

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**(+)-PELORUSİDE A'NIN C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> VE C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> FRAGMENTLERİNİN ALTERNATİF  
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Kimyager Gülşah GÜL**

**OCAK 2007  
TRABZON**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**(+)-PELORUSİDE A'NIN C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> VE C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> FRAGMENTLERİNİN ALTERNATİF  
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**Kimyager Gülşah GÜL**

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde  
"Yüksek Kimyager"  
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 15.01.2007  
Tezin Savunma Tarihi : 31.01.2007**

**Tez Danışmanı : Y.Doç.Dr.Kemal SANCAK**

**Jüri Üyesi : Prof.Dr.Nurettin YAYLI**

**Jüri Üyesi : Doç.Dr.Mustafa YAMAN**

**Enstitü Müdürü: Prof. Dr. Emin Zeki BAŞKENT**

**Trabzon 2007**

## ÖNSÖZ

Bu çalışma Belçika Gent Üniversitesi Organik Kimya Laboratuvarları ile ortak hazırlanmış bir projedir. Proje kapsamında sağladığı olanaklardan ve göstermiş olduğu yakından ilgiden ötürü Prof. Dr. Johan Van der EYCKEN'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Fikirleri ile her zaman yoluma ışık tutan, şartlar ne olursa olsun asla pes etmemek gerektiğini öğreten değerli hocam Y.Doç.Dr. Kemal SANCAK'a en içten saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca çalışma grubumuzun değerli hocalarına, Öğr. Gör. Dr. Mustafa ER, Uzm. Dr. Yasemin ÜNVER ve Arş. Gör. Esra DÜĞDÜ'ye göstermiş oldukları yakından ilgiden ve yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

Değerli arkadaşım Doktora Öğrencisi Aslıgül Armutcu'nun yakın ilgisine ve yardımlarına sonsuz teşekkürler. Sayın Levent Yıldız'a çalışma boyunca her an yanımda olduğunu hissettirdiği için çok teşekkür ederim.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sokrates-Erasmus Programına, bu çalışmaya olanak sağladıkları için çok teşekkürler.

Daima en büyük desteğim olan sevgili aileme hayatım boyunca sağladıkları bütün imkânlardan, hiç eksik etmedikleri sevgi ve ilgilerinden dolayı en derin sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Gülşah GÜL

Trabzon 2007

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No

ÖNSÖZ .....	II
İÇİNDEKİLER .....	III
ÖZET .....	V
SUMMARY .....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VII
EK ŞEKİLLER DİZİNİ .....	IIX
TABLolar DİZİNİ .....	X
SEMBOLLER DİZİNİ .....	XII
1. GENEL BİLGİLER .....	1
1.1. Giriş .....	1
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR .....	12
2.1. L-askorbik asitin asetonitinin (5 nolu bileşik) sentezi .....	13
2.2. Etil (2R, 3S)-2-hidroksi-3,4-O-izopropildiene-bütanoat (6 nolu bileşik) Sentezi .....	14
2.3. Etil (2R, 3S)-3,4-O-izopropildiene-2-(2'-metoksi-etoksi)metoksi-bütanoat (7 nolu bileşik) Sentezi .....	15
2.4. (2S,3S)-3,4-O-izopropildien-2-(2'-metoksi-etoksi)metoksi-bütanol (8 nolu bileşik) Sentezi .....	17
2.5. (4R,5S,6S)-4-hidroksi-6,7-O-izopropildien-5-(2'-metoksi-etoksi)metoksi-heptan-2-on (10 nolu bileşik) Sentezi .....	18
2.6. (4R,5S,6S)-4-metoksi-6,7-O-izopropildien-5-(2'-metoksi-etoksi)metoksi-heptan-2-on (11 nolu bileşik) Sentezi .....	19
2.7. (R)-2-[2'-(trimetilsilil)etoksimetoksi]-pantolakton (12 nolu bileşik) Sentezi .....	20
2.8. (R)-2-[2'-(trimetilsilil)etoksimetoksi]-pantolaktol (13 nolu bileşik) Sentezi .....	21
2.9. (3S)- 2,2-dimetil-3-[2'-(trimetilsilil)etoksimetoksi]-4-penten-1-ol (14 nolu bileşik) Sentezi .....	22
2.10. (3S)-1-benziloksi-2,2-dimetil-3-[2'-(trimetilsilil)etoksimetoksi]-4-penten (15 nolu bileşik) Sentezi .....	23
2.11. (2R)-4-benziloksi-3,3-dimetil-2-[2'-(trimetilsilil)etoksimetoksi]-1-bütanal (16 nolu bileşik) Sentezi .....	24
2.12. (3R,4R)-6-benziloksi-5,5-dimetil-4-[2'-(trimetilsilil)etoksimetoksi]-hex-1-en-3-ol (17 nolu bileşik) Sentezi .....	25
2.13. (3R,4R)-6-benziloksi-5,5-dimetil-4-[2'-(trimetilsilil)etoksimetoksi]-3-[2'-(metoksi)-etoksi-metoksi]-hekzen (18 nolu bileşik) Sentezi .....	26



2.14. (2S,3R)-5-benziloksi-4,4-dimetil-3-[2'-(trimetilsilil)etoksimetoksi]-2-[2'-(metoksi)-etoksi-metoksi]-pentanal (19 nolu bileşik) Sentezi.....	27
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	29
4. SONUÇLAR.....	60
5. ÖNERİLER.....	77
6. KAYNAKLAR.....	79
7. EKLER.....	82
ÖZGEÇMİŞ.....	115

## ÖZET

Bu çalışmada (+)-Peloruside A için tasarlanan sentez planı kapsamında (2*S*,3*R*)-5-benziloksi-4,4-dimetil-3-[2'-(trimetilsilil)etoksimetoksi]-2-[2'-(metoksi)-etoksi-metoksi]-pentanal ve (4*R*,5*S*,6*S*)-4-hidroksi-6,7-*O*-izopropildien-5-(2'-metoksi-etoksi)metoksi-heptan-2-on sentezlenmiştir.

(2*S*,3*R*)-5-benziloksi-4,4-dimetil-3-[2'-(trimetilsilil)etoksimetoksi]-2-[2'-(metoksi)-etoksi-metoksi]-pentanal sentezine ticari olarak uygun enantiomer saflıktaki (*R*)-pantolaktondan başlanılmış ve 8 basamak sonunda hedef bileşik elde edilmiştir.

(4*R*,5*S*,6*S*)-4-hidroksi-6,7-*O*-izopropildien-5-(2'-metoksi-etoksi)metoksi-heptan-2-on sentezine L-askorbik asitten başlanılarak 6 basamak sonunda tasarlanan yapı elde edilmiştir. Sentezlenen tüm hedef ve ara kademe ürünleri kolon kromatografisi kullanılarak ayrılıp saflaştırılmıştır. Bileşiklere ilişkin  $R_f$  değerleri tayin edilmiş ve optikçe aktif bileşiklerin çevirme açıları polarimetre ile ölçülerek belirlenmiştir. Bileşiklere ilişkin yapı aydınlatması IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve MS spektral verileri kullanılarak yapılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Epimer, Enantiomer, Diastereoizomer, Lakton, Laktol, L-askorbik asit, Swern oksidasyonu, L-prolin, R-Pantolakton, Wittig reaksiyonu, Grignard reaksiyonu

## SUMMARY

### The Alternative Synthesis and Characterization of C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> and C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> fragments of (+)-Peloruside A

In this study, (2*S*,3*R*)-5-benzyloxy-4,4-dimethyl-3-[2'-(trimethylsilyl)ethoxy-methoxy]-2-[2'-(methoxy)-ethoxy-methoxy]-pentanal and (4*R*,5*S*,6*S*)-4-hydroxy-6,7-*O*-isopropylidene-5-(2'-methoxy-ethoxy)methoxy-heptane-2-one were synthesized by the synthesis plan that is desired for (+)-Peloruside A.

The synthesis of (2*S*,3*R*)-5-benzyloxy-4,4-dimethyl-3-[2'-(trimethylsilyl)ethoxy-methoxy]-2-[2'-(methoxy)-ethoxy-methoxy]-pentanal have been started from commercially available enantiopure (*R*)-pantolactone and the target compound was obtained at the end of 8 steps.

While using the L-ascorbic acid as a starting material for synthesis of (4*R*,5*S*,6*S*)-4-hydroxy-6,7-*O*-isopropylidene-5-(2'-methoxy-ethoxy)methoxy-heptane-2-one, at the end of 6 steps the desired compound was obtained. The synthesized all target and intermediate products were separated and purified by using column chromatography. R<sub>f</sub> values relating to compounds were determined and rotating angles of optically active compounds were designated by using polarimeter. The characterizations of compounds were analyzed by using IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve MS spectral data.

**Key Words:** Epimer, Enantiomer, Diastereoisomer, Lactone, Lactole, L-ascorbic acid, Swern oxidation, L-proline, R-Pantolactone, Wittig reaction, Grignard reaction

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Mitoz bölünme evreleri.....	5
Şekil 2. Yapı Bloğu B'nin sentez aşamaları.....	61
Şekil 3. Yapı Bloğu A'nın sentez aşamaları.....	68
Şekil 4. (+)-Peloruside A'ya ilişkin sentez planı.....	77

## EK ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Ek Şekil 1. 5 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	83
Ek Şekil 2. 6 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	84
Ek Şekil 3. 7 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	85
Ek Şekil 4. 7 nolu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR (APT) spektrumu.....	86
Ek Şekil 5. 7 nolu bileşiğin COSY spektrumu.....	87
Ek Şekil 6. 7 nolu bileşiğin HMBC spektrumu.....	88
Ek Şekil 7. 7 nolu bileşiğin HSQC spektrumu.....	89
Ek Şekil 8. 8 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	90
Ek Şekil 9. 10 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	91
Ek Şekil 10. 10 nolu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR (APT) spektrumu.....	92
Ek Şekil 11. 10 nolu bileşiğin COSY spektrumu.....	93
Ek Şekil 12. 10 nolu bileşiğin HMBC spektrumu.....	94
Ek Şekil 13. 10 nolu bileşiğin HSQC spektrumu.....	95
Ek Şekil 14. 12 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	96
Ek Şekil 15. 13 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	97
Ek Şekil 16. 14 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	98
Ek Şekil 17. 15 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	99
Ek Şekil 18. 15 nolu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR (APT) spektrumu.....	100
Ek Şekil 19. 15 nolu bileşiğin COSY spektrumu.....	101
Ek Şekil 20. 15 nolu bileşiğin HMBC spektrumu.....	102
Ek Şekil 21. 15 nolu bileşiğin HSQC spektrumu.....	103
Ek Şekil 22. 16 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	104
Ek Şekil 23. 16 nolu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR (APT) spektrumu.....	105

Ek Şekil 24. 16 nolu bileşiğin COSY spektrumu.....	106
Ek Şekil 25. 16 nolu bileşiğin HMBC spektrumu.....	107
Ek Şekil 26. 16 nolu bileşiğin HSQC spektrumu.....	108
Ek Şekil 27. 17 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	109
Ek Şekil 28. 18 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	110
Ek Şekil 29. 19 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	111
Ek Şekil 30. 19 nolu bileşiğin DEPT 135, APT, DEPT 90 ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumları..	112
Ek Şekil 31. 19 nolu bileşiğin COSY spektrumu.....	113
Ek Şekil 32. 19 nolu bileşiğin HMBC ve HSQC spektrumları.....	114

## TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Formüller Tablosu.....	1
Tablo 2. 5 nolu bileşiğin IR verileri.....	29
Tablo 3. 5 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR verileri.....	29
Tablo 4. 5 nolu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR (APT) verileri.....	30
Tablo 5. 6 nolu bileşiğin IR verileri.....	31
Tablo 6. 6 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR verileri.....	31
Tablo 7. 6 nolu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR (APT) verileri.....	32
Tablo 8. 7 nolu bileşiğin IR verileri.....	33
Tablo 9. 7 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR verileri.....	33
Tablo 10. 7 nolu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR (APT) verileri.....	34
Tablo 11. 8 nolu bileşiğin IR verileri.....	35
Tablo 12. 8 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR verileri.....	35
Tablo 13. 8 nolu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR (APT) verileri.....	36
Tablo 14. 10 nolu bileşiğin IR verileri.....	37
Tablo 15. 10 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR verileri.....	37
Tablo 16. 10 nolu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR (APT) verileri.....	38
Tablo 17. 12 nolu bileşiğin IR verileri.....	39
Tablo 18. 12 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR verileri.....	39
Tablo 19. 12 nolu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR (APT) verileri.....	40
Tablo 20. 13 nolu bileşiğin IR verileri.....	41
Tablo 21. 13 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR verileri.....	42
Tablo 22. 13 nolu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR (APT) verileri.....	43
Tablo 23. 14 nolu bileşiğin IR verileri.....	44
Tablo 24. 14 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR verileri.....	45
Tablo 25. 14 nolu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR (APT) verileri.....	45
Tablo 26. 15 nolu bileşiğin IR verileri.....	46

Tablo 27.	15 nolu bileşimin $^1\text{H-NMR}$ verileri.....	47
Tablo 28.	15 nolu bileşimin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) verileri.....	47
Tablo 29.	16 nolu bileşimin IR verileri.....	49
Tablo 30.	16 nolu bileşimin $^1\text{H-NMR}$ verileri.....	49
Tablo 31.	16 nolu bileşimin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) verileri.....	50
Tablo 32.	17 nolu bileşimin IR verileri.....	51
Tablo 33.	17 nolu bileşimin $^1\text{H-NMR}$ verileri.....	51
Tablo 34.	17 nolu bileşimin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) verileri.....	52
Tablo 35.	18 nolu bileşimin IR verileri.....	53
Tablo 36.	18 nolu bileşimin $^1\text{H-NMR}$ verileri.....	54
Tablo 37.	18 nolu bileşimin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) verileri.....	55
Tablo 38.	19 nolu bileşimin IR verileri.....	56
Tablo 39.	19 nolu bileşimin $^1\text{H-NMR}$ verileri.....	57
Tablo 40.	19 nolu bileşimin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) verileri.....	58



## SEMBOLLER DİZİNİ

APT	: Bağlı Proton Testi
BnBr	: Benzil Bromür
C	: Konsantrasyon
<sup>13</sup> C-NMR	: Karbon-13 Nükleer Mağnetik Rezonans
CuSO <sub>4</sub>	: Bakır Sülfat
d	: Dublet
DIBAL-H	: Di İzobutil Aluminyum Hidrür
DIPEA	: <i>N,N</i> -Di İzopropiletil Amin
DMSO	: Di Metil Sülfoksit
DMP	: Di Metoksi Propan
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
Et <sub>2</sub> O	: Di Etil Eter
HCl	: Hidroklorik Asit
<sup>1</sup> H-NMR	: Proton Nükleer Mağnetik Rezonans
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen Peroksit
IR	: İnfraret Spektroskopisi
<i>J</i>	: Etkileşme Sabiti (Hz)
KBr	: Potasyum Bromür
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	: Potasyum Karbonat
KOtBu	: Potasyum Tert Bütoksit
LC-MS	: Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
LiAlH <sub>4</sub>	: Lityum Aluminyum Hidrür
m	: Multiplet
MEM-Cl	: 2-Metoksi Etoksi Metil Klorür
MeOH	: Metanol
MgSO <sub>4</sub>	: Magnezyum Sülfat
NaHCO <sub>3</sub>	: Sodyum Bikarbonat

NaIO <sub>4</sub>	: Sodyum Periyodat
Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	: Sodyum Tiyosülfat
NH <sub>4</sub> Cl	: Amonyum Klorür
NMMO	: <i>N</i> -metilmorfolin- <i>N</i> -oksid
OsO <sub>4</sub>	: Osmiyum Tetra Oksit
R <sub>f</sub>	: Tutulma Faktörü
s	: singlet
SCUBA	: Dalgıç Yöntemi
SEM-Cl	: 2-(Trimetilsilil) Etoksi Metil Klorür
t	: Triplet
THF	: Tetra Hidro Furan
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
v	: Dalga sayısı (cm <sup>-1</sup> )
δ	: Kimyasal Kayma değeri (ppm)
q	: Kuarted
<sup>0</sup> C	: Santigrat derece
[α]	: Spesifik Çevrilme Açısı

## 1. GENEL BİLGİLER

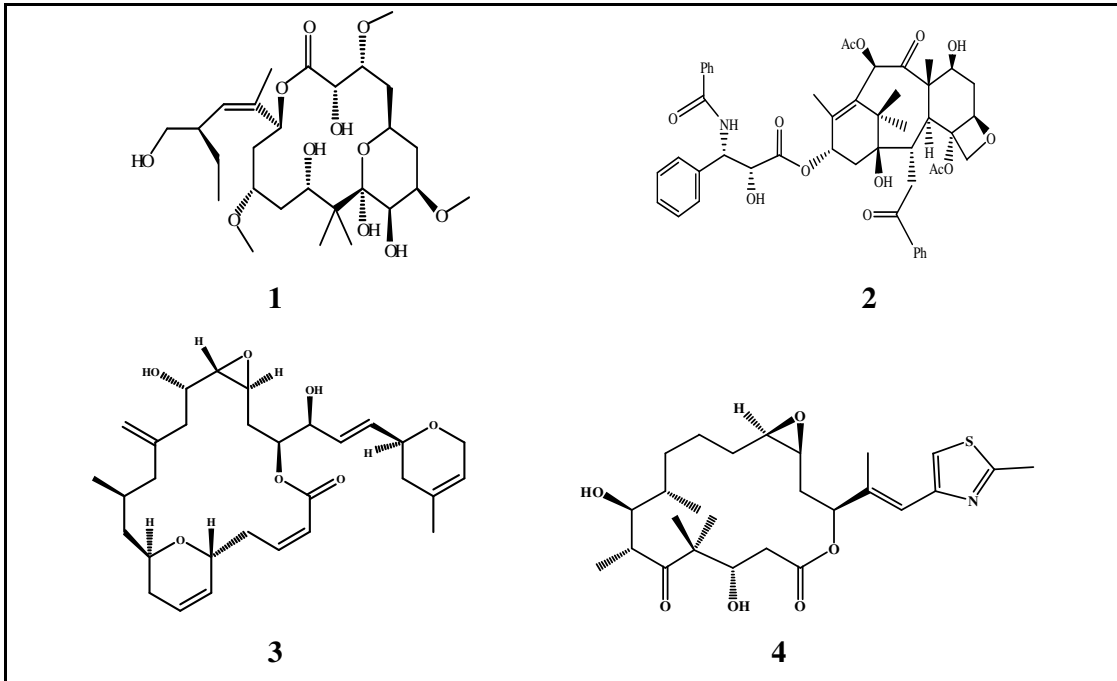
### 1.1. Giriş

Çalışmamızda (+)-Peloruside A'nın C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ve C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> blokları olarak nitelendirilen (2*S*,3*R*)-5-benziloksi-4,4-dimetil-3-[2'-(trimetilsilil)etoksimetoksi]-2-[2'-(metoksi)-etoksi-metoksi]-pentanal ve (4*R*,5*S*,6*S*)-4-hidroksi-6,7-*O*-izopropildien-5-(2'-metoksi-etoksi)metoksi-heptan-2-on bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklere ulaşılmasında izlenen reaksiyon yolları Sonuçlar bölümünde sunulmuştur.

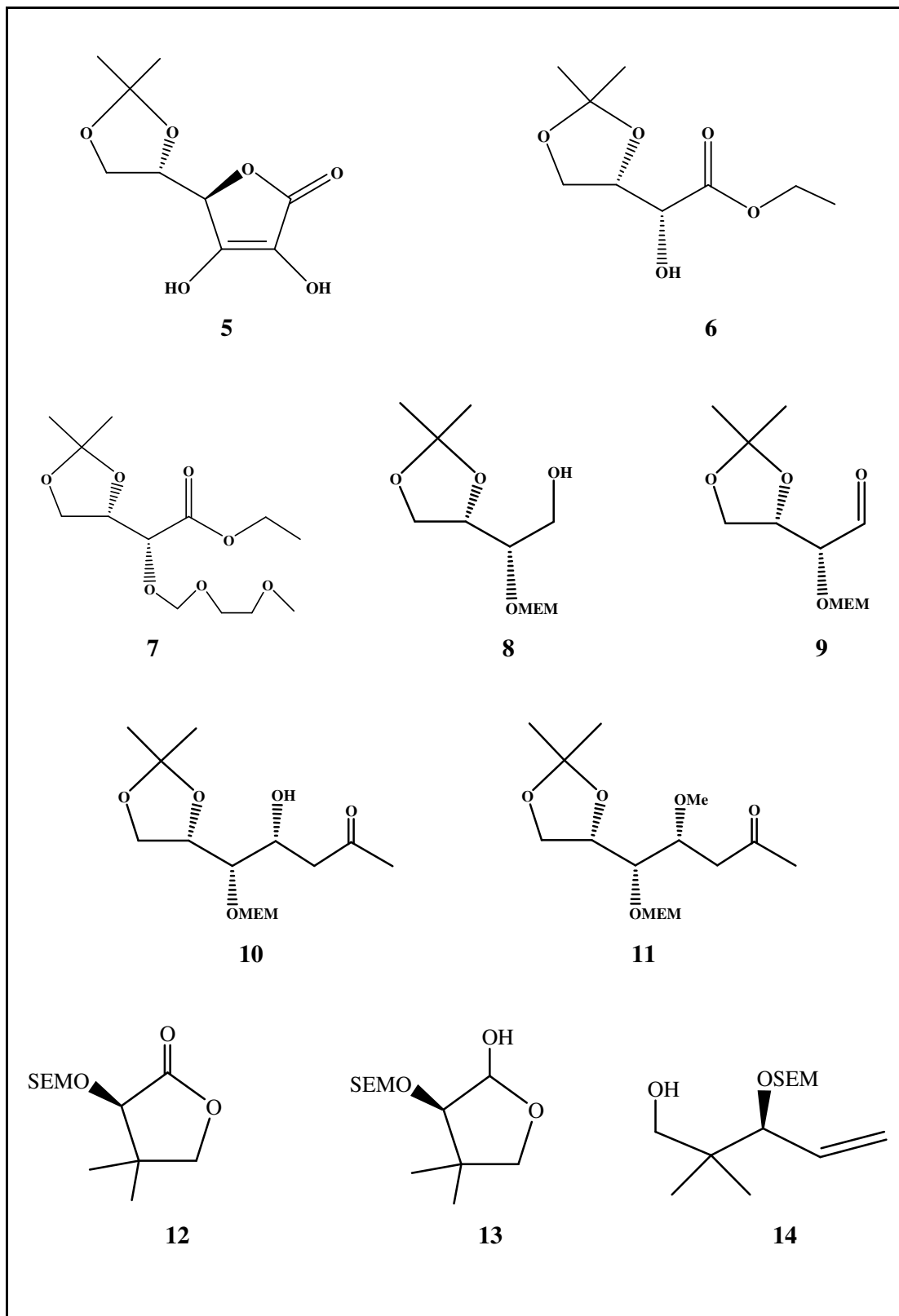
Bu çalışmada elde edilen ara kademe ve sonuç ürünlerine ilişkin spektral veriler tablolar halinde Bulgular ve Tartışma bölümünde verilmiş ve bu verilerin tartışması tabloları takiben yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklere ilişkin NMR spektrumları ise Ekler bölümünde topluca sunulmuştur.

Çalışmamızda sentezlenen bileşikler, bu bileşiklere ulaşılmasında kullanılan ara kademe bileşikleri ve çalışmamızla paralel literatüre atıf yapılan çalışmalara ilişkin bileşiklere ait formüller Tablo 1'de Formüller Tablosu altında toplu olarak verilmiştir.

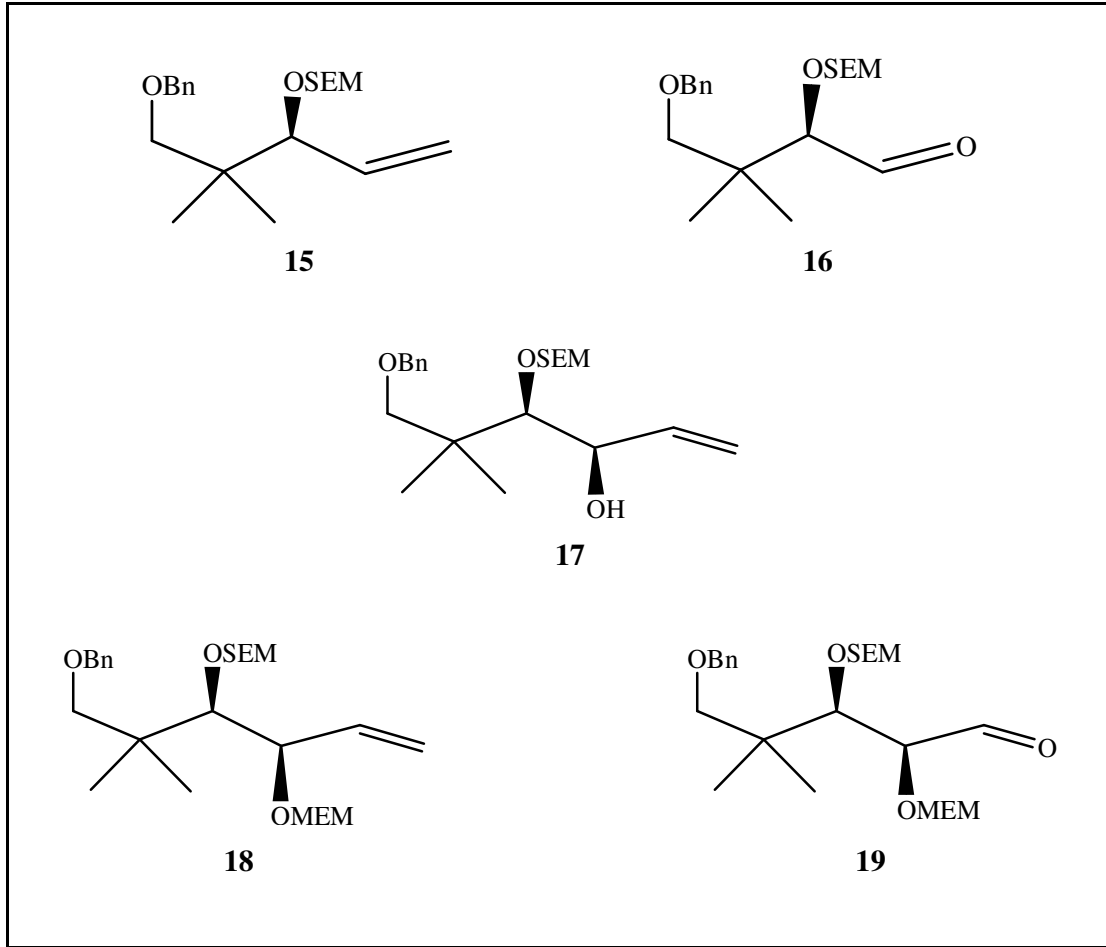
Tablo 1. Formüller tablosu



Tablo 1'in devamı



Tablo 1'in devamı



(+)-Peloruside A (**1**) yeni bulunmuş sitotoksik bir molekül olup 2000 yılında, Yeni Zelanda'ya özgü bir deniz süngeri olan *Mycale hentscheli*'den Lyndon M. West ve Peter T. Northcote tarafından izole edilmiştir [1]. Sünger numuneleri Yeni Zelanda'nın güney adasının kuzey kıyılarının 7–15 m. derinliğinden SCUBA (dalğış yöntemi) kullanılarak toplanmış olup Peloruside A (**1**)'nın bioaktivitesi 2002 yılında incelenmiştir [2].

Peloruside A (**1**)'nın ilk yapısı ve bağıl stereo kimyası NMR çalışmaları ile tespit edilmiştir. Ancak ilk bütün sentezin kimyasal ve biyolojik olarak doğal (+)-Peloruside A (**1**) ile sentezi sonucu yakın geçmişte mutlak stereo kimyası kesin olarak saptanabilmiştir [3].

Molekülün yapısı ve bağıl stereo kimyası geniş çaplı NMR çalışmaları sonucunda açıklanabilmiştir. Buna göre molekül 16 üyeli bir makrolid olup, bir piranoz halkası içerir ve doymamış bir yan zincirle C<sub>15</sub> de dallanmış yapıda olduğu ortaya konmuştur [1].

J. K. De Brabander ve çalışma arkadaşları (-)-Peloruside A'nın ilk bütün sentezini başarıyla tamamlamışlardır ve doğal (+)-Peloruside A (1)'ya ait mutlak konfigurasyonun başlangıçta yayınlanan yapı ile tamamen ters olduğunu göstermişlerdir [3]. 2003 yılında sentetik (-)-enantiomerin hiçbir anti kanser aktivite göstermediği, doğal (+)-Peloruside A (1) ile tamamen karşıtlık içinde olduğu sonucu çıkarılmıştır.

R. Taylor ve çalışma arkadaşları (+)-Peloruside A (1)'nin ilk bütün sentezini 2005 yılında tamamlamışlardır [4].

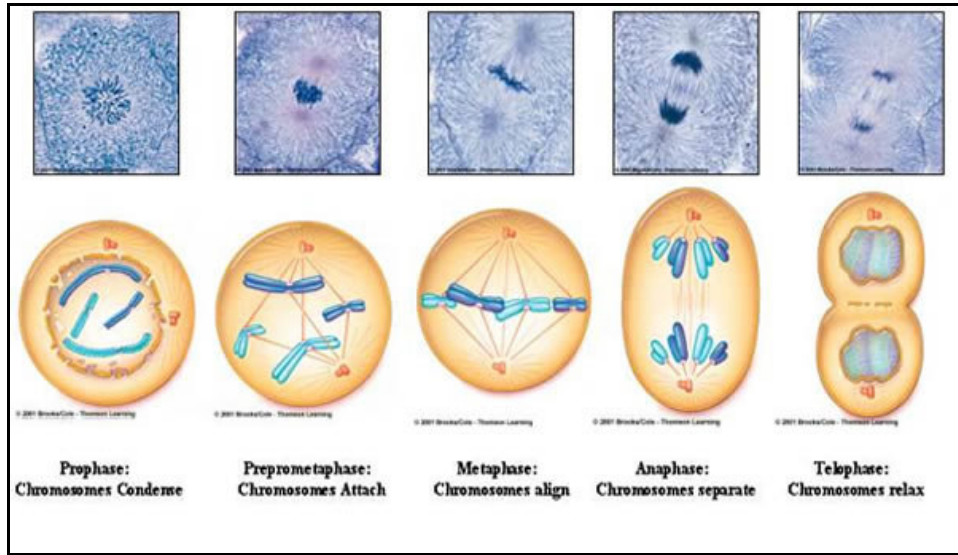
Epotilon B (4), Laulimalid (3) ve Paclitaxel (2) de olduğu gibi Peloruside A (1) da mikrotübülleri kararlı hale getirmeye yarayan bir araçtır. Bu moleküller doğal ürünler olup hızla çoğalan kanserli insan ve hayvan hücrelerinde canlı tümör modellerine karşı kuvvetli inhibitör etkisi gösterdikleri belirlenmiştir. Kanserli hücrelerde inhibitör etkisinin gelişmesi sonucunda hücredeki mikrotübüller kararlı hale gelir. Bu anlamda Epotilonlar; önemli ilaçlardan olan Taxol®'ün [Paclitaxel (2)] etkisine paralel bir mekanizma yoluyla kanserli hücrelerin ortaya koyduğu antiproliferatif etkilerini azaltırlar.

Ancak Taxol® [Paclitaxel (2)] ile karşılaştırıldığında, Epotilonlar ayrıca çok katlı etkiye sahip ilaçlara karşı dirençli çeşitli hücre türlerine karşıda etki gösterirler. Sonuç olarak türetilmiş Epotilon türleri dirençli tümörlerin kliniksel tedavisinde kullanılması önerilebilir. Epotilon analoglarında belirlenen bu bulgular, bu moleküllerin tasarlanmasına ve sentezlenmesine neden olmuştur. Değiştirilmiş bu yapıların doğal ürünlerdeki ile benzer vivo (canlı ortamda) ve vitro (laboratuvar ortamında) aktivitesi gösterdiği keşfedilmiştir. Yakın gelecekte bu bileşiklerle ilgili klinik denemelere başlanacaktır [5].

Peloruside A (1), 16 üyeli halka içeren Epotilon B (4)'ye benzer bir makrolittir. Oysa Laulimalid (3) 20 üyeli bir halkaya sahiptir. Peloruside A (1) mikrotübüllerin polimerleşmiş halini kararlı hale getirmede Paclitaxel (2)'e benzer biçimde davranır. Paclitaxel (2) lipofilik uçlara sahiptir, böylelikle suda düşük çözünürlüğe sahiptir. Kliniksel kullanım için polioksietillenmiş kastor yağı (Cremophor EL) kullanılarak çözünmelidir. Polioksietillenmiş kastor yağı (Cremophor EL), Paclitaxelin (2) dikkate değer hipersensitif reaksiyonlarında istenilmeyen yan etkilere katkıda bulunan bir araçtır. Laulimalid (3) hücrede Paclitaxelden (2) daha toksik olmasının dışında, ayrıca Paclitaxel (2) ve Epotilonla karşılaştırıldığında tübüline farklı bir bölgeden bağlanır. Peloruside A (1), mikrotübülleri kararlı hale getirmekte kullanılan diğer bilinen ilaçlarla karşılaştırıldığında

imkân dâhilindeki eşsiz özellikleriyle mikrotübülleri kararlı hale getirmede kullanılan yeni bulunmuş bir etkidir [2].

Mikrotübüller hücrenin şeklinin ve polaritesinin korunması, organellerin ve keseciklerin hücre içinde taşınması ve sinyal transdüksiyonu gibi çeşitli fonksiyonları içerdiği için hücrede çok önemlidirler. Bununla beraber, dinamik biliminin mükemmel bir şekilde kontrolünü gerektiren hücre bölünmesi esnasında mikrotübüller özellikle önemlidirler. Hücre bölünmesi esnasında, mikrotübüllerin bipolar mitotik mil formu kardeş kromatitleri tam olarak iki kardeş hücreye ayırmada gerek duyulan yapıdır. Hücre bölünmesi esnasında üstlendikleri kritik rol nedeniyle hızla bölünen kanserli hücelere karşı kemoterapik ilaçların geliştirilmesinde mikrotübüller çok uygun bir hedef haline gelmişlerdir. Başarıyla geliştirilebilen çok çeşitli gruplara sahip, DNA içeren başka bir tek hedef bulunmadığı için mikrotübülleri hedef alan ilaçlar kanser terapisinde kullanılan ilaçlar içerisinde en etkili sınıfta yer almaktadırlar. Geniş çeşitliliğe sahip kanser türlerinde çeşitli taxanlar ve vinca alkaloidlerin başarıyla uygulanmasıyla mikrotübülleri hedef alan ilaçların etkisi ortaya konmuştur [6].



Şekil 1. Mitoz bölünme evreleri

Yaşayan organizmaların tanımlanan karakteristiği, başlıca hızla çoğalabilmeleri ve en temel ilke, ana babaya ait genetik materyalden komplementlerin tamamlanmasıyla tek bir hücrenin iki kardeş hücreye bölünebilmesidir. Hücre döngüsünün erken profazının ilk

başlangıcında, sentrozomlar henüz yeniden kopyalanmış, ikiye yarılmışlar ve ayrılmaya başlamışlardır. Her bir sentrozom kendine ait bir çekirdek oluşturur, mikrotübüllerin kendilerine ait bu ışımsal dizilişleri aster olarak adlandırılır. Erken prometafazla birlikte asterler tamamıyla ayrılırlar ve bipolar mitotik mil (kilit anahtar ilişkisi) oluştururlar. Mitotik milde mikrotübüllerin üç değişik türü mevcuttur. Astral mikrotübüllerin bütün talimatlarında sentrozomlardan ışın yayarak hücre içerisinde kutupların ayrılması ve mile ilerleyip yerleşmesine katkıda bulunan güç olduğu düşünülür. Polar mikrotübüller mil ekvatorunda anti paralel biçimde etkileşirler ve milin polaritesini kararlı hale getirirler. Kinetokor mikrotübüller kinetokorun sonuna bağlanır ve kromozomları mil kutuplarına bağlar. Artı ve eksi uçlarının ilişkilendirildiği farklı protein komplekslerinden dolayı her bir sınıf mikrotübülün davranışlarının farklı olduğu düşünülür [6].

Mikrotübülleri hedef alan bileşiklerin ana mekanizmasının etkisi, hücre döngüsünün G2/M fazında mitozdaki hücre bölünmesini bloklamaktır. Bu nedenden dolayı, bu bileşikler sık sık anti-mitotik olarak gönderilirler. Şu anda tübülünde bilinen beş ilaç bağlanma bölgesi vardır, bunların dördü tamamen karakterize edilmiştir ve beşinci ise henüz tamamen karakterize edilmemiştir. İlaçların isimleri, başlangıçta bağlandıkları bölgelere bağlı olarak tanımlanmıştır.  $\beta$ -tübülünde taxanların bağlandığı bölge, mikrotübülleri kararlı hale getiren ve mikrotübülün polimerinde tercihli olarak bağlanan ilaçlar tarafından ortaklaşa kullanılır. Bu sınıftaki ilaçların ilk örneği taxol® [Paclitaxel (2)]' dir [6].

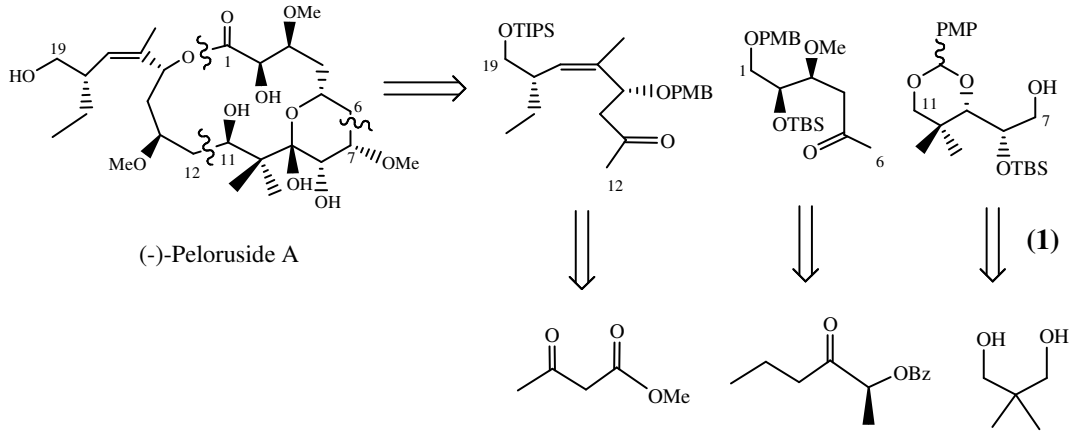
Beşinci bağlanma bölgesi dışındaki diğer tamamen karakterize edilmiş bağlanma bölgelerinin tümü polimerleşmemiş tübülüne tercihli olarak bağlanan, tübülün çevrimini inhibe eden ilaçlar tarafından paylaşılırlar. Tübülündeki beşinci bağlanma bölgesi yakın geçmişte mikrotübülleri kararlı hale getiren ilaçlardan laulimalidin (3) bağlandığı yer olarak tanımlanmıştır. Mikrotübül polimerinde taxan bölgesinden başka ikinci bir ilaç bağlanma bölgesinin var oluşu mikrotübül kararlılığını ileriye doğru götürür. Bu bölgede Peloruside A (1) ile Laulimalidin (3) yarış içinde olduğu bulunmuştur [6].

Son yıllarda dünya çapında birçok araştırmacı (+) Peloruside A (1) sentezi üzerine başka sentez yolları geliştirmek için çalışmalara başlamışlardır. (+) Peloruside A (1)'nin sentezi ile ilgili diğer sentetik yaklaşımlar aşağıda sunulmuştur.

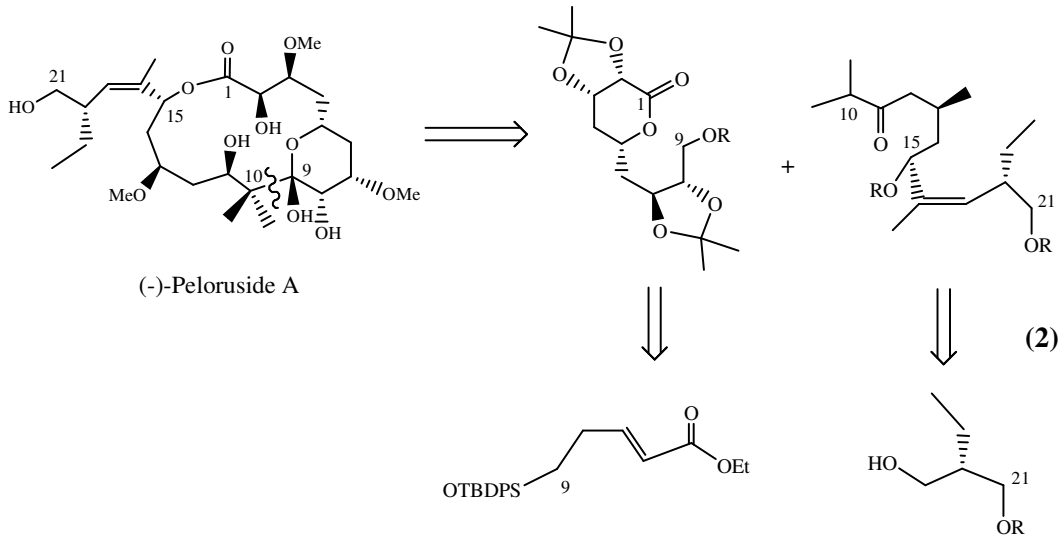
Ian Paterson tarafından yapılan çalışmada karbon iskeletinin derlenmesine yönelik olarak, Peloruside'nin üç alt grubunun asimetric sentezi rapor edilmiştir. Mutlak konfigürasyonun belirsizliğini olanaklı hale getirmek için esnek bir strateji izlenerek temel



yapıda 10 stereo merkez ortaya çıkarılacağı rapor edilmiştir. Sentez planı aşağıda Denklem (1) de gösterildiği gibidir [7].

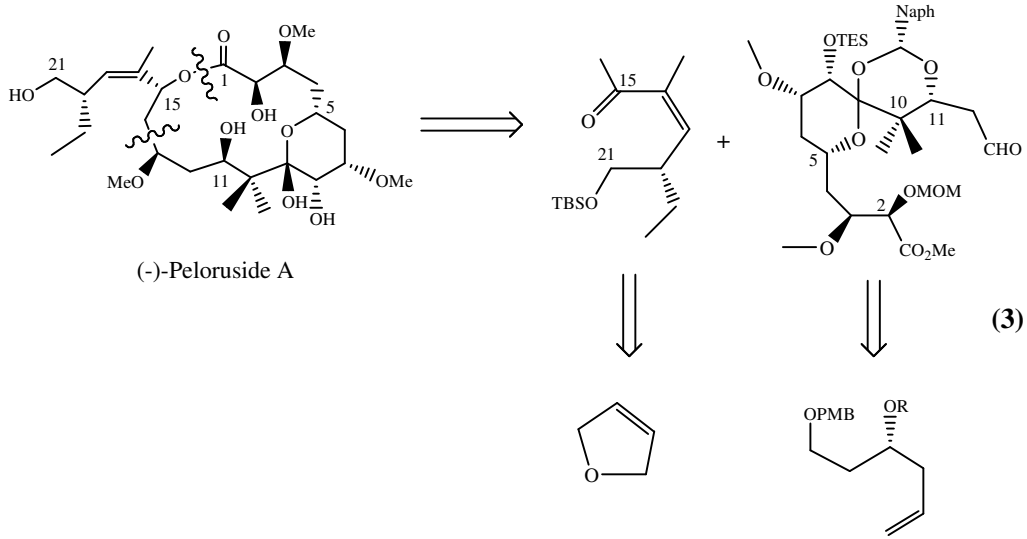


A. K. Ghosh ve J. Kim tarafından yayınlanan makale, Peloruside A için düşünülen sentetik plan, C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> ve C<sub>10</sub>-C<sub>24</sub> parçalarının aldol reaksiyonuyla derlenmesi ve devamında C<sub>15</sub>-hidroksil grubu ile C<sub>1</sub>-karboksilik asit grubu arasında makrolaktonizasyonunu içermektedir. Sentez için geliştirilen plan aşağıda Denklem (2) de gösterildiği gibidir [8].

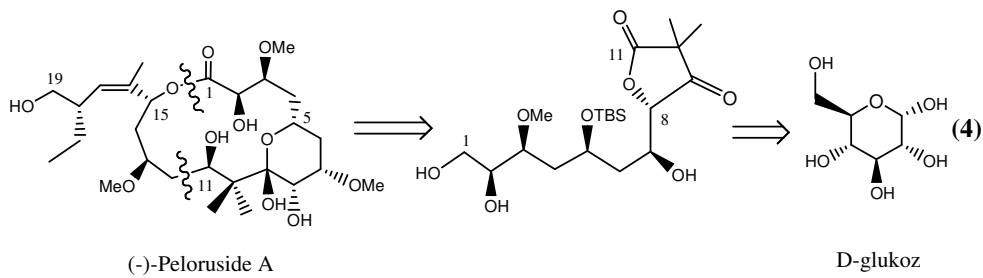


X. Liao, Y. Wu ve J. K. De Brabander yayınlanan makalede, Peloruside A'nın sentezine yönelik farklı bir yaklaşım bulunmaktadır. Bu çalışmada aldol bağlanmasının tamamen foksionlanmış bir aldehit ile bir metil keton arasında olması düşünülmüştür.

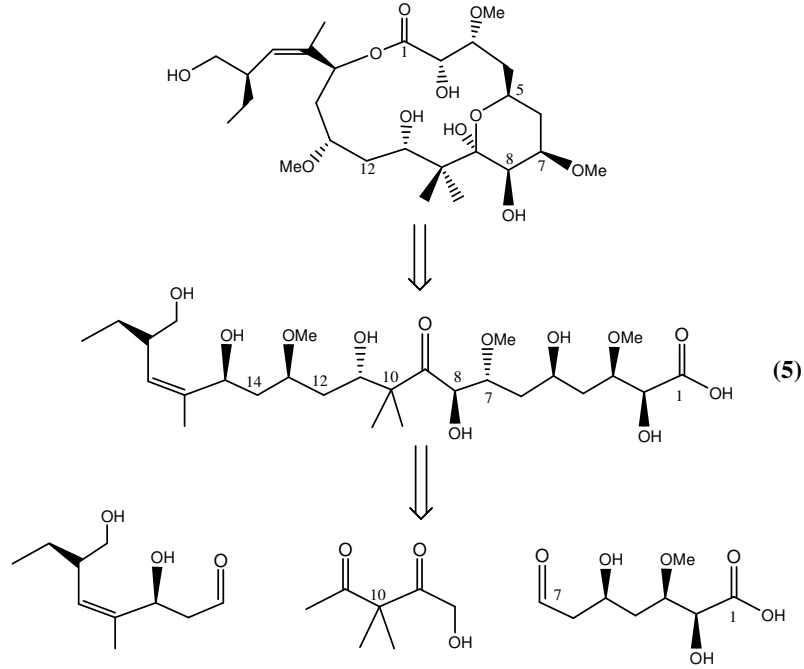
Ortak bir C<sub>15</sub> ketonun indirgenmesi sayesinde diastereomerik sec-asitlere ulaşılmıştır. Bu olasılık açılma ve iç-makrolaktolizasyon olarak adlandırılmış farklı iki yolla erişilen, başarılı bir makrolaktonizasyon ihtimalini arttırmaktadır. Sentez planı aşağıda Denklem (3) de gösterildiği gibidir [3].



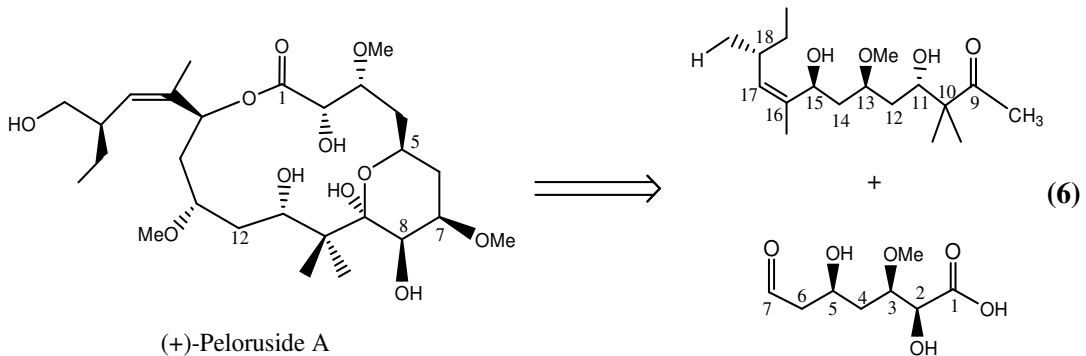
M. K. Gurjar tarafından sunulan makalede, Peloruside A'nın toplam sentezi için planlanan programda, Peloruside A'nın toplam karbon iskeletinin ve ardından makrolaktonizasyonun oluşumu için bir Mukaiyama aldol reaksiyonunun asıl anahtar dönüşüm olabileceği tahmin edilmiştir. C<sub>3</sub> de seçimli bir O-metilasyon oluşabileceği gibi C<sub>2</sub> ve C<sub>3</sub>'ün stereo kimyaları ve glukoz asetonitin stereo kimyasının aralarında benzerlik olduğu not edilmiştir. Doymamış laktonun dihidroksilasyonunun, gereken stereo kimya ile C<sub>7</sub> ve C<sub>8</sub> de kalan iki hidroksil grubunda meydana getirilebileceği belirtilmiştir. Sentez planı aşağıda Denklem (4) de belirtildiği gibidir [9].



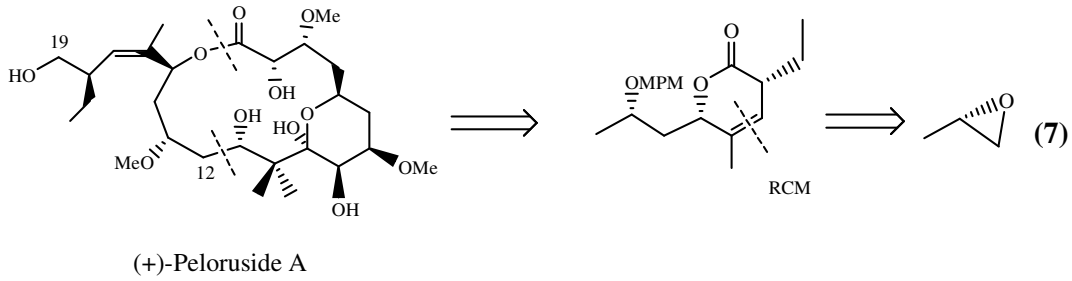
D. W. Engers, M. J. Bassindale ve B. L. Pagenkopfun bir başka çalışmasında, sentetik strateji, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub> bağının oluşabilmesi için bilinmeyen bir  $\alpha$ -hidroksi keton aldol reaksiyonunun geliştirilmesini gerekli görmektedir ve bu aşağıda Denklem (5) deki reaksiyon yürüyüşü ile ifade edilmiştir [10].



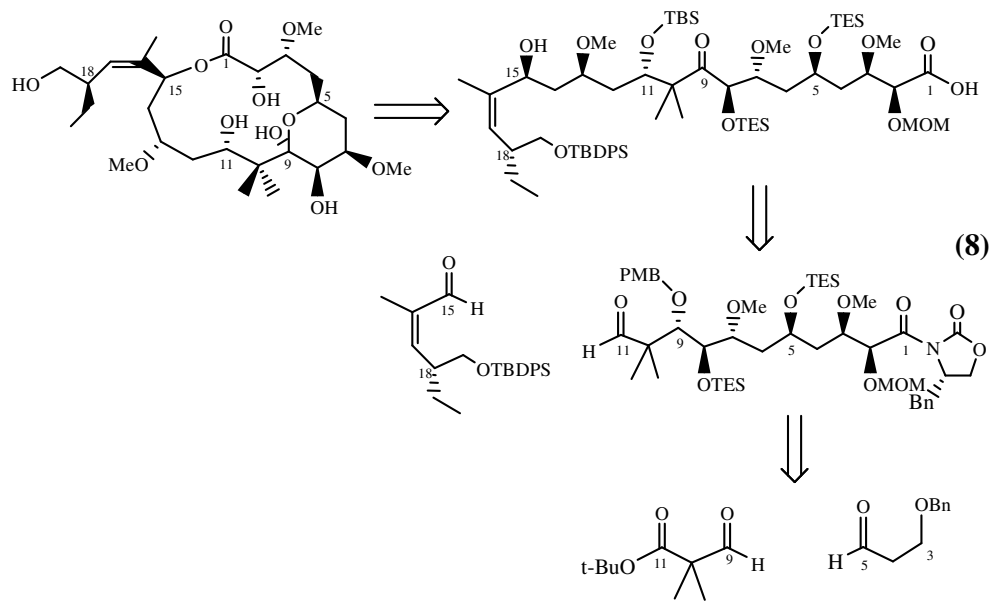
Diğer bir çalışmada ise, yalnızca doğal ürünlerin yol gösterici olabilmesinin değil ayrıca rasyonel olarak tasarlanmış analoglarının çeşitliliğinin sağlanabileceği elverişli ve stereo seçimli bir yol geliştirilebileceği belirtilmiş. İki kompleks parçanın aldol bağlanmasında aynı noktada birleşecek bir stratejiyi esas alındığına dikkat etmişlerdir ki bu parçalar, bir C<sub>8</sub>-C<sub>19</sub> metil ketonu ve bir C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> aldehitidir. Tasarlanan sentez aşağıda Denklem (6) da gösterildiği gibidir [4].



E. Roulland ve M. S. Ermolenko'nun çalışmasında ise, Peloruside A'nın sentezinin tamamlanmasının, bir keton ve bir aldehit arasında oluşturulan bir aldol reaksiyonu sayesinde C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub> bağının oluşturulması, C<sub>11</sub> keto fonksiyonunun stereo selektif indirgenmesi ve makrolaktonizasyon ile devam edeceği tasarlanmıştır. C<sub>12</sub>-C<sub>19</sub> parçasının sentezi, Z çifte bağların stereospesifik oluşturulmasını içeren metot da olduğu gibi  $\alpha$ -dallanmış but-3-enolik asit ve ikincil alkoksimetalden türetilmiş dien esterlerinin halka kapatma metatezine (RCM) bağlıdır. Bu çalışmada, diastereomer ayırıcı halka kapatma metatezinin daha önce görülmemiş bir örneğinin sentezi çarpıcı biçimde kısalttığı keşfedilmiştir. Sentez planı aşağıda Denklem (7) de gösterildiği gibidir [11].



R. M. Owen ve W. R. Roush tarafından Haziran 2005 de yayınlanan çalışmada, hemiketal halka sistemi ve makrolaktonun bağlantısının kesilmesi sonucunda Peloruside A'nın seco-asit habercileriyle bağlantısı kesilmiş halde olduğu görülmektedir. Burada çifte allilborasyon yönteminin iki uygulaması geliştirilmiştir. Bu analize göre, allilboran kullanılarak aldehitlerin biçimsel üç bileşenin bağlanmasıyla sentez tamamlanmıştır. Sentez yürüyüşü aşağıda Denklem (8) de belirtildiği gibidir [12].



## 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Bütün reaksiyonlar kuru çözücülerde ve argon atmosferi altında kurutulan cam malzemelerde gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar için kullanılan çözücüler önceden kurutulmuş ve destillenmişlerdir. Dietil eter, THF, benzen ve pentan; Na ve benzofenon üzerinde kurutulmuşlardır. Metanol ve etanol, magnezyum dönüşleri ve iyot üzerinde kurutulmuş ve destillenerek moleküler elekte (3Å, 8–12 mesh) tutulmuşlardır.

Açık kolon kromatografisinde teknik kalitedeki yeniden destillenmiş çözücüler kullanılmıştır. Kolon silika jel (Silica gel Vetiken, type 560, 20–50 µm) ile doldurulmuştur. Bazı durumlarda özel silika (Merck-Kieselgel 60, 40–63 µm) jel kullanılmıştır. TLC analizleri Macherey-Nagel SIL G–25 UV<sub>254</sub> plakaları (Kalınlık 0.25 mm) üzerinde yürütülmüştür.

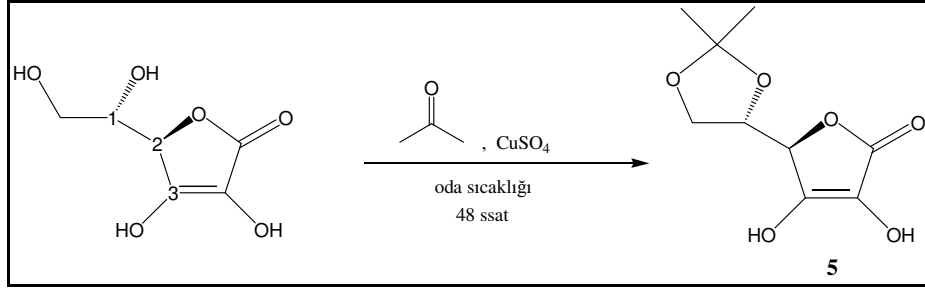
Kiral analizler için gaz kromatografisinde ChirasilVal kolonu (25 m x 0.32 mm x 0.2 µm) ve BETA-DEX 120 kolonu (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm) kullanılmıştır. Kiral olmayan ayırmalar için EC-WAX kolonu (30 m x 0.32 mm x 0.25 µm) kullanılmıştır.

NMR spektrumları 7,0463 T veya 11,7440 T manyetik alana sahip Bruker AM cihazında kaydedilmiştir. Spektrumlar <sup>1</sup>H NMR için rezonans frekansı 300 MHz veya 500 MHz ve <sup>13</sup>C NMR APT spektrumları için 75 MHz and 125 MHz lik manyetik alanda kaydedilmiştir. <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR için çözücü olarak kloroform-*d* (CDCl<sub>3</sub>) ve benzen-*d*<sub>6</sub> (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) kullanılmıştır.

Yapı aydınlatmasında bileşiklerdeki karbon-hidrojen ve hidrojen-hidrojen etkileşimlerini açıklayabilmek için COSY, HSQS ve HMBC gibi iki boyutlu NMR teknikleri kullanılmıştır.

Optiksel dönüşler çözücü olarak kloroform kullanılarak 589 ve 365 nm kalınlıktaki Perkin-Elmer 241 polarimetresi ile ölçülmüştür. IR spektrumları Perkin-Elmer 1600 FT-IR spektrometresinde kaydedilmiştir. MS spektrumları için AEI MS 50, Finnigan 4000 spektrometresi veya Hewlett-Packard 5988 kütle spektrometresi kullanılmıştır. LC/MS ise Agilent 1100 Seri LC/MSD de oluşturulmuştur.

## 2.1. L-askorbik asitin asetonitinin (5 nolu bileşik) sentezi



Yapı bloğu B için başlangıç maddesi L-askorbik asittir. Bu reaksiyonda susuz  $\text{CuSO}_4$  (747,66 g.; 4684,32 mmol; 3,3 e.q.) ve aseton kullanıldı. Öncelikle başlangıç maddesi askorbik aside (250 g.; 1419,49 mmol; 1,0 e.q.) aseton (4000 ml) eklendi ve daha sonra  $\text{CuSO}_4$  in ilk yarısı ilave edildi. Oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra susuz  $\text{CuSO}_4$  in ikinci yarısı ilave edildi ve tekrar oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC (diklorometan/metanol, 8/2) ile takip edildi. Reaksiyon bitirildikten sonra cam kroze üzerinden aseton kullanılarak süzüldü. Düşük basınç altında çözücü uzaklaştırıldı. Ürün % 81 verimle elde edildi.

5 nolu bileşik için;

Molekül Formülü:  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_6$

Molekül Ağırlığı: 216,2 g/mol

$R_f$ : (diklorometan/metanol 8/2): 0,06

Çevrilme açıları;  $[\alpha]_D$ : +10,9  $[\alpha]_{436}$ : +9,3 (c=1,2;  $\text{CHCl}_3$ )

Bileşiğin kütle spektrumuna ilişkin veriler;

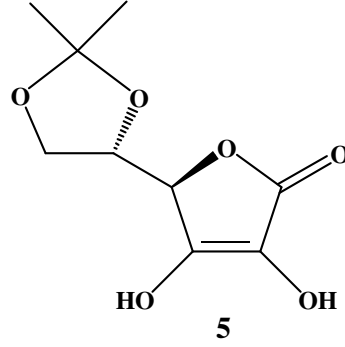
M.S. (m/z; ESI-MS): 216 (5,5), 201 (17,1), 171 (<1), 159 (3,3), 141 (14,4), 129 (5,0), 101 (47,0), 85 (18,8), 73 (17,1), 59 (50,3), 43 (100,0) olarak belirlenmiştir.

IR spektrumu, ilgili değerleri, Tablo 2

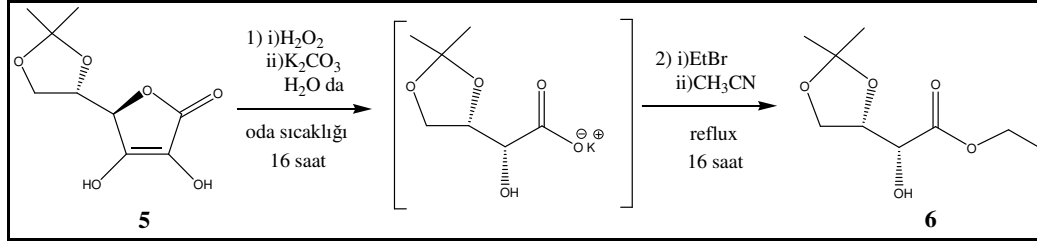
$^1\text{H-NMR}$  spektrumu, Ek Şekil 1 ilgili değerler, Tablo 3

$^{13}\text{C-NMR}$  (APT) spektrumu, ilgili değerler, Tablo 4'de verilmiştir.

Sentezlenen 5 nolu bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



## 2.2. Etil (2R, 3S)-2-hidroksi-3,4-O-izopropildiene-bütanoat (6 nolu bileşik) Sentezi



Bu sentez kademesi iki basamakta gerçekleştirildi. İlk basamakta, susuz hidrojen peroksit kullanılarak 5 nolu bileşiğin yapısındaki çifte bağ yarıldı. İlk basamakta oluşturulan potasyum tuzu, ikinci basamakta etil bromür ve asetonitril kullanılarak ilişkin estere dönüştürüldü.

İlk basamakta  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (408 g.; 2960 mmol; 2,9 e.q.) su (4770 ml) içerisinde çözüldü ve  $0^\circ\text{C}$  ye soğutuldu. Daha sonra başlangıç maddesi (5 nolu bileşik) (220 g.; 1020 mmol; 1,0 e.q.) yavaşça ve karıştırılarak ilave edildi. Ardından  $\text{H}_2\text{O}_2$  (365,8 ml; 3672 mmol; 3,6 eq.) çok yavaşça ilave edildi ve  $\text{H}_2\text{O}_2$  ilave edilirken reaksiyon sıcaklığı  $10^\circ\text{C}$  civarında tutuldu. Daha sonra  $0^\circ\text{C}$  de 1 saat karıştırıldı ve karıştırmaya oda sıcaklığında 16 saat devam edildi. Sonra evapore edildi ve kurutuldu. Ürün beyaz kristaller halinde elde edildi, daha sonra bu kristaller sıcak etanol kullanılarak cam krozedden süzüldü. Potasyum tuzu sıcak etanolde çözüldüğü, oksalik asitin dipotasyum tuzları ve potasyum karbonat tuzlarının sıcak etanolde çözünmemesinden faydalanarak ürün basit filtrasyonla ayrıldı. Daha sonra evapore edildi ve kurutuldu.



Birinci basamakta elde edilen ürün, ikinci basamakta asetonitrilde (4770 ml) çözülüp üzerine, Etilbromür (227,7 ml; 3060 mmol; 3,0 eq.) ilave edildi ve 16 saat argon atmosferinde geri soğutucu altında kaynatıldı, süre sonunda çözelti evapore edildi. Kalıntı kolon kromatografisi (*n*-pentan/dietil eter 7/3) kullanılarak saflaştırıldı. Ürün % 83 verimle elde edildi.

6 nolu bileşik için;

Molekül Formülü: C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>

Molekül Ağırlığı: 204,2 g/mol

R<sub>f</sub>: (*n*-pentan/dietil eter 6/4): 0,19

Çevrilme açıları; [α]<sub>D</sub>: +21,0 [α]<sub>436</sub>: +37,2 (c=0,98; CHCl<sub>3</sub>)

Bileşiğin kütle spektrumuna ilişkin veriler;

M.S. (m/z; ESI-MS): 201 (2,2), 189 (11,6), 183 (1,1), 167 (3,9), 151 (6,6), 141 (3,3), 131 (11,6), 115 (7,2), 109 (9,4), 101 (38,7), 81 (8,8), 73 (27,6), 57 (19,9), 55 (20,4), 45 (100,0), 43 (89,0) olarak belirlenmiştir.

IR spektrumu,

ilgili değerler, Tablo 5

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu,

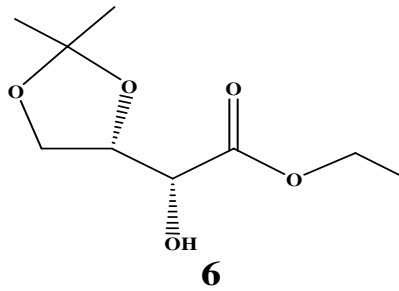
Ek Şekil 2

ilgili değerler, Tablo 6

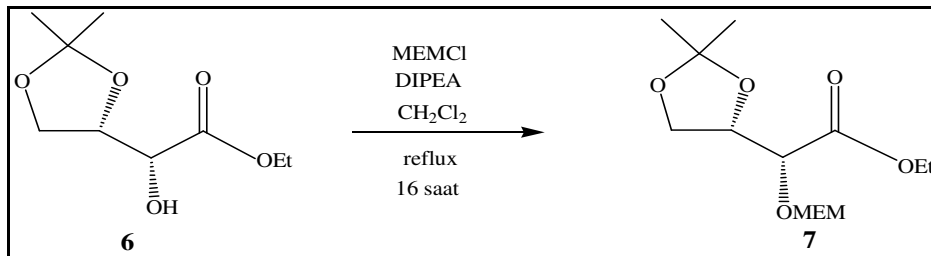
<sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumu,

ilgili değerler, Tablo 7'de verilmiştir.

Sentezlenen 6 nolu bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



### 2.3. Etil (2R, 3S)-3,4-O-izopropildiene-2-(2'-metoksi-etoksi)metoksi-bütanoat (7 nolu bileşik) Sentezi



Başlangıç maddesi (176,8 g.; 866,66 mmol ; 1,0 e.q.) diklorometanla (866,66 ml) çözüldü. Daha sonra diizopropiletil amin (DIPEA) (452 ml; 2600 mmol; 3,0 e.q.) ilave edildi. 2-Metoksi Etoksi Metil Klorür (MEM-Cl) (196,89 ml; 1733,32 mmol; 2,0 e.q.) çok yavaşça ilave edildi. Karışım gece boyunca reflux edildi. Reaksiyon sonunda yavaşça ve karıştırılarak MeOH (69,76 ml; 1733,32 mmol; 2,0 e.q.) ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Daha sonra evapore edildi ve kurutuldu. Kolon kromatografisi (*n*-pentan/dietil eter 6/4) kullanılarak saflaştırıldı. Ürün % 99 verimle elde edildi.

7 nolu bileşik için;

Molekül Formülü: C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>

Molekül Ağırlığı: 292,3 g/mole

R<sub>f</sub>: (*n*-pentan/dietil eter 6/4): 0,23

Çevrilme açıları; [α]<sub>D</sub>: +29,0 [α]<sub>436</sub>: +55,2 (c=1,28; CHCl<sub>3</sub>)

Bileşiğin kütle spektrumuna ilişkin veriler;

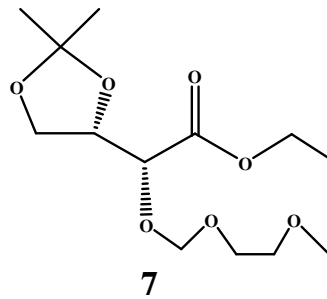
M.S. (m/z; ESI-MS): 277 (9,9), 247 (1,7), 235 (1,1), 217 (5,5), 192 (12,2), 173 (1,1), 159 (5,5), 143 (2,2), 130 (7,2), 101 (61,3), 89 (92,8), 73 (24,3), 59 (100,0), 43 (79,6) olarak belirlenmiştir.

IR spektrumu, ilgili değerler, Tablo 8

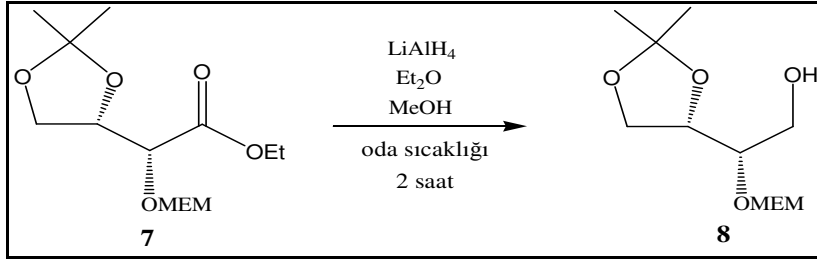
<sup>1</sup>H-NMR spektrumu, Ek Şekil 3 ilgili değerler, Tablo 9

<sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 4 ilgili değerler, Tablo 10'da verilmiştir.

Sentezlenen 7 nolu bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



## 2.4. (2S,3S)-3,4-O-izopropildien-2-(2'-metoksi-etoksi)metoksi-bütanol (8 nolu bileşik) Sentezi



Başlangıç maddesi (100 mg.; 0,34 mmol; 1,0 e.q.) dietil eterde (1,4 ml) çözüldü ve indirgeyici ,  $\text{LiAlH}_4$  (10,3 mg; 0,272 mmol; 0,8 e.q.) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon TLC kullanarak takip edildi. . Reaksiyon bittikten sonra yavaşça MeOH (16,42  $\mu\text{l}$ ; 0,402 mmol; 1,2 e.q.) ilave edildi. Nihai ürünü elde etmek üzere ortama su ilave edildi ve diklorometanla ekstrakte edildi, ekstrakt  $\text{MgSO}_4$  da kurutuldu. Ürün kolon kromatografisi (hekzan/etil asetat 15/85) kullanılarak yağ formunda olmak üzere saflaştırıldı, ürün % 88 verimle elde edildi.

8 nolu bileşik için;

Molekül Formülü:  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_6$

Molekül Ağırlığı: 250,3 g/mole

$R_f$ : (hekzan/etil asetat 2/8): 0,12

Çevrilme açıları;  $[\alpha]_D$ : -60,3  $[\alpha]_{436}$ : -178,7 (c=1,27;  $\text{CHCl}_3$ )

Bileşiğin kütle spektrumuna ilişkin veriler;

M.S. (m/z; ESI-MS): 239 (<1), 236 (<1), 235 (2,8), 205 (<1), 193 (<1), 175 (4,4), 159 (2,8), 149 (3,3), 117 (10,5), 101 (69,6), 89 (100,0), 73 (28,7), 59 (93,4), 43 (97,8) olarak belirlenmiştir.

IR spektrumu,

ilgili değerler, Tablo 11

$^1\text{H-NMR}$  spektrumu,

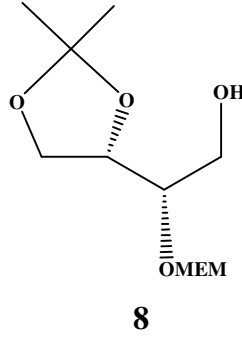
Ek Şekil 8

ilgili değerler, Tablo 12

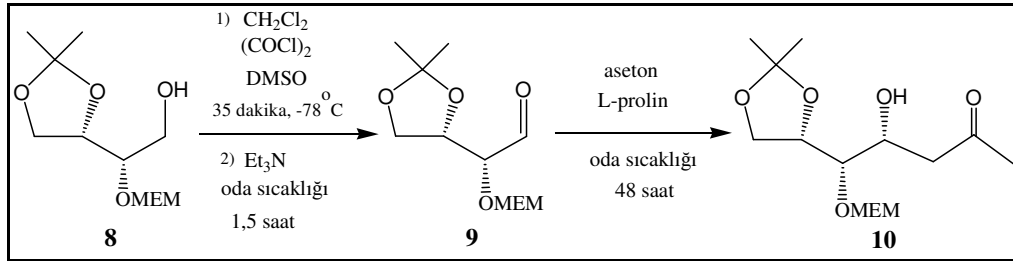
$^{13}\text{C-NMR}$  (APT) spektrumu,

ilgili değerler, Tablo 13'de verilmiştir.

Sentezlenen 8 nolu bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



### 2.5. (4R,5S,6S)-4-hidroksi-6,7-O-izopropildien-5-(2'-metoksi-etoksi)metoksi-heptan-2-on (10 nolu bileşik) Sentezi



Birinci basamakta, aldehit Swern oksidasyonu kullanılarak elde edildi. Diklorometan (100 ml)  $-78^\circ\text{C}$  ye kadar soğutuldu ve okzalil klorür (3,78 ml; 44 mmol; 2,2 eq.) ilave edildi. Daha sonra yavaşça DMSO (7,93 ml; 112 mmol; 5,6 eq.) ilave edildi ve karışım 15 dakika karıştırıldı. Devamında diklorometanda çözünen başlangıç maddesi (5g.; 20 mmol; 1,0 e.q.) karışıma ilave edildi. 20 dakika karıştırıldıktan sonra trietil amin (13,91 ml; 100 mmol; 5,0 eq.) ilave edildi, bundan sonra 1,5 saat daha karıştırıldı. Nihai ürünü elde etmek üzere ortama su ilave edildi ve diklorometanla ekstrakte edildi, ekstrakt  $\text{MgSO}_4$  da kurutuldu, süzüldü ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Sonra ürün kolon kromatografisi (hekzan/etil asetat 1/1) kullanılarak saflaştırıldı.

İkinci basamakta, Swern oksidasyonu sonucunda elde edilen ürün başlangıç maddesi olarak kullanıldı. Başlangıç maddesi asetonda (100 ml) çözüldü ve L-proline (2,3 g.; 20 mmol; 1,0 eq.) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittiğinde süzüldü ve indirgenmiş basınç altında evapore edildi. Devamında ürün kolon kromatografisi (toluen/ etanol 95/5) kullanılarak saflaştırıldı. Ürün iki basamak sonunda % 48 verimle elde edildi.

10 nolu bileşik için;

Molekül Formülü:  $C_{14}H_{26}O_7$

Molekül Ağırlığı: 360,4 g/mol

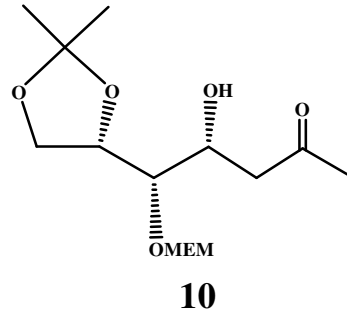
R<sub>f</sub>: (toluen/asetone 8/2): 0,15

IR spektrumu, ilgili değerler, Tablo 14

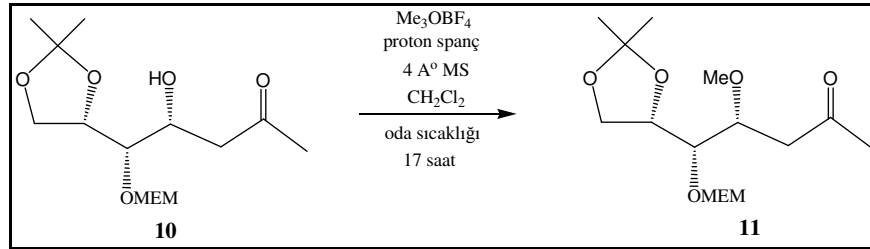
<sup>1</sup>H-NMR spektrumu, Ek Şekil 9 ilgili değerler, Tablo 15

<sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 10 ilgili değerler, Tablo 16'da verilmiştir.

Sentezlenen 10 nolu bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.

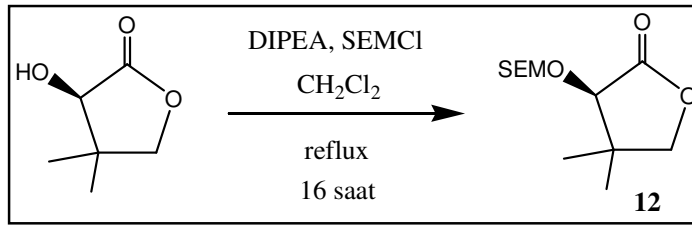


## 2.6. (4R,5S,6S)-4-metoksi-6,7-O-izopropildien-5-(2'-metoksi-etoksi)metoksiheptan-2-on (11 nolu bileşik) Sentezi



Yapı bloğu B nin sentezine ilişkin yukarıdaki son basamak çalışmamızın dışında bırakılmış olup halen sürdürülmektedir.

## 2.7. (R)-2-[2'-(trimetilsilil)etoksimetoksi]-pantolakton (12 nolu bileşik) Sentezi



Yapı bloğu A için başlangıç maddesi R-Pantolaktondur. Başlangıç maddesi (10 g.; 76,83 mmol; 1,0 e.q.) diklorometanda (76,83 ml) çözüldü ve diizopropiletil amin (26,71 ml; 153,66 mmol; 2,0 eq.) ilave edildi. Daha sonra 2-(Trimetilsilil) Etoksi Metil Klorür (SEM-Cl) (17,67 ml; 99,88 mmol; 1,3 eq.) ilave edildi. Karışım 16 saat reflux edildi. Sonrasında oda sıcaklığına soğutuldu ve sonuç ürünü elde etmek üzere ortama doygun  $\text{NaHCO}_3$  çözeltisi ilave edildi ve diklorometanla ekstrakte edildi, ekstrakt  $\text{MgSO}_4$  da kurutuldu, süzüldü ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi (hekzan/etil asetat 9/1) kullanılarak saflaştırıldı. Ürün % 98 verimle elde edildi.

12 nolu bileşik için;

Molekül Formülü:  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Si}$

Molekül Ağırlığı: 260,4 g/mol

$R_f$ : (*n*-hekzan/etil asetat 6/4): 0,60

Çevrilme açıları;  $[\alpha]_D$ : +99,6  $[\alpha]_{365}$ : +277 ( $c=1,56$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

Bileşiğin kütle spektrumuna ilişkin veriler;

M.S. ( $m/z$ ; ESI-MS): 216  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (<1), 245 (<1), 231 (4), 201 (2,5), 187 (17,8), 171 (28,8), 143 (28,8), 131 (5,9), 99 (33,9), 73 (100), 43 (27,1) olarak belirlenmiştir.

IR spektrumu,

ilgili değerler, Tablo 17

$^1\text{H}$ -NMR spektrumu,

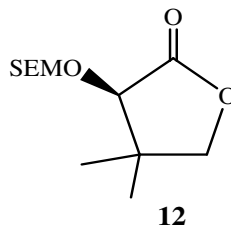
Ek Şekil 14

ilgili değerler, Tablo 18

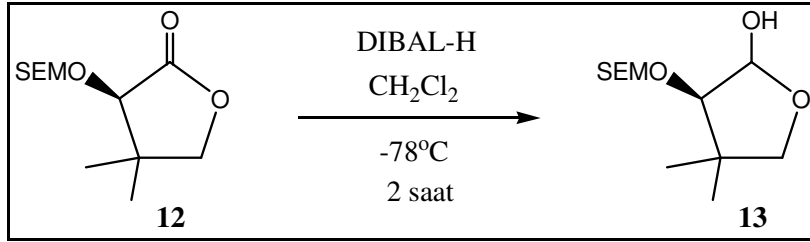
$^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumu,

ilgili değerler, Tablo 19'da verilmiştir.

Sentezlenen 12 nolu bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



## 2.8. (R)-2-[2'-(trimetilsilil)etoksimetoksi]-pantolaktol (13 nolu bileşik) Sentezi



SEM-eter olarak korunmuş (R)-Pantolactone (19,68 g.; 75,57 mmol; 1,0 e.q.) diklorometanda (302,2 ml) çözüldü ve -78°C ye soğutuldu. DIBAL-H çözeltisi (1M heksanda) (90,68 ml; 90,68 mmol; 1,2 eq.) damla damla ilave edildi ve karışım -78°C de 2 saat karıştırıldı. Yavaşça MeOH (3,04 ml; 75,57 mmol; 1,0 e.q.) ilave edilerek reaksiyona son verildi. Etil asetat ile ekstrakte edildi, organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü ve evapore edildi. Ürün kolon kromatografisi (*n*-heksan/etil asetat 8/2) kullanılarak saflaştırıldı. Ürün % 82 verimle elde edildi.

13 nolu bileşik için;

Molekül Formülü: C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>Si

Molekül Ağırlığı: 262 g/mol

R<sub>f</sub>: (*n*-heksan/etil asetat 6/4): 0,45

Çevrilme açıları; [α]<sub>D</sub>: +4,08 [α]<sub>365</sub>: +13,1 (c=1,42; CHCl<sub>3</sub>)

Bileşiğin kütle spektrumuna ilişkin veriler;

M.S. (m/z; ESI-MS): 259 (<1), 219 (<1), 199 (2,5), 159 (5,9), 143 (17,8), 103 (20,3), 73 (100), 43 (21,2) olarak belirlenmiştir.

IR spektrumu,

ilgili değerler, Tablo 20

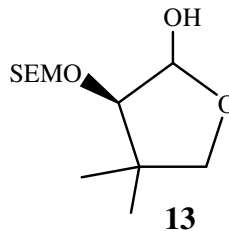
<sup>1</sup>H-NMR spektrumu,

Ek Şekil 15 ilgili değerler, Tablo 21

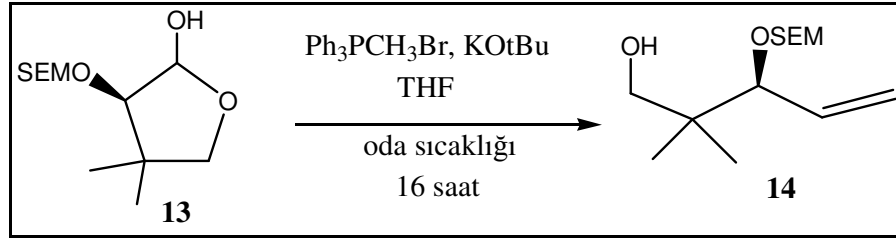
<sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumu,

ilgili değerler, Tablo 22'de verilmiştir.

Sentezlenen 13 nolu bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



**2.9. (3S)- 2,2-dimetil-3-[2'-(trimetilsilil)etoksimetoksi]-4-penten-1-ol (14 nolu bileşik) Sentezi**



Metil-trifenilfosfonyumbromür (55,37 g.; 155 mmol; 2,5 e.q.) kuru THF (248 ml) de çözüldü ve  $0^\circ\text{C}$  ye soğutuldu. Karışıma  $\text{KOtBu}$  (19,49 g.; 173,7 mmol; 2,8 e.q.) yavaşça ilave edildi ve  $0^\circ\text{C}$  de 30 dakika karıştırıldı. Karışım renginin sarıya dönüştüğü gözlemlendi. Kuru THF de çözünen başlangıç maddesi (16,28 g.; 62 mmol; 1,0 e.q.) karışıma ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Doymun  $\text{NH}_4\text{Cl}$  çözeltisi ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Daha sonra dietil eterle ekstrakte edildi, organik tabaka  $\text{MgSO}_4$  üzerinde kurutuldu, süzülde ve indirgenmiş basınç altında evapore edildi. Ürün kolon kromatografisi (toluen/aseton 9,7/0,3) saflaştırıldı. Ürün % 86 verimle elde edildi.

14 nolu bileşik için;

Molekül Formülü:  $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$

Molekül Ağırlığı: 260,4 g/mol

$R_f$ : (n-hekzan/etil asetat 6/4): 0,58

Çevrilme açıları;  $[\alpha]_D$ : +111  $[\alpha]_{365}$ : +322 (c=1,00;  $\text{CHCl}_3$ )

Bileşiğin kütle spektrumuna ilişkin veriler;

M.S. (m/z; ESI-MS): 244 (<1), 231 (<1), 203 (<1), 187 (<1), 171 (<1), 147 (<1), 123 (49,2), 103 (17,8), 82 (18,6), 73 (100), 55 (29,6) olarak belirlenmiştir.

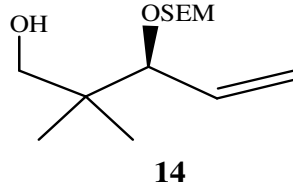
IR spektrumu, ilgili değerler, Tablo 23

$^1\text{H}$ -NMR spektrumu, Ek Şekil 16 ilgili değerler, Tablo 24

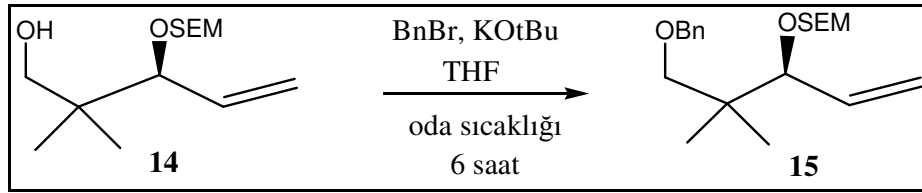
$^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumu, ilgili değerler, Tablo 25'de verilmiştir.

Sentezlenen 14 nolu bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.





### 2.10. (3S)-1-benziloksi-2,2-dimetil-3-[2'-(trimetilsilil)etoksümetoksi]-4-penten (15 nolu bileşik) Sentezi



Başlangıç maddesi (13,88 g.; 53,33 mmol; 1,0 e.q.) kuru THF (213,31 ml) de çözüldü. Daha sonra KOtBu (7,78 g.; 69,33 mmol; 1,3 eq.) çözeltiye ilave edildi ve oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldı. Sonra Benzil bromür (12,76 ml; 106,66 mmol; 2,0 e.q.) ilave edildi ve karıştırmaya devam edildi. 6 saat sonra karışımın TLC-analizi (*n*-pentan/dietil eter 9/1) reaksiyonun tamamen bitmediğini gösterdi. Karışım oda sıcaklığında 12 saat daha karıştırılmaya devam edildi. Doygun NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi ilave edilerek reaksiyon sona erdirildi ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik tabaka MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü ve indirgenmiş basınç altında evapore edildi. Ürün kolon kromatografisi (*n*-pentan/dietil eter 9,8/0,2) kullanılarak saflaştırılarak ve % 62 verimle elde edildi.

15 nolu bileşik için;

Molekül Formülü: C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si

Molekül Ağırlığı: 350,6 g/mol

R<sub>f</sub>: (pentan/dietil eter 9/1): 0,80

Çevrilme açıları; [α]<sub>D</sub>: +49,7 [α]<sub>365</sub>: +142,4 (c=1,14; CHCl<sub>3</sub>)

Bileşiğin kütle spektrumuna ilişkin veriler;

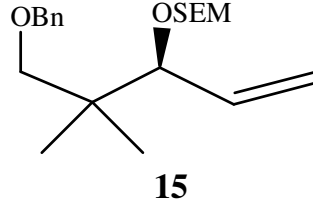
M.S. (m/z; ESI-MS): 293 (<1), 277 (<1), 249 (<1), 213 (8,4), 179 (8,4), 165 (10,1), 129 (26,3), 103 (11,1), 91 (100), 65 (10,2) olarak belirlenmiştir.

IR spektrumu, ilgili değerler, Tablo 26

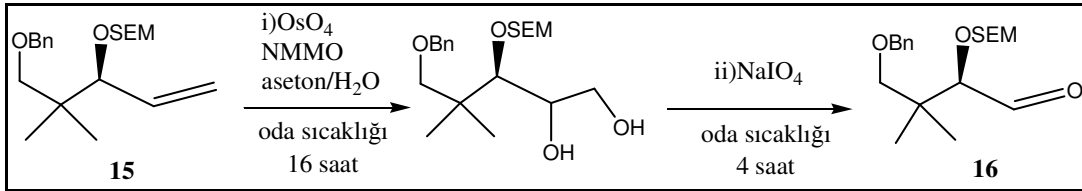
<sup>1</sup>H-NMR spektrumu, Ek Şekil 17 ilgili değerler, Tablo 27

<sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 18 ilgili değerler, Tablo 28'de verilmiştir.

Sentezlenen 15 nolu bileşiminin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



### 2.11.(2R)-4-benziloksi-3,3-dimetil-2-[2'-(trimetilsilil)etoksimetoksi]-1-bütanal (16 nolu bileşik) Sentezi



Başlangıç maddesi (17,34 g.; 49,49 mmol; 1,0 e.q.) aseton (86,68 ml) /su (86,68 ml) karışımında çözüldü. Başlangıç maddesinin karışmakta olan çözeltisine NMMO (*N*-metilmorfolin-*N*-oksit) (11,60 g.; 98,98 mmol; 2,0 eq.) ilave edildi. Daha sonra OsO<sub>4</sub> (13,75 ml; 0,49 mmol; 0,01 eq.) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Sonra NaIO<sub>4</sub> (42,34 g.; 197,96 mmol; 4,0 eq.) ilave edildi ve oda sıcaklığında tekrar 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon doygun Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> çözeltisi ilavesi ile sona erdirildi ve 15 dakika karıştırıldı. Etil asetat ile ekstrakte edildi, MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü ve indirgenmiş basınç altında çözücü uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi (*n*-pentan/dietil eter 95/5) kullanılarak saflaştırıldı ve % 50 verimle elde edildi.

16 nolu bileşik için;

Molekül Formülü: C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Si

Molekül Ağırlığı: 352,5 g/mol

R<sub>f</sub>: (pentan/dietil eter 95/5): 0,1

Çevrilme açıları; [α]<sub>D</sub>: +4,06 [α]<sub>365</sub>: +20,6 (c=1,06; CHCl<sub>3</sub>)

Bileşğin kütle spektrumuna ilişkin veriler;

M.S. (m/z; ESI-MS): 332 (<1), 314 (<1), 294 (<1), 279 (<1), 265 (3,4), 251 (<1), 235 (<1), 221 (2,1), 193 (5,1), 179 (<1), 153 (11,0), 143 (5,1), 103 (14,4), 91 (100), 65 (9,3) olarak belirlenmiştir.

IR spektrumu,

ilgili değerler, Tablo 29

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu,

Ek Şekil 22

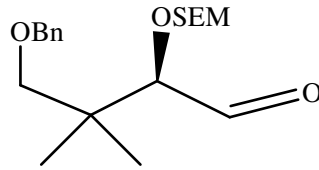
ilgili değerler, Tablo 30

<sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumu,

Ek Şekil 23

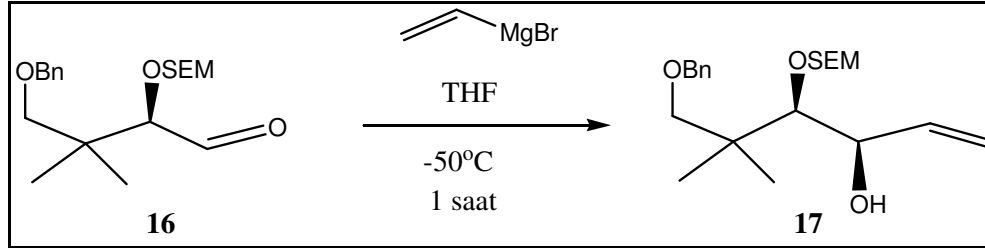
ilgili değerler, Tablo 31'de verilmiştir.

Sentezlenen 16 nolu bileşğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



**16**

### 2.12. (3R,4R)-6-benziloksi-5,5-dimetil-4-[2'-(trimetilsilil)etoksümetoksi]-hek-1-en-3-ol (17 nolu bileşik) Sentezi



Başlangıç maddesi (9,05 g.; 24,85 mmol; 1,0 e.q.) kuru THF (49,71 ml) de çözüldü ve -50°C ye soğutuldu. Karışmakta olan çözeltiliye -50°C de Vinil magnezyum bromür (1 M Et<sub>2</sub>O de) (29,83 ml; 29,83 mmol; 1,2 eq.) çok yavaşça ilave edildi ve 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon su ilavesi ile sona erdirildi ve diklorometan ile ekstrakte edildi. Organik tabaka MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü. Çözücü evapore ile uzaklaştırıldı ve ürün kolon kromatografisi (*n*-pentan/dietil eter 9/1) kullanılarak saflaştırıldı. Ürün % 80 diastereo enantiomer ile % 86,6 verimde elde edildi. Epimer ayırımından sonra % 78 verimle tasarlanan saf diastereoizomer elde edildi.

17 nolu bileşik için;

Molekül Formülü: C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>Si

Molekül Ağırlığı: 380 g/mol

R<sub>f</sub>: (pentan/dietil eter 8/2): 0,31

Çevrilme açıları; [α]<sub>D</sub>: +14,93 [α]<sub>365</sub>: +46,66 (c=1,38; CHCl<sub>3</sub>)

Bileşiğin kütle spektrumuna ilişkin veriler;

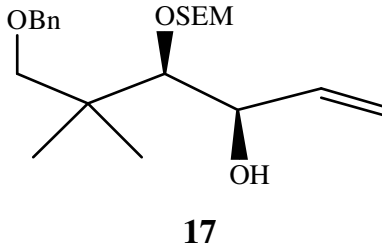
M.S. (m/z; ESI-MS): 265 (15), 235 (<1), 193 (<1), 153 (16), 117 (6), 91 (100), 73 (73) olarak belirlenmiştir.

IR spektrumu, ilgili değerler, Tablo 32

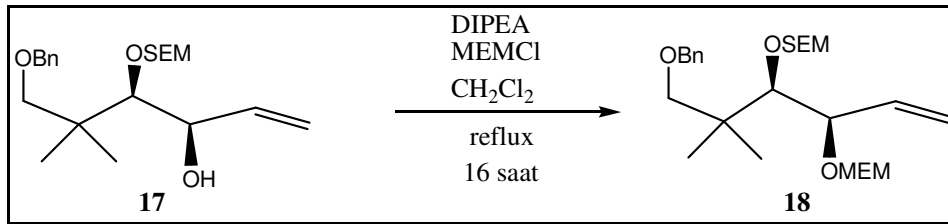
<sup>1</sup>H-NMR spektrumu, Ek Şekil 27 ilgili değerler, Tablo 33

<sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumu, ilgili değerler, Tablo 34'de verilmiştir.

Sentezlenen 17 nolu bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



### 2.13. (3R,4R)-6-benziloksi-5,5-dimetil-4-[2'-(trimetilsilil)etoksimetoksi]-3-[2'-(metoksi)-etoksi-metoksi]-hekzen (18 nolu bileşik) Sentezi



Başlangıç maddesi (7,37 g.; 19,39 mmol; 1,0 e.q.) diklorometanda (19,38 ml) çözüldü ve diizopropiletil amin (6,74 ml; 38,78 mmol; 2,0 e.q.) ilave edildi. Daha sonra 2-Metoksi Etoksi Metil Klorür (4,42 ml; 38,78 mmol; 2,0 e.q.) çok yavaşça ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı ve daha sonra doygun NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edilerek reaksiyon sona erdirildi. Diklorometan ile ekstrakte edildi ve birleşik organik tabaka

MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü. Çözücü evapore ile uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi (*n*-pentan/dietil eter 85/15) kullanılarak saflaştırıldı ve % 90 verimle elde edildi.

18 nolu bileşik için;

Molekül Formülü: C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub>Si

Molekül Ağırlığı: 468 g/mol

R<sub>f</sub>: (*n*-hekzan /dietil eter 8/2): 0,13

Çevrilme açıları; [α]<sub>D</sub>: -31,86 [α]<sub>365</sub>: -100,42 (c=2,395; CHCl<sub>3</sub>)

Bileşiğin kütle spektrumuna ilişkin veriler;

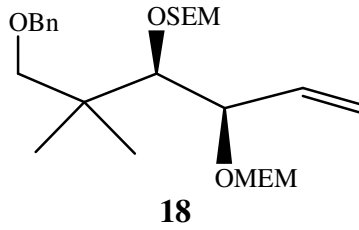
M.S. (m/z; ESI-MS): 469 (<1), 431 (<1), 398 (<1), 368 (<1), 351 (<1), 305 (<1), 265 (4,2), 235 (<1), 185 (<1), 159 (23,7), 117 (7,6), 91 (100), 73 (86,4) olarak belirlenmiştir.

IR spektrumu, ilgili değerler, Tablo 35

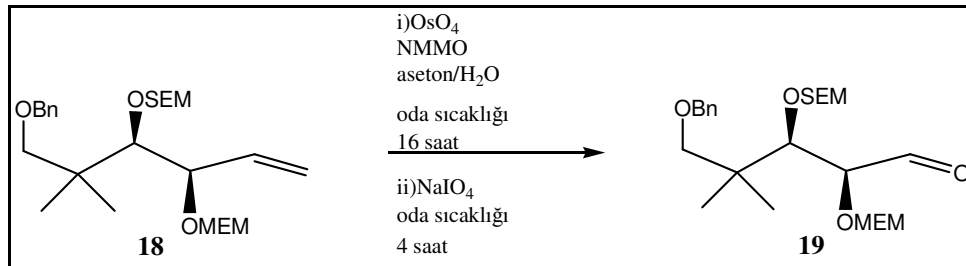
<sup>1</sup>H-NMR spektrumu, Ek Şekil 28 ilgili değerler, Tablo 36

<sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrum ilgili değerler, Tablo 37’de verilmiştir.

Sentezlenen 18 nolu bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



#### 2.14. (2S,3R)-5-benziloksi-4,4-dimetil-3-[2'-(trimetilsilyl)etoksimetoksi]-2-[2'-(metoksi)-etoksi-metoksi]-pentanal (19 nolu bileşik) Sentezi



Başlangıç maddesi (1,87 g.; 4 mmol; 1,0 e.q.) aseton (9,36 ml) /su (9,36 ml) karışımında çözüldü. Başlangıç maddesinin çözeltisine NMMO (0,94 g.; 8 mmol; 2,0 eq.) ilave edildi. Daha sonra OsO<sub>4</sub> (1,12 ml; 0,04 mmol; 0,01 eq.) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Sonra NaIO<sub>4</sub> (3,42 g.; 16 mmol; 4,0 eq.) ilave edildi ve oda sıcaklığında tekrar 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon doymun Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> çözeltisi ilave edilerek sona erdirildi ve 1,5 saat karıştırıldı. Karışımı dietil eter ile ekstrakte edildi, birleşik organik tabaka MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü ve evapore ile çözücü uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi (*n*-pentan/dietil eter 7/3) kullanılarak saflaştırıldı ve % 90 verimle elde edildi.

19 nolu bileşik için;

Molekül Formülü: C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>O<sub>7</sub>Si

Molekül Ağırlığı: 470 g/mol

IR spektrumu,

ilgili değerler, Tablo 38

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu,

Ek Şekil 29

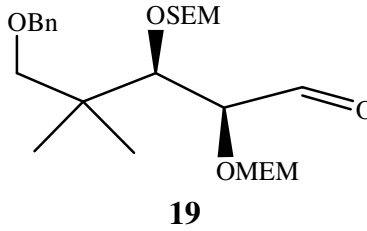
ilgili değerler, Tablo 39

<sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumu,

Ek Şekil 30

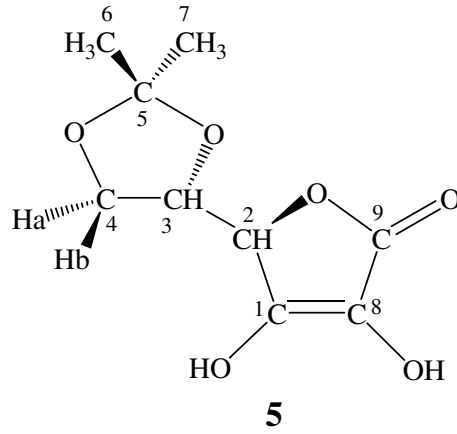
ilgili değerler, Tablo 40'da verilmiştir.

Sentezlenen 19 nolu bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



### 3. BULGULAR VE TARTIŞMA

Hedef bileşiğin elde edilmesinde anahtar bileşik olarak kullanılan 5 nolu bileşiğe ilişkin yapısal veriler IR, NMR spektral verileri toplu olarak tablo 2, tablo 3 ve tablo 4 de verilmiştir.



Tablo 2. 5 nolu bileşiğin IR verileri (KBr tablet v  $\text{cm}^{-1}$ )

OH	CH	C=O	C-O
3198	2985	1763	1264–1211

Tablo 3. 5 nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  verileri

Proton	İntegrasyon	$\delta$ (ppm)	Pik yarıma tipi	$J$ (Hz)
2	1	4,46	d	4,1
3	1	4,17	ddd(dt)	4,2; 6,6
4a veya 4b	1	4,04	dd	6,6; 8,7
4b veya 4a	1	3,95	dd	6,6; 8,5
6	3	1,28	s	
7	3	1,26	s	

Tablo 4. 5 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) verileri

Karbon No	Karbon türü	$\delta$ (ppm)
1	C	154,58
2	CH	75,57
3	CH	75,45
4	$\text{CH}_2$	66,47
5	C	111,13
6	$\text{CH}_3$	26,27
7	$\text{CH}_3$	25,71
8	C	119,94
9	C	173,24

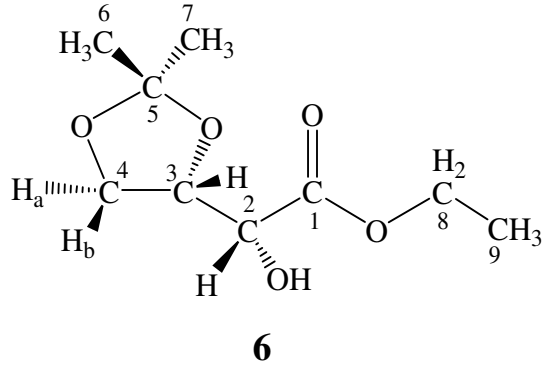
5 nolu bileşik için spektral veriler incelendiğinde, IR spektrumunda  $-\text{OH}$  gruplarına ait gerilme titreşimi geniş bantlar halinde  $3198\text{ cm}^{-1}$  de,  $\text{C}=\text{O}$  grubuna ait gerilim bandı keskin bir pik şeklinde  $1763\text{ cm}^{-1}$  de,  $\text{C}-\text{O}$  bağlarına ilişkin pikler  $1264\text{ cm}^{-1}$  ve  $1211\text{ cm}^{-1}$  gözlemlendi.

Bileşiğe ilişkin  $^1\text{H}$ -NMR verilerinde 2 ve 4 nolu karbona bağlı hidrojenler sırasıyla bir dublet ve dubletin dubletine yarıldığı gözlenmektedir. Nitekim 2 nolu hidrojen sadece 3 nolu karbona bağlı hidrojenin manyetik etkileşmesine uğrarken 3 nolu hidrojen 2 nolu hidrojenin yanı sıra 4 nolu hidrojenlerle de ayrı ayrı etkileşerek ilave bir dublete yarıldığı dublet triplet görünümlü pik grubu oluşturduğu gözlenmiştir. Buna karşın birer diastereotopik proton niteliği taşıyan 4 nolu hidrojenler karşılıklı etkileşme ve eterik halka sebebiyle çok küçük bir kimyasal çevre farkı ortaya çıkararak birbirine oldukça yakın birer dublet pik grubu oluşturmaktadır. 6 ve 7 nolu metil grubu protonları birbirine çok yakın birer singlet pik oluşturmuşlardır. Farklı birer singlet oluşumu muhtemelen halkanın üstünde ve altında farklı kimyasal çevrelerin oluştuğunu göstermektedir.

$^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumları incelendiğinde,  $\text{C}=\text{O}$  grubu karbonu oldukça aşağı alanda  $173\text{ ppm}$ de ortaya çıkarken  $\text{sp}^3$  hibridize alifatik karbonlar  $25\text{--}75\text{ ppm}$  aralığında beklendiği şekilde ortaya çıkmıştır. Vinilik karbonlar  $120\text{--}154\text{ ppm}$  aralığında gözlenmiştir. 5 nolu kuaterner karbon ise  $111\text{ ppm}$  de ortaya çıkmıştır. Elde edilen spektral veriler toplu olarak değerlendirildiğinde önerilen yapıyı teyit edici nitelikte olduğu görülmektedir.



6 nolu bileşiğe ilişkin IR ve NMR verileri tablo 5, tablo 6 ve tablo 7 de verilmiştir.



Tablo 5. 6 nolu bileşiğin IR verileri (KBr tablet  $\text{v cm}^{-1}$ )

OH	CH	C=O	C-O
3238	2990	1748	1257–1213–1138–1068

Tablo 6. 6 nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  verileri

Proton	İntegrasyon	$\delta$ (ppm)	Pik yarıma tipi	$J$ (Hz)
2	1	3,95	dd(t)	7,3
3	1	4,20	ddd(dt)	2,1; 6,9
4a veya 4b	1	3,75	dd	1,7; 7,9
4b veya 4a	1	3,67	dd	2,1; 8,1
6	3	1,32	s	
7	3	1,23	s	
8a veya 8b	1	3,91	d	7,0
8b veya 8a	1	3,84	d	7,2
9	3	0,83	dd(t)	7,2

Tablo 7. 6 nolu bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR (APT) verileri

Karbon No	Karbon türü	δ (ppm)
1	C	172,11
2	CH	70,36
3	CH	76,39
4	CH <sub>2</sub>	65,68
5	C	109,98
6	CH <sub>3</sub>	25,37
7	CH <sub>3</sub>	26,13
8	CH <sub>2</sub>	62,00
9	CH <sub>3</sub>	14,16

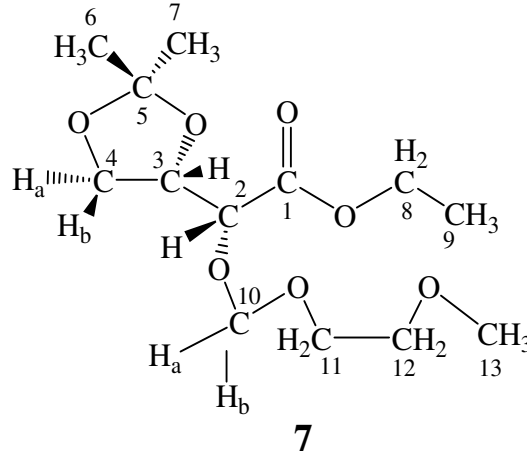
Sonraki basamakta, 5 nolu bileşiğin bütenolit halkasının yıkımından sonra elde edilen 6 nolu bileşikle ilgili spektral veriler incelendiğinde, ester fonksiyonunu destekler nitelikte bulgular elde edilmiştir. 6 nolu bileşiğe ilişkin IR spektrumları karşılaştırıldığında, 5 nolu bileşikte C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1763 cm<sup>-1</sup> de gözlenmesine karşın 6 nolu bileşikte C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1748 cm<sup>-1</sup> de gözlenmiştir. C=O grubuna ilişkin bu değer lakton yapısının tamamen estere dönüştüğünü ifade etmektedir. Bunun yanı sıra 1257 cm<sup>-1</sup> ve 1213 cm<sup>-1</sup> de gözlenen eterik halkadaki C-O bağlarına ait gerilme titreşimlerine ilave olarak 1138 cm<sup>-1</sup> ve 1068 cm<sup>-1</sup> de ester fonksiyonuna ait C-O bağ gerilim titreşimleri gözlenmiştir.

Tablo 6 da 6 bileşiği için sunulan <sup>1</sup>H-NMR spektral verileri incelendiğinde ise, 3 nolu karbondaki yeni bir stereo merkezin ortaya çıkması nedeniyle 4 nolu karbondaki diastereotopik proton niteliği taşıyan hidrojenler sadece birbirleriyle etkileşerek değil aynı zamanda 3 nolu asimetrik karbondaki hidrojenle de etkileşerek her bir proton dubletin dubleti görünümü birer pik verirler. 3 nolu karbondaki proton ise hem 4 nolu hidrojenlerin hem de 2 nolu hidrojenin etkisi altında kalarak dublet triplet görünümünde bir pik oluşturmuştur. 2 nolu karbondaki yeni stereo merkez niteliği sebebiyle 2 nolu karbondaki hidrojenin kendisiyle aynı yönelmeye sahip 3 nolu ve 4 nolu hidrojenlerle etkileşmesi sonucunda triplet görünümü dubletin dubleti şeklinde pik verdiği gözlenmektedir. Aynı şekilde 8 ve 9 nolu karbondaki hidrojenler karşılıklı etkileşimlerle sırasıyla bir dublet-dublet (kuarted) ve bir triplet pik oluşturmuşlardır.

<sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumları incelendiğinde, C=O grubuna ait 1 nolu karbonun 172 ppm de, 5 nolu kuartener karbonun 111 ppm de ve sp<sup>3</sup> hibridize alifatik karbonların 76–14

ppm aralığında pik verdikleri görülmektedir. Tablo 5, 6 ve 7 de 6 bileşiği için sunulan spektral veriler önerilen yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir.

7 nolu bileşiğe ilişkin IR ve NMR verileri tablo 8, tablo 9 ve tablo 10 da verilmiştir.



Tablo 8. 7 nolu bileşiğin IR verileri (KBr tablet  $v\text{ cm}^{-1}$ )

CH	C=O	C-O
2985–2926	1746	1253–1200–1178 1136–1114–1043

Tablo 9. 7 nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  verileri

Proton	İntegrasyon	$\delta$ (ppm)	Pik yarıma tipi	$J$ (Hz)
2	1	4,35	d	5,5
3	1	4,55	ddd(q)	6,2
4a veya 4b	1	4,16	dd	6,4; 8,5
4b veya 4a	1	4,03	dd	6,8; 8,8
6	3	1,54	s	
7	3	1,37	s	
8	2	3,98	ddd(q)	7,2
9	3	0,99	dd(t)	7,1
10a veya 10b	1	4,91	d	7,0
10b veya 10a	1	4,81	d	6,9
11	2	3,44–3,31	m	
12	2	3,78–3,65	m	
13	3	3,17	s	

Tablo 10. 7 nolu bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR (APT) verileri

Karbon No	Karbon türü	δ (ppm)
1	C	170,77
2	CH	76,66
3	CH	75,85
4	CH <sub>2</sub>	68,02
5	C	109,92
6	CH <sub>3</sub>	30,94
7	CH <sub>3</sub>	26,34
8	CH <sub>2</sub>	71,66
9	CH <sub>3</sub>	14,17
10	CH <sub>2</sub>	95,40
11	CH <sub>2</sub>	66,81
12	CH <sub>2</sub>	62,44
13	CH <sub>3</sub>	59,03

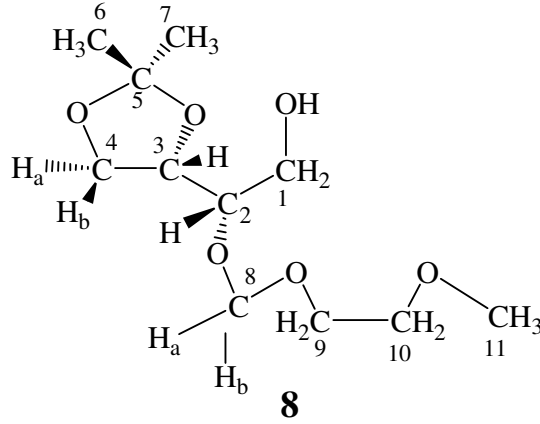
6 nolu bileşiğin 2 pozisyonundaki hidroksil fonksiyonunun MEM-eter olarak korunmasıyla elde edilen 7 nolu bileşiğe ait IR spektrumlarından elde edilen veriler doğrultusunda, MEM grubuna ilişkin C-O bağlarının titreşim gerilimlerinin 1136 cm<sup>-1</sup> ile 1043 cm<sup>-1</sup> arasında olduğu belirlendi. 1746 cm<sup>-1</sup> de 6 nolu bileşikte olduğu gibi C=O grubuna ilişkin bağ gerilim titreşimlerinin aynen korunduğu fakat 6 nolu bileşikte gözlenen -OH gruplarına ait gerilme titreşimlerinin tamamen kaybolduğu gözlenmiştir.

Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spekturumu incelendiğinde, 4 nolu diastereotopik proton niteliği taşıyan protonların dubletin dubleti şeklinde birer pik verdikleri, 3 nolu protonun triplet şeklinde bir pik verdiği ve 2 nolu hidrojenin dublet şeklinde pik verdiği gözlenmiştir. Yapıdaki diğer 6, 7, 8 ve 9 nolu karbonlara bağlı hidrojenlerin verdikleri pikler çok az bir kimyasal kayma farkı olmasına karşın 6 nolu bileşikte gözlenen değerlere yakın bölgelerde belirlenmişlerdir. Yapıdaki ikinci diastereotopik proton niteliği taşıyan protonlar ise 10 nolu karbona bağlı bulunmaktadırlar ve bu protonlar karşılıklı etkileşerek birer dublet şeklinde pik vermişlerdir. 11 ve 12 nolu karbonlara bağlı hidrojenler ise ayrı ayrı birer multiplet şeklinde pikler vermesine karşın 13 nolu metil grubunun singlet şeklinde bir pik verdiği bulunmuştur.

<sup>13</sup>C-NMR (APT) spekturumu sonuçlarına göre, 171 ppm de C=O grubu karbonu, 110 ppm de 5 nolu kuaterner karbon ve 95–14 ppm aralığında yapıdaki bütün sp<sup>3</sup> hibridize

karbonların yapıda bulunduğu belirlenmiştir. Tablo 8, 9 ve 10 da sunulan IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektral verileri 7 bileşiğine ilişkin sunulan yapıyı destekler niteliktedir.

8 nolu bileşiğe ilişkin IR ve NMR verileri tablo 11, tablo 12 ve tablo 13 de verilmiştir.



Tablo 11. 8 nolu bileşiğin IR verileri (KBr tablet v  $\text{cm}^{-1}$ )

OH	CH	C-O
3433	2928	1253–1211–1036

Tablo 12. 8 nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  verileri

Proton	İntegrasyon	$\delta$ (ppm)	Pik yarıma tipi	$J$ (Hz)
1 + 10	4	3,26–3,07	m	
3	1	4,30	d	2,6
4a veya 4b	1	4,09	dd	7,0; 12,8
6	3	1,36	s	
7	3	1,25	s	
8a veya 8b	1	4,69	d	8,1
8b veya 8a	1	4,64	d	7,1
9a veya 9b	1	3,74	ddd	1,3; 8,1; 14,7
9a veya 9b + 4a veya 4b + 2	3	3,65–3,50	m	
11	3	3,03	s	

Tablo 13. 8 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) verileri

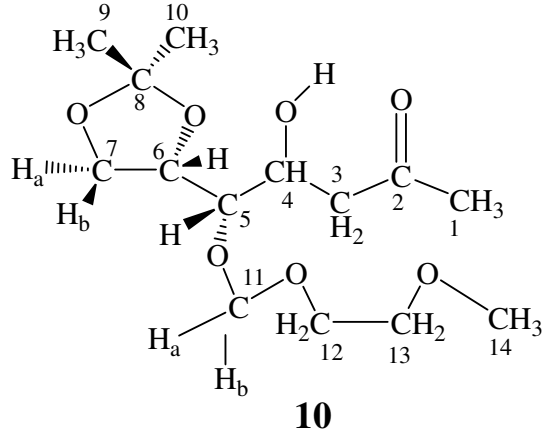
Karbon No	Karbon türü	$\delta$ (ppm)
1	$\text{CH}_2$	62,43
2	CH	81,88
3	CH	76,05
4	$\text{CH}_2$	65,79
5	C	109,48
6	$\text{CH}_3$	25,31
7	$\text{CH}_3$	26,44
8	$\text{CH}_2$	95,98
9	$\text{CH}_2$	67,56
10	$\text{CH}_2$	71,64
11	$\text{CH}_3$	58,95

8 nolu bileşiğin spektral verileri incelendiğinde ise, 7 nolu bileşiğe ait ester fonksiyonu yıkılarak yerine alkol fonksiyonunun oluşturulduğu net bir şekilde gözlemlendi. 8 nolu bileşiğe ilişkin IR spektrumu incelendiğinde, 7 nolu bileşiğin ester fonksiyonuna ilişkin  $\text{C}=\text{O}$  grubu gerilim titreşimlerine ve  $\text{C}-\text{O}$  bağ gerilim titreşimlerine ait piklerin tamamen kaybolduğu gözlemlenmiştir. Buna karşın  $3433\text{ cm}^{-1}$  de  $-\text{OH}$  grubuna ait geniş bir gerilim bandı gözlemlenmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde, 8 nolu karbona bağlı hidrojenler birbirleriyle etkileşerek birer dublet, 3 nolu protonun ise sadece 2 nolu protonla etkileşmek üzere bir dublet şeklinde pik verdiği gözlemlenmiştir. 9 ve 4 nolu karbona bağlı birer hidrojenler ve 2 nolu hidrojen aynı bölgede pik verdikleri için bu hidrojenlere ilişkin pikler üst üste yığılma sonucu multipler şeklinde toplu bir pik vermişlerdir. 4 nolu karbona bağlı diğer hidrojen dubletin dubleti şeklinde pik vermiştir. 6, 7 ve 11 nolu metil gruplarının her birinin birer singlet şeklinde pik verdikleri bulunmuştur.

Bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumu incelendiğinde,  $\text{C}=\text{O}$  grubu karbonuna ilişkin herhangi bir pik bulunmamıştır. Bir önceki yapıda olduğu gibi 5 nolu kuartner karbonun  $109\text{ ppm}$  de ve alifatik  $\text{sp}^3$  hibridize karbonların  $96\text{--}25\text{ ppm}$  aralığında pikler verdiği belirlenmiştir. Sentezlenen 8 bileşiğine ait Tablo 11, 12 ve 13 de sunulan IR,  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektral verileri bu bileşik için önerilen yapıyı teyit edici verilerdir.

10 nolu bileşiğe ilişkin IR ve NMR verileri tablo 14, tablo 15 ve tablo 16 da verilmiştir.

Tablo 14. 10 nolu bileşimin IR verileri (KBr tablet v  $\text{cm}^{-1}$ )

OH	CH	C=O	C-O
3425	2987–2936	1702	1246–1225–1112–1056

Tablo 15. 10 nolu bileşimin  $^1\text{H-NMR}$  verileri

Proton	İntegrasyon	$\delta$ (ppm)	Pik yarıma tipi	$J$ (Hz)
1	3	1,72	s	
3a veya 3b	1	2,54	dd	4,5; 17,0
3b veya 3a	1	2,44	dd	8,0; 17,0
4	1	4,17	m	
5	1	3,59–3,52	m	
6	1	4,34	dd	6,3; 13,6
7a veya 7b	1	3,89	dd(t)	8,2
7b veya 7a	1	3,78	dd(t)	8,0
9	3	1,38	s	
10	3	1,29	s	
11a veya 11b	1	4,82	d	6,8
11b veya 11a	1	4,68	d	6,8
12	2	3,49–3,39	m	
13	2	3,24–3,20	m	
14	3	3,04	d	
—OH	1	3,15	d	5,2

Tablo 16. 10 nolu bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR (APT) verileri

Karbon No	Karbon türü	δ (ppm)
1	CH <sub>3</sub>	30,15
2	C	207,39
3	CH <sub>2</sub>	46,33
4	CH	68,28
5	CH	80,64
6	CH	77,62
7	CH <sub>2</sub>	66,21
8	C	109,04
9	CH <sub>3</sub>	26,56
10	CH <sub>3</sub>	25,75
11	CH <sub>2</sub>	96,69
12	CH <sub>2</sub>	67,89
13	CH <sub>2</sub>	71,98
14	CH <sub>3</sub>	58,49

10 nolu bileşiğe ilişkin IR verileri incelendiğinde, 3425 cm<sup>-1</sup> de –OH grubuna ait gerilim bandının yanı sıra 1707 cm<sup>-1</sup> de C=O grubuna ait gerilim titreşiminin keskin bir pik halinde ortaya çıktığı gözlenmiştir.

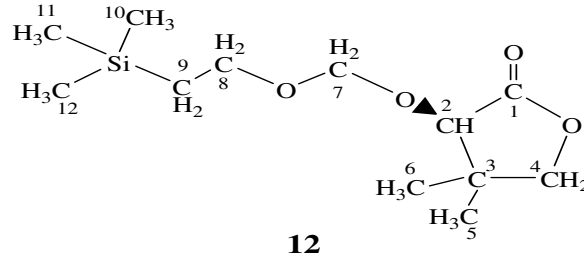
Bileşiğin Tablo 15 de sunulan <sup>1</sup>H-NMR spektrumuna ait verilerde, 11 nolu karbona bağlı hidrojenlerin karşılıklı etkileşmeleri sonucunda birer dublet şeklinde pik verdikleri gözlenmiştir ki bu karşılıklı etkileşmenin etkileşme sabitleri 6,8 Hz bulunmuştur. 6 nolu hidrojen ise 5 ve 7 nolu karbonlara bağlı hidrojenlerle etkileşerek dubletin dubleti şeklinde bir pik grubu oluşturmuştur. 4 nolu karbona bağlı hidrojen, 3 nolu karbona bağlı hidrojenlerin yanı sıra 5 nolu hidrojenle de etkileştiği için ekstra bir dublet daha oluşturarak üçlü dublet şeklinde pik verdiği gözlenmiştir. 7 nolu karbona bağlı diastereotopik protonlar birbirlerini etkilemelerinin yanı sıra 6 nolu hidrojeninde etkisi altında kalmalarından dolayı triplet görünümünde birer dubletin dubleti spektral çizgi oluşturdukları görülmektedir. 5, 12 ve 13 nolu karbonlara bağlı hidrojenlerin çevrelerinde etkileşebilecekleri fazla sayıda hidrojen bulunduğu için net yarıma spektrumları gözlenememiş bunun yerine multipler şeklinde pikler oluşturmuşlardır. Kiral merkeze bağlı –OH hidrojeni ise 4 nolu kiral karbona bağlı hidrojenle etkileştiği için dublet şeklinde bir pik oluşturmuştur. 3 nolu karbona bağlı hidrojenler birbirlerini etkilemelerinin dışında



ayrıca 4 nolu hidrojenlerden etkilenmektedirler, bu nedenle her biri dubletin dubleti şeklinde pikler oluşturmuşlardır.

$^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumunda C=O grubuna ilişkin karbon beklendiği şekilde ancak oldukça aşağı alanda 207 ppm de ortaya çıkarken, 8 nolu kuaterner karbon negatif 109 ppm de, yapıdaki diğer  $\text{sp}^3$  hibridize karbonlar 97–26 ppm aralığında rezonansa geldikleri gözlenmektedir. Sentezlenen 10 bileşiğine ait Tablo 14, 15 ve 16 da sunulan IR,  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektral verileri 10 bileşiği için önerilen yapıyı tamamiyle destekler niteliktedir.

12 nolu bileşiğe ilişkin IR ve NMR verileri tablo 17, tablo 18 ve tablo 19 da verilmiştir.



Tablo 17. 12 nolu bileşiğin IR verileri (KBr tablet  $\text{v cm}^{-1}$ )

CH	C=O	C-O
2957	1795	1250–1202–1147

Tablo 18. 12 nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR verileri

Proton	İntegrasyon	$\delta$ (ppm)	Pik yarıma tipi	$J$ (Hz)
2	1	3,74	s	
4a veya 4b	1	3,31	d	8,7
4b veya 4a	1	3,15	d	8,7
5 veya 6	3	0,84	s	
6 veya 5	3	0,64	s	
7a veya 7b	1	5,14	d	6,8
7b veya 7a	1	4,66	d	6,8
8	2	3,72–3,57	m	
9	2	1,05–0,87	m	
10 + 11 + 12	9	0,00	s	

Tablo 19. 12 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) verileri

Karbon No	Karbon türü	$\delta$ (ppm)
1	C	175,10
2	CH	78,21
3	C	40,20
4	$\text{CH}_2$	76,09
5 veya 6	$\text{CH}_3$	23,14
6 veya 5	$\text{CH}_3$	19,47
7	$\text{CH}_2$	94,34
8	$\text{CH}_2$	65,74
9	$\text{CH}_2$	18,01
10–11–12	$\text{CH}_3$	1,44

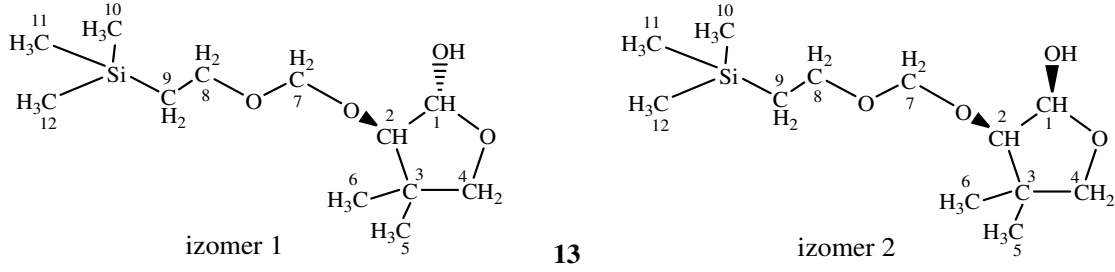
(*R*)-pantolaktona ait hidroksil fonksiyonunun SEM-eter olarak korunmasıyla elde edilen 12 nolu bileşiğe ilişkin IR spektrumu incelendiğinde,  $1795\text{ cm}^{-1}$  de lakton halkasına ait C=O bağ gerilim titreşimi keskin bir pik olarak ortaya çıktığı gözlenmektedir. Lakton halkası ve eterik yapıya ait C-O bağ gerilim titreşimlerinin  $1250\text{ cm}^{-1}$ ,  $1202\text{ cm}^{-1}$  ve  $1147\text{ cm}^{-1}$  de keskin pikler oluşturdukları belirlenmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde, 7 nolu karbona bağlı hidrojenler yalnızca birbirlerini etkiledikleri için birer dublet şeklinde pikler vermişlerdir. 2 nolu karbona bağlı hidrojen herhangi bir çevre proton içermediği için singlet şeklinde tek bir pik vermiştir. 8 nolu karbona bağlı hidrojenler, multipler şeklinde bir pik vermişlerdir ki bu sonuç 8 nolu hidrojenlerin 7 ve 9 nolu karbonlara bağlı hidrojenlerle etkileştiklerini göstermektedir. 4 nolu karbona bağlı diastereotopik protonlar birbirlerini etkiledikleri için her biri dublet şeklinde pikler oluşturmuşlardır. 9 nolu karbona bağlı hidrojenler, 10 ve 12 nolu metil gruplarındaki protonların yanı sıra 8 nolu karbona bağlı hidrojenlerle de etkileşim içinde bulunduğundan multipler şeklinde bir pik oluşturmuşlardır. 5 ve 6 nolu metil grupları birbirini etkilememektedir ve birer singlet şeklinde pikler vermektedirler. 10, 11 ve 12 nolu metil grupları aynı kimyasal çevreye sahip olduklarından eşdeğer protonlar niteliğindedir ve bunun sonucu olarak singlet şeklinde bir pik oluşturmuşlardır.

Bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumunu incelendiğinde, C=O grubuna ait karbon 175 ppm de gözlenmiştir.  $\text{sp}^3$  hibridize karbonlar ise 94 ppm ile 1 ppm arasındaki çeşitli bölgelerde gözlenmişlerdir. Özellikle silil grubundaki metil protonları için gözlenen 1.44 ppm kimyasal kayma değeri bu protonların olağan üstü perdelendiklerinin göstergesini

oluşturmaktadır. Bileşiğe ilişkin tüm spektral veriler toplu olarak incelendiğinde 12 nolu bileşik için önerilen yapıyı destekler niteliktedir.

13 nolu bileşiğe ilişkin IR ve NMR verileri tablo 20, tablo 21 ve tablo 22 de verilmiştir.



Tablo 20. 13 nolu bileşiğin IR verileri (KBr tablet  $\text{v cm}^{-1}$ )

OH	CH	C-O
3046	2954	1249-1193-1157- 1117

Tablo 21. 13 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR verileri

Proton	İntegrasyon	δ (ppm)	Pik yarıma tipi	J (Hz)
İZOMER 1				
1	1	5,28–5.29	dd	3,2; 8,5
4a + 2 + 8	4	3,64–3,78	m	
4b	1	3,46	d	8,1
5 veya 6	3	1,09	s	
6 veya 5	3	1,08	s	
7	2	4,77	s	
9	2	0,95	m	
10 + 11 + 12	9	0,02	s	
İZOMER 2				
1	1	5,28–5.29	dd	3,0; 5,0
4a	1	3,85	d	9,0
4b + 2 + 8	4	3,64–3,78	m	
5 veya 6	3	1,12	s	
6 veya 5	3	1,07	s	
7a	1	4,82	d	6,9
7b	1	4,73	d	6,9
9	2	0,95	m	
10 + 11 + 12	9	0,02	s	

Tablo 22. 13 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) verileri

Karbon No	Karbon türü	$\delta$ (ppm)
İZOMER 1		
1	CH	99,21
2	CH	91,77
3	C	43,17
4	CH <sub>2</sub>	80,22
5 veya 6	CH <sub>3</sub>	27,19
6 veya 5	CH <sub>3</sub>	21,91
7	CH <sub>2</sub>	96,39
8	CH <sub>2</sub>	66,87
9	CH	19,47
10 – 11 – 12	CH <sub>3</sub>	0,00
İZOMER 2		
1	CH	104,46
2	CH	94,94
3	C	43,17
4	CH <sub>2</sub>	80,22
5 veya 6	CH <sub>3</sub>	31,15
6 veya 5	CH <sub>3</sub>	21,41
7	CH <sub>2</sub>	97,07
8	CH <sub>2</sub>	67,70
9	CH	19,55
10 – 11 – 12	CH <sub>3</sub>	0,00

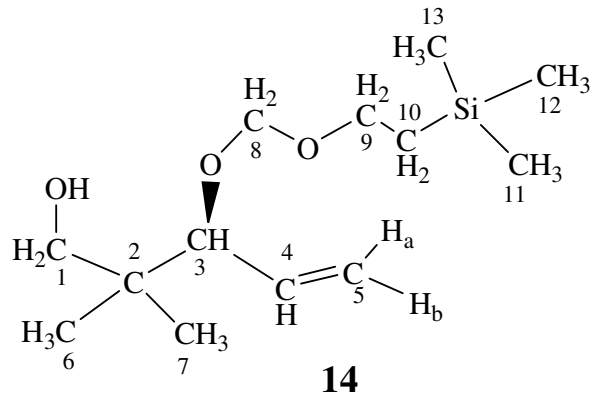
13 nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, -OH grubuna ait gerilme titreşimi geniş bir bant halinde  $3046\text{ cm}^{-1}$  de ortaya çıktığı gözlenmiştir. SEM grubu ve laktol halkasındaki C- O bağ gerilim titreşimleri  $1250\text{ cm}^{-1}$  ile  $1110\text{ cm}^{-1}$  arasında çok sayıda keskin pikler oluşturmuşlardır.

13 nolu bileşiğe ilişkin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumları incelendiğinde izomer karışımına karşın olan bir spektral sinyaller karşımıza çıkmaktadır. Nitekim bileşiğin her iki izomerine ait protonların hemen hemen birbirine yakın alanlarda ve aynı tip pikler oluşturdukları görülmektedir. Yalnızca 7 nolu karbona bağlı hidrojenler farklı her iki izomerde de farklı şekilde pikler vermişlerdir. Bu durum laktol halkasındaki indirgenme sonucu oluşan -OH fonksiyonu ile 7 nolu karbona bağlı hidrojenlerden birinin etkileşmesi sonucu diğer

hidrojene göre farklılaşması sonucunu doğurmaktadır. Bu sebeple 7 nolu karbona bağlı hidrojenler iki farklı izomerde iki farklı yönelmeye sahip olmaktadır. Moleküle ait diğer spektral veriler daha önce 12 nolu bileşikte sunulan verilerle paralellik göstermektedir.

$^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumlarında her iki izomer için bulunan değerler birbirine çok yakındır, -OH grubunun bağlı bulunduğu 1 nolu karbon 1. izomerde 99 ppm de ve 2. izomerde 104 ppm de ortaya çıkmıştır. Eterik  $\text{sp}^3$  hibridize karbonların 97 ppm ile 67 ppm aralığında ve diğer  $\text{sp}^3$  hibridize karbonların 43 ppm ile 0 ppm aralığında ortaya çıktığı belirlenmiştir. Sentezlenen 13 bileşiğine ait Tablo 20, 21 ve 22 de sunulan IR,  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektral verileri bu bileşik için önerilen yapıyı teyit edici verilerdir.

14 nolu bileşiğe ilişkin IR ve NMR verileri tablo 23, tablo 24 ve tablo 25 de verilmiştir.



Tablo 23. 14 nolu bileşiğin IR verileri (KBr tablet  $\text{v cm}^{-1}$ )

OH	CH	C-O
3484	2957	1250-1192-1149- 1102-1035

Tablo 24. 14 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR verileri

Proton	İntegrasyon	δ (ppm)	Pik yarıma tipi	J (Hz)
1	2	3,83–3,69	m	
3	1	4,02	d	7,9
4	1	5,72–5,60	m	
5a ve 5b	2	5,12–5,07	m	
6 veya 7	3	0,95	s	
7 veya 6	3	0,90	s	
8a veya 8b	1	4,62	d	7,6
8b veya 8a	1	4,49	d	6,6
9	2	3,44–3,34	m	
10	2	0,99–0,93	m	
11 + 12 + 13	9	0,00	s	
OH	1	2,48	t	7,3; 12,8

Tablo 25. 14 nolu bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR (APT) verileri

Karbon No	Karbon türü	δ (ppm)
1	CH <sub>2</sub>	70,34
2	C	38,49
3 veya 4	CH <sub>3</sub>	22,27
4 veya 3	CH <sub>3</sub>	19,53
5	CH	84,01
6	CH	134,43
7	CH <sub>2</sub>	119,16
8	CH <sub>2</sub>	92,38
9	CH <sub>2</sub>	65,61
10	CH <sub>2</sub>	18,02
11 – 12 – 13	CH <sub>3</sub>	1,00

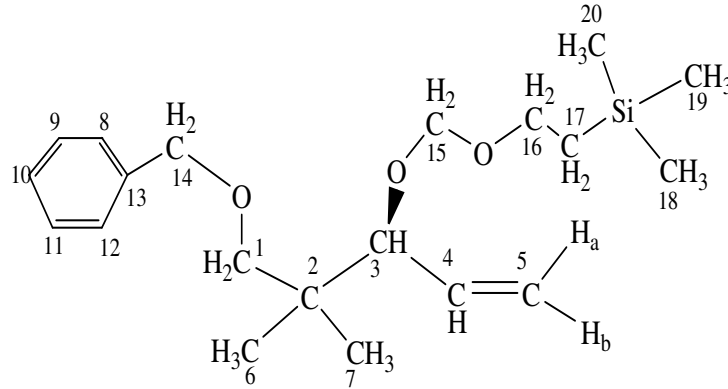
14 nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, 1 nolu karbona bağlı –OH gerilim titreşiminin 3484 cm<sup>-1</sup> de geniş bir bant şeklinde ortaya çıktığı gözlenmiştir. 1 nolu karbona bağlı hidroksil fonksiyonu aynı zamanda birincil alkollere ait C-O bağ gerilim titreşimini 1035 cm<sup>-1</sup> de belirlenmiştir.

Bileşiğe ilişkin <sup>1</sup>H-NMR verileri incelendiğinde, 8 nolu karbona bağlı hidrojenlerin diastereotopik protonlar olduğu görülmektedir bunun sonucu olarak birbirlerini etkileyerek

birer dublet pik şeklinde yarıldığı gözlenmektedir. 3 nolu karbona bağlı hidrojen ise yalnızca 4 nolu karbona bağlı hidrojenden etkilenmektedir ve bu sebeple dublet şeklinde bir yarıma gözlenmektedir. –OH fonksiyonuna ait hidrojenin, 1 nolu karbona bağlı hidrojenlerin etkisi ile triplet şeklinde bir yarılmaya uğramış olduğu görülmektedir. Laktol halkası ile dengede olan hidroksi aldehitin fosfonyum ylidi ile reaksiyonu sonucu oluşturulan 14 nolu bileşikteki C=C fonksiyonuna ait 4 ve 5 nolu karbonlara bağlı geminal ve visinal hidrojenler beklendiği şekilde gem- ve vic- etkileşimler sonucu 5.07–5.72 ppm aralığında birden çok dublet çizgi karışımı sonucu multiplet spektral çizgi oluşturmaktadır.

Bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumlarında 4 ve 5 nolu vinilik karbonların 134 ile 119 ppm arasında pik verdiği, yapıdaki diğer  $\text{sp}^3$  hibridize karbonların 92 ppm ile 1 ppm arasında pikler verdiği belirlenmiştir. Tablo 23, 24 ve 25 de sunulan IR,  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektral verileri 14 bileşiğine ilişkin sunulan yapıyı destekler niteliktedir.

15 nolu bileşiğe ilişkin IR ve NMR verileri tablo 26, tablo 27 ve tablo 28 de verilmiştir.



**15**

Tablo 26. 15 nolu bileşiğin IR verileri (KBr tablet  $\text{v cm}^{-1}$ )

CH	C-O	benzen
3029–2973	1237–1196–1090– 1065–1026	733–696



Tablo 27. 15 nolu bileşimin <sup>1</sup>H-NMR verileri

Proton	İntegrasyon	δ (ppm)	Pik yarıma tipi	J (Hz)
1a veya 1b	1	3,23	d	8,5
1b veya 1a	1	3,17	d	8,7
3	1	3,91	d	8,1
4	1	5,64	ddd	2,5; 9,1; 17,2
5b	1	5,19	dd	2,0; 9,8
5a	1	5,11	dd	1,9; 18,0
6 veya 7	3	0,91	s	
7 veya 6	3	0,83	s	
8–12	5	7,27–7,19	m	
14a veya 14b	1	4,44	d	4,1
14b veya 14a	1	4,41	d	4,1
15a veya 15b	1	4,59	d	6,8
15b veya 15a	1	4,54	d	6,8
16a veya 16b	1	3,70–3,61	m	
16b veya 16a	1	3,49–3,40	m	
17	2	0,87–0,81	m	
18 + 19 + 20	9	0,07	s	

Tablo 28. 15 nolu bileşimin <sup>13</sup>C-NMR (APT) verileri

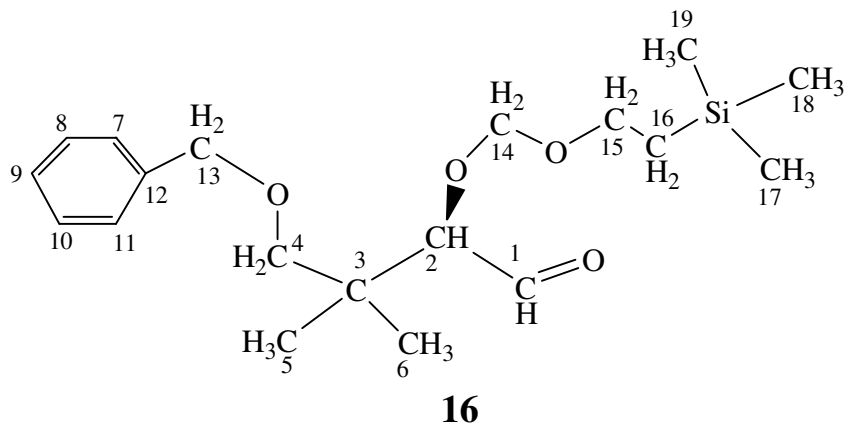
Karbon No	Karbon türü	δ (ppm)
1	CH <sub>2</sub>	65,03
2	C	38,57
3	CH	81,48
4	CH	135,02
5	CH <sub>2</sub>	127,68
6	CH <sub>3</sub>	21,17
7	CH <sub>3</sub>	20,70
8–12	CH	129,1–128,6
13	C	138,82
14	CH <sub>2</sub>	92,21
15	CH <sub>2</sub>	76,71
16	CH <sub>2</sub>	73,00
17	CH <sub>2</sub>	17,89
18–19–20	CH <sub>3</sub>	1,55

15 nolu bileşiğe ilişkin IR değerleri incelendiğinde, 15 bileşiğinin eldesinde kullanılan 14 nolu bileşikte  $3400\text{ cm}^{-1}$  de görülen OH gerilim bandının kaybolduğu görülürken  $1240\text{ cm}^{-1}$  ve  $1020\text{ cm}^{-1}$  arasında C-O bağlarından ileri gelen gerilim titreşimlerine ilişkin çok sayıda pik gözlenmektedir. Ayrıca  $733\text{ cm}^{-1}$  ve  $696\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen gerilme titreşimleri yapıdaki mono substütiye benzen halkasının varlığını destekler niteliktedir.

Bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  verileri incelendiğinde, benzen halkasındaki protonların hepsi birden aynı noktada multipler şeklinde bir pik verdiği gözlenmiştir. 4 nolu vinilik karbona bağlı hidrojen, 3 nolu karbona bağlı hidrojenin ve 5 nolu karbona bağlı hidrojenlerin etkisi altında kalarak etkileştiği her bir hidrojenle bir dublet pik oluşturmaktadır. Bu nedenle 4 nolu hidrojen üçlü dublet şeklinde bir yarılmaya uğraması ve elde edilen etkileşme sabitleri önerimizi doğrular niteliktedir. 5 nolu karbona bağlı hidrojenlerin her biri birbirlerini etkilemenin dışında ayrıca 4 nolu karbona bağlı hidrojenin etkisi altında da kalarak birer dubletin dubleti görünümü pikler şeklinde spektral çizgiler oluşturmuşlardır ki bu davranış tabloda sunulan etkileşme sabitlerinden de anlaşılmaktadır. 15 nolu karbona bağlı diastereotopik hidrojenler yalnızca birbirlerini etkilemektedirler ve her biri bir dublet şeklinde pik vermişlerdir. Aynı şekilde 14 nolu karbona bağlı diastereotopik hidrojenlerde çevredeki başka hiçbir hidrojenin etkisi altında kalmamaktadırlar ve yalnızca birbirleriyle etkileşerek birer dublet şeklinde yarılarak pik vermişlerdir. 3 nolu karbona bağlı hidrojen ise yalnızca 4 nolu hidrojenden etkilenmektedir ve dublet şeklinde bir pik vermektedir. 1 nolu karbona bağlı hidrojenlerin yalnızca birbirlerini etkileyerek birer dublet şeklinde spektral çizgi oluşturdıkları gözlenmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$  (APT) spektrumlarında, benzen halkasının yapıya bağlandığı 13 nolu kuarterner karbon  $139\text{ ppm}$  de ve 4 nolu vinilik karbonun sinyali  $135\text{ ppm}$  de gözlenmiştir. Benzen halkasına ait diğer  $\text{sp}^2$  hibridize karbonlar  $129,1\text{--}128,6\text{ ppm}$  de, 5 nolu vinilik karbon  $128\text{ ppm}$ , 2 nolu kuarterner karbon  $39\text{ ppm}$  de ve moleküldeki diğer  $\text{sp}^3$  hibridize karbonlar ise  $92\text{--}1\text{ ppm}$  aralığında ortaya çıkmaktadır. Tablo 26, 27 ve 28 de 15 bileşiği için sunulan spektral veriler önerilen yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir.

16 nolu bileşiğe ilişkin IR ve NMR verileri tablo 29, tablo 30 ve tablo 31 de verilmiştir.

Tablo 29. 16 nolu bileşğin IR verileri (KBr tablet v  $\text{cm}^{-1}$ )

CH	C=O	C-O	Benzen
3017–2953	1734	1249–1195–1152– 1103–1028	736–697

Tablo 30. 16 nolu bileşğin  $^1\text{H-NMR}$  verileri

Proton	İntegrasyon	$\delta$ (ppm)	Pik yarıma tipi	$J$ (Hz)
1	1	9,67	d	2,6
4a veya 4b	1	3,34	d	8,8
4b veya 4a	1	3,25	d	8,9
5 veya 6	3	1,05	s	
6 veya 5	3	1,01	s	
7–12	5	7,36–7,26	m	
13a veya 13b	1	4,50	d	12,2
13b veya 13a	1	4,48	d	12,1
14a veya 14b	1	4,72	d	6,8
14b veya 14a	1	4,68	d	6,7
15 + 2	3	3,74–3,60	m	
16	2	0,89	dd(t)	8,5
17 + 18 + 19	9	0,01	s	

Tablo 31. 16 nolu bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR (APT) verileri

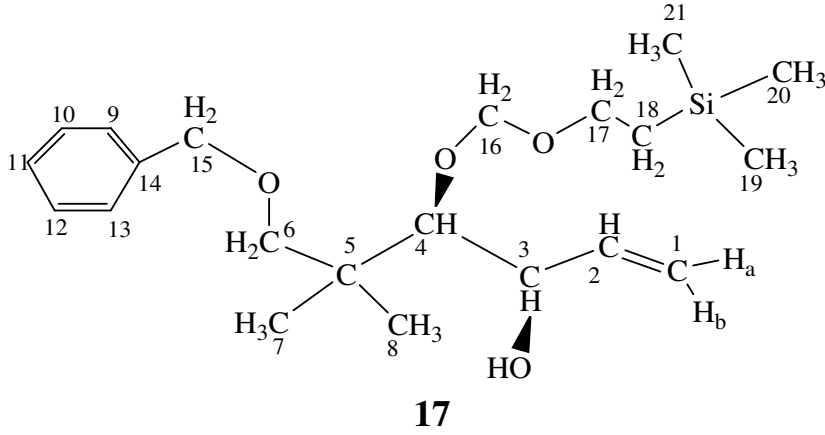
Karbon No	Karbon türü	δ (ppm)
1	CH	202,89
2	CH	86,55
3	C	39,89
4	CH <sub>2</sub>	65,71
5	CH <sub>3</sub>	22,38
6	CH <sub>3</sub>	21,26
7–11	CH	128,23–127,34
12	C	138,22
13	CH <sub>2</sub>	95,27
14	CH <sub>2</sub>	75,11
15	CH <sub>2</sub>	73,00
16	CH <sub>2</sub>	17,80
17–18–19	CH <sub>3</sub>	1,59

16 nolu bileşiğin IR spektral verilerinde, 15 nolu bileşikten farklı olarak C-O ve benzen halkasına ilişkin verilerin dışında 1734 cm<sup>-1</sup> de C=O grubuna ilişkin bir gerilim titreşimi C=C bağının yükseltgenme ürünü aldehide dönüştüğüne ilişkin en önemli spektral veriyi oluşturmaktadır.

Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları incelendiğinde, 1 nolu karbona bağlı aldehit hidrojeni yalnızca 2 nolu hidrojenle etkileşerek dublet şeklinde bir pik verdiği görülmektedir. Yapıdaki 14, 13 ve 4 nolu karbonlara bağlı komşu hidrojenler içermeyip her biri yalnızca kendisiyle aynı karbona bağlı hidrojenlerle etkileşim içinde olmaları nedeniyle birer dublet şeklinde pikler vermişlerdir.

Bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR (APT) spektral verilerinde, 203 ppm de 1 nolu aldehit karbonunun, 138 ppm de benzen halkasının yapıya bağlandığı kuarterner 12 nolu karbonun pik verdiği gözlenmiştir. 128,23–127,34 ppm aralığında benzen halkasına ait diğer sp<sup>2</sup> hibritize karbonlar, 40 ppm de 3 nolu kuarterner karbon ve 95–1 ppm aralığında diğer sp<sup>3</sup> hibritize karbonların bulunduğu gözlenmiştir. Sentezlenen 16 bileşiğine ait Tablo 29, 30 ve 31 de sunulan IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektral verileri bu bileşik için önerilen yapıyı teyit edici niteliktedir.

17 nolu bileşiğe ilişkin IR ve NMR verileri tablo 32, tablo 33 ve tablo 34 de verilmiştir.

Tablo 32. 17 nolu bileşğin IR verileri (KBr tablet v  $\text{cm}^{-1}$ )

CH	C-O	Benzen
3014–2954	1249–1110–1024	744–697

Tablo 33. 17 nolu bileşğin  $^1\text{H-NMR}$  verileri

Proton	İntegrasyon	$\delta$ (ppm)	Pik yarıma tipi	$J$ (Hz)
1a veya 1b	1	5,25	dd(t)	1,7; 3,4
1b veya 1a	1	5,06	dd(t)	1,5; 3,2
2	1	5,92–5,81	m	
3	1	3,38	d	2,3
4	1	4,19	d	3,2
6a veya 6b	1	3,30	d	8,8
6b veya 6a	1	3,20	d	8,9
7 veya 8	3	0,95	s	
8 veya 7	3	0,94	s	
9–13	5	7,28–7,19	m	
15a veya 15b	1	4,48	d	12,1
15b veya 15a	1	4,39	d	12,0
16a veya 16b	1	4,67	d	6,8
16b veya 16a	1	4,62	d	6,8
17	2	3,61–3,53	m	
18	2	0,86	dd	6,7; 7,0
19 + 20 + 21	9	0,06	s	

Tablo 34. 17 nolu bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR (APT) verileri

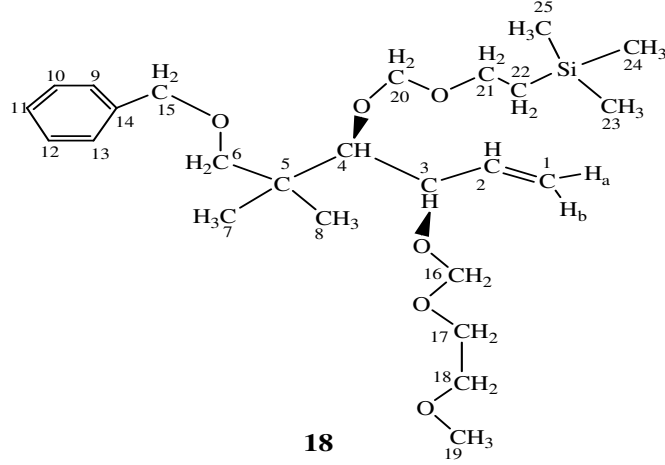
Karbon No	Karbon türü	δ (ppm)
1	CH <sub>2</sub>	116
2	CH	142,0
3	CH	72,2
4	CH	87,3
5	C	40,9
6	CH <sub>2</sub>	78
7	CH <sub>3</sub>	24,5
8	CH <sub>3</sub>	23,52
9 – 13	CH	129,8
10 – 11 – 12	CH	129,0
14	C	139,6
15	CH <sub>2</sub>	74,8
16	CH <sub>2</sub>	97,8
17	CH <sub>2</sub>	67,6
18	CH <sub>2</sub>	19,52
19 – 20 – 21	CH <sub>3</sub>	0,00

17 nolu bileşiğine ilişkin IR spektrumunda, 1250 cm<sup>-1</sup> ile 1025 cm<sup>-1</sup> arasında C-O bağ gerilim titreşimlerinin oluşturduğu sinyaller gözlenirken 17 bileşiğinin eldesinde kullanılan 16 bileşiğinde 1734 cm<sup>-1</sup> de gözlenen C=O gerilim bandının kaybolduğu gözlenmiştir. İlave olarak 744 cm<sup>-1</sup> ve 697 cm<sup>-1</sup> de mono sübstitüye benzen halkasına ait pikler beklendiği şekilde ortaya çıkmıştır.

<sup>1</sup>H-NMR verilerinde, 2 nolu karbona bağlı hidrojen hem 3 hem de 1 nolu karbonlara bağlı hidrojenlerden etkilenerek multipler şeklinde bir pik vermiştir. 1 nolu karbona bağlı hidrojenlerin her biri birbirleriyle ve 2 nolu hidrojenle etkileşerek triplet görünümü birer dubletin dubleti şeklinde pik vermişlerdir.

Bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR (APT) spektral verilerinde, 142 ppm de 2 nolu vinilik karbonun, 140 ppm ile 129 ppm arasında 9–14 nolu benzen halkası karbonlarının, 116 ppm de 1 nolu vinilik karbonun ve 98 ppm ile 0 ppm arasında sp<sup>3</sup> hibridize karbonların pik verdiği belirlenmiştir. Bileşiğe ilişkin tüm veriler toplu olarak incelendiğinde 17 nolu bileşik için önerilen yapıyı destekler niteliktedir.

18 nolu bileşiğe ilişkin IR ve NMR verileri tablo 35, tablo 36 ve tablo 37 de verilmiştir.



Tablo 35. 18 nolu bileşiğin IR verileri (KBr tablet  $\text{v cm}^{-1}$ )

CH	C-O	Benzen
3022–2952	1248–1197–1102– 1024	736–697

Tablo 36. 18 nolu bileşigin <sup>1</sup>H-NMR verileri

Proton	İntegrasyon	$\delta$ (ppm)	Pik yarıma tipi	<i>J</i> (Hz)
1	2	5,18	dd(t)	8,1
2	1	5,84–5,72	m	
3	1	3,80–3,73	m	
4	1	4,27	d	2,3
6a veya 6b	1	3,28	d	8,8
6b veya 6a	1	3,18	d	8,8
7 + 8	6	1,00	s	
9–13	5	7,28–7,20	m	
15a veya 15b	1	4,45	d	12,0
15b veya 15a	1	4,41	d	12
16a veya 16b	1	4,73	d	3,0
16b veya 16a	1	4,71	d	3,2
17 + 18 + 21	6	3,65–3,44	m	
19	3	3,31	s	
20a veya 20b	1	4,65	d	4,7
20b veya 20a	1	4,3	d	5,1
22	2	0,87	dd(t)	6,4
23 + 24 + 25	9	0,06	s	



Tablo 37. 18 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) verileri

Karbon No	Karbon türü	$\delta$ (ppm)
1	$\text{CH}_2$	119,27
2	CH	138,49
3	CH	79,49
4	CH	86,33
5	C	41,13
6	$\text{CH}_2$	72
7 – 8	$\text{CH}_3$	23,56
9 – 13	CH	129,68
9 – 13	CH	128,88
9 – 13	CH	128,78
14	C	140,31
15	$\text{CH}_2$	74,50
16	$\text{CH}_2$	94,64
17	$\text{CH}_2$	73,22
18	$\text{CH}_2$	69,31
19	$\text{CH}_3$	60,43
20	$\text{CH}_2$	99,20
21	$\text{CH}_2$	67,34
22	$\text{CH}_2$	19,51
23 – 24 – 25	$\text{CH}_3$	0,00

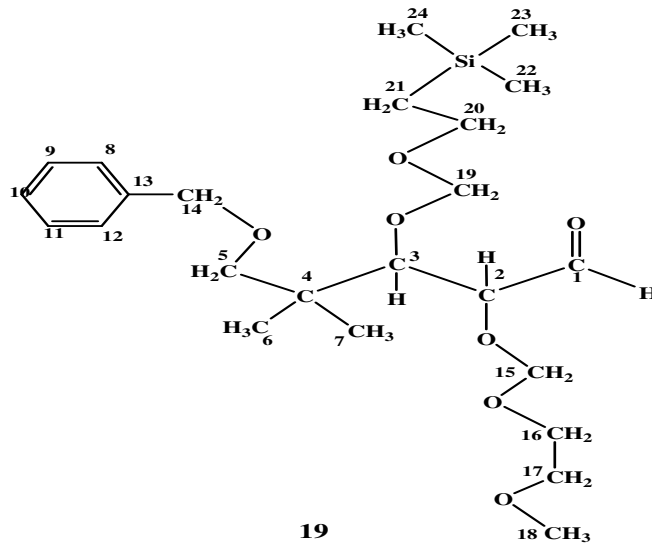
18 nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, koruma gruplarında bulunan çok sayıdaki C-O eterik bağlarına ait gerilme titreşimleri  $1248\text{ cm}^{-1}$  ile  $1024\text{ cm}^{-1}$  arasında pikler vererek ortaya çıktığı gözlenmiştir. Mono sübstitüye benzen halkasına ait piklerin ise  $736\text{ cm}^{-1}$  ve  $697\text{ cm}^{-1}$  de gerilme titreşimi verdiği gözlenmiştir.

Bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektral verilerinde, 1 nolu karbona bağlı hidrojenlerin birbirlerini etkileyerek birer dublet yarılmaya uğrayarak dubletin dubleti şeklinde bir pik grubu şeklinde ortaya çıktıkları gözlenmiştir. Bileşikte 16, 20 ve 15 nolu karbonlarda bulunan hidrojenlerin her birinin yalnızca kendisi ile aynı karbona bağlı hidrojenlerin etkisiyle birer dublet yarılmaya uğradığı belirlenmiştir. 4 nolu karbona bağlı hidrojen ise yalnızca 3 nolu hidrojenin etkisi altında kalarak bir dublet şeklinde pik vermiştir.

Bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) verilerinde, benzen halkasında bulunan 14 nolu kuarterner karbonun  $140\text{ ppm}$  de, halkadaki diğer  $\text{sp}^2$  hibridize karbonların  $130\text{ ppm}$  ile  $129\text{ ppm}$

arasında pikler verdikleri gözlenmiştir. 2 nolu vinilik karbonun 138 ppm de ve 1 nolu vinilik karbonun 119 ppm de pikler verdiği bulunmuştur. Bileşikteki 5 nolu kuarterner karbon 41 ppm de ortaya çıkarken diğer  $sp^3$  hibridize karbonlar 99 ppm ile 0 ppm aralığında gözlenmiştir. Sentezlenen 18 bileşiğine ait Tablo 35, 36 ve 37 de sunulan IR,  $^1H$ -NMR ve  $^{13}C$ -NMR spektral verileri 18 bileşiği için önerilen yapıyı tamamıyla destekler niteliktedir.

19 nolu bileşiğe ilişkin IR ve NMR verileri tablo 38, tablo 39 ve tablo 40 da verilmiştir.



Tablo 38. 19 nolu bileşiğin IR verileri (KBr tablet  $v\text{ cm}^{-1}$ )

CH	C=O	C-O	Benzen
3023–2985	1732	1244,1160	742–697

Tablo 39. 19 nolu bileşigin <sup>1</sup>H-NMR verileri

Proton	İntegrasyon	δ (ppm)	Pik yarıma tipi	<i>J</i> (Hz)
1	1	9,68	s	
2	1	4,15	d	2,1
3	1	3,90	d	2,2
5a veya 5b	1	3,38	d	8,8
5b veya 5a	1	3,18	d	8,9
6 + 7	6	1,01	s	
8 – 12	5	7,34–7,25	m	
14a veya 14b	1	4,51	d	12,0
14b veya 14a	1	4,47	d	13,2
15a veya 15b	1	4,82	d	6,8
15b veya 15a	1	4,77	d	6,9
16	2	3,81–3,64	m	
17	2	3,47	dd(t)	4,7
18	3	3,26	s	
19a veya 19b	1	4,62	d	7,0
19b veya 19a	1	4,60	d	7,0
20	2	3,81–3,51	m	
21	2	0,85	dd(t)	8,1
22 + 23 + 24	9	0,00	s	

Tablo 40. 19 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) verileri

Karbon No	Karbon türü	$\delta$ (ppm)
1	CH	194,60
2	CH	74,54
3	CH	72,61
4	C	31,22
5	CH <sub>2</sub>	68,58
6 – 7	CH <sub>3</sub>	13,20
8 – 12	CH	119,89
8 – 12	CH	119,20
8 – 12	CH	119,02
13	C	130,79
14	CH <sub>2</sub>	64,40
15	CH <sub>2</sub>	87,82
16	CH <sub>2</sub>	59,56
17	CH <sub>2</sub>	63,27
18	OCH <sub>3</sub>	49,66
19	CH <sub>2</sub>	88,16
20	CH <sub>2</sub>	56,93
21	CH <sub>2</sub>	9,18
22 – 23 – 24	CH <sub>3</sub>	0,00

18 bileşikteki alken fonksiyonunun aldehite yükseltgenmesi sonucu elde edilen 19 bileşiğine ilişkin IR spektral verileri değerlendirildiğinde,  $1732\text{ cm}^{-1}$  de C=O grubuna ait gerilme titreşimlerinin keskin bir pik şeklinde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bileşikteki C-O eterik piklerinin  $1160\text{--}1260\text{ cm}^{-1}$  arasında gözlenmiştir.

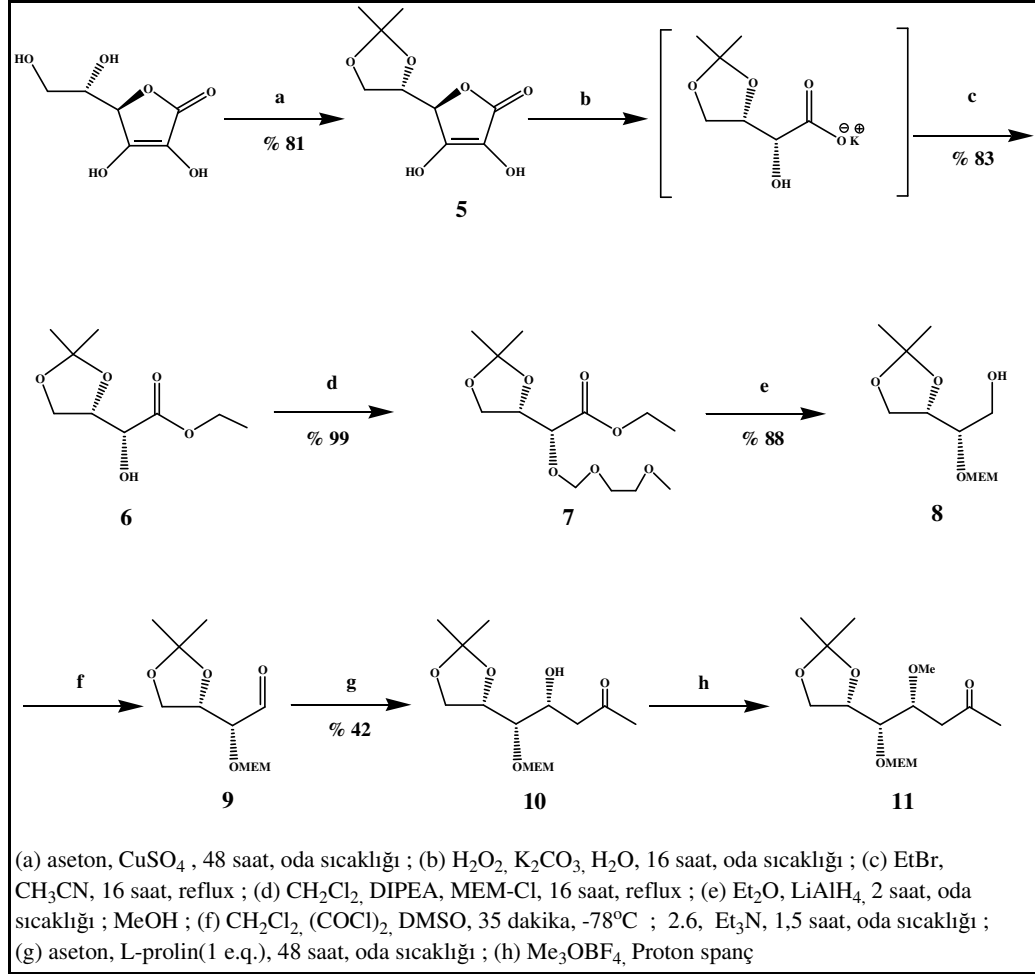
$^1\text{H}$ -NMR spektral verilerinde, 1 nolu C=O karbonuna bağlı aldehit protonunun bir singlet yarılmaya uğrayarak beklendiği şekilde aşağı alana kaydığı gözlenmektedir. 2 nolu karbona bağlı hidrojen ve 3 nolu karbona bağlı hidrojen yalnızca birbirlerini etkilemelerinden ötürü birer dublet spektral çizgi oluşturmuşlardır. 17 nolu karbona bağlı hidrojenlerin her biri birbirleriyle karşılıklı etkileşerek birer dublet yarılma sonucu dubletin dubleti şeklinde bir pik grubu olarak ortaya çıktıkları görülmektedir. 5 nolu karbona bağlı diastereotopik hidrojenler ayrı ayrı birer dublet şeklinde yarılmaya uğramışlardır. Silisyuma doğrudan bağlı 21 nolu karbona bağlı diastereotopik nitelikteki hidrojenlerin her birinde

birer dublet yarılma gözlenmiştir ve birlikte dubletin dubleti şeklinde bir pik grubu oluşturmuşlardır.

$^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektral verilerinde, 1 nolu C=O fonksiyonu karbonu aşağı alanda 195 ppm de pik verirken, 13 nolu benzen halkasına ait kuaterner karbonun 131 ppm de ve halkadaki diğer karbonların 120 ppm ile 119 ppm aralığında pikler verdikleri gözlenmiştir. Diğer  $\text{sp}^3$  hibridize karbonlar önceki bileşiklerde gözlenen kimyasal kayma değerlerine paralel olarak 88 ppm ile 0 ppm aralığında gözlenmiştir. Tablo 38, 39 ve 40 da sunulan IR,  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektral verileri 19 bileşiğine ilişkin sunulan yapıyı destekler niteliktedir.

#### 4. SONUÇLAR

Yapı bloğu B'nin sentezine L-askorbik asitten başlandı ve L-askorbik asit, asetonite (5) dönüştürüldü. Asetonit % 81 verimle elde edildi. Sonraki basamakta, 5 nolu bileşiğin bütenolit halkası yükseltgenerek ilgili potasyum tuzuna yarıldı. Bu tuz doğrudan karşın olan etil estere (6) dönüştürüldü. Ester % 83 verimle elde edildi. Takiben 6 nolu bileşiğin hidroksil fonksiyonu MEM-Cl kullanılarak korundu. Bu basamağın sonunda korunmuş ester (7) % 99 verimle elde edildi. Sonraki basamak esterin ilişkin birincil alkole indirgenmesidir. Bu reaksiyon için  $\text{LiAlH}_4$  ün gerekli miktarları hesaplanarak birkaç test reaksiyonu uygulandı. 0,8 equivalent  $\text{LiAlH}_4$  ün reaksiyon için uygun miktar olduğu bulundu. İndirgenme ürünü olan alkol türevi (8) % 88 verimle elde edildi. Sonraki basamakta Swern oksidasyonu kullanılarak alkol fonksiyonu ilişkin aldehite (9) dönüştürüldü. Oluşturulan Aldehit kolaylıkla bozunabildiği için hızla sonraki basamak için kullanıldı. Aldehit (9) aseton içerisinde L-prolin ile reaksiyona sokuldu ve ilişkin aldol ürünü (10) % 42 verimle elde edildi. Son basamak, yapı bloğu B nin hazırlanmasıdır ve serbest hidroksil grubunun O-metilasyonu olmasına karşın bu bölüm çalışmamızın dışında bırakılmıştır. Yapı bloğu B'nin sentez aşamaları aşağıda Şekil 2 de gösterilmektedir.

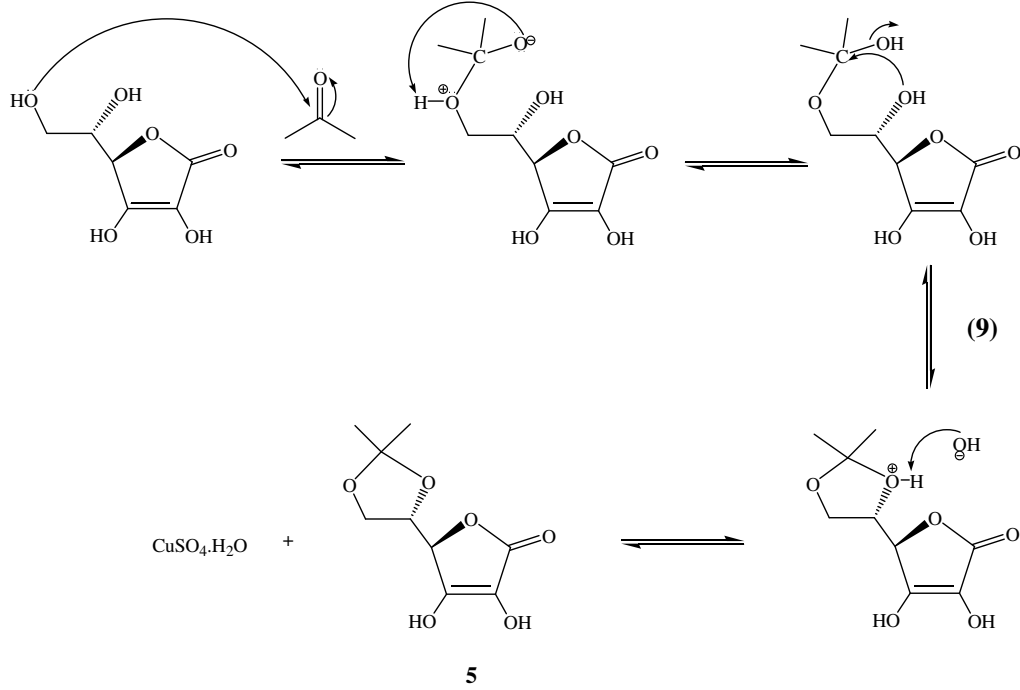


Şekil 2. Yapı Bloğu B'nin sentez aşamaları

L-askorbik asitin başlangıç maddesi olarak kullanılmasının nedeni, tasarlanan konfigürasyonda yapı bloğu B'nin  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  parçasını içeriyor olmasıdır.  $\text{C}_1$  in mutlak stereo kimyasının bir önemi yoktur. Zira ilerleyen bölümlerde karboksilik asite dönüştürülecektir.  $\text{C}_1$  in tek enantiomer kullanılması yalnızca ilerleyen bölümlerde saflaştırmayı kolaylaştırmak için gereklidir.

İlk basamakta L-askorbik asitin yan zincirindeki 1,2-diol, asetonit haline dönüştürülerek korunmuştur [13]. Bu reaksiyonda aseton reaktif ve çözücü olarak kullanılmıştır. Oluşan suyu bağlaması için reaksiyon ortamına susuz  $\text{CuSO}_4$  eklenmiştir. Reaksiyon sadece yan zincirdeki 1,2-diolde gerçekleşir, L-askorbik asitin bütenolit halkasındaki 1,2-diolde gerçekleşmez. Bunun nedeni çifte bağla birleşik 5 üyeli halkadaki

halka gerginliğidir. Bu reaksiyona ilişkin mekanizma aşağıda Denklem (9) da gösterilmiştir.

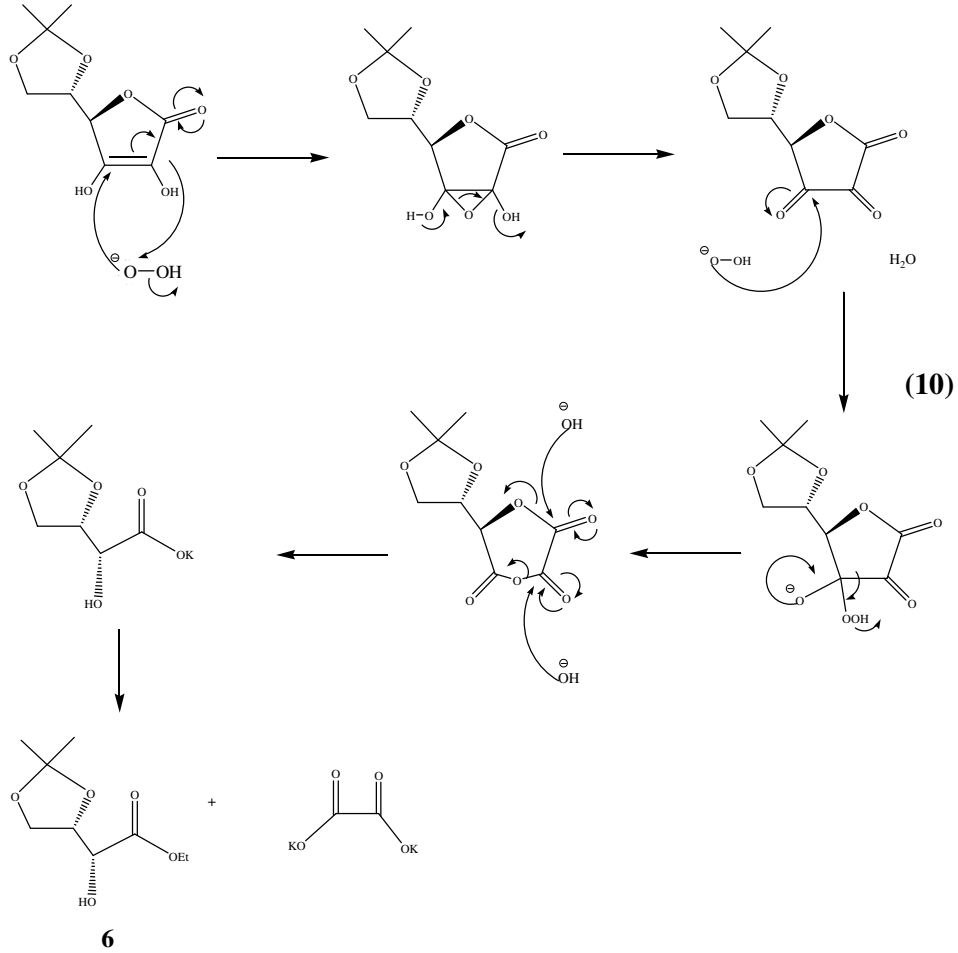


Asetonit oluşturmak için DMP (Di Metoksi Propan) kullanılması beklenmedik sonuçlar vermiştir. Bu yöntemle diasetonit olarak korunmuş ürünler elde edilmiştir ve bu elverişsiz bir saflaştırmaya sebep olmuştur.

İkinci basamak, L-askorbik asitin bütenolit halkasının karboksilik asitin potasyum tuzu haline yarılmasını ve direkt olarak ilişkin etil esterine dönüştürülmesini içermektedir [14]. Öncelikle,  $H_2O_2$  ve  $K_2CO_3$  sulu ortamda kullanılmıştır. Hidroperoksit anyonu çifte bağla etkileşerek bir intermediat epoksit oluşturur. Hemiasetalin her iki yanındaki bu epoksit, 1 molekül su kaybederek 1,2-diketon oluşturur. Daha sonra diketon, Bayer-Villager oksidasyonuna uğrar.  $\text{OOH}$  grubunun saldırısı  $C_3$  karbonunda meydana gelir ve ardından  $C_2 - C_3$  bağının yarılması gerçekleşir. Alternatif olarak, aynı  $C_2 - C_3$  bağının yarılmasının ardından saldırının  $C_2$  karbonuna gerçekleşmesi mümkündür. Kullanılan koşullar altında, oksalik asitin potasyum tuzu ve ara ürün potasyum tuzunun oluşumuyla laktonun hidrolizi gerçekleşmektedir. Sıcak etanol kullanılarak filtrasyonla her bir tuzun ayrılmasından sonra potasyum tuzu asetonitrilde yeniden çözülmüştür. Etilbromür ilavesi

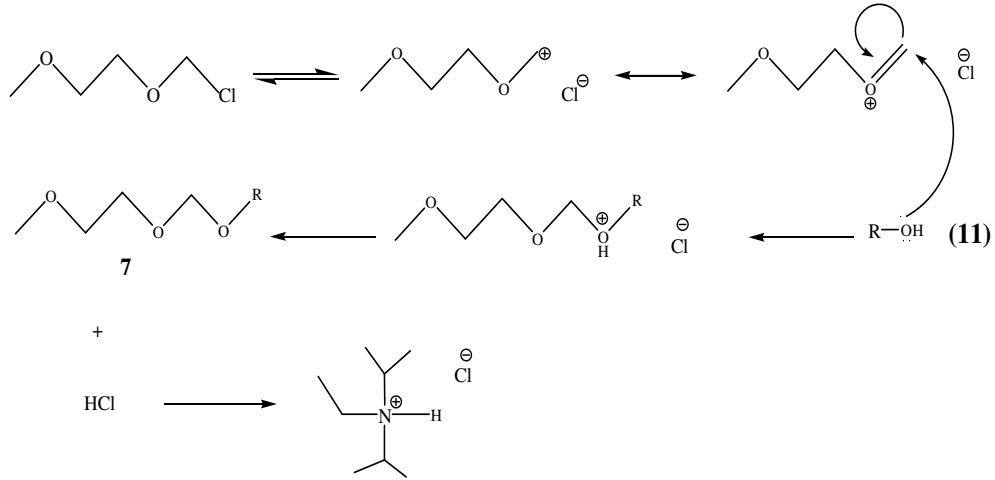


ile tasarlanan etil ester (**6**) oluşturulmuş ve ürün (**6**) % 83 verimle elde edilmiştir. Reaksiyon mekanizması aşağıda Denklem (10) da verildiği gibidir.

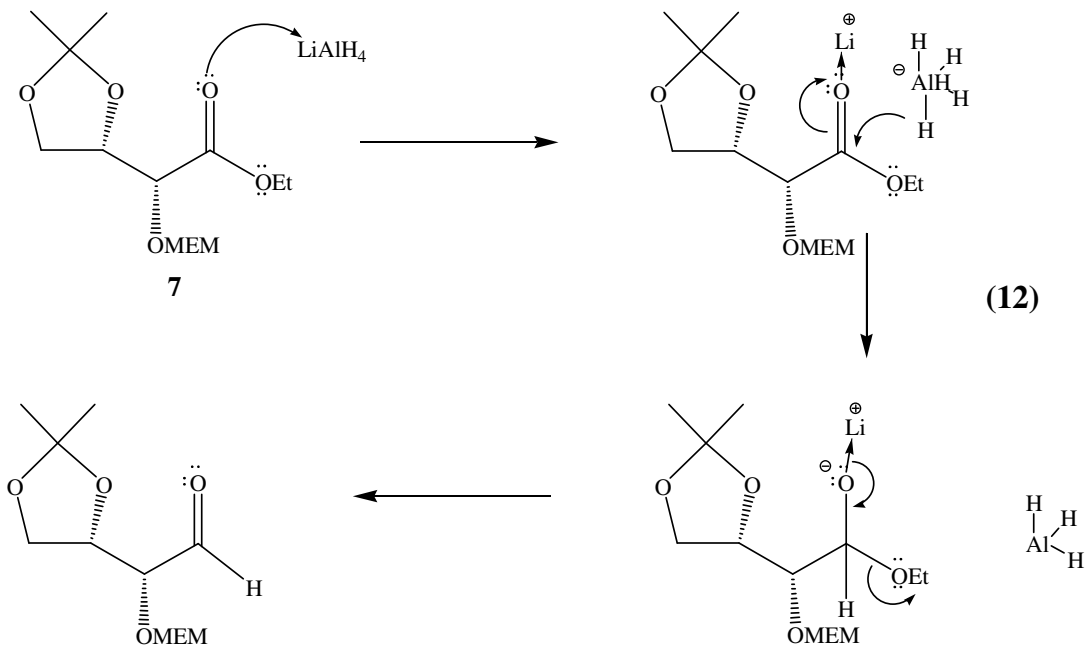


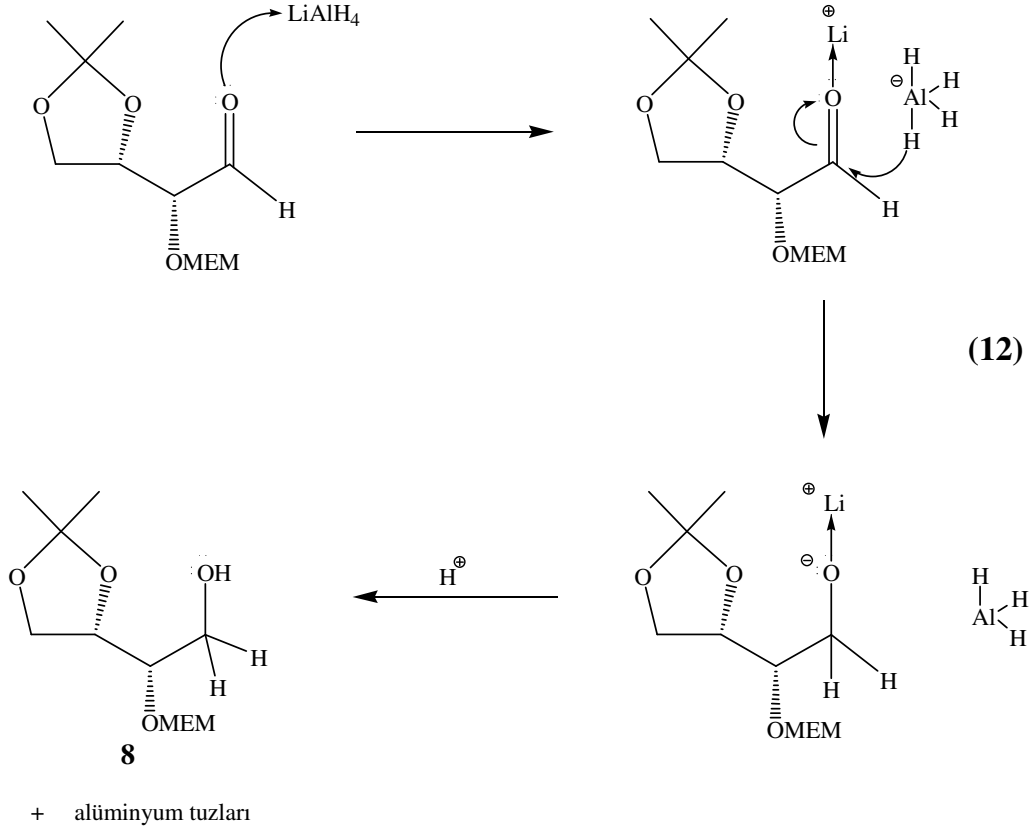
Sonraki basamakta,  $\text{C}_2$  deki serbest hidroksil fonksiyonu MEM-eter olarak korunmuştur. Bu tip reaksiyonlarda, hidroksil gruplarının korunmasında yaygın olarak kullanılan  $\alpha$ -Kloro-Eterler, Kloro Metil-2-Metoksi Etil Eter veya 2-Metoksi Etoksi Metil Klorür (MEM-Cl) dür. Korunma işleminde çalışmamızda 2-Metoksi Etoksi Metil Klorür kullanılmıştır [15]. Pozitif yükün yanındaki oksijenin yükü stabilize edebilme etkisi nedeniyle, bu reaktif kolaylıkla oksikarbenyum ( $\text{MEM}^+$ ) ve  $\text{Cl}^-$  iyonlarına ayrılmıştır. Daha sonra, **6** nolu bileşikteki alkol fonksiyonunun oksikarbenyum iyonuna saldırısı sonucunda hidroksil fonksiyonu MEM-eter olarak korunmuştur. Reaksiyon esnasında serbest bırakılan HCl in uzaklaştırılması için reaksiyona DIPEA eklenmiştir ve ürün (**7**) %

99 verimle elde edilmiştir. Reaksiyon mekanizması aşağıda Denklem (11) de gösterildiği gibidir.



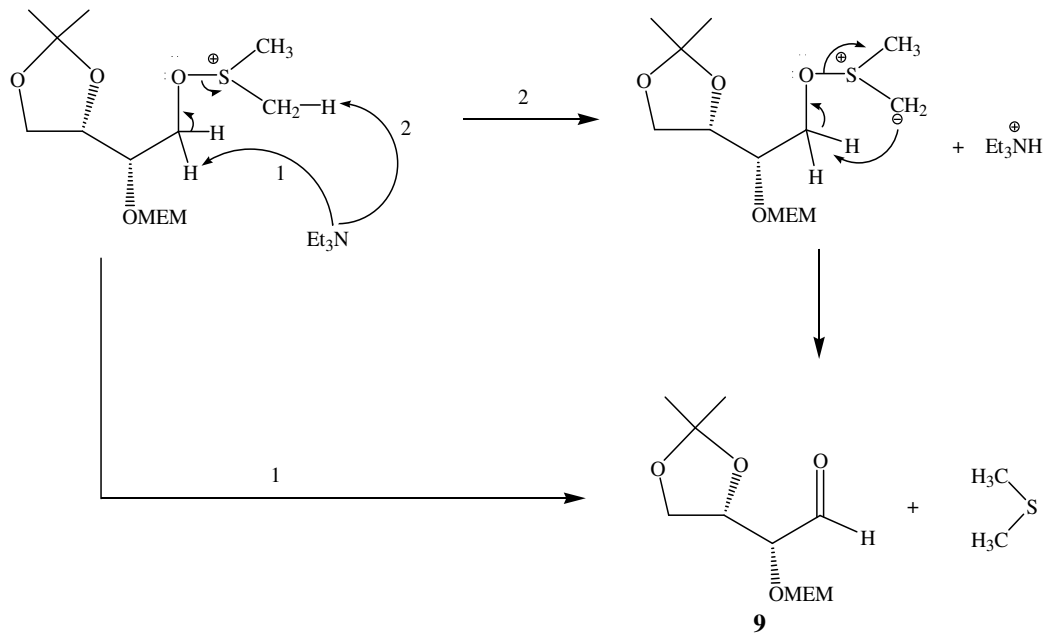
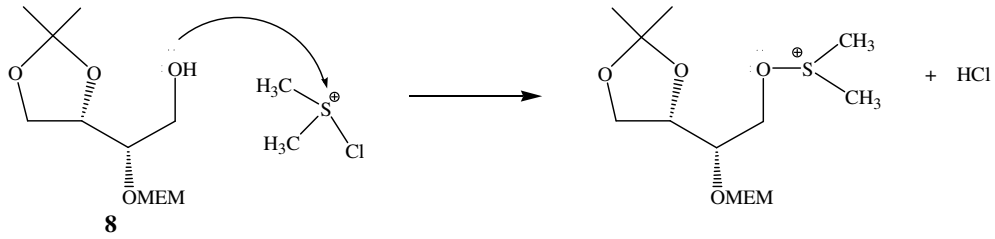
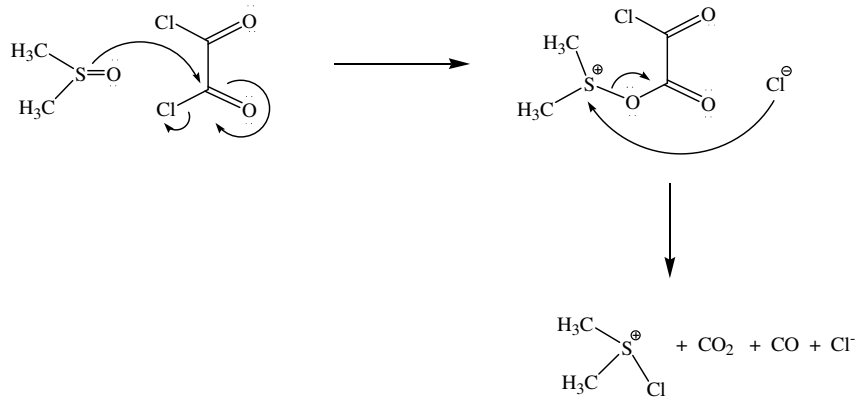
Bir sonraki basamakta, 7 nolu bileşikteki ester fonksiyonu ilişkin alkole (8) indirgenmiştir. Bu indirgenme için  $\text{LiAlH}_4$  kullanılmıştır. Karbonil bağı lityum katyonunun şelatik etkisiyle polarizlenmiştir, böylece hidrürün nükleofilik katılımı kolaylaşmıştır. Devamında etoksit anyonunun eliminasyonu aldehit oluşumununa yol açmıştır. Ardından aldehit bir analog mekanizma yoluyla birincil alkole indirgenmiş ve hedef ürün (8) % 88 verimle elde edilmiştir. Reaksiyon mekanizması aşağıda Denklem (12) de gösterildiği gibidir.





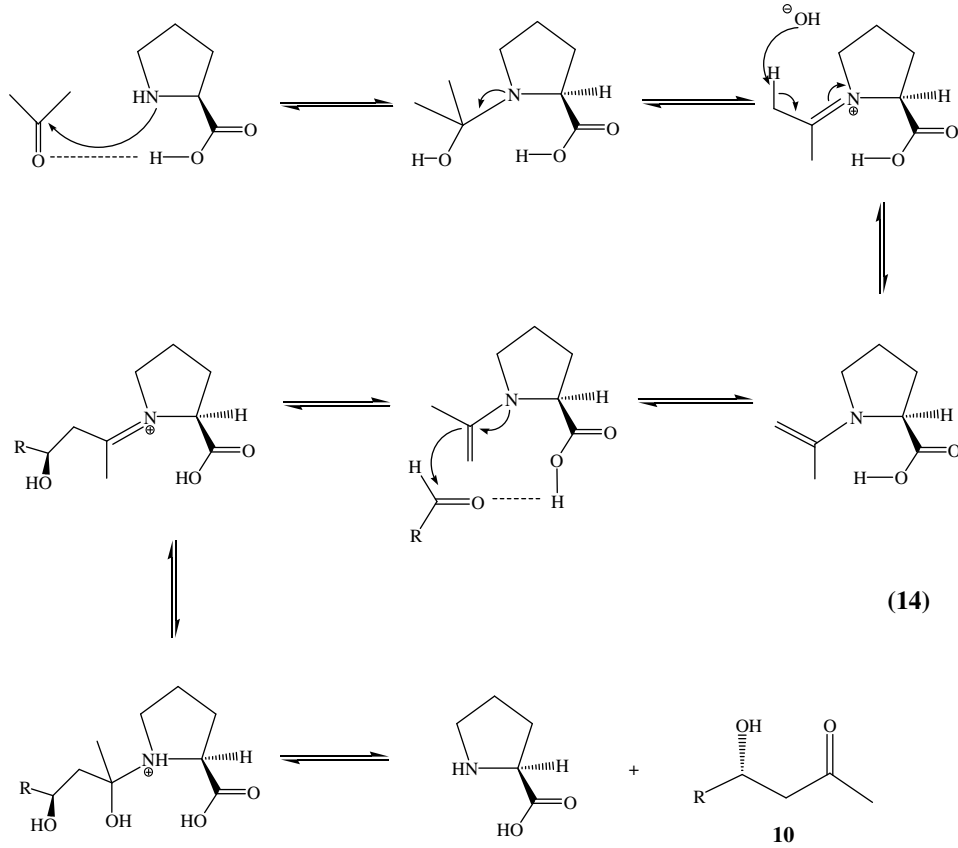
Sonraki basamakta, alkol (**8**) Swern oksidasyonu yoluyla yeniden aldehite (**9**) yükseltgenmiştir [16]. İlk olarak, DMSO ve oksalil klorürün  $-78^{\circ}\text{C}$  de diklorometanda etkileşmesi ile klorodimetilsülfonyum iyonu oluşturulmuştur. Yan reaksiyonlar sonucu karışık tiyoasetallerin oluşumunu engellemek amacı ile sıcaklık  $-78^{\circ}\text{C}$  de tutulmuştur.

**8** nolu bileşikteki alkol fonksiyonu klorodimetilsülfonyum iyonundaki pozitif yüklü kükürt atomuna kolayca saldırır ve amonyum tuzu oluşturulurken meydana gelen HCl trietilaminle nötrale edilir. Trietilaminin etkileşebileceği iki olasılık vardır. İlk olasılıkta, baz oksijenin alfa pozisyonundaki bir protonu uzaklaştırır (1. yol) ve dimetilsülfitin eliminasyonuna yol açar. Daha uygun ve alternatif bir yol (2. yol) ise pozitif yüklü kükürt atomuna bağlı metil gruplarından birinden proton koparılmasıdır, oksijenin alfa konumundaki metilen gurubunda intramoleküler proton ayrılmasıyla ve dimetilsülfitin eliminasyonu ile devam eder. Her iki yol aynı sonucu verme eğilimindedir. Reaksiyon mekanizması aşağıda Denklem (13) de gösterildiği gibidir.



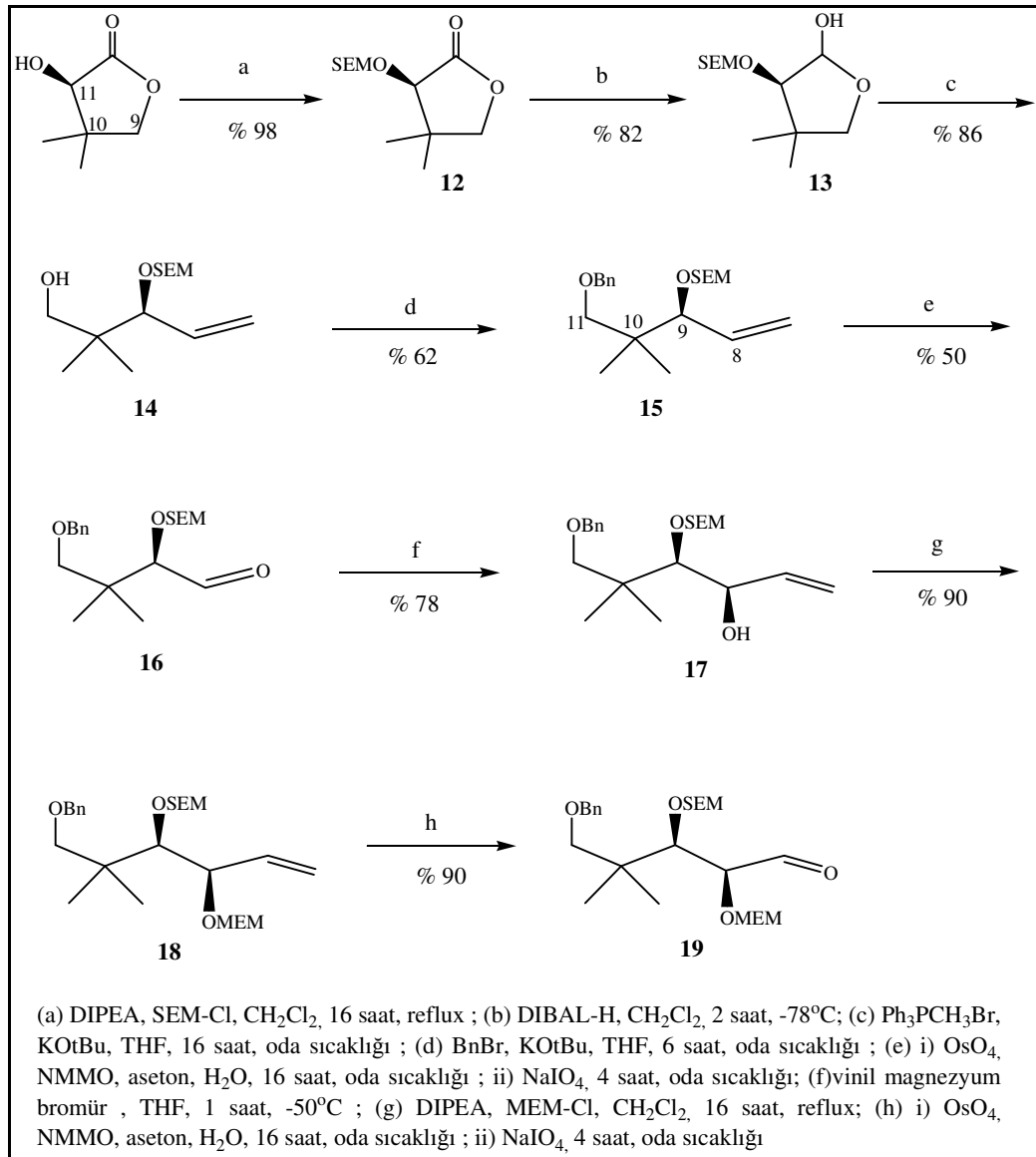
Sonraki basamakta, aldol ürünü (**10**) asimetrik aldol reaksiyon koşulları kullanılarak stereo selektif olarak elde edilmiştir. Bu intermoleküler asimetrik aldol reaksiyonu L-proline organokatalizörün kataliziyle gerçekleştirilmiştir [17, 18, 19].

İlk olarak, L-prolinin azotu asetonun karbonil karbonuna saldırması sonucunda enaminle tatotomerizasyona dayanan bir iminyum tuzu oluşur. Aldehitin karbonil grubunun hidrojen bağı yoluyla prolindeki karboksil grubu asidik protonu ile şelatlaşmasından sonra enamin aldehite (**9**) saldırır. Aldehitin bu öncelikli kompleksleşmesi aldol reaksiyonunu intramoleküler hale dönüştürerek reaksiyonun kiral indirgenmesinden sorumlu olmasına yol açar. Reaksiyon sonunda L-prolin yeniden başka bir aldol reaksiyonunu katalizlemesi için serbest bırakılır. Bu yönüyle L-prolin uygun bir oganokatalizördür ve sadece katalitik miktarda yeterlidir. Ürün (**10**) 2 basamak boyunca % 42 verimle elde edilmiştir. Reaksiyon mekanizması aşağıda Denklem (14) de gösterildiği gibidir.



Yapı bloğu A (**19**) nın sentezine ticari olarak uygun enantiomer saflıktaki (*R*)-pantolaktondan başlandı. (*R*)-pantolaktunun hidroksil fonksiyonu SEM-eter olarak korundu ve **12** nolu bileşik oluşturuldu takiben sonraki basamakta, lakton fonksiyonu ilişkin laktol (**13**) indirgendi. Ardından Wittig reaksiyonu gereği fosfonyum ylidleri

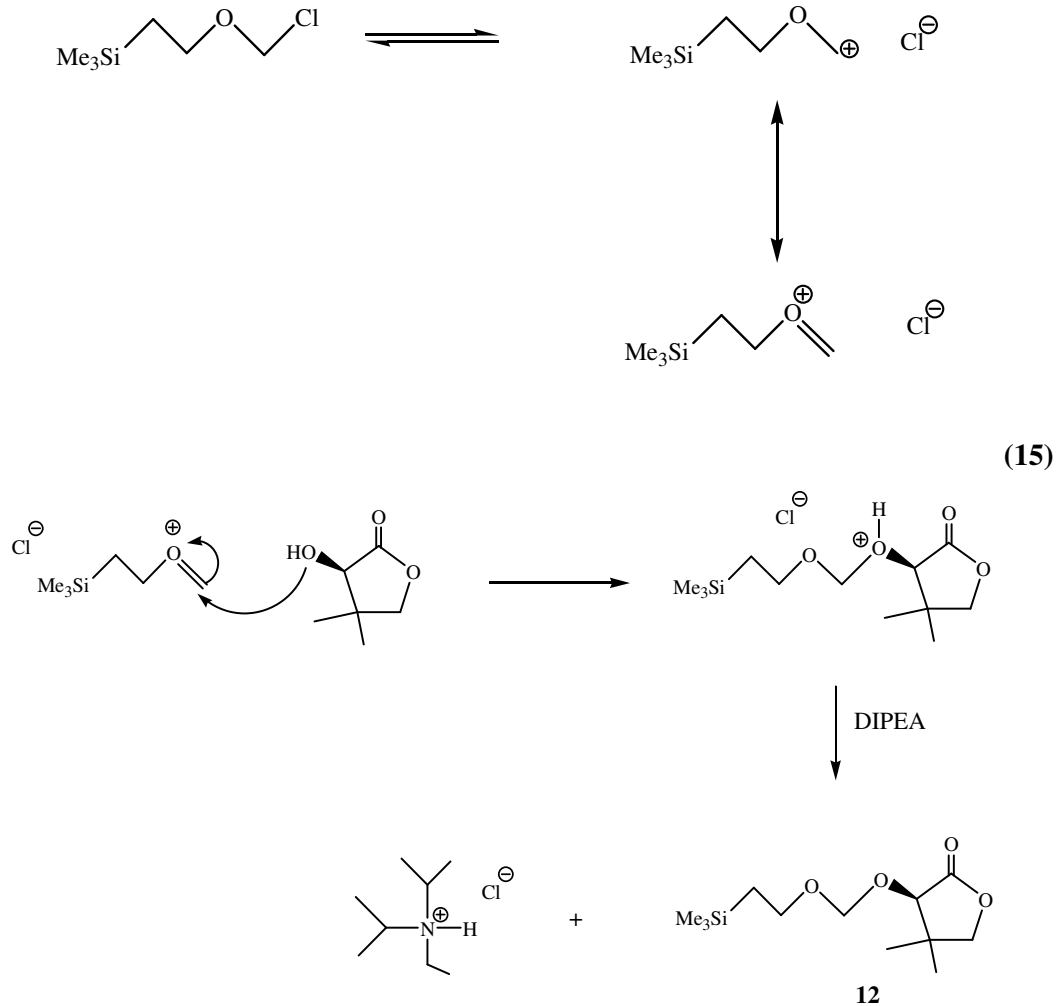
kullanılarak laktol (**13**) ilişkin alkene (**14**) dönüştürüldü. Daha sonra **14** nolu bileşikteki hidroksil fonksiyonu benzil bromür ile benzil eter olarak korundu. Eter yapısındaki **15** nolu bileşiğin çifte bağı ilişkin aldehite (**16**) yükseltgendi. Sonraki basamak aldehitte (**16**) gerçekleşen Grignard reaksiyonudur ve stereo selektif olarak *syn*-ürün (**17**) oluşması sağlandı. Daha sonra oluşturulan hidroksil fonksiyonu MEM-eter (**18**) olarak korundu. Yapı bloğu A'nın tamamlanması için son basamakta, çifte bağı ilişkin aldehite osmiyum tuzları ve morfolin türevi bileşik eşliğinde yükseltgendi. Yapı bloğu A'nın sentez aşamaları aşağıdaki Şekil 3 de gösterildiği gibidir.



Şekil 3. Yapı Bloğu A'nın sentez aşamaları

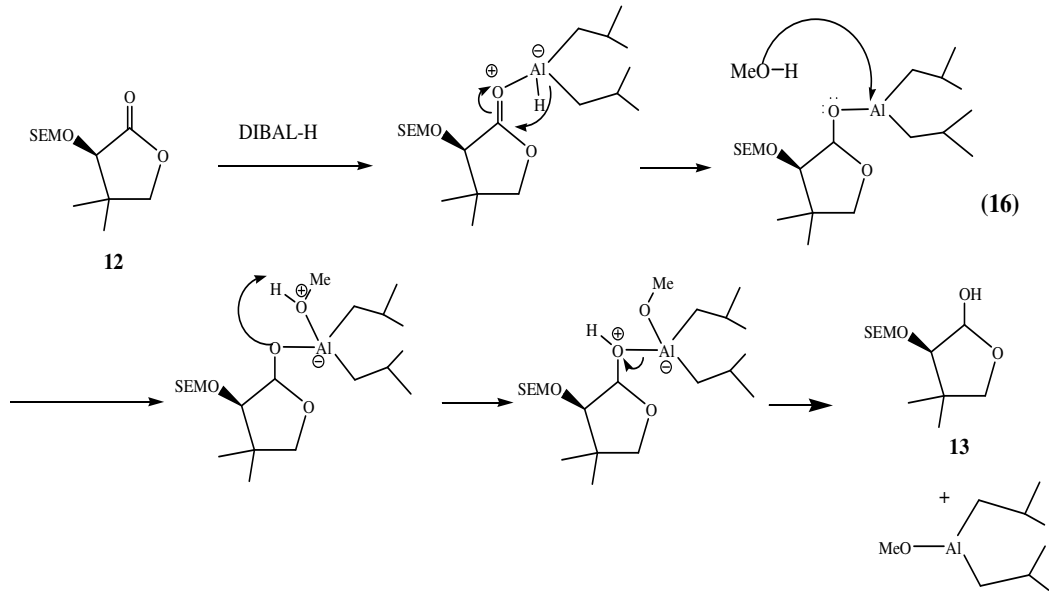
(*R*)-pantolaktonun hidroksil fonksiyonu SEM-eter olarak korundu. Bunun için, SEM-Cl ve DIPEA kullanıldı [20,21].

Reaksiyon mekanizması MEM-eter (**6**) oluşumuna benzer şekildedir ve aşağıda Denklem (15) de gösterildiği gibidir. Pozitif yükün yanındaki oksijenin yükü stabilize edebilme etkisi nedeniyle, bu reaktif kolaylıkla oksikarbenyum iyonu ( $\text{SEM}^+$ ) and  $\text{Cl}^-$  iyonuna bölünür. Daha sonra pantolaktonun alkol fonksiyonu oksikarbenyum iyonuna saldır. Reaksiyon esnasında serbest bırakılan HCl uzaklaştırılması için reaksiyona DIPEA eklenmiş ve reaksiyon sonunda korunmuş (*R*)-Pantolakton (**12**) % 98 verimle elde edilmiştir.



Sonraki basamakta, korunmuş (*R*)-pantolaktone (**12**) ilişkin laktole (**13**) DIBAL-H çözeltisi  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  de kullanılarak indirgendir [22, 23]. Bu basamakta öncelikle 12 nolu

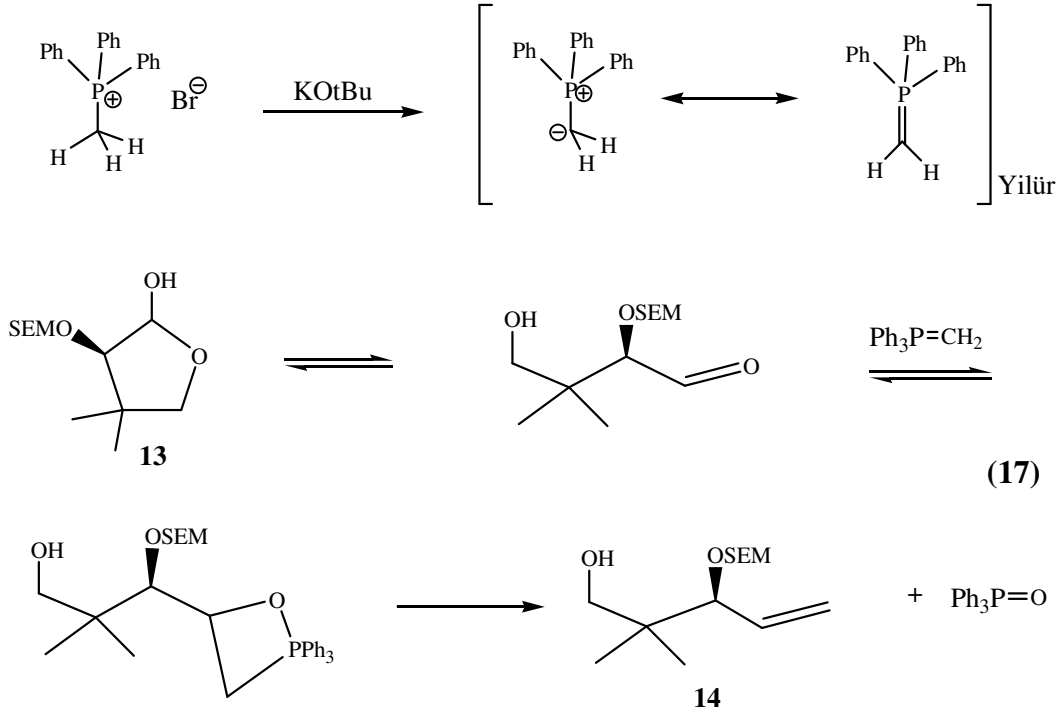
bileşikteki karbonil grubunun oksijeni, bir lewis asiti olan reaktifin aluminium atomu ile şelatlaşır sonuç olarak karbonil bağı polarizlenir ve böylece hidrürün nükleofilik saldırısı kolaylaşır. İleri indirgeme sonucu diol oluşumundan kaçınmak için  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in çözücü olarak kullanılması gereklidir. Daha sonra reaksiyona girmeyen DIBAL-H fazlasını yok etmek ve Al-O bağının solvolizi için MeOH eklendi, böylece laktol serbest bırakıldı ve ürün (**13**) % 82 verimle elde edildi. Reaksiyon mekanizması aşağıda Denklem (**16**) da gösterildiği gibidir.



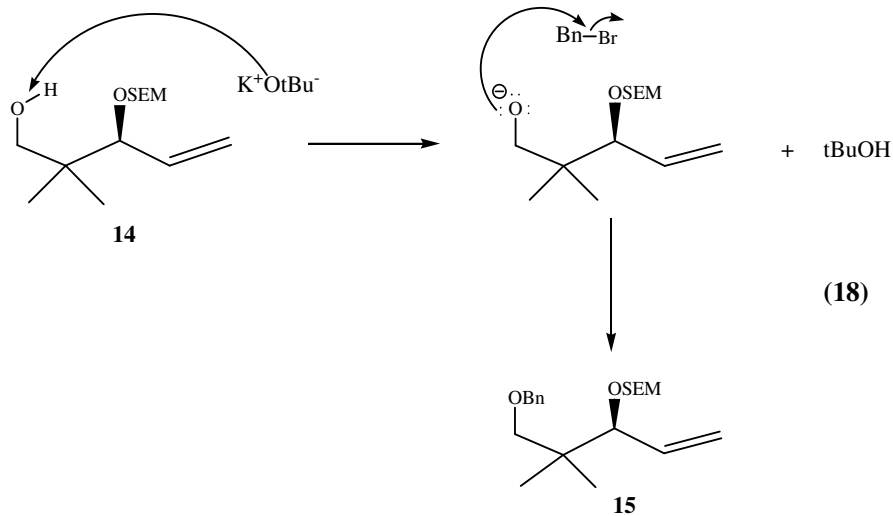
Laktol (**13**) formu açık hidroksi aldehit formu ile dengededir ve witting reaksiyonunda ilişkin alkeni (**14**) oluşturmak üzere kullanılan yilid dengedeki açık hidroksi aldehit formu ile etkileşir [24].

Öncelikle metil-trifenilfosonyum bromüre KOTBu bazı ile muamele edilerek metil foksionundaki protonlardan birinin uzaklaştırılması ile kullanılması gereken yilid oluşturuldu ve ardından ortamdaki laktol açık formu ile reaksiyon vererek alken (**14**) oluşumu sağlandı. Ürün (**14**) % 86 verimle elde edildi. Reaksiyon mekanizması aşağıda Denklem (**17**) de gösterildiği gibidir.





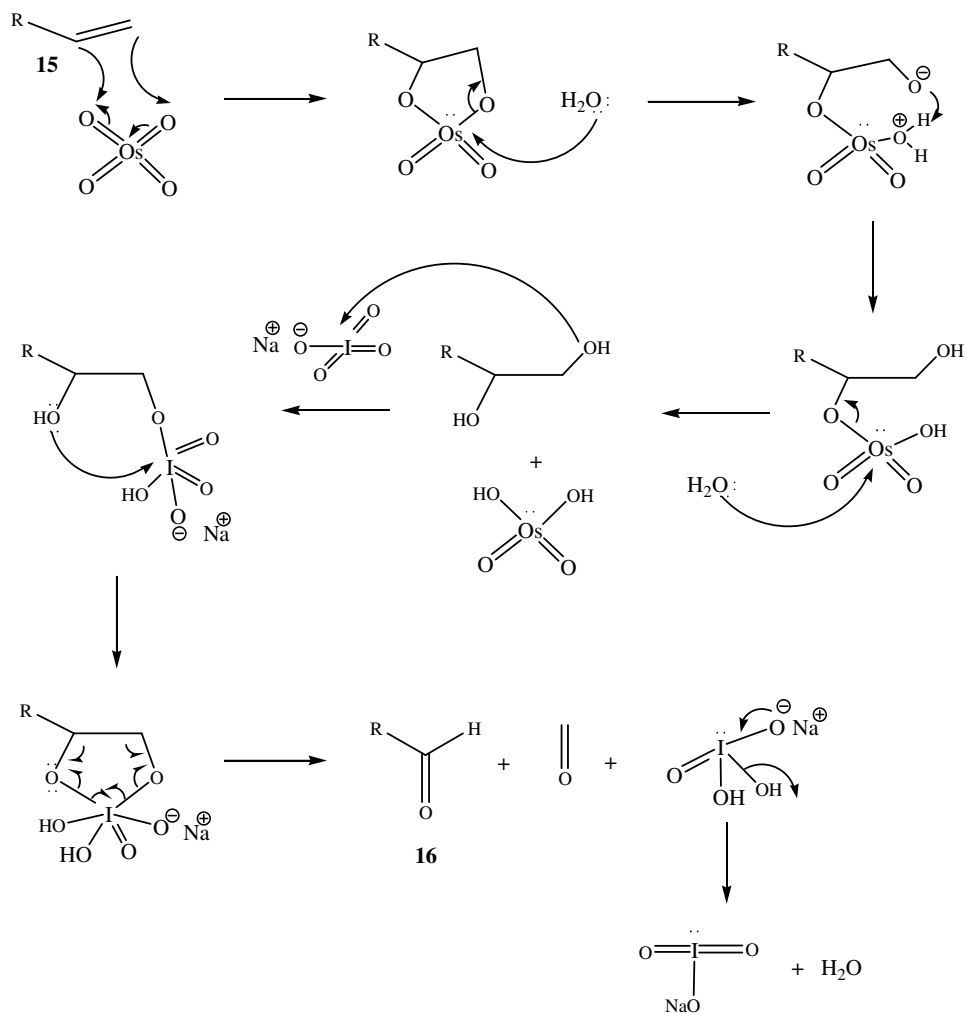
**14** nolu bileşikteki serbest hidroksil grubu benzil eter (**15**) olarak korundu. Hidroksil fonksiyonundaki protonun uzaklaştırılması için baz olarak KOtBu kullanıldı [25]. Alkoksit anyonunun negatif yüklü oksijeninin benzil bromüre saldırması sonucunda benzil eter oluşturuldu. Baz olarak sterik engelleyici olduğundan KOtBu kullanılarak bir nükleofil gibi benzil bromüre saldırması engellenmiş olundu. Reaksiyon sonucu ürün (**15**) % 62 verimle elde edildi. Reaksiyon mekanizması aşağıda Denklem (18) de gösterildiği gibidir.



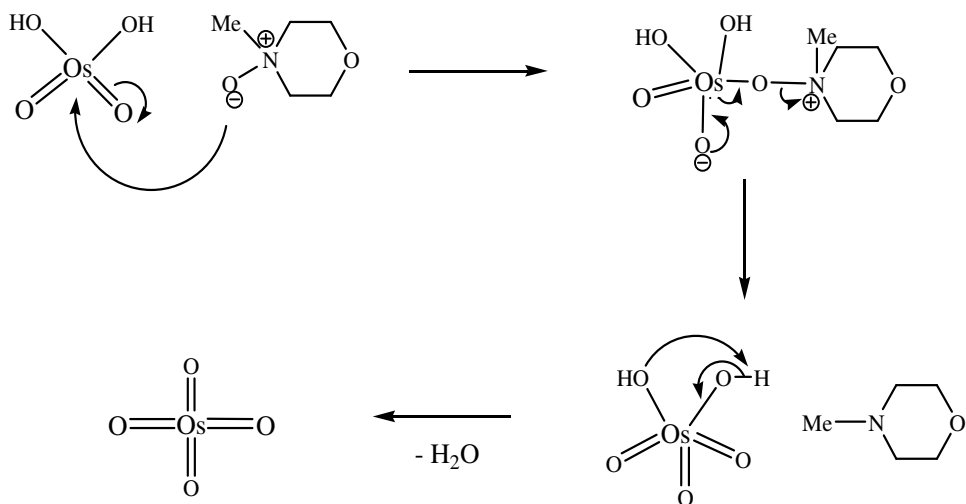
**15** nolu bileşikteki çifte bağın oksidatif bölünme sonucu ilişkin aldehitin oluşumu  $\text{OsO}_4$  ve  $\text{NaIO}_4$  ile iki basamakta gerçekleşen bir oksidasyondur [26]. İlk basamak  $\text{OsO}_4$  in olefine siklo katılmasıdır. Daha sonra su osmiumata saldırır ve sonuçta halka açılması meydana gelir. Oksijenindeki negatif yük sudan bir proton transfer edilmesi ile nötralize edilir. İkinci bir su molekülünün saldırısından sonra ikinci hidroksil fonksiyonu serbest bırakılır ve aynı basamaklar tekrarlanır.

İkinci basamak diolün oksidatif yarılmaları olup sodyum periyodata ( $\text{NaIO}_4$ ) ilişkin diolün katılması ile başlar. Bir siklik mekanizma yoluyla iki alkol fonksiyonu arasındaki bağ kırılır ve sodyum periyodat, sodyum iyodata ( $\text{NaIO}_3$ ) indirgenir. Bu yolla aldehit (**16**), formaldehit ile birlikte oluşturulur.

Bu reaksiyonda NMMO yeniden yükseltgeyici (co-oksidan) olarak kullanılır. Bu reaktif Os (VI) türlerini başarıyla Os (VIII) türlerine yeniden yükseltgeyebilmektedir. Sonuç olarak ürün (**16**) % 50 verimle elde edilmiştir. Reaksiyon mekanizması aşağıda Denklem (**19**) da gösterildiği gibidir.

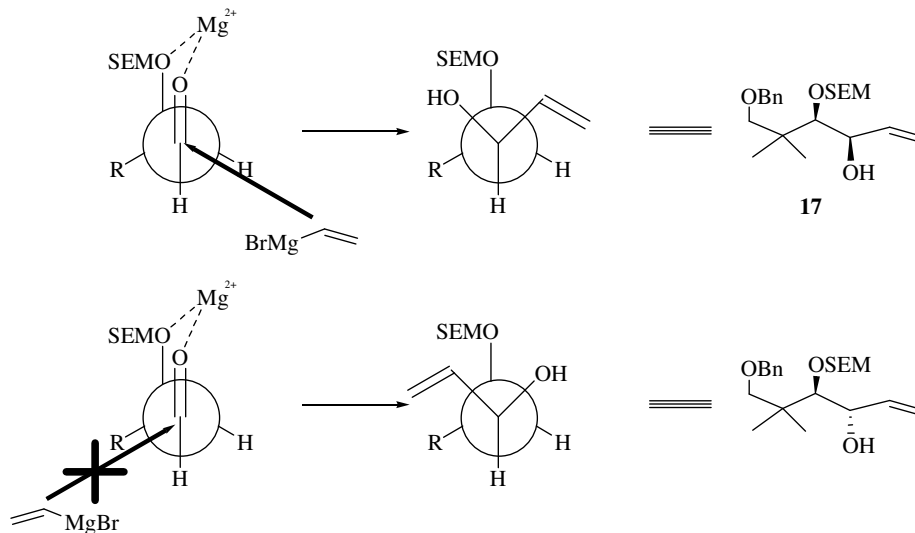
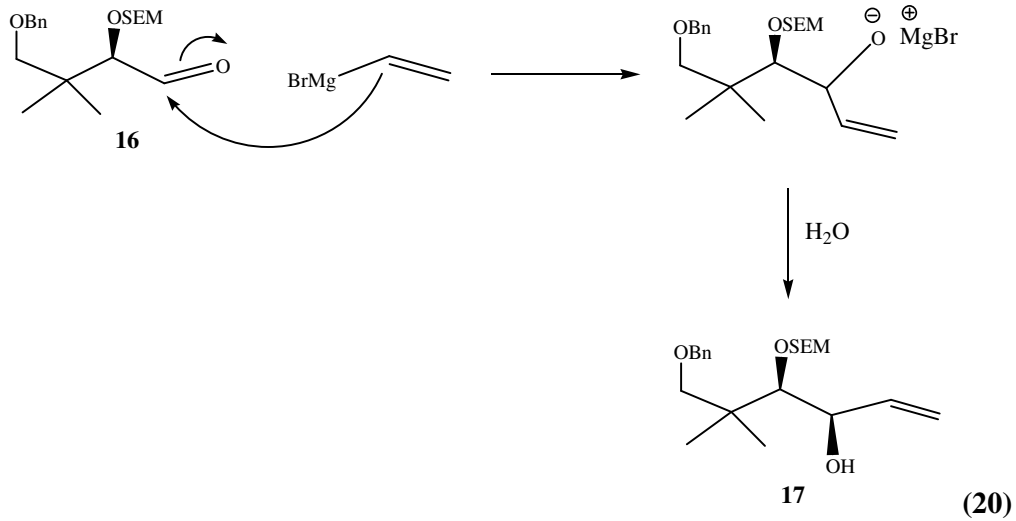


(19)

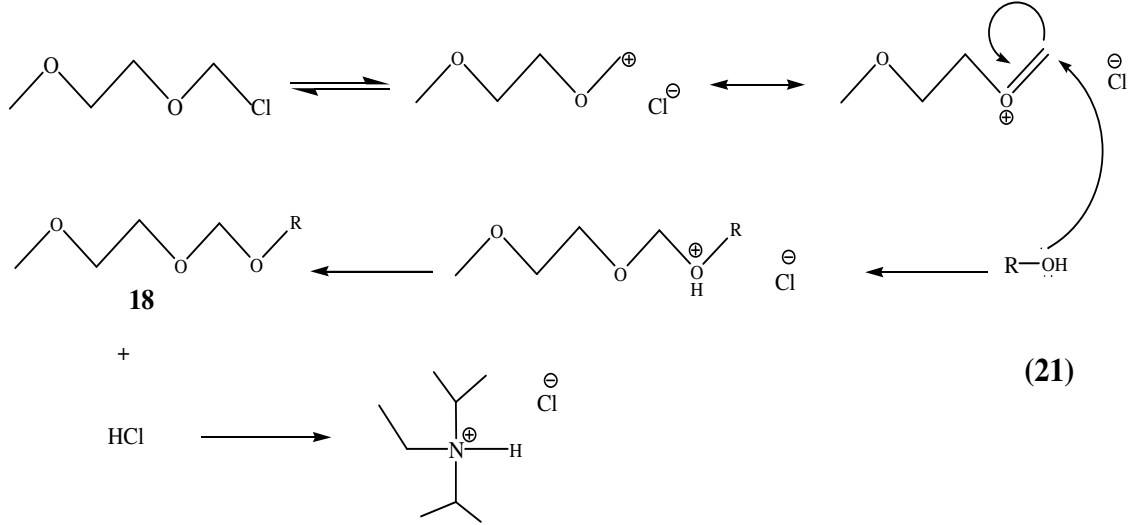


Sonraki basamak, Grignard reaksiyonu ile ilişkin allilik alkolün (**17**) elde edilmesi için için aldehite (**16**) vinil magnezyum bromürün stereo selektif katılması gerçekleştirilmiştir. Grignard reaksiyonu sırasıyla bir tersiyer veya ikincil alkol oluşturmak için aldehit veya ketona bir organomagnezyum halojenürün (Grignard reaktifi) katılmasıdır.

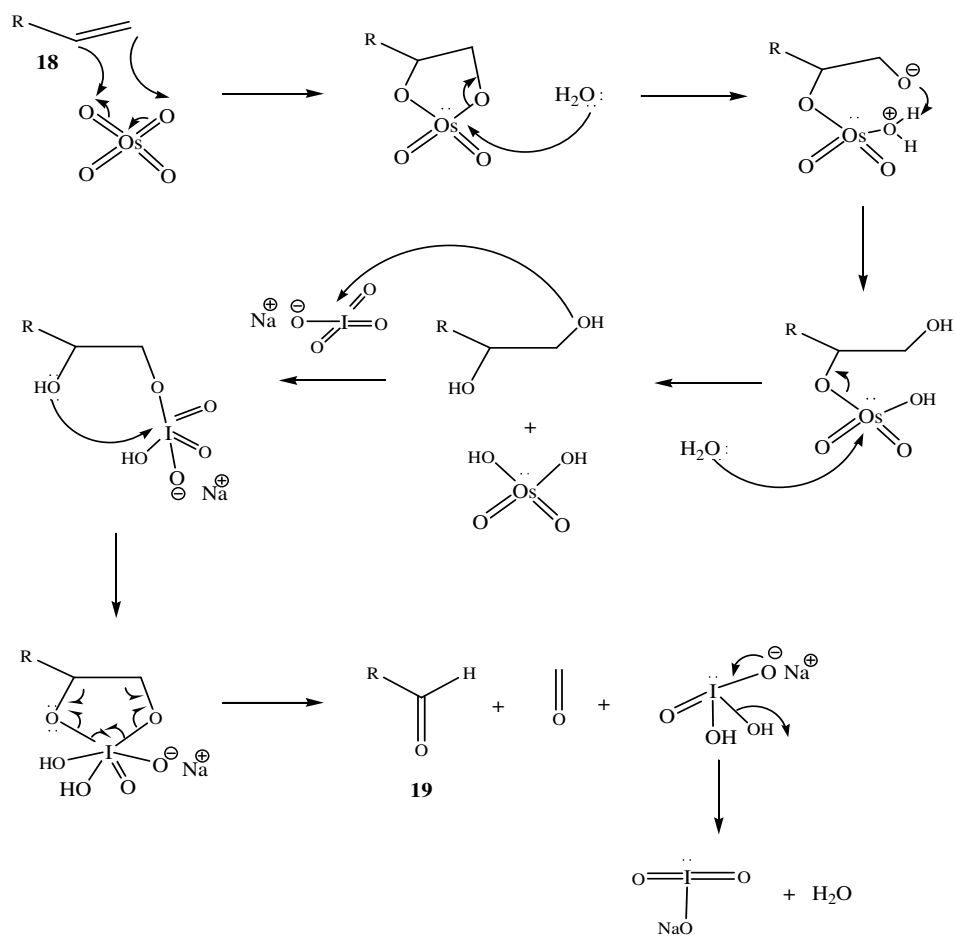
Ticari olarak uygun vinil magnezyum bromür  $-50^{\circ}\text{C}$  de THF içerisinde kullanıldı. Karbonil grubuna nükleofilik saldırıdan sonra, su katılmasıyla reaksiyon geliştirilirken alkolat anyonu protonlandı. Stereo kimya şelatlaşmış cram modeli ile kontrol edildi. Ürün % 80 diastereo.enantiomer olarak % 86,6 verimle elde edildi. Epimer ayırımından sonra tasarlanan saf diastereo izomer % 78 verimle elde edilmiştir. Reaksiyon mekanizması aşağıda Denklem (**20**) de gösterildiği gibidir.



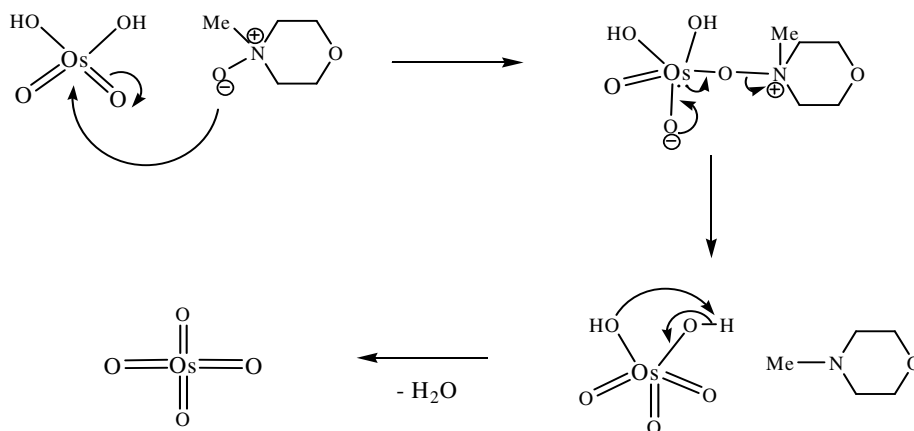
Yapı bloğu A'nın sentezinin tamamlanması için sonraki basamakta serbest hidroksil fonksiyonu MEM-eter olarak korunmuştur [15]. Bu koruma grubu, MEM-Cl ve DIPEA kullanılarak yapı bloğu B deki gibi aynı yolla tanımlanmıştır ve aynı mekanizma üzerinden aşağıda Denklem (21) de gösterildiği şekilde gerçekleştirilmiştir. Tasarlanan ürün (18) % 90 verimle elde edilmiştir.



Son basamakta ise yapı bloğu A tamamlanmıştır. Bunun için aldehit (19) çifte bağın oksidatif yarılmalarıyla oluşturuldu [26]. Bu basamak daha önce olduğu gibi OsO<sub>4</sub> ile dihidroksilasyon ve NMMO nun yeniden oksidleyici (co-oksidan) olarak kullanılmasını içeren, NaIO<sub>4</sub> kullanılarak intermediyat visinal diol yarılmaları ile devam eden iki basamak oksidasyonu içerir. Reaksiyon daha önce belirtilen mekanizma üzerinden aşağıda Denklem (22) de belirtildiği gibi yürütülmüştür. Reaksiyonun verimi % 90 dır.

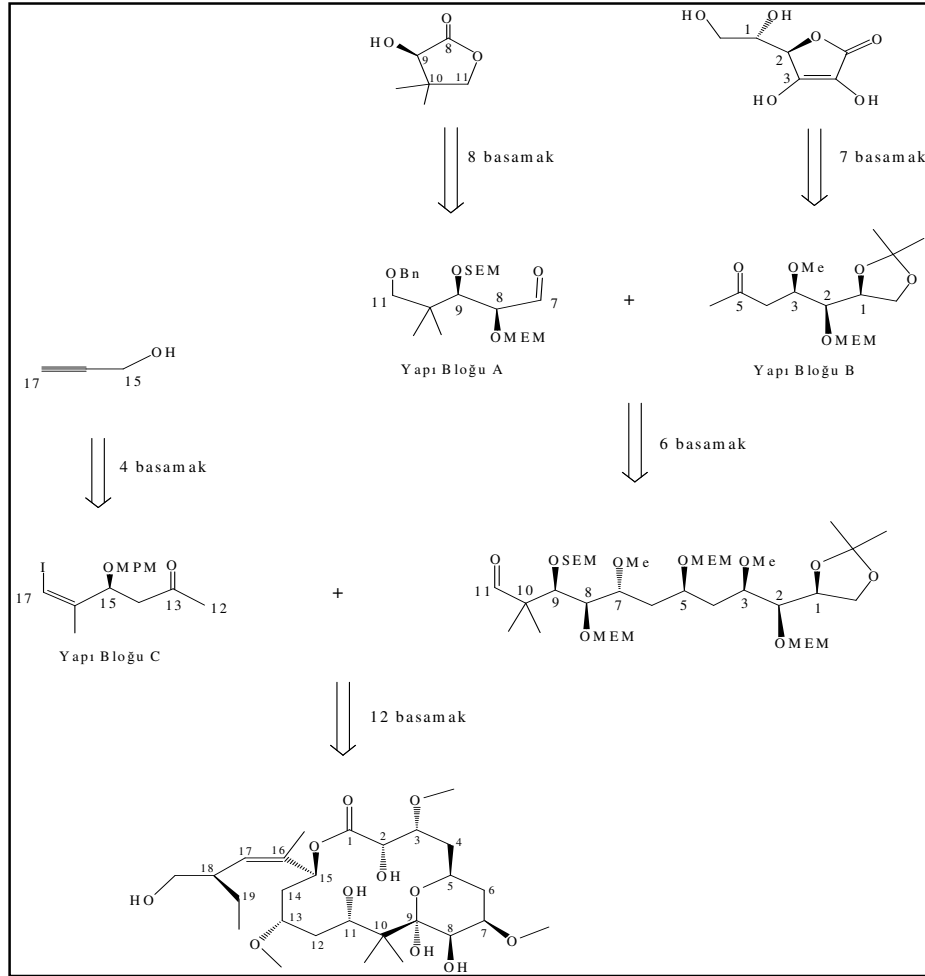


(22)



## 5. ÖNERİLER

Hücre içerisinde mikrotübülleri kararlı hale getirerek anti kanser etkinin ortaya çıkmasına yol açan oldukça önemli bir bileşik olan (+)-Peloruside A'nın deniz süngerinden elde edilmesinde yaşanan zorluklar ve bu izolasyonun çok düşük verimlerde gerçekleşmesinden dolayı bu bileşiğin sentezine ilişkin çeşitli sentez yollarının geliştirilmesine çalışılmaktadır. Bu çalışmada izlenen sentetik plan aşağıda Şekil 4 de gösterildiği gibidir. Çalışmamız yapı blokları A ve B'nin sentezine ilişkindir.



Şekil 4. (+)-Peloruside A'ya ilişkin sentez planı

Çalışmamızda sadece yapı bloğu A ve B sentezi ve yapı aydınlatılması gerçekleştirilebilmiştir. Sentezlenen yapı bloğu A ve B nin birleştirilmesi ile elde edilen blok ile yapı bloğu C nin birleştirilmesi ile hedef bileşiğe varılması bu çalışmanın nihai hedefi olmalıdır. Diğer yandan halen kanser terapisinde kullanılan Taksol'e göre hücre içerisinde kolay çözünebilme yeteneği ve daha basit yapısı ile kanser tedavisinde ilgi çekici bir bileşik haline gelen (+)-Peloruside A'nın sentez yollarına ilişkin muhtelif sentez stratejileri mevcut olmakla birlikte oldukça zahmetli ve uzun reaksiyon yollarına gereksinim olduğu görülmektedir. Bu nedenle, benzer çalışmalarda kullanılan sentez basamaklarının kısaltılması ve senteze ilişkin yeni stratejilerin geliştirilmesi önemli bir amaç olmalıdır.



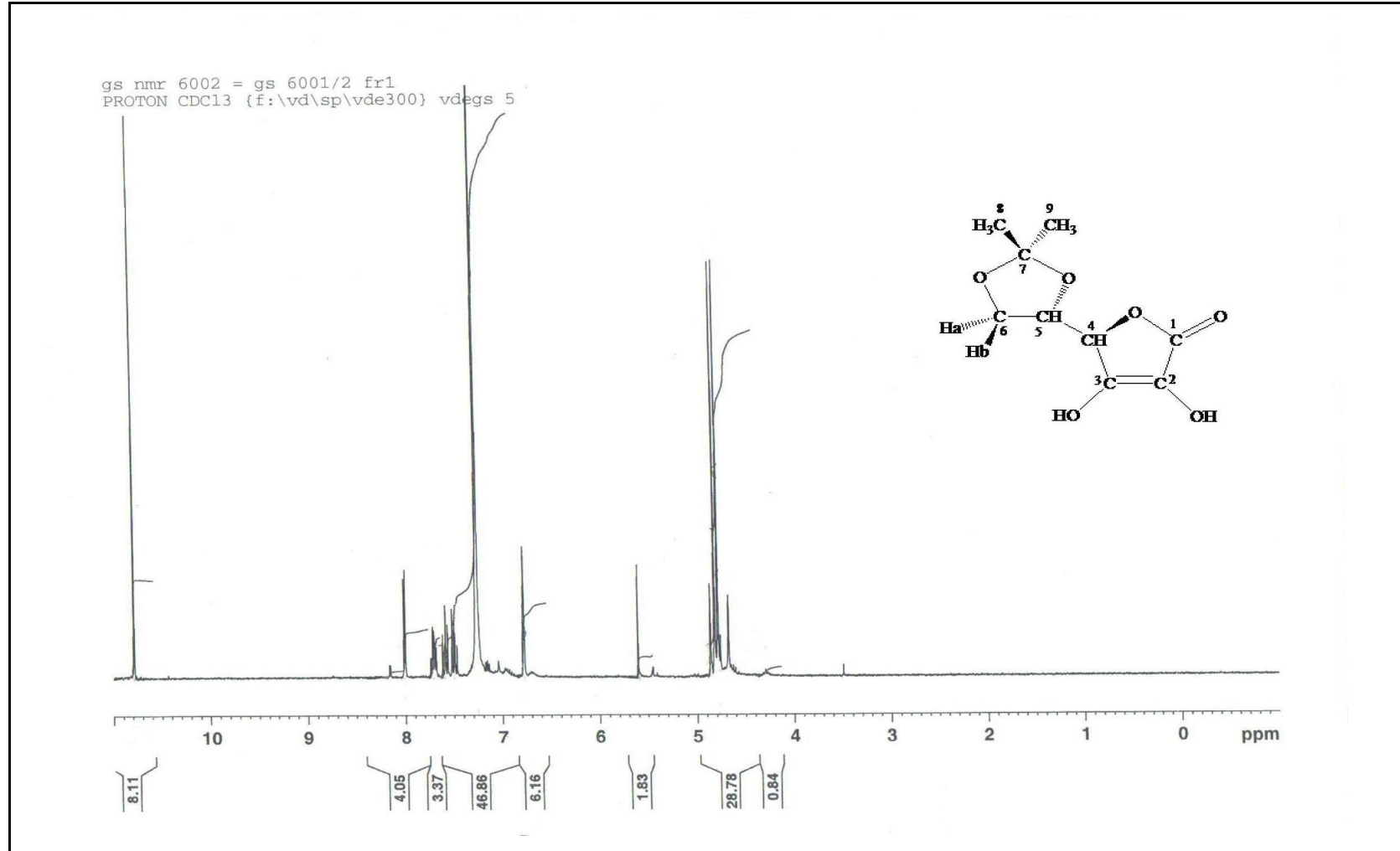
## 6. KAYNAKLAR

1. West, L.M. ve Northcote, P.T., Peloruside A: A Potent Cytotoxic Macrolide Isolated from the New Zealand Marine Sponge *Mycale* sp., J. Org. Chem., 65 (2000) 445-449.
2. Hood, K.A., West, L.M., Rouwe, B., Northcote, P.T., Berridge, M.V., St. Wakefield, J. ve Miller, J.H., Peloruside A, a Novel Antimitotic Agent with Paclitaxel-like Microtubule-stabilizing Activity, Cancer Res., 62 (2002) 3356-3360.
3. Liao, X.B., Wu, Y.S. ve De Brabander, J.K., Total synthesis and absolute configuration of the novel microtubule-stabilizing agent peloruside A, Angew. Chem. Int. Ed., 42 (2003) 1648-1652.
4. Meizhong, J. ve Taylor, R.E., Total Synthesis of (+)-Peloruside A, Org. Lett., 7 (2005) 1303-1305.
5. [http://www.pharma.ethz.ch/institute\\_groups/pharmaceutical\\_biology/research/index](http://www.pharma.ethz.ch/institute_groups/pharmaceutical_biology/research/index) 15 Temmuz 2006
6. [http://www.tdx.cesca.es/TESIS\\_UB/AVAILABLE/TDX-0530106-113225//01.ABG\\_INTRODUCTION.pdf](http://www.tdx.cesca.es/TESIS_UB/AVAILABLE/TDX-0530106-113225//01.ABG_INTRODUCTION.pdf) 12 Temmuz 2006
7. Paterson, I., Di Francesco, M.E. ve Kuhn, T., Toward the synthesis of peloruside a: fragment synthesis and coupling studies, Org. Lett., 5 (2003) 599-602.
8. Ghosh, A.K. ve Kim, J.H., Synthetic studies of microtubule stabilizing agent peloruside A: an asymmetric synthesis of C<sub>10</sub> & unknown;C<sub>24</sub> segment, Tetrahedron Lett., 44 (2003) 7659-7661.
9. Gurjar, M.K., Pedduri, Y., Ramana, C.V., Puranik, V.G. ve Gonnade, R.G., Toward a synthesis of the antitumor macrolide Peloruside A: a chiral pool approach for the C(1)-C(11) segment, Tetrahedron Lett., 45 (2004) 387-390.
10. Engers, D.W., Bassindale, M.J. ve Pagenkopf, B.L., Synthesis of the C(1)-C(12) segment of peloruside A by an alpha-benzyloxymethyl ketone aldol strategy, Org. Lett., 6 (2004) 663-666.
11. Roulland, E. ve Ermolenko, M.S., Synthesis of the C12 - C19 Fragment (I) of (+)-Peloruside A (II) Through a Diastereomer-Discriminating RCM Reaction, Org. Lett., 7 (2005) 2225-2228
12. Owen, R.M. ve Roush, W.R., Stereoselective synthesis of the C(1)-C(11) fragment of peloruside A, Org. Lett. 7 (2005) 3941-3944

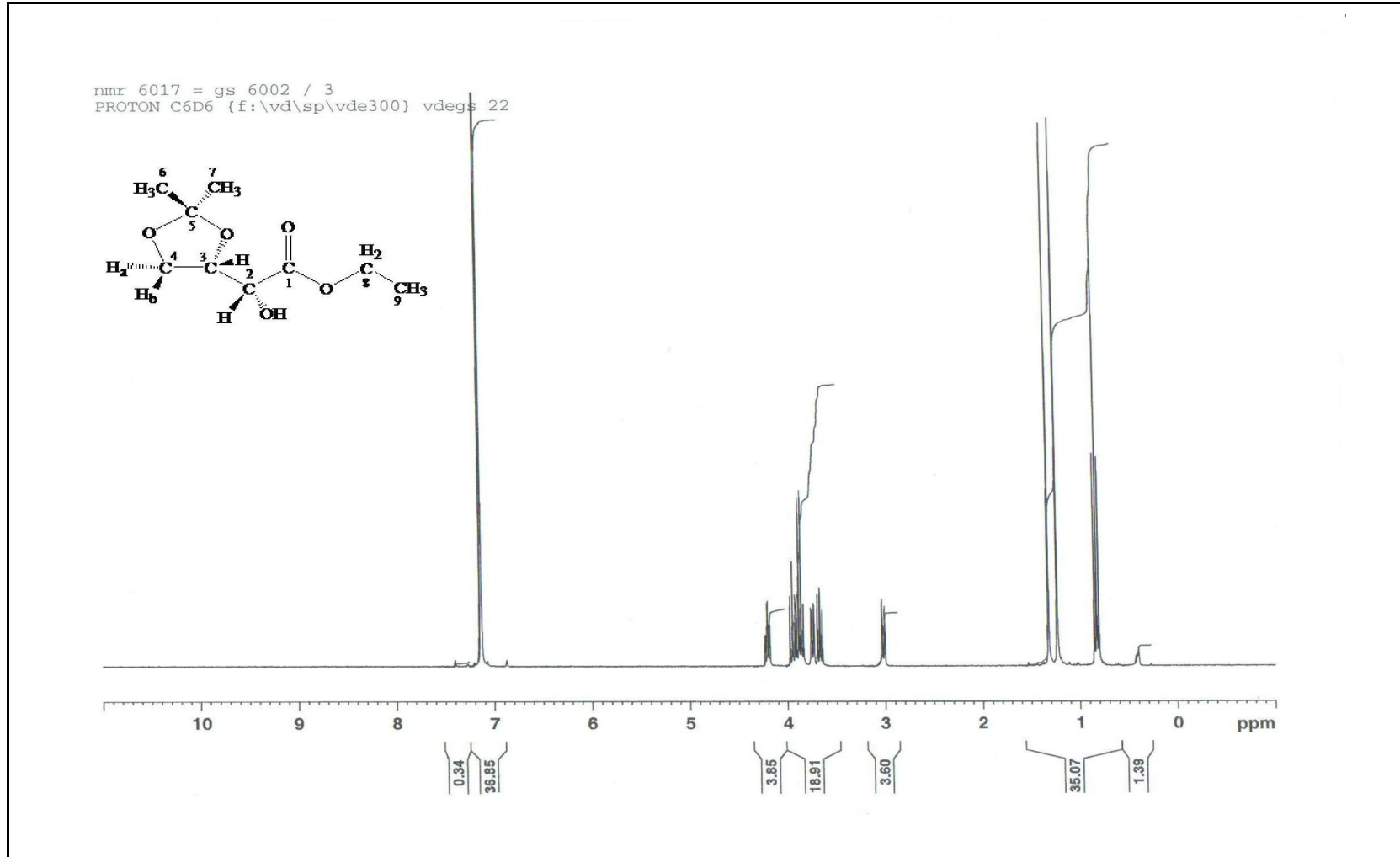
13. Abushanab, E., Vemishetti, P., Leiby, R.W., Singh, H.K., Mikkilineni, A.B., Wu, D.C.J., Saibaba, R. ve Panzica, R.P., The Chemistry of L-Ascorbic and D-Isoascorbic Acids. 1. The Preparation of Chiral Butanetriols and -tetrols, J. Org. Chem., 53 (1988) 2598-2602
14. André, C., Bolte, J. ve Demuynck, D., Syntheses of l-threose and d-erythrose analogues modified at position 2, Tetrahedron: Asymmetry, 9 (1998) 1359-1367
15. Grene, T.W. ve Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 1999, Wiley Interscience
16. Maezaki, N., Li, Y., Ohkubo, K., Goda, S., Iwata, C. ve Tanaka, T., Asymmetric Desymmetrization of a s-Symmetric Erythritol Derivative Using C2-Symmetric Bis-sulfoxide: A Total Synthesis of (+)-Aspicilin, Tetrahedron Lett., 56 (2000) 4405-4413
17. Peng, Y.Y., Ding, Q.P., Li, Z., Wang, P.G. ve Cheng, J.P., Proline catalyzed aldol reactions in aqueous micelles: an environmentally friendly reaction system, Tetrahedron Lett., 44 (2003) 3871-3875
18. Lacoste, E., Landais, Y., Schenk, K., Verlhac, J.B. ve Vincent, J.M., Benzoimidazole - Pyrrolidine (BIP), a Highly Reactive Chiral Organocatalyst for Aldol Process, Tetrahedron Lett., 45 (2004) 8035-8038
19. Kano, T., Takai, J., Tokuda, O. ve Maruoka, K., Design of an Axially Chiral Amino Acid with a Binaphthyl Backbone as an Organocatalyst for a Direct Asymmetric Aldol Reaction, Angew.Chem.Int.Ed., 44 (2005) 3055-3057
20. Tamiya, J. ve Sorensen, E.J., A Concise Synthesis of (-)-Hispidospermidin Guided by a Postulated Biogenesis, J.Am.Chem Soc., 122 (2000) 9556-9557
21. Baba, Y., Saha, G., Nakao, S., Iwata, C., Tanaka, T., Ibuka, T., Ohishi, H. ve Takemoto, Y., Asymmetric Total Synthesis of Halicholactone, J.Org.Chem., 66 (2001) 81-88
22. White, J.D. ve Hrcnciar, P., Synthesis of Polyhydroxylated Pyrrolizidine Alkaloids of the Alexine Family by Tandem Ring-Closing Metathesis-Transannular Cyclization (+)-Australine, J.Org.Chem., 65 (2000) 9129-9142
23. Wang, T.Z., Pinard, E. ve Paquette, L.A., Asymmetric synthesis of the diterpenoid marine toxin (+)-acetoxycrenulide, J.Am.Chem., 118 (1996) 1309-1318
24. Pearson, W.H. ve Hines, J.V., Total syntheses of (+)-australine and (-)-7-epiauxine, J.Org.Chem., 65 (2000) 5785-5793
25. Kusakabe, M., Kitano, Y., Kobayashi, Y. ve Sato, F., Preparation of optically active 2-furylcarbinols by kinetic resolution using the sharpless reagent and their application in organic synthesis, J.Org.Chem., 54 (1989) 2085-2091

26. Fürstner, A. ve Weidmann, H., Synthesis of All 2,3,4-Trimethoxy-5-hexenal (5,6-Dideoxy-2,3,4-tri-O-methylaldohex-5-eno) Isomers, J.Org.Chem., 55 (1990) 1363-1366

## **7. EKLER**

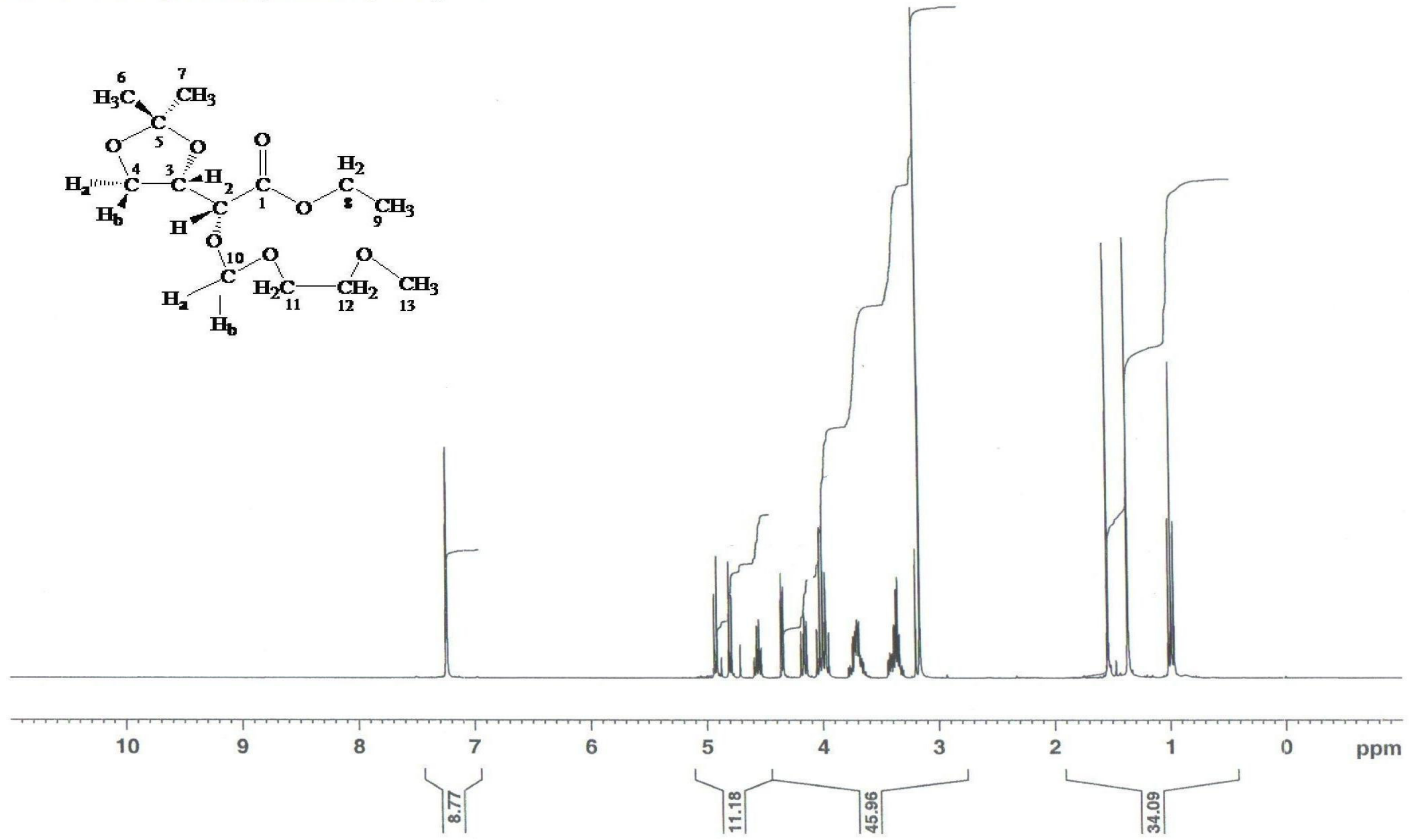


Ek Şekil 1. 5 nolu bileşğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

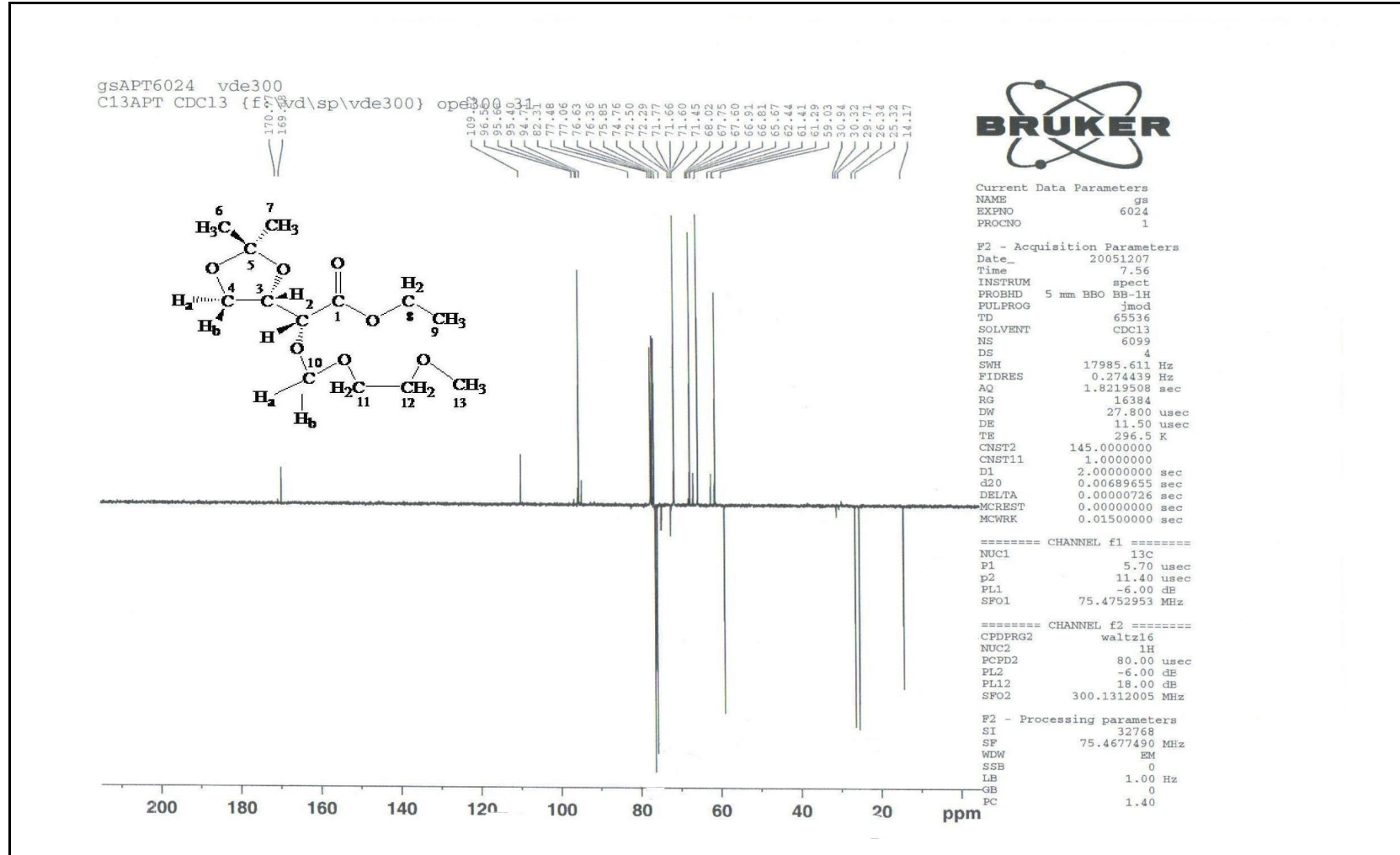


Ek Şekil 2. 6 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

nmr 6015 = gs 6003 / 4  
PROTON C6D6 {f:\vd\sp\vde300} vdegs 5



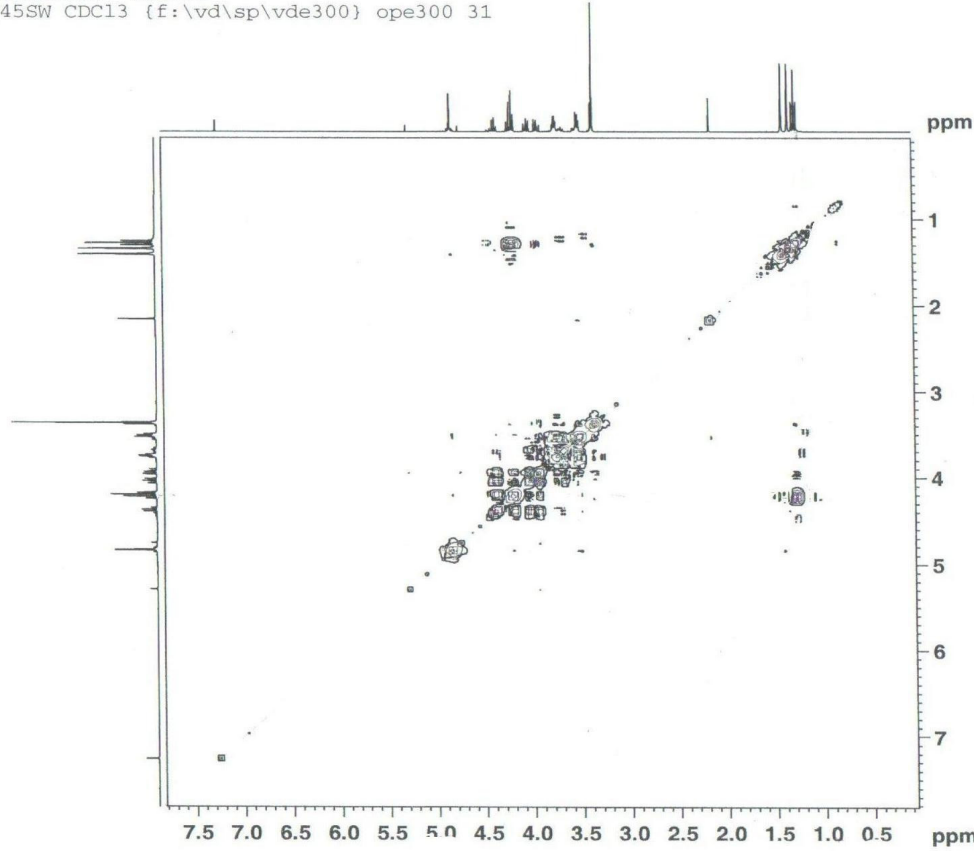
Ek Şekil 3. 7 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Ek Şekil 4. 7 nolu bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumu



gs45COSY6021 vde300  
COSY45SW CDC13 {f:\vd\sp\vde300} ope300 31



Current Data Parameters  
NAME gs  
EXPNO 6021  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20051206  
Time 18.12  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
PULPROG cosyqf45  
TD 2048  
SOLVENT CDC13  
NS 24  
DS 4  
SWH 2332.090 Hz  
FIDRES 1.138716 Hz  
AQ 0.4391412 sec  
RG 128  
RW 214.400 usec  
DE 11.50 usec  
TE 296.9 K  
d0 0.00000300 sec  
D1 1.89145601 sec  
IN0 0.00042880 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRK 1.89145601 sec

===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
P1 6.50 usec  
PL1 -6.00 dB  
SFO1 300.1311930 MHz

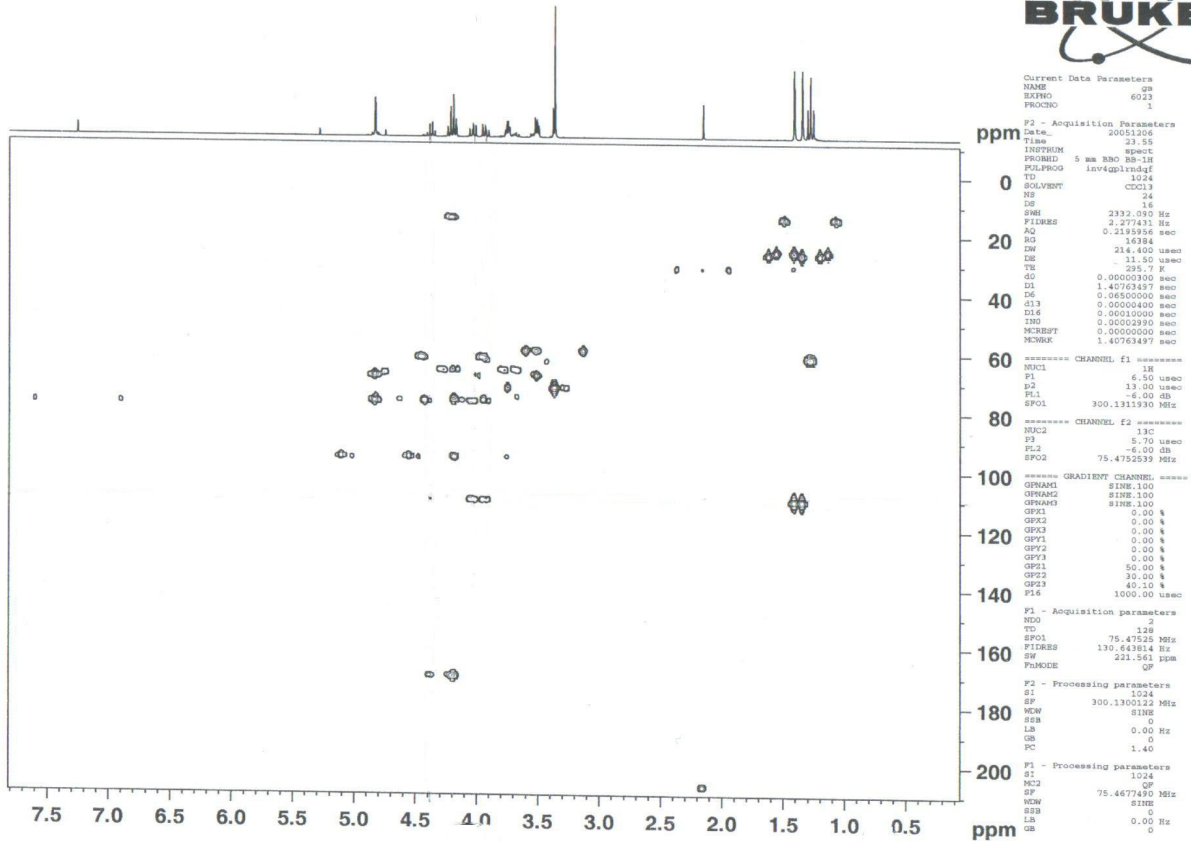
F1 - Acquisition parameters  
ND0 1  
TD 128  
SFO1 300.1312 MHz  
FIDRES 18.219450 Hz  
SW 7.770 ppm  
FhMODE QF

F2 - Processing parameters  
SI 1024  
SF 300.1300122 MHz  
WDW SINE  
SSB 0  
LB 0.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40

F1 - Processing parameters  
SI 1024  
MC2 QF  
SF 300.1300122 MHz  
WDW SINE  
SSB 0  
LB 0.00 Hz  
GB 0

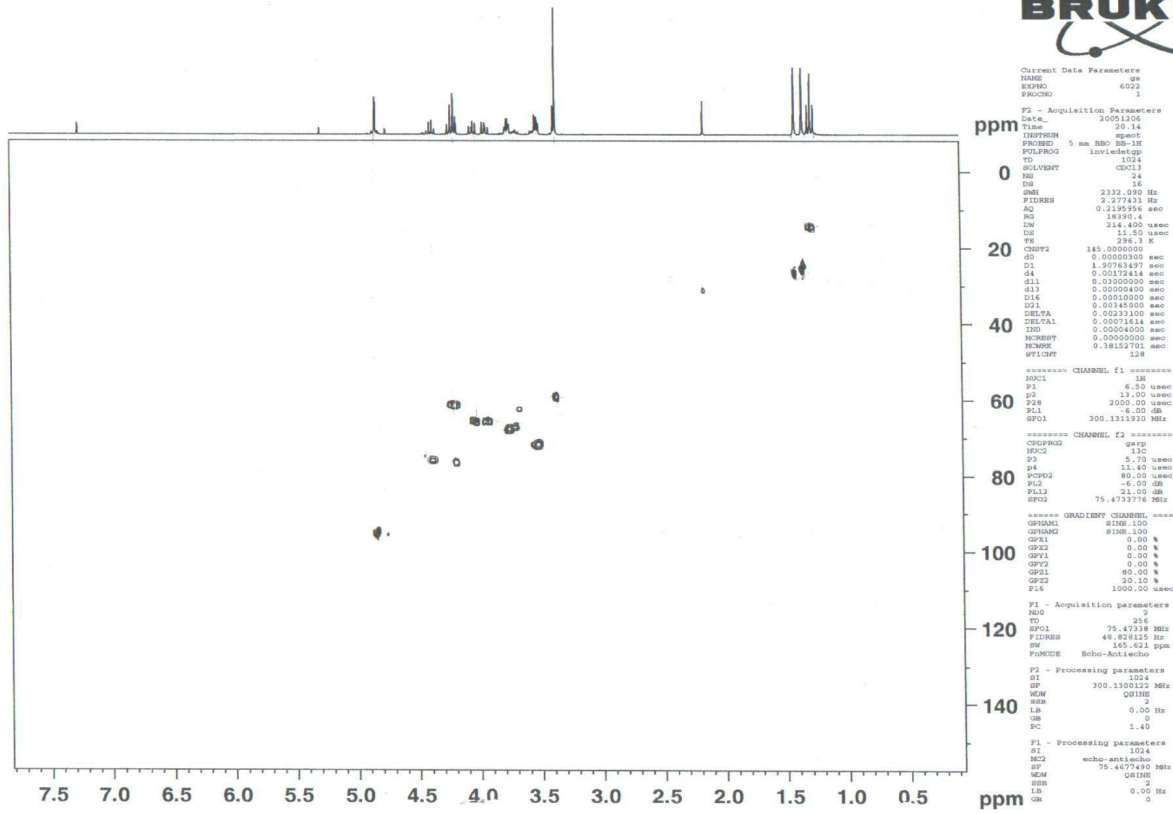
Ek Şekil 5. 7 nolu bileşiğin COSY spektrumu

gsHMBC6023 vde300  
INV4GPLRNSW CDC13 {f:\vd\sp\vde300} ope300 31



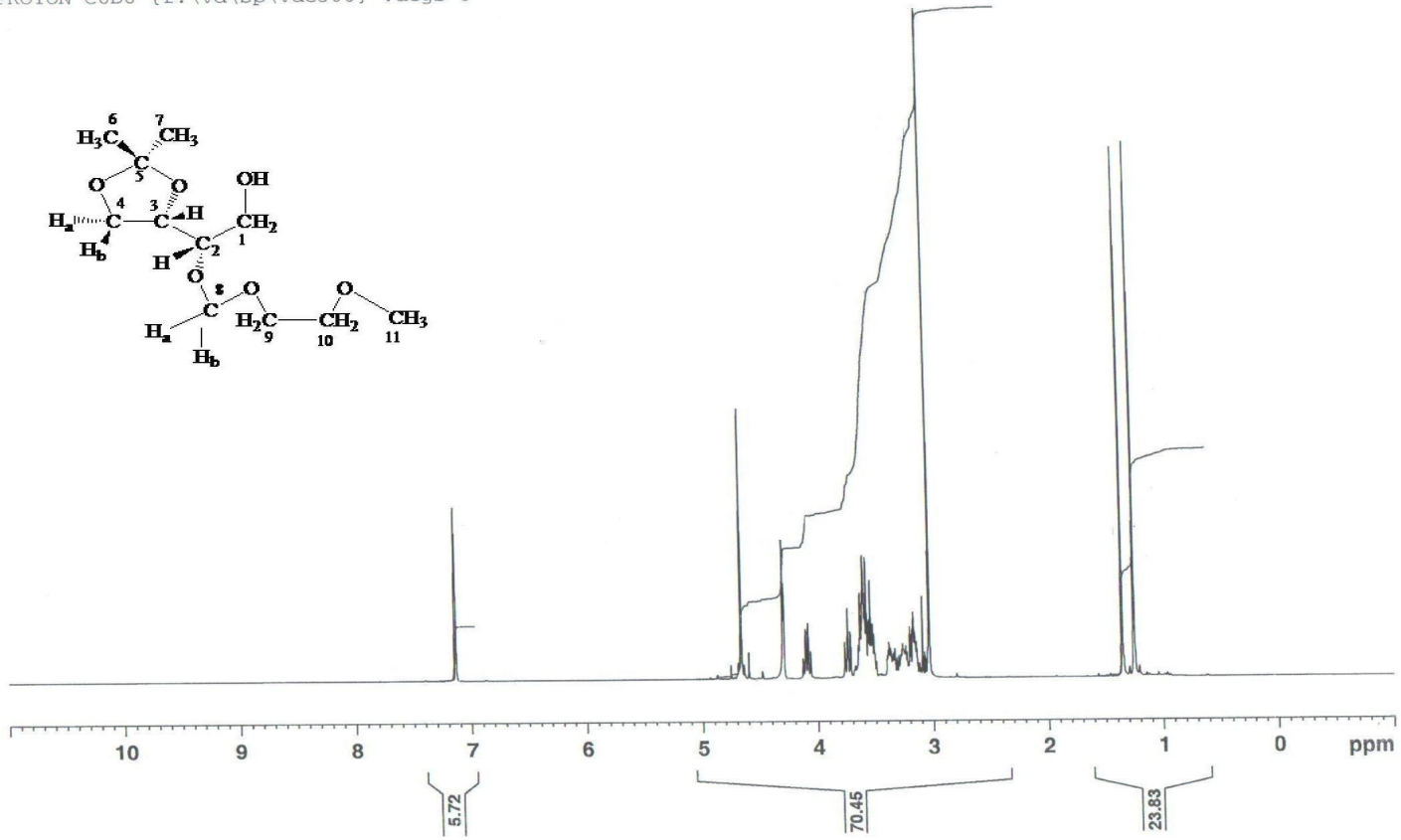
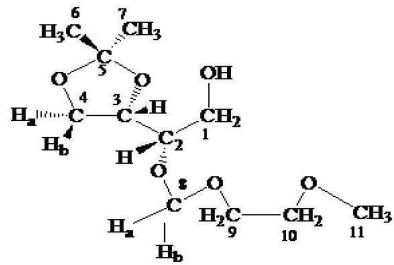
Ek Şekil 6. 7 nolu bileşiğin HMBC spektrumu

gsHSQC6022 vde300  
INVIEDETGPSW CDC13 {f:\vd\sp\vde300} ope300 31



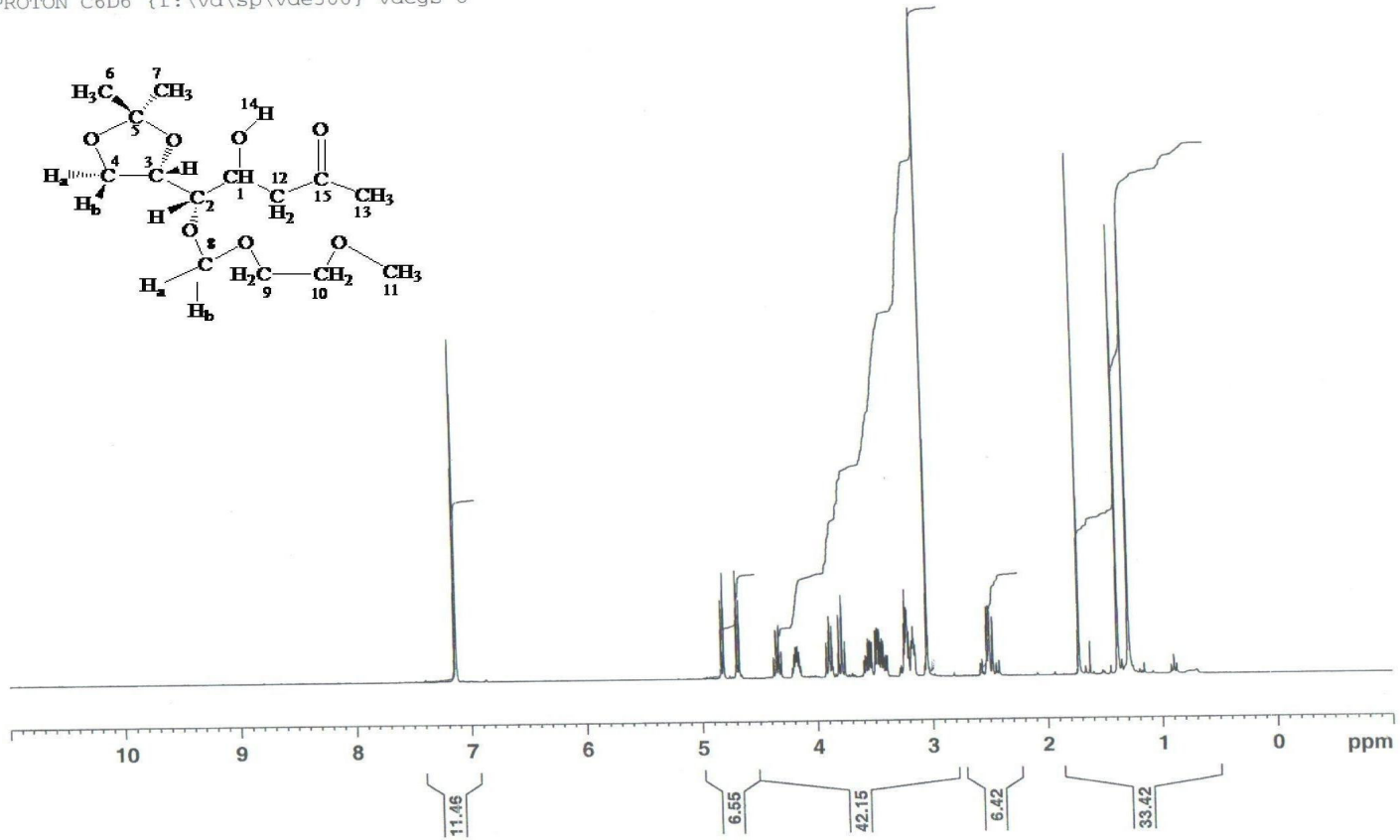
Ek Şekil 7. 7 nolu bileşiğin HSQC spektrumu

gs nmr 6029 = gs 6007 / 6  
PROTON C6D6 {f:\vd\sp\vde300} vdegs 3

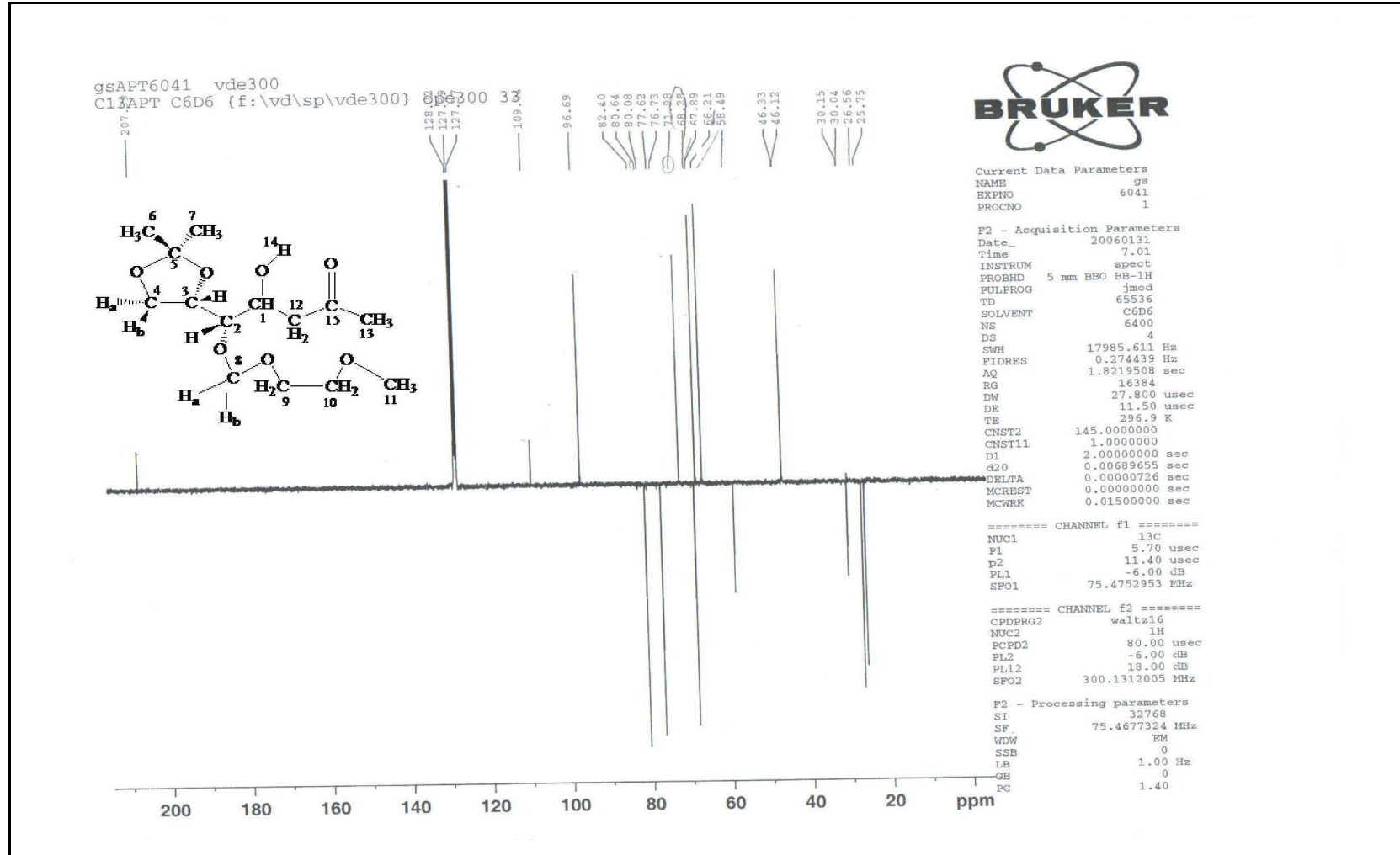


Ek Şekil 8. 8 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

gs nmr 6034 = gs 6009/1 fraction 10 and 11  
PROTON C6D6 (f:\vd\sp\vde300) vdegs 8



Ek Şekil 9. 10 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Ek Şekil 10. 10 nolu bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumu

gs45COSY6036 vde300  
COSY45SW C6D6 {f:\vd\sp\vde300} ope300 33



Current Data Parameters  
NAME gs  
EXPNO 6037  
PROCNO 1

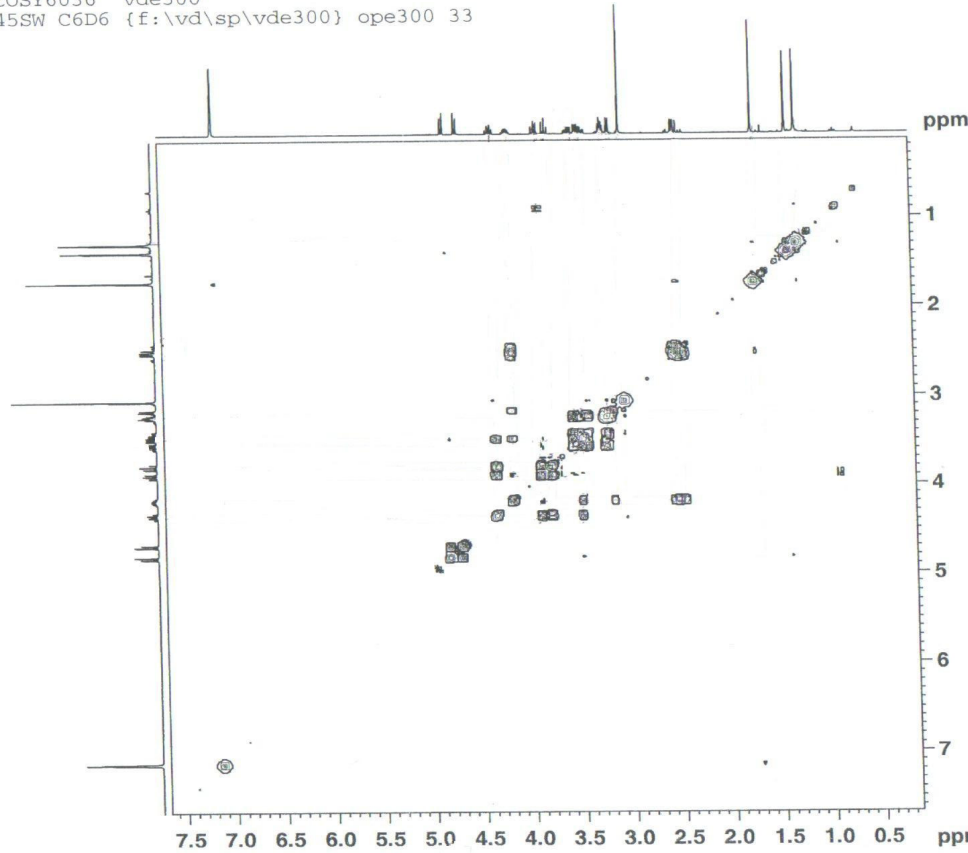
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060130  
Time 19.59  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
PULPROG cosyqf45  
TD 2048  
SOLVENT C6D6  
NS 8  
DS 4  
SWH 2264.493 Hz  
FIDRES 1.105709 Hz  
AQ 0.4522484 sec  
RG 181  
DW 220.800 usec  
DE 11.50 usec  
TE 296.5 K  
AQ 0.00000300 sec  
DL 1.88121498 sec  
IN0 0.00044160 sec  
MCREST 0.0000000 sec  
MCWRK 1.88121498 sec

===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
P1 6.50 usec  
PL1 -6.00 dB  
SFO1 300.1311720 MHz

F1 - Acquisition parameters  
ND0 1  
TD 128  
SFO1 300.1312 MHz  
FIDRES 17.691349 Hz  
SW 7.545 ppm  
FnMODE QF

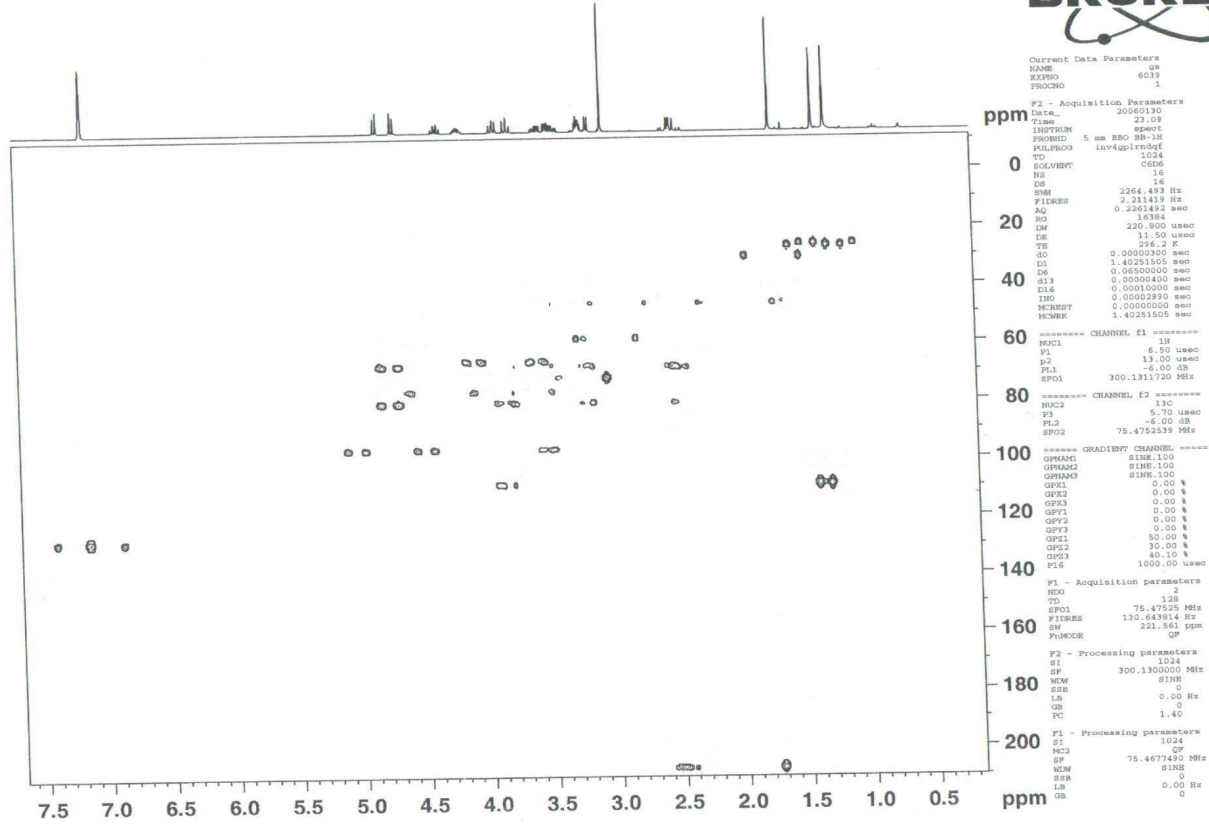
F2 - Processing parameters  
SI 1024  
SF 300.1300000 MHz  
WDW SINE  
SSB 0  
LB 0.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40

F1 - Processing parameters  
SI 1024  
MC2 QF  
SF 300.1300000 MHz  
WDW SINE  
SSB 0  
LB 0.00 Hz  
GB 0



Ek Şekil 11. 10 nolu bileşiğin COSY spektrumu

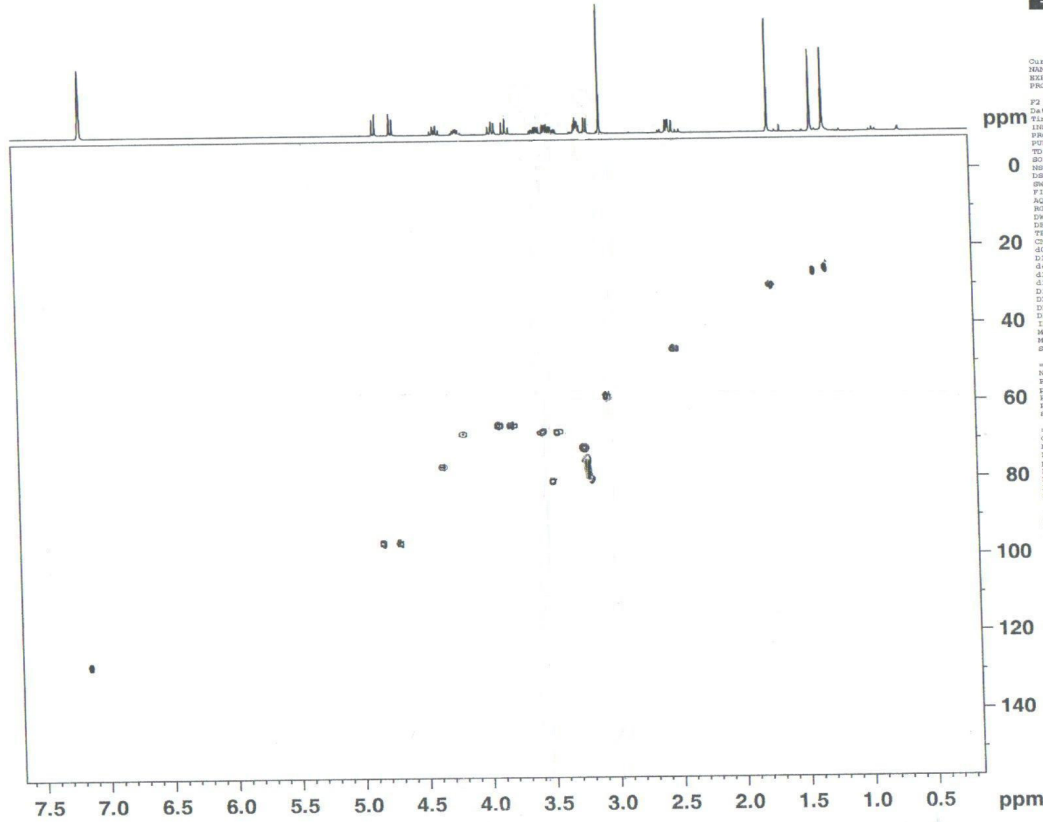
gsHMBC6039 vde300  
INV4GPLRNSW C6D6 {f:\vd\sp\vde300} ope300 33



Ek Şekil 12. 10 nolu bileşiğin HMBC spektrumu



gsHSQC6038 vde300  
INVIEDETGPSW C6D6 {f:\vd\sp\vde300} ope300 33



```
Current Data Parameters
NAME      g*
EXPNO    6038
PROCNO    1

P2 - Acquisition Parameters
Date_    20060110
Time     20.41
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm BBO BB-1H
PULPROG  invwaltz16
TD        1024
SOLVENT  C6D6
NS        16
DS        2264.493 Hz
FIDRES   0.21118 Hz
AQ        0.2261492 sec
RG        38390.4
SW        220.400 usec
DE        11.50 usec
TE        298.2 K
CNOPT2   145.000000 sec
d0        0.00000100 sec
d1        1.90251505 sec
d4        0.02172414 sec
d11       0.03000000 sec
d13       0.02000400 sec
d16       0.00010000 sec
d21       0.02348000 sec
DELTA    0.00231100 sec
DELTA1   0.00075114 sec
ISO      0.00004000 sec
WALTZ16  0.00000000 sec
MORPH    0.38050100 sec
STLIST   128

***** CHANNEL f1 *****
NUC1      13C
P1        8.50 usec
P2        13.00 usec
P3        2000.00 usec
PL1       -1.00 dB
PL2       300.111370 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPROG2    gpcp
NUC2      13C
P1        8.70 usec
P2        11.40 usec
P3        80.00 usec
PL1       -4.00 dB
PL2       21.00 dB
PL3       75.473776 MHz

***** GRADIENT CHANNEL *****
GRAM1     SINE.100
GRANG2    SINE.100
GPR1      0.00 %
GPR2      0.00 %
GPR3      0.00 %
GPR4      0.00 %
GPR5      0.00 %
GPR6      83.00 %
GPR7      20.10 %
GPR8      1000.00 usec

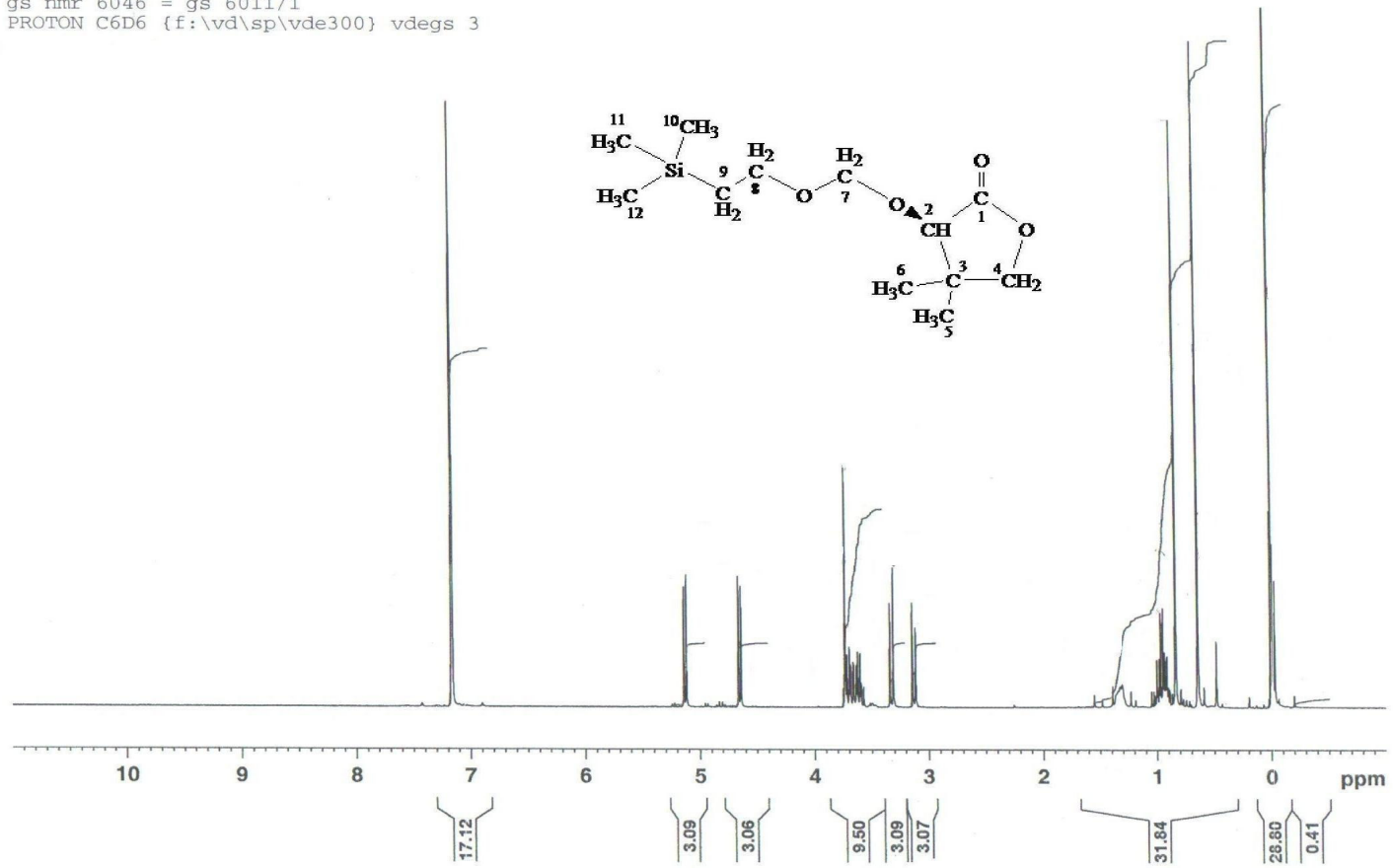
P1 - Acquisition parameters
HD      2
HD0      256
RF01     75.47318 MHz
FIDRES   48.85815 Hz
SF       160.621 ppm
PULPROG  Echo-antiEcho

P2 - Processing parameters
SI       1024
SF       100.130000 MHz
WDW      QSHINE
SSB       2
LB        0.00 Hz
GB         0
PC         1.40

F1 - Processing parameters
SI       1024
MC3      echo-antiwob
SF       75.4677490 MHz
WDW      QSHINE
SSB       2
LB         0.00 Hz
GB         0
```

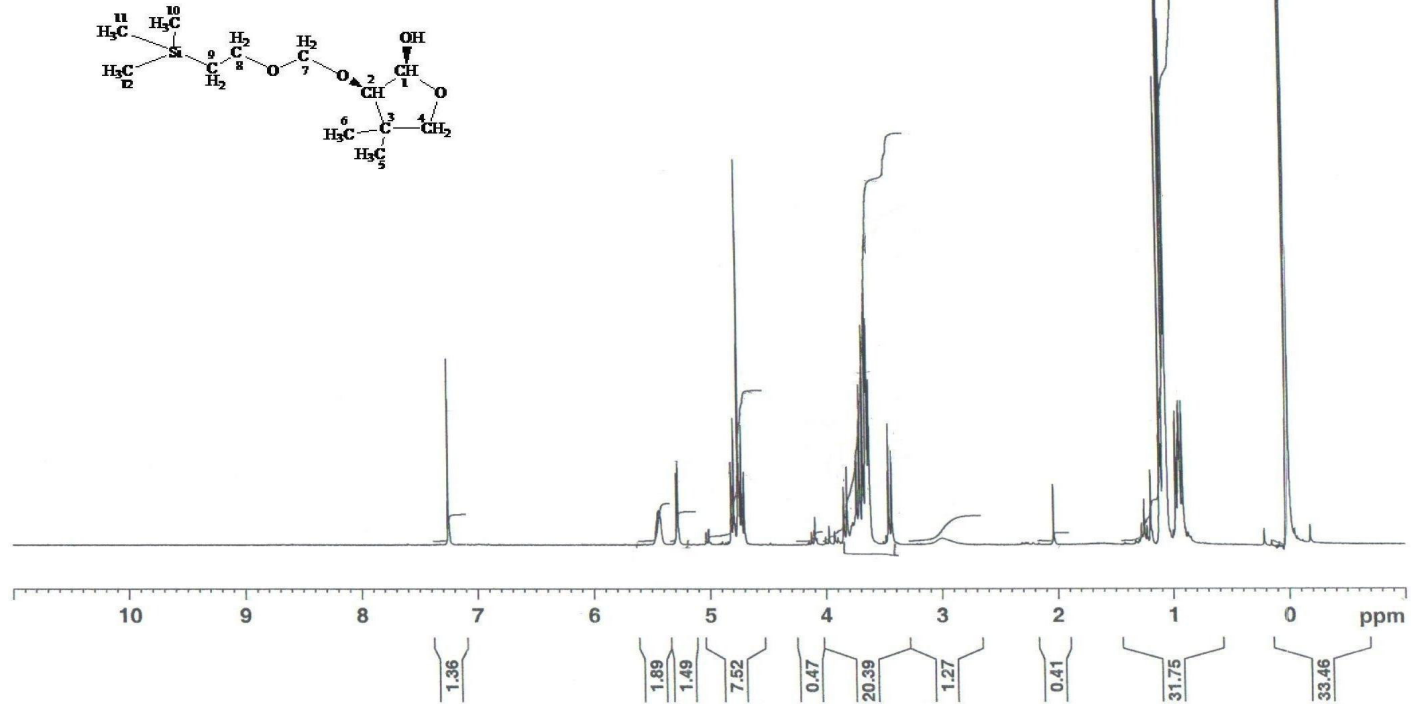
Ek Şekil 13. 10 nolu bileşiğin HSQC spektrumu

gs nmr 6046 = gs 6011/1  
PROTON C6D6 {f:\vd\sp\vde300} vdegs 3



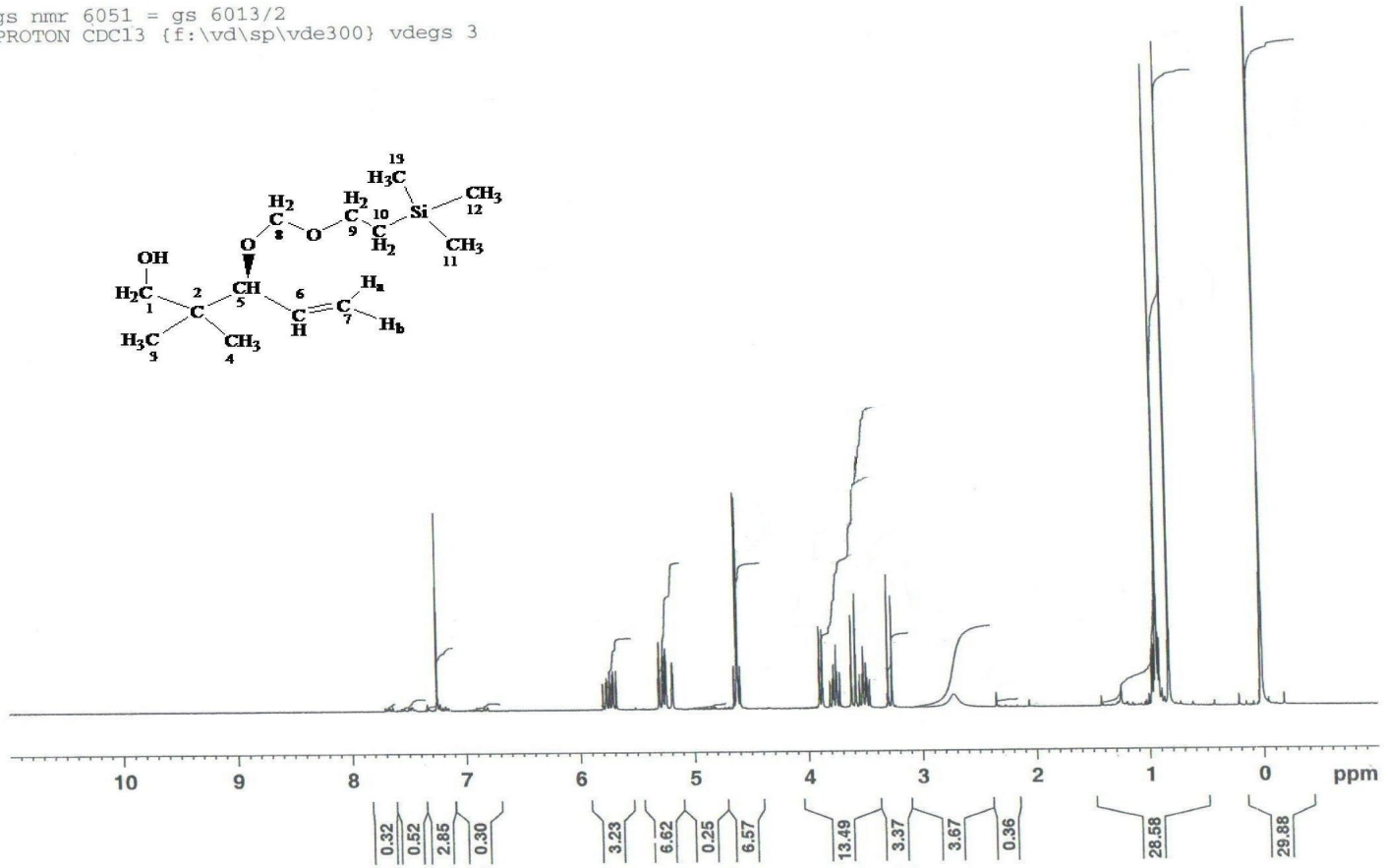
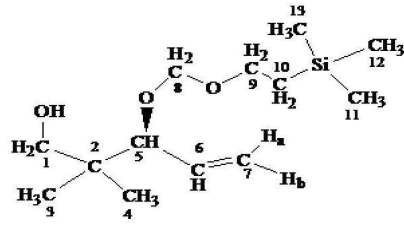
Ek Şekil 14. 12 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

gs nmr 6050 = gs 6012/2  
PROTON CDCl3 {f:\vd\sp\vde300} vdegs 16

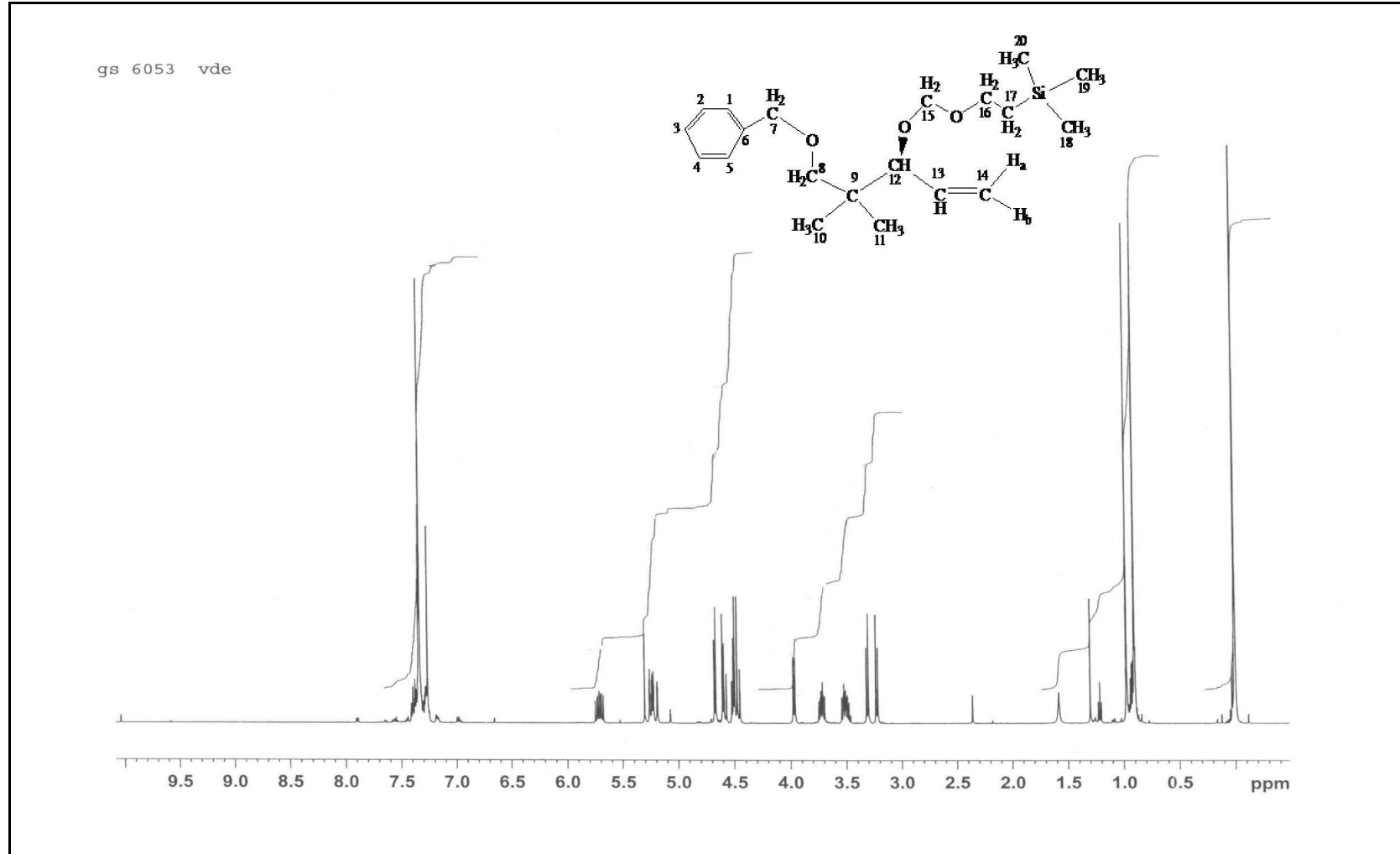


Ek Şekil 15. 13 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

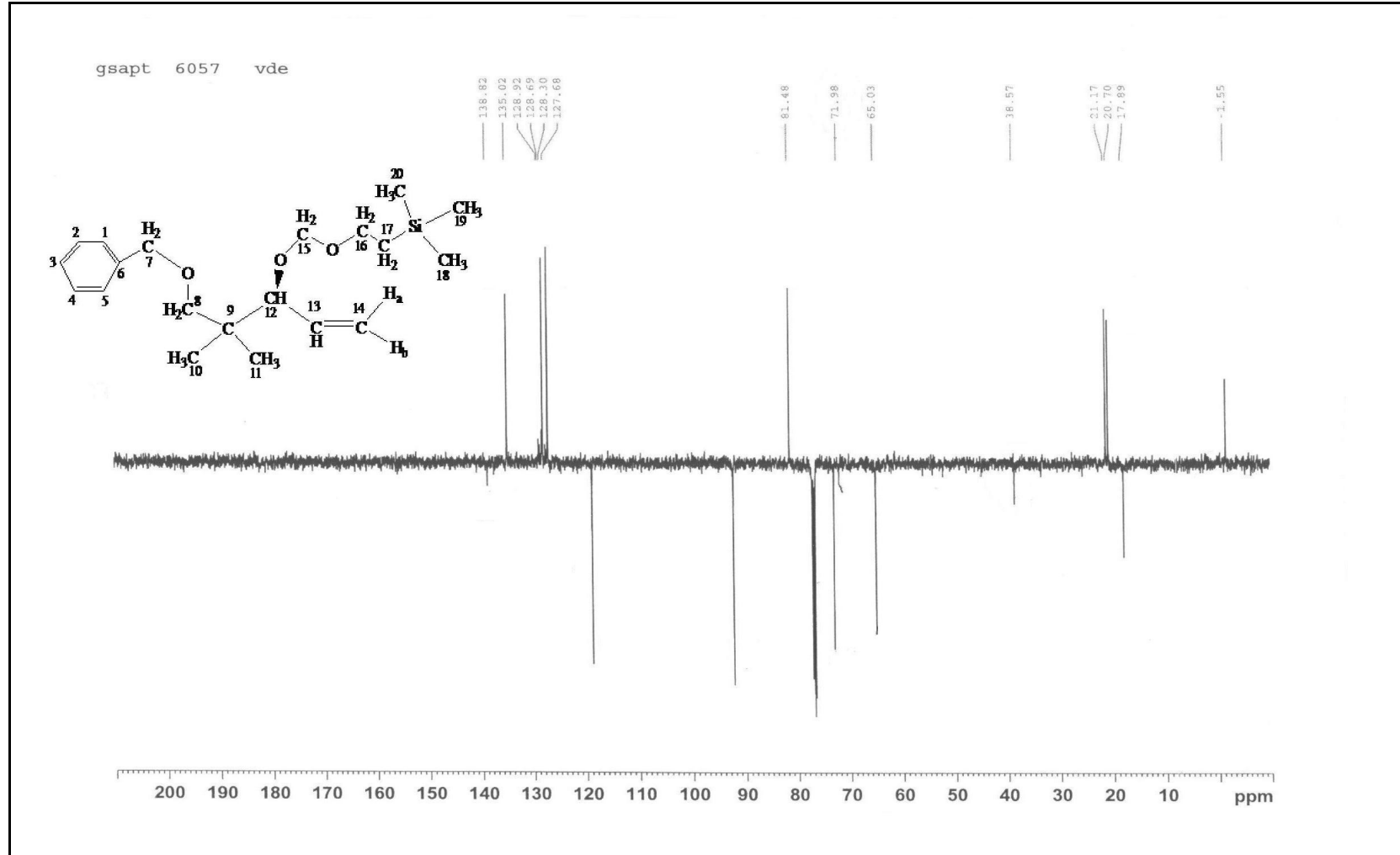
gs nmr 6051 = gs 6013/2  
PROTON CDCl3 {f:\vd\sp\vde300} vdegs 3



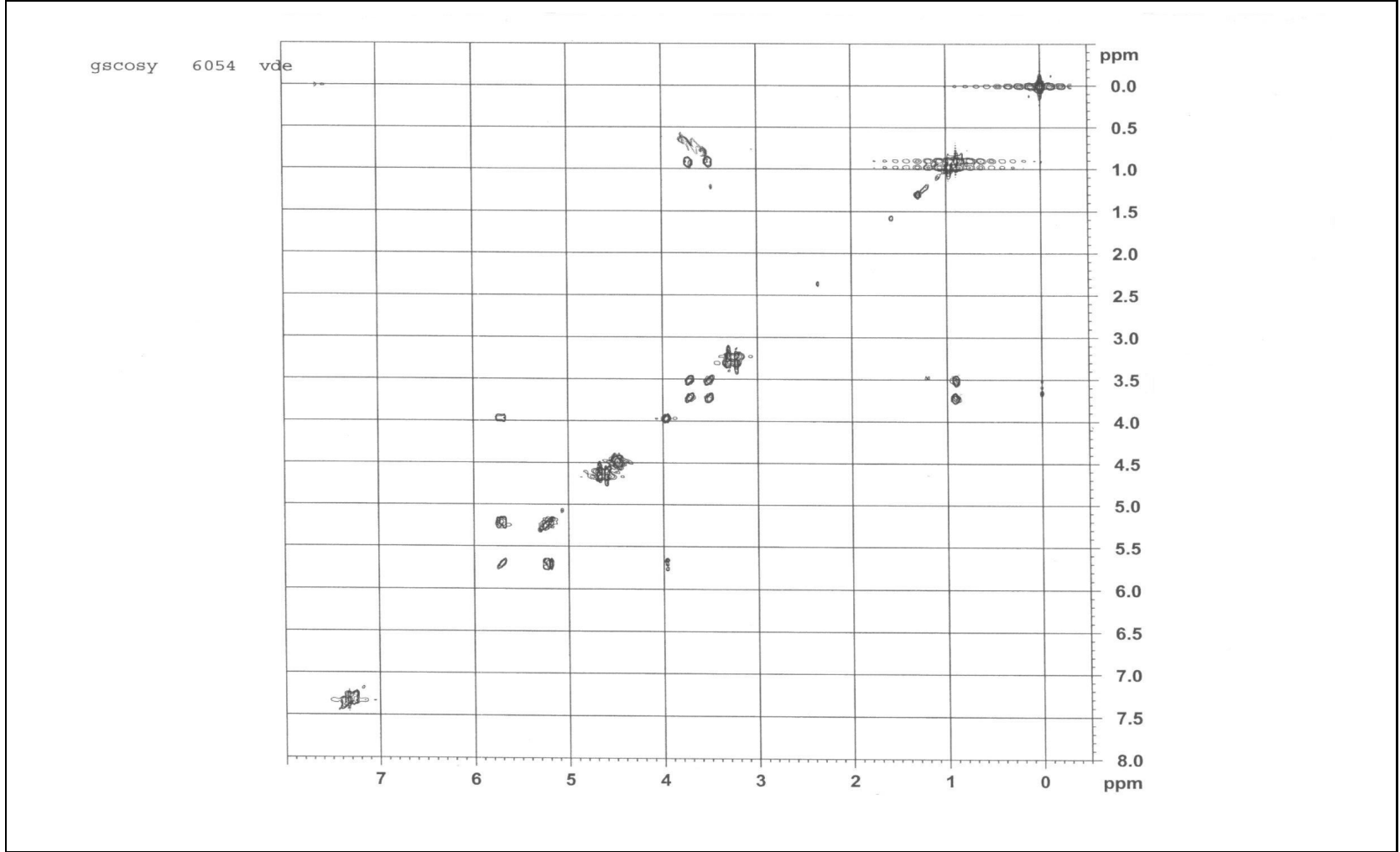
Ek Şekil 16. 14 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Ek Şekil 17. 15 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

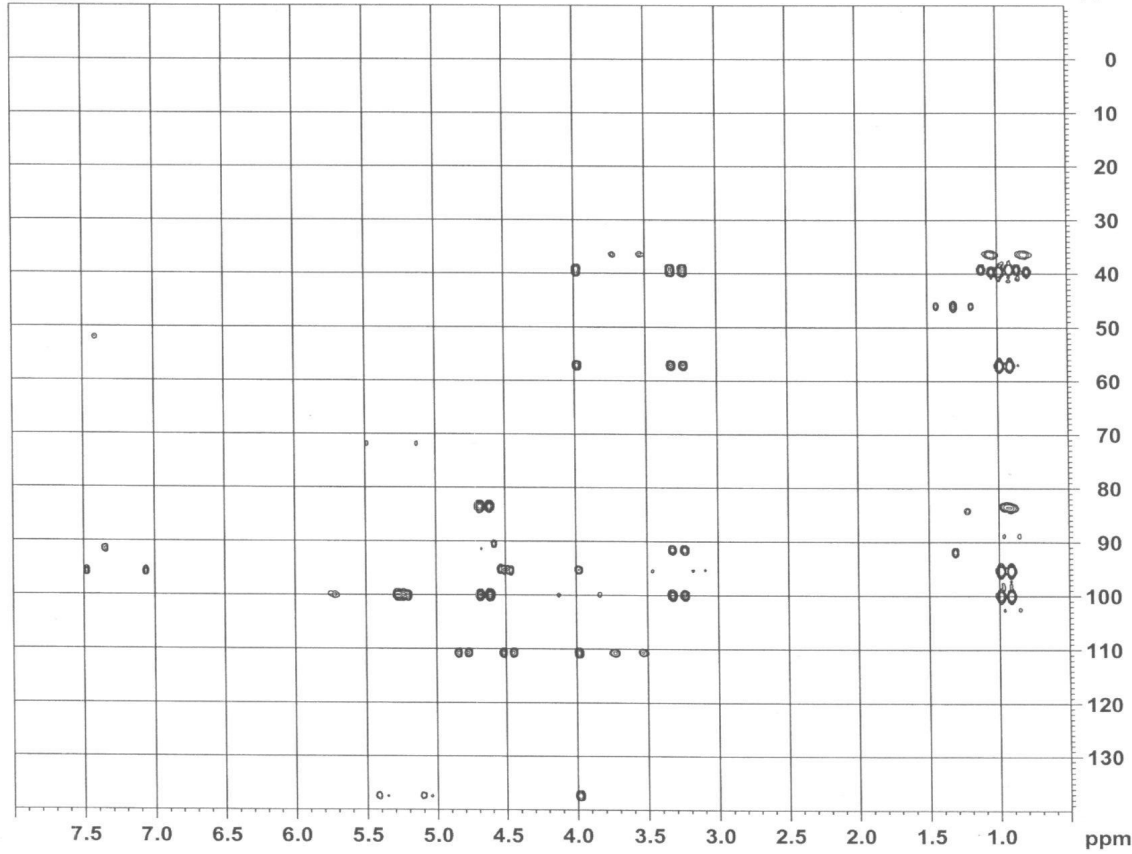


Ek Şekil 18. 15 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumu



Ek Şekil 19. 15 nolu bileşiğin COSY spektrumu

gshmbc 6056 vde



```
Current Data Parameters
NAME      gshmbc
EXPNO    6056
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20060403
Time      11.27
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm TXI 13C Z
PULPROG   hmcgplpddgf
TD         2048
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         256
SWH        6009.615 Hz
FIDRES     2.934382 Hz
AQ         0.1705268 sec
RG         8192
DM         83.200 usec
DE         8.50 usec
TE         293.0 K
CNST2     145.0000000
CNST13    24.0000000
d0         0.00000300 sec
d1         1.00000000 sec
d2         0.00344808 sec
d6         0.02083333 sec
d16        0.00020000 sec
IN0        0.00001988 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1       1H
P1         7.65 usec
P2         15.30 usec
PL1        1.50 dB
SFO1       500.1324080 MHz

***** CHANNEL f2 *****
NUC2       13C
P3         11.00 usec
P4         4.30 dB
SFO2       125.7703648 MHz

***** GRADIENT CHANNEL *****
GPRAM1     SINE.100
GPRAM2     SINE.100
GPRAM3     SINE.100
GPZ1       50.00 %
GPZ2       30.00 %
GPZ3       40.10 %
P16        1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ND0        2
TD         400
SFO1       125.7704 MHz
FIDRES     62.853082 Hz
SW         200.025 ppm
FHM000     QF

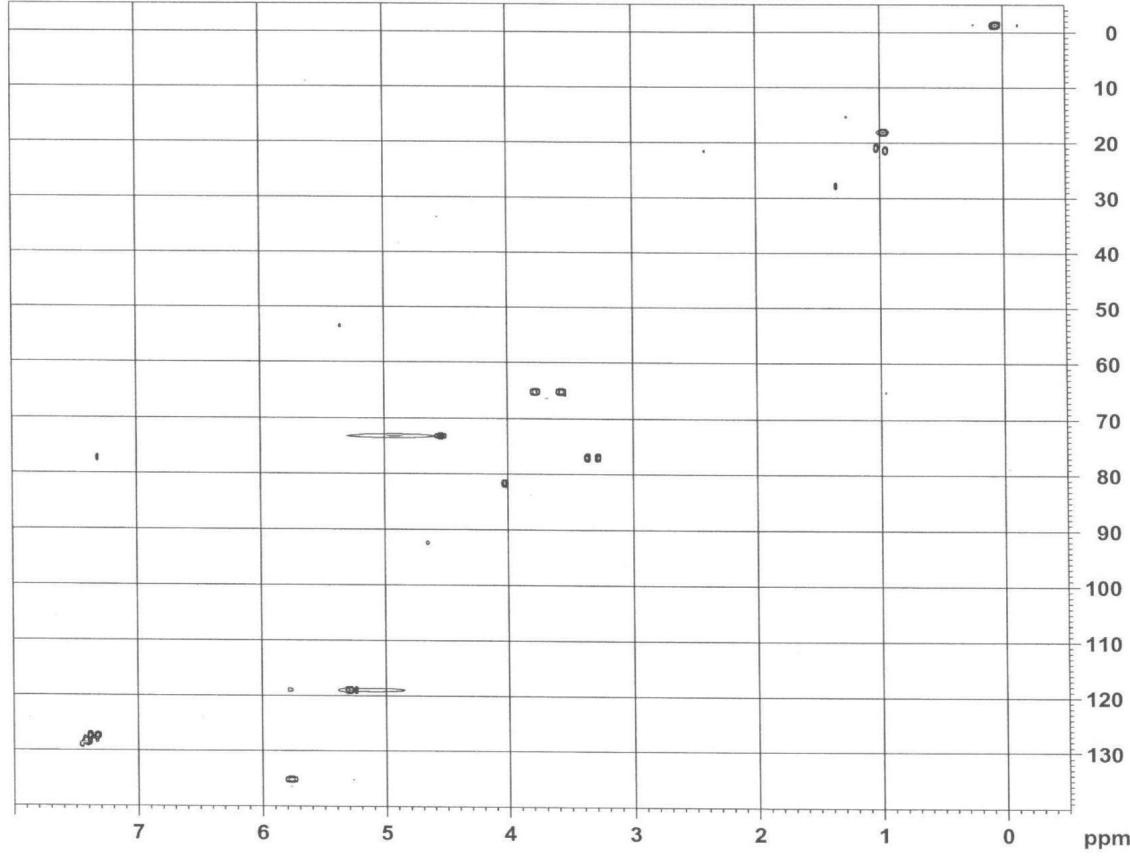
F2 - Processing parameters
SI         2048
SF         500.1300155 MHz
WDW        QSINS
SSB        0
LB         0.00 Hz
GB         0
PC         1.00

F1 - Processing parameters
SI         512
MC0        QF
SF         125.7554539 MHz
WDW        QSINS
SSB        0
LB         0.00 Hz
GB         0
```

Ek Şekil 20. 15 nolu bileşğin HMBC spektrumu



gshsqc 6055 vde



```
Current Data Parameters
NAME      gshsqc
EXPNO    4025
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20040310
Time      13 23
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm VXI 13C X
PULPROG   hsqcetgpr12
TD         65536
SOLVENT   cdcl3
NS         4
DS         4
SWH        6009.615 Hz
FIDRES    2.934382 Hz
AQ         0.1705268 sec
RG         3649.1
SM        85.200 usec
DE         8.50 usec
TE         293.0 K
CMT02     145.000000 sec
d0         0.00000000 sec
d1         1.00000000 sec
d4         0.00172414 sec
d11        0.03000000 sec
d13        0.00000000 sec
d14        0.00020000 sec
d16        0.00020000 sec
d24        0.00127130 sec
DELTA     0.00127130 sec
DELTA1    0.00062000 sec
DELTA2    0.00062000 sec
DELTA3    0.00052414 sec
LNO       0.00051988 sec
STICHT    256
ZGPGPR    2000000

----- CHANNEL f1 -----
NUC1      13C
P1        7.65 usec
P2        15.10 usec
P28       0.10 usec
PL1       -1.50 dB
SFO1      500.1254015 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2   garp
NUC2      15N
P3        11.00 usec
P4        22.00 usec
PCPD2     65.00 usec
PL2       -4.10 dB
PL12      11.13 dB
SFO2      125.7678496 MHz

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPRAM1    SINE 100
GPRAM2    SINE 100
GPRAM3    SINE 100
GPRAM4    SINE 100
GPZ1      80.00 V
GPZ2      20.10 V
GPZ3      11.00 V
GPZ4      -5.00 V
P16       1000.00 usec
P19       600.00 usec

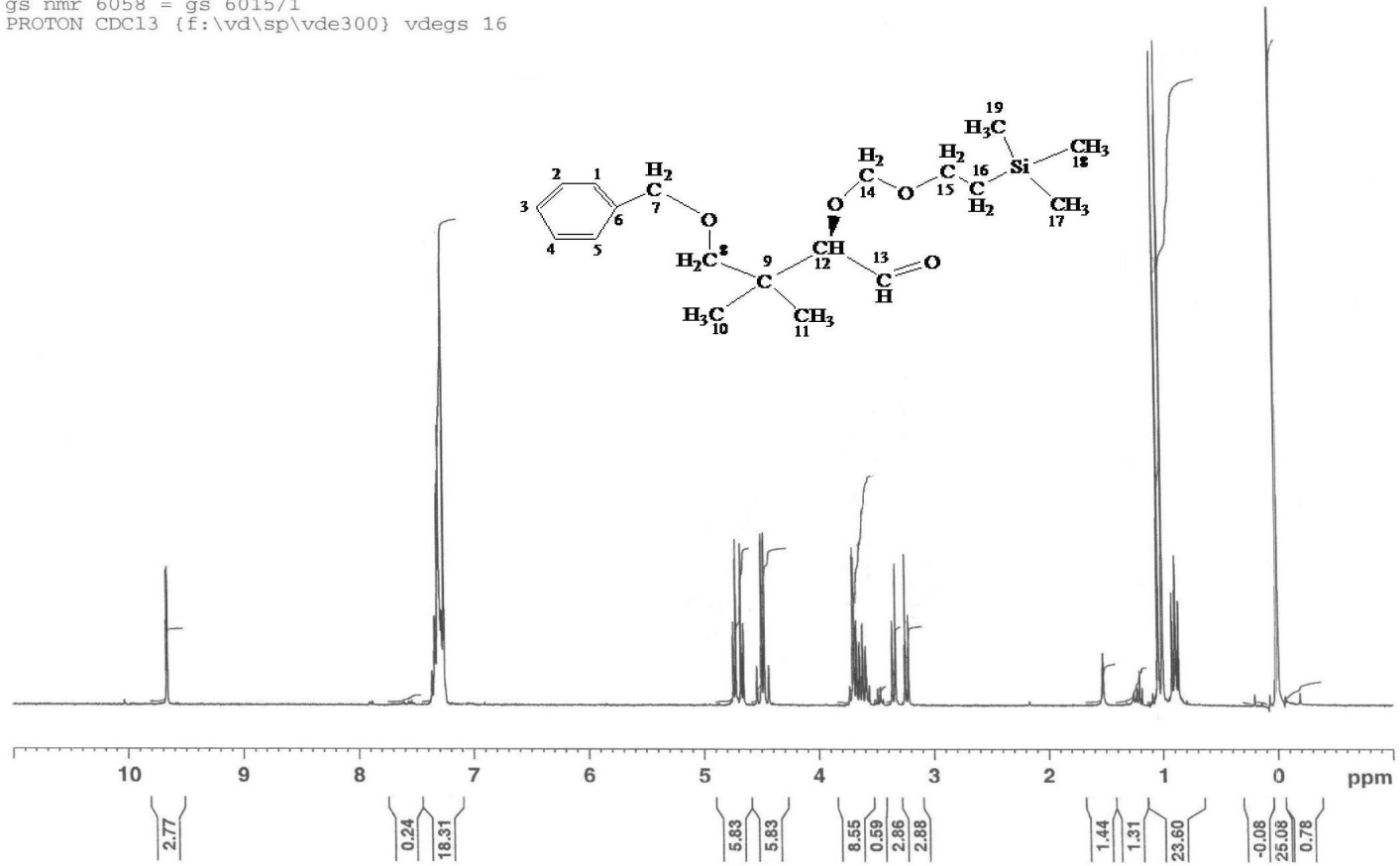
F1 - Acquisition parameters
NUC1      13C
SFO1      500.1254015 MHz
FIDRES    2.934382 Hz
AQ         0.1705268 sec
RG         3649.1
SM        85.200 usec
DE         8.50 usec
TE         293.0 K
CMT02     145.000000 sec
d0         0.00000000 sec
d1         1.00000000 sec
d4         0.00172414 sec
d11        0.03000000 sec
d13        0.00000000 sec
d14        0.00020000 sec
d16        0.00020000 sec
d24        0.00127130 sec
DELTA     0.00127130 sec
DELTA1    0.00062000 sec
DELTA2    0.00062000 sec
DELTA3    0.00052414 sec
LNO       0.00051988 sec
STICHT    256
ZGPGPR    2000000

F2 - Processing parameters
SI         2048
SF         500.1254015 MHz
WDW        EM
SSB        2
LB         0.00 Hz
GB         0
PC         1.00

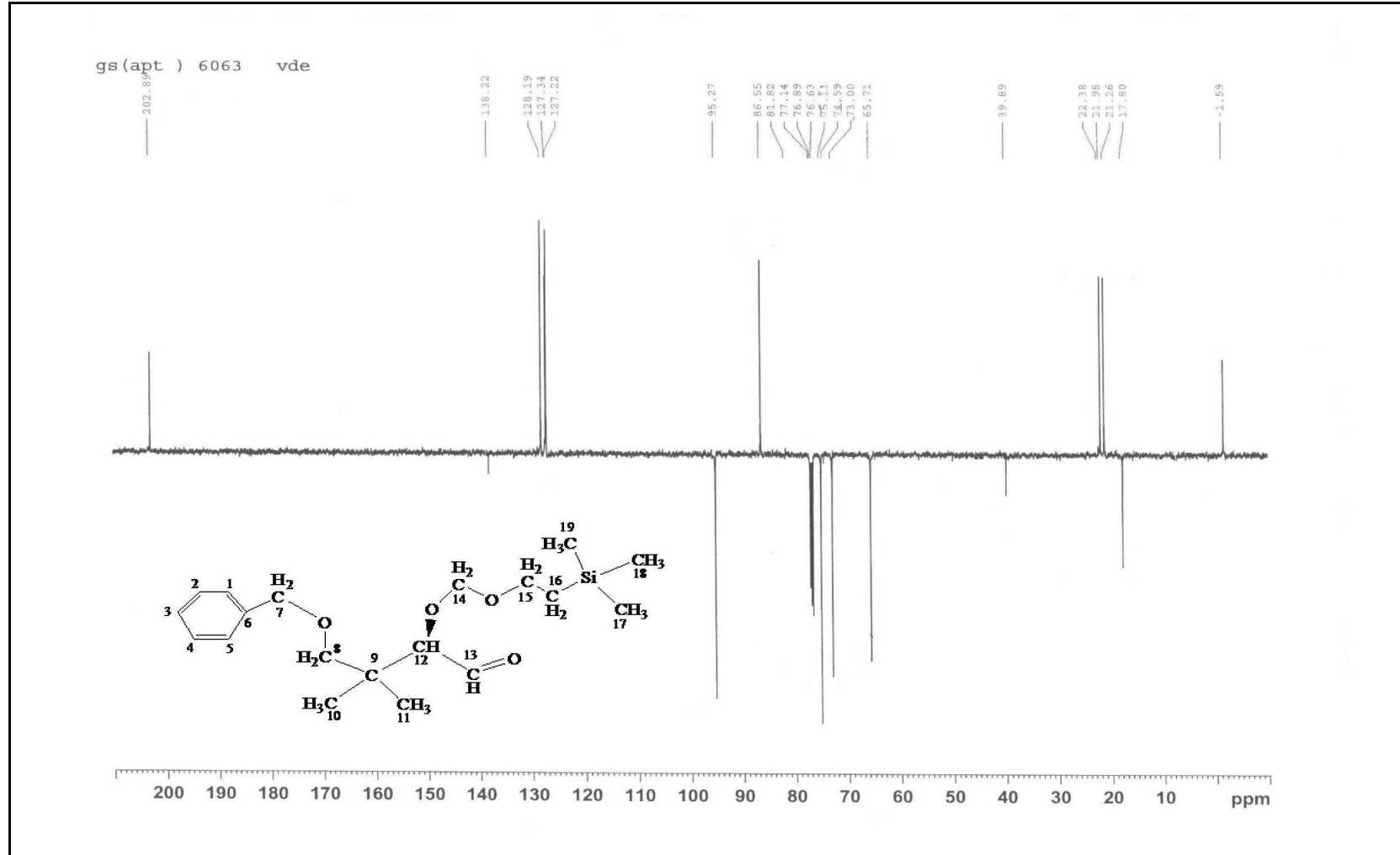
F1 - Processing parameters
SI         2048
SF         125.7577829 MHz
WDW        EM
SSB        2
LB         0.00 Hz
GB         0
```

Ek Şekil 21. 15 nolu bileşğin HSQC spektrumu

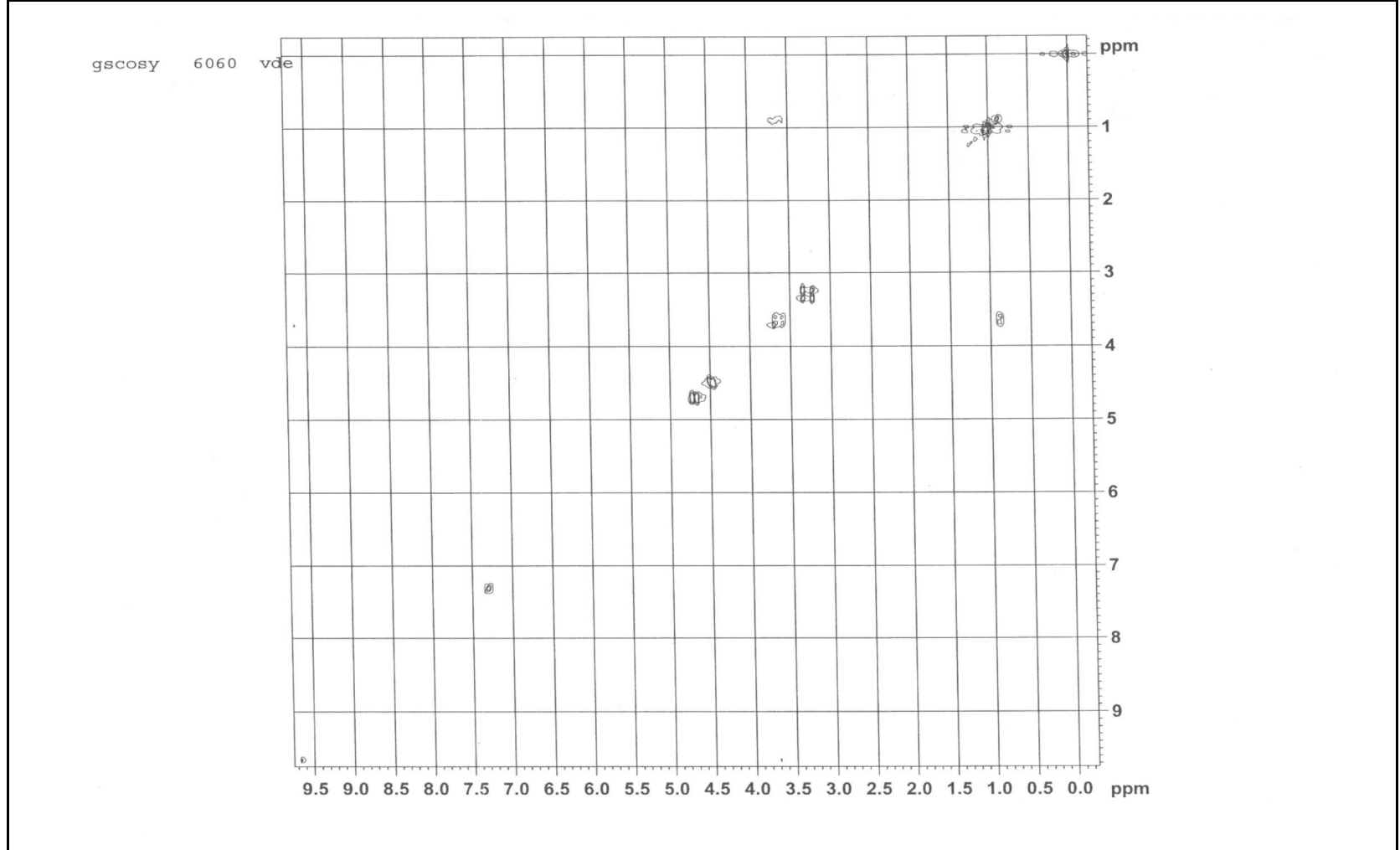
gs nmr 6058 = gs 6015/1  
PROTON CDCl3 {f:\vd\sp\vde300} vdegs 16



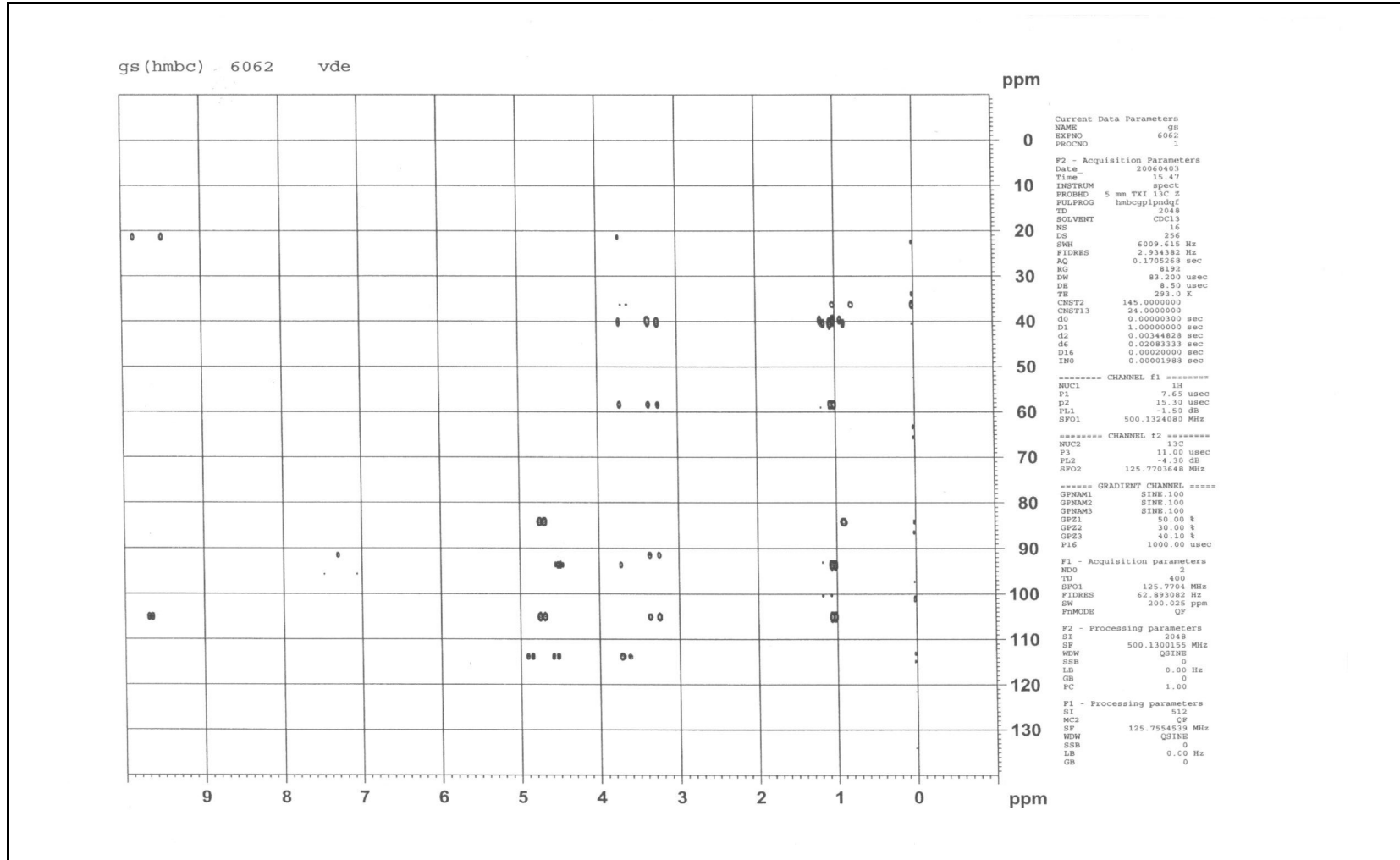
Ek Şekil 22. 16 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



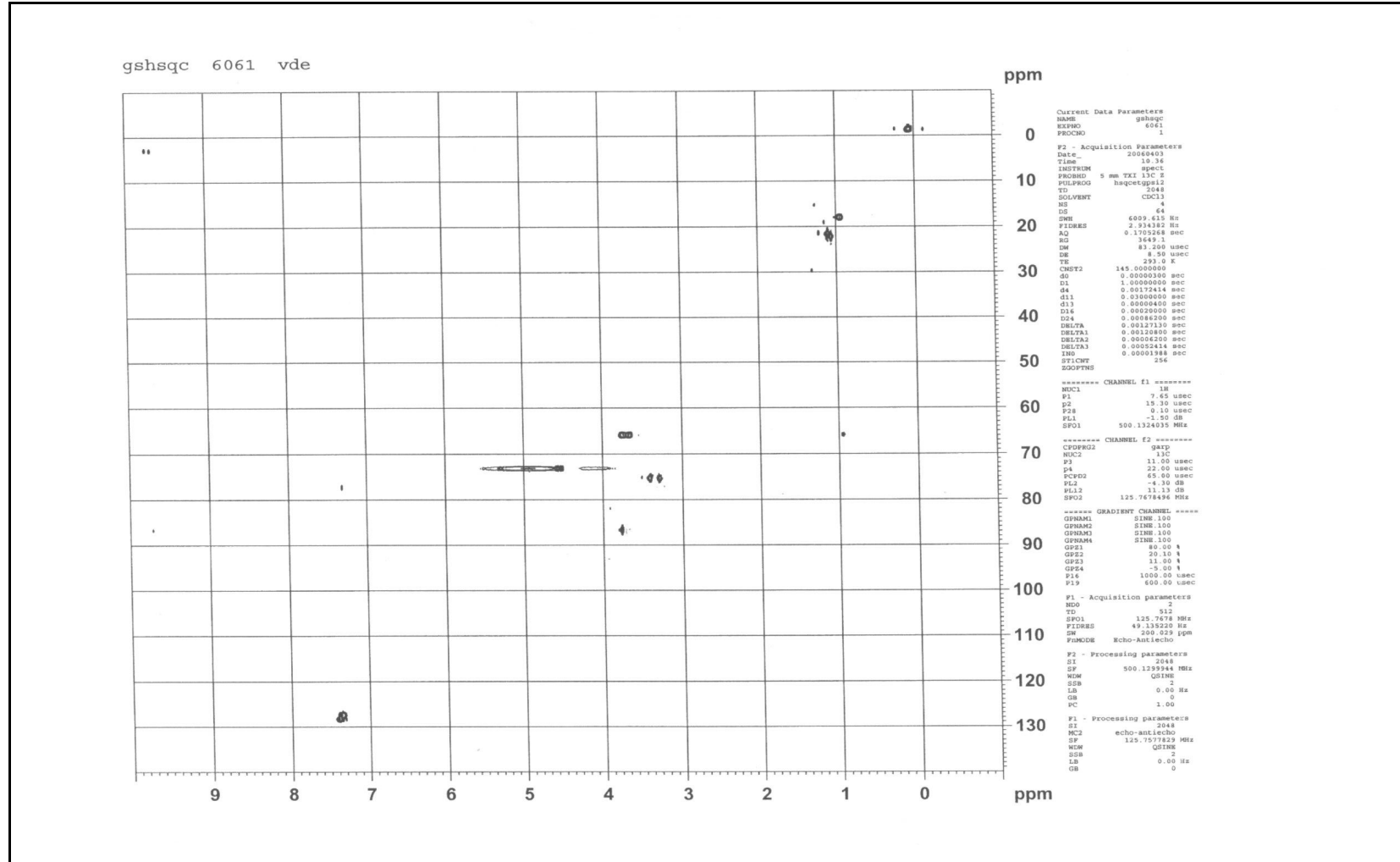
Ek Şekil 23. 16 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumu



Ek Şekil 24. 16 nolu bileşiğin COSY spektrumu

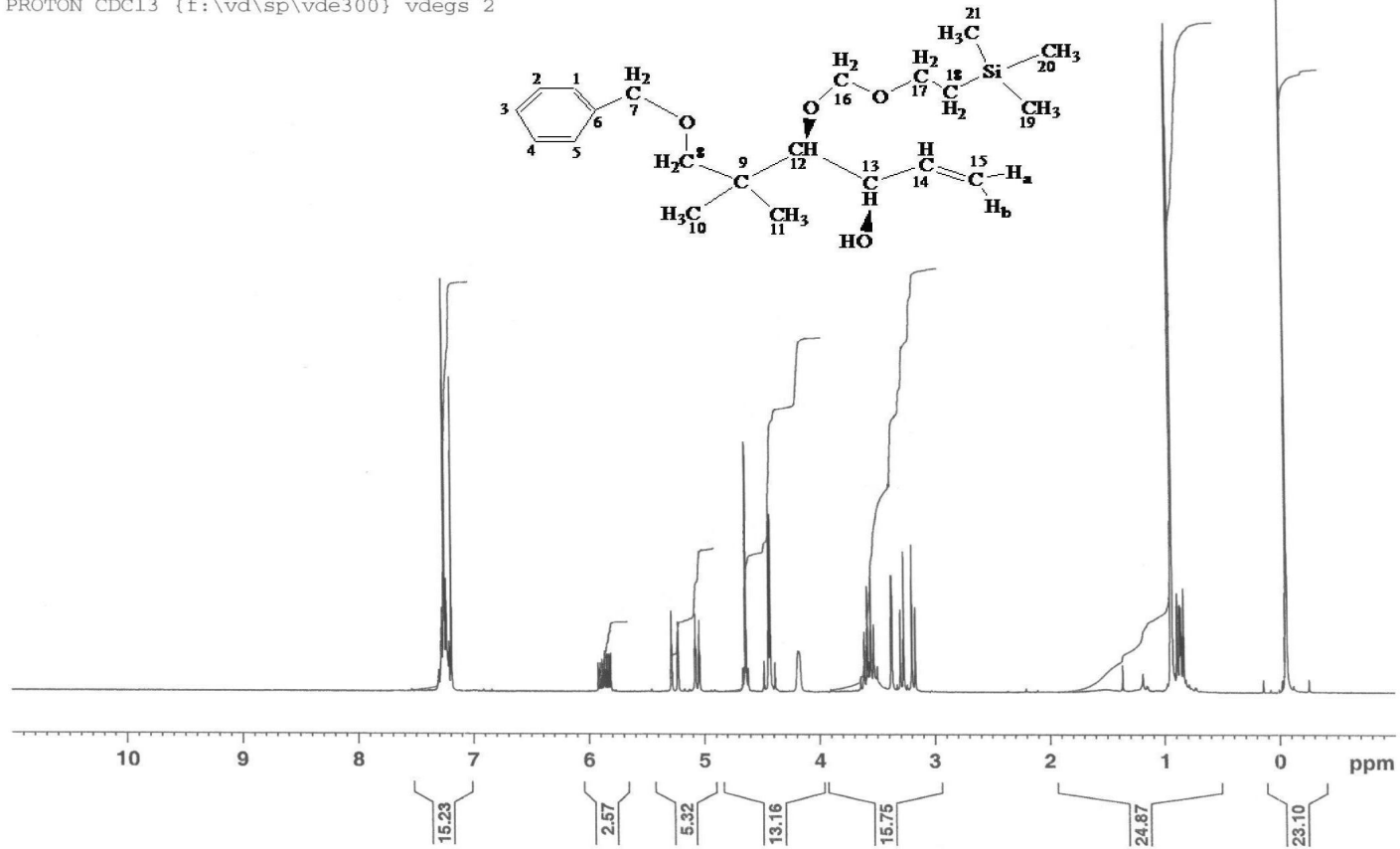


Ek Şekil 25. 16 nolu bileşiğin HMBC spektrumu

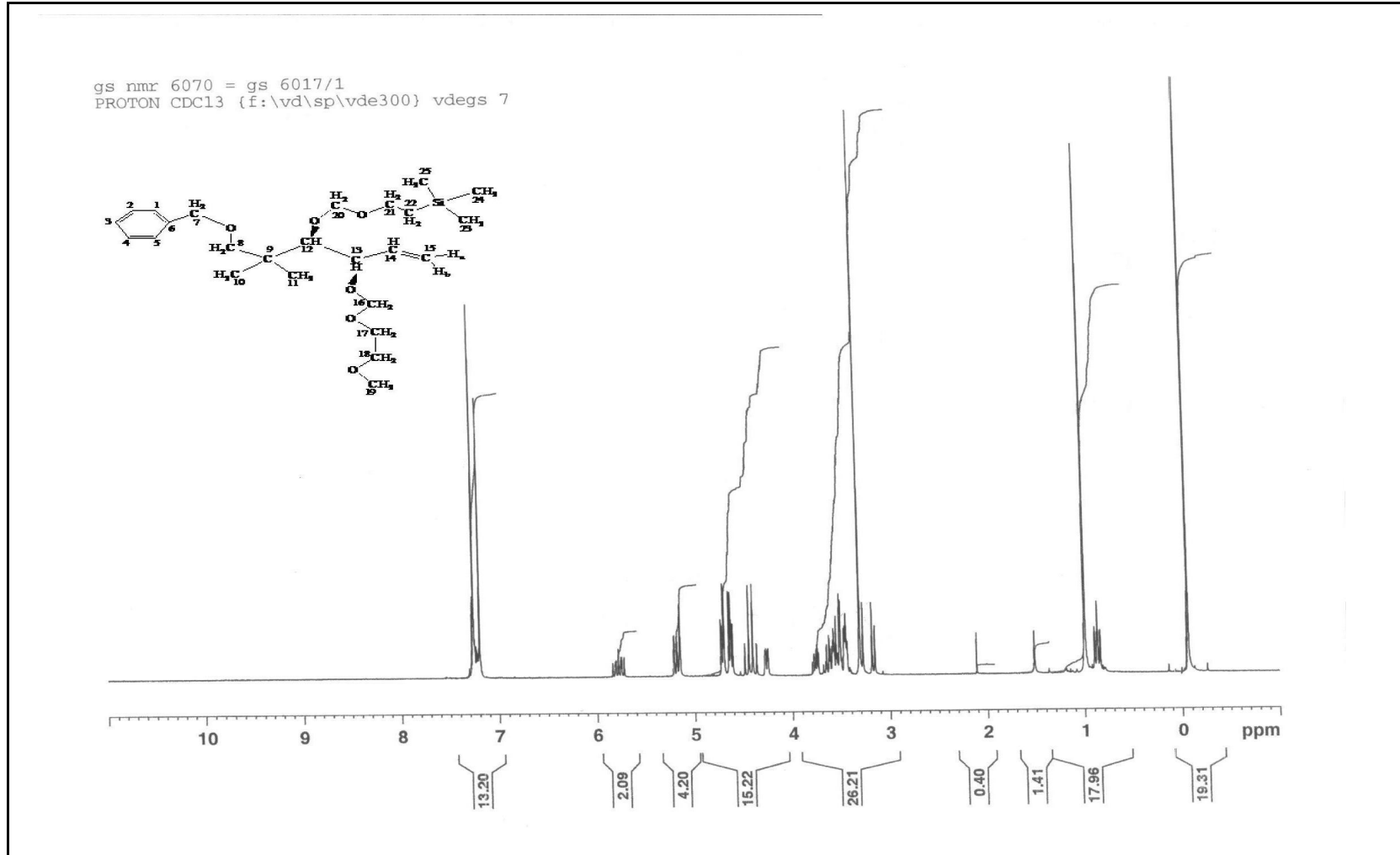


Ek Şekil 26. 16 nolu bileşiğin HSQC spektrumu

gs nmr 6069 = gs 6016/1  
PROTON CDCl3 {f:\vd\sp\vde300} vdegs 2

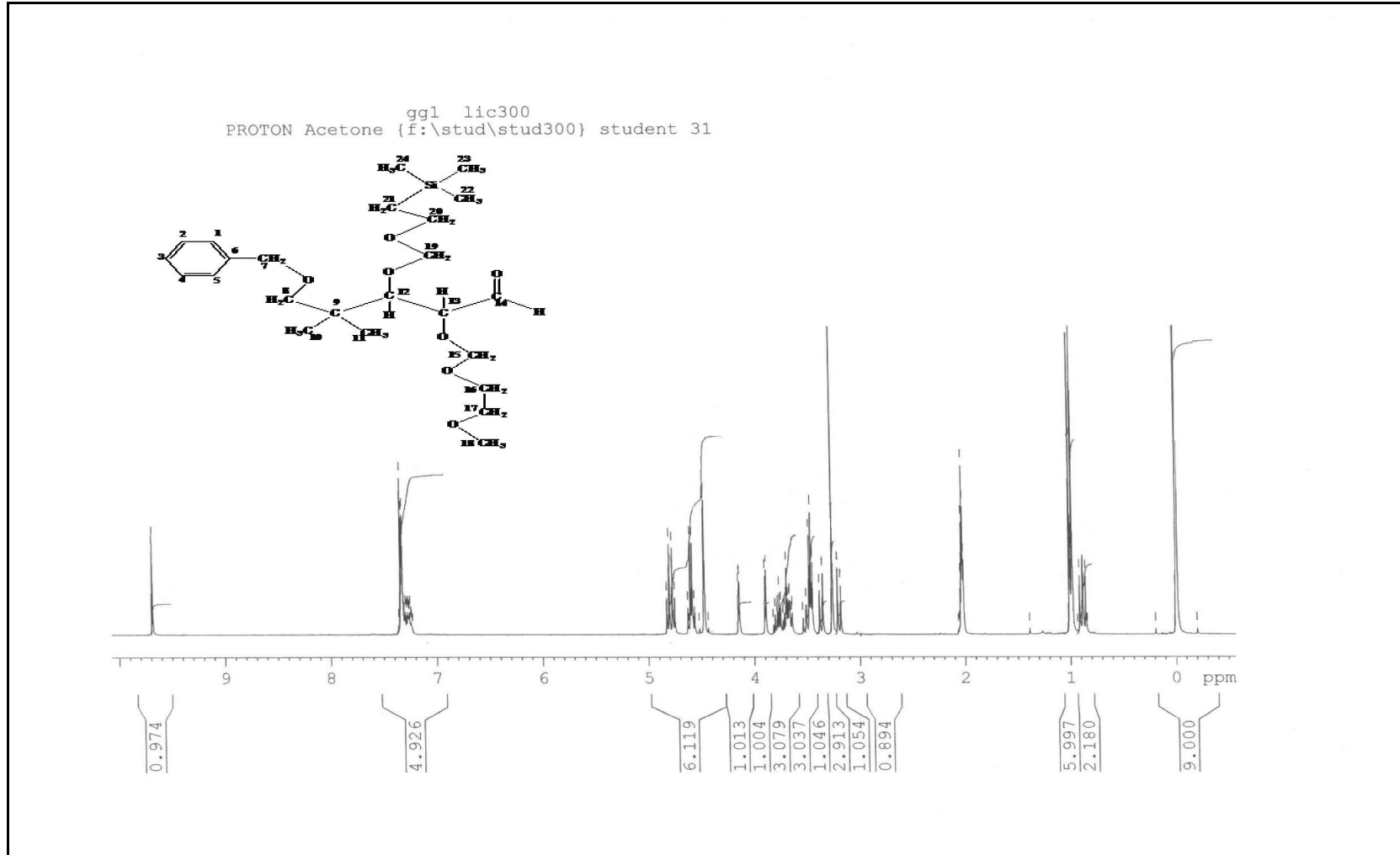


Ek Şekil 27. 17 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

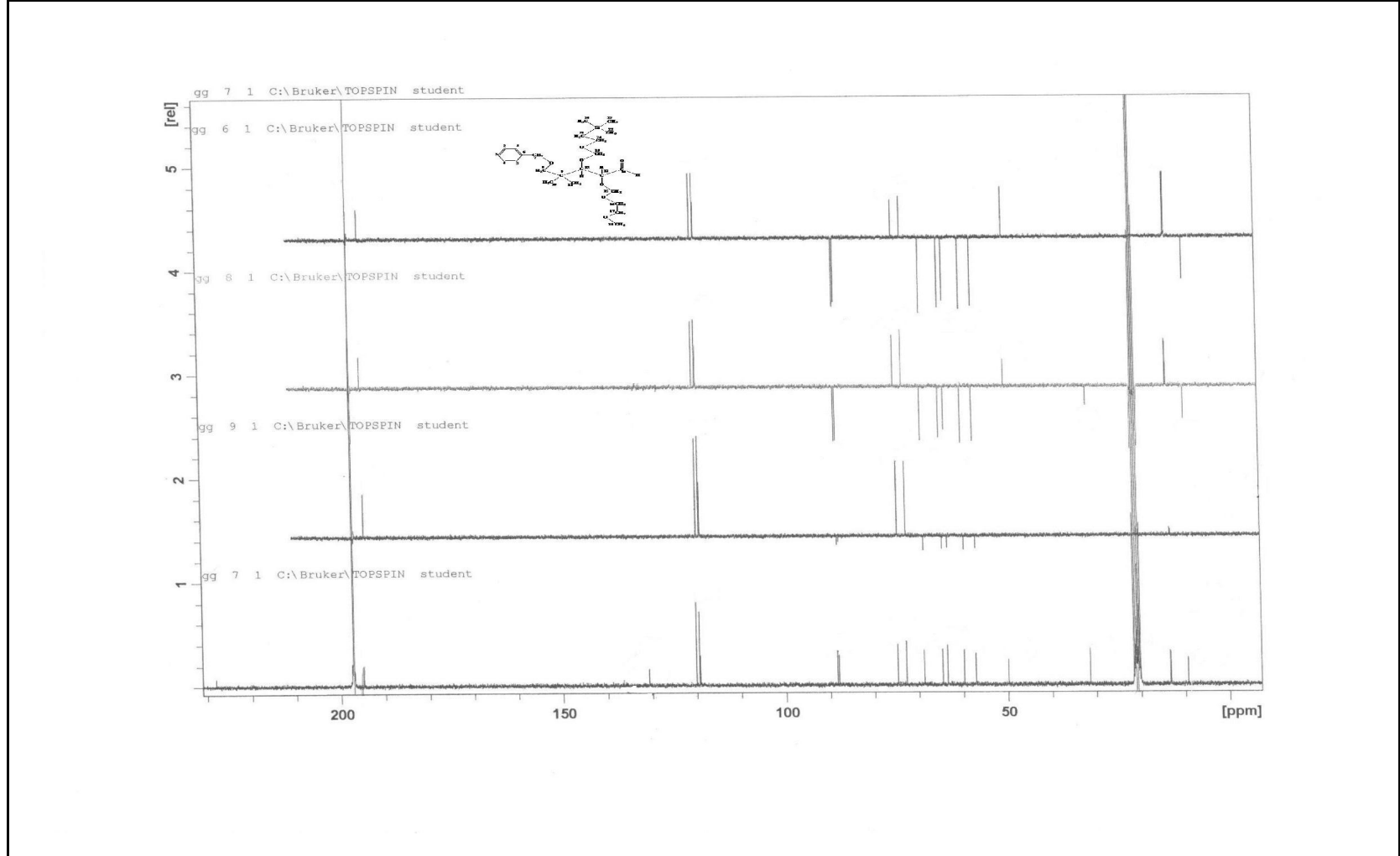


Ek Şekil 28. 18 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



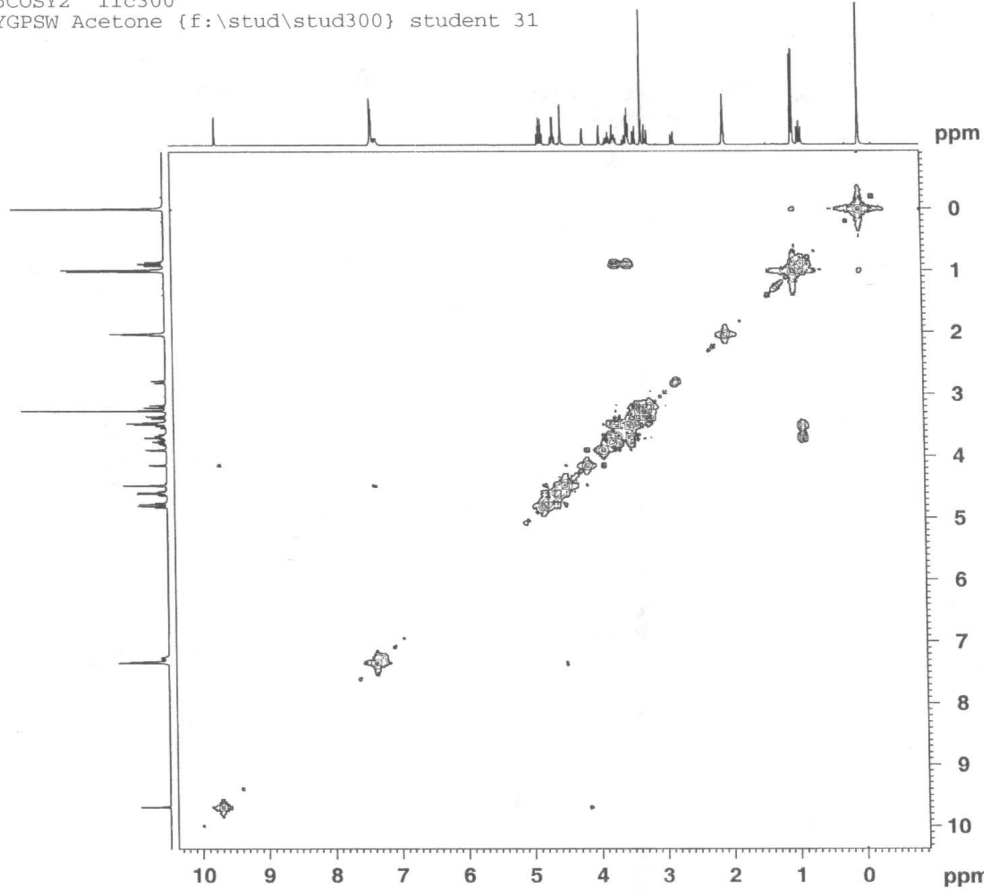


Ek Şekil 29. 19 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Ek Şekil 30. 19 nolu bileşiğin DEPT 135, APT, DEPT 90 ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları

gg45COSY2 lic300  
COSYGPSW Acetone (f:\stud\stud300) student 31



Current Data Parameters  
NAME gg  
EXPRO 2  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060614  
Time 18.19  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
PULPROG cosygpsw  
TD 3048  
SOLVENT Acetone  
NS 16  
DS 8  
SWH 3396.739 Hz  
FIDRES 1.658564 Hz  
AQ 0.3015156 sec  
RG 256  
DW 147.200 usec  
DE 11.50 usec  
TE 294.9 K  
D0 0.0000000 sec  
D1 1.44142604 sec  
d13 0.00000400 sec  
D16 0.00010000 sec  
INO 0.00028440 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRR 1.44142604 sec

==== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
FO 6.50 usec  
P1 6.50 usec  
PL1 -6.00 dB  
SFO1 300.1314244 MHz

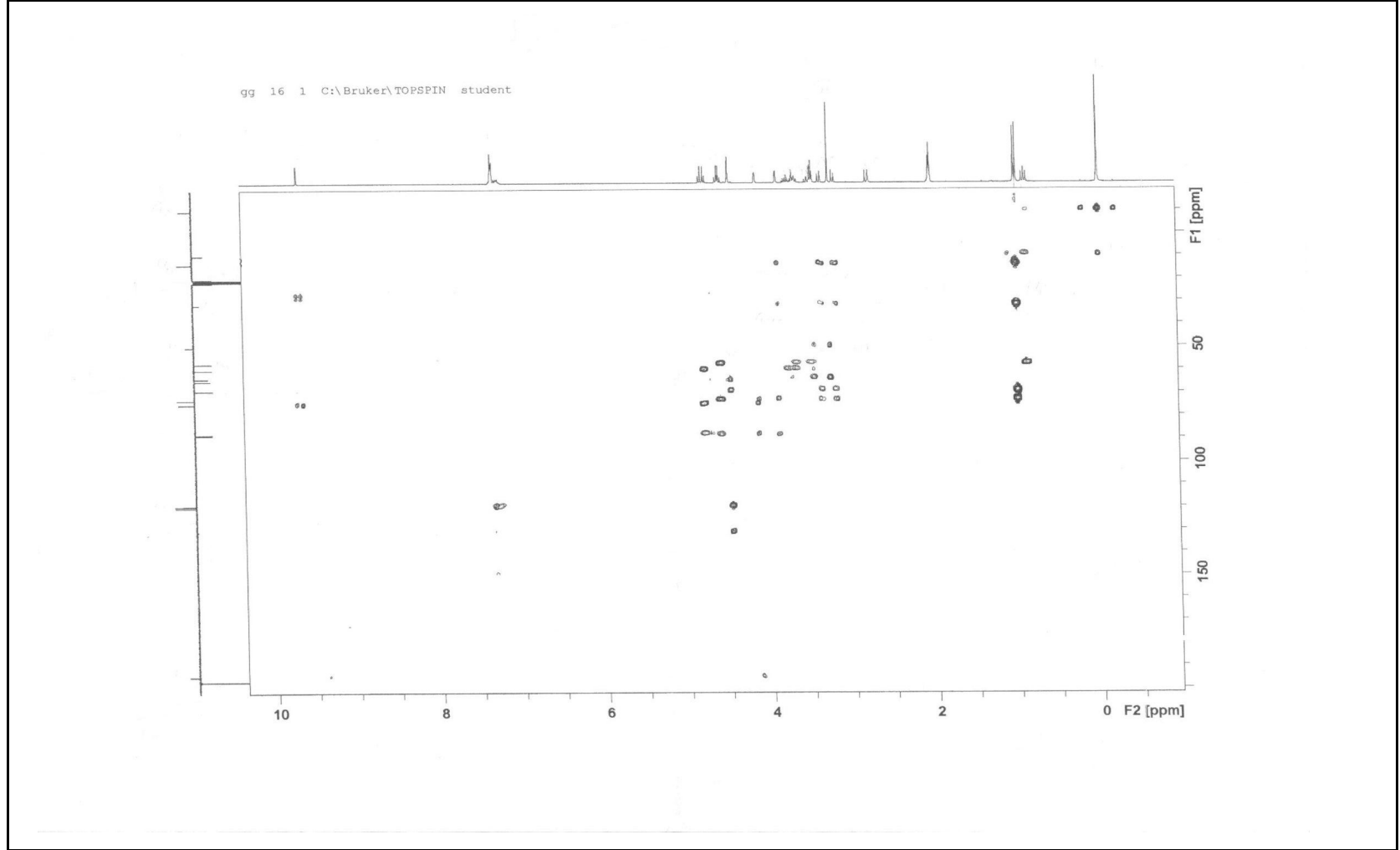
==== GRADIENT CHANNEL =====  
GPNAM1 SINE.100  
GPNAM2 SINE.100  
GFX1 0.00 %  
GFX2 0.00 %  
GPY1 0.00 %  
GPY2 0.00 %  
GPE1 10.00 %  
GPE2 10.00 %  
F16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters  
ND0 1  
TD 128  
SFO1 300.1314 MHz  
FIDRES 26.537024 Hz  
SN 11.318 ppm  
FRMODE QF

F2 - Processing parameters  
SI 1024  
SF 300.1300094 MHz  
WDW SINE  
SSB 0  
LB 0.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40

F1 - Processing parameters  
SI 1024  
MC2 QF  
SF 300.1300094 MHz  
WDW SINE  
SSB 0  
LB 0.00 Hz  
GB 0

Ek Şekil 31. 19 nolu bileşiğin COSY spektrumu



Ek Şekil 32. 19 nolu bileşiğin HMBC ve HSQC spektrumları

## ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Trabzon'da doğdu. İlkokulu Kurtuluş İlkokulu'nda, ortaokulu Kanuni Ortaokulu'nda ve liseyi Affan Kitapçioğlu Lisesi'nde tamamladı. 1999 yılında K.T.Ü. Kimya bölümüne girdi ve 2004 yılında lisans öğrenimini tamamladı. 2005 yılında Kimya Anabilim Dalında yüksek lisansa başladı. 2005–2006 eğitim yılında 1 yıl süreyle Belçika Gent Üniversitesi'nde eğitim gördü. Yabancı Dili İngilizcedir.