

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**SİNGLET OKSİJENİN ENE TİPİ KATILMA REAKSİYONLARININ
QUERCİTOL SENTEZLERİNE UYGULANMASI; (±)-*talo*-QUERCİTOL,
(±)-*vibo*-QUERCİTOL VE (±)-4-amino- *vibo*-QUERCİTOLPENTASETAT
VE CONDURİTOL-E'NİN SENTEZLERİ**

76868

76868

Ahmet MARAŞ

Yönetici: Prof. Dr. Yaşar SÜTBELAZ

Doktora Tezi

SUMMARY

Oxidation of 1,4-cyclohexadiene (11) with OsO₄-catalyzed N-methyl morpholin oxide gave (cis)-1,2-dihydroxy-4-cyclohexene (36). Treatment of diol 36 with 2,2-dimethoxypropane resulted in the formation of the corresponding (cis)-8,8-dimethyl-7,9-dioxabicyclo[4.3.0^{1,6}]non-3-ene (37). Ketal 37 was submitted to photooxygenation to give hydroperoxide (16/4)-8,8-dimethyl-7,9-dioxabicyclo[4.3.0^{1,6}]non-2-ene-4-yl (38). Reduction of 38 with thiourea gave (16/4)-8,8-dimethyl-7,9-dioxabicyclo[4.3.0^{1,6}]non-2-ene-4-hydroxy (39), and acetylation of 39 resulted in the formation of 40 which upon oxidation using KMnO₄ afforded (16/234) 8,8-dimethyl-2,3-dihydroxy-4-acetoxy-7,9-dioxabicyclo[4.3.0^{1,6}]nonane (41). Acetylation of 41 resulted in formation of 42 which upon acidic hydrolysis gave (±)-*talo*-Quercitol (2). Acetolysis of epoxide (17/245)-9,9-dimethyl-5-hydroxy-3,8,10-trioxatricyclo[5.3.0^{2,4}.0^{1,7}]decane (45) formed by epoxidation of 39 yielded (±)-*talo*-Quercitol pentaacetate (43) and (±)-*vibo*-Quercitol pentaacetate (46). Azidolysis of epoxide 44 followed by hydrogenation formed (±)-4-amino-*vibo*-Quercitol tetraacetate (49). Acetylation of 49 resulted in formation of (±)-4-amino-*vibo*-Quercitol pentaacetate (50).

Conduritol-E (4) was synthesized starting from (cis)-1,2-dihydroxy-3,5-cyclohexadiene (3) in six steps. Acetylation of the diol followed by bromination gave 1,2-dibromo-conduritol-C (52) and 1,2-dibromo-conduritol-F (53) as a main product. KMnO₄ hydroxylation of the 1,2-dibromo-conduritol-F (53) followed by acetylation, Zn-elimination and hydrolysis afforded conduritol-E (4).

ÖZET

1,4-Sikloheksadien'in (11) OsO₄ katalizörlüğünde N-Metil- Morfolin Oksit ile oksidasyonu sonucu (cis)-1,2-dihidroksi-4-sikloheksen (36) elde edildi. 36'nın 2,2-dimetoksiopropan ile ketallenmesi sonucu (cis) 8,8-Dimetil-7,9-dioksa-bisiklo [4.3.0^{1,6}]non-3-en'in (37) elde edildi. Ketal 37'nin fotooksidasyonu (16/4)- 8,8-dimetil-4-hidroperoksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0^{1,6}]non-2-en'i. (38) verdi. 38'in tiyoüre ile indirgenmesi sonucu elde edilen (16/4)-8,8-dimetil-7,9-dioksa-4-hidroksi-bisiklo[4.3.0^{1,6}]non-2-en (39)'un asetillendikten sonra KMnO₄ ile oksitlenerek (16/234)-8,8-dimetil-2,3,-dihidroksi-4-acetoksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0^{1,6}]nonan (41) elde edildi. 41'in asetillenmesi ile oluşan 42'nin asidik şartlar altında hidrolizi (±)-*talo*-Quercitol (2)'yi verdi. 39'un epoksidasyonu ile elde edilen (17/245)-9,9-Dimetil-5-hidroksi-3,8,10-trioksa-trisiklo[5.3.0^{2,4}.0^{1,7}]dekan (45)'in asetoliz edilmesiyle (±)-*talo*-Quercitol pentaasetat (43) and (±)-*vibo*-Quercitol pentaasetat (46) elde edildi. 44'ün azidolizini takiben hidrojenasyonu sonucu (±)-4-amino-*vibo*-Quercitoltetraasetat (49), bunun asetillenmesi yoluyla da (±)-4-amino-*vibo*-Quercitolpentaasetat (50) elde edildi.

(cis)- 1,2-Dihidroksi-3,5-sikloheksadien (3)'den çıkılarak altı kademe reaksiyonla Conduritol-E (4) sentezlendi. Diol (3)'ün asetillenmesini takiben bromlanması ile ana ürün olarak 1,2-dibromo-Conduritol-F (53), yan ürün olarak da 1,2-dibromo-Conduritol-C (52) elde edildi. 1,2-dibromo-Conduritol-F (53)'ün KMnO₄ ile hidroksilasyonu, daha sonra asetilleme, Zn ile bromların eliminasyonu ve en son olarak da hidroliz yapılmak suretiyle Conduritol-E (4) elde edildi.

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma TÜBİTAK Temel Bilimler Araştırma Grubu ve Devlet Planlama Teşkilatı (TBAG-DPT-6) ile Atatürk Üniversitesi Fon Saymalığına desteklenen araştırma projeleri olup Prof. Dr. Yaşar SÜTBELAZ yöneticiliğinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarımın her aşamasında idari işlerinin yoğunluğuna rağmen ihtiyaç duyduğum her zaman bana zaman ayıran, problemlerimin çözümünde maddi manevi hiçbir destekten sakınmayan sayın hocam Prof. Dr. Yaşar SÜTBELAZ'a

Hocam Prof. Dr. Yaşar SÜTBELAZ'ın yurt dışında bulunduğu sürede yöneticiliğimi üstlenerek bu çalışmanın ortaya çıkışında bana yol gösteren, moral destek veren, engin kimya bilgisinden her zaman istifade ettiğim sayın hocam Prof. Dr. Metin BALCI'ya

Çalışmalarım ve tezin yazımı sırasında daima yardımlarını gördüğüm sayın hocam Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e

Bölümün bütün imkanlarından yararlanmamı sağlayan bölüm başkanı sayın hocam Prof. Dr. Nihat AKBULUT'a

Geceleri olduğu kadar hafta sonu tatil ve istirahatini dahi terkederek ihtiyaç duyduğum her zamanda 200 MHz NMR-spektrumlarını alan NMR sorumlusu arkadaşım Arş. Gör. Cavit KAZAZ'a, FT-IR-spektrumlarını çeken arkadaşım Arş. Gör. M. Serdar GÜLTEKİN'e, aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum organik araştırma grubuna, çalışmalarımı finanse eden TÜBİTAK'a, DPT'ye ve Atatürk Üniversitesi Fon Saymalığına, tüm Kimya Bölüm elemanlarına ve aileme teşekkürü borç bilirim.

Ahmet MARAŞ

Nisan 1998

KISALTMALAR VE SİMGELER

$^1\text{O}_2$: Singlet Oksijen

MCPBA: meta-klor-perbenzoik asit

m: Multiplet

s: Singlet

bs: Geniş singlet

d: Dublet

dd: Dubletin-dubleti

ddd: Dubletin-dubletinin-dubleti

dm: Dubletin-multipleti

t: Triplet

q: Kuartet

^1H -NMR: Proton -Nükleer Manyetik Rezonans spektrumu

^{13}C -NMR: Karbon 13-Nükleer Manyetik Rezonans spektrumu

NOE: Nükleer Overhauser Effect

Ac: Asetil

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
SUMMARY.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
1. GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI.....	1
1.1. Siklitoller	1
1. 2. Çalışmanın amacı.....	12
2. MATERYAL VE YÖNTEMLER.....	14
2.1. (123/45) Sikloheksanpentol'ün (2) [(±)- <i>talo</i> -Quercitol] sentezi	14
2.1.1. (cis)-1,2-Dihidroksi-4-sikloheksen'in (36) Sentezi.....	14
2. 1.2. (cis)-1,2-Dihidroksi-4-sikloheksen'in (36) ketalizasyonu.....	16
2. 1.3. (cis) 8,8-Dimetil-7,9-dioksa-bisiklo [4.3.0 ^{1,6}]non-3-en'in (37) ¹ O ₂ (Singlet oksijen) ile ene reaksiyonu.....	18
2.1.4. (16/4)- 8,8-dimetil-4-hidroperoksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0 ^{1,6}] non-2-en'in. (38) indirgenmesi.....	22
2.1.5. (16/4)- 8,8-dimetil-4-hidroksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0 ^{1,6}] non-2-en'in (39) asetilizasyonu.....	24
2.1.6. (16/4)- 8,8-dimetil-4-asetoksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0 ^{1,6}] non -2-en'in (40) KMnO ₄ oksidasyonu.....	27
2.1.7. (123/45) Sikloheksanpentol'ün (2) [(±)- <i>talo</i> -Quercitol] sentezi.....	30
2.1.8. (123/45)-Sikloheksanpentaasetat'ın (43) [(±)- <i>talo</i> -Quercitol pentaasetat] sentezi.....	30
2.2. (124/35) Sikloheksanpentol'ün (8) [(±)- <i>vibo</i> -Quercitol] Sentezi.....	34
2.2. 1. (16/4)- 8,8-dimetil-4-hidroksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0 ^{1,6}] non-2-en'in (39) epoksidasyonu.....	34
2.2.2. (17/245)-9,9-Dimetil-5-asetoksi-3,8,10-trioksa-trisiklo[5.3.0 ^{2,4} .0 ^{1,7}] dekan'ın (45) sentezi.....	36
2.2.3. (17/245) -9,9-Dimetil-5-hidroksi-3,8,10-trioksa-trisiklo[5.3.0 ^{2,4} .0 ^{1,7}]	

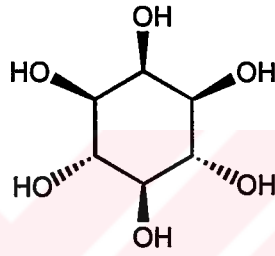
dekan'ın (44) asetolizi.....	39
2.2.4. (124/35)-Siklohekzanpentol'ün (8) [(±)-vibo-Quercitol] sentezi.....	41
2.3. (124/35)-(±)-4-amino-vibo-Quercitol pentaasetat (50) sentezi.....	43
2.3.1. (17/245)-9,9-Dimetil-5-hidroksi-3,8,10-trioksa-trisiklo [5.3.0 ^{2.4} .0 ^{1.7}] dekan'ın (44) azidolizi.....	43
2.3.2. Azido-asetat 48'in Pd-C/H ₂ ile İndirgenmesi, (124/35)- (±)-4-amino-vibo-Quercitol pentaasetat (50) sentezi.....	46
2.4. (12/34)-5-Siklohekzentetrol'ün (4) (Conduritol-E) sentezi.....	48
2.4.1. (cis)- 1,2-Dihidroksi-3,5-sikloheksadien'in (3) asetilasyonu.....	48
2.4.2. (cis)-1,2-Diasetoksi-3,5-sikloheksadien'in (51) brominasyonu.....	48
2.4.3. (134/2)-1,2-Dibromo-3,4-diasetoksi-5-sikloheksen'in (53) (1, 2-dibromo Conduritol F) KMnO ₄ oksidasyonu.....	53
2.4.4. (12/34)-5-Sikloheksen tetraasetat'ın (56) (Conduritol-E tetraasetat) sentezi.....	55
2.4.5. (12/34) -5-Siklohekzentetrol (4) (Condurito-E) sentezi.....	56
3. DENEYSEL KISIM.....	58
3.1. Saflaştırma.....	58
3.2. Kromatografik Ayırmalar.....	58
3.2.1. Kolon Kromatografisi.....	58
3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi.....	58
3.3. Spektrumlar.....	58
3. 4. Deneyler.....	59
3. 4. 1. (123/45) Siklohekzanpentol'ün (2) [(±)-talo-Quercitol] sentezi.....	59
3. 4. 1. 1. (cis)-1,2-Dihidroksi-sikloheks-4-en'in (36) Sentezi.....	59
3. 4. 1. 2. (cis) 8,8-Dimetil-7,9-dioksa-bisiklo [4.3.0 ^{1,6}] non-3-en'in (37) sentezi.....	60
3. 4. 1. 3. (16/4)-8,8-Dimetil-4-hidroperoksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0 ^{1,6}] non-2-en'in (38) sentezi.....	60
3. 4. 1. 4. (16/4)-8,8-Dimetil-4-hidroksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0 ^{1,6}] non-2-en'in. (39) sentezi.....	61

3. 4. 1. 5. (16/4)-8,8-Dimetil-4-asetoksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0 ^{1,6}] non-2-en'in (40) sentezi.....	62
3. 4. 1. 6. (16/4)-8,8-Dimetil-4-asetoksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0 ^{1,6}] non-2-en'in (40) KMnO ₄ oksidasyonu.....	63
3. 4. 1. 7. (123/45) Sikloheksanpentol'ün (2) [(±)- <i>talo</i> -Quercitol] sentezi.	65
3. 4. 1. 8. (123/45)-Sikloheksanpentaasetat'in (43) [(±)- <i>talo</i> -Quercitol pentaasetat] sentezi.....	65
3.4.2. (124/35)-Sikloheksanpentol'ün(8) [(±)- <i>vibo</i> -Quercitol] sentezi.....	66
3. 4. 2. 1.(17/245)-9,9-Dimetil-5-hidroksi-3,8,10-trioksa-trisiklo[5.3.0 ^{2,4} .0 ^{1,7}] dekan'in.(44).sentezi.....	66
3. 4. 2. 2. (17/245) -9,9-Dimetil-5-asetoksi-3,8,10-trioksa-trisiklo [5.3.0 ^{2,4} .0 ^{1,7}] dekan'in (45) sentezi.....	67
3. 4. 2. 3. (17/245) -9,9-Dimetil-5-hidroksi-3,8,10-trioksa-trisiklo [5.3.0 ^{2,4} .0 ^{1,7}] dekan'in (44) asetolizi.....	68
3. 4. 2. 4. (124/35)- Sikloheksanpentol'ün (8) [(±)- <i>vibo</i> -Quercitol] sentezi.....	69
3. 4. 3. (124/35)-(±)-4-amino- <i>vibo</i> -Quercitol pentaasetat (50) sentezi.....	70
3. 4. 3. 1. (124/35)-(±)-4-azido- <i>vibo</i> -Quercitol tetraasetat'in (48) sentezi	70
3. 4. 3. 2. (124/35)-(±)-4-amino- <i>vibo</i> -Quercitol pentaasetat'in (50) sentezi	71
3. 4. 4. (12/34) -5-Sikloheksentetrol'ün (4) (Conduritol-E) sentezi.....	72
3. 4. 4. 1. (cis)-1,2-Diasetoksi-3,5-sikloheksadien'in (3) sentezi.....	72
3. 4. 4. 2. (cis) -1,2-Diasetoksi-3,5-sikloheksadien'in (51) brominasyonu...	72
3. 4. 4. 3. (134/256)-1,2-Dibromo-3,4,5,6-tetra asetoksi-sikloheksan'in (55) sentezi.....	74
3. 4. 4. 4. (12/34)-5-Sikloheksentetraasetat'in (56)(Conduritol-E tetraasetat) sentezi.....	75
3. 4. 4. 5. (12/34)-5-Sikloheksentetrol'ün (4) (Condurito E) sentezi	76
4. SONUÇ TARTIŞMA.....	77
5. KAYNAKLAR.....	80

1. GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI

1.1. SIKLİTOLLER

Siklitol kelimesi, bir halkada hidroksil gruplarının doğrudan bağlı olduğu karbosiklik polialkoller için kullanılır. Siklitollerin en iyi bilinen örneği olan *myo*-inositol (1) tabiatta çok geniş bir dağılım gösterir. İnositolün biyolojik önemi ve yapısında -OH fonksiyonel gruplarına sahip olması nedeniyle, siklitoller üzerine yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğu sikloheksan polialkol türevleri üzerine yapılmıştır¹.



myo-İnositol (1)

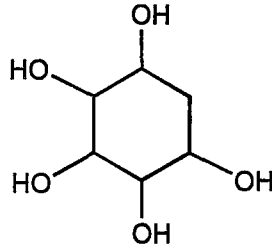
Bitki ve hayvan organizmasında yaygın olarak bulunan ve *meso*- veya *i*-inositol olarak da bilinen *myo*-inositol, hayvanlar ve mikroorganizmalar için bir büyüme faktörü olarak tespit edilmiştir².

Siklitoller uzun yıllar doğal ürünlerin küçük bir grubu olarak tanımlanırken 1940'tan itibaren sentez, kimyasal reaksiyon ve biyokimyasal üzerinde yapılan yoğun araştırmaların bir sonucu olarak, sentetik organik kimyada oldukça önem kazanmışlardır. Bu zaman periyodunda tabiatta bir düzinenin üstünde siklitol keşfedilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır³. Tabiattan izole edilen siklitoller, tabiattaki kaynakları, onlara verilen geleneksel adlar ve bazı fiziksel özellikleri **Tablo 1** de görülmektedir.

Geleneksel isim Sistematik isim	Formül	mp:°C [α] _D , ° (H ₂ O)	Tabiattaki dağılım
(+)-Quercitol (1L-1,3,4/2,5-Siklohekzanpentol)		232-237 +26	Dicotyledons(10 tür) <i>Chamaerops humilis</i> (a palm)
(-)-Quercitol (1D-1,3,4/2,5-Siklohekzanpentol)		237 -27	<i>Eucalyptus populnea</i> (Myrtaceae)
(+)-Viburnitol (1L-1,2,4/3,5-Siklohekzanpentol)		180-181 -50	Dicotyledons(5 tür)
(1D-1,4/2,5-Siklohekzantetrol)		205-207 +22.5	<i>Monochrysis lutheri</i> (Chrysophyceae)
Conduritol [(1,4/2,3)-5-Siklohekzen-1,2,3,4-tetrol]		142-145 meso	Asclepiadaceae(4cins) Dicotyledons(6 tür)
(-)-Leucanthemitol [(1,2,4/3)-5-Siklohekzen-1,2,3,4-tetrol]		131.5 -101.5	<i>Tuhija occidentalis</i> (Cupressaceae) <i>Chlorella fusca</i> (yeşil alg)
Toksocarol (1,4/2,3-Siklohekzantetrol)		150-151 meso	<i>Toxocarpus</i> (himalensis fale)

Tablo 1. Bu zamana kadar tabiattan izole edilen ve yapıları aydınlatılan siklitoller.

Quercitoller (Sikloheksanpentoller): Sikloheksanpentoller için genel olarak Quercitol veya Deoksi-inositol terimleri kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin 4 tanesi *meso*, 6 tanesi de optikçe aktif formda olmak üzere 10 tane diastereoizomeri mümkündür. Bu 10 izomerin hepsi bilinmektedir⁴. Her bir pentol izomeri için onu ifade eden sistematik isimler 1967’de sunulmuştur⁴.



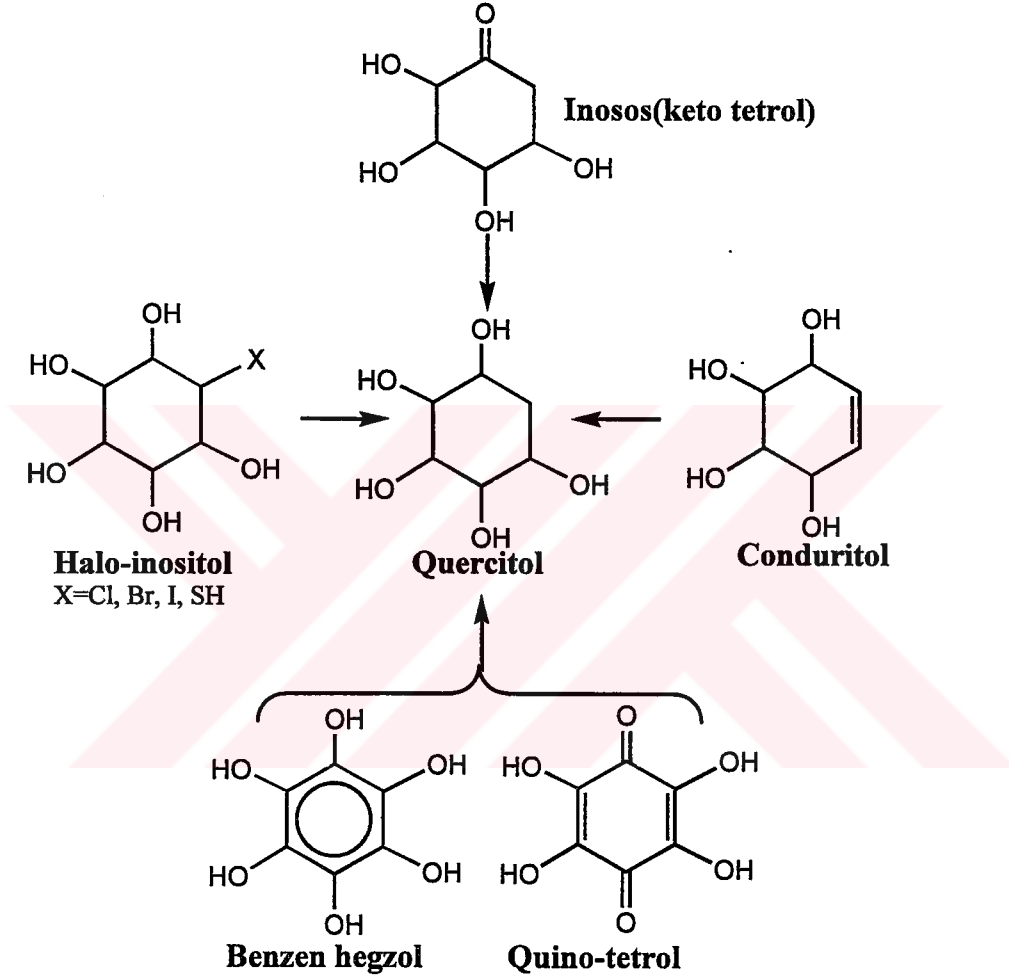
Quercitol

İlk olarak 1849’da *quercus* (meşe ağacı) bitkisinin palamutlarından *proto-quercitol*⁵ ve 1904’de de *viburnum lantana* ve *vibirnum tinus* adlı bitkinin suyundan *vibo-Quercitol*⁶ izole edilmesine rağmen *proto-Quercitol*’ün yapısı 1932’de⁷ ve *vibo- Quercitol*’ün yapısı da 1950’de⁸ tayin edilmiştir.

Quercitol diastereoizomerlerinin 4’ü (*cis*-⁹, *epi*-¹⁰, *neo*-¹¹ ve *scyllo*-^{12,13}) 1941 ve 1958 yılları arasında sentezlenmiştir. Daha sonra 1961 yılında Nakajima¹⁴ ve McCasland^{15,16} tarafından (*allo*-, *gala*- ve *talo*-) diastereoizomerlerinin sentezi yapılmıştır. En son izomer *muco*- ise yine aynı yılda Nakajima ve grubu¹⁴ tarafından sentezlenmiştir. 1961 yılından sonraki çalışmalarla birlikte, quercitollerin izolasyon, identifikasyon, spektral davranış ve sentezlerine dair yapılan bütün çalışmalar yakın zamanda Hudlicky ve Cebulak tarafından yazılan bir kitapta toplanmıştır¹⁷.

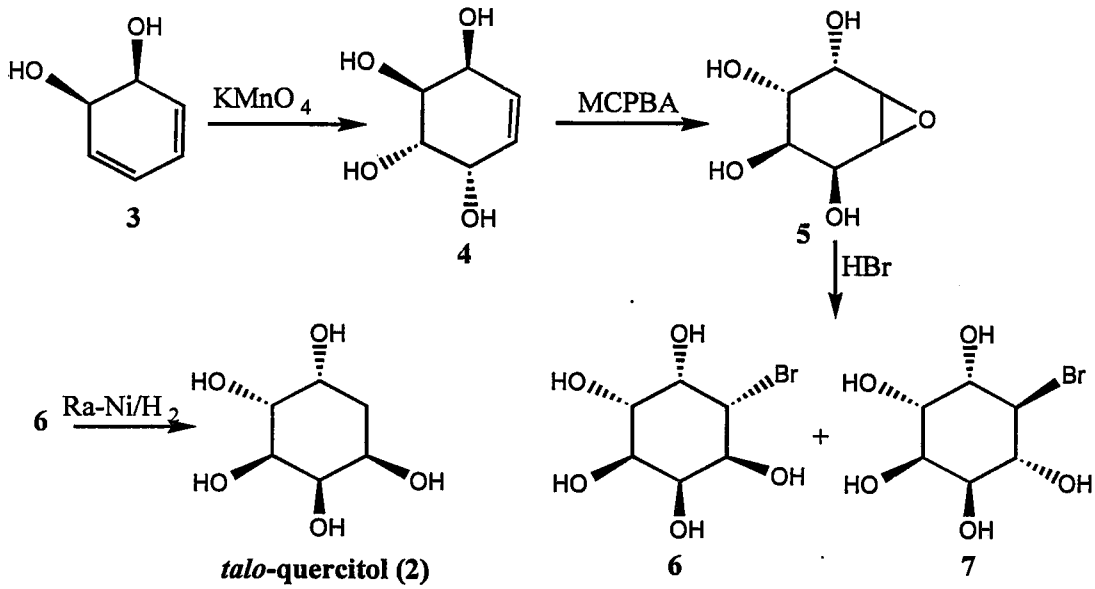
Quercitollerin hazırlanmasında en yaygın yöntem, bazen izomer karışımları elde edilmesine rağmen, anhidro-inositollerin hidrojenasyonudur^{15,16}. Diğer bir yöntem ise kloro-¹⁸, bromo-¹⁹, iyodo-¹⁸ ve merkapto-quercitol²⁰ veya keto-tetrollerin²¹ (deoksi-inosoların) hidrojenasyonudur(şekil 1). Orijinal sentetik yöntem, inosoların asidik hidrojenasyonudur¹². Özellikle komşusunda aksiyal bir hidroksil bulunduğu zaman yan

reaksiyonlarla birlikte yürümesine rağmen, yine de bu yöntemle sentezler yapılmaktadır²². Quercitoller quino-tetrol veya benzen-hekzollerin hidrojenasyonu ile düşük verimlerle elde edilmektedir^{9,10}. Yine yakın zamanda conduritollerin hidroborasyonunu müteakip H_2O_2 ile yükseltgenmesi ile çeşitli quercitol sentezi gerçekleştirilmiştir.



Şekil-1 Quercitollerin genel sentez yöntemleri.

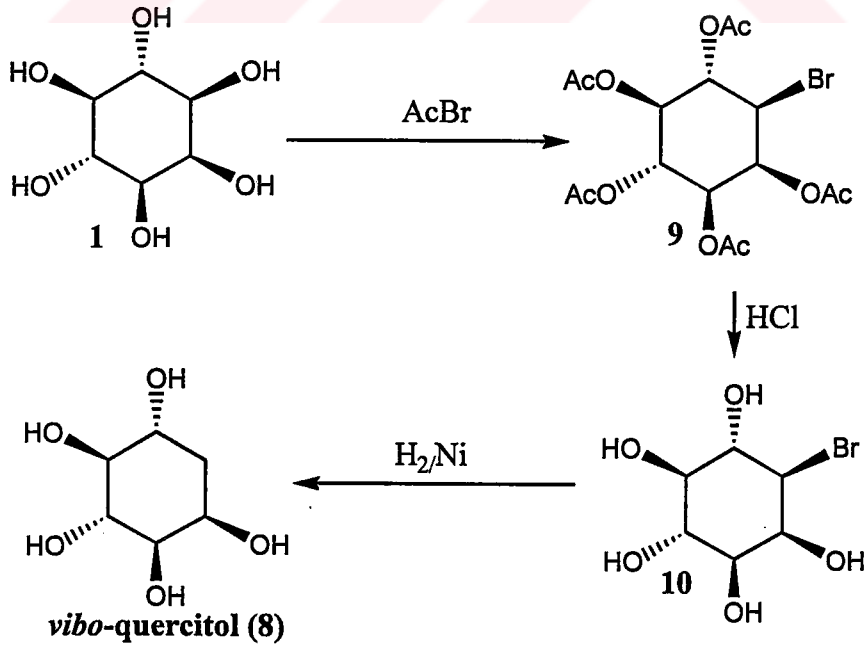
1961 Yılında Nakajima ilk olarak, benzen-cis-diol'ün (3) bir çift bağının seçimli olarak yükseltgenmesi ile Conduritol-E'ye (4) dönüştürdü²³. Diğer çift bağın epoksidasyonu ve takiben hidrobrominasyonu ile de bromo-quercitoller 6 ve 7'yi sentezledi. 6-bromo-inositol'ü (6) Ni-katalizörlüğünde hidrojenasyonundan da *talo*-Quercitol'ü (2) elde etti¹⁴ (Şema-1).



Şema-1

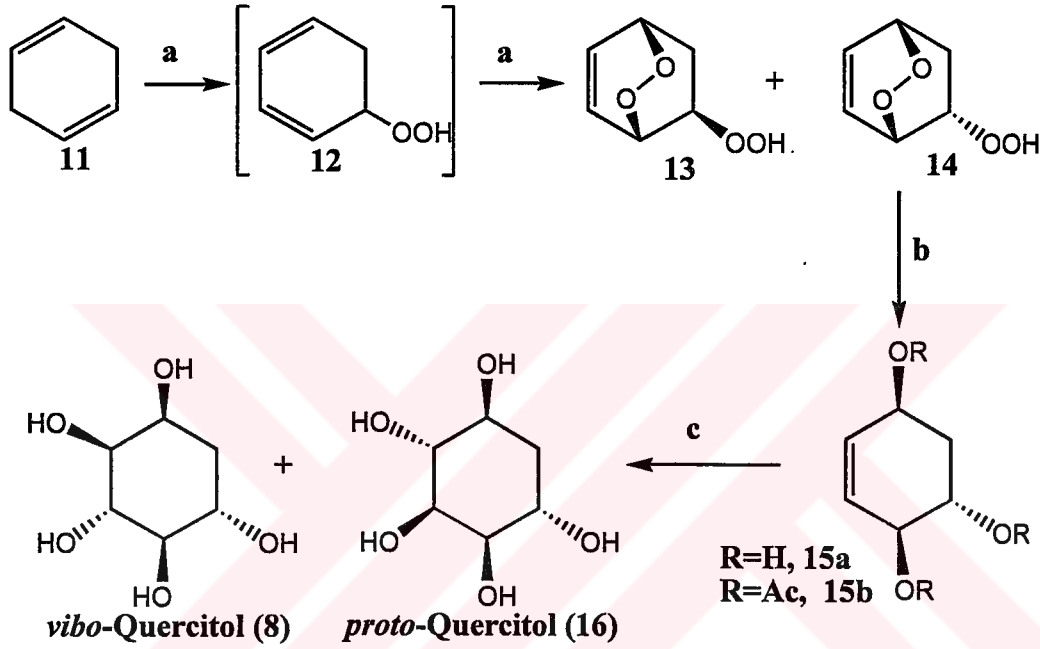
McCasland da bağımsız olarak, Nakajima'nın metoduyla aynı yılda Conduritol-E'den (4) çıkarak (\pm)-talo-Quercitol'ü (2) sentezledi¹⁵.

(\pm)-vibo-Quercitol'ü (8) sentezlemek amacıyla McCasland 1953 yılında *myo*-inositol'ün (1) asetilbromür ile reaksiyonundan 6-bromo-inositolpentaasetat'ı (9) elde etti. 9'un asidik hidrolizi ile elde edilen 6-bromo-inositol'ün (10) hidrojenasyonu ile de (\pm)-vibo-Quercitol'ü (8) sentezledi¹⁹ (Şema-2).



Şema-2

Ayrıca yakın geçmişte Balcı ve grubu tarafından yeni bir *vibo*-Quercitol sentezi gerçekleştirildi²⁴. 1,4-Sikloheksadien'e (11) singlet oksijenin iki kez katılması ile 14 ve 13 olmak üzere iki hidroperoksit elde edildi. Böylece tek kademede altılı halkaya stereo kimyası belirli 3 oksijen fonksiyonel grubu takıldı. Anti-peroksit 14'ün indirgenmesi ile oluşan 15a'nın çift bağının SeO₂ ile oksidasyonu sonucunda da *proto*-Quercitol ve *vibo*-Quercitol 4:1 oranında karışım sentezi gerçekleştirildi(Şema-3).

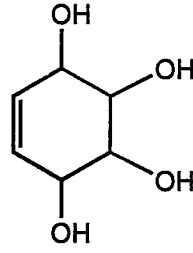


a) O₂, TPP, hv, CH₂Cl₂, 48 saat b) LiAlH₄, THF, 0°C, 3 saat c) %30 H₂O₂, SeO₂(kat), AcOH, 65°C, 72 saat.

Şema-3

Literatürde azido veya amino Quercitol sentezlerinin pek az örneği mevcuttur. Bunların başlıcaları D-Arabino-hekz-5-enopiranosid türevi bileşiklerin sentezinde ara kademe olarak bahsedilen 2-azido-(±)-*talo*-Quercitol ve 2-azido-*gala*-quercitol²⁵, 2-deoksistreptamin (1,5-diamino-*scyllo*-quercitol)²⁶ ve türevlerinin sentezleridir.

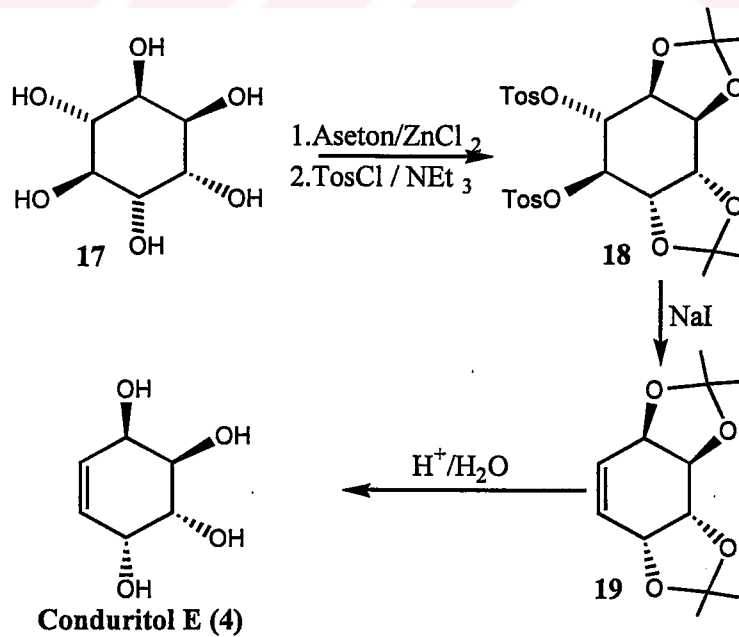
Kübler²⁷ 1908 yılında *Marsdenia Condurango* adlı asma türü bir bitkinin kabuklarından yeni bir alkol izole edip, yapısını siklohekzen tetrol olarak belirlediği bu alkole *Conduritol* adını verdi²⁸.



Conduritol

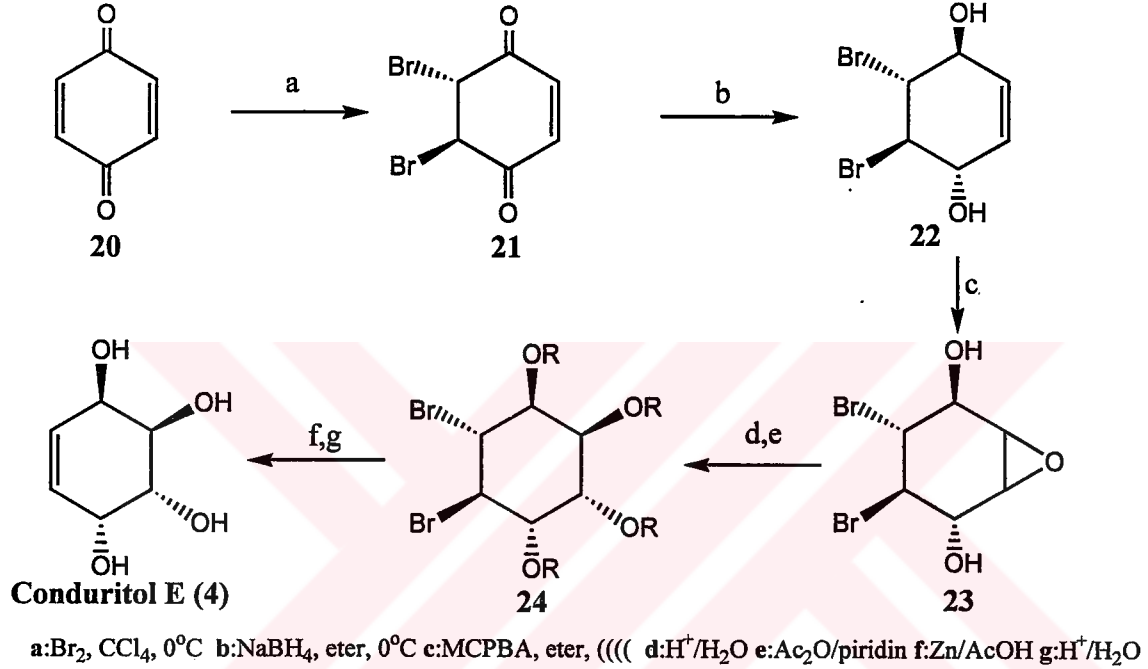
Conduritollerin 2 tanesi mezo dört tanesi aktif olmak üzere, toplam altı diastreoizomeri mevcuttur. Bunlar da, ilk izole edilen siklohekzentetrole Conduritol-A, diğerlerine de sentezleniş sırasına göre Conduritol-B, C, D, E, F diye adlandırılmıştır²⁹. Conduritollerin bütün izomerleri 1953 ile 1959 yılları arasında sentezlenmiştir^{30,19,,31,32,33,34}. Conduritollerin izolasyon, identifikasyon, spektral davranış ve sentezlerine dair yapılan bütün çalışmalar yine Hudlicky ve Cebulak tarafından yazılan kitapta toplanmıştır¹⁷.

Conduritol-E'nin (4) ilk sentezi Angyal ve Gilham tarafından gerçekleştirilmiştir³³. Bu sentezde inositol 17'nin birbirine göre cis- pozisyonundaki dört hidroksil grubu asetonla ketalleştirildikten sonra geri kalan iki hidroksil grubu da tosillenerek 18 bileşiği elde edilmiştir. 18'in NaI ile eliminasyonundan elde edilen 19'un hidrolizi sonucu Conduritol-E (4) elde edilmiştir (Şema-4).



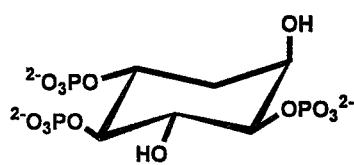
Şema-4

Yakın zamanda Balcı ve grubu tarafından yeni ve pratik bir metotla Conduritol-E (4) sentezlendi³⁵. Bu sentezde p-benzokinondan (20) çıkılarak bir çift bağın brominasyonu, dibromür 21 ve keton gruplarının indirgenmesi ile de diol 22 elde edildi. Sentezlenen diol 22'nin epoksidasyonundan elde edilen epoksit 23'ün hidrolizi sonucu dihalo-inositol 24 elde edildi. Bromların Zn-ile elimilasyonu sonucunda da Conduritol-E (4) sentezlendi (Şema-5).

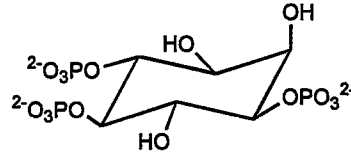


Şema-5

Quercitollerin serbest formlarından ziyade trifosfat ve tetra fosfat yapıları biyolojik aktivite göstermektedir. Özellikle *myo*-inositol trifosfat membrana yerleşerek hücreler arası iletişimde önemli bir rol oynar^{36,37}.



(±)-vibo-Quercitol-trifosfat (26)

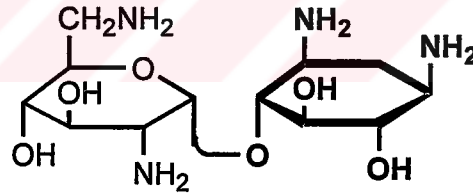


myo-İnositol- trifosfat (25)

İnositol-1,4,5-trifosfat 25 hücreler arası Ca²⁺ deposunu harekete geçirmek üzere endoplazmik retikulum üzerinde spesifik bir tanıma mevkiye bağlanır³⁸. İnositol-1,4,5-

trifosfatın **25** daha ileri mekanizması oldukça kompleksir^{39,40}. D-3-deoksi-*myo*-inositol-1,4,5-trifosfatın (**26**) da geçirgen NIH 3 T3 hücrelerinde Ca^{2+} 'nin ortaya çıkarılmasında inositol-1,4,5-trifosfat **25** gibi ve hatta beklenenin üstünde bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir⁴¹.

Karbohidratlardan meydana gelen diamino-quercitoller bir seri antibiyotik mikroorganizmalar vasıtasıyla elde edilir. Glikosidik yapıda bazı amino grupları ihtiva ettiği için aminoglikosit antibiyotikleri olarak adlandırılırlar. Bu grup antibiyotiklerin gayet başarılı klinik uygulamaları, bunlara duyulan ilgiyi artırdığı için organik kimyacılar tarafından yoğun araştırmalar yapılmasına neden olmuştur. Bu da karbonhidrat kimyasının bazı sahalarında önemli gelişmelere yol açmıştır. Antibiyotiklerin bu sahası o zamandan beri çok önemli gelişmeler göstermiştir ve pek çok yeni aminoglikosit antibiyotiği keşfedildi yapıları aydınlatıldı. Bu antibiyotiklerin yapılarında 2-deoksistreptamin (1,5-diamino-sikloheksan pentol) bileşiklerinin bulunduğu belirlenmiştir⁴². Yapısında diamino-sikloheksan pentol (2-deoksistreptamin) bulunduran antibiyotiklerden biri *Neamin* Şekil-2 de verilmiştir.



Neamin (Neomisin A)

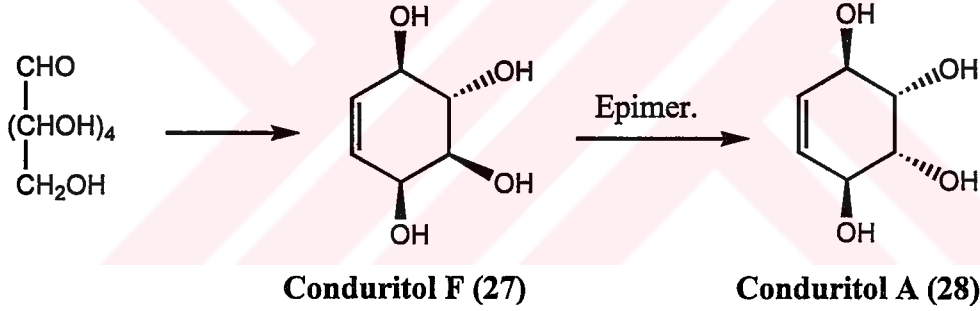
Şekil-2. 2-Deoksistreptamin'in (1,5-diamino-sikloheksan pentol'ün) yapıtaşı olduğu antibiyotiklerden biri.

Aminoglikositler protein sentezini inhibe etmek suretiyle etki gösteren ve antibakteriyaller arasında eşsiz etkiye sahip bileşiklerdir. Bunlar 30 S ribozomal alt biriminin yapısal bileşenlerine bağlanarak protein sentezini inhibe ederler . Bu bağlanma diğer protein sentez inhibitörlerine göre daha kuvvetlidir. Bazı kodon antikodon (tRNA ve mRNA'nın) eşleşmesi değişime sebep olur. Ribozom üzerinde

mRNA'nın yanlış okunması yanlış tRNA'nın bağlanmasına sebep olur. Bu durumda üretilen protein yanlış amino aside sahip olduğundan doğru fonksiyonu yapamaz. Böylece o proteinin sentezi inhibe edilmiş olur⁴³. Bu inhibisyon hastalığa sebep olan bir proteine uygulandığında hastalık tedavi edilmiş olur.

Bitkilerde siklitollerin davranışları, atmosferdeki ¹⁴C'ü CO₂'in fotoasimilasyon metodu kullanılarak araştırılmıştır⁴⁴. İlk olarak radyoaktif ¹⁴C'ün conduritollere taşındığı görülmüştür. Bu radyoaktif işaretli deneyler, Conduritol oluşum mekanizması hakkında önemli ipuçları vermiştir. *Marstenia abyssinica* da yapılan araştırmalar D-glukoz ve D-galaktoz'un siklitle çevrildiğini göstermiştir. Heksoz moleküllerinin parçalanmaksızın conduritollere çevrildiği belirlenmiştir⁴⁵.

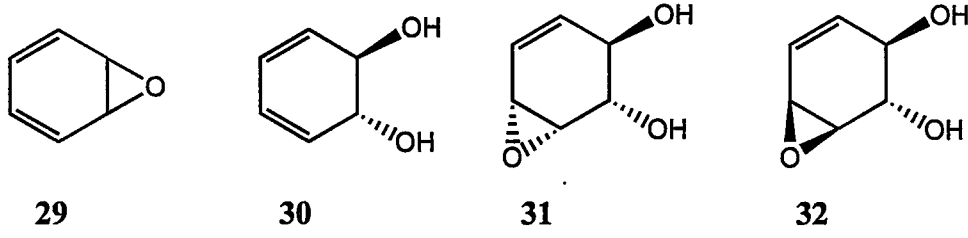
Leuchthemitol [Conduritol F (27)] ise iki heksoza göre daha kolay bir şekilde Conduritol-A (28)'ya izomerize (epimerize) olmaktadır (Şema-6).



Şema-6

Benzenin metabolizması enzimatik katalitik oksidasyon sonucu benzen oksit 29 oluşturur. Bu kendiliğinden izomerizasyonla fenole, enzim katalize hidrolizle de dihidrodiol 30'a dönüşmektedir. Karsinojenik etki gösteren polisiklik aromatik hidrokarbonların, metabolik aktivasyonla dönüştükleri nihai karsinojen olan diol epoksitlerin 31, rolü detaylı araştırma içindedir^{46,47,48}. Dihidrol 30 ve polisiklik aromatik hidrokarbonlardan türeyen dihidrol analogları enzim katalize oksidasyonla diol epoksitlere yükseltgenebilen potansiyel substratlardır. Aynı zamanda diol epoksitler 31 ve 32 conduritoller için önemli çıkış maddeleridir⁴⁹. 31 ve 32'nin bakteriyal mutajenasyonu Skopek ve grubunca *Selmonella typhimurium* da araştırılmıştır⁵⁰. Örneğin dihidrol 30 mutajenik aktive için eksojen mekanizmaya ihtiyaç duyar. Diol

epoksitin 31 eksojen mekanizmadan bağımsız olarak mutajenik olduğu, 32'nin ise inaktif⁵¹ olduğu görülmüştür(Şema-7).

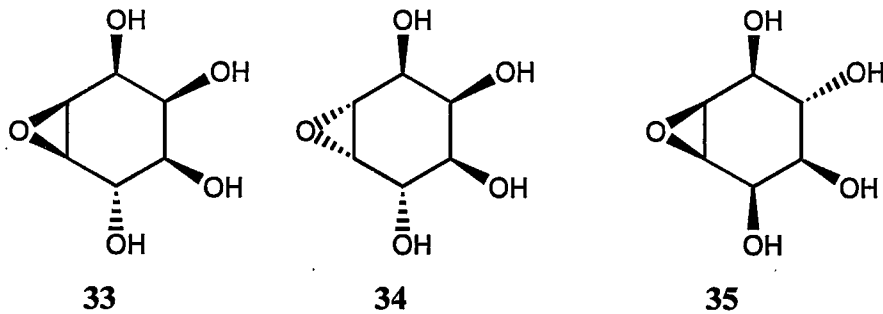


Şema-7

Conduritol-Epoksitler ve conduritoller canlılarda çeşitli D-glikosidasların, özellikle glycosyleramidleri parçalayan enzimler için deaktive edici inhibitörlerdir^{52,53}. Epoksi conduritoller -OH grubunun yapısı ile glikosidaslar için iki nedenle inhibitördürler:

1. Substrat bağlayan bölgelerin yan gruplarla etkileşmesi ile spesifik olarak bağlanabilirler,
2. Epoksit grubu uygun yerleşmiş asidik gruplarla aktive edilerek katalitik bölgedeki nükleofilik gruplarla kovalent bağ oluşabilir⁵⁴.

β -Galaktosidaslar cis-epoksi Conduritol 33 ile inhibe edilirler. Fakat trans-epoksit 34 ile inhibisyon olmaz. Yakın geçmişte keçi karaciğerinden elde edilen β -mannasidase'nin Conduritol F epoksit 35 tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir⁵⁵(Şema-8).

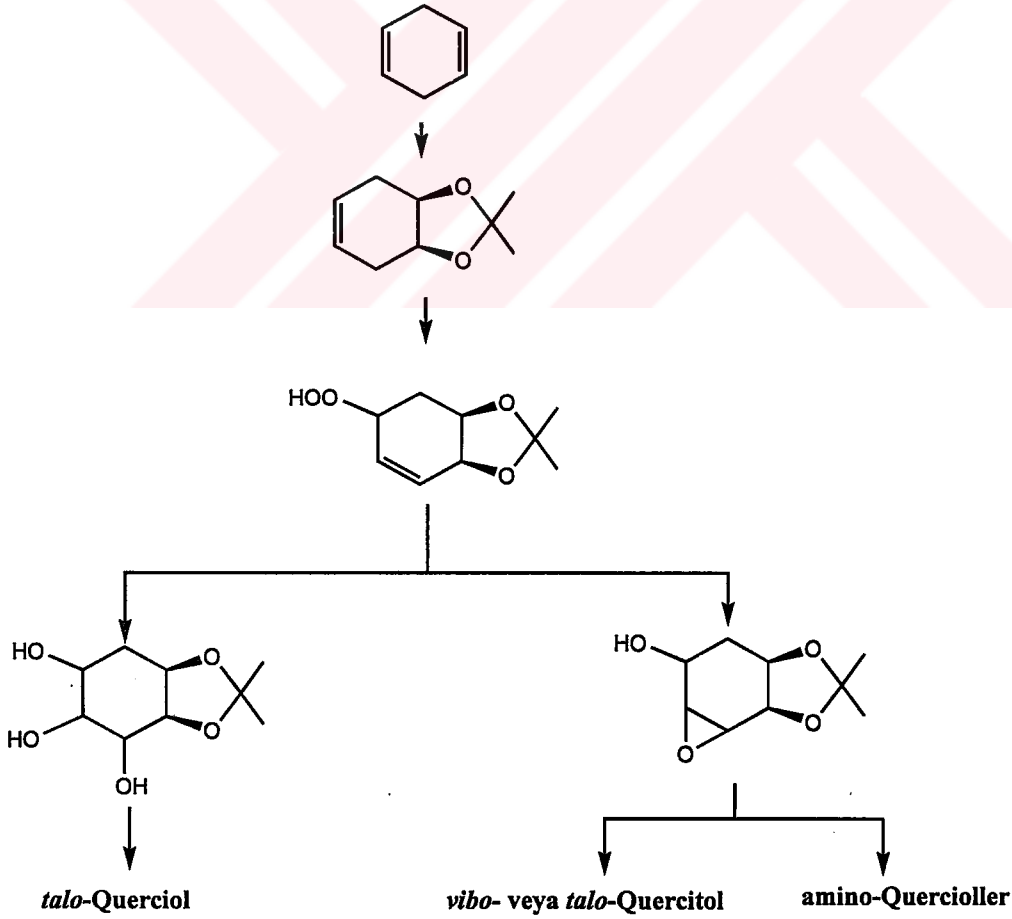


Şema-8

1. 2. Çalışmanın amacı

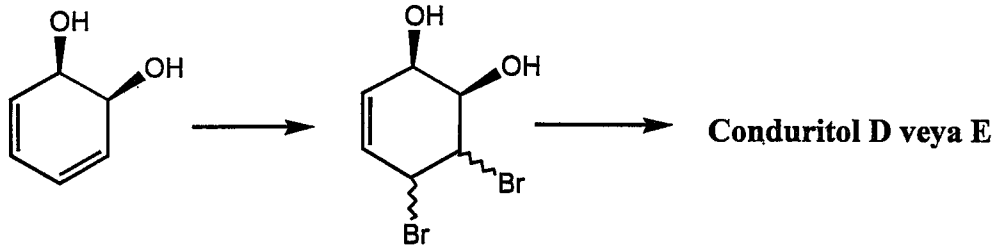
Sikloheksan halkasında polihidroksil grubu bulunduran bileşikler ve bunların türevleri biyolojik açıdan önemli aktivitelere sebep olduklarından sentezleri oldukça önem kazanmıştır.

Çalışmada Quercitol ve Conduritol sentezlemek amacı ile yeni yöntemler geliştirmek amaçlandı. Quercitolleri sentezlemek amacıyla geliştirilen stratejide, 1,4-sikloheksadienin bir çift bağı kontrollü olarak cis glikole çevrildikten sonra diğer çift bağı singlet oksijenin ene tipi katılması denenerek, oluşan hidroperoksit anahtar bileşik olarak kullanılarak yapıda var olan çift bağı cis veya trans hidroksilasyonları ile quercitoller, epoksidasyon ve onu takiben ammonolizi ile de amino-quercitolleri sentezlemek amaçlandı.(Şema-9)



Şema-9

Conduritol sentezleri için benzen cis-diol uygun bir çıkış maddesidir. Bir strateji olarak bu bileşiğin çift bağlarından birini bromlamak suretiyle oluşturulan bromür bileşiğindeki bromların sterik bir engel oluşturacağı ve diğer çift bağın reaktivitesini etkileyeceği doğaldır. Çalışmamızın diğer bir amacı ise, brominasyon ve ardından cis-hidroksilasyon yaparak oluşan bileşiklerin yapılarını çözmek, akabinde bromları elimine etmek suretiyle de Conduritol yapısını oluşturmaktır. (Şema-10)



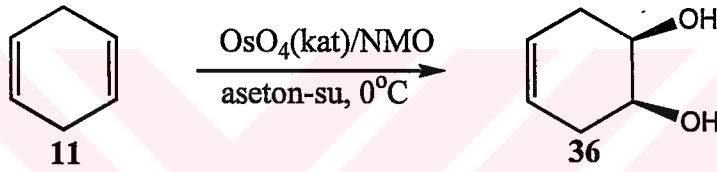
Şema-10

2. MATERYAL VE YÖNTEMLER

2.1. (\pm)-*talo*-Quercitol'ün Sentezi.

2.1.1. (cis)-1,2-dihidroksi-4-siklohekzen'in (36) Sentezi

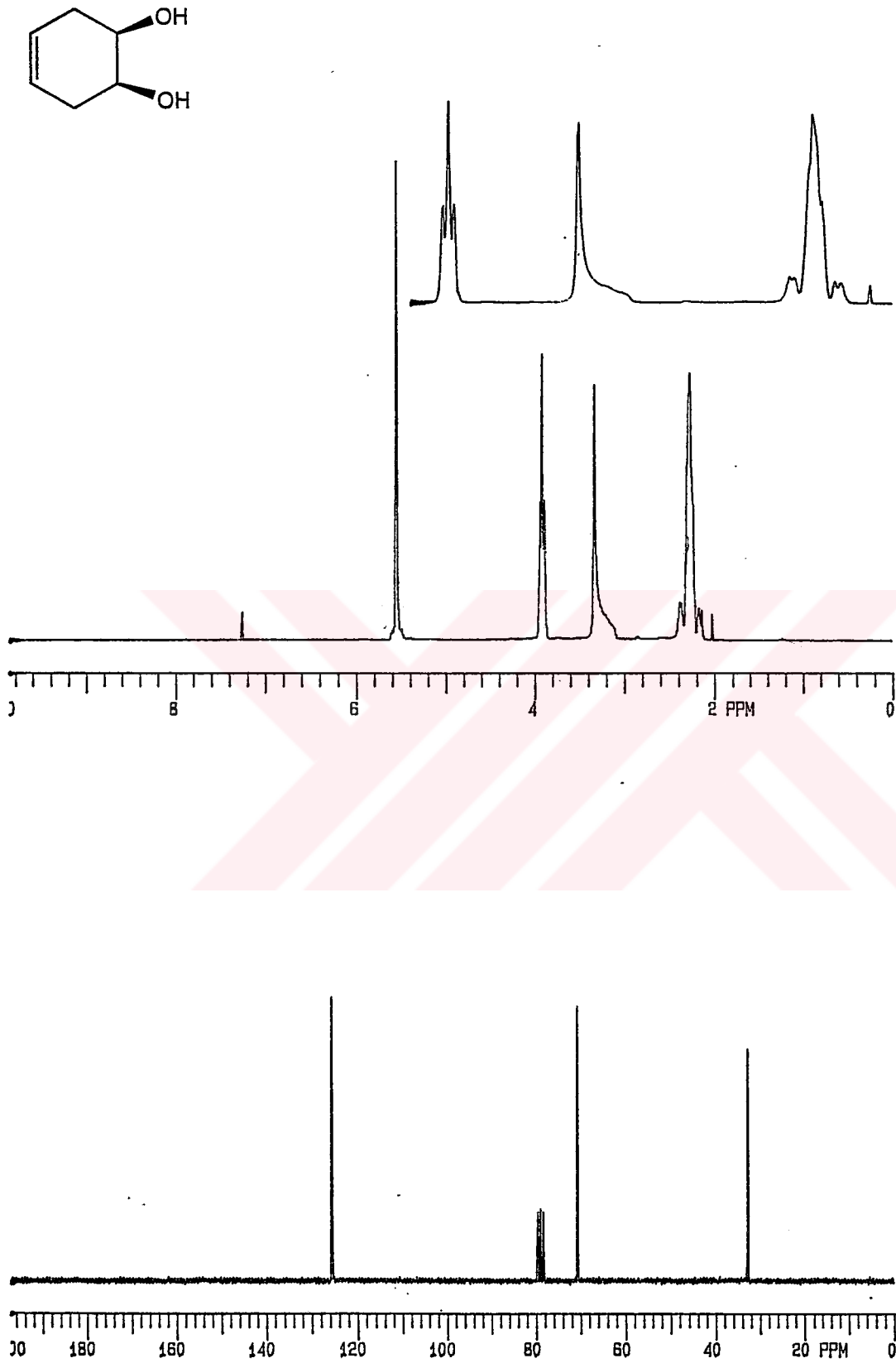
Alkenlerden cis-diol elde etmek için uygulanan yöntemlerin başlıcaları OsO_4 ve KMnO_4 yükseltgenmeleridir.^{57,58} OsO_4 cis-hidroksilasyonu çok yüksek verimle gerçekleşmesine rağmen bu reaktifin çok pahalı olması sebebiyle makro düzeydeki çalışmalarda kullanılmaz. İkinci yükseltgen maddeler yanında OsO_4 'ü katalitik olarak kullanan yükseltgenme varyasyonları kullanılmaktadır⁵⁹.



OsO_4 -NMO çifti ile azot atmosferi altında 1,4-sikloheksadien'den (11) tek ürün olarak % 70 verimle diol 36 elde edildi (E.N: $69-70^\circ\text{C}$). Diol 36'nın $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ ları şekil-3 de görülmektedir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda moleküldeki simetri nedeniyle sadece üç geniş singlet sinyali gözlenmektedir. 5.55 ppm'de alken protonları, oksijene komşu C-H protonları 3.91 ppm'de ve 2.28ppm'de ise metilenik protonlar görülmektedir.

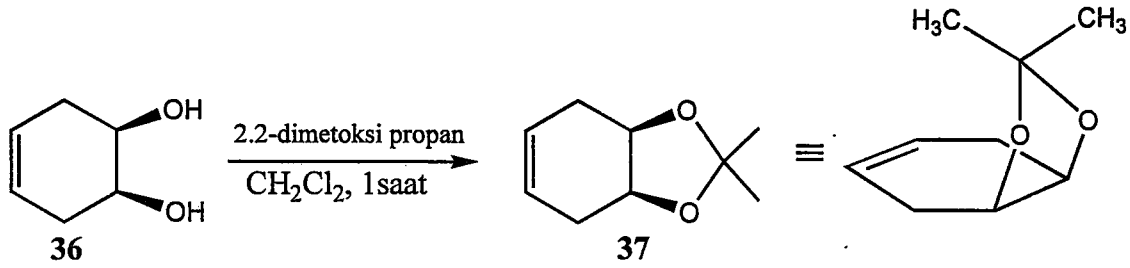
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 125.70 ppm'de, 70.90 ppm'de ve 32.93 ppm'de üç sinyal şeklinde rezonans olmuşlardır.



Şekil-3 Diol 36'nin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları

2. 1. 2. (cis)-1,2-Dihidroksi-4-sikloheksen'in (36) ketalizasyonu.

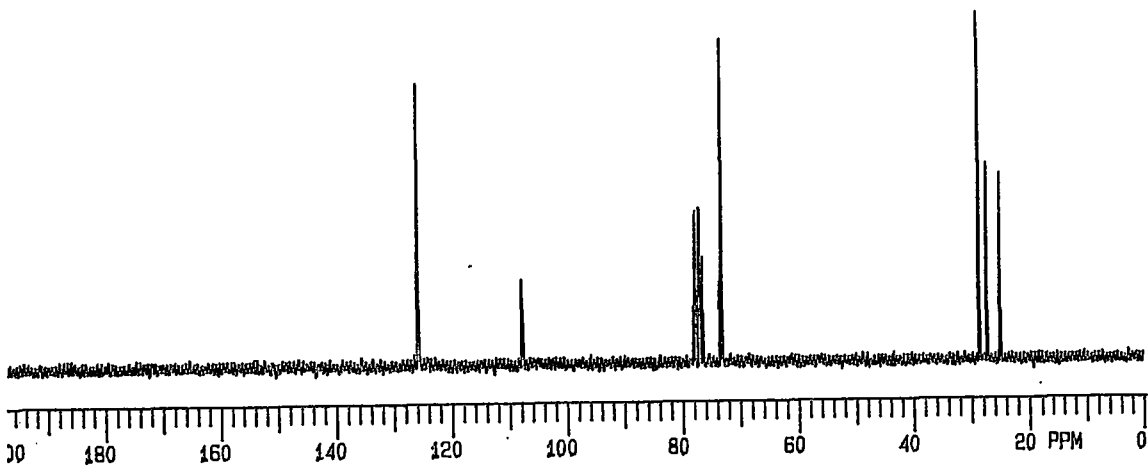
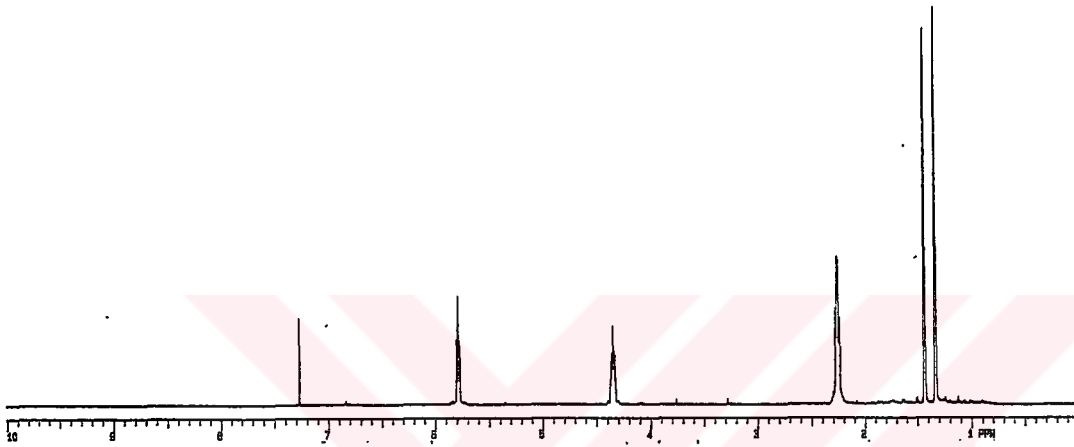
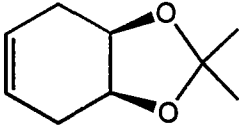
Alilik -CH protonu ihtiva eden pek çok alken $^1\text{O}_2$ ile ene tipi katılma reaksiyonu vermektedir. Diol **36**'nın da bu açıdan ene tipi katılma vermesi beklenir. Fakat gerek diol **36** gerekse diasetat, singlet oksijen ile ene reaksiyonu vermediğinden diol **36**'nın ketal **37** literatür yöntemi ile sentezlendi.



Ketal **37**'nin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **şekil-4** de verilmektedir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda moleküldeki simetri gözlenmektedir. 5.80 ppm'deki multiplet çift bağ protonlarına aittir. 4.35 ppm'deki multiplet ketal oksijenlerine komşu C-H protonlarına ve 2.25 ppm'deki multiplet ise metilenik $-\text{CH}_2$ protonlarına ait sinyallerdir. Ketal metilleri farklı manyetik çevrelerinden dolayı 1.41 ve 1.32 ppm'de iki ayrı singlet vermiştir.

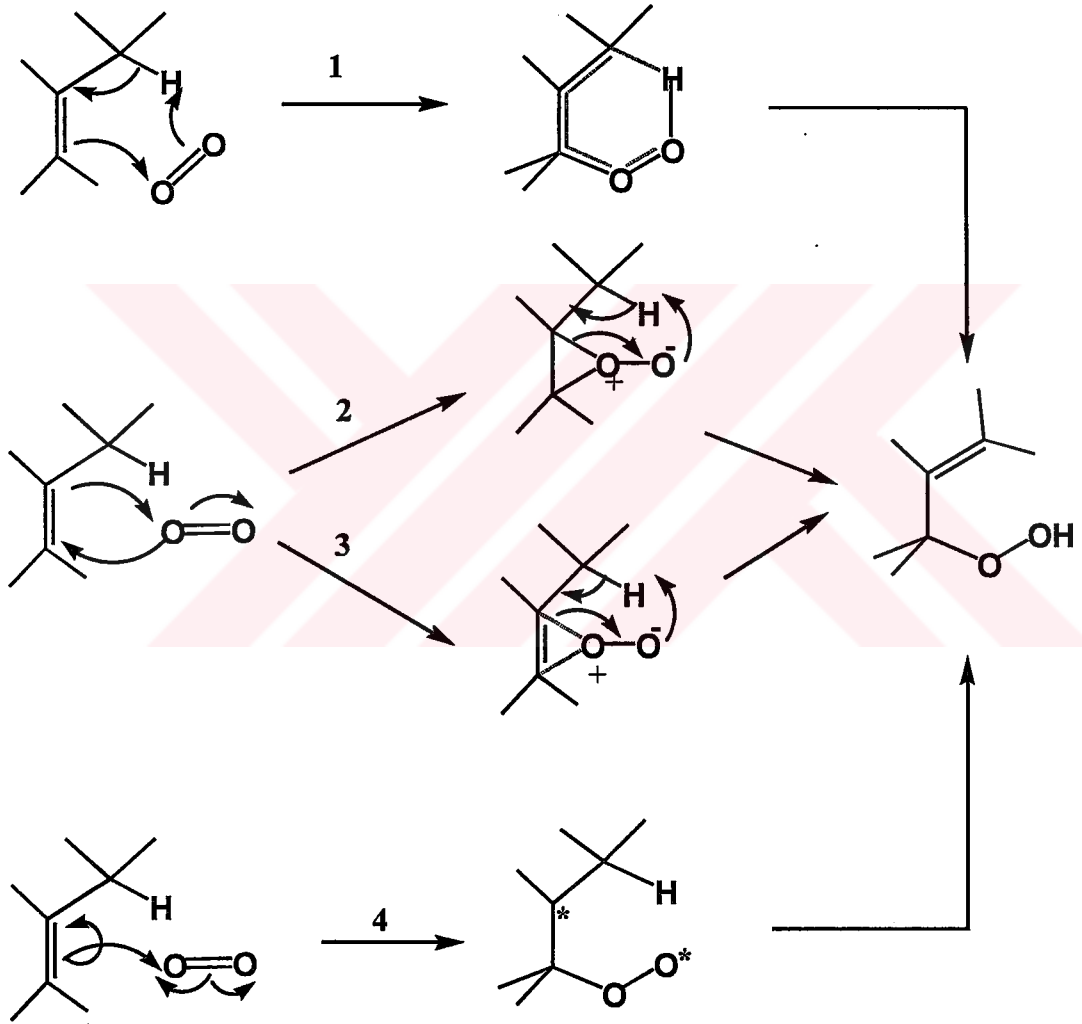
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda halka karbonları karbon sayısının yarısı kadar sinyal vermektedirler. 126.00 ppm'de çift bağ karbonları, 107.97 ppm'de kuarterner ketal karbonu, 73.56 ppm'de alkoksi karbonları, 32.93 ppm'de metilenik karbonları, 28.78 ve 27.29 ppm'de ise metil karbonlarına ait sinyaller gözlenmektedir.



Şekil-4. Ketal 37'nin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları

2. 1. 3. (cis)-8,8-Dimetil-7,9-dioksa-bisiklo [4.3.0^{1,6}]non-3-en'in (37) ¹O₂ (Singlet oksijen) ile ene reaksiyonu.

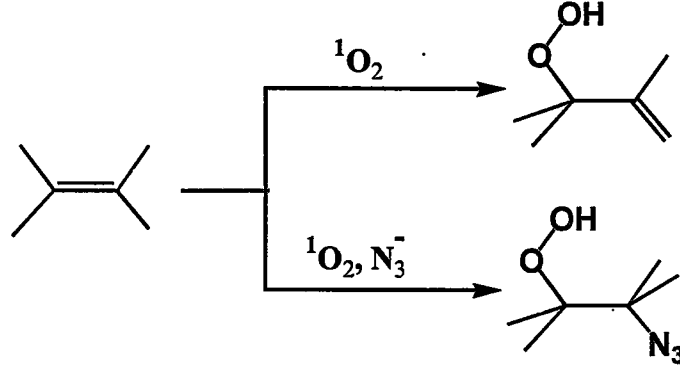
¹O₂ (Singlet oksijen)'in reaksiyonları üç gruptur⁶⁰. Bunlar 2+4 Diels Alder katılma, 2+2 katılma ve ene tipi katılma reaksiyonlarıdır. Bunlardan ene tipi katılma reaksiyonları için literatürde verilen 4 ayrı tipte mekanizma mevcuttur (Şema-11)⁶¹.



Şema-11

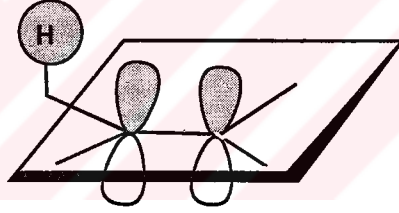
Birincide “synchron” katılma, ikincide perepoksit tam katılma, üçüncüde kısmi perepoksit katılması ve dördüncü de radikalik veya iyonik katılma üzerinden gidebileceği belirtilmektedir. Fakat Jefford ve grubunun azit ortamında yapmış olduğu

reaksiyonda azido hidroperoksit bileşiklerinin oluşması mekanizmanın perepoksit üzerinden yürüyebileceğini göstermektedir (Şema-12)⁶². Ayrıca ene tipi katılma reaksiyonları



Şema-12

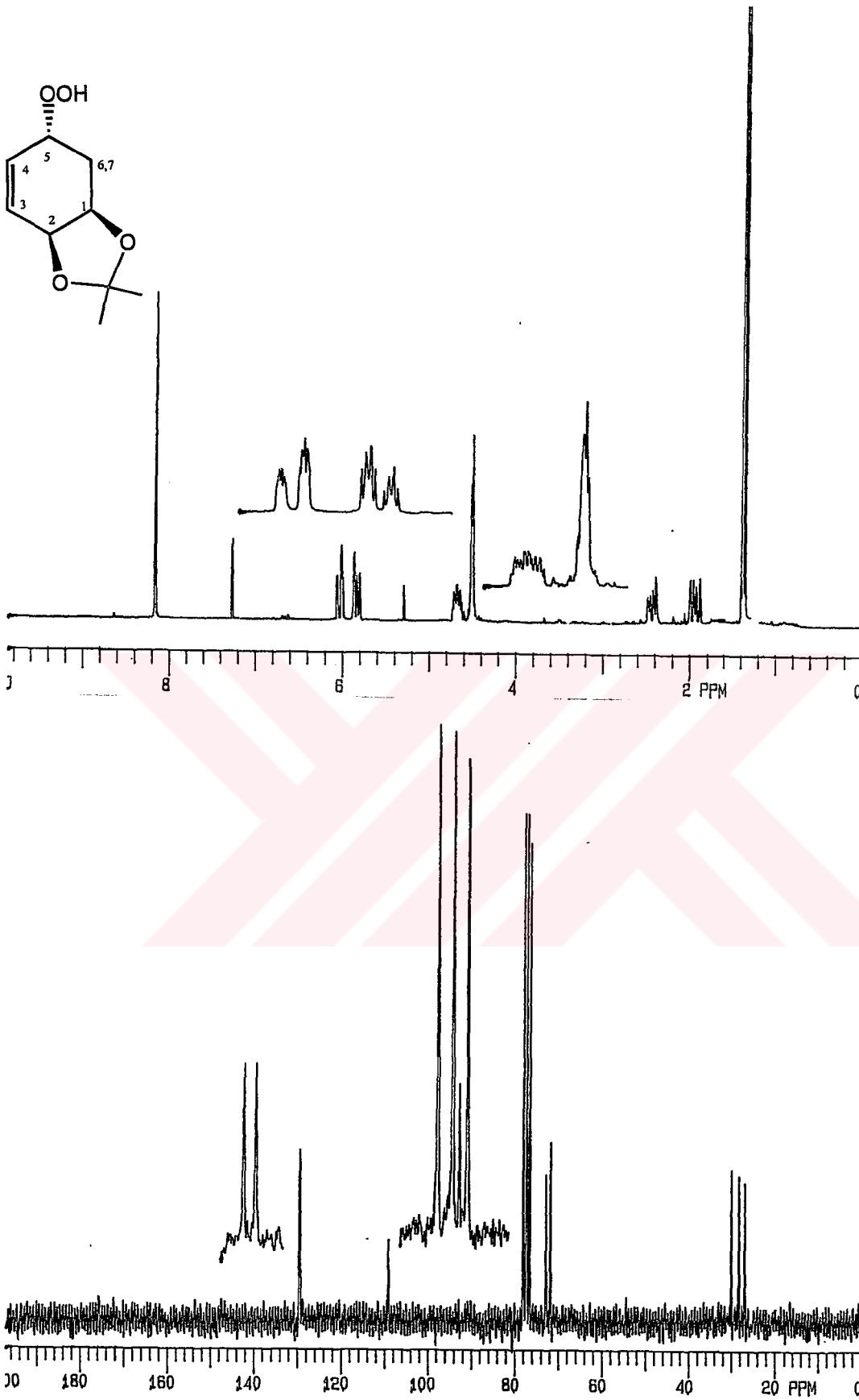
Şema-13 deki gibi genelde alilik bir sistemde H-atomu ile π -orbitallerinin aynı düzlemde bulunduğu sistemlerde gerçekleşir⁵⁹.



Şema-13

Diol 36 ve diasetatı çeşitli şartlarda fotooksjenasyon denenmesine rağmen ene reaksiyonu tipi bir ürün oluşmamıştır. Diol 36 diasetatı muhtemelen halka deviniminden dolayı alilik -CH'lar ile π -elektronları şema-13'deki gibi aynı düzlemde olmadıklarından ene tipi reaksiyonlar gerçekleşmemiştir. Ketal 37 de ise, muhtemelen beşli ketal halkasından meydana gelen gerilimle şema-13 deki konformasyon oluşarak $^1\text{O}_2$ ile ene reaksiyonu gerçekleşmektedir.

Bu amaçla ketal 37'ye CH_2Cl_2 'de TPP(tetra-fenil-porfirin) sensitizörlüğünde, 500 Watt Tungsten-halojen lamba altında O_2 ile reaksiyona sokularak hidroperoksit 38 elde edildi. Hidroperoksit 38 quercitol sentezinde çok önemli bir adımdır. Çünkü bu bileşiğin sentezi ile sikloheksan halkasına 3 oksijen fonksiyonel grubu yerleştirilmiş ve ayrıca



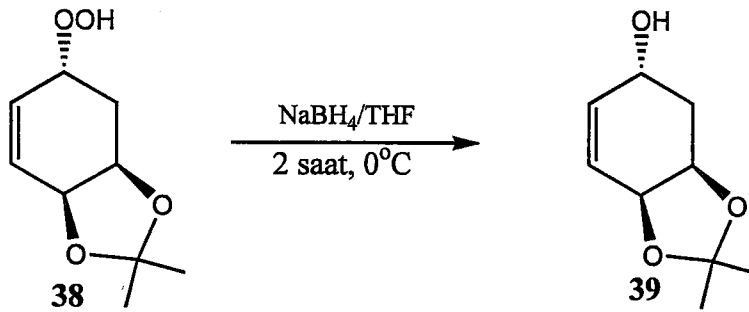
Şekil-5. Hidroperoksit 38'in 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları

6.06 ppm'de H_4 dubletin multiplini ($J_{4,3}=10.4$ Hz), 5.95ppm'de ise H_3 dubletin multiplini ($J_{3,4}= 10.4$ Hz) vermektedir. 4.70 ppm'de hidroperoksinin bağılı olduğu H_5 multipl ve 4.68 ppm'de ketal guruplarının bağılı olduğu H_1, H_2 protonları multipl vermektedirler. H_6, H_7 protonları da hidroperoksit ve ketalden farklı etkilenecek yine bir AB sistemi oluşturmaktadırlar. 2.45 ppm'de H_6 dubletin tripletinin-multiplini ($J_{6,7}=13.6, J_{6,1}=J_{6,5}=3.9$ Hz), vermekte ve 1.95ppm'de ise, H_7 dubletin dubletinin-dubleti ($J_{7,6}=13.6, J_{7,1}=8.8, J_{7,5}=2.8$ Hz), vermektedirler. Ayrıca ketal metilleri de 1.37 ppm ve 1.36 ppm'de iki ayrı singlet vermektedirler.

^{13}C -NMR spektrumunda yapı ile uyumlu olarak 9 sinyal gözlenmektedir. 129.72 ve 129.46 ppm'de çift bağ karbonları, 109.29 ppm'de kuvarterner karbonu, 77.21, 72.85, 71.85 ppm'de hidroperoksit ve alkoksi karbonları, 30.15 ppm'de metilenik karbonu, 28.24 ve 26.82 ppm'de ise ketal metil karbonları sinyal vermektedirler.

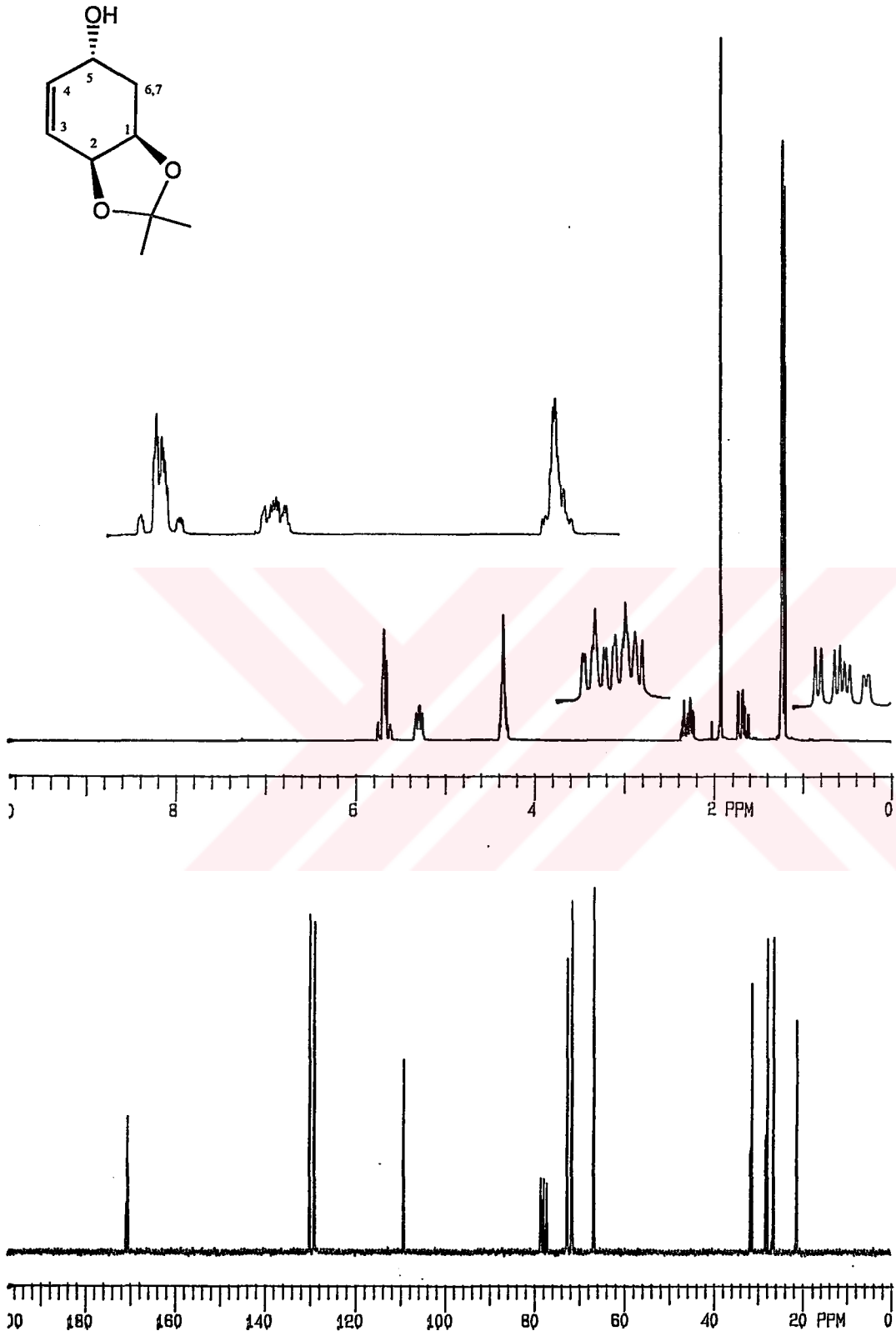
2. 1. 4. (16/4)- 8,8-Dimetil-4-hidroperoksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0^{1,6}]non-2-en'in (38) indirgenmesi.

Hidroperoksitlerin indirgenmeleri için literatürde birkaç metod mevcuttur. Fakat yapılan denemelerde en iyi sonuç tiyoüre ile elde edildi⁶⁰. Metanolde, tiyoüre ile yapılan indirgemede %90 verimle alkol 39 sentezlendi.



Alkol 39'un 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **şekil 6**'da verilmektedir.

Alkol 39'un 1H -NMR spektrumunda, çift bağ protonları, bir AB sistemi oluşturmakta ve 5.86 ppm'de H_4 dubletin multiplini ($J_{4,3}=11.4$ Hz), 5.65 ppm'de ise H_3 , dubletin dubletinin dubletini ($J_{3,4}=11.4, J=4.3, J=2.4$ Hz) vermektedir.



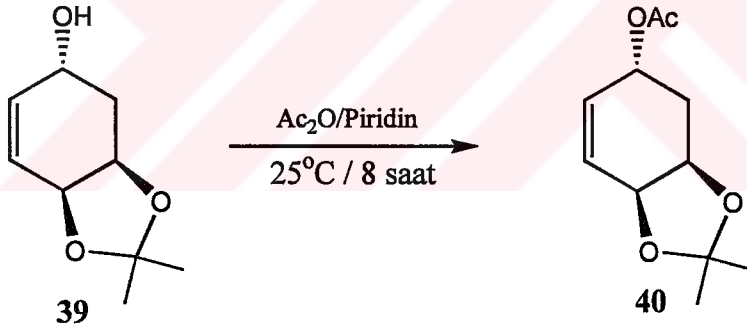
Şekil-6. Alkol 39'un 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları

4.45 ppm'de H₁, H₂, H₅ protonları multiplet vermektedirler. Metilenik H₆, H₇ protonları da alkol ve ketalin farklı çevrelerini gördüklerinden yine bir AB sistemi oluşturmaktadırlar. 2.44 ppm'de H₆ dubletin dubletinin-multiyeti ($J_{6,7}=13.8$, $J_{6,1}=3.72$ Hz), 1.95 ppm'de ise, H₇ dubletin dubletinin dubleti ($J_{7,6}=13.8$, $J_{7,1}=9.5$, $J_{7,5}=2.4$ Hz) vermektedirler. Ayrıca ketal metilleri de 1.32 ppm'de tek bir singlet vermektedir.

¹³C-NMR spektrumunda ise yapı ile uyumlu olarak 9 sinyal gözlenmektedir. 135.34 ppm ve 129.10 ppm'de çift bağ karbonları, 109.30 ppm'de kuvarterner karbonu, 73.40, 71.91 ve 63.82 ppm'de alkol ve alkoksi karbonları, 35.83 ppm'de metilenik karbon ve 28.12, 26.35 ppm'de ise ketal metil karbonları sinyal vermektedirler.

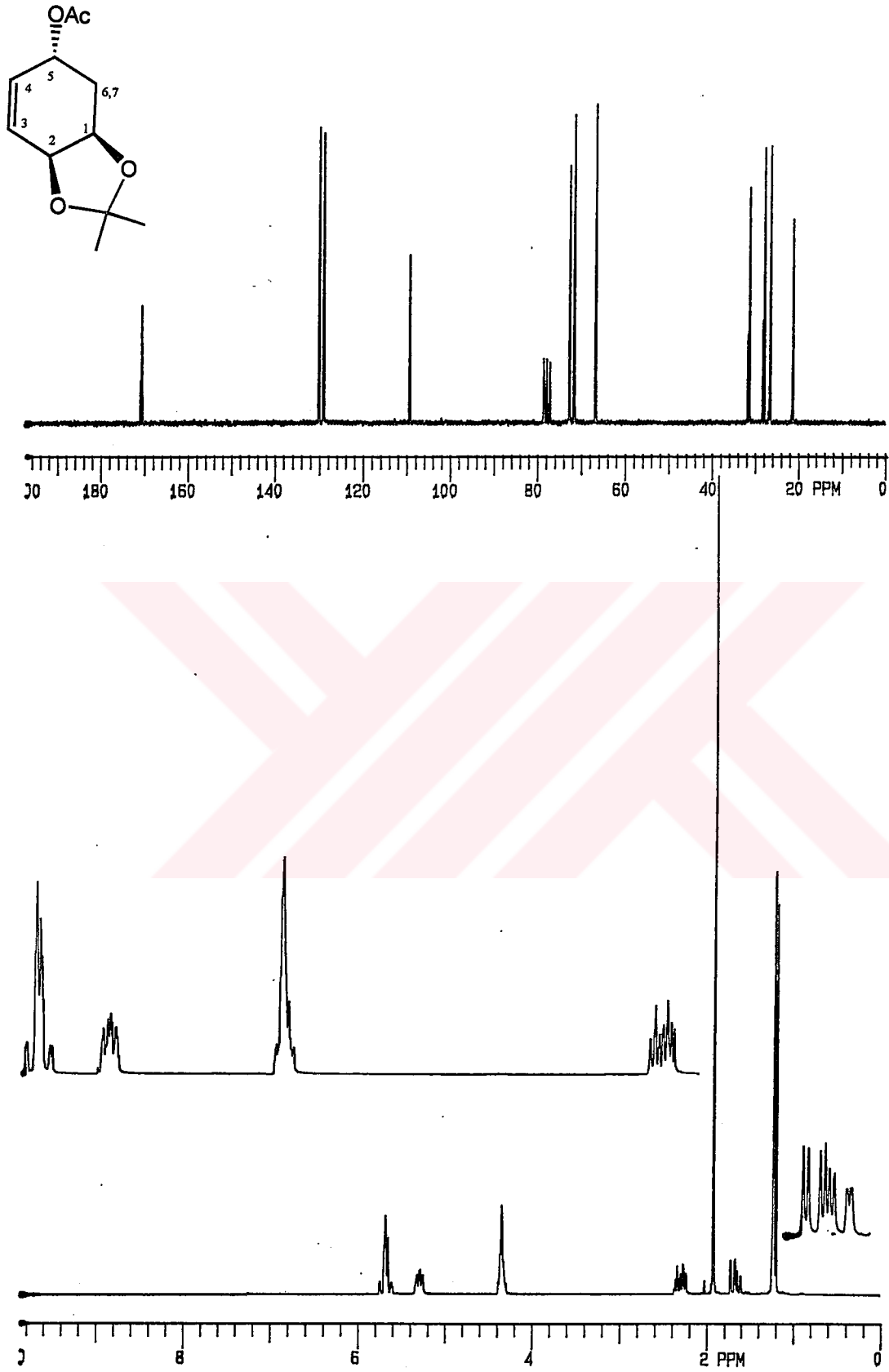
2. 1. 5. (16/4)- 8,8-Dimetil-4-hidroksil-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0]^{1,6}non-2-en'in (39) asetilizasyonu

Alkol 39 asetikanhidrit ve piridin ile asetat 40'a dönüştürüldü.



¹H-NMR-NOE-spektrumları, önceden belirtildiği gibi, yapının anti olduğu gösterildi. 40'ın ¹H-NMR-NOE-spektrumu **şekil 7**'de verilmektedir. Görüldüğü üzere asetat gurubunun bağlı olduğu CH protonu ışınlanınca ketal grubunun bağlı olduğu CH protonları NOE vermezken, ketal metilleri, CH₂ lerinden aynı yönü paylaşan H₆ protonu ve komşu H₄ protonu NOE vermektedirler. Bu da bize ketal ile asetat gruplarının farklı yönde olduğunu kanıtlamaktadır. Asetoksi ketal 40'ın ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **şekil 8**'de verilmektedir.

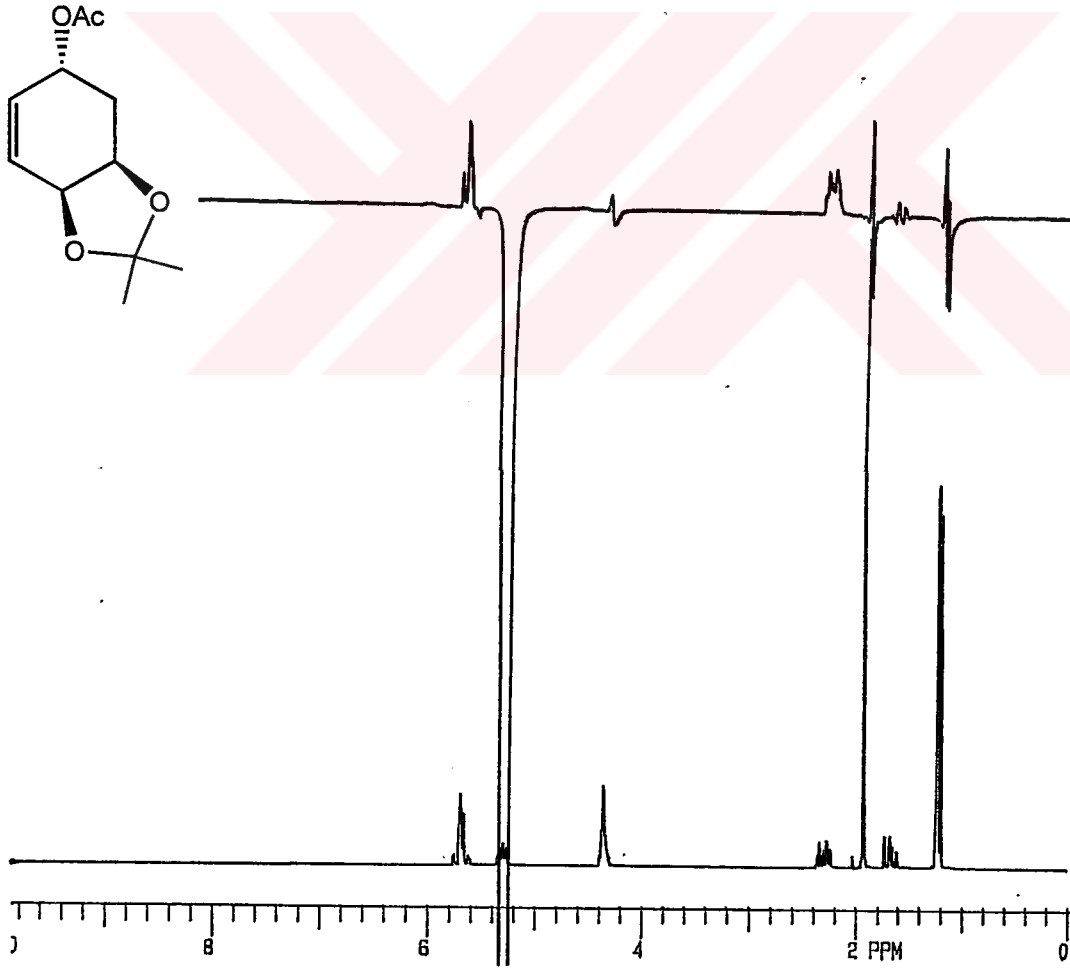
Asetoksi ketal 40'ın ¹H-NMR spektrumunda, çift bağ protonları, bir AB sistemi oluşturmaktadırlar. 5.71 ppm'de H₄ dubletin multiyeti ($J_{4,3}=10.8$ Hz), 5.65 ppm'de ise



şekil-8. Asetoksi ketal 40'in 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları

H₃, dubletin multiyeti ($J_{3,4}=10.8\text{Hz}$) vermektedir. Asetoksi grubuna komşu H₅, 5.28 ppm'de multiyet ve ketale bağı H₁, H₂ protonları da 4.32 ppm'de multiyet vermektedirler. H₆ ve H₇ protonları da asetat ve ketalin farklı etkilerinden dolayı yine bir AB sistemi oluşturmaktadırlar. 2.31 ppm'de H₆, dubletin dubletinin triyeti, ($J_{6,7}=13.8$, $J_{6,5}=5.5$, $J_{6,1}=J_{6,4}=1.1\text{ Hz}$), 1.65 ppm'de ise, H₇ dubletin dubletinin dubleti ($J_{7,6}=13.8$, $J_{7,1}=9.1$, $J_{7,5}=2.8\text{ Hz}$), vermektedirler. Ayrıca 1.92 ppm'de asetat metil protonları, 1.23 ve 1.21 ppm'de ise ketal metilleri üç ayrı singlet vermektedirler.

¹³C-NMR spektrumunda yapı ile uyumlu olarak 11 sinyal gözlenmektedir. 171.15 ppm'de asetat karbonil karbonu, 130.05 ve 129.10 ppm'de çift bağ karbonları, 109.12 ppm'de ketalin kuvarterner karbonu, 72.22, 71.83 ve 66.52 ppm'de asetoksi ve alkoksi karbonları, 31.80 ppm'de metilenik karbon, 28.12, 27.82 ppm'de ketal metil karbonları ve 22.05 ppm'de ise asetat metilleri sinyal vermektedirler.

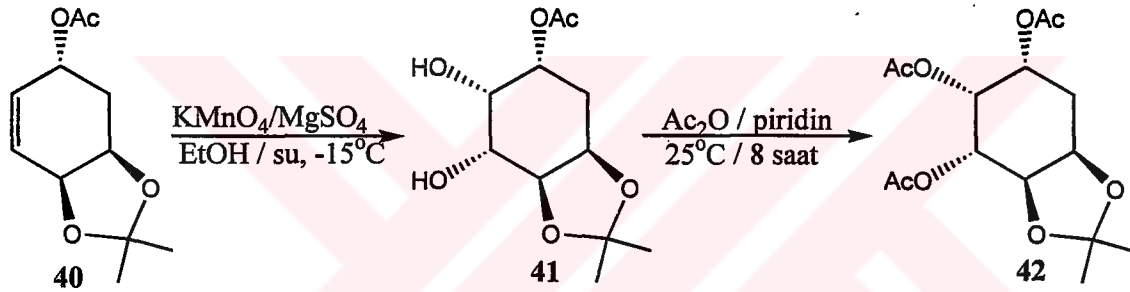


Şekil-7. Asetat 40'ın 50 MHz ¹H-NMR-NOE-spektrumu

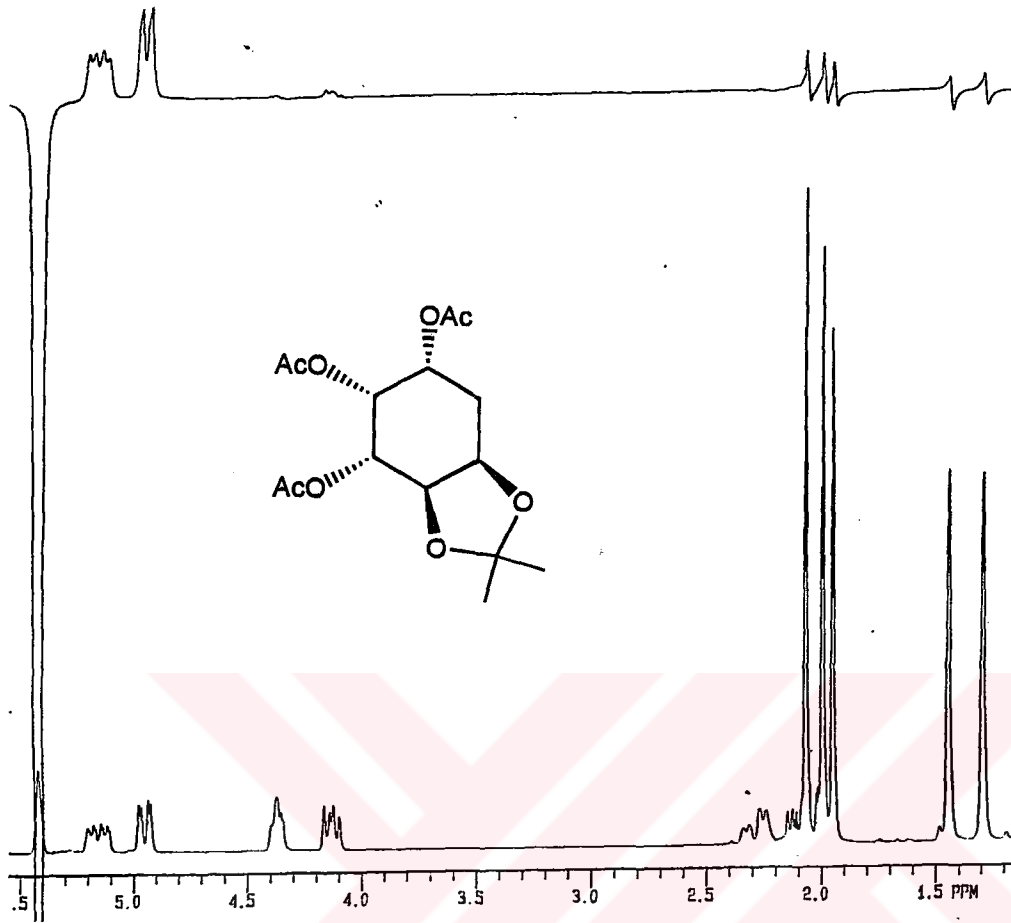
2. 1. 6. (16/4)- 8,8-Dimetil-4-Asetoksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0^{1,6}]non-2-en'in (40)

KMnO₄ oksidasyonu

Cis-diol sentezlerinde yaygın olarak OsO₄ ve KMnO₄ kullanılmaktadır^{57,58}. Her ikisinin de birbirlerine karşı üstünlükleri mevcuttur. Fakat makro uygulamalarda daha çok KMnO₄ kullanılmaktadır⁵⁸. Ayrıca OsO₄ reaksiyonunun son kademesinde ortamın asidik olması ve asidik ortamın ketal gruplarına zarar verebileceği düşünülerek KMnO₄ oksidasyonu

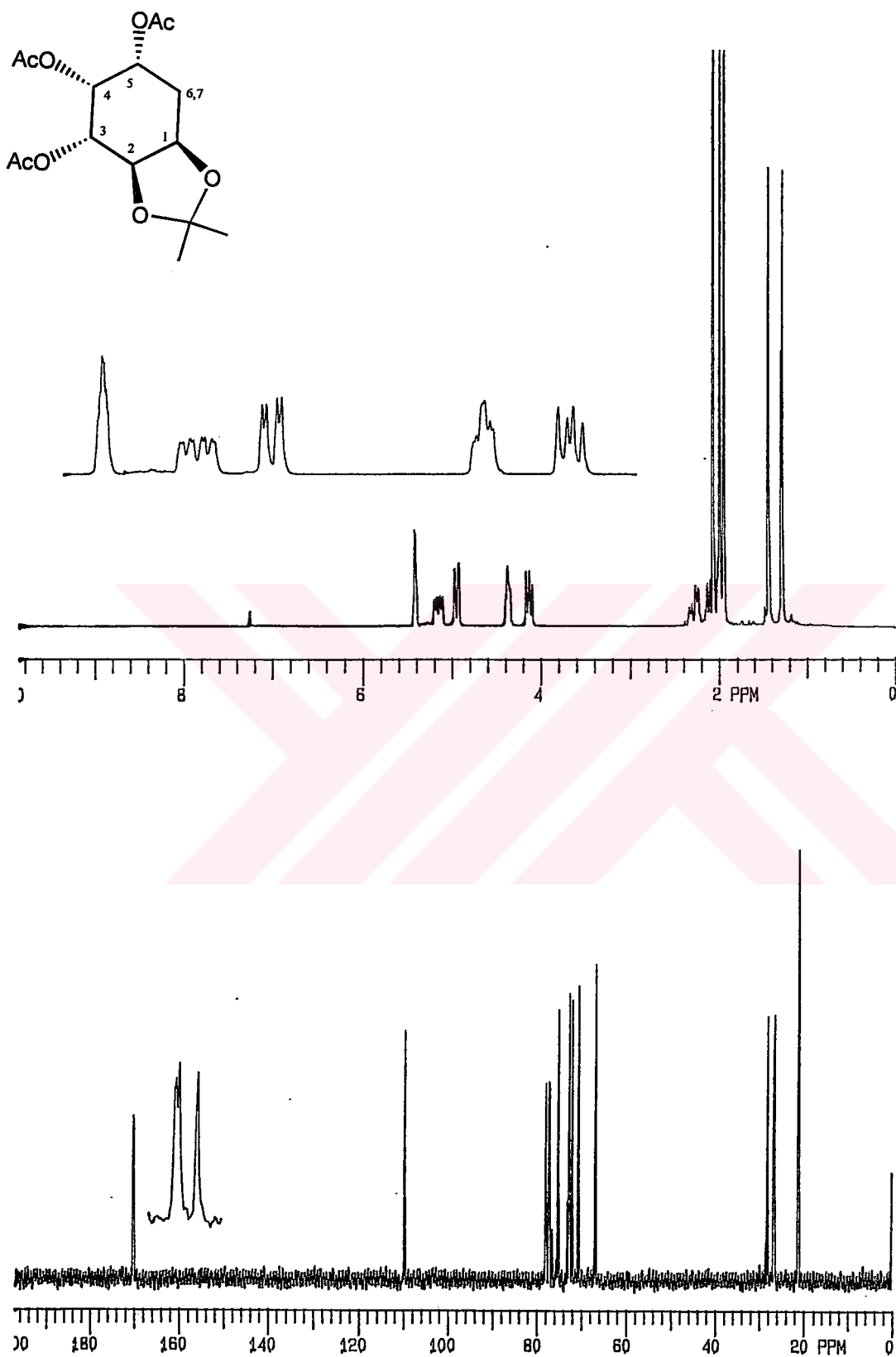


tercih edilmiştir. Buradan hareketle ketal 40 nötral ortamda etanol içerisinde soğukta KMnO₄ oksidasyonu ile cis-diol 41'e dönüştürüldü ve yapı karakterizasyon için de hidroksil grupları asetata çevrilerek triasetat 42 elde edildi. Elde edilen bileşikte permanganat, bileşiğe ketal grubunun sterik etkisinden dolayı sadece asetat tarafından yaklaşabilmekte ve tek ürün olarak 42 yapısı oluşmaktadır. Bu yapının oluştuğu 42'nin ¹H-NMR-NOE-spektrumlarından belirlenmektedir. 42'nin ¹H-NMR-NOE-spektrumu şekil 9'da verilmektedir. Bu spektrumdan da görüldüğü gibi ketal grubunun bağlı olduğu protonlar ışınlandırıldığı zaman asetat gruplarının bağlı bulunduğu protonlarda hiç bir NOE gözlenmemektedir. Bu da asetatlarla ketalin farklı yönlerde olduğunu, yani yapının 42 olduğunu göstermektedir. Triasetat 42'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları şekil 10'da verilmektedir.



Şekil-9. Triasetat 42'nin 50 MHz ¹H-NMR-NOE-spektrumu

¹H-NMR spektrumunda H₄, 5.41 ppm'de multiplet, H₅, 5.15 ppm'de dubletin dubletinin dubletini ($J_{5,4}=11.9$, $J_{5,6}=5.5$, $J_{5,7}=1.8$ Hz), ve H₃ protonu ise 4.95 ppm'de dubletin dubleti ($J_{3,2}=8.4$, $J_{3,4}=2.5$ Hz) vermektedirler. H₁ protonu 4.35 ppm'de multiplet, H₂ protonu da 4.16 ppm'de dubletin dubleti ($J_{3,4}=11.9$, $J_{2,3}=8.4$ Hz), metilenik CH₂ protonları bir AB sistemi oluşturmaktadırlar. AB sistemi A kısmını oluşturan H₆ protonu 2.30 ppm'de dubletin dubleti ($J_{6,7}=14.3$, $J_{6,5}=5.5$ Hz), AB sistemi B kısmını oluşturan H₇ protonu 2.13 ppm'de dubletin dubleti ($J_{7,6}=14.3$ $J_{7,4}=4.8$ Hz) görünümündedir. 2.06, 1.99, 1.94 ppm'de asetat metil protonları ve 1.44, 1.29 ppm'de ketal metil protonları beş ayrı singlet vermektedirler.

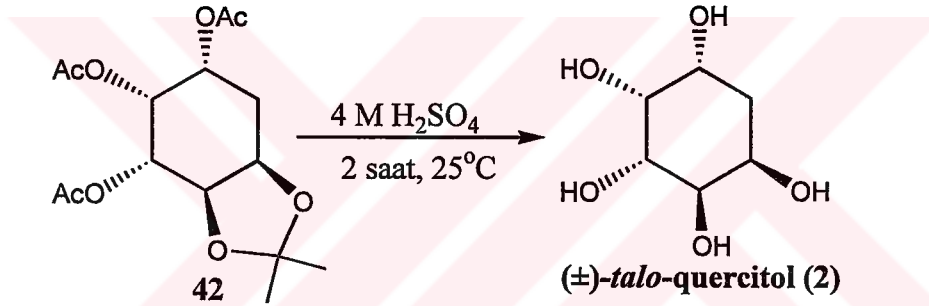


Şekil-10. Triasetat 42'nin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları

^{13}C -NMR spektrumunda 13 sinyal gözlenmektedir. 170.42, 170.37, 170.16 ppm'de asetat karbonil karbonları, 109.92 ppm'de kuvarterner karbonu, 75.48, 73.09, 72.41, 70.92, 67.07 ppm'de alkoksi karbonları, 28.47 ppm'de metilenik karbon, 27.04 ve 26.54 ppm'de biri çakışık asetat metil karbonları, 21.27 ppm'de çakışık tek sinyal olarak iki ketal gurubunun metil karbonları görülmektedir.

2. 1. 7. (123/45) Sikloheksanpentol'ün (2) [(±)-*talo*-Quercitol] sentezi

Triasetoksi ketal **42** den (±)-*talo*-Quercitol'e (**2**) geçmek için asetat ve ketal gruplarının hidrolizi gerekmektedir. Bu amaçla Ketal **42** asidik ortamda hidrolizlenerek (±)-*talo*-Quercitol (**2**) elde edildi (E.N: 243-245°C^{14,15}).

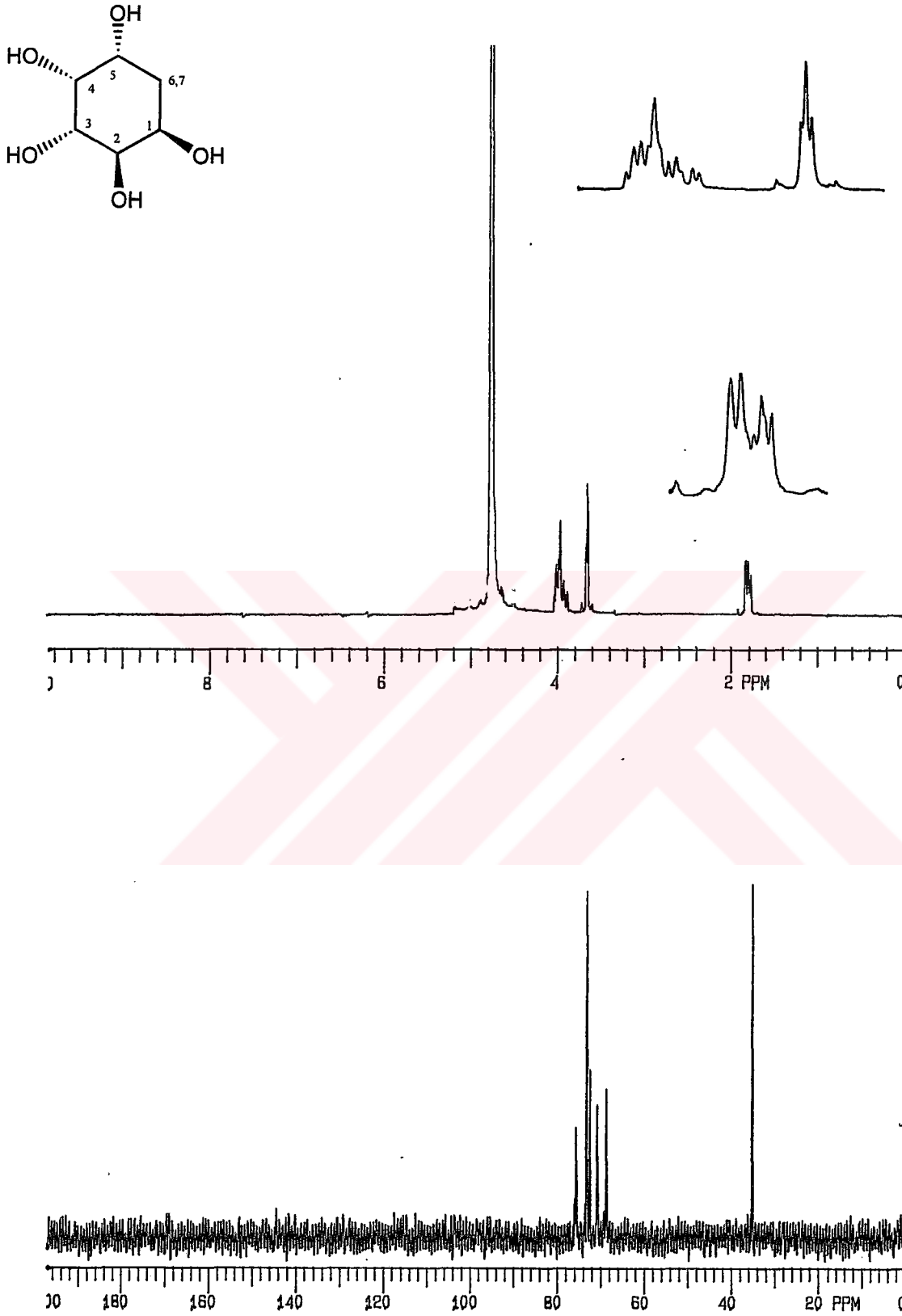


(±)-*talo*-Quercitol **2**'nin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **şekil 11** de verilmektedir ve literatürle uyum içerisindedir¹⁸. ^1H -NMR spektrumunda H_2 , H_3 , H_4 protonları 4.00 ppm'de multiplet, H_1, H_5 protonları 3.85 ppm'de multiplet ve H_6 , H_7 protonları da 1.80 ppm'de dubletin dubleti ($J_{6,7}=9.65$, $J=3.14$ Hz). şeklinde sinyal vermektedirler.

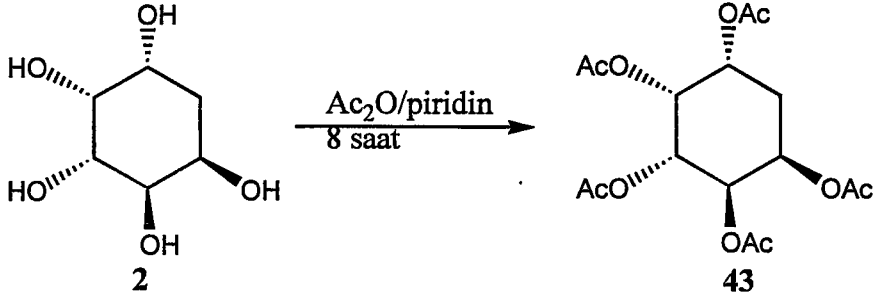
^{13}C -NMR spektrumunda 6 sinyal gözlenmektedir. 75.72, 73.38, 72.69, 70.82, 68.75 ppm'de alkoksi karbonları ve 35.17 ppm'de metilenik karbon görülmektedir.

2. 1. 8. (123/45)-Sikloheksanpentaasetat'ın (43) [(±)-*talo*-Quercitol pentaasetat] sentezi.

Pentol **2** karakterizasyon amacı ile asetik anhidrit ve piridin ile asetat **43**'e dönüştürüldü (E.N: 169-171°C^{14,15}).



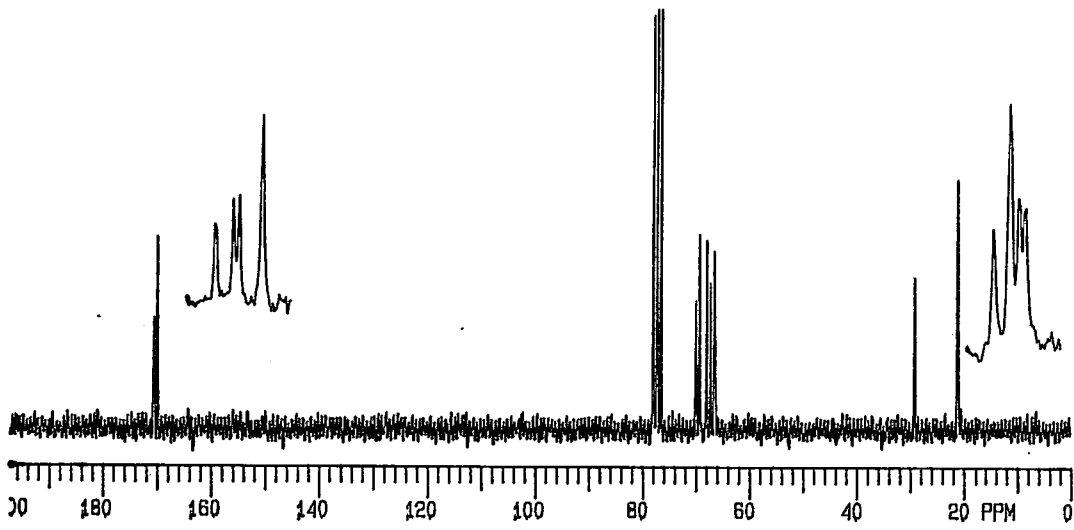
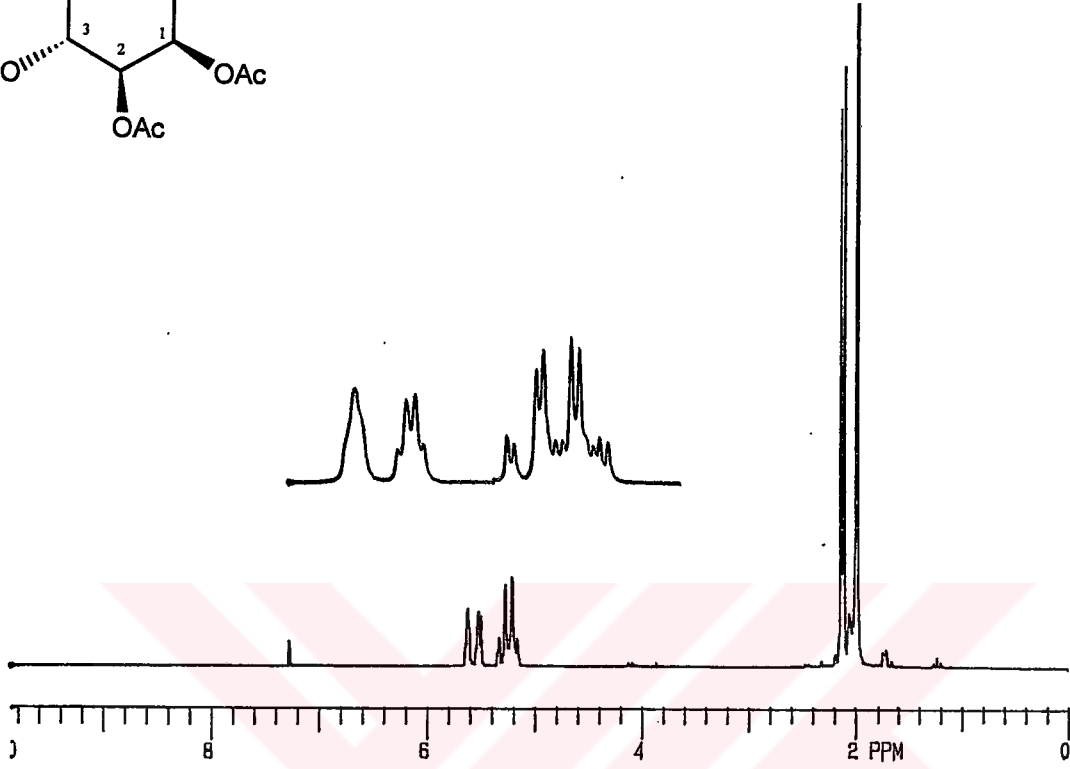
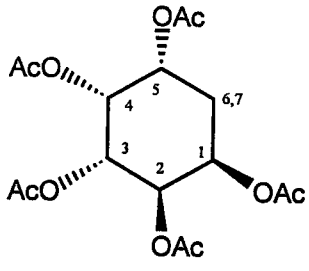
Şekil-11. (±)-talo-Quercitol'ün (2) 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları



(±)-*talo*-Quercitol pentaasetat'ın (43) $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **şekil 12** de verilmektedir.

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumunda 5.61 ppm'de H_4 protonu multiyet, 5.51 ppm'de H_1 protonu kuvartet ($J_{1,2} = J_{1,6} = J_{1,7} = 3.2$ Hz) vermektedirler. H_3 ve H_2 bir AB sistemi oluşturmaktadır. 5.27 ppm'de AB sisteminin A kısmı, dubletin dubleti ($J_{3,2} = 10.8$, $J_{3,4} = 2.7$ Hz), 5.21 ppm'de AB sisteminin B kısmı, dubletin dubleti ($J_{2,3} = 10.8$, $J_{2,1} = 3.2$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. 5.25 ppm'de H_5 Protonu multiyet, 2.14, 2.13, 2.00 ppm'de asetat metilleri 3 ayrı singlet ve 2.04 ppm'de H_6 , H_7 protonları da multiyet vermektedirler.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise yapıyla uyumlu olarak 16 sinyal gözlenmektedir. Bunlar 170.72, 170.52, 170.45 ve 170.20 ppm'de iki karbon çakışık olmak üzere karbonil karbonları görülmektedir. 70.07, 69.51, 68.20, 67.31 ve 66.56 ppm'de asetoksi karbonları, 29.36 ppm'de metilenik karbon, 21.45, 21.28, 21.19 ve 21.13 ppm'de iki karbon çakışık olmak üzere asetat metil karbonları görülmektedir. 170.20 ve 21.13 ppm'de ise pik yüksekliklerinin fazla olmasından iki karbonun çakışık olduğunu anlamaktayız

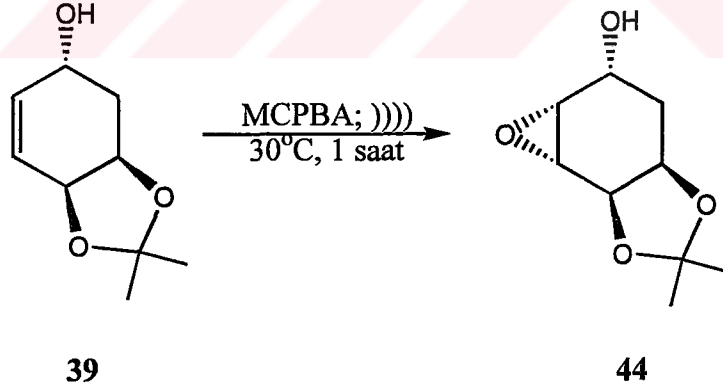


Şekil-12. Pentaasetat 43'ün 200 MHz ^1H -NMR ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumları

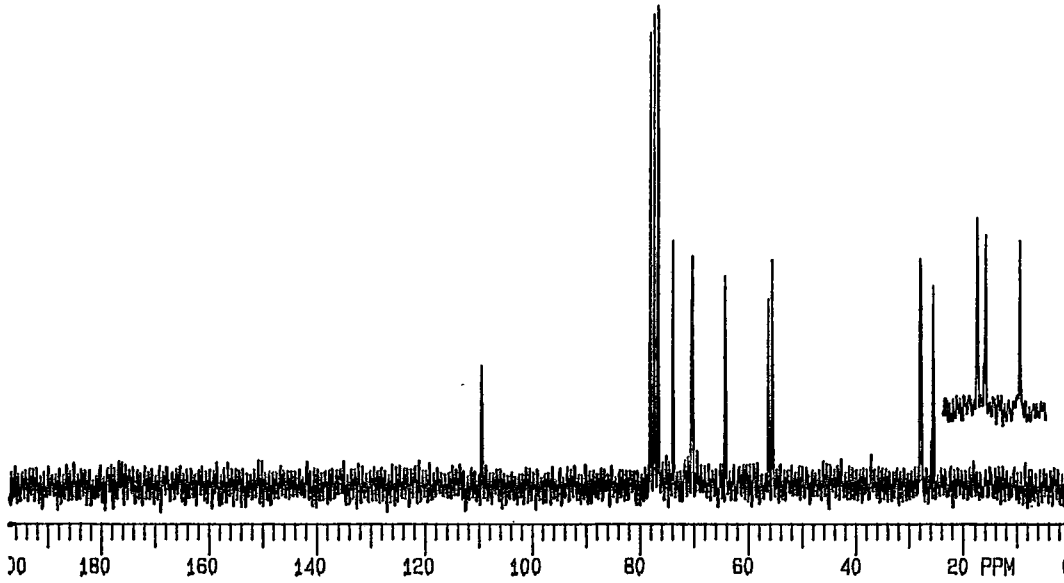
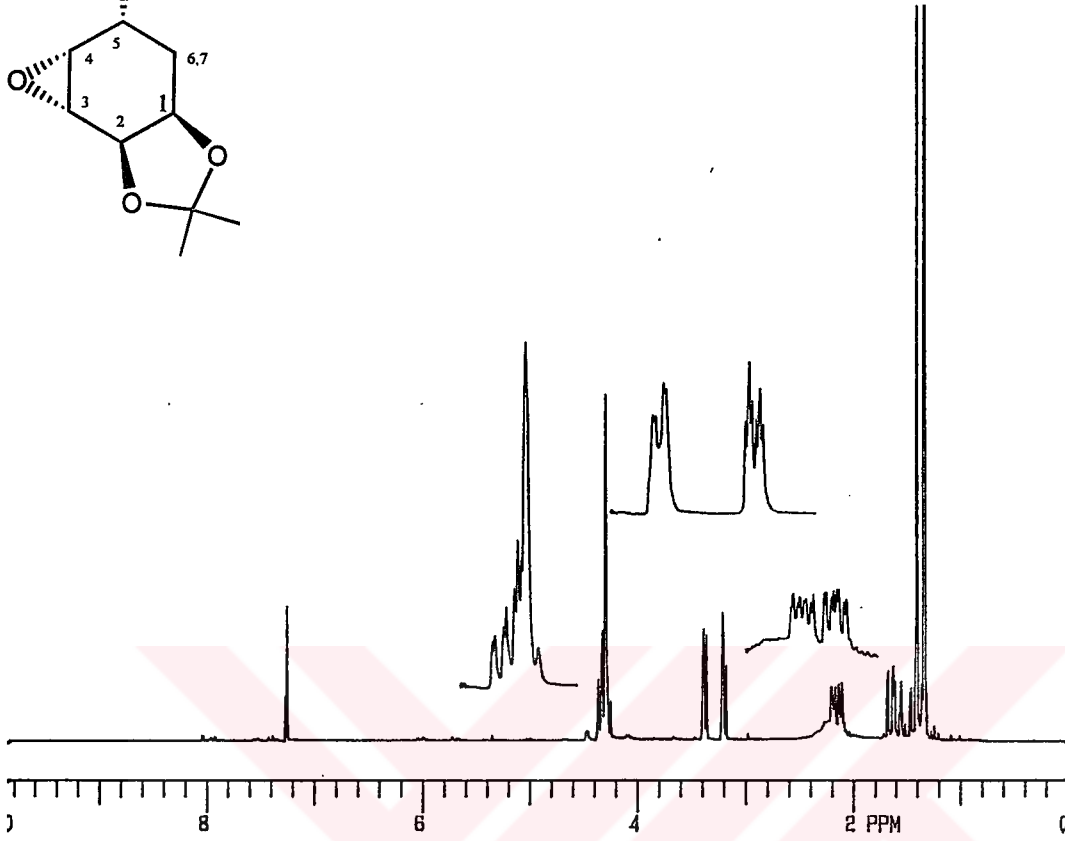
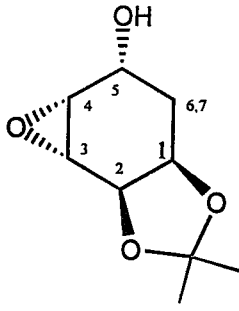
2. 2. (124/35)-Sikloheksanpentol'ün (8) [(±)-*vibo*-Quercitol] Sentezi

2. 2. 1. (16/4)- 8,8-dimetil-4-hidroksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0^{1,6}]non-2-en'in (39) epoksidasyonu.

Epoksitler, olefinlerin perasitlerle muamelesi ile elde edilir⁶³. Fakat çoğu reaksiyonda olduğu gibi epoksidasyon reaksiyonlarında da ultrasonik şartlar, reaksiyonlarda verimlerin artırılması, zamanın kısaltılması gibi faydeler sağladığı için bu reaksiyonlar oldukça yaygınlaşmıştır. Bu nedenle Ketal 39 MCPBA (meta-klor-perbenzoik asit) ile ultrasonik banyoda (47 KHz) ses dalgalarına maruz bırakılarak epoksit 44 sentezlendi (E.N: 60-61 °C). Beklendiği üzere perasit ketal 39'a OH grubunun hidrojen bağı ve ketalin de sterik etkisiyle OH tarafından yaklaşmakta ve tek ürün olarak epoksit 44 elde edilmektedir. Epoksit 44'ün yapısı, 44'ün negatif NOE vermesi yüzünden asetoksi epoksit 45'in 1H-NMR-NOE spektrumu ile belirlendi. 45'in ¹H-NMR-NOE spektrumu şekil 15'te verilmektedir. Epoksit 44'ün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları şekil 13'de verilmektedir.



¹H-NMR spektrumunda 4.31 ppm'de H₁, H₂ ve H₅ protonları multiyet vermektedirler. Epoksit protonları bir AB sistemi oluşturmuşlardır. 3.39 ppm'de AB sisteminin A kısmı geniş bir dublet (J_{2,3}=4.0 Hz), 3.20 ppm'de de AB sisteminin B kısmı dubletin tripleti(J_{3,2}=4.0, J_{3,4}=J_{3,7}=1.3 Hz) vermektedirler. Metilenik protonlar H₆, H₇ de yine bir AB sistemi oluşturmaktadır. 2.15 ppm'de AB sisteminin A kısmı dubletin dubletinin dubletini(J_{6,7}=14.3, J_{6,1}=5.6, J_{6,5}=2.4 Hz), 1.61 ppm'de de AB sisteminin B kısmı



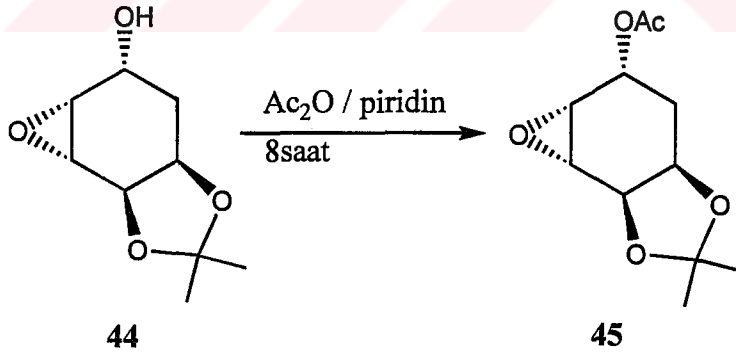
Şekil-13. Epoksit 44'ün 200 MHz ^1H -NMR ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumları .

dubletin dubletinin dubleti ($J_{7,6}=14.3$, $J_{7,5}=10.8$, $J_{7,3}=1.3$ Hz) vermektedir. Ketal metilleri ise 1.40 ve 1.33 ppm'de iki ayrı singlet şeklinde rezonans olmaktadır.

^{13}C -NMR spektrumunda molekülde herhangi bir simetri bulunmadığı için dokuz sinyal bulunmaktadır. Bunlar 109.66 ppm'de kuvarterner ketal karbonu, 73.93, 70.35, 64.39 ppm'de alkoksi karbonları, 56.38, 55.72 ppm'de epoksit karbonları, 27.98, 27.58 ve 25.72 ppm'de ketal metil karbonları ve metilenik karbon gözlenmektedir.

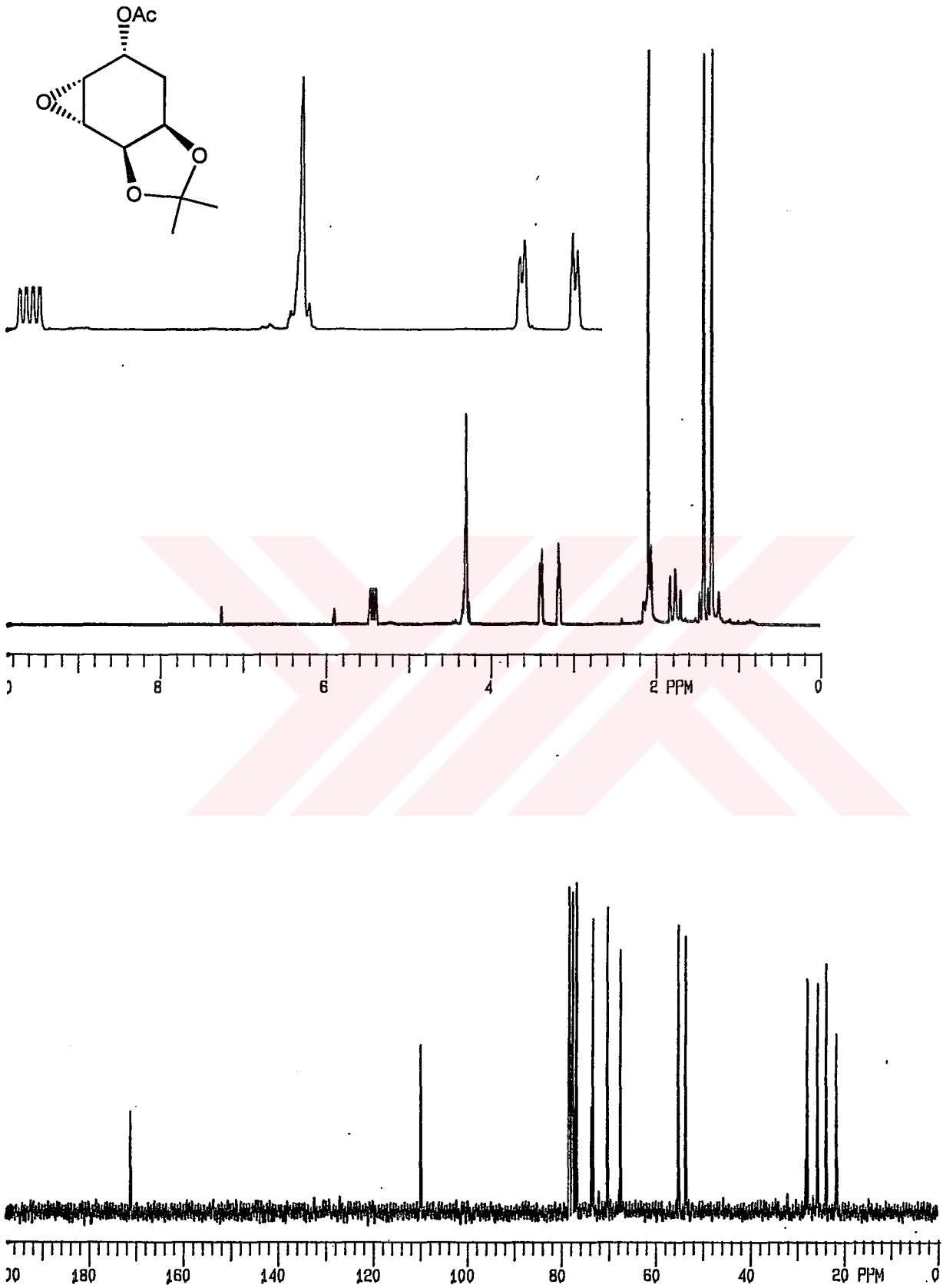
2. 2. 2. (17/245)–9,9-Dimetil-5-asetoksi-3,8,10-trioksa-trisiklo [5.3.0^{2.4}.0^{1.7}] dekan'ın (45) sentezi.

Karakterizasyon amacı ile epoksi alkol 44, asetoksi epoksit 45'e dönüştürüldü. Önceden de belirtildiği üzere epoksit 44 bileşiğinde hidroksil grubunun konfigürasyonu asetat türevi 45'in ^1H -NMR-NOE spektrumu ile belirlendi. Asetoksi epoksit 45'in ^1H -NMR-NOE spektrumu **şekil 15**'te verilmektedir. Spektrumunda asetat'a komşu H_5 protonu ışınlandırıldığı zaman epoksite bağlı CH'larda ve metilenik CH_2 protonlarının birisinde NOE gözlemlendi. Bu da yapıda epoksitin ketalde trans, asetatla da cis olduğunu göstermektedir.

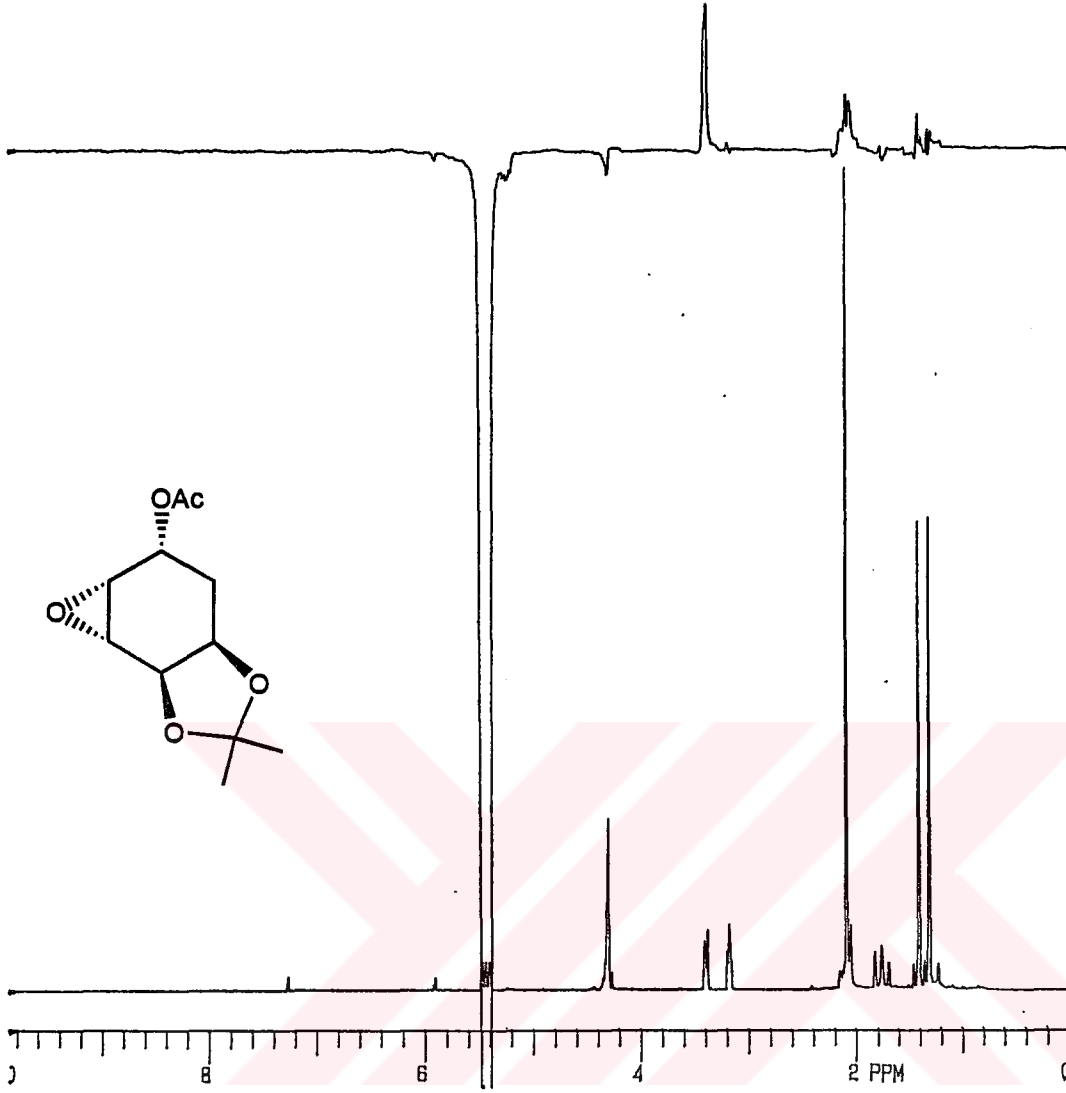


45'in ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **şekil 14**'de verilmektedir.

^1H -NMR spektrumunda 5.43 ppm'de asetata komşu H_5 protonu dubletin dubletinin dubleti ($J_{5,6}=11.0$ Hz, $J_{5,7}=5.5$ Hz, $J_{5,8}=4.3$ Hz) 4.30 ppm'de H_1 ve H_2 olkoksit protonları multipllet oluşturmaktadırlar. Epoksit protonları da bir AB sistemi oluşturarak 3.39



Şekil-14. Asetoksi epoksit 45'in 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları



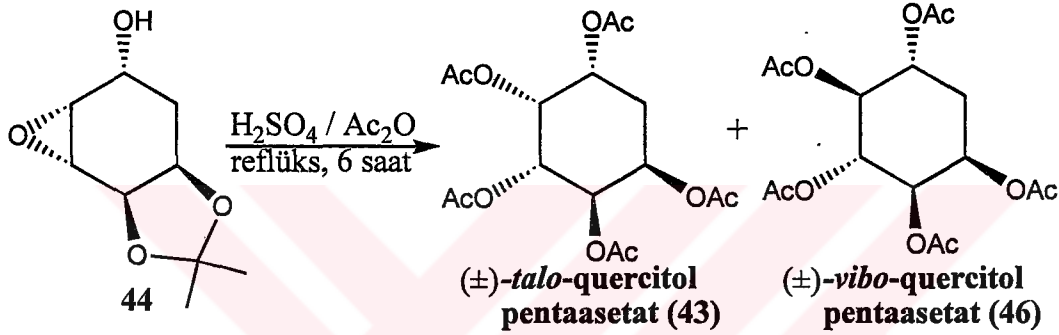
Şekil-15. Asetoksi epoksit 45'in 50 MHz ^1H -NMR-NOE spektrumu

ppm'de AB sisteminin A kısmı, dubletin multiyeti ($J_{3,4}=4.0$ Hz), 3.17ppm'de AB sisteminin B kısmı dubletin multiyeti ($J_{4,3}=4.0$ Hz), H_6 ve H_7 metilenik protonlarda yine bir AB sistemi oluşturarak 1.87 ppm'de AB sisteminin B kısmı dubletin multiyeti ($J_{6,5}=11.0\text{Hz}$) vermektedir. Fakat AB sisteminin A kısmı asetat metil sinyali altında kaldığından analizi mümkün olmamıştır. Ayrıca 2.05 ppm'de asetat metil protonları ve 1.41, 1.36 ppm'de de ketal metilleri singlet vermektedir.

^{13}C -NMR spektrumunda 170.97 ppm'de karbonil karbonu, 109.81 ppm'de asetonoid kuvarterner karbonu, 73.47, 70.23, 67.48 ppm'de alkoksi karbonları, 54.97 ve 53.57 ppm'de epoksit karbonları, 27.98, 25.66, 23.88, 21.56 ppm'de metil ve metilenik karbonları olmak üzere 11 sinyal gözlenmektedir.

2. 2. 3. (17/245) –9,9-Dimetil-5-hidroksi-3,8,10-trioksa-trisiklo[5.3.0^{2.4}.0^{1.7}] dekan'ın (44) asetolizi.

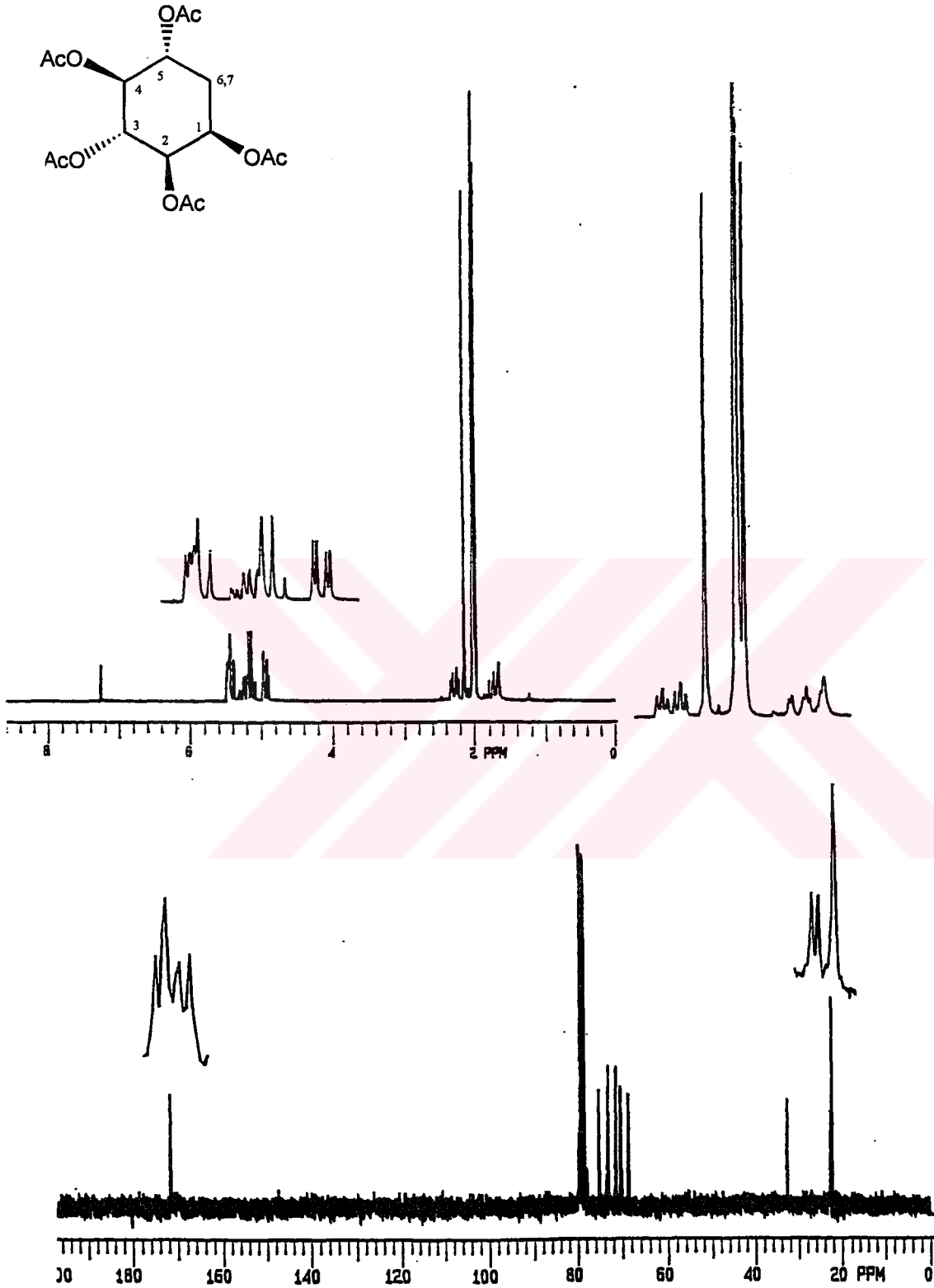
Epoksit 44'ün asidik ortamda asetik anhidrit ile asetolizi beklendiği gibi iki ayrı pentaasetat ürününü verdi. Ürünlerin 8:2 oranında (±)-*talo*-Quercitol pentaasetat (43) : (±)-*vibo*-Quercitol pentaasetat (46) oldukları ¹H-NMR spektrumu ile belirlenip, kromatografik yöntemlerle ayrılıp izole edildiler. (±)-*vibo*-Quercitol pentaasetat (46) etanolden kristallendirildi (E.N:113-114°C²⁴).



(±)-*talo*-Quercitol pentaasetat'ın (43) ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **şekil 12**'de verilmiştir. (±)-*vibo*-Quercitol pentaasetat'ın (46) ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları da **şekil 16**'de verilmektedir ve literatürle uyum içindedir²⁴.

(±)-*vibo*-Quercitol pentaasetat'ın (46) ¹H-NMR spektrumunda H₂ protonu 5.46 ppm'de dubletin dubleti (J_{2,3}=6.5 Hz, J_{2,1}=3.4 Hz) vermektedir. 5.44 ppm'deki H₄ protonuna ait olan triplet sinyalinin çizgilerinden ikisi dubletin dubleti çizgileriyle çakışmaktadır (J_{4,3}=J_{4,5}=9.7 Hz). H₁ protonu 5.28 ppm'de dubletin dubletini (J_{1,6}=4.3 Hz, J_{1,7}=1.8 Hz), H₅ protonu 5.15 ppm'de H₆, H₇ ve H₄ protonlarıyla visinal etkileşerek kuvartete (J_{4,5}=J_{5,6}=J_{5,7}=9.7 Hz), H₃ protonu 4.94 ppm'de dubletin dubletine (J_{3,4}=10.3 Hz, J_{3,2}=3.2 Hz) yarılmaktadır. Metilenik protonlardan H₆, 2.28 ppm'de dubletin tripleti (J_{5,6}=8.6, J_{1,6}=4.3 Hz), H₇ protonu ise 1.75 ppm'de multipler vermektedir. 2.14, 2.01 ve 1.98 ppm'de 3 singlet sinyali asetat metillerine ait olup ikisi aynı bölgede üst üste çakışarak rezonans olmaktadır.

¹³C-NMR spektrumunda karbonil karbonlarını üç tanesi 171.85, 171.79, 171.72 görülmektedir. 171.66 ppm'de iki karbonil karbonu çakışık haldedir. Alkoks karbonları

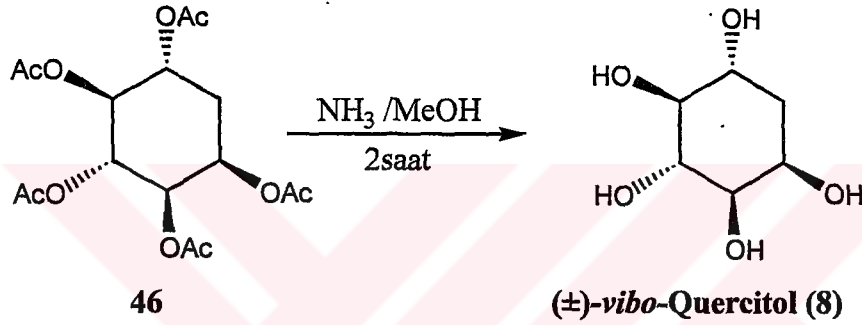


Şekil-16. (±)-vibo-Quercitol pentaasetat'ın (46) 200 MHz ¹H-NMR ve 50 MHz ¹³C-NMR spektrumları

75.21, 73.43, 71.67, 70.37 ve 68.80 ppm'de, metilenik ve asetat metil karbonları ise 32.74, 22.86, 22.76 ve 22.52 ppm'de iki karbon sinyali çakışık olmak üzere toplam 16 sinyal gözlenmektedir.

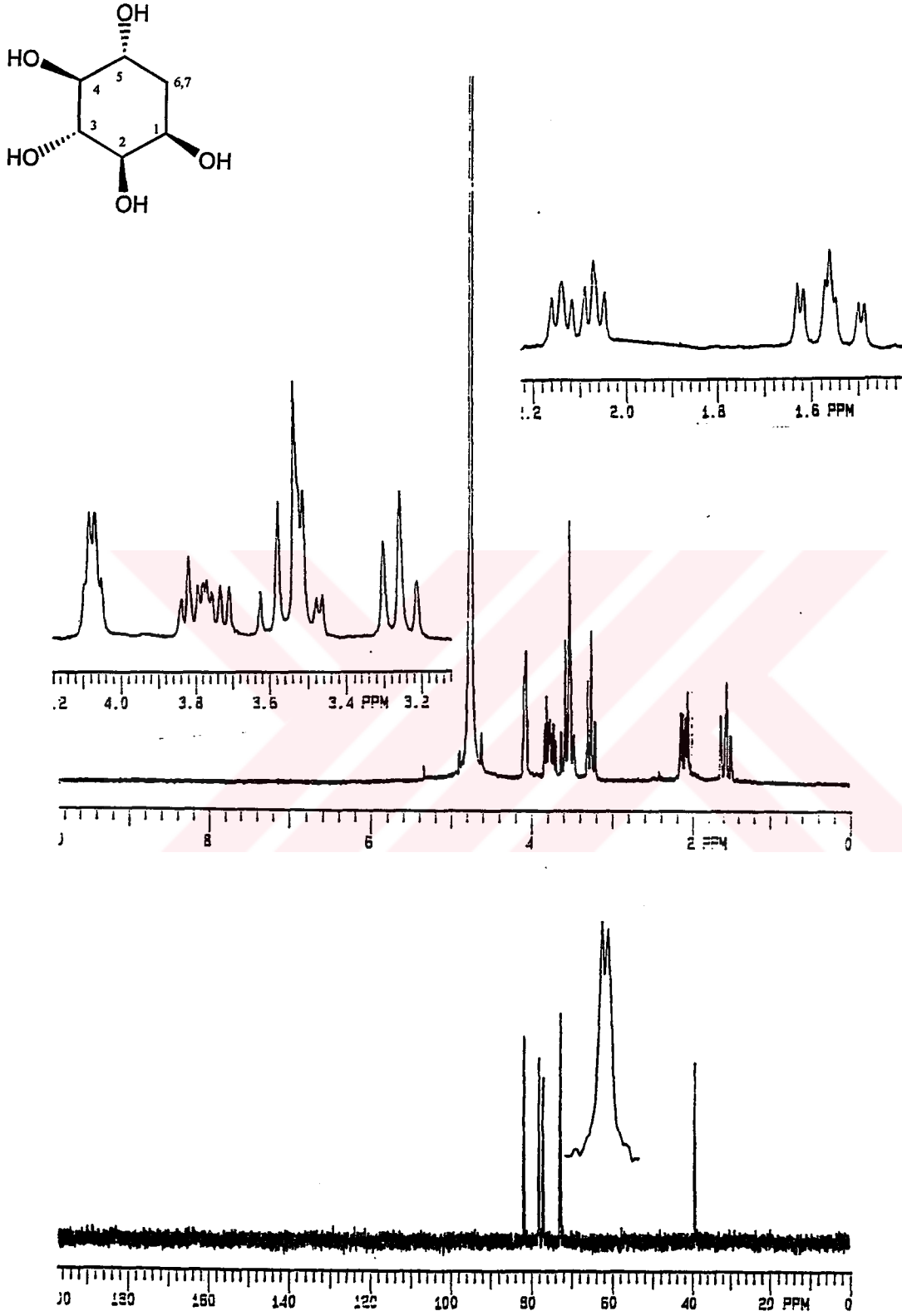
2. 2. 4. (124/35)-Sikloheksanpentol'ün (8) [(±)-*vibo*-Quercitol] Sentezi

Pentaasetat 46'nın metanol içinde amonyak ile ammonolizinden (±)-*vibo*-Quercitol (8) elde edildi (E.N: 161-162°C²⁴).



(±)-*vibo*-Quercitol'ün (8) ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları şekil 17'de verilmektedir ve literatürle uyum içerisindedir⁶³. (±)-*vibo*-Quercitol'ün (8) ¹H-NMR spektrumunda 4.07 ppm'de H₁ protonu geniş kuartet (J_{1,2}=J_{1,6}=J_{1,7}=3.0 Hz), 3.77 ppm'de H₅ protonu dubletin dubletinin dubleti (J_{5,7}=12.0, J_{5,4}=9.4, J_{5,6}=4.8 Hz) ve H₃ protonu da 3.57 ppm'de triplet (J_{3,2}=J_{3,4}=9.2 Hz) vermektedirler. Ancak triplet çizgilerinden biri komşu dublet çizgisiyle çakışmaktadır. H₂ protonu 3.50 ppm'de dubletin dubleti (J_{2,3}=9.2, J_{2,1}=3.0 Hz), H₄ protonu da 3.25 ppm'de triplet (J_{4,3}=J_{4,5}=9.2 Hz) vermektedir. Metilenik protonları H₆ ve H₇ 2.20-1.40 ppm'de AB sistemi oluşturmaktadırlar. AB sisteminin A kısmını oluşturan H₆ protonu 2.10 ppm'de dubletin tripleti (J_{6,7}=14.1, J_{6,1}=J_{6,5}=3.9 Hz), AB sisteminin B kısmını oluşturan H₇ protonu 1.56 ppm'de dubletin dubletinin dubleti (J_{7,6}=14.3 J_{7,5}=12.1, J_{7,1}=2.5 Hz) vermektedirler.

¹³C-NMR spektrumunda hidroksil gruplarının bağlı olduğu karbonlar 81.80, 78.12, 77.11, 72.77 ppm'de ikisi çakışık olmak üzere beş sinyal ve 39.44 ppm'de metilenik karbon olmak üzere toplam 6 sinyal gözlenmektedir.

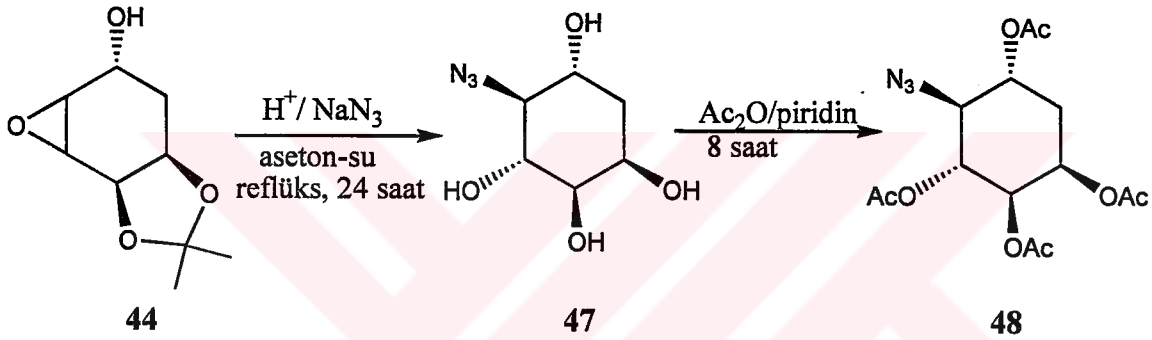


Şekil-17. (±)-vibo-Quercitol'ün (8) 200 MHz ¹H-NMR ve 50 MHz ¹³C-NMR spektrumları

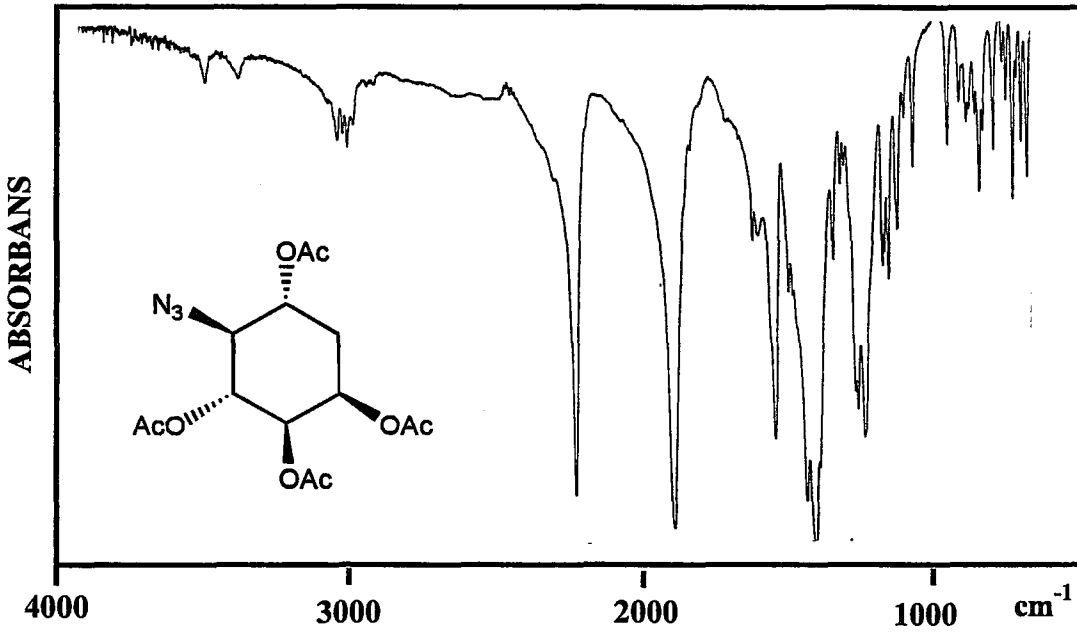
2. 3. (124/35)-(±)-4-amino-*vibo*-Quercitol pentaasetat (50) sentezi

2. 3. 1. (17/245)-9,9-Dimetil-5-hidroksi-3,8,10-trioksa-trisiklo[5.3.0^{2.4}.0^{1.7}]dekan'ın (44) azidolizi.

Epoksitlerin azidolizi için literatürde bir çok örnek mevcuttur⁶⁴. Fakat epoksit 44 normal epoksitlere göre daha kararlı bir yapıda olduğundan, LiCl/NaN₃, NH₄⁺/NaN₃ gibi reaktiflerle açılma açılma reaksiyon denemeleri sonuçsuz kalmıştır. Ancak asidik ortamda NaN₃⁶⁵ ile yapılan azidoliz reaksiyonu ile azido alkol 47 elde edilmiştir.



Burada epoksit 44'ün asidik azidolizinde, 44'ün asetolizinde olduğu gibi teorik olarak iki ürün oluşması beklenmektedir. Ancak burada önce HN₃ zayıf asidi ile epoksit açılmakta sonra da ketal grubu hidroliz olmaktadır. Asetolizde ise ortamın kuvvetli asidik olması ketalin hidrolizi ile epoksitin açılması aynı anda olmakta ve ketalin sterik etkisi kalmamaktadır. Azidoliz reaksiyon yarıda kesildiği zaman ortamda epoksit kalmazken hala ketal grubunun mevcudiyeti tespit edilmiştir. Burada ketal grubunun hemen açılmaması da ortamda oluşan asidik tampon çözeltisi ile izah edilebilir. Bu nedenle de ketalin sterik etkisi kendisini göstererek tek ürün azido alkol 47'yi oluşturmaktadır. Elde edilen azido alkol asetillenerek azidoasetat 48'e dönüştürülmüştür (E.N:133-134°C). Azidoasetat 48'in IR-spektrumunda gözlenen 2136 cm⁻¹ deki absorpsiyon N₃ için karakteristik bir bölgedir (şekil-18). Bu da yapıya N₃'ün dahil olduğunu göstermektedir.

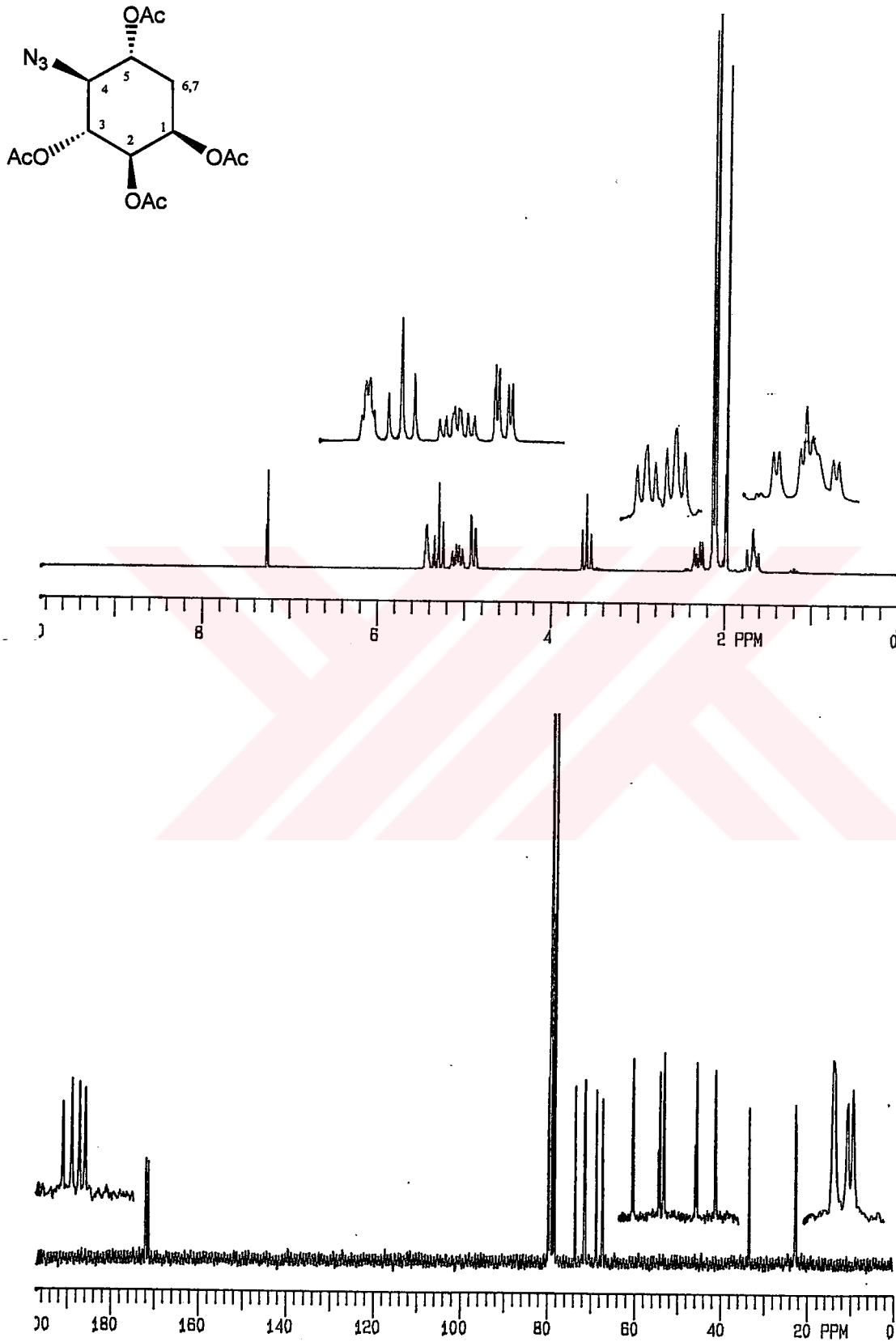


şekil-18. Azido asetat 48'in IR-spektrumu.

Azido asetat 48'in $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları şekil 19'da verilmektedir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 5.44 ppm'de H_1 protonu kvartet ($J_{1,2}=J_{1,6}=J_{1,7}=3.0\text{Hz}$), 5.29 ppm'de H_3 protonu triplet ($J_{3,2}=J_{3,4}=10.3\text{ Hz}$), 5.09 ppm'de H_5 protonu dubletin dubletinin dubleti ($J_{5,7}=11.7$, $J_{5,4}=10.3$, $J_{5,6}=5.0\text{ Hz}$), 4.89 ppm'de H_2 protonu dubletin dubleti ($J_{2,3}=10.3$, $J_{2,1}=3.1\text{ Hz}$) vermektedirler. 3.59 ppm'de H_4 protonunun triplet ($J_{4,3}=J_{4,5}=10.3\text{ Hz}$) vermesi her iki grup ile arasında aynı açının olduğunu ve ayrıca etkileşme sabitinin büyük olması da N_3 'e bağlı proton H_4 'ün H_3 ve H_5 ile trans olduğunu göstermektedir. H_6 ve H_7 protonu 2.32 ppm ve 1.67 ppm'de bir AB sistemi oluşturmuşlardır. AB sisteminin 2.32 ppm'de görülen A kısmı H_6 protonuna aittir. 1.67 ppm'de görülen B kısmı da H_7 protonuna aittir. A kısmı H_5 ve H_1 ile etkileşerek ayrıca triplete yarılmıştır ($J_{6,7}=14.3\text{ Hz}$, $J_{6,5}=J_{6,1}=5.0\text{ Hz}$). AB sisteminin B kısmını oluşturan H_7 protonu da H_5 ve H_1 ile etkileşerek ayrıca dubletin dubletine yarılmıştır ($J_{7,6}=14.3$, $J_{7,5}=11.7$, $J_{7,1}=3.0\text{ Hz}$). Ayrıca 2.14, 2.11, 2.10 ve 1.98 ppm'de asetat metilleri dört ayrı singlet vermektedirler.

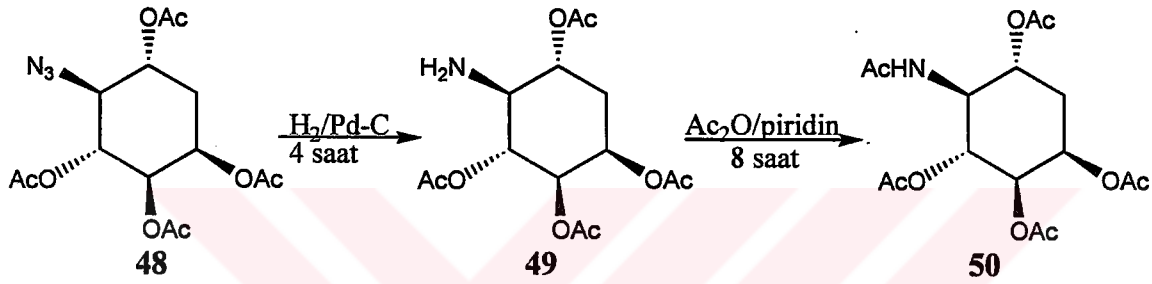
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda asimetrik yapıdan dolayı asetat karbonilleri 172.04, 171.79, 171.57, 171.40 ppm'de, azido ve asetoksi karbonları 73.58, 71.59, 71.23, 68.75, 67.25 ppm'de, metilenik ve metil karbonları 33.54, 22.90, 22.80, 22.63, 22.53 ppm'de olmak üzere 14 sinyal gözlenmektedir.



Şekil-19. Azido asetat 48'in 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları

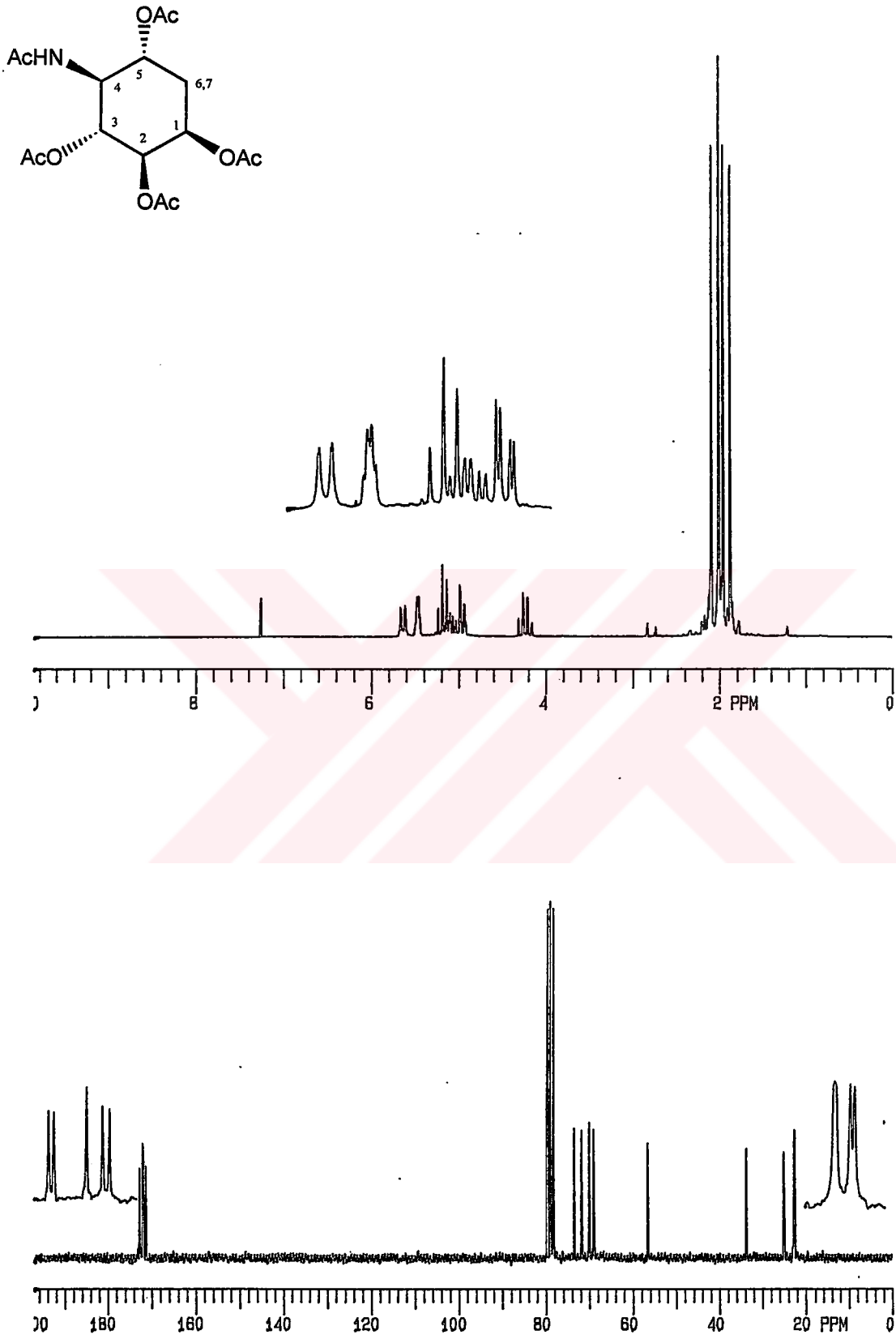
2. 3. 2. Azido asetat 48'in Pd-C/H₂ ile İndirgenmesi, (124/35)- (±)-4-amino-*vibo*-Quercitol pentaasetat (50) sentezi

Azid grupları için en iyi indirgeme yöntemi katalitik hidrojenasyondur⁶⁶. Bu amaçla azido asetat 48 katalitik hidrojenasyonla indirgenerek amino 49 elde edildi. NH₂ grubu da karakterizasyon için asetillenerek amino-asetat 50'ye dönüştürüldü. Böylece amaçlanan pentaasetat elde edilmiş oldu (E.N: 174-175°C). Amino-asetat 50'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **şekil-20**'de verilmektedir.



¹H-NMR spektrumunda NH protonu 5.63 ppm'de geniş bir dublet (J=9.6), H₁ protonu 5.70 ppm'de kvartet (J_{1,2}=J_{1,6}= J_{1,7}=3.1Hz), H₃ protonu 5.19 ppm'de triplet (J_{3,4}= J_{3,2}=10.4 Hz), H₅ protonu 5.08 ppm'de tripletin dubleti (J_{5,4}= 11.2, J_{5,6}= 4.9 Hz), H₂ protonu 4.95 ppm'de dubletin dubleti (J_{2,3}=10.40, J_{2,1}=3.10 Hz), H₄ protonu 4.22 ppm'de kvartet (J_{4,3}=J_{4,5}= J=10.4 Hz) vermektedirler. Ayrıca 2.00 ppm'de metilenik protonlar multipllet ve asetat metilleri de 2.09, 2.01, 2.00, 1.95, 1.87 ppm'de 5 ayrı singlet vererek rezonans olmaktadır.

¹³C-NMR spektrumunda asetat karbonil karbonları 172.99, 172.86, 172.12, 171.75, 171.59 ppm'de, asetoksi karbonları 73.58, 71.96, 70.23, 69.02 ppm'de, NH'a bağlı karbon 56.73 ppm'de, metilenik ve asetil gruplarının metil karbonları da 33.91, 25.06, 22.85, 22.80, 22.59, 22.52 ppm'de olmak üzere 16 sinyal gözlenmektedir.

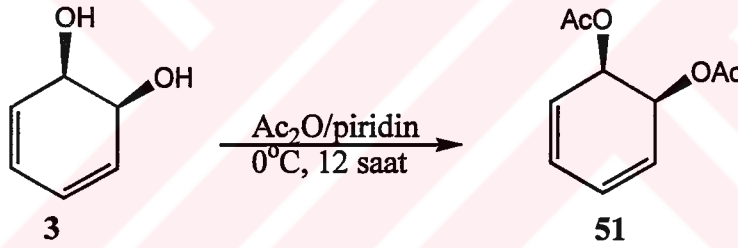


Şekil-20. Amino-asetat 50'nin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları

2. 4. (12/34)-5-Siklohekzentetrol (4) (Conduritol-E) Sentezi

2. 4. 1. (cis)-1,2-Dihidroksi-3,5-Sikloheksadien'in (3) asetilasyonu

Simetrik conduritollerden Conduritol-E ve / veya Conduritol -D sentezi için konfigürasyonu belirli iki oksijen fonksiyonel grubu taşıyan (cis)-1,2-dihidroksi-3,5-sikloheksadien (3) başlangıç bileşiği olarak seçildi. Bu bileşiğe iki oksijen fonksiyonel grubu daha cis olarak takıldığı takdirde ya Conduritol-E ya/yada Conduritol-D sentezlenmiş olacaktır. Nakajima'nın direkt oksidasyonla Conduritol-E'ye geçtiği bilindiği için reaksiyonun gidişatını ve ürünü değiştirmek amacı ile çift bağlardan birisi hacimli gruplardan olan bromla maskelendi. Bu amaçla diol 3, bromlama kademesinde -OH gruplarını korumak için 0°C'de piridin-asetikanhidrit ile muamele edilerek diasetat 51'e dönüştürüldü.

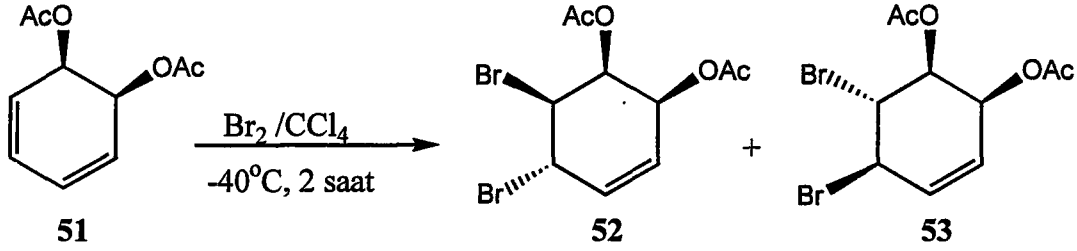


¹H-NMR spektrumunda molekül simetrik olduğundan dolayı çift bağlar 6.02 ppm'de, alkoksi protonları 5.52 ppm'de multipler ve asetat metilleri de 2.10 ppm'de tek bir singlet vermektedirler⁶⁷.

2. 4. 2. (cis)-1,2-Diasetoksi-3,5-sikloheksadien'in (51) brominasyonu

1,3-Dien sistemleri bromla kinetik kontrollü şartlarda 1,2-, termodinamik kontrollü şartlarda 1,4-katılma verirler⁶⁸. Buradan hareketle diasetat 51 -45°C'de bromlanan iki dibromo-Conduritol ürünü elde edildi. [(134/2)-1,2-dibromo-3,4-diasetoksi-5-sikloheksan (1,2-dibromo Conduritol-F diasetat) (53)] ve [(1/234)-1,2-dibromo-3,4-diasetoksi-5-sikloheksan (1,2-dibromo Conduritol-C diasetat) (52)]. 53'ün yapısı

Conduritol-F tetra asetat ile, **52**'nin yapısı da Conduritol-C tetra asetat ile, $^1\text{H-NMR}$ spektrumları ve etkileşme sabitleri karşılaştırmak suretiyle belirlendi⁶⁹.

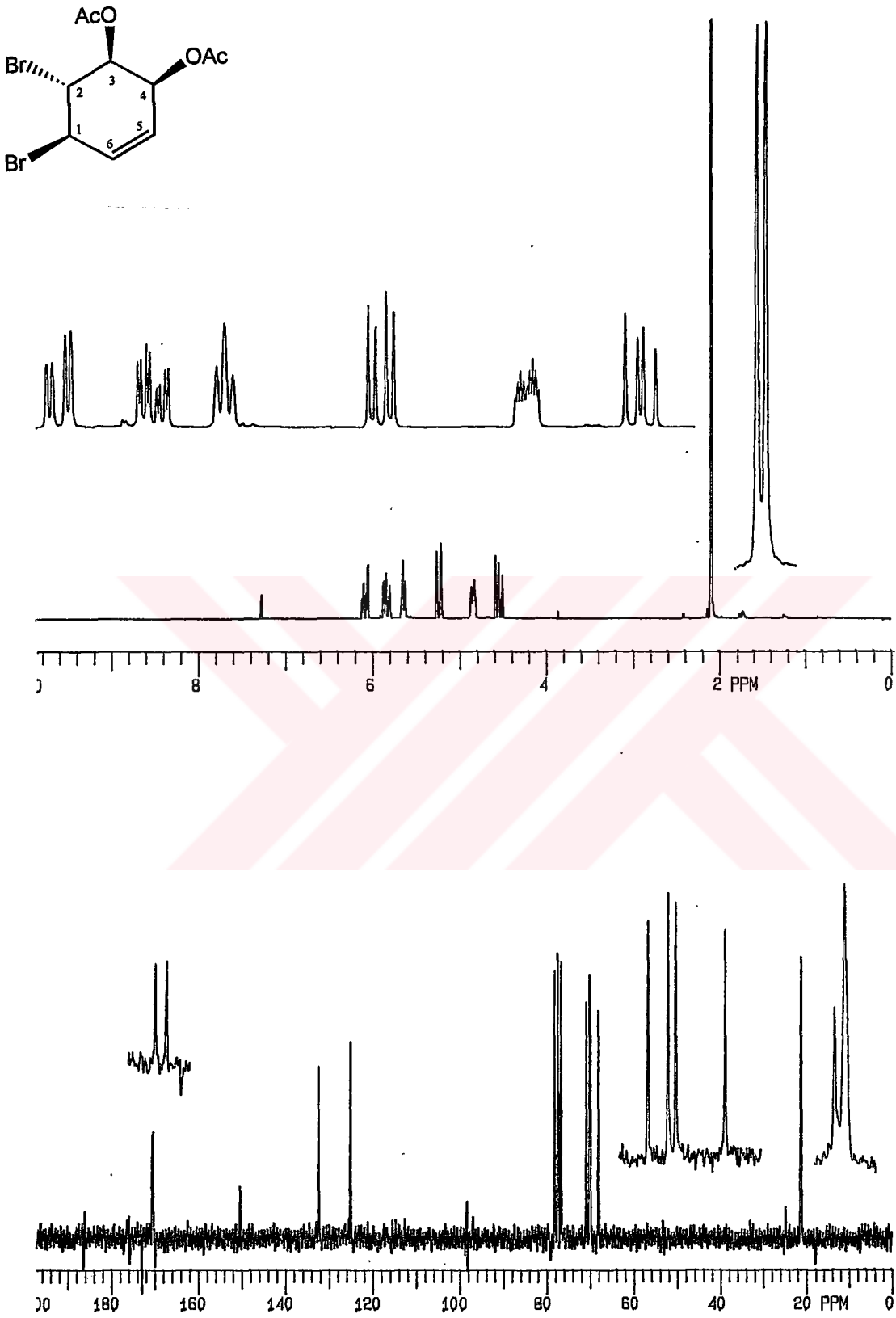


(134/2)- 1,2-dibromo-3,4-diasetoksi-5-siklohekzen(1,2-dibromo Conduritol-F) (**53**) $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **şekil 21**'de verilmektedir. Ayrıca **53**'in çift rezonans spektrumu **şekil 22**'de verilmektedir.

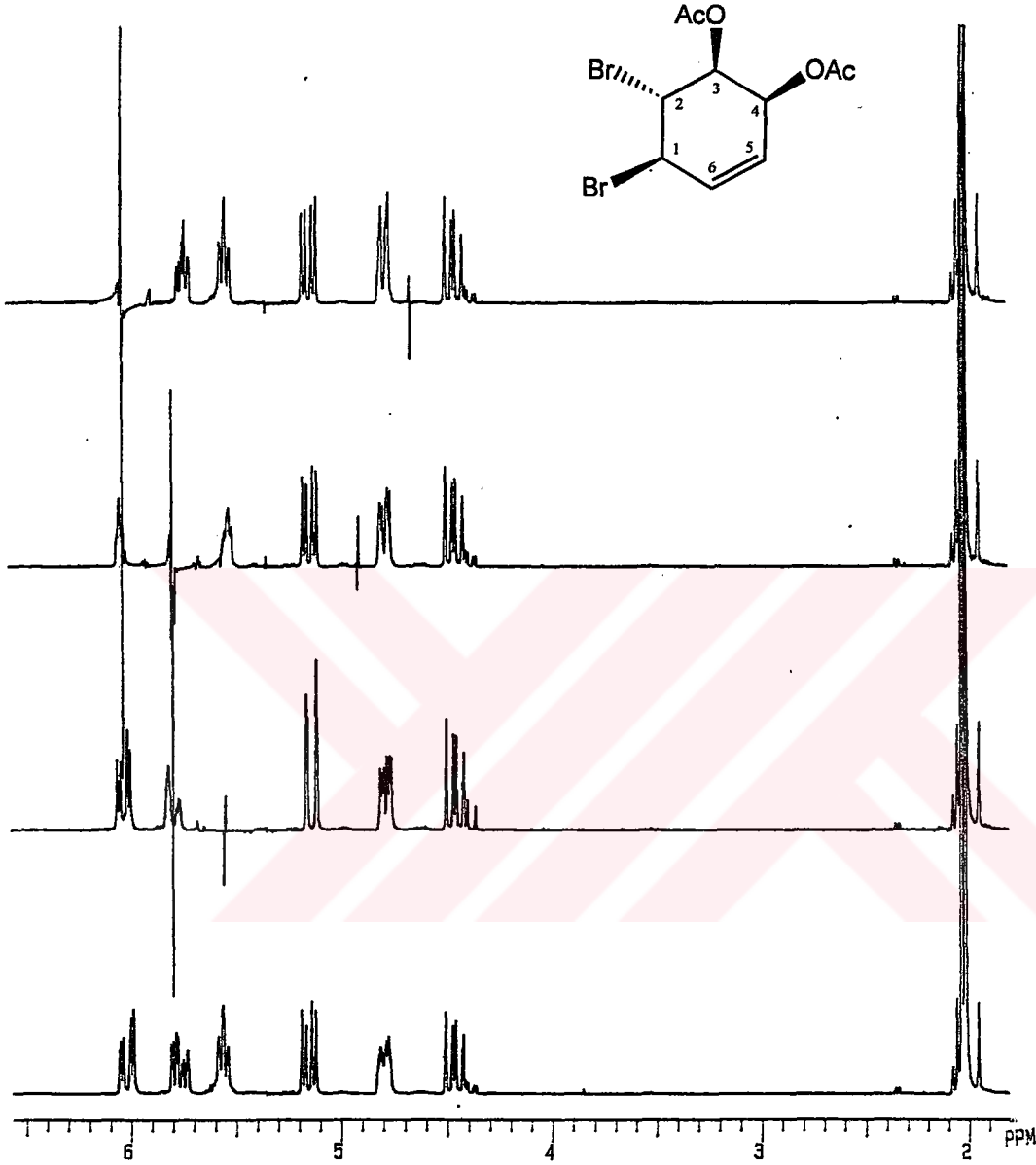
Çift rezonans spektrumunda sırasıyla H_4 , H_5 , H_6 ışınlandırılınca yapı kesinlik kazanmıştır.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda olefinik protonlar brom ve asetatların farklı çevrelerinin etkisiyle bir AB sistemi meydana getirmektedirler. 6.40 ppm'de AB sisteminin A kısmı dubletin dubleti ($J_{6,5}=10.0$, $J_{6,1}=2.9$ Hz), 5.76 ppm'de AB sisteminin B kısmı dubletin dubletinin dubleti vermekte ($J_{5,6}=10.0$, $J_{5,4}=4.5$, $J_{5,1}=1.7$ Hz) ve H_5 ile H_1 arası bir W etkileşmesinin olduğu çift rezonans ile belirlenmektedir. 5.64 ppm'de H_4 triplet görünümünde çakışık bir dubletin dubletine ($J_{4,5}=4.5$, $J_{4,3}=4.0$ Hz) yarılmaktadır. 5.50 ppm'de H_3 dubletin dubleti ($J_{3,2}=9.5$, $J_{3,4}=4.0$ Hz) vermektedir. Burada $J_{3,2}$ 'nin büyük olması H_3 ve H_2 nin birbirlerine göre trans olduğunu göstermektedir ki bu da sadece Conduritol-F yapısıyla mümkün olmaktadır. Ayrıca bromlara komşu protonlar bir AB sistemi oluşturmakta ve AB sisteminin A kısmı 4.76 ppm'de dubletin dubletinin dubleti ($J_{1,2}=9.4$, $J_{1,6}=2.9$, $J_{1,5}=1.7$ Hz), AB sisteminin B kısmı 4.46 ppm'de dubletin dubleti ($J_{2,1}=9.6$, $J_{2,9}=9.5$ Hz) şeklinde sinyaller vermektedir. Asetat metilleri de 2.07, 2.05 ppm'de iki ayrı singlet şeklinde görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda yapı asimetrik olduğundan asetat karbonil karbonları 170.29, 169.91 ppm'de, çift bağ karbonları 132.42 ve 125.21 ppm'de, alkoksi karbonları 70.20 ve 65.54 ppm'de, bromların bağlı olduğu karbonlar 50.20 ve 48.80 ppm'de ve asetat metilleri de 21.29 ve 21.19 ppm'de rezonans olarak yapıyla uyumlu 10 sinyal gözlenmektedir.



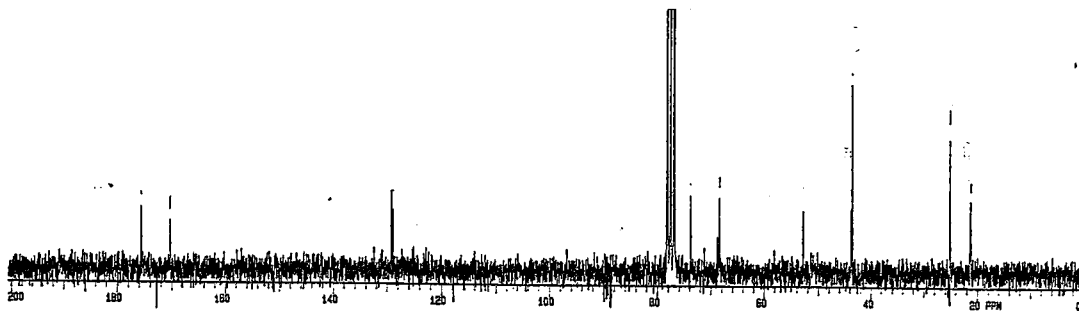
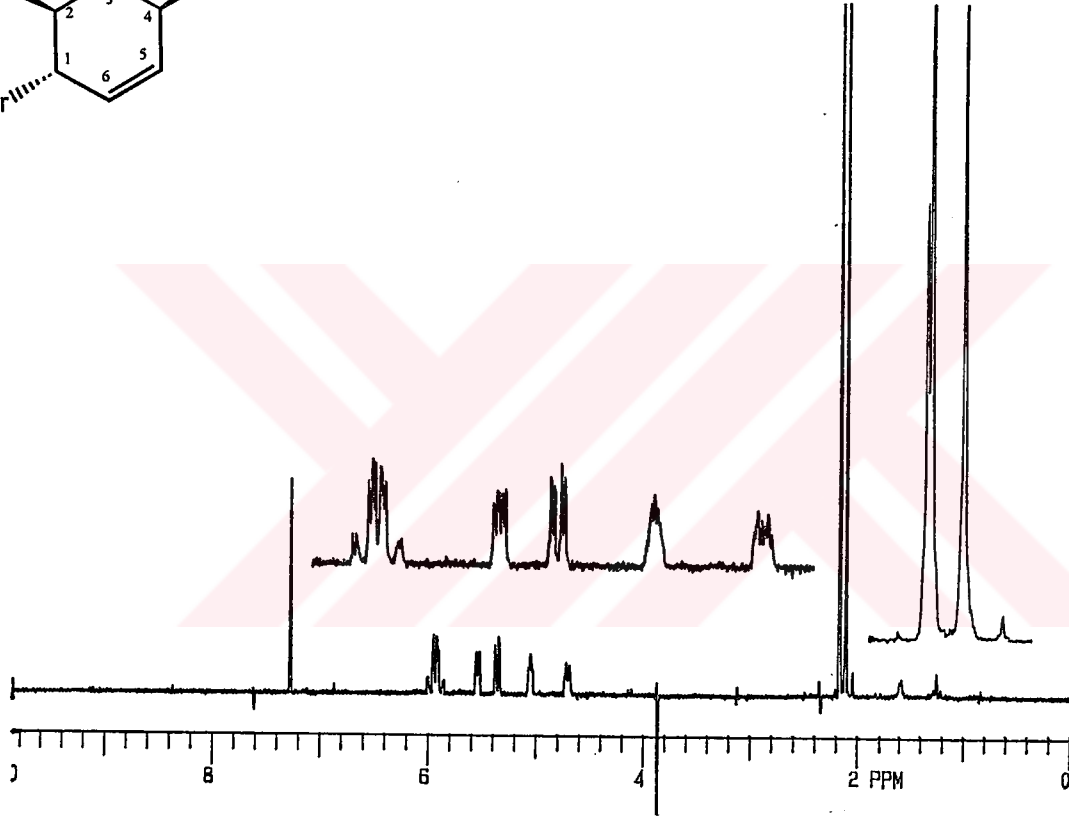
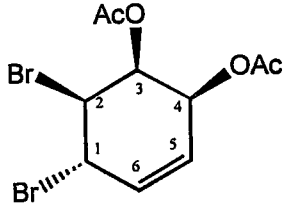
Şekil 21. Dibromo Conduritol-F 53'ün 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları



Şekil 22. Dibromo Conduritol-F 53'ün 200 MHz ^1H -NMR çift rezonans spektrumu

(1/234)- 1,2-dibromo-3,4-diasetoksi-5-sikloheksen'in (1,2-dibromo Conduritol-C) (52) ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **şekil 23'**de verilmektedir. ^1H -NMR spektrumunda olefinik protonlar brom ve asetatların farklı etkilerinden dolayı AB sistemi oluşturmaktadırlar. AB sisteminin A kısmı 5.93 ppm'de dubletin dubleti şeklinde ($J=7.5$, $J=2.6$ Hz), AB sisteminin B kısmı 5.87 ppm'de dubletin multipliği şeklinde ($J=7.5$

Hz) görülmektedir. Asetoksi protonlarından biri 5.53 ppm'de dubletin dubleti ($J= 4.4$, $J= 2.2$ Hz) ve diğeri de 5.30 ppm'de dubletin dubleti ($J=6.5,2.2$), bromo komşu protonlar da 5.05 ppm'de multipler ve 4.68 ppm'de de dubletin multiplerini ($J= 6.5$ Hz) vermektedirler. Ayrıca asetat metilleri 2.16 ve 2.11 ppm'de iki ayrı singlet şeklinde rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda asetat karbonilleri 175.61, 170.32 ppm'de, çift bağ karbonları 129.14, 128.85 ppm'de , alkoksi karbonları 73.72, 68.35

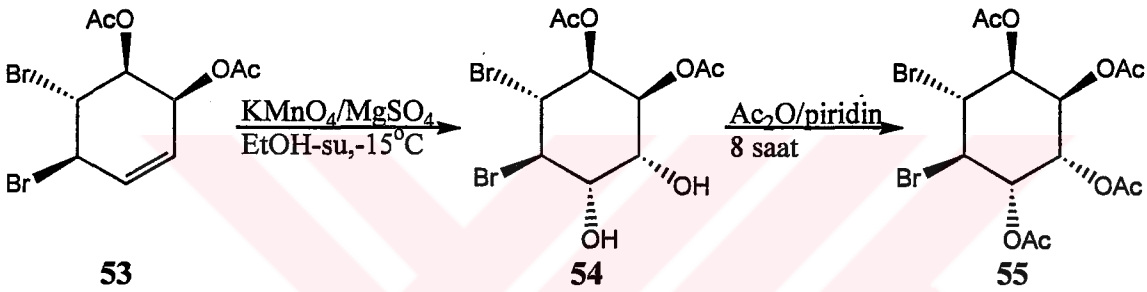


Şekil 23. Dibromo Conduritol-C 52'nin 200 MHz ^1H -NMR ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumları

ppm'de, bromo karbonları 52.84, 43.71 ppm'de ve asetat metilleri de 21.22, 21.17 ppm'de olmak üzere yapıyla uyumlu olarak toplam 10 sinyal gözlenmektedir.

2. 4. 3. (134/2)-1,2-Dibromo-3,4-diasetat-5-siklohekzen'in (53) (1,2-dibromo Conduritol-F diasetat) KMnO_4 oksidasyonu.

Dibromo Conduritol-F **53** -5°C 'de nötral ortamlarda KMnO_4 oksidasyonu ile cis-diols **54**'e dönüştürüldü. Karakterizasyon amacı ile hidroksil grupları asetillenerek, dibromo tetraasetat **55** elde edildi (E.N: 122-123 $^\circ\text{C}^{35}$).

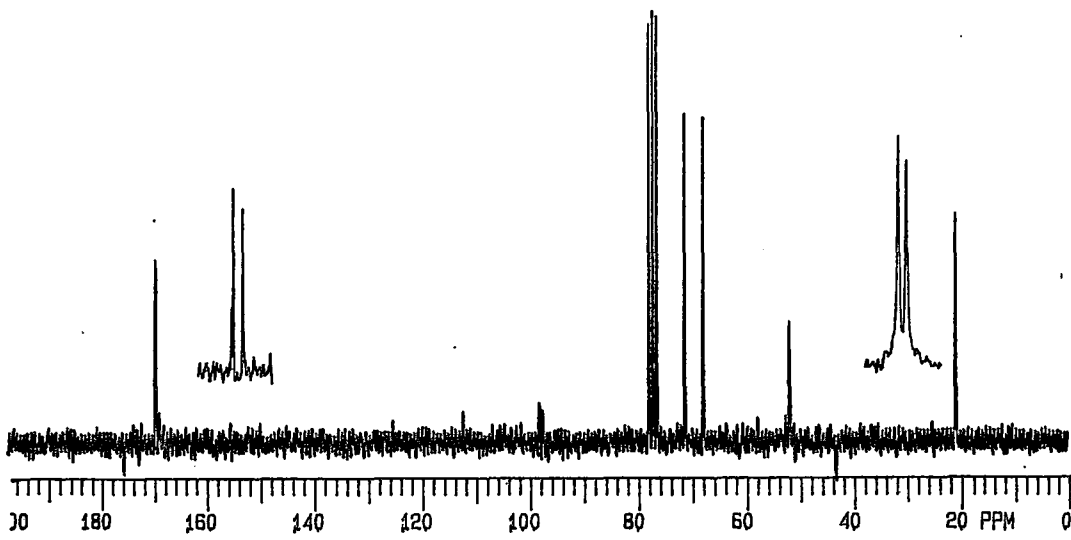
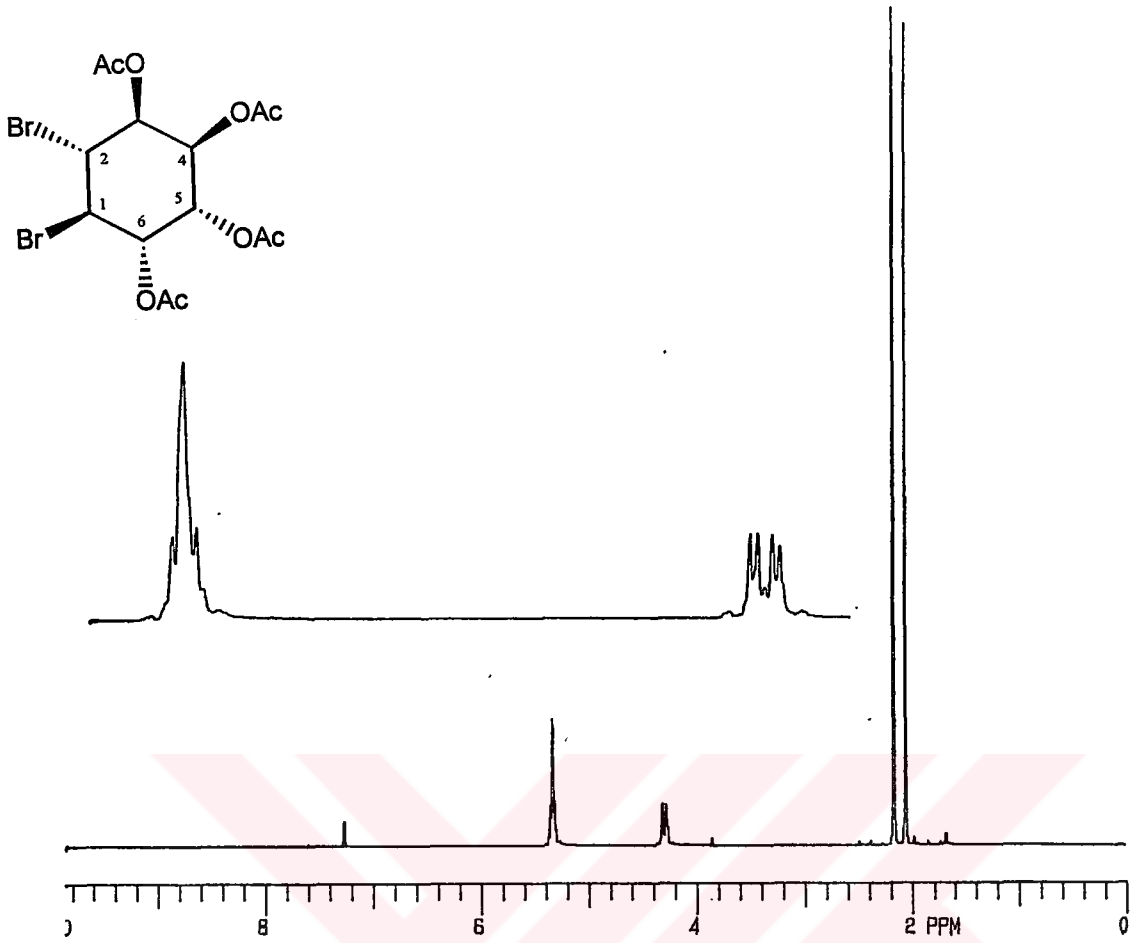


Bunun sonucu tek bir ürün olarak **55** oluşmaktadır ki bu bileşikte O-fonksiyonel grupları Conduritol-E iskeletine sahiptir. **53**'teki 1,4-fonksiyonel grupları cis-olduğundan, sterik bir engel oluşturmakta ve MnO_4^- iyonu anti yönden yaklaşmasına yol açmaktadır. Nakajima ve grubu diasetat **51**'in KMnO_4 ile direk hidroksilasyonundan yine Conduritol-E elde edileceğini göstermiştir⁶⁷.

Dibromo tetra asetat **55**'in $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **şekil 24** de verilmektedir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda moleküldeki simetri nedeni ile halka hidrojenleri AA'BB'XX' sistemi vermektedir. 5.30 ppm'de asetoksi protonları (4H), 4.20 ppm'de ki bromlara komşu protonlar (2H) görülmektedir. 2.19 ve 2.07 ppm'de asetat metilleri iki ayrı singlet vermektedirler.

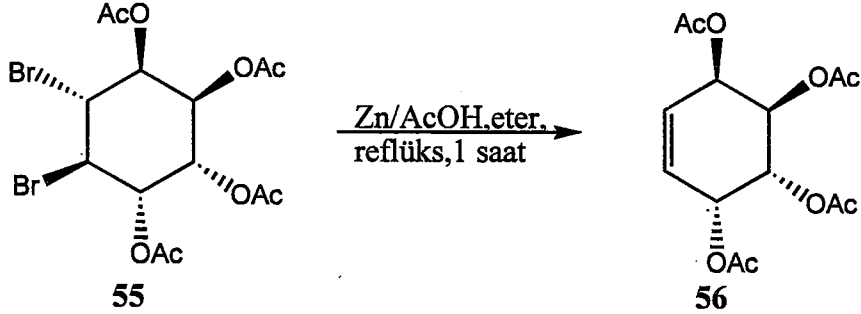
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise simetri nedeni ile yedi sinyal gözlenmektedir. 169.17 ve 168.78 ppm'de asetat karbonil karbonları, 71.03, 66.56 ve 66.06 ppm'de halka karbonları ve 20.69, 20.58 ppm'de de asetat metil karbonları. görülmektedir.



Şekil-24. Dibromo tetra asetat 55'in 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları

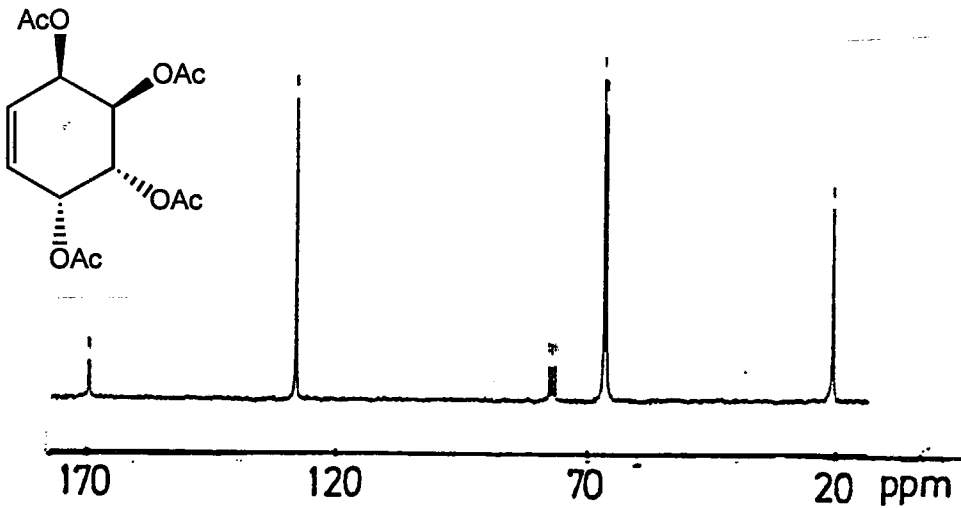
2. 4. 4. (12/34)-5-Siklohekzen tetraasetat'ın (56) (Conduritol-E tetraasetat) sentezi.

Dibromo tetra asetat **55** bromları Zn ile eliminasyonu ile Conduritol-E tetra asetat'a (**56**) dönüştürüldü (En: 150-151°C³⁵). Conduritol-E tetra asetat'ın (**56**) ¹H-NMR spektrumu **şekil 25a** ve ¹³C-NMR spektrumu **şekil 25b** de görülmektedir³⁵.

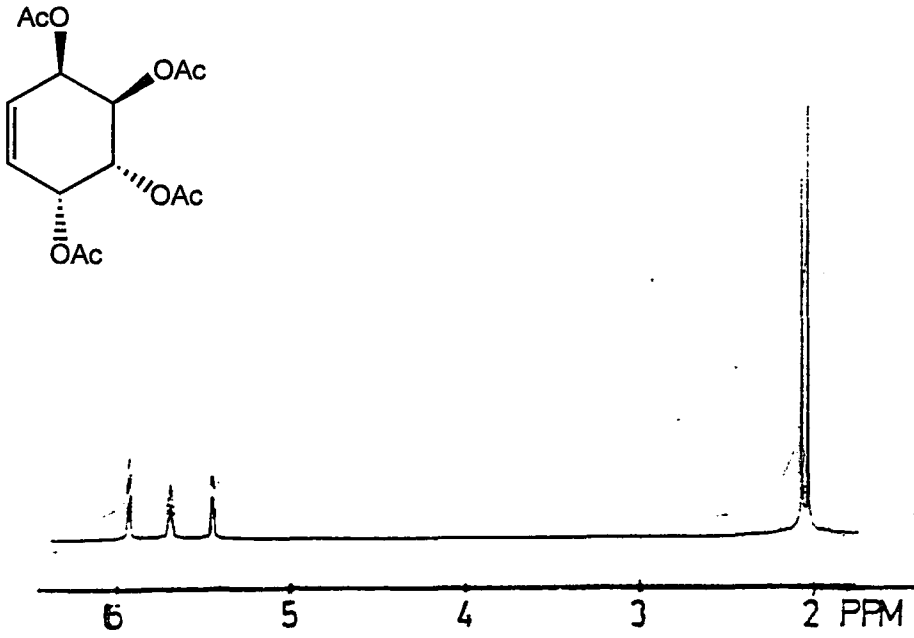


¹H-NMR spektrumunda da molekülde var olan simetri nedeni ile bir AA'BB'XX'sistemi oluşmaktadır. 5.93 ppm'de olefinik protonlar (2H), 5.70 ppm'de ve 5.45 ppm'de alkoksi protonları iki pik grubu olarak (4H) görülmektedir. Asetat metilleri 2.09 ve 2.05 ppm'de de iki ayrı singlet vererek rezonans olmaktadır.

¹³C-NMR spektrumunda yapıdaki simetri nedeni ile yedi sinyal gözlenmektedir. 170.09 ve 169.81 ppm'de asetat karbonil karbonları, 128.11 ppm'de çift bağ karbonları, 66.56 ve 66.06 ppm'de alkoksi karbonları ve 20.69, 20.58 ppm'de de asetat metil karbonları görülmektedir.



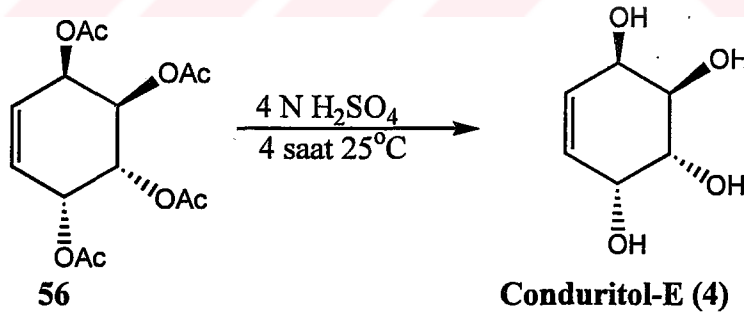
Şekil 25b. Conduritol-E tetra asetat'ın (**56**) 50 MHz ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 25a. Conduritol-E tetraasetat'ın (56) 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

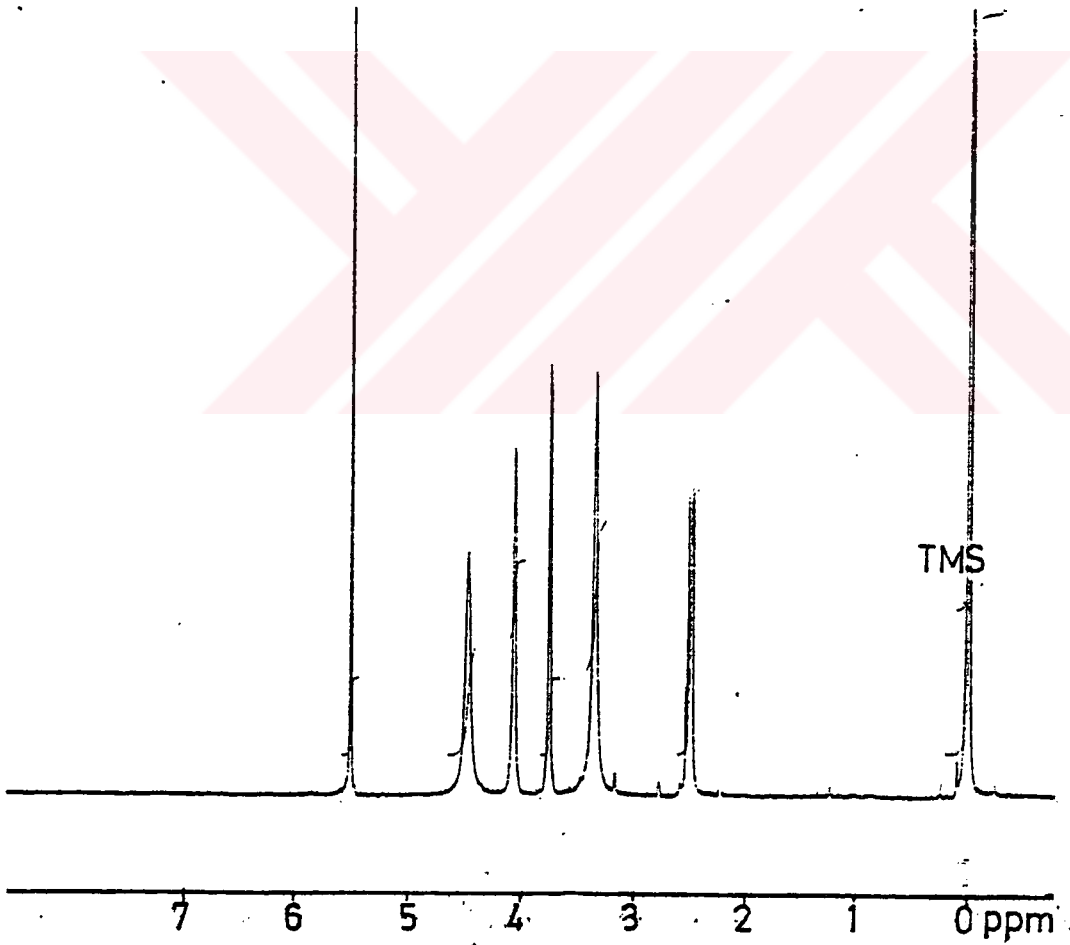
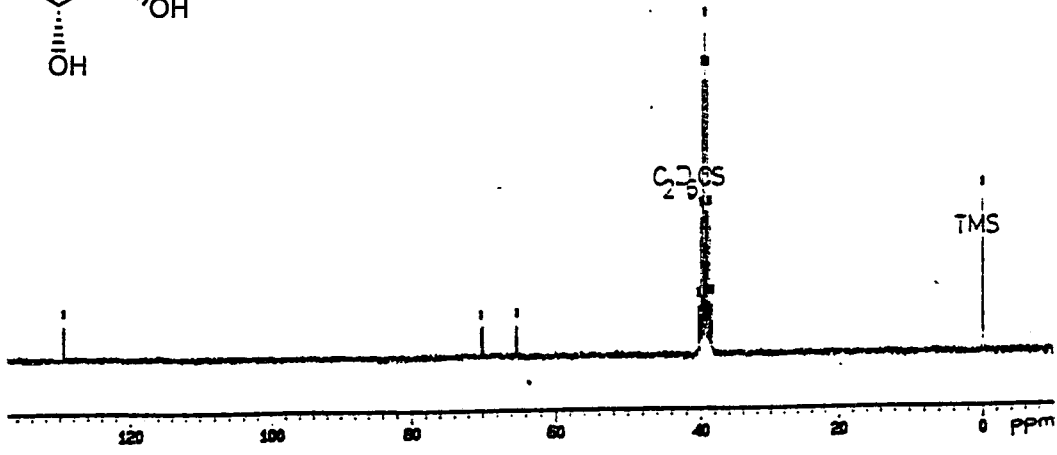
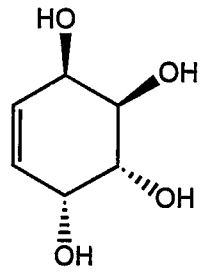
2. 4. 5. (12/34)- 5-Siklohekzentetrol (Conduritol-E) (4) sentezi.

tetraasetat 56'nın asidik hidrolizi ile Conduritol-E (4) elde edildi (E.N: 176-177°C³⁵). Conduritol-E'nin (4) $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu şekil 26'da verilmektedir³⁵.



$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda moleküldeki simetri nedeni ile bir AA'BB'XX' mevcuttur. Olefinik protonlar 5.50 ppm'de (2H), alkoksi protonları 4.07 ppm'de (2H), ve 3.75 ppm'de (2H) olarak rezonans olmaktadır.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda simetri nedeni ile üç sinyal gözlenmektedir. 129.52 ppm'de alken karbonları, 70.29 ve 65.31 ppm'de ise alkoksi karbonları sinyal vermektedir.



Şekil 26. Conduritol-E'nin (4) 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları

3. DENEYSEL KISIM

3.1. SAFLAŞTIRMA

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddeler literatürde belirtilen şekilde saflaştırıldı⁷⁰.

3.2. KROMATOĞRAFİK AYIRMALAR

3.2.1. Kolon Kromatografisi

Silikagel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

Alüminyum oksit 90 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

Florisil 150-250 (60-100 mesh ASTM) (Merck)

3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi

Silikagel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preparatif) (Merck)

3.3. SPEKTRUMLAR

¹H-NMR Varian Gemini 60 MHz spektrometre

Varian 200 MHz "

¹³C-NMR Varian 50 MHz spektrometre

IR Perkin-Elmer 337 Grating spektrofotometre

3. 4. DENEYLER

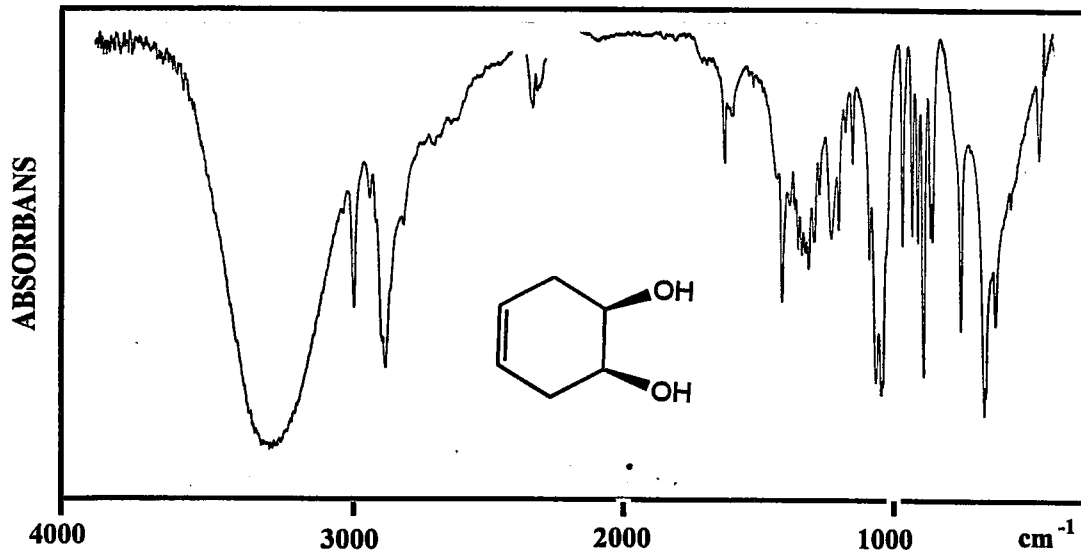
3. 4. 1. (123/45) Sikloheksanpentol'ün (2) [(±)-*talo*-Quercitol] sentezi

3. 4. 1. 1. (cis)-1,2-dihidroksi-4-sikloheksen'in (36) Sentezi

13.6 g (0.05 mol) N-metil-morfolin oksit'in 8 ml sudaki çözeltisi 100 ml'lik iki boyunlu bir balona konularak üzerine azot atmosferinde 32 mg OsO₄'ün 1.6 ml asetondaki çözeltisi ilave edildi. 0 °C ye soğutulan çözeltiliye 4 g (0.05 mol) 1,4-siklohezadien (11) 4 ml asetondaki çözeltisi ilave edildi. 24 saat 0-5°C arasında karıştırıldı. Sonra 1 g NaHSO₃, 5 g florosil ve 8 ml su karışımı ilave edilip 30 dakika daha karıştırıldı. Çözelti içinde 10 g selit bulunan bir krozeden süzüldü. Süzüntü içindeki aseton evaporatörde (35°C, 20 mm Hg) uzaklaştırılıp, ortamın pH'sı derişik H₂SO₄ ile pH=2 ye getirilip 3x50 ml etilasetat ile ekstrakte edildi. Ekstraktlar birleştirilip Na₂SO₄ üzerinden kurutulup çözücü evaporatörde (35°C, 20mmHg) uzaklaştırıldı. 3.64 g ham (cis)-1,2-dihidroksi-4-sikloheksen (36) elde edildi (verim %65). Diol 36 etilasetat/hekzandan kristallendirildi. (E.N: 69-70°C, renksiz kristal).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 5.55 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 2.28 (m, 4H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 125.70, 70.90, 32.93.



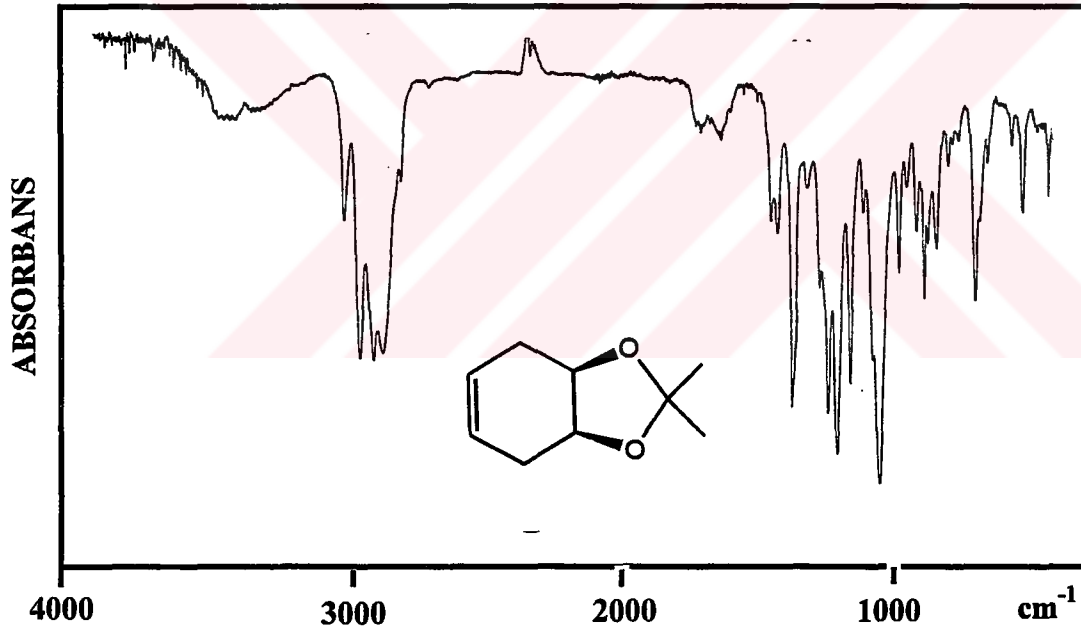
IR (KBr, cm⁻¹) 3336, 3029, 2927, 1651, 1446, 1370, 1268, 1089.

3. 4. 1. 2. (cis-) 8,8-Dimetil-7,9-dioksa-bisiklo [4.3.0^{1,6}] non-3-en'in (37) sentezi

3 g (26,3 mmol) diol 36 ve 3 g (1,1ekivalent) 2,2-dimetoksi propan 50 ml susuz metilen klorür içinde çözüldü. İçerisine bir damla katalitik miktarda H₂SO₄ ilave edildi. İki saat karıştırıldıktan sonra sülfürik asidi nötralize etmek için 2 g katı BaCO₃ ilave edilerek 10 dakika karıştırıldı. Oluşan BaSO₄ süzülerek ayrıldı. Metilen klörür evaporatörde (35°C, 20 mm Hg) uzaklaştırıldı. 3,89g sıvı halde (cis)-8,8-dimetil-7,9-dioksa-bisiklo [4.3.0^{1,6}] non-3-en (37) elde edildi (verim %96)..

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 5.80 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 2.25 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 126.00, 107.97, 73.56, 28.78, 27.49, 25.35.



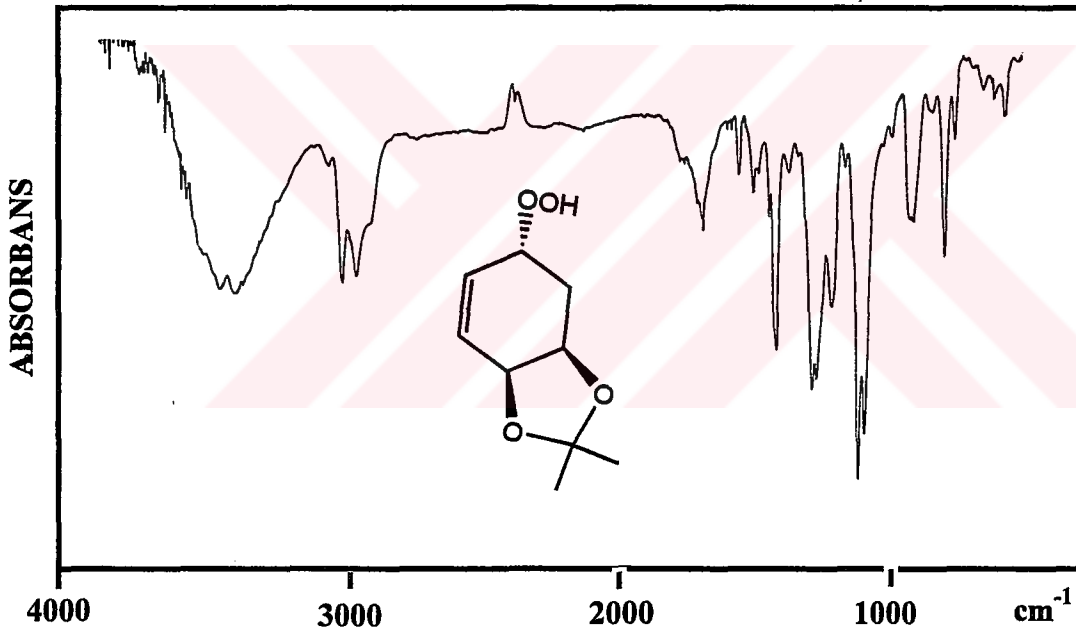
IR (KBr, cm⁻¹) 3055, 3004, 2953, 2902, 1651, 1395, 1268, 1165, 1063, 706.

3. 4. 1. 3. (16/4)- 8,8-Dimetil-4-hidroperoksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0^{1,6}] non-2-en'in (38) sentezi

2 g (12,8 mmol) ketal 37 150 ml CH₂Cl₂ de çözümlenerek içerisine 20 mg tetrafenilporfirin (TPP) ilave edildi. Dışarıdan tungsten halojen (500 Watt) bir projektör lambası ile

ışınlandırılırken çözelti içinden 12 saat sürekli oksijen gazı geçirildi. Çözücü evaporatörde (30°C, 20 mm Hg) uzaklaştırıldı. 30 g Florisil kolondan hekzan/ CH₂Cl₂ (7/4) ile süzüldü, saf 2,3 g sıvı halde (16/4)-8,8-dimetil-4-hidroperoksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0^{1,6}] non-2-en (**38**) elde edildi (verim %95).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.15(s, 1H), 6.06 (AB sisteminin A kısmı, dm, 1H, J_{4,3}=10.4 Hz), 5.95 (AB sisteminin B kısmı, dm, 1H, J_{3,4}= 10.4 Hz), 4.70 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 2.45 (AB sisteminin A kısmı, dtm, 1H, J_{6,7}=13.6, J_{6,1}= J_{6,5}=3.9 Hz), 1.95 (AB sisteminin B kısmı, ddd, 1H, J_{7,6}=13.6, J_{7,1}=8.8, J_{7,5}=2.8 Hz), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).
¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 129.72, 129.46, 109.29, 77.21, 72.85, 71.85, 30.15, 28.24, 26.82



IR (KBr, cm⁻¹) 3462, 3387, 3004, 2953, 1651, 1472, 1395, 1242, 1165, 1063, 859.

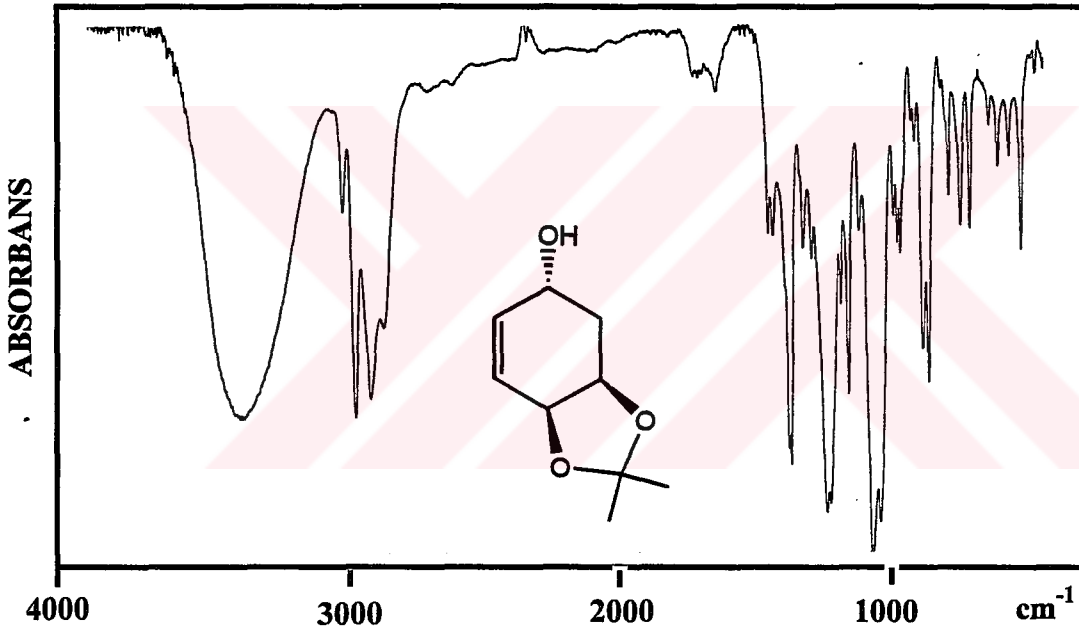
3. 4. 1. 4. (16/4)-8,8-Dimetil-4-hidroksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0^{1,6}]non-2-en'in (**39**) sentezi

3 g (16,11 mmol) hidroperoksit **38** 50 ml metanolde çözülerek içerisine 2,46 g (32,1 mmol) tiyoüre'nin 25 ml metanol deki çözeltisi 10 dakikada ilave edildikten sonra oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Katı kısımlar süzülerek ayrıldı. Metanol evaporatörde

(35°C, 20 mm Hg) uzaklaştırıldı ve kalıntı 30 g silikajel kolondan kloroform ile yürütülerek süzüldü. Kloroformun uzaklaştırılması ile 2,47 g sıvı halde (16/4)-8,8-dimetil-4-hidroksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0^{1,6}]non-2-en (**39**) elde edildi (verim % 90).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.86 (AB sisteminin A kısmı, dm, 1H, J_{4,3}=11.4 Hz), 5.65 (AB sisteminin B kısmı, ddd, 1H, J=11.4, J=4.3, J=2.4 Hz), 4.45 (m, 3H), 2.44 (AB sisteminin A kısmı, ddm, 1H, J_{6,7}=13.8, J_{6,1}=3.7 Hz), 1.95 (AB sisteminin B kısmı, ddd, 1H, J_{7,6}=13.8, J_{7,1}=9.5, J_{7,5}=2.4 Hz), 1.32 (s, 6H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 135.34, 129.10, 109.30, 73.40, 71.91, 63.82, 35.83, 28.12, 26.35.



IR (KBr, cm⁻¹) 3438, 3004, 2953, 2902, 1472, 1395, 1242, 1089, 1038, 885.

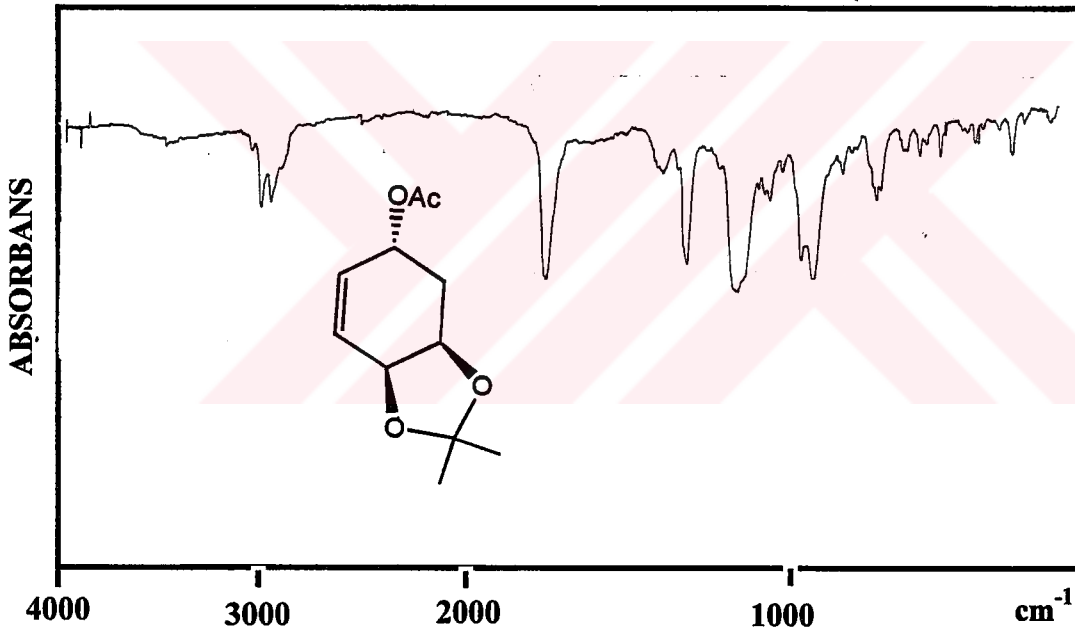
3. 4. 1. 5. (16/4)- 8,8-Dimetil-4-asetoksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0^{1,6}]non-2-en'in (40) sentezi

2,4 g (14 mmol) alkol **39** 10 ml piridin'de çözülerek içerisine 1,72 g (16,8 mmol) asetikanhidrit ilave edilip 8 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım 0°C ye soğutularak 100 ml su ilave edilip ve 3x100 ml eter ile ekstrakte edildi. Organik ekstraktlar birleştirilerek 100 ml doygun NaHCO₃ ile ve 50 ml su ile yıkandıktan sonra

Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Eter evaporatörde (35°C , 20 mm Hg) uzaklaştırıldı. 2,36 g (16/4)- 8,8-dimetil-4-asetoksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0^{1,6}]non-2-en (40) sıvı halde elde edildi (verim % 78).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 5.71(AB sisteminin A kısmı, dm, 1H, $J_{4,3}=10.8$ Hz), 5.65 (AB sisteminin B kısmı, dm, 1H, $J_{3,4}= 10.8$ Hz), 5.28 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 2.31 (AB sisteminin A kısmı, ddt, 1H, $J_{6,7}= 13.8$, $J_{6,5}=5.5$, $J_{6,1}= J_{6,4}=1.1$ Hz), 1.65 (AB sisteminin B kısmı, ddd, 1H, $J_{7,6}=13.8$, $J_{7,1}=9.1$, $J_{7,5}=2.8$ Hz), 1.92 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.21(s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 171.15, 130.05, 129.10, 109.12, 72.22, 71.83, 66.52, 31.80, 28.12, 27.82, 22.05.



IR (KBr, cm^{-1})2990, 1740, 1370, 1240, 1040, 870.

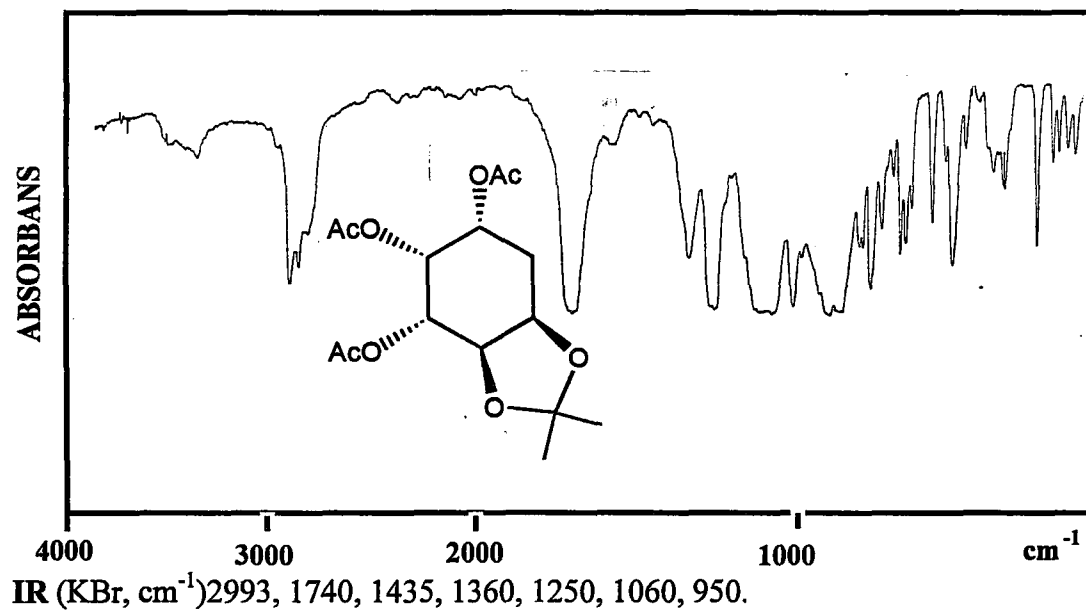
3. 4. 1. 6. (16/4)- 8,8-Dimetil-4-asetoksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0^{1,6}]non-2-en'in (40) KMnO_4 oksidasyonu.

Mekanik olarak karıştırılan ve dışarıdan soğutulan bir sistemle 2,5 g (11,79 mmol) asetoksi ketal 40 100 ml etanol'de çözüldü. 1,86 g(11,79 mmol) KMnO_4 ve 1,41 g (11,79 mmol) MgSO_4 'ın 40 ml deki çözeltisi -5°C 'de 5 saatte ilave edildi. Sıcaklık -15

$^{\circ}\text{C}$ 'ye ayarlanıp ilave olarak 15 saat daha karıştırıldı. Daha sonra karışım sıcaklığı oda sıcaklığına getirilip katı kısımlar süzöldü. Katı kısım 20 ml sıcak su ile yıkandı. Süzöntöler birleştirilip evaporatörde (35°C , 20mmHg) 10 ml kalıncaya kadar çözücöler uzaklaştırıldı. Kalan kısım 3x30 ml etilasetat ile ekstrakte edilip Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Etilasetatın uzaklaştırılmasıyla 1,63 g sıvı halde cis-diol **41** elde edildi (verim % 56). Elde edilen cis-diol **41** 10 ml piridin içerisinde çözüölüp çözeltiliye 2,03 g (19,8 mmol) asetik anhidrit ilave edilerek 8 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım 0°C ye soğütularak 100 ml su ilave edilip ve 3x100 ml eter ile ekstrakte edildi. Organik ekstraktlar birleştirilerek 100 ml doygun NaHCO_3 ile ve 50 ml su ile yıkandıktan sonra Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Eterin evaporatörde (35°C , 20mmHg) uzaklaştırılması ile 1,92 g sıvı halde (16/234) 8,8-dimetil-2,3,4-triasetoksi-7,9-dioksa-bisiklo[4.3.0^{1,6}]nonan (**42**) elde edildi(verim% 88).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 5.41(m, 1H), 5.15 (ddd, 1H, $J_{5,4}=11.9$, $J_{5,6}=5.5$, $J_{5,7}=1.8$ Hz), 4.95 (dd, 1H, $J_{3,2}=8.4$, $J_{3,4}=2.5$ Hz), 4.35 (m, 1H), 4.16(dd, 1H, $J_{3,4}=11.9$, $J_{2,3}=8.4$ Hz), 2.30 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, $J_{6,7}=14.2$, $J_{6,5}=5.5$ Hz), 2.13 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, $J_{7,6}=14.2$, $J_{7,4}=4.8$ Hz), 2.06(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.94(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.29(s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 170.42, 170.37, 170.16, 109.92, 75.48, 73.09, 72.41, 70.92, 67.07, 28.47, 27.04, 26.54, 21.27.

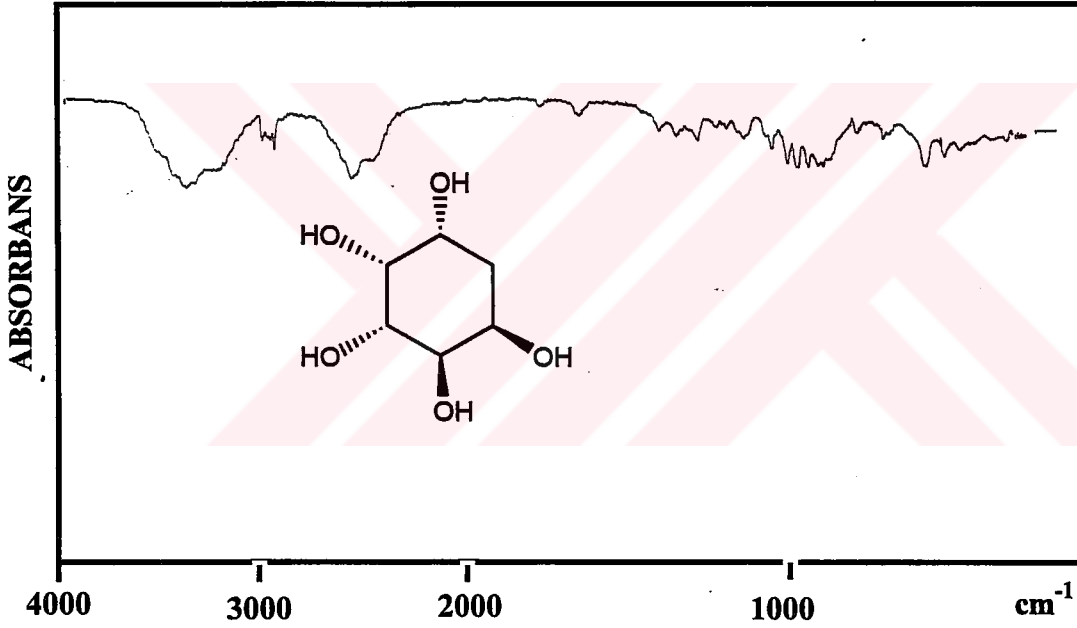


3. 4. 1. 7. (123/45) Sikloheksanpentol'ün (2) [(±)-*talo*-Quercitol] sentezi.

1,5 g (4,5 mmol) triasetat **42** 5 ml 1N H₂SO₄ içerisinde çözülerek 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Asit BaCO₃ ile nötrale edilerek katı kısımlar süzüldü. Çözücünün evaporatorde (35°C, 20 mm Hg) uzaklaştırılması ile 0,7 g renksiz katı (±)-*talo*-Quercitol (**2**) elde edildi (verim %95). Etanolden kristallendirildi. (E.N: 243-245°C^{14, 15}, renksiz kristal).

¹H-NMR (200 MHz, D₂O) δ 4.00(m, 3H), 3.85(m, 2H), 1.80(dd, 2H, J_{6,7}=9.7, J=3.1 Hz).

¹³C-NMR (50 MHz, D₂O) δ 75.72, 73.38, 72.69, 70.82, 68.75, 35.17.



IR (KBr, cm⁻¹) 3395, 2905, 2500, 1350, 1090, 1000, 845.

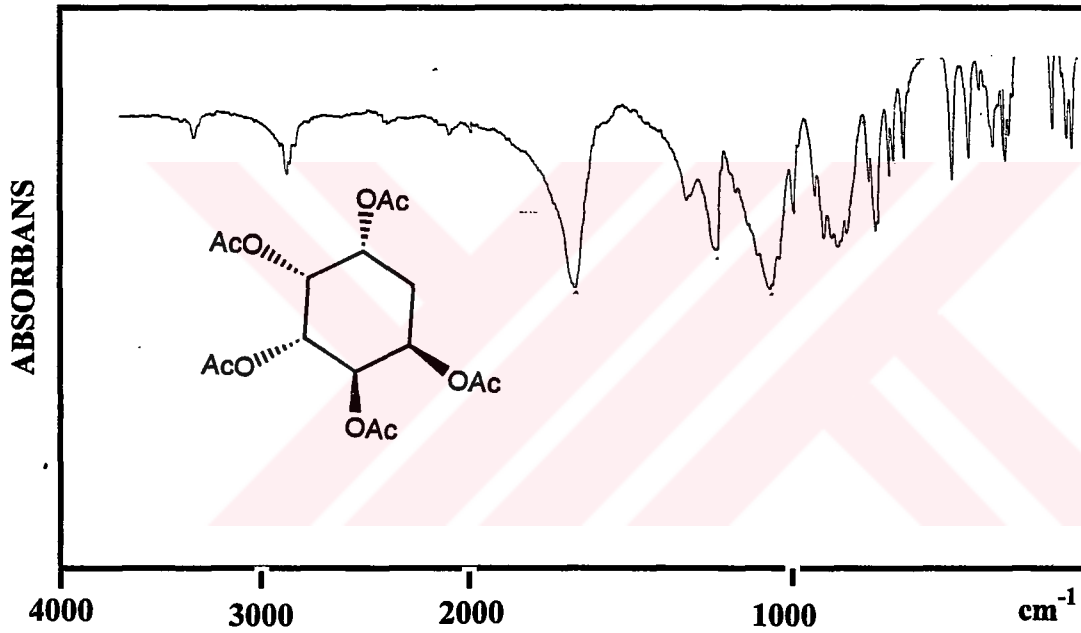
3. 4. 1. 8. (123/45)-Sikloheksan pentaasetat'ın (43) [(±)-*talo*-Quercitol pentaasetat] sentezi.

0,6 g (3,66 mmol) Pentol **2** 5 ml piridin içerisinde çözülerek içerisine 2,23 g (21,9 mmol) asetik anhidrit ilave edilerek 8 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım 0°C ye soğutularak 100 ml su ilave edilip ve 3x100 ml eter ile ekstrakte edildi. Organik ekstraktlar birleştirilerek 100 ml doymuş NaHCO₃ ile ve 50 ml su ile yıkandıktan sonra

Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Eterin evaporatörde (35°C, 20 mm Hg) uzaklaştırılması ile 1.16 g (\pm)-*talo*-Quercitol pentaasetat (**43**) elde edildi (verim %85). Etanolden kristallendirildi. (E.N: 169-171°C^{14, 15}, renksiz kristal).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.61(m, 1H), 5.51 (q, 1H, J_{1,2}= J_{1,6}= J_{1,7}=3.2 Hz), 5.27(AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, J_{3,2}=10.8, J_{3,4}=2.7 Hz), 5.21(AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, J_{2,3}=10.8, J_{2,1}=3.2 Hz), 5.25(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.04(m, 2H) 2.00(s, 9H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 170.72, 170.52, 170.45, 170.20, 70.07, 69.51, 68.20, 67.31, 66.56, 29.36, 21.45, 21.28, 21.19, 21.13.



IR (KBr, cm⁻¹) 2995, 1745, 1370, 1230, 1045, 950.

3. 4. 2. (124/35)-Sikloheksanpentol'ün (**8**) [(\pm)-*vibo*-Quercitol] sentezi

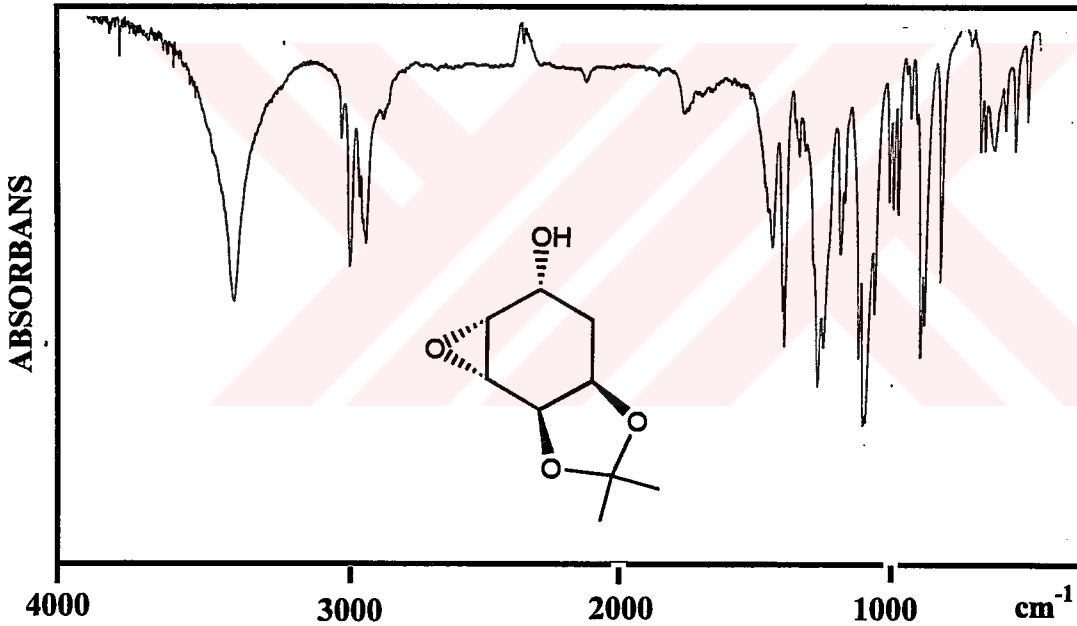
3. 4. 2. 1. (17/245)-9,9-Dimetil-5-hidroksi-3,8,10-trioksa-trisiklo[5.3.0^{2.4}.0^{1.7}] dekan'ın (**44**) sentezi.

1 g (5.8 mmol) alkol **39** 5 ml CH₂Cl₂ de çözülerek içerisine 2 g Na₂CO₃ ve 1.7 g (6,96 mmol) m-klorperbenzoikasit (MCPBA) ilave edildi. Karışım ultrasonik banyoda (50 KHz) 3 saat ses dalgalarına maruz bırakıldı. Katı kısımlar süzülerek ayrıldıktan sonra

50 ml CH₂Cl₂ ile katı yıkandı. 10 g silikajelden önce CH₂Cl₂ ile reaksiyona girmeyen perasit; sonra etilasetat ile epoksit 44 elüe edilerek ayrıldı. Çözücü evaporatörde (35°C, 20 mm Hg) uzaklaştırılarak (17/245)-9,9-Dimetil-5-hidroksi-3,8,10-trioksa-trisiklo[5.3.0^{2.4}.0^{1.7}] dekan (44) elde edildi (verim %94). Katı, CH₂Cl₂ den kristallendirildi. (E.N: 60-61 °C, reksiz katı)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4.31(m, 3H), 3.39(AB sisteminin A kısmı, br.d, 1H, J_{2,3}=4.0 Hz), 3.20(AB sisteminin B kısmı, dt, 1H, J_{3,2}=4.0, J_{3,4}=J_{3,7}=1.3 Hz), 2.15(AB sisteminin A kısmı ddd, 1H, J_{6,7}=14.3, J_{6,1}=5.6, J_{6,5}=2.4 Hz), 1.61(AB sisteminin B kısmı ddd, 1H, J_{7,6}=14.3, J_{7,5}=10.9, J_{7,3}=1.3 Hz), 1.40(s, 3H), 1.33(s, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 109.66, 73.93, 70.35, 64.39, 56.38, 55.72, 27.98, 27.58, 25.72.



IR (KBr, cm⁻¹) 3438, 3004, 2978, 1421, 1395, 1268, 1191, 1089, 987, 859.

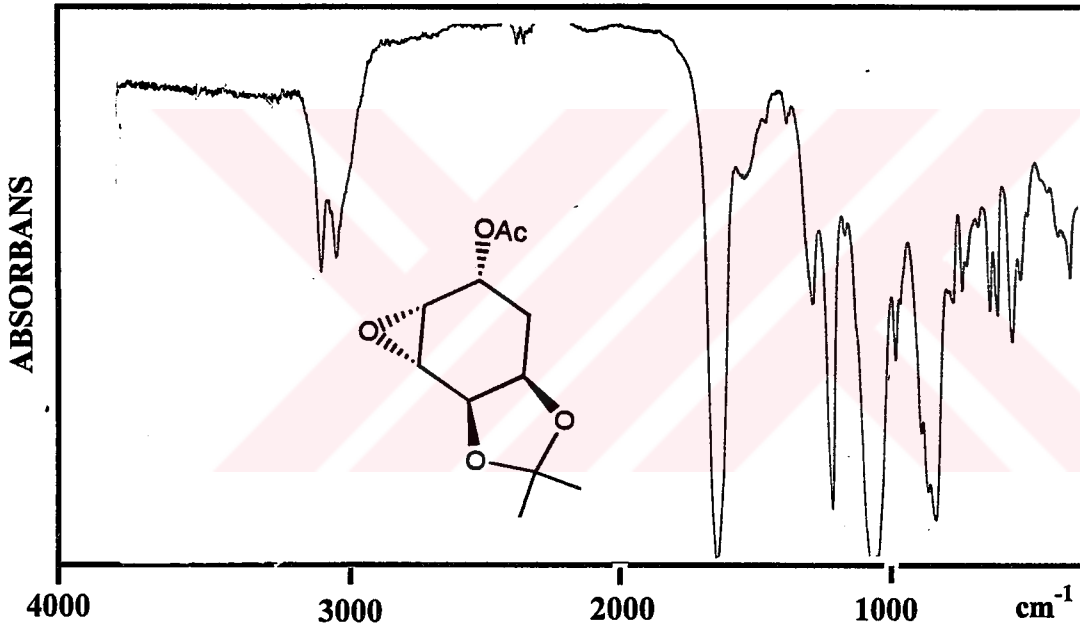
3. 4. 2. 2. (17/245)-9,9-Dimetil-5-asetoksi-3,8,10-trioksa-trisiklo[5.3.0^{2.4}.0^{1.7}] dekan'ın (45) sentezi.

0.5 g (2,69 mmol) Epoksit 44 10 ml piridin içerisinde çözümlenerek içerisine 0,3 g (2,8 mmol) asetik anhidrit ilave edilerek 8 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım 0°C ye soğutularak 50 ml su ilave edilip ve 3x50 ml eter ile ekstrakte edildi. Organik ekstraktlar

birleştirilerek 50 ml doymun NaHCO_3 ve 50 ml su ile yıkandıktan sonra Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Eter evaporatörde (35°C , 20mmHg) uzaklaştırıldı. 0,55 g sıvı halde (17/245)–9,9-Dimetil-5-asetoksi-3,8,10-trioksa-trisiklo[5.3.0^{2.4}.0^{1.7}] dekan(45) elde edildi (verim%90).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 5.43 (ddd,1H, $J_{5,6}=11.0$, $J_{5,7}=5.5$, $J_{5,6}=4.3$ Hz) 4.30 (m, 2H), 3.39(AB sisteminin A kısmı dm, $J_{3,4}=4.0$ Hz) 3.17 (AB sisteminin B kısmı dm, $J_{4,3}=4.0$ Hz), 2.05(AB sisteminin A kısmı dm, $J_{6,5}=11.0$ Hz), 1.87 (AB sisteminin B kısmı dm, $J_{6,5}=11.0$ Hz), 2.05(s, 3H), 1.41(s, 3H), 1.36 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 170.97, 109.81, 73.47, 70.23, 67.48, 54.97, 53.57, 27.98, 25.66, 23.88, 21.56.



IR (KBr, cm^{-1}) 3008, 2960, 1752, 1435, 1392, 1239, 1173, 1064, 987, 859.

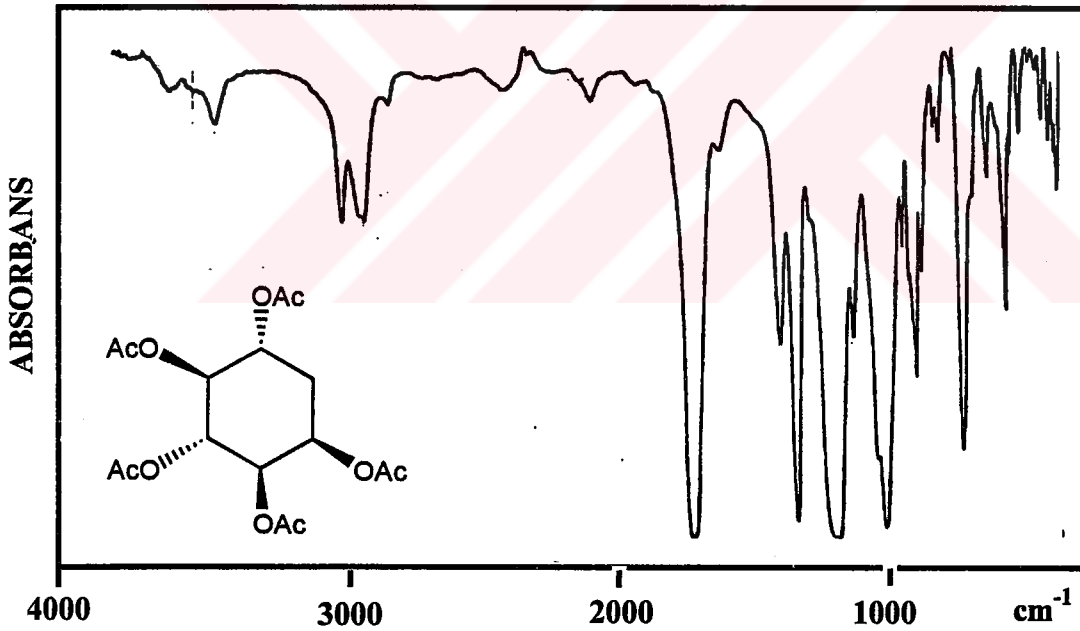
3. 4. 2. 3. (17/245)–9,9-Dimetil-5-hidroksi-3,8,10-trioksa-trisiklo[5.3.0^{2.4}.0^{1.7}] dekan'ın (44) asetolizi.

500 mg (2.68 mmol) epoksit 44 5 ml asetikanhidritte çözüldü. İçerisine 50 mg derişik H_2SO_4 ilave edilerek 6 saat reflüks edildi. Karışım oda sıcaklığına soğutulup 50 ml su ilave edildi. 3x50 ml etilasetat ile ekstrakte edilip Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde (35°C , 20mmHg) uzaklaştırılıp 0,8 g ham ürün [(±)-*talo*-Quercitol

pentaasetat (43) ve (\pm)-*vibo*-Quercitol pentaasetat (46)] elde edildi (verim %80). Karışım oranı $^1\text{H-NMR}$ ile 80:20 olarak belirlendi. Pentaasetat karışımı 40 g silikajel kolondan ($r=0.75$ cm) hekzan/etilasetat ile (85/15 ten 75/25 ' e kadar) elüsyon yapıldı. 500 mg (\pm)-*talo*-Quercitol pentaasetat (43) (verim %50) ve 100 mg (\pm)-*vibo*-Quercitol pentaasetat (46) (verim % 10) elde edildi . (\pm)-*vibo*-Quercitol pentaasetat (46) etanolden kristallendirildi.(E.N: 113-114°C²⁴, renksiz katı)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 5.46 (dd, 1H, $J_{2,3}=6.5$ Hz, $J_{2,1}=3.4$ Hz), 5.44 (t, 1H, $J_{4,3}=J_{4,5}=9.7$ Hz), 5.28 (dd, 1H, $J_{1,6}=4.3$ Hz, $J_{1,7}=1.8$ Hz), 5.15 (q, 1H, $J_{4,5}=J_{5,6}=J_{5,7}=9.7$ Hz), 4.94 (dd, 1H, $J_{3,4}=10.3$ Hz, $J_{3,2}=3.2$ Hz), 2.28 (dt, 1H, $J_{5,6}=8.6$, $J_{1,6}=4.3$ Hz), 2.14 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.75 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 171.79, 171.85, 171.72, 171.79, 171.66, 75.21, 73.43, 71.67, 70.37, 68.80, 32.74, 22.86, 22.76, 22.52.



IR (KBr) 3489, 3029, 2953, 1753, 1446, 1395, 1242, 1063, 936, 782, 604.

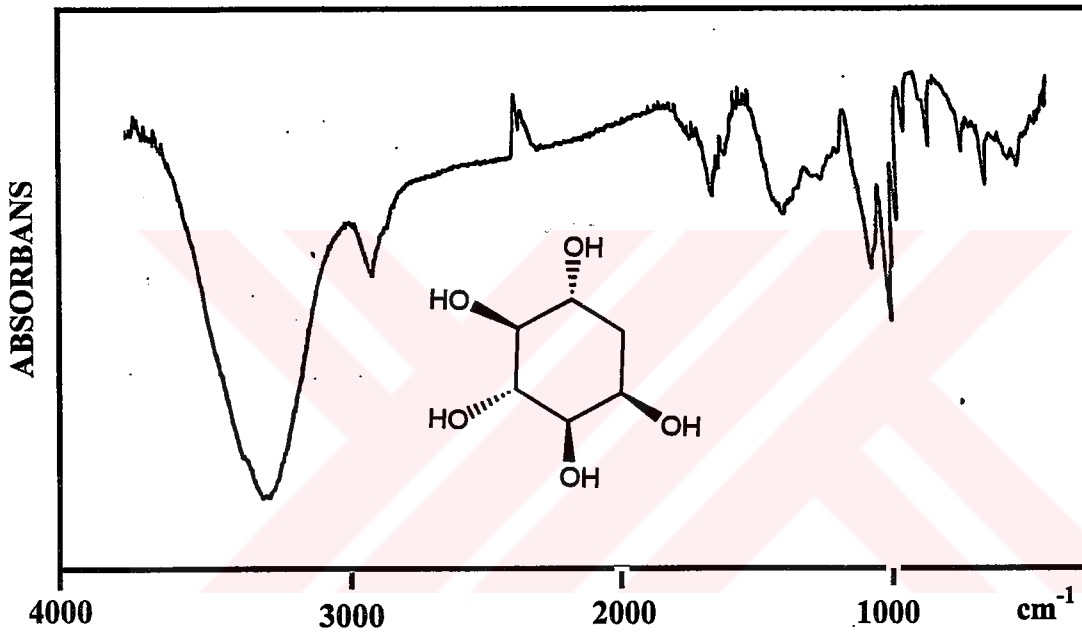
3. 4. 2. 4. (124/35)- Sikloheksanpentol'ün (8) [(\pm)-*vibo*-Quercitol] sentezi

100 mg (0,26 mmol) pentaasetat 46 15 ml metanolde çözülerek içerisinde oda sıcaklığında 2 saat kuru NH_3 gazı geçirildi. Metanol ve oluşan asetamid evaporatörde

(35°C, 20 mm Hg) uzaklaştırılarak 43 mg ham (\pm)-*vibo*-Quercitol (**8**) kantitatif verimle elde edildi. Ham katı etanolden kristallendirildi. (E.N: 161-162°C²⁴, renksiz katı)

¹H-NMR (200 MHz, D₂O) δ 4.07 (brq, 1H, J_{1,2}=J_{1,6}=J_{1,7}=3.0 Hz), 3.77 (ddd, 1H, J_{5,7}=12.0, J_{5,4}=9.4, J_{5,6}=4.8 Hz), 3.57(t, 1H, J_{3,2}=J_{3,4}=9.2 Hz), 3.50 (dd, 1H J_{2,3}=9.2, J_{2,1}=3.0 Hz), 3.25 (t, 1H, J_{4,3}=J_{4,5}=9.2 Hz), 2.10 (dt, 1H, J_{6,7}=14.1, J_{6,1}=J_{6,5}=3.9 Hz), 1.56 (ddd, 1H, J_{7,6}=14.3 J_{7,5}=12.1, J_{7,1}=2.5 Hz).

¹³C-NMR (50 MHz, D₂O) δ 81.80, 78.12, 77.11, 72.77, 72.77, 39.44.



IR (KBr, cm⁻¹) 3361, 2927, 1421, 1114, 1038, 987, 680.

3. 4. 3. (124/35)-(\pm)-4-amino-*vibo*-Quercitol pentaasetat (**50**) sentezi

3. 4. 3. 1. (124/35)-4-azido-(\pm)-*vibo*-Quercitoltetraasetat'ın (**48**) sentezi.

0,5 g (2,68 mmol) epoksit **44** ve 10.48 g(161 mmol) NaN₃ 10 ml 1:1 aseton:su karışımında çözülerek 24 saat reflüks edildi. Soğutulan karışımdan su ve aseton uzaklaştırılıp, kalıntı sıcak etanol ile ekstrakte edildi. Etanol evaporatörde (60°C, 20 mm Hg) uzaklaştırılıp oluşan azido alkol **47** 5 ml piridin içerisinde çözülerek 1,37 g (13,4 mmol) asetik anhidrit ilave edilip 8 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım 0°C ye

soğutulularak 100 ml su ilave edilip ve 3x100 ml eter ile ekstrakte edildi. Organik ekstraktlar birleştirilerek 100 ml doygun NaHCO₃ ile ve 50 ml su ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Eter evaporatörde (35°C, 20 mm Hg) uzaklaştırıldı ve 0,725 g (124/35)-4-azido-(±)-*vibo*-Quercitoltetraasetat (**48**) sentezlendi. CH₂Cl₂ 'den kristallendirildi. (E.N:133-134°C renksiz katı)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.44 (q, 1H, J_{1,2}=J_{1,6}=J_{1,7}=3.0 Hz), 5.29 (t, 1H, J_{3,2}=J_{3,4}=10.3 Hz), 5.09 (ddd, 1H, J_{5,7}=11.7, J_{5,4}=10.3, J_{5,6}=5.0 Hz), 4.89 (dd, 1H, J_{2,3}=10.3, J_{2,1}=3.1 Hz), 3.59(t, 1H, J_{4,3}= J_{4,5}=10.3 Hz), 2.32 (AB sisteminin A kısmı, dt, 1H, J_{6,7}=14.3 Hz, J_{6,5}= 5.0 Hz), 1.67 (AB sisteminin B kısmı, ddd, 1H, J_{7,6}=14.3 Hz, J_{7,5}=11.7 Hz, J_{7,1}=3.0 Hz), 2.14(s, 3H), 2.11(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.98(s, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 172.04, 171.79, 171.57, 171.40, 73.58, 71.59, 71.23, 68.75, 67.25, 33.54, 22.90, 22.80, 22.63, 22.53.

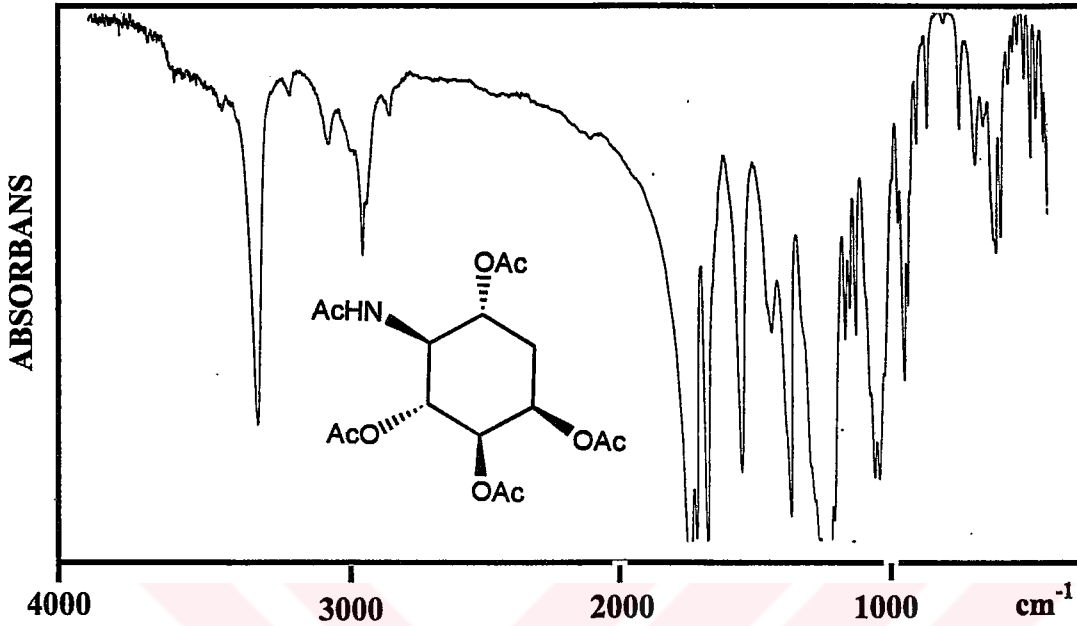
IR (KBr, cm⁻¹).3004, 2953, 2136, 1778, 1395, 1268, 1242, 1089, 1038, 936.

3. 4. 3. 2. (124/35)-(±)-4-amino-*vibo*-Quercitol pentaasetat'ın (**50**) sentezi.

0,5 g (1,4 mmol) azido asetat **48** 20 ml CH₂Cl₂'de çözülerek içerisine 10mg Pd-C ilave edildi. Hidrojen atmosferinde, oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. katı kısım süzülerek çözücü uzaklaştırılıp 0,45 g amino-tetra asetat **49** elde edildi (verim %96). Karakterizasyon amacı ile 2 ml piridin içerisinde çözüldükten sonra 0,4 g (1,8 mmol) asetik anhidrit ilave edilerek 8 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım 5gr silikajel üzerinden CH₂Cl₂ ile yürütülerek asetik anhidritin fazlası ve piridin silikajele tutundukları için pentaasetat **50** elüe edilerek ayrıldı. Elüattaki CH₂Cl₂ evaporatörde (40°C, 20 mm Hg) uzaklaştırıldı. 0,475 g (124/35)-4-amino-(±)-*vibo*-Quercitol pentaasetat (**50**) elde edildi (verim %93). CH₂Cl₂'den kristallendirildi. (E.N: 174-175°C, açık sarı kristal).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.63(bd, 1H, J=9.6), 5.70 (q, 1H, J_{1,2}=J_{1,6}= J_{1,7}=3.1 Hz), 5.19 (t, 1H, J_{3,4}= J_{3,2}=10.4 Hz), 5.08(td, 1H, J_{5,4}= 11.2, J_{5,6}= 4.9Hz), 4.95 (dd, 1H, J_{2,3}=10.4, J_{2,1}=3.1 Hz), 4.22(q, 1H, J_{4,3}=J_{4,5}= J=10.4 Hz), 2.00 (m, 2H), 2.09(s, 3H), 2.01(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.95(s, 3H), 1.87(s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 172.99, 172.86172.12, 171.75, 171.59, 73.58, 71.96, 70.23, 69.02, 56.73, 33.91, 25.06, 22.85, 22.80, 22.59, 22.52.



IR (KBr, cm^{-1}).3361, 2978, 1778, 1702, 1576, 1395, 1242, 1140, 1038, 936.

3. 4. 4. (12/34)-5-siklohekzentetrol'ün (4) (Conduritol-E) Sentezi

3. 4. 4. 1. (cis)-1,2-diasetoksi-3,5-Sikloheksadien'in (3) sentezi

3 g (27 mmol) diol'ün 3 10 ml piridinindeki çözeltilisine 0°C 'de 8,26 g (81 mmol) asetikanhidrit ilave edilerek aynı sıcaklıkta 6 saat karıştırıldı. Karışıma 50 ml su ilave edilip 3x50 ml eter ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilip önce 50 ml doymuş NaHCO_3 ile yıkanıp sonrada Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde (25°C , 20 mm Hg) uzaklaştırıldı. 4,57 g sıvı halde 1,2-diasetoksi-3,5-sikloheksadien (51) elde edildi (verim % 87).

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ 6.02(m, 4H), 5.52 (m, 2H), 2.10 (s, 6H).

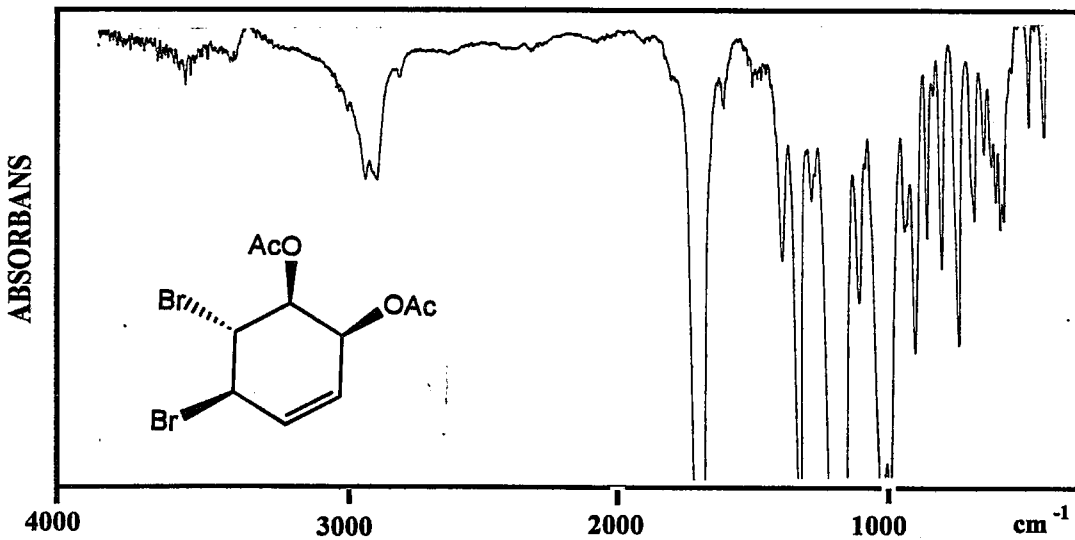
3. 4. 4. 2. (cis)-1,2-diasetoksi-3,5-sikloheksadien'in (51) brominasyonu.

4 g (20 mmol) dien 51'in 20 ml CHCl_3 daki çözeltilisine 3,2 g (20 mmol) bromun 10 ml CHCl_3 daki çözeltilisi damla damla (birinci damlanın rengi kaybolmadan ikinci damla

verilmeyecek şekilde) -45°C de 1 saat içinde ilave edildi. İlave işleminden sonra 30 dakika daha karıştırıldı. Karışıma 20 ml doygun $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ilave edilerek, organik faz ayrıldı ve 100 ml 1 N KOH çözeltisi ile yıkandı. Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde (35°C , 20mmHg) uzaklaştırıldı. (1/234)-1,2-dibromo-3,4-diasetoksi-5-siklohekzen (**52**) ve (134/2)-1,2-dibromo-3,4-diasetoksi-5-siklohekzen (**53**) karışımı elde edildi (verim %85). Karışım oranı $^1\text{H-NMR}$ ile 2:98 olarak belirlendi. 6,17 g karışım kloroform :hekzan'dan (80:20) kristallendirilmesi ile 4 g saf dibromoasetat **53** elde edildi (E.N: 105°C). Kristallenme sonrası geride kalan kısım ise 20 g silikajel kolondan kloroform:hekzan (3:7) ile elüe edilerek 0,07 g saf dibromoasetat **52** ve 1 g saf dibromoasetat **53** daha elde edildi.

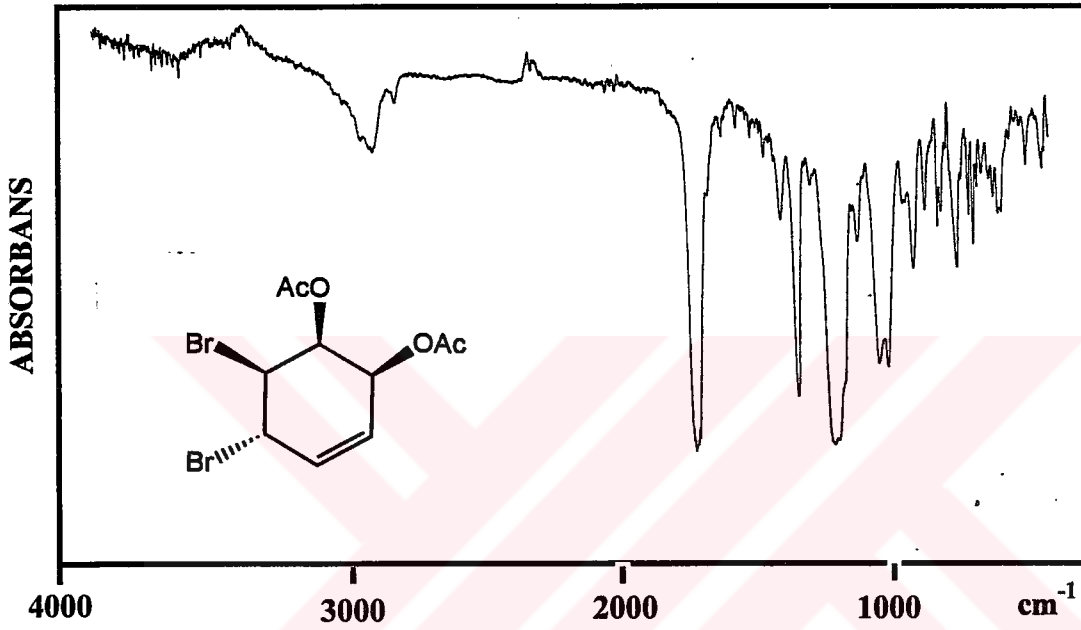
(134/2)- 1,2-dibromo-3,4-diasetoksi-5-siklohekzen (1,2-dibromo Conduritol-F) (**53**) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 6.40 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, $J_{6,5}=10.0$, $J_{6,1}=2.9$ Hz), 5.76 (AB sisteminin B kısmı, ddd, 1H, $J_{5,6}=10.0$, $J_{5,4}=4.5$, $J_{5,1}=1.7$ Hz), 5.64 (dd, 1H, $J_{4,5}=4.5$, $J_{4,3}=4.0$ Hz), 5.50 (dd, 1H, $J_{3,2}=9.5$, $J_{3,4}=4.0$ Hz), 4.76 (AB sisteminin A kısmı, ddd, 1H, ($J_{1,2}=9.4$, $J_{1,6}=2.9$, $J_{1,5}=1.7$ Hz), 4.46 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, $J_{2,1}=9.6$, $J_2=9.5$ Hz), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 170.29, 169.91, 132.42, 125.21, 70.20, 65.54, 50.20, 48.80, 21.29, 21.19.



IR (KBr, cm^{-1}) 3004, 2953, 2876, 1778, 1395, 1242, 1089, 1038, 936, 782.

(1/234)- 1,2-dibromo-3,4-diasetoksi-5-siklohekzen (1,2-dibromo Conduritol-C) (**52**)
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 5.93 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, $J= 7.5$, $J= 2.6$ Hz), 5.87 (AB sisteminin B kısmı, dm, 1H, $J= 7.5$ Hz), 5.53 (dd, 1H, $J= 4.4$, $J= 2.2$ Hz), 5.30 (m,1H), 5.05 (m, 1H), 4.68(dm, 1H, $J= 6.6$ Hz), 2.16(s, 3H), 2.11 (s, 3H).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 175.61, 170.32, 129.14, 128.85, 73.72, 68.35, 52.84, 43.71, 21.22, 21.17.



IR (KBr, cm^{-1}) 2953, 2876, 1777, 1394, 1242, 1089, 1038, 936,

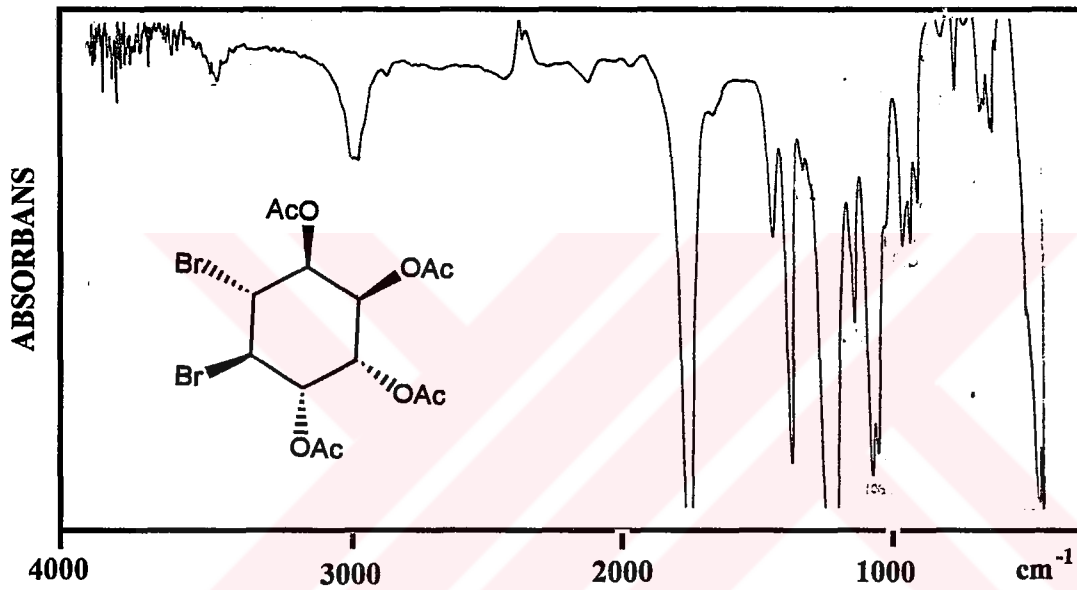
3. 4. 4. 3. (134/256)-1,2-Dibromo-3,4,5,6-tetra asetoksi-siklohekzen'in (**55**) sentezi.

Mekanik olarak karıştırılan ve dışarıdan soğutulan bir sistemle 5 g (14 mmol) alken **53** 500 ml etanol'de çözüldü. 6,7 g (14 mmol) KMnO_4 ve 5 g (14 mmol) MgSO_4 'ın 200 ml deki çözeltisi -5 °C'de 5 saatte ilave edildi. Sıcaklık -15 °C'ye ayarlanarak ilave olarak 15 saat daha karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına çıkarılıp katı kısımlar süzüldü. Katı kısım 50 ml sıcak su ile yıkandı. Süzüntüler birleştirilip evaporatörde (35°C , 20 mm Hg) 50 ml kalıncaya kadar çözücüler uzaklaştırıldı. Kalan kısım 3x100 ml etilasetat ile ekstrakte edildip Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Etil asetatın uzaklaştırılmasıyla 3,01 g diol **54** sıvı halde elde edildi (verim % 55). Elde edilen diol **54** 10 ml piridin içerisinde çözümlenerek içerisine 2,36 g (23 mmol) asetik anhidrit ilave edilerek 8 saat oda

sıcaklığında karıştırıldı. Karışım 0°C ye soğutulurak 100 ml su ilave edilip ve 3x100 ml eter ile ekstrakte edildi. Organik ekstraktlar birleştirilerek 100 ml doymun NaHCO₃ ile ve 50 ml su ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Eter evaporatörde (35°C, 20mmHg) da uzaklaştırıldı. 3,21 g (134/256)-1,2-dibromo-sikloheksantetraasetat (**55**) elde edildi (verim % 88). Ham ürün CHCl₃:hekzan'dan (5:1) kristallendirildi (E.N: 122-123°C³⁵).

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 5.30 (m, 4H), 4.20 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.07 (s, 6H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) d 169.17, 168.78, 71.03, 67.50, 51.50, 20.62, 20.50.



IR (KBr, cm⁻¹) 2998, 1745, 1425, 1365, 1230, 1125, 1075, 1045, 1000.

3. 4. 4. 4. (12/34)-5-Siklohekzentetraasetat'ın (**56**) (Conduritol-E tetra asetat) sentezi.

4,5 g (25 mmol) dibromo-tetraasetatın **54** 5 ml glasiyel asetik asit ve 20 ml eter içindeki çözeltilisine 2 g (30 mmol) Zn tozu ilave edildi. Karışım 1 saat reflüks sonucunda 5 ml su ilave edilerek 5 dakika daha karıştırıldı. Katı kısımlar süzildükten sonra organik faz ayrıldı ve sulu faz 2x50 ml eter ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilip 2x20 ml doymun NaHCO₃ ile yıkanarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün evaporatörde (35°C, 20 mm Hg) uzaklaştırılması ile 2.2 g Conduritol-E tetra asetat (**55**) elde edildi (verim %74). Ham ürün kloroform:hekzan'dan (5:1) kristallendirildi (E.N: 150-151°C²³, renksiz kristal).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 5.93 (m, 2H), 5.70 (m, 2H), 5.45 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.05 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 170.09, 169.81, 128.11, 66.56, 66.06, 20.69, 20.58.

IR^{71} (KBr , cm^{-1}) 2995, 1744, 1363, 1222, 1068, 1025.

3. 4. 4. 5. (12/34)-5-Sikloheksentetrol'ün (4) (Conduritol-E) sentezi.

2 g (8,8 mmol) tetra asetat **56** 5 ml 1 N H_2SO_4 te çözüldü. Çözelti oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Asit BaCO_3 ile nötralize edilerek süzülde. Çözücü evaporatörde (55°C , 20 mm Hg) uzaklaştırılarak 0,98 g Conduritol-E (**4**) elde edildi (verim % 77). Ham ürün metanol:hekzan'dan (6:1) kristallendirildi (E.N: $176-177^\circ\text{C}^{35}$, renksiz katı).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ 5.50 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.75 (m, 2H).

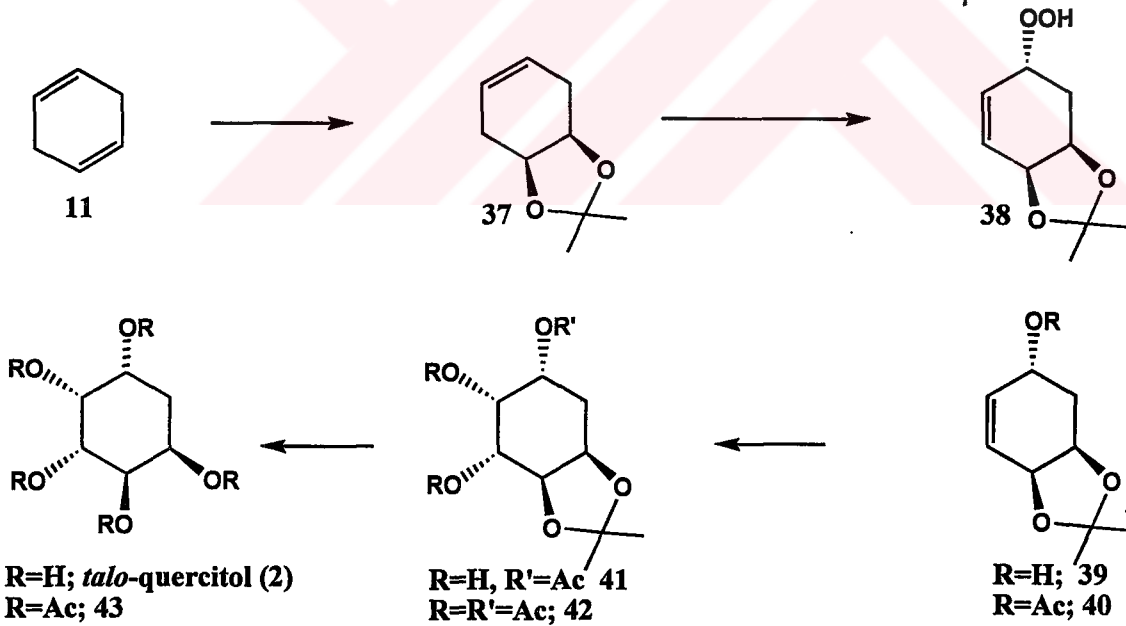
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 50 MHz) δ 129.52, 70.29, 65.31.

IR^{71} (KBr , cm^{-1}) 3550, 2990, 1438, 1226, 1098, 1030, 902.

4. SONUÇ TARTIŞMA

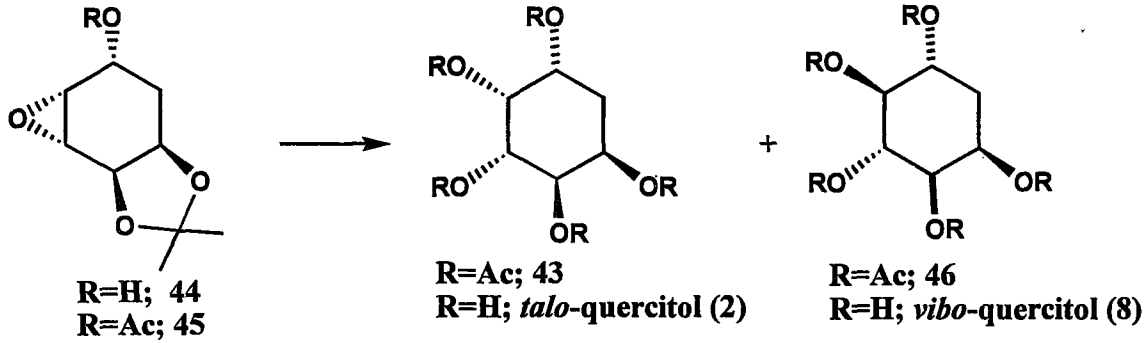
1,4-sikloheksadien'in (11) çift bağlarından birinin OsO₄ katalizörlüğünde NMO ile oksidasyonundan elde edilen cis diol 36'nın ve diasetat türevinin singlet oksijene karşı duyarsız olduğu görüldükten sonra 36 2,2-dimetoksi propanla muamele edilerek ketal 37'ye dönüştürüldü. 37'nin fotooksidasyonu sonucu tek ürün olarak hidroperoksit 38 elde edildi. Böylece sikloheksan pentoller için gerekli olan üç oksijen fonksiyonel grubu böylece moleküle stereospesifik olarak yerleştirilmiş oldu. Hidroperoksit 38'in alkole indirgenmesi, -OH grubunun asetillenmesi ve takiben çift bağı KMnO₄ ile hidroksilasyonu ile *talo*-Quercitol iskeletine sahip 41 elde edildi. 41'in karakterizasyon amacı ile asetillenmesi ve takiben hidrolizi *talo*-Quercitol'ü (2) verdi. Böylece literatürde stereospesifik olmayan reaksiyonlarla elde edilen *talo*-Quercitol (2) için ilk stereospesifik sentez yöntemi geliştirildi.

(±)-*talo*-Quercitol Sentez Şeması



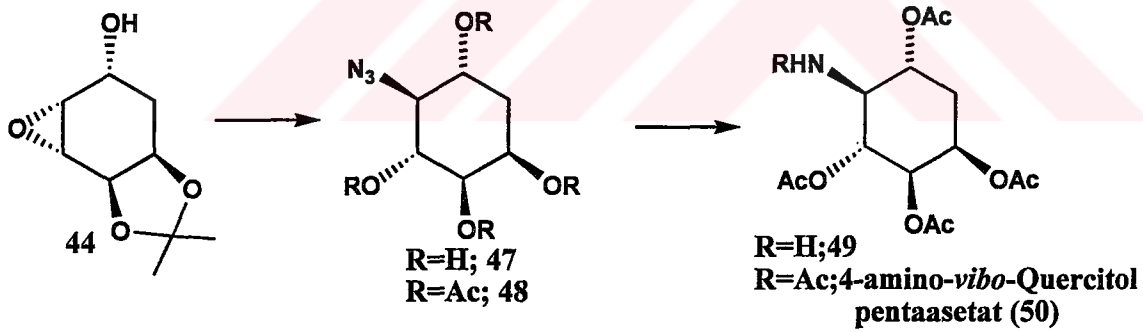
39'un MCPBA ile epoksidasyonu ve onu takiben asetolizi *talo*-Quercitol pentaasetat (43) ve *vibo*-Quercitol pentaasetat (46) karışımlarını oluşturdu. Böylece *vibo*-Quercitol (8) için stereospesifik olmayan yeni bir sentez yöntemi ortaya konmuş oldu.

(±)-*vibo*-Quercitol Sentez Şeması



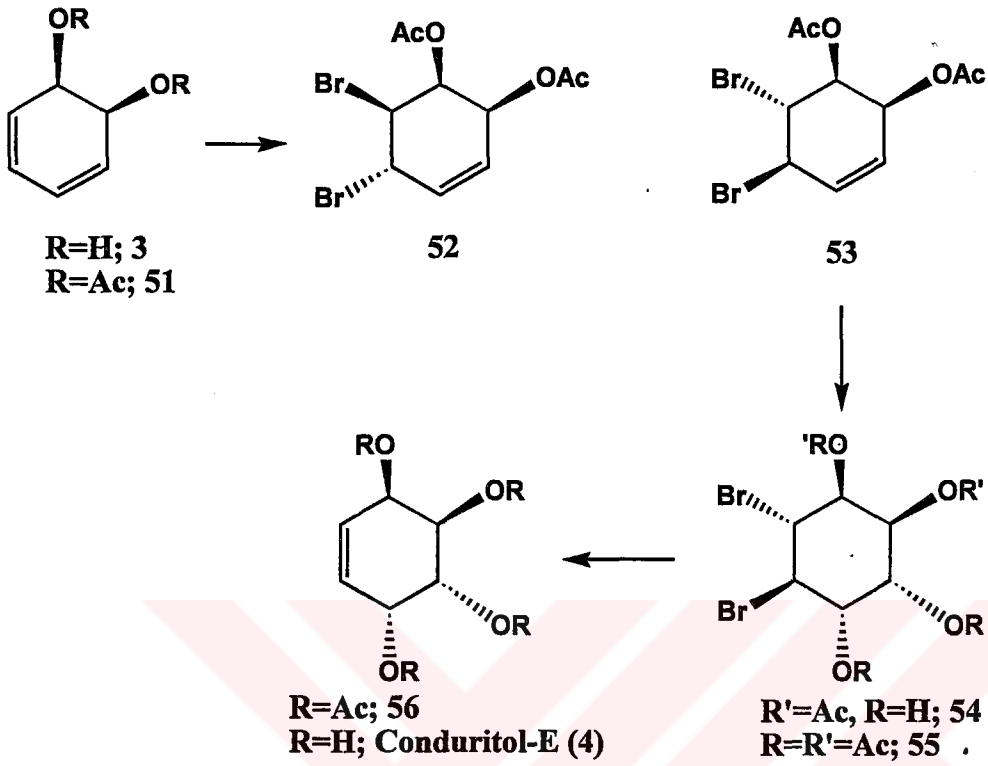
Epoksit 44'ün azidolizi ve müteakip asetillenmesi 4-azido-*vibo*-Quercitol tetraasetat'ı (48) oluşturdu. 48'in Pd/C katalize hidrojenasyonu ve takiben asetillenmesi suretiyle 4-amino-*vibo*-Quercitol pentaasetat (50) elde edildi. Bu suretle 4-amino-*vibo*-Quercitol'e gidecek yeni stereo spesifik bir sentez yöntemi ortaya kondu.

4-amino-*vibo*-Quercitol Pentaasetat Sentez Şeması



cis-1,2-diasetoksi-sikloheza-3,5-dien'in (51) kinetik kontrollü şartlarda brominasyonu ana ürün olarak dibromür 53'ü ve eser miktarda da 52'yi oluşturdu. 53'ün *cis*-Hidroksilasyonu çift bağı brom ile korunmuş Conduritol-E türevi 55'i oluşturdu. Bromları Zn eliminasyonu ile Conduritol-E (4) elde edildi. Böylece stereospesifik olmayan yeni bir Condurito-E sentezi ortaya konmuş oldu.

Conduritol-E Sentez Şeması



5. KAYNAKLAR

1. Posternak, T., 1965, *The Cyclitols*:Hermann, Paris, 103.
2. Budavari, S., Ed., 1989, *The Merck Index*, 788(4883).
3. Anderson, L., 1972,*The Cyclitols in The Carbohydrates:Chemistry and Biochemistry*.,Academic Press.,London, 519
4. McCasland,G. E., 1965, *Advan. Carbohyd. Chem.*, 20, 11.
5. Bracannod, H., 1849, *Ann. Chim. Phys.*, 27, 392.
6. Power, F. B., Tutin, F., 1904, *J. Chem. Soc.*, 85, 624.
7. Posternak, T., 1932, *Helv. Chim.Acta*, 15, 948.
8. Posternak, T., 1950, *Helv. Chim. Acta*, 33, 350.
9. Angyal, S.J., McHungh, D.J., 1955, *Chem. Ind. (London)*, 947.
10. Angyal, S.J., McHungh, D.J., 1957, *J. Chem. Soc.*, 3682.
11. Anderson, L.,Takeda, R., Angyal, S.J., and McHungh, D.J., 1958, *Arch Biochem. Biophys.*, 78, 518.
12. Posternak, T., 1941, *Hevl. Chim. Acta*, 24, 1045.
13. Magasanik, B., Franzl, R.E., and Chargaff, E., 1952, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 2618.
14. Nakajima, M., Kurihara, N., 1961, *Chem. Ber.*, 94, 515.
15. McCasland,G. E., Futura, S., Johnson, L.F., and Shoolery, J.N., 1961, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 2335.
16. Shoolery, J.N., Johnso, L.F., Futura, S., and McCasland,G. E., 1961, *J. Am. Chem. Soc.*, 83,4243.
17. Hudlicky, T., Cebulak, M., 1993, *Cyclitol and Their Derivatives*,VCH Publishers, New York, 126.
18. McCasland,G. E., Futura, S., Bartuska, V., 1963, *J. Org. Chem.*, 28,2096.
19. McCasland,G. E., Horswill, E.C., 1953, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4020.
20. McCasland,G. E., Furst, A., Futura, S., 1964, *J. Org. Chem.*, 29,724.
21. Posternak, T., 1950, *Hev. Chim. Acta*, 33, 1597.
22. Post, G:G, Anderson, L., 1962, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 471.

23. Nakajima, M., Tomita, I., Takai, S., 1959, *Chem. Ber.*, 92, 163.
24. Salamci, E., Seçen, H., Sütbeyaz, Y., Balci, M., 1997, *Synth. Commun.*, 27, 2223.
25. Cehretien, F., Chapluer, Y., 1984, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1268
26. Prinzbach, H., Wessely, V., Fritz, H., 1976, *Tetrahedron Lett.*, 2765
27. Kübler, K., 1908, *Arch. Pharm.*, 346, 620.
28. Kern, W., Fricke, W., 1939, *Pharm. Zentralhalle*, 80, 349.
29. Dangschat, G., Fischer, H.L.O., 1987, *Carbohydr. Res.* 164, 343.
30. Nakajima, M., Tomita, I., Takai, S., 1957, *Chem. Ber.*, 90, 246.
31. McCasland, G.E., Reeves, J.M., 1955, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1812.
32. Criege, R., Becher, P., 1957, *Chem. Ber.*, 90, 2516.
33. Angyal, S.J., Gilham, P.T., 1958, *J. Chem. Soc.*, 375.
34. Nakajima, M., Tomita, I., Takai, S., 1959, *Chem. Ber.*, 92, 163.
35. Secen, H., Maras, A., Sütbeyaz, Y., Balci, M., 1992, *Synth. Commun.*, 22, 2613.
36. Berridge, M.J., Irvine, R.F., 1989, *Nature (London)*, 341, 197.
37. Putney, J.W., Takemura, H., Hugles, A.R., Horstman, P.A., Thastrup, O., 1989, *Monogr.*, FASEB, 3, 1899.
38. Nishizuka, Y., 1988, *Nature (London)*, 334, 661.
39. Nahorski, S.R., Potter, B.V.L., 1989, *Trends Pharmacol. Sci.*, 10, 139.
40. Inhorn, R.C., Bansal, V.S., Majerus, P.W., 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 84, 2170.
41. Seewald, J.M., Aksoy, İ.A., Powis, G., Fuaq, H.A., 1990, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1638.
42. Umezawa, S., 1974, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 30, 111.
43. Godber, L.M., Walker, R.D., Stein, G.E., Hauptman, J.G., Derksen, F.J., 1995, *Am. J. Vet. Res.*, 56(5), 613.
44. Kindl, H., Hoffmann-Ostenhof, O., 1966, *Pytochemistry*, 1091.
45. Wöber, G., Hoffmann-Ostenhof, O., 1969, *Monatsh. Chem.*, 100, 369.
46. Jerina, D.M., Daly, J.M., Witkop, B., Zaltzman-Niernberg, P., Udenfreid, S., 1968, *Arch. Biochem. Biophys.*, 128, 176.

47. Jerina, D.M., Daly, J.M., 1974, *Science* (Washington DC), 185, 573.
48. Oesch, F., Bently, P., Platt, K.L., Galan, D.M., 1980, *Arch. Biochem. Biophys.*, 199, 538.
49. Ferrel, J.E.Jr., Loev, G.H., 1979, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 1385.
50. Skopek, T.R., Liber, H.L., Krolewsky, J.J., Thilly, W.G., 1978, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 75, 410.
51. Aleksejczyk, R.A., Berchold, G.A., 1985, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 2554.
52. Legler, G., Bause, H., 1973, *Carbohydr. Res.*, 28, 45.
53. Legler, G., Lotz, W., Hoppe-Seylers, Z., 1973, *Physiol. Chem.*, 354, 243.
54. Legler, G., 1977, *Methods Enzymol.*, 46, 368.
55. Cavanagh, K.T., Fischer, R.A., Legler, G., Herchen, M., Jones, M.Z., Julich, E., Sewell-Algler, R.P., Sinnoth, M.L., Wilkinson F.E., 1985, *Enzyme*, 34, 75.
56. Seçen, H., Salıncı, E., Sütbeyaz, Y., Balcı, M., 1993, *Synlett*, 609
57. Kolb, H. C., VanNieuwenhze, M. S., Sharpless, K. B., 1994, *Chem. Rev.*, 2483.
58. Yang, C. Y., Chen, M. C., Peter, C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 7310.
59. VanRheenen, V., Kelly, R. C., Cha, D. Y., *Tetrahedron Lett.*, 1976, 23, 1973
60. Balcı, M., 1981, *Chem Rev.*, 81, 91
61. Kopecky, J., 1992, *Organic Photochemistry*, 193
62. Jefford, C.W., Kohmato, S., Boukouvalet, J., Burger, U., 1983, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 6498.
63. Altanbac, H.J., Stegelmeier, H., Vogel, E., 1978, *Tetrahedron Lett.*, 36, 3288.
64. Moore, A. T., Rydon, H. N., 1973, *Org. Syntheses, Coll. Vol. 5*, 586.
65. Crotti, P., Chini, M., Baretta, G. U., Macchia, F., 1989, *J. Org. Chem.*, 54, 4525
66. Pitzer, K., Hudlicky, T., 1995, *Synlett*, 803,
67. Nakajima, M., Tomita, I., Takei, S., 1959, *Chem. Ber.*, 92, 163.
68. Heasley, G. E., Heasley, V. L., Manatt, S. L., 1973, *J. Org. Chem.*, 38, 4109
69. Balcı, M., Sütbeyaz, Y., Seçen, H., 1990, *Tetrahedron*, 46, 3715
70. Perrin, D:D., Armarego, W.L.F., Pergamon Press Ltd., 1966, *Purification of Laboratory Chemicals*, New York.