



T.C.

**ORDU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YENİ BİR İNOSİTOL TÜREVİ SENTEZİ

İLKNUR ATLI

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

ORDU 2018

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

YENİ BİR İNOSİTOL TÜREVİ SENTEZİ

İLKNUR ATLI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ORDU 2018

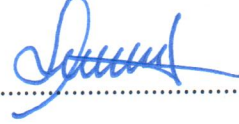
TEZ ONAY

İlknur ATLI tarafından hazırlanan “**YENİ BİR İNOSİTOL TÜREVİ SENTEZİ**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 05.07.2018 tarihinde yapılmış ve jüri tarafından oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü KİMYA ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Danışman
Prof. Dr. Latif KELEBEKLİ
Ordu Üniversitesi

İmza



Üye
Prof. Dr. İbrahim Yasin ERDOĞAN
Bingöl Üniversitesi

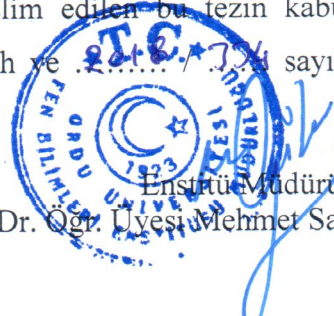


Üye
Dr.Öğr. Üyesi Aliye GEDİZ ERTÜRK
Ordu Üniversitesi



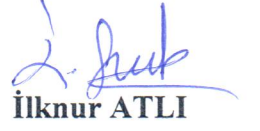
11. / ~~07~~ / 2018 tarihinde enstitüye teslim edilen bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 12 / 07 / 2018 tarih ve 2018/07/12 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Sami GÜLER



TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan ve kullanılan intihal tespit programının sonuçlarına göre; bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.


İlknur ATLI

Bu çalışma Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünün TF-1644 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

YENİ BİR İNOSİTOL TÜREVİ SENTEZİ

İLKNUR ATLI

ORDU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ 55 SAYFA

(TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. LATİF KELEBEKLİ)

Bu çalışma, 2-metilbenzo-1,4-kinondan çıkarak yeni inositol türevlerinin sentezini kapsamaktadır.

2-Metilbenzo-1,4-kinonun sikloheksadien ile bir Diels-Alder siklokatlanması sonucu trisiklik halkalı diketon bileşiği ve akabinde karbonil gruplarının NaBH_4 ile indirgenmesi sonucu dioldien bileşiği elde edildi. Dioldien bileşiğinin Ac_2O /Piridin sistemi ile reaksiyonu sonucu diasetat bileşiği elde edildi. Dien bileşiğindeki çift bağlardan biri seçimli olarak OsO_4/NMO ile oksidasyonu ve akabinde piridin varlığında Ac_2O ile asetatlanması sonucu tetraasetat bileşiği sentezlendi. Tetraasetat bileşiğine oksidasyon metodu tekrar uygulanması ile pentaasetat ve hekzaasetat bileşikleri elde edildi. Metanol içinde asetat gruplarının K_2CO_3 ile kontrollü olarak uzaklaştırılması, istenen iki yeni inositol türevini sağladı. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle (FTIR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve LS-MS) aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: İnositol, İnositol Türevi, Polisiklitol.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF A NEW INOSITOL DERIVATIVE

İLKNUR ATLI

ORDU UNIVERSITY INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED
SCIENCES

CHEMISTRY

MSc. THESIS, 55 PAGES

(SUPERVISOR: Prof. Dr. LATİF KELEBEKLİ)

This study comprises the syntheses of novel inositol derivatives starting from 2-methylbenzo-1,4-quinone.

A Diels-Alder cycloaddition of the 2-methylbenzo-1,4-quinone with cyclohexadiene resulted in a tricyclic ringed diketone compound followed by reduction of the carbonyl groups with NaBH₄. Reaction of the dioldiene compound with the Ac₂O/pyridine system gave the diacetate compound. One of the double bonds in the diene compound was selectively oxidized with OsO₄/NMO followed by acetylation with Ac₂O in the presence of pyridine. Pentaacetate and hexaacetate compounds were obtained by reapplication of the oxidation method to the tetraacetate compound. Controlled removal of the acetate groups with K₂CO₃ in methanol furnished the desired two new inositol derivatives. The structures of all synthesized compounds were characterized by spectroscopic methods (FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LS-MS).

Keywords: Inositol, Inositol Derivative, Polycyclitol.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma, Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi (BAP) tarafından desteklenmiş olup Ordu Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamı maddi açıdan destekleyen bu kurumlara teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi birikimlerinden faydalandığım, tezimin yazımında büyük bir emekle ve titizlikle yol gösteren saygı değer danışman hocam Sayın Prof. Dr. Latif KELEBEKLİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Beni yetiştiren, bu bölümü daha da çok sevdiren ve üzerimde emeği olan tüm Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine teşekkür ederim. Kıymetli fikirlerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. Emine BAĞDATLI'ya, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Aliye GEDİZ ERTÜRK'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Elvan ÜSTÜN 'e, Sayın Dr. Kadir AKSU'ya, Sayın Dr. Abdullah KARANFİL'e, depo sorumlusu Sayın İlhan Talha İRENDE'ye laboratuvar çalışmalarında her türlü yardımı sağlayan değerli arkadaşlarım Figen AKSU'ya, Derya YAMAN'a, Fatih YILDIRIM'a teşekkür ederim.

Bu çalışmaya TF-1644 numaralı Yüksek Lisans Tez Projesi olarak destek veren Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (ODU/BAP)'a desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen çok değerli aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ BİLDİRİMİ	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİL LİSTESİ	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ	IX
EKLER LİSTESİ	X
1. GİRİŞ	1
1.1 İnositol.....	1
1.2. Kimyasal Yapısı ve Özellikleri.....	4
1.3. Bulunduğu Yerler.....	5
1.4. Karbazeşkerler.....	5
1.5. Polihidroksi Bileşikler.....	5
1.6. Karbazeşker Türevi Bileşikler.....	7
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	8
Çalışmanın Amacı.....	17
3. MATERYAL VE YÖNTEM	18
3.1. Diketon 76 Bileşiminin Sentezi.....	18
3.2. Diketon 76 Bileşimindeki Karbonil Gruplarının İndirgenmesi ve Oluşan Diolün Asetatlanması.....	19
3.3. Tetraasetat 80 Bileşiminin Sentezi.....	20
3.4. Tetraasetat 80 Bileşiminin OsO ₄ ile Oksidasyonu ve Oluşan Diolün Asetilasyon Reaksiyonu.....	22
3.5. Diasetat 78 Bileşiminin OsO ₄ ile Oksidasyonu ve Oluşan Diolün Asetilasyon Reaksiyonu.....	24
3.6. Hekzaasetat 83 Bileşiminin Hidroliz Reaksiyonu.....	25
3.7. Pentaasetat 82 Bileşiminin Hidroliz Reaksiyonu.....	25
3.8. Pentaasetat 82 Bileşiminin Asetilasyon Reaksiyonu.....	26
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	28
4.1. Saflaştırma.....	28
4.2. Kromatografik Ayırmalar.....	28
4.2.1. Kolon Kromatografisi.....	28
4.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi.....	28
4.3. Spektrumlar.....	28
4.3.1. ¹ H-NMR Spektrumları.....	28
4.3.2. ¹³ C-NMR Spektrumları.....	28

4.3.3. IR Spektrumu Shimadzu 1000 FTIR Spektrometre.....	28
4.4. Kristallendirme.....	28
4.5. Deneyler.....	28
4.5.1. (1S,4R,4aS,8aR)-6-Metil-1,4,4a,8a-tetrahidro-1,4-etanonaftalen-5,8-dion 76'nin Sentezi.....	28
4.5.2. (1S,4R,4aS,5S,8R,8aR)-6-Metil-1,4,4a,5,8,8a-hekzahidro-1,4 etanonaftalen- 5,8-diil diasetat 78'in Sentezi.....	29
4.5.3. (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,8R,8aR)-6-Metil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-oktahidro-1,4- etanonaftalen-2,3,5,8-tetrail tetraasetat 80'nin Sentezi.....	30
4.5.4. (1S,2S,3R,4R,4aR,5R,6S,7R,8S,8aS)-7-Hidroksi-7-metildekahidro-1,4- etanonaftale-2,3,5,6,8-pentail pentaasetat 82'nin (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6R,7S,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen- 2,3,5,6,7,8-hekzail hekzaasetat 83'ün Sentezi.....	32
4.5.5. (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6S,7R,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen- 2,3,5,6,7,8-hekzaol 84'ün Sentezi.....	34
4.5.6. Hekzaasetat 83'den (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6S,7R,8R,8aR)-6-Metildekahidro- 1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzaol 84'ün Sentezi.....	34
4.5.7. Diasetat 78 Bileşığının Aşırı Oksidasyon ve Asetilasyon Reaksiyonu.....	35
4.5.8. Pentaasetat 82 Bileşığının Asetilasyon Reaksiyonu.....	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	36
6. KAYNAKLAR.....	39
EKLER.....	43
ÖZGEÇMİŞ.....	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1. Glukoz ve İnositol'un yapısı.....	2
Şekil 1.2. İnositol izomerleri.....	3
Şekil 1.3. Bazı inositol türevleri	4
Şekil 1.4. Şeker ve analogları	5
Şekil 1.5. Bazı polisiklitoller	6
Şekil 1.6. Bazı karbaşeker türevleri	7
Şekil 2.1. Epoksit 28 ve 29'un sentezi.....	8
Şekil 2.2. 33 bileşiğinin sentezi	9
%73 b) KOtBu, BuOH:dioksan (1:2), 60°C, 2h, %63 c) OsO ₄ , NMMO, aseton:su (4:1) d)K ₂ CO ₃ , CH ₃ OH, 1h, %67.....	9
Şekil 2.4. Polisiklitol 37 bileşiğin sentezi; a) Ac ₂ O, BF ₃ .O(C ₂ H ₅) ₂ , 3h, %88 b) i. NBS, AINN, CCl ₄ , reflüks, 1h,, ii. DBU, DMSO, 3h, %56 iki adımda c) OsO ₄ , NMMO, aseton:su (4:1), 2h, %52 d) K ₂ CO ₃ , CH ₃ OH, 1h, %95.	10
Şekil 2.5. 47a ve 47b'nin sentezi; a)i. DMP, H ⁺ , ii. mCPBA, CH ₂ Cl ₂ b) KOH, DMSO, 1sı c) i. DMP, H ⁺ , ii. PhINTs, Cu(acac) ₂ , CH ₃ CN d) BF ₃ .Et ₂ O, 44 e) AIBN, Bu ₃ SnH, THF.	11
Şekil 2.6. f) i. OsO ₄ , NMMO, aseton:su ii. DPM, H ⁺ g) i. Na, NH ₃ i. HCl, MeOH. 12	
Şekil 2.7. 54 ve 55 Bileşiklerinin sentezi.....	13
Şekil 2.8. Heptol bileşiğinin sentezi	14
Şekil 2.9. a) MMPP (magnezyum monoperoksifitalat hekzahidrat), THF, su, °C, %85 b) %10 AcOH, rt, 5h, %90 c) C ₆ H ₅ N ⁺ . HBr ₃ ⁻ , CH ₂ Cl ₂ , °C, 1h, %66 d) Ac ₂ O, BF ₃ .Et ₂ O, 1h, %89 e) DBU, DMSO, rt, 4h, %54 f) mCPBA, CH ₂ Cl ₂ , °C, %60.....	15
Şekil 2.10. a) 10% AcOH, THF, 50 °C, 24 h, %60 b) K ₂ CO ₃ , MeOH, rt, 6h, %81 c) OsO ₄ (cat.), NMMO, aseton/su 4:1, rt, 4h, %84 d) K ₂ CO ₃ , MeOH, rt, 4 h, %92 e) OsO ₄ (cat.), NMMO, acetone/water 4:1, rt, 3h, %86.....	15
Şekil 2.11. a) 10% AcOH, THF, 50 °C, 24 h, %74 b) K ₂ CO ₃ , MeOH, rt, 3h, %95 c) OsO ₄ (cat.), NMMO, aseton/su 4:1, rt, 3h, %83.	16
Şekil 2.12. Heptol	17
Şekil 3.1. Diels-Alder Katılma reaksiyonu	18
Şekil 3.2. Karbonil gruplarının indirgenme reaksiyonu	19
Şekil 3.3. 77 Bileşiğindeki hidroksil gruplarının asetatlanması	19
Şekil 3.4. Teraasetat 80 bileşiğinin sentezi.....	21
Şekil 3.5. Teraasetat 80 bileşiğinin OsO ₄ ile oksidasyonu ve Ac ₂ O ile asetilasyon reaksiyonu	22
Şekil 3.6. Diasetat 78 bileşiğinin aşırı oksidasyon ve asetilasyon reaksiyonu	25
Şekil 3.7. Hekzaasetat 83 bileşiğinin hidrolizi.....	25

Şekil 3.8. Pentaasetat 82 bileşğinin hidrolizi	26
Şekil 3.9. Pentaasetat 82 bileşğinin asetilasyon reaksiyonu	27
Şekil 5.1. Tetraasetat 80 bileşğinin sentezi.....	36
Şekil 5.2. İnositol türevi sentezi.....	37

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

Ac ₂ O	:	Asetik Anhidrit
AcOH	:	Asetik Asit
MeOH	:	Metanol
Na ₂ SO ₄	:	Sodyum Sülfat
NaBH ₄	:	Sodyum Bor Hidrür
NaHCO ₃	:	Sodyum Bikarbonat
Eter	:	Dietil Eter
CHCl ₃	:	Kloroform
C ₄ H ₈ O ₂	:	Etil Asetat
C ₆ H ₁₄	:	Hekzan
d	:	Dublet
dd	:	Dubletin dubleti
dt	:	Dubletin tripleti
Hz	:	Hertz
IR	:	İnfrared
m	:	Multiplet
mL	:	mililitre
NMR	:	Nükleer manyetik rezonans
ppm	:	Milyonda bir kısım
s	:	Singlet
t	:	Triplet

EKLER LİSTESİ

- EK 1.** (1S,4R,4aS,8aR)-6-Metil-1,4,4a,8a-tetrahidro-1,4-etanonaftalen-5,8-dion **76'** nin 400 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3). 43
- EK 2.** (1S,4R,4aS,8aR)-6-Metil-1,4,4a,8a-tetrahidro-1,4-etanonaftalen-5,8-dion **76'** nin 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3). 43
- EK 3.** (1S,4R,4aS,8aR)-6-Metil-1,4,4a,8a-tetrahidro-1,4-etanonaftalen-5,8-dion **76'** nin IR spektrumu. 44
- EK 4.** (1S,4R,4aS,5S,8R8aR)-6-Metil-1,4,4a,5,8,8a-hekzahidro-1,4-etanonaftalen-5,8-diil diasetat **78'** in 400 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3). 44
- EK 5.** (1S,4R,4aS,5S,8R8aR)-6-Metil-1,4,4a,5,8,8a-hekzahidro-1,4-etanonaftalen-5,8-diil diasetat **78'** in 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3). 45
- EK 6.** (1S,4R,4aS,5S,8R8aR)-6-Metil-1,4,4a,5,8,8a-hekzahidro-1,4-etanonaftalen-5,8-diil diasetat **78'** in 100 MHz APT spektrumu (CDCl_3). 45
- EK 7.** (1S,4R,4aS,5S,8R8aR)-6-Metil-1,4,4a,5,8,8a-hekzahidro-1,4-etanonaftalen-5,8-diil diasetat **78'** in IR spektrumu 46
- EK 8.** (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,8R8aR)-6-Metil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-oktahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,8-tetraail tetraasetat **80'** nin 400 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3). 46
- EK 9.** (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,8R8aR)-6-Metil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-oktahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,8-tetraail tetraasetat **80'** nin 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3). 47
- EK 10.** (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,8R8aR)-6-Metil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-oktahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,8-tetraail tetraasetat **80'** nin 100 MHz APT spektrumu (CDCl_3). .. 47
- EK 11.** (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,8R8aR)-6-Metil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-oktahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,8-tetraail tetraasetat **80'** nin IR spektrumu 48
- EK 12.** (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6R,7S,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzail hekzaasetat **83'** ün 400 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3). 48
- EK 13.** (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6R,7S,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzail hekzaasetat **83'** ün 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3). 49
- EK 14 .** (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6R,7S,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzail hekzaasetat **83'** ün 100 MHz APT spektrumu (CDCl_3). 49
- EK 15.** (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6R,7S,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzail hekzaasetat **83'** ün IR spektrumu 50
- EK 16.** (1S,2S,3R,4R,4aR,5R,6S,7R,8S,8aS)-7-Hidroksi-7-metildekahidro-1,4-etanonaftale-2,3,5,6,8-pentail pentaasetat **82'** nin 400 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3). 50

EK 17. (1S,2S,3R,4R,4aR,5R,6S,7R,8S,8aS)-7-Hidroksi-7-metildekahidro-1,4- etanonaftale-2,3,5,6,8-pentail pentaasetat 82 'nin 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).	51
EK 18. (1S,2S,3R,4R,4aR,5R,6S,7R,8S,8aS)-7-Hidroksi-7-metildekahidro-1,4- etanonaftale-2,3,5,6,8-pentail pentaasetat 82 'nin 100 MHz APT spektrumu (CDCl ₃).	51
EK 19. (1S,2S,3R,4R,4aR,5R,6S,7R,8S,8aS)-7-Hidroksi-7-metildekahidro-1,4- etanonaftale-2,3,5,6,8-pentail pentaasetat 82 'nin IR spektrumu.....	52
EK 20. (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6S,7R,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen- 2,3,5,6,7,8-hekzaol 84 'ün 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CD ₃ OD).	52
EK 21. (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6S,7R,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen- 2,3,5,6,7,8-hekzaol 84 'ün 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CD ₃ OD).	53
EK 22. (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6S,7R,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen- 2,3,5,6,7,8-hekzaol 84 'ün 100 MHz APT spektrumu (CD ₃ OD).....	53
EK 23. (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6S,7R,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen- 2,3,5,6,7,8-hekzaol 84 'ün IR spektrumu.....	54

1. GİRİŞ

1.1 İnositol

İnositol ilk kez 1850 yılında Scherer tarafından elde edildi ve kas adele şekeri olarak tanımlanmıştır (Cantarow ve Schepartzb 1967). Bundan sonra bileşiğin siklik bir heksahidroksi alkol olduğu aynı araştırmacı tarafından saptandı. Genel kimyasal yapısı ise Maquenne tarafından 1887 yılında bulundu (Cantarow ve Schepartzb 1967) ve bir asır önce diyabetli hastalarda normal insanlara göre idrarda fazla miktarda ekstre edildiği görüldü. İlk gözlemler, mayalar üzerinde büyümeyi artıran bir vitamin gibi rol oynadığı gösterdi. Sonradan hayvanların beslenmesi için de önemli olduğu ve B vitaminleri grubunda olduğu anlaşıldı (Louiss ve ark., 1970). Wooley (1944) ve Wildiers (1902) de bitki ve hayvan dokularında bulunan ve maya hücreleri gelişmesi için gerekli olan, yapısı bilinmeyen bu maddeye Bios adını vermişlerdir. Bundan sonra yapılan araştırmalarda bu maddenin Bios 1 ve Bios 2 olmak üzere iki fraksiyondan ibaret olduğu ileri sürüldü (Cantarow ve Schepartzb 1967). Eascott 1928 de Bios 1, mezo-inositol ile aynı olduğunu saptadı. İnositolün, B vitaminleri grubuna dahil edilmesi Wooley'in deneyleri ile başlamaktadır (Cantarow ve Schepartzb 1967; White ve ark., 1973). İnositolün vitamin olarak kabul edilmesine karşın yapısında koenzim bulunmaması, bu konuda çelişkili düşüncelerin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

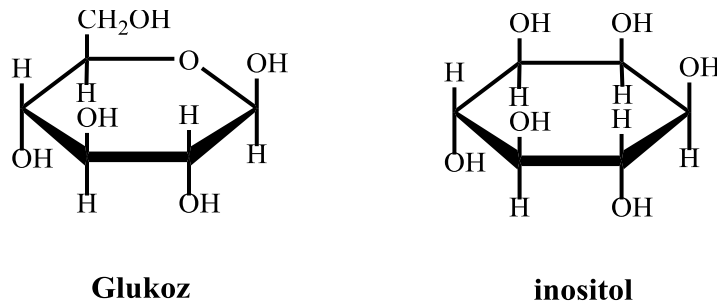
Wooley 1940'lı yıllarda inositolsüz beslenmeye tabii tuttuğu farelerde ağırlık kaybı ve kılların döküldüğünü gözlemledi. İnositolsüz beslenmeye tabii tutulan diğer hayvanlarda da büyümenin durduğu, üreme bozuklukları, alopesi (saçkıran) ve karaciğer yağlanması gibi tanılar görülmüştür. Böylece, (1940) yılında Wooley inositolün memeli hayvanlarda bir gelişme faktörü olduğunu gösterirken, Garvin ve Mc Hery de (1941) de inositolün hipotropik rolünü açıklamışlardır. Bu deneylerde inositolün mikroorganizmalar ve memeliler için bir gelişme faktörü olduğu meydana çıkmış ve bundan dolayı vitamin olarak kabul edilmiştir. Bir kısım araştırmacılar ise belli şartlar altında lipotropik aktivitesi olduğunu kabul etmektedirler. Daha sonraki araştırmacılar bu konuya önemle eğilmişlerdir.

Shepherd, Taylor ve arkadaşları (1974) normal şartlarda inositolün de büyüme için gerekli olmadığını gösterdiler. Buna karşın vücudun gelişim hızının arttığı dönemlerde ve lipit transportunun bozuk olduğu durumlarda, ise vücut için gerekli

olduğunu savundular. Aynı araştırmacılar yine kolinin lipotropik etkisine karşın inositolün ancak bazı şartlar altında, hem deney hayvanlarında hem de insanlar için lipotropik etkisi olduğu görüşünü savunmuşlardır (Louiss ve ark., 1970).

Carl C Pfeiffer (1975) ise inositolün B grubunda olup olmadığının henüz belirlenmediğini ileri sürerek, C vitamini B vitamini ile beraber uyku vitaminlerinden olduğunu savunmaktadır (Pfeiffer ve Call 1975).

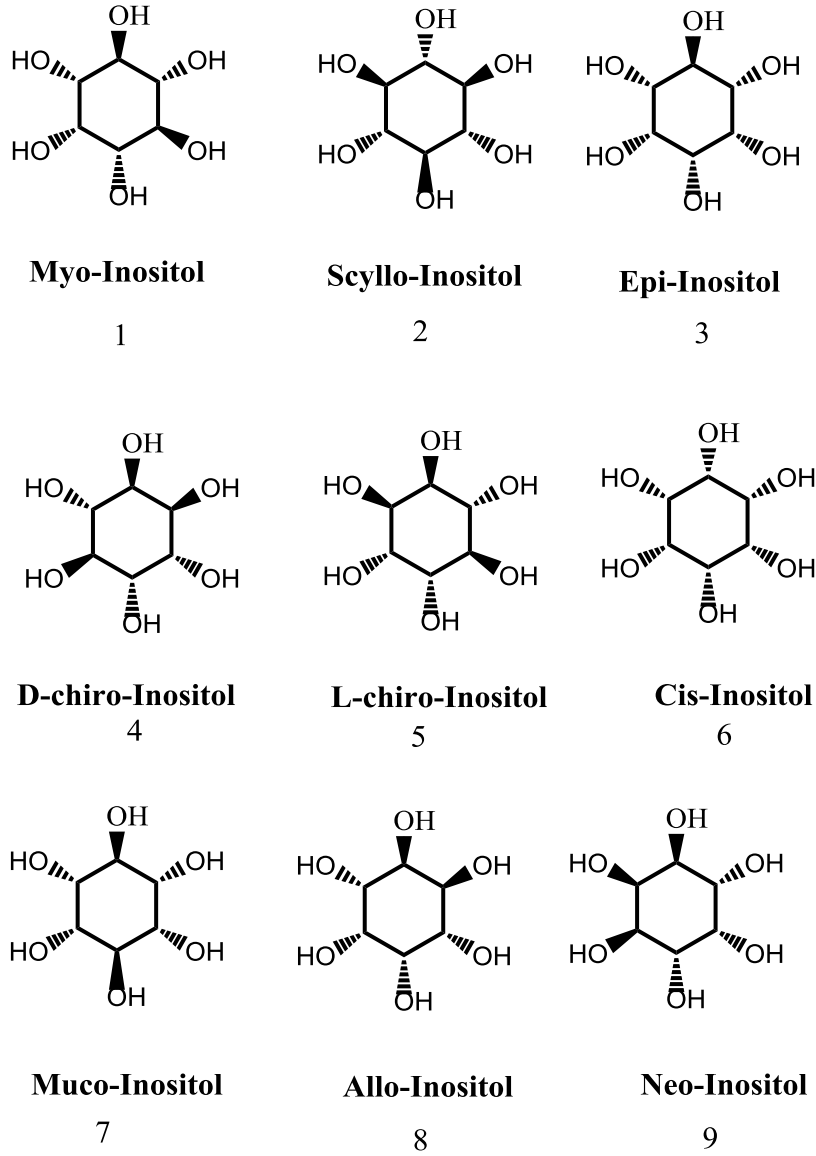
İnositolün kapalı formülü glikozun kapalı formülüyle aynı olmasına rağmen ($C_6H_{12}O_6$), kimyasal yapısı farklıdır (San, 1978). Açık yapısı şöyledir:



Şekil 1.1. Glukoz ve İnositol'ün yapısı

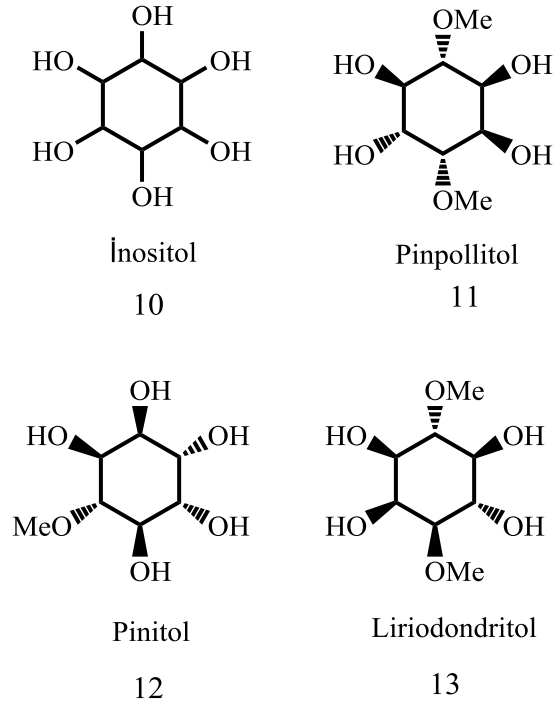
Dokuz stereoizomerinden en etkili olanı *mezo*-inositoldür. Optikçe inaktif olan *mezo*-inositol de denilmektedir. *Myo*-inositol, *Mezo*-inositol veya *İ*-inositol hepsi aynı olup, basitçe inositol olarak isimlendirirler.

İnositoller ve türevleri kimyasal ve biyolojik açıdan oldukça önemli yapıya sahiptir. İnositollerin, *myo*-, *neo*-, *D-chiro*-, *L-chiro*-, *scyllo*-, *cis*-, *allo*-, *epi*- ve *muco*- olmak üzere toplam dokuz izomeri bulunmaktadır. Sikloheksan heksol yapısında olan inositollerin, fosforillenmiş veya metillenmiş formları da bulunmaktadır (Potter ve ark., 2016; Hudlicky ve ark., 2011; Kelebekli, 2007). İnositol izomerleri arasında *myo*-inositol doğada en yaygın bulunanıdır. *Scyllo*-, *neo*-, *D-chiro*- ve *muko*-inositol de doğada bulunan izomerlerdir.



Şekil 1.2. İnositol izomerleri

Bu inositollerin dışında dört inositol izomeri vardır ve bunlar sentetik inositollerdir (Miranda-Molina ve ark., 2012). Doğal ürün olan ve biyolojik aktiviteye sahip olan inositollerin, hayvanlarda fosforillenmiş yapıda olduğu bulunmuştur (Potter ve ark., 2016; Hudlicky ve ark., 2011; Kelebekli, 2007).



Şekil 1.3. Bazı inositol türevleri

İnositollerin, glikosidaz inhibisyonu, hücreler arası iletişim ve fosfat depolama gibi biyolojik aktivitelerinin olması, onları araştırma açısından önemli moleküller haline getirmiştir. *Scyllo*-inositol'ün Alzheimer hastalığının tedavisinde, *bis*-homo inositollerin HIV enfeksiyonu ve diyabet hastalığının tedavisinde kullanıldığı rapor edilmektedir (Bekarlar, 2011). Ayrıca, doğal inositoller, bazı bitkilerin yapılarında, mikroorganizmalarda, insan ve hayvan dokularında, memelilerin kalp kasında ve iskelet kaslarında bulunduğu bilinmektedir (San, 1978).

1.2. Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

İnositol tatlı lezzette, beyaz kristalli bir bileşiktir. Optikçe inaktiftir. Suda erir. Eter gibi organik çözücülerde çözünmez. İnositol solüsyonu kuvvetli asit ve alkalilerde, hidrolize karşı dayanıklıdır. Dihidrate şekli 214-216 °C anhidre şekli ise 225-216 °C erir. İnositol asetik asit veya sulu solüsyonlarından 50 °C'nin üstünde anhidre şeklini de °C'nin altında ise dehidrate şeklinde kristalize olur. Molekül ağırlığı 180.16 dır.

1.3. Bulunduğu Yerler

İnositol çeşitli bitkilerde, mikroorganizmalarda, insan ve hayvan dokularında, bazen serbest fakat genel olarak birleşik halde bulunur.

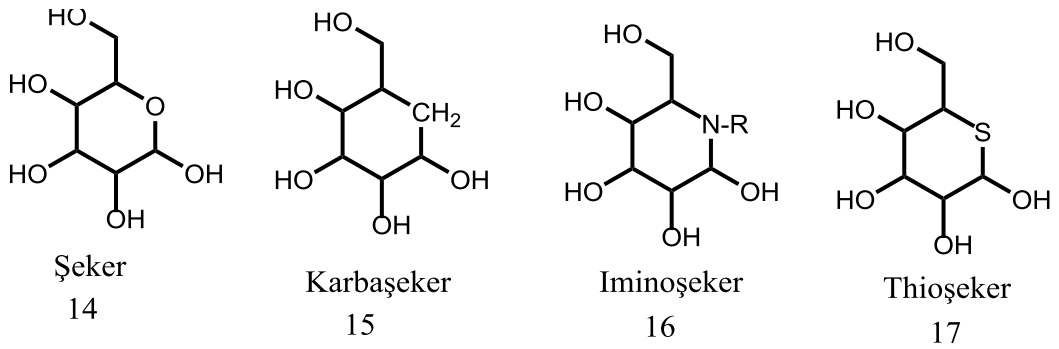
Memelilerin kalp ve iskelet kaslarında bulunur ve Myo-inositol adı da buradan gelir. Özellikle maya, meyve, sebze, tahıl ve cevizde fazla miktarda bulunur. Bağırsakta absorbe olan inositolün az bir kısmı; mono, tri ve hekza fosforik esterleri şeklinde bulunur.

İnositol bazı fosfolipitlerin yapısına girer. İnositol ihtiva eden bu fosfolipitlere lipositol (inosid) denilir. Karaciğer, böbrek, kalp, kas, dalak, beyin, testiste fazla miktarda bulunur. İnositol karaciğerde proteine bağlı olarak bulunur.

Kandaki inositol düzeyi sağlam bireylerde 0,42-0,76 mg/100 ml dir. Beyin, mide, böbrek, dalak ve karaciğerde sıra ile azalan oranlarda bulunur.

1.4. Karbaşekerler

Karbaşekerler, halkadaki oksijenin metilen grubu ile yer değiştirmesiyle monosakkaritlerin taklidi olup, glikosidaz inhibitör etkisi göstermesi sebebiyle biyologların ve kimyagerlerin oldukça ilgisini çekmektedir. Glikosidaz enzimler biyolojik proseslerde yer almaktadır ve bunların inhibisyonu, birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bazı karbaşeker türevleri doğal kaynaklardan izole edilmiştir.



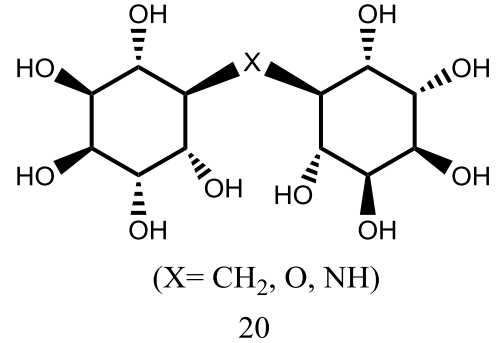
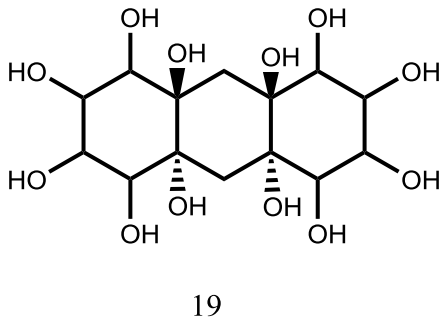
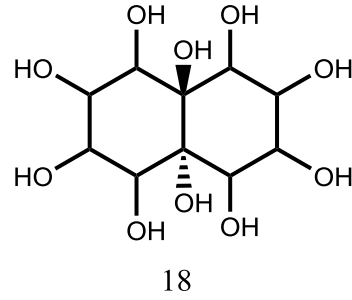
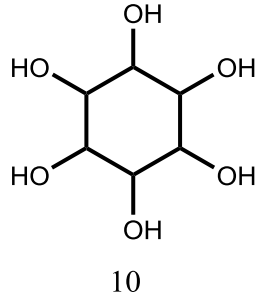
Şekil 1.4. Şeker ve analogları

1.5. Polihidroksi Bileşikler

Polihidroksi bileşikler, yoğun hidroksil fonksiyonel grubu bulunduran bileşiklerdir. Bu yüzden bu tür bileşiklere polisiklitoller de denir. Polisiklitoller yoğun hidroksil grubu bulundurmalarının yanı sıra yapısında birden fazla halka bulundururlar. Bazı

araştımcılar hatta inositolleri de polisiklitol olarak ifade etmektedirler. İnositollerin yaygın biyolojik aktivitelerinden dolayı, yapısal benzerliklere sahip bileşiklerinde ya da onların analoglarının da benzer biyolojik özellikler göstermesi muhtemeldir.

Yapısal olarak bir birleşmiş inositol hidrokarbon halkasıyla yapışık iki ya da daha çok inositol birimi içerir (Mehta ve Sen, 2010). Mehta ve Ramesh 2003 yılında yapmış olduğu bir çalışmalarında İnosito-inositol **18** bileşiminin *trans*-dekalin iskelet yapısında olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca, bu inositol analogları, doğal konfigürasyonunu korurken, "doğal olmayan" siklitol kısmının (hidroksil grupları) ilginç olarak yüksek enerjili aksiyal konfigürasyonunu tercih ettiğini belirtmişlerdir. Yine aynı araştırma grubu inositol analoğu olan antresen yapılı **19** bileşiminde de benzer özelliğe rastlamışlardır (Mehta ve Sen 2010).

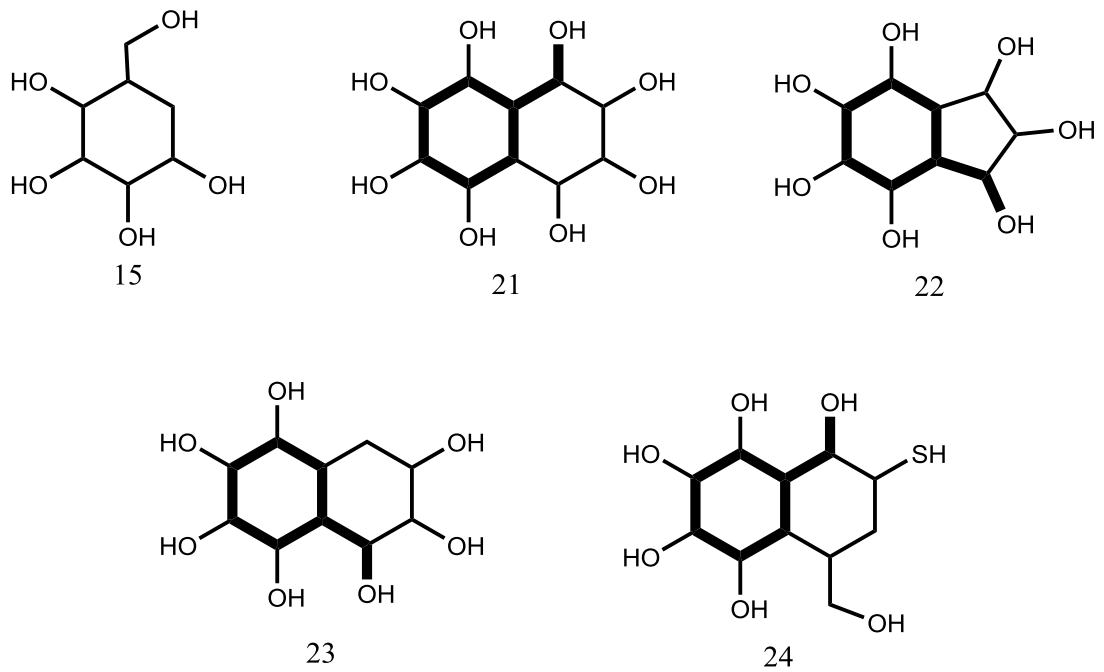


Şekil 1.5. Bazı polisiklitoller

Hudlicky ve arkadaşları tarafından 2002 yılında, birleşik inositol olan CH₂, O ve NH atomları bağlı **20** bileşimini sentezlemeyi başarmışlardır. Yapmış oldukları bu çalışmada, kalsiyum bağlanma afinitesi ve β -galaktosidaz inhibisyonu aktivitesi gösterdiğini rapor etmişlerdir.

1.6. Karbaşeker Türevi Bileşikler

Son yıllarda karbaşeker iskelet yapısına sahip yoğun bir şekilde karbaşeker analogu sentezlenmektedir. **21** ve **22** Bileşikleri birer karbaşeker analogudur ve bunlar α -glukozidaz inhibitörleridir (Mehta ve Ramesh, 2000; Mehta ve ark., 2001). Kelebekli ve arkadaşları 2014 yılında, dekalin iskeletine sahip bir heptol olan karbaşeker türevini bileşik **23**'ü sentezlemişlerdir ve bu bileşiğin karbonik anhidraz inhibitörü olduğunu rapor etmişlerdir. Diğer bir karbaşeker analogu olan **24** bileşiği kükürt atomu bağlı olarak sentezlenmiştir (Jarosz ve ark., 2012).

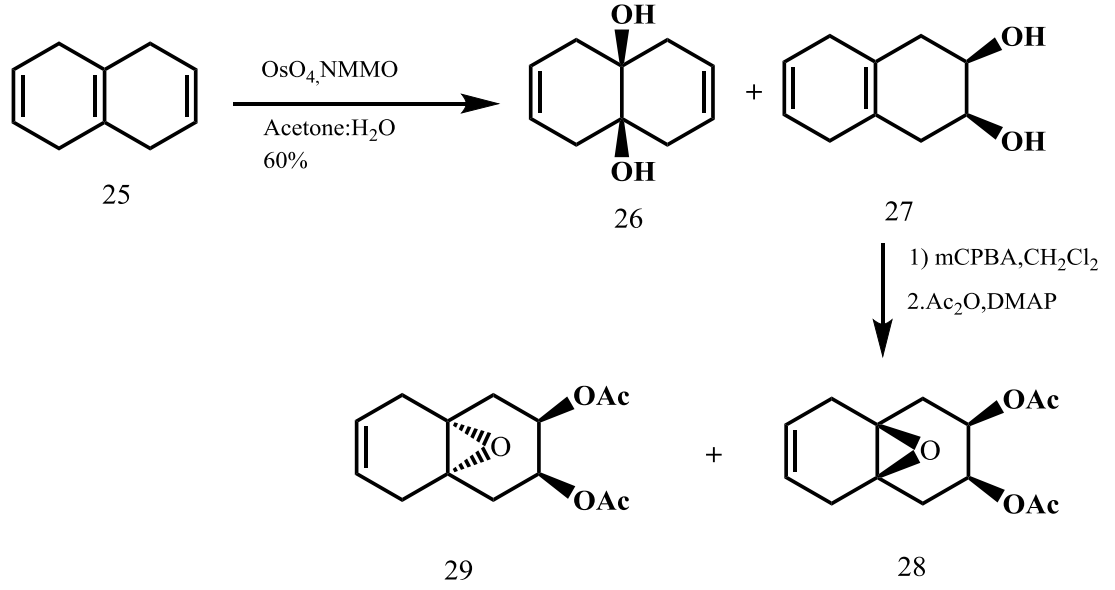


Şekil 1.6. Bazı karbaşeker türevleri

Buradan da anlaşıldığı gibi karbaşekerler de bir polisiklitol analoglarıdır ve yoğun hidroksil grupları taşımaktadırlar.

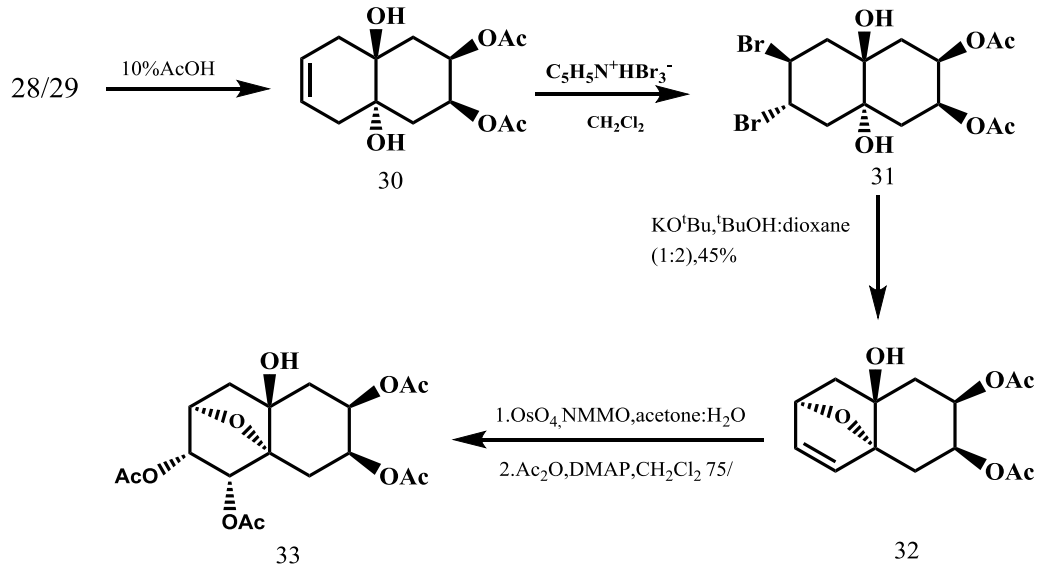
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Mehta ve Ramesh 2003 yılında, naftalinden çıkararak bir polisiklitol türevi sentezlemişlerdir. Bunun için önce naftalin bileşiğini Birc indirgemesiyle **25** bileşiğini elde etmişlerdir. **25** bileşiğinde iki farklı çift bağ bulunmaktadır. Bu bileşiğin OsO₄ ile bir polar çözücü içerisinde reaksiyonu sonucu *cis*-diol **26** ve **27** bileşiklerini elde etmişlerdir. Burada ana ürün olan **27** bileşiği üzerinden mCPBA ile reaksiyonu sonucu iki farklı epoksit bileşiği elde etmişlerdir.



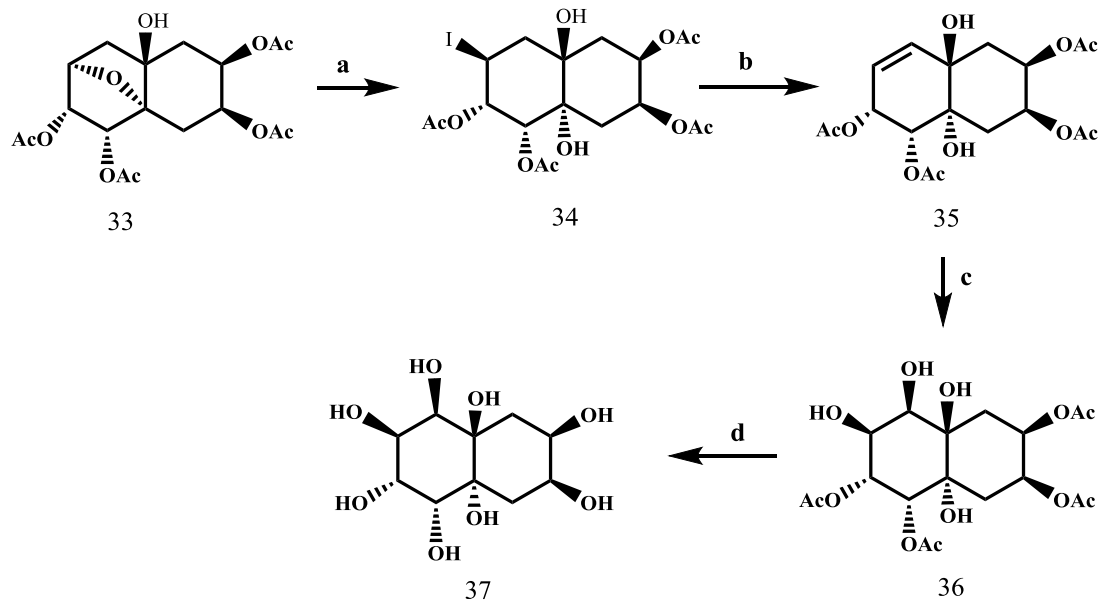
Şekil 2.1. Epoksit **28** ve **29**'un sentezi

Epoksit **28** ve **29** bileşiklerinin asitle açılması sonucu, *trans*-diol **30** bileşiğini tek ürün olarak elde etmişlerdir. Burada her iki epoksitten de aynı ürün meydana gelmektedir. **30** bileşiğindeki tek çift bağın bromlanması sonucu stereoseçici olarak **31** bileşiğini elde etmişlerdir. **31** Bileşiğinin kuvvetli bir bazla muamelesi sonucu hem bir eliminasyon hem de bir epoksit fonksiyonel grubu oluşturmuşlardır. **32** bileşiğindeki yeni oluşan çift bağın OsO₄ ile oksidasyonu ve akabinde asetik anhidritle asetilasyonu sonucu **33** bileşiğini elde etmişlerdir.



Şekil 2.2. 33 bileşiğinin sentezi

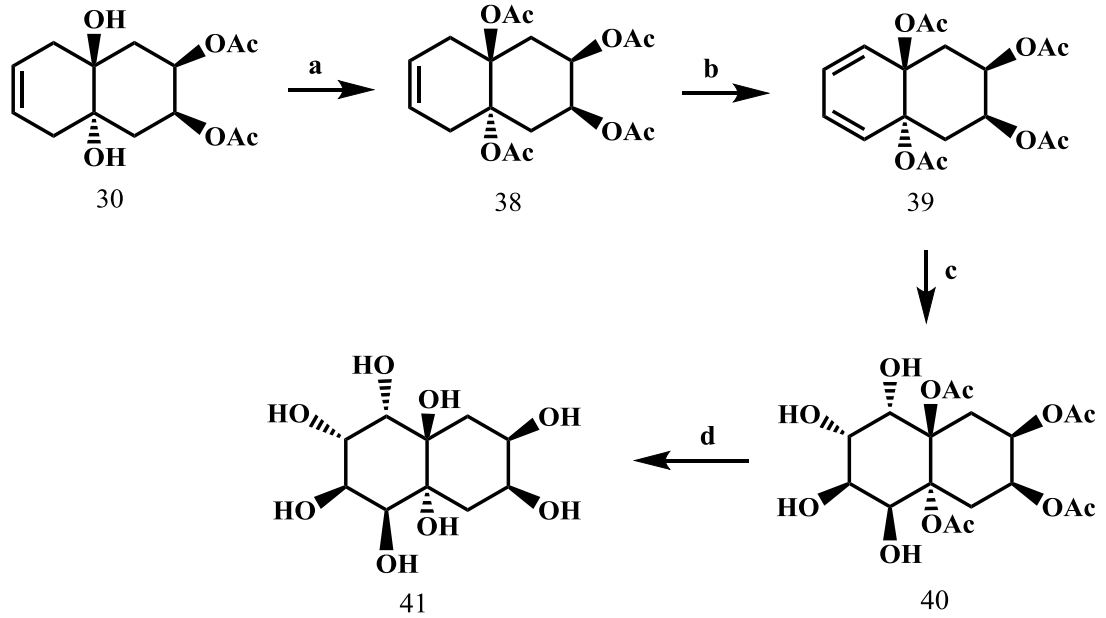
33 Bileşiği bir Lewis asiti yardımıyla kuterner amonyum tuzu kullanılarak 34 bileşiğini elde etmişler ve akabinde kuvvetli bir bazla eliminasyon ürünü 35 bileşiğini %63 verimle sentezlemişlerdir.



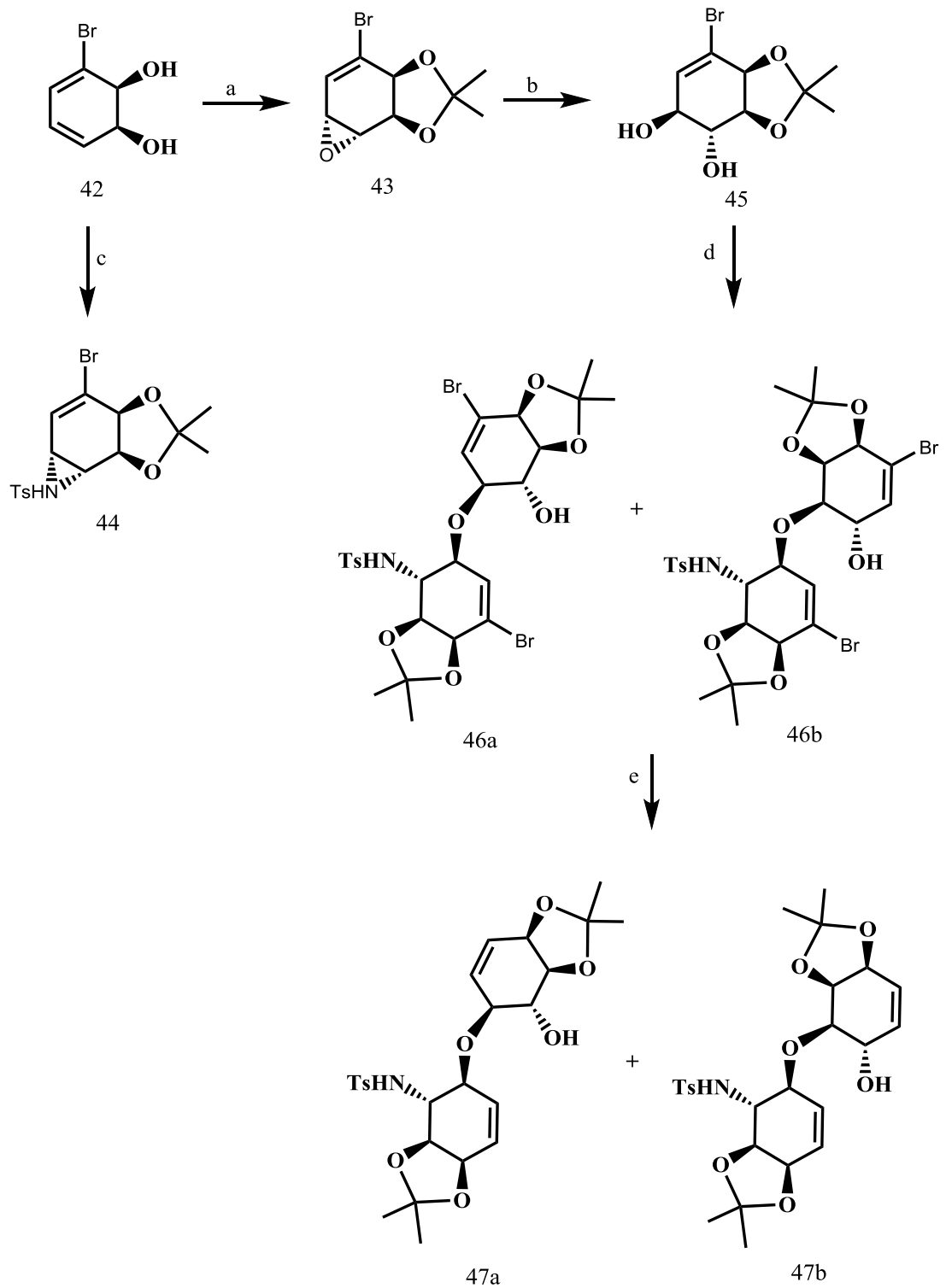
Şekil 2.3. Polisiklitol 37 bileşiğinin sentezi; a) Bu_4NI , $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, CHCl_3 , reflüks, 4h, %73 b) KO^tBu , $\text{BuOH}:\text{dioksan}$ (1:2), 60°C , 2h, %63 c) OsO_4 , NMMO , aseton:su (4:1) d) K_2CO_3 , CH_3OH , 1h, %67.

35 Bileşiğindeki çift bağı oksidasyonu sonucu **36** bileşiğini elde etmişlerdir. **36** Bileşiğindeki dört asetat grubunu potasyum karbonatla hidrolizi sonucu yeni bir polisiklitol bileşiğini %67 verimle sentezlemişlerdir.

37 Bileşiğindeki inositol kısmındaki –OH grupları minimum enerjide 4a/2e (4 aksiyal/2 ekvatorial) olarak görünmektedir. Halbuki *neo*-inositoldeki –OH grupları minimum enerjide ise 4e/2a (4 ekvatorial/2 aksiyal/) olarak belirlenmiştir (Mehta ve Ramesh, 2003). Bu durumu detaylı araştırmak için Mehta ve ark. **30** bileşimini bir Lewis asiti yardımıyla asetik anhidritle asetilasyonunu sonucu **38** bileşiğini elde etmişlerdir. **38** bileşiği önce NBS ile bromlanması ve akabinde oluşan ürünün DBU ile eliminasyonu sonucu dien **39** bileşiğini elde etmişlerdir. **38** Bileşiğinin yukardaki aynı metot uygulanarak oksidasyonu ve hidrolizi sonucu bir *chiro*-inositol türevi olan **41** bileşiğini elde etmişlerdir. **41** Bileşiğin yapısıyla ilgili olarak inositol kısmındaki –OH grupları minimum enerjide ise 4a/2e (4 aksiyal/2 ekvatorial) olarak belirlenirken, *chiro*-inositoldeki –OH grupları minimum enerjide ise 4e/2a (4 ekvatorial/2 aksiyal/) olarak belirlenmiştir (Mehta ve Ramesh, 2003). Sonuç olarak hem **37** hem de **41** bileşikler *trans*-dekalin iskelet sistemine sahiptir.



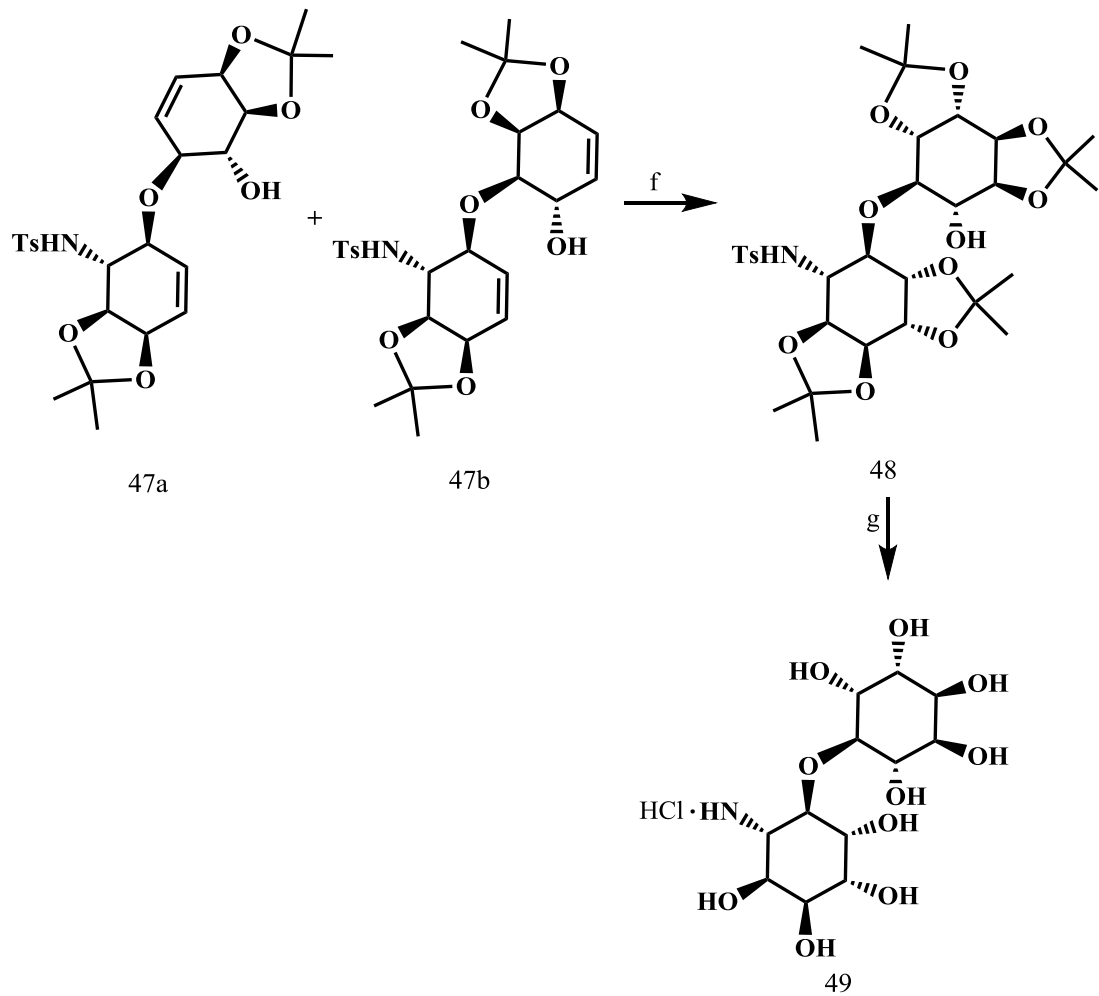
Şekil 2.4. Polisiklitol 37 bileşiğin sentezi; a) Ac_2O , $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, 3h, %88 b) i. NBS, AINN, CCl_4 , reflüks, 1h, ii. DBU, DMSO, 3h, %56 iki adımda c) OsO_4 , NMMO, aseton:su (4:1), 2h, %52 d) K_2CO_3 , CH_3OH , 1h, %95.



Şekil 2.5. 47a ve 47b'nin sentezi; a) i. DMP, H^+ , ii. mCPBA, CH_2Cl_2 b) KOH, DMSO, 1s1 c) i. DMP, H^+ , ii. PhINTs, $Cu(acac)_2$, CH_3CN d) $BF_3 \cdot Et_2O$, **44** e) AIBN, Bu_3SnH , THF.

Hudlicky ve ark. 2002 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, bromosikloheksadien-*cis*-diol **42** den çıkararak bir oksijen atomu bağlı biinositol **49** bileşiğini elde etmişlerdir.

Bunun için **42** bileşiğini brombenzenden bir enzimle elde ettikten sonra bu bileşiği çıkış bileşiği olarak kullanmışlardır. **42** bileşiği asidik ortamda 2,2-dimetoksipropan (DMP) ile ketalleyip, akabinde mCPBA ile epoksidasyonu sonucu **43** bileşiğini elde etmişlerdir. Burada epoksit açılması allilik pozisyonundan stereokontrollü olarak gerçekleşmiştir.



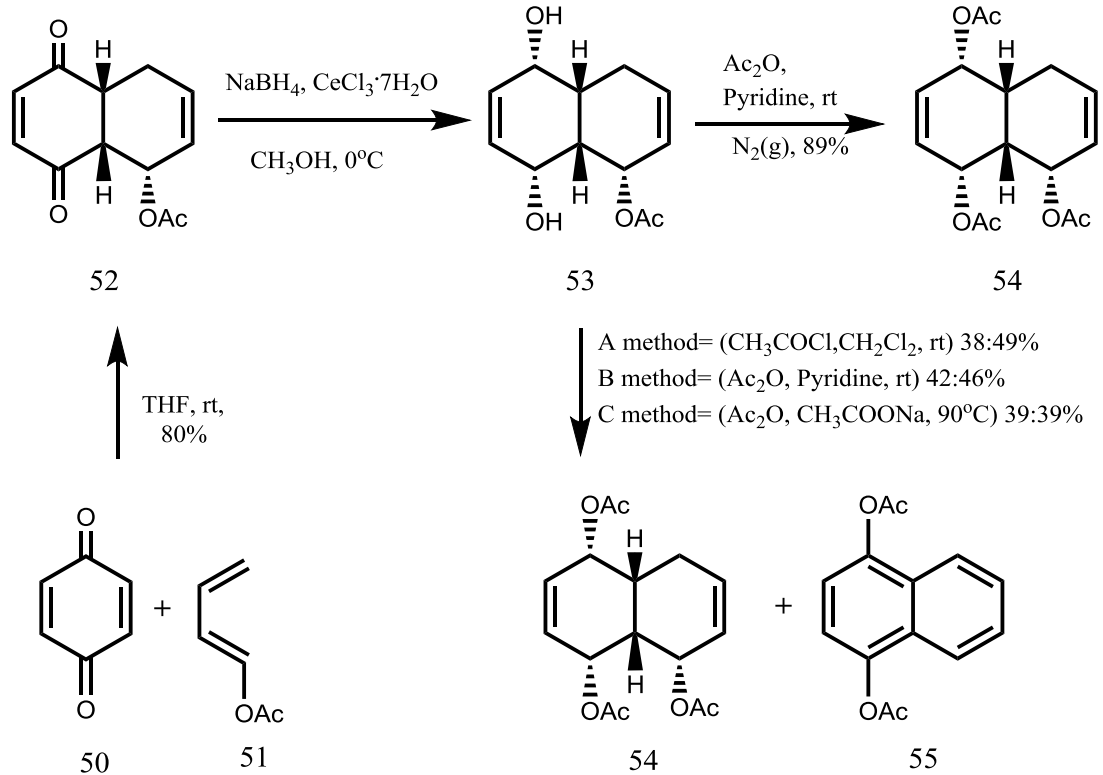
Şekil 2.6. f) i. OsO₄, NMMO, aseton:su ii. DPM, H⁺ g) i. Na, NH₃ i. HCl, MeOH

Bir bazla epoksidin açılması sonucu *trans*-diol **45** bileşiğini elde etmişlerdir. **45** Bileşiği bir Lewis asiti yardımıyla **44** molekülü ile bir kenetleme reaksiyonu sonucu **46a** ve **46b** bileşiklerini ve akabinde bir radikal başlatıcı (AIBN) yardımıyla tribütül

kalay hidrürle (Bu_3SnH) bromların eliminasyonu sonucu **47a** ve **47b** bileşiklerini elde sentezlemişlerdir. **47a** ve **47b** bileşikleri bir polar çözücü içerisinde OsO_4 ile oksidasyonu ve akabinde DMP ile asidik ortamda ketallenmesi sonucu tek ürün olarak **48** bileşimini elde etmişlerdir.

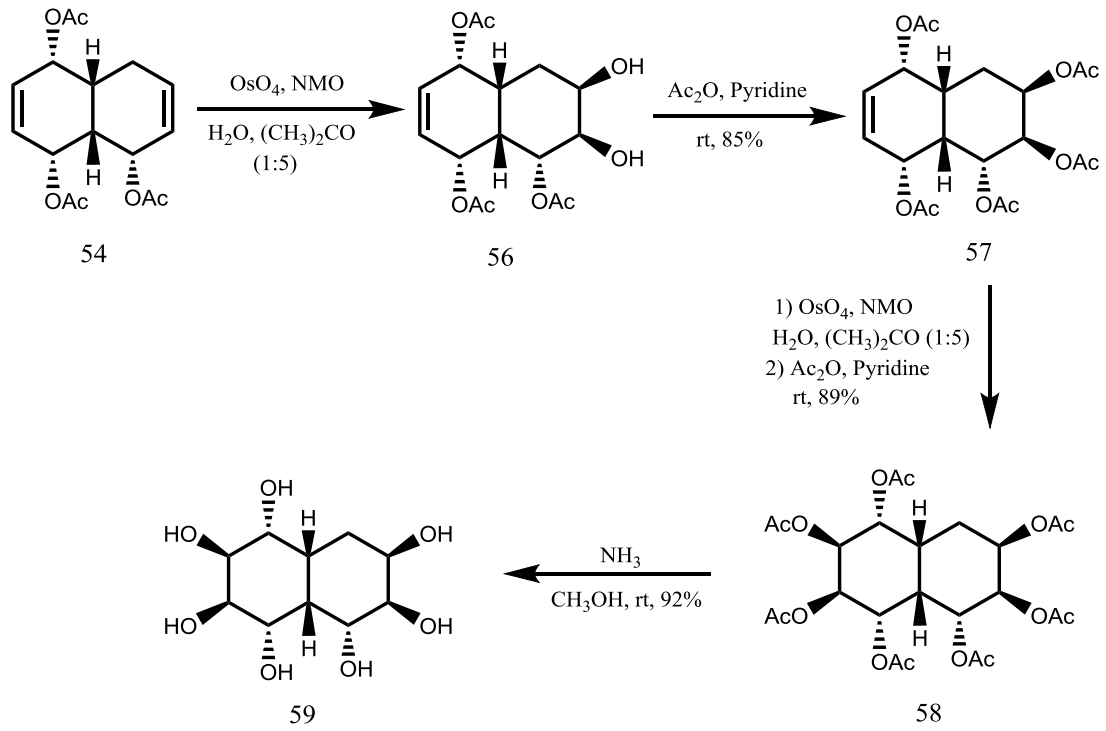
48 bileşiği metalik Na ile muamelesi sonucu hem Tosil grubunun hidrolizi sağlanmış ve akabinde asitle reaksiyonu sonucu ketal grubu hidroliz sonucu bir polisiklitol bileşiği olan **49**'u sentezlemişlerdir.

Kelebekli ve arkadaşları 2014 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, p-benzokinon **50** bileşiminden çıkarak yeni bir polisiklitol türevini sentezlemişlerdir. Bunun için p-benzokinon **50** ve 1-asetoksi-1,3-butadienin **51**'in Diels-Alder katılma reaksiyonu sonucu diketon **52** bileşimini elde etmişlerdir. Diketon bileşimindeki karbonil gruplarını seteroseçici olarak indirgeyerek alilik *cis*-diol **53** bileşimini elde etmişlerdir. Alilik *cis*-diolü asetatlamak için 3 farklı metot kullanmışlar ve bunda asetatlama ürünü **54** bileşiminin yanında aromatik bir bileşik gözlemişlerdir. Ancak, metot B'yi azot atmosferi altında kullandıklarında istenilen ürün **54** bileşimini tek ürün olarak elde etmişleridir.



Şekil 2.7. 54 ve 55 Bileşiklerinin sentezi

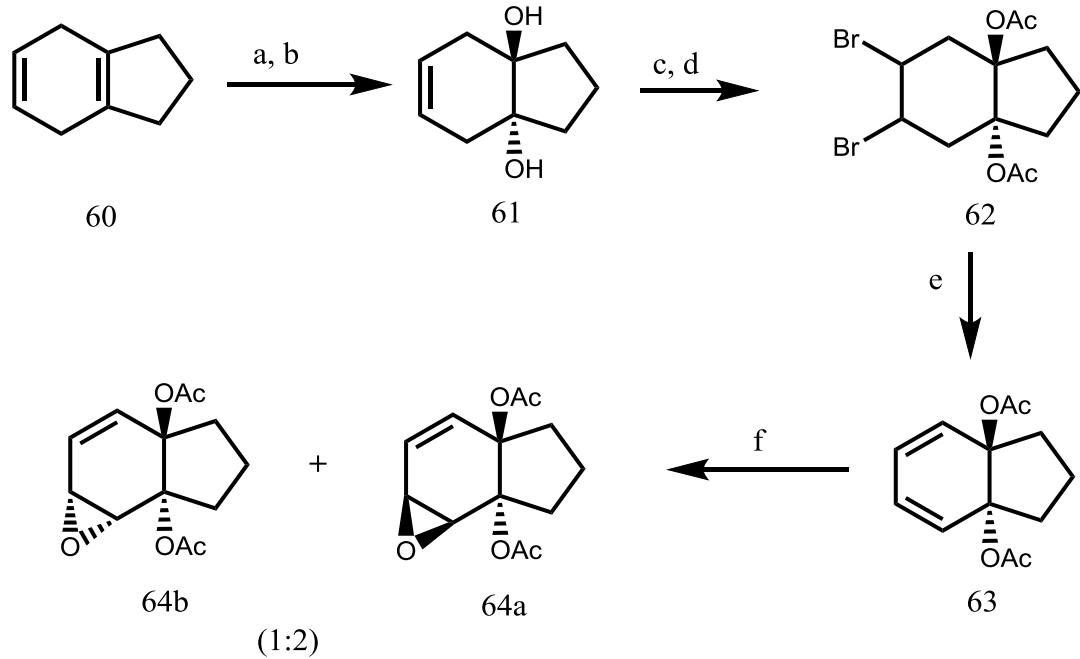
54 Bileşiğinde iki farklı çift bağ bulunmaktadır. **54** Bileşiğinin OsO₄ ile bir polar çözücü içerisinde muamelesi sonucu seçici olarak çift bağlardan birinin oksitlenmesi ve akabinde asetik anhidrit ile asetatlanması sonucu **57** bileşiğini yüksek verimle elde etmişlerdir. **57** Bileşiğine aynı metodu uygulayarak diğer çift bağında oksidasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Burada hem bileşik **57**'in hem de bileşik **58**'in yapısını NMR destekli olarak ve X-ray ile belirlemişlerdir. **58** Bileşiğindeki asetatların amonyak ile hidrolizi sonucu yeni bir karbaşeker türevi olan polisiklitol **59** bileşiğini yüksek verimle sentezlemişlerdir. Kelebekli ve arkadaşları sentezlemiş oldukları karbaşeker türevi **59** bileşiğinin biyolojik aktivitelerini de incelemişlerdir.



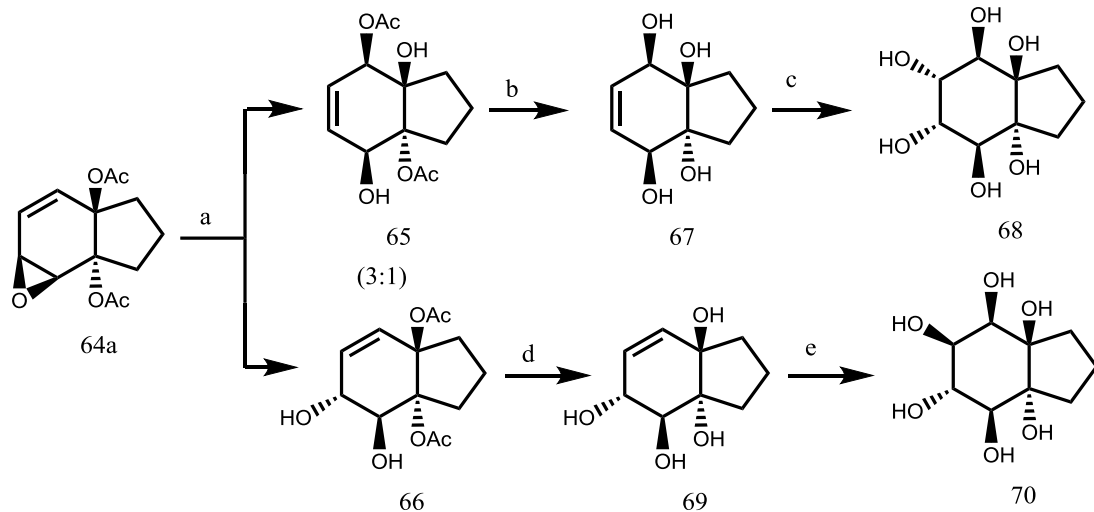
Şekil 2.8. Heptol bileşiğinin sentezi

Mehta ve arkadaşları 2003 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, **60** bileşiğinden çıkarak inositol analoglarını sentezlemişlerdir. Bunun için, **60** bileşiğine THF içerisinde MMPP (magnezyum monoperoksifitalat heksahidrat) uygulayarak ve akabinde asitle muamelesi sonucu *trans*-diol **61** bileşiğini elde etmişlerdir. **61** bileşiğinin piridin varlığında brom ile brominasyonu ve akabinde bir Lewis asiti varlığında asetik anhidrit ile muamelesi sonucu dibrom **62** bileşiğini elde etmişlerdir.

DBU ile bromların indirgenmesiyle dien **63** bileşiğini sentezlemişlerdir. **63** bileşiğinin mCPBA ile reaksiyonu sonucu iki epoksit ürünü **64a** ve **64b** bileşiklerini elde etmişlerdir.

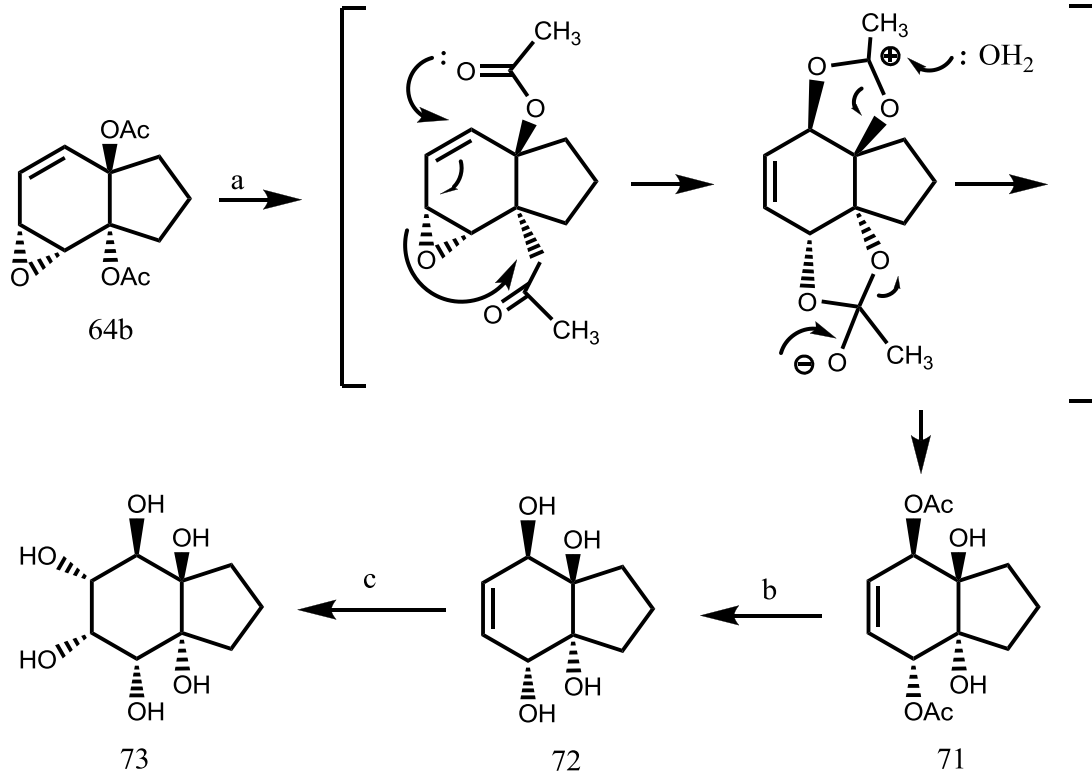


Şekil 2.9. a) MMPP (magnezyum monoperoksifitat hekzahidrat), THF, su, °C, %85 b) %10 AcOH, rt, 5h, %90 c) $C_6H_5N^+ \cdot HBr_3^-$, CH_2Cl_2 , °C, 1h, %66 d) Ac_2O , $BF_3 \cdot Et_2O$, 1h, %89 e) DBU, DMSO, rt, 4h, %54 f) mCPBA, CH_2Cl_2 , °C, %60.



Şekil 2.10. a) 10% AcOH, THF, 50 °C, 24 h, %60 b) K_2CO_3 , MeOH, rt, 6h, %81 c) OsO_4 (cat.), NMMO, aseton/su 4:1, rt, 4h, %84 d) K_2CO_3 , MeOH, rt, 4 h, %92 e) OsO_4 (cat.), NMMO, acetone/water 4:1, rt, 3h, %86.

Epoksit **64a** bileşimini asitle reaksiyonu sonucu **65** ve **66** ürün karışımını 3:1 oranında elde etmişlerdir. **65** Bileşiminin hidrolizi sonucu bir konduritol E türevini elde etmişlerdir ve akabinde OsO₄ ile reaksiyonu sonucu bir *chiro*-inositol analogu **68**'i yüksek verimle sentezlemişlerdir. Diğer bileşik **66** ya aynı metodu uygulayarak bir konduritol B türevi **69**'u elde etmişlerdir ve akabinde OsO₄ ile reaksiyonu sonucu bir *myo*-inositol analogu **70**'i yüksek verimle sentezlemişlerdir. **68** bileşimindeki hidroksit gruplar 4a/2e olarak konformasyona sahipken **70** bileşiminin hidroksil grupları 5a/1e konformasyona sahip olduğunu rapor etmişlerdir.

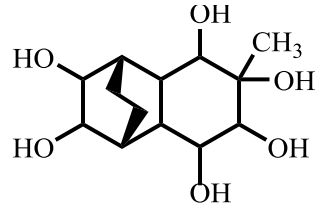


Şekil 2.11. a) 10% AcOH, THF, 50 °C, 24 h, %74 b) K₂CO₃, MeOH, rt, 3h, %95 c) OsO₄ (cat.), NMMO, aseton/su 4:1, rt, 3h, %83.

Epoksit **64b** bileşiminin asitle reaksiyonunda bir düzenlenme sonucu (asetat göçü) ile **71** bileşimini elde etmişlerdir. **71** bileşiminin hidrolizi sonucu bir konduritol E türevini elde etmişlerdir ve akabinde OsO₄ ile reaksiyonu sonucu bir *allo*-inositol analogu **73**'ü yüksek verimle sentezlemişlerdir. **73** bileşimindeki hidroksit gruplarının 3a/3e konformasyonuna sahip olduğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmanın Amacı

Giriş kısmında belirtildiği gibi, inositollerin göstermiş olduğu yaygın biyolojik aktivitelerinden dolayı bu tür bileşiklerin sentezi önemlidir. Bu çalışma da metilpara-benzokinon'dan çıkarak polihidroksi fonksiyonel grubu taşıyan biyolojik aktiflik gösterebilecek yeni inositol türevlerinin sentezi amaçlandı.

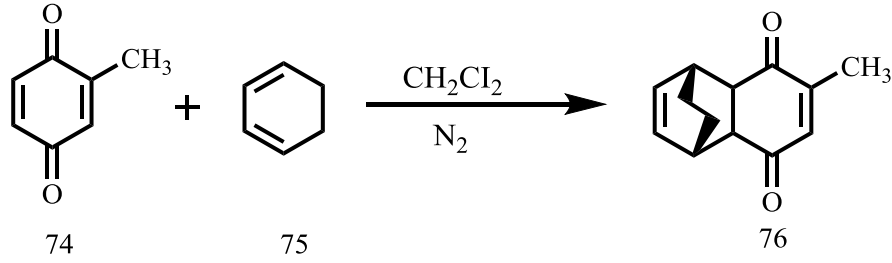


Şekil 2.12. Heptol

3. MATERYAL VE YÖNTEM

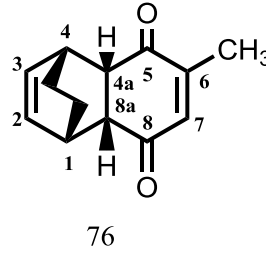
3.1. Diketon 76 Bileşiğinin Sentezi

Ticari olarak satın alınan 2-metilbenzo-1,4-kinon **74** bileşiği 1,3 sikloheksadien **75** ile oda sıcaklığında ve karanlıkta çalışılarak bir Diels-Alder siklokatılma reaksiyonu sonucu trisiklik yapıda diketon **76** bileşiği elde edildi (Wu ve ark., 1998, Mandelbaum ve Cais 1962, Porter ve ark., 1964, Kaper ve ark., 2008, Mehta ve ark., 1987). TLC ile takip edilen reaksiyonun 8 günde bittiği tespit edildi ve %99 verimle elde edildi. **76** bileşiği literatürde ki bir bileşik olduğundan stereokimyası bilinmektedir. Diels-Alder katılma sonucu endo ürün meydana gelmektedir.



Şekil 3.1. Diels-Alder Katılma reaksiyonu

Literatürde olduğu gibi katılma ürünü endo seçici olarak gerçekleşmektedir. Ayrıca, iki farklı çift bağ bulunan metil-parabenzokion bileşiğine sikloheksadien daha az sterik engelli taraftan yaklaşmaktadır.



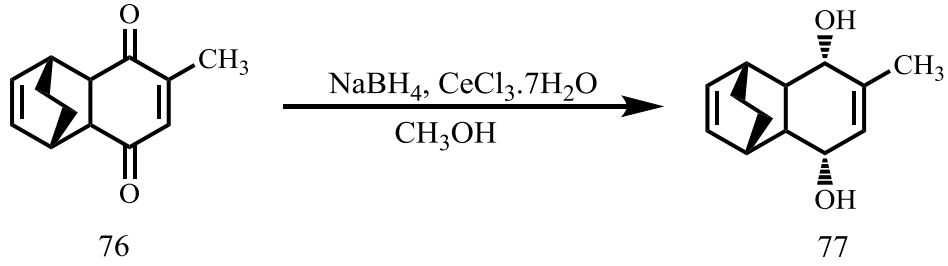
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.59 (s, 1H, $\underline{\text{CH}}=\text{C-Me}$,), 6.17-6.23 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.21 (d, 2H, $J=1.7$ Hz, H_1 ve H_4), 2.98 (s, 2H, H_{4a} ve H_{8a}), 1.95 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.7 (d, 2H, $J=6.8$ Hz, $-\text{CH}_2$), 1.37 (d, 2H, $J=6.8$ Hz, $-\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 199.7 ($\text{C}=\text{O}$), 199.0 ($\text{C}=\text{O}$), 151.6 ($\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{Me}$, quaterner karbon), 139.6 ($\text{C}=\text{C}$), 133.6 ($\text{C}=\text{C}$), 133.1 ($\underline{\text{C}}=\text{C}-\text{Me}$), 49.9 (C_1 veya C_4), 49.3 (C_1 veya C_4), 35.6 (C_{4a} veya C_{8a}), 35.3 (C_{4a} veya C_{8a}), 24.8 ($-\text{CH}_2$), 24.7 ($-\text{CH}_2$), 16.7 ($-\text{CH}_3$).

Elde edilen diketon **76** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları literatürde verilen değerlerle uyum içindedir.

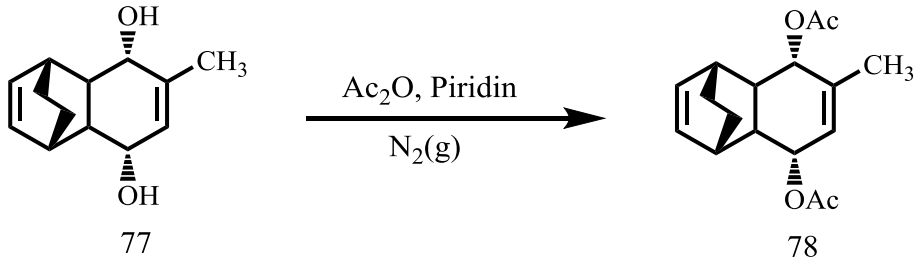
3.2. Diketon **76** Bileşiğindeki Karbonil Gruplarının İndirgenmesi ve Oluşan Diolün Asetatlanması

Ede edilen bilen **76** bileşiği metanol içerisinde çözüldü. Manyetik karıştırıcıda $0\text{ }^\circ\text{C}$ ye soğutuldu ve azot gazı altında $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ kısım kısım ilave edildi akabinde NaBH_4 ilave edildi ve reaksiyon 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra su ilave edildi ve dietileter ile ekstraksiyon yapıldı, ilave olarak doygun NaHCO_3 ile ekstraksiyon yapıldı. Organik çözücüler birleştirildi ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Organik çözücüler evaporatörde $35\text{ }^\circ\text{C}$ 'de uzaklaştırıldı ve % 80 verimle alilik *cis*-diol **77** bileşiği elde edildi.

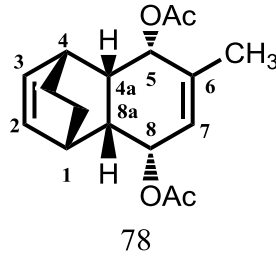


Şekil 3.2. Karbonil gruplarının indirgenme reaksiyonu

Alilik *cis*-diol **77** bileşiğini daha iyi karakterize etmek için, pirin varlığında asetik anhidrit ile reaksiyonu çalışıldı ve diasetat **78** bileşiği sentezlendi. Etilasetat/hekzan karışımında kristallendirildi ve % 73 verimle elde edildi.



Şekil 3.3. **77** Bileşiğindeki hidroksil gruplarının asetatlanması



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.99-6.05 (m, 2H, CH=CH), 5.33 (d, 1H, J =6.0Hz, CH=C), 5.27 (s, 2H, CH-O), 2.61 (s, 2H, H₁ ve H₄), 2.48-2.56 (m, 2H, H_{4a} ve H_{8a}), 2.13 (s, 3H, COCH₃), 2.11 (s, 3H, COCH₃), 1.63 (s, 3H, -CH₃), 1.49 (d, 2H J =13.2 Hz, -CH₂), 1.19 (d, 2H J =8.4 Hz, -CH₂).

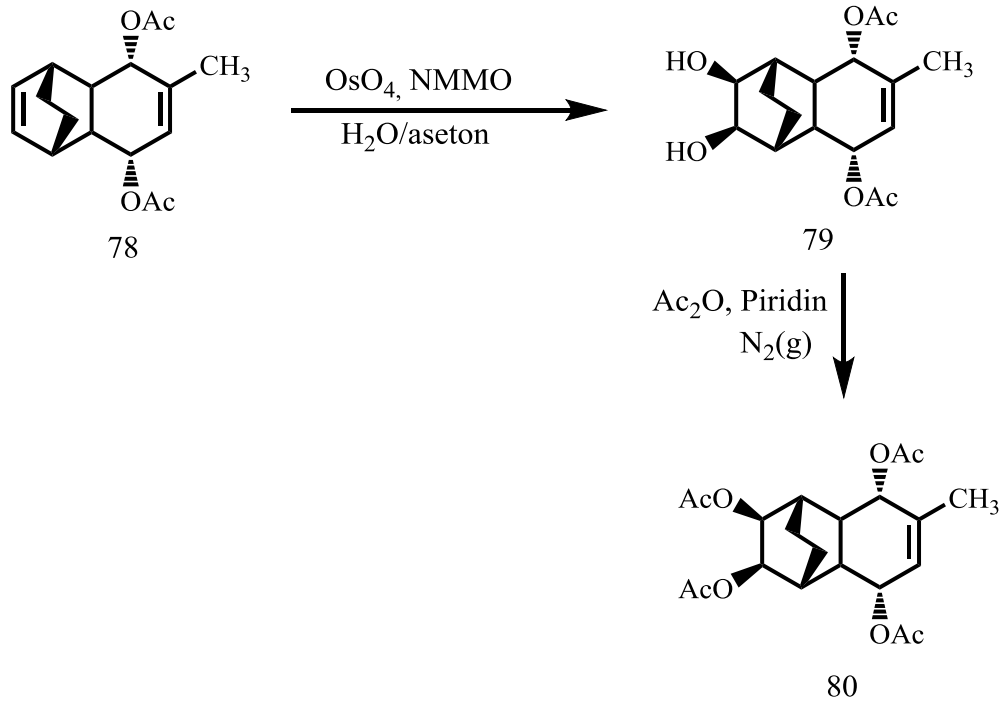
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ =170.6 (x2, C=O), 135.5 (C=C-Me, quaterner karbon), 134.0 (C=C), 130.6 (C=C), 123.23 (C=C), 71.3 (C-O), 69.8 (C-O), 40.4 (C₁ veya C₄), 40.2 (C₁ veya C₄), 30.7 (C_{4a} veya C_{8a}), 30.6 (C_{4a} veya C_{8a}), 25.9 (-CH₂), 25.7 (-CH₂), 21.3 (COCH₃), 21.2 (COCH₃), 18.2 (-CH₃).

¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları incelenerek, **78** bileşiğinin yapısı spektrum ile uyum içinde olduğu görüldü.

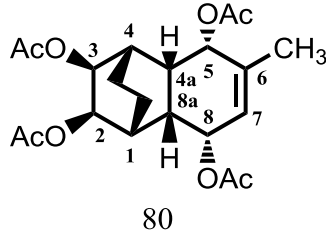
3.3. Tetraasetat **80** Bileşiğinin Sentezi

78 Bileşiğinde iki farklı çift bağ vardır. Hedef bileşiğe geçmek için bu çift bağların oksidasyonu gerekmektedir. Biz önce çift bağlardan birini kontrollü olarak yükseltgemeyi amaçladık. Bunun için, **78** bileşiği OsO₄ (osmiyum tetraoksit) katalizörlüğünde NMO (N-metil morfolin oksit) ile su:aseton (1:5 oranı) polar çözücü karışımında reaksiyona girerek *cis*-diol **79** bileşiğini verdi. Elde edilen *cis*-diol **79** bileşiğinin hidroksil grupları astatlarına dönüştürüldü. Bunun için yukarıda belirtilen Ac₂O/Piridin sistemi kullanıldı. Gerekli nötralizasyon işlemleri ve kromatografik saflaştırmadan sonra, madde Etilasetat/hekzan karışımında kristallendirildi ve %80 verimle tetraasetat **80** bileşiği elde edildi. **80** bileşiğinin yapısı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ile belirlendi.

Oksidasyon katılma ürünündeki *cis*-diol fonksiyonel gruplarının önde olması trisiklik halka sisteminde daha az sterik engelli tarafı tercih etmesinden ileri gelmektedir. Bu tip yapıya sahip benzer yapılarda durum aynıdır (Kelebekli 2013, Billington ve ark., 1994).



Şekil 3.4. Teraasetat **80** bileşiğinin sentezi $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları incelenerek, **80** bileşiğinin yapısı spektrum ile uyum içinde olduğu görüldü.

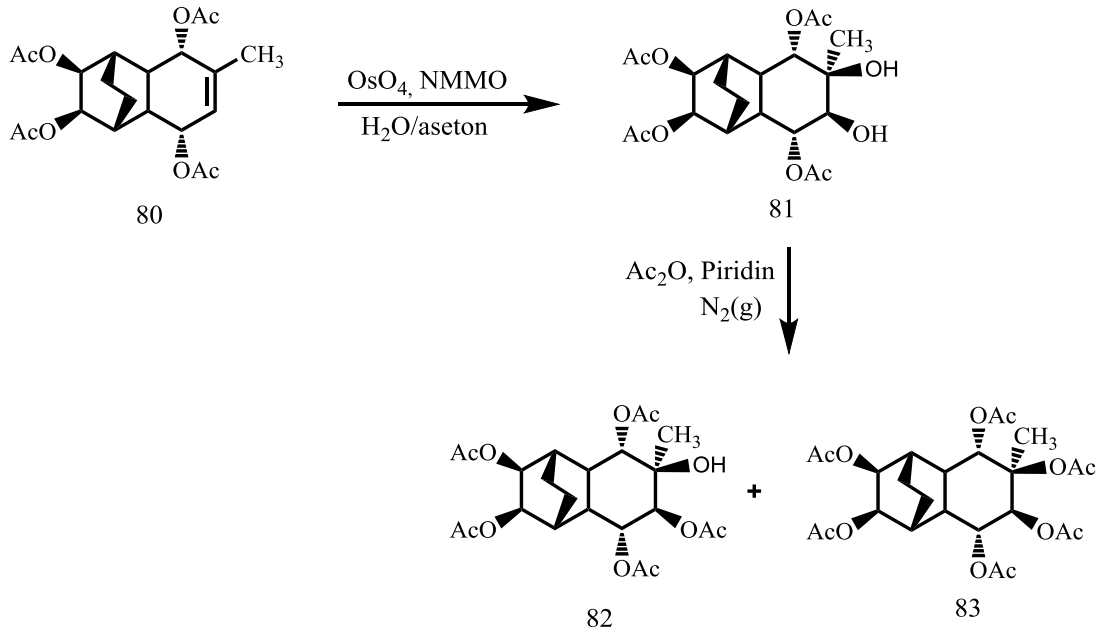


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta=5.64$ (s, 1H, $\underline{\text{CH}}=\text{C-Me}$), 5.35 (bd, 1H, $J=6.9$ Hz, H_5 veya H_8), 5.28-5.25 (m, 1H, H_5 veya H_8), 4.99 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, $J=8.4, 2.4$ Hz), 4.92 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, $J=8.4, 2.4$ Hz), 2.65-2.60 (m, 2H, H_1 ve H_4), 2.55-2.50 (m, 2H, H_{4a} ve H_{8a}), 2.14 (s, 3H, COCH_3), 2.12 (s, 3H, COCH_3), 2.05 (s, 3H, COCH_3), 2.03 (s, 3H, COCH_3), 1.97-1.91 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 1.86 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta=170.5$ (C=O), 170.4 (C=O), 170.1 (C=O), 169.9 (C=O), 136.6 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}-\text{Me}$, quaterner karbon), 124.1 (C=C), 69.9 (C-O), 68.4 (C-O), 66.5 (C-O), 65.6 (C-O), 36.9 (C_{4a} veya C_{8a}), 36.5 (C_{4a} veya C_{8a}), 28.9 (C_1 veya C_4), 28.7 (C_1 veya C_4), 21.0 (COCH_3), 20.9 (COCH_3), 20.8 (x2, COCH_3), 18.9 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 17.6 ($-\text{CH}_3$).

3.4. Tetraasetat **80** Bileşiğinin OsO₄ ile Oksidasyonu ve Oluşan Diolün Asetilasyon Reaksiyonu

80 bileşiğinde bulunan çift bağ oksidasyonu için, yukardaki kullanılan oksidasyon metodu takip edildi. Bunun için, OsO₄ katalizörlüğünde ekivalent miktarda NMO ile reaksiyon sonucu tetraasetat *cis*-diol **81** bileşiği elde edildi. **80** bileşiğinde bulunan süstitüe metil grubundan dolayı süre uzun tutuldu (4 gün). Eldeki ham diolün asetatlanmasına geçildi. Bunun için, yukarda belirtilen metotla azot gazı altında Ac₂O/Piridin sistemi kullanıldı. Gerekli nötralizasyon işlemleri yapıldı ve TLC ile kontrol edilen karışım, kolon kromatoğrafisi ile saflaştırıldı. Sonra iki ürün oluştuğu gözlemlendi. Her bir ürün etilasetat/hekzan karışımında kristallendirildi (1S,2S,3R,4R,4aR,5R,6S,7R,8S,8aS)-7-hidroksi-7-metildekahidro-1,4-etanonaftale-2,3,5,6,8-pentail pentaasetat **82** ve (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6R,7S,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzail hekzaasetat **83** ve toplam verim %80 verimle elde edildi.

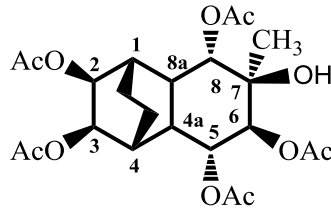


Şekil 3.5. Teraasetat **80** bileşiğinin OsO₄ ile oksidasyonu ve Ac₂O ile asetilasyon reaksiyonu

İlk kez sentezlenen pentaasetat **82** ve hekzaasetat **83** bileşiklerinin yapıları ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ile belirlendi. Burada oluşan *cis*-diol **81** deki kuaterner hidrosil grubunun asetatlanmadan kaldığı gözlemlendi. Süstitüe alkenlerin oksidasyonu bazen tek yönden katılma verirken bazen de beklenildiği gibi çift bağa

her iki yönden de katılma vermektedir (Shih ve Gao, 2013, Landais ve Zekri 2002, Brovotto ve ark., 1999).

Literatür araştırmalarımızda, kuaterner hidroksil gruplarının bazen asetatlanmadan kaldığı bilinmektedir (Kumar ve ark., 2016, Mehta ve Ramesh 2003, Kelebekli ve ark., 2018).

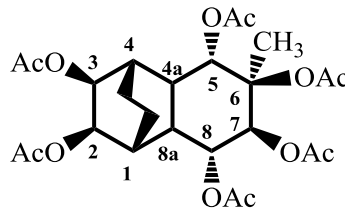


82

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =5.50 (d, 1H, J =7.8 Hz), 5.41 (d, 1H, J =4.8 Hz), 5.32 (s, 1H), 5.28 (dd, 1H, J =7.6, 3.5 Hz), 5.13 (dd, 1H, J =5.7, 3.1 Hz), 5.00 (d, 1H, J =3.1 Hz), 2.64-2.73 (m, 2H), 2.21 (s, 3H, COCH₃), 2.18 (s, 3H, COCH₃), 2.17 (s, 3H, COCH₃), 2.05 (s, 3H, COCH₃), 2.01 (s, 3H, COCH₃), 1.95-2.01 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.31-1.46 (m, 2H), 1.16 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ =170.7 (C=O), 170.3 (C=O), 170.2 (C=O), 170.0 (C=O), 169.3 (C=O), 76.1 (C-O), 74.9 (C-O), 73.2 (C-O), 71.7 (CH=C-Me, quaterner karbon), 67.6 (C-O), 66.9 (C-O), 35.7 (C_{4a} veya C_{8a}), 35.3 (C_{4a} veya C_{8a}), 31.9 (C₁ veya C₄), 31.7 (C₁ veya C₄), 24.7 (COCH₃), 21.6 (COCH₃), 21.4 (COCH₃), 21.3 (-CH₂-CH₂), 21.2 (-CH₂-CH₂), 20.0 (-CH₂-CH₂), 20.74 (-CH₂-CH₂), 20.7 (-CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 3483, 2882, 1724, 1647, 1435, 1369, 1319, 1215, 1138, 1099, 1033.



83

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =6.23 (d, 1H, J =5.6 Hz), 5.45 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, J =7.8, 2.8 Hz), 5.25 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, J =7.8, 2.8

Hz), 5.33 (t, 2H, $J=5.5$ Hz), 2.68-2.72 (m, 1H), 2.26-2.28 (m, 1H), 2.26 (s, 3H, COCH₃), 2.15 (s, 3H, COCH₃), 2.12 (s, 3H, COCH₃), 2.10 (s, 3H, COCH₃), 2.05 (s, 3H, COCH₃), 2.02 (s, 3H, COCH₃), 2.00-2.02 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.44 (s, 3H, -CH₃), 1.35 (d, 2H, $J=8.4$ Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta=170.5$ (C=O), 170.1 (C=O), 170.2 (C=O), 170.0 (C=O), 169.9 (C=O), 169.5 (C=O), 81.6 (CH=C-Me, kuarterner karbon), 74.8 (C-O), 72.5 (C-O), 71.3 (C-O), 67.5 (C-O), 66.7 (C-O), 36.3 (C_{4a} veya C_{8a}), 36.1 (C_{4a} veya C_{8a}), 31.8 (C₁ veya C₄), 31.5 (C₁ veya C₄), 22.0 (COCH₃), 21.6 (COCH₃), 21.3 (COCH₃), 21.2 (COCH₃), 21.0 (COCH₃), 20.8 (-CH₂-CH₂), 20.7 (-CH₂-CH₂), 18.5 (-CH₃).

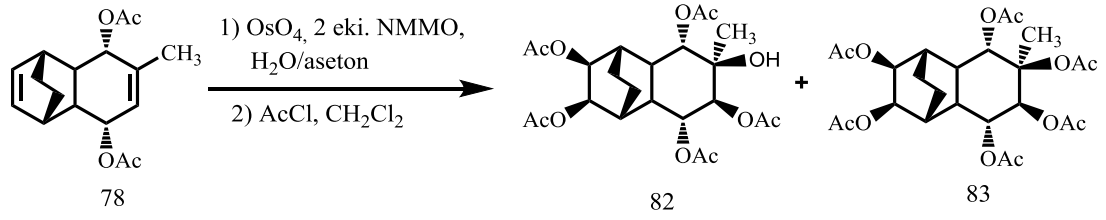
IR (KBr, cm⁻¹): 3483, 2924, 2854, 2337, 17720, 1651, 1431, 1369, 1253, 1203, 1168, 1114, 1049

Böylece, pentaasetat **82** ve hekzaasetat **83** bileşiklerin yapıları ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile belirlendi. Ayrıca, pentaasetat **82** ve hekzaasetat **83** bileşiklerin IR spektrumları (EK 19 ve EK 15) incelendiğinde pentaasetatta bulunan -OH grubunun piki 3483 de gelmektedir (EK 19). Sonuç olarak pentaasetat **82**'nin yapısı IR destekli de belirlenmiş oldu.

3.5. Diasetat 78 Bileşiğinin OsO₄ ile Oksidasyonu ve Oluşan Diolün Asetilasyon Reaksiyonu

78 bileşiğindeki iki farklı çift bağın aynı anda oksidasyonunu ve asetilasyonunu yapmayı planladık. Bunun için, **78** bileşiğinin 2 ekivalent miktarında N-metil morfolinoksit (NMO) alınarak suda çözüldü ve karışımın üzerine 0°C'de azot atmosferinde katalitik miktarda OsO₄ ve **78** ilave edilerek 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma sodyum bisüfit (NaHSO₃) ve florosil ilave edildikten sonra selitten süzüldü. Çözeltinin pH'sı 2'ye HCl ile ayarlandı ve etilasetat ile (3x100 mL) ekstrakte edildi, çözücü vakumla uzaklaştırıldı. Elde edilen ham diol CH₃COCl de çözüldü ve oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Karışımın çözücüsü vakumla uzaklaştırıldı. %88.5 verimle **82** ve **83** bileşikleri elde edildi ve kloroform/hekzan karışımında kristallendirildi.

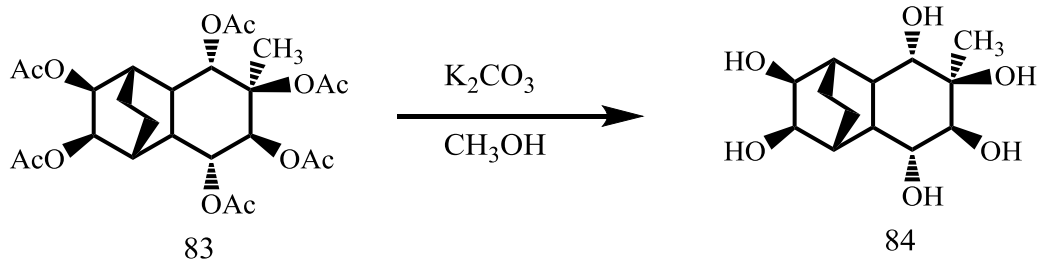
82 ve **83** bileşiklerinin yapıları ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ile yukardaki gibi belirlendi.



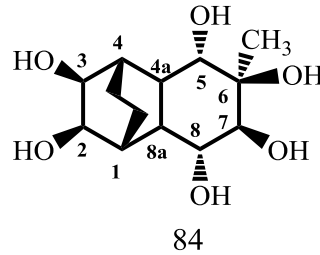
Şekil 3.6. Diasetat **78** bileşiğinin aşırı oksidasyon ve asetilasyon reaksiyonu

3.6. Hekzaasetat **83** Bileşiğinin Hidroliz Reaksiyonu

Asetat hidrolizi ile ilgili literatürde birçok yöntem vardır. Eğer molekülde baza karşı hassas fonksiyonel bir grup yoksa, bazla asetat hidrolizi kantitatif verimle oluşur. **83** bileşiğinin metanol içerisinde K₂CO₃ gibi kuvvetli bir bazla reaksiyonu sonucu (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6S,7R,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzaol **84** % 82 verimle elde edildi.

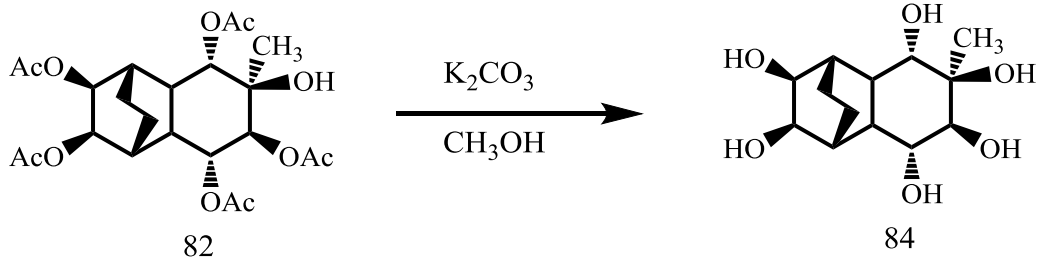


Şekil 3.7. Hekzaasetat **83** bileşiğinin hidrolizi



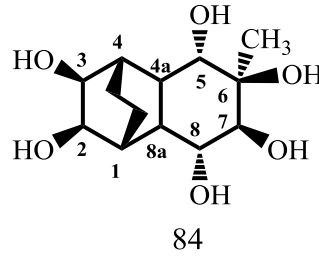
3.7. Pentaasetat **82** Bileşiğinin Hidroliz Reaksiyonu

84 Bileşiğini test etmek için, pentaasetat **82** bileşiğinin hidrolizi çalışıldı. Bunun için yukardaki hidroliz metodu kullanıldı. Pentaasetat **83** bileşiği metanol içerisinde K₂CO₃ ile oda sıcaklığında reaksiyonu sonucu yine hekzol olan, (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6S,7R,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzaol **84** % 84 verimle elde edildi.



Şekil 3.8. Pentaasetat **82** bileşiğinin hidrolizi

Sonuç olarak her iki **82** ve **83** bileşiklerinden aynı ürünü vermesi her iki reaksiyonun oluşumunu desteklemektedir.



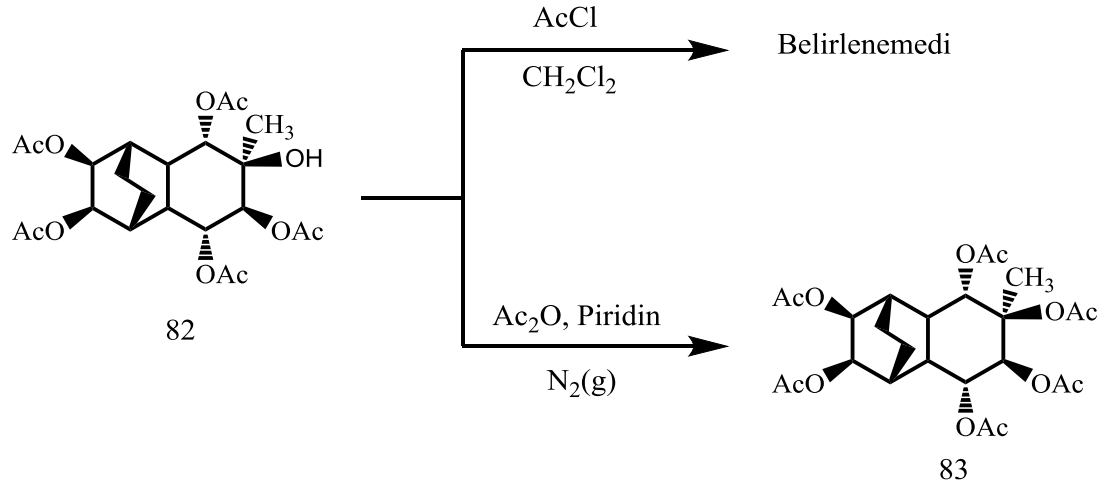
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ =4.54 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, J =8.4, 4.0 Hz), 4.47 (ddd, 1H, AB sisteminin B kısmı, J =8.4, 1.6, 1.2 Hz), 3.69 (dd, 1H, J =3.2, 1.6 Hz, H₅), 3.66 (d, 1H, J =4.8 Hz, H₆), 3.56 (d, 1H, J =1.6 Hz, H₈), 2.51 (ddd, 1H, J =12.6, 4.4, 1.6 Hz, H_{4a}), 2.24 (dt, 1H, J =12.6, 3.2 Hz, H_{8a}), 2.16-2.02 (m, 2H, -CH₂), 1.86 (m, 1H, H₁ veya H₄), 1.75 (m, 1H, H₁ veya H₄), 1.36 (s, 3H, -CH₃), 1.33-1.22 (m, 2H, -CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 77.0 (C-O), 76.4 (C-O), 74.5 (C-O), 71.0 (C, quaterner), 66.0 (C-O), 64.9 (C-O), 36.1 (C), 35.7 (C), 35.5 (C), 35.3 (C), 26.4 (-CH₃), 20.6 (-CH₂), 20.4 (-CH₂).

3.8. Pentaasetat **82** Bileşiğinin Asetilasyon Reaksiyonu

Pentaasetat **82** bileşiğindeki kuaterner karbonuna ait hidroksil grubunun farklı metot kullanılarak asetillenmesi çalışıldı. Burada belirleyici özellik olarak süre olabileceğini tahmin ederek reaksiyon süresini uzatmayı planladık. Bunun için, **82** bileşiği metilen klorür içerisinde CH₃COCl ile reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon sonucu ¹H-NMR ile takip edildi. ¹H-NMR sonucuna göre **83** bileşiği olmadığı gözlemlendi. Çünkü spektrumda 6 asetat piki gözlenmedi. Muhtemelen reaksiyon süresi uzatıldığında asetat grupları hidroliz olabilir.

Diğer bir asetatlama prosedürü olan Ac_2O / piridin sistemi kullanıldı. Reaksiyon 3 gün boyunca aynı şartlarda çalışılarak TLC ile takip edildi ve bileşik **82**'nin hekzaasetat **83**'e tam olarak dönüşmediği gözlemlendi.



Şekil 3.9. Pentaasetat **82** bileşiğinin asetilasyon reaksiyonu

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneyleerde kullanılan tüm çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklandığı gibi yapıldı (Merck 2007).

4.2. Kromatografik Ayırmalar

4.2.1. Kolon Kromatografisi

Silika jel 60 (0.063-0.100 mm) (Merck)

4.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi

Silika Jel (Preparatif) (60 GF₂₅₄) (Merck)

4.3. Spektrumlar

4.3.1. ¹H-NMR Spektrumları

¹H-NMR Bruker AVANCE III 400 MHz spektrometre

4.3.2. ¹³C-NMR Spektrumları

¹³C-NMR Bruker AVANCE III 100 MHz Spektrometre

4.3.3. IR Spektrumu Shimadzu 1000 FTIR Spektrometre

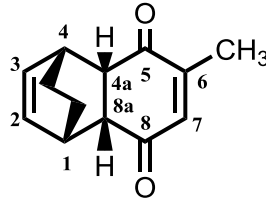
4.4. Kristallendirme

4.5. Deneyleer

Bu deneylede başlangıç maddesi olarak kullanılan 2-metil-1,4-p-benzokinon ve 1,3-sikloheksadien bileşikleri satın alındı ve saflaştırma işlemi yapılmadan kullanıldı.

4.5.1. (1S,4R,4aS,8aR)-6-Metil-1,4,4a,8a-tetrahidro-1,4-etanonaftalen-5,8-dion 76'nın Sentezi

1.0g metil-*p*-benzokinon 100 mL'lik balona alındı ve üzerine 50 mL metilen klorür ilave edilip tamamen çözüneneye kadar karıştırıldı. Oda sıcaklığında karışan reaksiyon balonunun ağzı bir septa ile kapatıldı. Reaksiyona azot gazı verildi. Reaksiyon beş dakika bu şekilde karıştırıldı. Daha sonra 3.278 g (3.90 mL) 1-3-sikloheksadien yavaş yavaş (5 dakikada 0.5 mL) bir enjektör ile ilave edildi. Reaksiyon karanlık ortamda karışmaya bırakıldı. Azot gazı altında ve karanlıkta reaksiyon 8 gün devam etti. TLC (kloroform/hekzan 1:1) ile 2 gün aralıklarla kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 1.65 g (7.18 mmol) % 99 verimle (1S,4R,4aS,8aR)-6-metil-1,4,4a,8a-tetrahidro-1,4-etanonaftalen-5,8-dion **76** bileşiği elde edildi. Etil asetat/hekzan karışımından kristallendirildi.



76

Erime Noktası: 91-93 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 6.59 (s, 1H, CH=C-Me,), 6.17-6.23 (m, 2H, CH=CH), 3.21 (d, 2H, *J*=1.7 Hz, H₁ ve H₄), 2.98 (s, 2H, H_{4a} ve H_{8a}), 1.95 (s, 3H, -CH₃), 1.7 (d, 2H, *J*=6.8 Hz, -CH₂), 1.37 (d, 2H, *J*=6.8 Hz, -CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 199.7 (C=O), 199.0 (C=O), 151.6 (C=C-Me, quaterner karbon), 139.6 (C=C), 133.6 (C=C), 133.1 (C=C-Me), 49.9 (C₁ veya C₄), 49.3 (C₁ veya C₄), 35.6 (C_{4a} veya C_{8a}), 35.3 (C_{4a} veya C_{8a}), 24.8 (-CH₂), 24.7 (-CH₂), 16.7 (-CH₃).

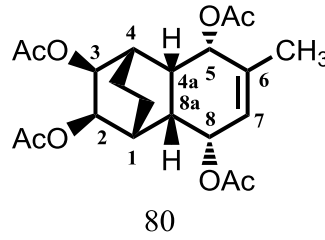
IR (KBr, cm⁻¹): 3059, 2951, 2870, 1751, 1647, 1628, 1431, 1358.

4.5.2.(1S,4R,4aS,5S,8R,8aR)-6-Metil-1,4,4a,5,8,8a-hekzahidro-1,4 etanonaftalen-5,8-diil diasetat 78'in Sentezi

İndirgeme reaksiyonu için diketon **76** bileşiğinden 1.035 g (5.12 mmol) alınarak metanol içerisinde çözüldü. Buz banyosu içerisinde yerleştirilen reaksiyon kabına azot gazı altında 3.818 g (10.24 mmol) CeCl₃·7H₂O alınarak 3 kısımda ilave edildi. Ardından 0.387 g (10.22 mmol) NaBH₄ alınarak parça parça ilave edildi. Reaksiyon karışımı, H₂ gazı çıkışı bitinceye kadar kontrol edilerek 15 dakika karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi ve bu sıcaklıkta 2 saat süreyle karıştırılmaya devam edildi. Bu süre sonunda reaksiyon karışımına 15 mL su ilave edilerek ek olarak 30 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımı eter (3x100 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı ve ardından sırasıyla 80 mL doygun NaHCO₃ çözeltisiyle ve 80 mL saf su ile yıkandı. Sonra eter fazı Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen yağimsı sıvı madde **77** saflaştırılmadan alındı. 0.928 g ham diol bileşiği azot atmosferinde 5 mL asetik anhidrit ve 3 mL piridin ile bir gece reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, 30 mL buzlu su ve 30 mL HCl ile hazırlanan çözeltiye ilave edilerek nötralize edildi. Sonra karışım etil asetatla (3x100 mL) ekstraksiyon yapıldı. Etil asetat fazı sırasıyla 100 mL doygun

çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Diol diasetat **79** bileşiği 0.496 g % 70 verimle elde edildi.

İkinci kademede ise ham ürün 79 bileşiğinden 0.496 g alındı, reaksiyon kabına 1.5 mL piridin ve 2 mL asetikanhidrit ilave edildi. Reaksiyon kabı bir septa ile kapatılıp azot gazı bir balon vasıtasıyla verildi ve oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, 15 mL buzlu su ve 6 mL HCl ile hazırlanan çözelti içerisine aktarıldıktan sonra etil asetatla (3x100 mL) ekstraksiyon yapıldı. Ardından birleştirilen organik fazlar doygun NaHCO₃ (100 mL) çözeltisiyle ve saf su (100 mL) ile yıkandı. Ayrılan organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatör yardımıyla uzaklaştırıldı. (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,8R,8aR)-6-Metil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-oktahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,8-tetraol tetraasetat **80** 0.62 g, % 80 verimle elde edildi.



Erime Noktası: 161-163 °C

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=5.64 (s, 1H, CH=C-Me), 5.35 (bd, 1H, *J*=6.9 Hz, H₅ veya H₈), 5.28-5.25 (m, 1H, H₅ veya H₈), 4.99 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.4, 2.4 Hz), 4.92 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, *J*= 8.4, 2.4 Hz), 2.65-2.60 (m, 2H, H₁ ve H₄), 2.55-2.50 (m, 2H, H_{4a} ve H_{8a}), 2.14 (s, 3H, COCH₃), 2.12 (s, 3H, COCH₃), 2.05 (s, 3H, COCH₃), 2.03 (s, 3H, COCH₃), 1.97-1.91 (m, 4H, -CH₂-CH₂), 1.86 (s, 3H, -CH₃).

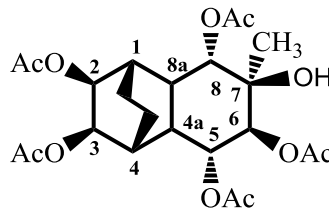
¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ=170.5 (C=O), 170.4 (C=O), 170.1 (C=O), 169.9 (C=O), 136.6 (CH=C-Me, quaterner karbon), 124.1 (C=C), 69.9 (C-O), 68.4 (C-O), 66.5 (C-O), 65.6 (C-O), 36.9 (C_{4a} veya C_{8a}), 36.5 (C_{4a} veya C_{8a}), 28.9 (C₁ veya C₄), 28.7 (C₁ veya C₄), 21.0 (COCH₃), 20.9 (COCH₃), 20.8 (x2, COCH₃), 18.9 (-CH₂-CH₂), 17.6 (-CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 2164, 1991, 1736, 1655, 1435, 1369, 1227, 1022.

**4.5.4. (1S,2S,3R,4R,4aR,5R,6S,7R,8S,8aS)-7-Hidroksi-7-metildekahidro-1,4-
etanonaftale-2,3,5,6,8-pentail pentaasetat 82'nin
(1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6R,7S,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-
2,3,5,6,7,8-hekzail hekzaasetat 83'ün Sentezi**

100 mL' lik bir balona 0.27 g NMO katıldı. 1mL su ve 5 mL aseton ilave edilip NMO' nun tamamen çözülmesi sağlandı, bu işlem buz banyosunda gerçekleştirildi. Daha sonra **80** numaralı bileşik 0.7 g (1.71 mmol) alınıp asetonda çözüldü ve reaksiyon balonuna ilave edildi. Azot atmosferinde 15 dakika süreyle karıştırıldıktan sonra bir enjektör yardımıyla 10 mL OsO₄ ilave edildi. İlave etme işleminin ardından reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilerek 4 gün karışmaya bırakıldı. 4 gün sonra reaksiyon balonunun içerisine 1.00 g florosil, 20 damla NaHSO₃ ve 0.5 mL su ilave edildi. İki saat bu şekilde karıştırıldı sonra çıkarıldı ve G4 krozeden su vakumu altında süzme işlemi yapıldı. Bu işlem bittikten sonra evaporatörde çektirilerek su ve çözücünden uzaklaştırıldı. 0.821 g (%91 verimle) elde edildi.

İkinci kademede ise 0.821 g elde edilen bileşik piridinli (3.0 mL) ortamda asetikanhidrit (5 mL) ile azot gazı altında oda sıcaklığında 12 saat süre ile reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, 15 mL buzlu su ve 6 mL HCl ile hazırlanan çözelti içerisine aktarıldıktan sonra etil asetatla (1x150 mL)(2x100 mL) ekstraksiyon yapıldı. Ardından birleştirilen organik fazlar doygun NaHCO₃ çözeltisiyle ve saf su ile yıkandı. Ayrılan organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatör yardımıyla uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (%40 Etil Asetat/Hekzan) ile saflaştırılarak **83** (0.220 g) %17.06 verimle ve **82** (0.520 g) %43.7 numaralı bileşikler elde edildi.



82

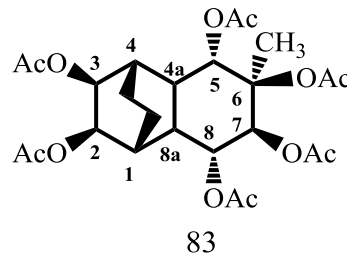
Erime Noktası: 205 -208°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=5.50 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 5.41 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 5.32 (s, 1H), 5.28 (dd, 1H, *J*=7.6, 3.5 Hz), 5.13 (dd, 1H, *J*=5.7, 3.1 Hz), 5.00 (d, 1H,

$J=3.1$ Hz), 2.64-2.73 (m, 2H), 2.21(s, 3H, COCH₃), 2.18 (s, 3H, COCH₃), 2.17 (s, 3H, COCH₃), 2.05 (s, 3H, COCH₃), 2.01 (s, 3H, COCH₃), 1.95-2.01 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.31-1.46 (m, 2H), 1.16 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta=170.7$ (C=O), 170.3 (C=O), 170.2 (C=O), 170.0 (C=O), 169.3 (C=O), 76.1 (C-O), 74.9 (C-O), 73.2 (C-O), 71.7 (CH=C-Me, quaterner karbon), 67.6 (C-O), 66.9 (C-O), 35.7 (C_{4a} veya C_{8a}), 35.3 (C_{4a} veya C_{8a}), 31.9 (C₁ veya C₄), 31.7 (C₁ veya C₄), 24.7 (COCH₃), 21.6 (COCH₃), 21.4 (COCH₃), 21.3 (-CH₂-CH₂), 21.2 (-CH₂-CH₂), 20.0 (-CH₂-CH₂), 20.74 (-CH₂-CH₂), 20.7 (-CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 3483, 2882, 1724, 1647, 1435, 1369, 1319, 1215, 1138, 1099, 1033.



Erime Noktası: 156-159 °C

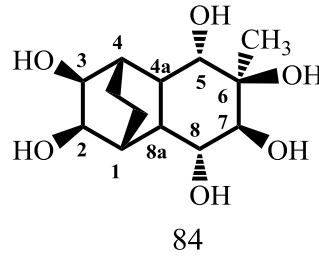
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta=6.23$ (d, 1H, $J=5.6$ Hz), 5.45 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, $J=7.8, 2.8$ Hz), 5.25 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, $J=7.8, 2.8$ Hz), 5.33 (t, 2H, $J=5.5$ Hz), 2.68-2.72 (m, 1H), 2.26-2.28 (m, 1H), 2.26 (s, 3H, COCH₃), 2.15 (s, 3H, COCH₃), 2.12 (s, 3H, COCH₃), 2.10 (s, 3H, COCH₃), 2.05 (s, 3H, COCH₃), 2.02 (s, 3H, COCH₃), 2.00-2.02 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.44 (s, 3H, -CH₃), 1.35 (d, 2H, $J=8.4$ Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta=170.5$ (C=O), 170.1 (C=O), 170.2 (C=O), 170.0 (C=O), 169.9 (C=O), 169.5 (C=O), 81.6 (CH=C-Me, quaterner karbon), 74.8 (C-O), 72.5 (C-O), 71.3 (C-O), 67.5 (C-O), 66.7 (C-O), 36.3 (C_{4a} veya C_{8a}), 36.1 (C_{4a} veya C_{8a}), 31.8 (C₁ veya C₄), 31.5 (C₁ veya C₄), 22.0 (COCH₃), 21.6 (COCH₃), 21.3 (COCH₃), 21.2 (COCH₃), 21.0 (COCH₃), 20.8 (-CH₂-CH₂), 20.7 (-CH₂-CH₂), 18.5 (-CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 2924, 2854, 2337, 17720, 1651, 1431, 1369, 1253, 1203, 1168, 1114, 1049.

4.5.5. (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6S,7R,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzaol 84'ün Sentezi

Elde edilen **82** bileşiğinden 0.250 g alınarak 40 mL metanolde çözüldü ve ardından 0.141 g K₂CO₃ ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı mavi süzgeç bandından süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Sonra silikajelde 1:1 oranında petrol eteri ve etilasetatta süzülerek saflaştırıldı. **84** numaralı bileşik 0.106 g %82 verimle elde edildi.



Erime Noktası: 223-225°C

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=4.54 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.4, 4.0 Hz), 4.47 (ddd, 1H, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.4, 1.6, 1.2 Hz), 3.69 (dd, 1H, *J*=3.2, 1.6 Hz, H₅), 3.66 (d, 1H, *J*=4.8 Hz, H₆), 3.56 (d, 1H, *J*=1.6 Hz, H₈), 2.51 (ddd, 1H, *J*=12.6, 4.4, 1.6 Hz, H_{4a}), 2.24 (dt, 1H, *J*=12.6, 3.2 Hz, H_{8a}), 2.16-2.02 (m, 2H, -CH₂), 1.86 (m, 1H, H₁ veya H₄), 1.75 (m, 1H, H₁ veya H₄), 1.36 (s, 3H, -CH₃), 1.33-1.22 (m, 2H, -CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ= 77.0 (C-O), 76.4 (C-O), 74.5 (C-O), 71.0 (C, quaterner), 66.0 (C-O), 64.9 (C-O), 36.1 (C), 35.7 (C), 35.5 (C), 35.3 (C), 26.4 (-CH₃), 20.6 (-CH₂), 20.4 (-CH₂).

IR (KBr, cm⁻¹): 3332, 2962, 2912, 2877, 2569, 2461, 2113.

4.5.6. Hekzaasetat 83'den (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6S,7R,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzaol 84'ün Sentezi

Elde edilen **83** bileşiğinden 0.250 g alınarak 40 mL metanolde çözüldü ve ardından 0.141 g K₂CO₃ ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı mavi süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Sonra silikajelde 1:1 oranında petrol eteri ve etilasetatta süzülerek saflaştırıldı. **84** numaralı bileşik 0.110 g %84 verimle elde edildi.

4.5.7. Diasetat 78 Bileşğinin Aşırı Oksidasyon ve Asetilasyon Reaksiyonu

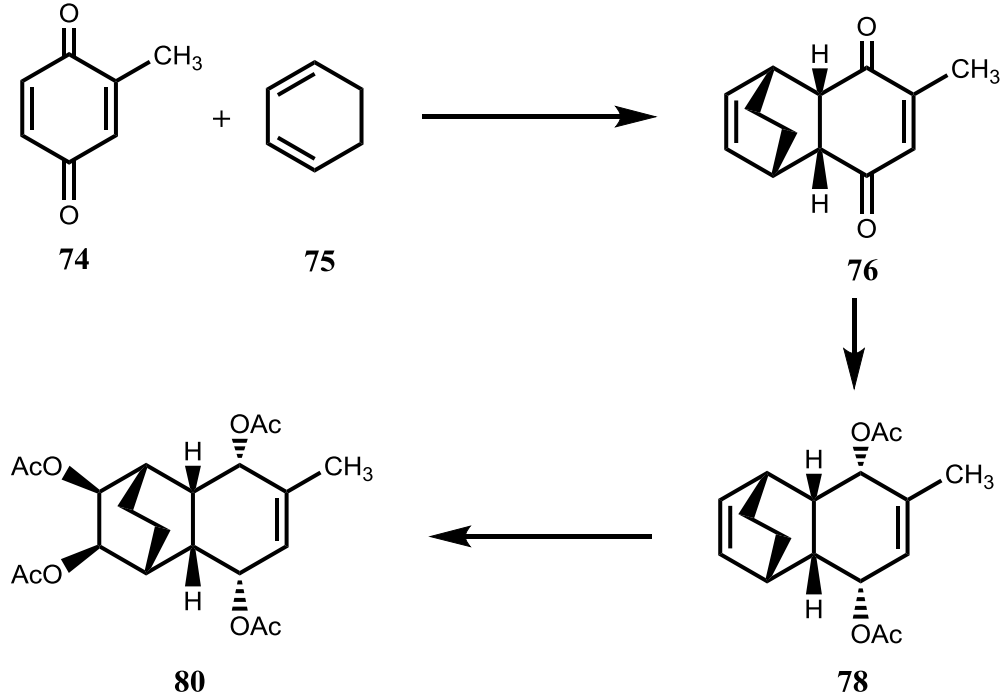
78 bileşğindeki iki farklı çift bağıN aynı anda oksidasyonunu ve asetilasyonunu yapmayı planladık. Bunu için, **78** bileşğinden 1 g (3.44 mmol) alındı ve bileşğın 2 ekivalent miktarında N-metil morfolinoksit (NMO) alınarak suda çözüldü ve karışımın üzerine 0°C’de azot atmosferinde katalitik miktarda OsO₄ ve **78** ilave edilerek 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma sodyum bisülfıt (NaHSO₃) ve florosil ilave edildikten sonra selitten süzöldü. Çözeltinin pH’sı 2’ye HCl ayarlandı ve etilasetat/hekzan ile ekstrakte edildi, çözücü vakumla uzaklaştırıldı. Elde edilen ham diol CH₃COCl de çözüldü ve oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Karışımın çözücüsü vakumla uzaklaştırıldı. 2 g madde elde edildi. Karışım olduğu için kolon kromatografisi ile ayırma işlemleri yapıldı. **83** Bileşğı 1.2 g %72 verimle, **82** bileşğı 0.3 g % 16.5 verimle elde edildi. Kloroform/hekzan karışımından kristallendirildi.

4.5.8. Pentaasetat 82 Bileşğinin Asetilasyon Reaksiyonu

82 Bileşğinden 0.180 g (0.37 mmol) alındı. 2 mL piridin ve 3 mL Ac₂O ilave edilip reaksiyon oda sıcaklığında ve azot atmosferi altında 72 saat karıştırıldı. 72 saat sonra reaksiyon çıkartılıp 5 ml HCl’li buzlu suya aktarıldı ve 15 dk ek olarak karıştırıldı. Daha sonra asitli çözelti etilasetat ile ekstraksiyon yapıldı (3x100 ml). NaHCO₃ ve su ile yıkama işlemleri yapıldı. Karışımın ham verimi 0.164g %84 verimle tespit edildi.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tez kapsamında 2-metilbenzo-1,4-kinon **74**'den çıkarak polihidroksi fonksiyonel grubuna sahip inositol türevlerinin ilk sentezleri gerçekleştirildi.

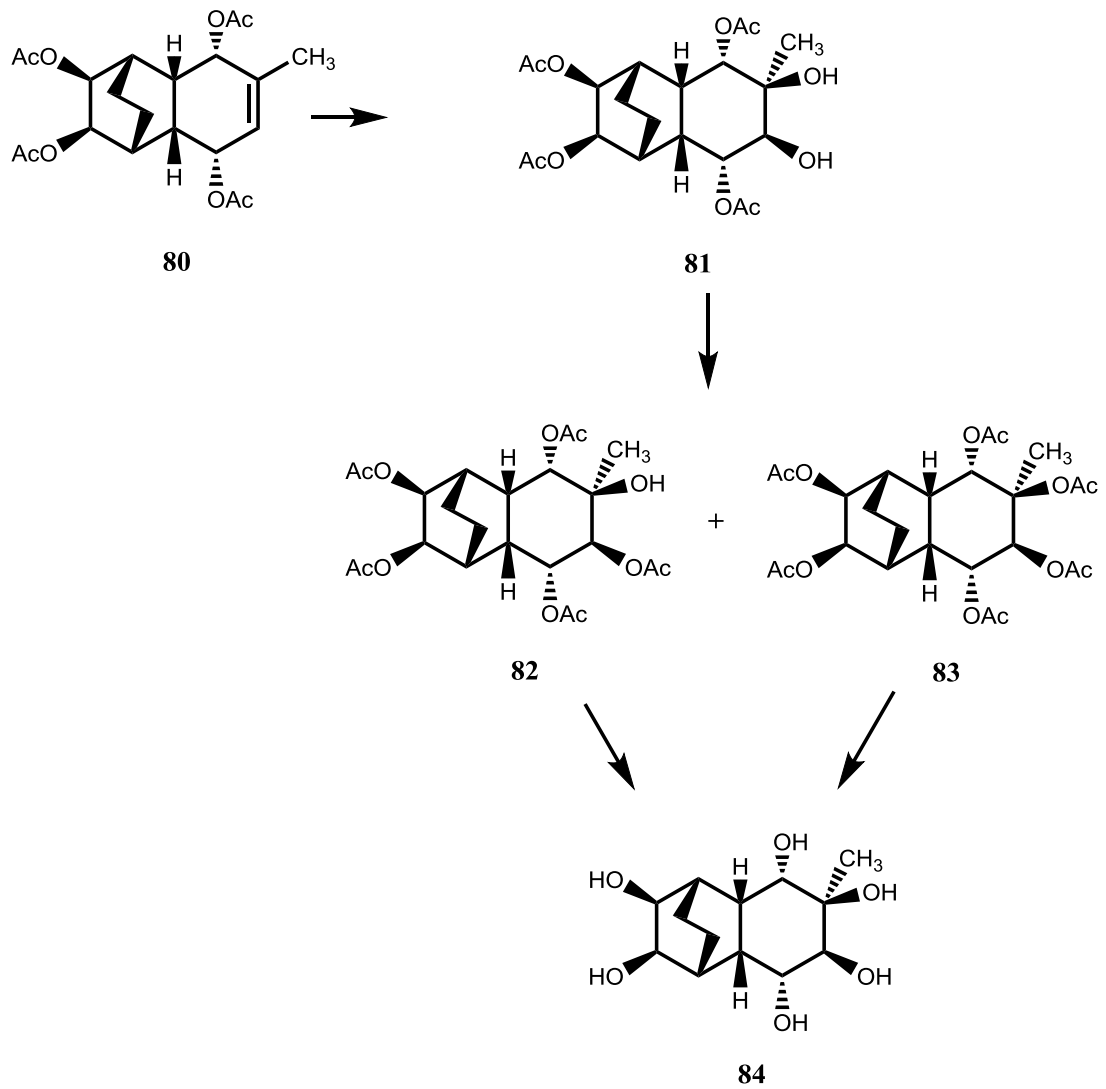


Şekil 5.1. Tetraasetat **80** bileşiğinin sentezi

2-Metilbenzo-1,4-kinon **74** ve sikloheksadien **75** bileşiğinin bir siklokatılma reaksiyonu sonucu trisiklik yapıya sahip diketon **76** bileşiği elde edildi. Bileşik **76** deki karbonil grupları NaBH_4 ile düşük sıcaklıkta indirgenme reaksiyonu ve akabinde piridin varlığında Ac_2O ile reaksiyonu sonucu diasetat bileşiği **78** stereokontrollü olarak elde edildi. **78** Bileşiğinin stereokimyası NMR spektroskopisi ile belirlendi. **78** Bileşiği iki farklı çift bağ içermektedir. Hedef bileşiklerine geçmek için çift bağların oksidasyonu gerekmektedir. Önce bu iki çift bağdan birisini seçimli olarak yükseltgemek istedik. **78** Bileşiği bir polar çözücü içerisinde OsO_4 katalizörlüğünde alkenin ekivalentine eşdeğer NMO (N-metil morfolin oksit) ile reaksiyonuna sokularak ham diol elde edildi. Elde edilen bileşiği daha iyi karakterize etmek için diol fonksiyonel grupları asetatlarına dönüştürüldü. Bunun için, Ac_2O ile piridin varlığında düşük sıcaklıklarda azot atmosferinde çalışılarak asetatlanma sonucunda tek ürün olarak beklenen tetraasetat **80** bileşiği elde edildi. Elde edilen bileşik kromatografik yöntemlerle ve kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı. Elde

edilen bileşiğin hangi çift bağına katılmanın olduğu ve stereokimyasal olarak çift bağına katılma yönü önemlidir. Bu yüzden, sentezlenen yeni bileşik **80**'nin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı (Şekil 5.1).

Hedef bileşiğimiz inositol türevlerine geçmek için bileşik **80** deki diğer çift bağı da oksidasyonu gerekmektedir. Bunun için yukardaki oksidasyon metodunun uygulandı ve **80** Bileşiği bir polar çözücü içerisinde OsO₄ katalizörlüğünde alkenin ekivalentine eşdeğer NMO (N-metil morfolin oksit) ile reaksiyonuna sokularak ham diol **81** bileşiği elde edildi.



Şekil 5.2. İnositol türevi sentezi

Elde edilen ham diol Ac_2O ile piridin varlığında düşük sıcaklıklarda azot atmosferinde çalışılarak asetatlanma sonucunda pentaasetat **82** ve hekzaasetat **83** bileşikleri elde edildi (Şekil 5.2).

Elde edilen pentaasetat **82** ve hekzaasetat **83** bileşikleri kromatografik yöntemlerle ve kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı. Elde edilen izomerlerin çift bağa katılma yönleri önemlidir. Bu yüzden, sentezlenen bu yeni bileşikler **82** ve **83**'ün yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Burada asetatlama esnasında kuaterner karbondaki hidroksil grubunun asetatlanmadığı görüldü. Pentaasetat **82** bileşiğinin yapısı ^1H ve ^{13}C -NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı.

Hedef bileşiğimize erişmek için bileşiklerdeki asetat fonksiyonel gruplarının hidrolizi gerekmektedir. Bunun için önce bazik ortamda $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ sistemi oda sıcaklığında denendi fakat başarısız olundu. Reaksiyon süresi uzatıldı ama yine asetat gruplarından hidroliz olmayanlar olduğu görüldü. İkinci olarak asidik şartlar denendi. Bunun için $\text{CH}_3\text{COCl}/\text{NaCl}$ sistemi ile reaksiyonu sonucu asetatların hidroliz olduğu görüldü ama ürünler karışımı ile karşılaşıldı. Diğer bir yöntem olan bazik şartlarda $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ sistemi uygulandığında asetat hidrolizi başarılı oldu. Her iki bileşik **82** ve **83** aynı yöntemle inositol türevini verdi. Böylece, trisiklik halka içeren yeni bir inositol türevi sentezlenmiş oldu. Sentezlenen yeni bileşik **84**'ün yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı (Şekil 5.2).

6. KAYNAKLAR

- Cantarow, A., & Schepartzb, E.D. 4. (1967). Biochemistry (W. B. Sauners Company) philadelphia, London. 216-219.
- Duchek, J., Adams, D.R., & Hudlicky, T. (2011). Chemoenzymatic Synthesis of Inositols, Conduritols, and Cyclitol Analogues. *Chem. Rev.* 111, 4223-4258.
- Kaper, H., Antonietti, M., & Goettmann, F. (2008.) Metal-free activation of C–C multiple bonds through halide ion pairs: Diels–Alder reactions with subsequent aromatization. *Tetrahedron Letters*, 49,4546-4549.
- Kelebekli, L., Balcı, N., & Şahin, E. (2014). Stereospecific synthesis of highly substituted novel carbasugar as carbonic anhydrase inhibitors: decahydronaphthalene-1,2,3,4,5,6,7-heptol. *Tetrahedron*, 70, 5175-5181.
- Kelebekli, L., Anil, B., Goksu, S., & Sahin, E. (2018). Synthesis, characterization and crystal structure of 6,7a-dichloro-3a-hydroxyoctahydro-1*H*-indene-2,5-diyl diacetates. *Journal of The Iranian Chemical Society*, doi: 10.1007/s13738-018-1394-z.
- Kelebekli, L. (2013). Stereoselective Synthesis of Tricyclo[6.2.2.0_{2,7}]dodecane-3,6,9,10-Tetrol via Selective Reduction of α,β -Unsaturated 1,4-Diketone. *Synthetic Communications*, 43, 2998-3009.
- Kelebekli, L. (2007.) Stereospecific synthesis of 1,4-di-*O*-methyl- *myo*-inositol (liriodendritol). *Journal of Chemical Reseach*, 11, 626-628.
- Kumar, B.S., Mishra, G.P., & Batchu Venkateswara Rao, B.V.(2016). Synthesis of some carbahexopyranoses using Mn/CrCl₃ mediated domino reactions and ring closing metathesis. *Tetrahedron*, 72,1838-1849.
- Landais, Y., Zekri, E. (2002). Desymmetrization of Cyclohexa-1,4-dienes – A Straightforward Route to Cyclic and Acyclic Polyhydroxylated Systems. *European Journal of Organic Chemistry*, 4037-4053.
- Louiss, Goodman and Alfred, G. (1970). The Pharmacological Basis of Theuropetics ed, 4. U.S.A. The Macmillan Company, 73, 1662.
- Mandelbaum, A., Cais, M. (1962). Polycyclic Studies. 11. The Ultraviolet Spectra of Some Diels-Alder Adducts. *The Journal of Organic Chemistry*, 27, 2243-2245.
- Mehta, G., A. Murthy, A.N., & Reddy, D.S.K. (1987). A Photo-termal metathesis Approach to perhydro-as-rapid construction of the carbocyclic segment of ikarugamycin. *Tetrahedron Letters*, 28(13), 1467-1468.
- Mehta, G., Ramesh S.S. (2001). Polycyclitols: synthesis of novel carbasugar and conduritols analogues as potential glycosidase inhibitors. *Tetrahedron Letters*, 42, 1987-1990.

- Mehta, M., Ramesh, S.S.(2000). Polycyclitols. Novel conduritol and carbasugar hybrids as a new class of potent glycosidase inhibitors. *Chemical Communication*, 2429-2430.
- Mehta, G., Ramesh, S.S. (2003). Quest for inosito-inositols: synthesis of novel, annulated and conformationally locked inositols. *Tetrahedron Letters*, 44, 3105-3108.
- Mehta, G., Sen, S.(2010). From aromatics to conjoined inositols: stereoselective oxyfunctionalization of anthracene. *Tetrahedron Letters* 51, 503-507.
- Mehta, G., Senaiar, R.S., Bera, M.K. (2003). Novel Conformationally Locked Inositols: From Aromatics to Annulated Cyclitols. *Chemical European Journal*, 9, 2264-2272.
- Miranda-Molina, A. Maquina-Bahena, S. Lopez-Munguia, A. Alvarez, L. Castillo, E. (2012). Regioselective glucosylation of inositols catalyzed by *Thermoanaerobacter*. *Carbohydrate Research*, 360, 93-101.
- Nowogrodzki, M., Malik, M., & Jarosz, S. (2012). Synthesis of highly oxygenated decalins from sugar allyltins: an Access to sulfur and phosphorus derivatives. *Tetrahedron: Asymmetry*, 23,1501-1511.
- ÖZGEN, C. (2011). *SYNTHESIS OF BISHOMO-INOSITOL DERIVATIVES* (Doctoral dissertation, MIDDLE EAST TECHNICAL UNIVERSITY).
- Paul, B.J., Willis, J., Martinot, T.A., Ghiviriga, I., Abboud, K.A., Hudlicky, T. (2002). Synthesis, Structure, and Biological Evaluation of Novel Nand O-Linked Diinositols. *Journal of American Chemical Society*, 124, 10416-10426.
- Pfiffer, C., Call, P. P. D.M.D. (1975). Mental and elemental, Nutrients. A physicians Guide to Nutrition and health Care Keats. Publishing Ing. New Canaan, Connecticut, 136-146.
- Porter, R.F., Rees, W.W., Frauenghals, E., Wilgus, S.S., Nawn, G.H., Cheisea, P.P., Gates, J.W. (1964). The Chemistry of Thioether- Substituted Hydroquinones and Quinones. I. The 1,4-Addition of a Heterocyclic Mercaptan to Quinones. *The Journal of Organic Chemistry*, 29(3), 588-594.
- San, A. (1978). Inositol. Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni, 3: 283-289.
- Shih, T.L., Wei-Lin Gao, W.L.(2013). The first synthesis of 7-(hydroxymethyl) thiepane-3,4,5-triols from D-(-)-quinic acid. *Tetrahedron*, 69,1897-1903.
- Thomas, M.P., Mills, S.J., & Potter, B.V.L. (2016.) The “Other” Inositols and Their Phosphates: Synthesis, Biology, and Medicine (with Recent Advances in myo-Inositol Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition*, 55,

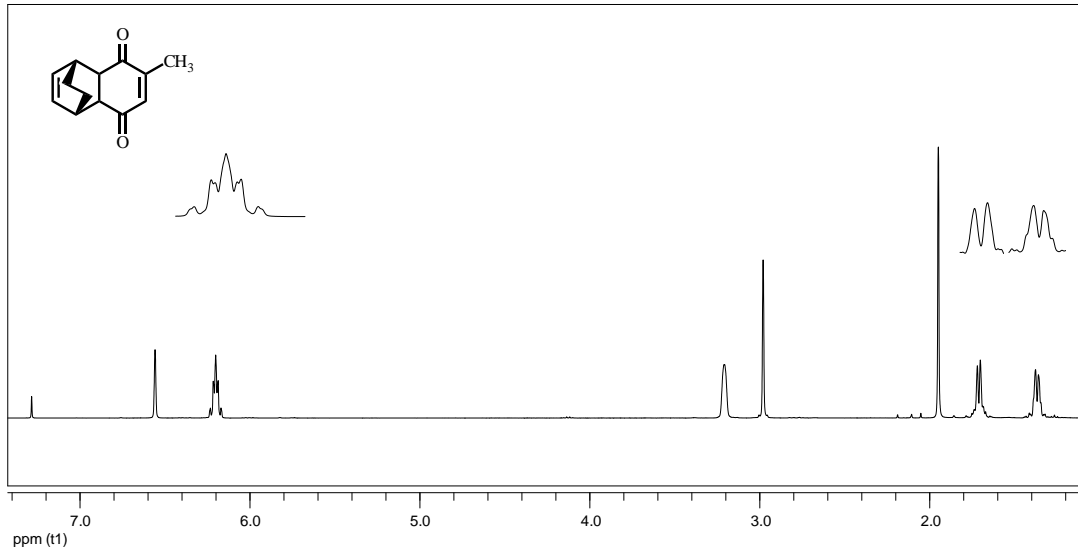
1614-1650.

White, A., Hanler, P. E-Mil's. 1973. Principles of Biochemistry ed. 5. Mccraw Hill
Inc. 1179-1180.

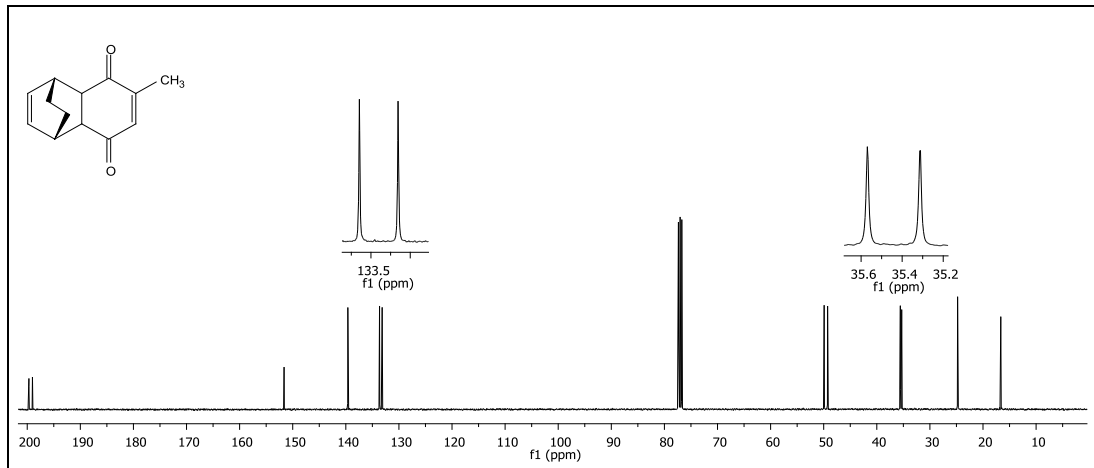
Wu, H.J., Chao, C.S., & VLin, C.C. 1998. Synthesis of New Type Diacetal
TrioxaCage Compounds via an Intramolecular Nucleophilic Addition of the
Hydroxy Group to the Carbonyl Oxide Group. *The Journal of Organic
Chemistry*, 63, 7687-7693.

EKLER

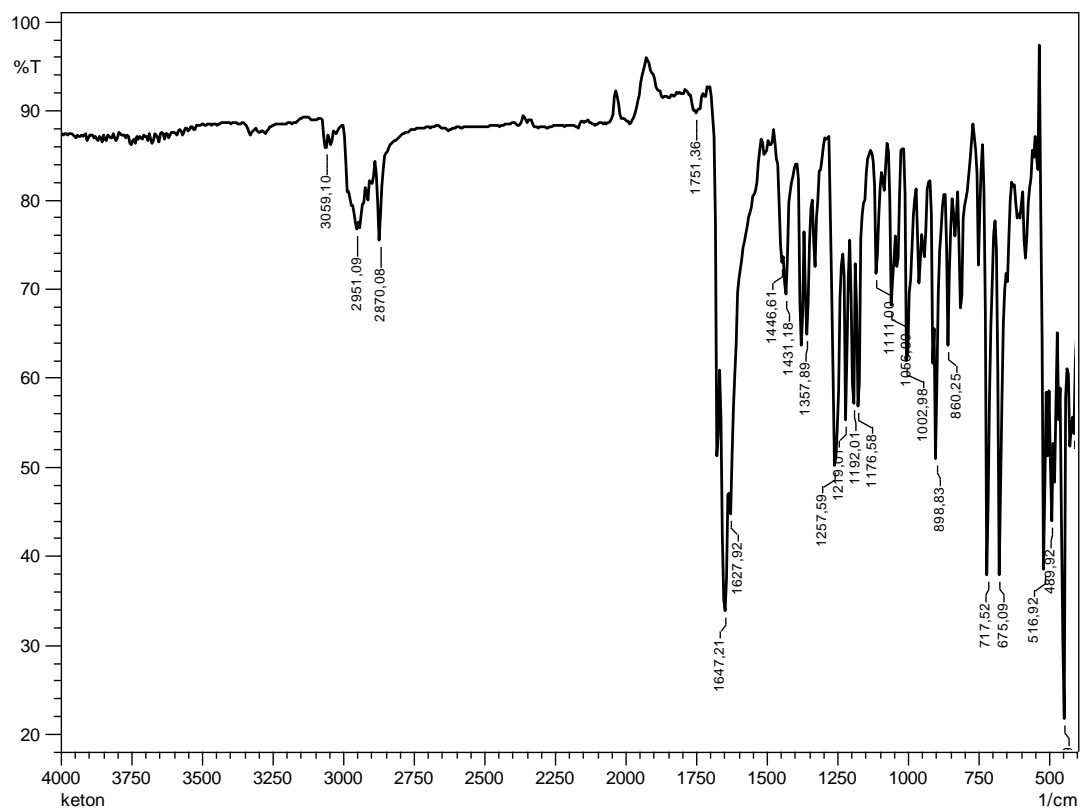
EKLER



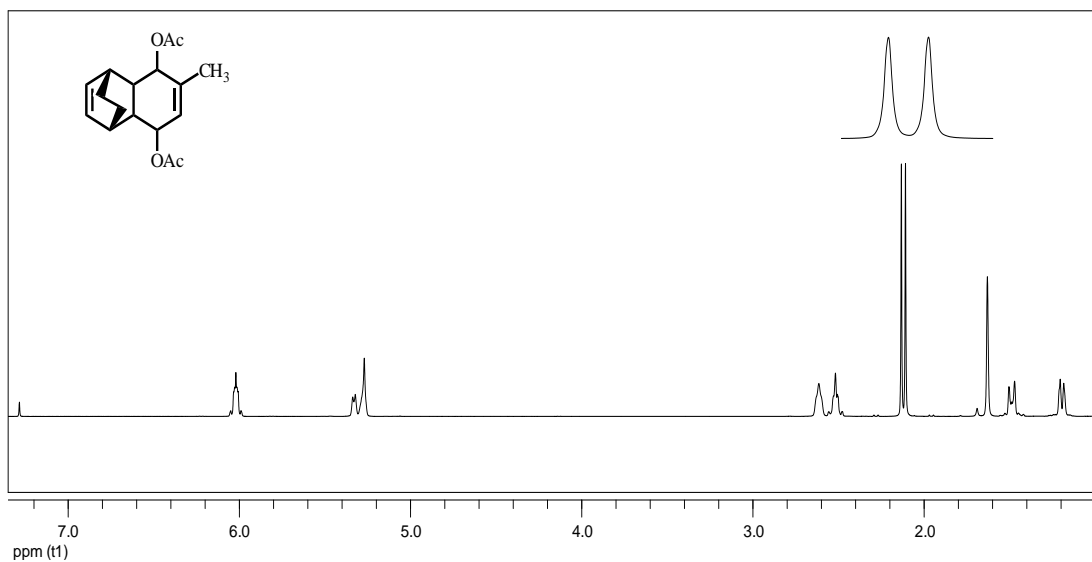
EK 1. (1S,4R,4aS,8aR)-6-Metil-1,4,4a,8a-tetrahidro-1,4-etanonaftalen-5,8-dion 76' nin 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃).



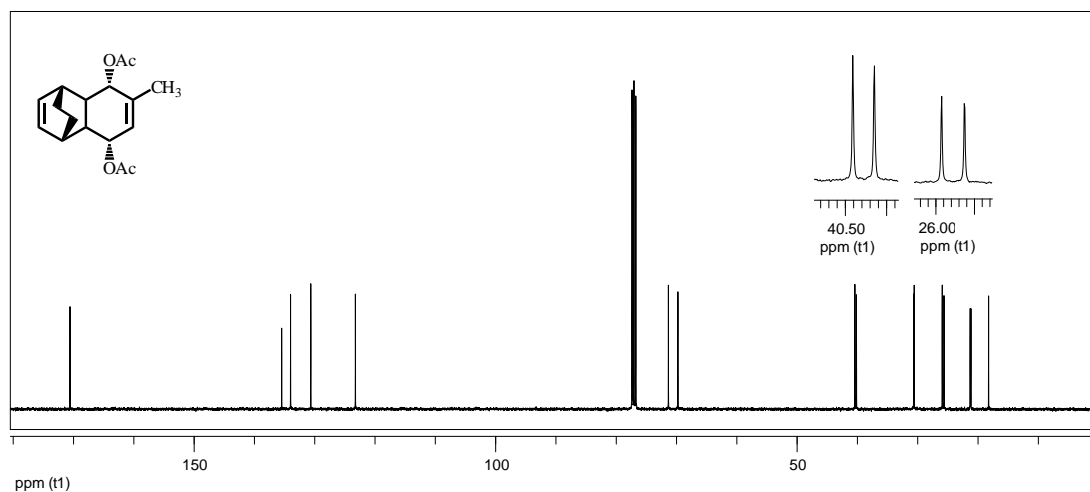
EK 2. (1S,4R,4aS,8aR)-6-Metil-1,4,4a,8a-tetrahidro-1,4-etanonaftalen-5,8-dion 76' nin 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃).



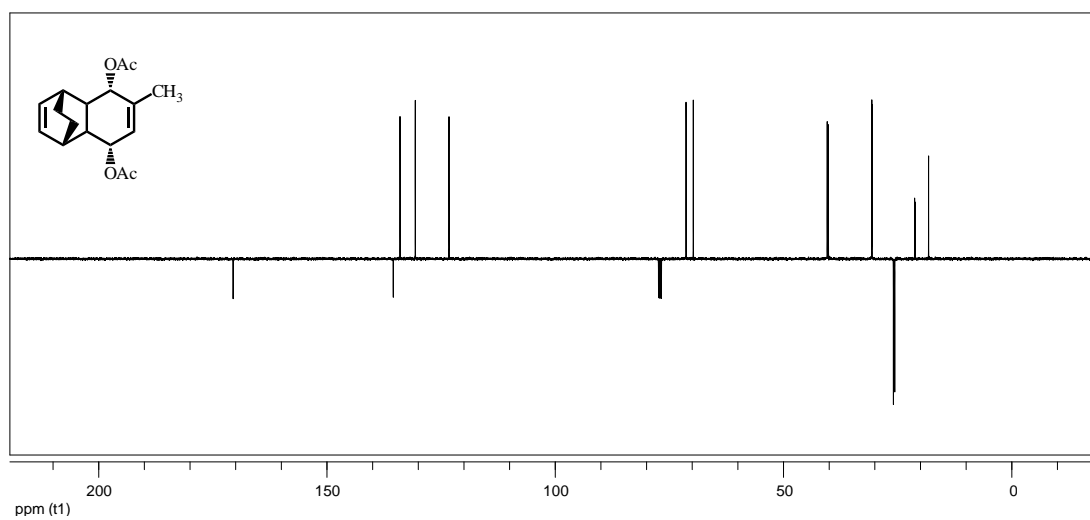
EK 3. (1*S*,4*R*.4*aS*,8*aR*)-6-Metil-1,4,4*a*,8*a*-tetrahidro-1,4-etanonaftalen-5,8-dion **76**'nin IR spektrumu.



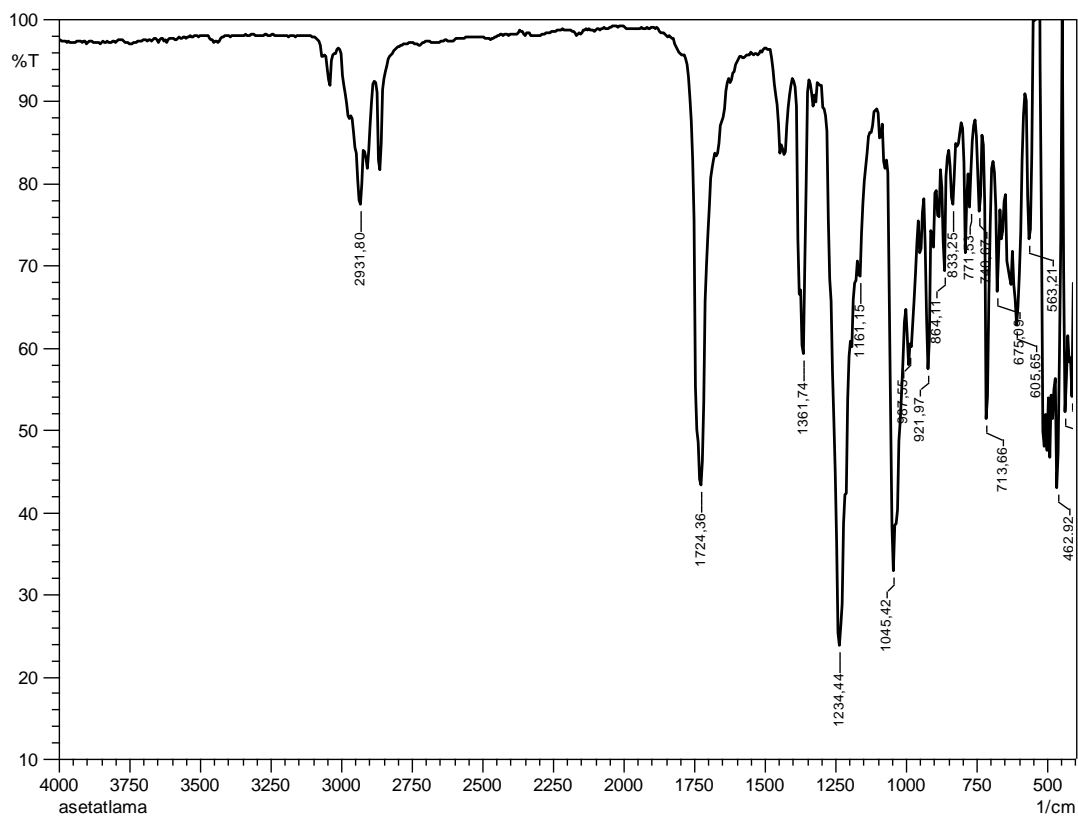
EK 4. (1*S*,4*R*.4*aS*,5*S*,8*R*8*aR*)-6-Metil-1,4,4*a*,5,8,8*a*-hekzahidro-1,4-etanonaftalen-5,8-diil diasetat **78**'in 400 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3).



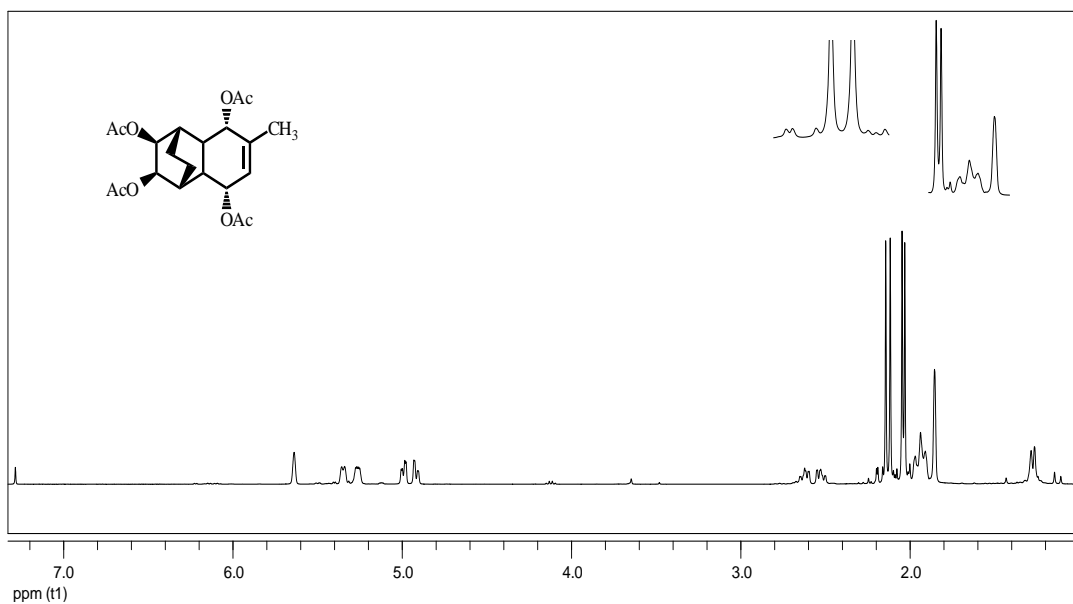
EK 5. (1S,4R,4aS,5S,8R,8aR)-6-Metil-1,4,4a,5,8,8a-hekzahidro-1,4-etanonaftalen-5,8-diil diasetat **78'**in 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).



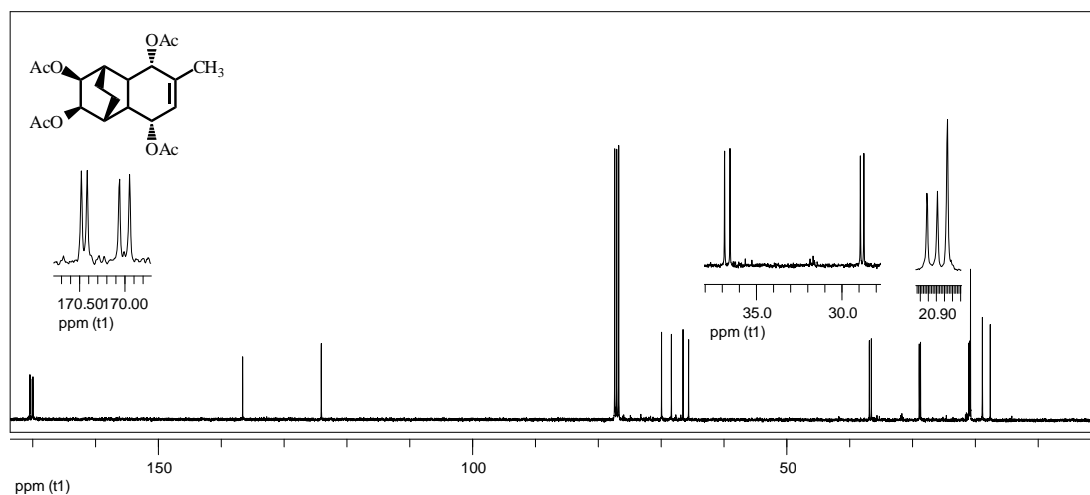
EK 6. (1S,4R,4aS,5S,8R,8aR)-6-Metil-1,4,4a,5,8,8a-hekzahidro-1,4-etanonaftalen-5,8-diil diasetat **78'**in 100 MHz APT spektrumu (CDCl_3).



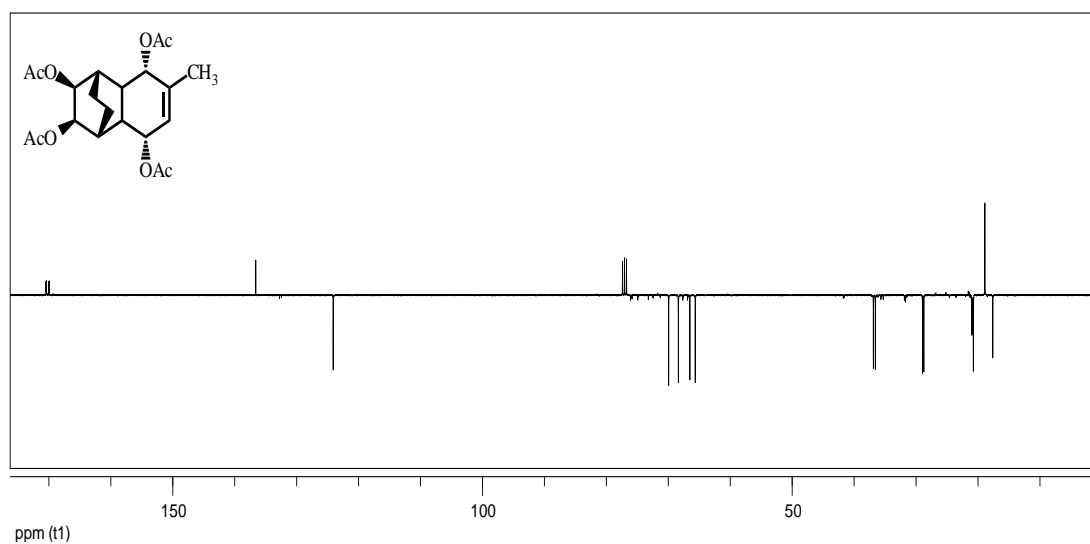
EK 7. (1*S*,4*R*.4*aS*,5*S*,8*R*8*aR*)-6-Metil-1,4,4*a*,5,8,8*a*-heksahidro-1,4-etanonaftalen-5,8-diil diasetat **78**'in IR spektrumu.



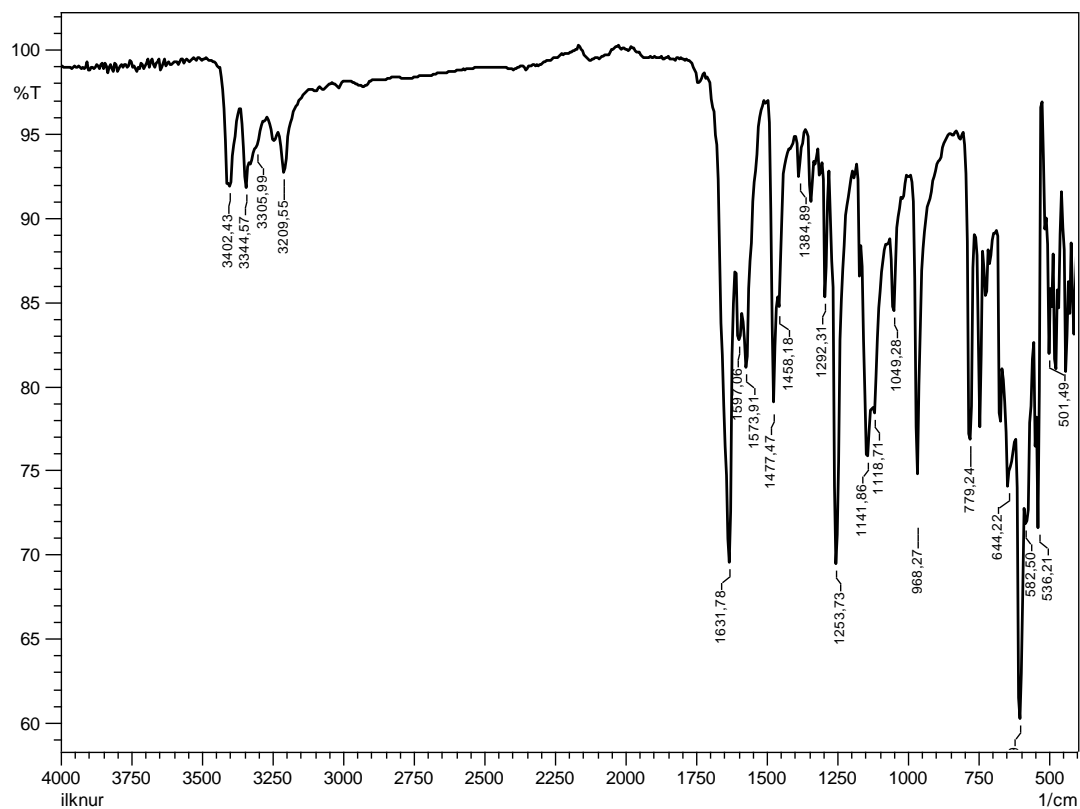
EK 8. (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,4*aS*,5*S*,8*R*8*aR*)-6-Metil-1,2,3,4,4*a*,5,8,8*a*-oktahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,8-tetrail tetraasetat **80**'nin 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃).



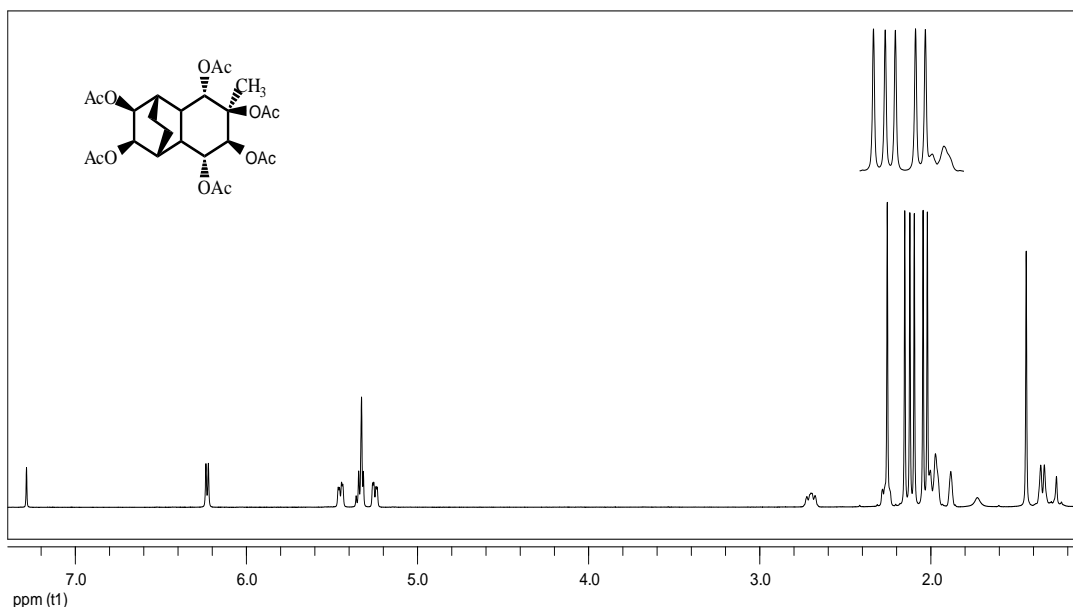
EK 9. (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,8R,8aR)-6-Metil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-oktahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,8-tetrail tetraasetat **80**'nin 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃).



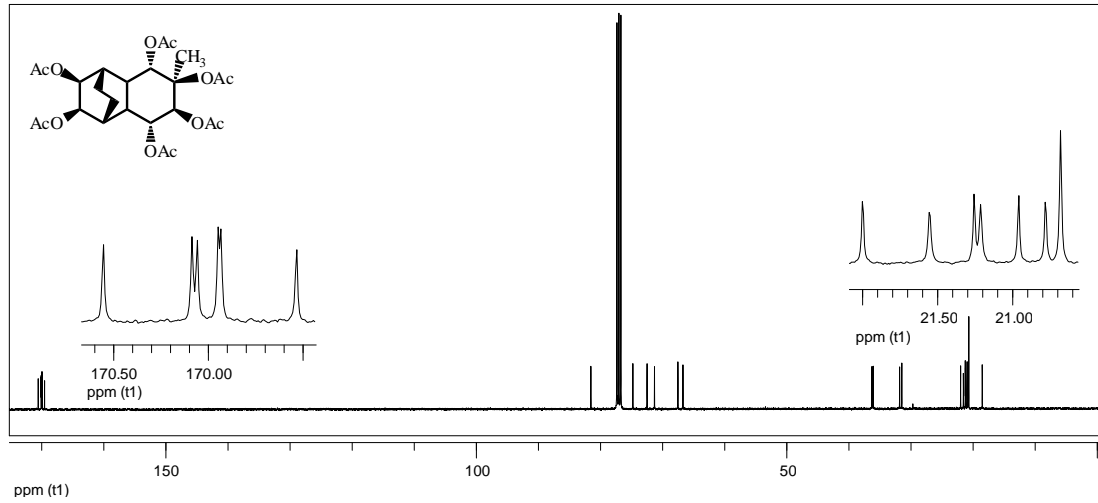
EK 10. (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,8R,8aR)-6-Metil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-oktahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,8-tetrail tetraasetat **80**'nin 100 MHz APT spektrumu (CDCl₃).



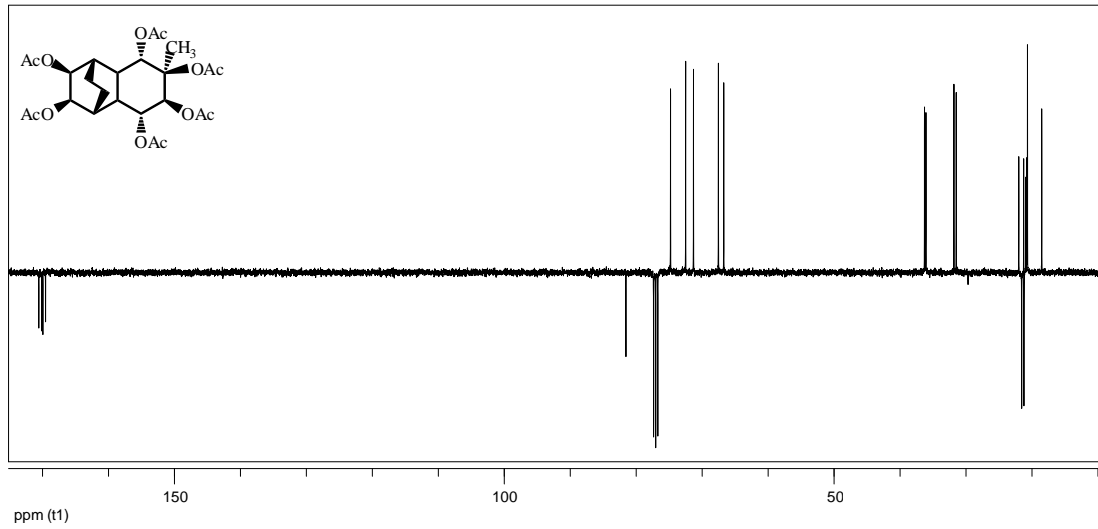
EK 11. (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,8R,8aR)-6-Metil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-oktahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,8-tetrail tetraasetat **80**'nin IR spekturumu



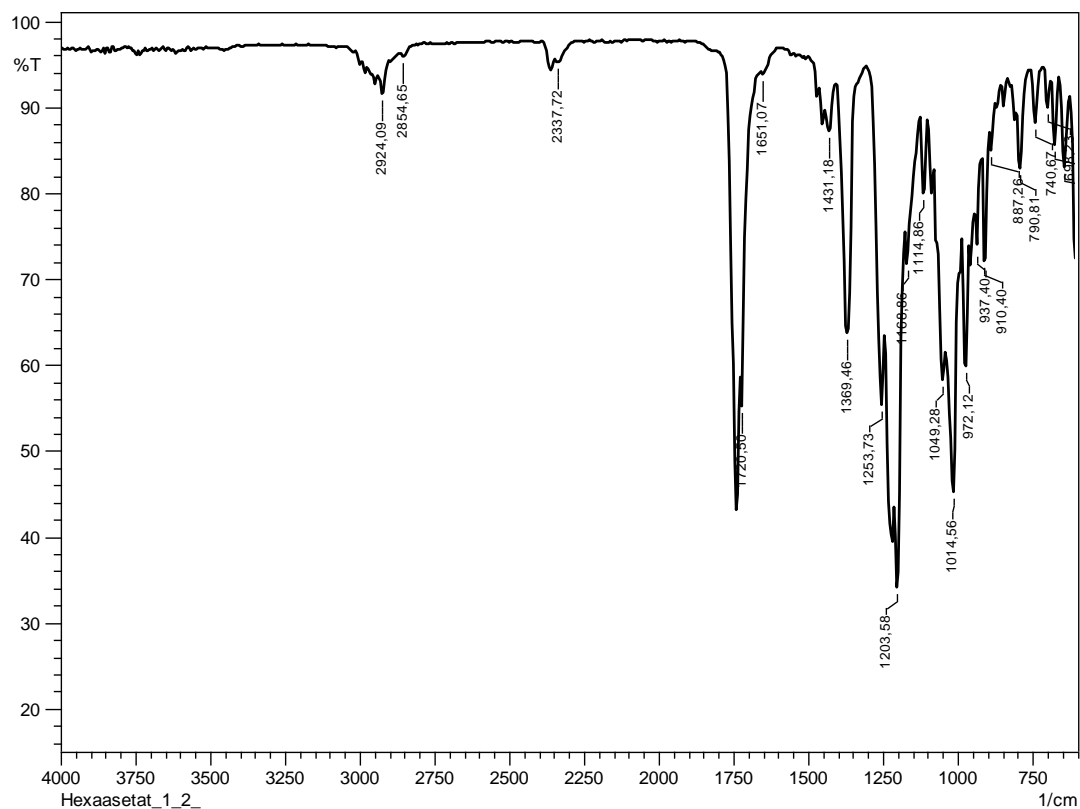
EK 12. (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6R,7S,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzail hekzaasetat **83**'ün 400 MHz ¹H-NMR spekturumu (CDCl₃).



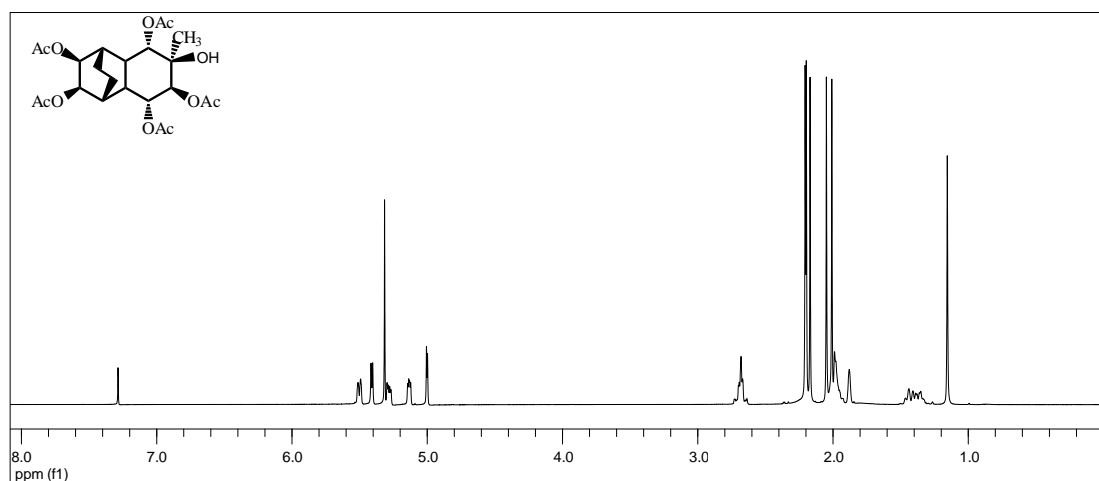
EK 13. (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6R,7S,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzail hekzaasetat **83**'ün 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).



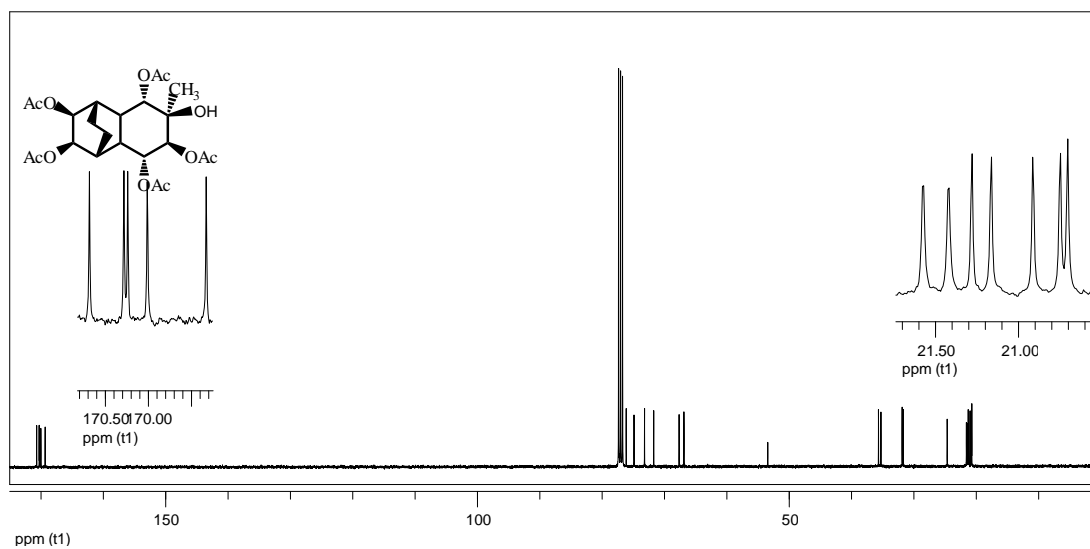
EK 14 . (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6R,7S,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzail hekzaasetat **83**'ün 100 MHz APT spektrumu (CDCl_3).



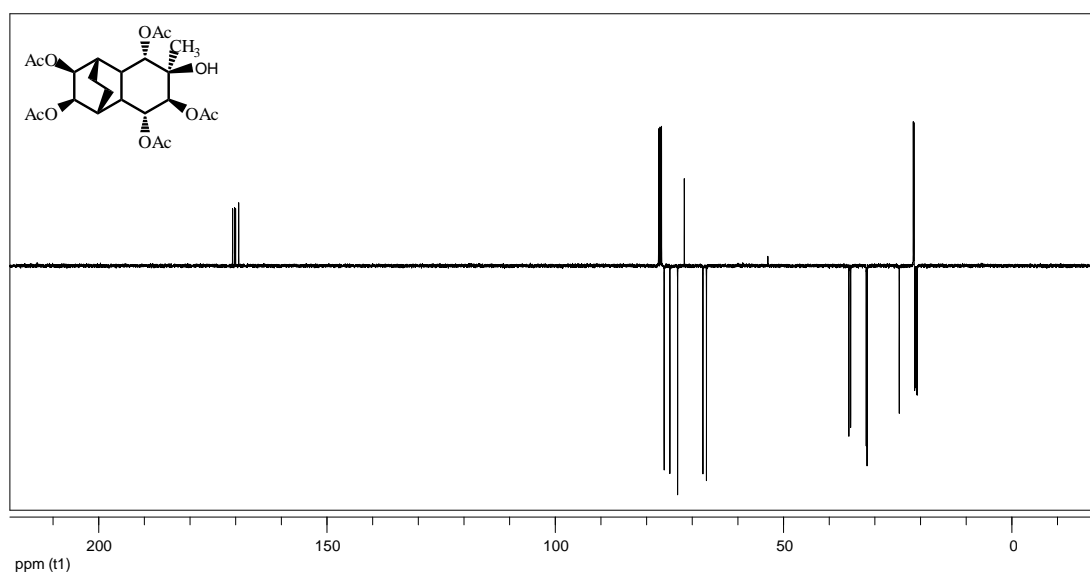
EK 15. (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6R,7S,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzail hekzaasetat **83**'ün IR spektrumu



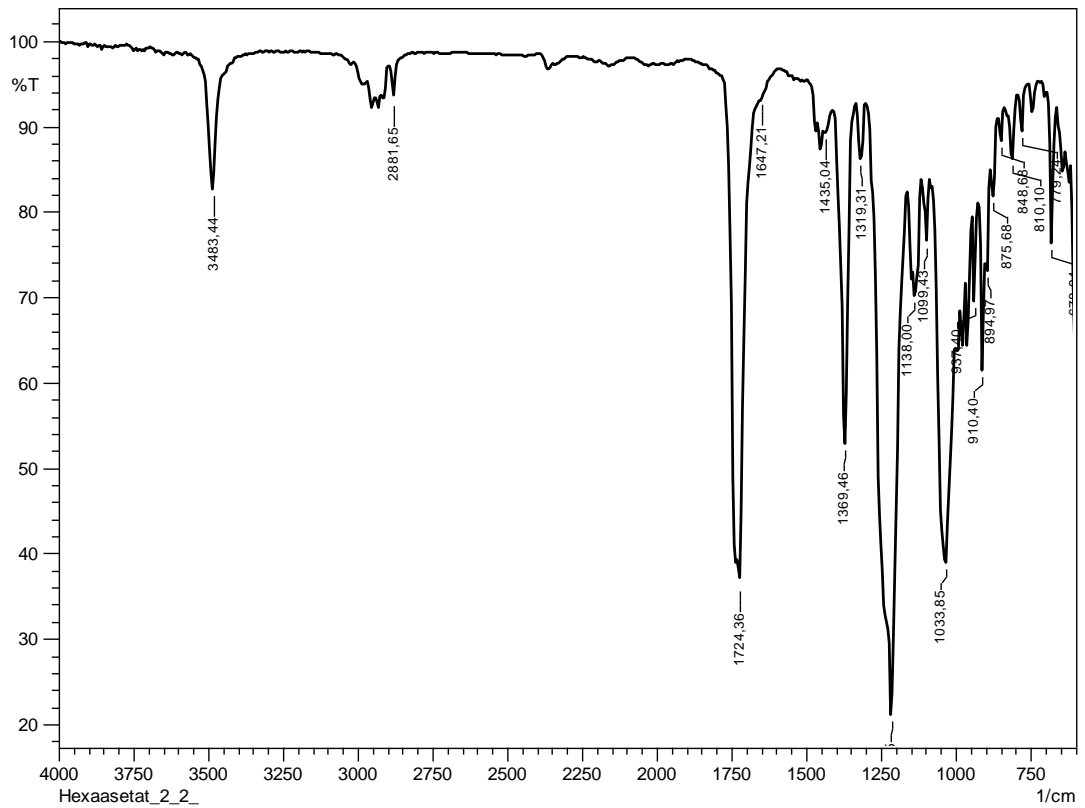
EK 16. (1S,2S,3R,4R,4aR,5R,6S,7R,8S,8aS)-7-Hidroksi-7-metildekahidro-1,4-etanonaftale-2,3,5,6,8-pentail pentaasetat **82**'nin 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3).



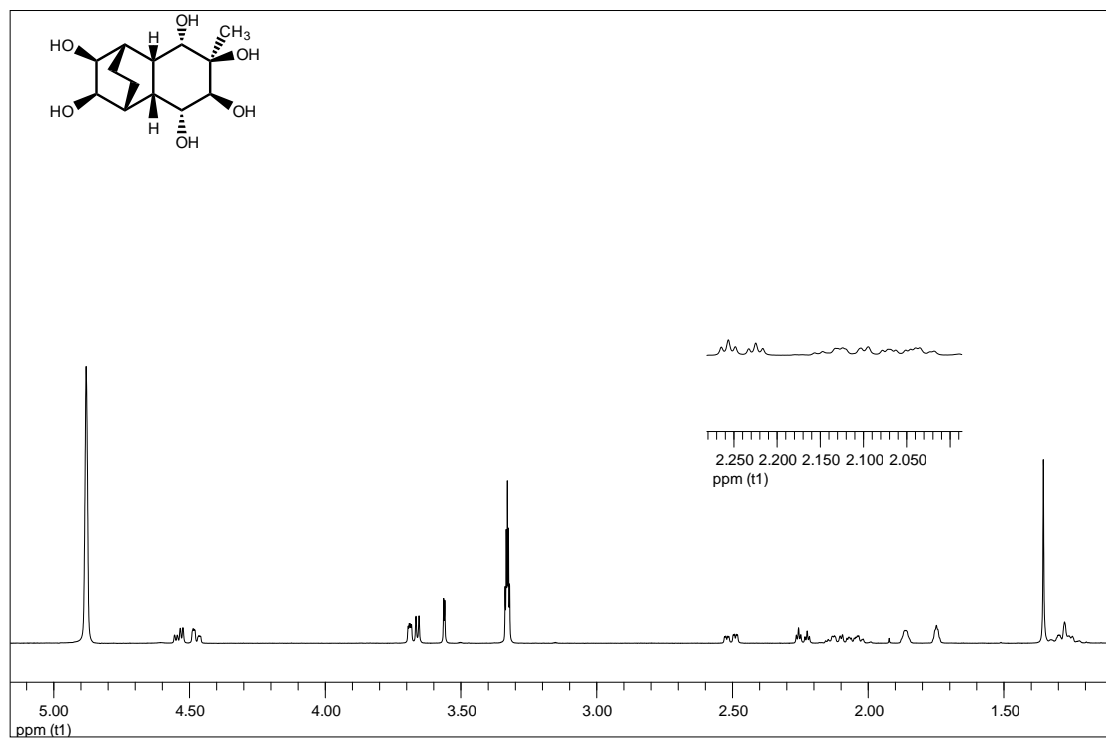
EK 17. (1S,2S,3R,4R,4aR,5R,6S,7R,8S,8aS)-7-Hidroksi-7-metildekahidro-1,4-etanonaftale-2,3,5,6,8-pentail pentaasetat **82**'nin 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).



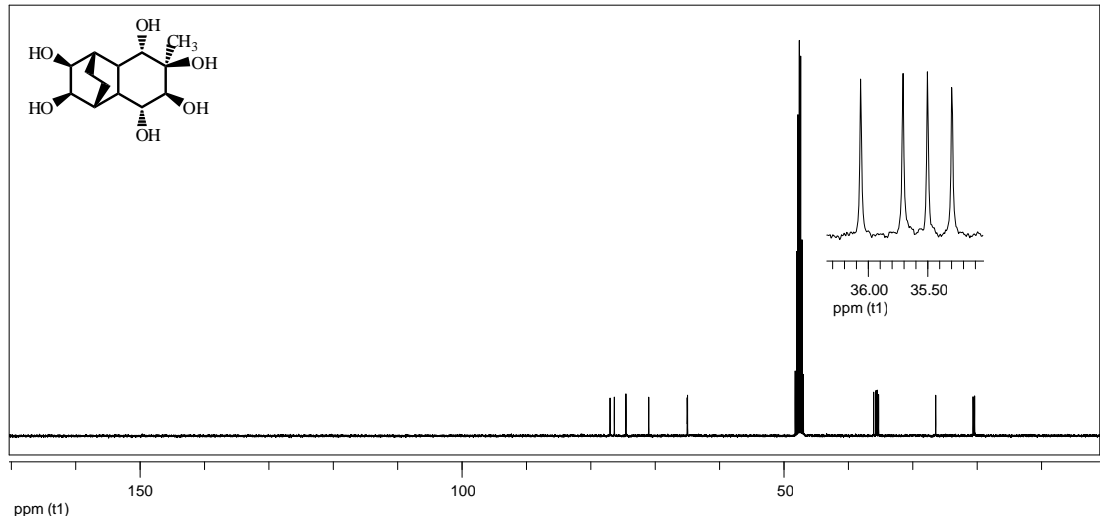
EK 18. (1S,2S,3R,4R,4aR,5R,6S,7R,8S,8aS)-7-Hidroksi-7-metildekahidro-1,4-etanonaftale-2,3,5,6,8-pentail pentaasetat **82**'nin 100 MHz APT spektrumu (CDCl_3).



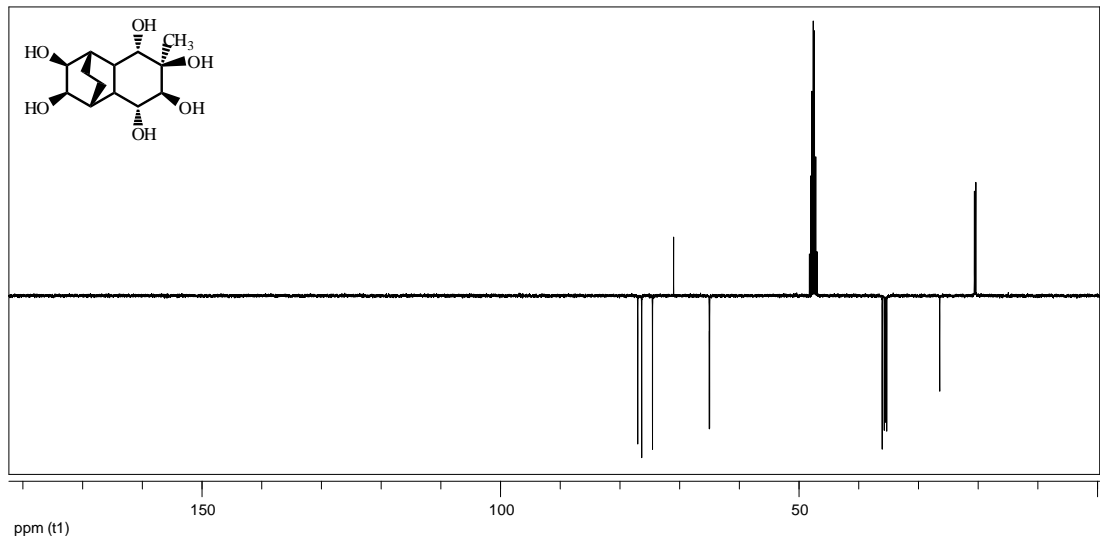
EK 19. (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,4*aR*,5*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-7-Hidroksi-7-metildekahidro-1,4-etanonaftale-2,3,5,6,8-pentail pentaasetat **82**'nin IR spektrumu.



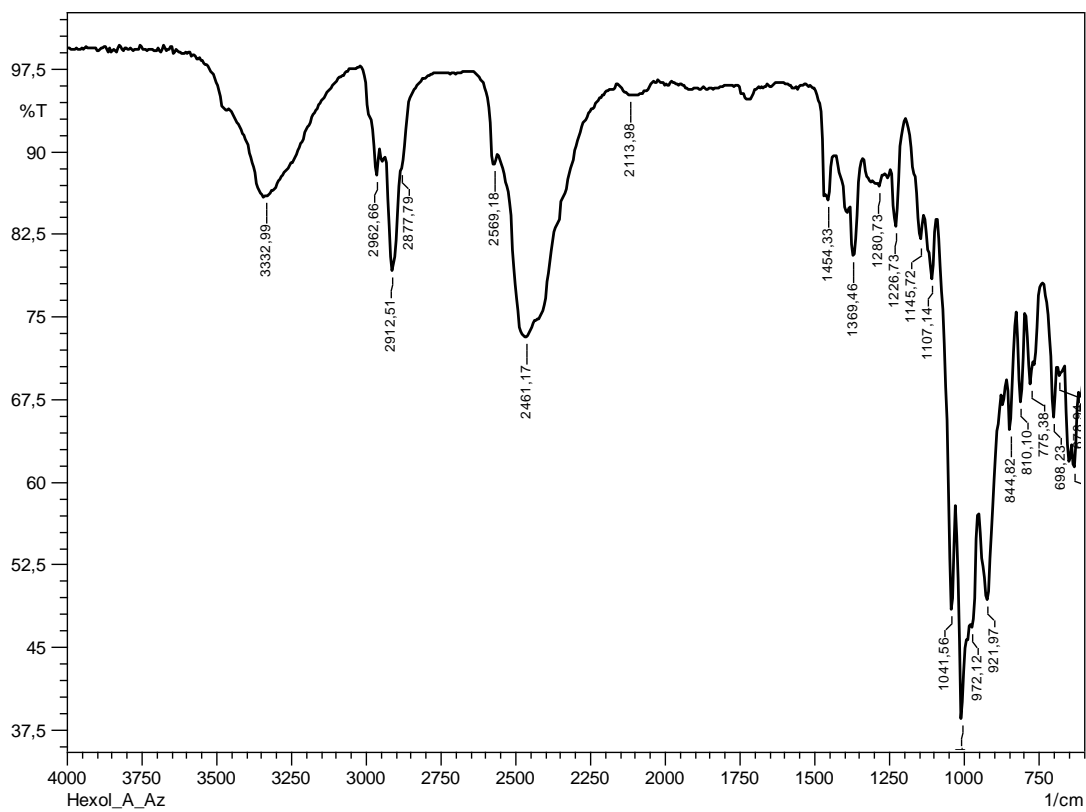
EK 20. (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,4*aS*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aR*)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzaol **84**'ün 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CD₃OD).



EK 21. (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6S,7R,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzaol **84**'ün 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CD_3OD).



EK 22. (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6S,7R,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzaol **84**'ün 100 MHz APT spektrumu (CD_3OD).



EK 23. (1R,2R,3S,4S,4aS,5S,6S,7R,8R,8aR)-6-Metildekahidro-1,4-etanonaftalen-2,3,5,6,7,8-hekzaol **84**'ün IR spekturumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	:	İlknur ATLI
Doğum Yeri	:	ORDU
Doğum Tarihi	:	05.02.1991
Yabancı Dili	:	İngilizce
E-mail	:	ilknurgevrek@gmail.com
İletişim Bilgileri	:	Ordu Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/ Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Kimya	Ordu Üniversitesi	2014