

58482

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**1,4-SİKLOHEKZADIENE SİNGLET OKSİJENİN KATILMASI:
DL-*proto*-QUERCİTOL, DL-*gala*-QUERCİTOL ve DL-*vibo*-
QUERCİTOL'ÜN KISA VE YENİ YÖNTEMLERLE SENTEZLERİ**

Emine SALAMCI

Yönetici: Prof. Dr. Yaşar SÜTBEYAZ

Doktora Tezi

ÖZET

1,4-Sikloheksadienin fotooksidasyonu sonucu hidroperoksi-endoperoksit izomerleri **115** ve **116** 88:12 oranında elde edildi. **115** LiAlH₄ veya tiyoüre ile indirgenerek hidroksil grupları asetatlarına dönüştürüldü. Triasetat **119**'daki çift bağın KMnO₄ oksidasyonu sonucu *gala*-quercitol (**14**) sentezlendi. Quercitoller, metanolde asetat türevlerinin ammonolizi ile kolayca elde edildi.

Triol **117**'nin H₂O₂/SeO₂ ile oksidasyonu sonucu *proto*-quercitol (**1**) ve *vibo*-quercitol (**13**) (70:30 oranında) yeni bir yolla sentezlendi.

Triasetat **119**'un m-CPBA ve DMD ile oksidasyonu sonucu elde edilen epoksitlerin (**120** ve **121**) hidroliziyle *proto*-quercitol (**1**) ve *vibo*-quercitol (**13**) (70:30 oranında) için yeni bir sentez yöntemi geliştirildi. cis- ve trans-Hidroksilasyon reaksiyonları konformasyon analizleri ile de doğrulandı.

anti-Endoperoksit **115**'in Na₂SO₃ veya P(OEt)₃ ile düzenlenmesi sonucu *proto*-quercitol (**1**) ve aminoquercitoller için anahtar bir bileşik epoksi-alkol **122** sentezlendi.

SUMMARY

Photooxygenation of 1,4-cyclohexadiene afforded hydroperoxy endoperoxides **115** and **116** in a ratio of 88:12. Reduction of **115** with LiAlH_4 or thiourea followed by acetylation of hydroxyl group and KMnO_4 oxidation of the double bond gave *proto*-quercitol (**1**). As the same procedure of the previous reaction system was applied to **116**, the formation of *gala*-quercitol (**14**) was observed. Quercitols were easily obtained by ammonolysis of acetate derivatives in MeOH.

Hydroxylation of triol **117** using 30 % H_2O_2 in the presence of catalytic amount of SeO_2 gave *proto*-quercitol (**1**) and *vibo*-quercitol (**13**) in a ratio of 70:30.

Epoxidation of the triacetate **119** with dimethyl dioxirane and m-CPBA afforded isomeric epoxide compounds **120** and **121** after that acidic hydrolysis of **120** and **121** led to the formation of both *proto*-quercitol (**1**) and *vibo*-quercitol (**13**) in a ratio of 70:30.

The outcome of *cis*- and *trans*-hydroxylation reactions were supported by conformational analysis.

Deoxygenation of *anti*-endoperoxide **115** with $\text{P}(\text{OEt})_3$ or Na_2SO_3 formed *proto*-quercitol (**1**) and epoxy-alcohol **122** which is a key compound for aminoquercitols.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, 200 MHz NMR spektrometresini satın almak için Türkiye Bilimsel Araştırma ve Geliştirme-Devlet Planlama Teşkilatı (TBAG-DPT) ve Atatürk Üniversitesi Fon Saymanlığınca finanse edilen araştırma projeleri (Proje No: 1993/36) olup, Prof. Dr. Yaşar SÜTBELAZ yöneticiliğinde gerçekleştirilmiştir.

Yoğun akademik işlerine rağmen çalışmalarımnda büyük yardım ve desteğini gördüğüm sayın hocam Prof. Dr. Yaşar SÜTBELAZ'a,

Tez yönetici hocamın yurt dışında bulunduğu zaman yöneticiliğini üstlenen ve daha sonra da çalışmamın her aşamasında büyük yardım ve desteğini gördüğüm, ayrıca moleküllerin konformasyon analizlerini yaparak çalışmaya ışık tutan sayın hocam Prof. Dr. Metin BALCI'ya,

Bilgisi ve deneyimiyle beni hep destekleyen sayın hocam Doç. Dr. Hasan SEÇEN'e, bölümde rahat çalışma ortamının devamını sağlayan sayın hocam Prof. Dr. Nihat AKBULUT'a,

Tez yazımı esnasında teknik konularda yardımlarını esirgemeyen ve düzenliliğine gıpta ettiğim Yrd.Doç. Dr. A.Emin ÖZTÜRK'e, olağanüstü özeni ile moleküllerin yüksek MHz NMR spektrumlarını çeken Arş. Gör. Cavit KAZAZ'a, büyük bir titizlikle IR spektrumlarının çekilmesinde ve tez metninin kontrolünde yardımcı olan Arş. Gör. M.Serdar GÜLTEKİN'e, tez metnini yazan Neşe ÖZTÜRK'e, çalışmamı finanse eden DPT'ye, Fen-Edebiyat Fakültesi Dekanlığına ve Atatürk Üniversitesi Fon Saymanlığına, bütün Kimya Bölümü elemanlarına teşekkür etmek benim için görevdir.

Emine SALAMCI

Eylül, 1997

İÇİNDEKİLER

	<u>sayfa</u>
ÖZET	i
SUMMARY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Siklohekzanpentoller (Quercitoller)	1
1.2. Siklohekzanpentol (Quercitol) Sentezleri	4
1.2.1 <i>proto</i> -Quercitol ((1,3,4/2,5)-Siklohekzanpentol) (1)	5
1.2.2 <i>vibo</i> -Quercitol (13)	8
1.2.3 <i>gala</i> -Quercitol (14)	12
1.2.4 <i>talo</i> -Quercitol (15)	14
1.2.5 <i>epi</i> -Quercitol (11)	16
1.2.6 <i>allo</i> -Quercitol (12)	18
1.2.7 <i>cis</i> -Quercitol (7)	19
1.2.8 <i>neo</i> -Quercitol (8)	20
1.2.9 <i>muco</i> -Quercitol (10)	21
1.2.10 <i>scyllo</i> -Quercitol (<i>meso</i> -(1,3,5/2,4)-Quercitol) (9)	22
1.3. Quercitol Oksidasyonları	22
1.4. Quercitollerin Biyolojik Önemi	24
1.5. Aminoquercitoller	25
1.6. Çalışmanın Amacı	25
2. MATERYAL VE YÖNTEMLER	28
2.1. DL- <i>proto</i> -Quercitol'ün (1) Sentezi	28
2.1.1. 1,4-Siklohekzadienin (113) Sentezi	28
2.1.2. <i>anti</i> - ve <i>syn</i> -Bisiklik Endoperoksitlerin (115 ve 116) Sentezi	28
2.1.2.1. Singlet Oksijen (1O_2)	28

2.1.2.2.	Singlet Oksijenin Reaksiyonları	30
2.1.2.3.	1,4-Sikloheksadienin (113) Fotooksisjenasyonu	32
2.1.3.	<i>anti</i> -Endoperoksit 115'in Tiyoüre veya LiAlH ₄ ile İndirgenmesi	44
2.1.4.	Siklohekzen-triol 117'nin Asetilizasyonu	46
2.1.5.	DL- <i>proto</i> -Quercitol Pentaasetatın ((1,3,4/2,5)-Sikloheksan Pentaasetatın) (136) Sentezi	49
2.1.6.	DL- <i>proto</i> -Quercitolün (DL (1,3,4/2,5)-Sikloheksanpentolün) (1) Sentezi	53
2.2.	DL- <i>gala</i> -Quercitolün (14) Sentezi	55
2.2.1.	<i>syn</i> -Endoperoksit 116'nin Tiyoüre veya LiAlH ₄ İle İndirgenmesi	55
2.2.2.	(1,2,5)-Sikloheks-3-en-triolün (118) Asetilizasyonu	58
2.2.3.	DL- <i>gala</i> -Quercitol Pentaasetatın ((1,2,5/2,4)-Sikloheksan Pentaasetatın) (139) Sentezi	61
2.2.4.	DL- <i>gala</i> -Quercitolün ((1,2,5/2,4)-Sikloheksanpentolün) (14) Sentezi	64
2.3.	DL- <i>vibo</i> -Quercitolün ((1,2,4/3,5)-Sikloheksanpentolün) (13) Sentezi	66
2.3.1.	(2,5/1)-Sikloheks-3-en-triolün (117) H ₂ O ₂ /SeO ₂ ile Oksidasyonu ...	66
2.3.2.	DL- <i>vibo</i> -Quercitolün ((1,2,4/3,5)-Sikloheksanpentolün) (13) Sentezi	67
2.4.	DL- <i>proto</i> - (1) ve DL- <i>vibo</i> -Quercitolün (13) İki Farklı Epoksidasyon Yöntemiyle Sentezi	71
2.4.1.	(2,5/1)-Sikloheks-3-en-triasetatın (119) Dimetildioksiranla (DMD) Epoksidasyonu	71
2.4.1.1.	DMD'nin Yapısı ve Sentezi ⁶²	72
2.4.1.2.	DMD'nin Reaksiyonları	73
2.4.2.	<i>anti</i> - 120 ve <i>syn</i> -Epoksit 121 İzomerlerinin Asetolizi	80
2.4.3.	(2,5/1)-Sikloheks-3-en-triasetatın (119) m-CPBA İle Epoksidasyonu	82
2.4.4.	Triasetat 119'un DMD ve m-CPBA ile Epoksidasyonlarının Karşılaştırılması	84

2.5. DL- <i>proto</i> -Quercitolün (1) Diğer Bir Yöntemle Stereospesifik Sentezi	84
2.5.1. <i>anti</i> -Endoperoksit 115'in P(OEt) ₃ ile Düzenlenmesi	84
2.5.2. <i>anti</i> -Endoperoksit 115'in Na ₂ SO ₃ İle İndirgenmesi	89
2.5.3. Siklohekzen-Hidroksi-Epoksit 122'nin Hidrolizi	90
2.5.4. <i>proto</i> -Quercitol Sentezlerinin Karşılaştırılması	91
3. DENEYSEL KISIM	93
3.1. Saflaştırma	93
3.2. Kromatografik Ayırmalar	93
3.2.1. Kolon Kromatografisi	93
3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi	93
3.3. Spektrumlar	93
3.4. Deneyler	93
3.4.1. 1,4-Sikloheksadienin (113) Fotooksijenasyonu	93
3.4.2. (2,5/1)-Sikloheks-3-en-triolün (117) Sentezi	96
3.4.3. (1,2,5)-Sikloheks-3-en-triolün (118) Sentezi	97
3.4.4. (2,5/1)-Triasetoksi-3-Siklohekzen (119)	98
3.4.5. (1,2,5)-Triasetoksi-3-Siklohekzen (137)	99
3.4.6. DL- <i>proto</i> -Quercitol Pentaasetat (136)	100
3.4.7. DL- <i>proto</i> -Quercitol (1)	101
3.4.8. <i>gala</i> -Quercitol Pentaasetat (139)	102
3.4.9. DL- <i>gala</i> -Quercitol (14)	104
3.4.10. Triol 117'nin SeO ₂ Katalizörlüğünde H ₂ O ₂ İle Hidroksilasyonu	105
3.4.11. DL- <i>viho</i> -Quercitol Pentaasetat (DL (1,2,4/3,5) Sikloheksanpentaasetat) (140)	105
3.4.12. Triasetat 119'un Dimetildioksiran (DMD) ile Epoksidasyonu	106
3.4.13. Dimetildioksiranın (DMD'nin) Sentezi ^{62b}	106
3.4.14. (1 α ,2 α , 3 β , 5 α , 6 α)-2,3,5-Triasetoksi-7-oksabisiklo[4.1.0 ^{1,6}]heptan (121)	107
3.4.15. (1 α , 2 β , 3 α , 5 β , 6 α)-2,3,5-Triasetoksi-7-oksabisiklo[4.1.0 ^{1,6}]heptan	

(120)	108
3.4.16. Epoksit 120'nin Asetolizi	109
3.4.17. Epoksit 121'in Asetolizi	109
3.4.18. Triasetat 119'un m-CPBA ile Epoksidasyonu	109
3.4.19. DL- <i>vibo</i> -Quercitol ((1,2,4/3,5)-Sikloheksanpentol) (13)	109
3.4.20. <i>anti</i> -2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-7-en-5-il Hidroperoksitin (115) P(OEt) ₃ İle Düzenlenmesi	110
3.4.21. (1 α ,3 β ,6 α)-3-Hidroksi-7-oksabisiklo[4.1.0 ^{1,6}]hept-4-en (122)	111
3.4.22. <i>anti</i> -2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-7-en-5-il Hidroksit (143)	112
3.4.23. <i>anti</i> -2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-7-en-5-il Hidroperoksitin (115) Na ₂ SO ₃ İle İndirgenmesi	112
3.4.24. (1 α , 3 β , 6 α)-3-Hidroksi-7-oksabisiklo[4.1.0 ^{1,6}]hept-4-en'nin (122) Hidrolizi	113
4. SONUÇ VE TARTIŞMA	114
KAYNAKLAR	119

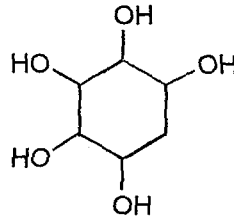
KISALTMALAR VE SİMGELER

AMI	: Austin Model I
br.	: Geniş
br.s	: Geniş singlet
COSY	: Correlation Spectroscopy
DEPT	: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMD	: Dimetildioksiran
D ₂ O	: Döteryum oksit
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
ddd	: Dubletin dubletin dubleti
dm	: Dubletin multipliği
dt	: Dubletin tripleti
Eter	: Dietileter
h	: Saat
ISC	: Inter System Crossing
m	: Multipliği
m-CPBA	: m-klorperbenzoik asit
NMO	: N-Metilmorfolin oksit
OAc	: Asetat
P(OEt) ₃	: Trietilfosfit
ppm	: Milyonda bir kısım
q	: Kuvartet
rt	: Oda sıcaklığı
Ra-Ni	: Raney-Nikel
s	: Singlet
t	: Triplet
TPP	: Tetrafenilporfin
TMS	: Tetrametilsilan
THF	: Tetrahidrofur

1. GİRİŞ

1.1. Siklohekzanpentoller (Quercitoller)

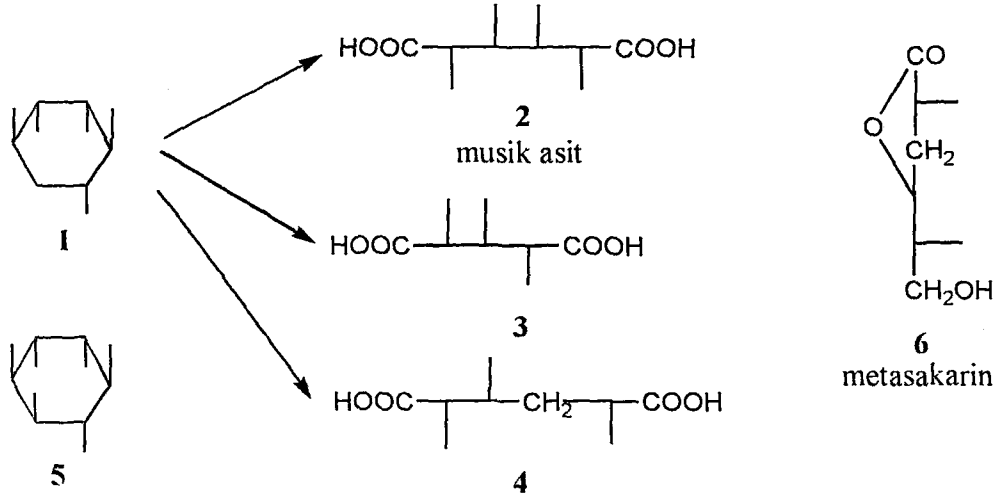
1849 yılında Fransız botanikçi-kimyager Braconnot¹, *Quercus* adlı meşe ağacının yapraklarından yeni bir alkol izole etti. Daha sonra yapısı siklohekzanpentol olarak belirlenen bu alkol, quercitol olarak adlandırıldı.^{2,3}



QUERCITOL

Braconnot'un izole ettiği quercitol, optikçe aktif, doymuş, siklik bir yapıya sahipti. Prunier³, quercitolü HI ile ısıttığında benzen, fenol, kinon ve hidrokinoonun bir karışımının elde edildiğini ve MnO₂ ve H₂SO₄ ile de genellikle kinona yükselttiğini belirledi. Quercitol, soğukta permanganat ile muamele edildiğinde de oksalik asit, karbondioksit, malonik asit ve diğer ürünleri veriyordu. Bu reaksiyonlar molekülde bir CH₂-grubunun varlığını gösteriyordu. Siklohekzanpentol yapısı, Kanonnikof³ tarafından tayin edilmesine rağmen quercitolün gerçek konfigürasyonu uzun süre belirlenemedi.

Kiliani ve Scheibler, quercitolün (1) konfigürasyonunu belirlemek için, quercitolü (1) nitrik asitle yükselttiklerinde konfigürasyonu kesin olarak bilinen musik asiti (2) ve (-)-trihidroksiglutarik asiti (3) elde ettiler (Şema 1.1). Musik asitin (2) oluşumunu, metilen grubuna saldırı ile halka parçalanması ve onun karboksile dönüşümü şeklinde açıkladılar. 3 ise CH₂-grubunun aynı anda halkanın her iki köşesinden parçalanması ile oluşmaktaydı. Musik asit (2) oluşumu, molekülün birkaç konfigürasyonunun olabileceğini gösteriyordu. Quercitolün (1) gerçek konfigürasyonu ilk defa 1932'de Posternak⁴ tarafından belirlendi (Şema 1.1).



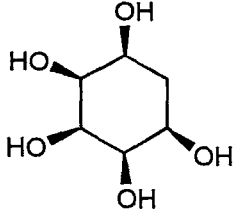
Şema 1.1.

Posternak, quercitolü permanganatla yükseltgediğinde bir metasakaronik asit olan 3-deoksimusik asiti (**4**) elde etti. Ayrıca **4**, metasakarının (**6**) nitrik asit oksidasyonundan da elde edildi. O halde quercitolün gerçek konfigürasyonu (1,3,4/2,5)-sikloheksanpentol (**1**) yapısında olmalıydı. Bu yapı (+)-inositolün (**5**) formülü ile karşılaştırılırsa (+)-quercitol (**1a**), (4)-deoksi-(+)-inositol olarak düşünülebilir. Daha sonraları (1,3,4/2,5)-sikloheksanpentole (**1**) Plouvier⁵ tarafından "(+)-*proto*-quercitol (*l*-quercitol)" adı verildi. (-)-*proto*-Quercitol (**1b**) ise yine Plouvier tarafından 1961'de *Eucalyptus populnea* ağacının yapraklarında bulundu⁶ (*l*-formunda). (+)-*proto*-Quercitolün (**1a**) konfigürasyonu daha sonra 220 MHz ¹H-NMR spektroskopisiyle de McCasland ve grubu⁷ tarafından doğrulandı.

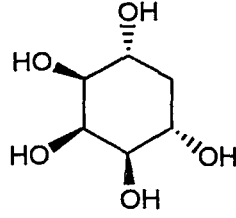
Organik kimyada bilinen en geniş diastereoizomer ailesinden biri quercitollerdir.⁸ Sikloheksanpentolün yapısında 16 stereoisomerik şekil bulunabilir. Bunlardan dördü simetrik, diğer on ikisi ise altı enantiyomer çifti şeklinde gruplandırılmaktadır. Karışıklığı önlemek için bu izomerlerin konfigürasyonları *allo*, *cis*, *epi*, *gala*, *muco*, *neo*, *proto*, *scyllo*, *talo* ve *vibo* ön ekleriyle veya rakamlarla ((1,3,4/2,5) gibi) belirtilerek isimlendirilmiştir.⁹

Quercitol izomerlerinden (+)-*proto*-quercitol (**1a**) ve (-)-*vibo*-quercitolün (**13b**) doğada birçok bitkide mevcut olduğu bulunmuştur. (+)-*proto*- (**1a**), (-)-*proto*- (**1b**) ve (-)-*vibo*-Quercitol (**13b**) olmak üzere sadece üç quercitol enantiyomeri optikçe aktiftir.^{7b} (-)-*vibo*-Quercitol (**13b**), *gymnema sylvestre*, *stephania hernandifolia*, *menispermum canadense*

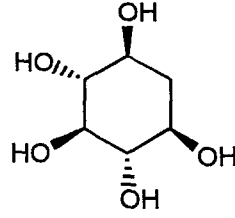
ve özellikle *viburnum tinus* gibi pek çok bitkiden izole edilmiştir.³



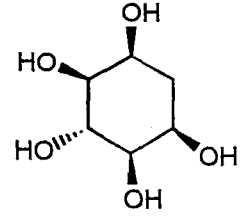
7
cis-Quercitol



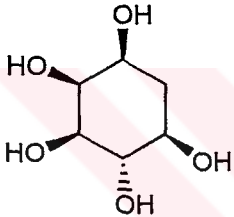
8
neo-Quercitol



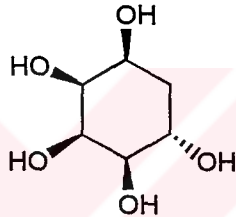
9
scyllo-Quercitol



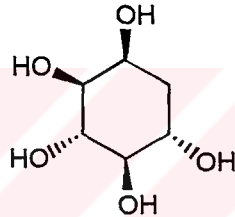
10
mucosyl-Quercitol



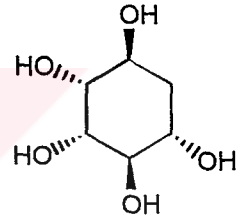
11
epi-Quercitol



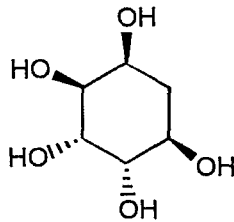
12
allo-Quercitol



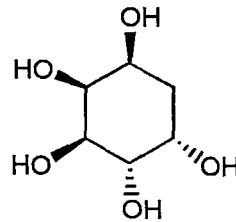
13
vibo-Quercitol



1
proto-Quercitol



14
gala-Quercitol



15
talo-Quercitol

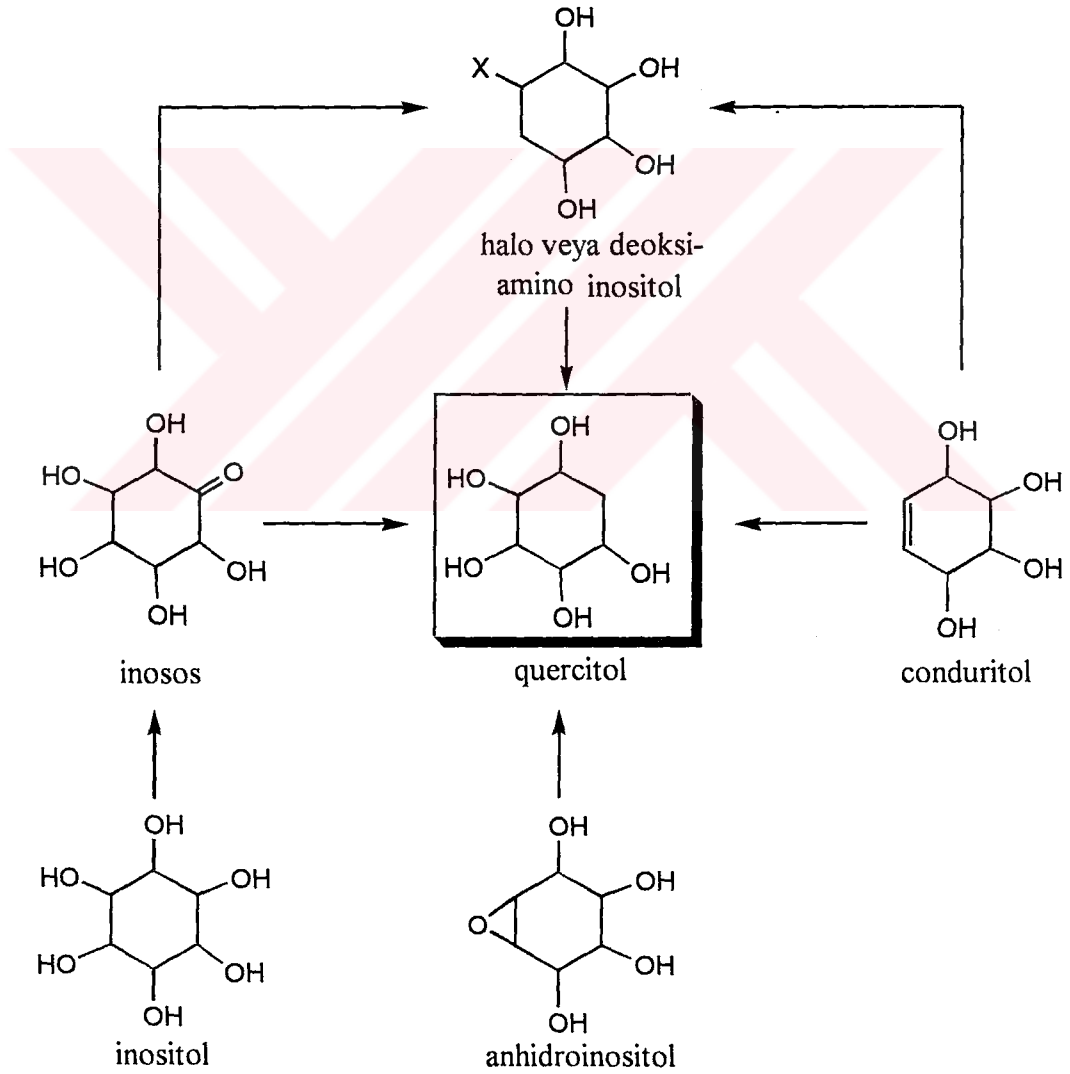
QUERCITOL İZOMERLERİ

Quercitol bileşiklerindeki hidroksil grupları, çeşitli reaksiyonlarla başka fonksiyonel gruplara dönüştürülebildiği için, *proto*-quercitolün (1) keşfedilmesiyle birlikte hem diğer quercitol izomerlerinin, hem de aminoinositol türevlerinin sentezi mümkün olmuştur. Böyle bir sentez imkanının en iyi kullanıldığı çalışmalardan biri Suami ve grubu¹⁰ tarafından

yapılmış olup burada quercitolün iki hidroksil grubu çeşitli reaksiyonlarla uzaklaştırılarak diaminosikloheksantriol (deoksistreptamin) bileşikleri elde edilmiştir.

1.2. Sikloheksanpentol (Quercitol) Sentezleri

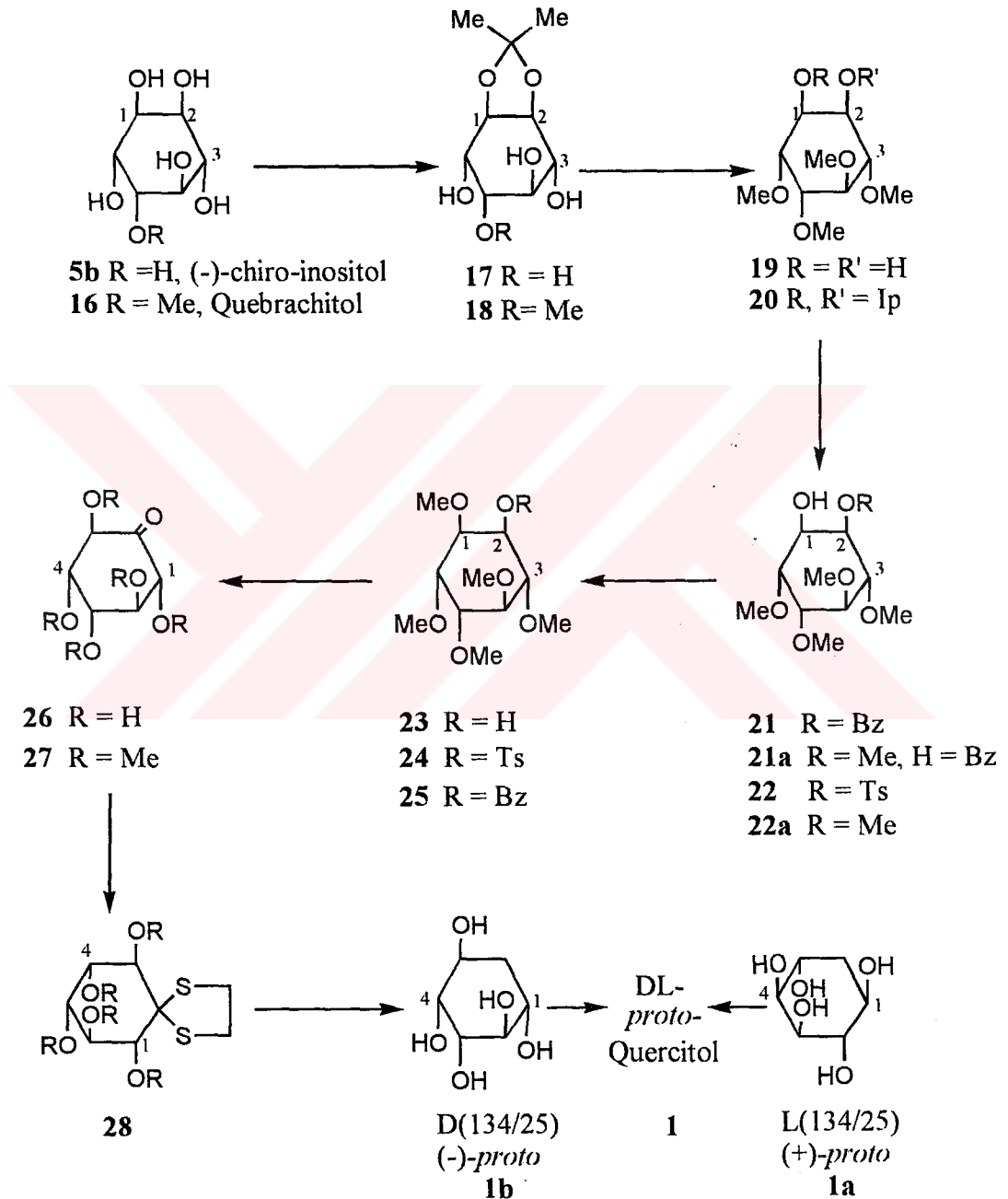
Şimdiye kadar, mümkün olan on quercitol diastereoizomerinin, hepsinin farklı yöntemlerle sentezi gerçekleştirilmiştir. Sikloheksanpentoller genel olarak inositollerden, inososlardan, conduritollerden, halodeoksiinositollerden, aminoinositollerden ve anhidroinositollerden çıkılarak sentezlenmiştir³ (Şema 1.2).



Şema 1.2.

1.2.1. *proto*-Quercitol ((1,3,4/2,5)-Sikloheksanpentol) (1)

(-)-*proto*-Quercitolün (1b) ilk sentezini 1966 yılında McCasland ve grubu^{7h.11} (-)-*chiro*-inositolden (5b) çıkararak çok uzun bir yöntemle başardılar (Şema 1.3).

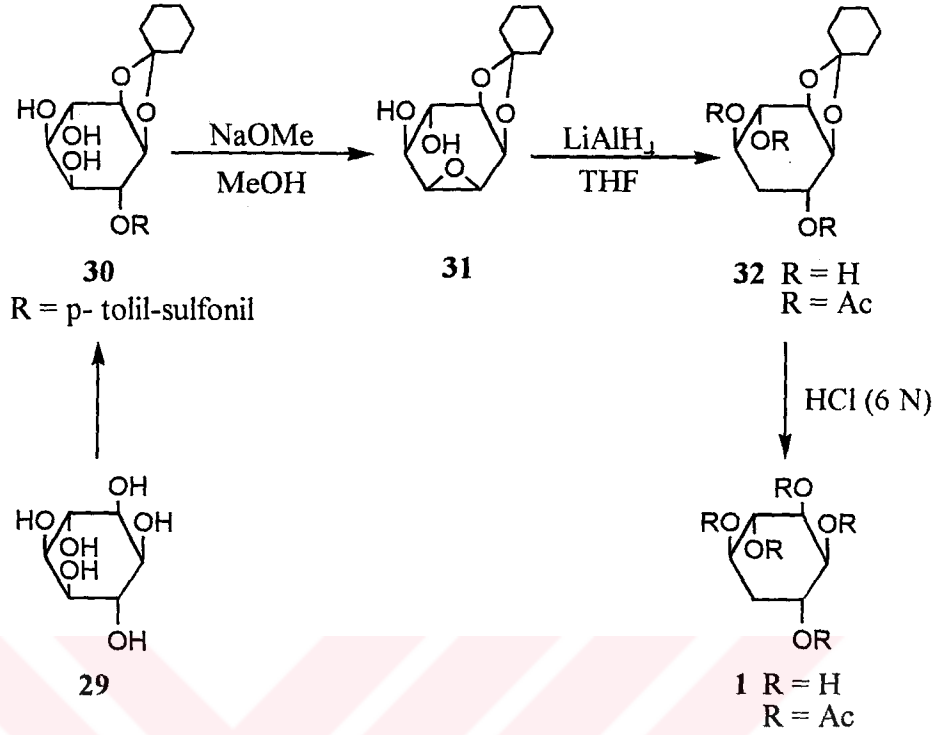


Şema 1.3.

Optikçe aktif ve doğal ürün olan (-)-*chiro*-inositolün (**5b**) 2-konumunda bulunan hidroksil grubu çeşitli kimyasal reaksiyonlarla uzaklaştırılarak (-)-*proto*-quercitol (**1b**) elde edildi. (-)-*chiro*-İnositolün (**5b**) monoizopropiliden türevi **17**'nin metillenmesiyle heksol tetrametil eter **19**'u hazırladılar. Tetrametil eter **19**'da aksiyal hidroksil grubunu (1-konumu) metillemek için önce ekvatoryal hidroksil grubu (2-konumu) korunmalıydı ve bu nedenle en reaktif olan 2-hidroksil grubu monobenzoat **21**'e çevrildi. Fakat monobenzoat **21**'in metilasyonu açıl göçü (2 →1'e) ile sonuçlandığı için ana ürün olarak 2,3,4,5,6-pentametil-1-benzoat (**21a**) ve arzu edilen 1,3,4,5,6-pentametil-2-benzoat **25** ise yan ürün olarak düşük verimle elde edildi. Sülfonat esterleri genelde açıl göçüne uğramadıklarından tosiltetrametileter **22** kolaylıkla hazırlandı. Sonra metilasyonla 2-O-p-tolilsülfonil pentametil eter **24**'e dönüştürüldü (Şema 1.3). McCasland ve grubu **24**'deki tosiloksi grubunun doğrudan metilene indirgenmesini veya halojen süstitüsyonunu başaramadılar. Bu nedenle **24**'ü **23**'e dönüştürüp **23**'ün rutenyum dioksit-sodyum metaperiyodat ile oksidasyonu sonucu (-)-*proto*-inosos pentametil eteri (**27**) elde ettiler. **27**'nin 1,2-etanditiyol ile muamelesi ve ham ürün **28**'in Ra-Ni katalizörlüğünde hidrojenasyonu ve müteakiben eter parçalanması sonucu arzu ettikleri (-)-*proto*-quercitolü (**1b**) elde ettiler (Şema 1.3).

Bu yöntem ile (+)-*chiro*-inositolden (**5a**) çıkıldığında (+)-*proto*-quercitol (**1a**) ve DL-*chiro*-inositolden (**5**) çıkıldığında ise DL-*proto*-quercitol (**1**) sentezlenebilmektedir.

Suami ve grubu^{12,13} da DL-*myo*-inositolden (**29**) çıkarak DL-*proto*-quercitol (**1**) için yeni bir sentez yöntemi geliştirdi. Bu yöntemde DL-1,2-O-sikloheksiliden-3-O-p-tolil-sülfonil-*myo*-inositolün (**30**) NaOMe ile muamelesi sonucu % 86 verimle DL-1,2-anhidro-5,6-O-sikloheksiliden-*chiro*-inositolü (**31**) elde ettiler. **31** LiAlH₄ ile indirgenerek % 87 verimle **32**'ye dönüştürüldü. Daha sonra **32**'nin HCl hidrolizi ile % 80 verimle DL-*proto*-quercitolü (**1**) sentezlediler. Ancak epoksit **31**'in açılmasında **32**'nin diğer izomeri de oluşmakta ve onun hidrolizinden de DL-*vibo*-quercitol (**13**) elde edilmektedir (Şema 1.4). Bu sentetik yöntem, ilk senteze göre kısa olmasına rağmen stereospesifik değildi.

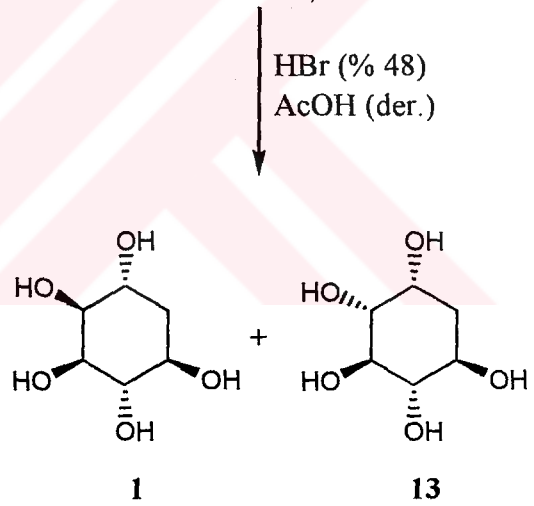
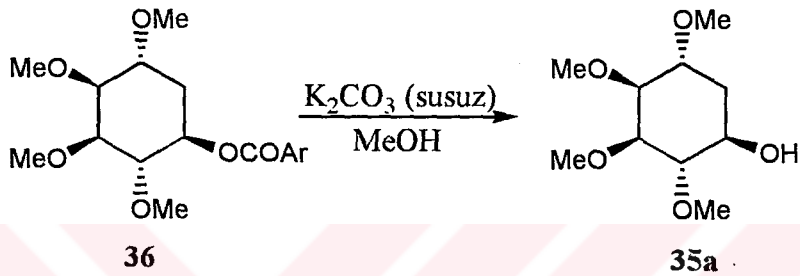
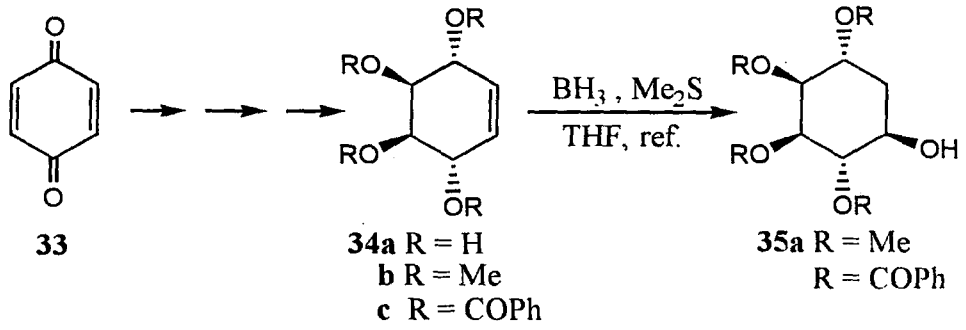


Şema 1.4.

DL-*proto*-Quercitolün (1) en son sentezini, yakın geçmişte Cambie ve grubu¹⁴ yine bir doğal ürün olan conduritol-A'dan (34a) çıkararak gerçekleştirdiler. Conduritol-A tetrametil eterin (34b) hidroborasyon-oksidasyonundan *proto*-quercitol tetrametil eteri (35a) % 53 verimle elde ettiler. 35a'nın demetilasyonundan 2:1 oranında *proto*-quercitol (1) ve *vibo*-quercitol (13) karışımı oluşmaktadır. Ham ürün karışımı kromatografi yöntemi ile saflaştırılarak % 35 verimle (13) elde edilmektedir. Aynı yöntemle *proto*-quercitolü (1), conduritol-A tetrabenzoattan (34c) çok düşük verimle (% 15) sentezlediler (Şema 1.5).

35a'nın eter parçalanması reaksiyonunda *vibo*-quercitol (13), asit katalize epimerizasyon sonucu yan ürün olarak oluşmaktadır (Şema 1.5).

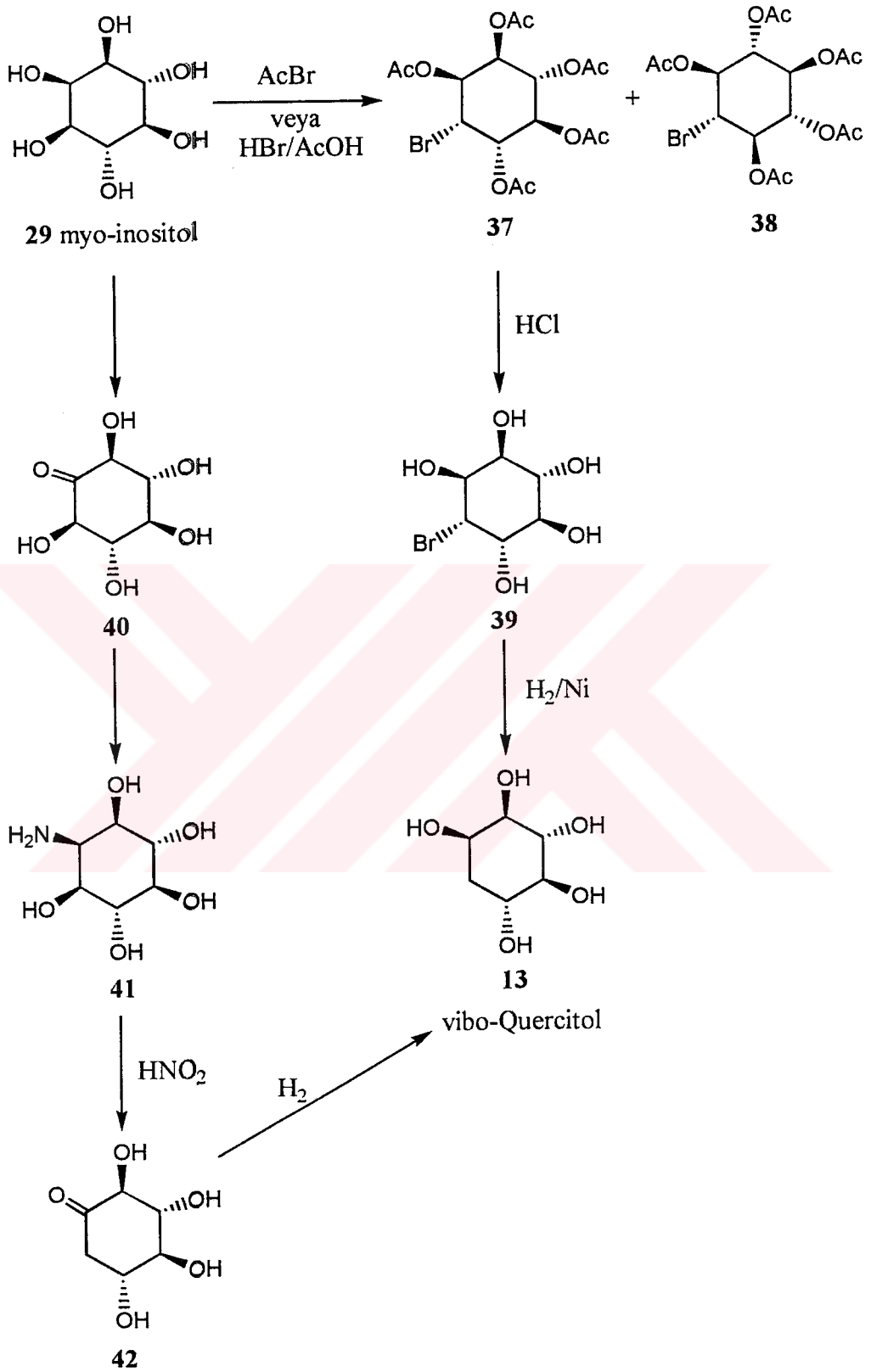
Sonuçta, her üç *proto*-quercitol (1) sentez yönteminde de bir doğal üründen çıkmıştır.



Şema 1.5.

1.2.2. *vibo*-Quercitol (13)

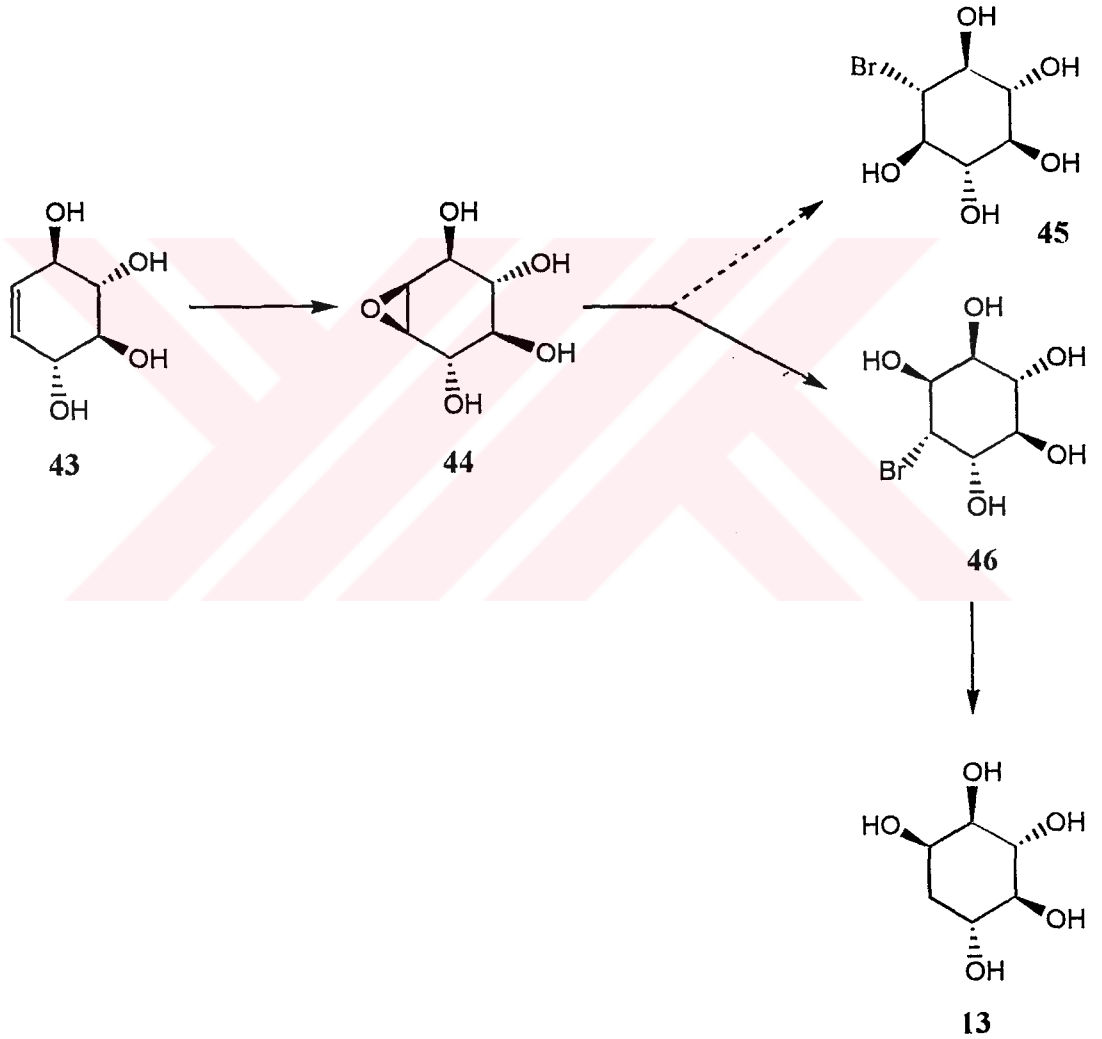
McCasland ve Horswill¹⁵, *myo*-inositolü (29) AcBr ile muamele ederek 6-bromoquercitol pentaasetat 37 ve 38'i % 59 verimle elde ettiler. 37'nin hidroliziyle oluşan ürün 39'un hidrojenasyonundan *vibo*-quercitolü (13) sentezlediler. Yine 29'dan çıkararak inosos 40'ı ve bu da 6-aminoquercitole (41) dönüştürüldükten sonra nitroz asitle muamele edilerek inosos 42'yi hazırladılar. Bu inosos 42'nin hidrojenasyonundan da yine *vibo*-quercitolü (13) elde ettiler (Şema 1.6).



Şema 1.6.

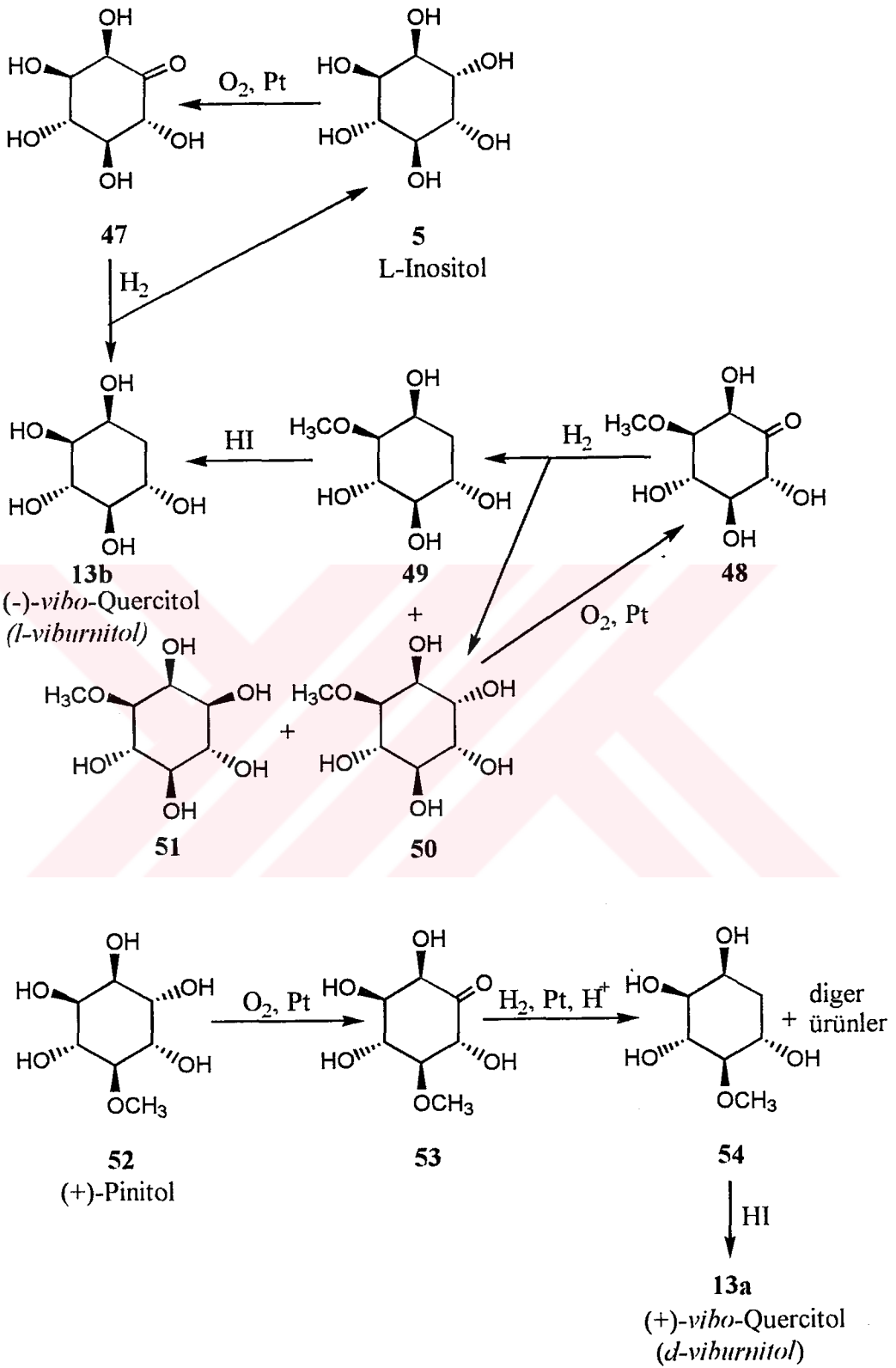
McCasland ve Horswill, 6-bromo-quercitol pentaasetat **37** ve **38**'den çinko eliminasyonu ile aynı zamanda conduritol-B (**43**) sentezini de gerçekleştirdiler.¹⁵

Daha sonra Nakajima ve grubu¹⁶ tarafından conduritol-B (**43**), *vibo*-quercitol (**13**) için çıkış bileşiği olarak alındı. Conduritol-B'yi (**43**) epoksitleyerek epoksi-tetrol **44**'ü elde ettiler. Epoksi-tetrol **44**'ün hidrolizi ile **46** oluşmakta, **46**'nın Ra-Ni katalizörlüğünde hidrojensasyonu ile *vibo*-quercitolü (**13**) sentezlediler (Şema 1.7).



Şema 1.7.

vibo-Quercitolün (viburnitolün) (**13**) diğer bir sentezini Gerald ve Anderson¹⁷ inosolardan çıkarak gerçekleştirmişlerdir. Burada L-inositol (**5**), yükseltgenerek ilgili inosol **47**'ye

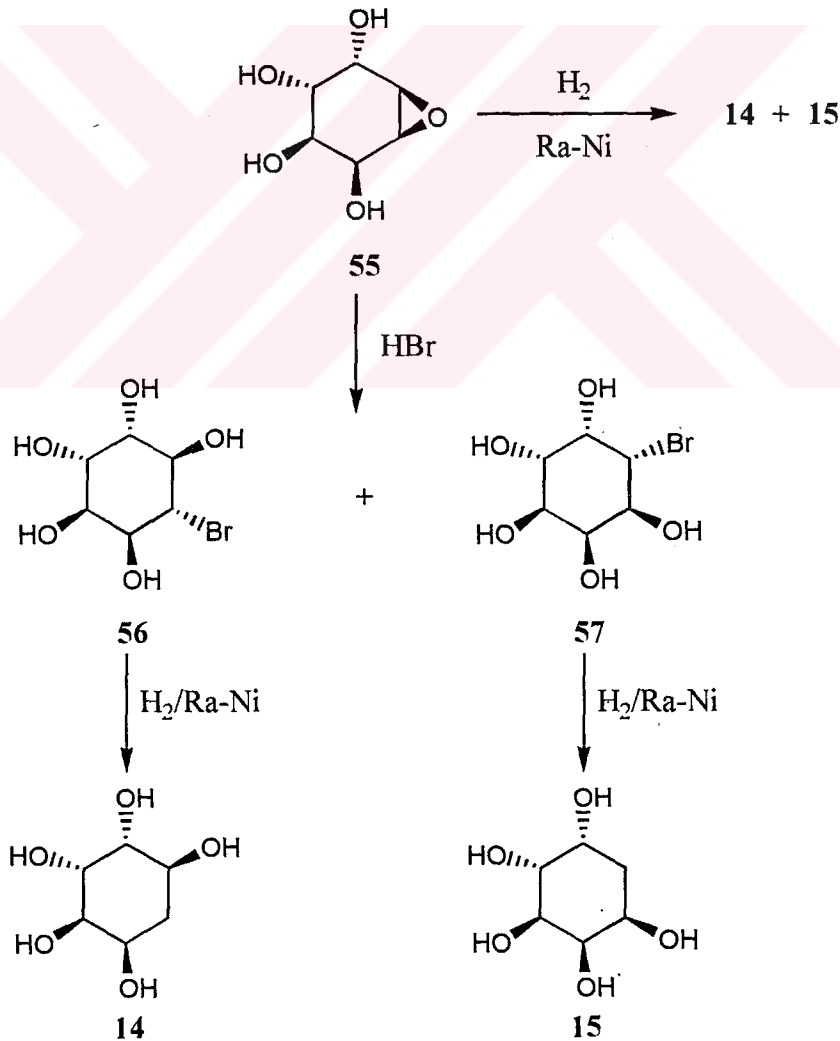


Şema 1.8.

dönüştürülmekte ve bunun nötral ortamda katalitik hidrojenasyonu (-)-*vibo*-quercitolü (13b) vermektedir. Aynı yöntemle quebrachitolden (49) (-)-*vibo*-quercitolü (13b), (+)-pinitolden (52) de (+)-*vibo*-quercitolü (13a) elde ettiler. (+)-Pinitolden (52) (+)-*vibo*-quercitolün (13a) sentezi, stereospesifik olmamasının yanı sıra ayırma güçlüğünden dolayı da sentetik bir öneme haiz değildir (Şema 1.8).

Siklitollerde (D- ve L-inositol (5) ve onların metil eterleri pinitol (52) ve quebrachitol (49)), iki aksiyal hidroksil grubuna komşu olan aksiyal hidroksil grubu, öncelikle oksijen ile yükseltgenerek ilgili inosoları vermektedir.¹⁷

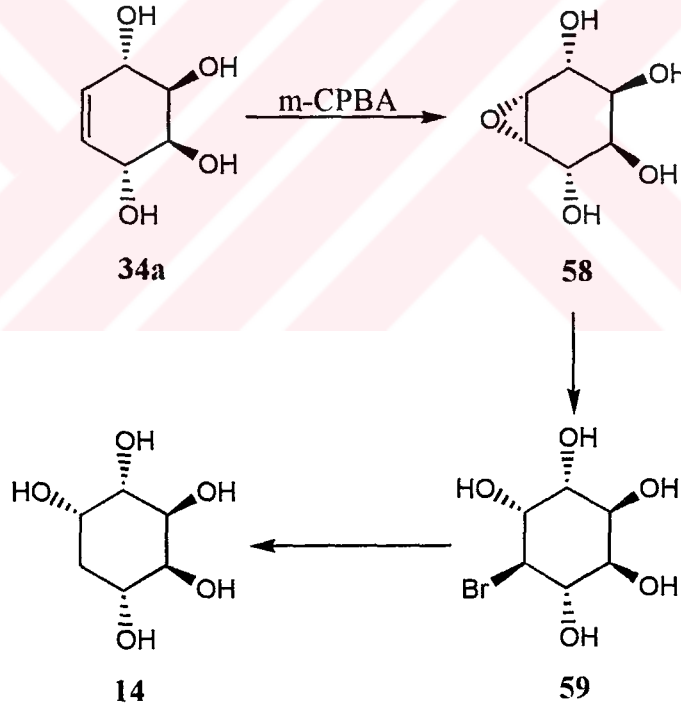
1.2.3. *gala*-Quercitol (14)



Şema 1.9.

gala-Quercitolün (14) ilk sentezi McCasland ve grubu⁹ tarafından (+)-(1,2)-anhidro-*allo*-inositolden (55) çıkılarak yapıldı. Gerek 55'in hidrojenasyonu, gerekse 55'e HBr katılması ile oluşan bromoquercitollerin (56 ve 57) hidrojenasyonundan ana ürün olarak (verim: % 67) *gala*-quercitolü (14) ve yan ürün olarak da diğer diastereomer *talo*-quercitolü (15) elde ettiler. Bu izomerlerin konfigürasyonlarını nükleer manyetik rezonans spektroskopisi ve optik çevirme açılarından belirlediler (Şema 1.9). Bu yöntem, stereospesifik olmaması nedeniyle sentetik bir öneme sahip değildi.

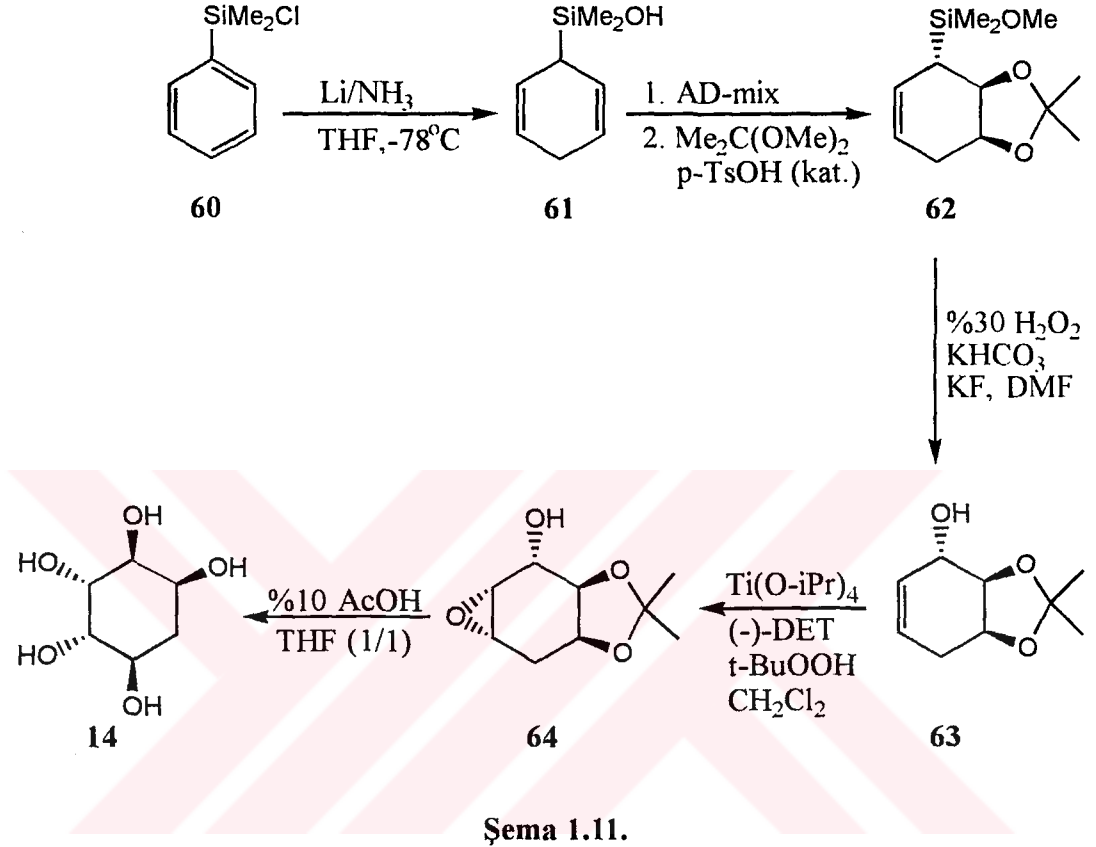
gala-Quercitolün (14) diğer bir sentezi Nakajima ve Kurihara¹⁶ tarafından yapıldı. Bunun için önce *condu*ritol-A (34a) epoksitleyip epoksit ürünü 58, HBr ile hidroliz edilerek bromoquercitole (59) dönüştürülmekte ve bunun hidrojenasyonu ile *gala*-quercitolü (14) stereospesifik olarak elde ettiler (Şema 1.10).



Şema 1.10.

gala-Quercitolü (14), yakın geçmişte Landais ve Angelaud¹⁸ arılsılan 60'dan sentezlediler. Önce klorosilan 60'ın Birch indirgemesiyle 2,5-sikloheksadienilsilanolu (61) hazırladılar. 61'in asimetrik dihidroksilasyonu ile oluşan diol, ketal 62'ye çevrilip silil grubu yükseltgenerek alilik alkol 63 elde edildi. 63, Sharpless epoksidasyonu ile epoksitleyip

epoksit ürünü **64** % 10 AcOH-THF'de hidroliz edildiğinde *gala*-quercitolün (**14**) yüksek verimle asimetrik sentezi gerçekleştirildi (Şema 1.11).

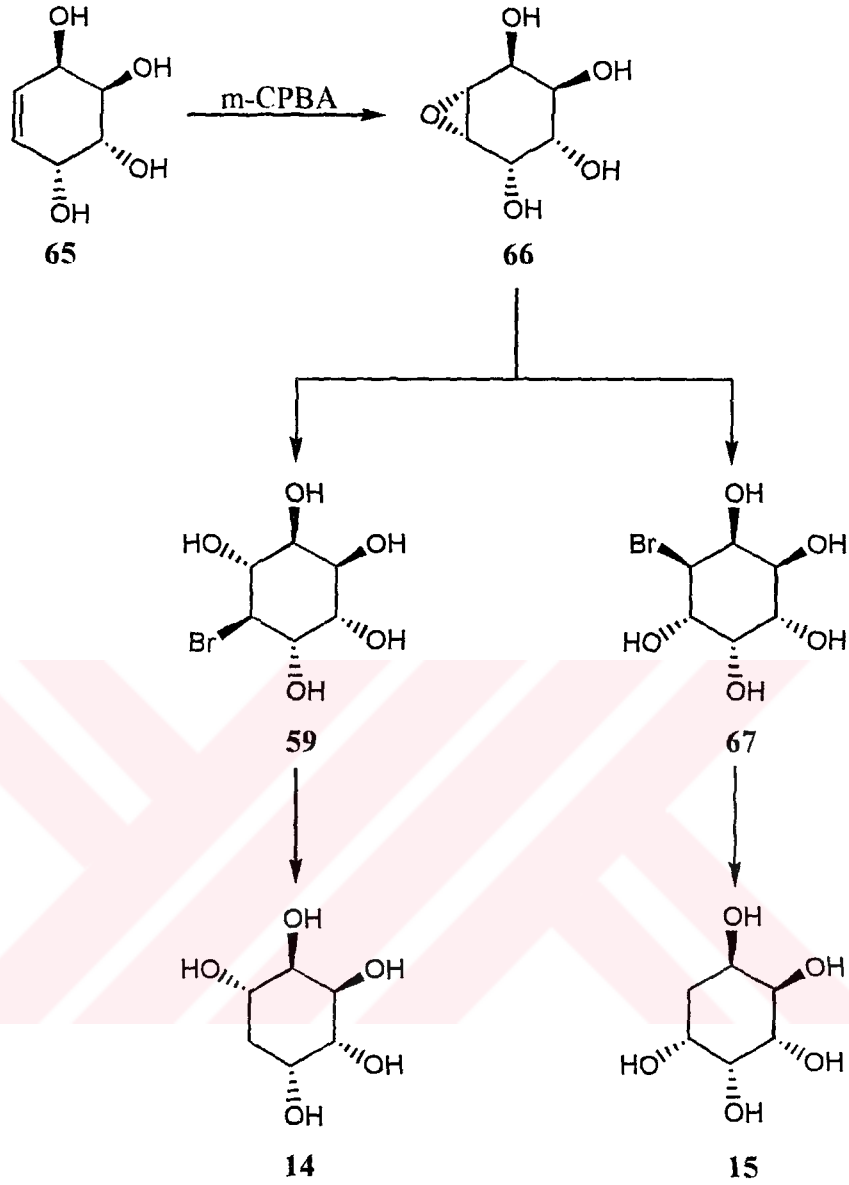


Şema 1.11.

1.2.4. *talo*-Quercitol (**15**)

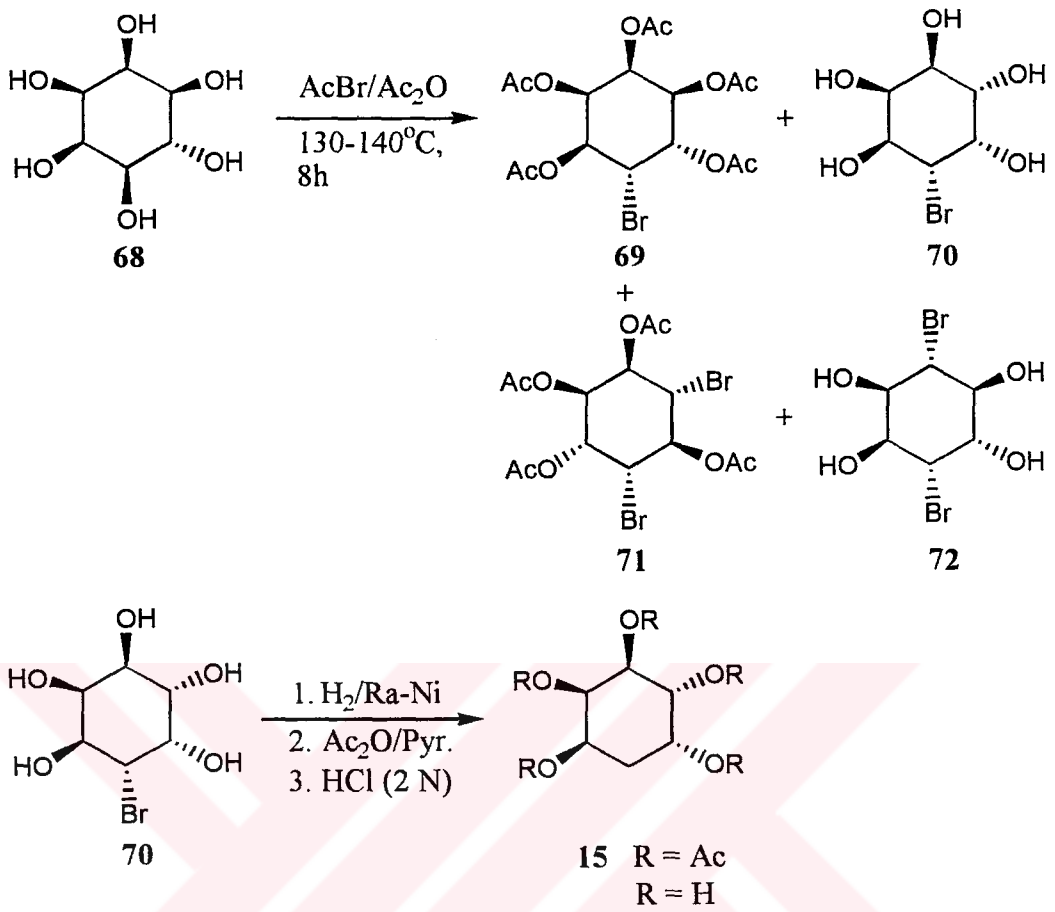
talo-Quercitol (**15**), ilk defa McCasland ve grubu⁹ tarafından (+)-(1,2)-anhidro-*allo*-inositolden (**55**) sentezlendi (Şema 1.9).

talo-Quercitol (**15**), Nakajima ve Kurihara¹⁶ tarafından *conduritol*-E'den (**65**) *gala*-quercitolün (**14**) yanı sıra elde edildi. *Conduritol*-E (**65**), oksidasyonla epoksit ürünü **66**'ya, buna da HBr katılması ile bromoquercitollere (**59** ve **67**) dönüştürüldü. Karışım ayrıldıktan sonra **67**'nin hidroliziyle *talo*-quercitolün (**15**) sentezi gerçekleştirildi (Şema 1.12).

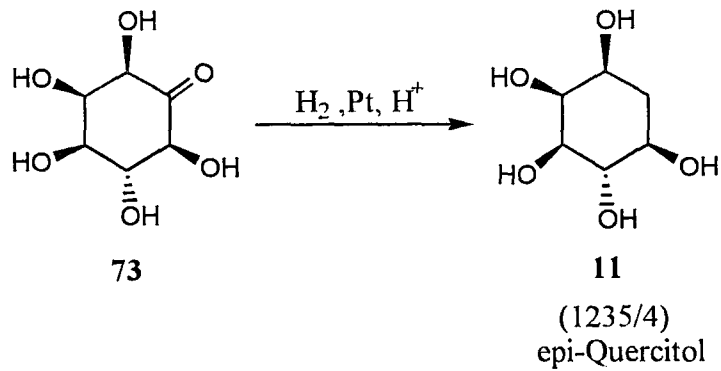


Şema 1.12.

talo-Quercitolün (**15**) en son sentezini Suzuki ve grubu¹⁹ DL-*epi*-inositolden (**68**) çıkarak gerçekleştirdiler. **68**, AcBr ve Ac₂O ile kapalı tüpte ısıtıldığında bromoquercitollerin (**69** ve **70**) yanı sıra dibrom-di-deoksiinositoller de (**71** ve **72**) elde edilmekteydi. **71** ve **72**'nin oluşum mekanizmasını, **68**'in monobrominasyonunun bir asetoksonyum iyonu ara ürünü üzerinden açıkladılar. **70**'in hidrojenasyonu sonucu düşük verimle *talo*-quercitolü (**15**) elde ettiler (Şema 1.13).



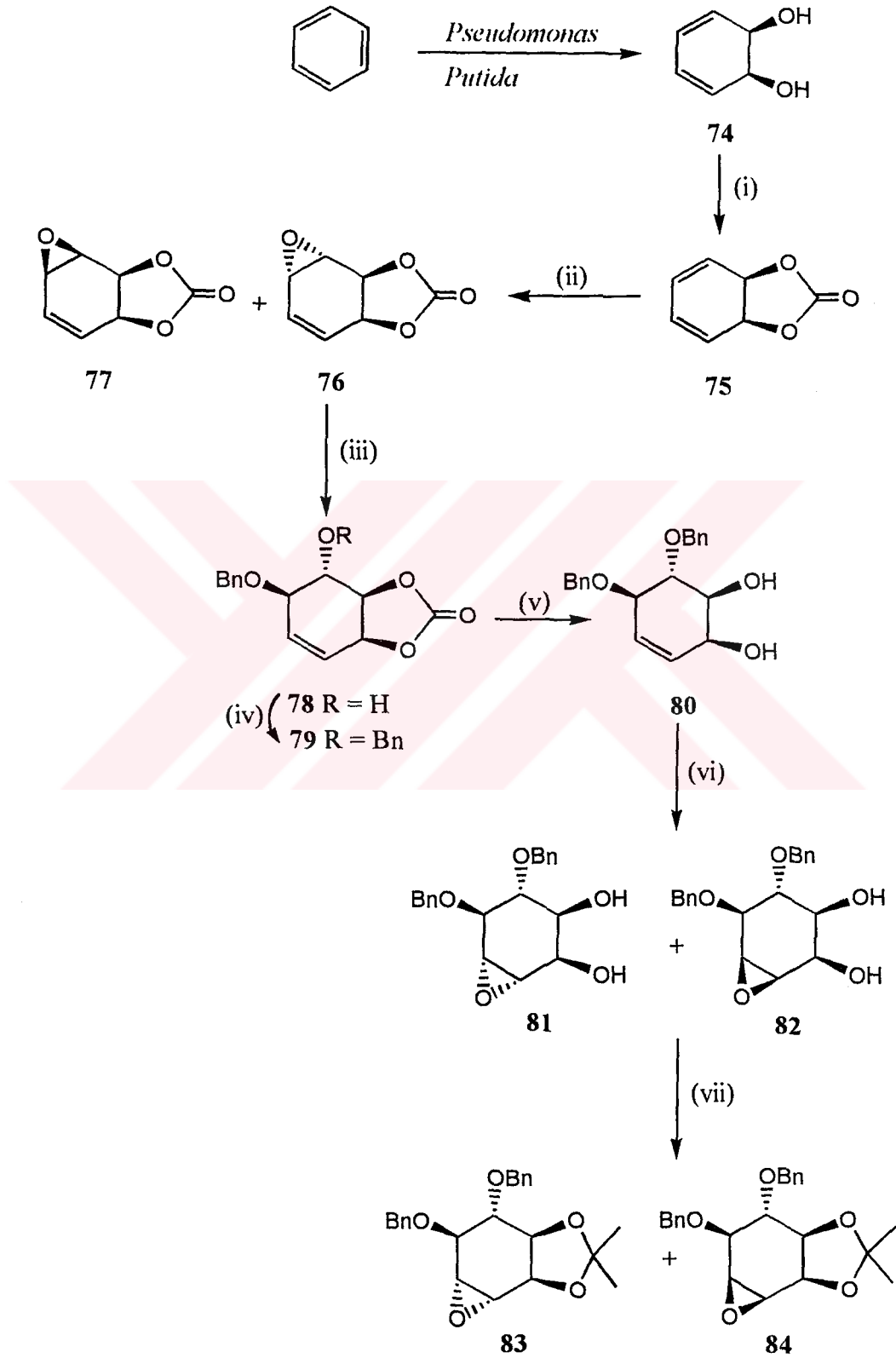
Şema 1.13.

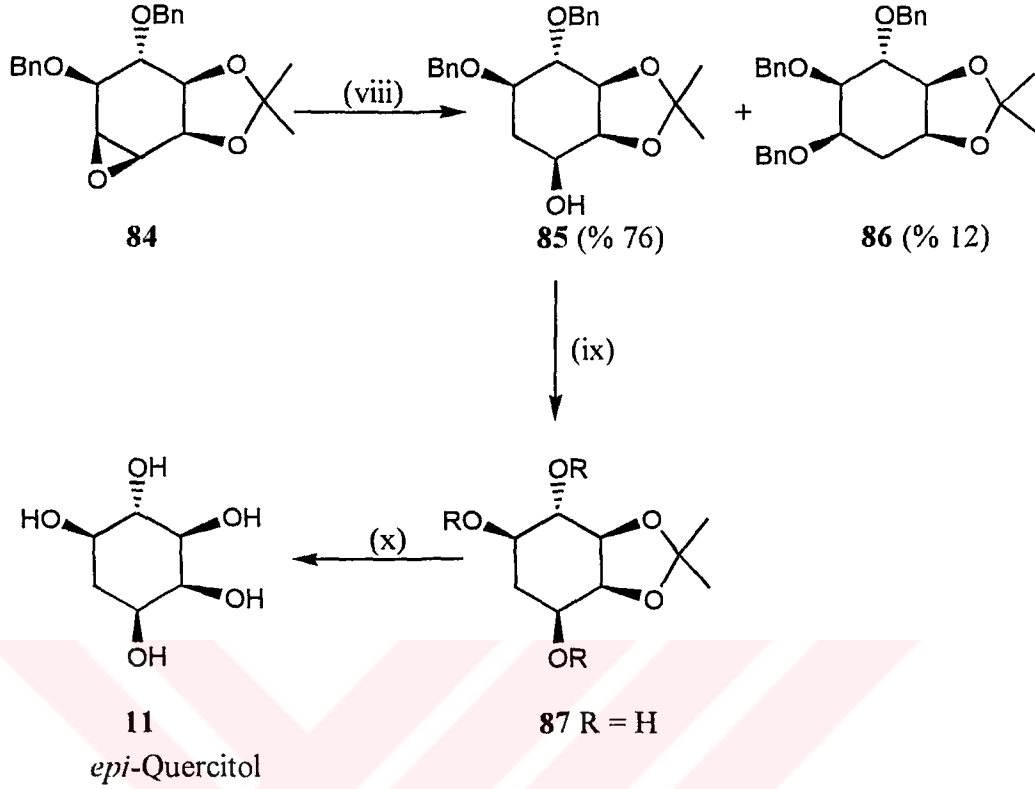
1.2.5. *epi*-Quercitol (11)

Şema 1.14.

epi-Quercitolün (11) ilk sentezlerinden biri Angyal ve McHugh^{3,17,20} tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmalarda (\pm)-*myo*-İnosos-4'ün (73) katalitik hidrojenasyonu sonucu

düşük verimle (\pm)-*epi*-Quercitolü (**11**) elde ettiler (Şema 1.14).





Reaksiyon şartları: (i) $(\text{MeO})_2\text{CO}$, MeONa , MeOH ; (ii) *m*-CPBA, DCM , % 47 iki kademede; (iii) BnOH , CSA , DCM , % 85; (iv) BnBr , Ag_2O , DMF , % 81; (v) Et_3N / $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, % 100; (vi) *m*-CPBA, pH8, DCM , % 97; (vii) 2,2-Dimetoksiopropan, CSA , DCM , % 74; (viii) LiAlH_4 , Et_2O , reflux, 2h, % 88; (ix) H_2 , % 10 Pd-C , EtOH , 39h, % 100; (x) % 80 aq. TFA , 4h, % 97.

Şema 1.15.

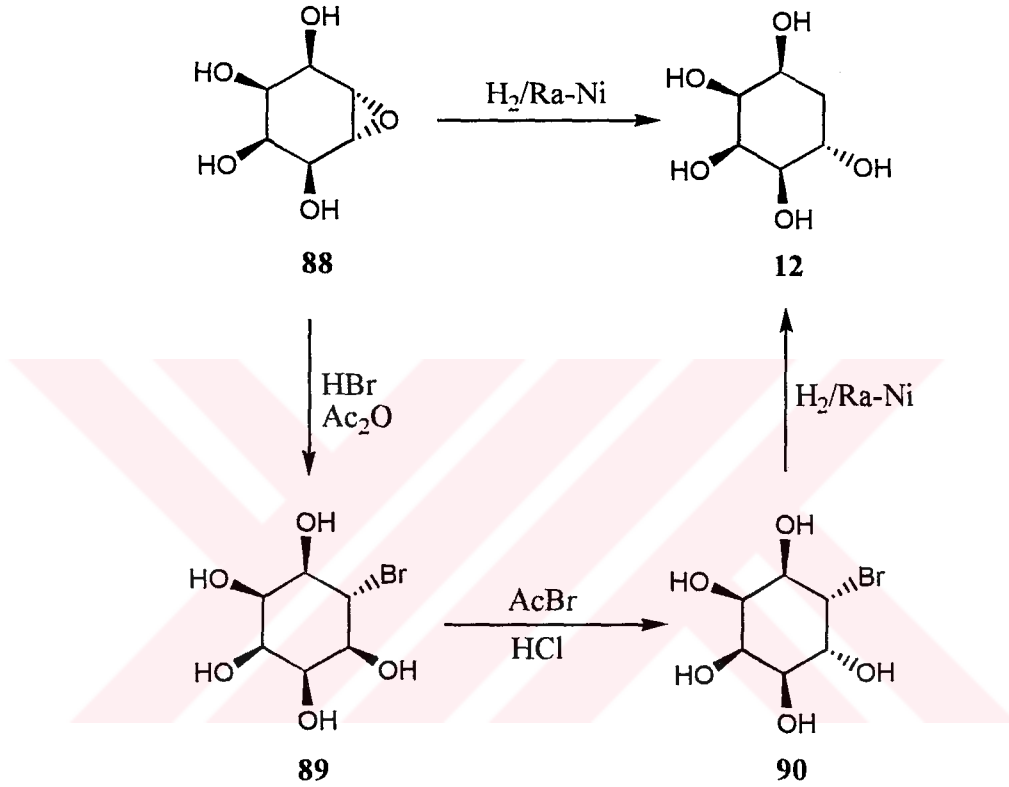
Yakın zamanda Ley ve grubu²¹ *cis*-3,5-sikloheksadien-1,2-diolden (**74**) çıkarak *epi*-quercitolü (**11**) sentezlemişlerdir. Burada **74**'den altı kademede epoksit **84** sentezlendikten sonra LiAlH_4 ile açılması sonucu % 76 verimle **85** ve % 12 verimle **86** elde edilmiştir. **85**'deki benzil grupları hidrojenasyonla uzaklaştırılarak triol **87** sentezlenip bunun da hidroliziyle *epi*-quercitol (**11**) elde edilmiştir (Şema 1.15).

1.2.6. *allo*-Quercitol (12)

allo-Quercitolü (**12**) ilk defa Shoolery ve grubu,²² *meso*-5,6-anhidro-*allo*-inositolden çıkarak (**88**) sentezlediler. **88**'in hidrojenasyonu ile % 87 verimle DL-*allo*-quercitolü (**12**)

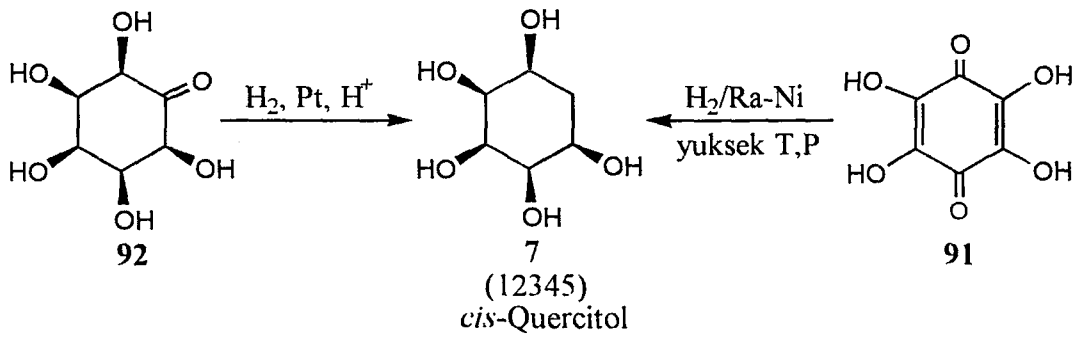
elde ettiler. **12**'nin konfigürasyonunu NMR spektroskopisiyle belirlediler (Şema 1.16).

McCasland ve grubu²³ daha sonra **88**'e HBr katarak bromoquercitol **89**'u ve bunun AcBr ile süstitüsyonu sonucu **89**'un diğér izomeri **90**'a % 82 verimle dönüştürdüler. **90**'in hidrojenasyonu da *allo*-quercitolü (**12**) elde ettiler (Şema 1.16).



Şema 1.16.

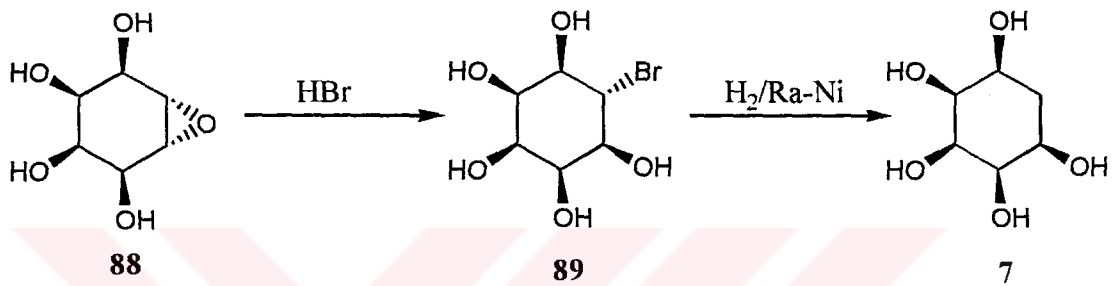
1.2.7. *cis*-Quercitol (7)



Şema 1.17.

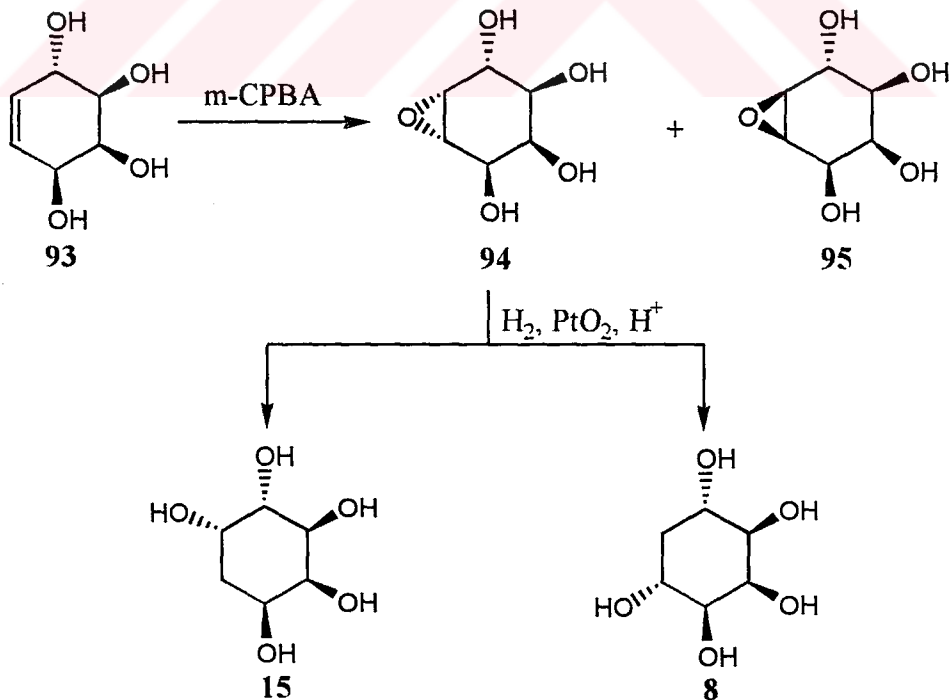
Angyal ve McHugh,²⁴ tetrahidroksibenzokinonun (91) ve *cis*-inososun (92) hidrojenasyonundan hidroksil gruplarının tümünün *cis*-konfigurasyona sahip olan *cis*-quercitolü (7) elde ettiler (Şema 1.17).

cis-Quercitolün (7) diğer bir sentezini McCasland ve grubu,²³ *meso*-5,6-anhidro-*allo*-inositolden (88) çıkarak gerçekleştirdiler. 88'e HBr katarak elde ettikleri 6-bromoquercitolün (89) hidrojenasyonundan *cis*-quercitolü (7) sentezlediler (Şema 1.18).



Şema 1.18.

1.2.8. *neo*-Quercitol (8)

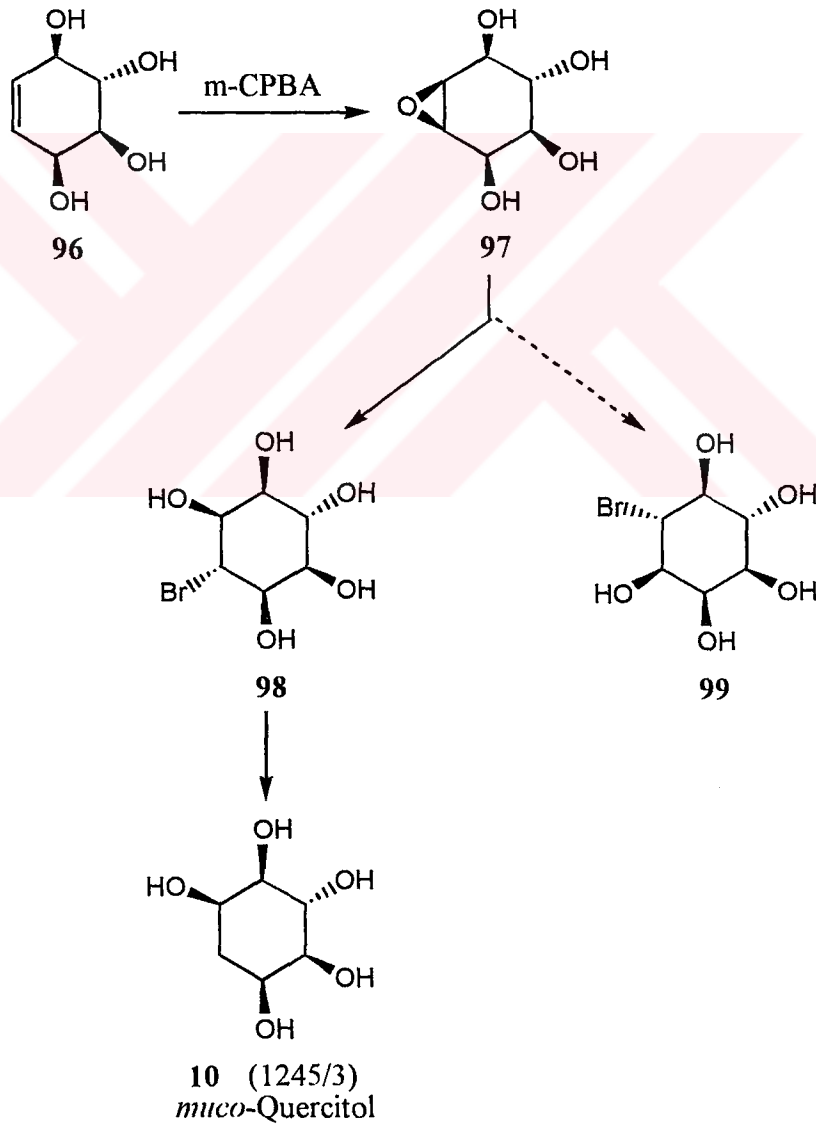


Şema 1.19.

neo-Quercitol (**8**), *cis*-quercitolde (**7**) olduğu gibi bir anhidro-inositolden (**94**) çıkılarak McCasland ve grubu^{9,16} tarafından sentezlenmiştir. Conduritol-C'nin (**93**) epoksiti **94**'ün hidrojenasyonundan *talo*-quercitolün (**15**) yanı sıra az miktarda *neo*-quercitolü de (**8**) elde ettiler. Ürünler (**15** ve **8**) kağıt kromatografisiyle saflaştırıldı (Şema 1.19).

1.2.9. *muco*-Quercitol (**10**)

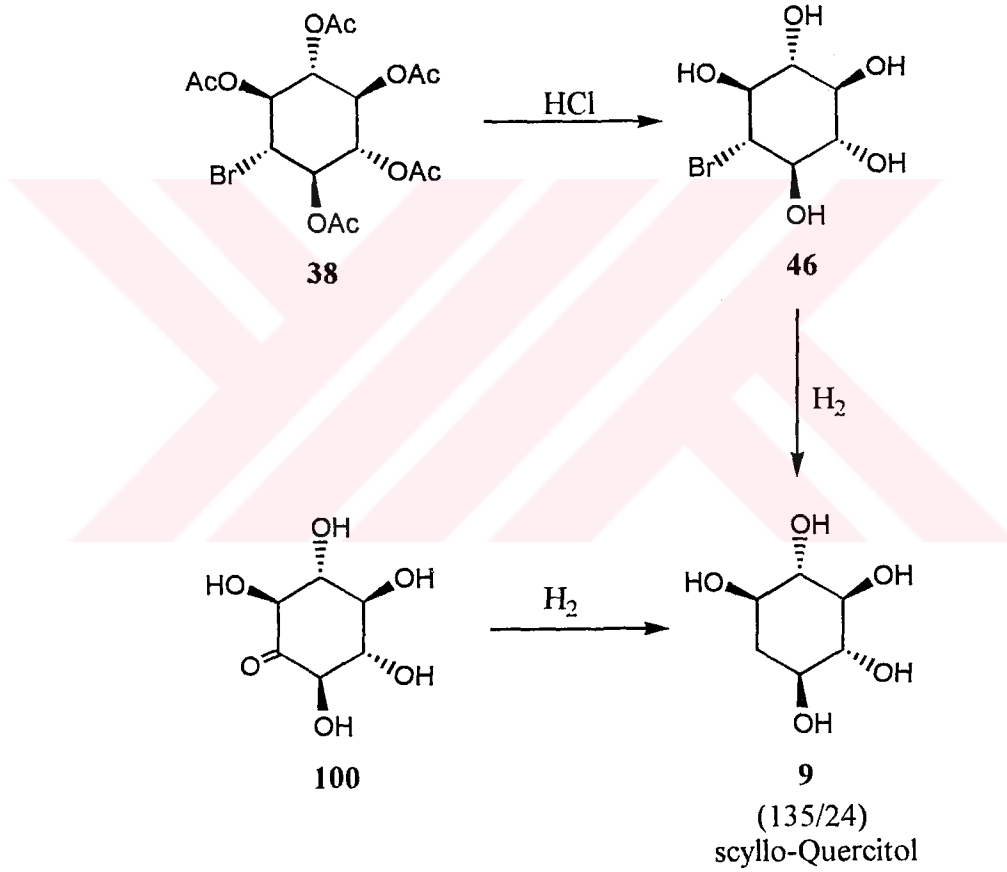
Nakajima ve grubu,¹⁶ conduritol-F'den (**96**) çıkarak *muco*-quercitolü (**10**) sentezlediler (Şema 1.20).



Şema 1.20.

1.2.10. *scyllo*-Quercitol (*meso*-(1,3,5/2,4)-Quercitol) (9)

McCasland ve Horswill¹⁵ tarafından *myo*-inositolden (29) sentezlenmiştir. *myo*-İnositolden (29) *vibo*-quercitol (13) sentezine uygulanan aynı yöntemle (Şema 1.6) *scyllo*-quercitolü de (9) elde ettiler. *myo*-İnositolün (29) AcBr ile muamelesinden oluşan ürünlerin (37 ve 38) ayrılmasıyla elde edilen 6-bromoquercitolün (46) hidrojenasyonundan % 62 verimle *scyllo*-quercitole (9) geçildi (Şema 1.21). *meso*-İnososun (100) hidrojenasyonuyla da *scyllo*-quercitolü (9) elde ettiler.

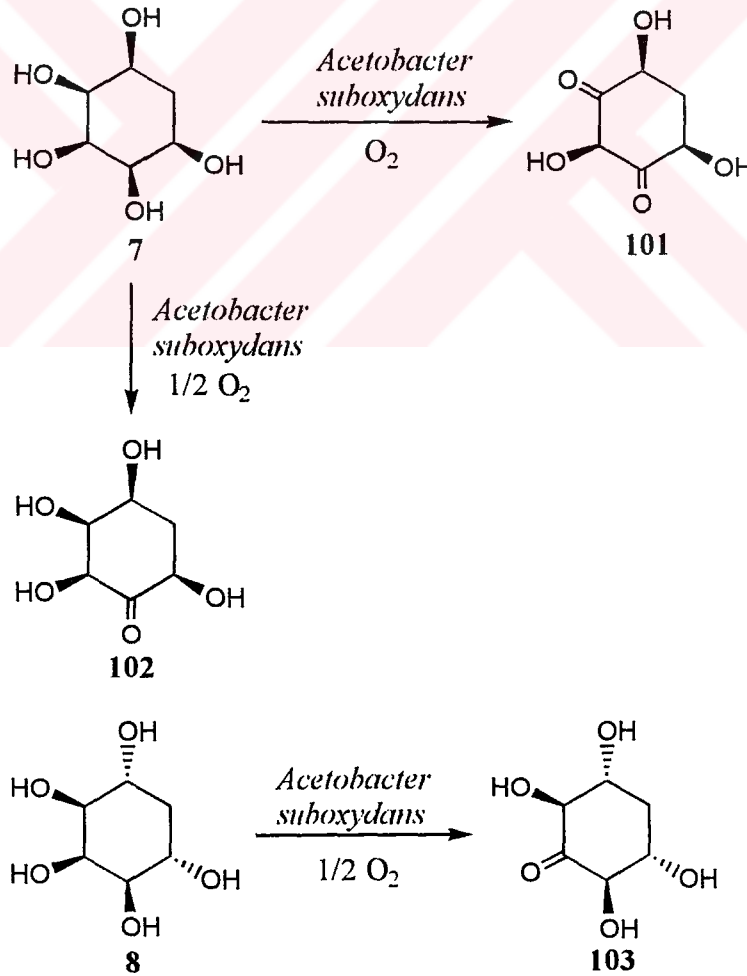


Şema 1.21.

1.3. Quercitol Oksidasyonları

Heyns ve Paulsen,^{3,25} polihidroksi sikloheksan türevlerinin (siklitollerin) katalitik oksidasyonu üzerinde yaptıkları çalışmalarda yalnız aksiyal hidroksil gruplarının yükseltgenliğini belirlediler. Bu durumda aksiyal hidroksil grupları seçici yükseltgenirken,

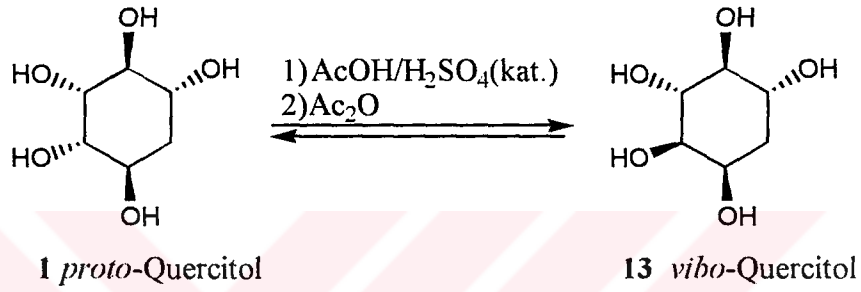
ekvatoryal hidroksil grupları yükseltgenmemektedir. Eğer molekülde birden fazla aksiyal hidroksil grubu varsa bunlardan yalnızca birisi yükseltgenir. Quercitol izomerlerinin platin katalizörlüğünde yükseltgenmesinden tek monoketon oluşmaktadır. Quercitol izomerleri, biyolojik olarak da yükseltgenmektedir. Biyolojik oksidasyon da, kimyasal oksidasyonda olduğu gibi öncelikle aksiyal hidroksil grupları yükseltgenmektedir.²⁰ Ancak diğerinden farklı olarak, ekvatoryal hidroksil grubu ve birden fazla hidroksil grubu da yükseltgenmektedir. Ekvatoryal hidroksil grubunun yükseltgenebilmesi için aksiyal hidroksile *meta*-konumda (C-3) olmalıdır. *para*-Konumda (C-4) ekvatoryal hidroksil grubu olursa birden fazla hidroksil grubu yükseltgenebilir. Posternak ve grubu,^{26, 2} *Acetobacter suboxydans* adlı bir bakteri ile birçok siklitol üzerinde çalışarak *cis*-quercitolden (7) ilgili diketonu 101, *neo*-quercitolden (8) de ilgili monoketonu 103 elde ettiler (Şema 1.22).



Şema 1.22.

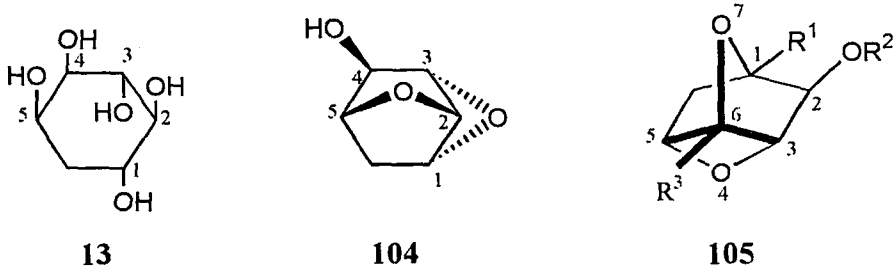
1.4. Quercitollerin Biyolojik Önemi

Asidik ortamda (+)-quercitol (**1a**), (-)-*vibo*-quercitole ((-)-*viburnitole*) (**13b**) kolayca dönüşerek epimerize olduğu tespit edilmiştir.^{28, 29} *Cynanchum vincetoxicum* üzerinde yapılan araştırmalarda D-glukozun sadece (-)-*viburnitole* (**13b**) dönüştüğü gözlenmiştir.³⁰ Ancak (-)-*viburnitolün* (**13b**) biyosentezinde, birçok siklitolden farklı olarak epimerizasyonla (+)-quercitole (**1a**) dönüşüm gerçekleşmemiştir.³¹

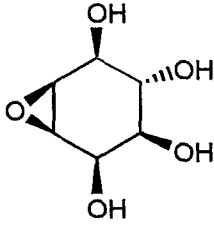


Birçok siklitolün biyolojik aktiviteye sahip olması nedeniyle quercitoller üzerinde pek çok araştırma yapılmış ve yapılan ilk çalışmalarda olumlu sonuç alınamamıştır.³ Fakat son zamanlarda bitkiler ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda *myo*-inositolün (**29**) analogları olan bazı quercitollerin (*neo*-quercitol (**8**), *epi*-quercitol (**11**), *vibo*-quercitol (**13**), *scyllo*-quercitol (**9**)) biyolojik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.^{32, 33, 34}

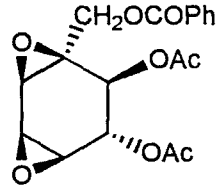
Quercitol izomerlerinden özellikle *vibo*-quercitol (**13**), biyolojik öneme sahiptir. Anti-enflamatuvar gibi biyolojik özellikleri olan bazı saponinlerin hemolitik aktivite göstermesine karşın *vibo*-quercitol (**13**) hemolitik aktivite göstermiştir.³² Ayrıca **13**'ün türevleri (\pm)-1,3:2,5-dianhidroviburnitol (**104**), (\pm)-4,7-dioksatrisiklo[3.2.1.0^{3,6}]okt-2-il (**105**) eterler, böcek öldürücüleri ve bitki büyüme düzenleyicileridir.³¹



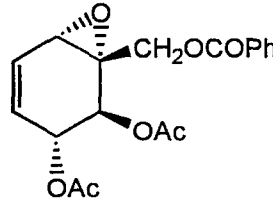
Siklitol türevlerinden conduritol-F epoksit (**97**), crotepoksit (**106**), senepoksit (**107**), pipoksit (**108**) gibi bileşiklerin bitki metabolitlerinin enzim inhibitörü türünden biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir.^{35, 36, 37}



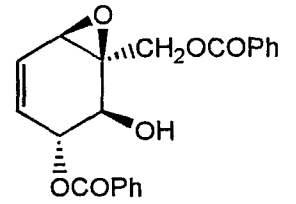
97



106



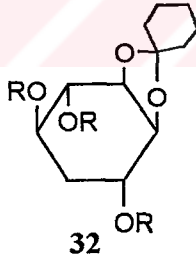
107



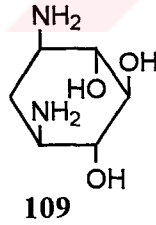
108

1.5. Aminoquercitoller

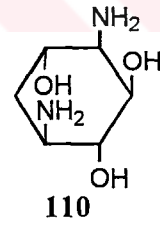
Antibiyotiklerin önemli bir kısmını oluşturan aminoquercitoller özellikle 1,3- ve 1,4-diaminoquercitoller (**109** ve **110**); *myo*-inositolden (**29**), quercitol türevlerinden **32**, epoksisikloheksanlardan **111** ve diaminotetrahidroksisikloheksandan (streptamin) (**112**) çıkılarak sentezlenmiştir.^{38, 39}



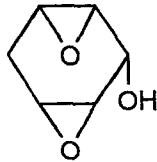
32



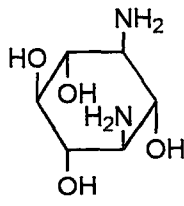
109



110



111

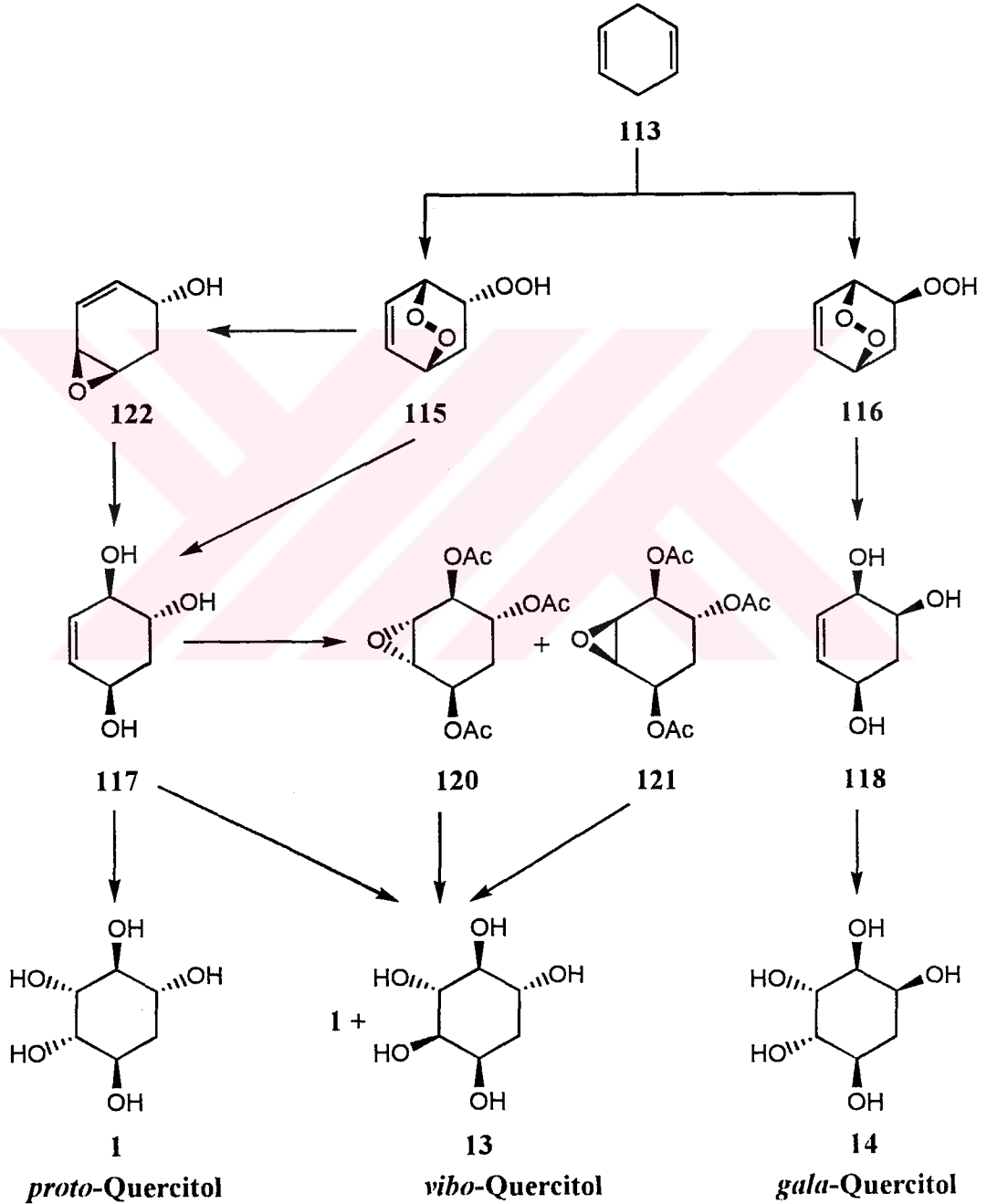


112

1.6. Çalışmanın Amacı

Quercitol türevlerinin önemli biyolojik aktivite göstermeleri nedeniyle bu bileşiklerin kısa ve stereospesifik yöntemlerle sentezleri son zamanlarda önem kazanmıştır.

Bugüne kadar yapılan quercitol sentezlerinde çok farklı yöntemler kullanılmıştır. Bu sentezlerde genellikle bazı doğal ürünler veya birçok kademede sentezlenen bileşikler çıkış materyali olarak alınmıştır. Ancak bu yöntemlerin hiç birinde sentetik potansiyeli oldukça yüksek olan singlet oksijenden faydalanılmamıştır. İlk defa Balcı ve grubu³⁹ tarafından



Şema 1.23.

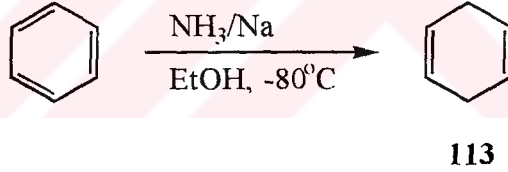
conduritol-A (**34a**) ve conduritol-F'nin (**96**) stereospesifik sentezlerinde singlet oksijen başarıyla kullanılmıştır. Biz de bu çalışmada, üç oksijen fonksiyonel grubunu sikloheksan halkasına tek kademedeki takarak, ikisi doğal ürün olan *proto*- (**1**) ve *vibo*-quercitolün (**13**), ve *gala*-quercitolün (**14**) kısa ve yeni bir yöntemle sentezlerini gerçekleştirmeyi amaçladık. Bunun için 1,4-sikloheksadiene (**113**), fotooksijenasyon yöntemiyle singlet oksijen katarak literatürde bilinmeyen **115** ve **116** endoperoksitleri oluşturmayı; bu endoperoksitleri, konfigürasyonlarını koruyarak indirgemeyi ve oluşan trioller (**117** ve **118**) asetatlarına çevirerek bu triasetatların (**119** ve **137**) cis-hidroksilasyonundan *proto*-quercitolü (**1**) ve *gala*-quercitolü (**14**) sentezlemeyi amaçladık. Ayrıca endoperoksit **115**'den epoksi-alkol **122**'yi elde ederek, bunu hidroliz etmek suretiyle triol **117**'ye ve sonra da *proto*-quercitole (**1**) geçmeyi, triasetat **119**'un *trans*-hidroksilasyonundan da *proto*- (**1**) ve *vibo*-quercitole (**13**) varmayı hedefledik (Şema 1.23).

2. MATERYAL VE YÖNTEMLER

2.1. DL-*proto*-Quercitol'ün (1) Sentezi

2.1.1. 1,4-Sikloheksadienin (113) Sentezi

Mono- ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve türevlerinin indirgenmesi için en etkili ve verimi oldukça yüksek olan reaksiyon Birch indirgemesidir.⁴⁰ Bu çalışmada sentezi hedeflenen DL-*proto*-quercitol (1), DL-*gala*-quercitol (14) ve DL-*vibo*-quercitol (13) için çıkış maddesi olarak 1,4-sikloheksadien (113), ticari olarak teminin yanı sıra benzenin Birch indirgeme yöntemiyle de elde edildi.⁴¹ -80°C'de sıvı NH₃ içinde metalik Na çözümlü, oluşan bu çözeltiye aynı sıcaklıkta benzen/EtOH ilave edilmek suretiyle 1,4-sikloheksadien (113) sentezlendi.



1,4-Sikloheksadienin (113) ¹H-NMR spektrumunda 4 olefinik proton δ=5.45 ppm'de, 4 metilenik proton δ=2.50 ppm'de multiplerle rezonans olmaktadır.

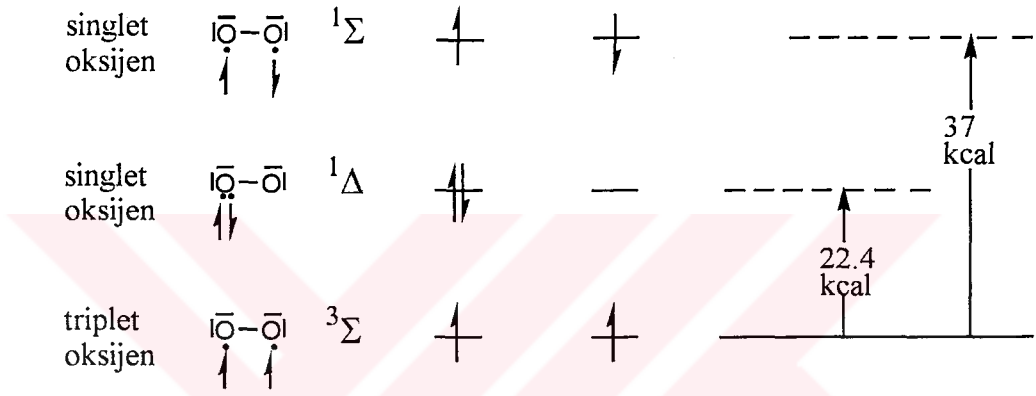
2.1.2. *anti*- ve *syn*-Bisiklik Endoperoksitlerin (115 ve 116) Sentezi

2.1.2.1. Singlet Oksijen (¹O₂)

Ozonun (O₃) yanı sıra bir diğer yüksek enerjili oksijen molekülü singlet oksijendir. Singlet oksijen molekülü, phagocytes hücrelerinin bakteriyal aktivitesinde, enzim tepkimelerinde, prostaglandin sentezinde, metabolik hidroksitlenmede ve bazı kan hastalıkları

rındaki biyokimyasal rolünün yanında, sentetik organik kimyada da çok önemlidir.⁴²

Deneyle oksijen molekülünün temel halde oluşturduğu paramanyetizmadan dolayı triplet durumunda olduğunu göstermektedir. Bu da oksijen molekülünde son iki elektronun orbitallerde paralel spinde bulunmasından kaynaklanır. Oksijen molekülünün triplet konfigürasyonu dışında yüksek enerjili iki singlet konfigürasyonu daha vardır.⁴³ (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Oksijen molekülünün triplet ve singlet durumlarını gösteren enerji diyagramı.

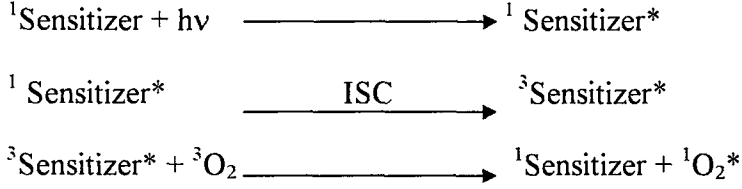
Şekil 2.1'de temel halde triplet yapıda olan oksijen molekülünün uyarılma sonucu $^1\Sigma$ ve $^1\Delta$ şeklindeki singlet oksijen molekülüne dönüşebileceği görülmektedir.

Singlet oksijenin ($^1\Delta$) yaşam süresi sıvı fazında 10^{-3} saniye olduğundan, singlet oksijen reaksiyona gireceği bileşiğin bulunduğu bir çözeltide elde edilir. Singlet oksijenin elde edilmesi için birkaç yöntem varsa da bu çalışmada fotouyarma yöntemi uygulandı. Bu yöntemde triplet enerjileri 30 ile 70 kcal/mol arasında olan aktifleştirici (sensitizer) bileşiklere ihtiyaç duyulur. Bunların başlıcaları: Benzofenon, Eosin, Rose Bengal, Tetrafenilporfin (TPP), Metilen Mavisidir.

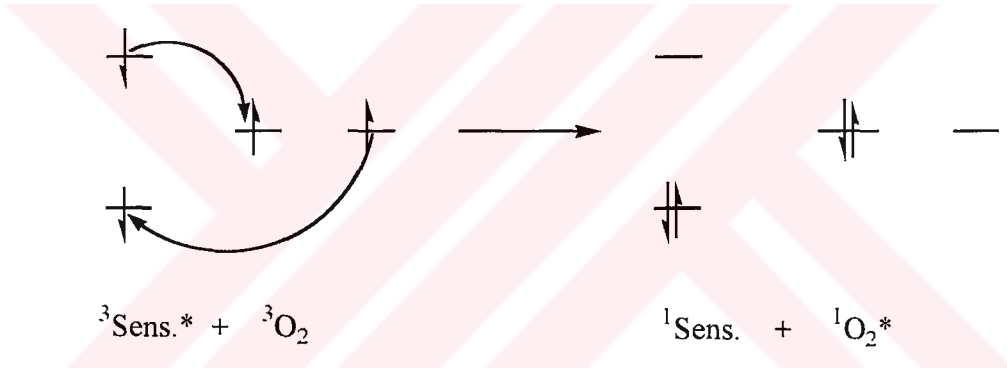
Oksijen gazı, içinde sensitizer ve reaksiyona girecek madde bulunan çözeltiden geçirilirken çözelti kabı dıştan ışınlandırılır ve böylece sensitizer uyarılmış singlet durumuna ge-

çer.

Sensitizer inter system crossing (ISC) ile triplete dönüşür. Uyarılmış triplet sensitizer, triplet oksijenle etkileşerek singlet oksijeni oluşturur:



Genel olarak son aşamanın elektron değişme mekanizmasına göre oluştuğu kabul edilmektedir:

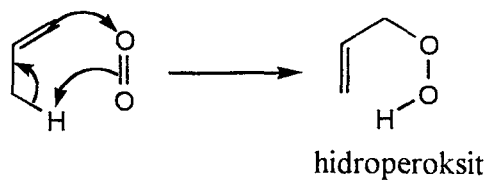


2.1.2.2. Singlet Oksijenin Reaksiyonları

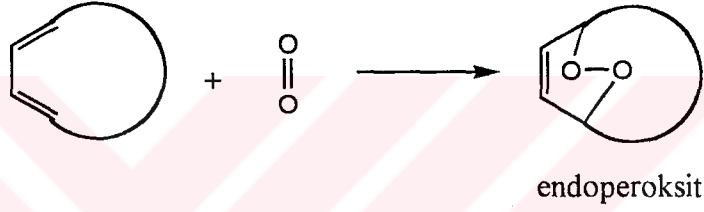
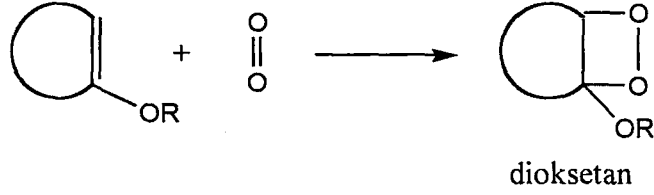
Genel olarak iki grupta toplanabilir⁴⁴:

- 1) En-reaksiyonu
- 2) Diels-Alder katılma reaksiyonu

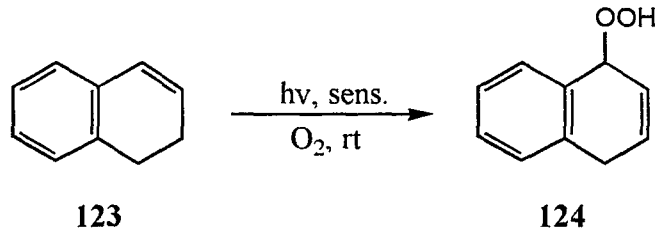
En-reaksiyonu, singlet oksijen ile alilik hidrojeni bulunan alkenler arasında oluşan bir re-



aksiyondur ve sonuçta hidroperoksitler oluşur. Singlet oksijen, genellikle alilik hidrojeni olmayan elektronca zengin çift bağlarla [2+2] katılma reaksiyonuna girerek dioksetanları; konjüğe 1,3-dien sistemleriyle de [2+4] Diels-Alder katılma reaksiyonu vererek endoperoksitleri oluşturur.



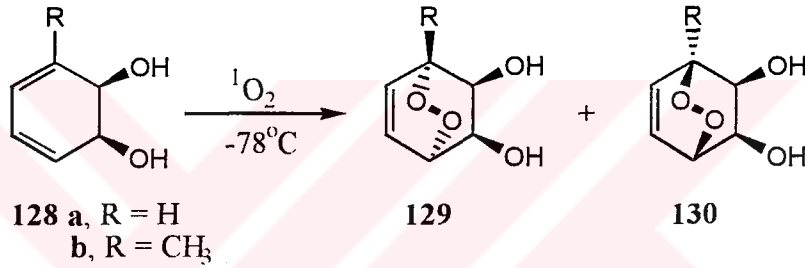
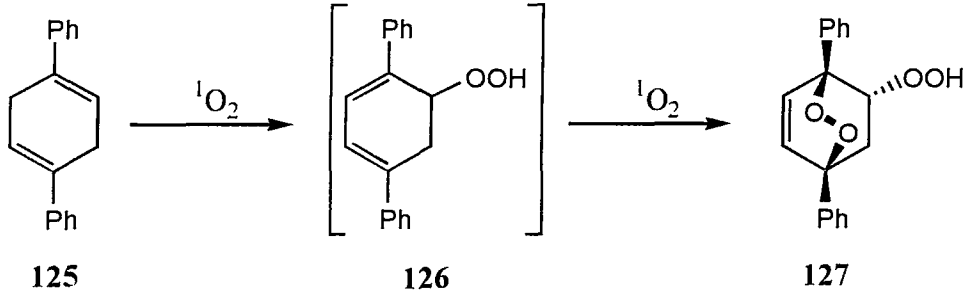
1,2-Dihidronaftalinin (**123**) oda sıcaklığında fotooksjenasyonu, singlet oksijenin en-reaksiyonuna güzel bir örnektir.⁴⁵



Saito ve grubu,⁴⁶ 1,4-difenil-1,4-sikloheksadiene (**125**) singlet oksijeni katarak hidroperoksit **127**'yi izole ettiler. Bu reaksiyonda singlet oksijen, önce **125** ile bir en-reaksiyonu vermekte ve sonra **126**'ya $^1\text{O}_2$ molekülü [2+4] Diels-Alder katılma tepkimesiyle **127**'yi oluşturmaktadır.

Carless ve grubu⁴⁷ tarafından benzen cis-diol (**128a**) ve toluen cis-diolün (**128b**) her biri

singlet oksijen ile [2+4] Diels-Alder katılma reaksiyonu vermesi sonucu diastereoizomerik peroksitler **129** ve **130**'a dönüştürüldü.

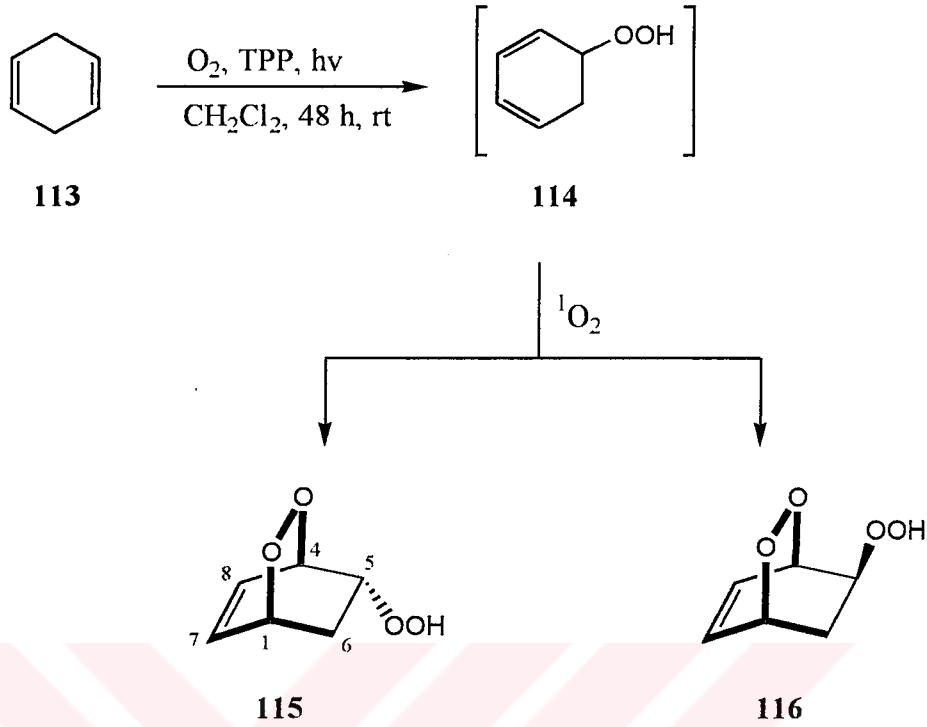


2.1.2.3. 1,4-Sikloheksadienin (113) Fotooksjenasyonu

1,4-Sikloheksadien (**113**), oda sıcaklığında CH₂Cl₂ içinde TPP katalizörlüğünde fotooksjenasyon yöntemiyle bisiklik endoperoksitlere **115** ve **116** dönüştürüldü.⁴⁸ ¹H-NMR ile takip edilen reaksiyonun 48 saatte tamamlandığı ve ürünlerin 88:12 (**115**:**116**) oranında oluştuğu tesbit edildi. Reaksiyon karışımı silikagel kolondan eter/petrol eteri (1:1) ile yürütülerek kromatografik yöntemle saflaştırıldı (Şema 2.1).

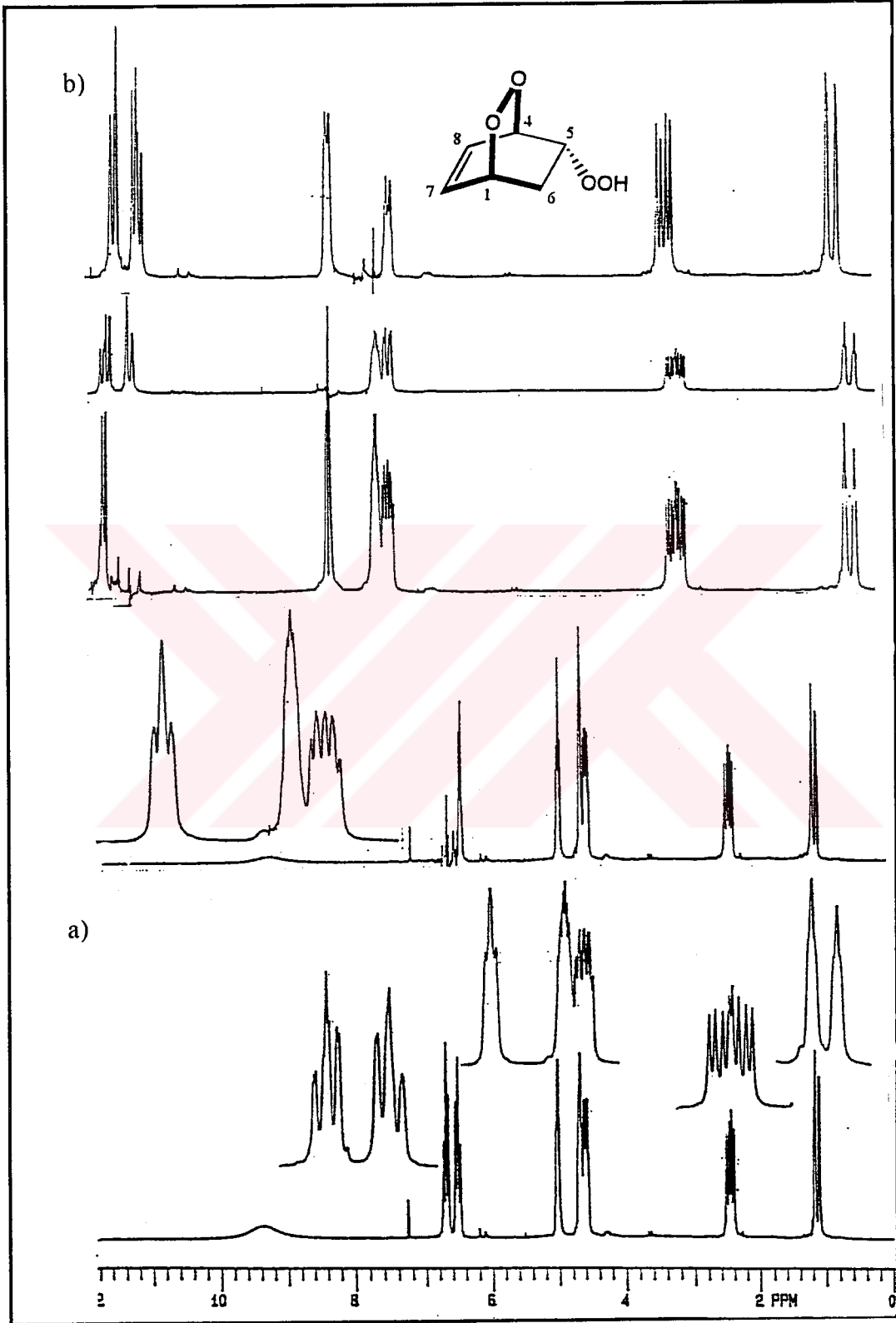
115 ve **116**'nın yapıları ¹H ve ¹³C-NMR spektroskopisi ile belirlendi. *anti**-Endoperoksit **115**'in 200 MHz ¹H-NMR spektrumu Şekil 2.2'de görülmektedir. Olefinik protonlar $\delta=6.56-6.73$ ppm'de AB sistemi vererek rezonans olmaktadır. AB sisteminin B kısmını oluşturan H₇ protonu (aşağı alanda rezonans olan), komşu olefinik proton H₈ ve köprü

* *anti*, *syn* adlandırılması, peroksit köprüsü baz alınarak yapılmıştır.



Şema 2.1.

başı protonu H_1 ile vicinal, H_4 protonu ile de alilik etkileşerek $\delta=6.73$ ppm'de dubletin dubletinin dubleti ($J=8.3, 6.3, 1.8$ Hz) olarak gözlenmektedir. AB sisteminin yukarı alanda rezonans olan kısmı (H_8), $\delta=6.56$ ppm'de yine dubletin dubletinin dubletine ($J=8.3, 6.9, 1.4$ Hz) ayrılmıştır. Metilenik protonlar da $\delta=2.54$ ve 1.20 'de AB sistemi vererek rezonans olmakta ve endoperoksit yapısı hakkında bilgi vermektedir. AB sisteminin B kısmı $\delta=2.54$ ppm'de dubletin dubletinin dubletini ($J=14.2, 8.1, 3.7$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. Dreiding modellerden bu protonun *exo*, diğerinin de *endo* olduğu çıkarıldı. H_{6exo} protonu; H_{6endo} ile geminal, hidroperoksit karbonuna bağlı H_5 ve H_1 ile de vicinal etkileşmesi sonucu dubletin dubletinin dubletine ayrılmıştır. AB sisteminin A kısmı $\delta=1.20$ ppm'de dubletin tripletine ($J=14.2$ Hz) benzer sinyal vererek rezonans olmaktadır. H_{6endo} ve köprü başı protonu (H_1) arasındaki etkileşme sabiti $J=2.3$ Hz'dir. H_1 protonunun H_{6exo} protonu ile olan etkileşme sabiti H_{6endo} protonundan daha büyüktür. Ölçülen bu etkileşme sabitlerinden C_5 karbonuna bağlı hidroperoksit grubunun *anti* olduğu belirlendi. C_6 karbonuna bağlı protonun *endo* veya *exo* olması halinde H_1 protonu farklı dihedral açısı oluşturur.

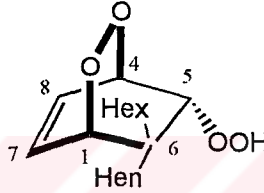


Şekil 2.2. *anti*-Endoperoksit 115'in 200 MHz a) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3) b) Olefinik (H_7, H_8) ve köprü başı (H_4, H_1) protonlarının ışınlandırılması.

Vicinal etkileşme sabitini etkileyen en önemli parametre, etkileşen protonlar arasındaki dihedral açıdır.⁴⁹ Vicinal etkileşme sabiti ile dihedral açısı arasında bağıntı kuramsal olarak Karplus-Conroy eşitliğiyle verilir.⁵⁰

$${}^3J = 4.22 - 0.5 \cos\phi + 4.5 \cos^2\phi$$

Eşitliğe göre dihedral açısı 90° olduğu zaman protonlar arasında hemen hemen bir etkileşme gözlenmiyor. Diğer taraftan 0° ve 180° de en büyük, ara açılarda da 0-10 Hz arasında değişen değerler gözlenmektedir.

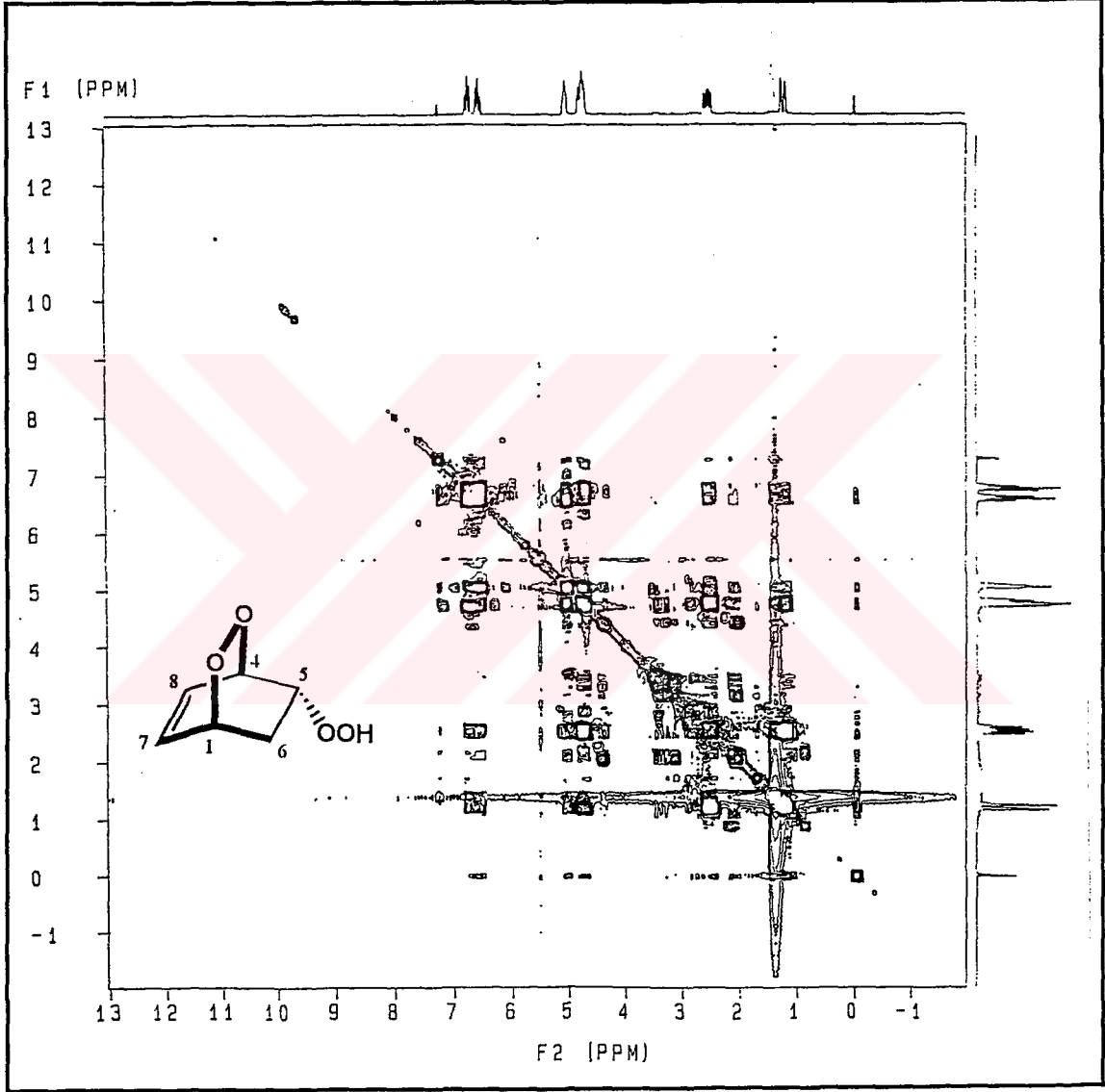


Geometri belirleme hesaplamalarından (AM1) dihedral açıları $H_1-H_{\delta endo}$ için 71° ve $H_1-H_{\delta exo}$ için 48.5° olarak bulundu.⁵¹ Bu sonuçlar spektral olarak ölçülen etkileşme sabitleri ile uyum içerisindedir.

$\delta=5.08$ ppm'de H_4 protonu ve $\delta=4.69$ ppm'de H_1 protonu iki ayrı multiyet vererek rezonans olmuşlardır. H_3 protonu $\delta=4.60$ ppm'de $H_{\delta exo}$, H_4 ve $H_{\delta endo}$ protonları ($J=8.1, 4.0, 2.5$ Hz) ile vicinal etkileşerek dubletin dubletin dubletine yarılmıştır. Genişletilmiş sinyaller ve çift rezonans deneyleri yardımıyla H_4 ve H_3 protonları arasındaki etkileşme sabiti $J_{45}=4.0$ Hz olarak ölçülmüştür. Bu değer C_5 'deki hidroperoksitin kesin olarak *anti* konumunda olduğunu gösterir. $\delta=8.85$ ppm'de gözlenen br. singlet ise hidroperoksit protonuna aittir.

Şekil 2.3'de *anti*-endoperoksit 115'in COSY spektrumu verilmiştir. COSY spektrumları,^{49b} sadece 1H kimyasal kaymalarının ve 1H - 1H eşleşme bilgisinin kaydedildiği spektrumlar olarak bilinmektedir. Köşegen üzerinde yine 1H -NMR spektrumu gözlenmekte ve çapraz pikler, birbiriyle etkileşen protonları göstermektedir. Metilen protonlarının hangi

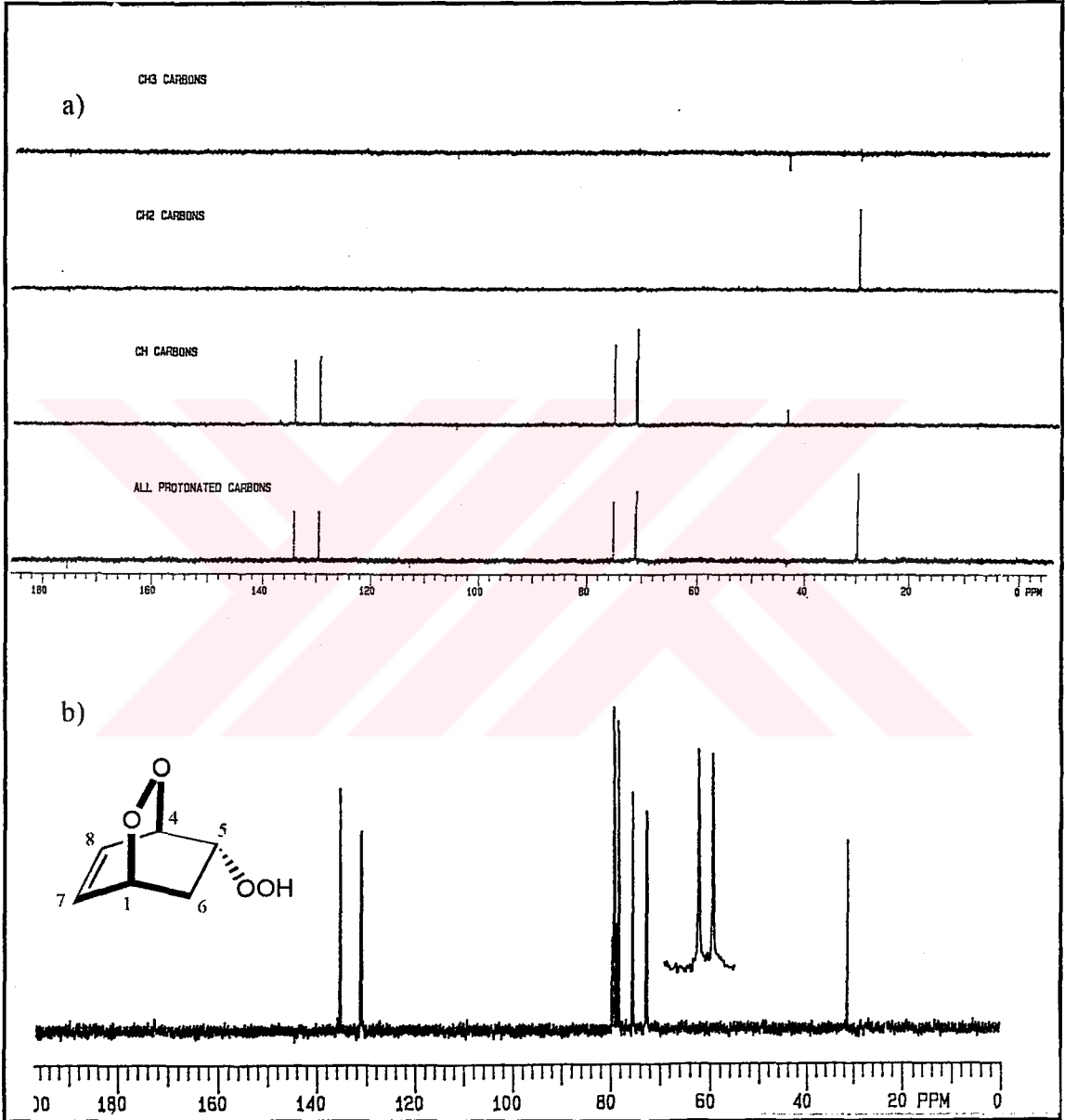
protonlarla etkileştiğini bulmak için köşegen üstünde metilene ait sinyal grubundan spekt-
rum eksenine bir paralel çizilir ve köşegen dışındaki hangi çapraz piklerle eşleştiğine
bakılırsa H₁ ve H₃'e ait çapraz piklerle birleştiği görülmektedir. Böylece diğer piklerin
incelenmesiyle metilen pikleriyle birlikte diğer pikler de kesin olarak belirlendi.



Şekil 2.3. *anti*-Endoperoksit 115'in 200 MHz COSY NMR spektrumu (CDCl₃).

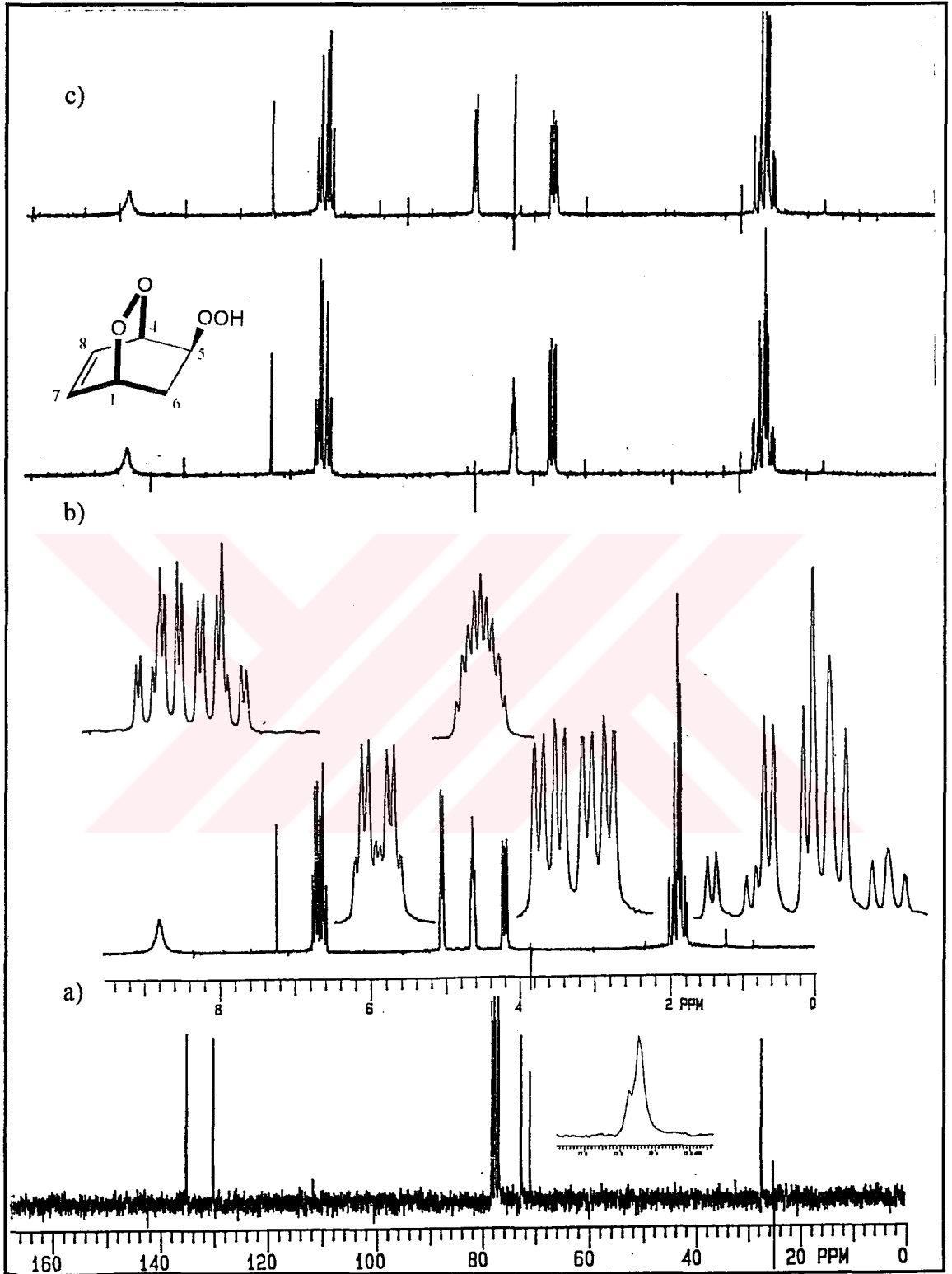
Molekül 115'in ¹³C-NMR spektrumunda gözlenen 6 sinyal yapıdaki asimetriyi doğrular.
Olefinik bölgede 2, alifatik bölgede 4 sinyal yapıyla uyum sağlamaktadır (Şekil 2.4b).
δ=29.81 ppm'de rezonans olan sinyalin metilen karbonuna ait olduğu DEPT spektru-

muyla da kesinleştirdi (Şekil 2.4a). DEPT spektrumu,^{49b} protonların bağlı olduğu tersiyer, sekonder ve primer ¹³C sinyallerinin kaydedildiği iki boyutlu (2-D) NMR ölçme yöntemi-
dir.



Şekil 2.4. *anti*-Endoperoksit 115'in 50 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃) a) DEPT, b)Decoupled

syn-Endoperoksit 116'nın ¹H-NMR spektrumu Şekil 2.5'de görülmektedir. Olefinik protonlar $\delta=6.58-6.79$ ppm'de AB sistemi vererek rezonans olmaktadır. AB sisteminin B

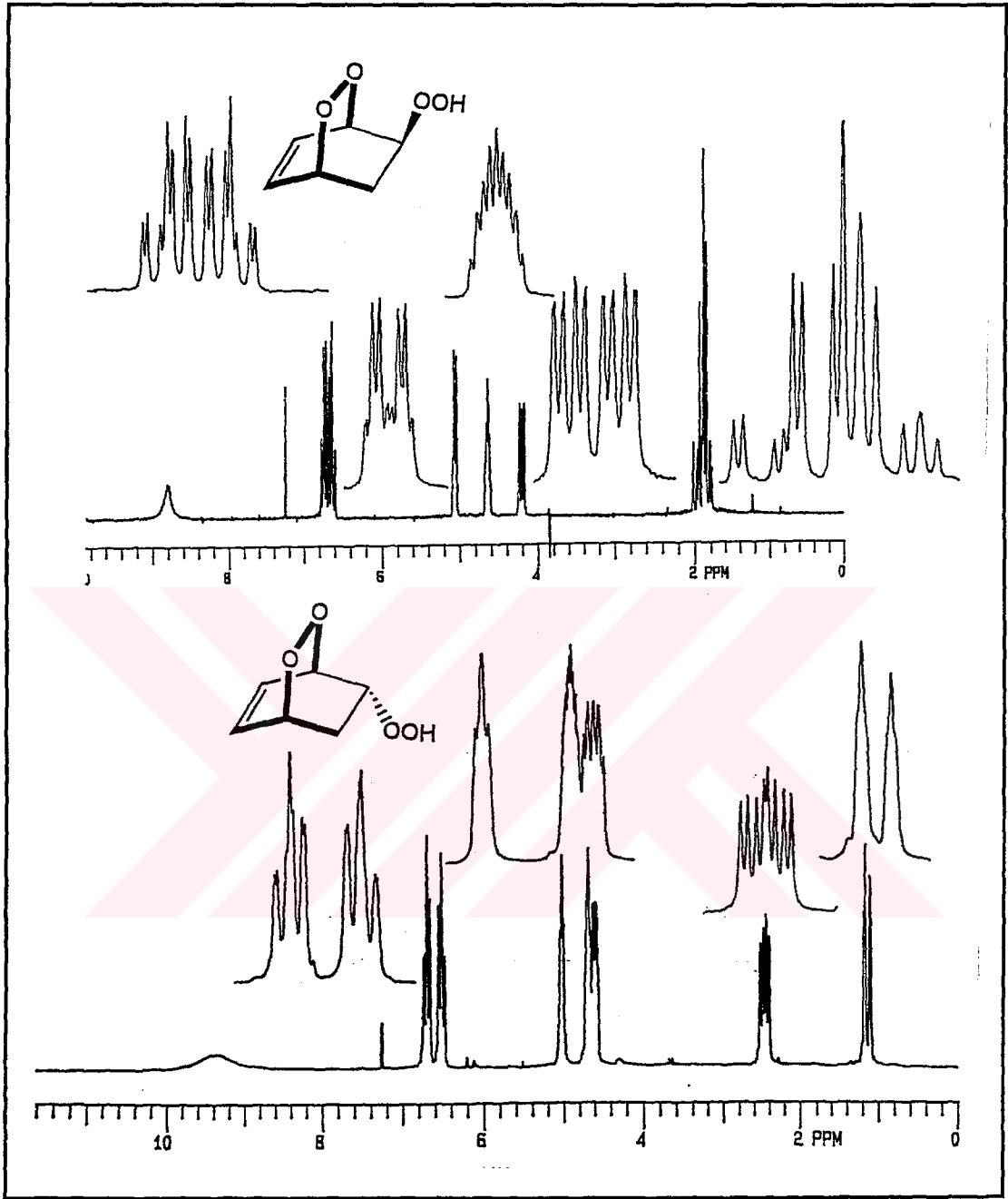


Şekil 2.5. *sym*-Endoperoksit 116'nın a) 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu, b) 200 MHz ^1H -NMR spektrumu, c) Köprü başı protonlarının (H_4 , H_1) ışınlandırılması (CDCl_3).

kısmı H_7 protonuna ($\delta=6.74$) ait olup bu proton, H_1 ve H_8 ile vicinal, H_4 ile de alilik etkileşerek dubletin dubletinin dubleti ($J=8.2, 5.8, 1.7$ Hz) şeklinde görülmektedir. AB sisteminin A kısmı H_8 ($\delta=6.63$) protonuna ait olup bu proton, H_4 ve H_7 ile vicinal, H_1 ile de alilik etkileşerek dubletin dubletinin dubletine ($J=8.2, 6.2, 1.8$ Hz) yarılmaktadır. Köprü başı protonu H_4 $\delta=5.06$ ppm'de dubletin kuvartetine ($J=6.2, 1.7$ Hz) yarılarak rezonans olmaktadır. Diğer köprü başı protonu H_1 ise $\delta=4.64$ ppm'de multipllet vermektedir. H_5 protonu $\delta=4.21$ ppm'de H_{6exo} , H_4 ve H_{6endo} protonları ($J=9.9, 4.3, 1.9$ Hz) ile vicinal etkileşerek dubletin dubletinin dubletine yarılmıştır. Genişletilmiş sinyaller ve çift rezonans deneyleri yardımıyla H_4 ve H_5 protonları arasındaki etkileşme sabiti $J_{45}=1.9$ Hz olarak ölçülmüştür. Bu değer C_5 'deki hidroperoksin kesin olarak *syn* konumunda olduğunu gösterir. $\delta=1.77-2.05$ ppm'de metilenik protonlara ait AB sistemi gözlenmektedir. H_{6exo} protonu $\delta=1.96$ ppm'de H_{6endo} ile geminal, H_5 ve H_1 ile de vicinal etkileşerek dubletin dubletinin dubleti ($J=14.3, 9.9, 2.4$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. AB sisteminin yukarı alanda rezonans olan H_{6endo} protonu $\delta=1.83$ ppm'de H_{6exo} ile geminal, H_5 ve H_1 ile de vicinal etkileşerek dubletin tripletini ($J=14.3, 4.0$ Hz) vermektedir. Hidroperoksit protonu ise $\delta=8.82$ ppm'de br. singlet olarak gözlenmektedir (Şekil 2.5).

Şekil 2.5'de ^{13}C -NMR spektrumunda beklenildiği gibi olefinik bölgede iki, alifatik bölgede dört sinyal mevcuttur (Tablo 2.1).

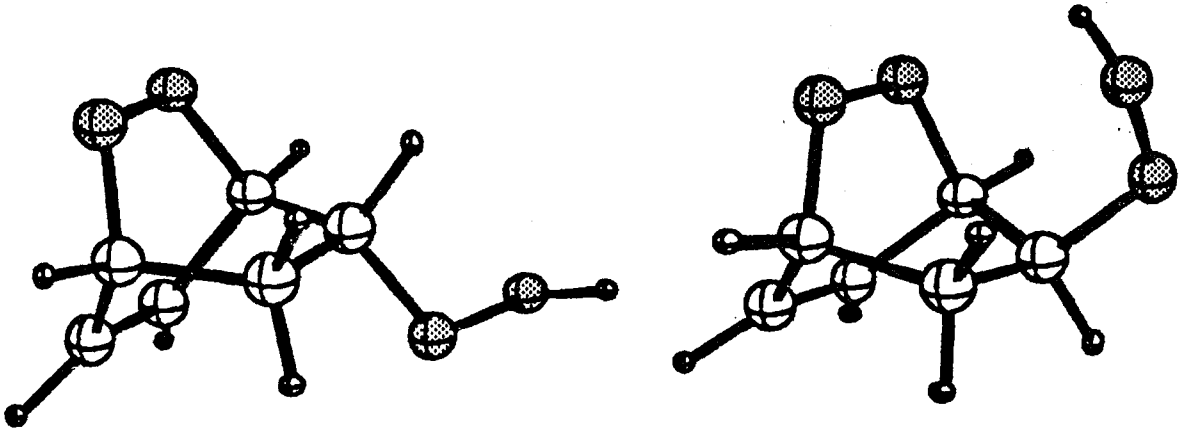
Şekil 2.6'da endoperoksit izomerlerinin (**115** ve **116**) 1H -NMR spektrumları birlikte görülmektedir. İki spektrumda göze çarpan en önemli özellikler, endoperoksit **115** ve **116**'nın da olefinik ve metilenik protonlarının iki farklı AB sistemi vermesidir. Diğer bir fark, hidroperoksit karbonuna bağlı H_5 protonu *anti*-endoperoksit **115**'de, *syn*-endoperoksit **116**'ya göre $\Delta\delta=0.39$ ppm aşağı alana kaymaktadır. Bu farklılık hidroperoksit grubunun konfigürasyonundan (*exo*, *endo*) kaynaklanmaktadır. Spektrumların birbirine benzer olması, bunların stereoizomer olduklarını doğrulamaktadır.



Şekil 2.6. Endoperoksit izomerlerinin (115 ve 116) 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumları (CDCl_3).

Hidroperoksit grubu içeren bu ilginç endoperoksitlerin (115 ve 116) oluşum mekanizması; 1,4-sikloheksadien (113) önce bir en-reaksiyonu⁵² vererek hidroperoksit 114'ü oluşturduğunu tahmin etmekteyiz. Daha sonra 114 molekülünün dien⁴⁶ kısmına singlet oksijenin [2+4] siklokattılmasıyla 115 ve 116 ürünleri izole edildi. Hidroperoksit 114 simetrik olmadığından singlet oksijen, molekülde sterik engeli en az olan yüzeyden dien kısmına yaklaşmaktadır. 114 kararsız olduğundan eser halde bile izole edilemedi. Dien sistemine singlet oksijenin katılma hızının, en-reaksiyon hızından daha hızlı olduğunu tahmin ediyoruz. Bu izomerlerin oluşumunu açıklamak için bazı AM1 hesaplamaları yapıldı.^{51,53}

AM1 (Austin Model 1),⁵³ yarıampirik yeni bir parametrik kuantum mekanik moleküler modeldir. Kimyasal reaksiyonlar ve reaksiyon mekanizmalarının incelenmesinde kullanılan bu moleküler modelde, parametreler genellikle "organik" elementler (C, H, O, N) içindir. Diğer moleküler modeller de (MINDO/3, MNDO), hidrojen bağları ve van der Waals itmesi içeren moleküllerde aktivasyon enerjisinin hesaplanması başarısız olduğu halde AM1 ile çok kısa sürede hesaplama yapılabilmektedir.



anti-Endoperoxit 115

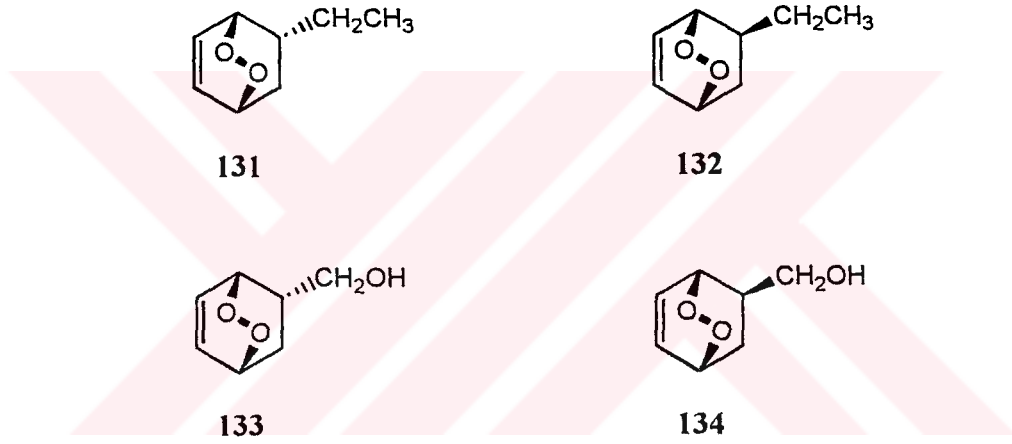
$$\Delta H_f = -5.177 \text{ kcal/mol}$$

syn-Endoperoxit 116

$$\Delta H_f = -8.810 \text{ kcal/mol}$$

Şekil 2.7. İki izomerin (115 ve 116) belirlenmiş geometrileri.

Bu izomerlerin 115 ve 116 (Şekil 2.7) geometri optimizasyonları AM1 metodu ile hesaplandı. AM1 hesapları yan ürünün 116 (-8.810 kcal/mol) ana üründen 115 (-5.177 kcal/mol) daha düşük enerjiye sahip olduğunu göstermektedir. Buna göre termodinamik olarak en kararlı olan yan üründür. Bu durum, peroksit bağı ve hidroperoksit hidrojeni arasında bir hidrojen bağı'nın (2.1 Å) oluşumu ile açıklanabilir. Bu yaklaşımı desteklemek için etil ve hidroksimetil türevleri 131-134'ün oluşum enerjileri hesaplandı. Etil türevleri 131 ve 132, peroksit arasında hidrojen bağı olmadığı için oluşum enerjileri birbirine çok yakındır. Diğer yandan, hidroksimetil türevleri 133 ve 134, $\Delta H_f = 2$ kcal/mol'lük enerji farkını göstermektedir, beklenildiği gibi *syn*-izomerin oluşumu enerjetik bakımdan tercih



Tablo 2.2. AM1 Hesaplarının Sonuçları

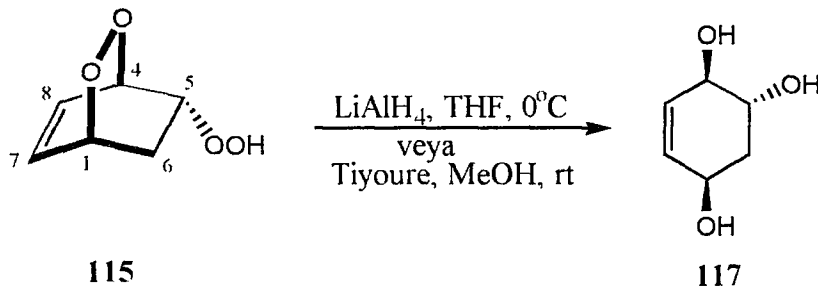
Bileşik	ΔH_f (kcal/mol)	Dipol Momentler (Debye)
115	-5.177	2.48
116	-8.810	3.45
131	-1.147	3.18
132	-1.241	2.99
133	-40.32	1.65
134	-42.45	3.71

sebebidir. Bu sonuçlar *exo*-izomerin **116**, hidrojen bağı girişiyle kararlı kılındığını desteklemektedir. Ana ürün olarak kinetik kontrollü ürünün oluşması, dien kısmına singlet oksijenin siklokatalizasyonunun akıbetini, sterik faktörlerin belirlediğini göstermektedir (Tablo 2.2).

2.1.3. *anti*-Endoperoksit **115**'in Tiyöüre veya LiAlH_4 ile İndirgenmesi

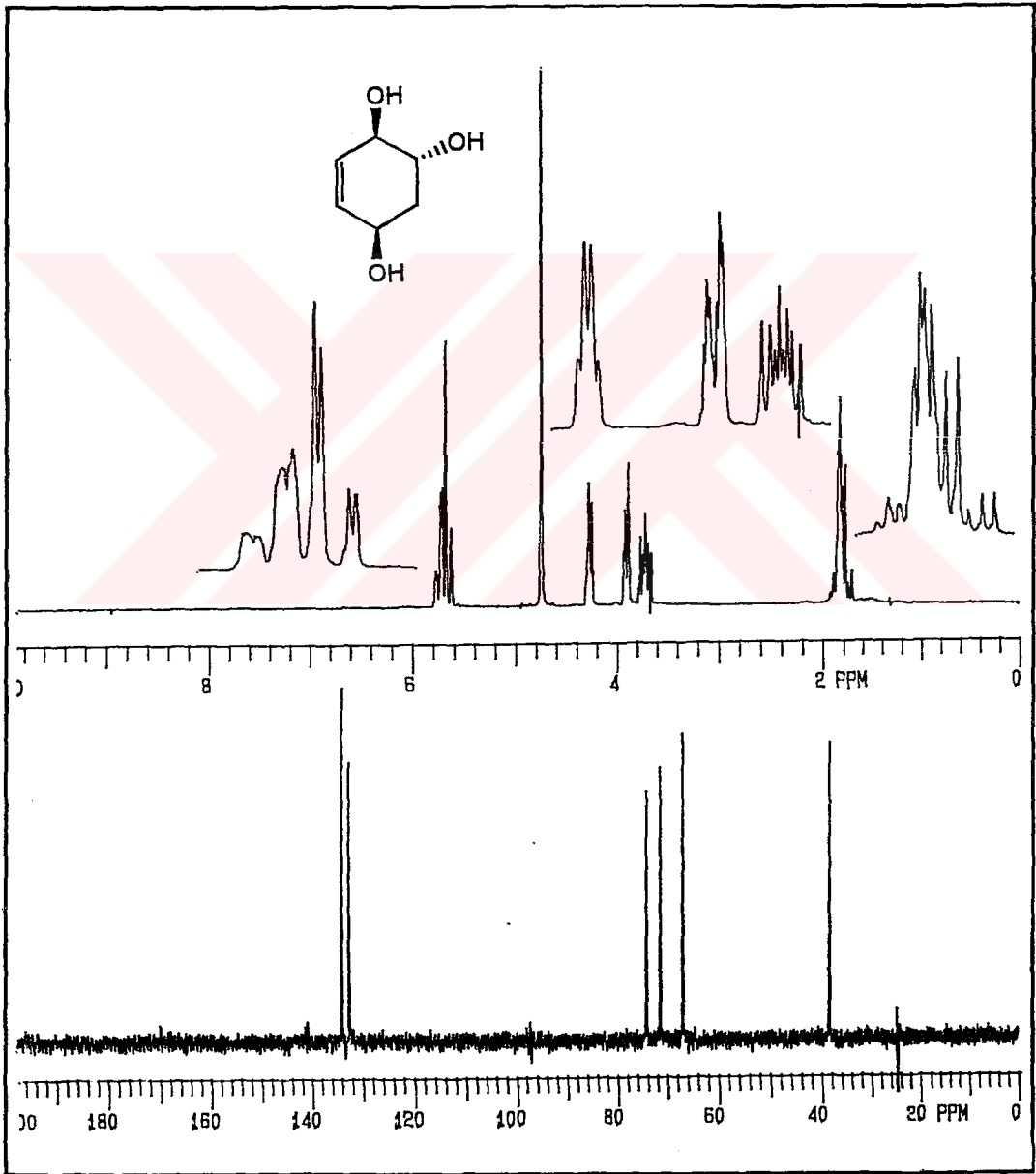
Endoperoksitlerin başarılı izolasyonu ve karakterizasyonu ile quercitol sentezleri için gerekli üç oksijen atomu uygun bir konfigürasyonda ve tek kademede siklohekzen halkasına takılmış oldu. Bundan sonra yapılacak olan işlemler, peroksit bağlarının konfigürasyonunu değiştirmeden indirgemek ve daha sonra oksidasyonla quercitollere geçmektir. Bu nedenle ilk olarak peroksit bağlarının her birinin dikkatlice açılması amaçlandı. Bu açılmada oksijen-oksijen bağının parçalanması gerekir.

Bisiklik endoperoksitler katalitik hidrojenasyonla kolayca *cis*-diollere indirgenebilirler. Ancak burada çift bağı da atak olabilir. Bu nedenle LiAlH_4 , NaBH_4 ve tiyöüre gibi reaktiflerle çift bağlar sabit kalarak, peroksit bağları seçici indirgenip *cis*-diollere dönüştürülebilirler. Tiyöüre indirgemesi bunlardan şartları en ılımlı olan reaksiyondur.⁴⁴



anti-Endoperoksit **115**'de peroksit bağlarının her biri en ılımlı şartlarda tiyöüre veya LiAlH_4 ile indirgenmek suretiyle siklohekzentriol **117**'ye dönüştürüldü. Bu reaksiyonda sadece oksijen-oksijen bağları parçalandığından üç karbon atomunun da konfigürasyonu korunmaktadır.

Siklohekzentriol 117'nin 200 MHz ^1H -NMR spektrumu Şekil 2.8'a da görülmektedir. $\delta=5.80$ - 5.60 ppm'deki AB sistemi olefinik protonlara aittir. AB sisteminin B kısmını oluşturan H_4 protonu $\delta=5.75$ ppm'de H_3 protonu ile vicinal etkileşerek br. dublete ($J_{4,3}=10.5$ Hz) yarılmaktadır. $\delta=5.66$ ppm'de rezonans olan H_3 protonu da H_4 'le vicinal ve H_5 ile alilik etkileşerek dubletin dubletini ($J_{4,3}=10.5$, $J_{3,5}=1.8$ Hz) vermektedir. Alkoksi protonu H_5 , $\delta=4.28$ ppm de br. kuvartet ($J=3.8$ Hz), $\delta=3.91$ ppm'de H_2 protonu, H_1 ve H_3 ile vici-



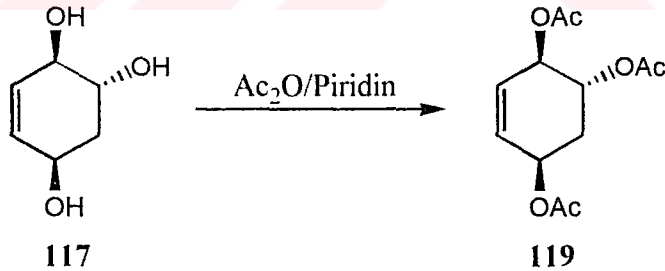
Şekil 2.8. Siklohekzentriol 117'nin a) 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (D_2O), b) 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (D_2O).

nal, H_4 ile alilik etkileşerek dubletin dubletinin dubleti ($J_{21}=7.2$, $J_{23}=1.7$, $J_{24}=1.4$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. $\delta=3.73$ ppm'de H_1 protonu, metilenik protonların her biriyle ve H_2 ile vicinal etkileşerek dubletin dubletinin dubletine ($J_{16}=11.9$, $J_{12}=7.2$, $J_{16}=4.7$ Hz) yarılmaktadır. Metilenik protonlar ise $\delta=1.82$ ppm'de multipler olarak gözlenmektedir. $\delta=4.75$ ppm'deki br. singlet hidroksil grubunun protonuna aittir.

Şekil 2.8b'de siklohekzen-triol **117**'nin 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu görülmektedir. Bu spektrumda teorik olarak gözlenmesi gereken 6 pik vardır. Konfigürasyon değişerek 6 sinyal gözlenir. $\delta=133.81$ ve 132.29 ppm'deki iki sinyal olefinik karbonlara aittir. $\delta=74.33$, 71.44 , 67.10 ppm'de alkoksi karbonları ve $\delta=38.67$ ppm'de metilen karbonu rezonans olmaktadır.

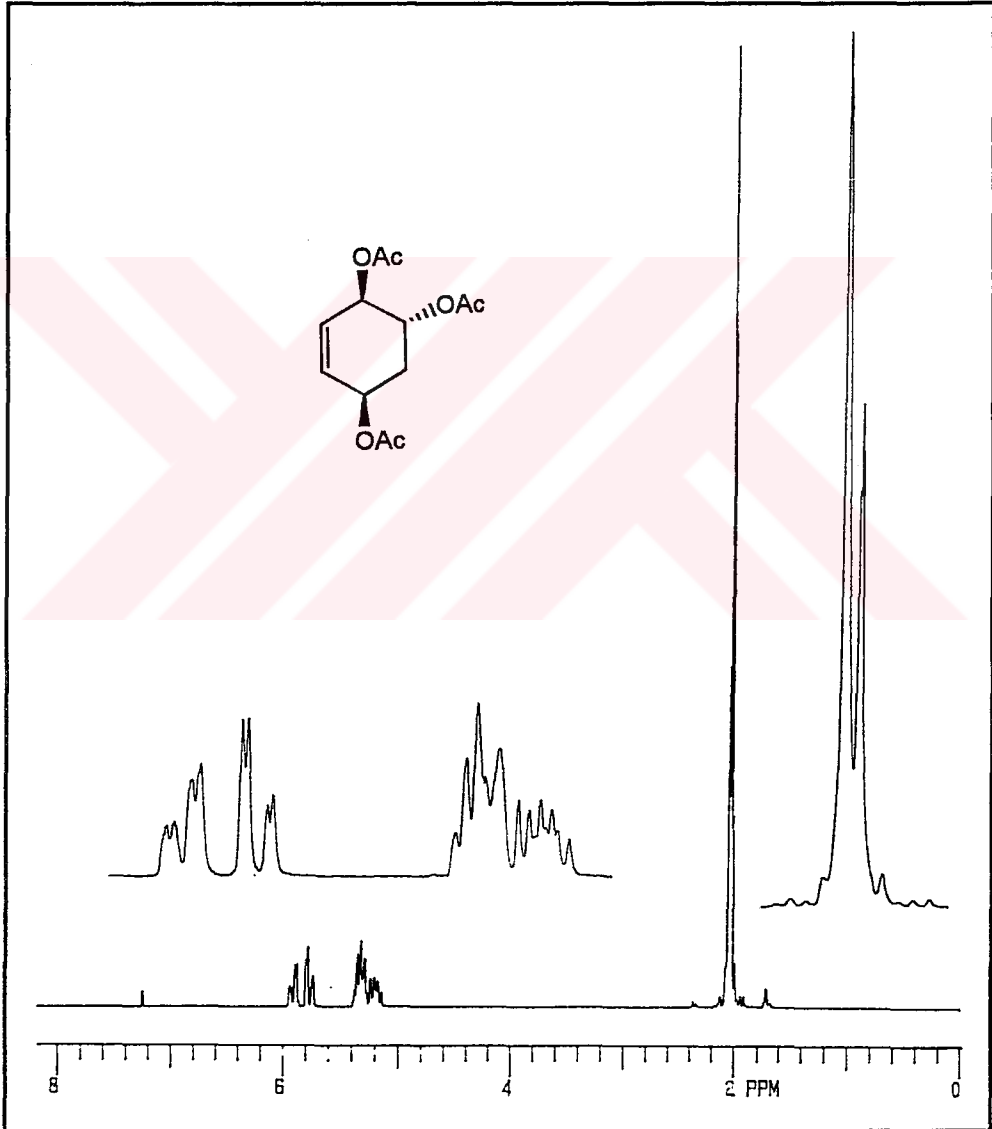
2.1.4. Siklohekzen-triol **117**'nin Asetilizasyonu

Siklohekzen-triol **117**'nin karakterize edilmesi için asetik anhidrit ile siklohekzen-triasetatına **119** dönüştürüldü.



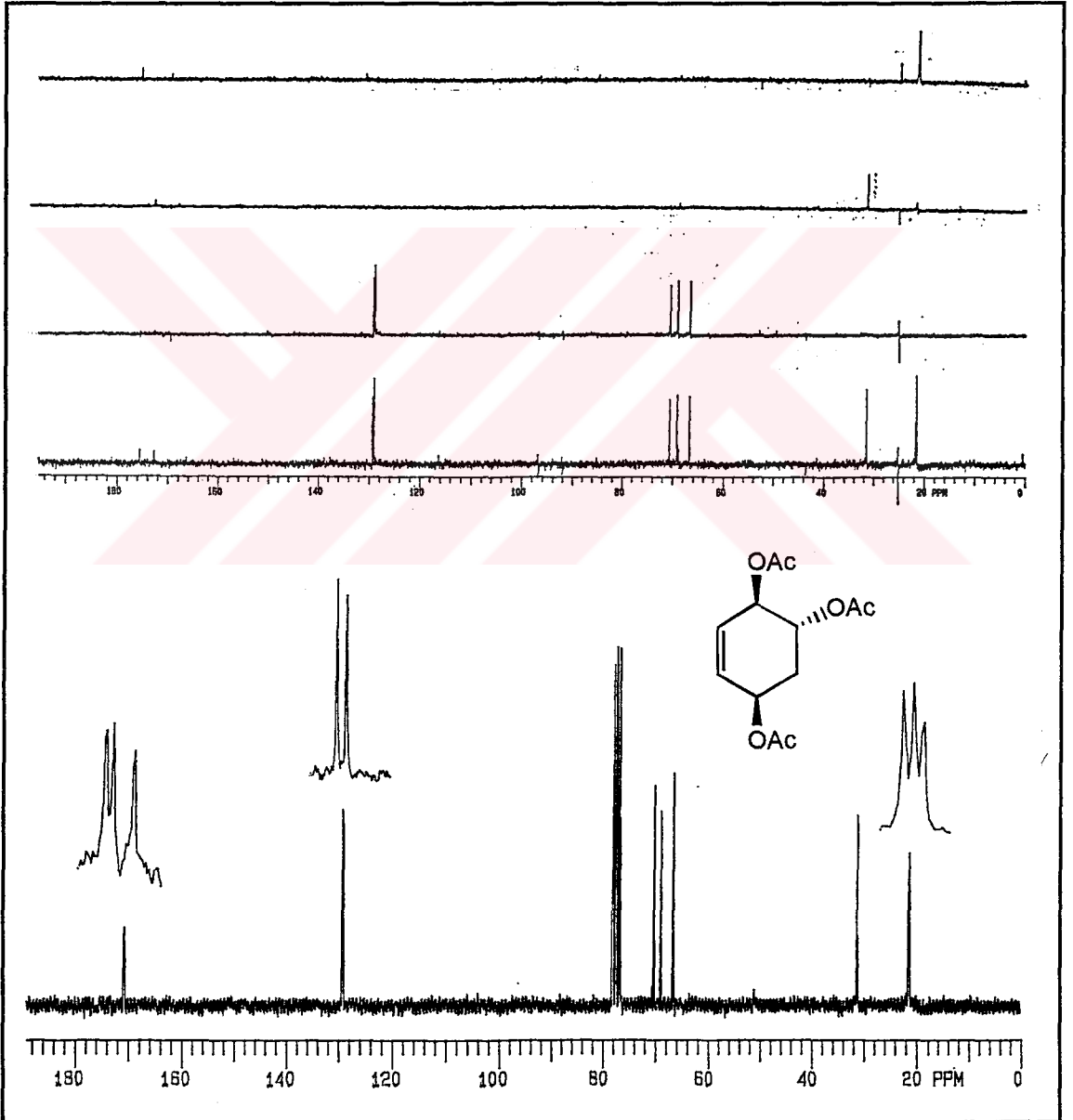
Şekil 2.9'da triasetat **119**'un ^1H -NMR spektrumu görülmektedir. $\delta=5.89$ ppm'de AB sisteminin B kısmını oluşturan H_4 protonu, H_3 ve H_5 ile vicinal etkileşerek br. dubletin dubletini ($J_{43}=10.0$, $J_{45}=2.9$ Hz) vermektedir. H_3 protonu, $\delta=5.75$ ppm'de H_4 ve H_2 protonları ile vicinal etkileşerek dubletin dubleti ($J_{43}=10.0$, $J_{32}=2.5$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. Asetat gruplarının bağlı olduğu H_2 ve H_5 protonları $\delta=5.31$ ppm'de multipler, diğer H_1 protonu ise $\delta=5.17$ ppm'de H_2 , H_6 ve H_6' protonları ile vicinal etkileşerek

dubletin dubletinin dubletini ($J_{12}=11.1$, $J_{16}=6.9$, $J_{16'}=4.4$ Hz) vermektedir. $\delta=2.20-1.90$ ppm'de metilen protonlarının multiyetiyle birlikte asetat metilleri özdeş olmadıklarından üç ayrı singlet vermektedirler. Triasetat **119**'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ile triol **117**'ninki arasındaki en bariz fark, asetat gruplarının bağlı olduğu H_1 , H_2 ve H_3 protonlarının kimyasal kayma değerlerinin aşağı alanda gözlenmesidir. Bu durum, asetat grubunun kaydırıcı etkisinin bir sonucudur.



Şekil 2.9. Sikloheksen-triasetat **119**'un 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3).

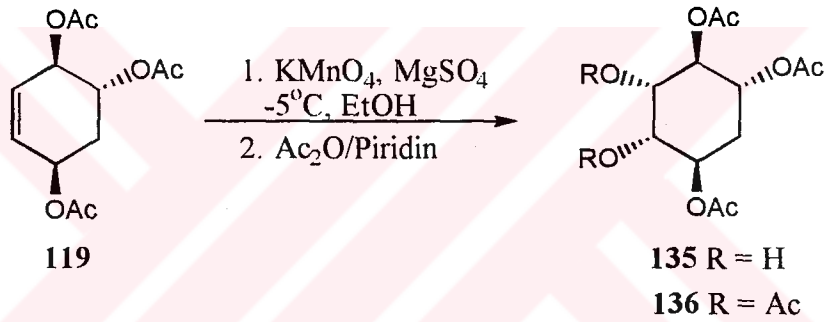
Triasetat **119**'un ^{13}C -NMR ve DEPT spektrumları da yapıyla uyum içindedir. $\delta=170.86$, 170.78 , 170.57 ppm'de karbonil karbonları üç sinyal vermektedirler. Olefinik karbonlar $\delta=129.38$, 129.17 ppm'de iki sinyal, $\delta=70.57$, 69.14 , 66.73 ppm'de asetatların bağlı olduğu karbonlar üç sinyal, $\delta=31.50$ ppm'de metilen karbonu ve $\delta=21.58$, 21.51 ve 21.44 ppm'de asetat metilleri üç sinyal vererek rezonans olmaktadır. DEPT spektrumuyla karbon atomlarının türü ve sayısı yapı ile uyum içindedir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Sikloheksen-triasetat **119**'un 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3) a) DEPT, b) Decoupled.

2.1.5. DL-*proto*-Quercitol Pentaasetatın ((1,3,4/2,5)-Sikloheksan Pentaasetatın) (136) Sentezi

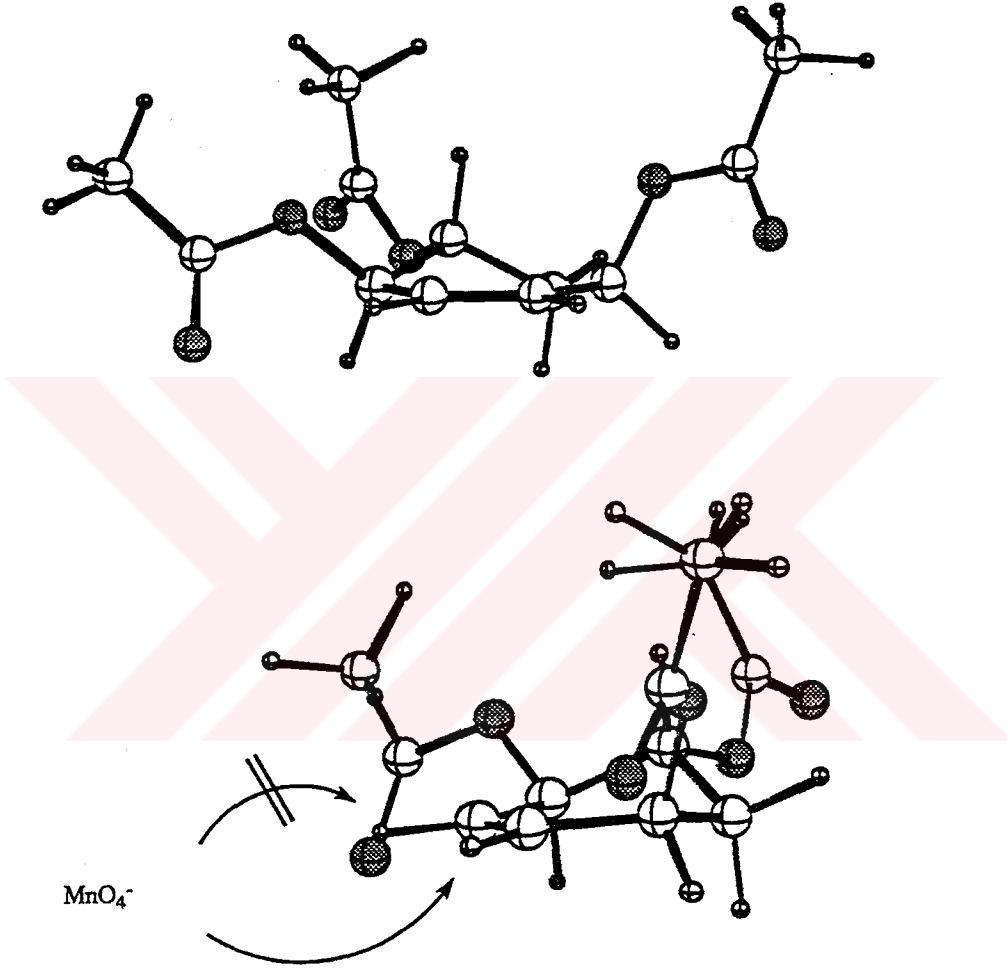
Sikloheksen-triasetat **119**, quercitol ve amino-quercitollerin sentezi için uygun bir bileşiktir. *proto*-Quercitolün (**1**) konfigürasyonu ile bu triasetat **119**'un konfigürasyonu karşılaştırıldığında, *proto*-quercitolün (**1**) sentezi için altılı halkaya uygun biçimde üç hidroksil grubunun takıldığı kolayca görülebilmektedir. Sonraki kademede, çift bağ cis-konumunda yükseltgenmelidir. Olefinlerin permanganatla oksidasyonunda seçicilik azdır. Bu yüzden permanganat oksidasyonu genellikle preparatif bir yöntem olarak kullanılmamaktadır.⁵⁴



proto-Quercitolü (**1**) sentezlemek için triasetat **119**'un çift bağına cis-konfigürasyonda iki hidroksil grubu, nötral KMnO_4 oksidasyonu ile takıldı. Triasetat **119** etanol içinde -5°C 'de çözülüp oluşan çözeltiye damla damla KMnO_4 ilave edildi. -15°C 'de bir müddet karıştırıldıktan sonra katı kısım süzüldü. Geriye kalan çözelti konsantre edilerek cis-diol **135** etil asetatla ekstrakte edildi. Yalnız tek bir diol **135** sürpriz olarak % 66 verimle izole edildi. NMR çalışmaları diğer diastereoizomerin eser halde dahi oluşmadığını ortaya koydu. Ürünü karakterize etmek için **135**, DL-*proto*-quercitol asetata **136** dönüştürüldü.^{9,55} Ürün etil asetat/n-hekzandan kristallendirilip erime noktası $115-116^\circ\text{C}$ olarak bulundu ve literatür^{9,12,14,55} verileriyle uyum içerisindedir.

KMnO_4 Oksidasyonu sonucu stereospesifik olarak tek izomerin oluşumunu açıklamak için triasetat **119**'un AMI metodu ile konformasyon analizi yapıldı.⁵¹ Konformasyon

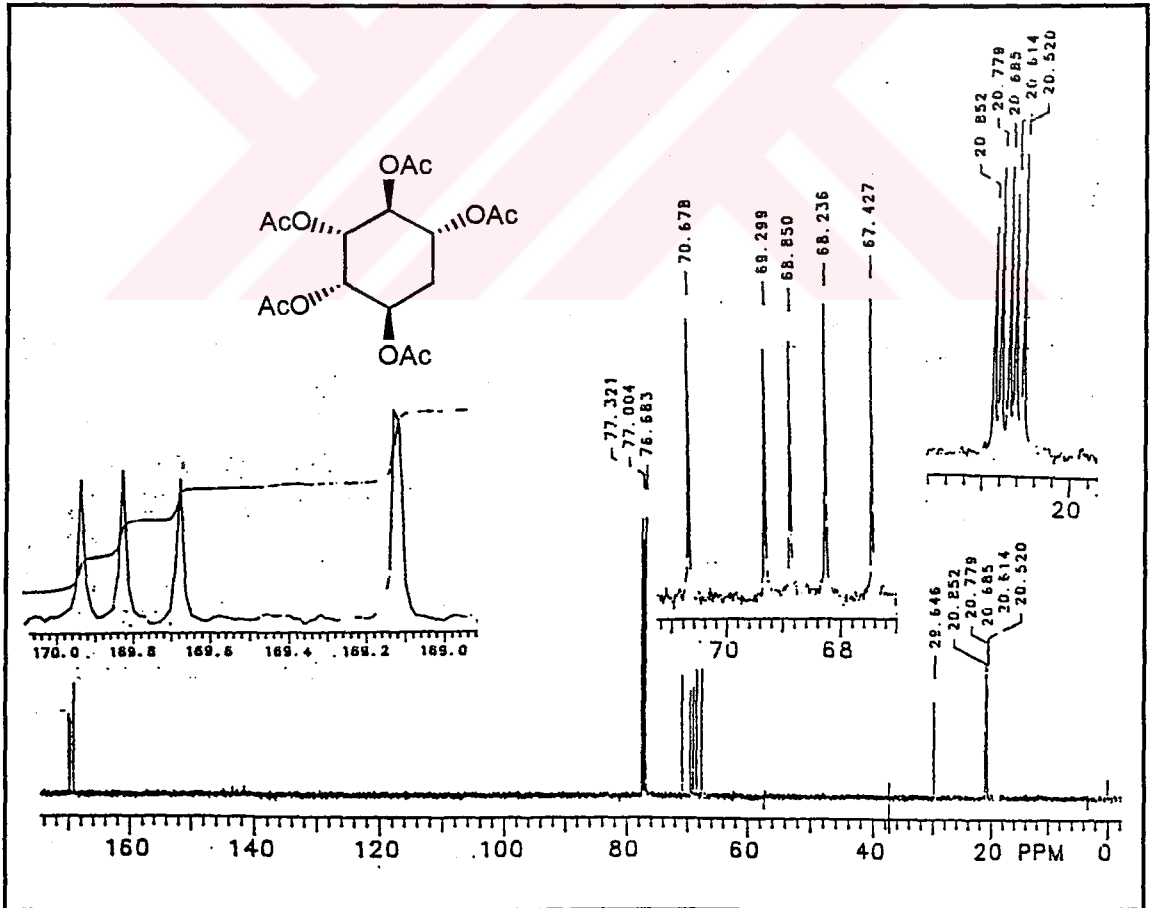
analizi, C₁ ve C₂'ye bağlı asetoksil gruplarının molekülün *syn*-yüzünde sterik engel oluşturduklarını ve çift bağa *anti* saldırının tercih edildiğini kesin olarak göstermektedir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. 119'un en düşük enerjili konformasyonunun iki farklı görünüşü.

DL-*proto*-Quercitol pentaasetatın (136) Şekil 2.12'de görülen 400 MHz ¹H-NMR spektrumundan yapıyı tam olarak analiz etmek mümkündür. Dreiding modeller yardımıyla da protonlar kesin olarak belirlendi. $\delta=5.37$ ppm'de H₂ protonu, H₁ ve H₃ protonları ile vicinal etkileşerek triplete yarılmıştır. Etkileşme sabiti $J_{21}=J_{23}=10.0$ Hz olarak ölçülmüştür. Bu değer H₂ protonunun gerek H₁ ve gerekse H₃ ile *trans*-konumda olduğunu gösterir. $\delta=5.33$ ppm'deki dubletin dubleti ($J_{45}=4.0$, $J_{43}=3.2$ Hz) H₄ protonuna aittir. H₃ proto-

nu $\delta=5.23$ ppm'de H_2 ve H_4 protonlarıyla vicinal etkileşerek dubletin dubleti ($J_{32}=10.0$, $J_{34}=3.2$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. H_1 protonu $\delta=5.16$ ppm'de komşu üç protonla (H_6 , H_6' ve H_2) vicinal etkileşerek dubletin dubletinin dubletini ($J_{16}=14.4$, $J_{12}=9.2$, $J_{16'}=5.2$ Hz), $\delta=5.08$ ppm'de H_5 protonu br. kuvarteti ($J_{45}\cong J_{56}=3.6$ Hz) vermektedir. Metilenik protonlardan biri (H_6') $\delta=2.23$ ppm'de br. dubletin tripleti olarak rezonans olmaktadır. Bu protonun H_1 ve H_5 ile olan etkileşme sabitleri birbirlerine yakın değerlerdir ($J_{66}=14.4$, $J_{16}=5.2$, $J_{56}=3.6$ Hz). Bundan dolayı sistem dubletin dubletinin dubleti olarak değil, dubletin tripleti olarak çıkmaktadır. Diğer metilenik proton H_6 ise, asetoksil metilleriyle aynı bölgede ($\delta=2.0$ ppm) rezonans olduğundan sinyal şekli belirlenemedi. $\delta=2.14$ - 2.00 ppm'de gözlenen üç ayrı singlet asetoksil metillerine aittir. Metil sinyallerinden de asetoksil gruplarının farklı konfigürasyonlarda olduğu anlaşılmaktadır.

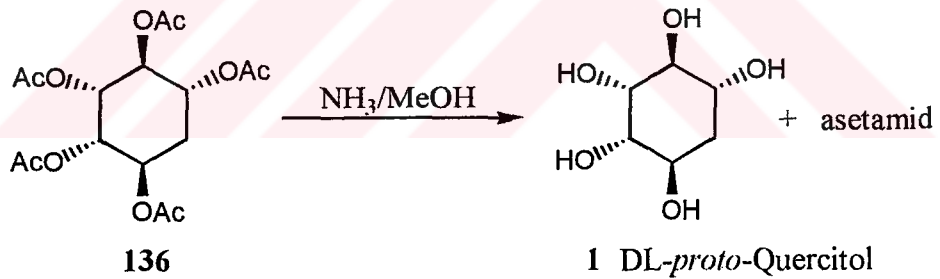


Şekil 2.13. DL-proto-Quercitol pentaasetatın (136) 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu.

Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda gözlenen 15 sinyal moleküldeki asimetriyi doğrular. $\delta=169.93$, 169.82 , 169.67 ppm'de üç karbonil karbonu ve $\delta=169.11$ ppm'de iki karbonil karbonunun rezonans olduğunu sinyal şiddeti ortaya koymaktadır. $\delta=70.68$, 69.30 , 68.85 , 68.24 ve 67.43 ppm'de gözlenen beş sinyal, asetoksil gruplarının bağlı olduğu karbon atomlarına aittir. Metilen karbonu $\delta=29.65$ ppm'de ve asetat metil karbonları $\delta=20.85$, 20.78 , 20.69 , 20.61 ve 20.52 ppm'de beş sinyal vererek rezonans olmaktadır (Şekil 2.13).

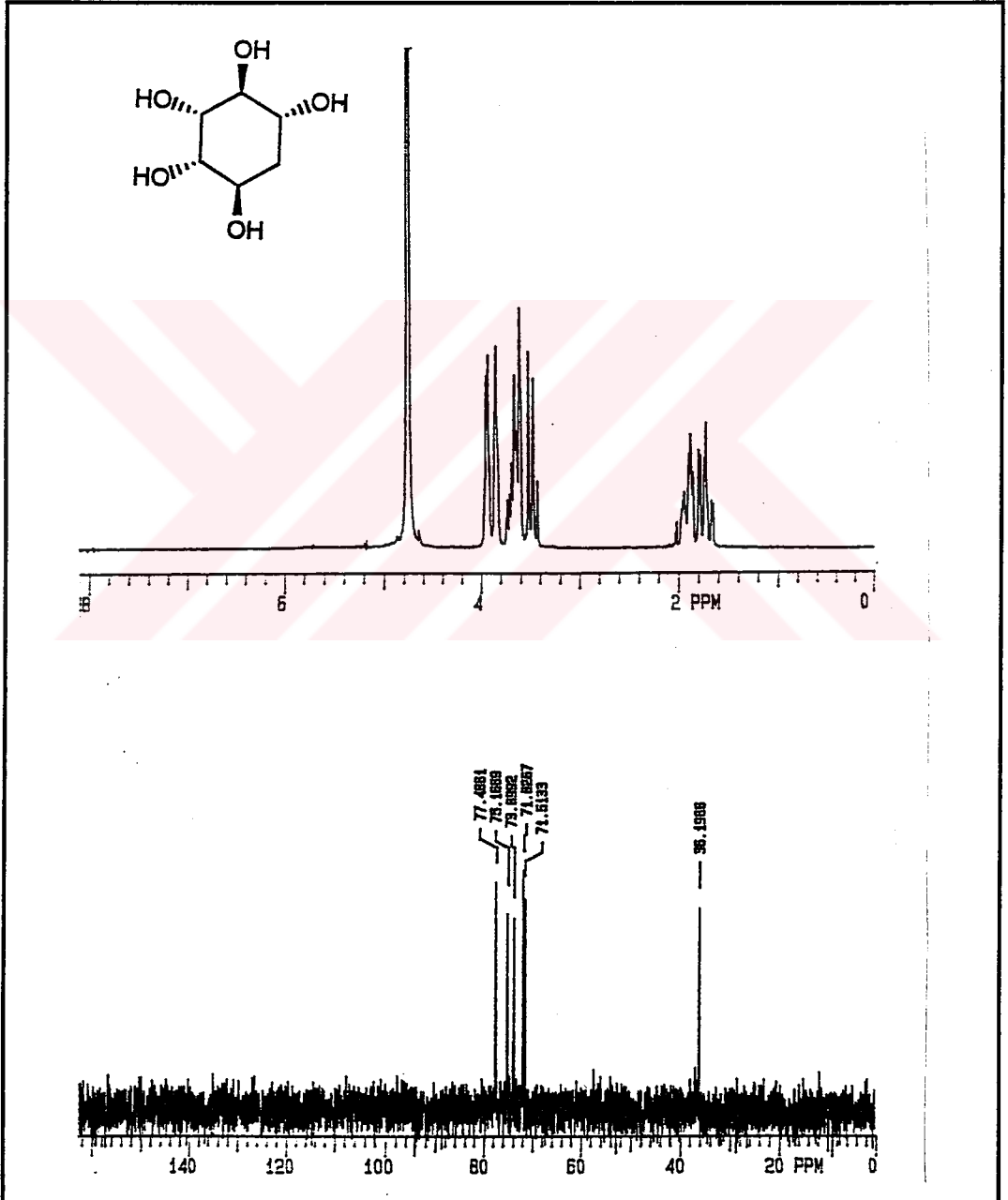
2.1.6. DL-*proto*-Quercitolün (DL (1,3,4/2,5)-Sikloheksanpentolün) (1) Sentezi

proto-Quercitol pentaasetat (**136**) metanol içinde amonyak ile ammonoliz edilerek *proto*-quercitol (**1**) elde edildi. Bu reaksiyonda oluşan asetamid $55^\circ\text{C}/20$ mm Hg'de süblime edilerek ayrıldı. *proto*-Quercitol (**1**) mutlak etanol ile kristallendirildi. Erime noktası literatürde^{12,56} rapor edildiği gibi $228\text{-}229^\circ\text{C}$ olarak tesbit edildi.



proto-Quercitolün (**1**) 200 MHz ^1H -NMR spektrumunda $\delta=3.94$ ppm'de H_5 protonuna ait br. kvartet gözlenmektedir (Şekil 2.14a). H_5 protonu, H_4 , H_6 ve H_6' protonlarıyla vicinal etkileşerek kvartete ($J_{45}=J_{56}=J_{56'}=3.3$ Hz) yarılmıştır. H_4 protonu $\delta=3.83$ ppm'de dubletin dubletini ($J_{45}=3.3$, $J_{43}=3.5$ Hz), H_1 protonu $\delta=3.70$ ppm'de dubletin dubletini ($J_{16}=11.4$, $J_{12}=9.3$, $J_{16'}=5.1$ Hz), H_3 protonu $\delta=3.62$ ppm'de dubletin dubletini ($J_{32}=9.6$, $J_{34}=3.3$ Hz), H_2 protonu $\delta=3.47$ ppm'de triplet ($J_{23}=9.6$, $J_{21}=9.3$ Hz) vererek rezonans olmaktadır.

Metilen protonları $\delta=2.00-1.60$ ppm'de AB sistemi vermektedir. Aşağı alanda rezonans olan $H_{6'}$ protonu ($\delta=1.89$ ppm), üç protonla (geminal ve vicinal) etkileşerek br. dubletin dubletinin dubleti ($J_{66'}=14.0$, $J_{6'1}=5.1$, $J_{6'5}=3.9$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. Diğer H_6 protonu da ($\delta=1.72$ ppm) aynı şekilde dubletin dubletinin dubletine ($J_{66'}=14.0$, $J_{6'1}=11.4$, $J_{6'5}=2.9$ Hz) yarılmıştır (Şekil 2.14a).



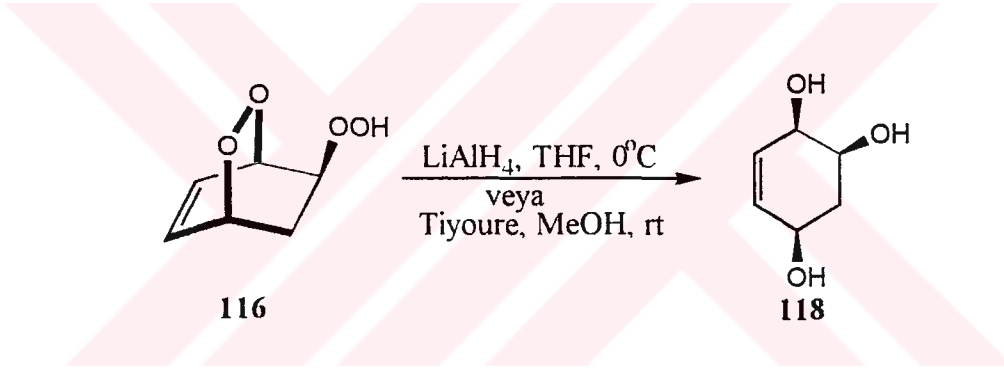
Şekil 2.14. DL-*proto*-Quercitolün (1) a) 200 MHz $^1\text{H-NMR}$, b) 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları (D_2O).

Şekil 2.14b'de pentolün (1) ^{13}C -NMR spektrumu görülmektedir. Spektrumda alifatik bölgede gözlenen altı sinyal molekülle uyum içerisindedir.

2.2. DL-gala-Quercitolün (14) Sentezi

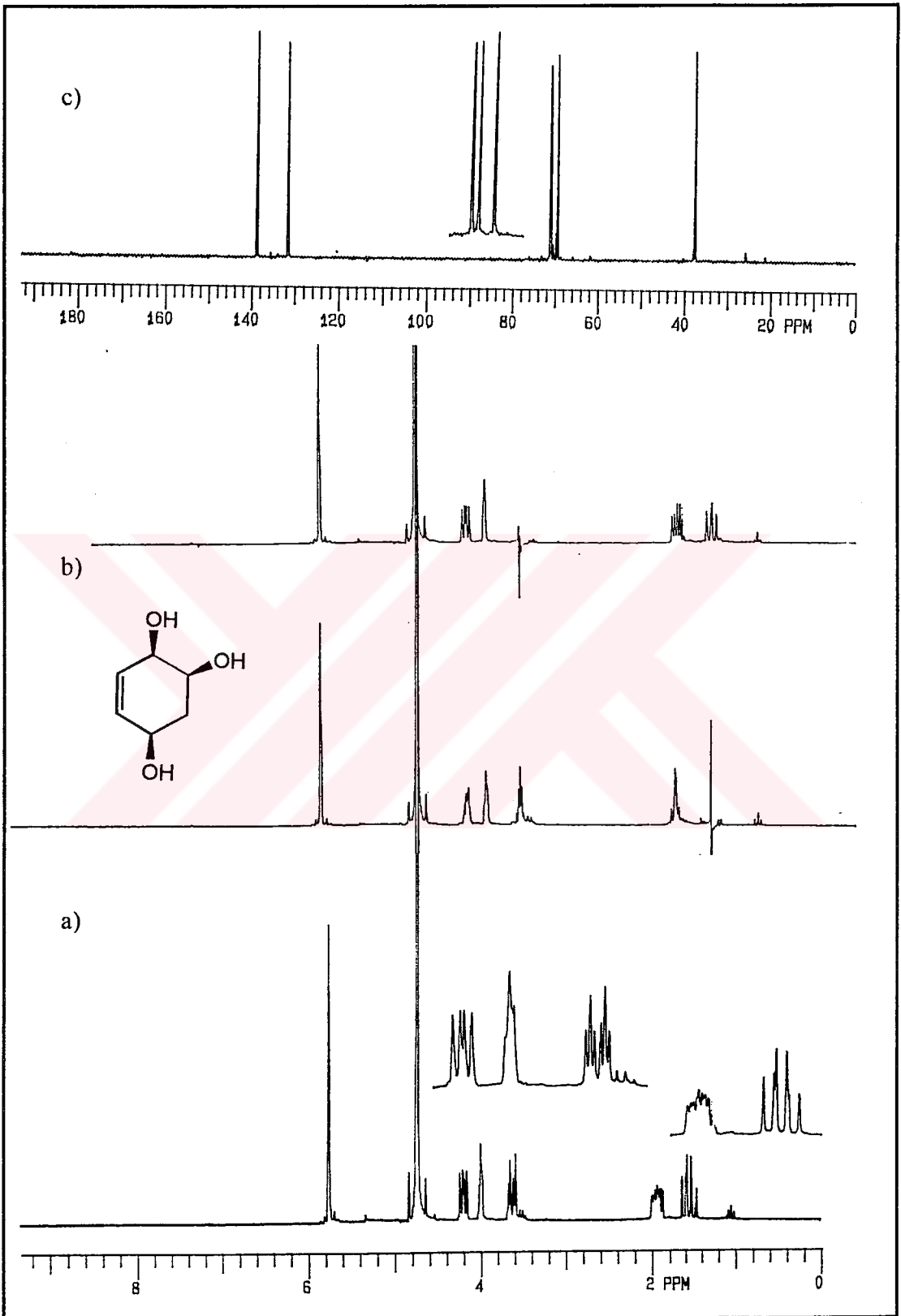
2.2.1. *syn*-Endoperoksit 116'nın Tiyöüre veya LiAlH_4 İle İndirgenmesi

Yan ürün *syn*-endoperoksit 116'dan çıkılarak *proto*-quercitol (1) sentezine uygulanan yöntemle *gala*-quercitol (14) sentezi de gerçekleştirildi. 116'daki peroksit bağları tiyöüre veya LiAlH_4 ile indirgenerek (1,2,5)-sikloheks-3-en-triol (118) elde edildi. Diğer izomerde olduğu gibi bu reaksiyonda sadece oksijen-oksijen bağları parçalandığından üç karbon atomunun da konfigürasyonu korunmaktadır.



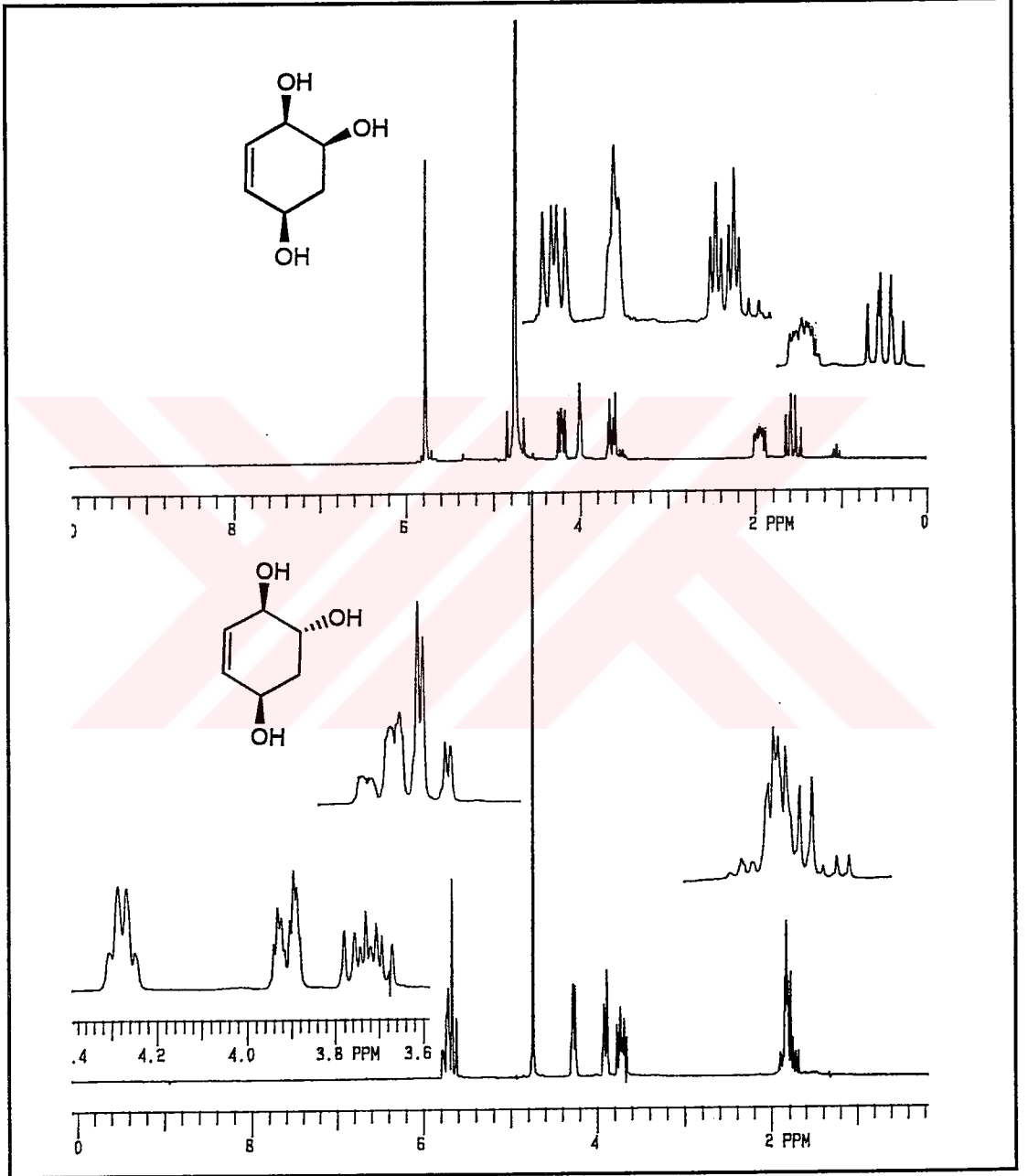
Bu bileşiğin 200 MHz ^1H -NMR spektrumunda $\delta=5.76$ ppm'de olefinik protonlar, bir AB sistemi değil de br. singlet vererek rezonans olmaktadır. İkinci derece spektrum olduğundan AB sistemi gözlenmemektedir. Genişletilmiş spektrum ve çift rezonans deneyleriyle diğer protonlar kesin olarak belirlendi. H_5 protonu $\delta=4.21$ ppm de dubletin dubletini ($J_{56}=9.7$, $J_{56'}=6.1$ Hz), $\delta=4.0$ ppm'de H_2 protonu multipler, $\delta=3.61$ ppm'de H_1 protonu dubletin tripletini ($J_{16}=12.2$, $J_{16'}=J_{12}=3.7$ Hz) vermektedir. Metilenik protonlar AB sistemi vererek sistemin B kısmı (H_6') $\delta=1.96$ ppm'de multipler, diğeri ise (H_6) yukarı alanda ($\delta=1.56$ ppm) dubletin tripletine ($J_{66'}=14.1$, $J_{16}=12.2$, $J_{56}=9.7$ Hz) yarılarak rezonans olmaktadır (Şekil 2.15).

Molekülün ^{13}C -NMR spektrumundan beklenen altı sinyal net olarak gözlenmektedir.



Şekil 2.15. (1,2,5)-Siklohekz-3-en-triolün (118) 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ a) ana spektrum, b) H_6 ve H_1 'in ışınlandırılması, c) 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (D_2O).

$\delta=138.91$ ve $\delta=131.58$ ppm'deki iki sinyal olefinik karbonlara, $\delta=71.27$, 70.77 ve 69.63 ppm'deki üç sinyal hidroksil grubunun bağlı olduğu karbonlara ve alifatik bölgede $\delta=37.78$ ppm'deki tek sinyal ise metilenik karbona aittir (Şekil 2.15c).



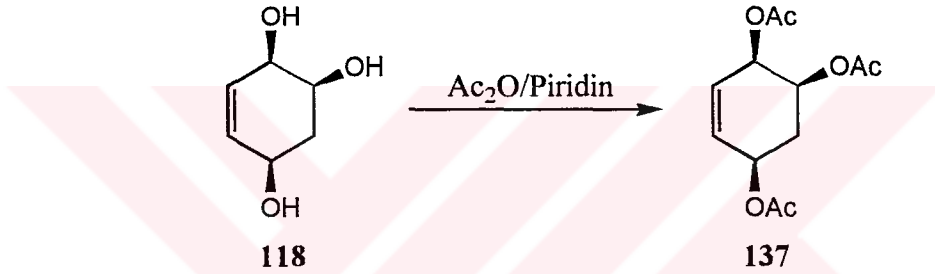
Şekil 2.16. Triol izomerlerinin (117 ve 118) 200 MHz ¹H-NMR spektrumları (D₂O).

İzomerik triollerin (117 ve 118) ¹H-NMR spektrumları Şekil 2.16'da görülmektedir. Pro-

tonların farklı uzaylarda olduğu durumlarda, farklı görünümde sinyal grupları oluştuğu çok açık olarak görülmektedir. Bu iki spektrumda dikkati çeken önemli nokta, olefinik protonların (H_3 ve H_4) triol **118**'de br. singlet olarak rezonans olmasıdır. Bu durum **118**'nin yüksek dereceli bir spektrum olmasından kaynaklanmaktadır.

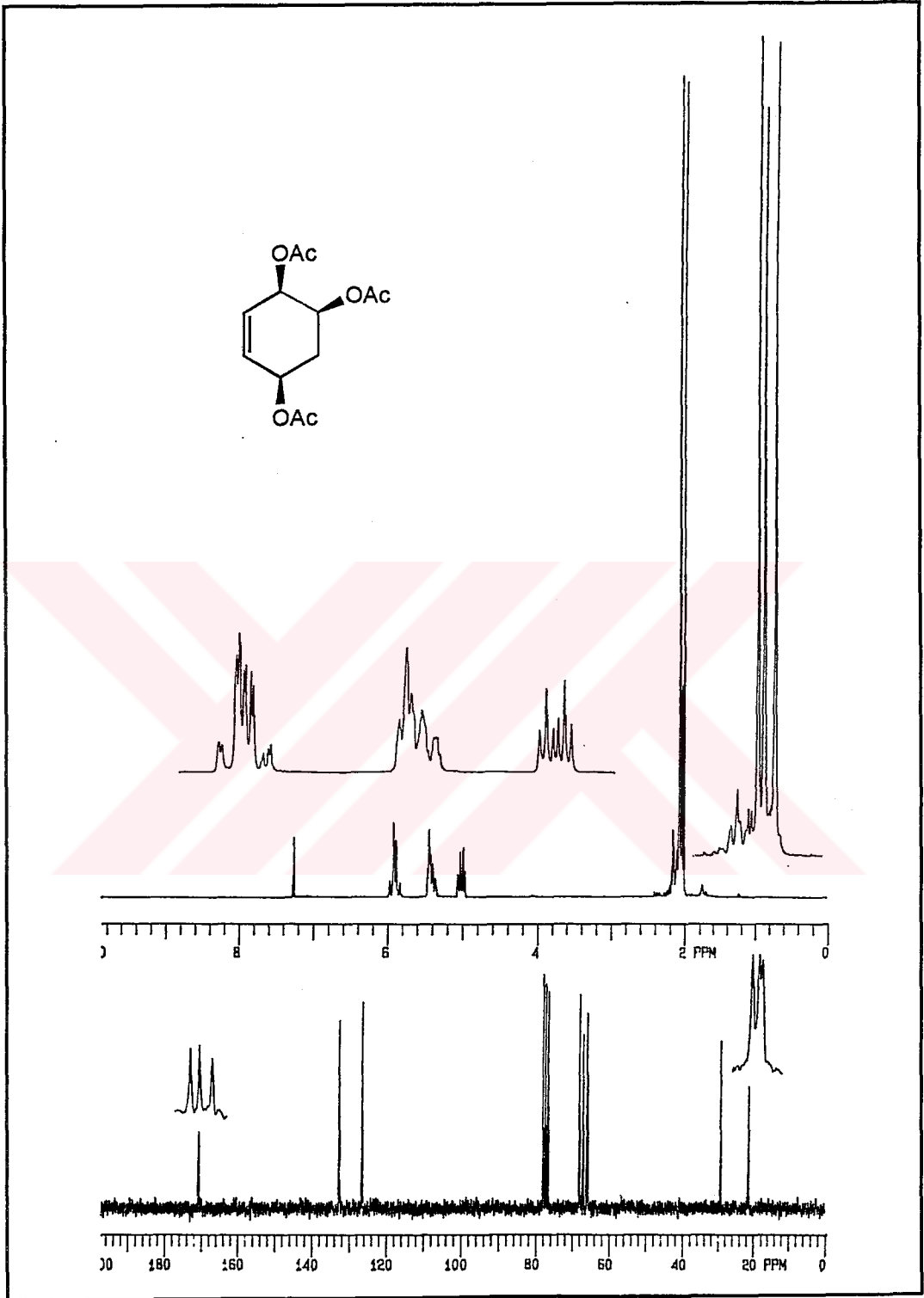
2.2.2. (1,2,5)-Sikloheks-3-en-triolün (118) Asetilizasyonu

Triol **118** karakterizasyon için asetik anhidrit ile triasetat **137**'ye dönüştürüldü.

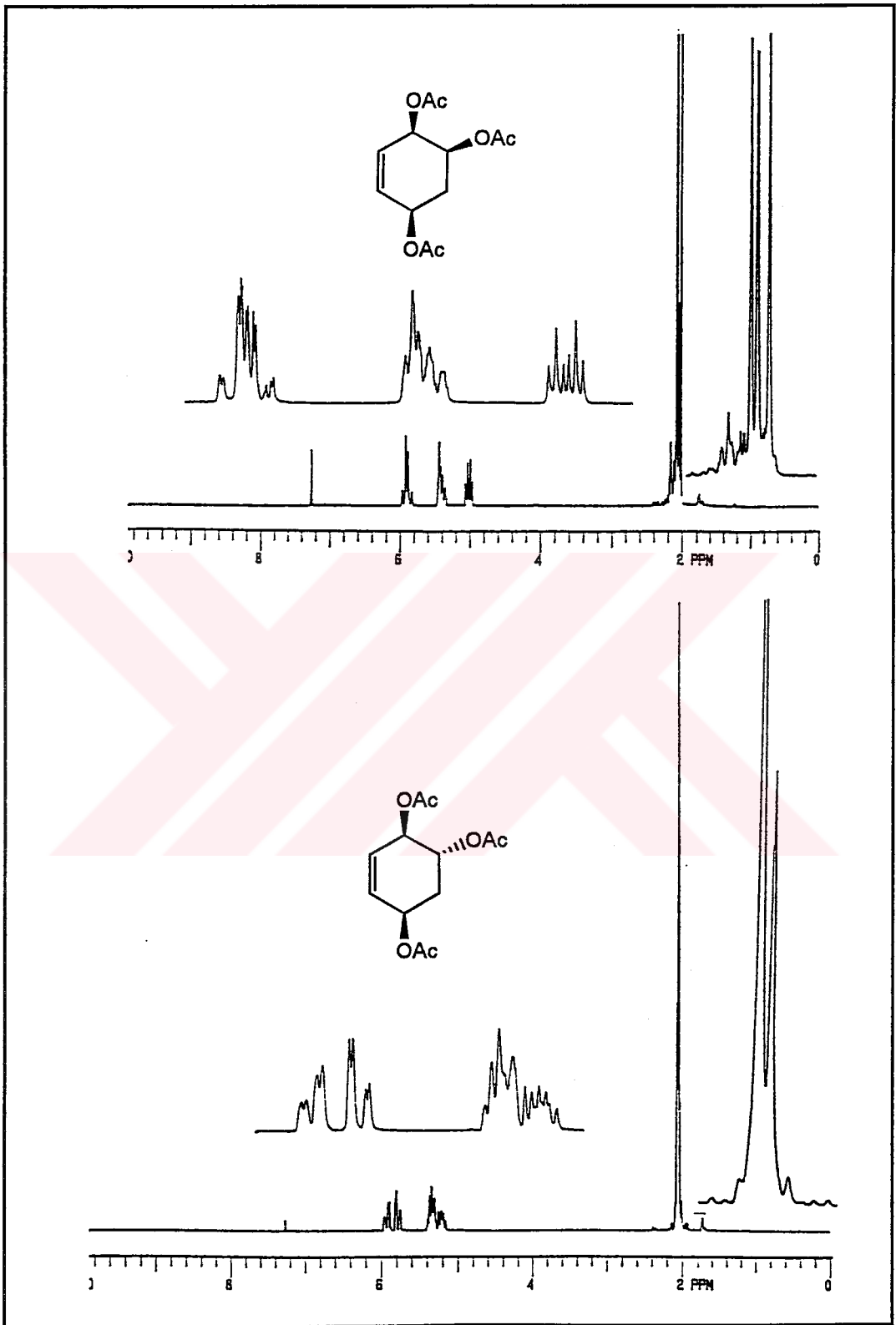


Triasetat **137**'nin ^1H -NMR spektrumunda $\delta=5.80$ - 6.00 ppm'de olefinik protonlara (H_3 ve H_4) ait AB sistemi görülmektedir (Şekil 2.17a). Etkileşme sabitleri $J_{43}=10.1$, $J_{45}=2.8$, $J_{42}=1.4$ Hz olarak ölçülmüştür. H_2 ve H_5 protonları $\delta=5.40$ ppm'de multipllet, H_1 protonu ise $\delta=5.01$ ppm'de dubletin tripleti (J_{12} veya $J_{16}=10.6$, $J_{16}=3.9$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. Molekül asimetrisinden dolayı asetat metilleri $\delta=2.20$ - 1.90 ppm'de üç ayrı singlet vermekte ve aynı bölgede metilenik protonlar da multipllet olarak gözlenmektedir (Şekil 2.17a).

Molekülün ^{13}C -NMR spektrumunda gözlenen 12 sinyal yapıyla uyum içindedir (Şekil 2.18b). $\delta=170.76$, 170.63 , 170.45 ppm'de karbonil karbonları üç sinyal, $\delta=132.60$, 126.54 ppm'de olefinik karbonlar iki sinyal, $\delta=67.96$, 67.16 , 65.85 ppm'de asetatların bağlı oldukları karbonlar üç sinyal, $\delta=29.31$ ppm'de metilenik karbon tek sinyal, $\delta=21.50$, 21.40 , 21.34 ppm'de metil karbonlarına ait üç sinyal görülmektedir (Şekil 2.17b).



Şekil 2.17. Siklohekzen-triasetat 137'nin a) 200 MHz $^1\text{H-NMR}$, b) 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları (CDCl_3).



Şekil 2.18. Triasetat izomerlerinin (119 ve 137) 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumları (CDCl_3).

Şekil 2.18'de triasetat izomerlerinin (**119** ve **137**) $^1\text{H-NMR}$ spektrumları alt alta verilmiştir. Bu spektrumlarda gözlenen en büyük değişiklik, H_1 protonunun (**137**'de) $\Delta\delta=0.16$ ppm yukarı alanda rezonans olmasıdır. Gözlenen farklılık, asetat grubunun konfigürasyonundan kaynaklanmaktadır.

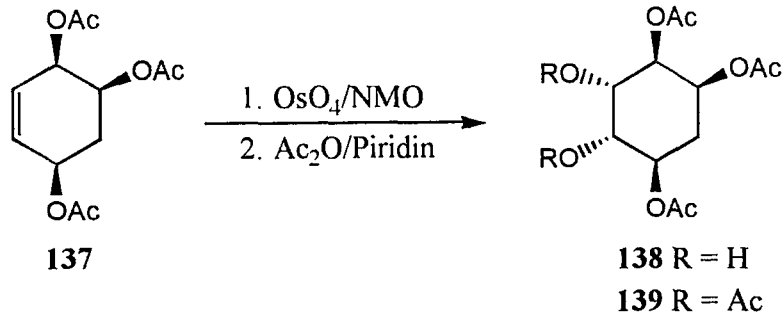
2.2.3. DL-gala-Quercitol Pentaasetatın ((1,2,5/2,4)-Siklohekzan Pentaasetatın)

(139) Sentezi

Triasetat **137**'den *gala*-quercitolü (**14**) sentezlemek için, **137**'de bulunan çift bağ cis-hidroksillenmelidir. Olefinlerden cis-diol elde etmek için uygulanan yöntemlerden biri de OsO_4 oksidasyonudur. OsO_4 oksidasyonunda reaksiyon verimi yüksek olmasına rağmen, bu reaktifin çok pahalı olması nedeniyle makro düzeydeki çalışmalar kullanılabilirliği azaltmaktadır. OsO_4 oksidasyonunun bir varyasyonu VanRheenen ve grubu tarafından gerçekleştirilmiştir.⁵⁷ OsO_4 'in katalizör, N-Metil-morfolinoksitin oksidant olarak kullanıldığı bu reaksiyonda verim, OsO_4 oksidasyonu verimine yakındır.

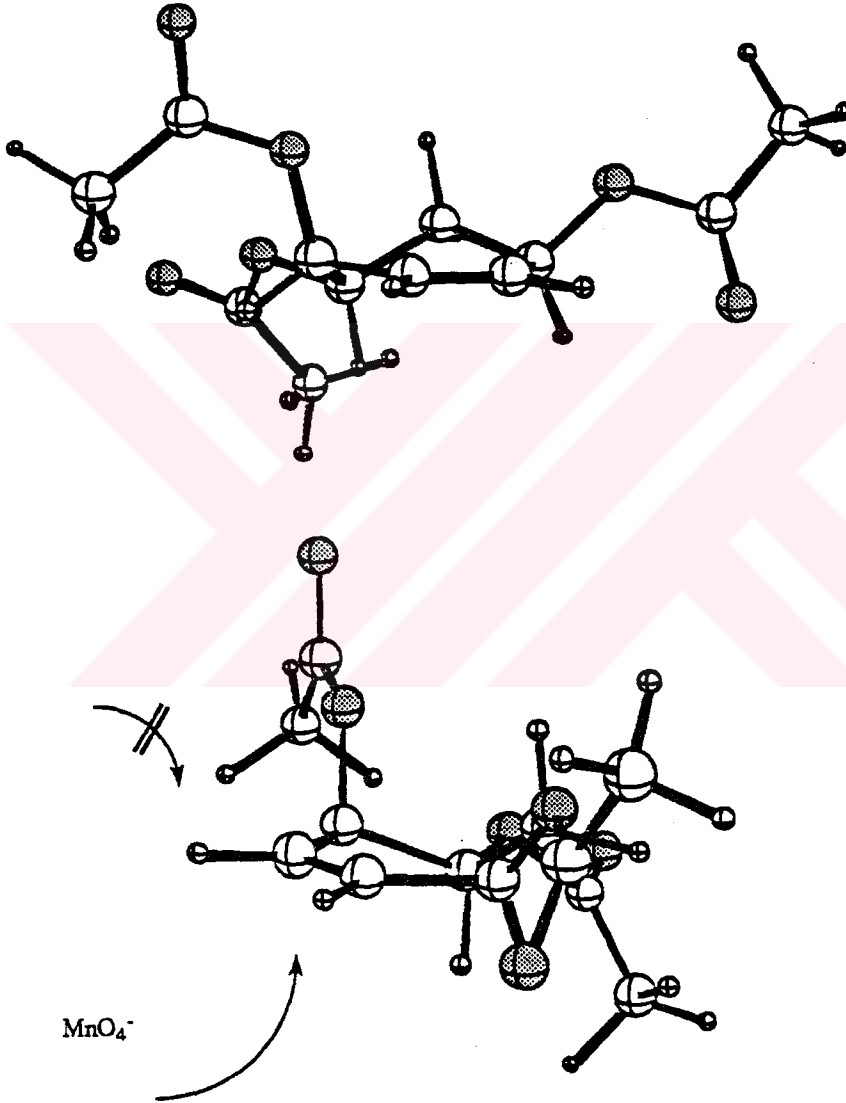
NMO ve OsO_4 (katalitik miktarda) azot atmosferi altında aseton ve suda çözündürülerek 0°C 'ye soğutuldu. Karıştırılan çözeltiliye triasetat **137** ilave edildi. Belirli bir süre oda sıcaklığındaki ilave karıştırmadan sonra OsO_4 'in indirgenmesi için NaHSO_3 ilave edilerek Celite üzerinden süzüldü. Celite asetonla yıkandı ve ortamdaki amin 12 N H_2SO_4 çözeltisiyle ekstrakte edilerek uzaklaştırıldı. Çözelti konsantre edildi ve pH 5'e ayarlanarak *cis*-diol **138** etil asetatla ekstrakte edildi. Tek ürün olarak % 70 verimle diol **138** izole edildi.

cis-Diol **138**'i karakterize etmek için, DL-*gala*-quercitol asetata **139** dönüştürüldü.⁵¹



Ürün mutlak 2-propanolden kristallendirilerek erime noktası (116-117°C) literatürle^{9,16} uyumlu olarak bulundu.

OsO₄ oksidasyonu sonucu stereospesifik olarak tek izomerin (139) oluşumunu konformasyon analizi de ortaya koymaktadır.⁵¹

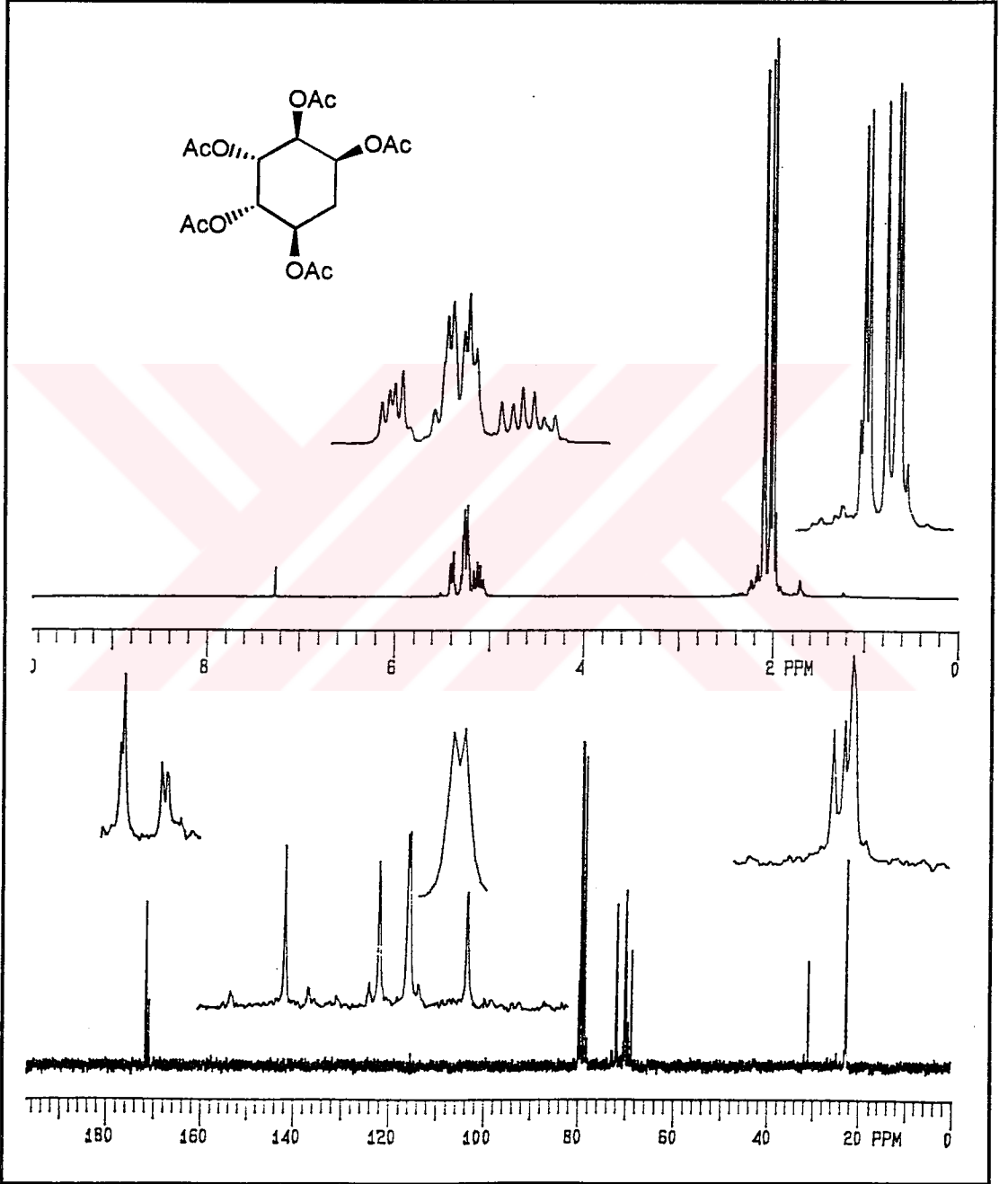


Şekil 2.19. (1,2,5)-Sikloheks-3-en-triasetatın (118) en düşük enerjili konformasyonunun iki farklı şekilde görünüşü.

Şekil 2.19'daki konformasyondan da görüleceği üzere OsO₄ veya MnO₄⁻ moleküle sadece alttan saldırı yapabilmektedir. Asetat grupları oksidantın üstten yaklaşımını engel-

lemektedir. Konformasyon analizi, yükseltgenmenin stereospesifik olduğunu teorik açıdan da doğrulamaktadır.

gala-Quercitol pentaasetatın (139) $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=5.39$ ppm'de asetat grubu-



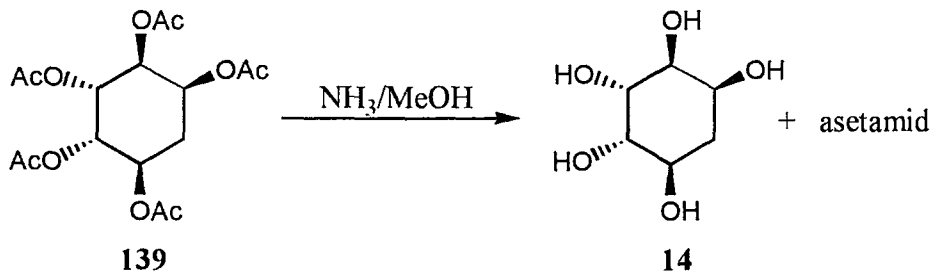
Şekil 2.20b. *gala*-Quercitol pentaasetatın (139) a) 200 MHz $^1\text{H-NMR}$, b) 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları (CDCl_3).

nun bağılı olduğu karbona bağılı bir protonun, $\delta=5.26$ ppm'de ise üç protonun multiplere vererek rezonans oldukları görülmektedir. Diğer proton da ($\delta=5.11$ ppm) dubletin triplete ($J=8.83, 4.42$ Hz) yarılmaktadır. $\delta=2.27-1.98$ ppm'de metilen protonları (H_6, H_6') multiplere, aynı bölgede metiller de beş ayrı singlet vererek rezonans olmaktadır. Bu spektrumun tamamı yüksek dereceli olduğu için iyi bir analiz yapmak zordur (Şekil 2.20a).

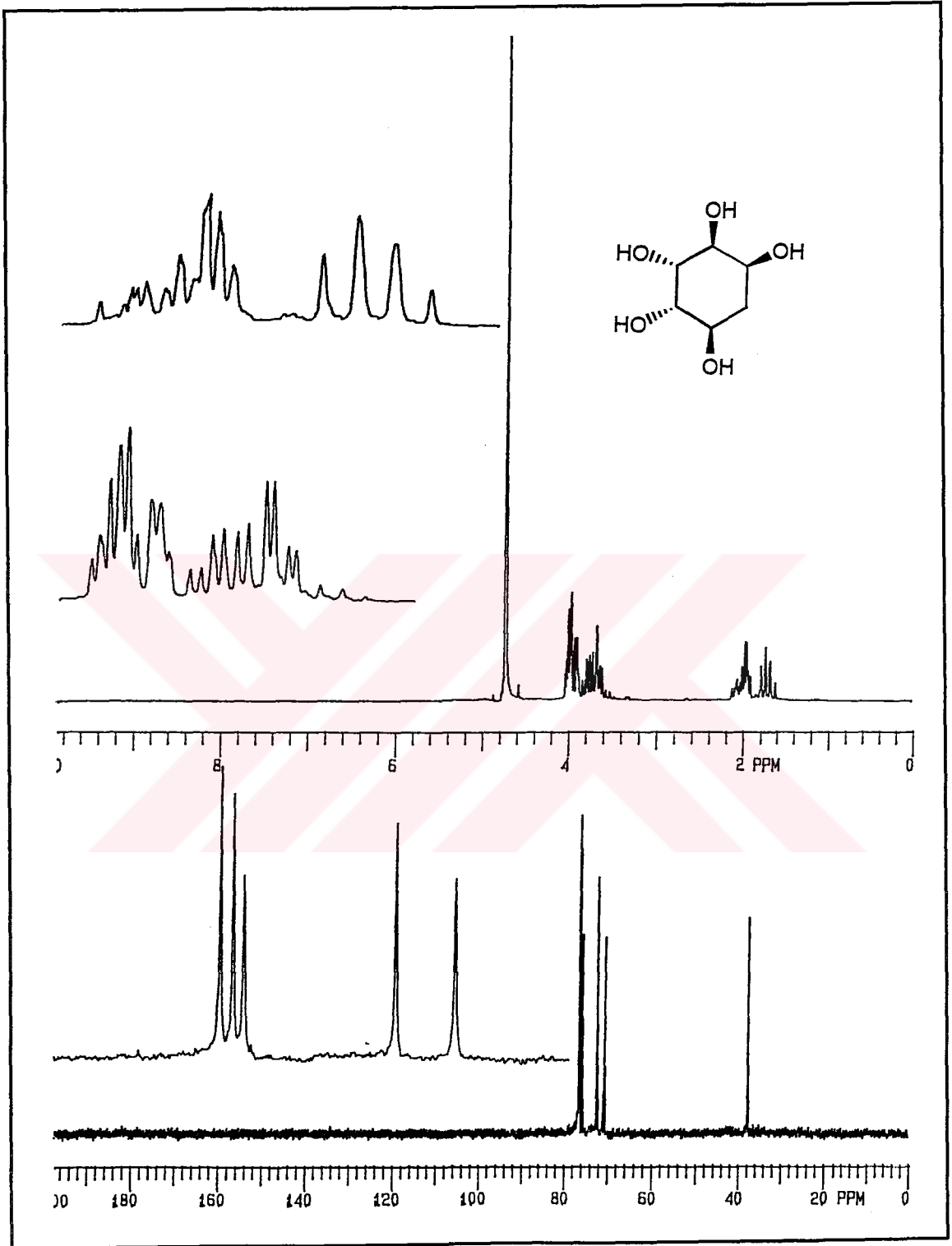
^{13}C -NMR spektrumundan molekül asimetrisinden dolayı 13 sinyal görülmektedir (Şekil 2.20b). $\delta=171.72$ ppm'de üç karbonil karbonu, $\delta=171.33$ ve 171.28 ppm'de iki karbonil karbonu toplam dört çakışık sinyal vererek rezonans olmaktadır. Asetat gruplarının bağılı olduğu karbonlar $\delta=71.82, 70.21, 69.69, 68.71$ ppm'de iki karbon çakışık olmak üzere beş sinyal vermektedirler. $\delta=31.13$ ppm'deki tek sinyal metilen karbonuna, $\delta=22.87, 22.76, 22.69$ ppm'deki üç sinyal metil karbonlarına aittir (Şekil 2.20b).

2.2.4. DL-gala-Quercitolün ((1,2,5/2,4)-Sikloheksanpentolün) (14) Sentezi

gala-Quercitol pentaasetat (139) metanol içinde amonyak ile ammonoliz edilerek *gala*-quercitol (14) elde edildi. Bu reaksiyonda oluşan asetamid $55^\circ\text{C}/20$ mm Hg'de süblime edilerek ayrıldı. *gala*-Quercitol (14), mutlak metanolden kristallendirilerek erime noktası $256-257^\circ\text{C}$ olarak bulundu.^{9,55}



Molekülün ^1H -NMR spektrumunda halka protonlarından biri $\delta=4.66$ ppm'de, ikisi $\delta=4.02$ ppm'de birer multiplere vererek rezonans olmaktadır. Diğer iki proton ise $\delta=3.80-3.60$



Şekil 2.21. *galactitol* (14) a) 200 MHz ¹H-NMR, b) 50 MHz ¹³C-NMR spektrumları (D₂O).

ppm'de AB sistemi vermektedirler. AB sisteminin B kısmı ($\delta=3.76$ ppm) dubletin dubletine ($J=10.2, 4.4$ Hz), A kısmı da ($\delta=3.66$ ppm) dubletin dubletine ($J=9.1, 3.3$ Hz) yarılmaktadır. Metilen protonları da (H_6, H_6') AB sistemi vermektedirler. Sistemin B kısmı ($\delta=2.07$ ppm) multipllet olduğundan analizi yapılamadı. AB sisteminin A kısmı ($\delta=1.72$ ppm) dubletin tripletine ($J=11.4, 10.8$ Hz) yarılmaktadır. $\delta=4.70$ ppm'de gözlenen br. singlet -OH sinyaline aittir (Şekil 2.21a).

^{13}C -NMR spektrumunda gözlenen altı sinyal yapıyla uyum içerisinde. Hidroksil gruplarının bağlı olduğu karbonlar $\delta=76.79, 76.48, 76.21, 72.47, 70.99$ ppm'de beş sinyal, metilen karbonu $\delta=38.0$ ppm'de tek sinyal vererek rezonans olmaktadır (Şekil 2.21b).

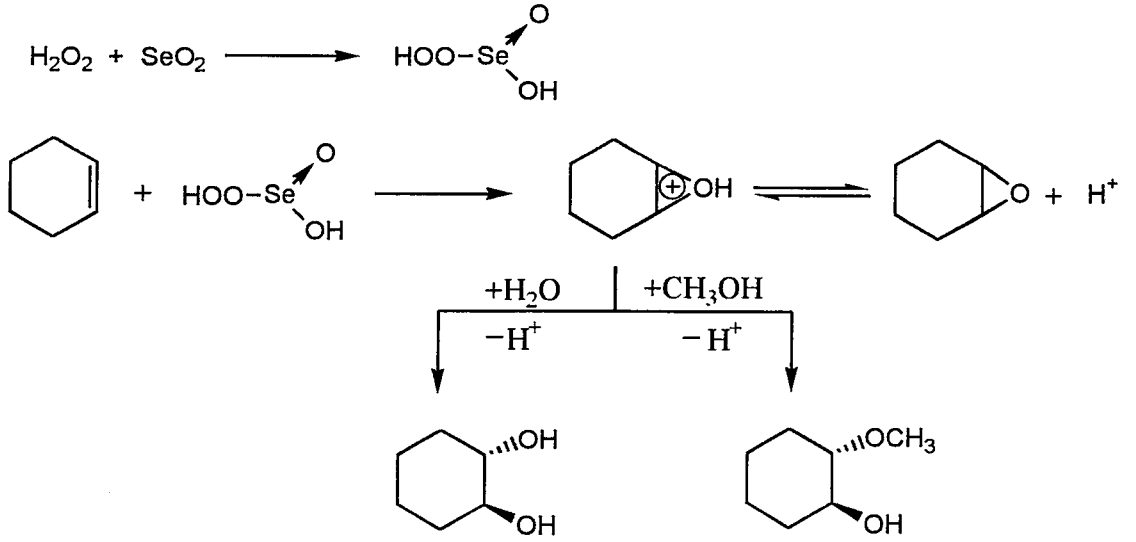
2.3. DL-*vibo*-Quercitolün ((1,2,4/3,5)-Sikloheksanpentolün) (13) Sentezi

(2,5/1)-Sikloheks-3-en-trioldeki (117) çift bağın cis-hidroksilasyonu ile tek ürün olarak *proto*-quercitol (1) elde edildi.^{48,51} Triol 117'nin üç farklı yöntemle *trans*-hidroksilasyonu sonucu *proto*-quercitol (1) ve *vibo*-quercitol (13) elde edildi.

2.3.1. (2,5/1)-Sikloheks-3-en-triolün (117) $\text{H}_2\text{O}_2/\text{SeO}_2$ ile Oksidasyonu

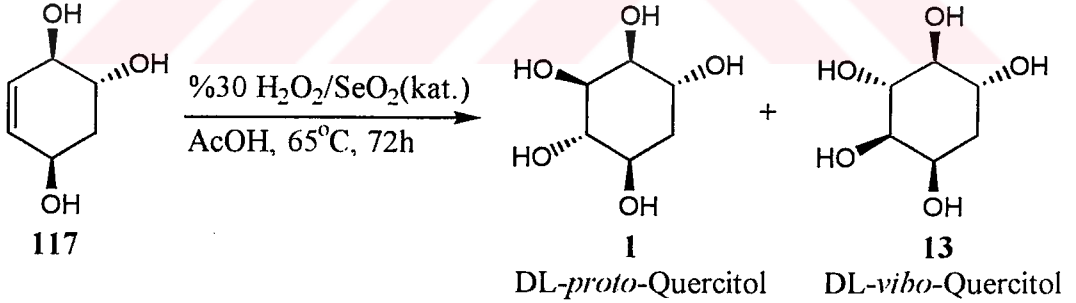
Triol 117'deki çift bağın *trans*-hidroksilasyonu için SeO_2 katalizörlüğünde H_2O_2 ile hidroksilasyon yöntemi uygulandı. Bu yöntemde *trans*-diolün oluşumu, muhtemelen perselenöz asit türleri üzerinden direkt olarak gerçekleşmektedir. Perselenöz asit, uygun reaksiyon koşullarında çift bağlara katılarak *trans*- α -diolleri vermektedir⁵⁸ (Şema 2.2).

Literatürde sınırlı örnekler olmasına karşın bir dizi alkenler bu yöntemin kullanılmasıyla başarılı bir şekilde hidroksillendi.⁵⁹ Triolün 117 *trans*-hidroksilasyonu anşimerik destek olmaksızın teorik olarak *proto*-quercitolü (1) ve *vibo*-quercitolü (13) vermelidir. Triol 117'nin asetik asit içinde SeO_2 katalizörlüğünde % 30'luk H_2O_2 ile hidroksilasyonu sonucu 7:3 oranında 1 ve 13 elde edildi. Pentol karışımı (1 ve 13) Ac_2O -piridinde asetatlarına



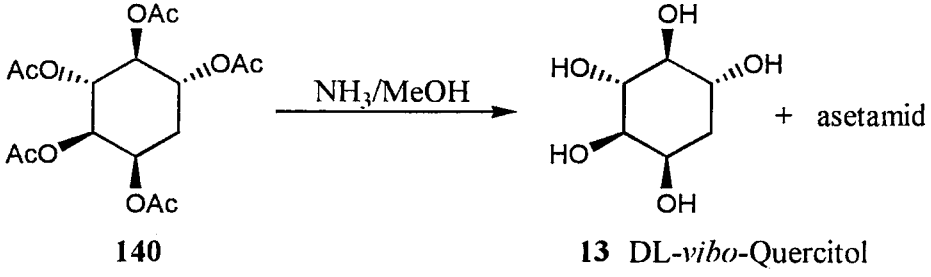
Şema 2.2.

dönüştürüldü ve pentaasetatlar (136 ve 140), kristallendirme ile karışımdan kolayca ayrıldı. *proto*-Quercitol^{7b,9,12,15} (1) ve *vibo*-Quercitolün^{7b,9,15,31,60} (13) NMR-spektrumlarının karşılaştırılmasıyla yapıları belirlendi.



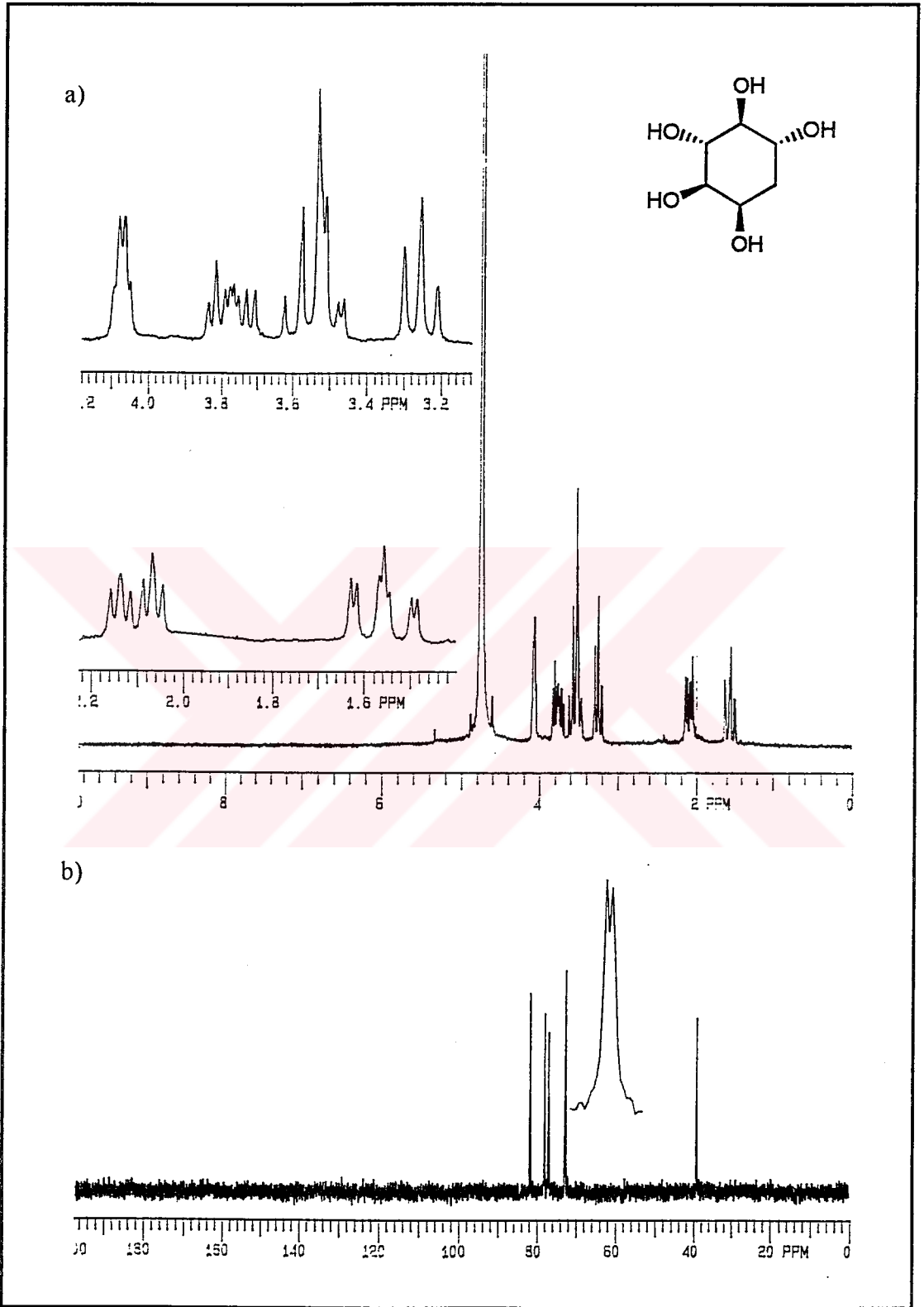
2.3.2. DL-*vibo*-Quercitolün ((1,2,4/3,5)-Sikloheksanpentolün (13) Sentezi

Pentaasetat 140 metanol içinde amonyak ile ammonoliz edilerek *vibo*-Quercitol (13) elde edildi. Bu reaksiyonda oluşan asetamid süblime edilerek (55°C, 20 mm Hg) ayrıldı. *vibo*-Quercitol (13) mutlak metanolden kristallendirildi ve erime noktası 161-162°C olarak bulundu.^{9,15}

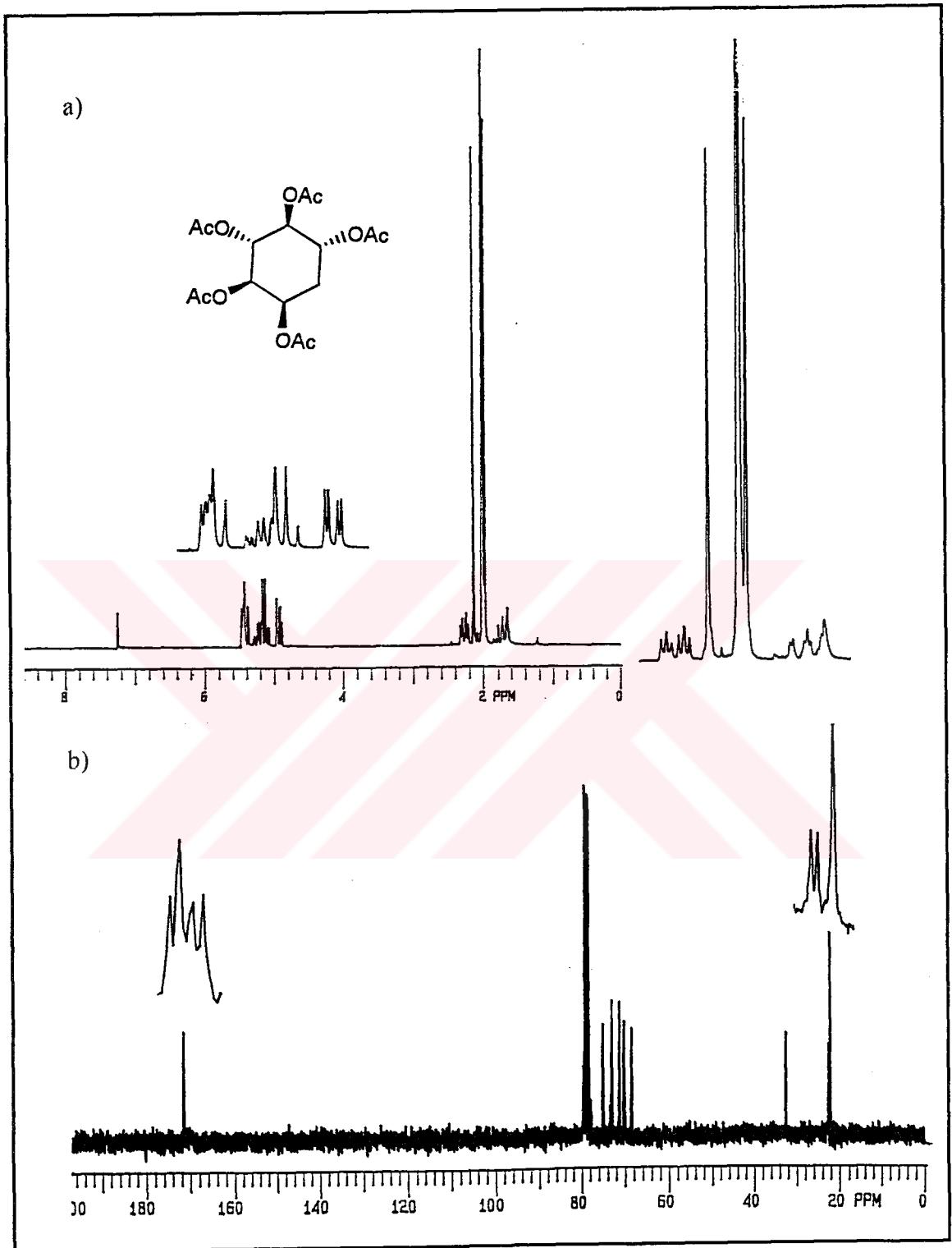


vibio-Quercitolün (13) $^1\text{H-NMR}$, spektrumunda (Şekil 2.22a) $\delta=4.07$ ppm'de gözlenen br. kuvartet ($J_{12}=J_{16}=J_{16'}=3.0$ Hz) H_1 protonuna aittir. $\delta=3.77$ ppm'de H_5 protonu dubletin dubletin dubletini ($J_{56}=12.0$, $J_{54}=9.4$, $J_{56'}=4.8$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. H_3 protonu $\delta=3.57$ ppm'de triplete ($J_{32}=J_{34}=9.2$ Hz) yarılmakta, ancak triplet çizgilerinden biri komşu dublet çizgisiyle çakışmaktadır. H_2 protonu ($\delta=3.50$) dubletin dubletini ($J_{23}=9.2$, $J_{21}=3.0$ Hz), H_4 protonu da ($\delta=3.25$) triplet ($J_{43}=J_{45}=9.2$ Hz) vermektedir. Metilen protonları (H_6 ve H_6') 2.20-1.40 ppm'de AB sistemi vererek rezonans olmaktadır. Aşağı alanda rezonans olan H_6 protonu, $\delta=2.10$ ppm'de dubletin tripletini ($J_{66'}=14.1$, $J_{61}=J_{65}=3.9$ Hz) vermektedir. Yukarı alanda rezonans olan H_6' protonu, $\delta=1.56$ ppm'de dubletin dubletin dubletine ($J_{66'}=14.3$, $J_{66}=12.1$, $J_{6'1}=2.5$ Hz) yarılmaktadır. 4.70 ppm'de gözlenen br. singlet -OH sinyaline aittir (Şekil 2.22a).

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda beklenen altı sinyal gözlenmektedir. Hidroksil gruplarının bağlı olduğu karbonlar $\delta=81.80$, 78.12, 77.11, 72.77 ppm'de birisi çakışık olmak üzere beş sinyal, metilen karbonu $\delta=39.44$ ppm'de tek sinyal vererek rezonans olmaktadır (Şekil 2.22b).



Şekil 2.22. *vibo*-Quercitolün (13) a) 200 MHz $^1\text{H-NMR}$, b) 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları (D_2O).



Şekil 2.23. *vibo*-Quercitol pentaasetatın (140) a) 200 MHz ^1H -NMR, b) 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumları (CDCl_3).

Şekil 2.23a'da *vibo*-Quercitol pentaasetatın (140) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu görülmektedir. $\delta=5.50-5.35$ ppm'de H_2 ve H_4 protonları rezonans olmaktadır. H_2 protonu $\delta=5.46$ ppm'de dubletin dubletini vermektedir. Etkileşme sabitleri $J_{23}=6.5$, $J_{21}=3.4$ Hz olarak ölçülmüştür. Etkileşme sabitlerinin büyüklüğü H_2 'nin H_3 'le trans, H_1 'le de cis-etkileştiğini ortaya koymaktadır. $\delta=5.44$ ppm'deki H_4 protonuna ait olan triplet sinyalinin çizgilerinden ikisi dubletin dubleti çizgileriyle çakışmaktadır. Etkileşme sabitleri $J_{43}=J_{45}=9.7$ Hz olarak ölçülmüştür. H_1 protonu $\delta=5.28$ ppm'de dubletin dubletini ($J_{16}=4.3$, $J_{16'}=1.8$ Hz), H_5 protonu $\delta=5.15$ ppm'de H_6 , H_6' ve H_4 protonlarıyla vicinal etkileşerek kuvartete ($J_{45}=J_{56}=J_{56'}=9.7$ Hz), H_3 protonu $\delta=4.94$ ppm'de dubletin dubletine ($J_{34}=10.3$, $J_{32}=3.2$ Hz) yarılmaktadır. Metilen protonlarından biri (H_6) $\delta=2.28$ ppm'de dubletin tripletini ($J_{56}=8.6$, $J_{16}=4.3$ Hz) vermektedir. Diğer H_6' protonu ise 1.75 ppm'de multipler vererek rezonans olmaktadır. $\delta=2.14-1.98$ ppm'de gözlenen dört singlet sinyali asetat metillerine ait olup ikisi aynı bölgede ($\delta=2.01$ ppm) üst üste çakışarak rezonans olmaktadır.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 13 sinyal gözlenmektedir (Şekil 2.23b). Karbonil karbonları $\delta=171.85$, 171.79 , 171.72 , 171.66 ppm'de dört sinyal vererek rezonans olmaktadır. $\delta=171.79$ ppm'de iki karbonil karbonu çakışmıştır. Halka karbonları $\delta=75.21$, 73.43 , 71.67 , 70.37 , 68.80 ppm'de beş sinyal, metilen karbonu $\delta=32.74$ ppm'de tek sinyal, metil karbonlarından ikisi çakıştığından $\delta=22.86$, 22.76 ve 22.52 ppm'de üç sinyal vermektedirler (Şekil 2.23b).

2.4. DL-*proto*- (1) ve DL-*vibo*-Quercitolün (13) iki Farklı Epoksidasyon Yöntemiyle Sentezi

2.4.1. (2,5/1)-Sikloheks-3-en-triasetatın (119) Dimetildioksiranla (DMD) Epoksidasyonu

Alilik alkollerin perasitlerle epoksidasyonunda *endo*-seçiciliğin⁶¹ olduğu bilinmektedir. SeO_2 katalizörlüğünde hidroksilasyonda diastereomerik epoksitler ara ürün olarak oluşabilmekte ve sonra epoksitin asit katalize hidroliziyle ilgili *trans*-diolleri vermektedir. Bu

diastereomerik epoksitlerin açılması, *proto-* (1) ve *vibo-quercitole* (13) bağlı olarak ürün dağılımına etki edebilir. Bu şartlarda, 119'da bulunan çift bağın kontrollü epoksidasyonu gerekli idi. Bu reaksiyonu gerçekleştirmek için, sık kullanılan bir reaktif olan dimetildioksiran⁶² tercih edildi.

2.4.1.1. DMD'nin Yapısı ve Sentezi⁶²

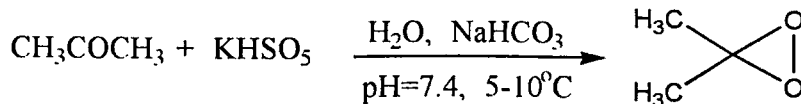
Dimetildioksiran,^{62a-c} en küçük siklik peroksit halkası içeren ve preparatif oksidasyon kimyası için çok önemli bir oksidanttır. Bu oksidant, yüksek derecede stereo-, kemo-, regioselektivite göstermekte, nötral şartlar altında ve kısa süre içerisinde şiddetle oksijen atomu transferi yapmaktadır. Oksidasyon veriminin çok yüksek olması nedeniyle de DMD, son on yılın en güncel oksidantıdır.



R, R': CH₃, dimetildioksiran
R': CF₃, metil(triflorometil)dioksiran

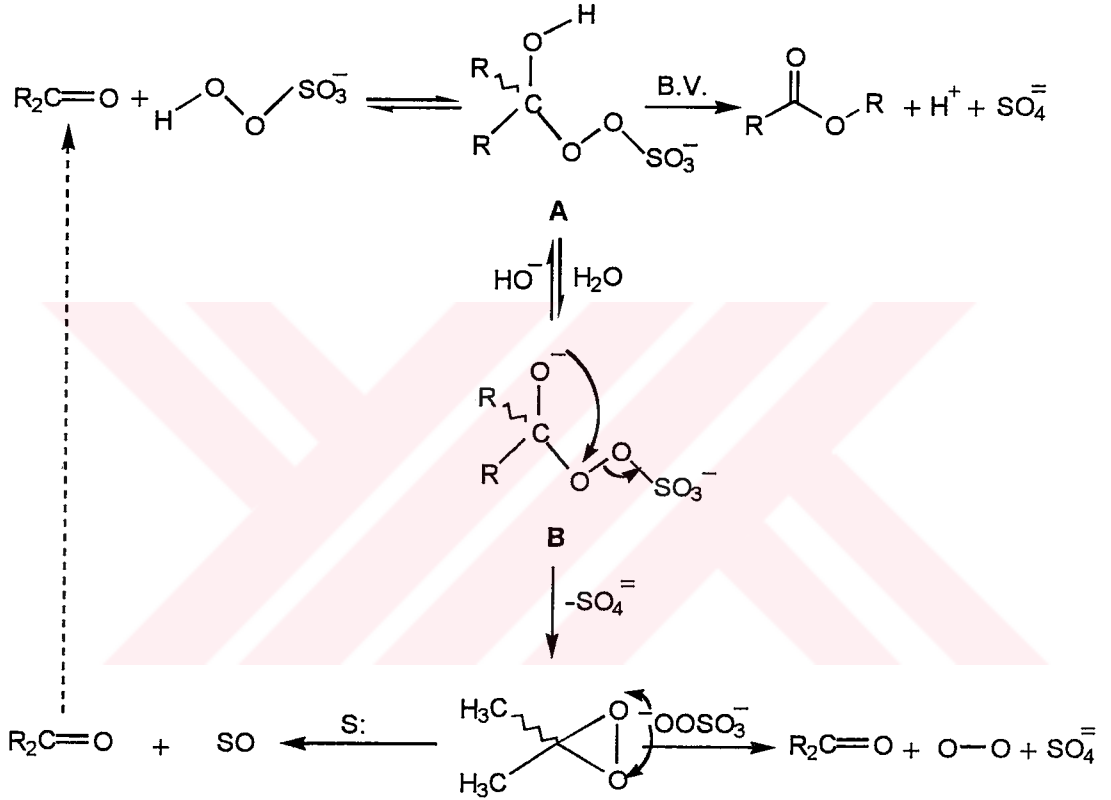
DMD, oda sıcaklığında kararsız olduğu için ya aynı balonda (in situ) reaksiyon yapılmalı veya sentezlendikten sonra aşağı sıcaklıkta reaksiyon ortamına ilave edilmelidir.

DMD, birçok yöntemle sentezlenebilmekte, fakat en kullanışlı olan perasit yöntemidir.^{62c} DMD, tamponlanmış ortamda karoat (potasyum monoperoxisülfat: 2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄) ile asetonun reaksiyonundan sentezlenmekte ve sonra 0.08-0.10 M aseton çözeltisi şeklinde destilasyon ile izole edilmektedir. Açık sarı renkli DMD,



moleküler sieve üzerinde -20°C 'de birkaç gün muhafaza edilebilir.

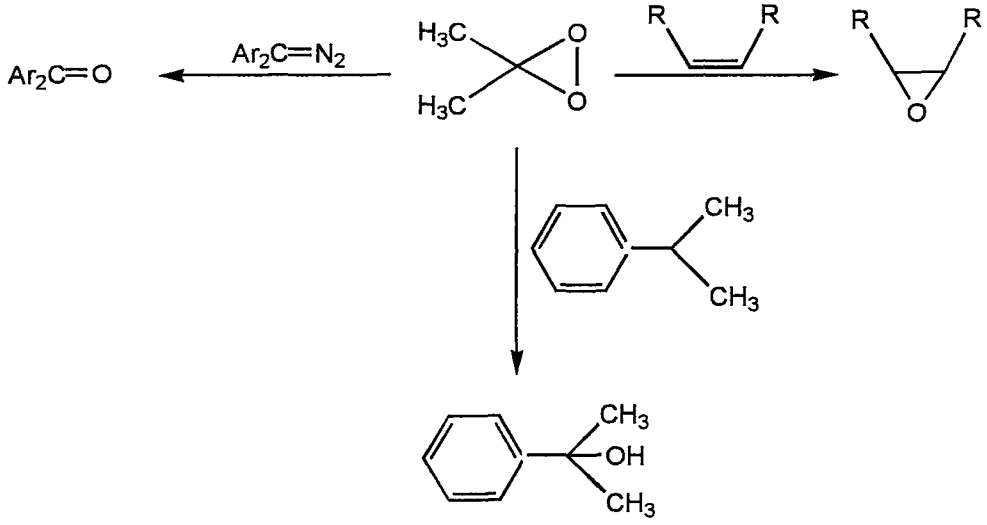
Dioksiranın oluşum mekanizması, Montgomery tarafından^{62d} Baeyer-Villiger (B.V.) oksidasyonuna benzer bir mekanizma ile açıklanmaktadır. Buna göre, karoat anyonu $\text{C}=\text{O}$ grubuna katılarak B üzerinden SO_4^{2-} 'ün ayrılmasıyla dioksiran oluşmaktadır (Şema 2.3).



Şema 2.3.

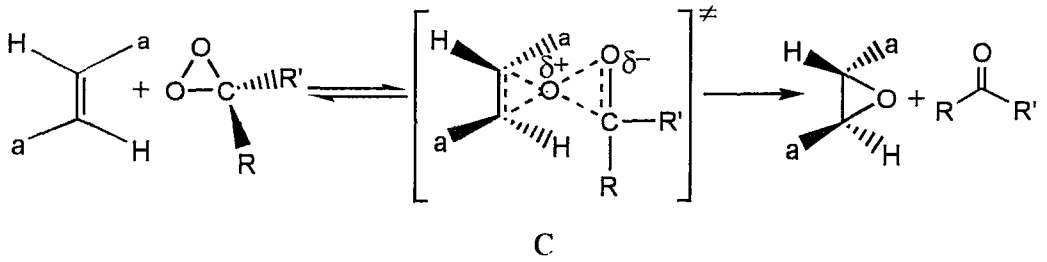
2.4.1.2. DMD'nin Reaksiyonları

DMD'nin reaksiyonları π -sistemlerinin epoksidasyonları, heteroatomların yükseltgenmeleri ve σ -bağlarının insersiyonları olmak üzere üç grupta toplanmaktadır.^{62b, 63a} (Şema 2.4).



Şema 2.4.

Dioksiran epoksidasyonunda,^{62d} oksijen atomu *syn* siklokatalizasyon yoluyla transfer edildiğinden cis olefinler Z epoksitleri, trans olefinler ise E epoksitleri vermektedir. Epoksidasyon mekanizması, "kelebek" geçiş hali C üzerinden yürümektedir (Şema 2.5).

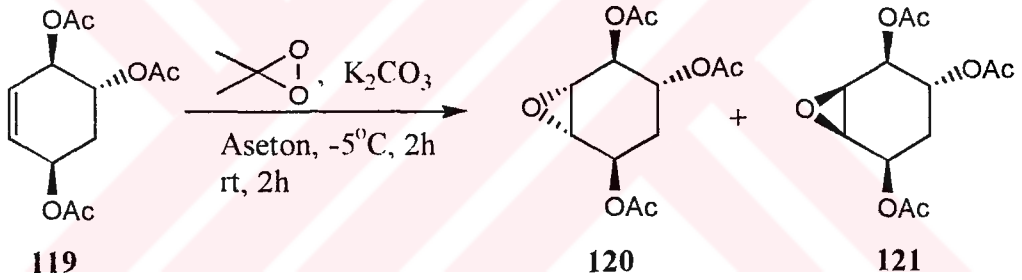


Şema 2.5.

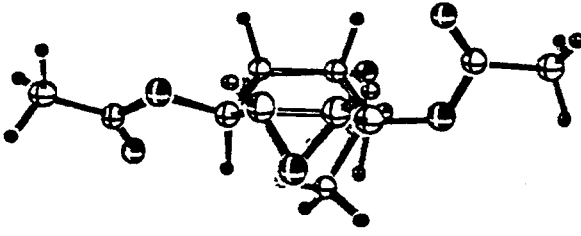
Sterik açıdan hacimli gruplar ihtiva eden ve koruma gerektiren olefinler^{63b}, elektron çekici sübstitüentler bulunduran olefinler^{63c} ılımlı şartlarda ve seçici olarak yüksek verimlerle DMD ile epoksitlenmektedir. Bahsedilen olefinlerin diğer oksidantlarla (H_2O_2 , m-CPBA, SeO_2 gibi) epoksidasyonu ya gerçekleşmemekte veya çok güçtür.

DMD, elektronca fakir olefinleri yükseltgemedede m-CPBA'dan daha çok etkilidir; bu yüzden perasitlere göre nükleofilik özelliği daha fazladır. Diğer yandan karbonil oksitlerle piridin yükseltgenmediği halde DMD ile kolayca yükseltgenmektedir. Dolayısıyla DMD'nin elektrofilik özelliği de fazladır.^{62d}

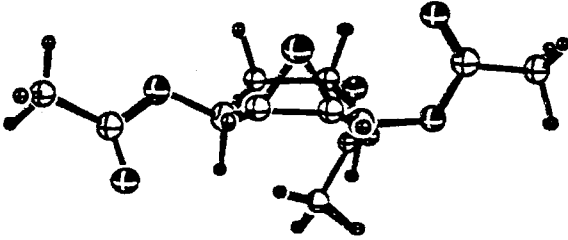
Triasetat **119**'un DMD ile epoksidasyonu, **120** ve **121** epoksitlerini verdi. ¹H-NMR spektrumuyla **120** ve **121** epoksit izomerlerinin 1:3 oranında oluştuğu belirlendi. **120** ve **121** kolon kromatografisiyle ayrıldıktan sonra konfigürasyonları spektral deneylerle aydınlatıldı. Bu amaç için kullanılacak en uygun teknik NOE-diff deneyidir.⁶⁴ *syn*-Epoksitin **121**, asetoksi gruplarının sterik engel teşkil etmesine rağmen ana ürün olarak oluşması ilginçtir. Bu durumu aydınlatmak için **119**'un konformasyon analizi ve AM1 hesapları yapıldı.⁶⁵



Triasetat **119**'da C₃ ve C₆'ya bağlı asetoksil grupları DMD'nin moleküle *syn* yönünden yaklaşmasını engellemesi nedeniyle *anti*-saldırının tercih edilebildiğini konformasyon analizi açıkça gösterdi. Dioksiran reaksiyonunda stereokimya sonuçlarını açıklamak için **120** ve **121** epoksitlerinin her biri için AM1 hesaplamaları da yapıldı. AM1 hesaplamaları yan ürünün **120**, ana üründen **121** 4.2 kcal/mol daha kararlı olduğunu ortaya koydu (Şekil 2.24). Karşıt termodinamik sonuçlarına ve sterik etkilere rağmen kinetik kontrollü ürün **121**'in oluşumu tercih edilmektedir. *syn* Yüzün seçiciliğinin nedeni, asetat grubunun karbonili ile dioksiran arasında geçiş halinde dipol-dipol etkileşmesinin olması şeklinde açıklanabilir. Çok yakın zamanda Murray⁶⁶ ve Adam,⁶⁷ dioksiran epoksidasyonunda -OH ve diğer fonksiyonel grupların olması durumunda kesin olarak *cis*-saldırının tercih edildiğini rapor etmektedirler.



120: AM1 Geometri optimizasyonu $E_{rel}=0$ kcal/mol

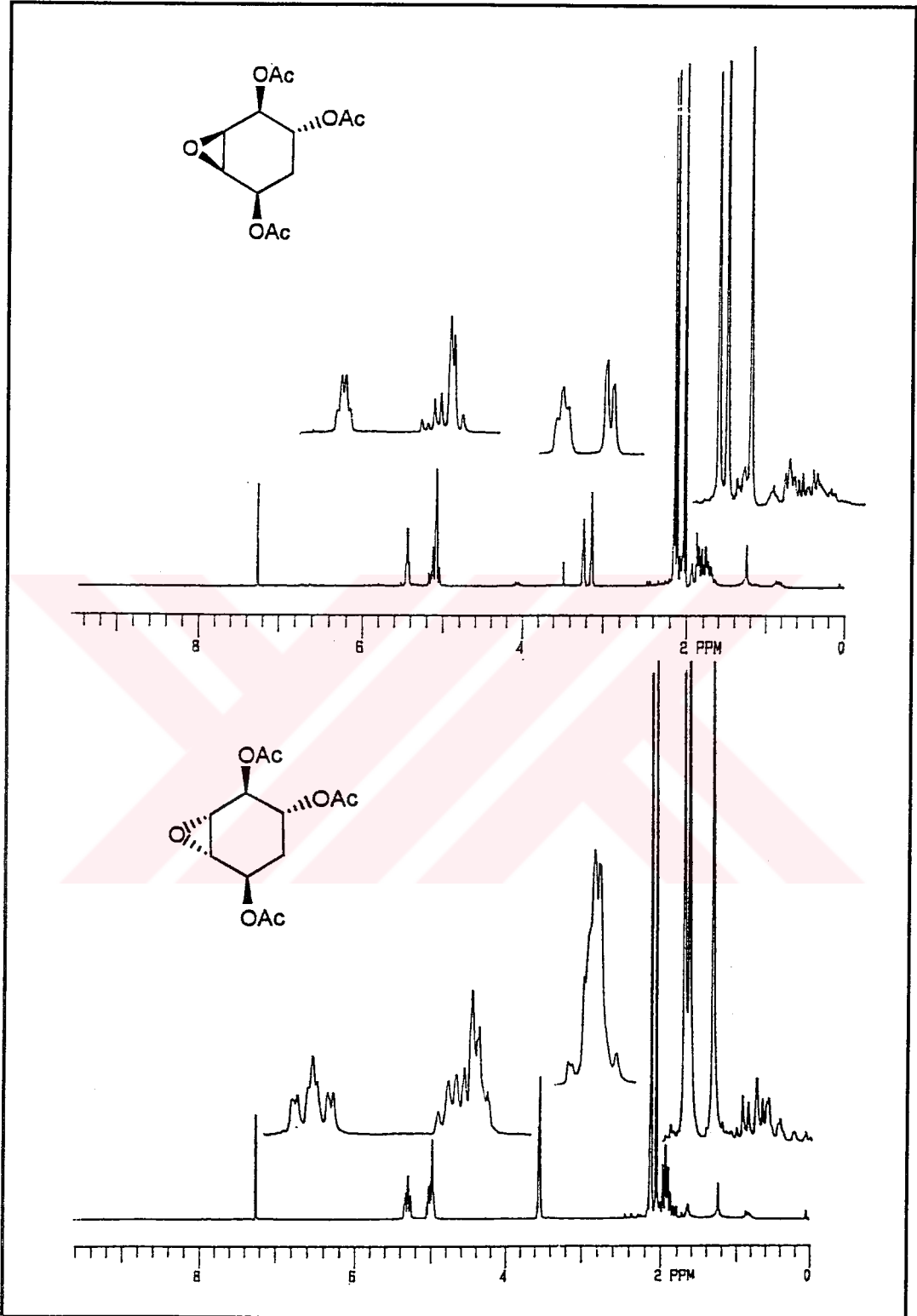


121: AM1 Geometri optimizasyonu $E_{rel}=4.2$ kcal/mol

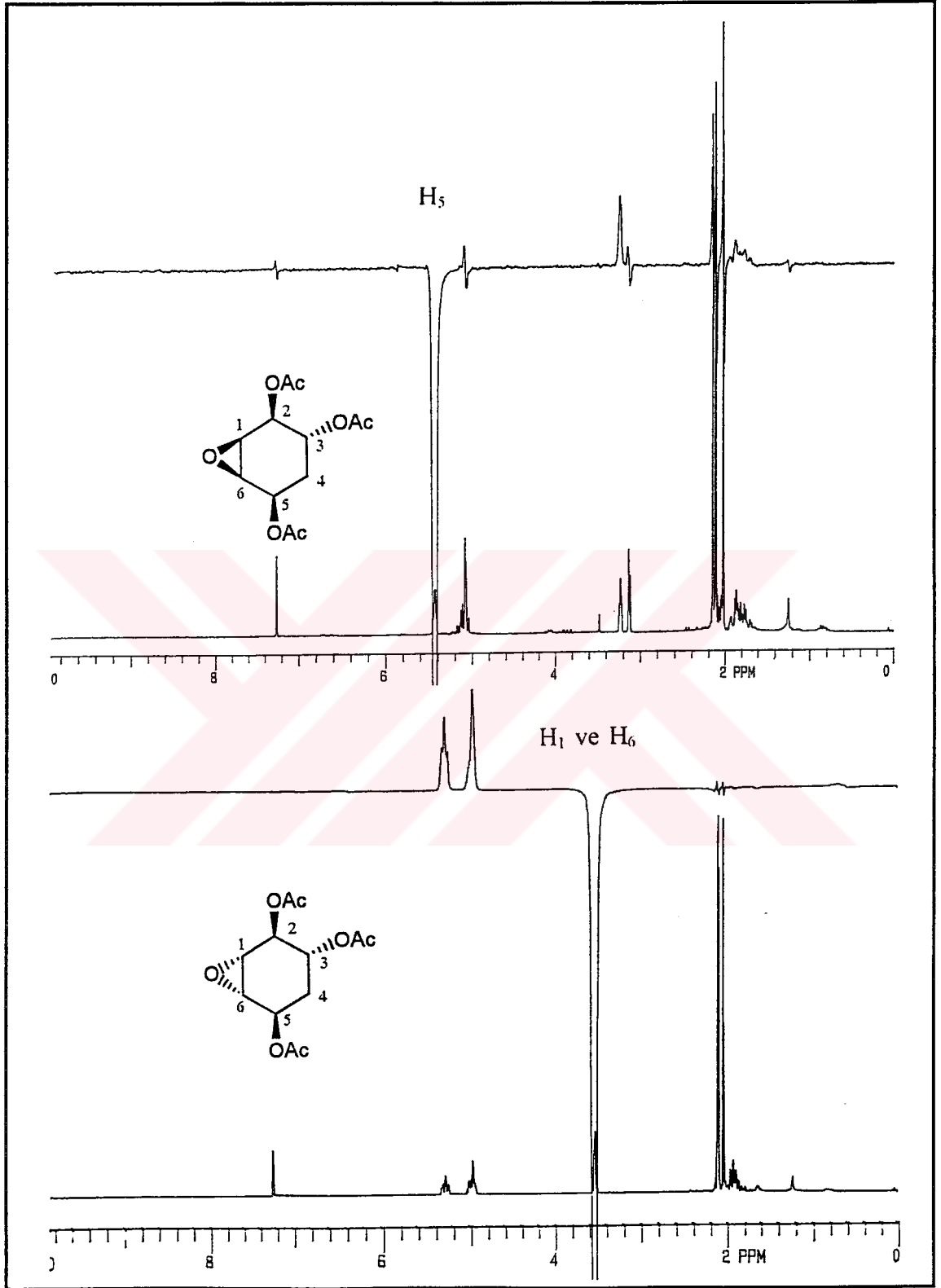
Şekil 2.24. Diastereomerik epoksitlerin geometrileri ve relatif AM1 enerjileri.

anti-Epoksitin **120** 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 2.25a'da görülmektedir. H_5 protonu $\delta=5.30$ ppm'de dubletin tripletini vermiştir ($J=7.8$, $J=2.1$ Hz). Çift rezonans deneylerinden $\delta=5.03$ ppm'de H_3 ve $\delta=4.98$ ppm'de H_2 protonu birer multipler (yan yana) vererek rezonans olmaktadır. Epoksit protonları H_1 ve H_6 $\delta=3.54$ ppm'de multipler, metilenik protonlar (H_4 , H_4') $\delta=1.80$ - 2.18 ppm de multipler vermişlerdir. Yapının asimetrik olması nedeniyle asetat metilleri üç ayrı singlet ($\delta=2.13$, 2.12 , 2.06 ppm) vermiştir.

Şekil 2.25b'de *syn*-epoksitin **121** 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=5.43$ ppm'de H_5 protonuna ait br. kuvartet gözlenmektedir. Etkileşme sabitinin $J=2.8$ Hz olması H_5 ile H_6 protonunun *cis*-konumda olduğunu gösterebilir (diğer izomerde $J=7.8$ Hz). Dolayısıyla C_5 'e bağlı asetat grubu ile epoksit grubu da *cis*-konumunda olacaktır. H_3 ve H_2 protonları $\delta=5.08$ ppm'de, H_6 protonu da $\delta=3.23$ ppm'de multipler vererek rezonans olmaktadır. Diğer epoksit protonu H_1 ise dublete ($J=3.0$ Hz) yarılmıştır. Metilenik protonlara (H_4 , H_4') ait sinyal grubunun bir kısmı asetat metilleriyle aynı bölgede rezonans olduğundan tam analizi yapılamadı ($\delta=1.60$ - 2.20 ppm). Asetat metilleri, diğer izomerde olduğu gibi üç ayrı singlet ($\delta=2.15$, $\delta=2.11$, $\delta=2.02$ ppm) vermişlerdir.



Şekil 2.25. Epoksit izomerlerinin 200 MHz a) 120'nin $^1\text{H-NMR}$, b) 121'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumları (CDCl_3).

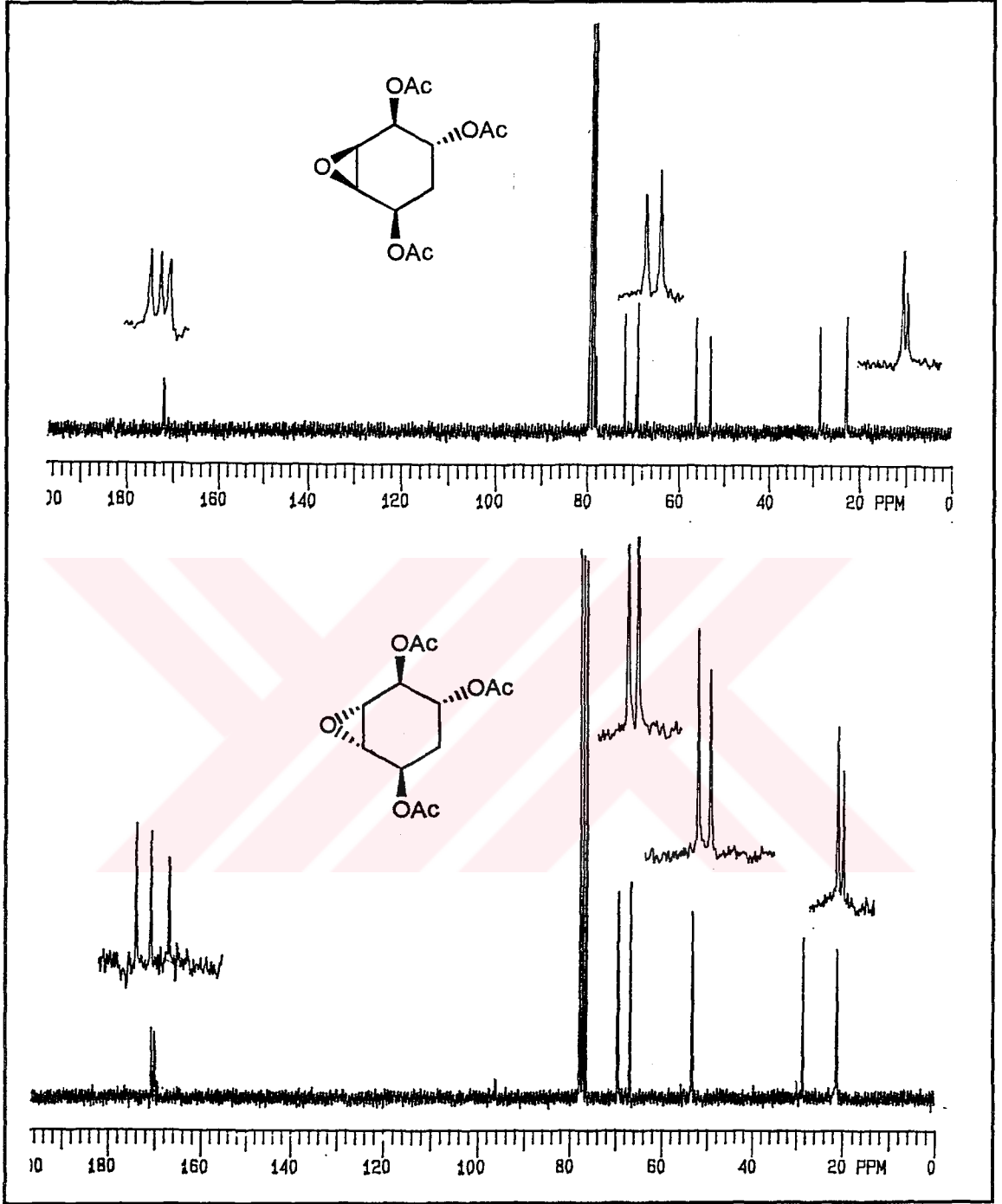


Şekil 2.26. a) 120 Molekülünde H₁ ve H₆ protonlarının, b) 121 Molekülünde H₅ protonunun NOE-diff deneyleri.

120 ve **121** Bileşiklerinde epoksit halkasının C₂ ve C₅ karbonlarına bağlı asetat gruplarına göre konfigürasyonu (*anti/syn*), diğer spektral deneylerle de kesin olarak belirlendi. Bu amaç için en uygun teknik olan NOE-diff deneyi⁶⁴ kullanıldı. NOE-diff tekniği, aynı uzayı paylaşan çekirdekleri belirlemek amacıyla uygulanan bir yöntemdir. **120** Molekülünde H₁ ve H₆ protonları NOE yapılıncaya farklı uzayları paylaşan H₂, H₄ ve H₅ protonları elimine olurken aynı uzayı paylaşan H₃ ve H₄ protonlarının değişmemesi gözlenmeliydi. Ancak **120** beklenildiği gibi NOE vermedi (Şekil 2.26a). Bu nedenle **121** molekülündeki H₅ protonu ışınladılınca 1.80, 3.23 ve 5.08 ppm'de NOE gözlenmiştir. Bu deney, epoksit halkasına bağlı iki protonun (H₁ ve H₆) ve H₂ ile H₄ protonunun, ışınladılan protonla (H₅) *syn* konumunda olduğunu göstermektedir (Şekil 2.26b). Böylece yapılar kesin olarak aydınlatılmış oldu.

Epoksit izomerlerinin (**120** ve **121**) ¹³C-NMR spektrumları yapılarla uyum içindedir (Şekil 2.27). **120** Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 2.27a) gözlenen 11 sinyalden üçü sp²-bölgesinde (171.05, 170.58, 169.95 ppm) olup karbonil karbonlarına aittir. sp³-bölgesindeki 5 sinyal; C₁, C₂, C₃, C₅ ve C₆ karbonlarına ait olup bu karbonların rezonansları δ=69.68, 69.49, 67.16, 53.68 ve 53.40 ppm'de görülmektedir. Diğer üç sinyalden biri metilen karbonuna (δ=28.62 ppm) ve ikisi de asetatların metil karbonlarına (δ=21.43, 21.19 ppm) aittir.

121 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda da (Şekil 2.27b) benzer şekilde gözlenen 11 sinyal asimetric yapıyı ortaya koymaktadır. Karbonil karbonları δ=172.16, 172.05 ve 171.95 ppm'de üç sinyal, C₂, C₃ ve C₅ karbonları δ=71.84, 69.30 ve 69.07 ppm'de üç sinyal, epoksit karbonları (C₁ ve C₆) δ=56.24, 53.36 ppm'de iki sinyal, metilen karbonu (C₄) δ=28.71 ppm'de tek sinyal ve asetatların metil karbonları δ= 22.97, 22.83 ppm'de iki sinyal vererek rezonans olmaktadır.

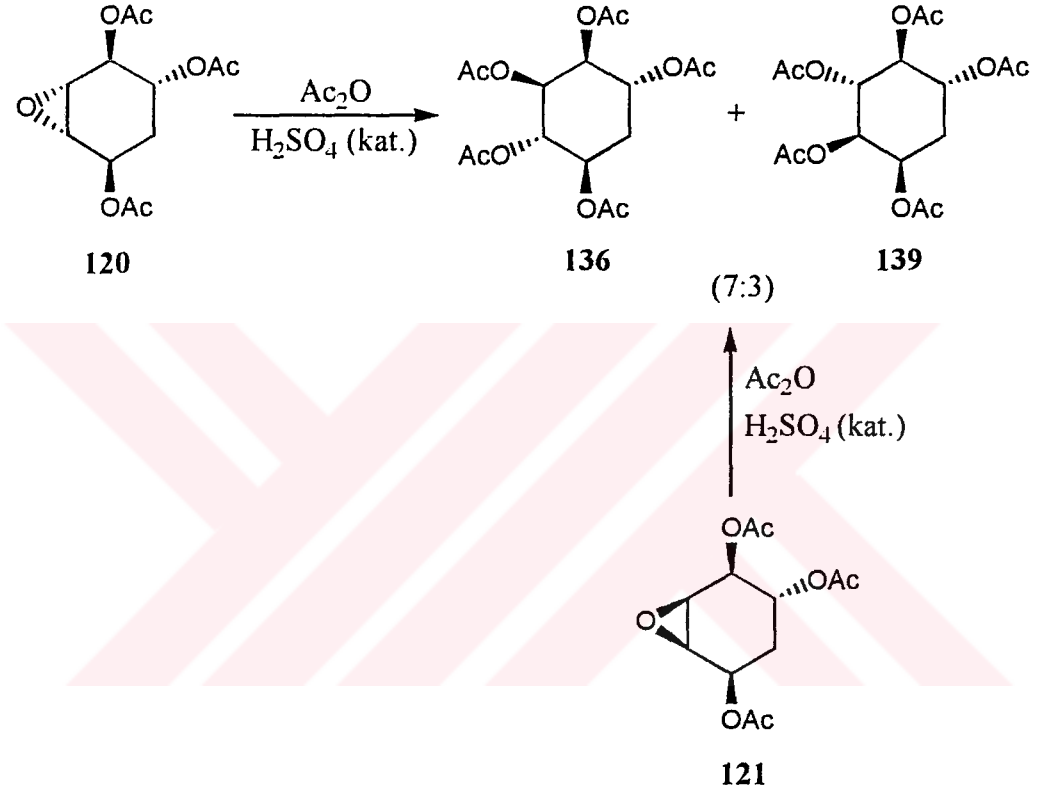


Şekil 2.27. Epoksit izomerlerinin 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumları a) 120, b) 121 (CDCl_3).

2.4.2. *anti*- 120 ve *syn*-Epoksit 121 İzomerlerinin Asetolizi

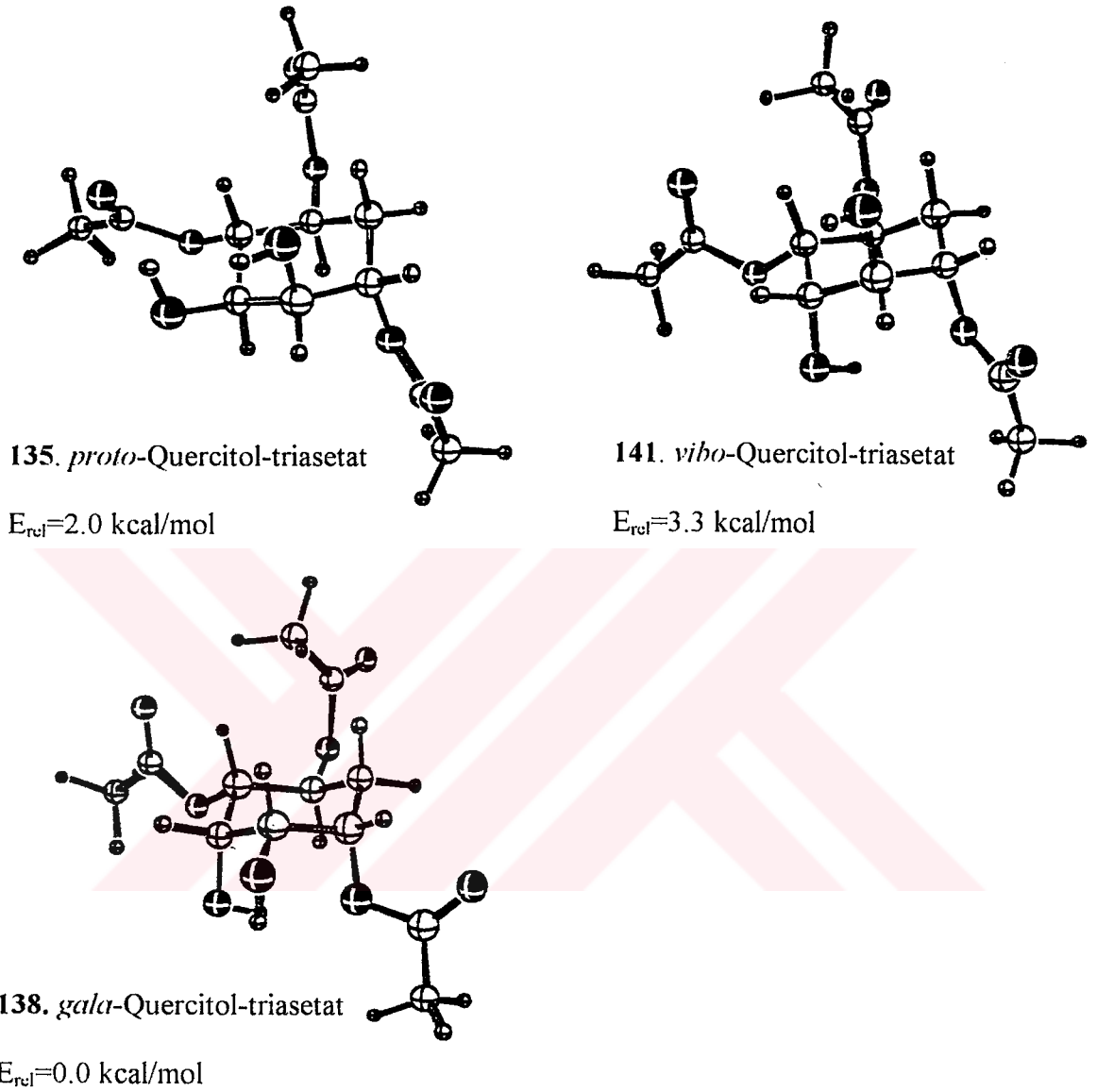
Epoksit izomerlerinin (120 ve 121) her biri ayrı ayrı asetik anhidrit içinde H_2SO_4 katali-

zörlüğünde asetoliz edildi. Reaksiyon sonucunda her iki epoksit izomerinden de iki farklı quercitol izomeri (**136** ve **139**) oluştuğu anlaşıldı. Yapılan spektroskopik incelemeler her iki karışımın da 7:3 oranında *proto*-quercitol pentaasetat (**136**) ve *vibo*-quercitol pentaasetat (**139**) olduğunu ortaya koydu. Bu pentaasetatlar fraksiyonlu kristallendirme ile ayrıldı (Şema 2.6).



Şema 2.6.

Hesaplar bileşiklerin rölatif oluşum entalpilerini gösterir (Şekil 2.28). AMI hesapları ile *proto*-quercitol triasetatın (**135**), *vibo*-quercitol triasetattan (**141**) 1.3 kcal/mol daha kararlı olduğu belirlendi. En kararlı izomer *gala*-quercitol-triasetatıdır (**138**) ve bu da epoksitin trans açılması ile oluşmaz. Epoksitin açılması ile oluşan ürün dağılımı, termodinamik etkilerin sonucunu açıkça ortaya koymaktadır.

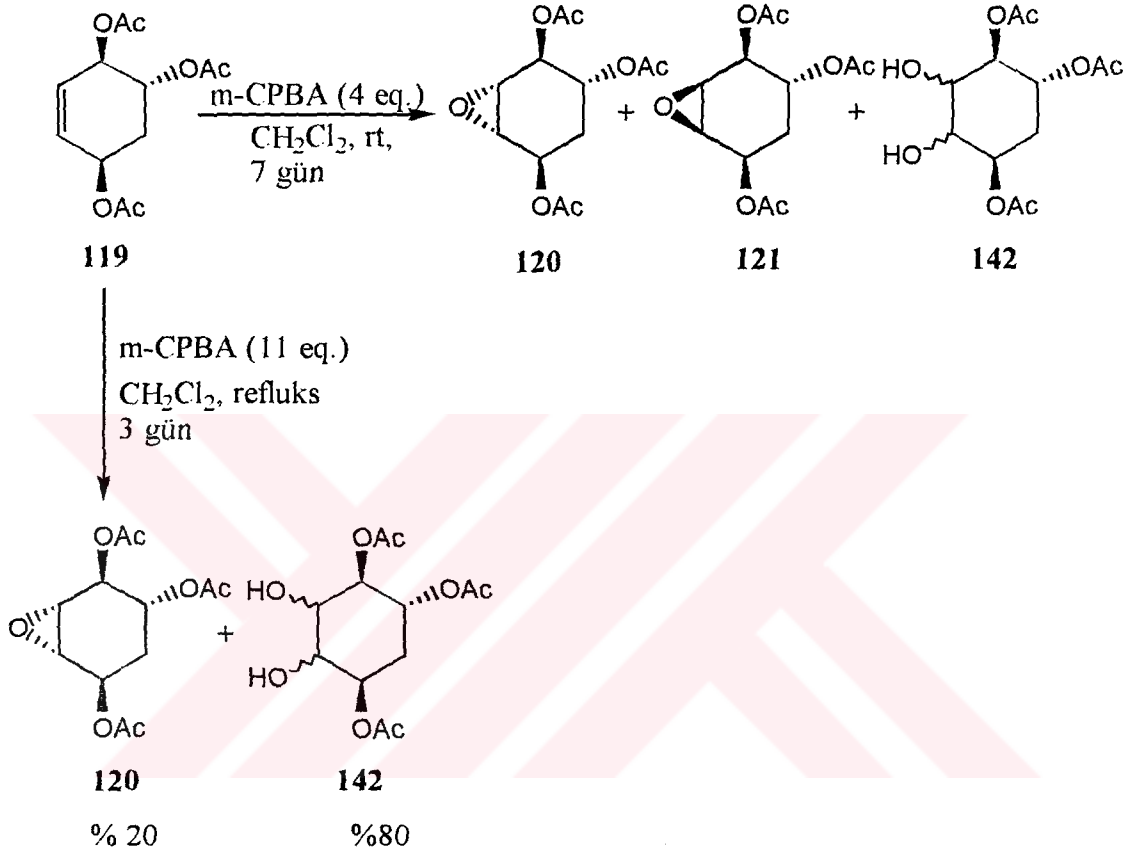


Şekil 2.28. Epoksitin mümkün olan üç açılma ürününün geometrileri ve rölatif AM1 enerjileri.

2.4.3. (2,5/1)-Sikloheks-3-en-triasetatın (119) m-CPBA İle Epoksidasyonu

Triasetat 119'un m-CPBA ile CH_2Cl_2 'de reflüks edilmesiyle *anti*-epoksit 120, *proto*- ve *vibo*-quercitol türevi triasetoksidioller 142 karışımı elde edildi. 1H -NMR spektrumundan bu karışımın (120 ve 142) 1:4 oranında olduğu tesbit edildi. Triasetat 119'un oda sıcak-

lığında CH_2Cl_2 içinde m-CPBA ile epoksidasyonunda da *anti*-epoksit **120** (% 26), *syn*-epoksit **121** (% 44) ve triasetoksideoller **142** (% 30) karışımı olduğu $^1\text{H-NMR}$ spektromu ile belirlendi (Şema 2.7).



Şema 2.7.

Bu epoksidasyonun en ilginç yanı, dioksiran epoksidasyonunda olduğu gibi *syn*-epoksitin **121** (% 44 oranında) sterik engele rağmen ana ürün olarak oluşmasıdır. Perasit epoksidasyonlarında moleküldeki OH veya NH grupları, perasitin oksijenlerinden biri ile H-bağı yaparak reaksiyonun stereokontrollü gerçekleşmesini sağlamaktadır. Bu nedenle *cis* izomerin stereokontrollü olarak tercih edildiği bilinmektedir. Aynı durum molekülde karbonil grubu olduğu zaman da geçerlidir.⁶⁶ Triasetat **119**'un asetoksi karbonili ile m-CPBA'in perasit protonu arasında H-bağı olduğundan *cis* atak gerçekleşmektedir. Dolayısıyla *cis* izomer **121**'in ana ürün olması stereoseçiciliği desteklemektedir.

Her iki reaksiyon sonucu oluşan karışım, asetatına dönüştürülerek kolon kromatografisi ve kristallendirme yöntemleriyle saflaştırıldı. Ancak m-CPBA epoksidasyonunda *syn*-epoksit **121** izole edilemedi. *syn*-Epoksit **121** oluşuktan sonra reaksiyon ortamında açılarak ilgili triasetoksidiollere **142** dönüştüğü ¹H-NMR'la tesbit edildi. Triasetoksidiollerin **142**, asetillenmesiyle elde edilen **136** ve **140** pentaasetatların 7:3 oranında oluştuğu gözlemlendi. Bu gözlem, AM1 hesaplarını desteklemektedir. *proto*-Quercitol-triasetat **135**, *anti*-epoksit **120**'den 2.2 kcal/mol; *vibo*-quercitol-triasetat da (**141**) 0.9 kcal/mol daha kararlıdır (Şekil 2.25 ve Şekil 2.29). Bu epoksidasyon reaksiyonunda, gerek epoksitlerin oluşum oranları, gerekse hedef moleküllerin ürün dağılımı termodinamik kontrollüdür.

Triol **117** veya triasetat **119**'un üç farklı yöntemle *trans*-hidroksilasyonunda *proto*-quercitol (**1**) ana ürün ve *vibo*-quercitol (**13**) yan ürün olarak oluşmaktadır.

2.4.4. Triasetat **119**'un DMD ve m-CPBA ile Epoksidasyonlarının Karşılaştırılması

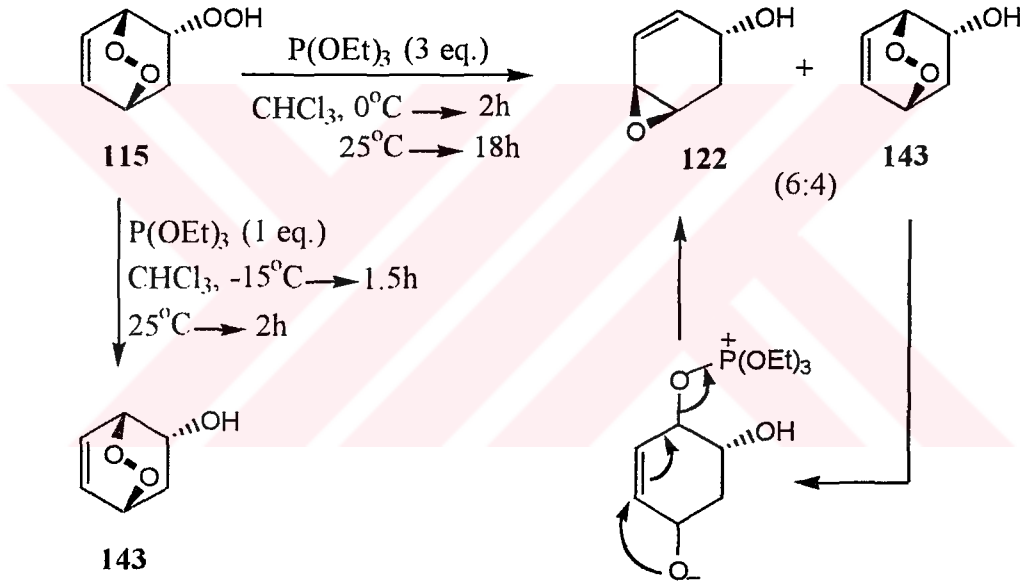
Triasetat **119**, DMD ile kısa sürede ve saflaştırmaya gerek kalmadan yüksek saflıkta kantitatifte yakın verimle epoksitlendi. Perasit epoksidasyonunda ise m-CPBA'in çok aşırısı kullanılarak reaksiyon uzun sürede gerçekleşmekte ve ürün kromatografik saflaştırma işleminden sonra düşük verimle izole edildi. Her iki epoksidasyon yönteminde de reaksiyon stereokontrollü gerçekleştiğinden *syn*-epoksit **121** ana ürün olarak oluşmaktadır.⁶⁶ Bu cis stereoseçicilik, perasitte H-bağıyla, dioksiranda ise dipol-dipol etkileşmesiyle sağlanmaktadır.

2.5. DL-*proto*-Quercitolün (**1**) Diğer Bir Yöntemle Stereospesifik Sentezi

2.5.1. *anti*-Endoperoksit **115**'in P(OEt)₃ ile Düzenlenmesi

Doymamış endoperoksitler, içerdikleri oksijen-oksijen bağının bilinen en zayıf bağlardan biri (35 kcal/mol) olması nedeni ile sentetik potansiyeli oldukça yüksek moleküllerdir.⁴² Bu nedenle çeşitli fonksiyonel gruplara dönüştürülebilirler.

anti-Endoperoksit **115**'in CHCl_3 içinde uzun sürede $\text{P}(\text{OEt})_3$ (3 eq.) ile düzenlenmesi sonucu hidroksi-epoksit **122** ve hidroksi-endoperoksit **143** bileşiklerinin bir karışımı (6:4) elde edildi. **122** ve **143** kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yapıları $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ile belirlendi. *anti*-Endoperoksit **115**, $\text{P}(\text{OEt})_3$ 'ün bir ekivalentiyle reaksiyona sokulduğunda tek ürün olarak hidroksiendoperoksitin **143** olduğu gözlemlendi. Buna göre $\text{P}(\text{OEt})_3$ ile hidroperoksit (-OOH) grubu indirgendikten sonra siklik peroksit grubu (-O-O-) düzenlenmektedir (Şema 2.8). *anti*-Endoperoksit **115**, asimetric olduğundan iki epoksit izomeri oluşması gerekirken tek izomer **122** elde edildi. Karışımın $^1\text{H-NMR}$ spektrumundan diğer izomerin çok az oluştuğu gözlenmesine rağmen izole edilemedi.

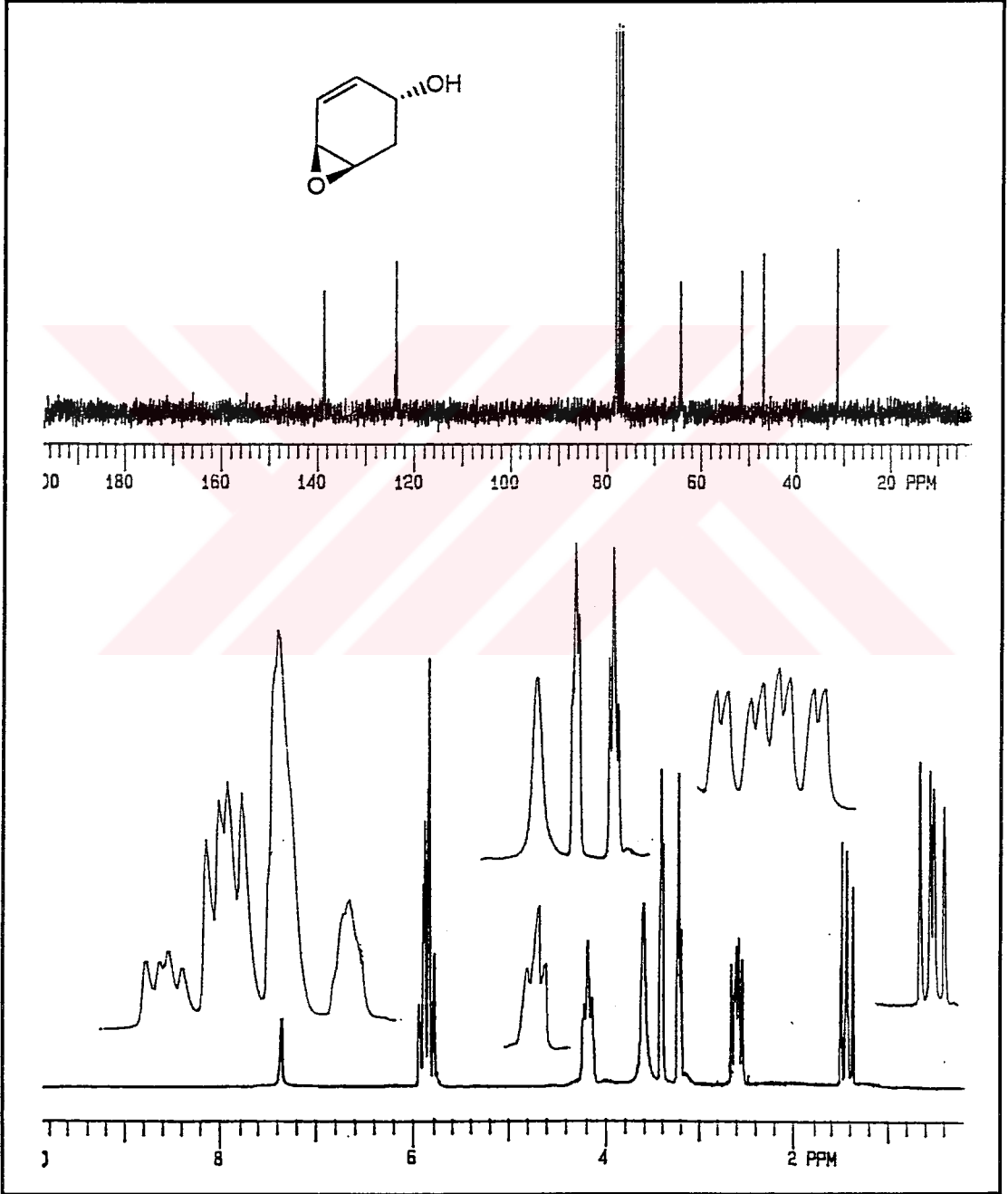


Şema 2.8.

122'nin yanı sıra diğer epoksitin oluşmaması veya izole edilememesi, sterik engelle açıklanabilir.

Endoperoksitlerin $\text{P}(\text{OEt})_3$ ile düzenlenmesi, Balcı ve grubu tarafından conduritol ve türevlerinin sentezinde de başarıyla uygulanmıştır.^{39b,c}

Şekil 2.29a'da Hidroksi-epoksit **122**'nin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu verilmiştir. $\delta=5.89$ ppm'de olefinik protonlardan biri (H_4 veya H_5) AB sisteminin A kısmını oluşturarak dubletin dubletin dubletine yarılmıştır ($J_{45}=10.1, 3.7, 2.2$ Hz). AB sisteminin B kısmı ise $\delta=5.82$ ppm'de br. dublete ($J_{45}=10.1$ Hz) yarılarak rezonans olmaktadır. $\delta=4.18$ ppm

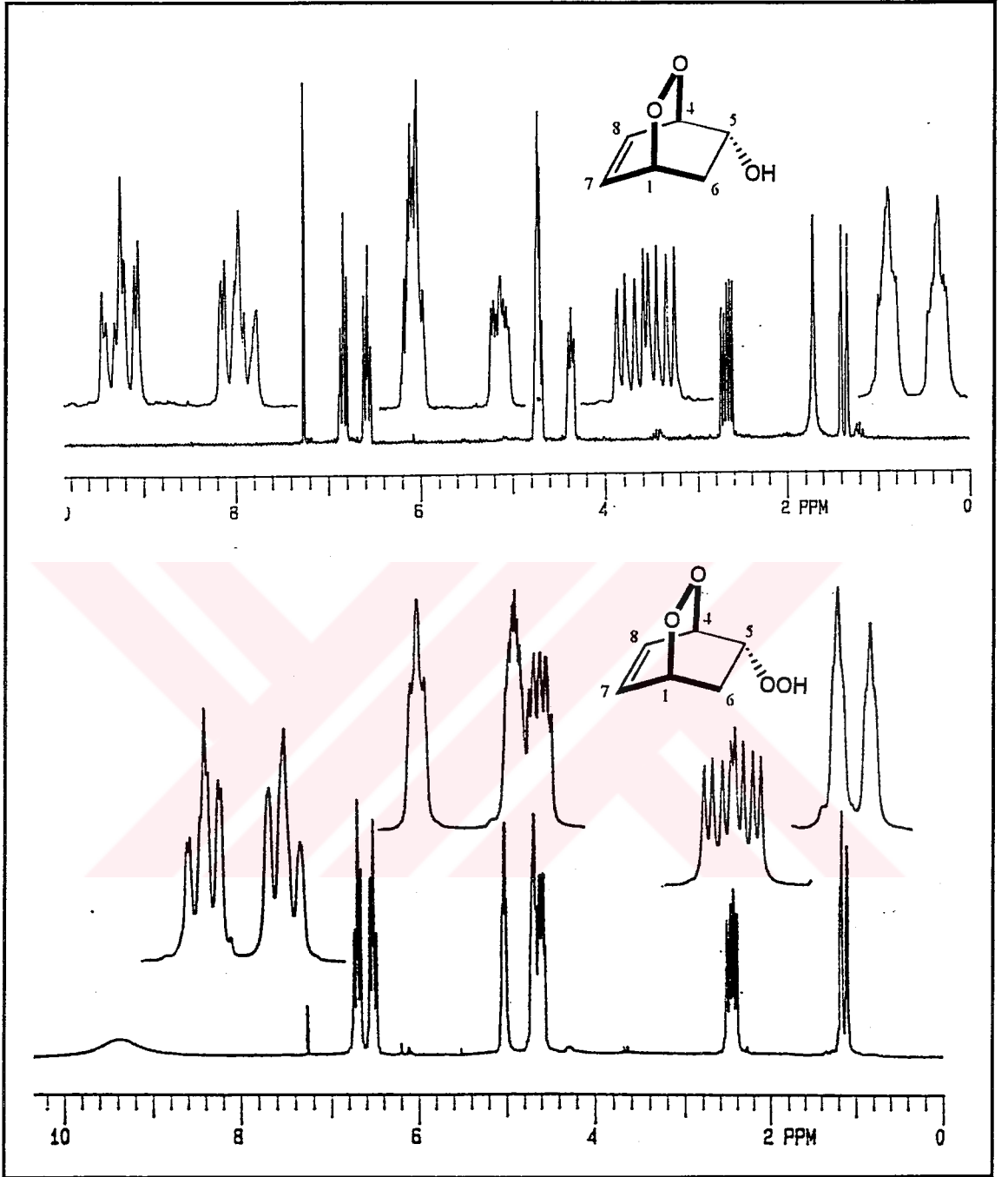


Şekil 2.29. Hidroksi-epoksit **122**'nin a) 200 MHz $^1\text{H-NMR}$, b) 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları (CDCl_3).

de H_3 multiyet, $\delta=3.60$ ppm'de -OH protonu br. singlet, $\delta=3.41$ ve $\delta=3.21$ ppm'de epoksit protonlarının (H_1, H_6) her biri iki ayrı multiyet vermişlerdir. $\delta=2.60-1.44$ ppm'de metilenik protonlar (H_2, H_2') AB sistemi vererek rezonans olmaktadır. AB sisteminin A kısmı dubletin dubletin dubletine ($J_{22'}=14.0, 7.7, 2.5$ Hz) B kısmı ise dubletin dubletine ($J_{22'}=14.0, 10.3$ Hz) ayrılmaktadır.

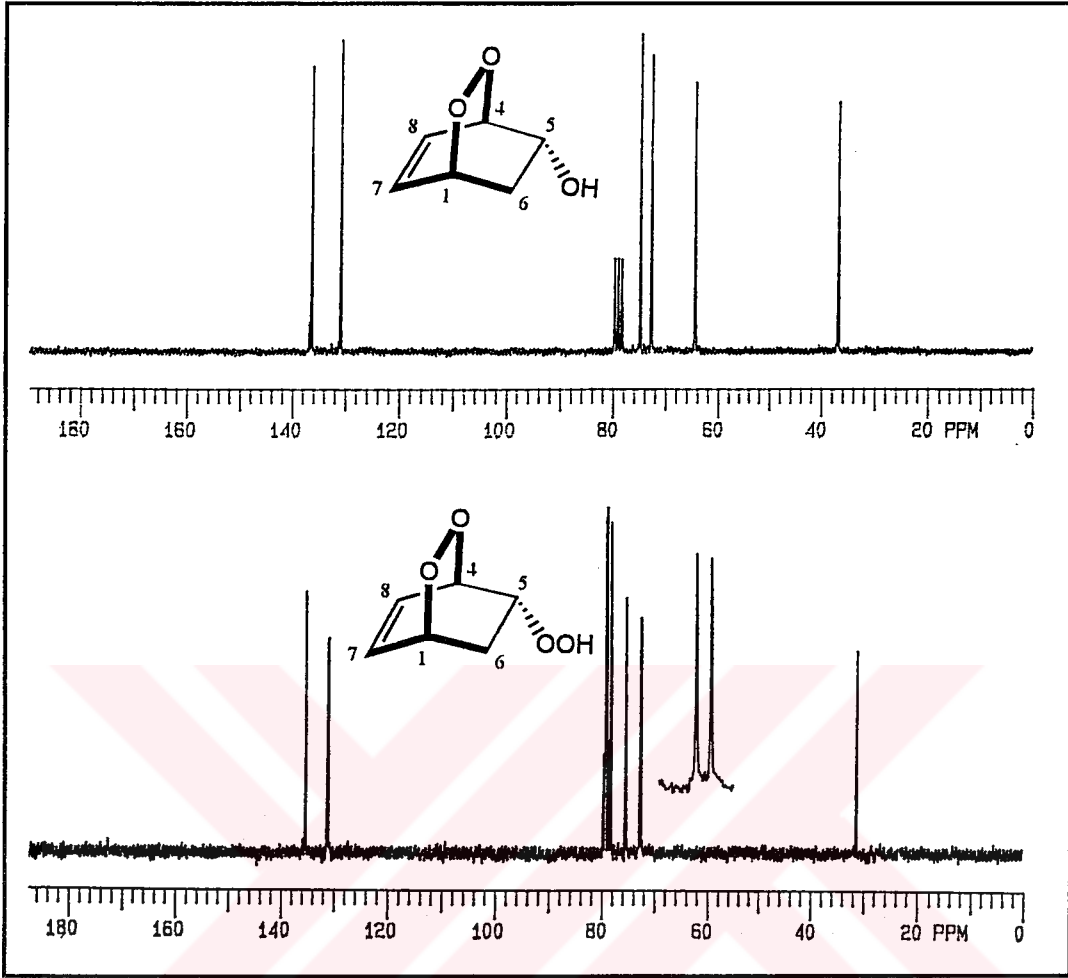
Hidroksi-epoksit **122**'nin ^{13}C -NMR spektrumunda beklenen altı sinyal görülmektedir (Şekil 2.29b). Olefinik karbonlara ait iki sinyal $\delta=138.49$ ve 123.92 ppm'de, hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon (C_3) $\delta=64.45$ ppm'de, epoksit karbonları (C_1 ve C_6) $\delta=51.60, 47.06$ ppm'de iki sinyal ve $\delta=31.40$ ppm'de metilenik karbon (C_2) tek sinyal vererek rezonans olmaktadır.

Şekil 2.30'da hidroksi-endoperoksit **143**'ün 200 MHz ^1H -NMR spektrumu görülmektedir. Hidroperoksit **115**'de olduğu gibi olefinik protonlar (H_7 ve H_8), $\delta=6.84-6.58$ ppm'de AB sistemi vererek rezonans olmaktadır. ($J_{78}=8.0, J_{71}=5.9, J_{74}=2.0, J_{84}=5.5, J_{81}=1.5$ Hz). $\delta=4.73$ ppm'de köprü başı protonları H_1 ve H_4 multiyet, $\delta=4.37$ ppm'de H_5 protonu multiyet vermektedir. Metilenik protonlar $\delta=2.69$ ve $\delta=1.36$ 'da AB sistemi vererek rezonans olmaktadır. ($J_{6_{exo}6_{endo}}=13.9, J_{6_{exo}5}=7.9, J_{6_{exo}1}=3.6, J_{6_{endo}1}=2.1$ Hz). $\delta=1.71$ ppm'deki br. singlet hidroksil protonuna aittir. Hidroperoksit **115** bileşiğinin spektrumu ile karşılaştırıldığında **122** 'den farklı olarak H_1 ve H_4 protonlarının **115**'de ayrı bölgelerde rezonans oldukları gözlenmektedir. Bu durum hidroperoksit grubundan kaynaklanmaktadır (Şekil 2.30).



Şekil 2.30. a) Hidroksi-endoperoksit 143'ün, b) hidropoksi-endoperoksit 115'in 200 MHz ¹H-NMR spektrumları (CDCl₃).

Hidroksi-endoperoksit 143'ün 50 MHz ¹³C-NMR spektrumu yapıyla uyum içerisindedir (Şekil 2.31). Beklenildiği gibi olefinik bölgede iki sinyal ($\delta=136.69, 131.05$ ppm), alifatik bölgede dört sinyal ($\delta=75.06, 72.89, 64.52, 36.98$ ppm) gözlenmektedir.

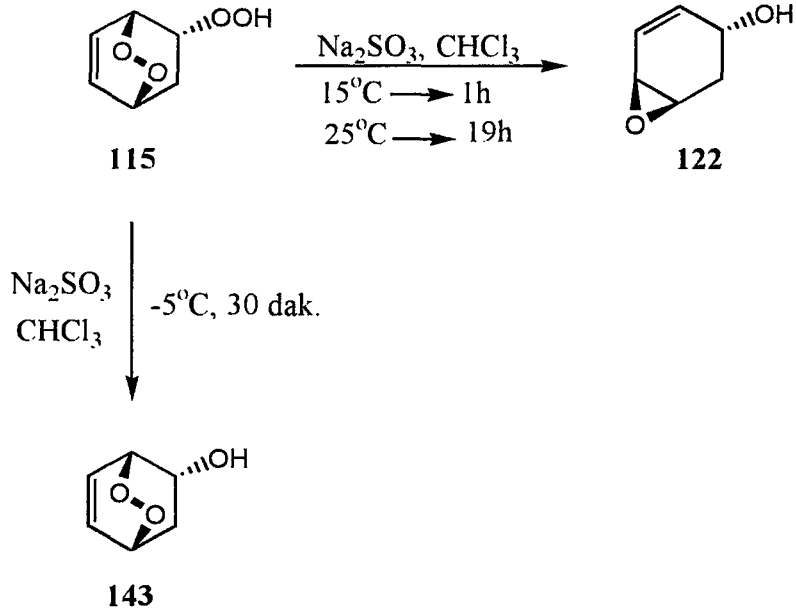


Şekil 2.31. a) 143'ün, b) 115'in 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumları (CDCl_3).

2.5.2. *anti*-Endoperoksit 115'in Na_2SO_3 İle İndirgenmesi

anti-Endoperoksit 115, CHCl_3 içinde sulu Na_2SO_3 ile muamele edildiğinde önce hidroksi-endoperoksit⁴⁶ 143'ün oluştuğu ve reaksiyon süresinin uzatılmasıyla ürünün tamamıyla hidroksi-epoksit 122'ye dönüştüğü ^1H -NMR spektrumuyla tesbit edildi.

Sonuçta *proto*-Quercitolün (1) sentezi için anahtar bileşik olan hidroksi-epoksit 122, iki farklı yöntemle 115'den elde edildi. Ancak Na_2SO_3 yönteminde hidroksi-epoksit 122, $\text{P}(\text{OEt})_3$ düzenlenmesinden farklı olarak tek ürün olarak oluşmaktadır (verim: % 40) (Şema 2.9).



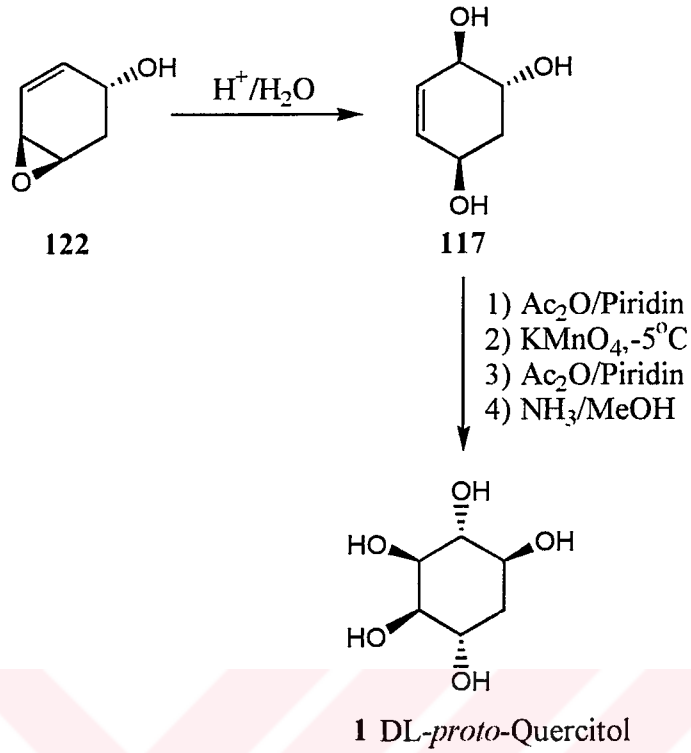
Şema 2.9.

Hidroksi-epoksit **122**, *proto*-quercitolün (**1**) sentezinde⁶⁸ olduğu gibi, bazı deoksistreptamin türevlerinin sentezinde^{10,69} de anahtar bileşik olarak kullanılması açısından önemlidir.

2.5.3. Siklohekzen-Hidroksi-Epoksit **122**'nin Hidrolizi

Siklohekzen-hidroksi-epoksit **122**'den *proto*-quercitole (**1**) geçmek için epoksitin açılması gereklidir. Epoksit halkasının açılmasında nükleofil sadece alil kısmından⁷⁰ saldırı yapacağı için tek açılma ürünü triol **117**'de epoksit halkasının açılması bakımından molekül **122**'nin asimetrik olmasının hiçbir önemi yoktur.

Hidroksi-epoksit **122** 1 N H₂SO₄ çözeltisi içinde oda sıcaklığında bir saat karıştırıldı. Asit BaCO₃ ile nötralize edilip katı ürünler filtre edildi. Çözeltinin suyu uzaklaştırılıp ürün vakum desikatöründe kurutuldu. ¹H-NMR ile yapılan analizde teorik olarak beklenildiği gibi tek ürün olarak triol **117**'nin oluştuğu anlaşıldı (Şema 2.10).



Şema 2.10.

Triol 117 asetatına dönüştürülerek yapısı karakterize edildi. Triasetat 119'un ¹H-NMR spektrumu da 2.1.4'de sentezi anlatılan triasetat 119'un ¹H-NMR spektrumu ile karşılaştırıldı ve spektral değerlerin birbiriyle aynı olduğu görüldü.

2.5.4. *proto*-Quercitol Sentezlerinin Karşılaştırılması

proto-Quercitol (1), birçok bitkide bulunan bir doğal ürün olmasına rağmen literatürde yalnız üç sentez çalışması vardır. McCasland'ın sentezinde¹¹ çıkış maddesi olarak bir doğal ürün olan inositol alınmış ve çok uzun yöntemle *proto*-Quercitol (1) elde edilmiştir (Şema 1.2). Suami^{12,13} ve Cambie'nin¹⁴ sentezleri öncekine göre kısa olmasına rağmen bunlarda da çıkış maddesi olarak yine doğal ürünler (inositol, conduritol) kullanılmıştır (Şema 1.3 ve Şema 1.4). Her üç sentez yönteminde de bazı doğal ürünlerin veya birçok basamakta sentezlenmiş ürünlerin çıkış maddesi olarak alınması bu yöntemlerin uygulanabilirliğini azaltmaktadır. İlk defa bu çalışmada 1,4-sikloheksadienden (113)

çıkılarak *proto*-quercitol (**1**) için kısa ve kullanışlı dört farklı sentez yöntemi geliştirilmiş oldu. Bu yöntemlerden birisinde *proto*-quercitolün (**1**) ve *gala*-quercitolün (**14**) sentezi, üç kademede gerçekleştirildi.

Triol **117**'nin *trans*-hidroksilasyonu ve triasetoksi-epoksit izomerlerinin (**120** ve **121**) asetoliz reaksiyonundan *proto*-quercitol pentaasetatın (**136**) yanı sıra *vibo*-quercitol pentaasetat (**140**) elde edildi. Böylece *vibo*-quercitol (**13**) sentezi için stereospesifik olmayan iki yeni sentez yöntemi ortaya konulmuş oldu.



3. DENEYSEL KISIM

3.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddeler literatürde açıklanan şekilde saflaştırıldı⁷¹.

3.2. Kromatografik Ayırmalar

3.2.1. Kolon Kromatografisi

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

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

3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi

Silikagel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preparatif) (Merck)

3.3. Spektrumlar

¹H-NMR Varian 60 MHz spektrometre

Varian 200 MHz "

Varian 400 MHz "

¹³C-NMR Varian 50 MHz spektrometre

Varian 100 MHz "

IR Perkin-Elmer 337 Grating spektrofotometre

3.4. Deneyleler

3.4.1. 1,4-Sikloheksadienin (113) Fotooksijenasyonu

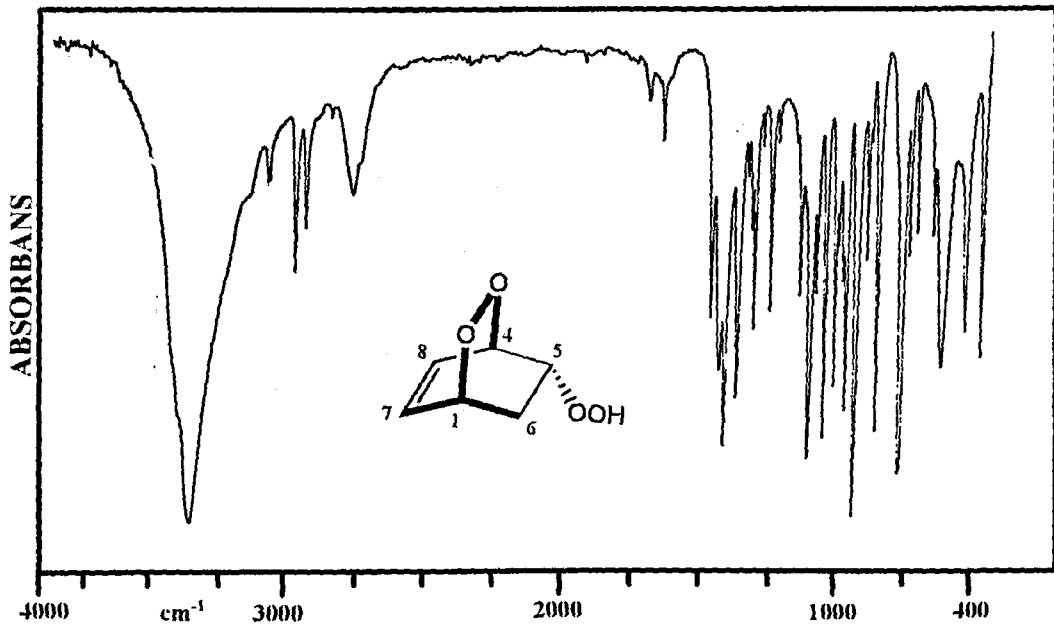
1.0 g (12.5 mmol) 1,4-sikloheksadien (**113**) 100 ml CH₂Cl₂ içinde çözüldü. 20 mg tetrafenilporfirin (TTP) ilave edildi. Oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılan çözeltiden

yavaş bir akımla kuru oksijen gazı geçirilirken sistem bir projektör lambası (150 wattlık) ile ışlandırıldı. $^1\text{H-NMR}$ ile takip edilen reaksiyonun 48 saatte tamamlandığı anlaşıldı. Karışımın $^1\text{H-NMR}$ spektrumundan **115** ve **116**'nın 88:12 oranında olduğu tesbit edildi. Çözücü evaporatörde (30°C , 20 mm Hg) uzaklaştırıldı. Ham ürün 100 g silikagel kolondan n-hekzan/eter (1:1) ile yürütülerek saflaştırıldı. İlk fraksiyonda endo-peroksit **115** (1.15 g, verim: % 63) ve ikinci fraksiyonda endoperoksit **116** (0.12 g, verim % 7) elüe edildi.

anti-2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-7-en-5-il Hidroperoksit (115): Kloroform/eterden kristallendirildi. Beyaz pamuk şeklindeki kristallerin erime noktası $131-132^\circ\text{C}$ olarak bulundu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 8.85 (br.s, -OOH), 6.73 (ddd, $J=8.3, 6.3, 1.8$ Hz, C(7)-H); 6.56 (ddd, $J=8.3, 6.9, 1.4$ Hz, C(8)-H); 5.08 (m, C(4)-H); 4.69 (m, C(1)-H); 4.60 (ddd, $J=8.1, 4.0, 2.5$ Hz, C(5)-H); 2.54 (ddd, $J=14.2, 8.1, 3.7$ Hz, C(6)-H); 1.20 (dm, $J=14.2$, C(6')-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) : δ 29.81, 71.07, 71.26 75.22, 129.54, 134.27.

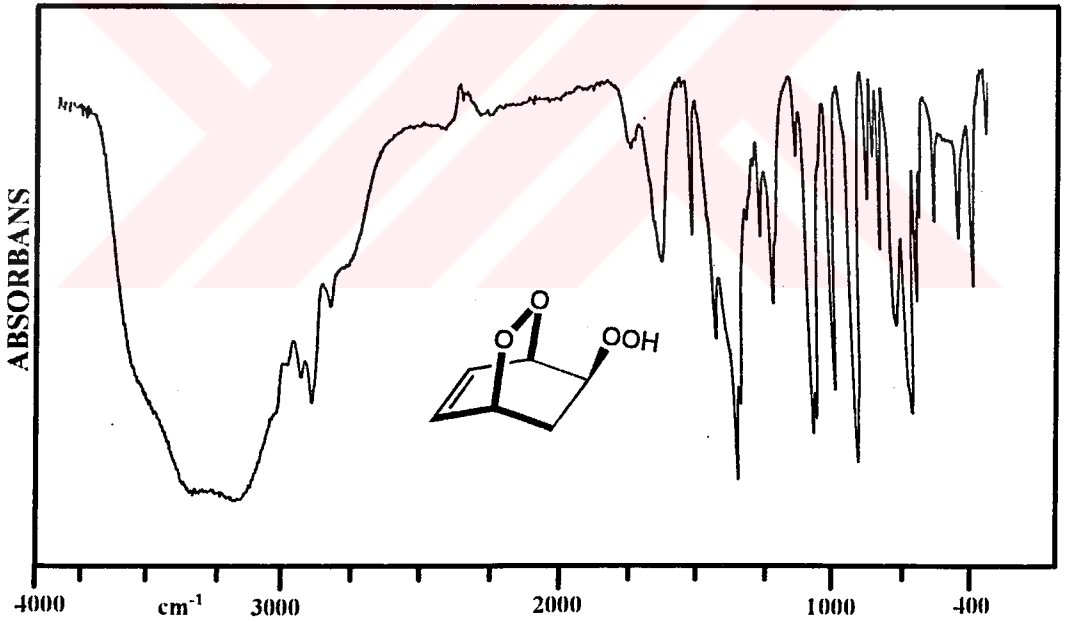


IR (KBr, cm^{-1}): 3380, 2920, 1430, 1380, 1330, 1280, 1210, 1100, 1060, 1010, 970, 930, 900, 860, 815, 720.

***syn*-2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-7-en-5-il Hidroperoksit (116):** Kloroform/petrol eterinden kristallendirilen açık sarı kristallerin erime noktası 98-100°C olarak bulundu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 8.82 (br.s, -OOH), 6.74 (ddd, $J=8.2, 5.8, 1.7$ Hz, C(7)H); 6.63 (ddd, $J=8.2, 6.2, 1.8$ Hz, C(8)H); 5.06 (dq, $J=6.2, 1.7$ Hz, C(4)H); 4.64 (m, C(1)H); 4.21 (ddd, $J=9.9, 4.3, 1.9$ Hz, C(5)H); 1.96(ddd, $J=14.3, 9.9, 2.4$ Hz, C(6)H); 1.83 (dt, $J=14.3, 4.0$ Hz, C(6')H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 27.42, 70.93, 72.53, 77.58, 130.09, 135.06.



IR (KBr, cm^{-1}): 3234, 2978, 2927, 1651, 1446, 1370, 1344, 1217, 1089, 1012, 936, 731.

3.4.2. (2,5/1)-Sikloheks-3-en-triolün (117) Sentezi

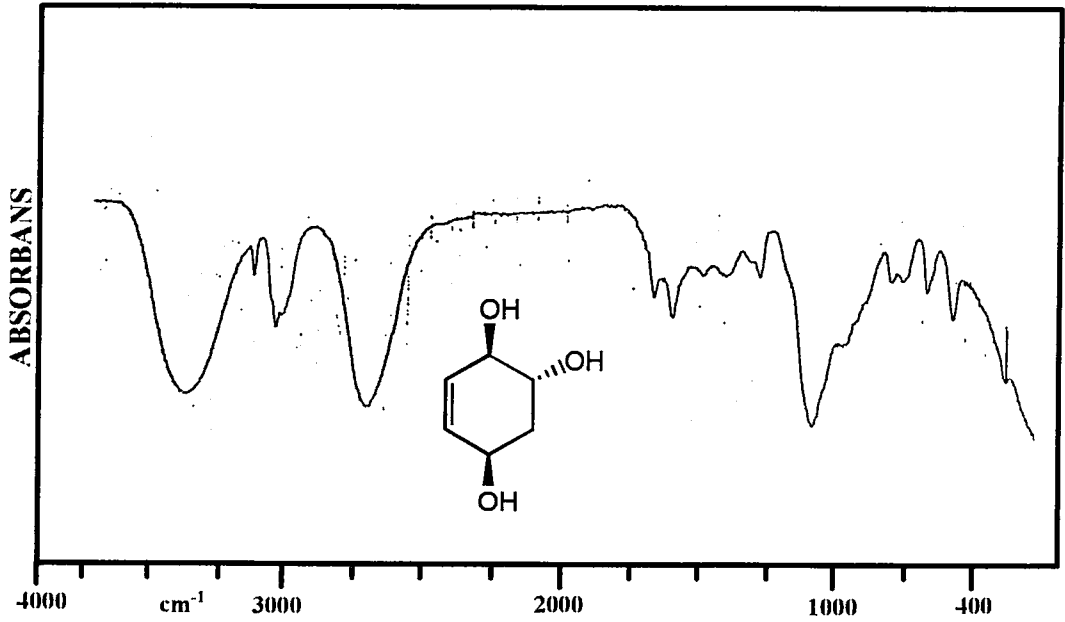
a) 115'in LiAlH₄ ile İndirgenmesinden: 261 mg (6.87 mmol) LiAlH₄ 50 ml kuru THF'de çözülüp 0°C'ye soğutuldu. Manyetik olarak karıştırılan çözeltiye azot gazı altında 450 mg (3.13 mmol) endoperoksit 115 25 ml THF'de çözülerek 3 saatte ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 20 g. silikagel ve eter ilave edilerek bir gece bekletildi. Reaksiyon karışımına hidrolizin tamamlanması için 50 ml metanol ilave edilip süzüldü. Çözücüler evaporatörde (20 mmHg, 40°C) uzaklaştırıldı. Ham ürün 35 g Al₂O₃'de (bazik, deaktif-III) 95:5 kloroform/metanol ile yürütülerek saflaştırıldı. 163 mg (2,5/1)-sikloheks-3-en-triol (117) (renksiz kristal) elde edildi (erime noktası 76-78°C, verim: % 40).

b) 115'in Tiyüöre ile İndirgenmesinden: 1.0 g (6.94 mmol) endoperoksit 115 50 ml metanolde çözülüp çözeltiye 1.06 g (13.88 mmol) tiyüöre ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında 1 saat manyetik olarak karıştırıldı. Karışım filtre edildikten sonra çözücü evaporatörde (20 mm Hg, 35°C) uzaklaştırıldı. Arta kalan ürün (3x100 ml) etil asetat ile ekstrakte edildi. Ham triol 100 g silikagel kolondan kloroform/metanol (97:3) ile yürütüldü ve mutlak metanolden kristallendirilerek saflaştırılan (2,5/1)-sikloheks-3-en-triolün (117) erime noktası (renksiz kristal) 76-78°C olarak bulundu (0.63 g verim: % 70).

¹H-NMR (200 MHz, D₂O): δ 5.75 (br.d, AB sisteminin A kısmı, J=10.5, Hz, C(4)H); 5.66 (dd, J=10.5, 1.8 Hz, C(3)H), 4.28 (br.q, J=3.8 Hz, C(5)H), 3.91 (ddd, J=7.2, 1.7, 1.4 Hz, C(2)H), 3.73 (ddd, J=11.9, 7.2, 4.7 Hz, C(1)H), 1.82 (m, C(6)2H).

¹³C-NMR (50 MHz, D₂O): δ 38.67, 67.10, 71.44, 74.33, 132.29, 133.81.

IR (KBr, cm⁻¹): 3350, 2920, 2480, 1440, 1400, 1190, 1060, 870, 790, 730.



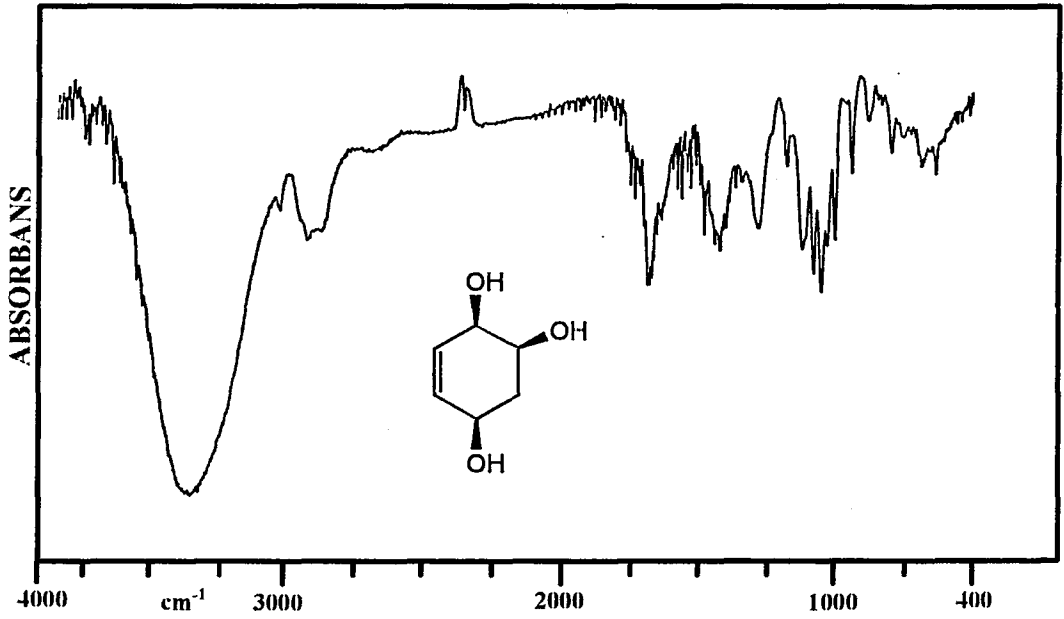
3.4.3. (1,2,5)-Siklohekz-3-en-triolün (118) Sentezi

116'nın LiAlH_4 veya tiyoüre ile indirgenmesi yukarıdaki gibi gerçekleştirildi. LiAlH_4 reaksiyonundan elde edilen verim % 55, tiyoüre reaksiyonundan elde edilen verim % 50'dir. Etanolden kristallendirilen renksiz kristallerin erime noktası $95-96^\circ\text{C}$ 'dır.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O): δ 5.76 (br.s, olefinik protonlar); 4.21 (dd, $J=9.7, 6.1$ Hz, C(5)H), 4.0 (m, C(2)H), 3.61 (dt, $J=12.2, 3.7$ Hz, C(1)H), 1.96 (m, C(6)H), 1.56 (dt, $J=14.1, 12.2, 9.7$ Hz, C(6)H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, D_2O): δ 37.38, 69.63, 70.77, 71.27, 131.58, 138.91.

IR (KBr, cm^{-1}): 3387, 2593, 2876, 1676, 1472, 1421, 1268, 1114, 1063, 1038, 1012, 987, 910.



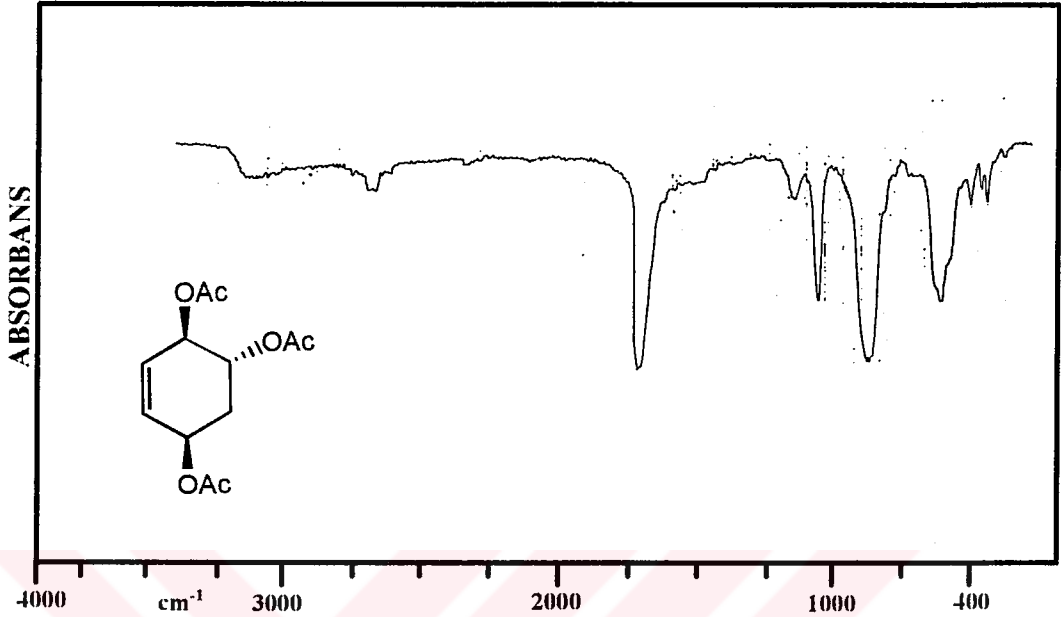
3.4.4. (2,5/1)-Triasetoksi-3-Siklohekzen (119)

400 mg (3.07 mmol) (2,5/1)-siklohekz-3-en-triol (117) 5 ml piridin içinde çözülüp 1250 mg (12.25 mmol) Ac_2O ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında manyetik olarak 6 saat karıştırılıp 0°C 'ye soğutulmuş 200 ml 1 N HCl çözeltisine döküldü. (3x100 ml) eterle ekstrakte edildi. Organik faz önce 25 ml doymun NaHCO_3 çözeltisi ile sonra da 10 ml suyla yıkandı. Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Eter evaporatörde (20 mm Hg, 20°C) uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat/hekzandan kristallendirilerek 525 mg (verim: % 67) saf (2,5/1)-triasetoksi-3-siklohekzen (119) (renksiz kristal) elde edildi. Erime noktası $30\text{-}31^\circ\text{C}$ olarak bulundu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 5.89 (br. dd, AB sisteminin A kısmı, $J=10.0, 2.9$ Hz, C(4)H), 5.75 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J=10.0, 2.5$ Hz, C(3)H), 5.31 (m, C(2)H), C(5)H, 5.17 (ddd, $J=11.1, 6.9, 4.4$ Hz, C(1)H), 2.20-1.90 (m, C(6)2H) ve üç CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 21.44, 21.51, 21.58, 31.50, 66.73, 69.14, 70.57, 129.17, 129.38, 170.57, 170.78, 170.86.

IR (KBr cm^{-1}): 2940, 1740, 1430, 1320, 1230, 1040, 960, 910.



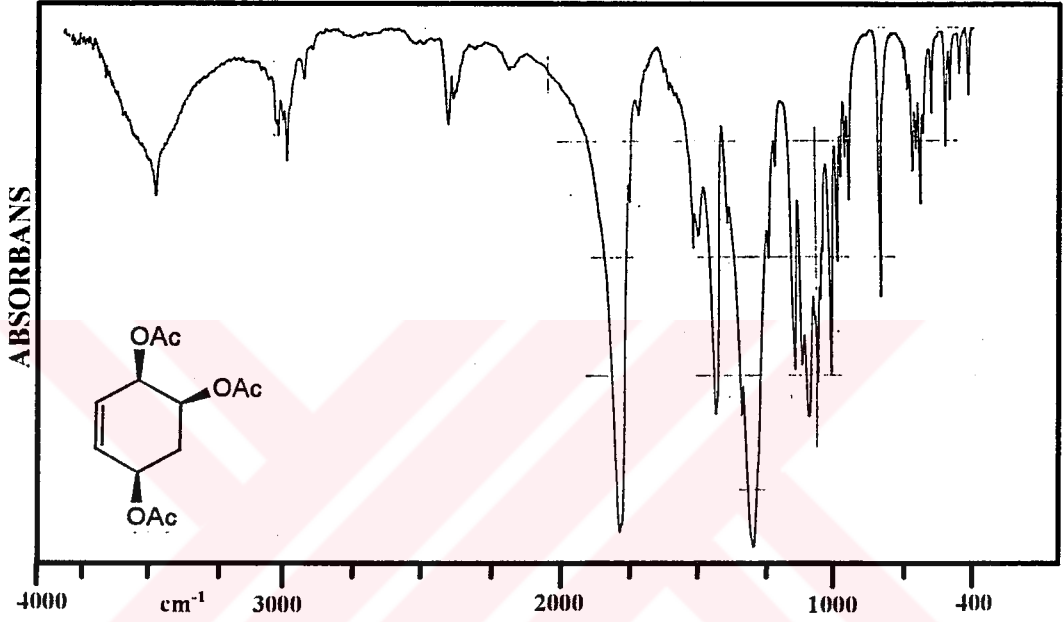
3.4.5. (1,2,5)-Triasetoksi-3-Siklohekzen (137)

200 mg (1.54 mmol) (1,2,5)-siklohekz-3-en-triol (**118**) 0°C'ye soğutularak 3 ml piridin içinde çözüldü. Karışıma 626 mg (6.14 mmol) asetik anhidrit damla damla ilave edildi. Çözelti 4 saat 0°C'de, 14 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisiyle takip edilen reaksiyonun 18 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Karışım 0°C'ye soğutulmuş 100 ml 1 N HCl çözeltisine döküldü ve (3x100 ml) eterle ekstrakte edildi. Organik faz önce 10 ml doymuş NaHCO_3 çözeltisiyle sonra da 5 ml su ile yıkandı. Na_2SO_4 üzerinden kurutularak eter evaporatörde (20 mm Hg, 20°C) uzaklaştırıldı. Ürün kloroform/hekzandan kristallendirilerek 198 mg (verim: % 50) saf (1,2,5)-triasetoksi-3-siklohekzen (**137**) elde edildi. Kristallerin erime noktası 92-93°C olarak bulundu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 5.90 (AB sistemi, $J=10.1, 2.8, 1.4$ Hz, olefinik protonlar), 5.40 (m, C(2)H) ve C(5)H), 5.01 (dt, $J=10.6, 3.9$ Hz, C(1)H), 2.20-1.90 (m, C(6)H) ve üç CH_3).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 21.34, 21.40, 21.50, 29.31, 65.85, 67.16, 67.96, 126.54, 132.60, 170.45, 170.63, 170.76.

IR (KBr, cm^{-1}): 3004, 2953, 2391, 2365, 1778, 1497, 1395, 1242, 1114, 1063, 987, 782.



3.4.6. DL-proto-Quercitol Pentaasetat (136)

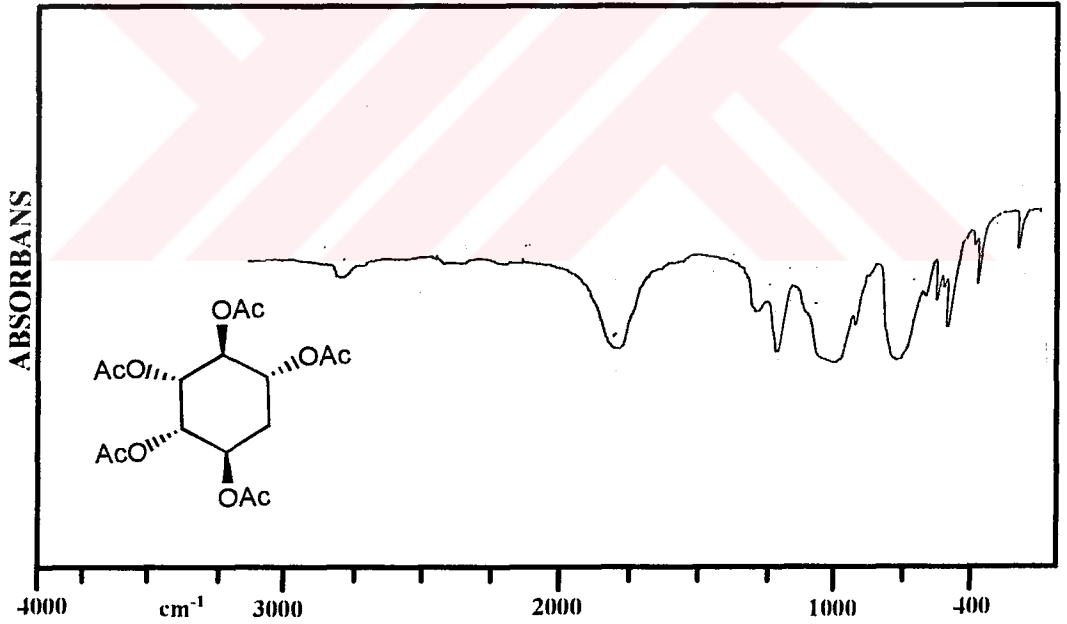
4.0 g (15.63 mmol) triasetat **119** 500 ml'lik üç boyunlu bir balonda 100 ml % 95'lik etanolde çözüldü. Reaksiyon kabı dıştan -5°C 'ye soğutuldu. Çözelti mekanik karıştırıcıyla çok hızlı bir şekilde karıştırılırken 2.46 g (15.63 mmol) KMnO_4 ve 1.87 g (15.63 mmol) MgSO_4 'ın 40 ml sudaki çözeltisi damla damla 7 saatte ilave edildi. Sıcaklık -15°C 'ye düşürülüp 15 saat ilave karıştırmadan sonra katı ürün filtre edildi. Çözeltideki su ve alkol 40 ml kalıncaya kadar evaporatörde (20 mmHg, 55°C) buharlaştırıldı. Organik madde etil asetatla (3x30 ml) ekstrakte edilerek Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Etil asetat evaporatörde (20 mm Hg, 35°C) uzaklaştırıldı ve 3.0 g (% 66) ham triasetoksi-diol **135** elde edildi. Triasetoksi-diolün **135** yukarıdaki prosedüre göre asetillenmesiyle pentaasetat

136'ya dönüştürüldü. Ürün etil asetat/n-hekzandan kristallendirilerek saflaştırıldı. 2.81 g, verim: % 73. Beyaz kalın kristallerin erime noktasının 115-116°C olduğu gözlemlendi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.37 (t, J=10.0 Hz, C (2)H), 5.33 (dd, J=4.0, 3.2 Hz, C(4)H), 5.23 (dd, J=10.0, 3.2 Hz, C(3)H), 5.16 (ddd, J=14.4, 9.2, 5.2 Hz, C(1)H), 5.08 (br.q, J=3.6 Hz, C(5)H); 2.23 (br.dt, J=14.4, 5.2, 3.6 Hz, C (6')H), 2.14 (br.s, iki CH₃), 2.04 (br.s, iki CH₃), 2.00 (m, C(6)H), 2.00 (s, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.52, 20.61, 20.69, 20.78, 20.85, 29.65, 67.43, 68.24, 68.85, 69.30, 70.68, 169.11, 169.67, 169.82, 169.93.

IR (KBr, cm⁻¹): 2960, 1740, 1440, 1370, 1230, 1170, 1050, 950, 920, 850, 750, 650, 600.



3.4.7. DL-*proto*-Quercitol (1)

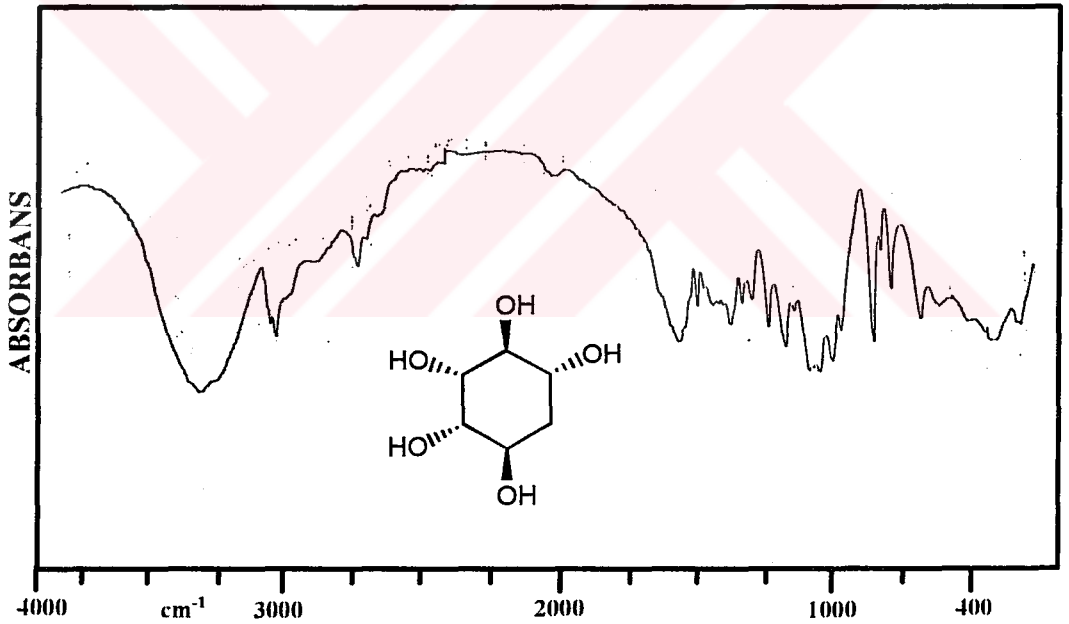
300 mg (0.802 mmol) pentaasetoksisikloheksan (**136**) 15 ml metanol içinde çözülüp çözültiden yavaş bir akımla 2 saat kuru NH₃ gazı geçirildi. Çözücü ve asetamid evaporatörde (20 mm Hg, 55°C) uzaklaştırıldı. Vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinden 24 saat

kurutuldu. Ürün mutlak etanol ile kristallendirildi. 132 mg (kantitatif verimle) *proto-quercitol* (**1**) elde edildi. Beyaz iğne kristallerin erime noktası 228-229°C'dir.

¹H-NMR (200 MHz, D₂O): δ 3.94 (br.q, J=3.3 Hz, C (5)H), 3.83 (dd, J=3.3, 3.5 Hz, C(4)H), 3.70 (ddd, J=11.4, 9.3, 5.1 Hz, C(1)H), 3.62 (dd, J=9.6, 3.3 Hz, C(3)H), 3.47 (t, J=9.3, 9.6 Hz, C(2)H), 1.89 (br.ddd, J=14.0, 5.1, 3.9 Hz, C(6)H), 1.72 (ddd, J=14.0, 11.4, 2.9 Hz, C(6)H).

¹³C-NMR (50 MHz, D₂O): δ 36.20, 71.51, 71.83, 73.90, 75.17, 77.49.

IR (KBr, cm⁻¹): 3300, 2900, 2430, 1420, 1370, 1280, 1210, 1170, 1130, 1050, 1000, 900, 850, 770, 580.



3.4.8. *gala*-Quercitol Pentaasetat (**139**)

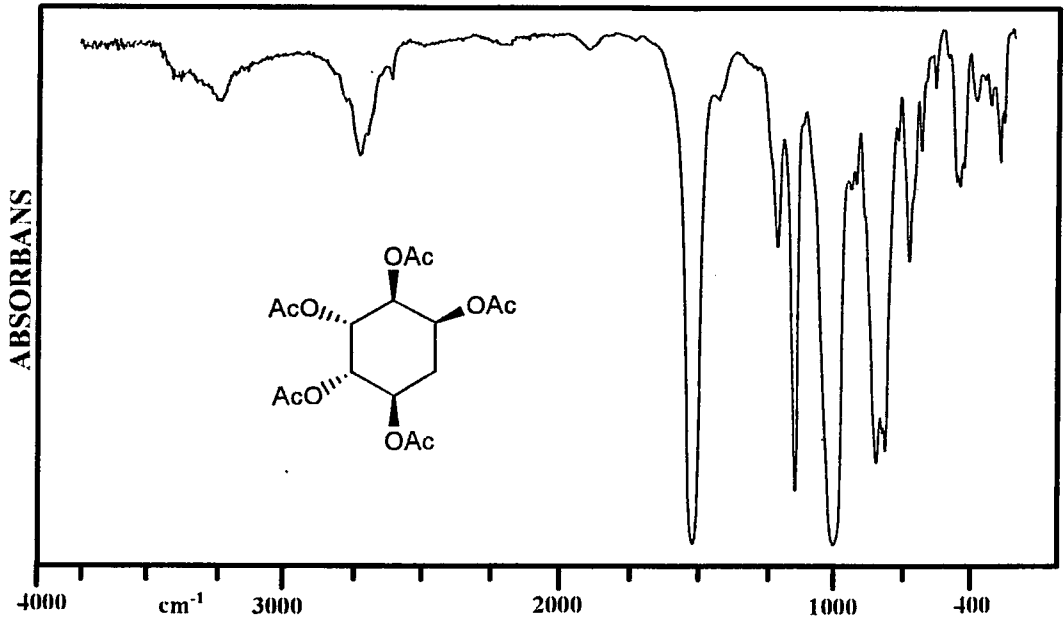
50 ml'lik iki boyunlu balonun boyunlarından birine azot gazı girişi, diğerine kurutma tüpü takılarak 0°C'ye soğutuldu. 91 mg (0.67 mmol) N-metilmorfolin oksit monohidrat (NMO), 1 ml su ve 0.5 ml aseton ilave edilerek karıştırılan çözeltiye yaklaşık 2.0 mg OsO₄ (0.008 mmol) ve 170 mg (0.66 mmol) triasetat **137** ilave edildi. Bu iki fazlı çözelti

kuvvetli şekilde 0°C'de 2 saat ve oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımının, homojen ve açık kahverenkli olduğu gözlemlendi. İnce tabaka kromatografisiyle takip edilen reaksiyonun 24 saat sonra bittiği tesbit edildi. 0.01 g NaHSO₃ ve 0.5 g florisil 2 ml su içinde homojenize edilerek reaksiyon karışımına ilave edildi. Karışım 10 dakika karıştırılıp 50 ml'lik gauche hunisinden Celite (0.5 g) üzerinden süzülürdü. Celite üç defa 10 ml'lik asetonla yıkandı. Süzüntüye 0.5 ml 12 N H₂SO₄ ilave edilerek pH 7'ye ayarlandı. Aseton evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra sulu karışıma 0.1 ml 12 N H₂SO₄'in damla damla ilavesiyle pH 5'e ayarlandı ve triasetoksi-diol **138**, etil asetat (4x20 ml) ile ekstrakte edilerek N-metilmorfolin hidrosülfattan ayrıldı. Birleştirilen etil asetat fazları 2 ml % 25'lik NaCl'le yıkandı ve sulu faz 10 ml etil asetatla tekrar ekstrakte edildi. Etil asetat ekstraktları Na₂SO₄ üzerinden kurutulularak süzülürdü. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılmasıyla 134 mg triasetoksi-diol **138** (% 70) elde edildi. 134 mg (0.462 mmol) triasetoksi-diol **138** 2 ml piridinde çözülüp 141.4 mg (1.39 mmol) asetik anhidrit ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında manyetik olarak 6 saat karıştırılıp 0°C'ye soğutulmuş 60 ml 1 N HCl çözeltisi-sine döküldü. Eterle (3x30 ml) ekstrakte edildi. Organik faz önce 8 ml doymun NaHCO₃ çözeltisi ile sonra da 3 ml suyla yıkandı, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Eter evaporatörde (20 mm Hg, 20°C) uzaklaştırılıp ham ürün mutlak 2-propanolde kristallendirildi (110 mg, % 64, e.n.: 116-117°C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.39 (m, 1H), 5.26 (m, 3H), 5.11 (dt, J=8.83, 4.42 Hz, 1H), 1.98-2.27 (m, C(6)2H), 2.11 (s, CH₃), 2.09 (s, CH₃), 2.04 (s, CH₃), 2.01 (s, CH₃), 2.00 (s, CH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 22.69 (3CH₃), 22.76, 22.87, 31.13, 68.71, 69.69, 70.21, 71.82, 171.28, 171.33, 171.72.

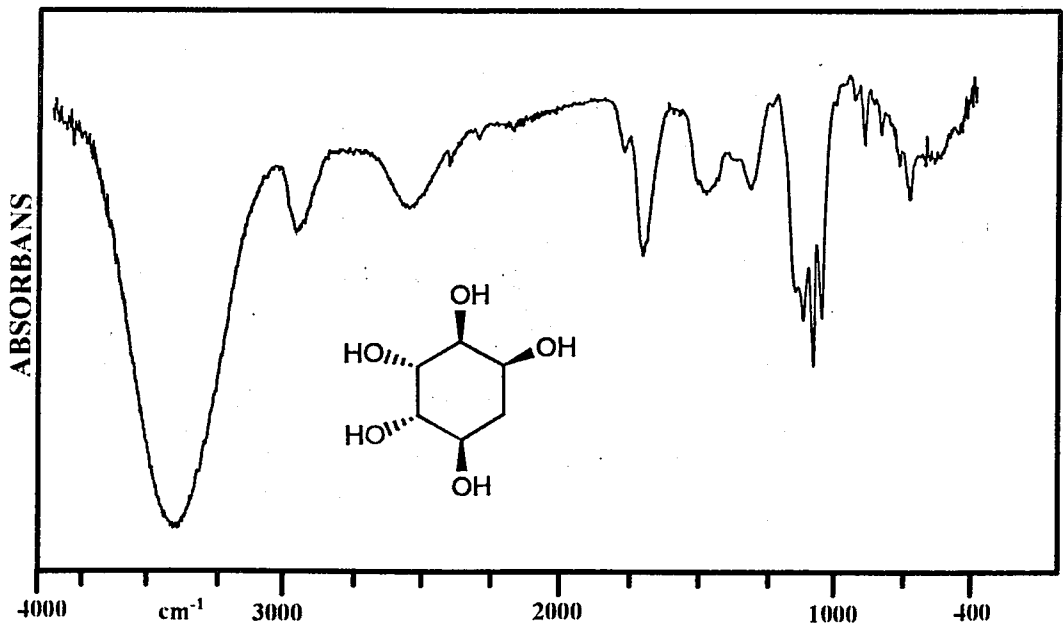
IR (KBr, cm⁻¹): 3055, 2978, 2953, 1753, 1446, 1395, 1242, 1089, 1039, 961, 757.



3.4.9. DL-gala-Quercitol (14)

proto-Quercitol (1) sentezinde olduğu gibi 139'un (90 mg, 0.24 mmol) ammonolizi ile kantitatif verimle (39 mg, 0.24 mmol) sentezlendi. Mutlak metanolden kristallendirilen *gala*-quercitolün (14) erime noktası 256-257°C olarak bulundu.

IR (KBr, cm^{-1}): 3412, 2953, 2519, 1676, 1421, 1268, 1114, 1089, 1038, 1012.



¹H-NMR (200 MHz, D₂O): δ 4.66 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.76 (dd, AB sisteminin B kısmı, J=10.2, 4.4 Hz, 1H), 3.66 (dd, AB sisteminin A kısmı, J=9.1, 3.3 Hz, 1 H), 2.07 (m, AB sisteminin B kısmı, 1 H); 1.72 (dt, AB sisteminin A kısmı, J=11.4, 10.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (50 MHz, D₂O): δ 38.00, 70.99, 72.47, 76.21, 76.48, 76.79.

3.4.10. Triol 117'nin SeO₂ Katalizörlüğünde H₂O₂ İle Hidroksilasyonu

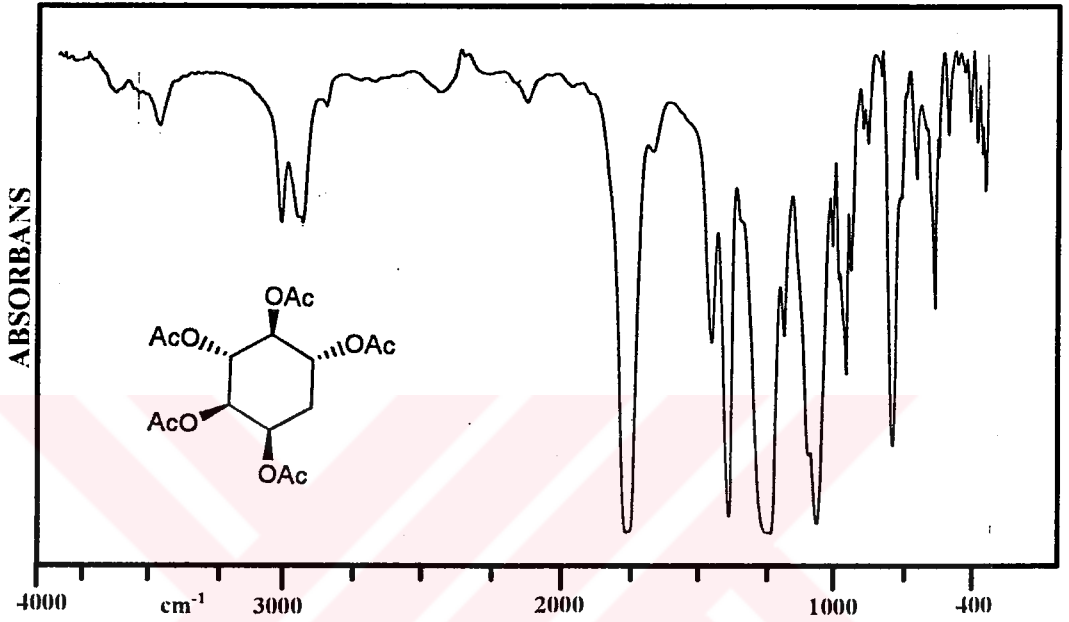
480 mg (3.69 mmol) triol 117 3.6 ml % 99'luk asetik asitte çözülerek karıştırılan çözeltiye 5.6 mg (0.051 mmol) SeO₂ ilave edildi. Reaksiyon karışımının sıcaklığı su banyosu ile 40°C'ye çıkarıldı ve sonra 2.1 ml (18.52 mmol) % 30'luk H₂O₂ 90 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Reaksiyon 40-65°C'de 71 saat karıştırıldı. Sonra asetik asit ve su evaporatörde (20 mm Hg, 60 °C) uzaklaştırılarak ham ürün piridinde çözüldü. 2.5 g (24.5 mmol) Ac₂O ilave edilerek 6 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım 0°C'ye soğutulmuş 200 ml 1 N HCl çözeltisine döküldü. Eterle (3x100 ml) ekstrakte edildi. Organik faz önce 25 ml doygun NaHCO₃ ile sonra da 100 ml suyla yıkanarak MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve ham ürün 20 g silikagel kolondan kloroform/hekzan (20:80) ile süzüldü. Karışımın 7:3 oranında (554 mg, toplam verim: % 40) *proto*-quercitol pentaasetat (**136**) ve *vibo*-quercitol pentaasetat (**140**) olduğu ¹H-NMR spektrumu ile tesbit edildi. **136** ve **140** karışımı fraksiyonlu kristallendirme ile ayrıldı; -5°C'de mutlak etanolden **140** (e.n.: 113-114°C) kristallendirildikten sonra sıvı kısmın da oda sıcaklığında etil asetat/petrol eterinden kristallendirilmesiyle **136** (e.n.: 115 °C) elde edildi.

3.4.11. DL-*vibo*-Quercitol Pentaasetat (DL (1,2,4/3,5)-Sikloheksanpentaasetat) (**140**)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.46 (dd, J=6.5, 3.4 Hz, C(2)H); 5.44 (t, J=9.7, Hz, C(4)H); 5.28 (dd, J=4.3, 1.8 Hz, C(1)H); 5.15 (q, J=9.7 Hz, C(5)H); 4.94 (dd, J=10.3, 3.2 Hz, C(3)H), 2.28 (dt, J=4.3, 8.6 Hz, C(6)H); 2.14 (s, CH₃), 2.01 (s, 2CH₃), 2.00 (s, CH₃), 1.98 (s, CH₃), 1.75 (m, C(6)H).

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

IR (KBr, cm^{-1}): 3489, 3029, 2953, 1753, 1446, 1395, 1242, 1063, 936, 782, 604.



3.4.12. Triasetat 119'un Dimetildioksiran (DMD) ile Epoksidasyonu

3.4.13. Dimetildioksiranın (DMD'nin) Sentezi^{62b}

2 L'lik üç boyunlu dibi yuvarlak reaksiyon balonuna etkili bir manyetik karıştırıcı ile katı madde aktarma hunisi yerleştirildi. Boyunlardan biri U borusu vasıtasıyla iki boyunlu toplama balonu ile birleştirildi ve -78°C 'ye (kuru buz/etanol) soğutuldu. Reaksiyon balonu 127 ml su (saf su EDTA üzerinden destillendi), 96 ml (1.31 mol) aseton ve 29 g NaHCO_3 ile dolduruldu. Karışım buz banyosu yardımıyla $5-10^\circ\text{C}$ 'ye soğutulurken şiddetli olarak karıştırıldı ve bu esnada katı karoat ($2\text{KHSO}_5, \text{KHSO}_4, \text{K}_2\text{SO}_4$, 60 g, 0.0977 mol) 3 dakika aralıklarla beş kısımda ilave edildi. Son katılmadan 3 dakika sonra aşırı derecede olmayan (80-100 Torr) bir vakum uygulandı, reaksiyon balonundan soğutma banyosu uzaklaştırıldı ve şiddetli olarak karıştırılırken DMD/aseton -78°C 'ye soğutulmuş toplama balonuna destillenerek toplandı. DMD'nin aseton çözeltisi susuz K_2CO_3

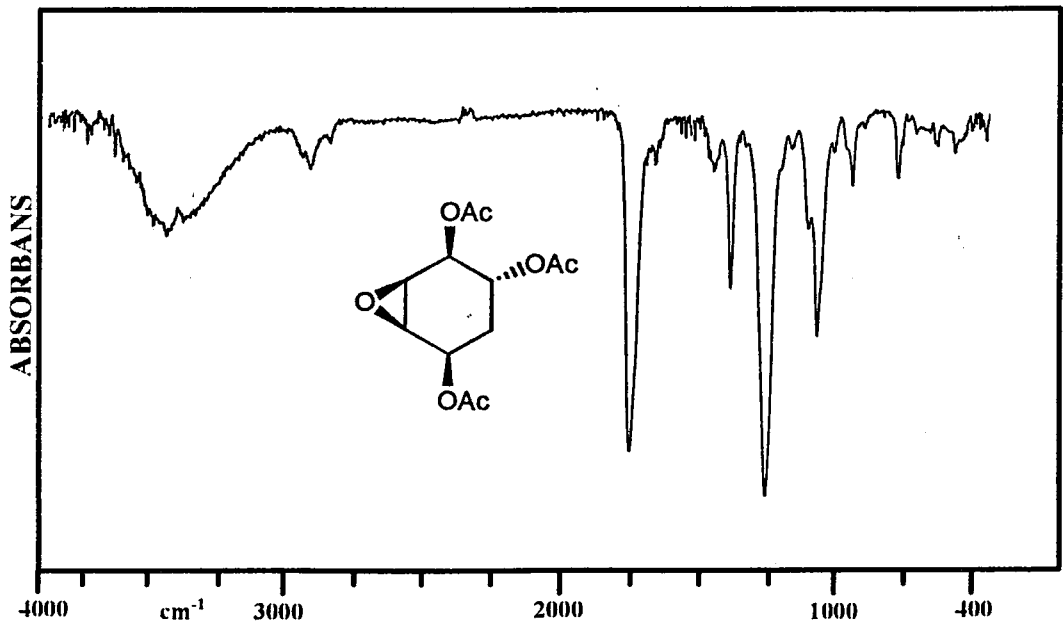
üzerinden kurutuldu ve moleküler sieve üzerinde -20°C 'de soğutucuda muhafaza edildi (75 ml).

-5°C 'de manyetik olarak karıştırılan dimetildioksiranın asetonadaki 400 ml (ca. 7.8 mmol) çözeltisi üzerine 108 mg (0.78 mmol) susuz K_2CO_3 ve 100 mg (0.39 mmol) triasetat **119**'un 3 ml CH_2Cl_2 'deki çözeltisi ilave edildi. İki saat -5°C 'de, iki saat de oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra karışım süzülerek çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. $^1\text{H-NMR}$ spektrumu integre edilerek epoksit karışımlarının **120** ve **121** 1:3 oranında olduğu belirlendi (100 mg, toplam verim : % 94). Epoksit karışımı (**120** ve **121**) 50 g silikagel kolona yüklenerek etil asetat/hekzanla (10:90) yürütüldü. İlk fraksiyonda *syn*-izomer **121** (70 mg, % 66), ikinci fraksiyonda *anti*-izomer **120** (25 mg, % 24, $112-113^{\circ}\text{C}$) izole edildi.

3.4.14. ($1\alpha, 2\alpha, 3\beta, 5\alpha, 6\alpha$)-2,3,5-Triasetoksi-7-oksabisiklo[4.1.0]^{1,6}heptan (**121**)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 5.43 (br.q, $J=2.8$ Hz, C(5)H); 5.08 (m, C(3)H, C(2)H); 3.23 (m, C(6)H); 3.12 (d, $J=3.0$ Hz, C(1)H); 1.60-2.20 (m, C(4)2H); 2.15 (s, CH_3), 2.02 (s, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 22.83, 22.97, 28.71, 53.36, 56.24, 69.07, 69.30, 71.84, 171.95, 172.05, 172.16.



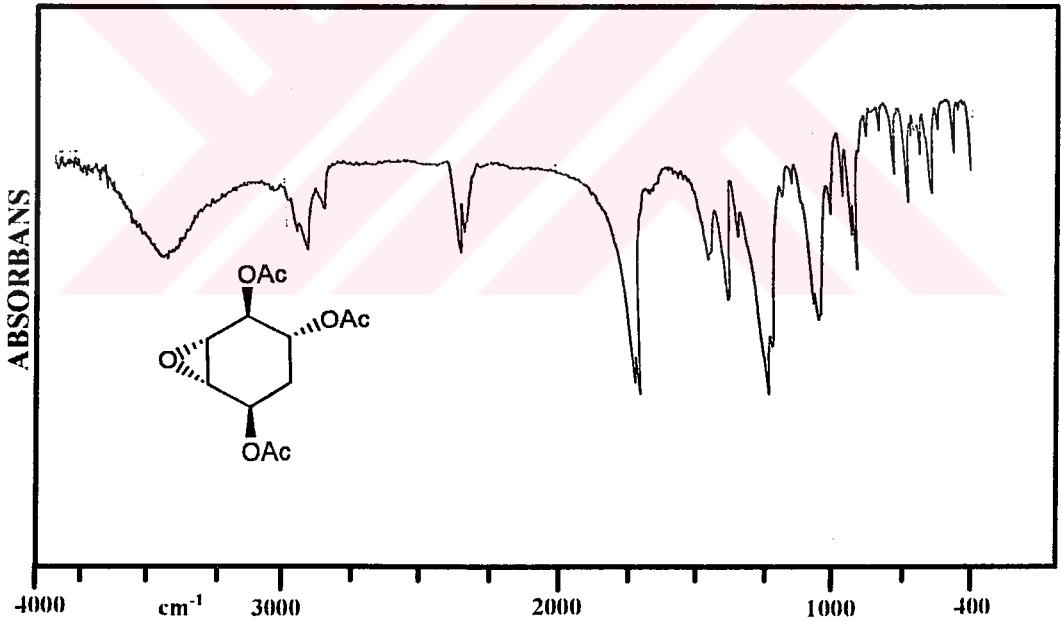
IR (KBr, cm^{-1}): 2927, 2310, 1753, 1395, 1246, 1063, 910, 757.

3.4.15. (1 α , 2 β , 3 α , 5 β , 6 α)-2,3,5-Triasetoksi-7-oksabisiklo[4.1.0]^{1,6}heptan (120)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.30 (dt, $J=2.1, 7.8$ Hz, C(5)H); 5.03 (m, C(3)H); 4.98(m, C(2)H); 4.98 (m, C(2)H); 3.54 (m, C(1)H ve C(6)H); 1.80-2.18 (m, C(4)H₂); 2.13 (s, CH_3); 2.12 (s, CH_3); 2.06 (s, CH_3).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 21.19, 21.43, 28.62, 53.40, 53.68, 67.16, 69.49, 69.68, 169.95, 170.58, 171.05.

IR (KBr, cm^{-1}): 2953, 2876, 2391, 2340, 1778, 1727, 1472, 1421, 1268, 1063, 910.



3.4.16. Epoksit 120'nin Asetolizi

100 mg (0.37 mmol) epoksit 120 2 ml Ac_2O içinde çözümlenerek iki damla H_2SO_4 (% 98'lik) ilave edilip 25°C 'de karıştırıldı. İnce tabaka ile takip edilen reaksiyonun 3 saatte tamamlandığı tespit edildi. Karışım 0°C 'ye soğutulurak 10 ml su ilave edildi ve bir saat

karıştırıldı. Reaksiyon karışımı eterle (3x50 ml) ekstrakte edildi. Organik faz önce NaHCO₃ çözeltisiyle (15 ml) ve sonra su (5 ml) ile yıkandı ve MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ¹H-NMR integrasyonundan **136** ve **140** pentaasetat karışımının 7:3 oranında olduğu belirlendi (125 mg, toplam verim: % 90).

3.4.17. Epoksit 121'in Asetolizi

Epoksit **121**'in (80 mg, 0.29 mmol) asetolizi için yukarıda tarif edilen prosedür uygulandı. ¹H-NMR analizinden ürün dağılımının **120**'nin asetoliziyle aynı (7:3) olduğu belirlendi (98 mg, toplam verim: % 90).

3.4.18. Triasetat 119'un m-CPBA ile Epoksidasyonu

460 mg (1.80 mmol) triasetat **117** 8 ml CH₂Cl₂de çözülerek üzerine 5.68 g m-CPBA (% 60, 19.80 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 72 saat refluks edildi. ¹H-NMR analizi, halka açılma ürünleri *proto*- ve *vibo*-quercitollerin triasetoksidiol türevlerinin yanı sıra **120**'nin de oluştuğunu gösterdi. Ayırmak için ham ürün yukarıdaki prosedüre göre asetatına çevrildi. Asetillenmiş ürün karışımı silikagel kolondan (50 g) etil asetat/hekzanla (10:90) yürütüldü. İlk fraksiyonda epoksit **120** (80 mg, % 16), ikinci fraksiyonda pentaasetat **136** ve **140** karışımı (300 mg, toplam verim: % 45) izole edildi. *proto*-Quercitol pentaasetat (**136**) ve *vibo*-quercitol pentaasetat (**140**) karışımının 7:3 oranında olduğu ¹H-NMR ile belirlendi. Epoksit **120** CH₂Cl₂/hekzandan kristallendirildi ve erime noktası 112-113°C olarak tesbit edildi.

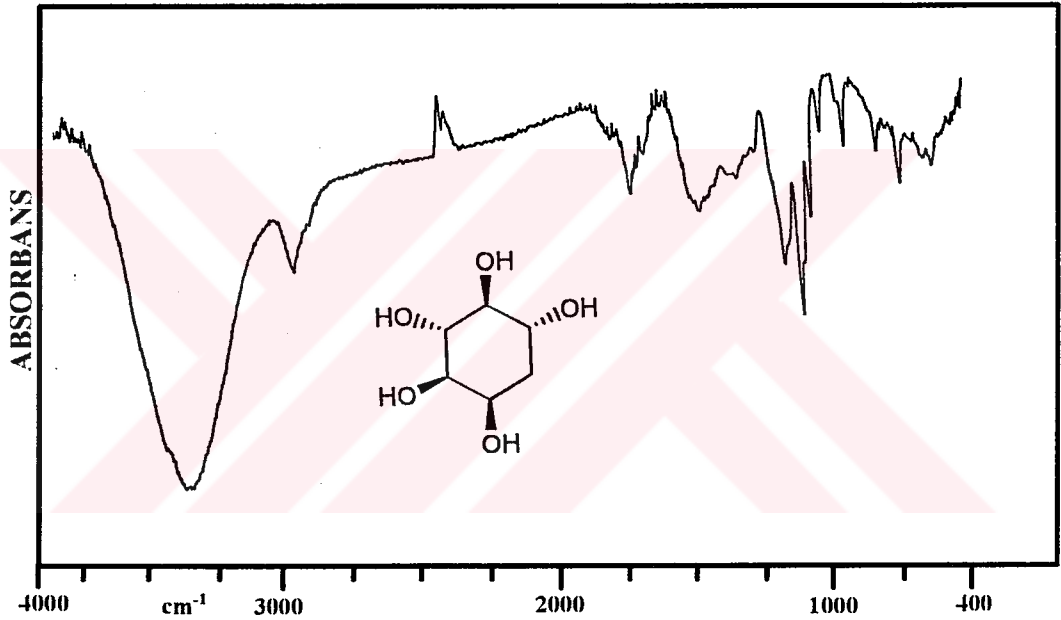
3.4.19. DL-*vibo*-Quercitol ((1,2,4/3,5)-Sikloheksanpentol) (**13**)

150 mg (0.40 mmol) penta-asetoksi-sikloheksan (**140**) 10 ml mutlak metanolde çözüldü. Çözeltiden yavaş bir akımla 2 saat kuru NH₃ gazı geçirildi. Metanol ve asetamid evaporatörde (20 mm Hg, 55°C) uzaklaştırıldı ve *vibo*-quercitol (**13**) mutlak etanolden kristallendirilerek (e.n.: 161-162°C) saflaştırıldı (65 mg, verim: kantitatif).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O): δ 4.07 (br q, $J=3.0$ Hz, H-C(1)); 3.77 (ddd, $J=12.0, 9.4, 4.8$ Hz, H-C(5)); 3.57 (t, $J=9.2$ Hz, H-C(3)); 3.50 (dd, $J=9.2, 3.0$ Hz, H-C(2)); 3.25 (t, $J=9.2$ Hz, H-C(4)); 2.10 (dt, $J=14.1, 3.9$ Hz, H-C(6)); 1.56 (ddd, $J=14.3, 12.1, 2.5$ Hz, H-C(6'));

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, D_2O): δ 39.44, 72.77, 72.77, 77.11, 78.12, 81.80.

IR (KBr, cm^{-1}): 3361, 2927, 1421, 1114, 1038, 987, 680.



3.4.20. *anti*-2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-7-en-5-il Hidroperoksitin (115) $\text{P}(\text{OEt})_3$ İle Düzenlenmesi

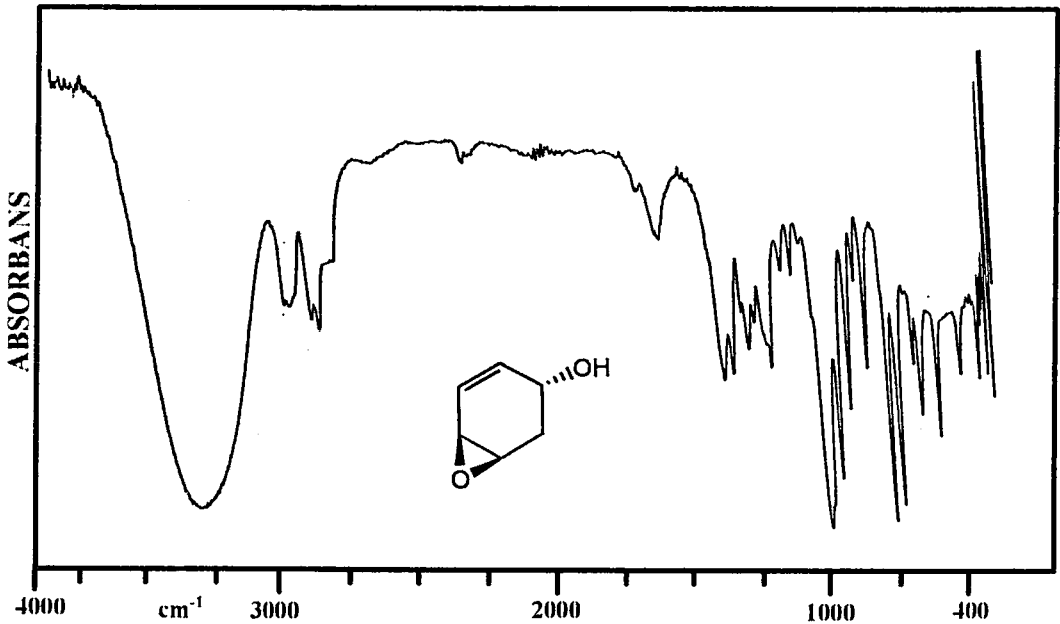
a) 380 mg (2.64 mmol) *anti*-endoperoksit 115 30 ml CHCl_3 'da çözülüp 0°C 'ye soğutuldu. Basınç dengeli damlatma hunisinden 15 ml CHCl_3 'da çözülen 1096 mg (6.60 mmol) $\text{P}(\text{OEt})_3$ 2 saatte ilave edildi. 18 Saat 25°C 'de ilave karıştırıldıktan sonra çözücü evaporatörde (20 mm Hg, 30°C) uzaklaştırıldı. $^1\text{H-NMR}$ integrasyonundan ürünün 6:4 oranında epoksi-alkol 122 ve hidroksi-endoperoksit 143 olduğu belirlendi. Karışım 100 g bazik Al_2O_3 (deaktif-III) kolondan 5:95 etil asetat/n-hekzan karışımı ile elüe edildi. İlk

fraksiyonda 89 mg (0.79 mmol) epoksi-alkol **122** (verim: % 30), ikinci fraksiyonda 30 mg (0.23 mmol) hidroksi-endoperoksit **143** (verim: % 9) elde edildi. Eterden kristallen-dirilen hidroksi-endoperoksit **143**'ün erime noktası 104-105°C olarak bulundu.

b) 300 mg (2.08 mmol) *anti*-endoperoksit **115** 20 ml CHCl₃'da çözülerek -15°C'ye soğutuldu. Basınç dengeli damlatma hunisinden 10 ml CHCl₃'da çözülen 346 mg (2.08 mmol) P(OEt)₃ 90 dakikada ilave edildi. Oda sıcaklığında 2 saat ilave karıştırılmadan sonra çözücü evaporatörde (20 mm Hg, 30°C) uzaklaştırıldı. ¹H-NMR spektrumundan tek ürün olarak hidroksi-endoperoksit **143**'ün oluştuğu ve integrasyondan **143**'ün % 45 oranında olduğu belirlendi.

3.4.21. (1 α ,3 β ,6 α)-3-Hidroksi-7-oksabisiklo[4.1.0^{1,6}]hept-4-en (**122**)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.89 (ddd, $J_{45}=10.1, 3.7, 2.2$ Hz, AB sisteminin A kısmı, 1H); 5.82 (br.d, $J_{45}=10.1$ Hz, AB sisteminin B kısmı, 1H); 4.18 (m, C(3)H); 3.60 (br.s, -OH, 1H); 3.41 (m, epoksit protonu, 1H); 3.21 (m, epoksit protonu, 1H); 2.60 (ddd, AB sisteminin A kısmı, C(2)H, $J_{22'}=14.0, 7.7, 2.5$ Hz); 1.44 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J_{22'}=14.0, 10.3$ Hz, C(2')H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 31.40, 47.06, 51.60, 64.45, 123.92, 138.49.

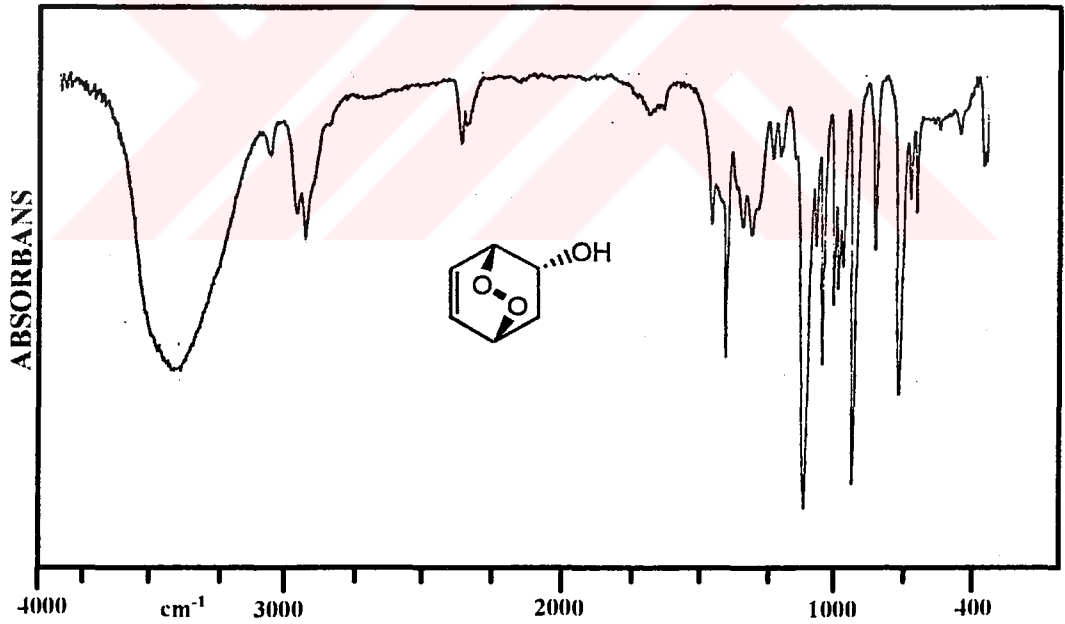
IR (sıvı, NaCl, cm^{-1}): 3412, 3055, 3029, 2953, 2927, 2851, 1651, 1446, 1421, 1344, 1268, 1089, 1012.

3.4.22. *anti*-2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-7-en-5-il Hidroksit (143)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6.84 (ddd, $J=8.0, 5.9, 2.0$ Hz, C(7)-H; 6.58 (ddd, $J=8.0, 5.5, 1.5$ Hz, C(8)-H; 4.73 (m, C(1)-H ve C(4)-H; 4.37 (m, C(5)-H); 2.69 (ddd, $J=13.9, 7.9, 3.6$ Hz, C(6')-H); 1.71 (br.s, -OH); 1.36 (dd, $J=13.9, 2.1$ Hz, C(6)-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 36.98, 64.52, 72.89, 75.06, 131.05, 136.69.

IR (KBr, cm^{-1}): 3412, 3080, 2978, 2953, 1446, 1395, 1344, 1293, 1089, 1012, 910.



3.4.23. *anti*-2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-7-en-5-il Hidroperoksitin (115) Na_2SO_3 İle İndirgenmesi

a) 1.0 g (6.94 mmol) *anti*-endoperoksit 115 30 ml CHCl_3 'da çözülerek -5°C 'ye soğutuldu. Karıştırılan çözeltiye 1 M Na_2SO_3 'den 6.9 ml (6.94 mmol) damla damla ilave

edildi. İnce tabaka kromatografisiyle takip edilen reaksiyonun 30 dakikada tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon karışımına 5 ml doymuş NaCl çözeltisi ilave edilerek kloroform (4x20 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulmuş çözücü evaporatörde (20 mm Hg, 30°C) uzaklaştırıldı. Ürün **143** eterden kristallendirilerek saflaştırıldı (450 mg, verim: % 51).

b) (1 α , 3 β , 6 α)-3-Hidroksi-7-oksabisiklo[4.1.0^{1,6}]hept-4-en (122): 1.0 g (6.94 mmol) *anti*-endoperoksit **115** 30 ml CHCl_3 'da çözülerek 15°C'ye soğutuldu. Karıştırılan çözeltiye 1 M Na_2SO_3 'den 8.0 ml (8.0 mmol) damla damla ilave edildi. Bir saat 15°C'de karıştırıldıktan sonra reaksiyona oda sıcaklığında 19 saat devam edildi. İnce tabaka kromatografisiyle takip edilen reaksiyonun 20 saat sonunda **143** üzerinden tamamiyle epoksi-alkol **122**'ye dönüştüğü tesbit edildi. Sonra reaksiyon karışımının work-upı a)'daki gibi yapıldı ve ham ürün 20 g nötral Al_2O_3 (deaktif-IV) kolondan süzüldü. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla 310 mg (2.76 mmol, verim: % 40) saf epoksi-alkol **122** elde edildi.

3.4.24. (1 α , 3 β , 6 α)-3-Hidroksi-7-oksabisiklo[4.1.0^{1,6}]hept-4-en'nin (122) Hidrolizi

200 mg (1.78 mmol) epoksi-alkole **122** 1 N H_2SO_4 çözeltisinden 20 ml ilave edildi. Oda sıcaklığında 30 dakika karıştırılan karışıma 8.0 g BaCO_3 ilavesiyle 10 dakika daha karıştırıldı. Katı kısım filtre edildikten sonra çözücü evaporatörde (20 mm Hg, 50°C) uzaklaştırıldı. Triol **117** vakum desikatöründe 12 saat P_2O_5 üzerinden kurutulmuş mutlak metanolden kristallendirildi. Sonuçta 220 mg (1.69 mmol) % 95 verimle saf triol **117** elde edildi.

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada singlet oksijenden yararlanarak ilk defa quercitol sentezleri gerçekleştirildi. Böylece *proto*-quercitol (**1**) için dört, *gala*-quercitol (**14**) için bir ve *vibo*-quercitol (**13**) için iki yeni ve kısa sentez yöntemi geliştirilmiş oldu. Ayrıca aminoquercitol ve inositolere geçilebilecek önemli ara ürünler sentezlendi.

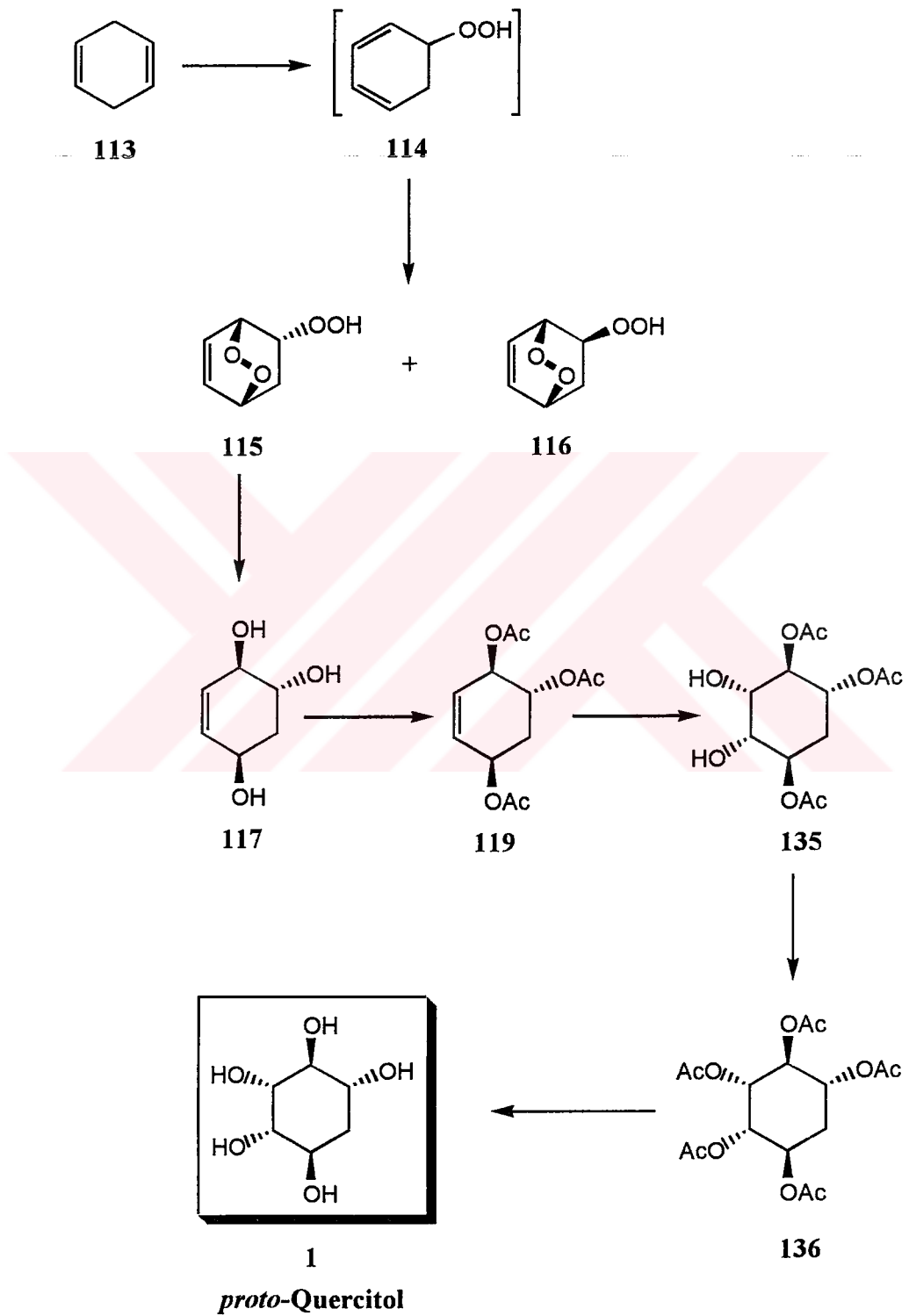
İlk olarak 1,4-sikloheksadienin (**113**) fotooksjenasyonu sonucu *anti*- ve *syn*-endoperoksit (**115** ve **116**) bileşikleri sentezlendi. 1,4-Sikloheksadiene (**113**) singlet oksijenin en-katılmasıyla oluşan hidroperoksit **114**, simetrik olmadığından singlet oksijen molekülde sterik engeli en az olan yüzeyden dien kısmına yaklaşmaktadır. Bu nedenle *anti*-izomer **115** ana ürün, *syn*-izomer de **116** yan ürün olarak elde edildi. İzomerlerin oluşum mekanizmaları AM1 hesaplamalarıyla da doğrulandı. Bu endoperoksit izomerlerinin (**115** ve **116**) tiyoüre veya LiAlH_4 ile indirgenmesi sonucunda trioller **117** ve **118** elde edildi. İndirgenme reaksiyonunda konfigürasyon korunduğu için stereo-kimya kontrol altına alınmış oldu. Triasetat **119**'un KMnO_4 ile oksidasyonundan tek ürün *proto*-quercitol (**1**), triasetat **137**'nin OsO_4 ile oksidasyonundan yine tek ürün *gala*-quercitol (**14**) elde edildi. Triasetat izomerlerinin **119** ve **137** asimetric olmasına rağmen bunların yükseltgenmesinden stereospesifik olarak *proto*-quercitol (**1**) ve *gala*-quercitol (**14**) elde edildi. Böylece ilk defa *proto*-quercitol (**1**) ve *gala*-quercitolün (**14**) üç kademede ve yüksek verimlerle sentezleri başarılı.

Triasetat **119**'un gerek DMD, gerekse m-CPBA ile epoksidasyonu sonucu *anti*- ve *syn*-epoksit izomerleri (**120** ve **121**) elde edildi. Bu izomerlerin asetoliz edilmesiyle *proto*-quercitol (**1**) ve *vibo*-quercitol (**13**) için stereospesifik olmayan yeni bir sentez yöntemi ortaya konulmuş oldu.

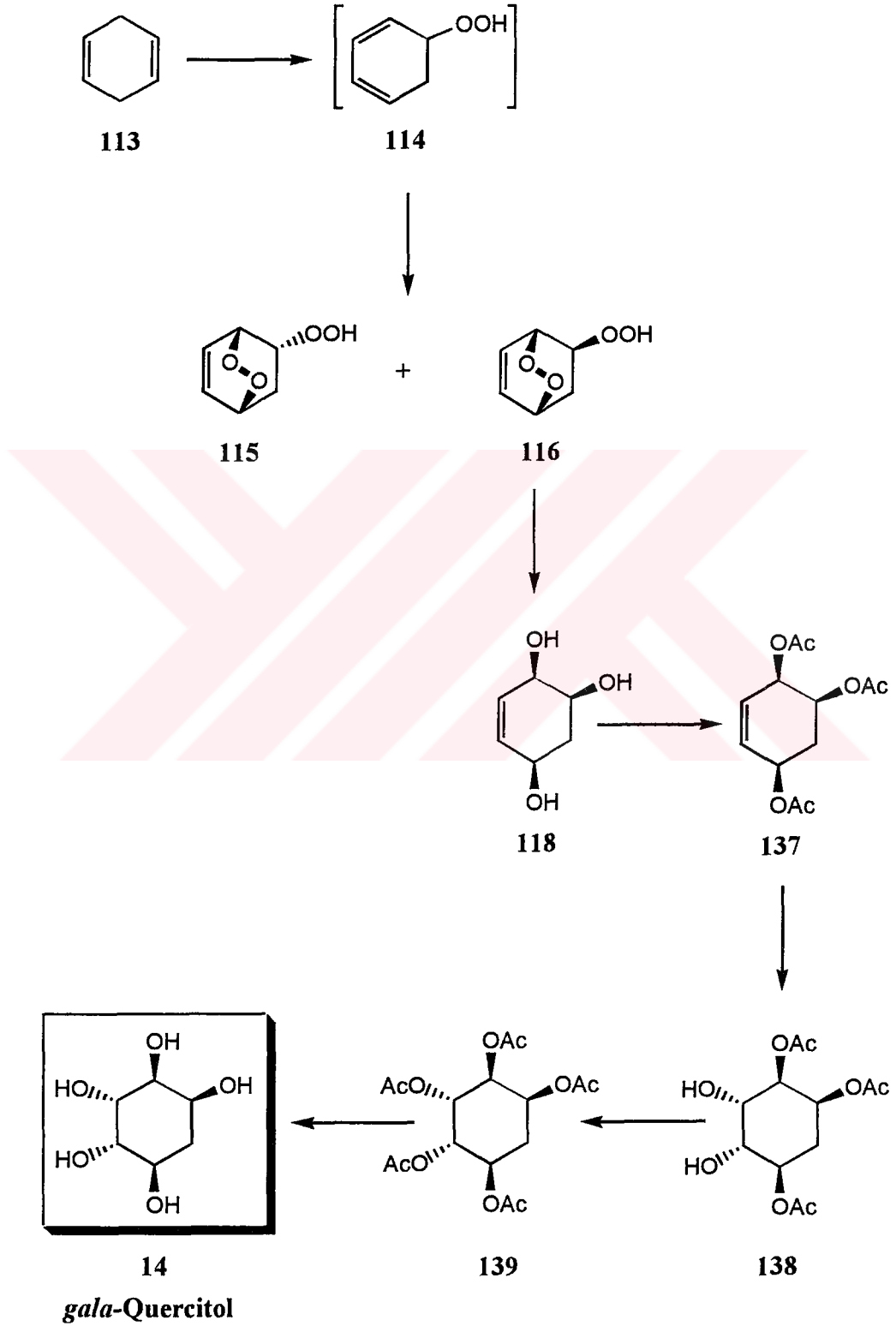
Triol **117**'nin SeO_2 katalizörlüğünde H_2O_2 ile *trans*-hidroksilasyonundan da *proto*-quercitol (**1**) ve *vibo*-quercitol (**13**) sentezlendi.

anti-Endoperoksit **115**'in transformasyonuyla önemli bir ara ürün hidroksi-epoksit **122** elde edilmiş oldu. Epoksi-alkol **122**'nin hidroliziyle *proto*-quercitolün (**1**) ara bileşiği olan triol **117**'nin sentezi gerçekleştirildi. Burada ara ürün hidroksi-endoperoksit **143** ve hidroksi-epoksit **122**, aminoquercitoller ve inositollere geçilebileceği için önemlidir.

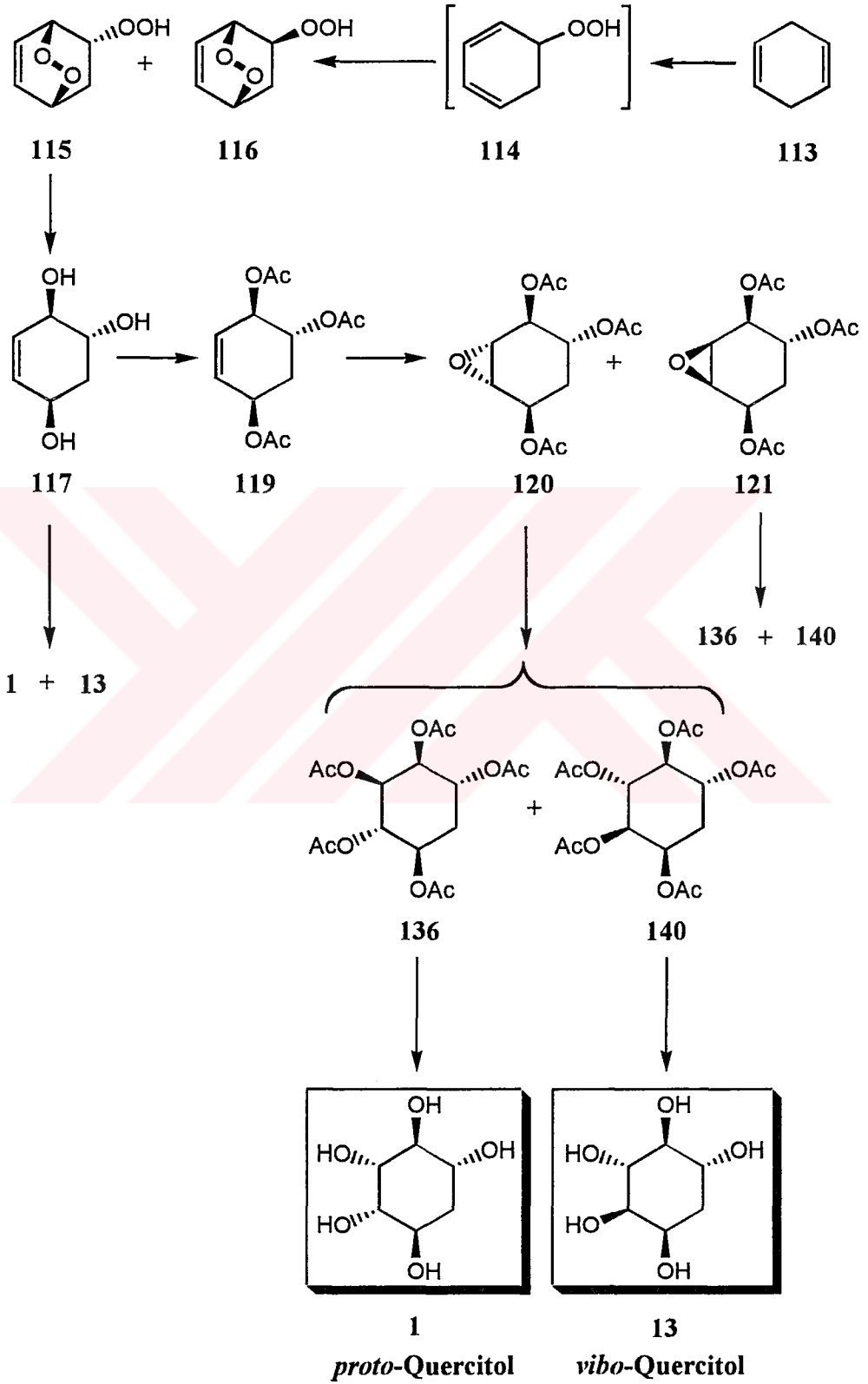


DL-*proto*-Quercitol (1) Sentez Şeması

DL-gala-Quercitol Sentez Şeması



DL-*proto*-Quercitol (1) ve DL-*vibo*-Quercitol (13) Sentez Şeması



KAYNAKLAR

1. Braconnot, H., 1849, *Annls Chim. Phys.*, 27, 392.
2. a) Dessaignes, V., 1851, *C.r.hebd. Séanc. Acad. Sci.*, Paris, 33, 308.
b) Plouvier, V., 1955, *C.r.hebd. Séanc. Acad. Sci.*, Paris, 240, 113.
3. Posternak, T., 1965, *The Cyclitols*, 1st ed., Hermann, Paris.
4. Posternak, T., 1932, *Helv. Chim. Acta*, 15, 948.
5. Plouvier, V., 1961, *Compt. Rend.*, 253, 3047.
6. Plouvier, V. 1961, *C.r.hebd. Séanc. Acad. Sci.*, Paris, 253, 3047.
7. a) McCasland, G.E., Naumann, M.O., Durham, L.J., 1969, *J. Org. Chem.*, 34, 1382.
b) McCasland, G.E., Naumann, M.O., Durham, L.J., 1968, *J. Org. Chem.*, 33, 4220.
c) Angyal, S.J., Odier, L., 1982, *Carbohydr. Res.*, 100, 43.
8. McCasland, G.E., 1965, *Advan. Carbohydr. Chem.*, 20, 11.
9. McCasland, G.E., Furuta, S., Johnson, L.F., Shoolery, J.N., 1961, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 2335.
10. Ogawa, S., Ueda, T., Funaki, Y., Hongo, Y., Kasuga, A., Suami, T., 1977, *J. Org. Chem.*, 42, 3083.
11. McCasland, G.E., Naumann, M.O., Durham, L.J., 1967, *Carbohydr. Res.*, 4, 516.
12. Suami, T., Ogawa, S., Ueda, T., Uching, H., 1972, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 45, 3226.
13. Suami, T., Ogawa, S., Oki, T., Ohaski, K., 1972, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 45, 2597.
14. Cambie, R.C., Renner, N.D., Rutledge, P.S., Woodgate, P.D., 1990, *Aust. J. Chem.*, 43, 1597.
15. McCasland, G.E., Horswill, E.C., 1953, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4020.
16. Nakajima, M., Kurihara, N., 1961, *Chem. Ber.*, 94, 515.
17. Gerald, G.P., Anderson, L., 1962, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 471.
18. Angelaud, R., Landais, Y., 1996, *J. Org. Chem.*, 61, 5202.

19. Suami, T., Suzuki, A., Uchida, M., Yanagida, S., 1969, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 42, 2672.
20. Magasanik, B., Franzl, R.E., Chargaff, E., 1952, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 2618.
21. Ley, S.V., Parra, M., Redgrave, A.J., Stemfeld, F., 1990, *Tetrahedron*, 46, 4995.
22. Shoolery, J.N., Johnson, L.F., Furuta, S., McCasland, G.E., 1961, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 4223.
23. McCasland, G.E., Furuta, S., Bartuska, V., 1963, *J. Org. Chem.*, 28, 2096.
24. Angyal, S.J., Mchugh, D.J., 1957, *J. Chem. Soc.*, 3682.
25. Heyns, K., Paulsen, H., 1953, *Chem. Ber.*, 86, 833.
26. Posternak, T., Rapin, A., Haenni, A., 1957, *Helv. Chim. Acta*, 40, 1594.
27. Posternak, T., Reymond, D., 1953, *Helv. Chim. Acta*, 36, 260.
28. Kindl, H., Hoffmann-Ostenhof, O., 1966, *Phytochemistry*, 5, 1091.
29. Angyal, S.J., Gorin, P.A.J., Pitman, M., 1965, *J. Chem. Soc.*, 1807.
30. Kindl, H., Hoffmann-Ostenhof, O., 1967, *Phytochemistry*, 6, 77.
31. Drian, C., Vogel, P., 1988, *Helv. Chim. Acta*, 71, 1399.
32. Sotheeswaran, S., Kenchington, W., 1989, *J. Chem. Educ.*, 66, 1058.
33. Baker, R., Kulagowski, J.J., Billington, D.C., Leeson, P.D., Lennon, I.C., Liverton, N., 1989, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1383.
34. Moyer, J.D., Reizes, O., Ahir, S., Jiang, C., Malinowski, N., Baker, D.C., 1988, *Mol. Pharmacol.*, 33, 683.
35. Kupchan, S.M., Hemingway, R.J., Smith, R.M., 1969, *J. Org. Chem.*, 12, 3888.
36. a) Ganem, B., Schulte, G.R., 1982, *Tetrahedron Lett.* 23, 283.
b) Barton, D.H.R., Dalko, P., Gero, S.D., 1991, *Tetrahedron Lett.*, 32, 2471.
37. Balci, M., Sütbeyaz, Y., Seçen, H., 1990, *Tetrahedron*, 46, 3715.
38. Kühlmeyer, R., Keller, R., Schwesinger, R., Netscher, Th., Fritz, Prinzbach, H., 1984, *Chem. Ber.*, 117, 1765.
39. a) Sütbeyaz, Y., Seçen, H., Balci, M., 1988, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1330.
b) Seçen, H., Sütbeyaz, Y., Balci, M., 1990, *Tetrahedron Lett.*, 31, 1323.
c) Seçen, H., Gültekin, S., Sütbeyaz, Y., Balci, M., 1994, *Synth. Commun.*, 24, 2103.

40. Harvey, R.G., 1970, *Synthesis*, 4, 161.
41. Wibaut, J.P., Haak, F.A., 1948, *Rec. Trav. Chim.*, 67, 91.
42. Balcı, M., 1982, *Doğa Bilim Dergisi*, A6(3), 247.
43. Wasserman, H.H., Jeffrey, L.I., 1981, *Tetrahedron*, 37, 1825.
44. Balcı, M., 1981, *Chem Rev.*, 81, 91.
45. a) Gollnick, K., 1968, *Adv. Photochem.*, 6, 1.
b) Schenck, G.O., 1952, *Angew. Chem.*, 64, 12.
46. Saito, I., Tamoto, K., Katsumura, A., Sugiyama, H., Mastuura, T., 1978, *Chem. Lett.*, 127.
47. a) Carless, H.A.J., Billinge, J.R., Oak, O.Z., 1989, *Tetrahedron Lett.*, 30, 3113.
b) Carless, H.A.J., Billinge, J. R., Oak, O.Z., 1989, *Tetrahedron Lett.*, 30, 1719.
48. 48. Seçen, H., Salamcı, E., Sütbeyaz, Y., Balcı, M., 1993, *Synlett*, 609.
49. a) Balcı, M., 1986, *Nükleer Manyetik Rezonans*, İstanbul Polat Ofset Tesisleri.
b) Erdik, E., 1993, *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, Gazi Büro Kitabevi, Ankara.
50. a) Karplus, M., 1959, *J. Chem. Physics*, 30, 11.
b) Karplus, M., 1963, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 2870.
51. Salamcı, E., Seçen, H., Sütbeyaz, H., Balcı, M., 1997, *J. Org. Chem.*, 62, 2453.
52. a) Wassermann, H.H., Murray, R.W.Ed. 1979, *Organic Chemistry: A Series of Monographs, Singlet Oxygen* Academic Press, New York.
b) Frimer, A. A. Ed. 1985, *Singlet Oxygen* CRC Press.
c) Hudlicky, T., Luna, H., Olivo, H. F., Andersen, C., Nugent, T., Price, J.D., 1991, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1, 2907.
d) Johnson, C.R., Patrick, A.P., Adams, J.P., 1991, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1006.
e) Hudlicky, T., Rulin, F., Tsunoda, F., Luna, H., Andersen, C., Price, J.D., 1991, *Isr. J. Chem.*, 31, 229.
f) Johnson, C.R., Adams, J.P., Collins, M.A., 1993, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1, 1.
53. Dewar, M.J.S., Zoebisch, E.G., Healy, E.F., Stewart, J. J. P., 1985, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 3902.

54. a) Fatiadi, A.J., 1987, *Synthesis*, 85.
b) Hudlicky, M., 1990, *Oxidation in Organic Chemistry*, American Chemical Society, Washington, DC, 86.
55. Posternak, T., Schopfer, W.H., 1950, *Helv. Chim. Acta*, 33, 343.
56. a) Pachaly, P., Khosravian, H., 1988, *Planta Med.*, 54, 516.
b) Ruangrunsi, N., Lange, G.L., Lee, M., 1986, *J. Nat. Prod.*, 49, 253.
57. VanRheenen, R., Kelly, R.C., Cha, D.Y., 1976, *Tetrahedron Lett.*, 1973.
58. a) Stoll, A., Lindenmann, A., Jucker, E., 1953, *Helv. Chim. Acta*, 36, 268.
b) Sonoda, N., Tsutsumi, S., 1965, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 38, 958.
c) Itakura, J., Tanaka, H., Ito, H., 1969, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 42, 1604.
d) Wilson III, C.W. Shaw, P.E., 1973, *J. Org. Chem.*, 38, 1684.
e) Sumimoto, M., Suzuki, T., Kondo, T., 1974, *Agr. Biol. Chem.*, 38, 1061.
59. Seçen, H., Erden, M., *Yayınlanmamış çalışmalar*.
60. a) Posternak, T., 1950, *Helv. Chim. Acta*, 33, 1954.
b) Posternak, T., 1950, *Helv. Chim. Acta*, 33, 1597.
61. House, H.O., 1972, *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed., The Benjamin/Cummings, Menlo Park, California, p.303-304.
62. a) Curci, R., Dioni, A., Rubino, M.F., 1995, *Pure Appl. Chem.*, 67, 811.
b) Adam, W., Hadjarapoglou, L., 1993, *Dioxiranes: Oxidation Chemistry Made Easy*, in *Organic Peroxygen Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, p.45-62.
c) Murray, R.W., Jeyaraman, R., 1985, *J. Org. Chem.*, 50, 2847.
d) Adam, W., Curci, R., Edwards, J. O., 1989, *Acc. Chem. Res.*, 22, 205.
63. a) Mello, R., Fiorentino, M., Fusco, C., Curci, R., 1989, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 6749.
b) Adam, W., Hadjarapoglou, L., Wang, X., 1991, *Tetrahedron Lett.*, 32, 1295.
c) Adam, W., Golsch, D., Hadjarapoglou, L., 1991, *Tetrahedron Lett.*, 32, 1041.
64. Silverstein, R. M., Bassler, G.C., Morrill, T.C., 1991, *Spectrometric Identification of Organic Compounds* edited by Sawicky, D., John Wiley, New York.

65. Salamcı, E., Seçen, H., Sütbeyaz, Y., Balcı, M., 1997, *Synth. Commun.* 27, 2223.
66. Murray, R.W., Singh, M., Williams, B. L., Moncrieff, H. M., 1996, *J. Org. Chem.*, 61, 1830.
67. Adam, W., Smerz, A. K., 1996, *J. Org. Chem.*, 61, 3506.
68. Gültekin, S., Salamcı, E., Sütbeyaz, Y., Balcı, M., *Yayınlanmamış Çalışmalar.*
69. Gültekin, S., Balcı, M., *Yayınlanmamış Çalışmalar.*
70. a) Nakajima, M., Tomida, I., Takei, S., 1959, *Chem. Ber.*, 92, 163.
b) Aleksejczyk, R.A., Berchtold, G.A., 1985, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 2554.
71. Perrin, D:D., Armarego, W.L.F., Pergamon Press Ltd., 1966, *Purification of Laboratory Chemicals*, New York.

