezi

2.1.8. Piranoz 43 Halkasından Çıkılarak Karbaşekerlerin Sentezi

Birçok sentetik özellikleri olan karba şekerlerin sentezi, ilk olarak benzen (TRİDİB, 2010), 7-oksonorbornenik asit (KURİYAMA, 2008), diğer karbohidratlar (KİM, 2004), ve kuinik asit'in (KİM, 2004) bakteriyal oksidasiyonu sonucu elde edilmişlerdir. Bu çalışmada, sentetik basamakları aşağıda gösterilen bir karba şeker molekülünün sentezi, piranoz **43** halkasından çıkılarak yapılmıştır. Bu çalışmada bilinen metotlarla doğal bir bileşik olan 2-*epi*-validaminin **48** sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.9). Bu bileşik ilk olarak limon türü bir bitkiden sentezlenmiştir (HOLLONDER, 1997). Validamisin antibiyotiğinin bir ajanı olan 2-*epi*-validamin, pirinç fidesi, salatalık fidesi gibi bitkilerin korumasında antibiyotik olarak kullanılır (Mc CASLAND, 1966).

2-*epi*-Validaminin sentezi için Diels-Alder metodu kullanılmıştır. Çalışmada dien olarak 2-piron **43**, dienofil olarak da vinilenkarbonat kullanılmıştır (MAHURAN, 2013), (TAKAHASHİ, 1990). Diels-Alder katılması ile [2.2.2] barralen türü bileşikler **44**, **45**, **46**, **47** elde edilmiştir. Bu bileşiklerdeki lakton bağlarının selektif olarak açılması ve istenen yönde ürün verebilmeleri için birçok yöntem denenmiş, en iyi yöntem asidik ortamda trifloroasetik asit ve su ile başarılmıştır. Hedef bileşik için gerekli diğer basamaklarda tamamlanarak, karba şekeri olan antibiyotik ajanı **48** sentezlenmiştir (Şekil 2.9).

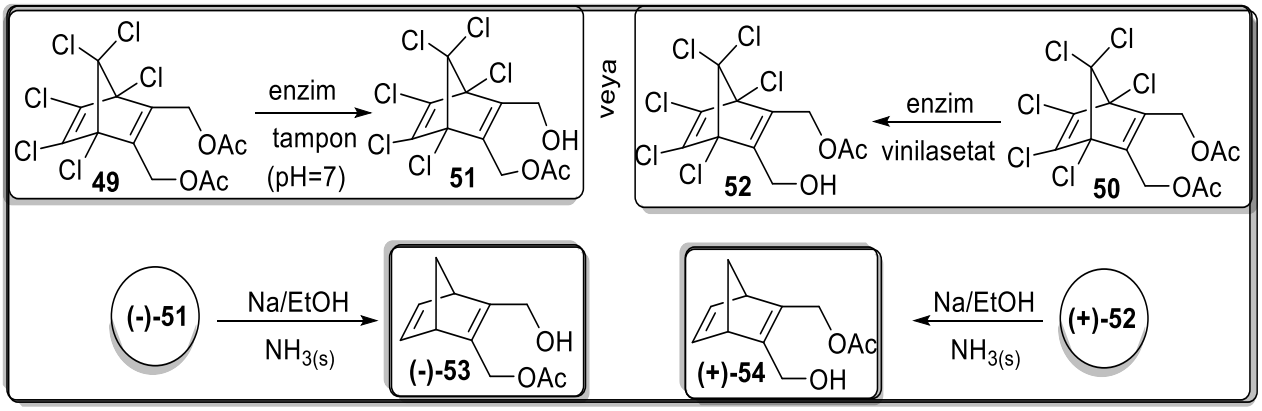


a) triflor asetik asit/su, b) $PhI(OCOCF_3)_2$/asetonitril/su, c) HCl/HN_3/toluen/HCl, d) piridin/THF/$LiAlH_4$

Şekil 2.9. Piranoz **43** halkasından çıkılarak karbaşekerlerin sentezi

2.1.9. Hekzaklor Norbornen-diasetat 59, 60'den Çıkılarak Karbaşekerlerin Sentezi

Prokiral ester hidroliz çalışmasında, kinetik rezolüsyon yöntemi kullanılarak hekzaklor norbornen-diasetat **49**, **50**'den **51** ve **52** nolu hidroksi asetat molekülleri elde edilmiştir(Şekil 2.10). Rezolüsyon işleminde CCL, PPL, PL, PLE ve HLE hidrolazları kullanılmıştır. Substrat/enzim 1/1 oranında kulanıldığı çalışmada CCL, PPL, PL, PLE hidrolazları desimerizasyon reaksiyonu için yeterli olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada özellikle PL yani lipaz mezo-**49**, **50** nolu hekzaklor-diasetat moleküllerine karşı enzim ve substrata bağlı ilginç bir tersinir enantiyo selektivite göstermiştir (TANYELİ, 2004), (STORK, 1986).

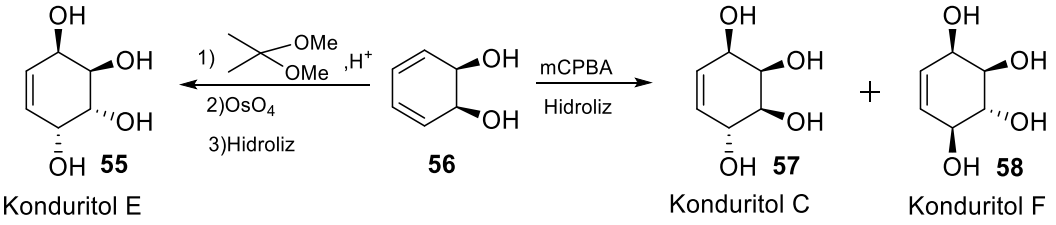


Şekil 2.10. Hekzaklor Norbornen-diasetat **49**, **50**'den çıkılarak karbaşekerlerin sentezi

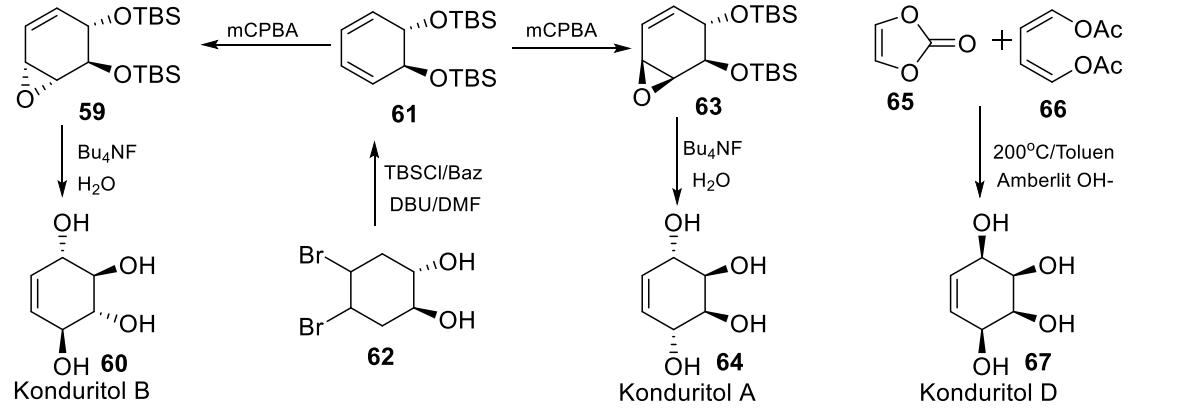
2.2. SİKLOHEKZİTOLLER BİYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

İnsülin salınımının düzenleyicisi olan ve doğal yollardan elde edilen konduritol-A ve konduritol-F ve diğer bütün konduritol izomerleri laboratuvar şartlarında sentezlenmiş ve zamanla bunların biyolojik/farmakolojik etkileri incelenmiştir. Sentezlenen bu moleküllerin biyolojik sonuçlarından bazıları kısaca sıralanmıştır. $\mathbf{a_1}$ insülin modülatörü veya düzenleyicisi, $\mathbf{a_2}$ *anti*-viral, $\mathbf{a_3}$ *anti*-kanser, $\mathbf{a_4}$ *anti*-HIV, $\mathbf{a_5}$ bitki böyüme ve/veya düzenleyici, $\mathbf{a_6}$ ilaçların hammaddesi ve/veya aktif bileşeni olmaları (MEHTA,1999; HÖFS,2000) gibi etkiler içermesi bakımından sentezlenmeye ve araştırılmaya değer bir konu olarak günceliğini korumaktadır.

Tüm konduritol izomerlerini (konduritol-A,-B,-C,-D,-E,-F) içeren bir sentez yöntemi aşağıda verilmiş ve izomerlerin insülinin düzenleyicisi olduklarını tablo ile gösterilmiştir (Tablo 1).



Şekil 2.11. Konduritol E, C ve F çeşitli yöntemlerle sentezi



Şekil 2.12. Konduritol B, A ve D çeşitli yöntemlerle sentezi

Blington ve araştırma grubu tarafından, deney fareleri üzerinde konduritol A ve diğer konduritollerin (konduritol-B,-C,-D,-E,-F) insülin salgısına etkisini gösteren ilginç bir seri deney yapılmıştır (Şekil 2.11, 2.12). İn vitro şartlarda yapılan bu deneylerde insülin salgısının bir göstergesi olarak şeker derişimindeki değişim incelenmiş, düşük ve yüksek düzeyde glikoz içeren deney ortamlarında konduritollerin glikoz düzeyine etkisi incelenmiş ve **Tablo 1**, **Tablo 2**'deki veriler elde edilmiştir (BİLLİNGTON, 1998).

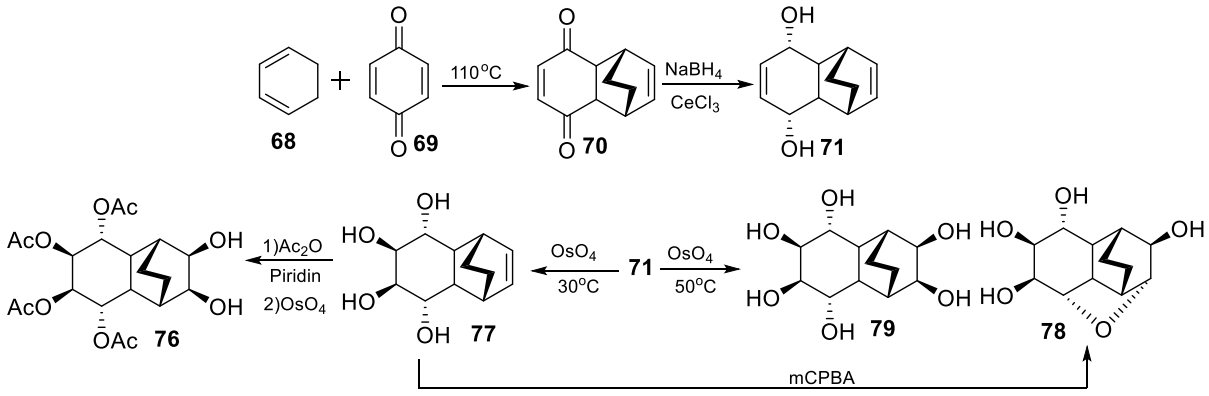
Tablo 1. Çesitli konduritol türevlerinin glikozdaki yüzde değişimi

Konduritol İzomerleri	2.8mM glikozdaki % değişiklik	16.7mM glikozdaki % değişiklik

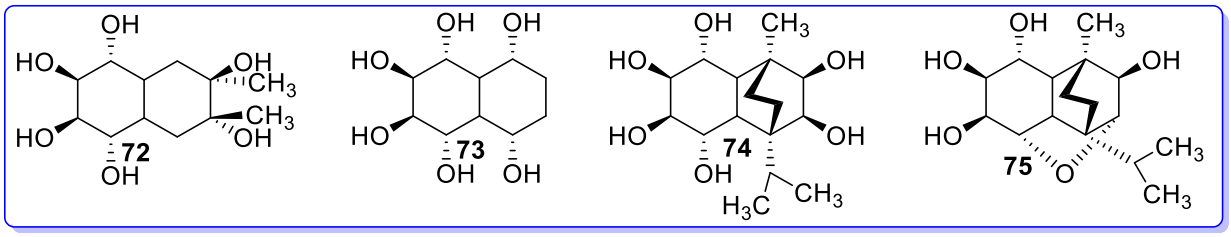
64 (Konduritol A)	+45	-30
55 (Konduritol E)	+12	+15
57 (Konduritol C)	+27	-20
58 (Konduritol F)	+9	-3
60 (Konduritol B)	+41	+50
67 (Konduritol D)	0	0
Çift bağı doyurulmuş Konduritol A	-16	-13

Tablo 1'deki verilere göre özellikle konduritol A, düşük düzeydeki glikoz düzeyini artırırken veya iyi bir simulasyon gösterirken, yüksek düzeydeki glikoz düzeyini düşürmüş yani iyi bir inhibisyon göstermiştir. Verilen konsantrasyon ortamlarında konduritol izomerlerinde özellikle konduritol A'nın, insülin salgısı üzerindeki etkisi ilginçtir. Dolayısıyla insülin modülatörü en iyi gösteren yani en iyi biyolojik aktivite gösteren konduritol-A'dır. Bu da muhtemelen konduritol-A iskeletindeki hidroksil gruplarının bağlanışları (αββα) ile ilgilidir.

Tablo 2'de ise deneylerde kullanılan siklohekzadien **68**'in sübstitüe terpene ve kinon **69**'e katılması ile elde edilen bazı konduritol A, analoglarının indirgenmesi ile oluşan hidronaflalin türevleri **72**, **73**, **74**, **75, 76**, **78, 79**'un insülin salgısı üzerinde farklı modülasyon gösterdiği tespit edilmiştir (CHAPLEUR, 2005), (Şekil 2.13, 2.14).



Şekil 2.13. Kinol **69**'dan çıkılarak hidronaftalin türevi sentezi



Şekil 2.14. Hidronaftalin türevi bazı bileşikler

Tablo 2. Hidronaftalin türevlerinin glikozdaki yüzde değişimi

Bileşiklerin numarası	2.8mM glikozdaki % değişiklik	16.7mM glikozdaki % değişiklik
72	-60	0
73	-45	-35
74	-30	-30
75	-60	-45
76	-60	-23
78	0	-70
79	-18	+44

Tablo 2'de konduritol A analoğu **79**, düşük düzeydeki glikoz düzeyini düşürürken veya iyi bir inhibisyon gösterirken, yüksek düzeydeki glikoz düzeyini artırmakta yani iyi bir simulasyon göstermektedir. Tablodaki diğer konduritol A analogları **72**, 7**3**, **74**, **75**, **76**, **78** ve **79**'un, **Tablo 1**'deki konduritol izomerlerinin aksine her iki glikoz konsantrasyonu ortamında da güçlü bir insülin inhibisyonu gösterdiği ön plana çıkmıştır. **Tablo 1** ve **Tablo 2**'deki biyolojik sonuçlara bakılarak araştırmacılar, konduritoller ve ilgili pseudo-şeker analoglarının insülin salgısı üzerine düzenleyici etkilere sahip olduklarını baz alarak konduritol türevlerinin ilaç veya ilaç aktif madde konusunda yeni araştırma alanları oluşturulabileceklerini göstermişlerdir

(CHAPLEUR, 2005). Siklohekzan tetrole bağlı hidroksil gruplarından bir veya birkaçının -Cl, -Br, -F ve -NH_2 gibi gruplar tarafından değiştirilmesi ile elde edilen yeni analogların biyolojik aktiviteleri araştırılmış ve ilgi çekici sonuçlar rapor edilmiştir (GUO, 1993). Bu bileşiklerden halo-konduritoller, α-glikozidazların potansiyel kovalent inhibitörü oldukları ve AIDS araştırmalarında glikozidazlara karşı inhibitör olarak yaygın bir şekilde davrandıkları gösterilmiştir.

2.3. SİKLOHEKZİTOLLERİN BİYOLOJİK ÖNEMİ

Literatüre göre siklohekzitol moleküllerin enzimin substrat analoğu olarak davranması, enzime karşı anahtar-kilit modeli kuralı ile inhibisyon işlemini gerçekleştirdiği bilinir. *β*-Glikozidaz enziminin glikoprotein prosesinde görev almaktadır. Yapılan çalışmalarda *β*-glikozidaz aktivitesini inhibe eden ürünlerin potansiyel olarak antiviral, antibakteriyel, antimetastatik ve immünostimülatör ajan olarak kullanımları olduğu ortaya konulmuştur. AIDS'in etken organizması olan HIV virüsünde 2 tane büyük glikozillenmiş kaplama protein bulunduğu ve bu proteinlerin hücresel protein olan CD ile etkileşimiyle enfeksiyon döngüsü başlamaktadır. Bu sebeple *β*- glikozidaz (GLOSTER, 2007) aktivitesini inhibe eden metabolitlerinin potansiyel anti-HIV elemanları olabileceği gösterilmiştir (MİLLER, 1990), (MONTEFİORİ, 1988), (WONG, 1995).

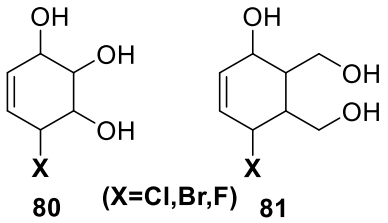
Diğer taraftan *β*-glukozidaz enzimi sfingolipidler sınıfından bir glikolipid olan glukoserobrozidlerin metabolizmasından sorumlu enzimlerdendir ve bu enzim eksikliği durumunda dalak, böbrek, beyin gibi organlarda lipidlerin birikimine neden olan lizozomal depo hastalıklarından olan Gaucher Hastalığına neden olmaktadır. Hastalığın tedavisinde enzim ikamesi ile gerçekleştirilmektedir. Bu yöntem hem pahalı hem de uygulaması hastane ortamı gerektiren bir işlemdir. Oysa imino alkol sınıfından olan çeşitli moleküllerin *β*-glukozidaz enzim aktivitesini 2 kata yakın arttırdığı gösterilmiştir (SAWKAR, 2002), (KELLY, 2004).

α-Glikozidaz ve *α*-amilaz inhibitörleri tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçlardır. Bunlar diyetle alınan nişasta ve sofralık şeker gibi karbonhidratların sindirimini önlerler. Normal diyetle alınan karbonhidratlar basit şekerlere dönüştürülerek bağırsak tarafından emilirler. Diyabet hastalarında ise açığa çıkan glikoz hücreye giremez ve kandaki glikoz miktarı azalır. Dolayısıyla glikozidaz inhibitörleri karbohidratların kan

şekerindeki etkisini azaltırlar. Ülkemizde toplumun %5.5-6, dünyada ise %6-7 oranında 1. ve 2. tip diyabet hastalığına muzdariptir (IWASA, 1971). *α*-Glikozidaz inhibitörlerinin çeşitleri mevcuttur. Bunlardan akarboz ve miglitol bu glikozidaz inhibitörlerinden olup, Amerikan ilaç ve gıda dairesinden de onay almıştır (SUAMİ, 1990), (SUAMİ, 1990).

Siklohekzitoller *α*- glukozidaz ve *α*-amilaz enzimlerinin aktivitesini arttırabilir (KİSHALİ**,** 2011) ki bu durum önemli bir lizozomal depo hastalığı olan ve *α*-glukozidaz enzim eksikliği ile karakterize Pompe Hastalığı olarak adlandırılan glikojen depo hastalığının tedavisi için son derece önemlidir (OKUMİYA, 2007), (MUGRAGE, 2006).

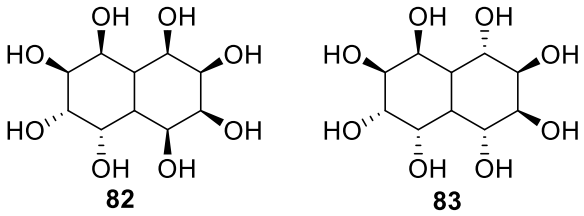
Son yıllarda ilgi odağı olmaya devam eden polihidroksi siklohekzanol türevleri doğada geniş bir alana yayılmıştır. Eskiden beri bu bileşikler tatlandırıcı, ağrı kesici, ateş düşürücü, *anti* viral, *anti* HIV ve *anti* bakteriyal olarak bilinmesinin yanı sıra hücreler arası haberleşmede (komünikasyonda) görevli oldukları bilinmektedir (MEHTA, 1999; HÖFS, 2000; LEY, 1989). Bununla beraber biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri ile sentetik ilgi uyandıran halo-konduritol türevleri **80** diyabet, viral enfeksiyonlar, HIV ve kanser gibi hastalıkların tedavisinde kullanıldığı ve glikozidazlara karşı biyolojik ajan olarak kullanıldıkları bilinmektedir (MEHTA, 2000) (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. Bazı halokonduritol bileşikleri

Yapısında -OH ve $–NH_2$ gruplarını içeren tek halkalı siklitol bileşiklerinin sentezi ve biyolojik özellikleri bilinmesine rağmen tek halkada halojen ve metanol gruplarını aynı anda içeren halo-oksitol şekerleri **81**'ün sentezi ve biyolojik özellikleri bilinmemektedir (DATEMA, 1982). Bu açıdan bu tür moleküllerin sentezlenmesi ve biyolojik açıdan incelenmesinin önemli olacağı düşünülmektedir. Halojen içermeyen konduritollerdeki hidroksil gruplarının bir veya birkaçının metanol gibi fonksiyonel gruplarla değiştirilerek yeni karba-şeker (yalancı şeker)

türevleri sentezlenmiştir. Bu şeker türevlerinin biyolojik aktivite araştırmaları, analogları olan siklitollerden daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (HÖFS, 2000; MEHTA, 2000; MAHAPATRA, 2010). Polisiklik halka içeren siklitollerin sentezi üzerine yeni metotlar geliştirilmiştir. Siklitollerin yeni bir üyesi olarak bilinen bu bisiklitol **82**, **83** grubu bileşikleri iki konduritolün hibritidir. Diels-Alder metodu ile sentezlenen bu iki polisiklitolden **82**, güçlü ve seçici α-glikozidaz inhibitörü olarak aktivite gösterirken **83** aktivite göstermemiştir (MEHTA, 2000), (Şekil 2.16).



Şekil 2.16. Bazı bisiklitol bileşikleri

BÖLÜM 3. GEREÇ VE YÖNTEM, DENEYSEL BULGULAR

3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak Heidolph MR Hei-Standart marka ısıtıcılı karıştırıcı kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde Heidolph Laborota 4000 ve Bıbby 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

Proje aşağıdaki kısımlara ayrılarak daha anlaşılır olacağı düşünülmüştür.

A Kısmı: 1,3-Siklohekzadien ketal **(1)** Sentezi

B Kısmı: Maleik Anhidrit Katılması

B Kısmı-1: Maleik Anhidrit Katılma -Endo

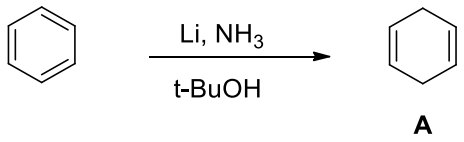
B Kısmı-2: Maleik Anhidrit Katılma -Ekzo

C Kısmı: Dietil Fumarat Katılması

D Kısmı: Biyolojik Aktivite Çalışmaları

3.3. A Kısmı: 1,3-Siklohekzadien ketal (1) Sentezi

3.3.1. Siklohekza-1,4-dien (A) Sentezi

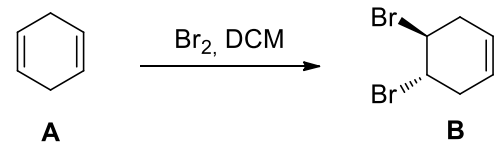


Şekil 3.1. Siklohekza-1,4-dien (A) sentezi

Reflüks geri soğutucusuna bağlı çift boyunlu 500 mL'lik reaksiyon balonunda karışmakta olan kuru THF (150 mL) üzerine kuru benzen (15 g, 192.03 mmol, 1ekv.) ve ter-bütanol (40.57 g, 547.29 mmol, 2.85 ekv.) ilave edilip karıştırıldı. Reaksiyon ortamı 0°C'a soğutuldu. Sonra taze kesilmiş Li (4 g, 576.10 mmol, 3 ekv.) reaksiyon karışımına 3-5 dakika içerisinde ilave edildi. Oluşan karışıma elektrolit çözelti hazırlanması için soğukta reaksiyon içerisinden $NH_{3(g)}$ geçirildi. Lityum ilavesi tamamlandıktan sonra soğuk buz banyosunun sıcaklığı kademeli olarak oda sıcaklığına gelinceye kadar 5 saat boyunca reaksiyon karıştırıldı ve arada sırada reaksiyon ortamından $NH_{3(g)}$ geçirildi. Reaksiyon karışımında iki faz olduğu gözlendi. Üst fazın kahverengi alt fazın gri renkli olduğu görüldü. Reaksiyon karışımı tekrar soğuk buz banyosunda soğutuldu. Lityum aktifliği bitirilmesi için karışıma yavaşça ve dikkatlice soğuk su ilave edildi. Karışım beyaz renk oluncaya kadar soğuk su ilave edildi. Reaksiyon karışımına 250 mL buzlu soğuk su ilave edilip 2N HCl ilave edilerek asitlendirildi. Organik faz ayrıldı ve soğuk su (100 mL), $NaHCO_3$ (5%, 50 mL), su (75 mL) ile yıkandı. Elde edilen indirgeme ürünü siklohekza-1,4-dien **A** $CaCl_2$ üzerinde kurutulup filtre edildi. Ham olarak elde edilen siklohekza-1,4-dien **A** (12.8 g, %83) renksiz sıvı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 5.70 – 5.67 (t, 1H), 2.67 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 124.60, 26.00.
Anal. Calcd for C_6H_8: C, 89.94; H, 10.06. **Found**: C, 90.13; H, 10.34.

3.3.2. (4S,5S)-4,5-dibromosiklolohekz-1-en (B) Sentezi

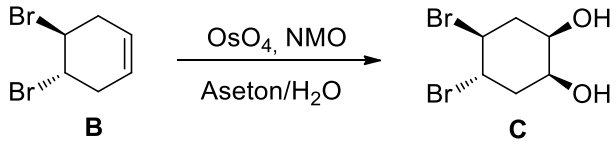


Şekil 3.2. (4S,5S)-4,5-dibromosiklolohekz-1-en (B) sentezi

Siklohekza-1,4-dien **A** (5 g, 62.4 mmol) 100 ml diklormetan içerisinde çözülüp karıştırılan karışım -78°C dereceye kadar soğutuldu. Bu sıcaklıkta karışan çözeltiye 100 ml diklormetanda çözülmüş Br_2 (11.97 g, 74.88 mmol) damla damla ilave edildi. -78°C de 3 saat boyunca karıştırıldıktan sonra doymuş $NaHSO_3$ (5 mL) ilave edilerek reaksiyon karışımı söndürüldü. Organik faz diklormetan (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, filtre edilip çözücü uzaklaştırıldı. Renksiz ham sıvı fraksiyonlu destilasyon yapılarak (4S,5S)-4,5-dibromosiklolohekz-1-en **B** (8.7 g, %58) renksiz katı olarak elde edildi. Erime noktası 35-37 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 5.70 – 5.60 (m, 1H), 4.51 (dt, *J* = 4.1, 2.2 Hz, 1H), 3.26 – 3.10 (m, 1H), 2.59 (dp, *J* = 18.7, 1.9 Hz, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 122.24, 48.66, 31.16.
Anal. Calcd for $C_6H_8Br_2$: C, 30.03; H, 3.36. **Found**: C, 30.38; H, 3.65.

3.3.3. (1R,2S,4S,5S)-4,5-dibromosiklohekzan-1,2-diol (C) Sentezi



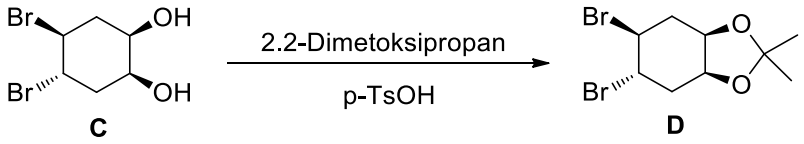
Şekil 3.3. (1R,2S,4S,5S)-4,5-dibromosiklohekzan-1,2-diol (C) sentezi

(2.4 g, 13.18 mmol) (4S,5S)-4,5-dibromosiklolohekz-1-en **B**, 15ml aseton/ H_2O (1:1) karışımında çözülüp karıştırıldı. 0°C de (1.55 g, 13.19 mmol) NMO ve OsO_4 (ca. 58.0 mg, 0.23 mmol) karışmakta olan çözeltiye ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat azot altında manyetik olarak karıştırılarak gerçekleştirildi. Reaksiyon durdurulup çözeltinin pH 2 olacak şekilde HCl ile ayarlandı. Reaksiyon karışımı EtOAc (4x100 mL) ilave edilerek ekstrakte edildi.

Birleştirilen organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup evaporatörde (20°C, 25 mmHg) buharlaştırıldı. Beyaz katı olarak (1R,2S,4S,5S)-4,5-dibromosiklohekzan-1,2-diol **C** (10.3 g, % 90) elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$/CD3OD:5/1): δ ppm = 4.41 (td, *J* = 9.5, 9.1, 3.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 4.00 (dt, *J* = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.65 (dtd, *J* = 14.5, 4.8, 4.1, 1.4 Hz, 1H), 2.53 (dt, *J* = 13.6, 4.5 Hz, 1H), 2.47 – 2.30 (m, 1H), 2.02 (ddt, *J* = 14.5, 10.3, 2.1 Hz, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$/CD3OD:5/1): δ ppm = 69.88, 69.20, 52.88, 52.18, 40.67, 39.05.
Anal. Calcd for $C_6H_{10}Br_2O_2$: C, 26.31; H, 3.68. **Found**: C, 26.43; H, 3.89.

3.3.4. (3aR,5S,6S,7aS)-5,6-dibromo-2,2-dimetilhekzahidrobenzo[d][1,3]diokzol (D) Sentezi

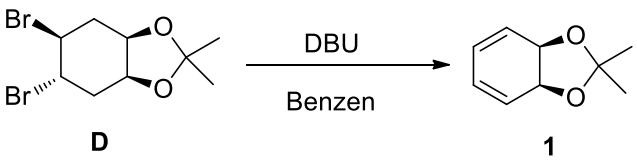


Şekil 3.4. (3aR,5S,6S,7aS)-5,6-dibromo-2,2-dimetilhekzahidrobenzo[d][1,3]diokzol (D) sentezi

Diklormetan (25 mL) içerinde çözünen (1R,2S,4S,5S)-4,5-dibromosiklohekzan-1,2-diol **C** (6 g, 21.90 mmol) ve 2,2-Dimetoksipropan (4.56 g, 43.80 mmol) üzerine p-TsOH (0.38 g, 2.19 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyona NaOH (30 mL, 2 M) ilave edilerek söndürüldü. Organik faz diklormetan (4x50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faz Na_2SO_4 üzerinde kuruldu. Organik faz filtre edilip ardından evaporatörde uzaklaştırılarak dibrom ketal **D** (6.45 g, %94) renksiz sıvı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 4.43 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 3.8 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.26 – 4.12 (m, 2H), 2.75 (dddd, *J* = 15.0, 5.5, 4.1, 1.5 Hz, 2H), 2.37 (ddd, *J* = 15.2, 7.7, 6.2 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 15.1, 8.4, 4.9 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 109.22, 72.83, 72.33, 51.46, 49.21, 36.31, 34.84, 28.52, 26.34.
Anal. Calcd for $C_9H_{14}Br_2O_2$: C, 34.42; H, 4.49. **Found**: C, 34.58; H, 4.81.

3.3.5. 1,3-Siklohekzadien ketal (1) Sentezi



D **1**

Şekil 3.5. 1,3-Siklohekzadien ketal (1) sentezi

Dibrom ketal **D** (8.5 g, 27.07 mmol), oda sıcaklığında benzen içerisinde çözüldü. Aynı sıcaklıkta karışan çözeltiye (10.30 gr, 67.67 mmol, 2.5 ekv.) DBU ilave edilerek karışım geri soğutucu altında bir gece refluks edildi, sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutularak su içine döküldü. Önce su, sonra doygun $NaHCO_3$ çözeltisi ile yıkandı ve $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu. Çözücü evaporatörde (20°C, 25 mmHg) uçurularak renksiz sıvı 1,3-Siklohekzadien ketal **1** (3.1 g, %75) elde edildi.

(3aR,7aS)-2,2-dimetil-3a,7a-dihidrobenzo[d][1,3]diokzol (1):

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 5.99 – 5.89 (m, 1H), 5.88 – 5.77 (m, 1H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H).

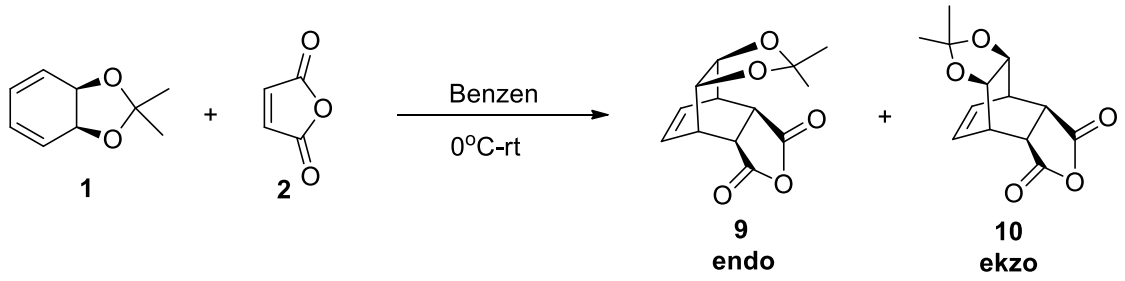
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 125.41, 123.81, 104.65, 70.43, 26.85, 24.84.

IR (KBr, cm^{-1}): 3036, 2910, 1495, 1462, 1442, 1097, 1073, 770.

Anal. Calcd for $C_9H_{12}O_2$: C, 71.03; H, 7.95. **Found**: C, 71.21; H, 8.21.

3.4. B Kısmı: Maleik Anhidrit Katılması

3.4.1. Dien Ketal (1) ile Maleik anhidrit (2)'in Katılması



Şekil 3.6. Dien Ketal (1) ile Maleik anhidrit (2)'in katılması

1,3-Siklohekzadien ketal **1** (2 gr, 13.14 mmol) 25 ml benzende çözülüp üzerine 0 °C de maleik anhidrit (1.55 gr, 15.77 mmol) ilave edilirek karışım oda sıcaklığına getirilerek 1 gün karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında 30 °C de uzaklaştırıldı. Oluşan kalıntı dietileter, etilasetat, hekzanın değişik oranlardaki çözeltileri ile ve kristallendirme ile ayrıştırılarak ketal anhidrit endo **9** ve ekzo **10** elde edildi.

(3aR,4S,4aS,7aS,8R,8aS)-2,2-dimethyl-4,4a,8,8a-tetrahydro-4,8-etheno[1,3]dioxolo[4,5-f]isobenzofuran-5,7(3aH,7aH)-dione (9): Ketal anhidrit endo **9** (2.4 g, %73) beyaz toz olarak elde edildi. Erime noktası: 153-155 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 6.26 (ddd, *J* = 4.3, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.13 (dt, *J* = 2.6, 1.3 Hz, 1H), 3.58 (dt, *J* = 2.4, 1.3 Hz, 1H), 3.45 (ddp, *J* = 4.5, 3.1, 1.5 Hz, 1H), 1.47 (s, 2H), 1.33 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 173.67, 132.41, 113.04, 73.43, 38.86, 36.92, 26.57, 24.42.

IR (KBr, cm^{-1}): 2982, 1783, 1370, 1212, 1165, 1040, 892,865, 834, 759, 735, 601,549, 508, 415.

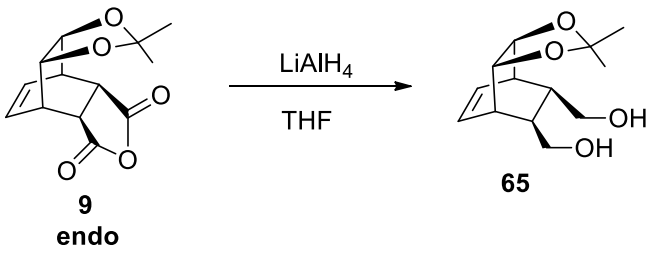
Anal. Calcd for $C_{13}H_{14}O_5$: C, 62.39; H, 5.64. **Found**: C, 62.50; H, 5.87.

(3aR,4R,4aS,7aS,8S,8aS)-2,2-dimethyl-4,4a,8,8a-tetrahydro-4,8-etheno[1,3]dioxolo[4,5-f]isobenzofuran-5,7(3aH,7aH)-dione (10): Ketal anhidrit ekzo **10** (0.4 g, %12) beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 223-225 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 6.20 (dt, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.49 (ddp, *J* = 4.9, 3.3, 1.8 Hz, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.28 (s, 2H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.44, 130.62, 110.50, 41.48, 36.71, 25.50, 25.15.
IR (KBr, cm^{-1}): 2945, 2975, 2898, 1859, 1798, 1386, 1364, 1271, 1218, 1207, 1193, 1158, 1067, 968, 886, 824, 759, 692, 632, 594, 513.
Anal. Calcd for $C_{13}H_{14}O_5$: C, 62.39; H, 5.64. **Found**: C, 62.72; H, 6.81.

3.4.2. B Kısmı-1: Maleik Anhidrit Katılma -Endo

3.4.2.1. Ketal Anhidrit Endo (9) Bileşiğinin $LiAlH_4$ ile İndirgenmesi



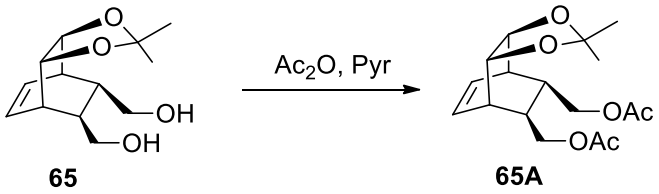
9
endo
65

Şekil 3.7. Ketal anhidrit endo (9) bileşiğinin $LiAlH_4$ ile indirgenmesi

100 ml THF içerisinde 0°C de $LiAlH_4$ (1.07 g, 28.13 mmol) azot altında ilave edildi. Azot atmosferinde ketal anhidrit endo **(9)** (3.2 g, 12.79 mmol) katı olarak azar azar ilave edildi. 1 gece boyunca 0°C de karıştırıldıktan sonra beş saat refluks edildi. Reaksiyon bitiminde sulu NaOH ile azar azar ilave edilerek hidroliz işlemi gerçekleştirildi. Oluşan beyaz çökelti filtre edlilip çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. $NaSO_4$ ile kurutuldu. Geri kalan kısım ketal-diol **65** (2.73 g, 89%) beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 228-230 °C.

((3aR,4S,7R,7aS,8R,9R)-2,2-dimethyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-ethanobenzo[d][1,3]dioxole-8,9-diyl)dimethanol (65):
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = δ 6.02 (dd, *J* = 4.8, 3.0 Hz, 1H), 3.95 – 3.89 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.65 – 3.50 (m, 1H), 3.35 (dd, *J* = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 2.74 – 2.51 (m, 2H), 1.45 (s, 1H), 1.26 (s, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 132.33, 112.04, 74.97, 64.28, 39.26, 36.82, 26.20, 24.60.
IR (KBr, cm^{-1}): 3518, 3243, 2966, 2930, 1427, 1374, 1261, 1206, 1162, 1099, 1042, 1025, 993, 968, 863, 750, 722, 660, 490, 453.
Anal. Calcd for $C_{13}H_{20}O_4$: C, 64.98; H, 8.39. **Found**: C, 65.24; H, 8.54.

3.4.2.2. Ketal Diasetat (65A) Sentezi



65 **65A**

Şekil 3.8. Ketal diasetat (65A) sentezi

Ketal diol **65** (2.5 gr, 10.40 mmol) 3 ml piridinde çözülüp buz banyosunda üzerine Ac_2O (2.16 ml, 22.89 mmol) ilave edilerek 1 gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 50 ml su üzerine ilave edilip $NaHCO_3$ ilave edilerek nötralleştirildi ve diklorometan (5x 100 mL) ile ve bol su ile ekstrakte edildi. Toplanan karışım Na_2SO_4 ile kurutulup evaporatörde çektirildi. Ketal-diasetat **65A** (2.9 g, 86%) kahverengi katı olarak elde edildi. Erime noktası: 82-84 ^oC.

((3aR,4S,7R,7aS,8R,9R)-2,2-dimethyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-ethanobenzo[d][1,3]dioxole-8,9-diyl)bis(methylene) diacetate (65A):

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 6.20 (dd, *J* = 4.6, 3.0 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 3.85 (dd, *J* = 10.9, 8.1 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.74 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.53 (s, 2H), 1.34 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.09, 132.83, 112.03, 74.70, 64.38, 37.90, 32.48, 26.44, 24.52, 21.22.

IR (KBr, cm^{-1}): 2974, 2938, 1736, 1437, 1484, 1387, 1366, 1261, 1216, 1203, 1165, 1062, 1049, 973, 873, 718, 641, 601, 522, 512, 455, 423, 415.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{24}O_6$: C, 62.95; H, 7.46. **Found**: C, 63.31; H, 7.65.

3.4.2.3. Ketal Diasetat (65A)'ın Cis-hidroksilasyon Reaksiyonu

65A **68**

Şekil 3.9. Ketal diasetat (65A)'ın cis-hidroksilasyon reaksiyonu

Azot atmosferi altında 50 ml üç boyunlu balonun içerisine manyetik karıştırıcıyla karıştırılmak suretiyle NMO (1 g, 7.40 mmol) ve ketal diasetat **65A** (2 g, 6.17 mmol), 20 mL su ve 10 mL aseton çözeltisine ilave edildi. Akabinde asetonda hazırlanmış % 60'lık OsO_4 (5 mL) reaksiyon

ortamına N_2 atmosferinde 0 ^oC'de reaksiyon ortamına enjekte edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 9 gün boyunca manyetik olarak karıştırıldı. Bu süre sonunda 1 g $NaHSO_3$ ve 5 g florisil ilave edildi. Ve 4 mL su daha ilave edilerek çözelti 10 dakika karıştırıldı. Çözelti 10 g silika gel üzerinden süzüldü. 0.5 M HCl kullanılarak süzüntünün pH'ı 2'e ayarlandı. Aseton evaporatörde (30^oC, 25 mm Hg) uçuruldu. Organik faz EtOAc (3x50 mL) ile ekstrakte edildi ve Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılmasıyla ketal diol **68** (1.62 g, %73) beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 118-120 ^oC

((3aR,4R,5R,6R,7S,7aS,8S,9R)-8,9-dihydroxy-2,2-dimethylhexahydro-4,7-ethanobenzo[d][1,3]dioxole-5,6-diyl)bis(methylene) diacetate 68:

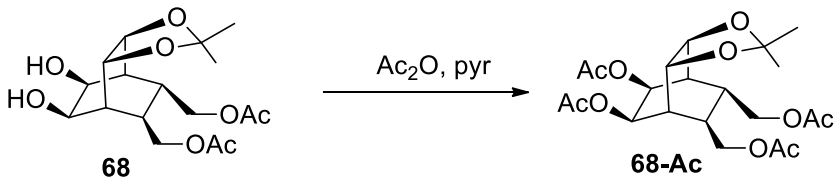
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 4.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.09 (q, *J* = 4.3, 3.7 Hz, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.52 (s, 2H), 1.36 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.62, 108.23, 70.65, 64.32, 63.28, 39.16, 28.68, 25.96, 24.33, 21.31.

IR (KBr, cm^{-1}): 3493, 3438, 3001, 2984, 2939, 2925, 2910, 1714, 1738, 1474, 1365, 1239, 1209, 1046, 1020, 955, 871, 794, 606, 555, 510, 436.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{26}O_8$: C, 56.97; H, 7.31. **Found**: C, 57.22; H, 7.53.

3.4.2.4. Ketal Tetraasetat (68-Ac) Sentezi



Şekil 3.10. Ketal tetraasetat (68-Ac) sentezi

Ketal diol **68** (0.15 gr, 0.42 mmol) 2 ml piridinde çözülüp buz banyosunda üzerine Ac_2O (0.08 ml, 0.84 mmol) ilave edilerek 1 gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 10 ml su üzerine ilave edilip $NaHCO_3$ ilave edilerek nötralleştirildi ve diklorometan (5x30 mL) ile ve bol su ile ekstrakte edildi. Toplanan karışım Na_2SO_4 ile kurutulup evaporatörde çektirildi. Ketal-diasetat **68-Ac** (0.164 g, %89) kahverengi katı olarak elde edildi. Erime noktası: 134-136 ^oC.

(3aR,4S,5R,6S,7R,7aS,8R,9R)-8,9-bis(acetoxymethyl)-2,2-dimethylhexahydro-4,7-ethanobenzo[d][1,3]dioxole-5,6-diyl diacetate 68-Ac:

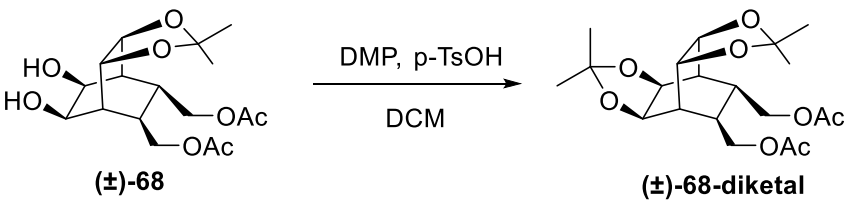
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 5.40 – 5.32 (m, 1H), 4.50 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.31 – 4.04 (m, 1H), 2.65 (tt, *J* = 5.1, 2.6 Hz, 3H), 2.35 – 2.28 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.53 (s, 2H), 1.39 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.00, 169.87, 108.76, 70.82, 65.70, 63.28, 37.55, 28.42, 25.91, 24.43, 21.24, 20.83.

IR (KBr, cm^{-1}): 2987, 2942, 1746, 1433, 1383, 1368, 1250, 1229, 1201, 1046, 1032, 965, 867, 750, 605, 539, 529, 514.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{30}O_{10}$: C, 57.01; H, 6.83. **Found**: C, 57.34; H, 7.04.

3.4.2.5. Diketal diasetat ((±)-68-diketal) Sentezi



(±)-68 **(±)-68-diketal**

Şekil 3.11. Diketal diasetat **(±)-**68-diketal) sentezi

Ketal diol **(±)-68** (0.4 g, 1.12 mmol) 20 mL diklormetan içerisinde çözülüp üzerine 2,2-dimetoksipropan, DMP, (0.151 g, 1.45 mmol) ve p-toluensülfonik asit (0.019 g, 0.11 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece boyunca karıştırıldı. Daha sonra çözelti karışımı diklormetan ile bazik Al_2O_3 üzerinden süzülüp çözücünün evaporatörde uzaklaştırılmasıyla diketal diasetat **(±)-68-diketal** (0.39 g, %89) beyaz toz şekilde elde edildi. Erime noktası: 133-135 ^oC.

((3aR,4S,4aR,7aS,8R,8aS,9R,10R)-2,2,6,6-tetramethylhexahydro-4,8-ethanobenzo[1,2-d:4,5-d']bis([1,3]dioxole)-9,10-diyl)bis(methylene) diacetate 68-diketal:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = δ 4.40 (dt, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.12 – 3.91 (m, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.46 (s, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.25 – 1.08 (m, 1H).

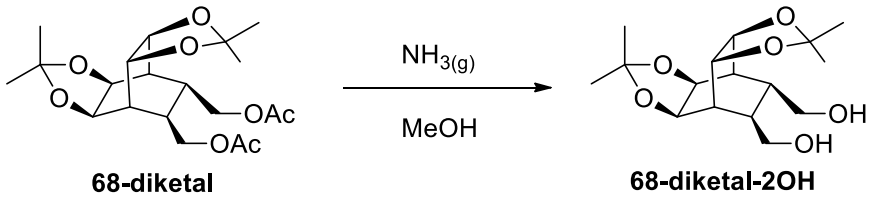
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.08, 108.06, 107.96, 71.86, 70.57, 62.98, 36.47, 28.24, 26.01, 25.65, 24.13, 23.60, 21.24.

IR (KBr, cm^{-1}): 2987, 2939, 1737, 1457, 1367, 1164, 1227, 1206, 1042, 969, 918, 868, 732, 647, 605, 515, 446.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{30}O_8$: C, 60.29; H, 7.59. **Found**: C, 60.38; H, 7.83.

(±)-68-diketal-2OAc: (OD-H, hekzan/iPrOH: 98:2, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm)

3.4.2.6. Diketal Diol (68-diketal-2OH) Sentezi



68-diketal **68-diketal-2OH**

Şekil 3.12. Diketal diol (68-diketal-2OH) sentezi

Diketal diasetat **(±)-68-diketal** (0.35 g, 0.88 mmol) mutlak metanol (20 mL) içerisinde çözüldü. Oluşan karışıma oda sıcaklığında 1 saat boyunca kuru $NH_{3(g)}$ geçirildi. İçerisinden geçirilen kuru $NH_{3(g)}$ durdurularak reaksiyon balonun ağzı kapatıldı. Karışım oda sıcaklığında 1 gece boyunca karıştırıldı. Ardından solvent ve oluşan asetamid evaporatörde uzaklaştırılarak diketal diol **(±)-68-diketal-2OH** (0.25 g, %91) beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 141-143 ^{o}C.

((3aR,4S,4aR,7aS,8R,8aS,9R,10R)-2,2,6,6-tetramethylhexahydro-4,8-ethanobenzo[1,2-d:4,5-d']bis([1,3]dioxole)-9,10-diyl)dimethanol 68-diketal-2OH:

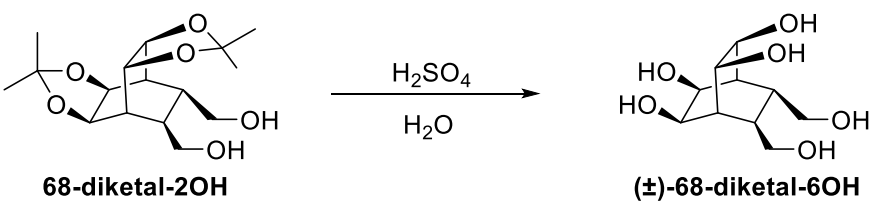
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 4.41 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 3.92 (dt, *J* = 11.1, 4.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 11.2, 2.5 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 1.52 (s, 2H), 1.41 (s, 1H), 1.33 (s, 2H), 1.26 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 107.93, 107.91, 72.16, 70.77, 63.60, 38.62, 32.64, 25.93, 25.58, 24.21, 23.61.

IR (KBr, cm^{-1}): 3208, 2985, 2932, 1454, 1382, 1367, 1265, 1203, 1122, 1163, 1122, 1044, 1025, 966, 864, 821, 749, 665, 539, 519.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{26}O_6$: C, 61.13; H, 8.34. **Found**: C, 61.27; H, 8.52.

3.4.2.7. Hekzol (±)-68-diketal-6OH Sentezi



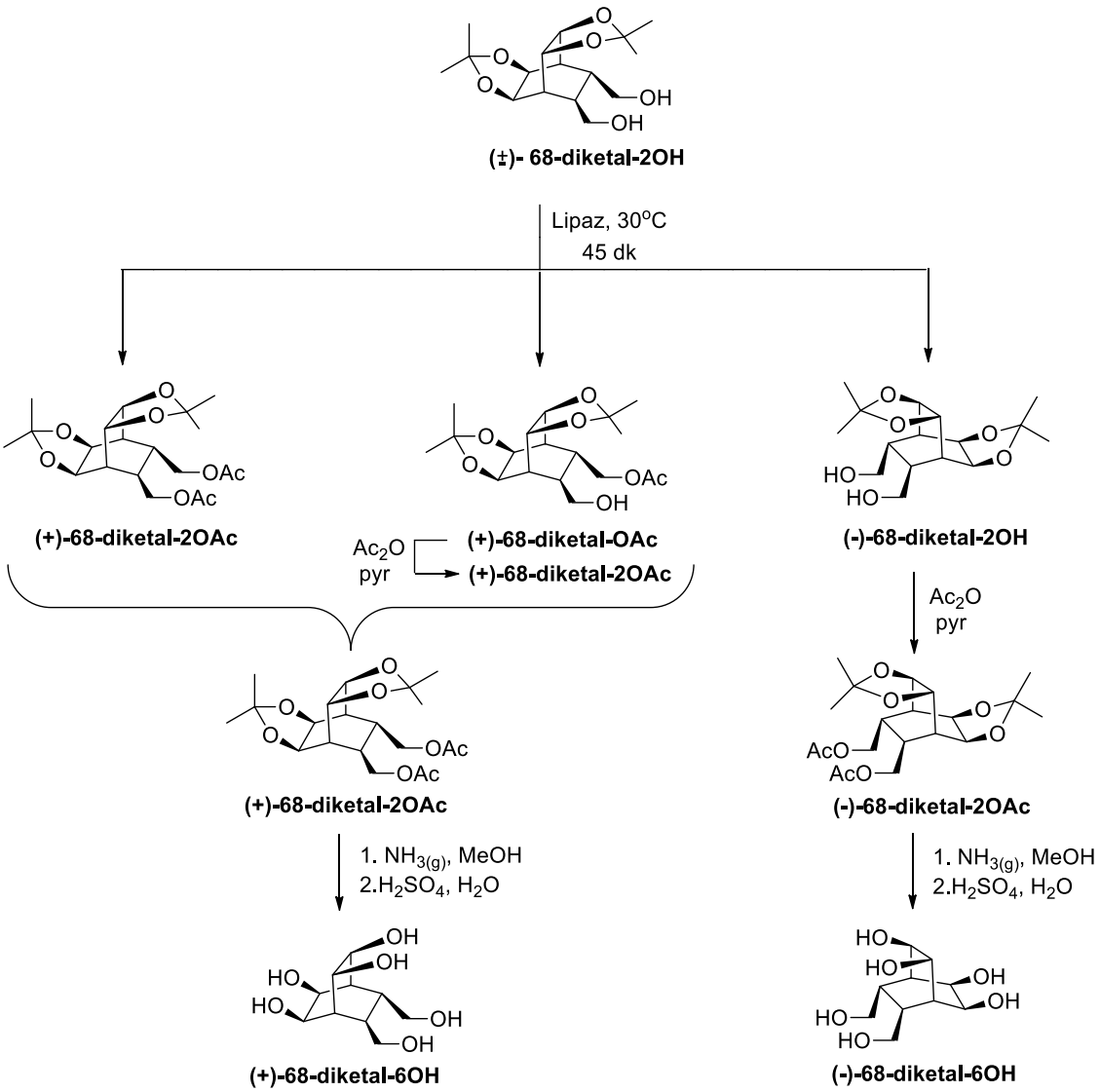
68-diketal-2OH **(±)-68-diketal-6OH**

Şekil 3.13. Hekzol (±)-68-diketal-6OH Sentezi

Diketal-diol **68-diketal-2OH** (90 mg, 0.29 mmol) H_2O (5 mL) içerisinde çözülüp üzerine H_2SO_4 (62 mg, 0.63 mmol) ilave edilip iki gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı $NaHCO_3$ ilave edilerek nötralleştirildi. Ortamdaki su evaporatörden geçirildi. Geri kalan karışım mutlak metanolda tekrar tekrar süzülerek Hekzol **(±)-68-diketal-6OH** (54 mg, %81) beyaz sıvı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ ppm = 4.13 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 11.0, 7.4 Hz, 1H), 2.36 – 2.19 (m, 1H), 1.93 (s, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ ppm = 64.54, 63.24, 60.48, 41.12, 31.79.
IR (KBr, cm^{-1}): 3339, 2935, 1647, 1558, 1407, 1205, 1093, 1040, 1020, 459.
Anal. Calcdfor $C_{10}H_{18}O_6$: C, 51.27; H, 7.75. **Found**: C, 51.45; H, 7.88.
(±)-68-diketal-6OH: (OD-H, hekzan/iPrOH: 90:10, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm)

3.4.2.8. Diketal diol ((±)-68-diketal-2OH)'ün Kinetik Rezolüsyonu



Şekil 3.14. Diketal diol (68-diketal-2OH)'ün kinetik rezolüsyonu

Rasemik diketal diol **(±)-68-diketal-2OH** (0.75 g, 2.39 mmol) vinil asetat (20 mL, asetat vericisi olarak) içerisinde çözülerek üzerine Candida antarctica (Novozyme 435) (0.171 g) ilave edildi. Çıkış maddesinin uygun dönüşümü (%40) oluncaya kadar (45 dakika) 30°C de çalkalayıcıda karıştırıldı. Sonra reaksiyon karışımı filtre edilip düşük basınç altında çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı bazik Al_2O_3 silikada hegzan/etilasetat (4:1) ile kolon yapıldı, ve bu kolon işlemi tekrarlandı. Kolon sonunda birleştirilen fraksiyonlar sırasıyla **(+)-68-diketal-2OAc** (0.13 g, %14), **(+)-68-diketal-OAc** (0.18 g, %21) ve **(-)-68-diketal-2OH** (0.25 g, %33) elde edildi.

(+)-68-diketal-2OAc: (OD-H, hekzan/iPrOH: 98:2, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: t_{major}= 8.62, $t_{minör}$=13.66, %95ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = + 41.0 (c 0.5, CH_2Cl_2).

(+)-68-diketal-OAc: Sarı sıvı olarak (0.18 g, %21) elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 4.40 (th, *J* = 7.8, 3.6 Hz, 2H), 4.26 (dd, *J* = 11.2, 6.5 Hz, 1H), 4.11 – 3.93 (m, 1H), 3.75 – 3.42 (m, 2H), 2.69 – 2.48 (m, 2H), 2.43 (ddt, *J* = 11.3, 8.8, 4.1 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.76 – 1.50 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

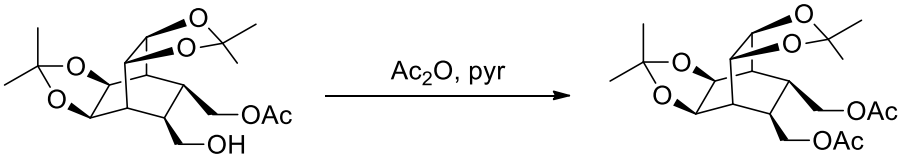
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.37, 107.79, 107.78, 72.10, 71.87, 70.73, 70.72, 63.00, 61.71, 36.97, 36.01, 31.41, 28.46, 25.91, 25.61, 24.10, 23.59, 21.20.

IR (KBr, cm^{-1}): 3476, 2987, 2939, 1736, 1458, 1373, 1240, 1206, 1164, 1119, 1102, 1040, 968, 868, 917, 730, 666, 606, 524, 459.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{28}O_7$: C, 60.66; H, 7.92. **Found**: C, 60.89; H, 8.08.

$[\alpha]^{30}_D$ = + 68.0 (c 0.5, CH_2Cl_2).

3.4.2.9. Diketal monoasetat (+)-68-diketal-OAc'ın asetatlandırılması



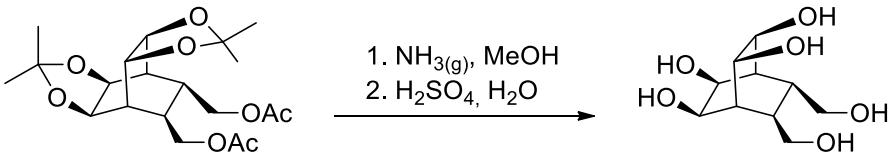
(+)-68-diketal-OAc **(+)-68-diketal-2OAc**

Şekil 3.15. Diketal monoasetat (+)-68-diketal-OAc'ın asetatlandırılması

Diketal-monoasetat **(+)-68-diketal-OAc** (0.15 gr, 0.42 mmol) 0.5 ml piridinde çözülüp buz banyosunda üzerine Ac_2O (0.05 ml, 0.51 mmol) ilave edilerek 1 gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımına 10 ml su ilave edilip $NaHCO_3$ ile nötralleştirildi ve diklorometan (5x 30 mL) ile ve bol su ile ekstrakte edildi. Toplanan karışım Na_2SO_4 ile kurutulup evaporatörde çektirildi. Diketal-diasetat **(+)-68-diketal-2OAc** (0.145 g, %86) olarak elde edildi.

(+)-68-diketal-2OAc: OD-H, hekzan/iPrOH: 98:2, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, %94ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = + 49.0 (c 0.5, CH_2Cl_2).

3.4.2.10. Hekzol (+)-68-diketal-6OH Sentezi



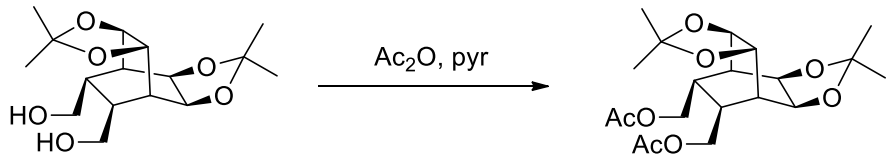
(+)-68-diketal-2OAc **(+)-68-diketal-6OH**

Şekil 3.16. Hekzol (+)-68-diketal-6OH sentezi

Diketal-diasetat **(+)-68-diketal-2OAc** (90 mg, 0.23 mmol) mutlak metanol (5 mL) içerisinde çözüldü. Oluşan karışıma oda sıcaklığında reaksiyon ortamından 20 dakika boyunca kuru $NH_{3(g)}$ geçirildi. Bu süre sonunda $NH_{3(g)}$ durdurularak reaksiyon balonun ağzı kapatıldı. Karışım oda sıcaklığında 1 gece boyunca karıştırıldı. Ardından solvent ve oluşan asetamid evaporatörde uzaklaştırılarak Diketal-diol **68-diketal-2OH** (64 mg, %90) elde edildi. Bu bileşik H_2O (5 mL) içerisinde çözülüp üzerine H_2SO_4 (44 mg, 0.45 mmol) ilave edilip iki gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı $NaHCO_3$ ilave edilerek nötralleştirildi. Ortamdaki su evaporatörden geçirildi. Geri kalan karışım mutlak metanolda tekrar tekrar süzülerek. Hekzol **(+)-68-diketal-6OH** (37 mg, %78) beyaz sıvı olarak elde edildi.

(+)-68-diketal-6OH: (OD-H, hekzan/iPrOH: 90:10, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: $t_{minör}$=17.42, t_{major}= 19.65, %98ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = + 105.0 (c 0.5, CH_3OH).

3.4.2.11. Diketal-diol (-)-68-diketal-2OH'ın Asetatlanması



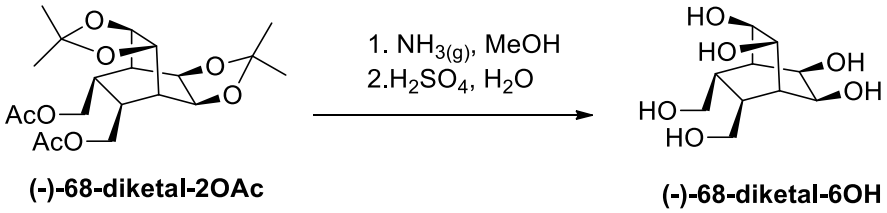
(-)-68-diketal-2OH **(-)-68-diketal-2OAc**

Şekil 3.17. Diketal-diol (-)-68-diketal-2OH'ın asetatlanması

Diketal-diol **(-)-68-diketal-2OH** (0.1 gr, 0.32 mmol) 0.5 ml piridinde çözülüp buz banyosunda üzerine Ac_2O (0.03 ml, 0.32 mmol) ilave edilerek 1 gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışıma 10 ml su ilave edilip $NaHCO_3$ ile nötralleştirildi ve diklorometan (5x30 mL) ile ve bol su ile ekstrakte edildi. Toplanan organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup evpaoeratorde çektirildi. Diketal-diasetat **(-)-68-diketal-2OAc** (0.117 g, %92) olarak elde edildi.

(-)-68-diketal-2OAc: (OD-H, hekzan/iPrOH: 98:2, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: $t_{minör}$=8.42, t_{major}= 13.35, %92ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = + 85.0 (c 0.5, CH_2Cl_2).

3.4.2.12. Hekzol (-)-68-diketal-6OH Sentezi



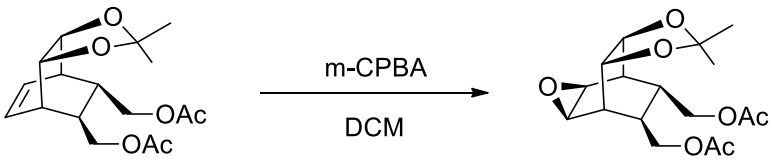
(-)-68-diketal-2OAc **(-)-68-diketal-6OH**

Şekil 3.18. Hekzol (-)-68-diketal-6OH sentezi

Diketal-diasetat **(-)-68-diketal-2OAc** (110 mg, 0.32 mmol) mutlak metanol (5 mL) içerisinde çözüldü. Oluşan karışıma oda sıcaklığında 20 dakika boyunca kuru $NH_{3(g)}$ ile içerisinden geçirildi. İçerisinden geçirilen kuru $NH_{3(g)}$ durdurularak reaksiyon balonun ağzı kapatıldı. Karışım oda sıcaklığında 1 gece boyunca karıştırıldı. Ardından solvent ve oluşan asetamid evaporatörde uzaklaştırılarak Diketal-diol **(-)-68-diketal-2OH** (80 mg, %92) elde edildi. Bu bileşik H_2O (5 mL) içerisinde çözülüp üzerine H_2SO_4 (44 mg, 0.45 mmol) ilave edilip iki gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı $NaHCO_3$ ilave edilerek nötralleştirildi. Ortamdaki su evaporatörde yüksek sıcaklıkta çektirildi. Geri kalan karışım mutlak metanolda tekrar tekrar süzülerek. Hekzol **(-)-68-diketal-6OH** (49 mg, %82) beyaz sıvı olarak elde edildi.

(-)-68-diketal-6OH: (OD-H, hekzan/iPrOH: 90:10, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: t_{major}= 18.25, $t_{minör}$=20.62, %98ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = - 37.0 (c 0.5, CH_3OH).

3.4.2.13. Ketal Diasetat (65A)'ın Epoksidasyon Reaksiyonu



65A **65A-epoksi**

Şekil 3.19. Ketal diasetat (65A)'ın epoksidasyon reaksiyonu

Ketal-diasetat **(±)-65A** (0.5 g, 1.54 mmol), 25 ml diklormetanda çözüldü, üzerine m-CPBA (0.52 g, 2.31 mmol, %70) ilave edildi ve manyetik karıştırıcıda oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı.

5 gün sonra sırasıyla $NaHSO_3$, doymuş $NaHCO_3$ (2 × 50 ml) ve su (3 × 50 ml) ile ekstraksiyon işlemi yapıldıktan sonra organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Çözücü süzülerek evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı bazik silika ile EtOAc/hekzan (1:4) eşliğinde kolon işlemi yapılarak purifike edildi. Epoksi ketal diasetat **(±)-65A-epoksi** (0.38 g, %72) beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 157-159 °C.

((1aR,2R,2aR,5aS,6S,6aS,7R,8R)-4,4-dimethylhexahydro-2,6-ethanooxireno[2',3':4,5]benzo[1,2-d][1,3]dioxole-7,8-diyl)bis(methylene) diacetate (65A-epoksi):

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 4.18 – 3.98 (m, 3H), 3.45 – 3.26 (m, 1H), 2.63 – 2.44 (m, 2H), 2.03 – 1.90 (m, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

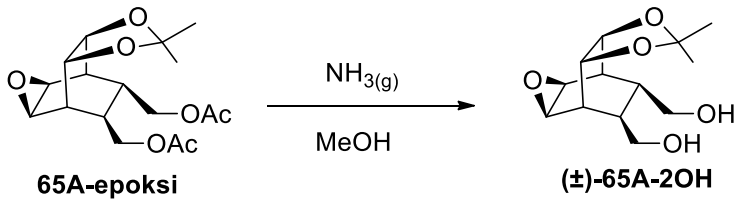
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 170.88, 108.30, 72.79, 64.09, 48.55, 34.92, 30.23, 25.87, 23.91, 21.16.

IR (KBr, cm^{-1}): 2946, 2917, 1731, 1473, 1335, 1311, 1386, 1371, 1239, 1220, 1204, 1061, 1031, 975, 918, 868, 825, 766, 676, 659, 644, 555, 528, 516.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{24}O_7$: C, 59.99; H, 7.11. **Found**: C, 60.21; H, 7.45.

(±)-65A-epoksi-2OAc: (OD-H, hekzan/iPrOH: 98:2, akış hızı = 1 mL dk^{-1}, λ = 254 nm)

3.4.2.14. Epoksi Diol (±)-65A-2OH Sentezi



65A-epoksi **(±)-65A-2OH**

Şekil 3.20. Epoksi diol (±)-65A-2OH sentezi

Epoksi ketal diasetat **65A-epoksi** (0.3 g, 0.88 mmol) mutlak metanolde çözülüp içerisinden 1 saat boyunca kuru $NH_{3(g)}$ geçirilerek **68-diketal-2OH** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi. Epoksi diol **(±)-65A-2OH** (0.2 g, %89) beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 138-140 °C.

((1aR,2R,2aR,5aS,6S,6aS,7R,8R)-4,4-dimethylhexahydro-2,6-ethanooxireno[2',3':4,5]benzo[1,2-d][1,3]dioxole-7,8-diyl)dimethanol, (±)-65A-2OH:

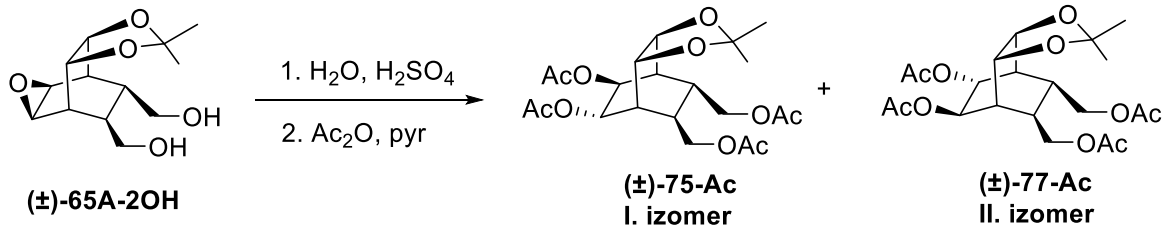
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 4.50 (dd, *J* = 30.1, 7.6 Hz, 1H), 3.94 – 3.76 (m, 2H), 3.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.64 – 3.50 (m, 1H), 2.68 – 2.41 (m, 2H), 2.21 – 1.94 (m, 1H), 1.83 – 1.58 (m, 5H), 1.58 – 1.50 (m, 3H), 1.37 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 108.37, 80.63, 73.52, 70.34, 70.03, 68.36, 61.69, 42.72, 33.68, 32.38, 30.20, 25.78, 24.05.

IR (KBr, cm^{-1}): 3337, 2935, 2857, 1504, 1455, 1371, 1261, 1205, 1159, 1109, 1072, 1041, 1030, 1057, 1018, 1004, 886, 864, 636, 614, 520, 449.

Anal. Calcd for $C_{13}H_{20}O_5$: C, 60.92; H, 7.87. **Found**: C, 61.19; H, 7.97.

3.4.2.15. Epoksi diol (±)-65A-2OH Epoksi Halkasının Açılması



(±)-65A-2OH **(±)-75-Ac I. izomer** **(±)-77-Ac II. izomer**

Şekil 3.21. Epoksi diol (±)-65A-2OH epoksi halkasının açılması

Epoksi diol **(±)-65A-2OH** (0.8 g, 3.12 mmol) 20 ml'lik bir balon içerisinde üzerine 10 ml su ilave edilerek oda sıaklığında manyetik olarak karıştırılırken bu sıcaklıkta 15 damla H_2SO_4 damla damla ilave edildi. Bir gece boyunca karıştırıldıktan sonra çözeltiye yavaş yavaş nötralleşene kadar $NaHCO_3$ ilave edildi, reaksiyon karışımının çözücüsü uçurulduktan sonra geriye kalan madde mutlak metanol kullanılarak 3 g bazik Al_2O_3 silika üzerinde süzüldü. Metanol uçurulduktan sonra maddeye ilave herhangi bir işlem yapmaksızın 3 ml piridin 3.5 ml asetikanhidrit ilave edilerek 48 saat oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı ve ortama 200 ml diklormetan ilave edildi. Karışım % 5 'lik 100 ml buzlu HCl ile hidroliz edildikten sonra doygun $NaHCO_3$ (3x100 mL) ve sonra su ile yıkandı ve organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutularak buharlaştırıldı. Elde edilen 1.1 g ürün karışımı 6 g bazik Al_2O_3 silika kullanılarak hekzan/etilasetat: 6/1 ile kolon kromatografisi yapıldı. Kolon sonunda ilgili fraksiyonlar birleştirilerek tetraasetat **(±)-75-Ac**, tetraasetat **(±)-77-Ac** elde edildi.

Tetraasetat 1. İzomer (±)-75-Ac : (0.46 g, %33) beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 146-148 ^oC.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.84 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.39 (ddd, *J* = 31.2, 8.3, 3.8 Hz, 2H), 4.17 (dd, *J* = 10.8, 8.2 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 11.3, 7.9 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 9.1, 4.0 Hz, 0H), 2.75 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.59 (q, *J* = 4.1 Hz, 1H),

2.51 (dt, *J* = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 2.19 (td, *J* = 3.8, 1.9 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J* = 1.6, 0.9 Hz, 5H), 1.55 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 171.16, 169.73, 108.81, 77.91, 75.91, 70.19, 69.97, 68.26, 63.72, 42.67, 32.50, 31.99, 27.29, 25.95, 24.17, 21.28, 21.23.

IR (KBr, cm^{-1}): 2993, 2950, 2897, 1733, 1434, 1371, 1223, 1209, 1237, 1163, 1058, 1028, 975, 913, 884, 862, 810, 745, 604, 553, 518, 496, 422.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{30}O_{10}$: C, 57.01; H, 6.83. **Found**: C, 57.32; H, 6.97.

Tetraasetat 2. İzomer (±)-77-Ac : (0.06 g, %4) sarı vizkoz sıvı olarak elde edildi.

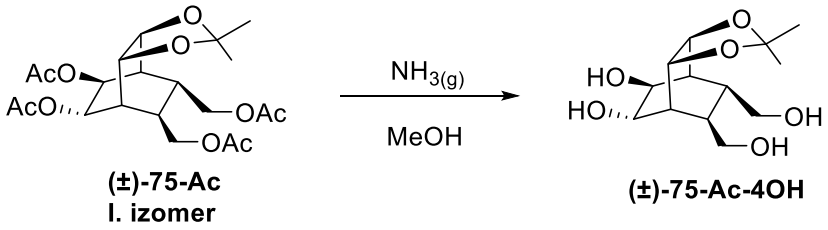
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 4.53 (dd, *J* = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 2H), 3.86 (dd, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 2H), 3.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 2.71 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.56 (q, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.46 (dt, *J* = 9.4, 3.9 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.36 (s, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.43, 108.45, 80.68, 74.04, 70.19, 69.72, 68.36, 63.94, 42.85, 34.05, 32.35, 27.22, 25.99, 24.11, 21.24.

IR (KBr, cm^{-1}): 2939, 2893, 1731, 1366, 1239, 1206, 1163, 1046, 1023, 981, 942, 925, 882, 871, 743, 602, 547, 516, 471, 441.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{30}O_{10}$: C, 57.01; H, 6.83. **Found**: C, 57.18; H, 7.08.

3.4.2.16. Tetrol (±)-75-Ac-4OH Sentezi



Şekil 3.22. Tetrol (±)-75-Ac-4OH sentezi

Tetraasetat **(±)-75-Ac** (0.22 g, 0.50 mmol) mutlak metanolde çözülüp içerisinden 1 saat boyunca kuru $NH_{3(g)}$ geçirilerek **68-diketal-2OH** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi. Tetrol **(±)-75-Ac-4OH** (0.11 g, %85) sarı sıvı olarak elde edildi.

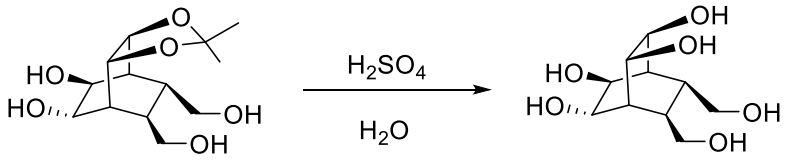
^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ ppm = 4.43 (ddt, *J* = 11.8, 8.2, 3.4 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.75 – 3.62 (m, 2H), 3.59 – 3.44 (m, 2H), 3.44 – 3.29 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 1.94 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ ppm = 109.02, 79.80, 73.07, 70.08, 69.73, 67.87, 60.89, 41.68, 33.39, 31.73, 29.71, 24.59, 23.15.

IR (KBr, cm^{-1}): 3286, 2956, 2924, 1738, 1651, 1600, 1459, 1392, 1330, 1225, 1152, 1109, 1011, 982, 909, 852, 790, 729, 711, 610.

Anal. Calcd for $C_{13}H_{22}O_6$: C, 56.92; H, 8.08. **Found**: C, 57.15; H, 8.32.

3.4.2.17. Hegzol (±)-75-Ac-6OH Sentezi



(±)-75-Ac-4OH **(±)-75-Ac-6OH**

Şekil 3.23. Hegzol (±)-75-Ac-6OH sentezi

Tetrol **(±)-75-Ac-4OH** (0.08 g, 0.29 mmol) H_2O (3 mL) içerisinde çözülüp üzerine H_2SO_4 (43 mg, 0.44 mmol) ilave edilip iki gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı $NaHCO_3$ ilave edilerek nötralleştirildi. Ortamdaki su evaporatörde yüksek sıcaklıkta çektirildi. Geri kalan karışım mutlak metanolda tekrar tekrar süzülerek Hekzol **(±)-75-Ac-6OH** (48 mg, %70) sarı sıvı olarak elde edildi.

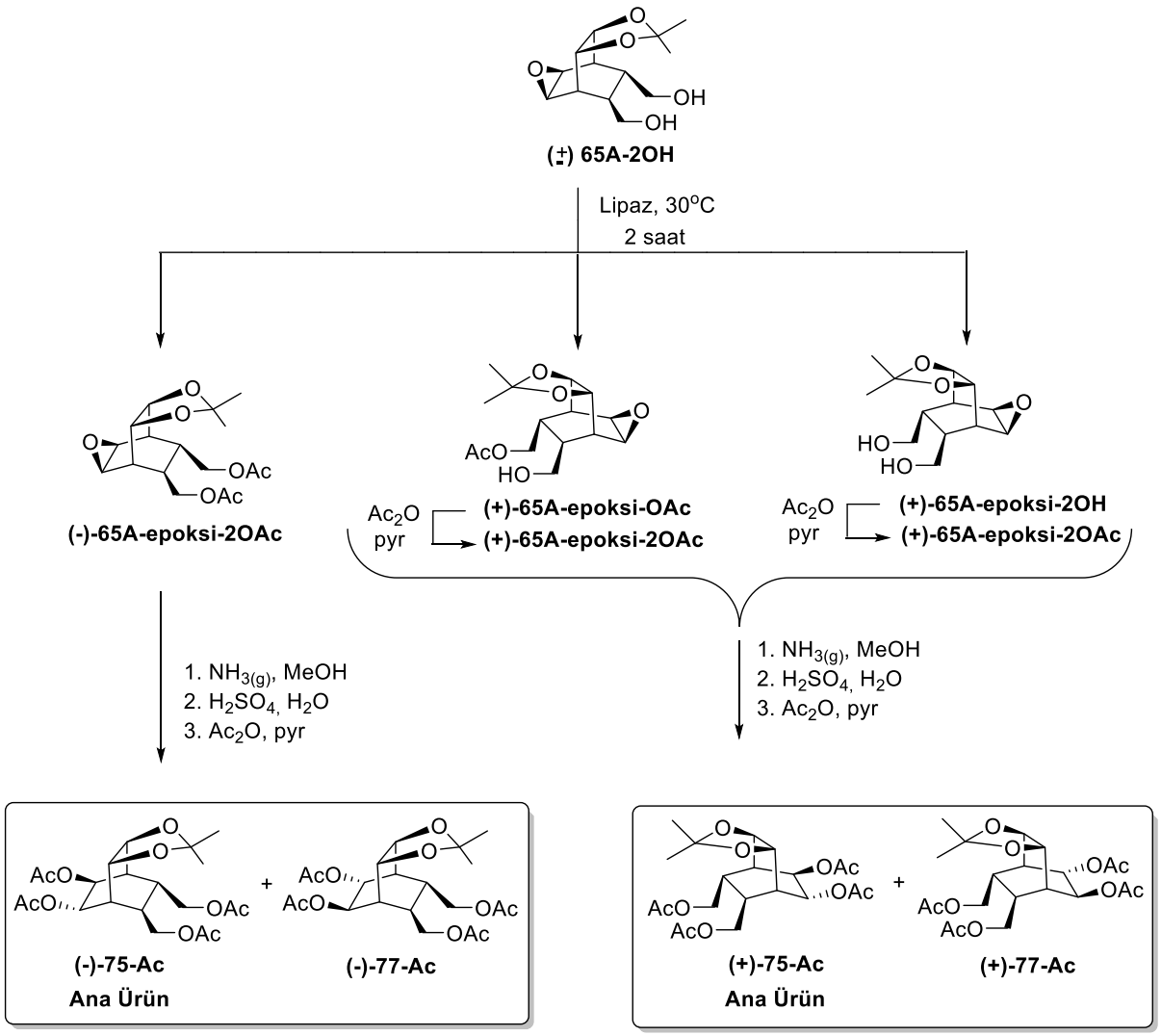
^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ ppm = 4.14 (bdd, *J*=10.5 1H,), 3.71 (d, A-part of AB-system, 2*J* =12.1 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* =12.1 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* =12.4 Hz, 1H) 3.42 (bs, 1H), 3.34 (d, 2*J* =12.4 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* =4.0 Hz, 1H) 1.70 (dd, *J* =13.1 1H), 1.39 (dd, *J* =13.1 Hz, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ ppm = 76.2 (2C), 71.3 (2C), 64.7, 64.3, 62.9, 57.6, 57.4, 30.4.

IR (KBr, cm^{-1}): 3325, 2924, 2853, 2112, 1730, 1655, 1598, 1412, 1379, 1268, 1204, 1039, 988, 909, 853, 805, 651.

Anal. Calcd for $C_{10}H_{18}O_6$: C, 51.27; H, 7.75. **Found**: C, 51.38; H, 7.96.

(±)-75-Ac-6OH: (OD-H, hekzan/iPrOH: 90:10, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm)

3.4.2.18. Epoksi diol (±)-65A-2OH'ün Kinetik Rezolüsyonu



Şekil 3.24. Epoksi diol (±)-65A-2OH'ün kinetik rezolüsyonu

Rasemik Epoksi diol **(±)-65A-2OH** (0.5 g, 1.47 mmol) vinil asetat (15 mL, asetat vericisi olarak) içerisinde çözülerek üzerine Candida antarctica (Novozyme 435) (0.106 g) lipaz ilave edilip, çıkış maddesinin uygun dönüşümü (%45) oluncaya kadar (2 saat) 30°C de çalkalayıcıda karıştırıldı. Sonra reaksiyon karışımı filtre edilip düşük basınç altında çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı bazik Al_2O_3 silikada hegzan/etilasetat (4:1) kullanılarak kolon yapıldı, sırasıyla epoksi diasetat **(-)-65A-epoksi-2OAc** (0.12 g, %18), epoksi monoasetat **(+)-65A-epoksi-OAc** (0.07g, %12) ve epoksi diol **(+)-65A-epoksi-2OH** (0.29 g, %58) enantiyomerleri elde edildi. Epoksi monoasetat **(+)-65A-epoksi-OAc** ve Epoksi diol **(+)-65A-epoksi-2OH** enantiyomeri olarak ayrılan bu bileşikler ayrı ayrı piridin içerisinde asetikanhidrit ile muamele

edilerek epoksi diasetat **(+)-65A-epoksi-2OAc** bileşiğe dönüştürüldükten sonra HPLC analizi ile enantiyomerik oranları ve optik çevirme açıları belirlendi.

(-)-65A-epoksi-2OAc: (OD-H, hekzan/iPrOH: 98:2, akış hızı = 1 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: t_{major}= 11.52, $t_{minör}$=17.67, %91ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = - 51 (c 1, CH_2Cl_2).

Epoksi monoasetat (+)-65A-epoksi-OAc:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 4.45 (dd, *J* = 7.2, 3.5 Hz, 1H), 4.29 – 4.05 (m, 3H), 3.52 – 3.35 (m, 2H), 3.39 – 3.28 (m, 1H), 3.26 (td, *J* = 4.5, 1.3 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 4.7, 3.5, 2.5 Hz, 1H), 2.57 (td, *J* = 3.9, 1.8 Hz, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.82 (qd, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.28 (s, 2H), 1.26 – 1.17 (m, 5H).

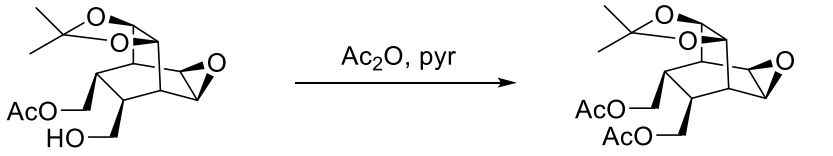
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.42, 108.66, 77.69, 77.27, 76.84, 73.93, 66.83, 64.97, 50.00, 49.60, 37.85, 37.73, 33.75, 25.59, 23.63, 21.24.

IR (KBr, cm^{-1}): 3404, 3019, 2970, 1744, 1713, 1447, 1367, 1279, 1221, 1171, 1109, 1086, 1032, 989, 945, 922, 887, 868, 739, 656, 640.

Anal. Calcd for $C_{15}H_{22}O_6$: C, 60.39; H, 7.43. **Found**: C, 60.54; H, 7.66.

$[\alpha]^{30}_D$ = + 22.0 (c 0.5, CH_2Cl_2).

3.4.2.19. Epoksi Monoasetat (+)-65A-epoksi-OAc'ın Asetatlanması



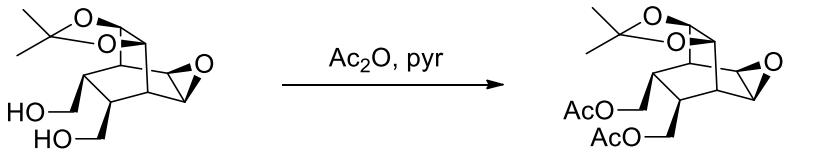
(+)-65A-epoksi-OAc **(+)-65A-epoksi-2OAc**

Şekil 3.25. Epoksi monoasetat (+)-65A-epoksi-OAc'ın asetatlanması

Epoksi monoasetat **(+)-65A-epoksi-OAc** (50 mg, 0.17 mmol) piridin (0.1 mL) içerisinde çözülüp oda sıcaklığında üzerine Ac_2O (0.019 mL) ilave edildi ve 1 gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon bitirildikten sonra **68-Ac** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak nötralleştirme, ekstraksiyon ve kurutma işlemleri gerçekleştirildi. Organik faz evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen kalıntı bazik alümina silika gel ile hegzan/etilassetat (2:1) kolon kromotografisi yapılarak epoksi diasetat **(+)-65A-epoksi-2OAc** (44 mg, %84) elde edildi.

(+)-65A-epoksi-2OAc: OD-H, hekzan/iPrOH: 98:2, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, %93 ee.). $[\alpha]^{30}_D$ = + 78.0 (c 0.5, CH_2Cl_2).

3.4.2.20. Epoksi diol (+)-65A-epoksi-2OH Asetatlanması



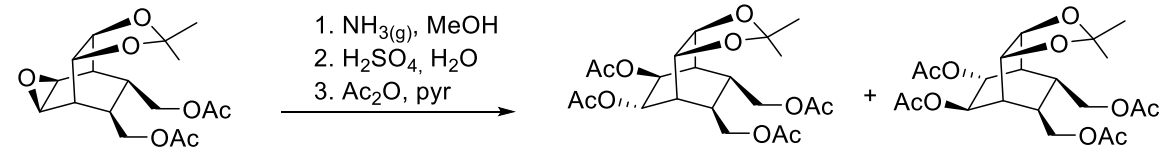
(+)-65A-epoksi-2OH **(+)-65A-epoksi-2OAc**

Şekil 3.26. Epoksi diol (+)-65A-epoksi-2OH asetatlanması

Epoksi diol **(+)-65A-epoksi-2OH** (0.2 g, 0.78 mmol) piridin (0.1 mL) içerisinde çözülüp oda sıcaklığında üzerine Ac_2O (0.09 mL) ilave edildi ve 1 gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon bitirildikten sonra **68-Ac** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak nötralleştirme, ekstraksiyon ve kurutma işlemleri gerçekleştirildi. Organik faz evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen kalıntı bazik alümina silika gel ile hegzan/etilassetat (2:1) kolon kromotografisi yapılarak epoksi diasetat **(+)-65A-epoksi-2OAc** (0.22 g, %83) elde edildi.

(+)-65A-epoksi-2OAc: (OD-H, hekzan/iPrOH: 98:2, akış hızı = 1 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: $t_{minör}$ = 11.10, t_{major} =18.20, %93ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = + 18 (c 1, CH_2Cl_2).

3.4.2.21. Epoksi Diasetat (-)-65A-epoksi-2OAc Epoksi Halkasının Açılması



(-)-65A-epoksi-2OAc **(-)-75-Ac** **Ana Ürün** **(-)-77-Ac**

Şekil 3.27. Epoksi diasetat (-)-65A-epoksi-2OAc epoksi halkasının açılması

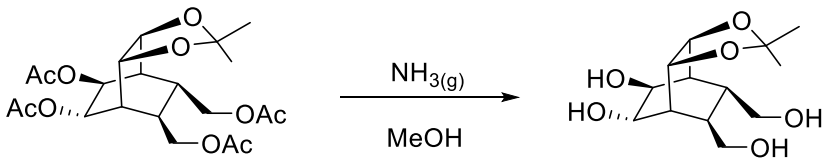
Epoksi-diasetat **(-)-65A-epoksi-2OAc** (0.6 g, 1.76 mmol) mutlak metanol (25 mL) içerisinde çözüldü. Oluşan karışıma oda sıcaklığında 1saat boyunca reaksiyon ortamından kuru $NH_{3(g)}$ geçirilip **68-diketal-2OH** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak amonyak ile hidroliz işlemi gerçekleştirildi. Sonuç bileşiği NMR ile kontrol edilerek epoksi diol **(-)-65A-epoksi-2OH** (0.40 g, %89) elde edildi. Epoksi diol 10 mL su içerisinde çözülüp üzerine H_2SO_4 (0.34 g, 3.43 mmol) ilave edildi ve iki gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı $NaHCO_3$ ilave edilerek nötralleştirildi. Ortamdaki su evaporatörden geçirildi. Geri kalan karışım mutlak metanolda

tekrar tekrar süzülerek katı bir kalıntı elde edildi. Elde edilen kalıntı piridin (0.5 mL) ile çözülüp üzerine Ac_2O (0.37 mL, 3.90 mmol) ilave edildikten sonra 1 gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon bitirildikten sonra **65A** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak notralleştirme ve ekstraksiyon işlemleri uygulandı. Organik faz uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen kalıntı (0.45 g) bazik silika gel ile hegzan/etilasetat (6:1) oranında kolon kromotografisi ile tetraasetat **(-)-75-Ac** (0.32 g, %41) ve tetraasetat **(-)-77-Ac** (0.065 g, %8) izomerleri izole edildi.

Tetraasetat (-)-75-Ac: $[\alpha]^{30}_D$ = - 28 (c 1, CH_2Cl_2).

Tetraasetat (-)-77-Ac: $[\alpha]^{30}_D$ = - 23 (c 1, CH_2Cl_2).

3.4.2.22. Tetrol (-)-75-Ac-4OH Sentezi



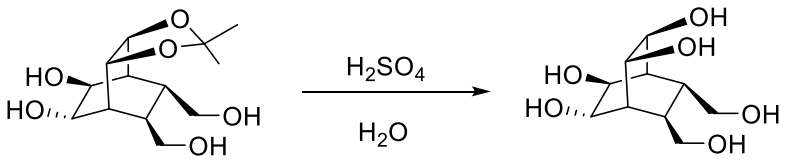
(-)-75-Ac **(-)-75-Ac-4OH**

Şekil 3.28. Tetrol (-)-75-Ac-4OH sentezi

Tetraasetat **(-)-75-Ac** (0.20 g, 0.45 mmol) mutlak metanolde çözülüp içerisinden 1 saat boyunca kuru $NH_{3(g)}$ geçirilerek **68-diketal-2OH** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi. Tetrol **(-)-75-Ac-4OH** (0.10 g, %81) sarı sıvı olarak elde edildi.

Tetrol (-)-75-Ac-4OH: $[\alpha]^{30}_D$ = - 42 (c 1, CH_3OH).

3.4.2.23. Hegzol (-)-75-Ac-6OH Sentezi



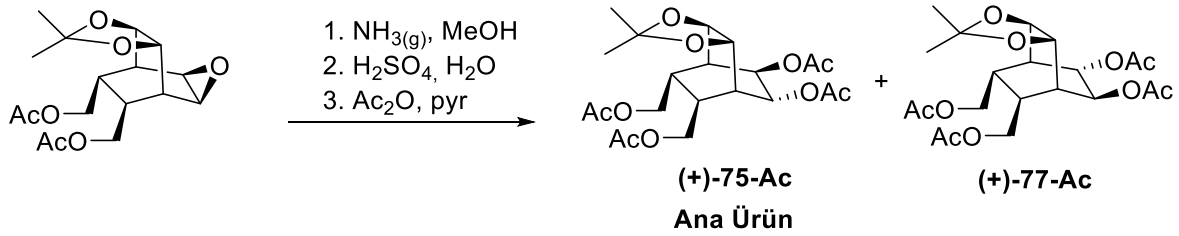
(-)-75-Ac-4OH **(-)-75-Ac-6OH**

Şekil 3.29. Hegzol (-)-75-Ac-6OH sentezi

Tetrol **(-)-75-Ac-4OH** (0.12 g, 0.44 mmol) H_2O (3 mL) içerisinde çözülüp üzerine H_2SO_4 (64 mg, 0.66 mmol) ilave edilip iki gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı $NaHCO_3$ ilave edilerek nötralleştirildi. Ortamdaki su evaporatörde yüksek sıcaklıkta çektirildi. Geri kalan karışım mutlak metanolda tekrar tekrar süzülerek Hekzol **(-)-75-Ac-6OH** (62 mg, %61) sarı sıvı olarak elde edildi.

(-)-75-Ac-6OH: (OD-H, hekzan/iPrOH: 90:10, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: t_{major}=24.80, $t_{minör}$= 27.15, %96ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = - 82.0 (c 0.5, CH_3OH).

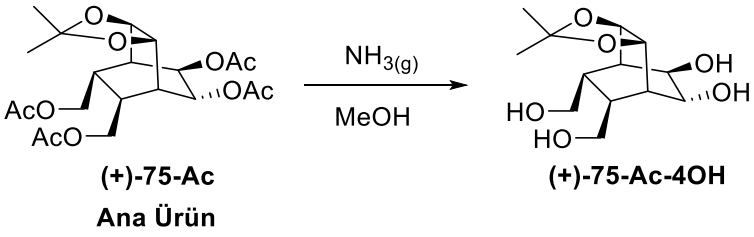
3.4.2.24. Epoksi Diasetat (+)-65A-epoksi-2OAc Epoksi Halkasının Açılması



Şekil 3.30. Epoksi diasetat (+)-65A-epoksi-2OAc epoksi halkasının açılması

Epoksi-diasetat, **(+)-65A-epoksi-2OAc** (1.2 g, 3.53 mmol) epoksi halkasının açılması için Epoksi-diasetat **(-)-65A-epoksi-2OAc** epoksi açılma prosedür işlemleri uygulayarak önce amonyak ile asetat grupları uzaklaştırıldı. Ardından H_2O/H_2SO_4 ve Ac_2O/piridin işlemleri uygulanarak elde edilen kalıntı (1.2 g) bazik silika gel ile hegzan/etilasetat (6:1) oranında kolon kromotografisi ile tetraasetat **(+)-75-Ac** (0.52 g, %37) ve tetraasetat **(+)-77-Ac** (0.085 g, %6) izomerleri izole edildi.

3.4.2.25. Tetrol (+)-75-Ac-4OH Sentezi

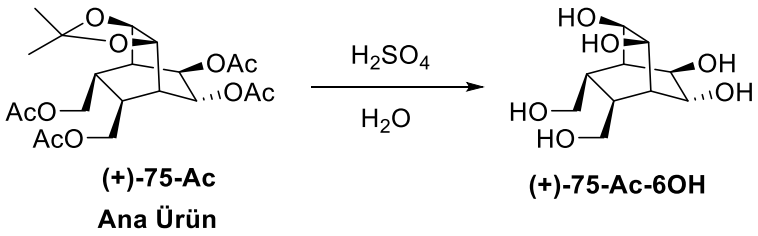


Şekil 3.31. Tetrol (+)-75-Ac-4OH sentezi

Tetraasetat **(+)-75-Ac** (0.35 g, 0.79 mmol) mutlak metanolde çözülüp içerisinden 1 saat boyunca kuru $NH_{3(g)}$ geçirilerek **68-diketal-2OH** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi. Tetrol **(+)-75-Ac-4OH** (0.18 g, %83) sarı sıvı olarak elde edildi.

(+)-75-Ac-4OH $[\alpha]^{30}_D$ = + 54 (c 1, CH_3OH).

3.4.2.26. Hegzol (+)-75-Ac-6OH Sentezi



(+)-75-Ac
Ana Ürün

(+)-75-Ac-6OH

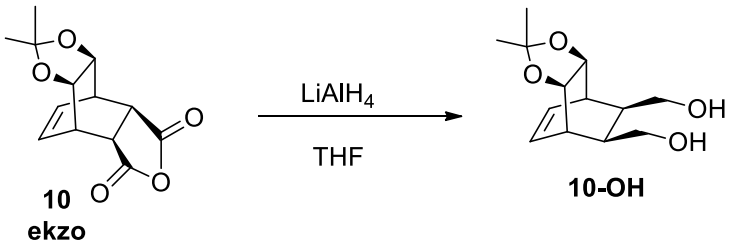
Şekil 3.32. Hegzol (+)-75-Ac-6OH sentezi

Tetrol **(+)-75-Ac-4OH** (0.15 g, 0.55 mmol) H_2O (3 mL) içerisinde çözülüp üzerine H_2SO_4 (80 mg, 0.44 mmol) ilave edilip iki gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı $NaHCO_3$ ilave edilerek nötralleştirildi. Ortamdaki su evaporatörde yüksek sıcaklıkta çektirildi. Geri kalan karışım mutlak metanolda tekrar tekrar süzülerek Hekzol **(+)-75-Ac-6OH** (86 mg, %67) sarı sıvı olarak elde edildi.

(+)-75-Ac-6OH: (OD-H, hekzan/iPrOH: 90:10, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: $t_{minör}$=24.12, t_{major}= 25.85, %98ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = + 105.0 (c 0.5, CH_3OH).

3.4.3. B Kısmı-2: Maleik Anhidrit Katılma -Ekzo

3.4.3.1. Ekzo-ketal diol (10-OH) Sentezi



10
ekzo

10-OH

Şekil 3.33. Ekzo-ketal diol (10-OH) sentezi

100 ml THF içerisinde 0°C'de $LiAlH_4$ (0.57 g, 14.99 mmol), azot altında ilave edildi. azot atmosferinde ketal anhidrit ekzo **(10)** (1.5 g, 5.99 mmol) katı olarak azar azar ilave edildi. 1 gece boyunca 0°C de karıştırıldıktan sonra beş saat refluks edildi. Reaksiyon bitiminde sulu NaOH ile azar azar ilave edilerek hidroliz işlemi gerçekleştirildi. Oluşan beyaz çökelti filtre edlilip çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. $NaSO_4$ ile kurutuldu. Geri kalan kısım ekzo-ketal-diol **10-OH** (1.23 g, %86) beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 105-107 °C.

((3aS,4S,7R,7aR,8S,9R)-2,2-dimethyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-ethanobenzo[d][1,3]dioxole-8,9-diyl)dimethanol 10-OH:

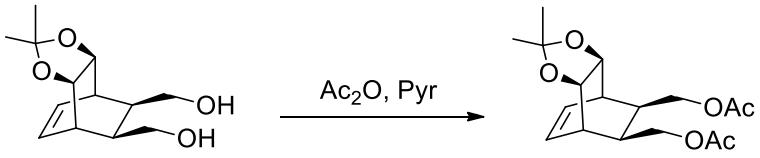
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 5.99 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 2H), 3.72 – 3.56 (m, 1H), 3.51 (dd, *J* = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 3H), 2.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.28 (s, 2H), 1.25 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 130.24, 108.70, 78.55, 64.57, 40.48, 39.57, 25.51, 25.21.

IR (KBr, cm^{-1}): 3229, 2975, 2900, 2881, 1458, 1369, 1202, 1060, 1034, 886, 718, 680, 630.

Anal. Calcd for $C_{13}H_{20}O_4$: C, 64.98; H, 8.39. **Found**: C, 65.24; H, 8.65.

3.4.3.2. Ekzo-ketal Diasetat (10-OAc) Sentezi



10-OH **10-OAc**

Şekil 3.34. Ekzo-ketal diasetat (10-OAc) sentezi

Ekzo-ketal diol **10-OH** (0.5 gr, 2.08 mmol) 2 ml piridinde çözülüp buz banyosunda üzerine Ac_2O (0.5 mL, 5.2 mmol) ilave edilerek 1 gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Raksiyon karışımı 50 ml su üzerine ilave edilip $NaHCO_3$ ile nötralleştirildi ve diklorometan (5x 50 mL) ile ve bol su ile ekstrakte edildi. Toplanan karışım Na_2SO_4 ile kurutulup evaporatörde çektirildi. Ekzo-ketal-diasetat **10-OAc** (0.58 g, 86%) kahverengi katı olarak elde edildi. Erime noktası: 112-114 °C.

((3aS,4S,7R,7aR,8S,9R)-2,2-dimethyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-ethanobenzo[d][1,3]dioxole-8,9-diyl)bis(methylene) diacetate 10-OAc:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 6.13 (dd, *J* = 4.6, 3.1 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.33 (s, 2H), 1.28 (s, 2H).

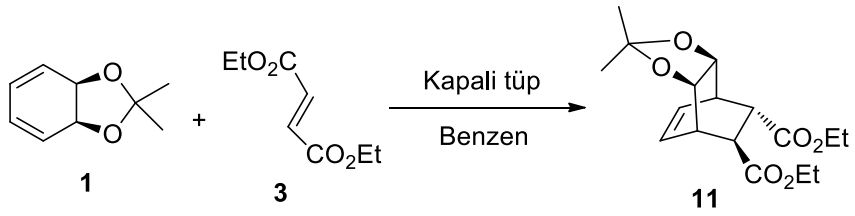
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.05, 130.65, 108.87, 78.31, 76.84, 64.05, 37.87, 35.83, 25.55, 25.17, 21.25.

IR (KBr, cm^{-1}):2881, 2974, 2910, 1740, 1330, 1385, 1367, 1168, 1145, 1204, 1246, 1204, 1077, 1040, 969, 889, 842, 726, 652, 542, 527, 463, 421.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{24}O_6$: C, 62.95; H, 7.46. **Found**: C, 63.17; H, 7.72.

3.5. C Kısmı: Dietil Fumarat Katılması

3.5.1. 1,3-Siklohekzadien ketal (1) ve Dietil fumarat (3)'ün Katılması



Şekil 3.35. 1,3-Siklohekzadien ketal (1)ve dietil fumarat (3)'ün katılması

1,3-Siklohekzadien ketal **1** (1.5 g, 9.86 mmol) 3 ml benzen de çözülüp üzerine dietilfumarat **3** (1.7 g, 9.86 mmol) ilave edilerek kapalı tüpte 1 gece boyunca ısıtıldı. Reaksiyon sonlandırıldı ve çözücü düşük basınç altında 30 °C de evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen karışım 5 gram silikagel kolonunda hegzan/etilasetat (6:1) oranında süzüldü. NMR analizi sonucu sadece ketal dikarboksilat **11** (3.05 g, %95) sarı vizkoz sıvı olarak elde edildiği tespit edildi.

(3aR,4S,7R,7aS,8S,9S)-diethyl-2,2-dimethyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-ethanobenzo[d][1,3] dioxole-8,9-dicarboxylate (11):

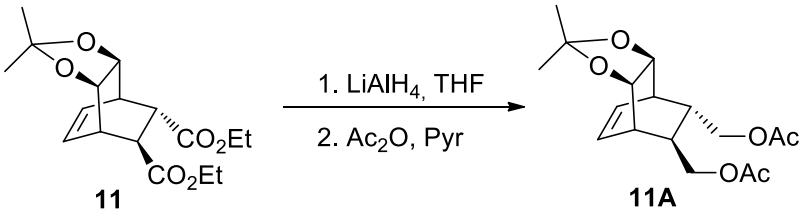
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 6.27 – 6.16 (m, 1H), 6.03 (ddd, *J* = 8.3, 6.1, 1.1 Hz, 1H), 4.30 (ddd, *J* = 7.2, 3.3, 1.0 Hz, 1H), 4.24 – 4.00 (m, 6H), 3.35 (ddp, *J* = 4.4, 3.3, 1.1 Hz, 1H), 3.28 (dtd, *J* = 6.4, 3.1, 1.2 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 5.7, 2.1 Hz, 1H), 2.94 (ddd, *J* = 5.7, 3.1, 0.9 Hz, 1H), 1.34 – 1.13 (m, 13H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 173.24, 173.22, 131.78, 129.77, 109.01, 77.62, 75.19, 61.57, 61.39, 43.31, 41.57, 38.02, 37.48, 25.53, 25.20, 14.42, 14.38.

IR (KBr, cm^{-1}): 2981, 2938, 2904, 1725, 1447, 1378, 1300, 1269, 1187, 1161, 1063, 967, 891, 878, 857, 729, 685, 652, 514.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{24}O_6$: C, 62.95; H, 7.46. **Found**: C, 63.08; H, 7.60.

3.5.2. Ketal Diasetat (11A) Sentezi



Şekil 3.36. Ketal diasetat (11A) sentezi

150 ml THF içerisinde 0°C de $LiAlH_4$ (1.36 g, 35.95 mmol) azot altında ilave edildi. Azot atmosferinde Ketal dikarboksilat **11** (5.3 g, 16.34 mmol) katı olarak azar azar ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 gece boyunca 0°C'dan oda sıcaklığına karıştırıldıktan sonra ikave olarak beş saat daha refluks edildi. Reaksiyon bitiminde sulu NaOH ile azar azar ilave edilerek hidroliz işlemi gerçekleştirildi. Oluşan beyaz çökelti filtre edilip çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. $NaSO_4$ ile kurutuldu. Geri kalan kısım herhangi bir ayrım yapılmaksızın 6 ml piridin de çözülüp 0°C de üzerine 4 ml Ac_2O ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığına gelinceye kadar 2 gün manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde çözelti soğuk buzlu HCl (5%) ile hidroliz edildi. Karışıma diklormetan (3x100 mL) ilave edildi ve su ile yıkandı. Doygun $NaHCO_3$ ile yıkandı. Birleştirilen organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup evaporatörde uzaklaştırıldı. Geriye kalan renkli ürün EtOAc ile silika gel (10g) kolonda purifike edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak ketal diasetat **11A** (4.80 g, %91) beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 106-108 °C.

((3aR,4S,7R,7aS,8R,9R)-2,2-dimethyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-ethanobenzo[d][1,3]dioxole-8,9-diyl)bis(methylene) diacetate (11A):

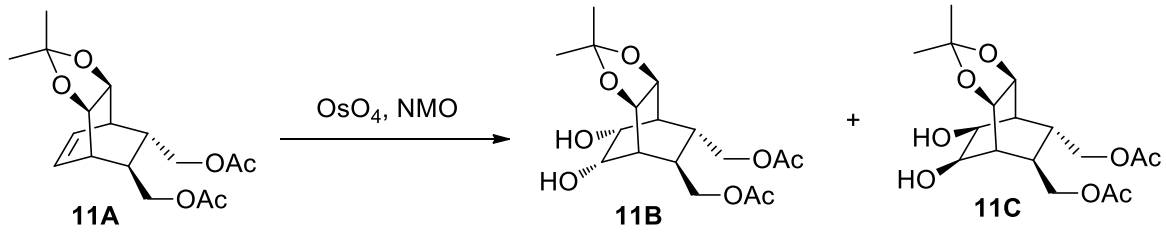
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = δ 6.30 – 6.17 (m, 1H), 6.01 (dd, *J* = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 4.39 (ddd, *J* = 7.4, 3.3, 1.1 Hz, 1H), 4.18 (ddd, *J* = 7.2, 3.3, 1.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.01 – 3.86 (m, 2H), 3.79 (dd, *J* = 10.8, 8.1 Hz, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.32 (s, 4H), 1.26 (s, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.08, 132.85, 129.21, 108.55, 78.28, 74.78, 67.07, 65.20, 38.17, 37.32, 37.18, 36.14, 25.46, 25.08, 21.10.

IR (KBr, cm^{-1}): 3051, 2960, 2897, 1734, 1447, 1383, 1368, 1283, 1234, 1196, 1181, 1166, 1049, 1037, 1014, 970, 887, 851, 831, 750, 724, 678, 636, 618, 515, 499, 429.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{24}O_6$: C, 62.95; H, 7.46. **Found**: C, 63.16; H, 7.71.

3.5.3. Ketal Diasetat ((±)-11A)'ın Cis-hidroksilasyon Reaksiyonu



Şekil 3.37. Ketal diasetat (11A)'ın cis-hidroksilasyon reaksiyonu

Azot atmosferi altında ketal diasetat **(±)-65A** (3.5 g, 10.79 mmol) ve NMO (1.75 g, 12.95 mmol) 40 mL su ve 20 mL aseton çözeltisine ilave edildi. Akabinde asetonda hazırlanmış % 60'lık OsO_4 (5 mL) reaksiyon ortamına N_2 atmosferinde 0°C'de reaksiyon ortamına enjekte edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 7 gün boyunca manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon **(±)-68** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak bu süre sonunda 0.5 M HCl kullanılarak süzüntünün pH'ı 2'e ayarlandı. Aseton evaporatörde (30°C, 25 mm Hg) uçuruldu. Organik faz EtOAc (3x75 mL) ile ekstrakte edildi ve Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Çözücünün evaporatör de uzaklaştırılmasıyla elde edilen 3.86 g kalıntı bazik Al_2O_3 silika (9 g) DCM/MeOH (5:1) ile kolon yapılarak pürifike edildi. Sırasıyla ketal diol **(±)-11B** (2.70 g, %70) ve ketal diol **(±)-11C** (0.16g, %4) izole edildi.

Ketal Diol (±)-11B: Erime noktası: 114-116 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 4.50 – 4.33 (m, 1H), 4.33 – 4.17 (m, 2H), 4.17 – 4.02 (m, 1H), 3.97 (ddd, *J* = 10.5, 8.5, 1.5 Hz, 1H), 2.38 – 2.23 (m, 1H), 2.21 (dt, *J* = 4.3, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.44 (s, 1H), 1.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.30 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.71, 171.36, 108.81, 76.04, 72.84, 68.22, 65.61, 63.78, 62.12, 38.78, 37.64, 36.23, 30.36, 25.70, 23.81, 21.34, 21.23.

IR (KBr, cm^{-1}): 3519, 3445, 2989, 2940, 2886, 1726, 1449, 1392, 1367, 1256, 1229, 1203, 1072, 1009, 965, 868, 848, 820, 801, 775, 712, 662, 610, 570, 507, 475.

Anal. Calcdfor $C_{17}H_{26}O_8$: C, 56.97; H, 7.31. **Found**: C, 56.75; H, 7.46.

Ketal diol 11C: Erime noktası 150-152 °C

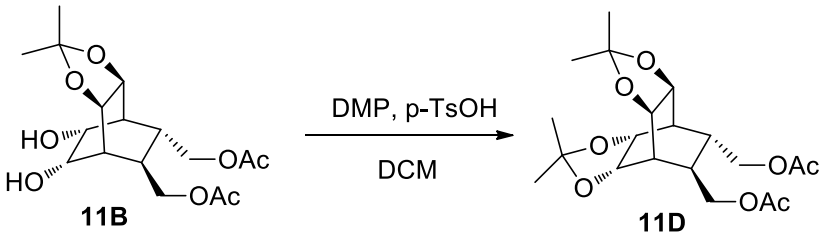
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 4.61 (dd, *J* = 7.9, 3.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.22 – 4.02 (m, 3H), 3.70 (dd, *J* = 11.3, 8.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 2.56 (q, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 0H), 2.09 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.91 – 1.51 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.11, 170.82, 109.52, 75.00, 72.00, 70.16, 64.70, 64.56, 49.43, 41.05, 37.78, 31.22, 30.96, 25.53, 23.89, 21.13, 21.03.

IR (KBr, cm^{-1}): 3439, 2991, 2962, 2935, 2907, 2882, 1736, 1721, 1448, 1373, 1295, 1249, 1229, 1214, 1161, 1117, 1102, 1025, 872, 803, 739, 657, 575, 508, 473, 434.

Anal. Calcdfor $C_{17}H_{26}O_8$: C, 56.97; H, 7.31. **Found**: C, 57.21; H, 7.63.

3.5.4. Diketal diasetat ((±)-11D) Sentezi



Şekil 3.38. Diketal diasetat (11D) sentezi

Ketal diol **(±)-11B** (0.7 g, 1.95 mmol) 20 mL diklormetan içerisinde çözülüp üzerine 2,2-dimetoksipropan, DMP, (0.265 g, 2.54 mmol) ve p-toluensülfonik asit (0.034 g, 0.195 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece boyunca karıştırıldı. Daha sonra çözelti karışımı diklormetan ile bazik Al_2O_3 üzerinden süzülüp çözücünün evaporatörde uzaklaştırılmasıyla diketal diasetat **(±)-11D** (0.63 g, %81) kahve renkli vizkoz şekilde edildi.

((3aR,4S,4aR,7aS,8R,8aS,9R,10R)-2,2,6,6-tetramethylhexahydro-4,8-ethanobenzo[1,2-d:4,5-d']bis([1,3]dioxole)-9,10-diyl)bis(methylene) diacetate 11D:

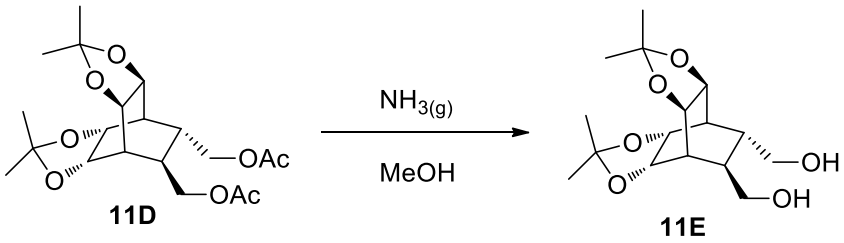
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$/C6D6: 3/1): δ ppm = 4.53 – 4.44 (m, 1H), 4.30 (dd, *J* = 10.7, 7.7 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 7.8, 3.5 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 7.7, 4.2 Hz, 1H), 3.85 – 3.71 (m, 1H), 2.53 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 2.26 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.26, 171.08, 108.81, 108.02, 75.96, 72.64, 71.71, 70.20, 67.73, 65.34, 36.23, 35.98, 34.47, 30.33, 25.72, 23.56, 23.41, 21.29, 21.19.

IR (KBr, cm^{-1}): 2988, 2933, 2857, 1738, 1458, 1373, 1232, 1206, 1165, 1049, 1036, 969, 867, 668, 606, 521.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{30}O_8$: C, 60.29; H, 7.59. **Found**: C, 60.56; H, 7.72.

3.5.5. Diketal diol ((±)-11E) Sentezi



Şekil 3.39. Diketal diol (11E) sentezi

Diketal diasetat **(±)-11D** (0.25 g, 0.63 mmol) mutlak metanol (20 mL) içerisinde çözüldü. Oluşan karışıma oda sıcaklığında 1 saat boyunca reaksiyon ortamından kuru $NH_{3(g)}$ geçirildi. İçerisinden geçirilen kuru $NH_{3(g)}$ durdurularak reaksiyon balonun ağzı kapatıldı. **(±)-68-diketal-2OH** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak gerçekleştirilerek 1 gece boyunca karıştırıldı. Ardından solvent ve oluşan asetamid evaporatörde uzaklaştırılarak diketal diol **(±)-11E** (0.176 g, %89) sarı yağımsı sıvı olarak elde edildi.

((3aR,4S,4aR,7aS,8R,8aS,9R,10R)-2,2,6,6-tetramethylhexahydro-4,8-ethanobenzo[1,2-d:4,5-d']bis([1,3]dioxole)-9,10-diyl)dimethanol 11E:

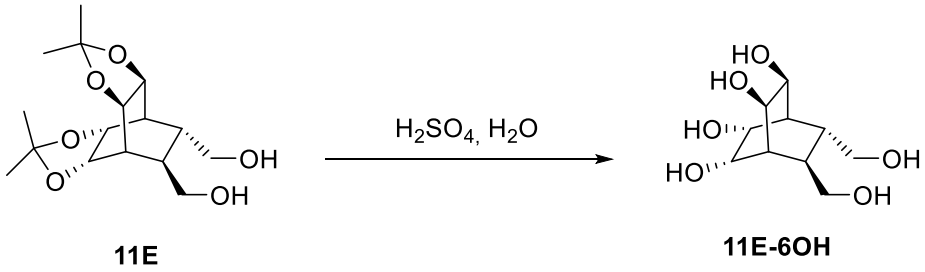
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 4.48 – 4.36 (m, 2H), 4.33 (dd, *J* = 7.8, 3.4 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 3.72 – 3.60 (m, 2H), 3.59 (dd, *J* = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 3.49 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.49 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.23 (td, *J* = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.30 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 108.69, 107.99, 76.37, 73.04, 71.15, 70.49, 67.35, 66.50, 42.13, 37.76, 37.66, 35.04, 25.71, 25.59, 23.62, 23.57.

IR (KBr, cm^{-1}): 3370, 2987, 2937, 1458, 1381, 1314, 1267, 1206, 1165, 1047, 968, 933, 866, 807, 750, 670, 523.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{26}O_6$: C, 61.13; H, 8.34. **Found**: C, 61.45; H, 8.62.

3.5.6. Hekzol (±)-11E-6OH Sentezi



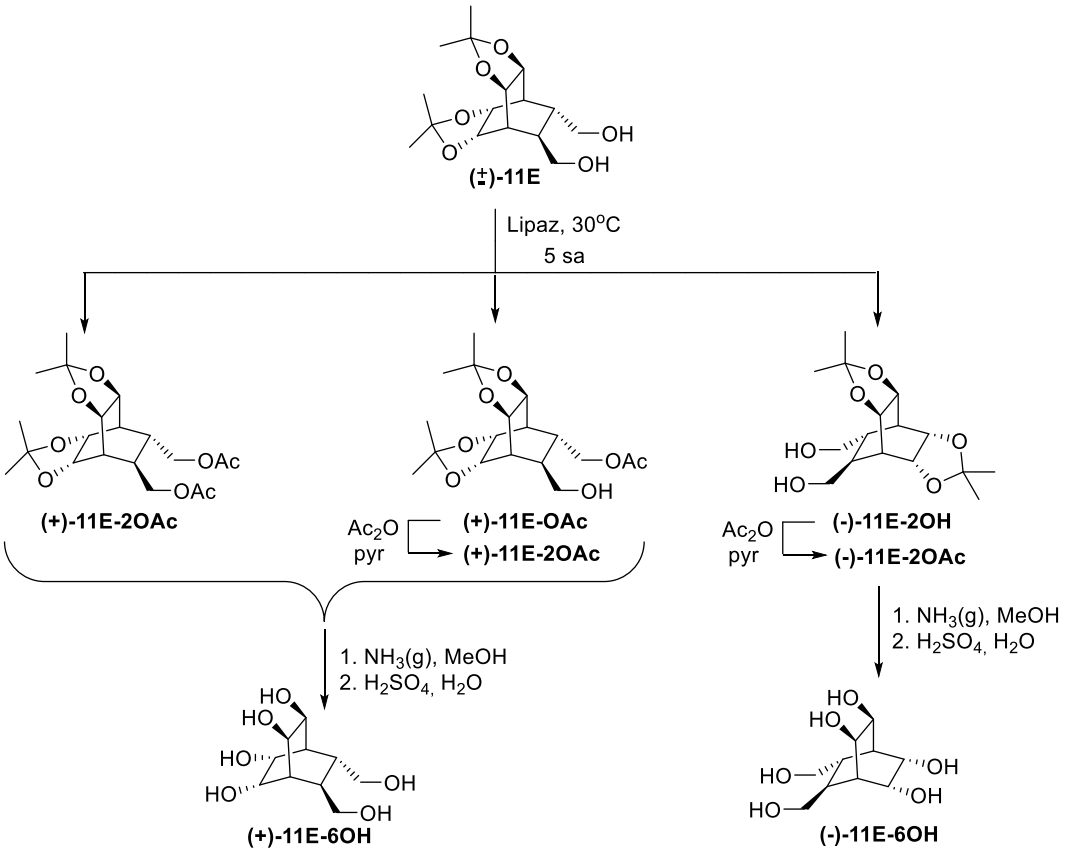
11E **11E-6OH**

Şekil 3.40. Hekzol 11E-6OH sentezi

Diketal diol **(±)-11E** (0.14 g, 0.45 mmol) H_2O (5 mL) içerisinde çözülüp üzerine H_2SO_4 (109 mg, 1.11 mmol) ilave edilip iki gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı $NaHCO_3$ ilave edilerek nötralleştirildi. Ortamdaki su evaporatörden geçirildi. Geri kalan karışım mutlak metanolda tekrar tekrar süzülerek. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Hekzol **(±)-11E-6OH** (65 mg, %62) olarak elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ ppm = 3.89-3.71 (m, 5H), 3.46 (t, j=9.6 Hz, 1H), 2.98 (t, j=4.1Hz, 1H), 2.086 (dd, j=9.7, 3.8 Hz), 2.37-2.19 (m, 2H).
^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ ppm = 74.3, 71.1, 69.9, 69.6, 53.1, 49.9, 44.5, 43.5.
IR (KBr, cm^{-1}): 3281, 2924, 2874, 1729, 1571, 1462, 1375, 1344, 1268, 1203, 1051, 915, 882
Anal. Calcdfor $C_{10}H_{18}O_6$: C, 51.27; H, 7.75. **Found**: C, 51.38; H, 7.91.
(±)-11E-6OH: (OD-H, hekzan/iPrOH: 90:10, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm)

3.5.7. Diketal diol (±)-11E'nin Kinetik Rezolüsyonu



Şekil 3.41. Diketal diol (±)-11E'nin kinetik rezolüsyonu

Rasemik diketal diol **(±)-11E** (0.4 g, 1.27 mmol) vinil asetat (15 mL, asetat vericisi olarak) içerisinde çözülerek üzerine Candida antarctica (Novozyme 435) (90 mg) lipaz ilave edilip, çıkış maddesinin uygun dönüşümü (%55) oluncaya kadar (5 saat) 30°C de çalkalayıcıda karıştırıldı. Sonra reaksiyon karışımı filtre edilip düşük basınç altında çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı bazik Al_2O_3 silikada hegzan/etilasetat (8:1) kullanılarak ve kolon tekrarlanarak sırasıyla diketal diasetat **(+)-11E-2OAc** (90 mg, %18), diketal monoasetat **(+)-11E-OAc** (110 mg, %24) ve diketal diol **(-)-11E-2OH** (170 mg, %42) enantiyomerleri elde edildi. Epoksi monoasetat **(+)-11E-OAc** purifikasyon ve saflaştırma işlemlerine devam edilmektedir. Epoksi diol **(-)-11E-2OH** enantiyomeri olarak ayrılan bu bileşik piridin içerisinde asetikanhidrit ile muamele edilerek epoksi diasetat **(-)-11E-2OAc**'a dönüştürüldükten sonra HPLC analizi ile enantiyomerik oranları ve optik çevirme açıları belirlendi.

(+)-11E-2OAc: (OD-H, hekzan/iPrOH: 98:2, akış hızı = 1 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: t_{major}= 6.38, $t_{minör}$=8.68, %93ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = +60 (c 1, CH_2Cl_2).

Diketal Monoasetat (+)-11E-OAc:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 4.52 – 4.34 (m, 3H), 4.21 (dd, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 4.01 (qt, *J* = 11.2, 5.7 Hz, 2H), 3.88 – 3.67 (m, 2H), 2.66 – 2.51 (m, 1H), 2.39 – 2.23 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

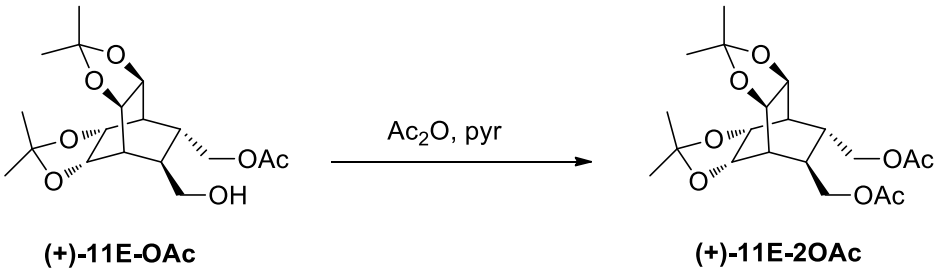
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.35, 108.81, 108.09, 76.42, 72.83, 71.37, 70.36, 65.69, 65.22, 39.21, 36.50, 36.15, 29.13, 25.73, 25.42, 23.56, 23.41, 21.17.

IR (KBr, cm^{-1}): 3454, 2987, 2937, 1737, 1458, 1375, 1313, 1233, 1206, 1165, 1093, 968, 865, 835, 805, 714, 668, 520.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{28}O_7$: C, 60.66; H, 7.92. **Found**: C, 60.92; H, 8.14.

$[\alpha]^{30}_D$ = + 32 (c 1, CH_2Cl_2).

3.5.8. Diketal monoasetat (+)-11E-OAc'ın Asetatlanması



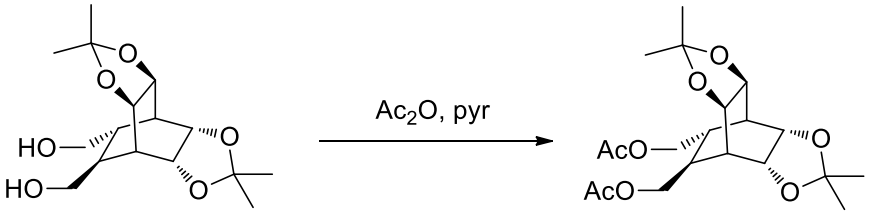
(+)-11E-OAc **(+)-11E-2OAc**

Şekil 3.42. Diketal monoasetat (+)-11E-OAc'ın asetatlanması

Diketal monoasetat **(+)-11E-OAc** (70 mg, 0.20 mmol) piridin (0.1 mL) içerisinde çözülüp oda sıcaklığında üzerine Ac_2O (0.022 mL, 0.24 mmol) ilave edilip 1 gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon bitirildikten sonra **68-Ac** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak nötralleştirme, ekstraksiyon ve kurutma işlemleri gerçekleştirildi. Organik faz evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen kalıntı bazik alümina silika gel ile hegzan/etilassetat (2:1) kullanılarak kolon kromotografisi yapıldı ve epoksi diasetat **(+)-11E-2OAc** (68 g, %87) elde edildi.

(+)-11E-2OAc: OD-H, hekzan/iPrOH: 98:2, akış hızı = 1 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, %96ee.). $[\alpha]^{30}_D$ = + 68.0 (c 0.5, CH_2Cl_2).

3.5.9. Diketal diol (-)-11E-2OH'ın Asetatlanması



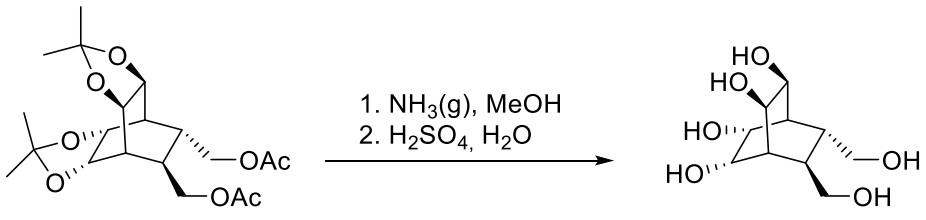
(-)-11E-2OH **(-)-11E-2OAc**

Şekil 3.43. Diketal diol (-)-11E-2OH'ın asetatlanması

Diketal diol **(-)-11E-2OH** (150 mg, 0.48 mmol) piridin (0.1 mL) içerisinde çözülüp oda sıcaklığında üzerine Ac_2O (0.055 mL, 0.57 mmol) ilave edilip 1 gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon bitirildikten sonra **68-Ac** nolu bileşik yukarıdaki prosedüre uygun olarak nötralleştirme, ekstraksiyon ve kurutma işlemleri gerçekleştirildi. Organik faz evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen kalıntı bazik alümina silika gel ile hegzan/etilassetat (2:1) kullanılarak kolon kromotografisi yapıldı ve diketal diasetat **(-)-11E-2OAc** (160 mg, %84) elde edildi.

(-)-11E-2OAc: (OD-H, hekzan/iPrOH: 98:2, akış hızı = 1 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: $t_{minör}$ = 6.38, t_{major} =8.74, %95ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = - 48 (c 1, CH_2Cl_2).

3.5.10. Diketal-diasetat (+)-11E-2OAc'den çıkılarak Hekzol 11E-6OH Sentezi



(+)-11E-2OAc **(+)-11E-6OH**

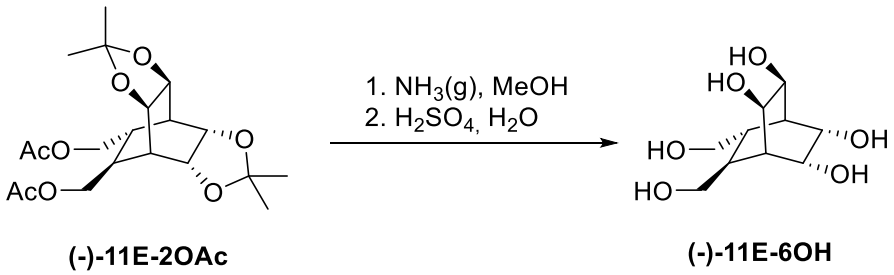
Şekil 3.44. Diketal-diasetat (+)-11E-2OAc'den çıkılarak Hekzol 11E-6OH sentezi

Diketal-diasetat **(+)-11E-2OAc** (120 mg, 0.30 mmol) mutlak metanolda (10 mL) çözüldü. Oluşan karışıma oda sıcaklığında 30 dakika boyunca kuru $NH_{3(g)}$ ile içerisinden geçirilip **68-diketal-2OH** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak diketal diol **11E-2OH** (85 mg, %90) elde edildi. Bu bileşik H_2O (5 mL) içerisinde çözülüp üzerine H_2SO_4 (58 mg, 0.59 mmol) ilave

edilip iki gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı $NaHCO_3$ ilave edilerek nötralleştirildi. Ortamdaki su evaporatörden geçirildi. Geri kalan karışım mutlak metanolda tekrar tekrar süzülerek. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Hekzol **(+)-11E-6OH** (50 mg, %79) olarak elde edildi.

(+)-11E-6OH: (OD-H, hekzan/iPrOH: 90:10, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: $t_{minör}$=8.40, t_{major}= 10.85, %95ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = + 35.0 (c 0.5, CH_3OH).

3.5.11. Diketal-diasetat (-)-11E-2OAc'den çıkılarak Hekzol (-)-11E-6OH Sentezi



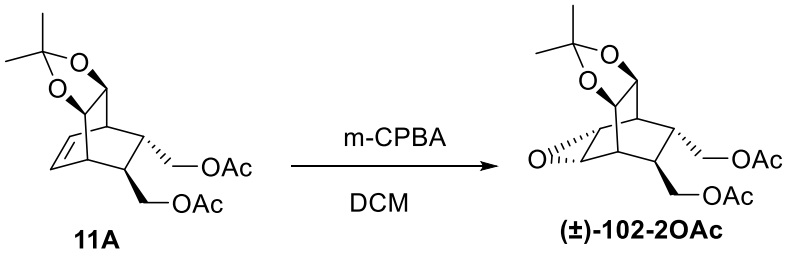
(-)-11E-2OAc **(-)-11E-6OH**

Şekil 3.45. Diketal-diasetat (-)-11E-2OAc'den çıkılarak Hekzol (-)-11E-6OH sentezi

Diketal-diasetat **(-)-11E-2OAc** (140 mg, 0.35 mmol) mutlak metanolda (10 mL) çözüldü. Oluşan karışıma oda sıcaklığında 30 dakika boyunca kuru $NH_{3(g)}$ ile içerisinden geçirilip **68-diketal-2OH** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak diketal diol **11E-2OH** (101 mg, %91) elde edildi. Bu bileşik H_2O (5 mL) içerisinde çözülüp üzerine H_2SO_4 (69 mg, 0.71 mmol) ilave edilip iki gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı $NaHCO_3$ ilave edilerek nötralleştirildi. Ortamdaki su evaporatörden geçirildi. Geri kalan karışım mutlak metanolda tekrar tekrar süzülerek. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Hekzol **(-)-11E-6OH** (61 mg, %81) olarak elde edildi.

(-)-11E-6OH: (OD-H, hekzan/iPrOH: 90:10, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: t_{major}=8.61, $t_{minör}$= 10.25, %98ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = - 15.0 (c 0.5, CH_3OH).

3.5.12. Ketal Diasetat (11A)'ın Epoksidasyon Reaksiyonu

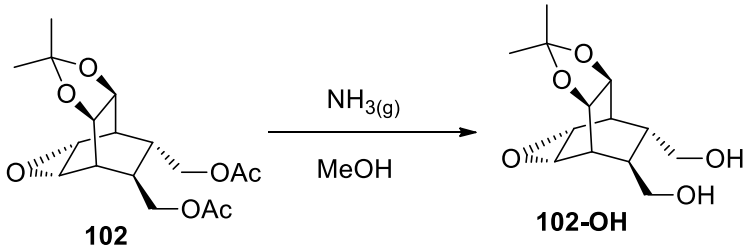


Şekil 3.46. Ketal diasetat (11A)'ın epoksidasyon reaksiyonu

Ketal-diasetat **11A** (4.3 g, 13.26 mmol) 75 ml DCM içerisinde çözüldü. Oluşan karışıma m-kloroperbenzoik asit m-CPBA (4.45 g, 19.88 mmol, %70) ilave edilip oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon nmr ile takip edilerek 20 gün sonra reaksiyonun bittiği belirlendi. DCM (150 ml) ve doymuş sulu $NaHSO_3$ (200 ml) çözelti reaksiyon karışımı ilave edilerek 30 dakika boyunca şiddetli olarak manyetik olarak karıştırıldı. Organik faz ayrıldı ve önce doymuş $NaHCO_3$ (2 × 100 ml) ardından takiben su (3 × 400 ml) ile yıkanıp, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Solvent düşük basınç altında uzaklaştırılarak elde edilen kalıntı DCM ile bazik Al_2O_3 silika (3 g) ile pürifike edildi. Epoksi ketal diasetat **(±)-102-2OAc** (3.8 g, %84) beyaz katı halinde tek ürün olarak elde edildi. Erime noktası: 158-160 ^oC.

((1aR,2R,2aS,5aR,6S,6aR,7R,8R)-4,4-dimethylhexahydro-2,6-ethanooxireno[2',3':4,5]benzo[1,2-d][1,3]dioxole-7,8-diyl)bis(methylene) diacetate 102:
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 4.45 (dd, *J* = 7.2, 3.5 Hz, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 3H), 3.94 – 3.76 (m, 2H), 3.34 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.27 (td, *J* = 4.5, 1.2 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 4.4, 3.4, 2.5 Hz, 1H), 2.59 (td, *J* = 4.0, 1.8 Hz, 1H), 2.06 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.99 (ddd, *J* = 9.2, 6.7, 2.5 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.23 – 1.12 (m, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.12, 171.09, 108.84, 76.84, 73.67, 66.22, 65.35, 49.81, 49.51, 37.51, 34.50, 33.44, 33.38, 25.59, 23.62, 21.21, 21.11.
IR (KBr, cm^{-1}): 2952, 1731, 1458, 1432, 1376, 1367, 1283, 1239, 1226, 1202, 1180, 1163, 1080, 1048, 970, 928, 892, 867, 842, 834, 782, 750, 730, 662, 624, 608, 569, 468, 434, 401.
Anal. Calcd for $C_{17}H_{24}O_7$: C, 59.99; H, 7.11. **Found**: C, 60.17; H, 7.23.
(±)-102-2OAc: (OD-H, hekzan/iPrOH: 98:2, akış hızı = 1 mL dk^{-1}, λ = 254 nm)

3.5.13. Epoksi diol (102-OH) Sentezi



Şekil 3.47. Epoksi diol (102-OH) sentezi

Epoksi ketal diasetat (0.27 g, 0.79 mmol) mutlak metanolde çözülüp içerisinden 1 saat boyunca kuru $NH_{3(g)}$ geçirilerek **(±)-68-diketal-2OH** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi. Epoksi diol **((±)-102-OH)** (0.185 g, %91) beyaz katı olarak elde edildi.

((1aR,2R,2aS,5aR,6S,6aR,7R,8R)-4,4-dimethylhexahydro-2,6-ethanooxireno[2',3':4,5]benzo[1,2-d][1,3]dioxole-7,8-diyl)dimethanol 102-OH:

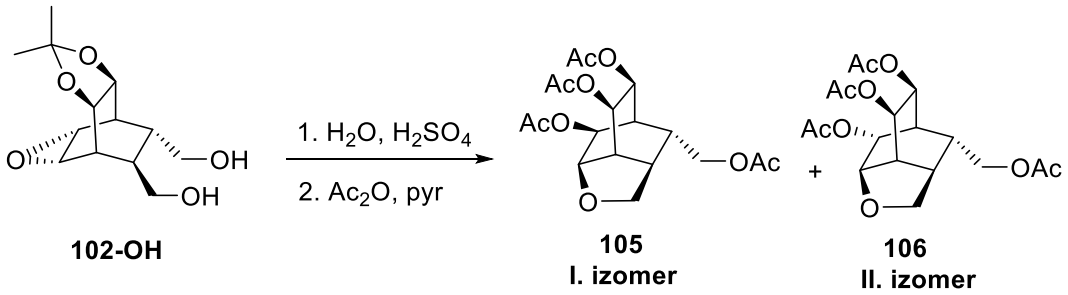
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = ^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.35 (dd, *J* = 7.2, 3.4 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 7.3, 3.4 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.56 (ddd, *J* = 21.3, 9.9, 4.7 Hz, 2H), 3.38 – 3.26 (m, 2H), 3.24 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.96 (s, 4H), 2.64 (ddd, *J* = 4.7, 3.4, 2.3 Hz, 1H), 2.47 (q, *J* = 2.7, 1.7 Hz, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 108.72, 77.69, 77.47, 77.27, 77.21, 76.85, 74.07, 66.14, 65.42, 50.38, 49.64, 42.96, 39.18, 35.13, 34.94, 25.62, 23.67.

IR (KBr, cm^{-1}): 3352, 2986, 2934, 1659, 1457, 1373, 1263, 1163, 1183, 1207, 1163, 1083, 1047, 1000, 966, 849, 834, 806, 750, 727, 656, 569, 515, 429.

Anal. Calcd for $C_{13}H_{20}O_5$: C, 60.92; H, 7.87. **Found**: C, 70.26; H, 7.95

3.5.14. Epoksi diol ((±)-102-OH) Epoksi Halkasının Açılması



102-OH **105 I. izomer** **106 II. izomer**

Şekil 3.48. Epoksi diol (102-OH) epoksi halkasının açılması

Epoksi diol **(±)-102-OH** (1 g, 3.90 mmol) 20 ml'lik bir balon içerisine alınıp üzerine 10 ml su ilave edilerek oda sıaklığında manyetik olarak karıştırılırken bu sıcaklıkta 15 damla H_2SO_4 damla damla ilave edildi. Bir gece boyunca karıştırıldıktan sonra çözeltiye yavaş yavaş nötralleşene kadar $NaHCO_3$ ilave edildi ve **75-Ac** nolu bileşiğin sentezindeki gibi diğer işlemler uygulandı. Elde edilen kalıntı 4 ml piridin içerisinde çözülüp 5 ml asetikanhidrit ilave edilerek 48 saat oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı ve ortama 200 ml diklormetan ilave edildi. Karışım % 5 'lik 100 ml buzlu HCl ile hidroliz edildikten sonra doygun $NaHCO_3$ (3x100 mL) ve sonra su ile yıkandı ve organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutulup uzaklaştırıldı. Elde edilen 0.95 g epoksi açılma reaksiyon karışımı bazik Al_2O_3 silika (4 g) kullanılarak hekzan/etilasetat: 4/1 ile kolon kromatografisi yapılarak sırasıyla tetraasetat 1. İzomer **(±)-105**, tetraasetat 2. İzomer **(±)-106** ve çıkış bileşiği elde edildi.

Tetraasetat 1. İzomer (±)-105 : (0.57 g, %38) sarı vizkoz sıvı olarak elde edildi.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 5.27 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.14 (ddd, *J* = 3.9, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.31 – 4.08 (m, 2H), 4.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.43 – 2.28 (m, 3H), 2.18 (dt, *J* = 5.8, 3.3 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 4H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 170.98, 170.49, 170.11, 76.84, 75.67, 75.25, 71.67, 70.67, 66.40, 40.85, 38.69, 37.64, 33.62, 21.30, 21.27, 21.08.
IR (KBr, cm^{-1}): 2956, 2887, 1733, 1433, 1369, 1220, 1162, 1074, 1029, 945, 891, 868, 724, 639, 604, 491, 465, 420.
Anal. Calcd for $C_{18}H_{24}O_9$: C, 56.25; H, 6.29. **Found**: C, 56.49; H, 6.46.

Tetraasetat 2. İzomer (±)-106 : (0.21 g, %14) beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 142-144 ^oC.

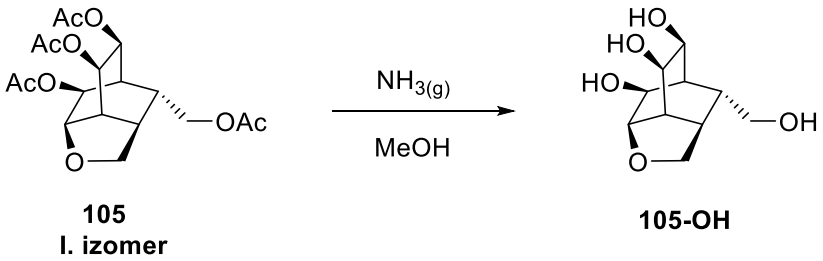
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 5.32 (dd, *J* = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 6.1, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.23 – 4.04 (m, 2H), 3.85 (dd, *J* = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 5.4, 3.3 Hz, 1H), 2.30 – 2.16 (m, 3H), 2.10 (s, 6H), 2.09 (s, 2H), 2.05 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.08, 170.92, 170.10, 170.04, 75.82, 71.25, 69.06, 65.02, 64.55, 64.33, 42.67, 37.69, 36.49, 35.15, 21.16, 21.01, 20.87, 20.85.

IR (KBr, cm^{-1}): 2962, 2340, 2917, 2887, 1733, 1434, 1369, 1225, 1215, 1103, 1040, 1026, 1003, 957, 844, 765, 748, 696, 636, 598, 585, 534, 490, 462.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{24}O_9$: C, 56.25; H, 6.29. **Found**: C, 56.52; H, 6.38.

3.5.15. Tetrol (±)-105-OH Sentezi



Şekil 3.49. Tetrol 105-OH sentezi

Tetraasetat 1. İzomer **(±)-105** (0.18 g, 0.47 mmol) mutlak metanol (15 mL) içerisinde çözüldü. Oluşan karışıma oda sıcaklığında 1 saat boyunca reaksiyon ortamından kuru $NH_{3(g)}$ geçirildi. İçerisinden geçirilen kuru $NH_{3(g)}$ durdurularak reaksiyon balonun ağzı kapatıldı. **(±)-68-diketal-2OH** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak gerçekleştirilerek 1 gece boyunca karıştırıldı. Ardından solvent ve oluşan asetamid evaporatörde uzaklaştırılarak tetrol **(±)-105-OH** (0.09 g, %89) sarı yağımsı sıvı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ ppm = 3.91 (dd, *J* = 6.5, 3.6 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 7.8, 3.6 Hz, 1H), 3.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.49 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 2H), 1.85 (m, *J* = 3.4 Hz, 1H), 1.37 (m, *J* = 5.0, 3.5 Hz, 1H).

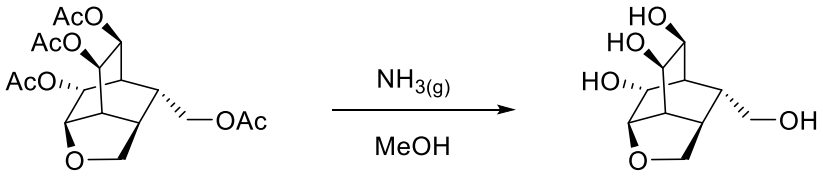
^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ ppm = 77.90, 76.61, 75.10, 71.97, 69.90, 64.81, 43.34, 42.32, 39.06, 37.45.

IR (KBr, cm^{-1}): 3307, 2900, 2105, 1738, 1655, 1416, 1352, 1255, 1059, 1015, 956

Anal. Calcd for $C_{10}H_{16}O_5$: C, 55.55; H, 7.46. **Found**: C, 55.81; H, 7.69 .

(±)-105-OH: (OD-H, hekzan/iPrOH: 90:10, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm)

3.5.16. Tetrol (±)-106-OH Sentezi



106
II. izomer

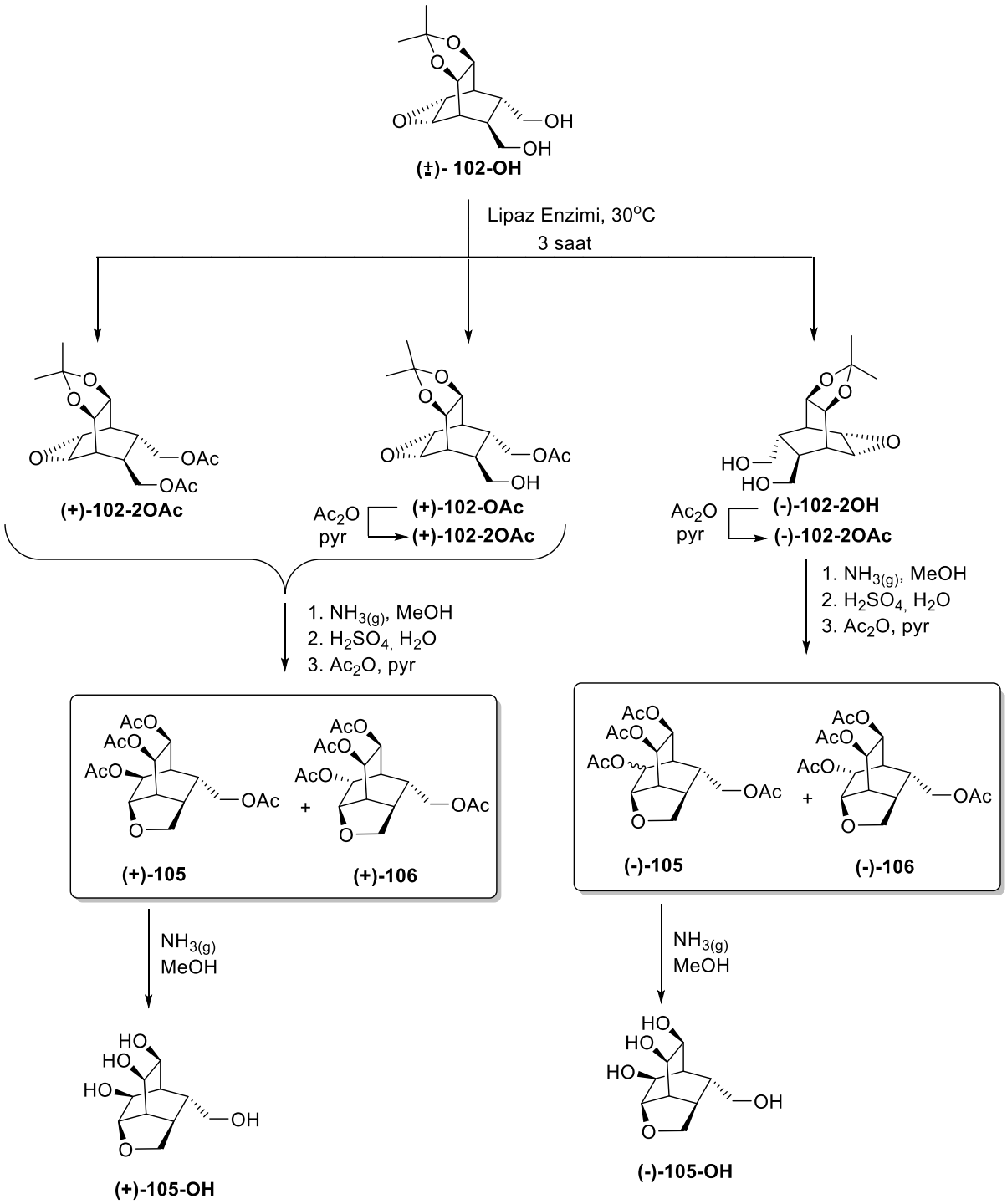
106-OH

Şekil 3.50. Tetrol 106-OH sentezi

Tetraasetat 2. İzomer **(±)-106** (0.13 g, 0.34 mmol) mutlak metanol (15 mL) içerisinde çözüldü. Oluşan karışıma oda sıcaklığında 1 saat boyunca reaksiyon ortamından kuru $NH_{3(g)}$ geçirildi. İçerisinden geçirilen kuru $NH_{3(g)}$ durdurularak reaksiyon balonun ağzı kapatıldı. **(±)-68-diketal-2OH** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak gerçekleştirilerek 1 gece boyunca karıştırıldı. Ardından solvent ve oluşan asetamid evaporatörde uzaklaştırılarak tetrol **(±)-105-OH** (62 Mg, %85) sarı yağımsı sıvı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ ppm = 4.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.13 (qd, *J* = 10.3, 9.4, 4.9 Hz, 1H), 3.95 (ddt, *J* = 17.4, 8.4, 3.5 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 7.5, 3.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 10.4, 7.6 Hz, 3H), 2.34 (p, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.93 (s, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ ppm = 75.83, 71.93, 69.56, 63.20, 62.79, 62.49, 45.25, 40.56, 36.76, 36.29.
IR (KBr, cm^{-1}): 3273, 2916, 1575, 1355, 1013, 879
Anal. Calcd for $C_{10}H_{16}O_5$: C, 55.55; H, 7.46. **Found**: C, 55.69; H, 7.21.

3.5.17. Epoksi Diol ((±)-102-OH)'ün Kinetik Rezolüsyonu



Şekil 3.51. Epoksi diol (102-OH)'ün kinetik rezolüsyonu

Rasemik Epoksi diol **(±)-102-OH** (1.6 g, 0.98 mmol) vinil asetat (40 mL, asetat vericisi olarak) içerisinde çözülerek üzerine Candida antarctica (Novozyme 435) (0.446 g) Lipaz enzimi ilave

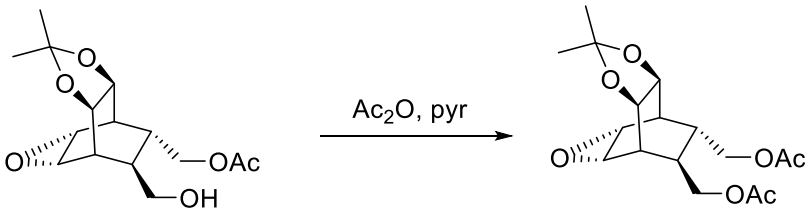
edilip, çıkış maddesinin uygun dönüşümü oluncaya kadar (3 saat) 30°C de çalkalayıcıda karıştırıldı. Sonra reaksiyon karışımı filtre edilip düşük basınç altında çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı bazik Al_2O_3 silikada hegzan/etilasetat (8:1) kullanılarak sırasıyla epoksi diasetat **(+)-102-2OAc** (0.41 g, %19), epoksi monoasetat **(+)-102-OAc** (0.67 g, %36) ve epoksi diol **(-)-102-2OH** (0.42 g, %26) enantiyomerleri elde edildi. Epoksi diol **(-)-102-2OH** enantiyomeri olarak ayrılan bu bileşik piridin içerisinde asetikanhidrit ile muamele edilerek epoksi diasetatat **(-)-102-2OAc** dönüştürüldükten sonra HPLC analizi ile enantiyomerik oranları ve optik çevirme açıları belirlendi.

(+)-102-2OAc: (OD-H, hekzan/iPrOH: 98:2, akış hızı = 1 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: t_{major}= 12.30, $t_{minör}$=16.77, %98ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = +34 (c 1, CH_2Cl_2).

Epoksi Monoasetat (+)-102-OAc:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 4.46 (dd, *J* = 7.2, 3.5 Hz, 1H), 4.29 – 4.12 (m, 3H), 3.52 – 3.38 (m, 2H), 3.35 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.28 (q, *J* = 4.3, 3.7 Hz, 1H), 2.74 (q, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.59 (td, *J* = 4.0, 1.8 Hz, 1H), 2.09 – 2.05 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.85 (qd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.17, 108.80, 73.82, 65.74, 64.91, 50.22, 49.95, 40.89, 34.31, 33.85, 33.49, 29.91, 25.60, 23.62, 21.11.
IR (KBr, cm^{-1}): 3443, 3038, 2988, 2938, 2894, 1735, 1652, 1458, 1433, 1372, 1239, 1207, 1186, 1164, 1083, 1047, 896, 848, 835, 806, 729, 671, 648, 569, 516, 419.
Anal. Calcd for $C_{15}H_{22}O_6$: C, 60.39; H, 7.43. **Found**: C, 60.52; H, 7.67.
$[\alpha]^{30}_D$ = +22 (c 1, CH_2Cl_2).

3.5.18. Epoksi Monoasetat (+)-102-OAc'ın Asetatlanması



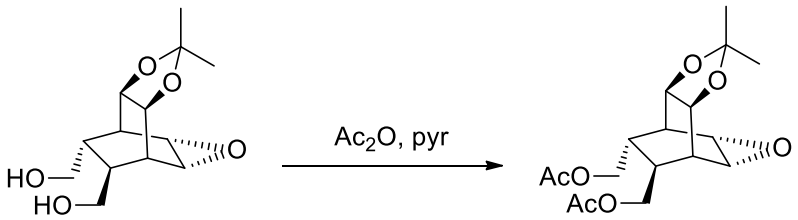
(+)-102-OAc **(+)-102-2OAc**

Şekil 3.52. Epoksi monoasetat (+)-102-OAc'ın asetatlanması

Epoksi monoasetat **(+)-102-OAc** (80 mg, 0.27 mmol) piridin (0.25 mL) içerisinde çözülüp oda sıcaklığında üzerine Ac_2O (0.25 mL, 0.32 mmol) ilave edilip 1 gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon bitirildikten sonra **68-Ac** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak nötralleştirme, ekstraksiyon ve kurutma işlemleri gerçekleştirildi. Organik faz evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen kalıntı bazik alümina silika gel ile hegzan/etilassetat (2:1) kolon kromotografisi yapılarak epoksi diasetat **(+)-102-2OAc** (77 mg, %84) elde edildi.

(+)-102-2OAc: OD-H, hekzan/iPrOH: 98:2, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm). $[\alpha]^{30}_D$ = + 34.0 (c 0.5, CH_2Cl_2); ee : %84.

3.5.19. Epoksi diol (-)-102-2OH Asetatlanması



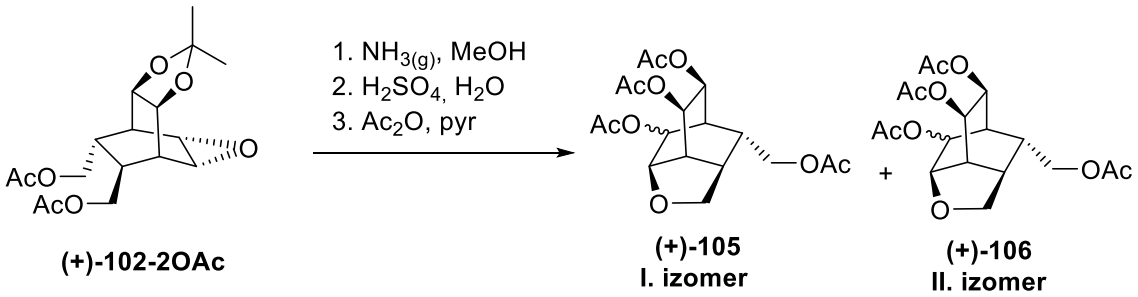
(-)-102-2OH **(-)-102-2OAc**

Şekil 3.53. Epoksi diol (-)-102-2OH asetatlanması

Epoksi diol **(-)-102-2OH** (0.35 g, 1.37 mmol) piridin (2 mL) içerisinde çözülüp oda sıcaklığında üzerine Ac_2O (0.28 mL, 3 mmol) ilave edilip 1 gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon bitirildikten sonra **68-Ac** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak nötralleştirme, ekstraksiyon ve kurutma işlemleri gerçekleştirildi. Organik faz evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen kalıntı bazik alümina silika gel ile hegzan/etilassetat (2:1) kolon kromotografisi yapılarak epoksi diasetat **(-)-102-2OAc** (0.39 g, %84) elde edildi.

(-)-102-2OAc: (OD-H, hekzan/iPrOH: 98:2, akış hızı = 1 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: $t_{minör}$ = 12.39, t_{major} = 16.57, %94ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = - 41 (c 1, CH_2Cl_2).

3.5.20. Epoksi Diasetat (+)-102-2OAc Epoksi Halkasının Açılması



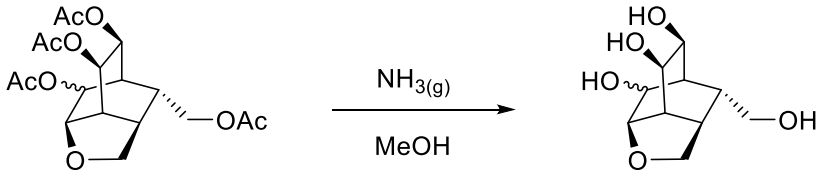
Şekil 3.54. Epoksi diasetat (+)-102-2OAc epoksi halkasının açılması

Epoksi-diasetat **(+)-102-2OAc** (0.9 g, 2.64 mmol) mutlak metanol (40 mL) içerisinde çözüldü. Oluşan karışıma oda sıcaklığında 1 saat boyunca reaksiyon ortamından kuru $NH_{3(g)}$ geçirilip **68-diketal-2OH** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak amonyak ile hidroliz işlemi gerçekleştirildi. Sonuç bileşiği NMR ile kontrol edilerek epoksi diol **102-2OH** (0.61 g, %90) elde edildi. Epoksi diol H_2O (10 mL) içerisinde çözülüp üzerine H_2SO_4 (0.57 g, 5.84 mmol) ilave edilip iki gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı $NaHCO_3$ ilave edilerek nötralleştirildi. Etilasetat (5x30 mL) ile ekstakte edildi. Organik fazlar birleştirilip Na_2SO_4 üzerinde kurutulup evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı piridin (2 mL) ile çözülüp üzerine Ac_2O (1.5 mL, 15.92 mmol) ilave edildikten sonra 1 gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon bitirildikten sonra **65A** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak nötralleştirme ve ekstraksiyon işlemleri uygulandı. Organik faz uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen kalıntı (0.84 g) bazik silika gel ile hegzan/etilasetat (6:1) ile kolon kromotografisi yapılarak tetraasetat 1. İzomer **(+)-105** (0.46 g, %45) ve tetraasetat 2.izomer **(+)-106** (0.17 g, %17) izomer epoksi açılma ürünleri elde edildi.

(+)-105:. $[\alpha]^{30}_D$ = +157 (c 1, CH_2Cl_2).

(+)-106:. $[\alpha]^{30}_D$ = +85 (c 0.5, CH_2Cl_2).

3.5.21. Tetrol (+)-105-OH Sentezi



(+)-105
I. izomer

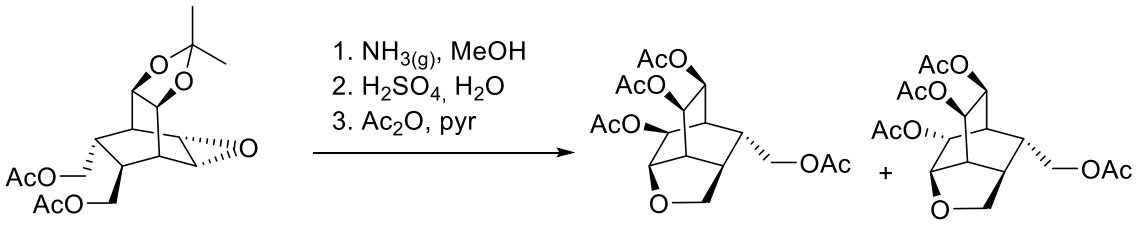
(+)-105-OH

Şekil 3.55. Tetrol (+)-105-OH sentezi

Tetraasetat 1. İzomer **(+)-105** (0.21 g, 0.55 mmol) mutlak metanol (15 mL) içerisinde çözüldü. Oluşan karışıma oda sıcaklığında 1 saat boyunca reaksiyon ortamından kuru $NH_{3(g)}$ geçirildi. İçerisinden geçirilen kuru $NH_{3(g)}$ durdurularak reaksiyon balonun ağzı kapatıldı. **68-diketal-2OH** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak gerçekleştirilerek 1 gece boyunca karıştırıldı. Ardından solvent ve oluşan asetamid evaporatörde uzaklaştırılarak tetroll **(+)-105-OH** (97 mg, %82) sarı yağımsı sıvı olarak elde edildi.

(+)-105-OH: (OD-H, hekzan/iPrOH: 90:10, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: $t_{minör}$=12.10, t_{major}= 21.32, %91ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = + 85.0 (c 1, CH_3OH).

3.5.22. Epoksi Diasetat (-)-102-2OAc Epoksi Halkasının Açılması



(-)-102-2OAc

(-)-105
I. izomer

(-)-106
II. izomer

Şekil 3.56. Epoksi diasetat (-)-102-2OAc epoksi halkasının açılması

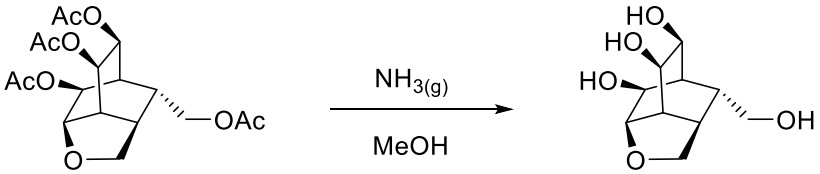
Epoksi-diasetat **(-)-102-2OAc** (1.1 g, 3.23 mmol) epoksi halkasının açılması için Epoksi Diasetat **(+)-102-2OAc** Epoksi Halkasının Açılması ile ilgili yöntemuygulanarak önce amonyak kullanılarak asetatlar uzaklaştırıldı. Ardından H_2O/H_2SO_4 ve Ac_2O/piridin işlemleri uygulanarak elde edilen kalıntı (1.02 g) bazik silika gel ile hegzan/etilasetat (6:1) oranında kolon

kromotografisi ile tetraasetat 1. İzomer **(-)-105** (0.49 g, %44) ve tetraasetat 2.izomer **(-)-106** (0.16 g, %14) izomer epoksi açılma ürünleri elde edildi.

(-)-105: $[\alpha]^{30}_D$ = - 124 (c 0.5, CH_2Cl_2).

(-)-106: $[\alpha]^{30}_D$ = -48 (c 0.5, CH_2Cl_2).

3.5.23. Tetrol (-)-105-OH Sentezi



(-)-105
I. izomer

(-)-105-OH

Şekil 3.57. Tetrol (-)-105-OH sentezi

Tetraasetat 1. İzomer **(-)-105** (0.23 g, 0.60 mmol) mutlak metanol (15 mL) içerisinde çözüldü. Oluşan karışıma oda sıcaklığında 1 saat boyunca reaksiyon ortamından kuru $NH_{3(g)}$ geçirildi. İçerisinden geçirilen kuru $NH_{3(g)}$ durdurularak reaksiyon balonun ağzı kapatıldı. **68-diketal-2OH** nolu bileşik sentez prosedürüne uygun olarak gerçekleştirilerek 1 gece boyunca karıştırıldı. Ardından solvent ve oluşan asetamid evaporatörde uzaklaştırılarak tetroll **(-)-105-OH** (102 mg, %79) sarı yağımsı sıvı olarak elde edildi.

(-)-105-OH: (OD-H, hekzan/iPrOH: 90:10, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: t_{major}=12.10, $t_{minör}$= 20.95, %96ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = - 73.0 (c 0.5, CH_3OH).

3.6. D Kısmı: Biyolojik Aktivite Çalışmaları

3.6.1. BİYOLOJİK YÖNTEMLER

Sentezlenmesi tasarlanan moleküllerin aktivite ve anti-fungal etkileri aşağıdaki yöntemler takip edilerek yapılmıştır.

***α*-Glikozidaz Aktivitesi:** *α*-Glikozidaz (0.075 ünit), fosfat tamponu (67 mM, pH 6.8), çeşitli konsantrasyonlarda inhibitor/aktivatör maddeler (0.01-200 μM) içeren reaksiyon karışımı 37°C de 5 dakika inkübe edilir ve 0.85 mM paranitrofenil *α*-D-glikopiranozid (*α*-PNPG) eklenerek

37°C de 30 dakika inkübe edilir. Reaksiyon sodyum karbonat (2 mL 100 mM) eklenerek durdurulur ve 400 nm de açığa çıkan paranitrofenol absorbansı ölçülür. Kontrol olarak ise içinde inhibitör madde bulunmayan karışım ile yukarıdaki deney gerçekleştirilerek bizim sentezlediğimiz maddelerin α-glikozidaz enzim inhibisyon yüzdesi hesaplanır[12,13,17]. Akarboz, α-glukozidaz inhbitörü için pozitif kontrol olarak kullanılır.

β-Glikozidaz Aktivitesi: β-Glikozidaz (0.01 ünit), asetat tamponu (100 mM, pH 5.0), çeşitli konsantrasyonlarda inhibitor/aktivatör maddeler (0.01-200 μM) içeren reaksiyon karışımı 37°C de 5 dakika inkübe edilir ve 0.85 mM paranitrofenil β-D-glikopiranozid (β-PNPG) eklenerek 37°C de 30 dakika inkübe edilir. Reaksiyon sodyum karbonat (2 mL 100 mM) eklenerek durdurulur ve 400 nm de açığa çıkan paranitrofenol absorbansı ölçülür. Kontrol olarak ise içinde inhibitör madde bulunmayan karışım ile yukarıdaki deney gerçekleştirilerek bizim sentezlediğimiz maddelerin β-glikozidaz enzim inhibisyon yüzdesi hesaplanır[59].

α-Amilaz Aktivitesi: α-Amilaz enzimi (1U/mL) ve çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanan inhibitor/aktivatör maddeler (0.2-1.6 mg/ml) 25°C'de 3 dakika 400 rpm'de inkübe edilir. İnkübasyondan sonra karışım içine % 0.5 nişasta çözeltisi ilave edilerek reaksiyon başlatılır ve 37°C de 5 dakika inkübe edilir. İnhibitör içermeyen reaksiyon karışımı kontrol olarak hazırlanır. 2 mL DNS reaktifi (%1 3,5 dinitro salisilik asit, %12 sodyum potasyum tartarat 0.4 M sodyum hidroksit içinde hazırlanır) eklenerek reaksiyon durdurulur ve reaksiyon karışımı 5 dakika 100°C de ısıtılır ve 10 mL'ye destile su ile seyreltilir ve 540 nm'de absorbans ölçülerek α-amilaz inhibisyon yüzdesi hesaplanır[12,13,17]. Akarboz, α-amilaz inhbitörü için pozitif kontrol olarak kullanılır.

IC_{50} Değerlerinin Hesaplanması ve İnhibisyon Tiplerinin Belirlenmesi: İnhibitörün etki derecesinin belirlenmesinde önemli bir kriter olan IC_{50} değerleri enzimin %50'sini inhibe eden inhibitör konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır. IC_{50} değerlerinin belirlenmesinde inhibitör konsantrasyonlarının logaritmik değerlerine karşılık inhibisyon yüzdeleri grafiği çizilerek dose response eğri elde edilir ve grafikten IC_{50} değerleri hesaplanır. Deneyler en az 3 tekrar yapılarak ortalama değer ve standart hata hesaplanır. İnhibiyon kinetiği çalışmalarında ise hesaplanan IC_{50} değerine karşılık gelen inhibitör konsantrasyonu sabit tutularak değişik substrat konsantrasyonlarında enzimatik aktivite ölçümleri yapılır, diğer taraftan kontrol olarak inhibitör kullanılmadan aynı substrat konsantrasyonlarına karşı enzimatik aktivite ölçülür ve hem inhibitörlü hem die inhibitörsüz reaksiyonlar sonucunda oluşturulan Lineweaver-Burk eğrisinden V'_{max} ve K_i (inhibisyon sabiti) hesaplanarak inhibitör aktivitesine sahip olan

bileşik(ler)in hangi tip inhibisyona neden olduğu tespit edilecektir. IC_{50} değerlerinin hesaplanması ve grafiklerin çizilmesinde Origin 8.0 programı kullanılacaktır.

K_i değerinin hesaplanmasında izlenecek yol; hesaplanan IC_{50} değeri inhibitör konsantrasyonu olarak kullanılacaktır ve bu değer sabit tutulacaktır[69],

1. Her enzim için o enzimin ilgili substratı için literatürde belirlenmiş bir K_M değeri vardır. 0,2-5K_M aralığına karşılık gelen sübstrat konsantrasyonları kullanılarak her bir substrat için belirlenen optimum bir zaman aralığında (1, 2,3-10 dk gibi) ürün oluşumu hesaplanarak her bir zamandaki oluşan ürün konsanterasyonlarına karşılık zaman eğrisi oluşturulacak ve bu eğrilerin eğiminden her bir sübstrat konsantrasyonu için başlangıç hızları tespit edilecektir.

2. Başlangıç hızlarının tersine (1/v) karşın substrat konsantrasyonlarının tersine (1/[S]) elde edilecek olan Lineweaver-Burk eğrisinden inhibitörsüz reaksiyonun K_M ve V_{max} değerleri hesaplanacaktır

3. Yapılacak olan K_i belirleme testlerinde 0,2-5K_M değerlerine tekâbül eden sübstrat konsantrasyon aralığı kullanılarak IC_{50} değeri inhibitör kosantrasyonu olarak sabit tutularak hazırlanan 3 tekrarlı reaksiyon karışımlarından oluşan ürün miktarına karşı sabit konsantrasyonda inhibitör içeren substrat konsantrasyonlarına karşı grafiğe alınarak yukarıdaki gibi başlangıç hızları hesaplanır ve inhibitörlü reaksiyonların 1/v lerine karşı 1/[S] grafiği kullanılarak V_{max} ve K_i değerleri hesaplanacaktır.

4. K_i ve V_{max} değerleri inhibitörsüz reaksiyonunki ile kıyaslanarak hangi tip inhibisyona neden oldukları tespit edilecektir. Örneğin yarışmalı inhibisyonlarda K_M değeri artarken V_{max} değeri değişmez.

Anti-fungal Aktivite Testleri: Sentezlenecek bileşiklerin anti fungal aktivitesi arpada ağ benek leke hastalığına neden olan *Pyrenophora teres* f.*maculata* fungusuna karşı test edilecektir, bu amaçla patates dekstroz agar (PDA) besi yeri çeşitli konsantrasyonlarda sentezlenen maddeler eklenmek sureti ile hazırlanacak ve bu besi yerlerinde fungus 25^oC lik ortamda 12 saat aydınlık/12 saat karanlık sikluslarında büyümeye bırakılacak ve bu ortamda fungusun büyümesindeki azalma, madde eklenmemiş besi yerindeki fungusun büyümesi ile kıyaslanacaktır.

Bu testin gerçekleştirilmesinde izlenecek yöntem Poisoned Food Tekniğidir (Grover ve Moore 1962). Patates dekstroz agar üretici tarafından tarif edildiği şekilde hazırlandıktan sonra kontrol ve test olarak işaretlenen petrilere aşağıdaki şekilde dağıtılır[70].

1. Kontrol olarak işaretlenen petrilere hazırlanan PDA dan 10 mL ve 10 mL de ultra saf su veya maddelerin en iyi çözüldüğü solventler eklenerek homojen bir şekilde karışması için petri kapları dairesel hareketlerle karıştırılır.

2. Test olarak işaretlenen petrilere ise 10 mL PDA ve 10 mL test edilecek sentezlenen maddeleri değişik konsantrasyonlarda içeren çözelti karıştırılarak dairesel hareketlerle homojen bir besi yerinin oluşması sağlanır.

3. Her bir test edilecek madde ve konsantrasyon için testler 3 tekrar olacak şekilde gerçekleştirilecektir.

4. Hem test olarak işaretlenen hem de kontrol petrilerine uygun çaplı steril mantar delici kullanılarak 7 günlük gelişme safhasında olan PDA besi yerinde geliştirilen *pyrenophara teres* f. *maculata* fungusundan 5 mm çaplı fungal diskler aktarılacak ve 7 gün 25 ^{o}C'de inkübe edilecektir.

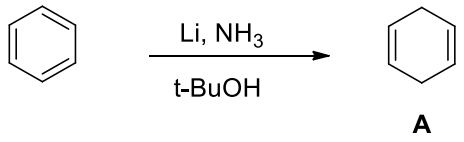
5. 7. gün sonunda hem kontrol hem de analizlenen örneklerdeki fungus büyüme çapı ölçülecek ve minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC) % misel büyüme inhibisyonu hesaplanarak verilecektir.

$$\%\ \text{Misel büyüme inhibisyonu} = \frac{[\text{Misel büyüme çapı}_{(\text{kontrol})} - \text{Misel büyüme çapı}_{(\text{test})}]}{\text{Misel büyüme çapı}_{(\text{kontrol})}} \times 100$$

BÖLÜM 4. BULGULAR VE TARTIŞMA/SONUÇ

4.1. A Kısmı: 1,3-Siklohekzadien ketal (1) Sentezi

Proje kapsamında bisiklik pseudo şeker türevleri sentezlemek amacıyla projemizdeki çıkış bileşiği olan 1,3-Siklohekzadien ketal **1,** benzenden yola çıkılarak birkaç basamakta sentezlenmesi gerçekleştirilmiştir. Bunun içinde 1,3-Siklohekzadien ketal **1** sentezlenmesi için ilgili literatür yöntemi takip edilerek projemizin 3. Döneminde de sürekli olarak siklohekza-1,4-dien **A** sentezlenmiştir (Şekil 4.1).

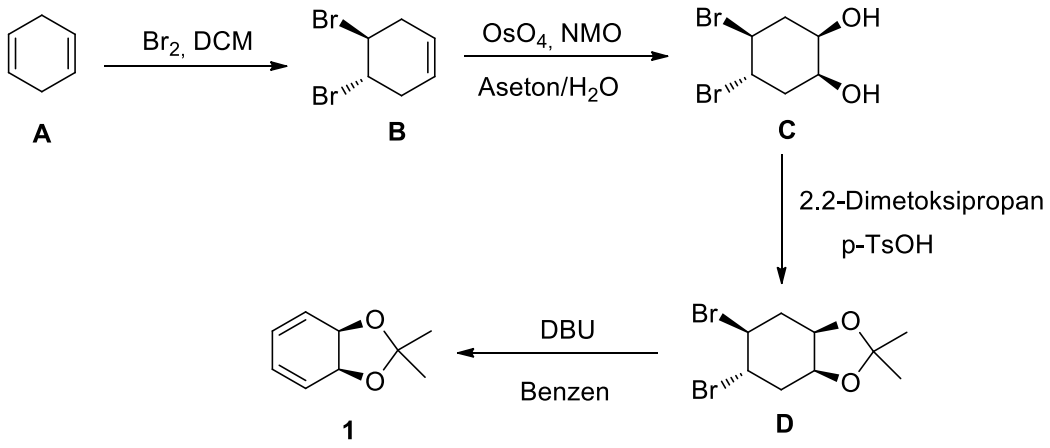


Şekil 4.1. Siklohekza-1,4-dien **A** sentezi

Proje kapsamında en çok gereksinim duyulan siklohekza-1,4-dien **A** benzenin lityum varlığında Birch reaksiyonu yapılarak piyasada oldukça pahalı olan **A** bileşiği laboratuar şartlarında sentezi gerçekleştirilmiştir. 1,3-Siklohekzadien ketal **1** projemizde maleik anhidrit ve dietil fumarat ile siklo katılma reaksiyonları gerçekleşeceği için çıkış bileşiği rolünü oynamaktadır. Bu sebeple dört basamaklı reaksiyonlar ile 1,3-Siklohekzadien ketal **1** bileşiği miktar olarak arttırılması amaçlanmıştır.

1,3-Siklohekzadien ketal **1**'in elde edilebilmesi amacıyla siklohekza-1,4-dien **A** -78^{o}C de seçici brominasyonu ile bir çift bağın bromlanması gerçekleştirilerek (4S,5S)-4,5-dibromosiklololohekz-1-en **B** elde edildi. Daha sonra sırasıyla **B** yapısındaki çift bağın OsO_4 varlığında cis hidroksilasyonu ile 4,5-dibromosiklohekzan-1,2-diol **C** sentezi gerçekleştirildi. **C** yapısını organik çözücülerde çözünürlüğünün arttırılmasını sağlamak amacıyla cis diol grupları 2,2-dimetoksipropan reaktifi ve p-toluen sülfonik asit (p-TsOH) katalizör varlığında reaksiyonu gerçekleştirilerek korunmuştur. Akabinde elde edilen dibrom ketal **D** içerisinde DBU bazı ile

bromların eliminasyonu gerçekleştirilerek projemizin çıkış bileşiği olan 1,3-siklohekzadien ketal **1** %75 verimle başarılı bir şekilde elde edilerek miktar bakımından arttırılmıştır (Şekil 4.2).

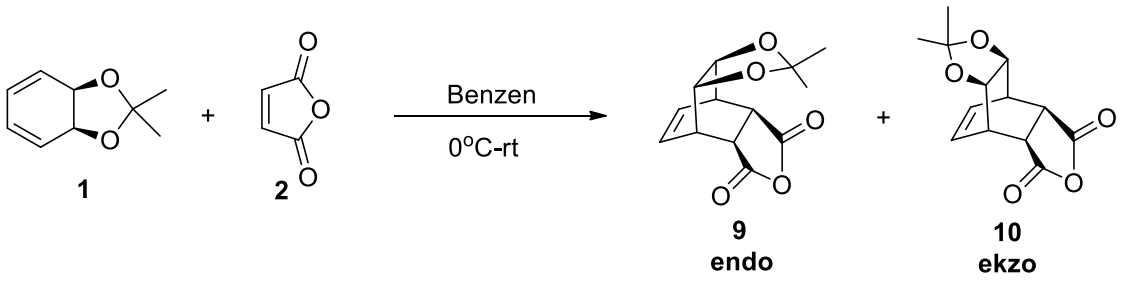


Şekil 4.2. Siklohekza-1,4-dien **A**'dan çıkılarak 1,3-Siklohekzadien ketal **1** sentezi

4.2. B Kısmı: Maleik Anhidrit Katılması

4.2.1. Dien Ketal (1) ile Maleik anhidrit (2)'in Katılması

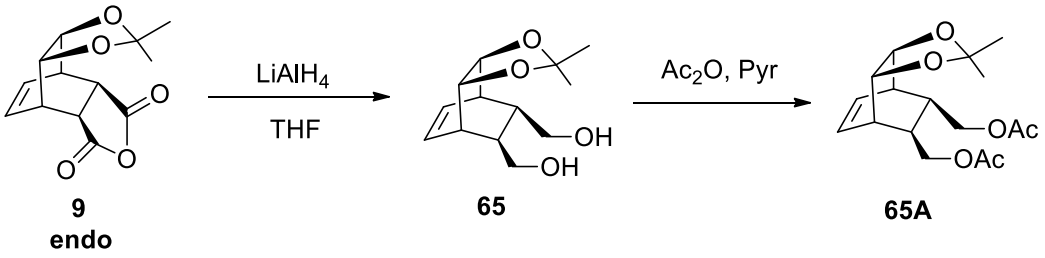
Bisiklik pseudo şeker türevleri sentezlenmesi amacıyla, Projedeki çalışmanın birinci bölümünde **1** bileşiği maleik anhidrit **2** ile siklokatılma reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Benzen içerisinde oda sıcaklığında kolaylıkla elde edilen katılma ürünleri ketal anhidrit endo **9** ve ekzo **10** kristallendirme, kolon, ince tabaka gibi kimyasal yöntemlerle birbirlerinden ayrılmıştır. Katılma ürünlerinden ketal anhidrit ekzo **10** %12 verimle ve ketal anhidrit endo **9** bileşiği ise %73 verimle ana ürün olarak elde edilmiştir (Şekil 4.3). Ana ürün olarak oluşan endo **9** bileşiği proje çalışması bakımından öncü rolünü üstlenen bileşik olmaktadır (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. 1,3-Siklohekzadien ketal **1** ve maleik anhidrit **2**'nin diels alder katılması

4.2.2. B Kısmı-1: Maleik Anhidrit Katılma -Endo

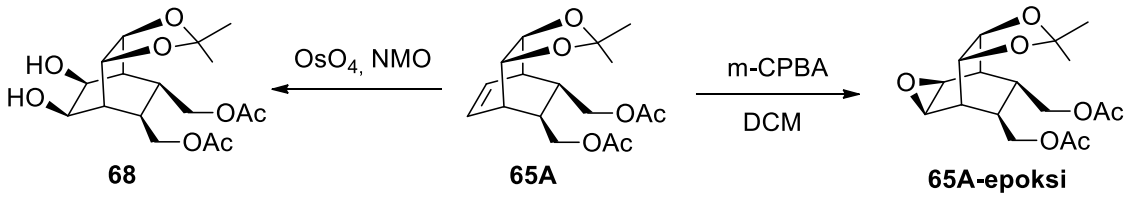
Siklokatılma ürünü **9,** %72 ve diğer bileşik **10** ise %12 verimle oluştuğu izolasyon ve karakterizasyon sonucu tespit edildi. Bu izomer bileşiklerin çoğaltılmasına devam edilecek ve sonuç bileşiklerin sentezi ve aynı zamanda kiral yapılarının eldesi içinde miktar olarak çoğaltılmasına çalışılacak. Bu bakımdam önce reaksiyon ortamında çokça oluşan ürün **9**'un yapısındaki karbonil grupları $LiAlH_4$ varlığında THF içerisinde indirgenmesi sağlanarak ketal-diol **65** %89 verimle beyaz katı olarak elde edildi. İleriki reaksiyon aşamalarında diol gruplarının çözünürlüğünü arttırılması sağlanması amacıyla ketal-diol **65**, Ac_2O ve piridin varlığında asetatlandı. Elde edilen ketal-diasetat **65A** 86% verimle kahverengi katı olarak sentezi gerçekleştirildi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Ketal-diasetat **65A** sentezi

65A bileşiğinin NMR spektrumları incelendiğinde simetrik yapının ^{1}H-NMR spektrumunda 2 ppm civarında karbonil grubuna bağlı metil grubunun varlığı, 1-1.5 ppm civarında ketalin metil grupları ve metillerin çevrelerinin farklılığından dolayı ayrı ayrı singlet pikleri verdiği

gözlenmektedir. 6.20 ppm de **65A** yapısındaki bisiklik sistemdeki çift bağa ait protonun dubletin dubleti olarak rezonans sinyali görülmektedir. Ve simetrik yapının ^{13}C spektrumunda 21.2 metil pikinin rezonansı, 171.2 ppmde metile ait karbonil piki, bisiklik sistemdeki çift bağa bağlı karbon pikinin 132.8 ppmde gözlenmesi ile bileşiğin yapısını oluştuğunu kanıtlar niteliktedir.

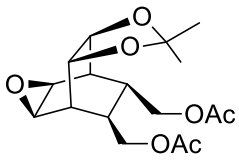


Şekil 4.5. Epoksi ketal diasetat **65A-epoksi** ve ketal diol **68** sentezi

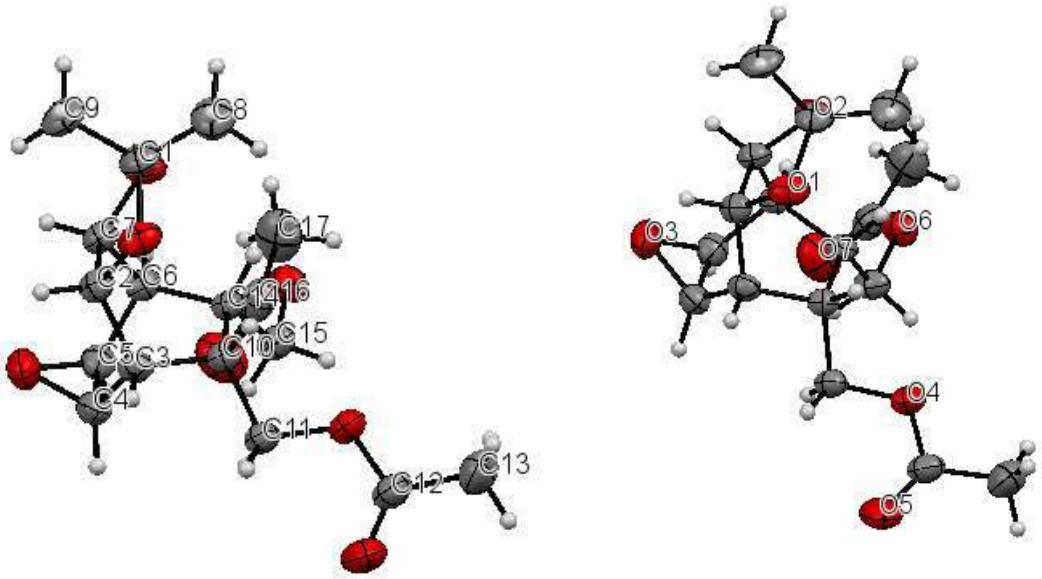
Elde edilen **65A** bileşiği diklormetan içerisinde 1.5 ekivalent *m*-CPBA ile epoksidasyonu gerçekleştirilerek tek ürün olarak epoksi ketal diasetat **65A-epoksi** % 72 verimle renksiz vizkoz sıvı olarak elde edildi. NMR spektrumları incelendiğinde ^{1}H-NMR spektrumunda epoksi bağına bağlı proton 3.4 ppm civarında ve ketal gruplarına bağlı metil protonları 1-1.5 ppm de gözlenmektedir. ^{13}C spektrumunda ise simetrik yapının asetat gruplarına bağlı metil ve karbonil karbonlarının 21.2 ve 170.9 ppm de rezonans olması ve çıkış bileşiği **65A** yapısındaki çift bağ karbon pikinin gözlenmemesi **65A-epoksi** bileşiğinin oluştuğunu göstermektedir (Şekil 4.5).

Elde edilen siklokatılma ürünlerinden ketal anhidrit endo **9** ana ürünün oluşması çalışmanın anahtar rolündeki moleküllerden biridir. Bu bileşikten çıkılarak diğer reaksiyonlar sonucunda elde edilecek pseudo karbaşeker bileşiklerinin stereokimyasının belirlenmesi önemli olacaktır. Bu bakımdan bu bileşiğin yapısının daha iyi aydınlatılması için ketal anhidrit endo **9**'dan çıkılarak sentezi gerçekleştirilen epoksi ketal diasetat **65A-epoksi** bileşiği, gerekli purifikasyon işlemlerinden sonra etilasetat ile kristallendirildi. Bu bileşiğin yapısını kesinleştirmek için NMR ölçümleri ve element analiz yanında X-ray analizi de alınarak yapının stereokimyası doğrulandı (Şekil 4.6).

X-ray analizi sonucunda **65A-epoksi** bileşiğindeki ketal grupları ve asetat gruplarının aynı yönde olduğu gösterilmektedir. 1,3-Sikloheksadien ketal **1** ve maleik anhidrit **2**'nin diels alder katılması, gerekli indirgeme, esterifikasyon ve epoksidasyon reaksiyonundan sonra oluşan **65A** yapısındaki O-2 ve O-6 numaralı oksijen molekülleri –y düzleminde olması katılmanın endo olarak oluştuğunu ortaya kaymaktadır.



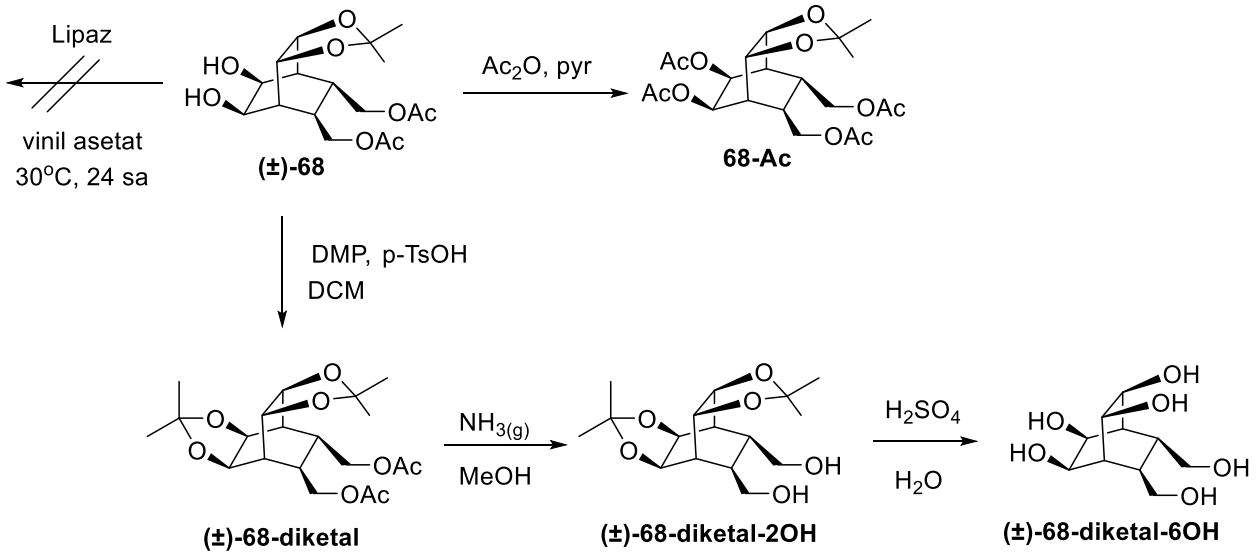
65A-epoksi



Şekil 4.6. Epoksi ketal diasetat **65A-epoksi** bileşiğinin ORTEP diyagramı

Ketal diasetat **65A** bileşiğinin 9 gün süresince OsO_4 ile muamele edilmesi sonucunda ketal diol **68** tek ürün olarak %73 verimle oluştuğu gözlendi. Burada tek ürünün oluşmasında ketal gruplarının arkaya ve asetat gruplarının da arkadan aşağı yönde yönelmiş olması sonucu çift bağın cis hidroksilasyonu tek ürün ve molekülün diğer tarafından yukarı yönde olduğu anlaşılmaktadır. ^{1}H-NMR spektrumları incelendiğinde 6 ppm civarında cift bağ pikinin olmayışı, 2-2.2 ppm aralığında asetat piklerinin varlığı ve 1.4-1.6 ppm de iki ketal pikinin olması; ^{13}C-NMR spektrumunda karbonil grubundaki bir karbon pikinin 108 ppm de gözlenmesi **68** bileşiğinin simetrik yapısını göstermektedir. **68** nolu bileşiğinin kesin konfigürasyonunun belirlenmesi için diol grupları asetatlandırılarak ketal tetraasetat **68-Ac** kahverengi katı olaral % 89 verimle elde edildi. ^{13}C spektrumunda 20 ppm civarında iki adet metil pikin varlığı cis hidroksilasyon sonucu simetrik bileşik **68** olduğunu ortaya koymaktadır.

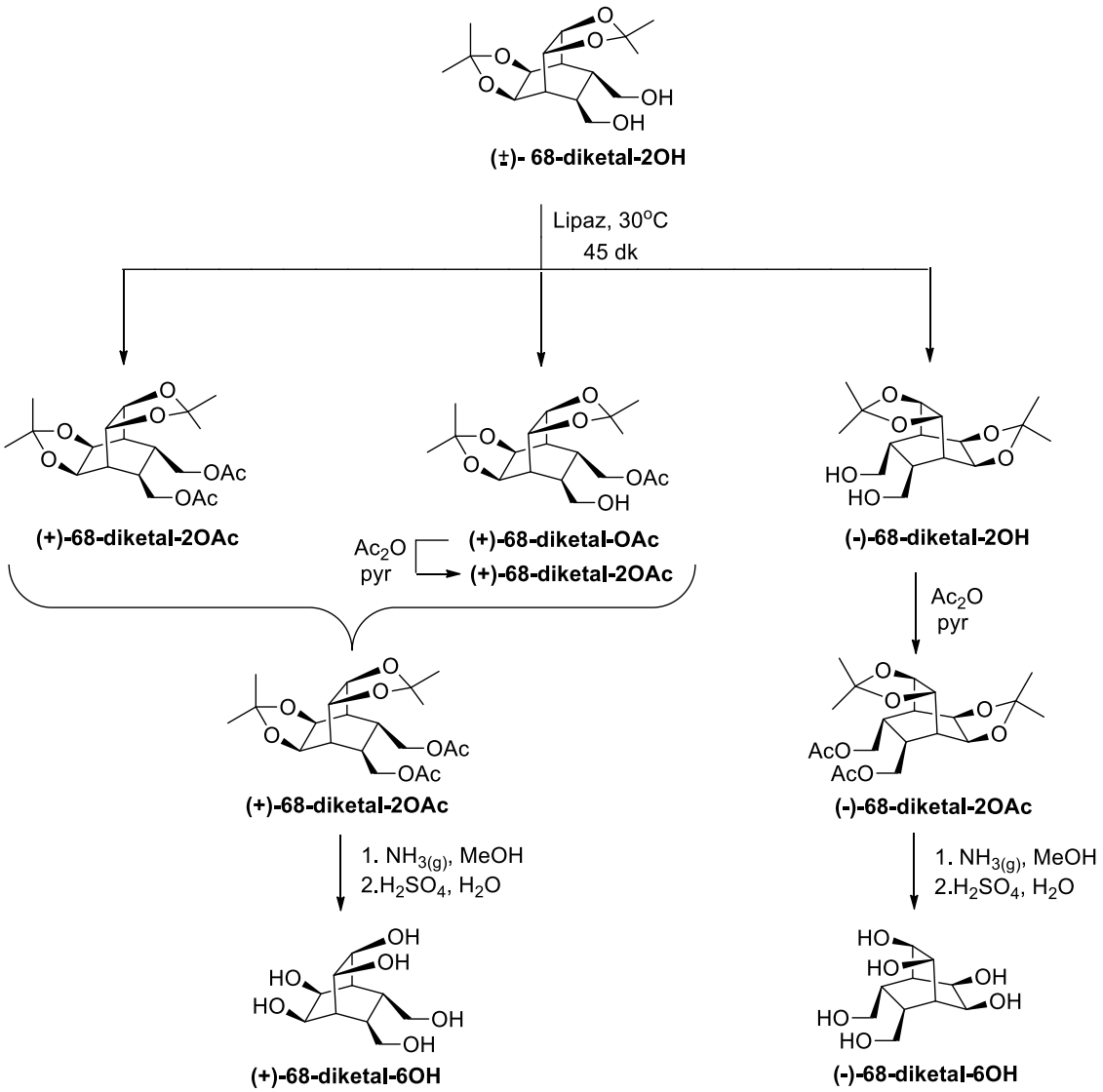
Ketal diol **(±)-68** tek ürün ve yüksek miktarda oluştuğu için ve kinetik rezolüsyona elverişli olduğu için bu kademede kinetik rezolüsyon reaksiyonu yapılmıştır. Ketal diol **(±)-68** vinil asetat (asetat vericisi olarak) içerisinde çözülerek üzerine Candida antarctica (Novozyme 435) Lipaz ilave edilerek çıkış maddesinden uygun dönüşümü oluncaya kadar (24 saat) kontrollü şekilde 30°C de çalkalayıcıda karıştırıldı. 24 saat boyunca düzenli aralıklarla TLC ve NMR kontrolü yapıldı. Fakat reaksiyonun bu yönde yürümediği sonucuna varıldı. Bundan dolayı kinetik rezolüsyon reaksiyonu için farklı stratejiler denendi. Bunun için önce cis-diol reaksiyonunda oluşan diol grupları önce ketallendi (**(±)-68-diketal**). Bunun için Ketal diol **(±)-68** DCM içerinde p-toluensülfonil klorürür varlığında 2,2 dimetoksi propan ile muamele edilerek %89 verimle sarı vizkoz olarak **(±)-68-diketal** bileşiği elde edildi. ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde 1-1.5 ppm aralığında dört adet ketale bağlı metil gruplarının singlet, asetat grubunun 2 ppm de bir adet singlet vermesi; ^{13}C spektrumunda 108 ppm de iki adet ketal grubuna bağlı karbon piki vermesi destekler niteliktedir.



Şekil 4.7. Diketal diol **68-diketal-2OH** bileşiğinin sentez şeması

Molekülde serbest durumda metilenik asetat grupları mutlak metanolde çözülerek amonyak gazı ile hidroliz edildi. Enantiyomerik pseudo karbaşeker sentezlenmesi amaçlandığından **(±)-68-diketal-2OH** bileşiğindeki serbest haldeki metilenik diol grupları kinetik rezolüsyona hazır hale getirildi. Diketal diol **(±)-68-diketal-2OH** bileşiği su içerisinde H_2SO_4 ile muamele edilerek ketal gruplarının açılması sağlanarak hegzol **(±)-68-diketal-6OH** bileşiği başarılı şekilde rasemik olarak sentezi gerçekleştirildi.

Kinetik çalışma için uygun hale getirilen rasemik **(±)-68-diketal-2OH** vinil asetat içerisinde çözülerek üzerine Candida antarctica (Novozyme 435) Lipaz ilave edilerek çıkış maddesinden uygun dönüşümü oluncaya kadar (45 dakika) kontrollü şekilde 30°C de çalkalayıcıda karıştırıldı. TLC ve NMR spektrumları incelendiğinde dönüşümün 45 dakika gibi daha kısa bir sürede olması, çalışma planını ve stratejisini bu yönde gerçekleştirilmesi için başlanıldı (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Rasemik **(±)-68-diketal-2OH** kinetik rezolüsyon çalışması

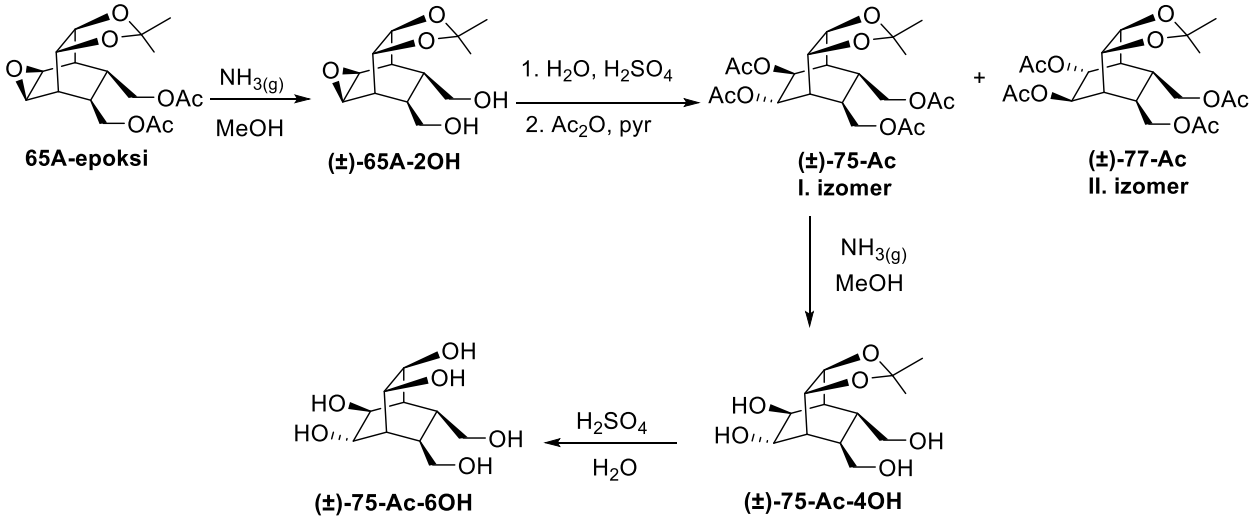
Rasemik **(±)-68-diketal-2OH** lipaz ile muamele edilmesi sonucu oluşan karışım bazik alümina oksit ile ard arda kolon yapılarak üç adet enantiyomer ayrıştırıldı ve ürün miktarları çoğaltılarak sırasıyla bu ürünler **(+)-68-diketal-2OAc** (0.13 g, %14), **(+)-68-diketal-OAc** (0.18 g, %21) ve **(-)-68-diketal-2OH** (0.25 g, %33) elde edildi. Kolonda ayrılan ilk enantiyomer ürün **(+)-68-diketal-2OAc**, HPLC ile enfazla enantiyomerik ürün olduğu ve polarimetrede çevirme açısı pozitif olduğu saptandı. Elde edilen ikinci enantiyomer ürünü diketal-monoasetat **(+)-68-diketal-OAc** piridin ile çözülüp asetik anhidrit ile hidroksil grubu asetatlandı. Monoasetat **(+)-68-diketal-OAc** de, **(+)-68-diketal-2OAc**'deki ile aynı işaretli ve aynı çevirme açısına sahip olduğu tespit edildi. Daha sonra HPLC ile de enantiyomerik saflıklarına kontrol edilerek polarimetrede tekrar ölçümler yapıldı ve doğruluğu tekrar saptandı. Reaksiyonun ileri kademelerine geçmek için pozitif çevirme açısına sahip olan diketal-diasetat **(+)-68-diketal-2OAc** enantiyostereoizomerilerindeki asetat gruplarının anşimetrik destekle lakton ve benzeri ürünlere dönüşmemesi için öncelikle amonyak ($NH_{3(g)}$) ile metanol içinde asetat grupları uzaklaştırıldı. Daha sonra elde edilen madde su içerisinde H_2SO_4 ile ketal gruplarının uzaklaştırılması sağlanarak hekzol **(+)-68-diketal-6OH** %78 verimle elde edildi (Şekil 4.8). ^{1}H-NMR spektrumlarında metilenik protonlara (-CH_2-OH) ait piklerin 4 ppm civarında, bisiklik sistemde –OH bağlı karbonun protonlarının 3.5 ppm civarında ve bisiklik sistemdeki proton piklerinin 2 ppm civarında olması yapıyı desteklemektedir. ^{13}C-NMR spektrumunda 5 adet karbon sinyalinin gözlenmesi de bileşiğin simetrik olduğunu göstermektedir.

Kolon kromotografisi ile ayrıldıktan sonra HPLC ve rotasyonla tespit edilen 3. enantiyomer **(-)-68-diketal-2OH** asetik anhidrit ile muamele edilerek diol grupları asetatlandırıldı. Elde edilen **(-)-68-diketal-2OAc** HPLC'de yürütüldüğünde yüksek enantiyomerik saflıkta olduğu ve polarimetrede ölçülen negatif yönde rotasyonla belirlendi. **(-)-68-diketal-2OAc** önce amonyak ile hidrolizi ardından su içerisinde sülfirik asit ile muamele edilerek ketal gruplarının açılması sağlanarak **(-)-68-diketal-6OH** sentezi gerçekleştirildi (Şekil 4.8).

(±)-65A-epoksi molekülünün su ve katalitik miktarda sülfirik asit kullanılarak epoksi grubunun açılması ve piridin/asetik anhidrit ile asetatlanması denendiğinde ürün karışımları (**(±)-75-Ac, (±)-77-Ac** ve büyük çoğunlukla çıkış bileşiğinın ortamda kaldığı gözlendi.

Reaksiyonun açılması esnasında sülfirik asit miktarı artırıldığında epoksi halkasının açıldığı fakat molekülde önceden var olan diğer asetat gruplarının hidroliz ürünleri gözlenerek karışıklığa neden olmaktadır. Bu nedenle epoksi halkası açıldıktan sonra ayrılma/saflaştırılmaya

gidilmeksizin molekülün asetatlanması ile ketal-tetraasetat oluştu (ketal grupları çok kolay açılmamakta, buda muhtemelen halkadan kaynaklanmaktadır (uzun süre seyreltik asit ortamında karıştırılması ile ketal grupları açılabilmektedir). Bu ketal-tetraasetattan çıkılarak molekülü kirale dönüştürmek çok sayıda enantiyomerik izomerlere sebep olacağ düşünülerek **65A-epoksi** bileşiği metanol içinde amonyak gazı ile hidroliz edilerek **(±)-65A-2OH** elde edildi ve moleküle kinetik rezolüsyon reaksiyonu uygulanır hale getirildi (Şekil 4.9).

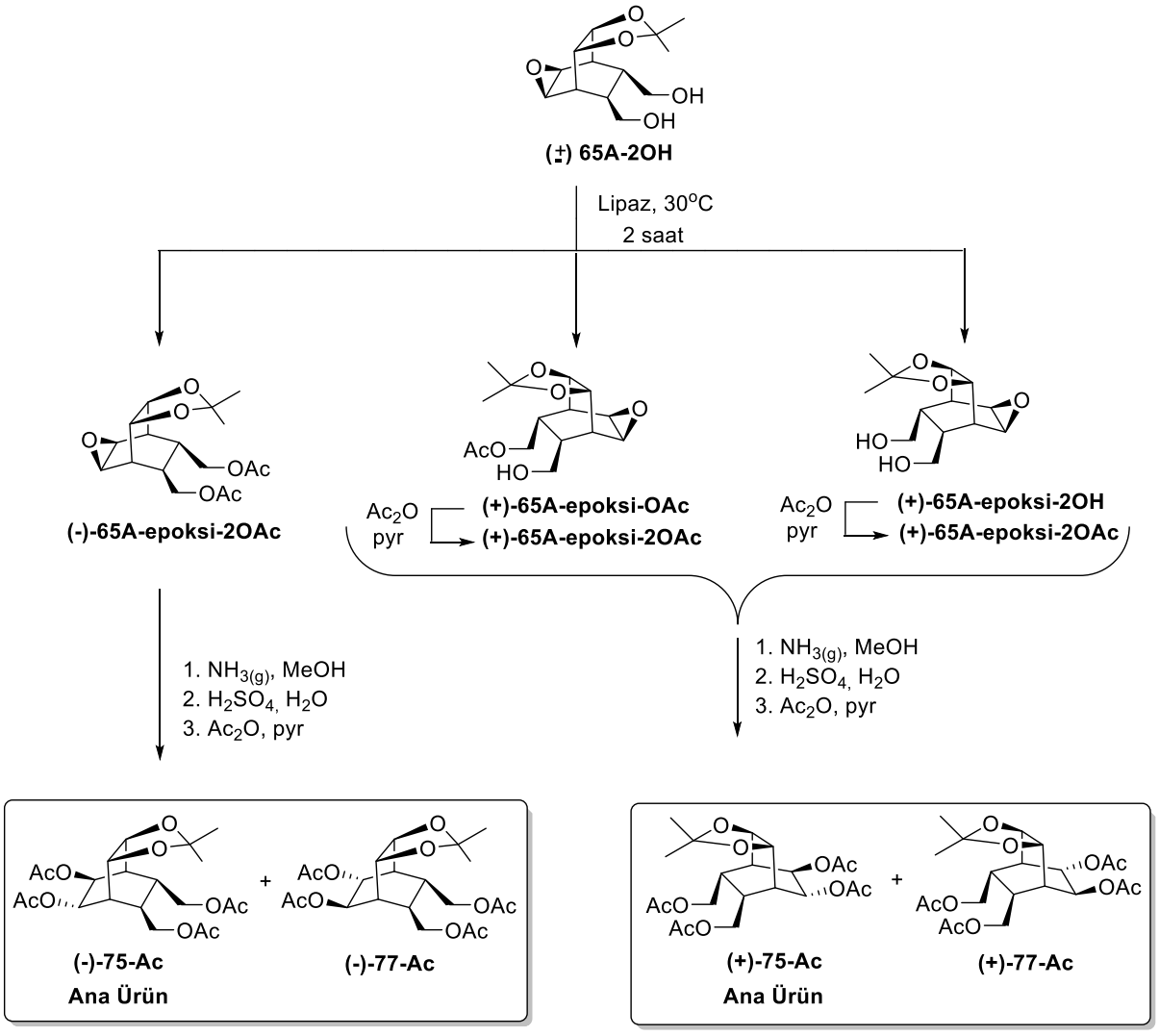


Şekil 4.9. **65A-epoksi** bileşiğinin epoksi halkasının açılması

(±)-65A-2OH bileşiği su ve katalitik miktarda sülfirik asit kullanılarak epoksi grubunun açılması ve piridin/asetik anhidrit ile asetatlanması sağlanarak gerekli purifikasyon işlemleri ile birlikte tetraasetat (**(±)-75-Ac** ve **(±)-77-Ac** bileşikleri elde edildi. Ana ürün olarak elde edilen tetraasetat (**(±)-75-Ac** üzerinden gidilerek su sülfirik asit içerisinde ketal gruplarının açılması sağlanarak hegzol **(±)-75-Ac-6OH** rasemik olarak elde edildi.

Rasemik epoksi diol **(±)-65A-2OH** vinil asetat (asetat vericisi olarak) içerisinde çözülerek üzerine Candida antarctica (Novozyme 435)'den elde edilen lipaz ilave edilip, çıkış maddesinin uygun dönüşümü (%45) oluncaya kadar (2 saat) 30^{o}C de çalkalayıcıda salandı. Sonra reaksiyon karışımına gerekli purifikasyon, kromotografi işlemleri yapılarak sırasıyla epoksi diasetat **(-)-65A-epoksi-2OAc** (0.12 g, %18), epoksi monoasetat **(+)-65A-epoksi-OAc** (0.07g, %12) ve epoksi diol **(+)-65A-epoksi-2OH** (0.29 g, %58) enantiyomerleri elde edildi. Epoksi monoasetat **65A-epoksi-OAc** asetatlandırılması sağlanarak için **(+)-65A-epoksi-OAc** çevrildi. Enantiyomer olarak ayrılan

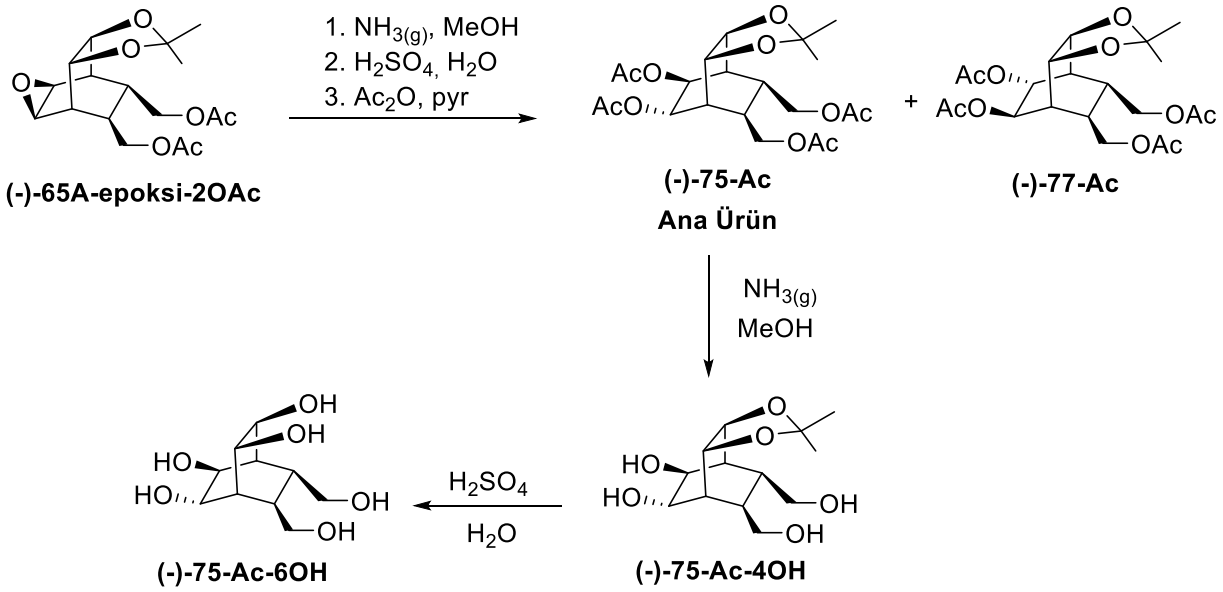
bu bileşiklerden **(+)-65A-epoksi-2OH** çözünürlüğü sağlamak için piridin içerisinde asetikanhidrit ile muamele edilerek epoksi diasetat **(+)-65A-epoksi-2OAc** %83 verimle gerçekleştirildi ve HPLC analizi ile enantiyomerik oranı belirlendi ve optik çevirme açısı tespit edildi. Kolonda ilk olarak elde edilen **(-)-65A-epoksi-2OAc** ise HPLC analizi ile enantiyomerik oranı belirlendikten sonra optik çevirme açısının negatif yönde olduğu belirlendi (Şema 4.10).



Şema 4.10. Rasemik **(±)-65A-epoksi** kinetik rezolüsyon çalışması

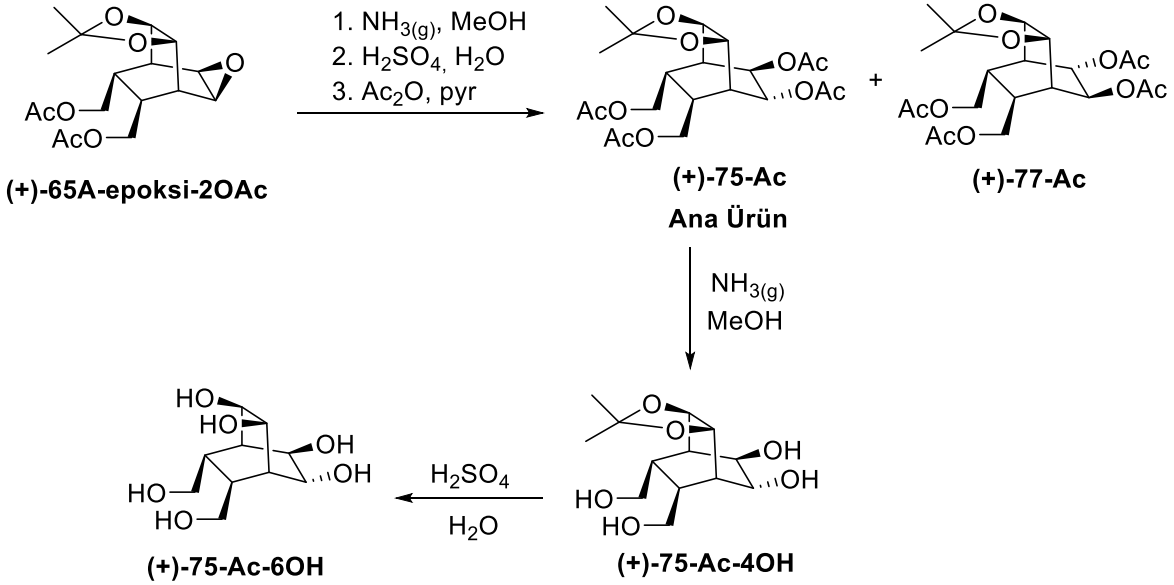
Enantiyomer bisiklik pseudo şeker bileşiklerinin sentezlenmesi amacıyla epoksi diasetat **(-)-65A-epoksi-2OAc** (0.8 g) ve **(+)-65A-epoksi-2OAc** (1.2 g) ayrı ayrı epoksi halkasının açılması sağlanarak biyolojik aktivite gösterebilecek bisiklik pseudo şeker bileşiklerin elde edinilmesi

amacıyla epoksi diasetatlar önce amonyak ile hidroliz edilerek asetat gruplar uzaklaştırıldı ve su içerisinde H_2SO_4 varlığında epoksi bağlarının açılması sağlandı. Çözünürlüğün sağlanması, kolon kromatografinin kolay yapılması için oluşun tetrol grupları asetatlandı. Elde edilen kiral ketal tetraasetat ürünleri izomerleri bazik silika gel kolon kromotografisi ile purifikasyon edilerek izole edildi. (Şema 4.11).



Şema 4.11. Hegzol **(-)-75-Ac-6OH** sentezi

Epoksi diasetat **(-)-65A-epoksi-2OAc** metilenik asetat grupları önce amonyak hidrolizi ile uzaklaştırıldı. Ardından su sülfirik asetat ile muamele edilerek epoksi halkası açılması ve asetatlandırılması ile kiral ketal tetraasetat **(-)-75-Ac** ve **(-)-77-Ac** karışımı kolon kromotografisi yapılarak ayrı ayrı izole edildi. Ana ürün olarak elde edilen **(-)-75-Ac** üzerinden önce asetat gruplarının uzaklaştırılması ve ketal grubunun açılması sağlanarak kiral Hegzol **(-)-75-Ac-6OH** elde edildi (Şekil 4.11).

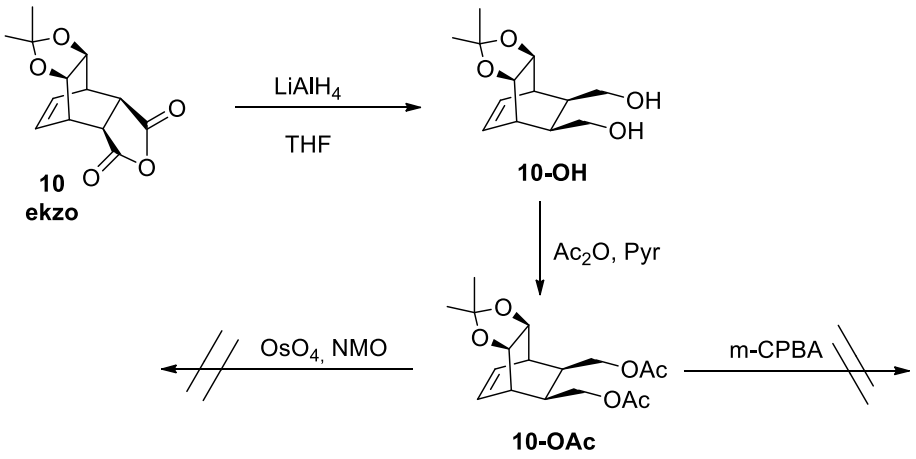


Şema 4.12. Hegzol **(+)-75-Ac-6OH** sentezi

Epoksi diasetat **(+)-65A-epoksi-2OAc** bileşiği sırasıyla asetat grubunun uzaklaştırılması, sülfirik asit ile muamele edilmesi ve en son asetatlandırılması ile kiral ketal tetraasetat **(+)-75-Ac** ve **(+)-77-Ac** karışımı kolon kromotografisi yapılarak ayrı ayrı izole edildi. Ana ürün olarak elde edilen **(+)-75-Ac** üzerinden önce asetat gruplarının uzaklaştırılması ve ketal grubunun açılması sağlanarak kiral hegzol **(+)-75-Ac-6OH** elde edildi (Şekil 4.12).

4.2.3. B Kısmı-2: Maleik Anhidrit Katılma -Ekzo

Ketal anhidrit ekzo **(10)** ılıman şartlarda $LiAlH_4$ varlığında anhidrit grubu indirgenmesi sağlanarak ekzo-ketal-diol **10-OH** yüksek verimle katı olarak elde edildi. **10-OH** bileşiği asetikanhidrit varlığında asetatlandırılarak ekzo-ketal-diasetat **10-OAc** sentezi gerçekleştirildi. **10-OAc** bileşiğinin hem OsO_4/NMO hemde m-CPBA ile ayrı ayrı uzun süre reaksiyona tabi tutulup değişik değişik şartların denenmesine rağmen reaksiyon gerçekleştirilemedi. Bu da muhtemelen ketal grubunun çift bağ ile olan sterik etkisinden kaynaklanmaktadır (Şekil 4.13).

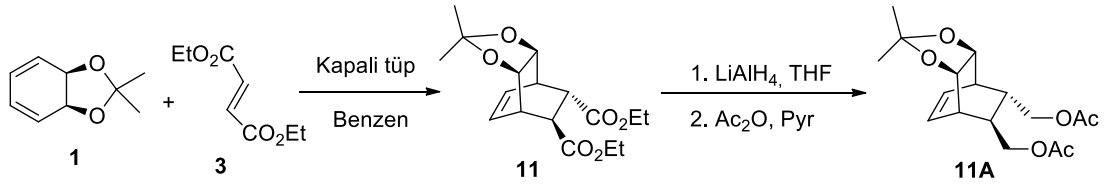


Şekil 4.13. Ekzo-ketal-diasetat **10-OAc** sentez şeması

4.3. C Kısmı: Dietil Fumarat Katılması

Projedeki çalışmanın ikinci bölümünde 1,3-Siklohekzadien ketal **1** bileşiği, dietil fumarat **3** ile siklo katılma reaksiyonu gerçekleştirilerek bishomonorbornen türevleri **11** ve **12**'nin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Oysaki yapılan denemelerde reaksiyonun kapalı tüp içerisinde ısıtılarak reaksiyonun tek ürün olarak ve kantitatife yakın verimde ketal dikarboksilat **11** (%95) oluştuğu ve yan ürünün oluşmadığı tespit edilmiştir. (Şekil 4.12). Tek ürün olarak elde edilen bu bileşikten çıkılarak sentezi gerçekleştirilen epoksi ketal diasetat **102**'in X-RAY analizi sonucunda ketal gruplarının çift bağ tarafında olduğu tespit edilmiştir.

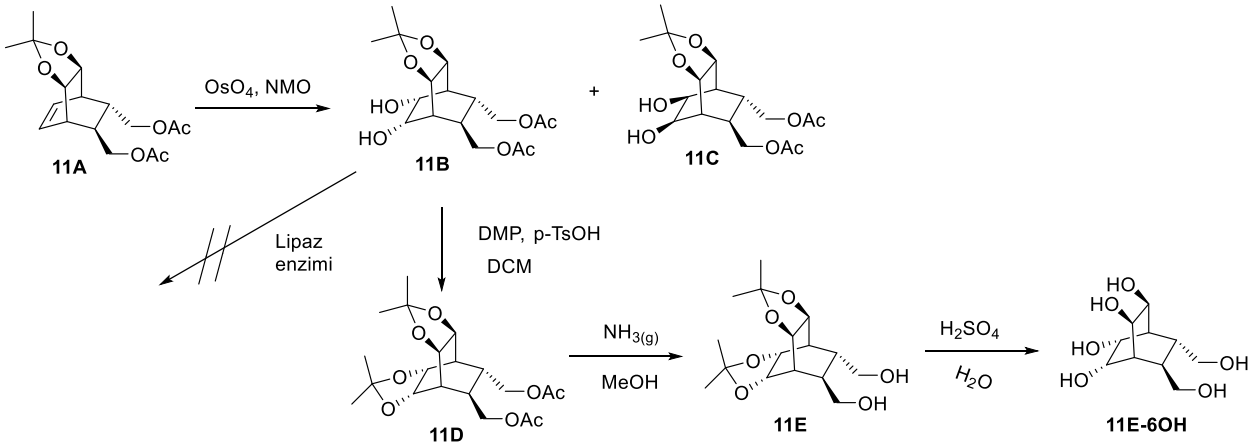
Elde edilen **11** bileşiği kromotografik yöntem ile izolasyon/pürifikasyonu yapılmıştır. NMR spektrumları incelendiğinde ^{1}H-NMR spektrumunda asetat ve ketal gruplarına bağlı metil gruplarının ikişer adet sinyalleri gözlenmesi ve çift bağa bağlı protonlarının 6.27 ve 6.03 ppm civarında iki adet farklı sinyal grubu göstermesi **11** nolu bileşiğin asimetrik yapısını doğrulamaktadır (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Ketal diasetat **11A** sentezi

Sentezi gerçekleştirilen ketal dikarboksilat **11** yapısındaki karboksilat gruplarının varlığı nihai olarak hedeflenen bisiklik pseudo şeker türevleri elde edilmesi amacıyla $LiAlH_4$ varlığında indirgenmiştir. Ardından elde edilen diol gruplarının Ac_2O varlığında asetatlanması gerçekleştirilerek ketal diasetat **11A** başarılı şekilde sentezlenmiştir. Kolon kromotografisi yöntemi ile purifike edilerek ketal diasetat **11A** %91 verimle renksiz sıvı olarak elde edildi (Şekil 4.14). ^{1}H-NMR spektrumunda çift bağa bağlı protonların 6-6.2 ppm de sinyal vermesi, asetat ve ketal grubu metil gruplarının varlığı da yapıyı doğrulamaktadır.

Ketal diasetat **11A** OsO_4 ile 7 gün boyunca muamele edildiğinde reaksiyonun tamamlandığı ve cis hidroksilasyon ürünleri olan ketal diol **11B** (2.70 g, %70) ve ketal diol **11C** (0.16g, %4) ürünleri sırasıyla kolon kromotografisi yapılarak izole edilmiştir. **11C** bileşiğinin saflaştırılma işlemleri devam edilmektedir. Ana ürün olarak elde edilen ketal diol **11B** lipaz ile ve vinilasetat varlığında 24 saat boyunca muamele edildiğinde herhangi bir değişimin gözlenmediği TLC ve NMR spektrumları ile tespit edilmiştir. Burada ketal gruplarını stereoseçiciği, rezolüsyon reaksiyonunu engellediği düşünülmektedir. Bunun üzerine **11B** bileşiğindeki cis diol grupları ketalizasyon reaksiyonuna tabi tutularak diketal diasetat **11D**'nin sentezi gerçekleştirildi. Oluşan yapıdaki asetat gruplarının deasetilasyonu ile birlikte diketal diol **11E** %89 verimle elde edildi (Şekil 4.13). ^{1}H NMR spektrumunda 2 ppm civarında asetat gruplarının metil piki olmaması, 1-1.5 ppm civarında ketal gruplarının singlet pik vermesi, IR spektrumunda 3370 cm^{-1} bölgesinde –OH hidroksil grubunun olmaması yapıyı doğrulamaktadır. Elde edilen **11E** bileşiğinin lipaz ile yapılan ön deneme çalışmalarında kolaylıkla kinetik rezolüsyonuna girdiği belirlendi. $–CH_2OH$ gruplarının rezolüsyon için elverişli konumda olduğunda lipaz ile kolaylıkla reaksiyona girdiği düşünülmektedir. 11E bileşiği yapısındaki ketal grupları asit varlığında uzaklaştırılarak hegzol **11E-6OH** başarılı şekilde elde edilmiştir (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Hegzol **11E-6OH** bileşiğinin sentezi

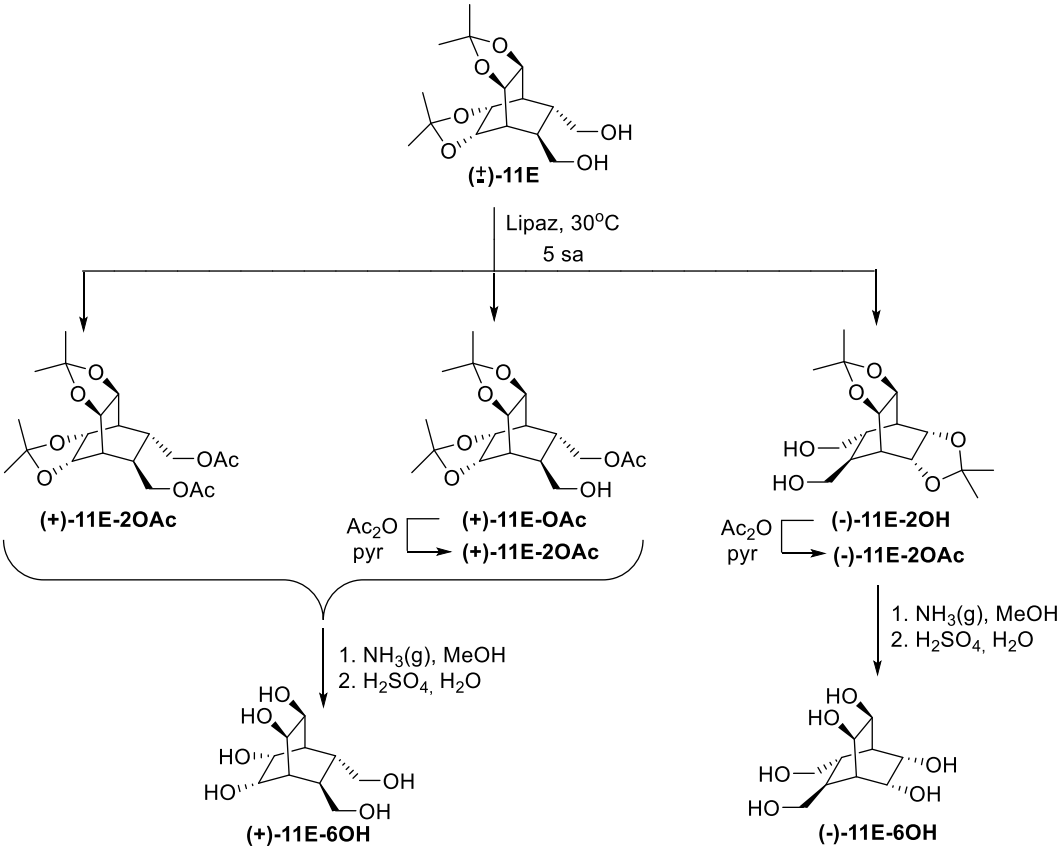
Kinetik çalışma için uygun hale getirilen rasemik **(±)-11E** vinil asetat içerisinde çözülüp üzerine Candida antarctica (Novozyme 435) Lipaz ilave edilerek çıkış maddesinden uygun dönüşümü oluncaya kadar kontrollü şekilde 30^{o}C de çalkalayıcıda çalgalandı. TLC ve NMR spektrumları ile dönüşümün 5 saatte gerçekleştiği görüldü (Şekil 4.16).

Rasemik **(±)-11E** bileşiği lipaz ile muamelesi sonucunda enantiyomer karışımı kolon kromotografisi yapılarak ve kolona tekrarlayarak üç adet enantiyomer ürünleri sırasıyla **(+)-11E-2OAc** (90 mg, %18), **(+)-11E-OAc** (110 mg, %24) ve **(-)-11E-2OH** (170 mg, %42) elde edildi. Ayrılan ilk enantiyomer **(+)-11E-2OAc**, HPLC enantiyomerik oranının oldukça yüksek olduğu ve polarimetrede pozitif rotasyonda olduğu saptandı. İzole edilen ikinci enantiyomer ürün diketal-monoasetat **(+)-11E-OAc** ^{1}H-NMR spektrumu incelendiğinde 2 ppm civarında bir adet asetat grubunun –CH_3 pikinin gözlenmesi, ^{13}C-NMR sektrumunda asetat grubuna ait 170 ve 21.1 ppm civarında tek sinyal pikinin varlığı 35-77 ppm aralığında bisiklik sisteme sahip 10 adet karbon sinyalinin gözlenmesi bileşiğin yapısını desteklemektedir. **(+)-11E-OAc** piridin ile çözünüp asetik anhidrit ile hidroksil grubu asetatlandı. Monoasetat **(+)-11E-OAc**'ın asetatlanması ile oluşan **(+)-11E-2OAc**, kolonda ilk izole edilen **(+)-11E-2OAc** ile HPLC de aynı enantiyomerik saflıkta ve polarimetrede aynı rotasyonda olduğu belirlendi.

Bunun üzerine pozitif çevirme açısına sahip olan diketal-diasetat **(+)-11E-2OAc** bileşikleri birleştirilerek madde miktarı arttırıldı. Diasetat gruplarının anşimetrik desteği ortadan kaldırılması için amonyak gazı ($NH_{3(g)}$) ile asetat grupları uzaklaştırıldı. Daha sonra elde edilen madde su

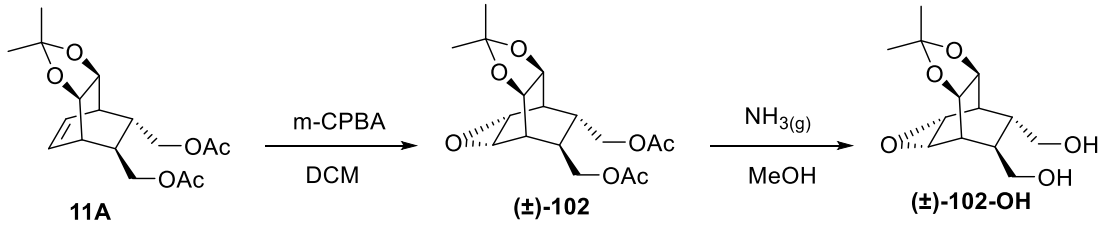
içerisinde H_2SO_4 ile ketal gruplarının uzaklaştırılması sağlanarak hekzol **(+)-11E-6OH** elde edildi (Şekil 4.16).

Kolonda son ürün olarak İzole edilen diketal diol **(-)-11E-2OH** HPLC de enantiyomerik saflık ve çevirme açısı belirlendi. Diğer izole edilmiş **(+)-11E-2OH** enantiyomeri ile kıyaslanması amacı ile diol grupları asetatlandırıldı. Elde edilen **(-)-11E-2OAc** enantiyomer oranın yüksek olduğu belirlendi. Çalışmanın bundan sonraki kademe/kademeleri için amonyak ile hidroliz ve ketal gruplarının açılması ile hekzol **(+)-11E-6OH** elde edildi (Şekil 4.16).



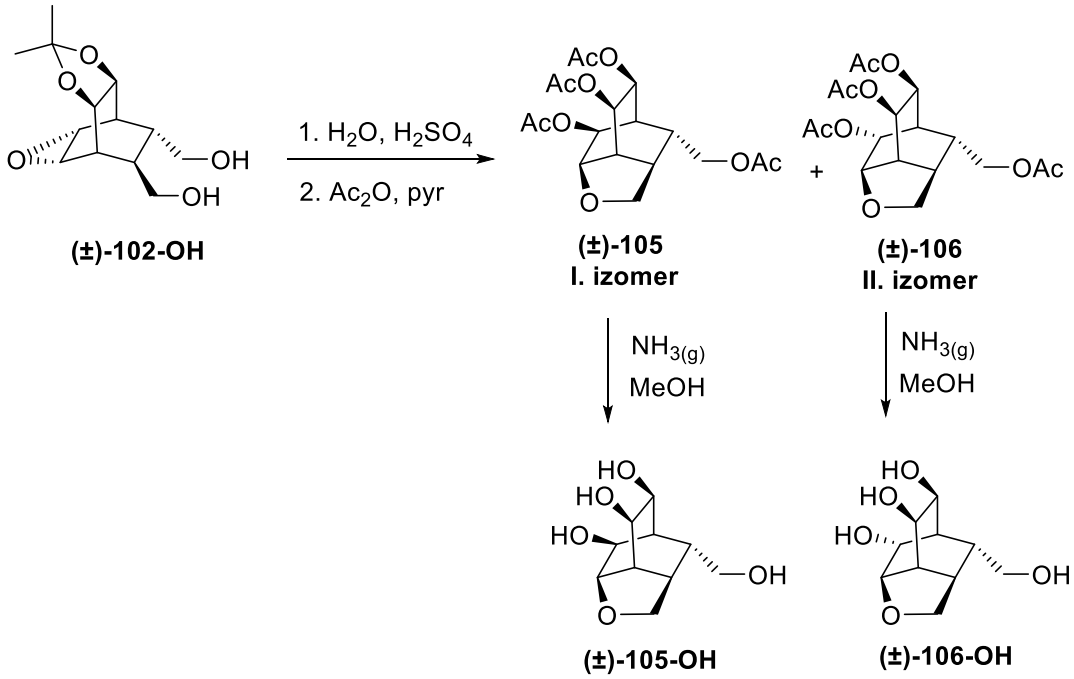
Şekil 4.16. Diketal diol **(±)-11E** bileşiğinin kinetik rezolüsyon çalışması

Ketal-diasetat **11A** DCM içerisinde m-CPBA ile 20 gün boyunca muamele edildiğinde çift bağın epoksitlendiği ve epoksi ketal diasetat **102** oluştuğu tespit edildi. İzolasyon ve purifikasyondan sonra bazik ortamda asetat gruplarının uzaklaştırılması ile maddenin Lipaz ile vinilasetat varlığında daha hızlı reaksiyon vermesi için asetat grupları uzaklaştırılarak epoksi diol **102-OH** elde edildi (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Epoksi diol (±)-**102-OH** sentezi

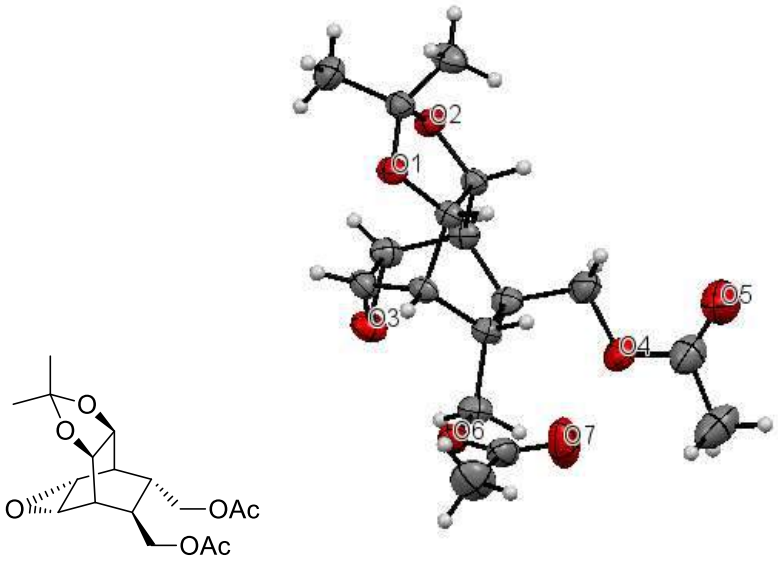
Epoksi ketal diasetat **(±)-102** bileşiğinin su içerisinde sülfürik asit ile açılıp, asetatlandırılması ile çeşitli ürünler elde edildi. Kolon kromotografisi yapılarak iki ürün olarak tetrasetat **(±)-105** ana ürün ve **(±)-106** yan ürün izole edildi. Tetraasetat ürünlerinin amonyak ile asetat ürünlerinin uzaklaştırılması ile tetrol **(±)-105** ve **(±)-106** bileşiklleri elde edildi (Şekil 4.18).



Şekil 4.18. Epoksi ketal diasetat (±)-**102**'nin açılması

Epoksi ketal diasetat **(±)-102** düşük ihtimallede olsa yapı hakındaki şüphelerin giderilmesi amacıyla molekülün X-ray analizinin alınması düşünüldü. **(±)-102** gerekli purifikasyon ve kristallendirme ile alınan ölçüm sonucu yapının konfigürasyonu ve stereokimyası da netlik kazandırıldı (Şekil 4.16). Böylelikle 1,3-Siklohekzadien ketal **1** bileşiği, dietil fumarat **3** katılması

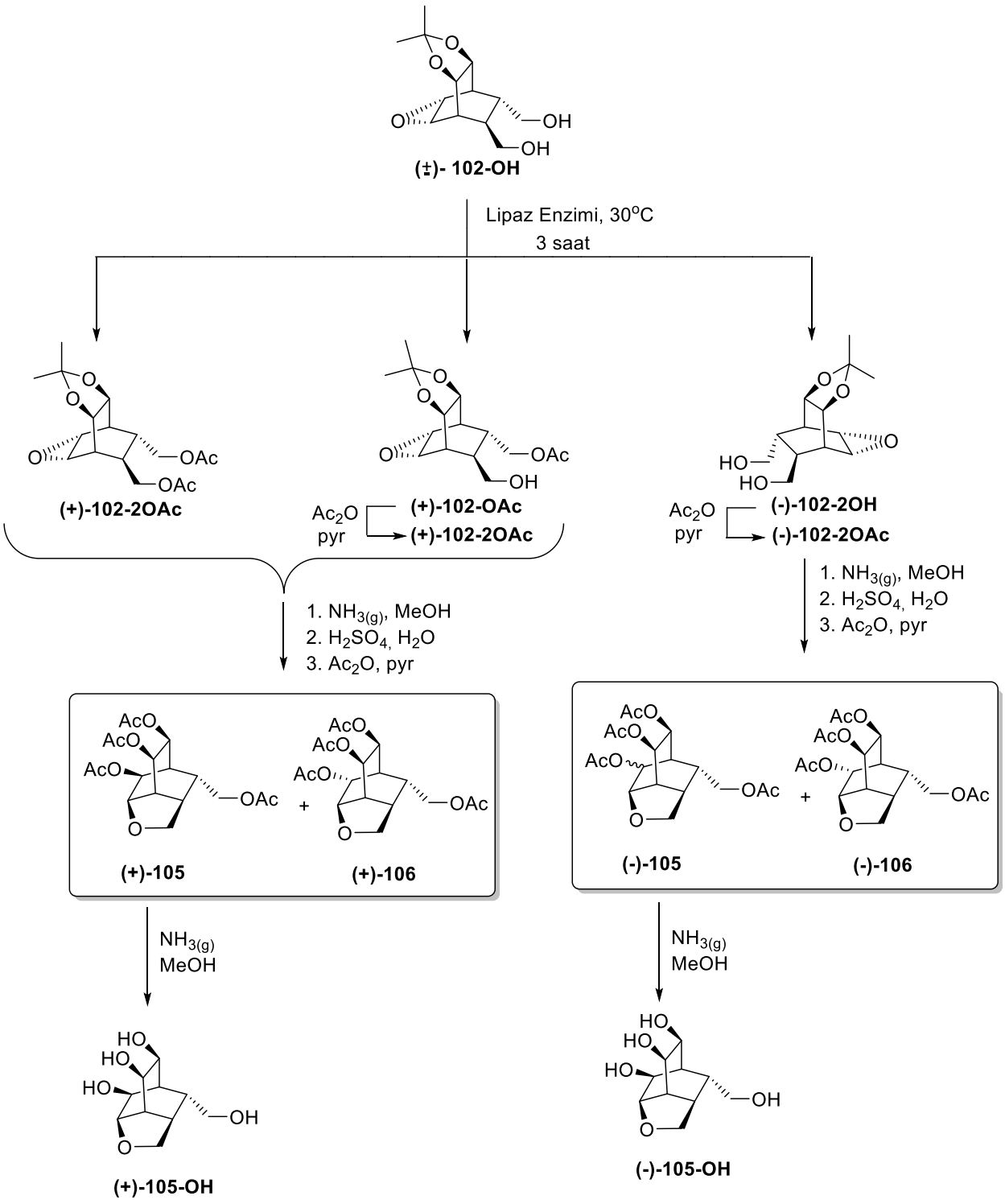
ile tek ürün olarak oluşan ketal dikarboksilat **11** bileşiğinin yapısı ve konfigürasyonu belirlendi (Şekil 4.19).



102

Şekil 4.19. Epoksi ketal diasetat **102** bileşiğinin ORTEP diyagramı

Rasemik Epoksi diol **(±)-102-OH** (1.6 g) vinil asetat içerisinde çözülerek üzerine Lipaz ilave edilip, çıkış maddesinin uygun dönüşümü (%55) oluncaya kadar (3 saat) 30^{o}C de çalkalayıcıda karıştırıldı. TLC ve NMR ile kontrol edilip, oluşan dönüşüm belirlendikten sonra bazik silikagel ile kolon kromotografi ile üç enantiyomer ürünü birbirinden sırasıyla epoksi diasetat **(+)-102-2OAc** (0.41 g, %19), epoksi-monoasetat yoğunlukta **(+)-102-OAc** (0.67 g, %36) ve epoksi diol **(-)-102-2OH** (0.42 g, %26) izole edildi. Kolonda ilk izole edilen epoksi diasetat **(+)-102-2OAc** HPLC'de yüksek enantiyomerik saflıkta olduğu ve optik çevirme açısının pozitif olduğu belirlendi. Epoksi-monoasetat **(+)-102-OAc**'nin kolon kromotografisine devam edilmektedir. Üçüncü olarak izole edilen **(-)-102-2OH** enantiyomeri çözünürlük probleminde kurtulmak için piridin varlığında asetikanhidrit ile asetatlanarak epoksi diasetat **(-)-102-2OAc** sentezlendi. HPLC analizi ile enantiyomerik oranı ve polarimetri optik çevirme açısının negatif yönde olduğu saptandı (Şekil 4.20).

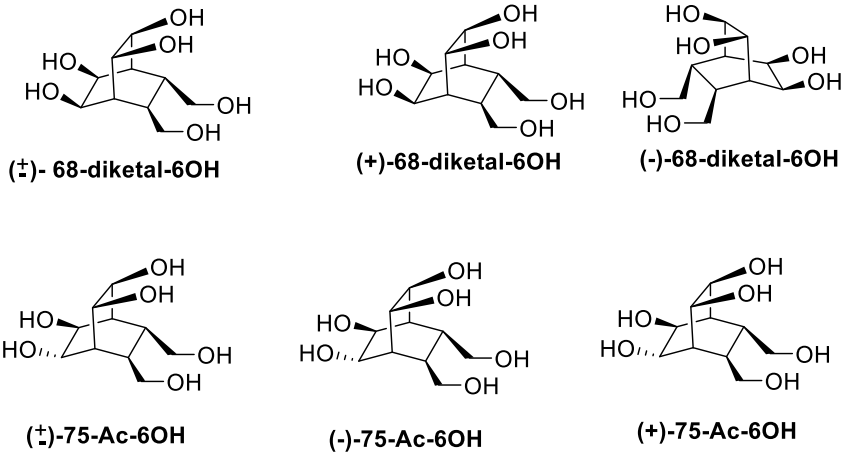


Şekil 4.20. Rasemik (±)-Epoksi diol **102-OH**'ün kinetik rezolusyonu

Epoksi diasetat **(+)-102-2OAc** (0.9 g) ve **(-)-102-2OAc** (1.1 g) ayrı ayrı epoksi halkasının açılması sağlanarak enantiyomer bisiklik pseudo şeker bileşiklerinin sentezlenmesi amacıyla epoksi diasetatlar önce amonyak ile hidroliz edilerek asetat gruplar uzaklaştırıldı. Ardından su içerisinde H_2SO_4 varlığında epoksi bağlarının açılması sağlanıldı. Oluşun tetrol grupları asetatlanarak elde edilen **(+)-105/(+)-106** ve **(-)-105/(-)-106** ayrı ayrı bazik silika gel kolon kromotografisi yapılarak pürifikasyon ve kromotografi çalışmaları izole edildi. Ana ürün olarak elde edilen **(+)-105** ve **(-)-105** miktar bakımından fazla olduğu için biyolojik aktivite çalışmaları için hidroliz edilerek **(+)-105-OH** ve **(-)-105-OH** başarılı şekilde elde edildi (Şekil 4.20).

4.4. Biyolojik Aktivite Çalışması Bulgu ve Sonuçları

4.4.1. Maleik Anhidrit Katılması Kısmı Biyolojik ve Antifungal Aktivite Sonuçları

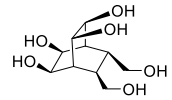
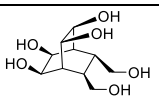
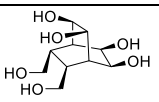
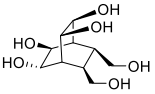
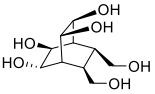
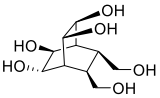


Şekil 4.21. Maleik Anhidrit Katılması Kısmı Sentezlenen Hegzol Bileşikleri

Pozitif bir kontrol olarak akarboz ve hedef moleküllerin **(±)- 68-diketal-6OH , (+)-68-diketal-6OH, (-)-68-diketal-6OH, (±)-75-Ac-6OH, (-)-75-Ac-6OH ve (+)-75-Ac-6OH** 'ın önleyici etkileri deneysel yöntemde tarif edilen deney kullanılarak α-amilaz ve α-, β glukozidaz inhibisyonu için değerlendirildi. Tüm bileşiklerin %50 inhibisyon sonuçları Tablo 3'te özetlenmiştir. Akarbozla kıyaslandığında α-glukozidaz enzimine karşı **(+)-68-diketal-6OH** ve **(-)-75-Ac-6OH** iyi inhibisyon göstermiştir. Tüm bileşikler az çok α-glukozidaz inhibisyon aktivitesi göstermesine karşı **(-)-68-diketal-6OH** herhangi bir inhibisyon göstermemiştir. α-Amilaz aktivitelerine bakıldığında **(-)-68-diketal-6OH** ve **(±)- 68-diketal-6OH'** ın α-glucosidaz değerinin aksine yüksek aktivite göstermiştir.

Fakat **(-)-75-Ac-6OH** inhibisyon aktivitesi testi yapılamamıştır. β-glukozidaz aktivitelerine bakıldığında ise **(-)-75-Ac-6OH** ve **(+)-68-diketal-6OH**'ın iyi aktivite göstermesine karşı **(+)-75-Ac-6OH** herhangi bir inhibisyon göstermemiştir.

Tablo 3. Sentezi gerçekleştirilen Maleik Anhidrit Katılması Kısmı Hegzol Bileşiklerinin α-Glukozidaz, α-Amilaz, β-Glukosidaz Enzimlerine Karşı İnhibisyonu

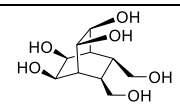
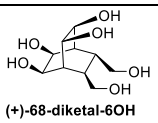
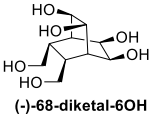
Bileşikler	α-Glukozidaz [a]IC_{50} (μM) ± SEM	α-Amilaz [a]IC_{50} (μM) ± SEM	β-Glukosidaz [a]IC_{50} (μM) ± SEM
 (±)- 68-diketal-6OH	4.62 ± 0.73	2.86 ± 0.25	7.21 ± 1.05
 (+)-68-diketal-6OH	1.88 ± 0.45	8.82 ± 0.51	3.39 ± 0.20
 (-)-68-diketal-6OH	NI	1.91 ± 0.06	NT
 (±)-75-Ac-6OH	3.25 ± 0.82	5.14 ± 0.75	6.78 ± 1.12
 (-)-75-Ac-6OH	1.49 ± 0.36	NT	3.56 ± 0.53
 (+)-75-Ac-6OH	5.16 ± 0.67	6.10 ± 0.82	NI

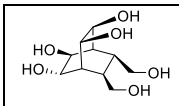
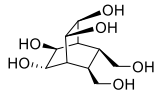
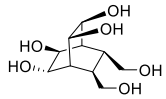
AKARBOZ	1.22 ± 0.04	1.66 ± 0.10	2.18 ± 0.31

[a]IC50 değeri α-amilaz and α-, β glucosidase enzimlerinin 50% olarak etki ettiği etkili konsantrasyonu olarak belirlenmiştir.
SEM : Standart hata ortalaması.
NI: İnhibisyon gözlenmemiştir.
NT: Test edilmemiştir.

Sentezlenen siklohegzitol bileşiklerinin antigungal aktivileri ağ benek hastalığına neden olan *pyrenopha teres f.maculata* fungusuna karşı deneysel kısımda belirtilen şartlarda test edilmiştir. Bileşiklerin 7 günün sonunda fungusa karşı büyüme çapları ölçülerek % misel büyüme inhibisyon sonuçları Tablo 4.'de verilmiştir. Tabloya göre bütün bileşiklerin antifungal aktivite gösterdiği söylenebilmektedir.

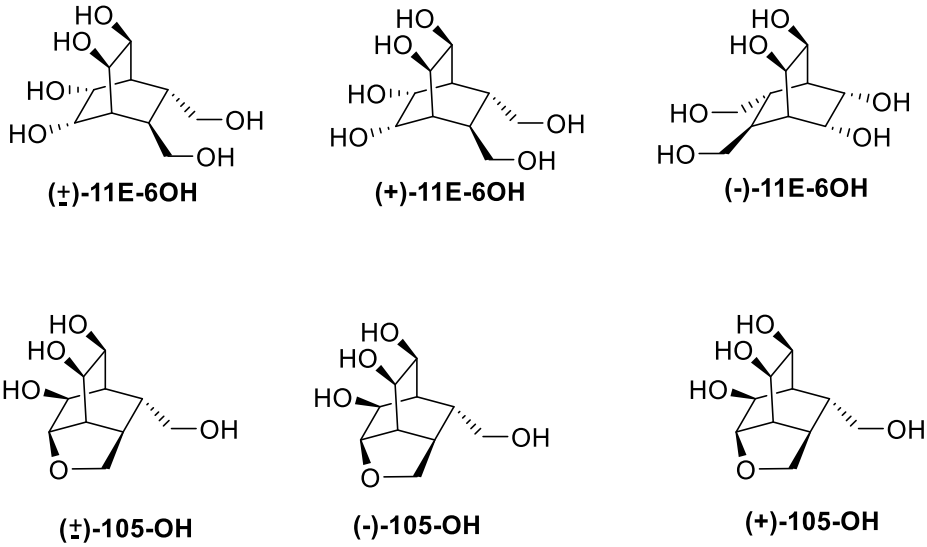
Tablo 4. Sentezi gerçekleştirilen Maleik Anhidrit Katılması Kısmı Hegzol Bileşiklerinin in vitro antifungal % aktivite değerleri.

Bileşikler	*Pyrenophora teres f.maculata* Misel büyüme % inhibisyonu (± SEM)
 (±)- 68-diketal-6OH	35.22 ± 0.95
 (+)-68-diketal-6OH	26.17 ± 0.12
 (-)-68-diketal-6OH	29 ± 0.63

 (±)-75-Ac-6OH	45.17 ± 0.35
 (-)-75-Ac-6OH	32.36 ± 0.30
 (+)-75-Ac-6OH	38.19 ± 0.05

SEM : Standart hata ortalaması

4.4.2. Dietil Fumarat Katılması Kısmı Biyolojik ve Antifungal Aktivite Sonuçları

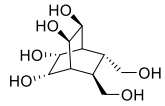
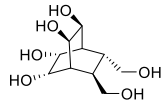
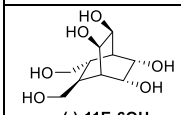
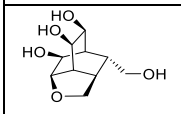
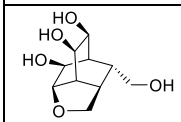


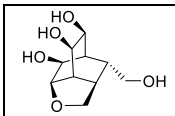
Şekil 4.22. Dietil Fumarat Katılması Kısmı Sentezlenen Hegzol Bileşikleri

Maleik anhidrit katılmasın da olduğu gibi akarboz pozitif kontrolünde **(±)-11E-6OH**, **(+)-11E-6OH**, **(-)-11E-6OH**, **(±)-105-OH**, **(-)-105-OH** ve **(+)-105-OH** hedef moleküllerinin deneysel

yöntemde tarif edilen deney kullanılarak α-amilaz ve α-, β glukozidaz inhibisyonu için değerlendirildi. Tüm bileşiklerin %50 inhibisyon sonuçları Tablo 5'te özetlenmiştir. **(-)-11E-6OH** ve **(-)-105-OH**'ın α-glukozidaz inhibisyon değerleri diğer bileşiklerle kıyaslandığında yüksek aktivite göstermiştir. **(±)-105-OH**'ın haricindeki tüm hedef moleküller az yada çok α-glukozidaz inhibisyon aktivitesi göstermiştir. α-Amilaz aktivitelerine bakıldığında **(±)-11E-6OH** ve **(+)-11E-6OH** iyi aktivite göstermesine karşı **(±)-105-OH** herhangi bir aktivite göstermemiştir. β-glukozidaz inhibisyonu için **(-)-11E-6OH** α-glukozidaz da olduğu gibi diğer bileşiklerden yüksek aktivite göstermiştir. Fakat **(+)-11E-6OH** diğer enzimlerdeki aktivitesinin aksine herhangi bir inhibe edici özellik göstermemiştir.

Tablo 5. Sentezi Gerçekleştirilen Dietil Fumarat Katılması Kısmı Hegzol Bileşiklerinin α-Glukozidaz, α-Amilaz, β-Glukosidaz Enzimlerine Karşı İnhibisyonu

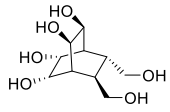
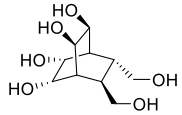
Bileşikler	α-Glukozidaz [a]IC_{50} (μM) ± SEM	α-Amilaz [a]IC_{50} (μM) ± SEM	β-Glukosidaz [a]IC_{50} (μM) ± SEM
 **(±)-11E-6OH**	3.41 ± 0.15	2.98 ± 0.11	10.14 ± 0.53
 **(+)-11E-6OH**	9.87 ± 0.22	2.38 ± 0.36	NI
 **(-)-11E-6OH**	2.55 ± 0.83	NT	3.7 ± 0.31
 **(±)-105-OH**	NI	NI	5.23 ± 0.70
 **(-)-105-OH**	2.25 ± 1.16	5.24 ± 013	7.75 ± 0.86

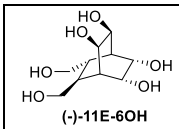
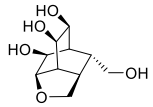
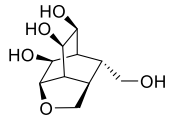
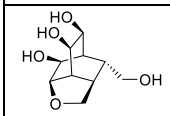
 (+)-105-OH	4.28 ± 0.75	NT	NI
AKARBOZ	1.22 ± 0.04	1.66 ± 0.10	2.18 ± 0.31

[a]IC_{50} değeri α-amilaz and α-, β glucosidase enzimlerinin 50% olarak etki ettiği etkili konsantrasyonu olarak belirlenmiştir.
SEM : Standart hata ortalaması.
NI: İnhibisyon gözlenmemiştir.
NT: Test edilmemiştir.

Sentezlenen siklohegzitol bileşiklerinin *pyrenopha teres f.maculata* fungusuna karşı deneysel verileri Tablo 6'da verilmiştir. Maleik anhidrid katılmasının aksine, fumarat katılması epoksit açılmasında elde edilen bileşiklerin çok düşük aktivite gösterdiği görülmüştür. Bütün bileşikler az çok büyüme aktivitesi gösterirken sadece **(±)-105-OH**, **(-)-105-OH** ve **(+)-105-OH** fungusa karşı herhangi bir aktivite göstermemiştir.

Tablo 6. Sentezi Gerçekleştirilen Dietil Fumarat Katılması Kısmı Hegzol Bileşiklerinin in vitro antifungal % aktivite değerleri.

Bileşikler	*Pyrenophora teres f.maculata* Misel büyüme % inhibisyonu (± SEM)
 (±)-11E-6OH	12.01 ± 0.27
 (+)-11E-6OH	10.08 ± 0.09

 (-)-11E-6OH	8.15 ± 0.65
 (±)-105-OH	0.00
 (-)-105-OH	0.00
 (+)-105-OH	0.00

SEM : Standart hata ortalaması.

REFERANSLAR

Balcı M., Sütbeyaz Y., Seçen H., Conduritol and Related Compounds, Tetrahedron, 46, 3715-3742, (1990).

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

Baran A., Bekarlar M., Aydın G., Nebioğlu M., Şahin E., Balcı M., Synthesis of Bishomoinositol and Entry for Construction of a Substitued 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 cabonate, Tetrahedron, 59, 3643-3648, (2003).

Baran, A., Çambul S., Nebioğlu, M., Balcı, M., Design, synthesis, and biological activities of some baranched carbasugars: Construction of a substituted 6-oxabicyclo[3.2.1]nonane skeleton, J. Org. Chem., 77, 5086-5097, (2012).

Baran, A., Balcı, M., Stereoselective synthesis of bishomo-inositols as glycosidase inhibitors, J. Org. Chem., 74, 88-95, (2009).

Baran, A., Günel, A., Balci, M. 2008. *J. Org. Chem*. 73, 4370-4375.

Berridge, M., Irvine, R. F. 1984. *Nature*, 312, 315-321.

Berridge, M. 1993. *J. Nature*, 361, 315-325.

Berridge, M. J., Irvine, R. F. 1984. *Nature*, 312, 315-321.

Berridge, M. J. 1993. *Nature*, 361, 315-325.

Beyer H., Walter H., Handbook of Organic Chemistry, Prentice Hall, 1sted., London, 893-894, (1996).

Billington, D. C., Peron-Sierra, F., Beaubras, S., Duhault, J., Espinal, J., Challal, S. 1994. *Bioorg. Med. Chem. Lett*., 4, 2307.

Billington, D.C., Perron-Sierra, F., Picard, I., Beaubras, S., Duhault, J., Espinal, J., Challal, S.,Conduritols and analogues as insulin modulators, Carbohydrate Mimics, 433-441, 1998.

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).

Brooks HB, Geeganage S, Kahl SD, et al. Basics of Enzymatic Assays for HTS. 2012 May 1 [Updated 2012 Oct 1]. In: Sittampalam GS, Coussens NP, Nelson H, et al., editors. Assay Guidance Manual [Internet]. Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004-.Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92007**.**

Buser, S., Vasella, A., 2006. *Helv. Chim. Acta*, 89, 614-620.

Chapleur, Y., Chapter 22. Conduritols and Analogues as Insulin Modulators, Carbohydrate Mimics, 431-441, (2005).

Corey, E. J., Cheng, Xue-Min. 1991. *The logic of chemical Synthesis*, Wiley-Inter-science: New York.

Ganem, B. 1996. *Acc. Chem. Res*., 29, 340-347.

Guo, Z.-X., Haines, A.H., Peyke, S.M., Peyke, S.G., Taylor, R.J.K., The Reaction of Dilithium Tetrachlorocuprate and Dilithium Tetrabromonickelate with Unsaturated Epoxides: The Preparation of Novel Analogues of the Antiviral Agent, Bromoconduritol, Synlett**,** 607-608, (1993).

Gloster, T., Davies, G. *J 2010. Org. Biomol. Chem*., 8, 305-320.

Gloster, T. M., Meloncelli, P., Stick, R. V., Zechel, D., Vasella, A., Davies, G. J. 2007. *J. Am. Chem. Soc.*, *129*, 2345.

Grover, R.K., Moore, J.D. Toxicometric studies of fungicides against brown rot organisms Sclerotinia fructicola and S. laxa. Phytopathology, 1962, 52: 876- 880

Hollonder P., Pi-Sunyer X., Coniff, R. F. 1997. Diabetes Care, 20, 248-253.

Höfs, R., Schoppe, S., Thiericke, R., Zeeck, A., Biosynthesis of Gabosines A, B, and C, Carba Sugars from *Streptomyces cellulosae,* Eur. J. Org. Chem., 1883-1887, (2000).

Hipps, P. P., Sehgal, R. K., Holland, W. H., Sherman, W. R. 1973. *Biochemistry*, 12, 4705-4712.

Iwasa, T., Kameda, Y., Asai, M., Horii, S., Mizano, K., *J. Antibiot*., 1971, 24, 119.

Irvine, R. F., Schell, M. 2001. *J. Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2, 327-338.

Irvine, R. F., Schell, M. 2001. J. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2, 327-338.

Kelly, J., Sawkar, A. R., Beutler, E., Wong, C. H., Balch, W. E. 2004. “Chemical chaperones and their effect upon the cellular activity of –glucosidase”, WO037373.

Kim, Y. M., Wang, M. H., Rhee, H. I. 2004. *Carbohydr. Res*., 339, 715-717.

Kishali, N. H., Doğan, D., Şahin, E., Gunel, A., Kara, Y., Balci, M. 2011. Tetrahedron, 67, 1193-1200.

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

Kuriyama, C., Kamiyama, O., Ikeda, K., Sanae, F., Kato, A., Adachi, I., Imahori, T., Takahata, H., Okamoto, T., Asano, N. 2008. *Biorg. Med. Chem*., 16, 7330-7336.

Mahapatra, T., Nanda, S. 2010. *Tetrahedron: Asym*., 21, 2199-2205.

Miller, S. A., Chamberlin, A. R. 1990. *Journal of the American Chemical Society*, 112, 8100.

Montefiori, D. C., Robinson, W. E., Jr., Mitchell, W. M. 1988. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85, 9248.

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 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 rneso- (1,3,5/2,4)-Cyclohexanepen, J. Org. Chem., 34, 1382,.(1969).

McCasland, G. E., Furuta, S., Durham, L. 1966. J. *J. Org. Chem.*, 31, 1516.

Mc Casland, G. E., Furata, S., Durham, L, S. 1966. *J. Org. Chem*., 31, 1516.

Mehta, G., Reddy, D.S., Ramesh, S.S., Tatu, U., Polycyclitols: Stereoselective synthesis of decalin and diquinane based polyols as potential glycomimics, Tetrahedron Lett., 40, 9141-9144, (1999).

Mehta, G., Sen, S., Ramesh, S. S. 2007. *Eur. J. Org. Chem*., 423-436.

Michell, R. H., 2008. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*., 9, 151-161. "*Inositol Phosphates and Derivatives: Synthesis, Biochemistry and Therapeutic Potential.* Reitz, A. B. Ed. 1991. *American Chemical Society*: Washington, DC.

Mugrage, B. 2006. "A method for the treatment of Pompe disease using 1-deoxynojirimycin and derivatives", WO2006125141.

Mahuran, D., Tropak, M. B., Goddard-Borger, E. D., Withers, S. G. 2013. "Beta-glucocerebrosidase chaperones" WO2013075227 (2013). ol Genet Metab 2007; 90(1): 49-57.

Pınglı L., Vandewalle M., Enantioselective Synthesis of Pseudosugars of the Allo-, Gulo-, Manno- and Talo- Series, Sytnlett, 228-230, (1994).

Posternak T., The Cyclitols, Hermann, Paris, 103,(1965).

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

Sawkar A.R., Cheng W.C., Beutler E., Wong C.H., Balch W.E., Kelly J. W. 2002. "Chemical chaperones increase the cellular activity of N370S beta -glucosidase: A therapeutic strategy for Gaucher disease", Proc Natl Acad Sci USA, 99 (24), 15428-33.

Suami, T., Ogawa, S. 1990. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 48, 21.

Suami, T. 1990. *Top. Curr. Chem*., 154, 257.

Suami, T., Ogawa, S. 1990. *Adv. Carbohydr. Chem*. *Biochem*., 48, 21. Suami, T. 1990, *Top Curr. Chem*. 154, 257 and references cited therein.

Shing, T. K., Tai, V. W. -F*. 1995. J. Org. Chem*., 60, 5332.

Suami, T., Ogawa, S. 1990. *Adv*. *Carbohydr. Chem*. *Biochem*., 48, 22. Suami, T. 1990. *Top Curr. Chem.*, 154, 257; and references cited therein.

Standl, E., Schnell, O. 2012. "Diabetes & vascular disease research: official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease, 9, 163.

Stork, G.; Kahn, M. 1985. *J. Am. Chem. Soc*., 107, 500. Stork, G., Sofia, M.J. 1986. *J. Am. Chem. Soc*., 108, 6826.

Okumiya T., Kroos M. A., Vliet L.V., Takeuchi H., Van der Ploeg A.T., Reuser A. J. 2007. "Chemical chaperones improve transport and enhance stability of mutant alpha-glucosidases in glycogen storage disease type II", 90, 49-57.

Ogawa, S., Hirai, K. Odagiri, T., Matsunaga, N., Yamajaki, T., Nakajima, A*. 1988. Eur. J. Org. Chem.* 10990-1109.

Ogawa, S., Ara, M., Kondoh, T., Saitoh, M., Masuda, R., Tokokuni, T., Sumi, T. 1980. *Bull. Chem. Soc*. *Jpn*., 53, 1121.

Wong, C.-H., Provencher, L., Porco, J. A., Jung, S.-H., Wang, Y.-F., Chen, L., Wang, R., Steensma, D. H. 1995. *The Journal of Organic Chemistry*, 60, 1492.

Tanyeli, C., Karadağ, T., Akhmedov, İ. M. 2004. *Tetrahedron Asym*., 15, 307-310.

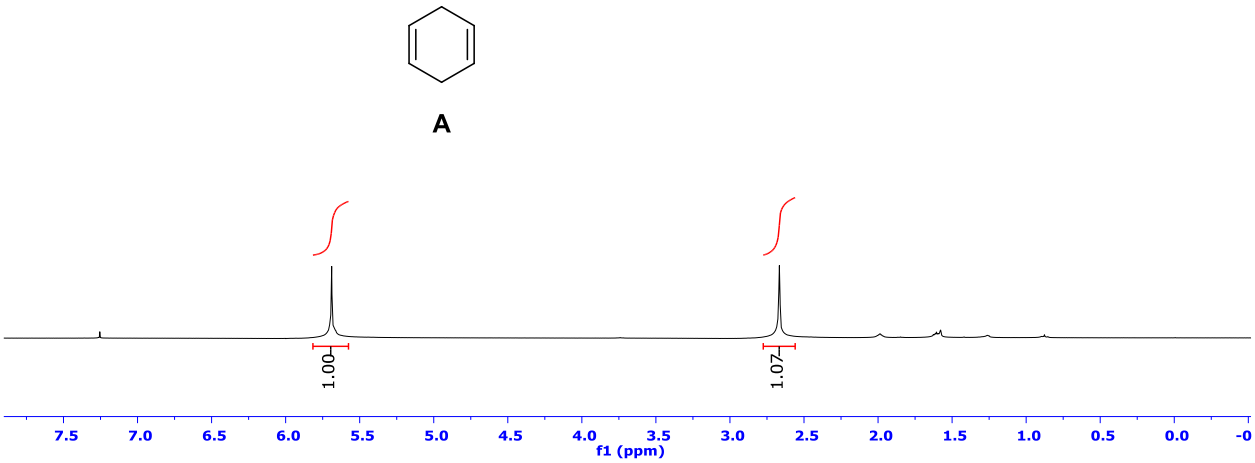
Takahashi, T., Kotsubo, H., Iyobe, A., Namiki, T., Koizumi, T. 1990. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 3065.

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

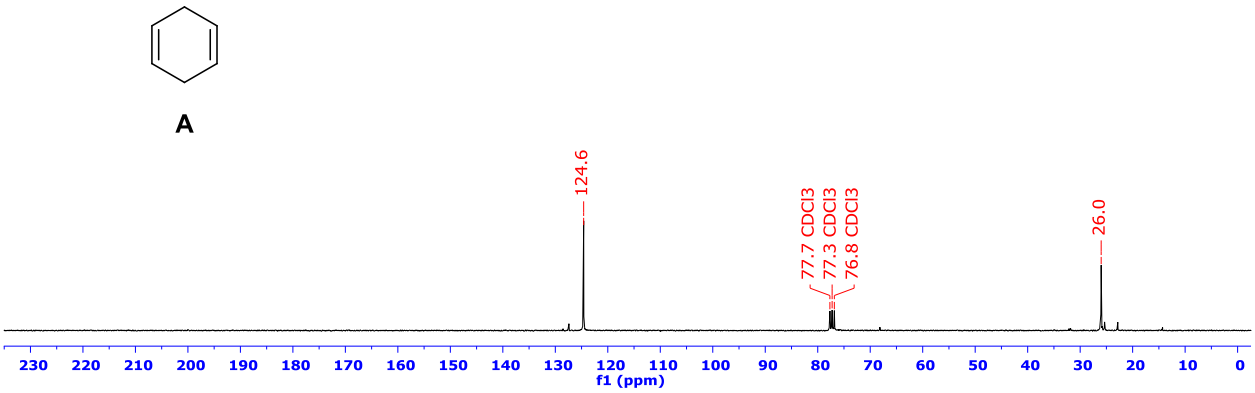
Tridib, M., Nanda, S. 2010. *Tetrahedron: Asym*., 21, 2199-2205.

EK-1. MALEİK ANHİDRİT KISMI

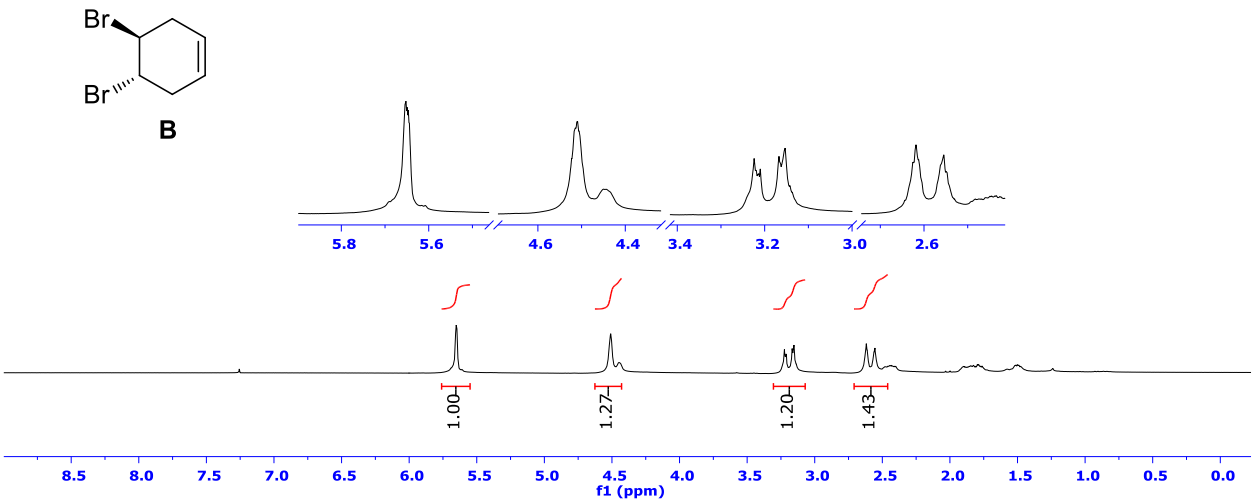
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



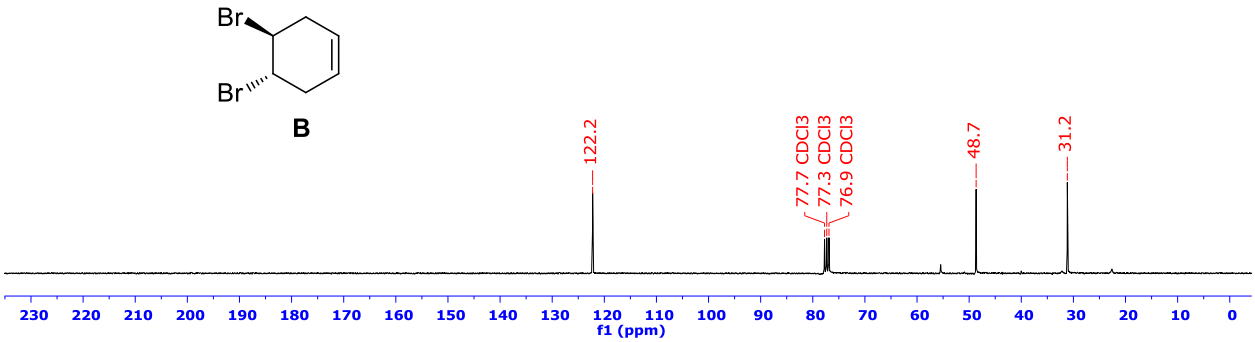
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



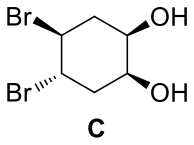
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



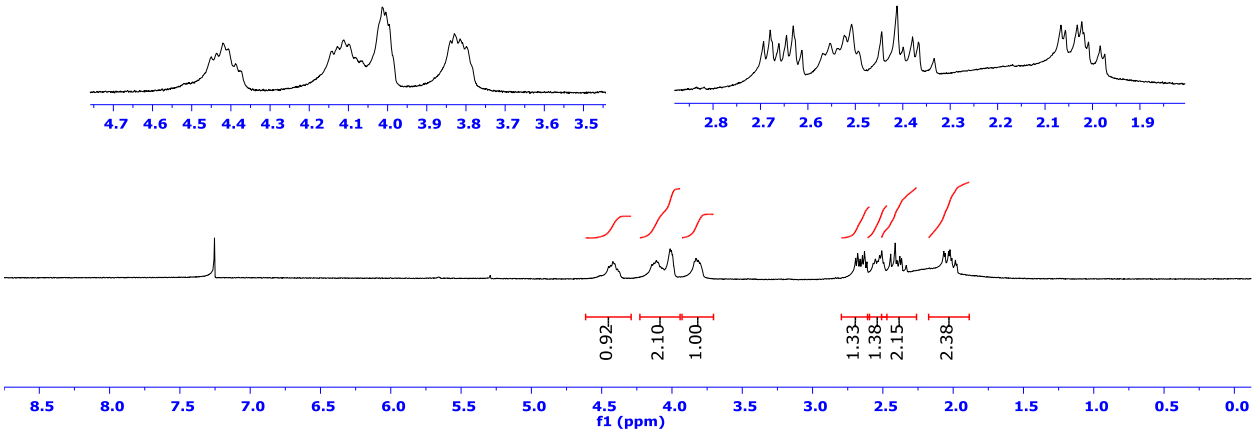
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



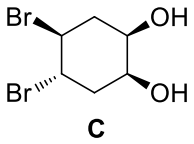
^{1}H-NMR in $CDCl_3/CD_3OD$: 5/1



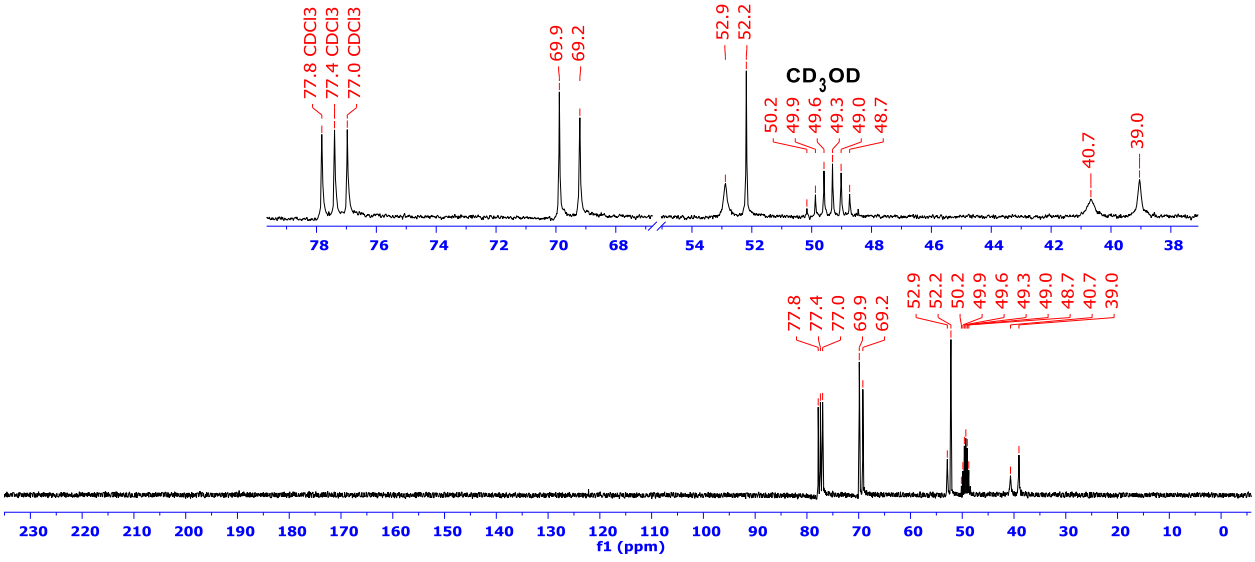
C



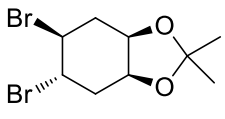
^{13}C-NMR in $CDCl_3/CD_3OD$: 5/1



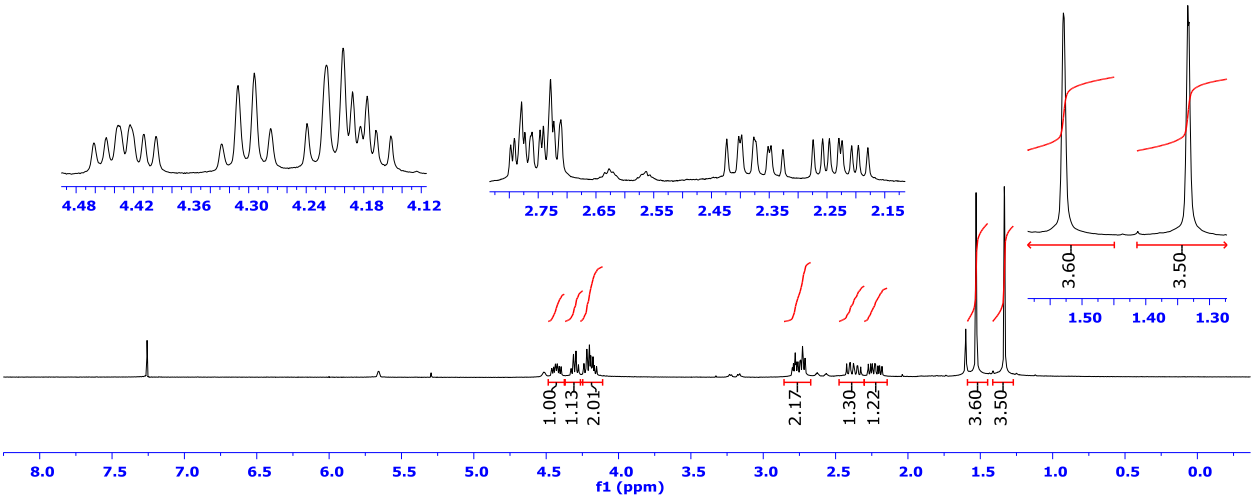
C



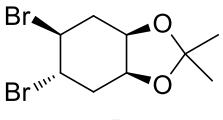
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



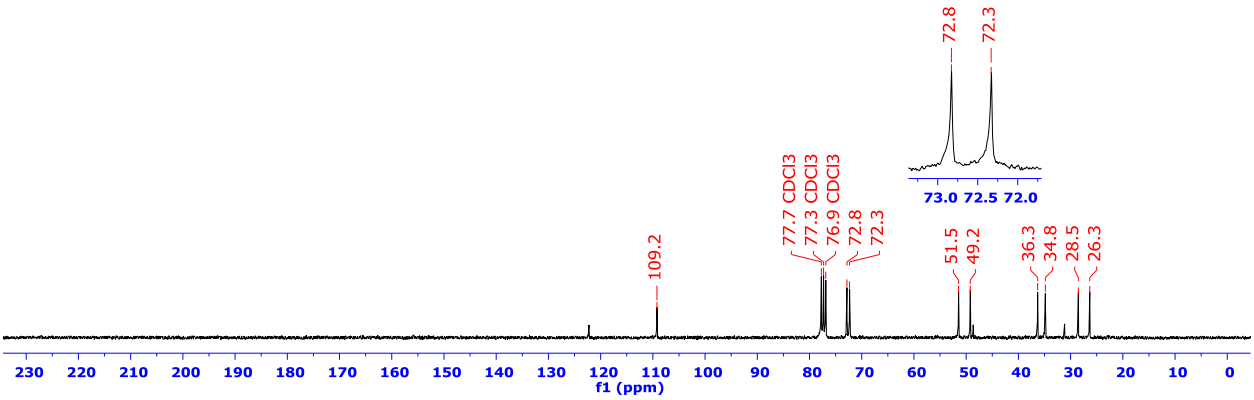
D



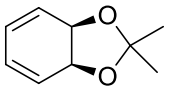
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



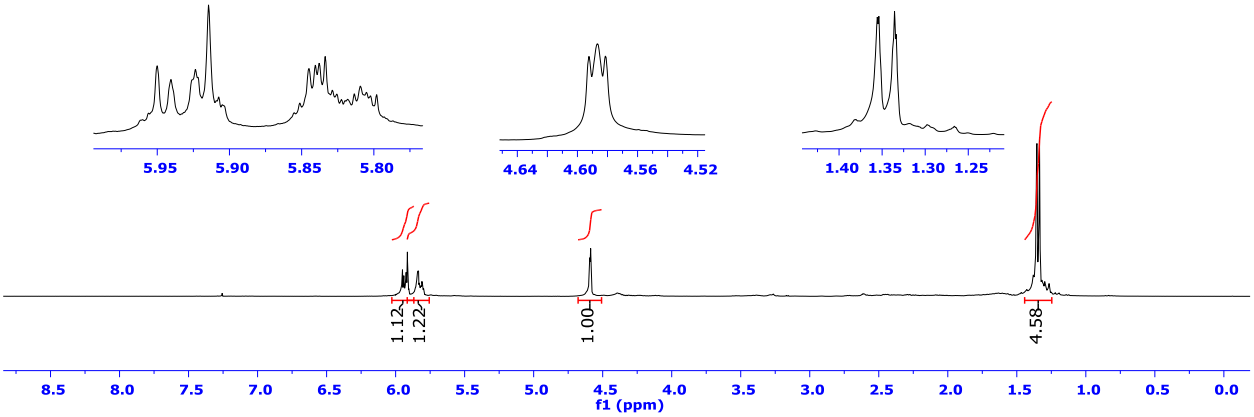
D



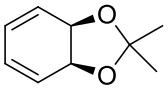
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



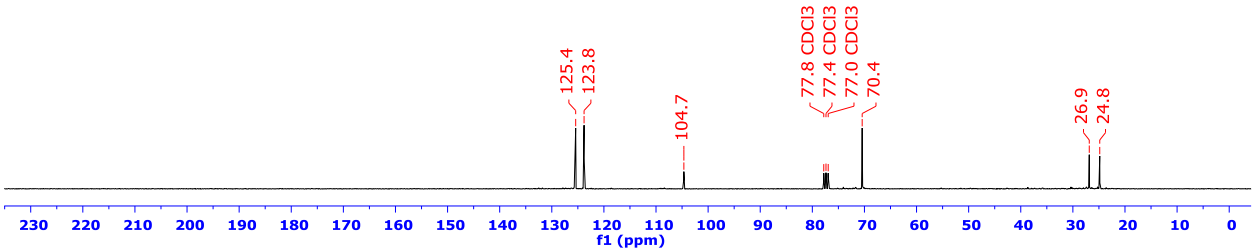
1



^{13}C-NMR in $CDCl_3$

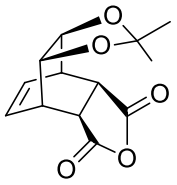


1

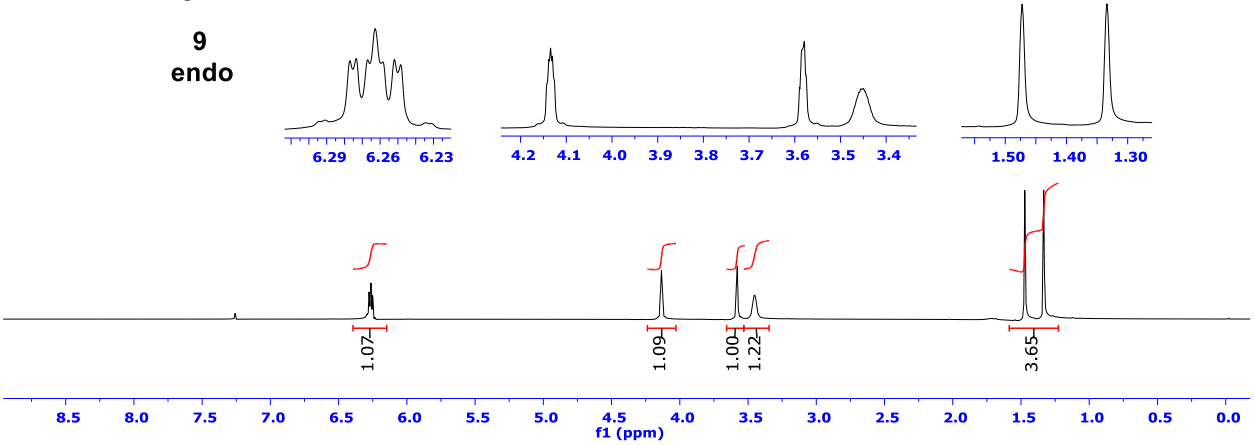


ENDO KATILMA KISMI

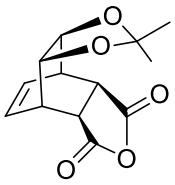
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



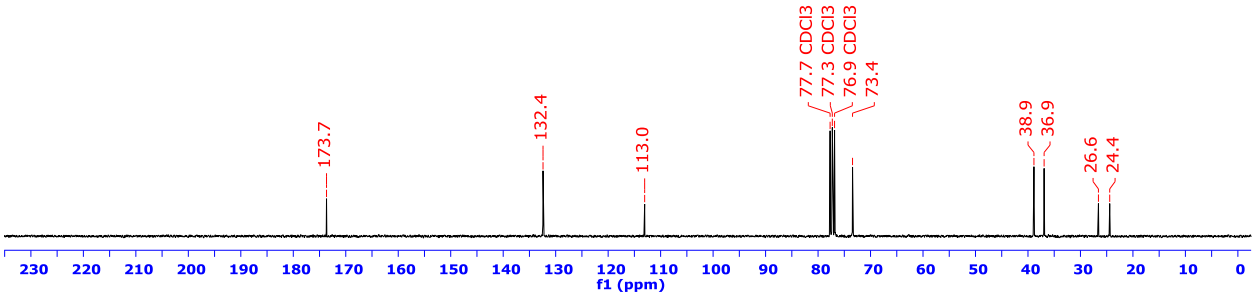
9
endo



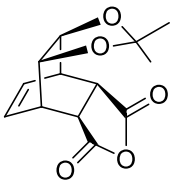
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



9
endo



DEPT

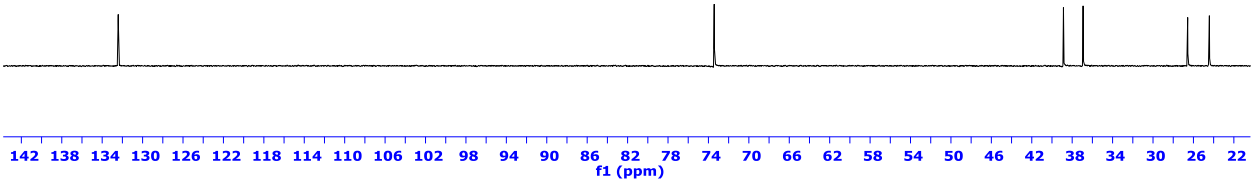


9
endo

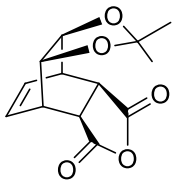
CH_3 and CH up
CH_2 down

CH only

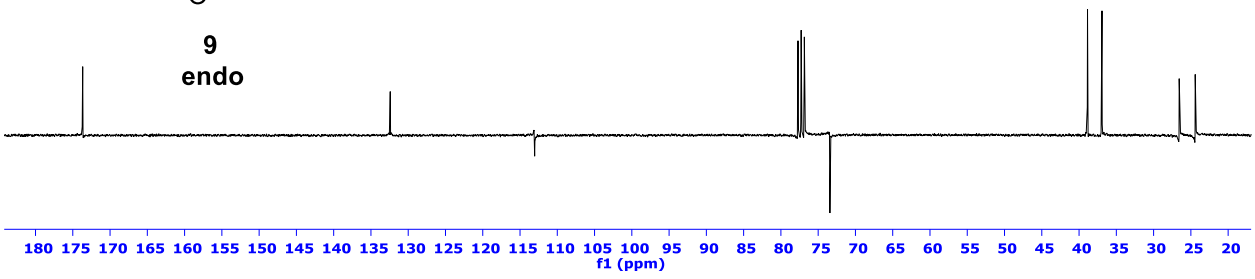
All protonated carbons



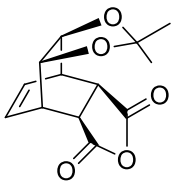
APT



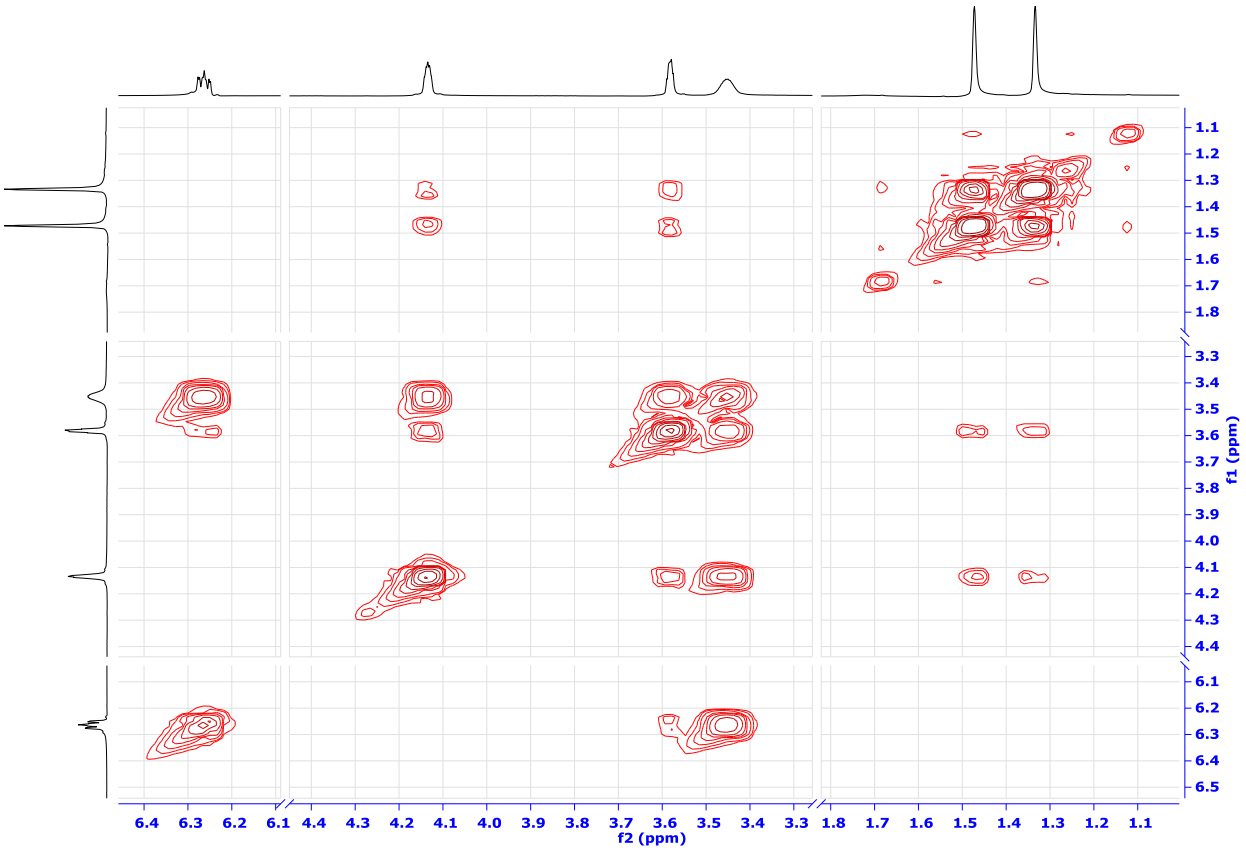
9
endo



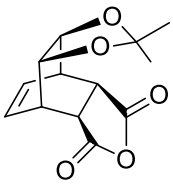
COSY



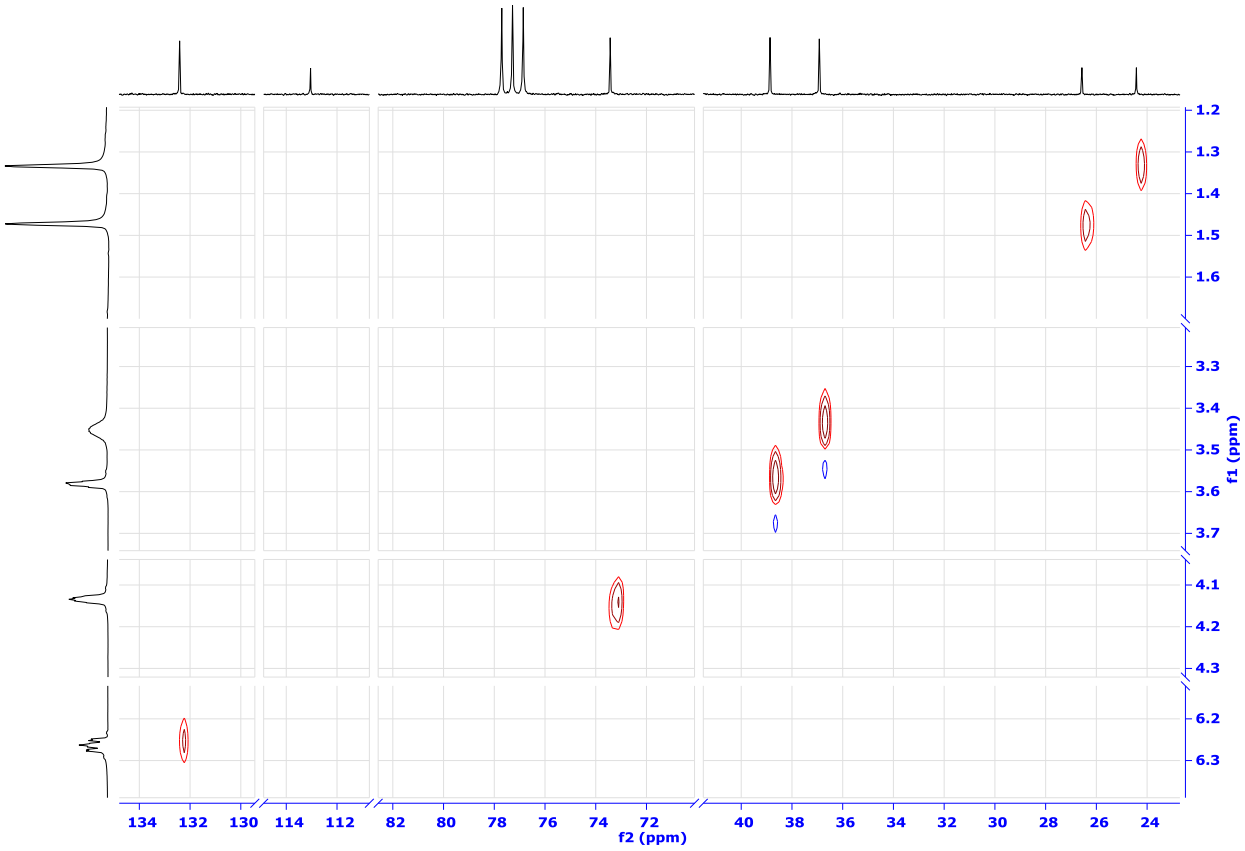
9
endo



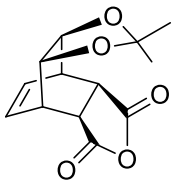
HETCOR



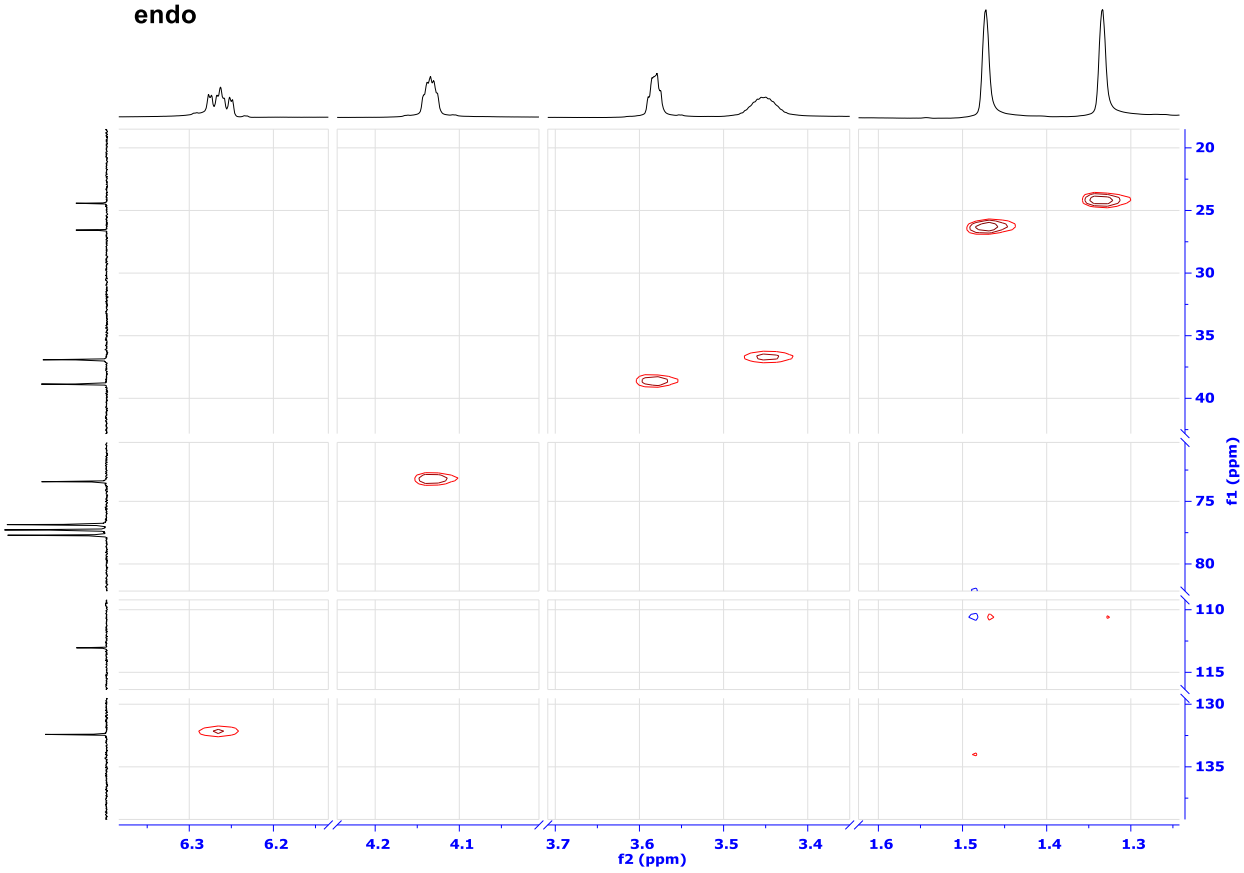
9
endo



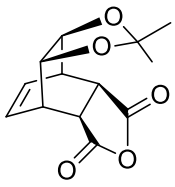
HMQC



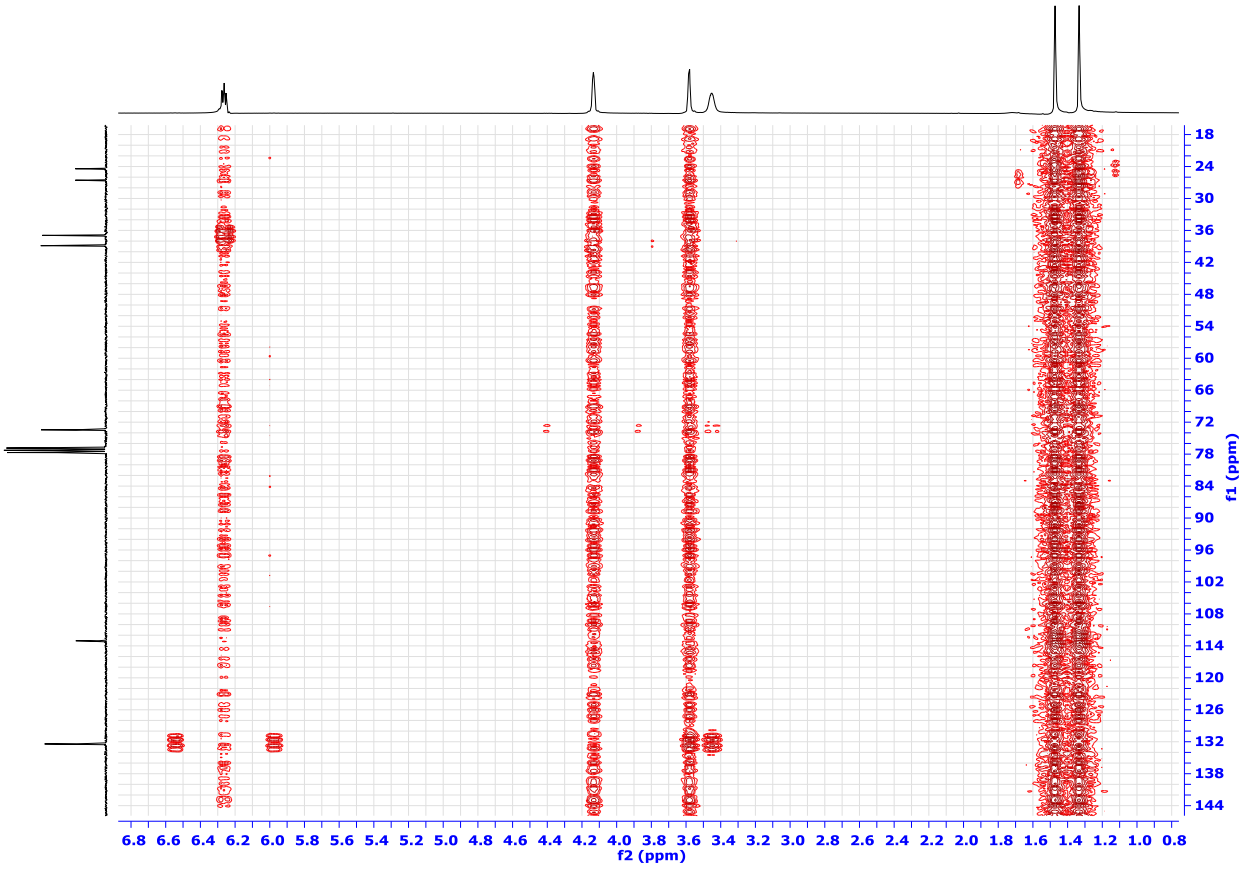
9
endo


20
25
30
35
40
75
80
110
115
130
135
f1 (ppm)
6.3
6.2
4.2
4.1
3.7
3.6
3.5
3.4
1.6
1.5
1.4
1.3
f2 (ppm)

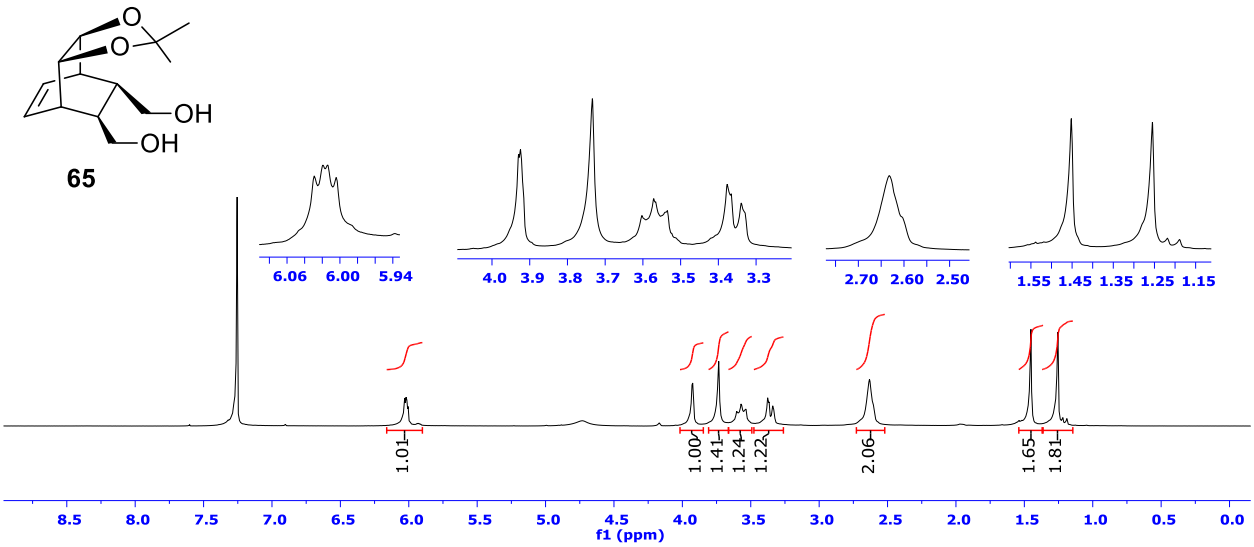
HMBC



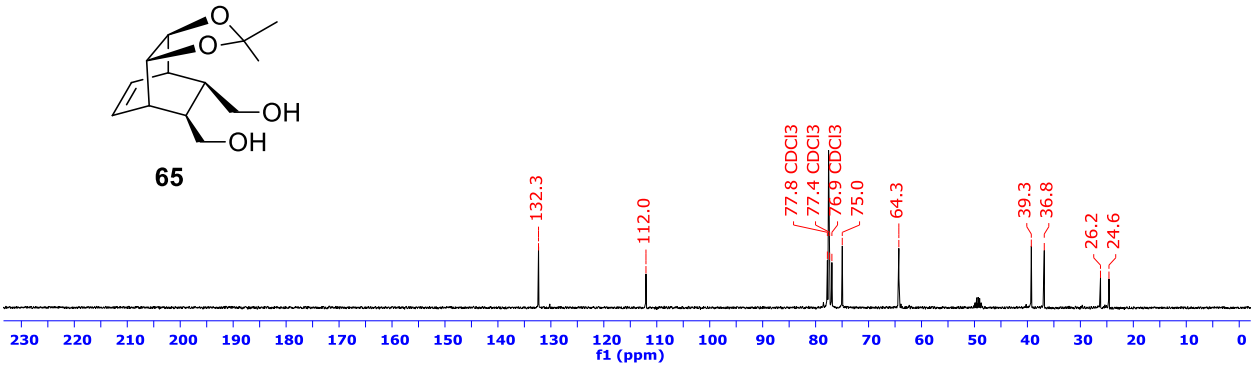
9
endo



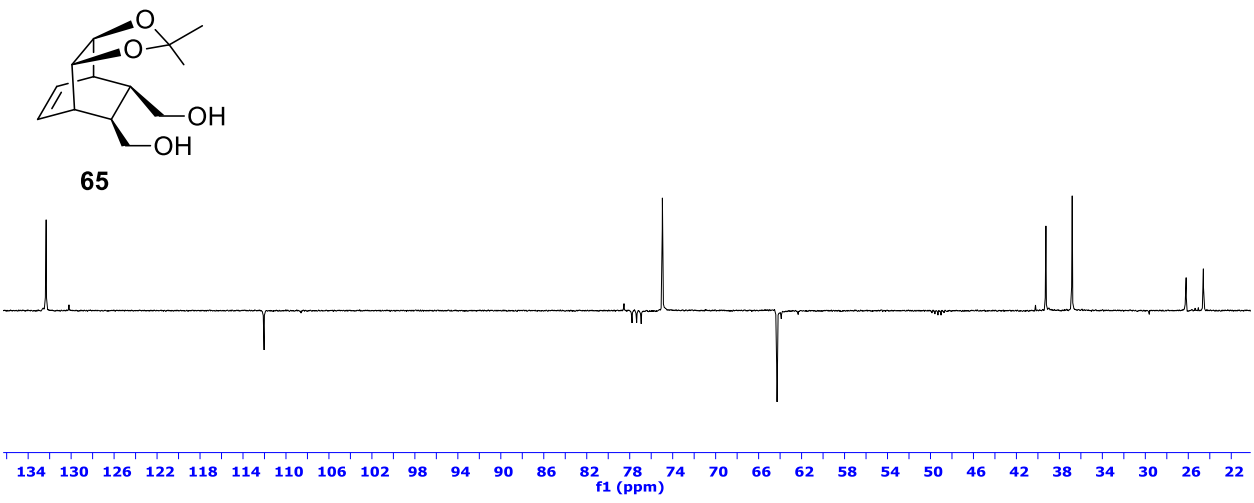
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



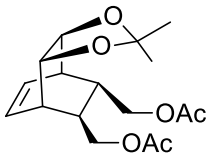
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



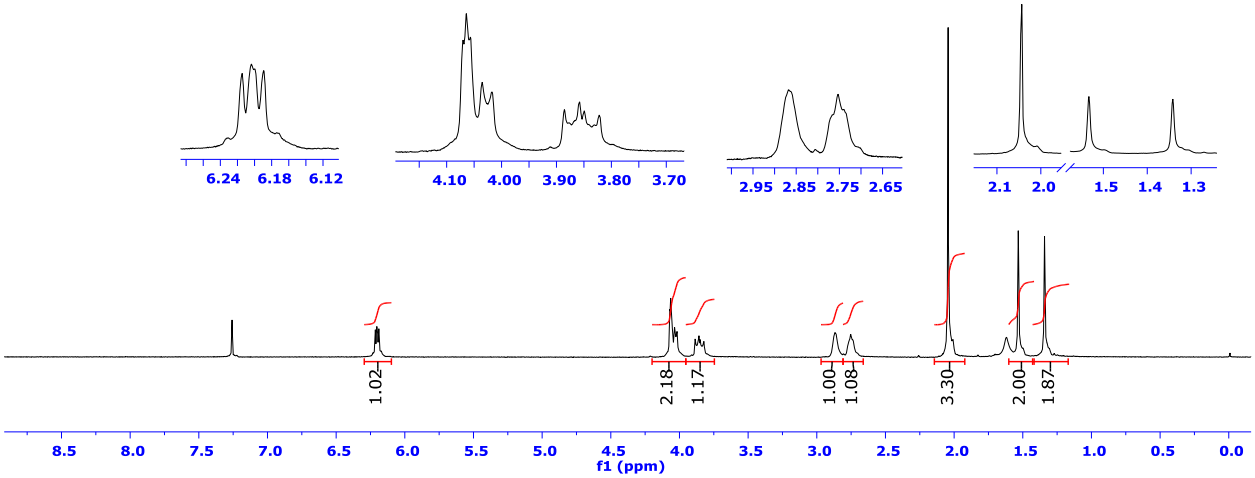
APT



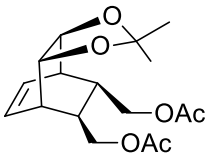
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



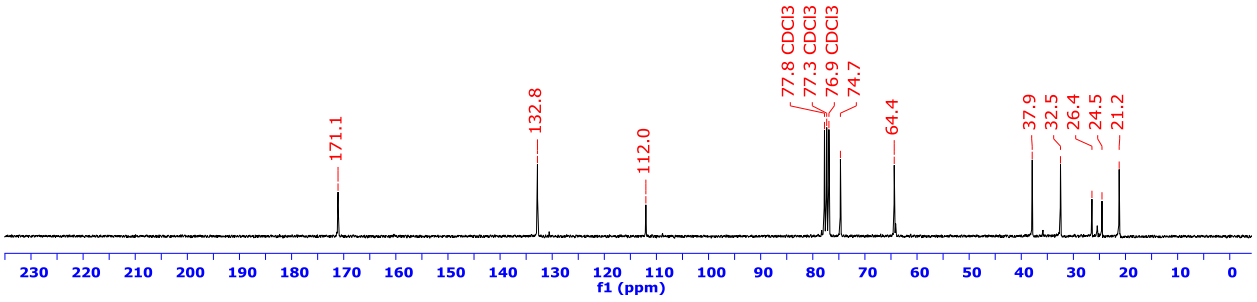
65A



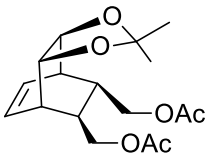
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



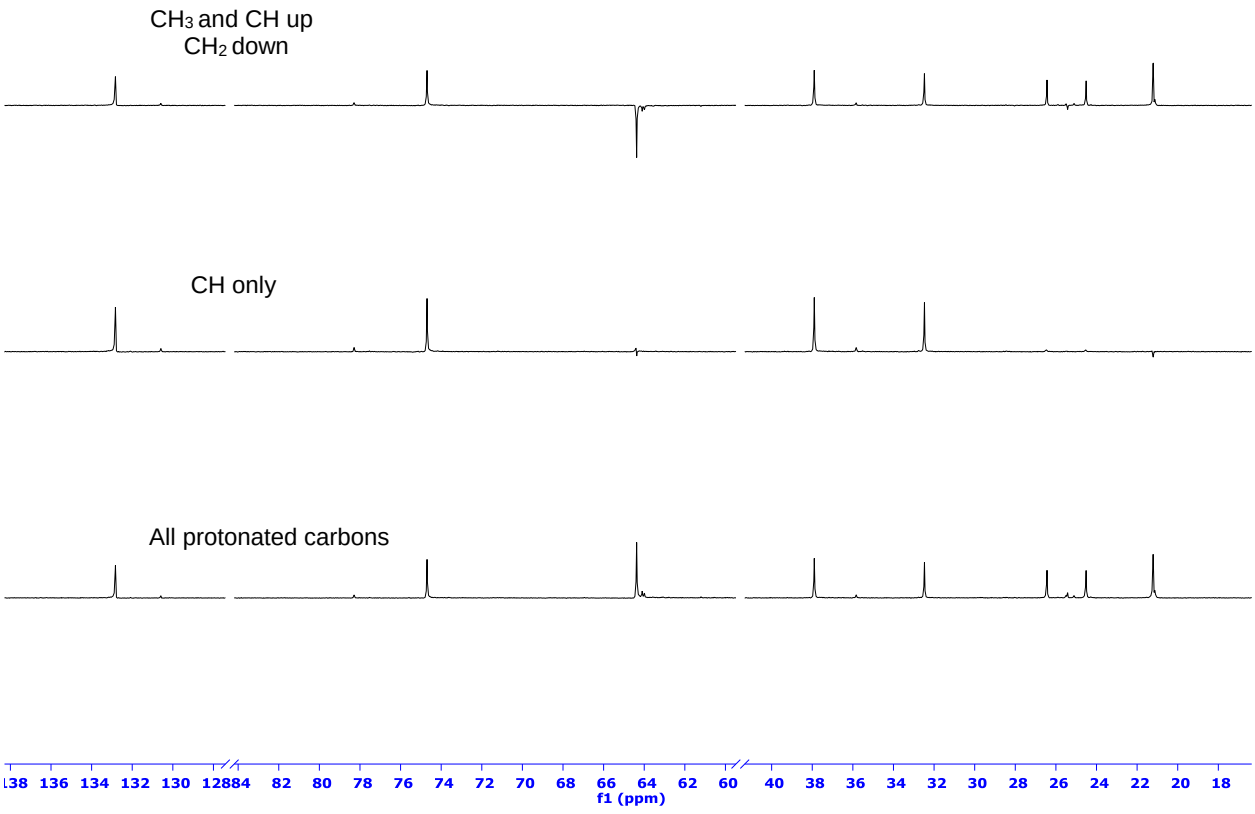
65A



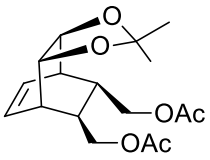
DEPT



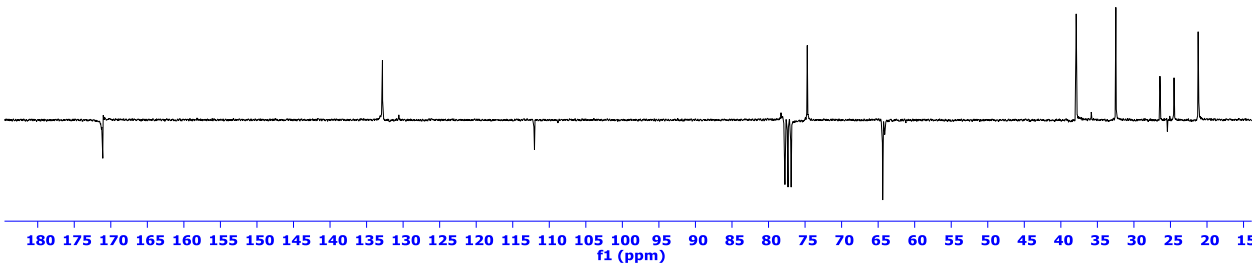
65A



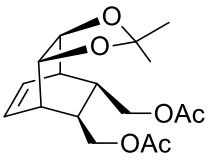
APT



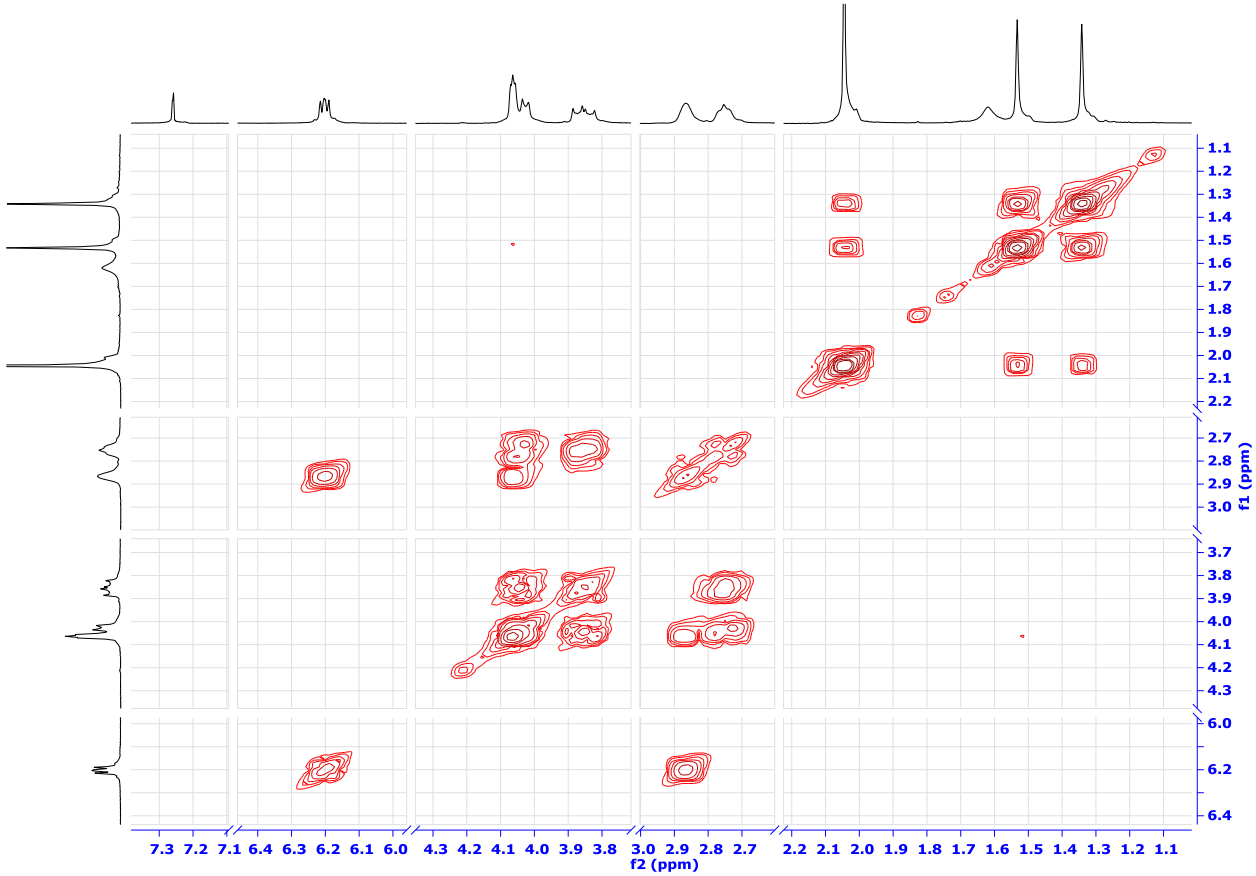
65A



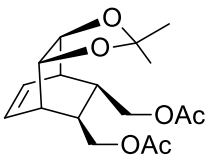
COSY



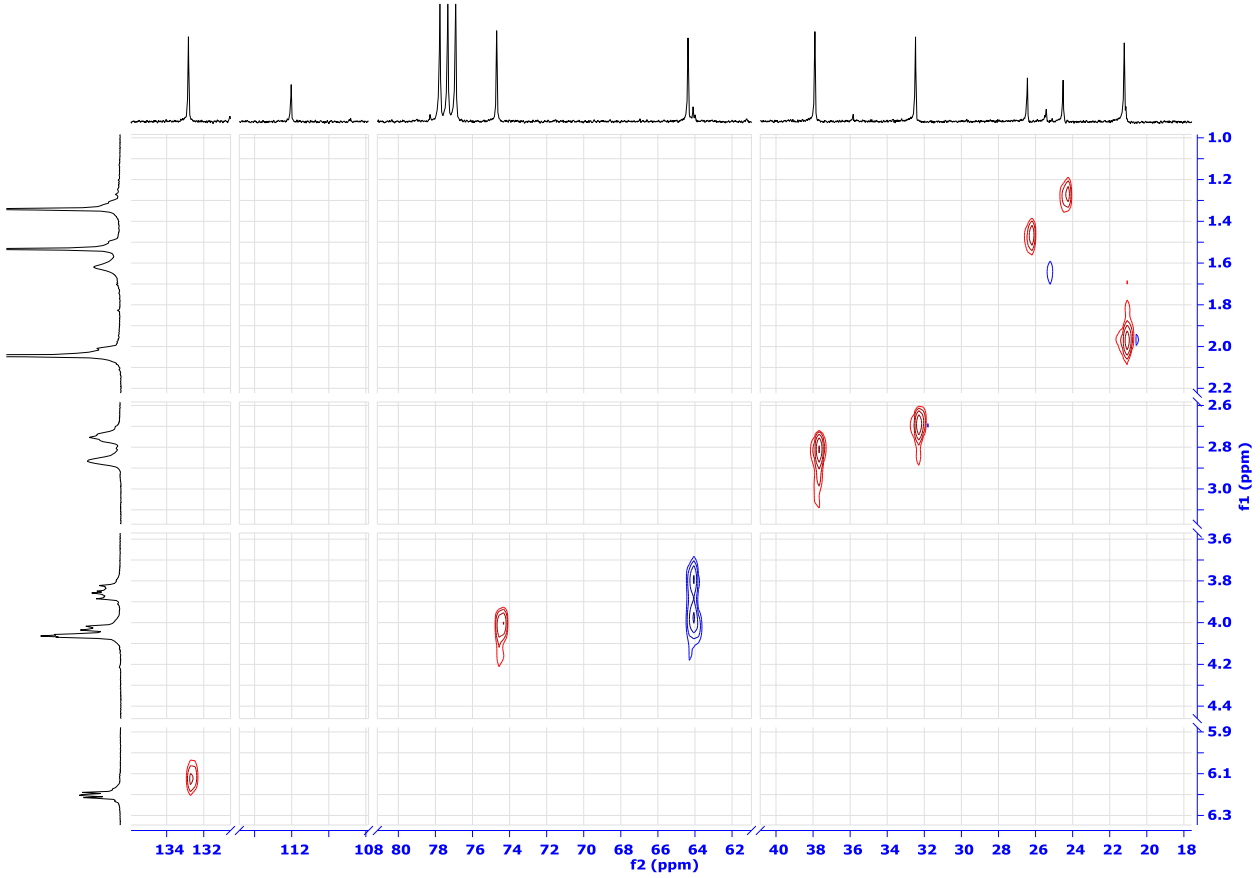
65A



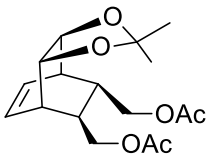
HETCOR



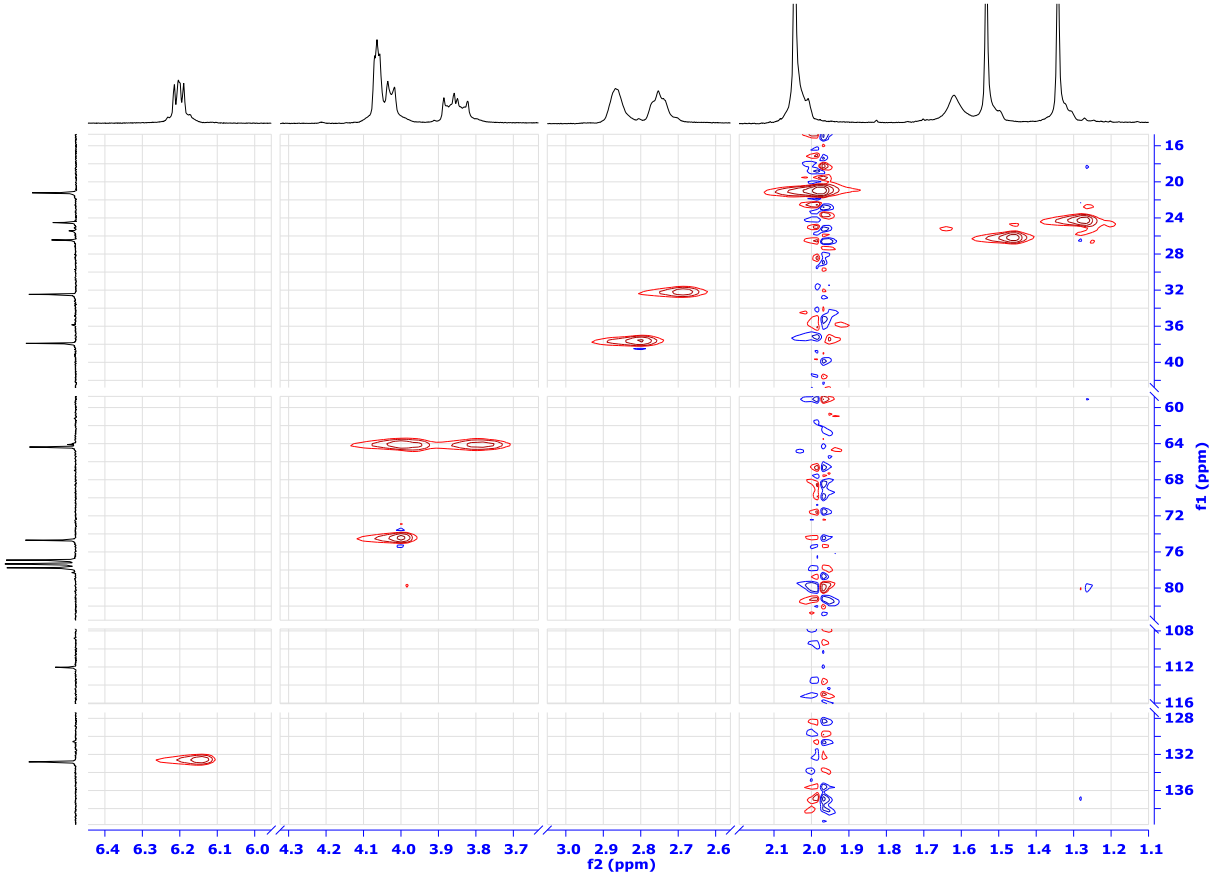
65A



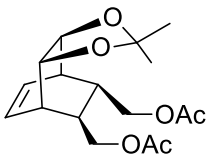
HMQC


O
O
OAc
OAc

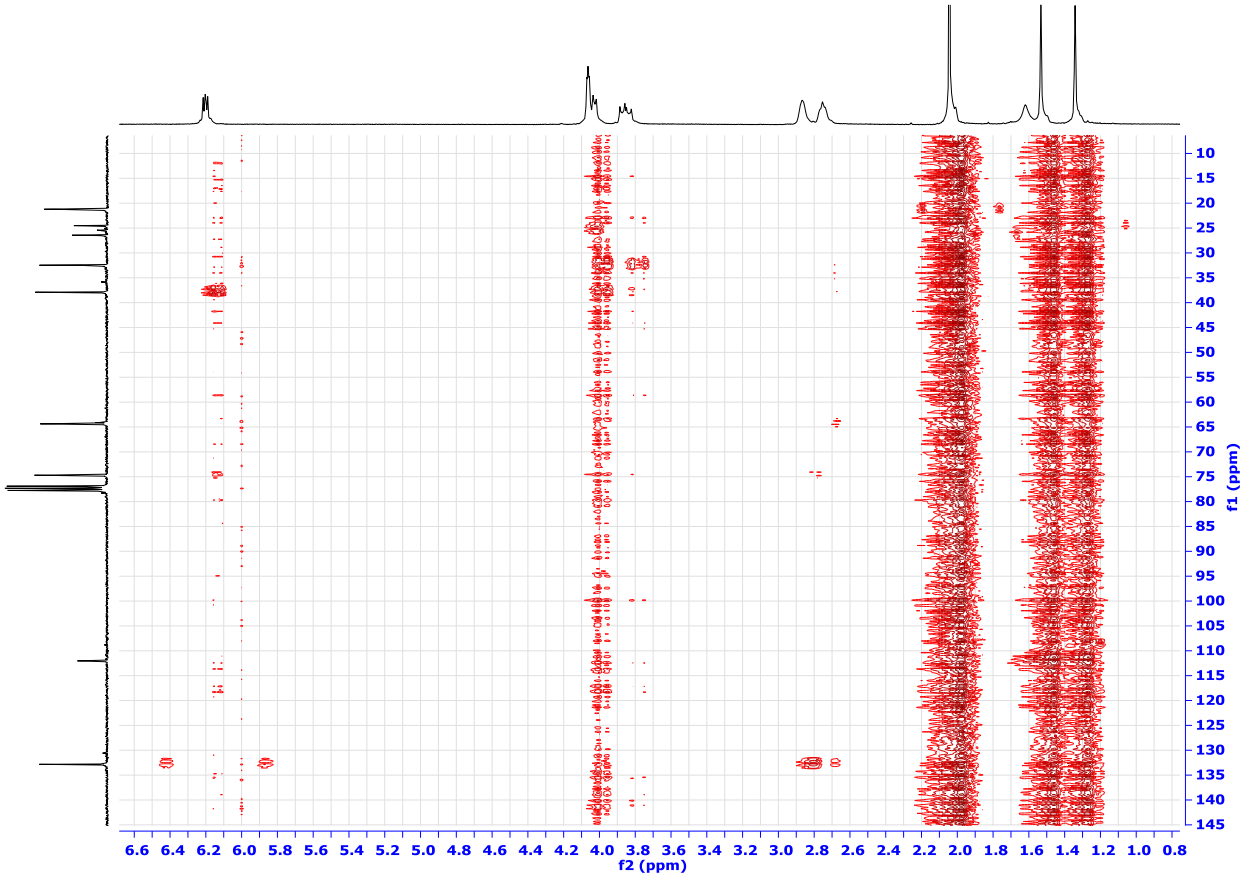
65A


16
20
24
28
32
36
40
60
64
68
72
76
80
108
112
116
128
132
136
f1 (ppm)
6.4 6.3 6.2 6.1 6.0 4.3 4.2 4.1 4.0 3.9 3.8 3.7 3.0 2.9 2.8 2.7 2.6 2.1 2.0 1.9 1.8 1.7 1.6 1.5 1.4 1.3 1.2 1.1
f2 (ppm)

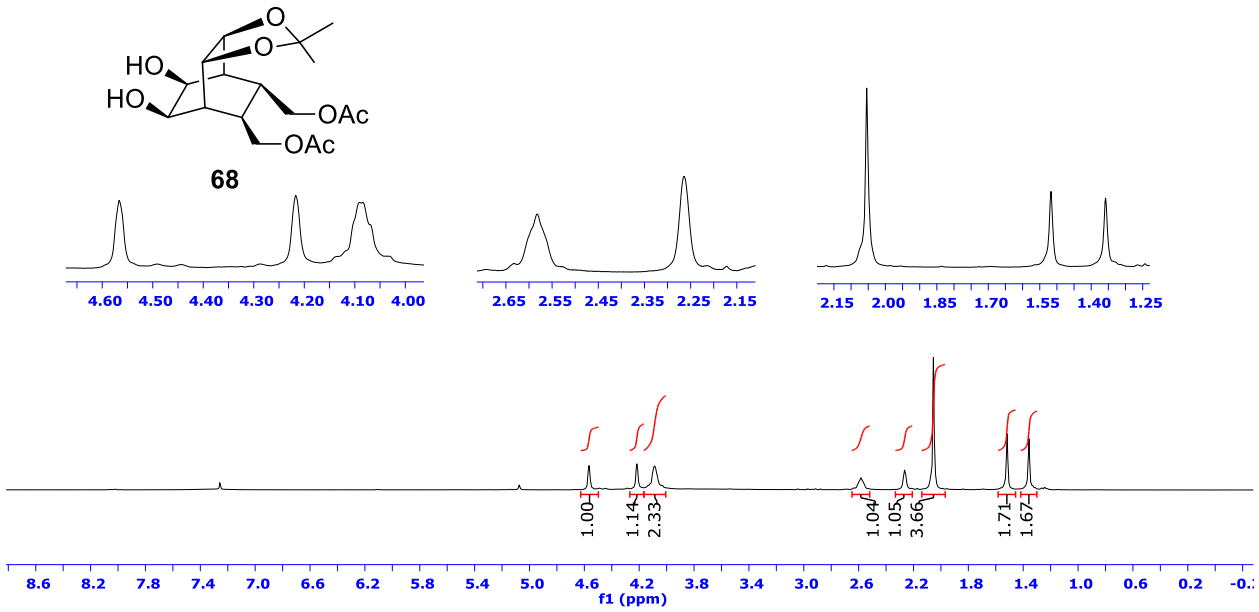
HMBC



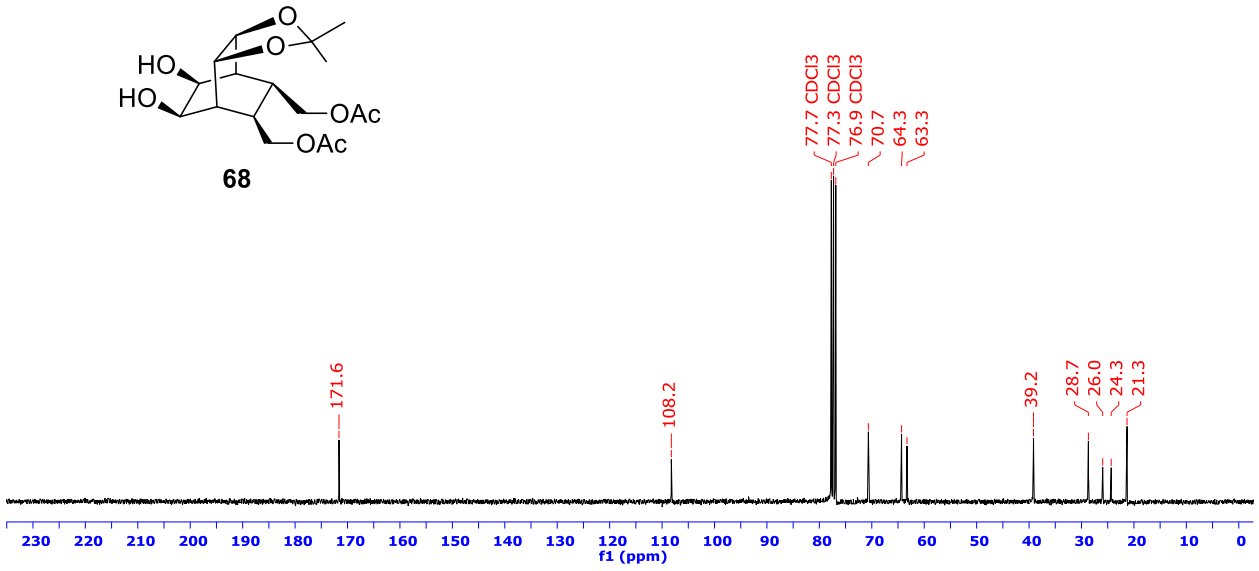
65A



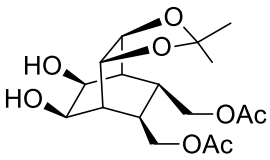
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



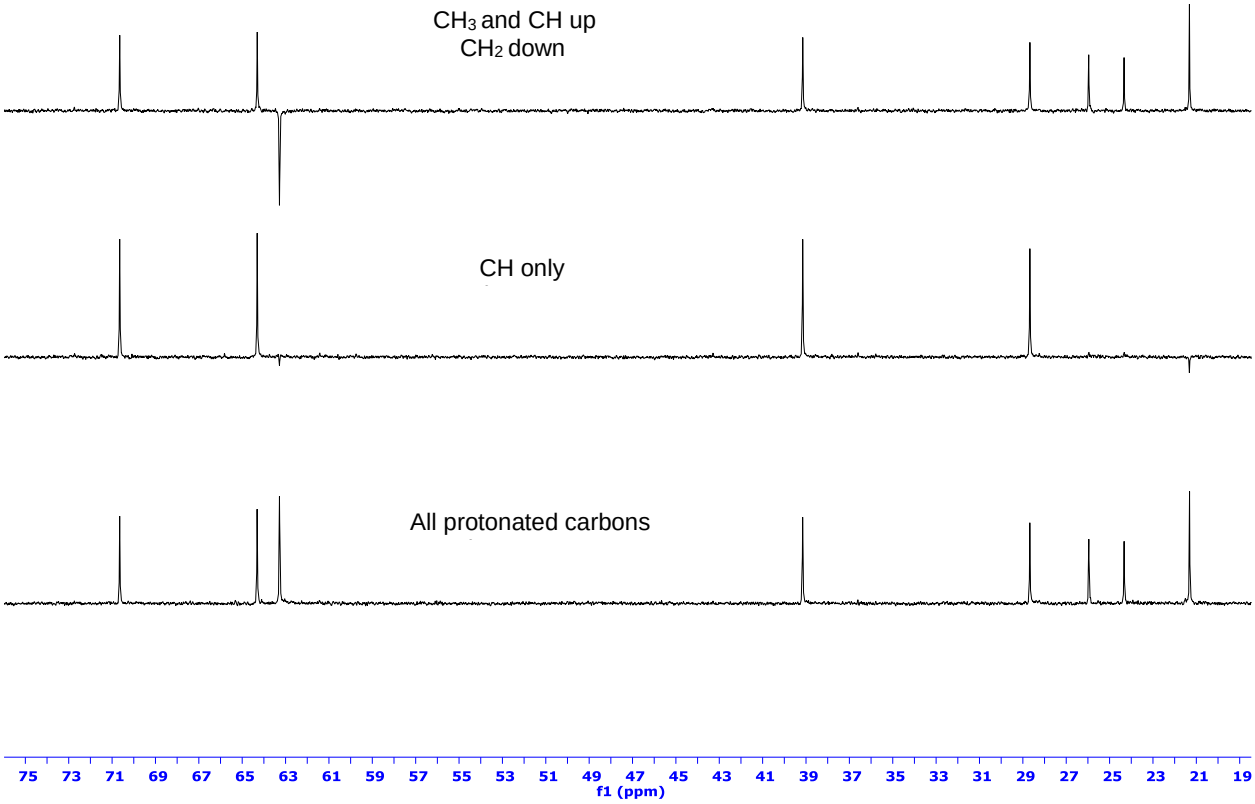
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



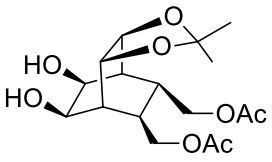
DEPT



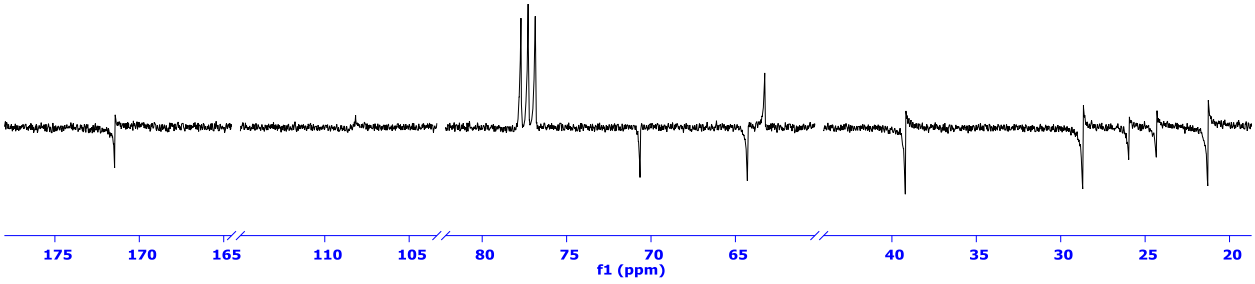
68



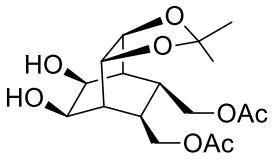
APT



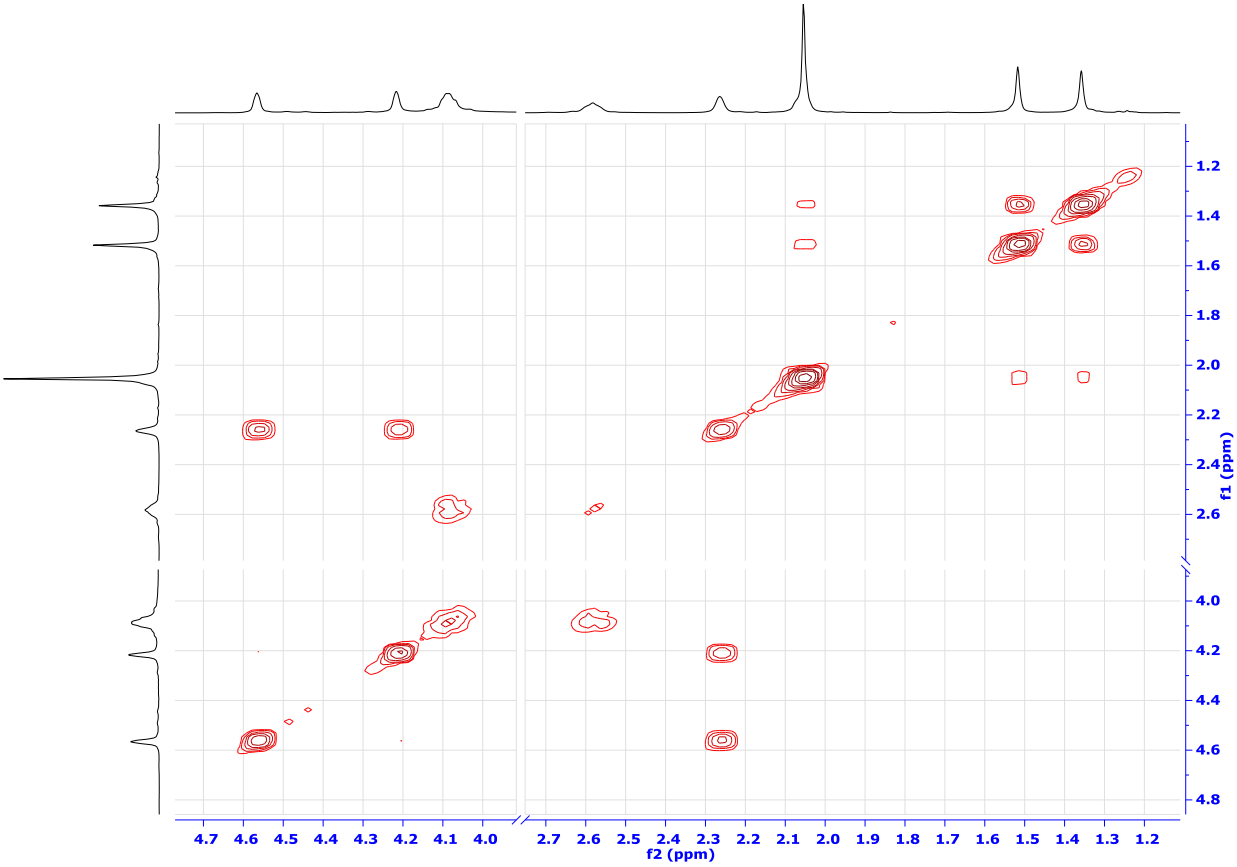
68



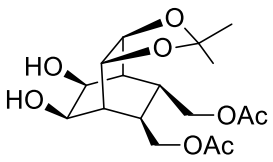
COSY


O
O
HO
HO
OAc
OAc

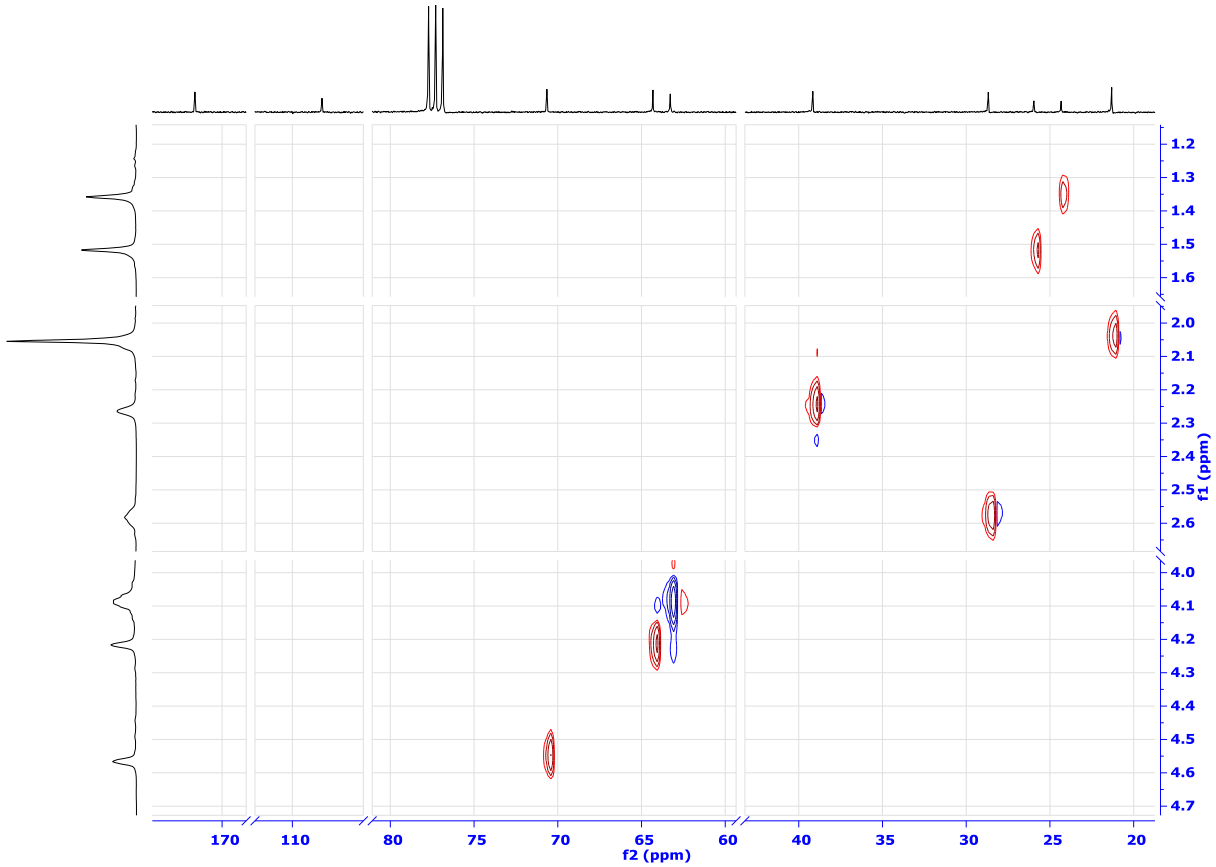
68


1.2
1.4
1.6
1.8
2.0
2.2
2.4
2.6
4.0
4.2
4.4
4.6
4.8
f1 (ppm)
4.7 4.6 4.5 4.4 4.3 4.2 4.1 4.0
2.7 2.6 2.5 2.4 2.3 2.2 2.1 2.0 1.9 1.8 1.7 1.6 1.5 1.4 1.3 1.2
f2 (ppm)

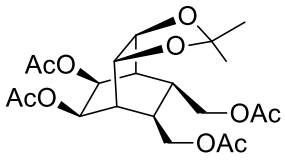
HETCOR


O
O
HO
HO
OAc
OAc

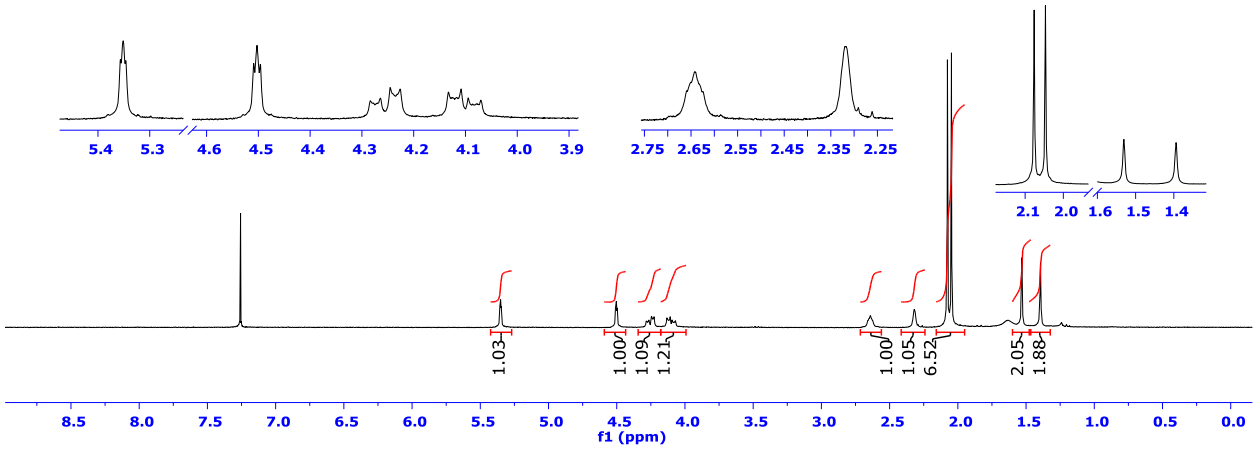
68


1.2
1.3
1.4
1.5
1.6
2.0
2.1
2.2
2.3
2.4
2.5
2.6
4.0
4.1
4.2
4.3
4.4
4.5
4.6
4.7
f1 (ppm)
170
110
80
75
70
65
60
40
35
30
25
20
f2 (ppm)

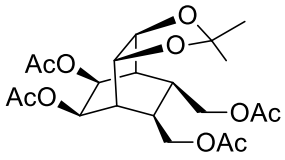
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



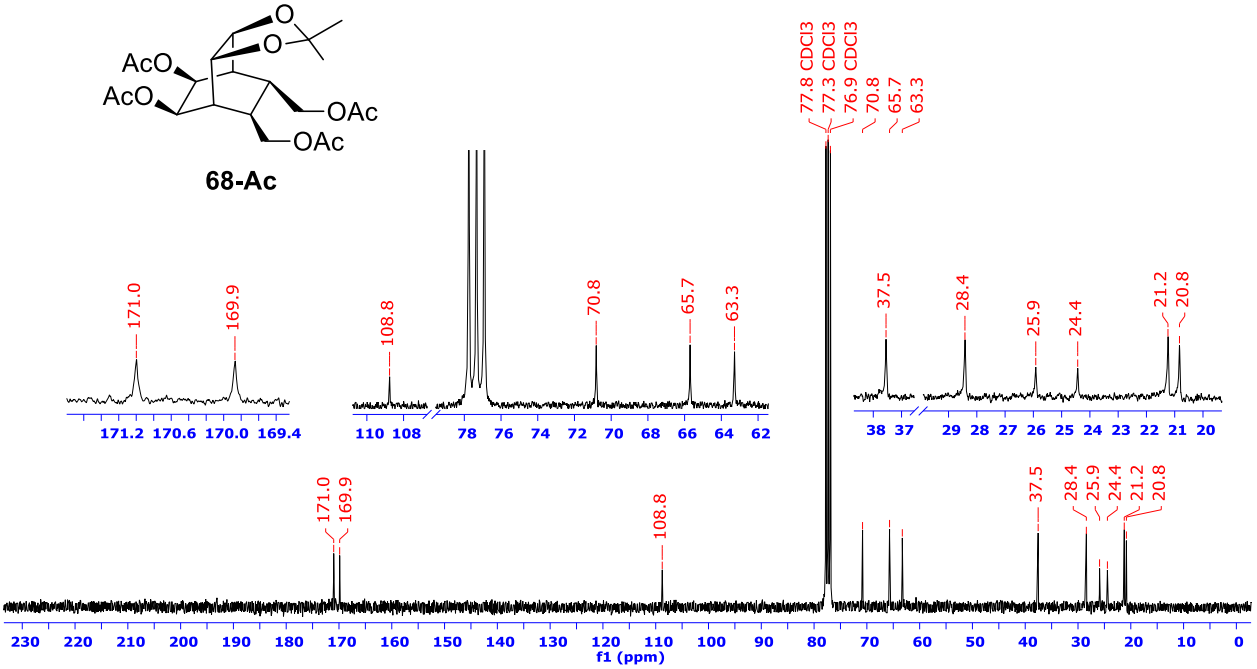
68-Ac



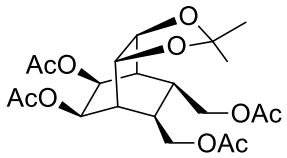
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



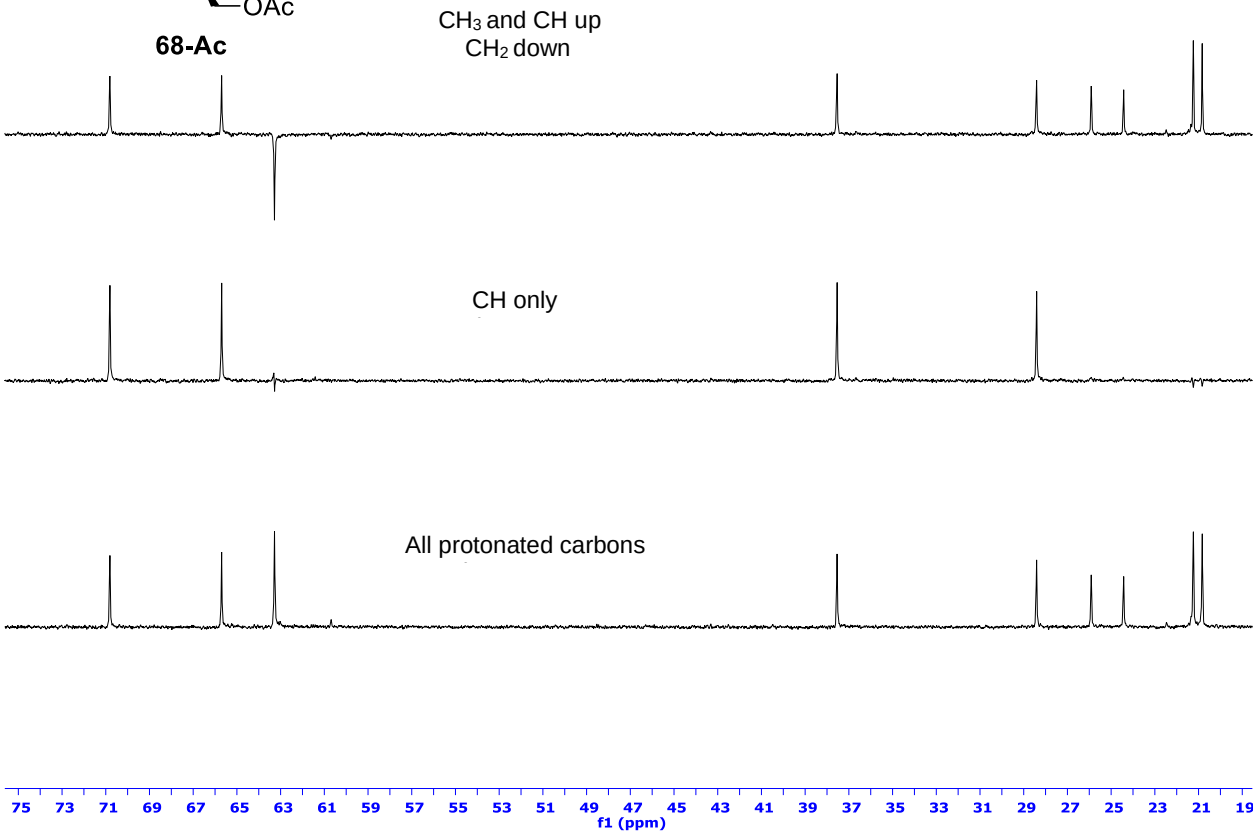
68-Ac



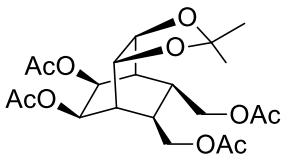
DEPT



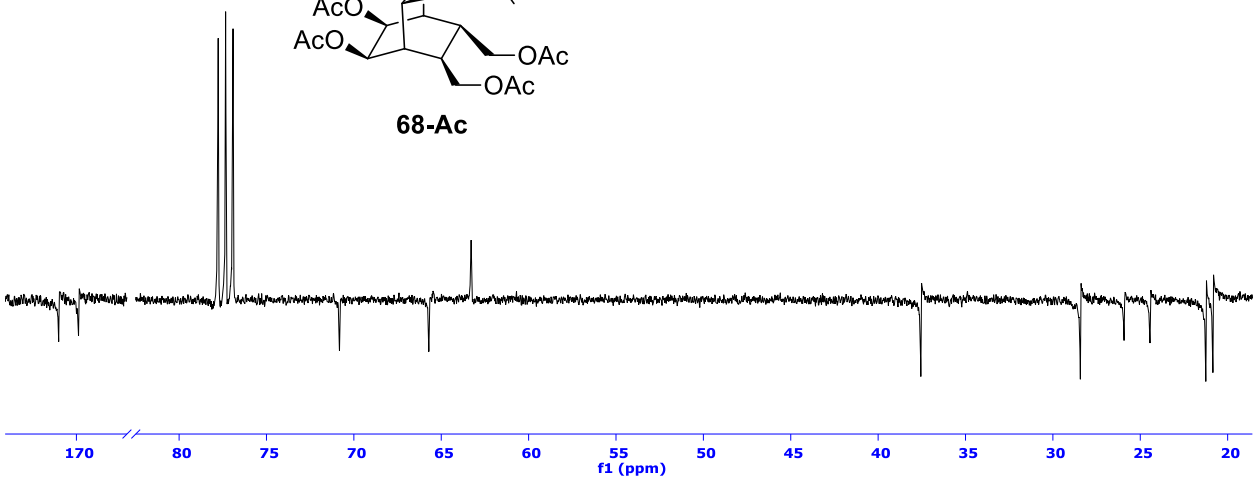
68-Ac



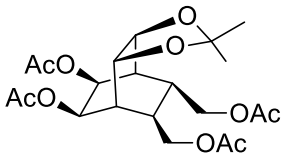
APT



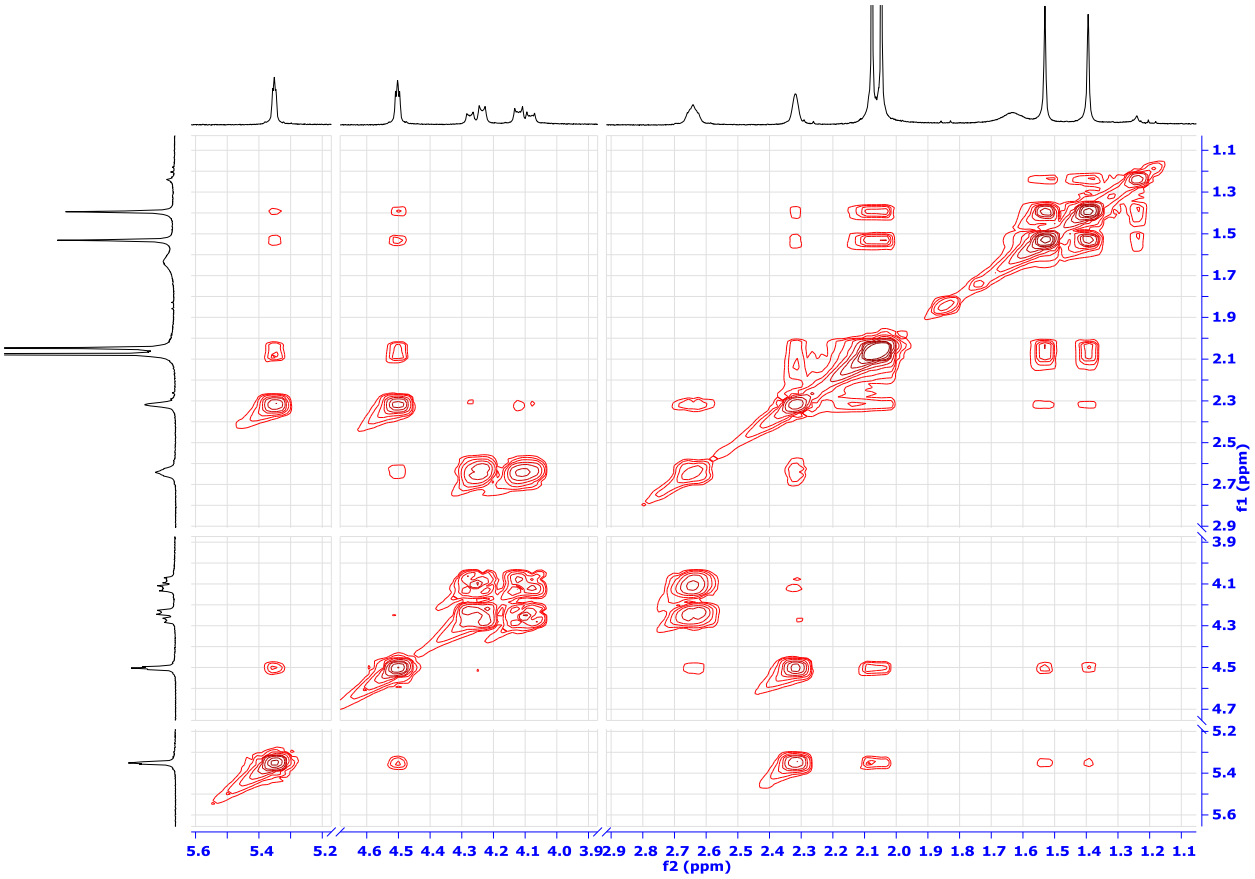
68-Ac



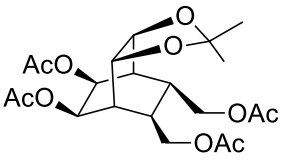
COSY



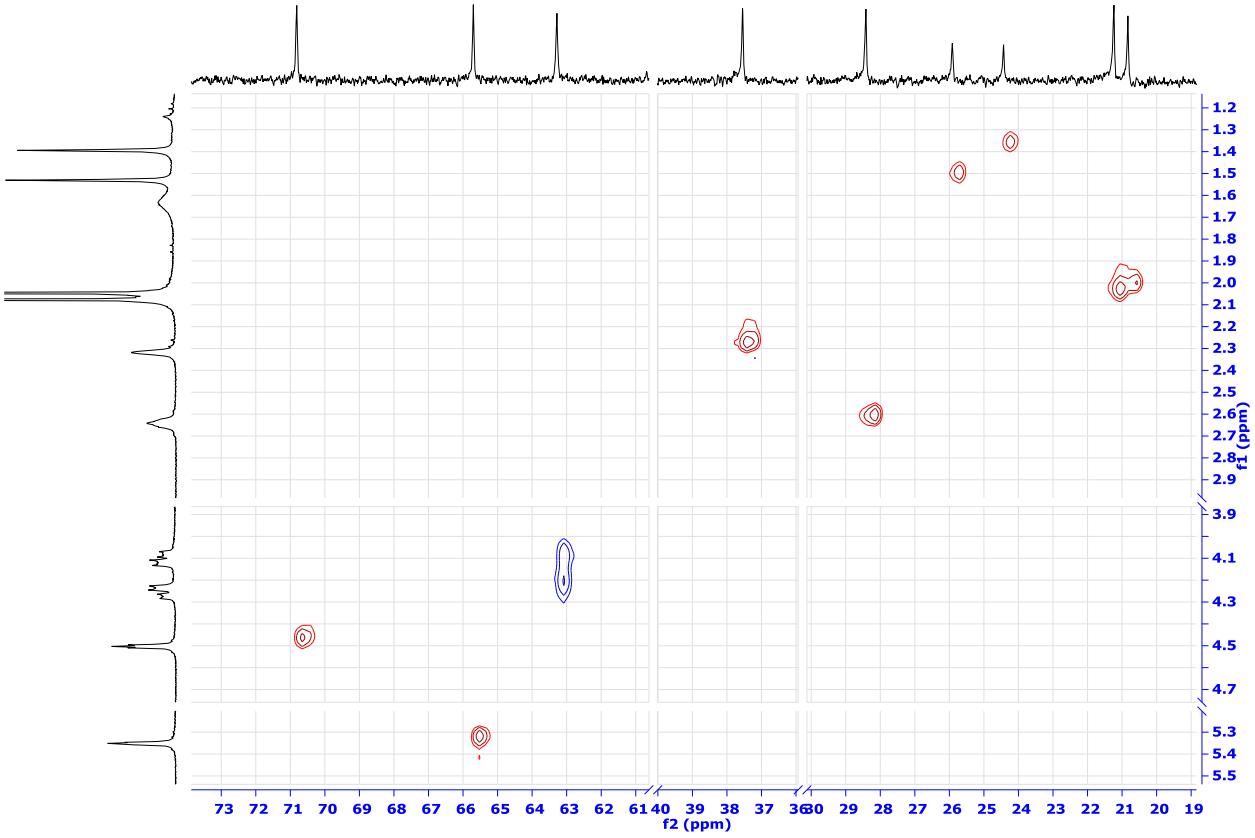
68-Ac



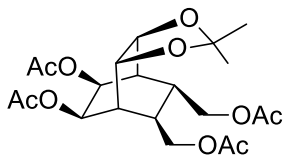
HETCOR


O
O
AcO
AcO
OAc
OAc

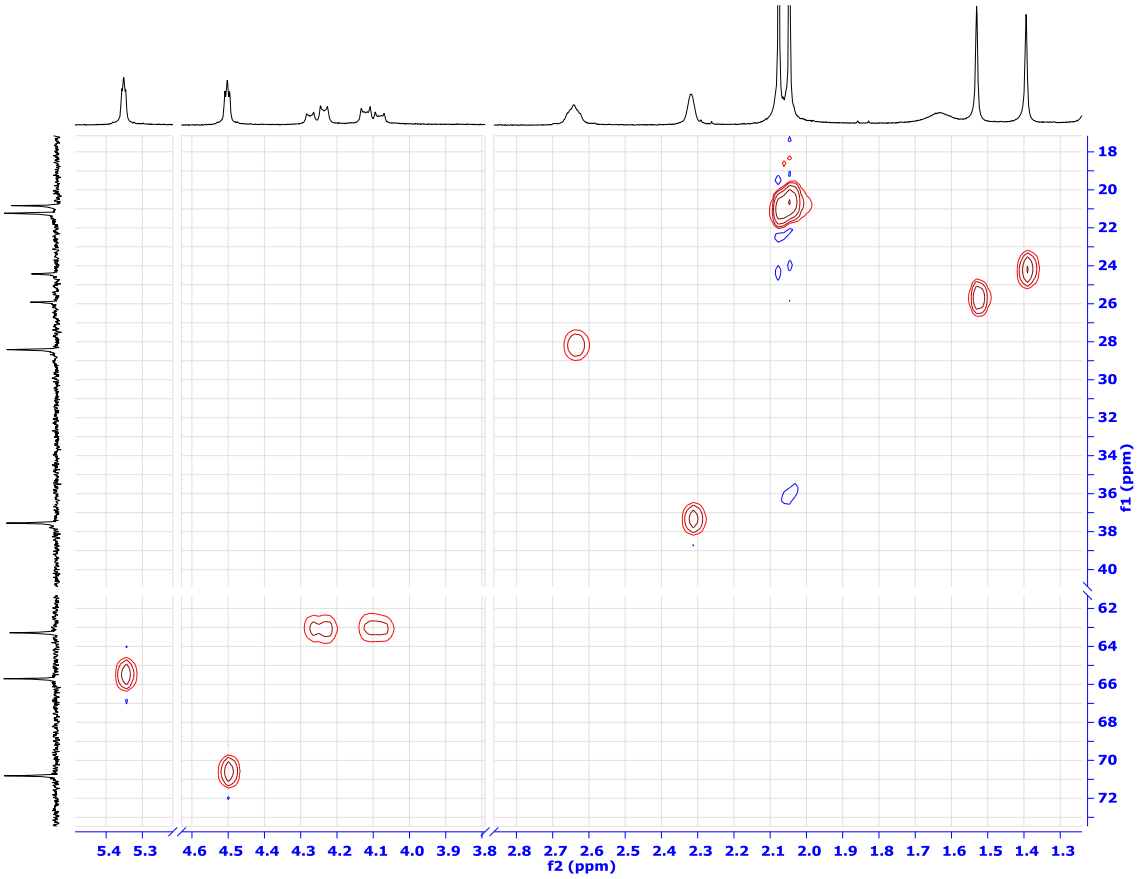
68-Ac


1.2
1.3
1.4
1.5
1.6
1.7
1.8
1.9
2.0
2.1
2.2
2.3
2.4
2.5
2.6
2.7
2.8
2.9
3.9
4.1
4.3
4.5
4.7
5.3
5.4
5.5
f1 (ppm)
73 72 71 70 69 68 67 66 65 64 63 62 61 40 39 38 37 36 30 29 28 27 26 25 24 23 22 21 20 19
f2 (ppm)

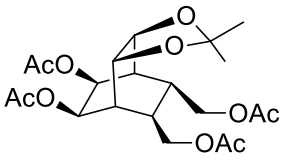
HMQC


O
O
AcO
AcO
OAc
OAc

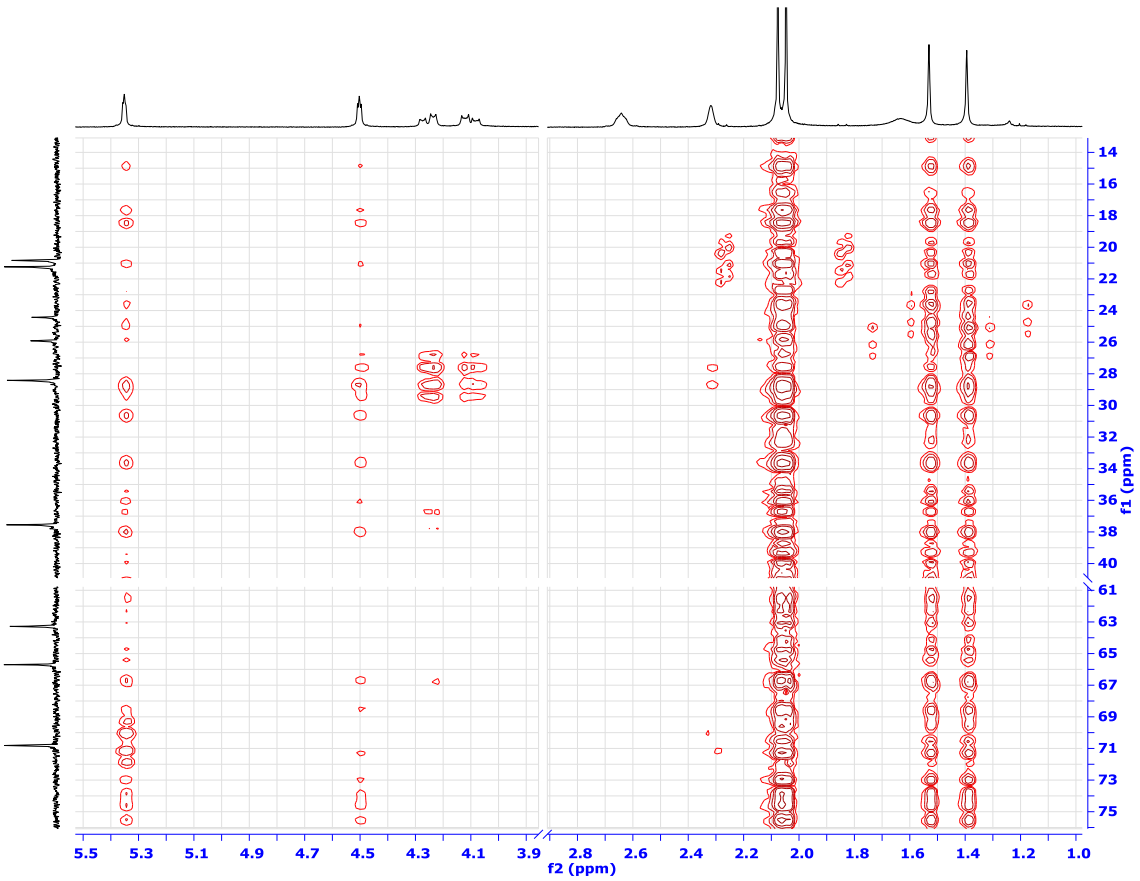
68-Ac


18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
62
64
66
68
70
72
f1 (ppm)
5.4 5.3 4.6 4.5 4.4 4.3 4.2 4.1 4.0 3.9 3.8 2.8 2.7 2.6 2.5 2.4 2.3 2.2 2.1 2.0 1.9 1.8 1.7 1.6 1.5 1.4 1.3
f2 (ppm)

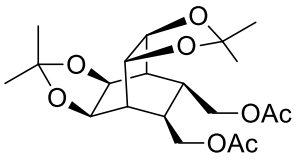
HMBC


O
O
AcO
AcO
OAc
OAc

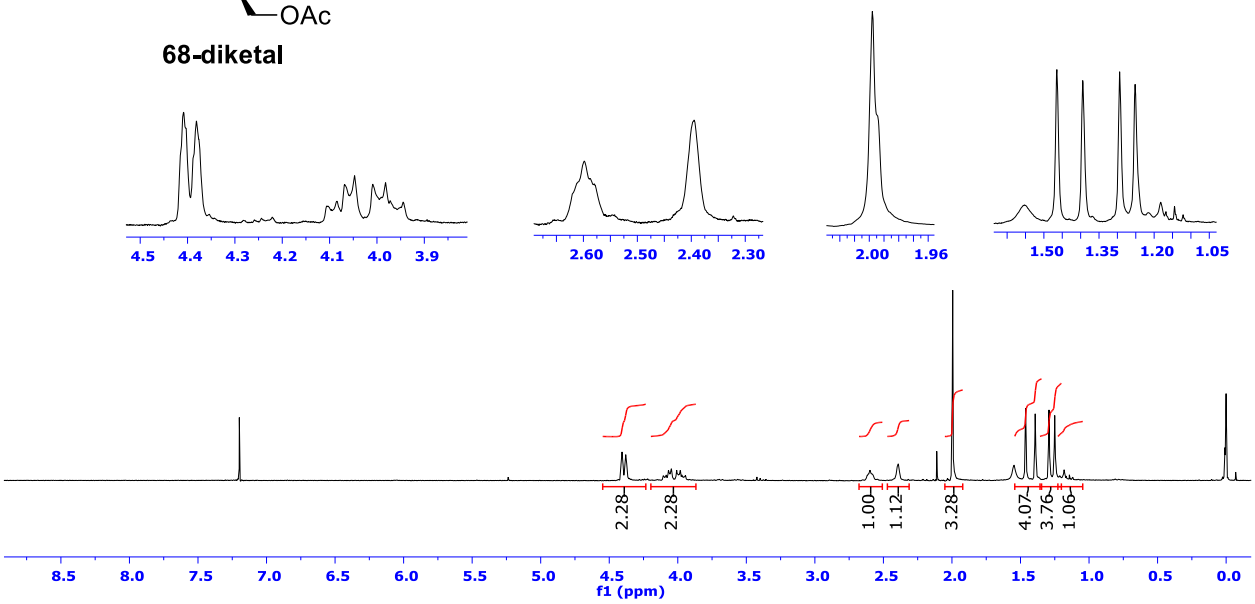
68-Ac


14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
61
63
65
67
69
71
73
75
f1 (ppm)
5.5
5.3
5.1
4.9
4.7
4.5
4.3
4.1
3.9
2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
f2 (ppm)

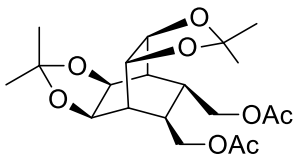
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



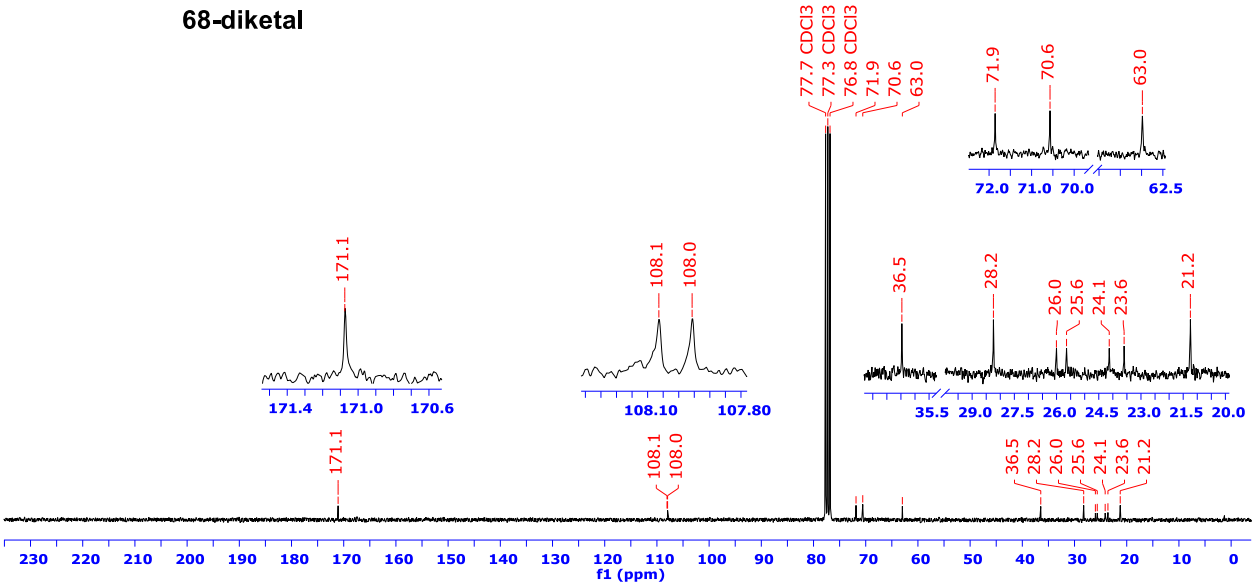
68-diketal



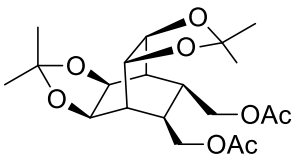
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



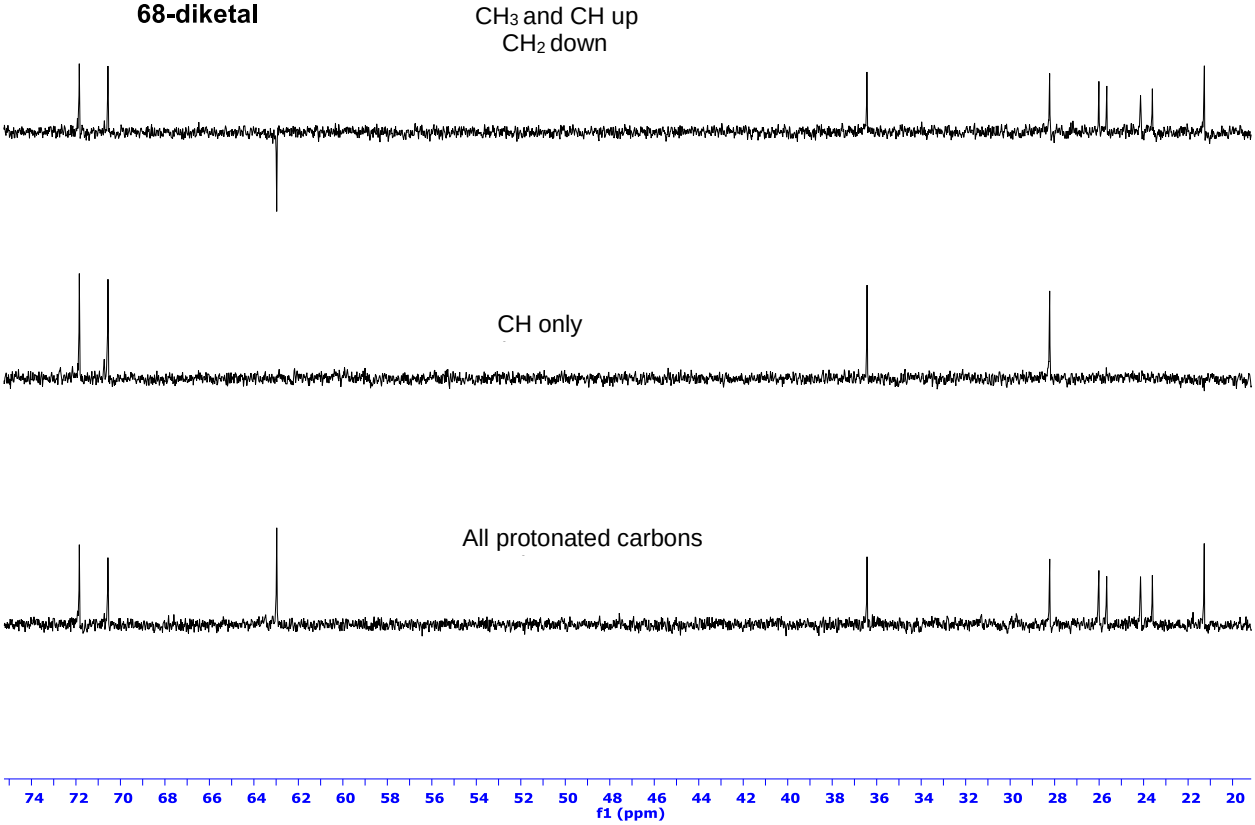
68-diketal



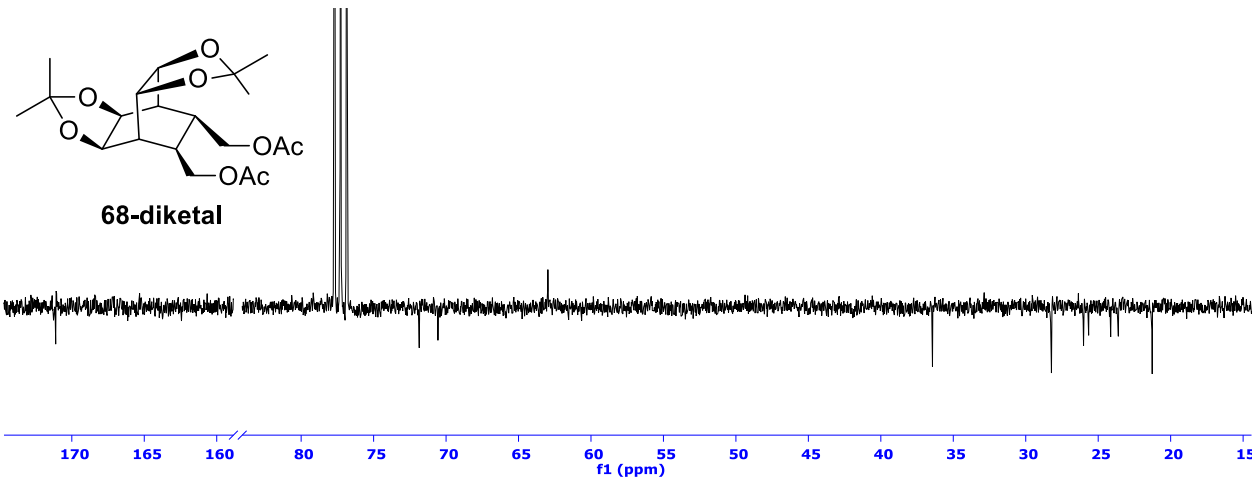
DEPT



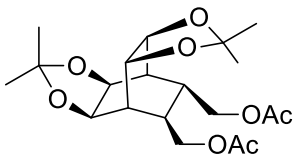
68-diketal



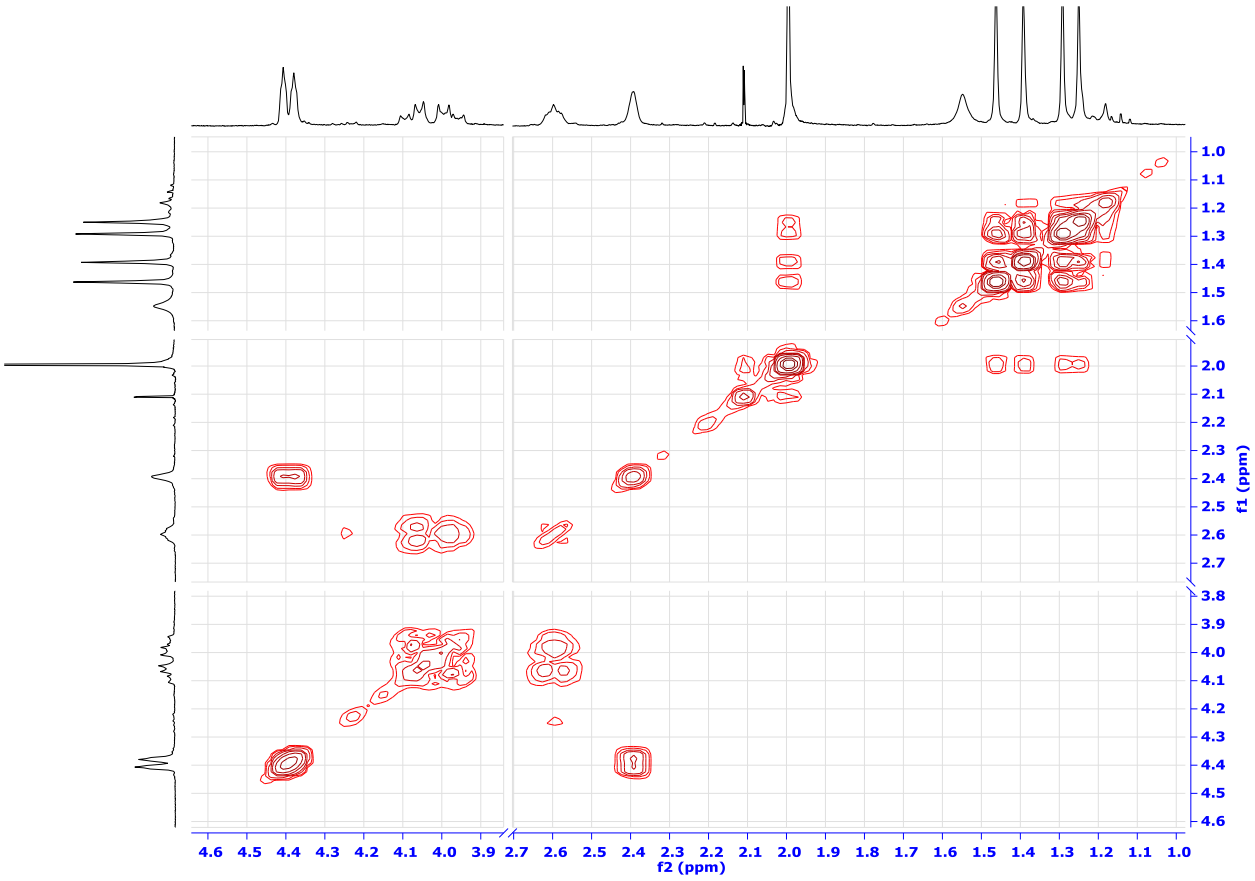
APT



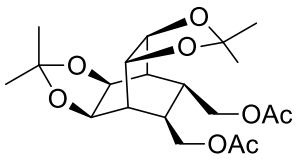
COSY



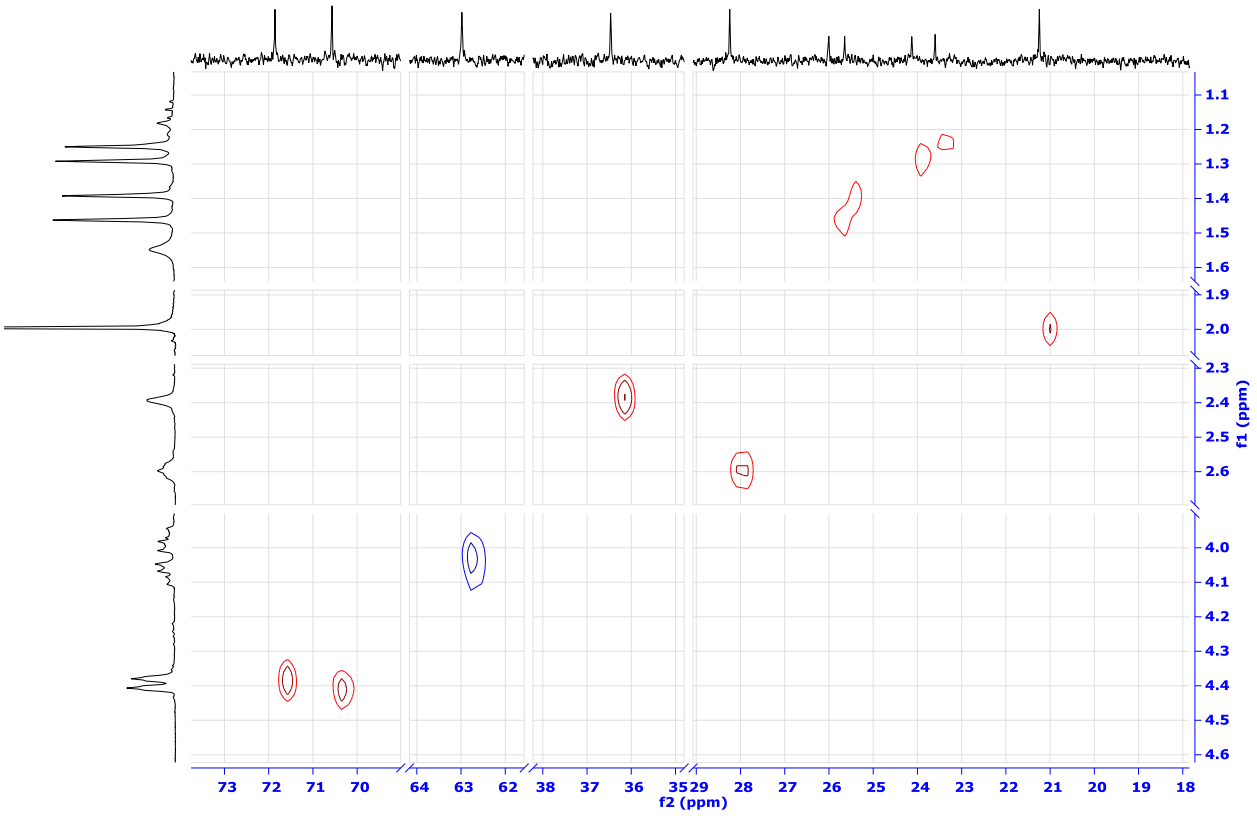
68-diketal



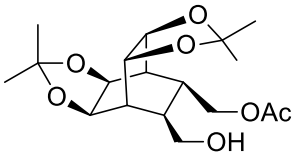
HETCOR



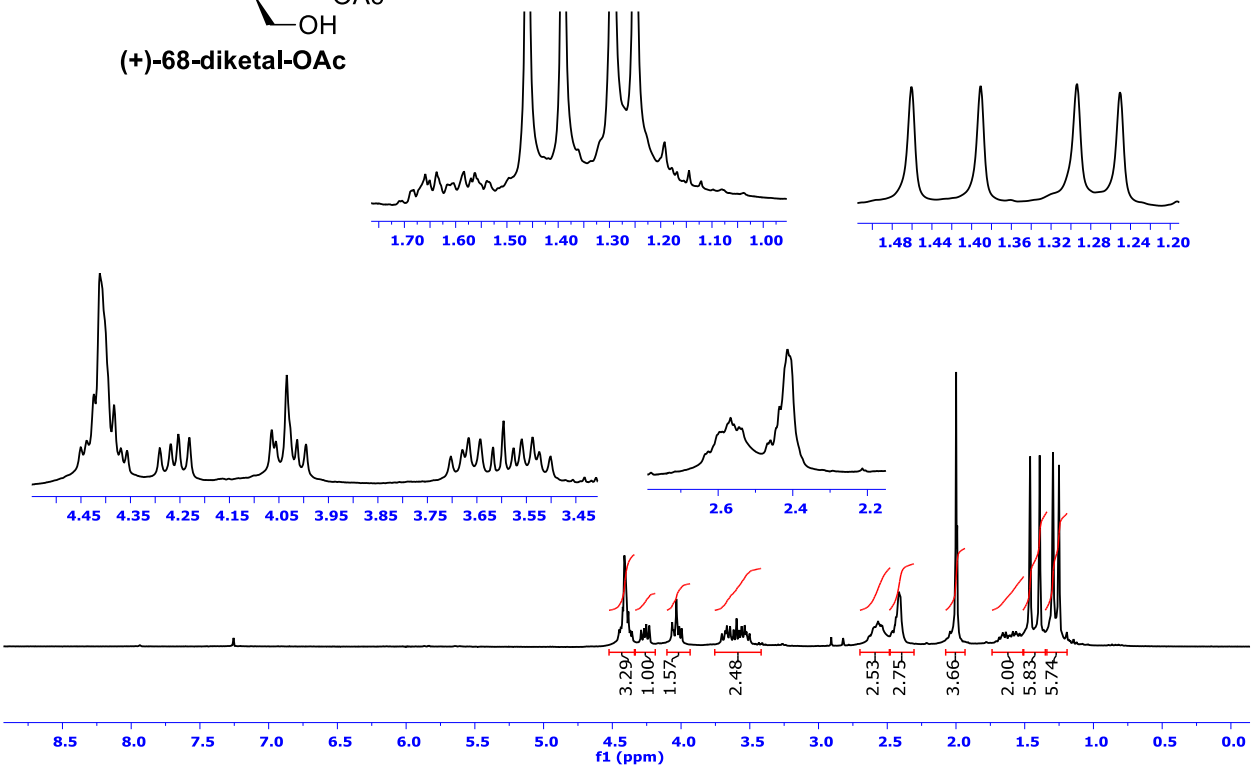
68-diketal



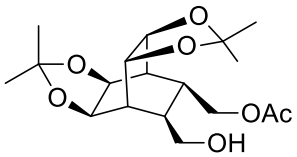
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



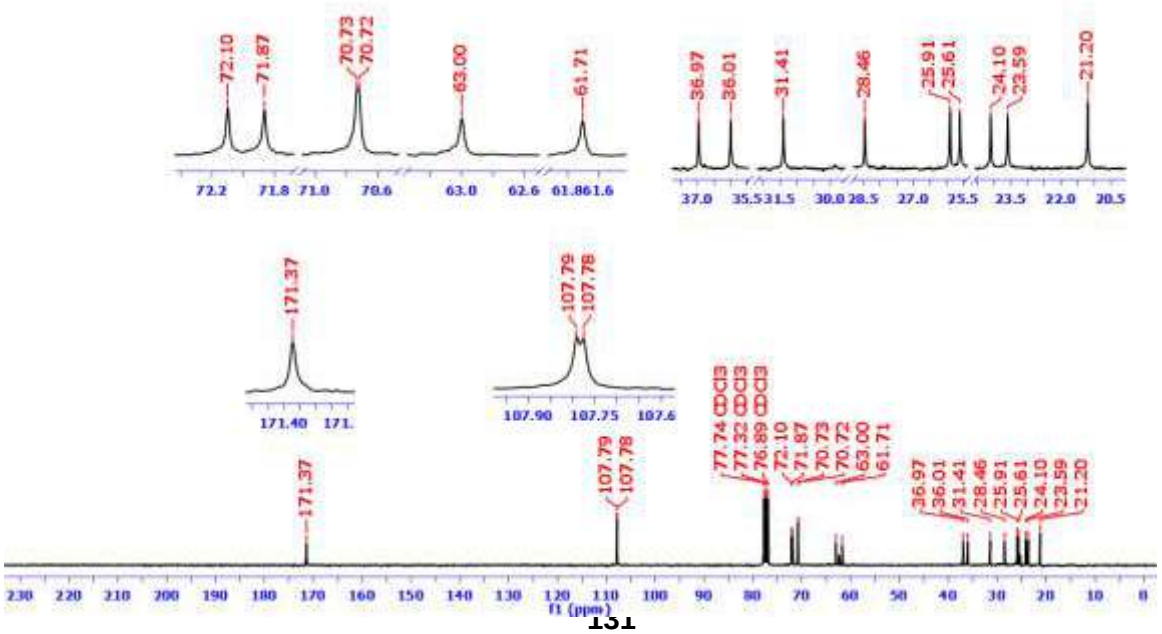
(+)-68-diketal-OAc



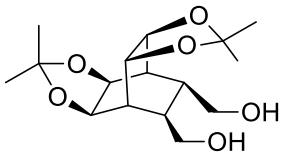
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



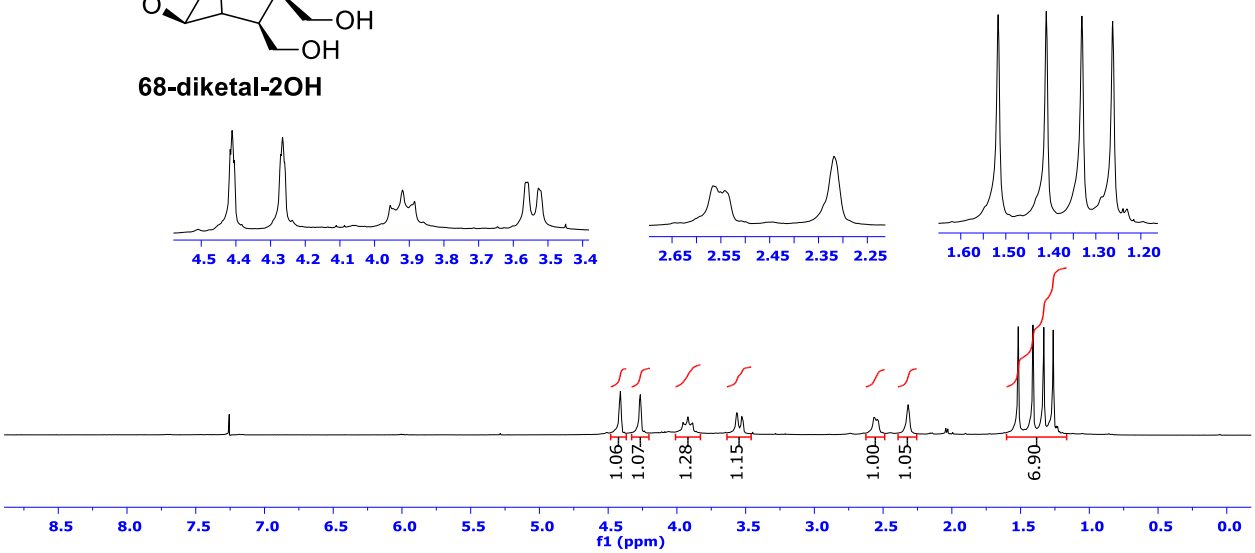
(+)-68-diketal-OAc



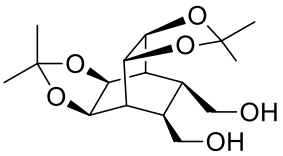
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



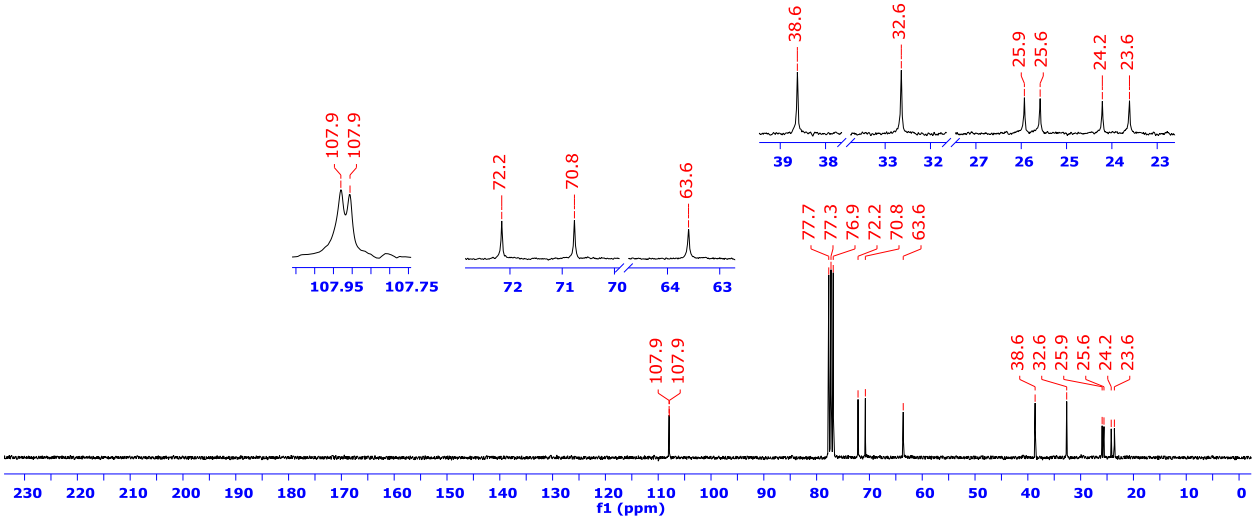
68-diketal-2OH



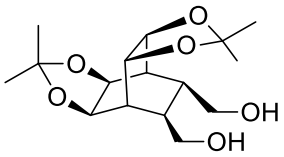
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



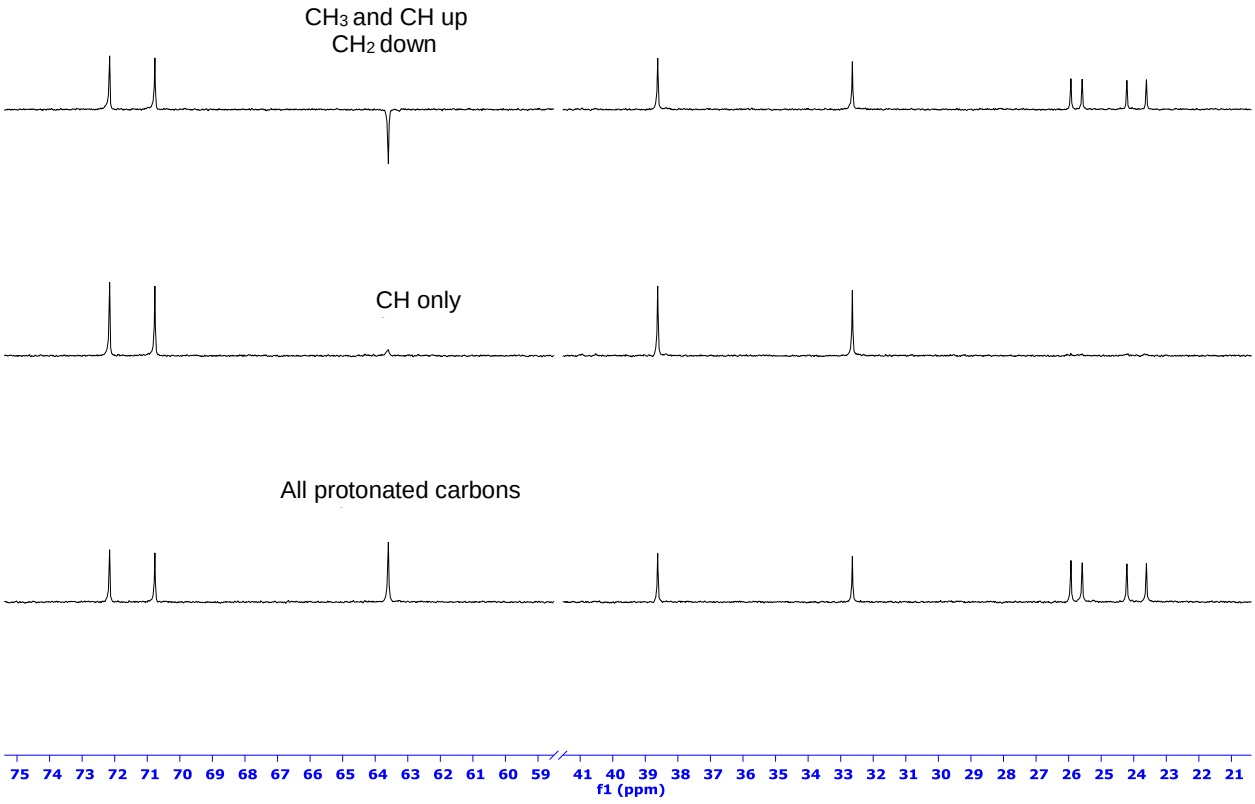
68-diketal-2OH



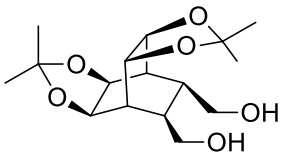
DEPT



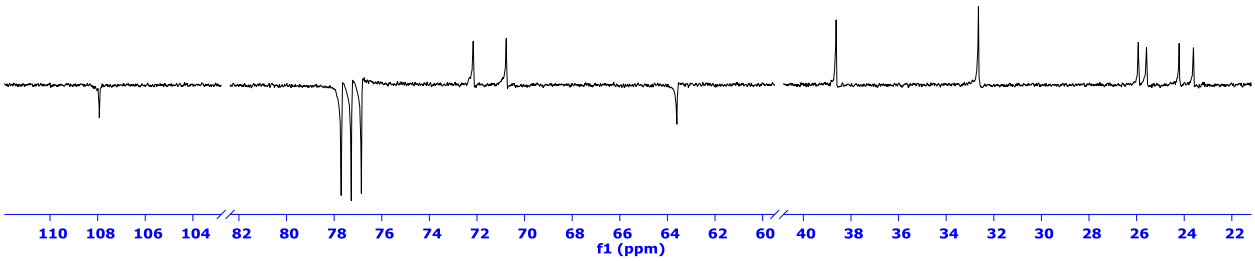
68-diketal-2OH



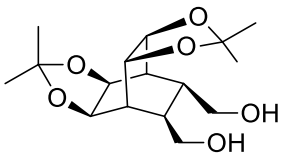
APT



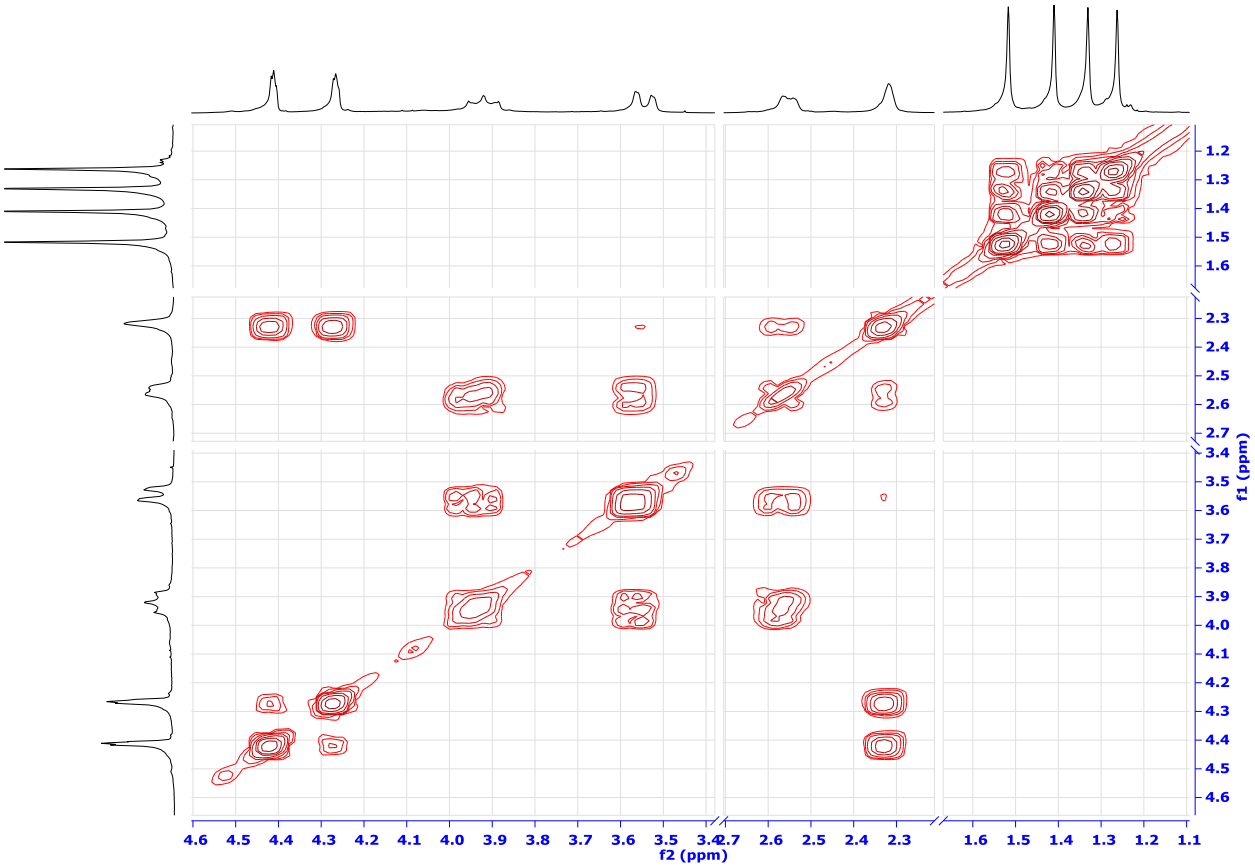
68-diketal-2OH



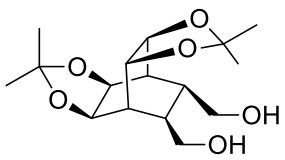
COSY



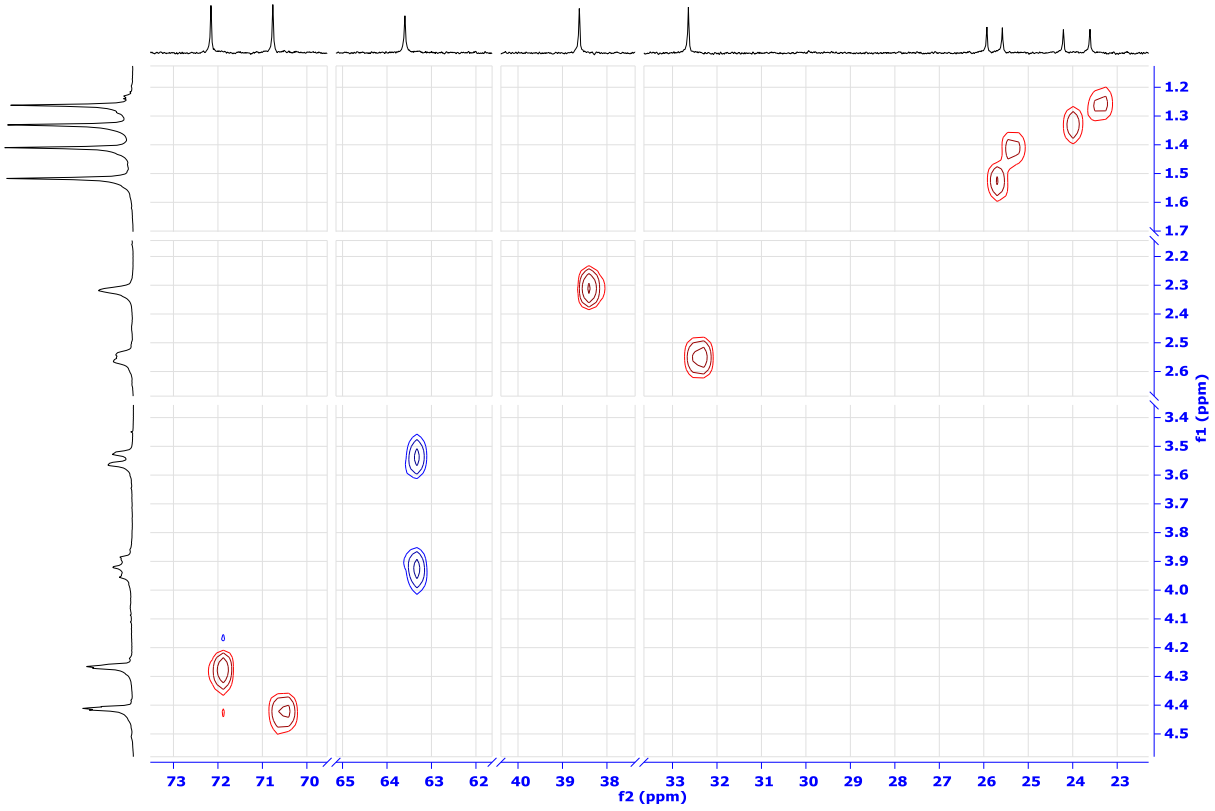
68-diketal-2OH



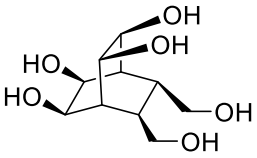
HETCOR



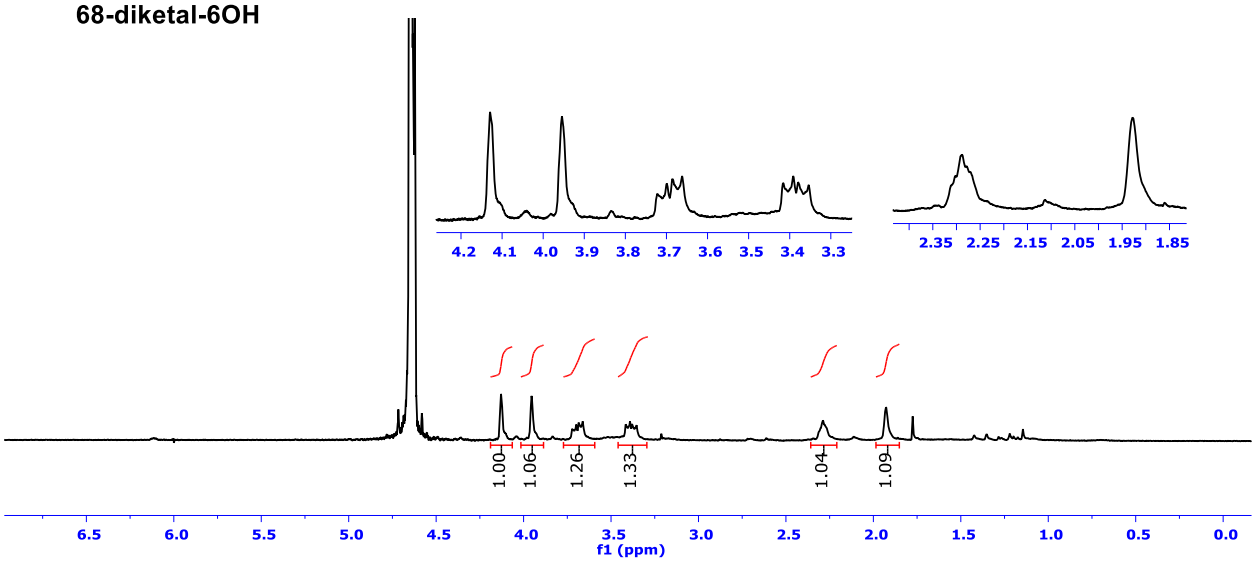
68-diketal-2OH



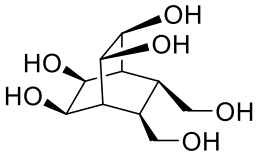
^{1}H-NMR in D_2O



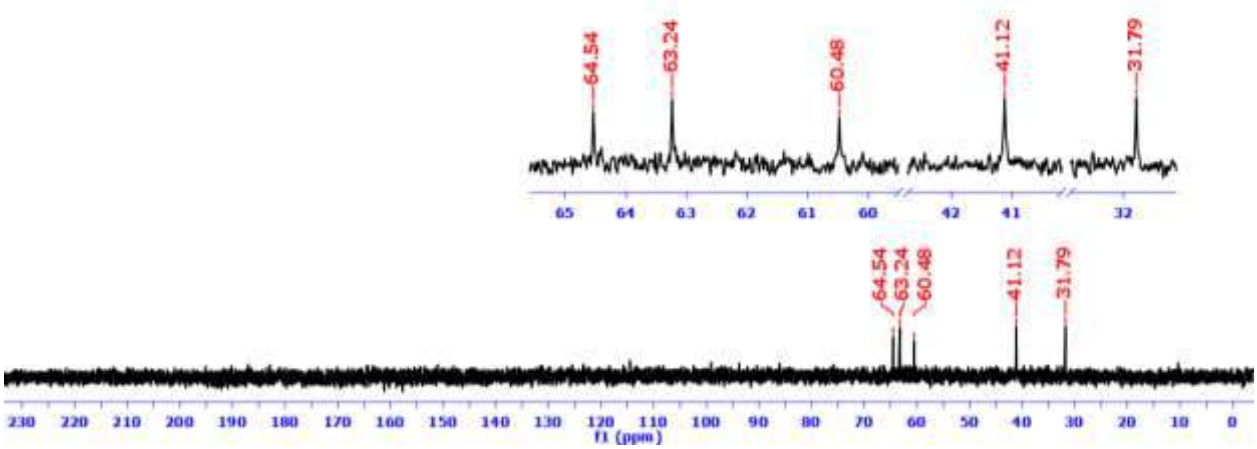
68-diketal-6OH



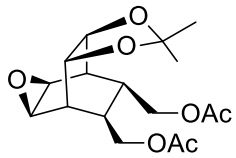
^{13}C-NMR in D_2O



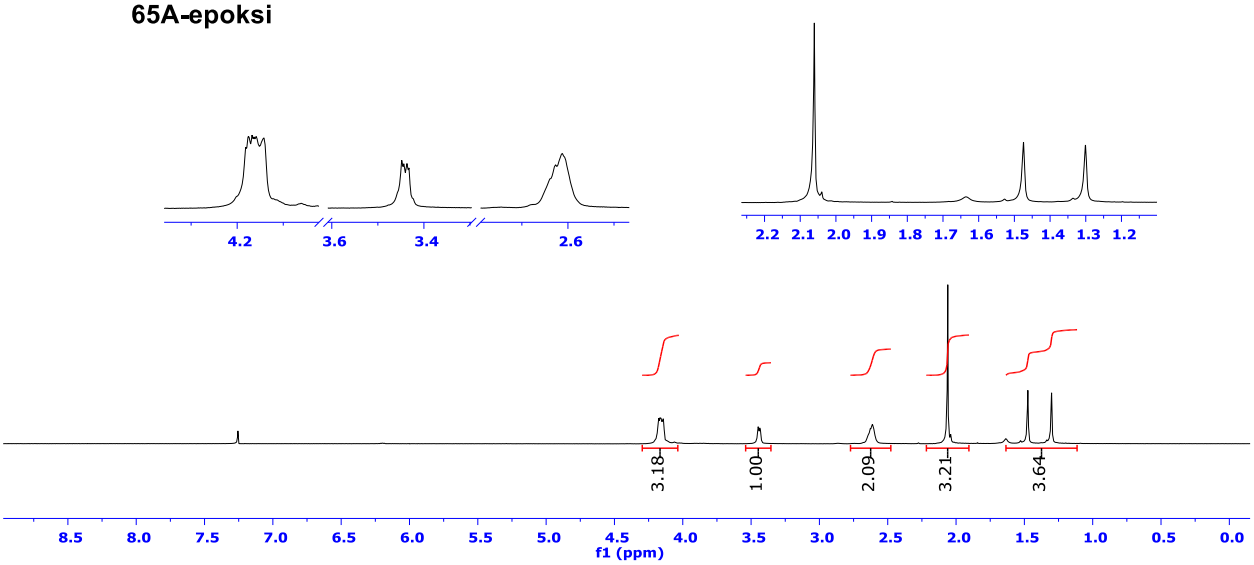
68-diketal-6OH



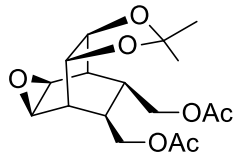
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



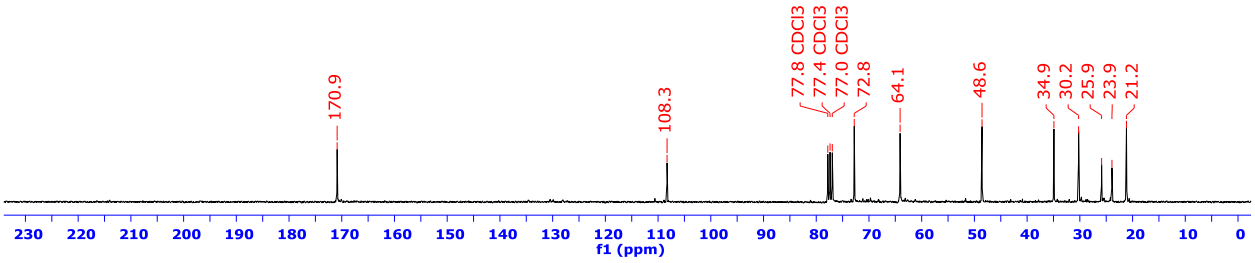
65A-epoksi



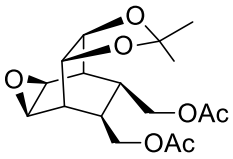
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



65A-epoksi

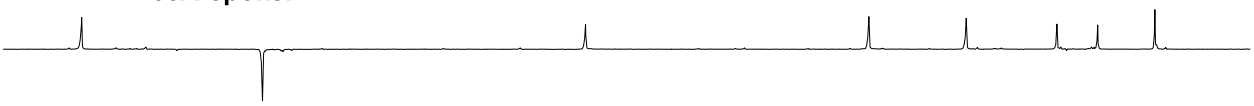


DEPT

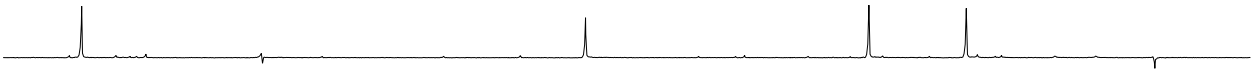


65A-epoksi

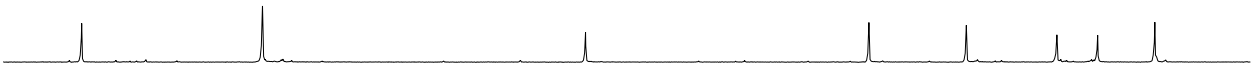
CH_3 and CH up
CH_2 down

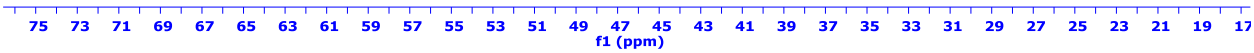


CH only

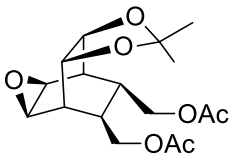


All protonated carbons

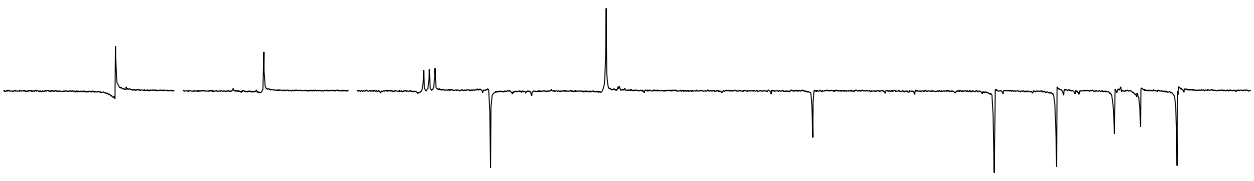




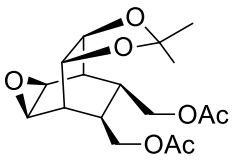
APT



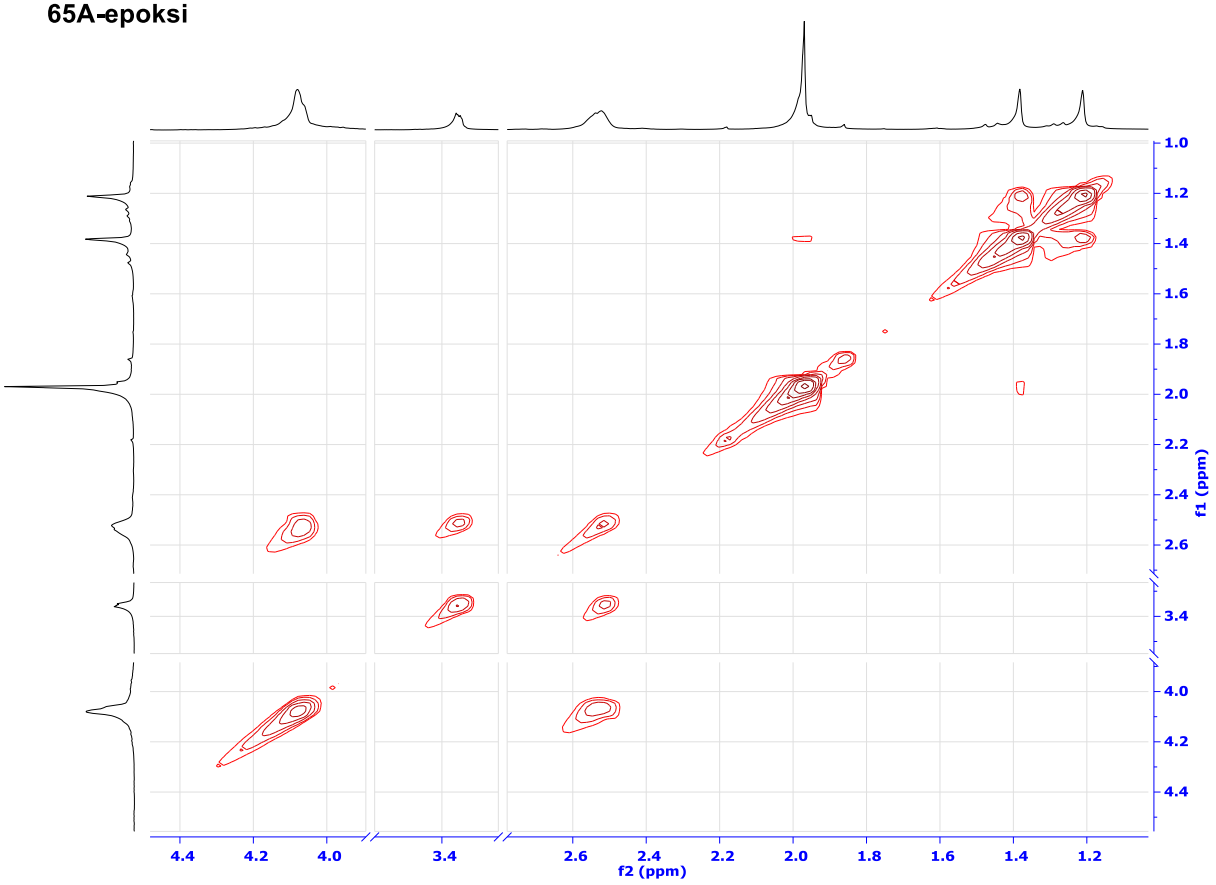
65A-epoksi



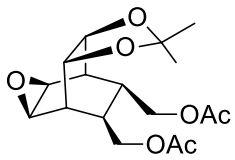
COSY



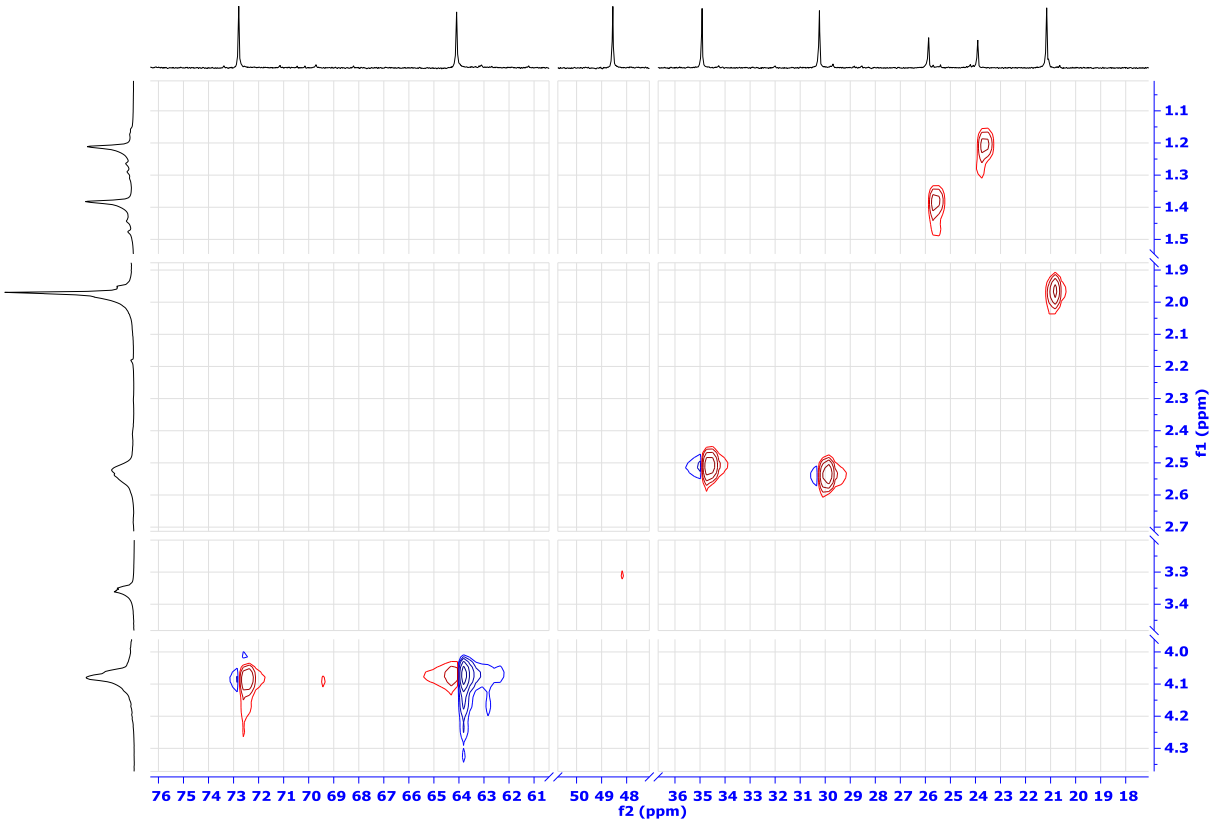
65A-epoksi



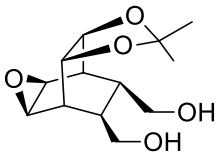
HETCOR



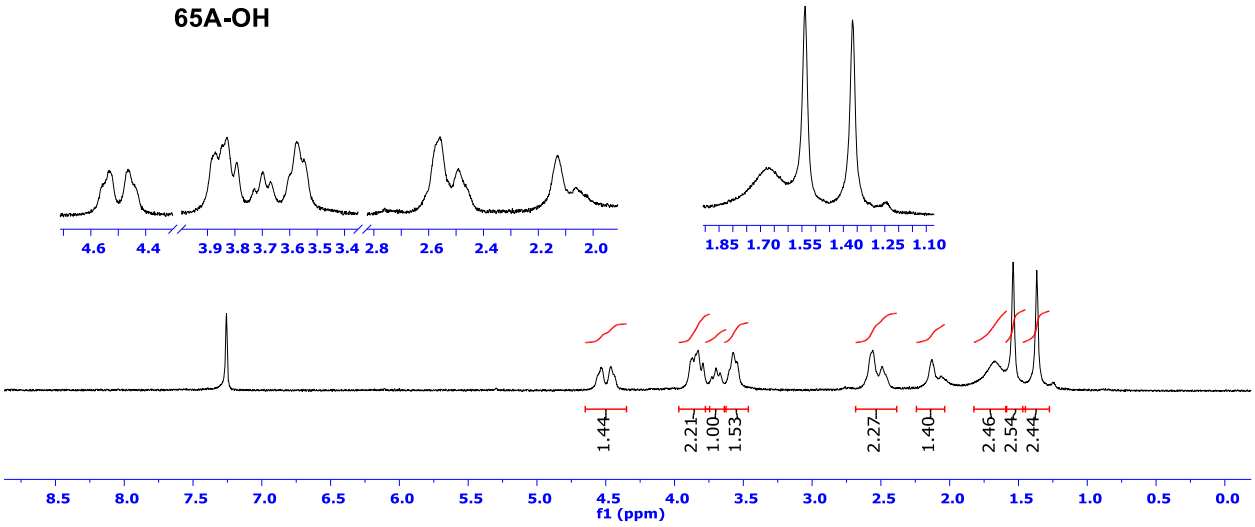
65A-epoksi



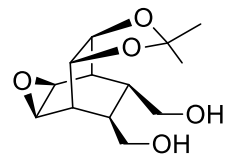
^{1}H-NMR in $CDCl_3$/CD3OD : 10/1



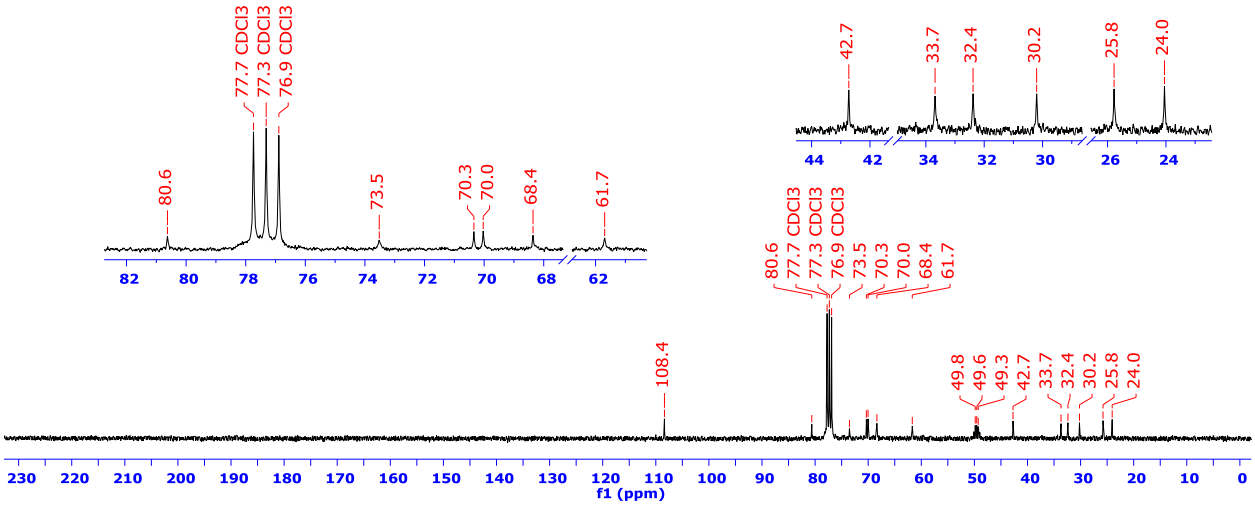
65A-OH



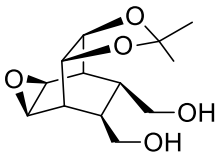
^{13}C-NMR in $CDCl_3$/CD3OD : 10/1



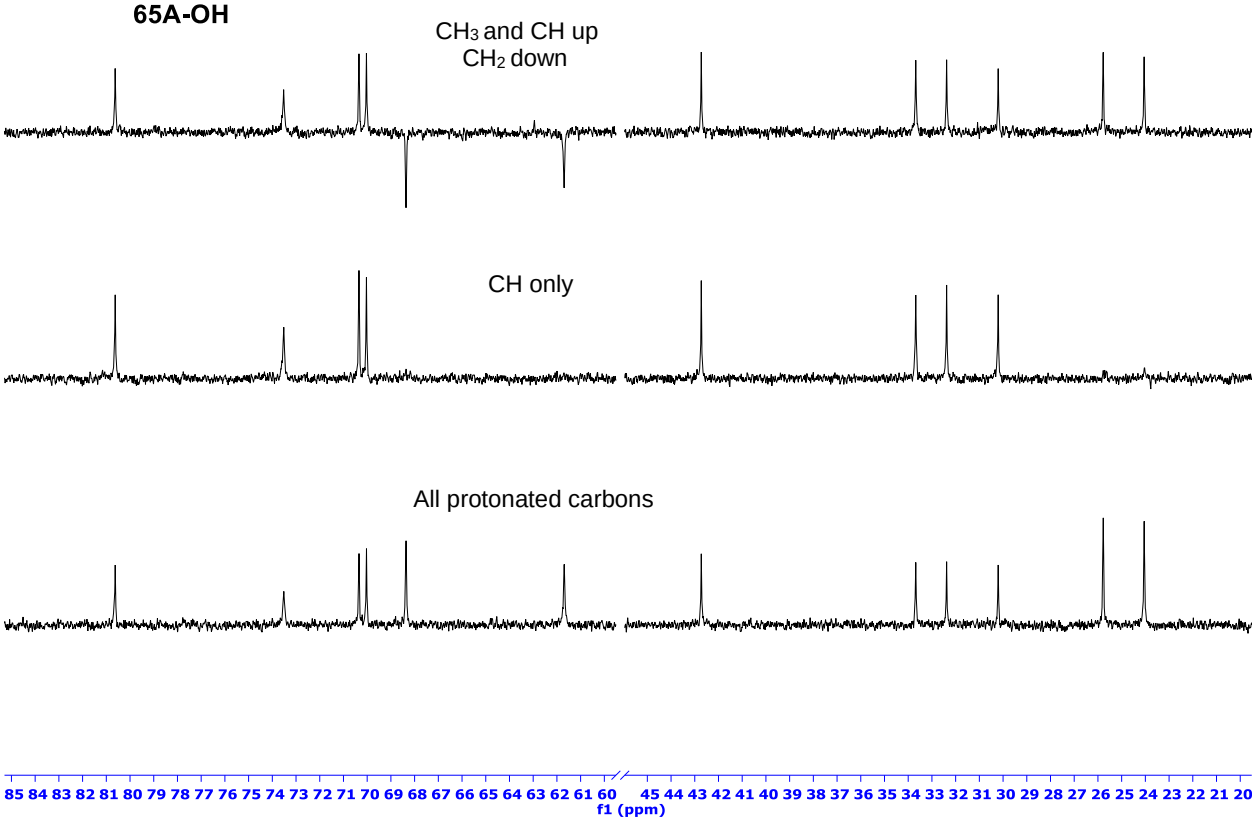
65A-OH



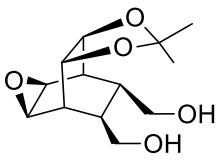
DEPT



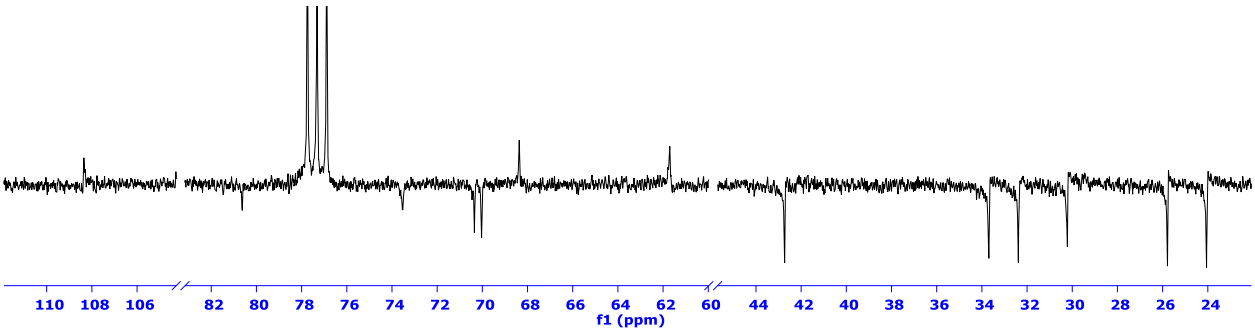
65A-OH



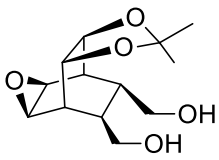
APT



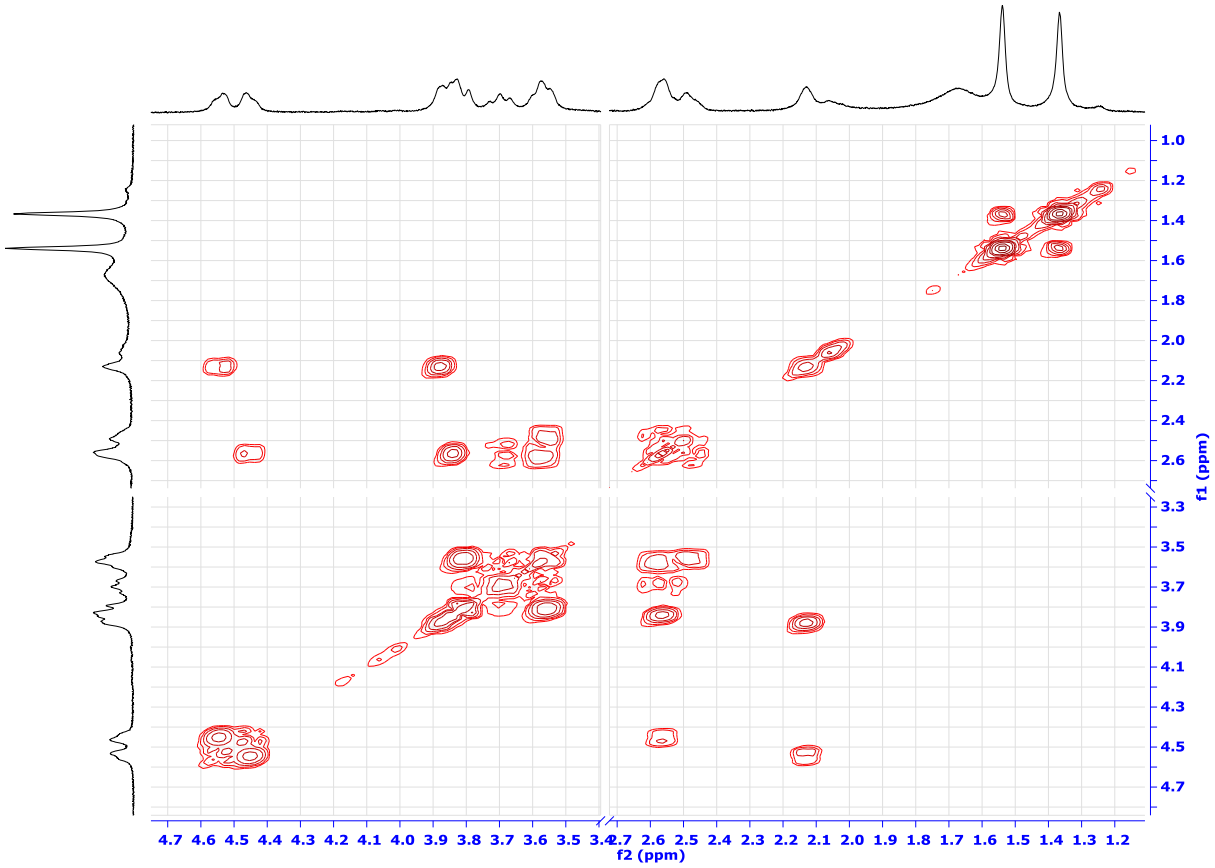
65A-OH



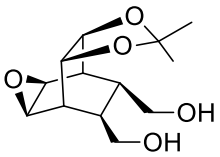
COSY


O
O
O
OH
OH

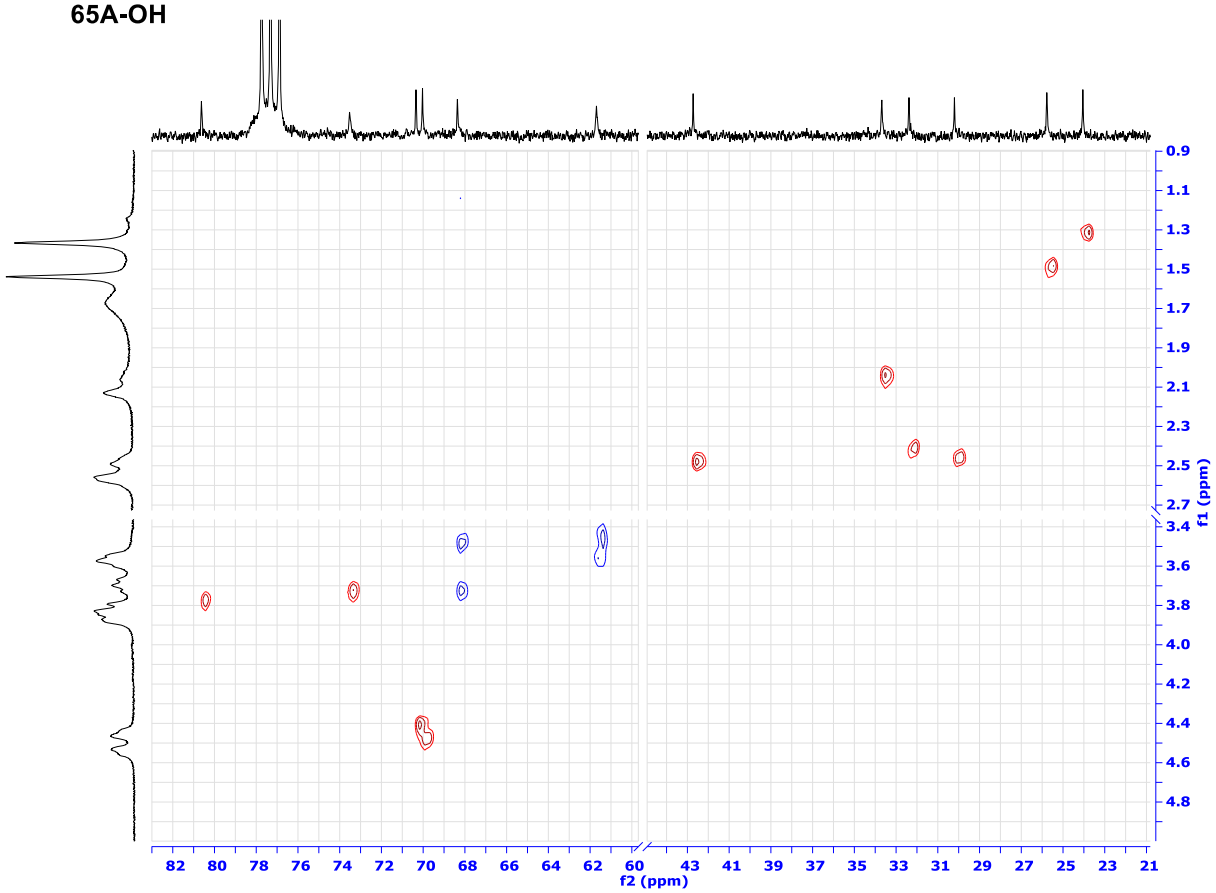
65A-OH


1.0
1.2
1.4
1.6
1.8
2.0
2.2
2.4
2.6
3.3
3.5
3.7
3.9
4.1
4.3
4.5
4.7
f1 (ppm)
4.7 4.6 4.5 4.4 4.3 4.2 4.1 4.0 3.9 3.8 3.7 3.6 3.5 3.4
2.7 2.6 2.5 2.4 2.3 2.2 2.1 2.0 1.9 1.8 1.7 1.6 1.5 1.4 1.3 1.2
f2 (ppm)

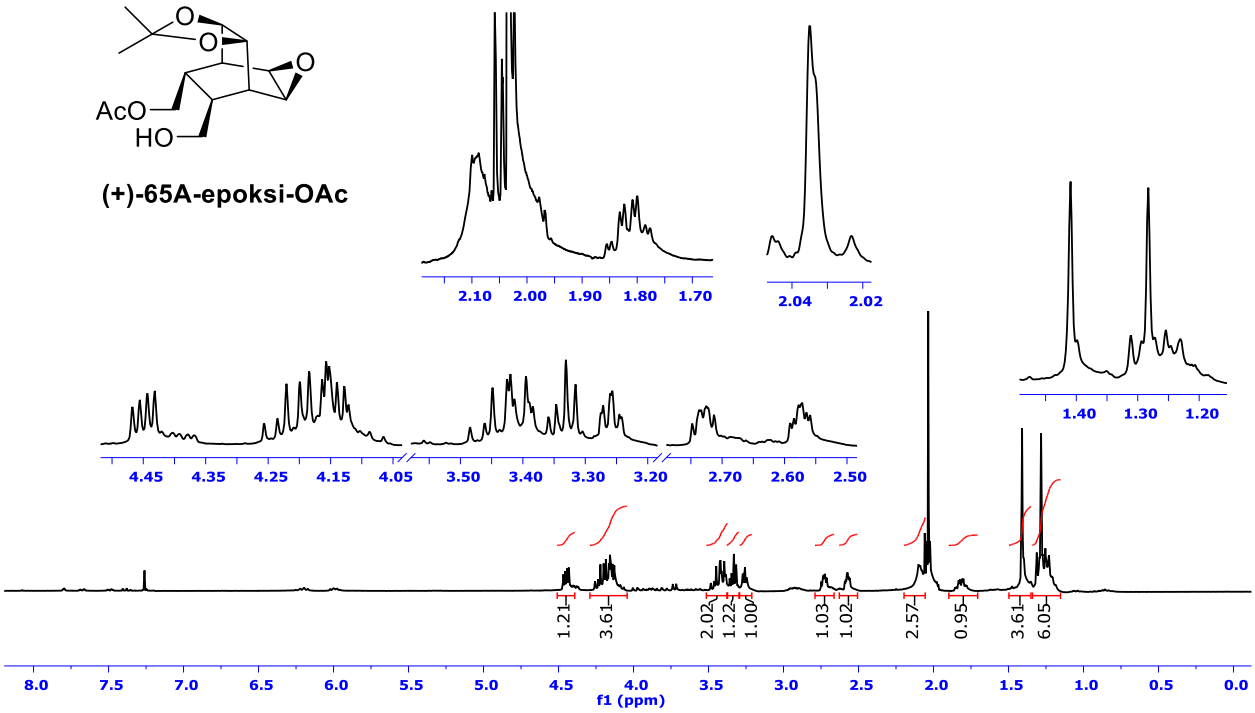
HETCOR



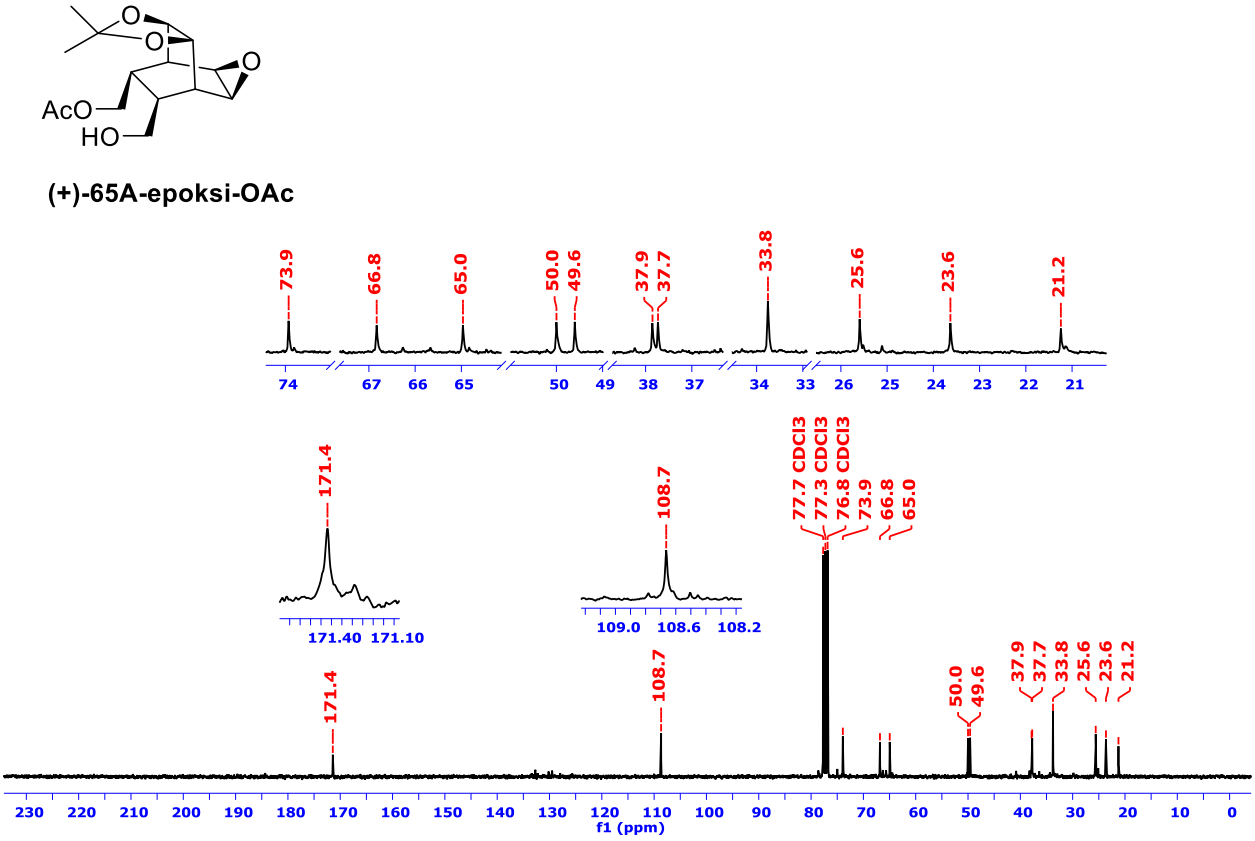
65A-OH



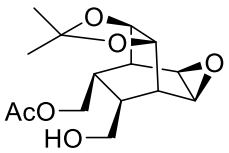
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



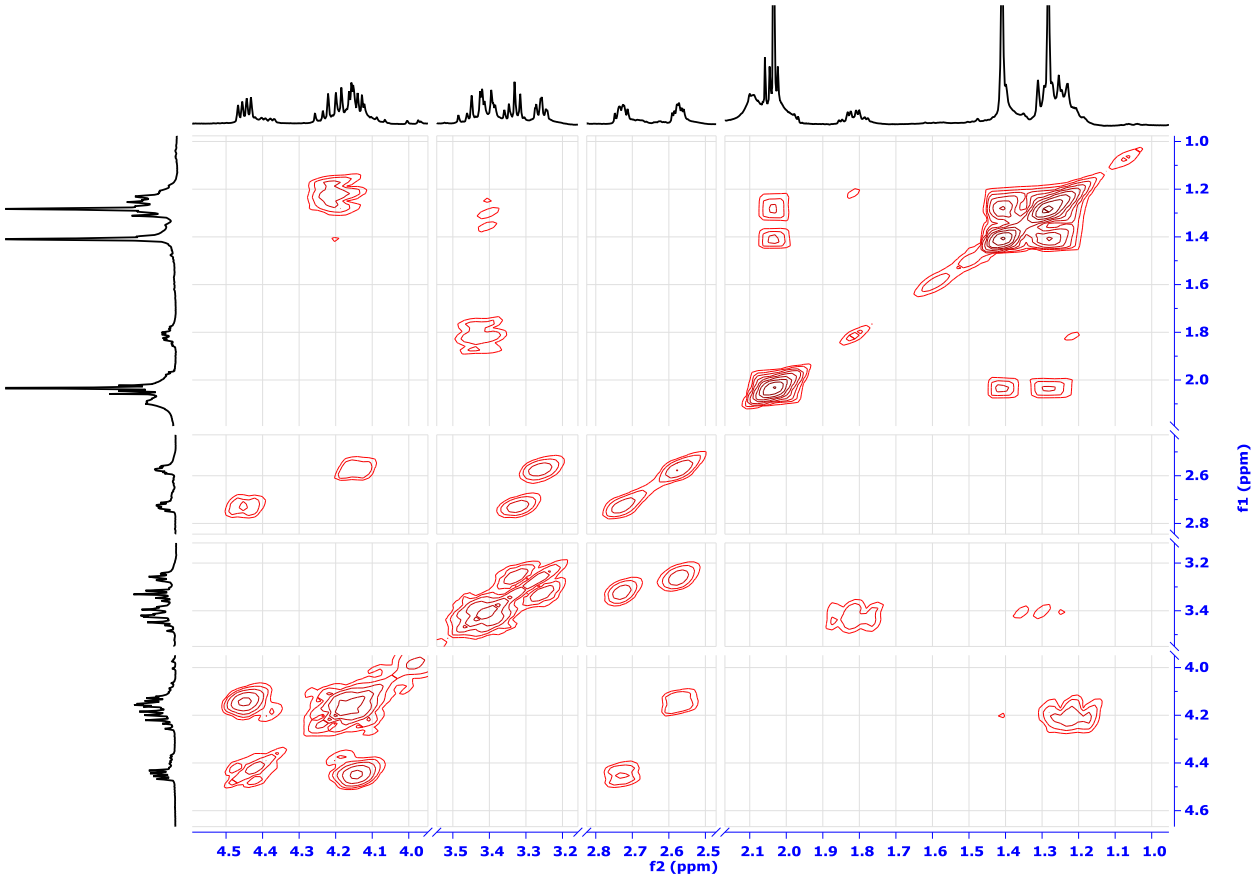
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



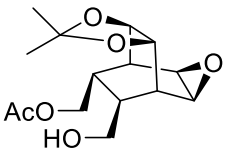
COSY



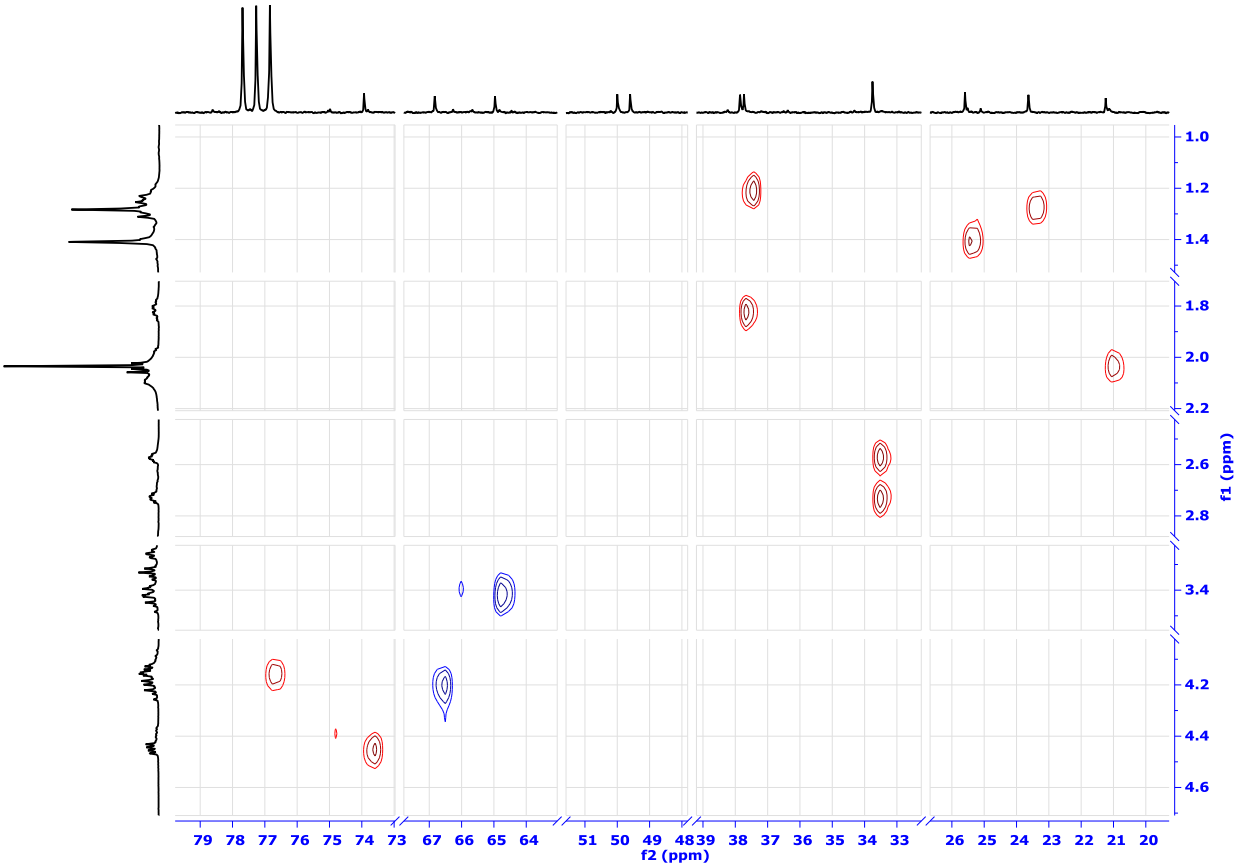
(+)-65A-epoksi-OAc



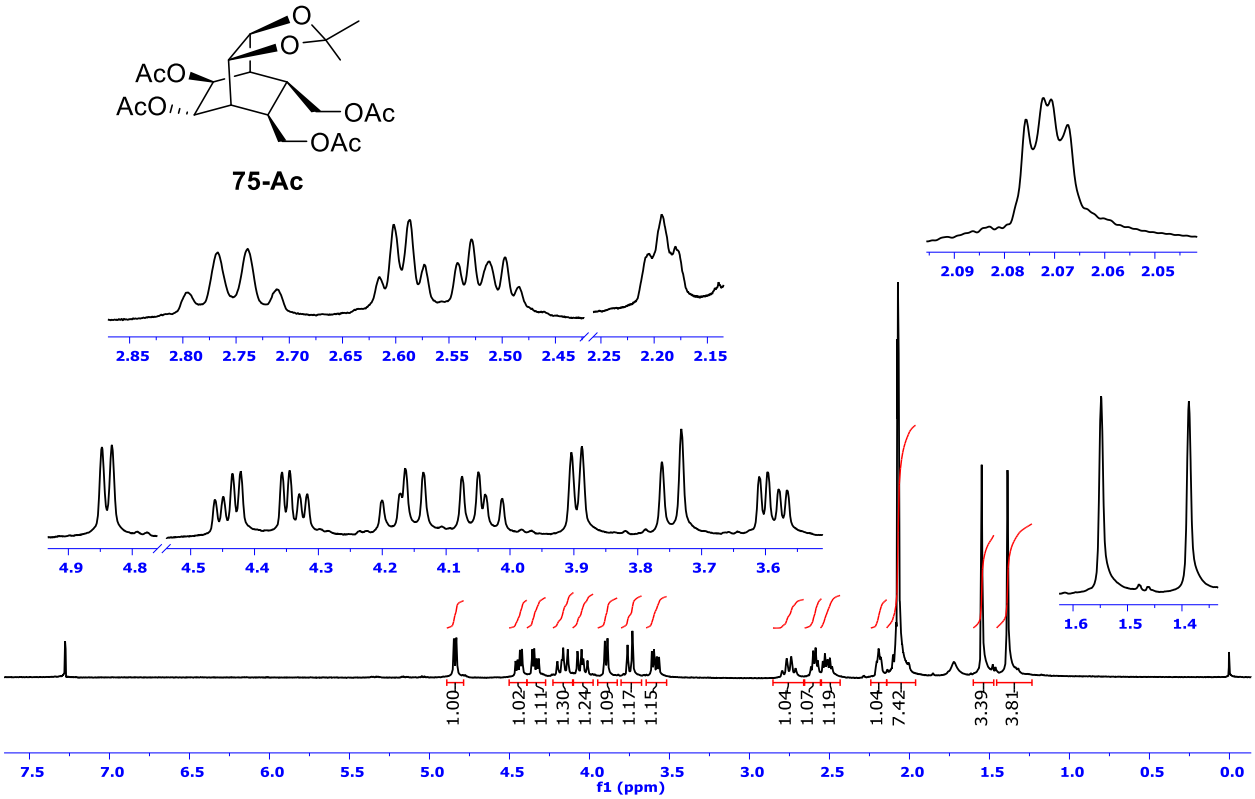
HETCOR



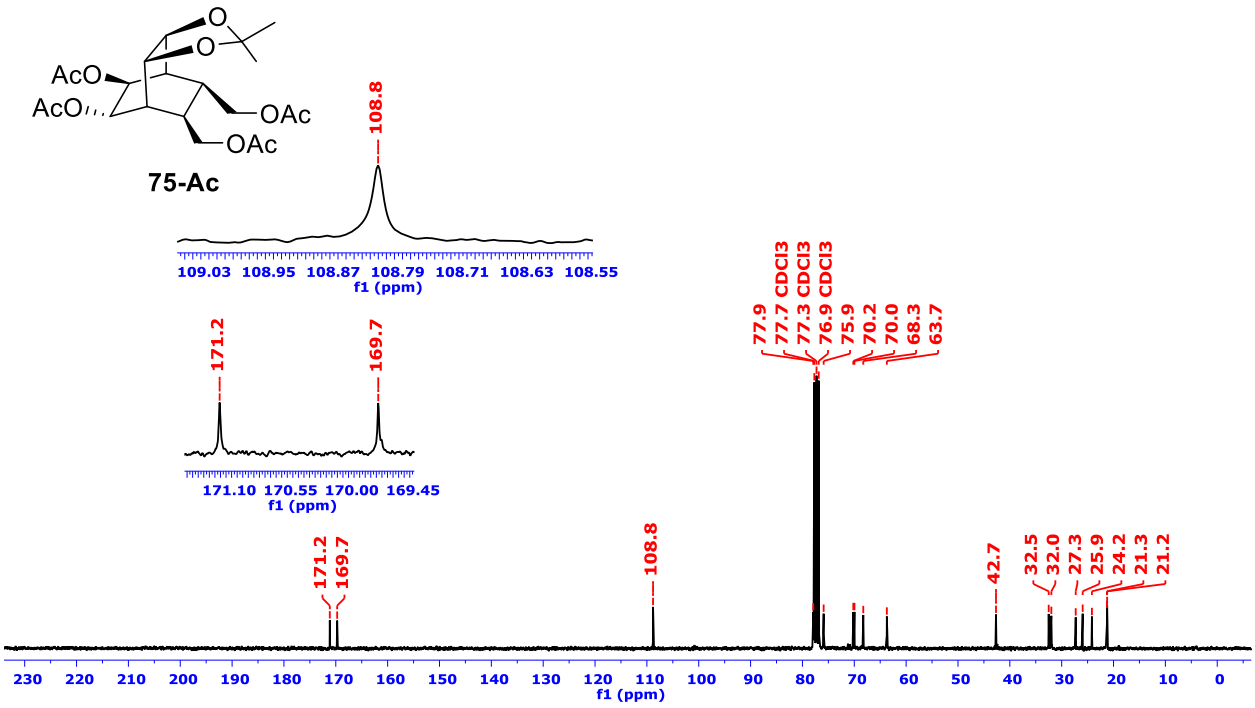
(+)-65A-epoksi-OAc



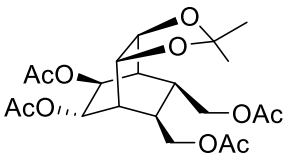
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



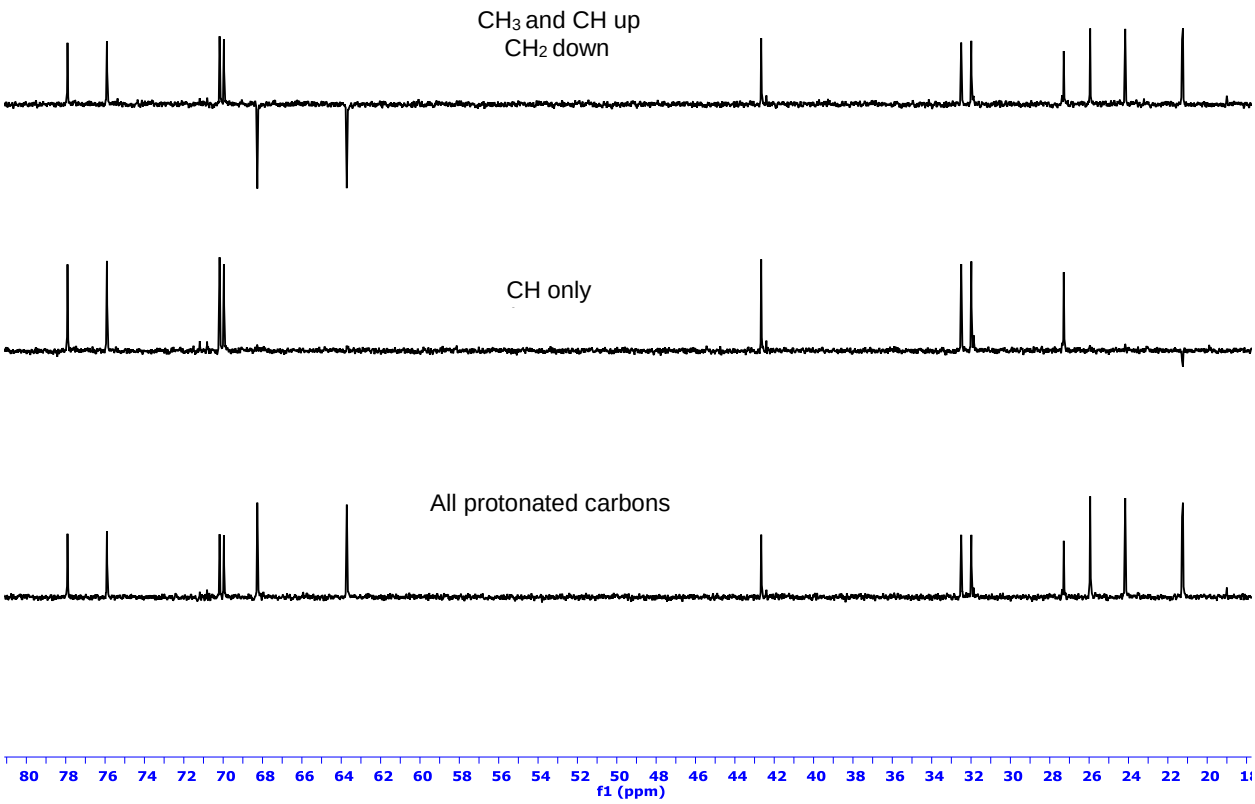
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



DEPT

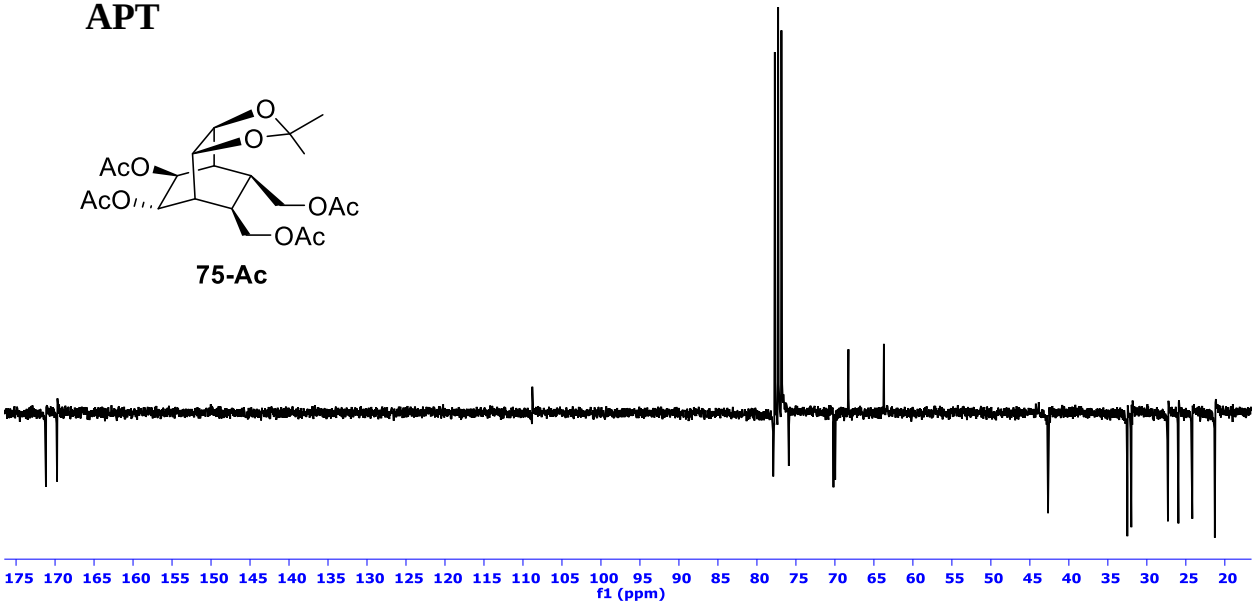


75-Ac

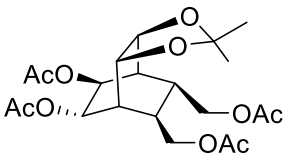


APT

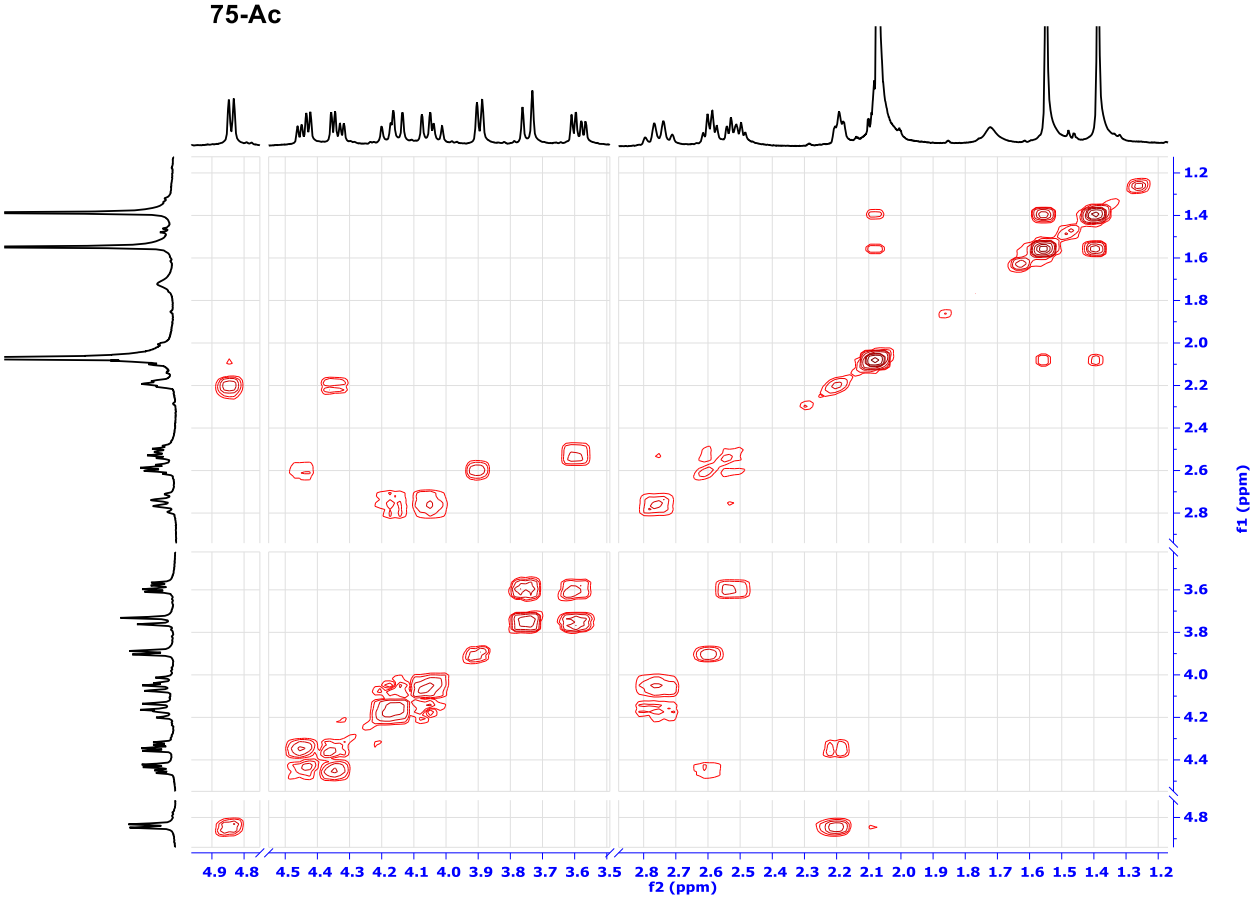
75-Ac



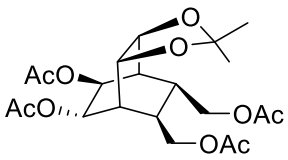
COSY


O
O
AcO
AcO
OAc
OAc

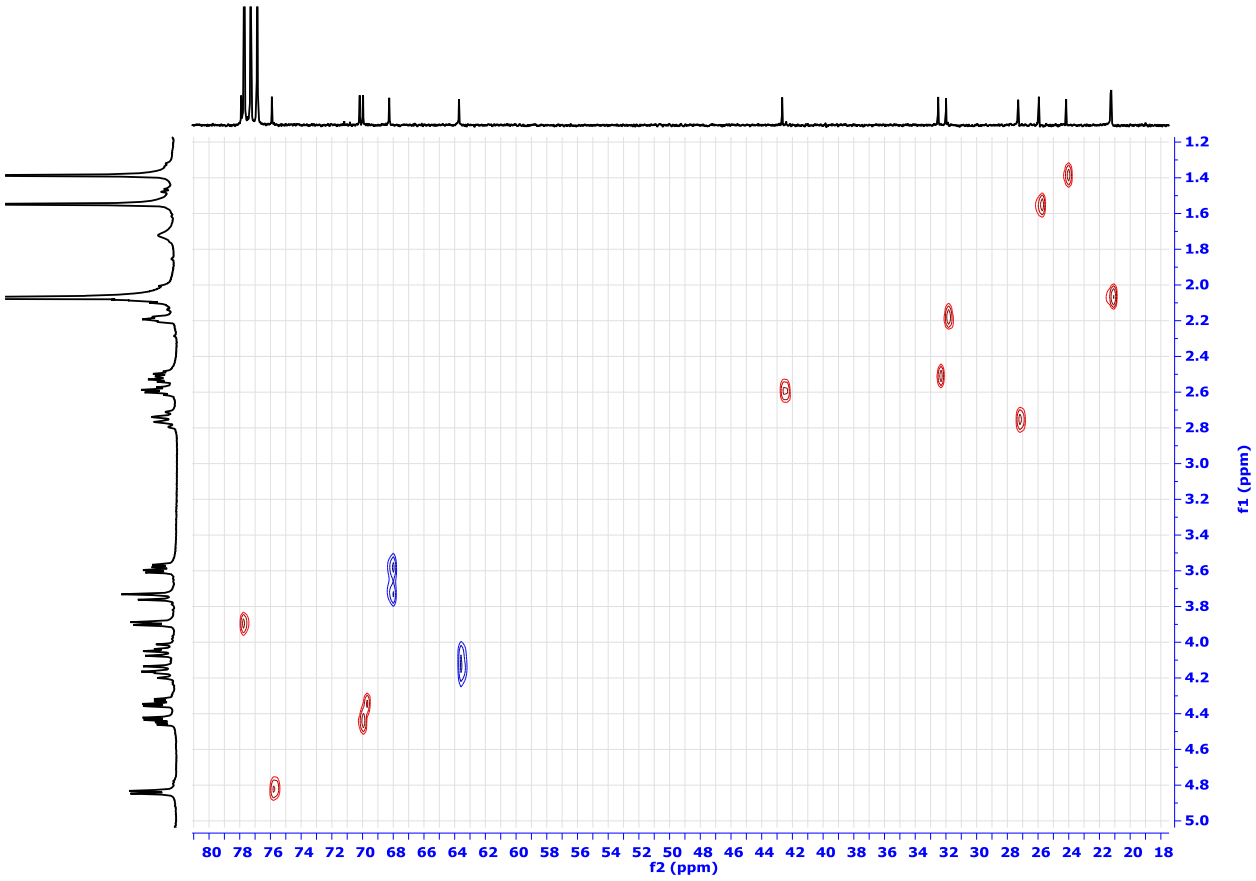
75-Ac


1.2
1.4
1.6
1.8
2.0
2.2
2.4
2.6
2.8
3.6
3.8
4.0
4.2
4.4
4.8
f1 (ppm)
4.9 4.8 4.5 4.4 4.3 4.2 4.1 4.0 3.9 3.8 3.7 3.6 3.5 2.8 2.7 2.6 2.5 2.4 2.3 2.2 2.1 2.0 1.9 1.8 1.7 1.6 1.5 1.4 1.3 1.2
f2 (ppm)

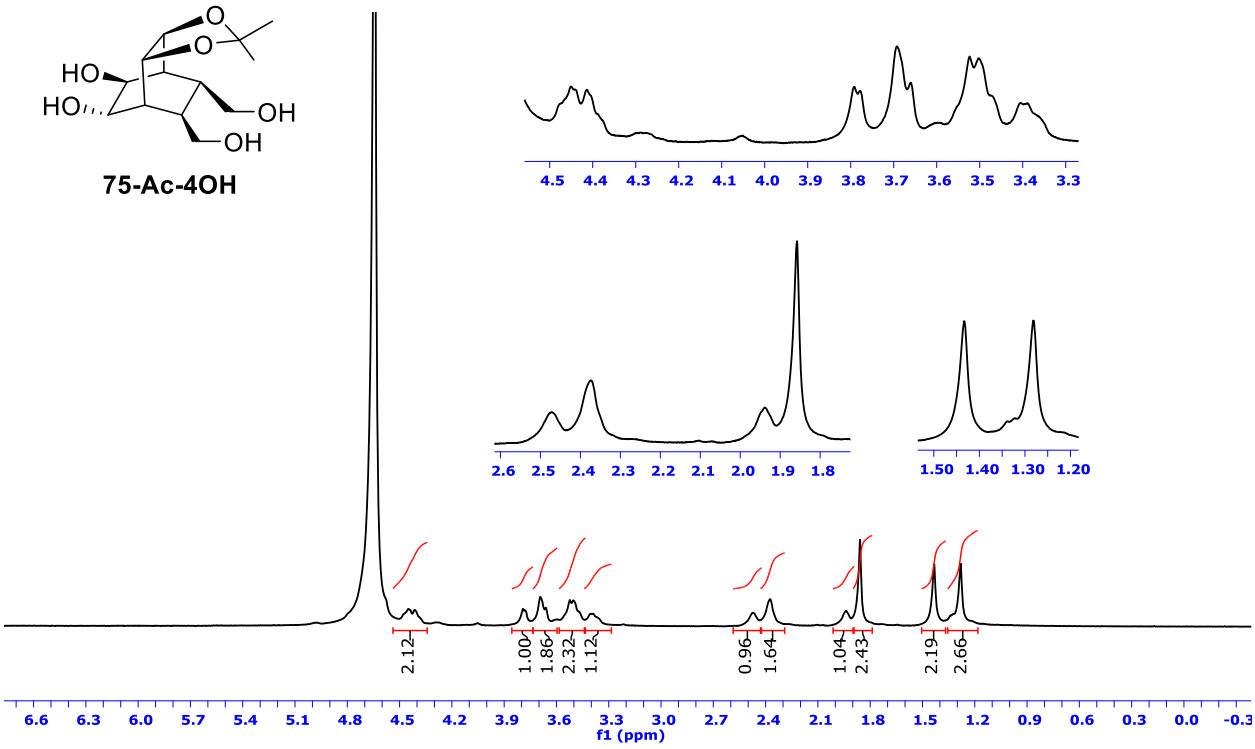
HETCOR



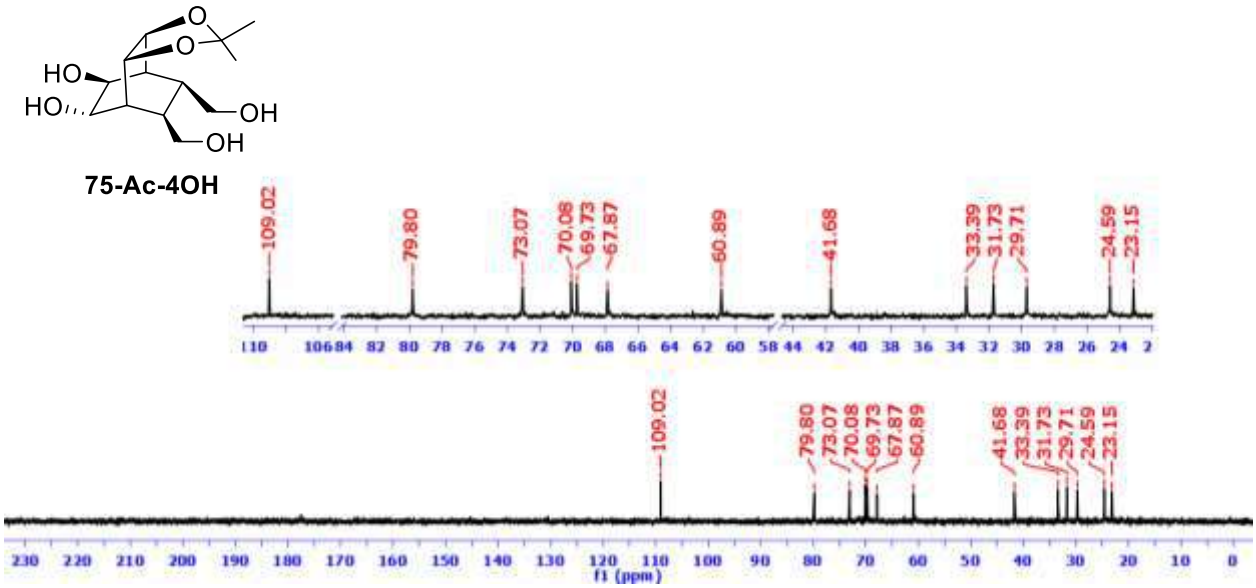
75-Ac



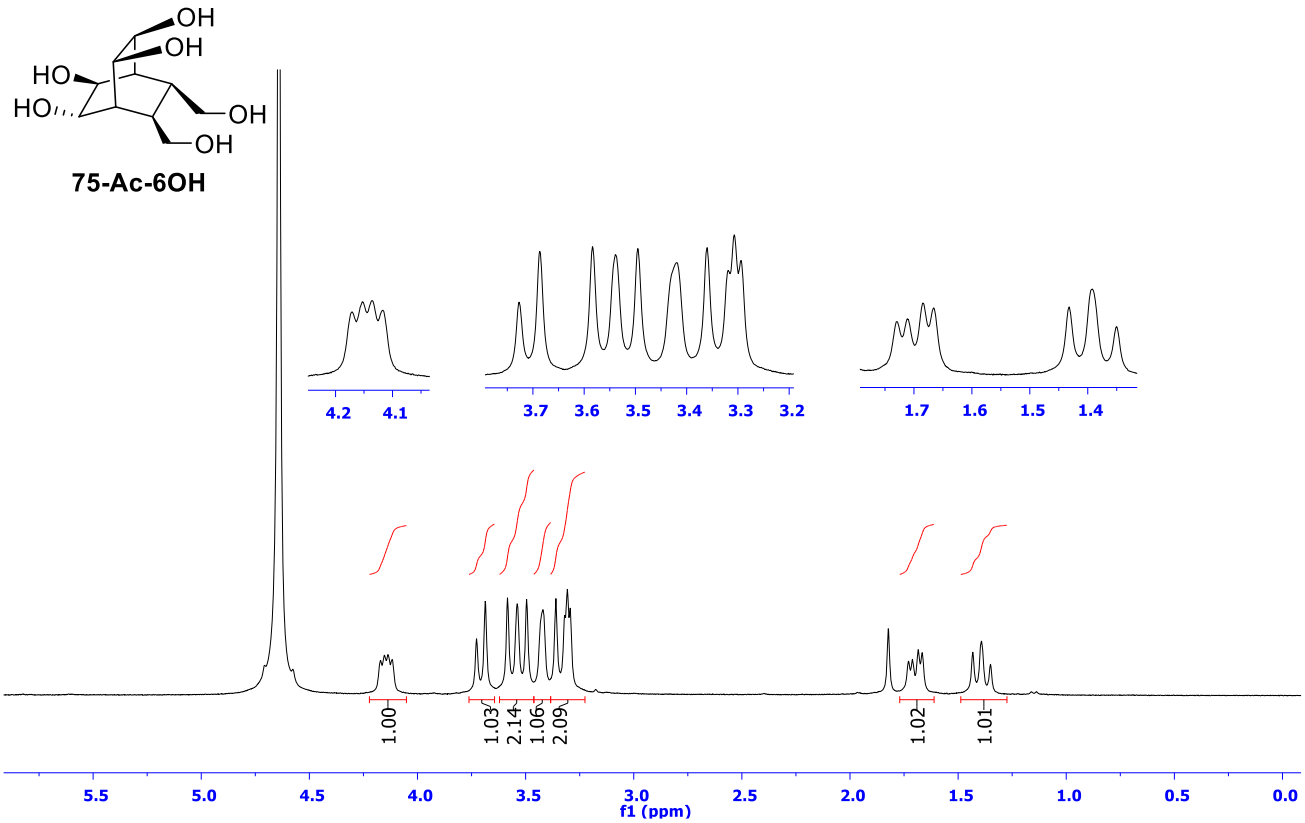
^{1}H-NMR in D_2O



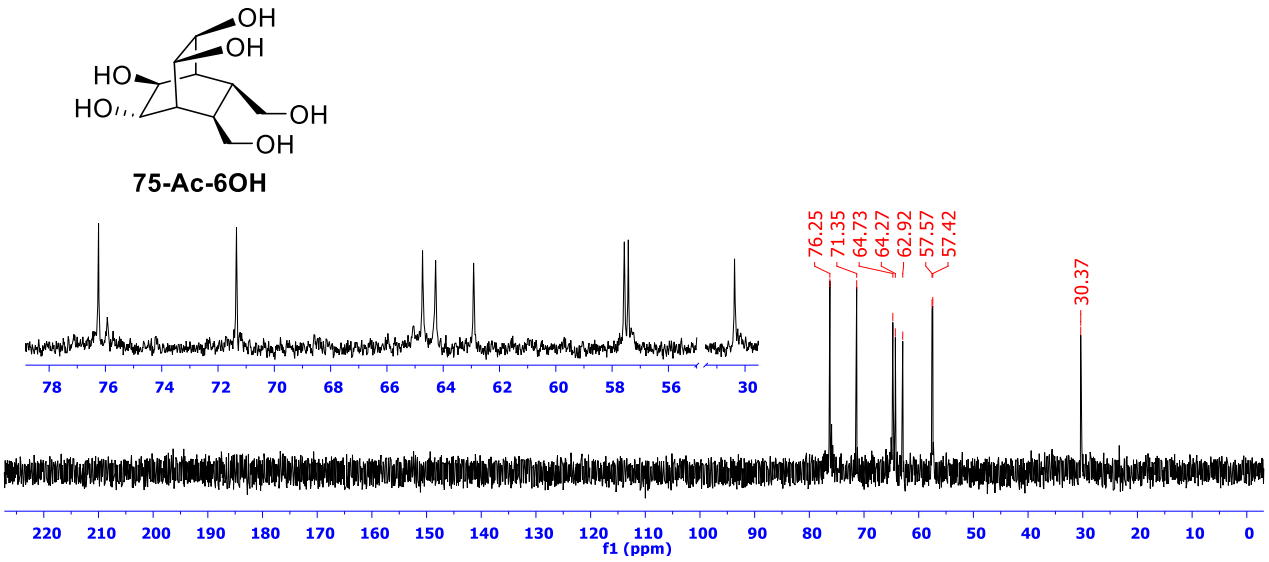
^{13}C-NMR in D_2O



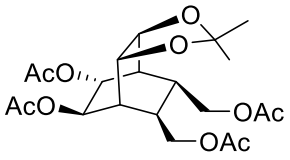
^{1}H-NMR in D_2O



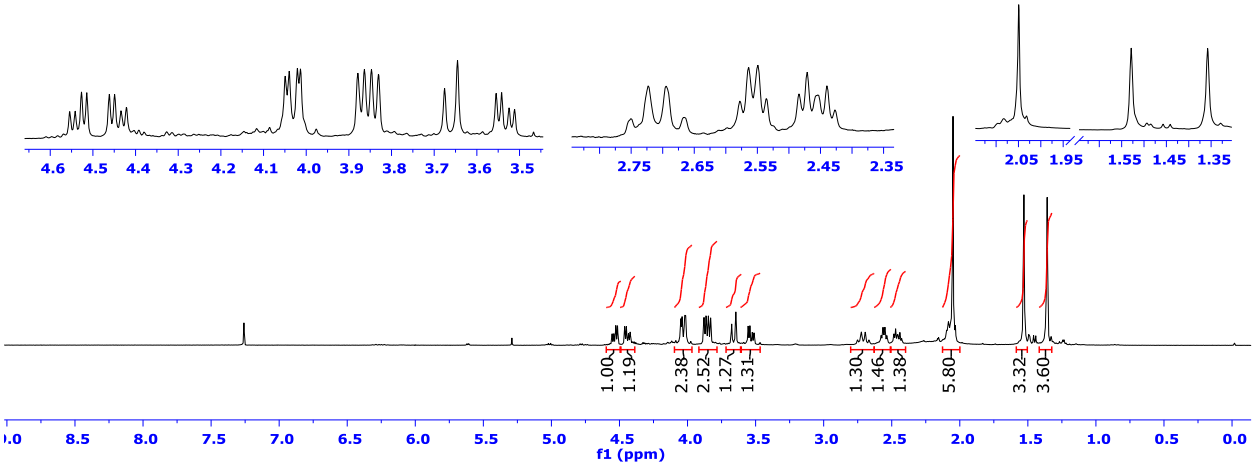
^{13}C-NMR in D_2O



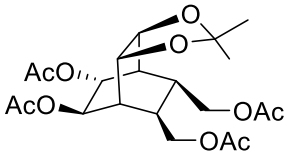
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



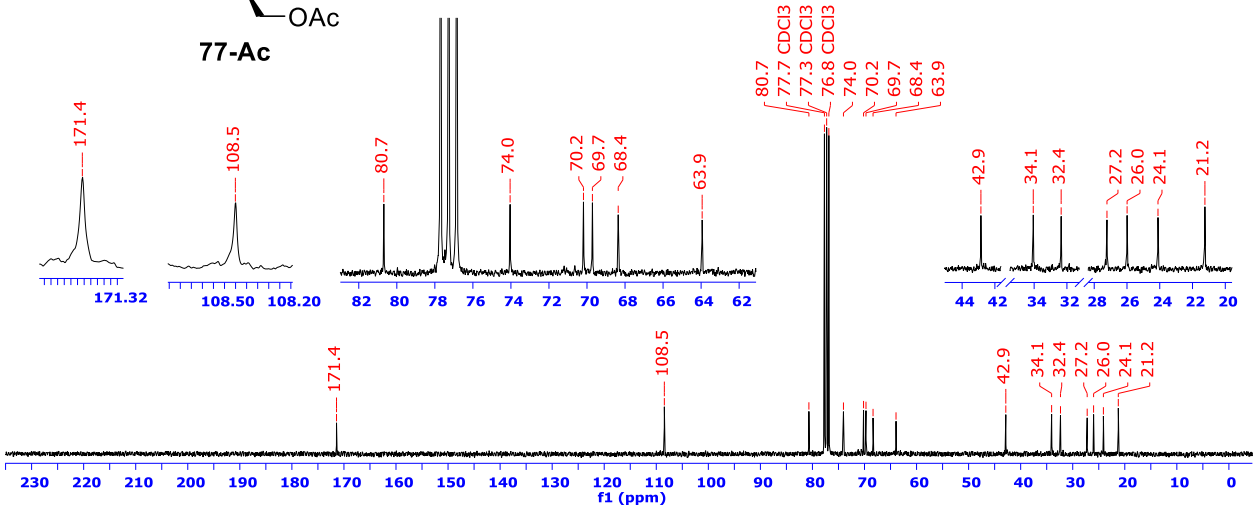
77-Ac



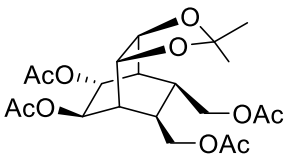
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



77-Ac



DEPT

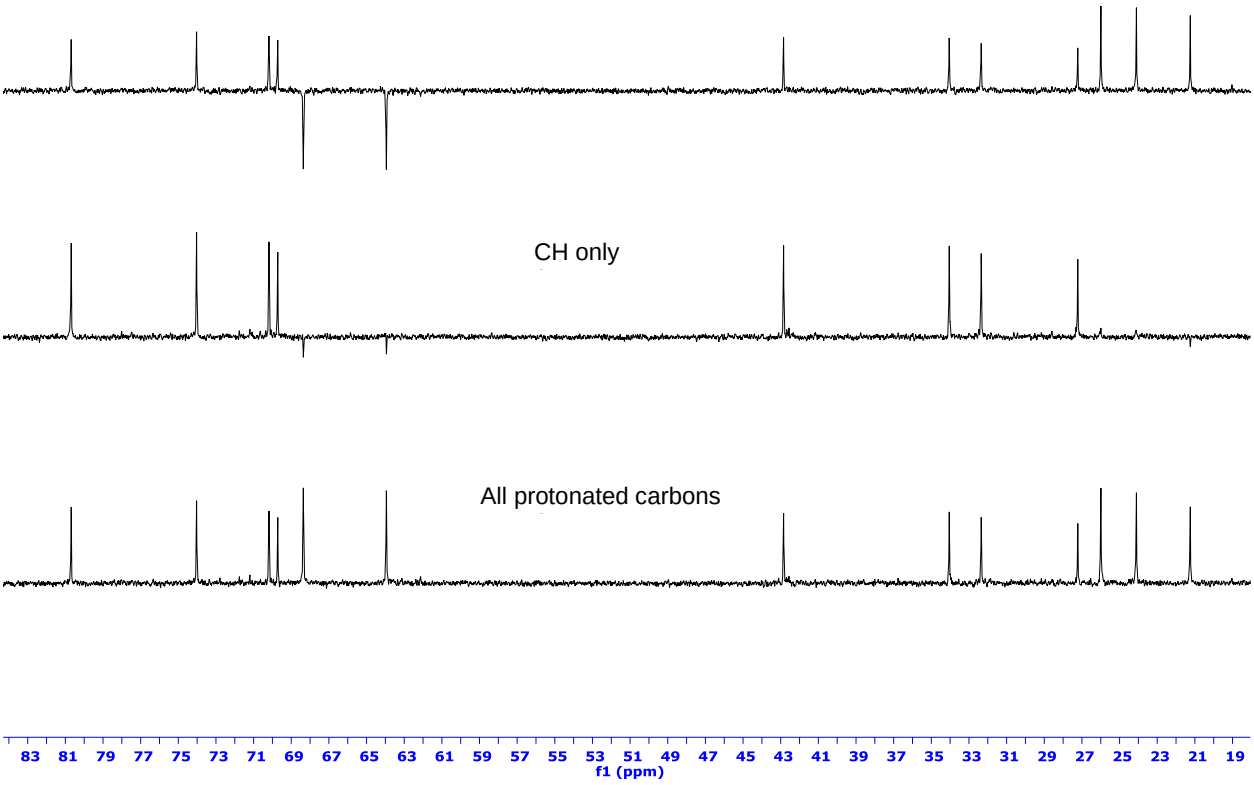


77-Ac

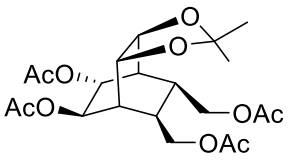
CH_3 and CH up
CH_2 down

CH only

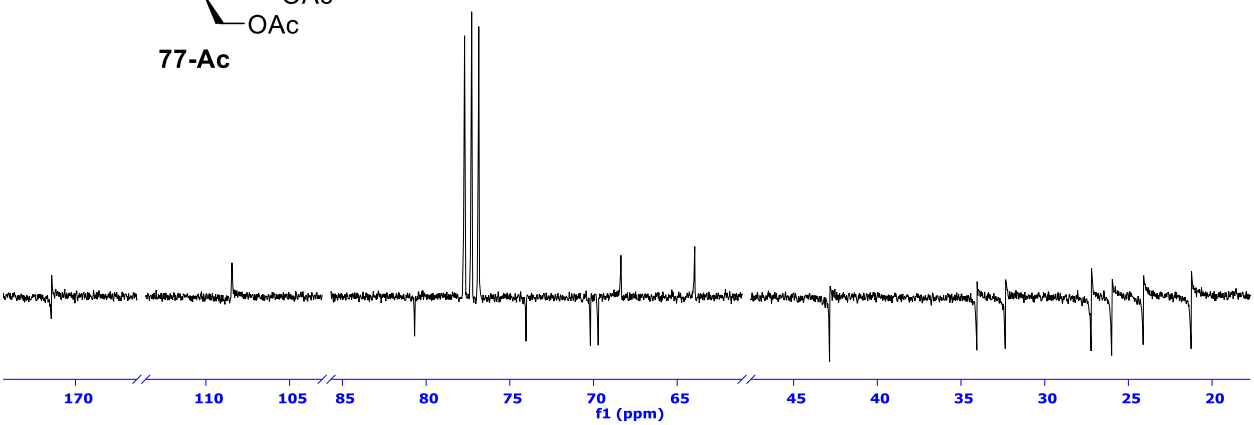
All protonated carbons



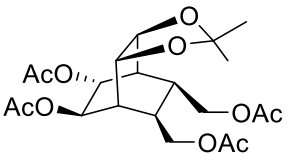
APT



77-Ac

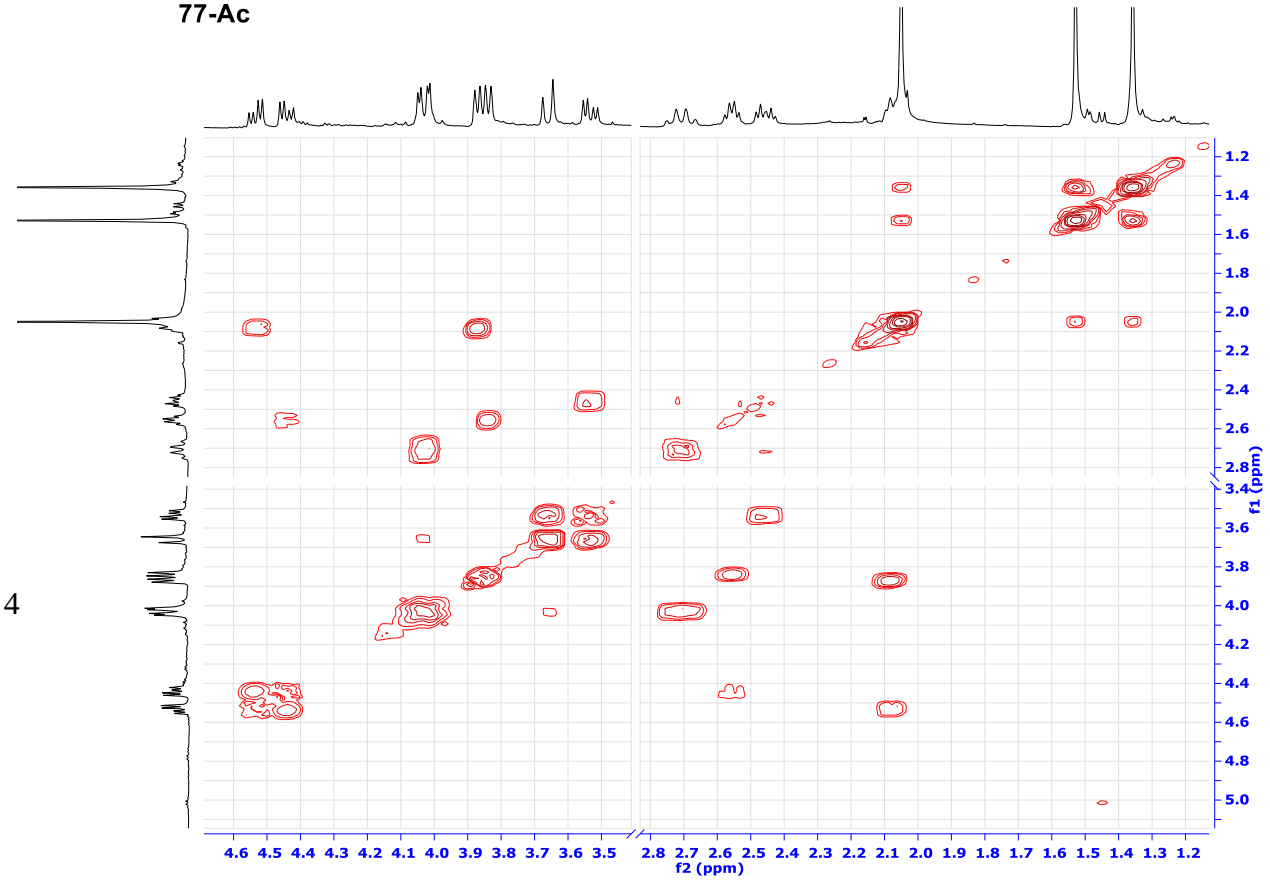


COSY

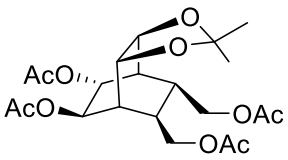

O
O
AcO
AcO
OAc
OAc

77-Ac

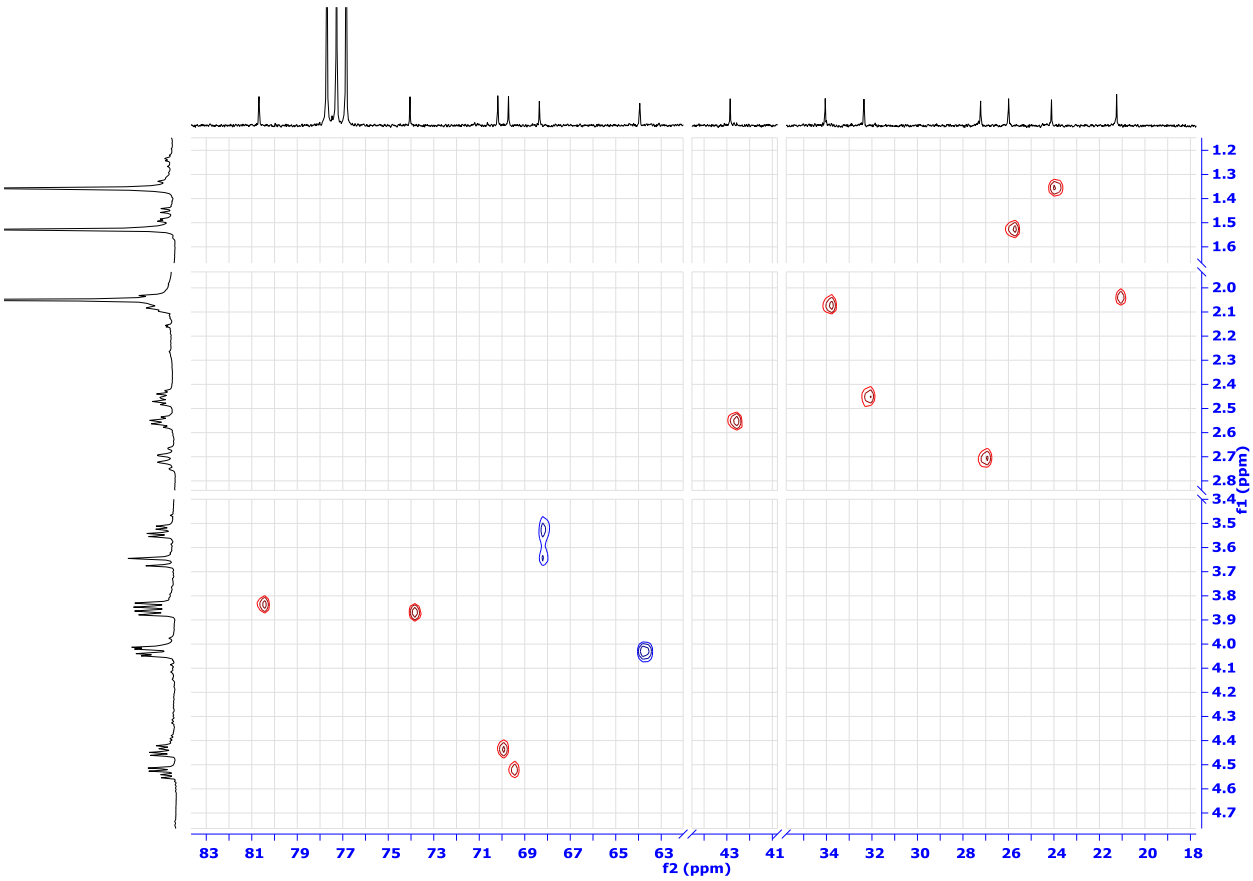
4


1.2
1.4
1.6
1.8
2.0
2.2
2.4
2.6
2.8
3.4
3.6
3.8
4.0
4.2
4.4
4.6
4.8
5.0
f1 (ppm)
4.6 4.5 4.4 4.3 4.2 4.1 4.0 3.9 3.8 3.7 3.6 3.5
2.8 2.7 2.6 2.5 2.4 2.3 2.2 2.1 2.0 1.9 1.8 1.7 1.6 1.5 1.4 1.3 1.2
f2 (ppm)

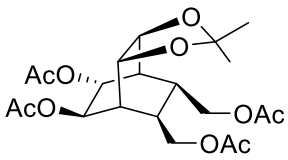
HETCOR


O
O
AcO
AcO
OAc
OAc

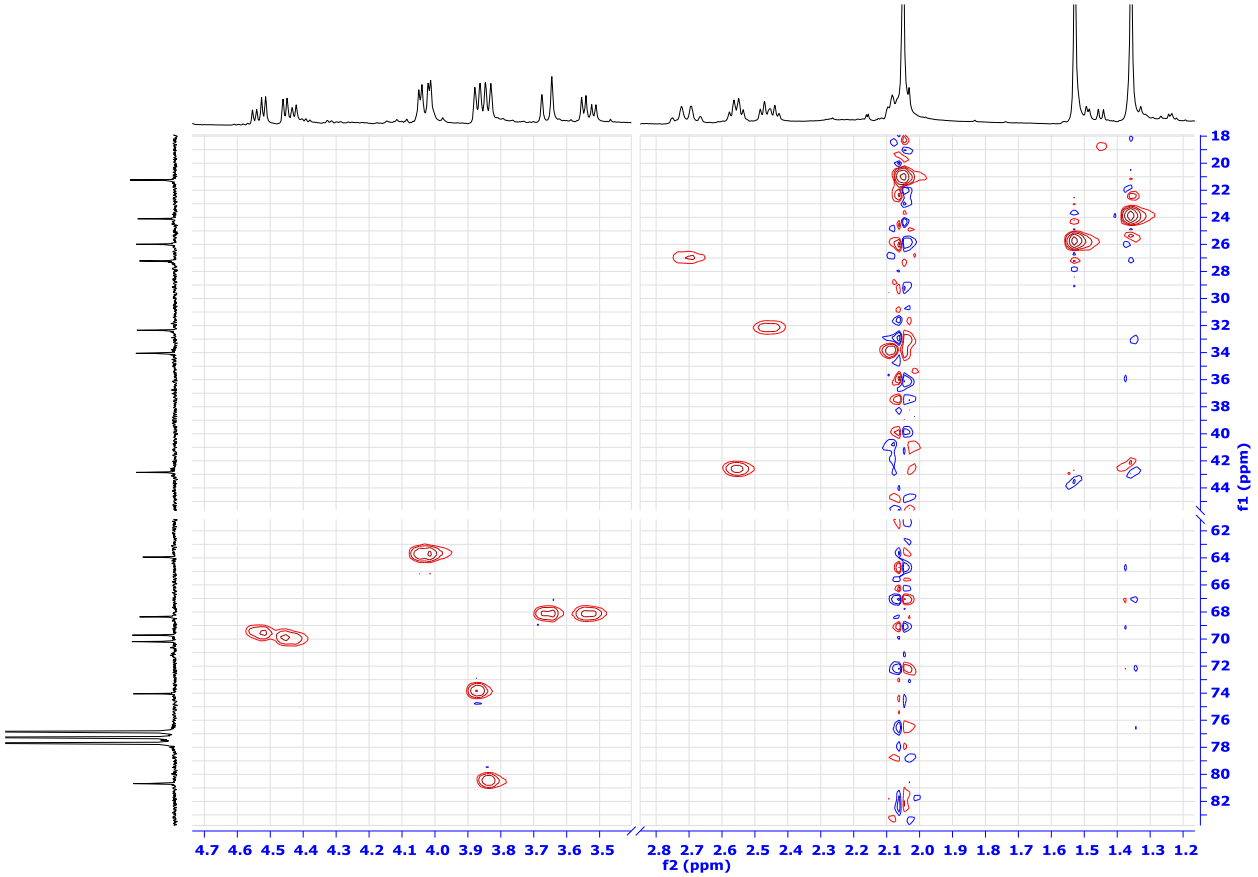
77-Ac


1.2
1.3
1.4
1.5
1.6
2.0
2.1
2.2
2.3
2.4
2.5
2.6
2.7
2.8
3.4
3.5
3.6
3.7
3.8
3.9
4.0
4.1
4.2
4.3
4.4
4.5
4.6
4.7
f1 (ppm)
83
81
79
77
75
73
71
69
67
65
63
43
41
34
32
30
28
26
24
22
20
18
f2 (ppm)

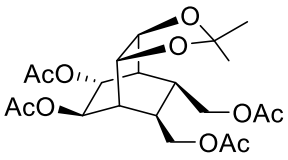
HMQC



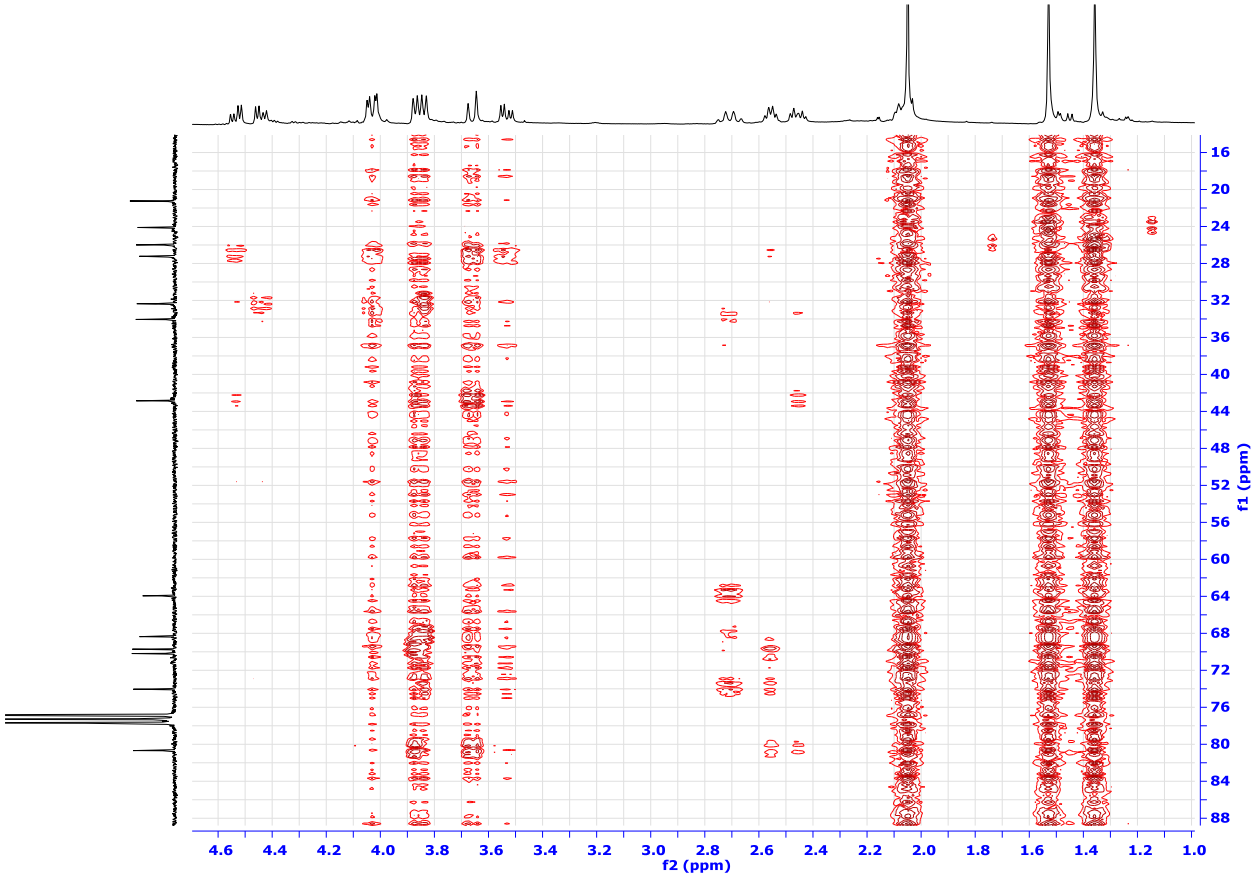
77-Ac



HMBC

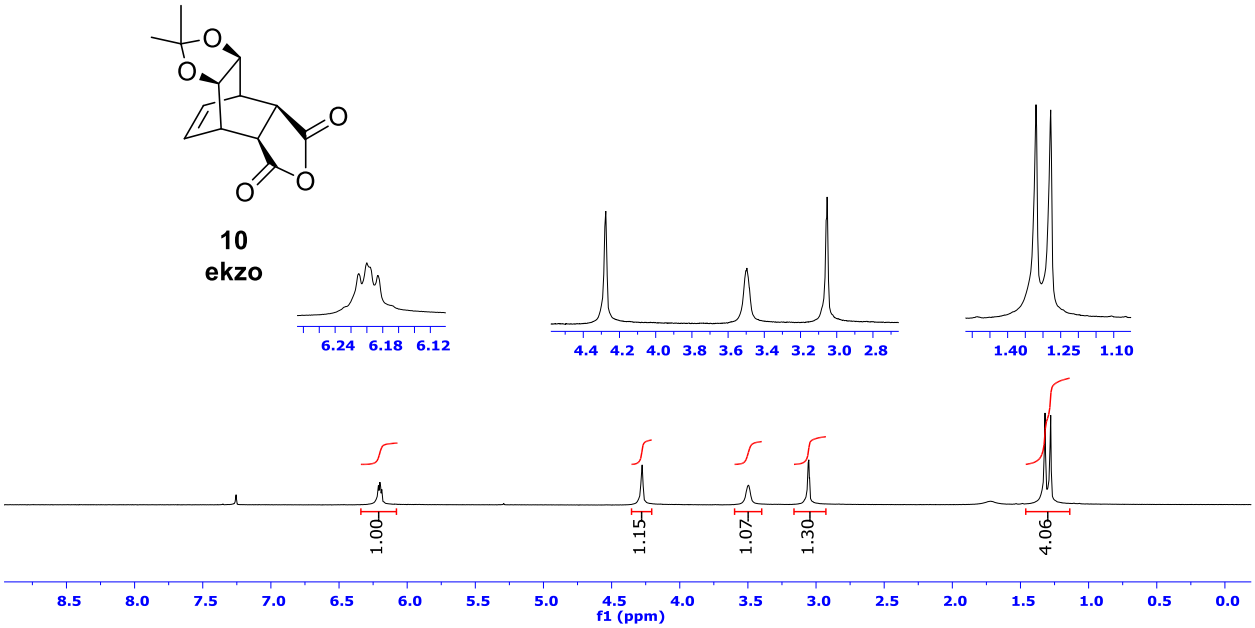


77-Ac

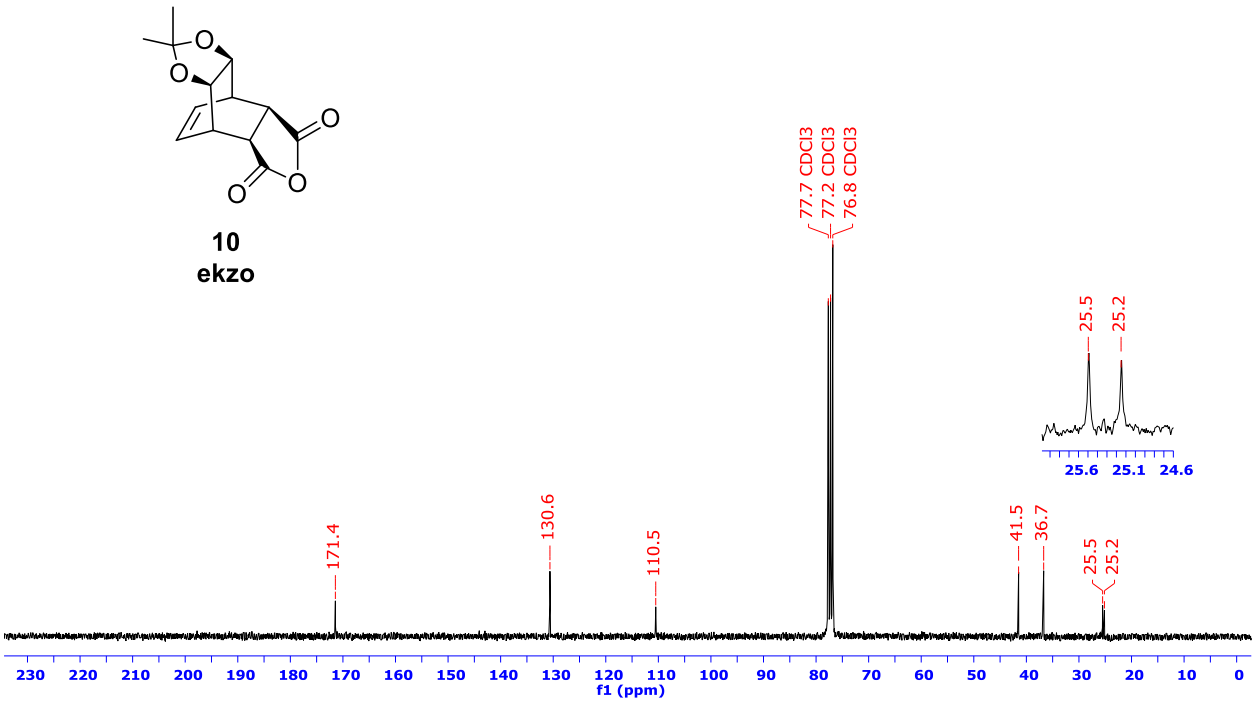


EKZO KATILMA KISMI

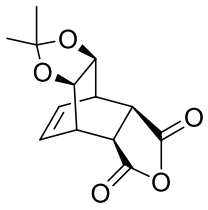
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



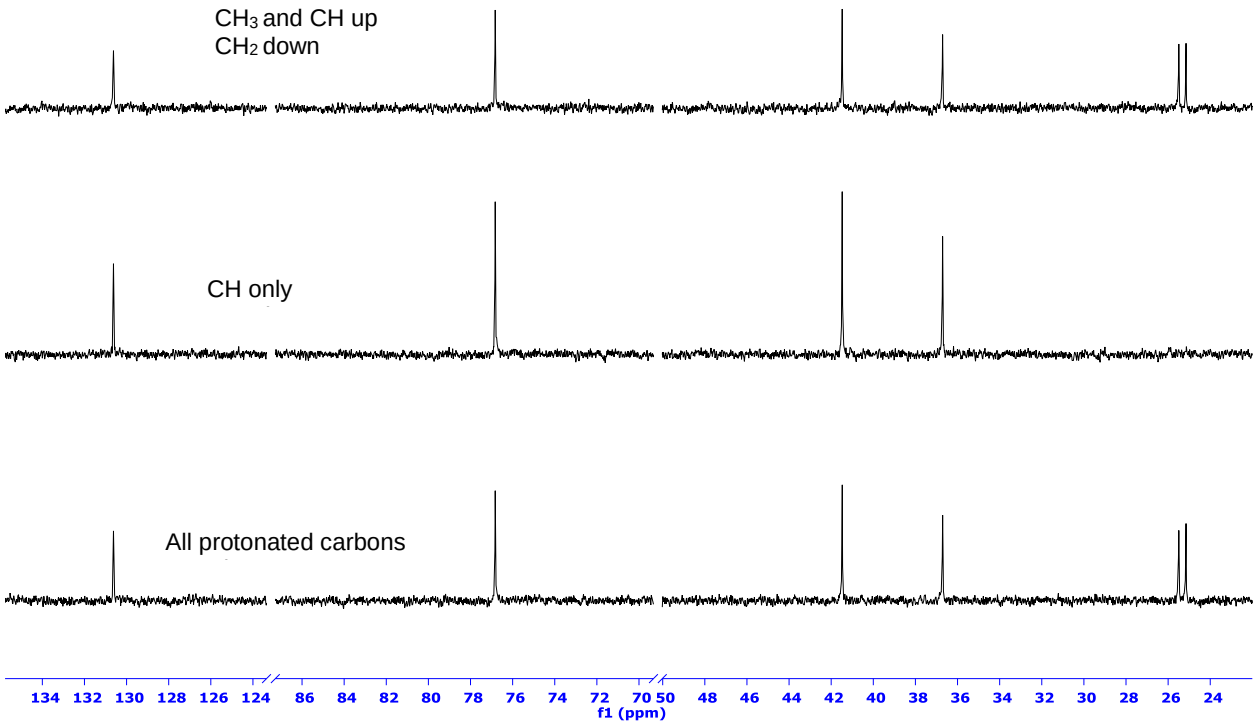
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



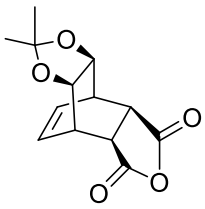
DEPT



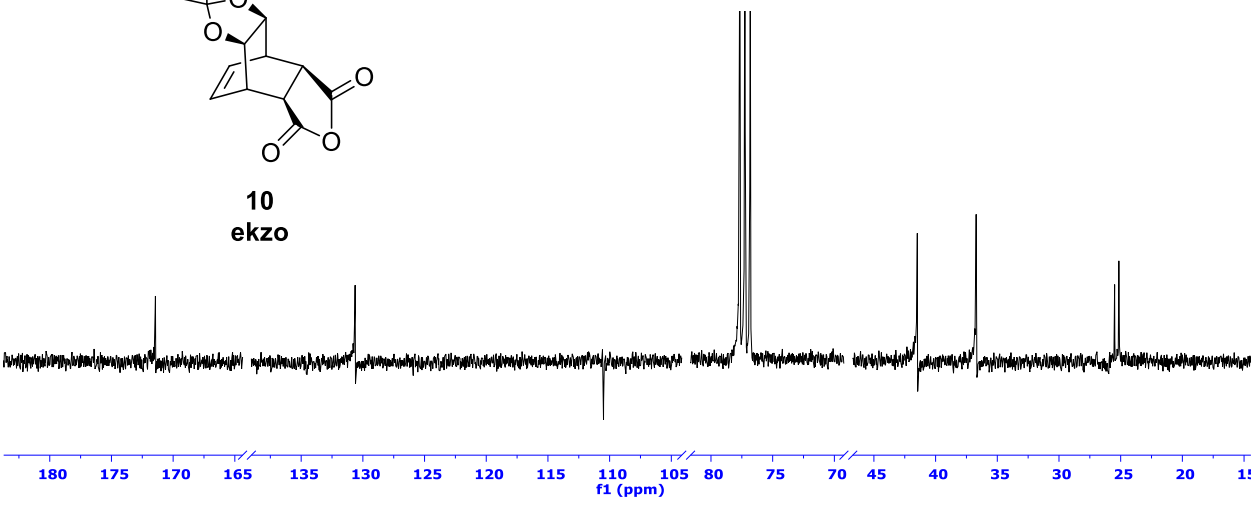
10
ekzo



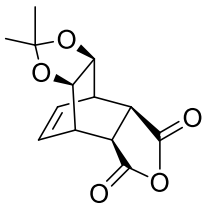
APT



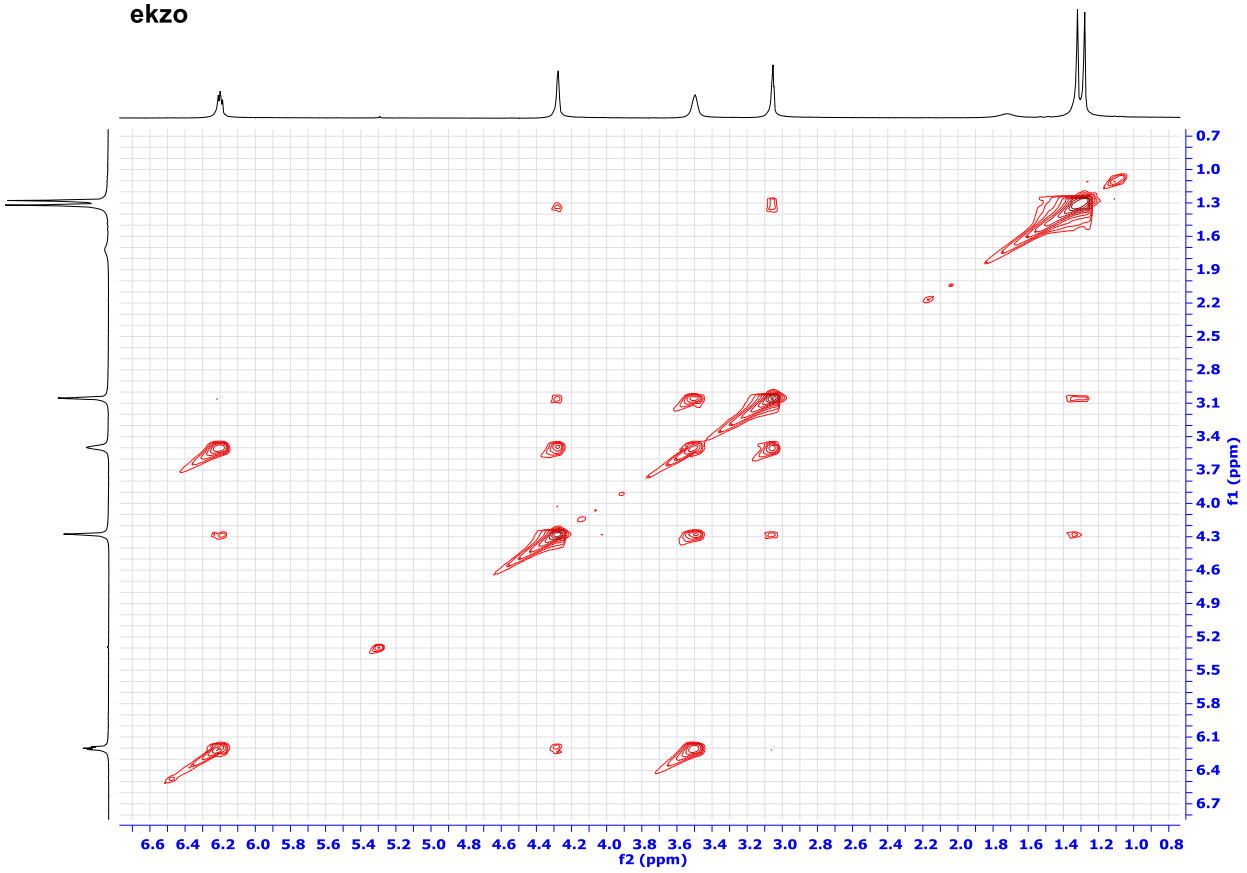
10
ekzo



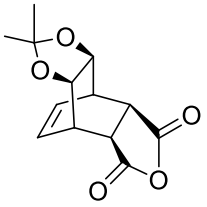
COSY



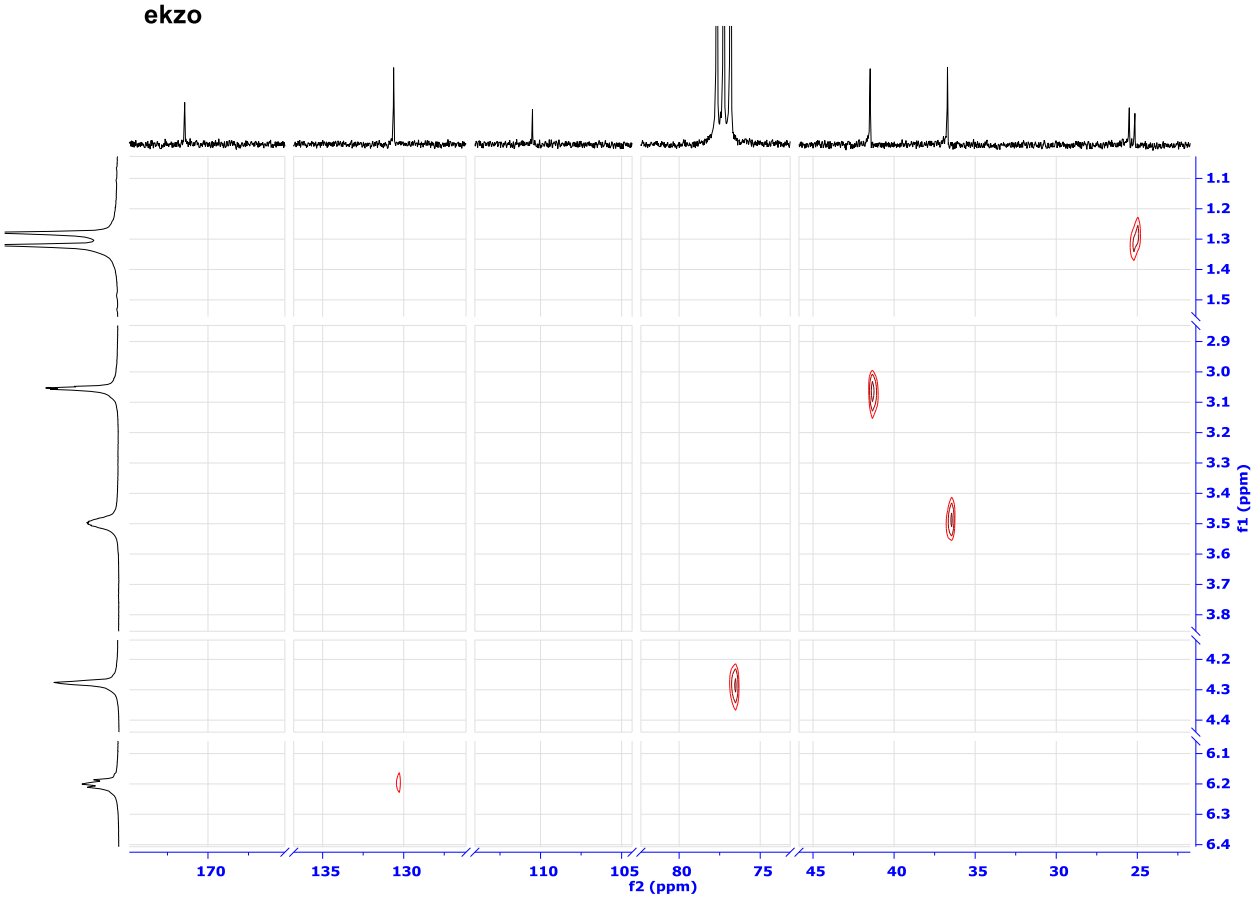
10
ekzo



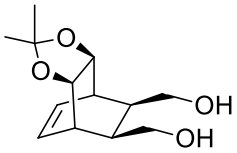
HETCOR



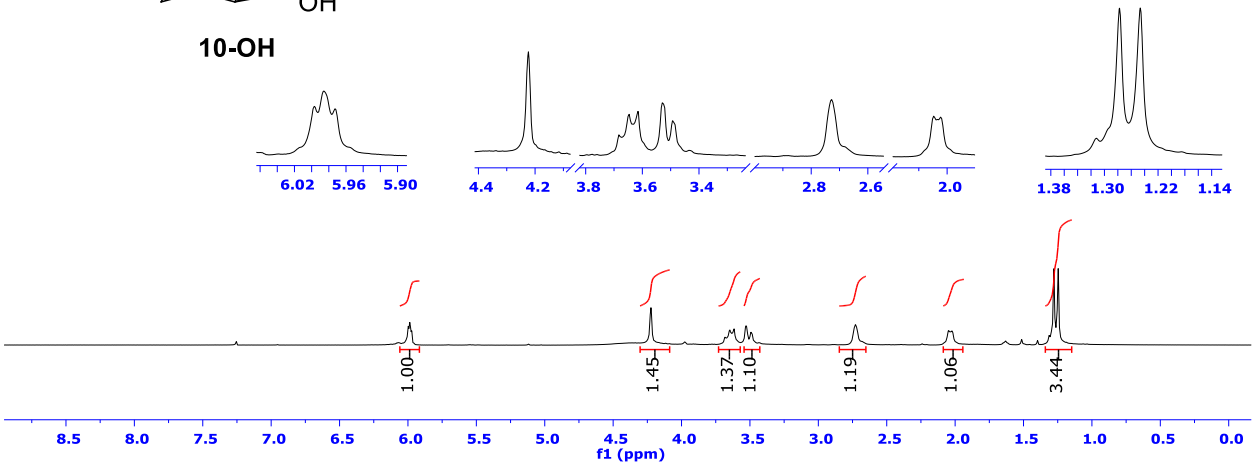
10
ekzo



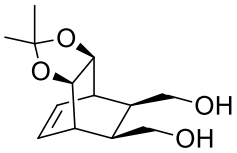
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



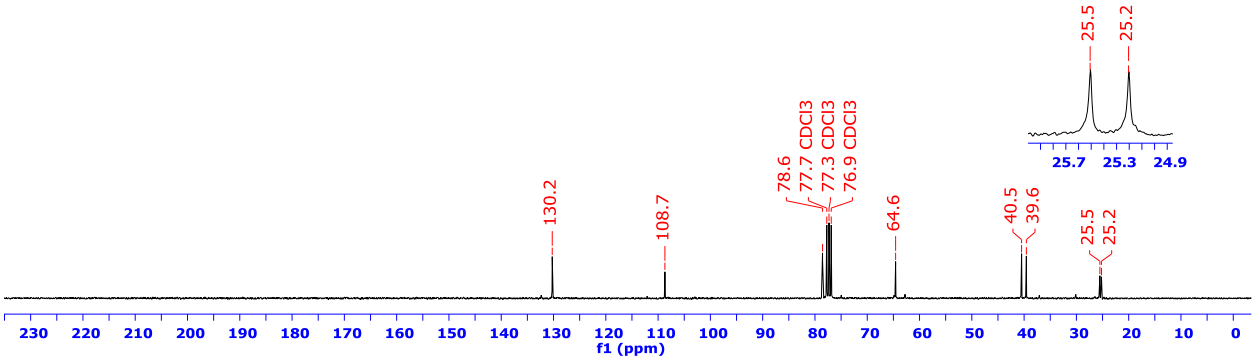
10-OH



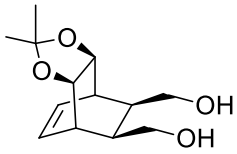
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



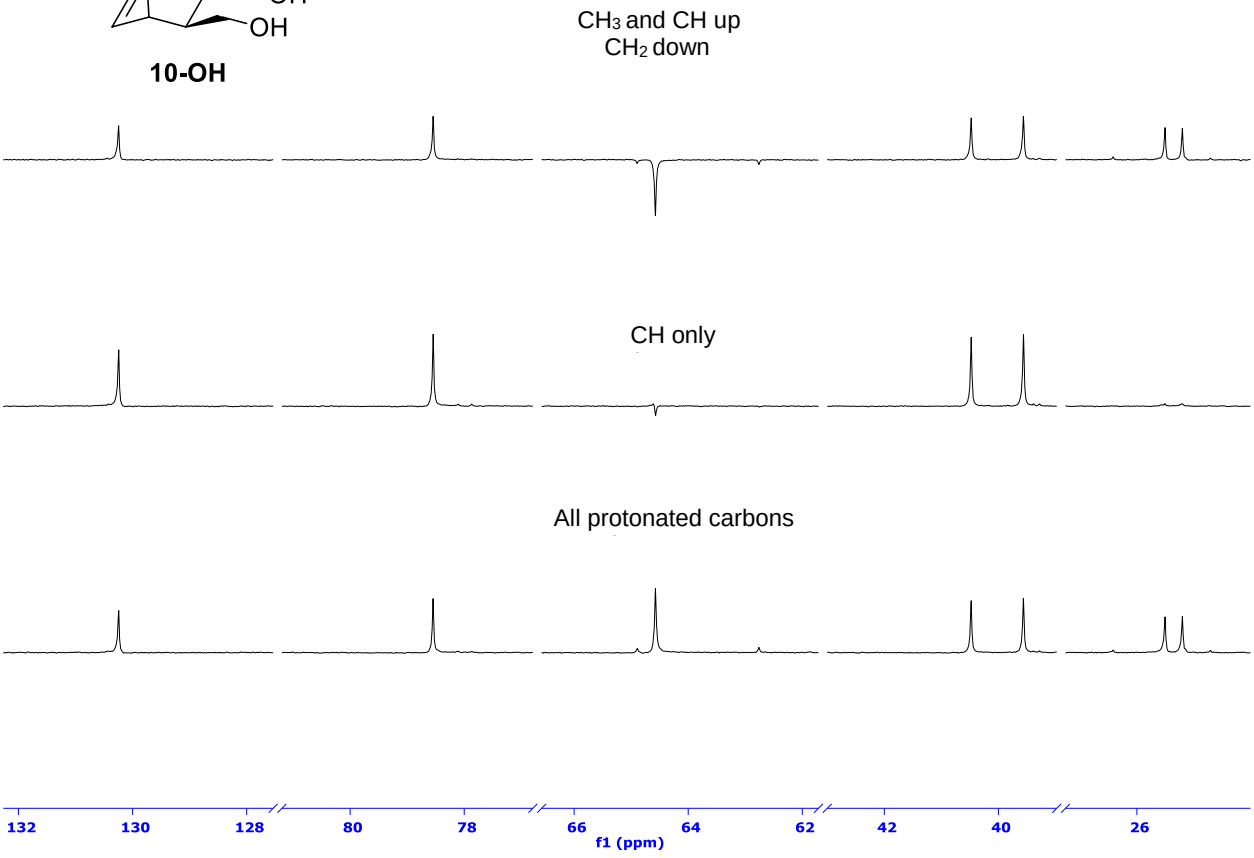
10-OH



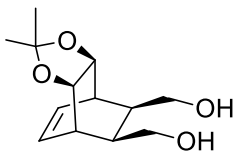
DEPT



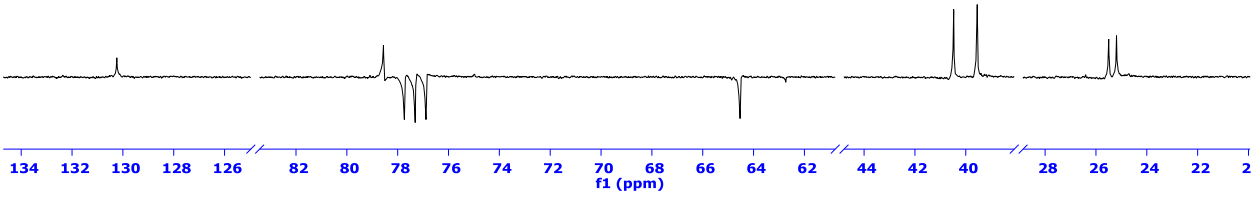
10-OH



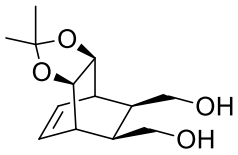
APT



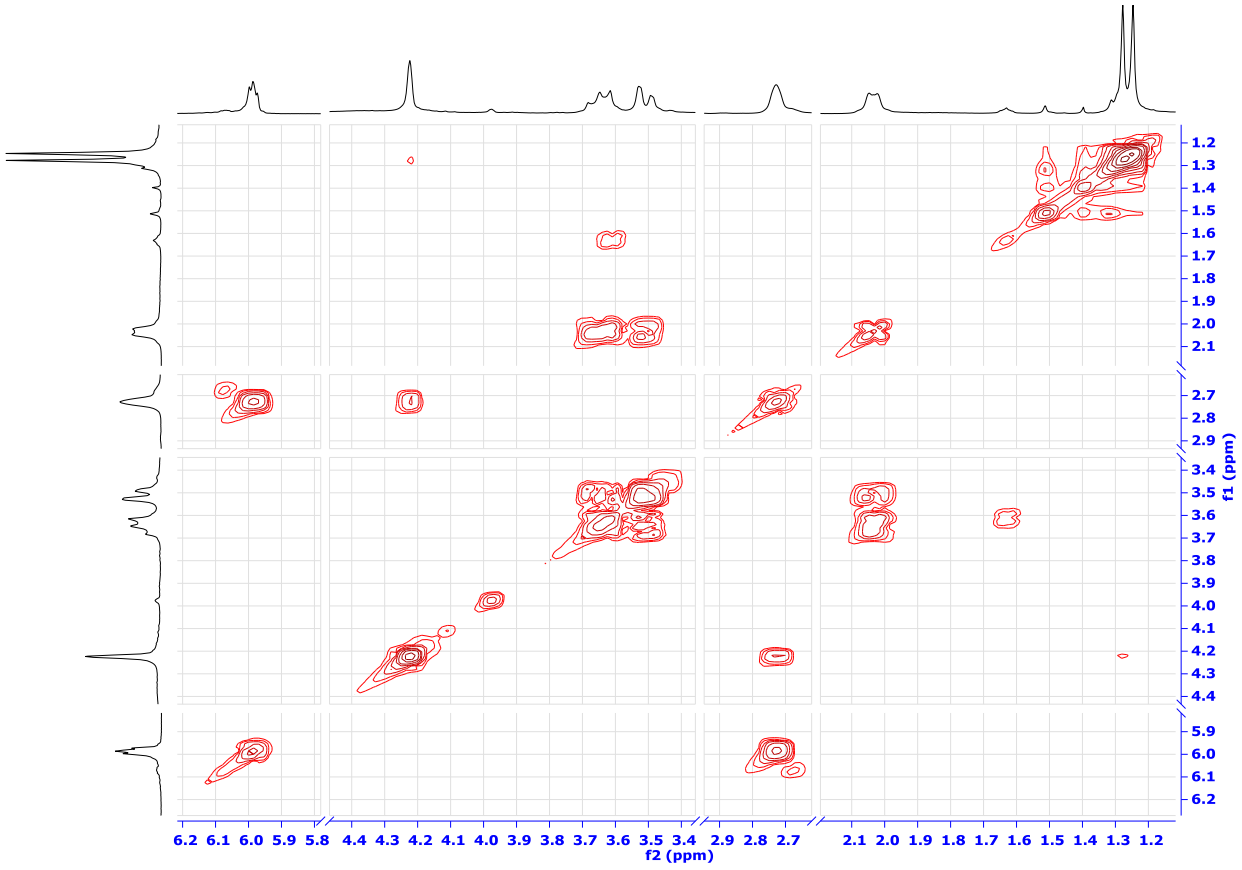
10-OH



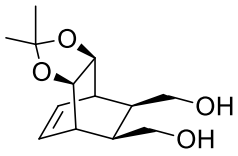
COSY


O
O
OH
OH

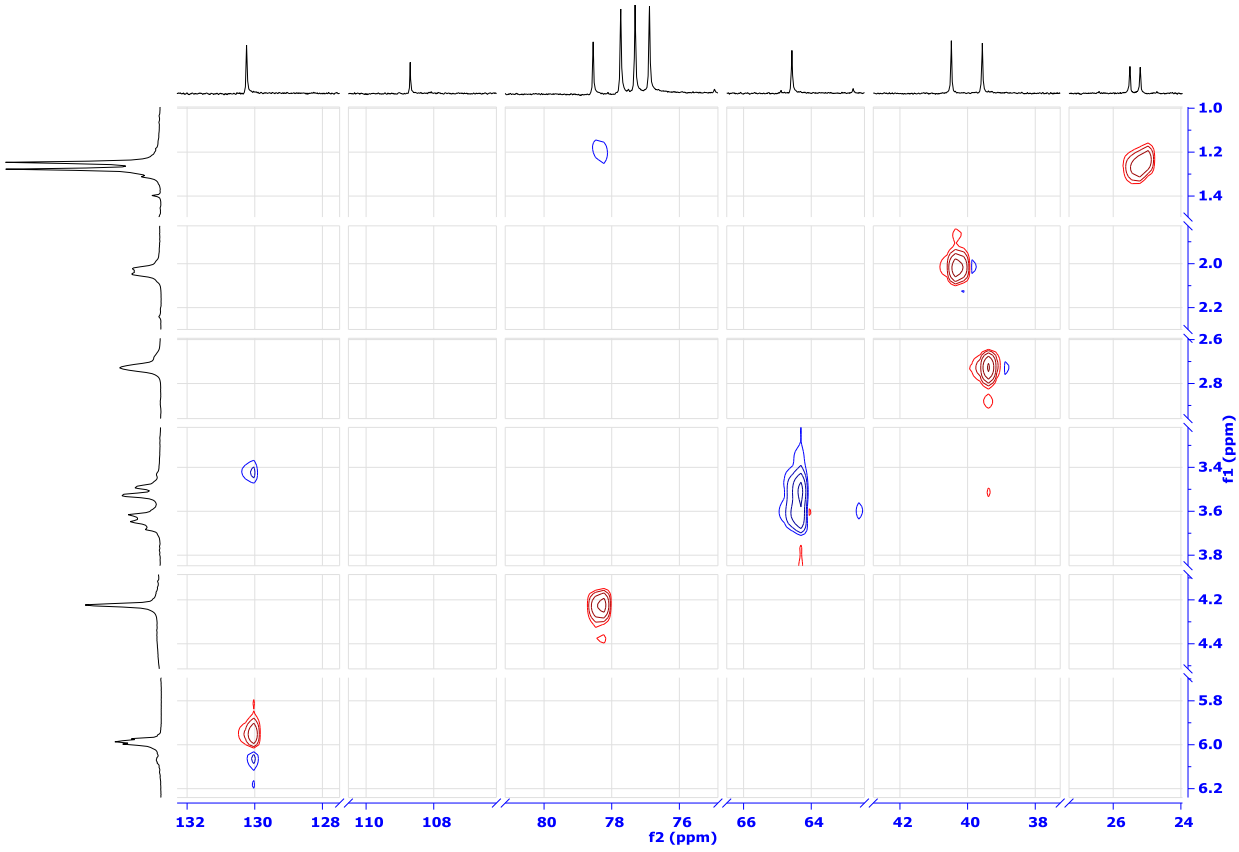
10-OH


6.2 6.1 6.0 5.9 5.8 4.4 4.3 4.2 4.1 4.0 3.9 3.8 3.7 3.6 3.5 3.4 2.9 2.8 2.7 2.1 2.0 1.9 1.8 1.7 1.6 1.5 1.4 1.3 1.2
f2 (ppm)
1.2 1.3 1.4 1.5 1.6 1.7 1.8 1.9 2.0 2.1 2.7 2.8 2.9 3.4 3.5 3.6 3.7 3.8 3.9 4.0 4.1 4.2 4.3 4.4 5.9 6.0 6.1 6.2
f1 (ppm)

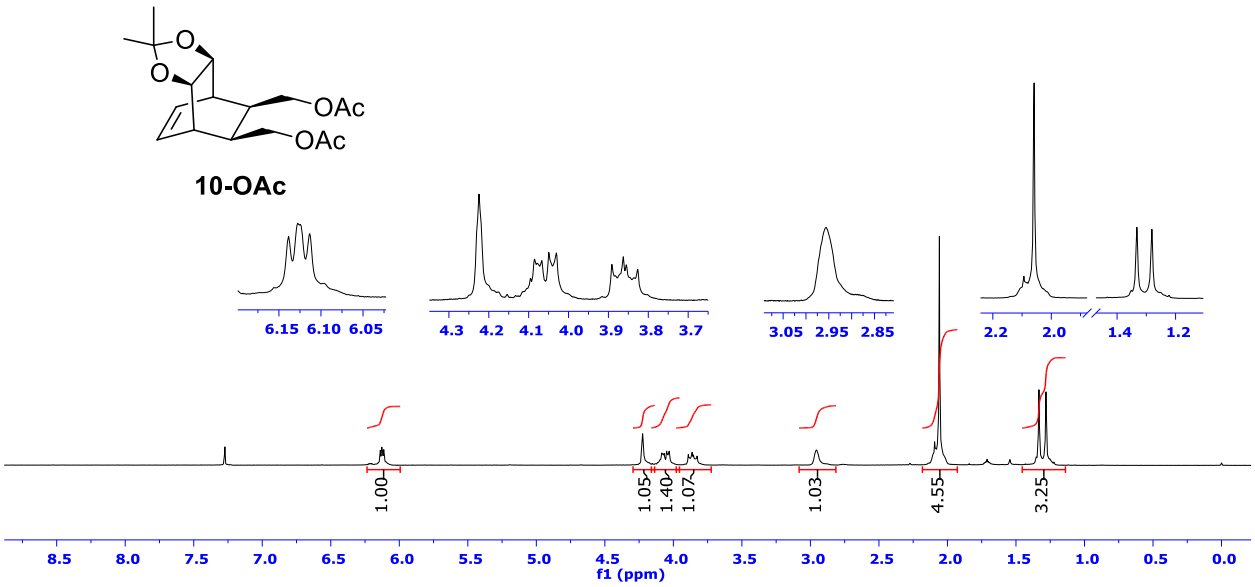
HETCOR


O
O
OH
OH

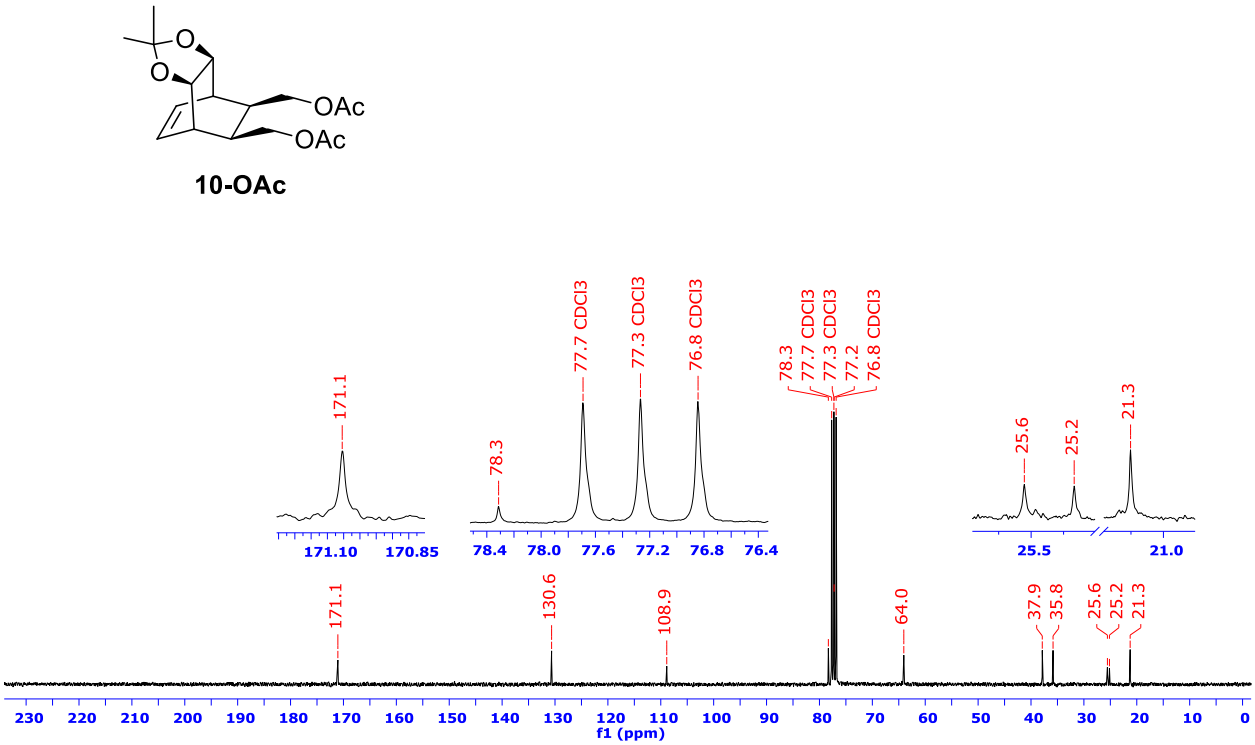
10-OH


1.0
1.2
1.4
2.0
2.2
2.6
2.8
3.4
3.6
3.8
4.2
4.4
5.8
6.0
6.2
f1 (ppm)
132
130
128
110
108
80
78
76
66
64
42
40
38
26
24
f2 (ppm)

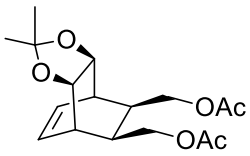
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



^{13}C-NMR in $CDCl_3$

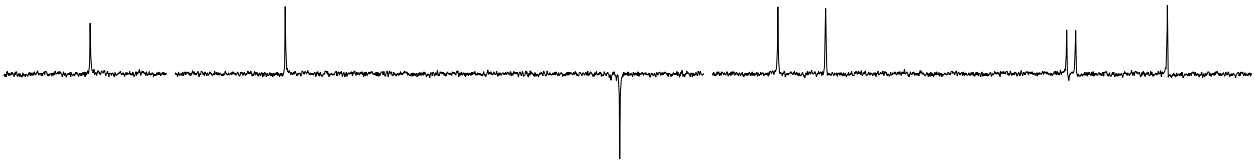


DEPT

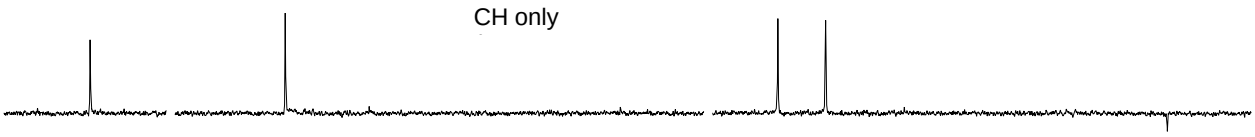


10-OAc

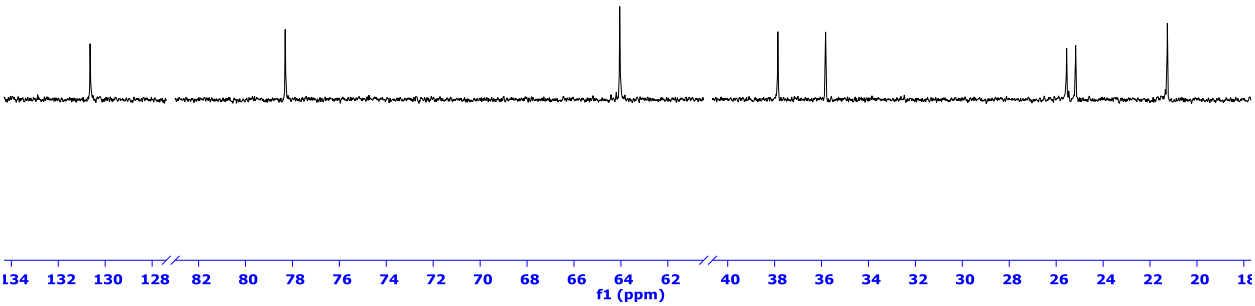
CH_3 and CH up
CH_2 down



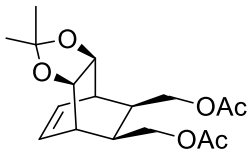
CH only



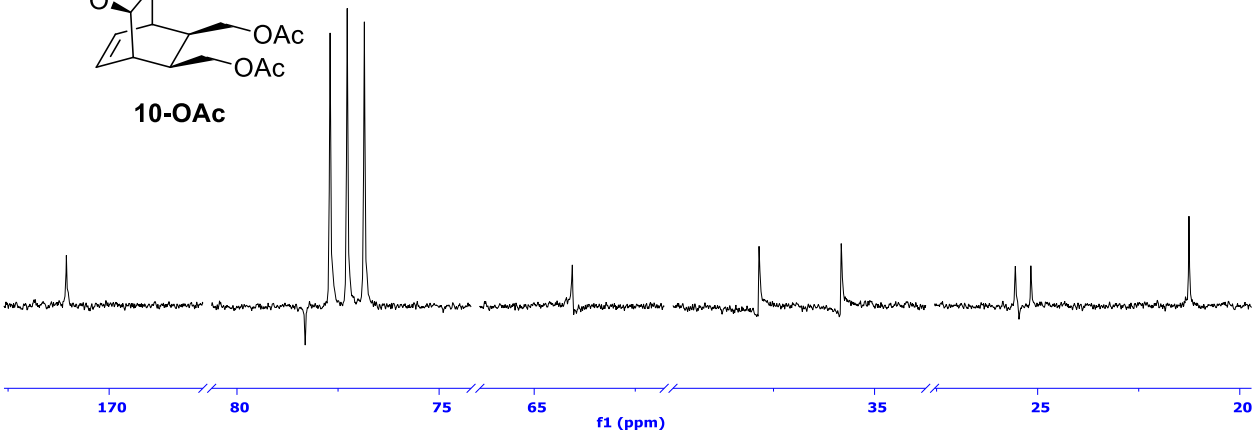
All protonated carbons



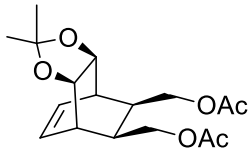
APT



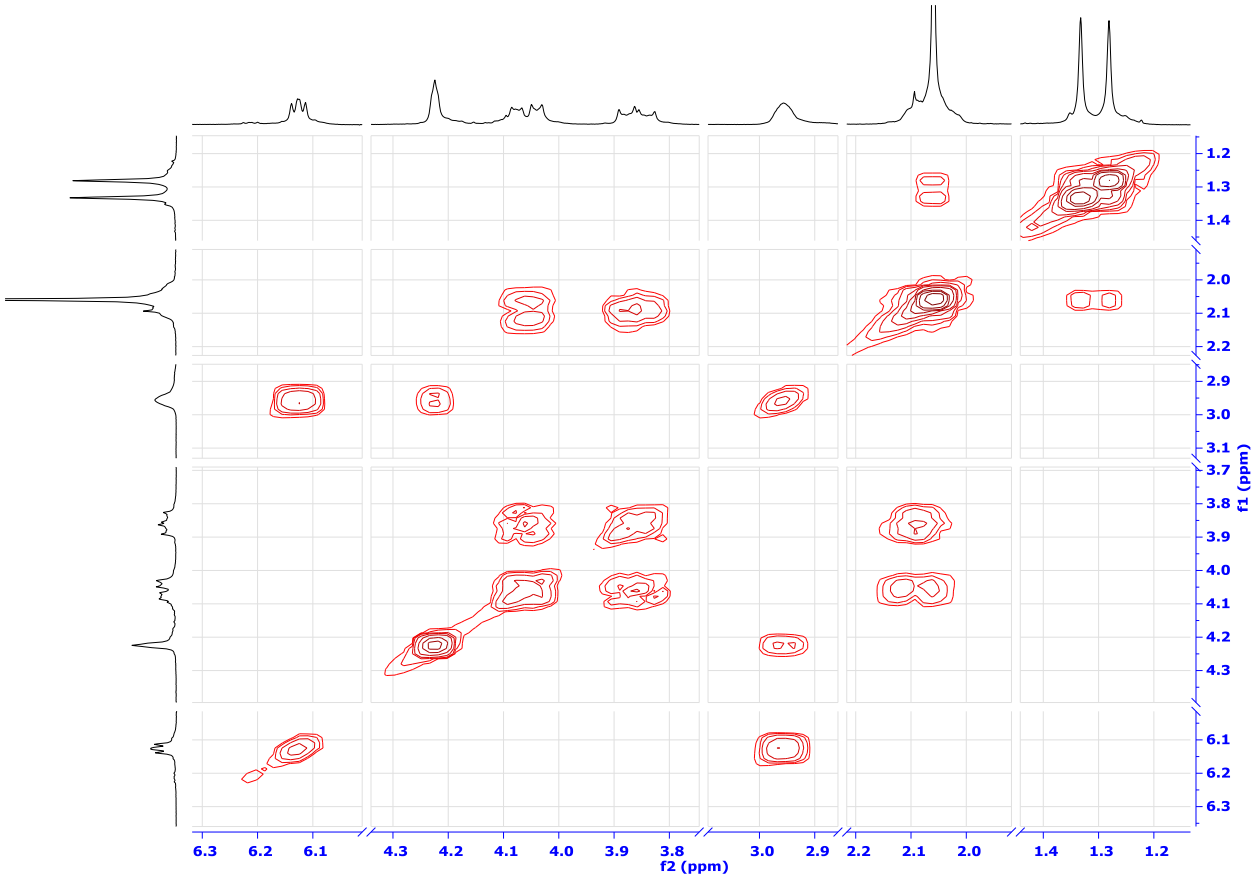
10-OAc



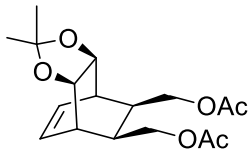
COSY


O
O
OAc
OAc

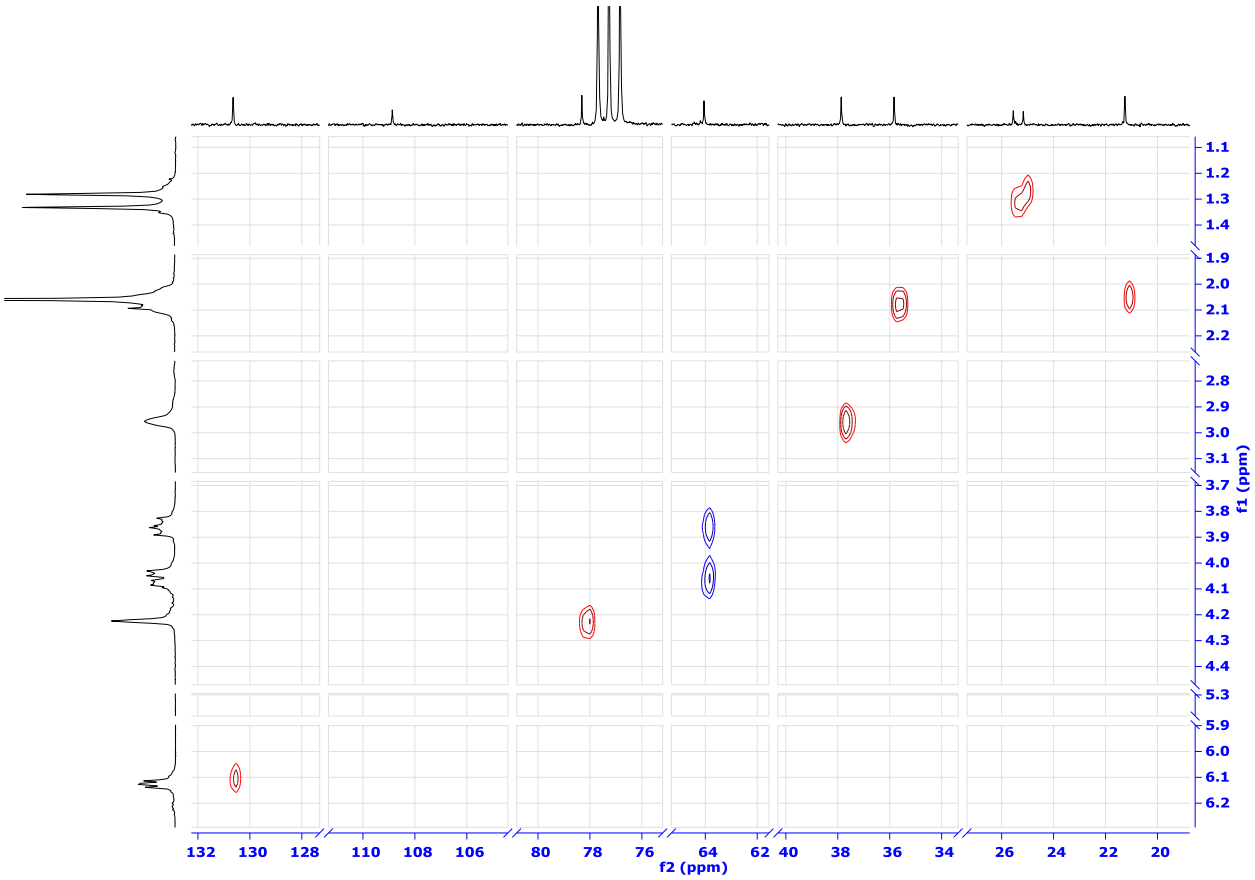
10-OAc


1.2
1.3
1.4
2.0
2.1
2.2
2.9
3.0
3.1
3.7
3.8
3.9
4.0
4.1
4.2
4.3
6.1
6.2
6.3
f1 (ppm)
6.3 6.2 6.1 4.3 4.2 4.1 4.0 3.9 3.8 3.0 2.9 2.2 2.1 2.0 1.4 1.3 1.2
f2 (ppm)

HETCOR

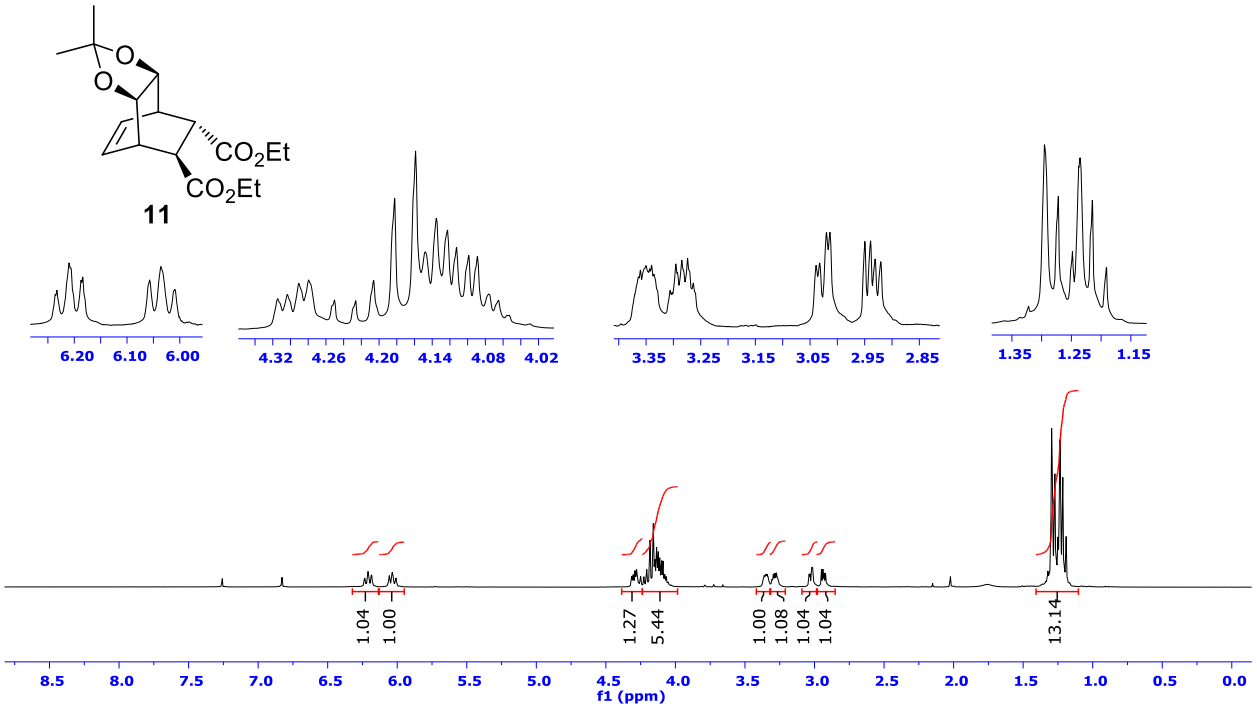


10-OAc

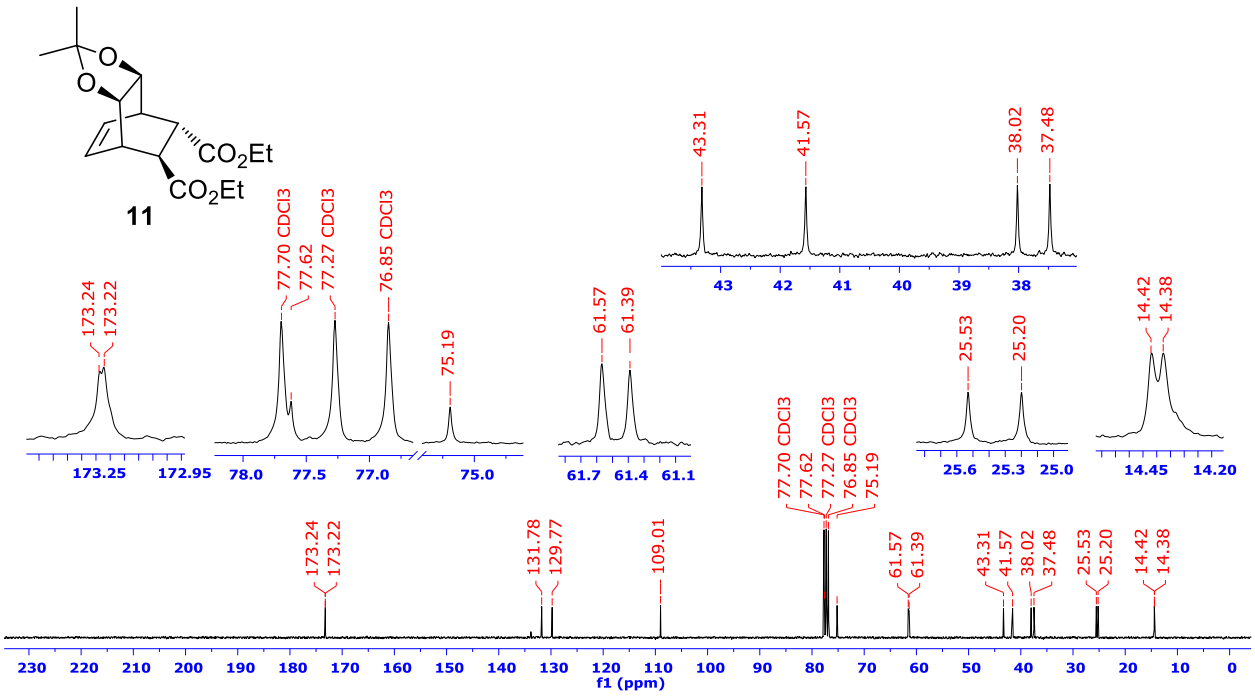


EK-2. DİETİL FUMARAT KISMI

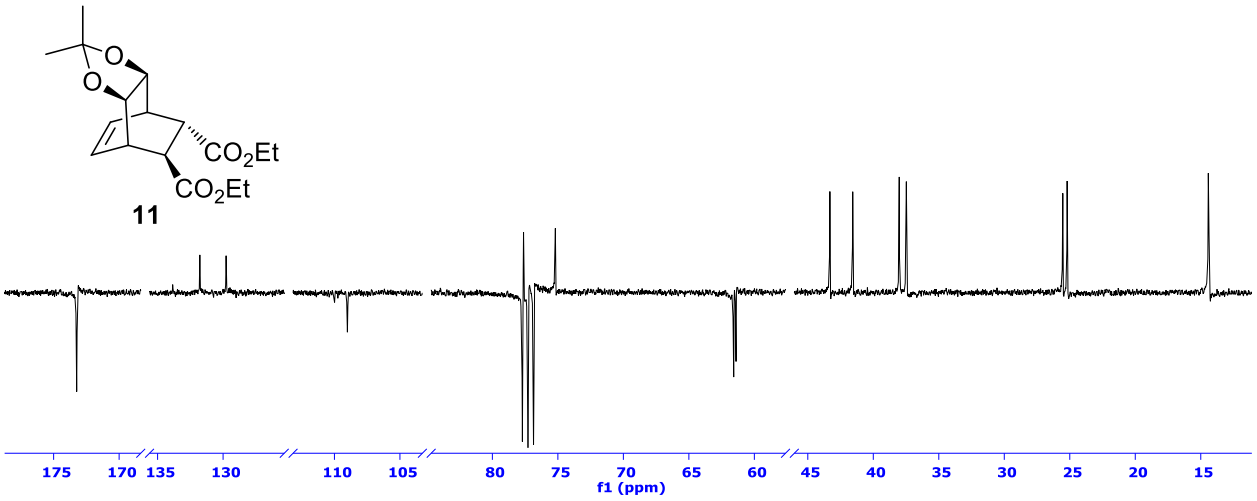
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



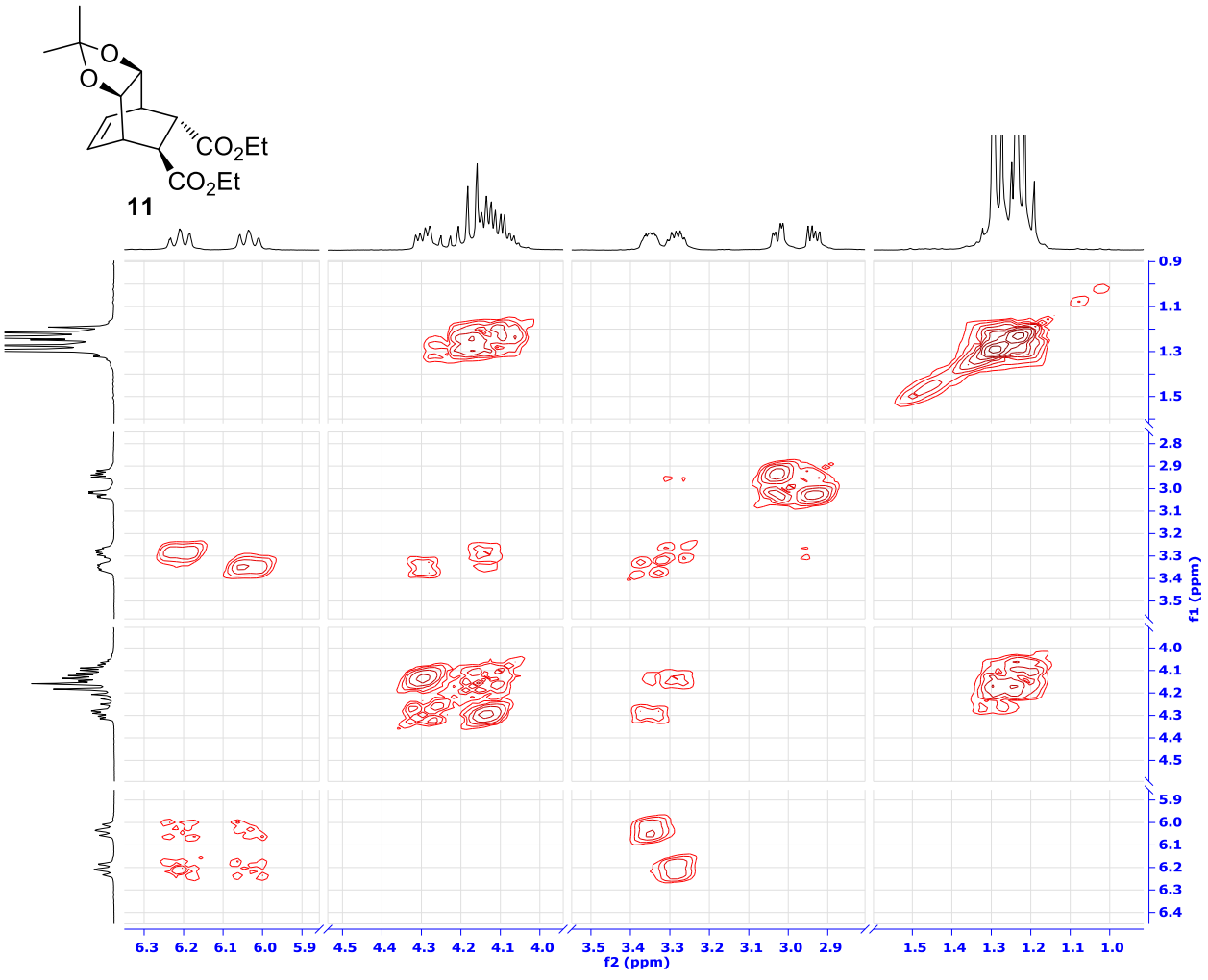
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



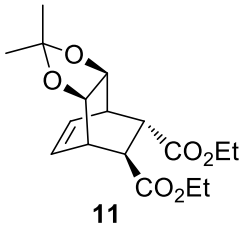
APT


O
O
CO2Et
CO2Et
11
175 170 135 130 110 105 80 75 70 65 60 45 40 35 30 25 20 15
f1 (ppm)

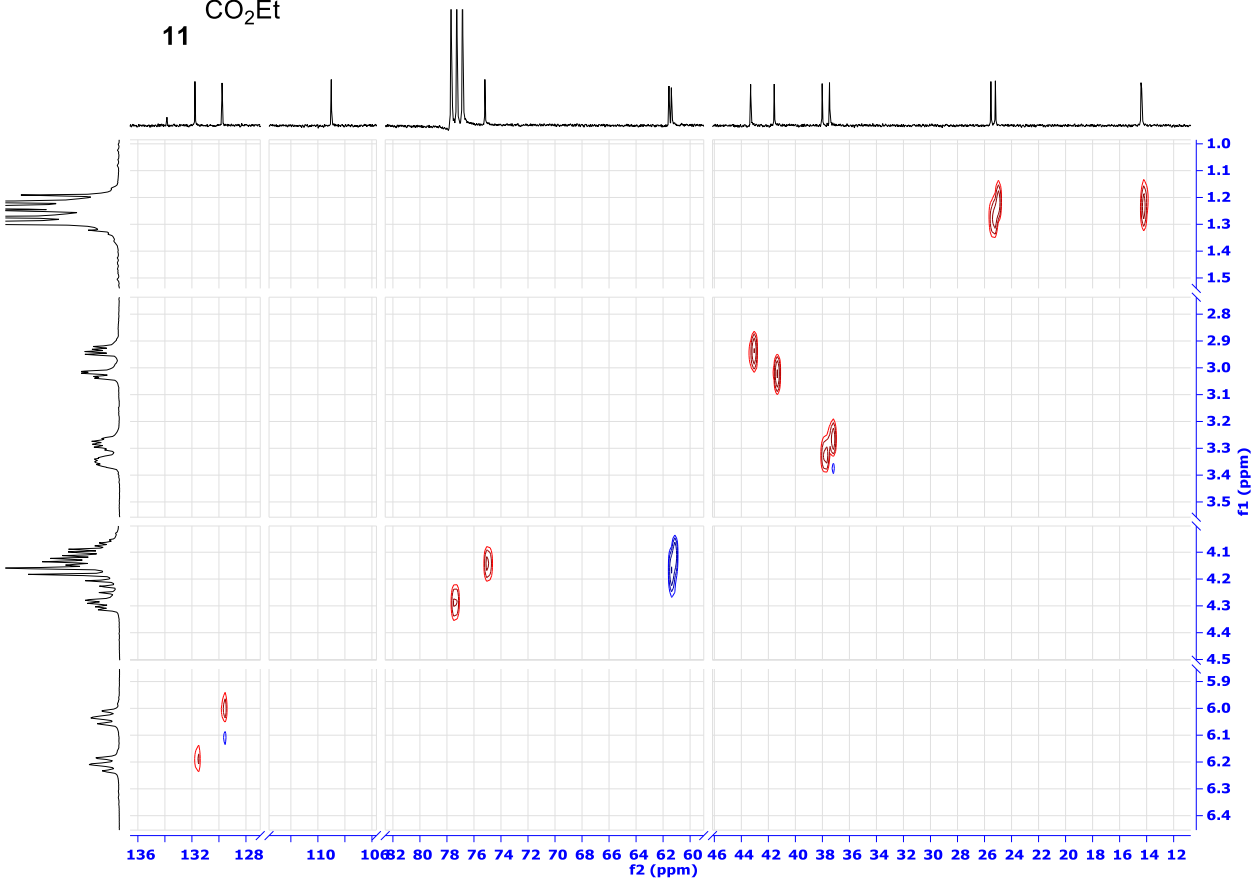
COSY


O
O
CO2Et
CO2Et
11
6.3 6.2 6.1 6.0 5.9 4.5 4.4 4.3 4.2 4.1 4.0 3.5 3.4 3.3 3.2 3.1 3.0 2.9 1.5 1.4 1.3 1.2 1.1 1.0
f2 (ppm)
0.9 1.1 1.3 1.5 2.8 2.9 3.0 3.1 3.2 3.3 3.4 3.5 4.0 4.1 4.2 4.3 4.4 4.5 5.9 6.0 6.1 6.2 6.3 6.4
f1 (ppm)

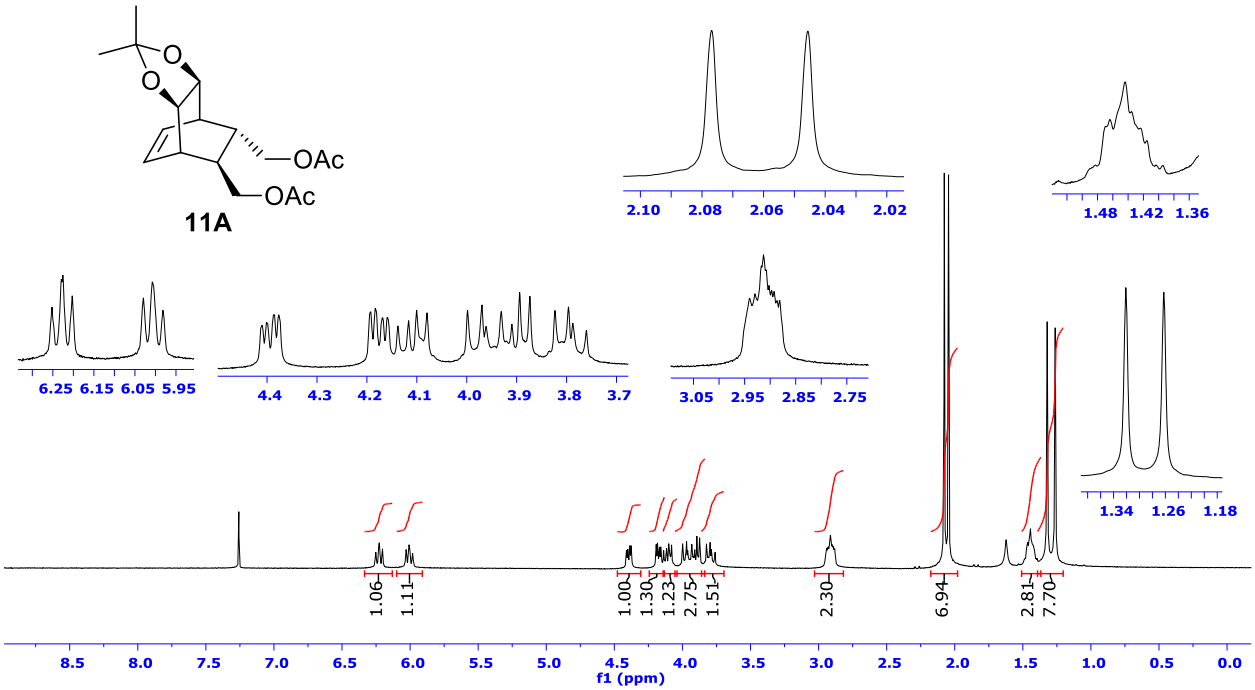
HETCOR



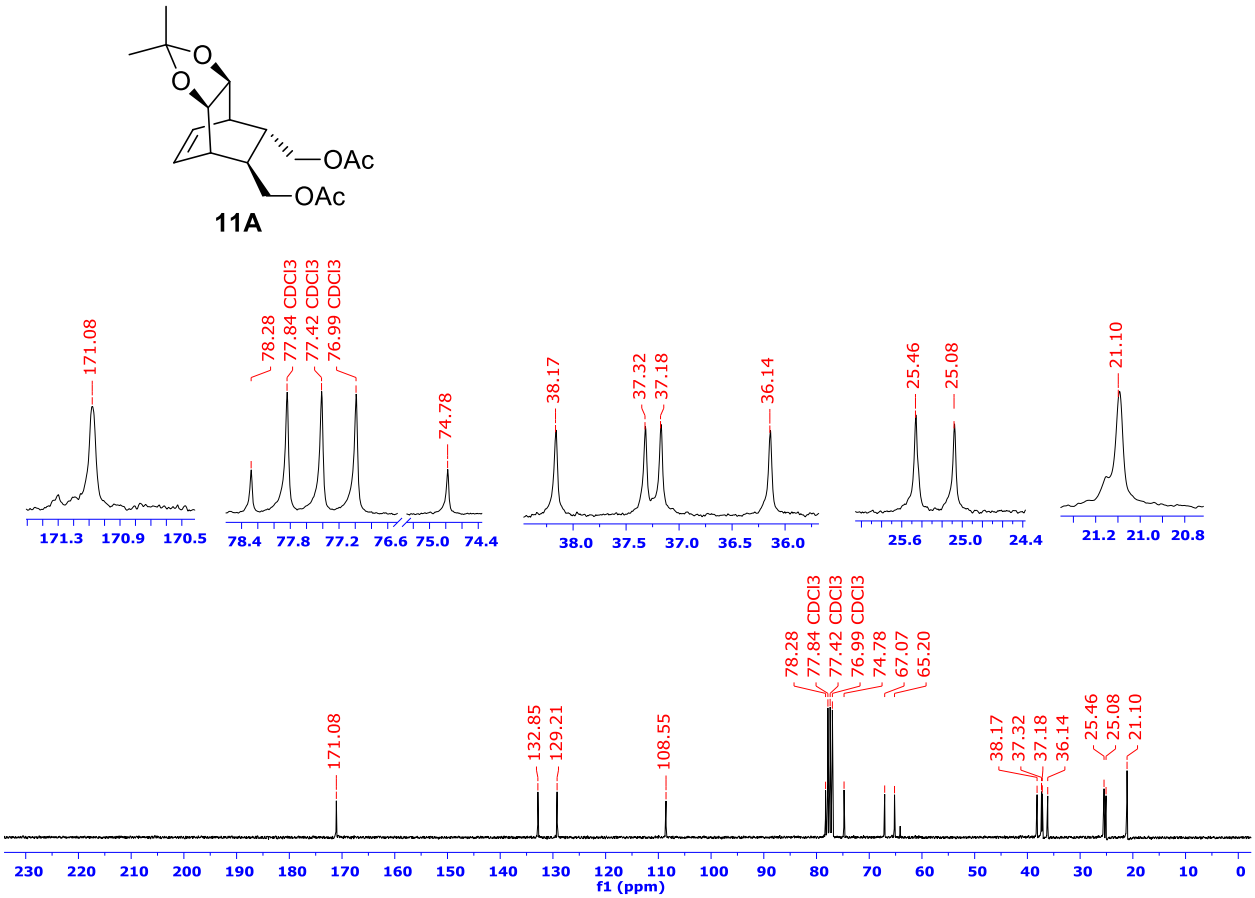
11



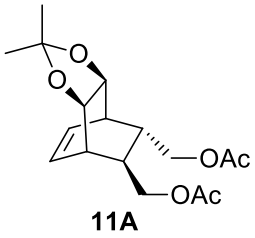
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



^{13}C-NMR in $CDCl_3$

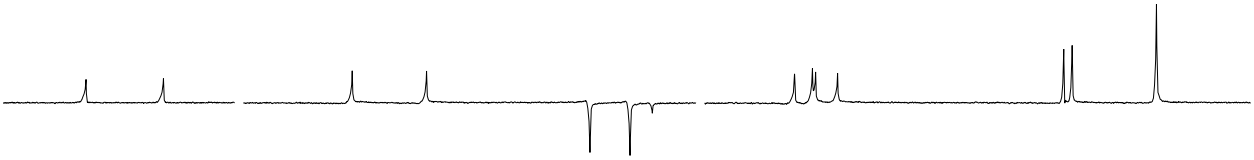


DEPT

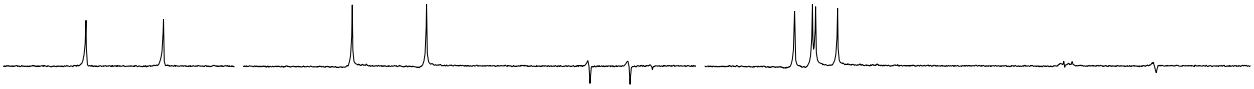


11A

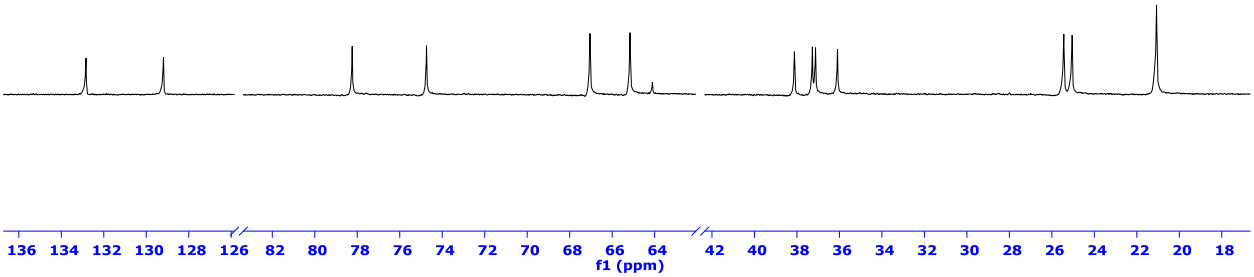
CH_3 and CH up
CH_2 down



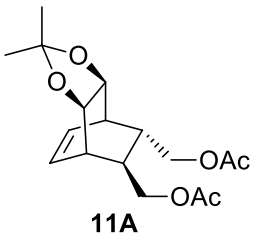
CH only



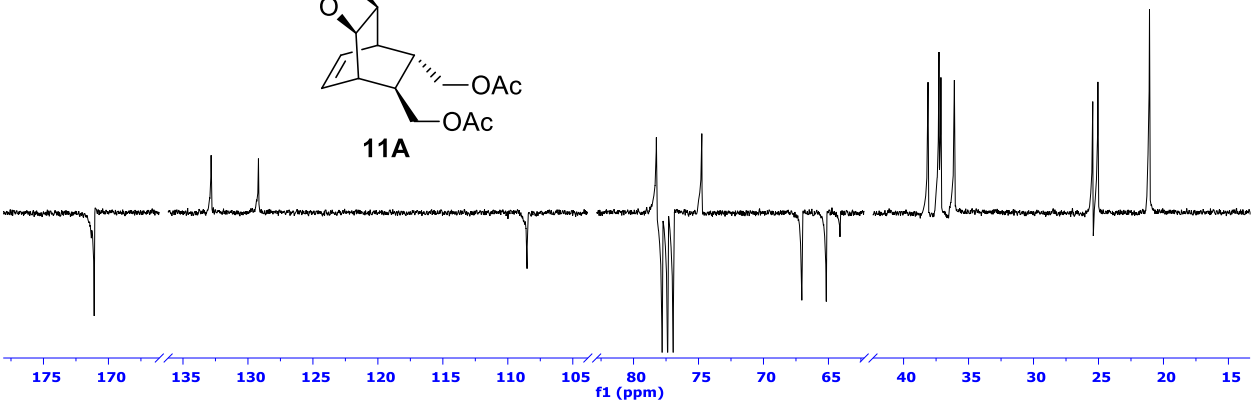
All protonated carbons



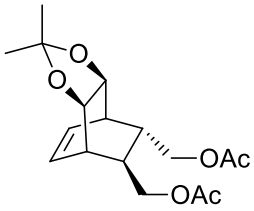
APT



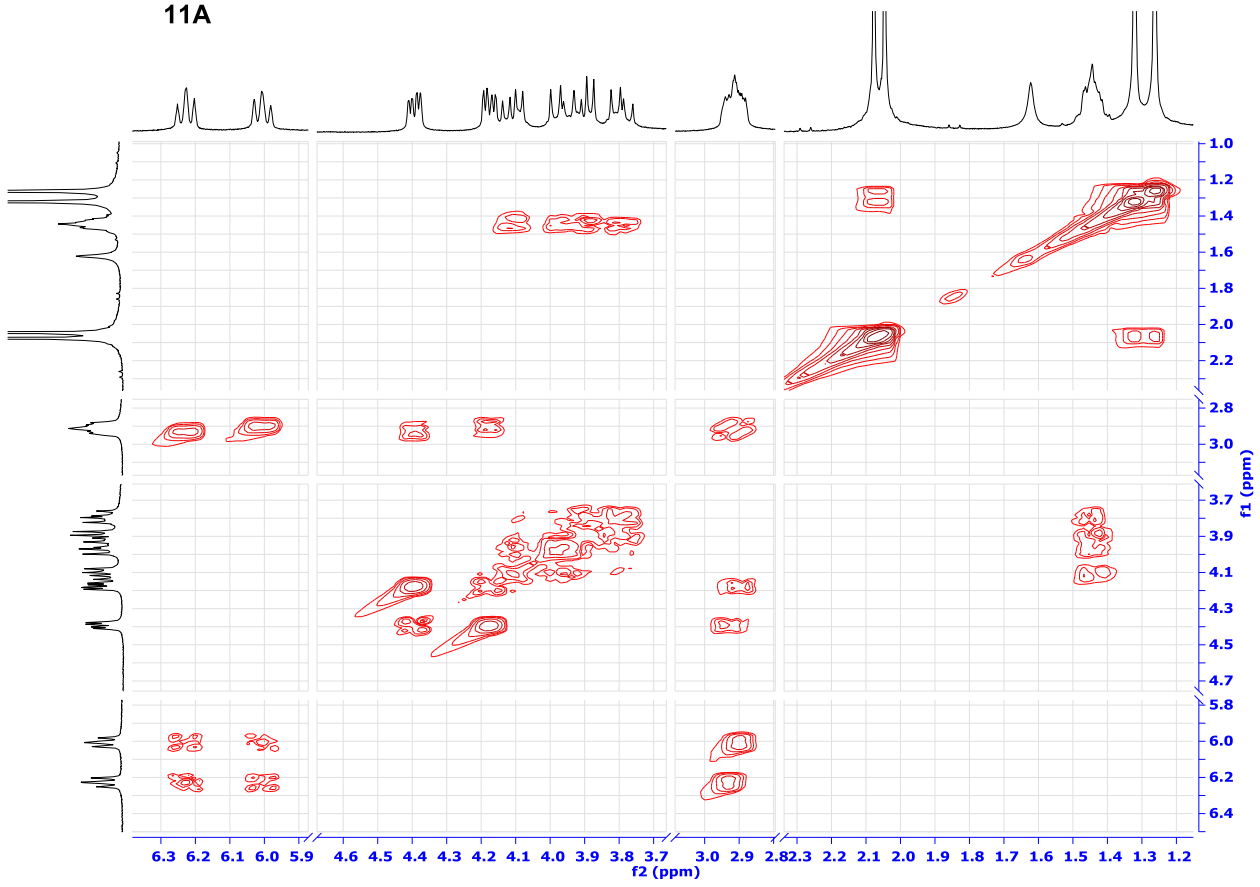
11A



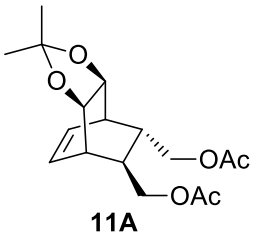
COSY



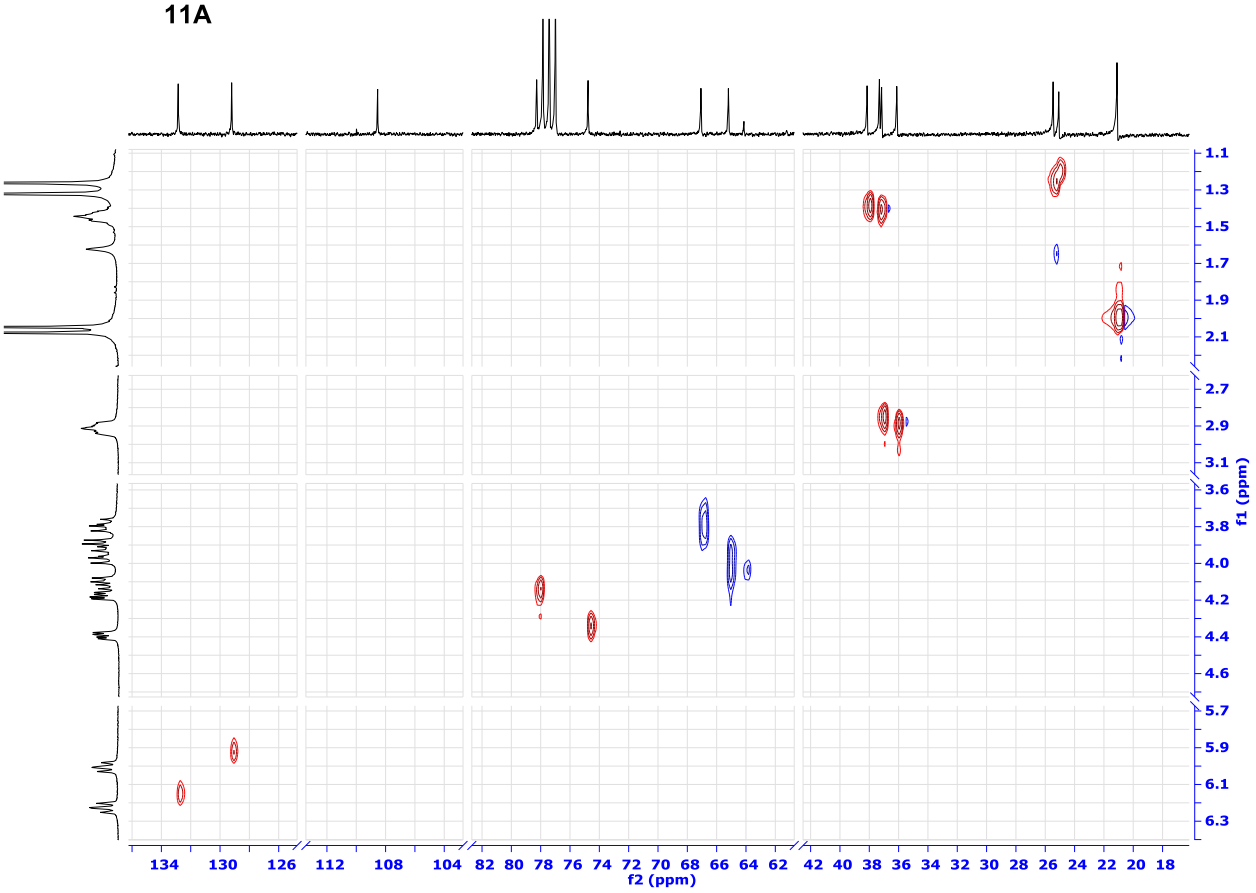
11A



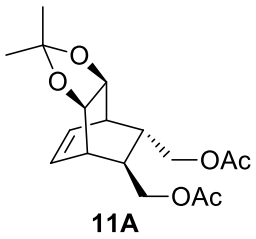
HETCOR


O
O
OAc
OAc

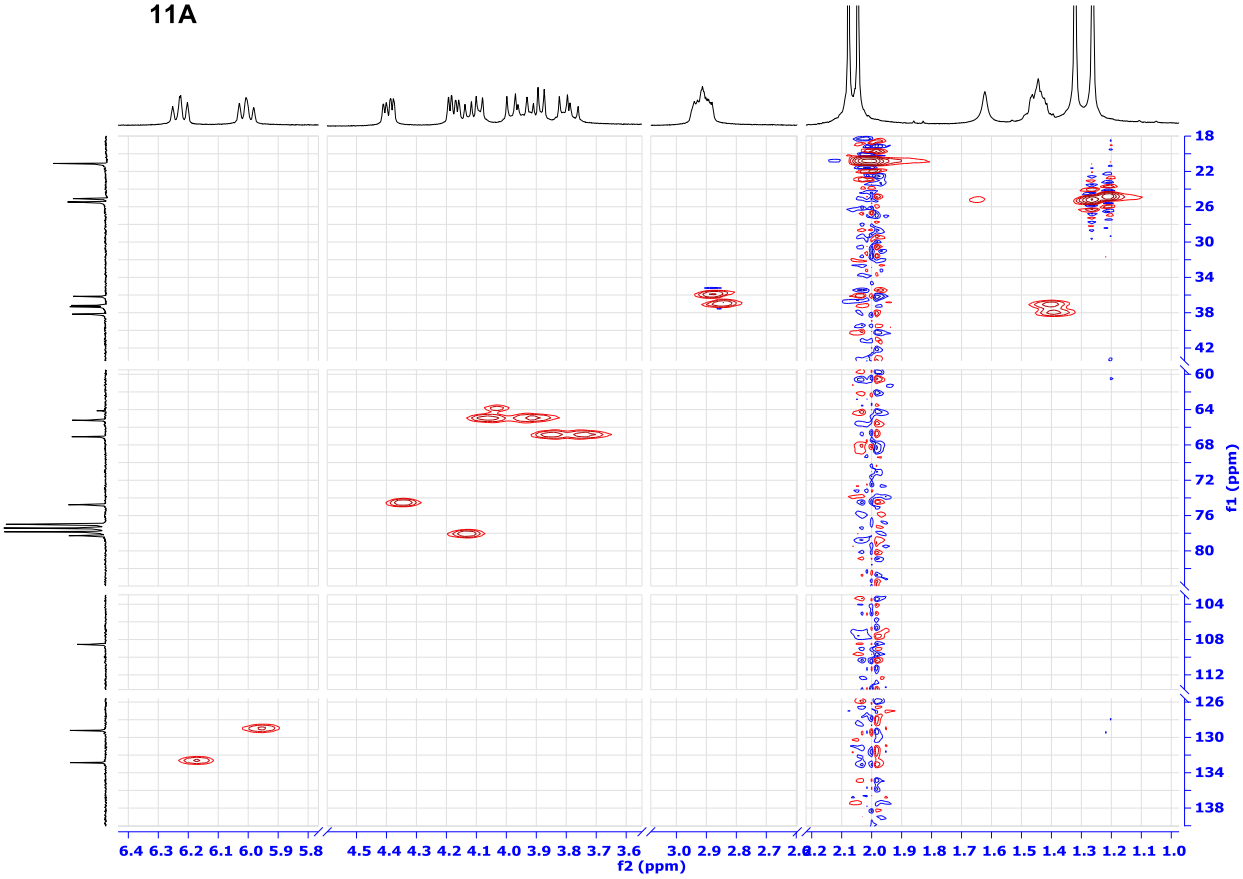
11A


1.1
1.3
1.5
1.7
1.9
2.1
2.7
2.9
3.1
3.6
3.8
4.0
4.2
4.4
4.6
5.7
5.9
6.1
6.3
f1 (ppm)
134 130 126 112 108 104 82 80 78 76 74 72 70 68 66 64 62 42 40 38 36 34 32 30 28 26 24 22 20 18
f2 (ppm)

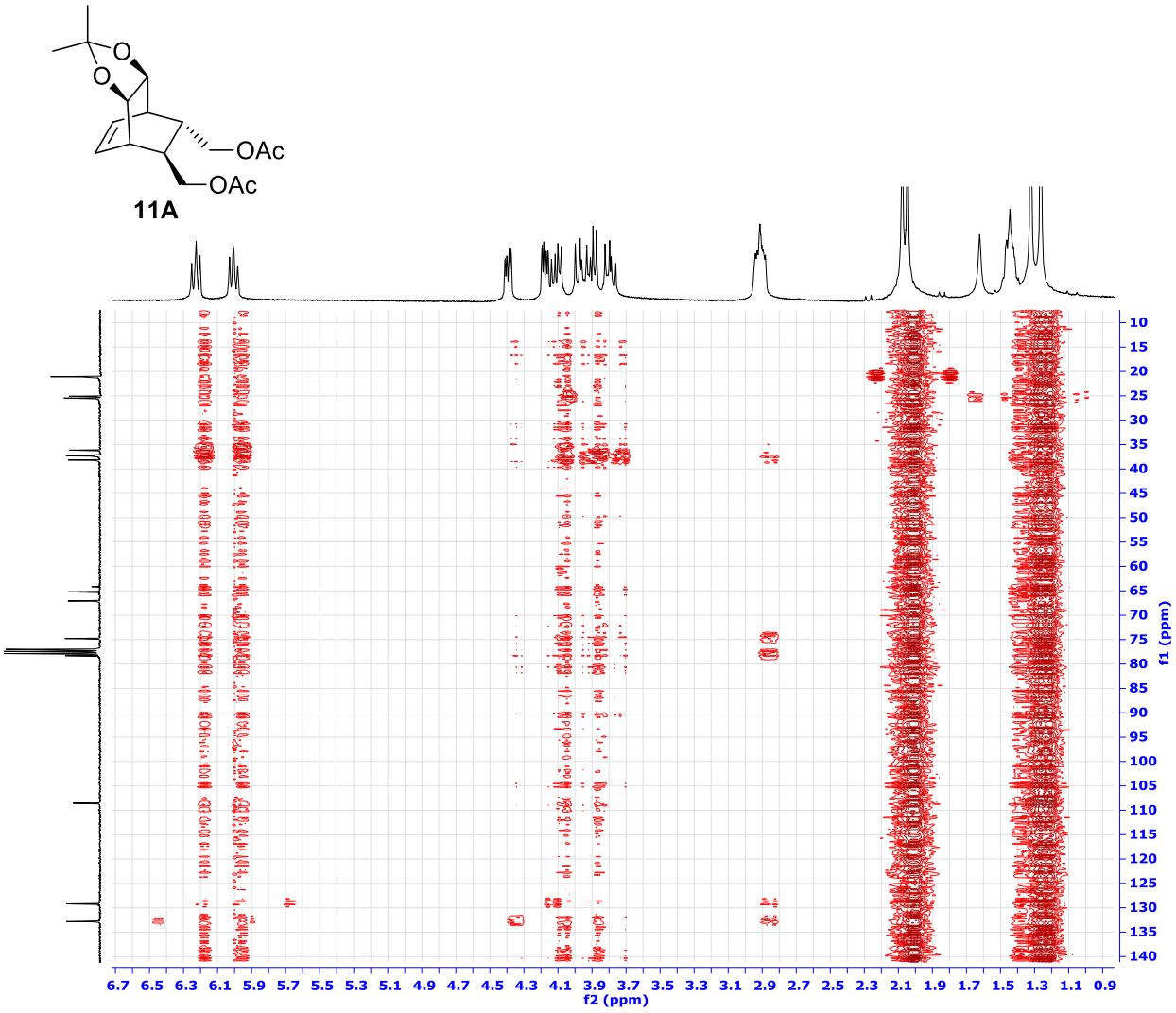
HMQC


O
O
OAc
OAc

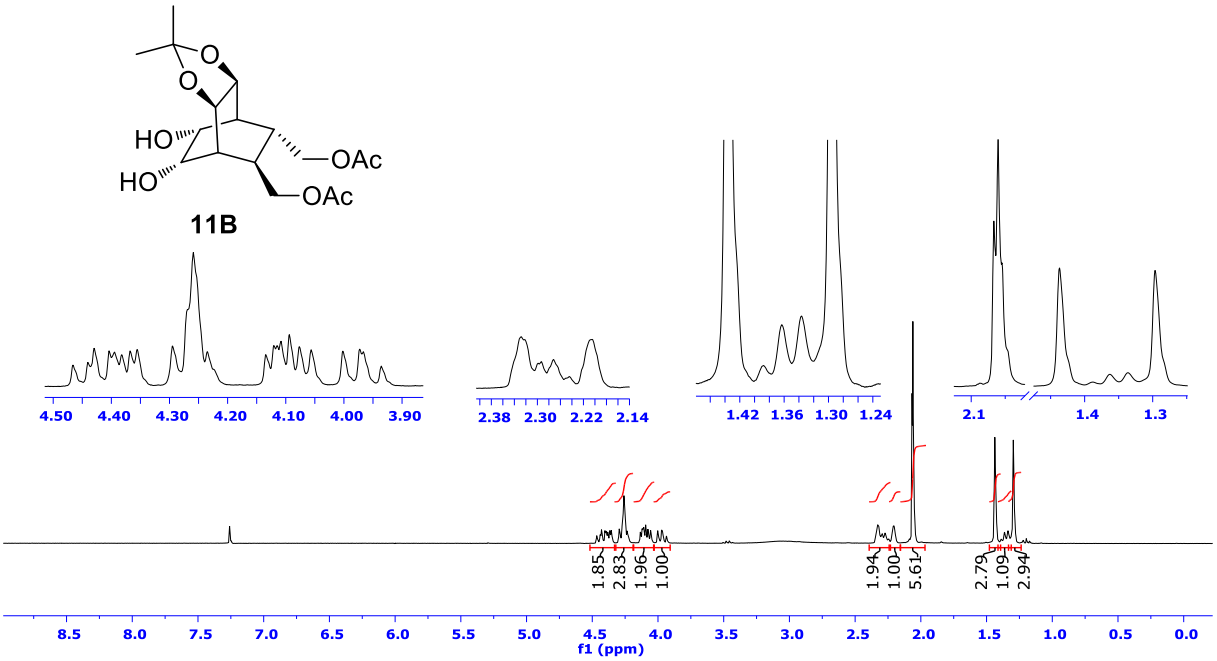
11A


18
22
26
30
34
38
42
60
64
68
72
76
80
104
108
112
126
130
134
138
f1 (ppm)
6.4 6.3 6.2 6.1 6.0 5.9 5.8
4.5 4.4 4.3 4.2 4.1 4.0 3.9 3.8 3.7 3.6
3.0 2.9 2.8 2.7 2.6
2.2 2.1 2.0 1.9 1.8 1.7 1.6 1.5 1.4 1.3 1.2 1.1 1.0
f2 (ppm)

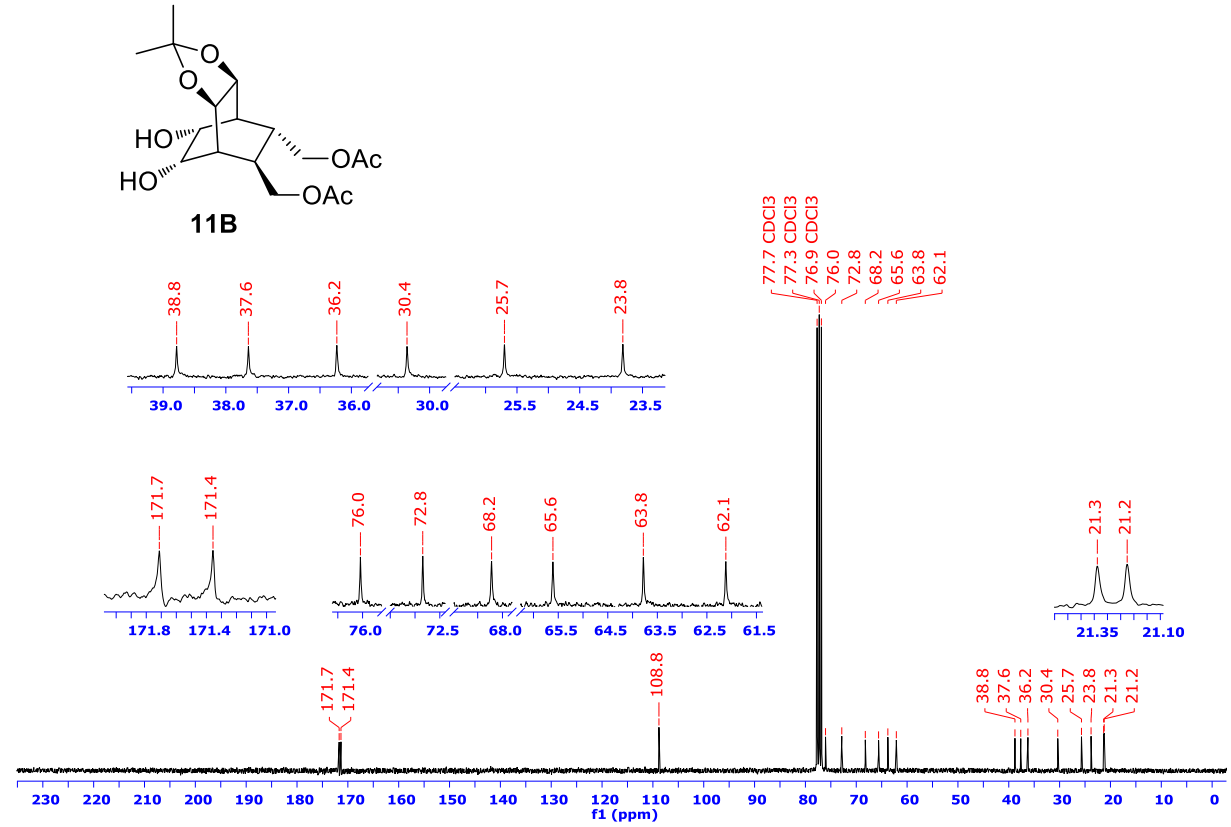
HMBC



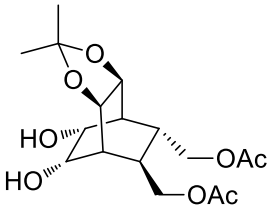
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



^{13}C-NMR in $CDCl_3$



DEPT

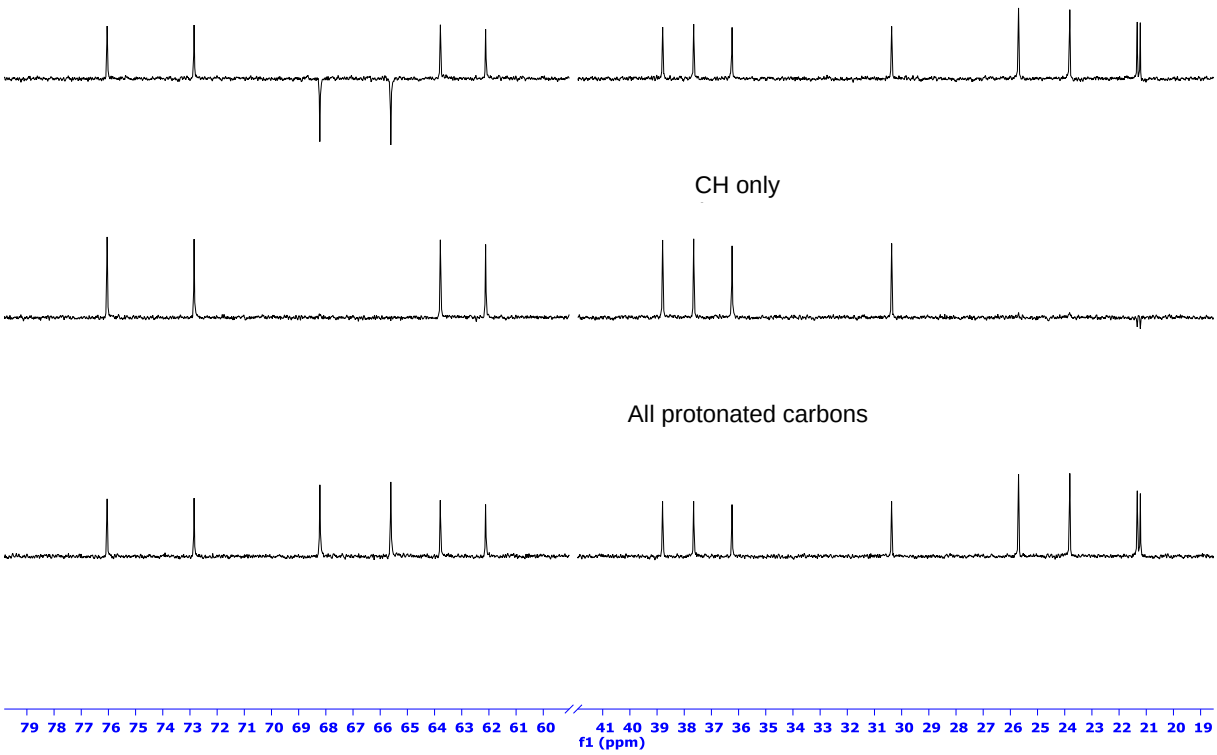


11B

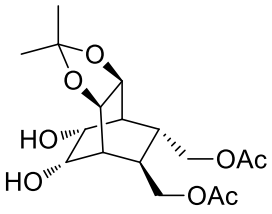
CH_3 and CH up
CH_2 down

CH only

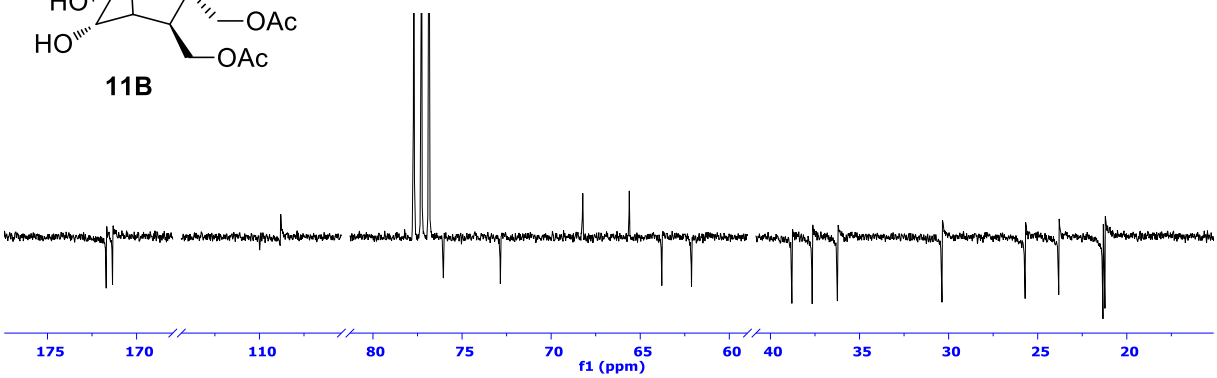
All protonated carbons



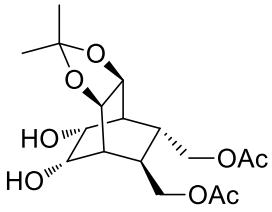
APT



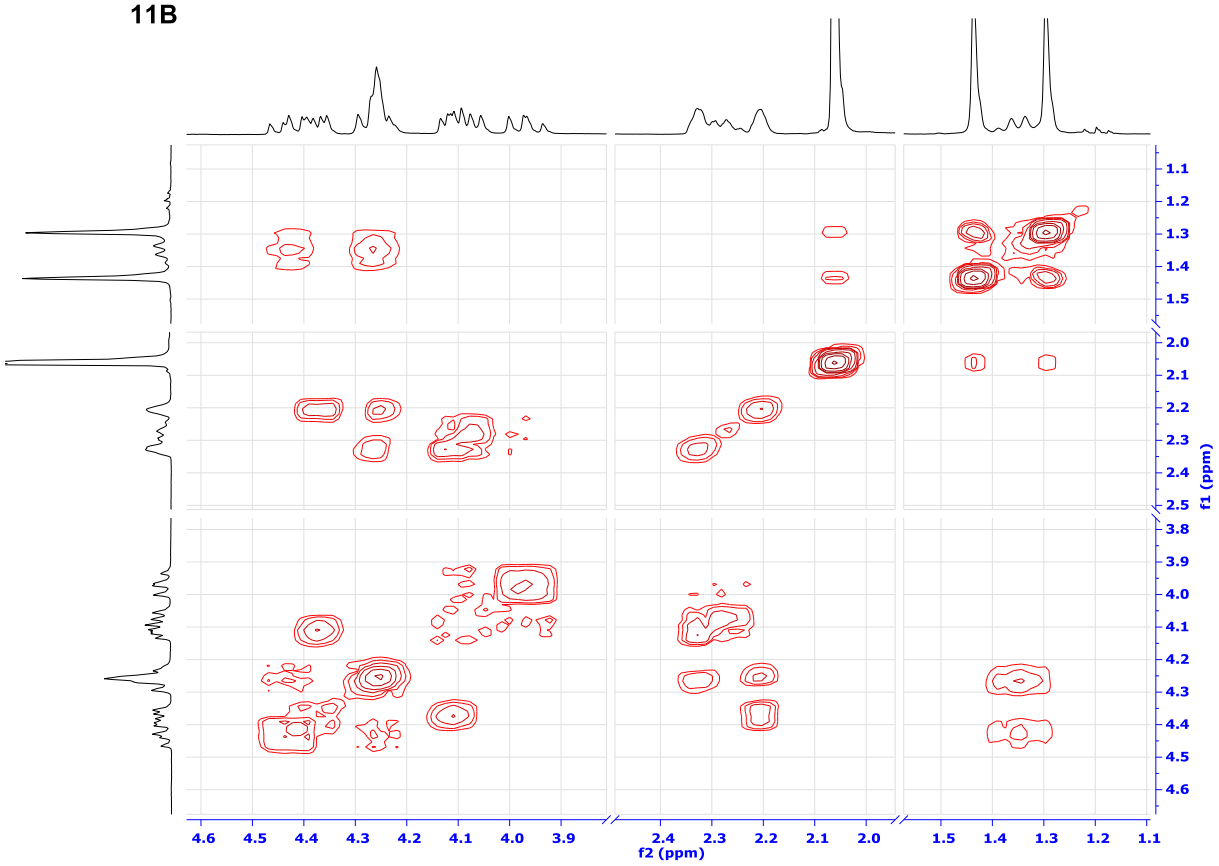
11B



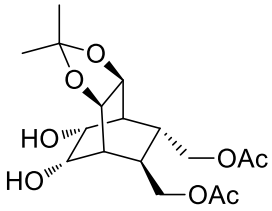
COSY


O
O
HO
HO
OAc
OAc

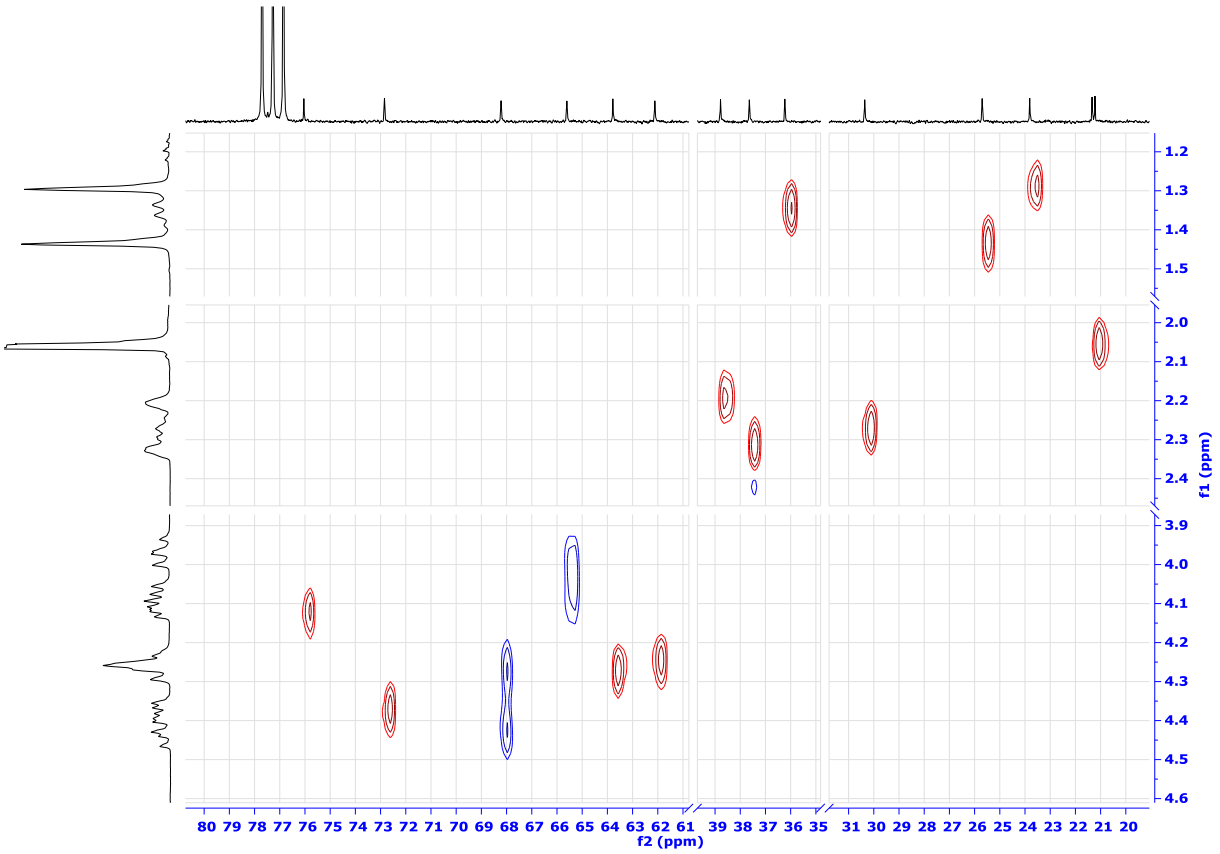
11B


1.1
1.2
1.3
1.4
1.5
2.0
2.1
2.2
2.3
2.4
2.5
3.8
3.9
4.0
4.1
4.2
4.3
4.4
4.5
4.6
f1 (ppm)
4.6 4.5 4.4 4.3 4.2 4.1 4.0 3.9
2.4 2.3 2.2 2.1 2.0
1.5 1.4 1.3 1.2 1.1
f2 (ppm)

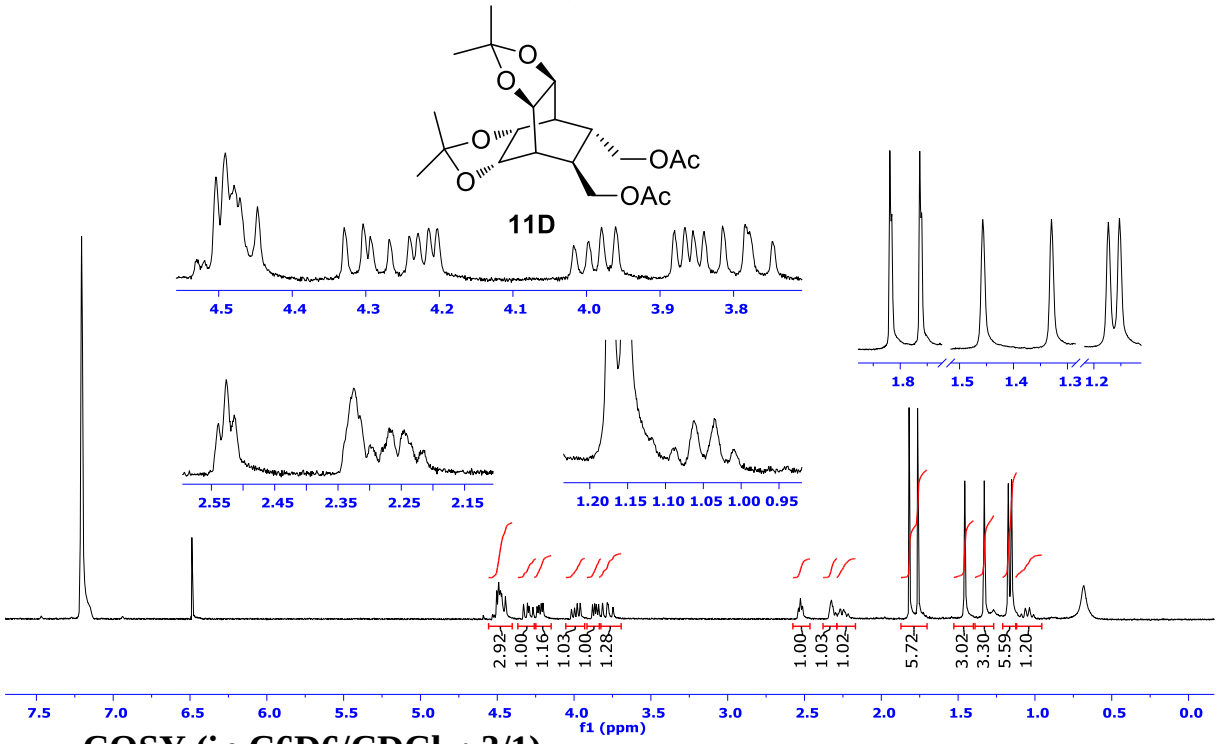
HETCOR


O
O
HO
HO
OAc
OAc

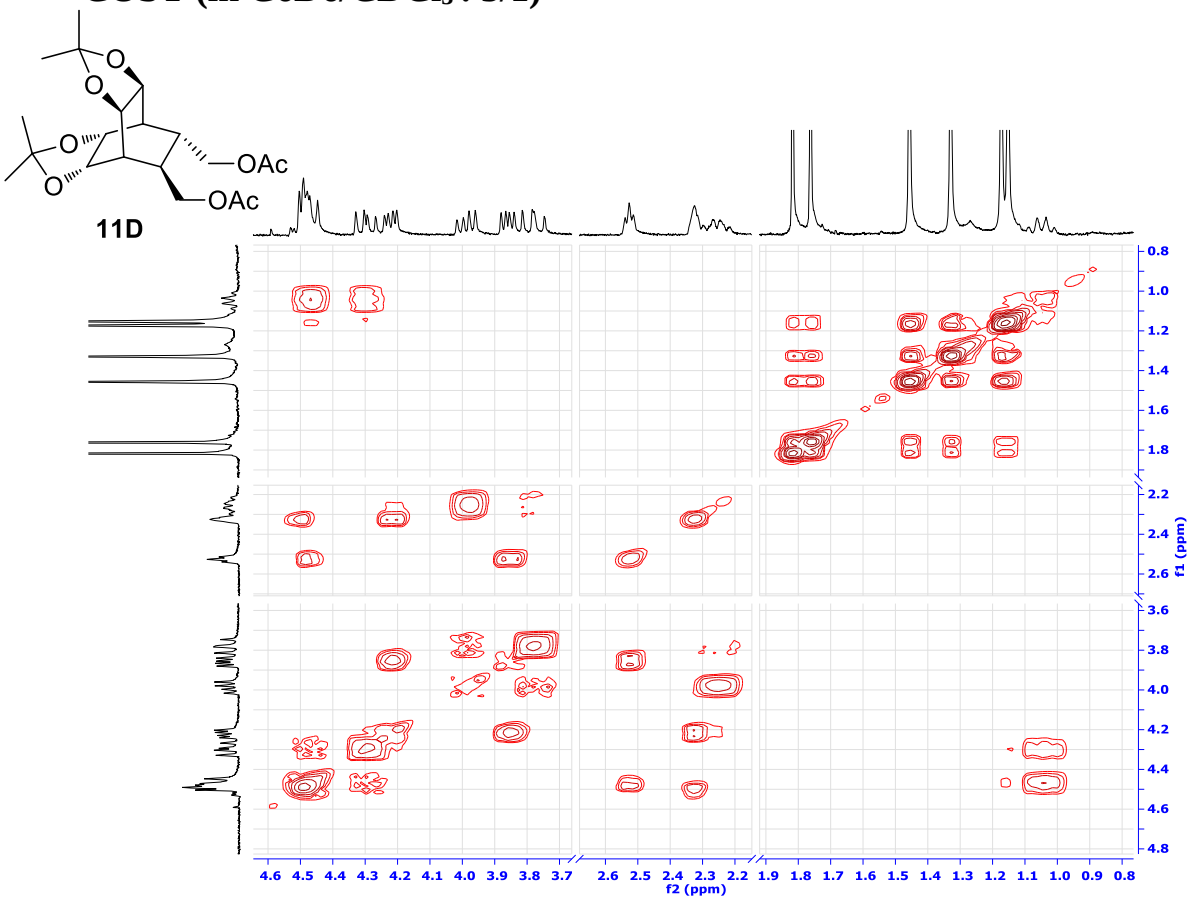
11B


1.2
1.3
1.4
1.5
2.0
2.1
2.2
2.3
2.4
3.9
4.0
4.1
4.2
4.3
4.4
4.5
4.6
f1 (ppm)
80 79 78 77 76 75 74 73 72 71 70 69 68 67 66 65 64 63 62 61 39 38 37 36 35 31 30 29 28 27 26 25 24 23 22 21 20
f2 (ppm)

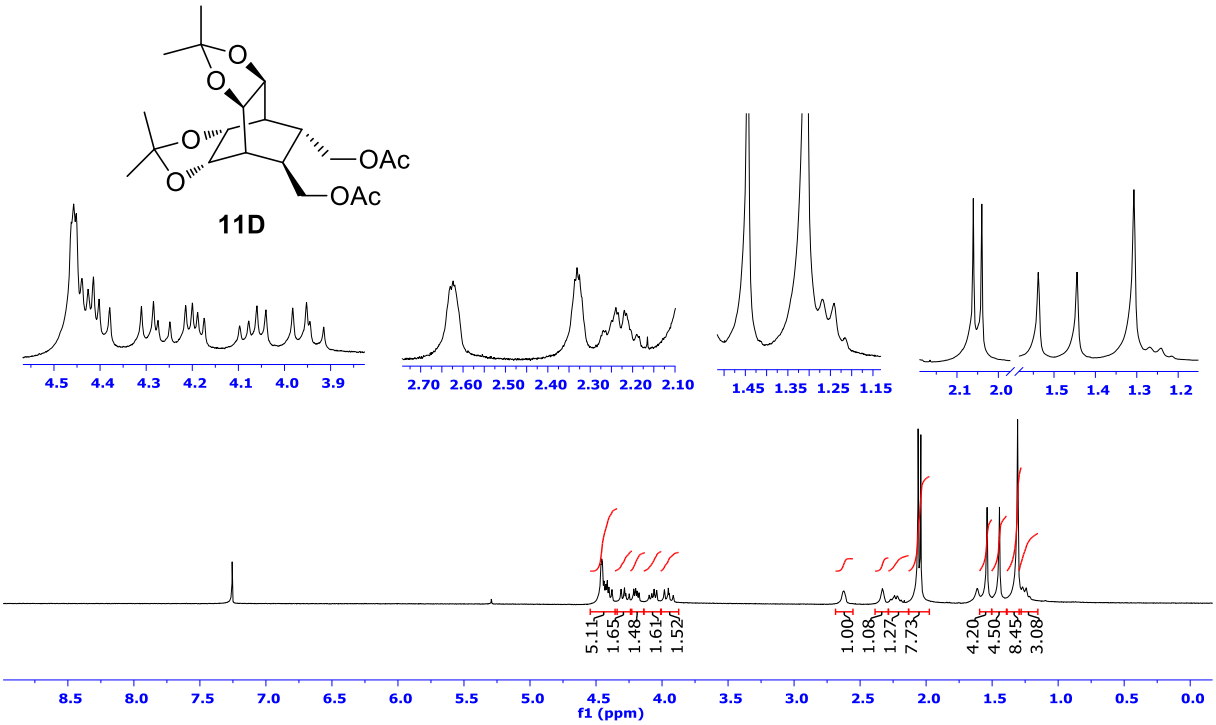
^{1}H-NMR (in C6D6/$CDCl_3$: 3/1)



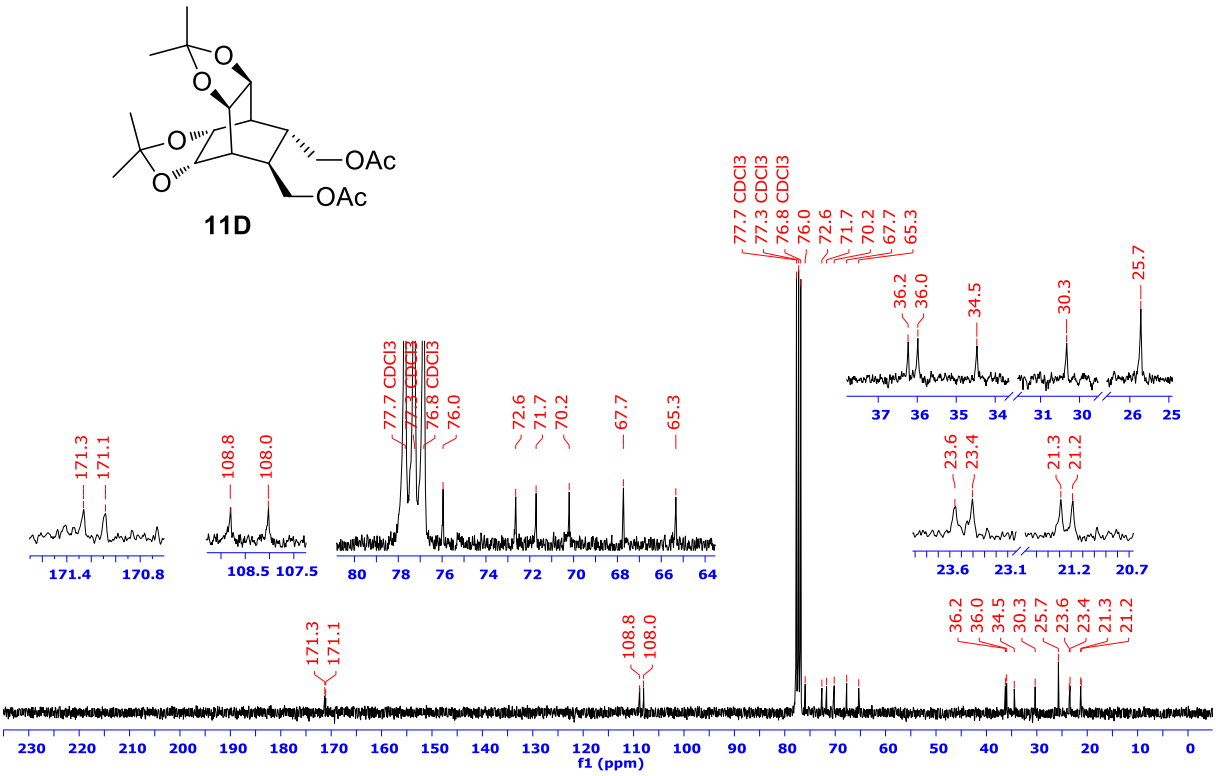
COSY (in C6D6/$CDCl_3$: 3/1)



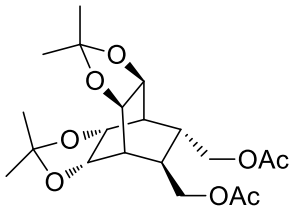
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



^{13}C-NMR in $CDCl_3$

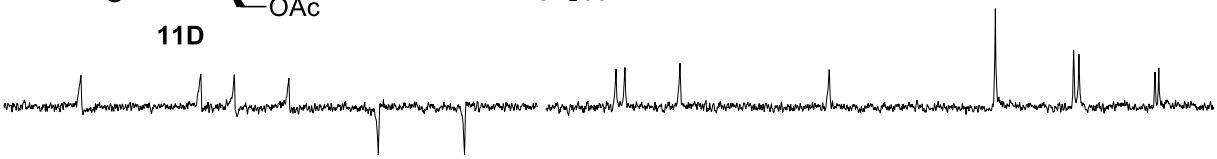


DEPT

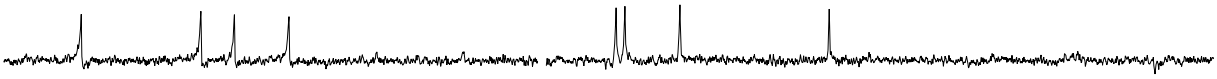


11D

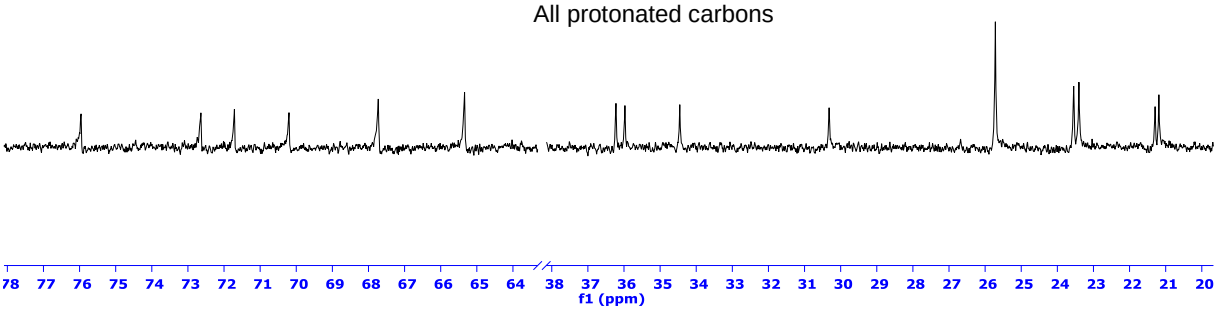
CH_3 and CH up
CH_2 down



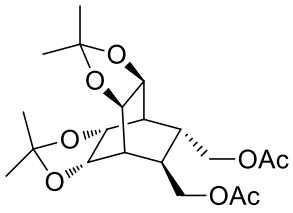
CH only



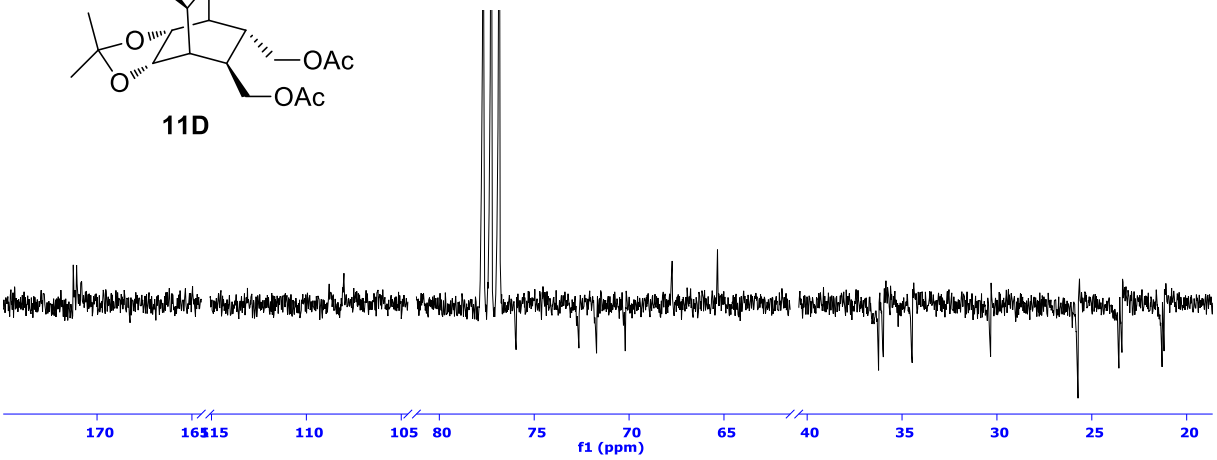
All protonated carbons



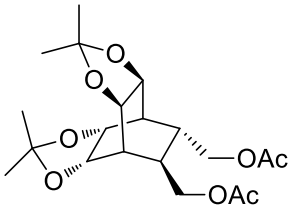
APT



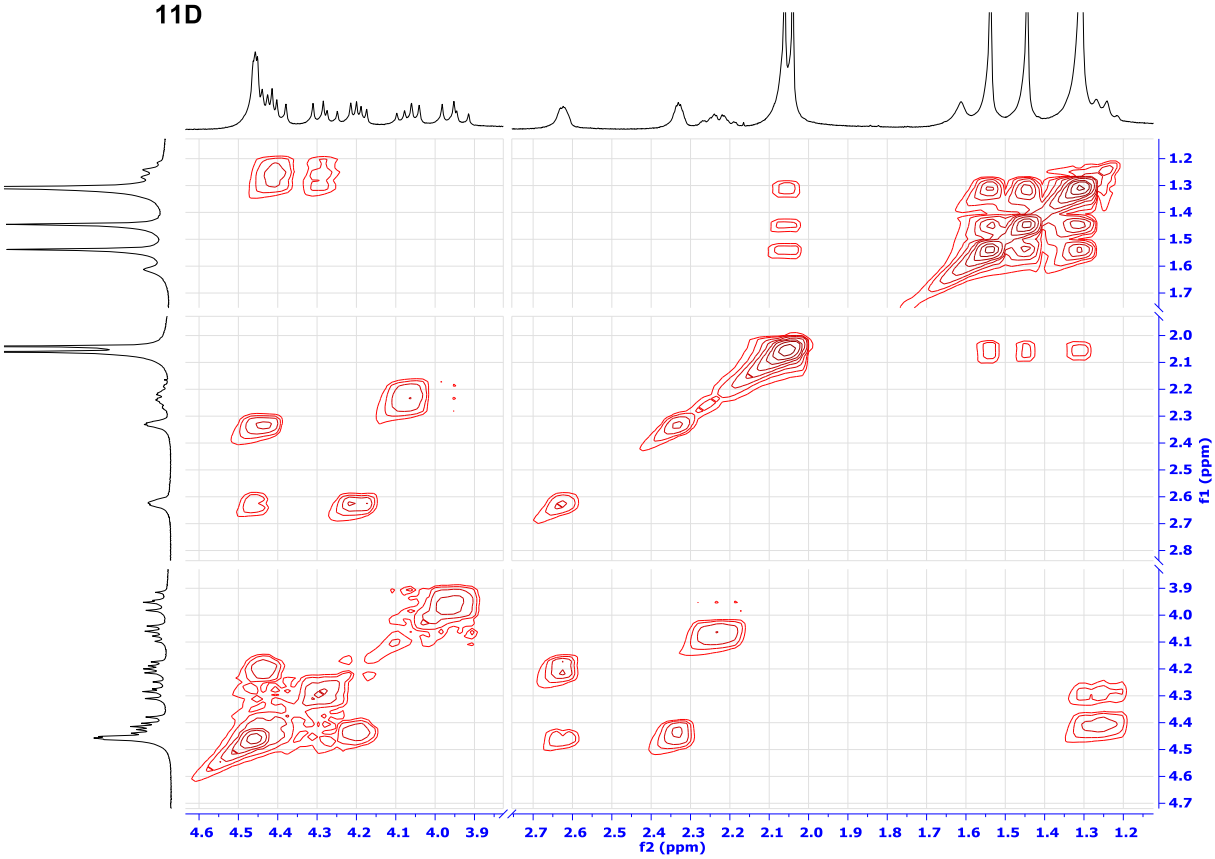
11D



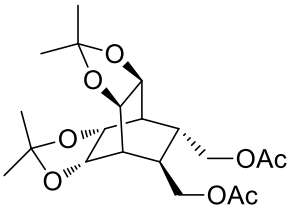
COSY


O
O
O
O
OAc
OAc

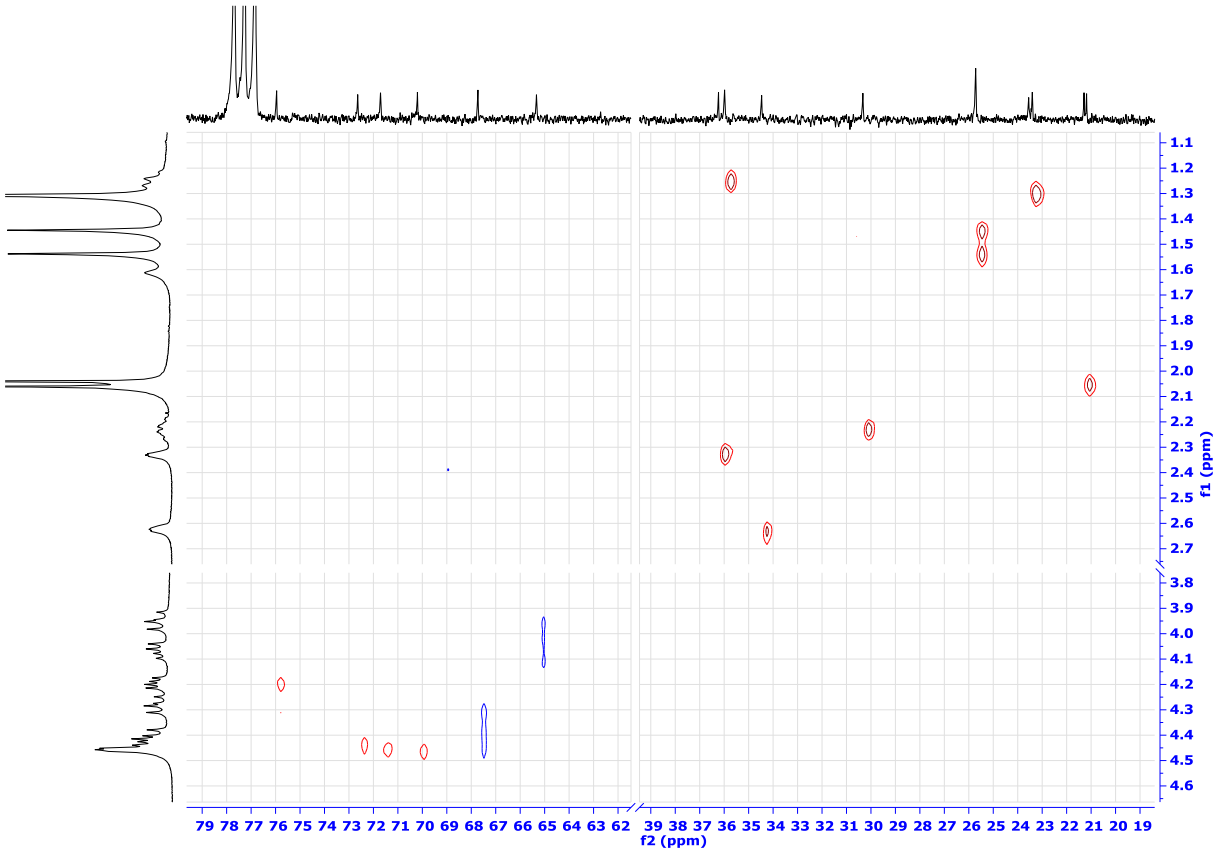
11D


1.2
1.3
1.4
1.5
1.6
1.7
2.0
2.1
2.2
2.3
2.4
2.5
2.6
2.7
2.8
3.9
4.0
4.1
4.2
4.3
4.4
4.5
4.6
4.7
f1 (ppm)
4.6 4.5 4.4 4.3 4.2 4.1 4.0 3.9
2.7 2.6 2.5 2.4 2.3 2.2 2.1 2.0 1.9 1.8 1.7 1.6 1.5 1.4 1.3 1.2
f2 (ppm)

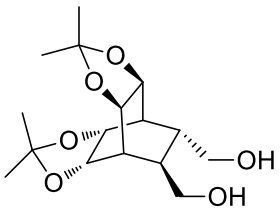
HETCOR


O
O
O
O
OAc
OAc

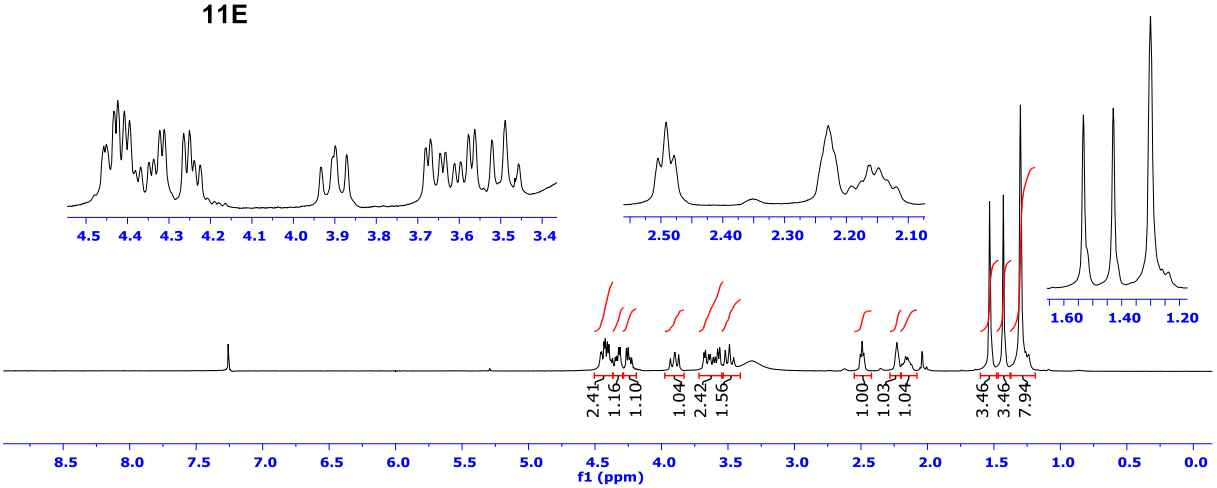
11D


1.1 1.2 1.3 1.4 1.5 1.6 1.7 1.8 1.9 2.0 2.1 2.2 2.3 2.4 2.5 2.6 2.7 3.8 3.9 4.0 4.1 4.2 4.3 4.4 4.5 4.6
f1 (ppm)
79 78 77 76 75 74 73 72 71 70 69 68 67 66 65 64 63 62 39 38 37 36 35 34 33 32 31 30 29 28 27 26 25 24 23 22 21 20 19
f2 (ppm)

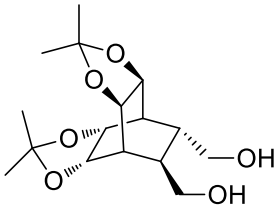
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



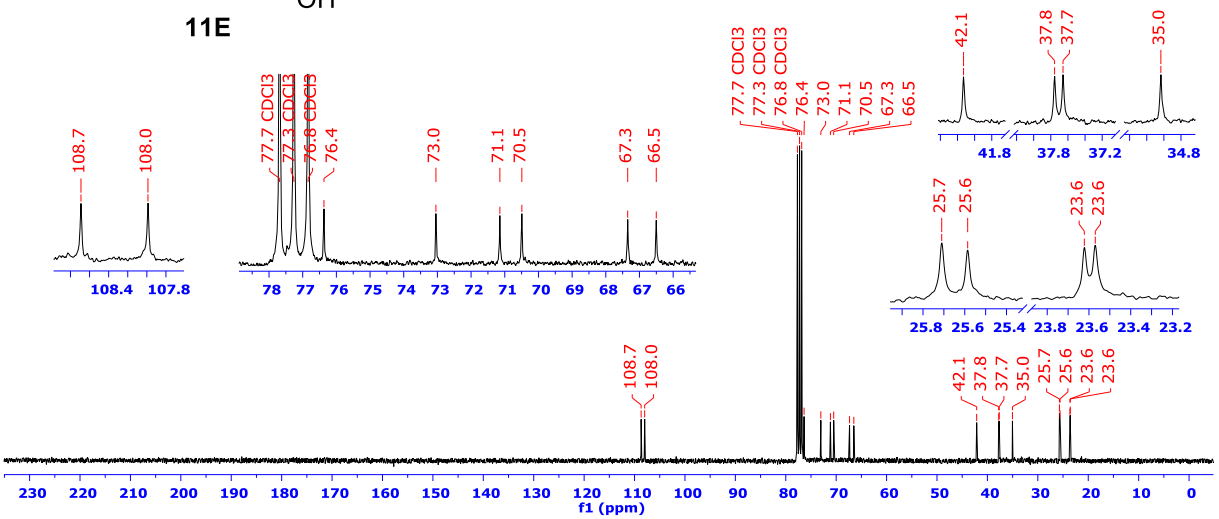
11E



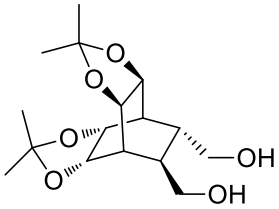
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



11E

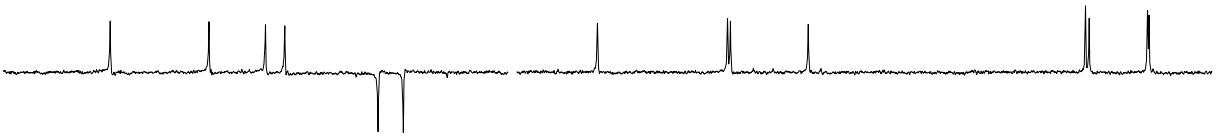


DEPT

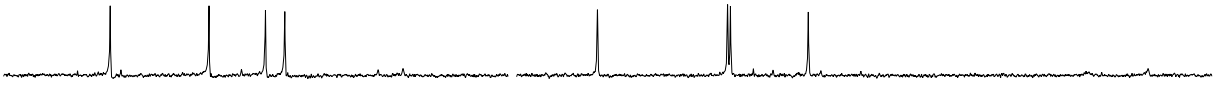


11E

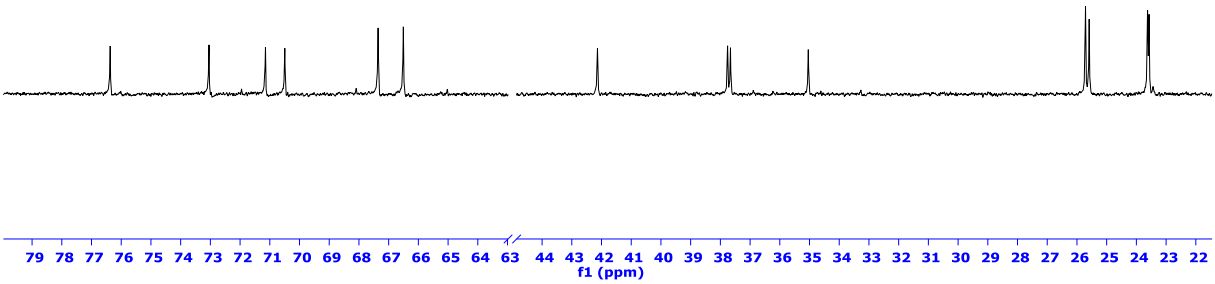
CH_3 and CH up
CH_2 down



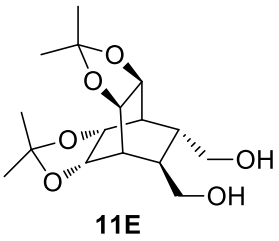
CH only



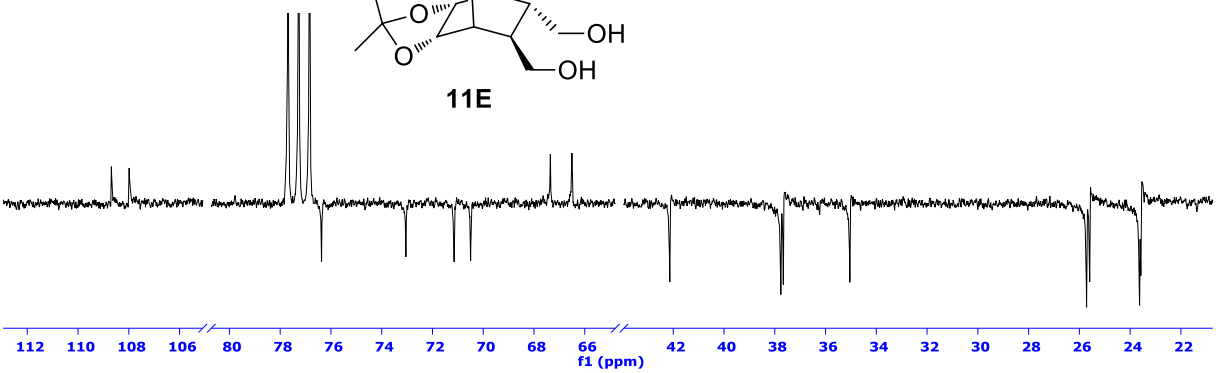
All protonated carbons



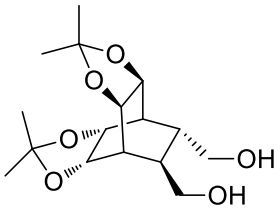
APT



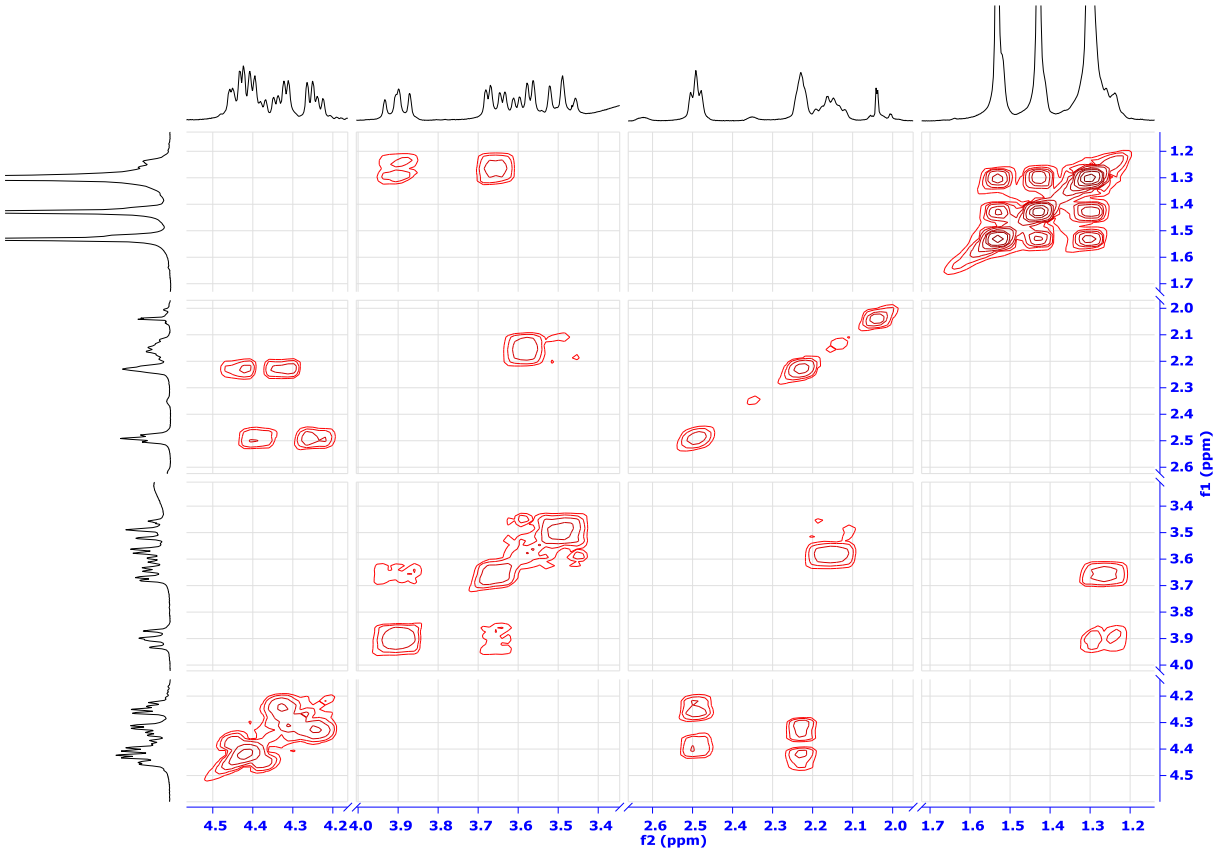
11E



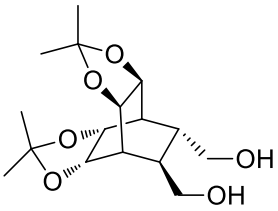
COSY


O
O
O
O
OH
OH

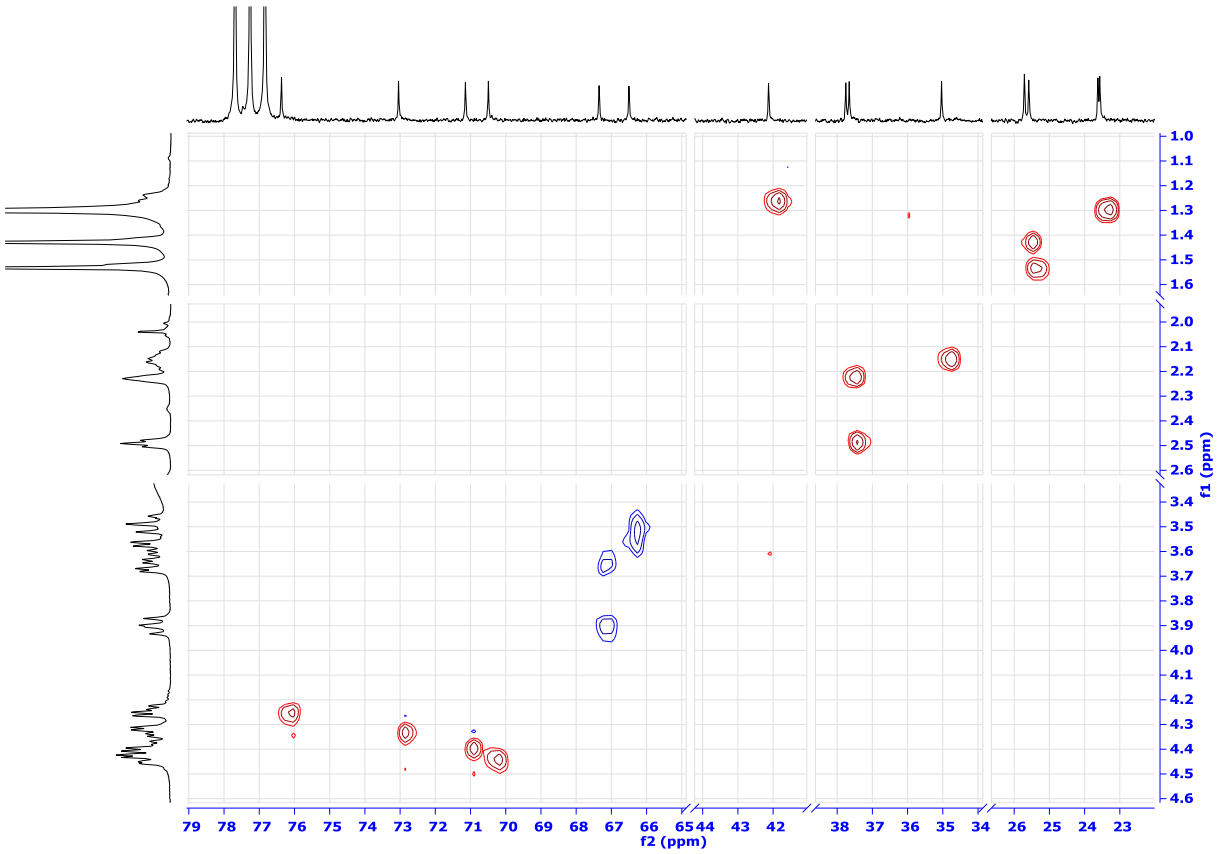
11E


1.2
1.3
1.4
1.5
1.6
1.7
2.0
2.1
2.2
2.3
2.4
2.5
2.6
3.4
3.5
3.6
3.7
3.8
3.9
4.0
4.2
4.3
4.4
4.5
f1 (ppm)
4.5 4.4 4.3 4.2 4.0 3.9 3.8 3.7 3.6 3.5 3.4
2.6 2.5 2.4 2.3 2.2 2.1 2.0 1.7 1.6 1.5 1.4 1.3 1.2
f2 (ppm)

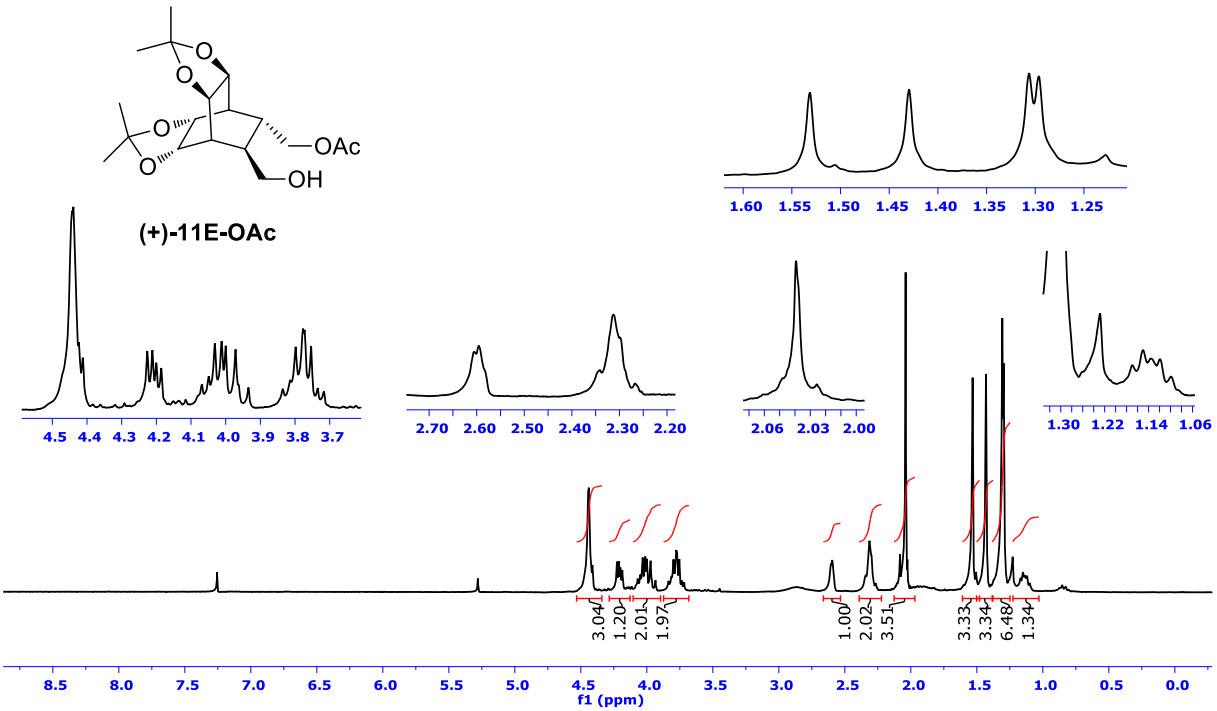
HETCOR


O
O
O
O
OH
OH

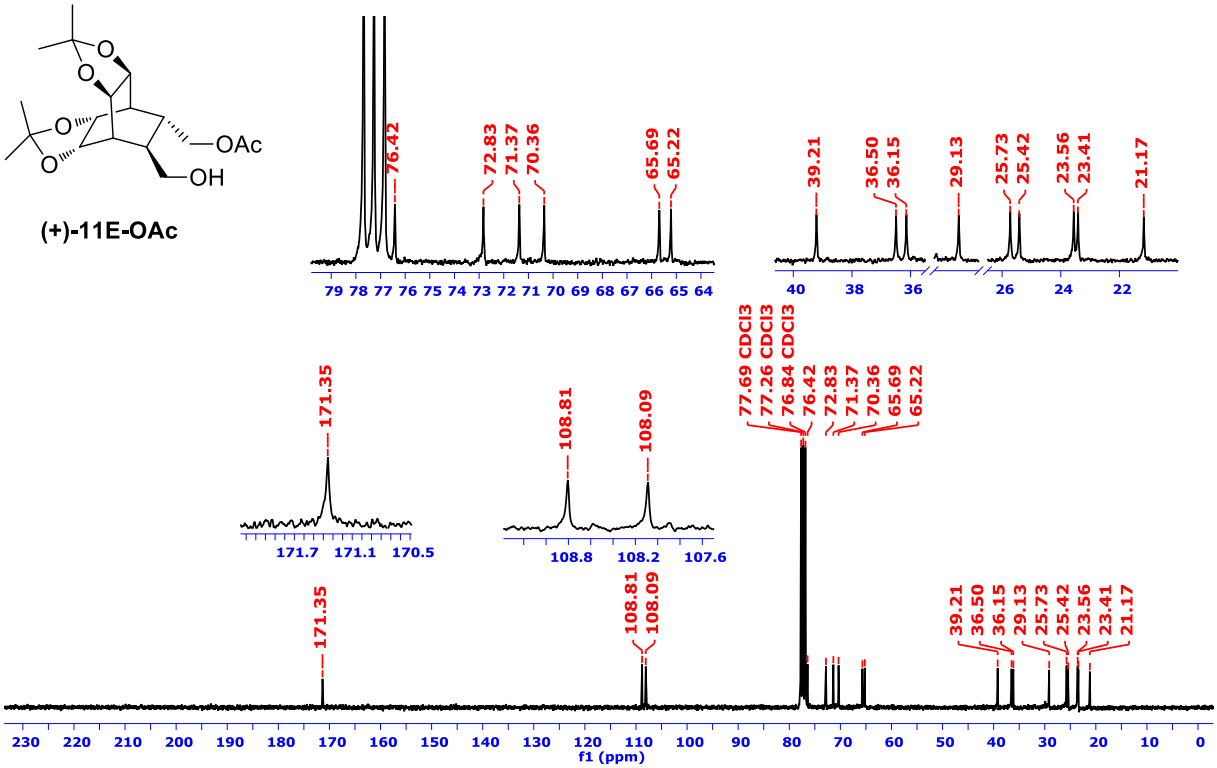
11E


f2 (ppm)
f1 (ppm)
79 78 77 76 75 74 73 72 71 70 69 68 67 66 65 44 43 42 38 37 36 35 34 26 25 24 23
1.0 1.1 1.2 1.3 1.4 1.5 1.6 2.0 2.1 2.2 2.3 2.4 2.5 2.6 3.4 3.5 3.6 3.7 3.8 3.9 4.0 4.1 4.2 4.3 4.4 4.5 4.6

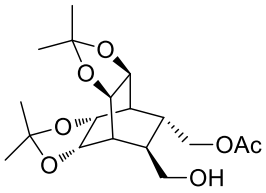
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



^{13}C-NMR in $CDCl_3$



DEPT

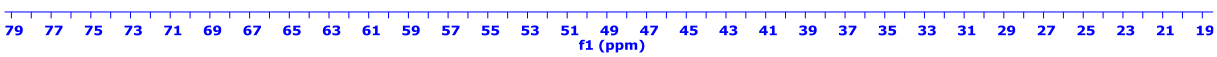


(+)-11E-OAc

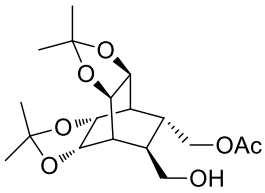
CH_3 and CH up
CH_2 down

CH only
CH_2 down

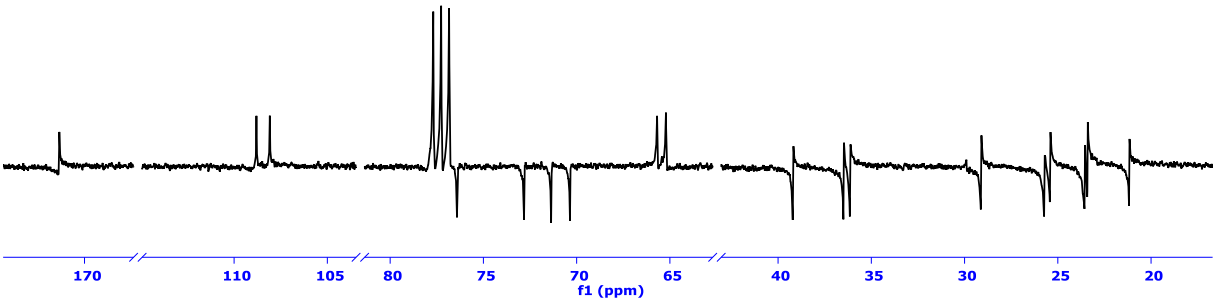
all protonated carbons



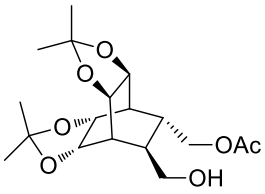
APT



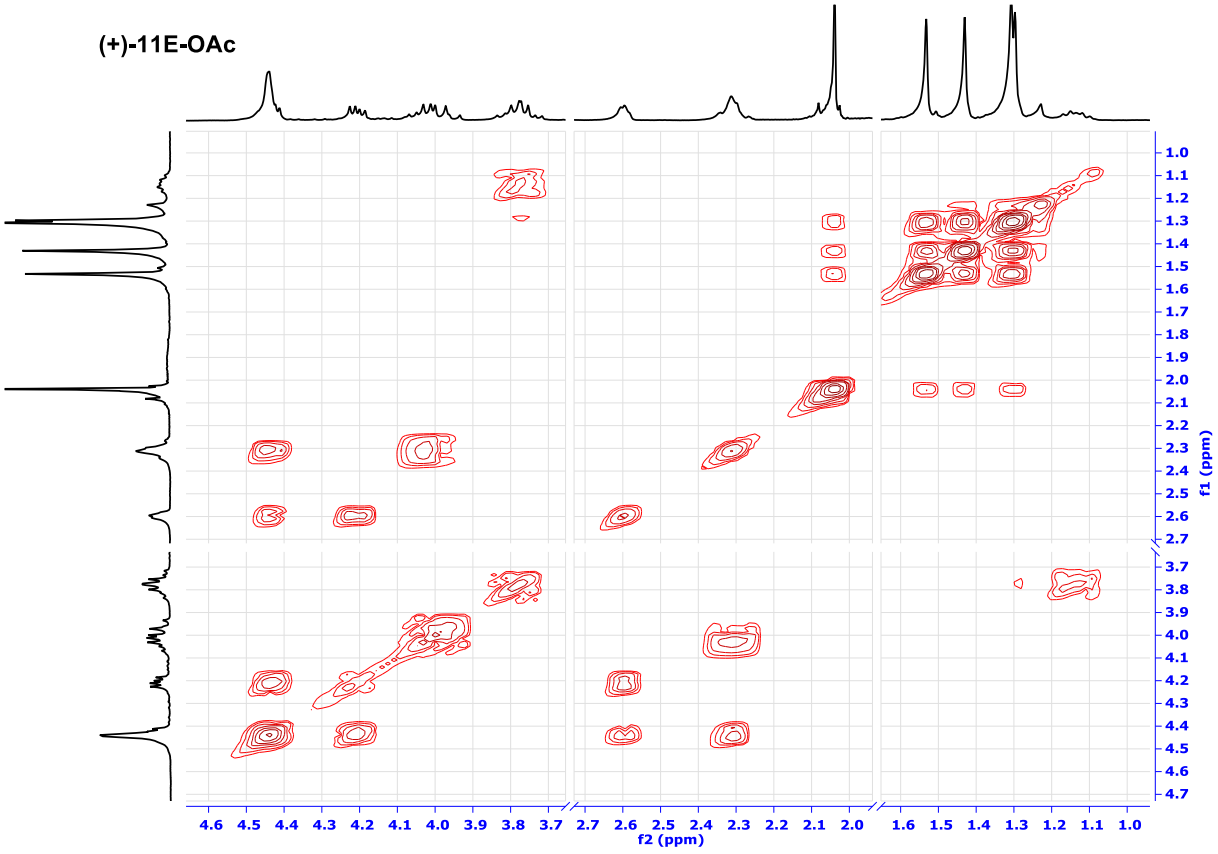
(+)-11E-OAc



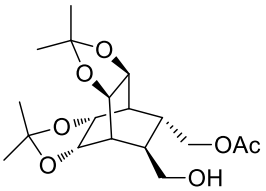
COSY


O
O
O
O
OAc
OH

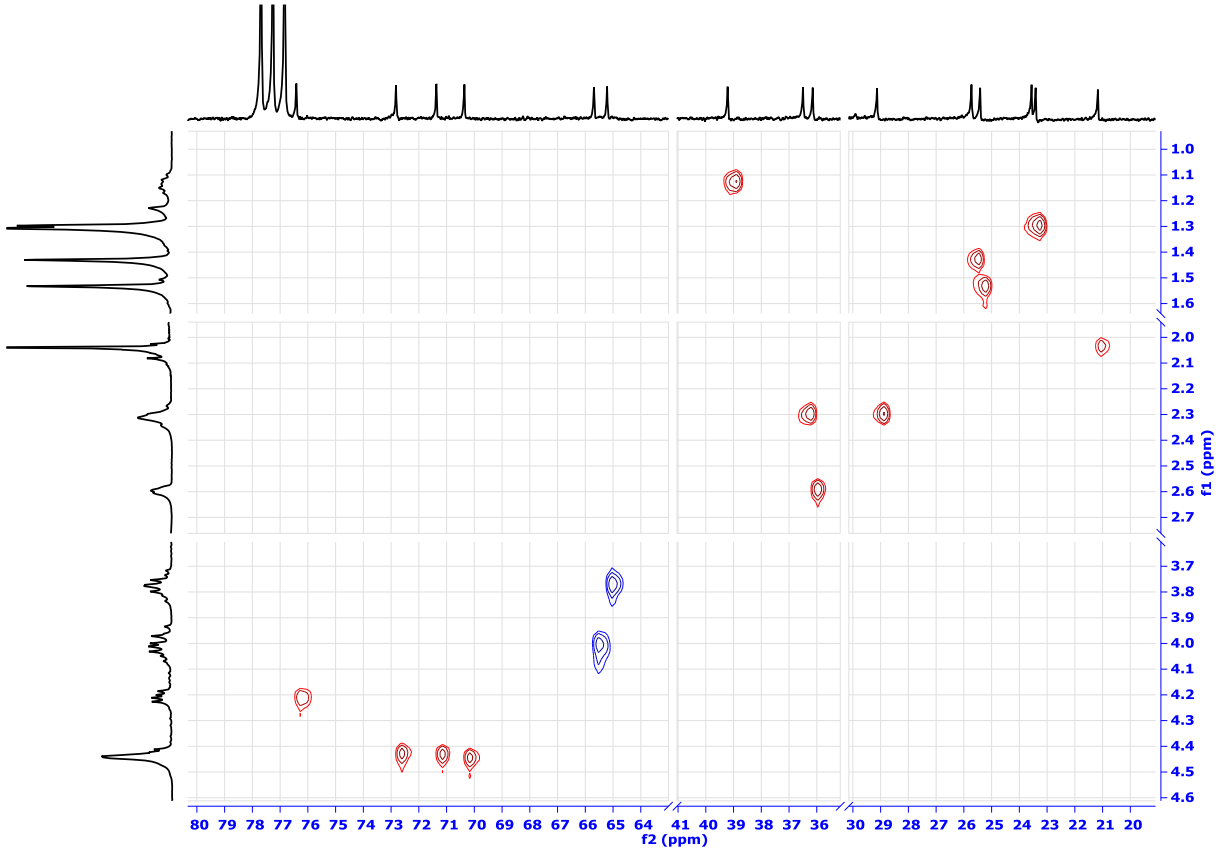
(+)-11E-OAc


1.0 1.1 1.2 1.3 1.4 1.5 1.6 1.7 1.8 1.9 2.0 2.1 2.2 2.3 2.4 2.5 2.6 2.7 3.7 3.8 3.9 4.0 4.1 4.2 4.3 4.4 4.5 4.6 4.7
f1 (ppm)
4.6 4.5 4.4 4.3 4.2 4.1 4.0 3.9 3.8 3.7 2.7 2.6 2.5 2.4 2.3 2.2 2.1 2.0 1.6 1.5 1.4 1.3 1.2 1.1 1.0
f2 (ppm)

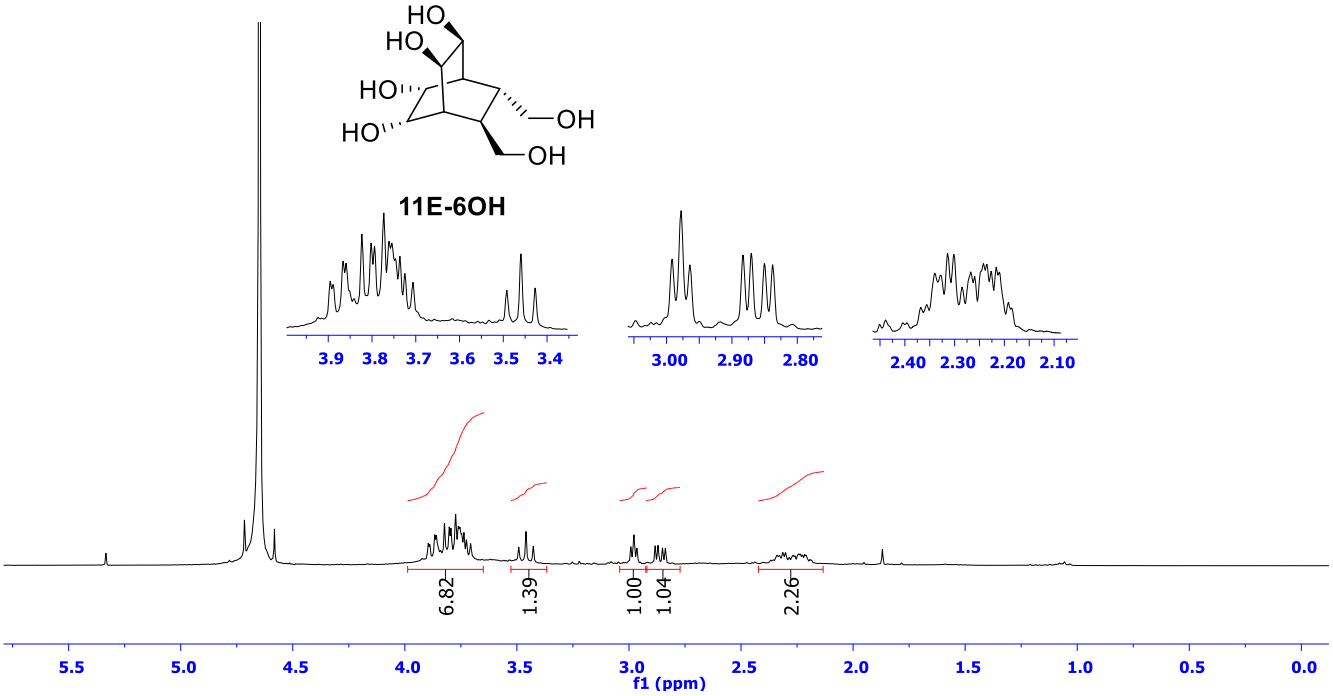
HETCOR



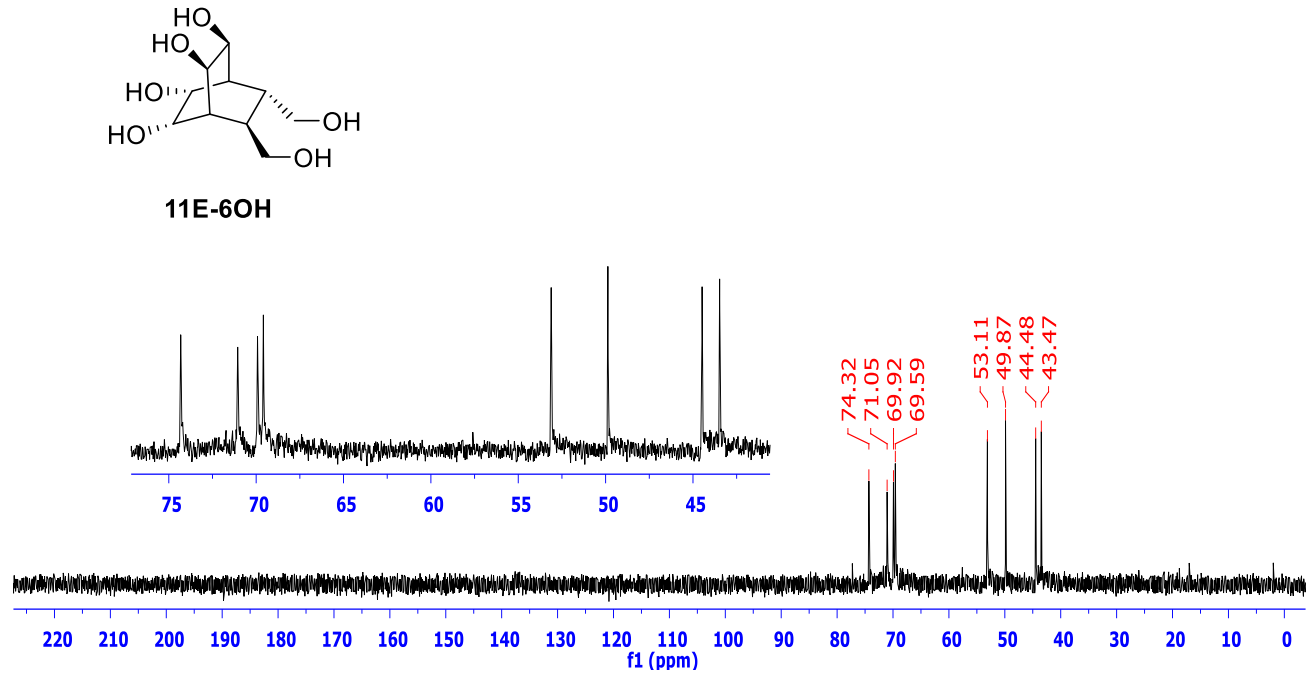
(+)-11E-OAc



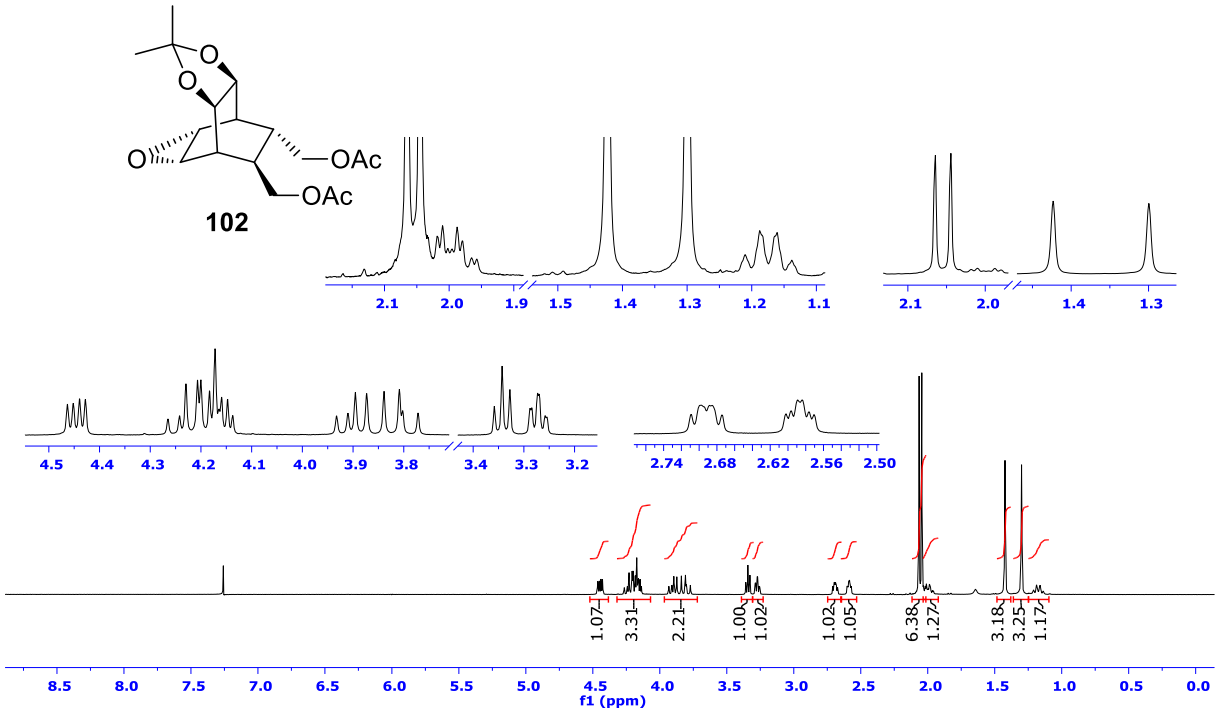
^{1}H-NMR in D_2O



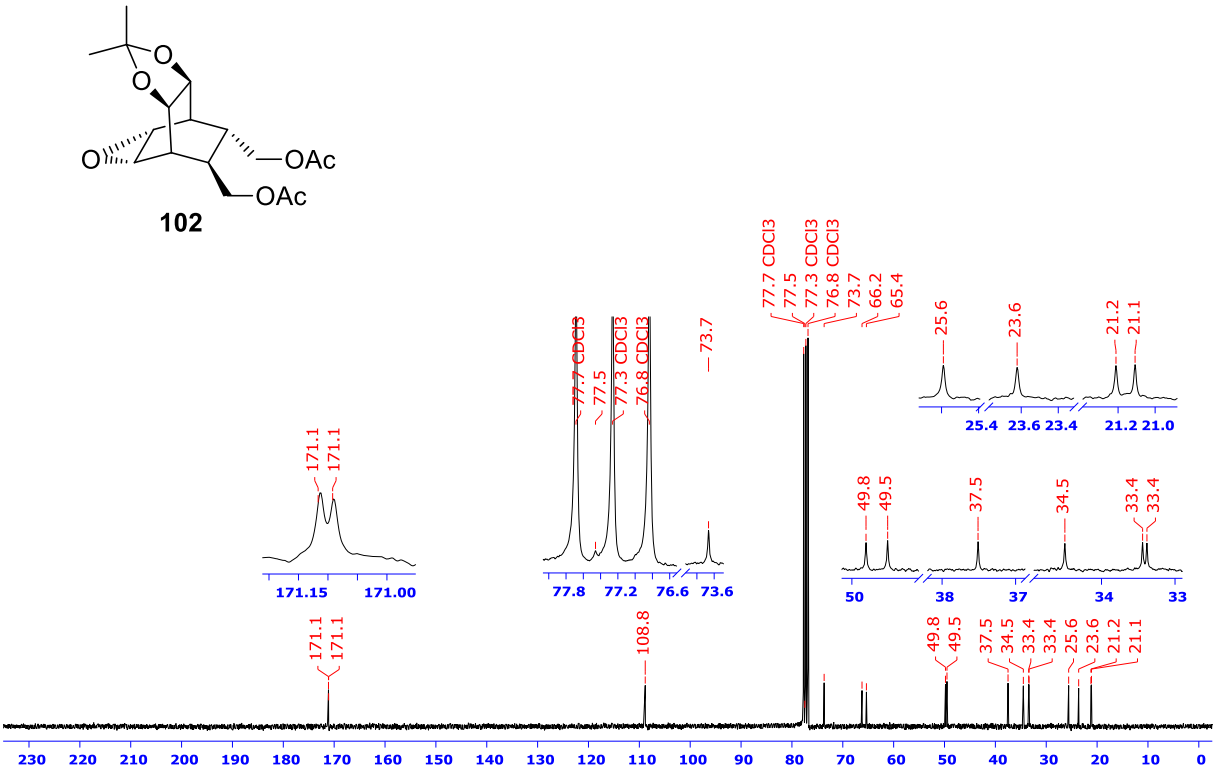
^{13}C-NMR in D_2O



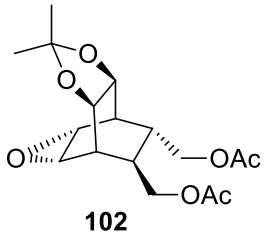
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



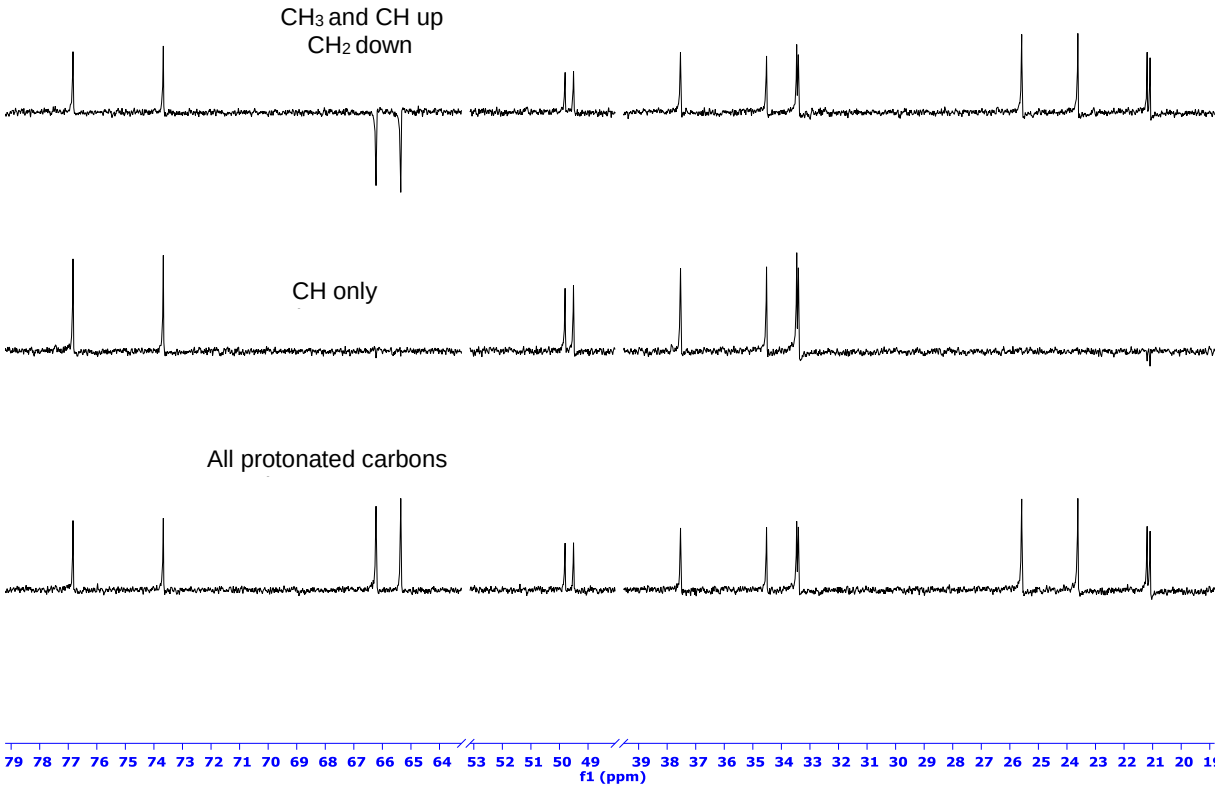
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



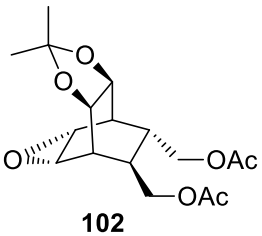
DEPT



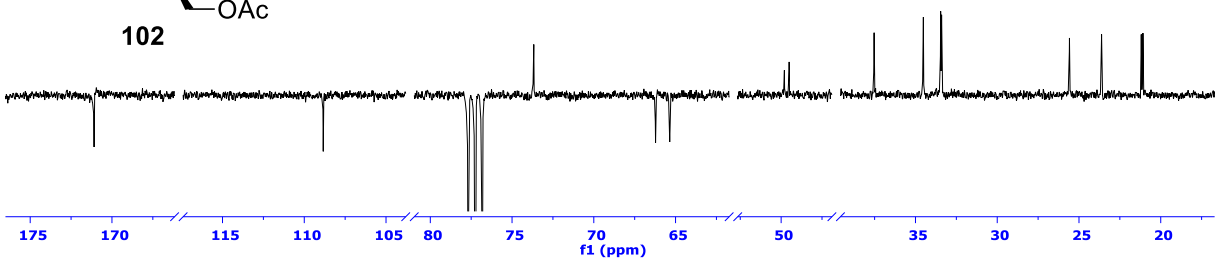
102



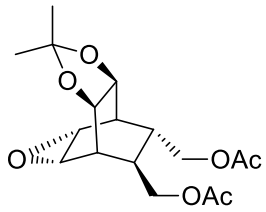
APT



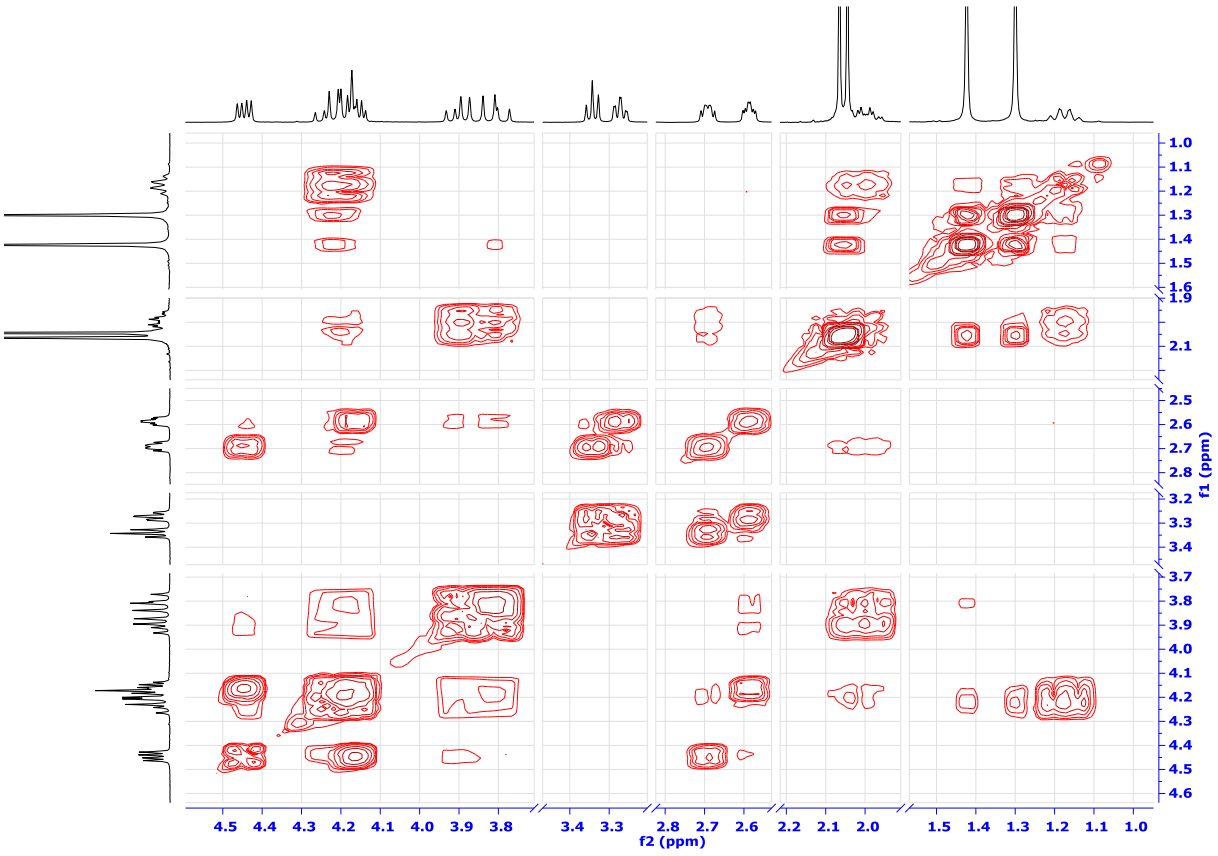
102



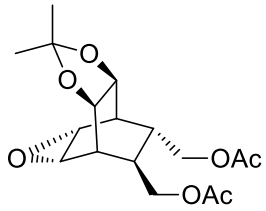
COSY


O
O
O
OAc
OAc

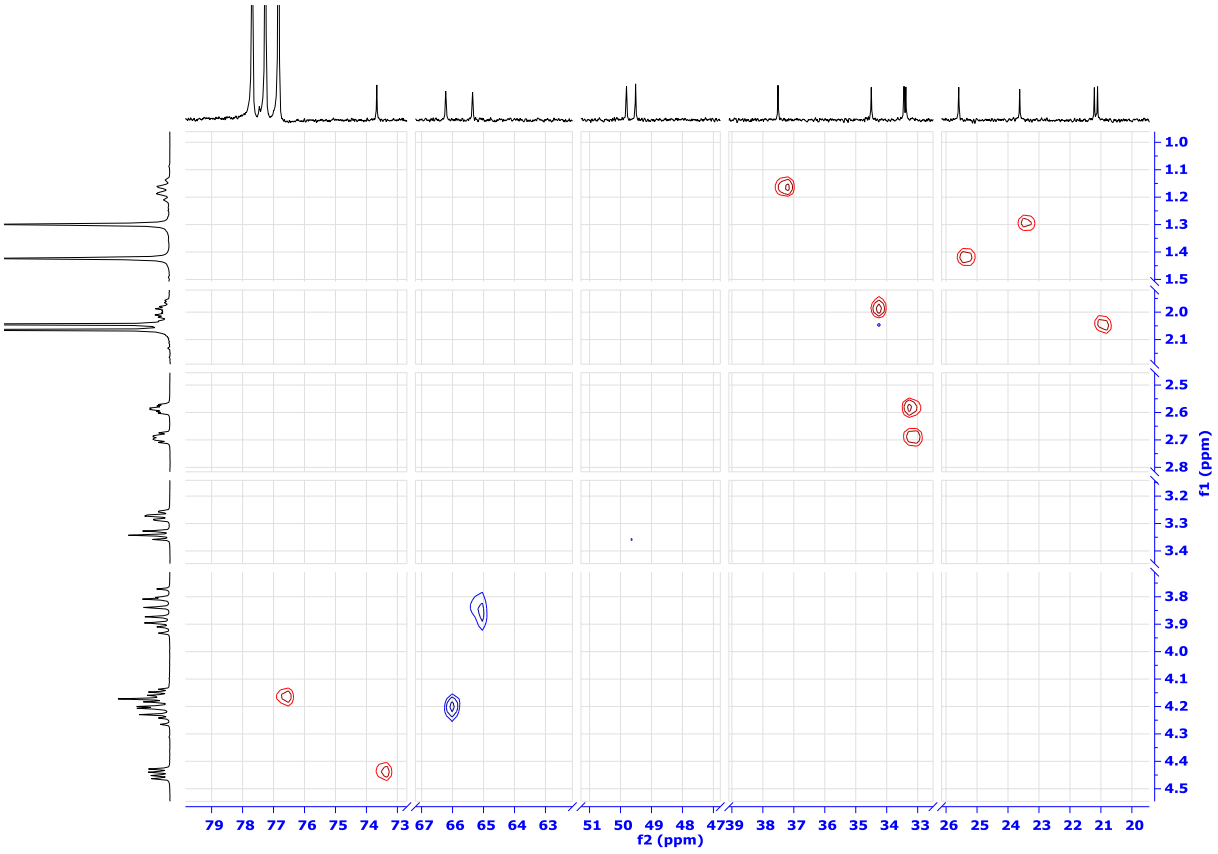
102


f1 (ppm)
f2 (ppm)
4.5 4.4 4.3 4.2 4.1 4.0 3.9 3.8
3.4 3.3
2.8 2.7 2.6
2.2 2.1 2.0
1.5 1.4 1.3 1.2 1.1 1.0

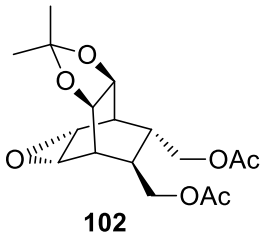
HETCOR


O
O
O
OAc
OAc

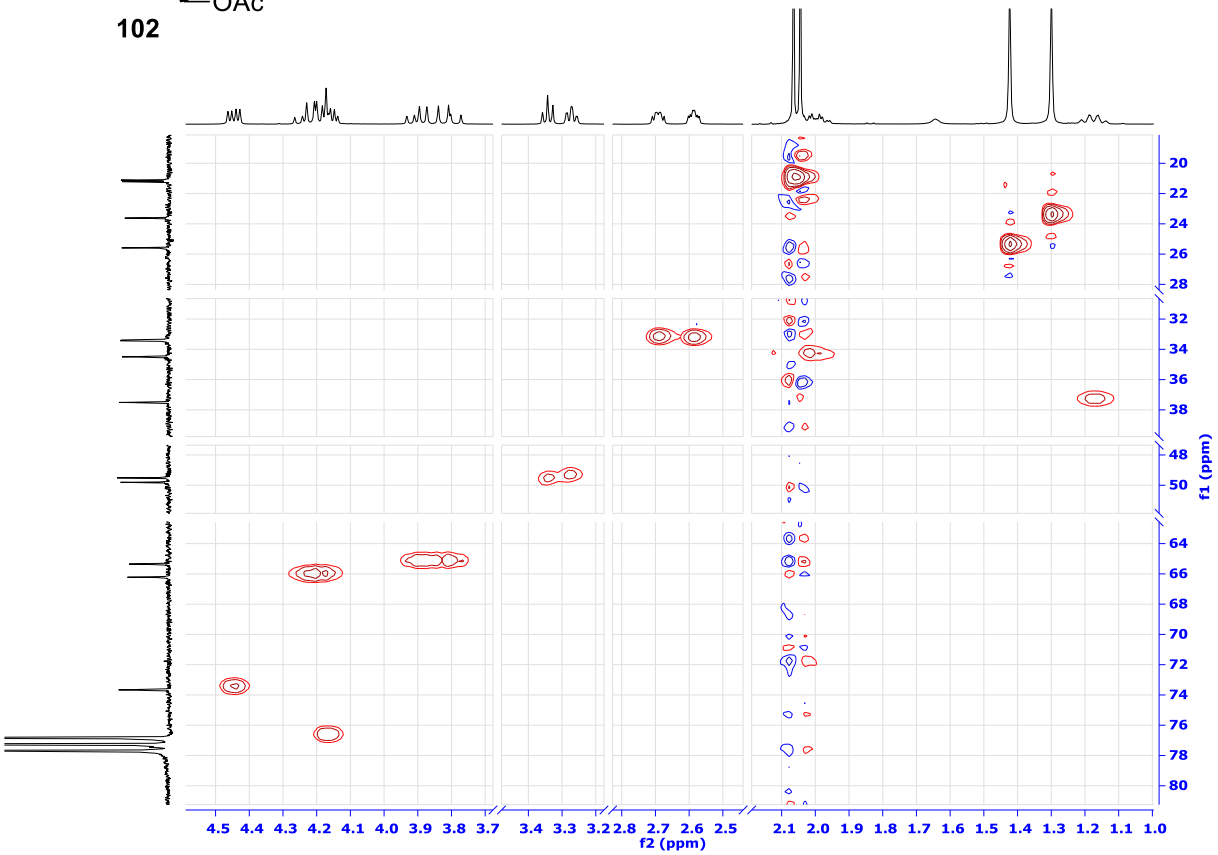
102


1.0 1.1 1.2 1.3 1.4 1.5 2.0 2.1 2.5 2.6 2.7 2.8 3.2 3.3 3.4 3.8 3.9 4.0 4.1 4.2 4.3 4.4 4.5
f1 (ppm)
79 78 77 76 75 74 73 67 66 65 64 63 51 50 49 48 47 39 38 37 36 35 34 33 26 25 24 23 22 21 20
f2 (ppm)

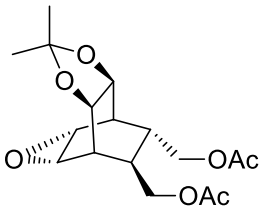
HMQC


O
O
O
OAc
OAc

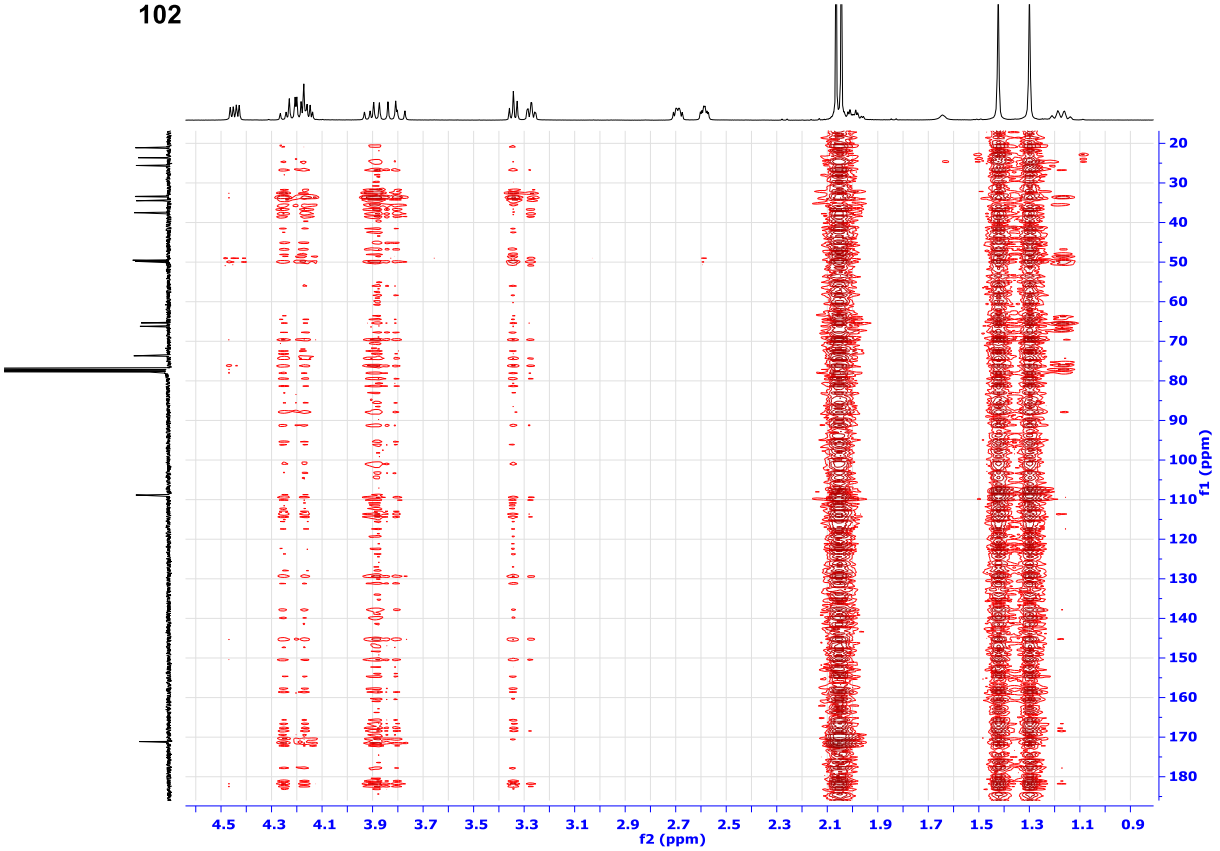
102


20
22
24
26
28
32
34
36
38
48
50
64
66
68
70
72
74
76
78
80
f1 (ppm)
4.5 4.4 4.3 4.2 4.1 4.0 3.9 3.8 3.7 3.4 3.3 3.2 2.8 2.7 2.6 2.5 2.1 2.0 1.9 1.8 1.7 1.6 1.5 1.4 1.3 1.2 1.1 1.0
f2 (ppm)

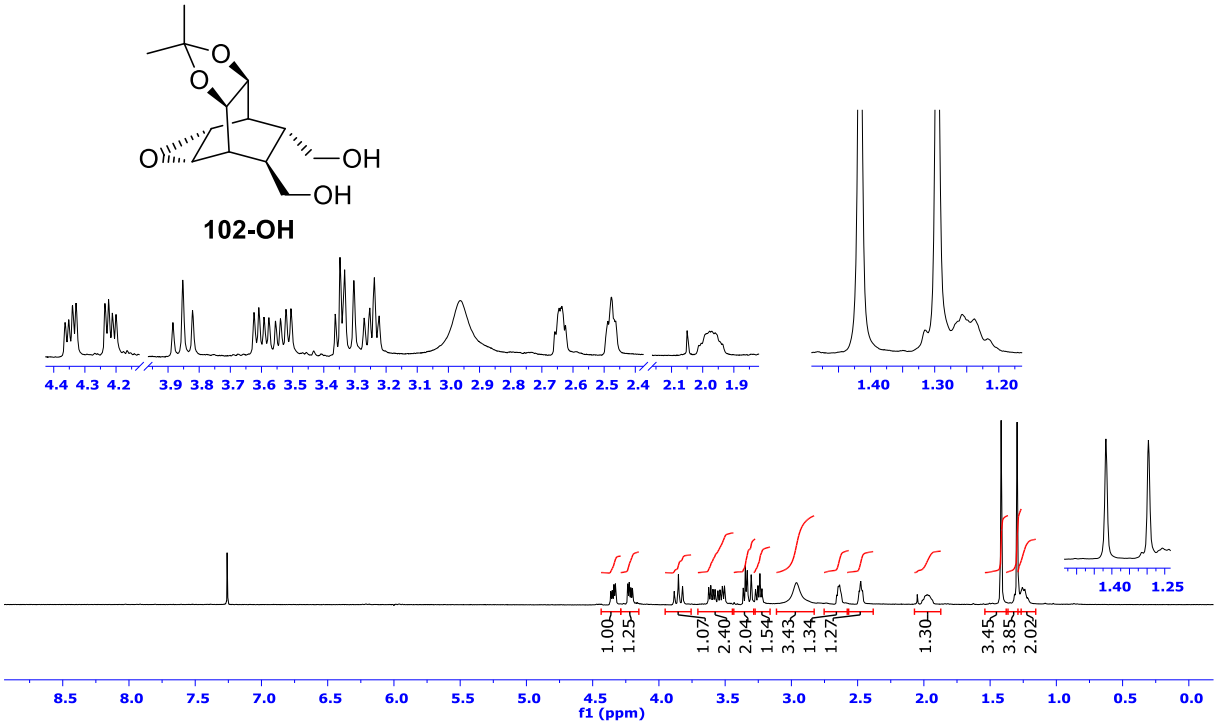
HMBC


O
O
O
OAc
OAc

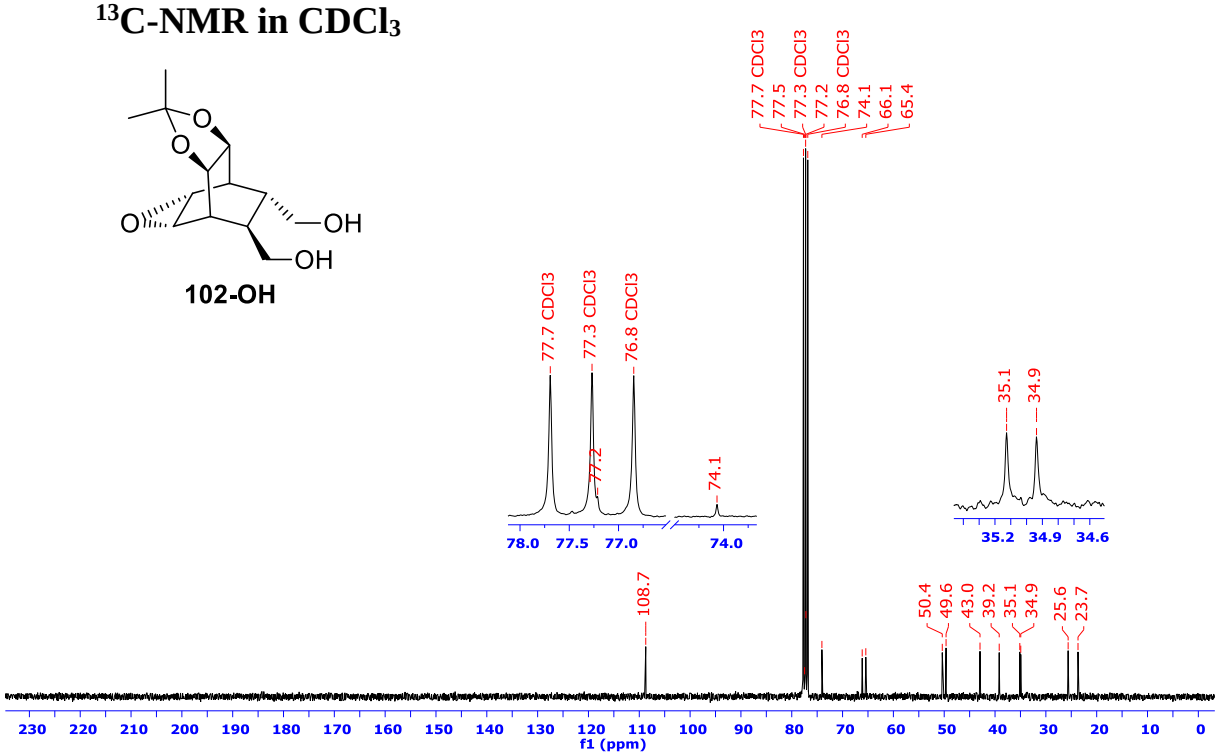
102


4.5
4.3
4.1
3.9
3.7
3.5
3.3
3.1
2.9
2.7
2.5
2.3
2.1
1.9
1.7
1.5
1.3
1.1
0.9
f2 (ppm)
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
f1 (ppm)

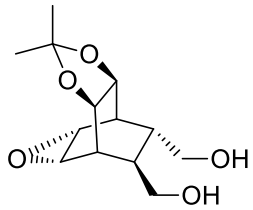
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



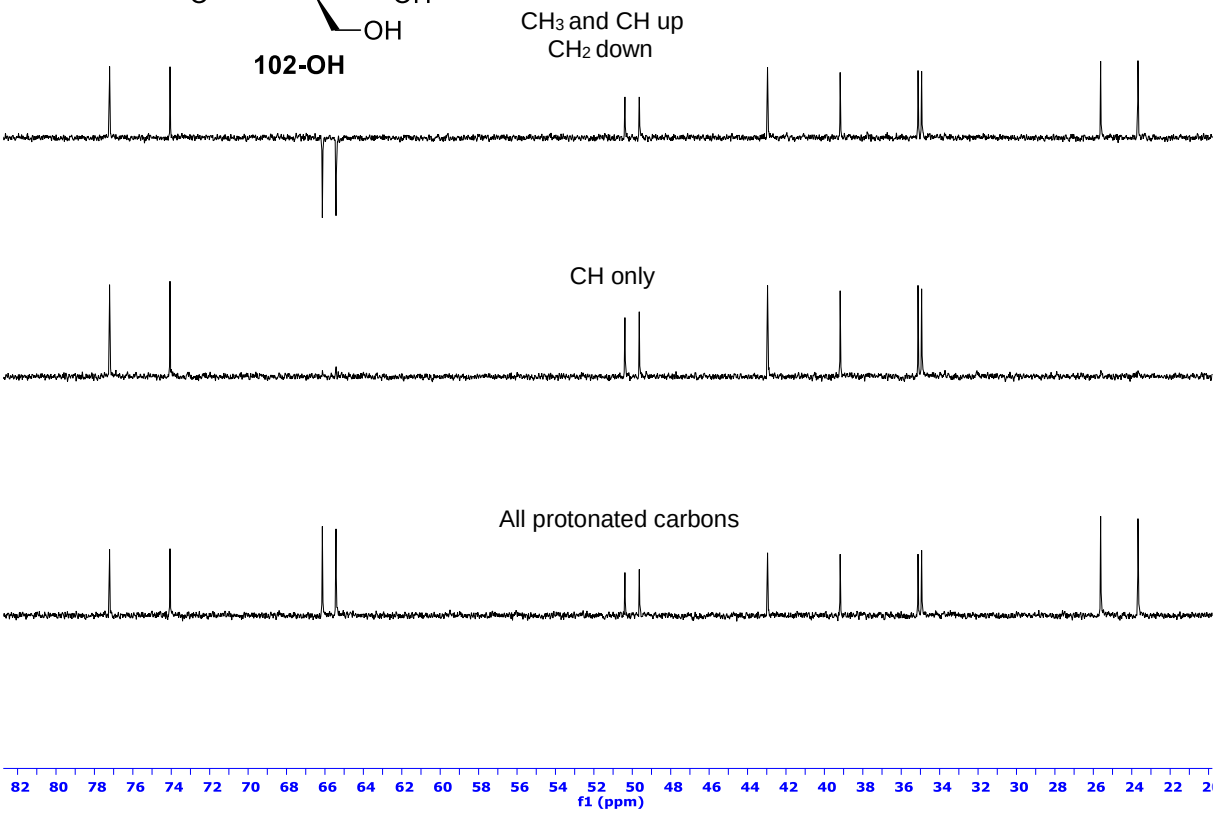
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



DEPT

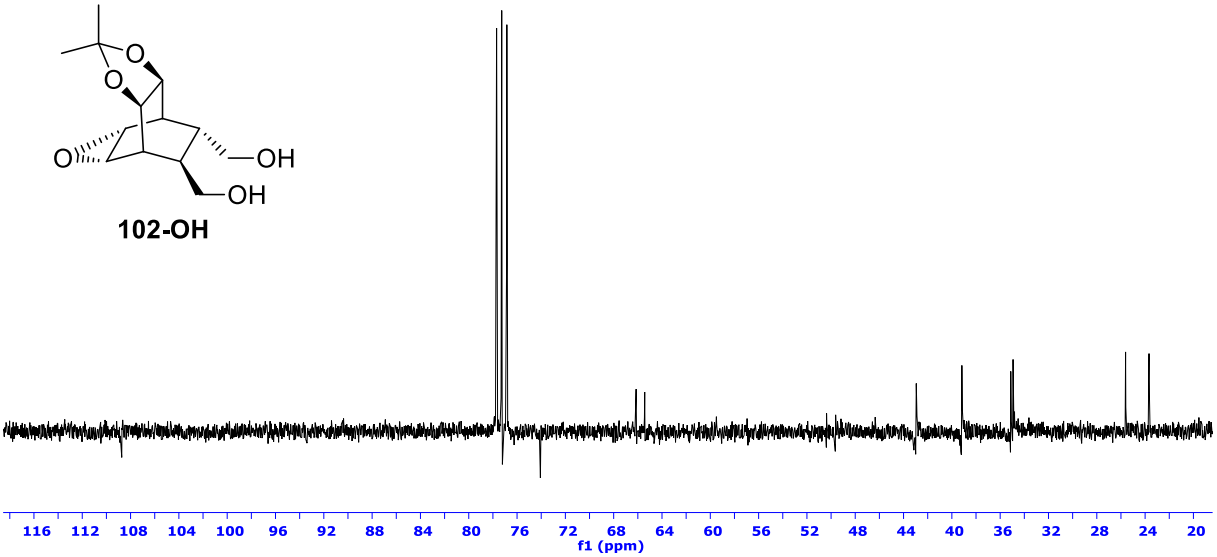


102-OH

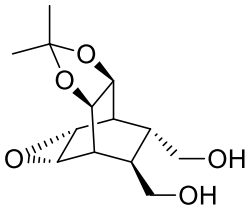


APT

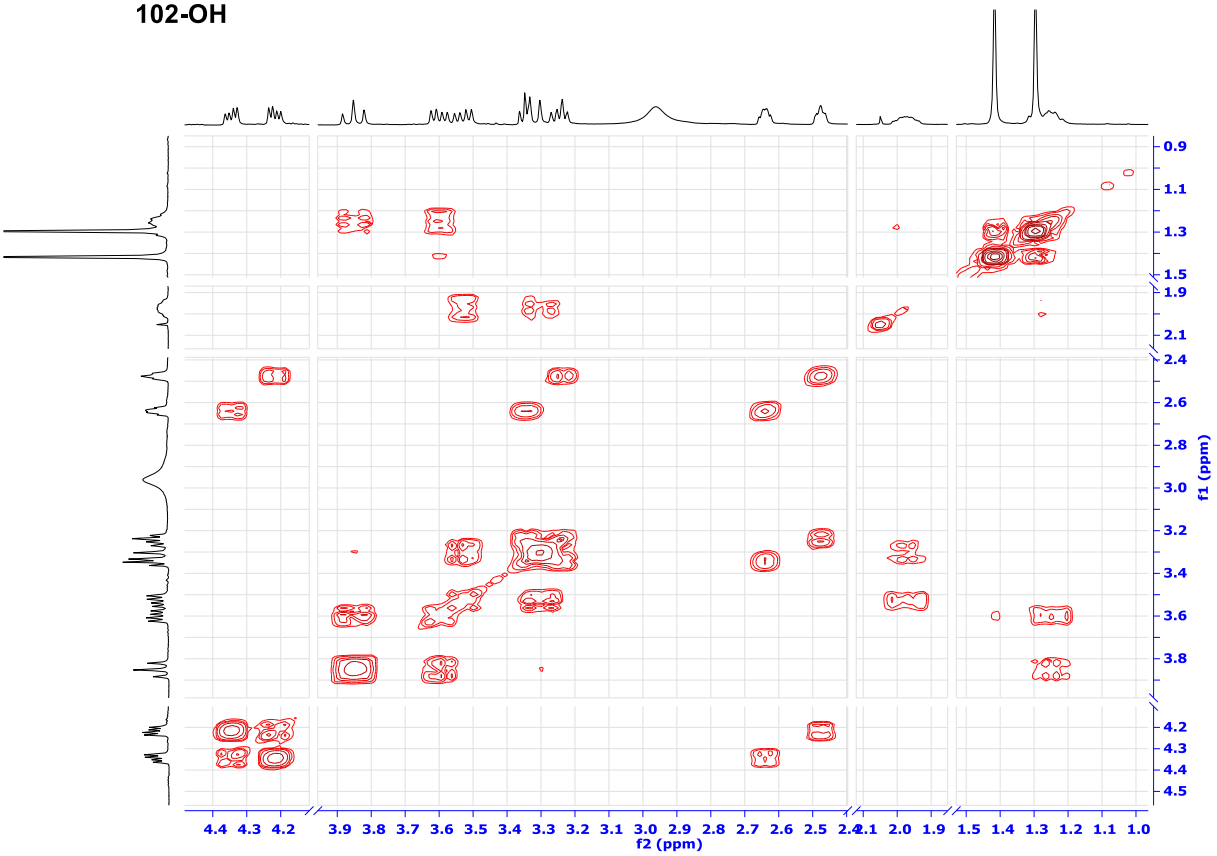
102-OH



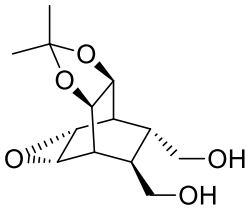
COSY


O
O
O
OH
OH

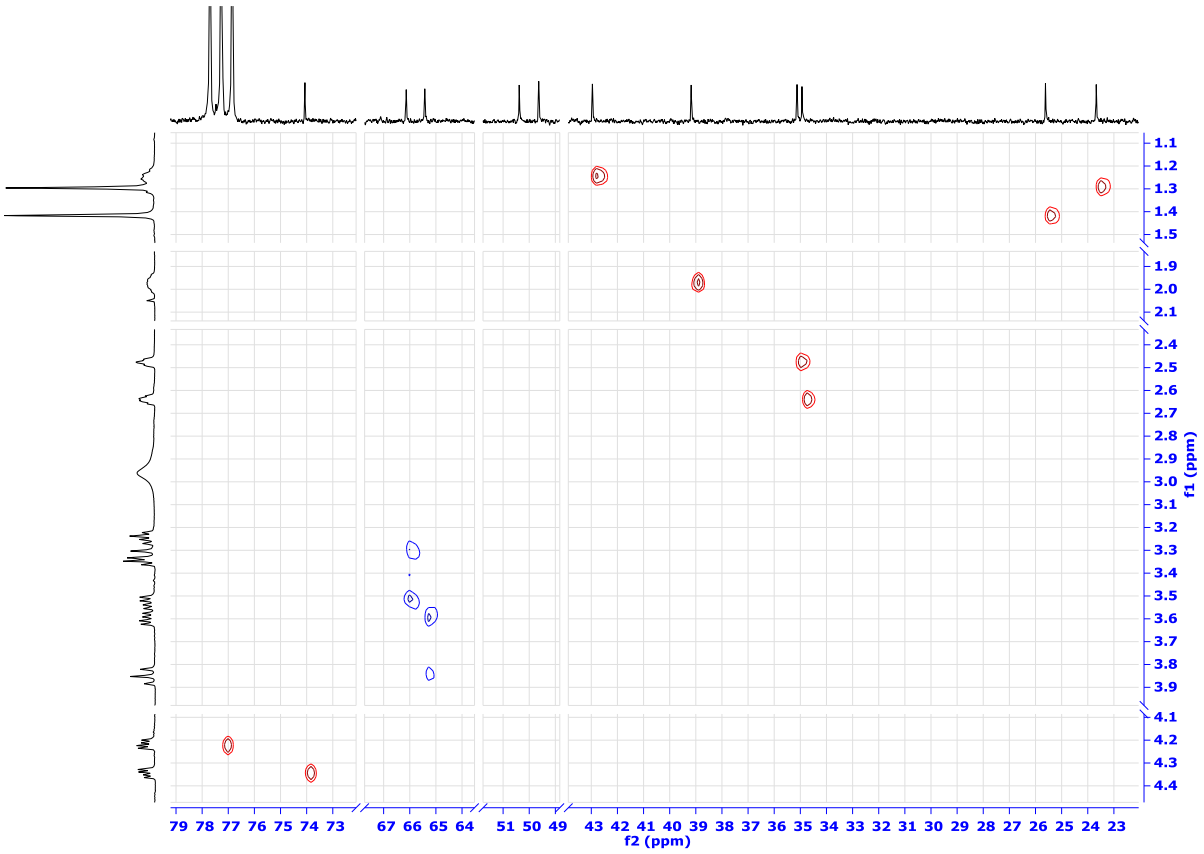
102-OH


0.9
1.1
1.3
1.5
1.9
2.1
2.4
2.6
2.8
3.0
3.2
3.4
3.6
3.8
4.2
4.3
4.4
4.5
f1 (ppm)
4.4 4.3 4.2
3.9 3.8 3.7 3.6 3.5 3.4 3.3 3.2 3.1 3.0 2.9 2.8 2.7 2.6 2.5 2.4
2.1 2.0 1.9 1.5 1.4 1.3 1.2 1.1 1.0
f2 (ppm)

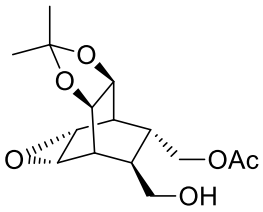
HETCOR



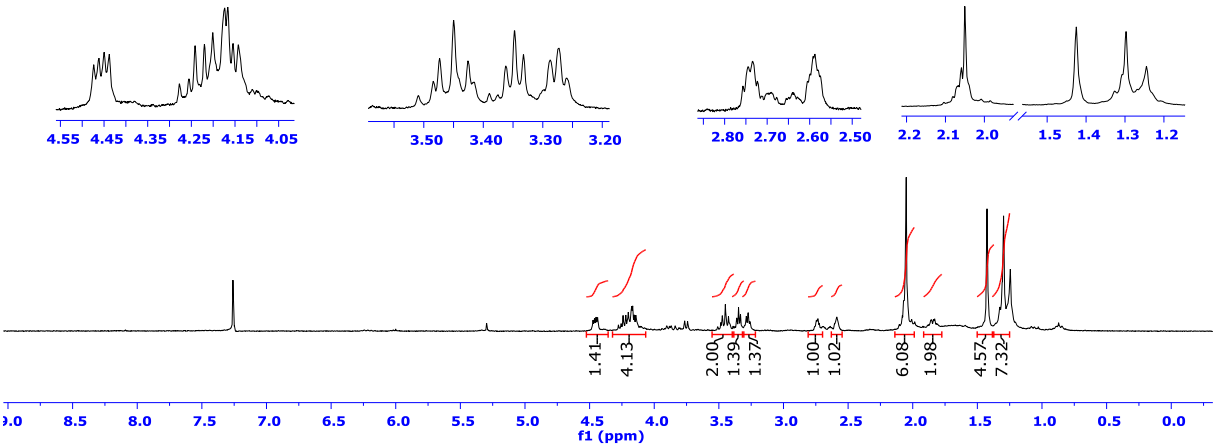
102-OH



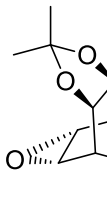
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



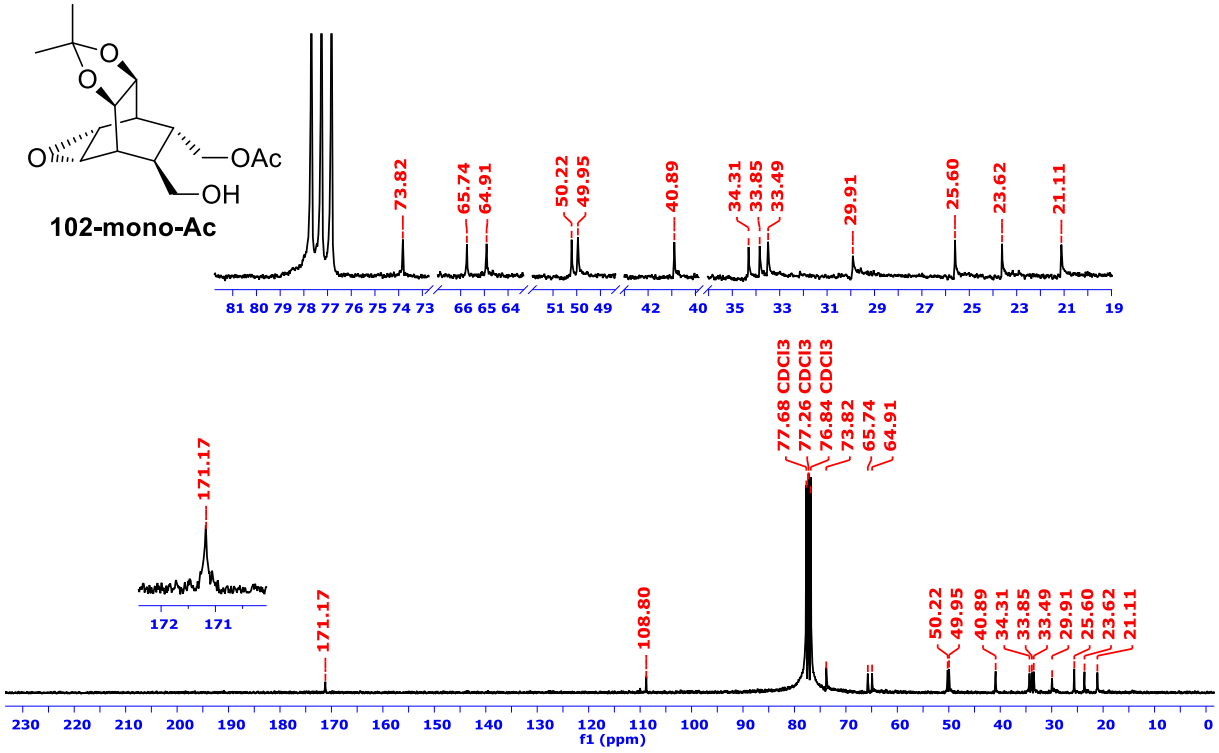
102-mono-Ac



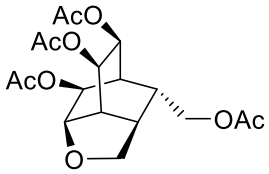
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



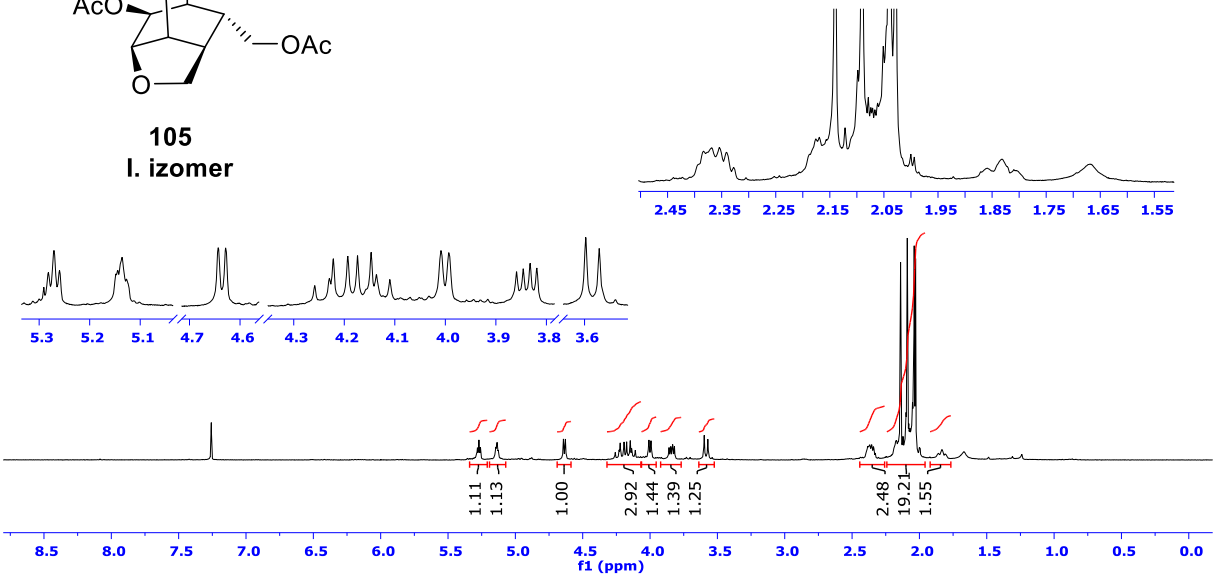
102-mono-Ac



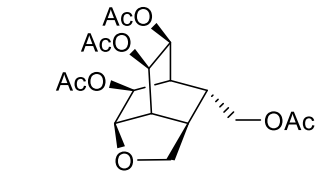
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



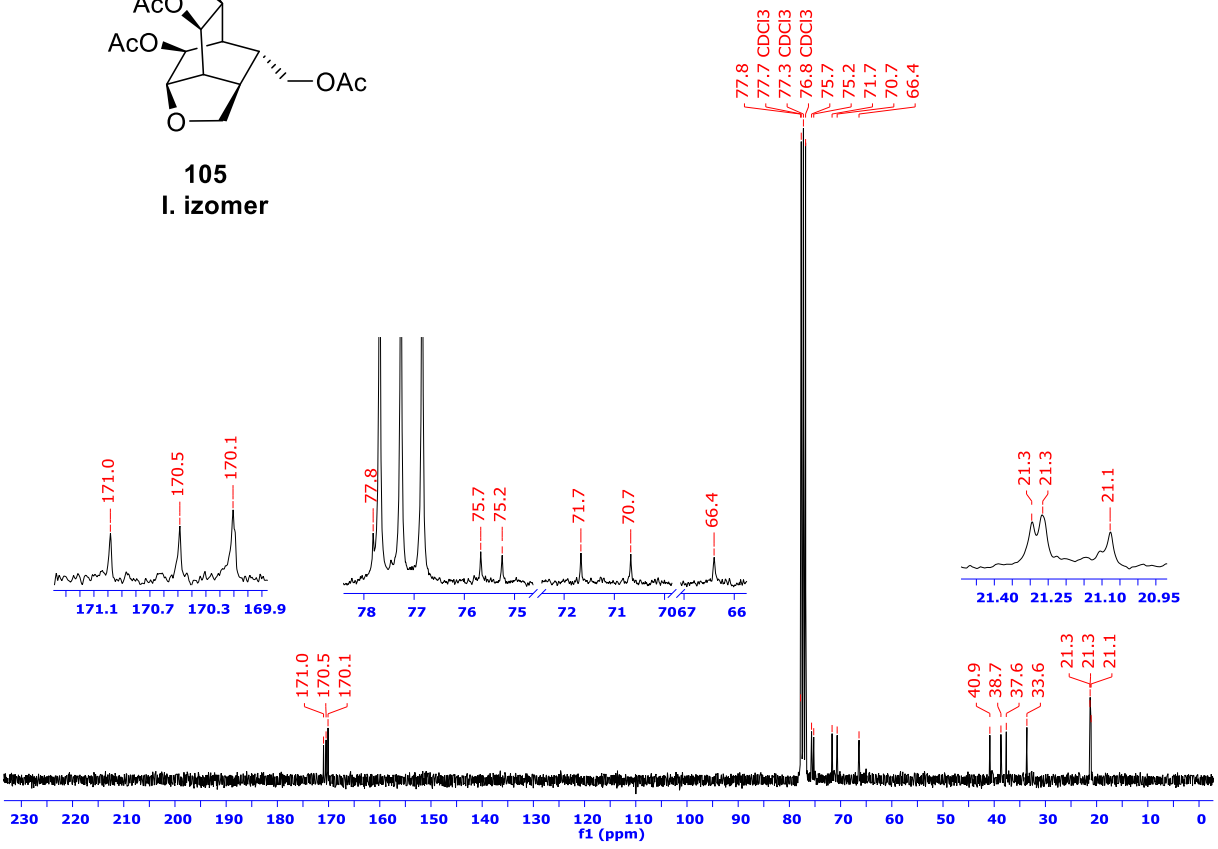
105
I. izomer



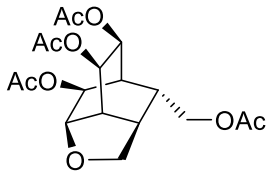
^{13}C-NMR in $CDCl_3$



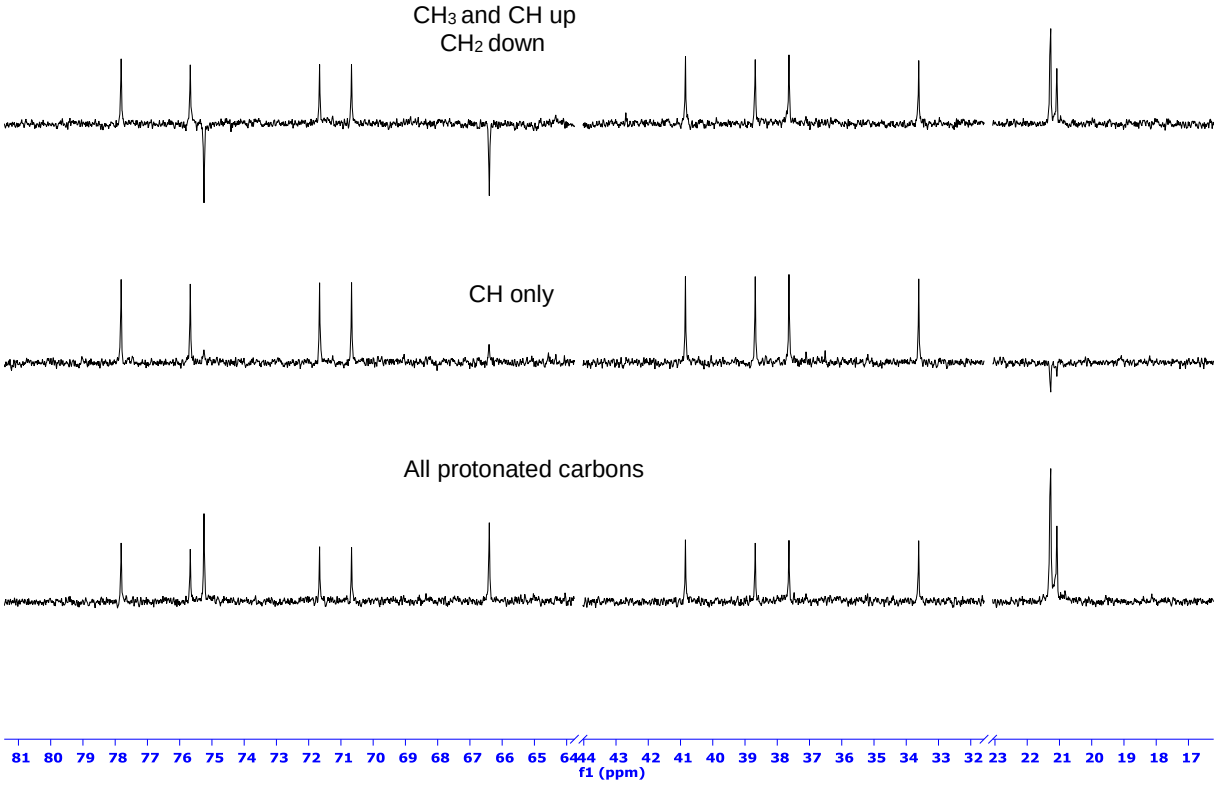
105
I. izomer



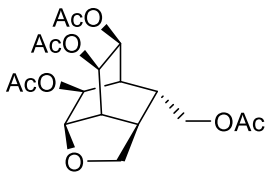
DEPT



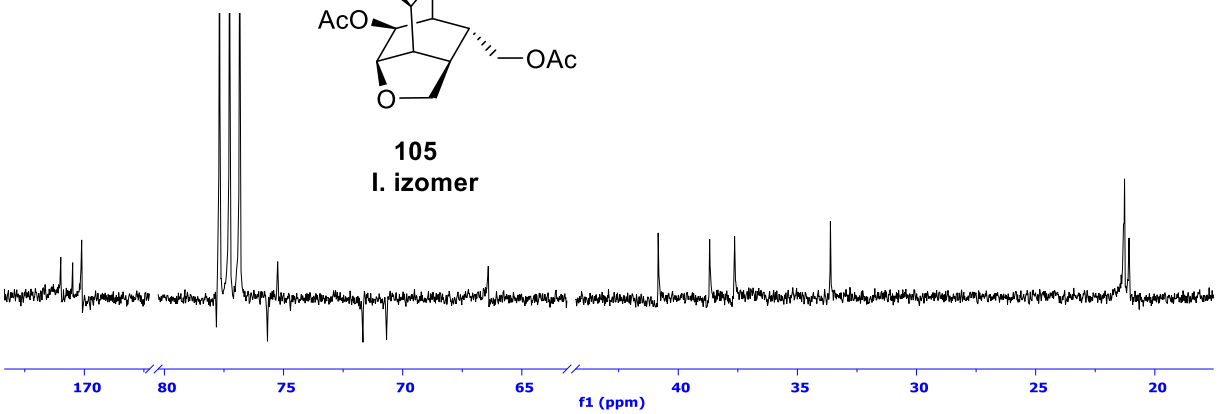
105
I. izomer



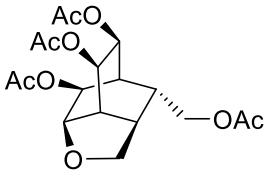
APT



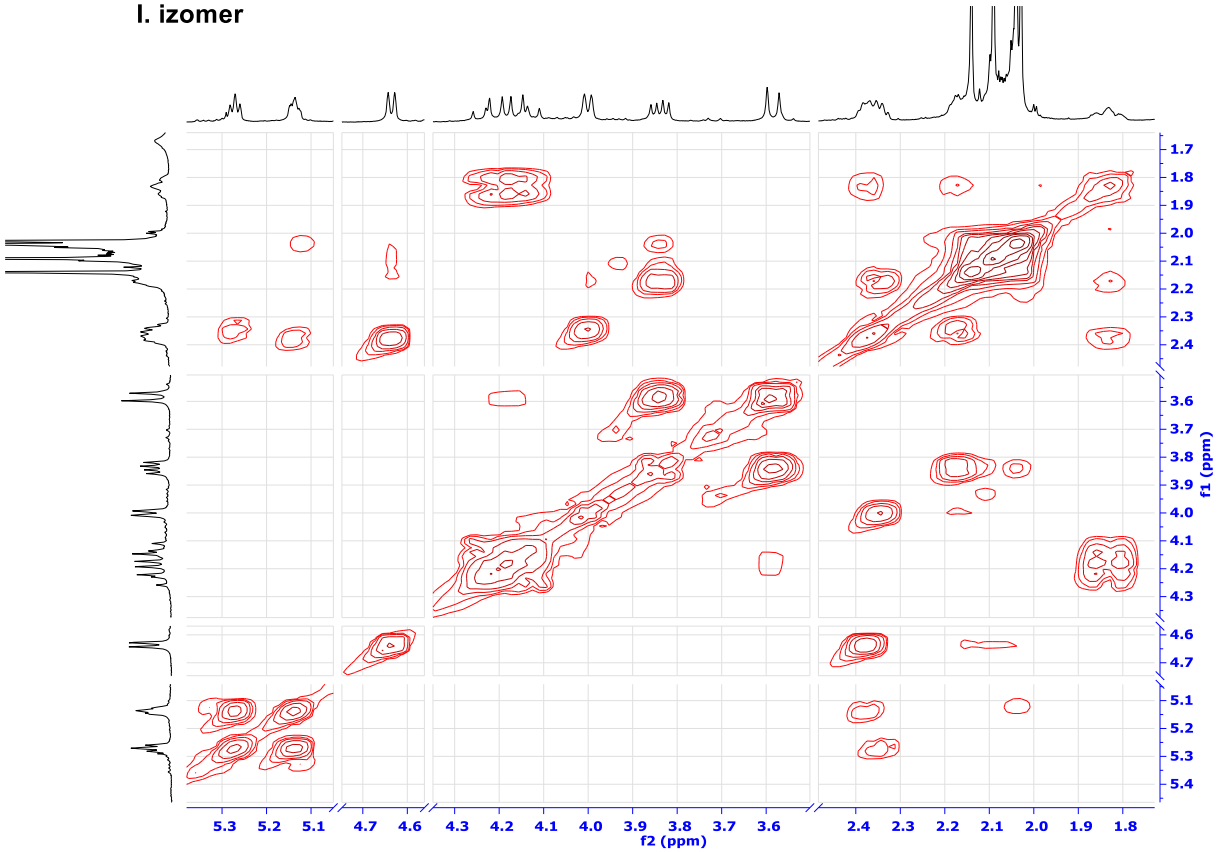
105
I. izomer



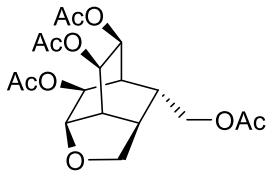
COSY



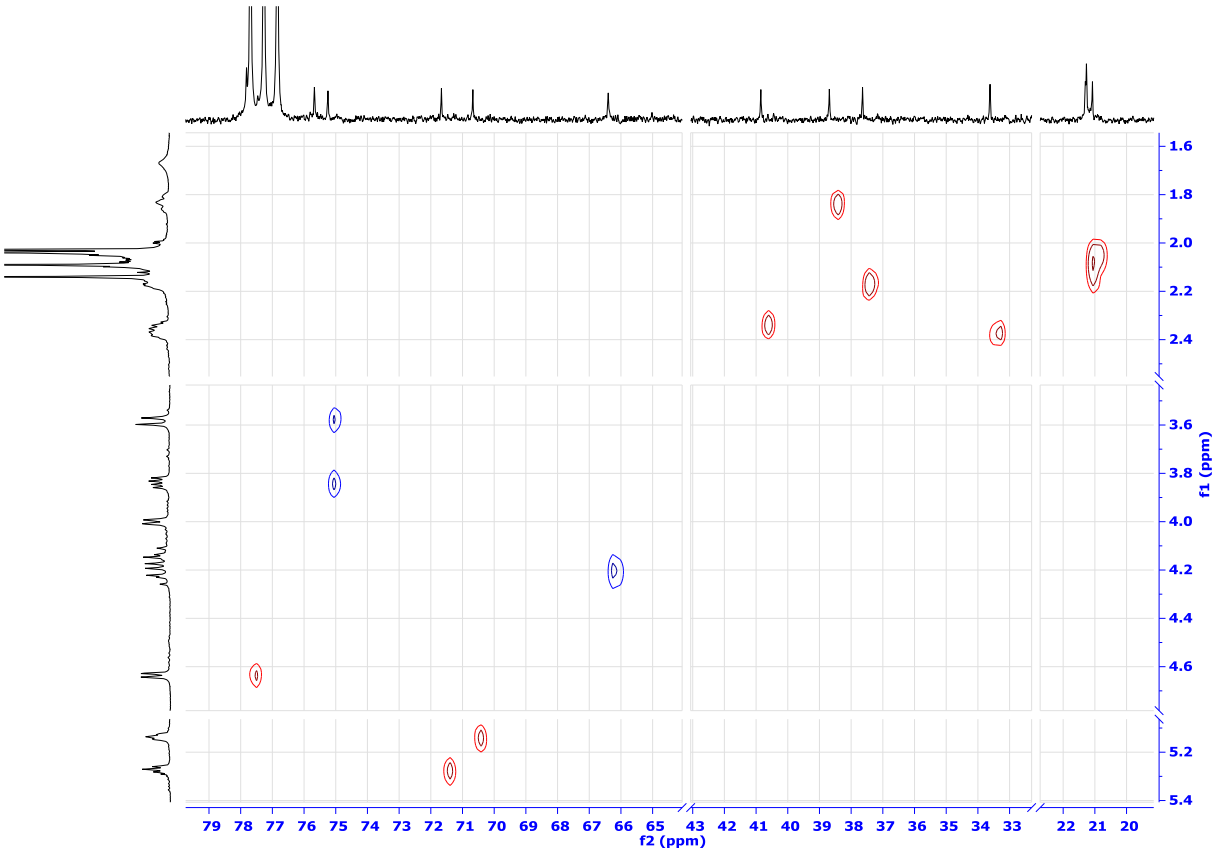
105
I. izomer



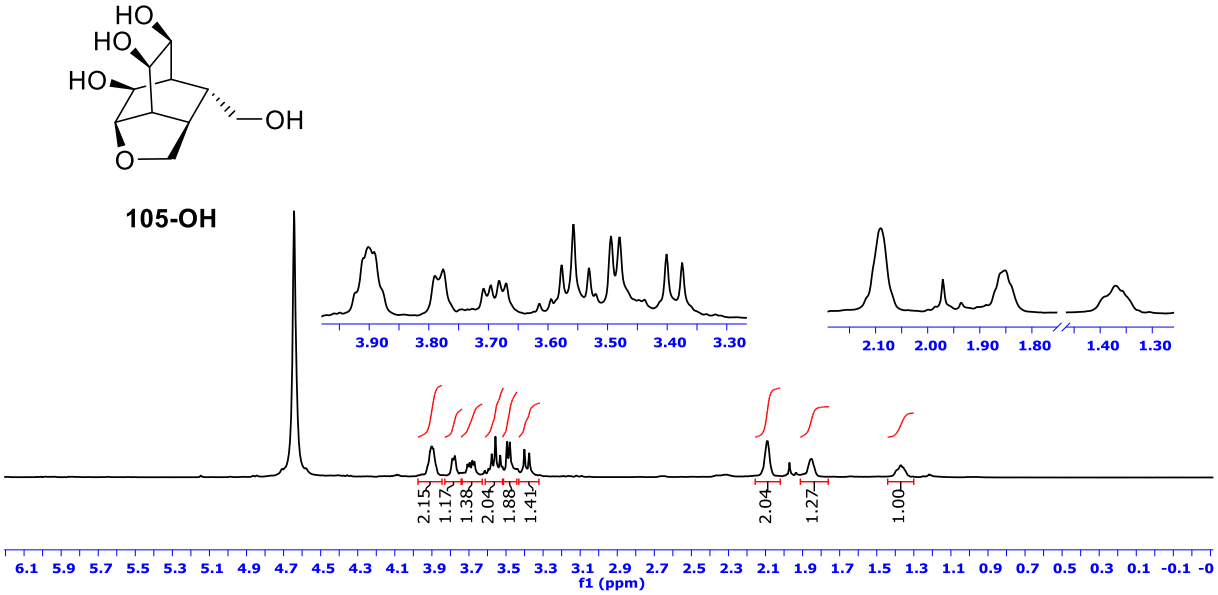
HETCOR



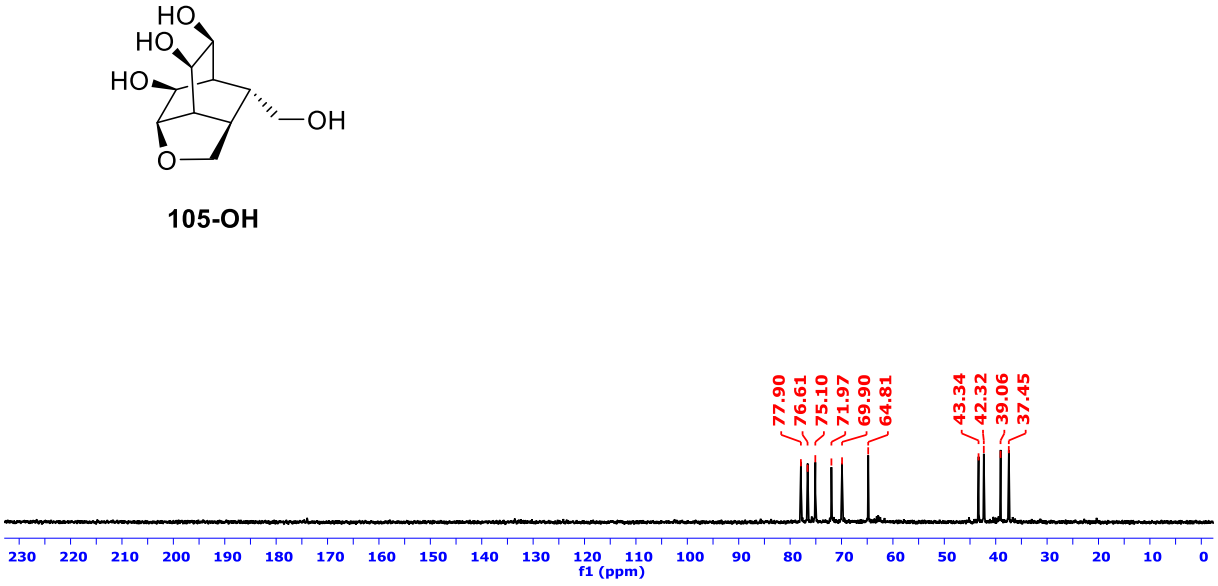
105
I. izomer



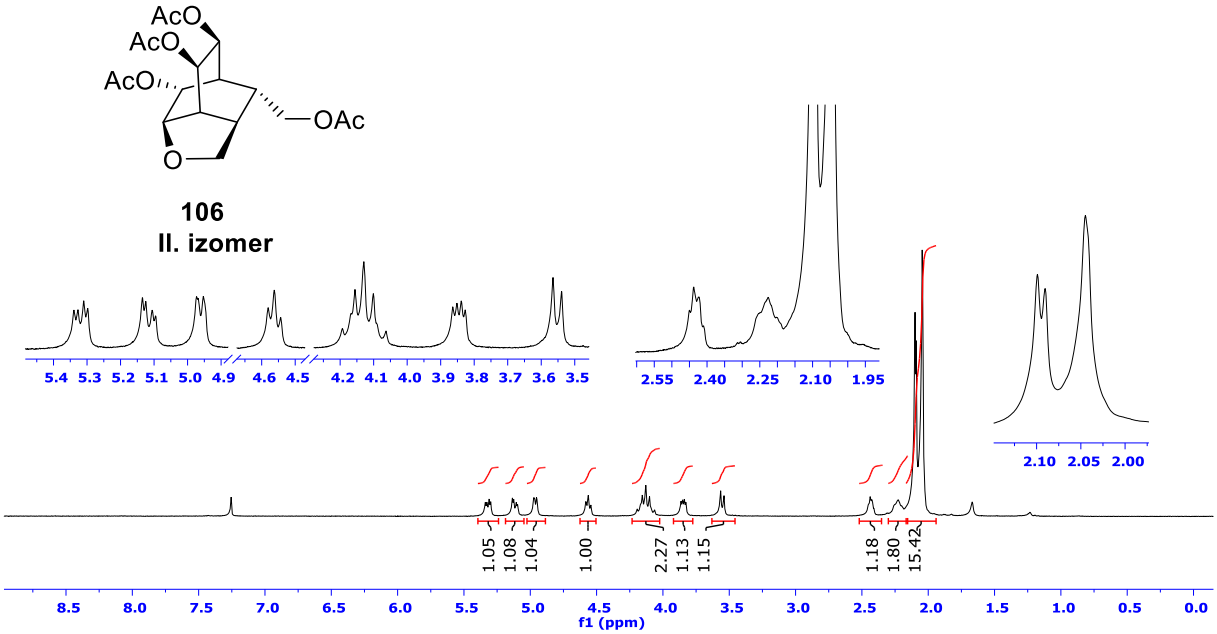
^{1}H-NMR in D_2O



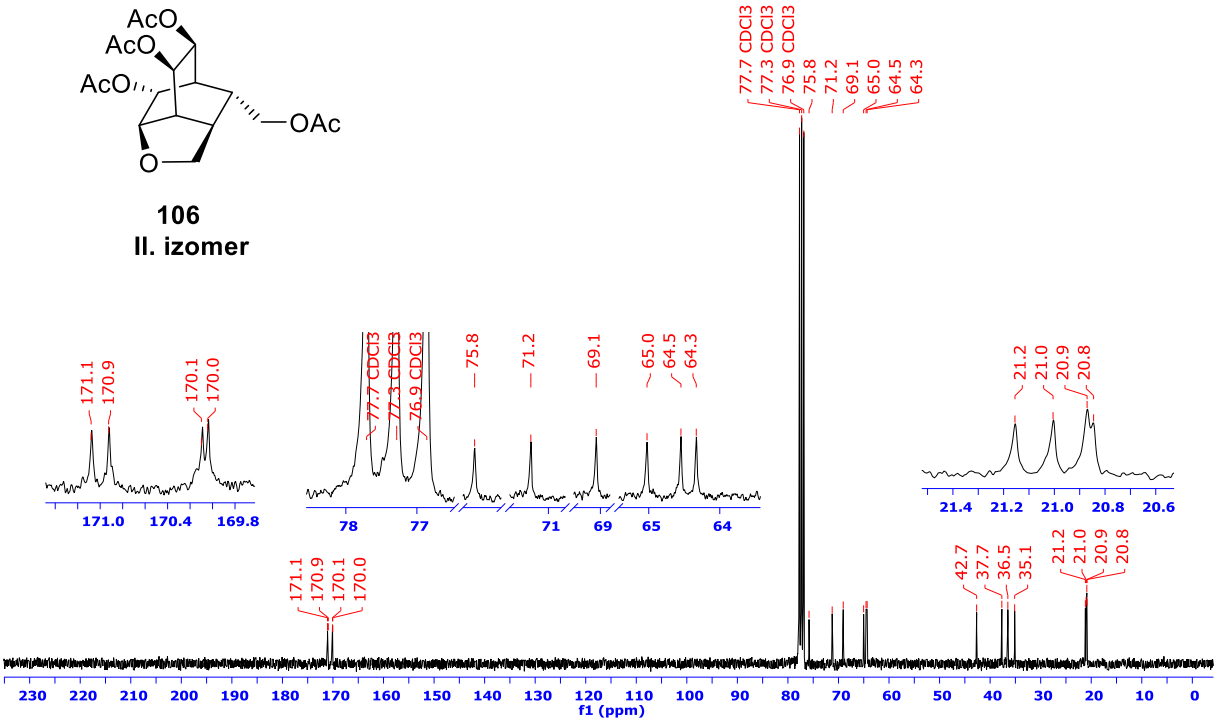
^{13}C-NMR in D_2O



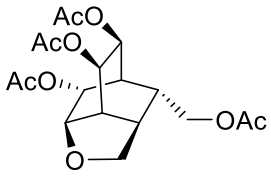
^{1}H-NMR in $CDCl_3$



^{13}C-NMR in $CDCl_3$



DEPT

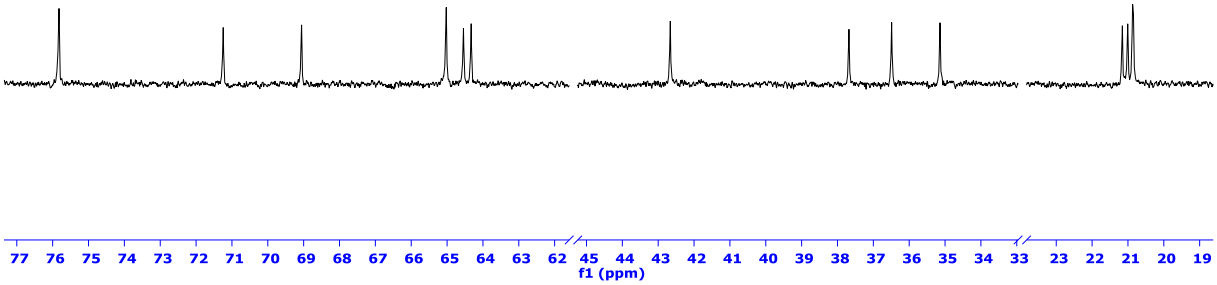


106
II. izomer

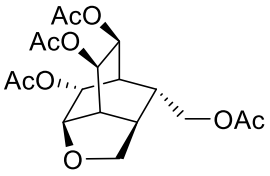
CH_3 and CH up
CH_2 down

CH only

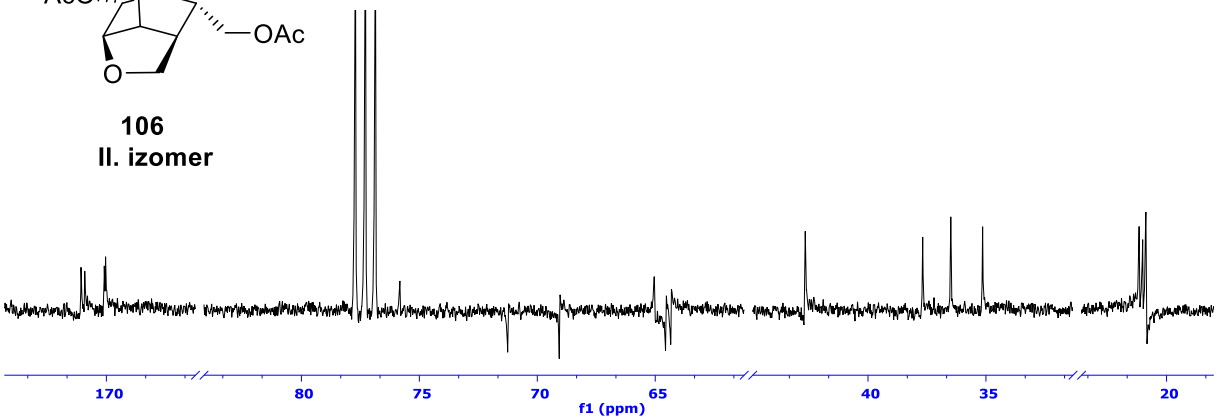
All protonated carbons



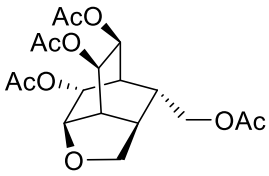
APT



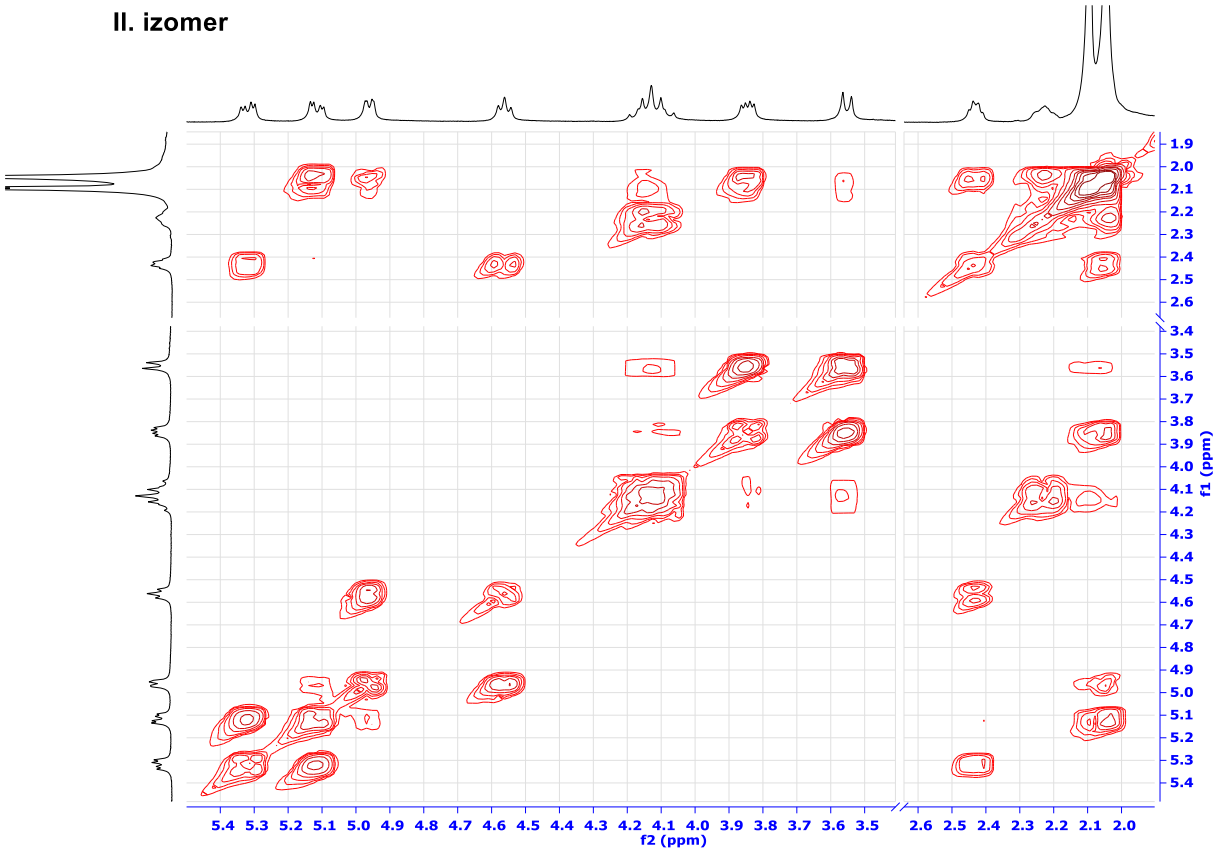
106
II. izomer



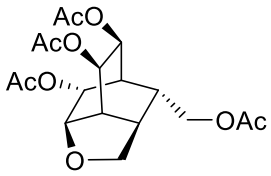
COSY



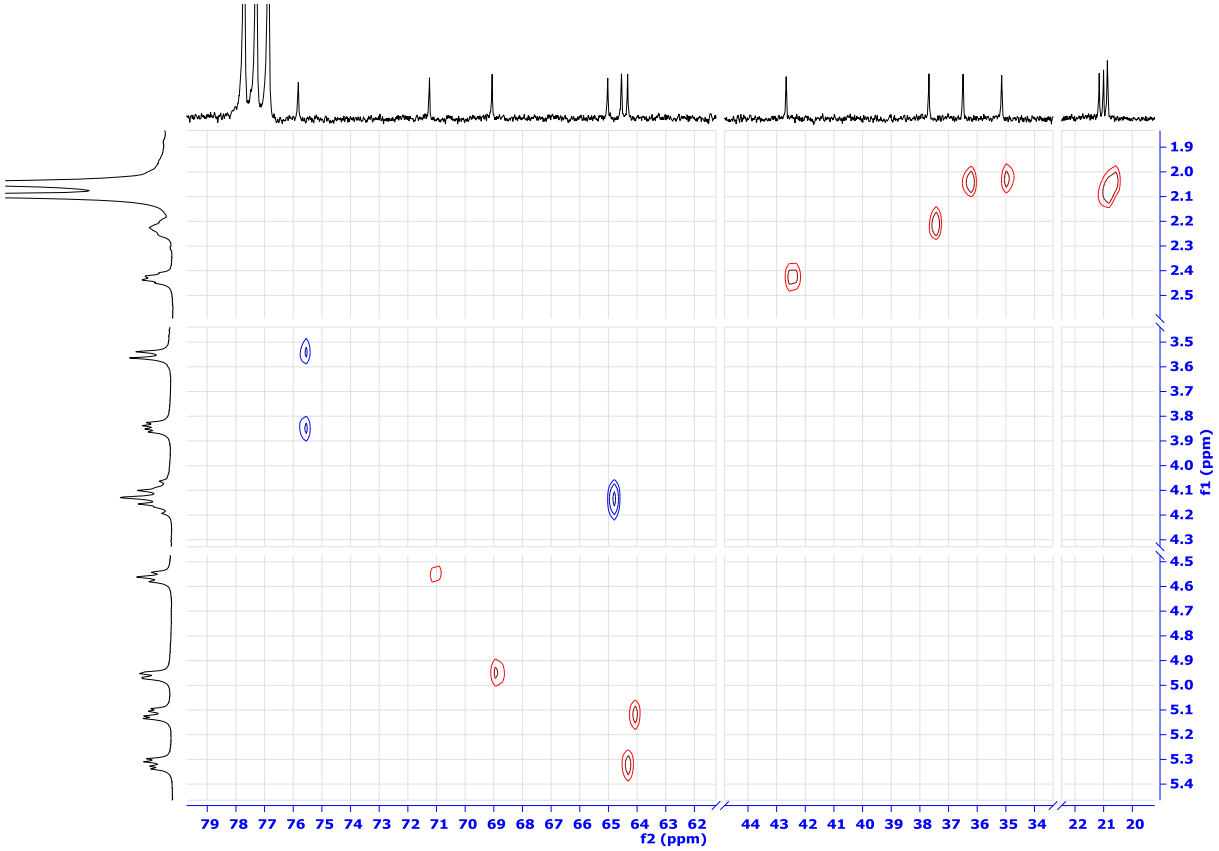
106
II. izomer



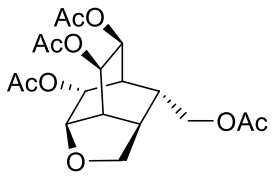
HETCOR



106
II. izomer

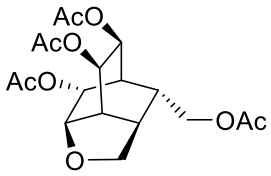


HMQC

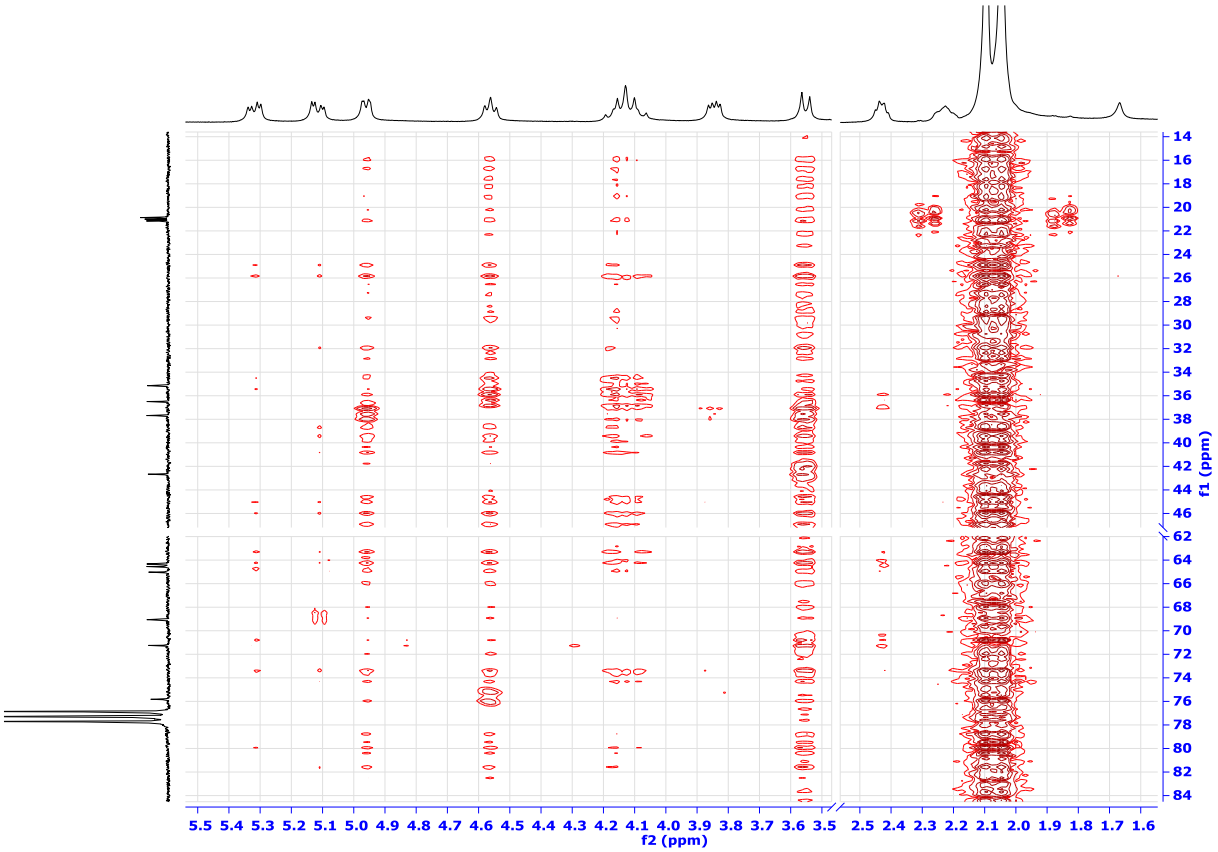


106
II. izomer

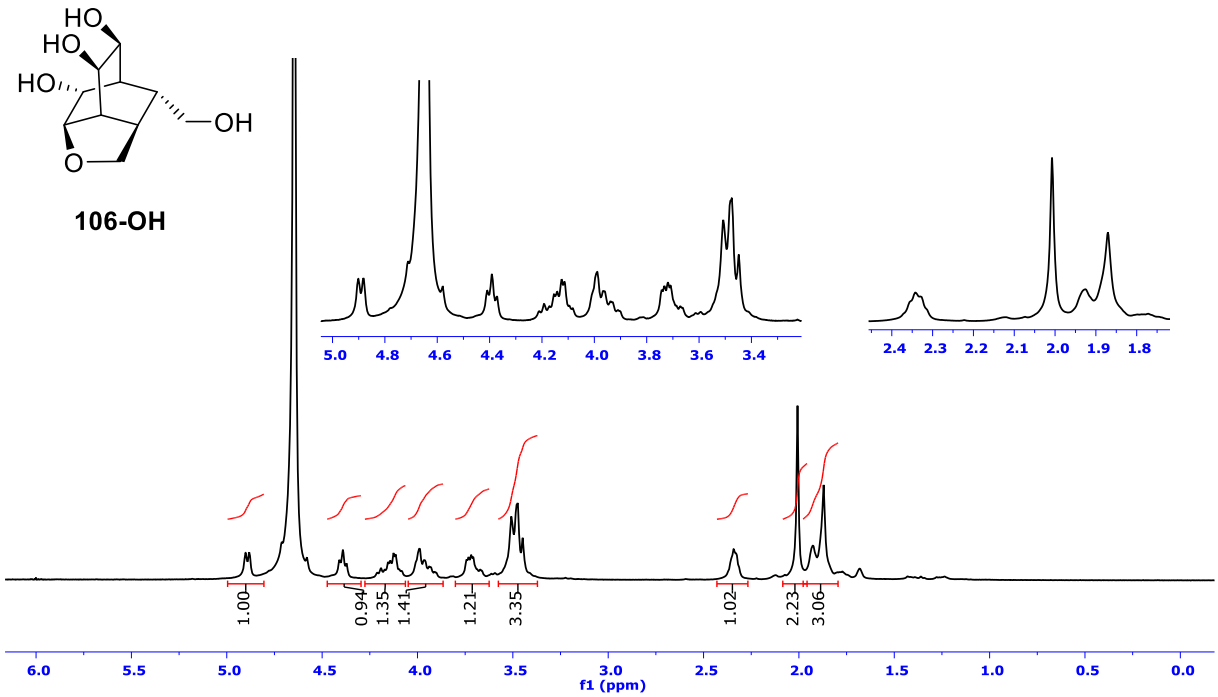
HMBC



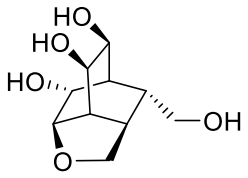
106
II. izomer

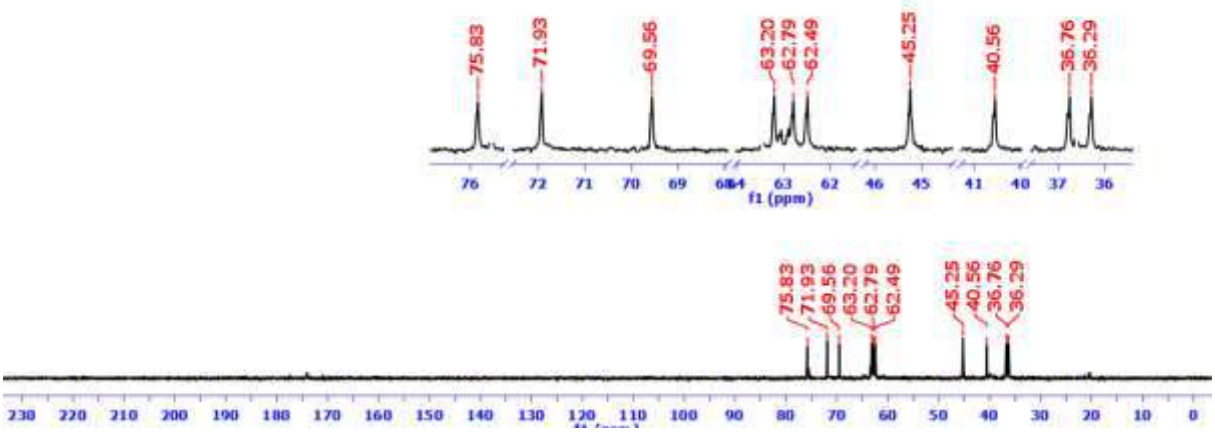


^{1}H-NMR in D_2O

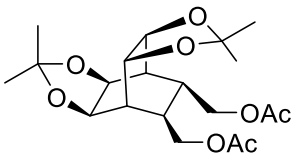


^{13}C-NMR in D_2O

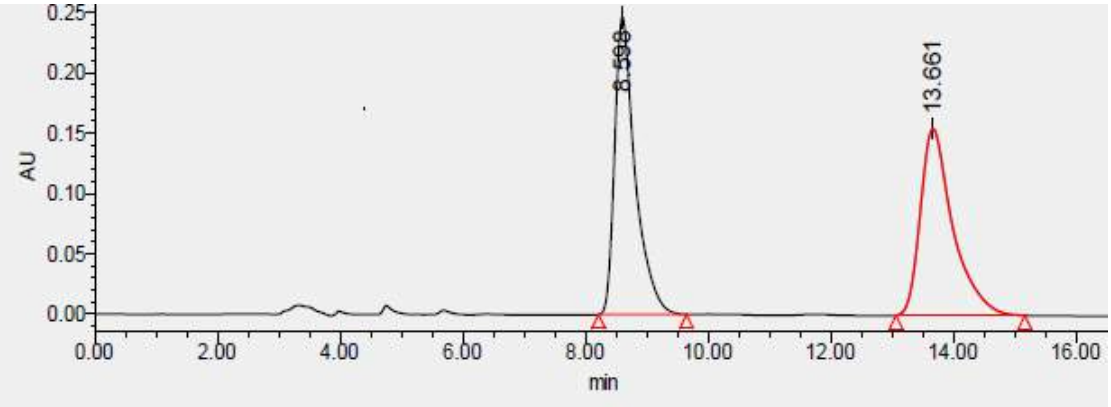




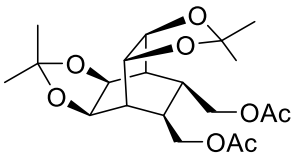
EK-3. MALEİK ANHİDRİT KISMI-HPLC SPEKTRUMLARI



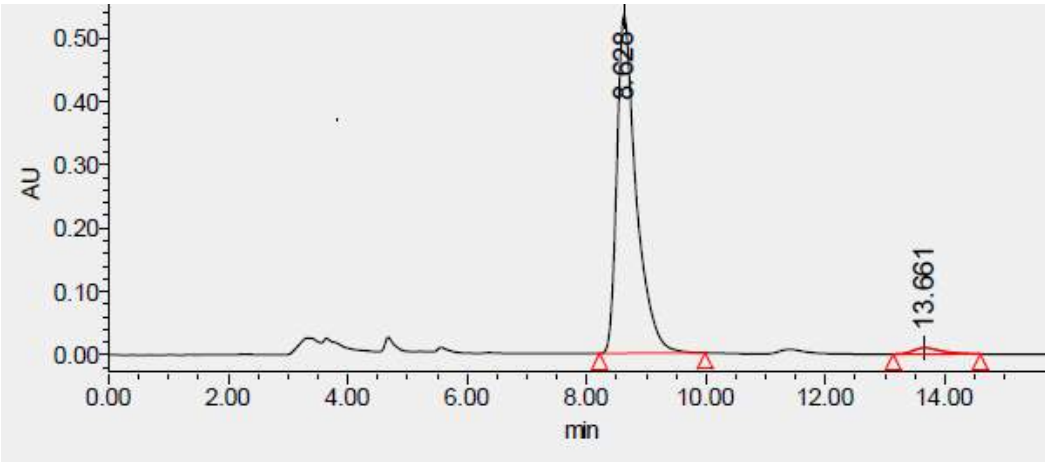
(±)-68-diketal-2OAc



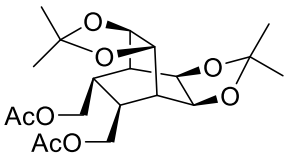
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	8.598	5732271	50.19	246659	bb
2	13.661	5689832	49.81	154840	bb



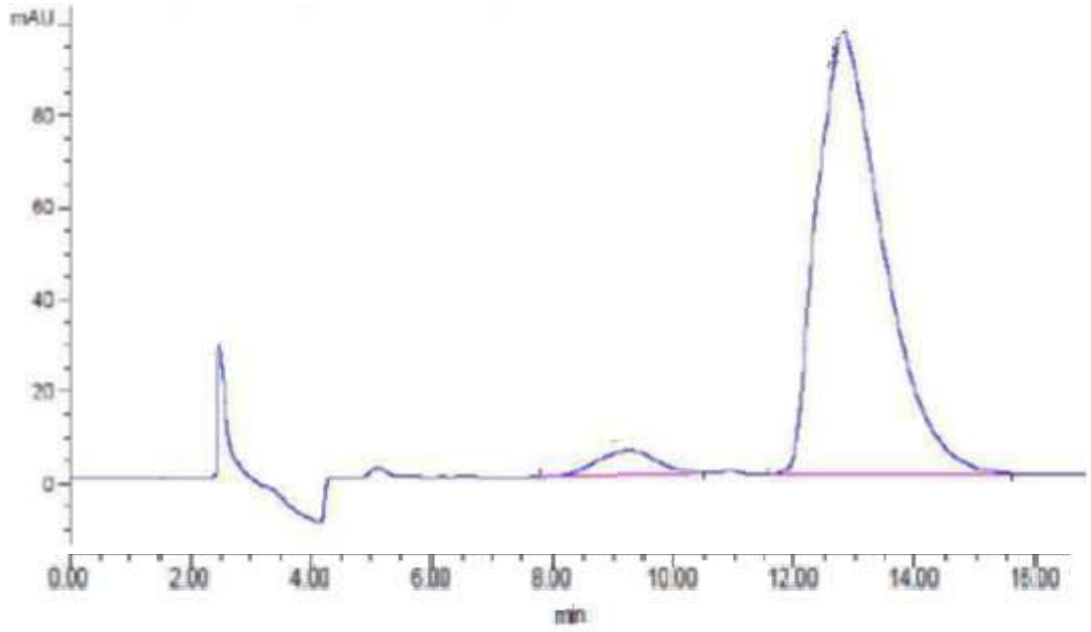
(+)-68-diketal-2OAc



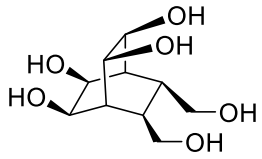
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	8.628	12047218	97.34	533697	bb
2	13.661	329154	2.66	9890	bb



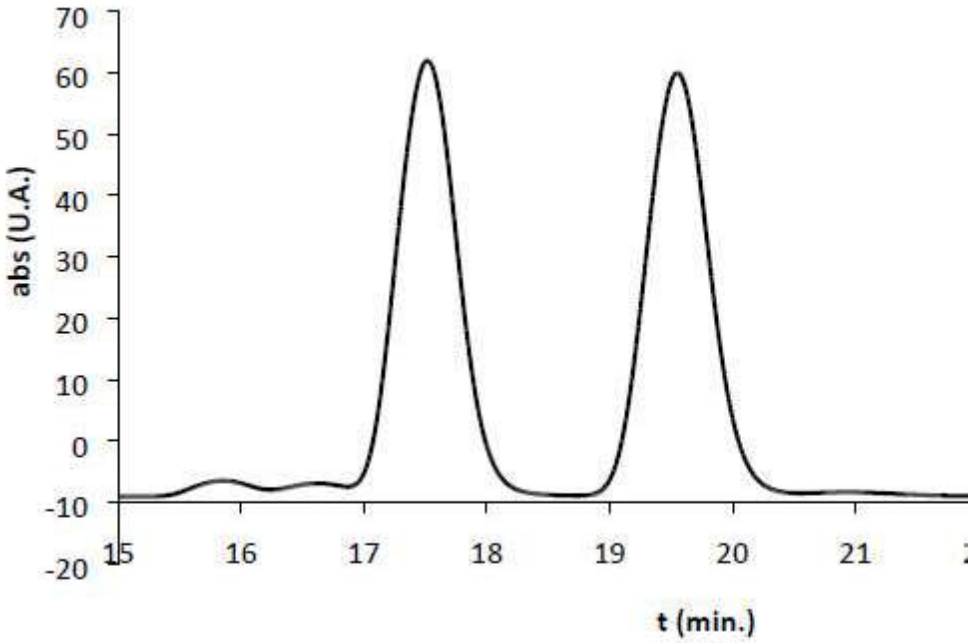
(-)-68-diketal-2OAc



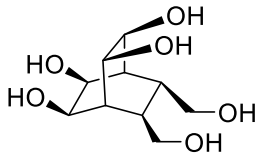
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	8.42	461719	4.62	891245	bv
2	13.35	9528273	95.37	10623	bb



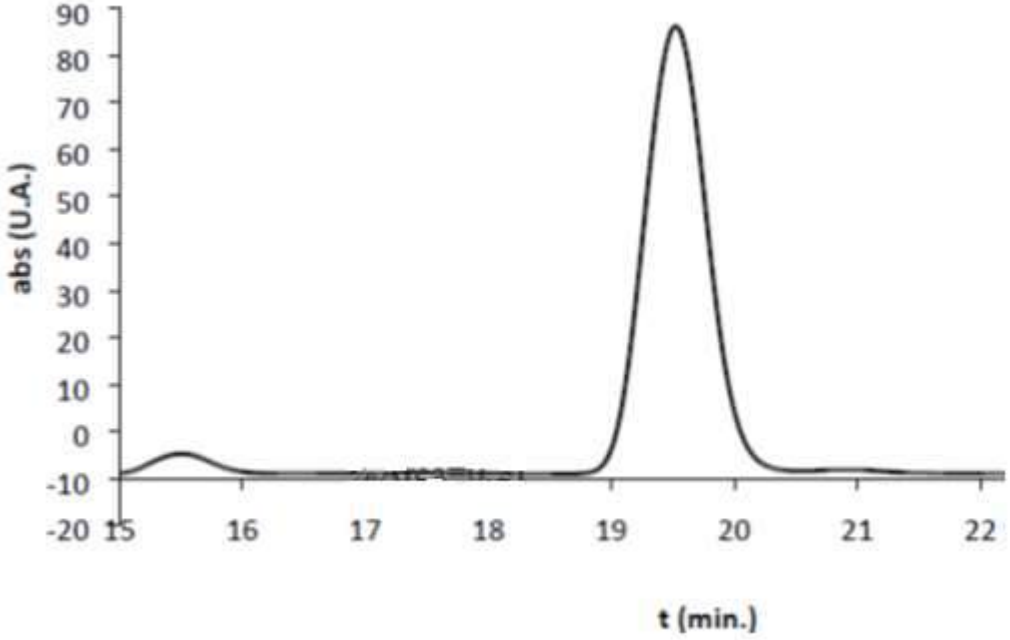
(±)- 68-diketal-6OH



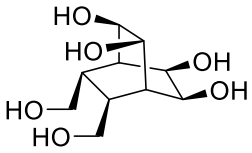
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	17.85	283150	47.91	612568	bb
2	19.68	307916	52.09	602314	bb



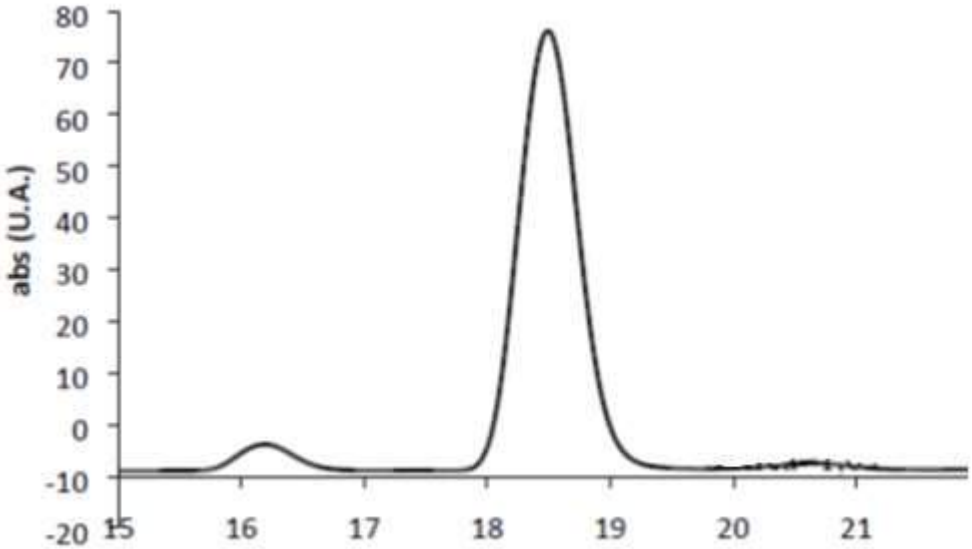
(+)-68-diketal-6OH



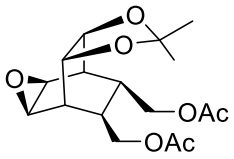
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	17.42	16281620	99.79	912674	bb
2	19.65	163854	0.21	2824	bb



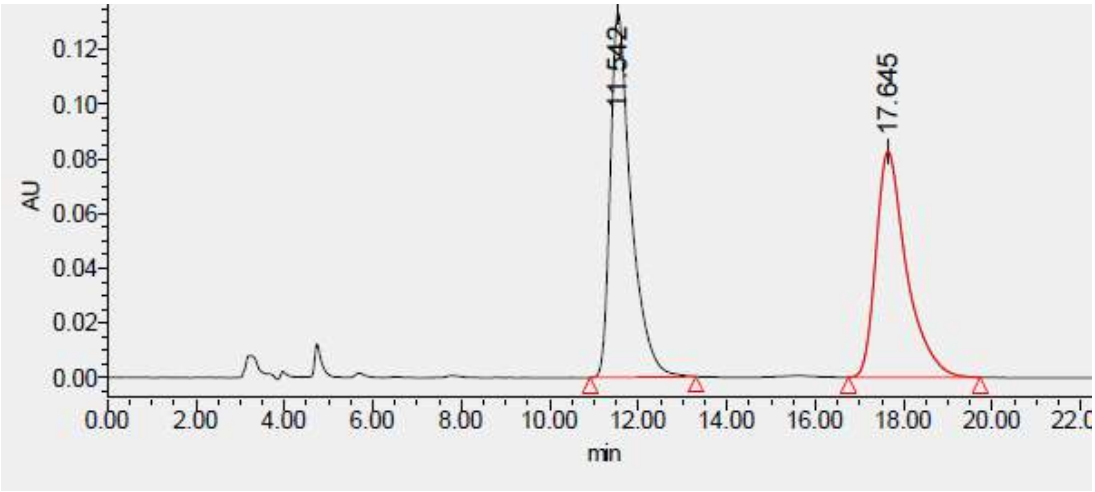
(-)-68-diketal-6OH



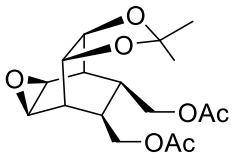
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	18.25	14382621	98.31	812549	bb
2	20.62	142154	1.69	2145	bb



(±)-65A-epoksi-2OAc

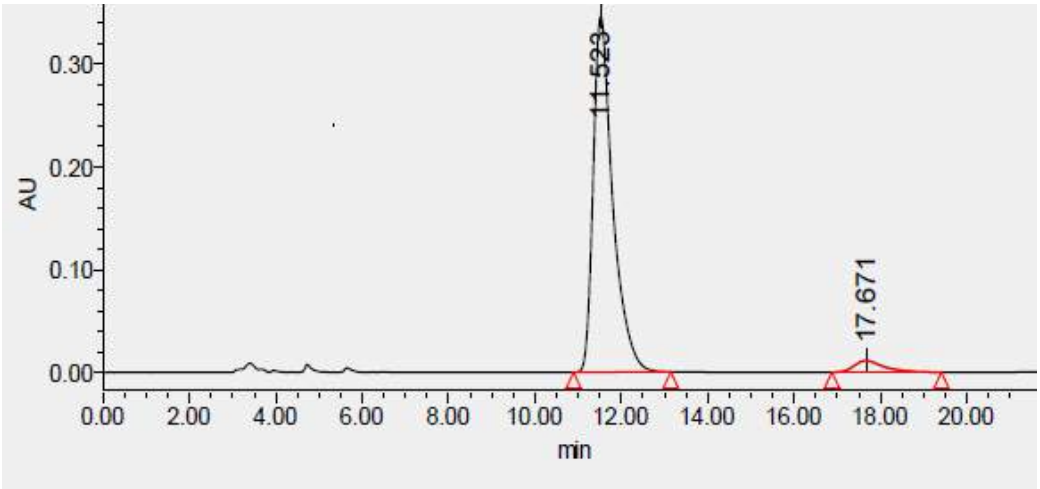


	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	11.542	4365769	52.40	133320	bb
2	17.645	3965420	47.60	82498	bb

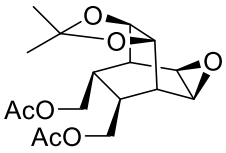


(-)-65A-epoksi-2OAc

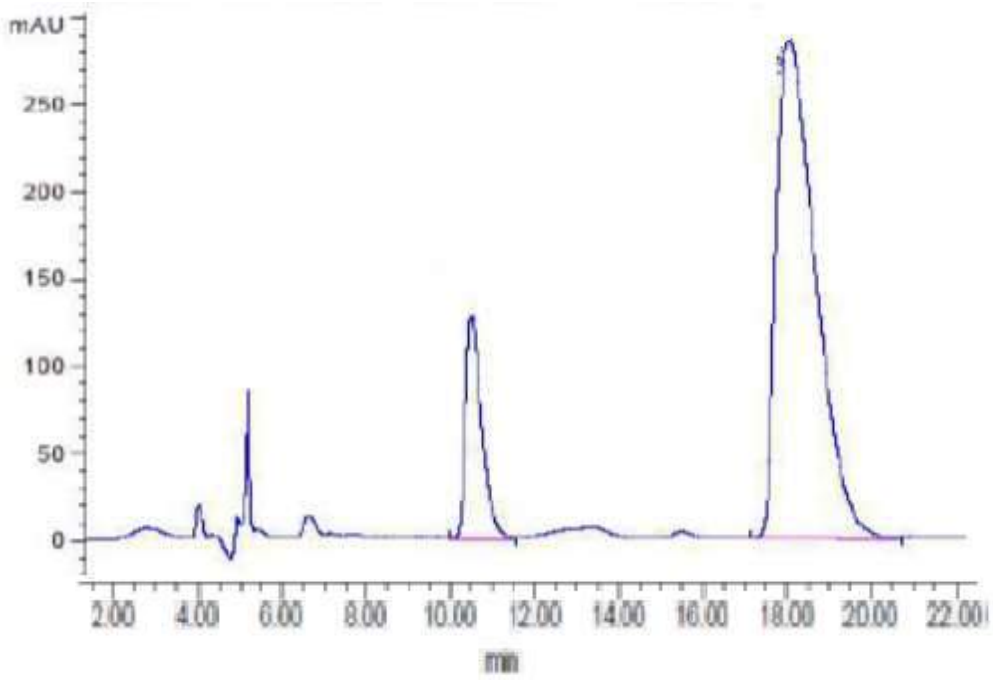
(-)-65A-epoksi-2OAc: (OD-H, hekzan/iPrOH: 98:2, akış hızı = 1 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: t_{major}= 11.52, $t_{minör}$=17.67, %91ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = - 51 (c 1, CH_2Cl_2).



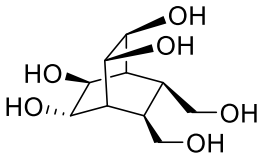
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	11.523	10877820	95.28	346110	bb
2	17.671	539123	4.72	11218	bb



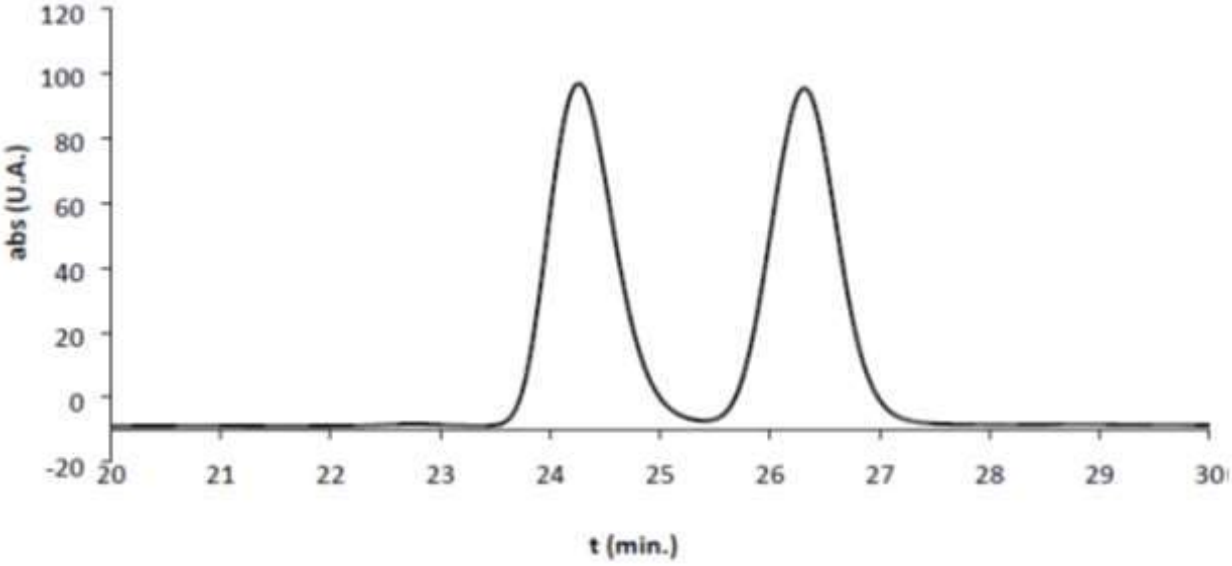
(+)-65A-epoksi-2OAc



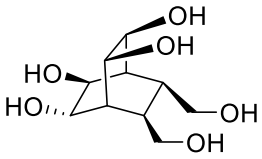
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	11.10	2607058	96.67	2501456	mm
2	18.20	89691	3.33	12054	mm



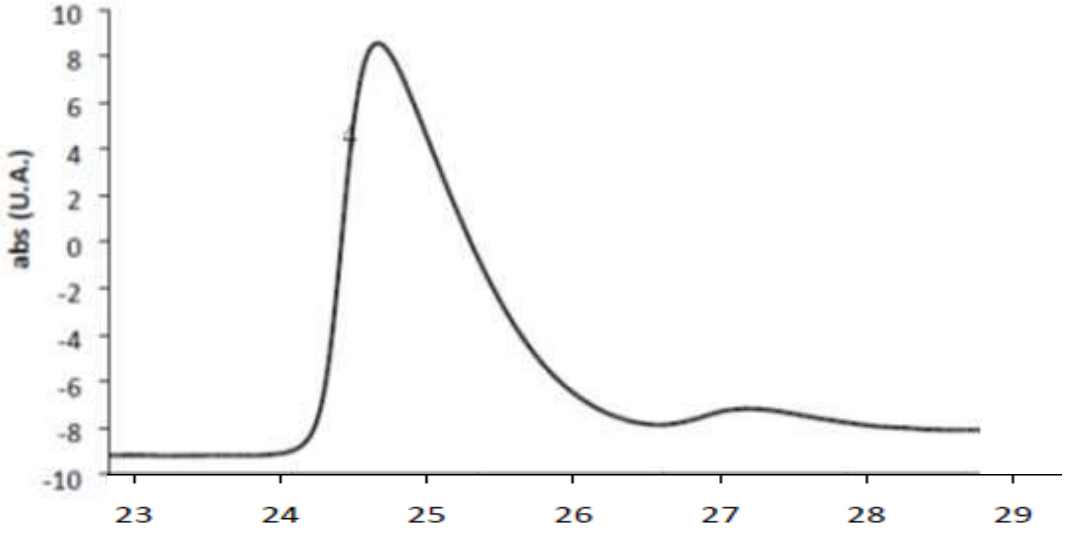
(±)-75-Ac-6OH



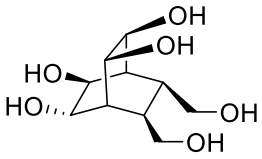
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	24.06	4340652	50.42	1021454	bb
2	26.17	4224251	49.23	1006895	bb



(-)-75-Ac-6OH

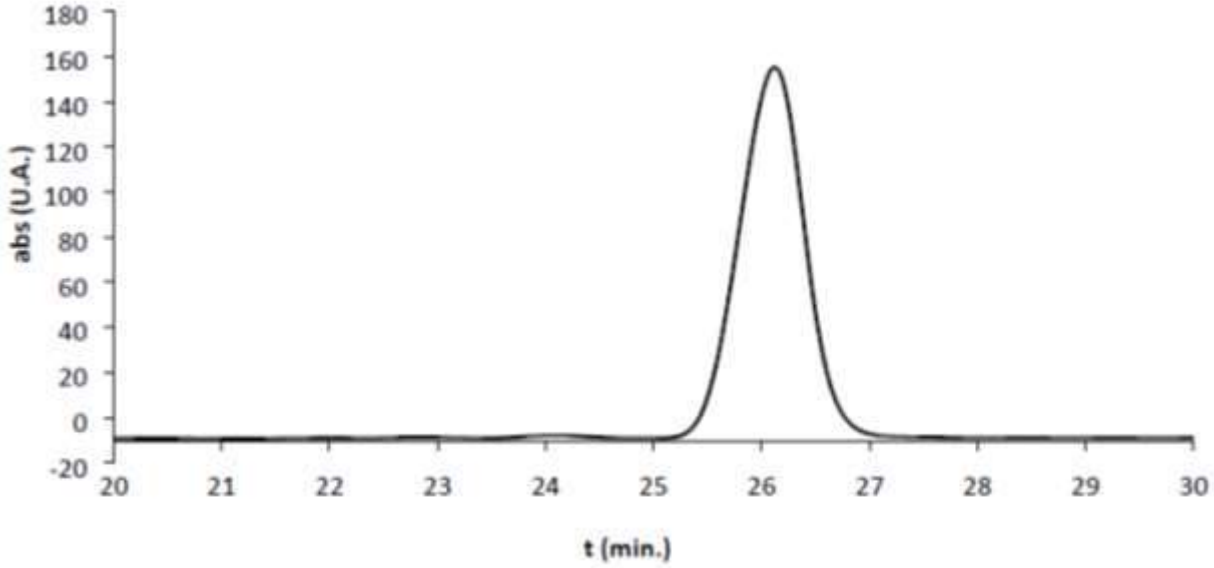


	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	24.80	41554048	98.28	812562	bb
2	27.15	742584	1.95	2145	bb



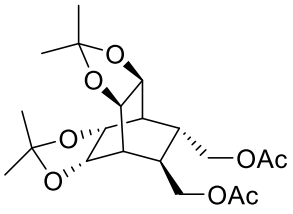
(+)-75-Ac-6OH

(+)-75-Ac-6OH: (OD-H, hekzan/iPrOH: 90:10, akış hızı = 0.5 mL dk^{-1}, λ = 254 nm, alıkonma zamanı: $t_{minör}$=24.12, t_{major}= 25.85, %98ee.), $[\alpha]^{30}_D$ = + 105.0 (c 0.5, CH_3OH).

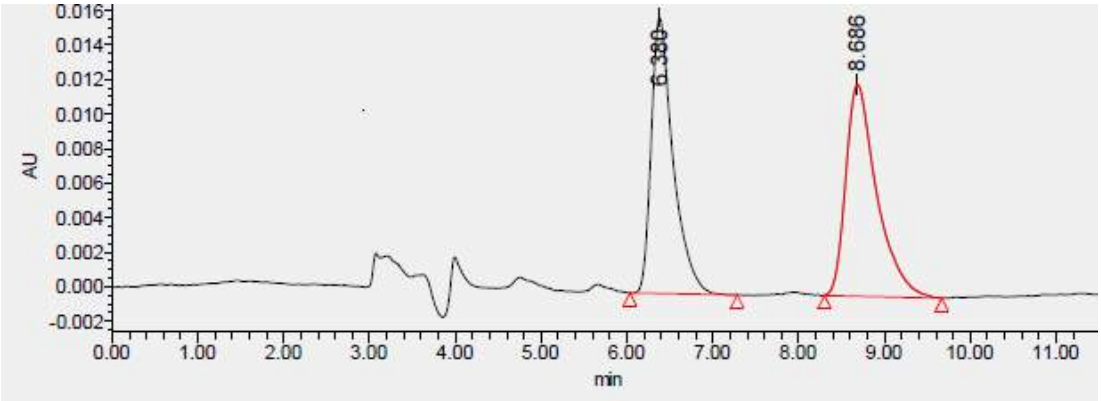


	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	24.12	6715284	99.34	1585428	bb
2	25.85	79804	0.66	12141	bb

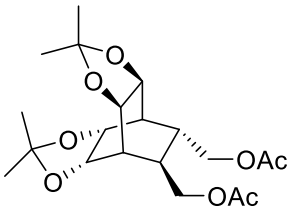
EK-4. DİETİL FUMARAT KISMI-HPLC SPEKTRUMLARI



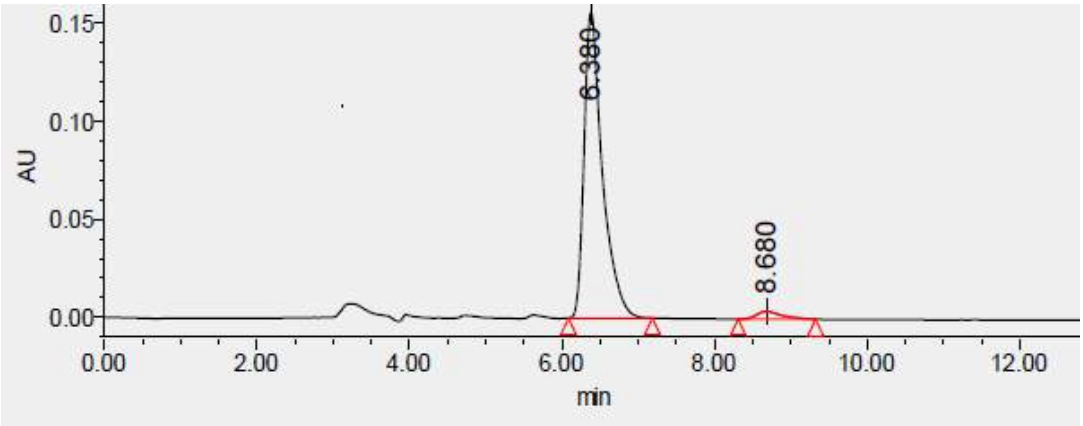
(±)-11E-2OAc



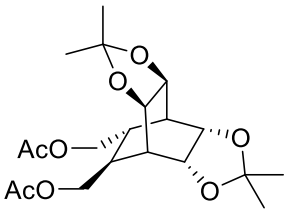
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	6.380	283150	47.91	15973	bb
2	8.686	307916	52.09	12260	bb



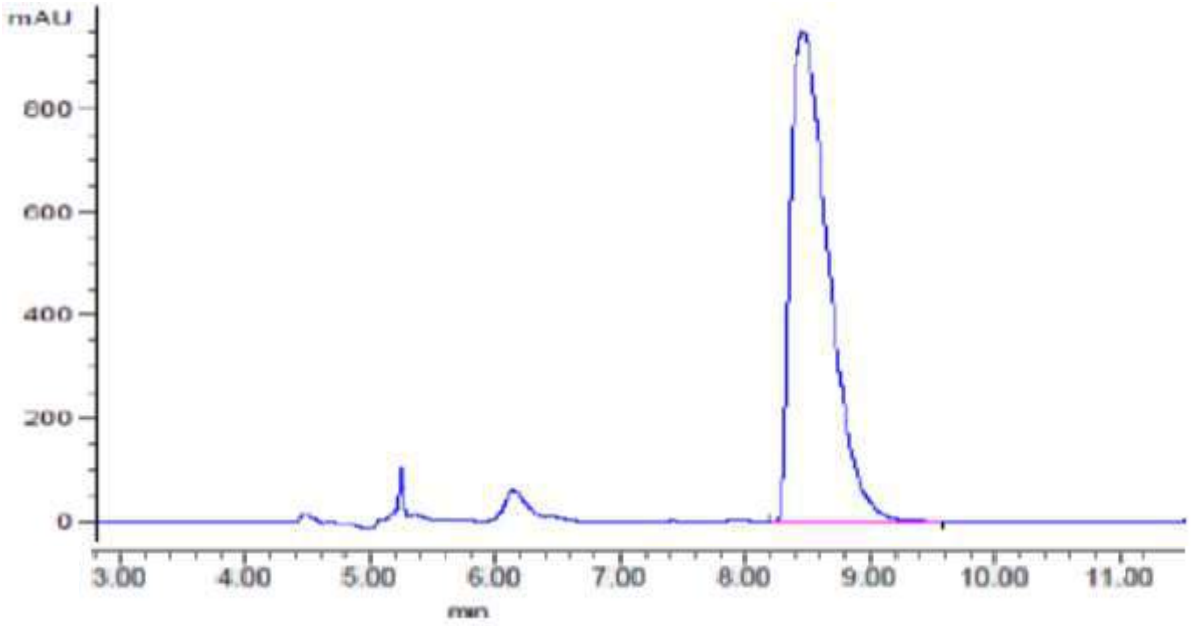
(+)-11E-2OAc



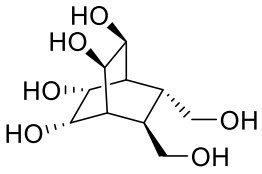
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	6.380	2607058	96.67	156176	bb
2	8.680	89691	3.33	3992	bb



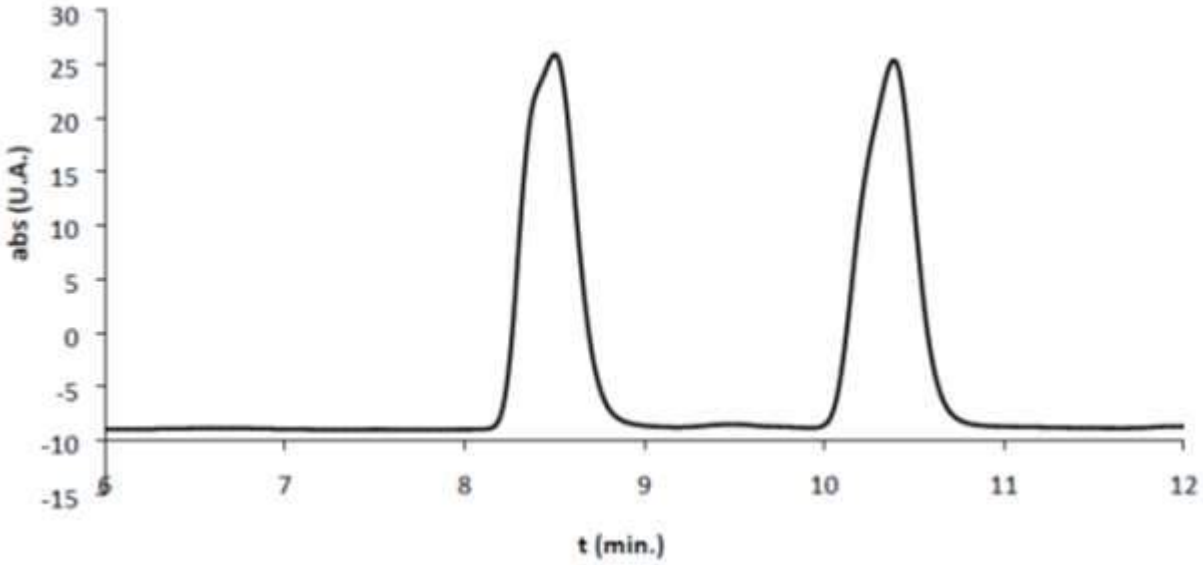
(-)-11E-2OAc



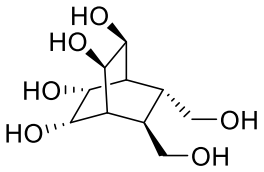
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	6.380	3684	97.81	0.65	VB
2	8.742	440420	1.74	0.871	BB



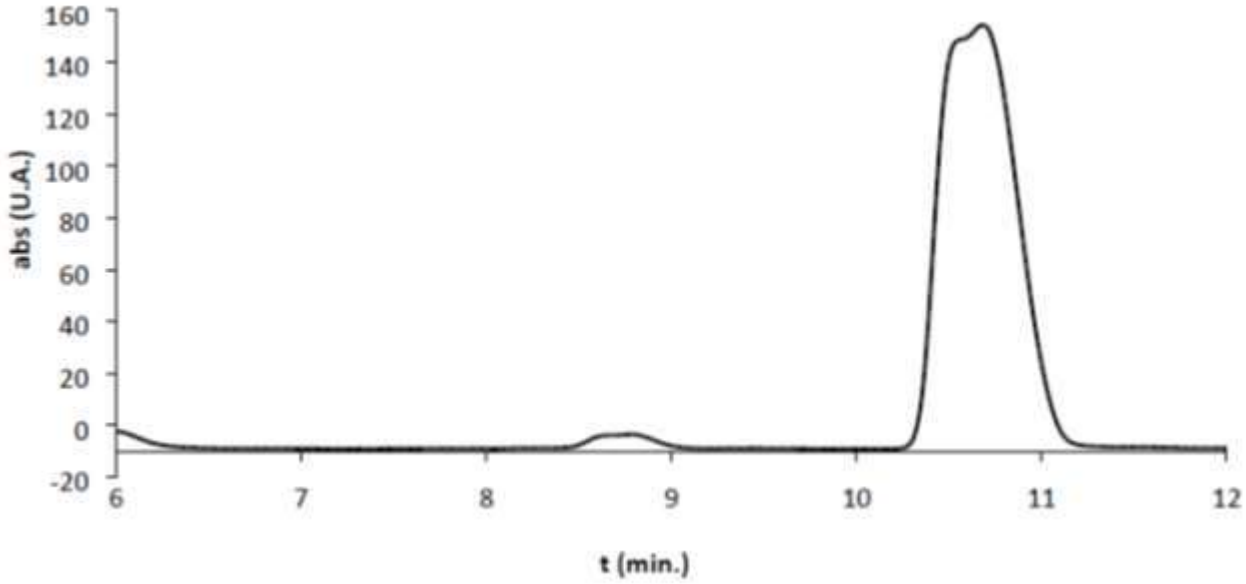
(±)-11E-6OH



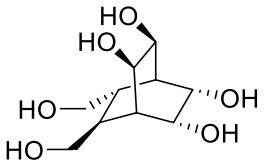
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	8.501	9877723	49.60	2486524	bb
2	10.62	9935952	50.15	2523241	bb



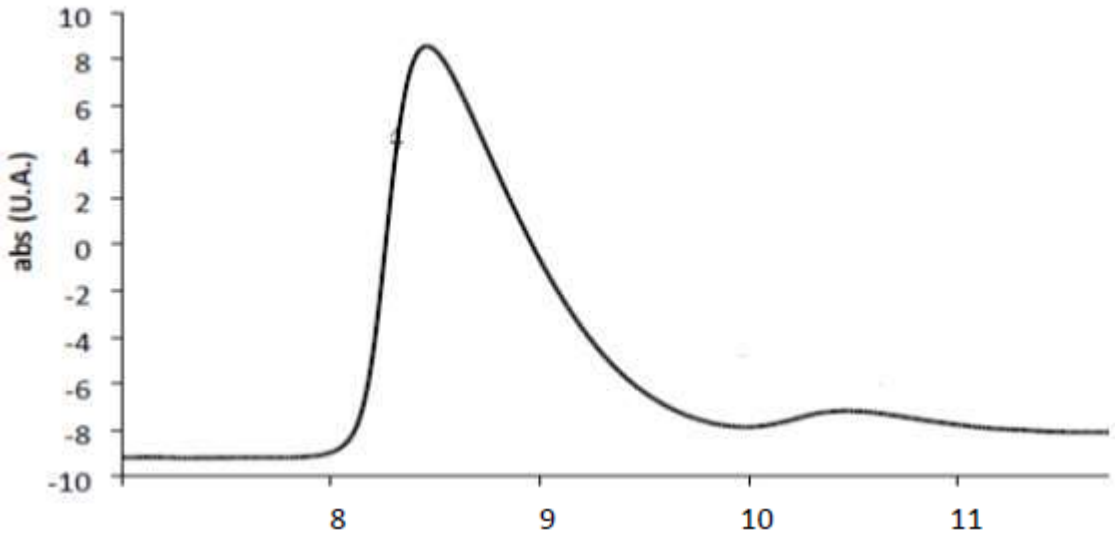
(+)-11E-6OH



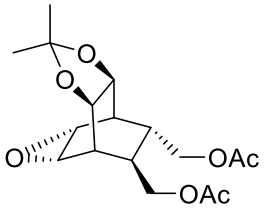
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	8.85	44245051	97.56	1436548	bb
2	10.85	843294	2.44	2826	bb



(-)-11E-6OH

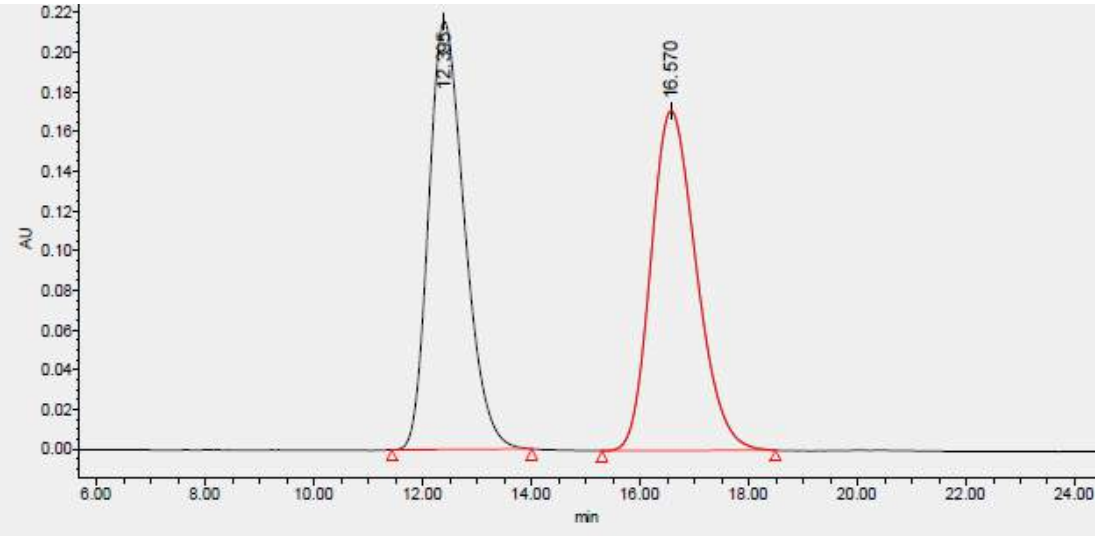


	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	8.61	16281620	99.05	165256125	bb
2	10.25	163854	1.12	10624	bb

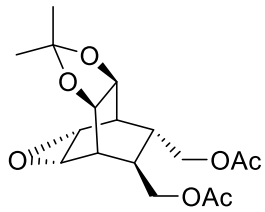


(±)- 102-OAc

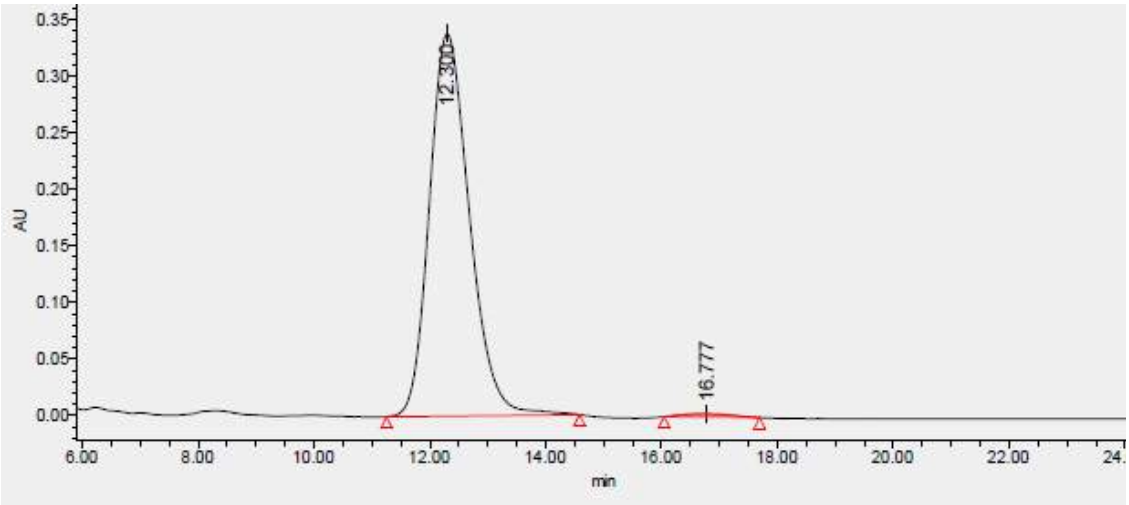
(±)-102-2OAc: (OD-H, hekzan/iPrOH: 98:2, akış hızı = 1 mL dk^{-1}, λ = 254 nm)



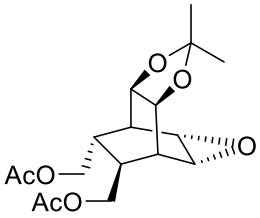
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	12.395	9877723	49.85	215677	bb
2	16.570	9935952	50.15	171210	bb



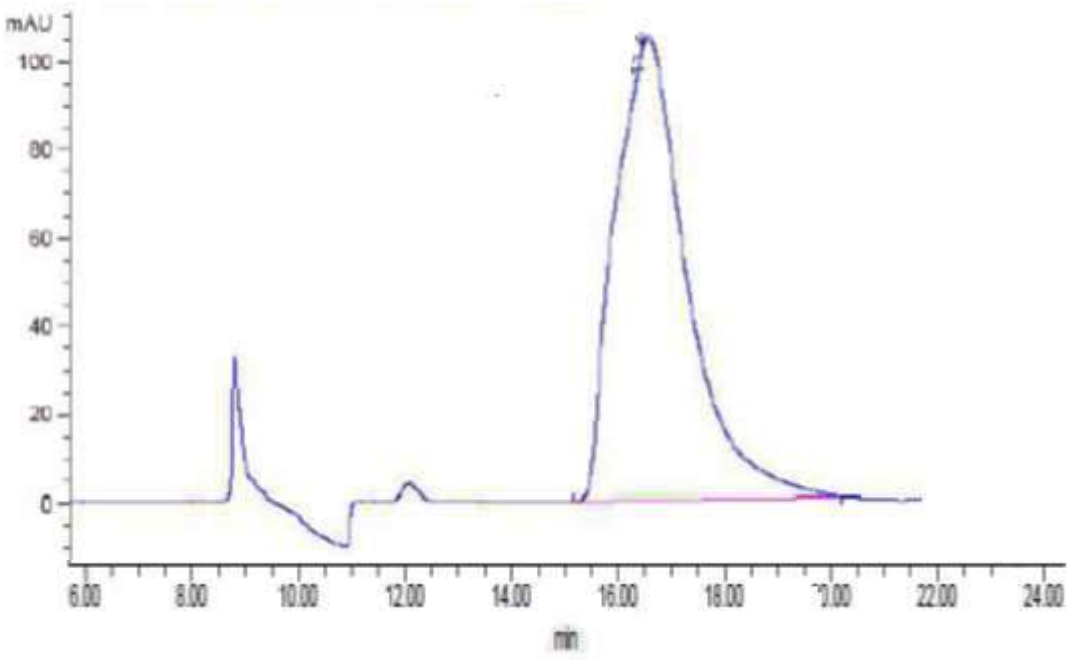
(+)-102-2OAc



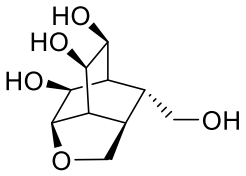
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	12.300	16281620	99.00	337815	bb
2	16.777	163854	1.00	2826	bb



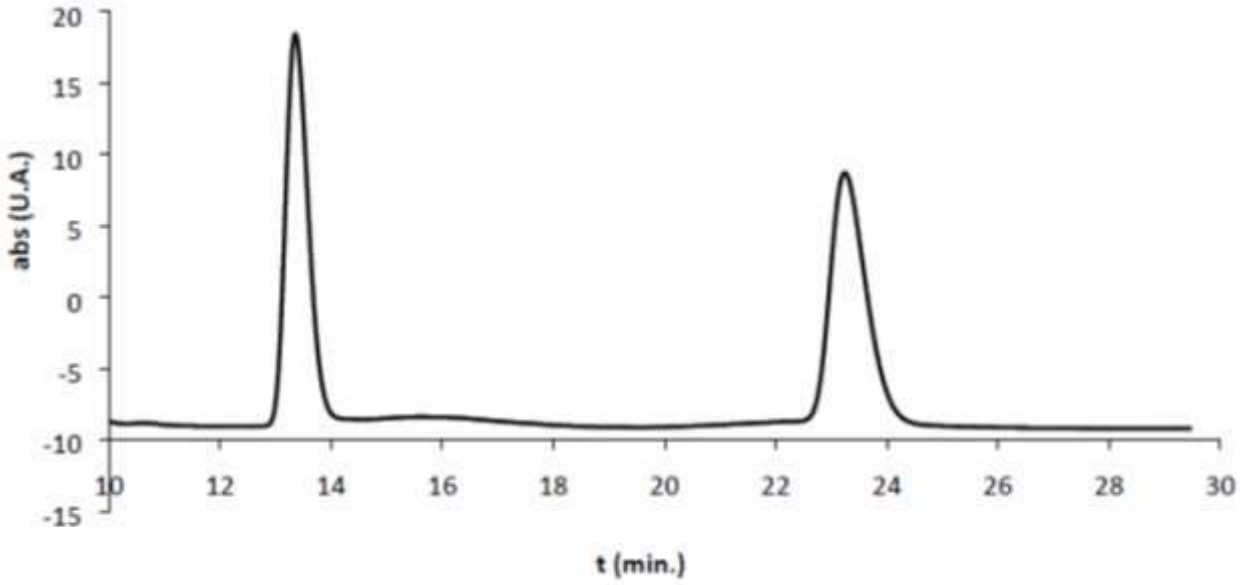
(-)-102-2OAc



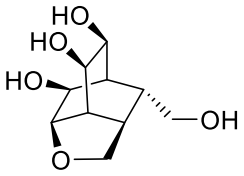
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	12.39	461719	4.623	1.078	bv
2	16.57	9526273	98.3737	1.392	bb



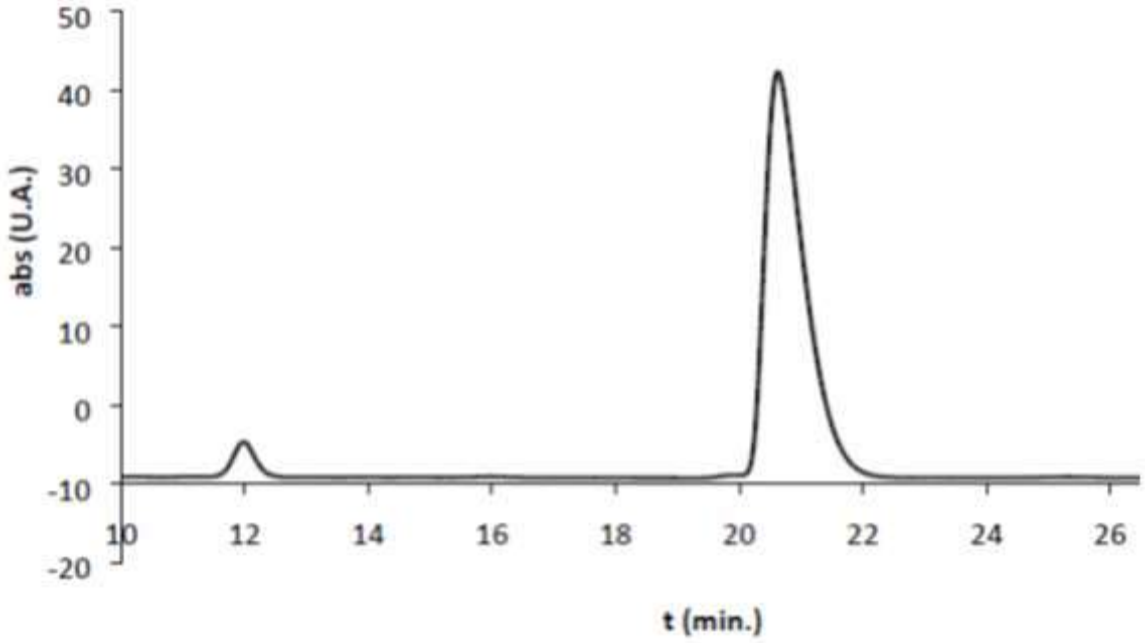
(±)-105-OH



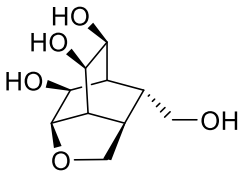
	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	13.10	4240833	50.64	1826124	bb
2	23.20	4134310	49.36	11236	bb



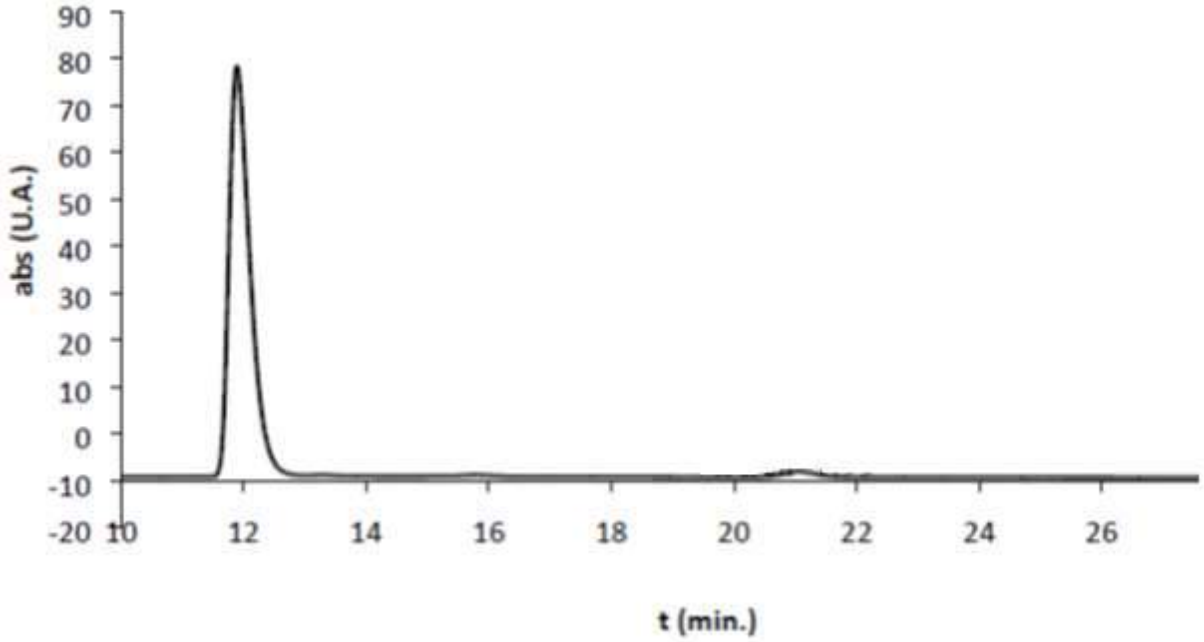
(+)-105-OH



	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	12.10	6514291	95.45	402563	bb
2	21.32	77704	4.55	2546	bb



(-)-105-OH



	Alıkonma zamanı	Alan	% Alan	Yükseklik	İntegral tipi
1	12.10	8954186	98.01	792145	bb
2	20.95	138578	1.99	1345	bb

TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje Yürütücüsü:	Prof. Dr. ARİF BARAN
Proje No:	115Z446
Proje Başlığı:	Mezo, Rasemik ve Enantiyosaf Bisiklik Pseudo Şeker Bileşiklerinin Sentezi: Alfa-Amilaz, Alfa-Glukozidaz, ß-Glukozidaz Enzimlerine Karşi İnhibisyon/Aktivasyon Kinetik Parametrelerinin İncelenmesi Ve Bunlarin Anti-Fungal Özelliklerinin Belirlenmesi
Proje Türü:	1001 - Araştırma
Proje Süresi:	36
Araştırmacılar:	ASLIHAN GÜNEL
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	SAKARYA Ü. FEN-EDEBİYAT F. KİMYA B.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	15/09/2015 - 15/09/2018
Onaylanan Bütçe:	438542.0
Harcanan Bütçe:	395895.84
Öz:	1,3-siklohekzadien-diol iskeletini taşıyan bileşikleri, maleik anhidrit, alkil fumarat gibi reaktiflerle Diels-Alder reaksiyonu yapıldı ve [2+4] bisiklokatılma ürünleri elde edildi. Sentezlenmesi düşünülen bu mezo, kiral ve rasemik moleküllerin biyolojik aktivitelerinin incelenmesi, yapılan işin en önemli kısmıdır. Bu moleküllerin alfa-glikozidaz, ß- glikozidaz ve alfa-amilaza karşı aktivite deneyleri yapılarak inhibisyon ve/veya aktivite artışına neden olup olmadıkları ve bitki funguslarından olan Pyrenophora teres f maculata'ya karşı etkisi incelenmiştir. Sentezlenmesi planlanan moleküllerin enzim inhibisyonu gözlenmesi durumunda bu maddelerin inhibisyon değerleri ticari inhibitörlerden akarboz ve miglitol ile karşılaştırılarak proje tamamlandı.
Anahtar Kelimeler:	Bishomosiklohekzitol, Bisiklohekzitol, Siklohekzanpoliol, Bisiklohomopoliol, Bisiklopoliol
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır

TÜBİTAK

Projeden Yapılan Yayınlar:	1- Regio- and stereospecific synthesis of rac-carbasugar-based cyclohexanepentols; Investigations of their ?- and ß-glucosidase inhibitions (Makale - İndeksli Makale), 2- DNA-binding, enzyme inhibition, and photochemical properties of chalconecontainingmetallophthalocyanine compounds (Makale - İndeksli Makale), 3- Stereoselective synthesis of new rac-quercitols containing hydroxymethylgroups as glucosidase inhibitors (Makale - İndeksli Makale), 4- SYNTHESIS OF CYCLOHEXANETETROLIC COMPOUNDS WİTH POLYHYDROXY CYCLOHEXANOİD CORE (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Poster Sunum), 5- Complex synthesis of phthalocyanine from anti-hıv agent 1,3-phosphorothıoate derivative (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Poster Sunum), 6- Synthesis and investigation of biological properties for 4-(di(1H-indol-3-yl)methyl) phenol bearing cobalt phtalocyanine (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Poster Sunum), 7- Complex Synthesis of Phthalocyanine from 4-(Tert-Butyl)phenol derivative: their photophysicial properties and biological evolation (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Poster Sunum), 8- Synthesis, Characterization, Thermal Behaviours and Dielectric properties of metallophthalocyanines containing chalcones and their DNA binding studies (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Poster Sunum), 9- SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF INDOLINE AND TRİAZOLE SUBATİTUTED DERİVATİVES AS GLYCOSİDASE İNHİBİTORS (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Poster Sunum), 10- Investigation of DNA-binding Properties of Metallophthalocyanine Compounds Containing Cyclohex-4-ene (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Poster Sunum), 11- A Synthesis and Biological Activity of Tetrol Derivatives as Glycosidase Inhibitors (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Poster Sunum), 12- Synthesis and Structure of Indole-BODIPY (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Poster Sunum), 13- BAZI POLİHİDROKSİ SÜBSTİTÜE HALKALI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ İÇİN YENİ YÖNTEMLERİN GELİŞTİRİLMESİ (Tez (Araştırmacı Yetiştirilmesi) - Yüksek Lisans Tezi), 14- Oksijence Yoğunlaştırılmış Siklitollerin Sentezi ve Karakterizasyonu (Tez (Araştırmacı Yetiştirilmesi) - Doktora Tezi), 15- AMİNO VE BROMO SÜBSTİTÜE SİKLOHEKZAN POLİOLLERİN SENTEZLERİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ (Tez (Araştırmacı Yetiştirilmesi) - Doktora Tezi), 16- Yeni Potansiyel İlaç Adayları Olarak Bazı C7N Tipi Yeni Kiral Aminokarbaşekerlerin Sentezi ve Onların Glikosidazlara ve alfa-Amilaz'a Karşı İnhibisyon/Aktivasyon Kinetik Parametrelerinin İncelenmesi (Yeni Proje - Ulusal Proje - TÜBİTAK ARDEB), 17- Meme ve Karaciğer Kanserinin Tedavisi için PI3K/AKT Sinyal Yolunu Hedefleyen Yeni Aday İlaç Molekül Geliştirme ve Ön Klinik Çalışmaları (Yeni Proje - Ulusal Proje - TÜBİTAK ARDEB),

TÜBİTAK