



T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİKLOOKTATETRAENDEN İNOSİTOL ANALOGLARININ
SENTEZİ

AYŞENUR ZEREN BAROTCU

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

ORDU 2020

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

SİKLOOKTATETRAENDEN İNOSİTOL ANALOGLARININ
SENTEZİ

AYŞENUR ZEREN BAROTCU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ORDU 2020

TEZ ONAY

Ayşenur Zeren BAROTCU tarafından hazırlanan “Siklooktatetraenden İnositol Analoglarının Sentezi” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 16.01.2020 tarihinde yapılmış ve jüri tarafından **oy birliği** ile Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü KİMYA ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Prof. Dr. Latif KELEBEKLİ
Kimya Bölümü, Ordu Üniversitesi


.....

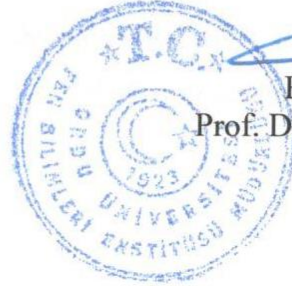
Üye
Prof. Dr. Halil KÜTÜK
Kimya Bölümü, Ondokuz Mayıs Üniversitesi


.....

Üye
Dr.Öğr. Üyesi Aliye GEDİZ ERTÜRK
Kimya Bölümü, Ordu Üniversitesi


.....

26 / 01 / 2020 tarihinde enstitüye teslim edilen bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 25 / 01 / 2020 tarih ve 2020 / 35. sayılı kararı ile onaylanmıştır.




Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Selahattin MADEN

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.

Ayşenur Zeren BAROTCU



Bu çalışma Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünün B-1834 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

SİKLOOKTATETRAENDEN İNOSİTOL ANALOGLARININ SENTEZİ

AYŞENUR ZEREN BAROTCU

ORDU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ 64 SAYFA

(TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. LATİF KELEBEKLİ)

Bu çalışmada, siklooktatetraen'den başlayarak yeni bir inositol türevi sentezlendi. Siklooktatetraen'in brominasyonu ve ardından ısıtılması sonucu bisiklik yapıda bir dibrom bileşiği elde edildi. Eldeki dien sistemine singlet oksijen reaksiyonu uygulandı ve oluşan endoperoksit tiyöüre ile açılarak diol elde edildi. Ardından diol bileşiği, asetik anhidrit/piridin sistemi ile asetatlandı. Eldeki dibromdiasetat bileşiğindeki bromun, asetik asit içerisinde çinko ile eliminasyonu sonucu bir dien bileşiği elde edildi. Dien bileşiğinin osmiyum tetraoksit/N-metil morfolin oksit ile oksidasyonu ve ardından asetilasyonu sonucu hekzaasetat izomerleri elde edildi. Bu hekzaasetat bileşikler kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve bileşiklerin yapıları spektroskopik tekniklerle aydınlatıldı. Asetat gruplarının metanol içinde amonyak ile kontrollü olarak uzaklaştırılması hedeflenen yeni inositol türevlerini sağladı. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları, spektroskopik yöntemlerle (FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve X-ray) karakterize edildi.

Anahtar Kelimeler: Eliminasyon, İnositol, İnositol Türevleri, Oksidasyon, Polisiklitol, Siklooktatetraen,

ABSTRACT

SYNTHESIS OF INOSITOL ANALOGUES FROM CYCLOOCTATETRAENE

AYŞENUR ZEREN BAROTCU

ORDU UNIVERSITY INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED
SCIENCES

CHEMISTRY

MSc. THESIS, 64 PAGES

(SUPERVISOR: Prof. Dr. LATİF KELEBEKLİ)

In this study, a novel inositol derivative was synthesized starting from cyclooctatetraene. Bromination and subsequent heating of cyclooctatetraene gave the bicyclicdibrom compound. Singlet oxygen reaction was applied to the present diene system and the endoperoxide formed was opened with thiourea and the diol formed was acetylated with the acetic anhydride/pyridine system. Elimination with zinc in acetic acid of bromine in the present dibromdiacetate compound yielded a diene compound. Oxidation of the diene compound with osmium tetroxide/N-methyl morpholine oxide followed by acetylation yielded hexaacetate isomers. These hexaacetate compounds were purified by column chromatography and the structures of the compounds were elucidated by spectroscopic techniques. Controlled removal of the acetate groups with ammonia in methanol furnished the desired new inositol derivatives. The structures of all synthesized compounds were characterized by spectroscopic methods (FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, and X-ray).

Keywords: Cyclooctatetraene, Elimination İnositol, İnositol derivatives, Oxidation, Polycyclitol.

TEŞEKKÜR

Bilgi birikimi ve tecrübesi ile tez konumun belirlenmesi, çalışmamın yürütülmesi ve sonuca ulaşabilmesi için desteğini esirgemeyen, Yüksek Lisans eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, her zaman sevgi ve saygı duyacağım değerli hocam Prof. Dr. Latif KELEBEKLİ'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmaya **B-1834** numaralı Yüksek Lisans Tez Projesi olarak destek veren Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (ODU/BAP)'a desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Sayın Dr. Abdullah KARANFİL'e ve Sayın Dr. Kadir AKSU'ya laboratuvar çalışmalarımda her türlü yardımı sağladıkları için teşekkür ederim.

X-Ray spektrumların alınmasında gösterdikleri özveriden dolayı Sayın Prof. Dr. Ertan ŞAHİN'e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen aileme teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEZ BİLDİRİMİ.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	VIII
EKLER LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
1.1 İnositol.....	1
1.2 Kimyasal Yapısı ve Özellikleri.....	3
1.3 Bulunduğu Yerler.....	4
1.4 Polihidroksi Bileşikler.....	4
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	6
Çalışmanın Amacı.....	6
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	16
3.1 Dibromendoperoksit 63 Bileşiğinin Sentezi.....	16
3.2 Dibromdiasetat 65 Bileşiğinin Eldesi.....	17
3.3 Dibromdiasetat 65 Bileşiğinde Visinal Dibrom Eliminasyonu.....	17
3.4 Diendiasetat 66 Bileşiklerinin OsO ₄ Katalizörlüğünde NMO ile Oksidasyonu..	18
3.5 65 Bileşiğinin Oksidasyon Reaksiyonu.....	21
3.6 Dibromtetraasetat 71 Bileşiğinin Brom Eliminasyonu.....	21
3.7 Tetraasetat 72 bileşiğinin Oksidasyon Reaksiyonu.....	22
3.8 Hekzaasetat 67 'nin NH ₃ ile Hidrolizi.....	23
3.9 Hekzaasetat 68 'in NH ₃ ile Hidrolizi.....	24
3.10 Hekzaasetat 69 'un NH ₃ ile Hidrolizi.....	25
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	26
4.1 Saflaştırma.....	26
4.2 Kromatografik Ayırmalar.....	26
4.2.1 Kolon Kromatografisi.....	26
4.2.2 İnce tabaka Kromatografisi.....	26
4.3. Spektrumlar.....	26
4.3.1 ¹ H-NMR Spektrumları.....	26
4.3.2 ¹³ C-NMR Spektrumları.....	26
4.3.3 IR Spektrumu Shimadzu 1000 FTIR Spektrometre.....	26
4.4 Kristallendirme.....	26
4.5 Deneyler.....	26
4.5.1(±)-(1RS,2RS,3RS,4RS,5SR,6SR)-3,4-Dibromo-7,8-dioksatrisiklo[4.2.2.0 _{2,5}]dek-9-en 63 Bileşiğinin Sentezi.....	26
4.5.2(±)-(1RS,2RS,5SR,6SR,7RS,8RS)-7,8-Dibromobisiklo[4.2.0]okt-3-en-2,5-diil diasetat 65 Bileşiğinin Sentezi.....	27
4.5.3 (1RS,2RS,5SR,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-3,7-dien-2,5-diil diasetat 66 Bileşiğinin Sentezi.....	28

4.5.4(1RS,2RS,3SR,4RS,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8- hekzail hekzaasetat 67 , (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7SR,8RS)-Bisiklo[4.2.0]oktan- 2,3,4,5,7,8-hekzail hekzaasetat 68 ve (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7RS,8SR)- Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzail hekzaasetat 69 Bileşiklerinin Sentezi	29
4.5.5(±)-(1RS,2SR,3SR,4RS,5RS,6SR,7RS,8RS)-7,8-Dibromobisiklo[4.2.0]oktan- 2,3,4,5-tetrail tetraasetat 71 Bileşiğinin Sentezi	31
4.5.6 (1RS,2SR,3SR,4RS,5RS,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-7-en--2,3,4,5-tetrail tetraasetat 72 Bileşiğinin Sentezi	32
4.5.7 (1RS,2SR,3SR,4RS,5RS,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-7-en--2,3,4,5-tetrail tetraasetat 72 Bileşiğinin Oksidasyonu	33
4.5.8 (1RS,2RS,3SR,4RS,5SR,6SR,7RS,8RS)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzol 75 Bileşiğinin Sentezi	34
4.5.9 (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7SR,8RS)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzol 76 Bileşiğinin Sentezi	35
4.5.10 (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8- hekzol 77 Bileşiğinin Sentezi	35
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	37
6. KAYNAKLAR	41
EKLER	43
ÖZGEÇMİŞ	64

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1	Glukoz ve İnositol'un Yapısı.....	2
Şekil 1.2	İnositol İzomerleri	3
Şekil 1.3	Bazı Polisiklitoller ve Aminopolisiklitoller.....	5
Şekil 2.1	Tetraasetat 19'un Sentezi.....	6
Şekil 2.2	İnositol Türevi 22'nin Sentezi	7
Şekil 2.3	27 ve 28 Bileşiklerinin Sentezi.....	8
Şekil 2.4	Heptanol 32 Bileşiğinin Sentezlenmesi	9
Şekil 2.5	Naftalin 33 Bileşiğinin Oksidasyonu.....	9
Şekil 2.6	Diol 35 Bileşiğinin Epoksidasyonu.....	10
Şekil 2.7	Hekzol 42 Bileşiğinin Sentezi	10
Şekil 2.8	Bileşik 46'nın Sentezi.....	11
Şekil 2.9	allo-İnositol 50'nin Sentezi.....	12
Şekil 2.10	Bileşik 56'nın Sentezi.....	13
Şekil 2.11	muco-İnositol 59'un Sentezi.....	14
Şekil 3.1	Endoperoksit 63'ün Sentezi.....	16
Şekil 3.2	Dibromdiasetat 65 Bileşiğinin Eldesi	17
Şekil 3.3	Dien 66 Bileşiğinin Sentezi	18
Şekil 3.4	Hekzaasetat 67, 68 ve 69'un Eldesi.....	19
Şekil 3.5	Hekzaasetat 67 Bileşiğinin X-Ray Spektrumu	20
Şekil 3.6	Hekzaasetat 67 bileşiğinin X-Ray Kristal Örgüsü.....	20
Şekil 3.7	Dibromtetraasetat 71 Bileşiğinin Sentezi	21
Şekil 3.8	Tetraasetat 72 Bileşiğinin Sentezi	22
Şekil 3.9	Bileşik 72'nin Yükseltgenme Reaksiyonu	23
Şekil 3.10	Hekzaasetat 67'nin NH ₃ ile Hidrolizi	23
Şekil 3.11	Hekzaasetat 68'in NH ₃ ile Hidrolizi	24
Şekil 3.12	Hekzaasetat 69'un NH ₃ ile Hidroliz.....	25
Şekil 5.1	Tetraasetat 80 bileşiğinin Sentezi	38
Şekil 5.2	İnositol Türevi Sentezi	40
Şekil 5.3	Dibromdiasetat 65 Bileşiğinden hekzaasetat 68 ve hekzaasetat 69 Bileşiklerinin Sentezi	39
Şekil 5.4	İnositol Türevleri 75, 76 ve 77'nin Sentezi	40

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

Ac₂O	: Asetik anhidrit
AcCl	: Asetil klorür
AIBN	: Azobisisobütironitril
Bu₄NI	: Tetrabutilamonyumiyodür
BuOH	: n-Butanol
CDCl₃	: Dötero kloroform
D	: Dublet
D₂O	: Döteryum oksit
DBU	: 1,8-Diazabisiklo [5.4.0] undec-7-en
Dd	: Dubletin dubleti
DHB	: 2,6 mi 3,4 mü Dihidroksibenzoik asit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
Dt	: Dubletin tripleti
H₂SO₄	: Sülfürik asit
Hz	: Hertz
IR	: İnfrared
K₂CO₃	: Potasyum karbonat
KOH	: Potasyum hidroksit
M	: Multiplet
mCPBA	: meta-Kloroperoksibenzoik asit
MeOH	: Metanol
MHz	: Milyonda bir hertz
mL	: Mililitre
MS	: Kütle spektroskopisi
MU	: Metilen Ünitesi
NaBH₄	: Sodyum borhidrür
NBS	: N-Bromo süksinimid
NMO	: N-Metil morfolin N-oksit
Os	: Oda sıcaklığı
OBD	: Okzabenzobromadien
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
ppm	: Milyonda bir kısım
p-TsOH	: p-Toluen sülfonik asit
S	: Singlet
T	: Triplet
TFA	: Trifloroasetik asit
THF	: Tetrahidrofuran

EKLER LİSTESİ

EK 1: (1RS,2RS,3RS,4RS,5SR,6SR)-3,4-Dibromo-7,8-dioksatrisiklo[4.2.2.0 ^{2,5}] dek-9-en 63 'ün 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	44
EK 2: (1RS,2RS,3RS,4RS,5SR,6SR)-3,4-Dibromo-7,8-dioksatrisiklo[4.2.2.0 ^{2,5}] dek-9-en 63 'ün 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	44
EK 3: (1RS,2RS,5SR,6SR,7RS,8RS)-7,8-Dibromobisiklo[4.2.0]okt-3-en-2,5-diil diasetat 65 'in 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	45
EK 4: (1RS,2RS,5SR,6SR,7RS,8RS)-7,8-Dibromobisiklo[4.2.0]okt-3-en-2,5-diil diasetat 65 'in 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).	45
EK 5: (1RS,2RS,5SR,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-3,7-dien-2,5-diil diasetat 66 'nin 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	46
EK 6: (1RS,2RS,5SR,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-3,7-dien-2,5-diil diasetat 66 'nin 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	46
EK 7: (1RS,2RS,3SR,4RS,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzail hekzaasetat 67 'nin 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	47
EK 8: (1RS,2RS,3SR,4RS,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzail hekzaasetat 67 'nin 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	47
EK 9: (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7SR,8RS)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzail hekzaasetat 68 'in 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	48
EK 10: (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7SR,8RS)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzail hekzaasetat 68 'in 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	48
EK 11: (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzail hekzaasetat 69 'un 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	49
EK 12: (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzail hekzaasetat 69 'un 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	49
EK 13: (1RS,2SR,3SR,4RS,5RS,6SR,7RS,8RS)-7,8-Dibromobisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5-tetraail tetraasetat 71 'in 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃)....	50
EK 14 : (1RS,2SR,3SR,4RS,5RS,6SR,7RS,8RS)-7,8-Dibromobisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5-tetraail tetraasetat 71 'in 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃) ...	50
EK 15: (1RS,2SR,3SR,4RS,5RS,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-7-en--2,3,4,5-tetraail tetraasetat 72 'nin 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	51
EK 16: (1RS,2SR,3SR,4RS,5RS,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-7-en--2,3,4,5-tetraail tetraasetat 72 'nin 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).	51
EK 17: (1RS,2RS,3SR,4RS,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzol 75 'in 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CD ₃ OD).....	52
EK 18: (1RS,2RS,3SR,4RS,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzol 75 'in 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CD ₃ OD)	52
EK 19: (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7SR,8RS)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzol 76 'nin 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CD ₃ OD)	53
EK 20: (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7SR,8RS)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzol 76 'nin 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CD ₃ OD)	53
EK 21: (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzol 77 'nin 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CD ₃ OD).....	54
EK 22: (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzol 77 'nin 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CD ₃ OD)	54
EK 23: (1RS,2RS,5SR,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-3,7-dien-2,5-diil diasetat 66 'nin IR Spektrumu	55

EK 24: (1RS,2RS,3SR,4RS,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8- hekzail hekzaasetat 67 'nin IR Spektrumu.....	56
EK 25: (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7SR,8RS)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8- hekzail hekzaasetat 68 'in IR Spektrumu.....	57
EK 26: (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8- hekzail hekzaasetat 69 'un IR Spektrumu	58
EK 27: (1RS,2SR,3SR,4RS,5RS,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-7-en--2,3,4,5-tetraail tetraasetat 72 'nin IR Spektrumu.....	59
EK 29: (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7SR,8RS)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8- hekzol 75 'nin IR Spektrumu	60
EK 29: (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7SR,8RS)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8- hekzol 76 'nin IR Spektrumu	61
EK 30: (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8- hekzol 77 'nin IR Spektrumu	62
EK 31: Hekzaasetat 66 Bileşigindeki Bağ Uzunlukları Listesi (Angstroms).....	63

1. GİRİŞ

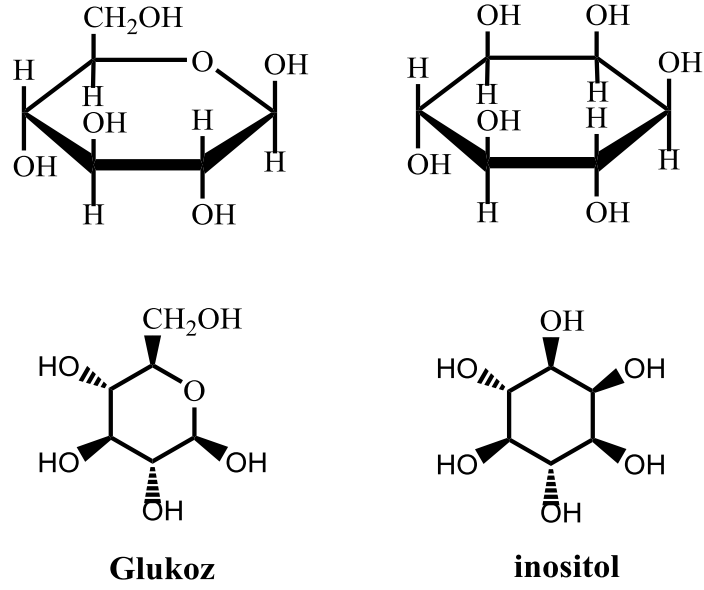
1.1 İnositol

İlk olarak 1850 yılında, Scherrer tarafından bulunan inositol, izole edildiği kasın isminden esinlenerek inos kelimesinden türetilmiştir (Cantarow ve Schepartzb, 1967). Daha sonra bileşiğin siklik bir heksahidroksialkol olduğu aynı araştırmacı tarafından belirlenmiştir. İnositolün kapalı formülü glukozun formülü ile aynı olmasına rağmen, açık formülü farklıdır. Kimyasal yapısının 1887’de Maquenne tarafından belirlenmesi üzerine araştırmalar sonucu normal insanlara göre diyabetli hastaların idrarında daha fazla miktarda bulunduğu görüldü (Cantarow ve Schepartzb, 1967). Ayrıca Lane (1861) ve Marme (1865), inositolün bitki ve hayvan dokularında da bulunduğunu ileri sürdüler. Wooleyin deneylerinin başlaması üzerine inositol, B grubu vitaminine dahil edildi (Cantarow ve Schepartzb, 1967; White ve ark., 1973). Ancak inositolün içerisinde koenzim bulunmaması, vitamin olduğu konusundaki çelişkileri ortaya koymuştur.

Starkenstein (1909), genel bir araştırma sırasında, 11 gün boyunca aç bıraktığı tavşanların kaslarındaki inositol miktarının azaldığını gözlemlemiş ve böylelikle inositolün vücutta parçalanmadığını savunmuştur. Offergeld 1906 yılında, hamile bir kadının kanında ve dokularında inositol olmadığını, fakat fetüsün içerisinde bulunduğunu savunmuştur. İnkübe edilmemiş tavuk yumurtasından çıkan civcivlerde de bir miktar inositol bulunduğunu gözlemişlerdir (Offergeld, 1906).

Taylor, Shepherd ve ark. (1974), inositolün normal durumlarda büyüme için gerekli olmadığını ileri sürdü. Ancak vücudun gelişim hızı arttıkça ve lipid transportun bozukluğu devam ettiğinde ise inositolün gerekli olduğunu savundular. Aynı araştırmacılar, bazı durumlarda deney hayvanlarında ve insanlarda inositolün lipotropik etkisi olduğunu da savunmuşlardır (Louiss ve ark., 1970).

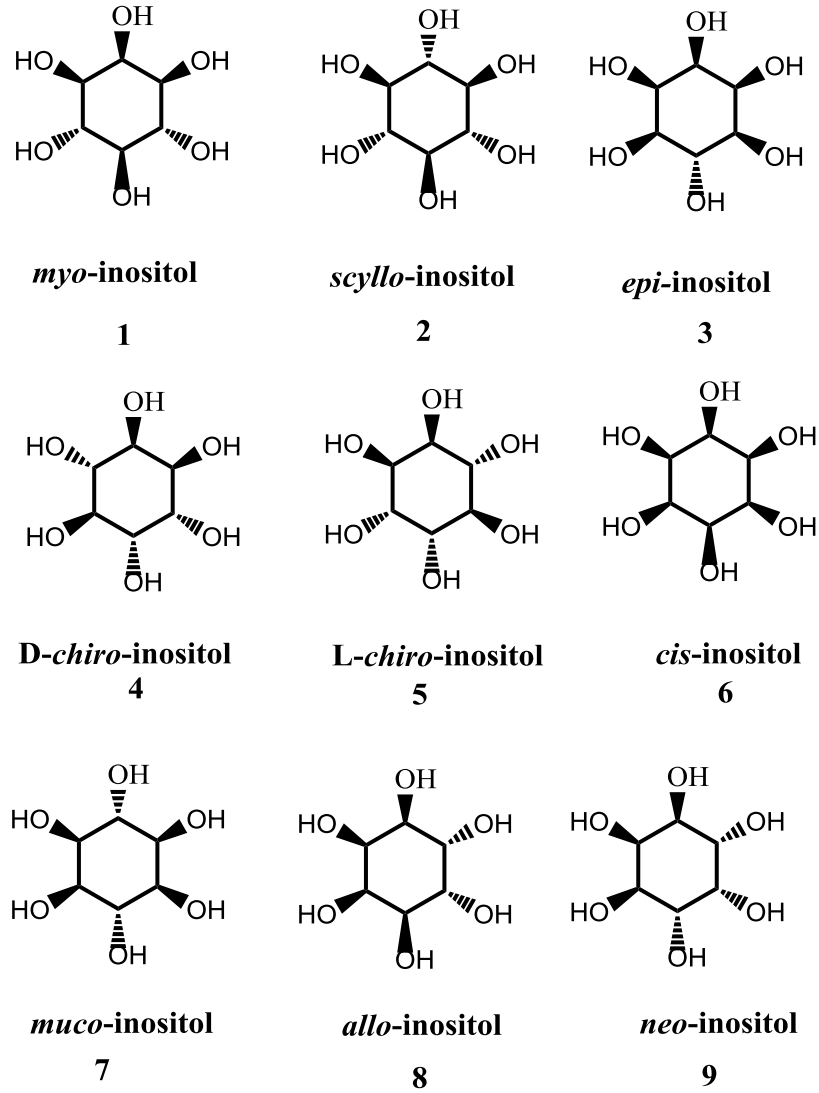
Woolley (1942), beyinde, sefalin fraksiyonun %25’ini ve beyin ağırlığının %4’ünü oluşturan inositol içeren bir fosforitin varlığını ortaya koymuştur. İnositolün kapalı formülü glukoz benzemesine rağmen ($C_6H_{12}O_6$) kimyasal yapısı farklıdır (San, 1978). Açık yapısı şöyledir:



Şekil 1.1 Glukoz ve İnositol'ün Yapısı

Dokuz farklı 1,2,3,4,5,6-sikloheksanheksolün stereoizomerinden, en etkili olanı *myo*-inositoldür. Optikçe inaktif olduğundan *mezo*-inositol de denilmektedir.

İnositoller ve türevleri kimyasal ve biyolojik açıdan oldukça önemli yapıya sahiptirler. İnositollerin, (*myo*-, *neo*-, *D-chiro*, *L-chiro*-, *scyllo*-, *cis*-, *allo*-, *epi*- ve *muco*-) olmak üzere toplam dokuz izomeri bulunmaktadır. Bazı inositollerin tıbbi olarak organizmada kullanıldığı öne sürülmüştür. Örneğin *scyllo*-inositol nörodejeneratif hastalıklarda kullanılırken ve *D-chiro* inositolün diyabet hastalığında kullanılabileceği düşünülmüştür (Angew. Chem. Int. Ed. 2016).



Şekil 1.2 İnositol izomerleri

Göstermiş olduğumuz izomerler dışında 4 izomer daha vardır ve bunlar sentetik inositollerdir (Miranda-Molina ve ark., 2012). Biyolojik ve doğal yapıya sahip inositollerin hayvanlarda fosforillenmiş yapıda olduğu bulunmuştur (Potter ve ark., 2016; Hudlicky ve ark., 2011; Kelebekli, 2007).

1.2 Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

İnositol bileşiğinin yapısı beyaz kristaldir ve inaktifdir. Organik çözücülerde (eter gibi) çözünmez. Anhidrate şekli 225-226 °C'de, dihidrate şekli 214-216 °C'de erir. İnositol 0 °C'nin altında dehidrate halde kristalize olurken, sulu çözeltileri 50 °C'nin üstünde anhidrate şekilde kristalize olur. Molekül ağırlığı 180.16 g/mol'dür.

1.3 Bulunduğu Yerler

İnositol tüm beden dokularında mevcuttur ve en yoğun olarak bulunduğu konsantre hali de beyin, kalp ve gözün lens tabakasıdır. İnositol bakımından özellikle zengin olan sebze ve meyveler arasında; lahanaya, bakliyat, fasulye, tohum, kuruyemiş, naranciye, buğday, tahıl, esmer pirinç ve rafine edilmemiş pekmez sayılabilir.

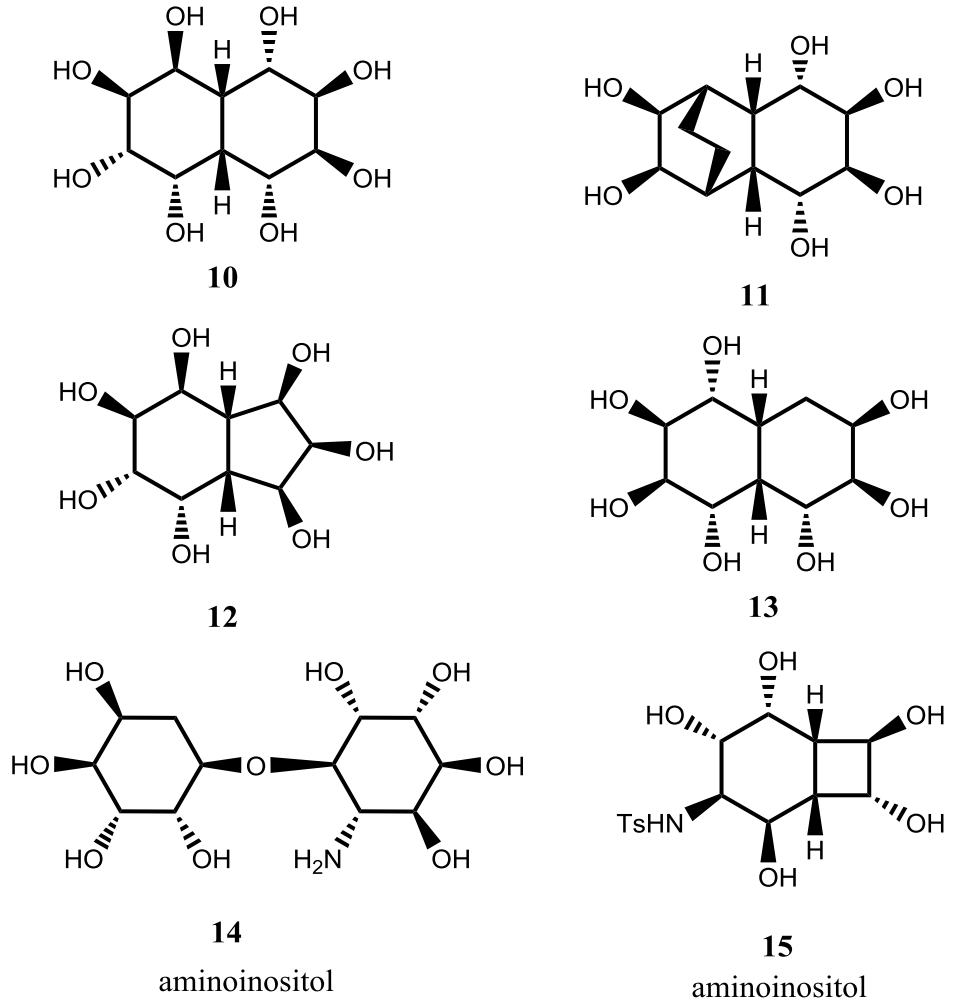
American Journal of Psychiatry'de 1996'da yayınlanmış bir çalışma, inositolün; bir anksiyete bozukluğu olan obsesif kompulsif bozukluk rahatsızlığını tedavi etmekte yardımcı olabileceğini göstermiştir.

Metabolic Barin Disease'de Haziran 2004'te yayınlanan bir çalışmaya göre, *myo*-inositolün depresyon ve anksiyete tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmiştir. Çalışmalar, kahve tiryaklerinin inositol eksikliği yaşayabileceklerini göstermiştir. Çünkü kahvedeki kafein, inositol miktarını düşürmektedir.

1.4 Polihidroksi Bileşikler

Polihidroksi bileşikler çok miktarda hidroksil grubu bulundurlar. Bu bileşiklere aynı zamanda polisiklitoller de denir. Polihidroksiller, yapılarında birden fazla halka da bulundurlar. Polihidroksiller yapısı bakımından, birleşmiş inositol hidrokarbon halkasıyla yapışik iki ve daha fazla inositol birimi içerir (Mehta ve Sen, 2010).

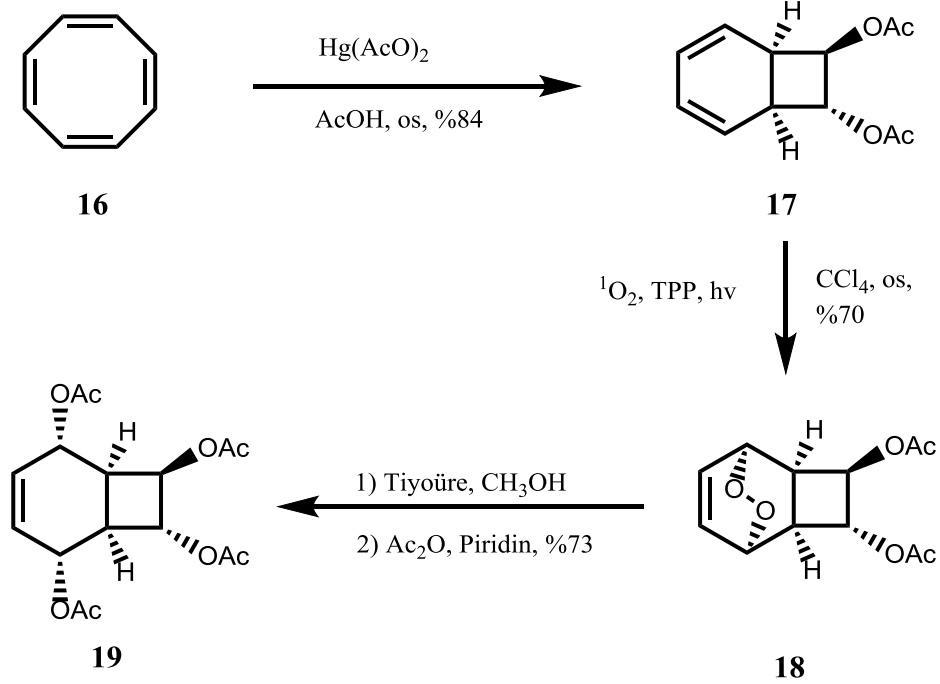
Mehta ve Ramesh, hidriindan ve dekalinlerden polisiklitol olarak adlandırılan bazı bileşikler sentezlediler. Bileşik **10** ve **12** gibi bazı polisiklitollerin, glukozidaz inhibitörü olduğunu ifade etmişlerdir. İnositolden birinin türevidir olan aminoinositol **14**, Hudlick grubu tarafından kemoenzimatik bir yolla sentezlenmiştir.



Şekil 1.3 Bazı Polisiklitoller ve Aminopolisiklitoller

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

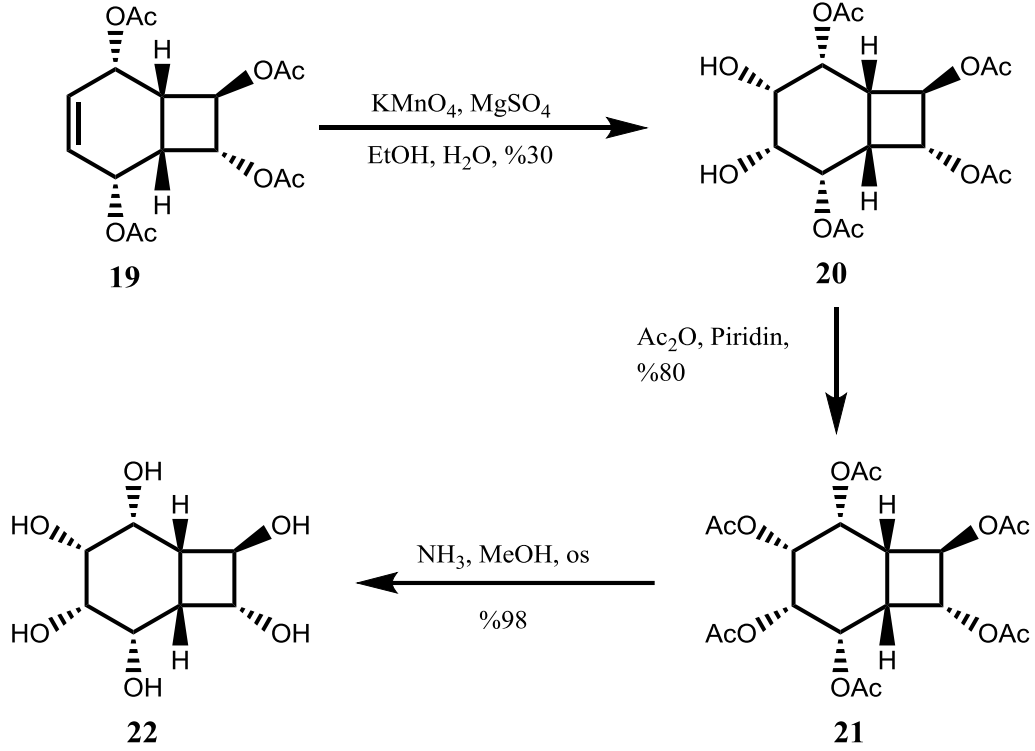
Kara ve Balcı (2003), yılında, siklooktatetraen **16**'dan çıkarak birçok kademede bir inositol türevi sentezlemişlerdir. Siklooktatetraen **16**'nın civa-II asetatla ve asetik asit içerisinde reaksiyonu sonucu bisiklik yapıda *trans*-diasetoksi **17** bileşiğini %84 verimle elde etmişlerdir. Daha sonra, **17** bileşiğinden, *meso*-tetrafenilporfirin (TPP) fotosensitizer varlığında fotooksidasyon reaksiyonu sonucu trisiklik yapıda bir endoperoksit **18** bileşiğini %73 verimle elde etmişlerdir. Bu reaksiyonda, 1,3-dien sistemlerinden allilik *cis*-diol elde etmenin en iyi yöntemlerinden birisi fotooksidasyon yöntemi olduğunu ifade etmişlerdir. **17** Bileşiğine singlet oksijen katılması, siklobüten halkası ve bu halkaya bağlı asetat fonksiyonel gruplarının sterik etkisinden dolayı, *anti* yönelimli bir katılma olduğunu ileri sürmüşlerdir.



Şekil 2.1 Tetraasetat **19**'un Sentezi

Oksijen-oksijen bağının tiyoüre ile parçalanması ve akabinde oluşan diolün, asetik anhidrit ve piridin ile oda sıcaklığında reaksiyonu sonucu, tetraasetat **19** bileşiğini %73 verimle stereokontrollü olarak sentezlemişlerdir. Tetraasetat **19** bileşiğinin $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 'de KMnO_4 ile *cis*-hidroksilasyonu sonucu, **20** bileşiğini elde

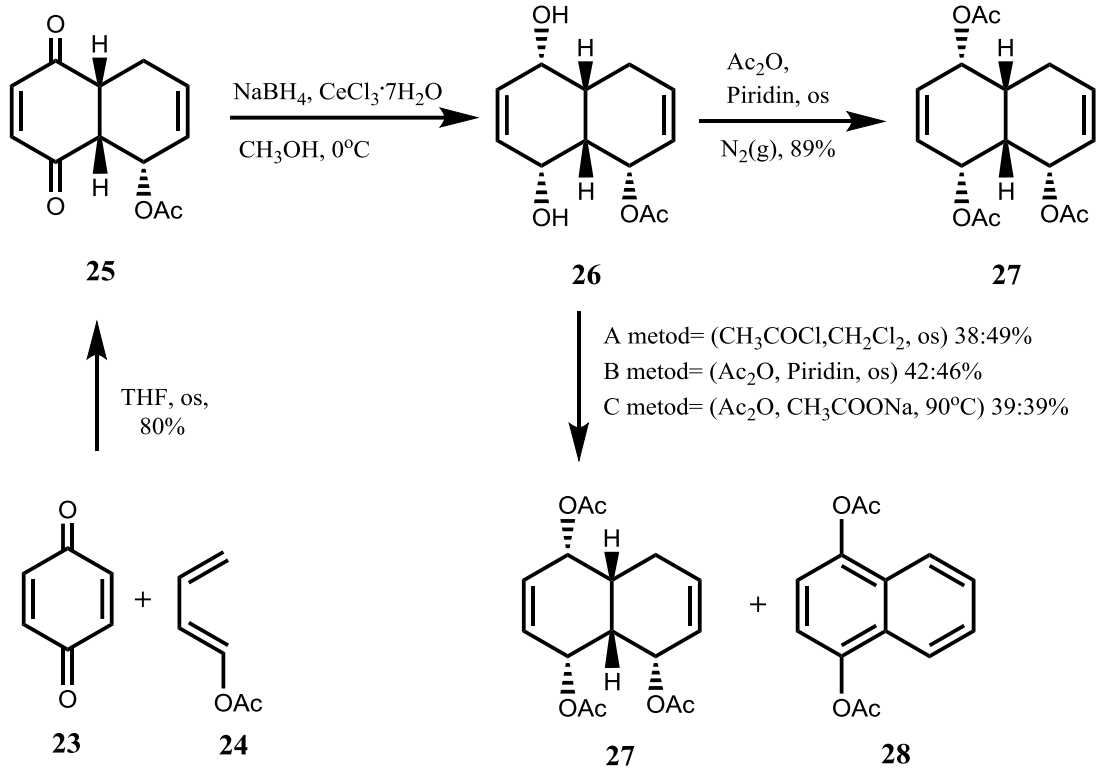
etmişler ve oluşan diolün asetilasyonu sonucu hekzaasetat **21** bileşiğini %80 verimle elde etmişlerdir.



Şekil 2.2 İnositol Türevi **22**'nin Sentezi

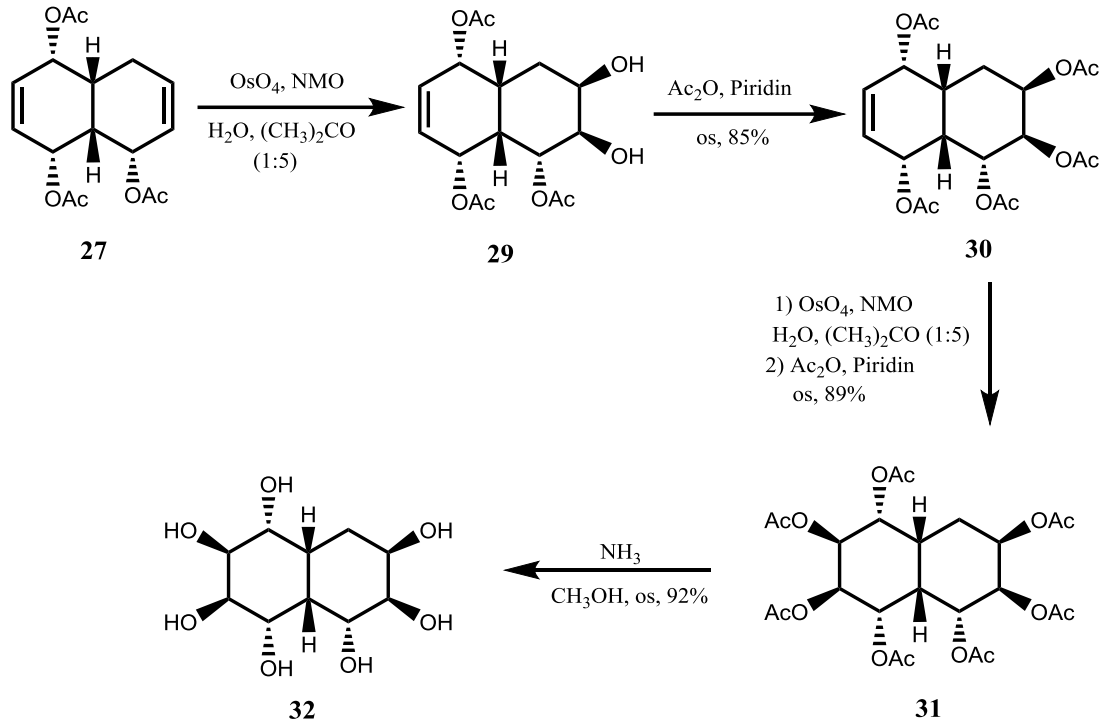
Hekzaasetat **21** bileşiğindeki asetat gruplarının hidrolizini bazik ortamda amonyak ile gerçekleştirmişler ve heksol yapısındaki bileşik **22**'yi, kantitatif verimle sentezlemişlerdir. Böylece, stereo kontrollü bir yöntemle *bis*-homoinositol'ün (**22**) hazırlanmasını başarmışlardır (Şekil 2.2).

2014 yılında Kelebekli ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, *p*-benzokinon **23** bileşiğinden çıkılarak, bir polisiklitol bileşiği sentezlenmiştir. Bu sentez için, **23** ve **24** bileşiklerinin Diels-Alder katılma reaksiyonu sonucu bisiklik **25** bileşiğini elde etmişlerdir. Bisiklik yapıdaki **25** bileşiğinin iki karbonil grubu da stereoseçici olarak indirgenerek, alilik *cis*-diol **26** bileşiğini elde etmişlerdir. Daha sonra 3 farklı yöntemle, alilik *cis*-diolü asetatlama çalışmışlardır. Çalışma esnasında **27** bileşiğinin yanı sıra, bir aromatik bileşik de gözlediklerini ifade etmişlerdir. Azot atmosferinde B metodu kullanıldığında ise, arzu edilen bileşik **27**'yi, tek ürün olarak elde ettiklerini ifade etmişlerdir (Şekil 2.3).



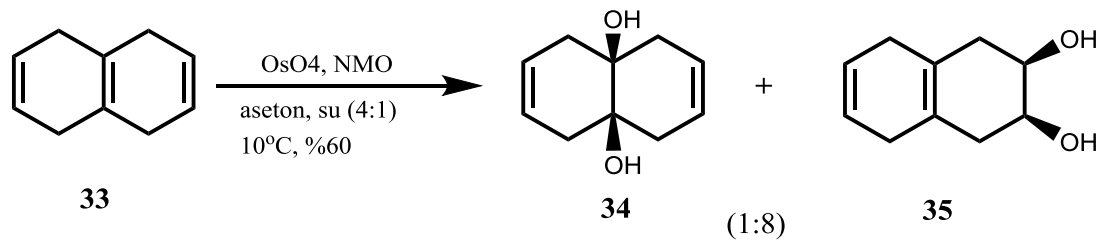
Şekil 2.3 27 ve 28 Bileşiklerinin Sentezi

Eldeki 27 bileşiğinin osmium tetroksit (OsO₄) katalizörlüğünde, N-metil morfolinoksit (NMO) ile oksidasyonu sonucu diol 29'u ve akabinde asetik anhidrit ile asetilasyonu sonucu, pentaasetat 30 bileşiğini %85 verimle sentezlemiştir. Bileşik 30'daki diğer çift bağın aynı metotla oksidasyonu ve asetilasyonu çalışılarak yapılmış ve heptaasetat 31 bileşiğini yüksek verimle elde etmişlerdir. Asetilasyon metodu olarak aynı metot kullanılarak ilgili çift bağın yükseltgendiği reaksiyon, stereokimya açısından önemlidir. Böylece elde edilen 30 ve 31 bileşiklerinin yapıları, NMR spektroskopisinden ve X-ray spektroskopisinden faydalanılarak aydınlatmışlardır. 31 bileşiğindeki asetat gruplarının metanol içerisinde amonyak (NH₃) gazı ile hidrolizi sonucu, yeni bir karboşeker türevi olan polisiklitol 32 bileşiğini %92 verimle sentezlemiştir (Şekil 2.4).

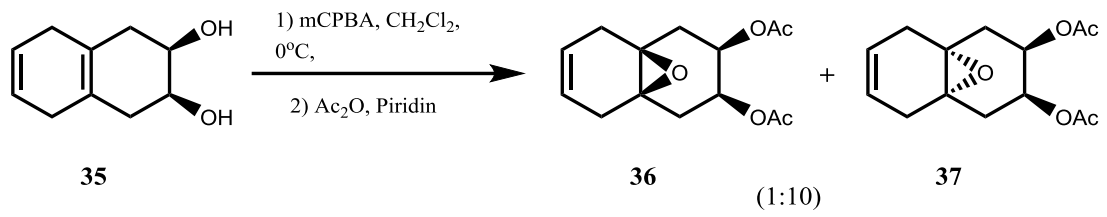


Şekil 2.4 Heptanol **32** Bileşiğinin Sentezlenmesi

Mehta ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, naftalinin indirgenmesi sonucu elde edilen **33** bileşiğini başlangıç bileşiği olarak seçmişlerdir ve buradan bir heksol bileşiği sentezlemişlerdir. Bunun için, tetrahidronaftalin **33** bileşiğinin OsO₄ katalizörlüğünde NMO ile oksidasyonu sonucu diol **34** ve **35** bileşiklerini elde etmişlerdir (Şekil 2.5). Bu bileşiklerden **35** bileşiğinin meta-kloroperbenzoik asit (m-CPBA) ile reaksiyonu sonucu, syn-epoksit ve anti-epoksit bileşiklerini sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin asetilasyonu sonucu, **36** ve **37** bileşiklerini elde etmişlerdir (Şekil 2.6).

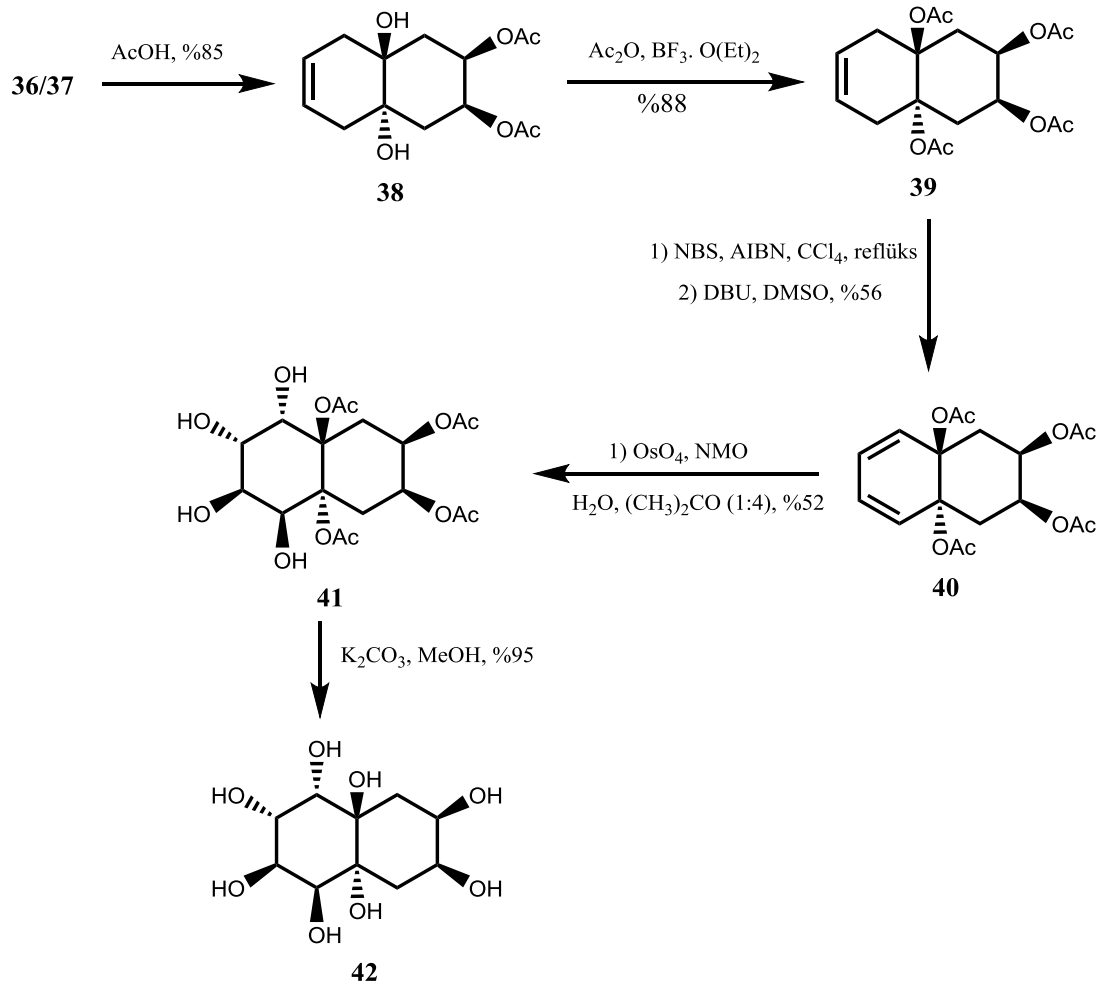


Şekil 2.5 Naftalin **33** Bileşiğinin Oksidasyonu



Şekil 2.6 Diol **35** Bileşiğinin Epoksidasyonu

Burada **35** bileşiği diol iken, epoksidasyon oranı 2:1 syn/anti gözlenirken, **35**'in asetilasyonu sonucu ise epoksidasyon oranı 1:10 syn/anti olarak gözlenmiştir.

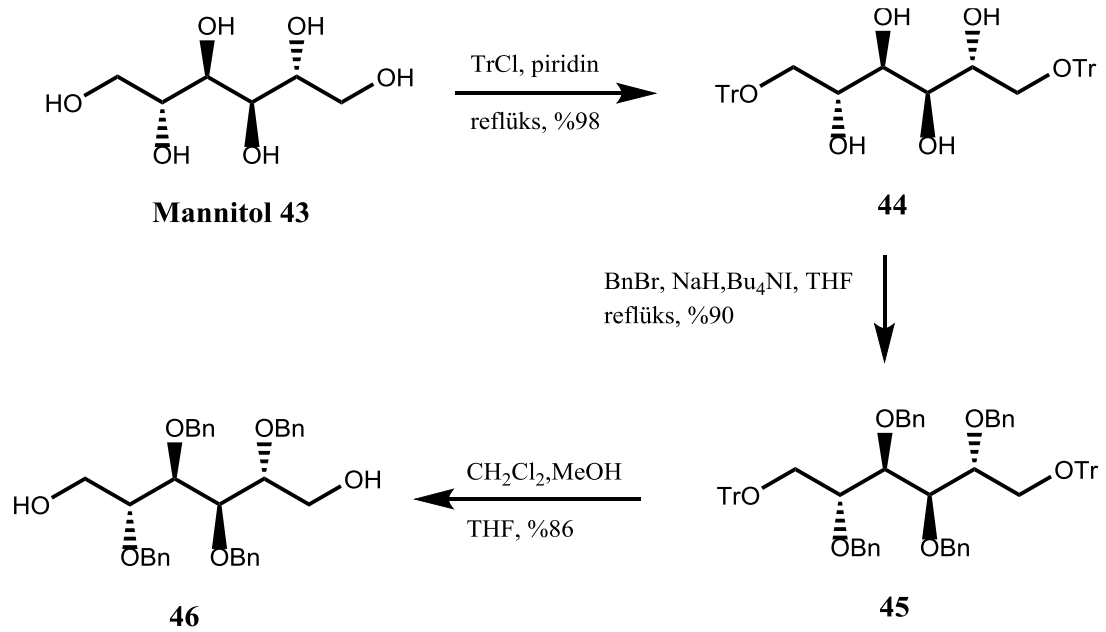


Şekil 2.7 Hekzol **42** Bileşiğinin Sentezi

36 ve **37** bileşiklerinin asetik asitle (AcOH) açılması sonucu, tek ürün olarak **38** bileşiğini elde etmişlerdir. **38** Bileşiğinin asetik anhidrit ile bir Lewis asiti varlığında reaksiyonu sonucu, tetraasetat **39** bileşiğini %88 verimle elde etmişlerdir.

Daha sonra tetraasetat **39** bileşiğini dien tetraasetat **40** bileşiğine iki aşamada (bromlama-dehidrobrominasyonlama reaksiyonları ile) dönüştürmüşlerdir. Önce bileşik **39**'un, N-bromosüksinimit (NBS) ve azobisisobütironitril (AIBN) ile radikalik olarak reaksiyonu ve sonra 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) ile eliminasyonu sonucu dien tetraasetat bileşiği **40** elde edilmiştir. **40** Bileşiğindeki her iki çift bağ, OsO₄ katalizörlüğünde NMO ile polar bir çözücü içerisinde reaksiyona girerek tetrol-tetraasetat **41** bileşiğini vermiştir. **41** Bileşiğindeki dört asetat grubunun metanol içerisinde potasyum karbonat (K₂CO₃) ile hidrolizi sonucu, heksol **42** bileşiğini %95 verimle elde etmişlerdir (Şekil 2.7).

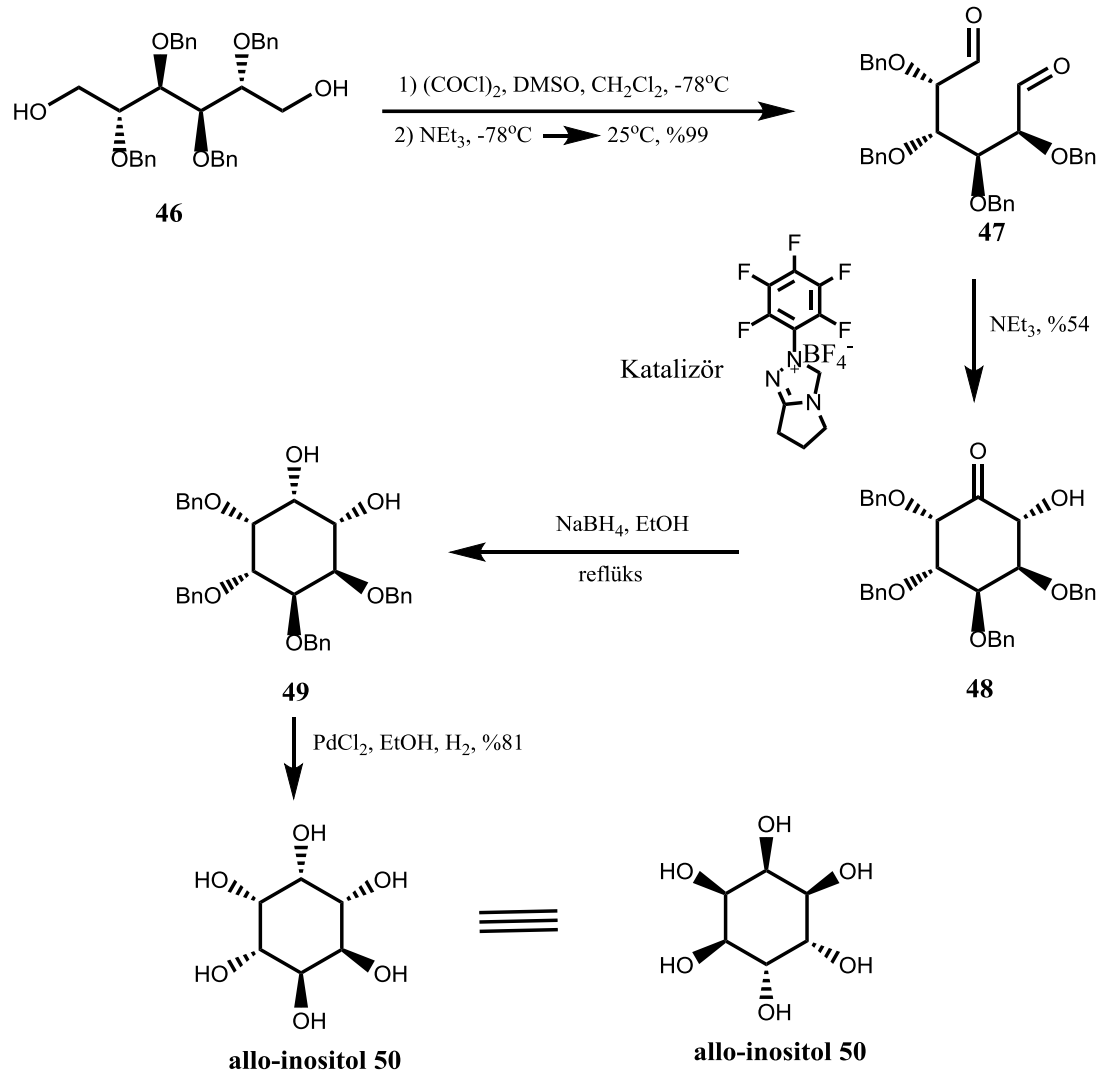
Stockton ve ark. (2014) yılında, Mannitol **43**'den çıkararak, *allo*-inositol **50** bileşiğini sentezlemişlerdir. Önce Mannitoldeki 1 ve 6 numaralı hidroksil grupları, seçici olarak 1,6-bis-tritilasyonla korunmuş **44** bileşiğini ve sonra diğer dört hidroksil grubu ise benzil bromürle (BnBr) korunarak, **45** bileşiğini elde etmişlerdir. Asit katlizörlüğünde tritil gruplarının uzaklaştırılmasıyla, 1,6 diol **46** bileşiğini elde etmişlerdir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 Bileşik **46**'nın Sentezi

Eldeki **46** bileşiğini Swern oksidasyonuna tabi tutarak, 1,6 dialdehit **47** bileşiğini elde etmişlerdir. Daha sonra ilgili katalizör varlığında, trietilaminle

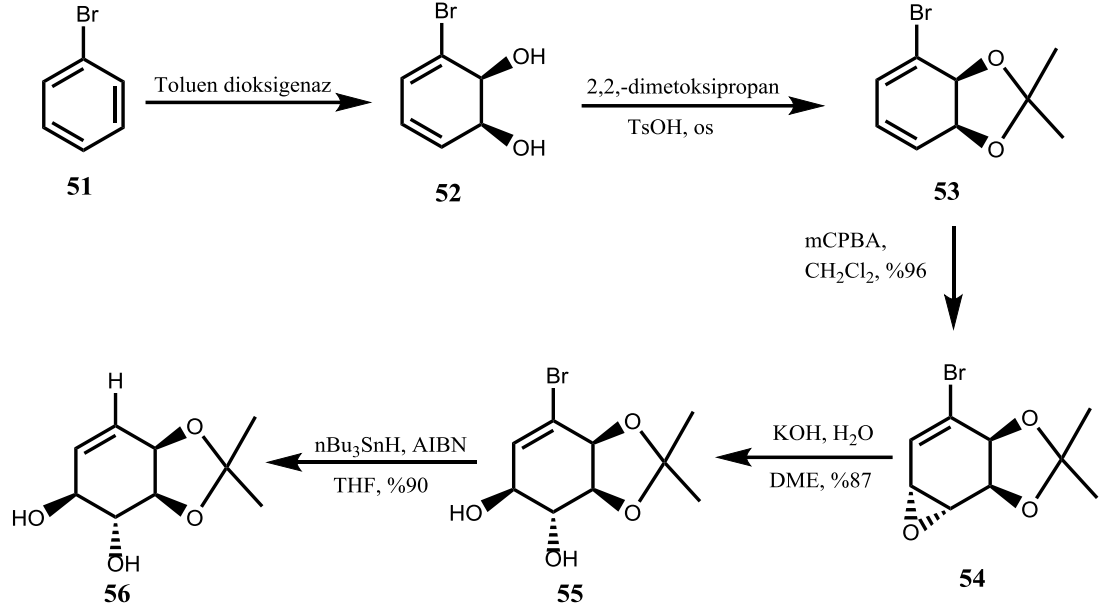
reaksiyonu sonucu bir halkalaşma ile keton **48** bileşiğini sentezlemişlerdir. **48** Bileşiğindeki karbonil grubu, sodyum borhidrür (NaBH_4) ile indirgenmesi sonucu diol **49** bileşiğini elde etmişlerdir. Ardından ilgili benzil grupları palladyum katalizli hidrojenasyon reaksiyonuyla uzaklaştırılarak, *allo*-inositol **50** bileşiğini sentezlemişlerdir (Şekil 2.9).



Şekil 2. 9 *allo*-İnositol **50**'nin Sentezi

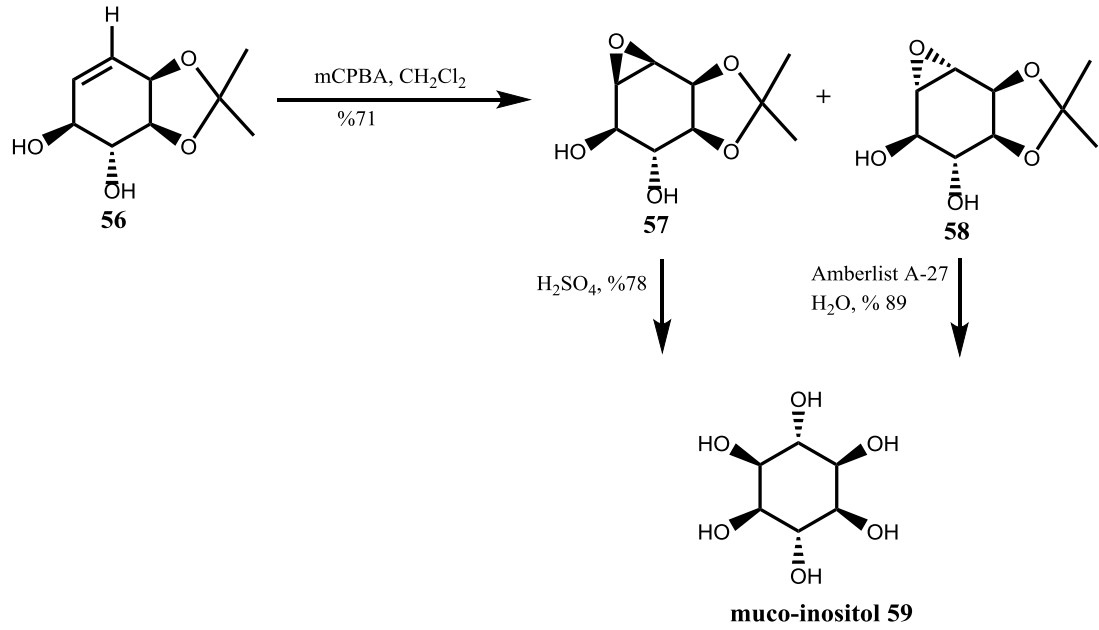
Literatürde *muco*-inositolun ilk sentezinin, 1930 yılında olduğu bilinmektedir (Thomas ve ark., 2016). Daha sonraları *muco*-inositol brombenzenden çıkararak kemoenzimatik olarak sentezlendi (Brammer ve Hudlicky, 1998). Brombenzenin, *E. coli*'den toluen dioksigenaz varlığında oksidasyonu ile diol **52** bileşiğini elde etmişlerdir. Ardından, 2,2-dimetoksipropan ve tosil asitle reaksiyonu sonucu ketal **53**

bileşimini sentezlemişlerdir. **53** Bileşimindeki çift bağlardan birininin meta-klor perbenzoik asitle reaksiyonu sonucu, **54** bileşimini yüksek verimle elde etmişlerdir. **54** Bileşimindeki epoksitin potasyum hidroksit ile açılması sonucu, diol **55** bileşimini stereo kontrollü olarak elde etmişlerdir. Bileşik **55**'deki bromun; tribütil kalay hidrür ($n\text{-Bu}_3\text{SnH}$) ile AIBN katalizörlüğünde THF içerisinde hidrojenle yerdeğiştirmesi sonucu, %90 verimle **56** bileşimini elde etmişlerdir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10 Bileşik **56**'nın Sentezi

Eldeki **56** bileşiminin meta-klor perbenzoik asit ile metilen klorür (CH_2Cl_2) içerisinde reaksiyonu sonucu, toplam %71 verimle iki ürün elde etmişler ve bu ürünlerin 1.8:1 oranında olup, epoksit **57** ve epoksit **58** bileşikleri olduğunu ifade etmişlerdir. Oluşan epoksitlerin halka açılma reaksiyonlarını incelemişler ve bunun için farklı metotlar kullanmışlardır. Epoksit **57**'nin sulu sülfürik asitle (H_2SO_4) reaksiyonu sonucu, %78 verimle muco-inositol **59** bileşimini elde etmişlerdir. Diğer taraftan epoksit **58**'in ise amberlist A-27 ile sulu ortamda reaksiyonu sonucu, %89 verimle *muco*-inositol **59** bileşimini elde etmişlerdir (Şekil 2.11).

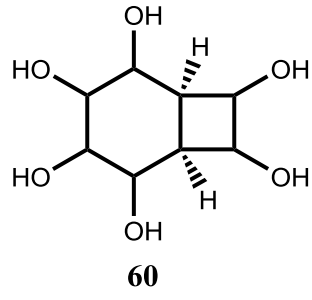


Şekil 2.11 *muco*-İnositol **59**'un Sentezi

Çalışmanın Amacı

İnositoller ve onların türevleri çok önemli biyomolekül sınıflarından biridir. İnositollerin 9 tane stereoizomeri bulunmaktadır. Bunlardan doğal olanlar; *myo*-inositol, *neo*-inositol, *D-chiro*-inositol, *L-chiro*-inositol, *scyllo*-inositol ve *muco*-inositol, sentetik olanlar ise; *cis*-inositol, *epi*-inositol ve *allo*-inositol'dir (Duchek ve ark., 2011, Arjona ve ark., 2007, Billington ve ark., 1989). Bu izomerler arasında fosfatlı gruba bağlı *myo*-inositol, ökaryotik hücrelerde bulunmaktadır. Bu yüzden, onların sentezi hem sentetik kimyacıların hem de biyologların oldukça dikkatini çekmektedir. Biyolojik aktiviteye sahip bu inositoller, hayvanlarda fosfatlı formda bulunurken, bitkilerde ise ya serbest hidroksilli ya da fosfatlı veya metil fonksiyonel gruplu olabilir (Sureshan ve ark., 2009; Hudlicky ve ark., 1990; Jung ve ark., 1997). Birçok üç fosfatlı grup içeren inositol (özellikle *myo*-inositol); birinci olarak Ca⁺² taşıyıcı, ikinci olarak haberci olarak da sinyal dönüştürücüleridir (Mills ve ark., 2003).

Son yıllarda inositollerin analogları ve aminoinositol analogları da yoğun araştırma konularıdır. Ayrıca iki ve üç halkalı polisiklitollerin önemi de her geçen gün artmaktadır. Son yıllarda naftalin halka sistemine sahip heksol türevleri de sentezlenmektedir ve bunların bazılarının biyolojik aktivitelerinin incelendiği gözlenmiştir.

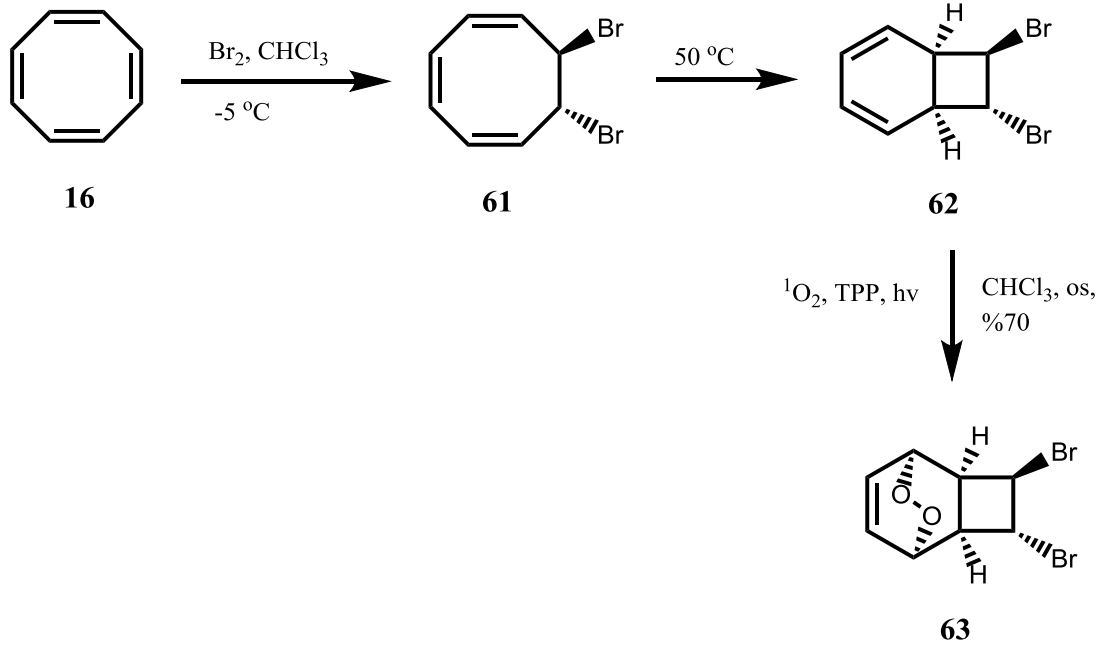


Bu sonuçlara dayanarak, biyolojik açıdan da önemli bir yapı olabilecek, **60** nolu bileşik yapısındaki inositol türevlerinin sentezini siklooktatetraenden çıkarak gerçekleştirmeyi amaçladık.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Dibromendoperoksit **63** Bileşiğinin Sentezi

Bu sentez için gerekli olan dibromdien **62**, siklooktatetraenin bromlanması ve ardından oluşan dibrom bileşiğinin, 50 °C'ye ısıtılarak elektrosiklik reaksiyon ile halka kapanması sonucu literatürdeki gibi elde edilmiştir (Georgian ark., 1963). Dibromdienden **62** bir sensitizer olan tetrafenilporfirin (TPP) varlığında singlet oksijen (fotooksjenasyon) reaksiyonu sonucu, endoperoksit **63** bileşiği yüksek verimle elde edildi (Oda ve ark., 1974, Gözal ark., 1991; Kelebekli ark., 2005) (Şekil 3.1). Endoperoksit **63** bileşiğinin yapısı NMR ile belirlendi ve literatürdeki ile uyum içerisinde olduğu tespit edildi.



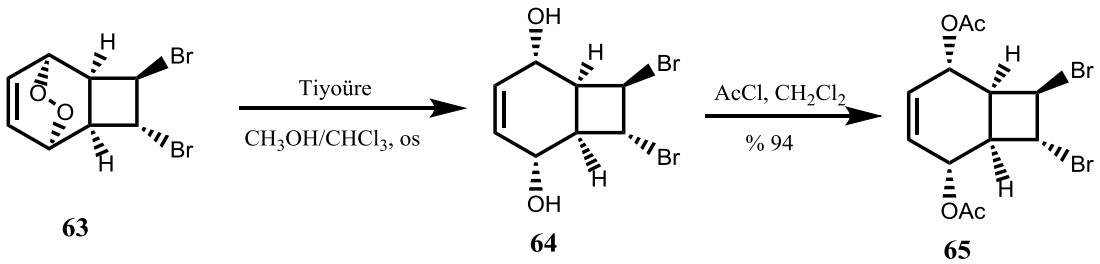
Şekil 3. 1 Endoperoksit **63**'ün sentezi

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta=7.12$ (ddd, 1H, AB sisteminin A kısmı, $J=8.1$, 6.2, 1.6 Hz), 6.74 (ddd, 1H, AB sisteminin B kısmı, $J=8.1$, 6.2, 1.6 Hz), 4.93 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.64 (m, 2H, köprübaşı protonları).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta=134.4$ (C=C), 130.4 (C=C), 71.8 (C-O), 70.9 (C-O), 48.4 (CHBr), 46.9 (CHBr), 45.0 (CH), 39.2 (CH).

3.2 Dibromdiasetat 65 Bileşiğinin Eldesi

Elde edilen endoperoksit **63** bileşiğinin tiyoüre ile metanol/kloroform (1:1) karışımında reaksiyonu sonucu, oksijen-oksijen bağı parçalanarak *cis*-1,4-diol **64** bileşiği oluştu ve daha sonra hidroksil gruplarının asetil klorür (CH₃COCl) ile CH₂Cl₂ içerisinde reaksiyonu sonucu, dibromdiasetat **65** stereospesifik olarak elde edildi (Kelebekli ve ark., 2005) (Şekil 3.2). **65** Bileşiğinin yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektrumları ile belirlendi ve literatür verileri ile uyum içerisinde olduğu görüldü.



Şekil 3. 2 Dibromdiasetat **65** Bileşiğinin Eldesi

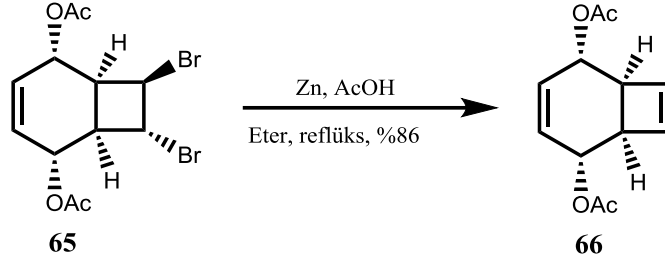
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 6.10 (ddd, 1H, AB sisteminin A kısmı, *J*=12.0, 3.2, 1.6 Hz), 5.97 (ddd, 1H, AB sisteminin B kısmı, *J*=12.0, 3.2, 1.6 Hz), 5.53 (m, 1H, CH-O), 5.13 (m, 1H, CH-O), 4.66 (t, 1H, *J*=8.4 Hz, CHBr), 4.21 (t, 1H, *J*=8.4 Hz, CHBr), 3.07 (td, 1H, *J*=9.6, 5.6 Hz, CH köprübaşı protonu), 2.94 (dt, 1H, *J*=9.6, 2.4 Hz, CH köprübaşı protonu), 2.09 (s, 6H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=170.2 (C=O), 170.0 (C=O), 131.2 (C=C), 127.7 (C=C), 67.2 (C-O), 66.0 (C-O), 49.7 (CBr), 49.2 (CBr), 46.1 (CH), 39.5 (CH), 21.1 (-CH₃), 21.0 (-CH₃).

3.3 Dibromdiaset 65 Bileşiğinde Visinal Dibrom Eliminasyonu

Dibromdiaset **65** bileşiğindeki bromların eliminasyonu için, literatürde iki farklı metot kullanılmıştır: Bunlar çinko (Zn) ile asetik asit (AcOH) reaksiyonu diğeri ise elektrokimyasal olarak indirgenmedir (Prinzbach ve ark., 1980; Kelebekli ve Kara, 2005). Bu metotlardan ilki kullanılarak, **65** bileşiği Zn/AcOH ile eter içerisinde 3 gün reflüks ve ardından ekstraksiyon yapılarak yüksek verimle (%86) diendiasetat **66** bileşiği elde edildi. **66** Bileşiğinin yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR ve kütle spektrumları

ile belirlendi ve Şekil 3.3'te belirtilen metotla, hedeflenen bileşiğin elde edildiği gözlemlendi.



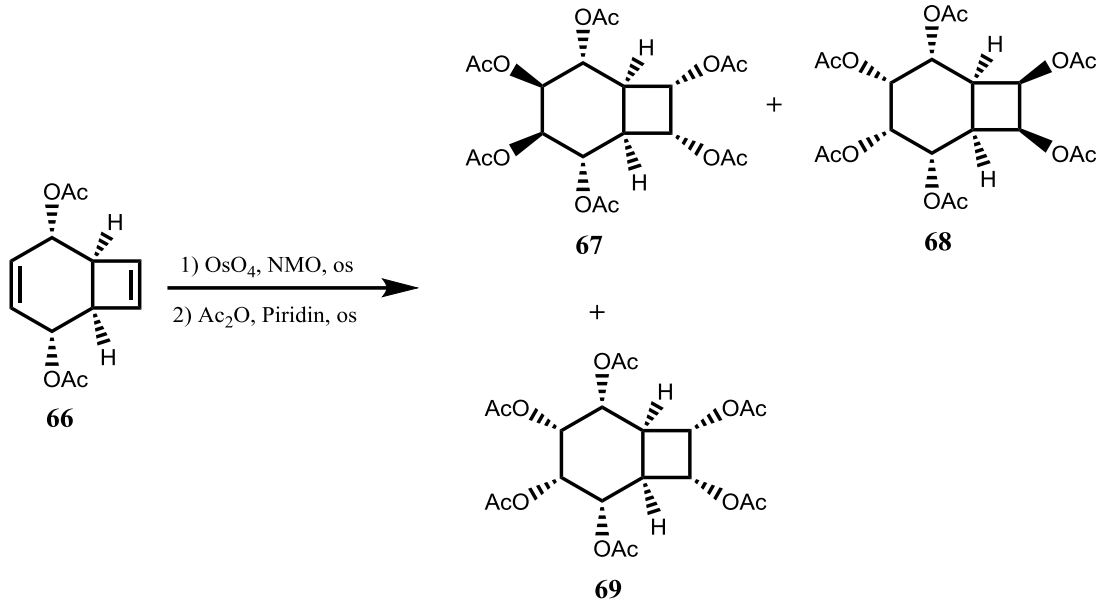
Şekil 3.3 Dien **66** Bileşiğinin Sentezi

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.13 (s, 2H, CH=CH), 6.07 (m, 2H, CH=CH), 5.26 (bs, 2H, CH-O), 3.16 (bs, 2H, CH-CH köprübaşı protonları), 2.09 (s, 6H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ =170.7 (\times 2, C=O), 138.7 (C=C), 128.6 (C=C), 68.9 (\times 2, C-O), 44.2 (\times 2, C), 21.3 (\times 2, -CH₃).

3.4 Diendiasetat **66** Bileşiğinin OsO₄ Katalizörlüğünde NMO ile Oksidasyonu

Diendiasetat **66** bileşiği OsO₄ katalizörlüğünde, NMO ile su:aseton (2:5) karışımında ham diol bileşikleri elde edildi ve oluşan hidroksil gruplarının asetatlarına dönüşmesi için, azot atmosferi altında Ac₂O/Piridin sistemi kullanıldı. Reaksiyon sonucu gerekli nötralizasyon ve kromatografik saflaştırmanın ardından 3 farklı ürün yani, 3 tane inositol hekzaasetat izomeri **67**, **68** ve **69** elde edildi. Bileşiklerin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR ve X-ray spektrumları kullanılarak belirlendi.



Şekil 3.4 Hekzaasetat **67**, **68** ve **69**'un Eldesi

67 bileşiği:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 5.45 (bs, 2H, CH-O), 5.23 (bs, 4H, CH-O), 2.77 (bs, 2H, CH-CH köprübaşı protonları), 2.13 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=169.9 (×2, C=O), 169.7 (×2, C=O), 169.6 (×2, C=O), 70.5 (×2, C-O), 69.6 (×2, C-O), 67.9 (×2, C-O), 41.7 (×2, C), 20.9 (×2, -CH₃), 20.8 (×2, -CH₃), 20.6 (×2, -CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 1744, 1366, 1211, 1034, 910, 733.

Bileşik **67** için X-ray spektrumu Şekil 3.5'de ve kristal örgüsü Şekil 3.6'da verildi.

68 bileşiği:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 5.36 (bs, 4H, CH-O), 5.29 (bs, 2H, CH-O), 2.93 (bs, 2H, CH-CH köprübaşı protonları), 2.03 (s, 3H, CH₃), 1.99 (s, 3H, CH₃), 1.96 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=169.7 (×4, C=O), 169.4 (×2, C=O), 69.1 (×2, C-O), 68.5 (×2, C-O), 66.0 (×2, C-O), 37.7 (×2, C), 20.7 (×2, -CH₃), 20.6 (×2, -CH₃), 20.4 (×2, -CH₃).

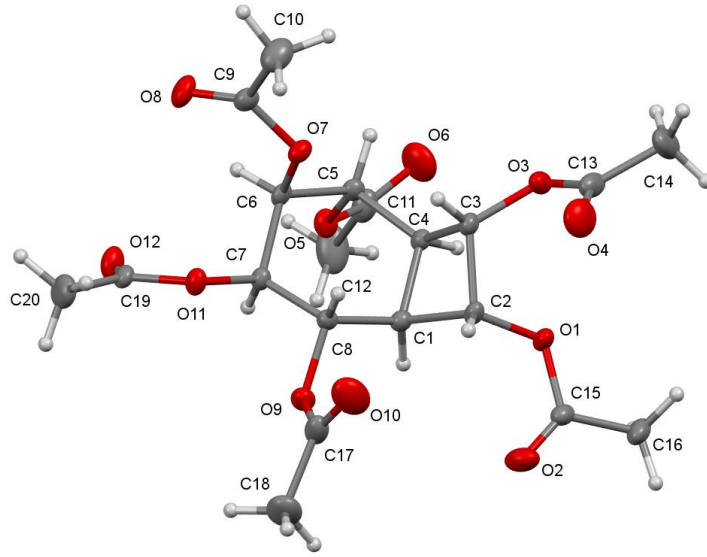
IR (KBr, cm^{-1}): 1744, 1366, 1219, 1034, 934, 633, 602.

69 bileşiği:

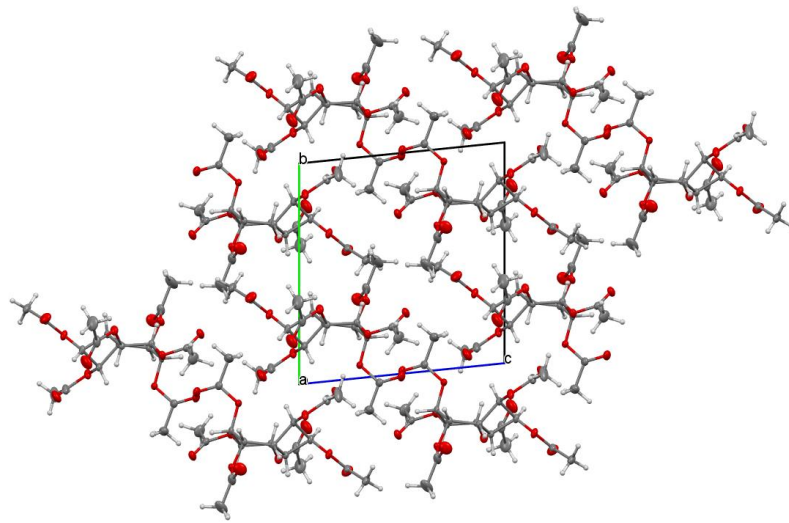
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.33 (bs, 2H, CH-O), 5.27 (bs, 2H, CH-O), 5.14 (bs, 2H, CH-O), 2.91 (bs, 2H, CH-CH köprübaşı protonları), 2.09 (s, 9H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ =169.9 ($\times 2$, C=O), 169.8 ($\times 2$, C=O), 169.7 ($\times 2$, C=O), 69.9 ($\times 2$, C-O), 68.2 ($\times 2$, C-O), 67.5 ($\times 2$, C-O), 40.0 ($\times 2$, C), 20.8 ($\times 2$, - CH_3), 20.6 ($\times 2$, - CH_3), 20.5 ($\times 2$, - CH_3).

IR (KBr, cm^{-1}): 1744, 1366, 1219, 1034.



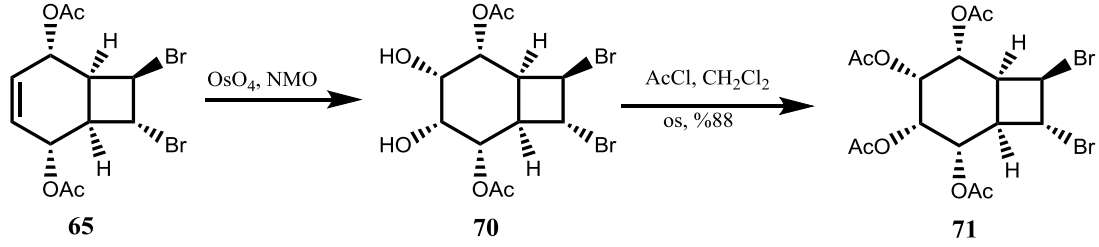
Şekil 3.5 Hekzaasetat **67** Bileşiğinin X-Ray Spektromu



Şekil 3.6 Hekzaasetat **67** Bileşiğinin X-Ray Kristal Örgüsü

3.5 65 Bileşiminin Oksidasyon Reaksiyonu

Hekzaasetat **68** ve **69** bileşiklerin mekanizmasını aydınlatmak için, dibrom diasetat bileşiği kullanıldı. Bunun için önce dibromdiasetat **65** bileşiminin OsO₄ katalizörlüğünde, NMO ile su:aseton (3:6 oranı) ortamında reaksiyonu sonucu diol **70** bileşiği elde edildi ve akabinde oluşan diol grupları N₂ atmosferi altında CH₂Cl₂ içerisinde CH₃COCl ile reaksiyona sokularak, dibromtetraasetat **71** bileşiği literatürdeki gibi elde edildi (Kelebekli ve ark., 2005). Reaksiyon sonucu kromatografik saflaştırmadan sonra, tek ürün olarak %88 verimle **71** bileşiği elde edildi (Şekil 3.7). **71** Bileşiminin yapısı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ile belirlendi.



Şekil 3.7 Dibromtetraasetat **71** Bileşiminin Sentezi

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 5.58 (bs, 2H, CH-O), 5.33 (quasi t, 1H, *J*=5.0 Hz, CH-O), 5.29 (bd, 1H, *J*=9.6 Hz, CH-O), 5.21 (d, 1H, *J*=3.6 Hz, CH-O), 4.51 (t, 1H, *J*=8.0 Hz, CHBr), 4.30 (t, 1H, *J*=8.4 Hz, CHBr), 3.13 (bq, 1H, *J*=9.2 Hz, CH, köprübaşı protonu), 2.97 (bt, 1H, *J*=9.6 Hz, CH köprübaşı protonları), 2.13 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.02 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=169.9 (C=O), 169.6 (C=O), 169.5 (C=O), 169.3 (C=O), 69.7 (C-O), 68.4 (C-O), 67.0 (C-O), 65.0 (C-O), 47.4 (CH veya CBr), 47.1 (CH veya CBr), 46.9 (CH veya CBr), 39.2 (CH veya CBr), 20.8 (×2, -CH₃), 20.7 (-CH₃), 20.5 (-CH₃).

3.6 Dibromtetraasetat **71** Bileşiminin Brom Eliminasyonu

Dibromtetraasetat **71** bileşimindeki bromların eliminasyonu yukarıdaki prosedüre göre çalışıldı. Bunun için **71** bileşiği; DMSO içerisinde Zn/CH₃COOH ile 90 °C'de reflüks edildiğinde, 24 saatte reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendi. Ardından etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Saflaştırma sonucu, tetraasetat *bis*-homokonduritol-D

tetraasetat **72** bileşiği %70 verimle elde edildi. **72** Bileşiğinin yapısı $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ile belirlendi ve literatür ile uyum içerisinde olduğu belirlendi.



Şekil 3.8 Tetraasetat **72** Bileşiğinin Sentezi

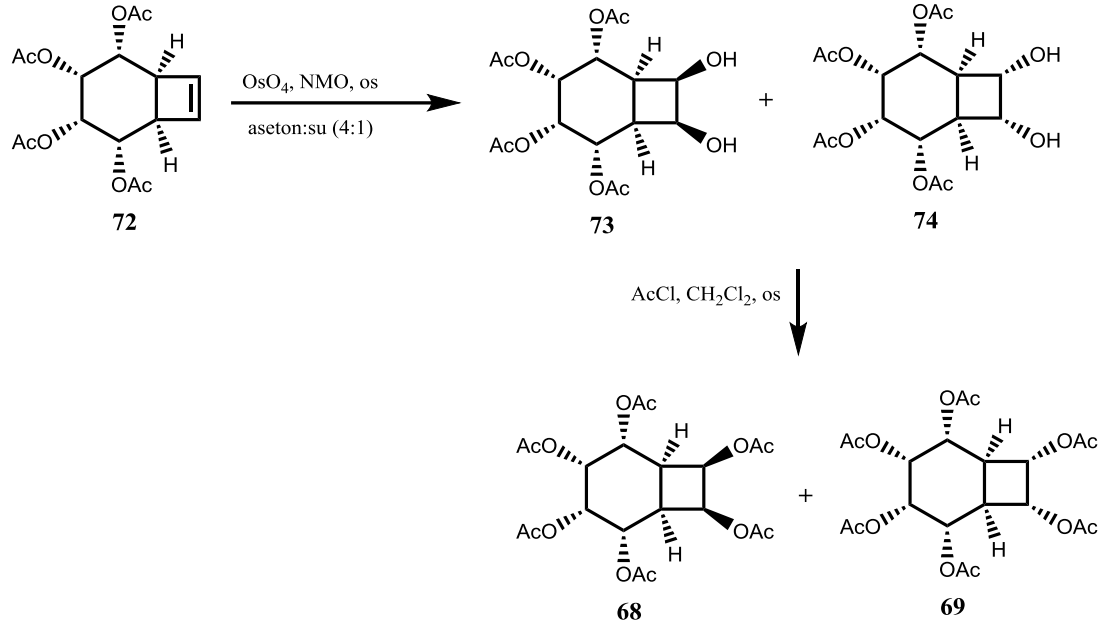
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.20 (bs, 2H, CH=CH), 5.29 (bs, 2H, CH-O), 5.17 (bs, 2H, CH-O), 3.24 (bs, 2H, CH, köprübaşı protonu), 2.08 (s, 6H, CH_3), 2.07 (s, 6H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ =170.2 ($\times 2$, C=O), 169.9 ($\times 2$, C=O), 139.2 (C=C), 70.3 ($\times 2$, C-O), 68.4 ($\times 2$, C-O), 45.4 ($\times 2$, CH köprübaşı karbonu), 20.9 ($\times 2$, - CH_3), 20.7 ($\times 2$, - CH_3).

IR (KBr, cm^{-1}): 2924, 1744, 1435, 1373, 1227, 1042, 941, 748.

3.7 Tetraasetat **72** Bileşiğinin Oksidasyon Reaksiyonu

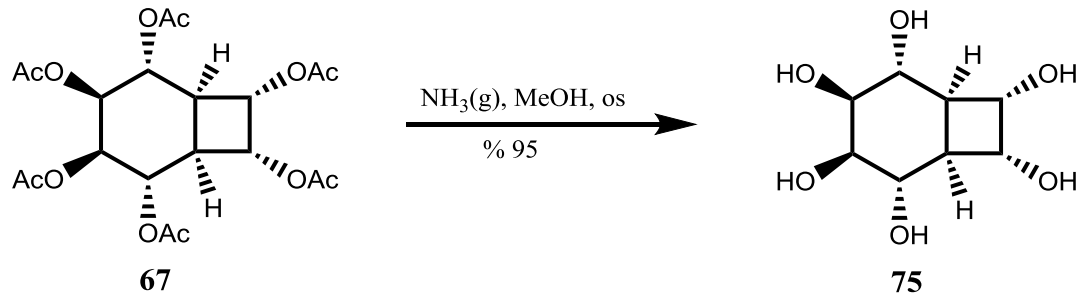
Yapısı bilinen tetraasetat **72** bileşiğinin oksidasyonu sonucu, iki ürün beklenmektedir. Çünkü çift bağın oksidasyonu sonucu OsO_4 , çift bağın her iki tarafından bağlanabilir ve cis diolleri verebilir. Bunun için, yukarıdaki oksidasyon metodu kullanıldı. *bis*-homokonduritol-D tetraasetat **72** bileşiği OsO_4 katalizörlüğünde NMO ile bir polar çözücü içerisinde (su:aseton; 1:4 ml) reaksiyona sokularak, ham diol karışımı elde edildi ve oluşan hidroksil gruplarının asetatlarına dönüşmesi için CH_2Cl_2 içerisinde, CH_3COCl ile 1 gece karıştırıldı. Asetil klorürün fazlası evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen karışım, preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırıldı. (Şekil 3.9) %70 verimle elde edilen hekzaasetatlar **68** ve **69**'un yapıları, daha önce elde edilen NMR verileriyle uyum içerisinde.



Şekil. 3.9 Bileşik **72**'nin Yükseltgenme Reaksiyonu

3.8 Hekzaasetat **67**'nin NH_3 ile Hidrolizi

Asetat hidrolizi ile ilgili literatürde, hem asidik hem de bazik ortamda metodlar bulunmaktadır. En yaygın kullanılan metodlardan biri, NH_3 gazı ile bir polar çözücü içerisindeki reaksiyondur. Bu metoda göre, metanol içindeki **67** bileşiminden sürekli NH_3 gazı geçirildiğinde, 3 saat içinde reaksiyonun bittiği gözlemlendi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve *bis*-inositol **75** bileşiği %95 verimle sentezlendi. *bis*-İnositol **75** bileşiminin yapısı $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve IR spektroskopisi ile aydınlatıldı.



Şekil 3.10 Hekzaasetat **67**'nin NH_3 ile Hidrolizi

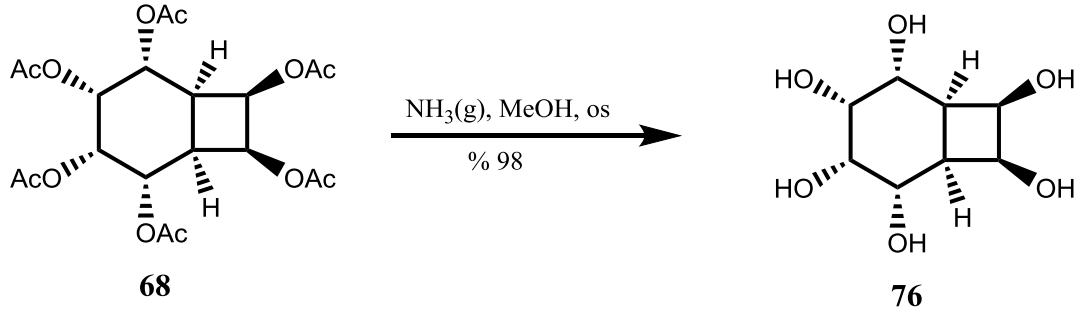
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.31$ (bs, 2H, CH-O), 3.85 (bs, 2H, CH-O), 3.77 (bs, 2H, CH-O), 2.37 (bs, 2H, CH, köprübaşı protonları).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ=73.1 (×2, C-O), 70.4 (×2, C-O), 69.3 (×2, C-O), 45.8 (×2, CH köprübaşı karbonu).

IR (KBr, cm⁻¹): 3325, 2114, 1637, 1142, 1319, 1258, 1196, 1080, 1034, 664.

3.9 Hekzaasetat 68'in NH₃ ile Hidrolizi

Asetat hidrolizi için yukarıdaki metot kullanıldı. Bunun için; metanoldeki **68** bileşiğinden sürekli NH₃ gazı geçirildiğinde, 4 saat içinde reaksiyonun bittiği gözlemlendi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve *bis*-inositol **76** bileşiği %98 verimle sentezlendi (Şekil 3.11). *bis*-İnositol **76** bileşiğinin yapısı, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ve IR spektroskopisi ile aydınlatıldı.



Şekil 3.11 Hekzaasetat **68**'in NH₃ ile Hidrolizi

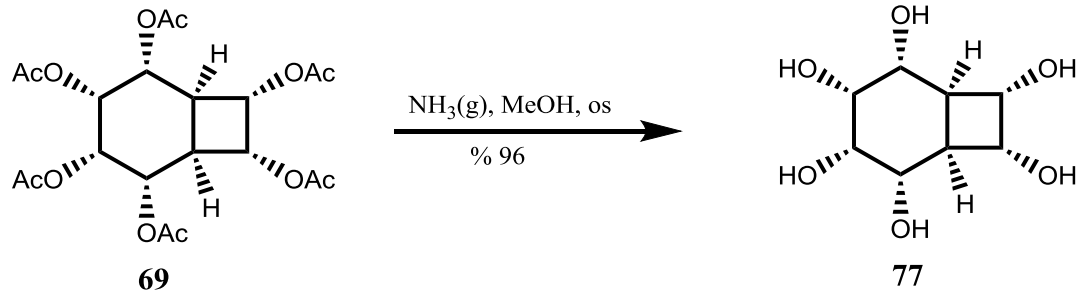
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ= 4.33 (bt, 2H, *J*=4.0 Hz, CH-O), 4.08 (bs, 2H, CH-O), 3.94 (bs, 2H, CH-O), 2.58 (m, 2H, CH, köprübaşı protonları).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ=72.9 (×2, C-O), 68.7 (×2, C-O), 68.5 (×2, C-O), 41.1 (×2, CH köprübaşı karbonu).

IR (KBr, cm⁻¹): 3318, 2940, 2832, 1651, 1420, 1111, 1018, 664.

3.10 Hekzaasetat 69'un NH₃ ile Hidrolizi

Asetat hidrolizi için yukardaki metot kullanıldı. Bunun amaçla; metanoldeki 69 bileşiğinden sürekli NH₃ gazı geçirildiğinde, 4 saat içerisinde reaksiyonun bittiği gözlemlendi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve *bis*-inositol 77 bileşiği %96 verimle sentezlendi. *bis*-İnositol 77 bileşiğinin yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve IR spektroskopisi ile aydınlatıldı.



Şekil 3.12 Hekzaasetat 69'un NH₃ ile Hidrolizi

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ= 4.02 (bs, 2H, CH-O), 3.78 (bs, 2H, CH-O), 3.71 (bs, 2H, CH-O), 2.54 (m, 2H, CH, köprübaşı protonları).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ=72.2 (×2, C-O), 70.6 (×2, C-O), 69.8 (×2, C-O), 43.9 (×2, CH köprübaşı karbonu).

IR (KBr, cm⁻¹): 3271, 2924, 1659, 1411, 1319, 1196, 1142, 1034, 671, 602.

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

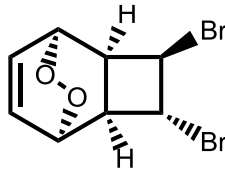
4.4 Kristallendirme

4.5 Deneyleer

4.5.1(±)-(1RS,2RS,3RS,4RS,5SR,6SR)-3,4-Dibromo-7,8-dioksatrisiklo [4.2.2.0^{2,5}] dek-9-en 63 Bileşiğinin Sentezi

10.0 g (96.0 mmol) Siklooktatetraen (COT) **16** 200 mL kloroformda (CHCl₃) çözüldü ve balon tuz-buz banyosuna yerleştirildi. 1.1 eq 17.04 g (105.6 mmol) brom (Br₂), 100 mL kloroform (CHCl₃) içerisinde çözümlenerek damlatma hunisi vasıtasıyla damla damla reaksiyon balonuna ilave edildi. Br₂ damlatma işlemi bittikten 2.5 saat sonra tuz-buz banyosu içerisinde karıştırılmaya devam edildi. 4 saat sonunda çözücü evaporatörle uzaklaştırıldı ve ardından 100 mL CHCl₃ ilave edilip, 50 °C'de 1 saat karıştırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 23.0 g, %88 verimle dibromdien **62** ham ürün olarak elde edildi. Dibromdien bileşiği buzdolabında muhafaza edildi. 5.0 g

(21.2 mmol) *trans*-7,8-Dibromodien **62**, iki boyunlu 200 mL'lik yuvarlak dipli bir balona alındı ve üzerine 80 mL CHCl₃ ilave edildi. Manyetik karıştırıcı ile karışan çözeltiliye katalitik miktarda 0.1 g TPP (*meso*-Tetrafenilporfirin) ilave edildi. Manyetik karıştırıcı ile karıştırılan bu çözeltiden, sürekli oksijen gazı geçirildi. 500 Watt'lık projeksiyon lambası ile aydınlatıldı ince tabaka kromatografisi (TLC) ile takip edilerek, 3 saatte reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra 50.0 g silikajel kolonda kloroform/hekzan (1:1) üzerinden saflaştırıldı. 4.48 g %80 verimle dibromendoperoksit **63** saf olarak elde edildi. Dibromendoperoksit **63**'in yapısı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopisi ile belirlendi.



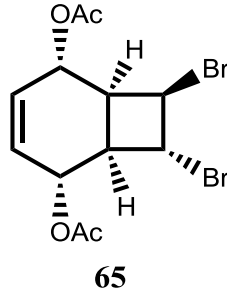
63

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.12 (ddd, 1H, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.1, 6.2, 1.6 Hz), 6.74 (ddd, 1H, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.1, 6.2, 1.6 Hz), 4.93 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.64 (m, 2H, köprübaşı protonları).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=134.4 (C=C), 130.4 (C=C), 71.8 (C-O), 70.9 (C O), 48.4 (CHBr), 46.9 (CHBr), 45.0 (CH), 39.2 (CH).

4.5.2(±)-(1RS,2RS,5SR,6SR,7RS,8RS)-7,8-Dibromobisiklo[4.2.0]okt-3-en-2,5-diil diasetat **65 Bileşiğinin Sentezi**

Elde edilen endoperoksit **63** bileşiğinden 4.45 g (15.0 mmol) 100 mL'lik yuvarlak dipli balona alındı ve 30 mL CHCl₃ içerisinde çözüldü. Üzerine 0.85 g tiyüre ve 30 mL metanol (CH₃OH) ilave edildi. 2 saat karıştırılmaya bırakılıp, mavi bantlı süzgeç kâğıdından süzülde. Reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı ve ham diol bileşiği elde edildi. Daha sonra ham diol alınarak 50 mL CH₂Cl₂ ve 50 mL asetilklorür eklenip, su banyosu içerisinde 1 gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon durduruldu ve 50 °C'de karışımın çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen madde kolon kromatografisi ile (2:1 hekzan/kloroform) ile saflaştırıldı ve %94 verimle 5.4 g dibromdiasetat **65** bileşiği elde edildi.



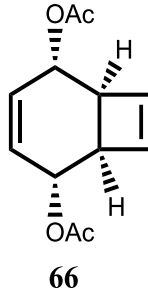
Erime Noktası: 89-90 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 6.10 (ddd, 1H, AB sisteminin A kısmı, $J=12.0, 3.2, 1.6$ Hz), 5.97 (ddd, 1H, AB sisteminin B kısmı, $J=12.0, 3.2, 1.6$ Hz), 5.53 (m, 1H, CH-O), 5.13 (m, 1H, CH-O), 4.66 (t, 1H, $J=8.4$ Hz, CHBr), 4.21 (t, 1H, $J=8.4$ Hz, CHBr), 3.07 (td, 1H, $J=9.6, 5.6$ Hz, CH köprübaşı protonu), 2.94 (dt, 1H, $J=9.6, 2.4$ Hz, CH köprübaşı protonu), 2.09 (s, 6H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=170.2 (C=O), 170.0 (C=O), 131.2 (C=C), 127.7 (C=C), 67.2 (C-O), 66.0 (C-O), 49.7 (CBr), 49.2 (CBr), 46.1 (CH), 39.5 (CH), 21.1 (-CH₃), 21.0 (-CH₃).

4.5.3(1RS,2RS,5SR,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-3,7-dien-2,5-diil diasetat 66 **Bileşiğinin Sentezi**

100 mL'lik yuvarlak dipli bir balona 3.50 g (9.16 mmol) dibromdiasetat **65** bileşiği alınıp, üzerine 10.71 g (164.9 mmol) Zn ve 60 mL eter ilave edilerek, yağ banyosu içerisinde eterin reflüks sıcaklığında (40 °C) karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon TLC ile takip edilerek 2 günde tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon durduruldu ve 250 mL eter ve doymuş sodyum bikarbonat (NaHCO₃) çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı. Daha sonra organik faz, 50 mL tuzlu su çözeltisi ile yıkandı. Ardından sodyum sülfat (Na₂SO₄) üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham madde, etil asetat/hekzan karışımından kristallendirildi ve %86 verimle 1.76 g dien diasetat **66** bileşiği elde edildi. Elde edilen **66** bileşiğinin yapısı, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve IR spektrumları ile aydınlatıldı.



Erime Noktası: 70-72 °C (Lit: 69-70 °C, Oda ve ark., 1974)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 6.13 (s, 2H, CH=CH), 6.07 (m, 2H, CH=CH), 5.26 (bs, 2H, CH-O), 3.16 (bs, 2H, CH-CH köprübaşı protonları), 2.09 (s, 6H, CH₃).

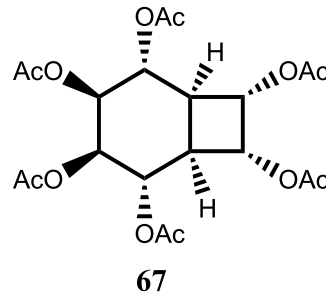
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=170.7 (×2, C=O), 138.7 (C=C), 128.6 (C=C), 68.9 (×2, C-O), 44.2 ((×2, C), 21.3 ((×2, -CH₃)).

IR (KBr, cm⁻¹): 1717, 1651, 1431, 1373, 1238, 1200, 1153, 1068, 1018, 964, 903, 880, 799, 772, 733, 613.

4.5.4 (1RS,2RS,3SR,4RS,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzail hekzaasetat **67**, (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7SR,8RS)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzail hekzaasetat **68** ve (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzail hekzaasetat **69** Bileşiklerinin Sentezi

Diendiasetat **66** bileşiğinde iki tane çift bağ olduğundan, 2.4 ekivalent NMO ile çalışıldı. Bunun için, 1.72 g (1.47 mmol) NMO 100 mL'lik yuvarlak dipli balon içerisine alındı ve saf su-aseton 2:5 oranında ilave edildi. Balonun ağzı septa yardımıyla kapatıldı ve reaksiyon kabına bir balon yardımıyla N₂ gazı bağlandı. Karışan reaksiyon kabına 1.36 g (6.13 mmol) diendiasetat **66** bileşiği, enjektör yardımıyla ilave edildi ve ardından bir enjektör vasıtasıyla 10 mL OsO₄ katalizörü (1g OsO₄/120 mL aseton içerisinde hazırlanan stok çözeltisi) ilave edildi. Reaksiyon N₂ atmosferi altında 5 gün karıştırıldı. N₂ gazı çıkarıldı, reaksiyon karışımına 1.5 g Florisil, 25 damla sodyum bisülfid (NaHSO₃) ve 1 mL su ilave edilip, 1 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon durduruldu ve bir gooch kroze (G4) vasıtasıyla selit üzerinden aseton kullanılarak süzüldü. Bu işlemten sonra, karışım içerisindeki su ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 1.92 g ham diol elde edildi. Eldeki 1.92 g ham diol N₂ atmosferi altında 15 mL piridin ve 15 mL asetik anhidrit ilave edilip, oda sıcaklığında

1 gece karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı, bir beherin içerisine 15 mL buzlu su (bir parmak kadar buz) ve 50 mL hidroklorik asit (HCl) ilave edilip 20 dk karışmaya bırakıldı. Karışan reaksiyon etil asetatla (3 x100 mL) ekstrakte edildi. Organik fazlar erlende toplandı ve doygun 100 mL Na₂CO₃ çözeltisiyle yıkandı. Ardından organik fazlar susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen 1.98 g ham ürün, kolon kromatografisi (etil asetat/hekzan, 3:2) ile saflaştırıldı. Daha sonra iyi bir TLC çalışması yaparak, yine kolon kromatografisi (9:1 eter/hekzan) ile saflaştırılarak hekzaasetat **67** (0.49 g) %18 verimle, hekzaasetat **68** (0.31 g) %12 verimle ve hekzaasetat **69** ise (0.95 g) %34 verimle elde edildi.

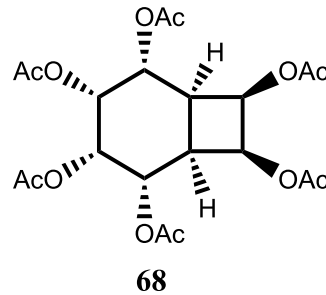


Erime Noktası: 66-68 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 5.45 (bs, 2H, CH-O), 5.23 (bs, 4H, CH-O), 2.77 (bs, 2H, CH-CH köprübaşı protonları), 2.13 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=169.9 (×2, C=O), 169.7 (×2, C=O), 169.6 (×2, C=O), 70.5 (×2, C-O), 69.6 (×2, C-O), 67.9 (×2, C-O), 41.7 (×2, C), 20.9 (×2, -CH₃), 20.8 (×2, -CH₃), 20.6 (×2, -CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 1744, 1366, 1211, 1034, 910, 733.

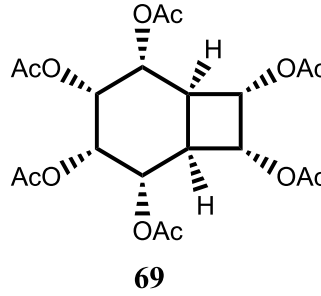


Erime Noktası: 136-138 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 5.36 (bs, 4H, CH-O), 5.29 (bs, 2H, CH-O), 2.93 (bs, 2H, CH-CH köprübaşı protonları), 2.03 (s, 3H, CH₃), 1.99 (s, 3H, CH₃), 1.96 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=169.7 (×4, C=O), 169.4 (×2, C=O), 69.1 (×2, C-O), 68.5 (×2, C-O), 66.0 (×2, C-O), 37.7 (×2, C), 20.7 (×2, -CH₃), 20.6 (×2, -CH₃), 20.4 (×2, -CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 1744, 1366, 1219, 1034, 934, 633, 602.



Erime Noktası: 76-79 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 5.33 (bs, 2H, CH-O), 5.27 (bs, 2H, CH-O), 5.14 (bs, 2H, CH-O), 2.91 (bs, 2H, CH-CH köprübaşı protonları), 2.09 (s, 9H, CH₃).

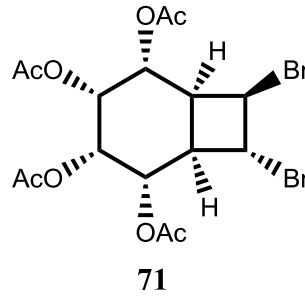
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=169.9 (×2, C=O), 169.8 (×2, C=O), 169.7 (×2, C=O), 69.9 (×2, C-O), 68.2 (×2, C-O), 67.5 (×2, C-O), 40.0 (×2, C), 20.8 (×2, -CH₃), 20.6 (×2, -CH₃), 20.5 (×2, -CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 1744, 1366, 1219, 1034.

4.5.5(±)-(1RS,2SR,3SR,4RS,5RS,6SR,7RS,8RS)-7,8-Dibromobisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5-tetraol tetraasetat 71 Bileşiğinin Sentezi

0.70 g (5.9 mmol) NMO 100 mL lik yuvarlak dipli bir balon içerisine alındı ve üzerine sırasıyla saf su-aseton, 1.5:6 oranında ilave edildi. Balonun ağzı septa yardımıyla kapatıldı ve reaksiyona bir balon yardımıyla N₂ azot gazı bağlandı. Reaksiyon birkaç dakika bu şekilde çeker ocakta karıştırıldı. Üzerine 15 mL aseton ile çözülen 1.61 g (4.2 mmol) dibromdiasetat **65** bileşiği enjektör yardımıyla ilave edildi ve ardından 10 mL OsO₄ katalizörü bir enjektör yardımıyla ilave edildi. Reaksiyon N₂ atmosferde 2 gün karıştırıldı. Azot gazı çıkarıldı, üzerine 1 g Florisil, 15 damla NaHSO₃ ve 1 mL su ilave edilip 30 dk daha karıştırıldı ve ardından G4 krozede selitten

süzüldü. Karışımdaki su ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 1.89 g ham diol **70** bileşiği elde edildi. İkinci basamakta 1.89 g ham diol **70** bileşiği, 30 mL CH₂Cl₂ de çözüldü ve 15 mL CH₃COCl ilave edildi. Oda sıcaklığında 2 gün karışmaya bırakıldı. Karışımın çözüsü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 3.39 g ham dibrom tetraasetat bileşiği elde edildi. Ham madde kısa bir kolondan süzüldü ve CH₂Cl₂/hekzan karışımıyla kristallendirildi. Elde edilen dibromtetraasetat **71** bileşiği 1.86 g %88 verimle elde edildi. **71** Bileşiğinin yapısı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ile aydınlatıldı ve bileşiğe ait spektrum verilerinin literatürdeki ile uyum içinde olduğu gözlemlendi.



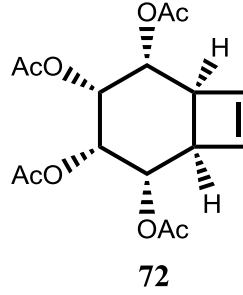
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.58 (bs, 2H, CH-O), 5.33 (quasi t, 1H, *J*=5.0 Hz, CH-O), 5.29 (bd, 1H, *J*=9.6 Hz, CH-O), 5.21 (d, 1H, *J*=3.6 Hz, CH-O), 4.51 (t, 1H, *J*=8.0 Hz, CHBr), 4.30 (t, 1H, *J*=8.4 Hz, CHBr), 3.13 (bq, 1H, *J*=9.2 Hz, CH, köprübaşı protonu), 2.97 (bt, 1H, *J*=9.6 Hz, CH köprübaşı protonları), 2.13 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.02 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ =169.9 (C=O), 169.6 (C=O), 169.5 (C=O), 169.3 (C=O), 69.7 (C-O), 68.4 (C-O), 67.0 (C-O), 65.0 (C-O), 47.4 (CH veya CBr), 47.1 (CH veya CBr), 46.9 (CH veya CBr), 39.2 (CH veya CBr), 20.8 ($\times 2$, -CH₃), 20.7 (-CH₃), 20.5 (-CH₃).

4.5.6(1RS,2SR,3SR,4RS,5RS,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-7-en--2,3,4,5-tetraail tetraasetat **72** Bileşiğinin Sentezi

2.8 g (43.2 mmol) toz Zn, 100 mL'lik yuvarlak dipli bir balon içerisine alındı ve balona 3.5 mL asetik asit ilave edilip karışmaya bırakıldı. 20 mL DMSO'da çözülen 1.0 g (2.0 mmol) dibromtetraasetat **71** bileşiği balonun içerisine ilave edildi. Geri soğutucu takılıp, 90 °C'de reflüx yapılarak yağ banyosunda karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon TLC ile takip edildi ve 24 saatte reaksiyonun bittiği belirlendi. Bir beherin içerisine 15 mL buzlu su ilave edilip üzerine reaksiyon karışımı döküldü ve 5-10 dk

kariştırılmaya bırakıldı. Kariřan reaksiyon saf su (100 mL) ve etil asetatla (3x100 mL) ekstrakte edildi. Ayrılan organik fazlar doygun NaHCO₃ (100 mL) çözeltisiyle ve saf su (20 mL) ile yıkandı. Ayrılan organik faz susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörle uzaklaştırıldı. Bu işlem sonunda ürün kolon kromatografisi ile safaştırıldı (Etilasetat/hexzan, 2:3). 0.48 g %70 verimle tetraasetat **72** elde edildi. Tetraasetat **72**'nin yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve IR spektroskopisi ile belirlendi.



Erime Noktası: 110-112 °C (Lit: 102-103 °C Kelebekli ve ark., 2005)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 6.20 (bs, 2H, CH=CH), 5.29 (bs, 2H, CH-O), 5.17 (bs, 2H, CH-O), 3.24 (bs, 2H, CH, köprübaşı protonu), 2.08 (s, 6H, CH₃), 2.07 (s, 6H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=170.2 (×2, C=O), 169.9 (×2, C=O), 139.2 (C=C), 70.3 (×2, C-O), 68.4 (×2, C-O), 45.4 (×2, CH köprübaşı karbonu), 20.9 (×2, -CH₃), 20.7 (×2, -CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 2924, 1744, 1435, 1373, 1227, 1042, 941, 748.

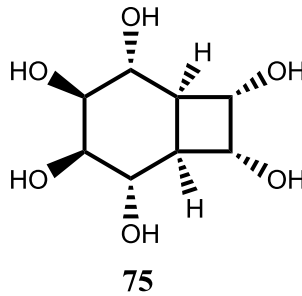
4.5.7 (1RS,2SR,3SR,4RS,5RS,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-7-en-2,3,4,5-tetraol tetraasetat **72 Bileşiğinin Oksidasyonu**

Tetraasetat **72** bileşiğindeki çift bağ için 2.4 ekivalent NMO ile çalışıldı. Bunun için, 0.12 g (1.03 mmol) NMO 100 mL'lik yuvarlak dipli balon içerisine alındı ve saf su-aseton 1:4 oranında ilave edildi. Balonun ağzı septa yardımıyla kapatıldı ve reaksiyon kabına bir balon yardımıyla N₂ gazı bağlandı. Kariřan reaksiyon kabına 0.15 g (0.43 mmol) tetraasetat **72** bileşiği enjektör yardımıyla ilave edildi ve ardından enjektör ile 10 mL OsO₄ katalizörü (1g OsO₄/120 mL aseton içerisinde hazırlanan stok çözeltisi) ilave edildi. Reaksiyon N₂ atmosferde 2 gün kariştırıldı. Azot gazı çıkarıldı, reaksiyon karişımına 0.2 g Florisil, 5 damla NaHSO₃ ve 1 mL su ilave edilip, 1 saat

daha karıştırıldı. Reaksiyon durduruldu ve bir G4 kroze vasıtasıyla selit üzerinden aseton kullanılarak süzüldü. Bu işlemden sonra karışım içerisindeki su ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 0.20 g ham diol elde edildi. Eldeki ham 0.20 g ham diol **70** bileşiği 20 mL CH₂Cl₂'de çözüldü ve 7 mL CH₃COCl ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gün karışmaya bırakıldı. Karışımın çözüsü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 0.14 g ham hekzaasetat bileşikleri elde edildi. Ham maddeler ince tabaka kromatografisi ile etil asetat/hekzan (5.5:4.5) karışımından saflaştırıldı. Elde edilen ürünler daha önce belirlenen ürünler olup, hekzaasetat **68** (0.050 g) %25 verimle ve hekzaasetat **69** (0.082 g) %41 verimle elde edildi. Hekzaasetat **68** ve hekzaasetat **69** bileşiklerin yapıları ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları belirlendi.

4.5.8 (1RS,2RS,3SR,4RS,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8- heksol **75** Bileşiğinin Sentezi

0.08 g (0.175 mmol) hekzaasetat **67** bileşiği, 100 mL lik balona alındı ve üzerine 40 mL metanol ilave edildi. Oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile çeker ocakta maddenin içerisinde cam pipet yardımıyla devamlı NH₃ gazı geçirildi. Reaksiyon TLC ve IR spektrumları ile takip edilip, 3 saat sonunda asetatların hidroliz olduğu gözlenerek sonlandırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 0.04 g %95 verimle bir inositol türevi olan heksol **75** bileşiği elde edildi. Daha sonra X-ray, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve IR spektrumları ile yapısı belirlendi.



Erime Noktası: 200-203 °C

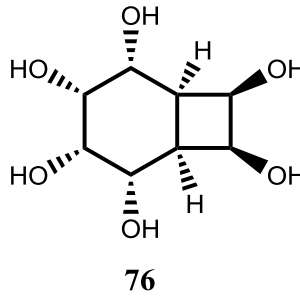
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ= 4.31 (bs, 2H, CH-O), 3.85 (bs, 2H, CH-O), 3.77 (bs, 2H, CH-O), 2.37 (bs, 2H, CH, köprübaşı protonları).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ=73.1 (×2, C-O), 70.4 (×2, C-O), 69.3 (×2, C-O), 45.8 (×2, CH köprübaşı karbonu).

IR (KBr, cm⁻¹): 3325, 2114, 1637, 1142, 1319, 1258, 1196, 1080, 1034, 664.

4.5.9 (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7SR,8RS)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8- heksol 76 Bileşığının Sentezi

0.062 g (0.135 mmol) hekzaasetat **68** bileşığı 100 mL'lik balona alındı ve üzerine 40 mL metanol ilave edildi. Oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile çeker ocakta, maddenin içerisinden cam pipet yardımıyla devamlı NH₃ gazı geçirildi. Reaksiyon TLC ve IR spektrumları ile takip edilip, 3 saat sonunda asetatların hidroliz olduğu gözlenerek sonlandırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 0.03 g %96 verimle bir inositol türevi olan heksol **75** bileşığı elde edildi. Daha sonra ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve IR spektrumları ile yapısı belirlendi.



Erime Noktası: sıvı

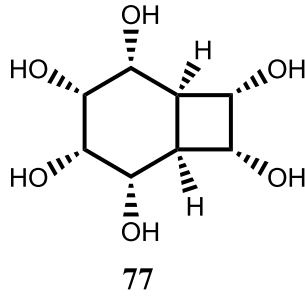
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ= 4.33 (bt, 2H, *J*=4.0 Hz, CH-O), 4.08 (bs, 2H, CH-O), 3.94 (bs, 2H, CH-O), 2.58 (m, 2H, CH, köprübaşı protonları).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ=72.9 (×2, C-O), 68.7 (×2, C-O), 68.5 (×2, C-O), 41.1 (×2, CH köprübaşı karbonu).

IR (KBr, cm⁻¹): 3318, 2940, 2832, 1651, 1420, 1111, 1018, 664.

4.5.10 (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8- heksol 77 Bileşığının Sentezi

0.180 g (0.368 mmol) hekzaasetat **69** bileşığı 100 mL'lik balona alındı ve üzerine 40 mL metanol ilave edildi. Oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile çeker ocakta, maddenin içerisinden cam pipet yardımıyla devamlı NH₃ gazı geçirildi. Reaksiyon TLC ve IR spektrumları ile takip edilip, 3 saat sonunda asetatların hidroliz olduğu gözlenerek sonlandırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 0.08 g %98 verimle bir inositol türevi olan heksol **77** bileşığı elde edildi. Daha sonra ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve IR spektrumları ile yapısı belirlendi.



Erime Noktası: 198-199 °C

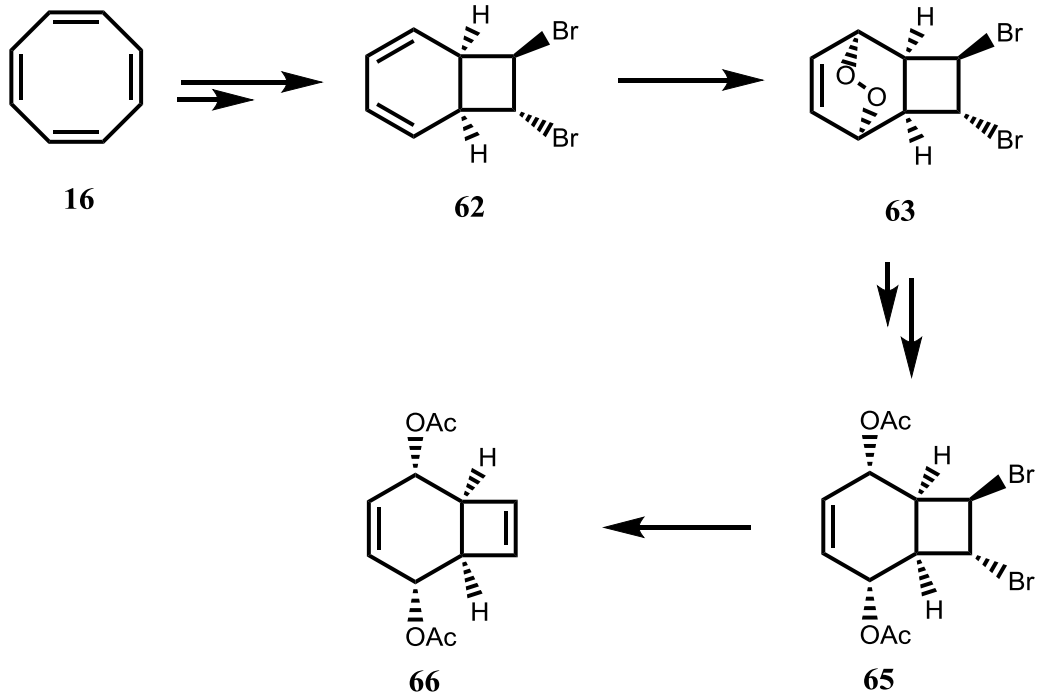
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 4.02 (bs, 2H, CH-O), 3.78 (bs, 2H, CH-O), 3.71 (bs, 2H, CH-O), 2.54 (m, 2H, CH, köprübaşı protonları).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ =72.2 (\times 2, C-O), 70.6 (\times 2, C-O), 69.8 (\times 2, C-O), 43.9 (\times 2, CH köprübaşı karbonu).

IR (KBr, cm⁻¹): 3271, 2924, 1659, 1411, 1319, 1196, 1142, 1034, 671, 602.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

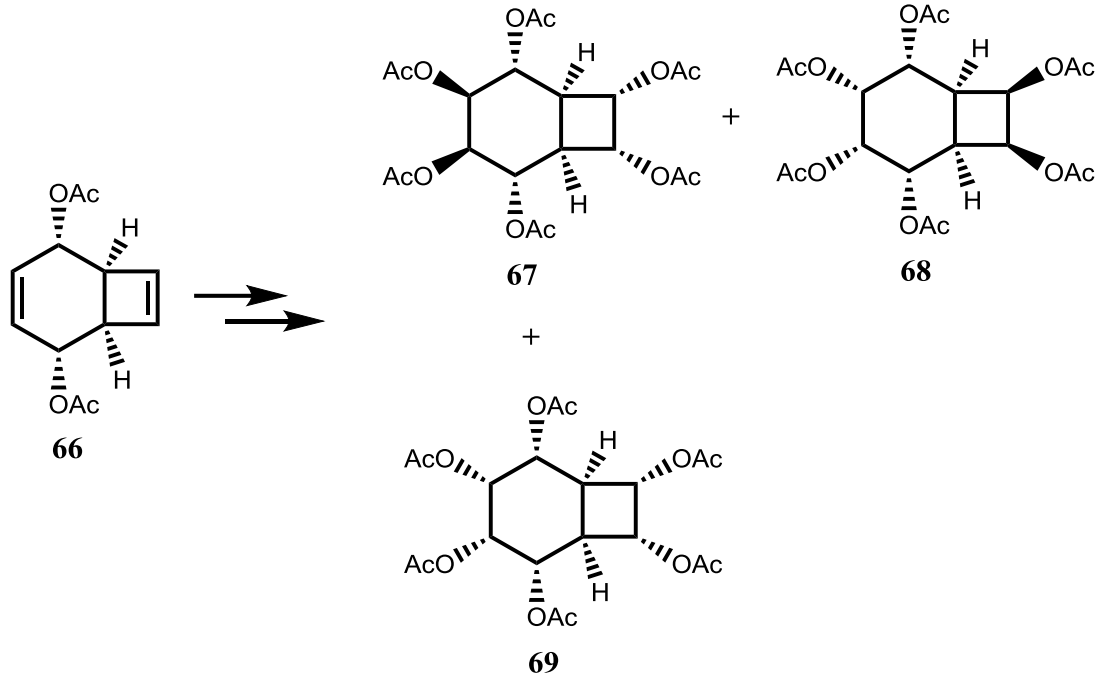
Bu tez kapsamında siklooktatetraen **16**'dan çıkarak, polihidroksi fonksiyonel grubuna sahip yeni inositol türevlerinin ilk sentezi gerçekleştirildi. Literatürdeki bilinen yöntem kullanılarak, siklooktatetraen **16** bileşiği CHCl_3 içerisinde düşük sıcaklıkta bromlanması sonucu dibromoktatrien bileşiği elde edildi ve akabinde yaklaşık $50\text{ }^\circ\text{C}$ 'de ısıtılma sonucu, bir bisiklik yapıya sahip dibromobisiklodien **62** elde edildi (Huisgen ve ark., 1965). Dien sistemine iki oksijen bağlanması için bilinen literatür yöntemi uygulandı. Dibromdien **62**, bir sensitizer olan tetrafenil porfirin (TPP) varlığında singlet oksijen (fotooksjenasyon) reaksiyonu sonucu tek ürün olarak, endoperoksit **63** yüksek verimle elde edildi (Oda ve ark., 1974, Kelebekli ve ark., 2005). Endoperoksit **63** bileşiğinin stereokimyası bilinmektedir (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. Diendiasetat **66** Bileşiğinin Sentezi

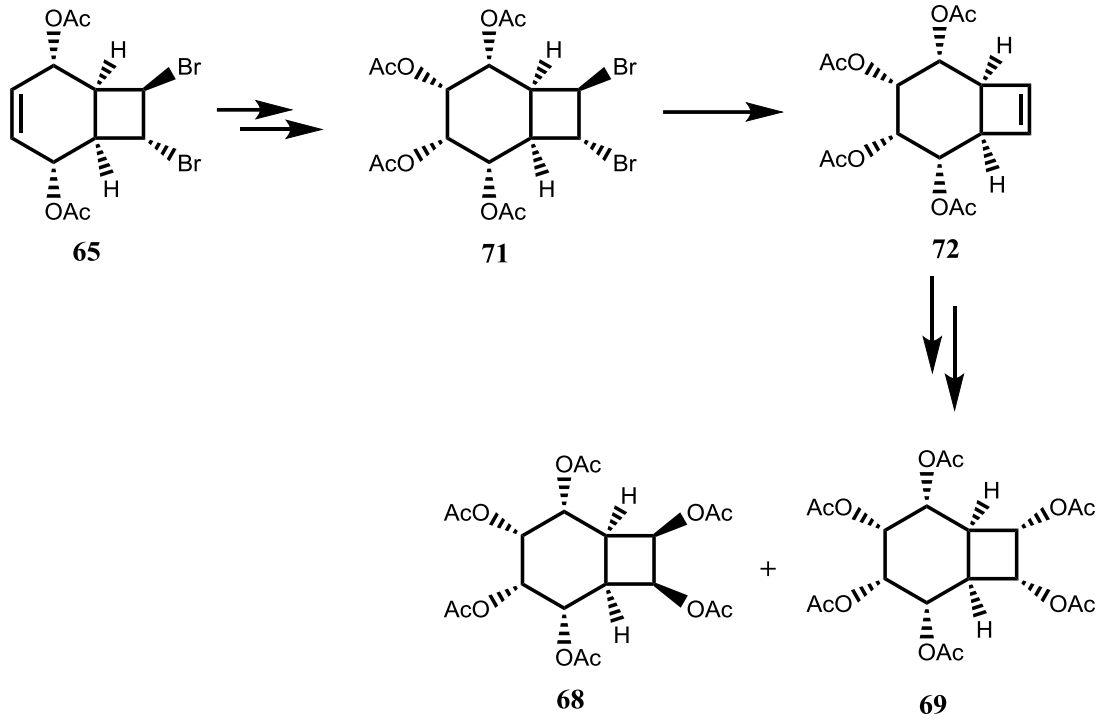
Endoperoksit **63**, tiyoüre ile metanol içerisinde reaksiyonu ile oksijen oksijen parçalanması ve takibinde oluşan ham ürünün CH_2Cl_2 içerisinde, CH_3COCl ile asetilasyonu sonucu; dibromodiasetat **65** bileşiği %94 verimle iki basamakta elde edildi (Kelebekli ve ark., 2005). Hedef ürüne geçmek için anahtar bileşik olan diasetat dien **66**'nin eldesi gerekmektedir. Bunun için, $\text{Zn}/\text{CH}_3\text{COOH}$ reaksiyonu sonucu gerekli bileşik diendiasetat **66** %73 verimle elde edildi (Oda ve ark., 1974) (Şekil 5.1). **66**

Bileşiminin stereokimyası endoperoksit **63** bileşiminden bilindiği için yapısı NMR spektroskopisi ile belirlendi.



Şekil 5.2. Diendiasetat **66** Bileşiminin Oksidasyon Reaksiyonu

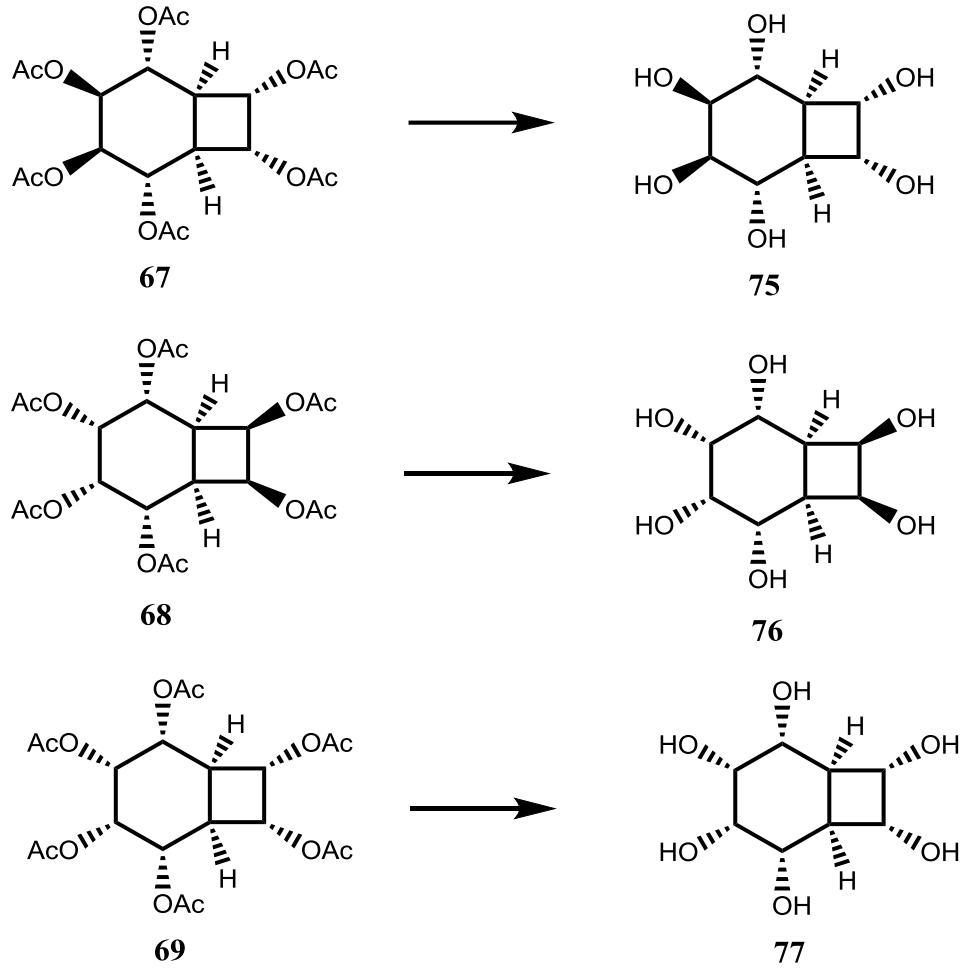
Hedef bileşimimiz inositol türevlerine geçmek için diendiasetat **66**'daki iki çift bağın oksidasyonu gerekmektedir. **66** Bileşiği bir polar çözücü içerisinde OsO_4 katalizörlüğünde, alkenin ekivalentine 2.4 eşdeğer miktarda NMO ile reaksiyona sokularak ham dioller elde edildi. Elde edilen diol bileşiklerini daha iyi karakterize etmek için diol fonksiyonel grupları asetatlarına dönüştürüldü. Bunun için, Ac_2O ile piridin varlığında düşük sıcaklıklarda azot atmosferinde çalışılarak asetatlanma sonucunda mezo-hekzaasetat **67**, mezo-hekzaasetat **68** ve mezo-hekzaasetat **69** olmak üzere üç tane izomer elde edildi (Şekil 5.2). Elde edilen bileşikler kromatografik yöntemlerle ve kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı. Diendiasetat **66**'nın oksidasyonundan iki çift bağın her iki tarafından katılma düşünüldüğünde 4 tane izomer beklenmektedir. Ancak burada 3 tane izomer oluşmaktadır. Oluşan tetraasetatlar simetrik olduğundan ve asetat gruplarının rezonansı birbirlerine yakın geleceğinden dolayı yapılarının belirlenmesi güç oldu. Ancak, hekzaasetat **67** bileşiminin X-Ray analizi sonrası 6 asetat grubunun stereokimyası belirlenmiş oldu. Diğer iki hekzaasetat **68** ve **69** bileşiklerinin yapıları, literatürde bilinen *bis*-homoconduritol D tetraasetat **72** bileşiminden faydalanılarak ispatlanmaya çalışıldı (Şekil 5.3).



Şekil 5.3 Dibromdiasetat **65** Bileşiğinden Hekzaasetat **68** ve Hekzaasetat **69** Bileşiklerinin sentezi

bis-Homoconduritol D tetraasetat **72** bileşiği, dibromdien **65** bileşiğinin bir polar çözücü içerisinde OsO_4 katalizörlüğünde alkenin ekivalentine eşdeğer miktarda NMO ile reaksiyona sokularak ham diol bileşiğini verdi. Ardından oluşan ham ürünün Ac_2O ile piridin varlığında düşük sıcaklıklarda azot atmosferinde çalışılarak asetatlanma sonucunda dibromtetraasetat **71** bileşiği %88 verimle iki kademede elde edildi (Kelebekli ve ark. 2005). Dibromtetraasetat **71** bileşiğindeki bromlar eliminasyon yoluyla, DMSO içerisinde $\text{Zn}/\text{CH}_3\text{COOH}$ ile 90°C 'de reflüks edilerek *bis*-conduritol-D tetraasetat **72** bileşiği %70 verimle elde edildi. **72** Bileşiğinin yapısı $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ile belirlendi ve literatür ile uyum içerisinde olduğu belirlendi.

bis-Conduritol-D tetraasetat **72** bileşiğindeki çift bağın yükseltgenmesi için yukardaki oksidasyon metodu uygulandı ve **72** bileşiği, polar çözücü içerisinde OsO_4 katalizörlüğünde alkenin ekivalentine eşdeğer miktarda NMO ile reaksiyona sokularak ham diol bileşikleri elde edildi ve oluşan ham diolün CH_2Cl_2 içerisinde CH_3COCl ile asetilasyonu sonucu, mezo-hekzaasetat **68** ve mezo-hekzaasetat **69** bileşiklerini elde edildi (Şekil 5.3). Böylece diğer iki asetatın yapıları belirlendi. Bu bileşiklerin yapıları ^1H ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektroskopisi ile aydınlatıldı.



Şekil 5.4 İnositol Türevleri **75**, **76** ve **77**'nin Sentezi

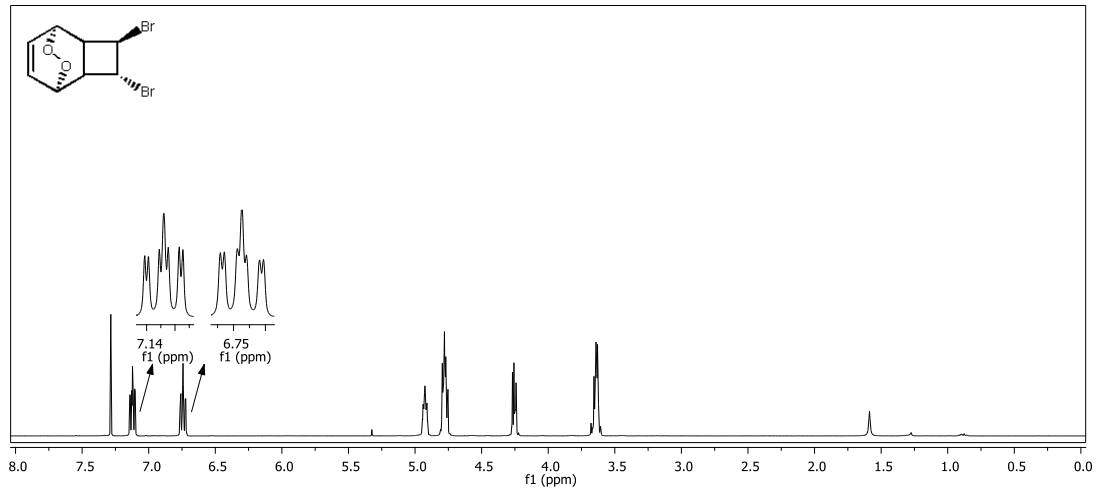
Hedef bileşiğimize erişmek için, bileşiklerdeki asetat fonksiyonel gruplarının hidrolizi gerekmektedir. Bunun için bazik ortamda $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ sistemi uygulanarak, yeni inositol türevleri olan **75**, **76** ve **77** bileşikleri kantitatif verimlerle sentezlendi. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı (Şekil 5.4).

6. KAYNAKLAR

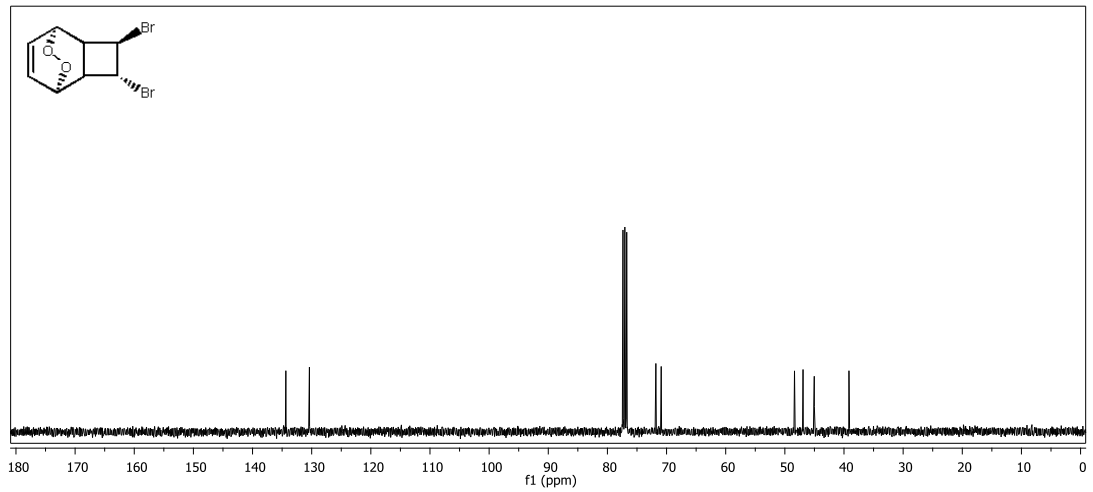
- Cantarow, A., & Schepartzb, ED., (1967). Biochemistry (W. B. Sauners Company) Philadelphia, London. 4, 216-219.
- Duchek, J., Adams, DR. & Hudlicky, T. (2011). Chemoenzymatic synthesis of inositols, conduritols, and cyclitol analogues. *Chemical Reviews*, 111, 4223-4258.
- Georgian, V., Gergian, L. & Robertson, AV. (1963). Siklooktatetraen dihalidlerin stereokimyasal konfigürasyonu. 8, 1219-1227.
- Gözel, Y., Kara, Y., & Balcı, M., (1991). p-Benzokinosiklobutadien sentezi üzerine çalışmalar. *Turkish Journal Chemical*, 15, 274-285.
- Kara, Y., & Balci, M. (2003). A new and stereospecific synthesis of an inositol analogue: bis-homoinositol. *Tetrahedron*, 59(12), 2063-2066.
- Kelebekli, L., Kara, Y., & Balci, M. (2005) Stereospecific synthesis of a new class of compounds: bis-homoconduritol-A, -D, and -F, *Carbohydrate Research*, 340, 1940–1948.
- 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. & Kara, Y. (2017). Elektrokimyasal yöntemle visinal trans-1,2-dibromür bileşiklerinden alken sentezi. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 2, 7-10.
- Lane, LC. (1861). Leichtere abscheidung des inosits. *Annalen Der Chemie Und Pharmacie*, 117(1), 118–120.
- Larry, EB. & Hudlicky, T. (1998). Inositol synthesis: concise preparation of L-chiro-inositol and *muco*-inositol from a common intermediate. *Tetrahedron Asymmetry*, 9, 2011-2014.
- Louiss, Goodman & Alfred, G. (1970). The pharmacological basis of theopetetics ed, 4. U.S.A. The macmillan company, 73, 1662.
- Marmé, W. (1864). Ein Beitrag zum Vorkommen des Inosits. *Annalen Der Chemie Und Pharmacie*, 129(2), 222–225.
- Mehta, M. & Ramesh, SS. (2000). Polycyclitols. Novel conduritol and carbasugar hybrids as a new class of potent glycosidase inhibitors. *Chemical Communication*, 24, 2429-2430.
- Mehta, G. & Ramesh, SS. (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.
- Mendel Fux, MD., Joseph Levine, MD., Alex Aviv, MD., & RH. Belmaker, MD. (1996). Inositol treatment of obsessive compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 53, 1219-1221.

- Metabolic Borin Disease Haziran (2004). 4, 488-492.
- 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.
- Oda, M., Kayama, Y. & Kitihara, Y. (1974). Synthesis of Bicyclo [4.2.0] octa-3,7-diene 2,5-dione. *Tetrahedron Letters*, 23, 2019-2022.
- Offergeld, H. (1906). Pregnancy complicadet by diabetes mellitus. *Br Meddi*, 4592, 51-54.
- Prinzbach, H., Maa, Y., Fritz, B. & YcYullen, G. (1980). *Cis* and *trans*-dioxo-tris [2.1.1]- α -homobenzenes, *Tetrahedron Letters*, 21, 4897 – 4900.
- Starkenstein, E. (1909). Die beziehungender cyklozenzum tierischen organismus. hoppe-seyler'ın zeitschrift für. *Physiologische Chemie*, 58, 162-164.
- San, A. (1978). İnositol. Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni, 3: 283-289.
- Thomas, MP., Mills, SJ. & Potter, BVL. (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.
- Woolley, DW. (1942). İnositol beyin ve omurilik. *Biyolojik Kimya Dergisi*, 142, 963-964.

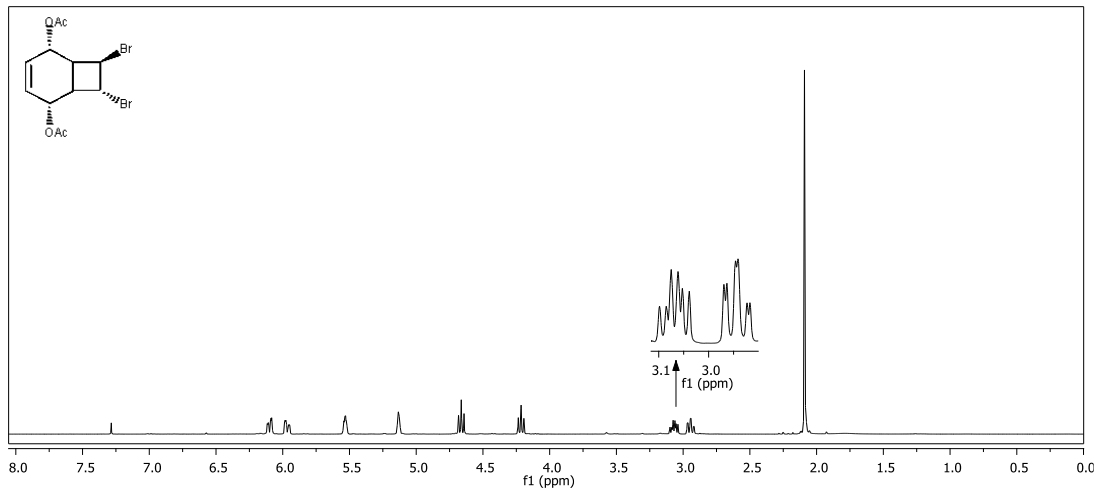
EKLER



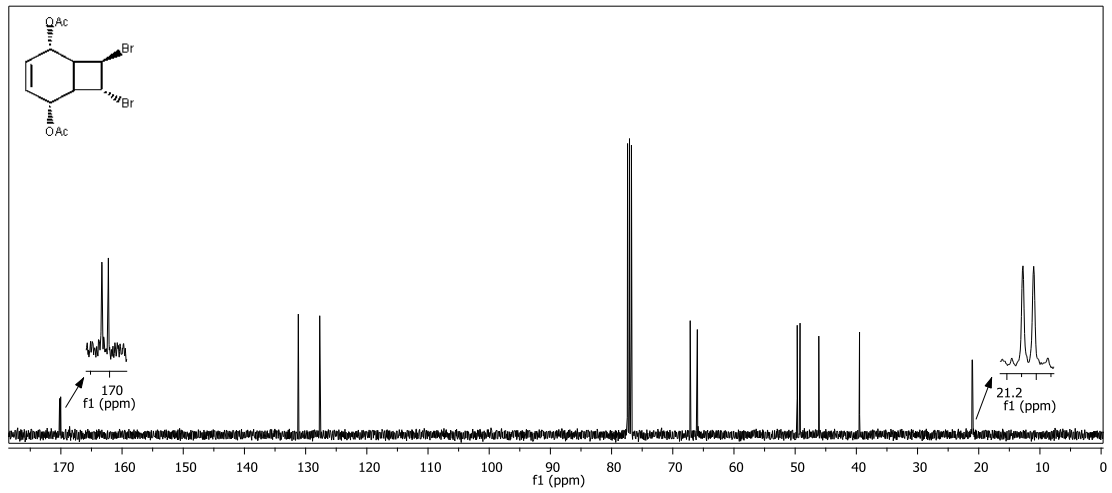
EK 1: (±)-(1R,2R,3R,4R,5S,6S)-3,4-Dibromo-7,8-dioksatrişiklo[4.2.2.0^{2,5}]dek-9-en **63**'ün 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃).



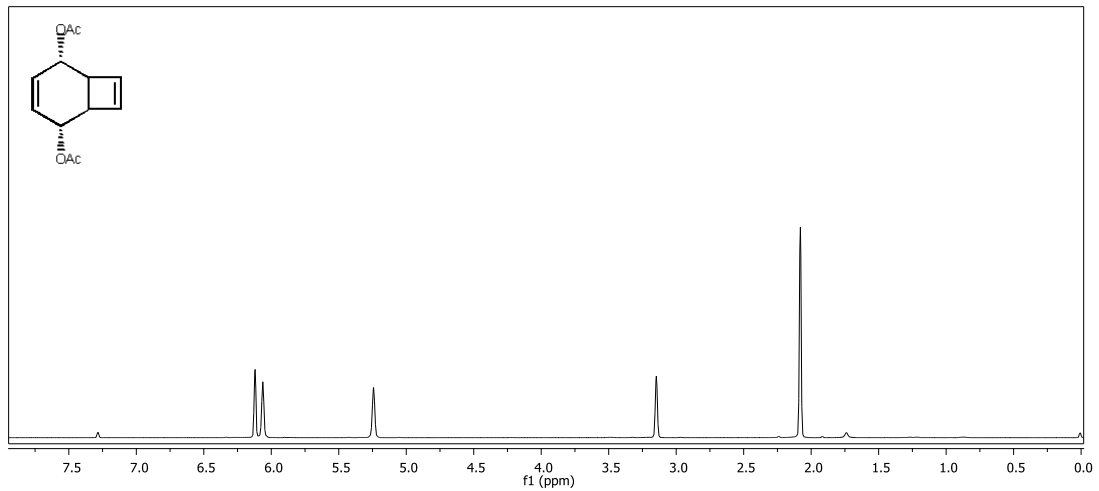
EK 2: (±)-(1R,2R,3R,4R,5S,6S)-3,4-Dibromo-7,8-dioksatrişiklo[4.2.2.0^{2,5}]dek-9-en **63**'ün 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃).



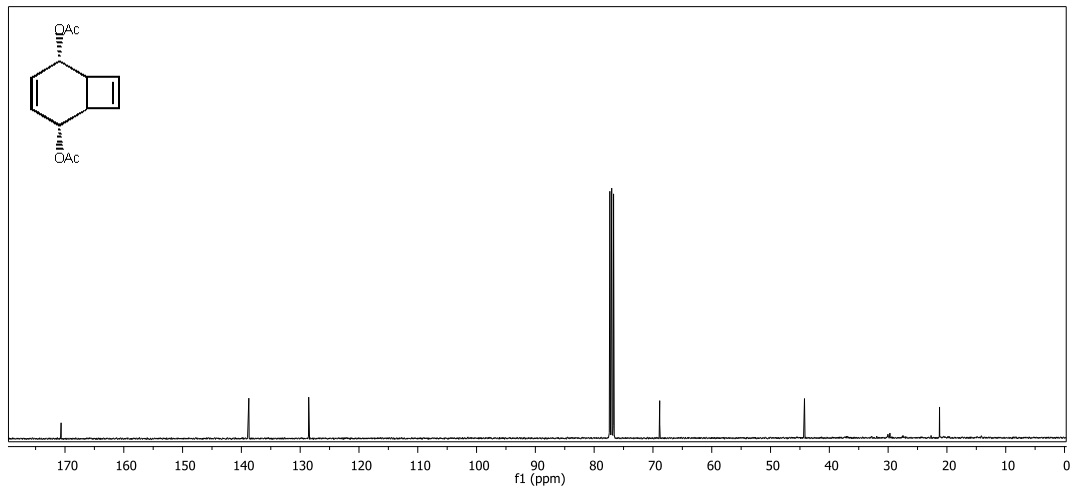
EK 3 : (1R,2R,5SR,6SR,7RS,8RS)-7,8-Dibromobisiklo[4.2.0]okt-3-en-2,5-diil diasetat **65'** in 400 MHz ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).



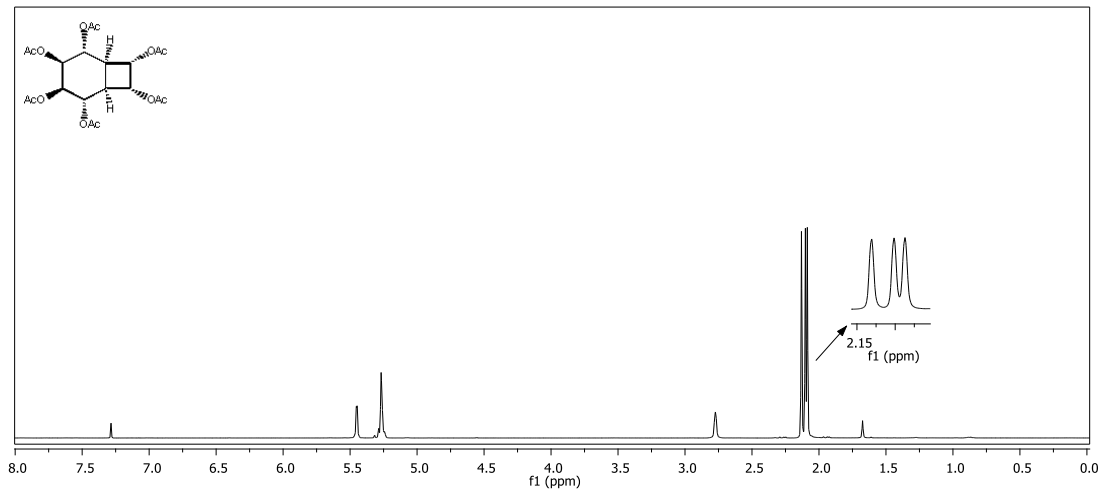
EK 4 : (1R,2R,5SR,6SR,7RS,8RS)-7,8-Dibromobisiklo[4.2.0]okt-3-en-2,5-diil diasetat **65'** in 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3).



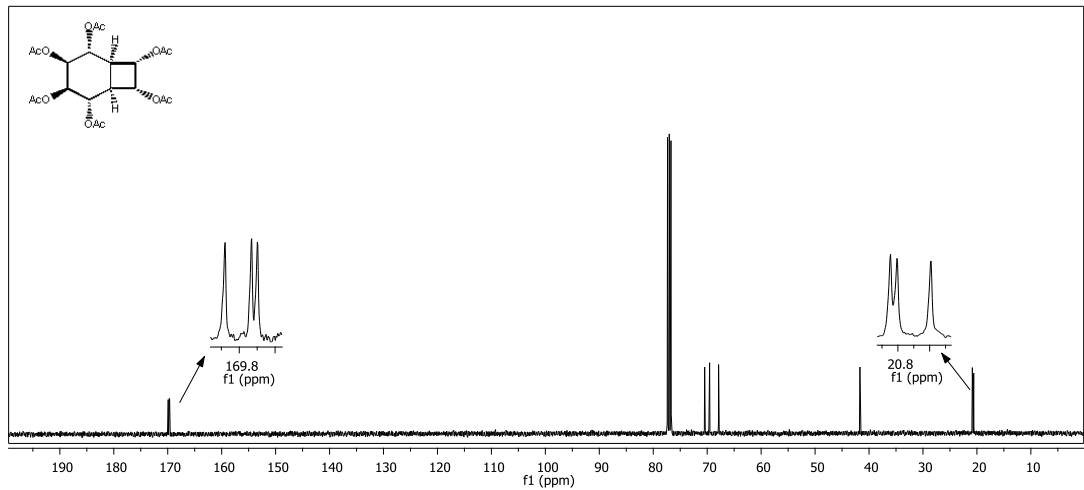
EK 5 : (±)-(1RS,2RS,5SR,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-3,7-dien-2,5-diil diasetat **66'** nin 400 MHz ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).



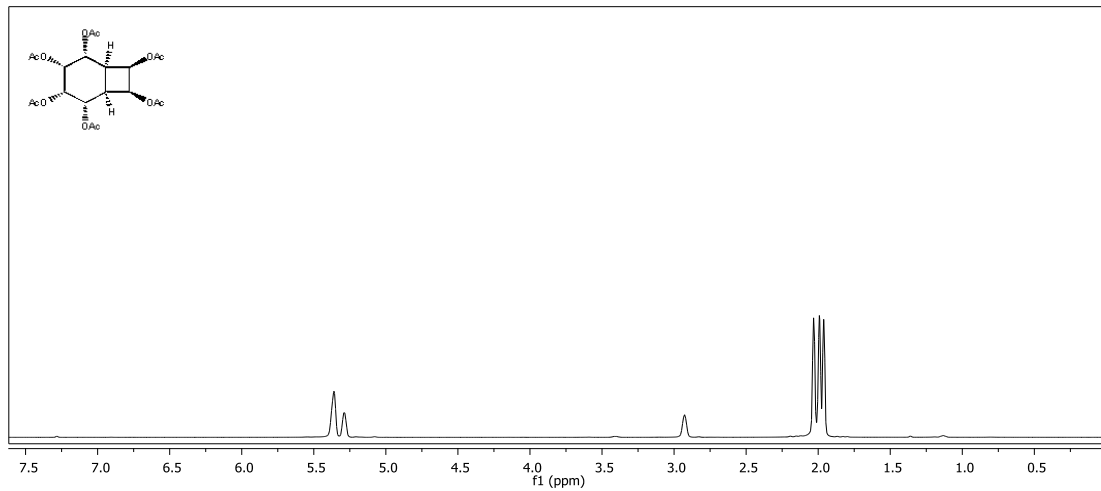
EK 6 : (1RS,2RS,5SR,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-3,7-dien-2,5-diil diasetat **66'** nin 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3).



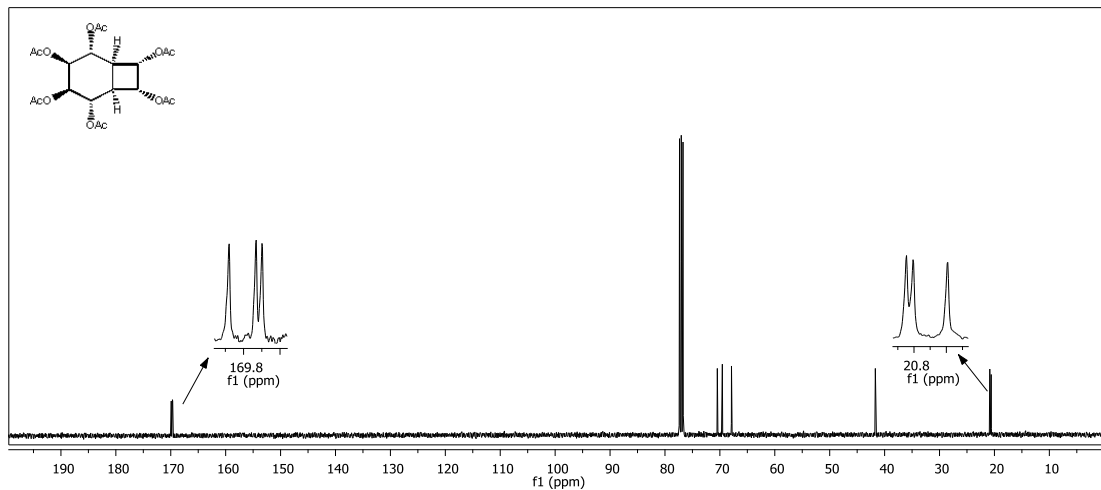
EK 7 : (1RS,2RS,3SR,4RS,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-
hekzail hekzaasetat **67**'nin 400 MHz ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).



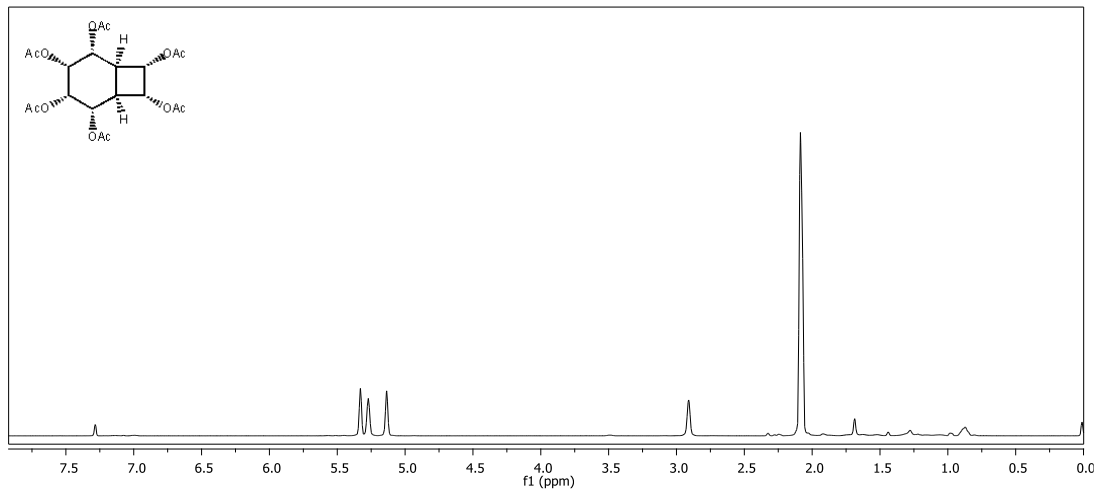
EK 8 : (1RS,2RS,3SR,4RS,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-
hekzail hekzaasetat **67**'nin 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3).



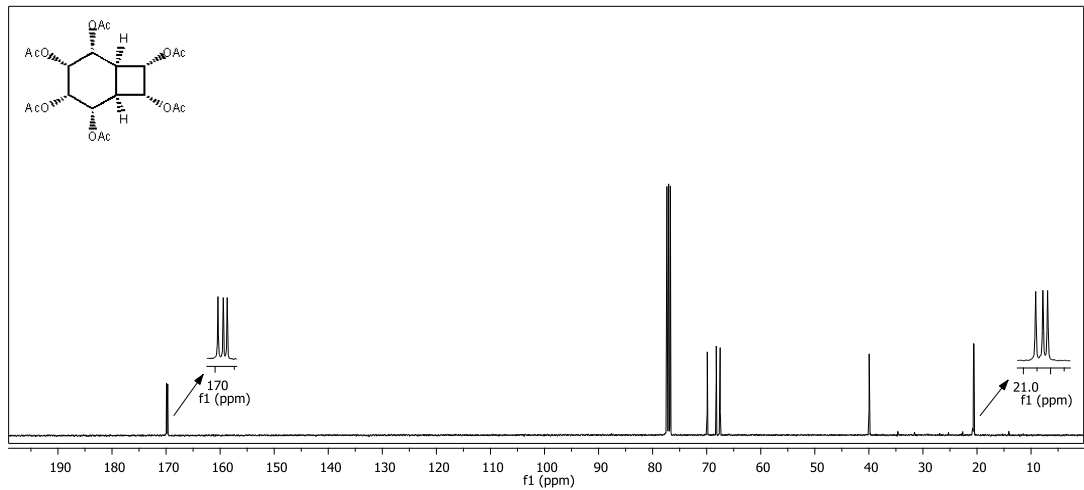
EK 9 : (1R,2R,3R,4SR,5SR,6SR,7SR,8RS)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzail hekzaasetat **68'**in 400 MHz ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).



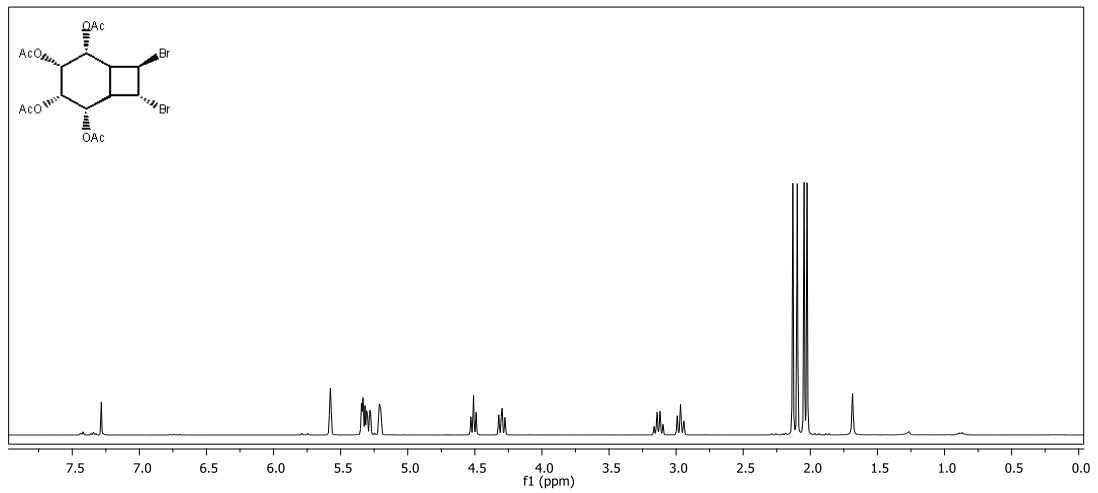
EK 10 : (1R,2R,3R,4SR,5SR,6SR,7SR,8RS)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzail hekzaasetat **68'**in 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3).



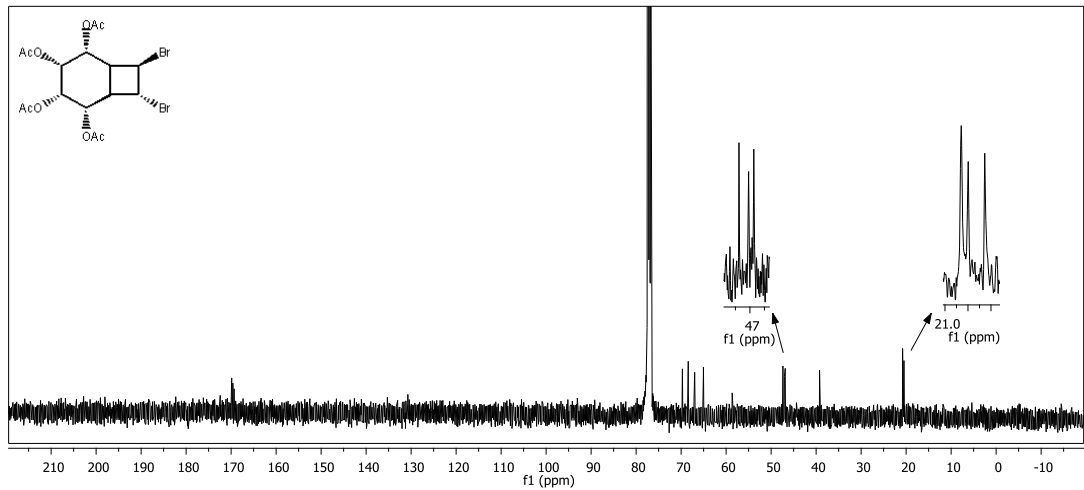
EK 11 : (1R,2R,3R,4SR,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzail hekzaasetat **69**'un 400 MHz ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).



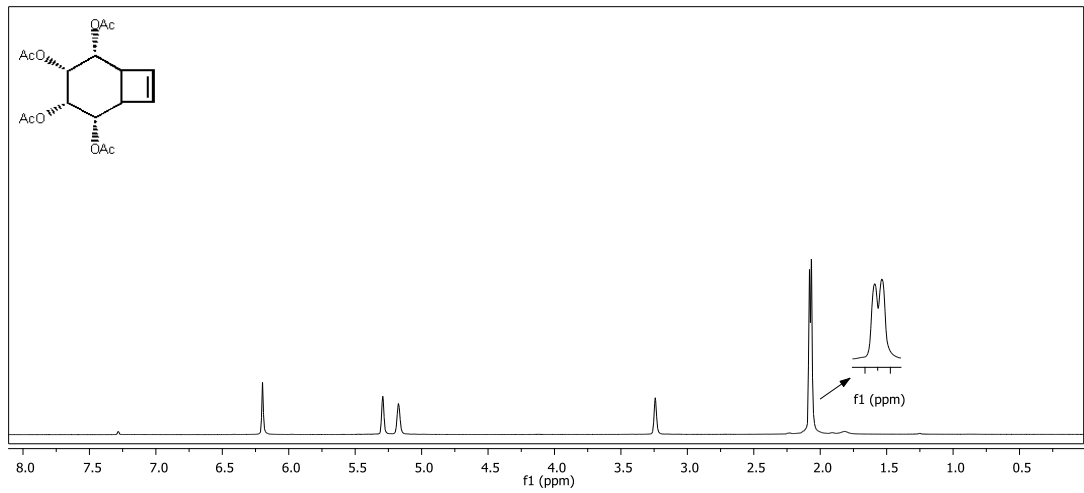
EK 12 : (1R,2R,3R,4SR,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzail hekzaasetat **69**'un 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3).



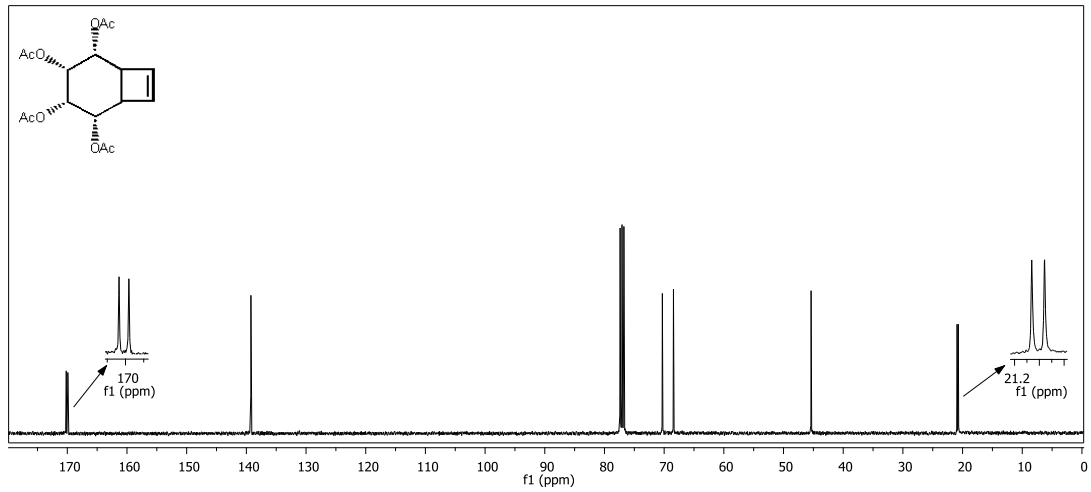
EK 13 : (1R,2SR,3SR,4RS,5RS,6SR,7RS,8RS)-7,8-Dibromobisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5-tetraacetat **71'** in 400 MHz ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).



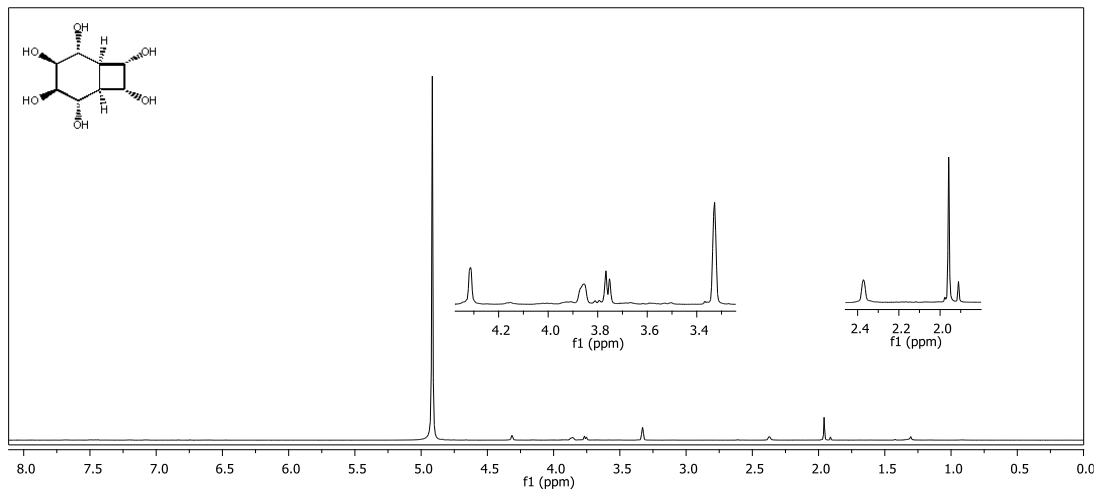
EK 14 : (1R,2SR,3SR,4RS,5RS,6SR,7RS,8RS)-7,8-Dibromobisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5-tetraacetat **71'** in 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3).



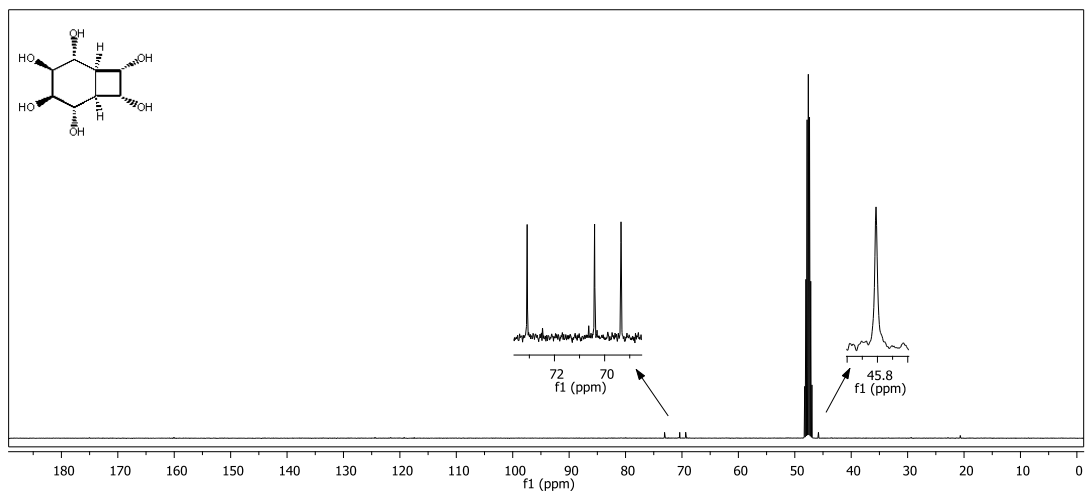
EK 15 : (1RS,2SR,3SR,4RS,5RS,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-7-en--2,3,4,5-tetrail tetraasetat **72'** nin 400 MHz ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).



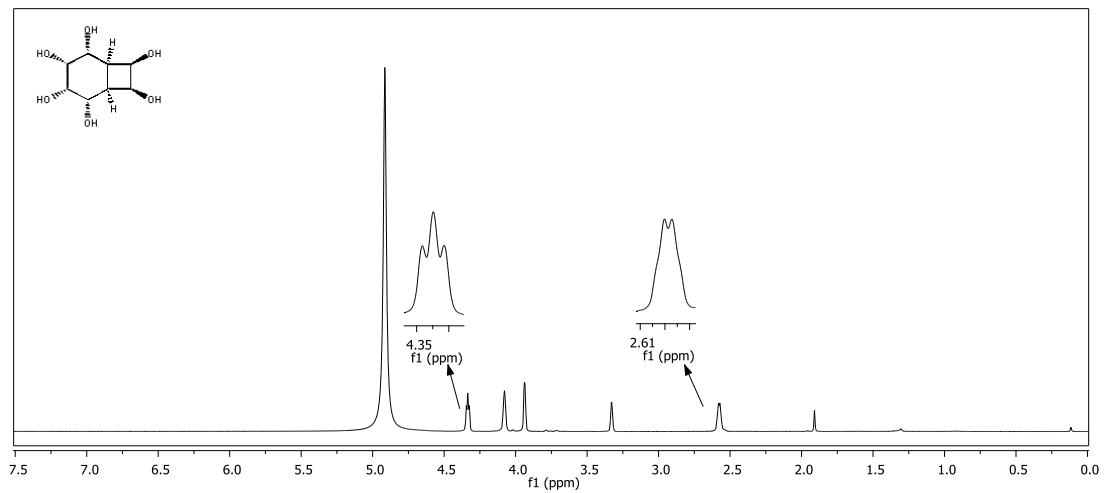
EK 16 : (1RS,2SR,3SR,4RS,5RS,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-7-en--2,3,4,5-tetrail tetraasetat **72'** nin 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3).



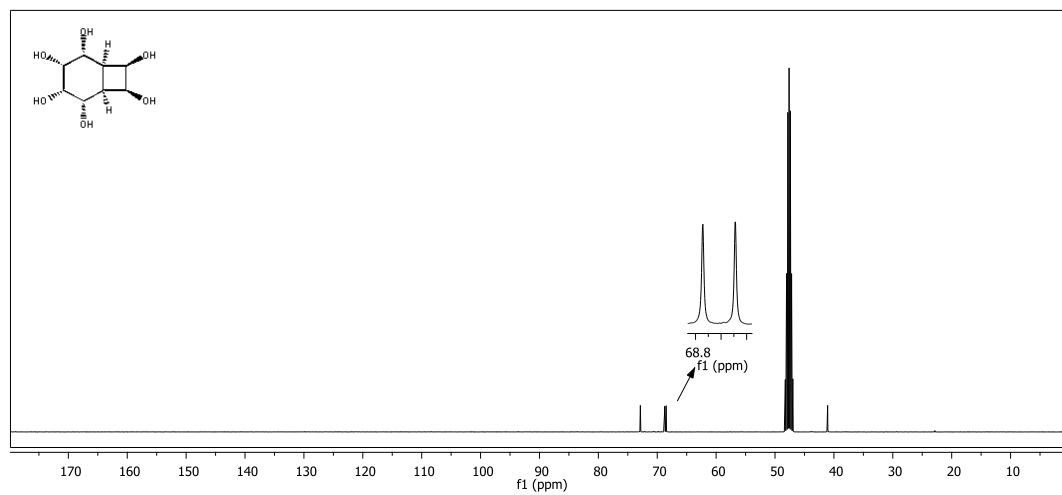
EK 17 : (1R,2R,3S,4R,5S,6S,7R,8S)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzol **75**' in 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD).



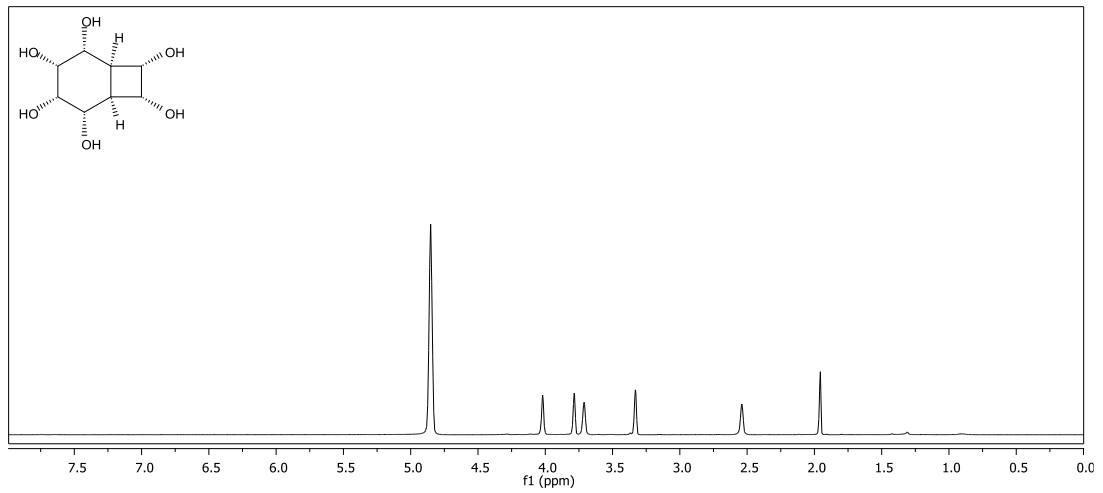
EK 18 : (1R,2R,3S,4R,5S,6S,7R,8S)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-hekzol **75**' in 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CD₃OD).



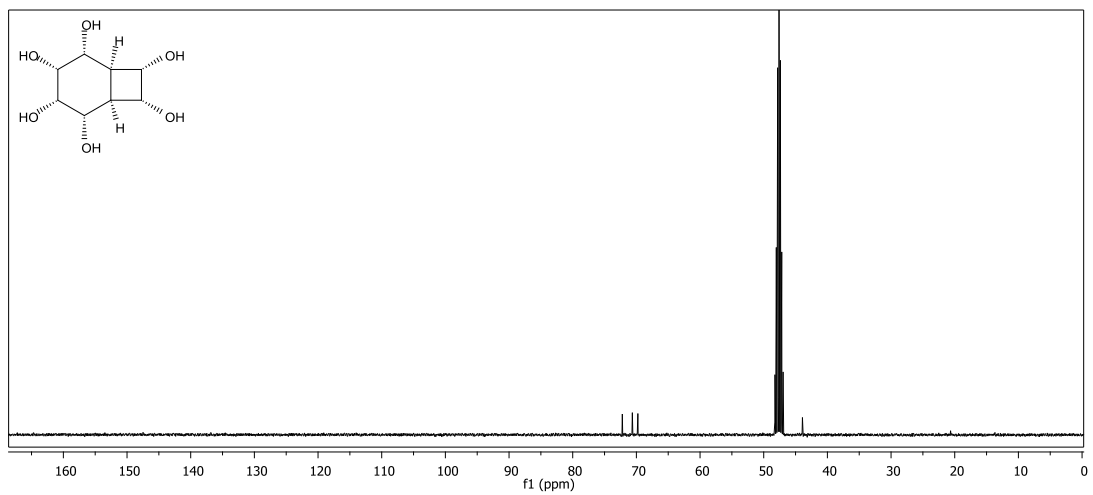
EK 19 : (1R,2R,3R,4S,5S,6S,7S,8R)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-heksol **76**'nin 400 MHz ^1H -NMR Spektrumu (CD_3OD).



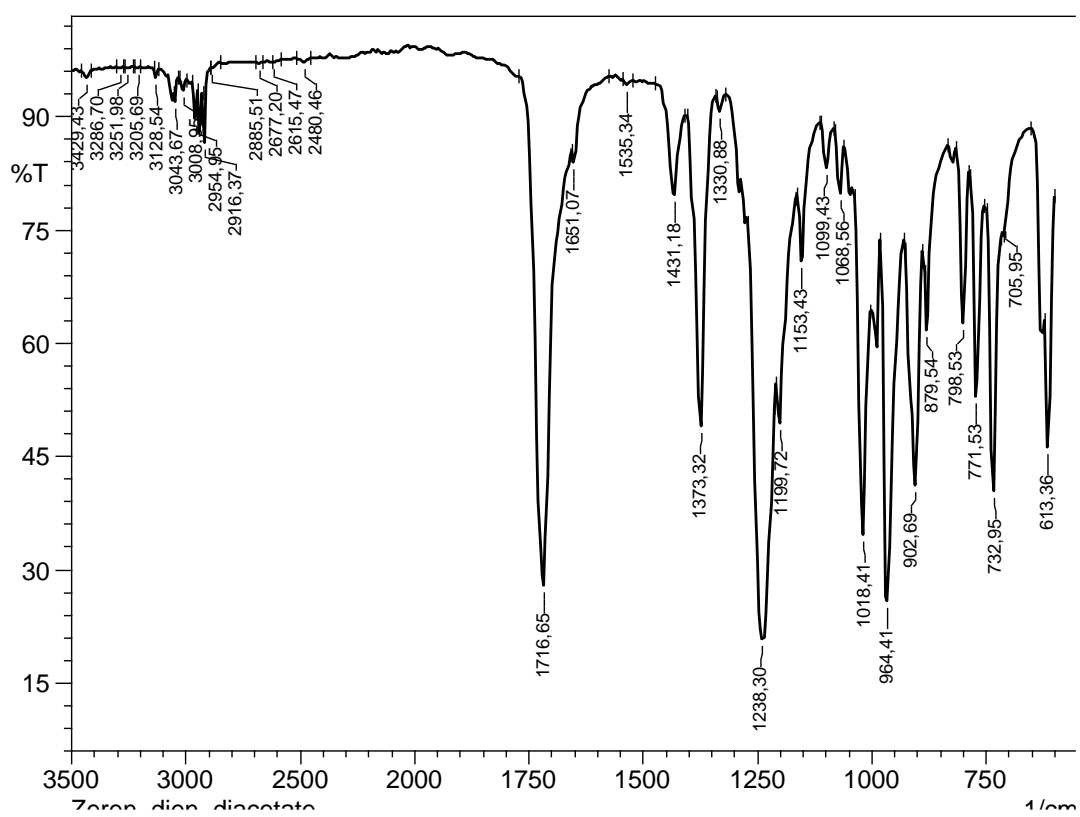
EK 20 : (1R,2R,3R,4S,5S,6S,7S,8R)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-heksol **76**'nin 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CD_3OD).



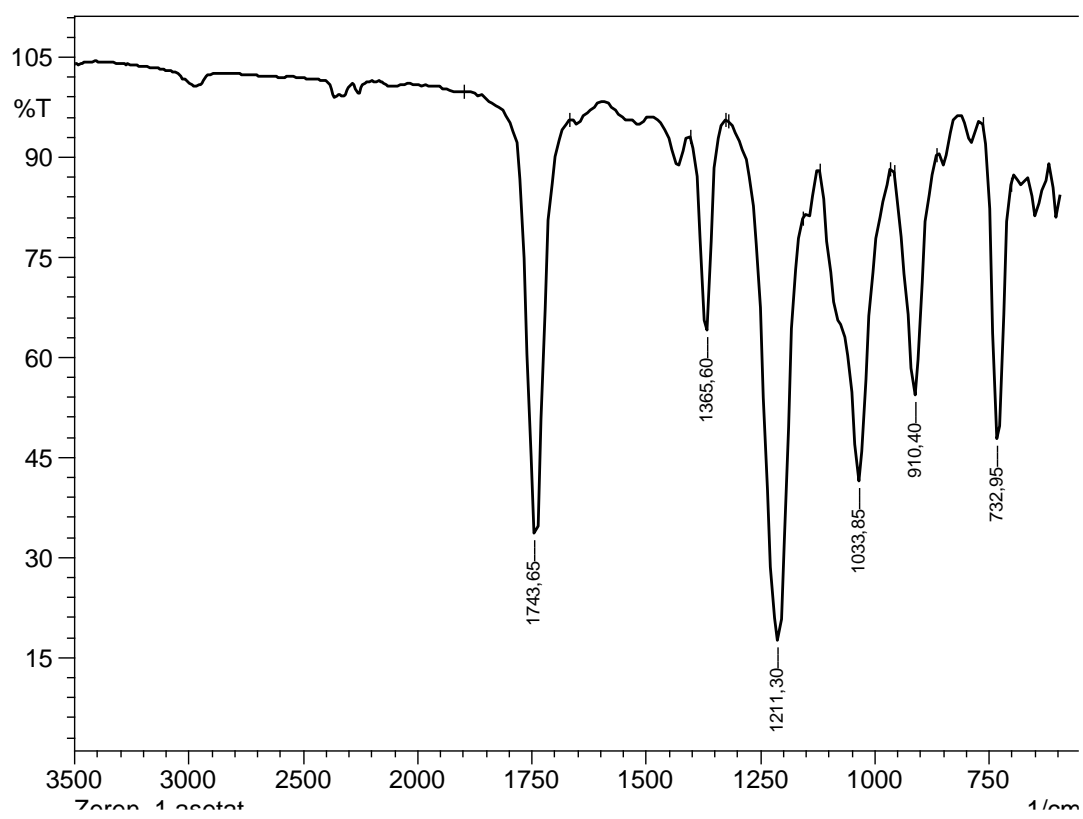
EK 21 : (1R,2R,3R,4S,5S,6S,7R,8S)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-
hekzol **77'** nin 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD).



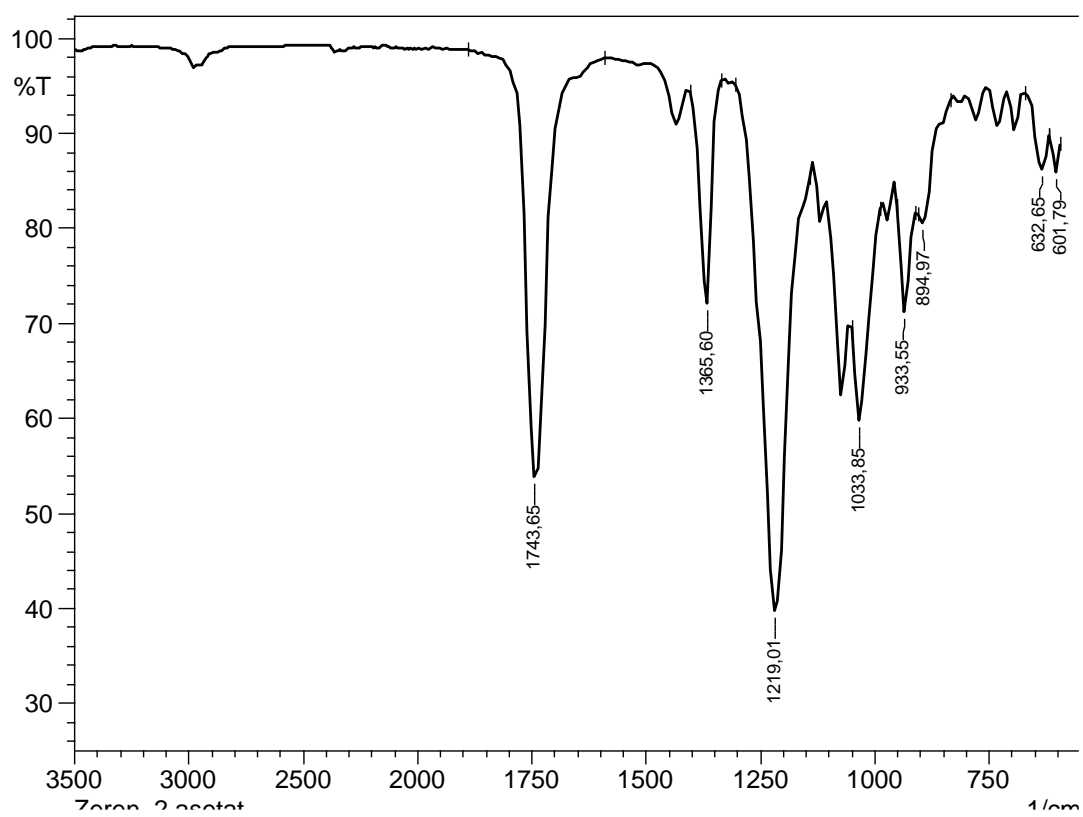
EK 22 : (1R,2R,3R,4S,5S,6S,7R,8S)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-
hekzol **77'** nin 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CD₃OD).



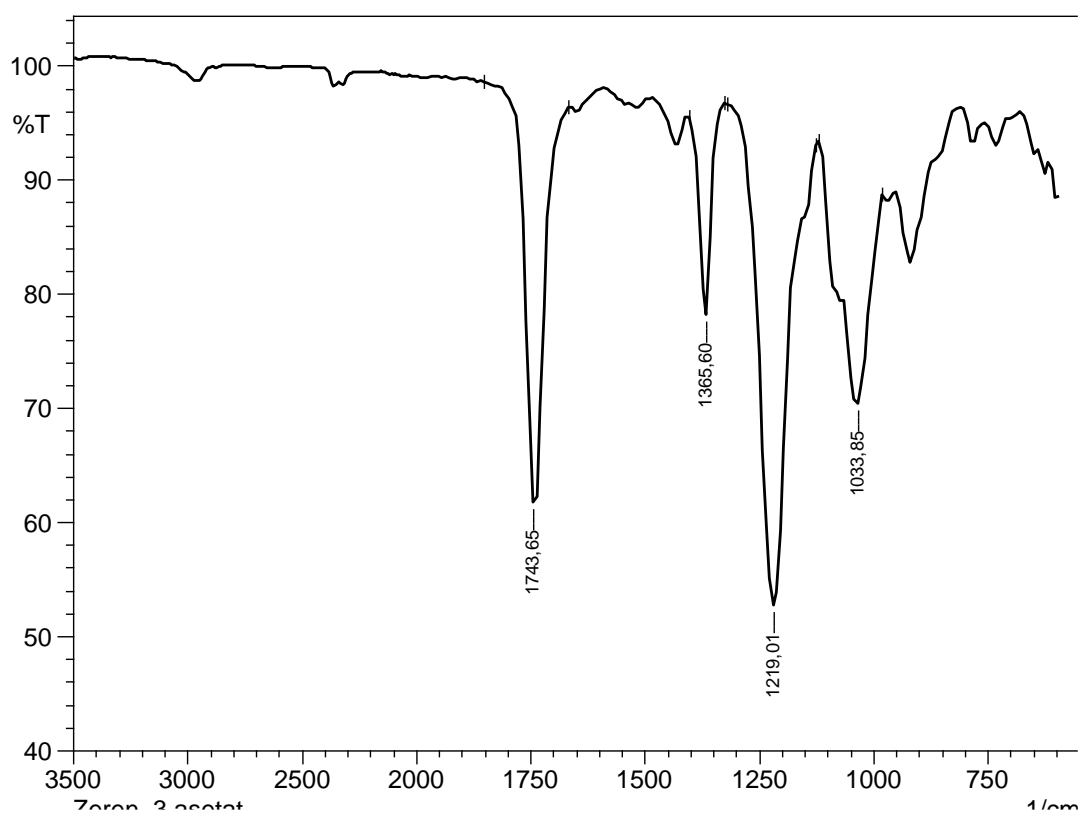
EK 23 : (1RS,2RS,5SR,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-3,7-dien-2,5-diil diasetat **66**'nin IR Spektrumu



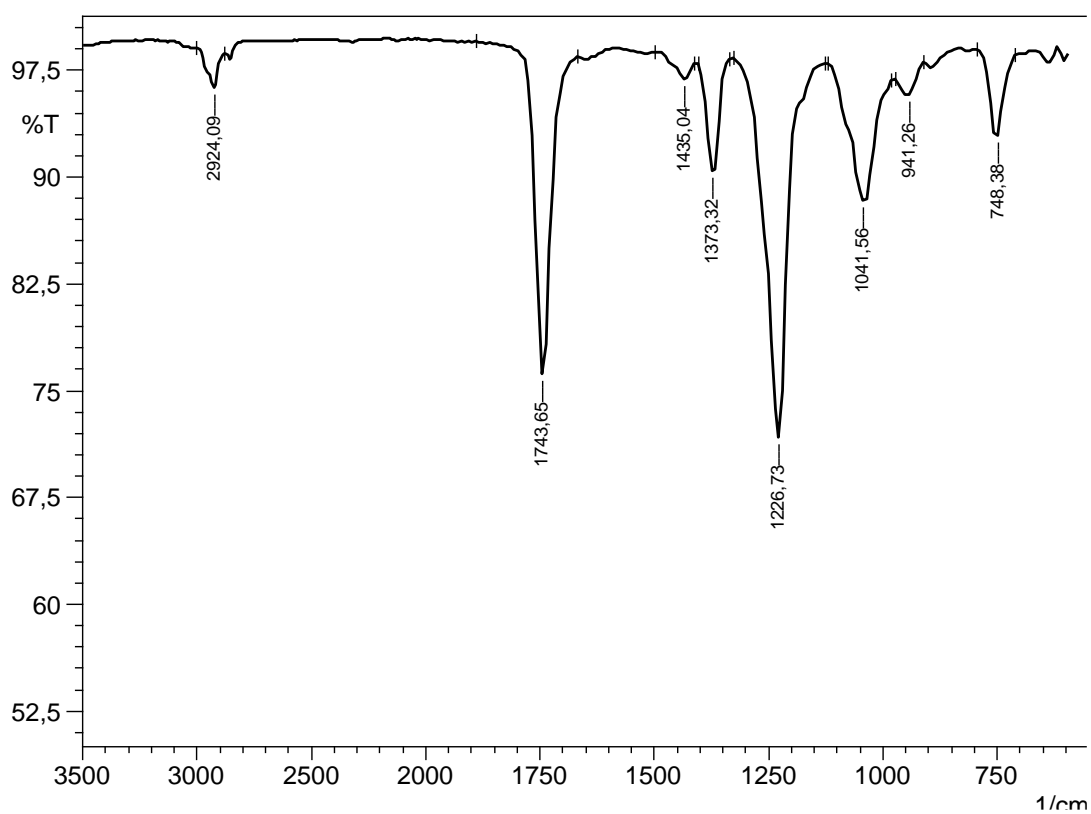
EK 24 : (1RS,2RS,3SR,4RS,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-
hekzail hekzaasetat **67**'nin IR Spektrumu



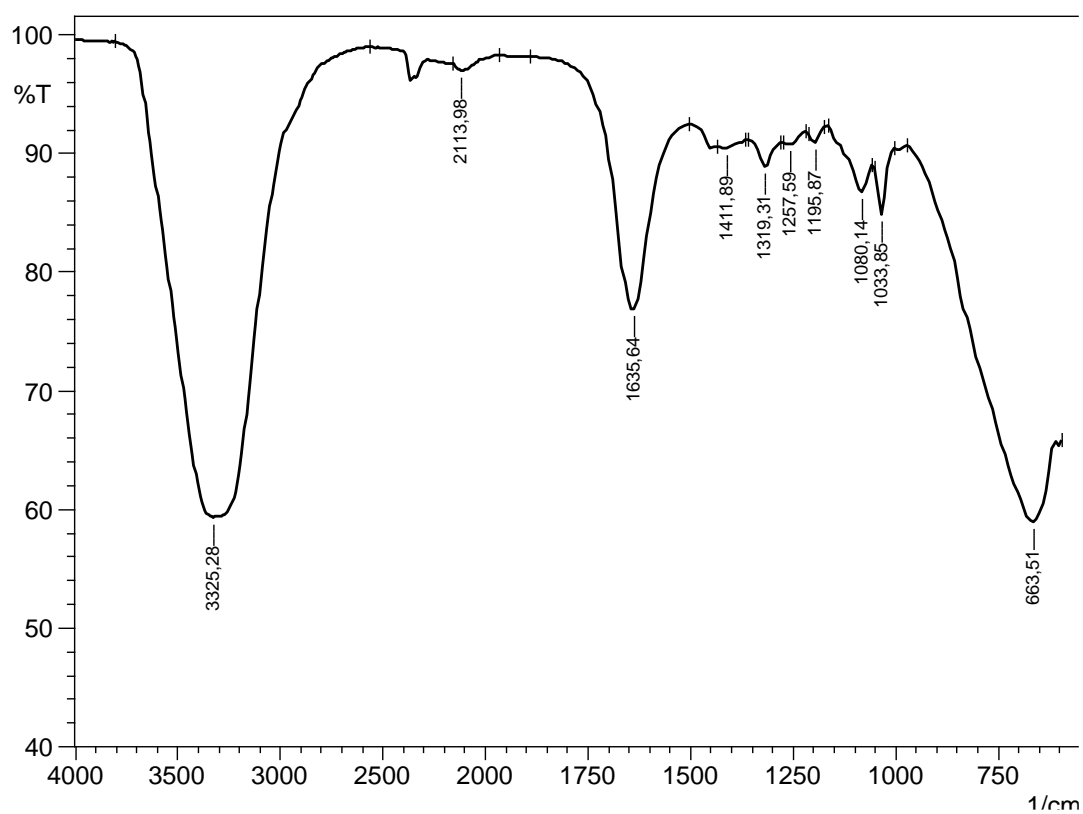
EK 25 : (1R,2R,3R,4S,5SR,6SR,7SR,8RS)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-
hekzail hekzaasetat **68**'in IR Spektrumu



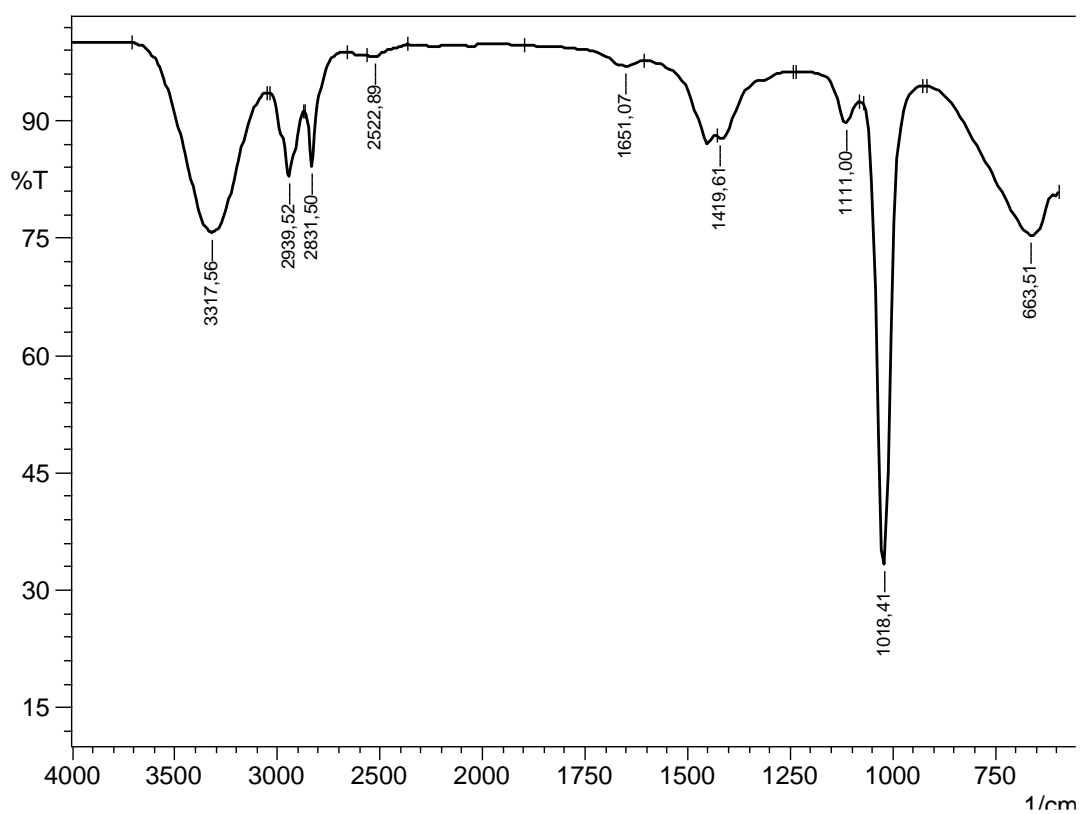
EK 26 : (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7RS,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-
hekzail hekzaasetat **69**'un IR Spektrumu



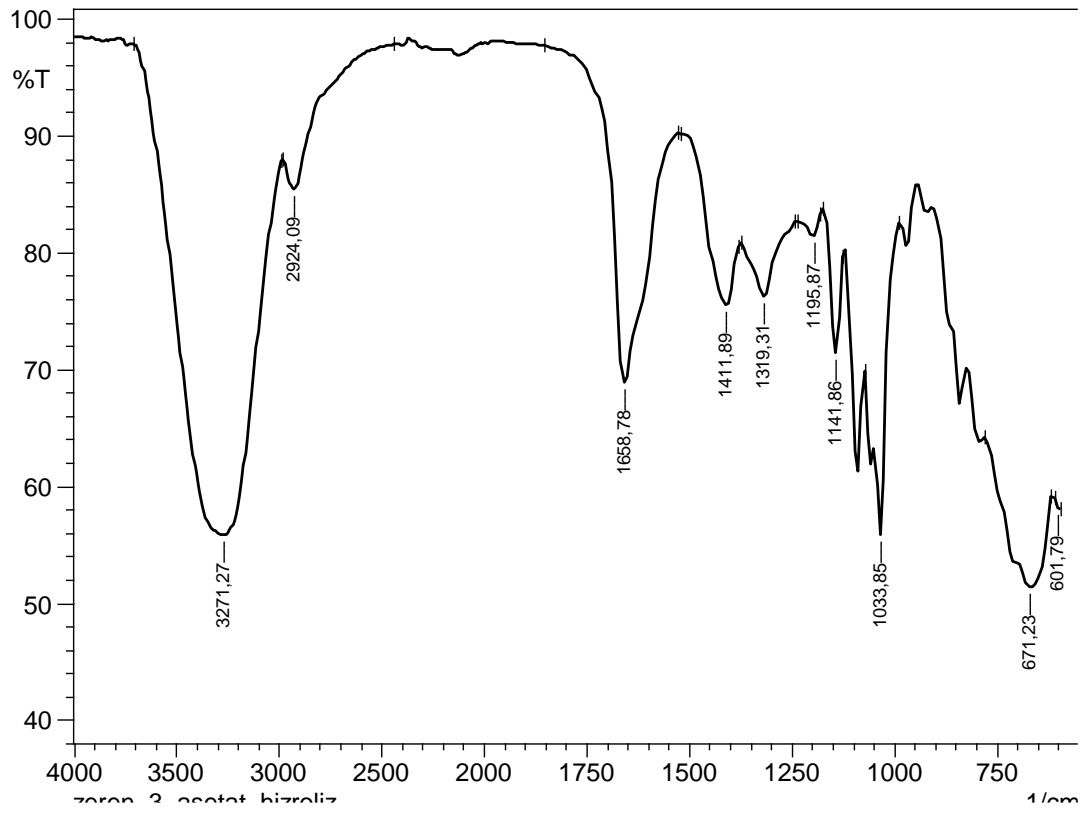
EK 27 : (1R,2SR,3SR,4RS,5RS,6SR)-Bisiklo[4.2.0]okt-7-en--2,3,4,5-tetraail tetraasetat **72**'nin IR Spektrumu



EK 28 : (1R,2R,3S,4R,5S,6S,7R,8S)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-
hekzol **75**'in IR Spektrumu



EK 29 : (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR,7SR,8RS)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-
hekzol **76**'nin IR Spektrumu



EK 30 : (1R,2R,3R,4S,5SR,6SR,7R,8SR)-Bisiklo[4.2.0]oktan-2,3,4,5,7,8-
hekzol **77**'nin IR Spektrumu

EK 31: Hekzaasetat 66 Bileşimindeki Bağ Uzunlukları Listesi (Angstroms)

O(1) - C(15)	1.343(6)	O(7) - C(9)	1.355(6)
O(11) - C(19)	1.348(6)	O(9) - C(17)	1.351(6)
O(3) - C(13)	1.354(6)	C(13) - O(4)	1.186(8)
C(13) - C(14)	1.506(9)	O(5) - C(11)	1.338(7)
O(12) - C(19)	1.192(6)	O(8) - C(9)	1.194(6)
O(2) - C(15)	1.193(7)	C(7) - H(7)	0.980(5)
C(7) - C(8)	1.516(6)	C(7) - C(6)	1.526(6)
C(8) - H(8)	0.980(5)	C(8) - C(1)	1.524(6)
C(4) - H(4)	0.980(4)	C(4) - C(3)	1.531(6)
C(4) - C(5)	1.520(6)	O(6) - C(11)	1.199(7)
C(3) - H(3)	0.980(5)	C(1) - H(1)	0.980(5)
C(1) - C(2)	1.535(6)	C(6) - H(6)	0.980(4)
C(6) - C(5)	1.524(6)	C(9) - C(10)	1.477(7)
C(5) - H(5)	0.980(5)	C(19) - C(20)	1.487(7)
O(10) - C(17)	1.187(8)	C(15) - C(16)	1.487(7)
C(20) - H(20A)	0.960(6)	C(20) - H(20B)	0.960(7)
C(20) - H(20C)	0.960(6)	C(2) - H(2)	0.980(5)
C(17) - C(18)	1.499(9)	C(16) - H(16A)	0.960(6)
C(16) - H(16B)	0.960(6)	C(16) - H(16C)	0.960(5)
C(11) - C(12)	1.490(9)	C(10) - H(10A)	0.960(6)
C(10) - H(10B)	0.960(7)	C(10) - H(10C)	0.960(6)
C(18) - H(18A)	0.960(8)	C(18) - H(18B)	0.960(7)
C(18) - H(18C)	0.960(7)	C(14) - H(14A)	0.960(8)
C(14) - H(14B)	0.960(7)	C(14) - H(14C)	0.960(7)
C(12) - H(12A)	0.960(8)	C(12) - H(12B)	0.960(7)
C(12) - H(12C)	0.960(7)		

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Ayşenur Zeren BAROTCU
Doğum Yeri	Samsun
Doğum Tarihi	10.11.1991
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	05313512761
E-Posta Adresi	zerenbarotcu@gmail.com
Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Erciyes Üniversitesi
Fakülte	Fen Fakültesi
Bölümü	Kimya Bölümü
Mezuniyet Yılı	11.02.2014

