T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OKSİJENCE YOĞUNLAŞTIRILMIŞ SİKLİTOLLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

DOKTORA TEZİ

Gökay AYDIN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Arif BARAN

Haziran 2016

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OKSİJENCE YOĞUNLAŞTIRILMIŞ SİKLİTOLLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

DOKTORA TEZİ

Gökay AYDIN

Enstitü Anabilim Dalı : **KİMYA**

Enstitü Bilim Dalı : **ORGANİK KİMYA**

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

Prof. Dr.	**Prof. Dr.**	**Doç. Dr.**
Cavit KAZAZ	**Arif BARAN**	**Mehmet NEBİOĞLU**
Jüri Başkanı	**Üye**	**Üye**
Doç. Dr.		**Doç. Dr.**
Hüseyin ALTUNDAĞ		**Mehmet İŞLEYEN**
Üye		**Üye**

BEYAN

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

Gökay AYDIN
03.06.2016

TEŞEKKÜR

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

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

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

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

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

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

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ viiii
ŞEKİLLER LİSTESİ xii
TABLOLAR LİSTESİ xviii
ÖZET xviiii
SUMMARY xixx

BÖLÜM 1.
GİRİŞ 1
1.1. Oksijence Yoğunlaştırılmış Siklitol Türevleri 2
1.2. Aminosiklitol Türevleri 5

BÖLÜM 2.
OKSİJENCE ZENGİN SİKLİTOLLER 7
2.1. Singlet Oksijen ($^1O_2$) ve Özellikleri 7
2.2. Singlet Oksijen ile Gerçekleşen Tandem Fotooksijenasyonu ve Mekanizması 9
2.3. Tandem Fotooksijenasyonu ile Gerçekleşen Çalışmalar 11
2.3.1. Tandem fotooksijenasyonun 1,4-dien ve polien bileşiklerine uygulanması 11
2.3.2. Tandem fotooksijenasyonun regioseçicilik etkisinin incelenmesi ... 13
2.3.3. Tandem fotooksijenasyonun sıcaklık ve çözücü etkisinin incelenmesi 16
2.3.4. Tandem fotooksijenasyonunda nükleofillik etkinin incelenmesi 18
2.3.5. Tandem fotooksijenasyonunda stereoseçiciliğin incelenmesi 19

2.3.6. Tandem fotooksijenasyonunda bisiklik sistemde incelenmesi..... 21
2.4. Epoksi Halkasının Farklı Azot Reaktifleriye Açılarak Siklitol Eldesi... 22
2.4.1. Epoksi halkasının alkil aminlerle açılarak siklitol türevlerinin eldesi 22
2.4.2. Epoksi halkasının lewis asidi seçiciliği ile mono- ve di- amino siklitol türevlerinin eldesi..... 24
2.4.3. Epoksi halkasının *m*-CPBA ile açılarak siklitol türevlerinin eldesi 26
2.4.4. Epoksi halkasının NaN_3 ile regioseçici olarak açılması sağlanarak siklitol türevlerinin eldesi 28
2.4.5. Yerdeğiştirme yöntemi ile azido ve amino siklitol türevlerinin eldesi 29
2.4.6. Bisepoksit halkasınından di-azido ve di-amino siklitol türevlerinin eldesi..... 30
2.4.7. Epoksit halkasınından diazido siklitol türevlerinin eldesi 33

BÖLÜM 3.
MATERYAL VE YÖNTEM..... 34
3.1. Genel Koşullar 34
3.2. Kimyasal Yöntemler 35
3.2.1. Siklohekz-4-en-1,2-dimetanol (164) sentezi..... 37
3.2.2. (4S,5R)-4,5-bis(iyodometil)siklohekz-1-en (165) sentezi 37
3.2.3. 4,5-dimetilensiklohekz-1-en (166) sentezi..... 38
3.2.4. (4aR,8aS)-1,4,4a,5,8,8a-hekzahidrobenzo[d][1,2]dioksin (167) sentezi..... 38
3.2.5. Dien (166) oda sıcaklığında fotooksijenasyon ile gerçekleşen tandem ürünlerinin sentezi 39
3.2.6. Endoperoksit (167)'in 0°C sıcaklığında fotooksijenasyonu ile gerçekleşen tandem ürünleri: Bis-endoperoksit (169) ve (168)'nın sentezi..... 40
3.2.7. Bis-endo peroksit (168)'nın tiyoüre ile açılması ve asetatlandırılması: Triasetat (171) sentezi..... 40

3.2.8. Triasetat (171) epoksidasyonu: Epoksit (172) ve (174) sentezi.... 41
3.2.9. Epoksit (172) asidik ortamda açılması asetatlandırılması: Pentaasetat (175) sentezi 42
3.2.10. Heptol (176) sentezi 43
3.2.11. Epoksit (172) NH_3 ile hidrolizi: Epoksi pentol (177) sentezi 43
3.2.12. Epoksi pentol (177)'den pentaasetat (175) sentezi 44
3.2.13. Pentaasetat (178) sentezi 44
3.2.14. Heptol (179) sentezi 45
3.2.15. Dien (180)'in sentezi 45
3.2.16. Dien (180)'nın *m*-Kloroperbenzoik asit ile reaksiyonu 46
3.2.17. (3aRS,4SR,7RS,7aSR)-1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidroizobenzo furan-4,7-diol; Furan diol (184) sentezi 47
3.2.18. (3a*RS*,4*SR*,7*RS*,7a*SR*)- 1,3,3a,4,7,7a- Hekza hidro izo benzo furan-4,7-diil Diasetat; Furan diasetat (185) sentezi 47
3.2.19. (3a*SR*,4*SR*,5*SR*,7a*RS*)-1,3,3a,4,5,7a-Hekzahidroizobenzo furan -4,5- diol; Furan diol (186) sentezi 48
3.2.20. (3a*SR*,4*SR*,5*SR*,7a*RS*)-1,3,3a,4,5,7a-Hekzahidroizobenzo furan-4,5-diil Diasetat (187): 48
3.2.21. Hidroksibenzoat (183) ile *m*-Kloroperbenzoik Asit'in reaksiyonu: 49
3.2.22. (1aRS, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bRS)-3-Asetoksiokta hidroksi okta hidro oksiren [2,3-e] izobenzofuran-2-il 3-Kloroben zoat; Epoksi asetat benzoat (190) sentezi 50
3.2.23. (1aSR, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-Okta hidroksiren-[2,3-e]-izo benzo furan-2,3-diol; Epoksi diol (191) sentezi..... 50
3.2.24. (1aSR, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-3-Asetoksioktahidro oksiren-[2,3-e]-izobenzofuran-2-il 3-klorobenzoat; Epoksi asetat benzoat (192) sentezi 51
3.2.25. (1aSR, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-Oktahidrooksiren [2,3-e]izobenzofuran-2,3-diil Diasetat; Epoksi diasetat (193) sentezi 51

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

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

3.2.48. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5SR, 6SR)-2,4-Di azido-5,6-bis (hidroksi metil) siklo hekzan-1,3-diol; Diazido tetrol (220) sentezi 64
3.2.49. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5SR, 6SR)-2,4-Di amino-5,6-bis (hidroksi metil) siklo hekzan-1,3-diol; Diamino tetrol (221) sentezi 65
3.3. Biyolojik Yöntemler 65
3.3.1. α-Glukozidaz aktivite testi 65
3.3.2. α-Amilaz aktivite testi 66

BÖLÜM 4.
ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA 68

BÖLÜM 5.
SONUÇLAR VE ÖNERİLER 107

KAYNAKLAR 123
EKLER 129
ÖZGEÇMİŞ 299

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AcCl	: Asetil klorür
Ac_2O	: Asetik anhidrit
APT	: Bağlı proton testi
br.s	: Geniş singlet
br.d	: Geniş dublet
br.dd	: Geniş dubletin dubleti
br.t	: Geniş triplet
br.q	: Geniş kuvartet
BnBr	: Benzil bromür
BCl_3	: Bor triklorür
$CeCl_3$	: Seryum (III) klorür
$CDCl_3$	: Dötero kloroform
CD_3OD	: Dötero metanol
C_6D_6	: Dötero benzen
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
ddd	: Dubletin dubletin dubleti
dddd	: Dubletin dubletin dubletin dubleti
dt	: Dubletin tripleti
dq	: Dubletin kuvarteti
ddt	: Dubletin dubletin tripleti
dm	: Dubletin multipleti
DEPT	: Kutuplaşma transferiyle bozulmadan artış
DET	: N,N-dietiltriftamin
DBU	: 1,8-diazabsiklo[5,4,0]undek-7-en
DMSO	: Dimetil sülfoksit

DME	: Dimetoksi etan
DMAP	: 4-Dimetilaminopiridin
DNS	: 3,5-dinitro salisilik asit
dppf	: Difenilfosfin
D_2O	: Dötero su
DDQ	: 2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon
Et_4NOAc	: Tetraetil amonyum asetat
FVT	: Flash Vakum Termolizi
HMBC	: Heteronükleer çoklu (multiple) bağ uyumu
HMQC	: Heteronükleer çoklu (multiple) kuantum uyumu
hv	: Yüksek voltaj
H_2NSO_3H	: Sülfamik asit
IC_{50}	: Maddenin % 50 inhibisyondaki derişimi
iPr_2NEt	: Diizopropiletilamin
$LiAlH_4$	: Lityum alüminyum hidrür
$LiClO_4$	: Lityum perklorat
m	: Multiplet
m-CPBA	: *Meta*-klor *per* benzoik asit
$Me_2C(OMe)_2$	: 2,2-dimetoksipropan
Me_2S	: Dimetil sülfür
MsCl	: Metan sülfonil klörür
MOMCl	: Kloro metil metil eter
nm	: Nanometre
$NaBH_4$	: Sodyum bor hidrür
NaH	: Sodyum hidrid
NaN_3	: Sodyum azid
NBS	: N-Bromosüksinimit
$(NH_2)CS$	: Tiyoüre
NH_3	: Amonyak
NH_4Cl	: Amonyum klorür
NMO (NMMO)	: N-metil morfolin oksit
OCOPh (OBz)	: Benzoil

$^1O_2$	: Singlet Oksijen
OsO_4	: Osmiyum tetraoksit
(PhO)3P	: Fenil fosfit
p	: Pentet
PNPG	: *Para*-nitro fenil glukopiranozit,
$-PO_3H_2$	: Fosfat
PTAD	: 4-Fenil-1,2,4-triazolin-3,5-dion
PTS	: *para*-Toluen sülfonik asit
R_f	: Tutma faktörü
RCM	: Halka kapanma metatezi
rpm	: Dakikadaki dönme hızı
q	: Kuartet
qd	: Kuartetin dubleti
s	: Singlet
t	: Triplet
TBAF	: Tetra-n-bütilamonyumflorid
TBDMSCl	: tert-Bütildimetil silil eter
ter-Bu	: Tersiyer butil
$Ti(OiPr)_4$	: Titanyum tetraizopropoksit
TEA	: Trietil amin
TPP	: Tetra fenil porfirin
Yb(OTf)3	: Yterbium (III) trifloro metan sülfonat
µM	: Mikro molar
µL	: Mikro litre
δ	: Kimyasal kayma
λ	: Dalga boyu

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Siklitol türevleri 2
Şekil 1.2. Diamino konduritollerin yapısal izomerleri 3
Şekil 1.3. Biyolojik aktivite gösteren bazı karbaşekerler 5
Şekil 1.4. Bazı aminosiklitol türevleri 6
Şekil 2.1. Oksijen molekülünün (O_2) atomik ve moleküler orbitallerinin şematik olarak gösterilişi 7
Şekil 2.2. Singlet ve triplet oksijenin elektronik konfigürasyonları ve bazı özellikleri 8
Şekil 2.3. Singlet oksijen ile gerçekleşen dört farklı reaksiyon tepkime çeşidi 9
Şekil 2.4. Singlet oksijen ile gerçekleşen en reaksiyonlarının regioselektif modeli 10
Şekil 2.5. Singlet oksijen ile bölgesel yönelim ve etkileşim düzeni 11
Şekil 2.6. A yolu: 1,3,5-trien ester 15'in tandem reaksiyonu 12
Şekil 2.7. B yolu: 1,4-dien 23'nin tandem reaksiyonu 13
Şekil 2.8. E,E-4 ve E,Z-4 bileşiklerinin singlet oksijen ile en reasiyonlarının regioseçiciliği 14
Şekil 2.9. Bileşik 30 ve 33 singlet oksijen ile [4+2] siklokatılma reaksiyonu 15
Şekil 2.10. E-10, E,Z-10 ve 36 bileşiklerinin singlet oksijen ile en reasiyonlarının regioseçiciliği 16
Şekil 2.11. Inden 39 bileşiğinin oda sıcaklığında singlet oksijen reaksiyonu 17
Şekil 2.12. İnden 39 fotooksijenasyon reaksiyonu 17
Şekil 2.13. İnden 39 bileşiğinin singlet oksijen ile tandem reaksiyon mekanizma önerisi 17
Şekil 2.14. 6,6-dietoksifulvene 47 bileşiğinin singlet oksijen ile tandem reaksiyonu 18

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

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

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

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

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

TABLOLAR LİSTESİ

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

ÖZET

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

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

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

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF HIGHLY OXYGENATED CYCLITOLS WITH A NEW METHOD

SUMMARY

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

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

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

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

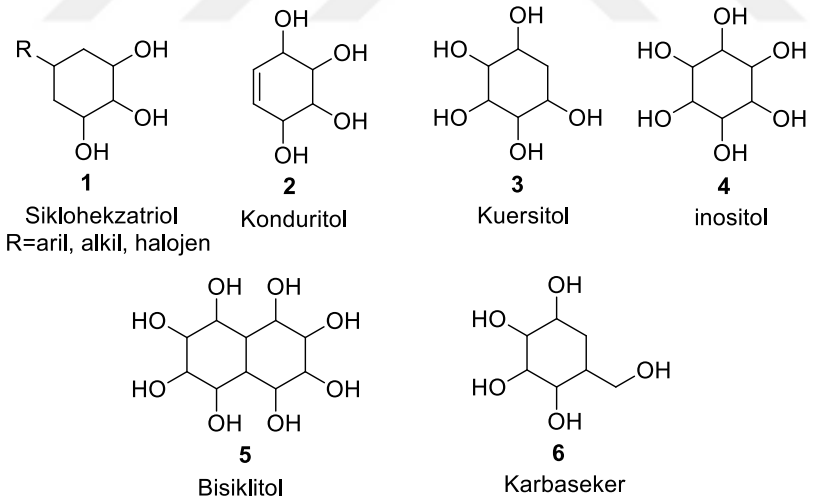
BÖLÜM 1. GİRİŞ

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

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

1.1. Oksijence Yoğunlaştırılmış Siklitol Türevleri

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

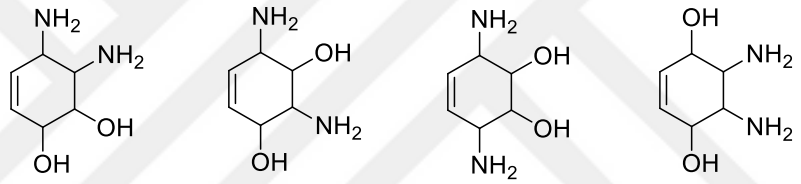


Şekil 1.1. Siklitol türevleri

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

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

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



Şekil 1.2. Diamino konduritollerin yapısal izomerleri

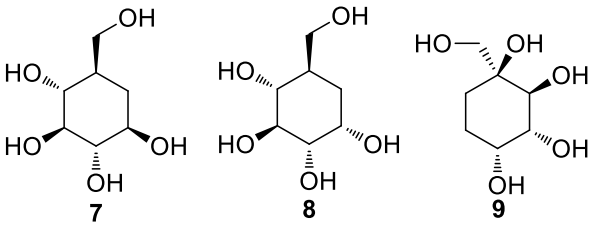
Kuersitoller **3**; siklohekzanpentoller için jenerik terim olarak kullanılmaktadır. Kuersitol ailesi organik kimyada diastereoizomerlerin en çok bilinen geniş ailesidir. Siklohekzanpentoller 16 adet stereoizomerik yapısı var olmaktadır. Bunlardan dört tanesi simetrik, diğer oniki tanesi ise optik ayna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

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

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

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

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



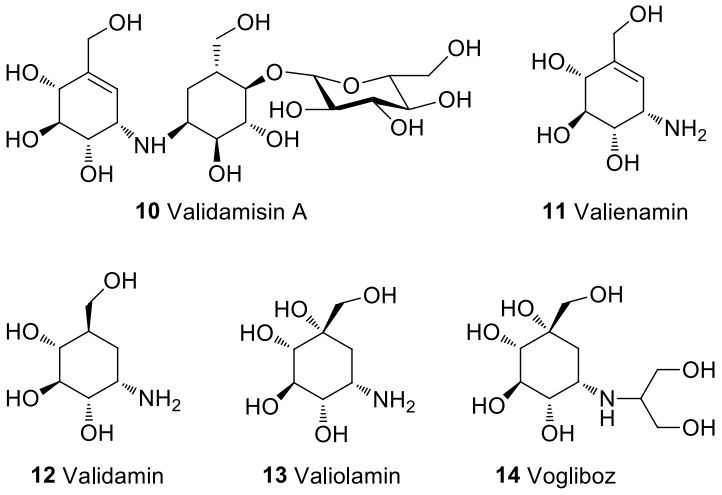
Şekil 1.3. Biyolojik aktivite gösteren bazı karbaşekerler

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

1.2. Aminosiklitol Türevleri

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

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



Şekil 1.4. Bazı aminosiklitol türevleri

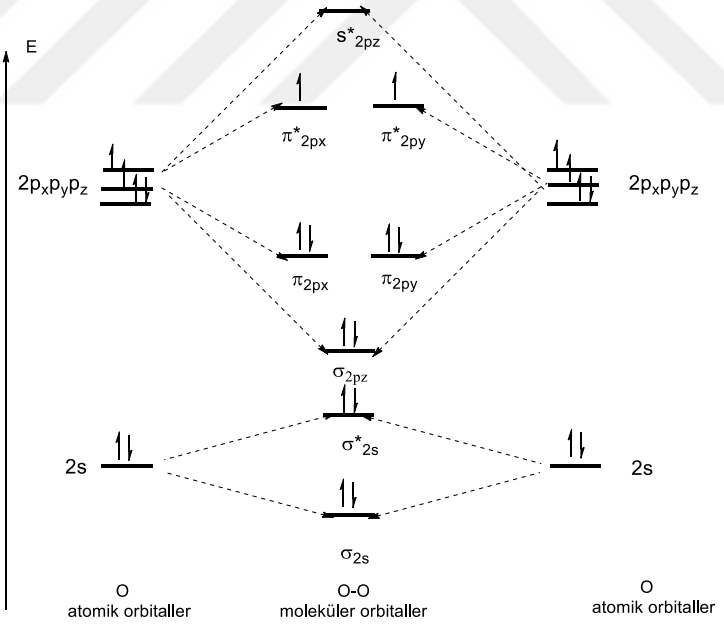
Doğal aminosiklitoller bazı kompleks doğal ürünlerin yapı birimi olarak bulunan ikincil metabolitlerdir. Örnek olarak *Streptomyces hygroscopicus* fermantasyon kültüründen izole edilen validamisin A **10** antibiyotik ailesindendir. Aminosiklitol yapısına benzer yapıda valienamin **11**, validamin **12**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

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

BÖLÜM 2. OKSİJENCE ZENGİN SİKLİTOLLER

2.1. Singlet Oksijen ($^1O_2$) ve Özellikleri

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

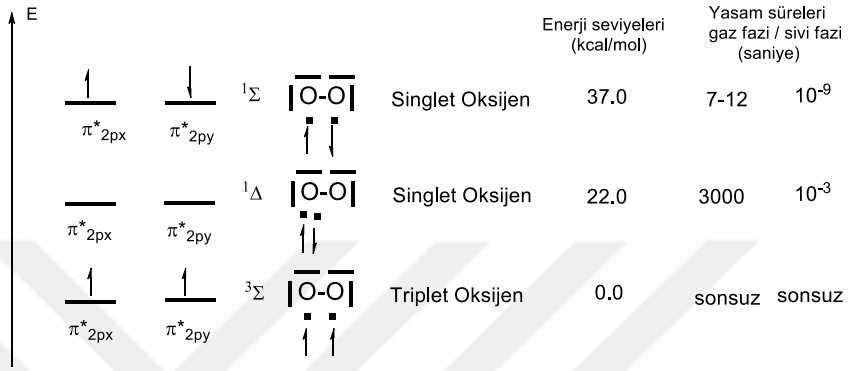


Şekil 2.1. Oksijen molekülünün (O_2) atomik ve moleküler orbitallerinin şematik olarak gösterilişi

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

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

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



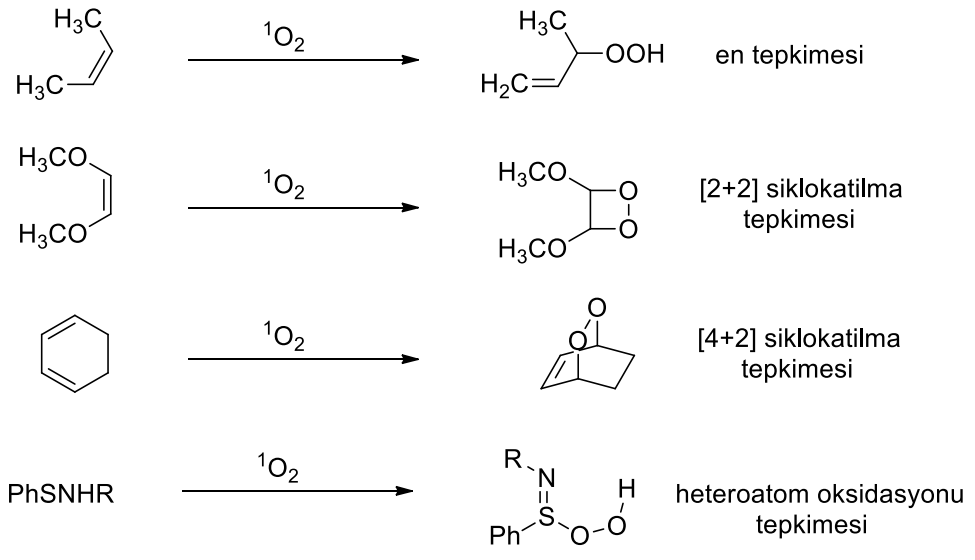
Şekil 2.2. Singlet ve triplet oksijenin elektronik konfigürasyonları ve bazı özellikleri

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

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

2.2. Singlet Oksijen ile Gerçekleşen Tandem Fotooksijenasyonu ve Mekanizması

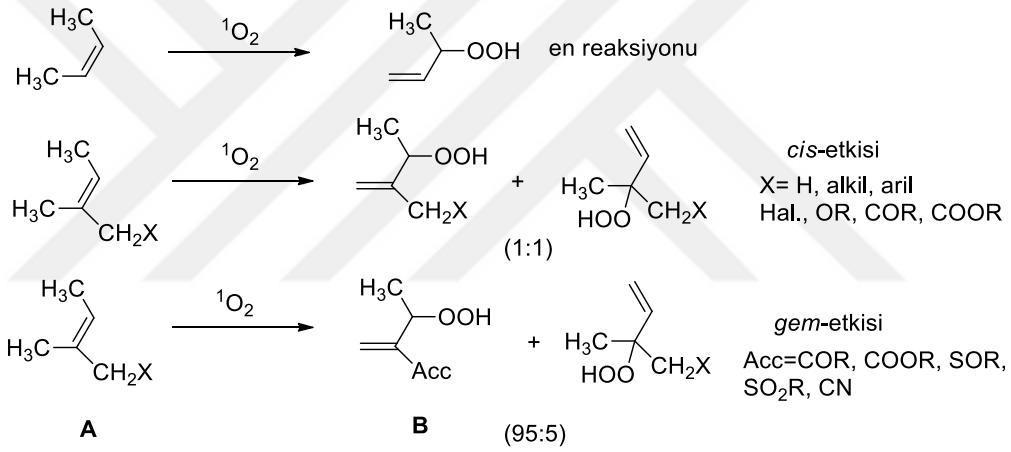
Fotokataliz substrat olarak bilinen moleküler oksijen, hem oksidasyon hemde oksijenasyon reaksiyonları için son derece kullanışlı bir reaktiftir. Oksijenasyon reaksiyonu sonucu elde edilen ürünler; 1,2 diol, epoksi alkol, keto alkol, dikarbonil bileşikleri gibi ürün veya ürünlerinin herbirini elde etmek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



Şekil 2.3. Singlet oksijen ile gerçekleşen dört farklı reaksiyon tepkime çeşidi

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

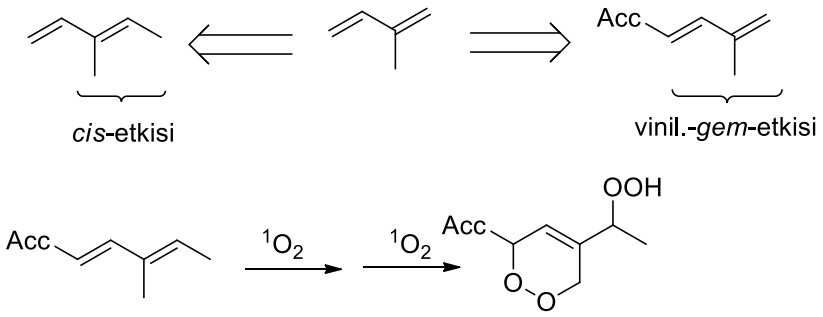
oksijen reaksiyonlarında allilik hidrojene sahip monoalkenler, en reaksiyonu vermektedir. Diğer termal en reaksiyonlarında ise elektrofilik dienofillller, elektronca zengin alkenleri tercih eder. Tetra alkil alkenler, trialkil alkenlere göre çok daha tercihlidirler. Oysaki farklı regioselektif modellerde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



Şekil 2.4. Singlet oksijen ile gerçekleşen en reaksiyonlarının regioselektif modeli

Özellikle singlet oksijen reaksiyonlarının en ilginç uygulamaları domino ve tandem prosesleridir. Dien ve polien yapılı çıkış bileşiklerinde reaksiyonu gerçekleştirecek aktif konumları singlet oksijen ($^1O_2$)'le ardı ardına kontrollü ve spesifik bir yol izleyerek katılma tepkimeleri vermektedir. Bu tepkimelerin nasıl bir yol izlediğini açıklayabilmek için değişen iki önemli faktör vardır. Bunlardan birincisi en reaksiyonun reaktifliğinin artışı, ikincisi tandem ve domino reaksiyonu ki bunlar ard arda gerçekleşen en reaksiyonu sonucu oluşan yapı ile singlet oksijenin birbirlerine karşı yönelimidir [15]. Böylece bileşik yapısındaki aktive edici gruplar ve yönlendirici

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

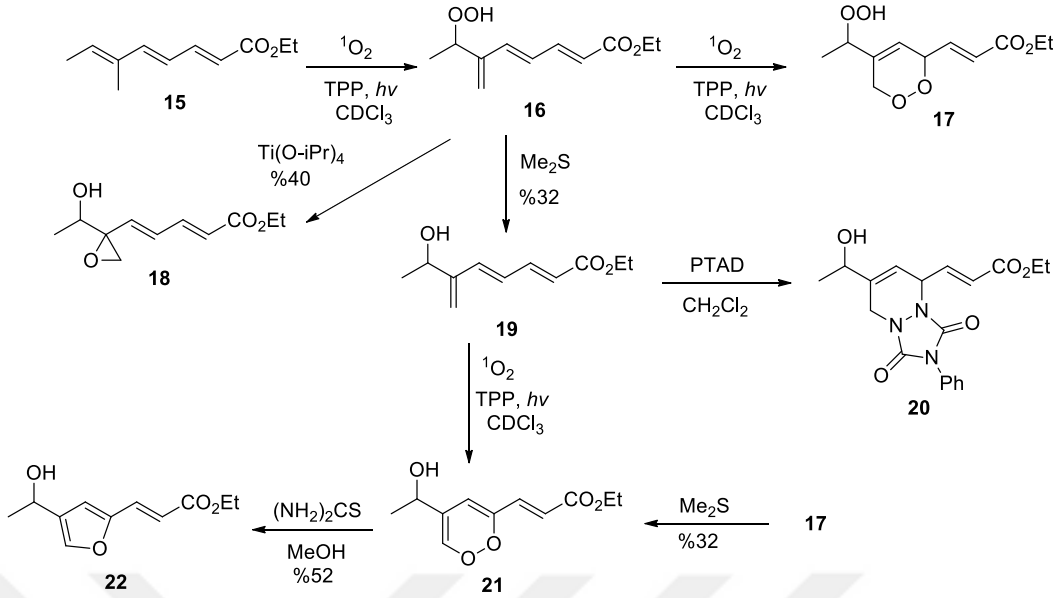


Şekil 2.5. Singlet oksijen ile bölgesel yönelim ve etkileşim düzeni

2.3. Tandem Fotooksijenasyonu ile Gerçekleşen Çalışmalar

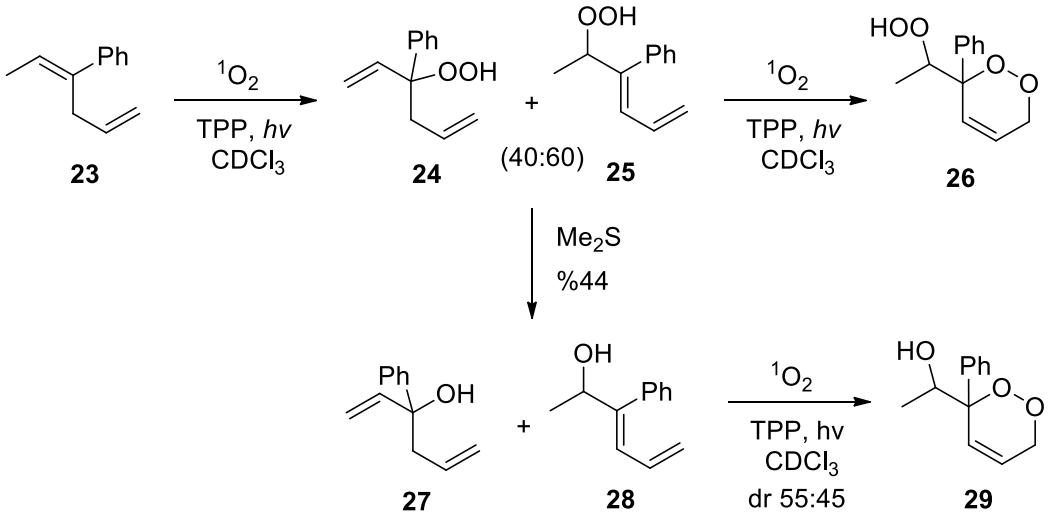
2.3.1. Tandem fotooksijenasyonun 1,4-dien ve polien bileşiklerine uygulanması

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



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

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

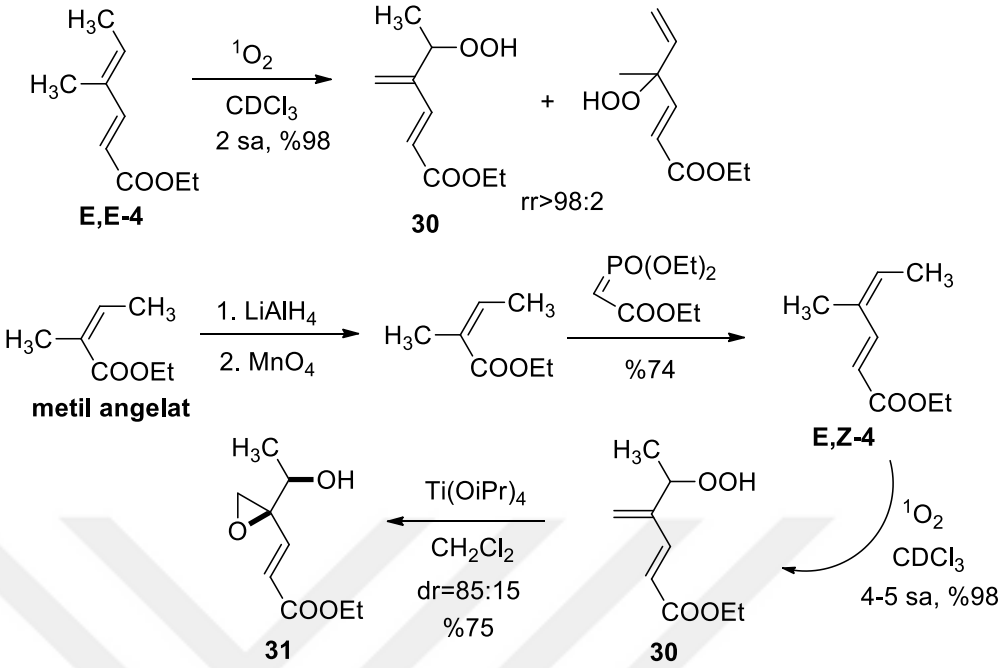


Şekil 2.7. B yolu: 1,4-dien 23'nin tandem reaksiyonu

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

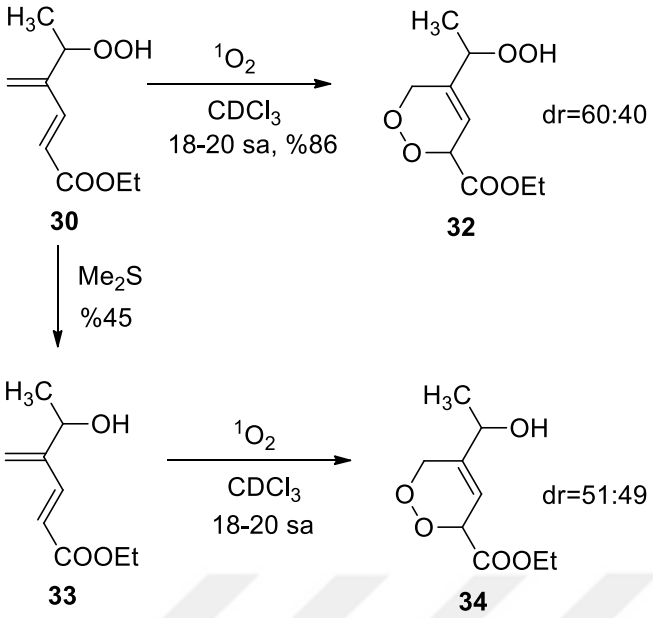
2.3.2. Tandem fotooksijenasyonun regioseçicilik etkisinin incelenmesi

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



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

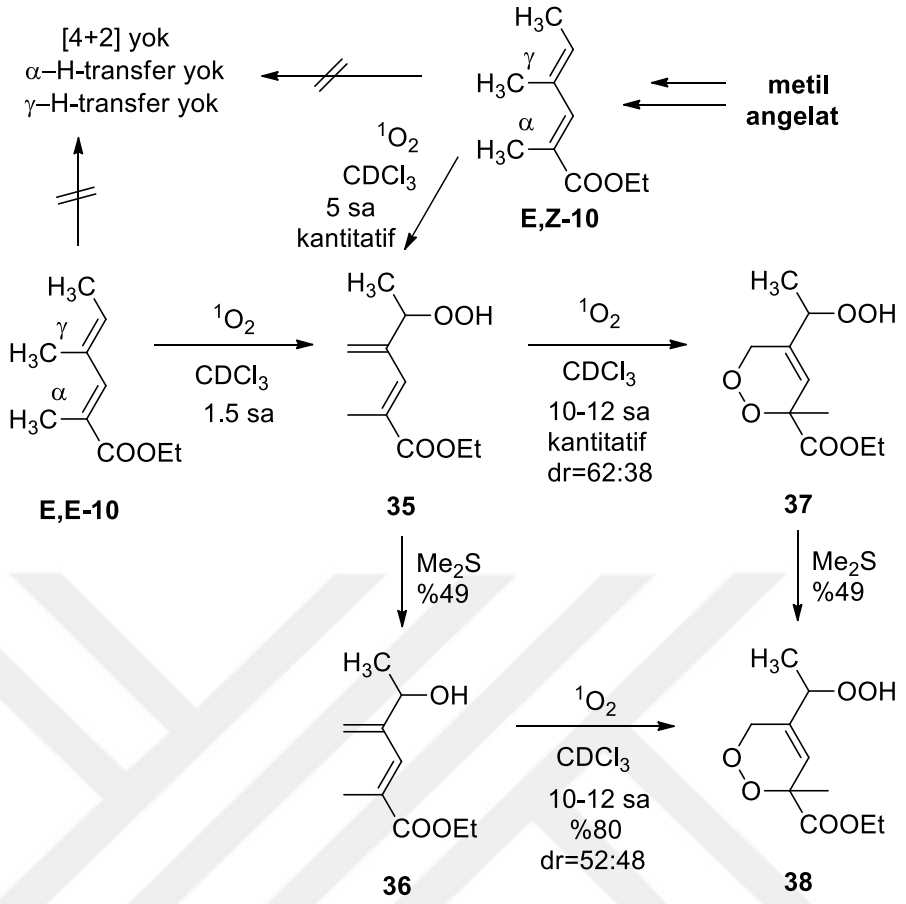
Aynı reaksiyonu şartları altında allilik hidroperoksi **30** daha uzun süre fotooksijenasyon varlığında singlet oksijene maruz bırakılarak hidroperoksi endoperoksit **32** %86 verimle birbirinden ayrılamayan diastereoizomerleri olarak elde edildi. Bu yüzden hidroperoksi **30** dimetilsülfür ile alilik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



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

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

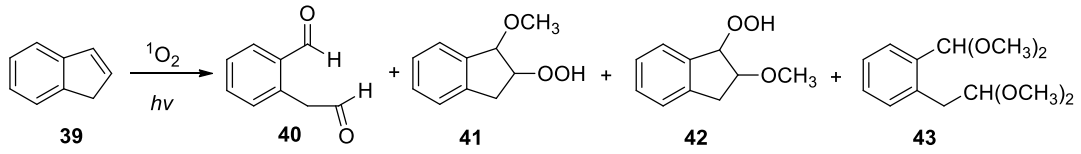
Di- ve tri- metillenmiş substrat **E,E-4, E,Z-4** ve **E,E-10, E,Z-10** bileşikleri ile tandem reaksiyonlarının ilk basamağı olan singlet oksijen en reaksiyonlarının oldukça seçici olduğu ve güçlü *gem*- etkisinin varlığı ortaya çıkmıştır. Bu etkinin gözlenmesi 1,3-dien yapılarında sonradan gerçekleşen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



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

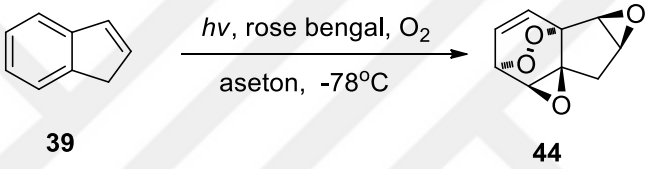
2.3.3. Tandem fotooksijenasyonun sıcaklık ve çözücü etkisinin incelenmesi

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



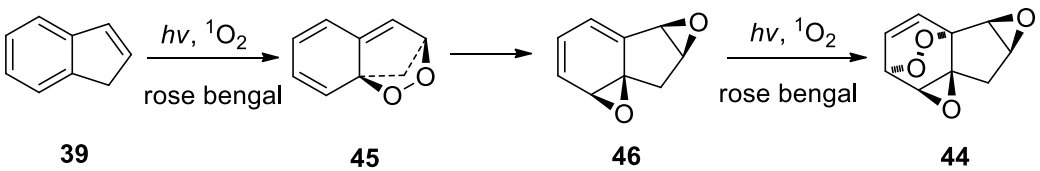
Şekil 2.11. Inden 39 bileşiğinin oda sıcaklığında singlet oksijen reaksiyonu

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



Şekil 2.12. İnden 39 fotooksijenasyon reaksiyonu

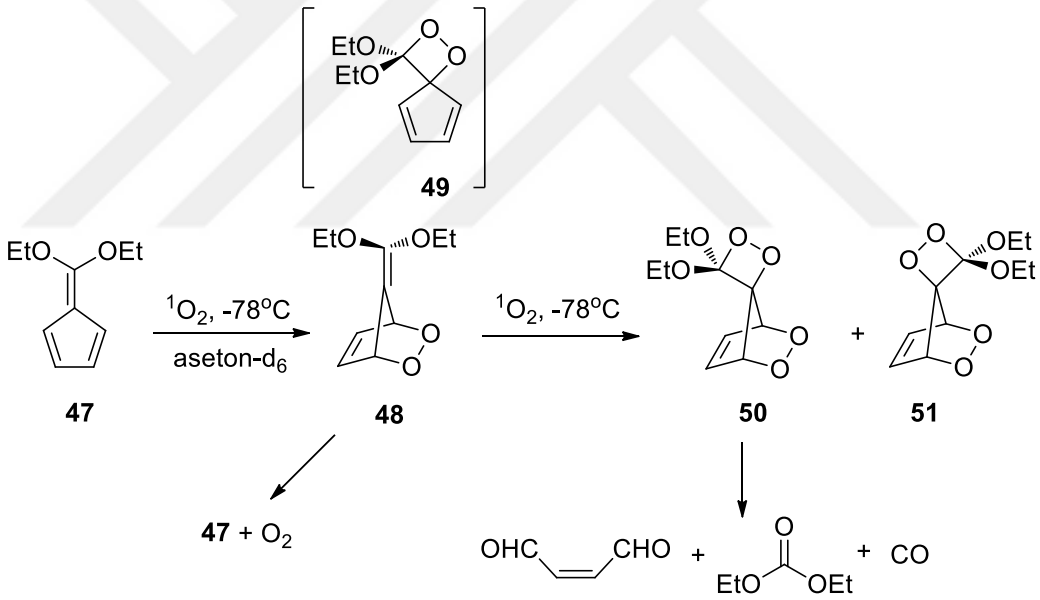
Yapılan çalışmada elde edilen **44** bileşiğini açıklamak için önerilen mekanizmada inden **39** bileşiğinin singlet oksijen ile Diels-Alder katılması gerçekleşerek ara ürün endoperoksit **45** oluştuktan sonra tekrar düzenlenme reaksiyonuna uğrayarak bisepoksit **46**'a dönüştü. **46** bileşik üzerinden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



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

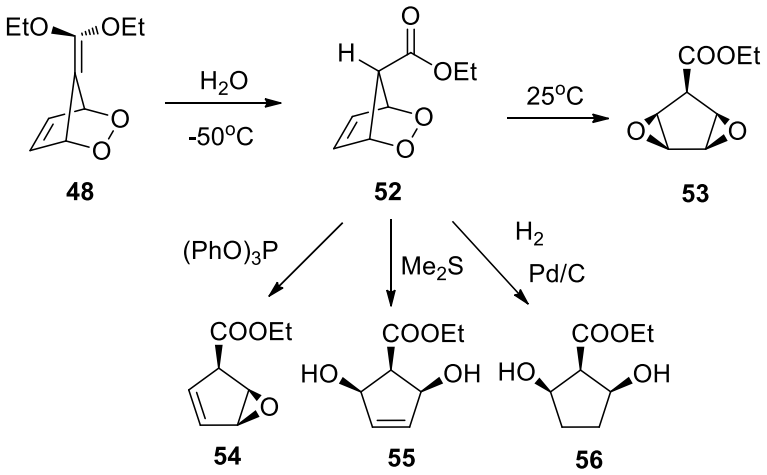
2.3.4. Tandem fotooksijenasyonunda nükleofillik etkinin incelenmesi

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



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

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



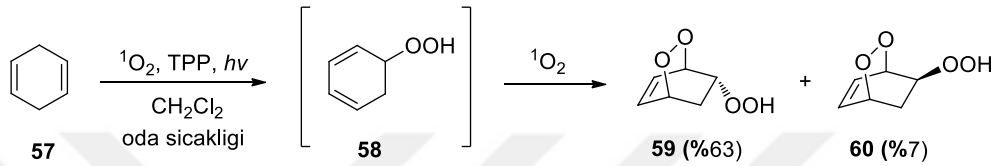
Şekil 2.15. Endoperoksit 48 bileşiğinin ekzosiklik çift bağına su katılması ve oluşan ürünler

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

2.3.5. Tandem fotooksijenasyonunda stereoseçiciliğin incelenmesi

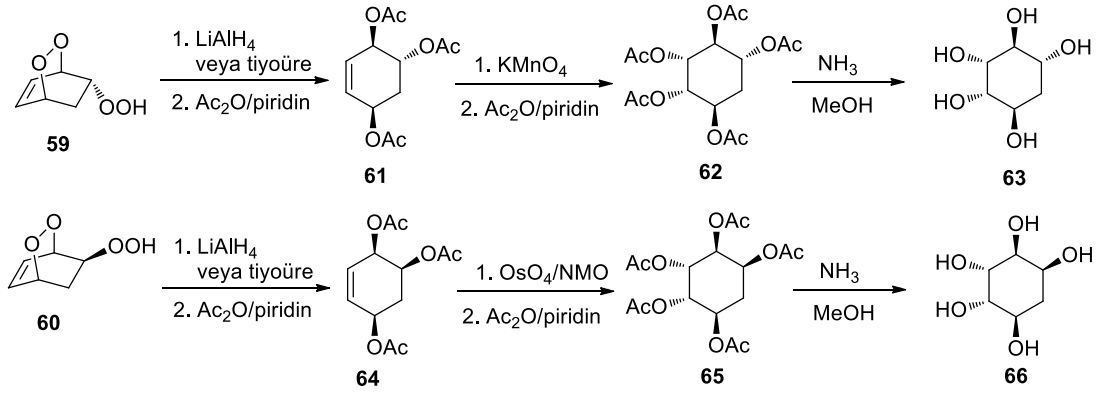
Balcı ve grubu, 1,4-siklohekzadieni **57** oda sıcaklığında tetrafenilporfirin varlığında 48 saat süreyle singlet oksijen reaksiyonuna tabi tutulmuş ve bisiklik endoperoksit ürünleri **59** ve **60** oluştuğu gözlemlendi [6]. Oluşan ürün yapıları karakterize edildiğinde şaşırtıcı şekilde 1,4-siklohekzadien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

yapısındaki çiftbağların [4+2] siklokatılma reaksiyonuna elverişli konumda olduğu için $^1O_2$ ile tandem reaksiyonu ile sonuçlanmıştır (Şekil 2.16.). Tandem reaksiyonun ikinci kademesi olan [4+2] siklokatılma reaksiyonu sırasında singlet oksijenin ($^1O_2$), hidroperoksit **58** formuna, daha az kalabalık yüzeyden atak yaparak stereoseçimli ürün **59**'ü tercihli olarak %63 verimle oluşmasını sağlamıştır [6]. Molekülün daha kalabalık yüzeyine singlet oksijenin atak yapmasıyla endoperoksit **60** daha düşük verimle (%7) oluşmuştur.



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

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

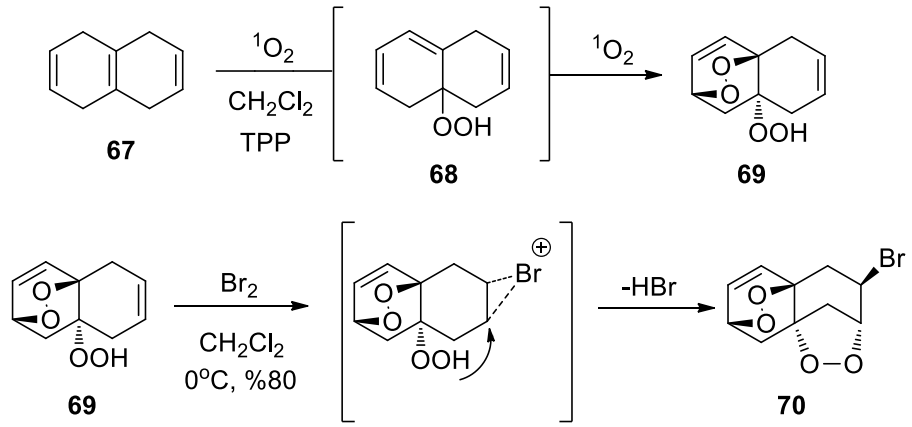


Şekil 2.17. Endoperoksit 59 ve 60'dan çıkılarak kuersitol 63 ve 66 sentezi

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

2.3.6. Tandem fotooksijenasyonunda bisiklik sistemde incelenmesi

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

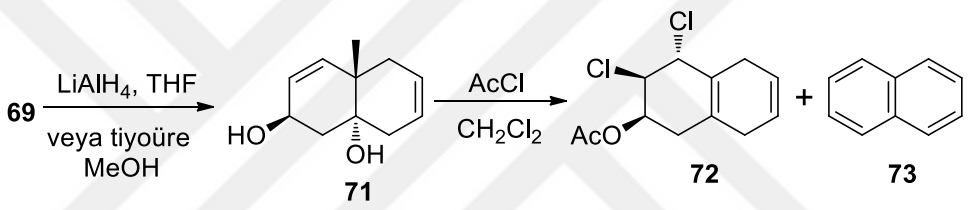


Şekil 2.18. Tetrahidronaftalen 67 çıkılarak brom-diperoksit 70 eldesi

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

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

Başka benzer bir çalışmada ise fotooksijenasyon yöntemi uygulanarak elde edilen endoperoksit **69**, ılıman şartlarda $LiAlH_4$ veya tiyoüre kullanılmış ve peroksit bağları indirgenerek *cis*-1,4-dihidroksi **71**'un sentezi gerçekleştirildi. Oluşan diol gruplarının asetatlanması için molekülün diklor metanda çözüldükten sonra AcCl kullanılarak asetatlanması düşünülmüş fakat molküldeki serbest OH'ın asetatlanması ile birlikte allilik konumdaki çift bağın da, açığa çıkan fazla klorla klorlanarak diklor **72** ve aromat **73** oluştuğu belirlenmiştir [23] (Şekil 2.19.).



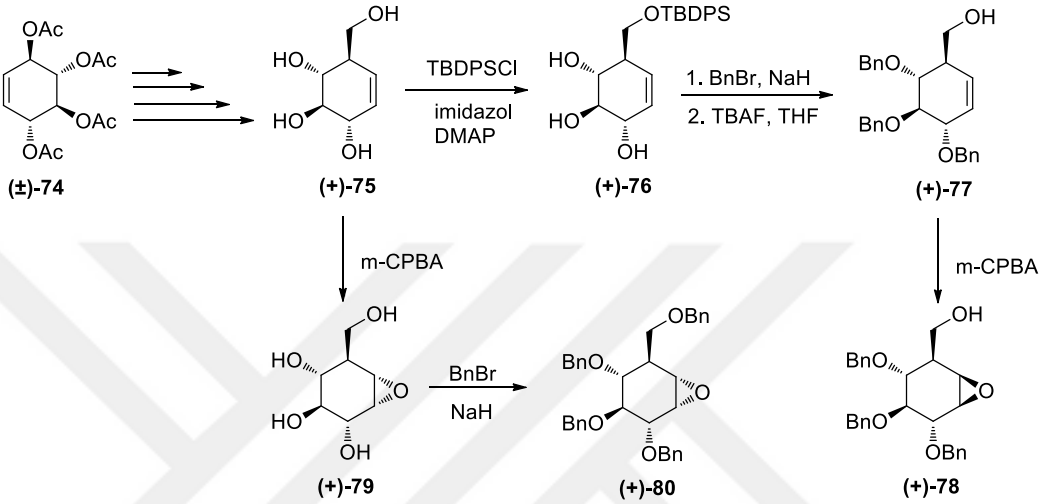
Şekil 2.19. Diklor 72 ve aromat 73 sentezi

2.4. Epoksi Halkasının Farklı Azot Reaktifleriye Açılarak Siklitol Eldesi

2.4.1. Epoksi halkasının alkil aminlerle açılarak siklitol türevlerinin eldesi

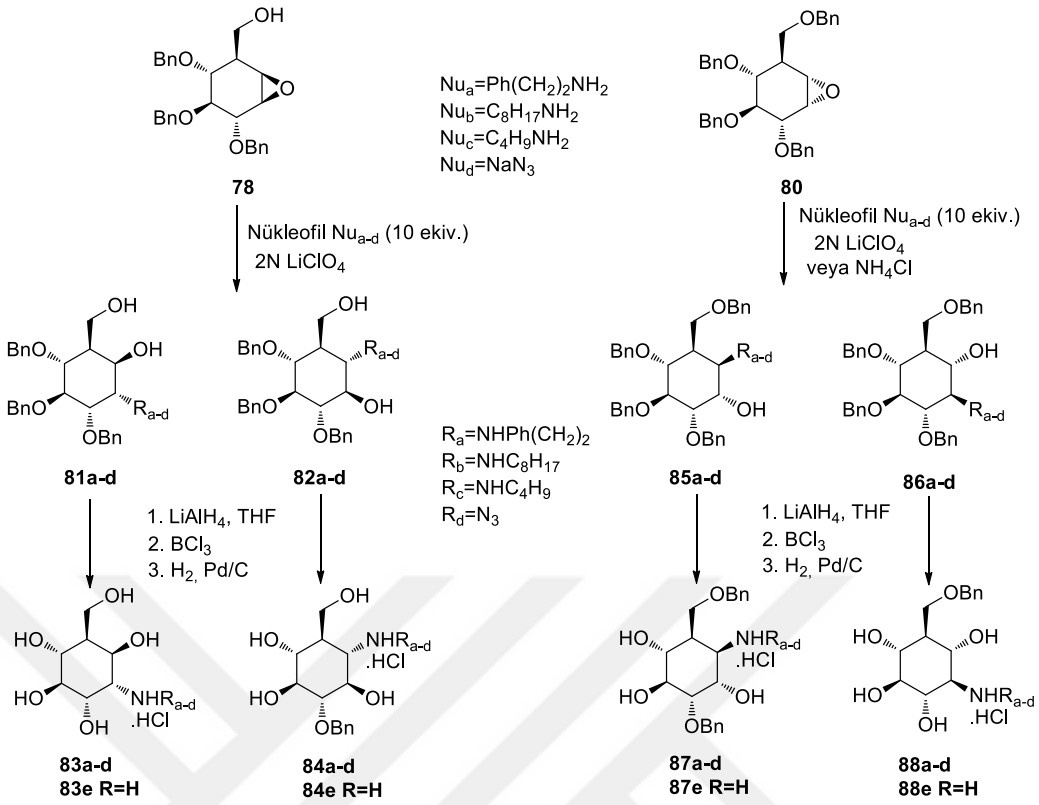
Llebaria ve grubu tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada siklitoller türevi olan karbaşeker yapısında hidroksimetil aminosiklitol izomerleri sentezlemişlerdir. Çıkış bileşiği olarak tetraasetat (±)-**74**'den yola çıkılarak çeşitli çeşitli arakademe reaksiyonlarla birlikte tetrol-(+)-**75** elde edilmiştir.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

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



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

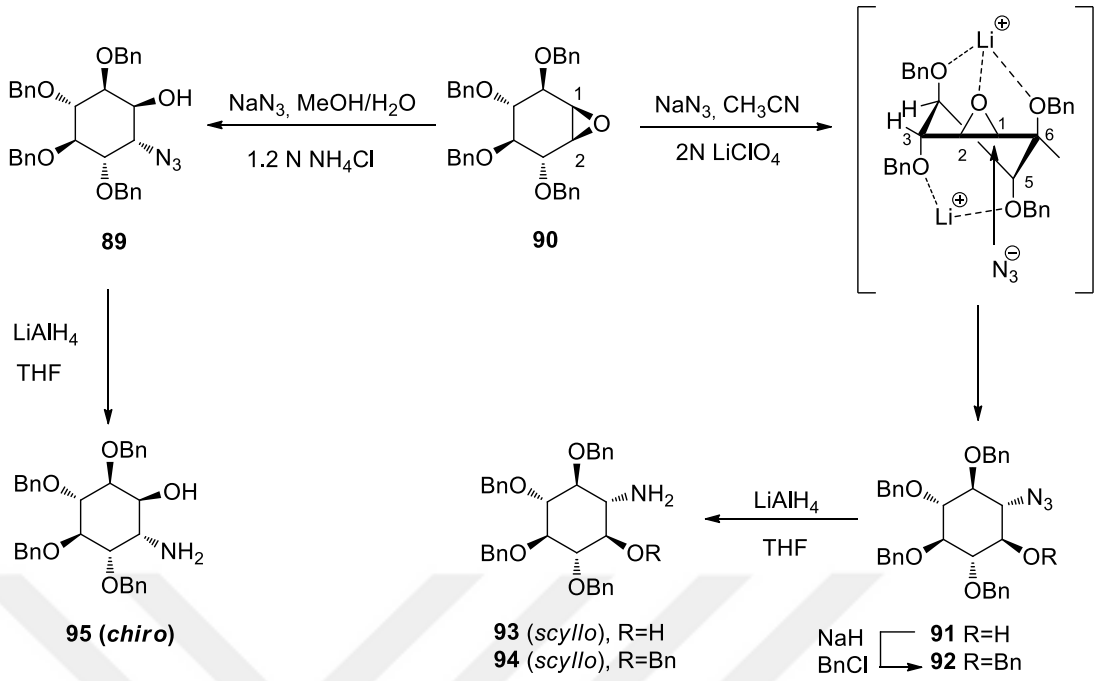
Farklı yöntemlerle sentezi gerçekleştirilen epoksi izomerler, (+)-**80** ve (+)-**78** epoksi yapısı regio- ve stereo- seçici olarak açılması sağlanıp aminosiklitoller türevlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Öncelikle bu izomerlerin $LiClO_4$ veya NH_4Cl varlığında değişik azot nükleofilleri (NaN_3 gibi) ile ve de birincil aminler kullanılmak suretiyle epoksi yapısı açılmıştır. Elde edilen azid bileşikleri $LiAlH_4$ varlığında amin bileşiklerine indirgenmiş diğer yandan birincil aminli bileşikler BCl_3 veya H_2, Pd/C varlığında benzil grupları uzaklaştırılarak hedef ürünlerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.21.). Elde edilen aminosiklitol türevleri α–glikozidaz, β-glikozidaz, β-galaktosidaz ve ımıglukeraz gibi enzimlerin inhibisyon testleri yapılarak bazılarının önemli inhibitör oldukları açığa çıkmıştır [24].



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

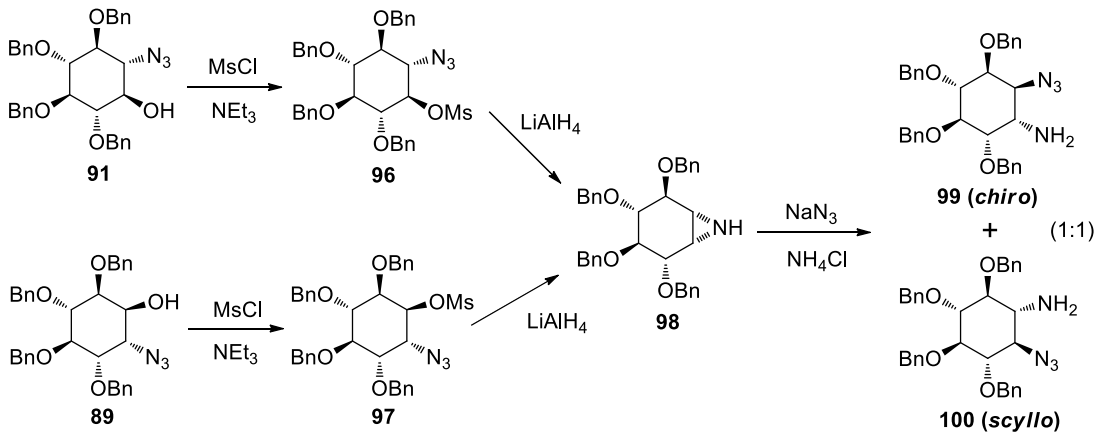
2.4.2. Epoksi halkasının lewis asidi seçiciliği ile mono- ve di- amino siklitol türevlerinin eldesi

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



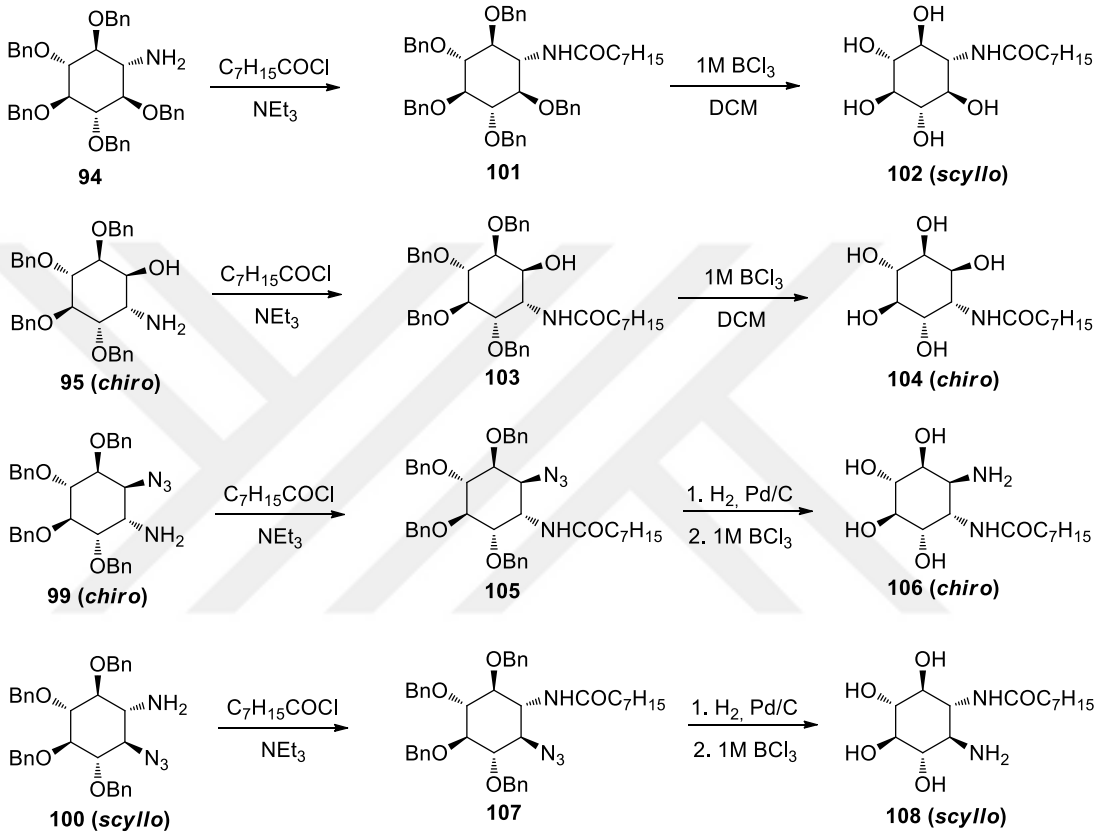
Şekil 2.22. Epoksi-90'dan yola çıkılarak mono-aminosiklitol türevlerinin sentezi

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



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

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

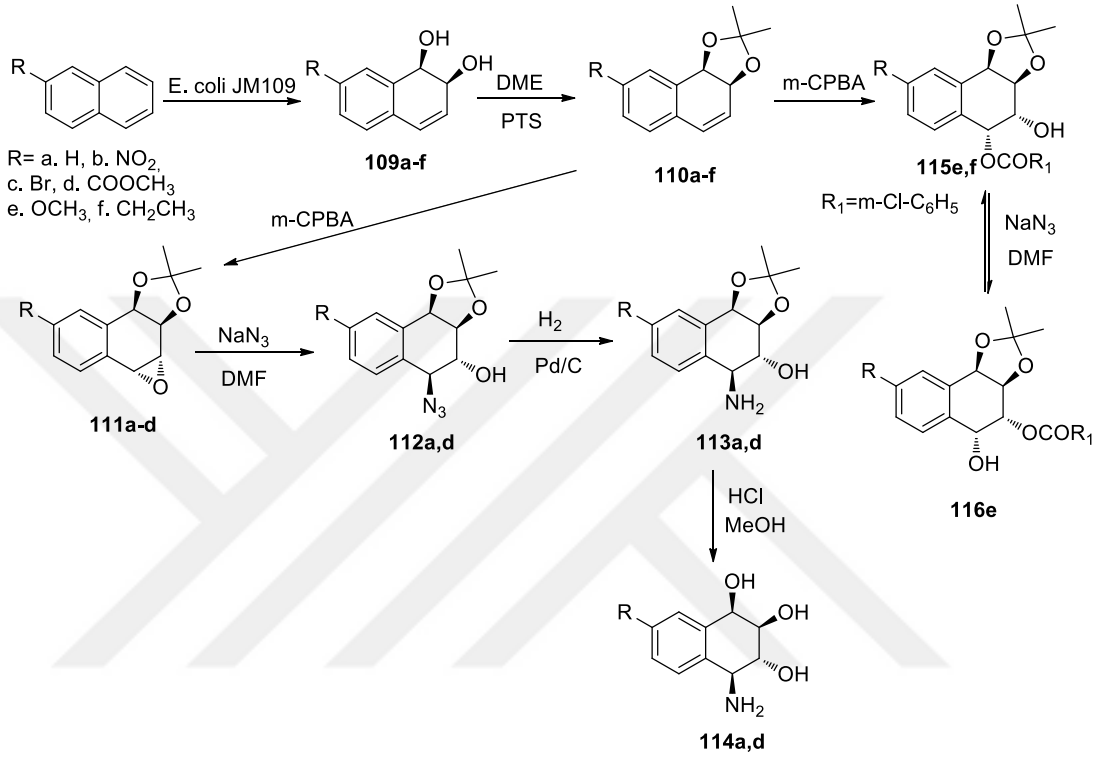


Şekil 2.24. Mono- ve di-aminosiklitol türevlerinin açillenmesi ve debenzilasyonu

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

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

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

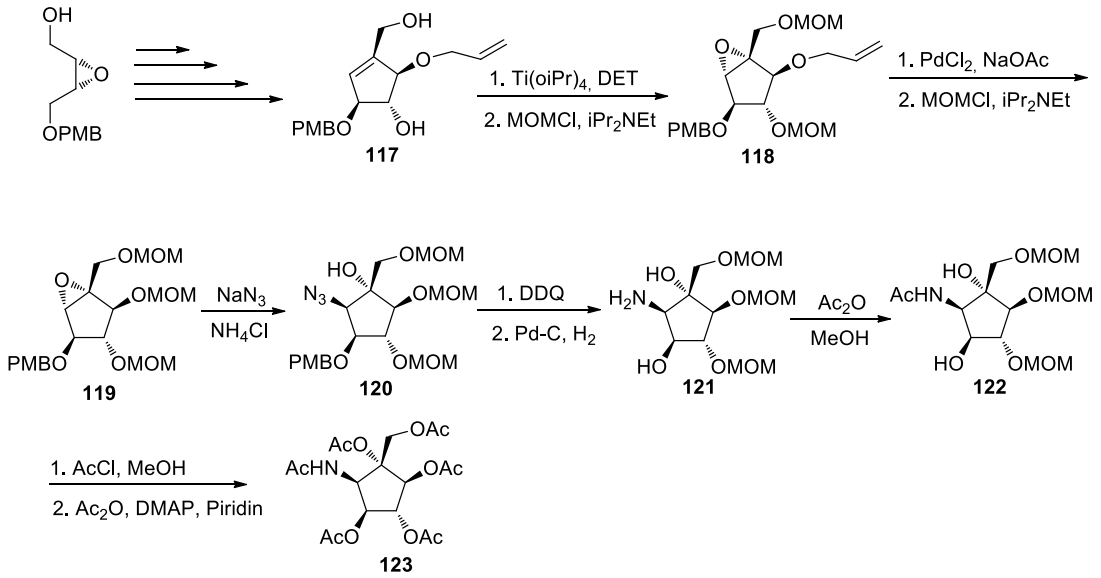


Şekil 2.25. Naftelen yapısından kimyasal enzimatik yöntemle konduritol ve konduramin analogları sentezi

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

2.4.4. Epoksi halkasının NaN_3 ile regioseçici olarak açılması sağlanarak siklitol türevlerinin eldesi

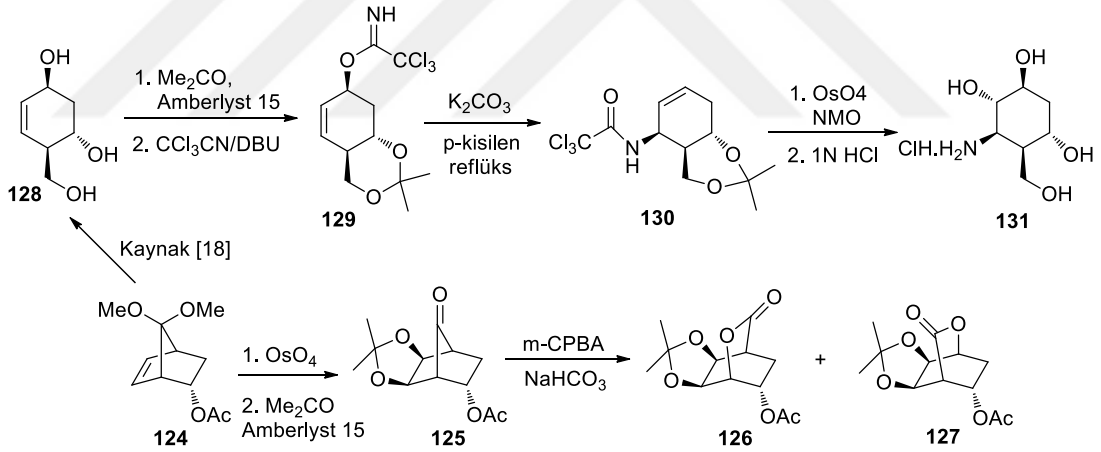
Ohira ve grubu tarafından 2004 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, güçlü bir trehelaz inhibitörü olan (+)-trehazolin, *cis*-2-büten-1,4-diol'den yola çıkılarak stereokontrollü olarak epoksit halkasının regioseçici açılması ile elde edilmiştir. *cis*-2-büten-1,4-diol'den pek çok basamak ile elde edilen alil *cis*-diol **117** sharpless epoksidasyonu ile tek izomer olarak elde edildi. Daha sonra **117** yapısındaki hidroksil grupları MOMCl ile korunup ardından $PdCl_2$ ile alil grup uzaklaştırılıp tekrar aynı yöntem ile korunarak epoksi **119** elde edildi. **119** nolu bileşiğin sodyum azid ve amonyum klorür ile epoksi halkası açılmış, sırasıyla PMB grubu DDQ kullanılarak uzaklaştırıldıktan sonra azid grubu H_2 Pd/C kullanılarak amine indirgenmiş ve amino-diol **121** sentezi başarıyla gerçekleştirilmiştir. **121**'ün yapısındaki amin, metanol içerisinde asetik anhidrit ile muamele edilerek asetatlanmıştır. Akabinde koruyucu gruplar asetil klorür ile uzaklaştırılıp elde edilen hidroksi gruplarının asetatlanması sağlanarak sonuç bileşiği hekzaasetat **123** elde edildi. Böylece (+)-trehazolin yapısındaki aminosiklitol, çeşitli sentez basamakları kullanılarak elde edildi [27] (Şekil 2.26.).



Şekil 2.26. Hekzaasetat 123 çeşitli sentez basamakları ile eldesi

2.4.5. Yerdeğiştirme yöntemi ile azido ve amino siklitol türevlerinin eldesi

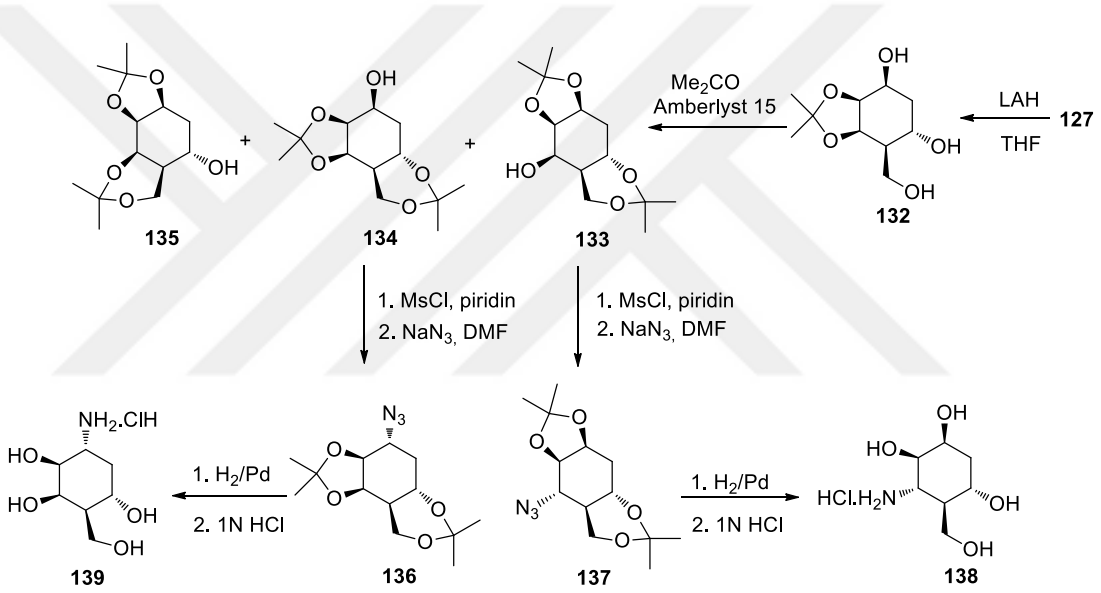
Siklitollerin alt sınıflarından olan karbaşekerler önemli biyolojik özellik göstermelerinden dolayı sentezleri oldukça ilgi çekicidir. Doğal ve doğal olmayan yollarla sentezi gerçekleştirilen karbaşekerlerin amin türevleri ile ilgili Mehta ve grubu tarafında yaptığı bir çalışmada dimetoksi-**124**'den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



Şekil 2.27. Dimetoksi 124'den çeşitli bileşiklerin eldesi

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

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



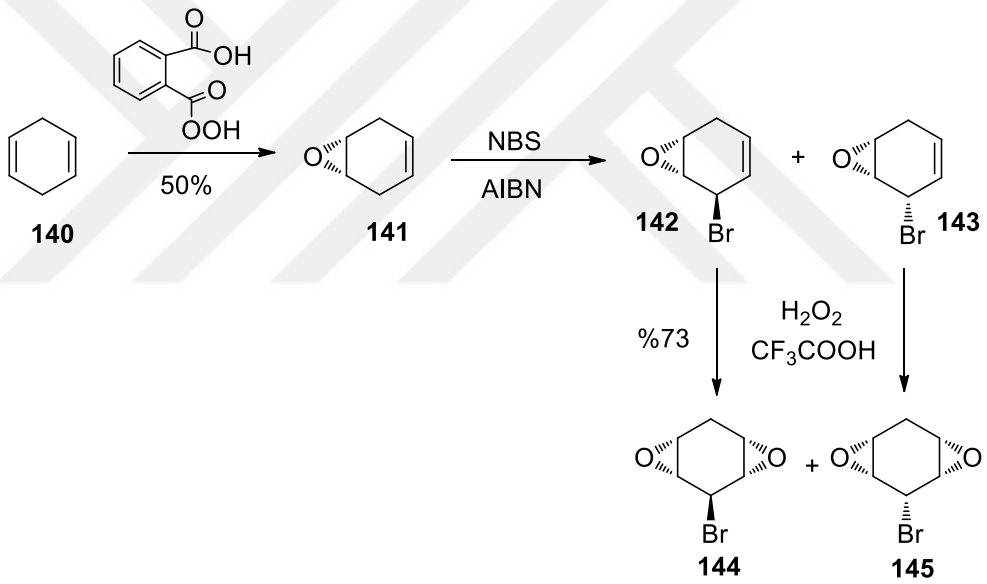
Şekil 2.28. Aminokarbaşeker 138 ve 139 bileşiklerin eldesi

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

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

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

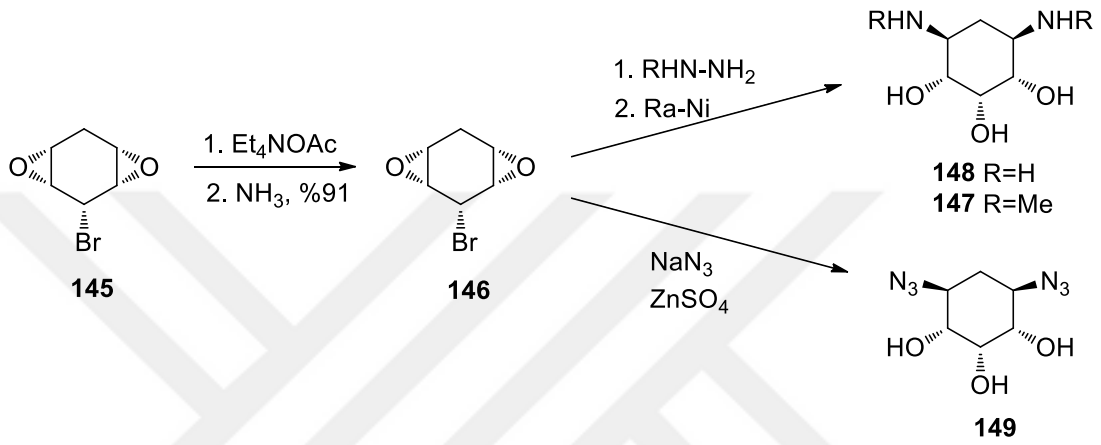
Prinzbach ve çalışma grubu diaminosiklitol türevi bileşikleri üzerinde çalışmışlardır. Bu amaçla 2-deoksistreptamin **148** bileşiğini 1,4-siklohekzadien **140**'dan yola çıkarak sentezlemeyi başarmışlardır [30, 31]. **140** bileşiği monoperftalik asit ile epoksidasyonu sağlanarak epoksi alken **141**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



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

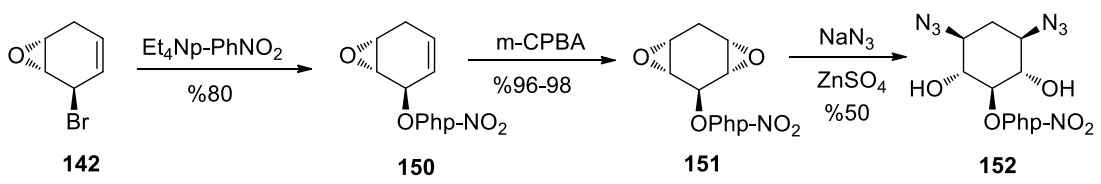
cis-Bromo-diepoksi **145**'den üç alternatif yolla, 2-deoksistreptamin **148** sentezinin planlanması yapılmıştır. Birincisinde ilk önce **145** bileşiği aseton içerisinde tetraetilamonyum asetat ile muamamele edilmiş ve bromür iyonu ile nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesi gerçekleşmiş, sonra deasitilasyon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

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



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

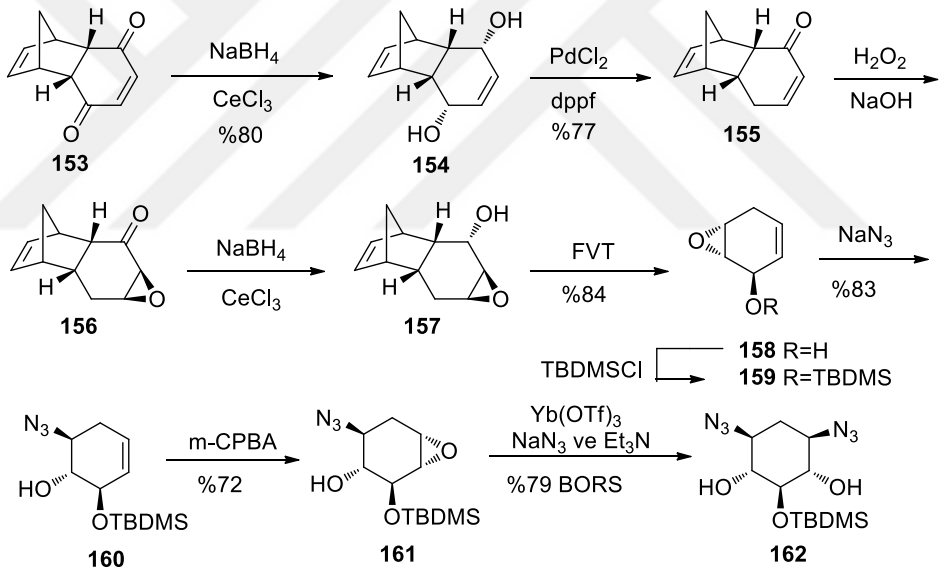
Üçüncü alternatif yol olarak *trans*-bromo epoksi **142**, tetraetilamonyum 4-nitrofenolat ile p-nitrofenil eter **150**' e dönüşümü gerçekleştirildi. Daha sonra **150** stereoseçici eposidasyon ile diepoksi **151** oluştu. **151** yapısındaki epoksi halkası sodyum azid ile açılması sağlanarak 2-deoksistreptamin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



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

2.4.7. Epoksit halkasınından diazido siklitol türevlerinin eldesi

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



Şekil 2.32. Diaminosiklitol türevlerinin eldesi

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

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Genel Koşullar

Deneysel çalışmalarda kullanılan tüm kimyasallar ve çözücüler ticari kaynaklardan Across, Merck, Alfa Aesar ve Sigma Aldrich firmalarından temin edildi. Reaksiyonlar ile ekstraksiyon, süzme, kristallendirme ve kromatografi gibi yöntemlerde kullanılan teknik çözücüler destillenerek kullanıldı. Ayırma-saflaştırma yöntemlerinde hekzan, benzen, EtOAc (etil asetat), CH_2Cl_2 (dikloro metan), Et_2O (dietil eter), EtOH (etanol), MeOH (metanol) ve H_2O (su) kullanıldı. Organik çözücüler kurutucu olarak $MgSO_4$, Na_2SO_4 ve $CaCl_2$ üzerinde kurutuldu. Çalışmadaki bazı reaksiyonlar için gerekli inert ortam, azot gazı (N_2) geçirilerek sağlandı. Ayırma ve saflaştırma yöntemlerinden kolon kromatografisinde (CC) Merck Kiesel jel (70-230 mesh) tip silika jel ve ince tabaka kromatografisinde (TLC) Merck Kiesel jel (60 F_{254}) tip silika jel kaplı analitik 0.25 mm alüminyum tabakalar kullanıldı. TLC analizlerindeki spotlar iyot buharı (süblimasyon) ortamında belirlendi. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde Heidoph Laborota 4001 ve Bibby marka döner buharlaştırıcılar kullanıldı. Sentezlenen katı bileşiklerin erime noktaları Barnstead/electrothermal 9200 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edildi. Tüm kimyasal ve biyolojik yöntemlerde ısı kaynağı olarak ve karıştırma işlemleri için Heidoph MR Hei- Standart marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Hassas tartımlarda Kern Als marka terazi kullanıldı. Kaba tartımlar ise Shimadzu marka terazide yapıldı. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektrumları (^1H ve ^{13}C için sırasıyla 300MHz ve 75MHz, 2D NMR) VARIAN Marka Infinity Plus model NMR cihazı ile kaydedildi. NMR verilerinde kimyasal kayma (δ) değerleri ppm olarak, örtüşme (yarılma) sabitleri (J değeri) ise Hertz (Hz) olarak kaydedildi. NMR ölçümleri için kullanılan döteryumlu çözücüler: $CDCl_3$, C_6D_6, CD_3OD ve D_2O'dur. Kızılötesi (infrared) (IR) spektrumları cm^{-1} biriminde Perkin

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

Biyolojik aktivite çalışmaları için α-glukosidaz enzimleri ve substratı olan *para*-nitro fenol-α-D-glukopiranozit, α-amilaz enzimi ve onun substratı (nişasta), DPPH (2,2-difenil-1-pikrihidrazil), ve de projedeki hedef ürünlerle (inhibitörlerle) karşılaştırmalı test etmek amacıyla kullanılacak diyabet ilacı ve potansiyel α-glukosidaz inhibitörü akarboz Merck, Alfa Aesar ve Sigma Aldrich firmalarından temin edildi. Biyolojik aktivite testlerinde Absorbans (A) değerleri SHIMADZU marka UV-2600 spektrofotometre cihazı kullanılarak kaydedildi.

3.2. Kimyasal Yöntemler

A. Epoksidasyon için Genel Prosedür: Alken (1 mmol) diklorometanda çözüldü ve manyetik olarak karışan çözeltinin sıcaklığı 0ºC'a getirildi. Bu esnada *m*-CPBA (%75; 1-2,5 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0 ºC'de manyetik olarak karıştırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyon tamamlandıktan sonra $NaHSO_3$ (%50 aq.) ilave edildi ve karışım 30 dakika boyunca karıştırıldı. Organik faz ayrılarak sırasıyla $NaHCO_3$ (2 kez), tuzlu su (2 kez) ve en son su ile ekstrakte edilerek Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen kısım kolon kromatografisi ile silika jel kullanılarak bileşiklerin karakterizasyonları yapıldı.

B. Benzoat ve Asetatların Hidrolizleri için Genel Prosedür: Mutlak metanol (15–50 mL)'da çözülen esterlerin (1,0–3,0 mmol) ortamında 1.5 saat süreyle NH_3 gazı geçirildi. Daha sonra reaksiyon balonun ağzı tıpa ile kapatılıp 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra yan ürün olarak oluşan asetamit ve çözücü düşük basınç altında ortamdan uzaklaştırılıp geriye kalan kısım hidroliz ürünü olan alkoller elde edildi.

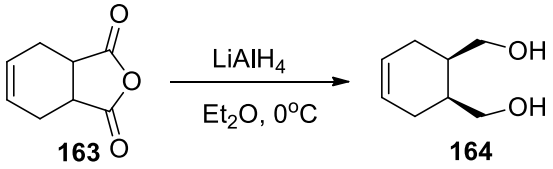
C. Hidroksi Gruplarının Asetatlanması için Genel Prosedür: Alkol (1,0–5,0 mmol), piridin (1–5 mL) ve asetik anhidrit (1–7 mmol) içerisinde çözüldü. Elde edilen karışım 12 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımına

diklorometan (50–100 mL) ilave edildi. Oluşan bu çözelti 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra buzlu-HCl (%5 aq; 50 mL) çözeltiye ilave edildi. Karışım kısa bir süre karıştırıldı. Organik kısım sırasıyla doygun $NaHCO_3$ (2x50 mL) ve su (3x100 mL) ile ekstrakte edilip Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Çözücü evoperatörde uzaklaştırıldı ve elde edilen kalıntı kısa kolonda silika jelde EtOAc/hekzan çözücü karışımı ile filtre edilip ilgili asetatlar elde edildi.

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

E. Sülfamik Asit ile Tetrahidrofuran Halkasını Açmak için Genel Prosedür: Furan halkasına sahip bileşikler Ac_2O/AcOH (1:1) ile çözüldü ve ardından oda sıcaklığında sülfamik asit (40 mg) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat boyunca refluks sıcaklığında ısıtıldı. Karışım daha sonra oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve HCl (%5 aq.) ilave edildi. Karışım etil asetat (350 mL) ile ekstrakte edildi. Organik kısım doygun $NaHCO_3$ (2x100 mL) ve su ile (2x300 mL) yıkanıp, organik kısım ($MgSO_4$) üzerinde kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında ortamdan uzaklaştırıldı ve geriye kalan kısım diklorometan ile küçük bir silika jel kolonda süzülüp asetat bileşikleri elde edildi.

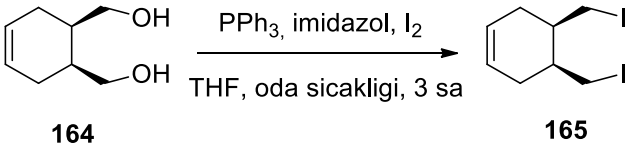
3.2.1. Siklohekz-4-en-1,2-dimetanol (164) sentezi



Şekil 3.1. 164'ün sentezi

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

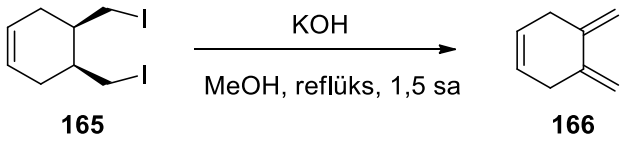
3.2.2. (4S,5R)-4,5-bis(iyodometil)siklohekz-1-en (165) sentezi



Şekil 3.2. 165'in sentezi

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

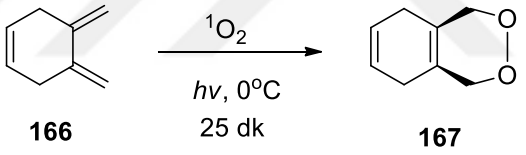
3.2.3. 4,5-dimetilensiklohekz-1-en (166) sentezi



Şekil 3.3. 166'in sentezi

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

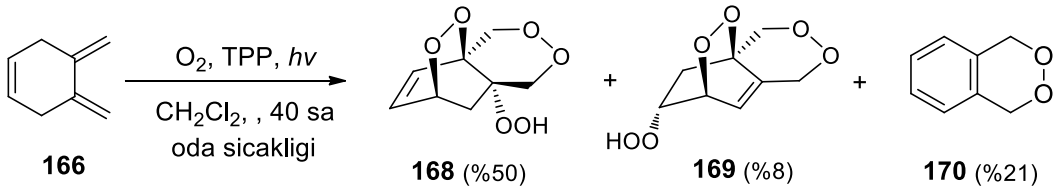
3.2.4. (4aR,8aS)-1,4,4a,5,8,8a-hekzahidrobenzo[d][1,2]dioksin (167) sentezi



Şekil 3.4. 167'in sentezi

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

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



Şekil 3.5. 168, 169 ve 170'in sentezi

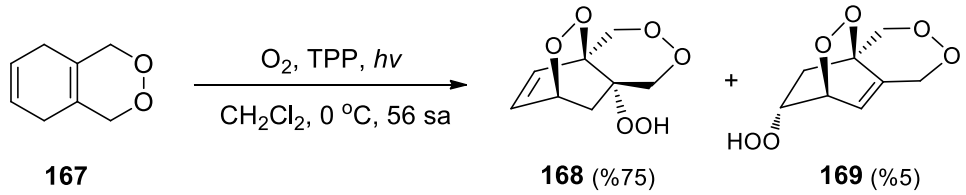
250 mL diklorometanda karışmakta olan çözeltiye, oda sıcaklığında dien **166** (3.54 g, 33.32 mmol) çözüldü. 0ºC'ta karışmakta olan bu çözeltiye 250 mg of tetrafenilporfirin (TPP) ilave edilerek reaksiyon ortamından oksijen gazı geçirildi. Bu esnada projeksiyon lambasıyla (500 W) reaksiyon ortamı ışıklandırıldı.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

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

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

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

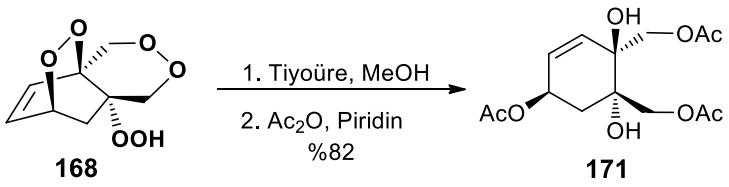
3.2.6. Endoperoksit (167)'in 0°C sıcaklığında fotooksijenasyonu ile gerçekleşen tandem ürünleri: Bis-endoperoksit (169) ve (168)'nın sentezi



Şekil 3.6. 168 ve 169'in sentezi

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

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

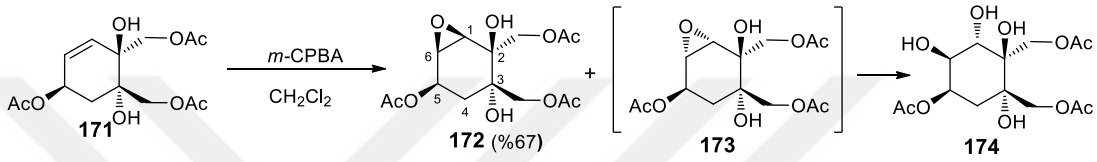


Şekil 3.7. 171'in sentezi

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

karışım oda sıcaklığında 24 saat manyetik olarak karıştırıldı. İlgili prosedür C'e göre karışım buzlu su-HCl (100 mL, %5) ile asitlendirildi. Önce su (3 × 200 mL) ardından doygun $NaHCO_3$ (2 × 100 mL) ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutulduktan sonra organik faz evaoperatörde uzaklaştırılarak elde edilen vizkoz koyu sarı kalıntı kısa silika jel kolon ile EtOAc/hekzan (1:1) ile saflaştırılma işlemi uygulanarak triasetat **171** (1.28 g, %82) renksiz sıvı olarak elde edildi.

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



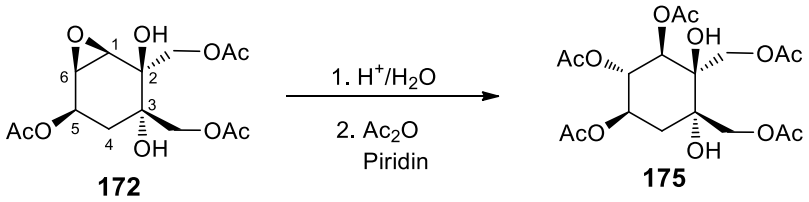
Şekil 3.8. 172,174'ün sentezi

Triasetat **171** (1.8 g, 5.69 mmol) 250 mL diklorometanda çözülüp üzerine *m*-CPBA (2.95 g, 12.0 mmol, %70) ilave edildi. Reaksiyon karışımı manyetik olarak oda sıcaklığında 10 gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra prosedür A göre doygun $NaHSO_3$ (300 mL) ilave edilip karışım 20 dakika karıştırıldı. Organik faz ayrıldı, doygun $NaHCO_3$ (3 × 200 mL) sonra su (2 x 200 mL) ile yıkanıp Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı silika jel ile EtOAc/hekzan (1:2) kolon yapılarak sırasıyla epoksit **172** ve tetrol **174** elde edildi.

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

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

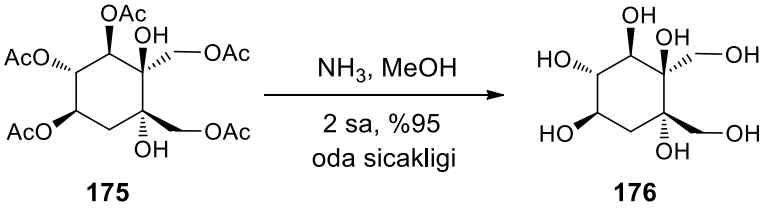
3.2.9. Epoksit (172) asidik ortamda açılması asetatlandırılması: Pentaasetat (175) sentezi



Şekil 3.9. 175'in sentezi

Epoksit **172** (0.8 g, 2.41 mmol) 15 mL suda çözünüp üzerine damla damla 1 ml H_2SO_4 ilave edildi. Karışım manyetik olarak oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırıldı. Asidin nötralizasyonu için $NaHCO_3$ yavaşça ilave edildi. Çözelti 15 dakika boyunca karıştırıldı. Su uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı kısa silika jel (5 g) kolonunda metanolle süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra herhangi bir saflaştırma yapılmaksızın kalıntı 4 ml piridinde çözünüp üzerine asetikanhidrit 5.5 ml ilave edilerek oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırıldı. 200 ml diklormetana reaksiyon karışım dökülüp 5 dakika boyunca karıştırıldı. İlgili prosedür C göre buzlu doygun HCl (100 mL, %5) ilave edilip oda sıcaklığında bir süre karıştırıldı. Organik faz ayrılıp önce doygun $NaHCO_3$ (2 × 100 mL) ardından su (2 × 200 mL) ile yıkanıp Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Organik faz evaoperatörde uzaklaştırılarak elde edilen kalıntı kısa silika jel kolonda (8 g) hekzan/etil asetat (4:1) ile filtre edilerek pentaasetat **175** (0.82 g, %78) tek ürün ve renksiz sıvı olarak elde edildi.

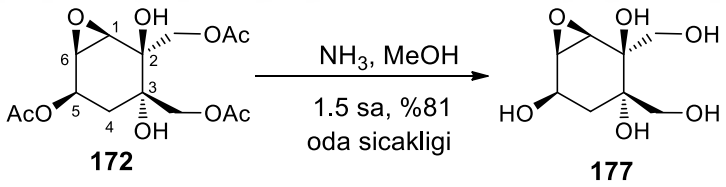
3.2.10. Heptol (176) sentezi



Şekil 3.10. 176'in sentezi

Penta asetat **175** (0.4 g, 0.92 mmol) mutlak metanol (25 mL) içerisinde 50 mL balonda çözülüp içerisinden kuru NH_3(g) 2 saat boyunca geçirildi. Daha sonra reaksiyon balonu ağzı kapatılarak 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Prosedür B göre çözücü ve oluşan asetamid evaporatörde uzaklaştırılarak heptol **176** (0.2 g, %95) beyaz toz olarak elde edildi ve su ile tekrar kristallendirme yapılarak (0.175 g, %85) beyaz kristal olarak sentezlendi.

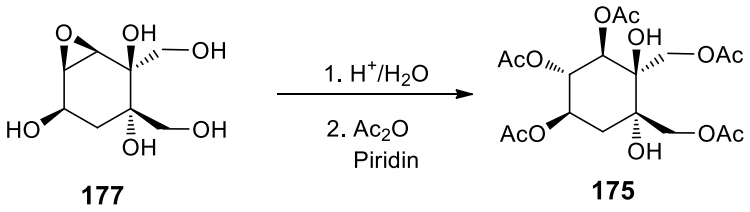
3.2.11. Epoksit (172) NH_3 ile hidrolizi: Epoksi pentol (177) sentezi



Şekil 3.11. 177'in sentezi

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

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

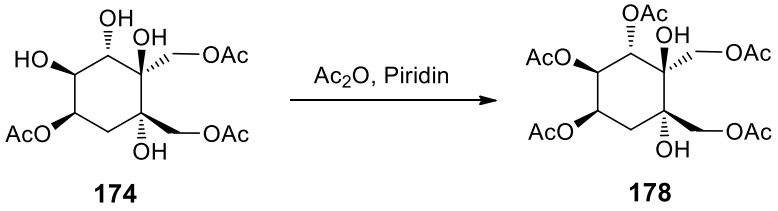


177 175

Şekil 3.12. 175'in sentezi

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

3.2.13. Pentaasetat (178) sentezi

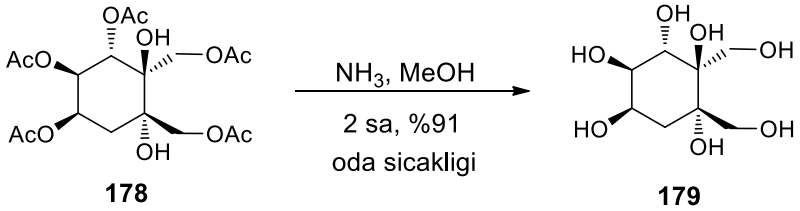


174 178

Şekil 3.13. 178'in sentezi

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

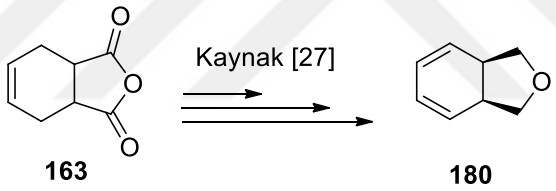
3.2.14. Heptol (179) sentezi



Şekil 3.14. 179'in sentezi

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

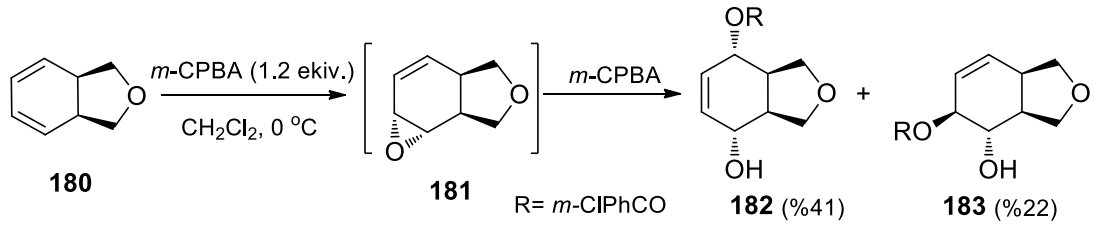
3.2.15. Dien (180)'in sentezi



Şekil 3.15. 180'in sentezi

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

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



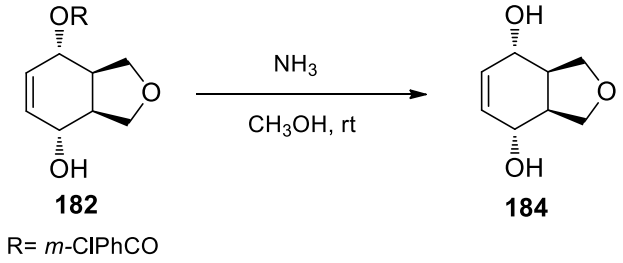
Şekil 3.16. 181, 182 ve 183'in sentezi

Dien **180** (5.00 g, 40.93 mmol) diklorometan (250 mL)'da çözüldü ve manyetik olarak karışan çözeltinin sıcaklığı 0ºC'a getirildi. Bu esnada *m*-CPBA (%75; 11.30 g, 49.11 mmol, 1.2 ekiv.) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0 ºC'de 2 saat boyunca manyetik olarak karıştırıldı. TLC ile takib edilen reaksiyon tamamlandıktan sonra Prosedür A göre $NaHSO_3$ (%50 aq.; 100 mL) ilave edildi ve karışım 30 dakika boyunca karıştırıldı. Organik faz ayrılarak sırasıyla $NaHCO_3$ (2x300 mL), tuzlu su (2x300 mL) ve en son su ile ekstrakte edilerek Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen kısım (8.8 g, %73) kolon kromatografisi ile silika jel (50 g) kullanılarak ve EtOAc/Hekzan (1:4) çözücü oranı ile birden fazla kolon yapıldı. Benzer fraksiyonların birleştirilmesi ile hidroksi benzoat **182** ve **183** bileşikleri birbirinden ayrılarak karakterizasyonları yapıldı.

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

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

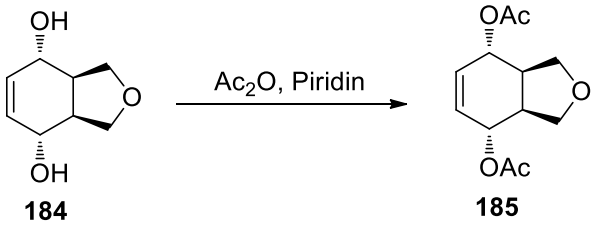
3.2.17. (3aRS,4SR,7RS,7aSR)-1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidroizobenzofuran-4,7-diol; Furan diol (184) sentezi



Şekil 3.17. 184'in sentezi

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

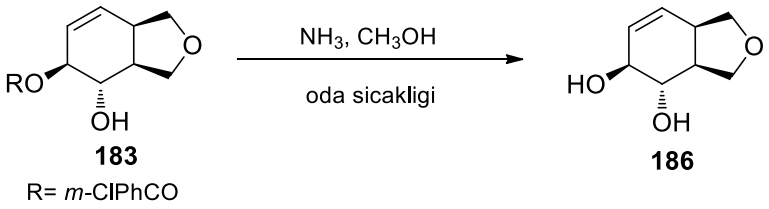
3.2.18. (3a*RS*,4*SR*,7*RS*,7a*SR*)- 1,3,3a,4,7,7a- Hekza hidro izo benzo furan-4,7-diil Diasetat; Furan diasetat (185) sentezi



Şekil 3.18. 185'in sentezi

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

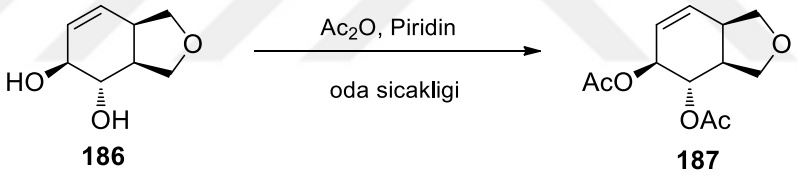
3.2.19. (3a*SR*,4*SR*,5*SR*,7a*RS*)-1,3,3a,4,5,7a-Hekzahidroizobenzofuran-4,5- diol; Furan diol (186) sentezi



Şekil 3.19. 186'ın sentezi

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

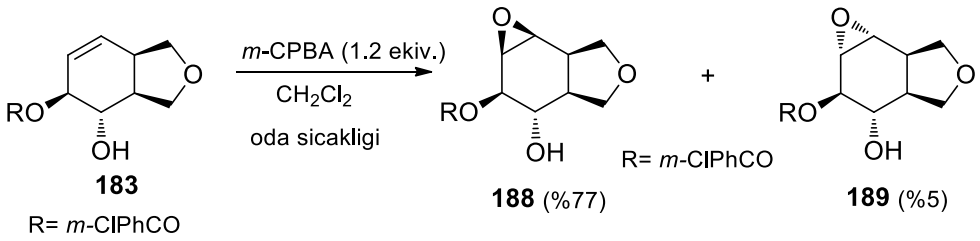
3.2.20. (3a*SR*,4*SR*,5*SR*,7a*RS*)-1,3,3a,4,5,7a-Hekzahidroizobenzofuran-4,5-diil Diasetat (187):



Şekil 3.20. 187'ın sentezi

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

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



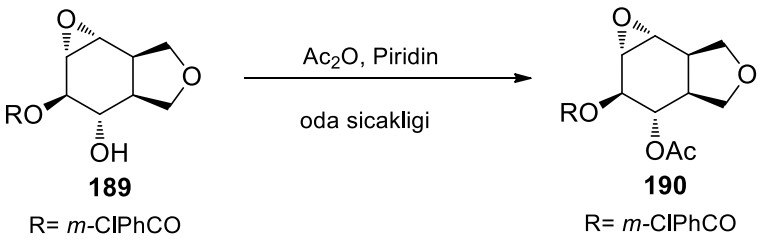
Şekil 3.21. 188, 189'in sentezi

Diklorometan (200 mL)'da çözülen hidroksi benzoat **183** (5.60 g, 19.0 mmol) karışımı 0 °C'e kadar soğutuldu ve *m*-kloroperbenzoik asit (%75; 5.25 g, 22.8 mmol, 1.2 ekiv.) ilave edildi. Elde edilen sonuç karışımı oda sıcaklığında 48 saat boyunca manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyonun süresi ^{1}H NMR spektroskopisi ile takip edildi. Bu sürenin sonunda Prosedür A göre $NaHSO_3$ (%50 aq.; 300 mL) ilave edildi ve karışım 30 dakika daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım diklorometan (500 mL) ile ekstrakte edildi. Ekstrakte edilip birleştirilen organik fazlar sırasıyla doygun $NaHCO_3$ (2x300 mL), tuzlu su (2x200 mL) ve su (4x500 mL) ile yıkandıktan sonra Na_2SO_4 ilave edilerek kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jelde (60 g) etil asetat/hekzan (1:4) oranında kolon kromatografisinde ile saflaştırıldı.

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

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

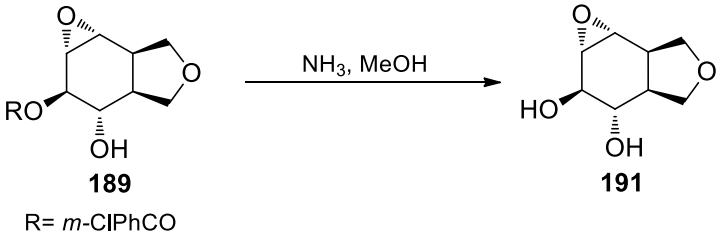
3.2.22. (1aRS, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bRS)-3-Asetoksi okta hidroksi okta hidro oksiren [2,3-e] izobenzofuran-2-il 3-Klorobenzoat; Epoksi asetat benzoat (190) sentezi



Şekil 3.22. 190'in sentezi

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

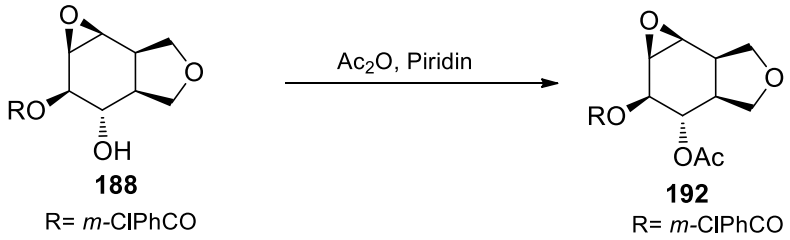
3.2.23. (1aSR, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-Okta hidroksiren-[2,3-e]-izo benzo furan-2,3-diol; Epoksi diol (191) sentezi



Şekil 3.23. 191'in sentezi

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

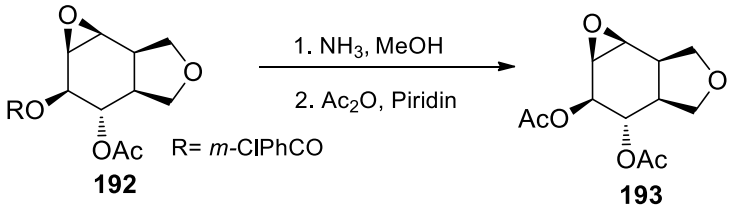
3.2.24. (1aSR, 2RS, 3SR, 3aSR, 6aRS, 6bSR)-3-Asetoksioktahidrooksiren-[2,3-e]-izobenzofuran-2-il 3-klorobenzoat; Epoksi asetat benzoat (192) sentezi



Şekil 3.24. 192'in sentezi

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

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

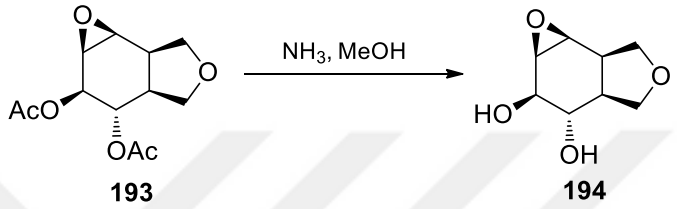


Şekil 3.25. 193'in sentezi

100 mL'lik bir reaksiyon balonunda epoksi asetat benzoat **192** (3.0 g, 8.50 mmol) mutlak metanol (50 mL) ile çözüldü. Karışan reaksiyonun ortamından 1.5 saat boyunca $NH_{3(g)}$ gazı geçirildi. Daha sonra reaksiyon balonu bir plastik tıpa yardımıyla kapatılıp 12 saat karıştırıldı. Daha sonra metanol buharlaştırıldı. Geriye kalan kısım herhangi bir saflaştırma işlemi yapmadan piridin (4 mL) de çözülerek üzerine asetik anhidrit (4.5 mL) ilave eldildi. Elde edilen reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonuç karışımı Prosedür C de belirtildiği gibi ekstraksiyon

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

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

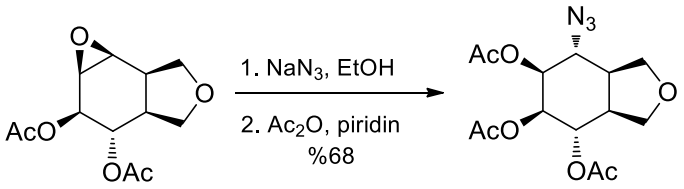


193 **194**

Şekil 3.26. 194'in sentezi

Epoksi Diasetat **193** (0.40 g, 1.56 mmol) ilgili Prosedür B de belirtildiği gibi metanol içerisinden NH_3 ile aminoliz edilerek **194** nolu bileşik (0.25 g, %93) elde edildi. Elde edilen **194**, mutlak etanolde kristallendirilerek renksiz kristaller elde edildi.

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



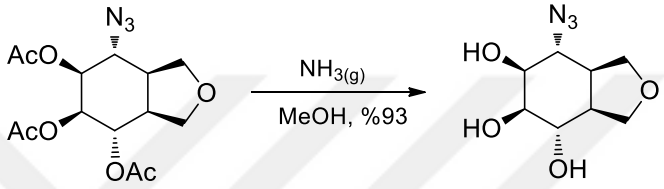
193 **195**

Şekil 3.27. 195'in sentezi

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

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

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

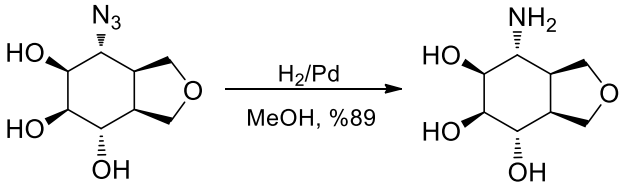


195 **196**

Şekil 3.28. 196'in sentezi

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

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



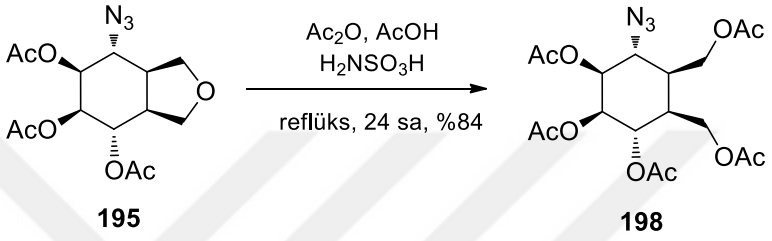
196 **197**

Şekil 3.29. 197'in sentezi

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

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

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

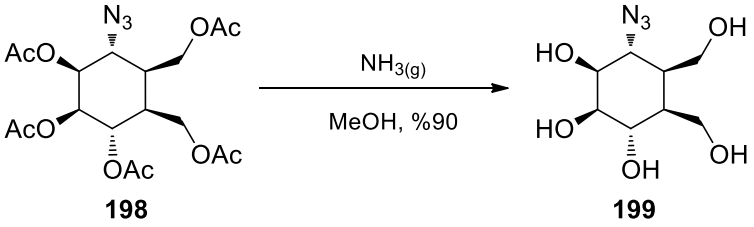


195 **198**

Şekil 3.30. 198'in sentezi

Azido triasetat **195** (1.4 g, 4.10 mmol), Ac_2O/AcOH (1:1; 10 mL) de çözüldü ve oda sıcaklığında sülfamik asit (40 mg) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat refluks edildi. Karışım daha sonra oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve HCl (%5 aq.; 50 mL) ilave edildi. Karışım etil asetat (350 mL) ile ekstrakte edildi. Organik kısım doygun $NaHCO_3$ (2x100 mL) ve su (2x300 mL) ile ekstrakte edilerek, organik kısım $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu. Organik çözücü düşük basınç altında ortamdan uzaklaştırıldı ve elde edilen kalıntı diklorometan ile küçük bir silika jel (20 g) kolon da saflaştırılarak azido penta asetat **198** (1.52 g, %84) açık sarı sıvı olarak elde edildi.

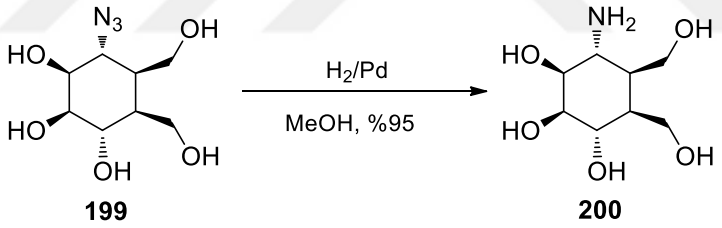
3.2.31. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5SR, 6SR)-4-Azido-5,6-bis(hidroksimetil)-siklohekzan-1,2,3-triol; Azido pentol (199) sentezi



Şekil 3.31. 199'in sentezi

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

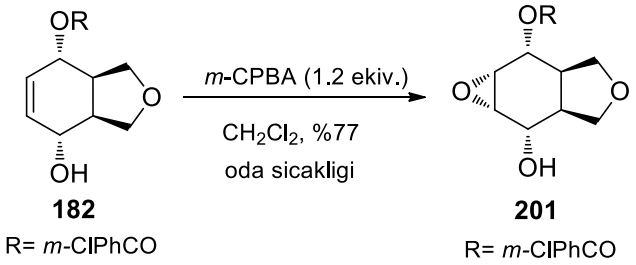
3.2.32. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5SR, 6SR)-4-Amino-5,6-bis(hidroksimetil)-siklohekzan-1,2,3-triol; Amino pentol (200) sentezi



Şekil 3.32. 200'in sentezi

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

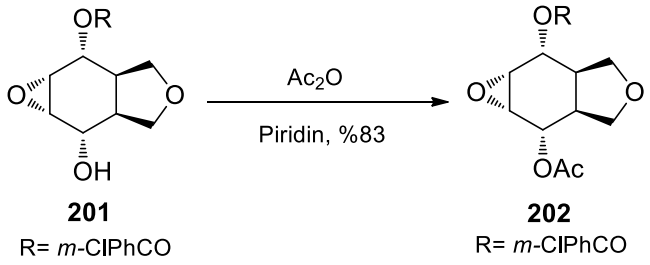
3.2.33. (1aRS, 2RS, 2aRS, 5aSR, 6S6aSR)-6-Hidroksioktahidrooksiren-[2,3-f] izobenzo furan-2-il 3-klorobenzoat; Epoksi benzoat (201) sentezi



Şekil 3.33. 201'in sentezi

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

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

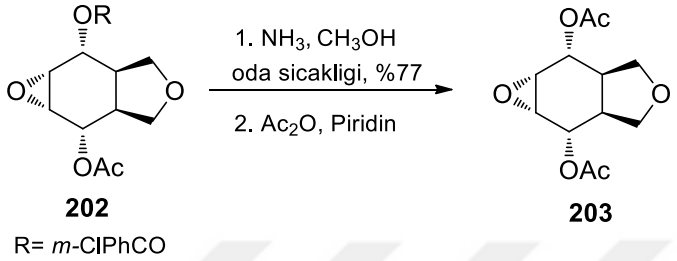


Şekil 3.34. 202'in sentezi

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

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

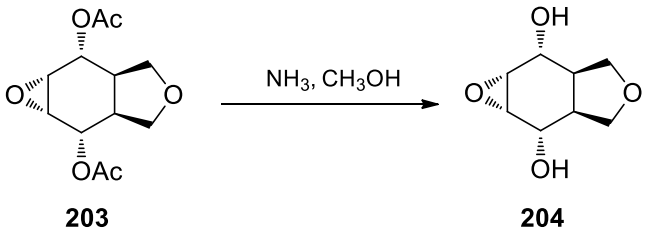
3.2.35. (1aRS, 2RS, 2aRS, 5aSR, 6SR, 6aRS)-Okta hidro oksiren-[2,3-f] izo benzo furan-2,6-diil Diasetat; Epoksi diasetat (203) sentezi



Şekil 3.35. 203'in sentezi

Epoksi asetat benzoat **202** (3.0 g, 8.50 mmol) Prosedür B de belirtildiği gibi metanol de NH_3 ile aminoliz edildi. Elde edilen ham ürün yeniden asetatlandırılarak simetrik ürün olarak epoksi diasetat **203** (1.68 g, %77) elde edildikten sonra, etil asetat ile kristallendirilerek renksiz kristaller elde edildi.

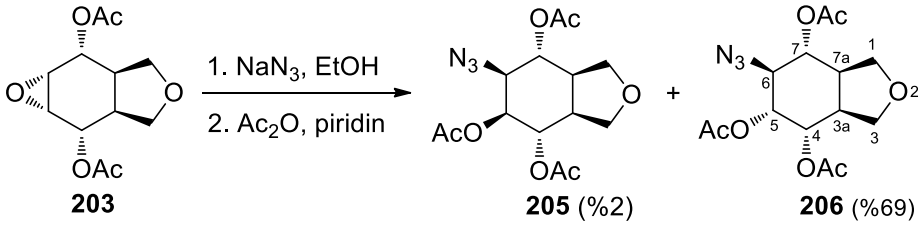
3.2.36. (3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-hekza hidro izobenzo furan-4,7-diol; Epoksi diol (204) sentezi



Şekil 3.36. 204'in sentezi

Epoksi diasetat **203** (0.25 g, 0.98 mmol) metanol de NH_3 ile deasetilleme gerçekleştirildi. Ardından Prosedür B uygulanarak renksiz vizkoz sıvı olarak epoksi diol **204** (0.146 g, %87) elde edildi.

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



203 **205** (%2) **206** (%69)

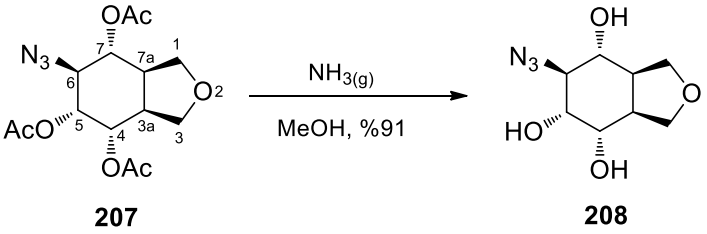
Şekil 3.37. 205 ve 206'in sentezi

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

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

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

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

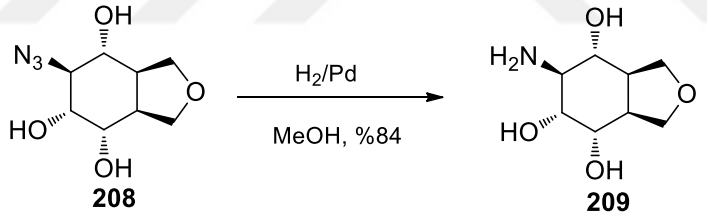


207 **208**

Şekil 3.38. 208'in sentezi

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

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

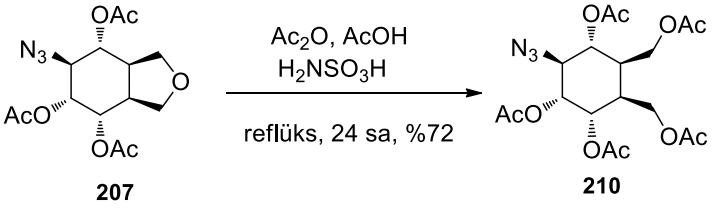


208 **209**

Şekil 3.39. 209'in sentezi

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

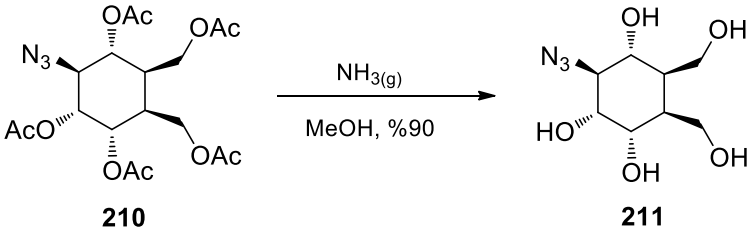
3.2.40. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5RS, 6SR)-5,6-Bis (asetoksi metil)-3-azido siklo hekzan-1,2,4-triil Triasetat; Azido pentaasetat (210) sentezi



Şekil 3.40. 210'in sentezi

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

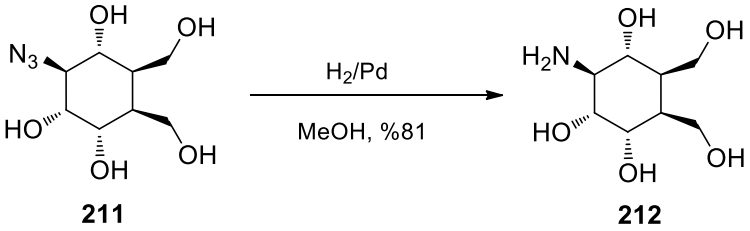
3.2.41. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5RS, 6SR)-3-Azido-5,6-bis (hidroksi metil)-siklo hekzan-1,2,4-triol; Azido pentol (211) sentezi



Şekil 3.41. 211'in sentezi

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

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

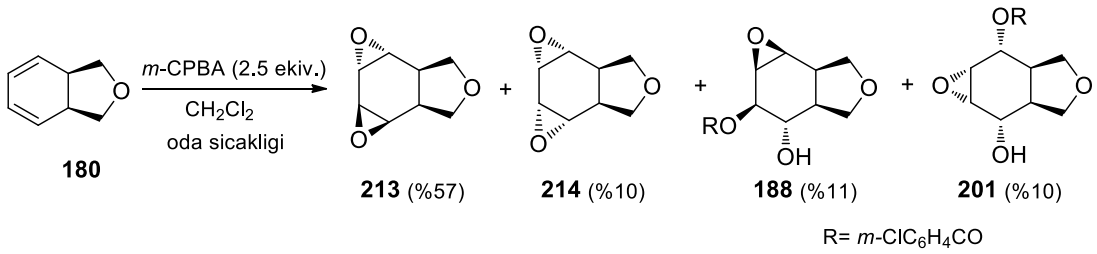


211 **212**

Şekil 3.42. 212'in sentezi

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

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



180 **213** (%57) **214** (%10) **188** (%11) **201** (%10)

R= *m*-ClC$_6$H$_4$CO

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

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

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

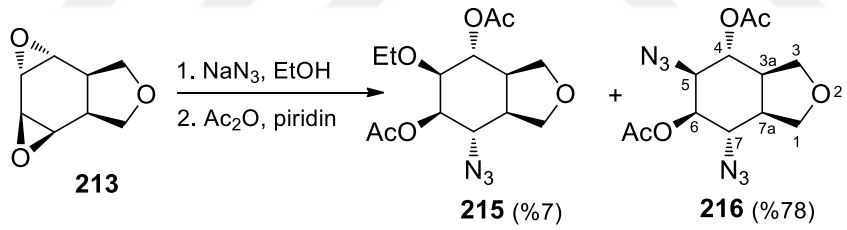
trans-Bisepoksit 213: İlk franksiyon **213**, açık sarı sıvı (5.73 g, %57) elde edildi.

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

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

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

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



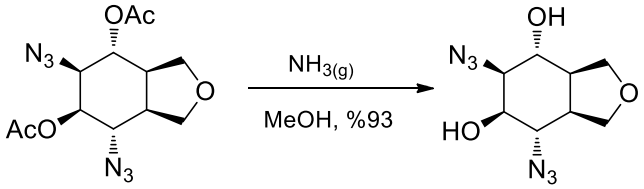
Şekil 3.44. 215 ve 216'in sentezi

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

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

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

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

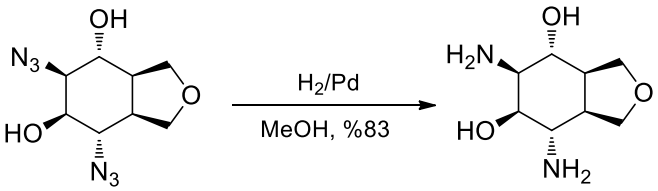


216 **217**

Şekil 3.45. 217'in sentezi

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

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

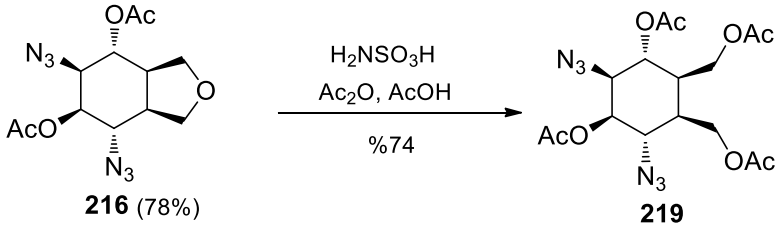


217 **218**

Şekil 3.46. 218'in sentezi

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

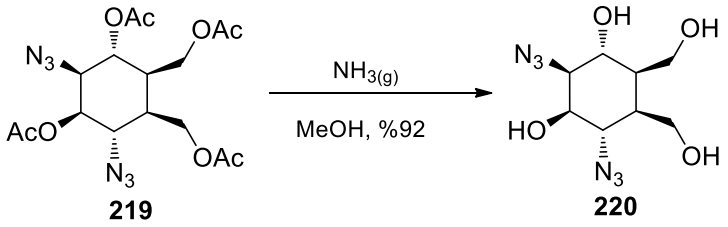
3.2.47. (1SR, 2RS, 3SR, 4SR, 5SR, 6RS)-4,5-Bis (asetoksi metil)-2,6-diazido siklo hekzan-1,3-diil Diasetat; Diazido tetraesetat (219) sentezi



Şekil 3.47. 219'in sentezi

Sülfamik asit (40 mg), oda sıcaklığında Ac_2O/AcOH (1:1; 10 mL) çözülmüş diazodoasetat **216** (1.70 g, 5.24 mmol)'ye ilave edilerek manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra reaksiyonun sıcaklığı yükseltilerek 24 saat boyunca reflüks edildi. Bu süre sonunda reaksiyon sonlandırılarak ilgili Prosedürü E göre diazido tetraasetat **219** (1.66 g, %74) renksiz yağımsı olarak elde edildi.

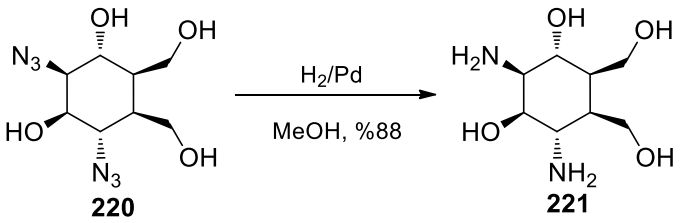
3.2.48. (1SR, 2RS, 3SR, 4RS, 5SR, 6SR)-2,4-Di azido-5,6-bis (hidroksi metil) siklo hekzan-1,3-diol; Diazido tetrol (220) sentezi



Şekil 3.48. 220'in sentezi

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

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



Şekil 3.49. 221'in sentezi

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

3.3. Biyolojik Yöntemler

3.3.1. *α*-Glukozidaz aktivite testi

Hedef bileşikleri olan siklitollere, *α*-glukozidaz (*Saccharomyces cerevisiae*, G5003, sigma) ve *β*-glukozidaz (*almonds*, 49290, sigma) inhibitör aktiviteleri spektrofotometrik olarak ve substrat *α*-D-PNPG (sigma N1377) temelli yöntem ile belirlenmiştir [81,.82]. Yöntemde ilgili enzim substratını hidrolizler ve böylece spektrofotometrik olarak ölçülebilir *p*-nitrofenol oluşur (Substrat *para*-nitro ise λ= 400 nm'de, eğer *orto*-nitro ise λ= 410 nm'de absorbans (A) ölçülür). Öncelikle hazırlanan enzimin ve substratının sabit çalışma hacimleri UV spektrofotometre cihazında doğrusal artan zamana (60 s) karşı absorbans (A) grafiği ile tespit edilir. Deney tüpüne 930 µL fosfat tamponu (67 mM, pH 6.8) alınıp üzerine 10 µL enzim ve 10 µL çeşitli derişimlerdeki (mM veya µM) test edilen bileşikler eklenir ve 37^{o}C'de 3 dk 200 rpm'de inkübasyon yapılır. Daha sonra 50 µL 500 µM substrat (PNPG, destile suda hazırlanır) eklenir ve 37 ^{o}C'de 1 dk boyunca çalkalayıcıda (shaker) 200 rpm'de inkübasyona devam edilir (ortamdaki reaksiyonlar başlar). Son olarak reaksiyon 100 µL 1 M Na_2CO_3 (saf suda hazırlanır) ilavesiyle reaksiyon durdurulur ve açığa çıkan *p*-

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

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

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

3.3.2. α-Amilaz aktivite testi

NaCl (0.006 M) içeren Sodyum fosfat tamponuyla (20 mM, pH 6.9) çözülmüş farklı derişimlerdeki örneklerden (yada akarbozdan) 10 µL alınıp (20 µL, 40 µL ve 80 µL için de tekrarlanır) fosfat tamponu (pH 6.9) içinde hazırlanmış 200 µL 1.0 U/mL α-amilaz (*Bacillus sp*, A 6814, sigma) çözeltisi ile karıştırılır [81]. Bu karışım 25ºC'de 3 dk çalkalayıcıda 200 rpm hızda inkübe edilir. Bu ön inkübasyondan sonra, tamponda (pH 6.9) hazırlanmış % 0.25 nişasta çözeltisinden tüplere 400 µL eklenip 37ºC'de 5 dk boyunca çalkalayıcıda 200 rpm'de inkübasyona devam edilir ve sonra 1 mL %1 DNS (3,5-dinitrosalisilik asit) çözeltisinden (0.4 M NaOH ve % 12 sodyum potasyum tartarat içerir ve 100 mL saf suda hazırlanır) ilave edilerek reaksiyon sonlandırılır. Test tüpleri 5 dk boyunca kaynar suda inkübasyona bırakıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutulur. Son olarak tüplerdeki karışım 10 mL destile suyla seyreltilip UV spektrofotometre cihazında λ=540 nm'de absorbans (A) ölçülür. Akarboz pozitif kontrol için kullanılır [81]. Kontrol A için inhibitör yerine tampon eklenir. Yüzde inhibisyon aşağıdaki inhibisyon formülüne göre hesaplanır:

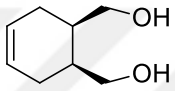
$$\text{İnhibisyon (\%)} = (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}} \times 100$$

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

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

BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

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

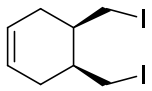


164

Şekil 4.1. 164'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.62 (s, 2H), 3.76-7.70 (m, 2H), 3.72-3.55 (m, 4H), 2.20-1.98 (m, 6H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ =** 125.6, 63.7, 37.8, 26.9 ppm. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3304, 3022, 2889, 2841, 1436, 1246, 1097, 1026, 977, 956. **Elementel Analiz:** $C_8H_{14}O_2$, (142.20); Hesaplanan: C, 67.57; H, 9.92. Bulunan: C, 67.82; H, 10.09.

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



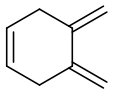
165

Şekil 4.2. 165'in yapısı

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

1192, 1163, 1126, 1024, 939, 912, 895, 870, 804, 765, 745, 664, 646, 631; **Elementel Analiz:** $C_8H_{12}I_2$, (361.99); Hesaplanan: C, 26.54; H, 3.34. Bulunan: C, 26.40; H, 3.23.

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

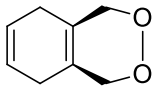


166

Şekil 4.3. 166'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ =5.52-5.68 (m, 2H, H_1 ve H_2), 5.12 (bd, J =1.8 Hz, 2H, olefinik *endo*- veya *exo*-H_7), 4.78 (d, J = 1.8 Hz, 2H, olefinik *endo*- veya *exo*-H), 2.95 (bs, 4H, H_3 ve H_6) ppm; **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ** = 145.5, 125.5, 109.3, 33.6 ppm; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3080, 3030, 2978, 2909, 2866, 2814, 2360, 1786, 1660, 1636, 1424, 1302, 1265, 1165, 1017, 887, 822, 735, 698, 644; **Elementel Analiz:** C_8H_{10}, (106.16); Hesaplanan: C, 90.51; H, 9.49. Bulunan: C, 90.72; H, 9.72.

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

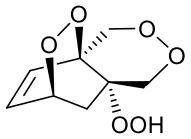


167

Şekil 4.4. 167'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ =5.77 (s, 2H, H_6 ve H_7), 4.40 (s, 4H, H_1 veya H_4), 2.58 (s, 4H, H_5 ve H_8) ppm; **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ** =123.7, 123.6, 72.5, 26.3 ppm; **IR (KBr, cm^{-1})**: 3036, 2887, 2826, 1655, 1435, 1385, 1354, 1244, 1188, 1138, 1124, 1041, 1018, 988, 955, 903, 839, 777, 744, 723, 665, 650; **Elementel analiz:** $C_8H_{10}O_2$, (138.16); Hesaplanan: C, 69.54; H, 7.30. Bulunan: C, 69.21; H, 7.04. Erime noktası: 88-90 °C'dir.

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

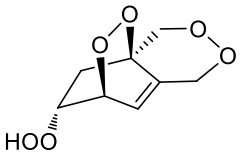


168

Şekil 4.5. 168'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.83 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J_{6,5}$ = 8.5 ve $J_{6,7}$ = 6.1 Hz, 1H, H-6), 6.81 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J_{5,6}$ = 8.5 ve $J_{5,7}$ = 1.5 Hz, 1H- H-5), 4.85 (ddd, $J_{7,8}$ = 3.2, $J_{7,8'}$ = 2.6 ve$J_{7,5}$ = 1.5 Hz, 1H, H-7), 4.81 (d, AB sisteminin A kısmı, $J_{1,1'}$ = 13.8 Hz, 1H, H-1 veya H-1′), 4.74 (d, AB sisteminin A kısmı $J_{4,4'}$ = 13.8 Hz, 1H, H-4 veya H-4′), 4.57 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J_{4,4'}$ = 13.8 ve $J_{4,1}$ = 3.0 Hz, 1H, H-4 veya H-4′), 4.16 (dd, AB sisteminin B kısmı $J_{1,1'}$ = 13.8 ve $J_{1,4}$ = 3.0 Hz, 1H, H-1 veya H-1′), 2.08 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J_{5,5'}$ = 14.3 ve $J_{5,7}$ = 2.6 Hz, 1H, H-5 veya H-5′), 1.94 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J_{5,5'}$ = 14.3 ve $J_{5',7}$ = 3.2 Hz, 1H, H-5 veya H-5′) ppm; **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ =134.3 (C-6), 128.2 (C-5), 77.5, 72.5, 72.0, 71.6, 71.1, 31.1 ppm; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3408, 2947, 1414, 1365, 1265, 1078, 995, 974, 962, 951, 872, 824, 783, 760, 710, 692, 648; **Elementel Analiz:** $C_8H_{10}O_6$, (202.16); Hesaplanan: C, 47.53; H, 4.99. Bulunan: C, 47.18; H, 4.76. Erime noktası: 168-170 °C'dir. TLC (CH_2Cl_2): R_f = 0.21.

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

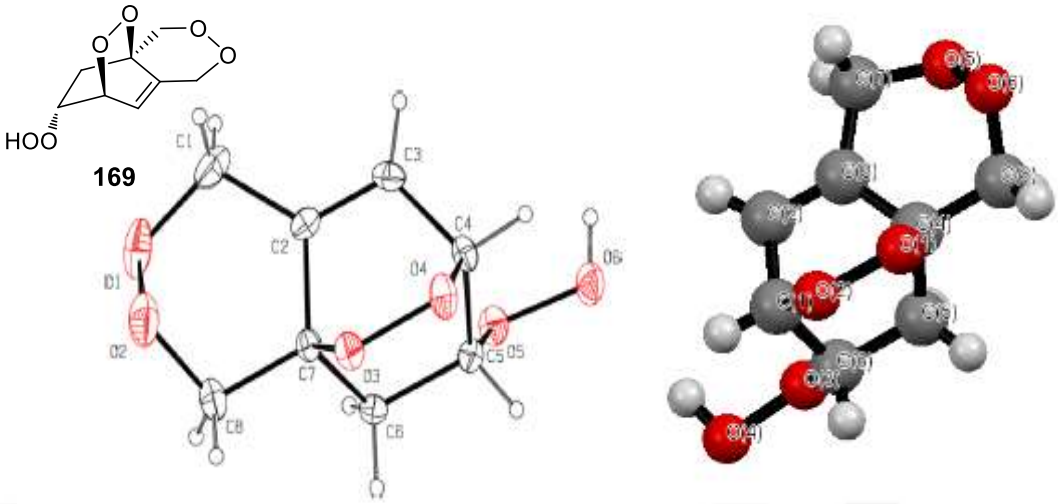


169

Şekil 4.6. 169'in yapısı

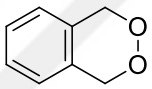
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.03 (bs, 1H, OOH), 6.33 (dt, $J_{8,7}$ = 6.0 ve $J_{8,1}$ = $J_{8,1'}$ = 1.8 Hz, 1H, H-8), 5.15 (dd, $J_{7,8}$ = 6.0 ve $J_{7,6}$ = 4.1 Hz, 1H, H-7), 5.10 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J_{1,1'}$ = 16.1 ve $J_{1,8}$ = 1.8 Hz, 1H- H-1 veya H-1′), 4.88 (dt, AB sisteminin B kısmı, $J_{1,1'}$ = 16.1 ve $J_{1,8}$ = 1.8 Hz, 1H, H-1 veya H-1′), 4.78 (ddd, $J_{6,5endo}$ = 8.5, $J_{6,7}$ = 4.1 ve $J_{6,5exo}$ = 2.8 Hz, 1H, H-6), 4.31 (d, AB sisteminin A kısmı, $J_{4,4'}$ = 14.4 Hz, 1H, H-4 veya H-4′), 4.18 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J_{4,4'}$ = 14.4 ve $J_{4,1}$ = 1.2 Hz, 1H, H-4 veya H-4′), 2.33 (dd, $J_{5,5'}$ = 14.1 ve $J_{5endo,6}$ = 8.5 Hz, 1H, H-5_{endo}), 1.37, $J_{5,5'}$ = 14.1 ve $J_{5exo,6}$ = 2.8 Hz, 1H, H-5_{exo}) ppm; **^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD):** δ = 139.5 (C-8a), 121.1 (C-8) , 76.3 (C-6), 73.6 (C-4), 72.7 (C-4a), 71.8 (C-7), 70.0 (C-1), 33.3 (C-5) ppm; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3358, 3080, 2976, 2939, 2912, 2492, 1666, 1425, 1373, 1356, 1329, 1225, 1171, 1105, 1084, 1020, 997, 960, 928, 910, 891, 839, 826, 801, 779, 758, 692, 677, 615; **Elementel Analiz:** $C_8H_{10}O_6$, (202.16); Hesaplanan: C, 47.53; H, 4.99. Bulunan: C, 47.34; H, 5.20. Erime noktası: 177-179°C'dir. TLC (CH_2Cl_2): R_f = 0.34,

Bisiklik peroksit 7 bileşiğin ORTEP diyagramı:



Şekil 4.7. 169 nolu bileşiğin kristal yapısı

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

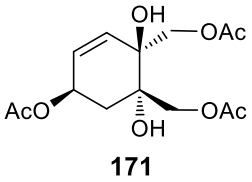


170

Şekil 4.8. 170'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.28-7.25 (m, AA′BB′ sisteminin A kısmı, 2H), 7.13-7.10 (m, AA′BB′ sisteminin B kısmı, 2H), 5.22 (s, 4H) ppm; **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ =132.3, 127.1, 124.7, 72.2 ppm; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3067, 3026, 2930, 2893, 2835, 1722, 1664, 1499, 1454, 1425, 1360, 1267, 1238, 1043, 1018, 976, 865, 779, 744, 677; **Elementel Analiz:** $C_8H_8O_2$, (136.15); Hesaplanan: C, 70.57; H, 5.92. Bulunan: C, 70.21; H, 5.64. TLC (CH_2Cl_2): R_f= 0.93,

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

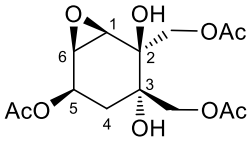


171

Şekil 4.9. 171'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.87 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J_{4,3}$ = 10.3 ve $J_{4,5}$ = 2.4 Hz, 1H, H-4), 5.80 ($J_{4,3}$ = 10.3 ve $J_{3,5}$ = 1.5 Hz, 1H, H-3), 5.43 (dddd, $J_{5,6}$ = 6.9, $J_{5,6'}$ = 6.0, $J_{5,4}$ = 2.4 ve $J_{5,3}$ = 1.5 Hz, 1H, H-5), 4.49 (d, AB sisteminin A kısmı, $J_{7,7'}$ = 12 Hz, 1H, H-7 veya H-8), 4.48 (d, AB sisteminin A kısmı, $J_{8,8'}$ = 12 Hz, 1H, H-7 veya H-8), 4.49 (d, AB sisteminin A kısmı, $J_{7,7'}$ = 12 Hz, 1H, H-7 veya H-8), 4.28 (d, AB sisteminin B kısmı, $J_{7,7'}$ = 12 Hz, 1H, H-7′ veya H-8′), 4.22 (d, AB sisteminin B kısmı, $J_{8,8'}$ = 12 Hz, 1H, H-7′ veya H-8′), 2.16 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J_{6,6'}$ = 14.1 ve $J_{6,5}$ = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.127 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 1.99 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J_{6,6'}$ = 14.1 ve $J_{6',5}$ = 6.0 Hz, 1H, H-6′) ppm; **^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ** = 171.8, 171.7, 170.9, 131.3, 129.0 74.6, 72.8, 67.9, 67.66, 67.58, 33.23 21.4, 21.22, 21.20 ppm; **IR** (KBr, cm^{-1}): 3437, 2968, 1714, 1533, 1435, 1371, 1231, 1103, 1022, 980, 851, 768, 633, 608; **Elementel Analiz:** $C_{14}H_{20}O_8$, (316.30); Hesaplanan: C, 53.16; H, 6.37. Bulunan: C, 53.05; H, 6.11.

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

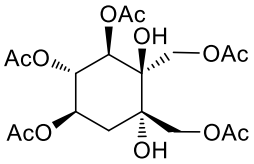


172

Şekil 4.10. 172'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.46 (ddd, $J_{5,4}$ =10.8, $J_{5,4'}$ =5.9 ve $J_{5,4}$ = 2.1 Hz, 1H, H_5), 4.55 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 12.0 Hz, 1H, H_8 veya H_9), 4.37 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 10.5 Hz, 1H, H_8 veya H_9), 4.33 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 10.5, H_8 veya H_9), 4.16 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 12.0 Hz, 1H, H_8 veya H_9), 3.63-361 (m, 1H, H_6), 3.44 (d, $J_{1,6}$ = 4.1 Hz, 1H, H_1), 2.83 (bs, 1H, -OH), 2.78 (bs, 1H, -OH), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3), 1.88 (ddd, AB sisteminin A kısmı, $J_{4,4'}$ = 13.5, $J_{4',5}$ =5.9 ve $J_{4,6}$ = 0.9 Hz, 1H, $H_{4'}$), 1.68 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J_{4,4'}$ = 13.5 ve $J_{4,5}$ = 10.8 Hz, 1H, H_4); **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ** = 172.0, 171.2, 171.0, 75.8, 70.3, 68.4, 67.4, 65.0, 56.9, 56.1, 28.3, 21.4, 21.2, 21.1; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3437, 3400, 2982, 2523, 1720, 1435, 1377, 1230, 1134, 1101, 1032, 1014, 982, 918, 880, 810, 737, 706, 675, 627; **Elementel Analiz:** $C_{14}H_{20}O_9$, (332.30); Hesaplanan: C, 50.60; H, 6.07. Bulunan: C, 50.92; H, 6.32. Erime Noktası: 224-226 °C. TLC *(*Hekzan/EtOAc, 2:1*)*: R_f= 0.52.

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

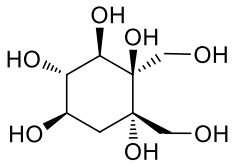


175

Şekil 4.11. 175'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.46-5.37 (m, 2H, H_2 ve H_3), 5.23 (dddd, $J_{1,6ax}$ = 12.0, $J_{1,6eq}$ = 6.0, $J_{1,2}$ = 5.0 ve $J_{1,3}$ = 0.9 Hz, 1H, H_1), 4.44 (d, AB sisteminin A kısmı, ^2J = 12.0 Hz, 1H, H_7 veya H_8), 4.37 (d, AB sisteminin A kısmı, ^2J = 12.3 Hz, 1H, H_7 veya H_8), 4.24 (d, AB sisteminin B kısmı, ^2J = 12.3 Hz, 1H, H_7 veya H_8), 4.14 (d, AB sisteminin B kısmı, ^2J = 12.0 Hz, 1H, H_7 veya H_8), 3.16 (bs, 1H, -OH), 2.77 (bs, 1H, -OH), 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 3H, CH_3), 2.00 (s, 3H, CH_3), 2.15-1.57(m, 2H, $H_6H_{6'}$) ppm; **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 171.9, 171.4, 170.6, 170.5, 169.9, 76.0, 75.3, 72.6, 72.3, 69.3, 67.9, 62.8, 33.7, 21.3, 21.11, 21.09, 21.0, 20.9 ppm; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3466, 2976, 1738, 1431, 1367, 1220, 1142, 1071, 1032, 976, 939, 914, 901, 876, 854, 735, 702, 642; **Elementel Analiz:** $C_{18}H_{26}O_{12}$, (434.39); Hesaplanan: C, 49.77; H, 6.03. Bulunan: C, 49.52; H, 5.76.

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



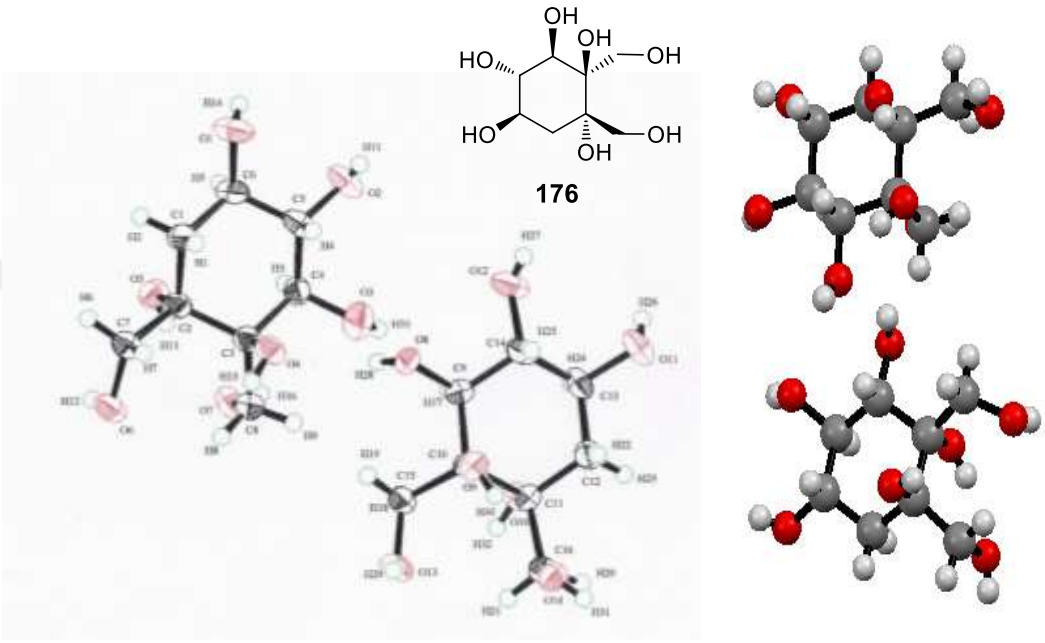
176

Şekil 4.12. 176'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 3.72-3.52 (m, 5H, OCH), 3.40-3.36 (m, 2H, OCH), 1.72 (dd, AB sisteminin A kısmı, $^2J_{6,6'}$ = 13.2 ve $^3J_{6',5}$ = 5.0 Hz, 1H, CH_2), 1.58 (dd, AB sisteminin B kısmı, $^2J_{6,6'}$ = 13.2 ve $^3J_{6,5}$ = 12.0 Hz, 1H, CH_2) ppm; **^{13}C NMR(75 MHz,**

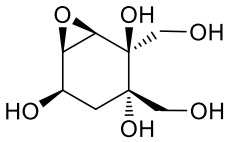
D_2O): δ = 76.1, 75.8, 75.7, 71.6, 68.6, 65.1, 61.1, 36.1 ppm; **IR (KBr, cm^{-1})**: 3447, 3225, 2934, 2477, 2421, 1441, 1396, 1261, 1176, 1119, 1086, 1022, 1005, 860, 766, 702, 619; **Elementel Analiz:** $C_8H_{16}O_7$, (224.21); Hesaplanan: C, 42.86; H, 7.19. Bulunan**:** C, 42.59; H, 7.06. Erime noktası: 228 230 °C.

Heptol 19 bileşiğin ORTEP diyagramı:



Şekil 4.13. Heptol 176 bileşiğin kristal yapısı

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

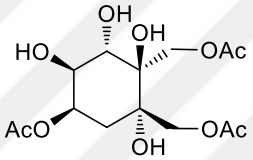


Şekil 4.14. 177'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 4.64 (bs, 5H, -O<u>H</u>), 4.14 (bdd, $J_{5,4}$ =10.5 ve $J_{5,4'}$ = 5.6 Hz, 1H, H-4), 3.71 (d, AB sisteminin A kısmı, ^2J =12.1 Hz, 1H, H-8 veya H-9), 3.56 (d, AB sisteminin B kısmı, ^2J =12.1 Hz, 1H, H-8 veya H-9), 3.52 (d, AB sisteminin A kısmı, ^2J =12.4 Hz, 1H, H-8 veya H-9), 3.42 (bs, 1H, epoksit), 3.34 (d, AB sisteminin

B kısmı, ^{2}J =12.4 Hz, 1H, H-8 veya H-9), 3.30 (d, $J_{1,6}$ =4.0 Hz, 1H, H-1, 1.70 (dd, AB sisteminin A kısmı, $^{2}J_{4,4'}$ = 13.1 ve $J_{4,5}$ = 5.9 Hz, 1H, H-4 veya H-4′), 1.39 (dd, AB sisteminin B kısmı, $^{2}J_{4,4'}$ =13.1 ve $J_{4',5}$ = 11.0 Hz, 1H, H-4 veya H-4′) ppm; **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O):** δ = 76.2, 71.3, 64.7, 64.3, 62.9, 57.6, 57.4, 30.4 ppm; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3325, 2924, 2853, 2112, 1730, 1655, 1598, 1412, 1379, 1268, 1204, 1039, 988, 909, 853, 805, 651; **Elementel Analiz:** $C_8H_{14}O_6$, (206.19); Hesaplanan: C, 46.60; H, 6.84. Bulunan: C, 46.89; H, 6.72.

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

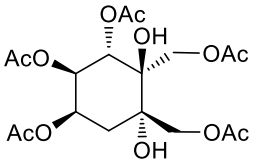


174

Şekil 4.15. 174'in yapısı

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

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

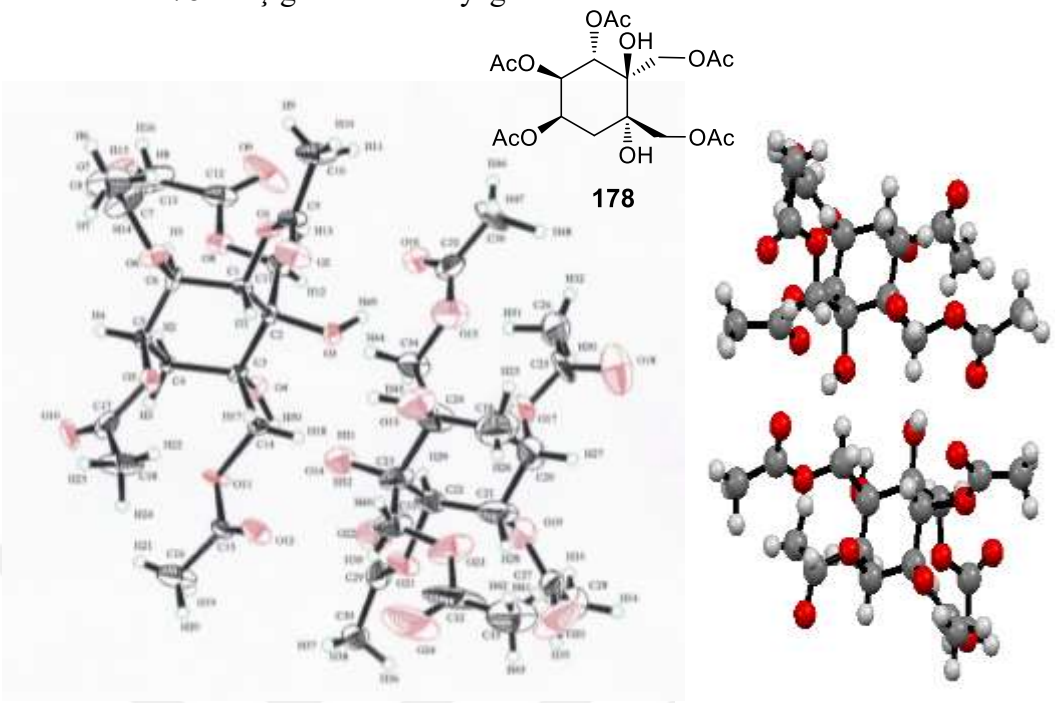


178

Şekil 4.16. 178'in yapısı

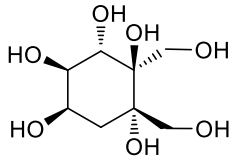
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.38 (ddd, $J_{1,6}$ = 9.1, $J_{1,6'}$ = 3.8, ve $J_{1,2}$ = 2.9 Hz, 1H, H_1), 5.31-5.25 (m, 2H, H_2, H_3), 4.55 (d, AB sisteminin A kısmı, ^2J = 11.7 Hz, 1H, H_7 veya H_8), 4.43 (d, AB sisteminin A kısmı, ^2J = 11.9 Hz, 1H, H_7 veya H_8), 4.37 (d, AB sisteminin B kısmı, ^2J = 11.9 1H, H_7 veya H_8), 4.28 (AB sisteminin B kısmı, ^2J = 11.7 Hz, 1H, H_7 veya H_8), 3.26 (bs, 1H, -OH), 2.22 (dd, AB sisteminin A kısmı, $^2J_{6,6'}$ = 14.4 ve $J_{6,1}$ = 9.1 Hz, 1H, H_6), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 6H, CH_3), 2.02 (s, 3H, CH_3), 1.88 (dd, AB sisteminin B kısmı, $^2J_{6,6'}$ = 14.4 ve $J_{6',1}$ = 3.8 Hz, 1H, $H_{6'}$) ppm; **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ** = 171.8, 171.2, 170.3, 169.9, 169.4, 76.9, 76.2, 71.6, 68.8, 68.4, 66.5, 64.1, 31.5, 21.2, 21.1 (2C), 21.0 (2C) ppm; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3404, 3019, 2970, 1744, 1713, 1447, 1367, 1279, 1221, 1171, 1109, 1086, 1032, 989, 945, 922, 887, 868, 739, 656, 640; **Elementel Analiz:** $C_{18}H_{26}O_{12}$, (434.39); Hesaplanan: C, 49.77; H, 6.03. Bulunan: C, 50.07; H, 5.78.

Pentaasetat 178 bileşiğin ORTEP diyagramı:



Şekil 4.17. Pentaasetat 178'in kristal yapısı

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

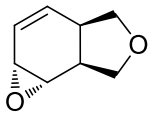


Şekil 4.18. 179'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 4.64 (bs, 7H, -OH), 4.06 (ddd, J = 10.2, 3.2 ve 2.8 Hz, 1H, H-1) 3.81-3-86 (m, 2H, H-2 ve H-3), 3.77 (d, AB sisteminin A kısmı, ^{2}J = 12.0 Hz, H_7 veya H_8), 3.66 (d, AB sisteminin B kısmı, ^{2}J = 12.0 Hz, 1H, H_7 veya H_8), 3.58 (d, AB sisteminin A kısmı, ^{2}J = 12.3 1H, H_7 veya H_8), 3.48 (d, AB sisteminin B kısmı, ^{2}J = 12.3 Hz, 1H, H_7 veya H_8), 1.89 (dd, AB sisteminin A kısmı, $^{2}J_{6,6'}$ = 14.0 ve $J_{6,1}$ = 10.2 Hz, 1H, H_6), 1.89 (dd, AB sisteminin B kısmı, $^{2}J_{6,6'}$ = 14.0 ve $J_{6,1}$ = 4.3 Hz, 1H, H_6) ppm; **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O):** δ = 77.5, 75.4, 72.4, 72.3, 65.3, 64.9, 61.6, 32.6 ppm; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3327, 2924, 1666, 1633, 1556, 1416, 1371, 1256, 1096, 1040,

982, 941, 872, 804, 631 ppm; **Elementel Analiz:** $C_8H_{16}O_7$, (224.21): Hesaplanan: C, 42.86; H, 7.19. Bulunan: C, 43.11; H, 7.33. Erime noktası: 243-245 ºC.

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

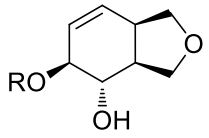


181

Şekil 4.19. 181'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.03 (ddd, *J* = 10.1, 4.1, 2.7 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.08 – 3.86 (m, 2H), 3.68 (dt, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 3.59 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.36 (dt, *J* = 3.2, 1.5 Hz, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.11 (qd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 2.79 (tt, *J* = 6.5, 2.5 Hz, 1H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3): δ =** 134.43, 123.74, 74.93, 69.37, 53.34, 46.33, 38.16, 37.77. **Elementel Analiz:** $C_8H_{10}O_2$, (138.16); Hesaplanan: C, 69.54; H, 7.30. Bulunan: C, 69.78; H, 7.43.

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



183

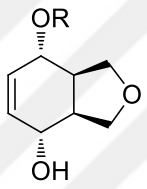
R= *m*-ClC_6H_4CO

Şekil 4.20. 183'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.03 (br. t, J = 1.8 Hz, 1 H, arom.), 7.95 (dt, J = 7.9, 1.2 Hz, 1 H, arom.), 7.55 (ddd, J = 7.9, 2.1, 1.2 Hz, 1 H, arom.), 7.40 (t, J = 7.9 Hz, arom.), 5.79 (ddd, AB sisteminin A kısmı, $J_{6,7}$ = 9.9, J = 3.7, 2.3 Hz, 1 H, 6-H veya 7-H), 5.65 (dt, AB sisteminin B kısmı, $J_{6,7}$ = 9.9, J = 1.7 Hz, 1 H, 6-H veya 7-H), 5.52 (dq, J5,4 = 8.5, $J_{5,6}$ = $J_{5,7}$ = $J_{5,3a}$ = 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.14 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 9.1, 2.1 Hz, 1 H, CH_2), 4.02 (t, J = 8.5 Hz, 1 H, CH_2), 3.91 (dd, AB sisteminin B

kısmı, J = 9.1, 5.7 Hz, 1 H, CH_2), 3.86 (dd, $J_{4,5}$ = 10.8, $J_{4,3a}$ = 10.8 Hz, 1 H, 4-H), 3.51 (t, J = 8.5 Hz, 1 H, CH_2), 3.07–2.97 (m, 1 H, 3a-H veya7a-H), 2.61 (br. s, 1 H, OH), 2.51 (dddd, $J_{3a,4}$ = 10.8, J = 6.9, 5.8, 2.1 Hz, 1 H, 3a-H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3): δ =** 166.0, 135.0, 133.6, 131.8, 130.04, 130.02, 129.0, 128.1, 126.4, 76.5, 72.3, 71.4, 70.05, 44.0, 41.0 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):**3381, 2943, 2888, 1716, 1574, 1426, 1327, 1273, 1252, 1118, 1081, 892. **Elementel Analiz:** $C_{15}H_{15}ClO_4$, (294.73); Hesaplanan: C, 61.13; H, 5.13. Bulunan: C, 61.35; H, 5.26. Rf (EtOAc/hekzan, 1:4): 0.38, Erime Noktası: 114–116 °C.

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



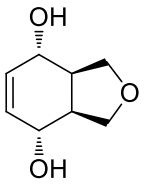
182

R= *m*-ClC_6H_4CO

Şekil 4.21. 182'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.01 (br. d, J = 1.7 Hz, 1 H, arom.), 7.92 (ddd, J = 7.6, 1.7, 1.4 Hz, 1 H, arom.), 7.54 (ddd, J = 8.0, 1.7, 1.4 Hz, 1 H, arom.), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, arom.), 6.30 (dt, AB sisteminin A kısmı, $J_{5,6}$ = 10.3, $J_{5,4}$ = 2.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.85 (dt, AB sisteminin B kısmı, $J_{6,5}$ = 10.3, $J_{6,7}$ = 2.3 Hz, 1 H, 6-H), 5.29–5.32 (m, 1 H, 4-H), 4.13 (dq, $J_{7,7a}$ = 7.0, 2.1 Hz, 1 H, 7-H), 4.05 (dd, $J_{3,3'}$ = 8.5, $J_{3,3a}$ = 7.6 Hz, 1 H, 3-H), 3.92 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J_{1,1'}$ = 8.8, $J_{1,7a}$ = 5.9 Hz, 1 H, 1-H), 3.9 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J_{1,1'}$ = 8.8, $J_{1',7a}$ = 4.1 Hz, 1 H, 1'-H), 3.65 (dd, $J_{3,3'}$ = 8.5, $J_{3',3a}$ = 7.6 Hz, 1 H, 3' -H), 2.70 (dq, J = 4.6, 7.6 Hz, 1 H, 3a-H), 2.44–2.37 (m, 1 H, 7a-H), 2.40–2.25 (br. s, 1 H, OH) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3): δ =** 165.2, 134.8, 134.3, 133.5, 131.9, 130.0, 129.9, 128.1, 126.5, 71.9, 71.0, 68.7, 66.3, 44.1, 42.3 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3406, 2937, 2866, 1717, 1575, 1476, 1427, 1287, 1252, 1127, 1083, 1045. **Elementel Analiz:** $C_{15}H_{15}ClO_4$, (294.73); Hesaplanan: C, 61.13; H, 5.13. Bulunan: C, 61.35; H, 5.21. Rf (EtOAc/hekzan, 1:4): 0.34.

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

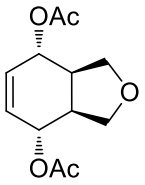


184

Şekil 4.22. 184'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 5.61 (br. s, 2 H), 4.6 (br. s, 2 H, DOH), 3.80 (br. d, J = 4.4 Hz, 2 H), 3.72 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 2 H), 3.48 (dd, J = 8.5, 4.8 Hz, 2 H), 2.18 (dt, J = 12.3, 7.0 Hz, 2 H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ =** 130.5, 71.1, 65.1, 43.5 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3350, 3173, 2933, 2869, 2519, 2385, 2351, 2321, 1656, 1623, 1568, 1525, 1427, 1389, 1153, 1075, 1040, 936, 902, 804, 748, 674. **Elementel Analiz:** $C_8H_{12}O_3$, (156.18); Hesaplanan: C, 61.52; H, 7.74. Bulunan: C, 61.63; H, 7.68.

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

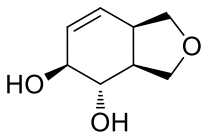


185

Şekil 4.23. 185'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): *δ* = 5.85 (br. s, 2 H), 5.13 (br. d, *J*= 3.8 Hz, 2 H), 3.95 (dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 2 H), 3.67 (dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 2 H), 2.51 (dt, *J* = 12.0, 6.7 Hz, 2 H), 2.09 (br. s, 6 H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* =** 170.9, 128.9, 71.1, 67.6, 41.2, 21.4 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2933, 2866, 1736, 1683, 1569, 1430, 1369, 1225, 1149, 1087, 1033, 965, 933, 752, 623. **Elementel Analiz:** $C_{12}H_{16}O_5$, (240.25); Hesaplanan: C, 59.99; H, 6.71. Bulunan: C; 56.10; H, 6.67.

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

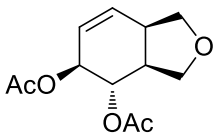


186

Şekil 4.24. 186'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 5.59 (ddd, AB sisteminin A kısmı, $J_{7,6}$ = 10.0, $J_{7,7a}$ = 3.5, $J_{7,5}$ = 2.1 Hz, 1 H, 7-H), 5.49 (dt, $J_{6,7}$= 10.0, $J_{6,5}$ = $J_{6,7a}$ = 1.6 Hz, 1 H, 6-H), 4.62 (s, 2 H, DOH), 3.99(dq, $J_{5,4}$ = 8.2, J = 2.1 Hz, 1 H, 5-H), 3.91 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 9.2, 2.2 Hz, 1 H, CH_2), 3.82 (t, J = 8.6 Hz, 1 H, CH_2), 3.76 (dd, AB sisteminin B kısmı, J = 9.2, 6.0 Hz, 1 H, CH2), 3.30 (t, J = 8.6 Hz, 1 H, CH_2), 3.25 (dd, $J_{4,3a}$ = 11.1, $J_{4,5}$ = 8.2 Hz, 1 H, 4-H), 2.83–2.94 (m,1 H, 7a-H), 2.34–2.25 (dddd, J = 10.3, 7.9, 5.9, 2.0 Hz, 1 H, 3a-H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ =** 129.8, 126.9, 72.4, 72.1, 71.7, 70.8, 43.3, 40.6 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3383, 3030, 2929, 2869, 1719, 1426, 1286, 1252, 1069, 896, 748. **Elementel Analiz:** $C_8H_{12}O_3$, (156.18); Hesaplanan: C, 61.52; H, 7.74. Bulunan: C, 61.42; H, 7.71.

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



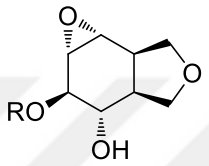
187

Şekil 4.25. 187'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.74 (dt, $J_{4,5}$ = 10.0, $J_{3,4}$ = 2.0 Hz, 1 H, 7-H), 5.55 (dd, $J_{6,7}$ = 10.0, $J_{6,5}$ = $J_{6,7a}$ = 1.5 Hz, 1 H, 6-H), 5.38 (dt, $J_{1,6}$ = 8.2, $J_{5,6}$ = 1.6 Hz, 1 H), 5.09 (dd, $J_{4,3a}$= 10.3, $J_{4,5}$ = 8.2 Hz, 1 H, 4-H), 3.98 (t, J = 8.3 Hz, 1 H, 1-H), 3.82 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 9.4, 6.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.74 (dd, AB sisteminin B kısmı, J = 9.4, 2.8 Hz, 1 H, 3'-H), 3.50 (t, J =8.2 Hz, 1 H, 1_-H), 2.97 (m, 1 H, 7a-H), 2.61–2.52 (dddd, J = 10.6, 8.5, 6.2, 2.9 Hz, 1 H, 3a-H), 2.02 (s, 3 H, OMe), 2.01 (s, 3 H,

OMe) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ =** 170.9, 170.7, 128.6, 126.5, 72.3, 71.7, 71.2, 70.7, 41.8, 40.7, 21.3, 21.2 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2939, 2871, 1736, 1569, 1487, 1477, 1429, 1368, 1241, 1220, 1071, 1029, 974, 958, 919, 901, 760, 725, 642. **Elementel Analiz:** $C_{12}H_{16}O_5$, (240.26); Hesaplanan: C, 59.99; H, 6.71. Bulunan: C, 59.67; H, 6.75.

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



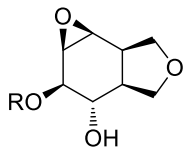
189

R= *m*-ClC_6H_4CO

Şekil 4.26. 189'in yapısı

Erime noktası: 170–172 °C. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$/ C_6D, 6:1:1): δ =** 7.99 (t, J = 1.8 Hz, 1 H, arom.), 7.81 (dt, J = 7.9, 1.6 Hz, 1 H, arom.), 7.28 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1 H, arom.), 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, arom.), 4.98 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 2-H), 3.99 (br. d, AB sisteminin A kısmı, J = 9.1 Hz, 1 H, 4-H), 3.77 (t, J = 8.7 Hz, 1 H, 6-H), 3.50 (dd, AB sisteminin B kısmı, J= 9.1, 5.3 Hz, 1 H, 4'-H), 3.42 (t, J = 9.1 Hz, 2 H, 3-H, 6'-H), 2.96 (d, J = 3.1 Hz, 1 H, 1a-H veya 6b-H), 2.74 (br. d, J = 3.1 Hz, 1 H, 1a-H veya 6b-H), 2.67 (br. q, J = 9.1 Hz, 1 H, 6a-H), 1.93–1.86 (m, 1 H, 3a-H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3): δ =** 165.3, 135.0, 133.9, 131.3, 130.2, 130.1, 128.2, 74.4, 70.7, 68.8, 68.4, 55.3, 52.8, 40.8, 39.2 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3401, 2942, 2887, 1716, 1575, 1475, 1312, 1291, 1246, 1089, 1031. **Elementel Analiz:** $C_{15}H_{15}ClO_5$, (310.73); Hesaplanan: C, 57.98; H, 4.87. Bulunan: C, 57.93; H, 5.01.

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



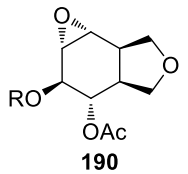
188

R= *m*-ClC_6H_4CO

Şekil 4.27. 188'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.09 (m, 1 H, arom.), 7.49 (dm, J = 8.0 Hz, 1 H, arom.), 7.57 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1 H, arom.), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, arom.), 5.31 (br. d, $J_{2,3}$ = 9.1 Hz, 1 H, 2-H), 4.06 (t, J = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 3.99 (dd, $J_{3,3a}$ = 11.0, $J_{3,2}$ = 8.9 Hz, 1 H, 3-H), 3.95–3.88 (m, 3 H, 3'-H, 6-H, 6'-H), 3.58 (br. d, J= 4.1 Hz, 1 H, 1a-H), 3.37 (br. t, J = 4.1 Hz, 1 H, 6b-H), 2.85 (dq, J= 9.1, 4.1 Hz, 1 H, 6a-H), 2.39–2.29 (m, 1 H, 3a-H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ =** 165.9, 134.9, 133.7, 131.5, 130.13, 130.08, 128.2, 76.3, 71.7, 69.7, 68.9, 55.9, 53.4, 44.9, 38.1 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3427, 2938, 2859, 1717, 1574, 1427, 1289, 1254, 1127, 1072, 1003, 910. **Elementel Analiz:** $C_{15}H_{15}ClO_5$, (310.73); Hesaplanan: C, 57.98; H, 4.87. Bulunan: C, 57.57; H, 4.79.

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



190

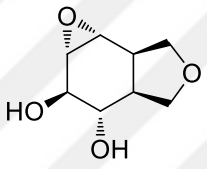
R= *m*-ClC_6H_4CO

Şekil 4.28. 190'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.01 (t, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.90 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1 H, arom.), 7.55 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.2 Hz, 1 H, arom.), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, arom.), 5.22–5.11 (m, 2 H), 4.16 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.83 (dd, J = 9.9, 8.8 Hz, 1 H), 3.78–3.73

(m, 2 H), 3.29 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 3.0 Hz, 1 H, epoksit), 3.22 (br. d, AB sisteminin B kısmı, J = 3.0 Hz, 1 H, epoksit), 3.12 (br. q, J = 9.7 Hz, 1 H), 2.34–2.26 (m, 1 H), 1.99 (s, 3 H, $COCH_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ =** 170.6, 164.8, 135.0, 133.8, 131.2, 130.2, 130.1, 128.1, 72.4, 70.3, 69.1, 68.4, 55.6, 52.3, 39.9, 39.0, 21.1 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2941, 2872, 1725, 1575, 1473, 1428, 1371, 1289, 1253, 1222, 1125, 1075, 1033, 934, 900, 814, 747, 674. **Elementel Analiz:** $C_{17}H_{17}ClO_6$, (352.77); Hesaplanan: C, 57.88; H, 4.86. Bulunan: C, 58.13; H, 4.68.

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

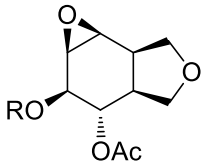


191

Şekil 4.29. 191'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.12 (d, J = 9.1 Hz, 1 H, 4-H, 6-H), 4.06 (t, J = 9.0 Hz, 1 H, 4-H, 6-H), 3.74–3.66 (m, 3 H, 4-H, 6-H, 2-H), 3.32 (dd, J = 10.5, J = 8.5 Hz, 1 H, 3-H), 3.23 (d, $J_{1,6b}$=3.5 Hz, 1 H, 1-H veya 6b-H), 3.13 (br. d, $J_{1,6b}$ = 3.5 Hz, 1 H, 1-H veya 6b-H), 3.00 (br. q, J = 8.7 Hz, 1 H, 6a-H), 2.07–2.00 (m, 1 H, 3a-H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ =** 71.5, 71.1, 71.0, 68.8, 57.3, 52.9, 40.9, 39.5 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3308, 2934, 2890, 1670, 1567, 1319, 1252, 1121, 1061, 1032, 975, 917, 889, 877, 816, 648. **Elementel Analiz:** $C_8H_{12}O_4$, (172.18); Hesaplanan: C, 55.81; H, 7.02. Bulunan: C, 55.96; H, 7.28.

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



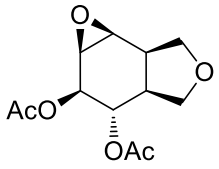
192

R= *m*-ClC_6H_4CO

Şekil 4.30. 192'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.03 (dd, J = 2.4, 1.8 Hz, 1 H, arom.), 7.93 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1 H, arom.), 7.55 (ddd, J = 8.2, 1.3, 1.0 Hz, 1 H, arom.), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, arom.), 5.44 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 4.11 (t, J = 8.6 Hz, 1 H, 6-H), 3.86 (t, J = 8.6 Hz, 1 H, 6'-H), 3.85 (dd, J = 9.5, 6.7 Hz, 1 H, 4-H), 3.63 (dd, J = 9.6, 3.8 Hz, 1 H, 4'-H), 3.60 (br. d, J = 4.0 Hz, 1 H, 1a-H), 3.37 (t, J = 4.4 Hz, 1 H, 6b-H), 2.89 (dq, J = 3.5, 8.5 Hz, 1 H, 6a-H), 2.52–242 (m, 1 H, 3a-H), 1.93 (s, 3 H, COMe) ppm. **^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ =** 8.02 (dd, J = 1.8 Hz, 1 H, arom.), 7.93 (br. d, J = 7.6 Hz, 1 H, arom.), 7.00 (ddd, J = 7.9, 2.1, 1.0 Hz, 1 H, arom.), 6.67 (t, J = 8.2 Hz, 1 H, arom.), 5.66 (br. t, J = 9.7 Hz, 1 H, 3-H), 5.27 (br. d, J = 9.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.72 (t, J = 7.9 Hz, 1 H, CH_2), 3.67–3.58 (m, 2 H, CH_2), 3.51 (dd, J = 9.4, 5.9 Hz, 1 H, CH_2), 3.16 (br. d, J = 4.1 Hz, 1 H, 1a-H), 2.51 (br. t, J = 4.1 Hz, 1 H, 6b-H), 2.01–1.87 (m, 2 H, 6a-H, 3a-H), 1.46 (s, 3 H, COMe) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ =** 170.3, 170.4, 135.0, 133.8, 131.2, 130.2 (2 C), 128.2, 73.7, 71.6, 70.4, 69.8, 55.8, 53.0, 42.9, 38.5, 21.1 ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ =** 169.5, 165.0, 134.9, 133.3, 131.6, 130.1 (2 C), 128.0, 73.9, 71.0, 70.2, 69.3, 55.5, 52.5, 42.8, 38.1, 20.1 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2936, 2870, 1742, 1721, 1576, 1429, 1371, 1287, 1257, 1230, 1126, 1073, 1038, 926. **Elementel Analiz:** $C_{17}H_{17}ClO_6$, (352.77); Hesaplanan: C, 57.88; H, 4.86. Bulunan: C, 58.01; H, 4.54. Erime noktası: 129–131 °C.

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

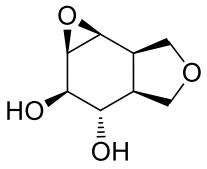


193

Şekil 4.31. 193'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3/C_6D_6$, 1:3): δ = 5.35 (t, $J_{3,2} = J_{3,3a} = 9.4$ Hz, 1 H, 3-H), 5.06 (dd, $J_{2,3} = 9.4$, $J_{2,1a} = 1.2$ Hz, 1 H, 3-H), 3.62–3.47 (m, 4 H, CH_2), 3.02 (dd, $J_{1a,6b} = 4.4$, $J_{1a,2} = 1.2$ Hz, 1 H, 1a-H), 2.50 (dd, $J_{6b,1a} = 4.4$, $J_{6b,6a} = 3.4$ Hz, 1 H, 6b-H), 2.05–1.91 (m, 1 H, 6a-H), 1.89–1.79 (m, 1 H, 3a-H) ppm. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ =** 5.3–5.19 (m, 2 H, 3-H, 2-H), 4.08 (t, J = 8.5 Hz, 1 H, CH_2), 3.83 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, CH_2), 3.80 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, CH_2), 3.60 (dd, J = 10.4, 4.1 Hz, 1 H, CH_2), 3.46 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, 1a-H), 3.31 (t, J = 3.8 Hz, 1 H, 6b-H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3/C_6D_6$, 1:3): δ =** 170.4, 169.5, 72.2, 71.2, 70.6, 69.3, 55.5, 52.3, 42.9, 38.1, 20.3 (2 C) ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2971, 2940, 2875, 1734, 1435, 1369, 1218, 1076, 1034, 918, 884. **Elementel Analiz:** $C_{12}H_{16}O_6$, (256.25); Hesaplanan: C, 56.24; H, 6.29. Bulunan: C, 56.47; H, 6.13. Erime noktası: 100– 102 °C.

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



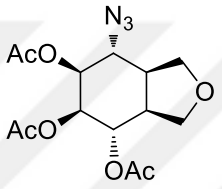
194

Şekil 4.32. 194'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 4.9 (s, 2 H, OH), 3.98 (t, $J_{3,2} = J_{3,3a} = 8.5$ Hz, 1 H, 3a-H), 3.83 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1 H, CH_2), 3.78–3.71 (m, 3 H), 3.46 (dd, J = 10.8, 9.0

Hz, 1 H, CH_2), 3.36 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1 H, 1a-H), 3.28 (dd, J = 4.4, 4.1 Hz, 1 H, 6b-H), 2.80 (dq, J = 9.0, 4.1 Hz, 1 H, 6a-H), 2.15 (dddd, J = 10.9, 9.1, 6.0, 2.7 Hz, 1 H, 3a-H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ =** 72.1, 71.2, 70.7, 69.3, 58.4, 52.9, 44.9, 38.2 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3319, 2971.14, 2945, 2861, 1739, 1471, 1432, 1380, 1356, 1218, 1127, 1062, 1040, 921, 883. **Elementel Analiz:** $C_8H_{12}O_4$, (172.18); Hesaplanan: C, 55.81; H, 7.02. Bulunan: C, 56.03; H, 6.98. Erime noktası: 151-153 °C.

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

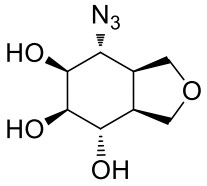


195

Şekil 4.33. 195'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.34-5.31 (m, 1 H, 5-H), 5.15 (dd, $J_{6,7}$ = 10.3, $J_{6,5}$ = 3.3 Hz, 1 H, 6-H), 5.05 (m, 1 H, 4-H), 4.03 (d, J = 9.4 Hz, 1 H, CH_2), 3.96 (t, J = 8.2 Hz, 1 H, CH_2), 3.88 (dd, J = 9.7, 8.8 Hz, 1 H, CH_2), 3.79 (t, $J_{7,6}$ = $J_{7,7a}$ = 10.3 Hz, 1 H, 7-H), 3.75 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1 H, CH_2), 2.57 (br. q, J = 8.5 Hz, 1 H, 3a-H), 2.30–2.21 (m, 1 H, 7a-H), 2.09 (s, 6 H, OMe), 2.05 (s, 3 H, OMe) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ =** 170.1, 169.6, 169.3, 71.7, 71.5, 69.6, 68.1, 67.8, 58.2, 42.5, 42.4, 21.2, 21.1, 20.9 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2972, 2937, 2897, 2112, 1742, 1430, 1369, 1237, 1210, 1078, 1056, 1027. **Elementel Analiz:** $C_{14}H_{19}N_3O_7$, (341.32); Hesaplanan: C, 49.27; H, 5.61; N, 12.31. Bulunan: C, 49.05; H, 5.68; N, 12.48. Erime noktası: 112-114 °C.

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

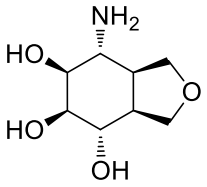


196

Şekil 4.34. 196'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 4.53 (s, 3 H, DOH), 3.82–3.62 (m, 7 H), 3.51 (t, $J_{7,6}$ = $J_{7,7a}$ = 8.4 Hz, 1 H, 7-H), 2.35–2.13 (m, 2 H, 3a-H ve 7a-H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ =** 72.7, 71.0, 70.6, 69.1, 68.1, 60.7, 43.8, 41.7 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3420, 3342, 3295, 2921, 2903, 2889, 2086, 1411, 1239, 1058, 1034, 918, 894. **Elementel Analiz:** $C_8H_{13}N_3O_4$, (215.21); Hesaplanan: C, 44.65; H, 6.09; N, 19.53. Bulunan: C, 44.47; H, 6.18; N, 19.71. Erime noktası: 191-193 °C.

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

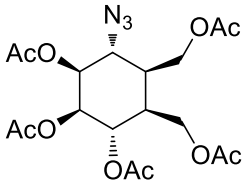


197

Şekil 4.35. 197'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 3.75–3.79 (m, 2 H), 3.71– 3.66 (m, 4 H), 3.59–3.56 (dm, J = 7.4 Hz, 1 H, 6-H), 2.81 (t, $J_{7,6}$ = $J_{7,7a}$ = 7.4 Hz, 1 H, 7-H), 2.30–2.21 (m, 1 H, 3a-H), 2.13 (quintet, J = 6.7 Hz, 1 H, 7a-H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ =** 72.9, 72.2, 70.6, 69.6, 68.7, 49.1, 43.6, 43.5 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3337, 3286, 2886, 1739, 1595, 1366, 1268, 1229, 1204, 1055, 954, 876. **Elementel Analiz:** $C_8H_{15}NO_4$, (189.21); Hesaplanan: C, 50.78; H, 7.99; N, 7.40. Bulunan: C, 50.55; H, 8.14; N, 7.65.

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

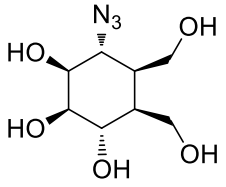


198

Şekil 4.36. 198'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ = 5.58 (t, J = 3.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.37 (dd, $J_{1,6}$ = 9.1, $J_{1,2}$ = 3.6 Hz, 1 H, 1-H), 5.33 (t, $J_{3,4}$ = $J_{3,2}$ = 4.4 Hz, 1 H, 3-H), 4.20 (dd, J = 11.5, 6.8 Hz, 1 H, CH_2), 4.13–4.07 (m, 2 H, CH_2), 4.02 (dd, J = 10.6, 7.0 Hz, 1 H, CH_2), 3.63 (dd, J6,5 = 10.4, J6,1 = 9.1 Hz, 1 H, 6-H), 2.40–2.31 (m, 1 H, 4-H), 2.15 (ddd, J = 10.5, 7.0, 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 1.68 (s, 3 H, COMe), 1.64 (s, 3 H, COMe), 1.62 (s, 6 H, COMe), 1.61 (s, 3 H, COMe) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ =** 169.9, 169.7, 169.2, 168.74, 168.66, 72.5, 69.4, 68.3, 62.5, 61.3, 58.0, 38.8, 37.8, 20.2, 20.13, 20.09, 20.0, 19.9 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2971, 2108, 1738, 1680, 1433, 1368, 1217, 1038, 905. **Elementel Analiz:** $C_{18}H_{25}N_3O_{10}$, (443.41): Hesaplanan: C, 48.76; H, 5.68; N, 9.48. Bulunan: C 48.91; H, 5.81; N, 9.37.

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



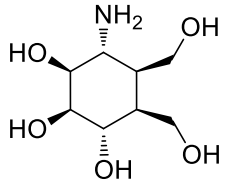
199

Şekil 4.37. 199'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 4.65 (s, 5 H, DOH), 3.71 (t, J = 2.2 Hz, 1 H), 3.68–3.54 (m, 7 H), 1.91 (m, 2 H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ =** 72.3, 71.7, 70.7,

61.9, 60.6, 60.0, 43.0, 39.9 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3295, 2897, 2104, 1660, 1611, 1395, 1255, 1089, 1044, 1003, 934. **Elementel Analiz:** $C_8H_{15}N_3O_5$, (233.22); Hesaplanan: C, 41.20; H, 6.48; N, 18.02. Bulunan: C, 41.39; H, 6.17; N, 18.37.

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

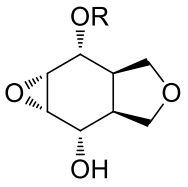


200

Şekil 4.38. 200'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 4.65 (s, 7 H, DOH), 3.78 (t, J = 4.4 Hz, 1 H, 4-H), 3.74–3.62 (m, 3 H), 3.58–3.51 (m, 3 H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 1.93–1.81 (m, 2 H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, D2O): δ =** 72.5, 72.0, 70.8, 61.4, 60.2, 51.3, 42.7, 41.0 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3290, 2894, 2471, 1739, 1567, 1383, 1217, 1036, 1004. **Elementel Analiz:** $C_8H_{17}NO_5$, (207.23); Hesaplanan: C, 46.37; H, 8.27; N, 6.76. Bulunan: C, 46.20; H, 8.41; N, 6.45.

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



201

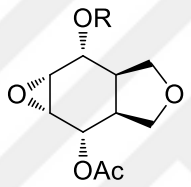
R= *m*-ClC_6H_4CO

Şekil 4.39. 201'in yapısı

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

d, $J_{6,5a}$ = 8.7 Hz, 1 H, 6-H), 3.77– 3.89 (m, 3 H, 5-H, 5′-H, 3-H), 3.66 (dd, $J_{3,3'}$= 9.1, $J_{3,2a}$ = 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.51 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 5.0 Hz, 1 H, 1a-H), 3.44 (d, AB sisteminin B kısmı, J= 5.0 Hz, 1 H, 6a-H), 3.28 (br. s, 1 H, OH), 2.58–2.68 (m, 1 H, 2a-H), 2.49–2.39 (m, 1 H, 5a-H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ =** 165.3, 134.9, 133.8, 131.4, 130.1, 130.0, 128.2, 73.4, 72.4, 72.3, 69.6, 56.5, 54.2, 42.7, 39.9 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):**3300, 2950, 2870, 2853, 1723, 1705, 1576, 1428, 1288, 1264, 1252, 1126, 1074, 1043, 904. **Elementel Analiz:** $C_{15}H_{15}ClO_5$, (310.73); Hesaplanan: C, 57.98; H, 4.87; Bulunan: C, 57.75; H, 4.73.

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



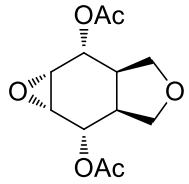
202

R= *m*-ClC_6H_4CO

Şekil 4.40. 26b'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.04 (t, J = 1.7 Hz, 1 H, arom.), 7.95 (dt, J = 8.0, 1.5 Hz, 1 H, arom), 7.56 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.2 Hz, 1 H, arom.), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, arom.), 5.31 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.11 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 3.89 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 9.1, 4.7 Hz, 1 H, 3-H veya 5-H), 3.86 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 9.2, 4.8 Hz, 1 H, 3-H veya 5- H), 3.68 (dd, AB sisteminin B kısmı, J = 9.2, 5.0 Hz, 1 H, 3′-H veya 5′-H), 3.65 (dd, AB sisteminin B kısmı, J = 9.1, 5.0 Hz, 1 H, 3′-H veya 5′-H), 3.55 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 1a-H veya 6a-H), 3.49 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 1a-H veya 6a-H), 2.75–2.59 (m, 2 H, 2a-H, 5a-H), 2.14 (s, 3 H, COMe) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ =** 171.0, 165.2, 134.9, 133.8, 131.3, 130.1 (2 C), 128.2, 73.1, 72.2 (2 C), 72.0, 53.8, 53.7, 39.8, 39.7, 21.3 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3025, 2965, 2882, 1732, 1721, 1576, 1477, 1296, 1230, 1073, 1028, 921, 888. **Elementel Analiz:** $C_{17}H_{17}ClO_6$, (352.77); Hesaplanan: C, 57.88; H, 4.86. Bulunan: C, 57.79; H, 4.74. Erime noktası: 185–187 °C.

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

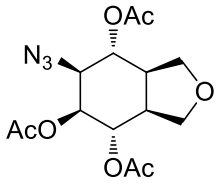


203

Şekil 4.41. 203'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.03 (quasi d, J = 7.9 Hz, 2 H, 2-H, 6-H), 3.83 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 9.2, 6.7 Hz, 2 H, 3-H, 5-H), 3.59 (dd, AB sisteminin B kısmı, J = 9.2, 4.7 Hz, 2 H, 3′-H, 5′-H), 3.42 (s, 2 H, 1-H, 6a-H), 2.51–2.56 (m, 2 H, 3a-H, 5a-H), 2.11 (s, 6 H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ =** 171.0, 72.2, 72.0, 53.7, 39.6, 21.3 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2996, 2962, 2870, 1720, 1381, 1368, 1242, 1159, 1058, 1030, 986. **Elementel Analiz:** $C_{12}H_{16}O_6$, (256.25); Hesaplanan: C, 56.24; H, 6.29. Bulunan: C, 55.85; H, 6.48. Erime noktası:162–164 °C.

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



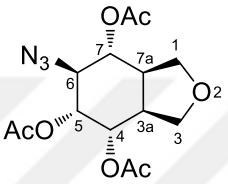
205

Şekil 4.42. 205'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ = 5.39 (dd, J = 6.5, 3.5 Hz, 1 H, 5-H), 5.25–5.30 (m, 2 H, 4-H, 7-H), 3.90 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1 H, 1-H veya 3-H), 3.74 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 1 H, 1-H veya 3-H), 3.57 (dd, J = 7.6, 3.2 Hz, 1 H, 6-H), 3.51 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, 1′-H veya 3′-H), 3.45 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1 H, 1′-H veya 3′-H), 2.16 (quintet, J = 7.0 Hz, 1 H, 3a-H veya 7a-H), 2.05–1.96 (dt, 1 H, 3a-H veya 7a-H), 1.62 (s, 3 H, COMe), 1.54

(s, 3 H, COMe), 1.48 (s, 3 H, COMe) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ =** 169.1, 169.0, 168.6, 71.5, 69.4, 69.0, 68.9, 67.7, 61.1, 43.0, 42.9, 20.2, 20.1, 19.8 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2989, 2953, 2901, 2880, 2116, 1736, 1426, 1371, 1230, 1218, 1068, 1031, 978. **Elementel Analiz:** $C_{14}H_{19}N_3O_7$, (341.32); Hesaplanan: C, 49.27; H, 5.61; N, 12.13. Bulunan: C, 48.42; H, 5.93; N, 12.07. Erime noktası: 196–198 °C.

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

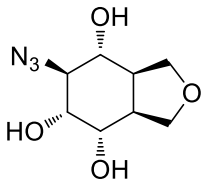


206

Şekil 4.43. 206'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ = 5.37 (t, $J_{4,3a}$ = J4,5 = 2.9 Hz, 1 H, 4-H), 5.12 (dd, $J_{7,6}$ = 10.6, $J_{7,7a}$ = 10.5 Hz, 1 H, 7-H), 4.93 (dd, $J_{5,6}$ = 10.5, $J_{5,4}$ = 2.9 Hz, 5-H), 3.81 (t, $J_{6,5}$ = $J_{6,7}$ = 10.5 Hz, 1 H, 6-H), 3.78 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, 1-H veya 3-H), 3.33 (t, J = 9.4 Hz, 1 H, 1-H veya 3-H), 3.21 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1′-H veya 3′-H), 3.12 (t, J = 9.1 Hz, 1 H, 1′-H veya 3′-H), 2.03–1.91 (m, 2 H, 3a-H, 7a-H), 1.69 (s, 6 H, COMe), 1.64 (s, 3 H, COMe) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ =** 169.3, 169.1, 169.0, 71.5, 70.5, 70.4, 67.3, 66.8, 62.2, 42.9, 42.4, 20.27, 20.25, 20.1 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2940, 2904, 2109, 1738, 1435, 1370, 1209, 1070, 1028, 931. **Elementel Analiz:** $C_{14}H_{19}N_3O_7$, (341.32); Hesaplanan: C, 49.27; H, 5.61; N, 12.31. Bulunan: C, 49.16; H, 5.75; N, 12.49. Erime noktası: 124-126 °C.

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

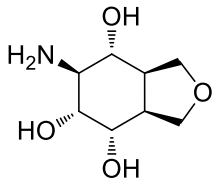


208

Şekil 4.44. 208'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 3.90 – 3.85 (m, 2 H), 3.81 (t, J = 9.8 Hz, 1 H), 3.63 (dd, J = 9.1, 4.4 Hz, 1 H), 3.61–3.45 (m, 2 H, 1-H veya 3-H), 3.29 (dd, J = 11.0, 8.6 Hz, 1 H, 1-H veya 3-H), 3.24–3.17 (m, 1 H, 3-H veya 7-H), 2.63–2.53 (m, 1 H, 3a-H veya 7a-H), 2.20 (ddd, J = 10.5, 6.4, 4.2 Hz, 1 H, 3a-H veya 7a-H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ =** 71.32, 71.25, 70.2, 67.6, 67.5, 66.6, 44.2, 42.9 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3341, 2937, 2884, 2105, 1726, 1667, 1615, 1566, 1376, 1257, 1089, 1039, 909. **Elementel Analiz:** $C_8H_{13}N_3O_4$, (215.21); Hesaplanan: C, 44.65; H, 6.09; N, 19.53. Bulunan: C, 44.30; H, 6.28; N, 19.31.

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



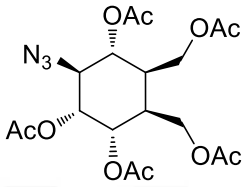
209

Şekil 4.45. 209'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ =4.63 (s, DOH), 3.92–3.84 (m, 3 H, 4-H, 1-H, 3-H), 3.67 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1 H, 1-H veya 3-H), 3.6–3.36 (m, 2 H, 5-H ve 1-H veya 3-H), 3.35 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, 7-H), 3.09 (t, J = 10.0 Hz, 1 H, 7-H), 2.84 (t, J = 10.0 Hz, 1 H, 6-H), 2.65–2.56 (m, 1 H, 3a-H), 2.17 (m, 1 H, 7a-H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ =** 72.4, 71.7, 71.5, 67.9, 67.6, 54.1, 44.3, 42.8 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3443,

3352, 3280, 3165, 2927, 2897, 2881, 1741, 1582, 1395, 1358, 1263, 1218, 1089, 1035, 914, 888. **Elementel Analiz:** $C_8H_{15}NO_4$, (189.21); Hesaplanan: C, 50.78; H, 7.99; N, 7.40. Bulunan: C, 50.96; H, 8.23; N, 7.52. Erime noktası 266–268 °C.

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

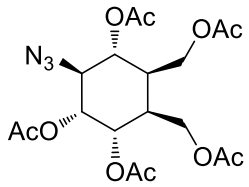


210

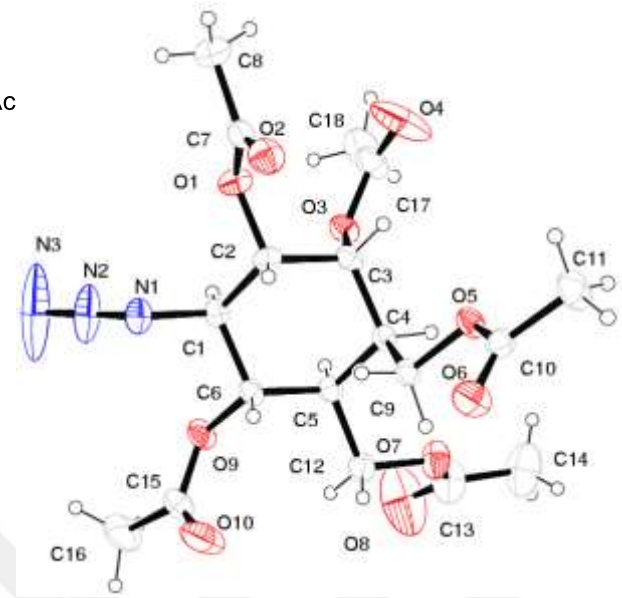
Şekil 4.46. 210'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.42 (t, $J_{1,2} = J_{1,6} = 3.1$ Hz, 1 H, 1-H), 5.18 (dd, $J_{4,5} = 11.7$, $J_{4,3} = 10.0$ Hz, 1 H, 4-H), 5.05 (dd, $J_{2,3} = 10.8$, $J_{2,1} = 3.1$ Hz, 1 H, 2-H), 4.27–4.15 (m, 3 H, CH_2), 3.98 (dd, J = 11.83.8 Hz, 1 H, CH_2), 3.82 (br. t, J = 10.3 Hz, 1 H, 3-H), 2.56–2.47 (m, 1 H, 5-H), 2.42–2.33 (m, 1 H, 6-H), 2.14 (s, 3 H, COMe), 2.12 (s, 6 H, COMe), 2.05 (s, 3 H, COMe), 2.01 (s, 3 H, COMe) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ =** 170.7, 170.5, 170.0, 169.9, 169.7, 70.7, 70.3, 70.1, 63.2, 61.7, 61.4, 39.5, 37.3, 21.2, 21.1, 21.0, 20.94, 20.9 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2976, 2938, 2110, 1735, 1432, 1367, 1212, 1031, 921. **Elementel Analiz:** $C_{18}H_{25}N_3O_{10}$, (443.41); Hesaplanan: C, 48.76; H, 5.68; N, 9.48. Bulunan: C, 48.41; H, 5.44; N, 9.60. Erime noktası: 167–169 °C.

Azido Pentaasetat 210 bileşiğin ORTEP diyagramı:

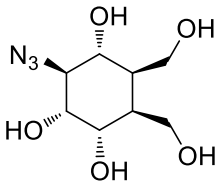


210



Şekil 4.47. Azido pentaasetat 210 bileşiğin kristal yapısı

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

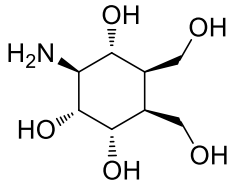


211

Şekil 4.48. 211'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 4.65 (s, 5 H, DOH), 4.08–3.98 (m, 1 H), 3.74 (dd, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.59–3.52 (m, 2 H), 3.50–3.30 (m, 4 H), 2.13–2.00 (m, 2 H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ =** 70.8, 70.3, 70.2, 68.8, 60.6, 58.6, 43.1, 40.2 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):=** 3307, 2900, 2105, 1738, 1655, 1416, 1352, 1255, 1059, 1015, 956. **Elementel Analiz:** $C_8H_{15}N_3O_5$, (233.22); Hesaplanan: C, 41.20; H, 6.48; N, 18.02. Bulunan: C, 41.43; H, 6.77; N, 17.68.

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

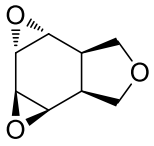


212

Şekil 4.49. 212'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 4.68 (s, 7 H, DOH), 3.91 (t, J = 2.6 Hz, 1 H, 1-H), 3.70 (dd, J = 11.4, 5.0 Hz, 1 H, CH_2), 3.58–3.47 (m, 2 H), 3.35–3.26 (m, 2 H), 3.18 (t, J = 10.3 Hz, 1 H), 2.74 (t, J = 10.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.08–2.03 (m, 1 H, 5-H), 1.99–1.89 (m, 1 H, 6-H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ =** 71.1, 70.7, 70.0, 60.6, 58.6, 56.1, 43.2, 40.1 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3273, 2916, 1575, 1355, 1013, 879. **Elementel Analiz:** $C_8H_{17}NO_5$, (207.23); Hesaplanan: C, 46.37; H, 8.27; N, 6.76. Bulunan: C, 46.05; H, 8.54; N, 6.52.

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



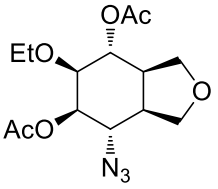
213

Şekil 4.50. 213'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.05 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 1 H, CH_2), 3.96–3.90 (m, 2 H, CH), 3.92 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 3.56 (dd, J = 10.2, 7.6 Hz, 1 H), 3.47–3.45 (m, 2 H, epoksit), 3.11–3.08 (m, 2 H, epoksit), 2.80 (dq, J = 10.5, 2.0 Hz, 1 H, CH), 2.63–2.55 (m, 1 H, CH) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ =** 71.8, 70.5, 54.3, 52.4, 51.4, 50.8, 37.4, 35.3 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2917, 2871, 2850, 1726, 1457, 1437, 1368,

1239, 1175, 1121, 1084, 1021, 988, 945, 905, 859, 841, 769, 718, 657. **Elementel Analiz:** $C_8H_{10}O_3$, (154.17); Hesaplanan: C, 62.33; H, 6.54. Bulunan: C, 62.10; H, 6.83.

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

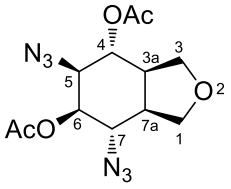


215

Şekil 4.51. 215'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ = 5.22 (dd, J = 10.5, 2.9 Hz, 1 H, 4-H), 50.3 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1 H, 6-H), 3.98– 3.88 (m, 3 H), 3.77 (dt, J = 3.6, 1.2 Hz, 1 H, 5-H), 3.63 (dd, J = 9.7, 8.2 Hz, 1 H, CH2O), 3.41 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1 H, CH_2O), 3.24–3.13 (m, 2 H, OCH_2), 2.01–2.0 (m, 1 H, 7a-H), 1.92–1.85 (m, 1 H, 3a-H), 1.68 (s, 3 H, $COCH_3$), 1.58 (s, 3 H, $COCH_3$), 0.82 (t, J = 6.4 Hz, CH_3) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ =** 169.7, 169.1, 76.9, 73.6, 71.3, 58.8, 42.6, 42.5, 20.3, 15.2 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}): =** 2976, 2940, 2879, 2101, 1739, 1487, 1433, 1372, 1223, 1109, 1068, 1052, 1026, 966, 948, 900. **Elementel Analiz:** $C_{14}H_{21}N_3O_6$, (327.34); Hesaplanan: C, 51.37; H, 6.47; N, 12.84. Bulunan: C, 51.55; H, 6.58; N, 12.50.

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

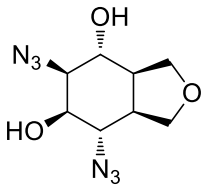


216

Şekil 4.52. 216'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.22 (dd, $J_{6,7}$ = 10.2, $J_{6,5}$ = 2.9 Hz, 1 H, 6-H), 5.03 (br. t, $J_{4,5}$ = $J_{4,3a}$ = 3.2 Hz, 1 H, 4-H), 4.06 (dd, $J_{6,5}$ = 2.9, $J_{5,4}$ = 3.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.02–3.88 (m, 2 H, CH_2), 3.87 (t, $J_{7,6}$ = $J_{7,7a}$ = 10.2 Hz, 1 H, 7-H), 3.76 (dd, J = 9.1, 5.0 Hz, CH_2), 2.56–2.46 (m, 1 H, 3a-H), 2.28–2.18 (m, 1 H, 3a-H), 2.18 (s, 3 H, COMe), 2.11 (s, 3 H, COMe) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ =** 170.1, 169.7, 73.3, 71.3, 68.8, 68.3, 61.2, 58.3, 42.6, 42.5, 21.2, 20.9 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2943, 2879, 2101, 1748, 1488, 1432, 1371, 1327, 1215, 1067, 1045, 1025, 900. **Elementel Analiz:** $C_{12}H_{16}N_6O_5$, (324.30); Hesaplanan: C, 44.44; H, 4.97; N, 25.91. Bulunan: C, 44.15; H, 4.64; N 26.13. Erime noktası: 153–155 °C.

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



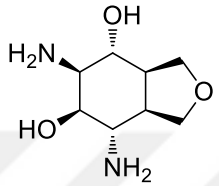
217

Şekil 4.53. 217'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 4.60 (s, 2 H, DOH), 4.02 (dd, J = 7.7, 3.6 Hz, 1 H, CH), 3.91–3.83 (m, 3 H), 3.80–3.71 (m, 3 H), 3.62 (t, J = 7.0 Hz, 1 H, 7-H), 2.4– 2.29 (m, 2 H, CH) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ =** 70.9, 70.3, 69.4, 67.2, 65.3, 60.5,

44.0, 41.8 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3352, 2967, 2945, 2925, 2900, 2097, 1664, 1614, 1490, 1451, 1374, 1343, 1253, 1150, 1093, 1050, 1023, 1003, 923, 885. **Elementel Analiz:** $C_8H_{12}N_6O_3$, (240.22); Hesaplanan: C, 40.00; H, 5.04. Bulunan: C, 40.32; H, 5.36. Erime noktası: 138–140 °C.

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

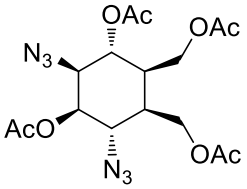


218

Şekil 4.54. 218'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 3.89–3.71 (m, 5 H), 3.46 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 2.98 (t, J = 4.1 Hz, 1 H), 2.85 (dd, J = 9.7, 3.8 Hz, 1 H), 2.37–2.19 (m, 2 H, CH) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ =** 74.3, 71.1, 69.9, 69.6, 53.1, 49.9, 44.5, 43.5 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3281, 2924, 2874, 1729, 1571, 1462, 1375, 1344, 1268, 1203, 1051, 915, 882. **Elementel Analiz:** $C_8H_{16}N_2O_3$, (188.23); Hesaplanan: C, 51.05; H, 8.57; N, 34.98; N, 14.88. Bulunan: C, 51.42; H, 8.29; N, 15.

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

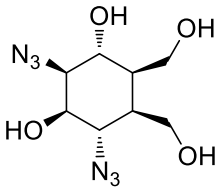


219

Şekil 4.55. 219'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.25 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 5.18 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1 H), 4.33–4.20 (m, 3 H), 4.14 (dd, J = 11.7, 6.7 Hz, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 3.96 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 2.45–2.35 (m, 1 H), 2.33– 2.23 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H, $COCH_3$), 2.12 (s, 3 H, $COCH_3$), 2.08 (s, 3 H, $COCH_3$), 2.05 (s, 3 H, $COCH_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ =** 170.8, 170.7, 169.9, 169.7, 73.7, 69.5, 62.5, 61.8, 60.7, 57.9, 39.0, 38.1, 21.2, 21.0 (2 C), 20.9 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2971, 2105, 1738, 1432, 1368, 1217, 1036, 903. **Elementel Analiz:** $C_{16}H_{22}N_6O_8$, (426.39); Hesaplanan: C, 45.07; H, 5.20; N, 19.71. Bulunan: C, 45.34; H, 5.51; N, 19.96.

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



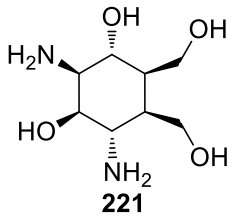
220

Şekil 4.56. 220'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 3.93–3.90 (m, 2 H), 3.73–3.57 (m, 6 H), 2.03–1.94 (m, 2 H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ =** 71.2, 68.1, 65.6, 61.7, 60.03, 59.6, 43.1, 40.1 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3325, 2917, 2899, 2097, 1711, 1659, 1421, 1251, 1135,

1089, 1021, 1002, 969, 930. **Elementel Analiz:** $C_8H_{14}N_6O_4$, (258.24); Hesaplanan: C, 37.21; H, 5.46; N, 32.54. Bulunan: C, 37.38; H, 5.64; N, 32.79.

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



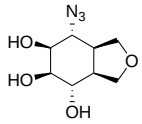
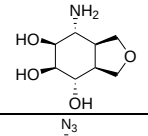
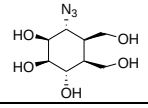
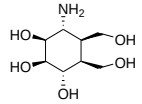
221

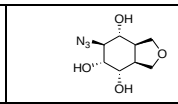
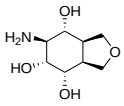
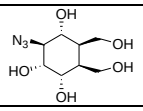
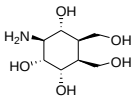
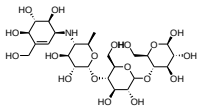
Şekil 4.57. 221'in yapısı

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 3.79–3.42 (m, 10 H), 3.17 (t, J = 5.0 Hz, 1 H), 3.02 (dd, J = 7.6, 3.8 Hz, 1 H), 2.10–1.92 (m, 2 H) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, D2O): δ =** 72.1, 71.1, 61.3, 60.5, 54.0, 52.8, 42.3, 41.9 ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3271, 2920, 2900, 1555, 1405, 1018, 758. **Elementel Analiz:** $C_8H_{18}N_2O_4$, (206.24); Hesaplanan: C, 46.59; H, 8.80; N, 13.58. Bulunan: C, 47.72; H, 8.62; N, 13.85.

Sentezi Gerçekleştirilen Siklitol Türevlerinin Biyolojik Aktivite Sonuçları

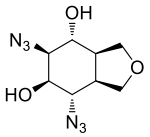
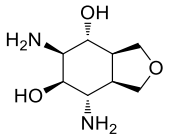
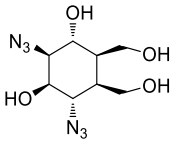
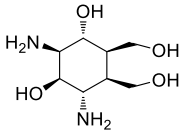
Tablo 4.1. 196, 197, 199, 200, 208, 209, 211, 212 ve akarboz bileşiklerinin α-glikosidaz ve α-amilaz enzimlerine karşı inhibisyonu

Mono amino ve azido yapısı içeren siklitol türevleri		IC50 değeri[a] (mM)	
		α-glikosidaz	α-amilaz
196		NI	NI
197		4.33±0.06*	3.22±0.21*
199		4.95±0.51*	NT
200		3.86±0.14*	2.75±0.24*

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

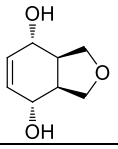
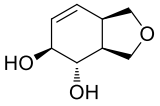
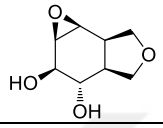
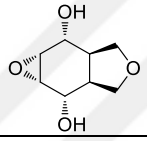
[a]IC_{50} değeri α-amilaz ve α-glukozidaz enziminin %50 olarak etki ettiği etkili konsantrasyonu olarak belirlenmiştir.
NI: İnhibisyon gözlenmemiştir.
NT: Test edilmemiştir.
* Kolondaki yıldız işareti olan değerleri bir kolonda istatiksel olarak belirleyicidir ($p<0.05$)

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

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

[a]IC_{50} değeri α-amilaz ve α-glukozidaz enziminin %50 olarak etki ettiği etkili konsantrasyonu olarak belirlenmiştir.
NI: İnhibisyon gözlenmemiştir.
NT: Test edilmemiştir.
* Kolondaki yıldız işareti olan değerleri bir kolonda istatiksel olarak belirleyicidir ($p<0.05$)

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

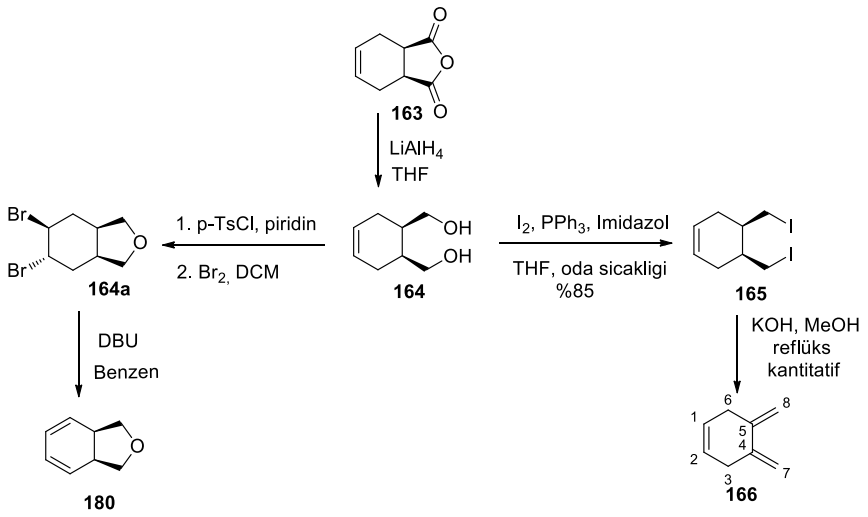
Diol ve epoksi diol grupları içeren bileşikler		IC_{50} değeri[a] (mM)	
		α-glikosidaz	α-amilaz
184		11.2±0.32*	NT
186		3.45±0.05*	NT
187		3.89±0.52*	NT
204		6.96±0.75*	1.97±0.28*

[a]IC_{50} değeri α-amilaz ve α-glukozidaz enziminin %50 olarak etki ettiği etkili konsantrasyonu olarak belirlenmiştir.
NI: İnhibisyon gözlenmemiştir.
NT: Test edilmemiştir.
* Kolondaki yıldız işareti olan değerleri bir kolonda istatiksel olarak belirleyicidir ($p<0.05$)

BÖLÜM 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

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

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

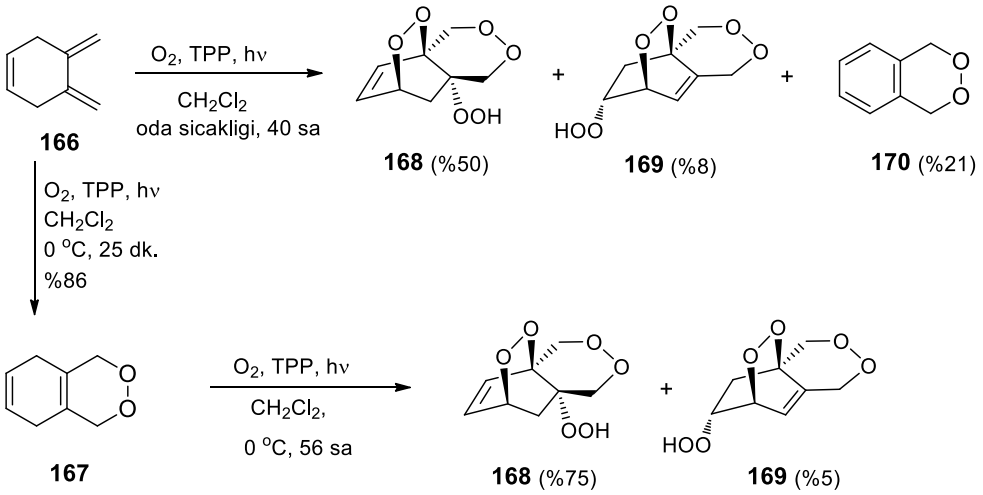


Şekil 5.1. Ekzosiklik Dien 166 ve dien 180 sentezi

Bu dienin, olefinik çift bağa bağlı H_7 veya H_8 protonlarının 5.12 ve 4.78 ppmde iki protona, H_3 ve H_6 protonlarının daha yüksek alanda 2.95 ppm'de rezonans olduğu ve integrasyon oranının dört protona tekabül ettiği görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde çift bağa bağlı karbonların 100-150 ppm aralığında üç tane pik ve $C_{3,6}$ ait 33.6 ppmde bir adet pik verecek şekilde rezonans olması simetrik yapıyı doğrulamaktadır, yine elementel analiz sonuçları da ekzosiklik dien **166** yapısı ile uyum içerisinde olduğunu göstermektedir.

Endosiklik dien **180** sentezi için ise diol **164** yapısındaki $–CH_2OH$ grubu piridinde p-TsCl ile reflüks sıcaklığında halka kapanması gerçekleştirilerek furan halkasına çevrilip ardından brominasyon ile **164a** bileşiği elde edilmiştir. **164a** nolu bileşik DBU ile 2 mol HBr eliminasyonu gerçekleştirilerek dien **180** sentezlendi (Şekil 5.1.). Simetrik yapıya sahip dien, dört karbon piki vererek rezonans rezonans olduğu gözlenmiştir. Bunlara ait 126.2 ve 122.3 ppm'deki çift bağlara ait pik ve furan halkasında oksijen atomuna bağlı karbon piki 75 ppm'de rezonans olması yapıyı destekler niteliktedir. IR spektrumunda olefenik CH gerilmesinin 3034 cm-1 ve C=C gerilmesinin 1700-1600 cm-1 gözlenmesi de yine yapıyı doğrular niteliktedir.

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



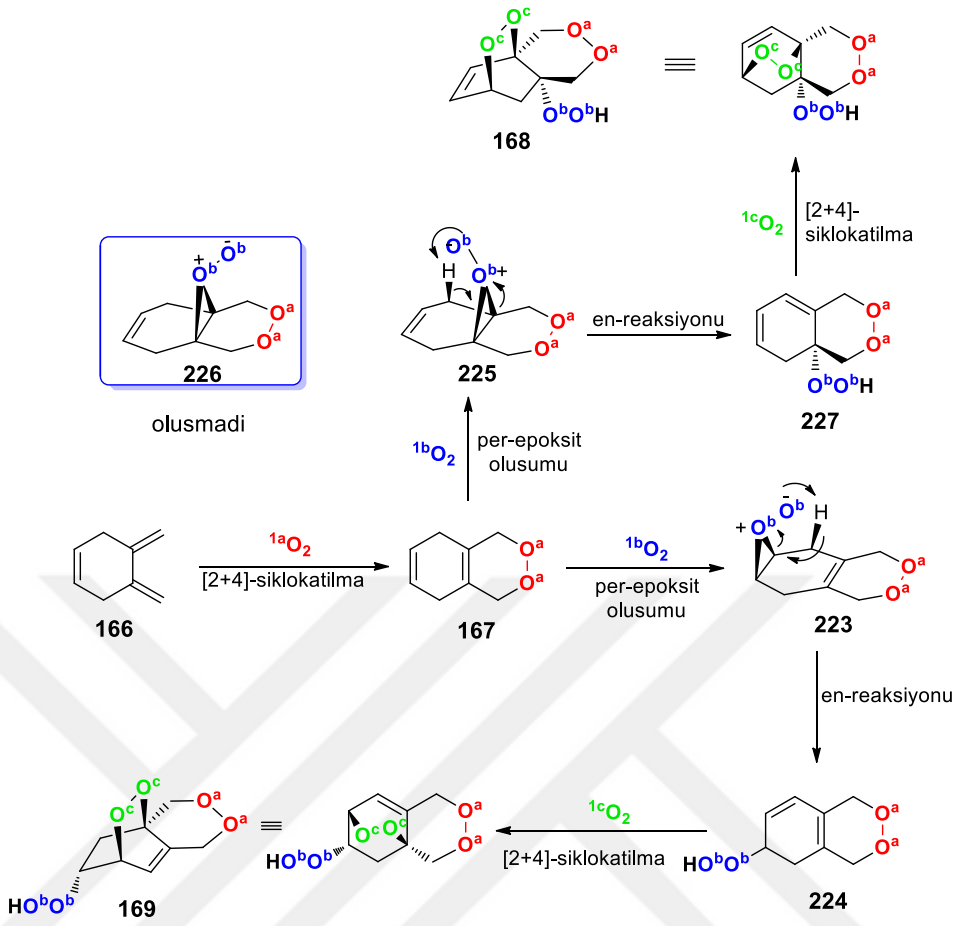
Şekil 5.2. Ekzosiklik dien 166'ün fotooksijenasyon reaksiyonları

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

Bis-endo peroksit **168** ve **169** yapıları ^{1}H ve ^{13}C NMR analizleri sonucu tespit edildi. **168**'nın NMR spektrumunda δ 6.83 (J=8.5 ve 6.1 Hz) ve δ 6.18 (J=8.5 ve 1.5Hz) iki dubletin dubletinin varlığı ve çift bağ protonlarının *cis*- konfigürasyonun eşleşme sabitinin değeri (8.5 Hz) aynıdır. Diğer yarılmalar köprübaşı protonlarından meydana gelmektedir. Hidroperoksit grubunun yanındaki metilen protonları δ 2.08 ve δ 1.94 ppm'de AB sistemi olarak rezonans olmaktadır. Bu sistemin her iki kısmıda köprübaşı protonu H_7 ile uzak mesafe etkileşmesi göstermektedir. Regioizoemer **169**'nin yapısı

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

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

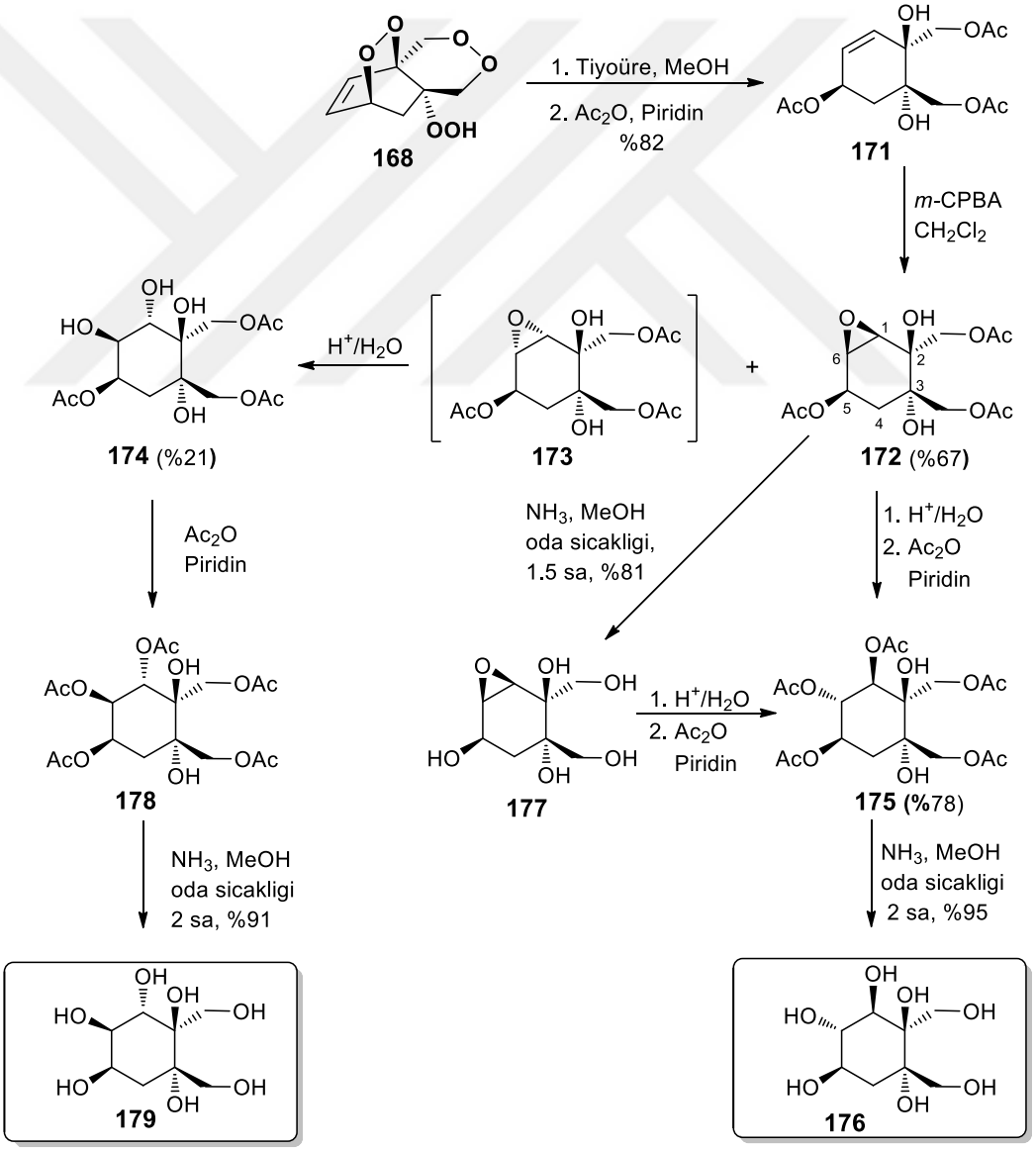


Şekil 5.3. Bis-endoperoksit 168 ve 169 oluşumu için önerilen tandem reaksiyon mekanizması

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

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

edilebilen **168**'daki peroksi bağları ılıman şartlar altında tiyoüre ile indirgendi. Ve takiben primer ve ikincil hidroksil grupların asetilasyonu gerçekleştirilerek triasetat **171** sentezlendi (Şekil 5.4.). Bu reaksiyonda sadece oksijen-oksijen bağları kırılarak tüm karbon atomlarının konfigürasyonları korunmuştur. Triasetat **171** *m*-kloroperbenzoik asit ile reaksiyonu sonucu epoksit **172** (%67) ve tetrol **174** (%21) elde edildi. Muhtemel olarak başlangıçta epoksit **173** formu üzerinden düzenlenerek halka açılması gerçekleşmiş ve tetrol **174** oluşmuştur. Epoksit **172**'in konfigürasyonu, asetoksi protonu H_5 ve epoksi protonu H_6 arasındaki etkileşme sabiti $J_{5,6}$=2.1 Hz olarak hesaplanmıştır.



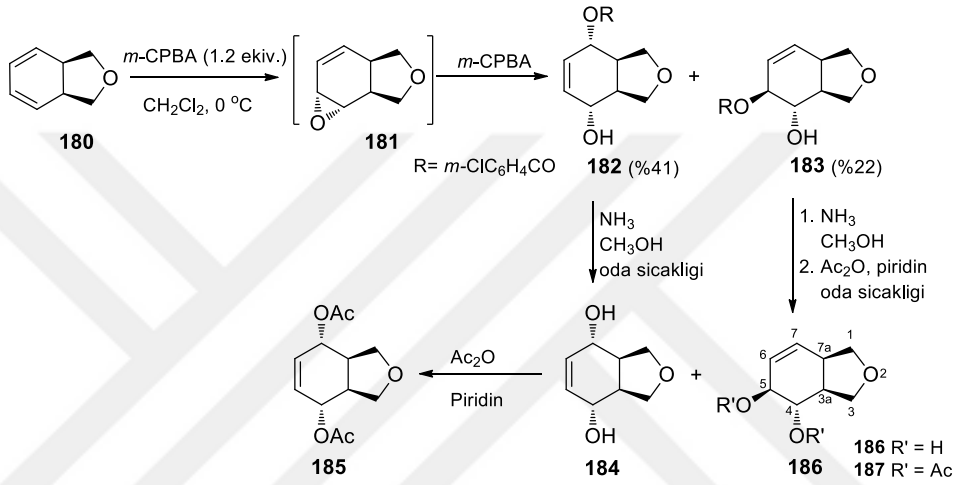
Şekil 5.4. Karbaşeker yapısına sahip siklitol türevi heptol 176 ve 179 sentezi

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

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

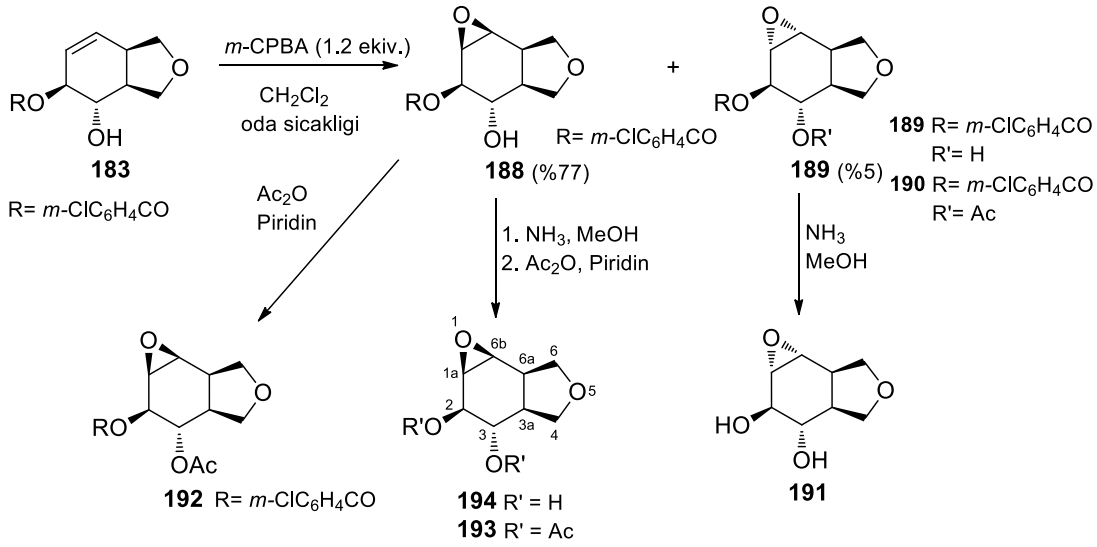
Dien **180** DCM içerisinde *m*-kloroperbenzoik asit (*m*-CPBA, 1.2 ekiv.) ile reaksiyonu sonucu iki regioizomer **182** (%41) ve **183** (%22) elde edildi. **182** ve **183** yapıları 1D (1H ve13C) ve 2D (COSY, HSQC ve HMBC) NMR spektrumları ile tespit edildi. **182** ve **183** bileşikleri metanol içerisinde aminolizi ile **184** ve **186**, ardından diol grupları asetatlandırılıp **185** ve **187** elde edildi. Böylelikle yapılar kesinlik kazandırıldı. **182** ve **183** bileşiklerinin oluşum mekanizmalarında klorobenzoat grubunun varlığı şaşırtıcı olmuştur. Bu bakımdan kontrollü yapılan denemelerde NMR ile takip edilerek dien **180** 1.5 saat içerisinde kararsız ara bileşik olan mono epoksi **181** oluştuğu gözlendi. Reaksiyonun süresi devam ettirildiğinde **182** ve **183** ürünlerinin oluştuğu saptandı (Şekil 5.5.). Ortamdaki *m*-klorperbenzoik asit, **181**'deki epoksit halkasının arka

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



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

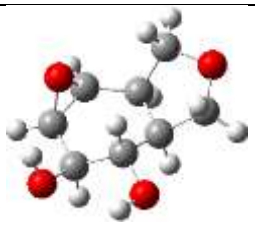
Hidroksi benzoat **183** *m*-CPBA (1 ekiv.) ile muamele edildiğinde sonuç ürünleri olarak epoksi benzoat izomerleri **188** (%77) ve **189** (%5) elde edilmiştir. Daha kesin bir karakterizasyonun gerçekleşmesi için **188**, epoksi diasetat **193** ürününe çevrilmiştir. **188** metanol içerisinde amonyak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



Şekil 5.6. Epoksi diol 194 ve 191 sentezi

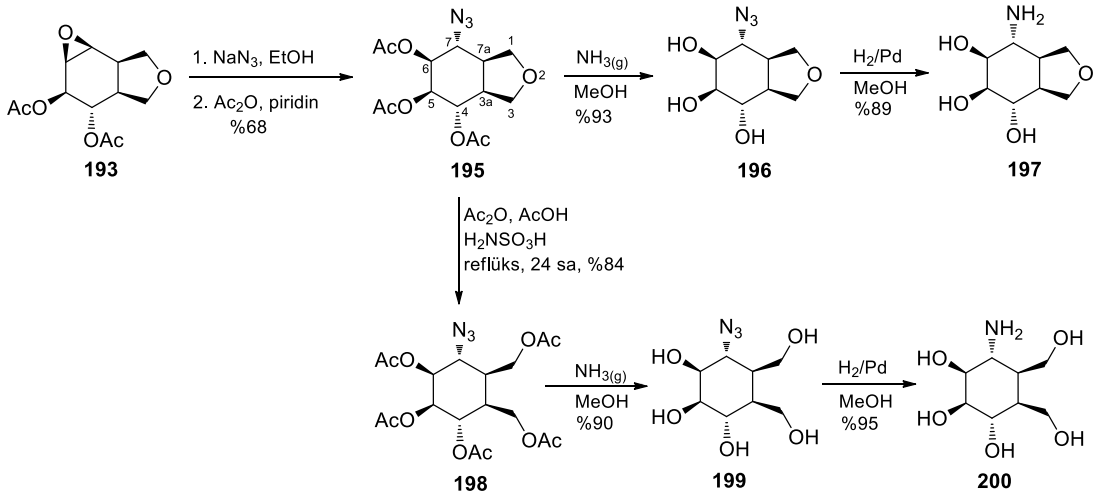
Ayrıca **189** aminoliz reaksiyonu ile klorobenzoat grubu uzaklaştırılarak elde edilen epoksi diol **191**, diğer izomer **194** ile de karşılaştırılması sağlanmıştır. **194**'daki 3-H protonu eşleşme sabiti 8.5 Hz ile δ = 3.98 ppm'de bir triplet olarak rezonans vermiştir. Diğer taraftan **191**'deki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

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

	Dihedral açıları		*J* sabiti Hz
 **194**	H6a−C6a−C6b−H6b	40.1°	$J_{6a,6b}$ = 4.1
	H1a−C1a−C2−H2	62.4°	$J_{1a,2}$ = 1.2
	H3−C3−C3a−H3a	170.1°	$J_{3,3a}$ = 8.5
	H3−C3−C2−H2	173.3°	$J_{3,2}$ = 8.5
 **191**	H6a−C6a−C6b−H6b	78°	$J_{6a,6b} \approx 0.0$
	H1a−C1a−C2−H2	109.3°	$J_{1a,2} \approx 0.0$
	H3−C3−C3a−H3a	176.0°	$J_{3,3a}$ = 10.5
	H3−C3−C2−H2	173.0°	$J_{3,2}$ = 8.5

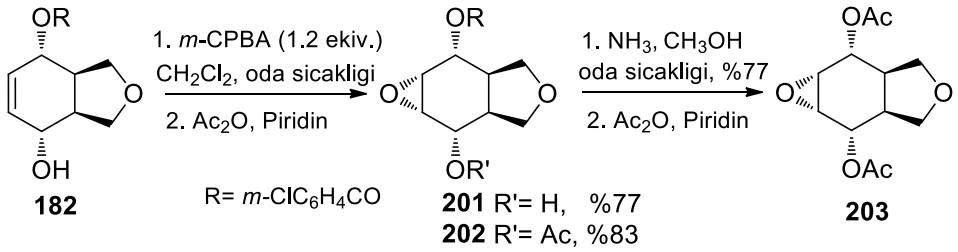
Epoksi diol **194** ve **191**'deki epoksit halkalarının konfigürasyonunun belirlenebilmesi için optimize geometrik hesaplanmaları (DFT, B3LYP 6-31+G* levelde) yapıldı. 1a-H ve 2-H komşu protonları arası ve 6b-H ve 6a-H komşu protonları arası dihedral açıları hesaplandı (Tablo 5.1). **191** için ölçülen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

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



Şekil 5.7. Amino triol 197 ve amino pentol 200 sentezi

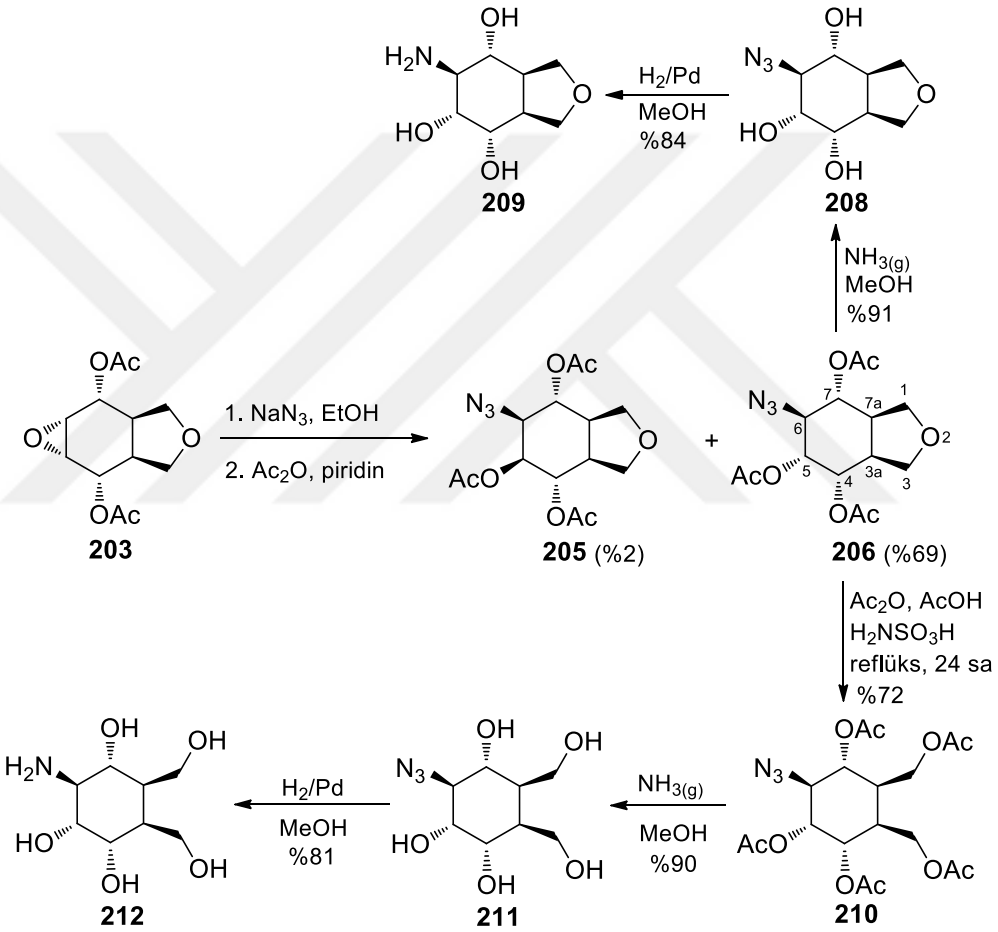
Farklı aminosiklitoller elde etmek amacıyla çıkış maddesi olarak hidroksi benzoat **182** düşünüldü. *m*-CPBA (1.2 ekiv.) ile **182**'in reaksiyonu sonucu tek ürün olarak **201** elde edildi. Ardından asetatlanarak elde edilen **202**'nın karakterizasyonu daha iyi belirlenmesine yol açtı. **201** yapısındaki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



Şekil 5.8. Epoksi diasetat 203 sentezi

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

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

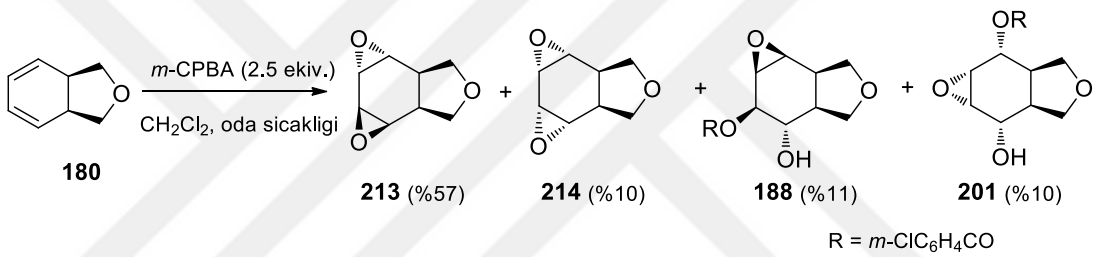


Şekil 5.9. Amino triol 209 ve amino pentol 212 sentezi

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

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

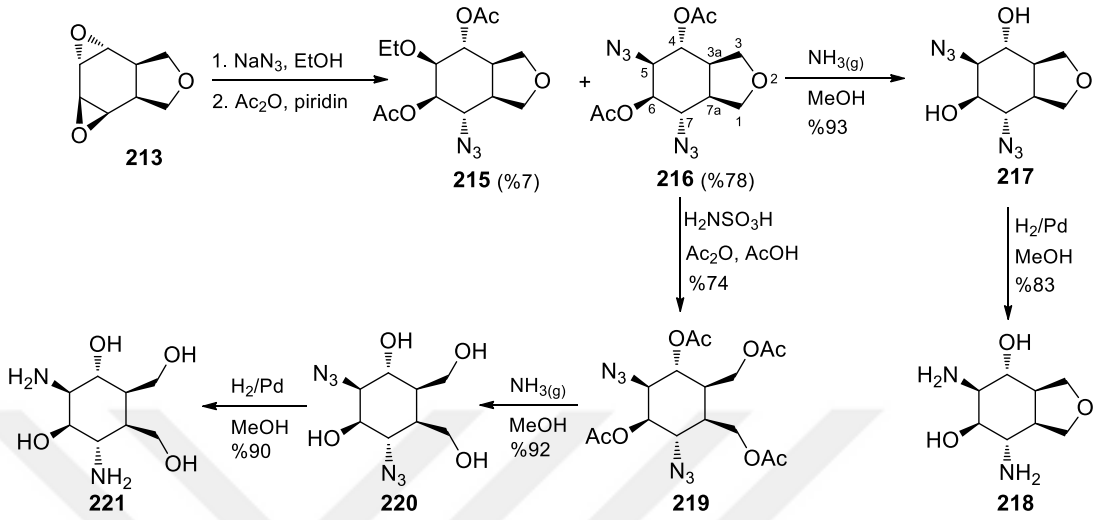
Dien **180** *m*-CPBA (2.5 ekiv.) ile muamele edildiğinde bis epoksit **213**, **214** ve epoksi benzoat **188** ve **201** sırasıyla kolon kromotografisi yapılarak birbirlerinden izole edildi (Şekil 5.10.) *cis*-Bisepoksit **214**, 2012 yılında Baran ve grubu tarafından dien **180**'nın fotooksijenasyonu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



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

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

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

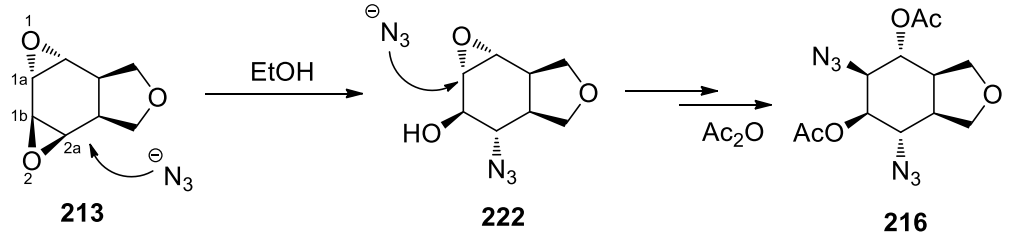


Şekil 5.11. Diamino diol 218 ve diamino tetrol 221 sentezi

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

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

nükleofil gibi davranarak epoksit halka açılması reaksiyonu gerçekleştirdiği saptanmaktadır.



Şekil 5.12. Diazid 216 oluşumu için önerilen reaksiyon mekanizması

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

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

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

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

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

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

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

KAYNAKLAR

[1] Hudlicky, T., Entwistle, D. A., Pitzer, K. K., Thorpe, A., *J. Chem. Rev*., 96, 1195–1220, 1996.

[2] Arjona, O., Gomez, A. M., Lopez, J. C., Plumet, J., *Chem. Rev.*, 107, 1919–2036, 2007.

[3] Kilbas, B., Balci, M., *Tetrahedron*, 67, 2355–2389, 2011.

[4] Topal, R., Siklohegzanoid bileşiklerin sentezi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2015.

[5] Ekmekci, Z., Balci, M. *Eur. J. Org. Chem*., 4988–4995, 2012.

[6] Salamcı, E., Secen, H., Sütbeyaz, Y., Balcı, M., A concise and convenient synthesis of DL-*proto*-quercitol and DL-*gala*-quercitol via ene reaction of singlet oxygen combined with (2 + 4) cycloaddition to cyclohexadiene, *J. Org. Chem.*, 62, 2453-2457, 1997.

[7] Plumet, J., Gomez, A. M., Lopez, J. C., *Mini-Rev. Org. Chem*., 4, 201–216, 2007.

[8] Suami, T., Ogawa, S., Toyokuni, T., *Chem. Lett.*, 23, 611-612, 1983.

[9] Kitaoka, M,, Ogawa, S., Taniguchi, H., *Carbohydr. Res.,* 247, 355-359, 1993.

[10] Worawalai, W., Wacharasindhu, S., Phuwapraisirisan, P., Synthesis of new N-substituted aminoquercitols from naturally available (+)-proto-quercitol and their α-glucosidase inhibitory activity, Med. Chem. Commun., 3, 1466-1470, 2012.

[11] Baran, A., Aydin, G., Savran, T., Şahin, E., Balci, M., Trisequential photooxygenation reaction: application to the synthesis of carbasugars, *Org. Lett.*, 15, 17, 4350-4353, 2013.

[12] Stratakis, M., Orfanopoulos, M., Regioselectivity in the ene reaction of singlet oxygen with alkenes, Tetrahedron, 56, 1595-1615, 2000.

[13] Balci, M., Organik Reaksiyon Mekanizmaları, *Türkiye Bilimler Akademisi Ders Kitapları, 2.Basım,* 2009.

[14] Seçen, H., Conduritol A ve conduritol F'nin yeni ve stereospesifikbir yöntemle sentezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Doktora Tezi, 1990.

[15] Griesbeck, A.G., de Kiff, A., Kleczka, M., Tetraphenylporphyrin-catalyzed tandem photooxygenation of polyenes and 1,4-dienes:multiple and diverse Oxyfunctionalizations, *Adv. Synth. Catal*., 356, 2839-2845, 2014.

[16] Clennan, E.L., Persulfoxide: key ıntermediate in reactions of singlet oxygen with sulfides, *Acc. Chem. Res*., 34, 875-884, 2001.

[17] Clennan, E.L., CRC handbook of organic photochemistry and photobiology, *CRC Press*, 789-808, 2012.

[18] Griesbeck, A.G., de Kiff, A., A new directing mode for singlet oxygen ene reactions: the vinylogous *gem* effect enables a $^1O_2$ Domino Ene/[4+2] process, *Org. Lett.*, Vol. 15, No 9, 2073-2075, 2013.

[19] S., Mazur, *Dissertation*, University of California, Los Angeles, 1970.

[20] A. Burns, P., S. Foote, C., Mazur, S., Chemistry of singlet oxygen, XXIII. low temperature photooxygenation of indenes in aprotic solvents, *J. Org. Chem*., 899-906, 1976.

[21] Zhang, X., Lin, F., S. Foote, C., Senstitized Photooxygenation of 6-Heteroatom-substituted fulvene primary products and their chemical transformations, *J. Org. Chem.*, 60, 1333-1338, 1995.

[22] Horasan-Kishali, N., Sahin E., Kara Y., An ıntramolecular substitution of hydroperoxy-endoperoxide to a bis-endoperoxide, *Organic Letters*, 8, 1791-1793, 2006.

[23] Horasan-Kishali, N., Sahin E., Kara Y., Regio- and stereocontrolled synthesis of (2*R**,3*R**,4*R**)-3,4-dichloro-1,2,3,4,5,8-hexahydronaphthalen-2-yl acetate *via* tandem SN_2' Reactions, *Helvetica Chimica Acta*, 89, 1246-1253, 2006.

[24] Trapero, A., Egido-Gabas, M., Bujons, J., Llebaria, A., Synthesis and evaluation of hydroxymethylaminocyclitols as glycosidase inhibitors, *J. Org. Chem.*, 80 (7), 3512-3529, 2015

[25] Serrano, P., Llebaria, A., Delgado, A., Regio- and stereoselective synthesis of aminoinositols and 1,2-diaminoinositols from conduritol B epoxide, *J. Org. Chem*., 70, 7829-7840, 2005.

[26] Orsini, F., Sello, G., Bernasconi, S., Fallacara, G., Chemoenzymatic synthesis of conduritol analogues, *Tetrahedron Letters*, 45, 9253–9255, 2004.

[27] Akiyama, M., Awamura, T., Kimura, K., Hosomi, Y., Kobayashi, A., Tsuji, K., Kuboki, A., Ohira, S., Stereocontrolled synthesis of the aminocyclitol moiety of (+)-trehazolin via C–H insertion reaction of alkylidenecarbene, *Tetrahedron Letters*, 45, 7133–7136, 2004.

[28] Mehta, G., Taluk-dar, P., Mohal, N., A general norbornyl based synthetic approach to carbasugars and confused carbasugars, *Tetrahedron Letters*, 42, 7663-7666, 2001.

[29] Mehta, G., Lakshminath, S., Talukdar, P., A norbornyl route to aminocyclohexitols: syntheses of diverse aminocarbasugars and 'confused' aminocarbasugars, *Tetrahedron Letters*, 43, 335–338, 2002.

[30] Busscher, G. F., P. J. T. Rutjes, F., L. van Delft, F., 2-Deoxystreptamine: Central Scaffold of Aminoglycoside Antibiotics, *Chemical Reviews*, , Vol. 105, No. 3, 775-792, 2005.

[31] Meinwald, J., Nozaki, H., Seven-membered Heterocyclic Systems. I. The Synthesis of 2,3,6,7-Tetrahydroöxepine, *J. Am. Chem. Soc*., 80, 3132-3135, 1958.

[32] Kuhlmeyer, R., Seitz, B., Weller, T., Fritz, H., Schwesinger, R., Prinzbach, H., *Chem. Ber*., 122, 1729, 1989.

[33] Busscher, G. F., Groothuys, S., de Gelder, R., Rutjes, F. P. J. T., van Delft F. L., Efficient preparation of a 1,3-diazidocyclitol as a versatile 2-deoxystreptamine precursor, *J. Org. Chem*., 69, 4477-4481, 2004.

[34] Baran, A., Balci, M., Stereoselective syntesis of bishomo-inositols as glycosidase inhibitors, *J. Org. Chem.,* 74 (1), 88-95, 2009.

[35] Ochia, H., Ishida, A., Eur. *J. Med. Chem.*, 39, 555-571, 2004.

[36] A. I., Miyafuji, K. T., Katsuji, *Heterocycles*, 52, 261-272, 2000.

[37] Goodridge, R. J., Hambley, T. W., Ridley, D. D., *Aust. J. Chem.*, 39, 591-604. 1986.

[38] E., Koch, Zur photosensibilisierten sauerstoffübertragung: Untersuchung der terminationsschritte durch belichtungen bei tiefen temperaturen, Tetrahedron, 24, 6295-6318, 1968.

[39] Feni-cal, W., Kearns, D. R., Radlick, P., Evidence for a 1 ,2-dioxetane intermediate, *J. Am. Chem. Soc*., 91, 3396, 1969.

[40] Von Langen, D.J. and Tolman, R.L., Resolution and stereoselective synthesis of the herpes thymidine kinase inhibitor L-653180, *Tetrahedron: Asymmetr.,* Vol. 8, No. 5, pp. 677-681, 1997.

[41] Donohoe, T. J., Pullin, R. D. C., *Chem. Commun*., 48, 11924–11938, 2012.

[42] Kuno, S., Ogawa, S., Yamaguchi, M., Kita, Y., Tomoda, A., Takahashi, A., *JP* 2012158524A20120823.

[43] Ghosal, P., Shaw, A. K., *J. Org. Chem*., 77, 7627–7632, 2012.

[44] Sun, Y., Nitz, M., *J. Org. Chem*., 77, 7401–7410, 2012.

[45] Duchek, J., Adams, D.R., Hudlicky, T., *Chem. Rev*., 2011, 111, 4223–4258.

[46] Busscher, G. F., Rutjes, F. P. J. T., van Delft, F. L., *Chem. Rev*., 105, 775–791, 2005.

[47] Gultekin, M. S., Celik, M., Balci, M., Curr. *Org. Chem*., 13, 1159–1186, 2004.

[48] Posternak, T., The Cyclitols, *Holden-Day*, San Fransisco, 1965.

[49] Soengas, R.G., Otero, J. M., Estevez, A. M., Rauter, A. P., Cachatra, V., Estevez, J. C., Estevez, R. J., *Carbohydr. Chem.*, 38, 263–302, 2012.

[50] Jarosz, S., Nowogrodzki, M., Magdycz, M., Potopnyk, M. A., *Carbohydr. Chem*., 37, 303–325, 2012.

[51] Arjona, O., Gomez, A.M., Lopez, J.C., Plumet, *J. Chem. Rev*., 107, 1919–2036, 2007.

[52] Griffen, J. A., White, J.C., Kociok-Köhn, G., Lloyd, M.D., Wells, A., Arnot, T.C., Lewis, S. E., *Tetrahedron*, 69, 5989–5997, 2013.

[53] Tripathy, S., Chattopadhyay, A., *Tetrahedron:Asymmetry*, 23, 1423–1429, 2012.

[54] Palframan, M.J., Kociok-Köhn, G., Lewis, S.E., *Chem. Eur. J*., 18, 4766–4774, 2012

[55] Rej, R., Jana, N., Kar, S., Nanda, S., *Tetrahedron: Asymmetry*, 23, 364–372, 2012.

[56] Mehta, G., Mohanrao, R., Katukojvala, S., Landais, Y., Sen, S., *Tetrahedron* Lett., 52, 2893–2897, 2011.

[57] Frau, I., Di Bussolo, V., Favero, L., Pineschi, M., Crotti, P., *Chirality*, 23, 820–826, 2011.

[58] Pilgrim, S., Kociok-Köhn, G., Lloyd, M. D., Lewis, S. E., *Chem. Commun*., 47, 4799–4801, 2011.

[59] Shing, T. K. M., Chen, Y., Ng, W. L., *Synlett,* 1318–1320, 2011.

[60] Frigell, J., Cumpstey, I., *Beilstein J. Org.Chem*., 6, 1127–1131, 2010.

[61] Leermann, T., Oliver, B., Podeschwa, M. A. L., Pfueller, U., Altenbach, H.-J. *Org. Biomol. Chem.*, 8, 3965–3974, 2010.

[62] Shan, M., O'Doherty, G. A., *Org. Lett.*, 12, 2986–2989, 2010

[63] Salamci, E., *Tetrahedron*, 66, 4010–4015, 2010.

[64] Paquette, L.A., Moura-Letts, G., Wang, G.P., *J. Org. Chem*., 74, 2099–2107, 2009.

[65] Goodridge, R. J., Hambley, T. W., Ridley, D., *D. Aust. J. Chem.*, 39, 591–604, 1986.

[66] Hall, H. K., Jr., Nogues, P., Rhoades, J. W., Sentman, R. C., Detar, M., *J. Org. Chem*., 47, 1451–1455, 1982.

[67] Miyafuji, A., Ito, K., Katsuki, T., *Heterocycles*, 52, 261– 272, 2000.

[68] Henbest, H. B., Jackson, W. R., Robb, B. C. G., J. Chem.Soc. B, 803–807, 1966.

[69] Von Langen, D. J., Tolman, R. L., *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 8, 677–681, 1997.

[70] Anan, K., Demizu, Y., Oba, M., Kurihara, M., Doi, M., Suemune, H., Tanaka, M., *Helv. Chem. Acta*, 95, 1694–1713, 2012.

[71] Blakemore, D. C., Bryans, J. S., Carnell, P., Carr, C.L., Chessum, N.E.A., Field, M.J., Kinsella, N., Osborne, S. A., Warren, A. N ., Williams, S. C. *Bioorg. Med. Chem. J.*, 20, 461–464, 2010.

[72] Tanaka, M., Anan, K., Demizu, Y., Kurihara, M., Doi, M., Suemune, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 11570–11571, 2005.

[73] Payne, A. D., Skelton, B., W. Wege, W., Allan, H., White, A. H., Eur. *J. Org. Chem*., 1184–1195, 2007.

[74] Bailey, W.J., Rosenberg, J.J., *Am. Chem. Soc*., 77, 73–75, 1955.

[75] Balci, M., *Chem. Rev*., 81, 91–108, 1981.

[76] Roth, W.R., Ebbrecht, T., Beitat, A., *Chem. Ber*, 121, 1357–1358, 1988.

[77] Baran, A., Bekarlar, M., Aydin, G., Nebioglu, M., Sahin, E., Balci, M., *J. Org. Chem.*, 77, 1244–1250, 2012.

[78] Fürst, A., Plattner, P. A., *Helv. Chim. Acta*, 32, 275–283, 1949.

[79] Mehta, G., Sen, A., *Tetrahedron*, 65, 9713–9718, 2009.

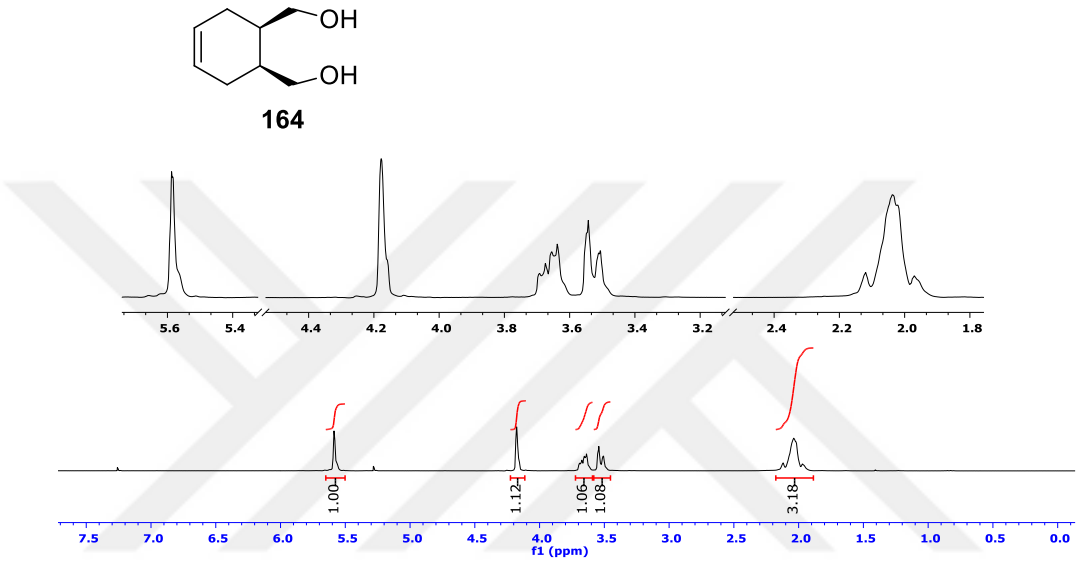
[80] Aydin, G., Ally, K., Aktaş, F., Şahin, E., Baran, A., Balci, M., Synthesis and α-glucosidase and α-amylase inhibitory activity evaluation of azido- and aminocyclitols, *Eur. J. Org. Chem.*, 31, 6903-6917, 2014.

[81] Savran, T., Amino ve bromo sübstitüe siklohegzan poliollerin sentezleri ve biyolojik aktiviteleri, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Doktora Tezi, 2016.

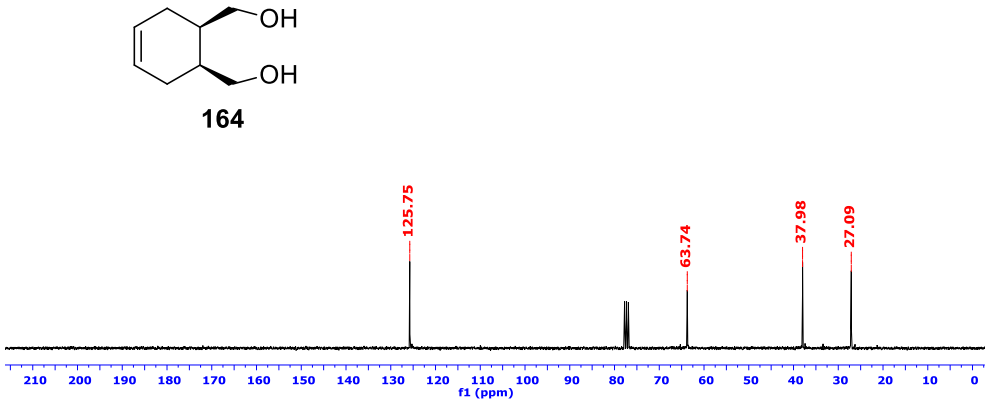
[82] Wang, J., Xu, Q-L., Zheng, M-F., Ren, H., Lei, T., Wu, P., Zhou, Z-Y., Wei, X-Y. and Tan, J-W., Bioactive 30-noroleanane triterpenes from the pericarps of *Akebia trifoliata, Molecules,* 19, 4301-4312*,* 2014

EKLER

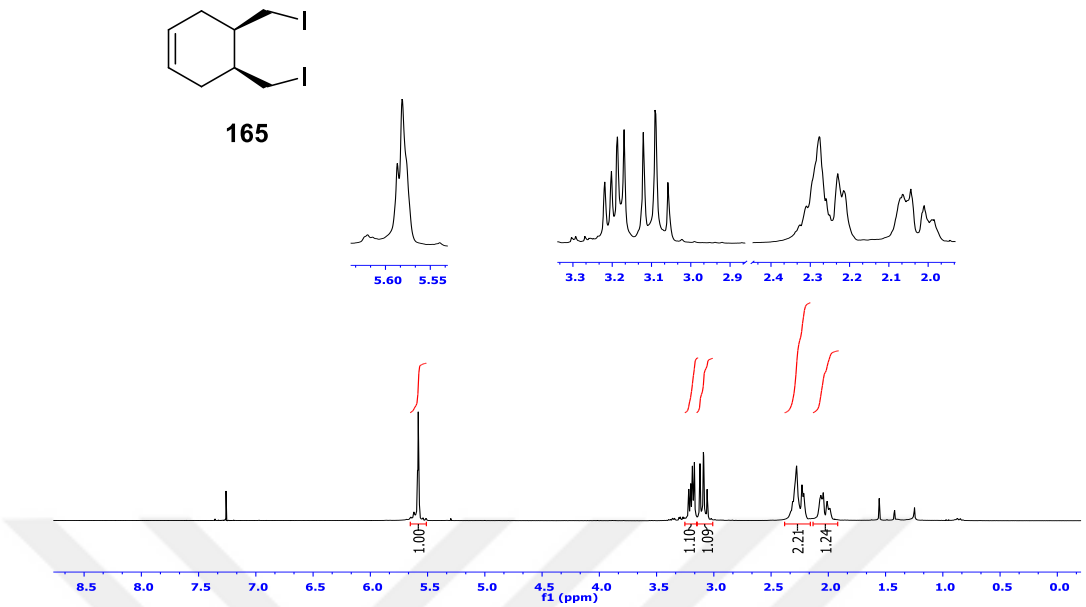
EK 1: Siklohekz-4-en-1,2-dimetanol (164) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



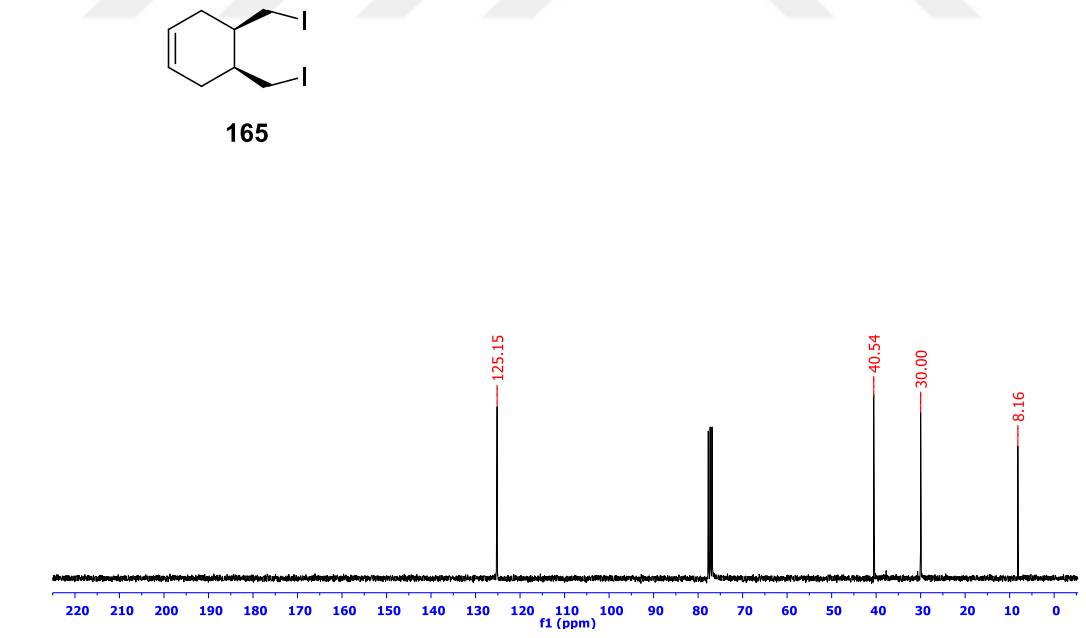
EK 2: Siklohekz-4-en-1,2-dimetanol (164) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



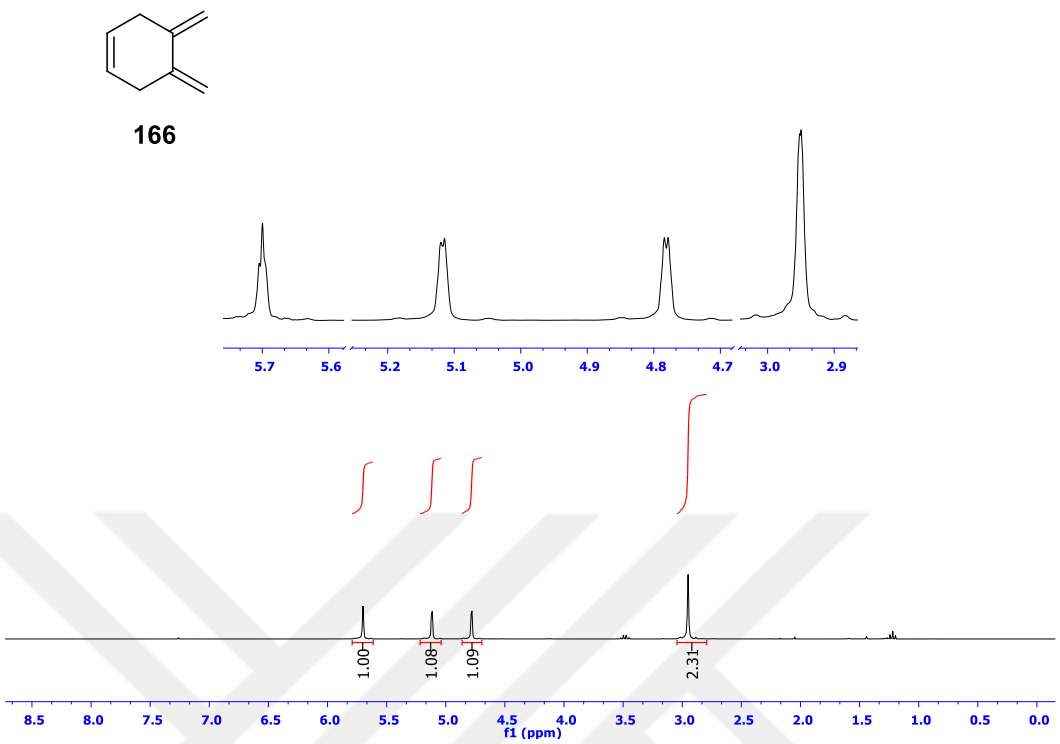
EK 3: (4S,5R)-4,5-bis(iyodometil)siklohekz-1-en (165) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



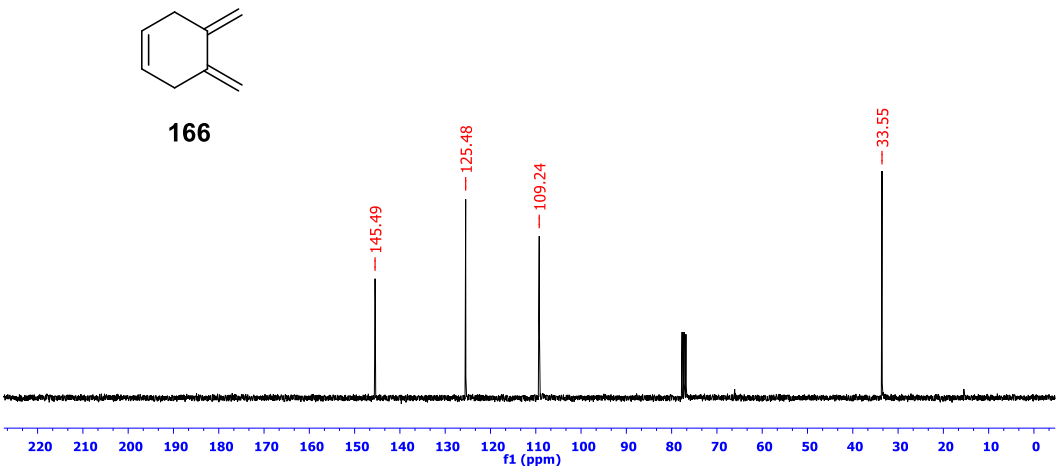
EK 4: (4S,5R)-4,5-bis(iyodometil)siklohekz-1-en (165) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



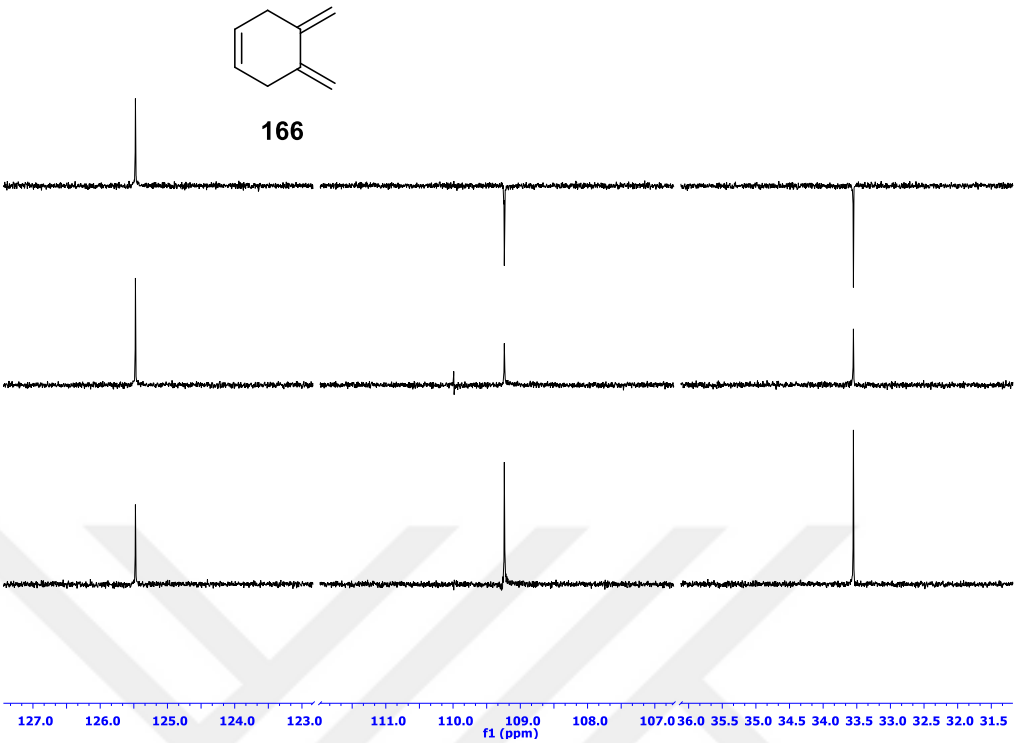
EK 5: Ekzosiklik Dien 166 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



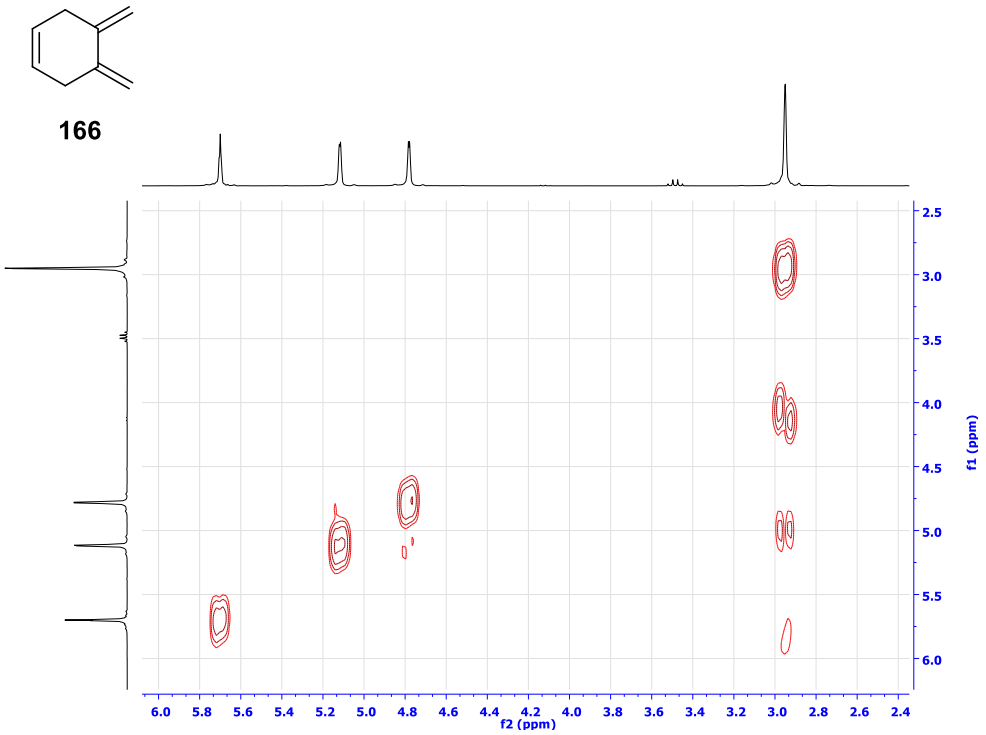
EK 6: Ekzosiklik Dien 166 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



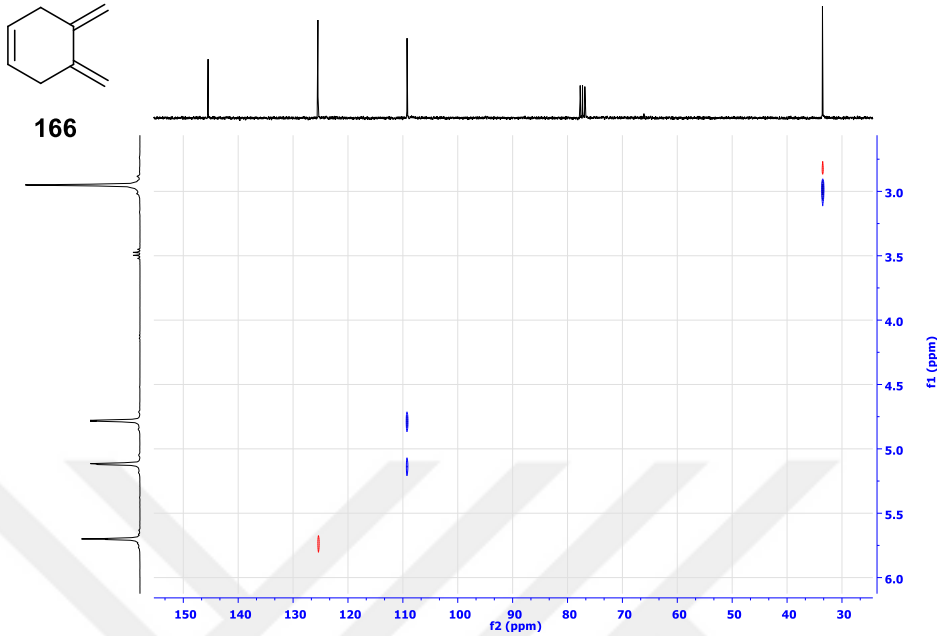
EK 7: Ekzosiklik Dien 166 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



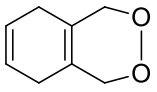
EK 8: Ekzosiklik Dien 166 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



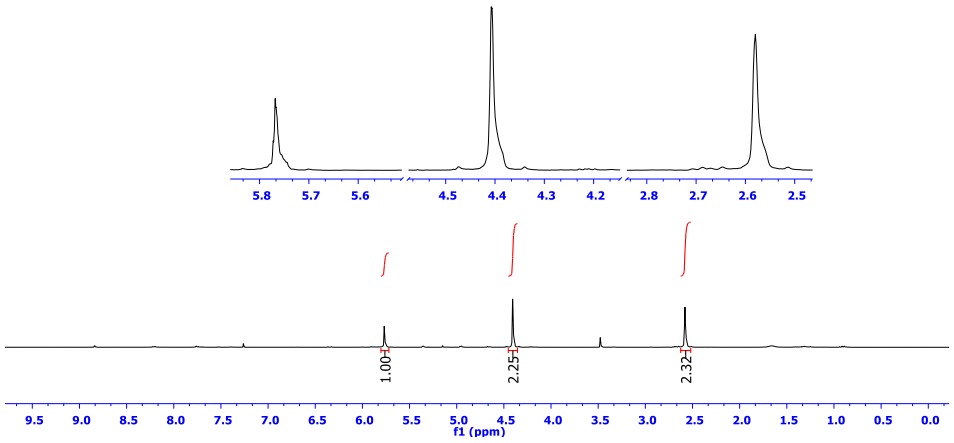
EK 9: Ekzosiklik Dien 166 bileşiğinin HETCOR spektrumu ($CDCl_3$)



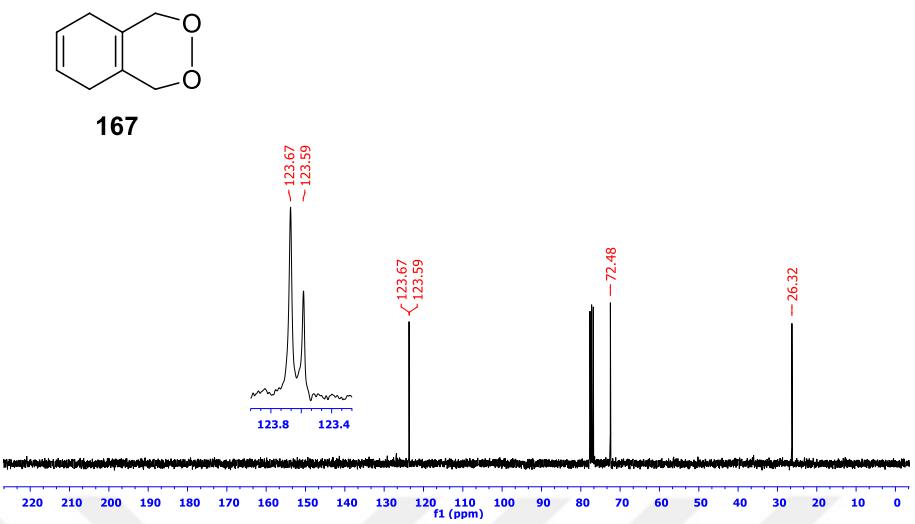
EK 10: Endoperoksit 167 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



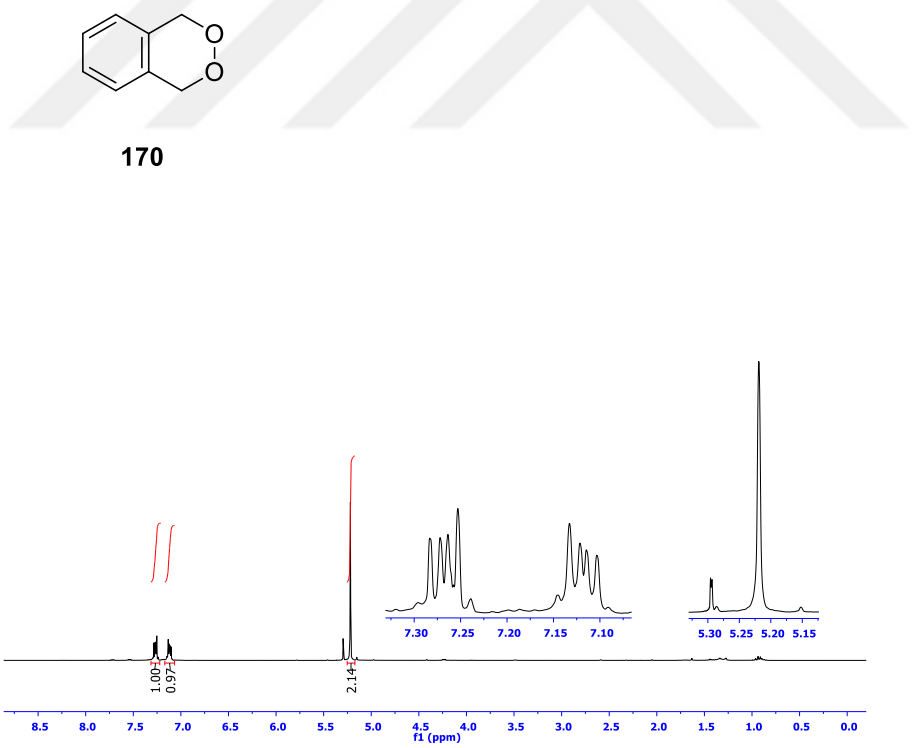
167



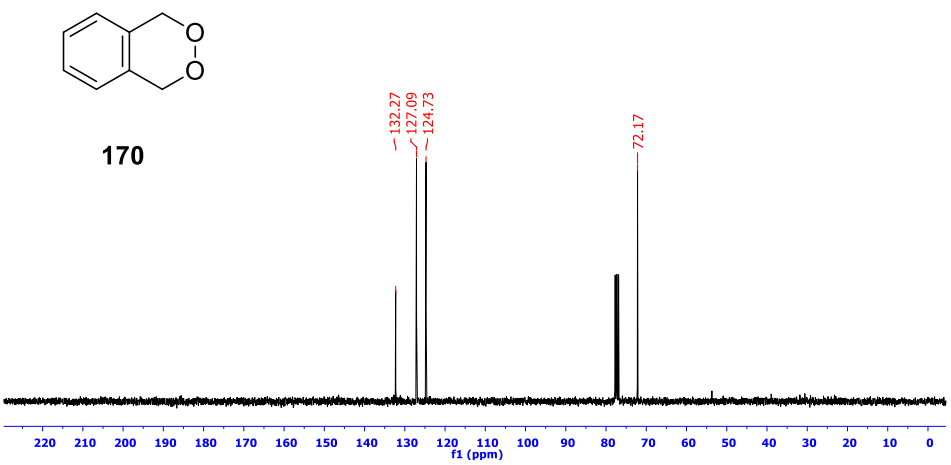
EK 11: Endoproksit 167 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



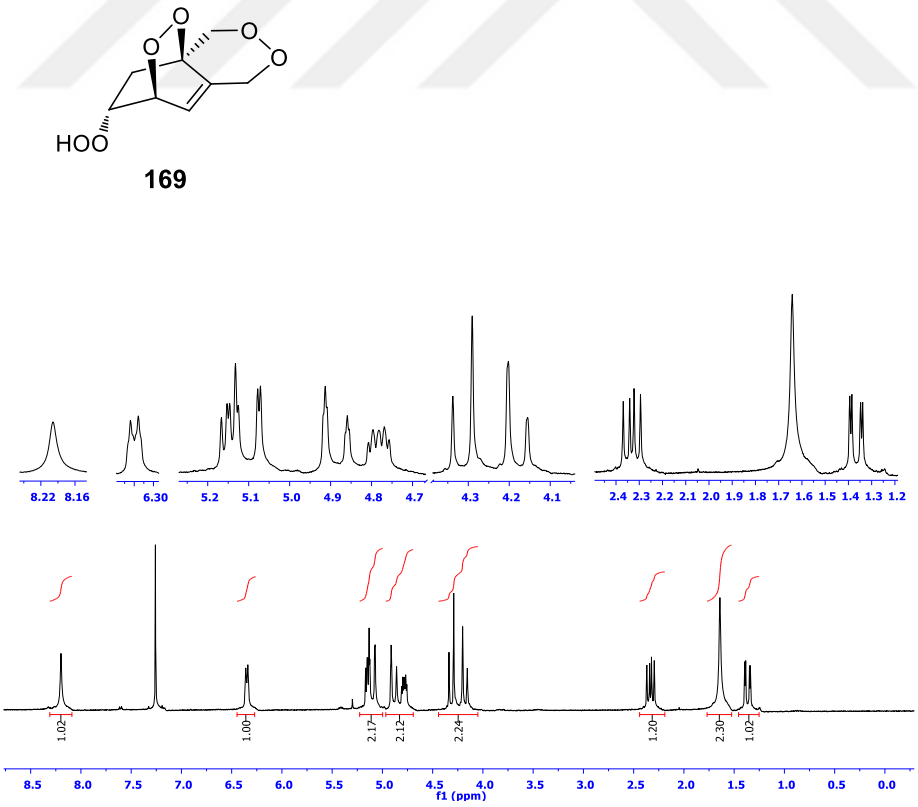
EK 12: Benzoperoksit 8 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



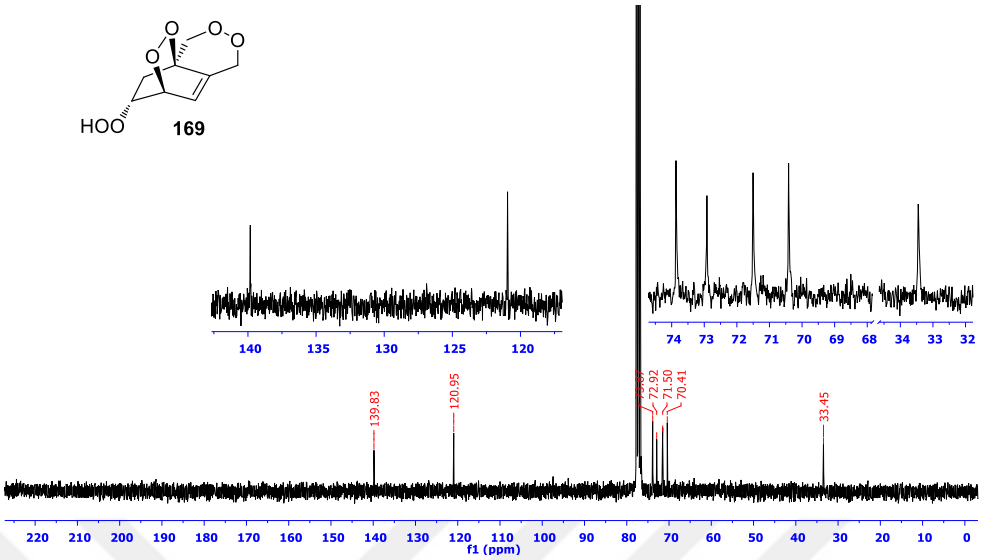
EK 13: Benzoperoksit 170 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



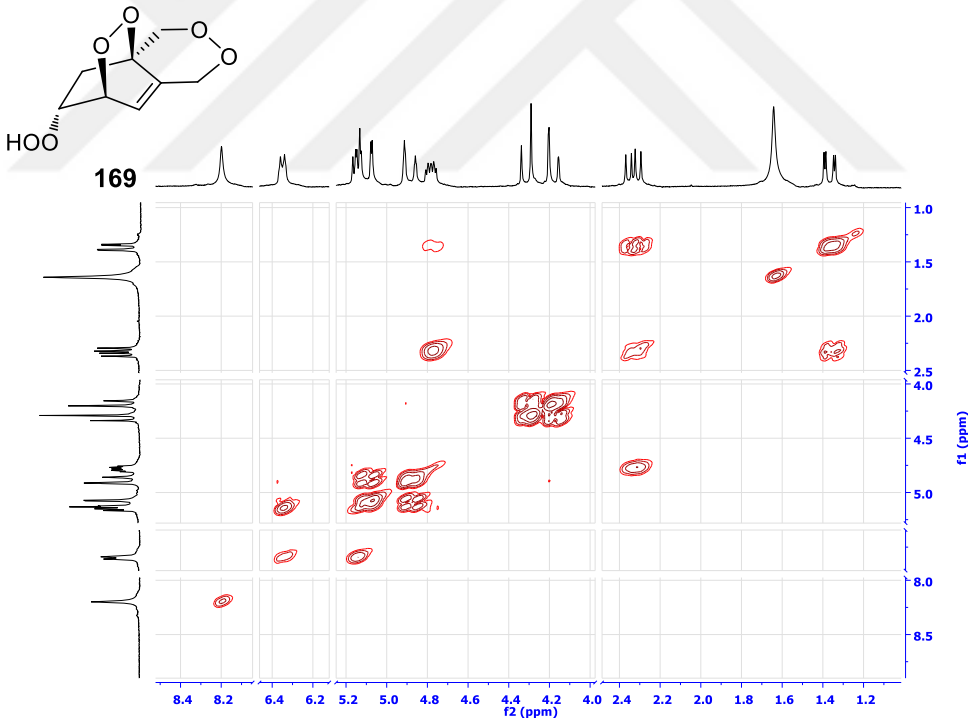
EK 14: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



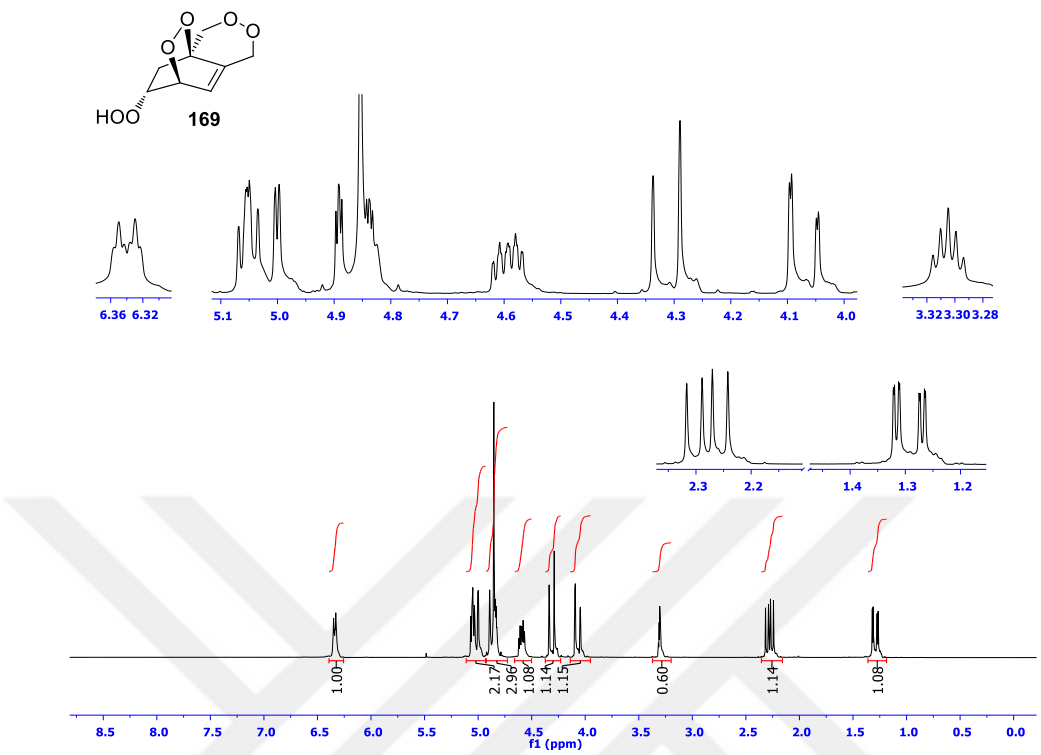
EK 15: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



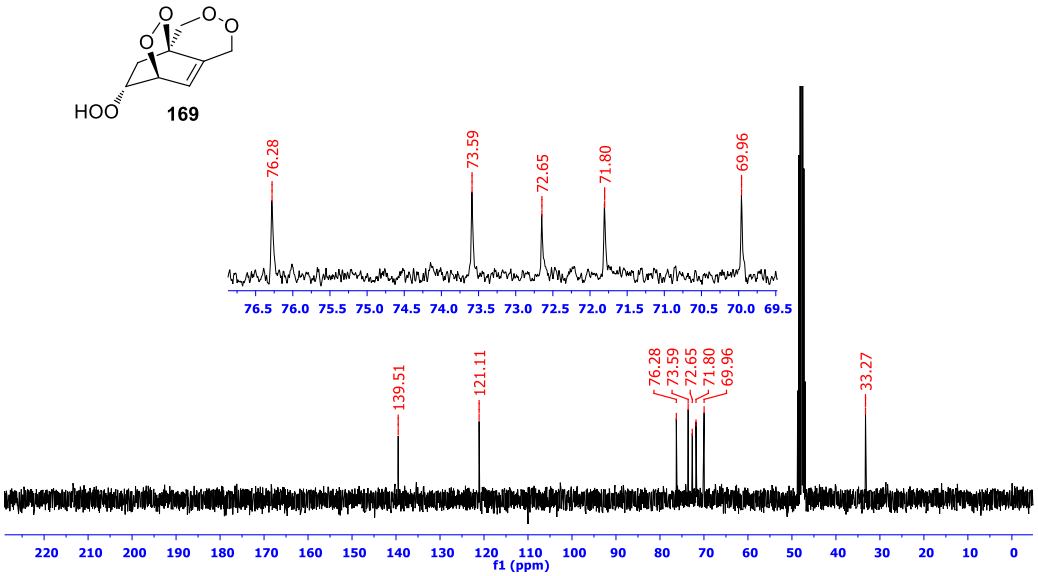
EK 16: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



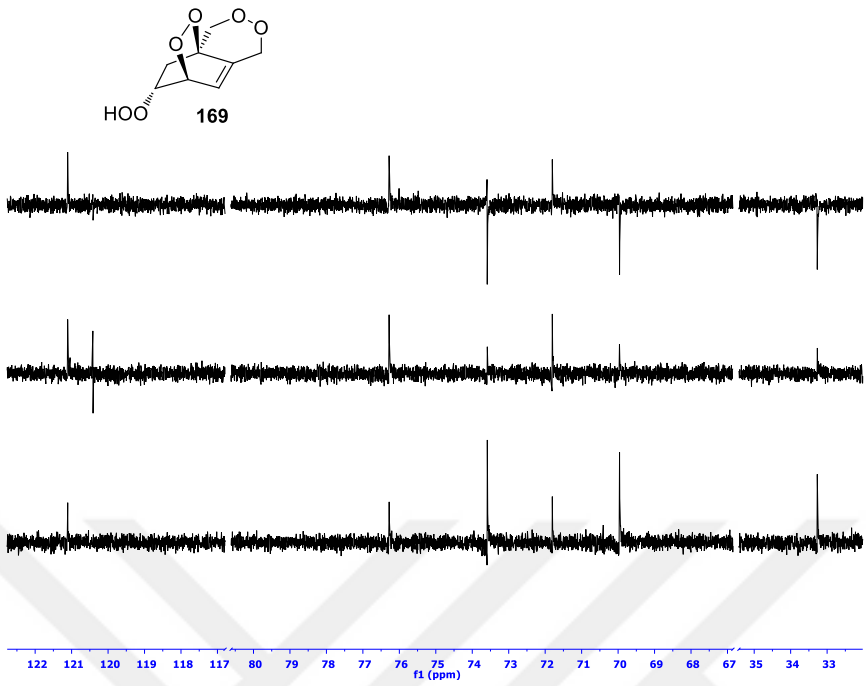
EK 17: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)



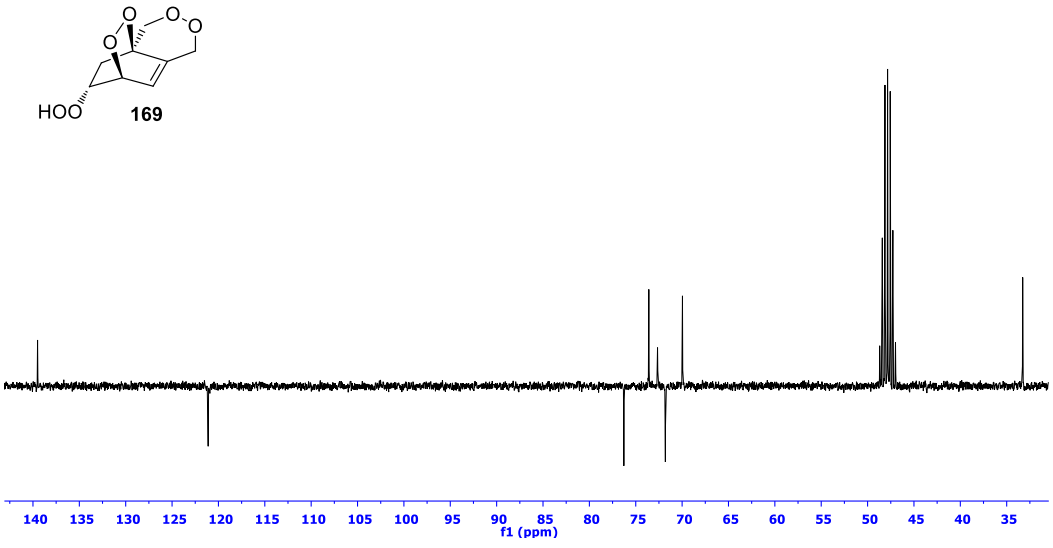
EK 18: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CD_3OD)



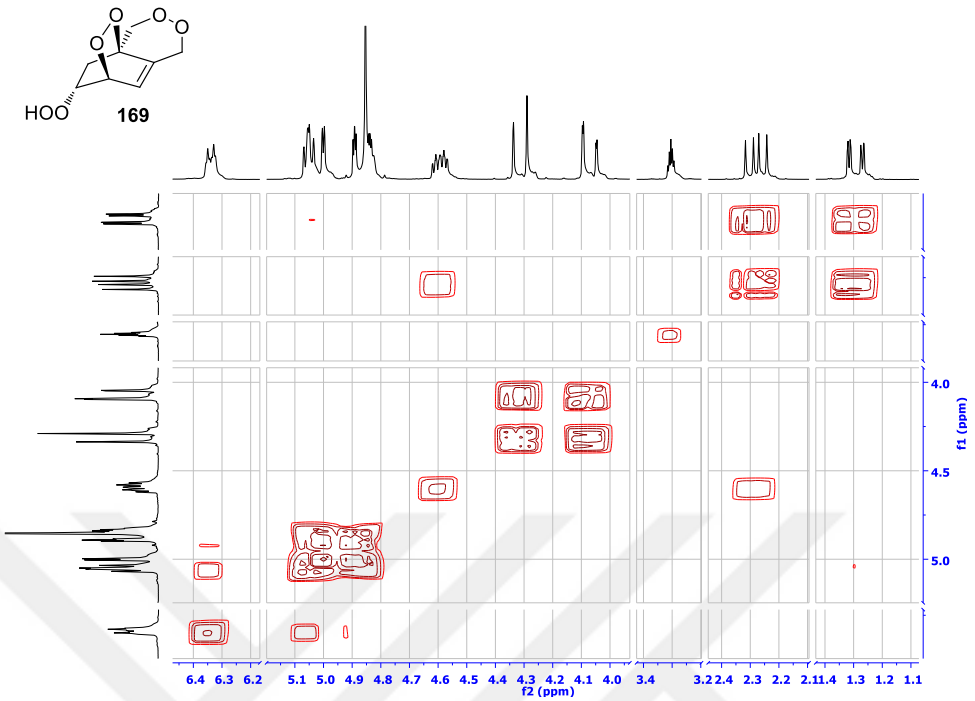
EK 19: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CD_3OD)



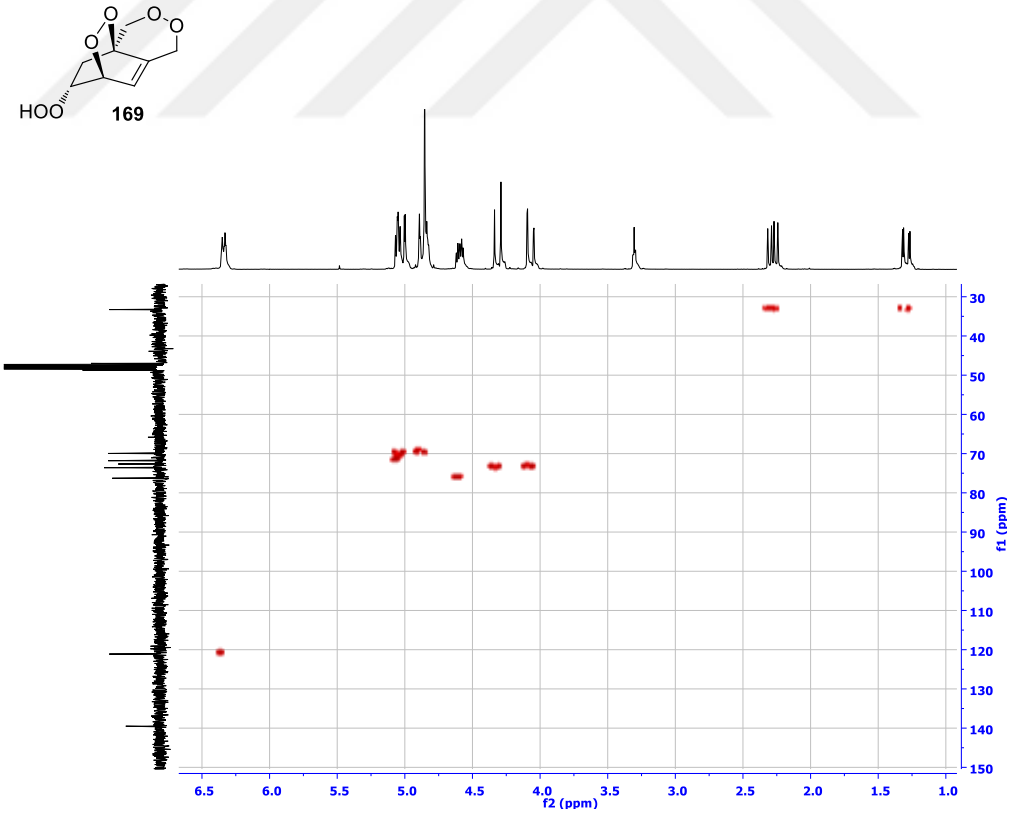
EK 20: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, CD_3OD)



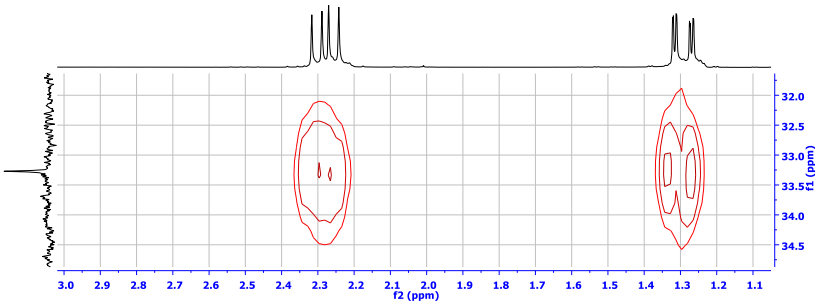
EK 21: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin COSY spektrumu (CD_3OD)



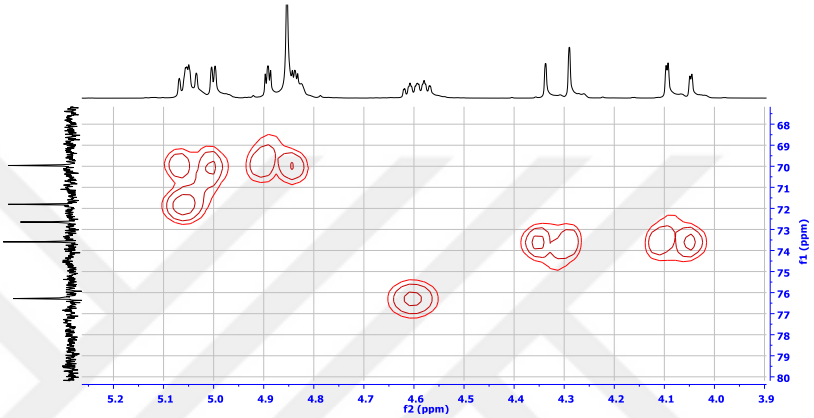
EK 22: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 (CD_3OD)



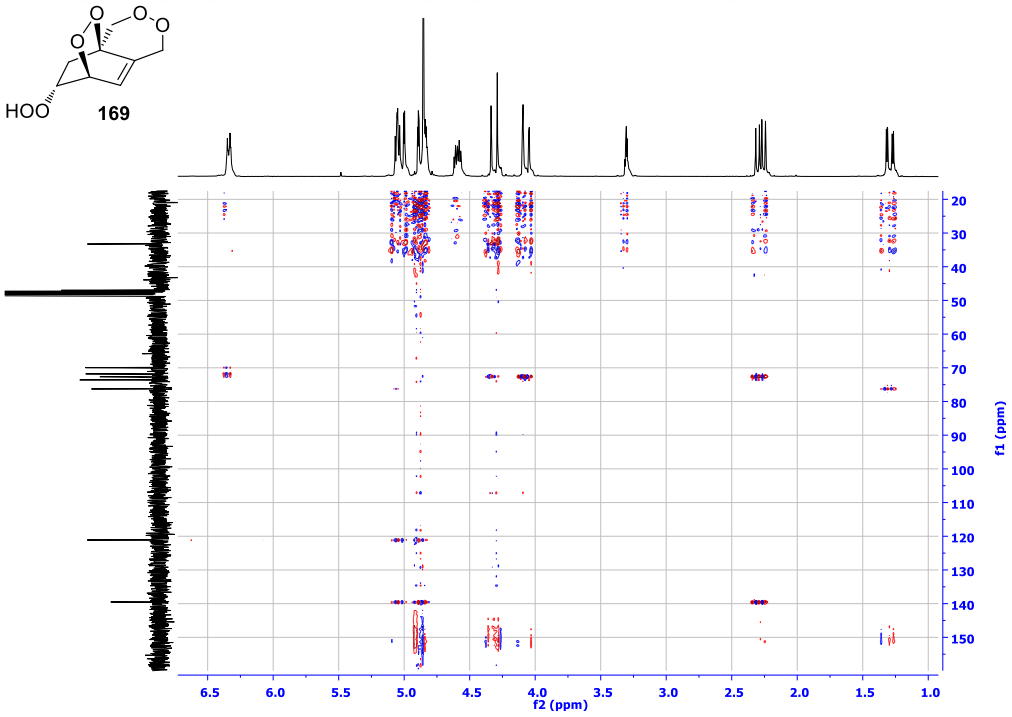
EK 23: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 (CD_3OD)



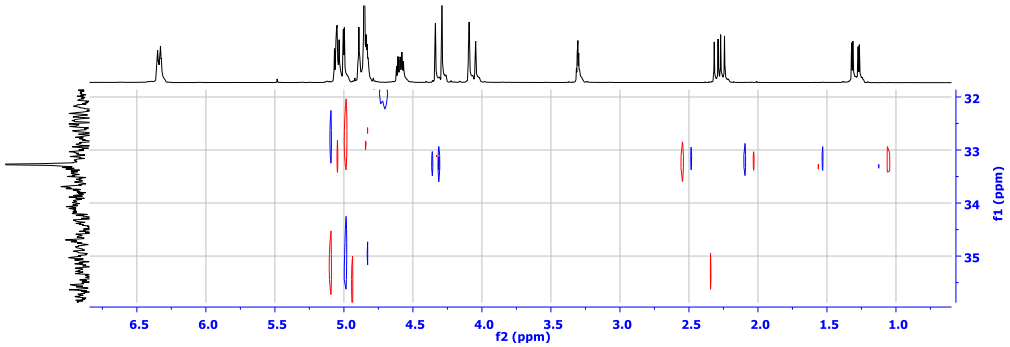
EK 24: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin HMQC spektrumu-3 (CD_3OD)



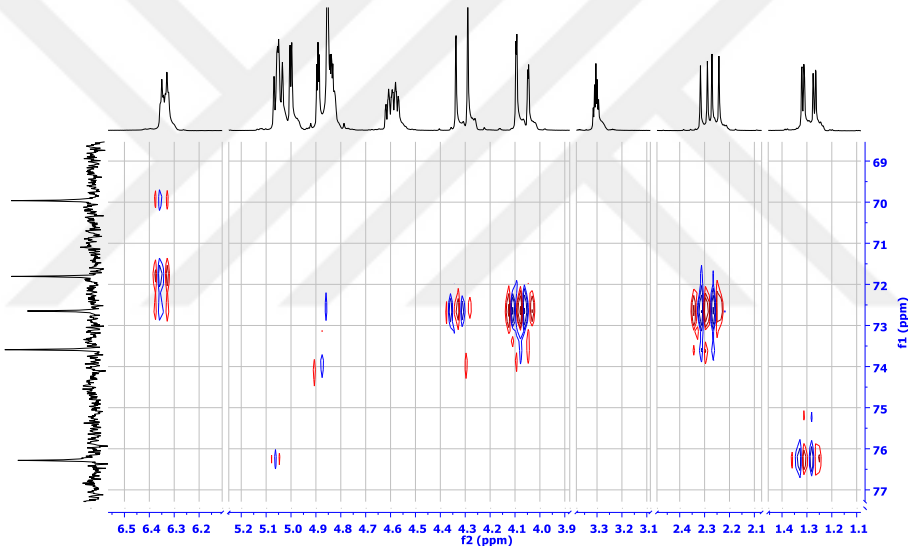
EK 25: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin HMBC spektrumu-1 (CD_3OD)



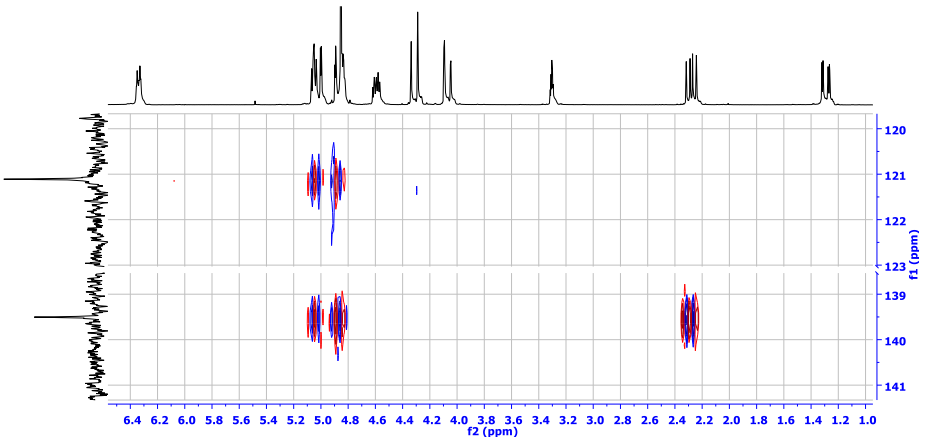
EK 26: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin HMBC spektrumu-2 (CD_3OD)



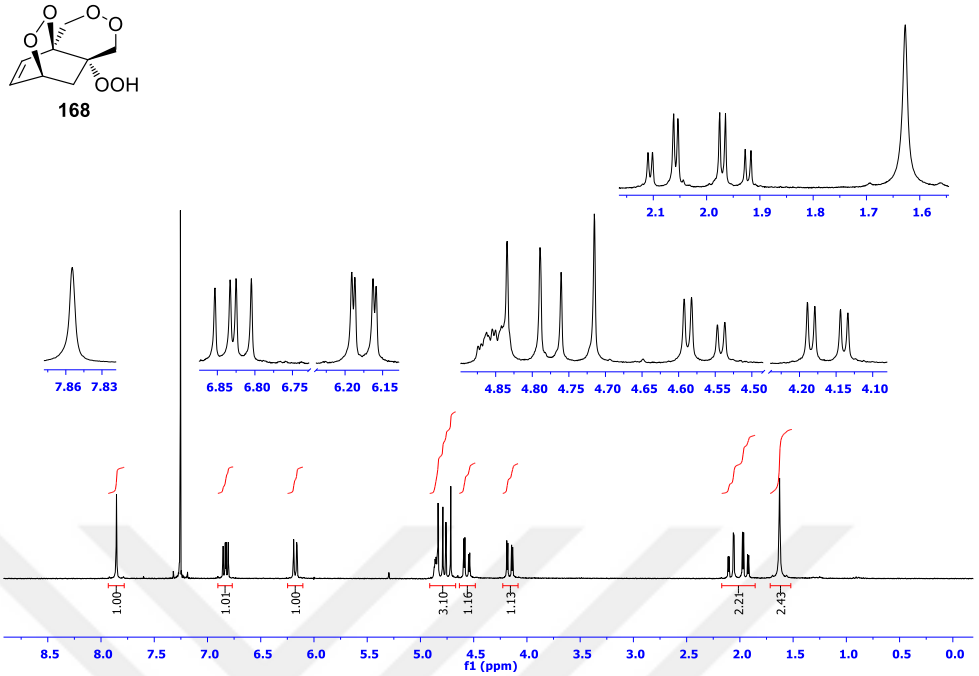
EK 27: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin HMBC spektrumu-3 (CD_3OD)



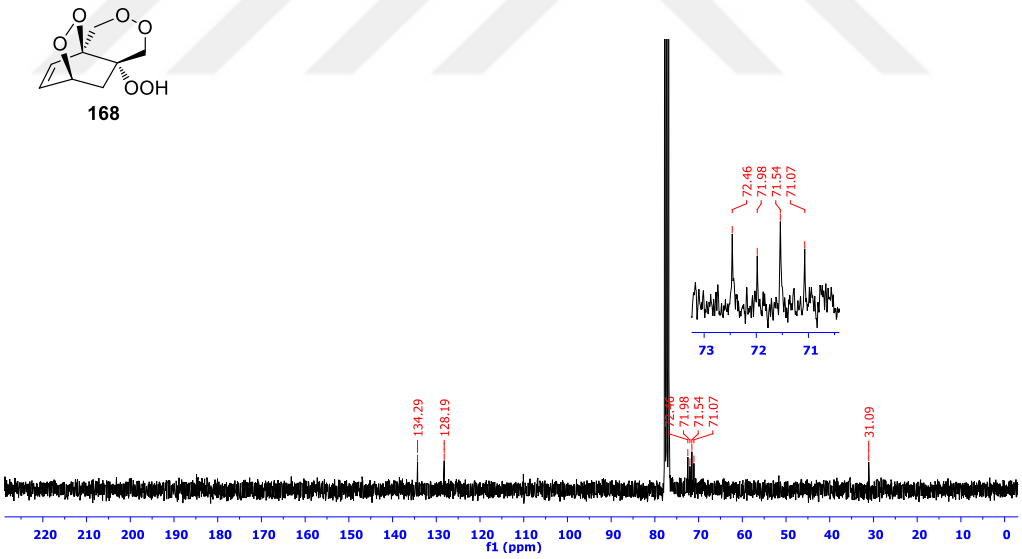
EK 28: Bisiklik peroksit 169 bileşiğinin HMBC spektrumu-4 (CD_3OD)



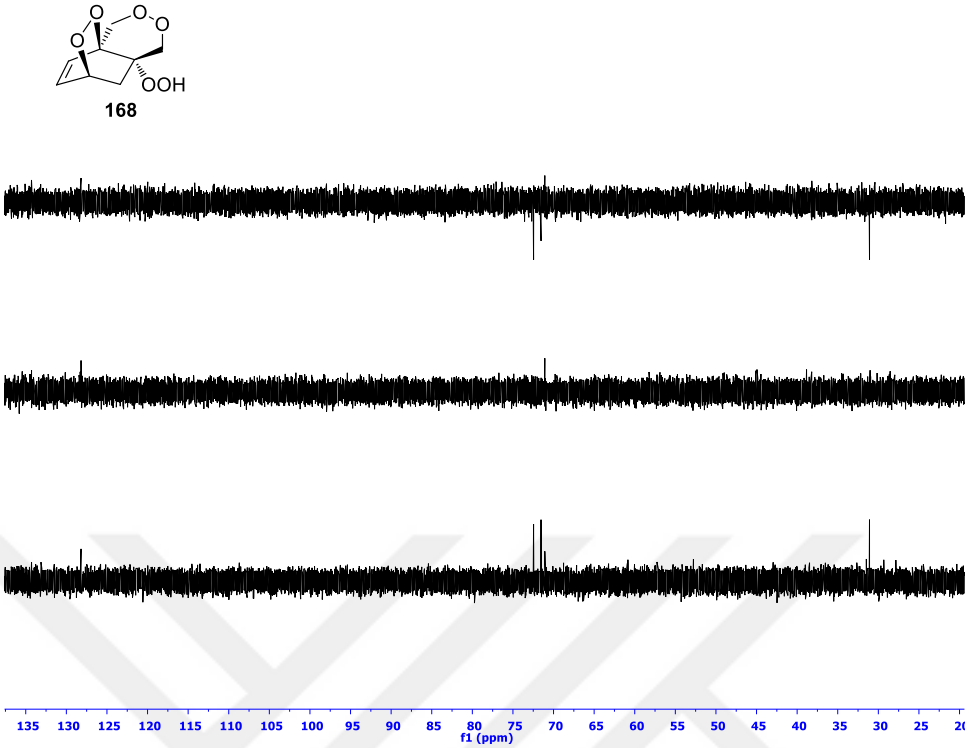
EK 29: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



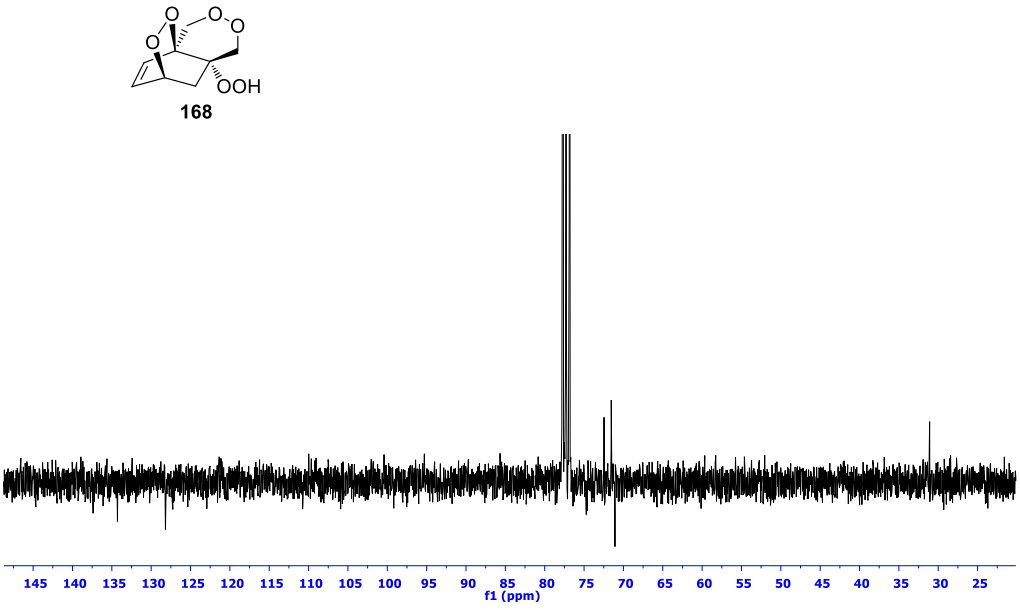
EK 30: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



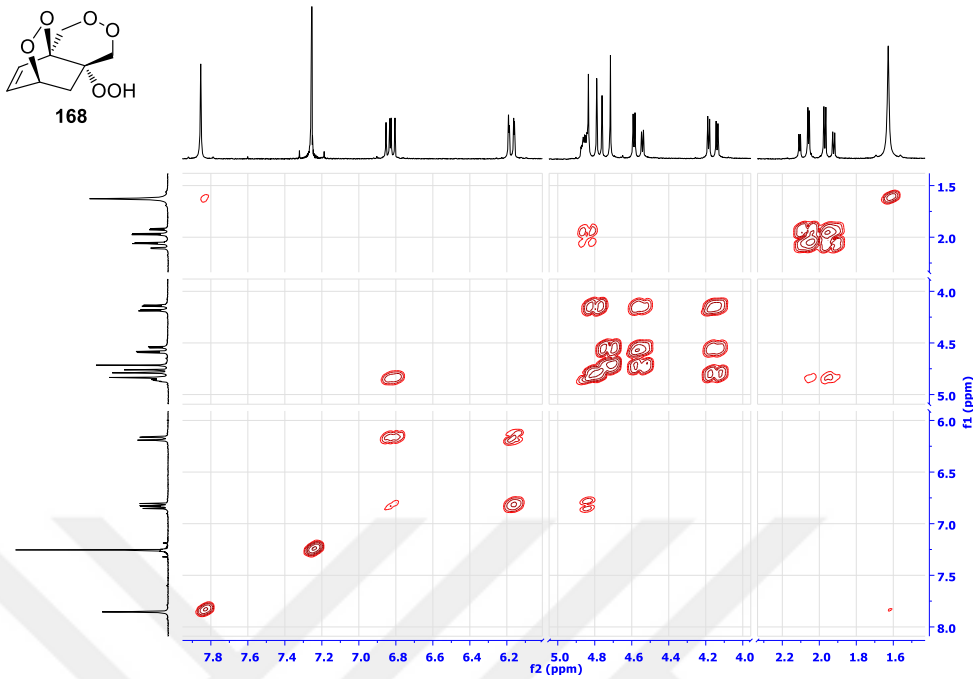
EK 31: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



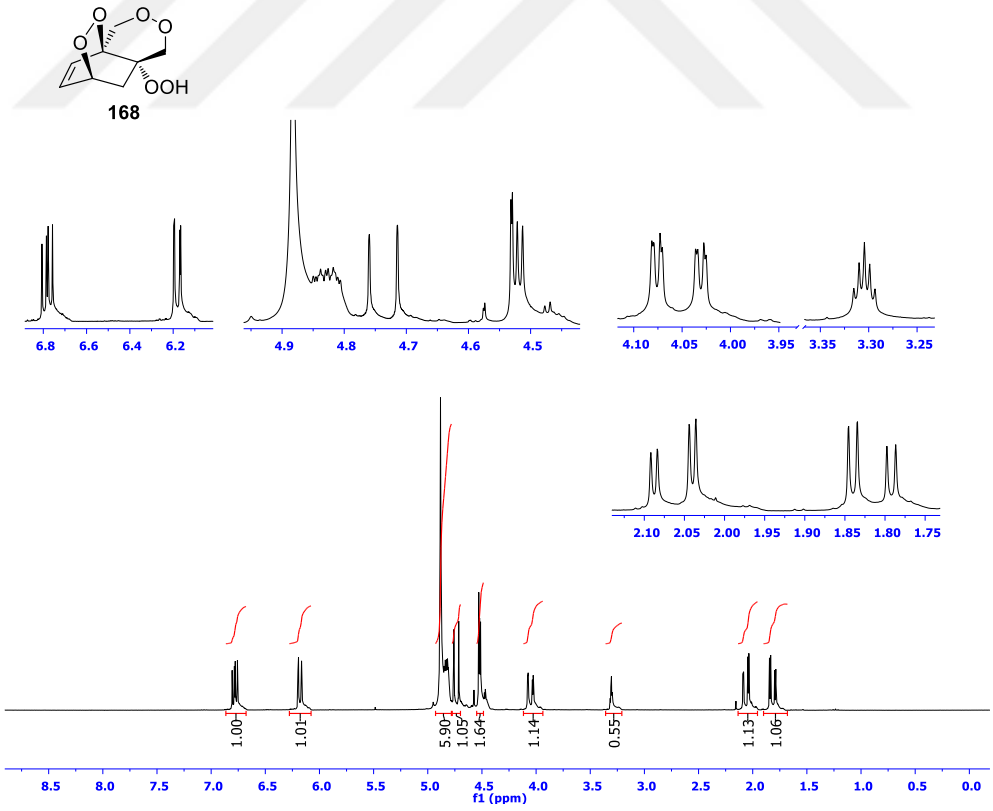
EK 32: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



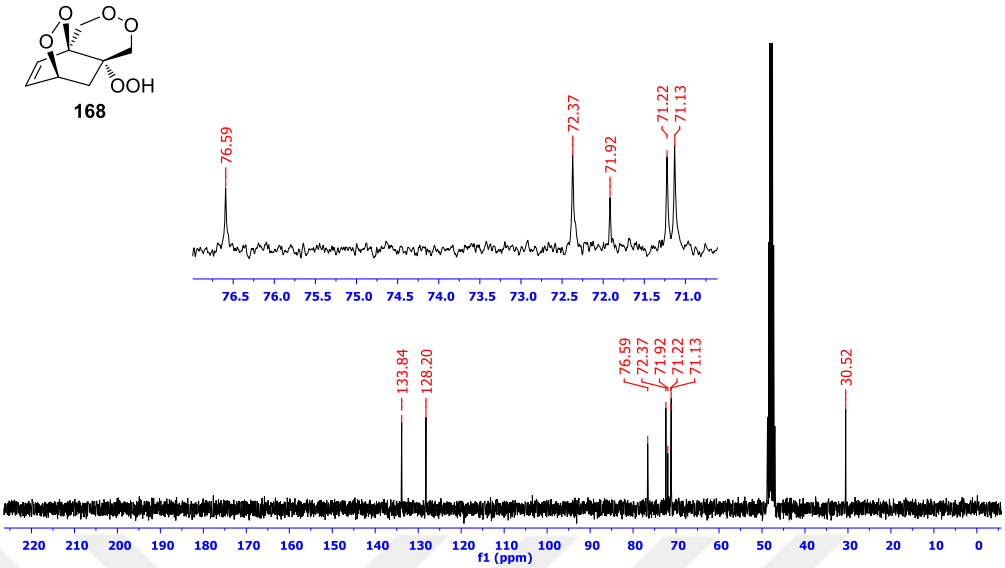
EK 33: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



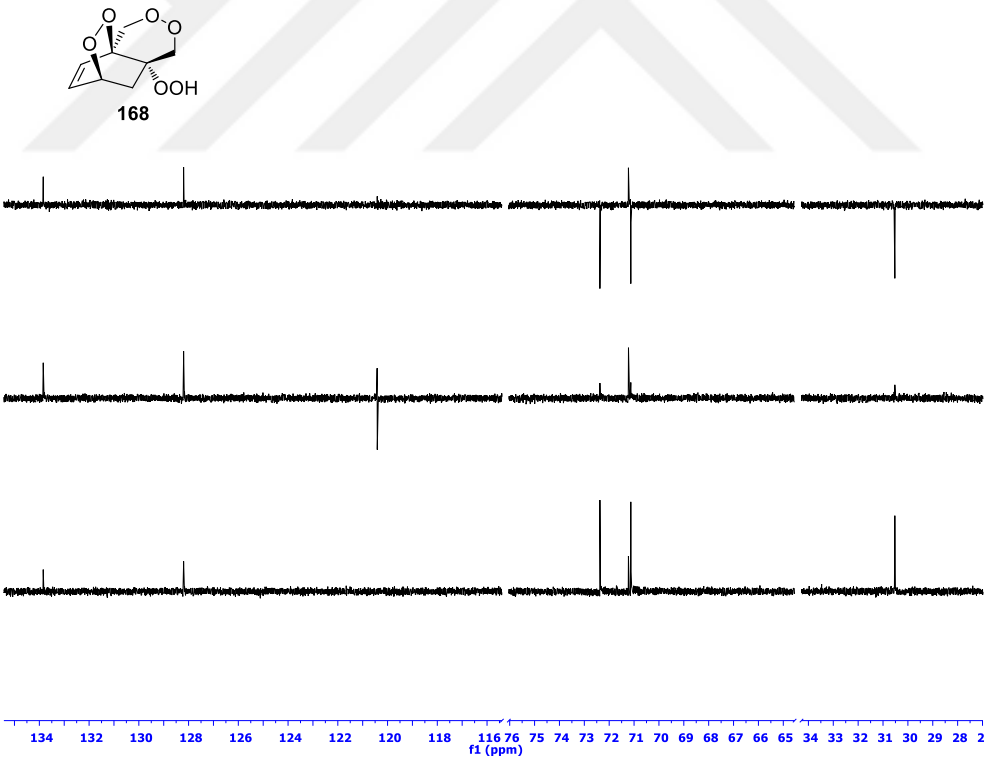
EK 34: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)



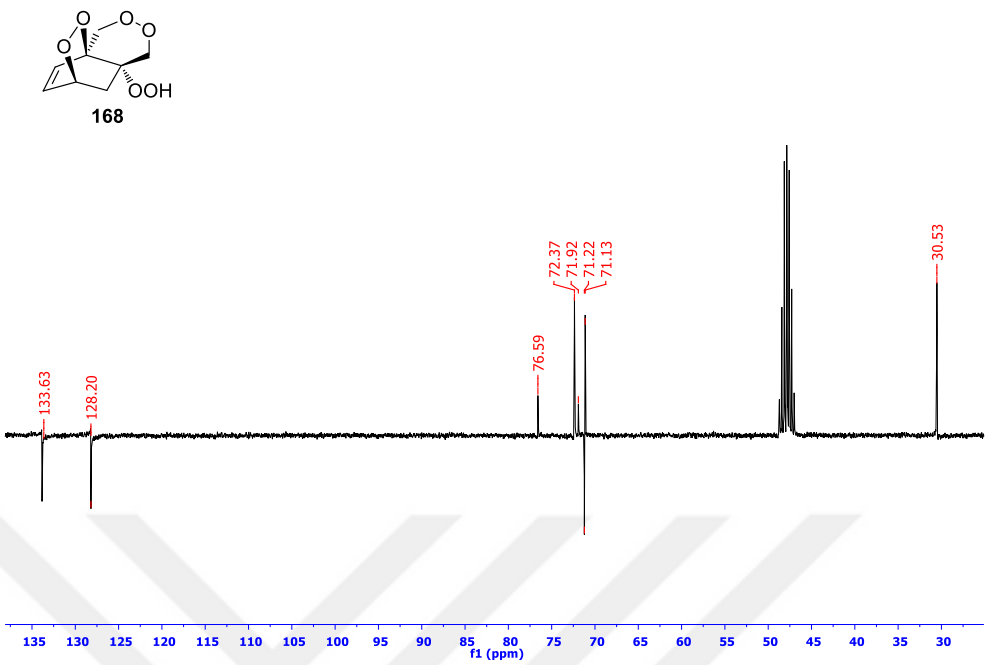
EK 35: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CD_3OD)



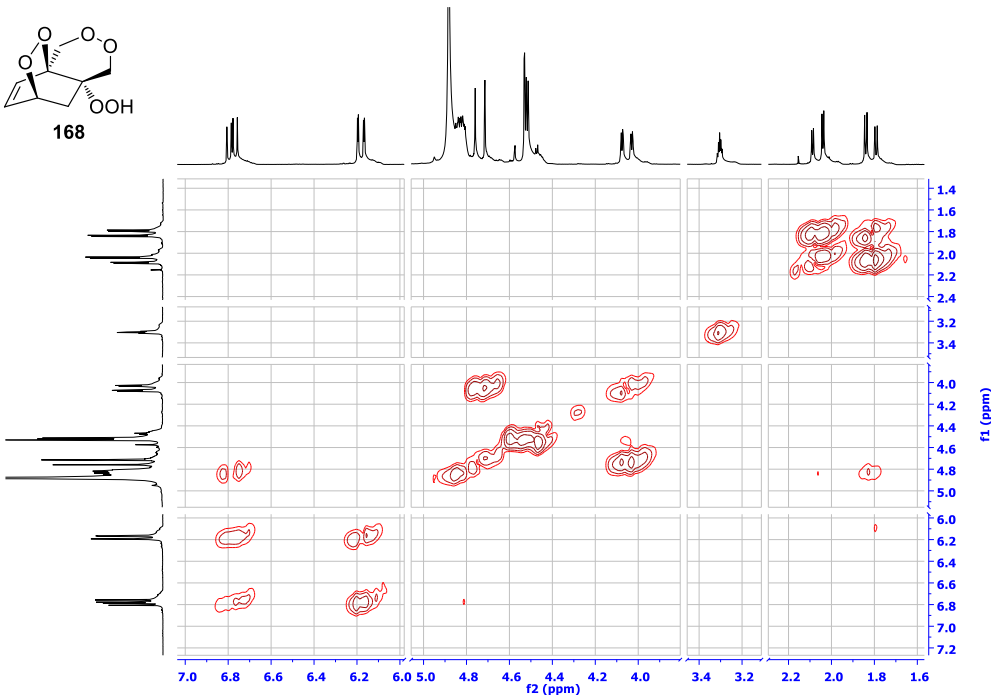
EK 36: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, CD_3OD)



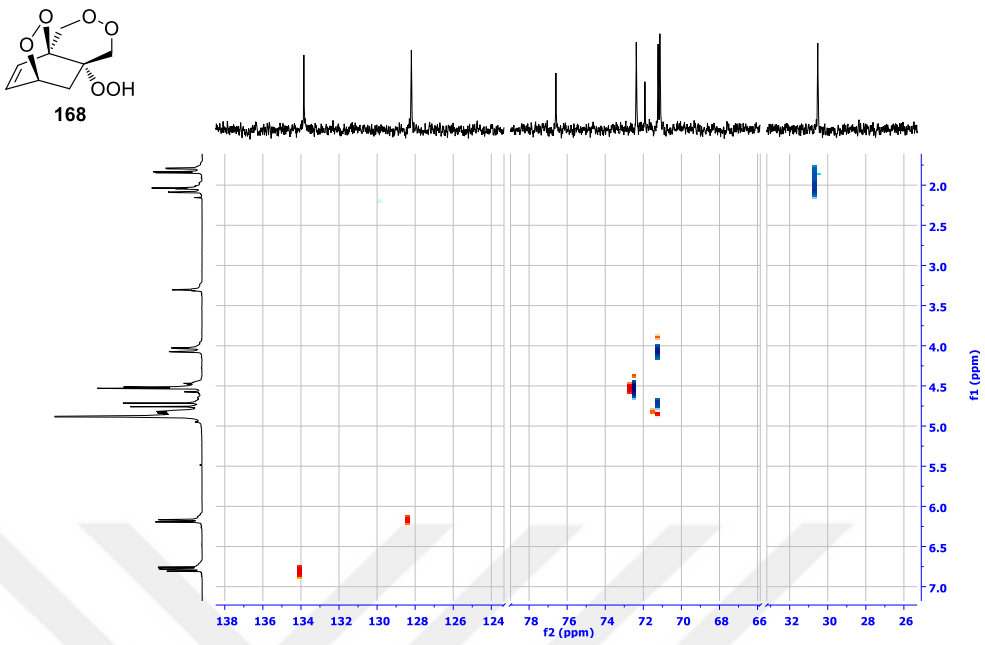
EK 37: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin APT spektrumu (CD_3OD)



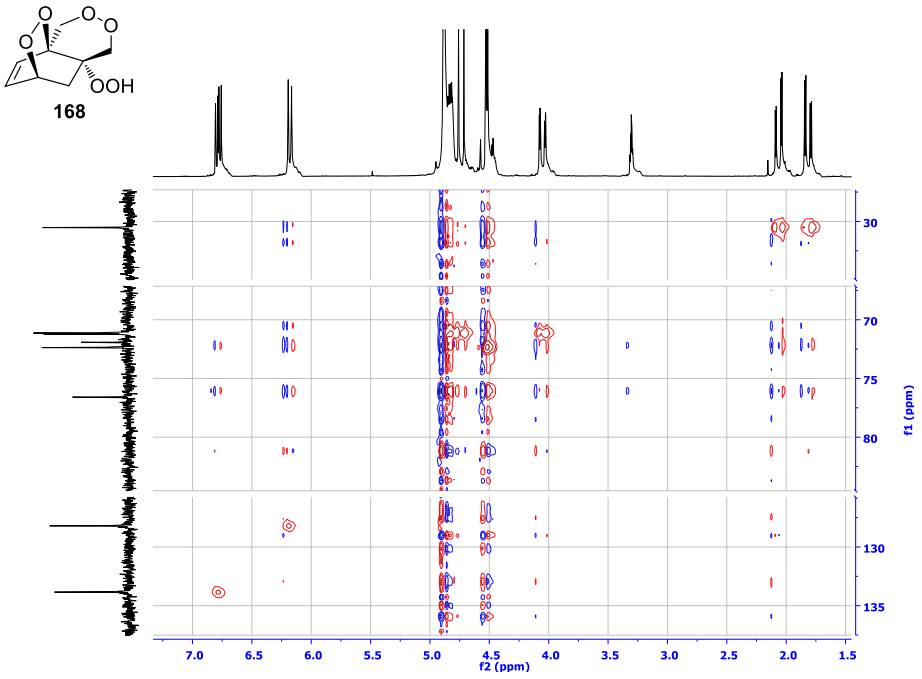
COSY



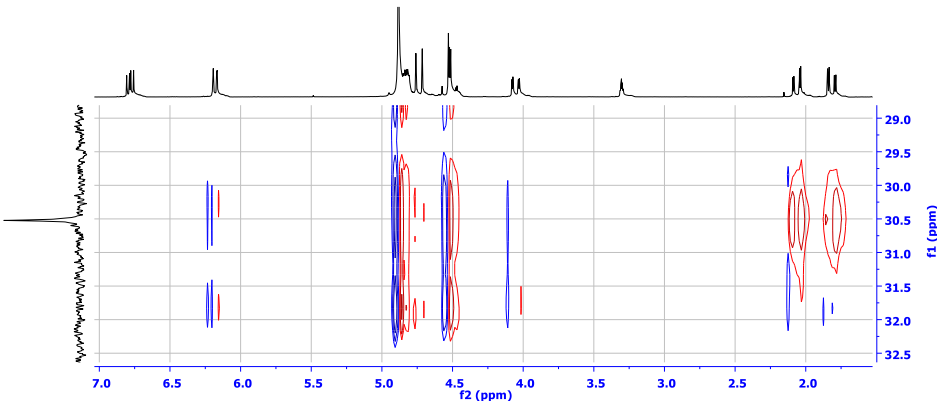
EK 38: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin HETCOR spektrumu (CD_3OD)



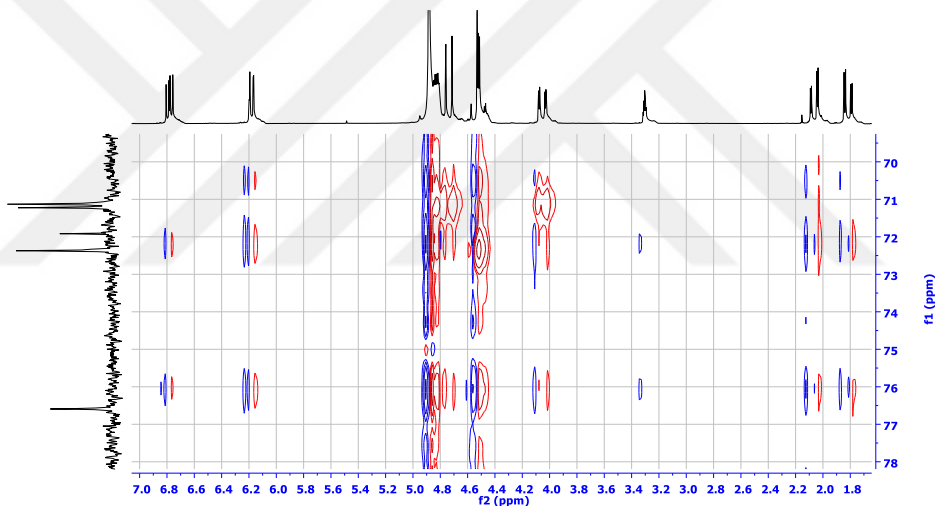
EK 39: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin HMBC spektrumu-1 (CD_3OD)



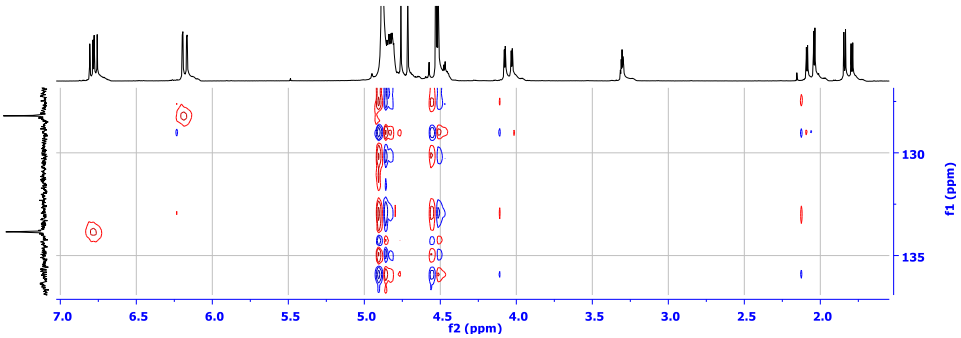
EK 40: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin HMBC spektrumu-2 (CD_3OD)



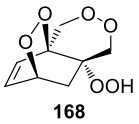
EK 41: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin HMBC spektrumu-3 (CD_3OD)



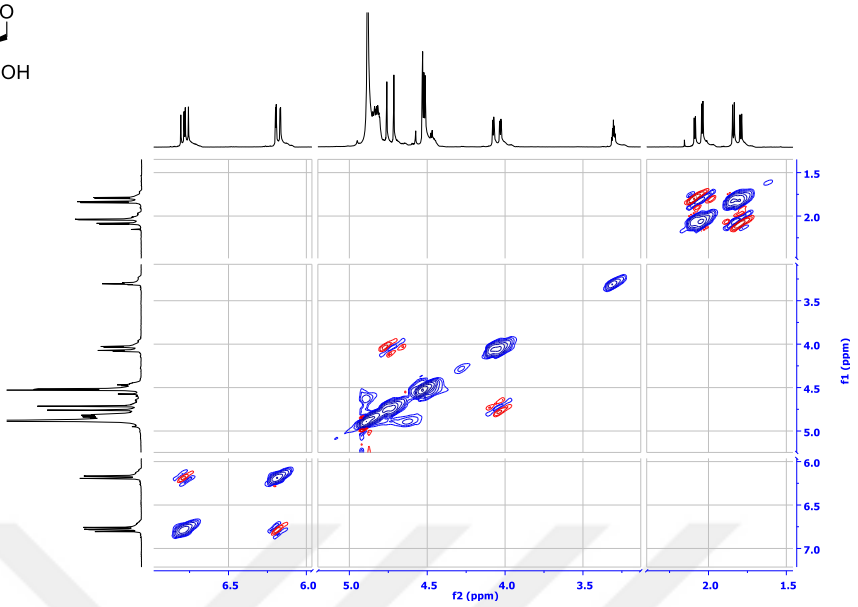
EK 42: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin HMBC spektrumu-4 (CD_3OD)



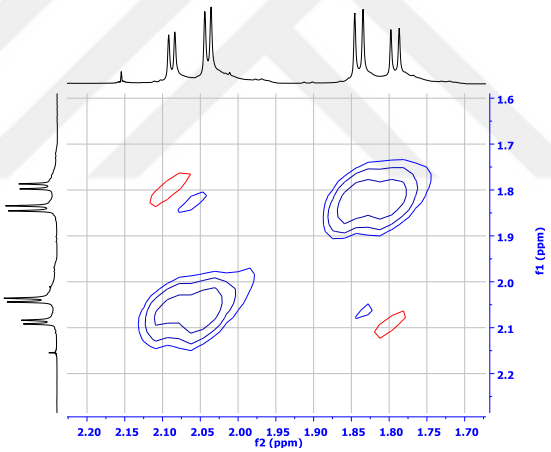
EK 43: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin NOESY spektrumu-1 (CD_3OD)



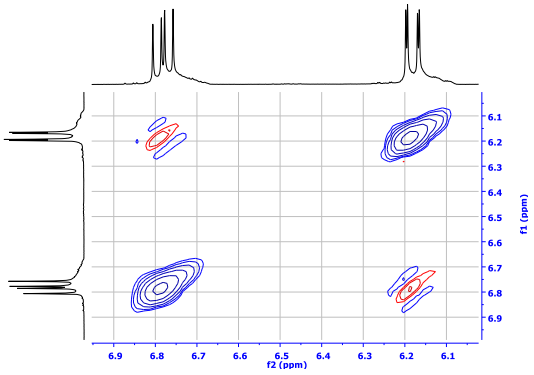
168



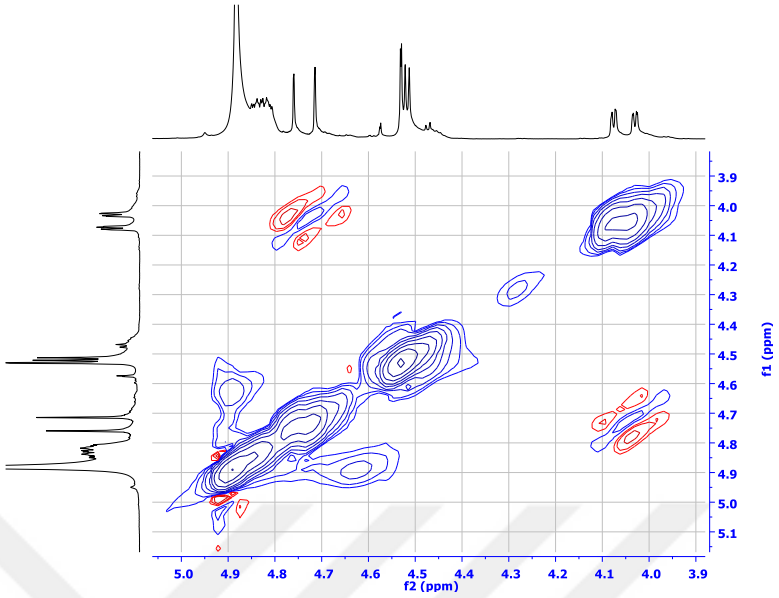
EK 44: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin NOESY spektrumu-2 (CD_3OD)



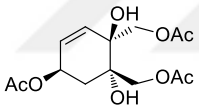
EK 45: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin NOESY spektrumu-3 (CD_3OD)



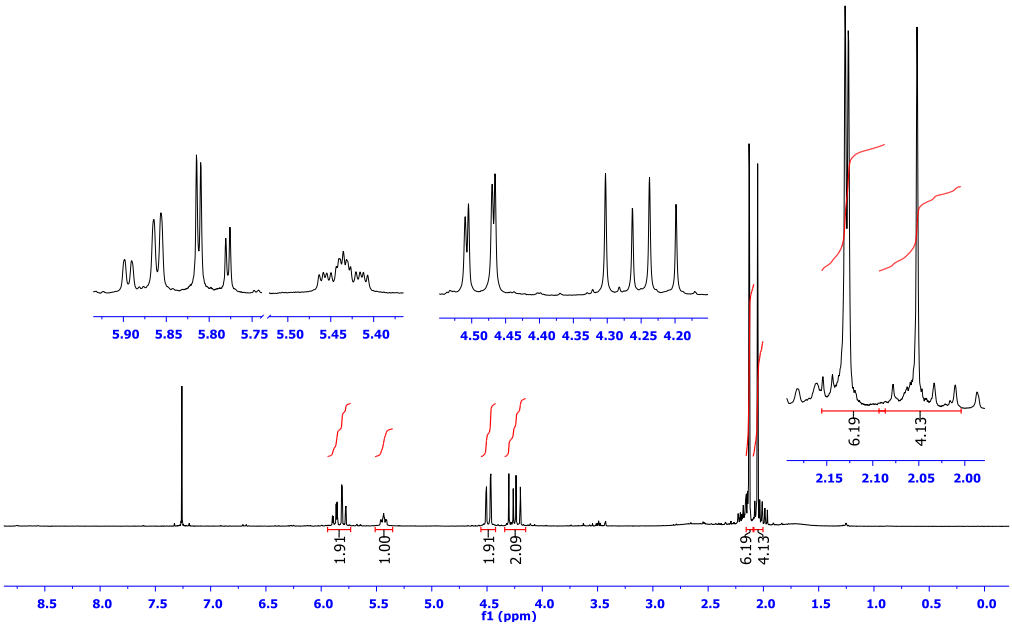
EK 46: Bisiklik peroksit 168 bileşiğinin NOESY spektrumu-4 (CD_3OD)



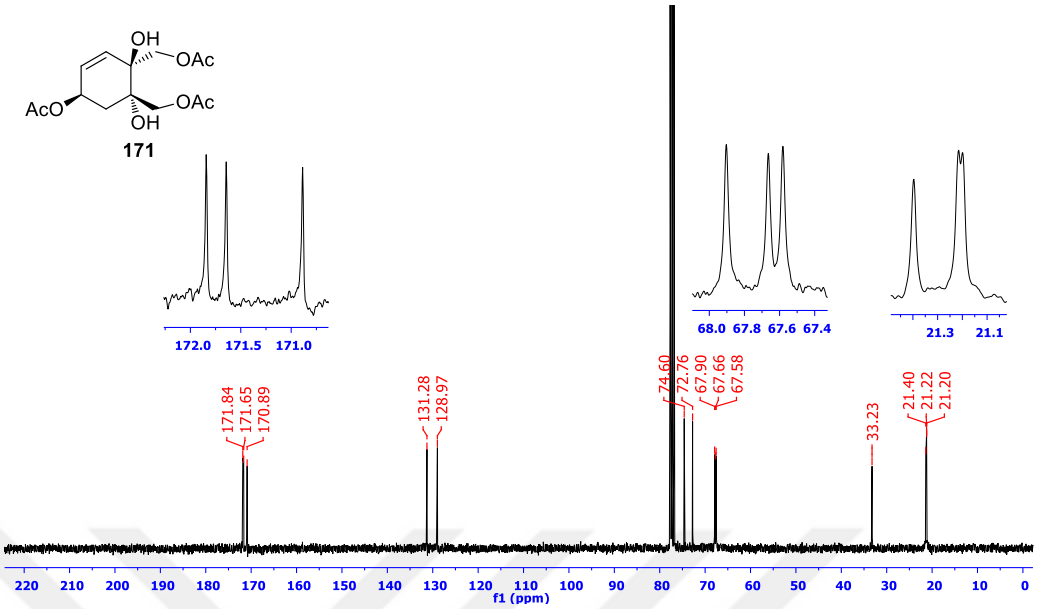
EK 48: Triasetat 171 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



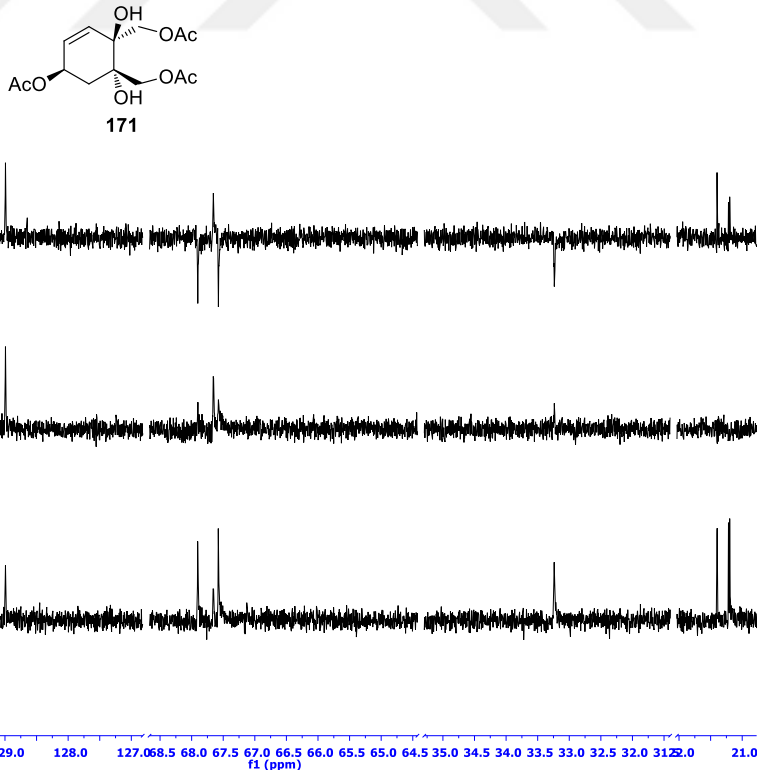
171



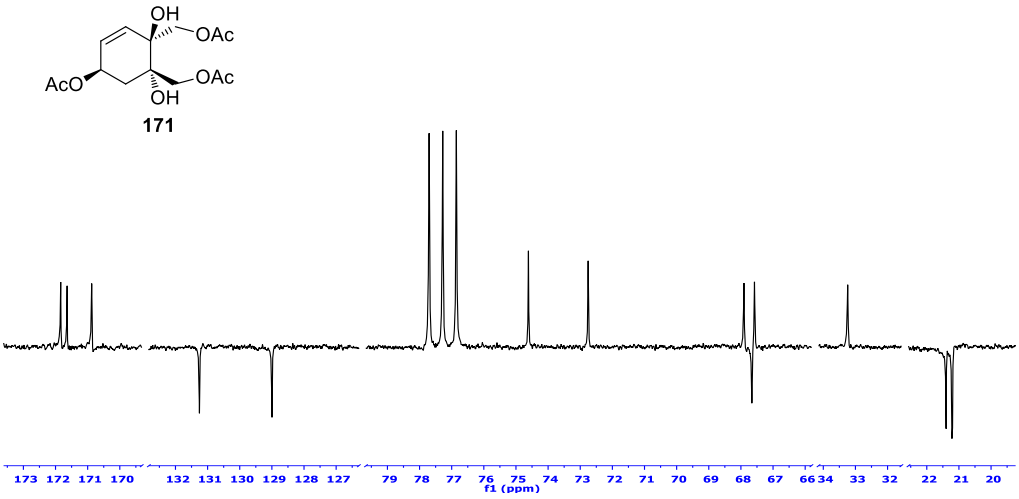
EK 49: Triasetat 171 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



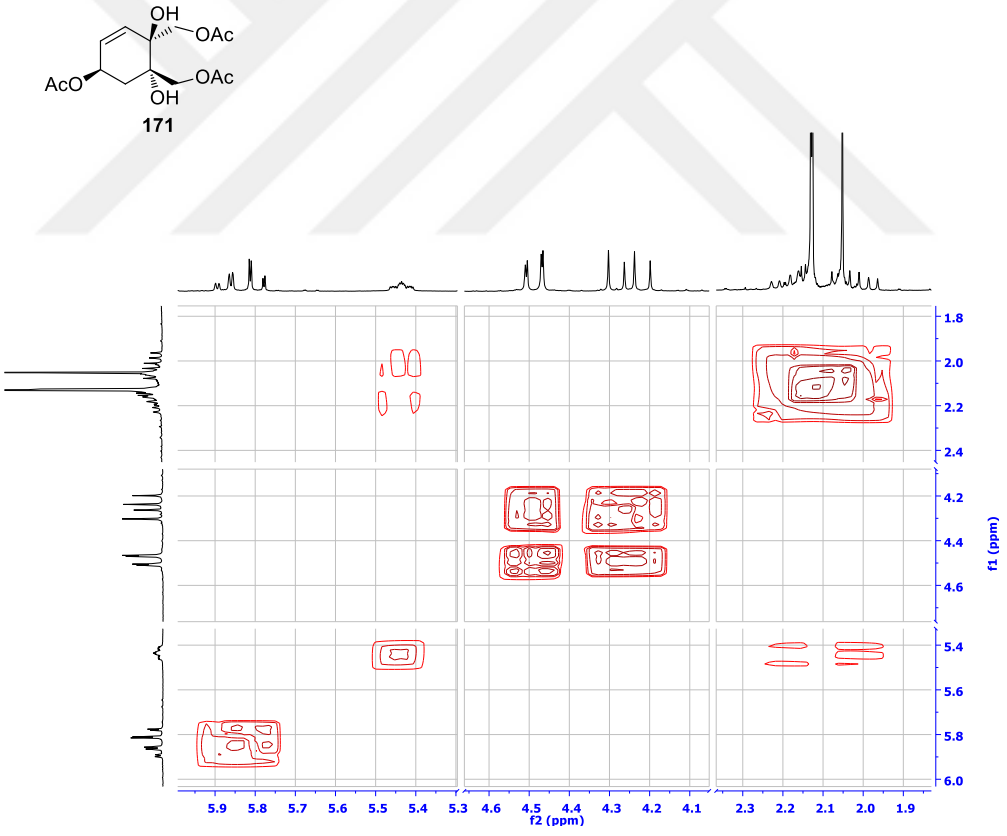
EK 50: Triasetat 171 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



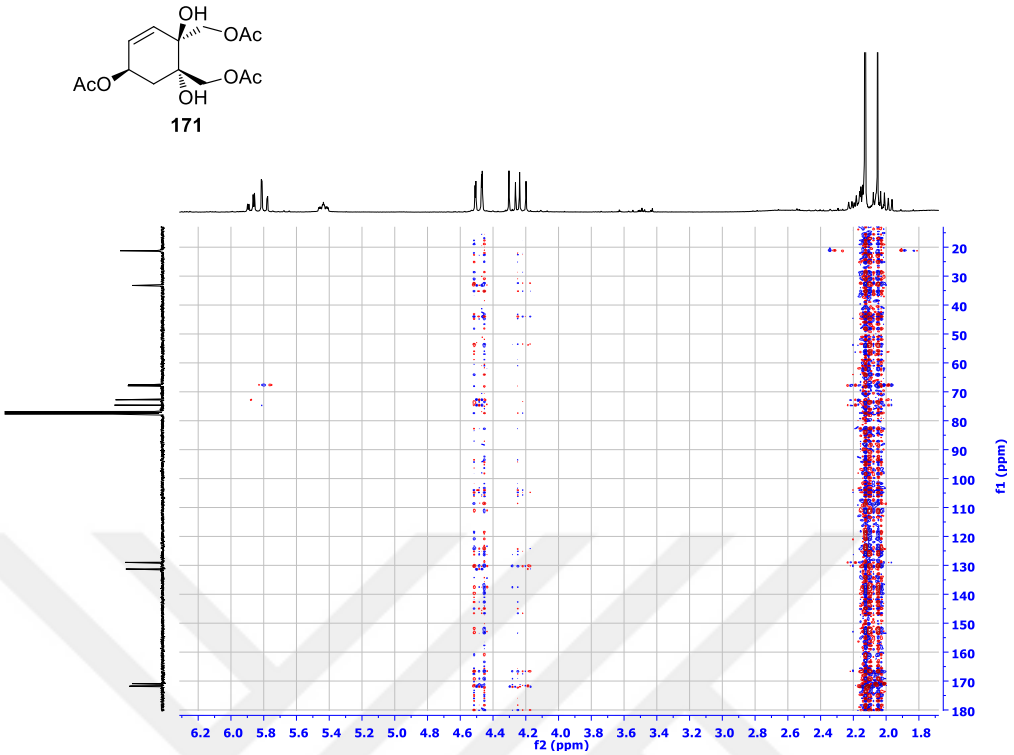
EK 51: Triasetat 171 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



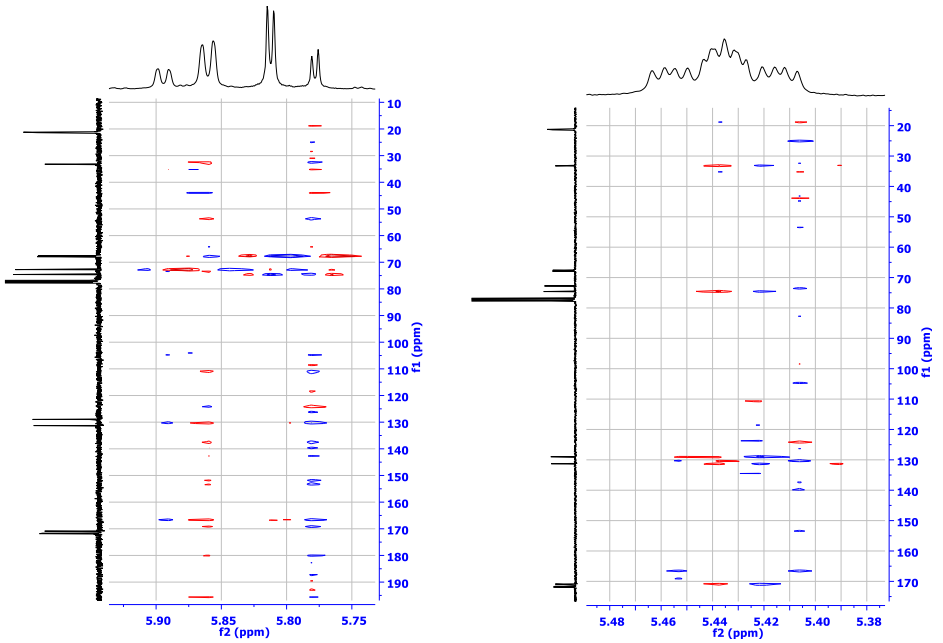
EK 52: Triasetat 171 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



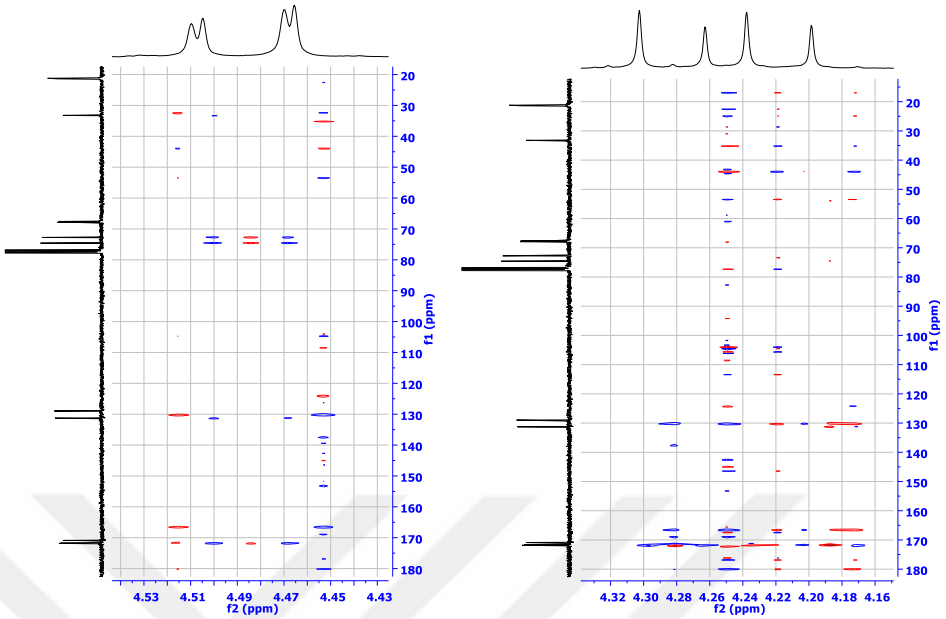
EK 53: Triasetat 171 bileşiğinin HMBC spektrumu-1 ($CDCl_3$)



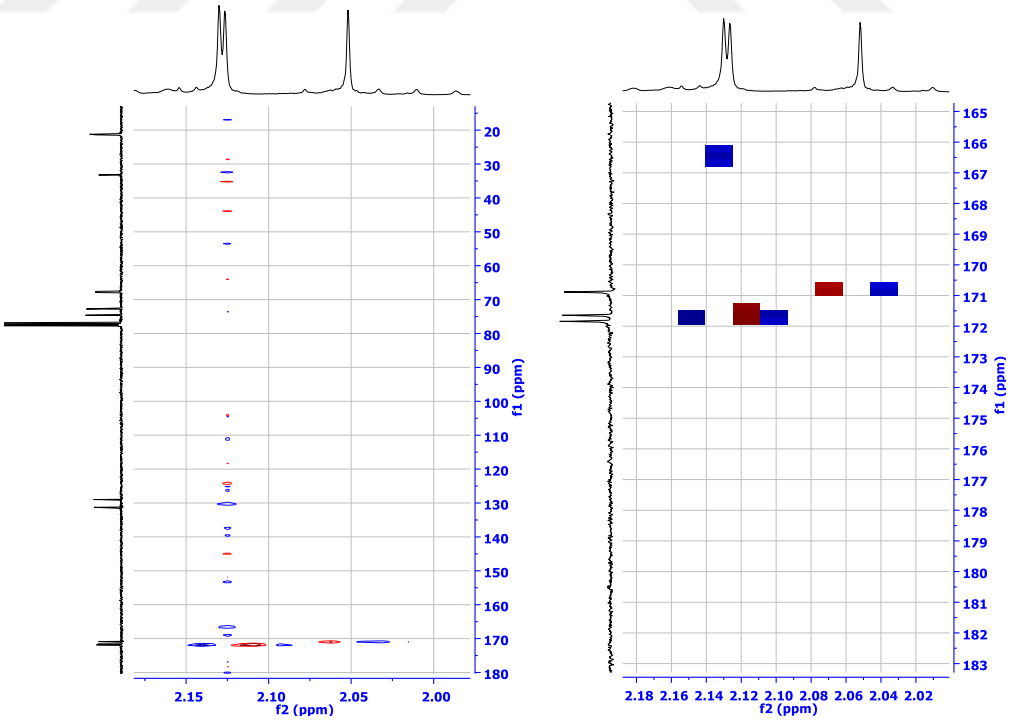
EK 54: Triasetat 171 bileşiğinin HMBC spektrumu-2 ($CDCl_3$)



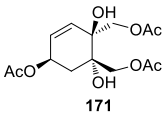
EK 55: Triasetat 171 bileşiğinin HMBC spektrumu-3 ($CDCl_3$)



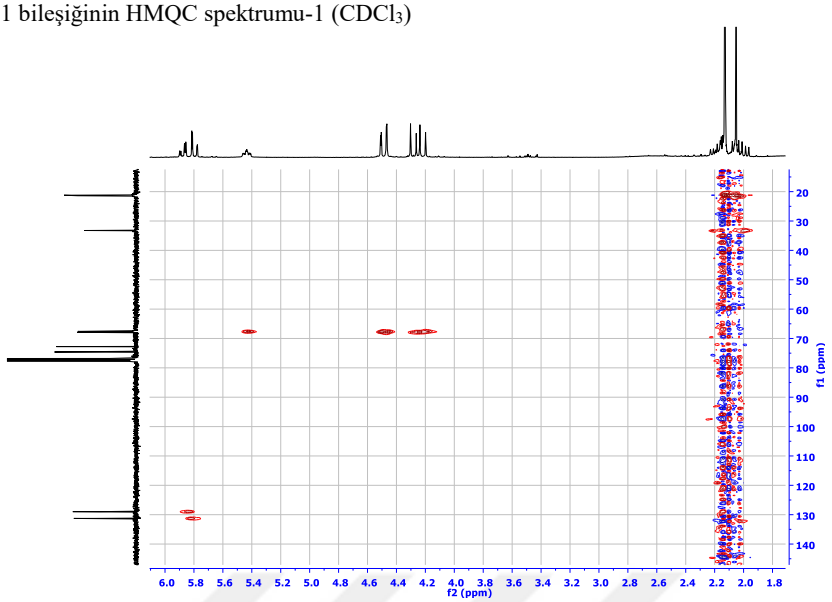
EK 56: Triasetat 171 bileşiğinin HMBC spektrumu-4 ($CDCl_3$)



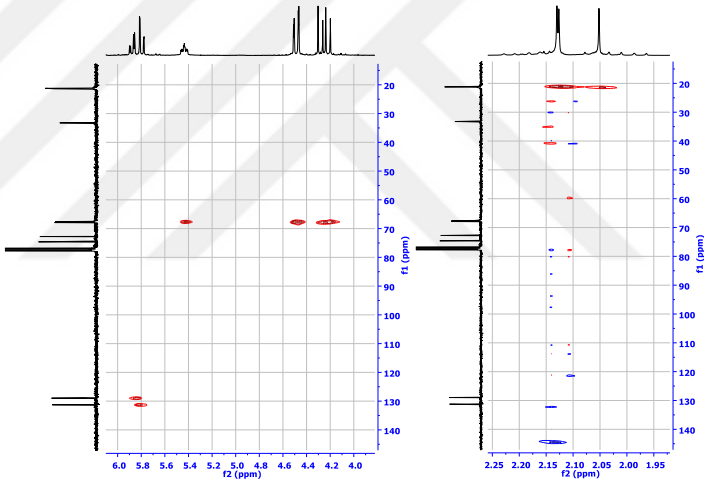
EK 57: Triasetat 171 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 ($CDCl_3$)



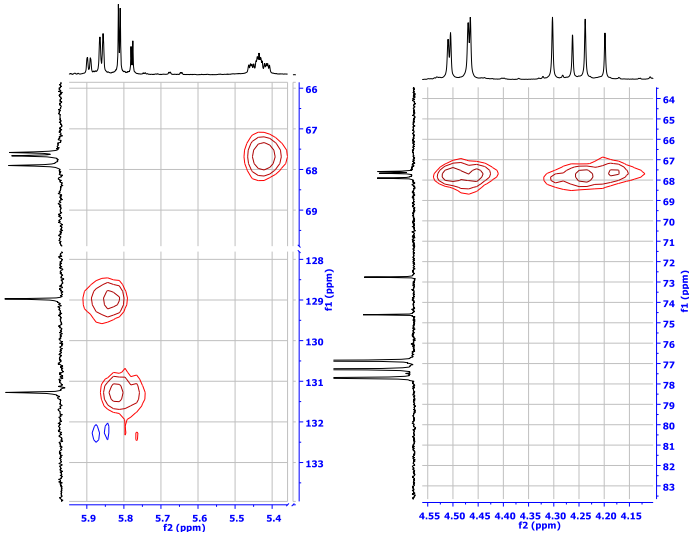
171



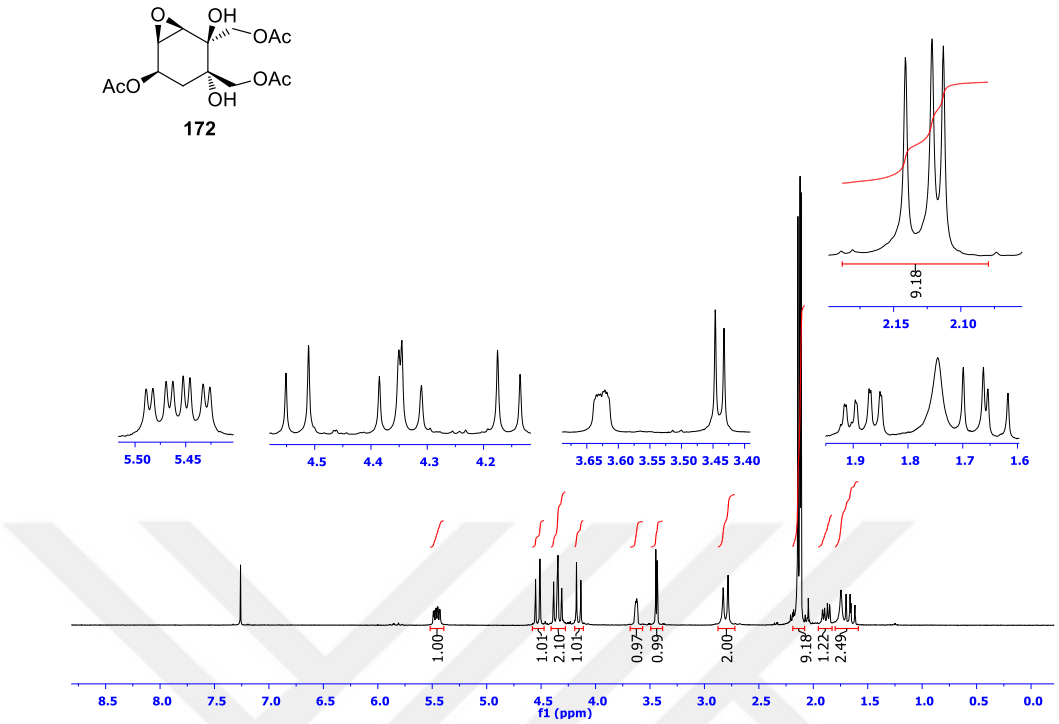
EK 58: Triasetat 171 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 ($CDCl_3$)



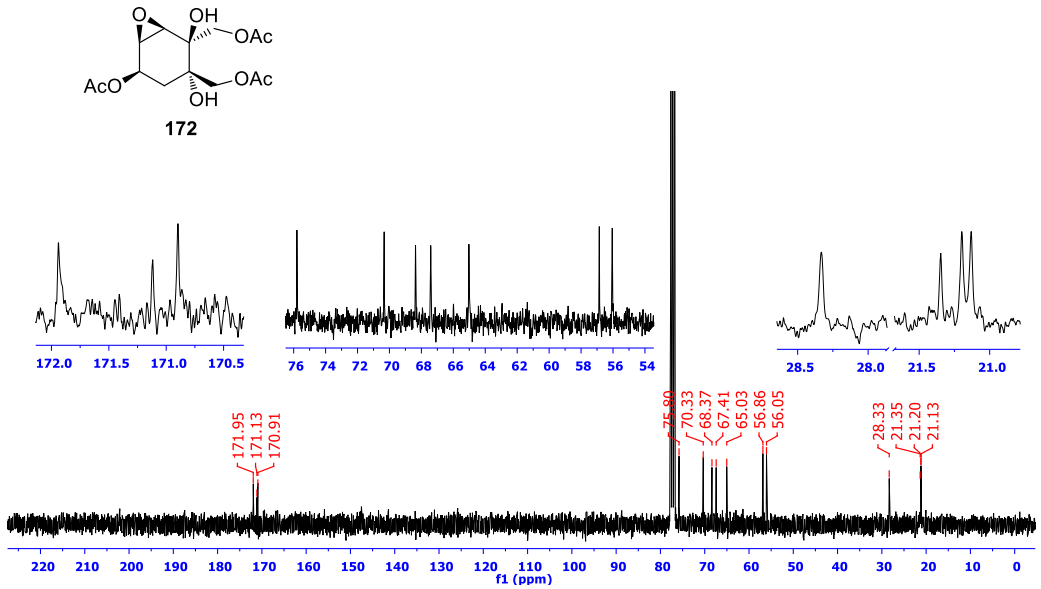
EK 59: Triasetat 171 bileşiğinin HMQC spektrumu-3 ($CDCl_3$)



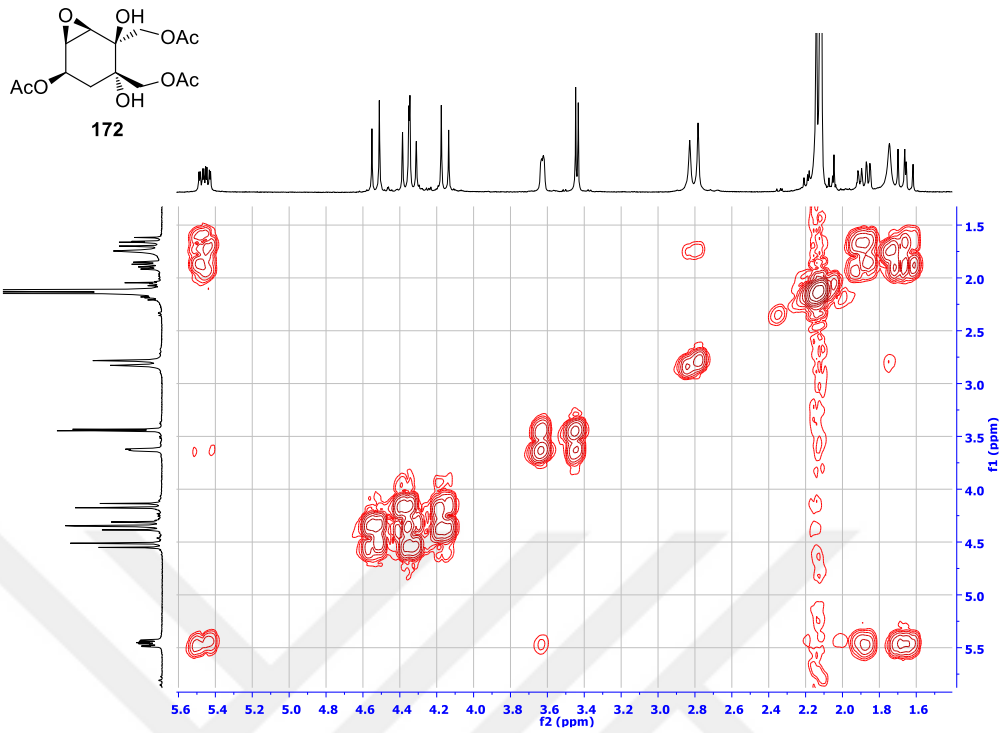
EK 60: Epoksit 172 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



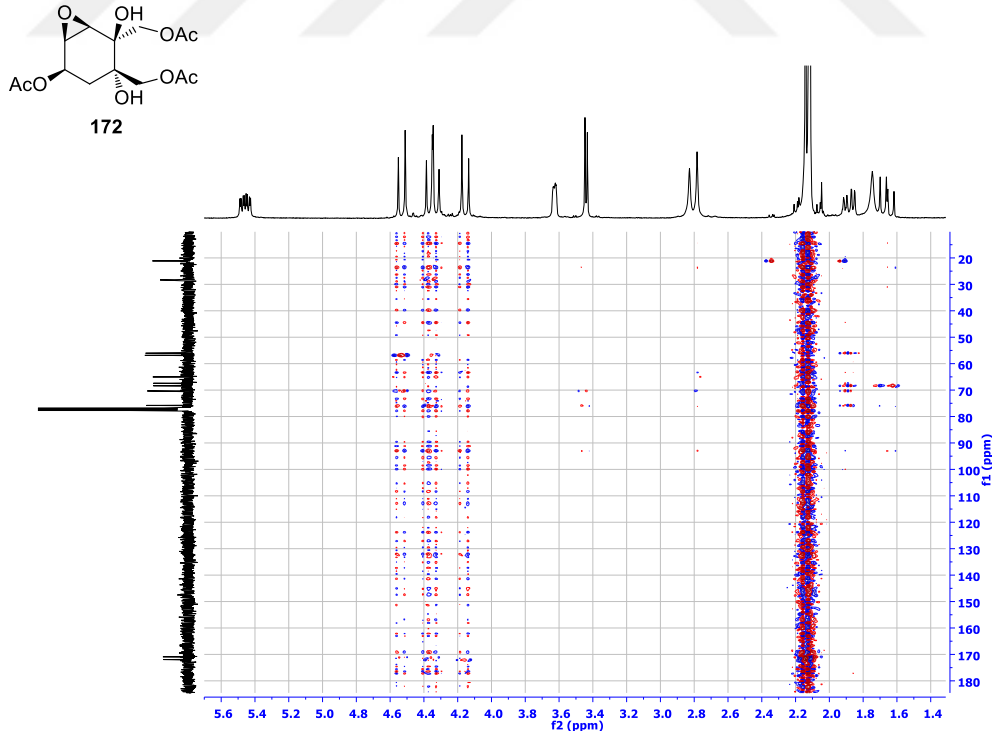
EK 61: Epoksit 172 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



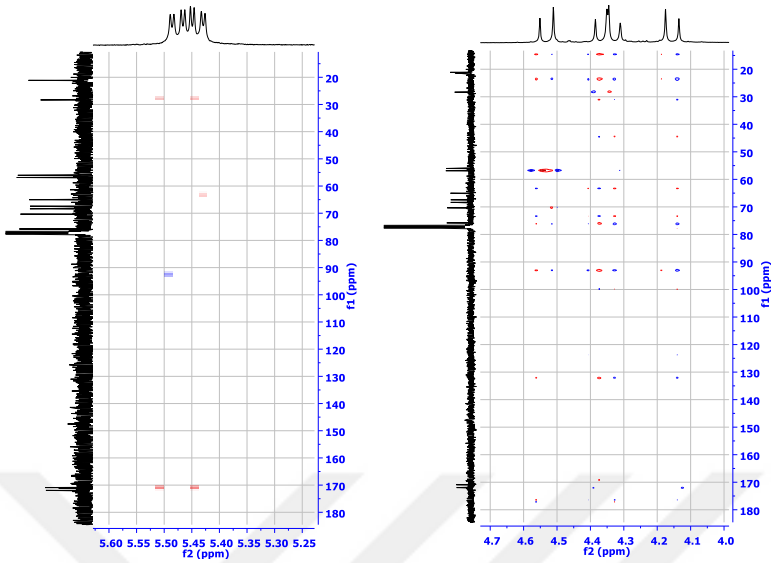
EK 62: Epoksit 172 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



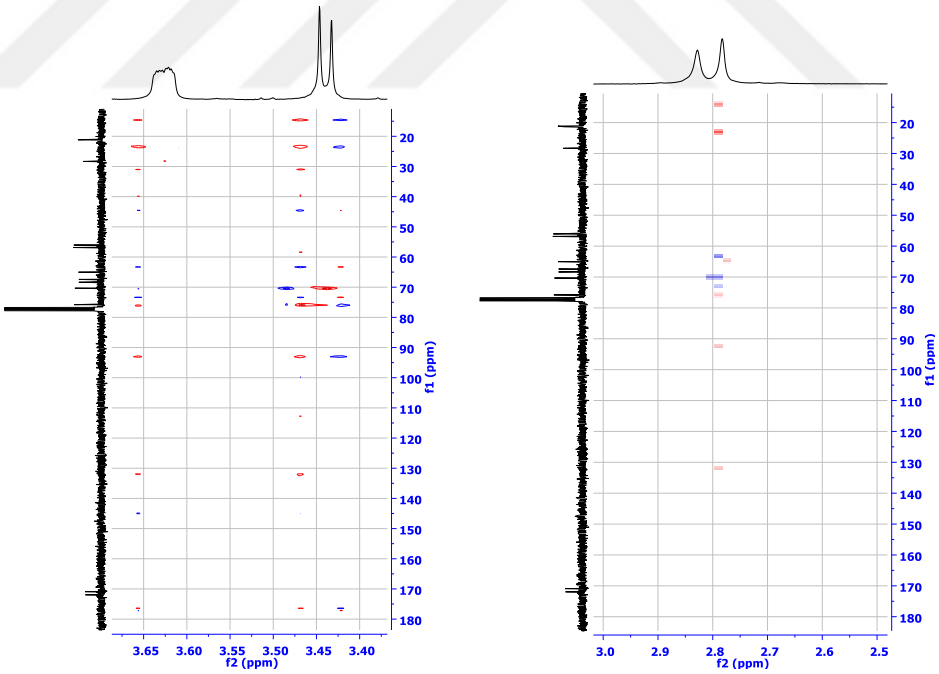
EK 63: Epoksit 172 bileşiğinin HMBC spektrumu-1 ($CDCl_3$)



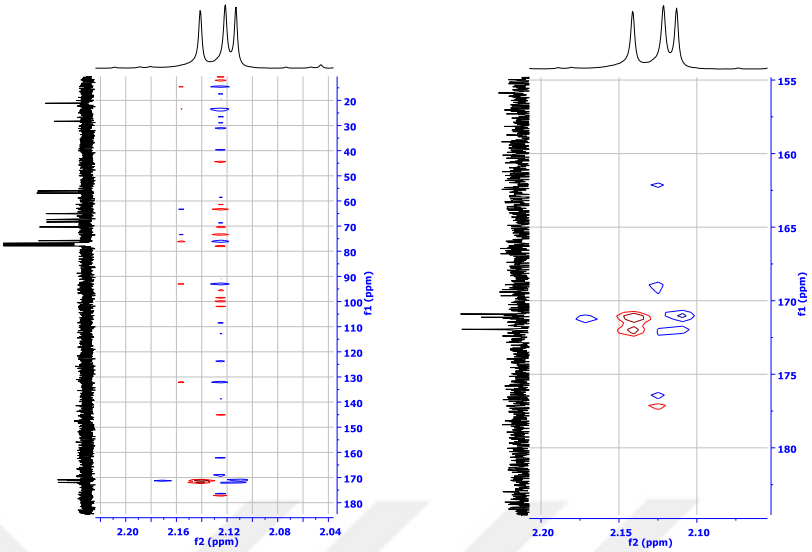
EK 64: Epoksit 172 bileşiğinin HMBC spektrumu-2 ($CDCl_3$)



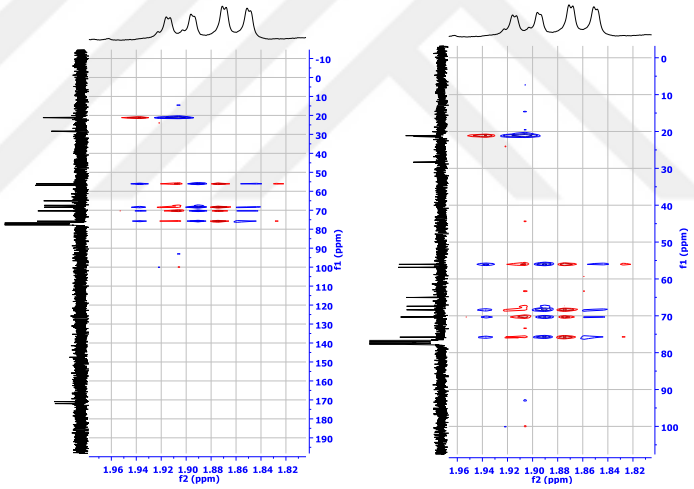
EK 65: Epoksit 172 bileşiğinin HMBC spektrumu-3 ($CDCl_3$)



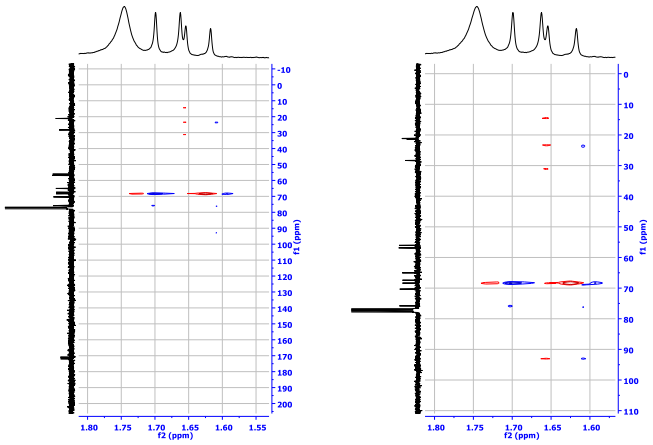
EK 66: Epoksit 172 bileşiğinin HMBC spektrumu-4 ($CDCl_3$)



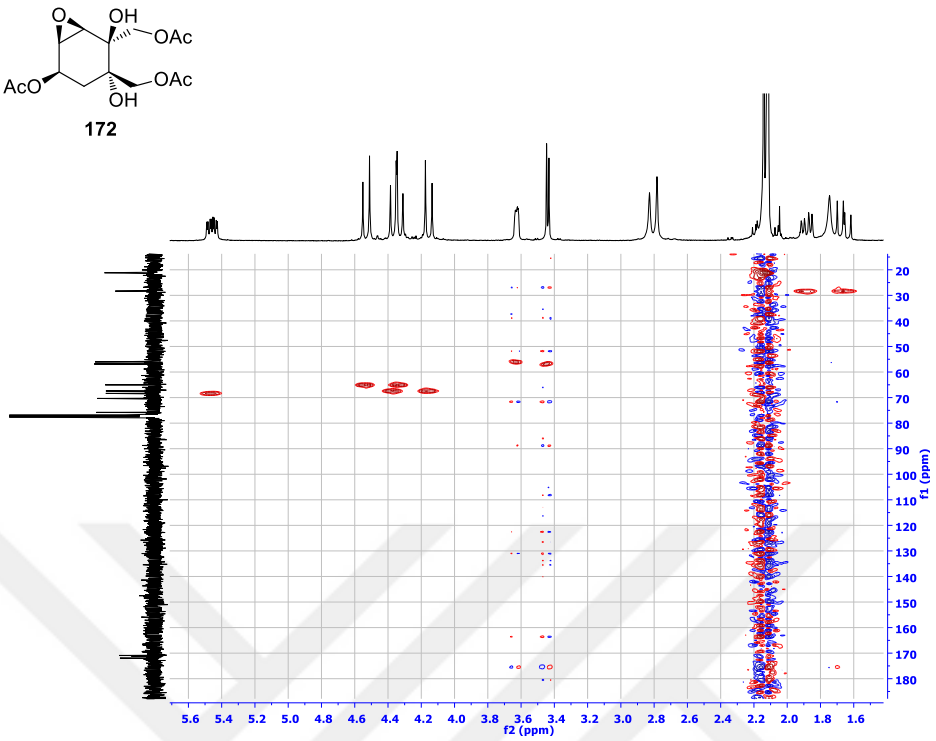
EK 67: Epoksit 172 bileşiğinin HMBC spektrumu-5 ($CDCl_3$)



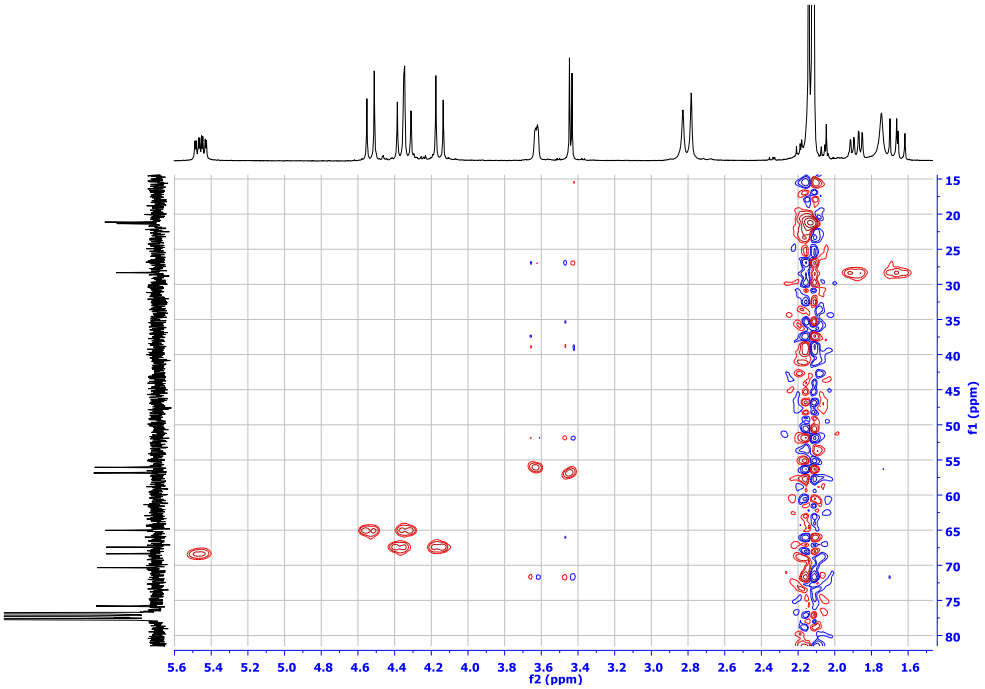
EK 68: Epoksit 172 bileşiğinin HMBC spektrumu-6 ($CDCl_3$)



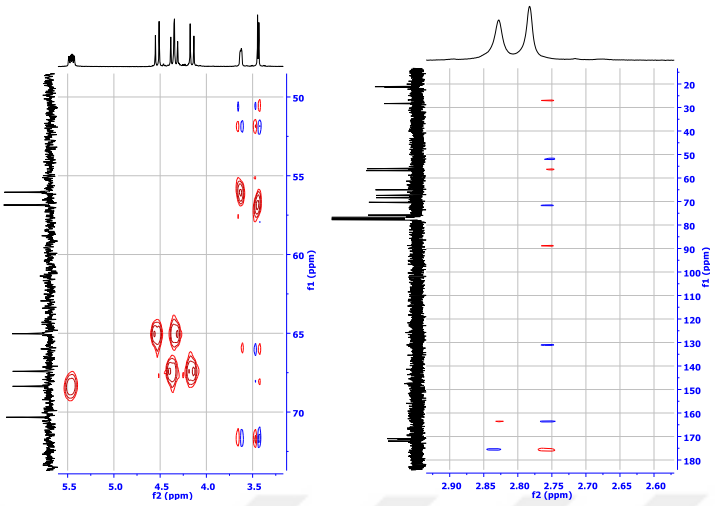
EK 69: Epoksit 172 bileşiğinin HMQC spektrumu-1($CDCl_3$)



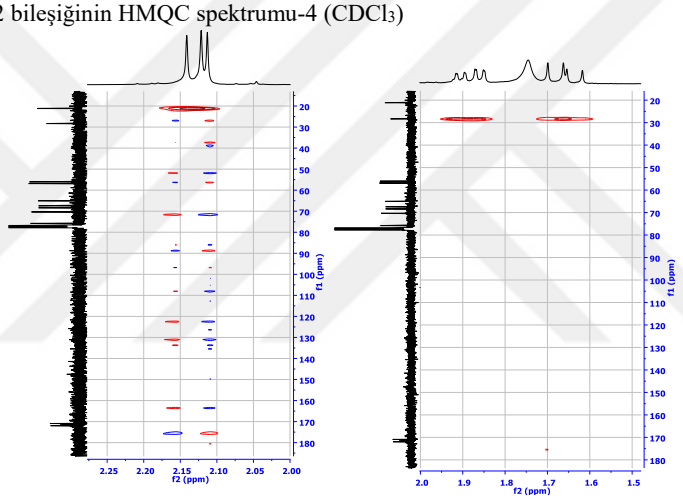
EK 70: Epoksit 172 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 ($CDCl_3$)



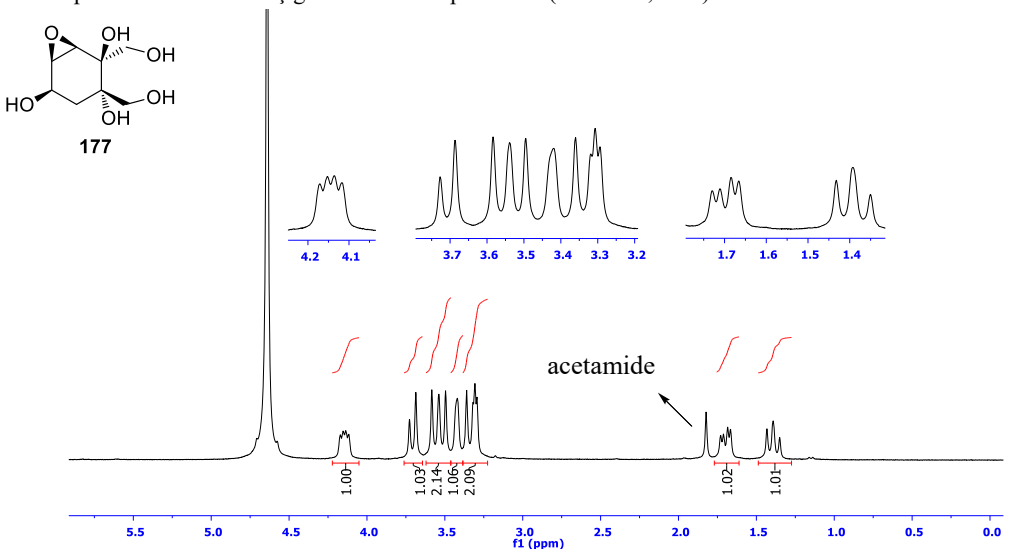
EK 71: Epoksit 172 bileşiğinin HMQC spektrumu-3 ($CDCl_3$)



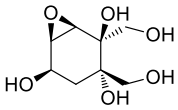
EK 72: Epoksit 172 bileşiğinin HMQC spektrumu-4 ($CDCl_3$)



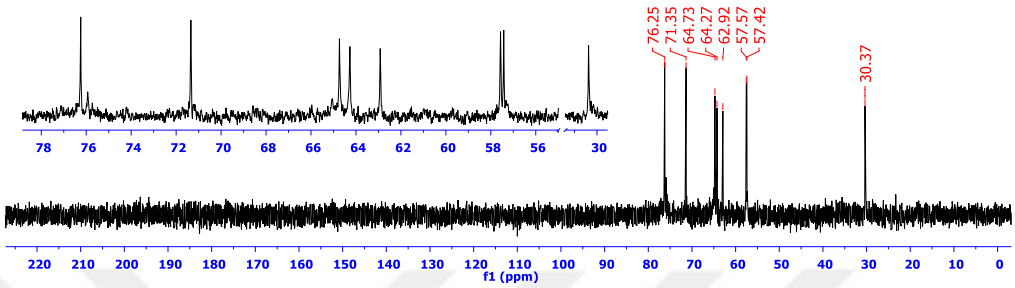
EK 73: Epoksi Pentol 177 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



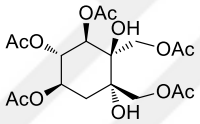
EK 74: Epoksi Pentol 177 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



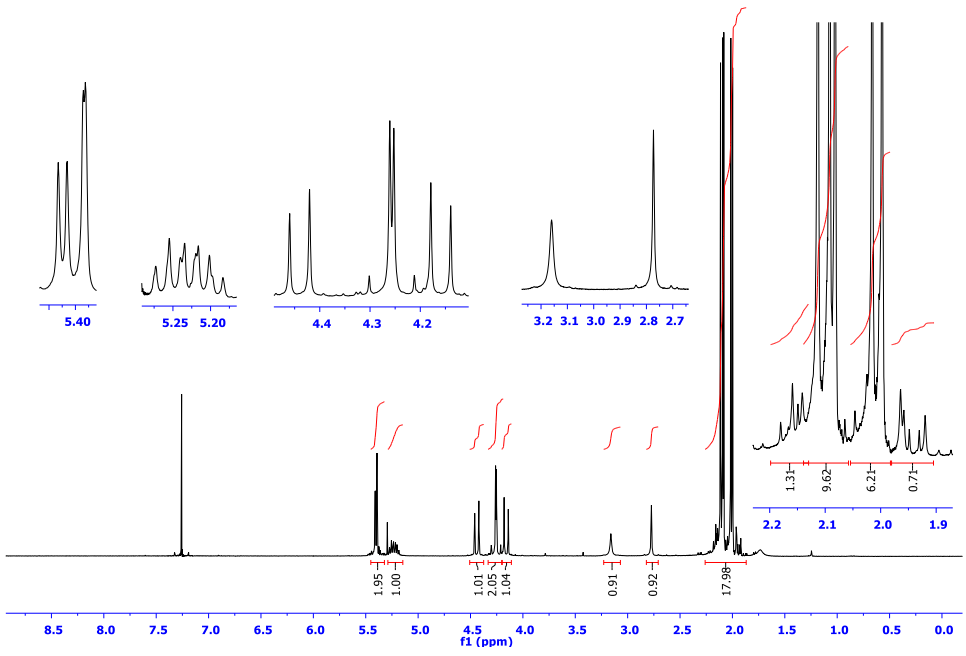
177



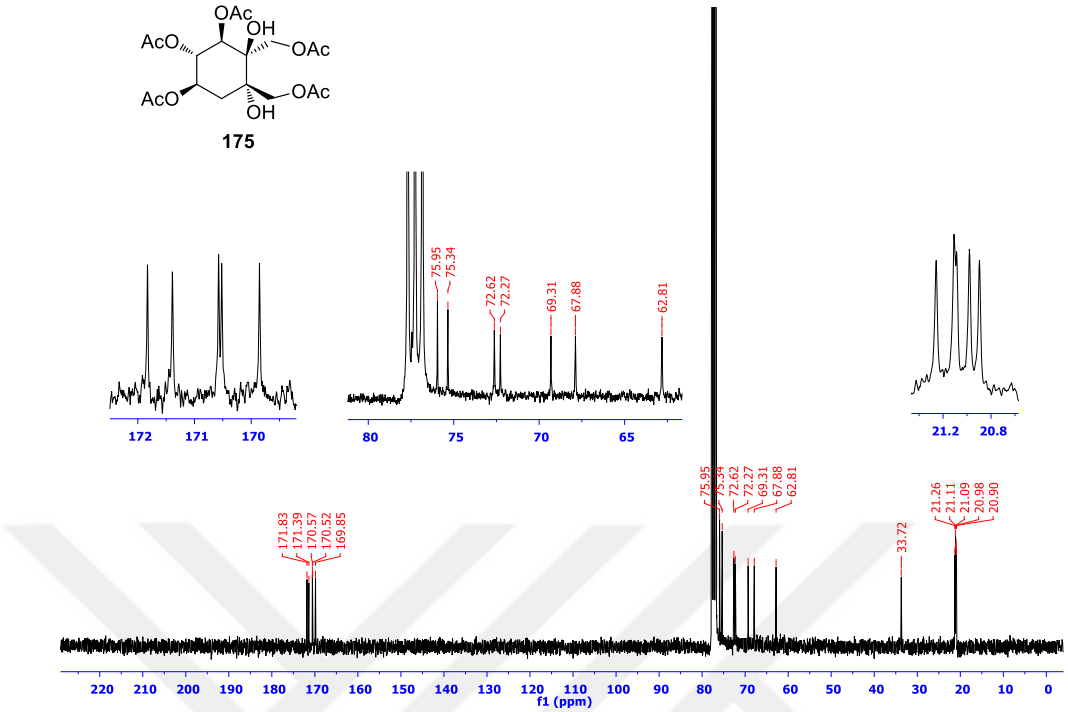
EK 75: Pentaasetat 1175 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



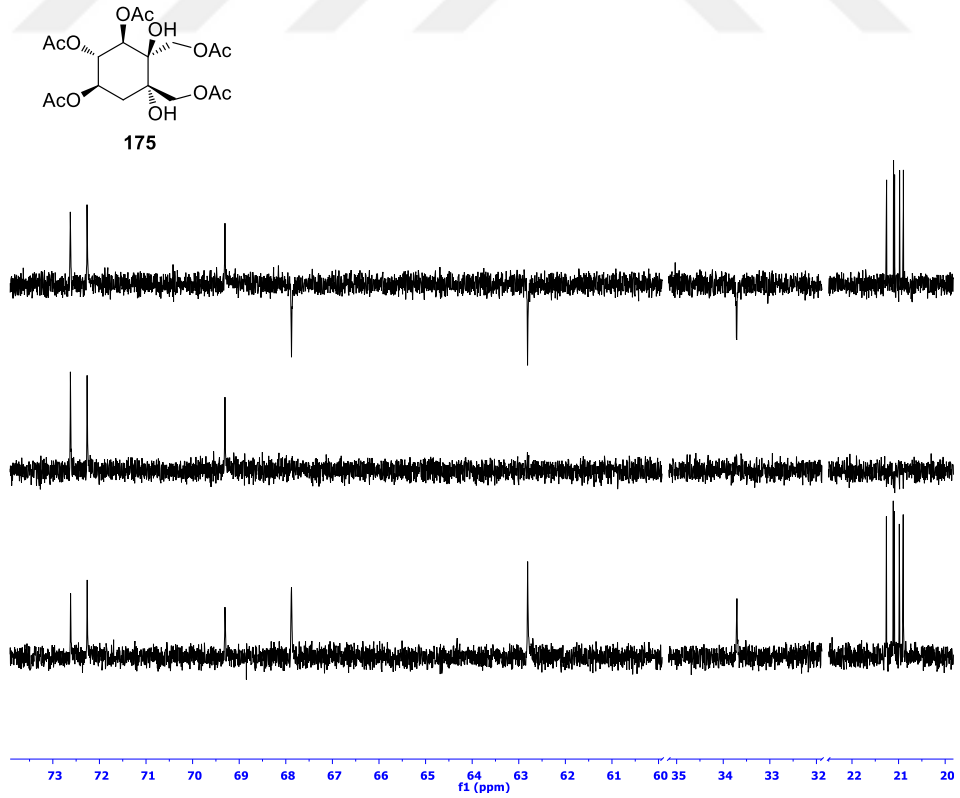
175



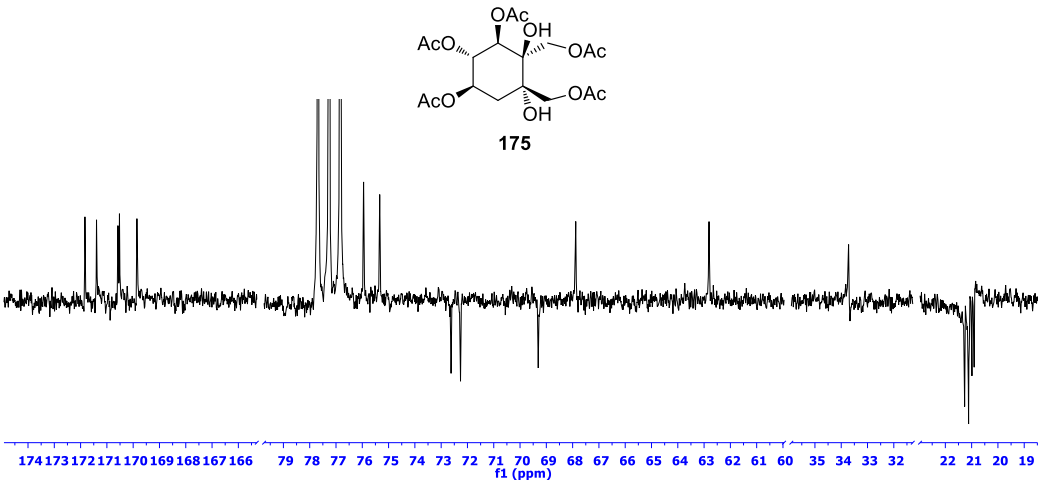
EK 76: Pentaasetat 175 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



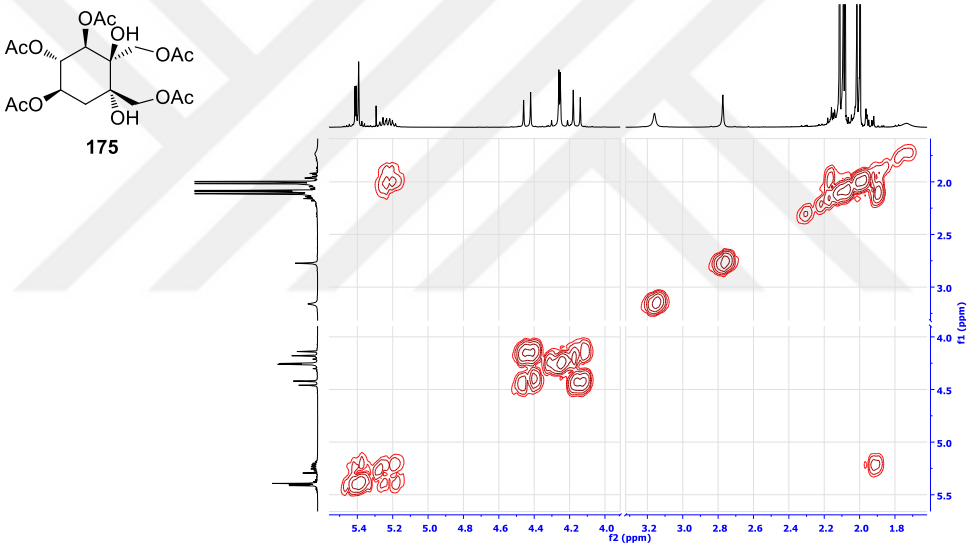
EK 77: Pentaasetat 175 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



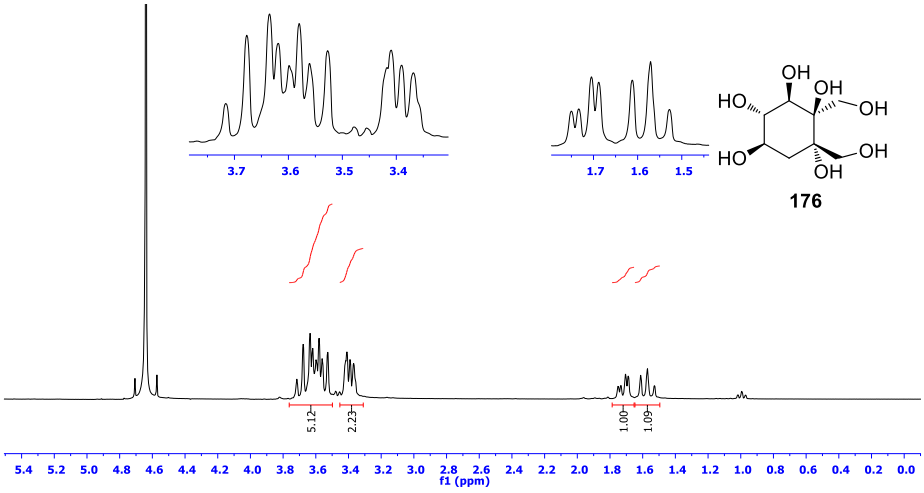
EK 78: Pentaasetat 175 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



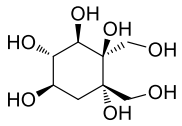
EK 79: Pentaasetat 175 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



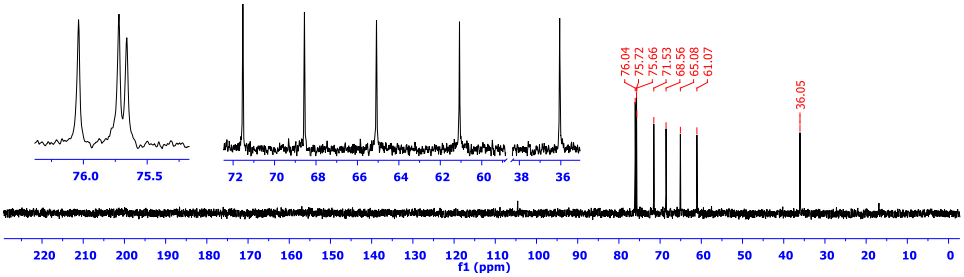
EK 80: Heptol 176 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



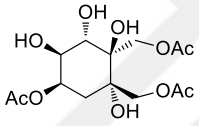
EK 81: Heptol 176 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



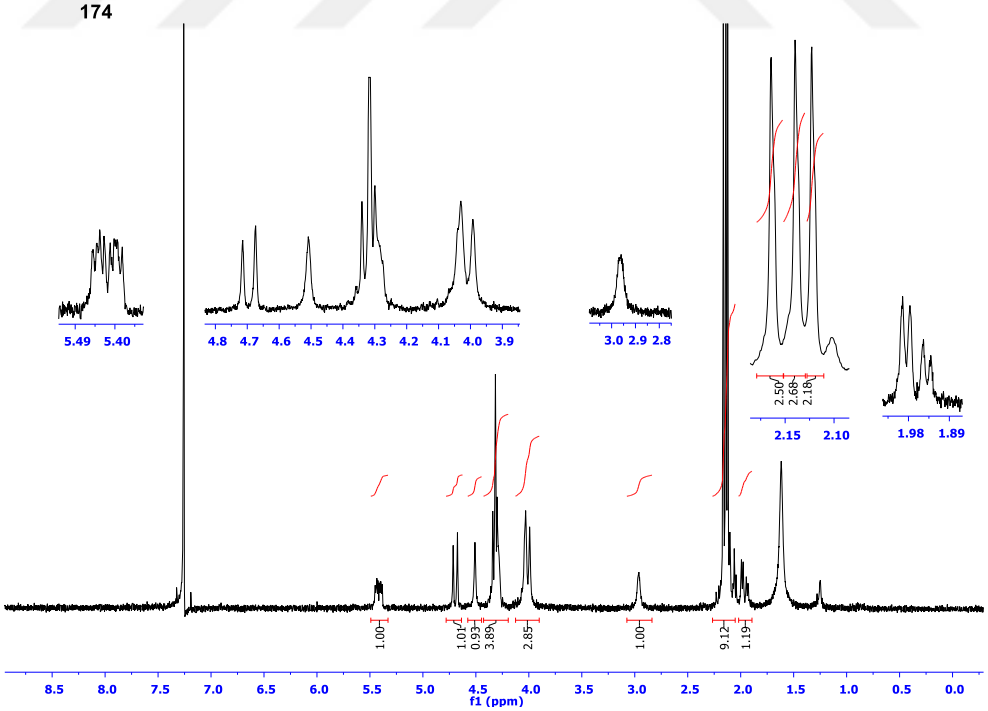
176



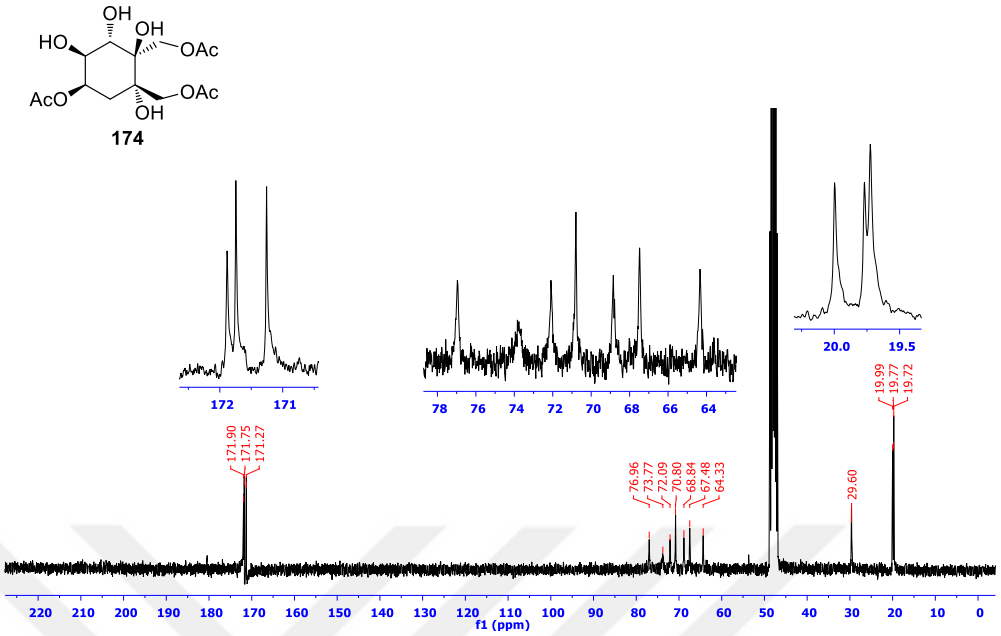
EK 82: Tetrol 174 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



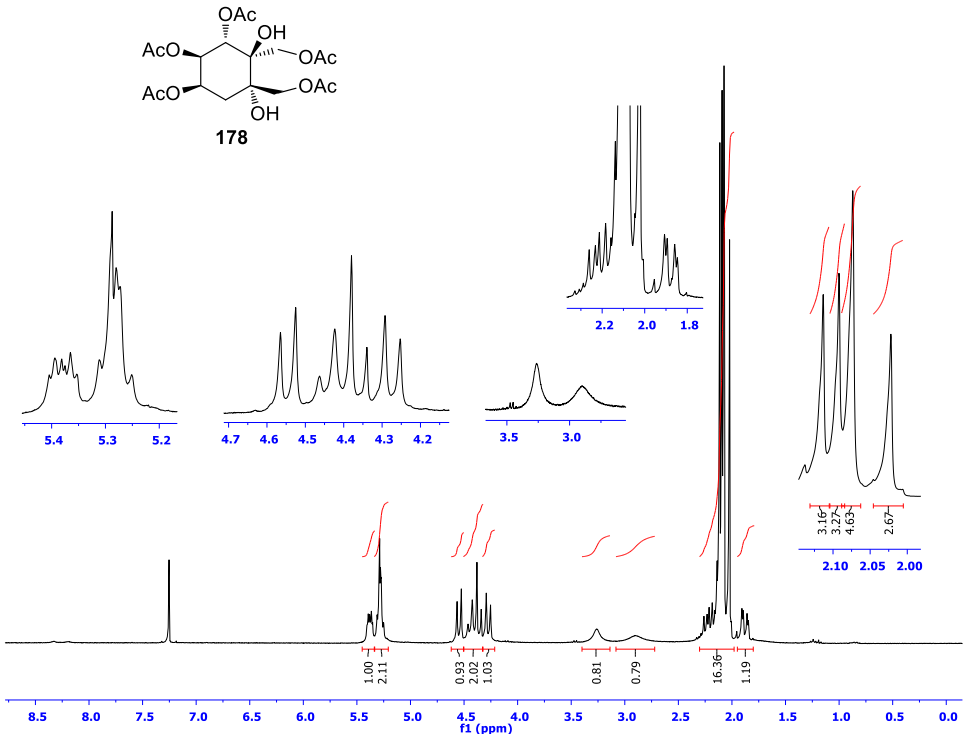
174



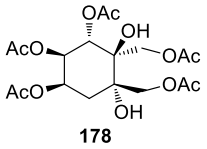
EK 83: Tetrol 174 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



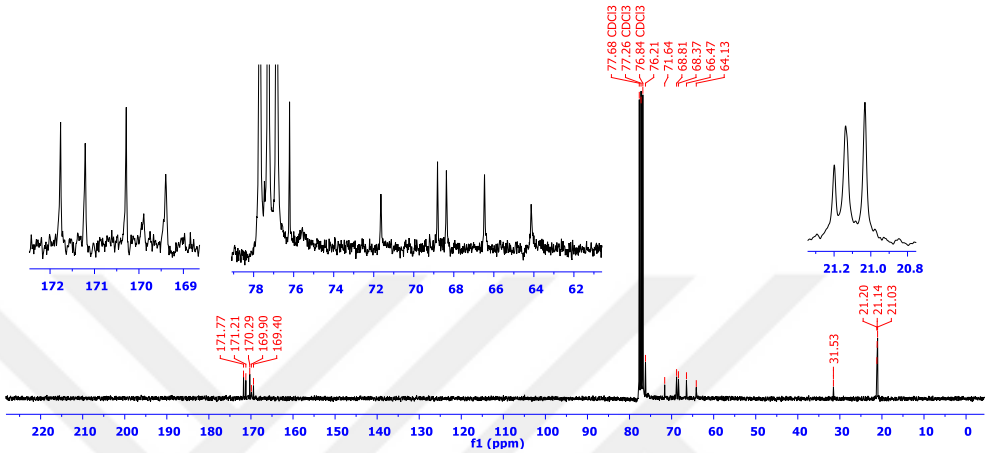
EK 84: Pentaasetat 178 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



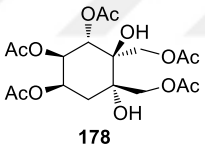
EK 85: Pentaasetat 178 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



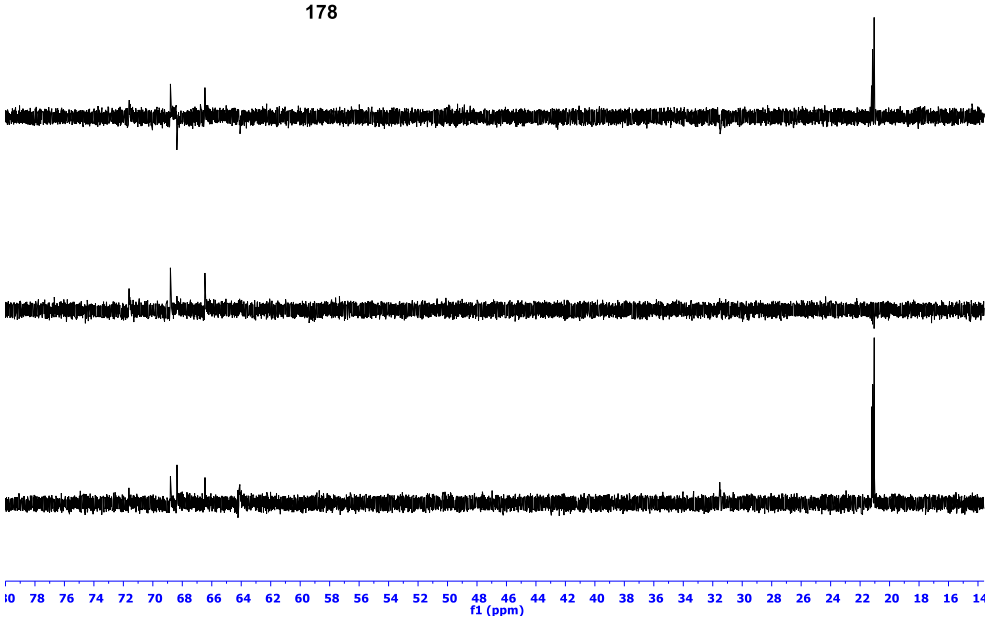
178



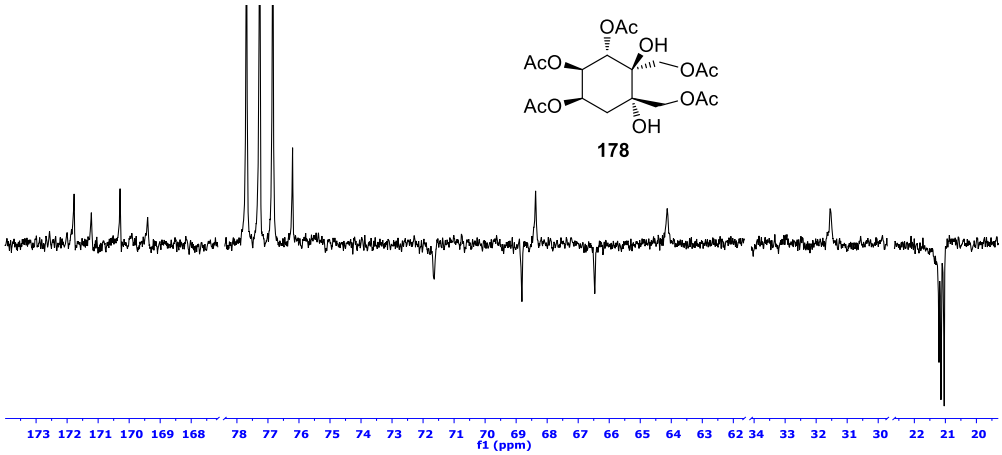
EK 86: Pentaasetat 178 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



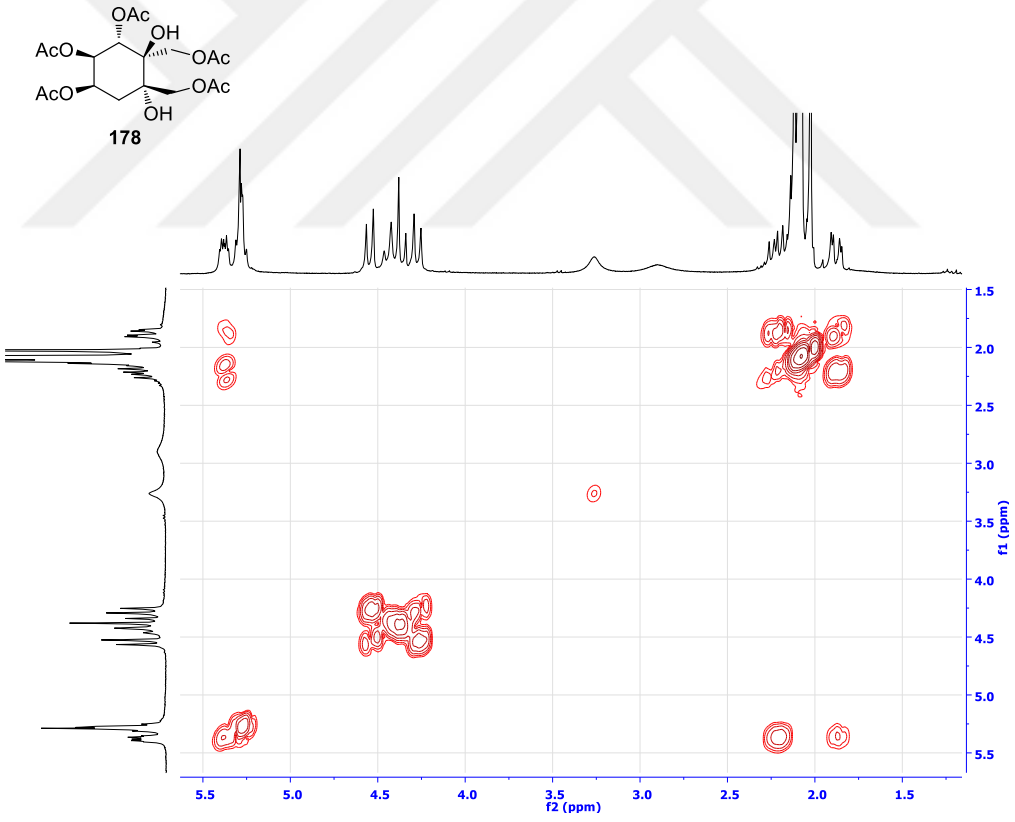
178



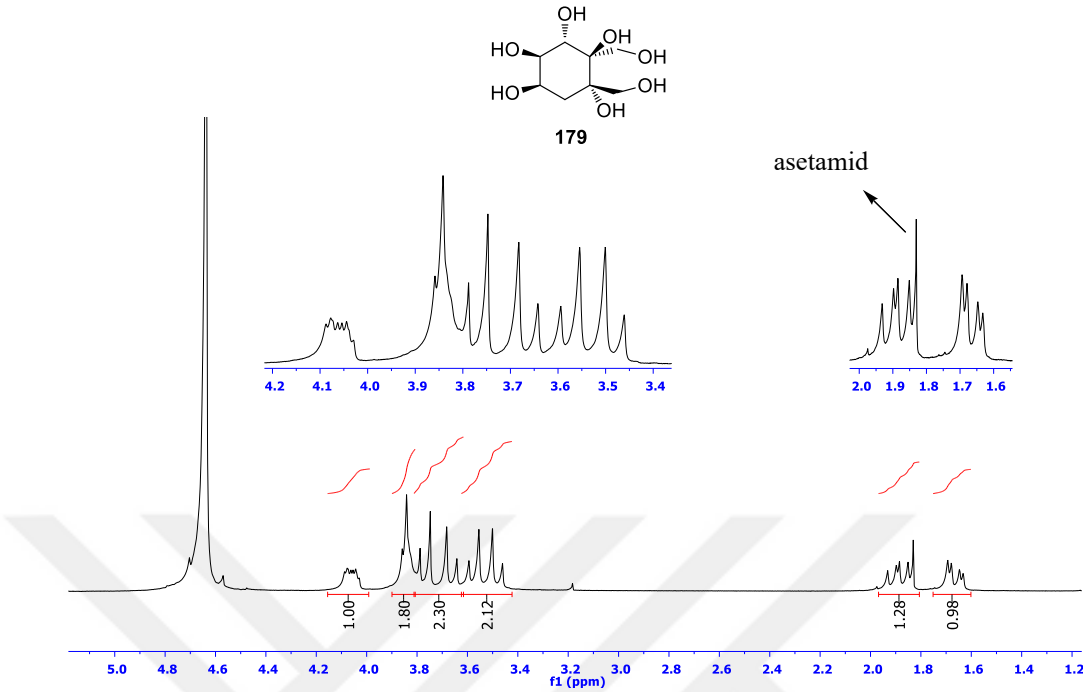
EK 87: Pentaasetat 178 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



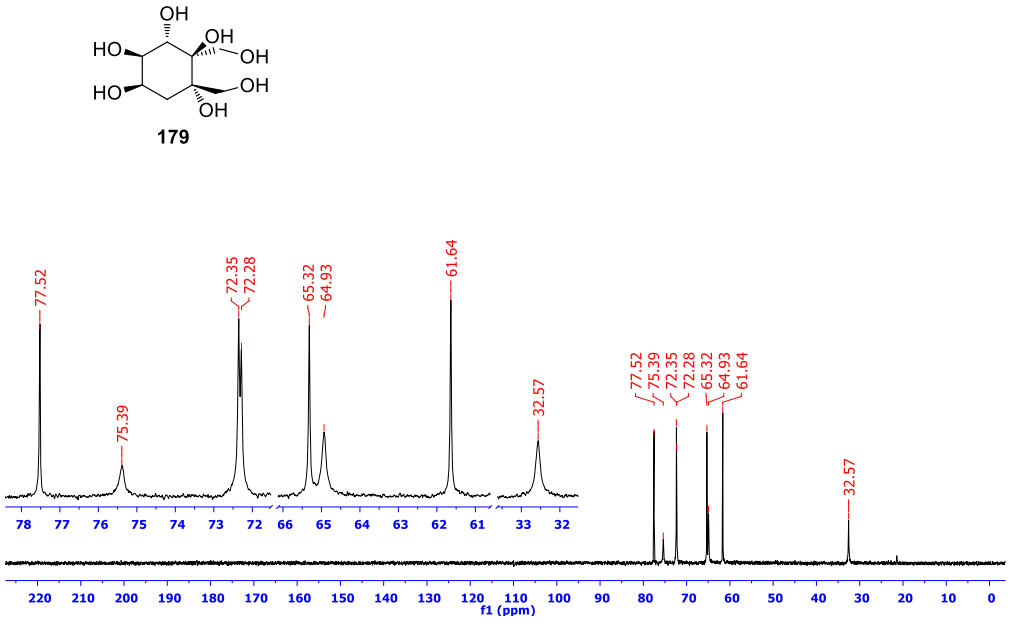
EK 88: Pentaasetat 178 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



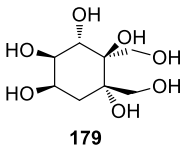
EK 89: Heptol 179 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



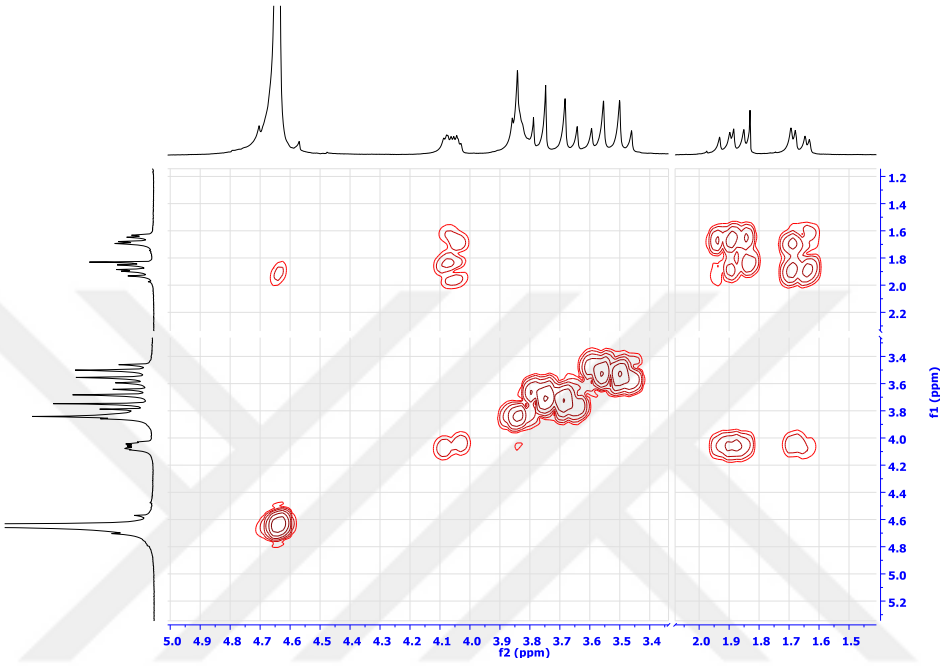
EK 90: Heptol 179 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



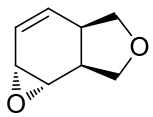
EK 91: Heptol 179 bileşiğinin COSY spektrumu (D_2O)



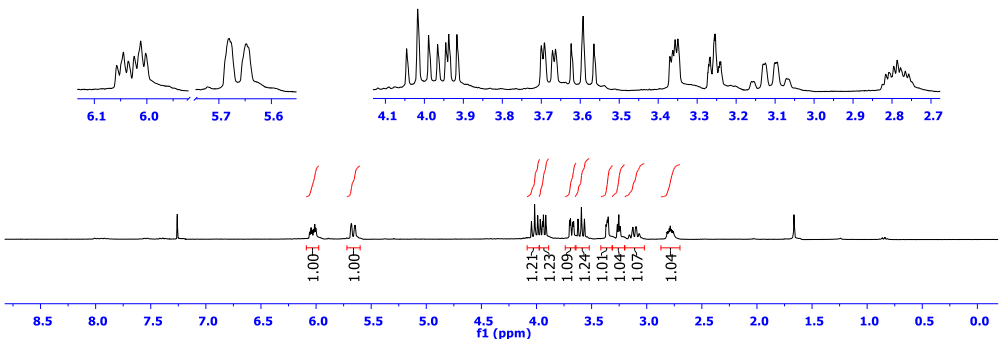
179



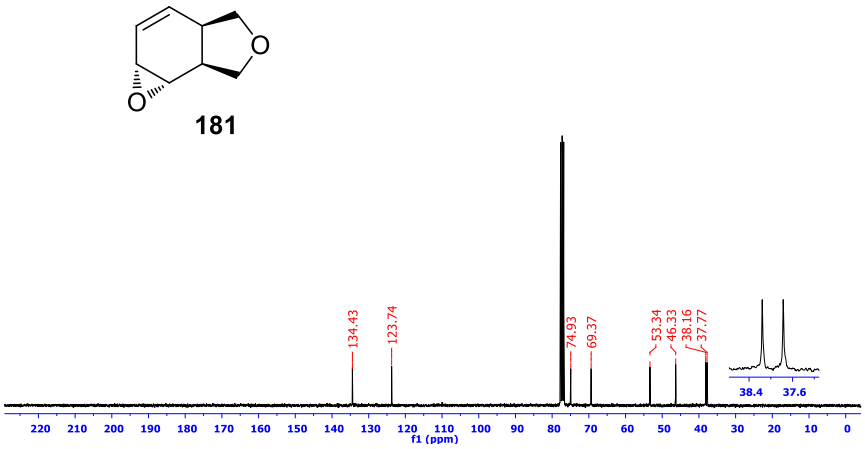
EK 92: Mono Epoksit 181 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



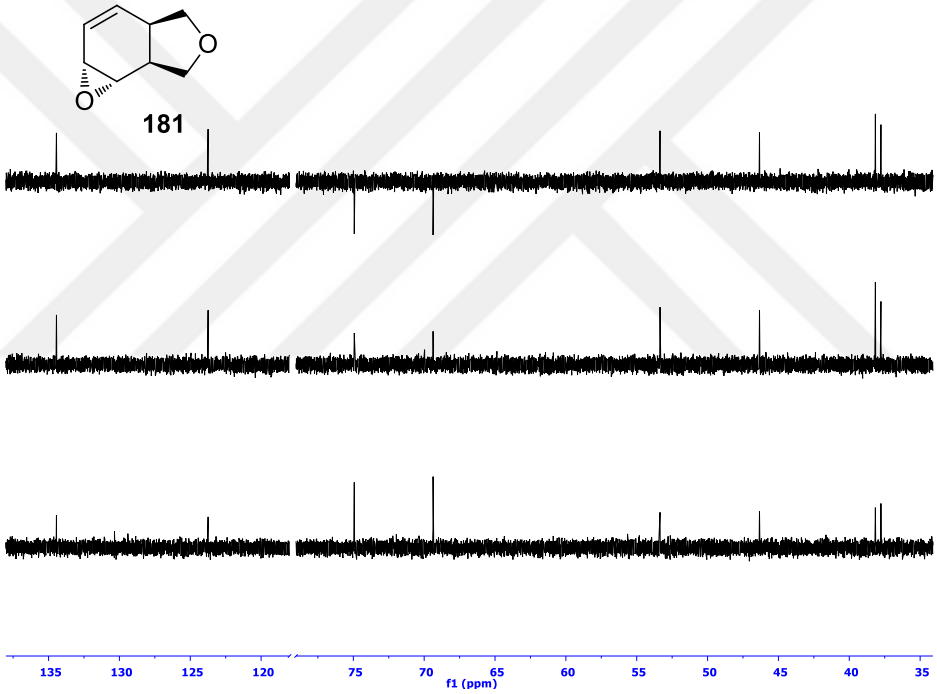
181



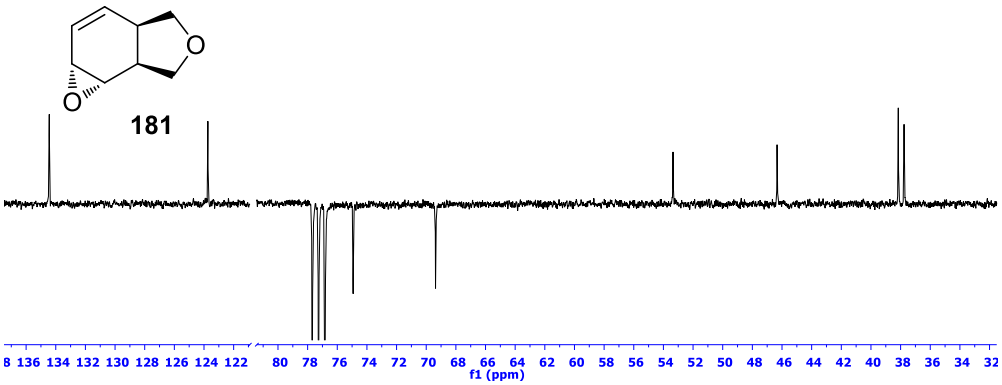
EK 93: Mono Epoksit 181 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



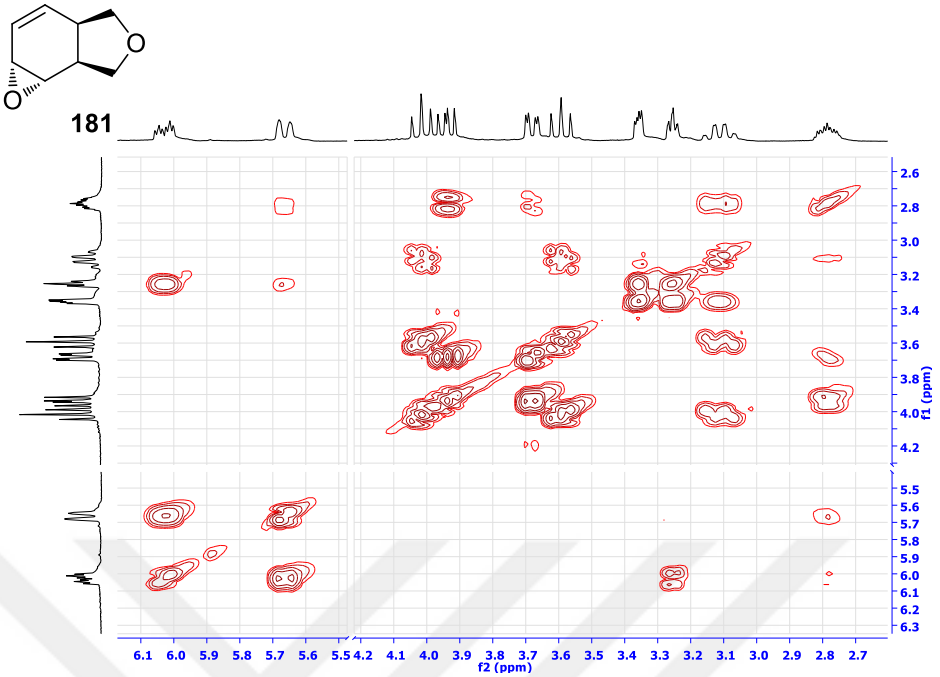
EK 94: Mono Epoksit 181 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



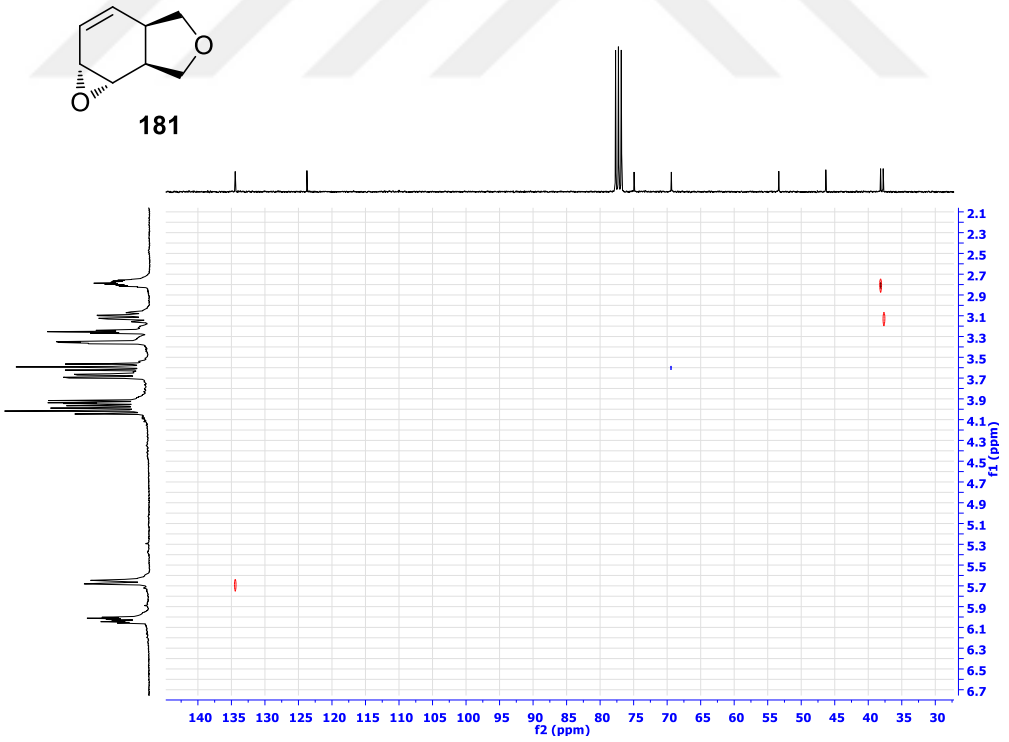
EK 95: Mono Epoksit 181 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



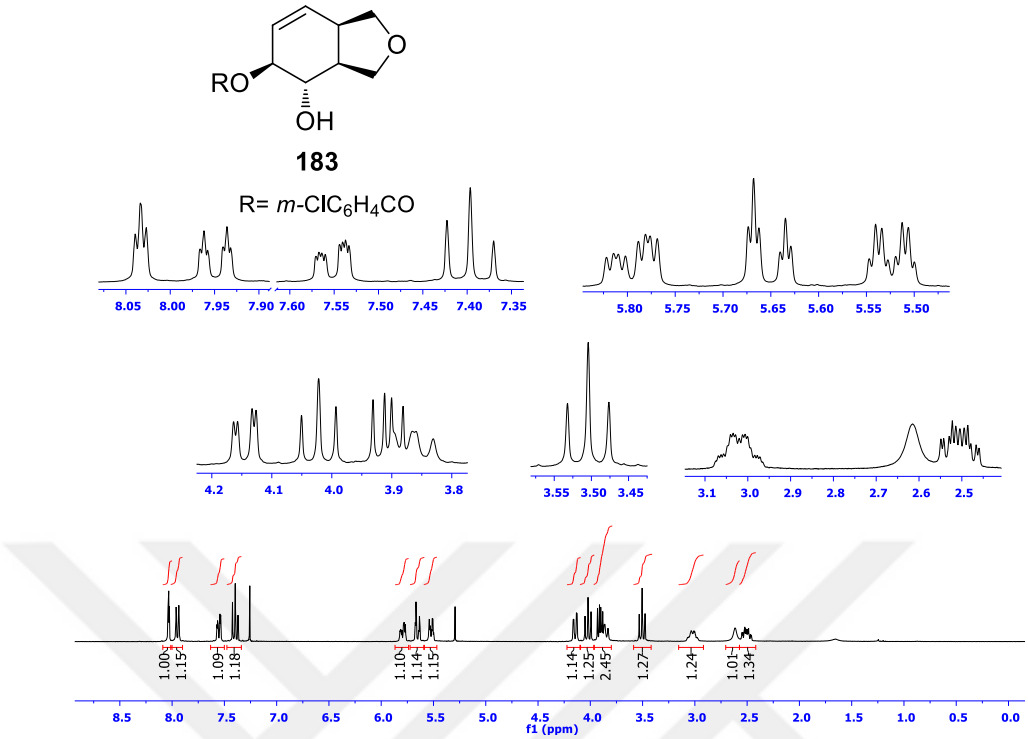
EK 96: Mono Epoksit 181 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



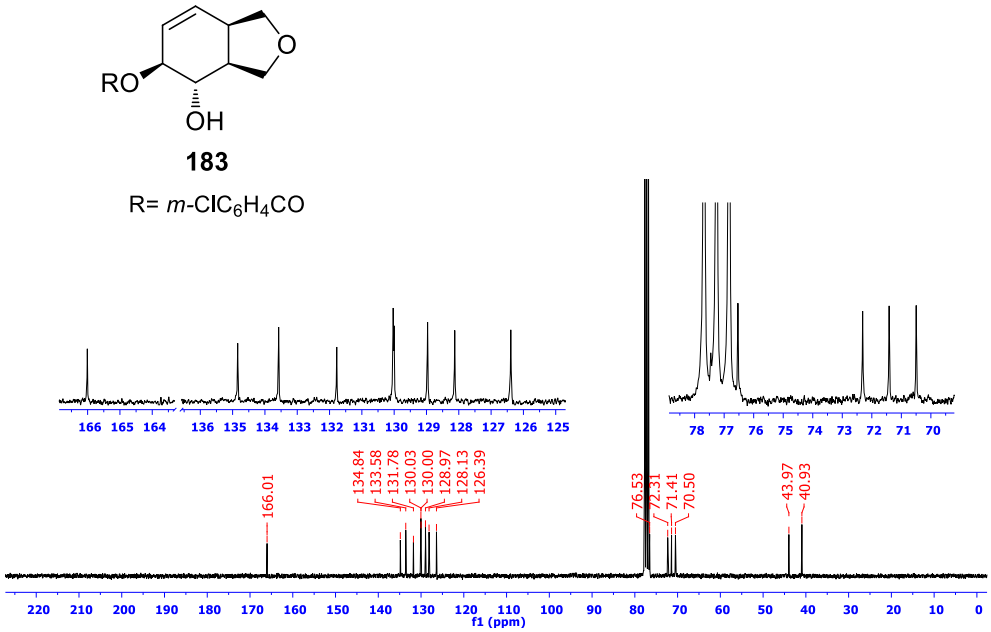
EK 97: Mono Epoksit 181 bileşiğinin HETCOR spektrumu ($CDCl_3$)



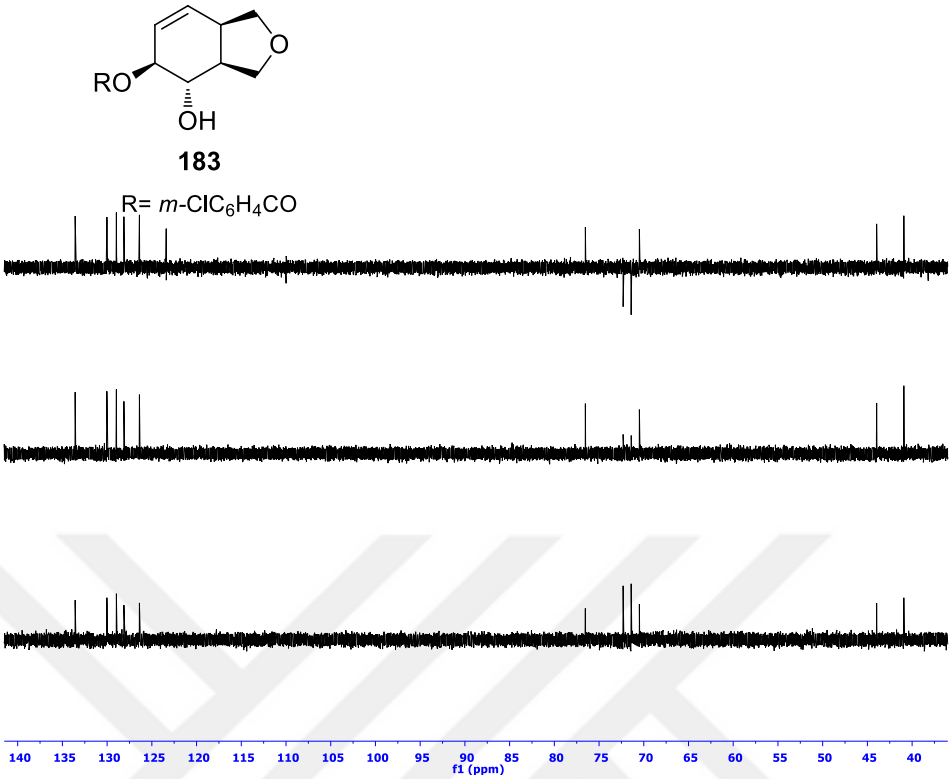
EK 98: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



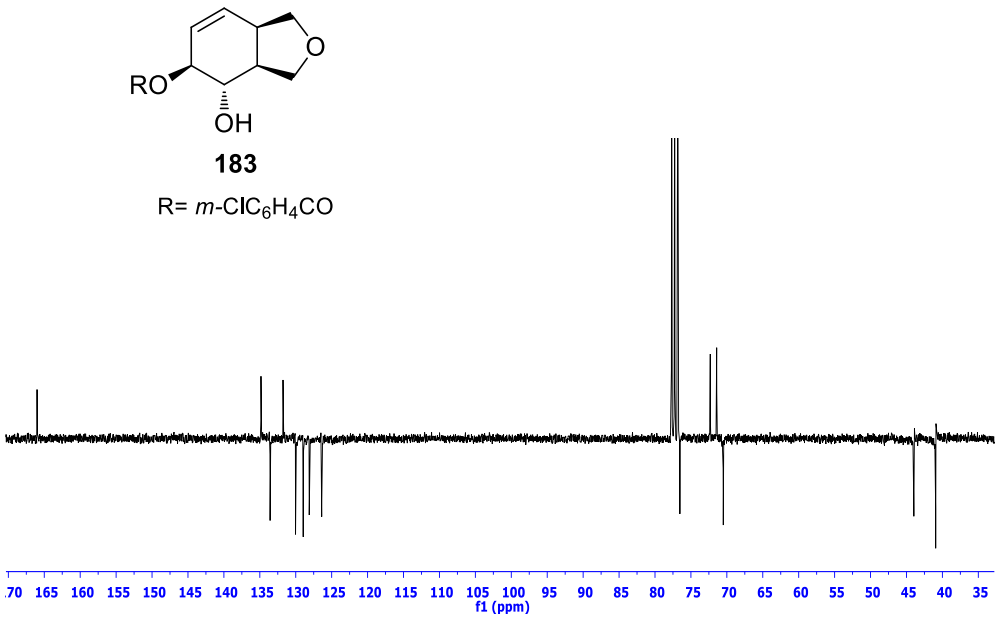
EK 99: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



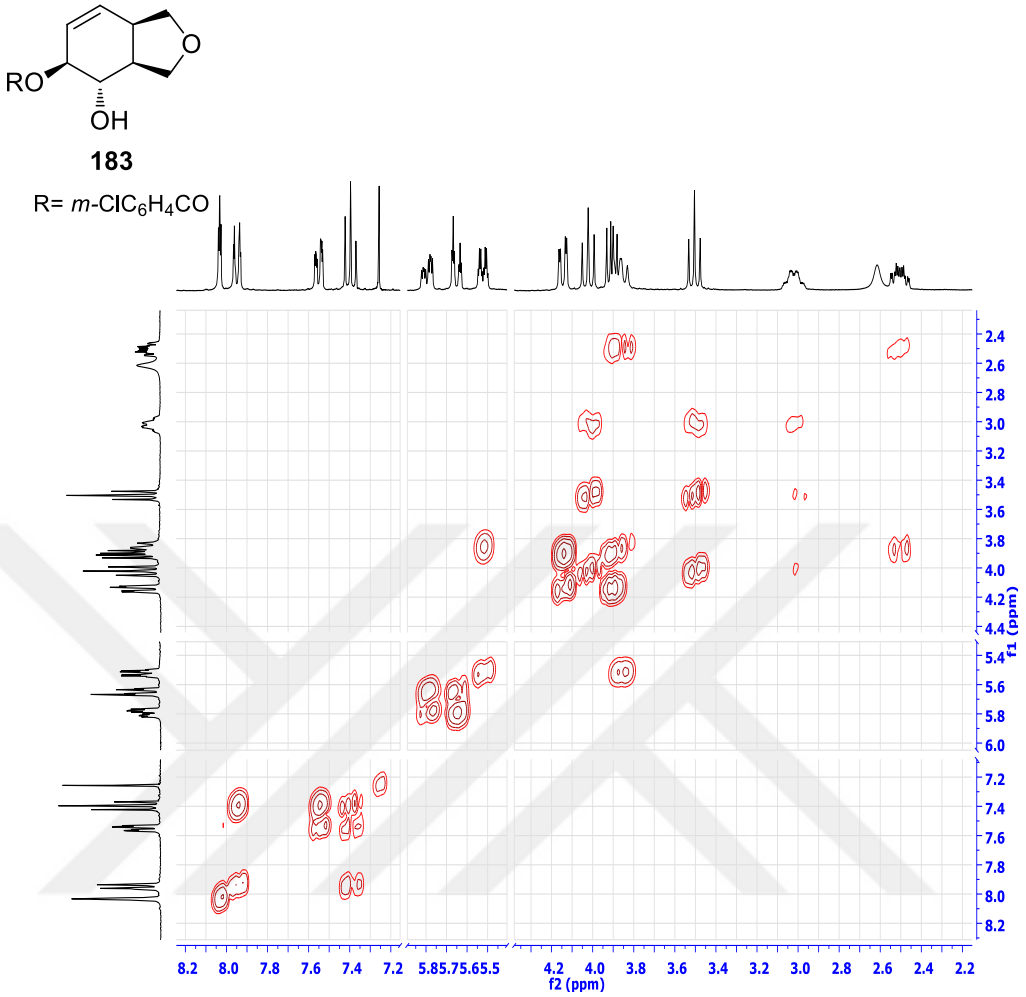
EK 100: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



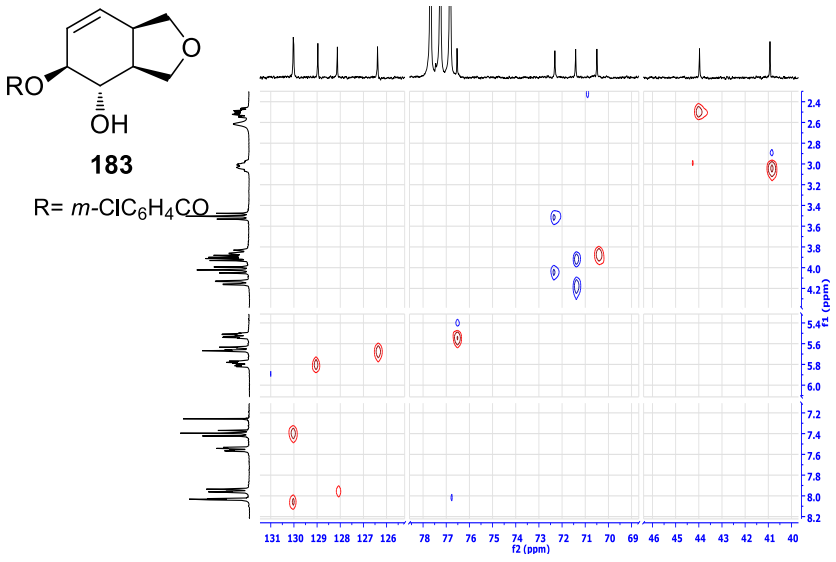
EK 101: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



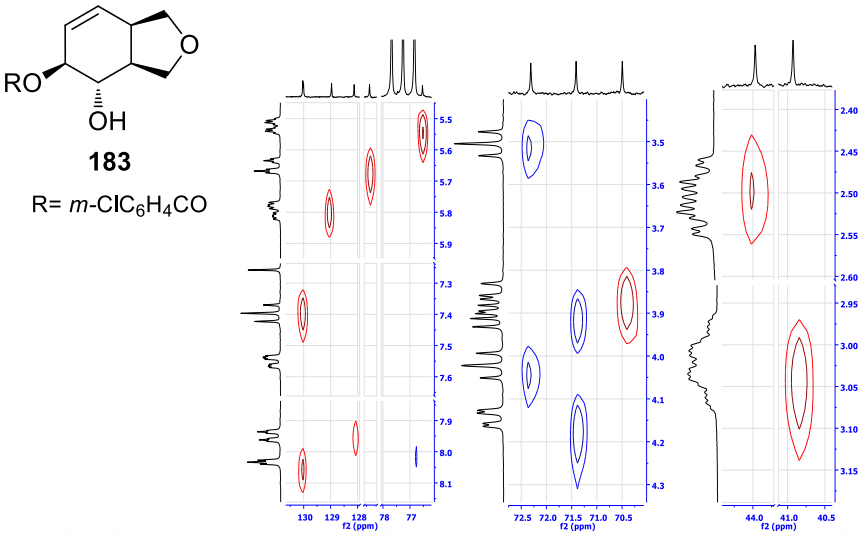
EK 102: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



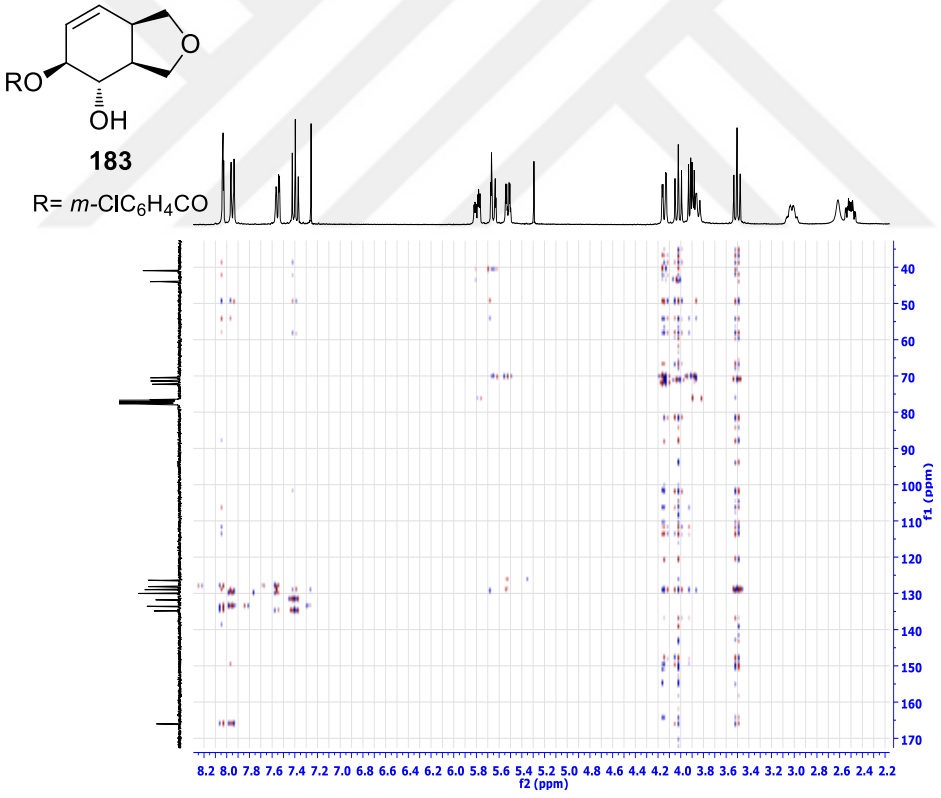
EK 103: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 ($CDCl_3$)



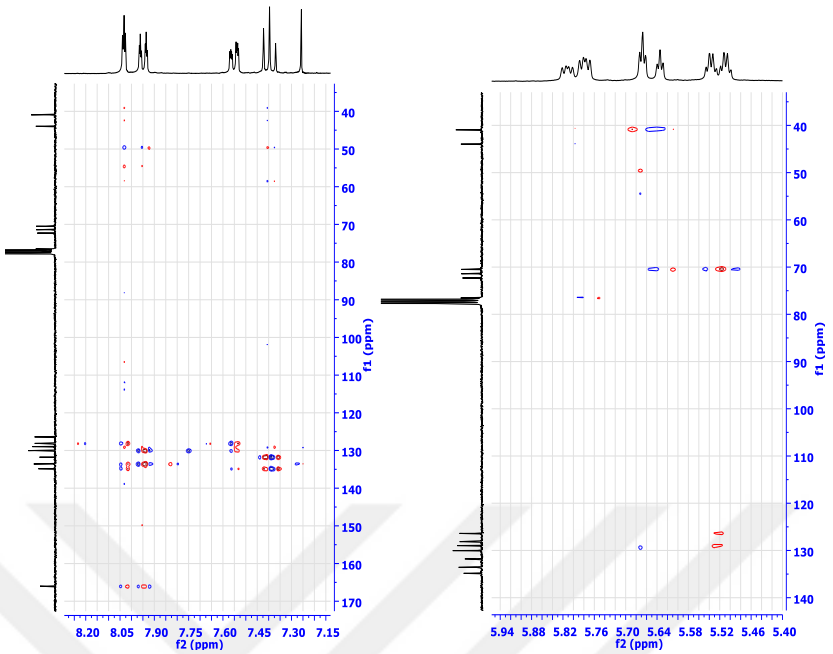
EK 104: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 ($CDCl_3$)



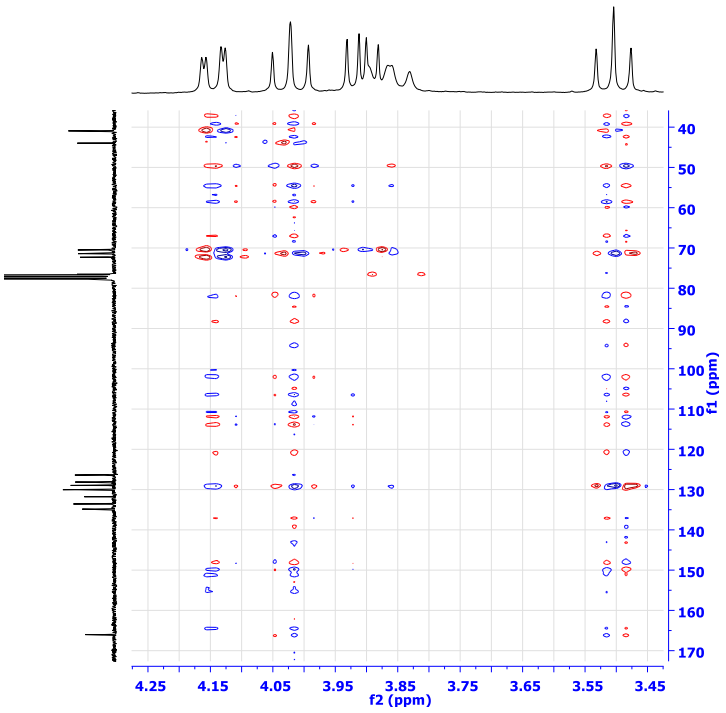
EK 105: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin HMBC spektrumu-1 ($CDCl_3$)



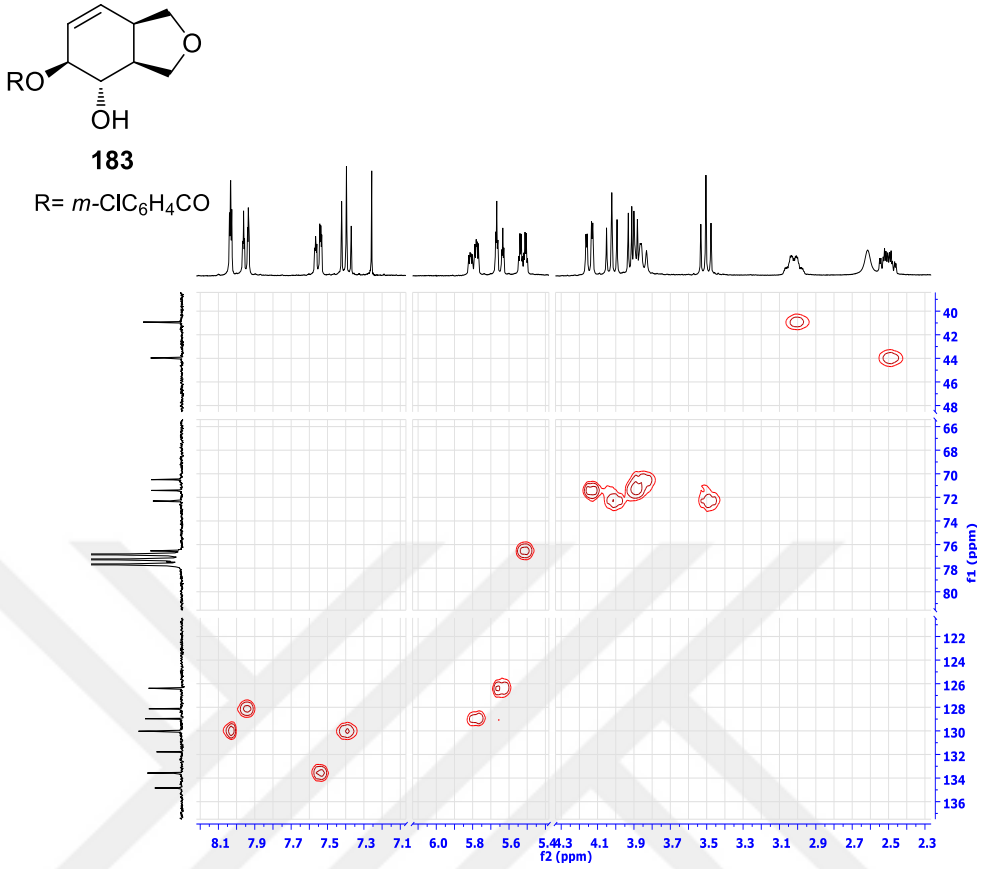
EK 106: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin HMBC spektrumu-2 ($CDCl_3$)



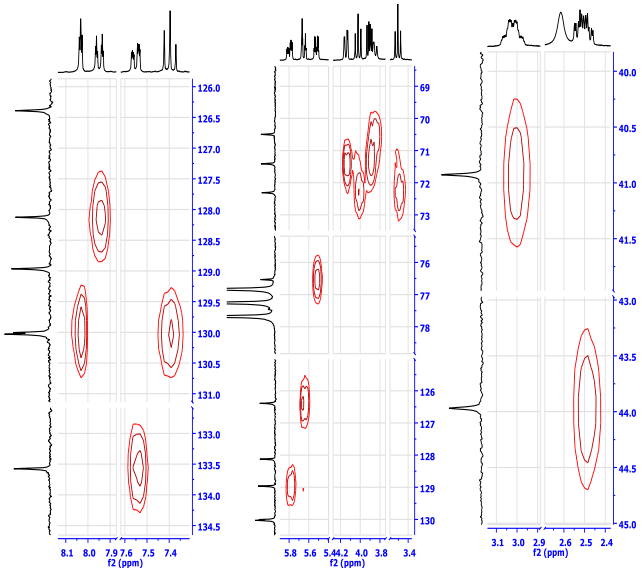
EK 107: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin HMBC spektrumu-3 ($CDCl_3$)



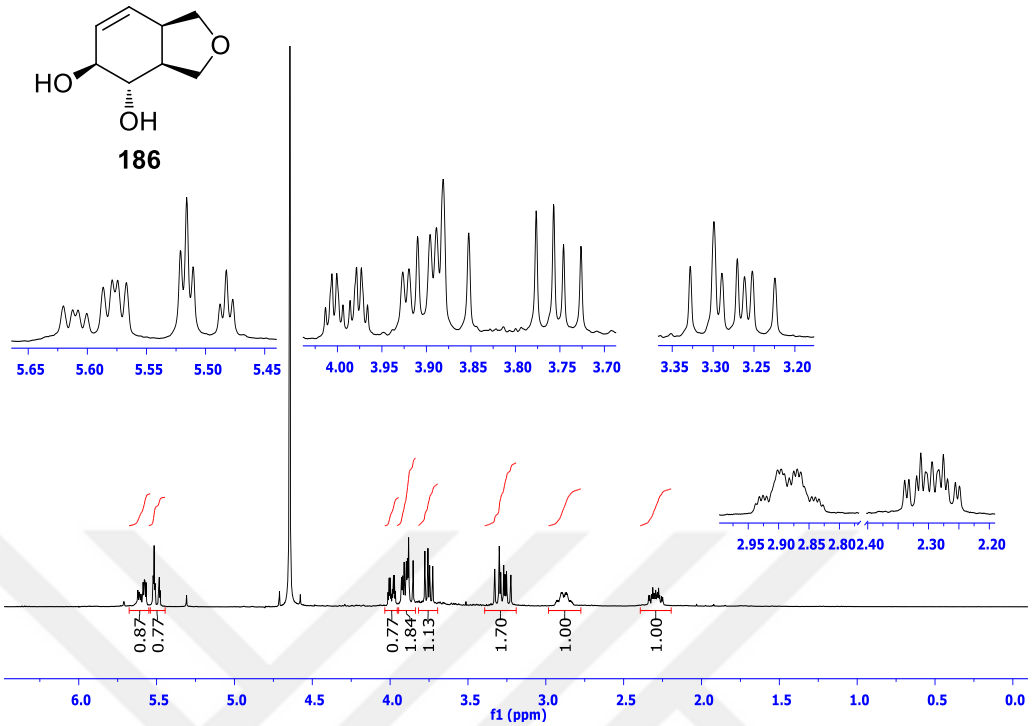
EK 108: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 ($CDCl_3$)



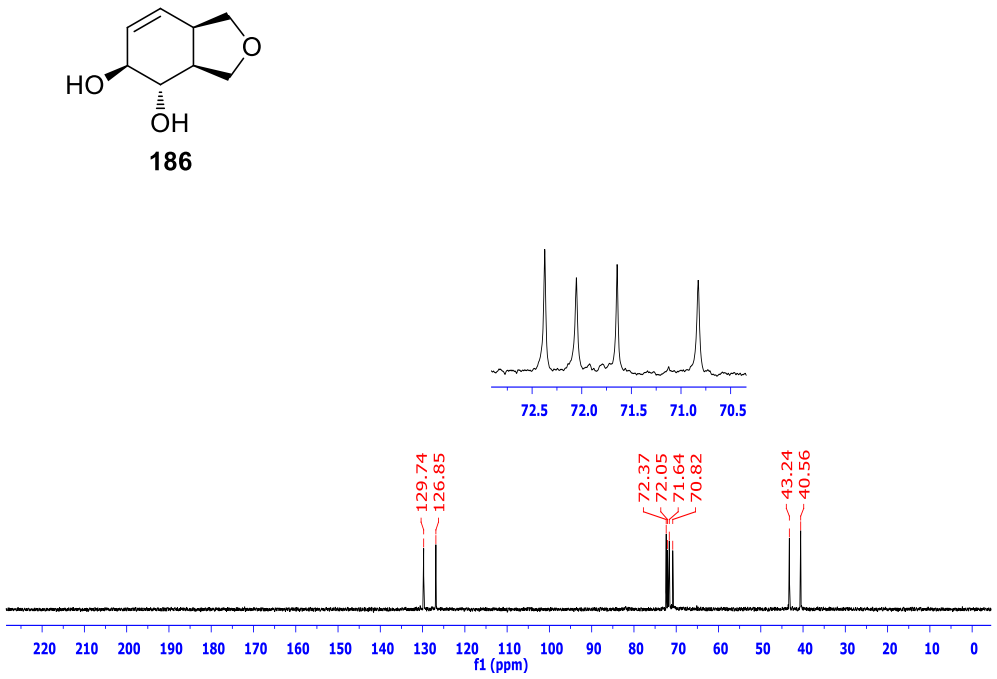
EK 109: Hidroksi Benzoat 183 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 ($CDCl_3$)



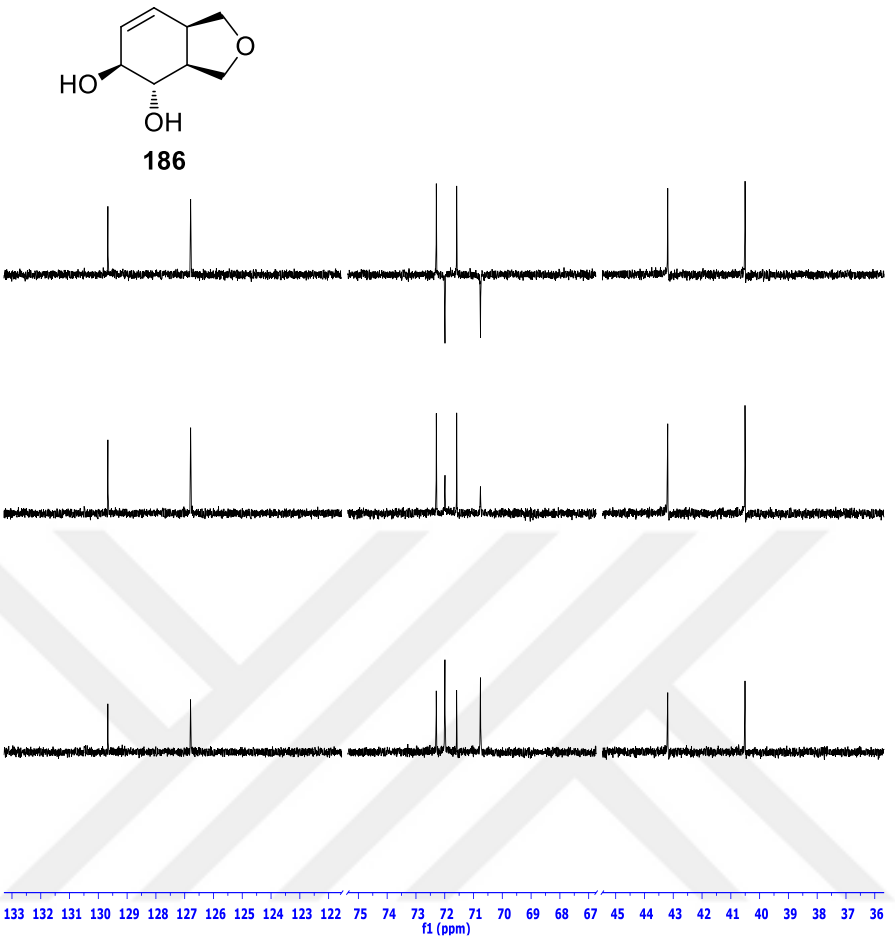
EK 110: Furan Diol 186 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



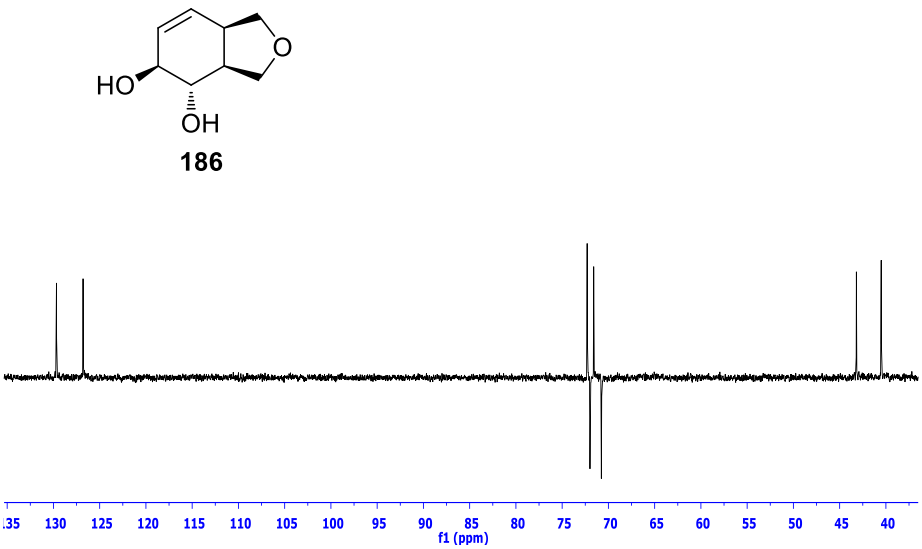
EK 111: Furan Diol 186 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



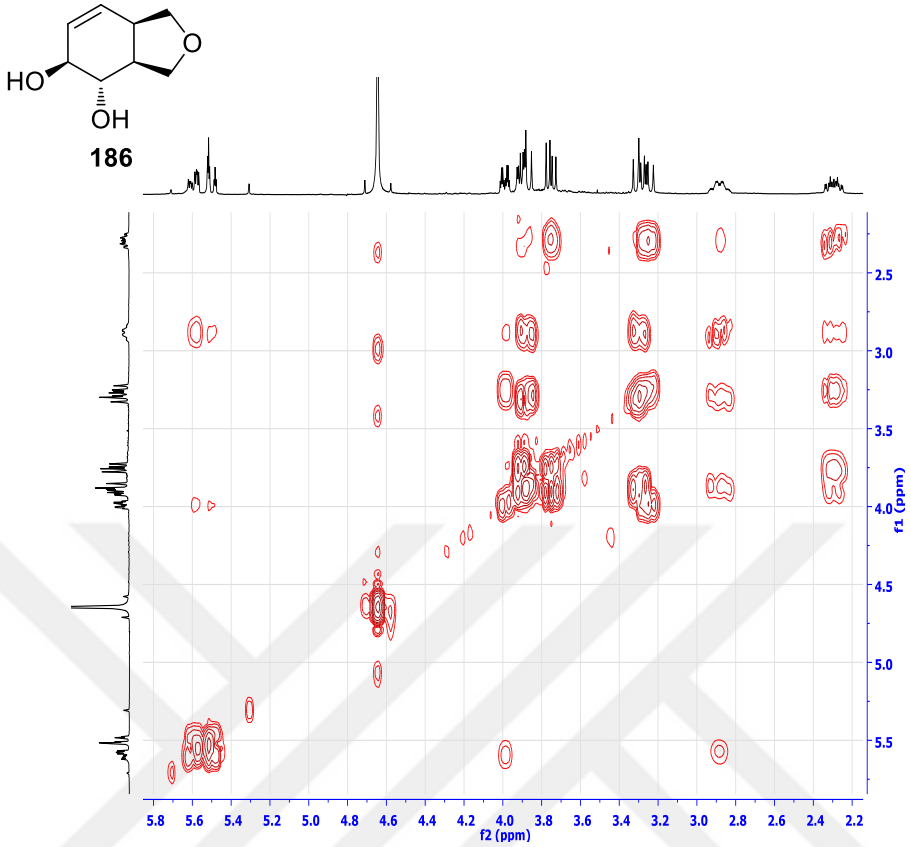
EK 112: Furan Diol 186 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, D_2O)



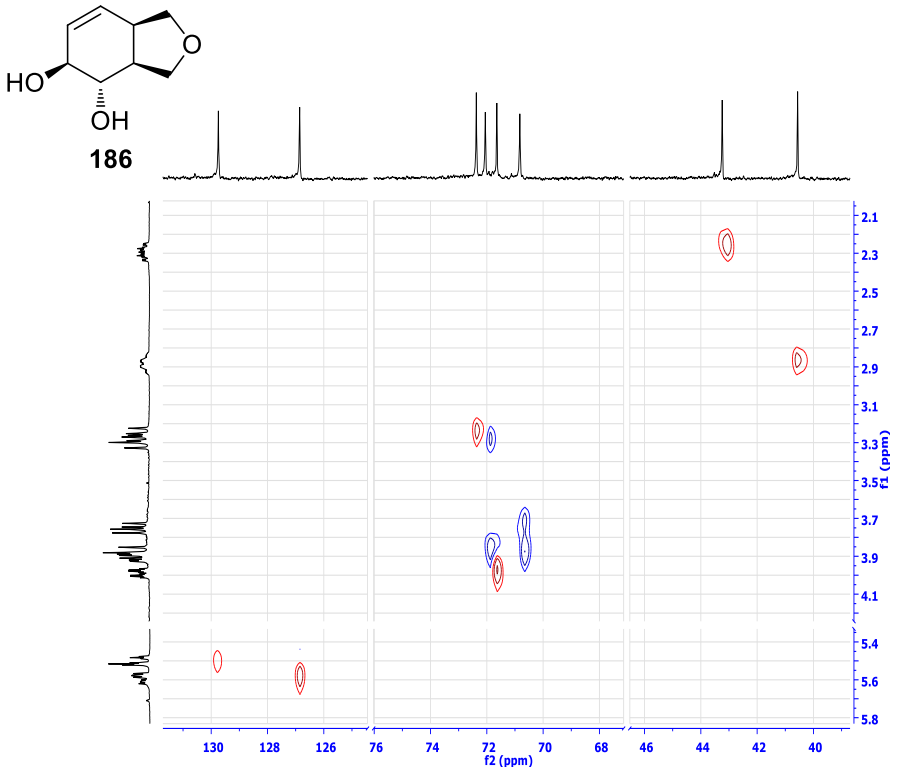
EK 113: Furan Diol 11a bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, D_2O)



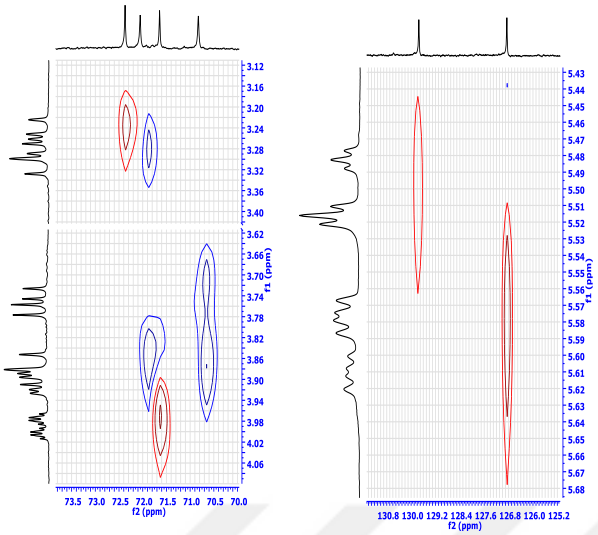
EK 114: Furan Diol 186 bileşiğinin COSY spektrumu (D_2O)



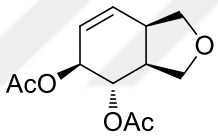
EK 115: Furan Diol 186 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 (D_2O)



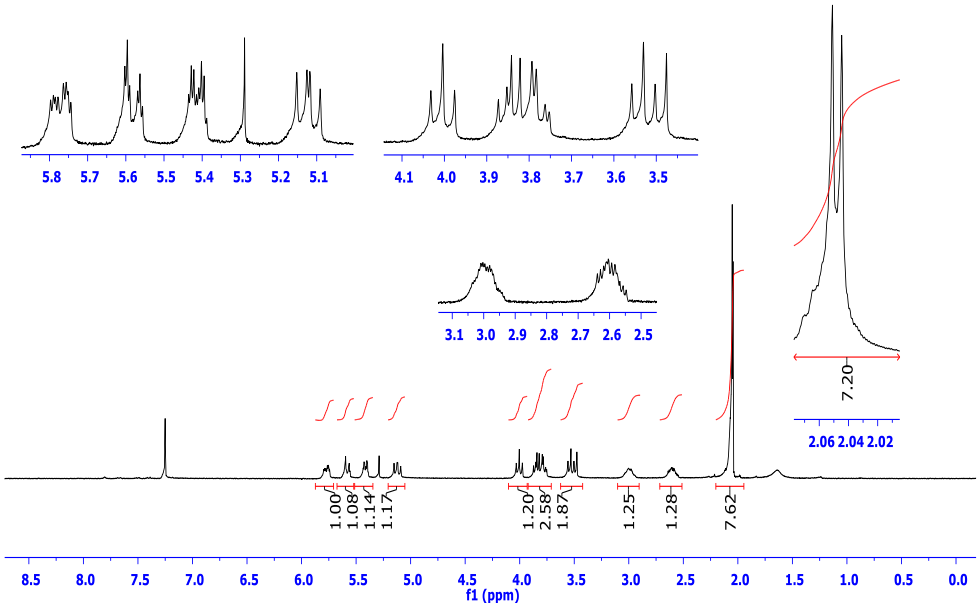
EK 116: Furan Diol 186 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 (D_2O)



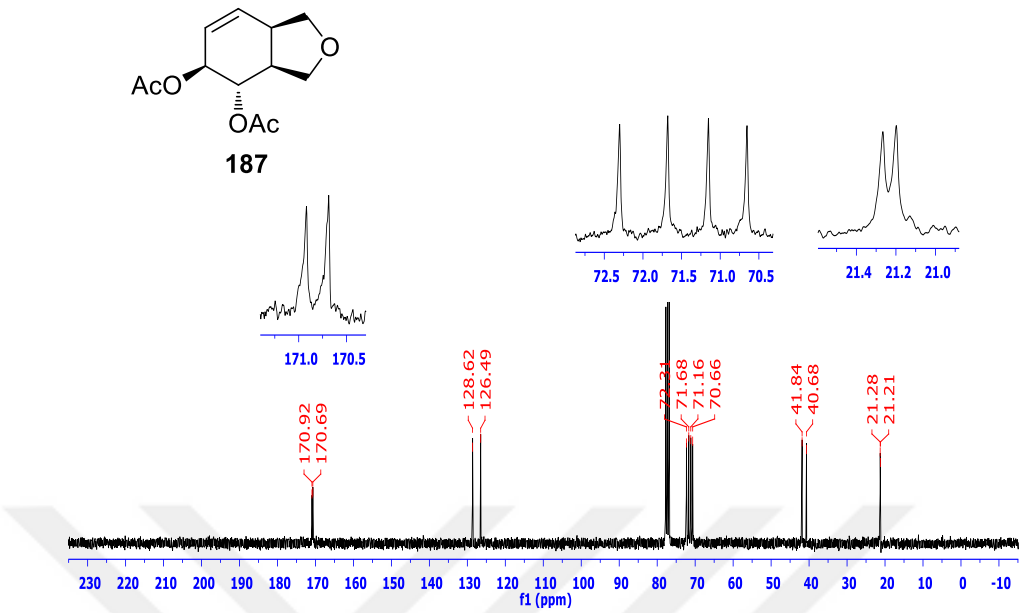
EK 117: Furan Diasetat 187 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



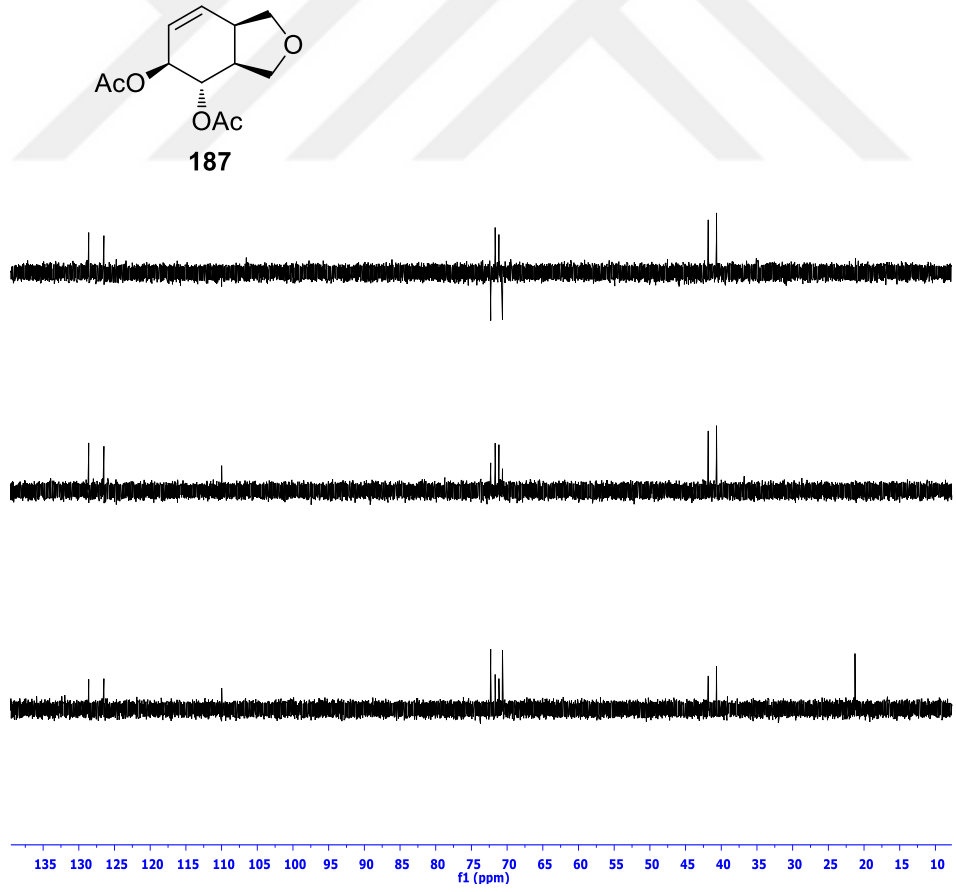
187



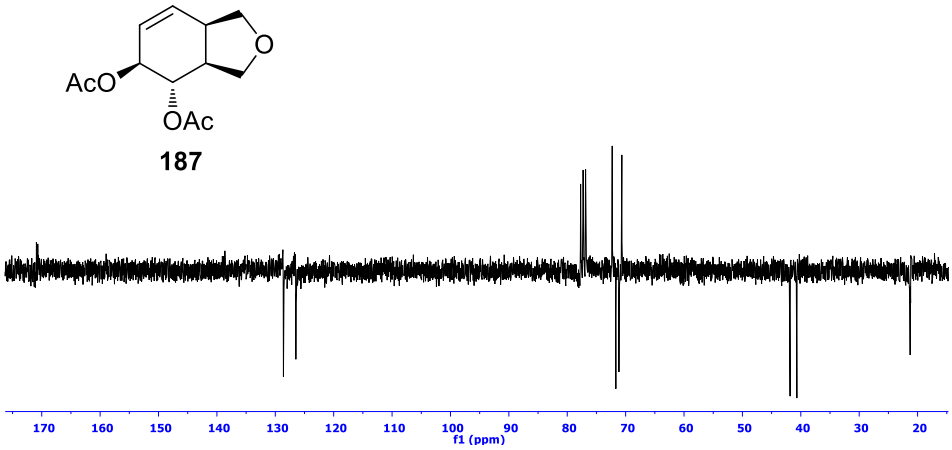
EK 118: Furan Diasetat 187 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



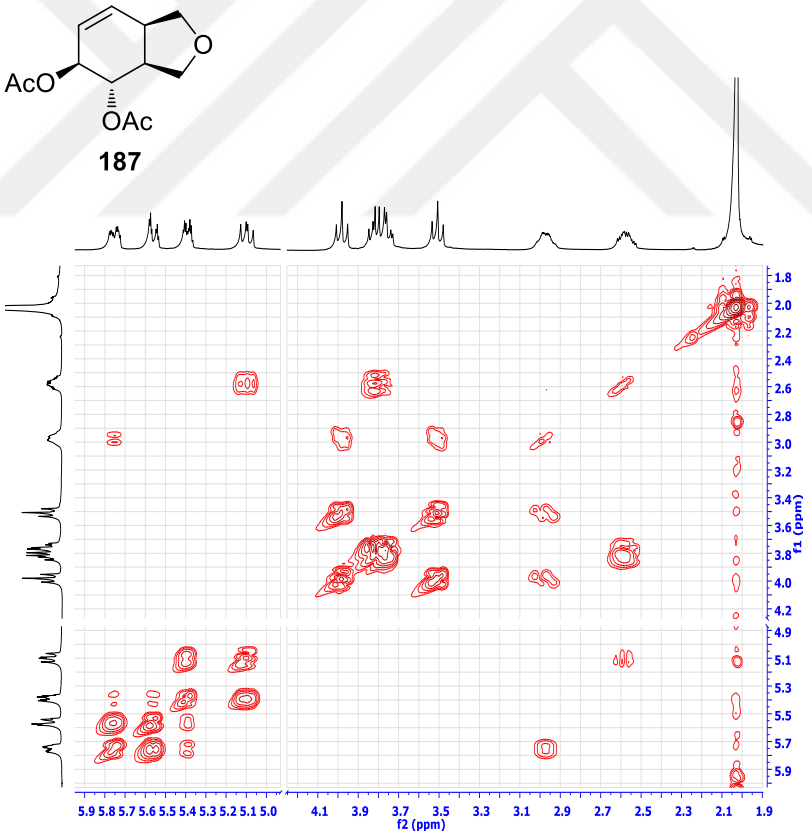
EK 119: Furan Diasetat 187 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



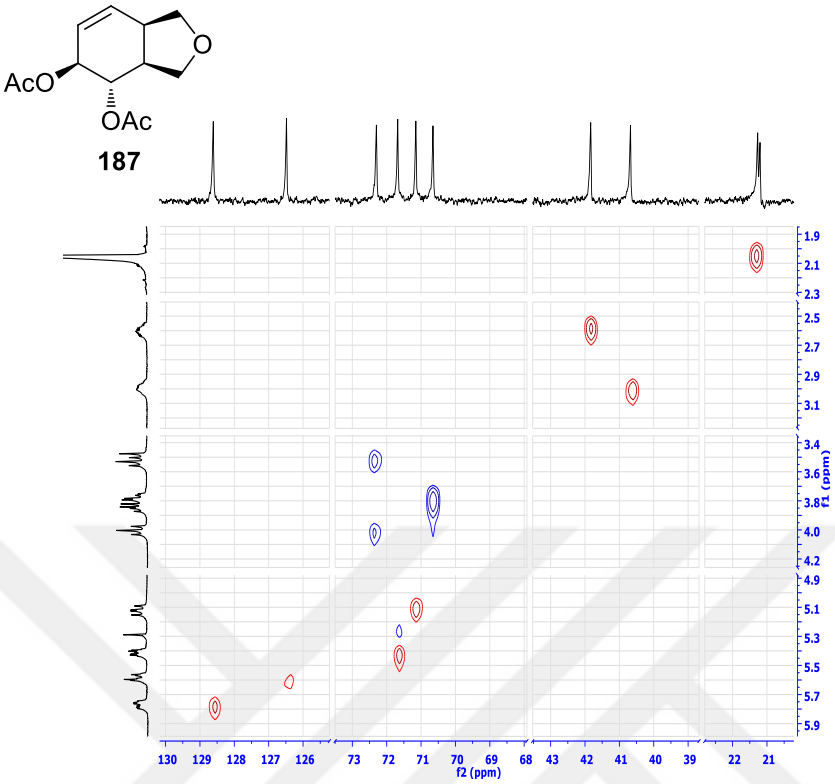
EK 120: Furan Diasetat 187 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



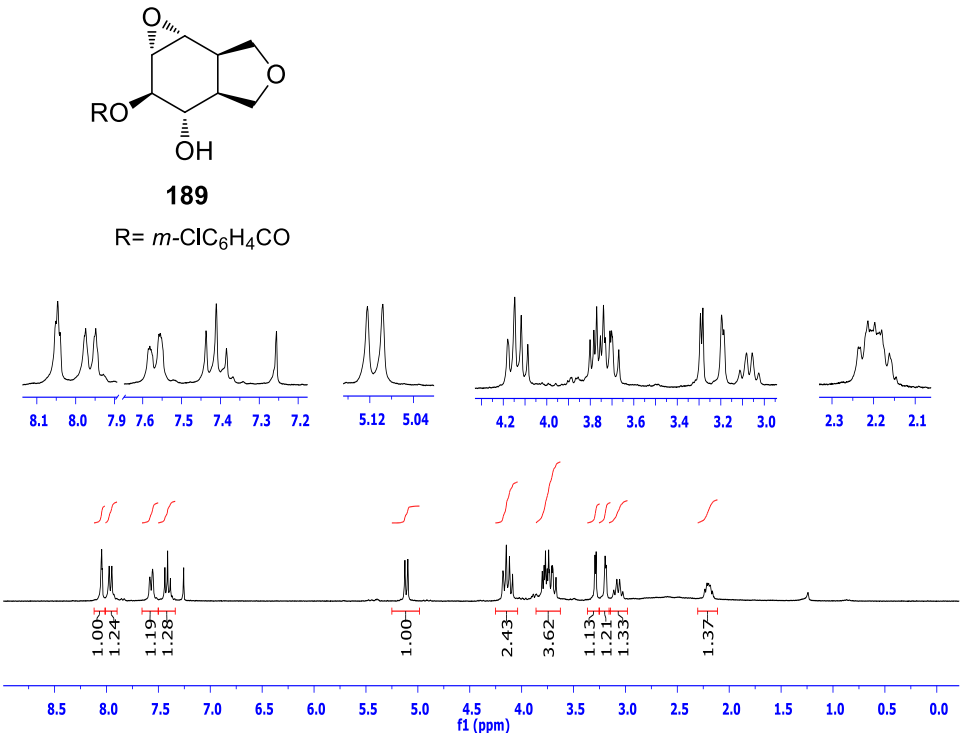
EK 121: Furan Diasetat 187 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



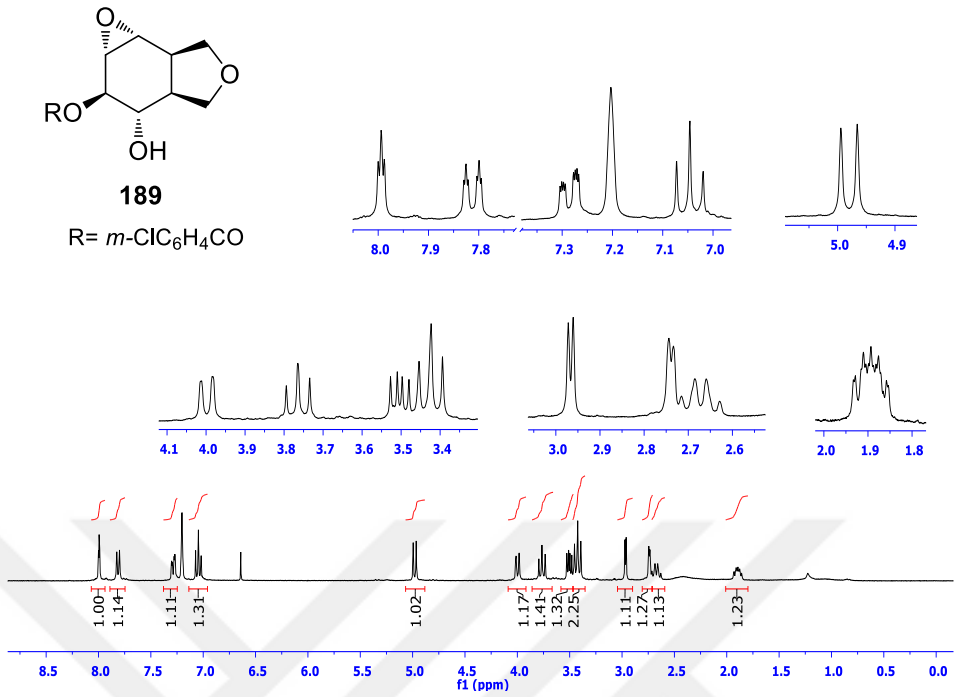
EK 122: Furan Diasetat 187 bileşiğinin HETCOR spektrumu ($CDCl_3$)



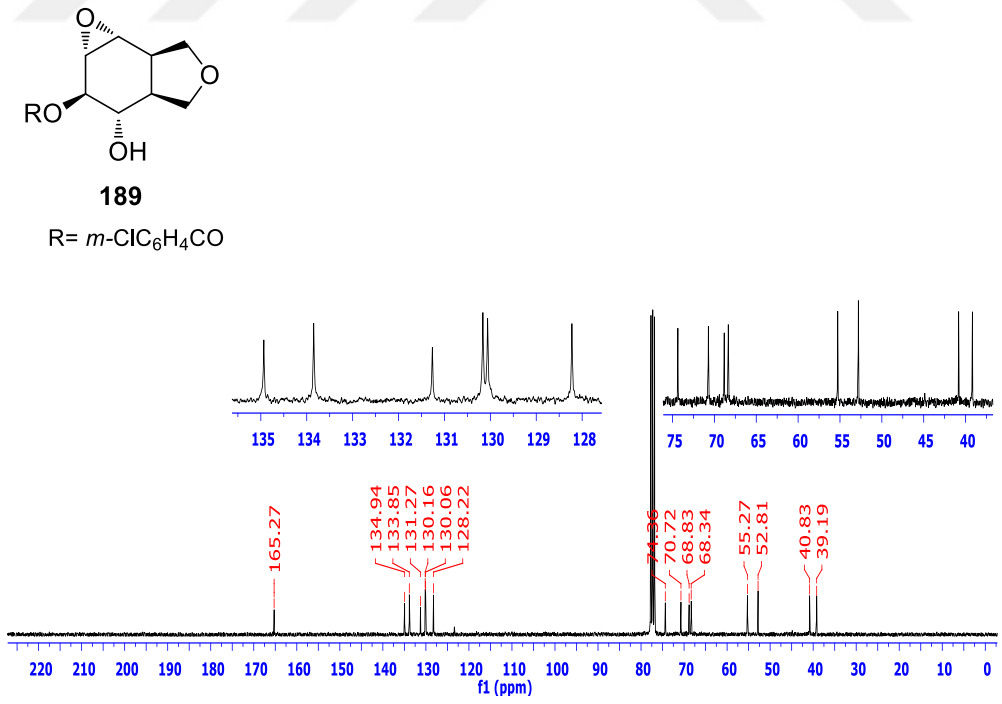
EK 123: Epoksi Benzoat 189 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



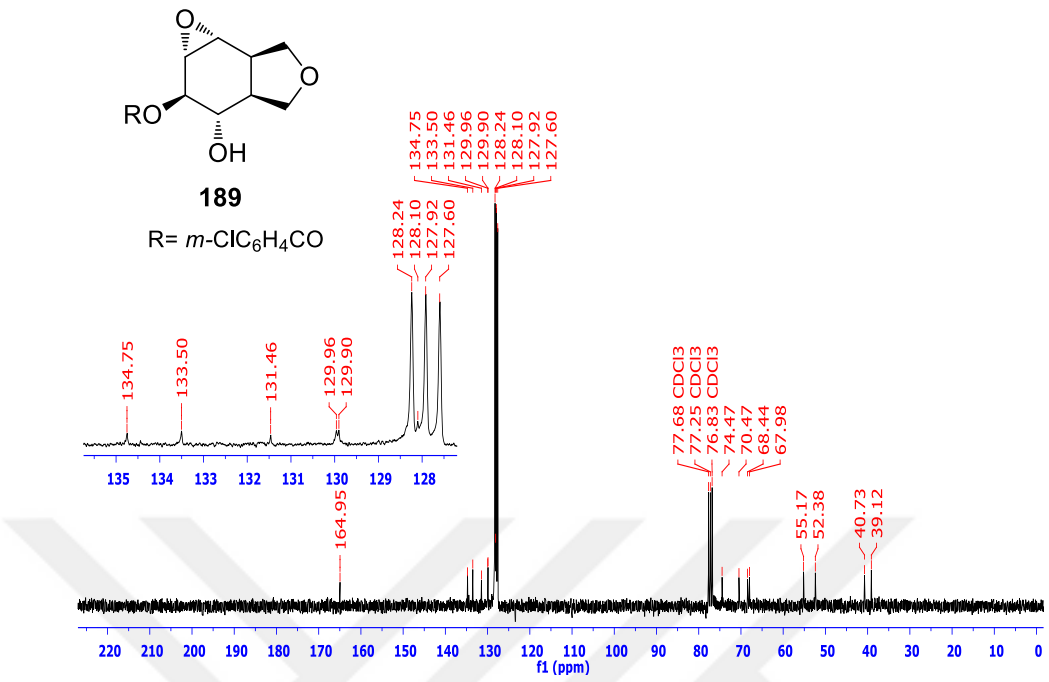
EK 124: Epoksi Benzoat 189 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$/C6D6: 1/1)



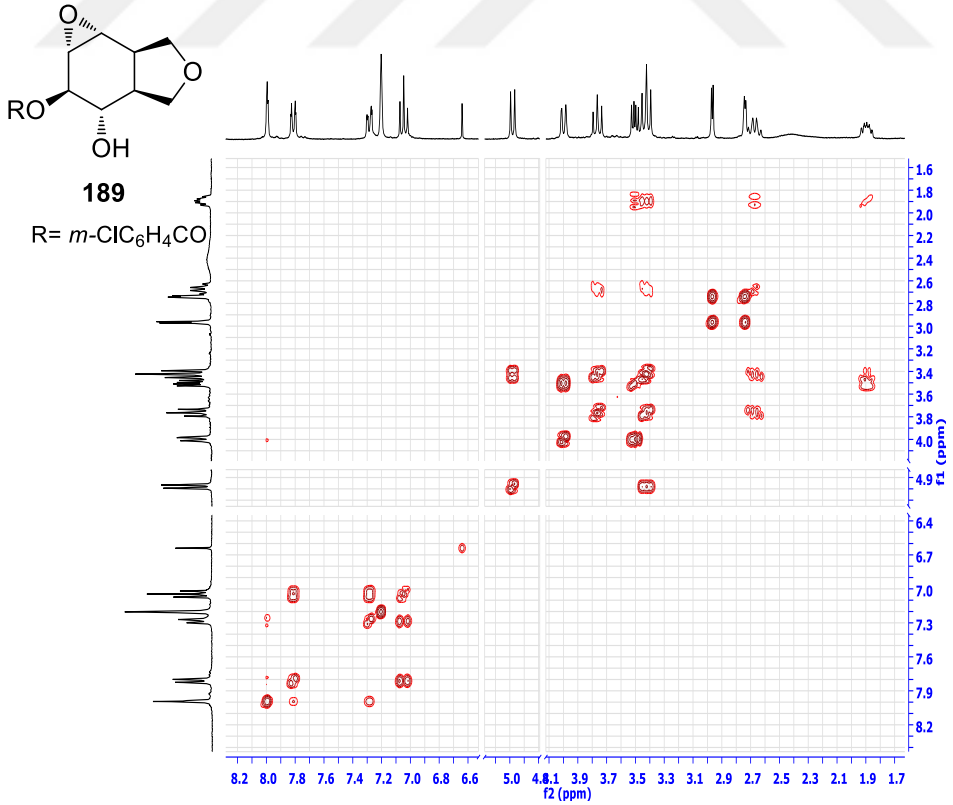
EK 125: Epoksi Benzoat 189 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



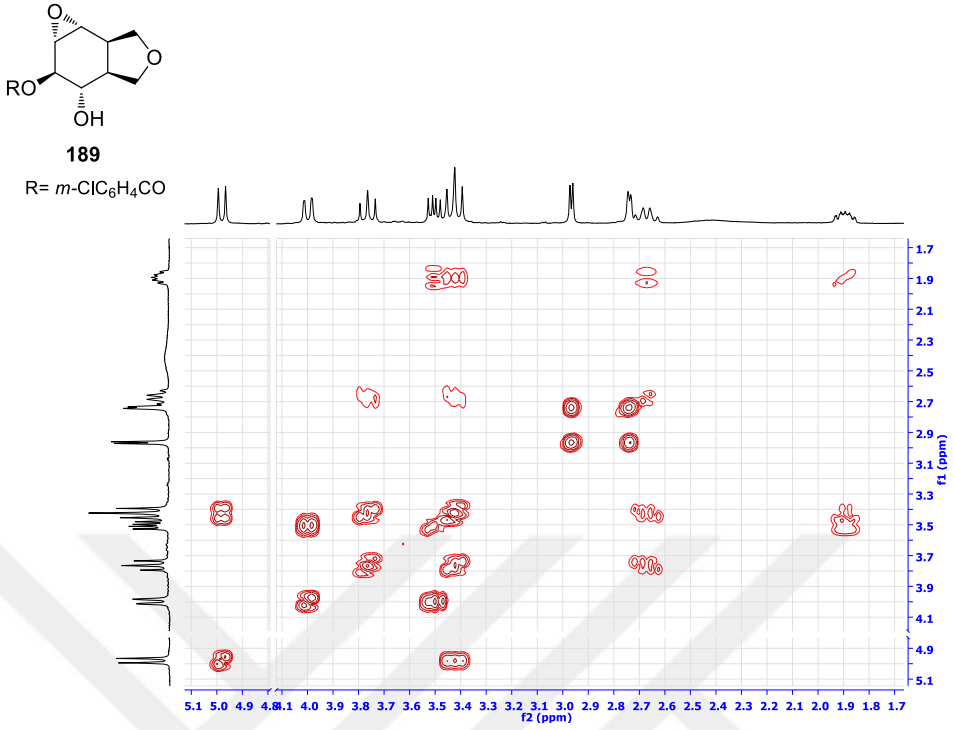
EK 126: Epoksi Benzoat 189 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$/C6D6: 1/1)



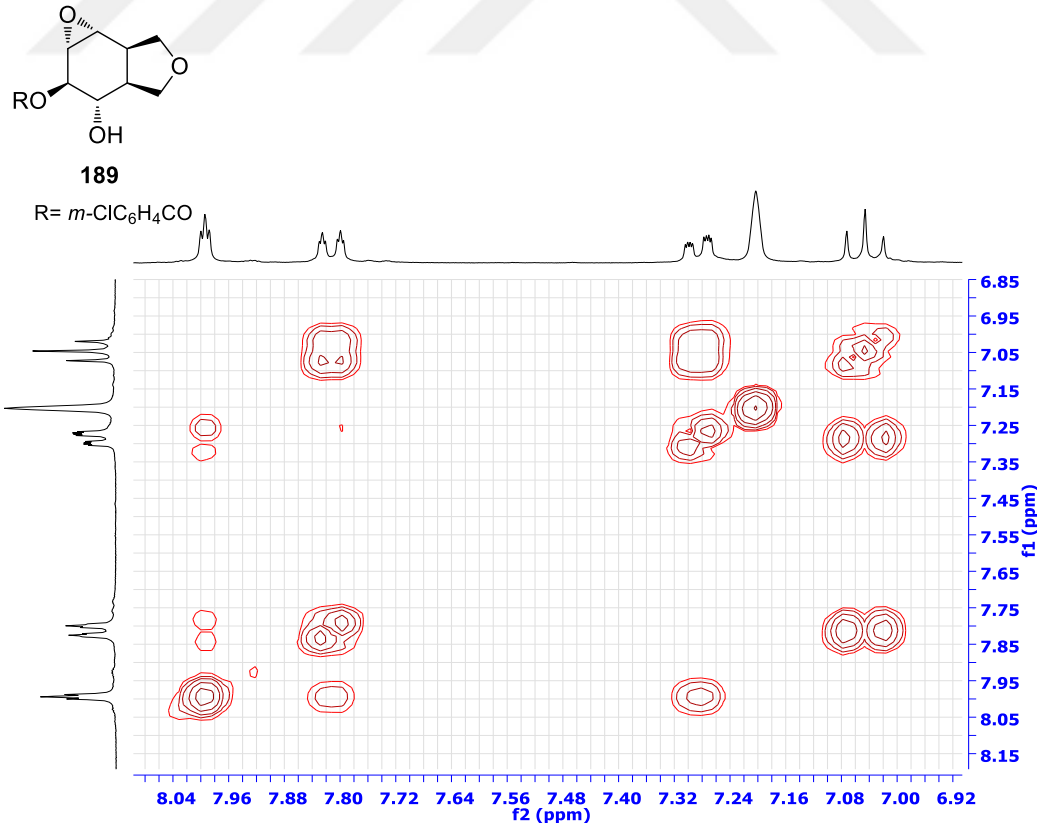
EK 127: Epoksi Benzoat 189 bileşiğinin COSY spektrumu-1 ($CDCl_3$/C6D6: 1/1)



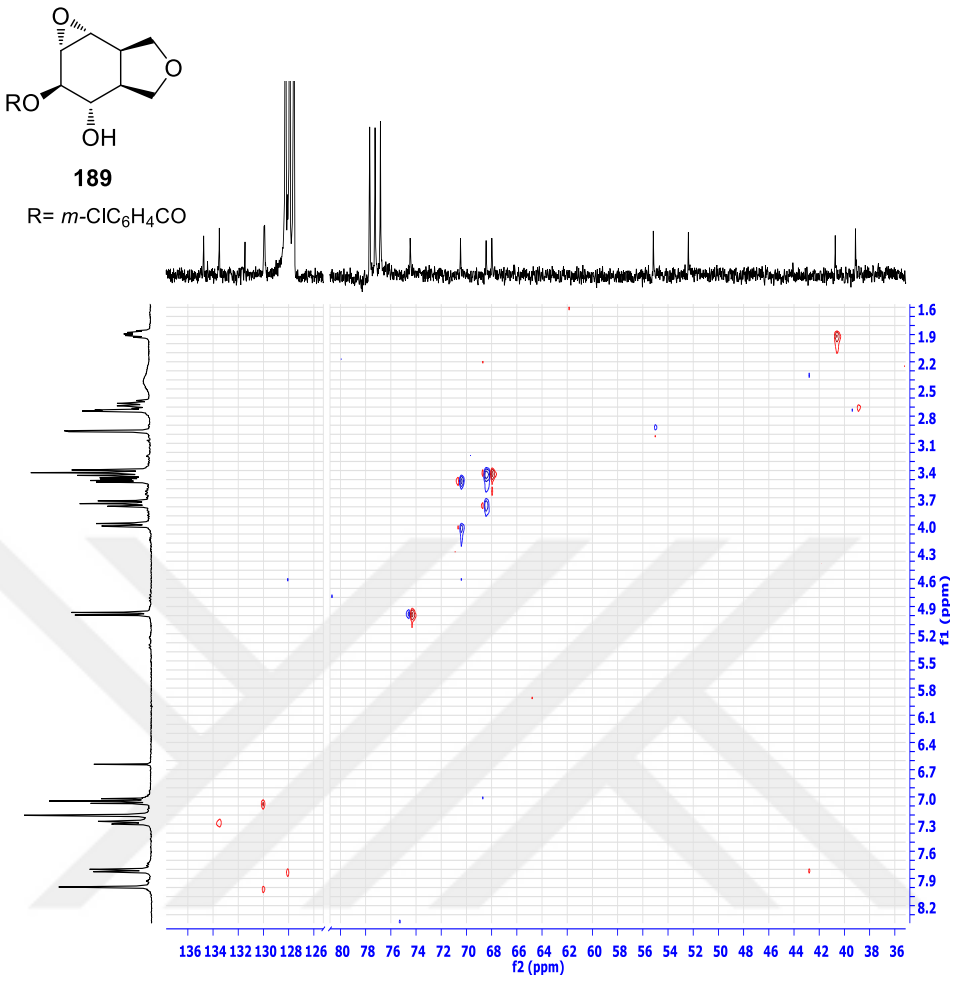
EK 128: Epoksi Benzoat 189 bileşiğinin COSY spektrumu-2 ($CDCl_3$/C6D6: 1/1)



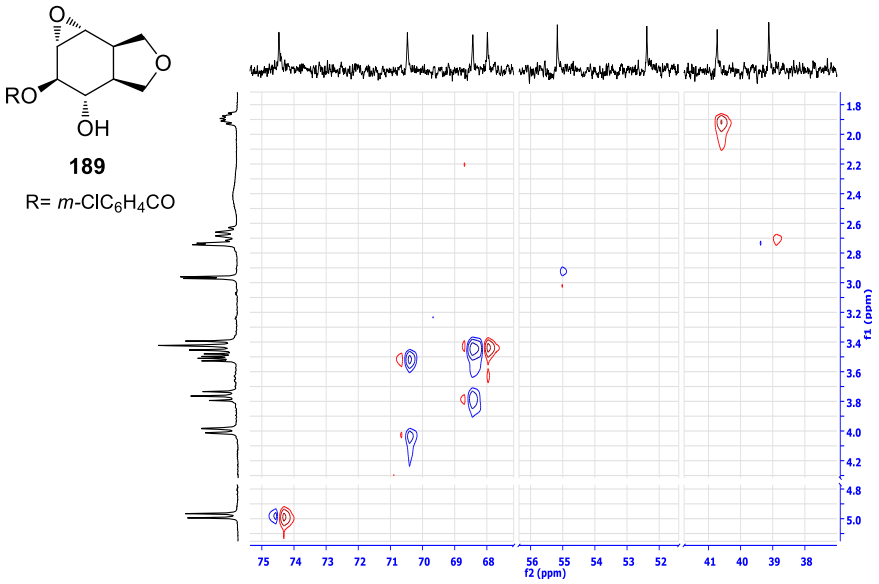
EK 129: Epoksi Benzoat 189 bileşiğinin COSY spektrumu-3 ($CDCl_3$/C6D6: 1/1)



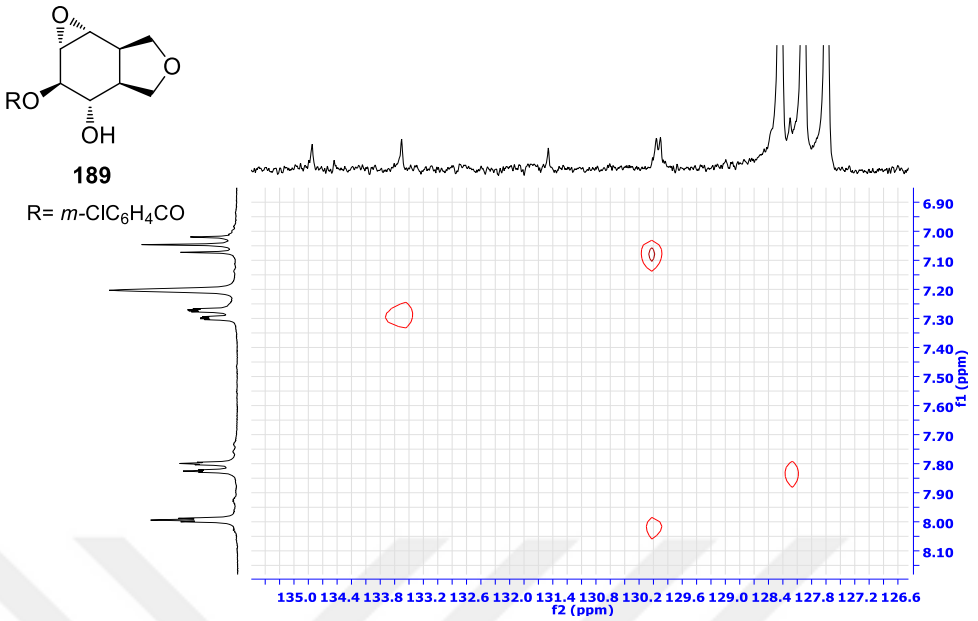
EK 130: Epoksi Benzoat 189 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 ($CDCl_3$/C6D6: 1/1)



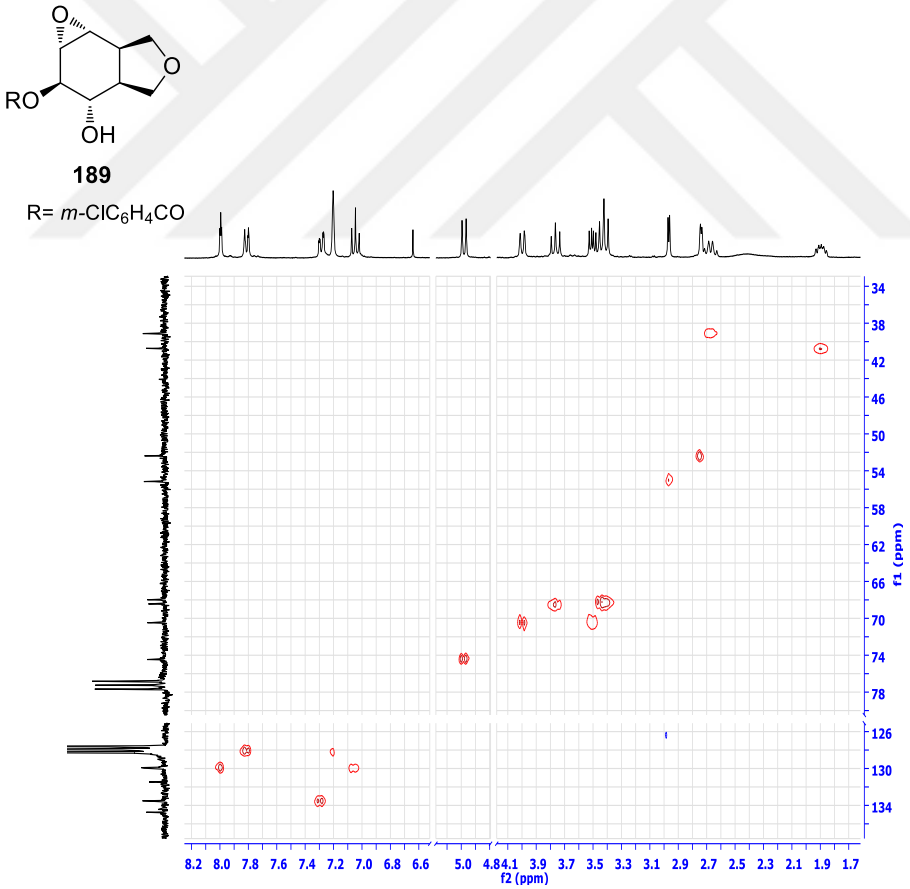
EK 131: Epoksi Benzoat 189 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 ($CDCl_3$/C6D6: 1/1)



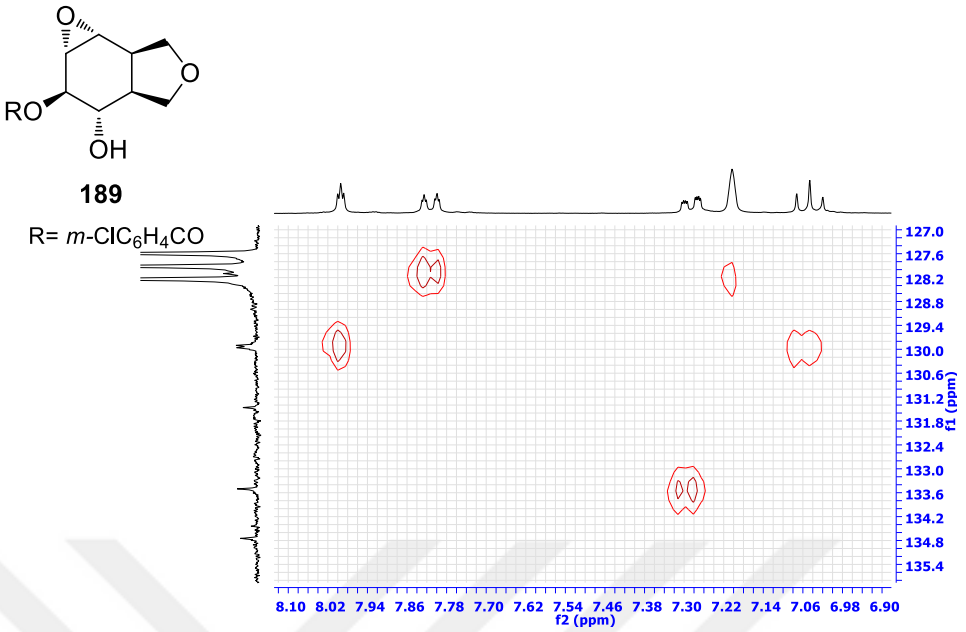
EK 132: Epoksi Benzoat 189 bileşiğinin HETCOR spektrumu-3 ($CDCl_3$/C6D6: 1/1)



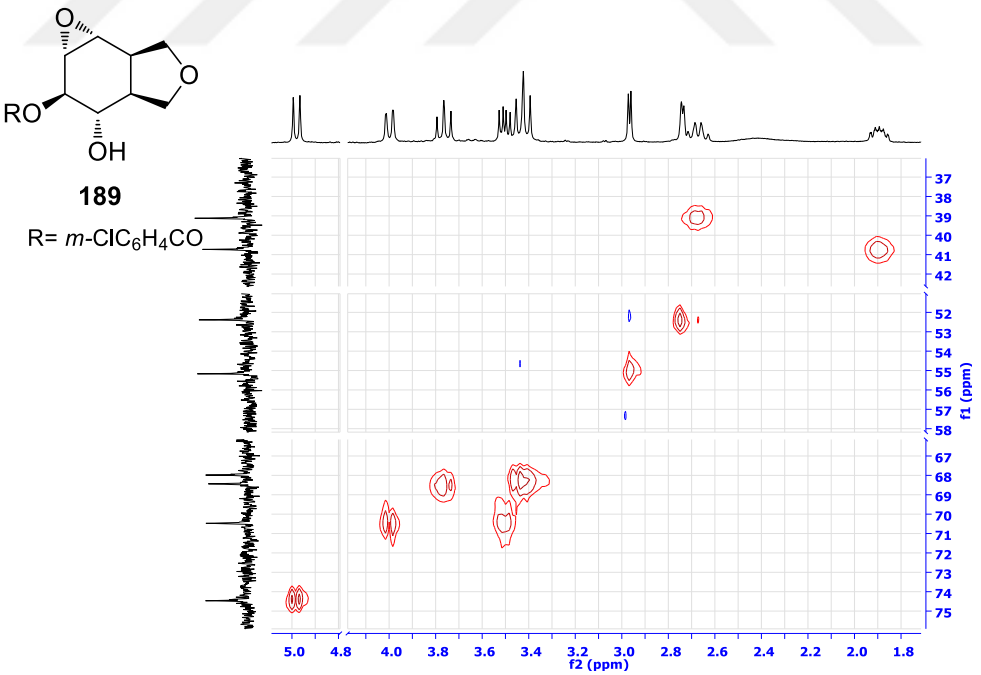
EK 133: Epoksi Benzoat 189 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 ($CDCl_3$/C6D6: 1/1)



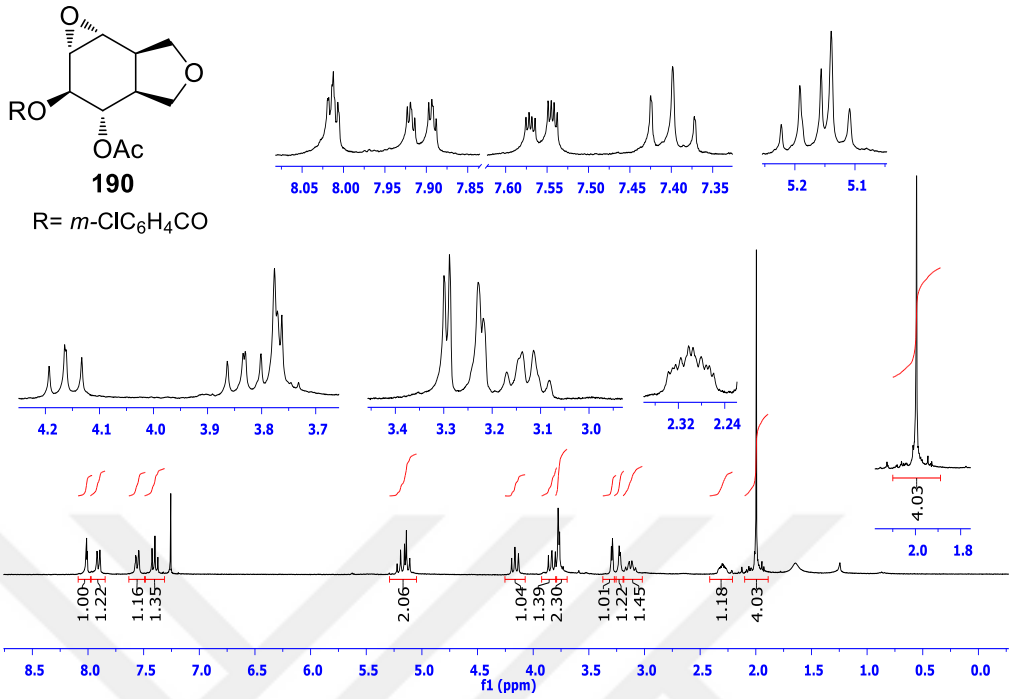
EK 134: Epoksi Benzoat 189 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 ($CDCl_3$/C6D6: 1/1)



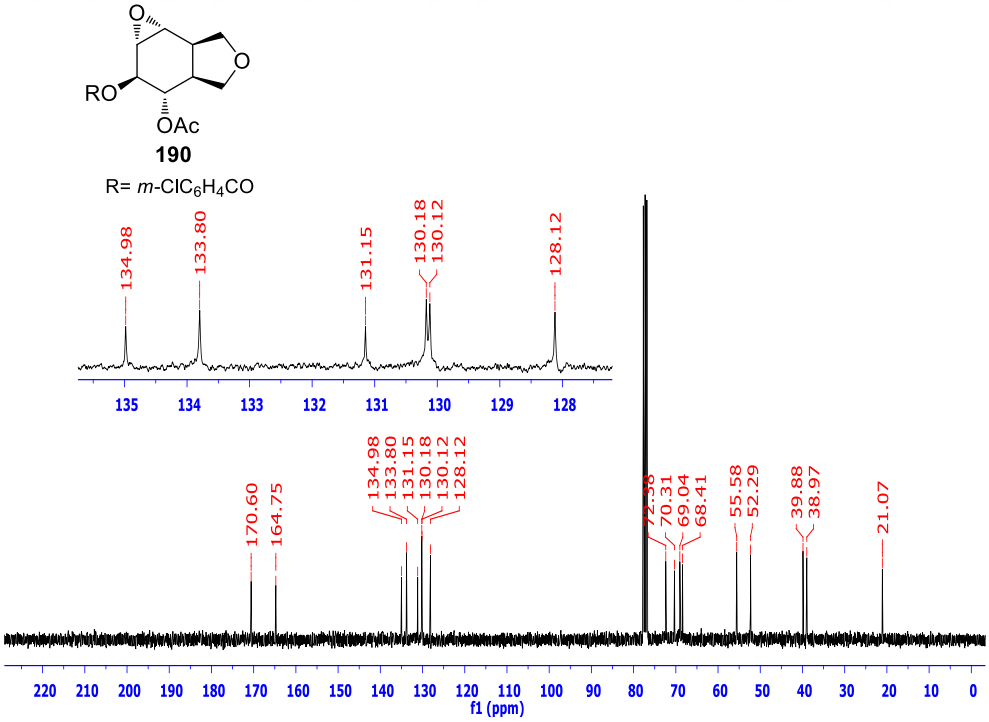
EK 135: Epoksi Benzoat 189 bileşiğinin HMQC spektrumu-3 ($CDCl_3$/C6D6: 1/1)



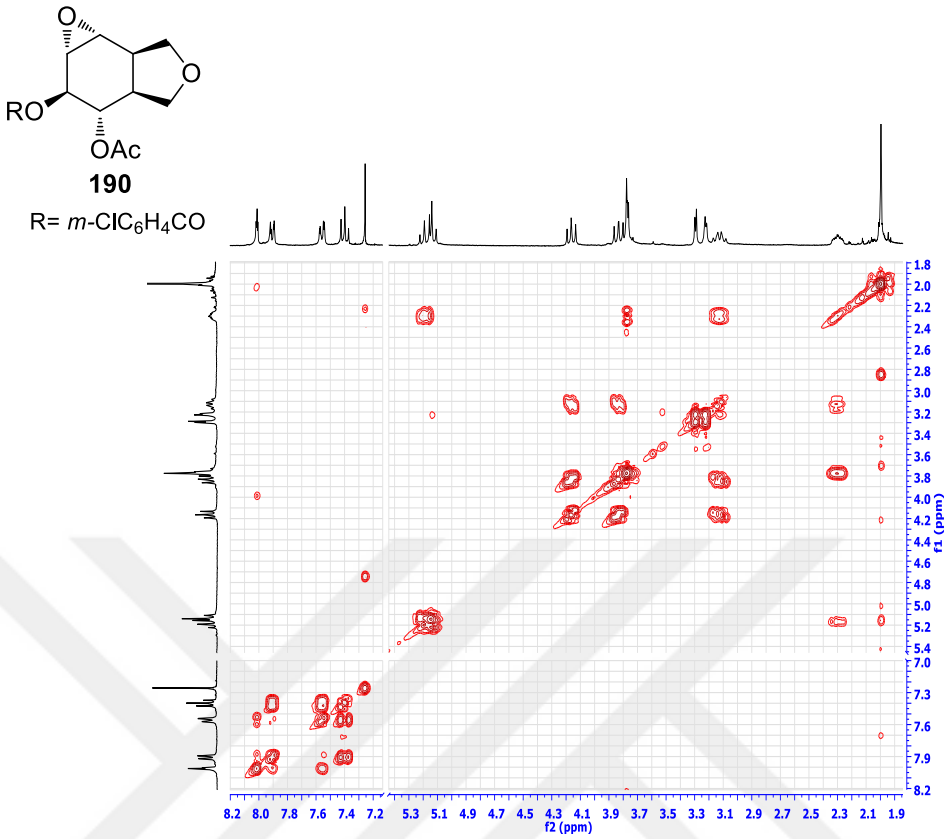
EK 136: Epoksi Asetat Benzoat 190 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



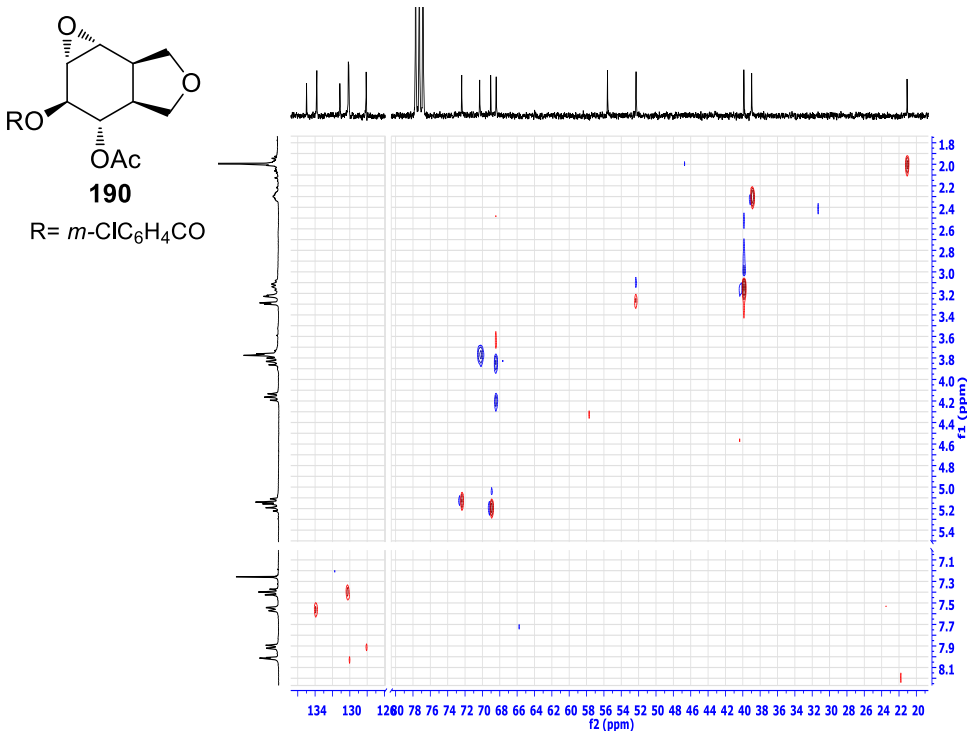
EK 137: Epoksi Asetat Benzoat 190 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



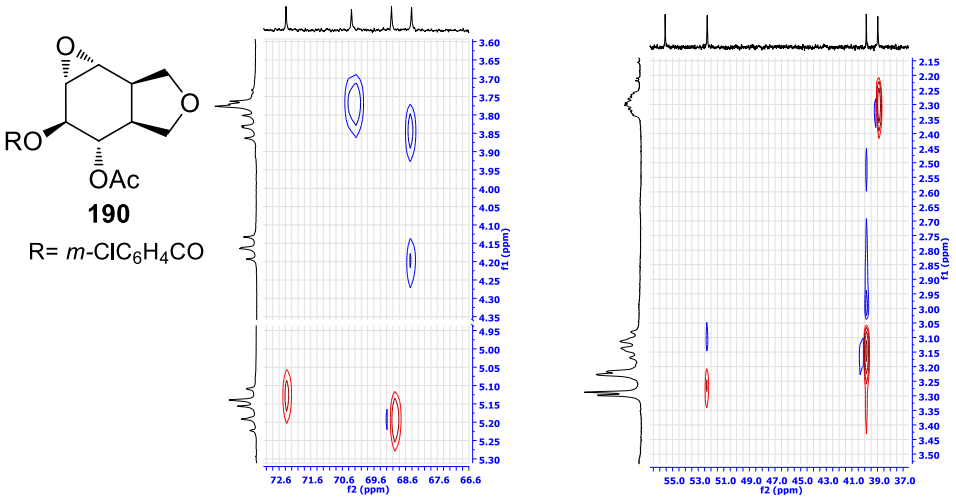
EK 138: Epoksi Asetat Benzoat 190 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



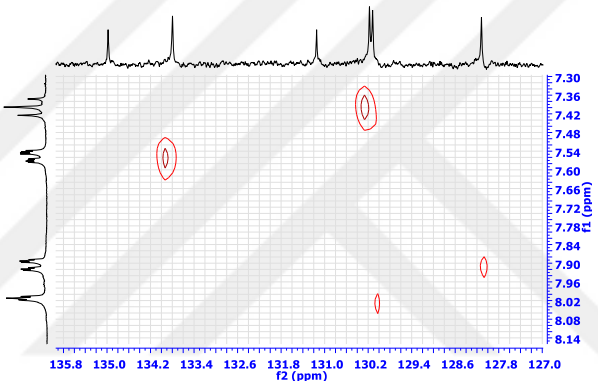
EK 139: Epoksi Asetat Benzoat 190 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 ($CDCl_3$)



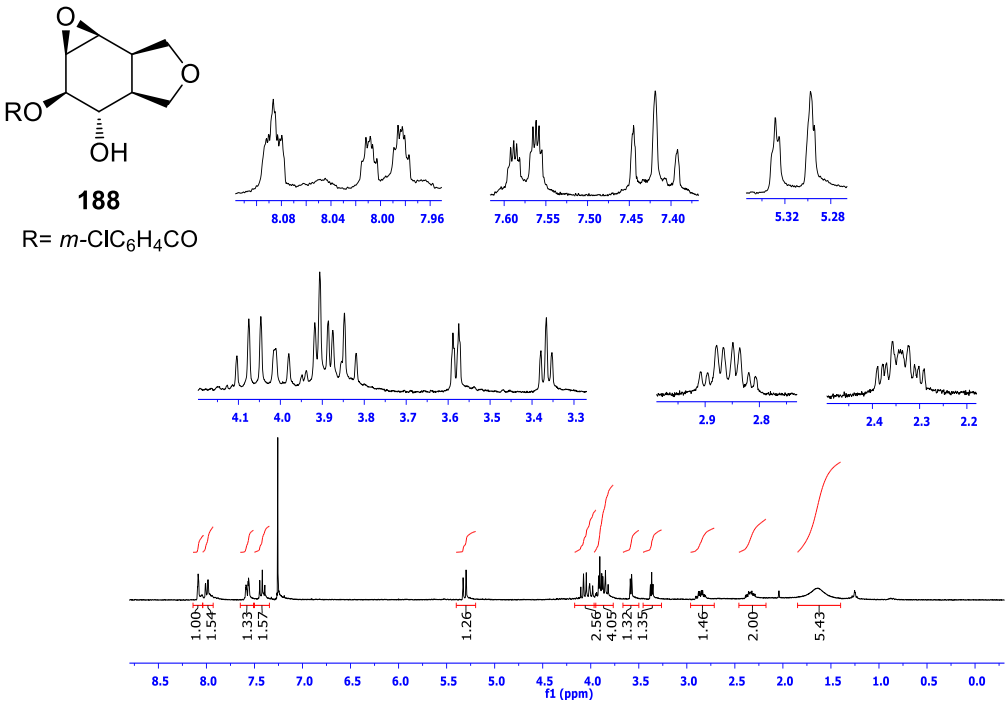
EK 140: Epoksi Asetat Benzoat 190 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 ($CDCl_3$)



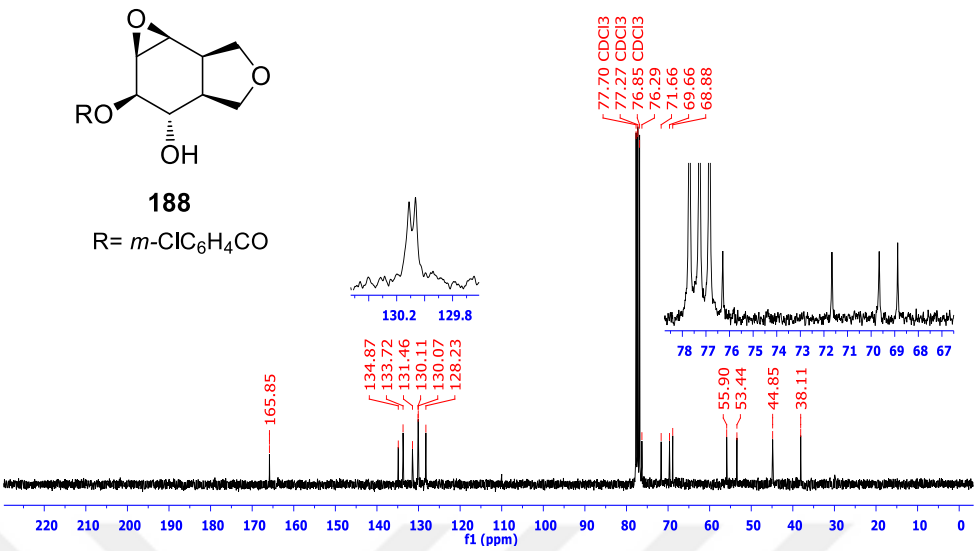
EK 141: Epoksi Asetat Benzoat 190 bileşiğinin HETCOR spektrumu-3 ($CDCl_3$)



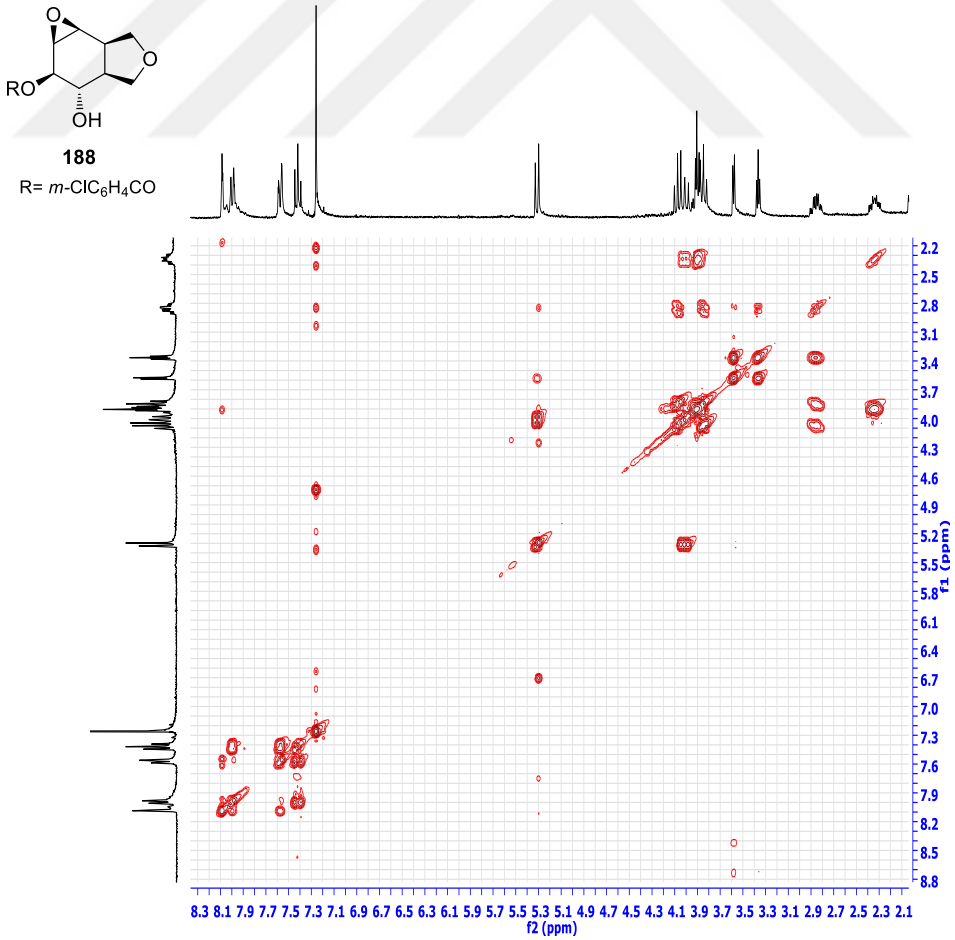
EK 142: Epoksi Benzoat 188 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



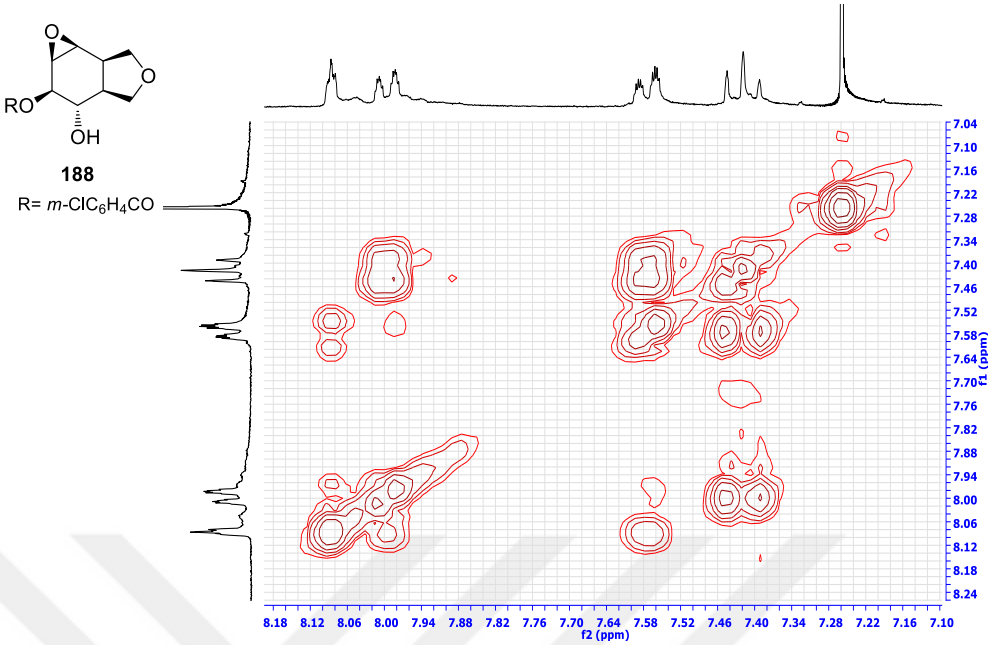
EK 143: Epoksi Benzoat 188 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



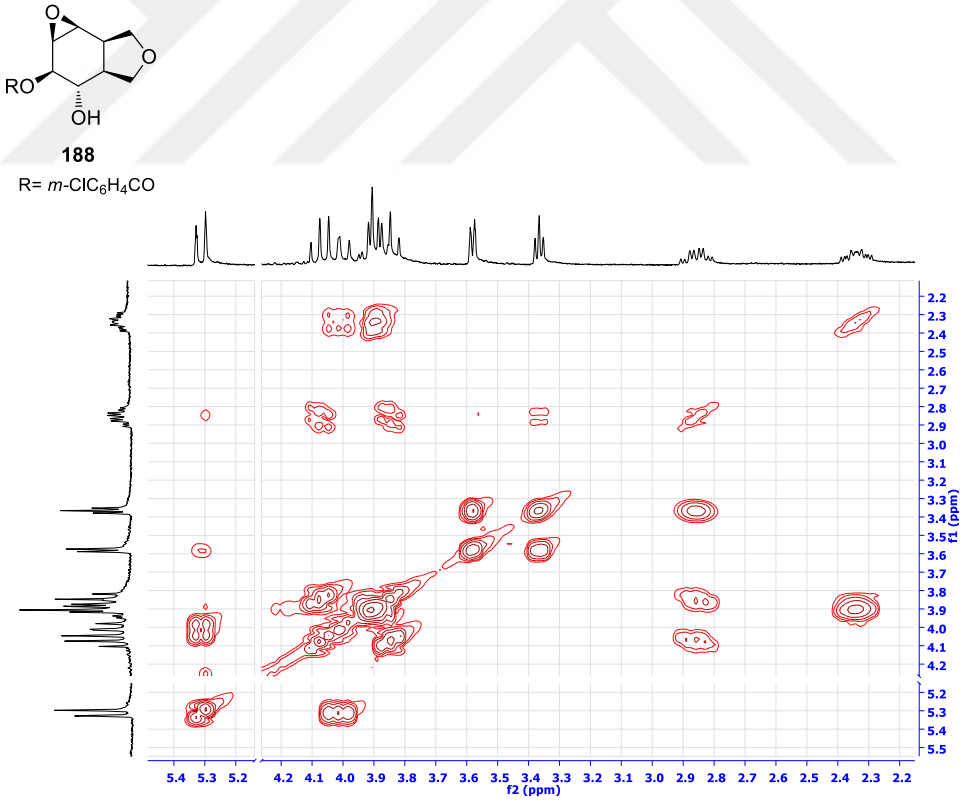
EK 144: Epoksi Benzoat 188 bileşiğinin COSY spektrumu-1 ($CDCl_3$)



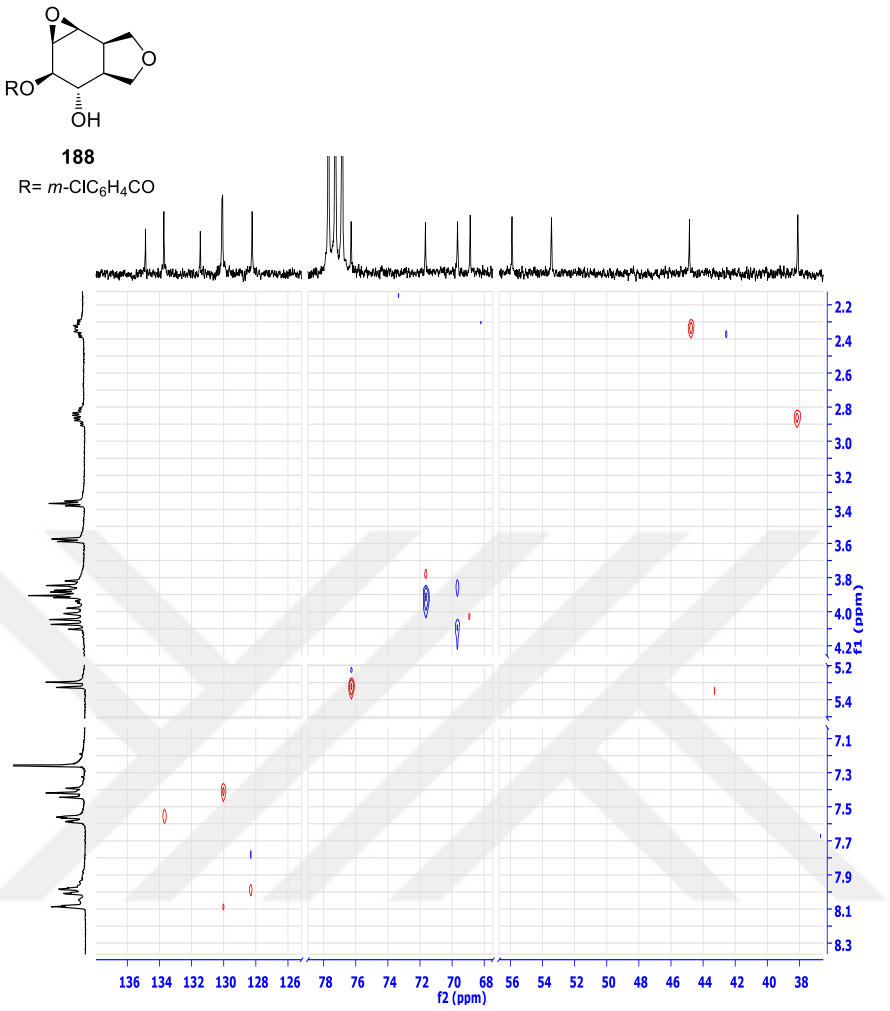
EK 145: Epoksi Benzoat 188 bileşiğinin COSY spektrumu-2 ($CDCl_3$)



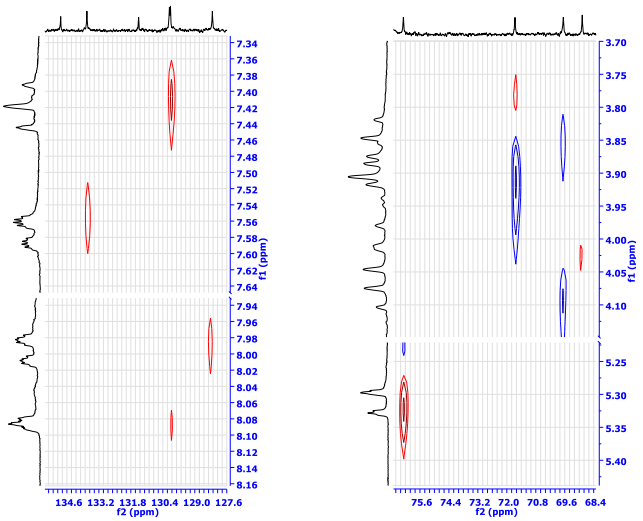
EK 146: Epoksi Benzoat 188 bileşiğinin COSY spektrumu-3 ($CDCl_3$)



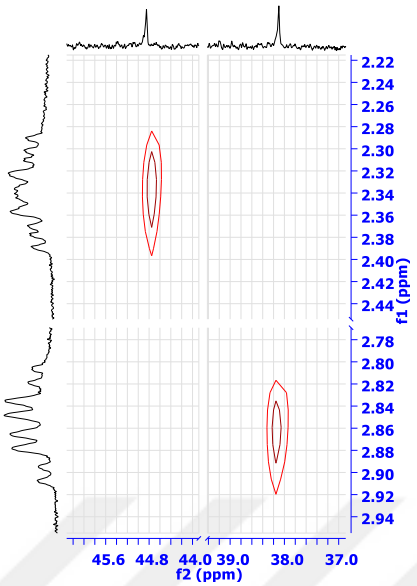
EK 147: Epoksi Benzoat 188 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 ($CDCl_3$)



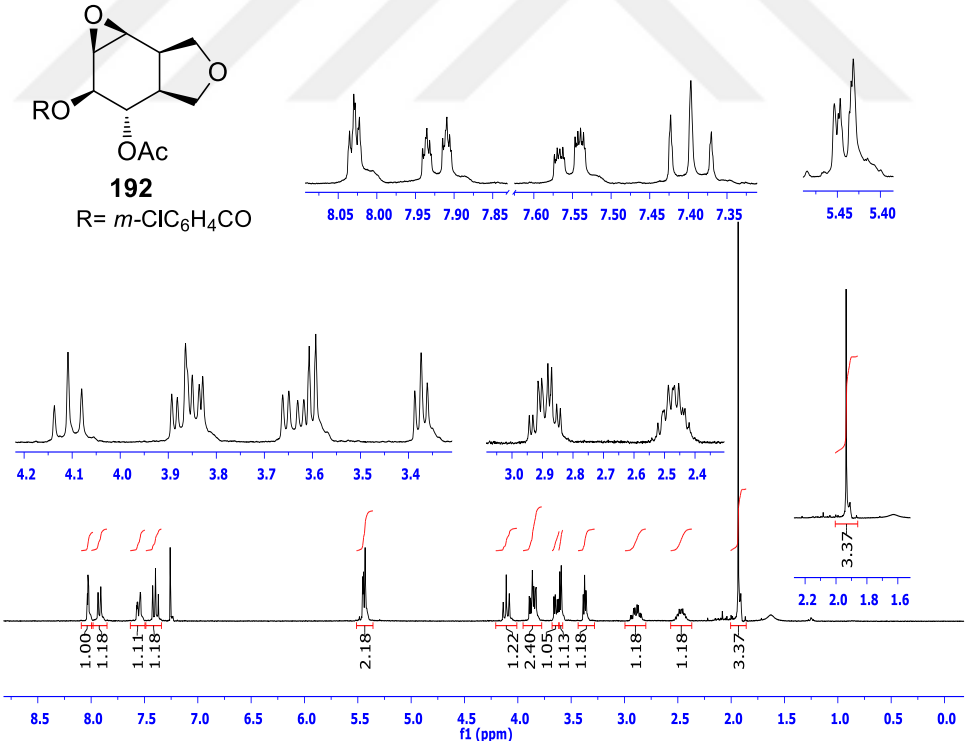
EK 148: Epoksi Benzoat 188 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 ($CDCl_3$)



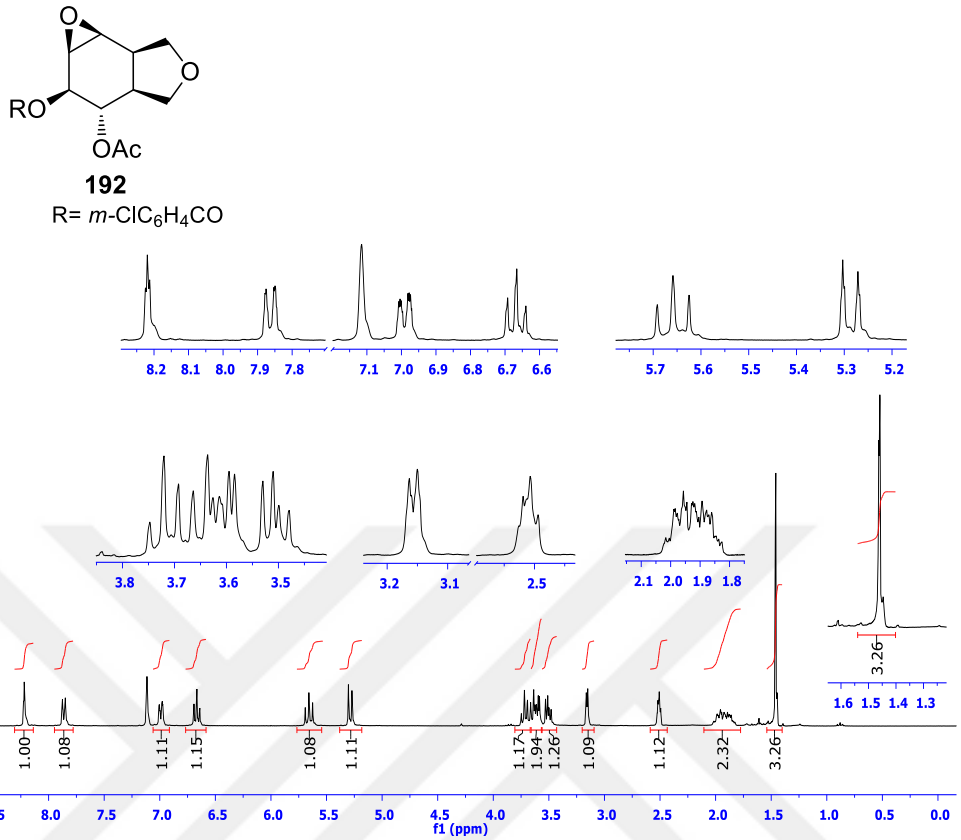
EK 149: Epoksi Benzoat 188 bileşiğinin HETCOR spektrumu-3 ($CDCl_3$)



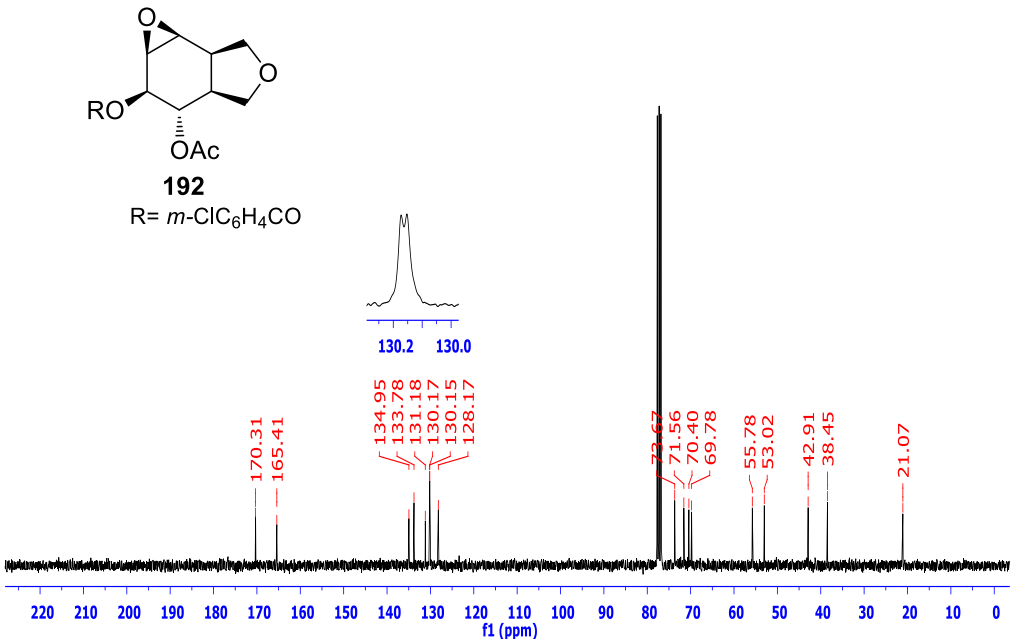
EK 150: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



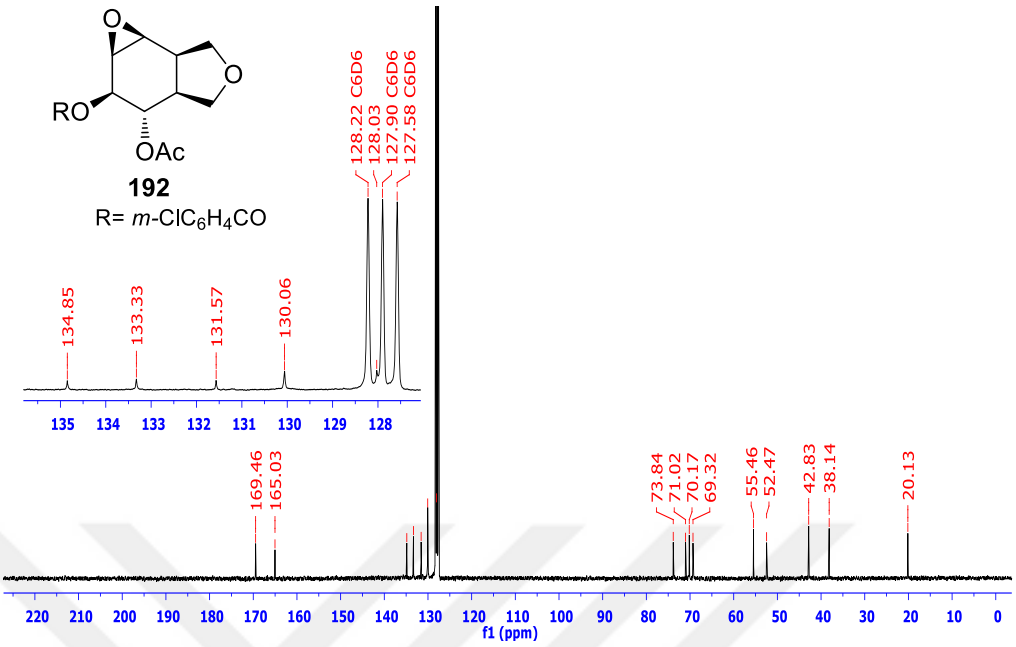
EK 151: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, C_6D_6)



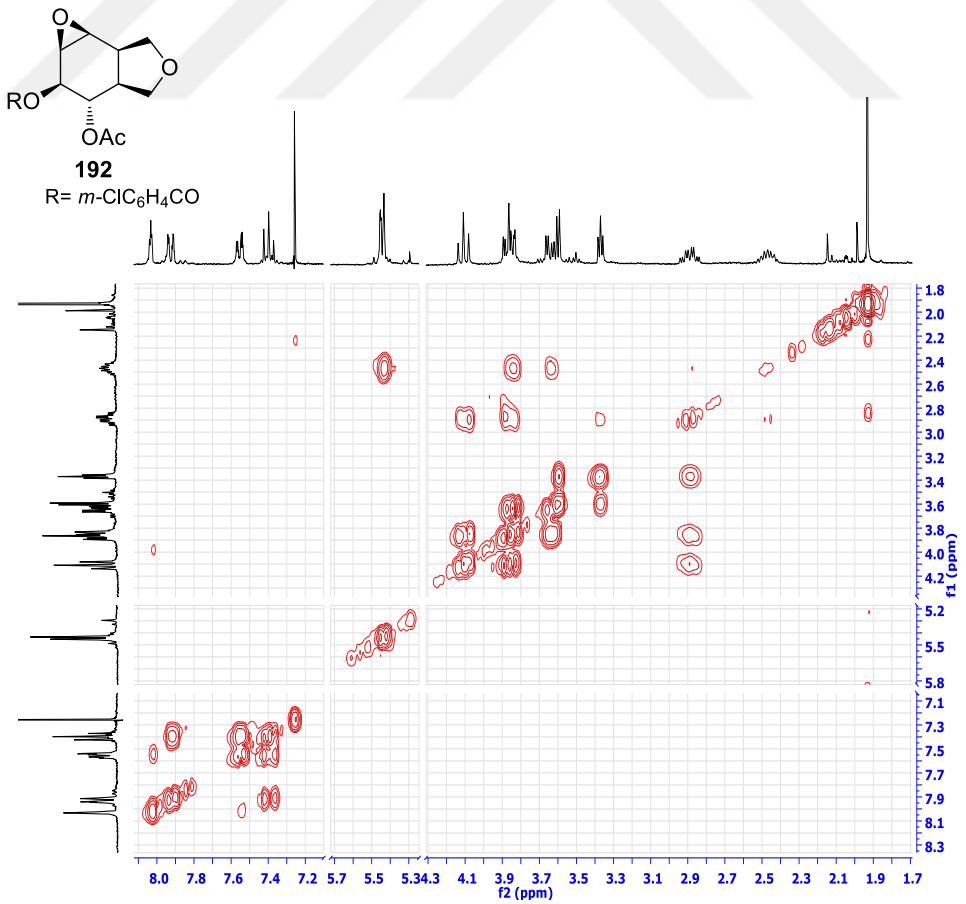
EK 152: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



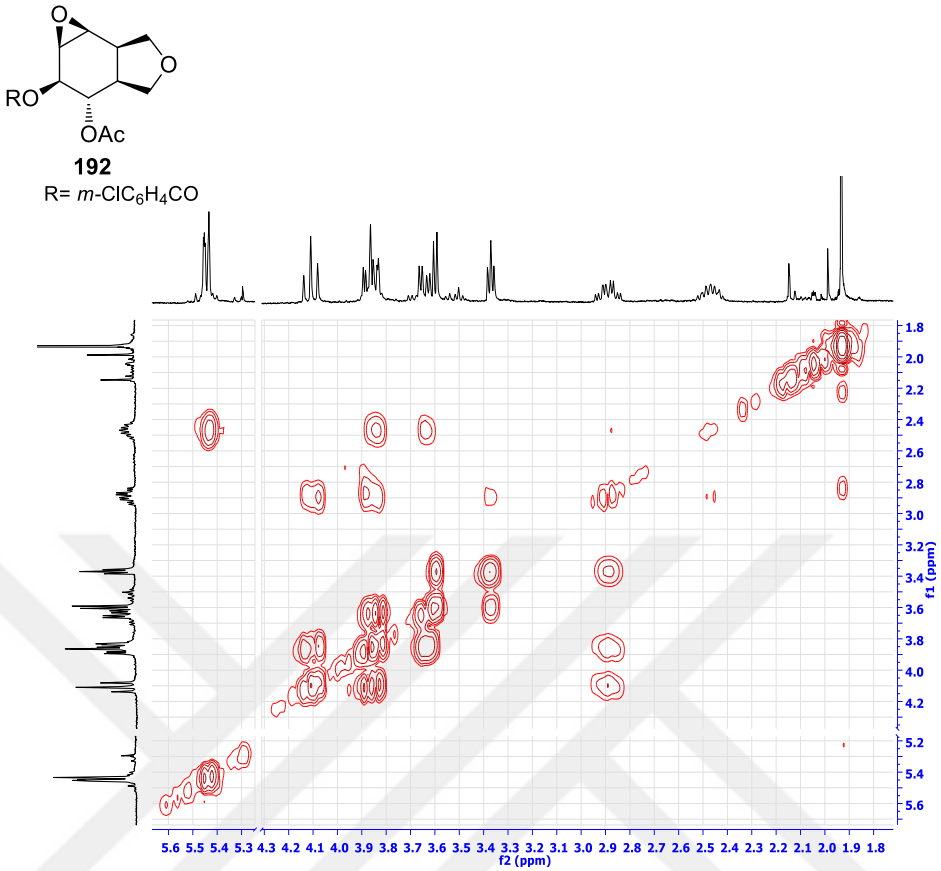
EK 153: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, C_6D_6)



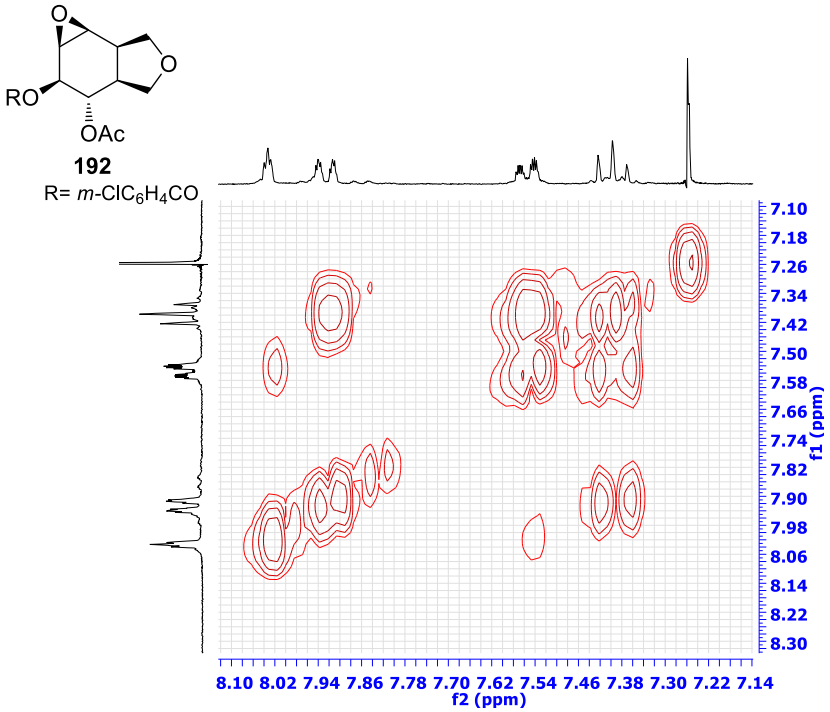
EK 154: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin COSY spektrumu-1 ($CDCl_3$)



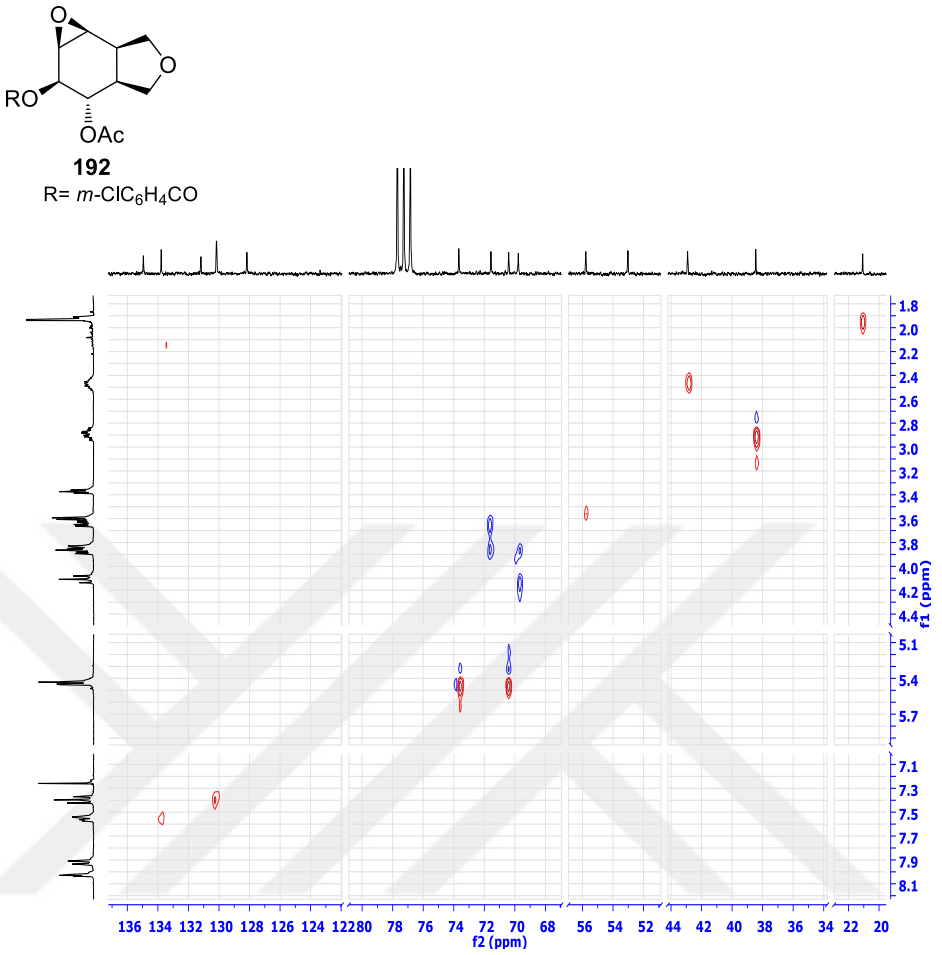
EK 155: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin COSY spektrumu-2 ($CDCl_3$)



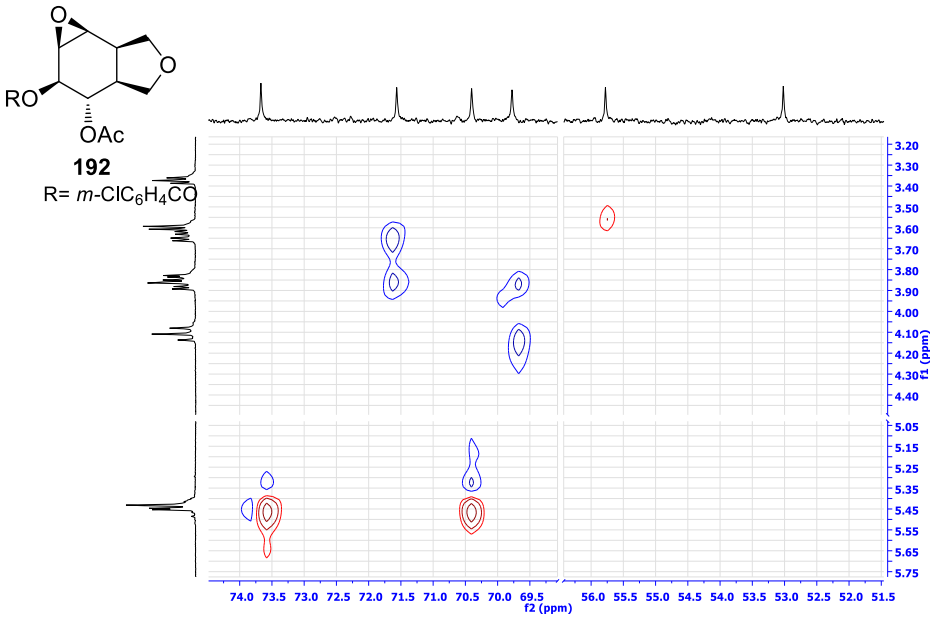
EK 156: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin COSY spektrumu-3 ($CDCl_3$)



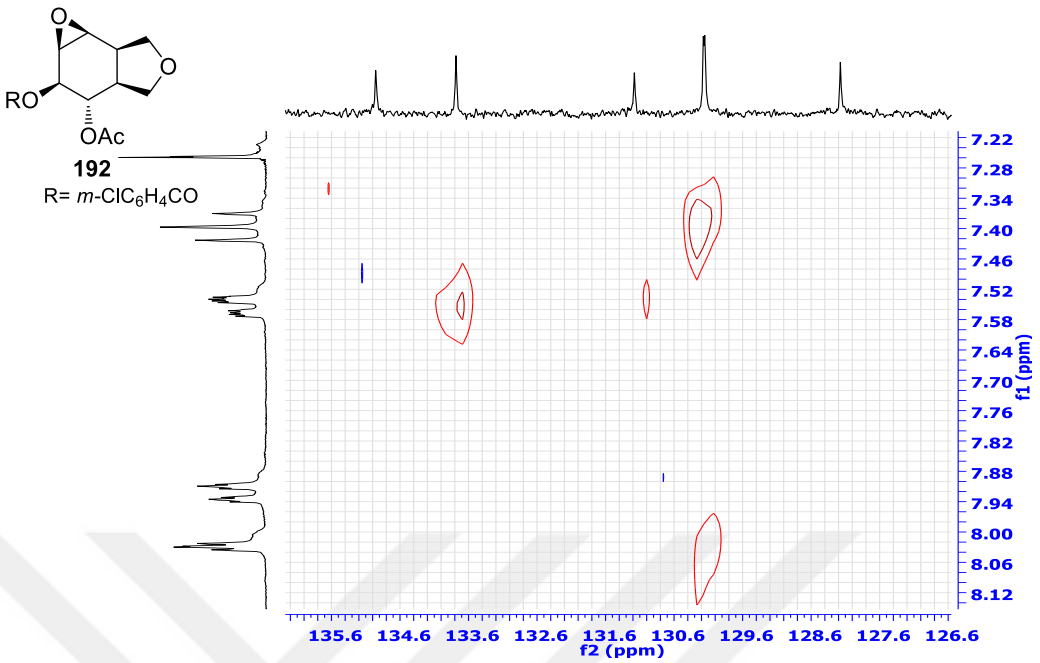
EK 157: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 ($CDCl_3$)



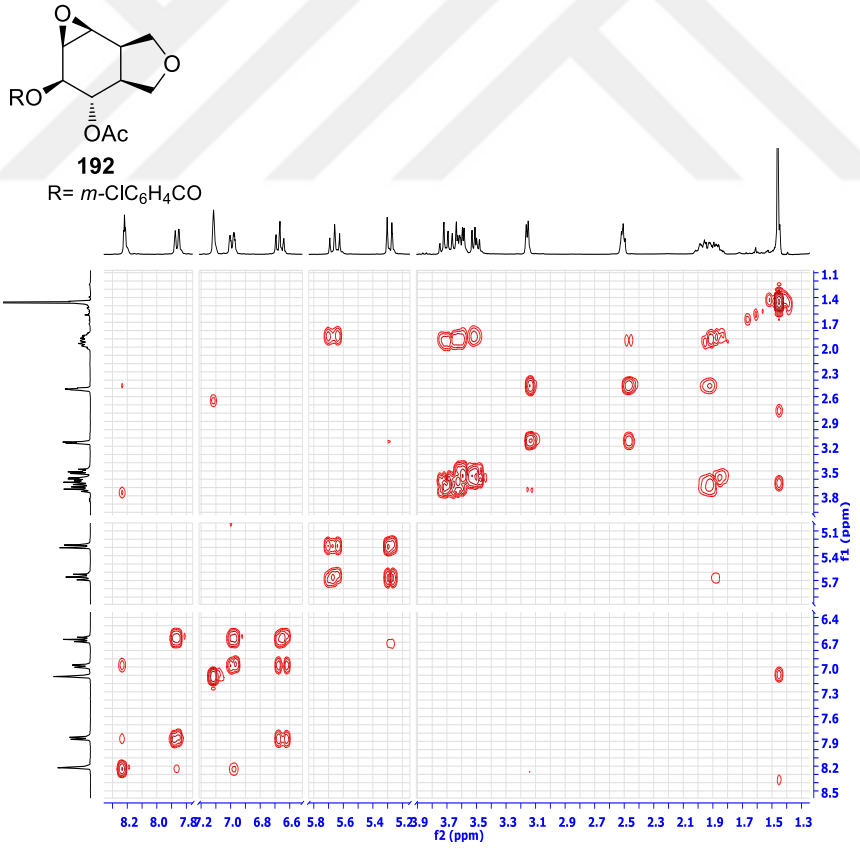
EK 158: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 ($CDCl_3$)



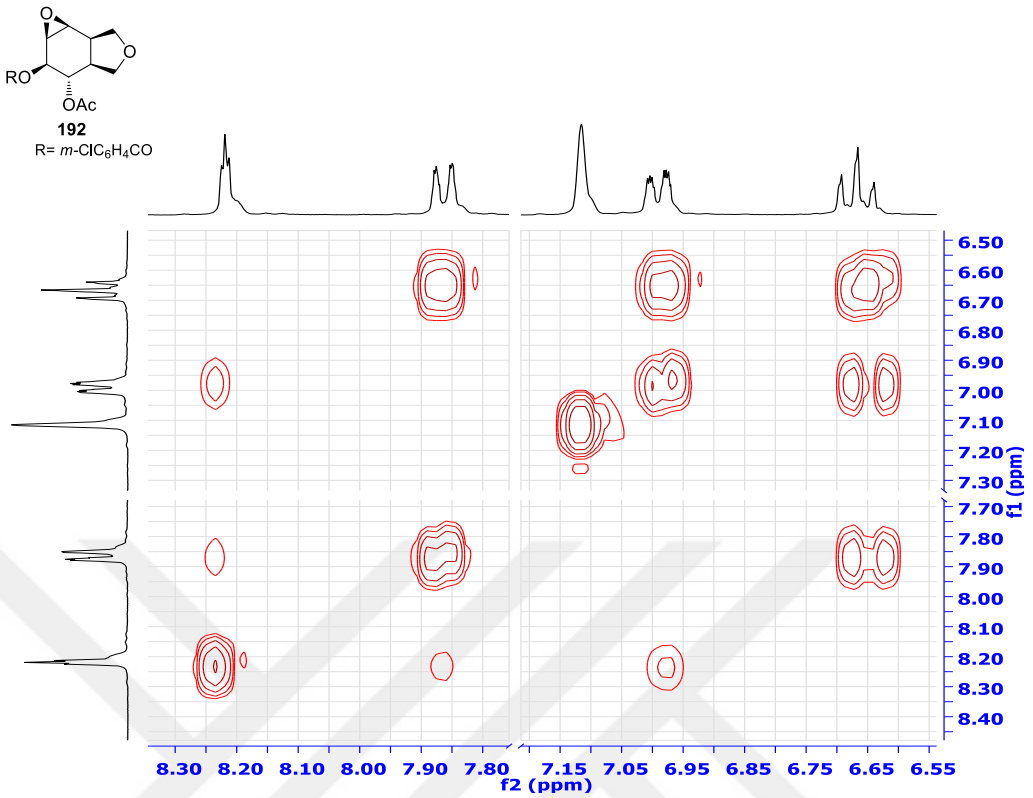
EK 159: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin HETCOR spektrumu-3 ($CDCl_3$)



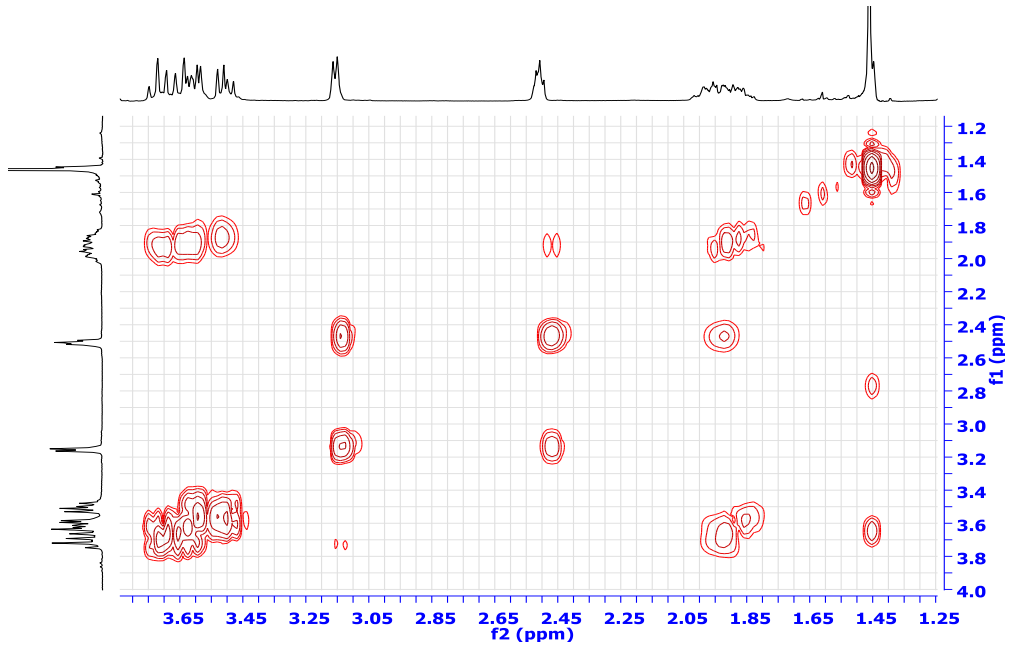
EK 160: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin COSY spektrumu-1 (C_6D_6)



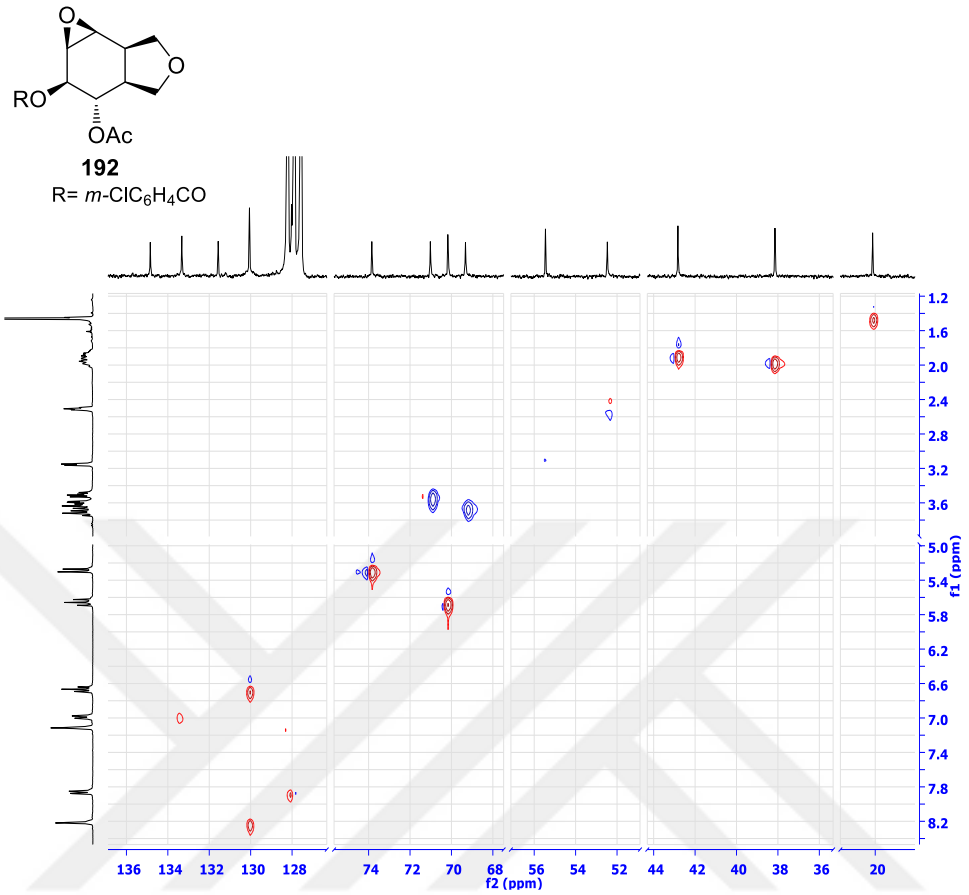
EK 161: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin COSY spektrumu-2 (C_6D_6)



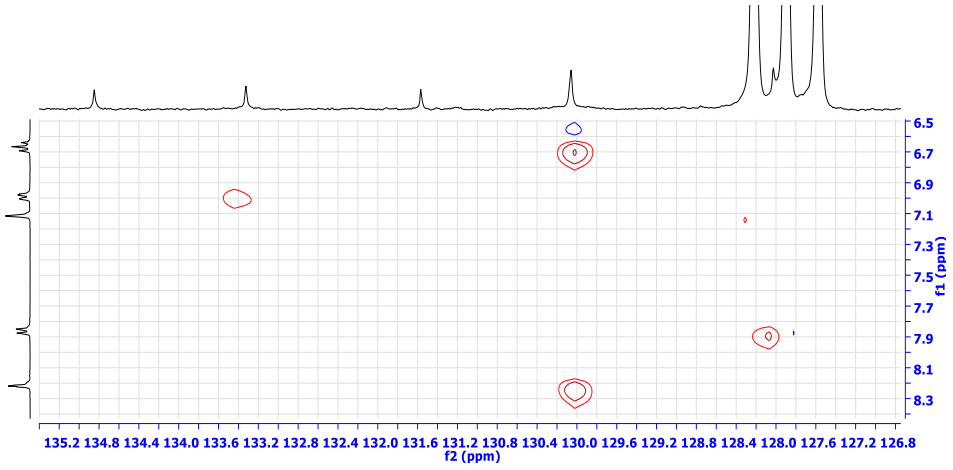
EK 162: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin COSY spektrumu-3 (C_6D_6)



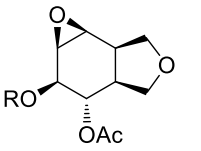
EK 163: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 (C_6D_6)



EK 164: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 (C_6D_6)

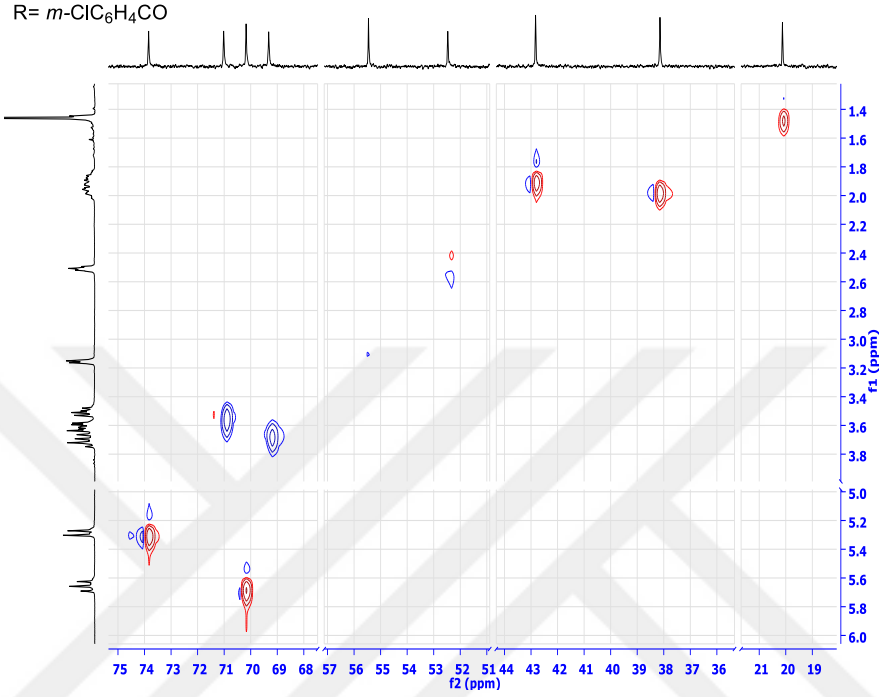


EK 165: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin HETCOR spektrumu-3 (C_6D_6)

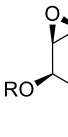


192

R= *m*-ClC_6H_4CO

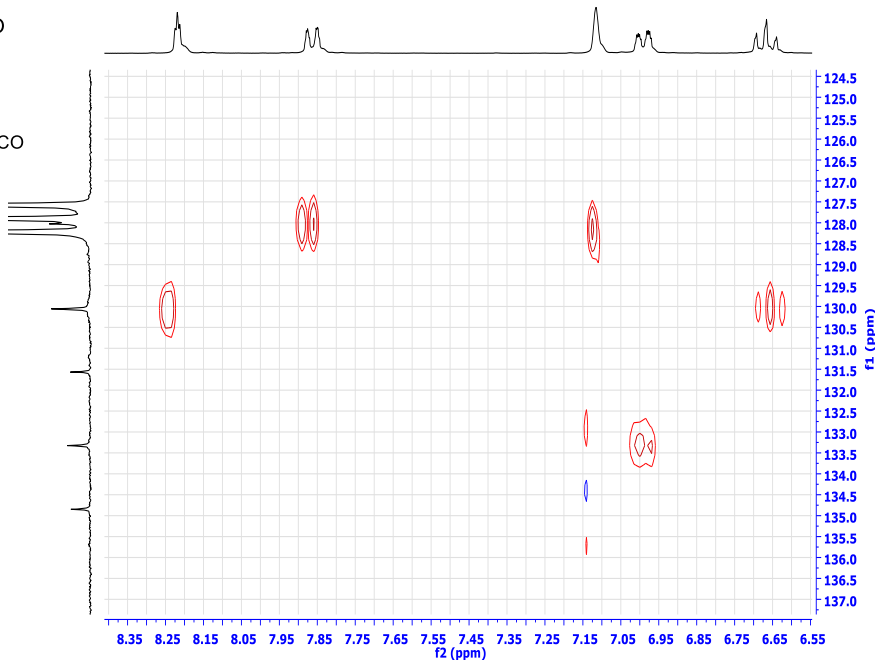


EK 166: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 (C_6D_6)

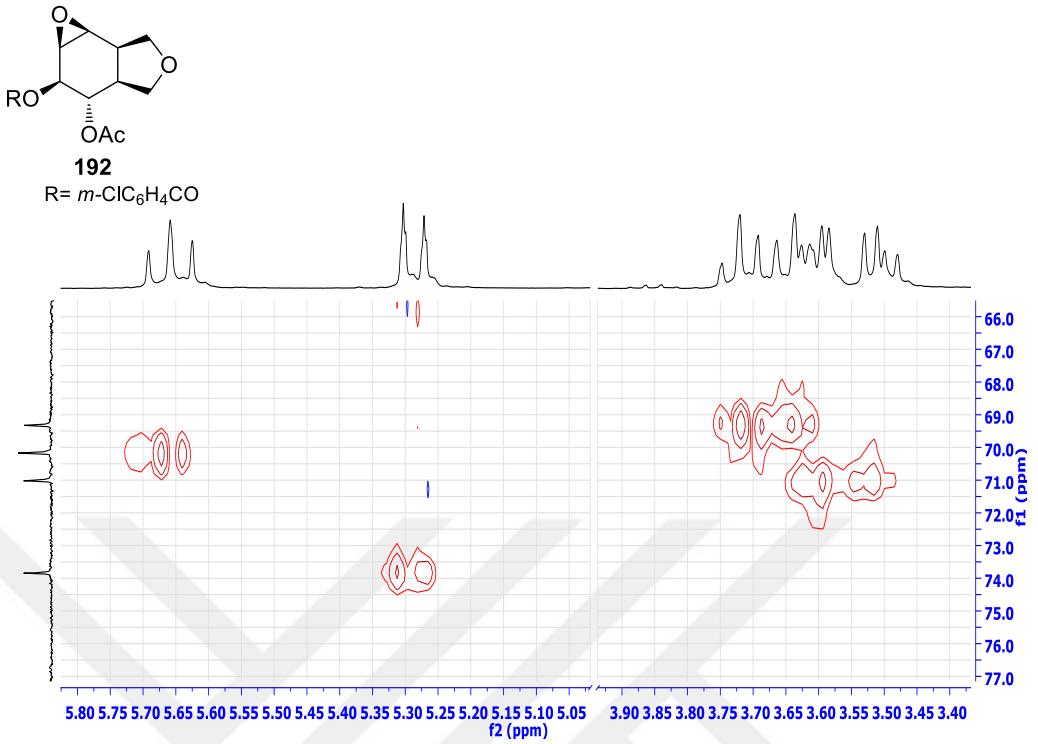


192

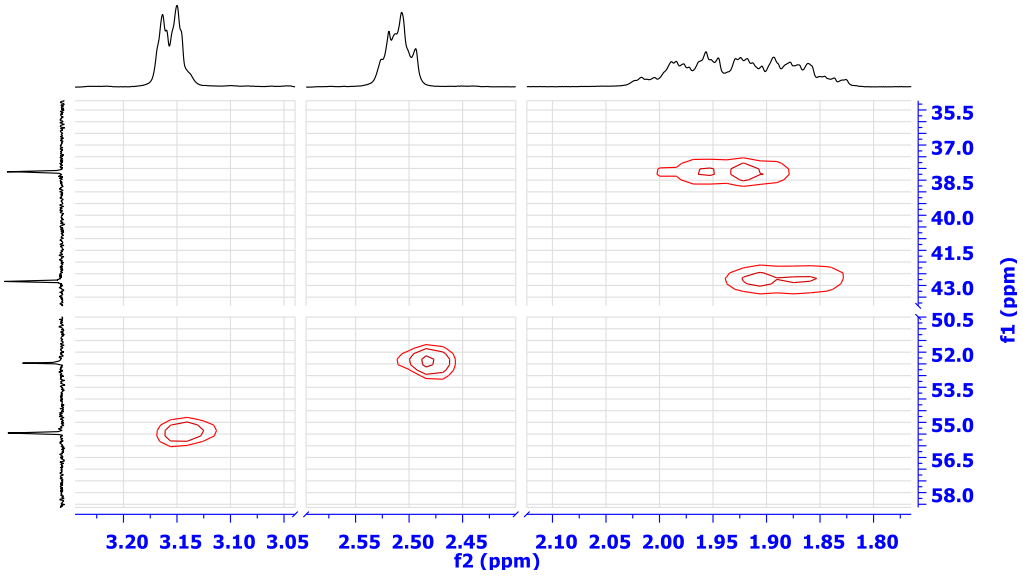
R= *m*-ClC_6H_4CO



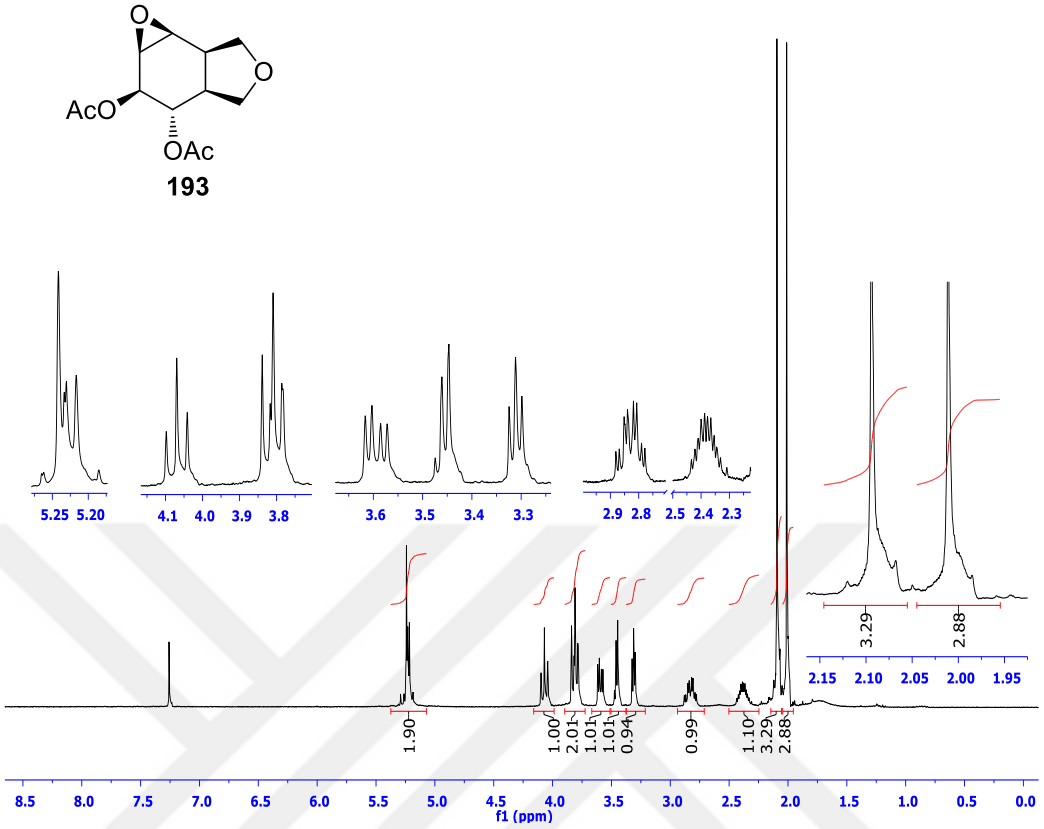
EK 167: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 (C_6D_6)



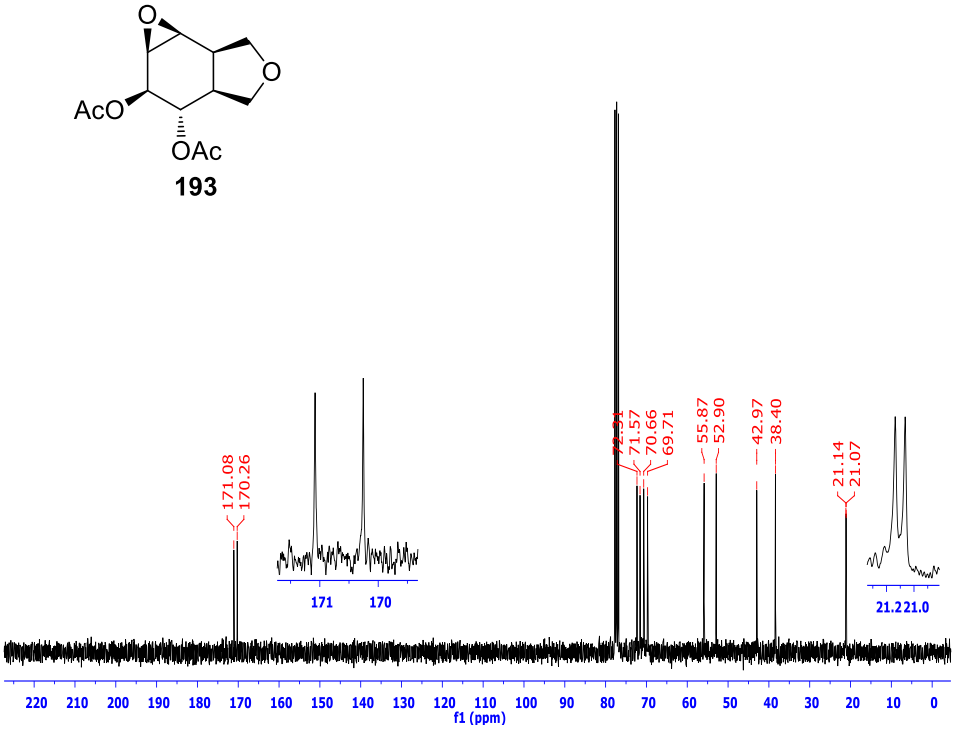
EK 168: Epoksi Asetat Benzoat 192 bileşiğinin HMQC spektrumu-3 (C_6D_6)



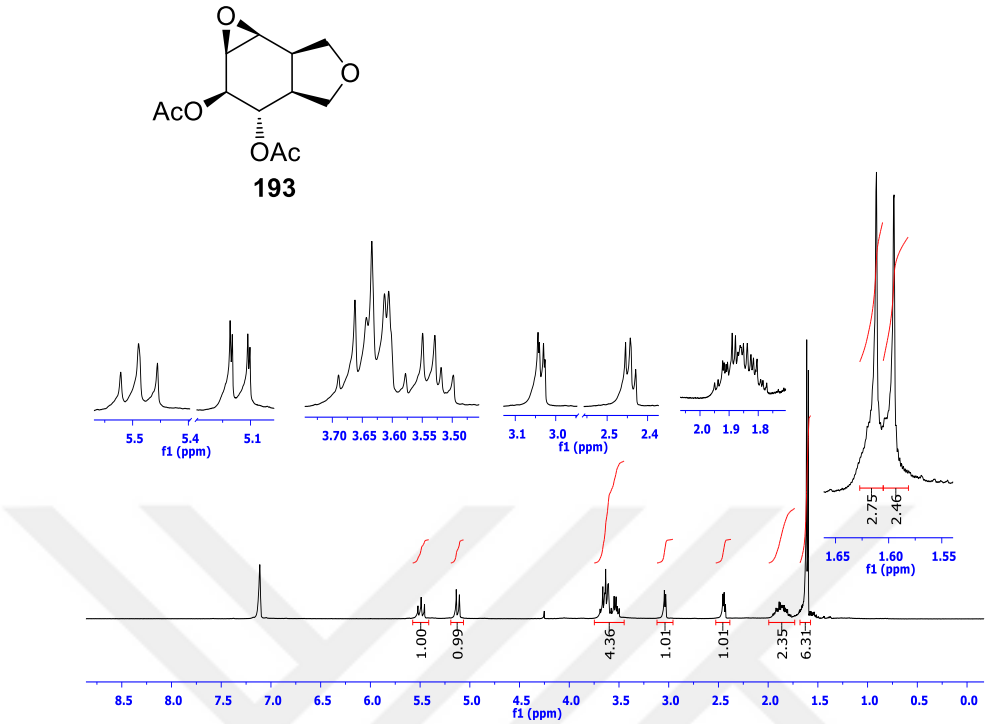
EK 169: Epoksi Diasetat 193 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



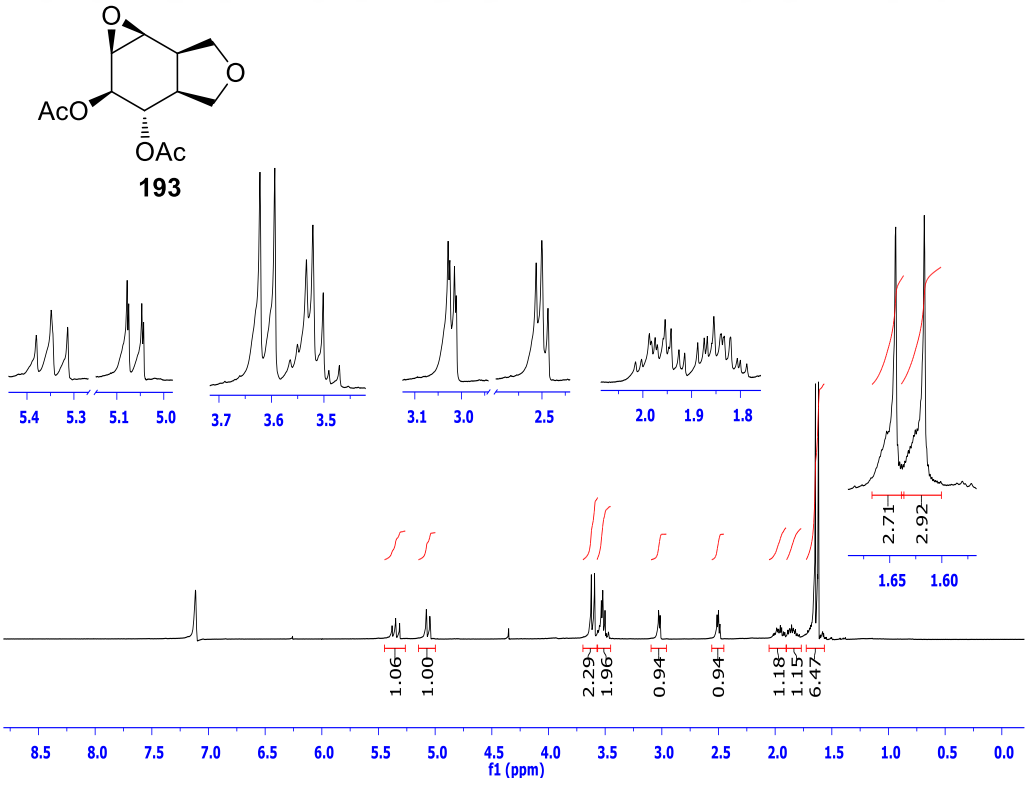
EK 170: Epoksi Diasetat 193 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



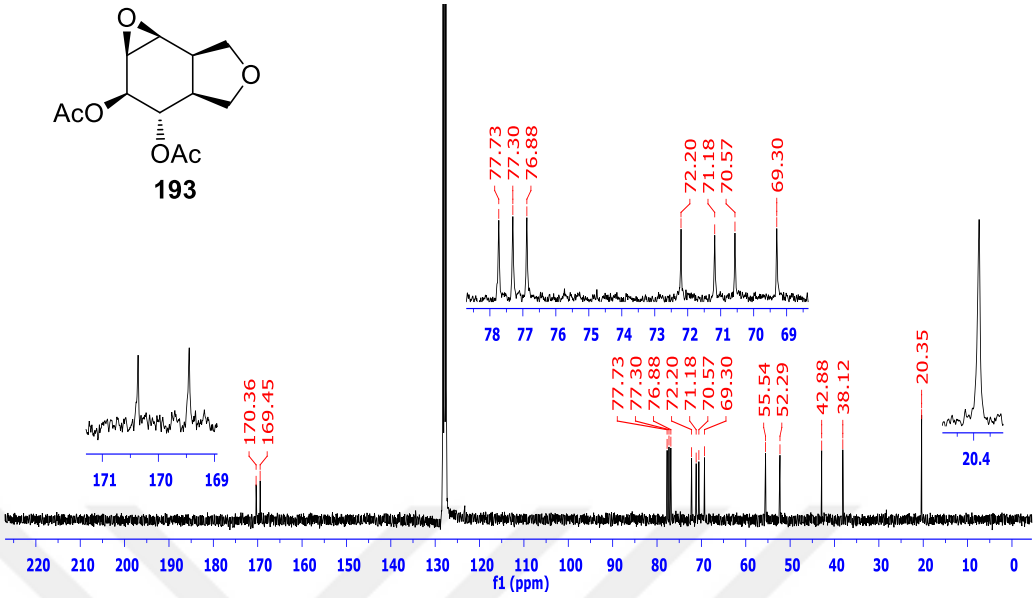
EK 171: Epoksi Diasetat 193 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, C_6D_6)



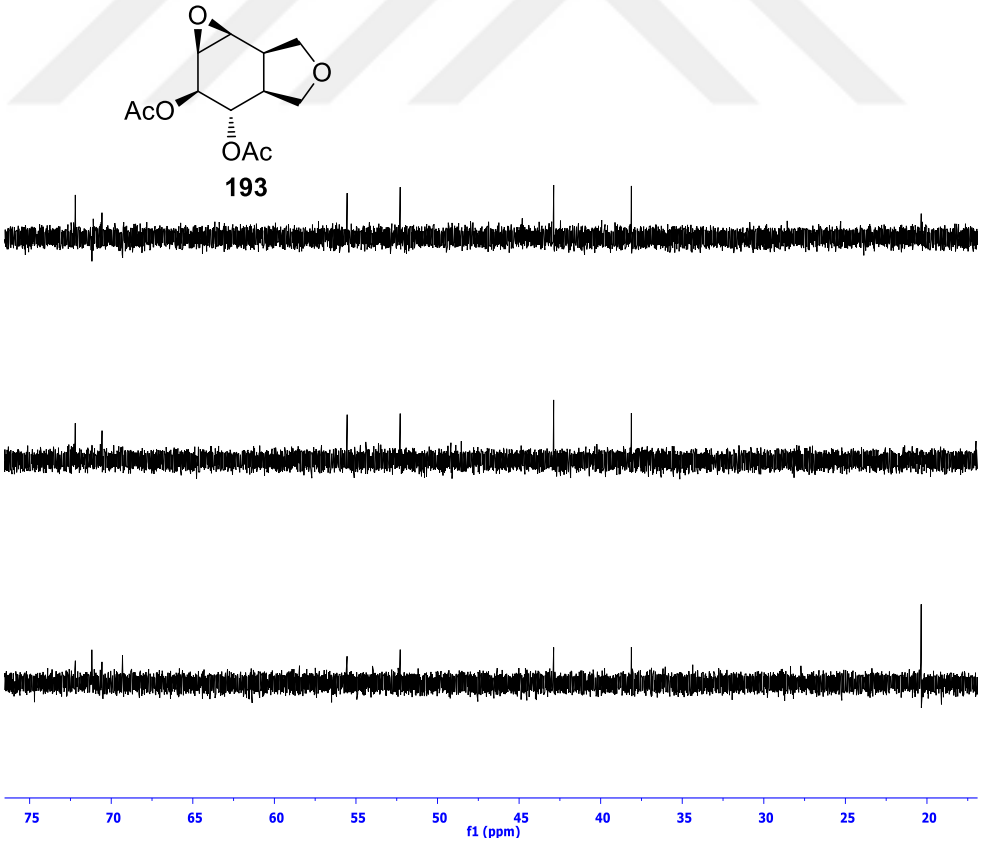
EK 172: Epoksi Diasetat 193 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, C_6D_6/ $CDCl_3$: 3/1)



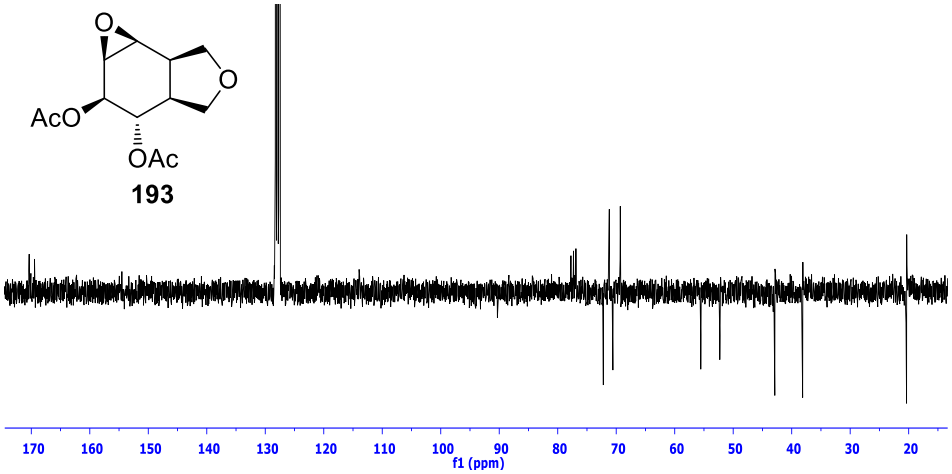
EK 173: Epoksi Diasetat 193 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, C_6D_6/ $CDCl_3$: 3/1)



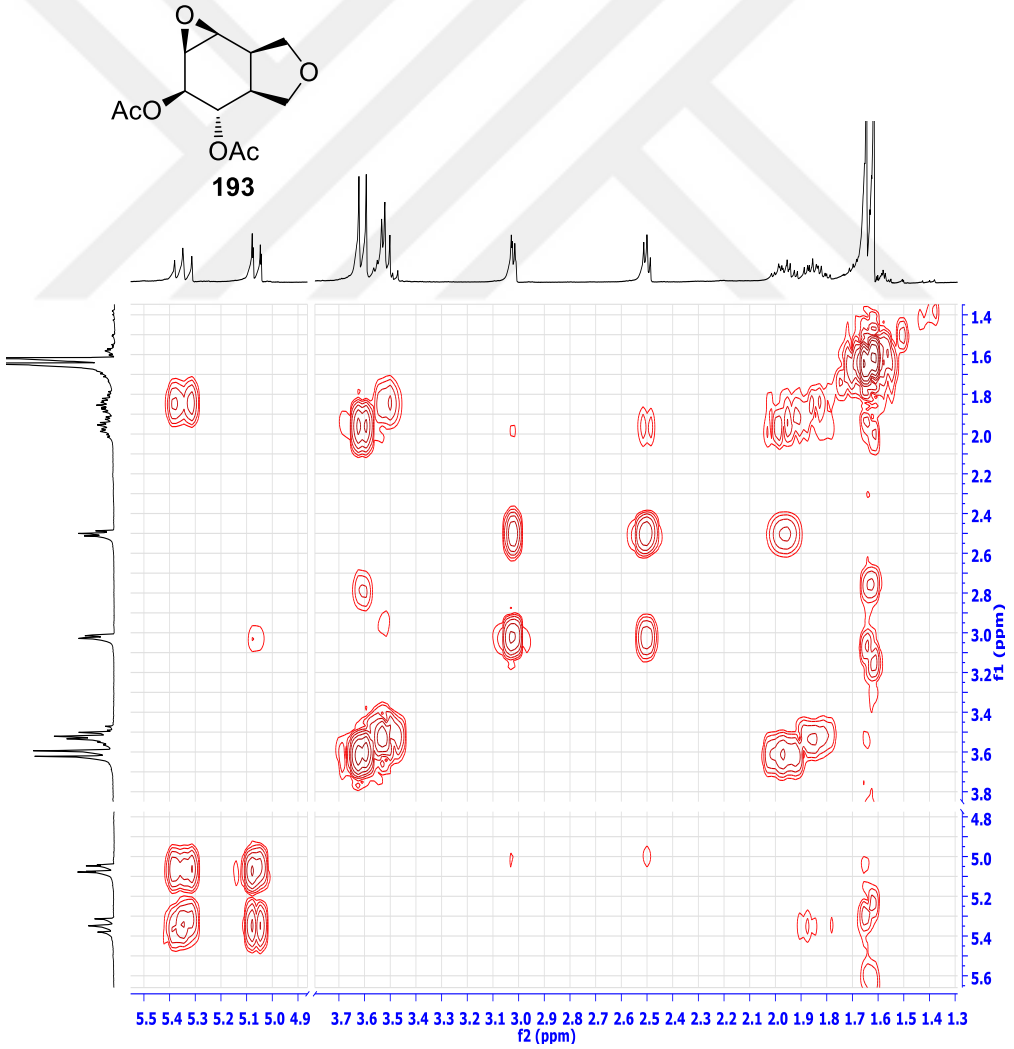
EK 174: Epoksi Diasetat 193 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, C_6D_6/ $CDCl_3$: 3/1)



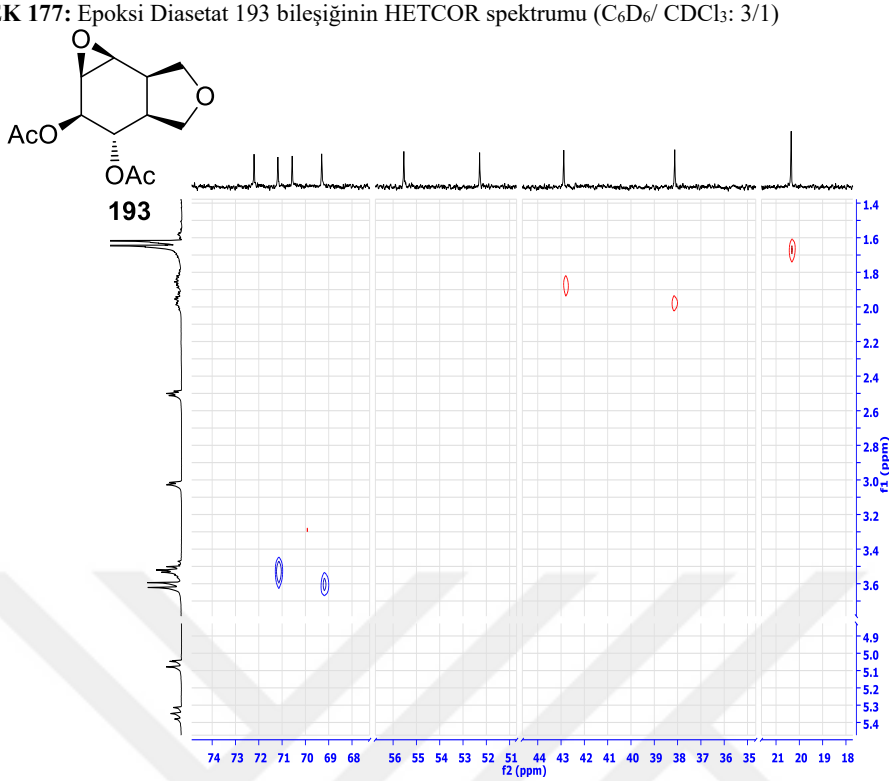
EK 175: Epoksi Diasetat 193 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, C_6D_6/ $CDCl_3$: 3/1)



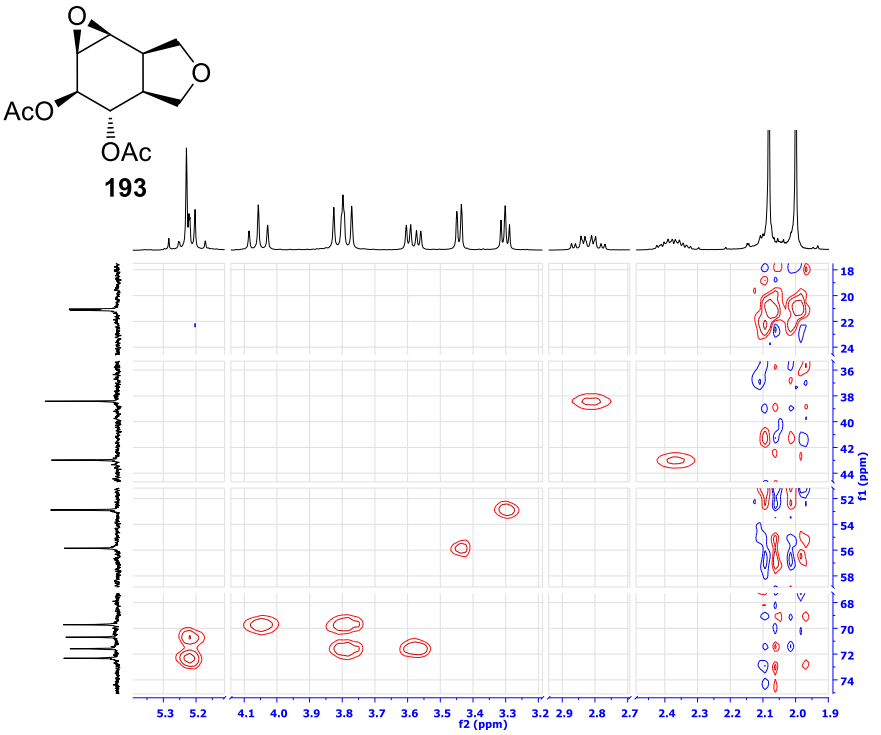
EK 176: Epoksi Diasetat 193 bileşiğinin COSY spektrumu (C_6D_6/ $CDCl_3$: 3/1)



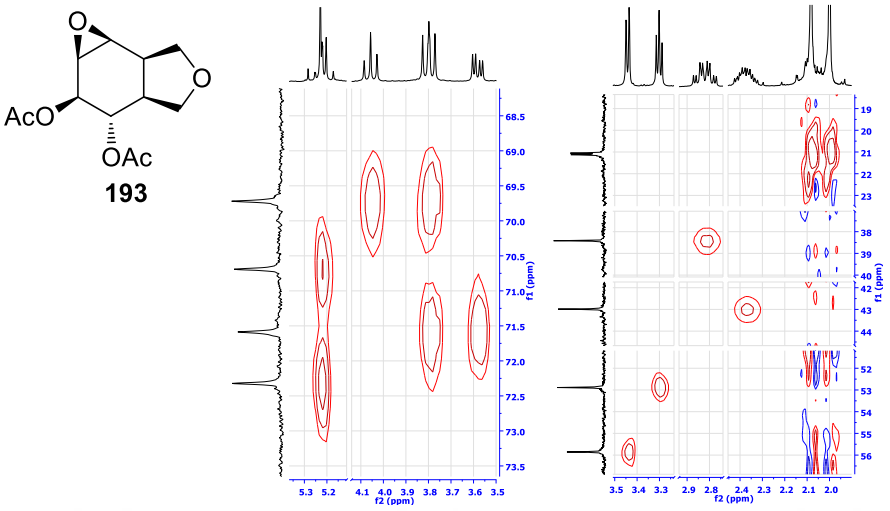
EK 177: Epoksi Diasetat 193 bileşiğinin HETCOR spektrumu (C_6D_6/ $CDCl_3$: 3/1)



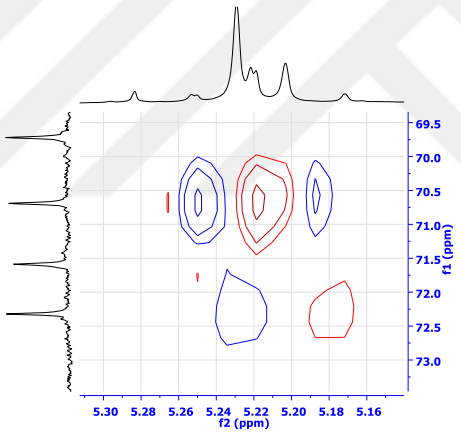
EK 178: Epoksi Diasetat 193 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 (C_6D_6/ $CDCl_3$: 3/1)



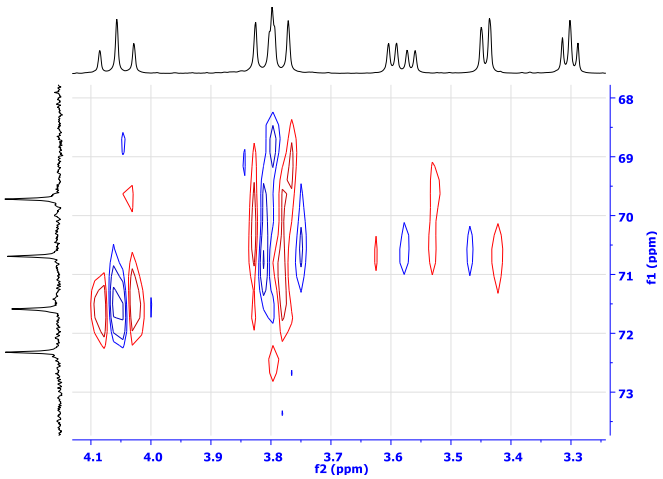
EK 179: Epoksi Diasetat 193 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 (C_6D_6/ $CDCl_3$: 3/1)



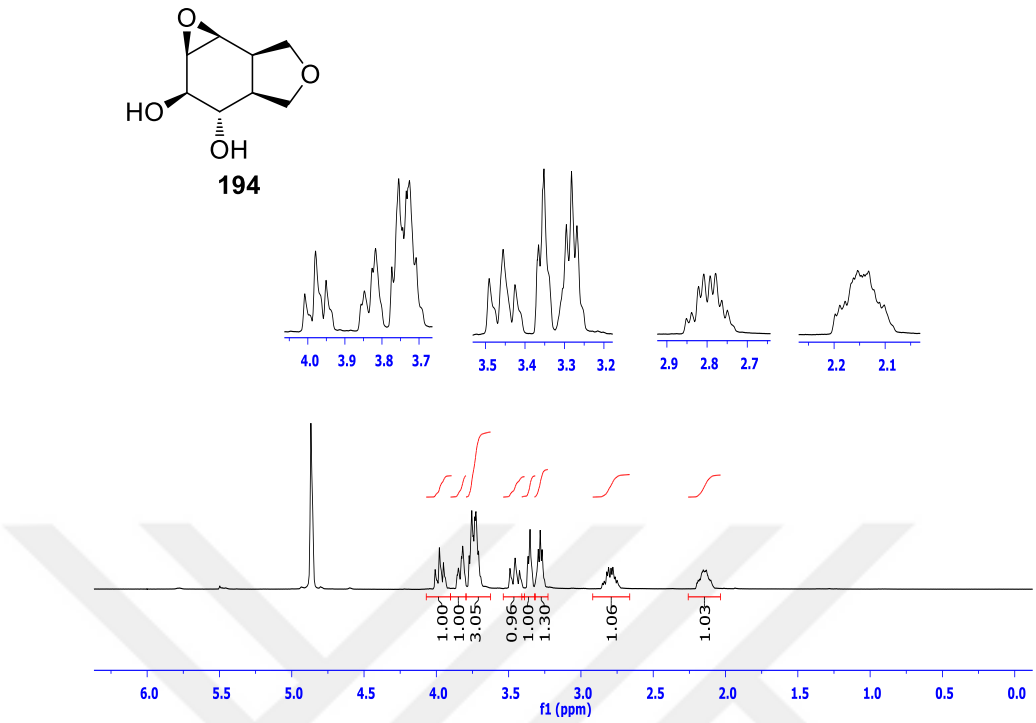
EK 180: Epoksi Diasetat 193 bileşiğinin HMQC spektrumu-3 (C_6D_6/ $CDCl_3$: 3/1)



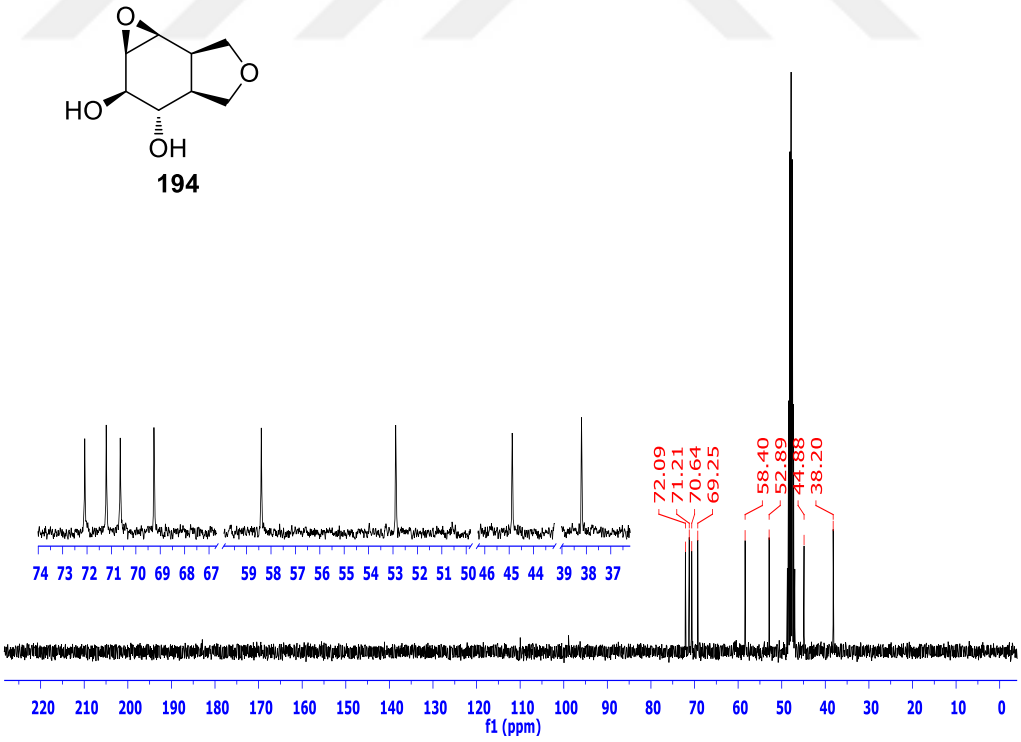
EK 181: Epoksi Diasetat 193 bileşiğinin HMQC spektrumu-4 (C_6D_6/ $CDCl_3$: 3/1)



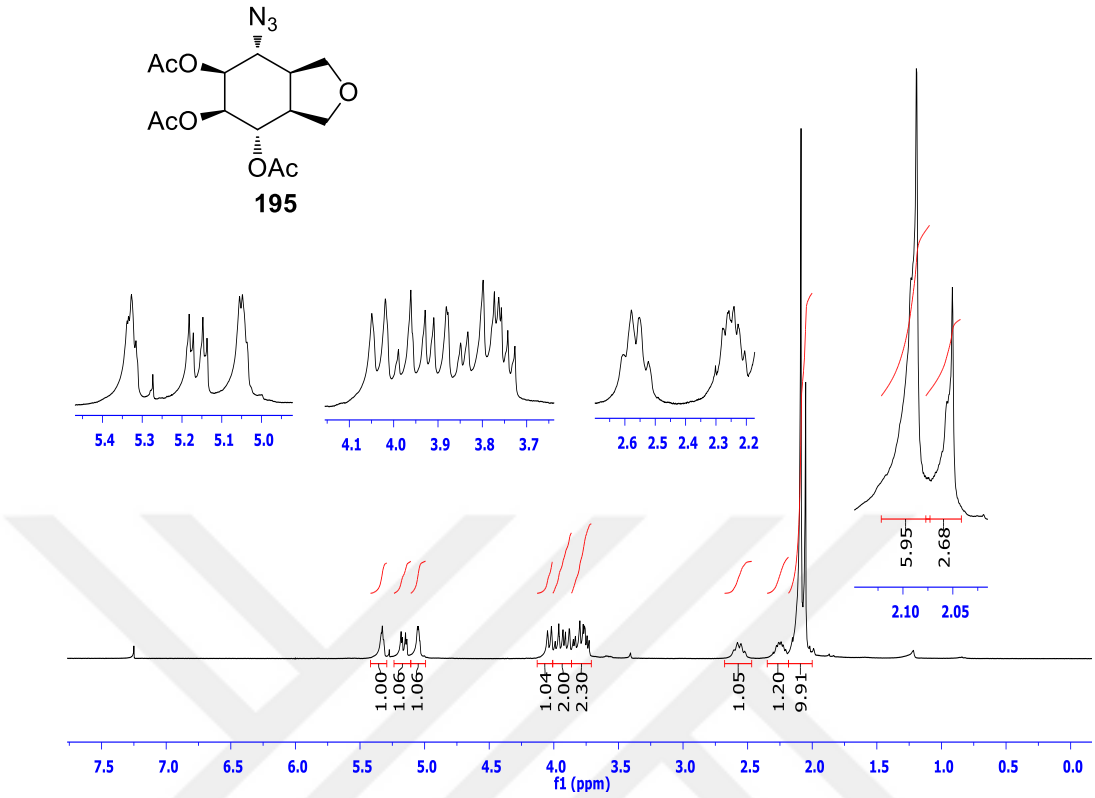
EK 182: Epoksi Diol 194 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)



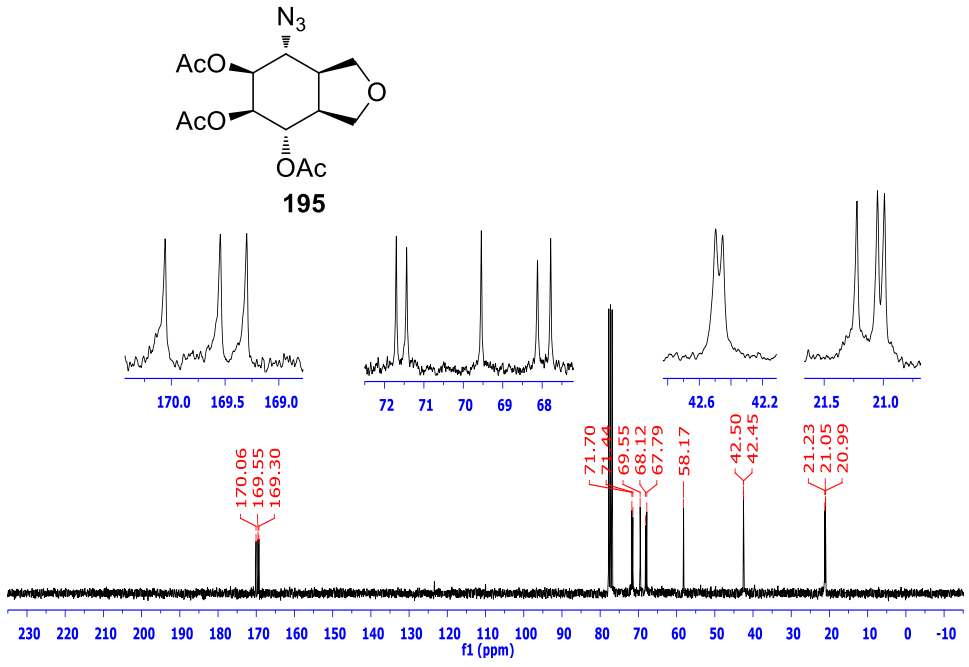
EK 183: Epoksi Diol 194 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CD_3OD)



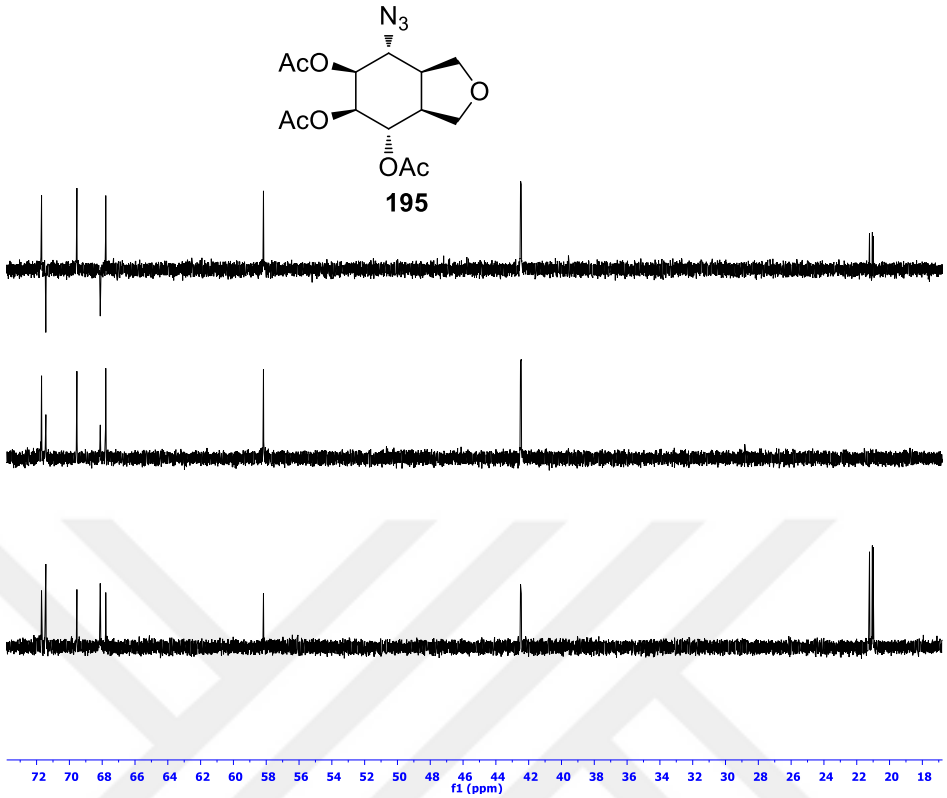
EK 184: Azido Triasetat 195 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



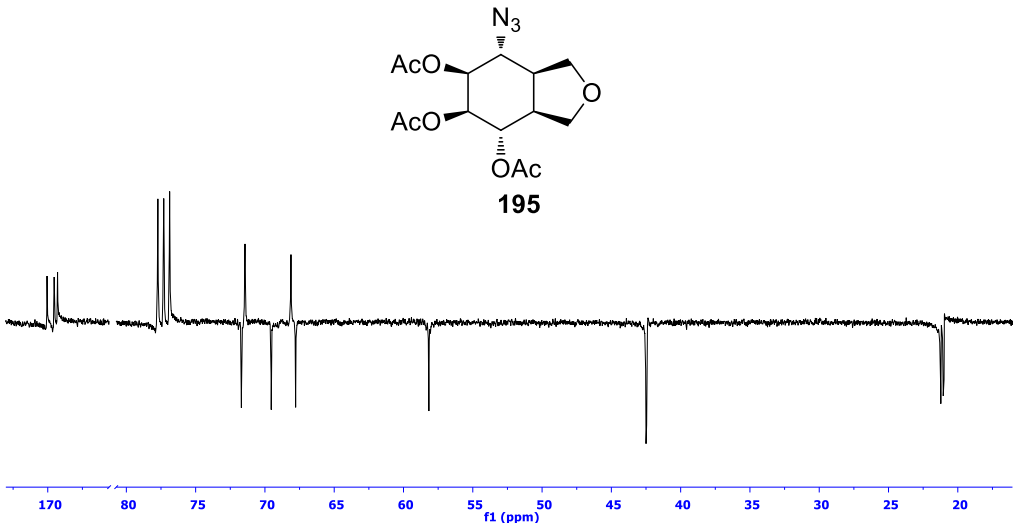
EK 185: Azido Triasetat 195 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



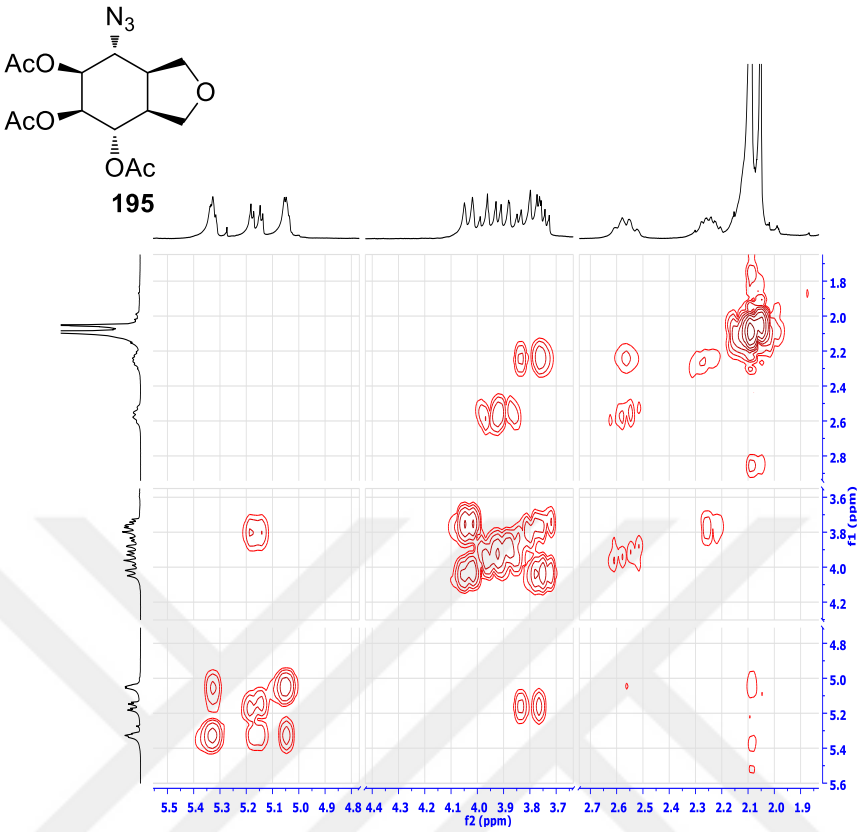
EK 186: Azido Triasetat 195 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



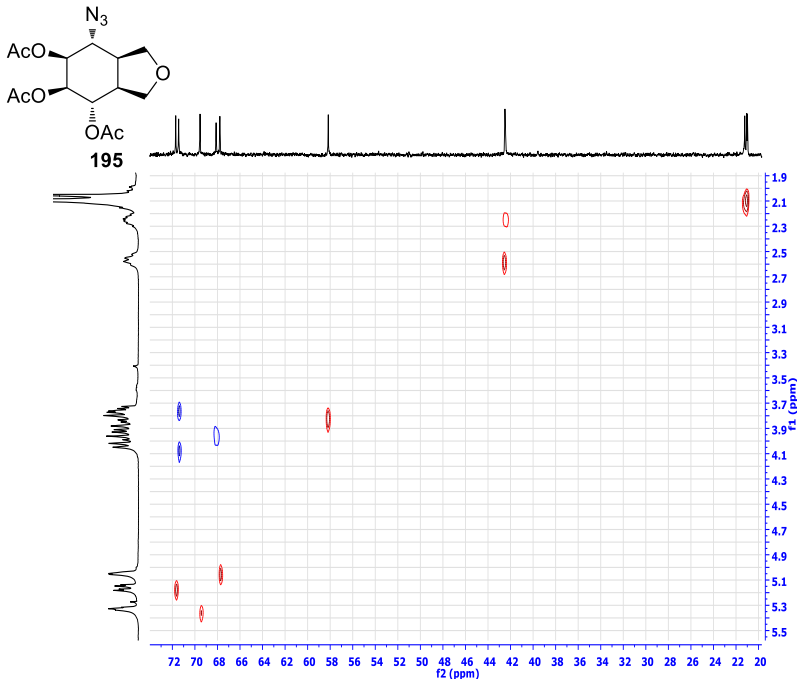
EK 187: Azido Triasetat 195 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



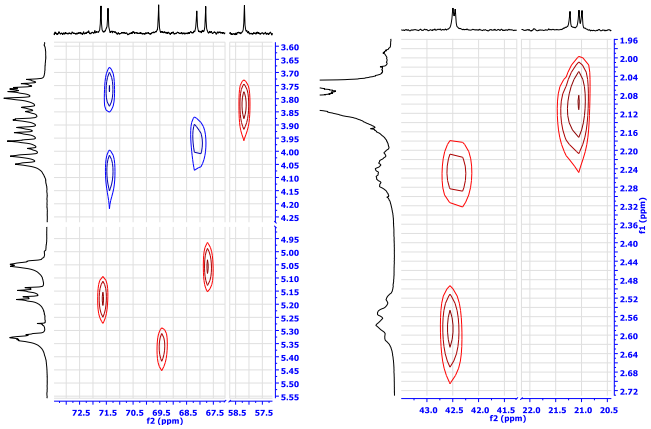
EK 188: Azido Triasetat 195 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



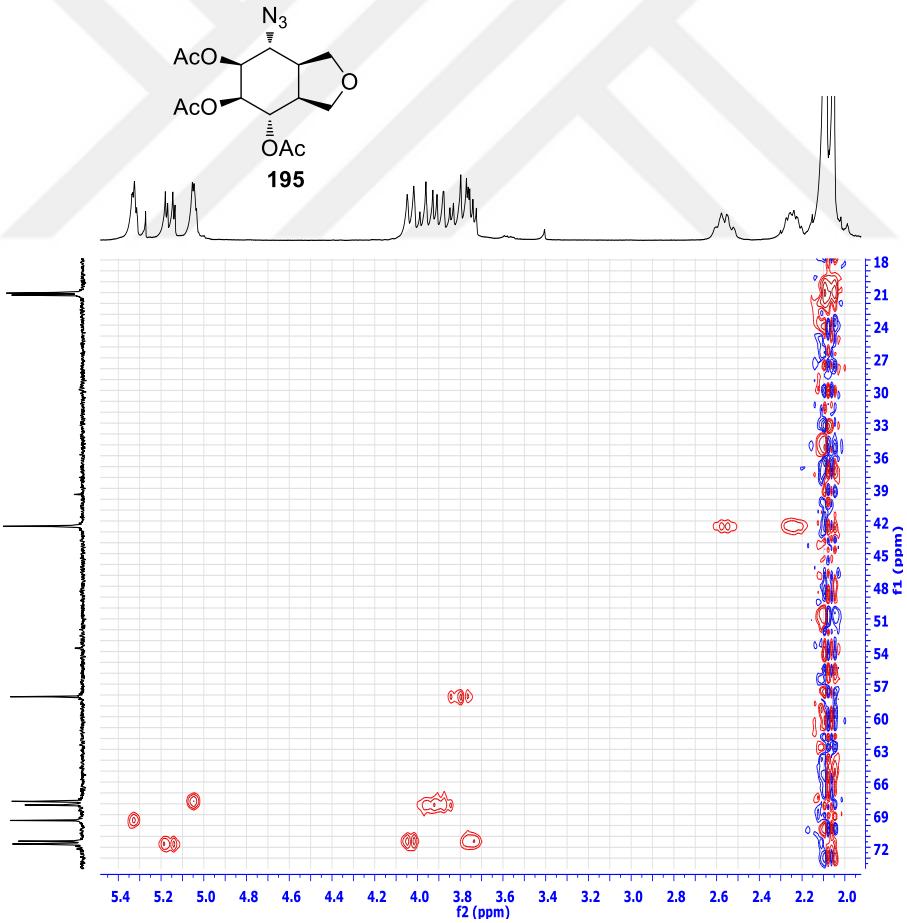
EK 189: Azido Triasetat 195 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 ($CDCl_3$)



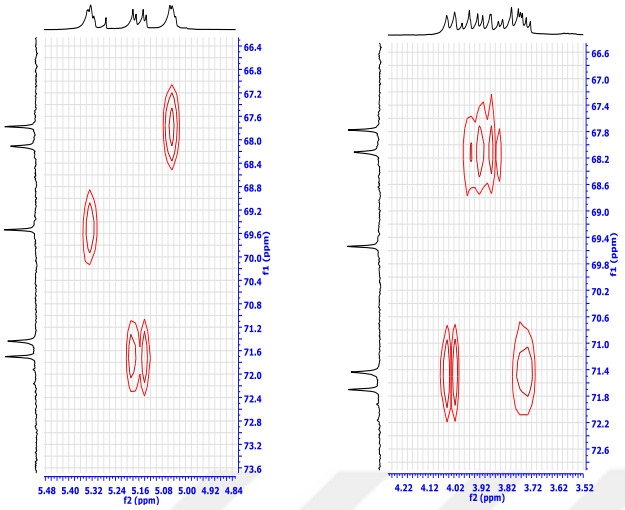
EK 190: Azido Triasetat 195 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 ($CDCl_3$)



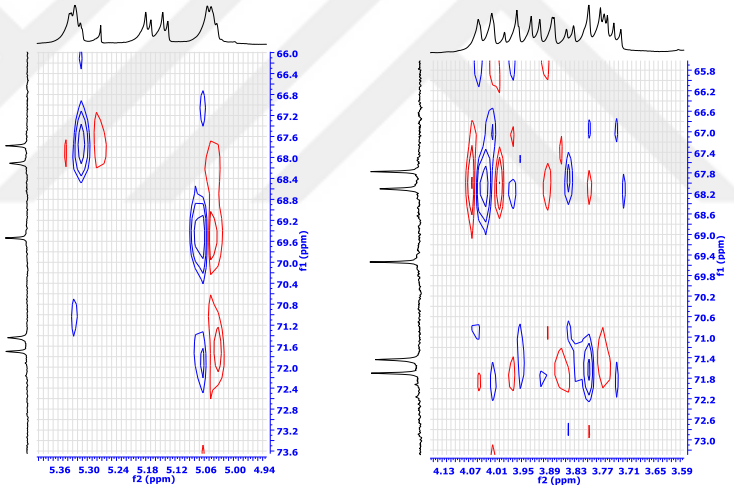
EK 191: Azido Triasetat 195 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 ($CDCl_3$)



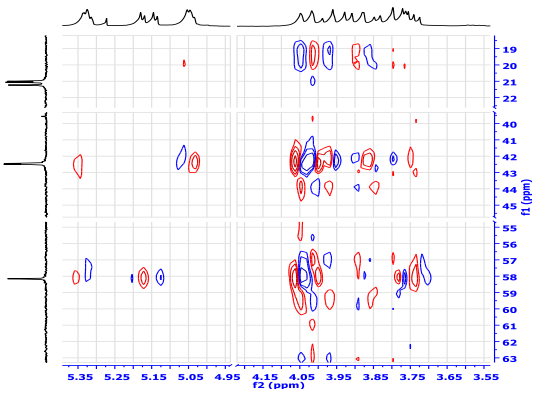
EK 192: Azido Triasetat 195 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 ($CDCl_3$)



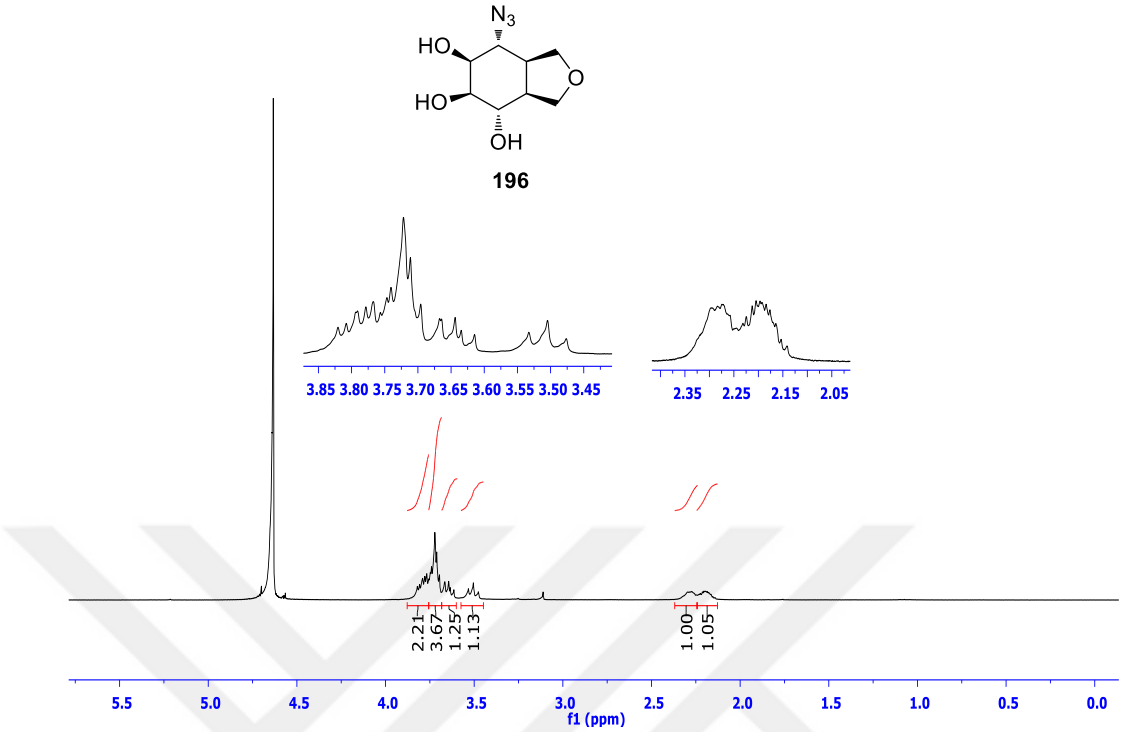
EK 193: Azido Triasetat 195 bileşiğinin HMQC spektrumu-3 ($CDCl_3$)



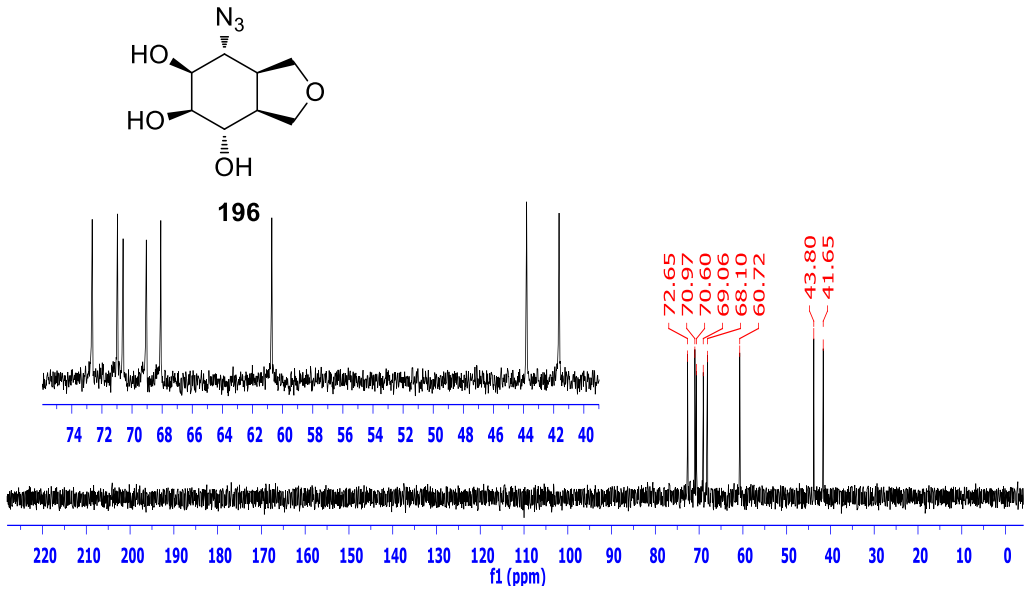
EK 194: Azido Triasetat 195 bileşiğinin HMQC spektrumu-4 ($CDCl_3$)



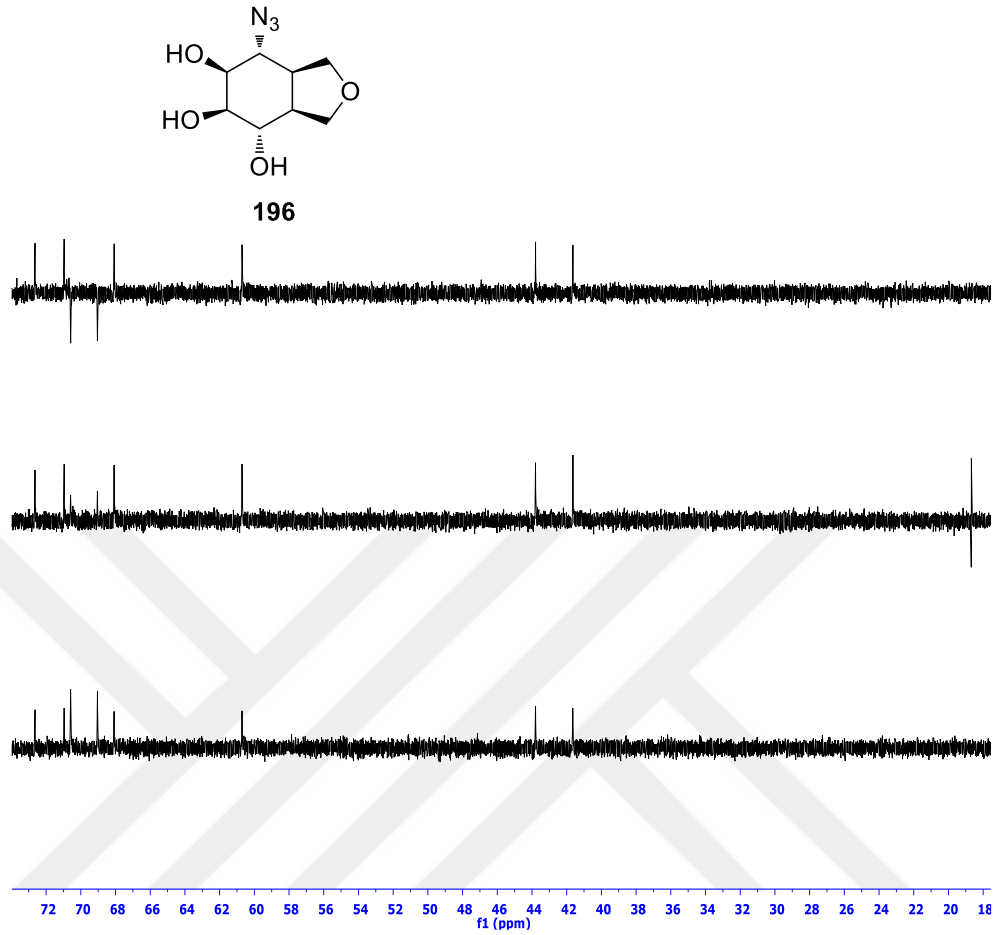
EK 195: Azido Triol 196 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



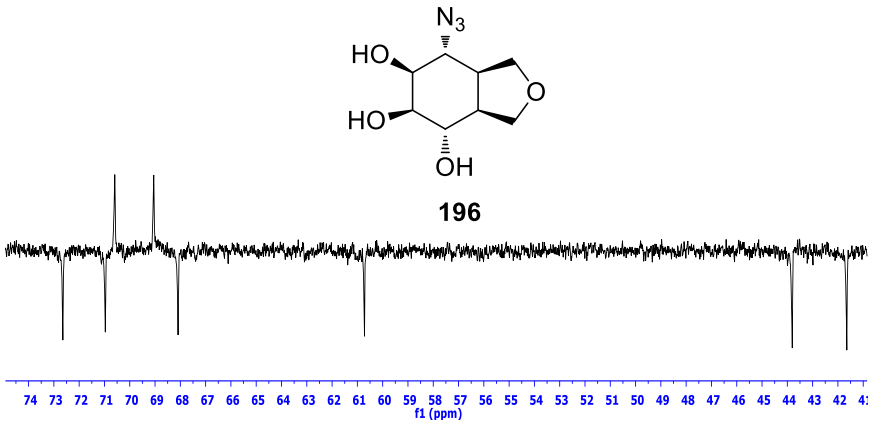
EK 196: Azido Triol 196 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



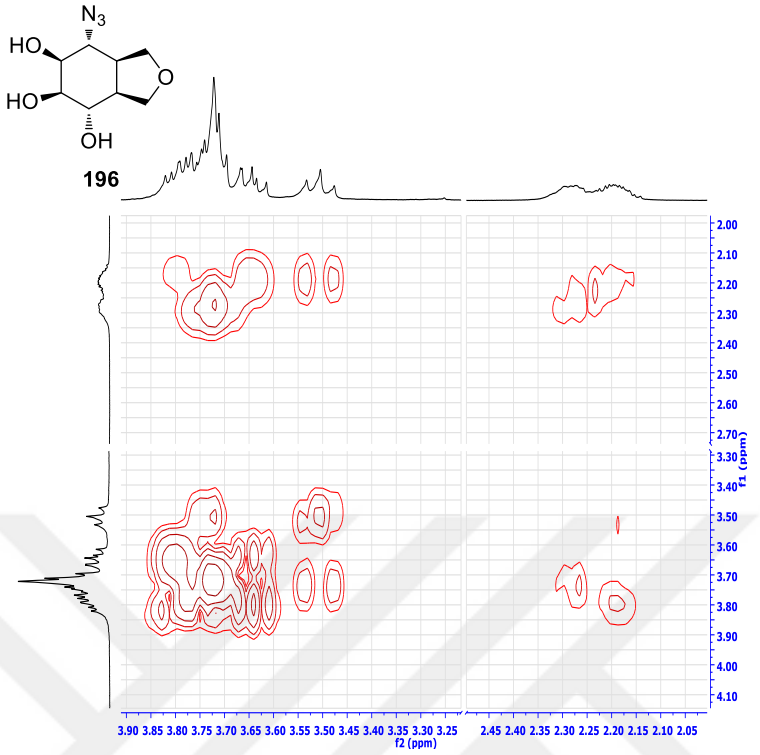
EK 197: Azido Triol 196 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, D_2O)



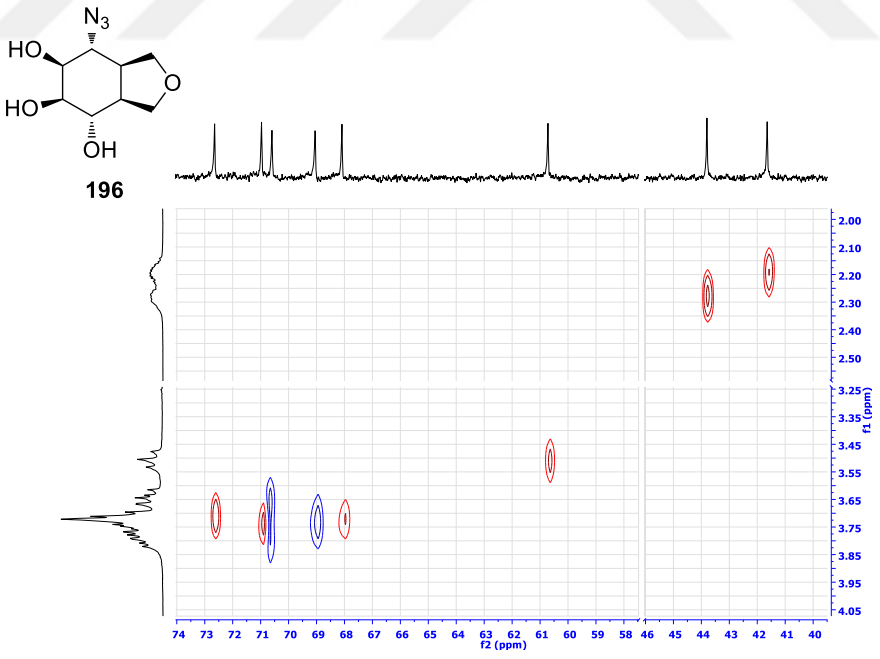
EK 198: Azido Triol 196 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, D_2O)



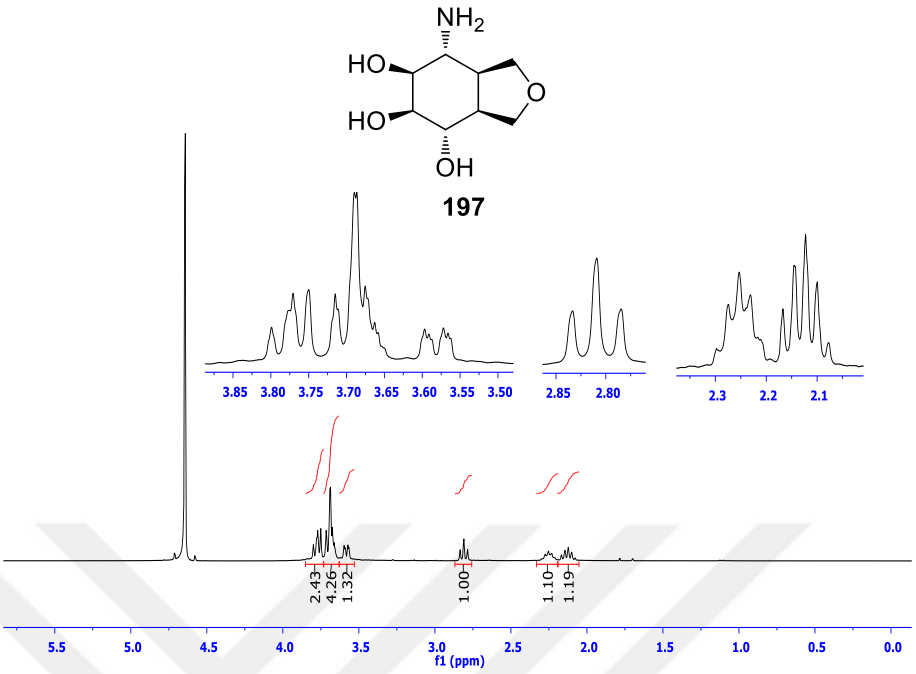
EK 199: Azido Triol 196 bileşiğinin COSY spektrumu (D_2O)



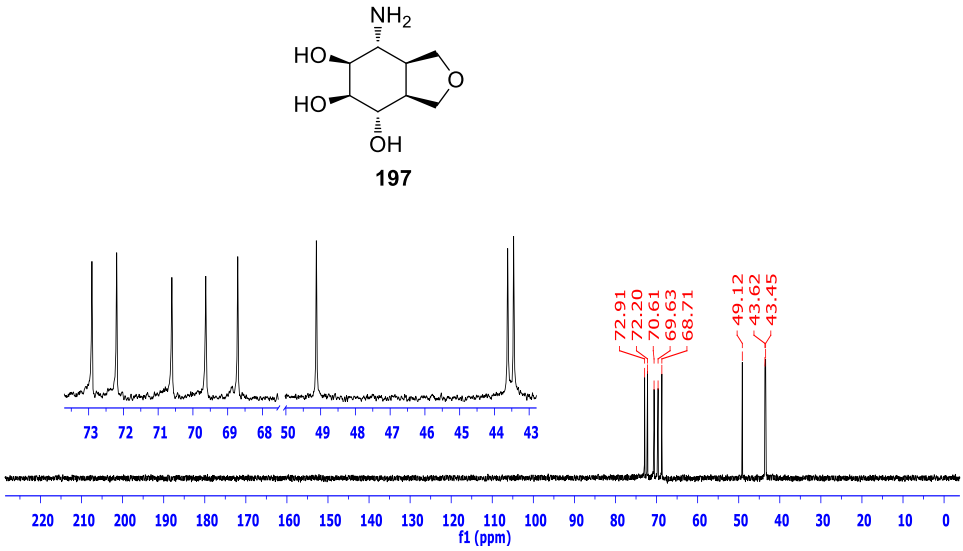
EK 200: Azido Triol 196 bileşiğinin HETCOR spektrumu (D_2O)



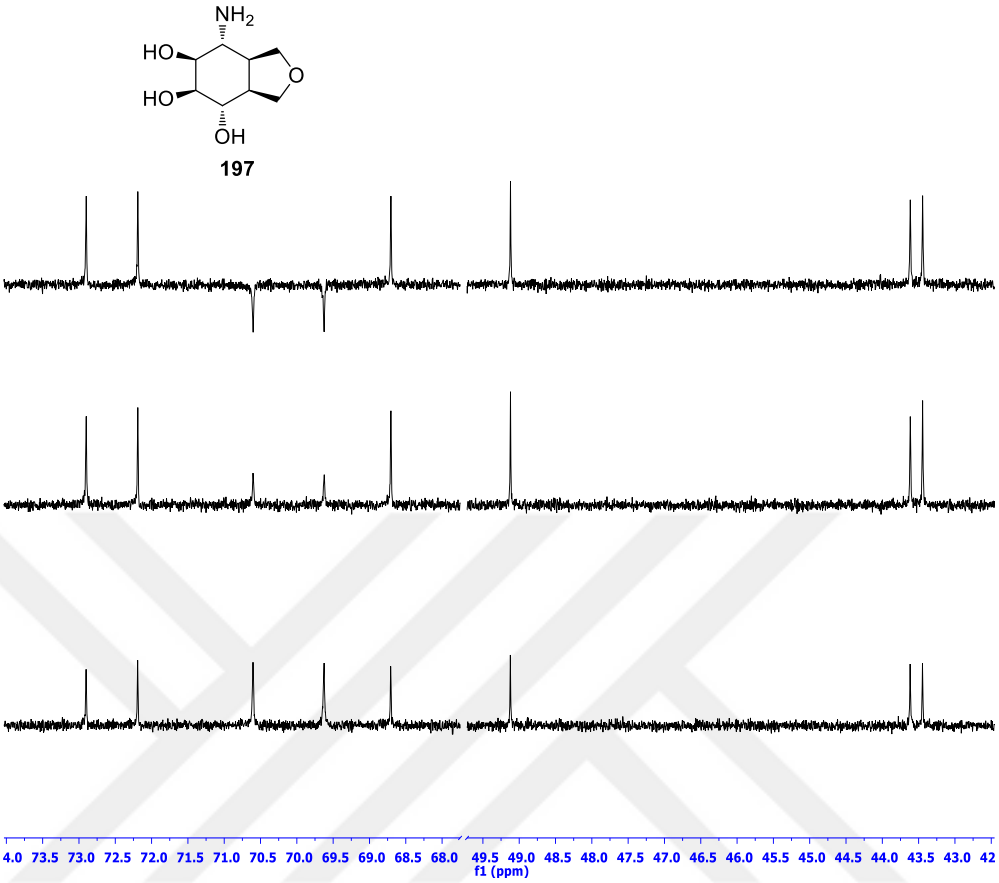
EK 201: Amino triol 197 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



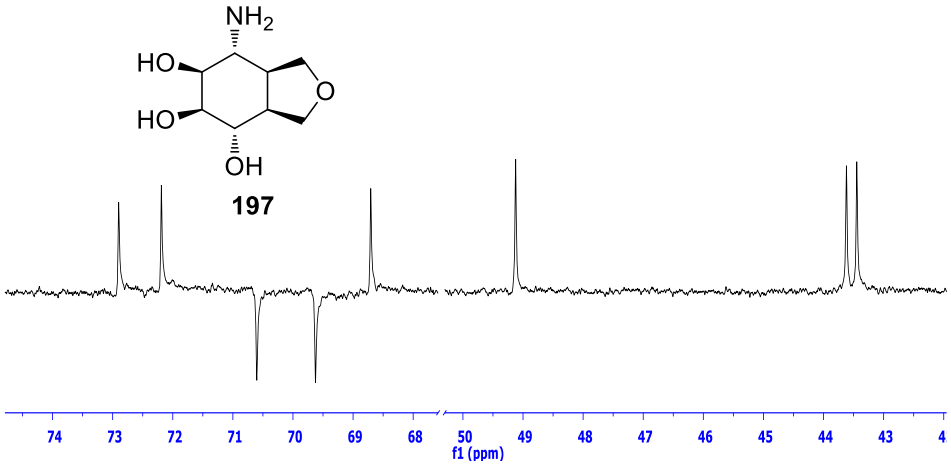
EK 202: Amino triol 197 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



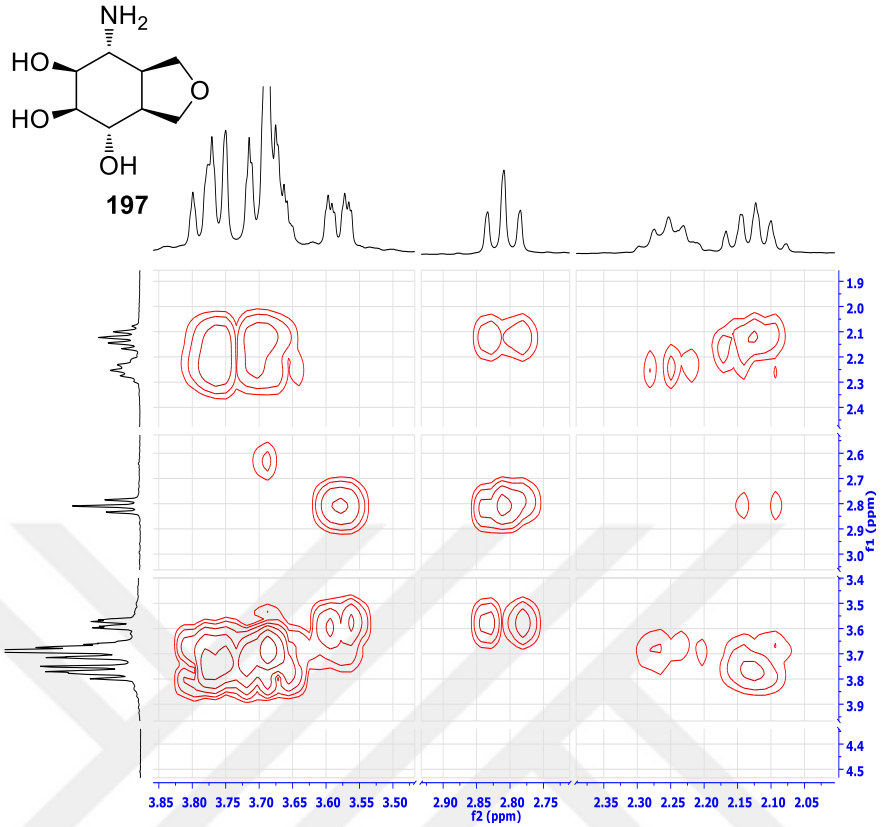
EK 203: Amino triol 197 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, D_2O)



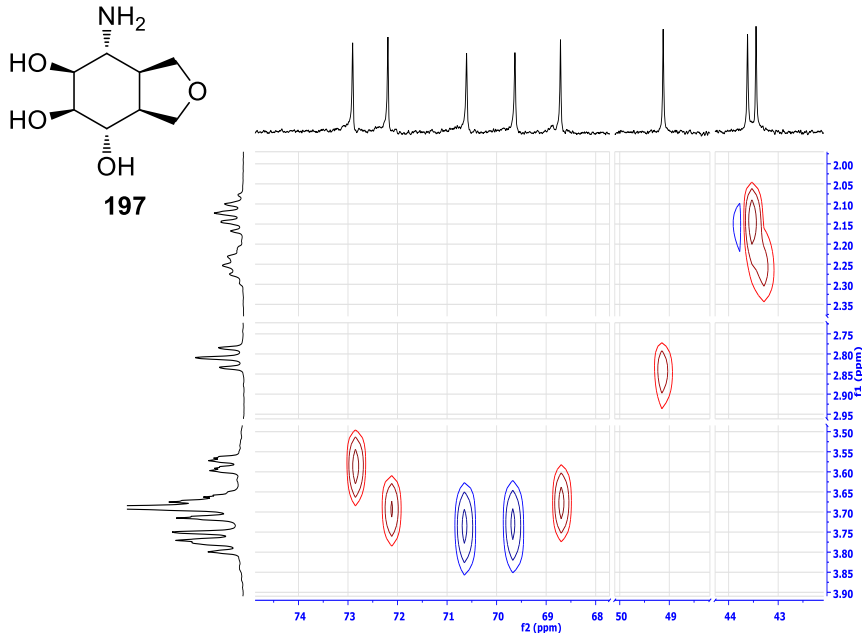
EK 204: Amino triol 197 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, D_2O)



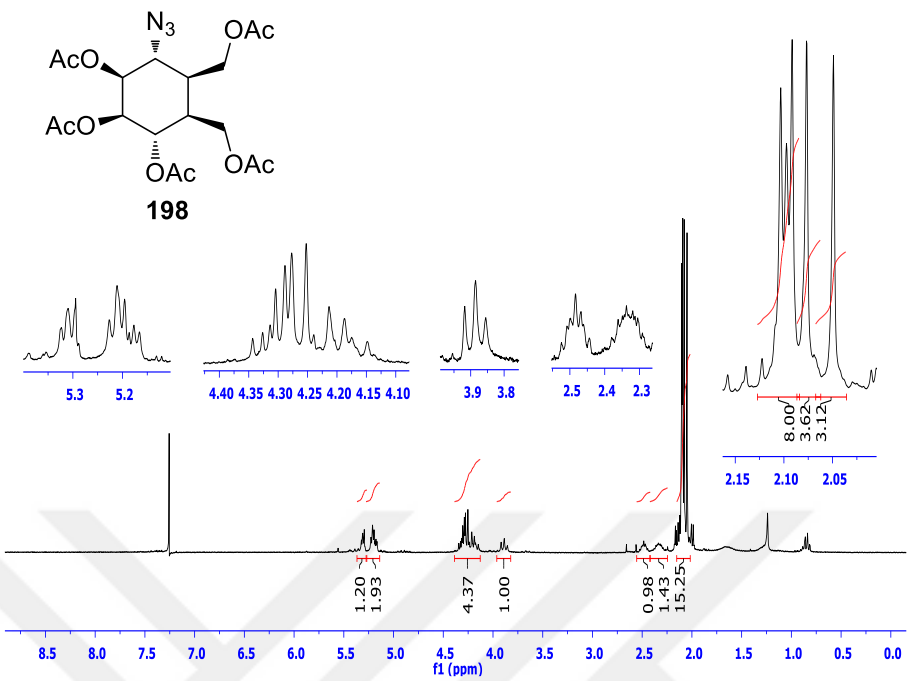
EK 205: Amino triol 197 bileşiğinin COSY spektrumu (D_2O)



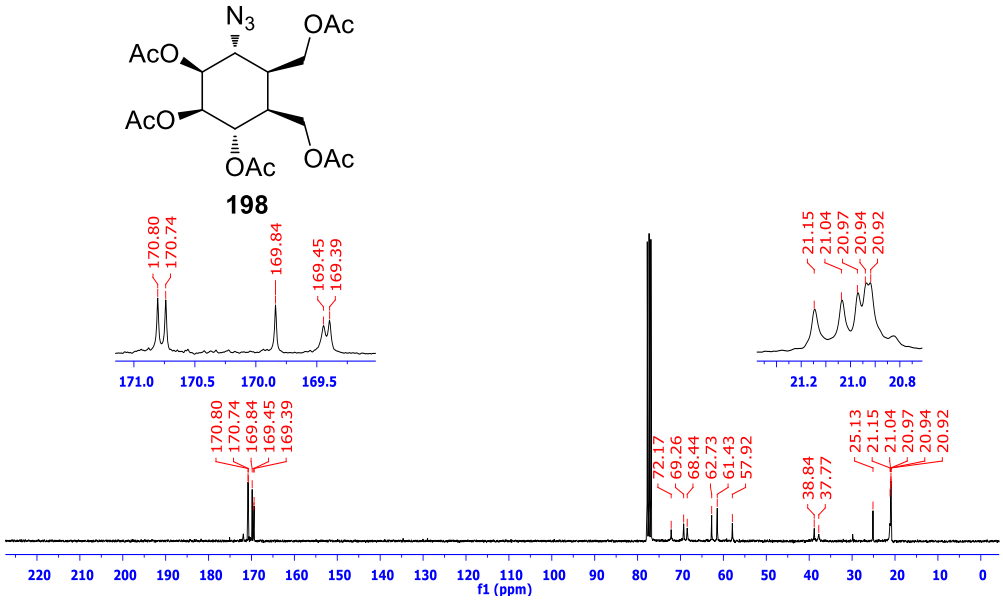
EK 206: Amino triol 197 bileşiğinin HETCOR spektrumu (D_2O)



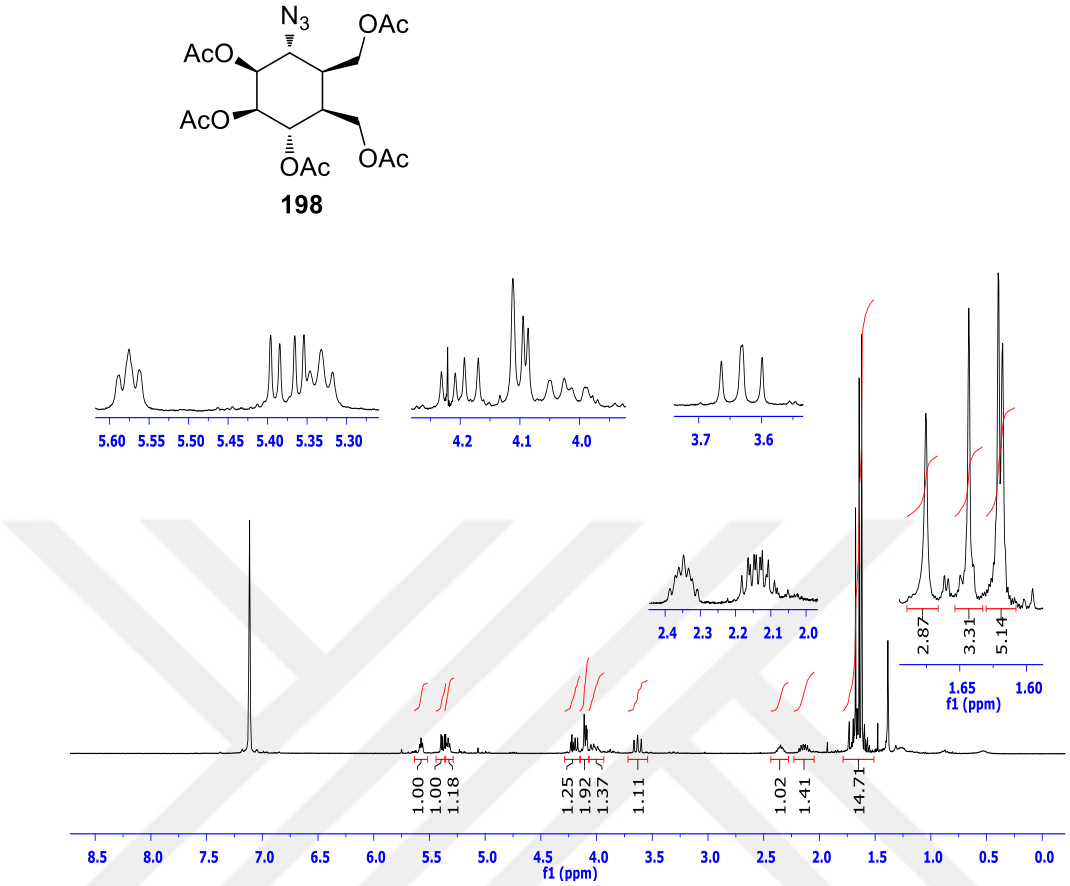
EK 207: Azido Pentaasetat 198 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



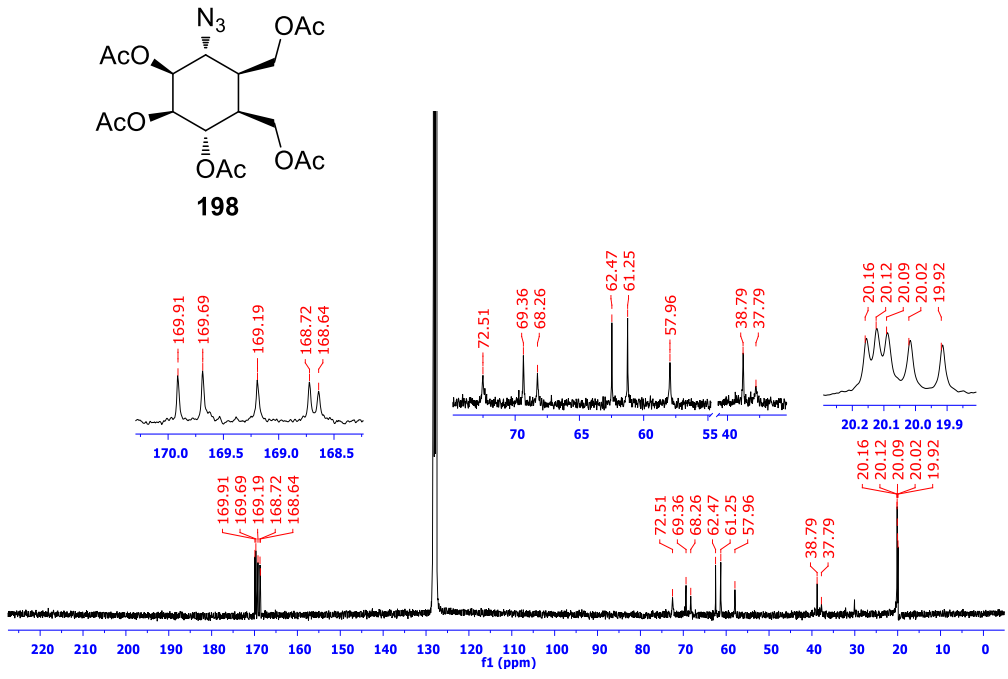
EK 208: Azido Pentaasetat 198 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



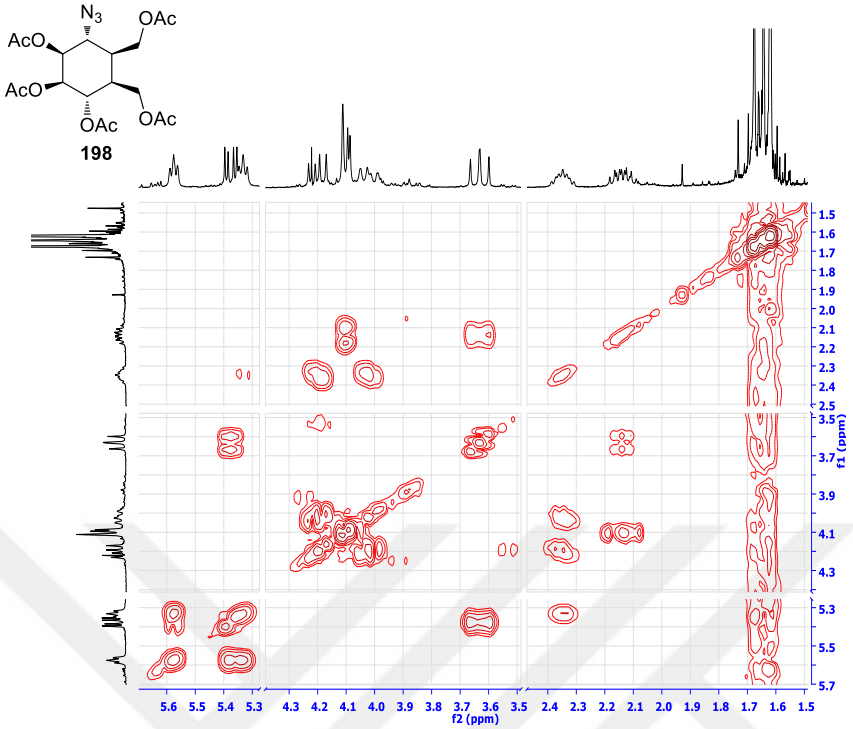
EK 209: Azido Pentaasetat 198 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, C_6D_6)



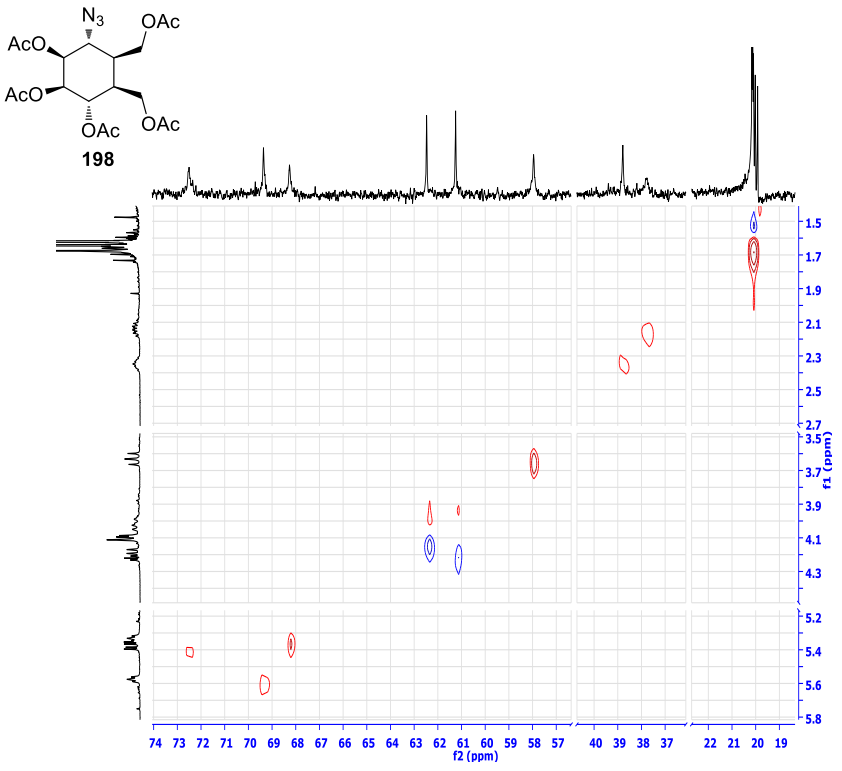
EK 210: Azido Pentaasetat 198 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, C_6D_6)



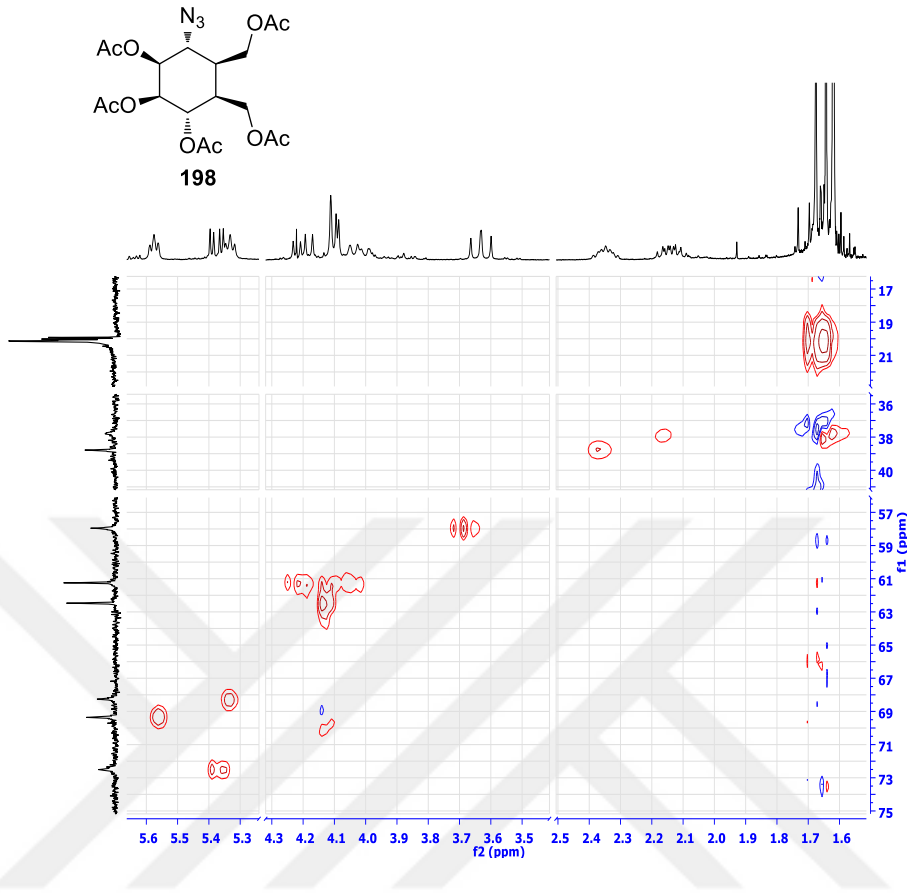
EK 211: Azido Pentaasetat 198 bileşiğinin COSY spektrumu (C_6D_6)



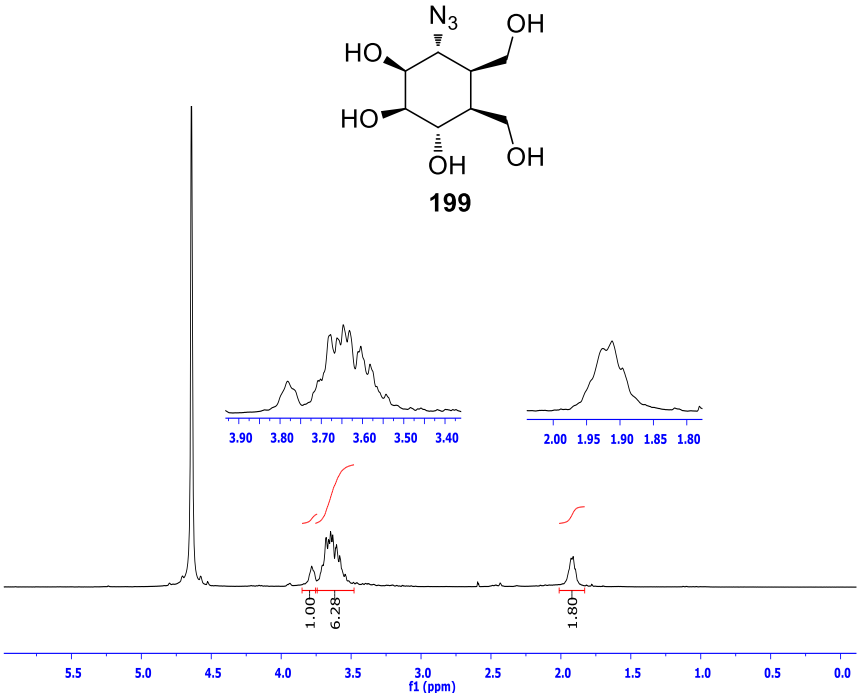
EK 212: Azido Pentaasetat 198 bileşiğinin HETCOR spektrumu (C_6D_6)



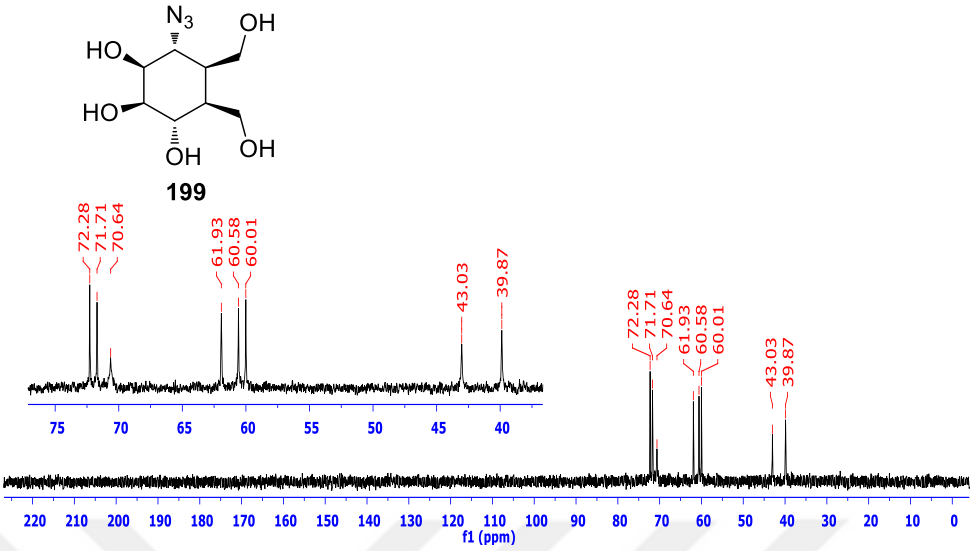
EK 213: Azido Pentaasetat 198 bileşiğinin HMQC spektrumu (C_6D_6)



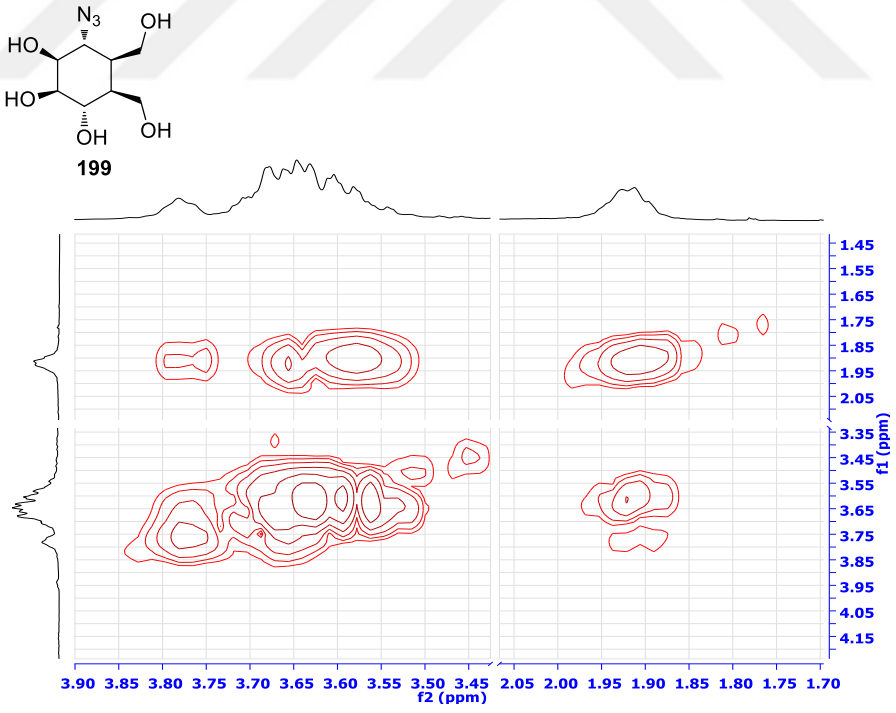
EK 214: Azido Pentol 199 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



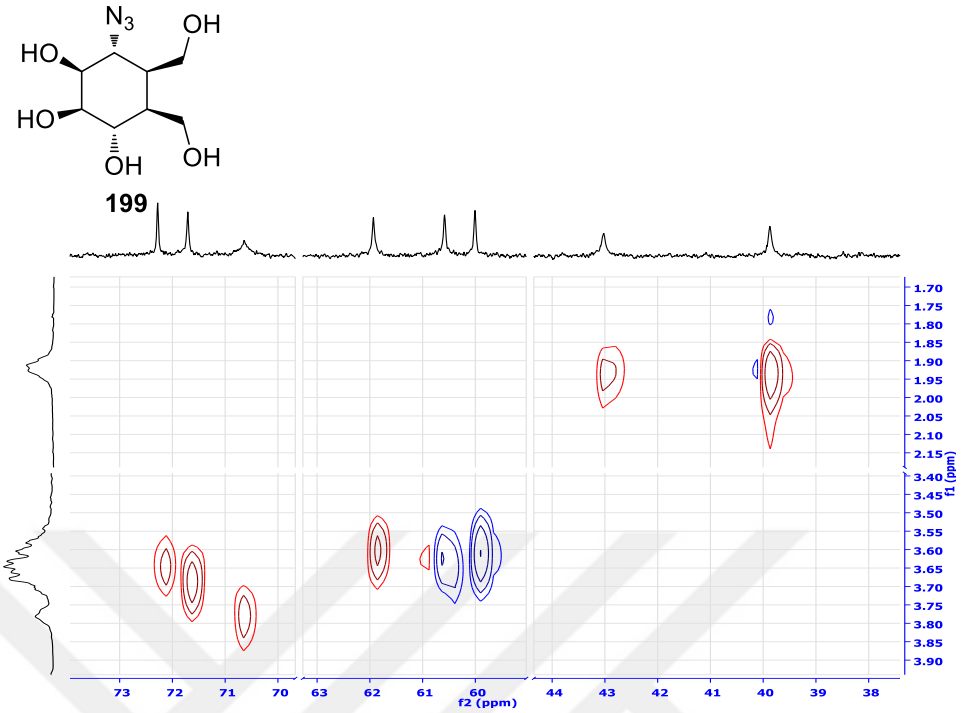
EK 215: Azido Pentol 199 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



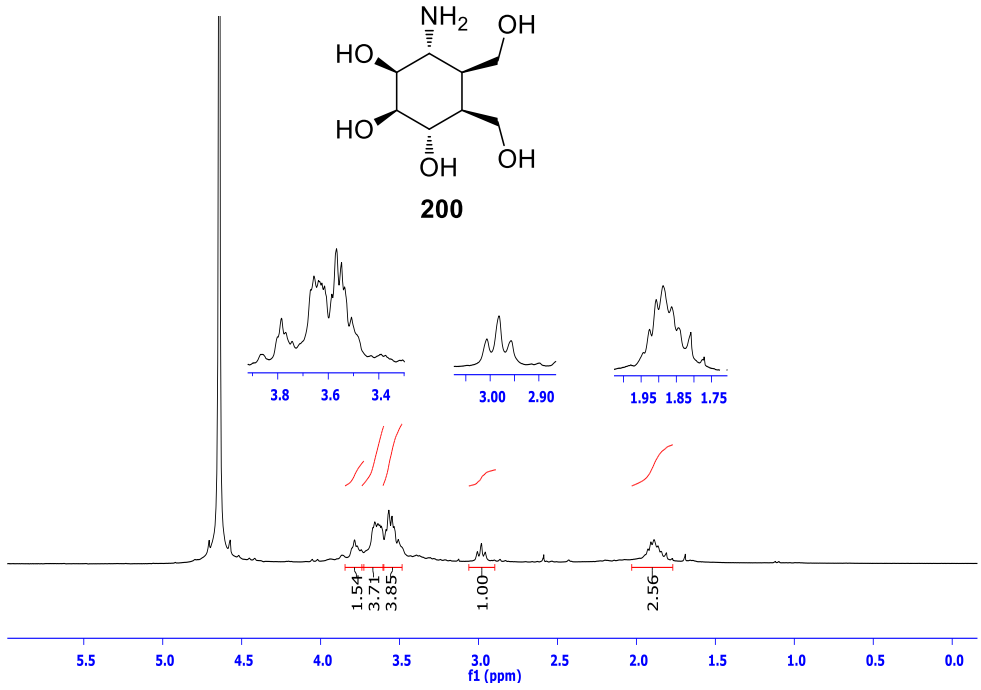
EK 216: Azido Pentol 199 bileşiğinin COSY spektrumu (D_2O)



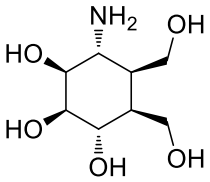
EK 217: Azido Pentol 199 bileşiğinin HETCOR spektrumu (D_2O)



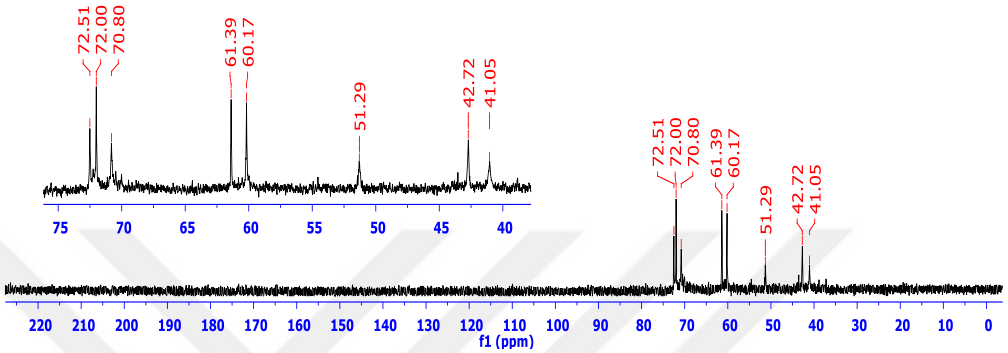
EK 218: Amino Pentol 200 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



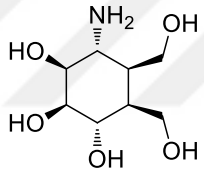
EK 219: Amino Pentol 200 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



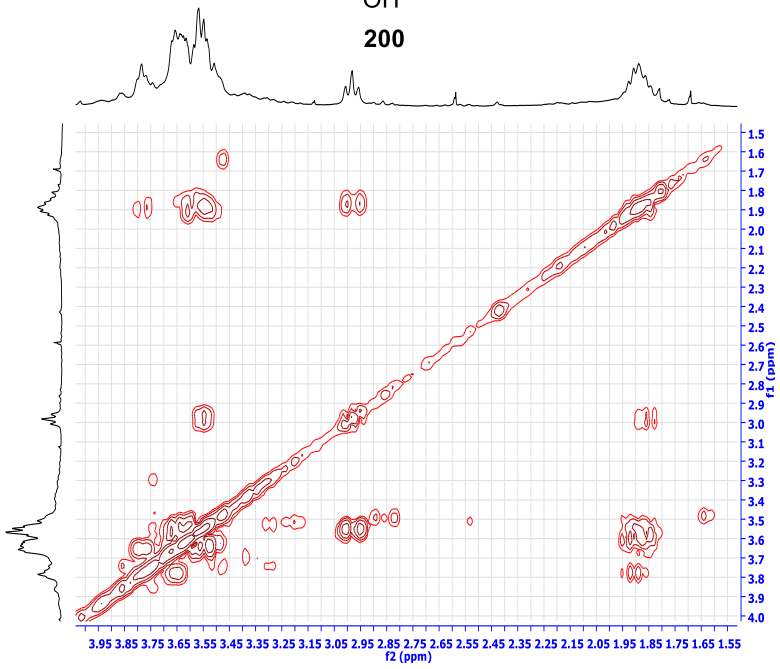
200



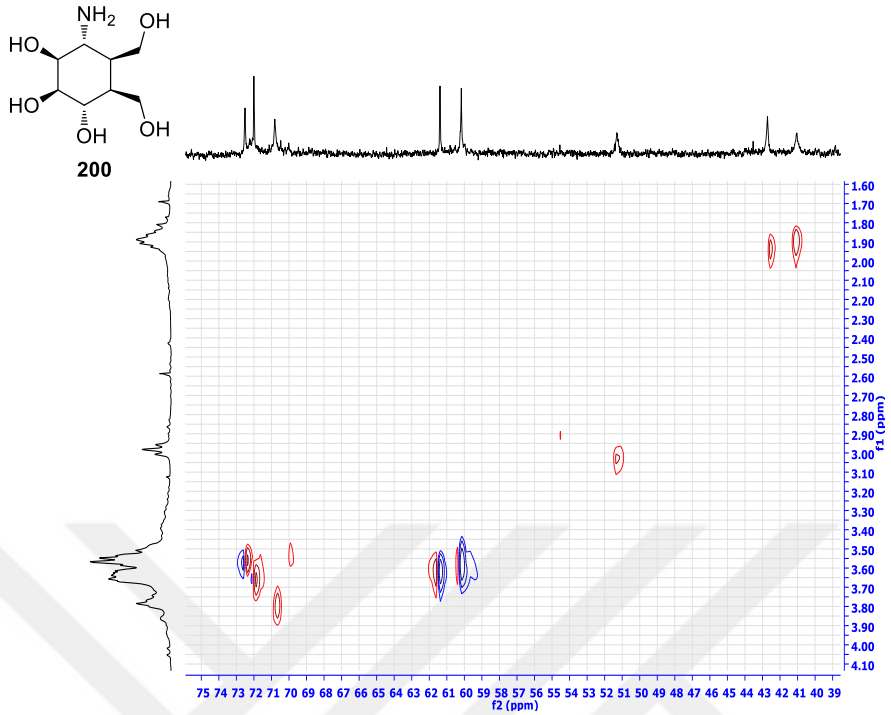
EK 220: Amino Pentol 200 bileşiğinin COSY spektrumu (D_2O)



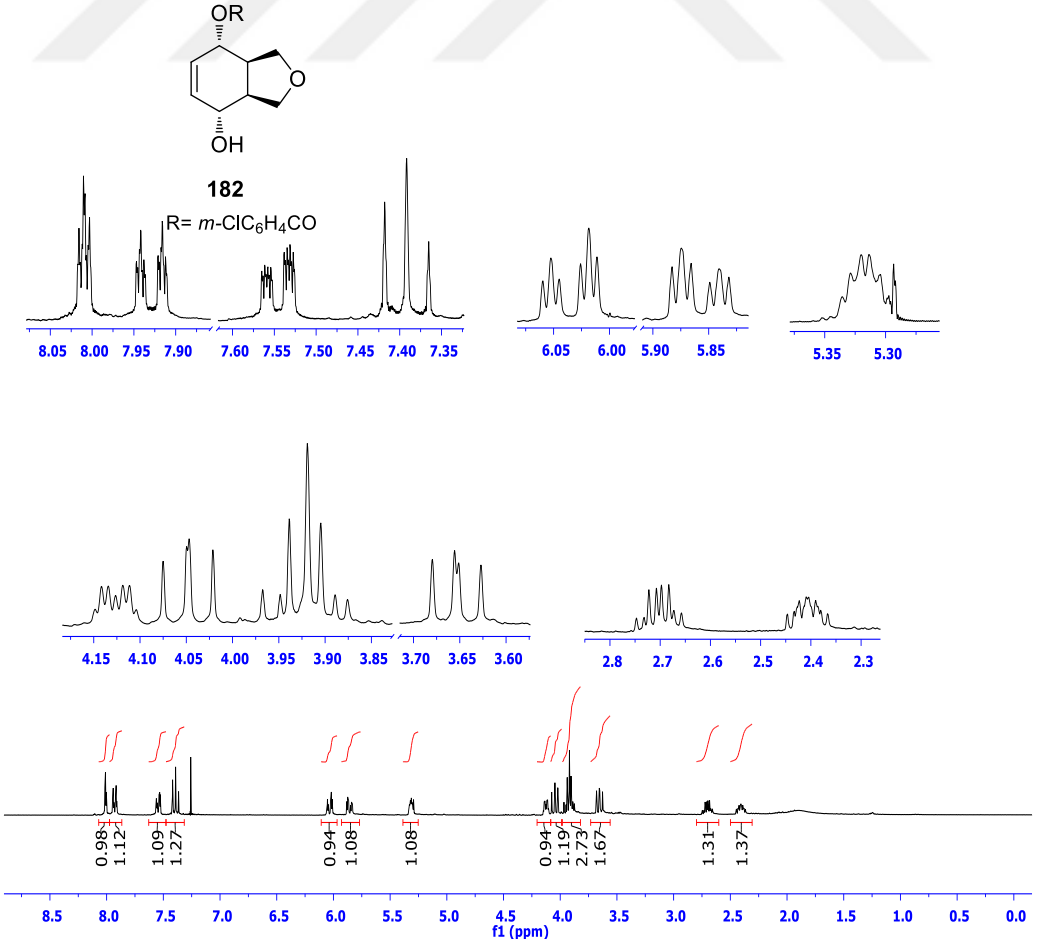
200



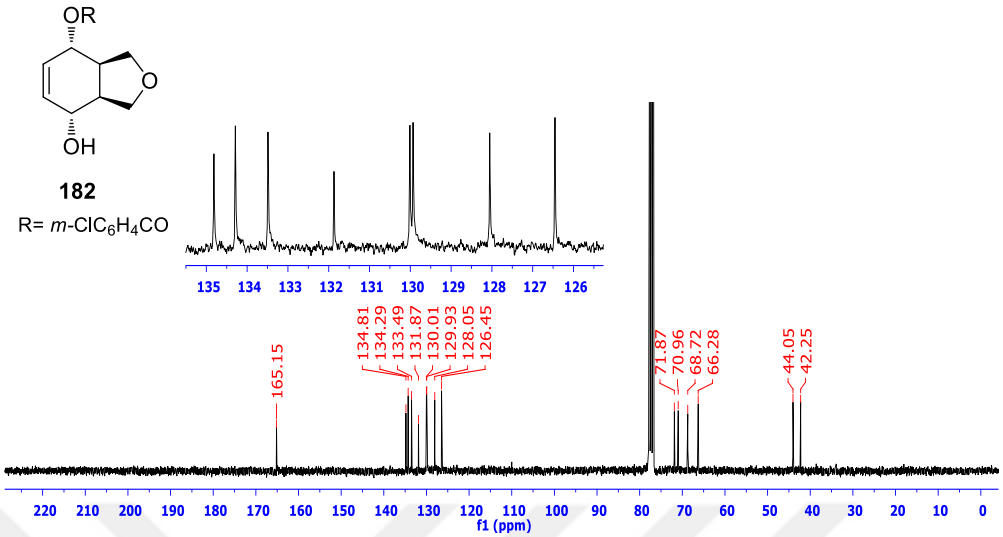
EK 221: Amino Pentol 200 bileşiğinin HETCOR spektrumu (D_2O)



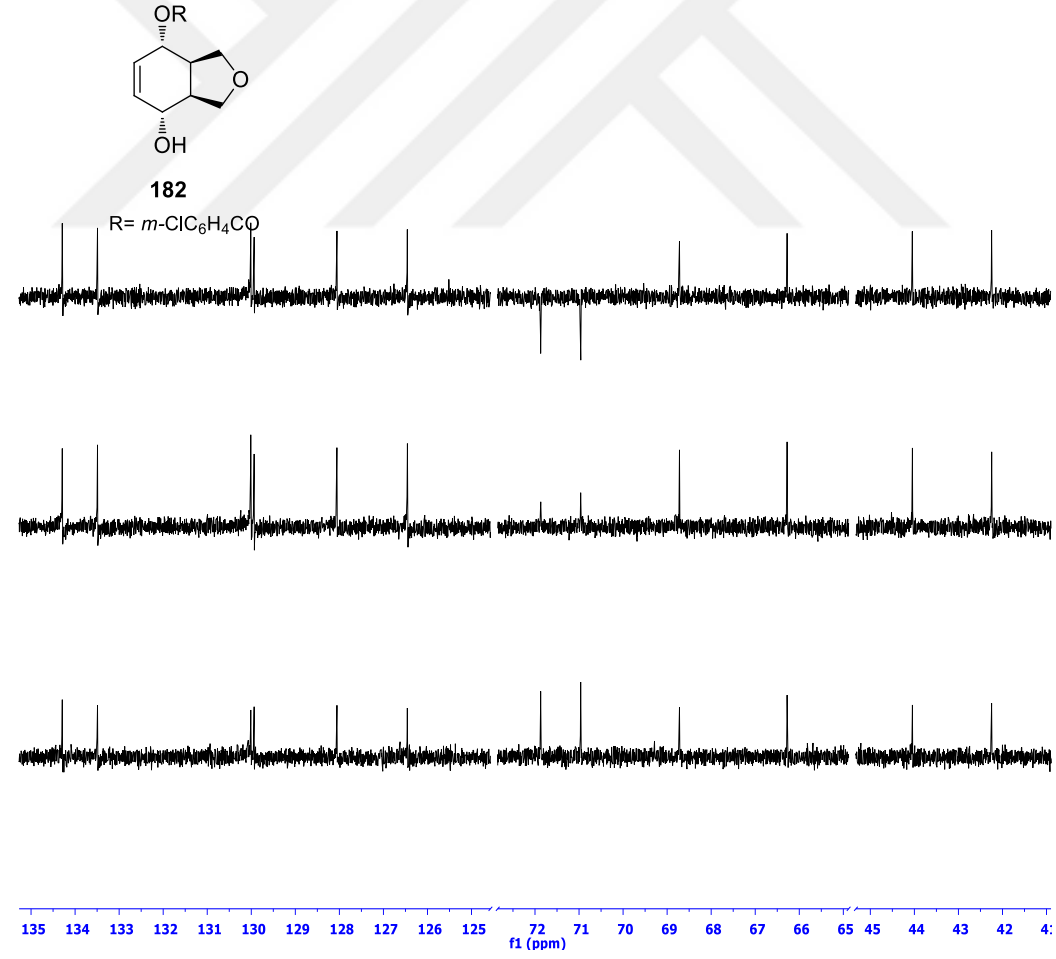
EK 222: Hidroksi Benzoat 182 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



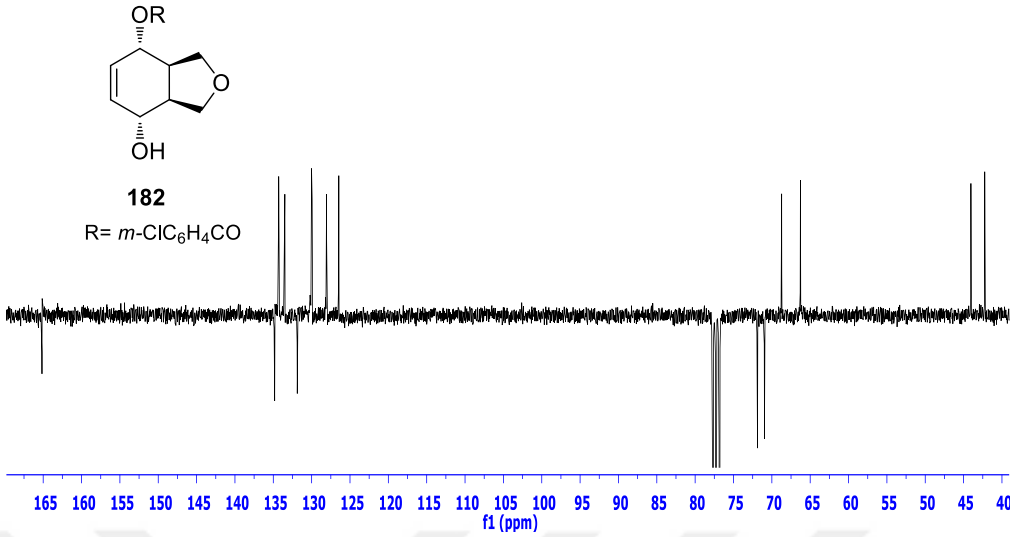
EK 223: Hidroksi Benzoat 182 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



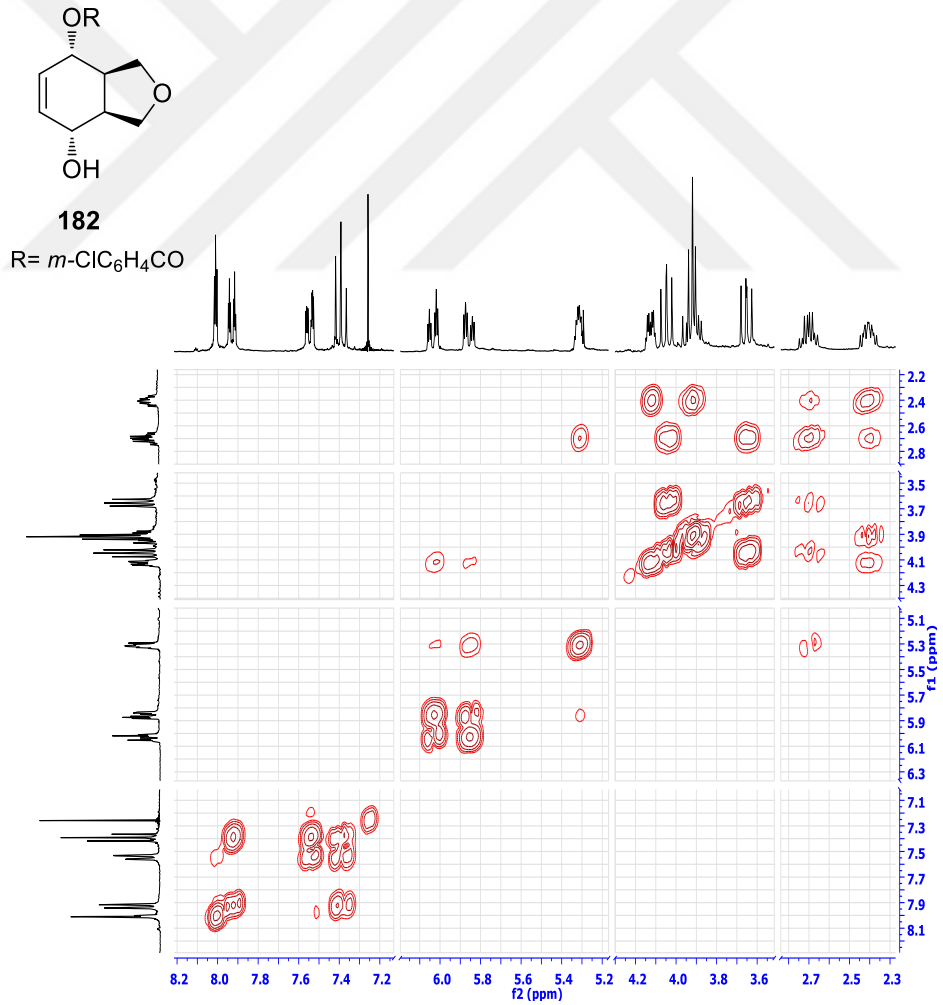
EK 224: Hidroksi Benzoat 182 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



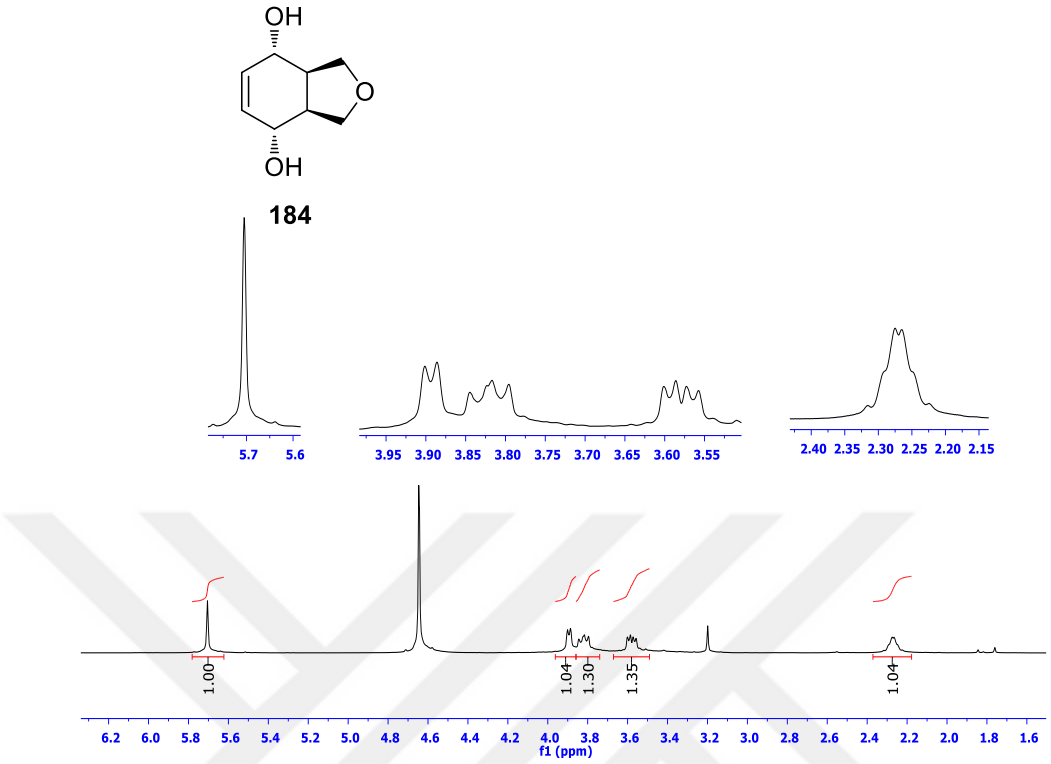
EK 225: Hidroksi Benzoat 182 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



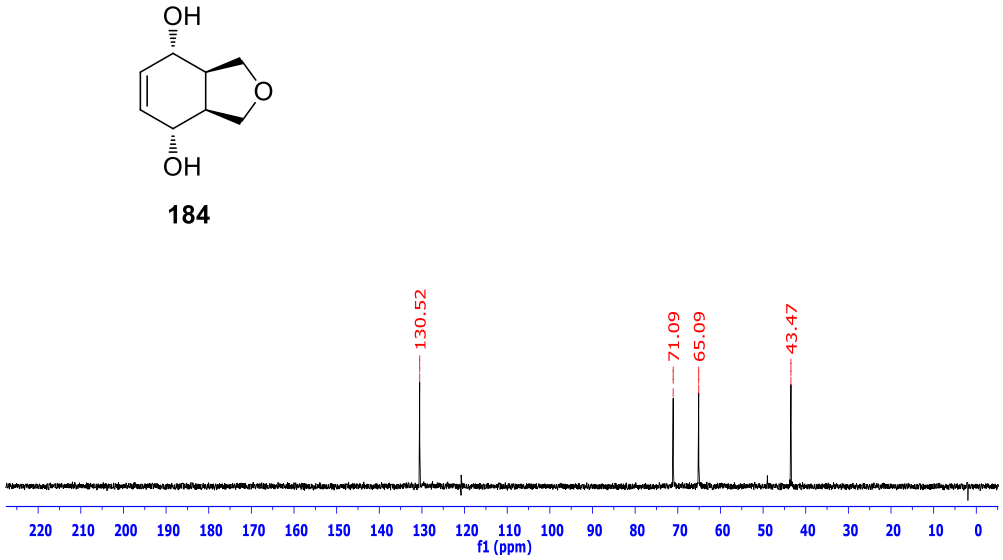
EK 226: Hidroksi Benzoat 182 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



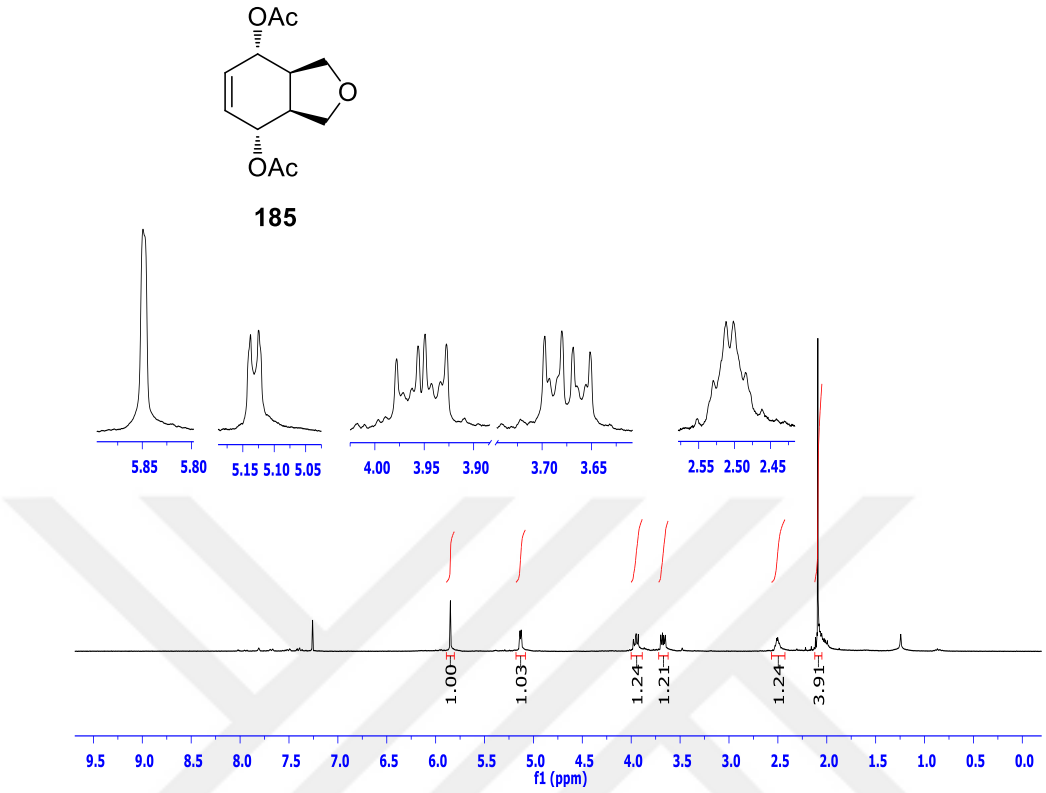
EK 227: Furan Diol 184 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



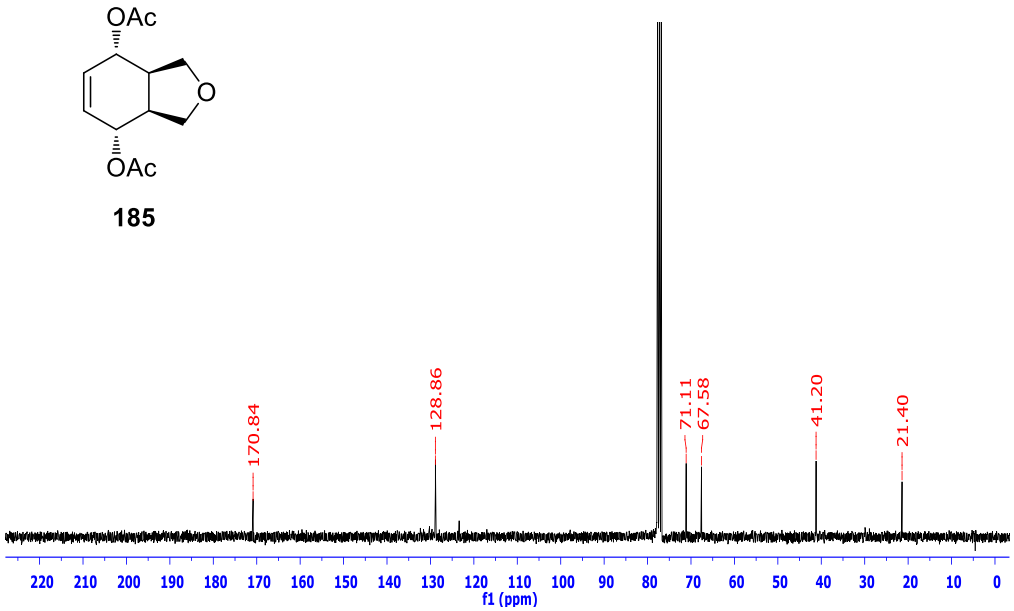
EK 228: Furan Diol 184 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



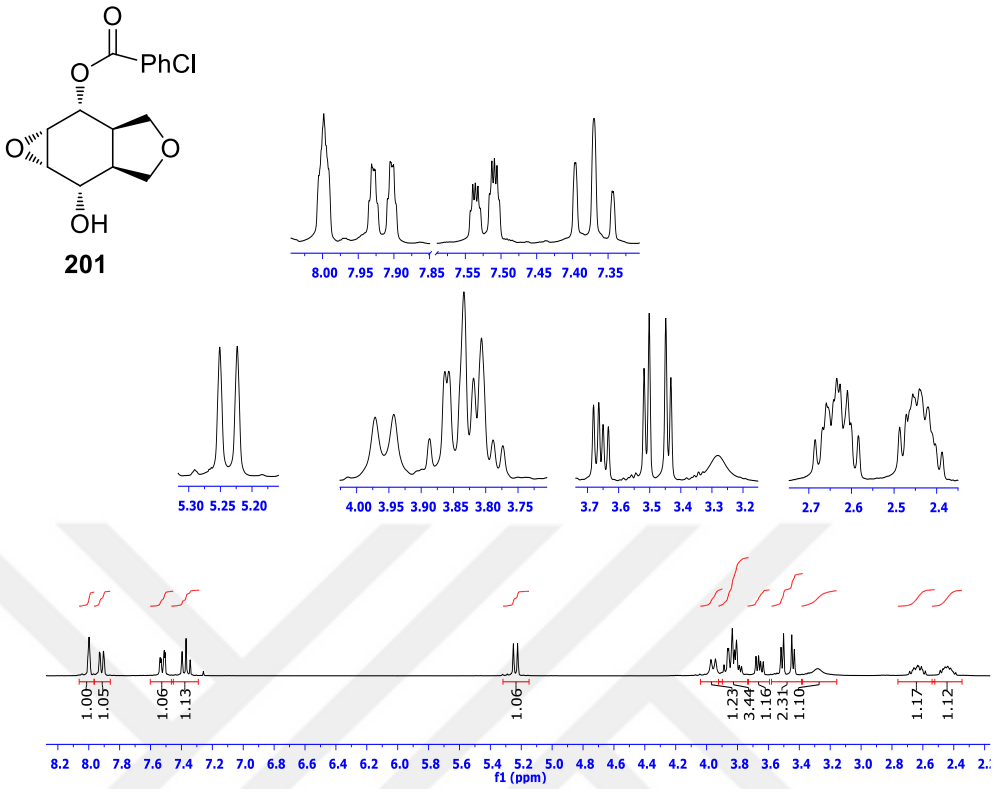
EK 229: Furan Diasetat 185 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



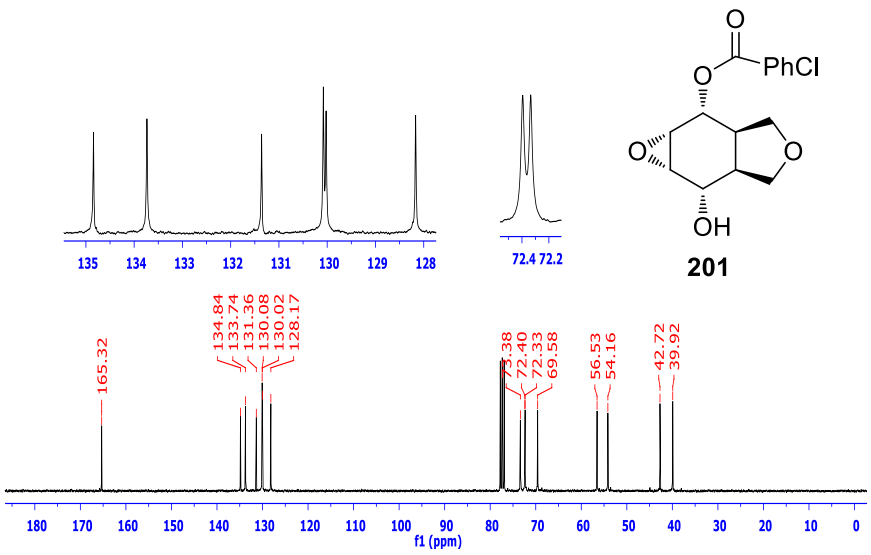
EK 230: Furan Diasetat 185 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



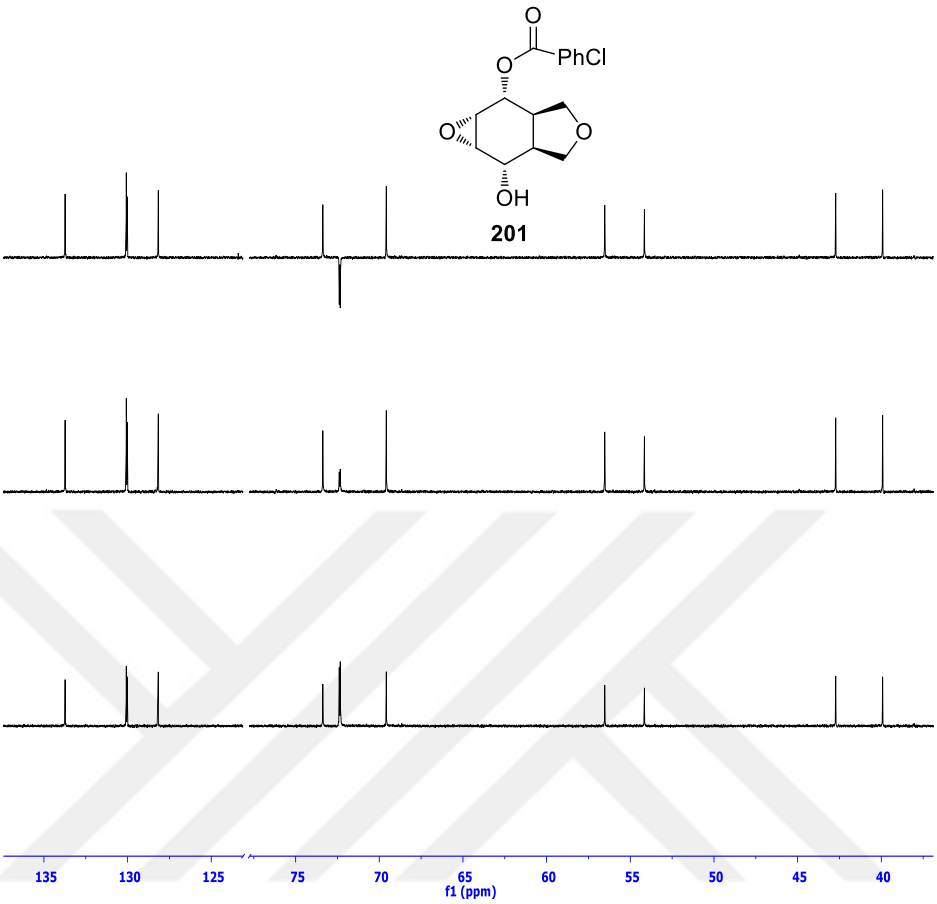
EK 231: Epoksi Benzoat 201 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



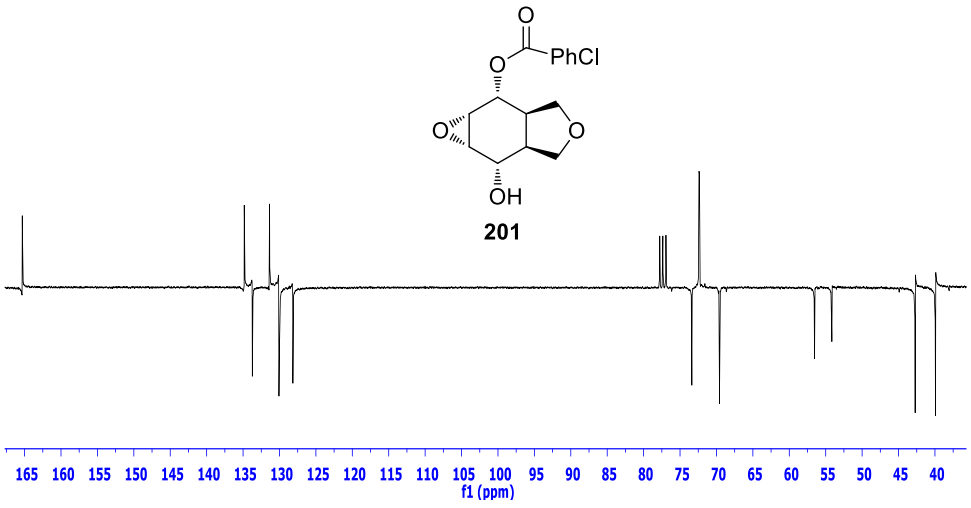
EK 232: Epoksi Benzoat 201 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



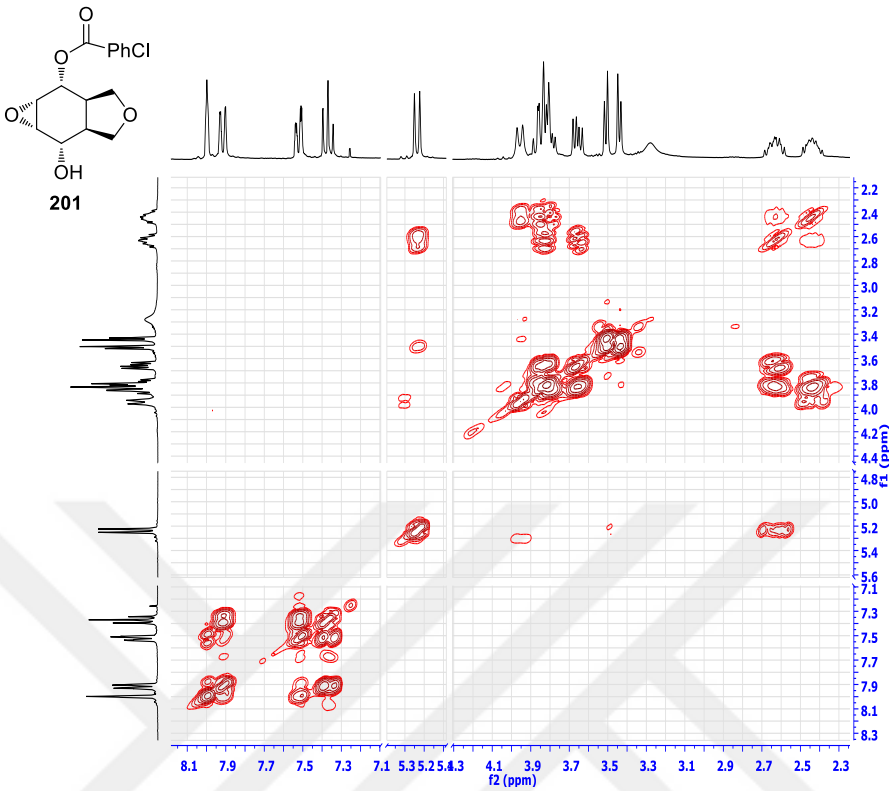
EK 233: Epoksi Benzoat 201 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



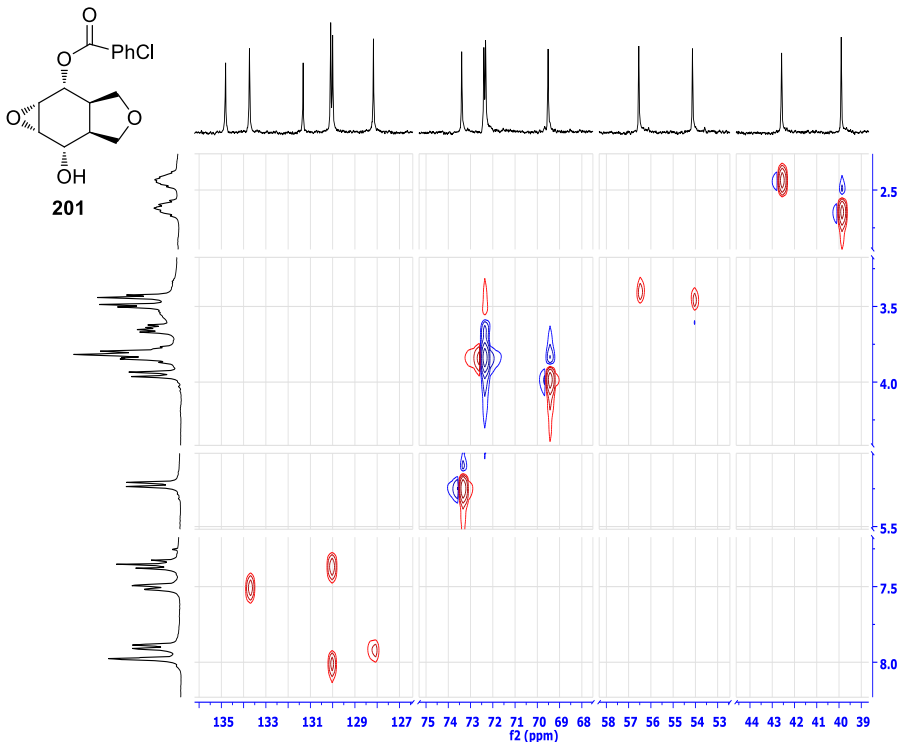
EK 234: Epoksi Benzoat 201 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



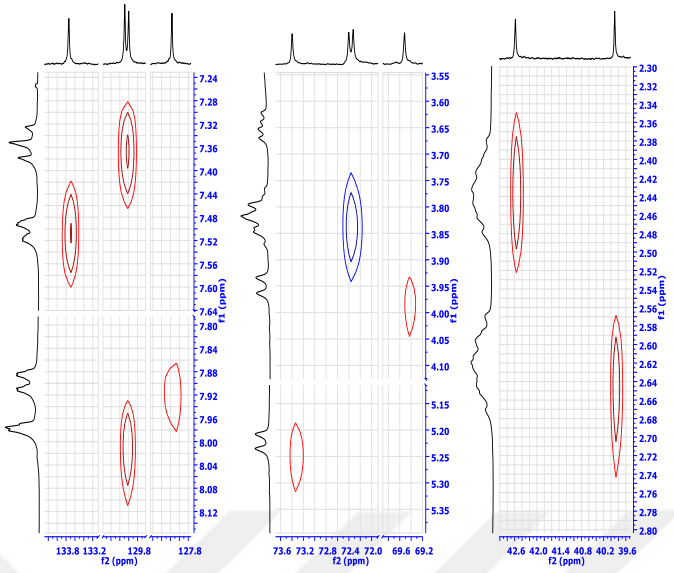
EK 235: Epoksi Benzoat 201 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



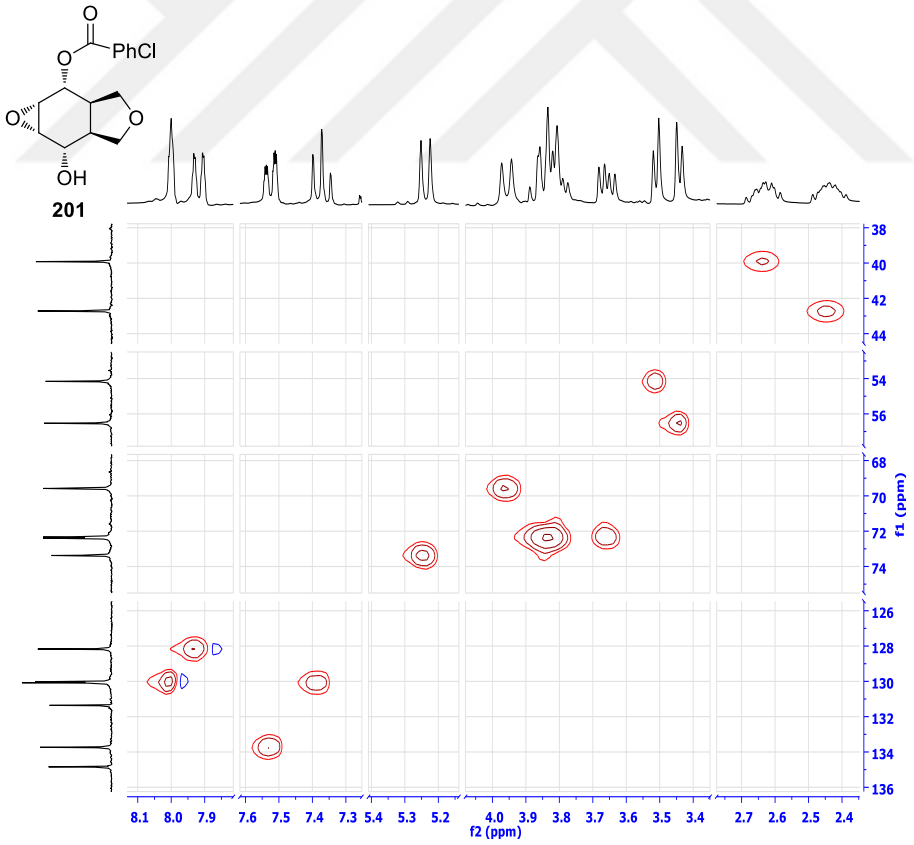
EK 236: Epoksi Benzoat 201 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 ($CDCl_3$)



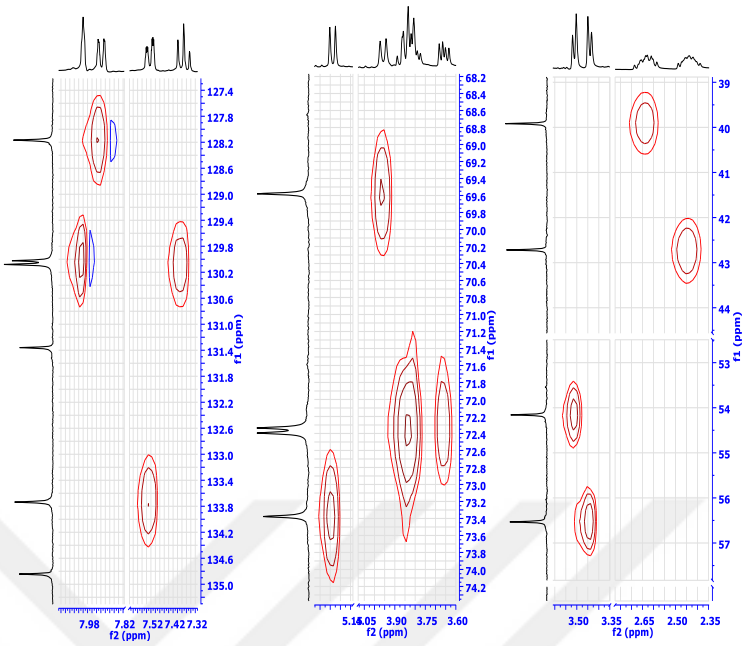
EK 237: Epoksi Benzoat 201 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 ($CDCl_3$)



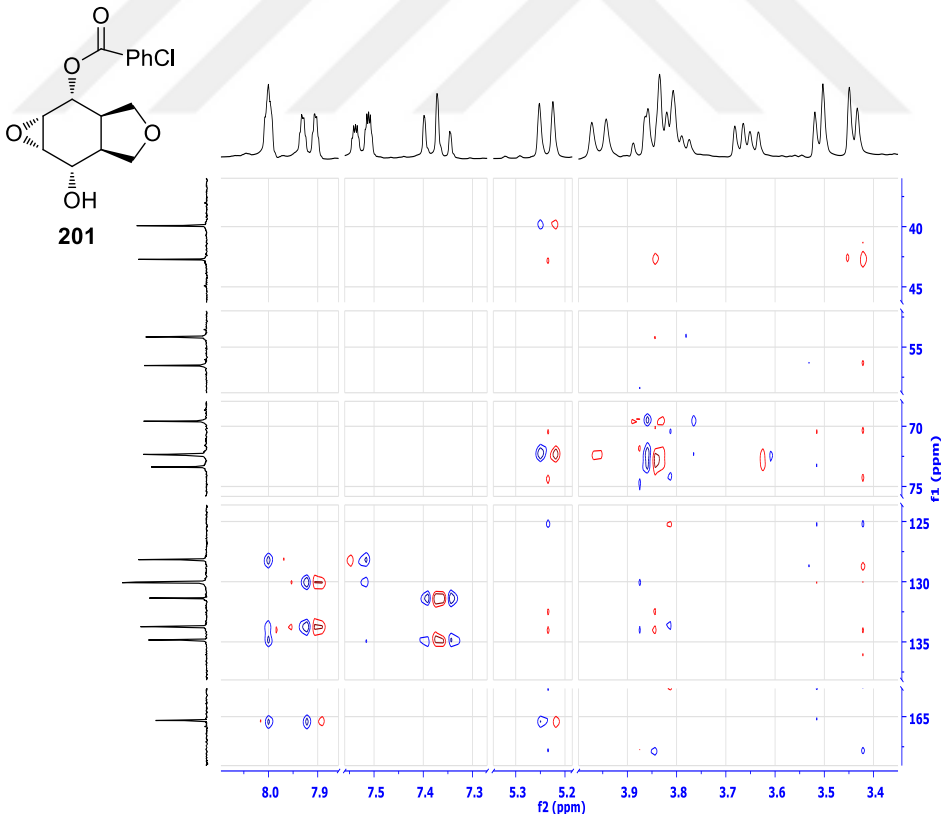
EK 238: Epoksi Benzoat 201 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 ($CDCl_3$)



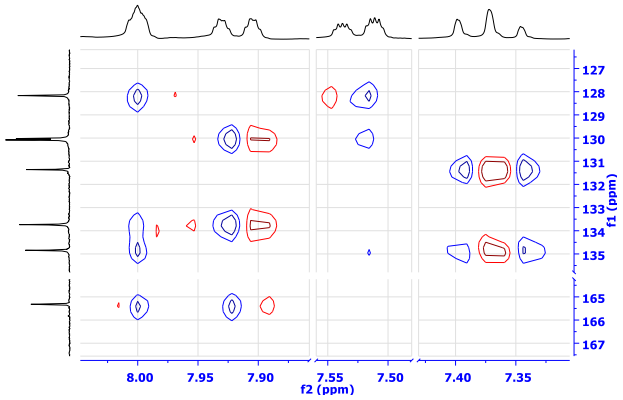
EK 239: Epoksi Benzoat 201 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 ($CDCl_3$)



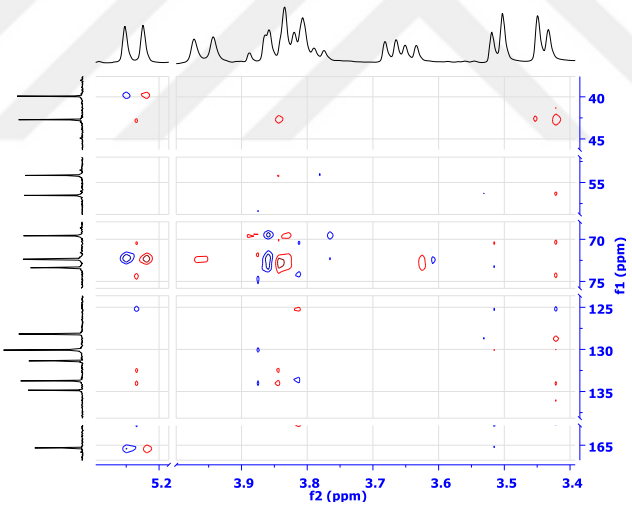
EK 240: Epoksi Benzoat 201 bileşiğinin HMBC spektrumu-1 ($CDCl_3$)



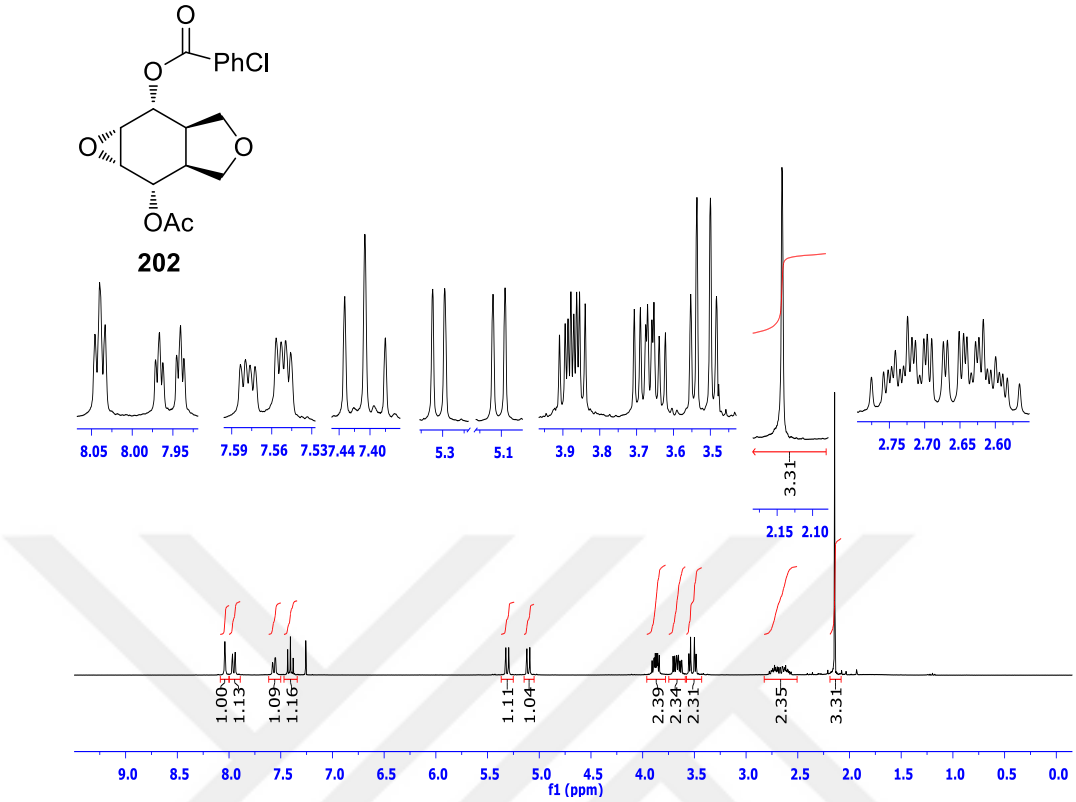
EK 241: Epoksi Benzoat 201 bileşiğinin HMBC spektrumu-2 ($CDCl_3$)



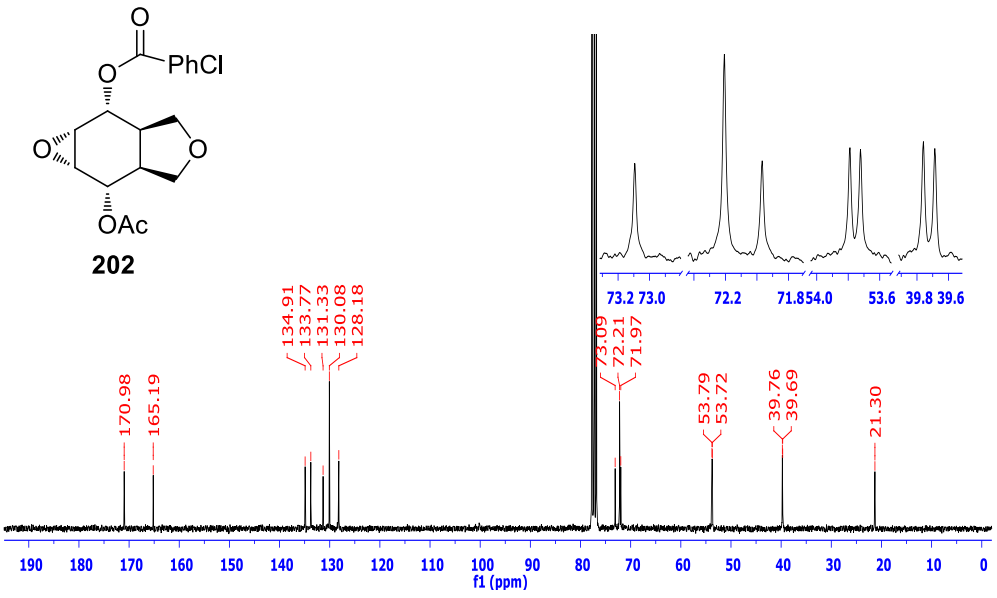
EK 242: Epoksi Benzoat 201 bileşiğinin HMBC spektrumu-3 ($CDCl_3$)



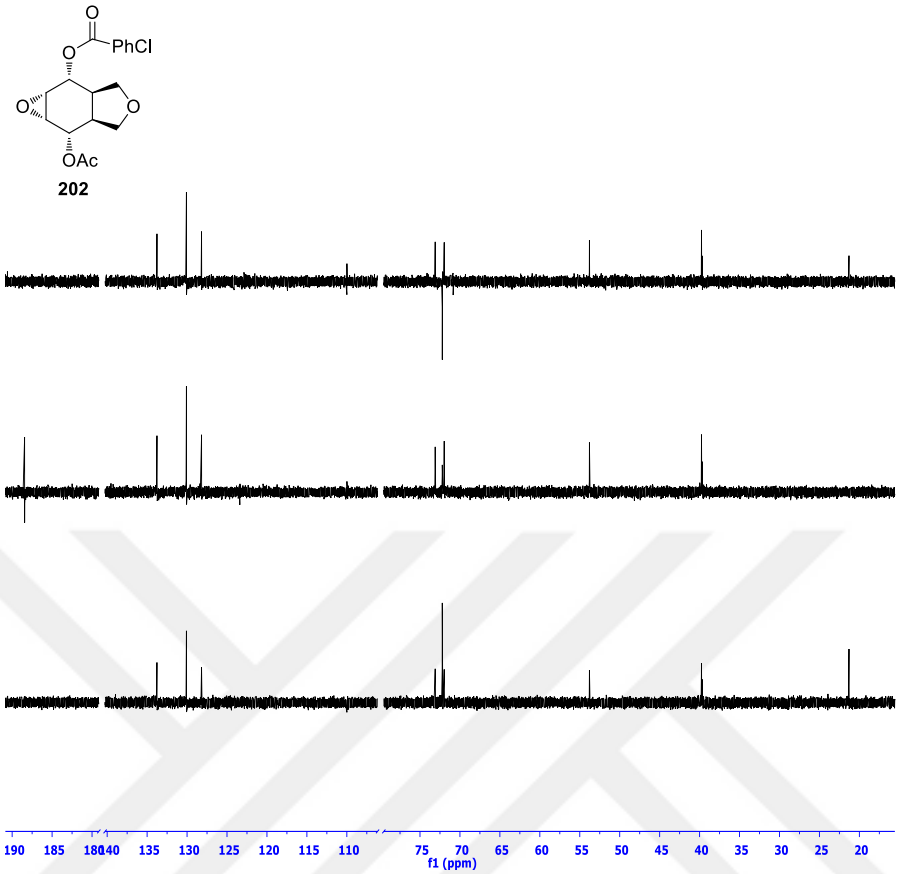
EK 243: Epoksi Asetat Benzoat 202 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



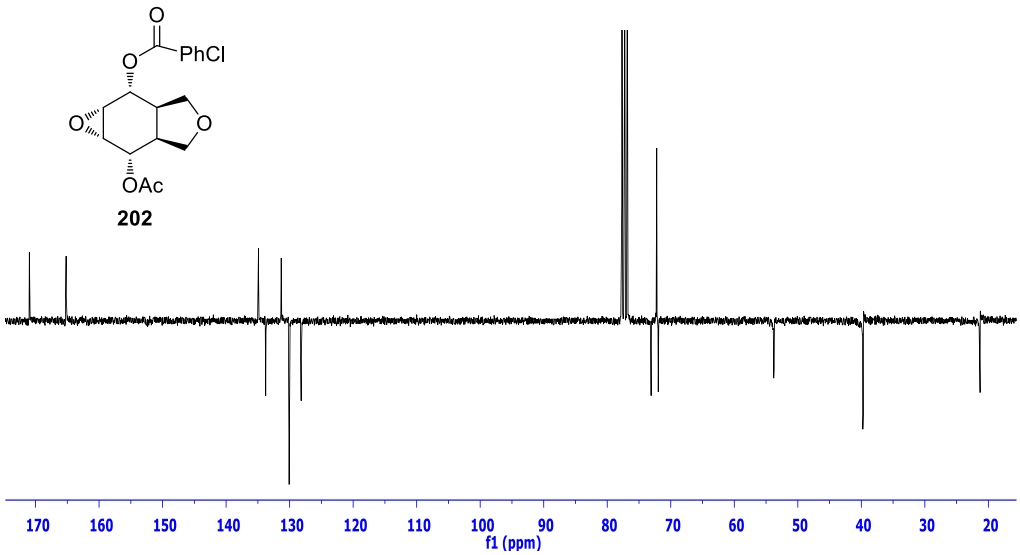
EK 244: Epoksi Asetat Benzoat 202 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



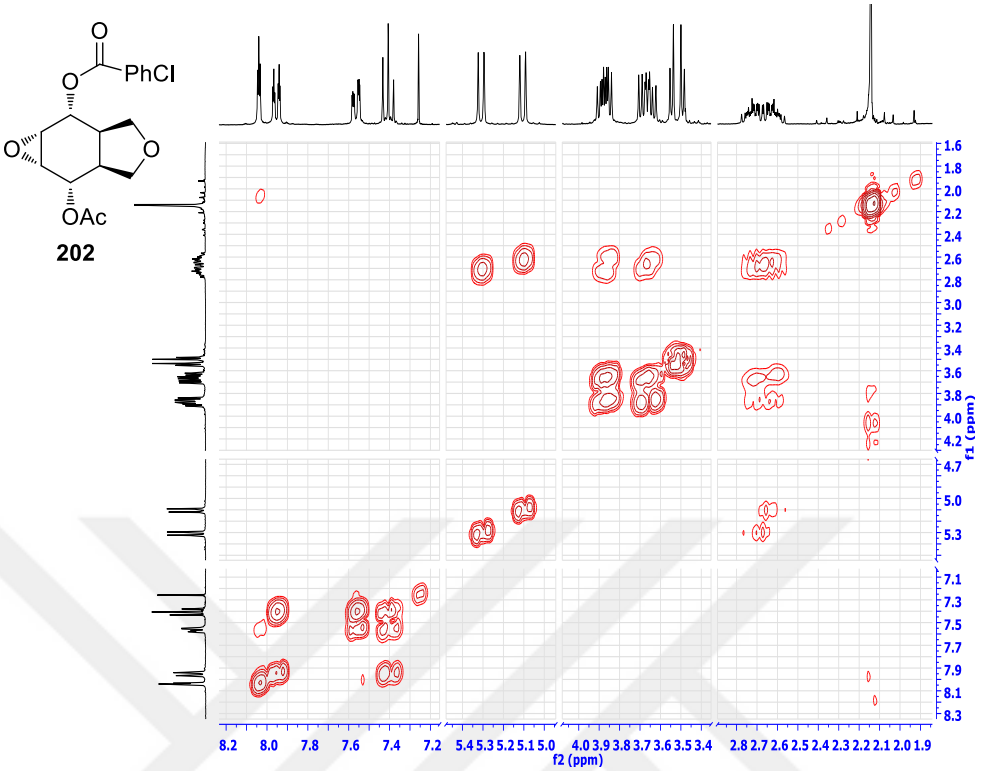
EK 245: Epoksi Asetat Benzoat 202 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



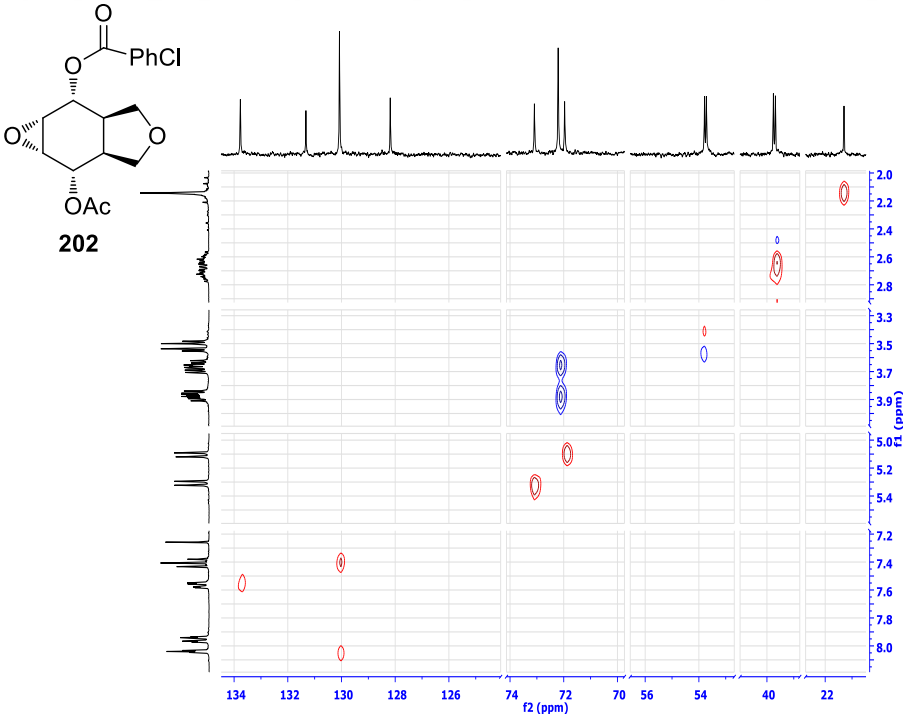
EK 246: Epoksi Asetat Benzoat 202 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



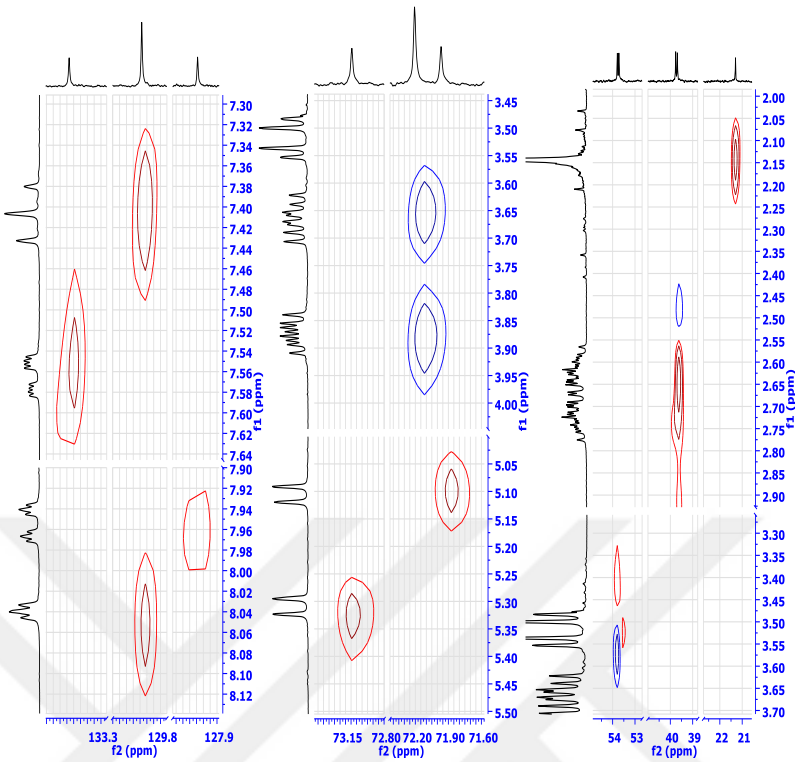
EK 247: Epoksi Asetat Benzoat 202 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



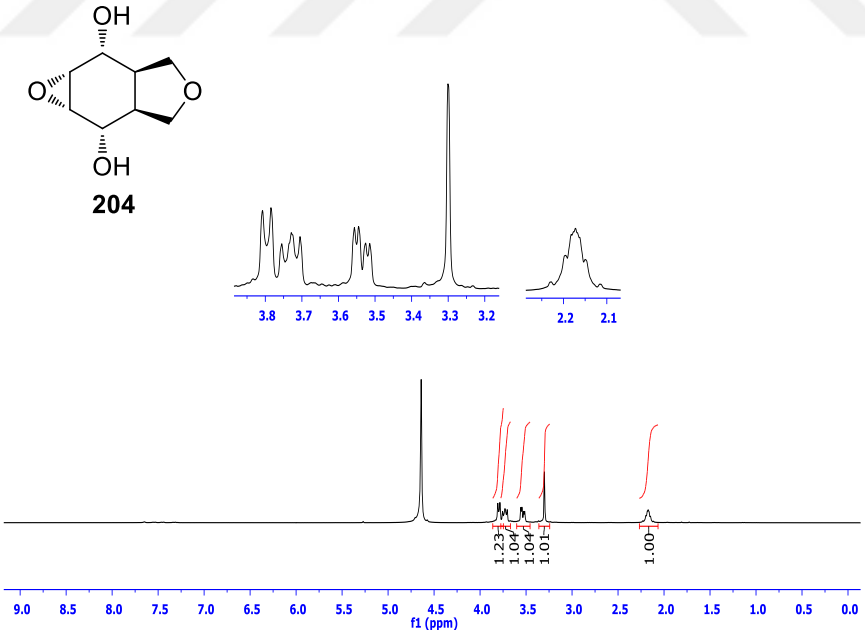
EK 248: Epoksi Asetat Benzoat 202 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 ($CDCl_3$)



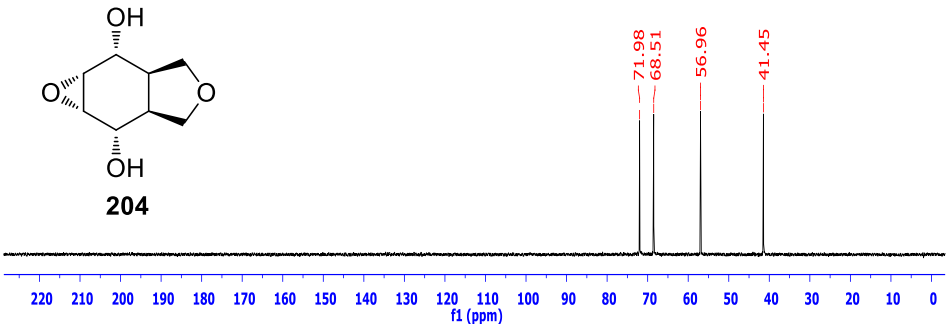
EK 249: Epoksi Asetat Benzoat 202 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 ($CDCl_3$)



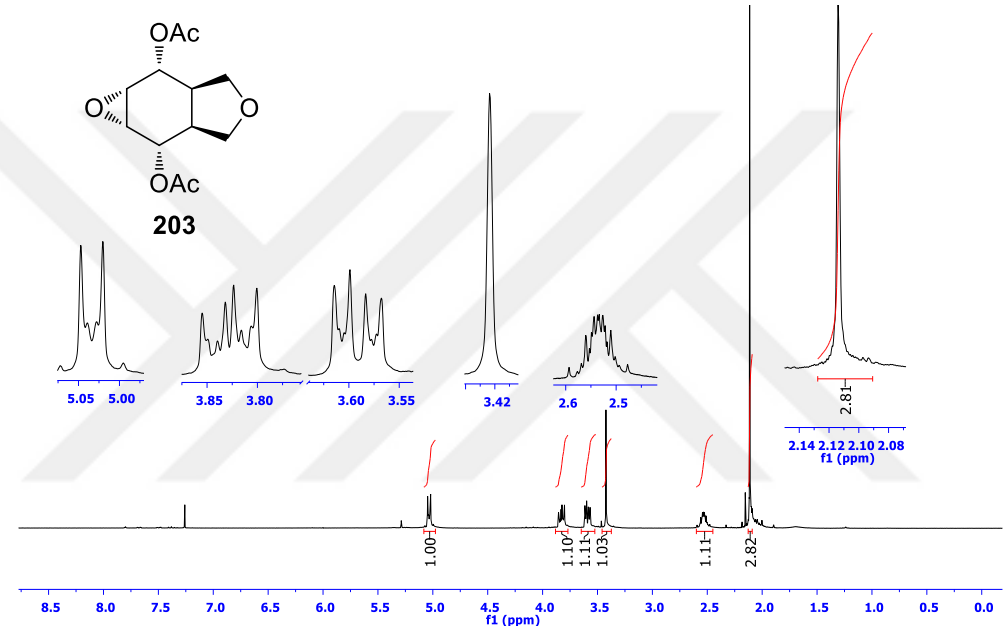
EK 250: Epoksi Diol 204 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



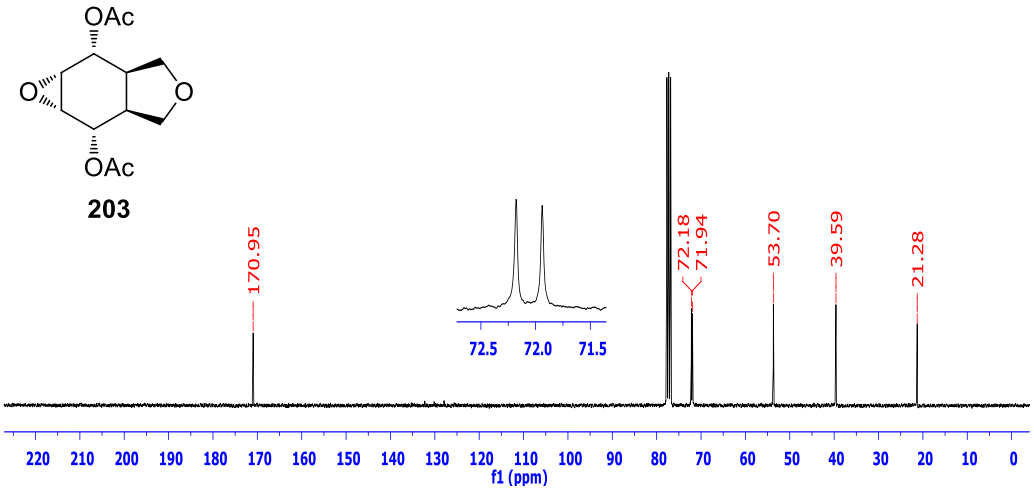
EK 251: Epoksi Diol 204 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



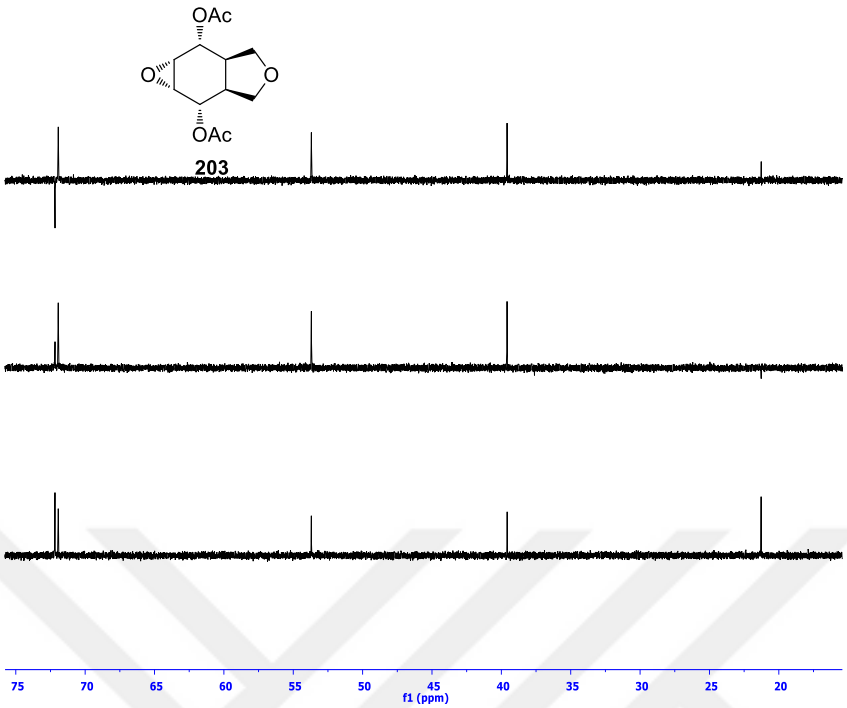
EK 252: Epoksi Diasetat 203 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



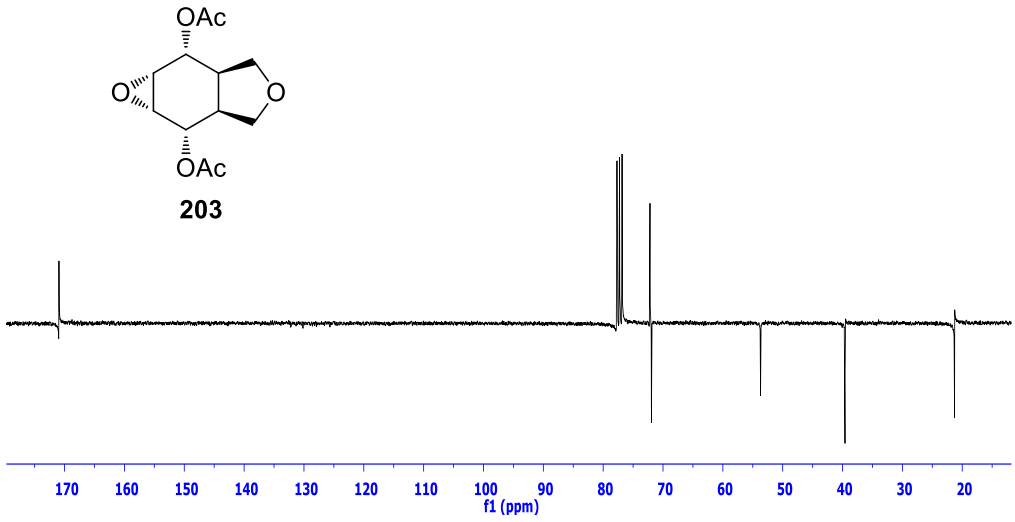
EK 253: Epoksi Diasetat 203 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



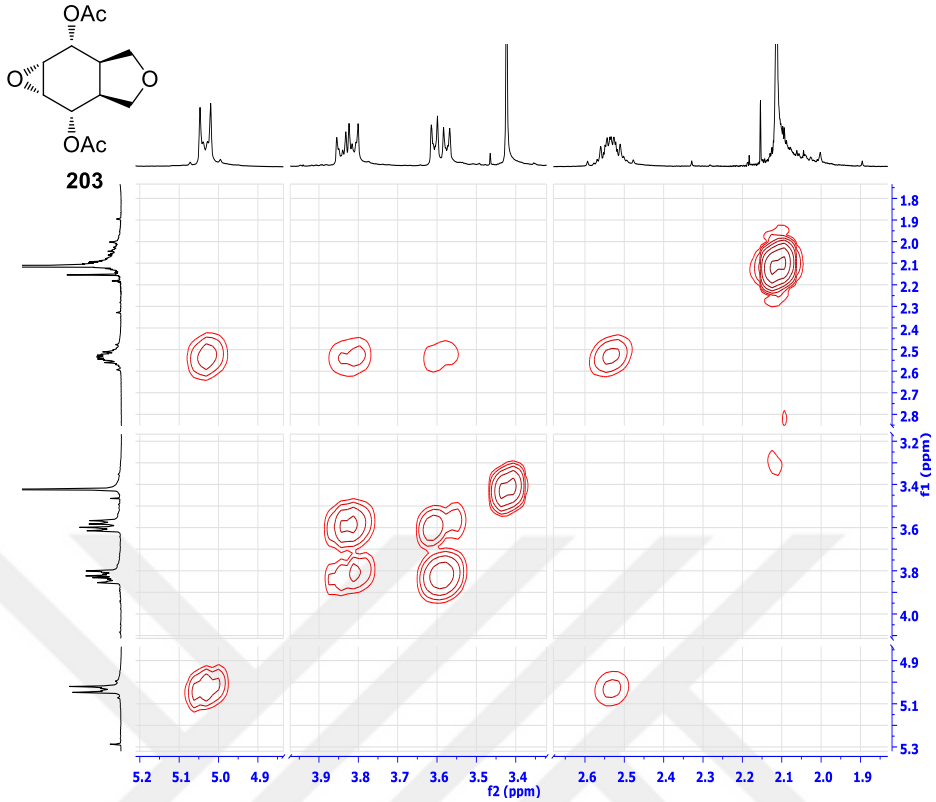
EK 254: Epoksi Diasetat 203 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



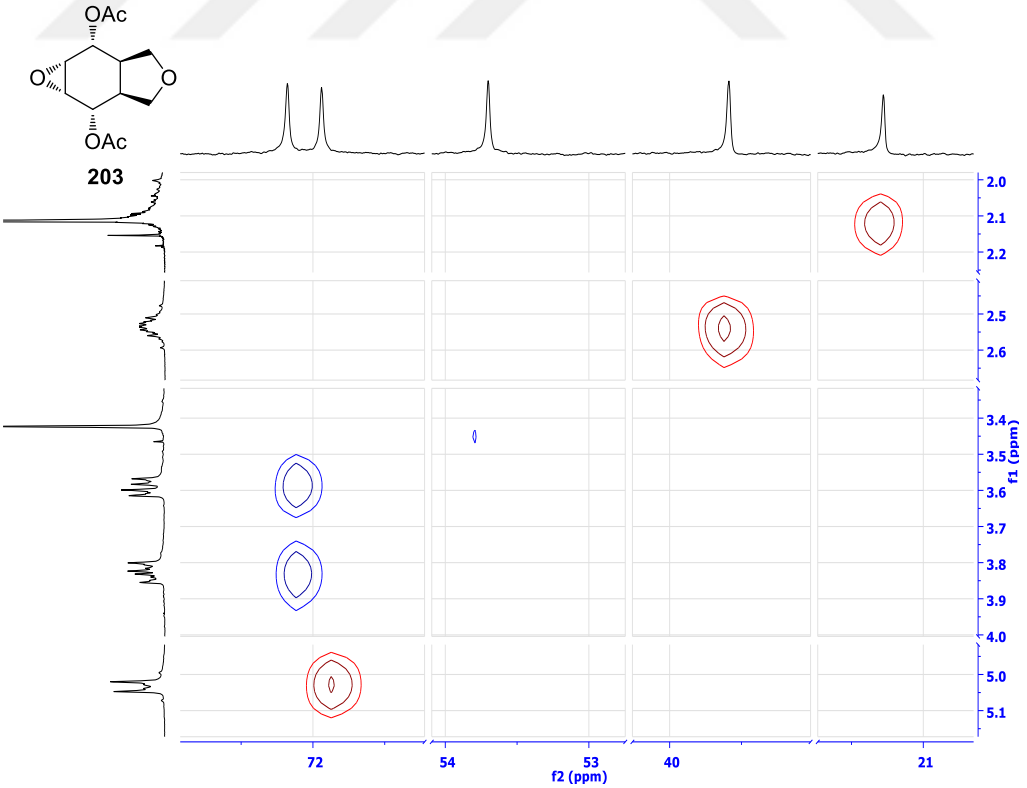
EK 255: Epoksi Diasetat 203 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



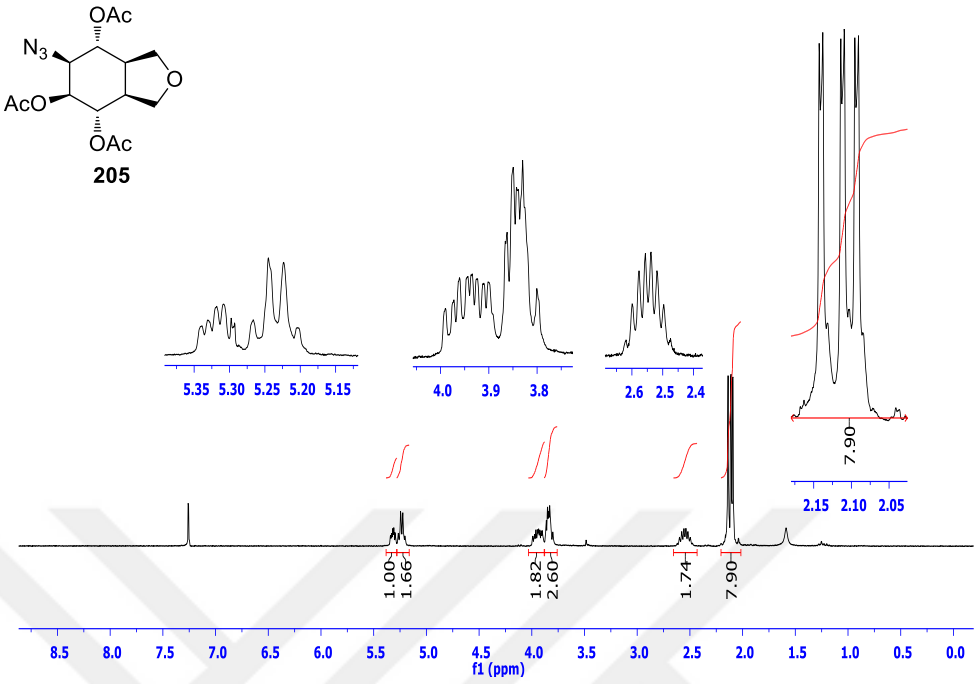
EK 256: Epoksi Diasetat 203 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



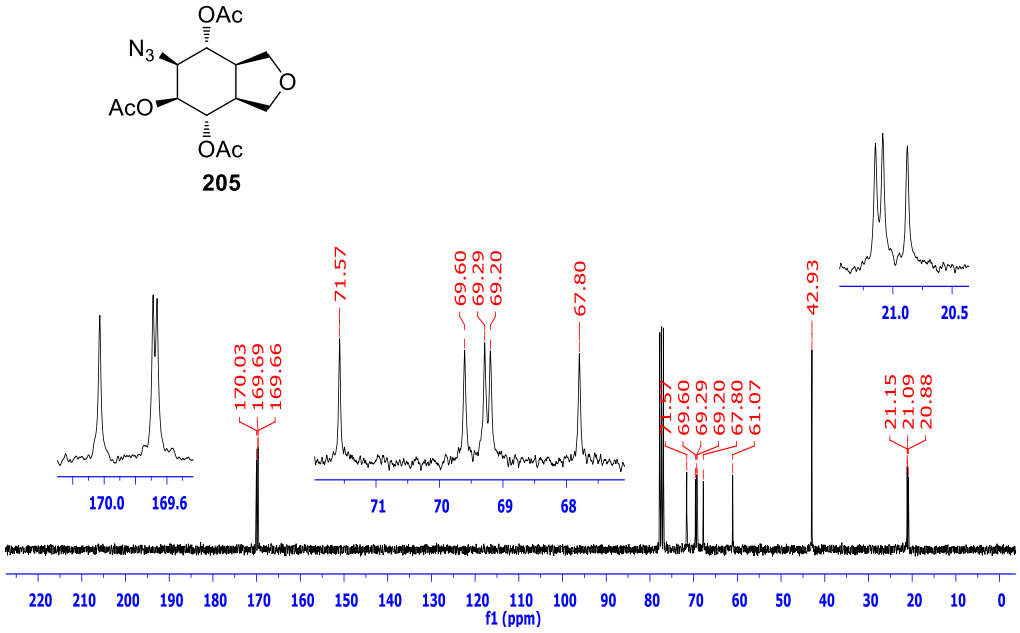
EK 257: Epoksi Diasetat 203 bileşiğinin HETCOR spektrumu ($CDCl_3$)



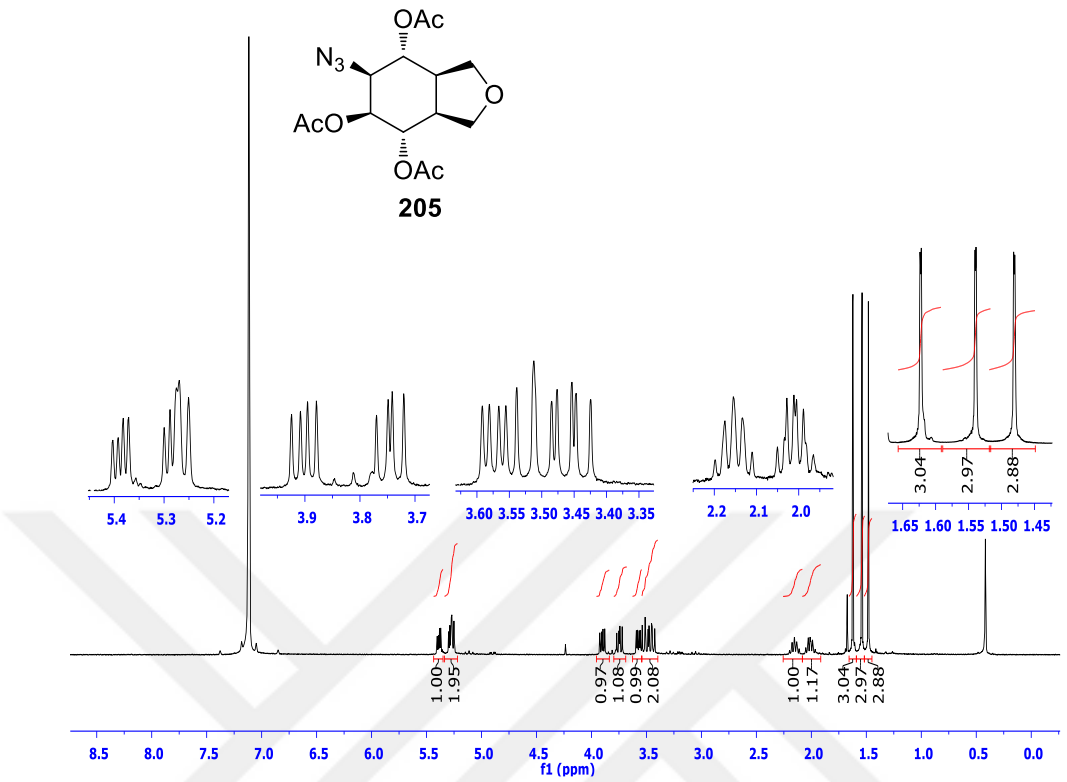
EK 258: Azido Triasetat 205 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



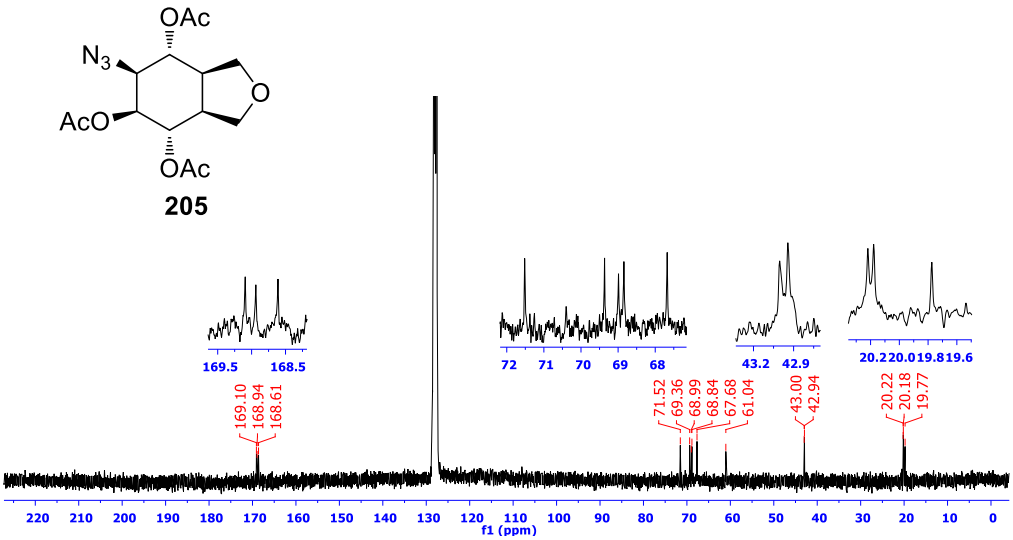
EK 259: Azido Triasetat 205 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



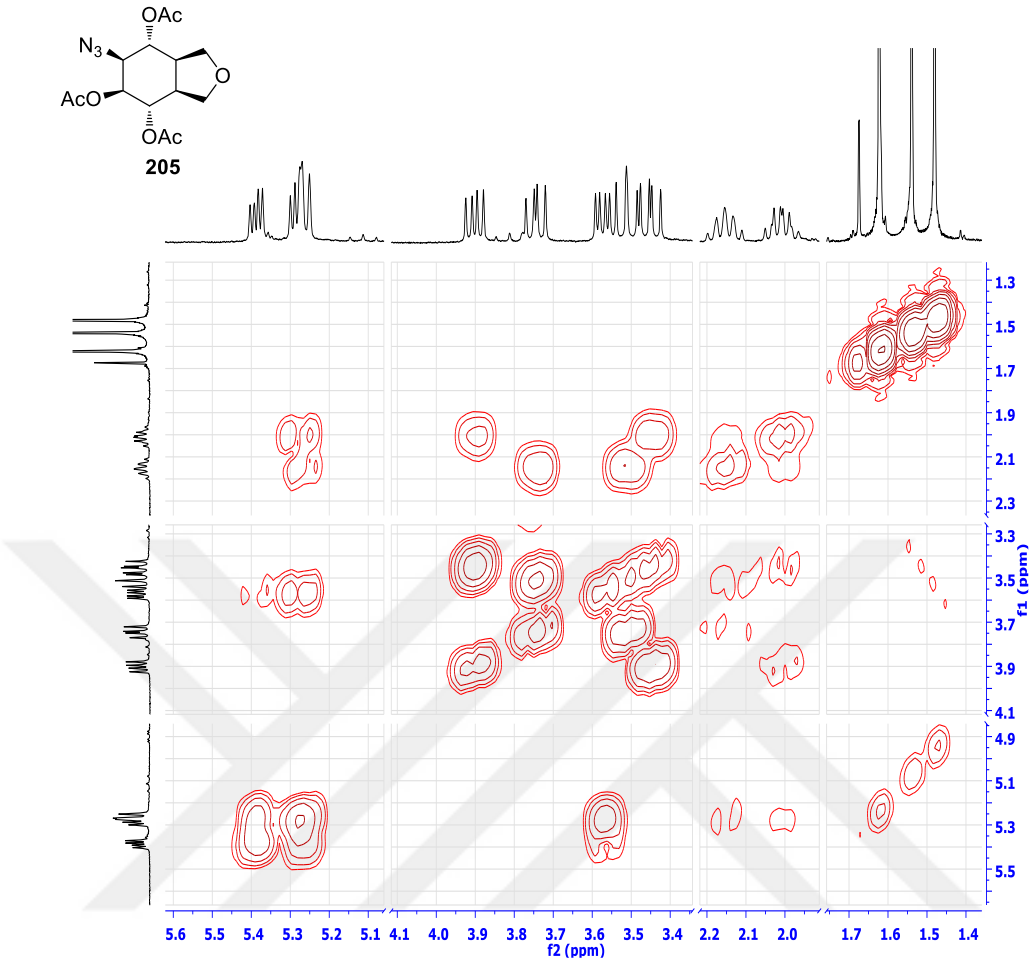
EK 260: Azido Triasetat 205 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, C_6D_6)



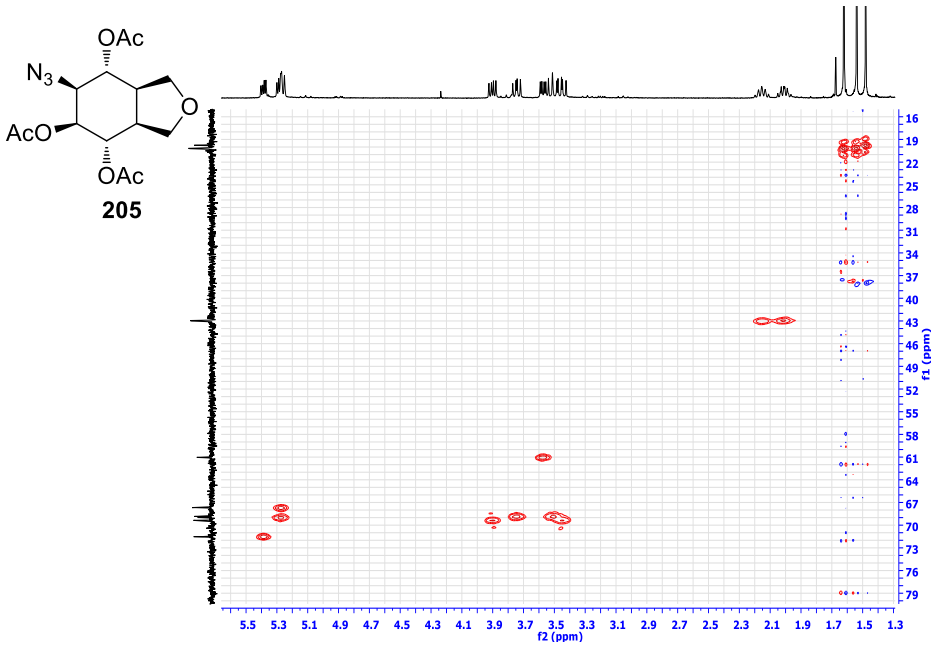
EK 261: Azido Triasetat 205 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, C_6D_6)



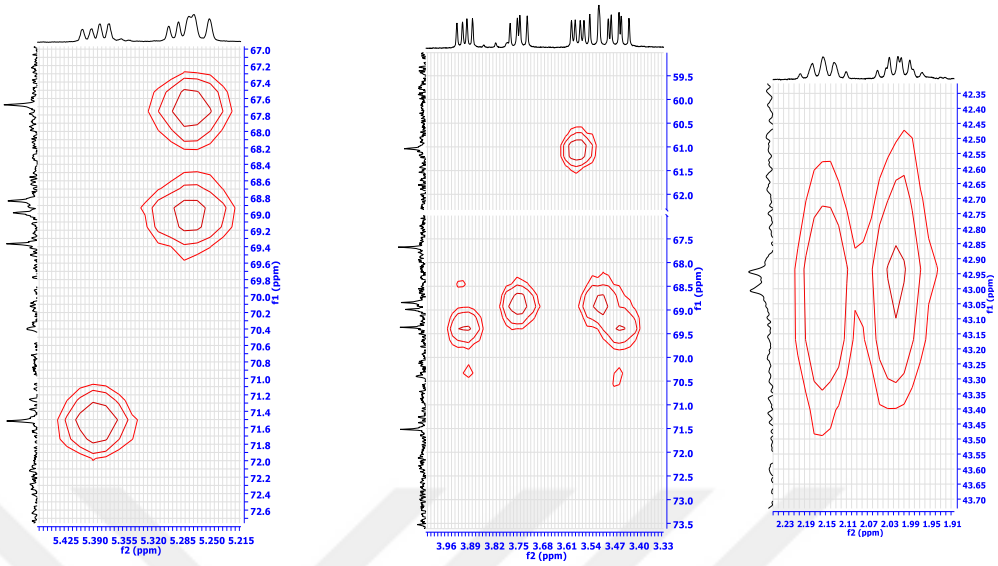
EK 262: Azido Triasetat 205 bileşiğinin COSY spektrumu (C_6D_6)



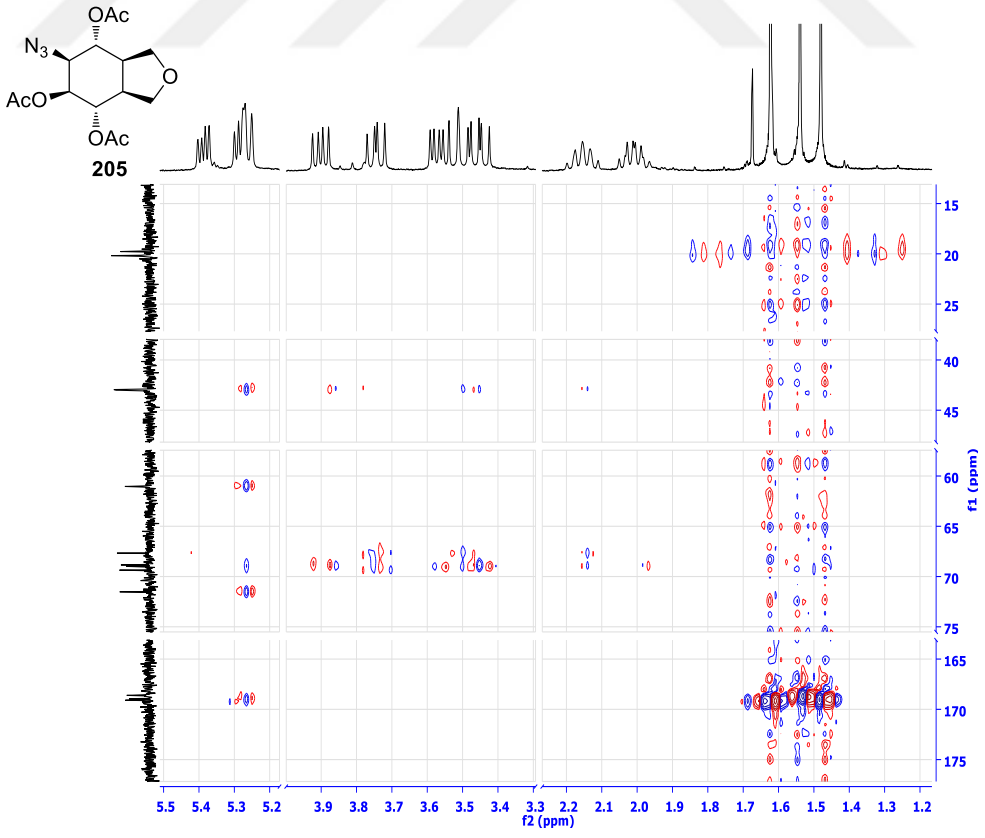
EK 263: Azido Triasetat 205 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 (C_6D_6)



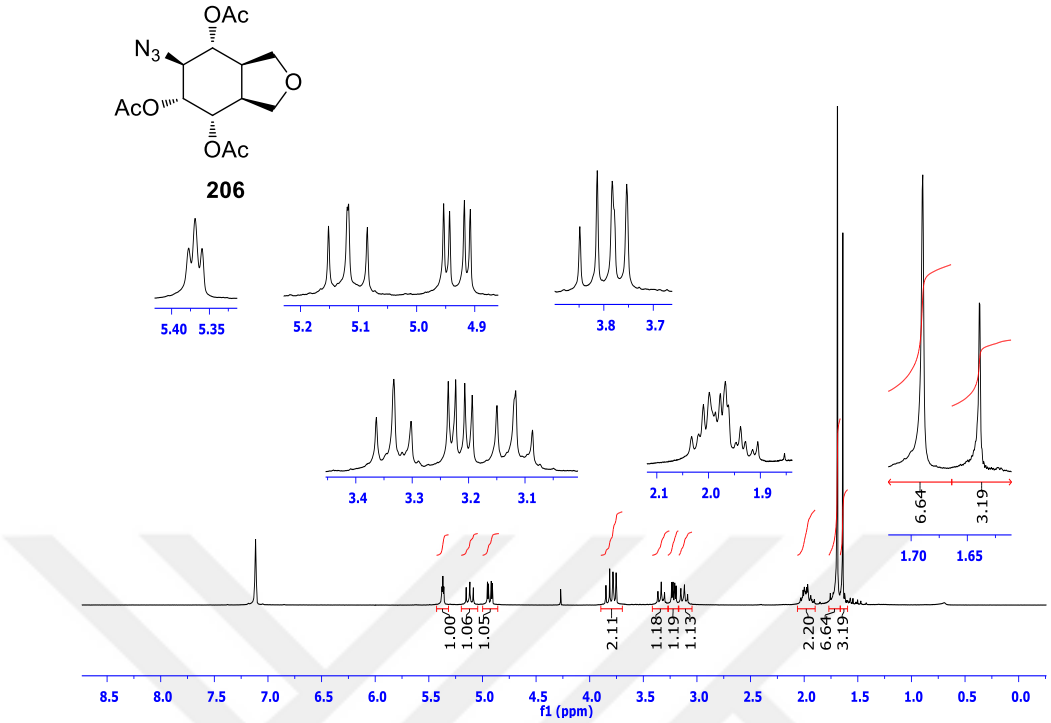
EK 264: Azido Triasetat 205 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 (C_6D_6)



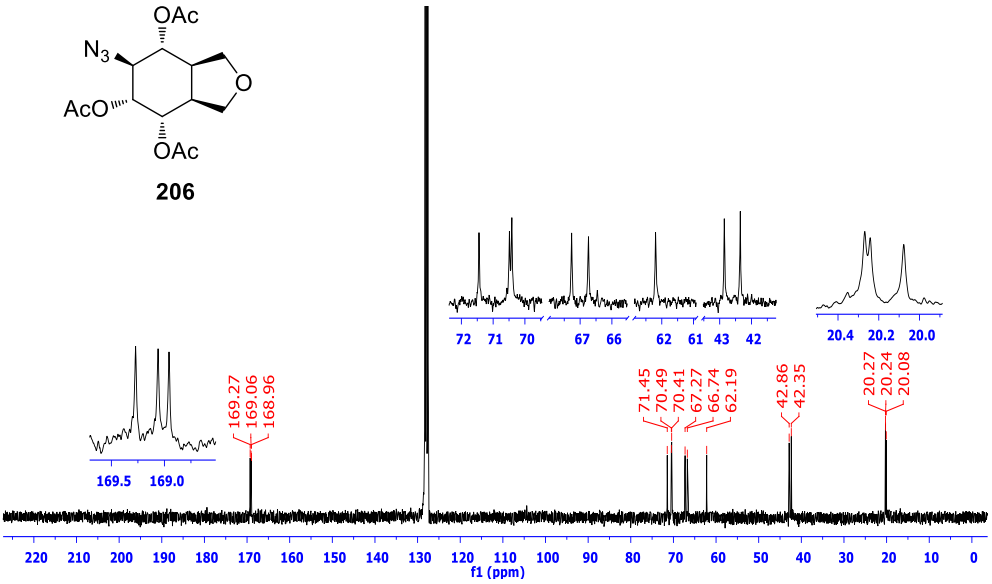
EK 265: Azido Triasetat 205 bileşiğinin HMBC spektrumu (C_6D_6)



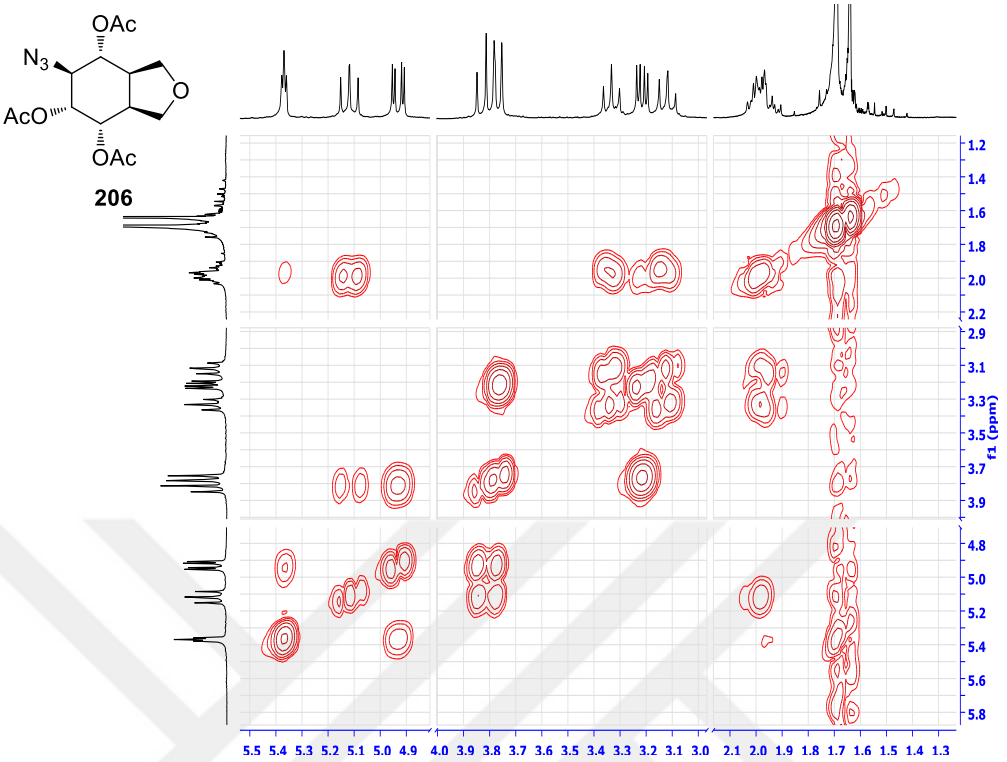
EK 266: Azido Triasetat 206 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, C_6D_6)



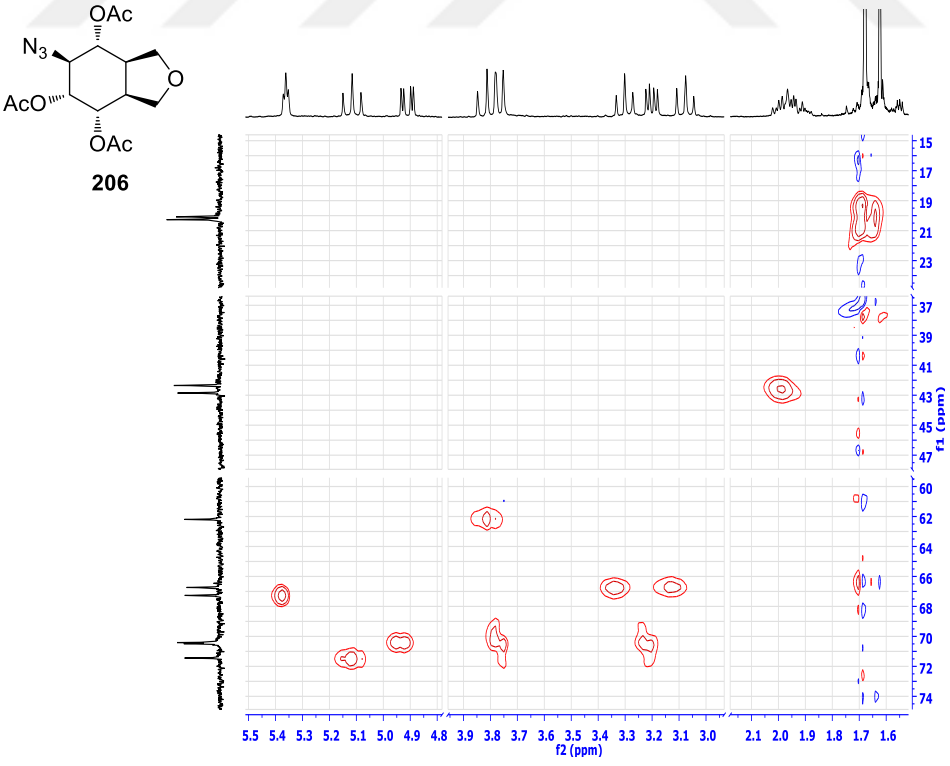
EK 267: Azido Triasetat 206 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, C_6D_6)



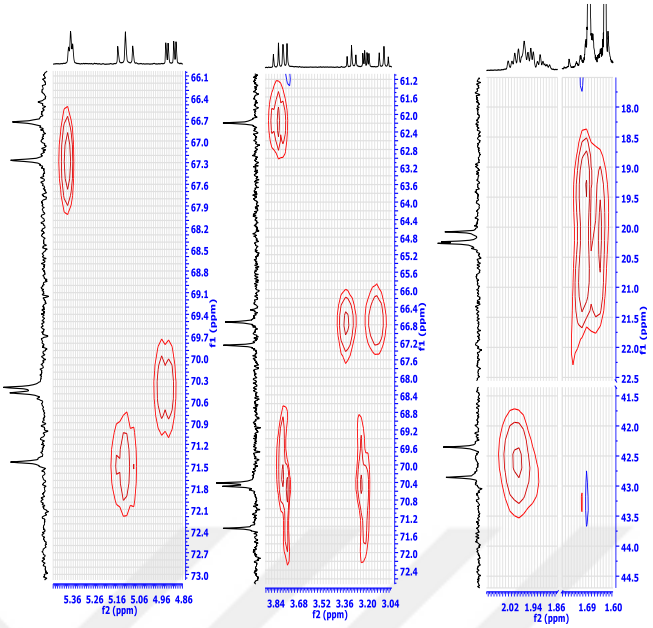
EK 268: Azido Triasetat 206 bileşiğinin COSY spektrumu (C_6D_6)



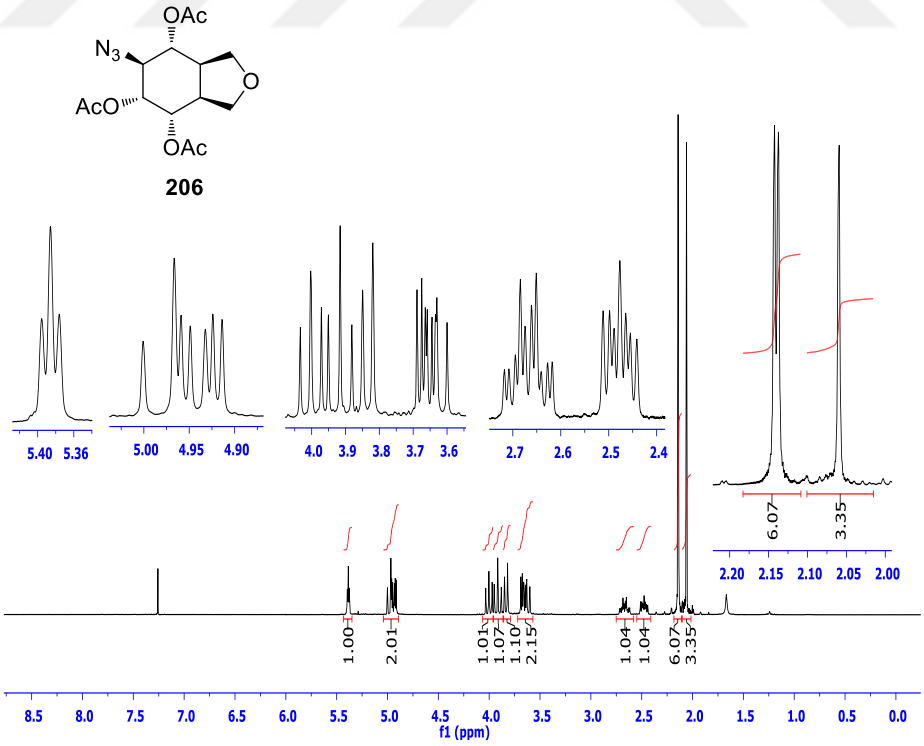
EK 269: Azido Triasetat 206 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 (C_6D_6)



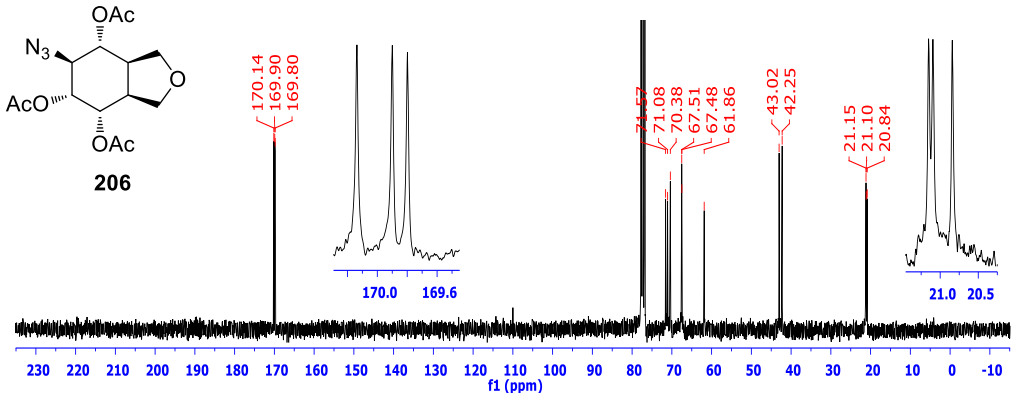
EK 270: Azido Triasetat 206 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 (C_6D_6)



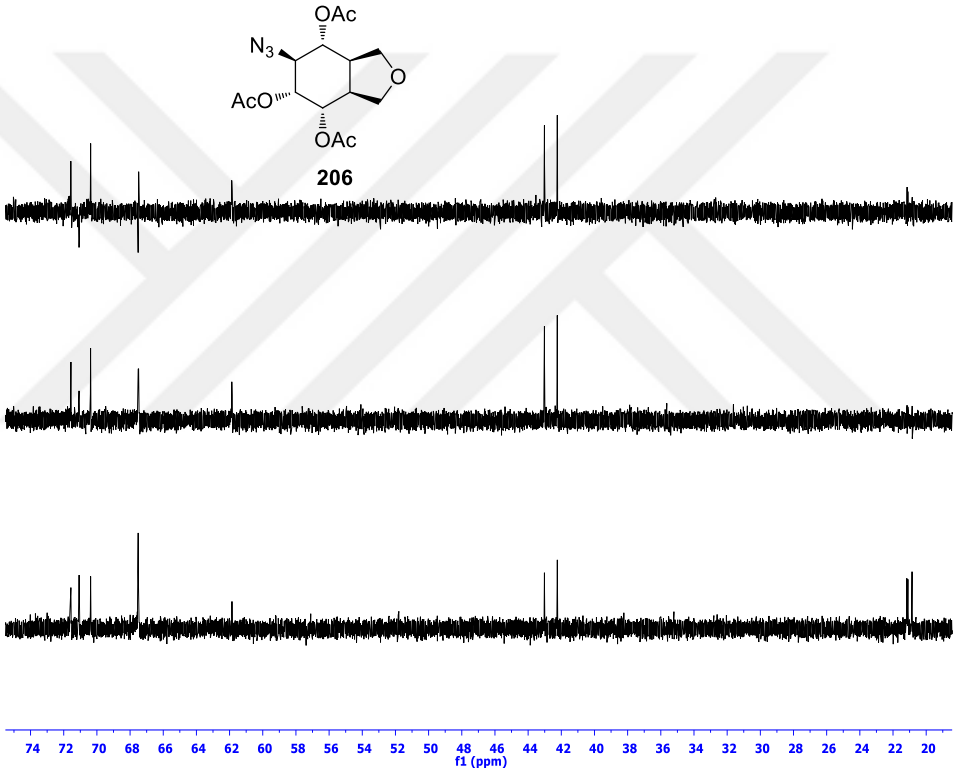
EK 271: Azido Triasetat 206 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



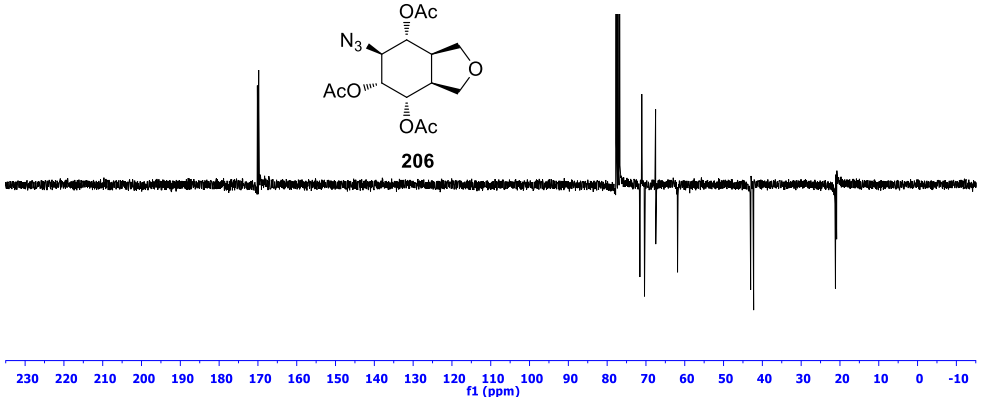
EK 272: Azido Triasetat 206 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



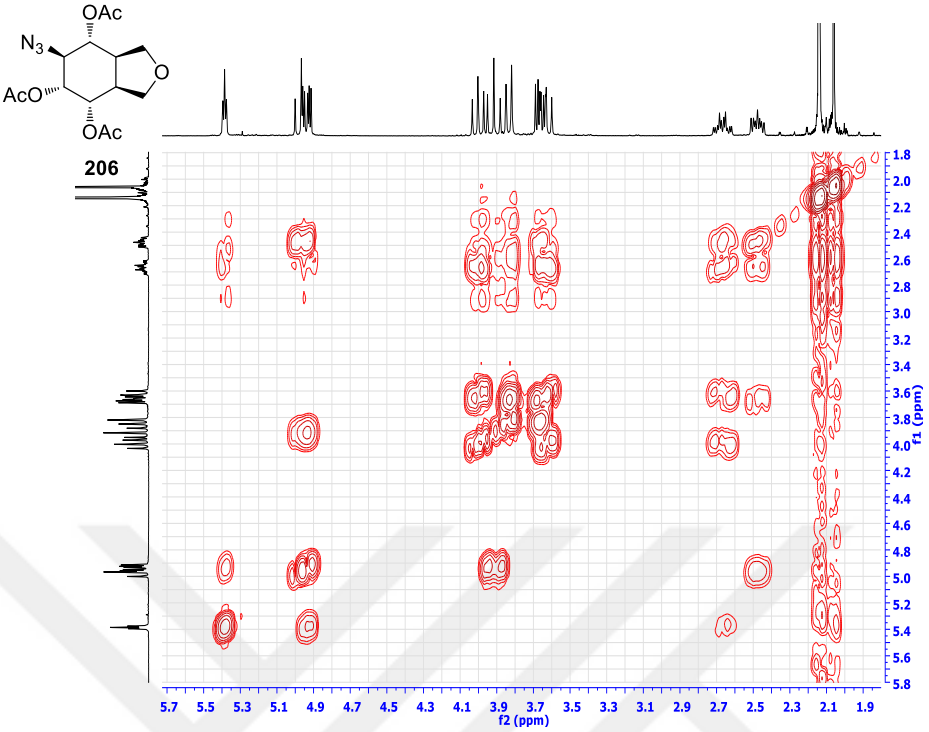
EK 273: Azido Triasetat 206 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



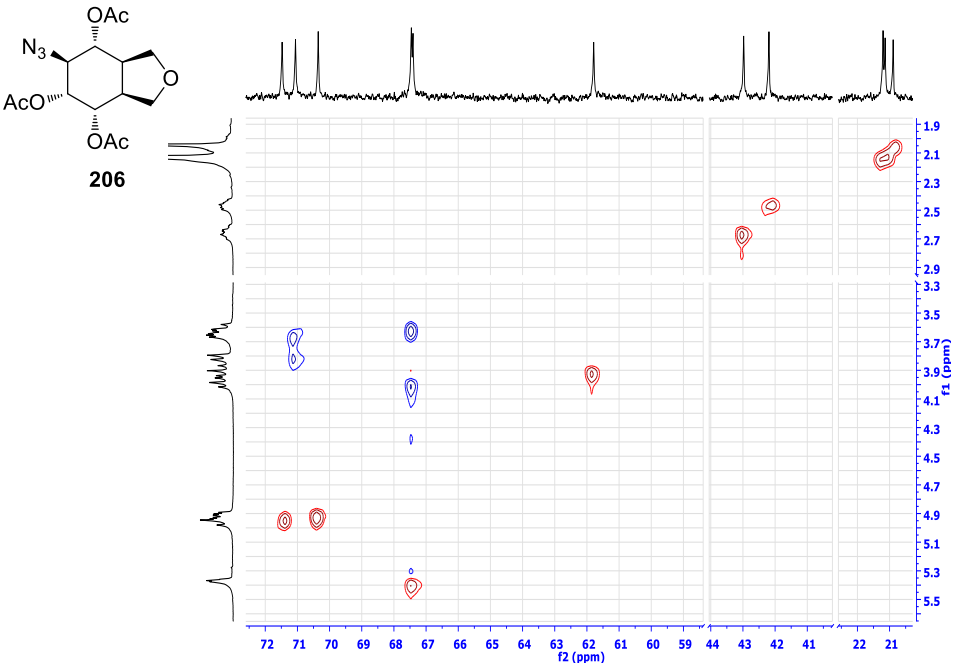
EK 274: Azido Triasetat 206 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



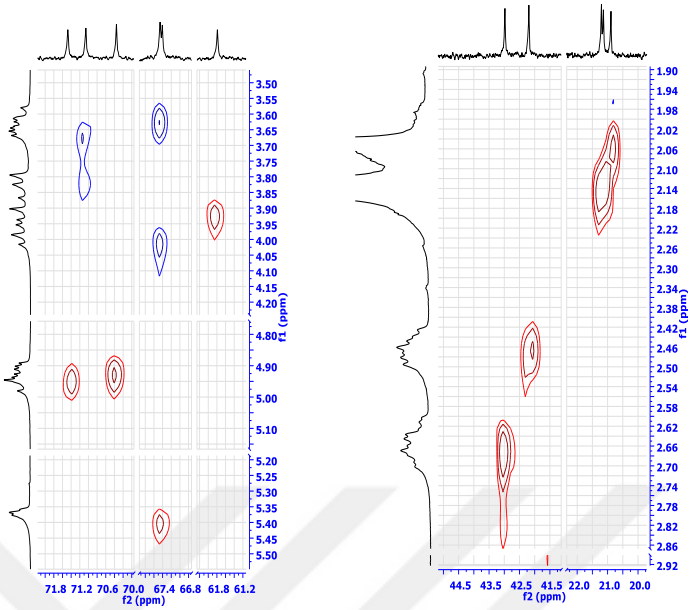
EK 275: Azido Triasetat 206 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



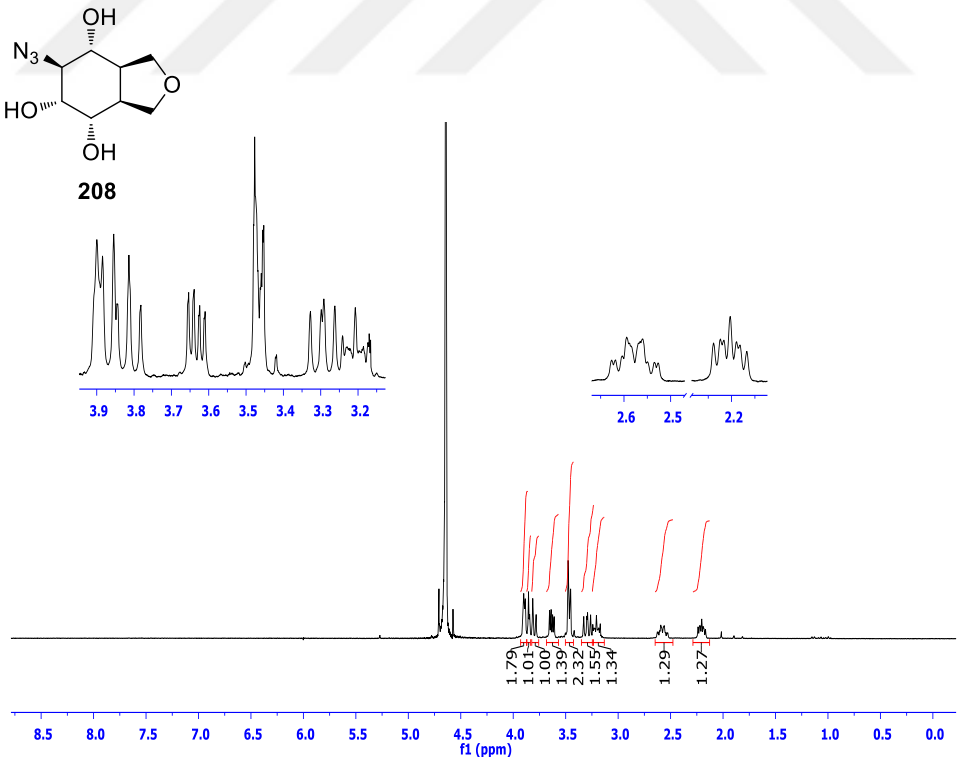
EK 276: Azido Triasetat 206 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 ($CDCl_3$)



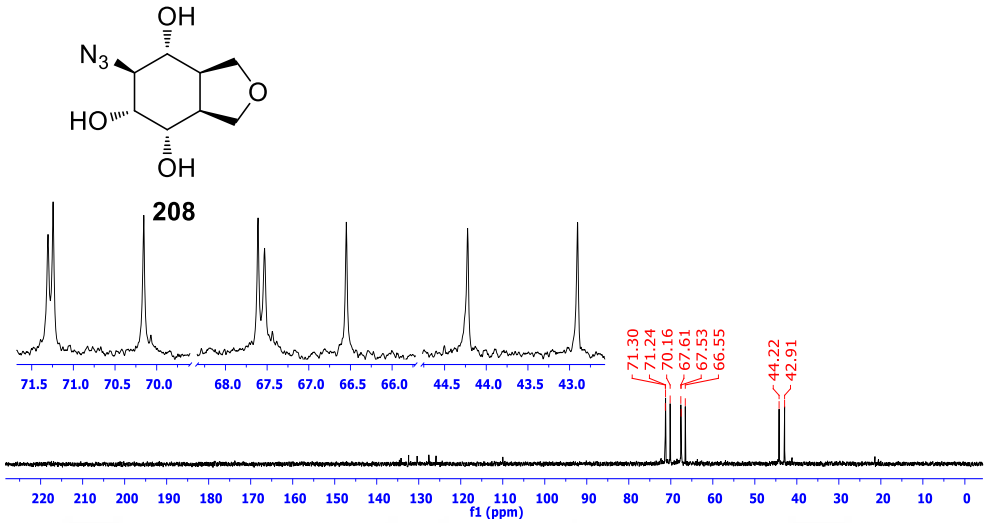
EK 277: Azido Triasetat 206 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 ($CDCl_3$)



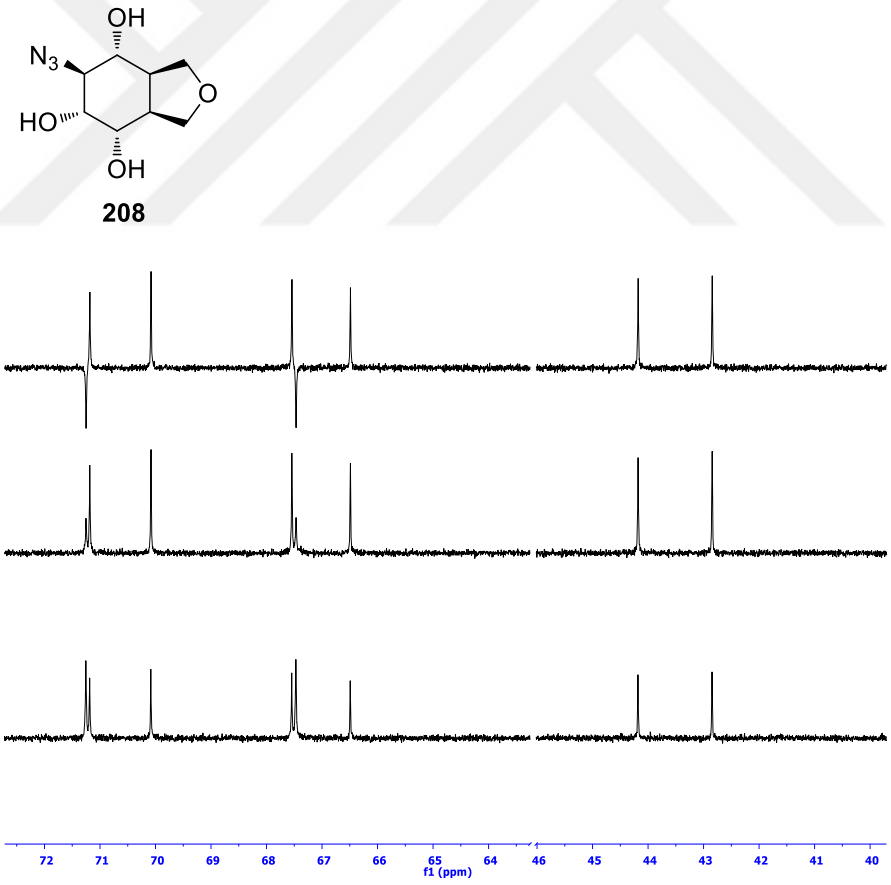
EK 278: Azido Triol 208 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



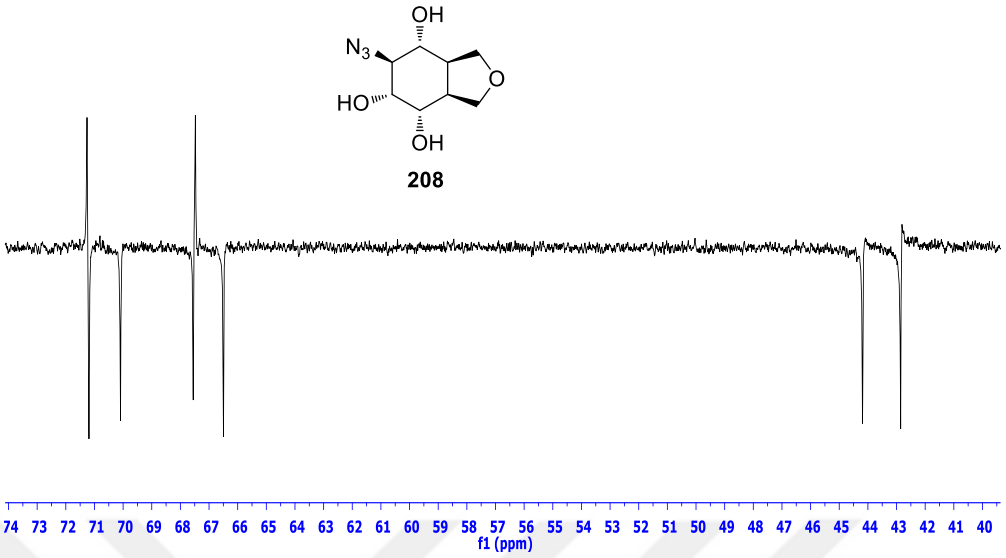
EK 279: Azido Triol 208 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



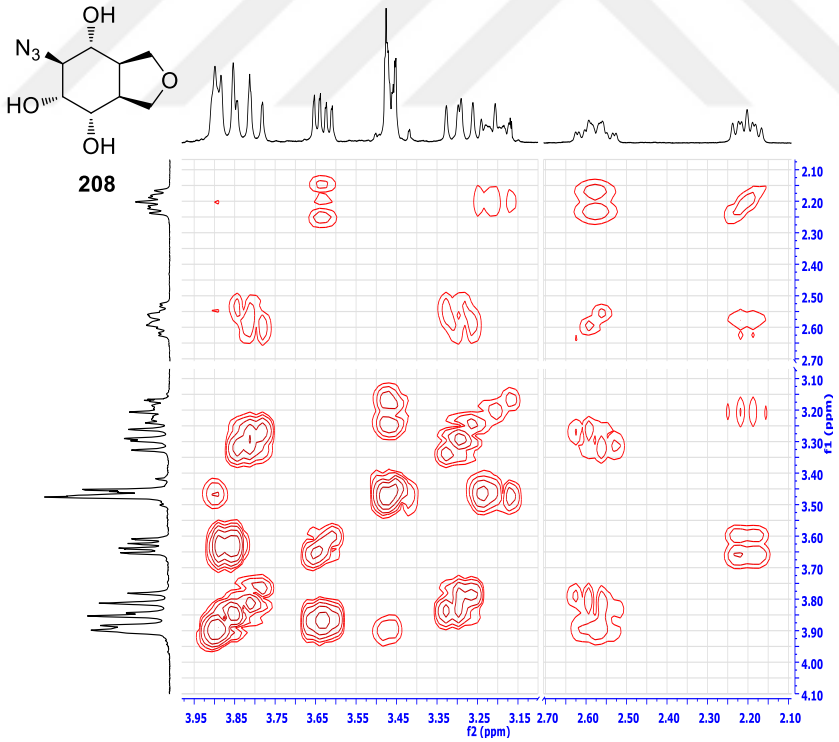
EK 280: Azido Triol 208 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, D_2O)



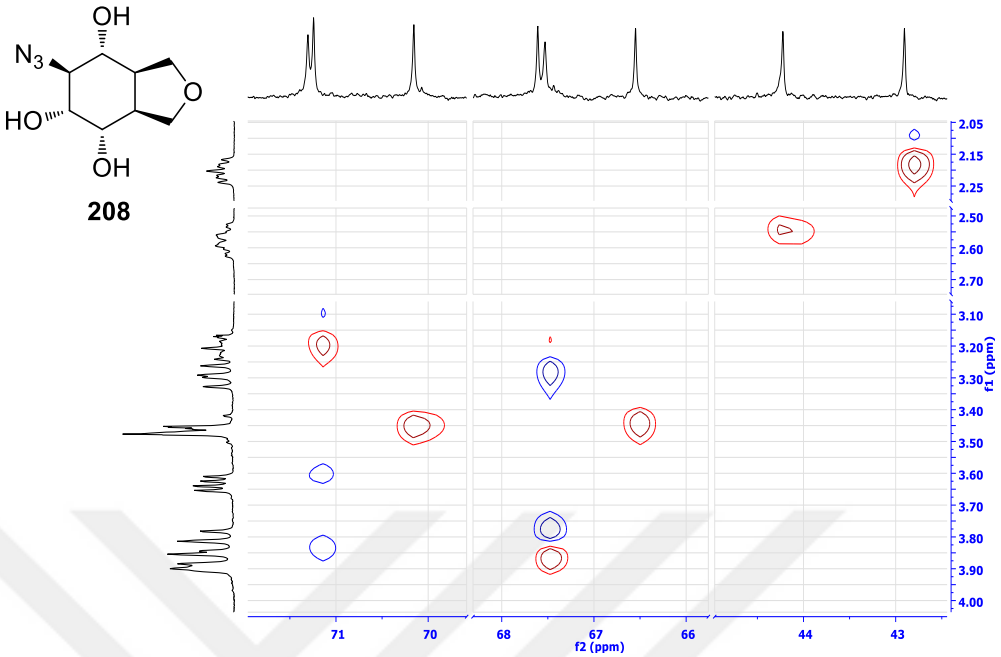
EK 281: Azido Triol 208 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, D_2O)



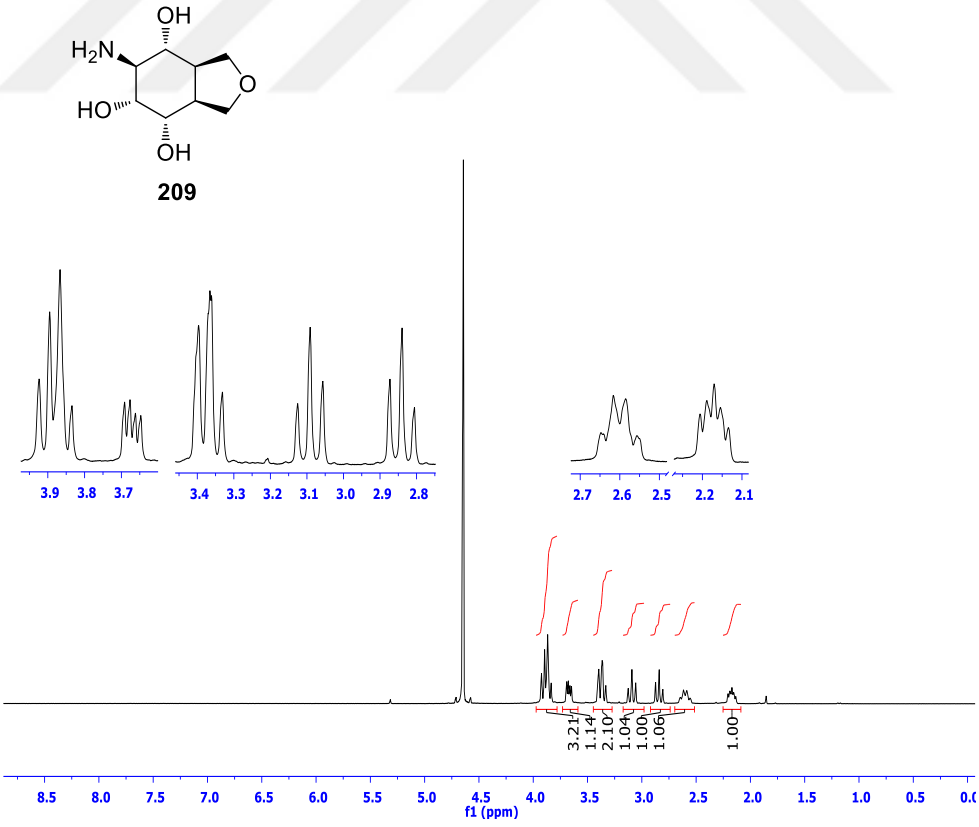
EK 282: Azido Triol 208 bileşiğinin COSY spektrumu (D_2O)



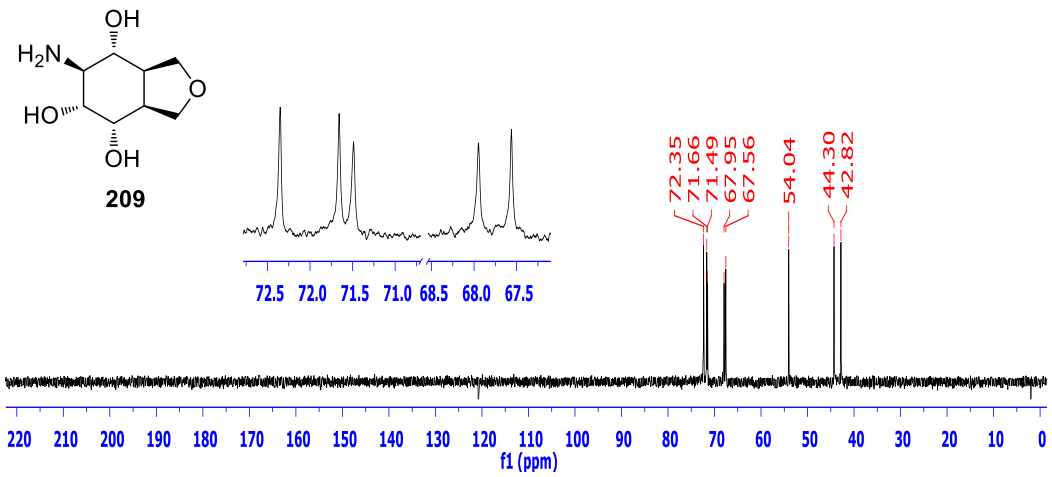
EK 283: Azido Triol 208 bileşiğinin HETCOR spektrumu (D_2O)



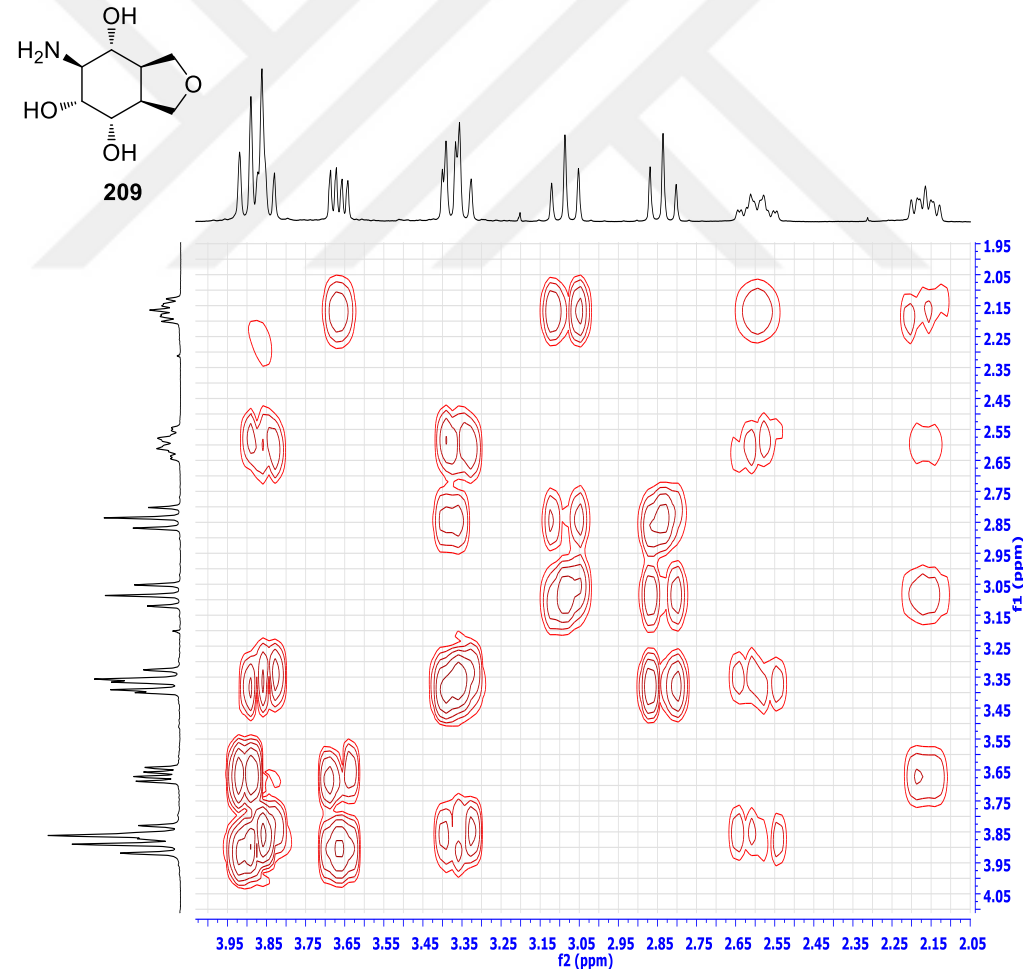
EK 284: Amino Triol 209 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



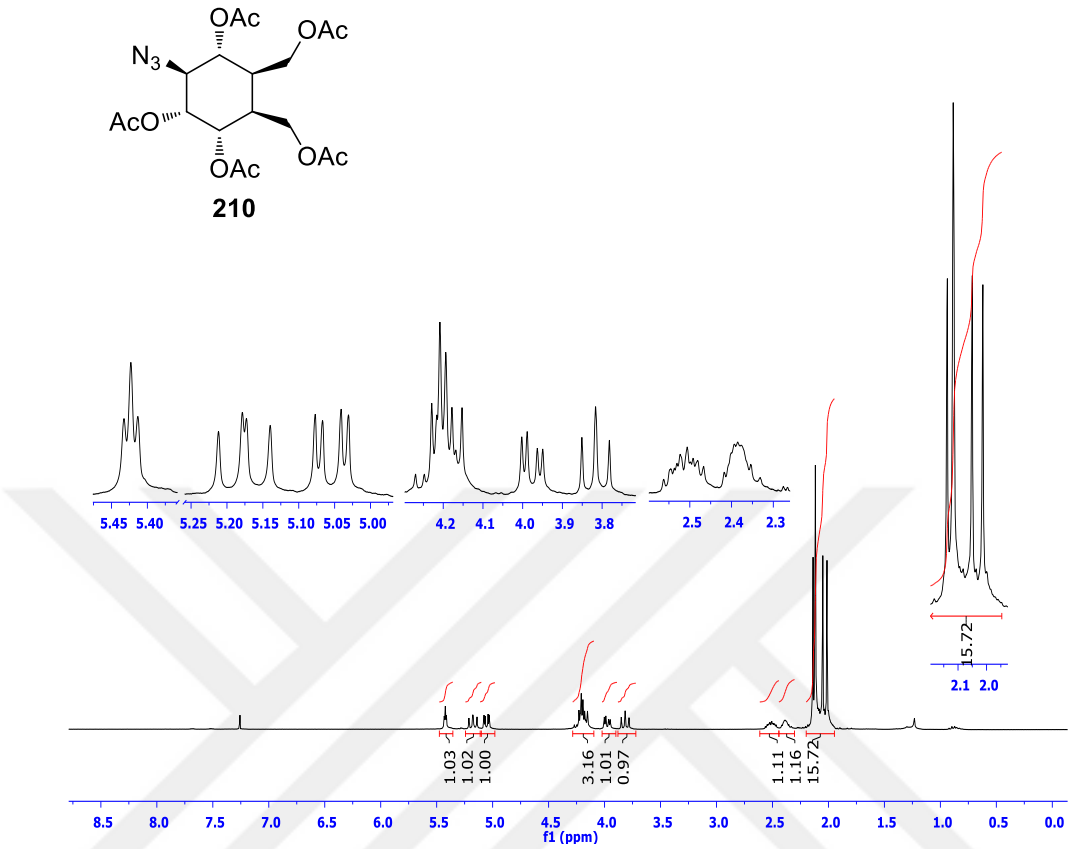
EK 285: Amino Triol 209 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



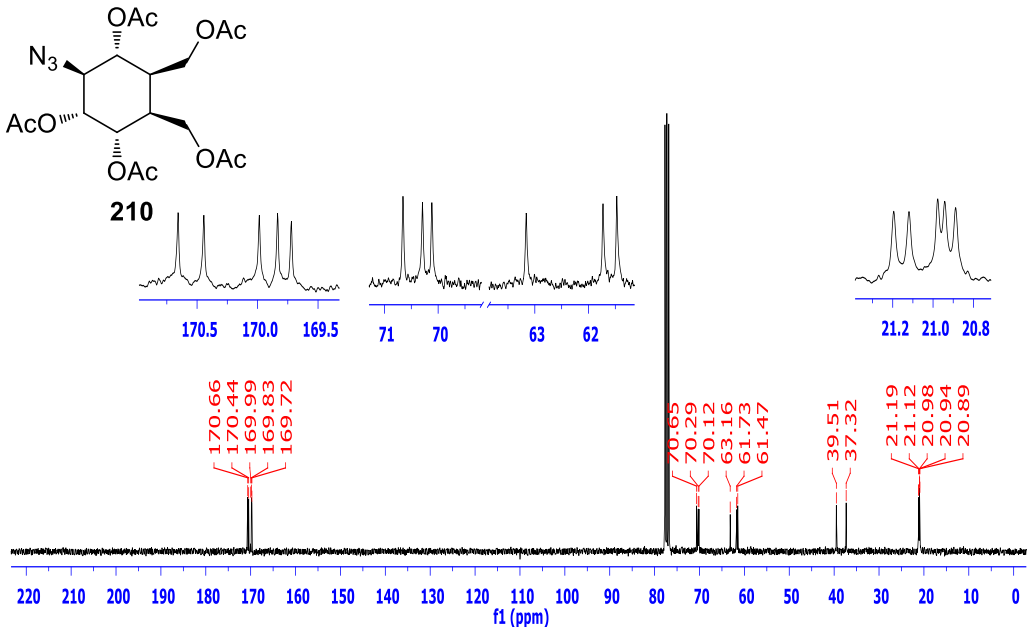
EK 286: Amino Triol 209 bileşiğinin COSY spektrumu (D_2O)



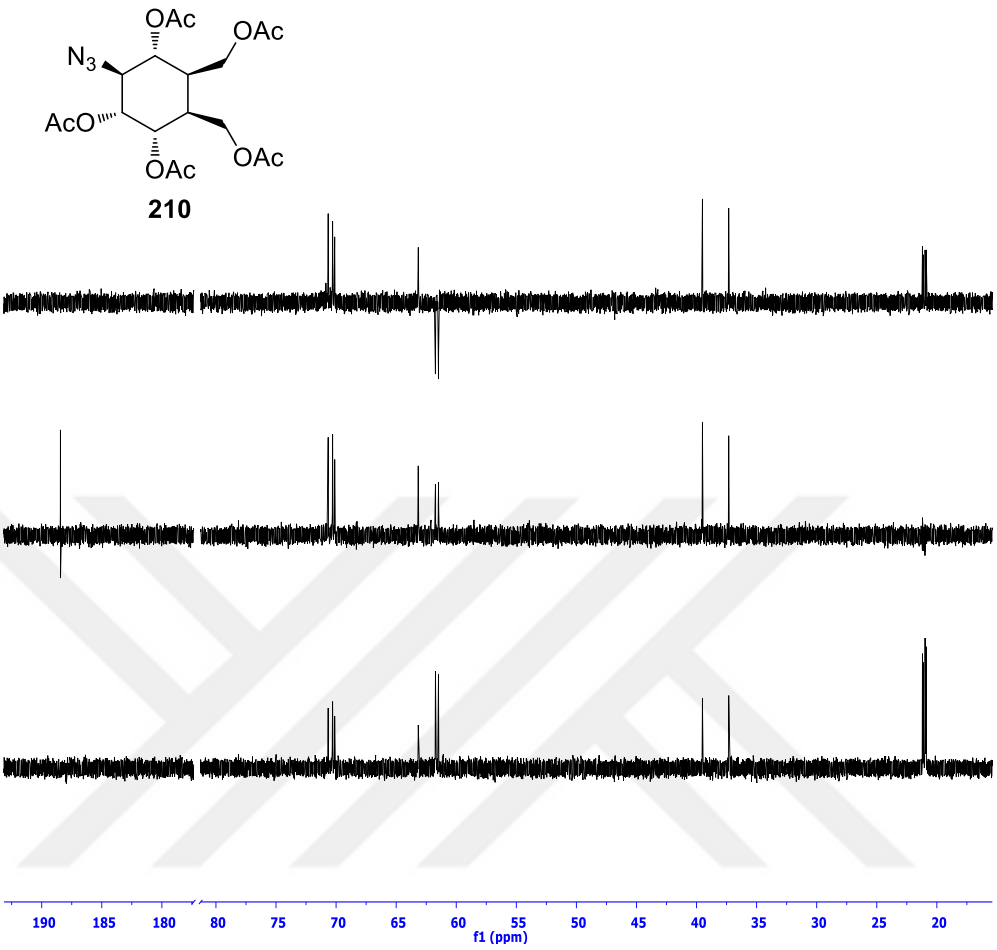
EK 287: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



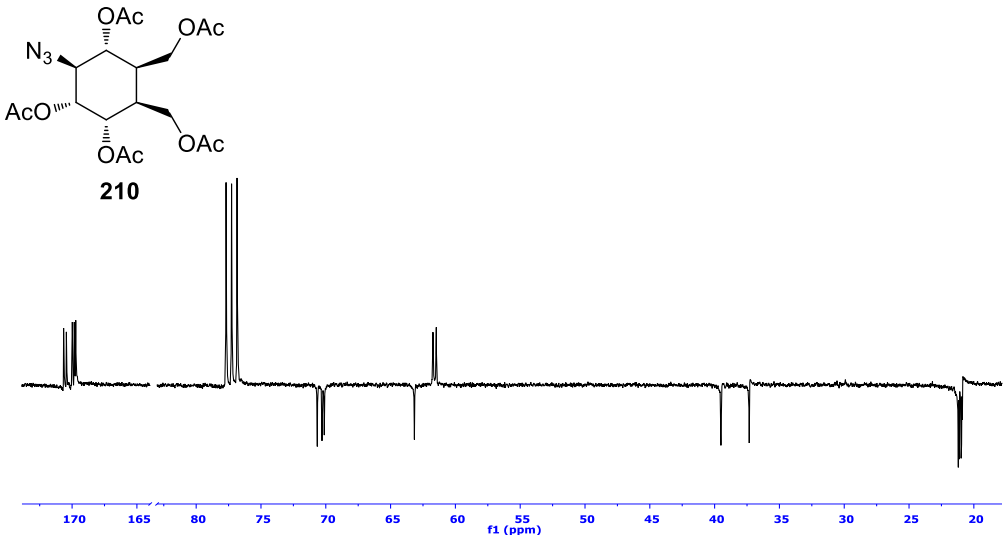
EK 288: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



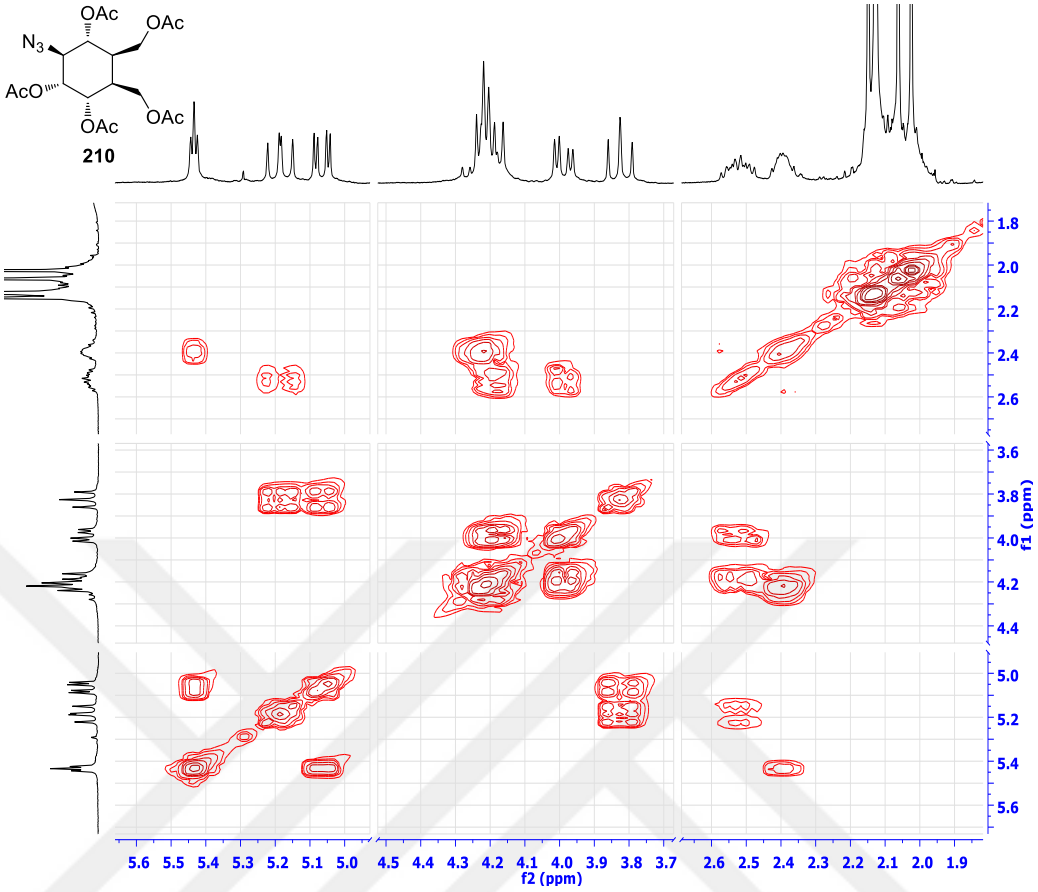
EK 289: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



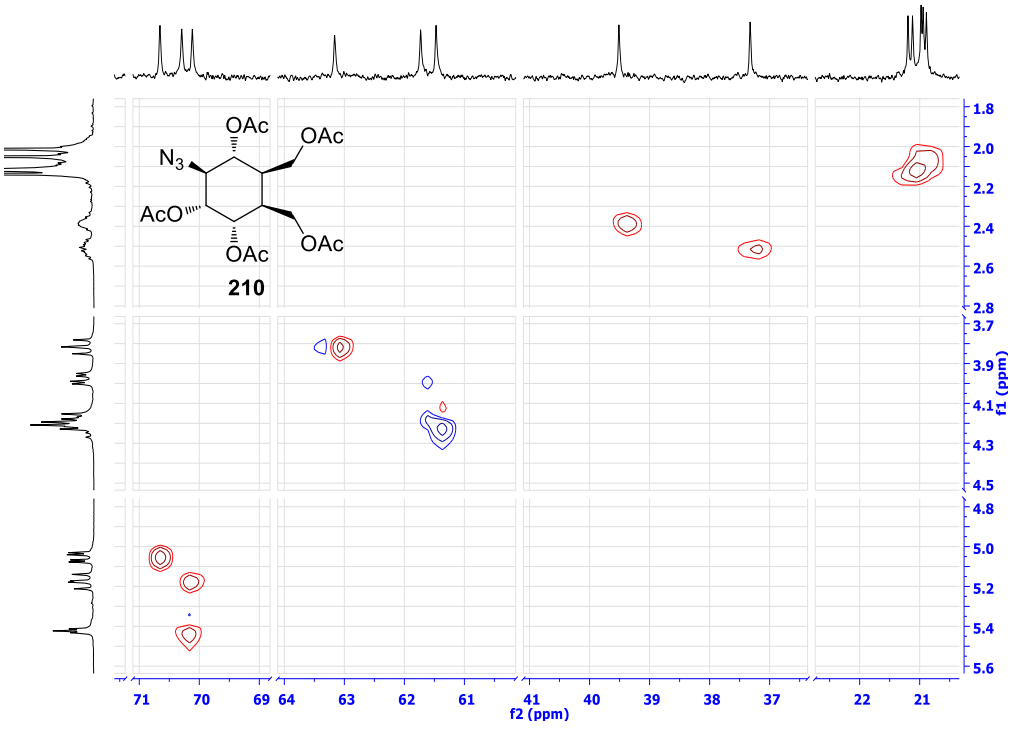
EK 290: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



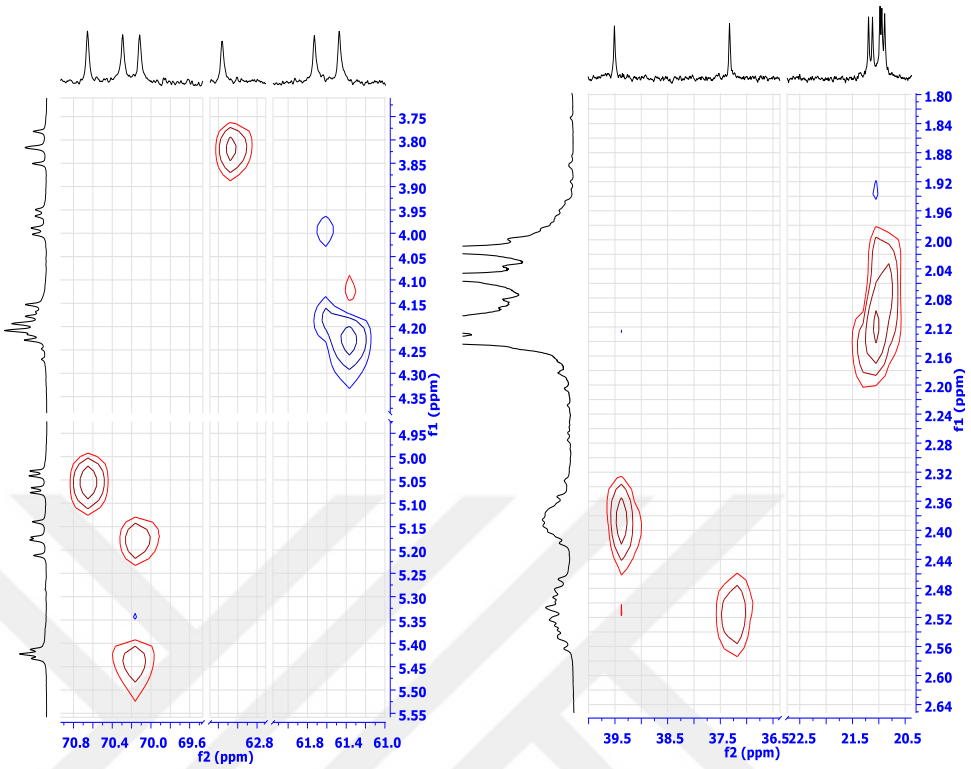
EK 291: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



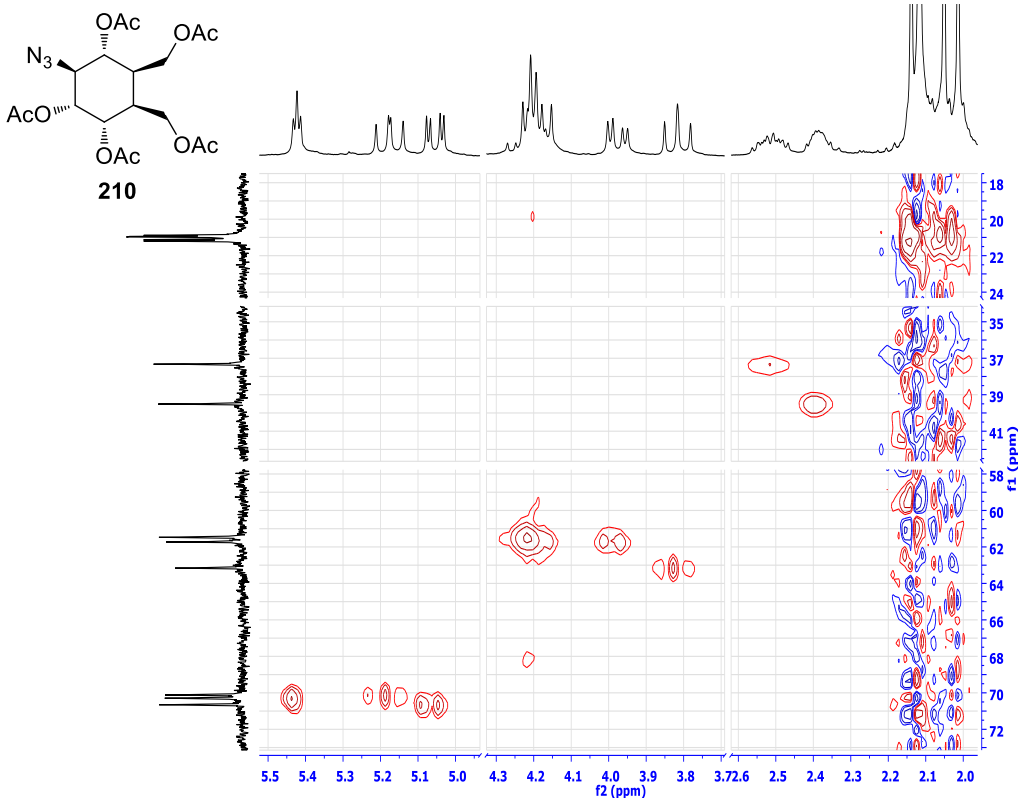
EK 292: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 ($CDCl_3$)



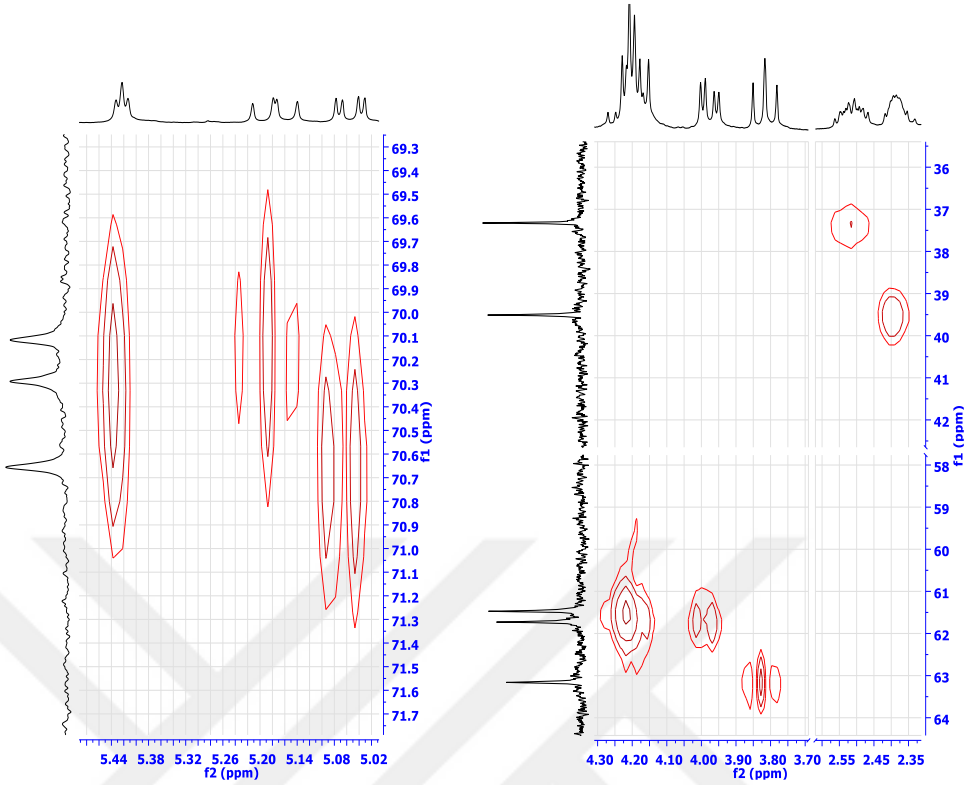
EK 293: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 ($CDCl_3$)



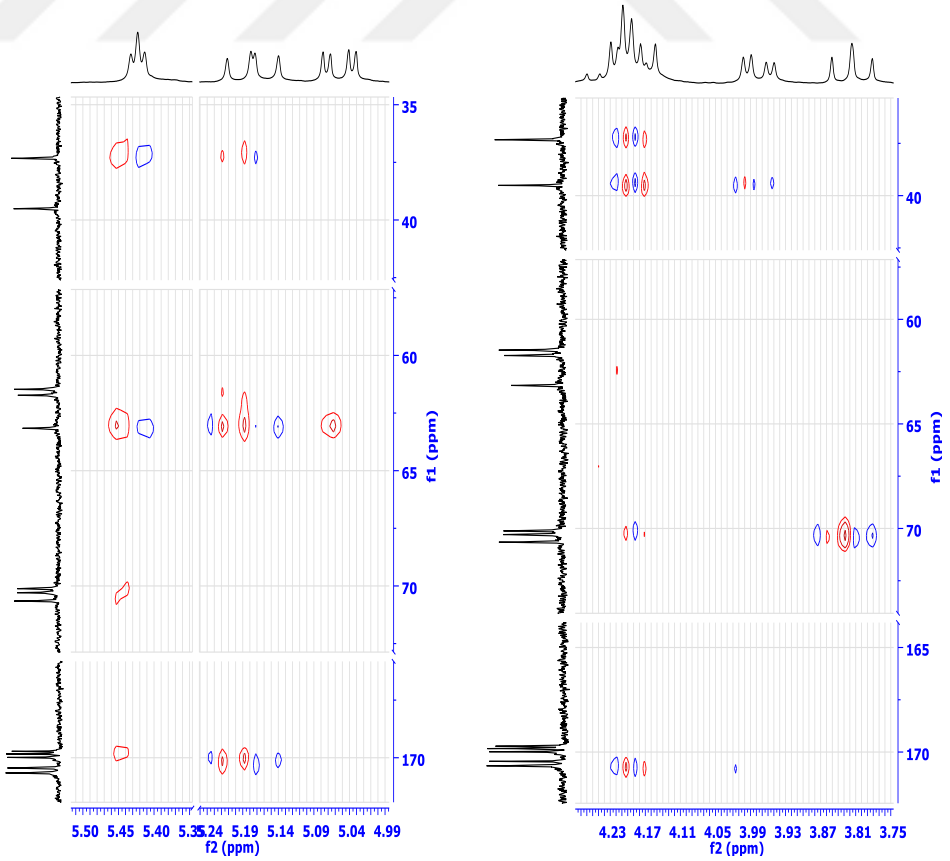
EK 294: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 ($CDCl_3$)



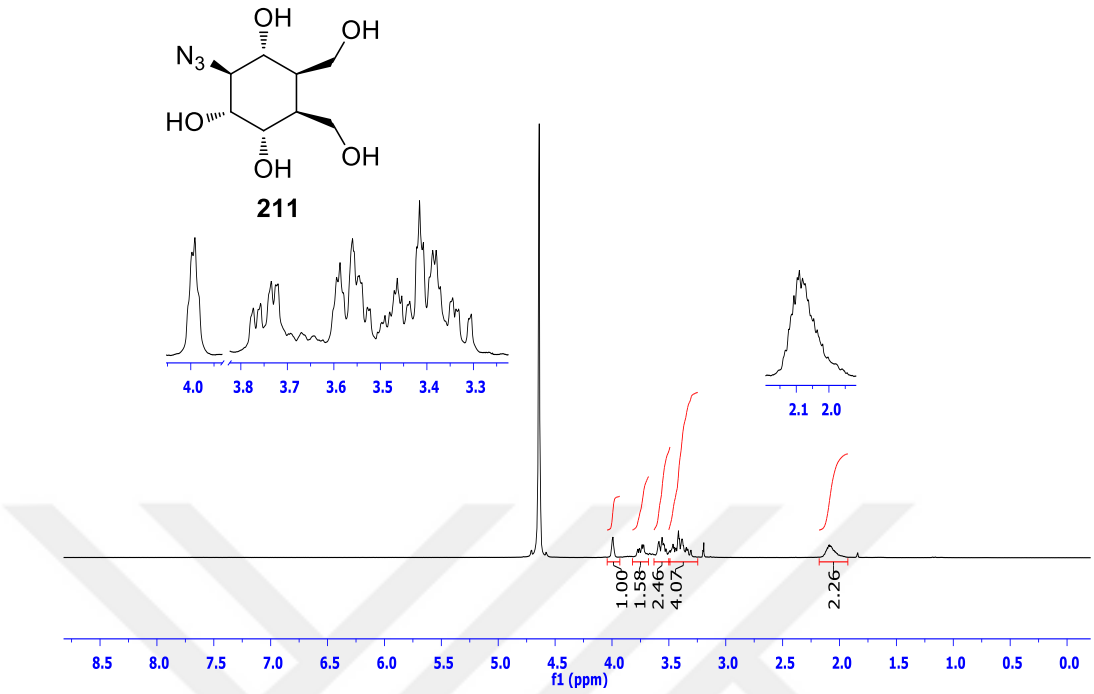
EK 295: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 ($CDCl_3$)



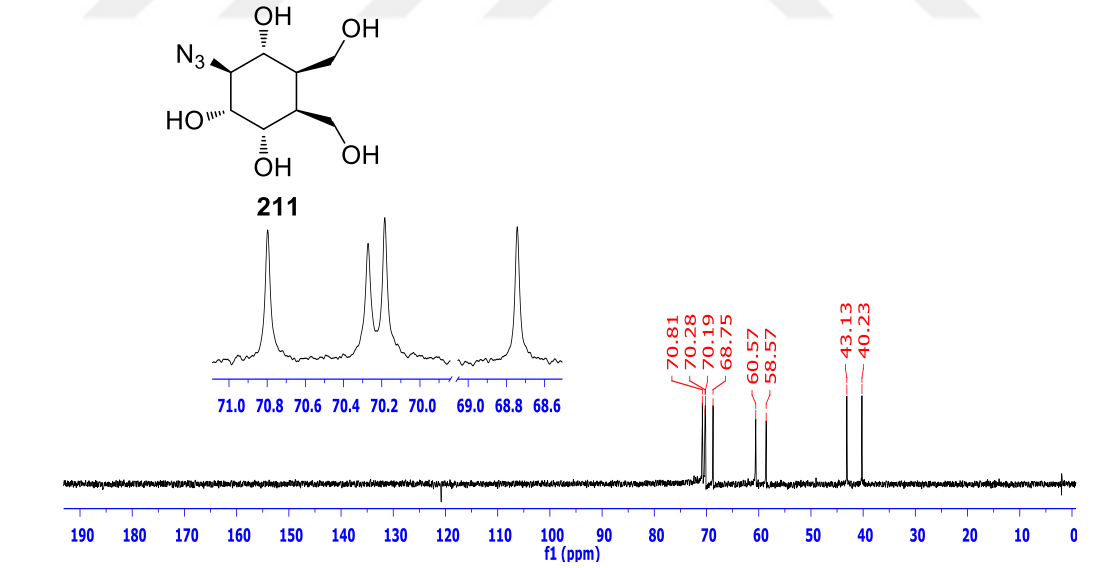
EK 296: Azido Pentaasetat 210 bileşiğinin HMBC spektrumu ($CDCl_3$)



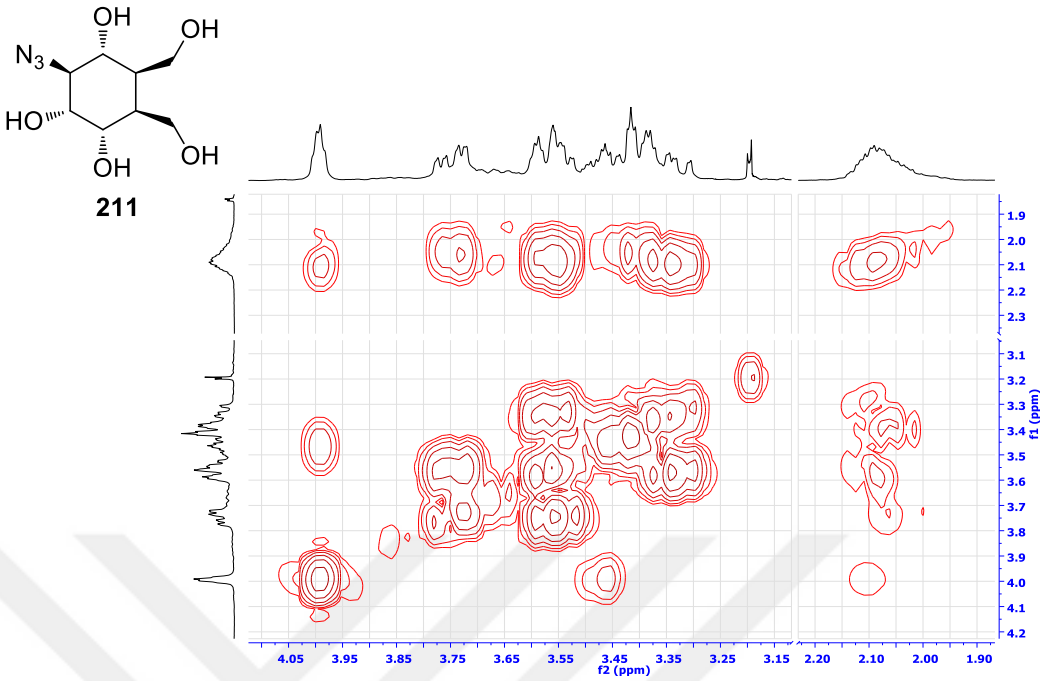
EK 297: Azido Pentol 211 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



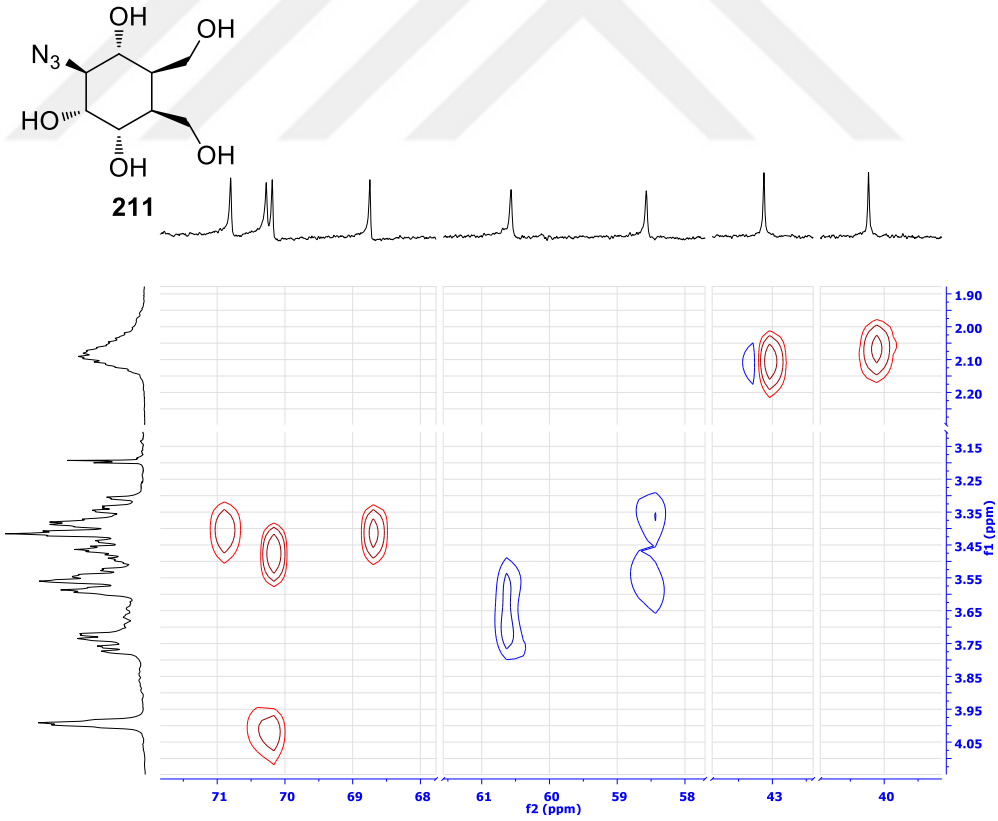
EK 298: Azido Pentol 211 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



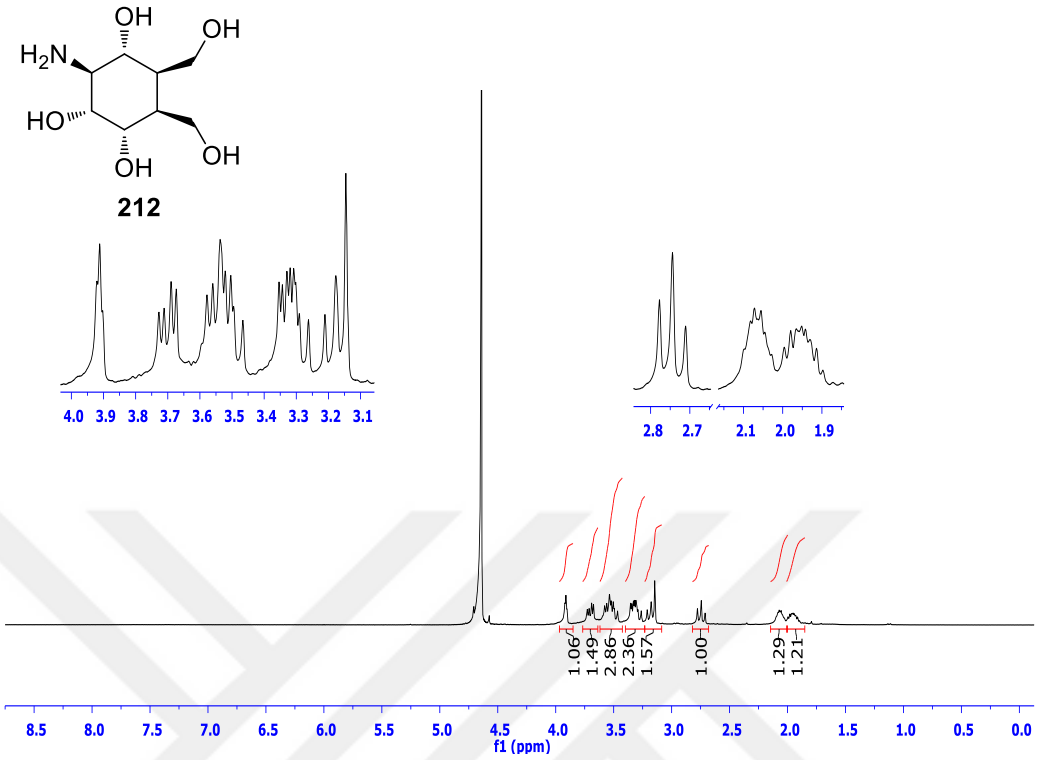
EK 299: Azido Pentol 211 bileşiğinin COSY spektrumu (D_2O)



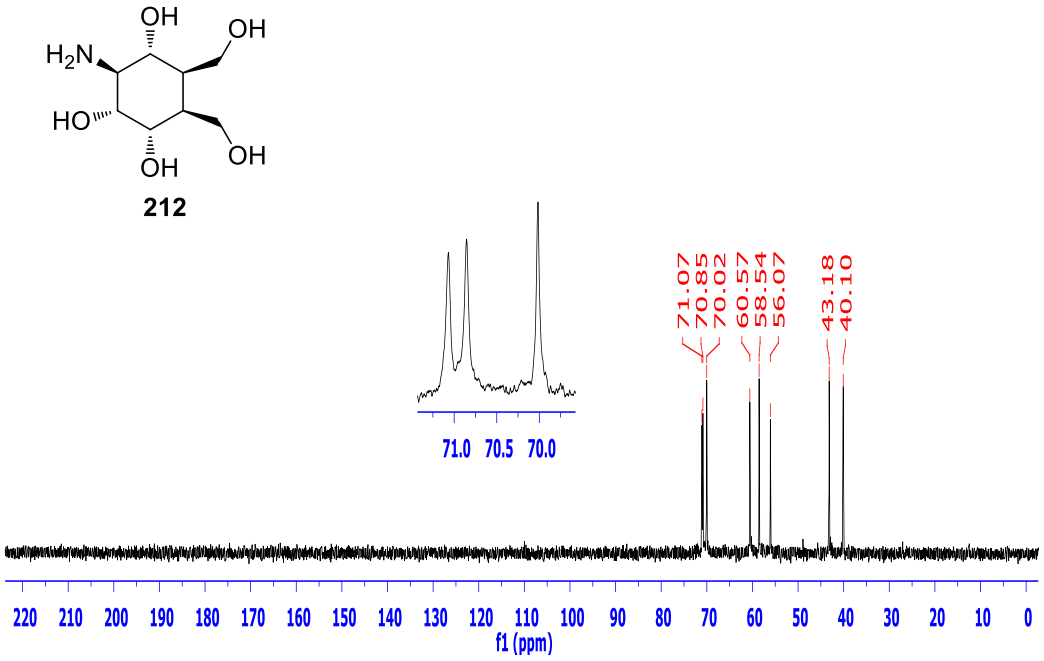
EK 300: Azido Pentol 211 bileşiğinin HETCOR spektrumu (D_2O)



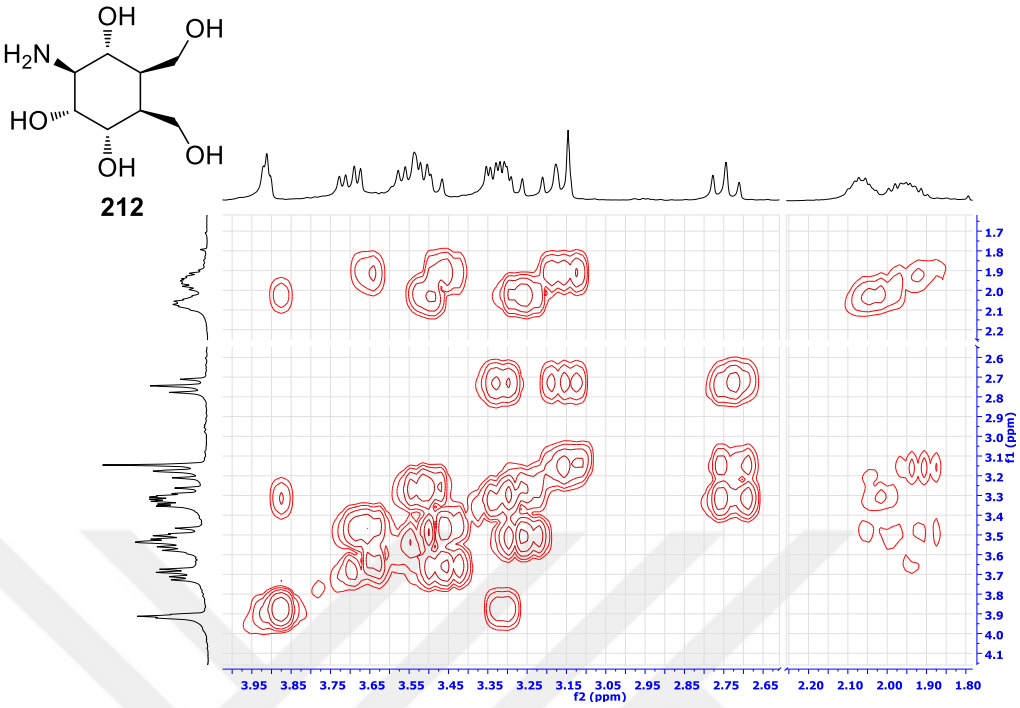
EK 301: Amino Pentol 212 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



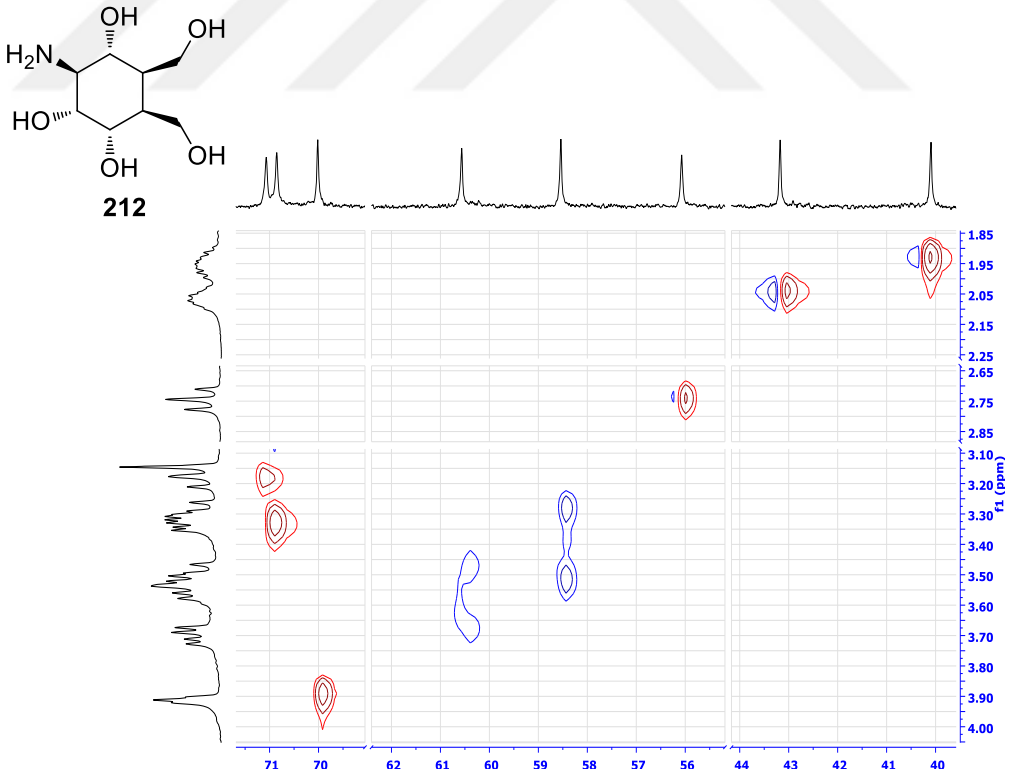
EK 302: Amino Pentol 212 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



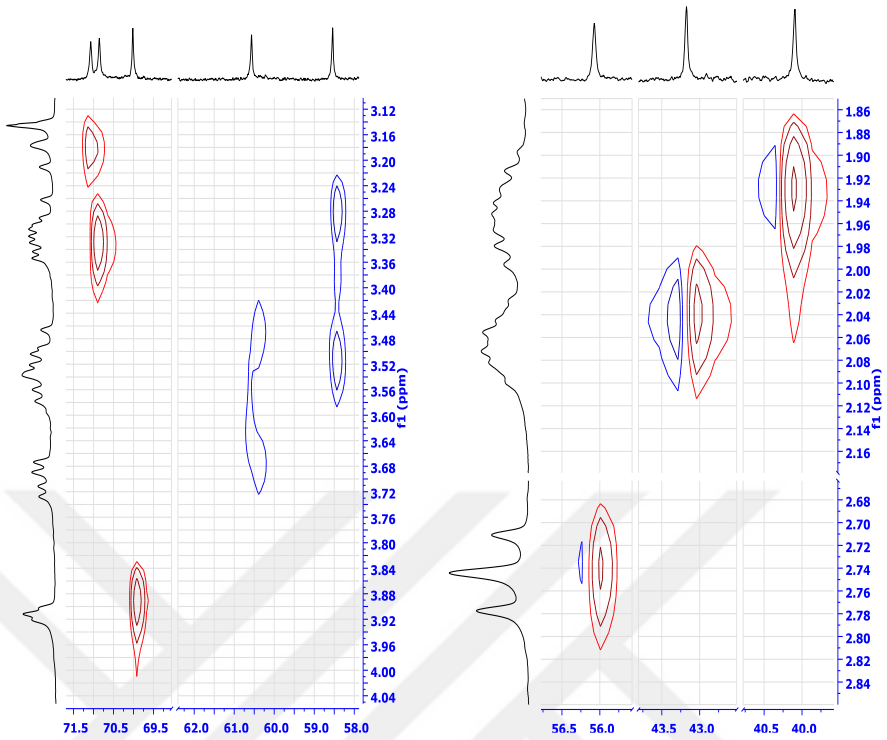
EK 303: Amino Pentol 212 bileşiğinin COSY spektrumu (D_2O)



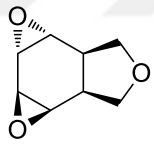
EK 304: Amino Pentol 212 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 (D_2O)



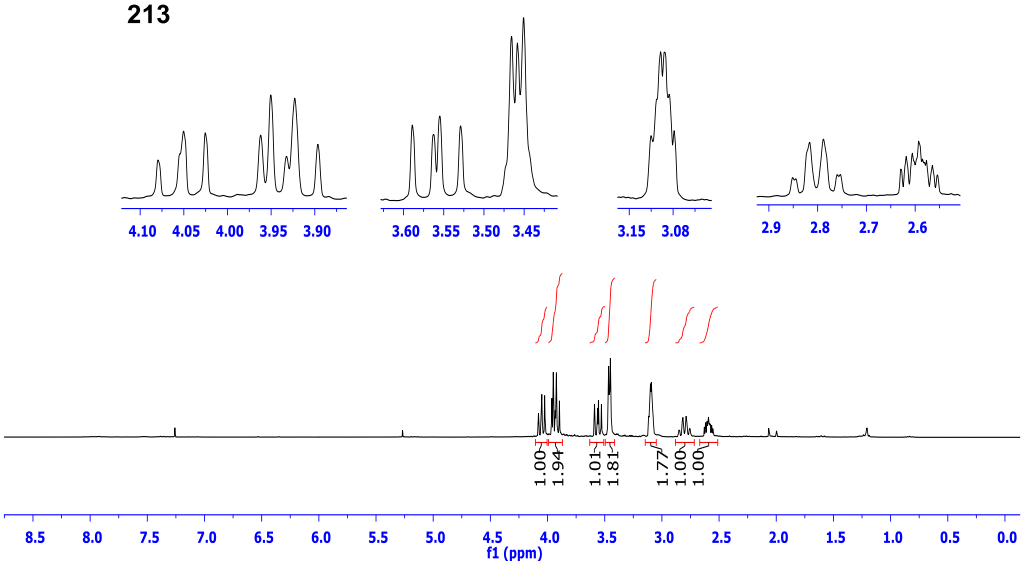
EK 305: Amino Pentol 212 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 (D_2O)



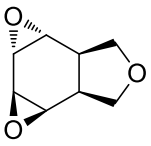
EK 306: *trans*-Bisepoksit 213 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



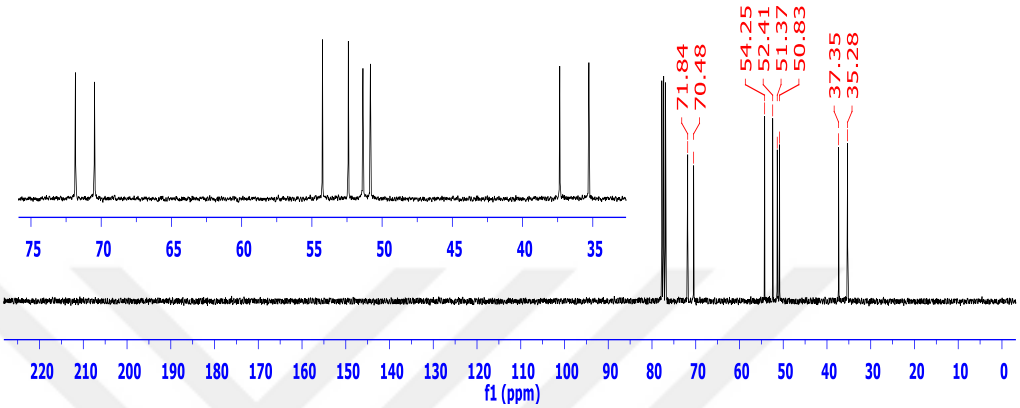
213



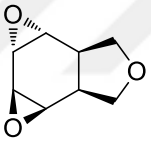
EK 307: *trans*-Bisepoksit 213 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



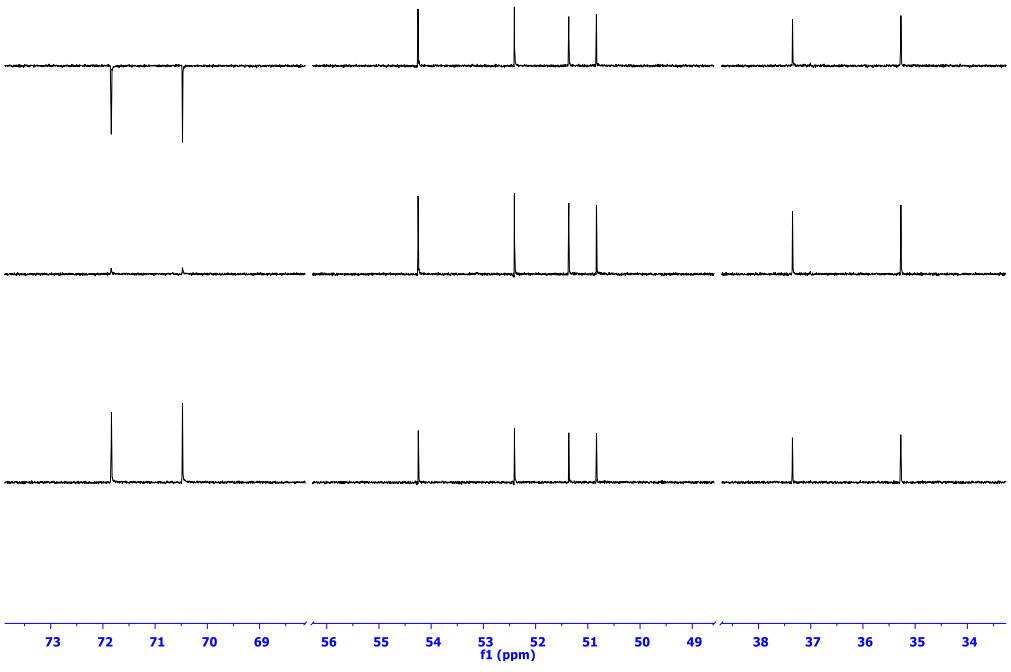
213



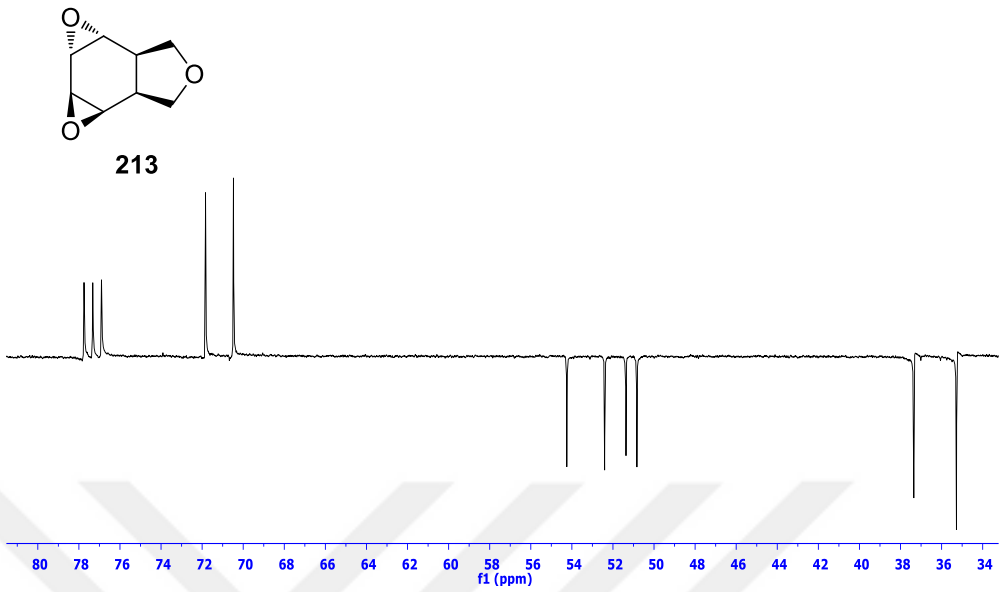
EK 308: *trans*-Bisepoksit 213 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



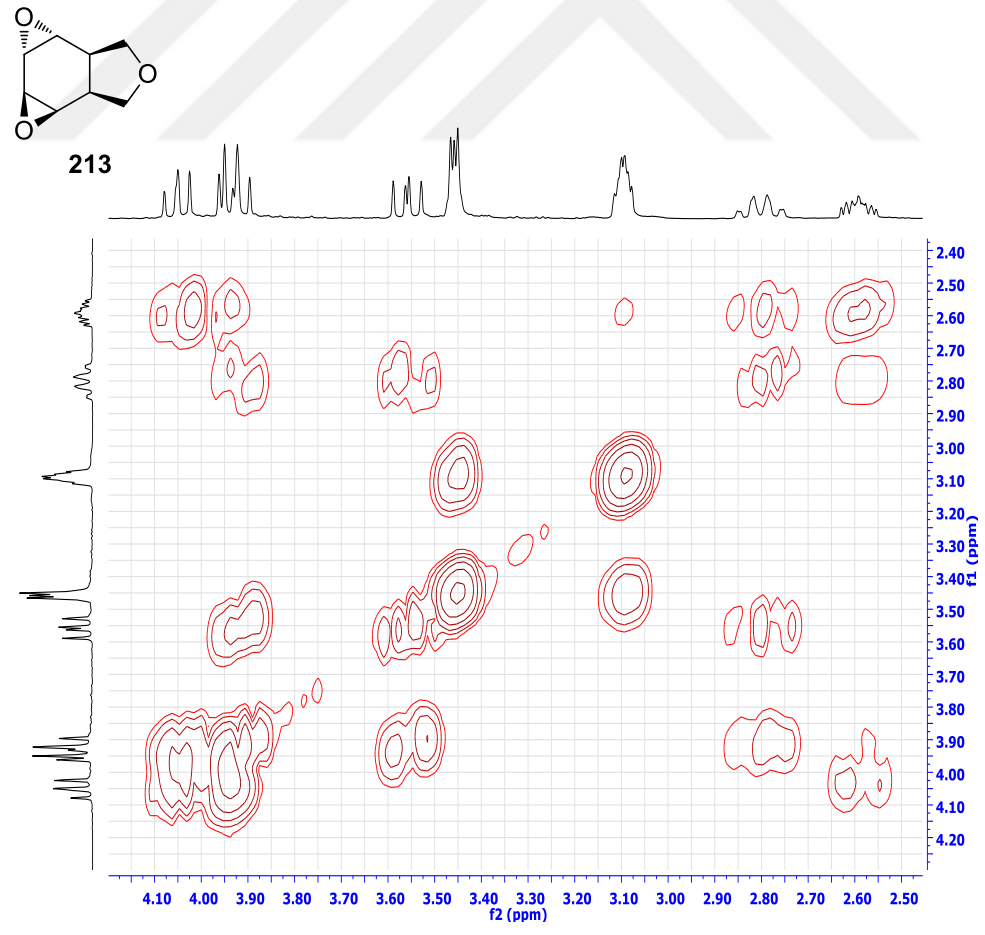
213



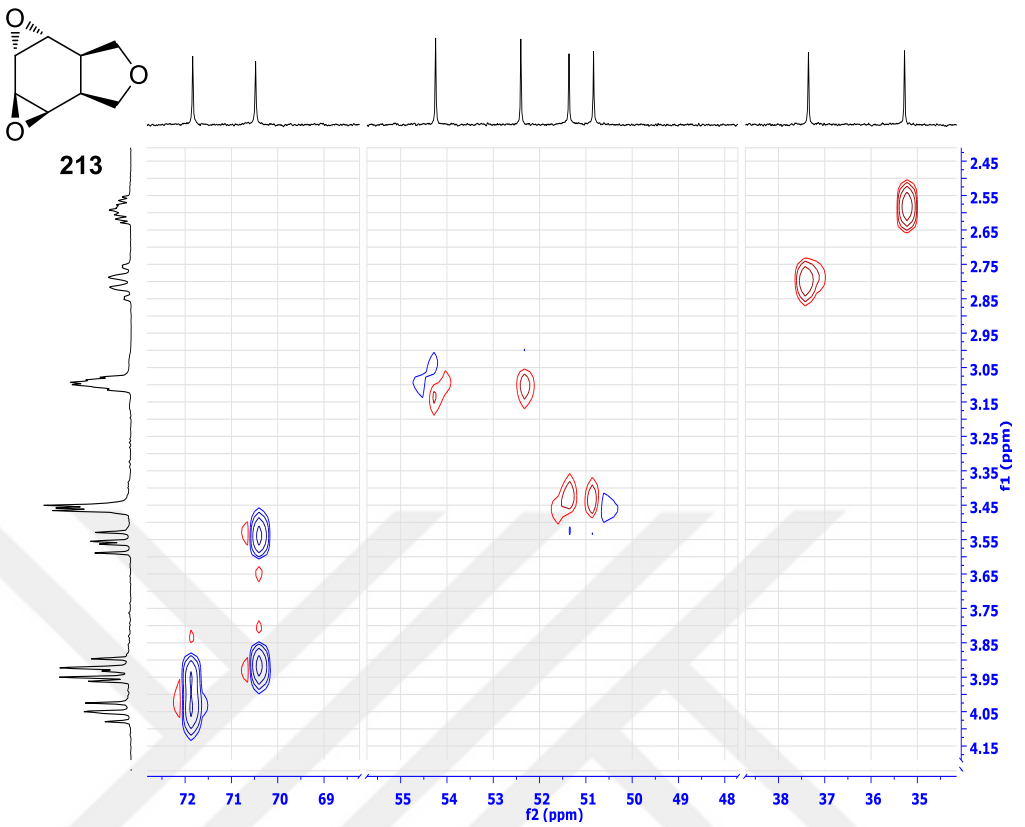
EK 309: *trans*-Bisepoksit 213 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



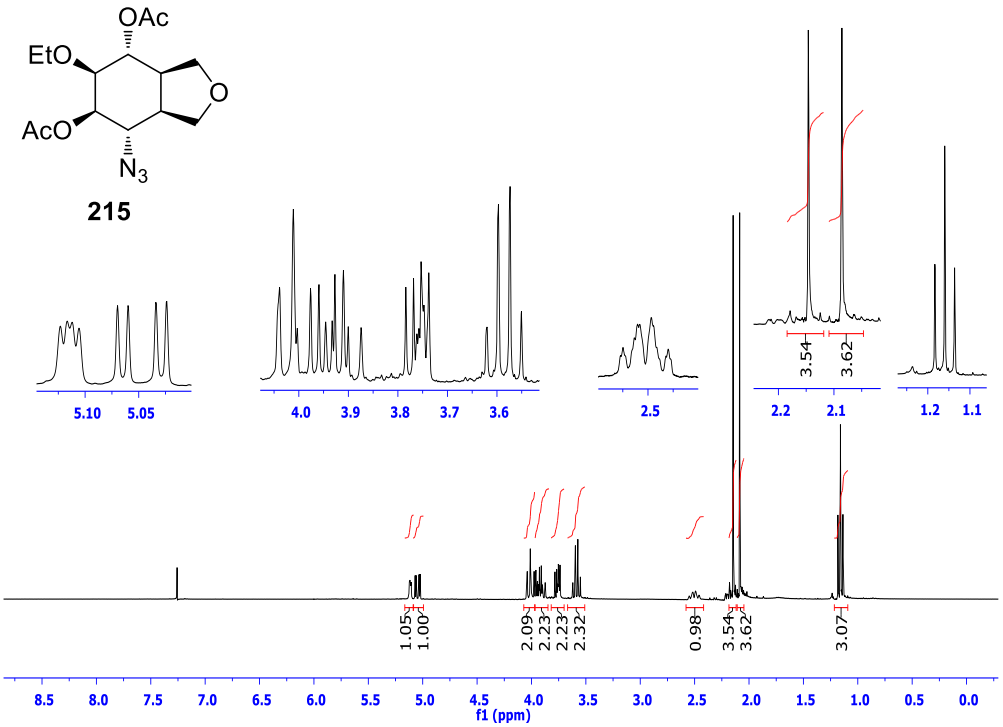
EK 310: *trans*-Bisepoksit 213 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



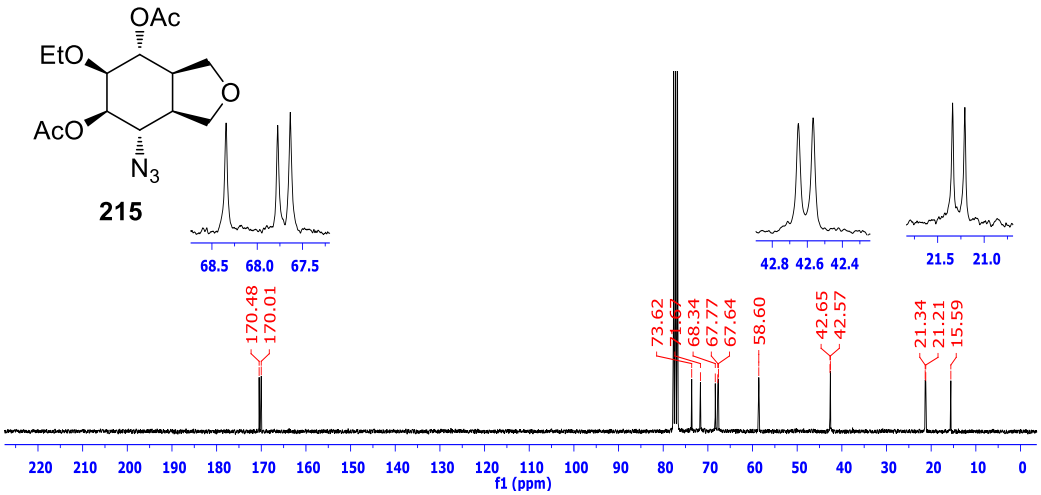
EK 311: *trans*-Bisepoksit 213 bileşiğinin HETCOR spektrumu ($CDCl_3$)



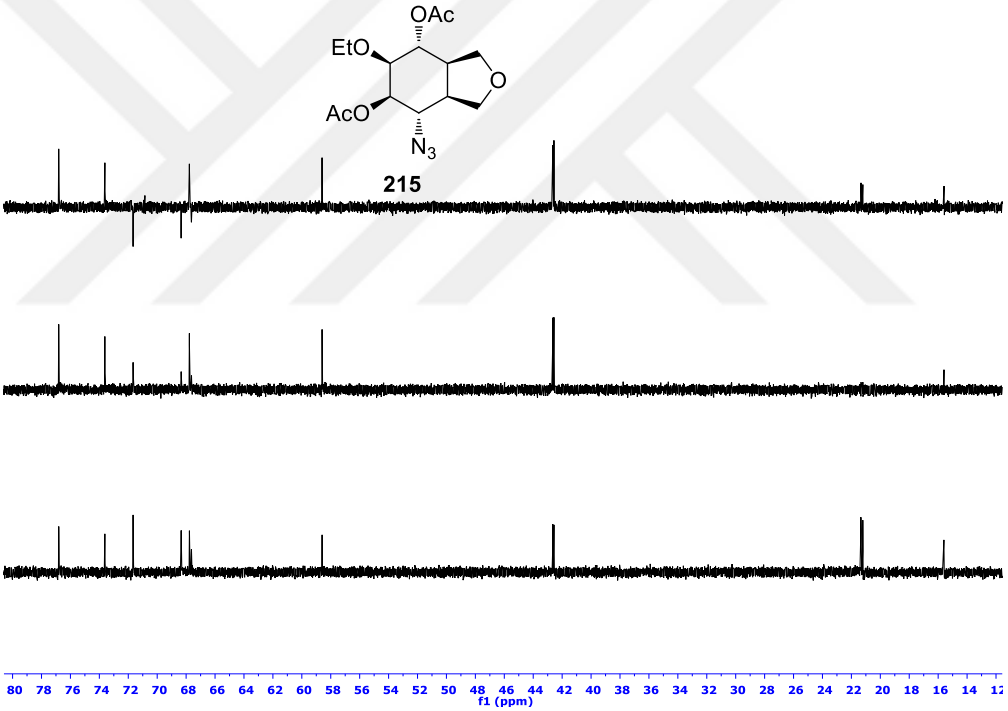
EK 312: Mono Azid 215 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



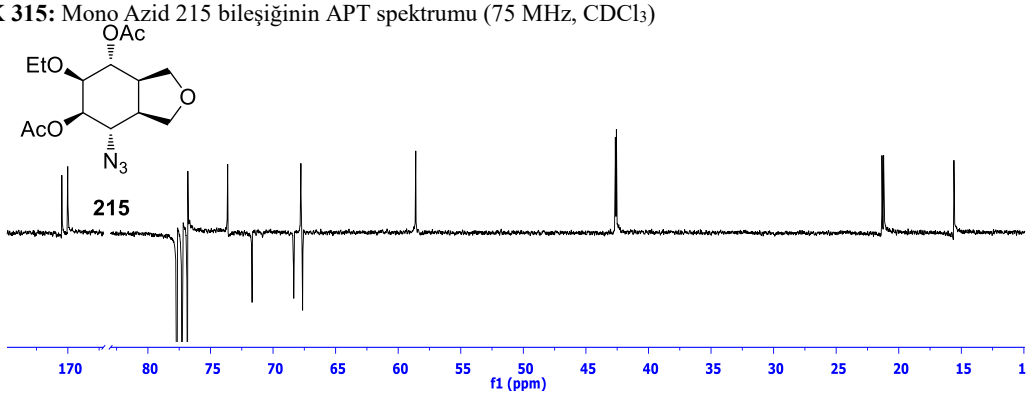
EK 313: Mono Azid 215 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



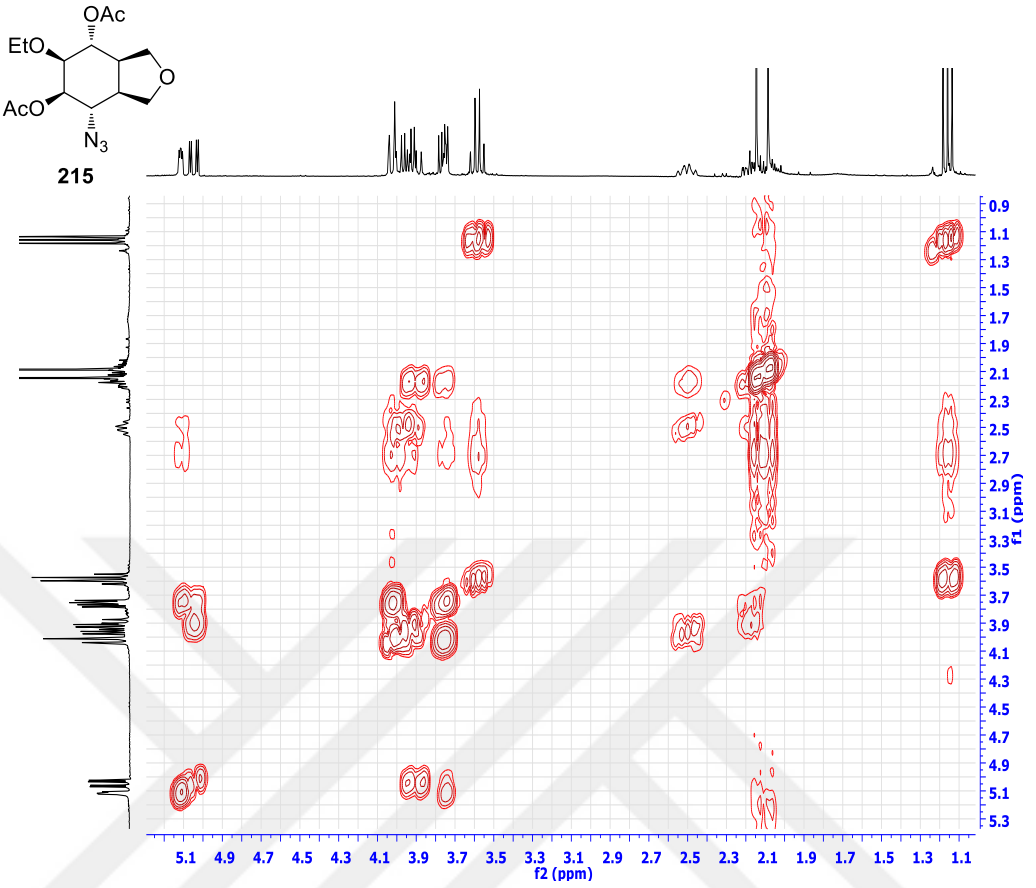
EK 314: Mono Azid 215 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



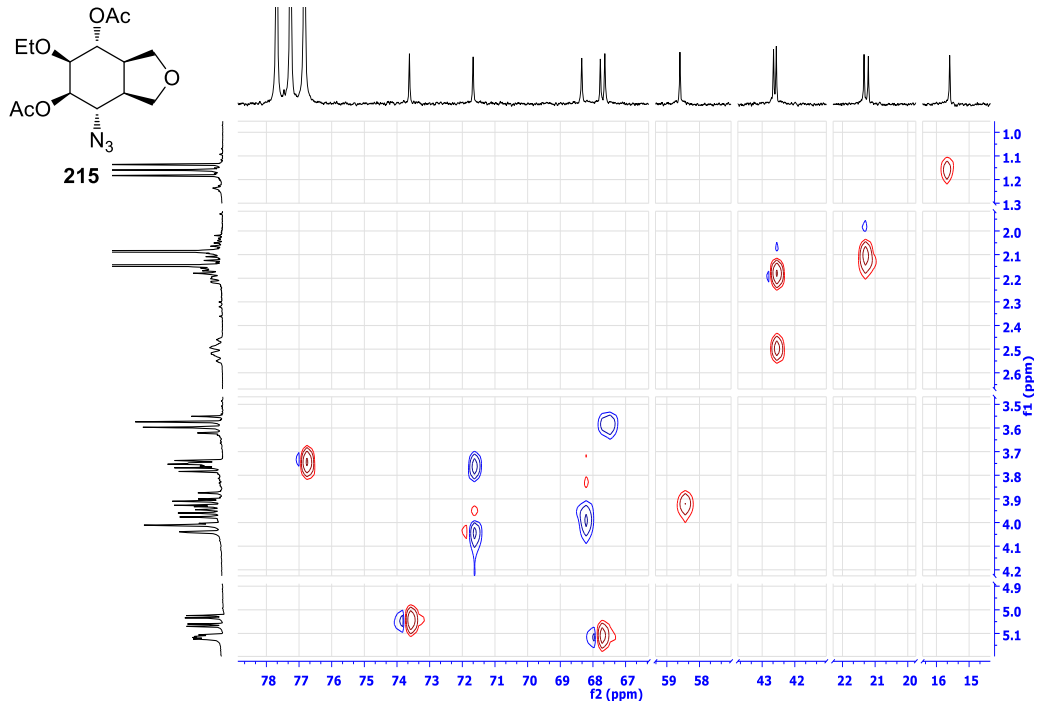
EK 315: Mono Azid 215 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



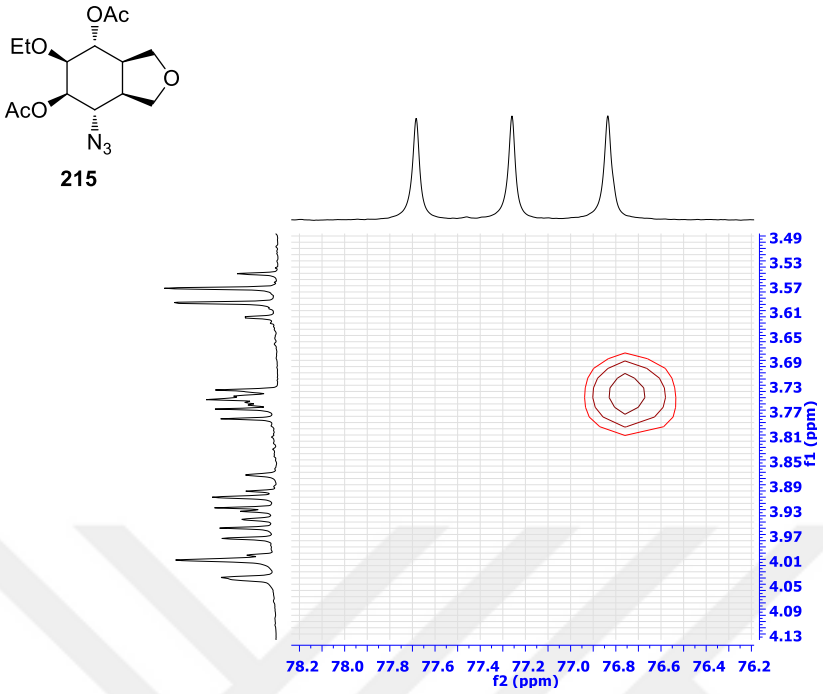
EK 316: Mono Azid 215 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



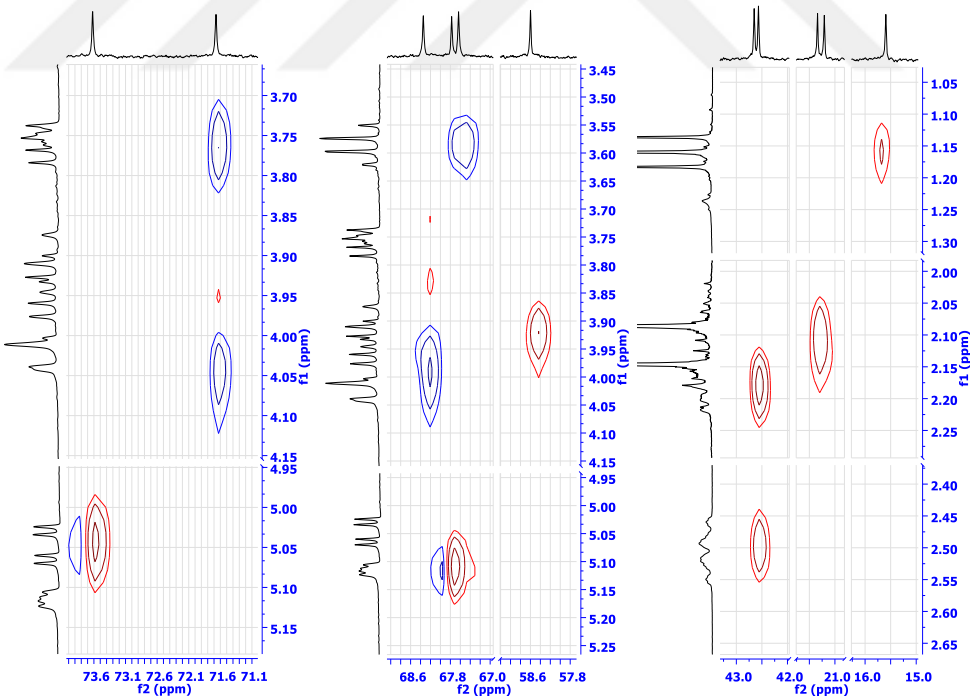
EK 317: Mono Azid 215 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 ($CDCl_3$)



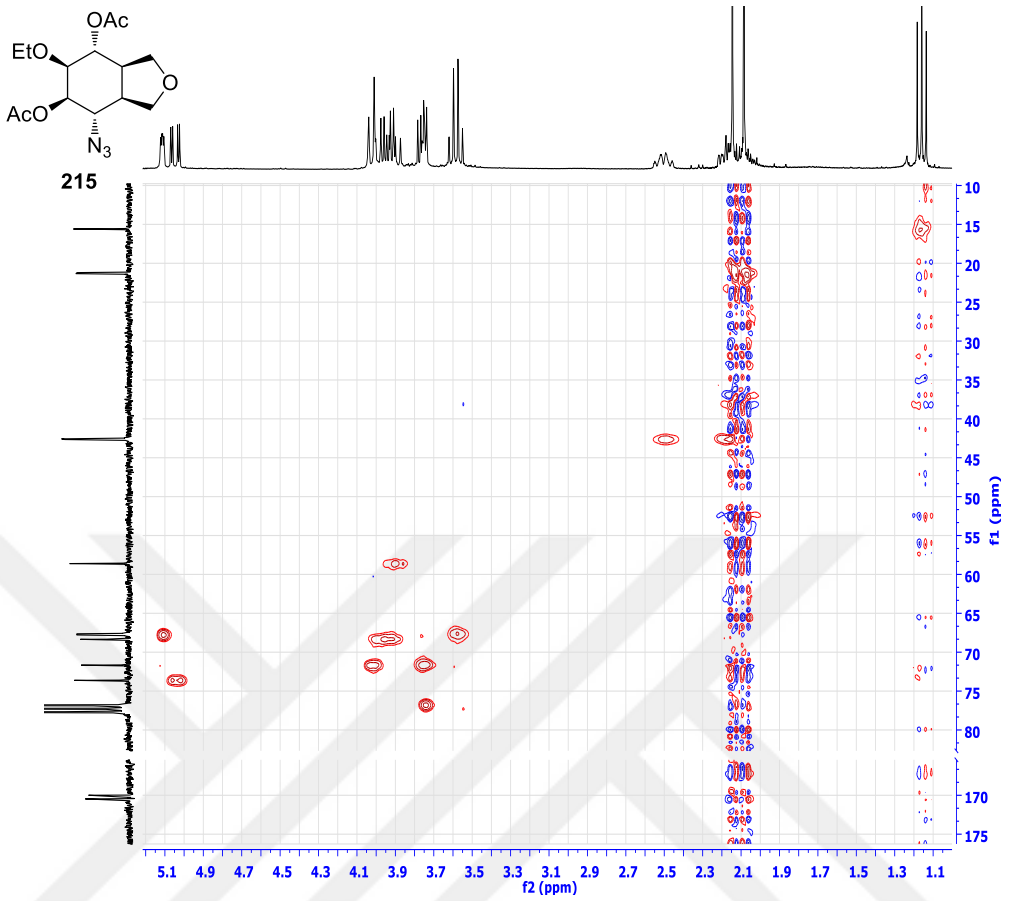
EK 318: Mono Azid 215 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 ($CDCl_3$)



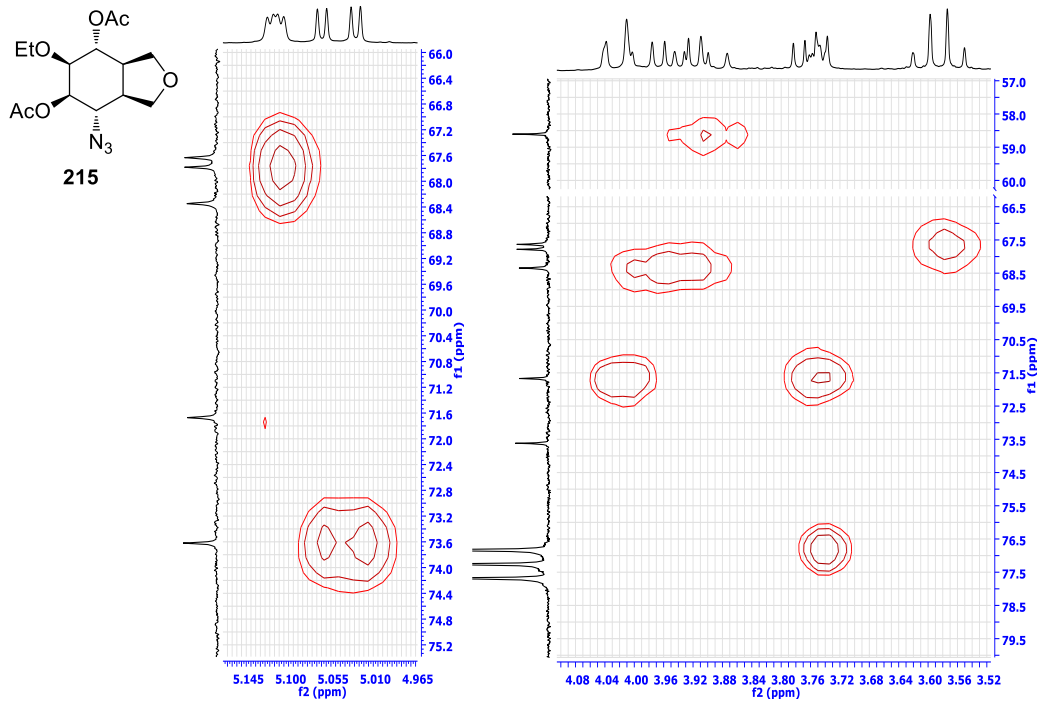
EK 319: Mono Azid 215 bileşiğinin HETCOR spektrumu-3 ($CDCl_3$)



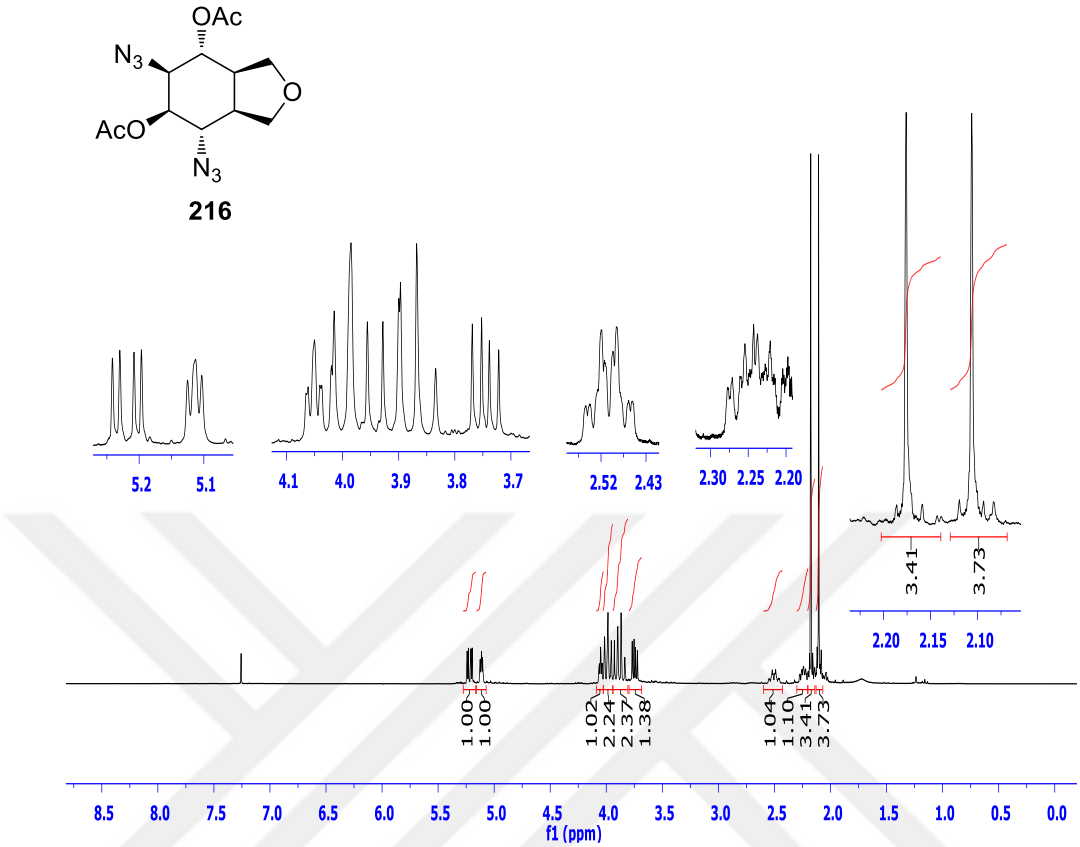
EK 320: Mono Azid 215 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 ($CDCl_3$)



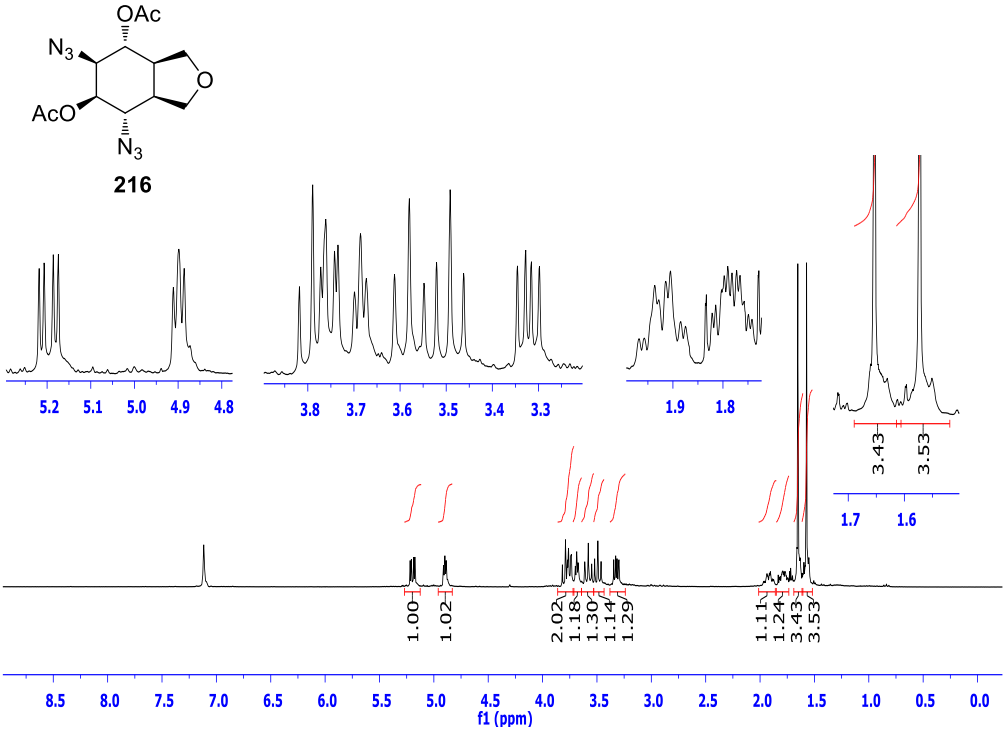
EK 321: Mono Azid 215 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 ($CDCl_3$)



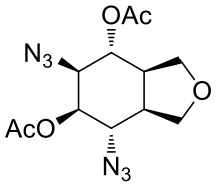
EK 322: Mono Azid 216 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



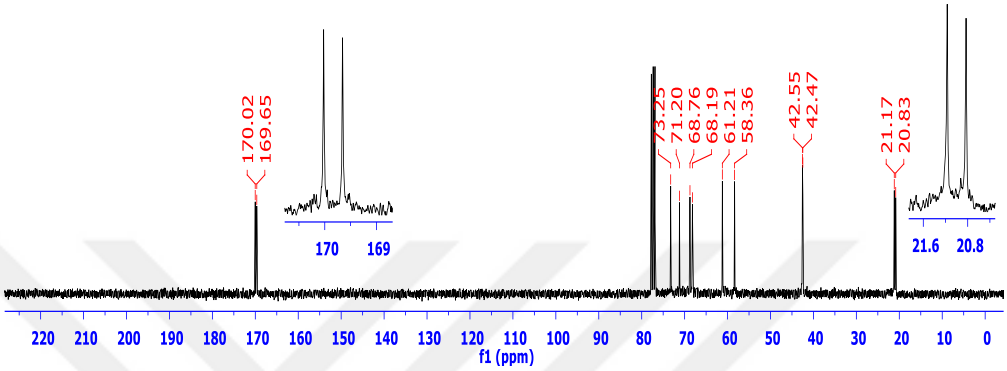
EK 323: Diazid 216 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, C_6D_6)



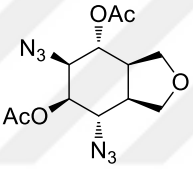
EK 324: Diazid 216 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



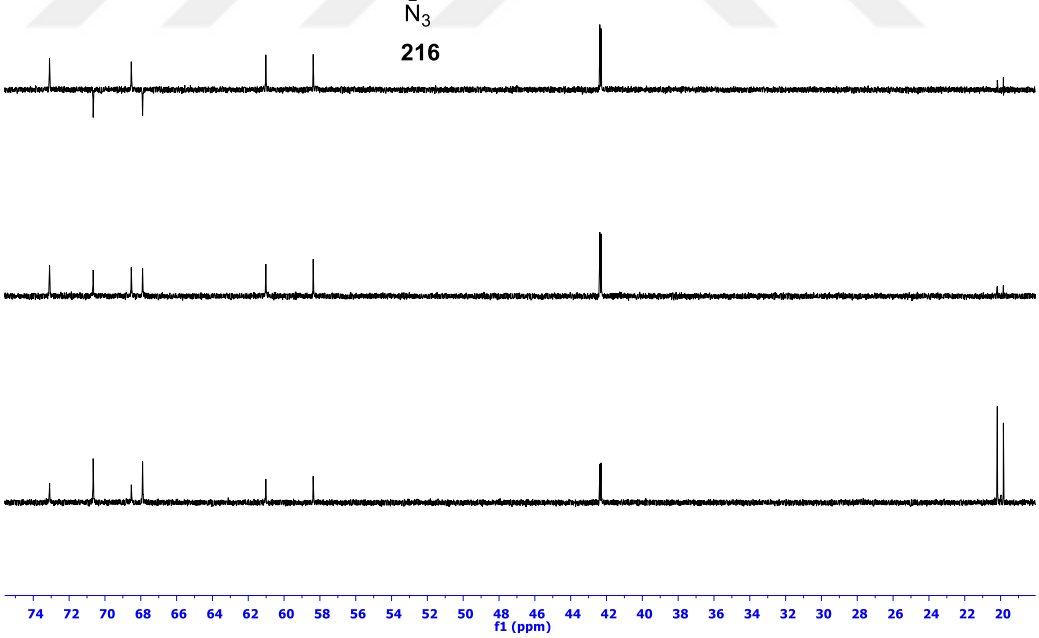
216



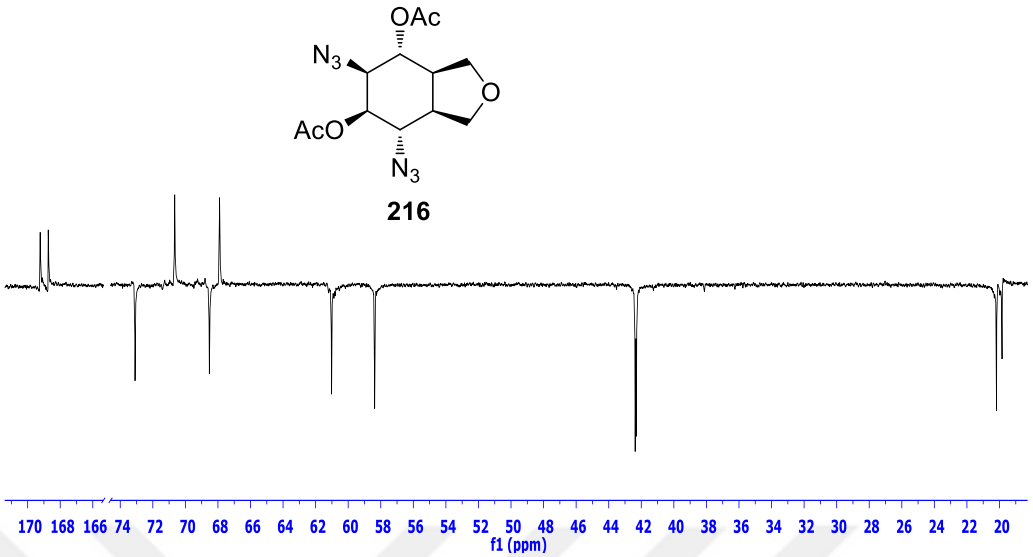
EK 325: Diazid 216 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, C_6D_6)



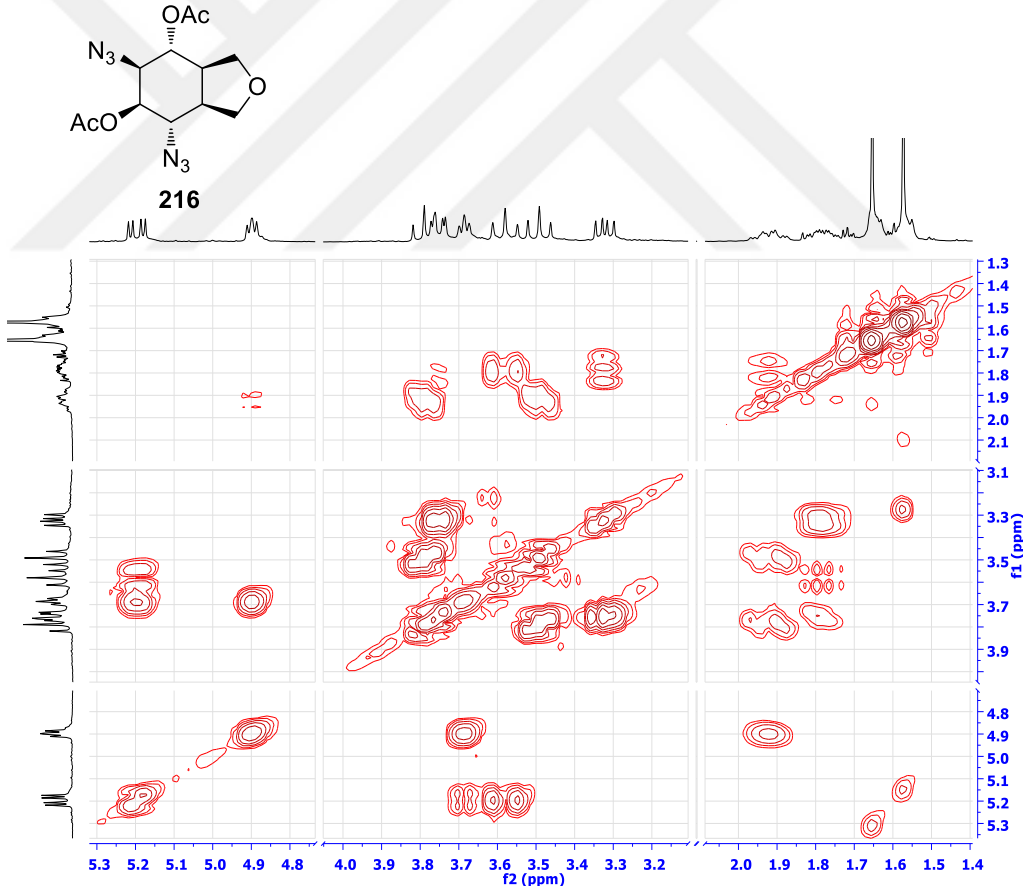
216



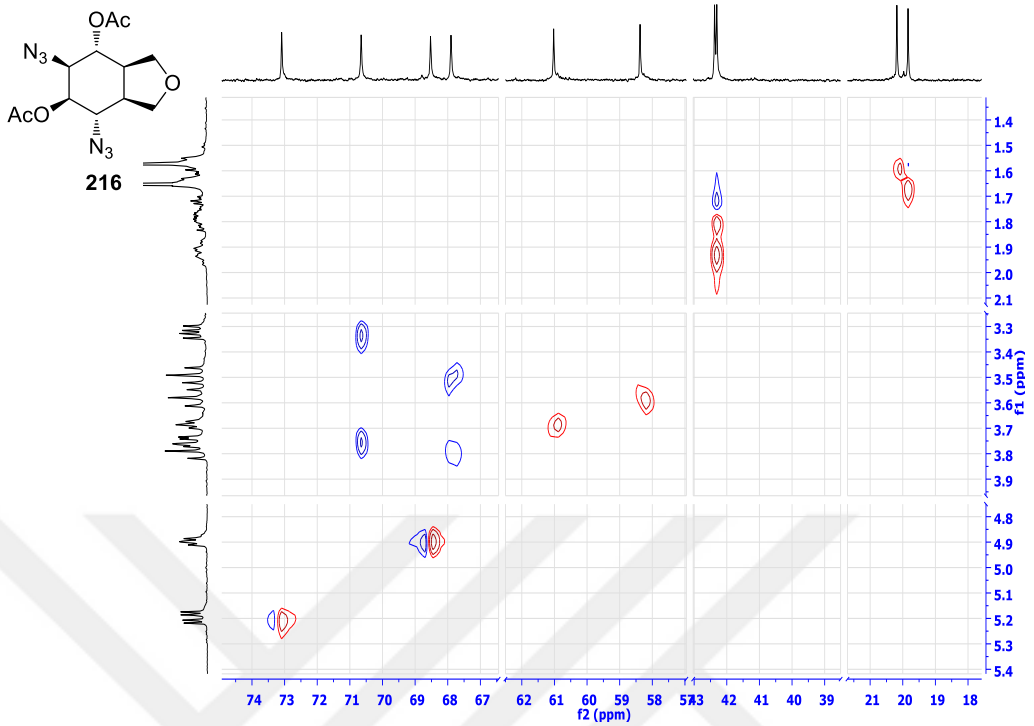
EK 326: Diazid 216 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, C_6D_6)



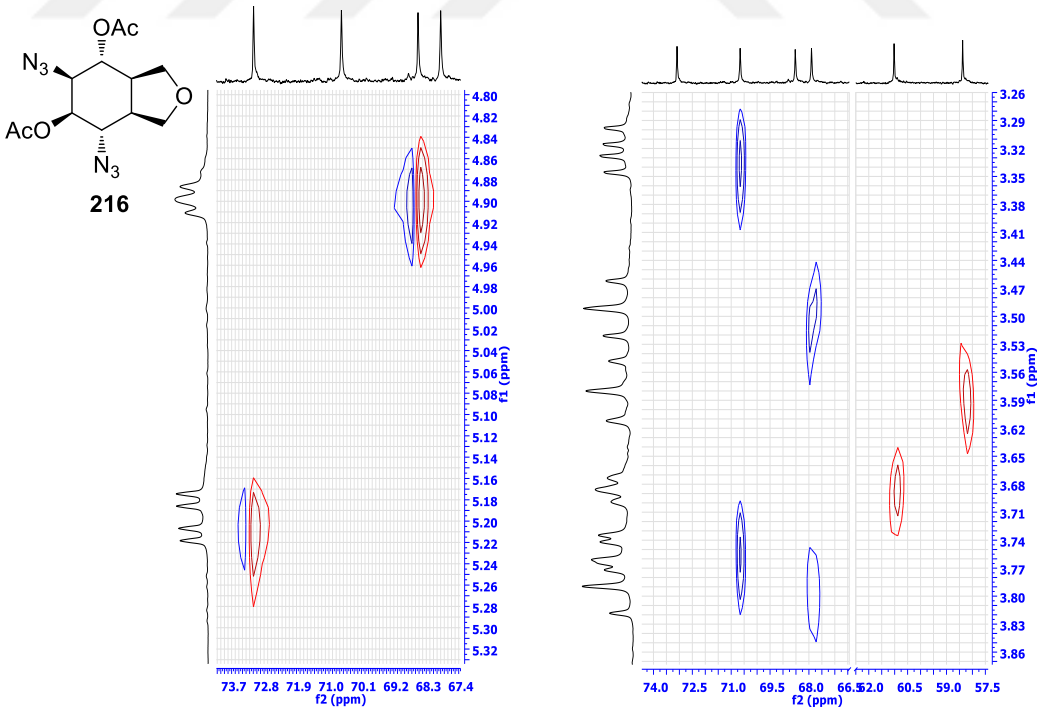
EK 327: Diazid 216 bileşiğinin COSY spektrumu (C_6D_6)



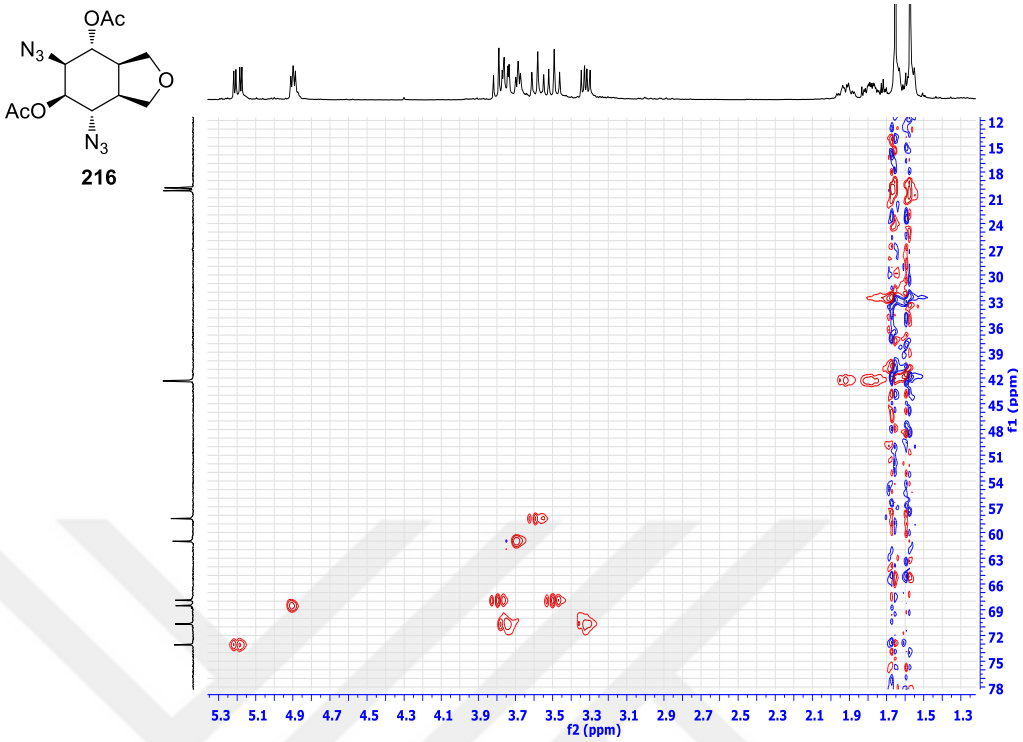
EK 328: Diazid 216 bileşiğinin HETCOR spektrumu-1 (C_6D_6)



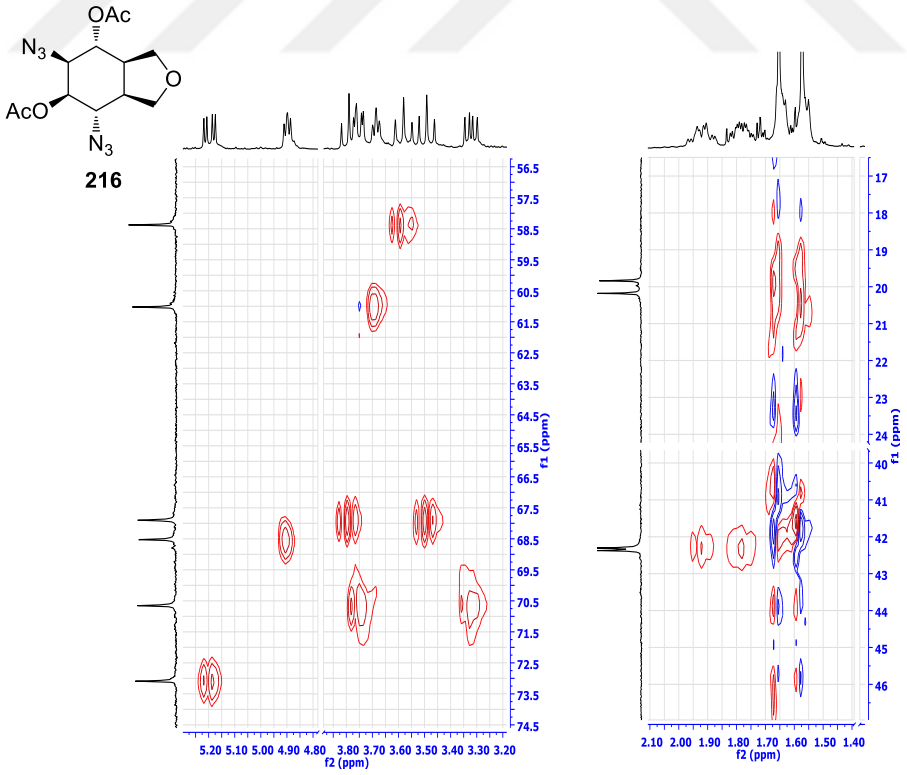
EK 329: Diazid 216 bileşiğinin HETCOR spektrumu-2 (C_6D_6)



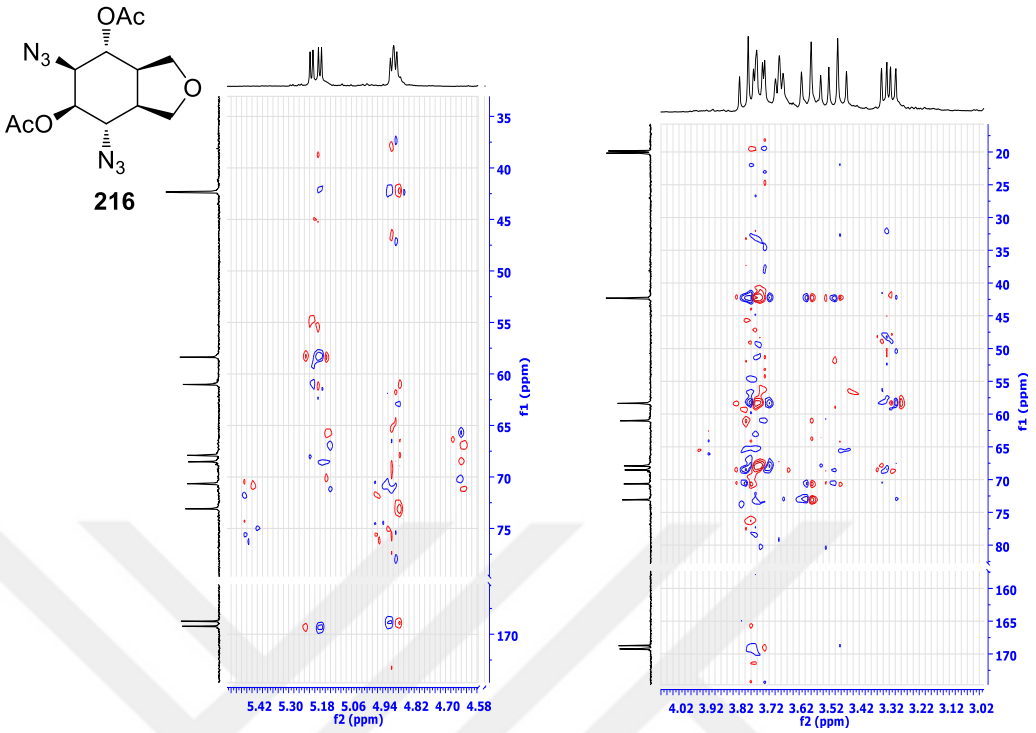
EK 330: Diazid 216 bileşiğinin HMQC spektrumu-1 (C_6D_6)



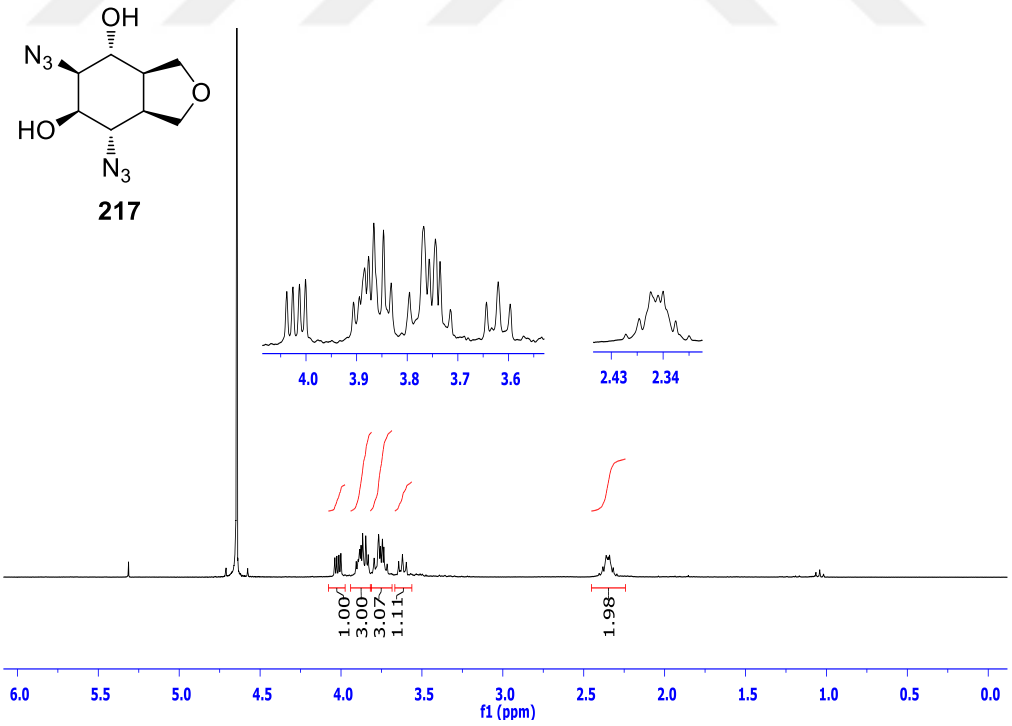
EK 331: Diazid 216 bileşiğinin HMQC spektrumu-2 (C_6D_6)



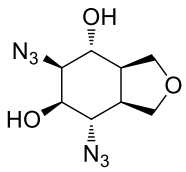
EK 332: Diazid 216 bileşiğinin HMQC spektrumu-3 (C_6D_6)



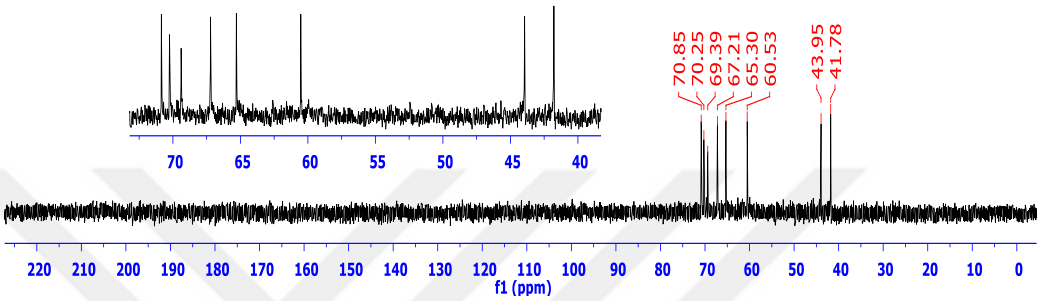
EK 333: Diazido Diol 217 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



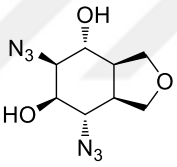
EK 334: Diazido Diol 217 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



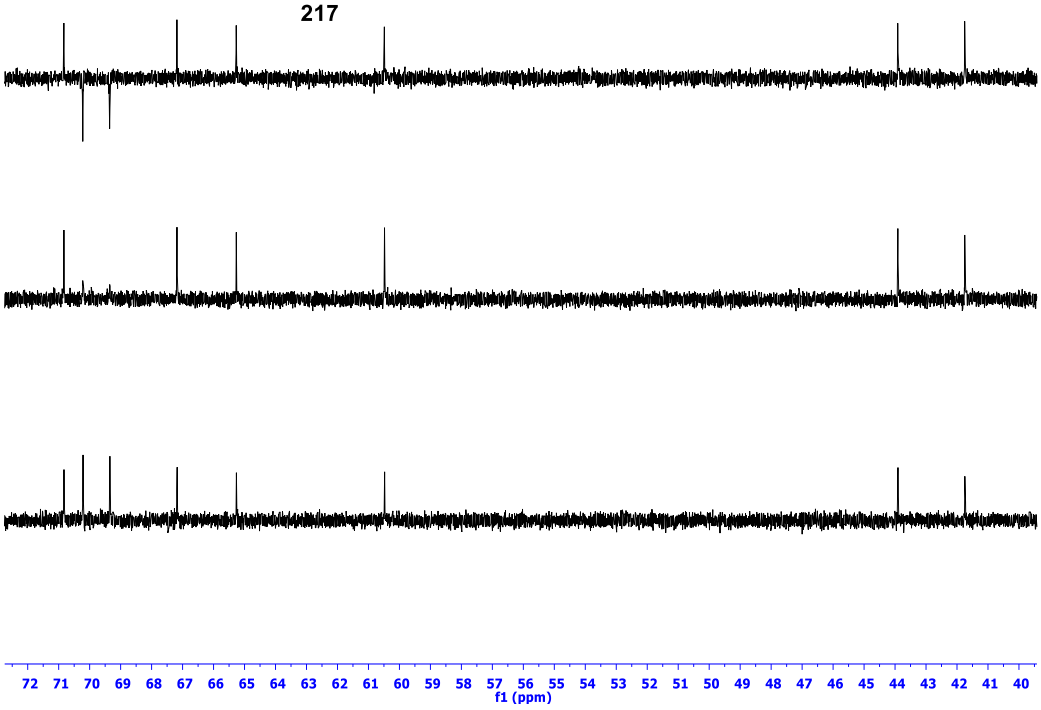
217



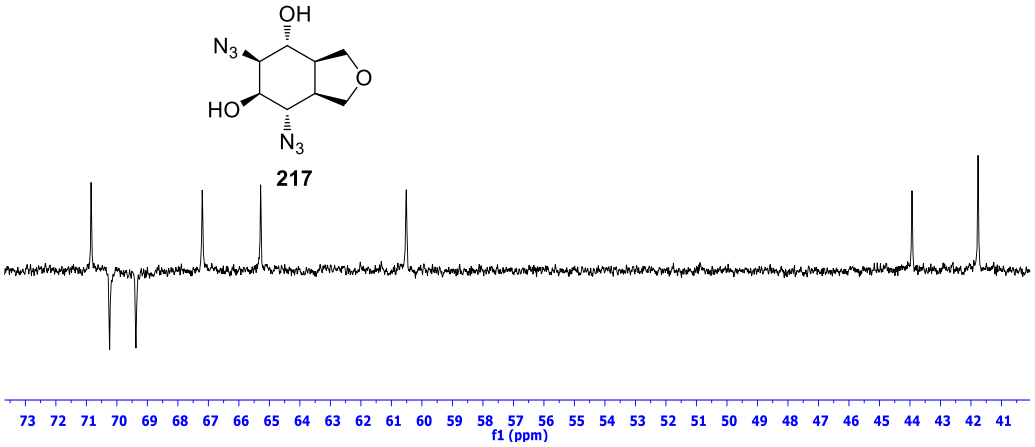
EK 335: Diazido Diol 217 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, D_2O)



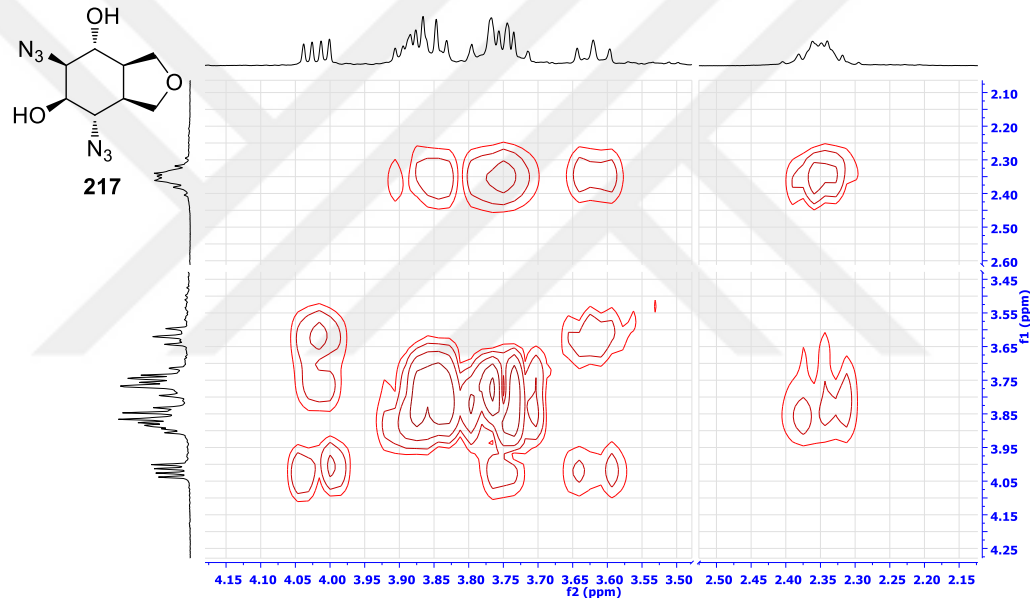
217



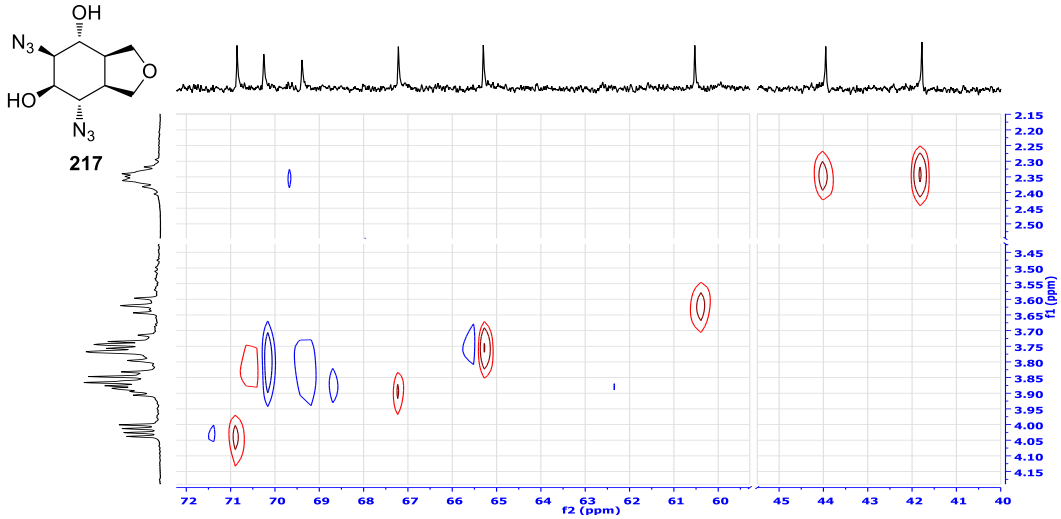
EK 336: Diazido Diol 217 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, D_2O)



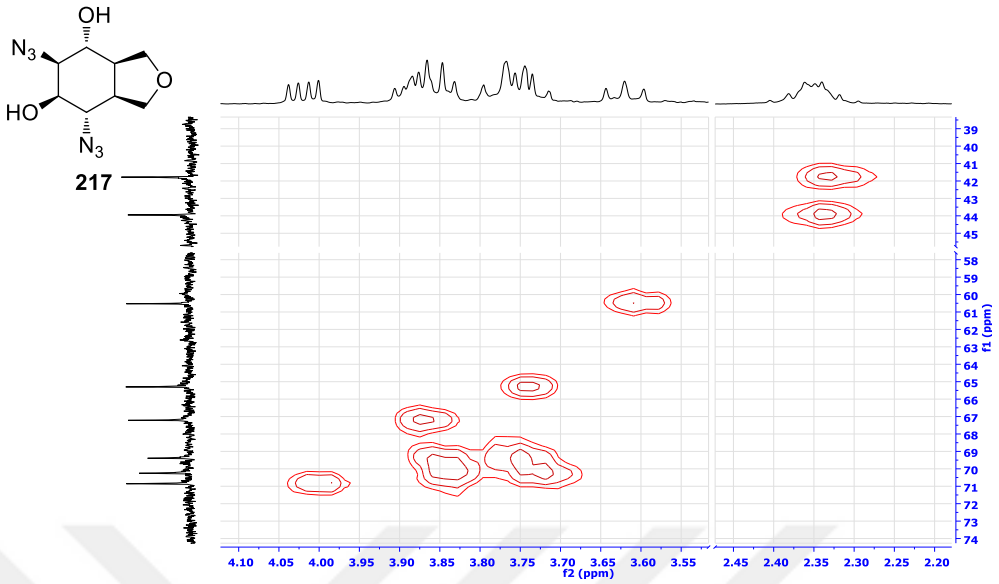
EK 337: Diazido Diol 217 bileşiğinin COSY spektrumu (D_2O)



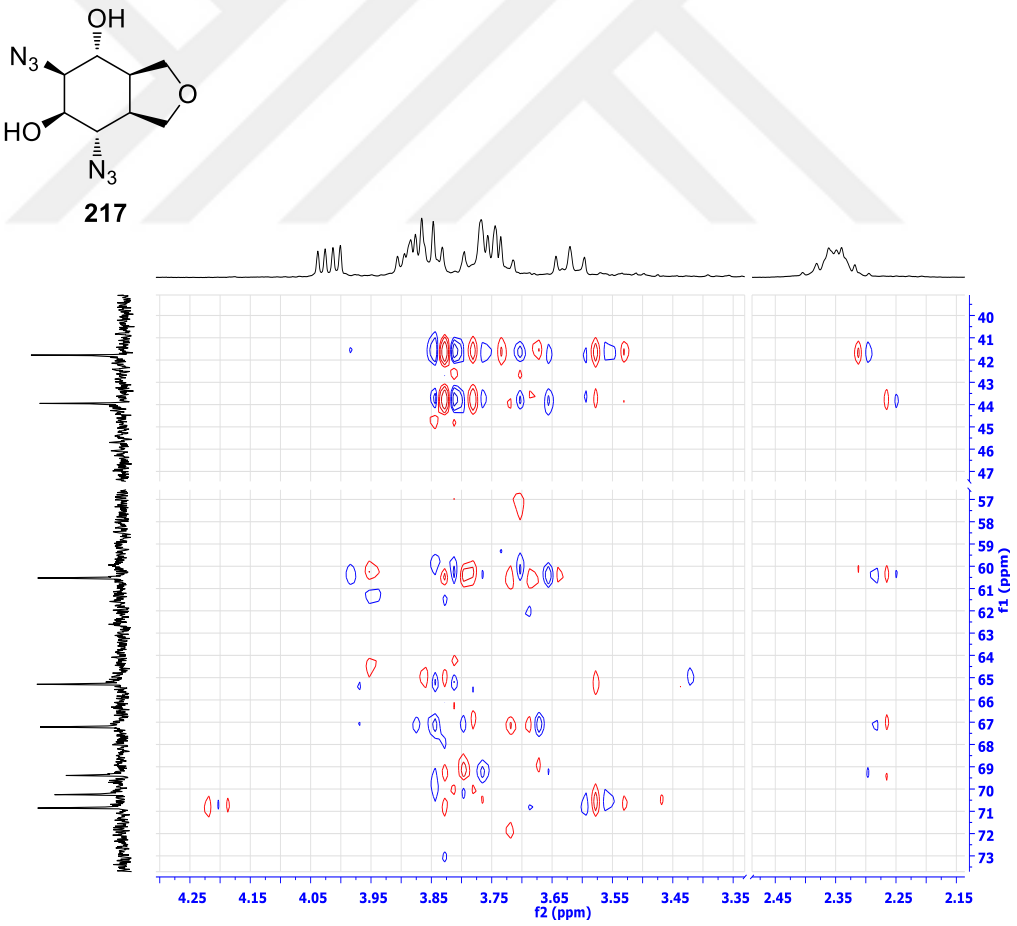
EK 338: Diazido Diol 217 bileşiğinin HETCOR spektrumu (D_2O)



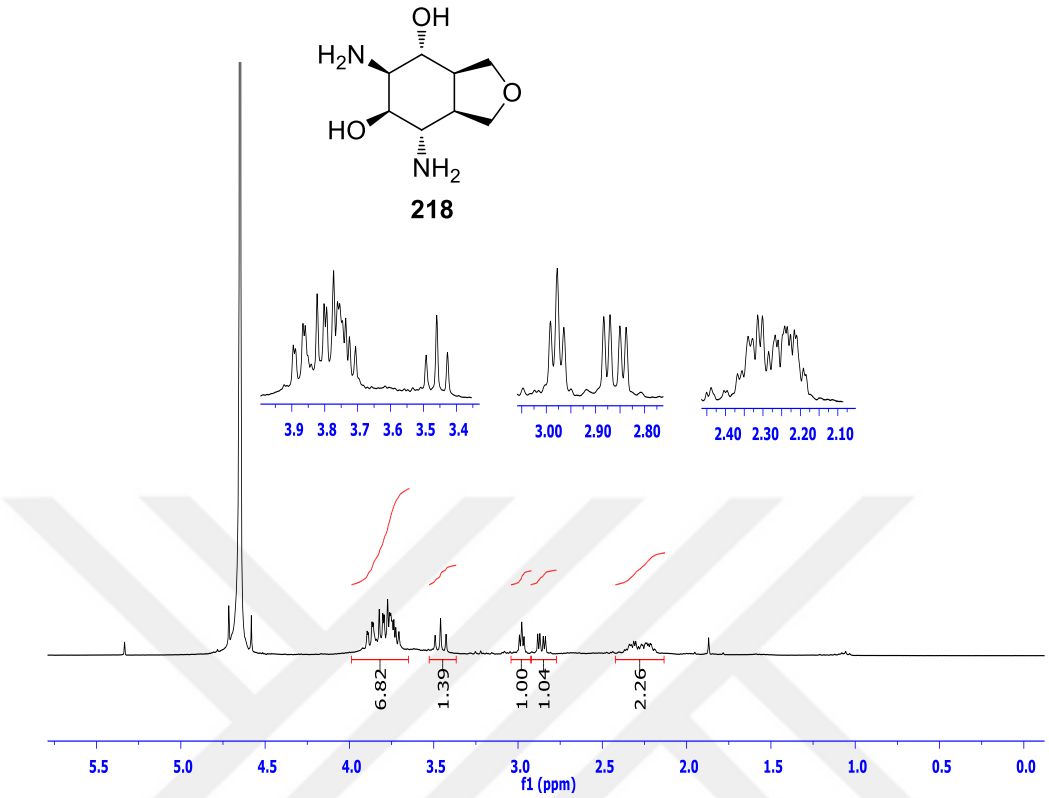
EK 339: Diazido Diol 217 bileşiğinin HMBC spektrumu (D_2O)



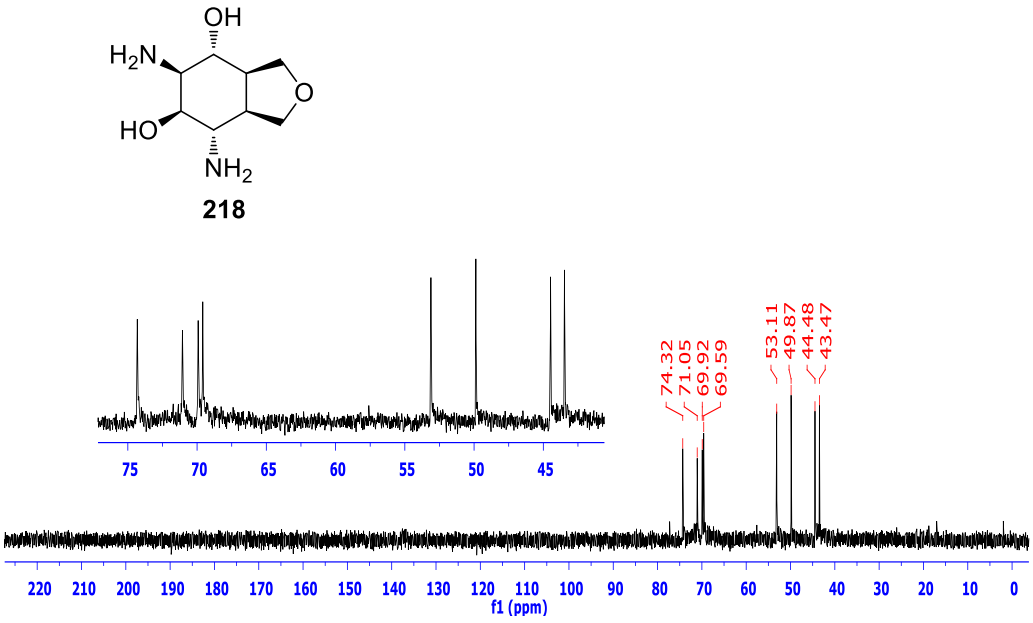
EK 340: Diazido Diol 217 bileşiğinin HMQC spektrumu (D_2O)



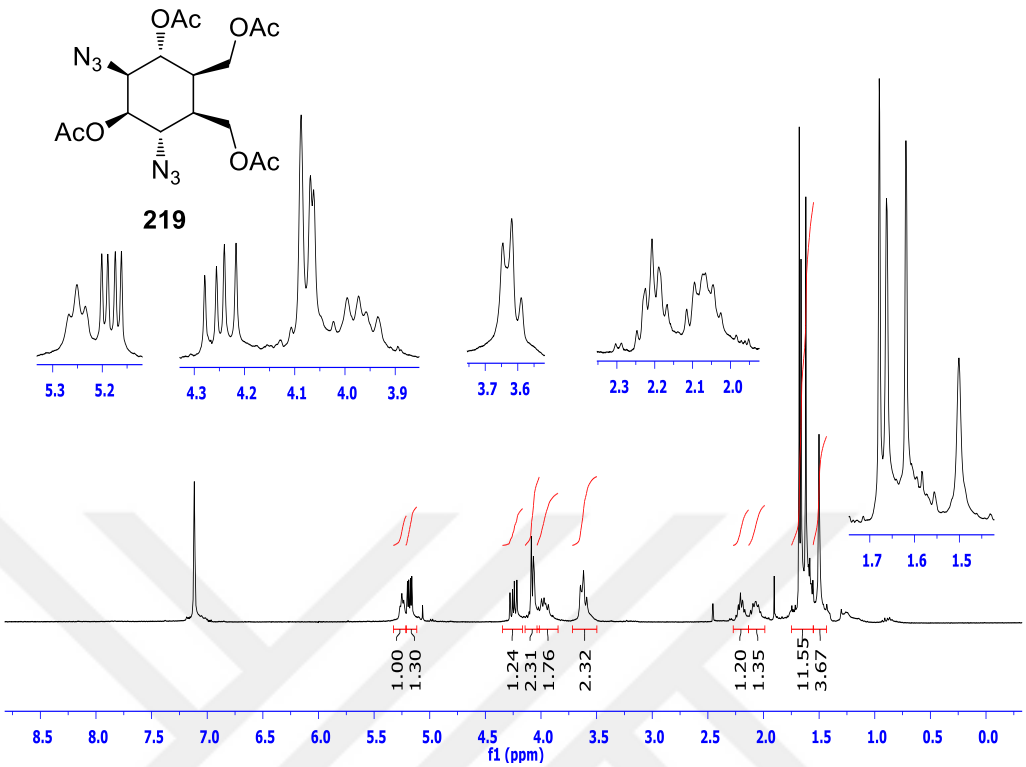
EK 341: Diamino Diol 218 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



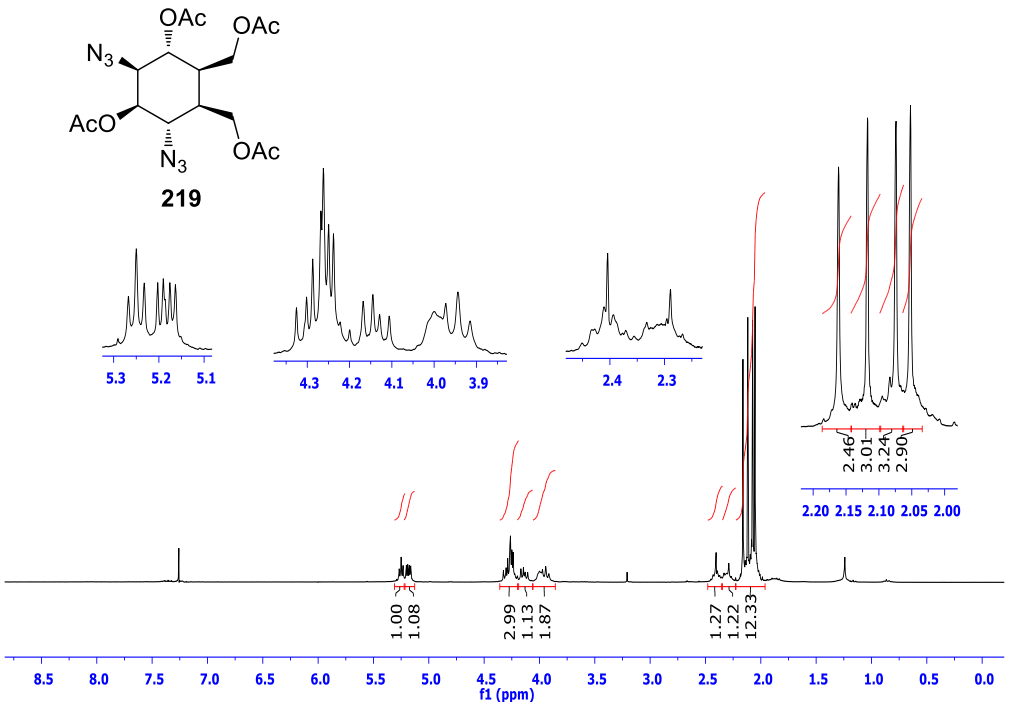
EK 342: Diamino Diol 218 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



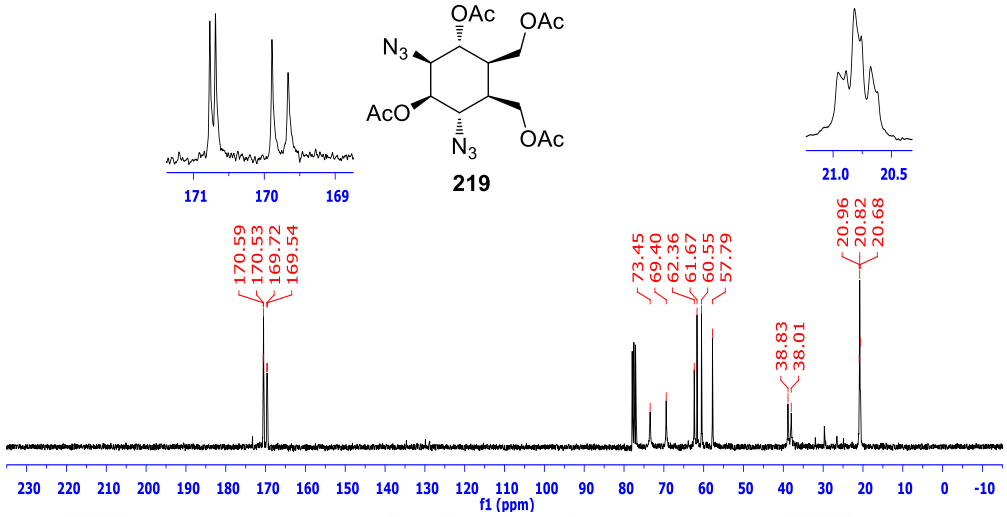
EK 343: Diazido tetraasetat 219 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, C_6D_6)



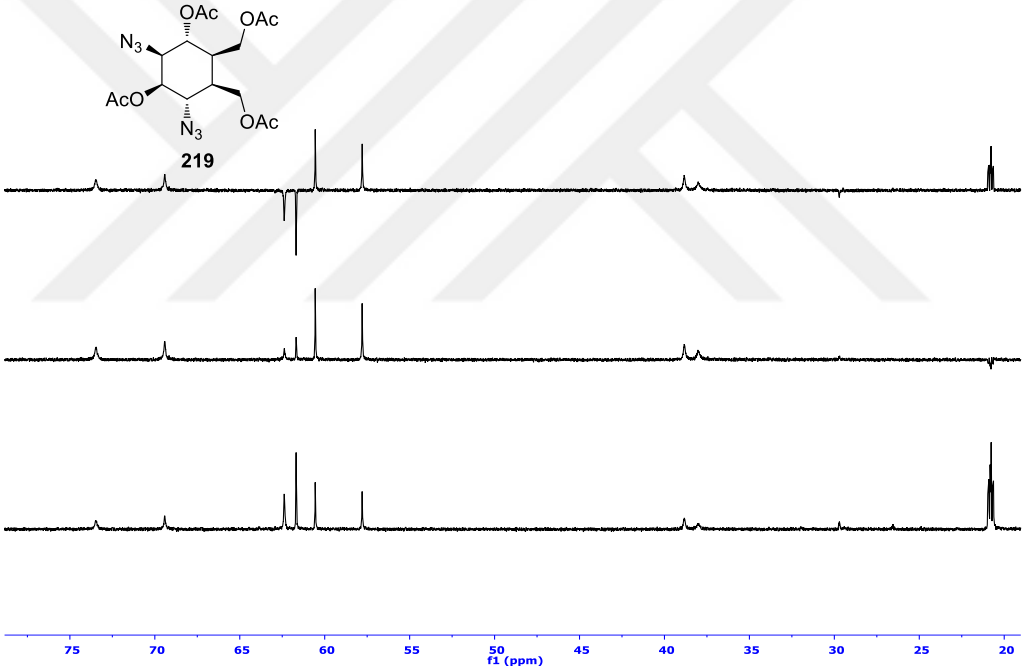
EK 344: Diazido tetraasetat 219 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



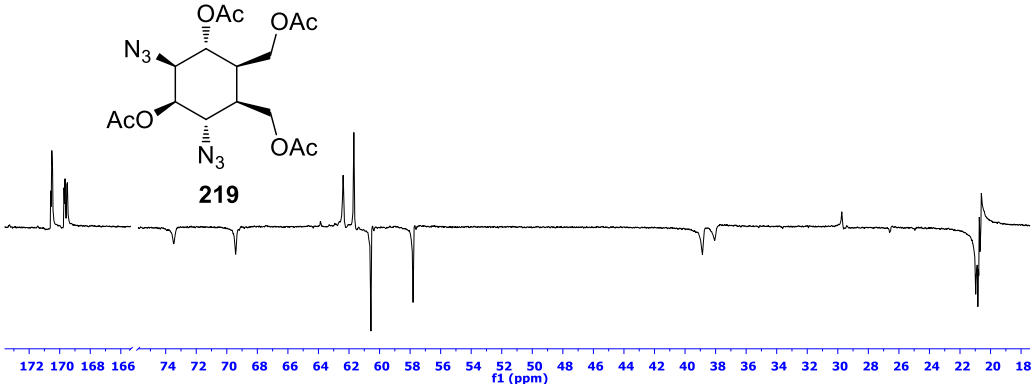
EK 345: Diazido tetraasetat 219 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



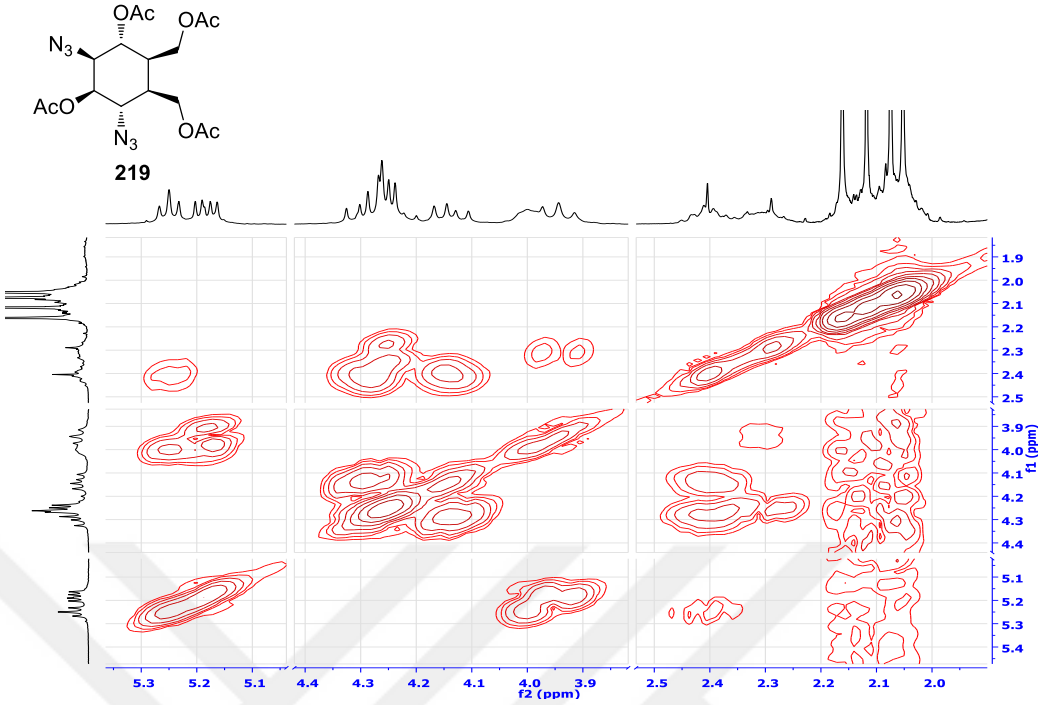
EK 346: Diazido tetraasetat 219 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



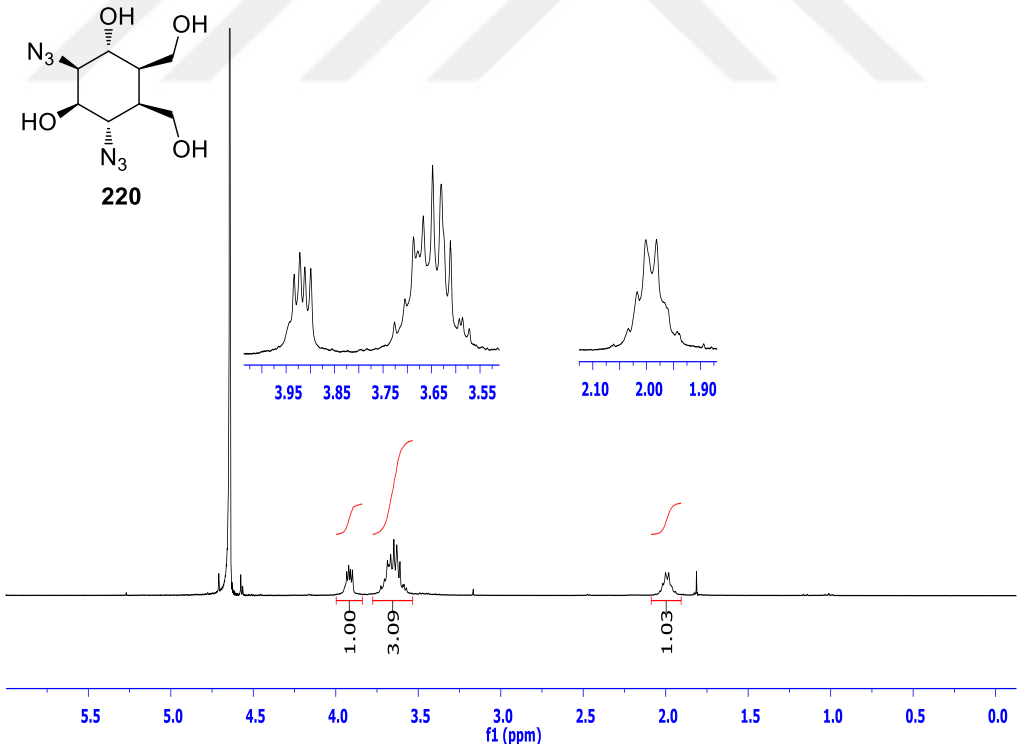
EK 347: Diazido tetraasetat 219 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



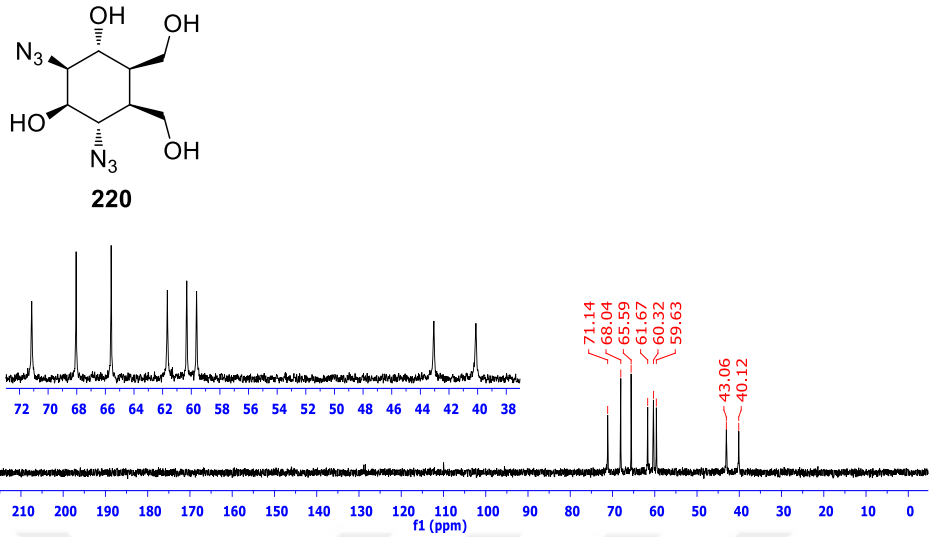
EK 348: Diazido tetraasetat 219 bileşiğinin COSY spektrumu ($CDCl_3$)



EK 349: Diazido tetrol 220 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)

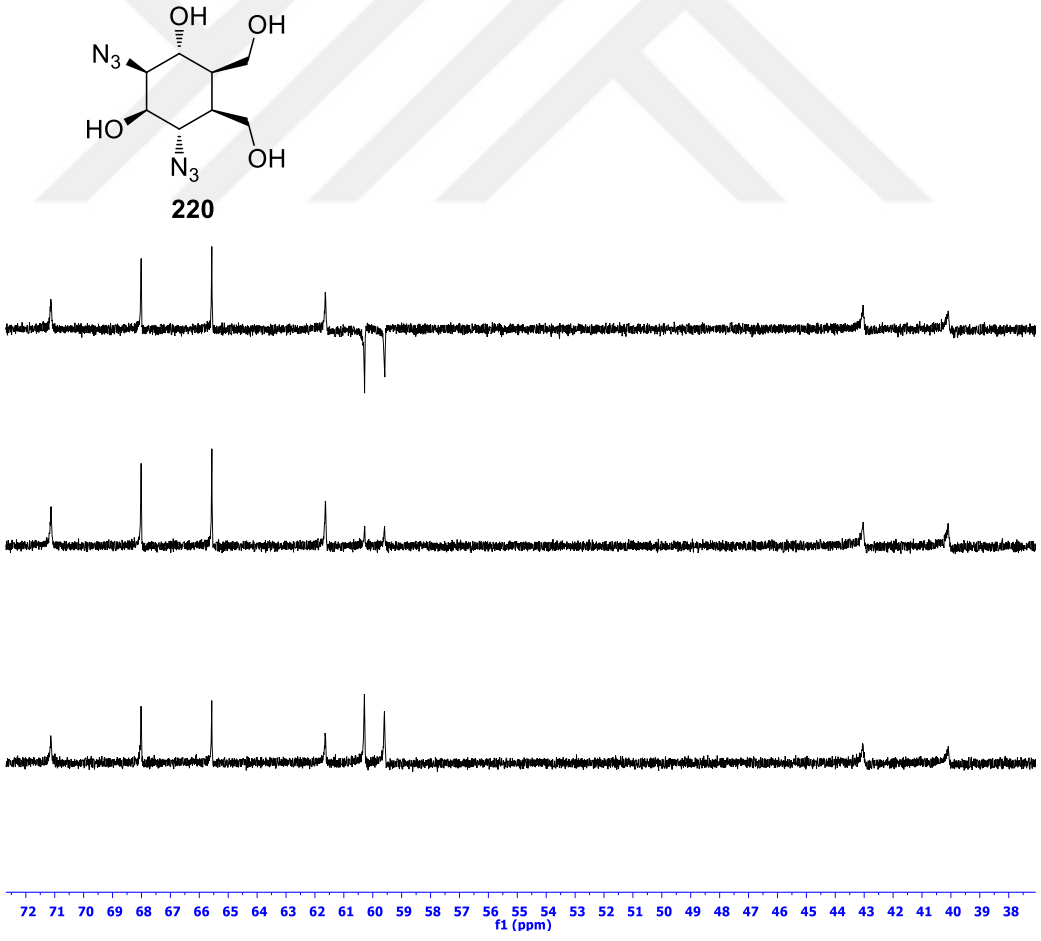


EK 350: Diazido tetrol 220 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



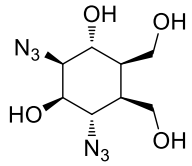
220

EK 351: Diazido tetrol 220 bileşiğinin DEPT spektrumu (75 MHz, D_2O)

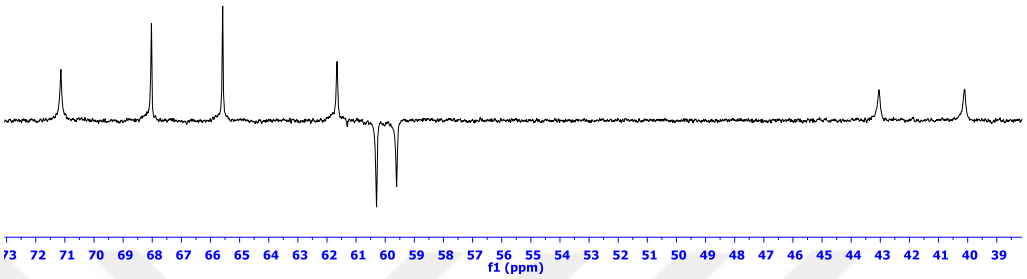


220

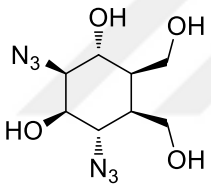
EK 352: Diazido tetrol 220 bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, D_2O)



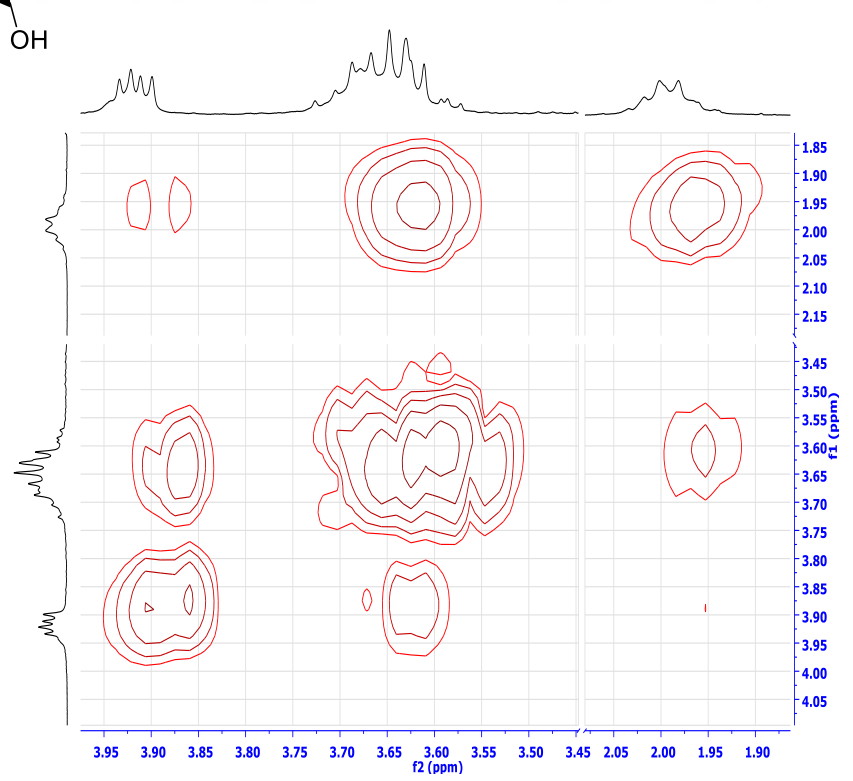
220



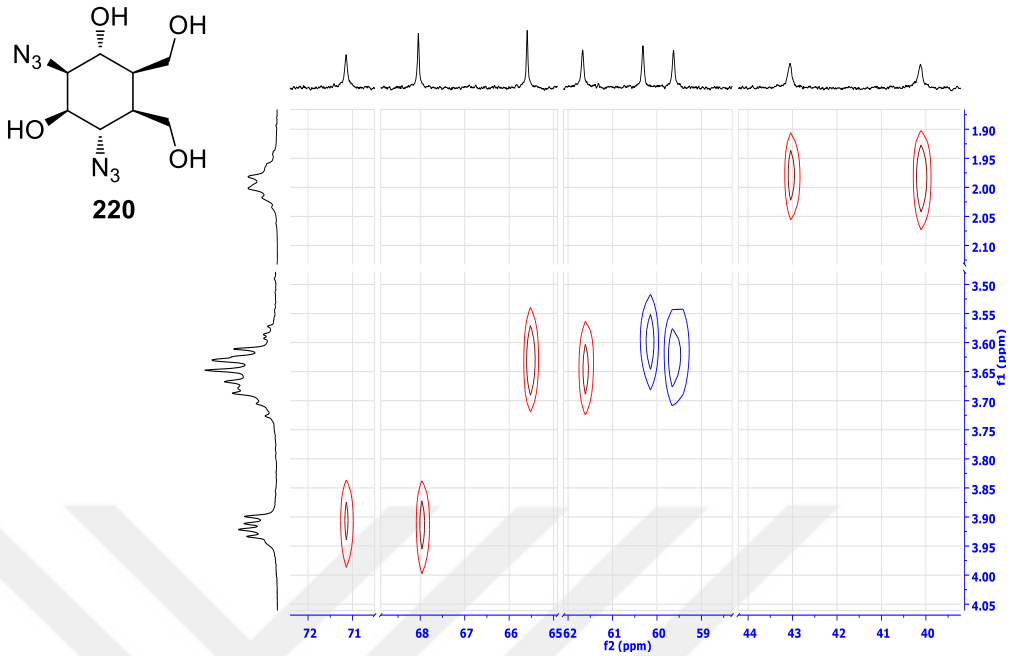
EK 353: Diazido tetrol 220 bileşiğinin COSY spektrumu (D_2O)



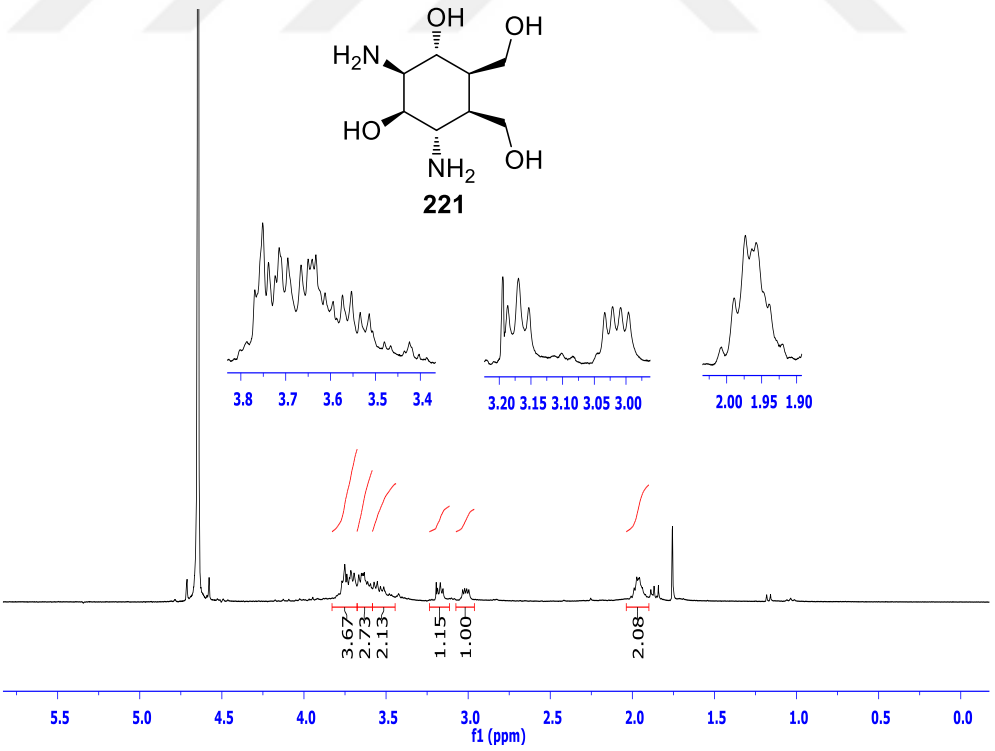
220



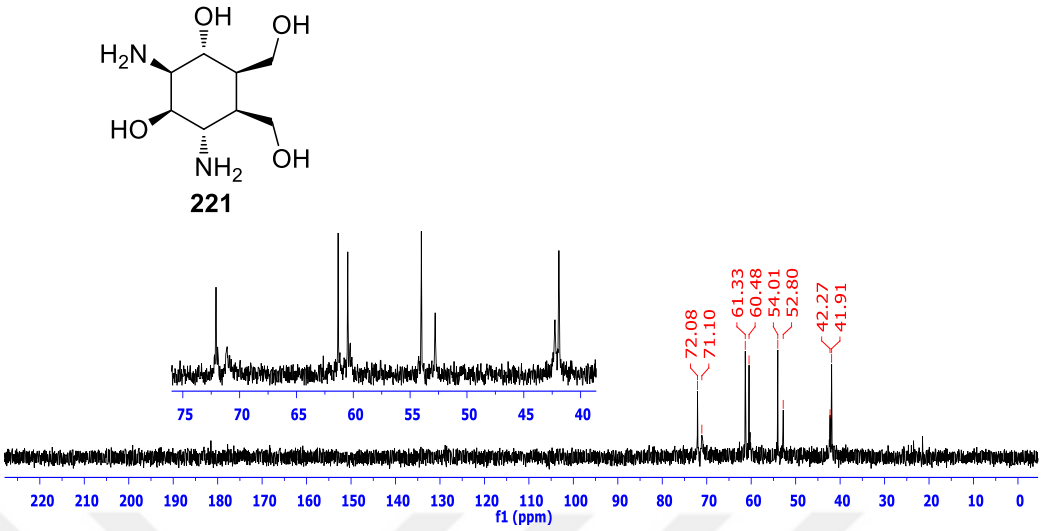
EK 354: Diazido tetrol 220 bileşiğinin HETCOR spektrumu (D_2O)



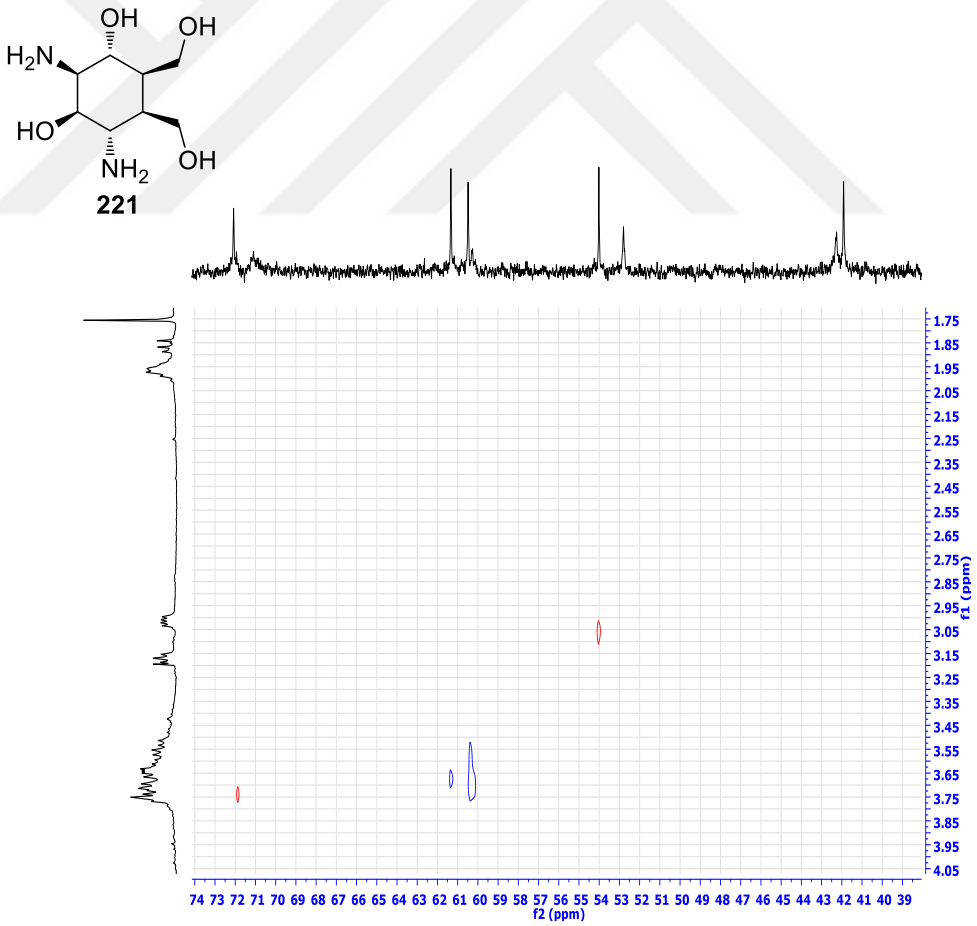
EK 355: Diamino tetrol 221 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



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



EK 357: Diamino tetrol 221 bileşiğinin HETCOR spektrumu (D_2O)



ÖZGEÇMİŞ

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