

BAZI SİKLİTOLLERİN ASİMETRİK SENTEZİ

Şeyda ÖZSOY

Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. M. Serdar GÜLTEKİN
2010

Her hakkı saklıdır

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI SİKLİTOLLERİN ASİMETRİK SENTEZİ


Şeyda ÖZSOY


KİMYA ANABİLİM DALI

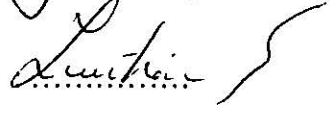
ERZURUM
2010

Her hakkı saklıdır.

Yrd. Doç. Dr. M. Serdar GÜLTEKİN danışmanlığında, Şeyda ÖZSOY tarafından hazırlanan bu çalışma 25.../06/2010 tarihinde aşağıdaki juri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Yrd. Doç. Dr. M. Serdar GÜLTEKİN İmza : ..

Üye : Doç. Dr. Murat GELİK İmza : ..

Üye : Doç. Dr. Zehal GÜVENALP İmza : ..

Yukarıdaki sonucu onaylarım

.....

Prof.Dr. Ömer AKBULUT
Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI SIKLİTOLLERİN ASİMETRİK SENTEZİ

Şeyda ÖZSOY

Atatürk Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. M. Serdar GÜLTEKİN

Siklitoller ailesinden, özellikle altılı ve beşli halkalı türevlerinin birçoğu, biyolojik aktiviteye sahip olup, birçoğunda doğal üründür. Bu yapılarda hidroksi grubu yerine amin, halojen, kükürt, fosfat gibi fonksiyonel gruplar bulunabilmektedir. Quercitol izomerlerinden (+)-*proto*-quercitol (**6aa**), (-)-*proto*-quercitol (**6ab**) ve (-)-*vibo*-quercitol (**6bb**) optikçe aktif olup doğada birçok bitkide bulunmaktadır. (+)-*proto*-Quercitol (**6aa**) *quercus* bitkisinden ilk defa sentezlendiğinden bu yapıdaki moleküllere quercitoller denilmektedir. Çalışmamızda *Candida Cylandracea Lipase* (CCL) enzimini kullanarak doğal ürün olan *proto*-quercitol'un hem (+)-*proto*-quercitol (**6aa**), hem de (-)-*proto*-quercitol (**6ab**) izomerlerini yüksek enantiyo seçicilikle sentezlendi. Diğer taraftan Sporamin amino glikozit antibiyotikleri olarak bilinen *proto*-quercitol'un amino türevi olan 2-amino-*proto*-Quercitol (**53**)'ünde enantiyomer çiftlerini (**53a** (+)-amino ve **53b** (-)-amino) ayrı ayrı sentezlendi. Asimetrik siklitol sentezleri için en önemli unsurlardan biri de uygun anahtar molekül sentezlemektir. Bunun için sentez çalışmalarında kullanılabilecek uygun yapıya sahip **58**, **59**, **57** moleküleri sentezlendi. **58** molekülü yüksek enantiyo seçicilikle elde edildi. Bu anahtar molekül *proto*- ve *neo*-quercitol izomerlerinin sentezi için uygun asimetrik moleküllerdir. Bu molekülün yanı sıra rasemik olarak **59** ve **57** moleküllerini de anahtar molekül olarak elde edildi.

2010, 108 sayfa

Anahtar Kelimeler: Siklitol, *proto*-quercitol, *Candida Cylandracea Lipase* (CCL), amino-*proto*-Quercitol.

ABSTRACT

Master Thesis

ASYMMETRIC SYNTHESSES OF SOME CYCLITOLS

Şeyda ÖZSOY

Atatürk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Asist. Prof. Dr. M. Serdar GÜLTEKİN

Several derivatives of cyclitols family, especially kind of cyclohexane and cyclopentane structure, have biological activity. Some of the cyclitols derivatives are naturally products. Amino, halogen, thiyol, phosphate groups instead of hydroxy groups may be statement in this structure. (+)-*proto*-quercitol (**6aa**), (-)-*proto*-quercitol (**6ab**) ve (-)-*vibo*-Quercitol (**6bb**) from quercitols family are chiral compounds in some of plants. These compounds called as quercitols, because *proto*-quercitol were firstly isolated from *Quercus* plant.

In this study, we were used *Candida Cylandracea Lipase* (CCL) enzyme as a asymmetric reagent for enantioselective syntheses of (+)-*proto*-quercitol (**6aa**) and (-)-*proto*-quercitol (**6ab**). On the other hand, (+)-amino-**53a** and **53b** (-)-amino-*proto*-quercitol, as know that sporamin amino glycozide antibiotics, were synthesized by a easy method.

Most important subject for asymmetric synthesis of cyclitols was corresponding key compounds for synthetic study. Therefore, **58**, **59**, **57** compounds were synthesized for using in asymmetric syntheses. **58** compound was obtained by high enantiomeric excess, which compound was correspond compound for synthesis of *proto*- and *neo*- quercitols. In addition to **57** and **59** compounds were synthesized as a key compound for racemic cyclitols syntheses.

2010, 108 pages

Keywords cyclitols, *proto*-quercitol, *Candida Cylandracea Lipase* (CCL), amino-*proto*-quercitol.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamı maddi açıdan destekleyen bu kuruma ve Tübitak (TBAG-107T390)'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Yrd.Doç. Dr. M. Serdar GÜLTEKİN'e ve Sayın Doç. Dr. Murat ÇELİK'e

NMR spektrumlarının alınmasında göstermiş oldukları özverili ve titiz çalışmalarından dolayı çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Cavit KAZAZ'a , Sayın Uzm. Barış ANIL'a ve Sayın Uzm. Murat ACAR'a

IR spektrumlarının alınmasında göstermiş olduğu titiz çalışmalarından dolayı Analitik kimyadaki çalışma arkadaşlarıma, Depo Sorumlusu Sayın Fatih AKIN'a,

Laboratuvar çalışmalarında her türlü yardımı sağlayan ve aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım, Sayın Cemaletin ALP'e, Sayın Hande USANMAZ'a, Sayın Ufuk ATMACA'ya, Sayın Kadriye ECER'e, Sayın Esra ERDOĞAN'a, Sayın Necla ÖZTAŞKIN'a, Sayın Kader YIKILMAZ'a ve tüm Organik Kimyadaki çalışma arkadaşlarıma,

Ayrıca çalışmalarım esnasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canım aileme ve eşime sonsuz teşekkür ederim.

Şeyda ÖZSOY

Haziran 2010

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ	1
1.1.Siklitol Kimyası ve Siklitollerin Biyolojik Önemleri	1
2.KAYNAK ÖZETLERİ.....	8
2.1. Bazı Siklitol Sentez Yöntemleri.....	8
2.2. Asimetrik Bileşiklerin Önemi	9
2.3. Asimetrik Bileşiklerin Sentezi	10
2.4. <i>Candida Cylandracea Lipase (CCL)</i> Enziminin Asimetrik Sentezlerde Kullanılması	11
2.5. Bazı Asimetrik Siklitollerin Sentezi	14
2.5.1. Doğal ürün olan (+)- (6aa) ve (-) <i>proto</i> –quercitol (6ab) 'nin sentezi.....	14
2.5.2. <i>gala</i> -Quercitol (6d) 'nin asimetrik sentezi.....	17
2.5.3. Amino- <i>vibo</i> -quercitol'ün asimetrik sentezi.....	17
2.5.4. (+)- <i>gala</i> - (6d) , <i>muco</i> -Quercitol (6k) ve 1-amino-(+) <i>vibo</i> -quercitol (34) 'lerin sentezi	18
2.6. Düz zincir Bileşiği Kullanılarak Amino-Siklitol Sentezi.....	20
2.7. Çalışmanın Amacı.....	22
3. MATERYAL ve YÖNTEMLER	24

3.1. (+)- <i>proto</i> - ve (-)- <i>proto</i> -Quercitollerin Sentezi	
(Sikloheksan-1,3,4/2,5-pentol).....	24
3.1.1. 1,4 Sikloheksadien (20)'nin mono-epoksidasyonu.....	24
3.1.2. Singlet oksijen.....	25
3.1.3. Singlet oksijen eldesi	28
3.1.4. Singlet oksijen reaksiyonları.....	29
3.1.5. 1,4-Sikloheksadien-epoksit (46)'nin fotooksidasyonu	31
3.1.6. Hidroperoksi-epoksit (47) bileşiğinin alkole indirgenmesi.....	33
3.1.7. Epoksi-alkol (44) bileşiğinin <i>Candida Cylandracea Lipase</i> (CCL) enzimi ile reaksiyonu	35
3.1.8. (-)-Epoksi-alkol (44a)'nın asetilizasyonu	40
3.1.9. (-)- ve (+)-(2,5/1)-Sikloheksen-triol (48a, 48b) bileşiklerinin asetilizasyonu	42
3.1.10. (-)- ve (+)-(2,5/1)-Sikloheksen-triasetat (49a, 49b) bileşiklerinin OsO ₄ -NMO ile oksidasyonu ve (-)- ve (+)-(1,3,4/2,5)-sikloheksanpentol (6aa, 6ab) (<i>proto</i> -Quercitol) sentezi.....	44
3.2. (-) ve (+) Amino-Quercitol (54a, 54b)'nin Sentezi	46
3.2.1. (-)-Epoksi-alkol (44a) ve (-)-Epoksi-asetat (44b)'nin ammonolizi	46
3.2.2. (+)- ve (-)-Amino-diol (51a, 51b) bileşiklerinin asetilizasyonu	47
3.2.3. (-)- ve (+)-2-Asetilamino-diasetat (52a, 52b) bileşiklerinin oksidasyonu ve oluşan ürünün asetilizasyonu	52
3.2.4. (+)- ve (-)-2-Asetilamino-tetraasetat (53a, 53b) bileşiklerinin ammonolizi	

[(+)- ve (-)-2-Amino- <i>proto</i> -quercitol (54a , 54b) sentezi].....	56
3.3. (-) ve (+)-Amino- <i>proto</i> -Quercitol (54a , 54b)'nin Farklı Bir Yolla Sentezi	57
3.3.1. Rasemik triasetoksi-diol (50) bileşiğinin TsCl-piridin ile reaksiyonu.....	57
3.3.2. Rasemik tosil-hidroksi-triasetat (55) bileşiğinin CCL enzimi ile reaksiyonu	58
3.3.3. Rasemik tosil-hidroksi-triasetat (55) bileşiğinin NaN ₃ ile reaksiyonu	59
3.4. Asimetrik <i>proto</i> -Quercitol (6a) ve Asimetrik <i>neo</i> -Quercitol (6h) Sentezi için Anahtar moleküller olan (-)-ve (+)-Epoksi-Triasetat (58a , 58b) Bileşiklerinin Sentezi	60
3.4.1. (+)- ve (-)-Epoksi-asetat (44c , 44b)'nin oksidasyonu ve oluşan ürünün asetilizasyonu.....	60
3.5.1. Rasemik epoksi-alkol (44)'ün BzCl-H ₂ O ile reaksiyonu.....	65
3.5.2. Rasemik hidroksi-dibenzoat (59)'in CCL enzimi ile reaksiyonu	67
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	68
4.1. Saflaştırma.....	68
4.2. Kromatografik Ayırmalar.....	68
4.2.1. Kolon Kromatografisi	68
4.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi	68
4.3. Spektrumlar	68
4.3.1. ¹ H-NMR Spektrumları	68
4.3.2. ¹³ C-NMR Spektrumları	68

4.3.3. IR Spektrumu	69
4.3.4. Polarimetre	69
4.3.5 HPLC	69
4.4. Deneysel.....	70
4.4.1. 1,4 Sikloheksadien (20)'nin Menzek yöntemi ile benzenden sentezi ve mono-epoksidasyonu	70
4.4.2. 1,4-Sikloheksadien-monoepoksit (46)'nin fotooksijenasyonu	71
4.4.3. Hidroperoksi-epoksit (47) Bileşiminin Me ₂ S-titanyum tetraizopropoksit ile epoksi-alkol (44)'e dönüştürülmesi.....	71
4.4.4. Epoksi-alkol (44) bileşiminin CCL enzimi ile reaksiyonu.....	72
4.4.5. (-)-Epoksi-alkol (44)'ün asetatlanması	73
4.4.6.(+) ve (-)-(2,5/1)-Sikloheksen-triol (48a, 48b) bileşiminin sentezi	73
4.4.7.(+) ve (-)-(2,5/1)-Sikloheksen-triol (48a, 48b) bileşiminin asetilizasyonu	74
4.4.8. (+) ve (-)-(2,5/1)-Sikloheksen-triasetat (49a, 49b) bileşiminin OsO ₄ ile oksidasyonu.....	75
4.4.9. (+) ve (-) -(1,3,4/2,5)-Sikloheksanpentol (6aa,6ab) (<i>proto-quercitol</i>) sentezi	76
4.4.10. (+) ve (-)-Epoksi-asetat (45a, 45b) bileşiminin ammonolizi	76
4.4.11. (+) ve (-)-Amino-diol (51a, 51b) bileşiminin asetilizasyonu.....	77
4.4.12. (+) ve (-)-2-Asetilamino-diasetat (52) bileşiminin oksidasyonu ve oluşan ürünün asetilizasyonu	77

4.4.13. (+) ve (-)-2-Asetilamino-tetraasetat (53a , 53b) bileşiminin ammonolizi [2-Amino- <i>proto</i> -quercitol (54a , 54b) sentezi]	79
4.4.14. Rasemik triasetat-diol (50) bileşiminin TsCl-piridin ile reaksiyonu.....	79
4.4.15. Rasemik tosil-hidroksi-triasetat (55) bileşiminin CCL enzimi ile reaksiyonu	80
4.4.16. Tosil-hidroksi-triasetat (55) bileşiminin NaN ₃ ile reaksiyonu	80
4.4.17. (+) ve (-)-Epoksi-asetat (58a , 58b) bileşiklerinin oksidasyonu ve oluşan ürünün asetilizasyonu	81
4.4.18. Rasemik epoksi-alkol (44)'ün BzCl ile reaksiyonu	82
4.4.19. Rasemik hidroksi-dibenzoat (59)'un CCL enzimi ile reaksiyonu.....	83
5. SONUÇ ve TARTIŞMA	84
KAYNAKLAR	88
EKLER.....	92
EK 1	93
EK 2	94
EK 3	95
EK 4	96
EK 5	97
EK 6	98
EK 7	99
EK 8	100

EK 9	101
EK 10	102
EK 11	103
EK 12.	104
EK 13.	105
EK 14.	106
EK 15.	107
EK 16.	108
EK 17.	109
ÖZGEÇMİŞ	110

SİMGELER DİZİNİ

brd	Geniş dublet
CH ₂ Cl ₂	Metilenklorür
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
ddd	Dubletin dubletinin dubleti
DMS	Dimetil sülfür
dt	Dubletin tripleti
ee	enantiyomerik aşırılık
eter	Dietileter
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
m	Multiplet
ppm	Milyonda bir kısım
rt	Oda sıcaklığı
s	Singlet
t	Triplet
<i>t</i> -BuOH	Tert-butanol
THF	Tetrahidrofur
q	kuartet

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Siklopentoller, conduritoller, quercitoller, inositoller, bisiklo alkoller	1
Şekil 1.2. Sporamin amino glukozit antibiyotikleri	2
Şekil 1.3. Siklitol yapısı ihtiva eden bazı önemli antibiyotikler	3
Şekil 1.4. Triollerin alilik alkollerden ve epoksi-alkollerden sentezi	3
Şekil 1.5. Conduritol (1)'ler ve bazı türevleri	4
Şekil 1.6. Quercitol (6) izomerleri	5
Şekil 1.7. İnositol izomerleri	6
Şekil 2.1. Siklitol Sentezlerinde başlangıç materyalleri	8
Şekil 2.2. Asimetrik bileşiklerin enzimlerle sentezi	10
Şekil 2.3. Akiral bir çıkış maddesinden kiral molekül sentezi	11
Şekil 2.4. Endoperoksi-alkol (11)'in CCL ile reaksiyonu	12
Şekil 2.5. CCL'in ester gruplarını alkole dönüştürmesi	13
Şekil 2.6. BCL'in alkol gruplarını estere dönüştürmesi	13
Şekil 2.7. BCL'in alkol gruplarını estere enantioselektif dönüştürmesi	14
Şekil 2.8. (-)- <i>proto</i> -Quercitol (6ab)'nin sentezi	15
Şekil 2.9. CCL ile endoperoksi-alkol (11)'den (+)- (6aa) ve (-)- <i>proto</i> -quercitol (6ab)'nin sentezi	16
Şekil 2.10. (-)-Quinic Asit (22)'den (+)- <i>proto</i> -quercitol (6aa)'nın sentezi	16
Şekil 2.11. (-)- <i>gala</i> -Quercitol (6d)'nin asimetrik sentezi	17
Şekil 2.12. <i>vibo</i> -Quercitol (6b)'den (-)-amino- <i>vibo</i> -quercitol (34)'ün sentezi	18
Şekil 2.13. (+) <i>gala</i> - (6d), <i>muco</i> -Quercitol (6k)'nin sentezi	19

Şekil 2.14. 1-amino- <i>vibo</i> -Quercitol (34)'ün sentezi	20
Şekil 2.15. Düz zincir Bileşiği Kullanılarak Amino-Siklitol Sentezi	21
Şekil 3.1. Siklohekzen-epoksit (46)'nin sentezi.....	24
Şekil 3.2. Oksijen molekülünün basit moleküler orbitalleri	26
Şekil 3.3. Oksijen molekülünün singlet ve triplet durumlarını gösteren enerji diyagramı	26
Şekil 3.4. Hidroperoksi-epoksit (47)'nin sentezi	31
Şekil 3.5. Epoksi-alkol (44) bileşiğinin sentezi	33
Şekil 3.6. Rasemik epoksi-alkol (44) bileşiğinin CCL enzimi ile reaksiyonu.....	35
Şekil 3.7. Epoksi-alkol (44) ve Epoksi-asetat (45)'in karışım ¹ H-NMR spektrumu	36
Şekil 3.8. Rasemik epoksi-alkol (44) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu	37
Şekil 3.9. (-)-Epoksi-Alkol (44a) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu	38
Şekil 3.10. Rasemik Epoksi-Asetat (45) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu	39
Şekil 3.11. (-)-Epoksi-Asetat (44b) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu.....	40
Şekil 3.12. (+)-Epoksi-Asetat Sentezi.....	40
Şekil 3.13. (-)-ve (+)-(2,5/1)-Siklohekzen-triol (48) bileşiğinin sentezi.....	42
Şekil 3.14. (-)- ve (+)-(2,5/1)-Siklohekzen-triol (48a , 48b) bileşiklerinin asetilizasyonu	43

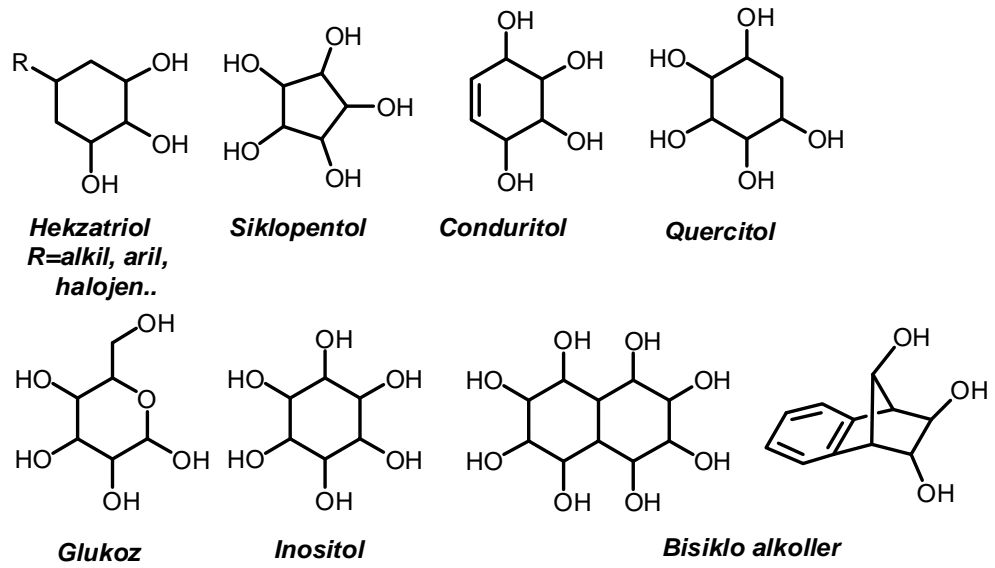
Şekil 3.15. (-)- ve (+)-(1,3,4/2,5)-Sikloheksanpentol (6aa , 6ab) (<i>proto</i> -quercitol) sentezi.....	44
Şekil 3.16. (+)-Epoksi-asetat (44c) ve (-)-Epoksi-asetat (44b)'nin ammonolizi	46
Şekil 3.17. (+) ve (-)-Amino-diol (51a , 51b) bileşiğinin asetilizasyonu	47
Şekil 3.18. Rasemik asetilamino-diasetat (52) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu	49
Şekil 3.19. (+)-Asetilamino-diasetat (52a) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu	50
Şekil 3.20. (-)-Asetilamino-diasetat (52b) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu	51
Şekil 3.21. (+)-ve (-)-2-Asetilamino-diasetat (52a , 52b) bileşiklerinin oksidasyonu ve oluşan ürünün asetilizasyonu.....	52
Şekil 3.22. Rasemik asetilamino-tetraasetat (53) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu	53
Şekil 3.23. (+)-Asetilamino-tetraasetat (53a) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu	54
Şekil 3.24. (+)-Asetilamino-tetraasetat (53a) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu	55
Şekil 3.25. (+)- ve (-)-2-Asetilamino-tetraasetat (53a , 53b) bileşiklerinin ammonolizi [(-)-2-Amino- <i>proto</i> -quercitol Sentezi].....	56
Şekil 3.26. Rasemik triasetoksi-diol (50) bileşiğinin tosilklorür-piridin ile	

reaksiyonu	57
Şekil 3.27. Rasemik tosil-hidroksi-triasetat (55) bileşiğinin CCL enzimi ile reaksiyonu.....	58
Şekil 3.28. Rasemik tosil-hidroksi-triasetat (55) bileşiğinin NaN ₃ ile reaksiyonu	59
Şekil 3.29. (+)- ve (-)-Epoksi-asetat (44c , 44b)’nin oksidasyonu ve oluşan ürünün asetilizasyonu	60
Şekil 3.30. Rasemik epoksi-triasetat (58) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu	62
Şekil 3.31. (-)-Epoksi-Triasetat (58b) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu	63
Şekil 3.32. (+)-Epoksi-triasetat (58a) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu.....	64
Şekil 3.33. Rasemik epoksi-alkol (44)’ün BzCl-H ₂ O ile reaksiyonu.....	65
Şekil 3.34. Hidroksi-dibenzoat (59) molekülünün oluşum mekanizması	66
Şekil 3.35. Rasemik Hidroksi-Dibenzoat (59)’un CCL Enzimi ile Reaksiyonu.....	67

1.GİRİŞ

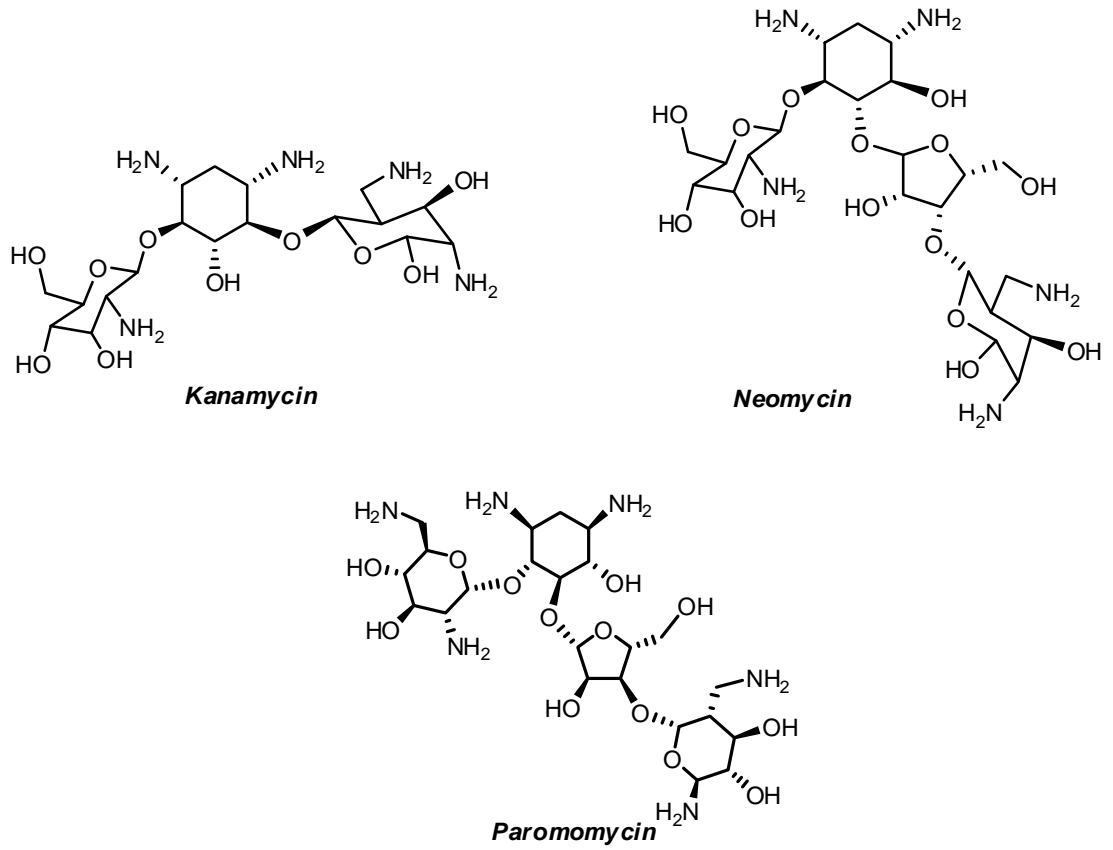
1.1.Siklitol Kimyası ve Siklitollerin Biyolojik Önemleri

Birden fazla hidroksi grubu ihtiva eden halkalı moleküller siklitoller olarak adlandırılır ve karbohidratlar da bu ailenin bir üyesidir. Siklitoller ve özellikle karbohidrat türevlerinin birçoğu biyolojik aktiviteye sahip olup, ayrıca siklitollerin birçok türevi doğal üründür (Balcı *et al.* 2004; Hudlicky *et al.* 1990). Özellikle son yıllarda *myo*-inositol'un fosfat türevlerinin hücre içindeki önemi keşfedildikten sonra siklitol ve türevlerine olan ilgi her geçen gün daha da artmıştır. Siklitollerin birçoğunun doğal ürün olmasının yanı sıra doğal ürün olmayan birçok türevinin de biyolojik aktivite göstermesi bu moleküllerin sentezlerinin önemini arttırmıştır. Dallanmış zincirli siklitoller, glikozidlara karşı inhibisyon özelliği gösterirler ve ayrıca yapay tatlandırıcı olarakta geniş bir kullanım alanına sahiptirler (Yang *et al.* 1984). Siklitollerin yapı olarak literatürde yüzlerce türevi bulunmaktadır. Bu yapılarda hidroksi grubu yerine amin, halojen, kükürt, fosfat gibi fonksiyonel gruplar bulunmaktadır. Bu molekülleri bazı temel başlıklar altında toplayabiliriz (Şekil 1.1).



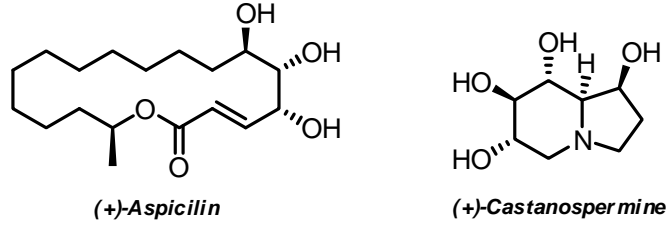
Şekil 1.1. Siklopentoller, conduritoller, quercitoller, inositoller, bisiklo alkoller.

Glukoz ihtiva eden antibiyotikler de glukoz yapılarını birleştiren ve suda kolaylıkla çözünmelerinden dolayı rahatlıkla vücuttan atılabilen moleküllerdir. Bu moleküller *Hyosamin*, *Kanamycin*, *Neomycin*, *Paromomycin* gibi amino glikozidaz antibiyotiklerinin A-glukon kısmını oluştururlar. Bu moleküller Sporamin amino glikozit antibiyotikleri olarakta bilinirler.



Şekil 1.2. Sporamin amino glikozit antibiyotikleri

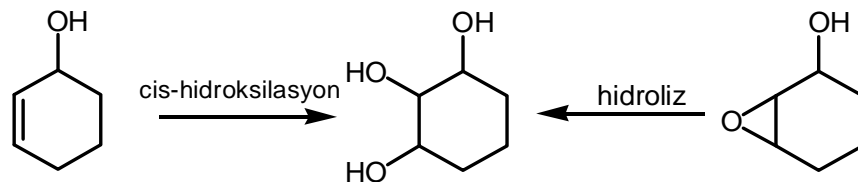
Diğer taraftan (+)-*Aspicilin*, (+)-*Castanospermine* gibi antibiyotikler de siklitol yapısında olan antibiyotik özellik gösteren önemli moleküllerdir (Knapp *et al.* 1983; Adam and Balcı 1980; Seitz *et al.* 1989).



Şekil 1.3. Siklitol yapısı ihtiva eden bazı önemli antibiyotikler

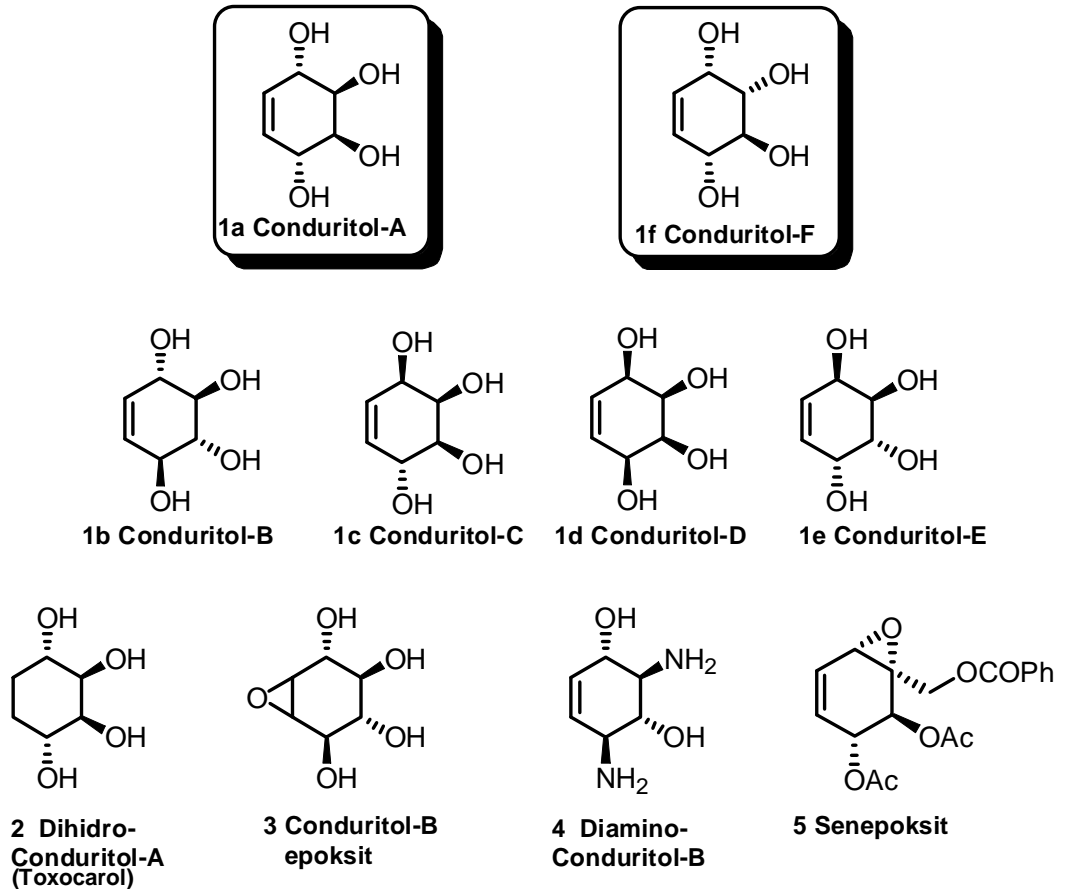
Siklitoller ailesinden olan karbohidratlar yalnızca enerji veren moleküller olmalarından dolayı değil, ayrıca glikolipid, glikoprotein ve diğer önemli siklitol yapılarına sahip olduklarından da önemli biyoaktif moleküllerdir. Bu moleküller özellikle molekül ve hücreler arasında, hücreden diğer bir hücreye sinyal taşıma gibi özelliklerinden dolayı da sentezleri literatürde önemli bir yer tutar. Bu moleküller kanser, diabet gibi hastalıkların tedavisinde ana rol oynarlar. Özellikle fosfat türevleri bu hastalıkların tedavisinde oldukça çok sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca hidroksil ve amin grubu ihtiva edenler de önemli biyolojik aktivite gösterirler (Arjona *et al.* 2007).

Siklitoller ailesinden özellikle karbohidrat, karboşeker, pseodu şeker, inositol, conduritol, quercitol ve bunların türevlerinin sentezleri üzerine oldukça fazla çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların birçoğunda anahtar molekül olarak genellikle siklik ya da düz zincirli trioller kullanılmaktadır. Trioller genellikle alilik alkollerin cis-hidroksilasyonu sonucu ya da epoksi-alkollerin epoksitinin asit katalize hidrolizi sonucu meydana gelirler (Şekil 1.4). Ayrıca tetrol ve triol yapısına sahip doğal ürünlere de rastlamak mümkündür. Bu çalışmamızda sikloheksan iskelet yapısı üzerindeki siklitollerden bahsedeceğiz.



Şekil 1.4. Triollerin alilik alkollerden ve epoksi-alkollerden sentezi

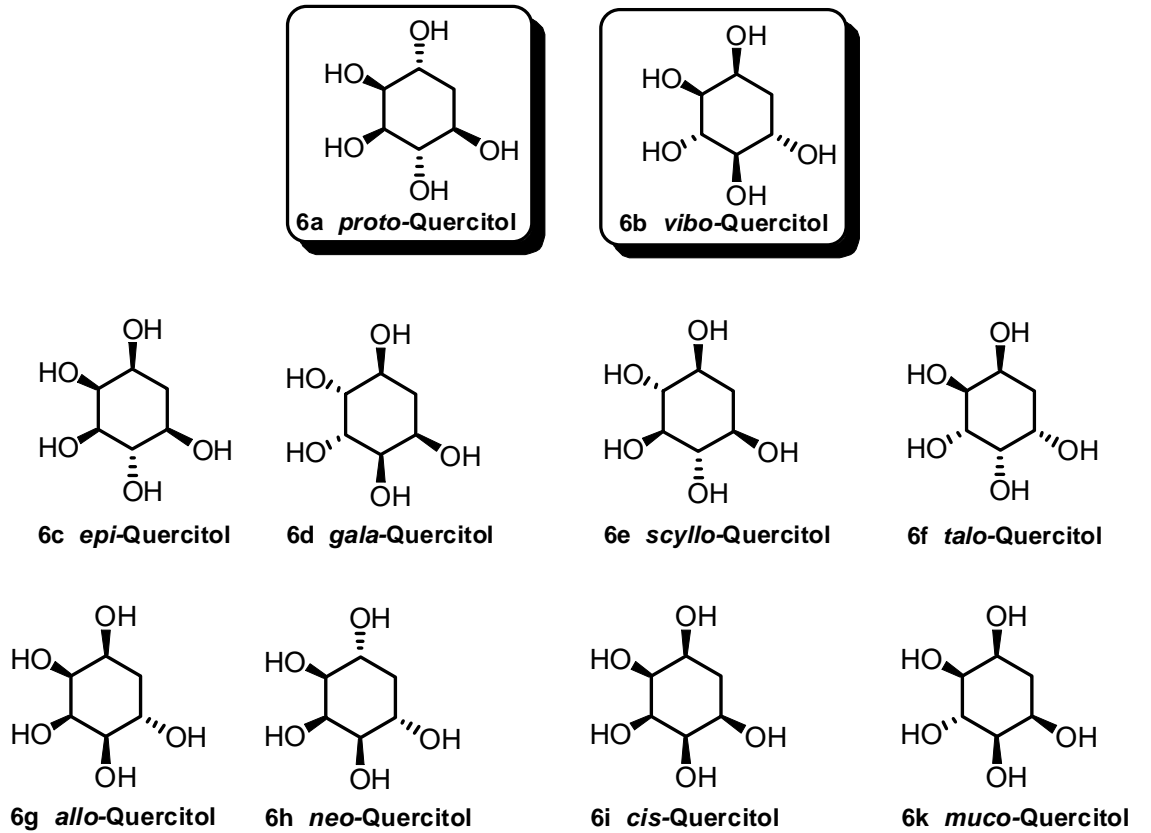
Conduritollerden Conduritol-A ve Condiritol-F doğal üründür. Conduritol-A *Marsdenia Condurango* isimli asma türü bir bitkinin kabuklarından Kübler tarafından izole edilmiştir. Conduritol-F ise *Chrysanthemum leucanthemum* adlı bir bitkiden kiral olarak Plouvier tarafından izole edilmiştir (Balcı *et al.* 1989). Conduritol-A doğada sınırlı miktarda bulunurken, Conduritol-F ise bütün yeşil bitkilerde bulunmaktadır. Diğer taraftan dihidro Conduritol-A yapısına sahip Toxocarol, Toxocarpus bitkisinden izole edilmiş biyolojik aktif bir moleküldür. Toxocarol özellikle Çin’de halk arasında mide ülseri, çeşitli yaralarda, kırık ve çıkıkların tedavisinde, bağırsak kanseri tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır (Balcı *et al.* 1993). Diamino-conduritol-B ve Conduritol-B epoksit’in birçok hastalığın iyileştirici tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Bu iki molekül doğal olmayıp laboratuvarlar da sentezlenmiştir (Şekil 1.5) (Yang *et al.* 1984).



Şekil 1.5. Conduritol (1)'ler ve bazı türevleri

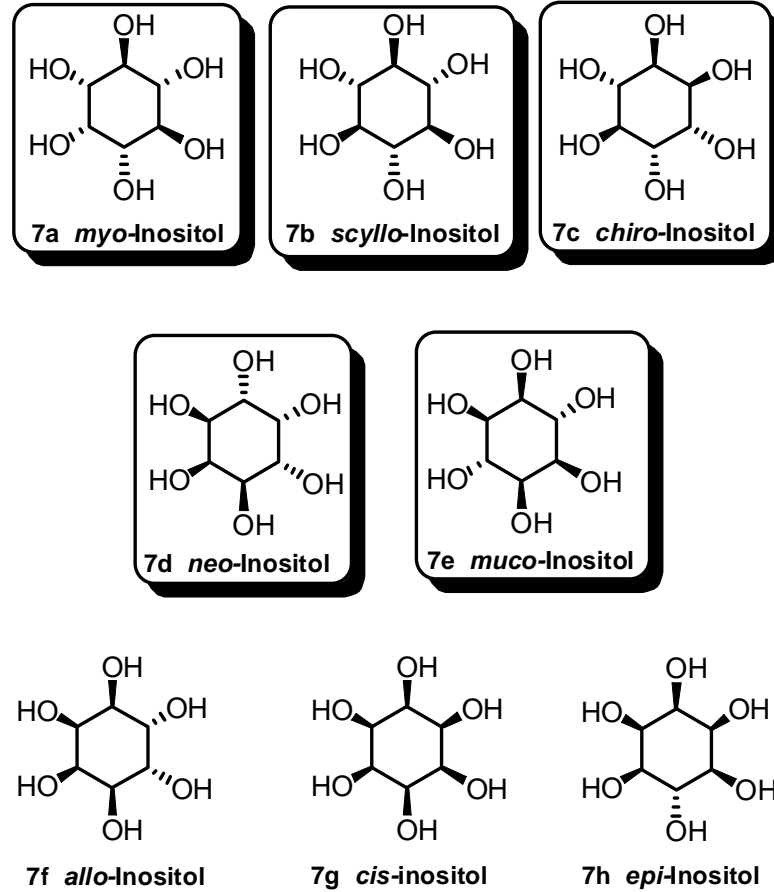
Bu moleküllere ilave olarak özellikle Senepoksit gibi epoksi-conduritoller glikohidrolazlar için çok iyi inhibitör özellik gösterirler. Bu moleküller canlı yapısında asidik grup ihtiva eden moleküllere bağlanarak kovalent bağ oluşturup suda çözünme özelliklerinden dolayı da vücuttan kolaylıkla atılabilirler (Ganem and Schulte 1982).

Conduritollerin çift bağına su katılmasıyla elde edilebilen Quercitoller, yapı itibariyle organik kimyada en geniş diastereomer ailesinden biridir. Moleküllerin ihtiva ettiği hidroksi gruplarının yönlerine göre isimlendirilirler. Quercitol izomerlerinden (+)-*proto*-quercitol, (-)-*proto*-quercitol ve (-)-*vibo*-quercitol optikçe aktif olup doğada birçok bitkide bulunmaktadır. (+)-*proto*-Quercitol, *Quercus* bitkisinden ilk defa sentezlendiğinden bu yapıdaki moleküllere quercitoller denilmektedir. Quercitollerden özellikle amino-quercitoller birçok antibiyotiğin temel bileşenidirler (Şekil 1.6) (Balcı *et al.* 2003; Balcı *et al.* 2004).



Şekil 1.6. Quercitol (6) izomerleri

Sikloheksan halkasının her karbonuna bir hidroksil grubunun bağlanmasıyla inositol yapısı elde edilir. İnositoller deride su birleştirici özellikleri olabilen lesitin bileşeni olup, çoğunlukla B vitamini ile karıştırılmasına rağmen vitamin değildirler. Özellikle *myo*-inositol vitamin-B'nin bir bileşeni olarak bilinir ve vitaminler grubuna dahil edilmez. İnositoller sekiz tane stereo izomere sahiptirler. Bu izomerlerden doğada en çok *myo*-inositol bulunmaktadır. Diğer doğal izomerler ise *scyllo*, *muco*, *chiro* ve *neo*-inositol'dür. *myo*-İnositol, inositol fosfatlar içeren ökaryotik hücrelerde, ikincil uyarıcı moleküller olarak önemli bir role sahiptirler. İnositoller birçok yiyecekte bulunurlar, özellikle fasulye ve nohutta bol miktarda bulunmaktadır (Şekil 1.7) (Chung and Kwon 1999; Anderson and Wallis 1948; Angyal *et al.* 1995).



Şekil 1.7. İnositol izomerleri

Inositollerin birçok sentetik türevi önemli biyolojik aktivite gösterir. Bu moleküller iyi bir büyüme düzenleyici ve bazı tümör hücrelerinin büyümesinde inhibitör etkiye sahiptir. Ayrıca birçok inositol türevi antibiyotik özellik gösterir. Hücre içinde Ca^{2+} iyon transferi yaparak özellikle bitkilerin düşük sıcaklıklara karşı dayanıklılığını artırır (Yoshizaki and Backvall 1998).

Siklitollerin kanser, ülser ve kırıkların tedavisinde kullanılması, conduritollerin ve türevlerinin enzim inhibitörü, biyolojik aktivite, antilösemik, antitümör gibi etkiler göstermesi, inositollerin doğada, *myo*-inositol ve *meso*-inositol olarak çok yaygın bulunması, bu bileşiklerin stereospesifik ve kısa yoldan sentezinin önemini artırmaktadır. Aminositoller ve dallanmış zincirli siklitoller; biyolojik aktivite gösteren siklitollerin önemli bir sınıfıdır.

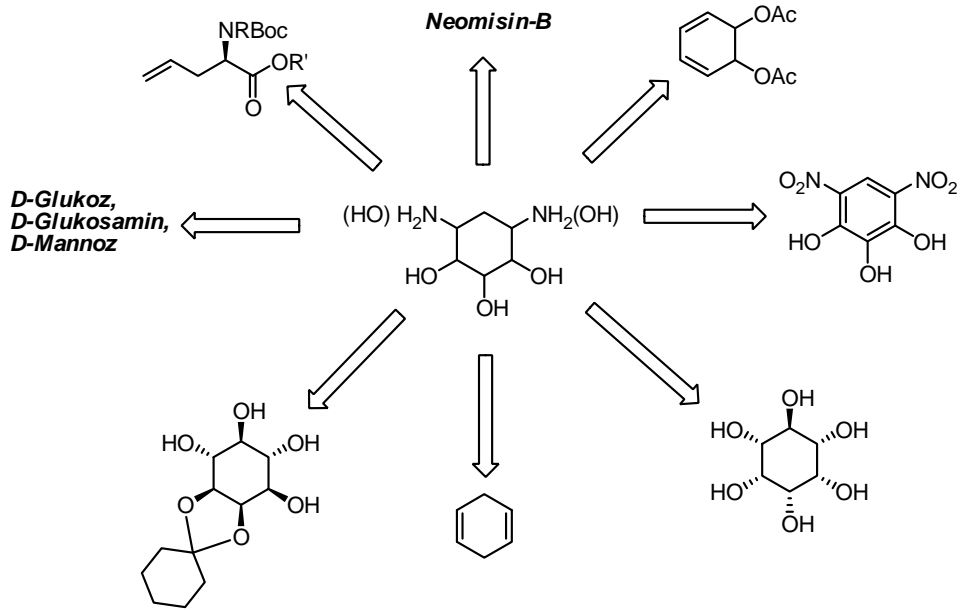
Siklitollerin biyolojik aktivite gösterdiği son zamanlara kadar bilinmiyordu. Kenchington ve Liverton'un yaptıkları araştırmalar sonucu bitki ve hayvanlar üzerinde yapılan denemelerde *myo*-inositolun analogu olan bazı quercitollerin (*neo*, *epi*, *vibo*, *scyllo*) ve azido türevlerinin tümör hücrelerinin büyümesinde inhibitör etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Kenchington and Sothheswaran 1989; Liverton *et al.* 1989).

Siklitoller doğal kaynaklardan büyük bir ilgiyle izole edilmişlerdir. Doğal olarak meydana gelen glikozidaz inhibitörleri arasında siklitol epoksitleri mevcuttur. Bunlara örnek olarak cyclophellitol, senepoxide, pipoxide ve conduritol-B epoksit verilebilir. Cyclophellitol *Phellinus* bitkisinden izole edilmiştir ve β -glukosidaz'ı inaktif ederken insan bağışıklık sisteminin inhibitörüdür. Pipoxide ise, tümör inhibitörü olarak aktivasyon gösterir. Conduritol-B epoksidin D enantiyomeri β -glukosidaz inhibitörü iken, L enantiyomeri ise α ve β -glukosidaz inhibitörü değilken β -fruktofuranosidaz enzimini inaktif eder (Yu *et al.* 1995).

2.KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Bazı Siklitol Sentez Yöntemleri

Siklitol kelimesi, günümüzde hidroksil gruplarının, direkt olarak halka karbonlarına bağlanmış olan, siklik poli-alkollerini adlandırmak için kullanılmaktadır. Birçok biyolojik önemli molekül ve doğal ürün poli-hidroksillenmiş siklokarbon iskeleti taşır. Bu bileşiklerin, biyolojik olarak oldukça aktif olması, onları son derece ilgi çekici bileşikler yapmıştır. Son otuz yıl içerisinde biyologlar, kimyagerler ve biyokimyacılar, bu moleküllerin sentezi üzerinde önemli aşamalar kaydetmişlerdir. İnositol (7) ve türevleri sayısız biyolojik prostepte önemli rol oynar. Bu sentezlere örnek olarak aşağıdaki şekilde özellikle 2-deoksistreptamin ve türevlerinin sentezi için literatürde yapılan sentez özeti verilmiştir. Genellikle hedef yapıya benzer materyallerden çıkılarak sentezler gerçekleştirilmiştir. Burada dikkate değer nokta özellikle başlangıç materyallerinin ya çok basit moleküllerden ya da yapısında poli-hidroksi grupları bulunan doğal inositol korbohidratlar gibi ürünlerin olmasıdır.



Şekil 2.1. Siklitol sentezlerinde başlangıç materyalleri

Özellikle literatürde siklitollerin asimetric sentezleri rasemik çalışmalara göre daha fazla yer tutar. Çünkü siklitoller, biyolojik aktivitelerinden dolayı önemli moleküllerdir. Genelde bu moleküllerin enantiyomer çiftlerinin reaktiviteleri de birbirlerinden farklı olduğundan enantiyomerik çiftlerin her birinin ayrı ayrı sentezleri önemlidir.

2.2. Asimetric Bileşiklerin Önemi

İlaçlar kimyasal yöntemlerle sentezlendiğinde genellikle rasemik karışım şeklindedir. Rasemik karışım, maddenin iki ayrı enantiyomerini eşit miktarda içermektedir. Oysa ilaç olarak kullanılacak maddede sadece bir enantiyomer etkindir. Diğer enantiyomerin ilaç etkinliği yoktur, hatta yan etki ve toksik etki gösterebilir (Solomons 1988). Biyolojik aktiviteleri farklı olan bu enantiyomerlerin birbirinden ayrılması güçtür ve ileri teknolojik uygulamalar gerektirir.

Kiral bir bileşiğin yoğunluk, erime noktası, kaynama noktası gibi fiziksel özellikleri her iki enantiyomeri için aynıdır. Bununla beraber enantiyomerler, üç boyutlu uzayda atomların düzenlenmesine bağlı olarak farklı özellikler gösterebilirler. Örneğin (-)-tiroksin, tiroid bezleri tarafından üretilen ve metabolizmayı hızlandırarak heyecanlanmaya ve kilo kaybına neden olan bir hormondur. Onun enantiyomeri olan (+)-tiroksinde ise bu özelliklerin hiçbiri bulunmamaktadır (Faber 1999).

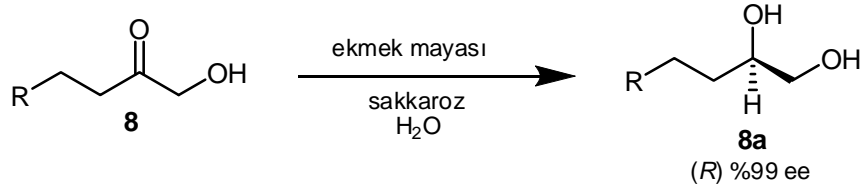
Kullanılan bir ilacın, *R* enantiyomeri yararlı özellikler gösterirken, *S* enantiyomerin biyolojik olarak çok farklı özellikler gösterdiği belirlenmiştir. Örneğin Karvon'un enantiyomerlerini ele alalım. (*R*)-(-)-Karvon nane yağının ana bileşeni iken, enantiyomeri olan (*S*)-(+)-Karvon ise kimyon kökü yağının ana bileşenidir. Karvonun bu iki enantiyomerinin karakteristik kokuları vardır. (*R*) ve (*S*) karvon arasındaki koku farklılığı onların burundaki alıcı sinir bölgelerine karşı farklı davranmalarından kaynaklanır (Atkins and Carey 1999).

Genel olarak enantiyomerlerden sadece bir tanesi biyolojik olarak aktiftir ya da farmakolojik açıdan ilgi görür. İstenmeyen enantiyomer safsızlık olarak nitelendirilir.

Yan etki ve toksik etki gösterebilir ya da diğerk enantiyomerin etkisini azaltacak şekilde davranabilir. İlaç etken maddesinde istenmeyen enantiyomerin % 0.1 seviyesine düşürülmesi istenir. Bu nedenle de bu enantiyomerlerin ayrılması farmakolojik endüstri için büyük önem taşımaktadır (Kordikowski *et al.* 1998).

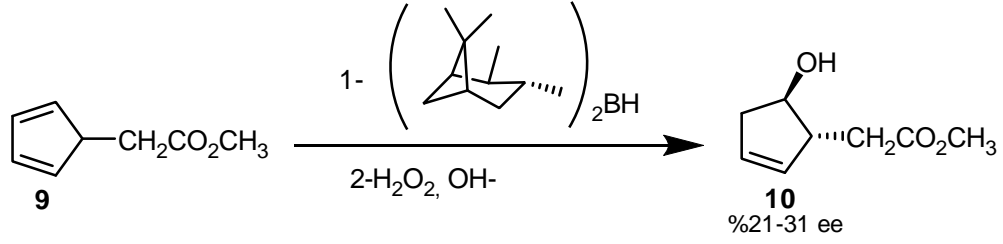
2.3. Asimetrik Bileşiklerin Sentezi

Kiral bileşikler enzimler, kiral reaktifler, kiral çözücüler ve kiral ara ürünler kullanılarak sentezlenebilirler. Enzimler kullanıldığında, enzim sadece asimetrik molekülün bir yüzü ile reaksiyona girer ve yüksek enantiyomerik oranla elde edilir. Örneğin keton, hidroksi keton ve keto esterlerinin ekmek mayası ile indirgenmesi enzim yoluyla oluşan asimetrik senteze bir örnektir (Şekil 2.2) (Fessenden 1990).



Şekil 2.2. Enzimatik rezülüsyon reaksiyonu ile kiral bileşiklerin sentezi

Kiral olmayan bir çıkış maddesinden, kiral bir merkez oluşturmak için kiral bir reaktif kullanılırsa, enantiyomerlerden biri daha fazla oranda oluşabilir. Örneğin, akiral dien kiral bir dialkilboranla hidrojenlenir ve sonra yüksetgenirse bir enantiyomer daha fazla oranda oluşur (Şekil 2.3) (Fessenden 1990).



Şekil 2.3. Kinetik rezölüsyon reaksiyonu ile kiral bileşiklerin sentezi

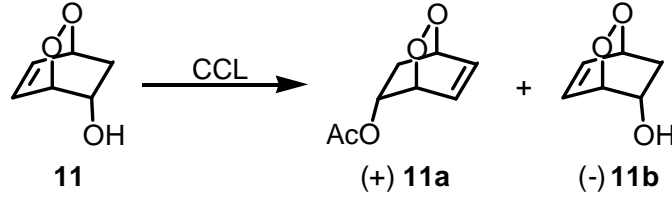
Kiral olmayan iki bileşiğin kiral bir çözücü içindeki tepkimesi çoğu kez bir enantiyomerin daha fazla oranda oluşmasını sağlar.

Asimetrik sentez için izlenen yollardan biri de, kiral ara ürün kullanmaktır. Bu yöntemle kiral olmayan bir çıkış maddesinden, kiral bir ara ürün elde etmek amacıyla kiral yardımcı maddeler kullanılır. Daha sonra bu ara ürün belirli tepkimelere sokulur ve kiral bileşikler elde edilir. Bileşiğe bağlanmış olan kiral yardımcı madde, bileşiğin yalnızca bir yüzünden ya da bir tarafından tepkimeye girmesini sağlar ve yardımcı madde uzaklaştırıldığında kiral bileşik elde edilmiş olur (Fessenden 1990).

2.4. *Candida Cylandracea Lipase* (CCL) Enziminin Asimetrik Sentezlerde Kullanılması

Alkollerin enantiyo selektif reaksiyonlarında birçok enzim kullanılmaktadır. Bu enzimler özellikle reaksiyon şartları ve molekül yapısına bağlı olarak seçilmektedir. Bu enzimler içerisinde CCL normal laboratuvar şartlarında kolaylıkla kimyasal reaksiyonlar verebilmektedir. *Candida Cylandracea Lipase* (CCL), özellikle vinil bromür veya vinil klorür ile primer ve sekonder alkollerin enantiyoselektif korunmasında literatürde sıklıkla kullanılan bir enzimdir. Bu enzim satın alınabilmekte ve derin dondurucuda uzun süre bozunmadan kalabilmektedir. CCL'in en aktif olduğu çalışma sıcaklığı 0-15°C arasındadır.

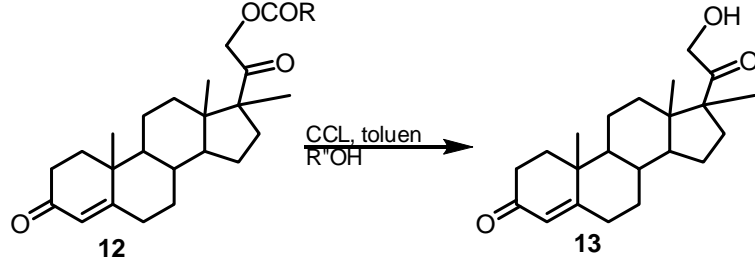
CCL ile yapılan bazı reaksiyonlara örnek olarak özellikle son yıllarda Balcı ve grubunun yapmış olduğu reaksiyonları verebiliriz. Bu çalışmada endoperoksit (**11**) ve sekonder alkol ihtiva eden bir molekülde CCL kullanılmış ve endoperoksit grubu reaksiyon sonunda reaksiyon şartlarından ve CCL'den etkilenmeden bozunmadan kalmıştır. Reaksiyon sonucunda alkol enantiyo seçicilikle vinil bromür varlığında asetat ile korunmuştur. Bu çalışmada CCL (*Candida Cylandracea Lipase*) ile beraber PPL (*Porcine Pancrease Lipase*), PLE (*Pig liver Esterase*) ve HLE (*Horse Liver Esterase*) enzimleride kullanılmıştır. Fakat yapılan çalışmalarda CCL'nin en verimli enzim olduğu belirlenmiştir (Şekil 2.4) (Balcı *et al.* 2004).



Enzim	Zaman	Verim	Enantiyomerik Seçicilik
CCL,	24,	%90,	91 ee (asetat) 72 ee (alkol)
PPL,	72,	eser	-
HLE	72	eser	-

Şekil 2.4. Endoperoksi-alkol (**11**)'in CCL ile reaksiyonu

Moleküllerdeki enantiyomer çiftlerinin farklı biyolojik aktivite göstermelerinden dolayı; enzimatik reaksiyonlar özellikle son yıllarda büyük ilgi görmüştür. CCL'in diğer enzimlere göre daha avantajlı olduğunu gösteren bir çalışmada son yıllarda Ferraboschi ve grubu tarafından yapılmıştır. CCL'in alkolü asetata dönüştürebildiği gösterilmiştir. CCL bu çalışmada normal bir kimyasal reaktif gibi davranarak asetatı hidroliz etmiştir. Bu çalışmada da birkaç enzim kullanılmış ve bu enzimler arasındaki reaktivite farklılığı incelenmiştir (Şekil 2.5) (Ferraboschi *et al.* 2008).

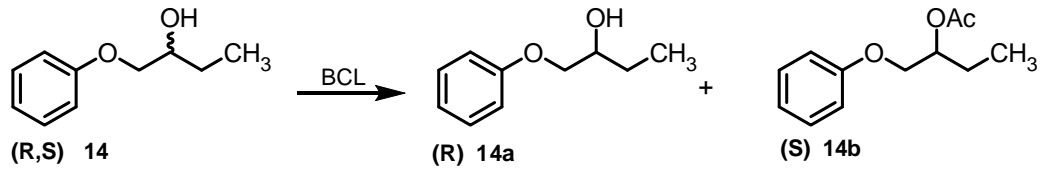


Enzim	Çözücü	Alkol (R''-OH)	Zaman (h)	Dönüşüm (%)
PPL	Toluen	n-Oktanol	120	13
PFL	Kloroform	Metanol	24	0
CALB	Asetonitril	n-Oktanol	76	91
CALB	Toluen	n-Oktanol	76	77
CCL	Asetonitril	n-Butanol	96	91
CCL	Tetrahidrofur	n-Butanol	96	86
CCL	Kloroform	n-Butanol	96	18
CCL	Toluen	Methanol	80	100
CCL	Toluen	Etanol	80	86
CCL	Toluen	n-Butanol	24	100
CCL	Toluen	n-Oktanol	24	100

Pseudomonas fluorescens Lipase (PFL), *Porcine Pancreas Lipase* (PPL), *Candida Antarctica Lipase B* (CALB)

Şekil 2.5. CCL'in ester gruplarını alkole dönüştürmesi

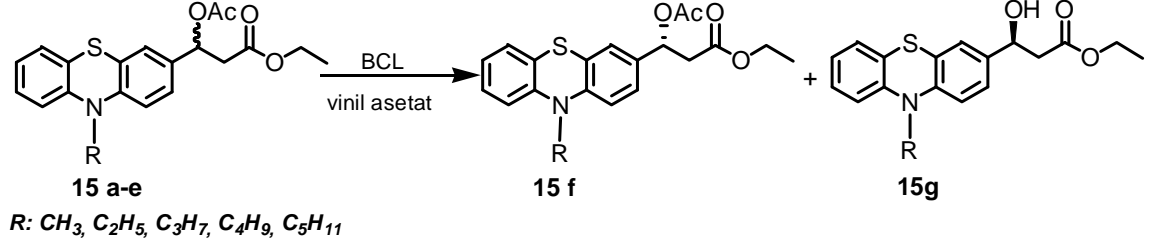
Tomic ve grubu ise CCL'in alternatifi olarak yapılan asimetrik çalışmada *Burkholderia cepacia* lipase (BCL) enzimini kullanarak alkolleri vinilasetat ortamında asetata dönüştürmüşlerdir (Şekil 2.6) (Tomic and Ramek 2006).



Şekil 2.6. BCL'in alkol gruplarını estere dönüştürmesi

Burkholderia cepacia lipase (BCL) enzimi ile yapılan diğer bir çalışma Irimie ve grubu tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada da vinil halojenür kullanılarak enantiyo seçicilikle

asetat molekülleri elde edilmiştir. Bu çalışmada asetat grubu alkole yüksek enantiyomer seçicilikle dönüştürülmüştür (Şekil 2.7) (Irmie *et al.* 2010).



Substrate	c (%)	ee(S)-2c	(%) ee(P)-1c	(%) E
15a	43.4	84.1	96.7	46
15b	43.5	83.6	96.3	44
15c	41.9	88.7	95.8	64
15d	40.7	82.4	95.1	95
15e	45.2	80.3	97.3	183

Şekil 2.7. BCL'in alkol gruplarını estere enanyioselektif dönüştürmesi

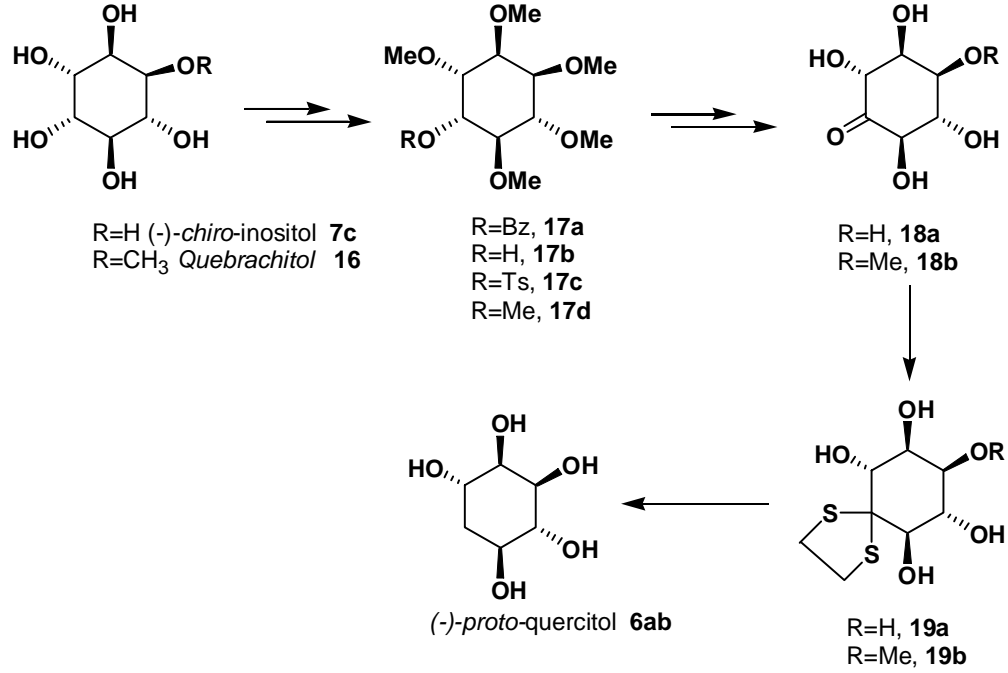
2.5. Bazı Asimetrik Quercitollerin Sentezi

2.5.1. Doğal ürün olan (+)- (6aa) ve (-)-*proto*-quercitol (6ab)'nin sentezi

Çalışmamızda sikloheksan yapısına sahip pentol ve triol bileşiklerinin asimetrik sentezleri bulunduğundan daha çok bu tip moleküllerin literatürdeki asimetrik sentezleri üzerinde duracağız.

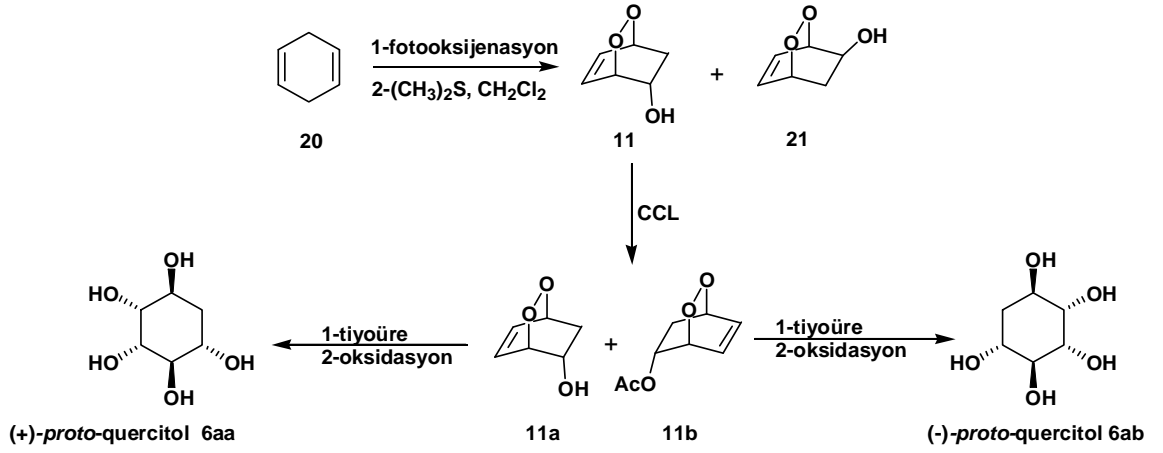
(-)-*proto*-quercitol (**6a**)'nın ilk sentezini 1968 yılında McCasland ve grubu (-)-*chiro*-inositol (**7c**)'den çıkararak çok uzun kademelerle gerçekleştirmişlerdir. Bu sentez, optikçe aktif doğal ürün olan (-)-*chiro*-inositol (**7c**)'nin 2 konumunda bulunan hidroksil grubunun çeşitli kimyasal reaksiyonlarla indirgenmesi sonucu gerçekleştirilmiştir. (**17d**) nolu moleküldeki R grubunun hidrolizi ve yükseltgenmesiyle keton (**18b**) elde edilmiş

ve **(19b)**'nin hidrojenasyonu ile de (-)-*proto*-quercitol (**6ab**) sentezlenmiştir (McCasland *et al.* 1968).



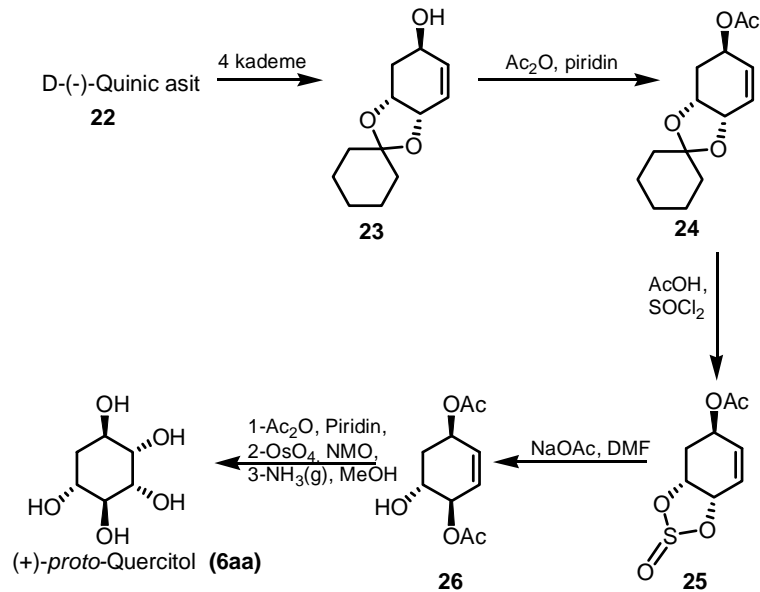
Şekil 2.8. (-)-*proto*-Quercitol (**6ab**)'nin sentezi

Son zamanlarda *proto*-quercitol (**6ab**)'nin asimetrik sentezi için yapılan en önemli çalışmalardan biri Balcı ve grubu tarafından 1,4-sikloheksadien (**20**)'den çıkılarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada dienin fotooksjenasyonu ile oluşan endo- ve ekso-endoperoksit molekülleri silikajel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırılmıştır. Daha çok oluşan (**11**) nolu izomerdeki hidroperoksit grubu indirgenerek elde edilen endoperoksit-alkol molekülü CCL ile asimetrik olarak asetatlanmış ve alkol ve asetat karışımı NMR spektroskopisi ile takip edilerek (1:1) oranına gelindiğinde reaksiyon durdurulmuştur. Oluşan ürünler silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. İzomerlerden asetat %72 ee oranında alkol ise %91 ee oranında elde edilmiştir. Bu ürünlerin tiyoüre ile muamelesi ve olefinik bağların oksidasyonu ile da (+)-(**6aa**) ve (-)-*proto*-quercitol (**6ab**) sentezlenmiştir (Balcı *et al.* 2004).



Şekil 2.9. CCL ile endoperoksi-alkol (11)'den (+)-(6aa) ve (-)-proto-quercitol (6ab)'nin sentezi

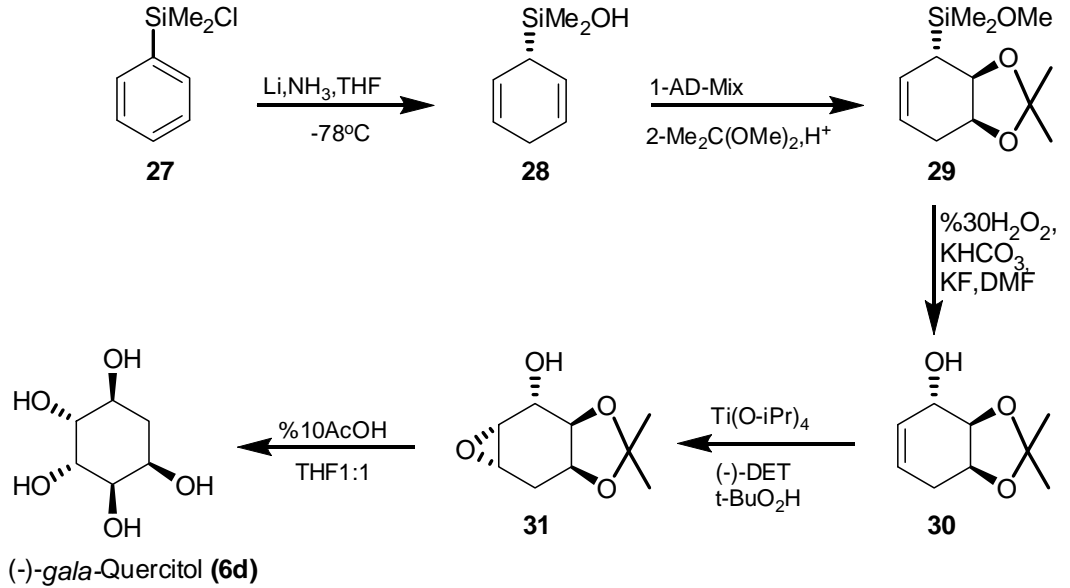
(+)-proto-Quercitol'ün sentezine son yıllarda yapılan Shin ve grubunun çalışmasını örnek verebiliriz. Bu çalışmada başlangıç materyali de asimetric olan D-(-)-Quinic asitten çıkılarak 4 kademede ketal triol bileşiği sentezlenmiş bu bileşik üzerinde yapılan kimyasal oksidasyonlar ile asimetric olarak (+)-proto-quercitol birkaç kademede %99.9 ee ile elde edilmiştir (Shin and Lin 2005).



Şekil 2.10. (-)-Quinic asit (22)'den (+)-proto-quercitol (6aa)'nin sentezi

2.5.2. *gala*-Quercitol (**6d**)'nin asimetrik sentezi

Son yıllarda yapılan bir çalışma da Landais ve grubu *gala*-quercitolün asimetrik sentezini gerçekleştirmişlerdir. Arilsilan (**27**)'nin Birch indirgenmesiyle 2,5-sikloheksadienilsilanol (**28**)'i sentezlemiş, buradan da oksidasyon ve ketalizasyonla (**29**) nolu bileşik elde edilmiştir. (**29**) nolu bileşikteki silil grubunun hidroksile dönüştürülmesiyle elde edilen (**30**) nolu molekülün asimetrik epoksidasyonu ile epoksi-ketal (**31**) sentezlenmiştir. Bu bileşiğin AcOH ile hidroliziyle de asimetrik olarak *gala*-quercitol (**6d**) sentezlenmiştir (Landais and Angelaud 1996).

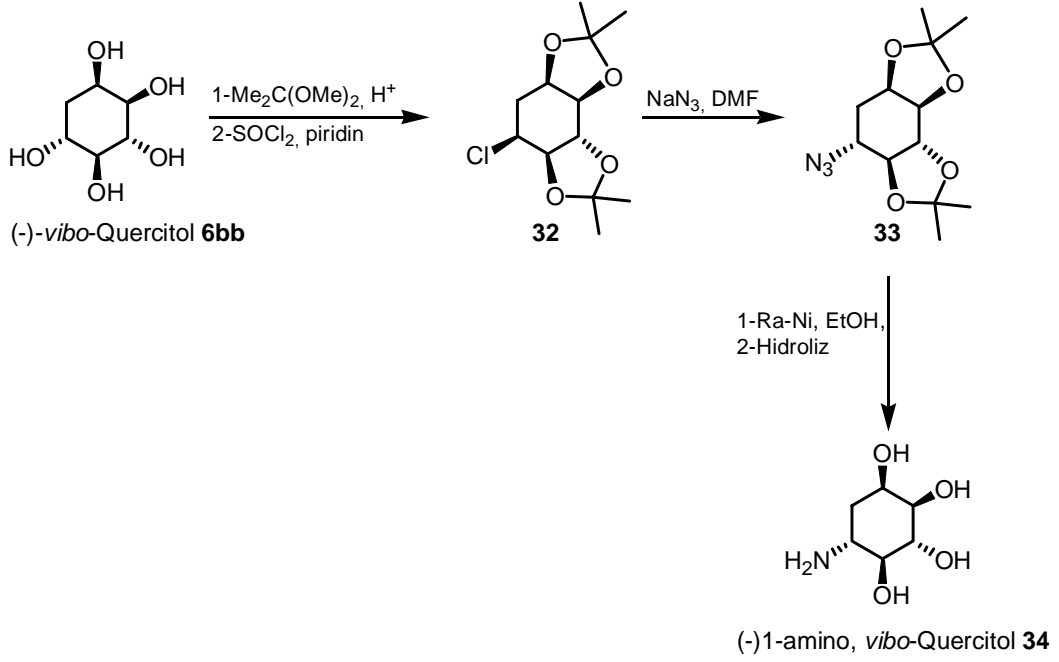


Şekil 2.11. (-)-*gala*-Quercitol (**6d**)'nin asimetrik sentezi

2.5.3. Amino-*vibo*-quercitol'ün asimetrik sentezi

Amino quercitollerle ilgili yapılan asimetrik çalışmaların en ilgi çekici olanlarından biri son yıllarda Ogawa ve grubu tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada başlangıç materyali yine asimetrik ve doğal ürün olan (-)-*vibo*-quercitol (**6bb**) kullanılmıştır. (-)-*vibo*-Quercitoldeki hidroksil grupları seçimli bir şekilde ketallenerek, moleküldeki 4 hidroksil grubu korunmuş ve serbest halde bir hidroksil grubunun kalması sağlanmıştır.

Serbest haldeki OH grubu SOCl_2 ile muamele edilerek klor ile süstitüe edilmiştir. Daha sonra klor atomu NaN_3 ile muamele edilerek azido(-)-*vibo*-quercitol elde edilmiş, bu molekülün hidrolizi ile de (-)-amino-*vibo*-quercitol (**34**) sentezlenmiştir (Ogawa *et al.* 2005).

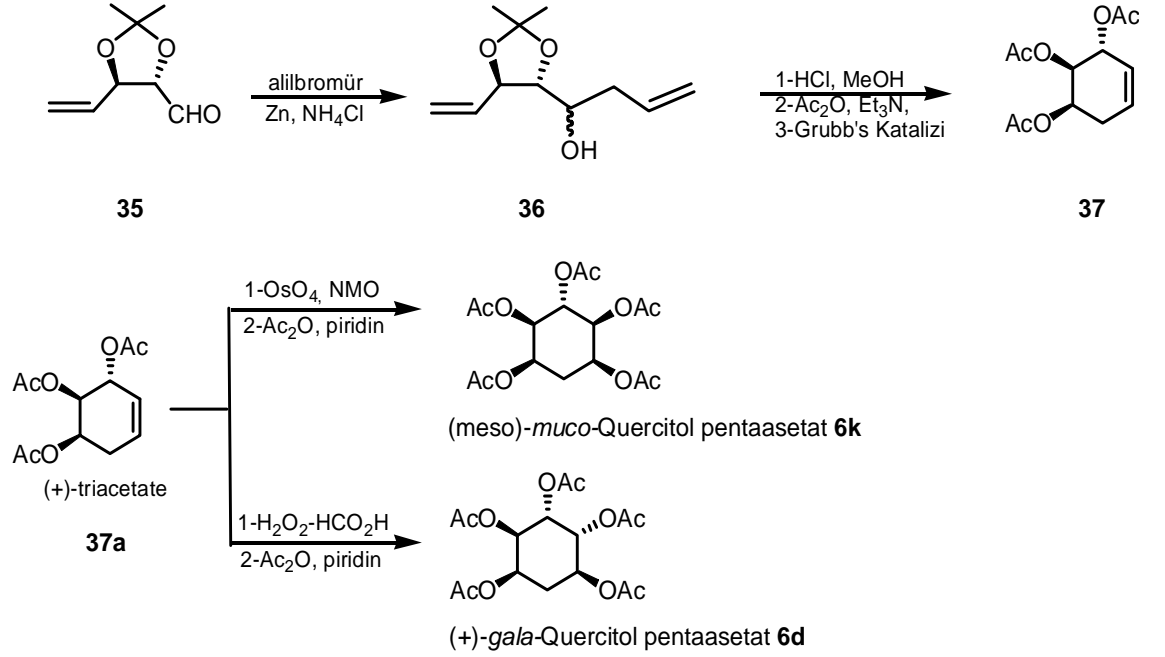


Şekil 2.12. (-)-*vibo*-Quercitol (**6b**)’den (-)-amino-*vibo*-quercitol (**34**)’ün sentezi

2.5.4. (+)-*gala*- (**6d**), *muco*-Quercitol (**6k**) ve 1-amino-(+)*vibo*-quercitol (**34**) bileşiklerinin sentezi

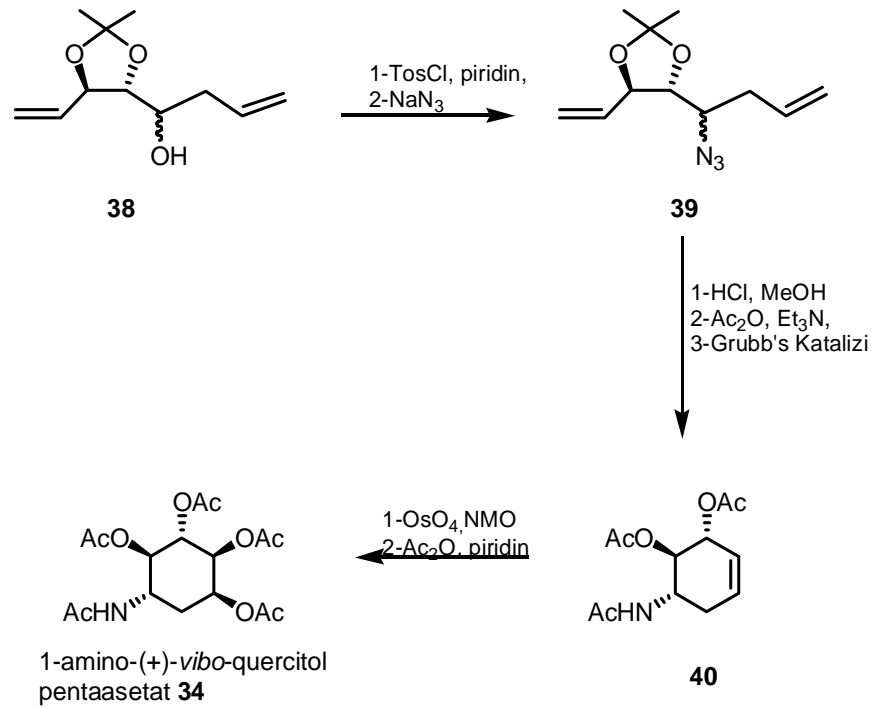
Halkalı siklitollerin sentezlerinde izlenecek yollardan biri de açık zincirli moleküllerden siklitol türevlerini sentezlemektir. Buna en iyi örnek olarak Vankar ve grubunun yaptığı çalışma verilebilir. Bu çalışmada çıkış bileşiği asimetric olan D-Mannitol seçilmiştir. D-Mannitol’deki aldehit grubu alilbromür ve çinko ile amonyum klorür varlığında muamele edilerek terminal alken bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen dien bileşiğinin asidik ortamda Grubb’s katalizörü ile lineer yapıdan halkalı yapıya geçilmiştir. Sentezlenen triasetat molekülünün $\text{OsO}_4\text{-NMO}$ oksidasyonu ile de *muco*- (**6k**) ve (+)

gala-Quercitol (**6d**) sentezlenmiştir. *muco*-Quercitol (**6k**) molekül kendi içinde *meso* olduğundan optikçe aktiflik göstermemektedir (Vankar *et al.* 2008).



Şekil 2.13. (+)*gala*- (**6d**) ve *muco*-Quercitol (**6k**)'nın sentezi

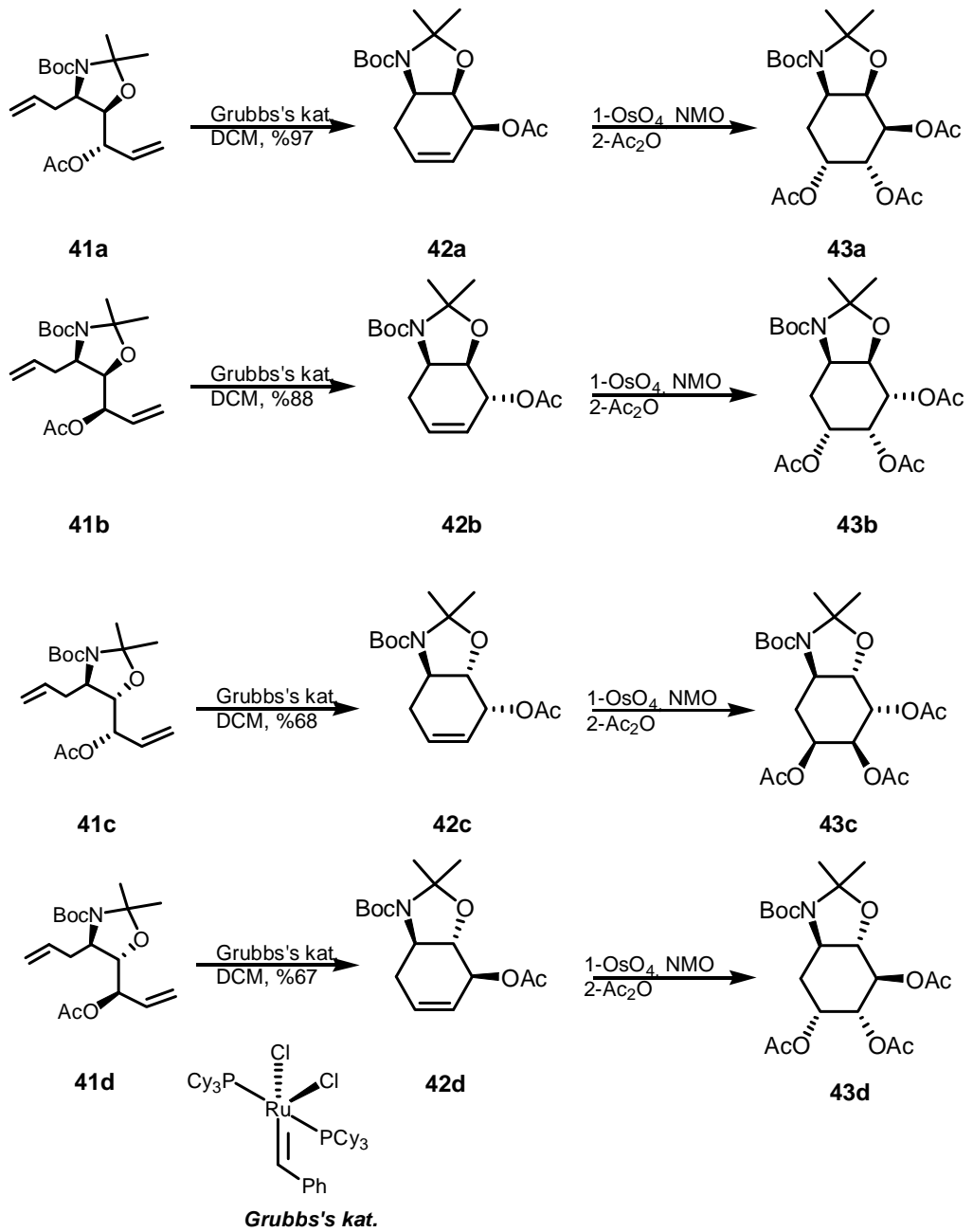
Aynı grup linear alkolden çıkarak 1-amino-(+)-*vibo*-quercitol (**34**)'üde sentezlediler. Bunun için linear alkol tosil grubu ile tosillendikten sonra NaN₃ ile süstitüsyon reaksiyonu ile azidoketal bileşimini elde ederek, N₃, NH₂'ye indirgenip asetatlandıktan sonra Grubb's katalizi ile düz zincir halkaştırılarak amino-diasetat-sikloheksan molekülü elde edilmiştir. Bu molekülün OsO₄-NMO oksidasyonu ile de 1-amino-(+)*vibo*-quercitol asimetrik olarak sentezlendi.



Şekil 2.14. 1-Amino-*vibo*-querцитol (**34**)'ün sentezi

2.6. Düz Zincir Bileşiği Kullanılarak Amino-Siklitol Sentezi

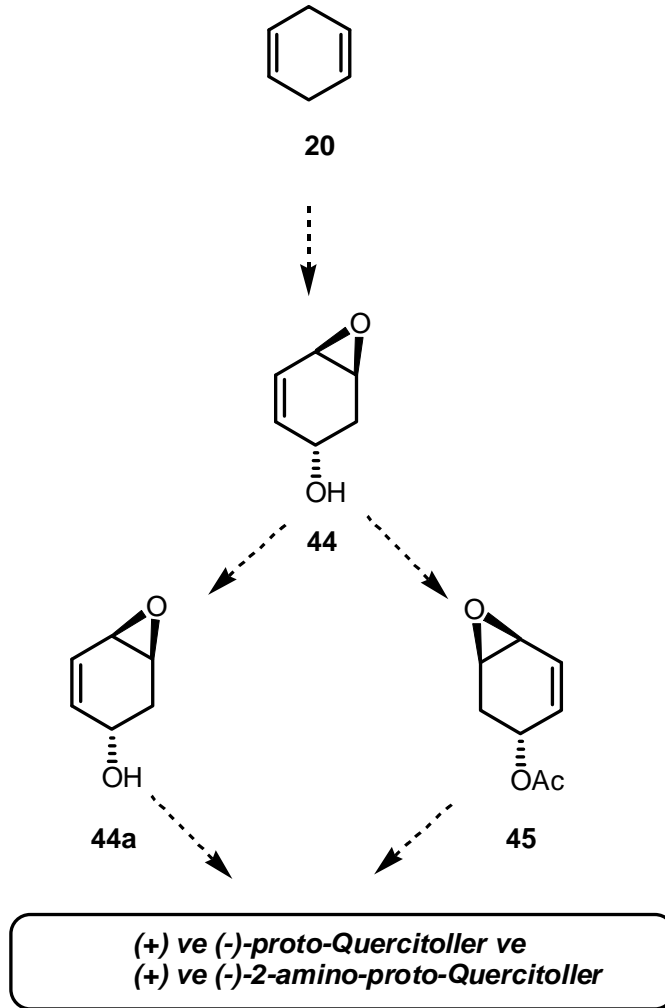
Amino siklitollerin sentezinde açık zincir moleküllerinin kullanılmasına en iyi örneklerden biri Riera ve grubu tarafından yapılmıştır. Düz zincir amino-ketal alken bileşiği anahtar molekül olarak kullanılmıştır. Bu ketal molekülünden Grubb's katalizi kullanılarak anahtar moleküller olan amino-diol molekülleri elde edilmiştir. Bu moleküllerin oksidasyonlarıyla da stereo kontrollü amino-querцитoller yüksek verimlerle sentezlenmiştir (Riera *et al.* 2006).



Şekil 2.15. Düz zincir bileşiği kullanılarak yapılan amino-siklitol sentezi

2.7. Çalışmanın Amacı

Siklitollerin gerek doğal olan, gerekse doğal olmayan izomerlerinin önemli biyolojik aktivitelere sahip olması, organik sentez kimyasında büyük ilgi görmesi, birçok araştırma grubunun bu moleküllerin rasemik ve asimetric sentezlerine yönelmesine sebep olmuştur. Bu çalışmamızda, özellikle kolay temin edilebilen ve kolay sentezlenebilen çıkış bileşiği olan 1,4-sikloheksadien (**20**)’den çıkarak (+)-*proto*, (-)-*proto*, (+)-2-amino- *proto* ve (-)-2-amino- *proto*-quercitollerini kısa ve spesifik yollarla sentezlemeyi amaçladık. Bunun için serbest halde bir hidroksi grubu bulunan ve *proto*-quercitollerin rasemik sentezinde de kullanılan epoksi-alkol (**44**) ve epoksi-asetat (**45**) molekülünü anahtar molekül olarak belirledik.

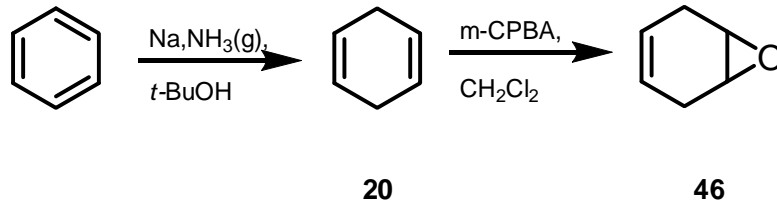


Asimetrik reaktif olarak literatürde alkollerin enzimatik rezölüsyon reaksiyonlarında oldukça sık kullanılan CCL (*Candida Cylandracea Lipase*) enzimini seçtik. Çünkü CCL laboratuvar ortamında kullanılabilen soğutucu ortamında uzun süre bozunmadan kalabilen ve satın alınabilen bir enzimdir. CCL özellikle primer ve sekonder alkollerin asimetrik reaksiyonlarında sıklıkla kullanılan bir enzimdir.

3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

3.1. (+)-*proto*- ve (-)-*proto*-Quercitollerin Sentezi (Siklohekzan-1,3,4/2,5-pentol)

3.1.1. 1,4 Siklohekzadien (20)'nin mono-epoksidasyonu



Şekil 3.1. Siklohekzen-epoksit (46)'nin sentezi

1,4-Siklohekzadien satın alınabildiği gibi laboratuvar ortamında Menzek Yöntemi ile oda sıcaklığında kolaylıkla elde edilebilmektedir (Menzek *vd.* 2005). 27.3g (0.35mol) kuru benzen 500 ml'lik dibi yuvarlak balona konuldu. Üzerine 72g (0.963mol) t-butanol ve 100 ml THF ilave edildi. Oluşan karışım 0°C'ye getirilerek içinden N₂(g) ve NH₃(g) geçirildi. Karışımın üzerine 7.35 g Li metali ilave edilerek karışım bu şekilde 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda lityum metalinin fazlası su ile dikkatli bir şekilde hidroliz edilerek, sonuç karışım ekstrakte edilerek oluşan 1,4-siklohekzadien destilasyonla ayrıldı ve %90 verimle 23.5 g dien elde edildi. 1,4-Siklohekzadien (20)'nin çift bağlarının yalnız birinin epoksitlenmesi sonucu 1,4-siklohekzadien epoksit (46) elde edildi. Dienin her iki çift bağının reaktivitesi aynı olduğundan oksidasyonu seçici kılmak için 0°C'de metilen klorür içinde, m-CPBA ile reaksiyon gerçekleştirildi. Ancak çok azda olsa diğer olefinik bağında epoksitlendiği görüldü. Elde edilen epoksit bileşiği sıvı olduğundan 119-122 °C'de destillenerek saflaştırıldı.

Siklohekzen-epoksit bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda olefinik protonlar δ=5.21 ppm'de geniş singlet, epoksit protonları δ=2.97 ppm'de geniş singlet ve metilenik protonlar δ=2.29 ppm'de AA'BB' sistemi vererek rezonans olmuşlardır.

Yapının ^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında ise, yapı simetrik olduğundan 3 farklı karbon sinyali görmekteyiz. Olefinik karbonlar $\delta=123.33$ ppm'de, epoksinin bağlı olduğu karbonlar $\delta=52.23$ ppm'de, metilenik protonlar ise $\delta=26.89$ ppm'de rezonans olmuşturlardır.

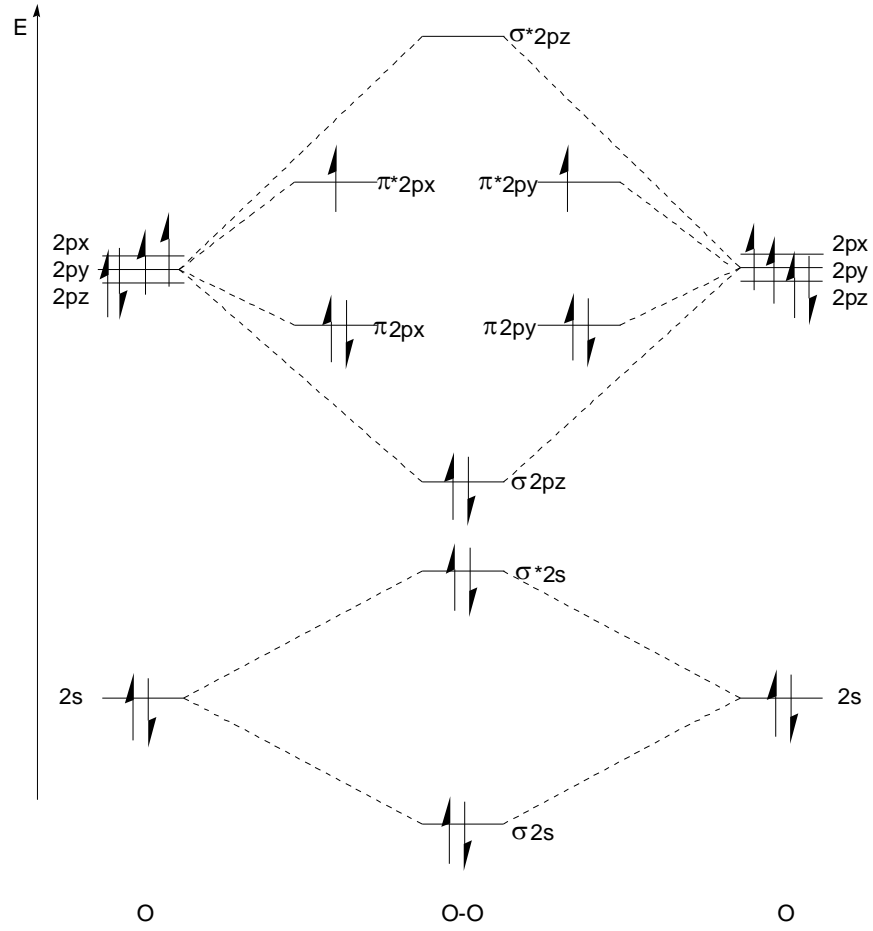
3.1.2. Singlet oksijen

Singlet Oksijenin varlığının 1924'ten beri biliniyor olmasına rağmen kimyası son otuz yıl içinde gelişmiştir. Süratli bir şekilde gelişen singlet oksijen kimyasına kimyacıların katkısı yanında, biyologların ve biyokimyacıların göstermiş olduğu ilgide büyüktür (Stephenson *et al.* 1980).

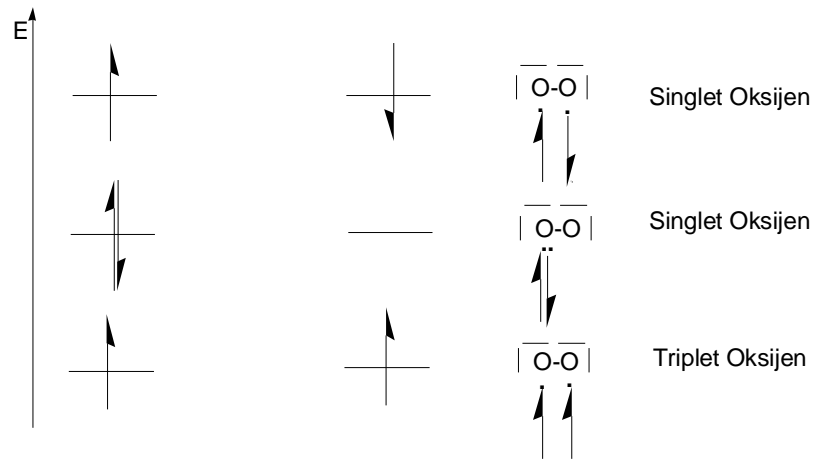
Duyulan bu ilgi, uyarılmış oksijen molekülünün, *phagocytes* hücrelerinin bakteryal aktivitesinde, enzim tepkimelerinde, prostaglandin sentezinde, metabolik hidroksillemede ve bazı kan hastalıklarındaki biyokimyasal rolünün saptanmasından sonra daha da artmıştır (Frimer 1984).

Yapılan araştırmalarda, oksijen molekülünün temel halde oluşturduğu paramagnetizmadan dolayı triplet durumunda olduğunu göstermektedir. Hund kuralına göre, orbitaller en fazla katılılık kuralına göre dolarlar. Böylece oksijen molekülünün temel halinde iki elektron orbitallerde paralel spinde bulunur. Bu hal oksijenin triplet halidir (Şekil 3.2) (Wasserman and Ives 1980).

Oksijen molekülünün bu hali dışında yüksek enerji seviyeli iki singlet konfigürasyonu daha vardır (Şekil 3.3). Şekil 3.3'te triplet haldeki oksijenin Π^*2P_x ve $\Pi 2P_y$ orbitallerindeki paralel yönlü iki elektron uyarılma sonucu $^1\Sigma$ ve $^1\Delta$ şeklindeki singlet oksijen molekülüne dönüşebildiği görülmektedir.



Şekil 3.2. Oksijen molekülünün basit moleküler orbitalleri



Şekil 3.3. Oksijen molekülünün singlet ve triplet durumlarını gösteren enerji diyagramı

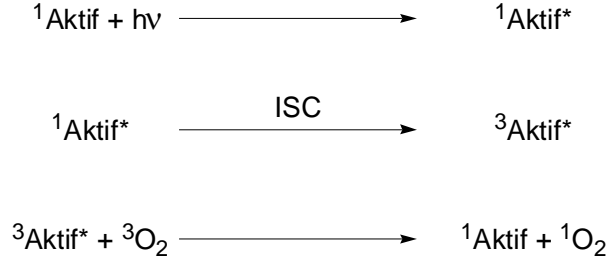
Sıvı fazda molekül çarpışmaları sonucu singlet oksijen molekülünün yaşam süresi gaz fazına göre kıyaslanamayacak ölçüde azalmıştır (Şekil 3.4).

Enerji Seviyeleri k.cal/mol	Yaşam Süreleri (Sn)	
	Gaz Fazında	Sıvı Fazında
$^1\Sigma$ 37	7-12	1.10^{-9}
$^1\Delta$ 22	3.10^3	1.10^{-3}
$^3\Sigma$ 0	∞	∞

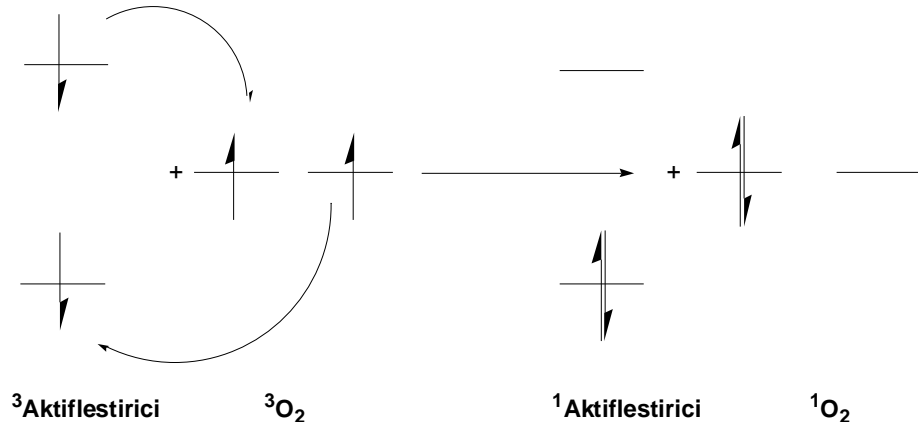
Şekil 3.4. Oksijen molekülünün singlet ve triplet durumlarının yaşam süreleri

Şekil 3.4'de görüleceği gibi sıvı fazında tepkimeye giren oksijenin $^1\Delta$ olduğu anlaşılır. Çünkü $^1\Sigma$ singlet oksijenin yaşam süresi kimyasal tepkimeler için çok kısa olup, enerji düzeyi çok yüksektir. $^1\Delta$ çiftleşmemiş elektrona sahip ve bir orbitalde olduğundan bir çift bağın elektronlarının özelliğini taşımakta ve bir çift bağ gibi tepkimelere katılmaktadır. 1O_2 'nin sıvı fazda ortalama 10^{-3} sn'lik yaşam süresine sahip olduğundan bulunduğu çözelti ortamında elde edilir (Torro 1978; Gollnick and Kuhn 1979). Singlet oksijen (1O_2) fotouyarma ve kimyasal yöntem olmak üzere iki yöntemle elde edilir. Bu çalışmada her iki yöntemde kullanılarak singlet oksijen elde edildi.

$^1\Delta$ Singlet oksijen sentezi için bazı aktifleştiricilere (sensitizer) ihtiyaç vardır. Bu aktifleştiricileri genellikle triplet enerjileri 30-70 kcal/mol arasında bulunur. Bunlar TPP (meso-tetra fenil porfin), Metilen Mavisı, Rose Bengal, Eosin gibi moleküllerdir. Oksijen gazı aktifleyici içeren bir çözülden geçirilerek ışınlandırılır. Böylece aktifleştirici uyarılmış singlet duruma geçer, bu da ISC'e (Inter System Crossing) uğrayarak triplete dönüşür. Triplet uyarılmış aktifleştirici, triplet oksijenle etkileşerek singlet oksijeni oluşturur (Balcı 1982).



Genel olarak son aşamanın elektron değişme mekanizmasına göre oluştuğu kabul edilmektedir (Stephenson *et al.* 1980).



3.1.3. Singlet oksijen eldesi

1. Fotouyarma Yöntemi

2. Kimyasal Yöntemler

a- Hidrojen Peroksit-Hipoklorit Yöntemi ile (Balcı 1982),

b- Fosfit Ozon Komplekslerinin Parçalanması ile (Balcı 1982),

c- Aromatik Peroksitlerin Parçalanması ile (Balcı 1982),

d- Sodyum Molibdat-Hidrojen Peroksit Yöntemi ile (Aubury *et al.* 1989),

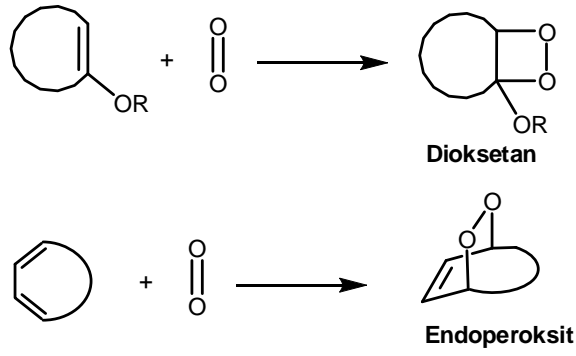
e- Silil Ozon Yöntemi ile (Corey *et al.* 1986) elde edilir.

3.1.4. Singlet oksijen reaksiyonları

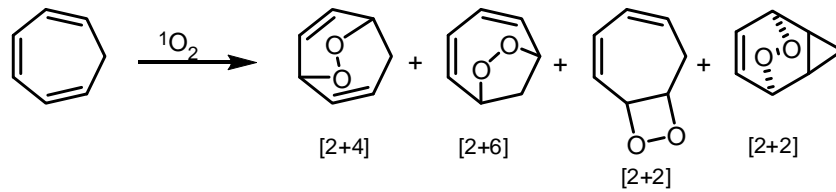
Singlet Oksijenin reaksiyonları iki grup altında toplanabilir.

1-Diels-Alder katılma reaksiyonları:

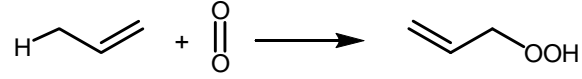
Singlet oksijenin elektronca zengin çift bağlara [2+2] katılma reaksiyonu sonucu dioksetanları oluşturduğu gibi, konjüge 1,3-dien sistemleriyle de [2+4] Diels-Alder katılma reaksiyonu verir.



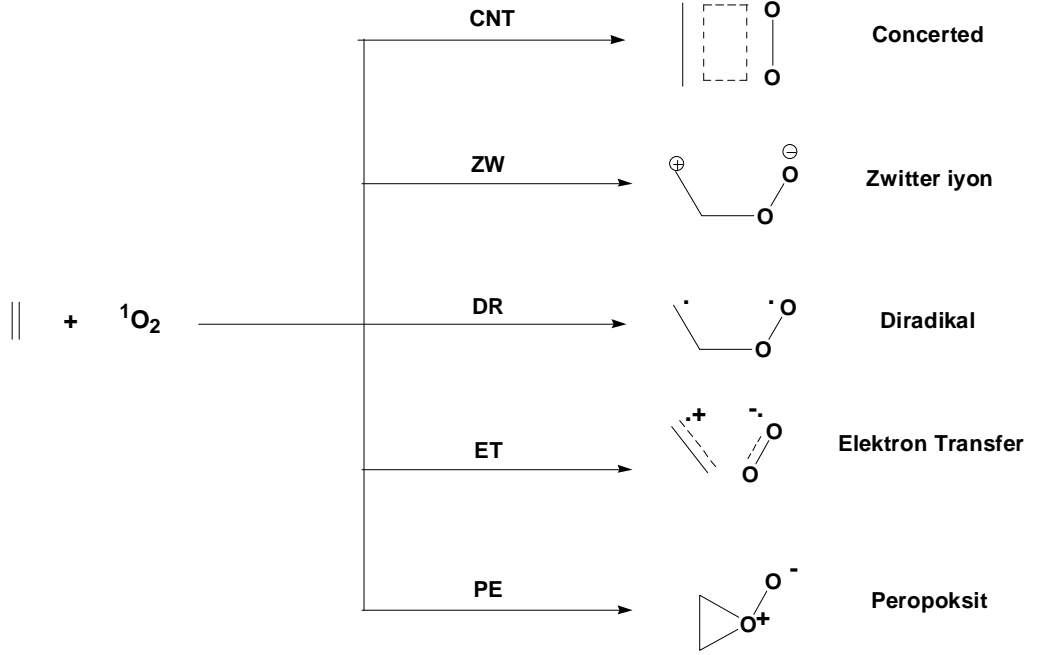
Balcı ve Adam tarafından gerçekleştirilen SHT'nin fotooksjenasyonu singlet oksijen katılma ürünlerinin hepsinin bir arada görüldüğü güzel bir örnektir (Adam and Balcı 1979).



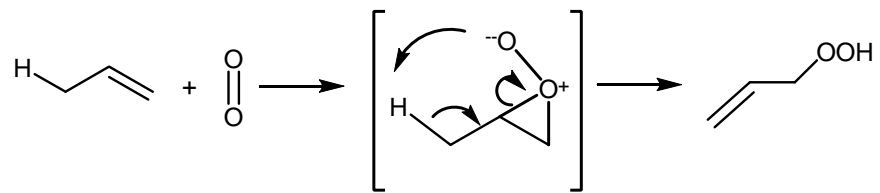
2-En reaksiyonları: Singlet oksijen α -konumunda hidrojen içeren çift bağlı bileşiklerle genel olarak en-reaksiyonuna girer ve doymamış hidroperoksitleri oluşturur (Gollnick and Kuhn 1979).



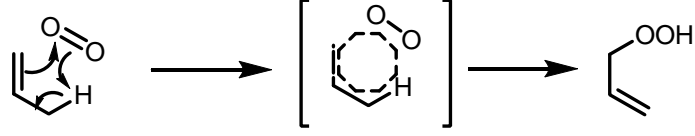
Bu reaksiyonun mekanizması ile ilgili olarak literatürde daha çok perepoksit mekanizması ve concerted mekanizma üzerinde durulmaktadır. Reaksiyonlardaki ürünlerin oluşumuna bakıldığında perepoksit mekanizması diğer mekanizmalara göre daha fazla kabul görmektedir. Bu reaksiyon için birçok mekanizma ileri sürülmüştür.



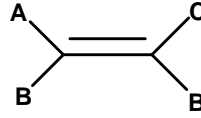
a-Perepoksit mekanizması



b-Concerted mekanizma

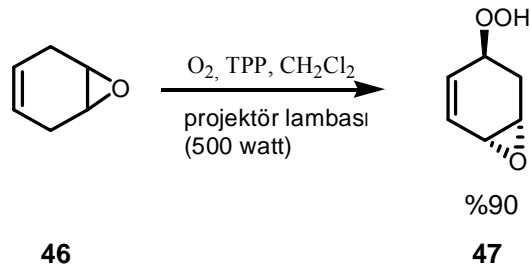


Fukui ve dewar'ın yapmış oldukları incelemelerde mekanizmanın perepoksit üzerinden gerçekleştiği ileri sürülmüştür. Ancak bazı ürünler bu mekanizmaya uymamaktadır. En-reaksiyonun da tepkime hızı için etkin olan kademe yalnız oksijen molekülünün çift bağa katılma hızıdır. Ürünün stereokimyası ise çeşitli etkenlere bağlıdır (Balcı 1982).



Eğer çift bağ simetrik değilse; elektronik etkenler, oksijenin hangi karbon atomuna saldıracağını, alilik hidrojenin konformasyonu ve sterik etkenler de; hangi gruptan (A, B, C, D) hidrojenin çıkarılacağını tayin ederler. Fakat en-reaksiyonlarında bu kurallara uymayan ürünlerde elde edilmektedir. Diğer taraftan bazı en-reaksiyonlarında görülen döteryum izotop etkisinin az oluşu perepoksit mekanizmasını kuvvetlendirmektedir (Balcı 1982).

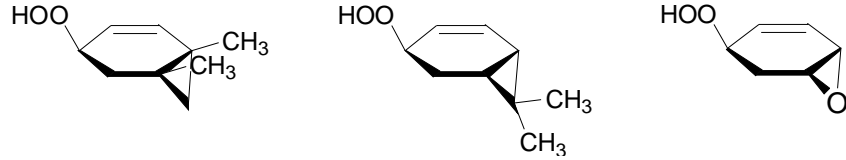
3.1.5. 1,4-Sikloheksadien-epoksit (46)'nin fotooksiyasyonu



Şekil 3.4. Hidroperoksi-epoksit (47)'nin sentezi

Siklohekzen-epoksit (**46**) bileşiği fotooksjenasyon yöntemiyle epoksi-hidroperoksit (**47**) bileşiğine dönüştürüldü. Bunun için siklohekzen-epoksit (**46**) önce CH_2Cl_2 'de çözüldü. Çözeltiye katalitik miktarda TPP ilave edilerek oda sıcaklığında O_2 gazı geçirildi. Karışım 250 watt'lık projektör lambası ile ışınlandırıldı. Reaksiyonun 53 saatte bittiği gözlemlendi. Siklohekzen-epoksit (**46**) molekülünde çift bağın her iki yüzeyi eşit olmadığından ürünün epoksit grubunun sterik engelinden dolayı trans olması beklenir. Ancak, yapılan spektroskopik incelemelerde her iki izomerinde oluştuğu görüldü. Cis-hidroperoksit molekülü kromatografik materyallere karşı kararsız olup bozunduğundan saf olarak elde edilemedi. Diğer taraftan, fotooksjenasyon aynı şartlar altında daha güçlü bir lamba ile (500 watt) yapıldığı zaman cis-izomer'in ortamda bozulduğu ve diğer izomer (**47**)'nin saf olarak oluştuğu belirlendi. *trans*-Hidroperoksit (**47**) %90 verimle yağimsı bir madde olarak elde edildi.

Fotooksjenasyon sonucunda *trans* ürünün ana ürün olması epoksit grubunun sterik engeliyle ve diğer taraftan epoksit halkası siklohekzen molekülünün yapısını kısmen bükerek alilik protonların kolaylıkla singlet oksijen en reaksiyonunu verebilecek pozisyona getirmesiyle açıklanabilir. Benzer reaksiyonlara literatürde rastlamaktayız.



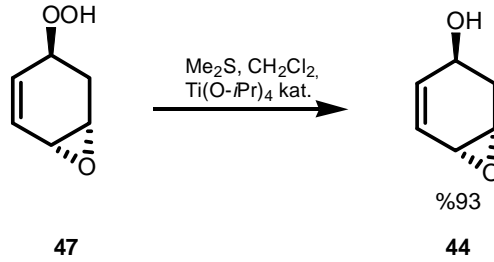
EK 1'de verilen epoksi-hidroperoksit (**47**) bileşiğinin ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumunda olefinik protonlar AB sistemi olarak görülmektedir. AB sisteminin A kısmı $\delta=6.13$ ppm'de dubletin dubletin dubleti ($J_{32}=10.2$, $J_{34}=5.2$, $J_{31}=1.8$ Hz) şeklinde rezonans olurken, AB sisteminin B kısmını oluşturan proton, $\delta=6.03$ ppm'de dubletin dubleti ($J_{23}=10.2$, $J_{21}=1.9$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur. Hidroperoksit grubunun bağlı olduğu karbon atomuna bağlı alkoksi protonu kalın triplet görünümünde rezonans olmuştur. Epoksit protonlarından biri, $\delta=3.53$ ppm'de dubletin dubletin dubleti ($J_{61}=7.6$, $J_{65a}=2.4$, $J_{65b}=1.2$ Hz) şeklinde rezonans olurken, diğer epoksit protonu ise $\delta=2.28$ ppm'de dubletin dubletin dubleti ($J_{16}=7.6$, $J_{12}=3.4$, $J_{13}=1.8$ Hz) şeklinde rezonans

olmuştur. Metilenik proronlar $\delta=1.60-2.70$ ppm arasında AB sistemi $\delta=2.58$ ppm'de dubletin dubletin dubleti ($J_{5a5b}=14.1$, $J_{5b4}=7.8$, $J_{5b6}=2.4$ Hz) şeklinde rezonans olurken, AB sisteminin B kısmını oluşturan proton $\delta=1.43$ ppm'de dubletin dubletin dubleti ($J_{5b5a}=14.1$, $J_{5a4}=10.2$, $J_{5a6}=1.1$ Hz) şeklinde hidroperoksidin protonu ise $\delta=8.30$ ppm'de singlet şeklinde rezonans olmuştur.

^{13}C -NMR spektrumunda yapıyla uyumlu olarak 6 sinyal görülmektedir. Olefinik karbonlar $\delta=135.51$, $\delta=126.48$ ppm'de, hidroperoksidin bağlı olduğu karbon $\delta=78.58$ ppm'de, epoksit karbonları $\delta=53.56$, $\delta=49.07$ ppm'de, metilenik karbon ise $\delta=27.31$ ppm'de rezonans olmuştur.

3.1.6. Hidroperoksi-epoksit (47) bileşiğinin alkole indirgenmesi

Hidroperoksitlerin kararsızlıklarından dolayı, genelde yapılarının belirlenmesi için ilgili alkollere indirgemek uygulanan yöntemdir. İndirgeme reaktifi olarak $(\text{EtO})_3\text{P}$, Ph_3P , LiAlH_4 , NaBH_4 , NA_2SO_3 ve Me_2S yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu reaktifler ile uygun şartlarda hidroperoksitler, alkole indirgenebilirler (Balcı 1982).



Şekil 3.5. Epoksi-alkol (44) bileşiğinin sentezi

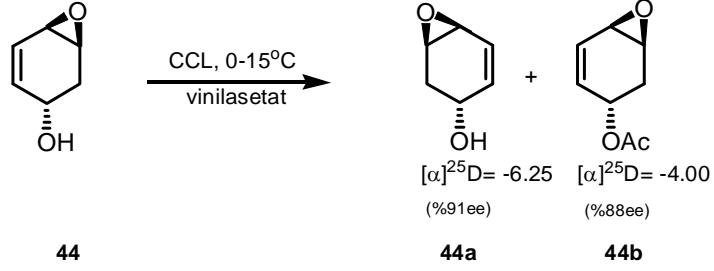
Sentezlenen hidroperoksi-epoksit (47) molekülünü bu reaktiflerden Me_2S -tityum tetraizopropoksit katalizörü ile alkole indirgemeyi denedik. Bu reaktiflerden içerisinde enyüksek verim Me_2S -tityum tetraizopropoksit katalizörü ile yapılan reaksiyonlarda elde edilmiştir. Hidroperoksi-epoksit bileşiğini Me_2S -tityum tetraizopropoksit ile indirgedik. Bunun için hidroperoksit bileşiği CH_2Cl_2 'de çözüldü. -5°C 'de tityumtetra

izopropoksit katalizörlüğünde 1,1 ekivalent Me_2S ilave edildi. 30 dk süren reaksiyon sonunda %93 verimle epoksi-alkol (**44**) bileşiği elde edildi.

EK 2’de verilen epoksi-alkol (**44**) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda olefinik protonlar $\delta=5.99-5.83$ ppm arasında AB sistemi vermektedir. AB sisteminin A kısmı dubletin dubletin dubleti ($J_{23}=10.0$, $J_{21}=3.7$, $J_{24}=2.2$ Hz) şeklinde rezonans olurken, AB sisteminin B kısmını oluşturan proton, dublet ($J_{32}=10.0$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur. Hidroksil grubunun bağlı olduğu karbondaki proton $\delta=4.24$ ppm’de geniş triplet şeklinde, epoksit protonu $\delta=3.24$ ppm’de geniş triplet şeklinde, diğer epoksit protonu ise $\delta=3.44$ ppm’de multipler şeklinde rezonans olurken, metilenik protonlar $\delta=1.42-2.72$ ppm arasında AB sistemi olarak rezonans olmuşlardır. AB sisteminin A kısmı $\delta=2.68$ ppm’de dubletin dubletin dubleti ($J_{5a5b}=14.0$, $J_{5b4}=7.8$, $J_{5b6}=2.6$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur. AB sisteminin B kısmını oluşturan proton ise $\delta=1.48$ ppm’de dubletin dubleti ($J_{5b5a}=14.0$, $J_{5a6}=10.0$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur.

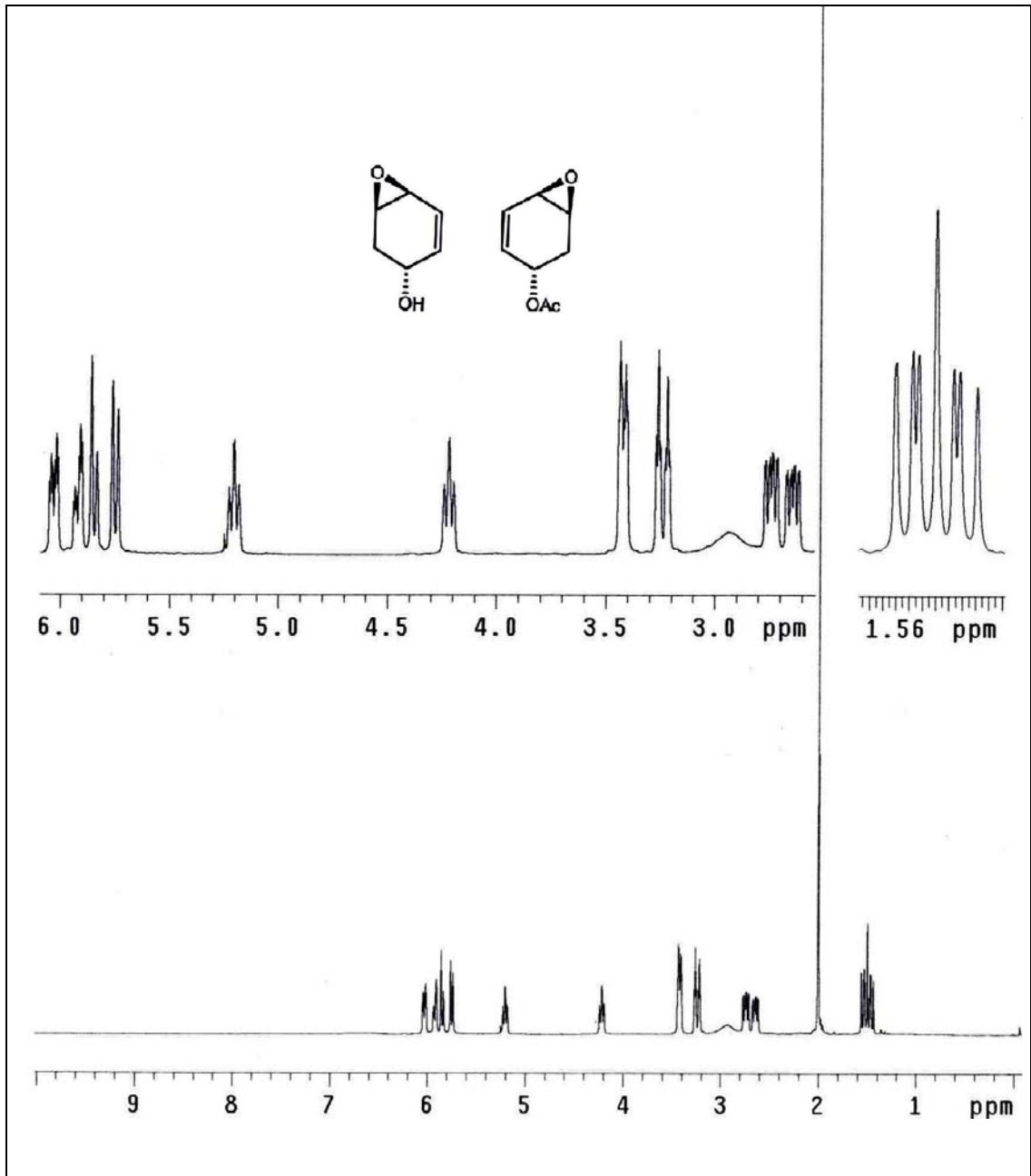
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda görülen 6 sinyal yapı ile uyum içindedir. Moleküldeki olefinik karbonlar $\delta=140.29$, $\delta=125.07$ ppm’de rezonans olurken, diğer karbonlar $\delta=65.56$, $\delta=53.32$, $\delta=48.70$ ppm’de, metilenik karbon ise $\delta=32.61$ ppm’de rezonans olmuşlardır.

3.1.7. Epoksi-alkol (**44**) bileşiğinin *Candida Cylandracea Lipase* (CCL) enzimi ile reaksiyonu



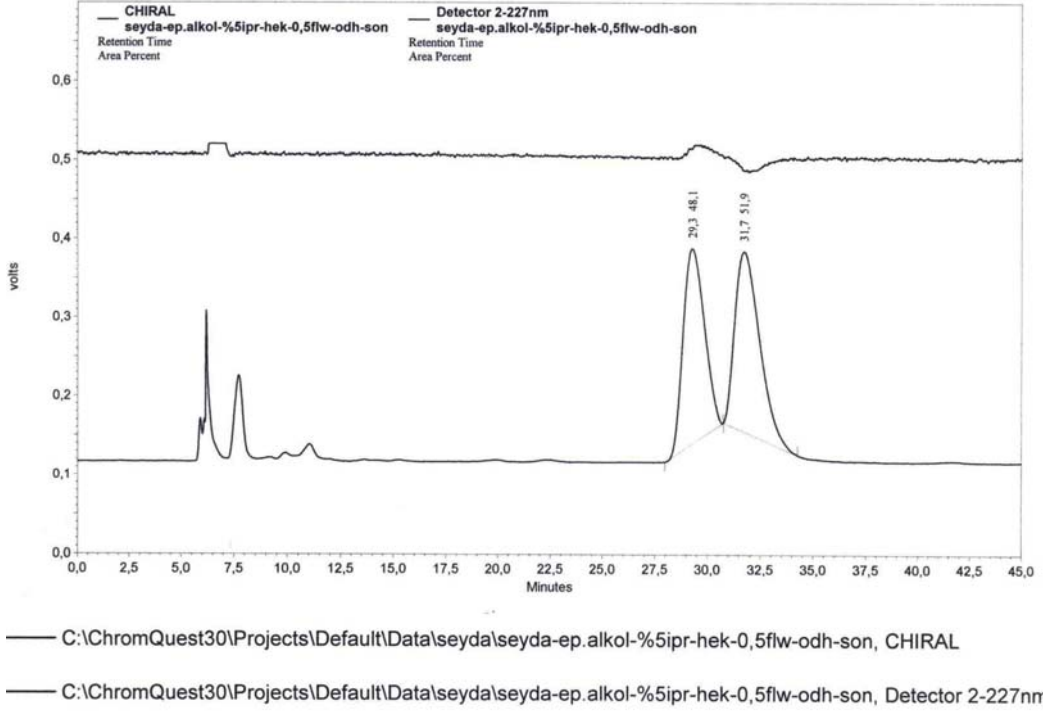
Şekil 3.6. Rasemik epoksi-alkol (**44**) bileşiğinin CCL enzimi ile reaksiyonu

Rasemik epoksi-alkol (**44**) bileşiği vinil asetat ilave edilerek çözüldü. İçerisine 50 mg CCL enzimi ilave edildi. 15°C’de karıştırılan reaksiyon ¹H-NMR spektrumu ile kontrol edildi. 28 saat sonunda ¹H-NMR’da integrasyon verilerine göre yarı yarıya asetat oluşumunun gözlenmesi ile reaksiyon sona erdirildi. (-)-epoksi-alkol bileşiği %47 verimle %91 ee ile, (-)-epoksi-asetat bileşiği %42 verimle ve %88 ee ile sentezlendi, elde edilen verimler izolasyon verimleridir. Saf ürünlerin HPLC’de OD-H kolonda %5 izopropanol: hekzan çözücü karışımında enantiyomerin geliş süresi tespit edildi.



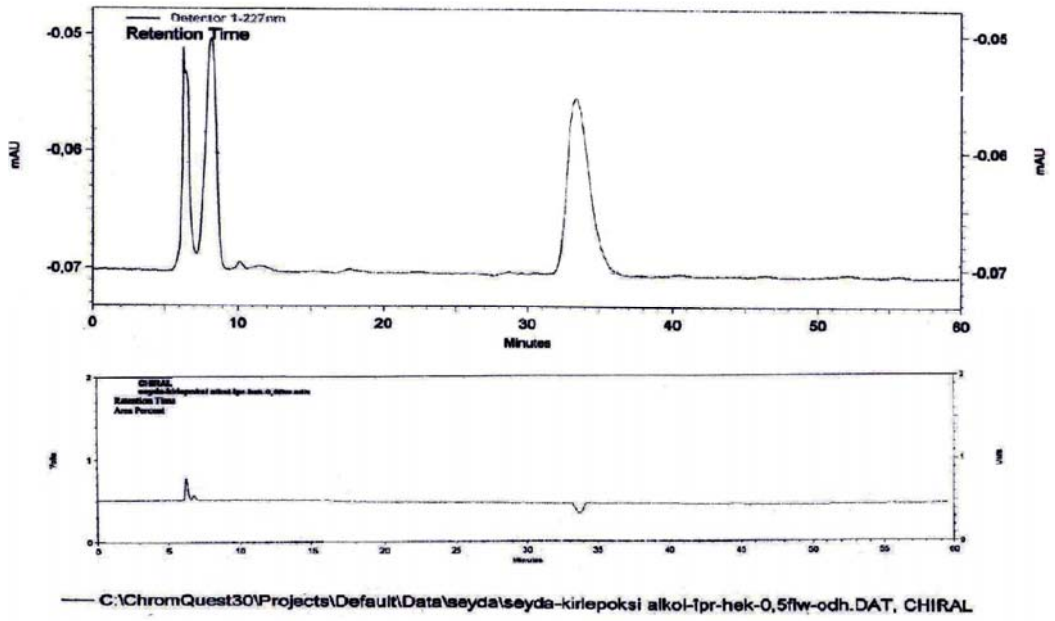
Şekil 3.7. Epoksi-alkol (44) ve epoksi-asetat (45)' in karışım $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Rasemik epoksi-alkol (**44**) HPLC'de OD-H kolonunda %5 izopropanol: hekzan çözücüsünde ve akış hızı 0.5'de enantiyomerlerine ayrıldı. Enantiyomerlerden (+) izomer 29.3 dakikada gelirken, (-) izomer ise 31.7 dakikada geldiği tespit edildi (Şekil 3.8).



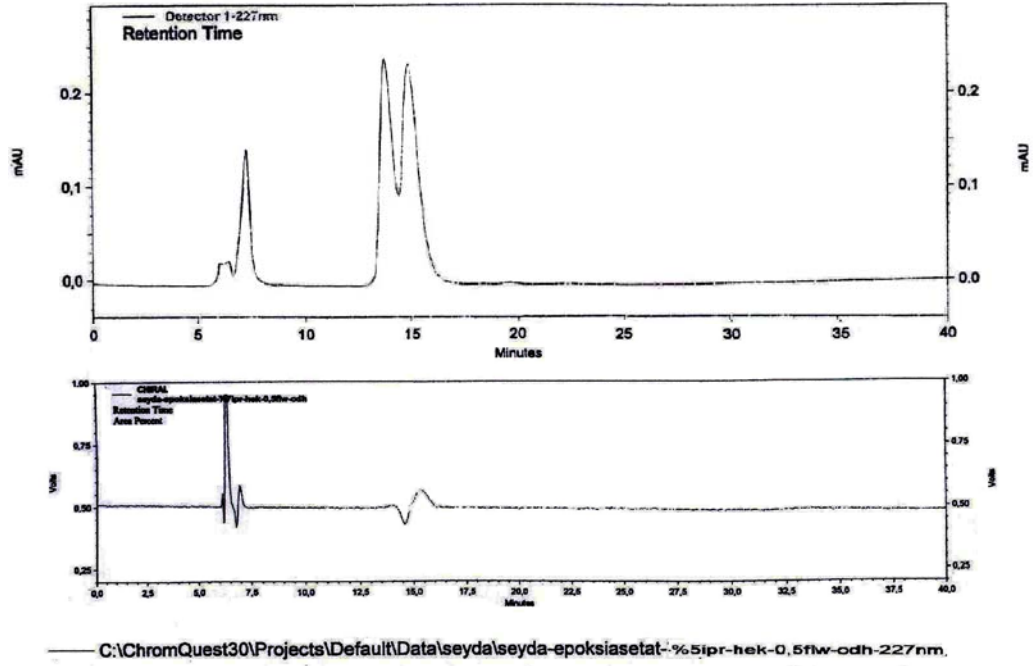
Şekil 3.8. Rasemik epoksi-alkol (**44**) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu

Epoksi-alkol (**44**) bileşiğinin CCL enzimi ile reaksiyonu sonucu elde edilen (-)-epoksi-alkol (**44a**) bileşiği HPLC'de OD-H kolonunda %5 izopropanol: hekzan çözücüsünde ve akış hızı 0.5'de enantiyomerlerine ayrıldı. Enantiyomerlerden (-) izomer 32.1 dakikada gelirken,%91≤er enantiyomerik oranla oluştuğu tespit edildi (Şekil 3.9). Polarimetrede (**44a**) bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]^{25}D=-6.25$ (c 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi.



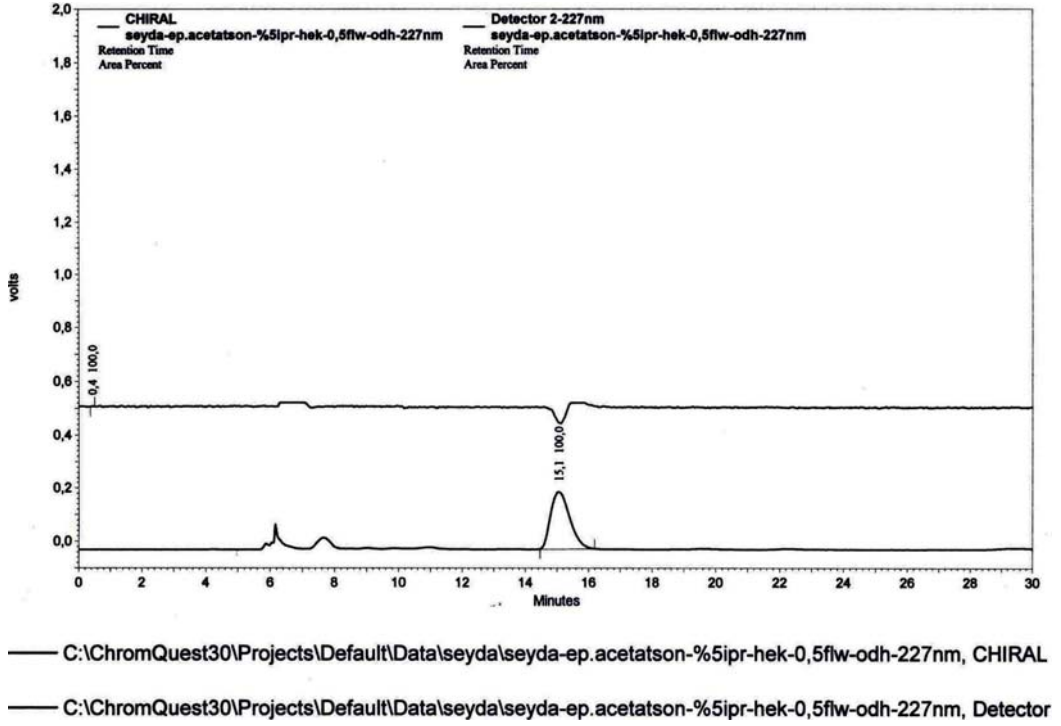
Şekil 3.9. (-)-Epoksi-alkol (**44a**) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu

Rasemik epoksi-asetat (**45**) HPLC’de OD-H kolonunda %5 izopropanol: hekzan çözücüsünde ve akış hızı 0.5’de enantiyomerlerine ayrıldı. Enantiyomerlerden (-) izomer 14.6 dakikada gelirken, bir diğer izomer (+) ise 15.8 dakikada geldiği tespit edildi (Şekil 3.10).



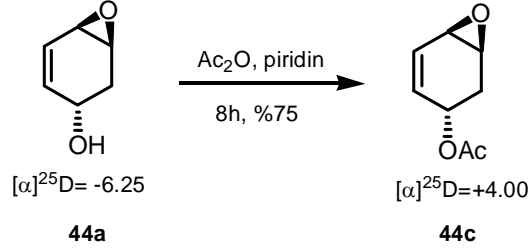
Şekil 3.10. Rasemik epoksi-asetat (**45**) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu

Rasemik epoksi-alkol (**44**)'ün CCL enzimi ile reaksiyonu sonucu elde edilen (-)-epoksi-asetat (**44b**) bileşiği HPLC'de OD-H kolonunda %5 izopropanol: hekzan çözücüsünde ve akış hızı 0.5'de enantiyomerlerine ayrıldı. Enantiyomerlerden (-) izomer 14.4 dakikada gelirken, %88'er enantiyomerik oranla oluştuğu tespit edildi (Şekil 3.11). Polarimetrede (**44b**) bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]^{25}D = -4$ (c 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi.



Şekil 3.11. (-)-Epoksi-Asetat (**44b**) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu

3.1.8. (-)-Epoksi-alkol (**44a**)'nın asetilizasyonu



Şekil 3.12. (+)-Epoksi-asetat sentezi

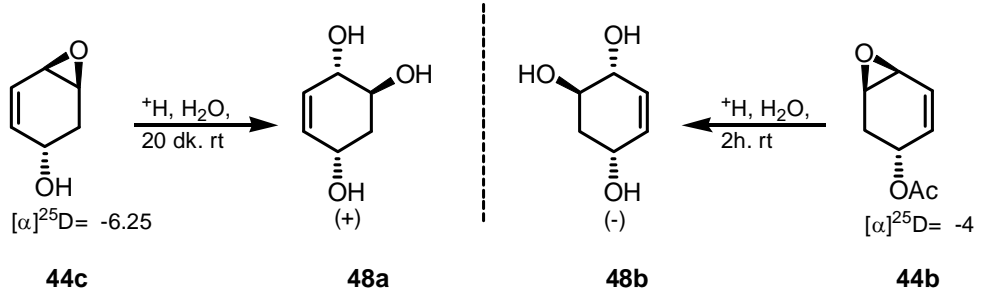
(-)-Epoksi-alkol (**44a**) piridin içinde çözüldü ve üzerine ekivalent miktarı kadar asetik anhidrit ilave edildi. Oda sıcaklığında 8 saat karıştırılan çözelti doygun NaHCO_3 çözeltisine döküldü ve etilasetatla ekstrakte edildi. (+)-Epoksi-asetat (**44c**) %75 verimle sentezlendi. Polarimetrede (**44c**) bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]^{25}\text{D} = +4$ (c 1.0, CH_2Cl_2) olarak belirlendi.

EK 3'de verilen bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda olefinik protonlar $\delta = 6.07\text{-}5.71$ ppm arasında AB sistemi vermektedir. AB sisteminin A kısmı $\delta = 6.02$ ppm'de dubletin dubletinin dubleti ($J_{23} = 9.9$, $J_{21} = 3.7$, $J_{24} = 2.6$ Hz) şeklinde rezonans olurken, ($J_{32} = 9.9$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur. Asetoksi grubunun bağlı olduğu karbondaki proton $\delta = 5.23$ ppm'de tripletin multipliği şeklinde rezonans olurken, epoksit protonlarından biri $\delta = 3.25$ ppm'de, diğeri ise $\delta = 3.40$ ppm'de multipliği şeklinde rezonans olmuşturlardır. Metilenik protonlar $\delta = 1.44\text{-}2.81$ ppm arasında AB sistemi vermişlerdir. Bu protonlardan epoksit grubuyla aynı yönde olan $\delta = 2.75$ ppm'de AB sisteminin A kısmını oluşturarak, dubletin dubletinin dubleti ($J_{5a5b} = 14.01$, $J_{5a6} = 7.9$, $J_{5a4} = 2.5$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur. AB sisteminin B kısmını oluşturan proton ise $\delta = 1.50$ ppm'de dubletin dubleti ($J_{5a5b} = 14.0$, $J_{5b4} = 10.3$ Hz) şeklinde rezonans olurken asetat grubunun metil protonları ise $\delta = 2.01$ ppm'de singlet şeklinde rezonans olmuşturlardır.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda asetat grubundaki karbonil karbonu $\delta = 171.42$ ppm'de, olefinik karbonlar $\delta = 135.50$, $\delta = 126.87$ ppm'de asetat grubunun bağlı olduğu karbon $\delta = 68.40$

epoksit karbonları $\delta=52.27$, $\delta=47.93$ ppm'de metilenik karbon $\delta=29.10$ ppm'de, asetat grubundaki metil karbonu $\delta=22.91$ ppm'de rezonans olmuştur.

3.1.9. (-)- ve (+)-(2,5/1)-Sikloheksen-triol (48a, 48b) bileşiklerinin sentezi ve bu bileşiklerin asetilizasyonu



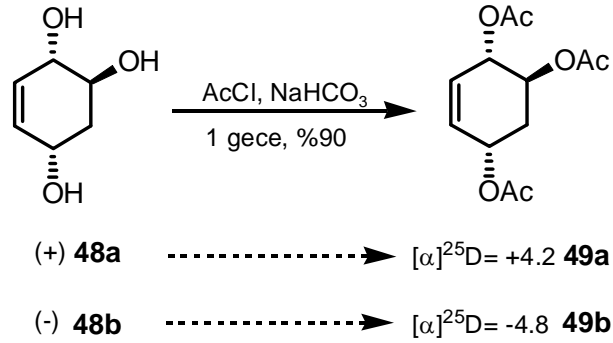
Şekil 3.13. (-)-ve (+)-(2,5/1)-Sikloheksen-triol (48a, 48b) bileşiklerinin sentezi

Epoksi-alkol (44) ve Epoksi-asetat (45) bileşiklerinin hidrolizi sonucu 3 hidroksil grubu ve bir çift bağ içeren bir bileşik oluşacağından quercitol sentezi için uygun bir bileşik elde edilecektir. Bunun için epoksi-asetat (45) bileşiği oda sıcaklığında 2 saat $H_2O-H_2SO_4$ çözeltisi ile karıştırıldı. Hidroliz sonucunda tek ürün olarak (2,5/1)-Sikloheksen-triol (48) bileşiği elde edildi. Diğer taraftan aynı işlem epoksi-alkol (44) molekülü içinde yapıldı ve reaksiyon 20 dakikada tamamlandı. Epoksit grubu çift bağa komşu olduğu için nükleofilik atakta öncelikli olarak nükleofil alilik konumu tercih edecektir. Yapılan reaksiyonda asidik ortamda su molekülü epoksitin alilik konumuna atak yaparak triol bileşiğini tek ürün olarak oluşturmuştur. Sentezlenen triol (48) bileşiği etanol-pentandan kristallendirildi.

EK 4'de verilen 1H -NMR Spektrumunda olefinik protonlar $\delta=5.80-5.55$ ppm arasında AB sistemi vermektedir. AB sisteminin A kısmı $\delta=5.65$ ppm'de dublet ($J=10.5$ Hz) şeklinde rezonans olurken, AB sisteminin B kısmı $\delta=5.70$ ppm'de dubletin dubleti ($J_{34}=10.5$, $J_{45}=1.8$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. Hidroksil gruplarının bağlı olduğu karbonlardaki protonlar $\delta=4.20-3.70$ ppm arasında multiyet şeklinde, metilenik

protonlar ise $\delta=1.80$ ppm'de rezonans olarak literatürle uyum içerisindedir (Balcı *et al.* 1997). ^{13}C -NMR spekturumundaki 6 sinyal yapı ile uyum içindedir. Moleküldeki olefinik karbonlar $\delta=133.80$, $\delta=132.30$ ppm'de hidroksil gruplarının bağlı olduğu karbonlar $\delta=74.37$, $\delta=71.42$, $\delta=67.13$ ppm'de metilenik karbon ise $\delta=38.74$ ppm'de rezonans olmuşlardır.

Triol molekülü UV de inaktif olduğundan net bir absorbans göstermediğinden moleküldeki hidroksil grupları asetil klorür ve sodyumbikarbonat molekülü ile triasetat molekülüne dönüştürüldü.



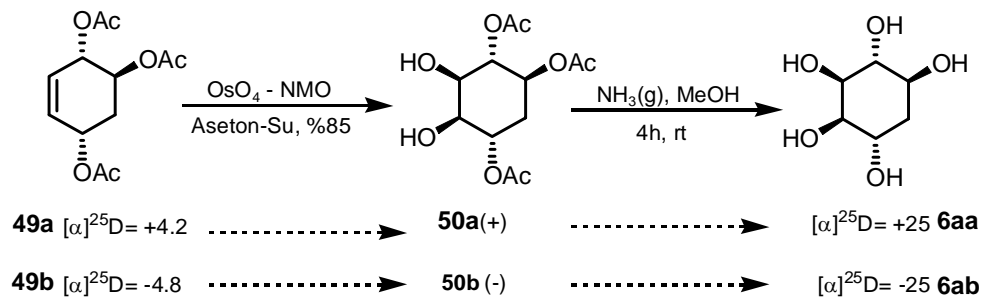
Şekil 3.14. (-)- ve (+)-(2,5/1)-Siklohekzen-triol (**48a**, **48b**) bileşiklerinin asetilizasyonu

Triol (**48**) bileşiğinden (+)-*proto*-quercitol sentezine geçmek için, olefinik bağın oksidasyonu gerekmektedir. Bunun için triol (**48**) bileşiğinin hem karakterizasyonu ve hem de hidroksil gruplarının maskelenmesi için triol metilen klorürür içerisinde ekivalent miktarda asetil klorür eklenerek çözüldü, bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışımda oluşan asetik asit NaHCO_3 ile nötrleştirilerek uzaklaştırıldı. % 90 verimle triasetat (**49**) bileşiği elde edildi. Aynı reaksiyon piridin-asetik anhidrit ile de yapıldı. Karışım oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. % 68 verimle triasetat (**49**) bileşiği elde edilirken, triolün bir kısmının aromatlattığı görüldü. Triasetat (**49**) etilasetat/n-hekzan karışımından kristallendirilip, beyaz kalın kristaller elde edildi. Polarimetrede (**48a**, **48b**) bileşiklerine ait çevirme açıları $[\alpha]^{25}\text{D}=+4.2$ (c 1.0, CHCl_3) ve $[\alpha]^{25}\text{D}=-4.8$ (c 1.0, CHCl_3) olarak belirlendi.

EK 5’de verilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda olefinik protonlar $\delta=5.75\text{-}5.96$ ppm arasında AB sistemi vermektedir. AB sisteminin A kısmını oluşturan proton, $\delta=5.93$ ppm’de dubletin dubleti ($J_{34}=10.0$, $J_{45}=3.0$ Hz) şeklinde rezonans olurken, AB sisteminin B kısmını oluşturan proton $\delta=5.78$ ppm’de dubletin dubleti ($J_{34}=10.5$, $J_{32}=2.5$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur. Asetat gruplarının bağlı olduğu karbonlardaki protonlar $\delta=5.17\text{-}5.40$ ppm arasında multipler şeklinde rezonans olurken, asetat gruplarının metil protonları $\delta=2.01$, $\delta=2.10$, $\delta=2.07$ ppm’de 3 ayrı singlet, metilenik protonlar ise $\delta=1.95$ ppm’de multipler şeklinde rezonans olmuşturlardır.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu da yapı ile uyum içindedir. Asetat gruplarının karbonil karbonları $\delta=172.25$, $\delta=172.18$, $\delta=171.96$ ppm’de olefinik karbonlar $\delta=130.86$, $\delta=130.66$ ppm’de, asetat gruplarının bağlı olduğu karbonlar $\delta=72.04$, $\delta=70.64$, $\delta=68.21$ ppm’de, metilenik karbon $\delta=32.98$ ppm’de asetat grubunun metil karbonları ise $\delta=23.01$, $\delta=22.94$, $\delta=22.88$ ppm’de rezonans olmuşturlardır.

3.1.10. (-)- ve (+)-(2,5/1)-Siklohekzen-triasetat (49a, 49b) bileşiklerinin $\text{OsO}_4\text{-NMO}$ ile oksidasyonu ve (-)- ve (+)-(1,3,4/2,5)-Siklohekzanpentol (6aa, 6ab) (*proto-quercitol*) sentezi



Şekil 3.15. (-)- ve (+)-(1,3,4/2,5)-Siklohekzanpentol (**6aa**, **6ab**) (*proto-Quercitol*) sentezi

(2,5/1)-Siklohekzen-triasetat (**49**) bileşiğindeki olefinik bağ N-metil morfolinoksit (NMO) ve OsO_4 oksidasyonu ile oksitlenerek *proto-quercitol* iskelet yapısına geçildi. Bunun için triasetat (**49**) bileşiğinin ekivalent miktarı kadar N-metil morfolinoksit

alınarak suda çözüldü ve karışımın üzerine 0°C'de, azot atmosferinde katalitik miktarda OsO₄ ve triasetat (**49**) ilave edilerek bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma NaHSO₃ ilave edildikten sonra florosil ve cellitten süzüldü. %85 verimle triasetat-diol (**50**) bileşiği elde edildi. Triasetoksi-diol molekülünde diol grupları komşu asetat gruplarına göre *trans* pozisyonundadır. Oksidasyon esnasında asetat gruplarının sterik engeli olacağından Osminyum tetraoksit molekülü moleküle sterik engelin az olduğu ters taraftan yaklaşacaktır. Triasetoksi-diol mutlak etanolden kristallendirilip, beyaz kalın kristaller şeklinde izole edildi.

EK 6'da verilen spektrumda asetat gruplarının bağlı olduğu karbondaki protonlar $\delta=5.05-5.24$ ppm arasında, hidroksil gruplarının bağlı olduğu karbonlardaki protonlar ise $\delta=4.02$ ppm, $\delta=3.83$ ppm'de multiplet şeklinde rezonans olmuşlardır. Asetat grubunun metil protonları $\delta=2.10$, $\delta=2.03$, $\delta=2.09$ ppm'de 3 ayrı singlet, metilenik protonlar ise $\delta=2.06$ ppm'de multiplet olarak rezonans olmuşlardır. ¹³C-NMR spektrumu yapı ile uyum içindedir. Karbonil karbonları $\delta=173.82$, $\delta=172.13$, $\delta=171.73$ ppm'de, asetat gruplarının bağlı oldukları karbonlar $\delta=79.19$, $\delta=76.69$, $\delta=72.83$ ppm'de, hidroksil gruplarının bağlı olduğu karbonlar ise $\delta=72.01$, $\delta=70.84$ ppm'de, metilenik karbonları ise $\delta=23.00$, $\delta=22.91$, $\delta=22.85$ ppm'de rezonans olmuşlardır.

Triasetoksi-diol (**50**) metanolde çözüldü ve oda sıcaklığında karışımdan kuru NH₃ gazı geçirildi. 4 saat süren reaksiyon sonucunda çözücü ve reaksiyonda oluşan asetamid vakumda uzaklaştırıldı. Kantitatif verimle *proto*-quercitol (**49**) elde edildi. *Proto*-quercitol (**6a**) mutlak etanolden kristallendirildi (Balcı *et al.* 1997). Polarimetrede (**6aa**, **6ab**) bileşiklerin çevirme açısı $[\alpha]^{25}D=+25$ (c 1.0, CH₃OH), $[\alpha]^{25}D=-25$ (c 1.0, CH₃OH), olarak belirlendi.

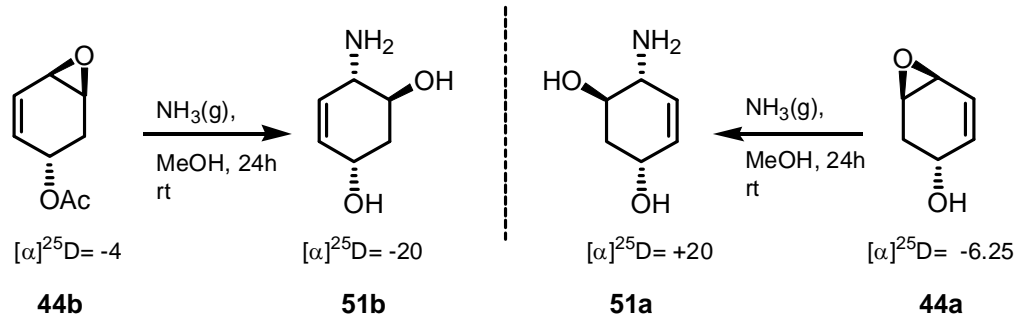
EK 7'de verilen ¹H-NMR spektrumunda hidroksil gruplarının bağlı olduğu karbonlardaki protonlar $\delta=4.10-3.40$ ppm arasında rezonans olmaktadır. Asetat gruplarının bağlı oldukları karbondaki protonlardan biri $\delta=3.94$ ppm'de geniş quartet ($J=3.3$ Hz) şeklinde, diğer proton $\delta=3.83$ ppm'de dubletin dubleti ($J_{43}=3.5$, $J_{45}=3.3$ Hz), diğer proton ise $\delta=3.70$ ppm'de dubletin dubletin dubletin dubleti ($J_{6b1}=11.4$, $J_{12}=9.3$,

$J_{6a1}=5.1$ Hz) şeklinde rezonans olmuşlardır. Metilenik protonlar ise $\delta=1.70-1.90$ ppm arasında AB sistemi vererek rezonans olmuşlardır. AB sisteminin A kısmı $\delta=1.78$ ppm'de dubletin dubletin dubleti ($J_{6a6b}=14.0$, $J_{6a1}=5.1$, $J_{6a5}=3.9$ Hz) şeklinde rezonans olurken, AB sisteminin B kısmı $\delta=1.85$ ppm'de dubletin dubletin dubleti ($J_{6a6b}=14.0$, $J_{6b1}=11.4$, $J_{6b5}=2.9$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur. Moleküldeki -OH sinyalleri ise $\delta=4.80$ ppm'de rezonans olmuştur.

^{13}C -NMR spektrumundaki 6 sinyal yapı ile uyum içindedir. Hidroksil gruplarının bağlı oldukları karbonlar $\delta=77.5$, $\delta=75.2$, $\delta=71.8$, $\delta=71.5$ ppm'de, metilenik karbonu ise $\delta=36.2$ ppm'de rezonans olmuşlardır.

3.2. (-) ve (+)-Amino-Quercitoller (54a, 54b)'nin Sentezi

3.2.1. (-)-Epoksi-alkol (44a) ve (-)-Epoksi-Asetat (44b)'nin ammonolizi



Şekil 3.16. (+)-Epoksi-asetat (44c) ve (-)-Epoksi-asetat (44b)'nin ammonolizi

Epoksitlerin amonyak ile reaksiyonu aminosiklitollerin sentezi için epoksitlerin açılmasında kullanılan önemli bir reaksiyondur (Seçen and Gültekin *et al.* 1994; Seçen and Gültekin *et al.* 1993). Epoksi-alkol (44a) ve Epoksi-asetat (44b)'nin açılması için daha önce Balcı ve grubu tarafından amino siklitol sentezinde özellikle alilik epoksitlerin amino alkollere dönüşümlerinde kullanılan NH_3 'tan yararlanıldı (Balcı *et al.* 1994). Bunun için epoksi-alkol ve epoksi-asetat metanolde çözüldü ve oda

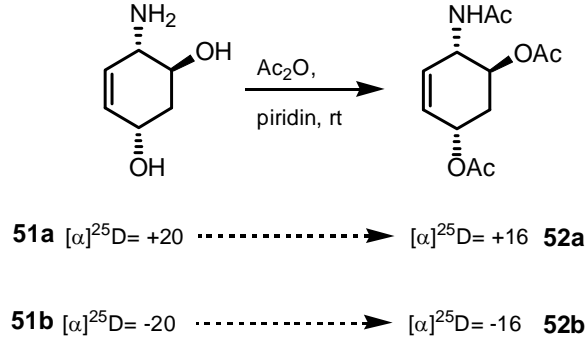
sıcaklığında reaksiyon kabından kuru NH₃ gazı geçirildi. 24 saat süren reaksiyon sonunda metanol ve reaksiyon sonucu oluşan asetamid evaporatörde uzaklaştırıldı. (+)- ve (-)-Amino-diol-siklohekzen (**51a**, **51b**) bileşikleri kantitatif verimle elde edildi. Amino-diol (**51**) bileşiği mutlak etanolde kristallendirildi. Polarimetrede (**51a**, **51b**) bileşiklerin çevirme açısı $[\alpha]^{25}D=+20$ (c 1.0, CH₃OH), $[\alpha]^{25}D=-20$ (c 1.0, CH₃OH), olarak belirlendi.

EK 8’de verilen amino-diol (**51**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumuna bakıldığında olefinik protonlar $\delta=5.58$ ppm’de geniş singlet şeklinde, hidroksit gruplarının bağlı olduğu karbondaki proton $\delta=4.20$ ppm’de triplet ($J=4.6$ Hz) şeklinde rezonans olurken, diğer hidroksil grubunun bağlı olduğu karbondaki proton $\delta=3.65$ ppm’de kuartet ($J=6.7$ Hz) şeklinde, NH₂ grubunun bağlı olduğu karbondaki proton $\delta=3.05$ ppm’de geniş dublet ($J_{21}=6.7$ Hz) şeklinde rezonans olurken, metilenik protonlar ise $\delta=1.78$ ppm’de kalın triplet şeklinde rezonans olmuşlardır.

Bileşiğin ¹³C spektrumunda ise yapıyla uyumlu olarak 6 farklı karbon sinyali görülmektedir. Moleküldeki olefinik karbonlar $\delta=134.05$, $\delta=133.58$ ppm’de hidroksil gruplarının bağlı olduğu karbonlar $\delta=71.74$, $\delta=68.52$ ppm’de, NH₂ grubunun bağlı olduğu karbon $\delta=61.75$ ppm’de, metilenik karbon ise $\delta=40.65$ ppm’de rezonans olmuşlardır.

Amino-diol (**51**) molekülü tıpkı triol (**48**) molekülü gibi UV spektroskopisinde çok net sinyal vermediğinden bu moleküldeki amin ve diol grupları asetat grubu ile korundu.

3.2.2. (+)- ve (-)-Amino-diol (**51a**, **51b**) bileşiklerinin asetilizasyonu



Şekil 3.17. (+) ve (-)-Amino-diol (**51a**, **51b**) bileşiğinin asetilizasyonu

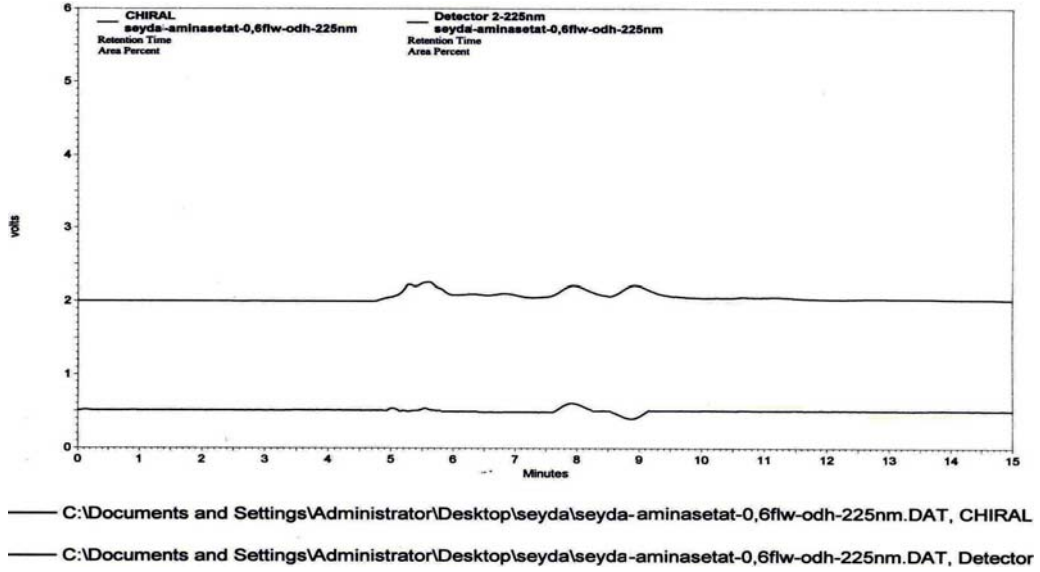
Amino-diol-sikloheksen (**51**) bileşiğinin karakterizasyonu ve daha sonra yapılacak olan oksidasyonda hidroksit gruplarının yükseltgenmemesi için asetilizasyon yapıldı. Bunun için amino-diol bileşiği 0°C’de piridinde çözüldü ve üzerine 3 ekivalent asetik anhidrit ilave edildi. 0°C’de başlayan reaksiyon oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldıktan sonra çözelti doymun NaHCO₃ çözeltisine döküldü ve etil asetatla ekstrakte edildi. Etanol/n-hekzanda silikajel kolonda saflaştırıldı. %85 verimle (+) ve (-)-asetilamino-diasetat (**52a**, **52b**) bileşikleri elde edildi. Saf ürünlerin HPLC’de OD-H kolonda %10 izopropanol: hekzan çözücü karışımında enantiyomerin geliş süresi tespit edildi.

EK 9’da verilen asetilamino-diasetat (**52**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda olefinik protonlar δ=5.72-5.86 ppm arasında AB sistemi vermektedir. AB sisteminin A kısmı δ=5.83 ppm’de multipler (m, 1H) şeklinde rezonans olurken, AB sisteminin B kısmı δ=5.73 ppm’de dubletin dubleti (dd, *J*=9.9, 2.2 Hz, 1H) şeklinde rezonans olmuşlardır. Molekülde alilik asetat gruplarının bağlı olduğu karbon protonu δ=5.35 ppm’de (m, 1H), diğer asetat grubunun bağlı olduğu karbon protonu δ=5.05 ppm’de (m, 1H) ve azot grubunun bağlı olduğu karbondaki proton ise, δ=4.56 ppm’de (m, 1H) multipler şeklinde rezonans olmuştur. Moleküldeki metilenik protonlar δ=1.94 ppm’de multipler

(m, 2H) ve asetatın metil protonları $\delta=2.04$ ve $\delta=2.02$ ppm'de singlet şeklinde rezonans olmuşlardır.

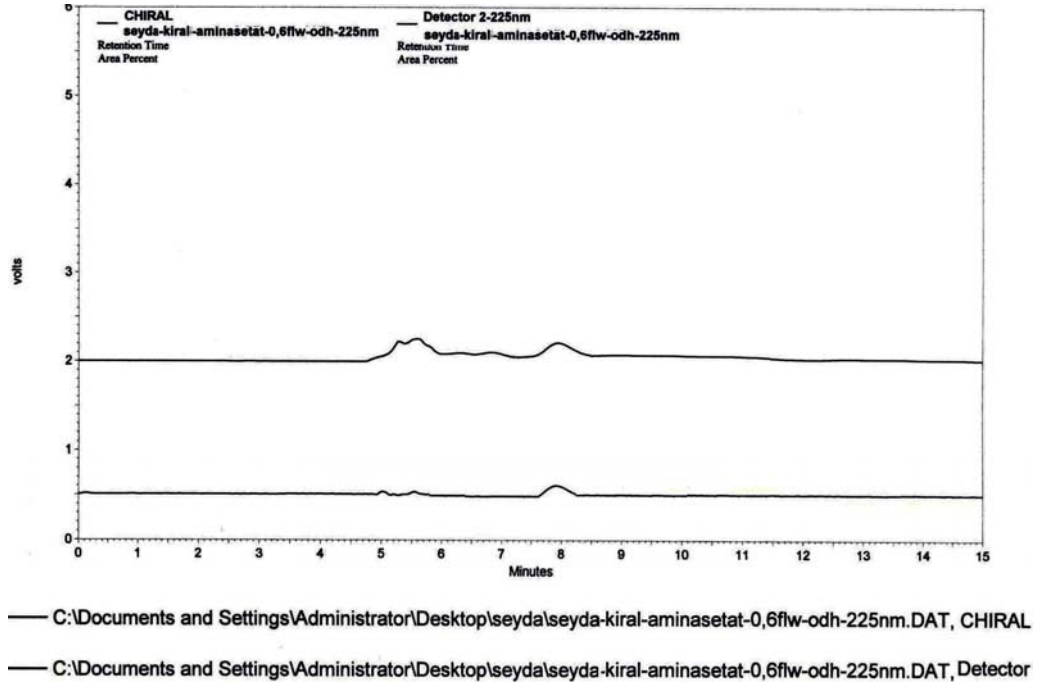
^{13}C -NMR spektrumunda ise, asetat gruplarının karbonil karbonları $\delta=171.5, 170.4, 170.27$ ppm'de olefinik protonlar $\delta=132.4, \delta=126.5$ ppm'de, diğer halka karbonları $\delta=69.2, 66.9, 51.2$ ppm'de, metil karbonları $\delta=23.5, 21.3$ ppm'de, metilenik karbon ise $\delta=32.7$ ppm'de rezonans olmuştur. Spektrum yapı ile uyum içindedir.

Rasemik asetilamino-diasetat (**52**) HPLC'de OD-H kolonunda %10 izopropanol: hekzan çözücüsünde ve akış hızı 0.6'da enantiyomerlerine ayrıldı. Enantiyomerlerden (+) izomer 7.82 dakikada gelirken, bir diğer izomer (-) ise 8.87 dakikada geldiği tespit edildi (Şekil 3.18).



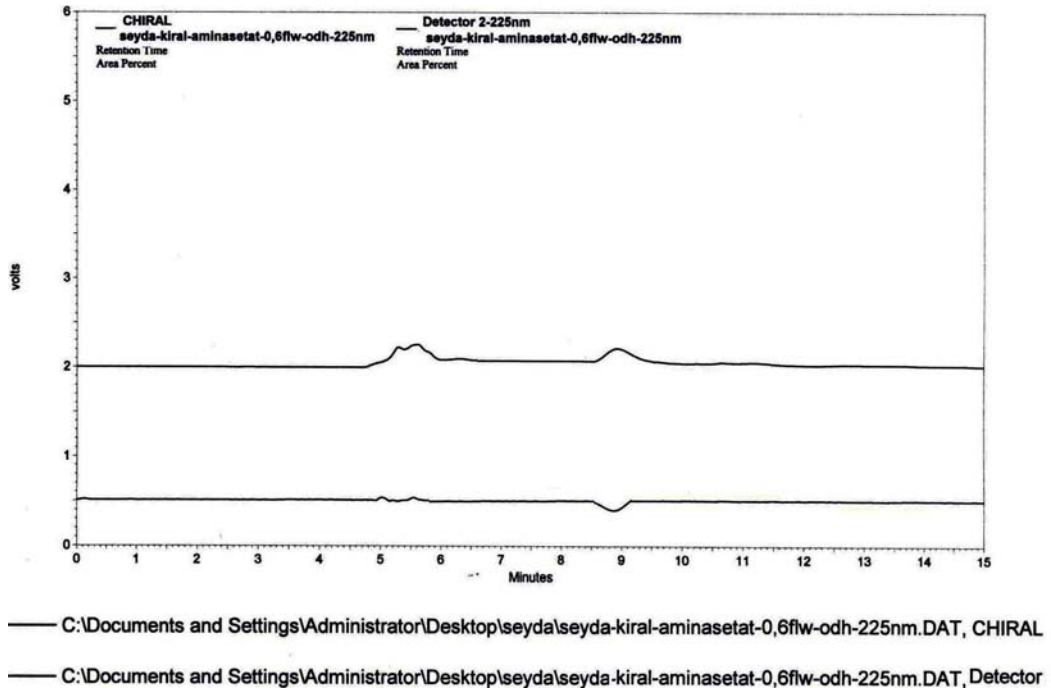
Şekil 3.18. Rasemik asetilamino-diasetat (**52**) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu

(+)-Amino-diol (**51a**) bileşiğinin asetatlanması sonucu oluşan (+)-asetilamino-diasetat (**52a**) bileşiği HPLC’de OD-H kolonunda %10 izopropanol: hekzan çözücüsünde ve akış hızı 0.6’da enantiyomerlerine ayrıldı. Enantiyomerlerden (+) izomer 7.91 dakikada gelirken,%91≤er enantiyomerik oranla oluştuğu tespit edildi (Şekil 3.19). Polarimetrede (**52a**) bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]^{25}D=+16$ (c 1.0, $CHCl_3$) olarak belirlendi.



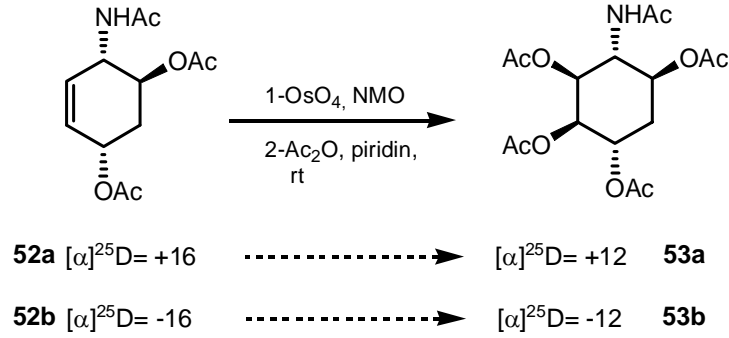
Şekil 3.19. (+)-Asetilamino-diasetat (**52a**) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu

(-)-Amino-diol (**51b**) bileşiğinin asetatlanması sonucu oluşan (-)-asetilamino-diasetat (**52b**) bileşiği HPLC’de OD-H kolonunda %10 izopropanol: hekzan çözücüsünde ve akış hızı 0.6’da enantiyomerlerine ayrıldı. Enantiyomerlerden (-) izomer 8.84 dakikada gelirken,% 88≤er enantiyomerik oranla oluştuğu tespit edildi (Şekil 3.20). Polarimetrede (**52b**) bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]^{25}_D = -16$ (c 1.0, CHCl₃) olarak belirlendi.



Şekil 3.20. (-)-Asetilamino-diasetat (**52b**) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu

3.2.3. (-)- ve (+)-2-Asetilamino-diasetat (**52a**, **52b**) bileşiklerinin oksidasyonu ve oluşan ürünün asetilizasyonu



Şekil 3.21. (+)-ve (-)-2-Asetilamino-diasetat (**52a**, **52b**) bileşiklerinin oksidasyonu ve oluşan ürünün asetilizasyonu

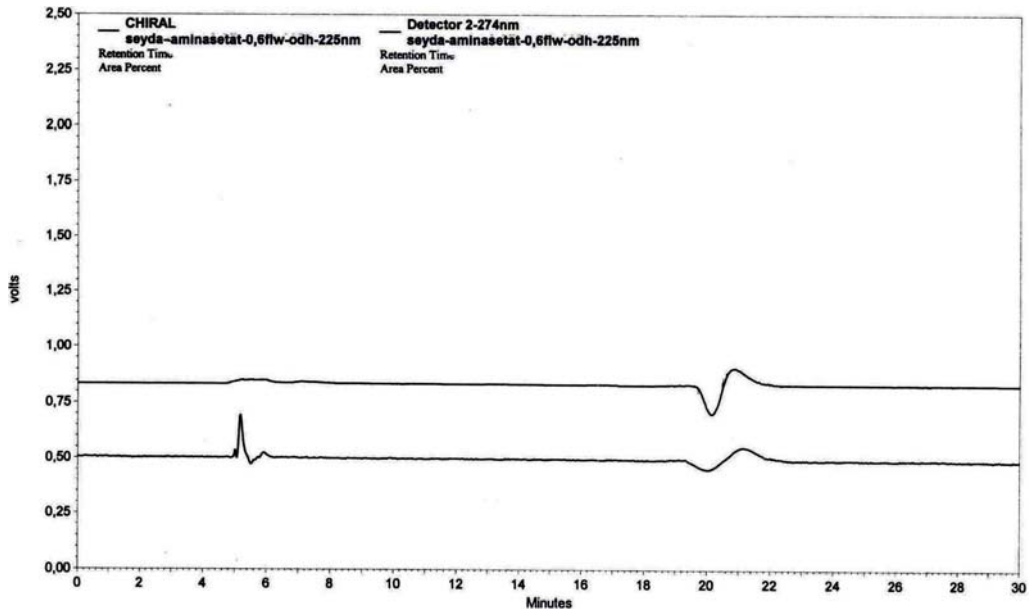
2-Asetilamino-Diasetat (**52**) bileşiğindeki olefinik bağın oksitlenmesi ile amino-quercitol iskelet yapısı elde edilecektir. Bunun için (**52**) nolu bileşiğinin ekvivalenti kadar N-metil morfolinoksit alınarak suda çözüldü ve karışımın üzerine 0°C'de, azot atmosferinde katalitik miktarda OsO₄ ve 2-asetilmino-diasetat (**52**) ilave edilerek bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma NaHSO₃ ilave edildikten sonra florosil ve cellitten süzüldü. Karışımdaki aseton uzaklaştırıldıktan sonra kalan katı kısım üzerine piridin ilave edilerek çözüldü. Çözeltiyeye ekvivalent miktarda asetik anhidrit ilave edilip oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Kromatografik saflaştırma işlemlerinden sonra %68 verimle 2-asetilamino-tetraasetat (**53**) stereospesifik olarak elde edildi. Saf ürünlerin HPLC'de OD-H kolonda %10 izopropanol: hekzan çözücü karışımında enantiyomerin geliş süresi tespit edildi.

EK 10'da verilen 2-asetilamino-tetraasetat (**53**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda asetat gruplarının bağlı olduğu karbondaki protonlar δ=5.28 ppm'de kalın triplet (*J*=3.0 Hz) şeklinde, δ=5.02 ppm'de dubletin tripleti (*J*=7.3, *J*=3.2 Hz) şeklinde, δ=4.91-4.99 ppm arasında multipler şeklinde rezonans olmuşlardır. Azidin bağlı olduğu karbon

$\delta=4.5$ ppm'de (q, $J=10.4$ Hz) kuartet şeklinde rezonans olmuştur. Metilenik protonlar $\delta=2.1$ ppm'de multipler (m, 2H) şeklinde rezonans olmuşturlardır. Asetat gruplarının metil protonları $\delta=2.17, 2.15, 2.14, 2.09, 1.91$ ppm'de 5 ayrı singlet şeklinde rezonans olmuşturlardır.

^{13}C -NMR spektrumunda asetat grubundaki karbonil karbonları $\delta=171.52, 171.37, 171.04, 170.86, 169.57$ ppm'de, asetat gruplarının bağlı olduğu karbonlar ise $\delta=72.09, 71.57, 69.76, 69.47, 69.18$ ppm'de, azit grubunun bağlı olduğu karbon $\delta=64.20$ ppm'de, metilenik karbon $\delta=64.20$ ppm'de, metilenik karbon $\delta=31.38$ ppm'de ve asetat gruplarındaki metil karbonları $\delta=22.82, 22.78, 22.63, 22.56, 22.23$ ppm'de rezonans olmuşturlardır.

Rasemik 2-asetilamino-tetraasetat (**53**) HPLC'de OD-H kolonunda %10 izopropanol: hekzan çözücüsünde ve akış hızı 0.6'da enantiyomerlerine ayrıldı. Enantiyomerlerden (-) izomer 20.32 dakikada gelirken, bir diğer izomer (+) ise 21.67 dakikada geldiği tespit edildi (Şekil 3.22).

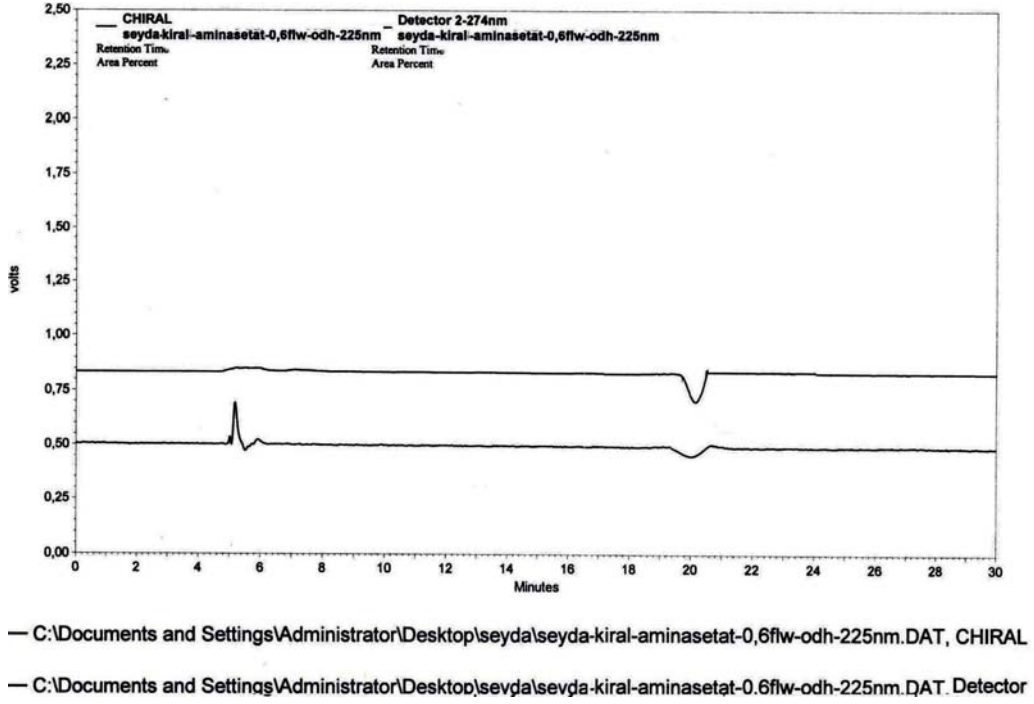


— C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\seyda\seyda-aminasetat-0,6flw-odh-225nm.DAT, CHIRAL

— C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\seyda\seyda-aminasetat-0,6flw-odh-225nm.DAT, Detector

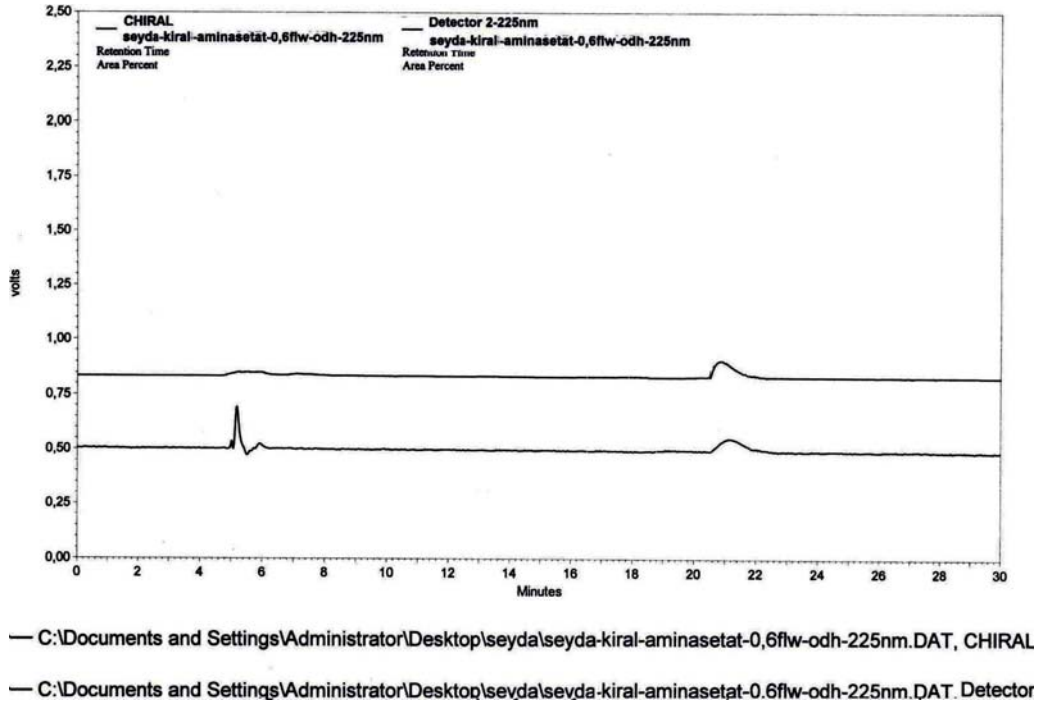
Şekil 3.22. Rasemik Asetilamino-tetraasetat (**53**) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu

(-)-2-Asetilamino-diasetat (**52b**) bileşiğinin oksidasyonu ve asetatlanması sonucu oluşan (-)-2-asetilamino-tetraasetat (**53b**) bileşiği HPLC’de OD-H kolonunda %10 izopropanol: hekzan çözücüsünde ve akış hızı 0.6’da enantiyomerlerine ayırıldı. Enantiyomerlerden (-) izomer 20.30 dakikada gelirken, %88’er enantiyomerik oranla oluştuğu tespit edildi (Şekil 3.23). Polarimetrede (**52a**) bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]^{25}_D = +12$ (c 1.0, CHCl_3) olarak belirlendi.



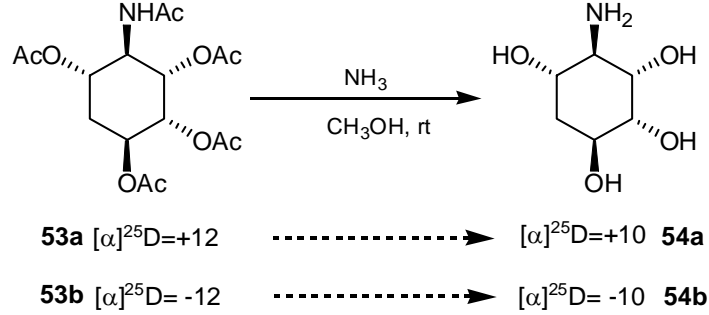
Şekil 3.23. (+)-2-Asetilamino-tetraasetat (**53a**) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu

(+)-2-Asetilamino-diasetat (**52a**) bileşğinin oksidasyonu ve asetatlanması sonucu oluşan (+)-2-asetilamino-tetraasetat (**53a**) bileşğii HPLC’de OD-H kolonunda %10 izopropanol: hekzan çözücüsünde ve akış hızı 0.6’da enantiyomerlerine ayrıldı. Enantiyomerlerden (-) izomer 21.65 dakikada gelirken,% 91≤er enantiyomerik oranla oluştuğu tespit edildi (Şekil 3.24). Polarimetrede (**53a**) bileşğinin çevirme açısı $[\alpha]^{25}D=-12$ (c 1.0, CHCl₃) olarak belirlendi.



Şekil 3.24. (+)-Asetilamino-tetraasetat (**53a**) bileşğinin kiral ve UV dedektör spektrumu

3.2.4. (+)- ve (-)-2-Asetilamino-tetraasetat (**53a**, **53b**) bileşiklerinin ammonolizi [(+)- ve (-)-2-amino-*proto*-quercitol (**54a**, **54b**) sentezi]



Şekil 3.25. (+)- ve (-)-2-Asetilamino-tetraasetat (**53a**, **53b**) bileşiklerinin ammonolizi [(+)- ve (-)-2-Amino-*proto*-quercitol sentezi]

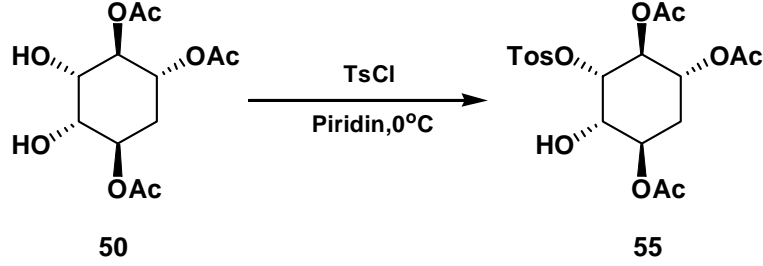
2-Amino-*proto*-quercitol (**54**)'ü elde etmek için, 2-amino-tetraasetat (**53**) bileşiğindeki asetat gruplarının uzaklaştırılması gerekir. Bunun için (**53**) bileşiği metanolde çözüldü ve içerisinde oda sıcaklığında kuru amonyak gazı geçirildi (Knapp *et al.* 1983; Adam and Balcı 1980). 3 saat süren reaksiyon sonunda kantitatif verimle 2-amino-*proto*-quercitol (**54**) sentezlendi. Polarimetrede (**54a**, **54b**) bileşiklerinin çevirme açısı $[\alpha]^{25}\text{D}=+10$ (c 1.0, CH₃OH), $[\alpha]^{25}\text{D}=-10$ (c 1.0, CH₃OH) olarak belirlendi.

EK 11'de verilen ¹H-NMR spektrumunda alkol grubunun bağlı olduğu protonlardan biri $\delta=4.02$ ppm'de kuartet ($J=3.0$ Hz) şeklinde, diğeri $\delta=3.92$ ppm'de geniş triplet ($J=2.9$ Hz) şeklinde, diğeri iki proton ise $\delta=3.68-3.79$ ppm arasında multipler şeklinde rezonans olmuşlardır. Amino grubunun bağlı olduğu karbondaki proton triplet ($J=10.0$ Hz) şeklinde, metilenik protonlar ise $\delta=1.80-2.14$ ppm arasında multipler şeklinde rezonans olmuşlardır.

¹³C-NMR spektrumunda yapıyla uyumlu olarak 6 sinyal görülmektedir. Hidroksil gruplarının bağlı olduğu karbonlar $\delta=74.80$, $\delta=74.38$, $\delta=72.89$, $\delta=72.65$ ppm'de amino grubunun bağlı olduğu karbon $\delta=72.28$ ppm'de ve metilenik karbon ise $\delta=37.98$ ppm'de rezonans olmuştur.

3.3. (-) ve (+)-Amino-*proto*-Quercitol (54a, 54b)'nin Farklı Bir Yolla Sentezi

3.3.1. Rasemik triasetoksi-diol (50) bileşiğinin TsCl-piridin ile reaksiyonu



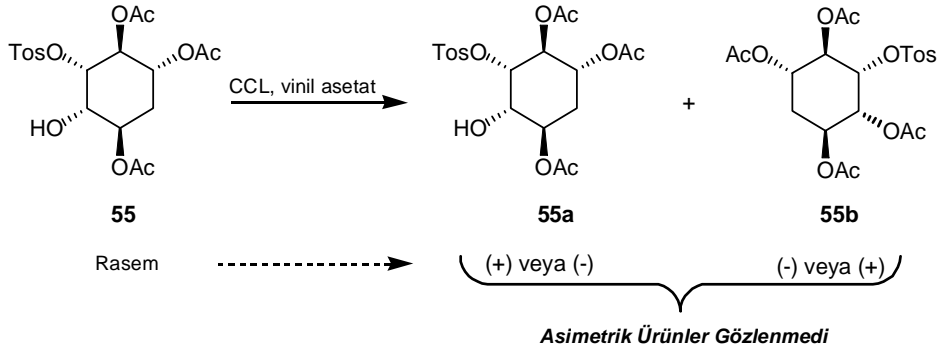
Şekil 3.26. Rasemik triasetoksi-diol (50) bileşiğinin tosilchlorür-piridin ile reaksiyonu

Rasemik triasetoksi-diol (50) bileşiği alınarak piridinde çözüldü. 0°C'ye soğutulan çözelti içerisine triasetoksi-diol (50)'nin 10 ekivalenti kadar TsCl ilave edildi. 0°C'de başlatılan reaksiyon oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Kromatografik saflaştırma işlemlerinden sonra spektral verilerden TsCl'ün bir hidroksil grubunu koruduğu belirlendi. %85 verimle tosil-hidroksi-triasetat (55) bileşiği elde edildi.

EK 12 ve EK 13'de verilen ¹H-NMR spektrumunda moleküldeki tosil grubunun aromatik protonları δ=7.33-7.80 ppm arasında AA'BB' sistemi vererek rezonans olmuşlardır. Sistemin AA' kısmı δ=7.76 ppm'de dublet (d, *J*=8.2 Hz, 2H) şeklinde rezonans olurken BB' kısmı δ=7.35 ppm'de dublet (d, *J*=8.2 Hz, 2H) şeklinde rezonans olmuştur. Moleküldeki asetat gruplarının bağlı olduğu karbonlardaki protonlar δ=5.41 ppm'de multipllet, 5.12 ppm'de dubletin dubleti (dd, *J*=9.9-2.9 Hz, 1H) şeklinde, δ=5.08 ppm'de tripllet (t, *J*=8.8 Hz, 1H) şeklinde rezonans olmuştur. Tosil grubunun bağlı olduğu karbondaki proton δ=4.69 ppm'de dubletin dubleti (dd, *J*=9.9-2.9 Hz, 1H) şeklinde rezonans olurken, hidroksil grubunun bağlı olduğu karbondaki proton ise δ=4.12 ppm'de kalın dublet (brd, *J*=2.9 Hz, 1H) şeklinde rezonans olmuştur. Moleküldeki metilenik protonlar δ=2.08 ppm'de multipllet, asetat gruplarının metil protonları ve aromatik halkadaki metil protonları δ=2.44, 2.1, 1.9 ve 1.8 ppm'de singlet şeklinde rezonans olmuşlardır.

^{13}C -NMR spektrumunda ise moleküle ait karbon sinyalleri yapı ile uyum içindedir. Asetat gruplarının karbonil karbonları $\delta=170.3$, 169.9 ve 169.6 ppm'de aromatik karbonlar $\delta=145.6$, 133.7 , 130.2 ve 128.3 ppm'de rezonans olmuşlardır. Asetat gruplarının bağlı olduğu karbonlar $\delta=79.7$, 70.4 ve 69.8 ppm'de, tosil grubunun bağlı olduğu karbon $\delta=69.3$ ppm'de, hidroksil gruplarının bağlı olduğu karbon 69.2 ppm'de rezonans olmuşlardır. Metilenik karbon, tosil grubunun metil karbonu ve asetat gruplarının metil karbonları ise $\delta=28.9$, 21.8 , 21.2 20.7 ppm'de rezonans olmuşlardır.

3.3.2. Rasemik tosil-hidroksi-triasetat (55) bileşiğinin CCL enzimi ile reaksiyonu

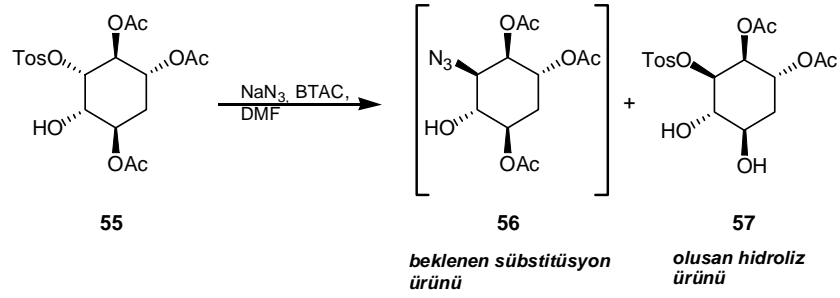


Şekil 3.27. Rasemik tosil-hidroksi-triasetat (55) bileşiğinin CCL enzimi ile reaksiyonu

Triasetat-hidroksi-tosil molekülü serbest bir hidroksit grubu içerdiğinden CCL ile asimetrik reaksiyon verebilir. Bunun için rasemik tosil-hidroksi-triasetat (55) bileşiği vinil asetat ilave edilerek çözüldü. İçerisine 100 mg CCL enzimi ilave edildi. 20°C 'de karıştırılan reaksiyon TLC ile kontrol edildi. 48 saat sonunda asetat oluşumunun gözlenmemesi ile reaksiyon sona erdirildi. Alınan ^1H -NMR spektrumunda reaksiyonun gerçekleşmediği ve spektrumda hiç bir değişikliğin olmadığı gözlemlendi. Burada serbest hidroksil grubuna komşu sterik engel oluşturabilecek tosil grubu ve asetat grubu bulunduğundan enzimatik reaksiyonun yürümediğini düşünmekteyiz.

3.3.3. Rasemik tosil-hidroksi-triasetat (**55**) bileşiğinin NaN_3 ile reaksiyonu

Tosil-hidroksi-triasetat (**55**) bileşiğinin CCL enzimi ile reaksiyon vermemesinden sonra sterik engel olarak düşündüğümüz tosil grubunu uzaklaştırmak ve de amino Quercitol'un sentezine geçmek için (**55**) nolu molekül NaN_3 ile reaksiyona sokuldu.



Şekil 3.28. Rasemik tosil-hidroksi-triasetat (**55**) bileşiğinin NaN_3 ile reaksiyonu

Rasemik tosil-hidroksi-triasetat (**55**) bileşiği susuz DMF'de çözüldü, üzerine katalitik miktarda BTAC (Benzil trietil amonyum klorat) ve ekvalentin 10 katı kadar NaN_3 ilave edildi. 100-105°C'de çok iyi bir şekilde bir gece karıştırıldı. Reaksiyon sonunda yapılan NMR spektroskopisi analizlerinde azidin moleküle girmediği ve bir asetat grubunun hidroliz olduğu görüldü. Tosil-diasetoksi-diol (**57**) bileşiği %60 verimle elde edildi.

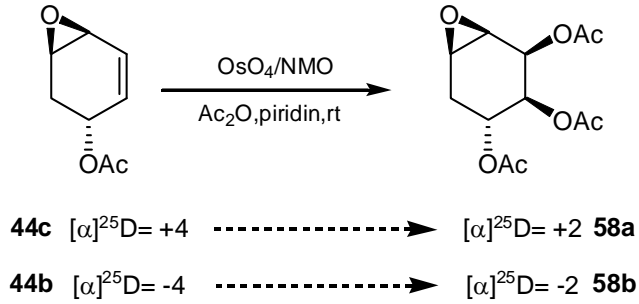
EK 14'de verilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, molekülde tosil grubundaki aromatik protonlar $\delta=7.8-7.25$ ppm arasında AA'-BB' şeklinde rezonans olmuşlardır. Sistemin AA' kısmı $\delta=7.8$ ppm'de kalın dublet (d, $J=8.4$ Hz, 1H) şeklinde rezonans olurken sistemin BB' kısmı da $\delta=7.33$ ppm'de dublet (d, $J=8.4$ Hz, 1H) şeklinde rezonans olmuşlardır. Halkada asetat gruplarının bağlı olduğu karbon protonları $\delta=5.37$ ve $\delta=5.16$ ppm'de multiyet şeklinde hidroksi gruplarının bağlı olduğu karbonlardaki protonlar $\delta=4.14$ ve $\delta=4.18$ ppm'de multiyet şeklinde rezonans olmuşlardır. Tosil grubunun bağlı olduğu karbondaki proton dubletin dubleti (dd, $J=9.5, 2.9$ Hz, 1H) şeklinde rezonans olurken metilenik protonlar ise $\delta=2.13$ ppm'de multiyet biçiminde rezonans

olmuşlardır. Tosil grubunun metil protonları $\delta=2.44$ ppm'de, asetat gruplarının metil protonları $\delta=1.97$ ppm ve $\delta=1.72$ ppm'de singlet şeklinde rezonans olmuşlardır.

Moleküle ait karbon sinyallerinde tosil grubunun aromatik karbonları $\delta=145.4$, 130.2 , 130.1 , 128.1 ppm'de asetat gruplarının bağlı olduğu karbonlar $\delta=80.3$, 76.3 ppm'de tosil grubunun bağlı olduğu karbon $\delta=71.9$ ppm'de ve hidroksil gruplarının bağlı olduğu karbonlar $\delta=70.6$ ve $\delta=69.6$ ppm'de rezonans olmuşlardır. Moleküldeki metil karbonları ve metilenik karbonlar ise $\delta=31.5$, 29.9 , 21.8 ve 21.1 ppm'de rezonans olmuşlardır. Spektrumlar yapı ile uyum içindedir.

3.4. Asimetrik *proto*-Quercitol (6a) ve Asimetrik *neo*-Quercitol (6h) Sentezi İçin Anahtar Moleküller Olan (-) ve (+)-Epoksi-Triasetat (58a, 58b) Bileşiklerinin Sentezi

3.4.1. (+)- ve (-)-Epoksi-asetat (44c, 44b)'nin oksidasyonu ve oluşan ürünün asetilizasyonu



Şekil 3.29. (+)- ve (-)-Epoksi-asetat (44c, 44b)'nin oksidasyonu ve oluşan ürünün asetilizasyonu

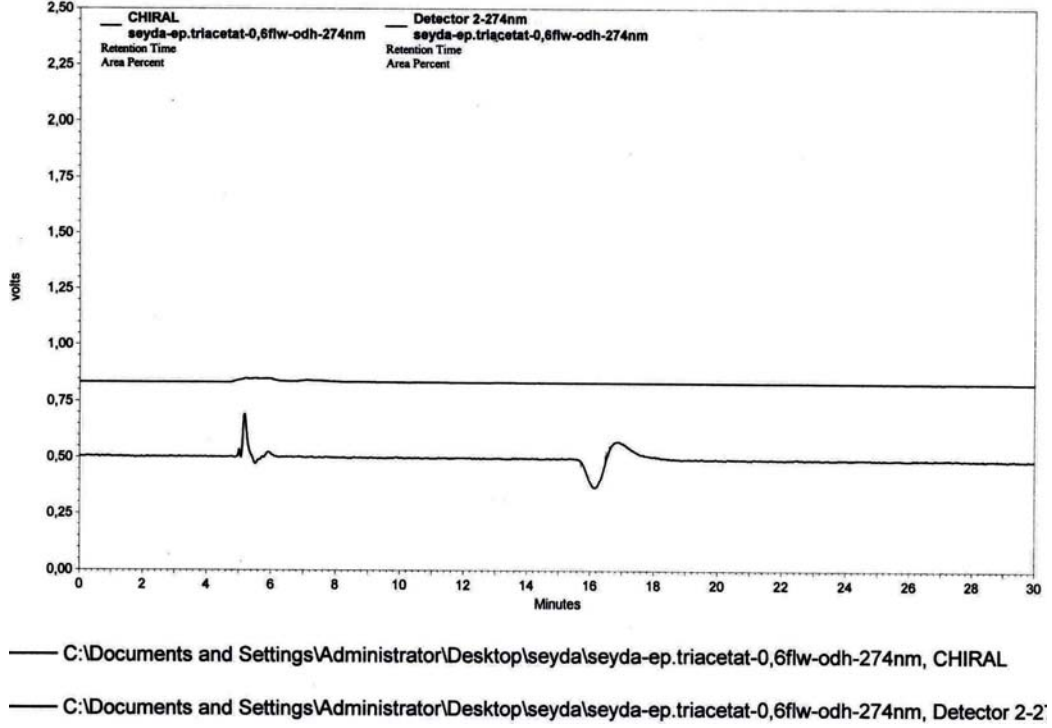
Epoksi-asetat (45) bileşiğindeki olefinik bağın oksitlenmesi ile asimetrik *neo*-quercitol (6h) ya da asimetrik *proto*-quercitol (6a) sentezi için uygun iskelet yapısı elde edilecektir. Bunun için (45) nolu bileşiğinin ekivalenti kadar N-metil morfolinoksit alınarak suda çözüldü ve karışımın üzerine 0°C'de, azot atmosferinde katalitik miktarda

OsO₄ ve epoksi-asetat (**45**) ilave edilerek bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma NaHSO₃ ilave edildikten sonra florosil ve cellitten süzüldü. Karışımdaki aseton uzaklaştırıldıktan sonra kalan katı kısım üzerine piridin ilave edilerek çözüldü. Çözeltiye ekivalent miktarda asetik anhidrit ilave edilip oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Kromatografik saflaştırma işlemlerinden sonra %78 verimle (-) ve (+)-epoksi-triasetat (**58a**, **58b**) stereospesifik olarak elde edildi. Saf ürünlerin HPLC'de OD-H kolonda %10 izopropanol: hekzan çözücü karışımında enantiyomerin geliş süresi tespit edildi.

EK 15'de verilen ¹H-NMR spektrumunda asetat gruplarının bağlı olduğu karbonlardaki protonlar $\delta=5.29$ ppm'de triplet (t, $J=1.8$ Hz, 1H), $\delta=4.85$ ppm'de dubletin dubletinin dubleti (ddd, $J=10.0, 5.9, 1.5$ Hz, 1H), $\delta=5.05$ ppm'de dublet (d, $J=4.0$ Hz, 1H) şeklinde rezonans olurken, epoksit halkasının karbonlarındaki protonlar $\delta=3.35$ ppm'de multipler ve $\delta=3.01$ ppm'de dubletin dubleti (dd, $J=3.7, 1.5$ Hz, 1H) şeklinde rezonans olmuşlardır. Moleküldeki metilenik protonlar $\delta=2.38-2.08$ ppm arasında AB sistemi vererek rezonans olmuşlardır. AB sisteminin A kısmı $\delta=2.36$ ppm'de dubletin dubletinin dubleti (ddd, $J=14.6, 5.9, 1.5$ Hz, 1H) şeklinde rezonans olurken, AB sisteminin B kısmı $\delta=2.10$ ppm'de multipler şeklinde rezonans olmuşlardır. Moleküldeki asetat gruplarının metil protonları ise $\delta=2.07$, $\delta=2.06$ ve $\delta=2.05$ ppm'de singlet şeklinde rezonans olmuşlardır.

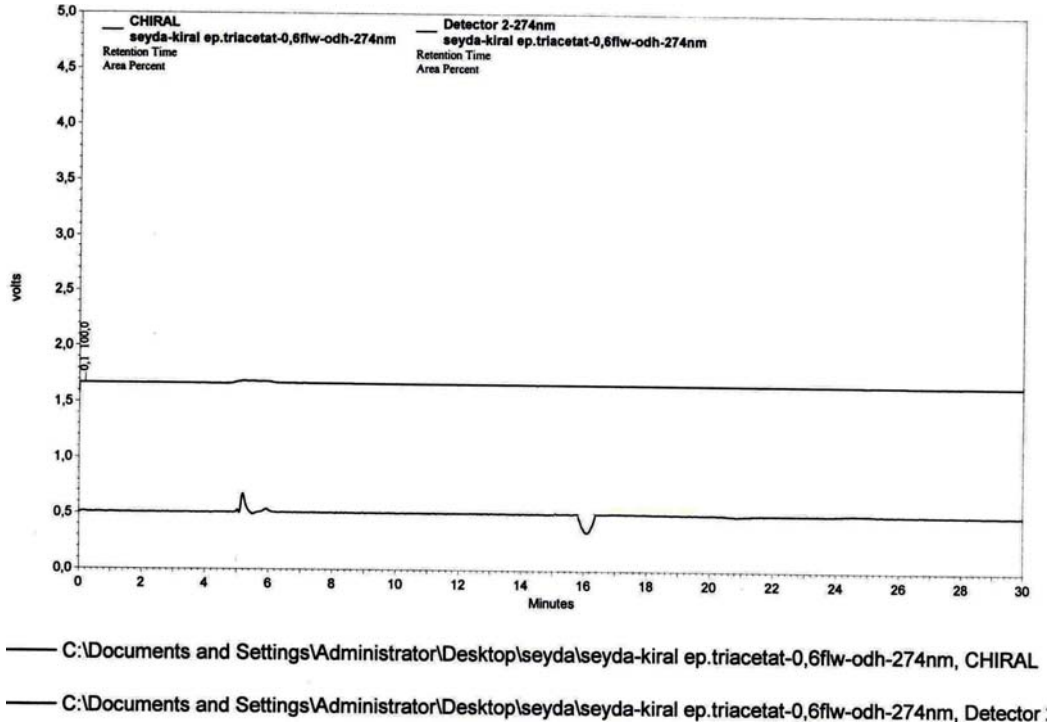
¹³C-NMR spektrumunda ise moleküldeki karbonlar yapı ile uyum içinde olup asetat grubundaki karbonil karbonları $\delta=170.3, 169.9$ ve 169.4 ppm'de rezonans olurken, asetat gruplarının bağlı olduğu karbonlar $\delta=67.6, 67.5$ ve 65.9 ppm'de, epoksit halkasının karbonları $\delta=53.5, 52.6$ ppm'de rezonans olmuşlardır. Halkadaki metilenik karbon ve asetat gruplarındaki metil karbonları $\delta=25.5, 20.9, 20.8$ ve 20.7 ppm'de rezonans olmuşlardır.

Rasemik epoksi-triasetat (**58**) HPLC'de OD-H kolonunda %10 izopropanol: hekzan çözücüsünde ve akış hızı 0.6'da enantiyomerlerine ayrıldı. Enantiyomerlerden (-) izomer 16 dakikada gelirken, bir diğer izomer (+) ise 17.2 dakikada geldiği tespit edildi (Şekil 3.30).



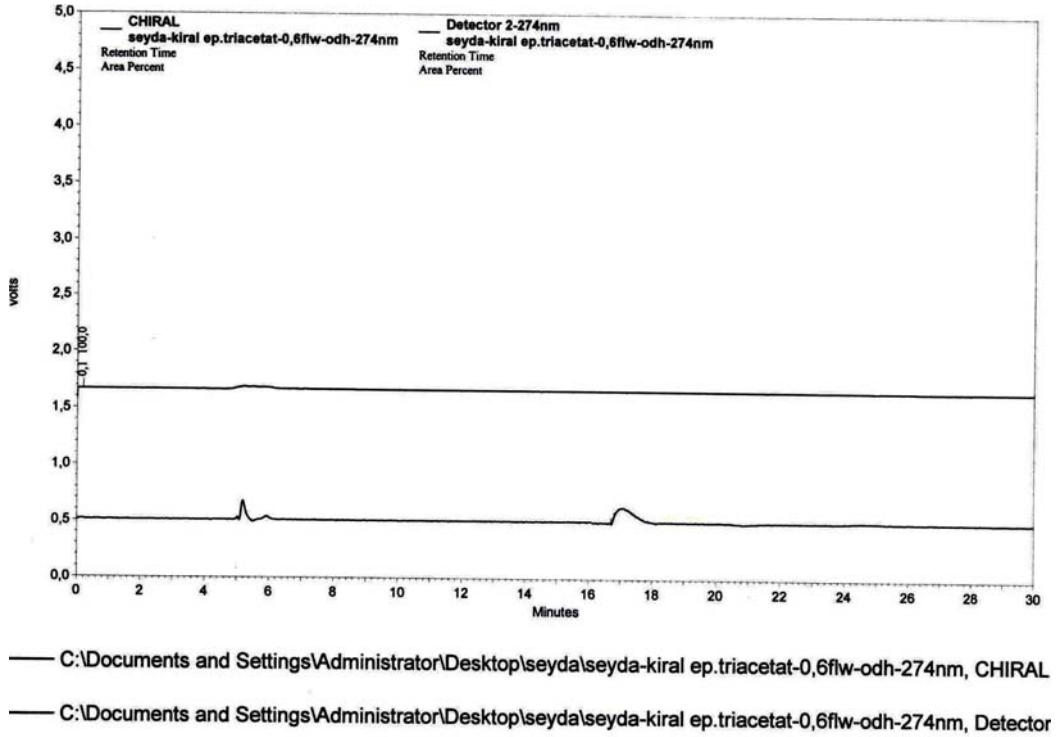
Şekil 3.30. Rasemik epoksi-triasetat (**58**) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu

(-)-Epoksi-asetat (**44b**) bileşiminin oksidasyonu ve sonrasında asetatlanması sonucu oluşan (-)-epoksi-triasetat (**58b**) bileşiği HPLC’de OD-H kolonunda %10 izopropanol:hekzan çözücüsünde ve akış hızı 0.6’da enantiyomerlerine ayrıldı. Enantiyomerlerden (-) izomer 15.9 dakikada gelirken,%88≤er enantiyomerik oranla oluştuğu tespit edildi (Şekil 3.31). Polarimetrede (**58b**) bileşiminin çevirme açısı $[\alpha]^{25}D=-2$ (c 1.0, $CHCl_3$) olarak belirlendi.



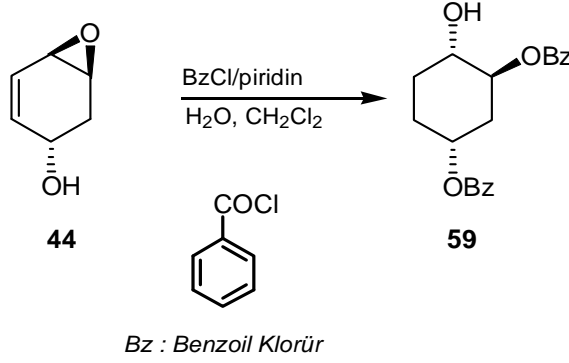
Şekil 3.31. (-)-Epoksi-triasetat (**58b**) bileşiminin kiral ve UV dedektör spektrumu

(+)-Epoksi-asetat (**44c**) bileşiğinin oksidasyonu ve sonrasında asetatlanması sonucu oluşan (+)-epoksi-triasetat (**58a**) bileşiği HPLC’de OD-H kolonunda %10 izopropanol:hekzan çözücüsünde ve akış hızı 0.6’da enantiyomerlerine ayrıldı. Enantiyomerlerden (+) izomer 17.2 dakikada gelirken,%91.≤er enantiyomerik oranla oluştuğu tespit edildi (Şekil 3.32). Polarimetrede (**58a**) bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]^{25}D=+2$ (c 1.0, CHCl₃) olarak belirlendi.



Şekil 3.32. (+)-Epoksi-triasetat (**58a**) bileşiğinin kiral ve UV dedektör spektrumu

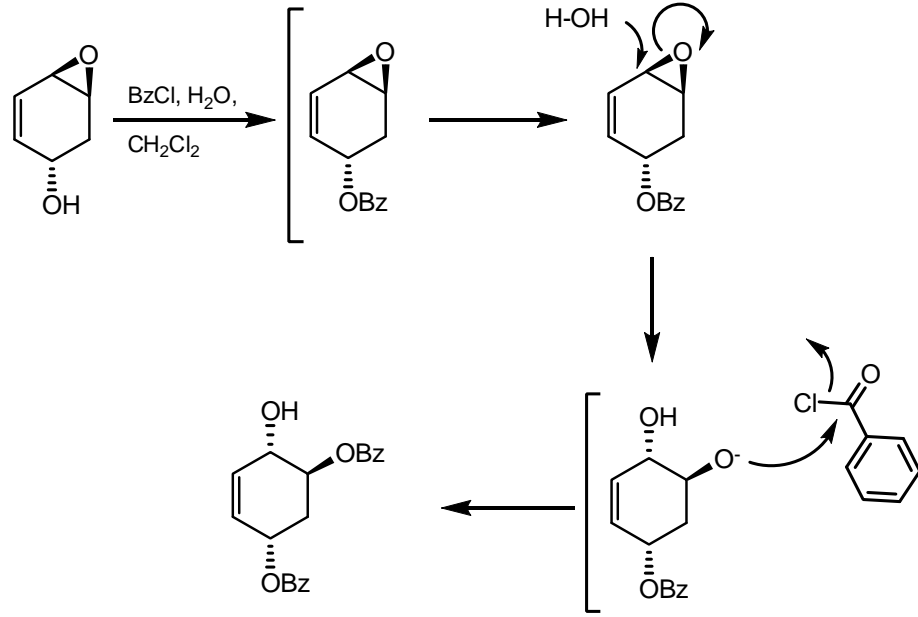
3.5.1. Rasemik epoksi-alkol (44)'ün BzCl-H₂O ile reaksiyonu



Şekil 3.33. Rasemik epoksi-alkol (44)'ün BzCl-H₂O ile reaksiyonu

Epoksi alkol (44) molekülündeki hidroksil grubunu korumak için epoksi alkol piridinde çözüldü ve üzerine ekivalent miktarda benzoil klorür ilave edildi. Reaksiyon sonunda epoksit grubunun hidroliz olup açıldığını iki OBz grubunun olduğunu NMR verilerine göre belirledik. Oluşan üründen hareketle serbest haldeki hidroksi grubunun korunmasından sonra ortamda su moleküllerinin epoksit halkasını açarak hidroksi-dibenzoat molekülünü oluşturduğunu düşünmekteyiz. Aynı reaksiyonu ekivalent miktarda su ile yaptığımızda %75 verimle hidroksi-dibenzoil molekülünü elde ettik.

Rasemik epoksi-alkol (44) bileşiği alınarak CH₂Cl₂'de çözüldü. 0°C'de içerisine piridin ve 1 ekivalent su ve 2 ekivalent (Benzoil klorür) BzCl ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. 0°C'de başlatılan reaksiyon oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyon sonunda çözelti doymuş suya döküldü ve etil asetatla ekstrakte edildi. Etilasetat/n-hekzan karışımından silikajel kolonda elüe edildi. Rasemik hidroksi-dibenzoat (59) bileşiği %75 verimle stereospesifik olarak elde edildi. Elde edilen Hidroksi-dibenzoat (59) bileşiğinin oluşumu için aşağıdaki mekanizmayı önermekteyiz.

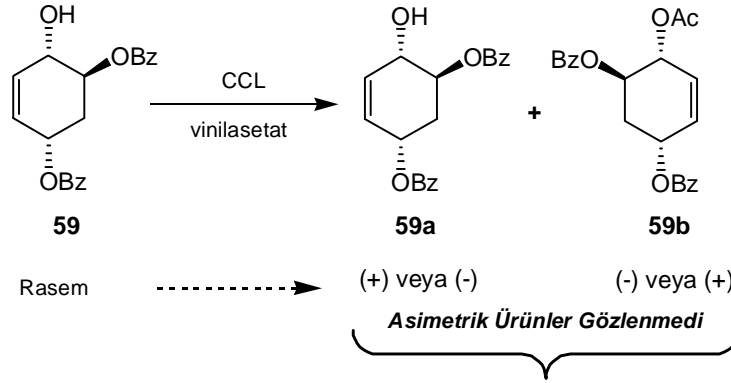


Şekil 3.34. Hidroksi-dibenzoat (**59**) molekülünün oluşum mekanizması

EK 16'da verilen ¹H-NMR spektrumunda benzoil grubuna ait aromatik protonlar $\delta=8.10$ ppm'de (m, 4H) multiplet, $\delta=7.55$ ppm'de (m, 2H) multiplet, $\delta=7.44$ ppm'de (m, 4H) multiplet şeklinde rezonans olmuşlardır. Moleküle ait olefinik protonlar $\delta=6.00-6.12$ ppm arasında AB sistemi vermişlerdir. AB sisteminin A kısmı $\delta=6.08$ ppm'de dubletin dubleti (dd, $J=10.3, 2.6$ Hz, 1H) şeklinde rezonans olurken AB sisteminin B kısmı $\delta=6.02$ ppm'de dubletin dubleti (dd, $J=10.3, 3.3$ Hz, 1H) şeklinde rezonans olmuşlardır. Benzoil gruplarının bağlı olduğu karbonlardaki protonlardan alilik proton $\delta=5.81$ ppm'de multiplet (m, 1H) şeklinde rezonans olurken, diğer proton $\delta=5.63$ ppm'de multiplet (m, 1H) şeklinde rezonans olmuşlardır. Moleküldeki halkaya ait metilenik protonlar $\delta=2.43$ ppm'de AB sistemi vererek rezonans olmuşlardır. AB sisteminin A kısmı $\delta=2.51$ ppm'de önce geminal protonla etkileşerek dublete sonra komşu protonlarla da etkileşerek dubletin dubletinin dubleti (ddd, $J=13.9, 6.6, 2.9$ Hz, 1H) şeklinde rezonans olurken diğer metilenik proton (AB sisteminin B kısmı) $\delta=2.35$ ppm'de dubletin dubletinin dubleti (ddd, $J=13.9, 7.9, 5.2$ Hz, 1H) şeklinde rezonans olmuşlardır.

^{13}C -NMR spektrumunda ise aromatik halkaya bağı karbonil grupları $\delta=166.2$, 165.7 ppm'de rezonans olurken aromatik halka karbonları dörder farklı karbon içerdiklerinden toplam sekiz karbon $\delta=133.6$, 133.5 , 130.4 , 130.1 , 130.0 , 129.9 , 129.0 , 128.8 ppm'de rezonans olmuşlardır. Moleküle ait olefinik karbonlar $\delta=128.7$ ve 128.6 ppm'de rezonans olurken, benzoil gruplarının bağı olduğu karbonlar $\delta=72.6$, 67.0 ppm'de, hidroksil grubunun bağı olduğu karbon $\delta=54.3$ ppm'de ve metilenik karbonda $\delta=30.3$ ppm'de rezonans olmuşlardır. Spektrum yapı ile uyum içindedir.

3.5.2. Rasemik hidroksi-dibenzoat (**59**)'un CCL enzimi ile reaksiyonu



Şekil 3.35. Rasemik hidroksi-dibenzoat (**59**)'un CCL enzimi ile reaksiyonu

Hidroksi-dibenzoil molekülü serbest halde bir hidroksi grubu ihtiva ettiğinden CCL ile reaksiyonundan asimetrik asetat molekülünü sentezlemeyi amaçladık. Bunun için rasemik hidroksi-dibenzoat (**59**) bileşiği vinil asetat ilave edilerek çözüldü. İçerisine 100 mg CCL enzimi ilave edildi. 20°C 'de karıştırılan reaksiyon TLC ile kontrol edildi. 48 saat sonunda asetat oluşumunun gözlenmemesi ile reaksiyon sona erdirildi. Alınan ^1H -NMR spektrumunda reaksiyonun gerçekleşmediği ve molekülde hiç bir değişikliğin olmadığı gözlemlendi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma iŐlemleri literatürde açıklanan Şekilde yapıldı (Perrin 1966).

4.2. Kromotografik Ayrırmalar

4.2.1. Kolon kromatografisi

Silika jel 60 (70-230 mesh ASTM) (Fluka)

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

Silika jel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

4.3. Spektrumlar

4.3.1. ¹H-NMR spektrumları

¹H NMR Varian 60 MHz Spektrometre

¹H NMR Varian 400 MHz Spektrometre

¹H NMR Bruker 400 MHz Spektrometre

4.3.2. ^{13}C -NMR spektrumları

^{13}C NMR Varian 100 MHz Spektrometre

^{13}C NMR Bruker 100 MHz Spektrometre

4.3.3. IR spektrumu

Mattson 1000 FTIR Spektrometre

4.3.4. Polarimetre

ADP220 Bs Polarimeter

4.3.5 HPLC

Chiral Lyser

Spectrasystem SN4000

Spectrasystem UV1000

Spectrasystem P1000

Spectrasystem SCM1000

Daicel HPLC Column OD-H

4.4. Deneysel

4.4.1. 1,4 Sikloheksadien (20)'nin Menzek Yöntemi ile benzenden sentezi ve mono-epoksidasyonu

27.3 g (0.35 mol) kuru benzen alınarak 500 ml'lik iki boyunlu dibi yuvarlak balona konuldu. Karışımın içerisine 72 g (0.963 mol) *t*-butanol ve 100 ml THF ilave edilerek 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra balonun boyunlarından birine azot gazı ve diğerine amonyak gazı takılarak 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra içerisine 7.35 g (1.05 mol) lityum parçalar halinde reaksiyon karışımına 5-10 dakikada ilave edildi. Lityum ilavesi bittikten sonra 5 saat reaksiyon karışmaya bırakıldı. Reaksiyon sonunda oluşan iki faz üzerine 0°C'de yavaş ve kontrollü bir şekilde su ilave edildi. Reaksiyona girmeyen Lityum metali hidroliz edildikten sonra reaksiyon karışımına 0°C soğukluğunda HCl ilave edildi. Organik faz ayrılıp, doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile bir defa, iki defa da su ile yıkandı. CaCl₂ ile kurutulan organik fazdaki 1,4-sikloheksadien destillenerek ayrıldı. %90 verimle 23.5 g 1,4-sikloheksadien sentezlendi.

m-CPBA'den 12.6 g (73 mmol) alınıp dibi yuvarlak bir balona konuldu. Üzerine 400 ml CH₂Cl₂ ilave edilip çözüldü. Karışım 0°C'ye soğutulularak üzerine 5.84 g (73 mmol) 1,4-sikloheksadien (20) ve 9.03 g (0,11 mol) NaHCO₃ ilave edildi. Aynı sıcaklıkta 1 saat çok hızlı bir şekilde manyetik karıştırıcı ile karıştırılan çözelti, oda sıcaklığına getirilerek süzgeç kâğıdından süzülür ve katı kısım atıldı. Organik faz 50 ml doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile 2 kez yıkandıktan sonra bir kere de su ile yıkanarak, MgSO₄ üzerinden kurutuldu. CH₂Cl₂ evaporatörde (20°C-20 mmHg) uzaklaştırıldı. Alınan ¹H-NMR spektrumunda diğer çift bağın azda olsa epoksitlendiği görüldü. Sıvı olan karışımdan 1,4-sikloheksadien-monoepoksit (46) 119-122°C'de destillenerek saflaştırıldı. %60 verimle 4.2 g epoksit (46) elde edildi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 5.21 (s, 2H), δ= 2.97 (s, 2H), δ= 2.29 (AA'BB' sistemi, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ =123.33, 52.23, 26.89.

4.4.2. 1,4-Sikloheksadien-monoepoksit (46)'nin fotooksisjenasyonu

3 g (0.031 mol) Epoksit (46) 250 ml'lik fotooksisjenasyon balonuna konuldu. 200 ml CH₂Cl₂ ilave edilip çözüldü. (0.155 M) ve üzerine katalitik miktarda TPP katıldı. İçinden su geçirilen balonun içindeki çözelti manyetik karıştırıcı ile karıştırılırken 500 Watt'lık projektör lambası ile ışınlandırılarak içerisinden kuru O₂ gazı geçirildi. 36 saat süren reaksiyon sonunda çözücü evaporatörde (25°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Geriye kalan katı kısım 3 g nötral Al₂O₃ (III)'den CH₂Cl₂ ile süzülde. %90 verimle 3.6 g anti-hidroperoksit (47) bileşiğı yağimsı vizkoz bir madde olarak elde edildi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.13 (ddd, 1H, J_{32} =10.2, J_{34} =5.2, J_{34} =1.8 Hz), δ = 6.03 (dd, 1H, J_{23} =10.2, J_{21} =1.9 Hz), δ = 4.58 (m, 1H), δ = 3.53 (ddd, 1H, J_{61} =7.6, J_{65a} =2.4, J_{65b} =1.2 Hz), δ = 2.28 (ddd, 1H, J_{16} =7.6, J_{12} =3.4, J_{13} =1.83 Hz), δ = 2.58 (ddd, 1H, J_{5a5b} =14.15, J_{5b4} =7.76, J_{5b6} =2.42 Hz), δ = 1.42 (ddd, 1H, J_{5b5a} =14.15, J_{5a4} =10.18, J_{5a6} =1.14 Hz), δ = 8.30 (s, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ =135.51, 126.48, 78.58, 53.56, 49.07, 27.31.

IR (KBr, cm⁻¹): 3336, 3029, 2978, 2927, 1600, 1446, 1395, 1344, 1268, 1089, 1038, 1012, 910.

4.4.3. Hidroperoksi-epoksit (47) bileşiğinin Me₂S-titanyum tetraizopropoksit ile epoksi-alkol (44)'e dönüştürülmesi

1.0 g (7.8 mmol) Hidroperoksi-epoksit (47) 250 ml'lik dibi yuvarlak bir balona alındı ve üzerine CH₂Cl₂ ilave edilerek çözüldü. -5°C'ye soğutulan ve manyetik karıştırıcı ile karıştırılan karışıma 0.96 g (15.6 mmol) Me₂S ilave edildi ve aynı sıcaklıkta titanyum tetraizopropoksitten katalitik miktarda eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon sonunda

karışıma 4-5 damla su ilave edildi, çözücü evaporatörde (30°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Geriye kalan ham ürün %20 dietileter/n-hekzan ile nötral Al₂O₃ (III)'den elüe edilerek saflaştırıldı. %93 verimle 0.83 g epoksi-alkol (**44**) sıvı olarak elde edildi. İndirgenme reaksiyonu aynı şartlarda katalizör kullanılmadan 0°C'de yapıldı. Reaksiyonun 10 saatte bittiği tespit edildi. Reaksiyon sonunda %90 verimle epoksi-alkol (**44**) elde edildi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 5.93 (ddd, 1H, *J*₂₃=10.0, *J*₂₁=3.7, *J*₂₄=2.2 Hz), δ= 5.83 (1H, *J*₃₂=10.00 Hz), δ= 4.24 (tm, 1H), δ= 3.24 (tm, 1H), δ= 3.44 (m, 1H), δ= 2.68 (ddd, 1H, *J*_{5a5b}=14.0, *J*_{5b4}=7.8, *J*_{5b6}=2.6 Hz), δ= 1.48 (dd, 1H, *J*_{5b5a}=14.0, *J*_{5a6}=10.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=140.29, 125.07, 65.56, 53.32, 48.70, 32.61.

IR (KBr, cm⁻¹): 3412, 3055, 3029, 2953, 2851, 1651, 1446, 1421, 1344, 1268, 1089, 1012, 961.

4.4.4. Epoksi-alkol (**44**) bileşiğinin CCL enzimi ile reaksiyonu

500 mg rasemik epoksi-alkol (**44**) bileşiği 50 ml'lik dibi yuvarlak bir balona alındı. İçerisine 10 ml vinil asetat ilave edilerek çözüldü. İçerisine 50 mg CCL enzimi ilave edildi. 10°C'de karıştırılan reaksiyon TLC ile kontrol edildi. 24 saat sonunda %50 asetat oluşumunun gözlenmesi ile karışımın üzerine etil asetat ilave edilerek süzgeç kağıdından süzülerek reaksiyon sona erdirildi. Etil asetat evaporatörde (35°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. (-)-Epoksi-alkol (**44a**) ve (-)-epoksi-asetat (**44b**) bileşikleri silikajel ince tabaka kromatografisi ile %40 etil asetat-n-hekzan karışımı ile ayrıldı. (-)-Epoksi-alkol (**44a**) %47 verimle %91 ee ile ve (-)-epoksi-asetat (**44b**) bileşiği %42 verimle %88 ee ile izole edildi.

4.4.5. (-)-Epoksi-alkol (44)'ün asetatlanması

3 g (26 mmol) (-)-Epoksi-alkol (44) bileşiği 30 ml CH₂Cl₂'de çözülerek 100 ml'lik dibi yuvarlak bir balona konuldu. Manyetik karıştırıcı ile karıştırılan karışıma oda sıcaklığında 3 ml piridin ve 3.44 g (33 mmol) asetik anhidrit ilave edilerek 7 saat karıştırıldı. Karışım 0°C'ye soğutulan NaHCO₃ çözeltisi üzerine ilave edildi ve iyice karıştırıldı. Etil asetat ile (3×100 ml) ekstrakte edilerek, MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Etil asetat evaporatörde (35°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Oluşan bileşiğin polarimetrede çevirme açısı ölçüldü ve yapının değişmesiyle çevirme açısında değiştiği gözlemlendi. (+)-Epoksi-asetat (44c) 2.88 g %70 verimle sıvı olarak elde edildi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 6.02 (ddd, 1H, *J*₂₃=9.9, *J*₂₁=3.7, *J*₂₄=2.6 Hz), δ= 5.65 (1H, *J*₃₂=9.9 Hz), δ= 5.23 (tm, 1H), δ= 3.25 (tm, 1H), δ= 3.40 (m, 1H), δ= 2.75 (ddd, 1H, *J*_{5a5b}=14.0, *J*_{5a6}=7.9, *J*_{5a4}=2.5 Hz), δ= 1.50 (dd, 1H, *J*_{5a5b}=14.0, *J*_{5b4}=10.3 Hz) δ= 2.01 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=171.42, 135.50, 126.87, 68.70, 52.27, 47.93, 29.10, 22.91.

IR (KBr, cm⁻¹): 3080, 3029, 2953, 2876, 1753, 1446, 1395, 1242, 1063, 885.

4.4.6.(+) ve (-)-(2,5/1)-Siklohekzen-triol (48a, 48b) bileşiğinin sentezi

2 g (18 mmol) Epoksi-asetat (45) bileşiği 25 ml'lik dibi yuvarlak bir balona konularak, üzerine 0.1 N H₂SO₄ çözeltisinden 10 ml ilave edildi. Manyetik karıştırıcı ile oda sıcaklığında iyice karıştırılan reaksiyonun 2 saatte bittiği tespit edildi. Daha sonra karışıma 0.5 g BaCO₃ ilave edildi ve 10 dakika karıştırıldı. Karışımındaki katı kısım süzüldü ve su (50°C, 20 mm-Hg) evaporatörde uzaklaştırıldı. Kantitatif verimle 2.3 g triol (48) bileşiği elde edildi. Mutlak etanolden karistallendirildi. Epoksi alkol molekülü

de aynı prosedürle ilgili triol (**48**)'e dönüştürüldü, reaksiyon süresi 20 dakika olarak tesbit edildi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 5.55 (d, 1H, J_{43} =10.3 Hz), δ= 5.70 (dd, 1H, J_{34} =10.5 Hz), δ= 4.20-3.70 (m, 3H), δ= 1.80 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=133.80, 132.30, 74.37, 71.42, 67.13, 38.74.

IR (KBr, cm⁻¹): 3387, 3080, 2953, 2927, 2876, 1676, 1625, 1446, 1242, 1217, 1063, 1038.

E.N: 76-78°C.

4.4.7.(+) ve (-)-(2,5/1)-Siklohekzen-triol (**48a**, **48b**) bileşiğinin asetilizasyonu

1.1 g (8 mmol) Triol (**48**) bileşiği 100 ml'lik dibi yuvarlak bir balona konuldu, üzerine 80 ml CH₂Cl₂ ve 1.9 g (24 mmol) asetil klorür ilave edilip çözüldü. Oda sıcaklığında 30 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda çözelti ayırma hunisine alındı ve doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile 2 kere yıkandı. Bir kerede su ile yıkanan çözelti MgSO₄ üzerinden kurutuldu. CH₂Cl₂ (35°C, 20 mm-Hg) evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda aromatik ürün oluşmadığı gibi herhangi bir kromatografik işleme de gerek kalmadan 1.77 g %90 verimle triasetat (**49**) sentezlendi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 5.93 (dd, 1H, J_{43} =10.0 Hz), δ= 5.78 (dd, 1H, J_{34} =10.0, J_{32} =2.5 Hz), δ= 5.17-5.40 (m, 3H), δ= 2.01 (s, 3H), δ= 2.10 (s, 3H), δ= 2.07 (s, 3H), δ= 1.95 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=172.25, 172.18, 171.96, 130.86, 130.66, 72.04, 70.64, 68.21, 32.98, 23.01, 22.94, 22.88.

IR (KBr, cm⁻¹): 3055, 3029, 2978, 2953, 1753, 1446, 1395, 1245, 1063, 1038, 961.

4.4.8. (+) ve (-)-(2,5/1)-Siklohekzen-triasetat (49a, 49b) bileşiminin OsO₄ ile oksidasyonu

0.27 g (2 mmol) N-metil-morfolinoksit (NMO.H₂O) 1 ml suda çözülüp 2 boyunlu balona konuldu. Balon dışarıdan tuz-buz banyosu ile -5°C'ye soğutuldu ve balonun boyunlarından birine azot gazı bağlanıp, azot atmosferinde OsO₄'in 0.3 ml asetonda çözülmüş 2 mg (0.008 mmol) çözeltisi cam enjektörle ilave edildi. Karışım aynı sıcaklıkta azot gazı atmosferinde manyetik karıştırıcı ile karıştırılırken triasetat (**49**)'un 2 ml asetonda çözülmüş 0.51 g (2 mmol) miktarı ilave edildi. -5°C'de başlatılan reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışıma 0.1 g NaHSO₃, 1 g florosil ve 2 ml su ilave edilip 10 dakika karıştırıldı. Karışım 3 g cellitten süzüldü. Süzüntüdeki aseton evaporatörde (30°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı ve geriye kalan sulu çözeltinin pH'sı 2'ye ayarlandı ve NaCl ile iyice doyurulduktan sonra etil asetatla (3×100 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen etil asetat fazları MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Etil asetat süzüldü ve evaporatörde (35°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. %85 verimle 0.49 g Triasetoksi-diol (**50**) elde edildi ve mutlak etanolden kristallendirildi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 5.05-5.24 (m, 3H), δ= 4.02 (m, 1H), δ= 3.83 (m, 1H), δ= 2.10 (s, 3H), δ= 2.03 (s, 3H), δ= 2.09 (s, 3H), δ= 2.06 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=173.82, 172.13, 171.73, 79.19, 76.69, 72.83, 72.01, 70.84, 31.00, 23.00, 22.91, 22.85.

IR (KBr, cm⁻¹): 3387, 2978, 2927, 1753, 1676, 1651, 1370, 1268, 1063.

E.N.:106-107°C.

4.4.9. (+) ve (-) -(1,3,4/2,5)-Sikloheksanpentol (6aa, 6ab) (*proto-quercitol*) sentezi

0.2 g (0.68 mmol) Triasetoksi-diol (**50**) bileşiği 50 ml metanolde çözüldü ve 100 ml'lik dibi yuvarlak bir balona konuldu. Oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılan çözeltiden kuru NH₃ gazı geçirildi. 3 saat süren reaksiyon sonunda metanol ve reaksiyon sonunda oluşan asetamid evaporatörde (40°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Kantitatif verimle 0.10 g *proto-quercitol* (**6a**) sentezlendi ve mutlak etanolden kristallendirildi.

¹H -NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ= 3.94 (q, 1H, *J*=3.3 Hz), δ= 3.83 (dd, 1H, *J*₄₃=3.5, *J*₄₅=3.3 Hz), δ= 3.70 (ddd, 1H, *J*_{6b1}=11.4, *J*₁₂=9.3, *J*_{6a1}=5.1 Hz), δ= 3.62 (dd, 1H, *J*₃₂=9.6, *J*₃₄=3.5 Hz), δ= 3.47 (t, 1H, *J*=9.4 Hz), δ= 1.78 (ddd, 1H, *J*_{6a6b}=14.0, *J*_{6a1}=5.1, *J*_{6a5}=3.9 Hz), δ= 1.85 (ddd, 1H, *J*_{6a6b}=14.0, *J*_{6b1}=11.4, *J*_{6b5}=2.9 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ=77.5, 75.2, 73.9, 71.8, 71.5, 36.20.

IR (KBr, cm⁻¹):3412, 2978, 2927, 2876, 1676, 1472, 1421, 1293, 114, 1063, 1012.

E.N.:227-229°C.

4.4.10. (+) ve (-)-Epoksi-asetat (45a, 45b) bileşiğinin ammonolizi

0.5 g (4.5 mmol) Epoksi-asetat (**45**) bileşiği 30 ml metanolde çözüldü ve 50 ml'lik dibi yuvarlak bir balona konuldu. Oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılan karışımdan kuru NH₃ gazı geçirildi. 24 saat süren reaksiyon sonunda metanol ve reaksiyonda oluşan asetamid (40°C, 20 mm-Hg) evaporatörde uzaklaştırıldı. Kantitatif verimle 0.56 g amino-diol (**51**) bileşiği sentezlendi. Mutlak etanolden kristallendirildi.

¹H -NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ= 5.58 (s, 2H), δ= 4.20 (t, 1H, *J*=4.6 Hz), δ= 3.65 (q, 1H, *J*=6.7 Hz), δ= 3.05 (d, 1H, *J*₂₁=6.7 Hz), δ= 1.78 (t, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ =134.05, 133.58, 71.74, 68.52, 61.75, 40.65.

IR (KBr, cm⁻¹):3182, 3055, 2825, 1472, 1421, 1268, 1063.

E.N.:228-229°C.

4.4.11. (+) ve (-)-Amino-diol (51a, 51b) bileşiğinin asetilizasyonu

0.3 g (2.3 mmol) Amino-diol (**51**) 100 ml'lik dibi yuvarlak balona konuldu ve 60 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Daha sonra üzerine 0°C'de 3 ml piridin ilave edildi ve çözüldü. Manyetik karıştırıcı ile karıştırılan karışımın üzerine 0.7 g (6.9 mmol) asetik anhidrit ilave edildi. 0°C'de başlatılan reaksiyon oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Karışım daha sonra doygun NaHCO₃ çözeltisi ile (2×50 ml) ve bir kerede su ile yıkanan CH₂Cl₂ fazı MgSO₄ üzerinden kurutuldu. %85 verimle 0.5 g 2-asetilamino-diasetat (**52**) bileşiği sentezlendi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃ ppm): δ = 5.83 (m, 1H), δ = 5.73 (dd, 1H, J =9.9, J =2.2 Hz), δ = 5.35 (m, 1H), δ = 5.05 (m, 1H), δ = 4.56 (m, 1H), δ = 2.04 (s, 3H), δ = 2.02 (s, 3H), δ = 1.94 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ =171.5, 170.4, 170.27, 132.4, 126.5, 69.2, 66.9, 51.2, 32.7, 23.5, 21.3.

IR (KBr, cm⁻¹):3428, 2980, 2885, 2071, 1638, 1395, 1260, 1150, 953, 647.

4.4.12. (+) ve (-)-2-Asetilamino-diasetat (52) bileşiğinin oksidasyonu ve oluşan ürünün asetilizasyonu

0.30 g (1.68 mmol) N-metil-morfolin oksit bileşiği 1 ml suda çözülüp 100 ml'lik 2 boyunlu dibi yuvarlak balona konuldu. Balon dışarıdan tuz-buz banyosu ile -5°C'ye

soğutuldu ve balonun boyunlarından birine azot gazı bağlanıp, azot atmosferinde OsO_4 'ün 0.3 ml asetonda çözülmüş 2 mg (0.008 mmol) çözeltisi cam enjektörle ilave edildi. Karışım aynı sıcaklıkta azot gazı atmosferinde manyetik karıştırıcı ile karıştırılırken 2-asetilamino-diasetat (**52**)'nin 2 ml asetonda çözülmüş 0.40 g (1.68 mmol) miktarı ilave edildi. -5°C 'de başlatılan reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışıma 0.15 g NaHSO_3 , 1.5 g florosil ve 2 ml su ilave edilip oda sıcaklığında 10 dk karıştırıldı. Süzüntüdeki karışım 4 g cellitten süzüldü. Süzüntüdeki aseton evaporatörde (30°C , 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı ve sulu çözeltinin pH'sı 2'ye ayarlandı. Su evaporatörde (50°C , 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Geriye kalan vizkoz kalıntı 50 ml'lik dibi yuvarlak balona alınarak üzerine 0°C 'de 3 ml piridin ve 0.85 g (8.3 mmol) asetik anhidrit ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım 0°C 'ye soğutulmuş 0.1 N 200 ml'lik HCl çözeltisi üzerine döküldü ve dietileterle (3×100 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen eter fazları doymuş NaHCO_3 çözeltisi ile (2×50 ml) ve bir kerede su ile yıkanan karışım MgSO_4 üzerinden kurutuldu. Eter evaporatörde (20°C , 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. 2-asetilamino-tetraasetat (**53**) %68 verimle 0.40 g sentezlendi. Dietileter/n-hekzan karışımından kristallendirildi.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta=5.28$ (t, 1H, $J=3.0$ Hz), $\delta=5.02$ (dt, 1H, $J=7.3$, 3.2 Hz), $\delta=4.91$ -4.99 (m, 2H), $\delta=3.84$ (t, 1H, $J=10.4$ Hz), $\delta=2.15$ (dm, 1H), $\delta=1.46$ (ddd, $J_{6a6b}=13.9$, $J_{6a1}=11.0$, $J_{6a5}=3.2$ Hz), $\delta=2.17$ (s, 3H), $\delta=2.15$ (s, 3H), $\delta=2.14$ (s, 6H), $\delta=2.09$ (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta=171.52$, 171.37, 171.04, 170.86, 72.09, 71.57, 69.76, 69.47, 64.20, 31.83, 22.82, 22.78, 22.63, 22.56.

IR (KBr, cm^{-1}): 3429, 1645, 1249, 1049, 1045, 635.

4.4.13. (+) ve (-)-2-Asetilamino-tetraasetat (**53a**, **53b**) bileşiğinin ammonolizi [2-amino-*proto*-quercitol (**54a**, **54b**) sentezi]

0.25 g (0.70 mmol) 2-Asetilamino-tetraasetat (**53**) 30 ml metanolde çözüldü ve 50 ml'lik dibi yuvarlak balona konuldu. Oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılan çözeltiden kuru NH₃ gazı geçirildi. 5 saat süren reaksiyon sonunda, metanol ve reaksiyonda oluşan asetamid evaporatörde (30°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Kantitatif verimle 0.12 g 2-amino-*proto*-quercitol (**54**) sentezlendi ve mutlak etanolden kristallendirildi.

¹H -NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ= 4.02 (q, 1H *J*=3.0 Hz), δ= 3.92 (t, 1H, *J*=2.9 Hz), δ= 3.68-3.79 (m, 2H), δ= 3.79 (t, 1H, *J*=10.0 Hz), δ= 1.80-2.14 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ=74.80, 74.38, 72.89, 72.65, 72.28, 37.98.

IR (KBr, cm⁻¹):3489, 3033, 2953, 1753, 1446, 1370, 1217, 1140, 1089, 1012, 936.

E.N.:249-250°C.

4.4.14. Rasemik triasetoksi-diol (**50**) bileşiğinin TsCl-piridin ile reaksiyonu

1 g (3.5 mmol) Triasetoksi-diol (**50**) bileşiği 30 ml piridinde çözüldü ve 50 ml'lik dibi yuvarlak balona konuldu. Balon dışarıdan tuz-buz banyosu ile -5°C'ye soğutuldu. Manyetik karıştırıcı ile karışan karışım içerisine 6.65 g (35 mmol) TsCl ilave edildi. 0°C'de başlatılan reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım 0°C'ye soğutulmuş 0.1 N 200 ml'lik HCl çözeltisi üzerine döküldü ve dietileterle (3×100 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen eter fazları doygun NaHCO₃ çözeltisi ile (2×50 ml) ve bir kerede su ile yıkanan karışım MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Eter evaporatörde (20°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Alınan ¹H-NMR spektrumunda

TsCl'ün bir OH grubunu koruduğu belirlendi. %85 verimle 1.3 g tosil-hidroksi-triasetat (**55**) bileşiği sentezlendi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ =7.76 δ =7.35 (d, J =8.2 Hz, 2H), 5.41 (m, 1H), δ =5.12 (dd, J =6.9, 3.3 Hz, 1H), δ =5.08 (t, J =8.8 Hz, 1H), δ =4.69 (dd, J =9.9, 2.9 Hz, 1H), δ =4.12 (brd, J =2.9 Hz, 1H), δ =2.08 (m, 1H), δ =2.44, 2.1, 1.9, 1.8 (s, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ =170.3, 169.9, 169.6, 145.6, 133.7, 130.2, 128.3, 79.7, 70.4, 69.8, 69.3, 69.2, 28.9, 21.8, 21.2, 20.7.

IR (KBr, cm⁻¹):3428, 1748, 1645, 1360, 1334, 1239, 1190, 1177, 1050, 933,901, 816, 751, 680.

4.4.15. Rasemik tosil-hidroksi-triasetat (**55**) bileşiğinin CCL enzimi ile reaksiyonu

200 mg rasemik tosil-hidroksi-triasetat (**55**) bileşiği 50 ml'lik dibi yuvarlak bir balona alındı. İçerisine 10 ml vinil asetat ilave edilerek çözüldü. İçerisine 100 mg CCL enzimi ilave edildi. 20°C'de karıştırılan reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Asetat oluşumunun gözlenmemesi sonucu 48 saat süren reaksiyon sonlandırıldı. Karışımın üzerine etil asetat ilave edilerek süzgeç kâğıdından süzüldü. Etil asetat evaporatörde (35°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Alınan ¹H-NMR spektrumunda değişim olmadığı gözlemlendi.

4.4.16. Tosil-hidroksi-triasetat (**55**) bileşiğinin NaN₃ ile reaksiyonu

0.5 g (1.13 mmol) Tosil-hidroksi-triasetat (**55**) bileşiği 10 ml DMF'de çözüldü ve 25 ml'lik dibi yuvarlak bir balona konuldu. Manyetik karıştırıcı ile karışan karışım üzerine katalitik miktarda BTAC (Benzil trietil amonyum klorat) ve 0.73 g (11.3 mmol) NaN₃ ilave edildi. 110°C'de manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Karışım daha sonra 100 ml suya döküldü ve dietileterle (3×100 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen eter fazları doygun NaHCO₃ çözeltisi ile (2×50 ml) yıkandı. MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Dietileter

evaporatörde (20°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucunda azidin moleküle girmediği ve bir asetat grubunun hidroliz olduğu görüldü. Tosil-diasetoksi-diol (**57**) bileşiği %60 verimle 0.55 g olarak sentezlendi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.8 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), δ=7.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), δ=5.37, 5.16 (m, 2H), δ=4.18, 4.14 (m, 2H), δ=2.13 (m, 1H), δ=2.44 (s, 3H), δ=1.97, 1.72 (s, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=145.4, 130.2, 130.1, 128.1, 80.3, 76.3, 71.9, 70.6, 69.6, 31.5, 29.9, 21.8, 21.1.

IR (KBr, cm⁻¹):3418, 2923, 2857, 1733, 1634, 1597, 1437, 1368, 1238, 1176, 1056, 968, 829, 739, 661.

4.4.17. (+) ve (-)-Epoksi-asetat (**58a**, **58b**) bileşiklerinin oksidasyonu ve oluşan ürünün asetilizasyonu

0.30 g (1.68 mmol) N-metil-morfolin oksit bileşiği 1 ml suda çözülüp 100 ml'lik 2 boyunlu dibi yuvarlak balona konuldu. Balon dışarıdan tuz-buz banyosu ile -5°C'ye soğutuldu ve balonun boyunlarından birina azot gazı bağlanıp, azot atmosferinde OsO₄'ün 0.3 ml asetonda çözülmüş 2 mg (0.008 mmol) çözeltisi cam enjektörle ilave edildi. Karışım aynı sıcaklıkta azot gazı atmosferinde manyetik karıştırıcı ile karıştırılırken epoksi-asetat (**58**)'in 2 ml asetonda çözülmüş 0.40 g (3 mmol) miktarı ilave edildi. -5°C'de başlatılan reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışıma 0.15 g NaHSO₃, 1.5 g florosil ve 2 ml su ilave edilip oda sıcaklığında 10 dk karıştırıldı. Süzüntüdeki karışım 4 g cellitten süzüldü. Süzüntüdeki aseton evaporatörde (30°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı ve sulu çözeltinin pH'sı 2'ye ayarlandı. Su evaporatörde (50°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Geriye kalan vizkoz kalıntı 50 ml'lik dibi yuvarlak balona alınarak üzerine 0°C'de 3 ml piridin ve 0.85 g (8.3 mmol) asetik anhidrit ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım 0°C'ye soğutulmuş 0.1 N 200 ml'lik HCl çözeltisi üzerine döküldü ve

dietileterle (3×100 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen eter fazları doygun NaHCO₃ çözeltisi ile (2×50 ml) ve bir kerede su ile yıkanan karışım MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Eter evaporatörde (20°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Epoksi-triasetat (**58**) %85 verimle 0.45 g sentezlendi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=5.29 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), δ=4.85 (ddd, *J*=10.0, 5.9, 1.5 Hz, 1H), δ=5.05 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), δ=3.35 (m, 2H), δ=3.01 (dd, *J*=3.7, 1.5 Hz, 1H), δ=2.36 (ddd, *J*=14.6, 5.9, 1.5 Hz, 1H), δ=2.10 (m, 1H), δ=2.07,2.06,2.05 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=170.3, 169.9, 169.4, 67.6, 67.5, 65.9, 53.5, 52.6, 25.5, 20.9, 20.8, 20.7.

IR (KBr, cm⁻¹):1747, 1695, 1432, 1367, 1303, 1243, 1035, 979, 939, 883, 813.

4.4.18. Rasemik epoksi-alkol (**44**)'ün BzCl ile reaksiyonu

1 g (9 mmol) Rasemik epoksi-alkol (**44**) bileşiği alınarak 20 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Çözelti 50 ml'lik dibi yuvarlak bir balona konuldu. 0°C'ye soğutulan karışım içerisine 5 ml piridin ve 0.162 g (9 mmol) su ve 2.52 g (18 mmol) BzCl ilave edilip 15 dakika karıştırıldı. 0°C'de başlatılan reaksiyon oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım 50 ml su içerisine dökülerek etilasetatla (3×100 ml) ekstrakte edildi. %15 etilasetat/n-hekzandan silikajel kolonda elüe edilen hidroksi-dibenzoat (**59**) bileşiği %80 verimle 2.4 g olarak elde edildi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 8.10 (m, 4H), δ=7.55 (m, 2H), δ=7.44 (m, 4H), δ=6.08 (dd, *J*=10.3, 2.6 Hz, 1H), δ=6.02 (dd, *J*=10.3, 3.3 Hz, 1H), δ=5.81 (m, 1H), δ=5.63 (m, 1H), δ=2.51 (ddd, *J*=13.9, 6.6, 2.9 Hz, 1H), δ=2.35 (ddd, *J*=13.9, 7.9, 5.2 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ =166.2, 165.7, 133.6, 133.5, 130.4, 130.1, 130.0, 129.9, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 72.6, 67.00, 54.3, 30.3.

IR (KBr, cm⁻¹):3428, 2957, 2928, 2857, 1717, 1645, 1451, 1315, 1264, 1107, 1069, 1026, 739, 709.

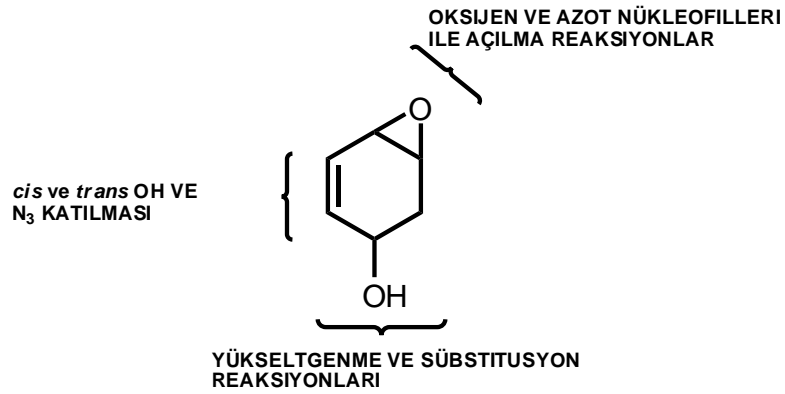
4.4.19. Rasemik hidroksi-dibenzoat (59)'un CCL enzimi ile reaksiyonu

200 mg rasemik hidroksi-dibenzoat (**59**) bileşigi 50 ml'lik dibi yuvarlak bir balona alındı. İçerisine 10 ml vinil asetat ilave edilerek çözüldü. İçerisine 100 mg CCL enzimi ilave edildi. 20°C'de karıştırılan reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Asetat oluşumunun gözlenmemesi sonucu 48 saat süren reaksiyon sonlandırıldı. Karışımın üzerine etil asetat ilave edilerek süzgeç kağıdından süzüldü. Etil asetat evaporatörde (35°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Alınan ¹H-NMR spektrumunda değişim olmadığı gözlemlendi.

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

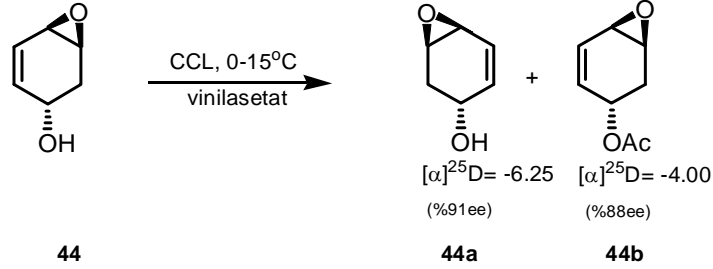
Asimetrik quercitol sentezleri son yıllarda önem kazanmış önemli bir sentetik sahadır. Özellikle doğal ürün olan ve bazı antibiyotik yapılarının ana bileşeni olmaları bu maddelerin önemini daha da artırmıştır. Yapılan çalışmalarda bu önem dikkate alınarak, enzimatik rezölüsyon kullanılarak asimetrik sentez yöntemi geliştirilmiş ve bu yöntemin uygulanmasında başarılı olunmuştur.

Siklohekzen-epoksitin fotooksijenasyonu ile elde edilen epoksi-hidroperoksit bileşiğindeki hidroperoksit grubunun alkole indirgenmesi ile epoksi-alkol (**44**) bileşiği yüksek verimlerle elde edilmiştir. Epoksi-alkol (**44**) bileşiği quercitol sentezleri için oldukça uygun bir yapıya sahip bir moleküldür. Özellikle quercitol izomerlerinin sentezi için uygun şartlar sağlandığında çift bağa ilgili katılmalar rahatlıkla yapılabileceği gibi epoksit grubu da çeşitli nükleofillerle rahatlıkla reaksiyona girebilecek reaktiviteye sahiptir. Moleküldeki serbest hidroksi grubu da sübstütüsyon, yükseltgenme gibi reaksiyonları verebilecek potansiyele sahiptir.

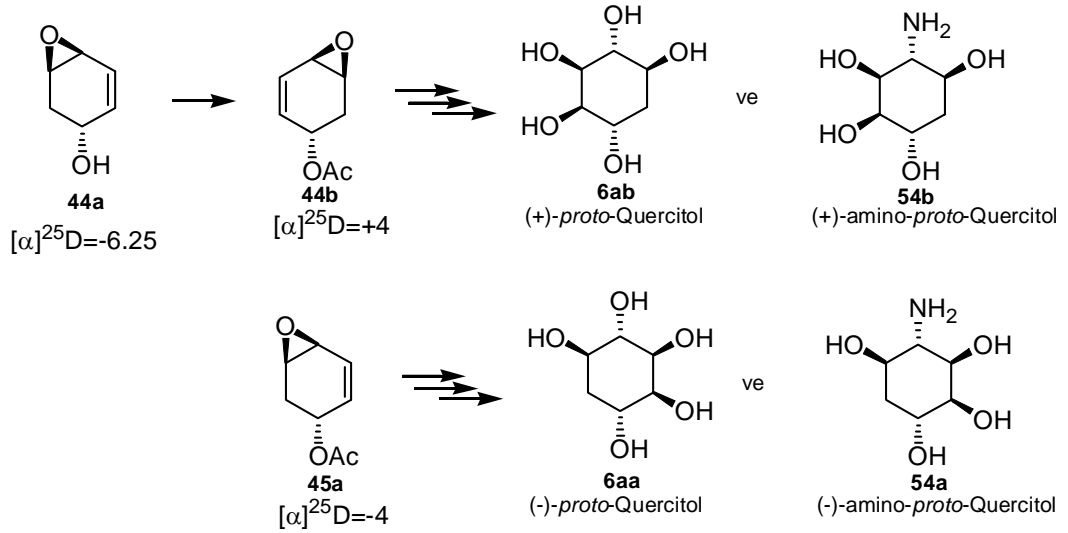


Moleküldeki serbest hidroksil grubu *Candida Cylandracea Lipase* (CCL) enzimi ile ılıman şartlarda vinil-asetat varlığında reaksiyona sokuldu ve ¹H-NMR ile takip edilen reaksiyon sonucunda asimetrik olarak alkol ve asetat molekülleri elde edildi. Bu reaksiyondaki kimyasal dönüşüm kantitatife yakın gerçekleşirken, enantiyomerik seçicilik, CCL enziminin karakterine bağlı olarak (-)-epoksi alkol (**44b**) için %91 ee ve

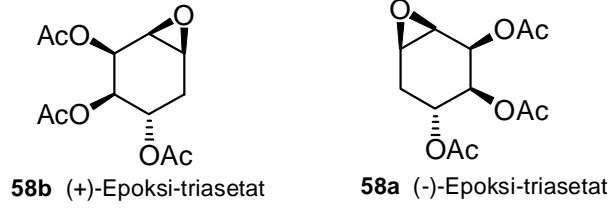
(-)-epoksi asetat (**45b**) için %88 ee olarak gerçekleşti. Asimetrik olarak sentezlenen (-)-epoksi alkol (**44a**) ve (-)-epoksi asetat (**44b**) kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.



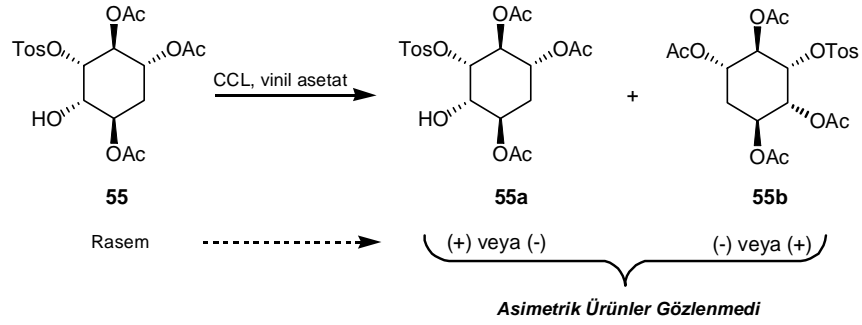
Sentezlenen moleküllerdeki enantiyomerik seçicilik kimyasal verime göre düşük olmuştur. Bu da bize enzimin seçiciliğinin tam olmadığını göstermektedir. Ancak literatüre bakıldığında elde edilen verimin oldukça iyi olduğu söylenebilir. Epoksi-asetat ve epoksi-alkol aynı reaksiyonlara tabi tutularak asimetrik *proto*- (**6a**) ve amino-*proto*- quercitoller (**54**) yüksek verimlerle elde edilmiştir.



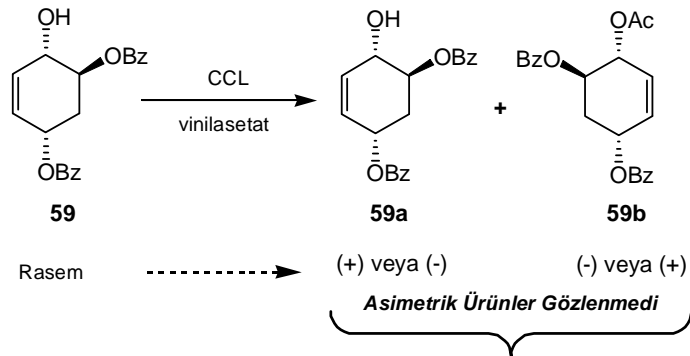
Özellikle siklitollerin sentezi göz önüne alındığında bu sentezler için anahtar moleküllerin ne kadar önemli olduğu anlaşılır. Çünkü siklitol izomerleri birbirlerine rahatlıkla dönüşebildikleri gibi, aynı anahtar molekülden birden fazla izomer elde edilebilir. Böylece asimetrik quercitollerin sentezi için yeni anahtar moleküller sentezlendi.



Bu moleküllerden epoksi-triasetat (**58a**, **58b**) molekülü *proto*- ve *neo*-quercitol ve bunların amino türevleri için de uygun olan moleküllerdir. Asimetrik sentezlenen epoksi-asetat moleküllerinin epoksidasyonu ile **58a** ve **58b** stereospesifik olarak ayrı ayrı elde edildi.



Anahtar moleküller için yapılan diğer çalışmalarda ise asimetrik sentez yapılamadı. Çünkü CCL enzimi anahtar molekül olarak düşündüğümüz moleküllerdeki (**55**, **59**) serbest hidroksil grubu ile reaksiyon vermedi. Dolayısı ile bu moleküller rasem olarak elde edildi.



CCL özellikle sterik engelli serbest alkollere rahat yaklaşmadığından, moleküllerdeki hidroksil grupları ile asimetrik olarak reaksiyon vermemektedir. Çünkü gerek **55** ve gerekse **59** nolu moleküllerde hidroksit grubuna komşu sterik engel oluşturabilecek OBz ve OTs grupları bulunmaktadır.

Yapılan çalışmada doğal ürün olan *proto*-quercitolün her iki enantiyomer çifti (**6aa**, **6ab**) sentezlenmiş, ayrıca literatürde sentezine çok az rastlanan 2-amino-*proto*-quercitolünde her iki enantiyomerik çifti (**54a**, **54b**) yüksek verimlerle elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Adam, W., Balcı, M., **1979**. Cyclic peroxides. 90. Photooxygenation of 1,3,5-cycloheptatriene: Transformations of endoperoxides. *J. Am. Chem. Soc.* 101. 1542.
- Adam, W., Balcı, M., **1980**. Cyclic polyepoxides: Synthetic, structural and biological aspects. *Tetrahedron*. 36. 833.
- Alegret, C., Benet-Buchholz, J and Riera, A., **2006**. Stereodivergent Syntheses of Conduramines and Aminocyclitols. *Organic Letters*. 8(14). 3069.
- Altundaş, A., Menzek, A., Demirci Gültekin, D. and Karakaya, M., **2005**. Excellent and Convenient Procedures for Reduction of Benzene and Its Derivatives. *Tr. J. Chem.* 29. 513-518.
- Anderson, C., Wallis, E. S., **1948**. The Catalytic Hydrogenation of Polihydric Phenols. I. The Synthesis of meso-Inositol, Scyllitol and a New Isomeric Cyclitol. *J. Am. Chem. Soc.* 70. 2931.
- Angelaud, R., Landais, Y., **1996**. Desymmetrization of a Silyl-2,5-cyclohexadiene. Synthesis of (+)-Conduritol E and (-)-2-Deoxy-*allo*-inositol. *J. Org. Chem.* 61. 5202.
- Angyal, S. J., Odier, L., Tate, M. E., **1995**. A simple synthesis of *cis*-inositol. *Carbohydrates Res.* 266. 143.
- Arjona, O.; Gomez, A. M.; Lopez, J. C., **2007**. Synthesis and Conformational and Biological Aspects of Carbasugars. *Plumet J. Chem. Reviews*. 107. 1919.
- Atkins, R.C. and Carey, F.A. **1999**. *Organic Chemistry*. The McGraw-Hill companies.
- Aubury, M.J., Cazin, B., Duprat, F., **1989**. Chemical sources of singlet oxygen. 3. Peroxidation of water-soluble singlet oxygen carries with the hydrogen peroxide-molybdate system. *Journal of Organic Chemistry*. 54. 726.
- Balcı, M., **1982**. Singlet Oxygen. *Doğa Tr. J. Chem.* 6(3). 147.
- Balcı, M., Sütbeyaz, Y., Seçen, H., **1990**. Conduritols and related Compounds. *Tetrahedron*. 46. 3715.
- Baker, R., Kulogowski, J. J., Billington, D.C., Leeson, P.D., Lennon, J.C., Liverton, N., **1989**. Synthesis of 2-deoxyinositol and 6-deoxyinositol 1-phosphate and the role of the adjacent hydroxy-groups in the mechanism of inositol monophosphatase. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1383.
- Brem, J., Toşa, M.I., Paizs, C., Vass, E., Irmie, F.D., **2010**. Enzyme-catalyzed synthesis of (R)- and (S)-3-hydroxy-3-(10-alkyl-10H-phenothiazin-3-yl) propanoic acids. *Tetrahedron: Asymetry*. 21. 365.
- Chung, S. K., Kwon, Y. U., **1999**. Practical synthesis of all inositol stereoisomers from myo-inositol. *Bio. Med. Chem. Lett.* 9. 2135-40.
- Corey, E.J., Mehotra, N.M., Khan, A.U., **1986**. Generation of 1.DELTA.g oxygen from triethylsilane end ozone. *J. Am. Chem. Soc.* 108. 2472.
- Doddi, V.R., Kumar, A., Vankar, Y.D., **2008**. Stereoselectivite synthesis of *muco*-quercitol, (+)-*gala*-quercitol and 5-amino-5-deoxy-*vibo*-quercitol from D-Mannitol. *Tetrahedron*. 64. 9117.
- Faber, K. **1999**. *Biotransformations in Organic Chemistry*. Springer, 1–26, New York
- Fessenden, J.R. and Fessenden, J.S., **1990**. *Organic Chemistry*. Brooks/Cole Publishing Company, 1170, California.

- Ferraboschi, P., Mieri, M., Ragonesi, L., **2008**. Lipase-catalyzed preparation of corticosteroid 17 α -esters endowed with antiandrogenic activity. *Tetrahedron Letters*. 49. 4610.
- Frimer A., **1984**. CRC Press. "Singlet O₂". Vol II. New York.
- Ganem, B., Schulte, G.R., **1982**. Studies on highly oxidized cyclohexanes: Structure and absolute configuration assignments. *Tetrahedron Lett*. 23. 4299.
- Gültekin, M. S., Salamcı, E., Balcı, M., **2003**. A novel and short synthesis of (1,4/2)-cyclohex-5-en-triol and its conversion to (+)-*proto*-quercitol. *Carbohydrate Res*. 338. 1615.
- Gültekin, M. S., Çelik, M., Kurt, E., Tanyeli, C., Balcı, M., **2004**. Resolution of (+)-anti-2,3-dioxabicyclo[2.2.2]oct-7-en-5-ol via *Candida cyclindracea lipase*: Synthesis of (-)- and (+)-*proto*-quercitol. *Tetrahedron:Asymmetry*. 15. 453.
- Gültekin, M.S.; Çelik, M.; Balcı, M., **2004**. Cyclitols: Conduritols and Related Compounds. *Current Org. Chem*. 8. 1159.
- Gollnick, K., Kuhn, J.H., **1979** Acad. Press. Inc. Singlet Oksijen. 287. New York.
- Hudlicky, T., Luna, H., Price, J. D., Rulin, F. **1990**. Microbial oxidation of Chloroaromatics in the Enantiodivergent Synthesis of pyrrolizidine Alkaloids: Trihydroxyheliotridanes. *J.Org.Chem*. 55. 4683.
- Knapp, S., Sebastian, S. M., Ramonathan, H., **1983**, Total synthesis of (+)-fortamine and (+)-2-deoxyfortamine, *J. Org. Chem*. 48. 4786.
- Kordikowski, A., York, P. and Latham, D. **1998**. Resolution of Ephedrine in.
- McCasland, G. E., Naumann, M. O., Durham, L.J., **1969**. Alicyclic carbohydrates. XXXVI. Participation by neighboring methoxyl in a displacement of hydroxyl by halogen. Conversion of (-)-inositol into meso (1,3,5/2,4)-cyclohexanepentol. *J. Org. Chem*. 34. 1382.
- Ogawa, S., Asada, M., Ooki, Y., Mori, M., Itoh, M., Korenaga, T., **2005**. Design and Synthesis of glycosidase inhibitor 5-amino-1,2,3,4-cyclohexanetetrol derivatives from (-)-*vibo*-quercitol. *Bioorg. Med. Chem*. 13. 4306.
- Salamcı, E., Seçen, H., Sütbeyaz, Y., Balcı, M., **1997**. A Novel Synthesis of DL-*proto*-, and DL-*vibo*-Quercitol via 1, 4-Cyclohexadiene. *Synth. Commun*. 27(13). 2223.
- Seçen, H., Gültekin, M. S., Sütbeyaz, Y., Balcı, M., **1993**. A Short and Convenient Synthesis of Toxocarol via 1,3-Cyclohexadiene (A Naturally Occurring Compound). *Tr. J.Chem*. 17. 108.
- Seçen, H., Gültekin, M.S., Sütbeyaz, Y., Balcı, M., **1994**. Stereospecific Synthesis of Conduramine-F4 and Conduritol-F (Leucanthevitol). *Synth. Commun*. 24(15). 2103.
- Seitz, B., Kühlmeyer, B., Weller, T., Meier, W., Ludin, C., Prinzbach, H., **1989**. Aminoglycoside Antibiotics - Enantiomerically Pure Sporamine Building Blocks. *Chem. Ber*. 122. 1749.
- Shin, T.L., Lin, Y.L., **2005**. Epoxidation of Protected (1,4,5)-Cyclohex-2-ene-triols and Their Acid Hydrolysis to Synthesize Quercitols from D-(-)-Quinic Acid. *Synthetic Communications*. 35. 1809.
- Stephenson, M.L., Gordina, M., Orfanopoulos, M., **1980**. Mechanism of the ene reaction between singlet oxygen and olefins. *Acc. Chem. Res*. 13. 419.
- Solomons, G., **1988**. Organic Chemistry. John Wiley & Sons, 1186, New York.

- Sothheswaran, S., Kenchington, W., **1989**. Hemolysis test for saponins: A caution. *J. Chem. Edu.* 66. 1058.
- Tomic, S., Ramek, M., **2006**. Quantum mechanical study of Burkholderia cepacia lipase enantioselectivity. *Journal of Molecular Catalysis B:Enzymatic.* 38. 139.
- Torro, N.J., **1978**. Benjamin-Cummings Publishings Company, Inc., *Modern Molecular Photochemistry.* 579. New York.
- Yang, C. Y., Chen, M. C., Peter, C., **1984**. Chemistry of Benzene-Anthracene Cyclodimers. *J.Am.Chem.Soc.* 106, 7310.
- Yoshizaki, H., Backvall, J. E., **1998**. Efficient Synthesis of (+)-, (+)-, and (-)-Conduritol C via Palladium(II)-Catalyzed 1,4-Diacetoxilation in combination with Enzymatic Hydrolysis. *J.Org. Chem.* 63(25). 9339.
- Yu, L., Cabrera, R., Ramirez, J., Malinovskii, V. A., Brew, K., Wang, P. G., **1995**. Chemical and Enzymatic-Synthesis of Glycoconjugates 1. Enzymatic Galactosylation Of Conduritol-B. *Tetrahedron Letter.* 36. 2897.
- Wasserman, H.H., Ives, L.J., **1981**. Singlet oxygen in organic synthesis. *Tetrahedron.* 37. 1825.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Erzurum'da doğdu. İlköğrenimini Erzurum'da orta öğrenimini Elazığ'da tamamladı. 2002 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 2006 yılında mezun oldu. 2006 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenci olarak çalışmalarına devam etmektedir.