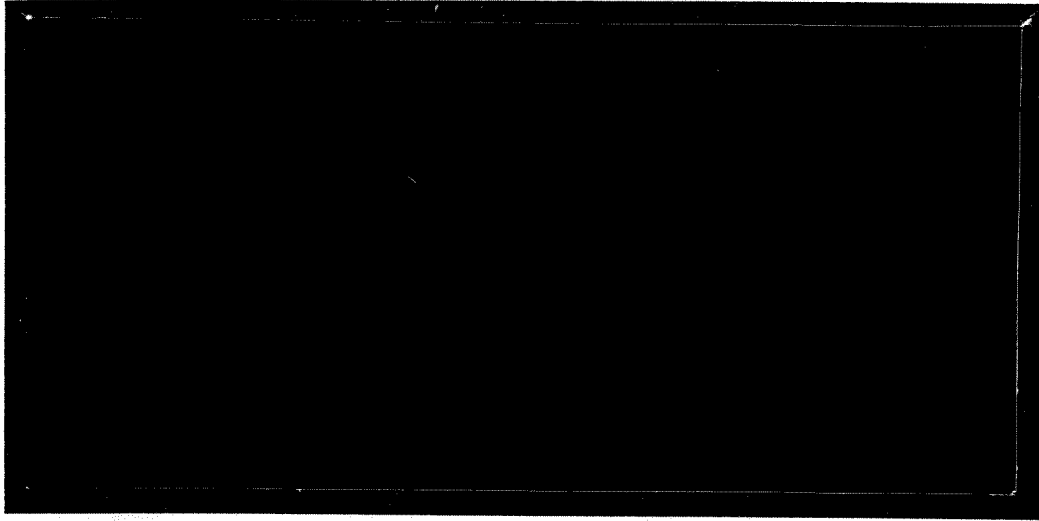


1997 - 415



TÜRKİYE BİLİMSEL VE
TEKNİK ARAŞTIRMA KURUMU

THE SCIENTIFIC AND TECHNICAL
RESEARCH COUNCIL OF TURKEY



Temel Bilimler Araştırma Grubu

Basic Sciences Research Grant Committee

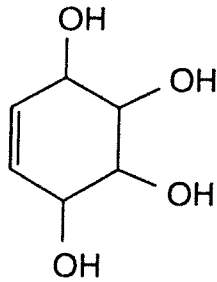
**Conduritol, Aminoconduritol ve
Quercitollerin
Yeni ve Stereospesifik
Yöntemle Sentezi**

Proje No: TBAG-DPT-6

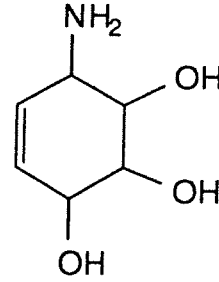
**Prof. Dr. Metin BALCI
Prof. Dr. Yaşar SÜTBELAZ
Doç. Dr. Hasan SEÇEN
Arş. Gör. Emine SALAMCI
Arş. Gör. M. Serdar GÜLTEKİN
Arş. Gör. Ahmet MARAŞ**

Çalışmanın Amacı ve Önemi

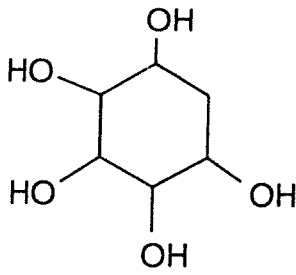
Siklitoller yapısında birden fazla hidroksil grubu bulunan siklik yapıdaki bileşiklerdir. Siklitollerin kanser, ülser ve kırıkların tedavisinde kullanılması conduritollerin ve türevlerinin enzim inhibitörü, biyolojik aktivite, antilösemik, antitümör gibi etkiler göstermesi, bu bileşiklerin stereospesifik ve kısa yoldan sentezinin önemini artırmaktadır. Bugüne kadar conduritol ve quercitol sentezlerinde birçok farklı yöntemler kullanılmıştır. Çalışmamızda daha önce ilk olarak Balcı ve grubu tarafından kullanılmış ve sentetik önemi oldukça fazla olan singlet oksijenden faydalanmayı amaçladık. Singlet oksijenden faydalanarak elde edeceğimiz bisiklik endoperoksitleri ve hidroperoksitleri **12, 13, 21, 30, 31** çeşitli indirgeyicilerle indirgeyip conduritol ve quercitol sentezleri için gerekli ara bileşikleri ve bu bileşikler üzerinden conduritol, quercitol sentezlerini hedefledik.



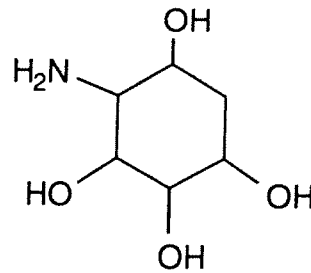
Conduritol



Aminoconduritol



Quercitol



Aminoquercitol

Teorik olarak altı izomere sahip olan conduritollerin, doğada yalnız iki izomeri doğal ürün olarak tespit edilmiştir. Bunlardan biri conduritol F **8**'dir. Conduritol F'nin ilk sentezi Nakajima ve grubu¹ tarafından gerçekleştirilmiştir. Yakın zamanda conduritol F **8**'in stereospesifik sentezi Balcı ve grubu² tarafından yapılmıştır. Aminoconduritoller bazı glikosidazlar için potansiyel inhibitörü görevini görürler¹.

Quercitoller on izomere sahip olup, bunlardan iki izomeri *proto-18* ve *vibo-Quercitol 28* doğal üründür. *proto-Quercitol 18* doğada bilinen ilk sikloheksanpentol türevi olup ilk kez *Quercus* bitkisinin palamutlarından izole edilmiştir. *proto-* ve *vibo-Quercitol*'ün ilk sentezi McCasland ve grubu¹⁵ tarafından yine doğal ürün olan inositol ve conduritollerden uzun ve düşük verimlerle elde edilmiştir.

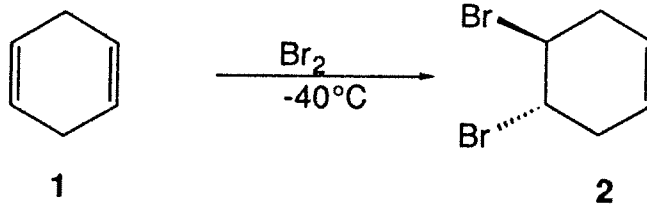
Bu araştırmamızda 1,4-sikloheksadien **1** gibi kolayca temin edilebilen basit bir bileşikten çıkılarak stereospesifik olarak conduritoller **8** ve **10**, yüksek verimlerle de Quercitol izomerlerinin **18**, **28**, **38**, **45**, **25** sentezini gerçekleştirdik.

1. Conduritol F ve Aminoconduritol F₄' ün Sentezi

1.1. Conduritol F 8'in Sentezi

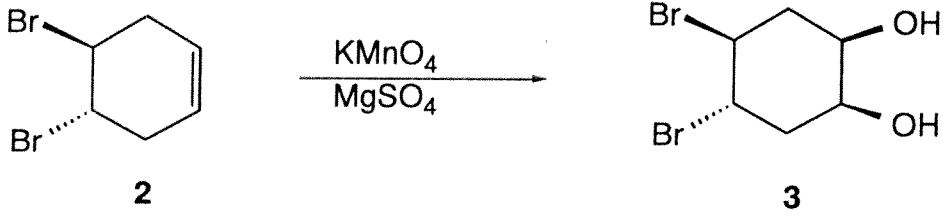
1.1.1. 1,2-*trans*-Dibromo-sikloheks-4-en **2**

1,4-Sikloheksadien **1**'in çift bağlarından yalnız birisine Br₂ katılmasıyla 1,2-*trans*-dibromo-sikloheks-4-en **2** elde edildi. Ancak her iki çift bağın reaktivitesi birbirine eşit olduğundan reaksiyonu seçici kılmak için, bromlama reaksiyonu literatürde -80°C de CHCl₃ içerisinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada aynı reaksiyon -40°C de n-hekzan içinde yapılarak literatürdeki verime (%91'e) ulaşıldı.



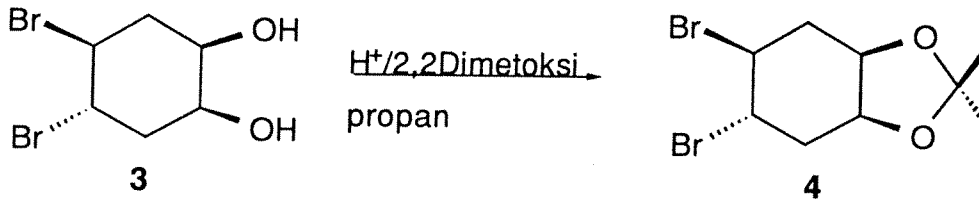
1.1.2. 4,5-*trans*-Dibromo-1,2-sikloheksan-cis-diol **3**

Alkenlerden cis-diol elde etmek için uygulanan yöntemlerin başlıcaları OsO₄ ve KMnO₄ oksidasyonudur. 1,2-dibromo-4-sikloheksen **2** nötral KMnO₄ oksidasyonu ile 4,5-dibromo-1,2-sikloheksan-cis-diol **3**'e % 55 verimle dönüştürüldü.



1.1.3 4,5-trans dibromo-1,2-sikloheksan-cis-diol 3'ün Ketalizasyonu

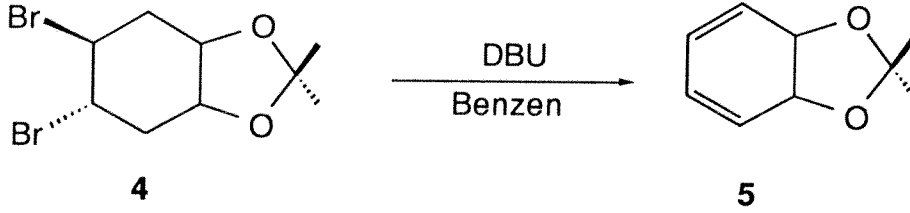
Ketalizasyon reaksiyonunun pratik bir varyasyonu cis-diolleri 2,2-dimetoksi propan ile asit katalizörlüğünde muamele etmektir. Hem reaksiyon süresi kısaltılmakta hem de reaksiyon verimi artmaktadır. 4,5-trans-dibromo-1,2-sikloheksan-cis-diol **3** diklormetan içinde çözülüp H_2SO_4 katalizörlüğünde 2,2-dimetoksi propan ile muamele edilerek ilgili ketal **4**'e dönüştürüldü. Asitin nötralizasyonu ve çözücünün uzaklaştırılmasıyla %98 verimle saf ketal **4** elde edildi.



1.1.4. Ketal 4'ün 1,8-Diazabisiklo [5.4.0] undek-7-en (DBU) ile Eliminasyonu

DBU hacimli bir baz olup çok ılımlı şartlarda eliminasyon reaksiyonu vermesiyle bilinir ve hacimli olması nedeniyle sterik engeli en az olan protonu kopararak aynı zamanda istenilen yönden eliminasyon reaksiyonunun gerçekleşmesini sağlar.

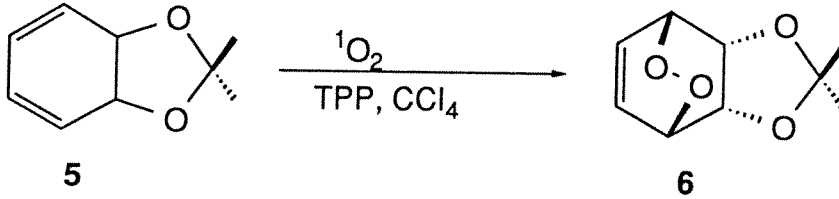
DBU ile eliminasyon reaksiyonlarında benzen, eter, THF gibi aprotik çözücüler kullanmak mümkün olduğu gibi reaktantla DBU'yu çözeltisiz ısıtmakta mümkündür. Ketal **4** benzen içinde DBU ile 10 saat reflüks edilerek sikloheksadien-ketal **5** %61 verimle elde edildi.



1.1.5 Sikloheksadien-Ketal 5'in Fotooksisjenasyonu

Sikloheksadien ketal **5** bileşiğinin senteziyle sikloheksan halkasına iki oksijen *cis* konumda yerleştirilmiş oldu. Dien sistemi ise kolaylıkla (2+4) Diels-Alder katılma reaksiyonu verebilir. Molekülün dien kısmına singlet oksijen (2+4) Diels-Alder reaksiyonu ile katıldığında 1,2,3,4 pozisyonlarına oksijen atomları bağlanarak conduritollerin temel yapısı oluşturulabilir.

Bu nedenle sikloheksadien ketal **5** fotooksisjenasyon ile sikloheksen-ketal endoperoksit **6**'ya dönüştürüldü. Bunun için sikloheksadien ketal **5** CCl_4 içerisinde çözülüp katalitik miktarda TPP ilave edildi. Oda sıcaklığında yapılan fotooksisjenasyon $^1\text{H-NMR}$ ile takip edildi ve dört saatte tamamlandığı anlaşıldı. Reaksiyon verimi %100.



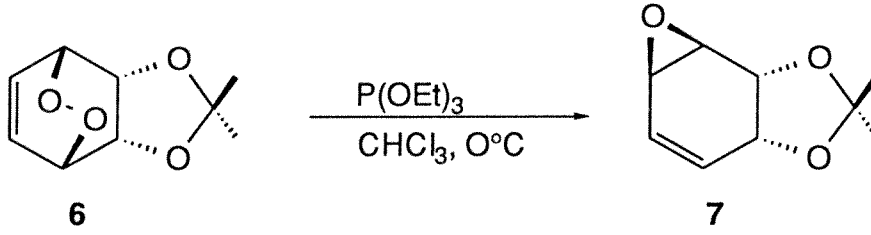
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 6.55(dd, AA' BB' XX'sisteminin XX' kısmı, 2H), 4.71(m, AA' BB' XX' sisteminin BB' kısmı, 2H), 4.50 (m, AA' BB' XX' sisteminin AA' kısmı, 2H), 1.30 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 130.52, 110.31, 71.47, 71.68, 25.69, 25.39.

IR (KBr, cm^{-1}) 3000, 1375, 1200, 900.

1.1.6. *trans*-4,5-Epoksi-7,9-diokso-8,8-dimetil[4.3.0^{1.6}]siklohekza-2-en 7'nin Sentezi

Conduritol sentezine geçmek için iyi bir anahtar bileşik olan ketal-endoperoksit'in tiyoüre ile açılması ve ketal gurubunun hidrolizi ile Conduritol A'nın sentezi Balcı ve gurubu tarafından gerçekleştirildi⁵. Aynı endoperoksit kullanılarak diğer conduritol sentezlerine geçmek için ketal endoperoksit **6** $\text{P}(\text{OEt})_3$ ile düzenlenerek mono epoksit **7** %55 verimle elde edildi⁶.



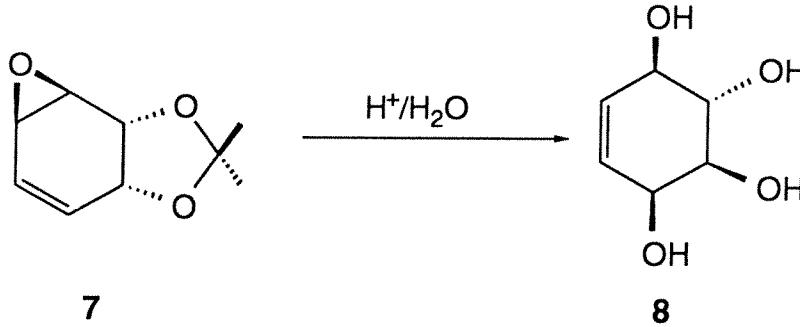
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6.10(ddd, AB sisteminin A kısmı, 1H), 5.8 (geniş d, AB sisteminin B kısmı, 1H), 4.74 (geniş d, AB sisteminin A kısmı, 1H), 4.42 (dt, AB sisteminin B kısmı, 1H), 3.51(dd AB sisteminin A kısmı, 1H), 3.30 (m, AB sisteminin B kısmı, 1H), 1.37(s, 6H).

¹³C-NMR (50MHz, CDCl₃) δ 132.51, 123.96, 110.97, 71.33, 71.20, 49.66, 46.91, 28.25, 26.41.

IR (KBr, cm⁻¹) 2985, 1650, 1445, 1380, 1290, 1220, 1170, 1050, 950, 860, 685, 650.

1.1.7. Siklohekzen-ketal monoepoksidin 7 Asidik Ortamda Hidrolizi

Monoepoksit 7 conduritol F ve conduritol C'nin sentezi için uygun bileşiktir. Ancak ketal gurubunun ve epoksidin hidrolizi gerekir. Bunun için monoepoksit 7 oda sıcaklığında yarım saat H₂O/H₂SO₄ çözeltisi ile karıştırıldı. Asit BaCO₃ ile nötrale edilip, oluşan katı ürün filtre edildi. ¹H-NMR spektrumu ile yapılan analizde teorik olarak beklenen iki conduritol izomerinden Conduritol F 8 tek ürün olarak elde edildi.



¹H-NMR (200MHz, D₂O) δ 5.77(dd, AB sisteminin A kısmı, 1H) 5.8(geniş d, AB sisteminin B kısmı, 1H) 4.2 (geniş d, AB sisteminin A kısmı, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.6 (m, 2H) (Şekil 1).

¹³C-NMR (50MHz, D₂O) δ 135.34, 129.67, 75.36, 75.32, 73.71, 69.56.

IR(KBr, cm⁻¹)

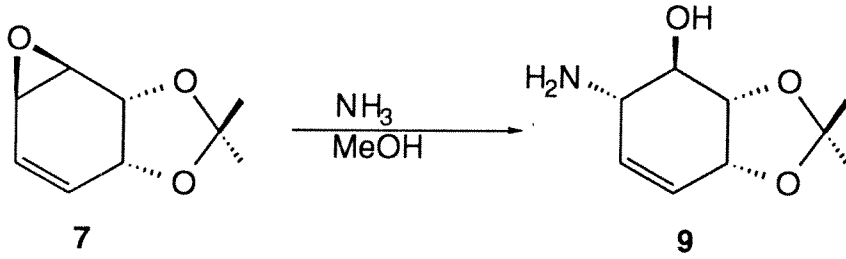
3310, 2880, 1600, 1420, 1400, 1260, 1220, 1180, 1050, 1010, 950, 860.

1.2.Aminoconduritol F₄'ün 10 Sentezi

1.2.1.Monoepoksit 7'nin NH₃ ile açılması.

Epoksitlerin NH₃ ile açılması, aminoconduritol, aminosiklitol ve aminoinositollerin sentezi için önemli bir reaksiyondur. Bunun yanı sıra epoksitlerden amino türevlerinin sentezi için uygulanan diğer bir yolda; epoksitlerin NaN₃ ile açılması ve oluşan azid grubunun çeşitli indirgeyicilerle NH₂'ye indirgenmesidir. Biz çalışmamızda epoksitlerin NH₃ ile açılma reaksiyonunu kullandık¹. Çünkü bu reaksiyon azid ile epoksitlerin açılma reaksiyonları gibi birkaç kademede değil, tek kademede yüksek verimle gerçekleşmekte ve reaksiyon sonucunda kromatoğrafik bir işlem gerektirmemektedir.

Monoepoksit 7 ürünü metanol içinde çözülüp ve çözelti içerisinde 24 saat kuru NH₃ gazı geçirildi. Bu sayede açılan epoksitten aminoconduritol F₄'ün sentezi için bir ara bileşik olan Amino-hidroksi-siklohekzen-ketal 9 bileşiği sentezlendi.



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.89(dd, AB sisteminin A kısmı, 1H), 5.75 (geniş d, AB sisteminin B kısmı, 1H), 4.62(dd, 1H), 4.06 (t, 1H), 3.3 (m ,2H), 1.51(s, 6H).

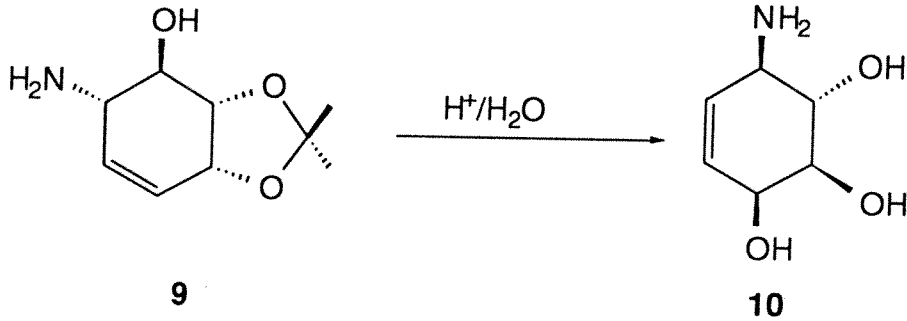
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 130.20, 129.87, 114.26, 80.15 ,75.59, 73.36, 55.17, 30.20, 28.00.

IR(KBr,cm⁻¹) 3382, 2882, 1620, 1518, 1380, 1210, 1160, 1060, 900, 872.

1.2.2.Siklohekzan-ketal-amino-hidroksil 9 Bileşiğinin Asidik ortamda Hidrolizi

Amino-hidroksil 9 bileşiği Aminoconduritol F₄'ün 10 sentezi için uygun bir ara bileşiktir. Bunun için oda sıcaklığında yarım saat H₂O/H₂SO₄ çözeltisi ile karıştırılarak ketal bileşiği hidrolizlenmiş oldu. Asit BaCO₃ ile nötralize edilip, ortamda bulunan su evaporatörde (20 mm-Hg, 50°C) uzaklaştırıldı ve oluşan

katı ürün filtre edildi. ¹H-NMR spektrumu ile yapılan analizde teorik olarak beklenen aminoconduritol F₄ **10** %98 verimle elde edildi. Ürün etanol/metanol karışımından kristallendirildi. E.n:188-189°C⁸.



¹H-NMR (200 MHz, D₂O) δ 5.85(ddd, AB sisteminin B kısmı, 1H) 5.70(dd, AB sisteminin A kısmı, 1H), 4.23(dd,1H), 3.60(dd,AB sisteminin A kısmı,1H), 3.52(AB sisteminin B kısmı,1H), 3.31(geniş d, 1H), (şekil 2).

¹³C-NMR (50 MHz, D₂O) δ 134.63, 129.73, 75.46, 74.32, 69.50, 57.09.

IR(KBr,cm⁻¹) 3360, 2980, 1620, 1510, 1380, 1240, 1160, 900, 870, 820.

2. Quercitol ve Aminoquercitollerin Sentezi

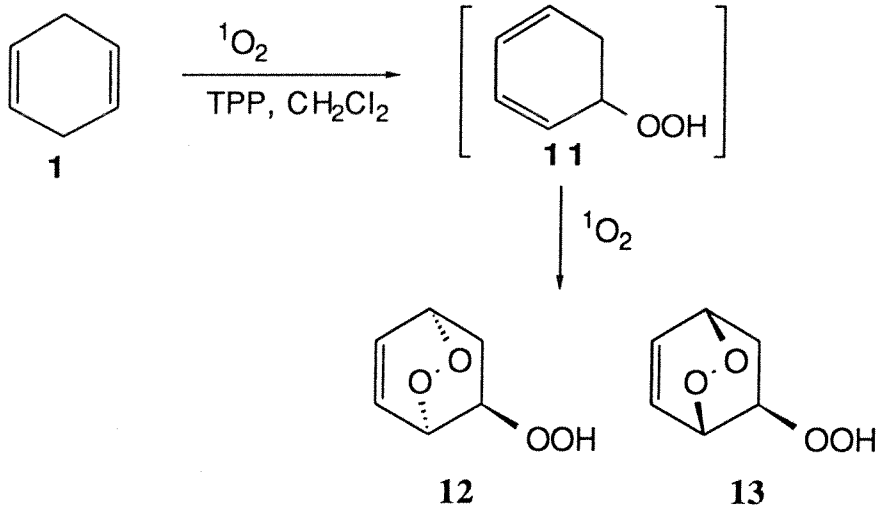
2.1. proto-Quercitol 18 'in ((1,3,4/2,5) sikloheksanpentol) Sentezi

2.1.1,4-Sikloheksadien 1'in Fotooksisjenasyonu

1,4-Sikloheksadien **1** singlet oksijenle önce en-reaksiyonu vererek **11** ara ürününe dönüşmekte ve oluşan konjüge dien sistemi singlet oksijenle kolaylıkla (2+4) Diels-Alder reaksiyonu vermektedir.

11 Dien yüzeyi simetrik olmadığından singlet oksijen molekülü iki farklı yönden yaklaşabilir. Anti ve syn (**12** ve **13**) olmak üzere iki farklı izomer meydana gelmektedir. Ancak anti-izomerin **12** ana ürün olarak oluşması singlet oksijen molekülünün anti konumu daha fazla tercih ettiğini göstermektedir. Böylece fotooksisjenasyon sonucu sikloheksan halkasına tek kademede oksijen üç farklı konumlarda takılmış oldu⁹.

Anti- ve syn-izomerlerin (**12** ve **13**) yapıları spektroskopik yöntemlerle belirlendi.



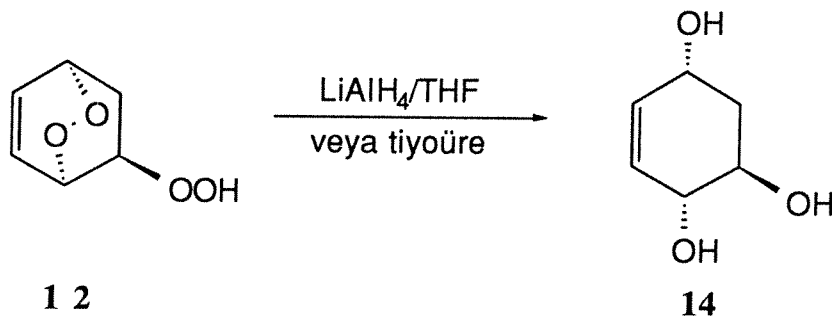
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) **Anti-12:** δ 8.85 (br.s, 1H), 6.73 (ddd, 1H), 6.56 (ddd, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 2.54 (ddd, 1H, AB sisteminin A kısmı), 1.20 (dm, 1H, AB sisteminin B kısmı).

Syn-13: δ 8.85 (br. s, 1H,), 6.80 (ddd, 1H), 6.58 (ddd, 1H), 5.07 (ddm, 1H), 4.56 (tm, 1H), 4.20 (ddd, 1H), 2.05 (ddd, 1H, AB sisteminin A kısmı), 1.75 (ddd, 1H, AB sisteminin B kısmı).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ **Anti-12:** 29.81, 71.07, 71.26, 75.22, 129.54, 134.27. **Syn-13:** 27.41, 70.92, 72.52, 76.86, 130.09, 135.06.

2.1.2 (2,5/1)-Sikloheksen-triol 14'ün Sentezi

Anti-izomer 12 LiAlH_4 veya tiyoüre ile muamele edilmek suretiyle iki yöntemle (2,5/1)-sikloheksen-triol 14 elde edildi. Bu reaksiyonda sadece oksijen-oksijen bağı parçalandığı için üç C atomunun konfigürasyonu korunmaktadır.

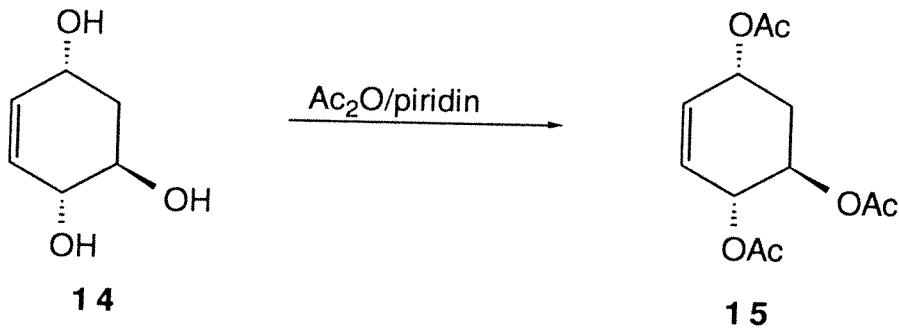


$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O) δ 5.75 (br.d, 1H, AB sisteminin B kısmı), 4.28 (br.q, 1H), 3.91 (ddd, 1H), 3.73 (ddd, 1H), 1.82 (m, 2H, metilenik proton).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, D_2O) δ 38.67, 67.10, 71.44, 74.33, 132.29, 133.81

2.1.3 (2,5/1)-Siklohekzen-triol 14'ün Asetilizasyonu

(2,5/1)-Siklohekzen-triol 14'ün karakterizasyonu piridin içinde asetik anhidrit ile muamele edilmesiyle gerçekleştirildi. %60 verimle saf olarak (2,5/1)-triasetoksi-3 -siklohekzen 15 elde edildi.



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.89 (br. d, 1H), 5.75 (dd, 1H), 5.31(m, 2H), 5.17 (ddd, 1H), 2.05 (m,2H), 2.02 (s, 6H), 2.00 (s, 3H).

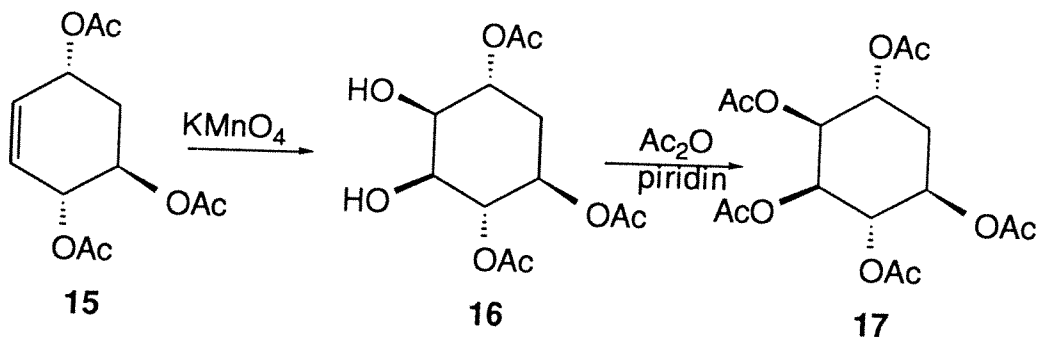
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 21.44, 21.51, 21.58, 31.50, 66.72, 69.14, 70.57,129.17, 129.38, 170.57, 170.78, 170.86.

IR (KBr, cm⁻¹): 2940, 1740, 1430, 1320, 1230, 1040, 960, 910 .

2.1.4.(2,5/1)-triasetoksisiklohekza-3-en 15'in KMnO₄ Oksidasyonu

proto-Quercitol'ün 18 cis- konumundaki 3,4 fonksiyonel oksijen gruplarını yerleştirmek için çift bağın cis-diole çevrilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada makro düzeyde çalışıldığı için ucuz bir reaktif olan KMnO₄ kullanıldı. 17'nin nötral ortamda -5°C'de KMnO₄ ile oksidasyonu sonucu stereospesifik olarak oluşan diol 16, asetatına çevrilerek yapısı karakterize edildi.

proto-Quercitol pentaasetat 17 etil asetat/n-hekzandan kristallendirildi , erime noktası literatürle^{10,11} uyumlu olarak 114-115°C bulundu.



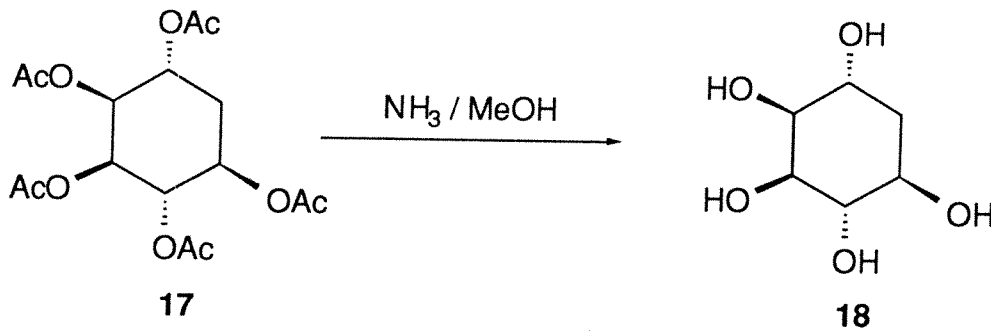
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.37(t,1H), 5.33 (dd,1H), 5.23(dd,1H) 5.16 (ddd, 1H), 5.00(ddd,1H, 2.23(ddd,1H), 2.00(m,1H), 2.14(s,6H), 2.04(s,3H), 2.03 (s, 3H), 2.00(s,3H) (Şekil 3).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 20.52, 20.61, 20.69, 20.78, 20.85, 29.64, 67.42, 68.23, 68.85, 69.30, 70.68, 169.11, 169.67, 169.82, 169.93.

IR(KBr, cm⁻¹): 2960, 1740, 1440, 1370, 1230, 1770, 1050, 950, 920, 850, 750, 650, 600.

2.1.5 proto-Quercitol **18** (1,3,4/2,5)-Pentahidroksi Siklohekzan) Sentezi

proto-Quercitol pentaasetatın **17** metanolde NH₃ ile ammonoliz edilmesi sonucunda elde edilen proto-quercitol **18** mutlak etanolden kristallendirildi. Erime noktası literatürle uyumlu olarak 228-229°C olarak bulundu¹¹⁻¹².



¹H-NMR (200 MHz, D₂O) δ 3.94 (dd,1H), 3.83 (dd,1H), 3.70 (ddd,1H), 3.62 (dd, 1H), 3.47 (t,1H), 1.89 (ddd,1H), 1.72 (ddd, 1H).

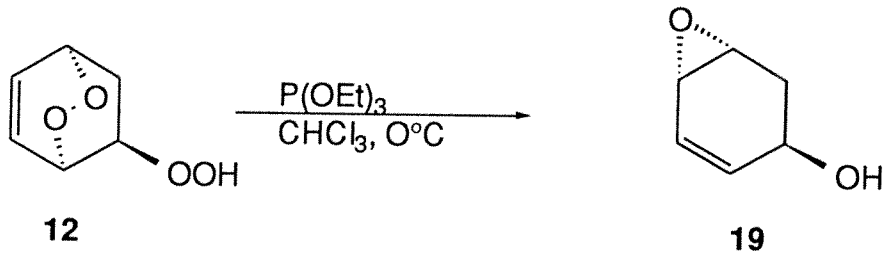
¹³C-NMR (50 MHz, D₂O) δ 36.20, 71.53, 71.82, 73.90, 75.17, 77.49.

IR (KBr, cm⁻¹): 3300, 2900, 2430, 1420, 1370, 1280, 1210, 1170, 1130.

2.2. proto-Quercitol'ün Diğer Bir Yöntemle Sentezi

2.2.1. Anti-izomer **12**'nin P(OEt)₃ ile indirgenmesi

Doymamış endoperoksitler sentetik potansiyeli oldukça yüksek moleküllerdir, bu nedenle çeşitli fonksiyonel gruplara dönüştürülebilirler. *Anti*-izomerin **12** P(OEt)₃ ile düzenlenmesi sonucu epoksi-alkol **19** elde edildi.

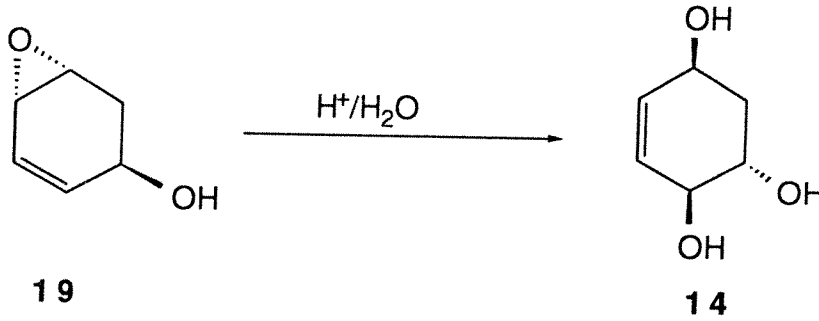


¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6.01(AB-sistemi A kısmı, 1H), 5.93(AB-sistemi B kısmı, 1H), 4.35(t, 1H), 3.45(m, 1H), 3.28(m, 1H), 2.75 (AB-sistemi A kısmı, 1H), 1.30(AB-sistemi B kısmı, 1H)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 138.48, 123.92, 64.44, 51.60, 47.05, 31.39.

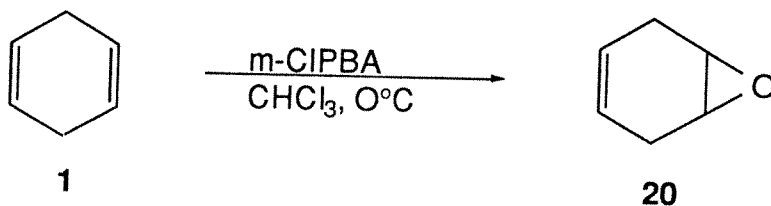
2.2.2. Epoksi-Alkol 19'un Asidik Açılma Reaksiyonu

Epoksi-alkol **19** bileşiği seyreltik H₂SO₄ çözeltisi ile oda sıcaklığında yarım saat karıştırılarak proto-Quercitolun sentezi için uygun bir bileşik olan triol **14**'e dönüştürüldü. Triol **14** yukarıda verildiği gibi oksitlenerek proto-Quercitol **18** sentezlendi.



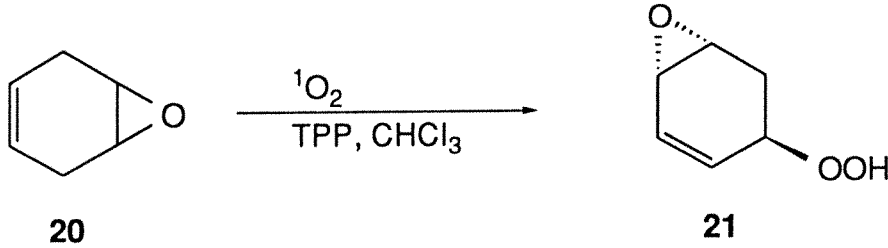
2.3.1. 1,4-Sikloheksadien 1'in mono Epoksidasyonu

1,4-Sikloheksadien **1** CH₂Cl₂'de çözülerek 0°C'de 1:1 oranında m-CIPBA ile 1 saat karıştırılarak renksiz bir sıvı olan 1,4-sikloheksadien monoepoksit **20** elde edildi.



2.3.2. 1,4-Sikloheksadien mono Epoksit 20'nin Fotooksisjenasyonu

Mono-Epoksit bileşiği **20** CHCl_3 'te çözülerek karışıma az miktarda TPP katıldı ve içerisinden oda sıcaklığında kuru oksijen gazı geçirildi. Bu arada karışımın 500 watt'lık projektör lambası ile ışınlandırılması sonucu mono epoksi-hidroperoksit **21** elde edildi.

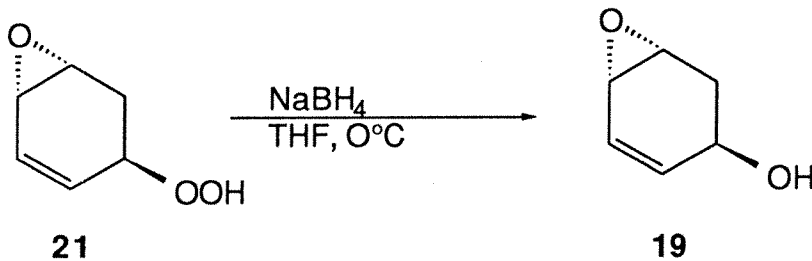


$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8.85(s, 1H), 6.10(AB-sistemi A kısmı, 1H), 6.03 (AB-sistemi B kısmı, 1H), 4.55(t, 1H), 3.50(m, 1H), 3.30(m, 1H), 2.75(AB-sistemi A kısmı, 1H), 1.80(AB-sistemi B kısmı, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 133.60, 125.49, 77.44, 51.66, 47.23, 26.03

2.3.3. trans-Epoksi-Hidroperoksit 21'in NaBH_4 ile İndirgenmesi

trans-Epoksi-hidroperoksit **21** bileşiği susuz THF'de çözülüp 0°C 'de üzerine 1:1 oranında NaBH_4 katılarak renksiz bir sıvı olan alkol **19**'a indirgenmiştir.



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 6.03 (dd, AB-sistemi A kısmı, 1H), 5.98 (br.d, AB-sistemi B kısmı, 1H), 4.32 (br.t, 1H), 3.47 (br.t, AB-sistemi A kısmı, 1H), 3.25 (dd, AB-sistemi B kısmı, 1H), 2.76(ddd, 2H),

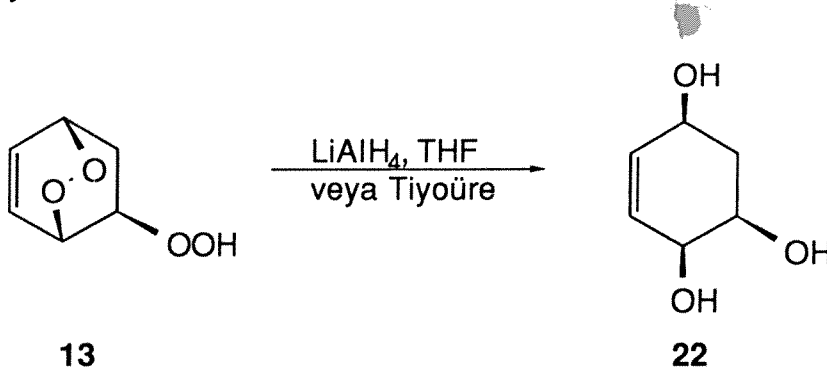
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 138.45, 123.92, 64.44, 51.60, 47.05, 31.39

2.4. gala-Quercitol 23'ün ((1,2,5/3,4) sikloheksanpentol) Sentezi

2.4.1. (1,2,5)-Siklohekzen-triol 19'un Sentezi

Syn-izomer **13**, Anti-izomerde **12** olduğu gibi LiAlH_4 veya tiyüre ile muamele edilmek suretiyle iki yöntemle (1,2,5)-siklohekzen-triol **19** elde edildi.

Bu reaksiyonda da diğer izomerde olduğu gibi üç karbon atomunun konfigürasyonu korunmaktadır.

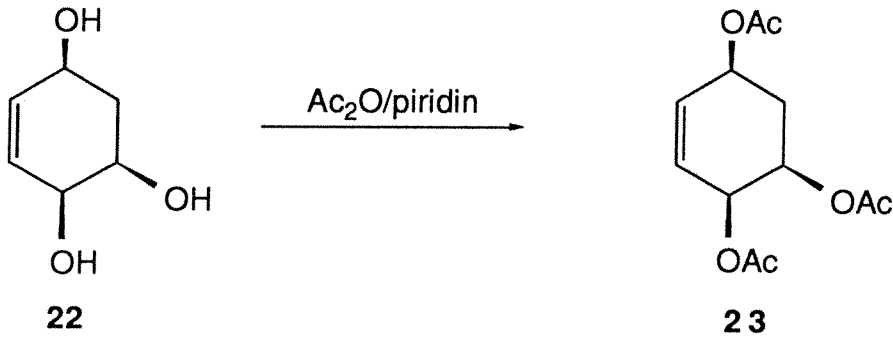


$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O) δ 5.76 (br.s, 2H), 4.20 (dd, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.60 (dt, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.55 (br.q, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, D_2O) δ 37.78, 69.62, 70.77, 71.27, 131.58, 138.91.

2.4.2. (1,2,5)-Siklohekzen-triol 22'nin Asetilizasyonu

(1,2,5)-Siklohekzen-triol **22**'nin karakterizasyonu piridin içinde asetik anhidrit ile muamele edilerek gerçekleştirildi. %55 verimle saf olarak (1,2,5)-triasetoksi-3-siklohekzen **23** elde edildi.



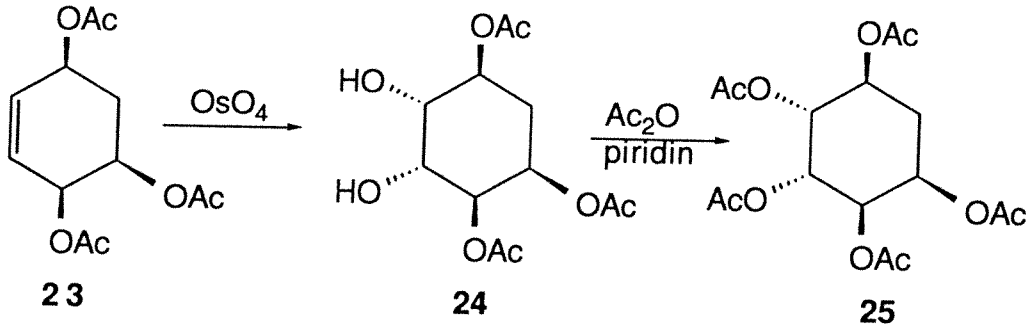
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 5.80-5.0 (2H, olefinik protonlara ait AB sistemi), 5.40(m, 2H), 5.05 (dt, 1H), 2.0-2.25 (2H, metilenik proton), 2.02 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.08 (s, 3H) (Şekil 4).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 21.37, 21.42, 21.53, 29.33, 65.87, 67.17, 67.98, 126.56, 132.61, 170.47, 170.65, 170.78.

IR (KBr, cm⁻¹) 3004, 2953, 2391, 2365, 1778, 1497, 1395, 1242, 1114, 1063, 987.

2.4.3 *gala*-Quercitol Pentaasetat 25' in Sentezi

Alkenlerden *cis*-diol elde etmek için uygulanan yöntemlerden biri de OsO₄ oksidasyonudur¹³. (1,2,5)-triasetoksi-3-siklohekzeni **23** *gala*-Quercitol pentaasetata **25** dönüştürmek için molekül **23** OsO₄ ile oksitlendi. Bu dönüşümde iki tane oksijen grubu anti konumda moleküle yerleştirilerek stereospesifik olarak diol **24** elde edildi. Diol **24** asetatına çevrilerek yapısı karakterize edildi¹¹.



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.40 (m, 1H), 5.28 (dt, 3H), 5.14(ddd, 1H), 2.12(s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.95-2.30 (m, 2H).

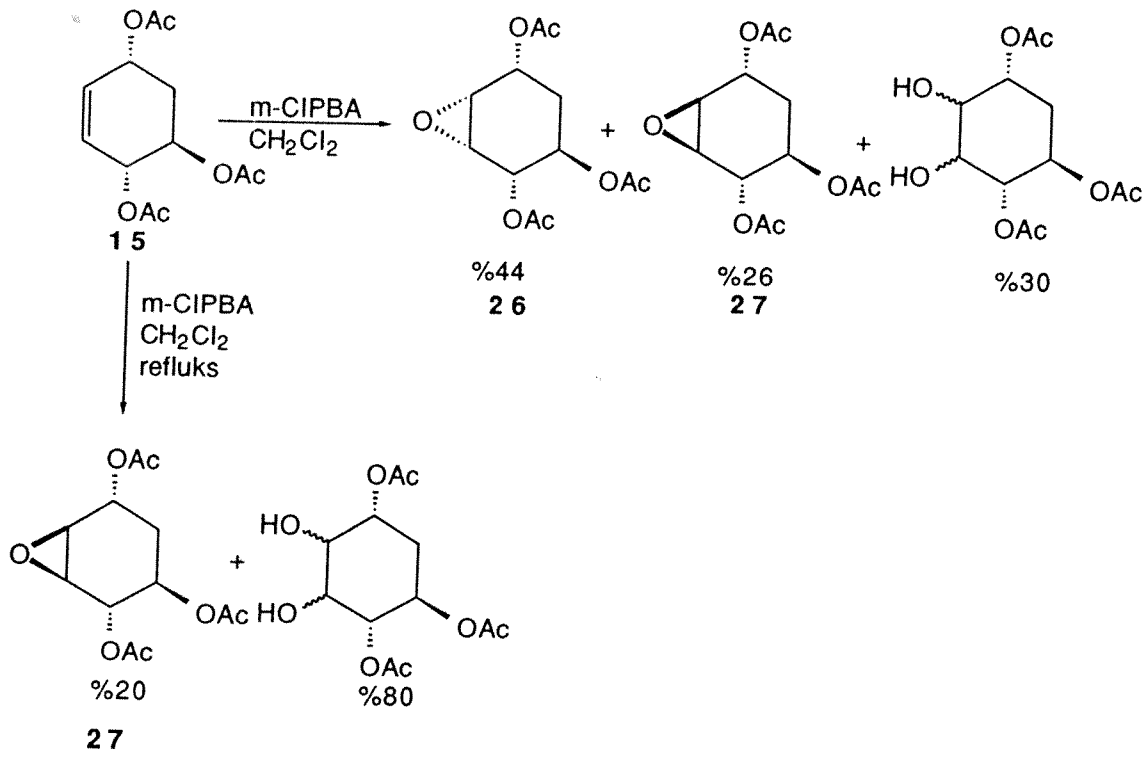
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 21.08, 30.05, 66.80, 68.02, 68.05, 70.08, 170.00, 170.05.

2.5.vibo-Quercitol 28'in [(1,2,4/3,5)-Siklohekzanpentol] Sentezi

2.5.1.(2,5/1)-triasetoksi-3-Siklohekzen 15'in epoksidasyonu

(2,5/1)-triasetoksi-3-siklohekzenin **15** epoksidasyonu iki yöntemle gerçekleştirildi. Bunlardan biri klasik *m*-klorperbenzoik asit (*m*-CIPBA) ile epoksidasyon, diğeri ise son zamanlarda güncel bir oksidant olan dimetildioksiran (DMD) oksidasyonudur¹⁴. *m*-CIPBA ile epoksidasyonda, *m*-CIPBA'in 11 katı kullanılarak uzun sürede düşük verimle sentez gerçekleştirilmektedir. DMD ile kısa sürede ve kantitatif verimle herhangi bir kromatografik saflaştırma yapılmadan epoksit elde edilmektedir. (2,5/1)-triasetoksi-3-siklohekzenin **15** yapısı simetrik olmadığı için her iki yöntemle de izomerler (**26** ve **27**) oluşmaktadır.

Epoksit izomerlerinin konfigurasyonu NOE-diff-NMR spektroskopisi yardımıyla belirlendi.



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) Anti-epoksit **27** δ 5.30 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 3.51 (br.d, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.80-2.20 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (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.

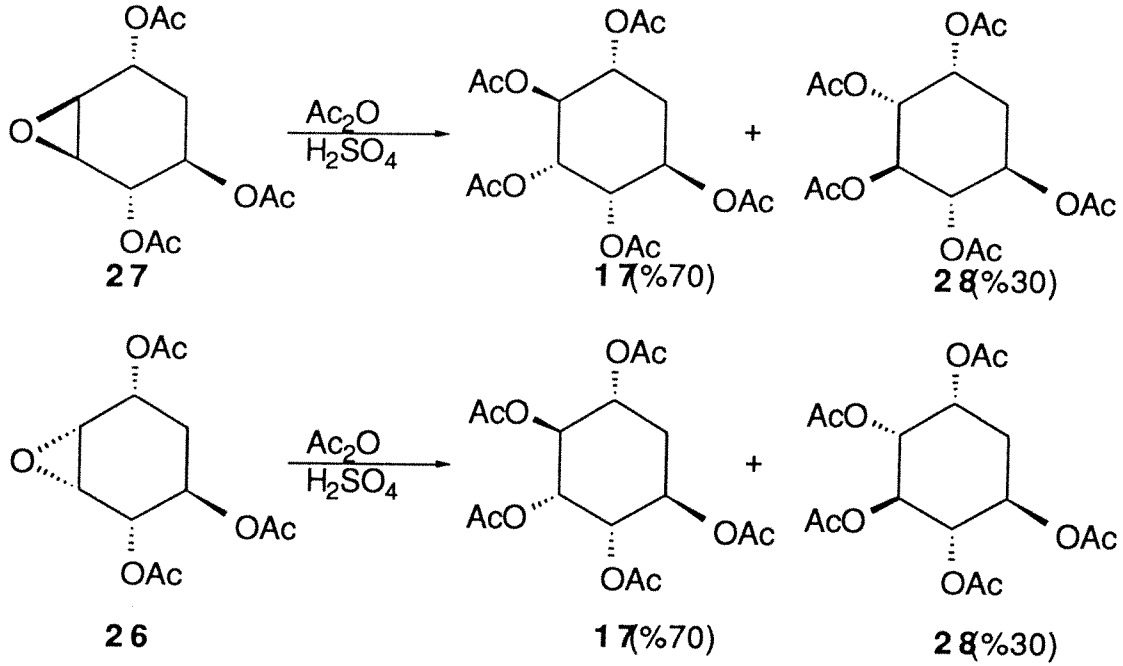
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) syn-epoksit **26** δ 5.45 (br. q, 1H), 5.0-5.20 (2H), 3.24 (m, 1H), 3.12 (d, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.60-2.20 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 22.83, 22.97, 28.71, 53.36, 56.24, 69.07, 69.30, 71.83, 79.19, 171.95, 172.05, 172.16.

2.5.2. vibo- ve proto-Quercitol Pentaasetat **28** ve **17** Sentezi

Anti- ve syn-epoksit izomerlerinin (**26** ve **27**) oda sıcaklığında asetoliziyle her ikisinden de 3:7 oranında vibo- ve proto-Quercitol pentaasetat (**28** ve **17**) elde edildi. Ancak vibo-Quercitol pentaasetat **28** saf olarak ayrılamadı.

Anti- ve syn-epoksit izomerlerinin (**26** ve **27**) oda sıcaklığında asetoliziyle her ikisinden de 3:7 oranında vibo- ve proto-Quercitol pentaasetat (**28** ve **17**) elde edildi. Ancak vibo-Quercitol pentaasetat **28** saf olarak ayrılamadı.



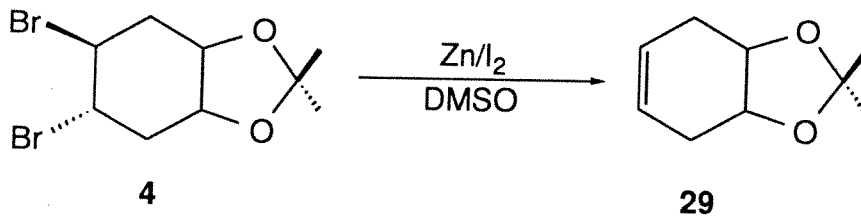
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 5.45 (m, 2H), 5.15 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.60-2.40 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 20.09, 21.10, 21.20, 30.00, 66.50, 68.20, 69.80, 71.98, 72.97, 171.05, 171.15, 171.16, 171.19.

2.6. talo-Quercitol **38**'in ((1,2,3/4,5) siklohekzanpentol) Sentezi

2.6.1 Ketal 4'ün Zn Eliminasyonu

4 nolu bileşikte bulunan brom atomlarının DMSO içerisinde Zn/I_2 çifti ile eliminasyonu sonucu olefin **29** elde edildi.

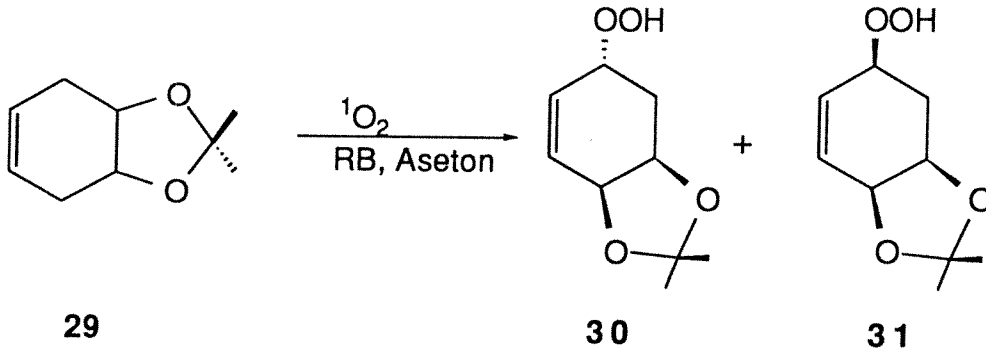


¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : 5.85-5.78 (m, 2H), 4.41-4.49 (m, 2H), 2.32-2.21 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

2.6.2. 7,9-cis-dioksa-8,8-dimetil-bisiklo[4.3.0^{1,6}]non-3-en 29'nin Fotooksjenasyonu

tala-Quercitolun sentezinde en kritik nokta bu sistemin singlet oksijen ile en-reaksiyonuna girip girmemesiydi. 7,9-cis-dioksa-8,8-dimetil-bisiklo[4.3.0^{1,6}]non-3-en **29** aseton içerisinde çözülerek katalitik miktarda Rose-bengal ilavesiyle oda sıcaklığında fotooksjenasyona maruz bırakıldı ve reaksiyon sonucu hidroperoksitlerin (anti-**30**, syn-**31**) oluştuğu spektroskopik yöntemlerle belirlendi. Elde edilen anti-7,9-cis-dioksa-8,8-dimetilbisiklo[4.3.0^{1,6}]non-4-en-3-hidroperoksit ve syn bozulma ürünü karışımı CH₂Cl₂/n-hekzan (%30) florosil kolondan ayrıldı.

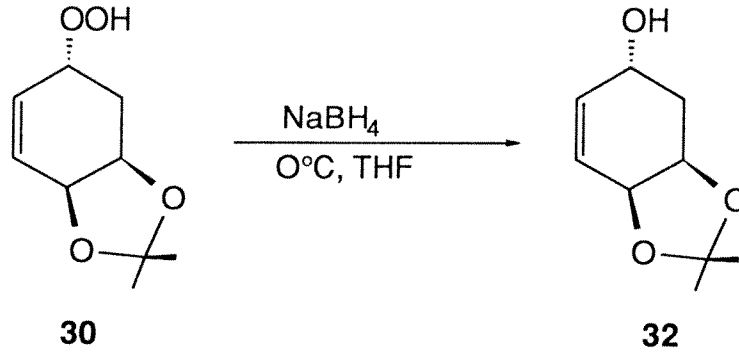
29 bileşiğine ¹O₂ en-tipi katılarak anti ve syn olmak üzere iki ürün oluşturmaktadır. Ancak anti izomer, molekülün yapısından dolayı daha fazla tercih edilmektedir. Anti ve syn izomerlerin yapıları spektroskopik yöntemlerle belirlendi.



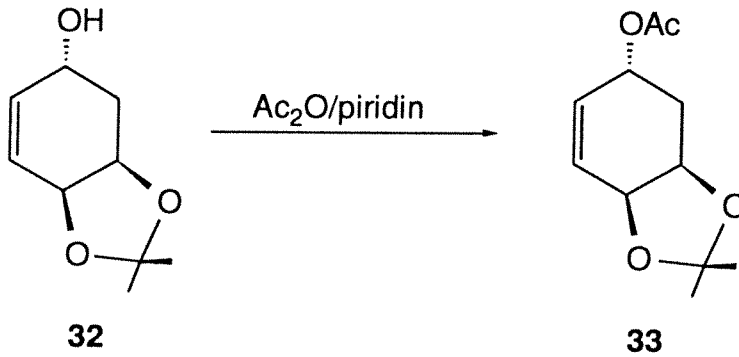
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) **Anti-30** δ 9.00 (s,1H), 6.05-5.75 (AB-sistemi, 2H) 4.71-4.45 (m, 3H), 2.45-1.85 (AB-sistemi, 2H) 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 129.14, 109.87, 77.36, 73.15, 72.05, 30.07, 28.10, 27.04.

2.6.3. Anti-izomer Hidroperoksit 30'un NaBH₄ ile İndirgenmesi.

Hidroperoksit **30** THF içerisinde NaBH₄ ile 0°C'de **32**'ye dönüştürüldü. Silikagelden süzülerek NaBH₄'ün aşırısı giderildi. Böylece saf 7,9-cis-dioksa-3-alkoksi-8,8-dimetilbisiklo[4.3.0^{1,6}]non-4-en **32** elde edildi.



Anti-alkol **32**'nin karakterizasyonu piridin içerisinde asetik anhidritle muamele edilmesiyle gerçekleştirildi. % 85 verimle saf asetat **33** bileşiği elde edildi.



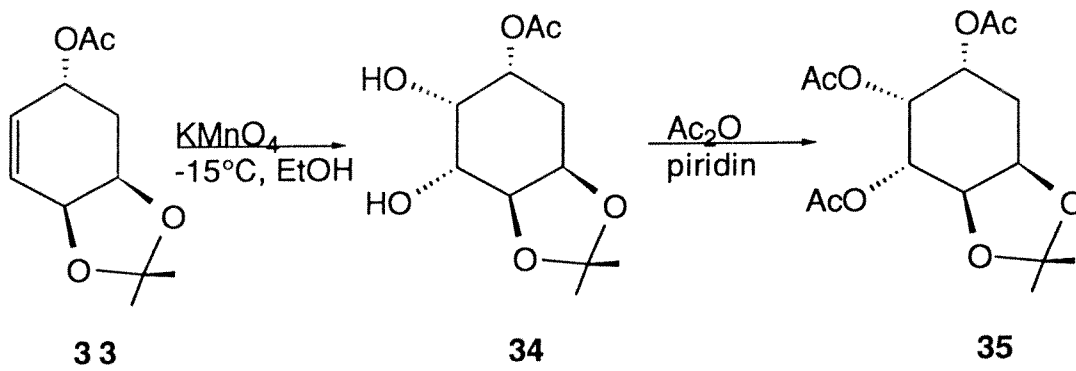
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 5.76-5.58 (m, 2H), 5.35-5.23 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 2.35-1.60 (AB-sistemi, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 170.15, 130.05, 129.13, 109.86, 72.20, 71.83, 66.32, 32.01, 28.13, 37.21, 22.03

IR(KBr, cm^{-1}): 2990, 1740, 1425, 1365, 1240, 1030

2.6.4. Asetoksi ketal **33**'ün KMnO_4 oksidasyonu

tal-Quercitol yapısına geçebilmek için moleküle cis-hidroksil gruplarının takılması gerekmektedir. Bunun için **33** molekülü nötral ortamda -5°C de KMnO_4 ile oksidasyona tabi tutuldu ve oluşan diol **34** asetata çevrilerek *tal*-Quercitol konfigürasyonuna sahip ketal **35** elde edildi.

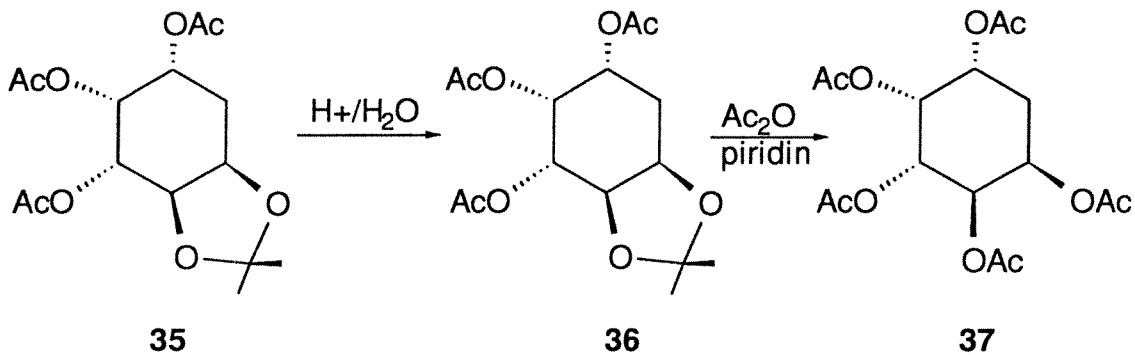


¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.41(m, 1H), 5.15 (ddd, 1H), 4.95 (dd, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.12 (dd, 1H), 2.35-2.08 (AB-sistemi, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.42, 170.37, 170.16, 109.96, 75.48, 73.09, 72.41, 70.92, 67.07, 28.47, 27.04, 26.54, 21.27.

IR(KBr, cm⁻¹):2985, 1740, 1430, 1360, 1180, 1050

Ketal **35** 0.1N H₂SO₄ ile muamele edilerek alkol **36**'ya ve **36**'nın piridin içerisinde asetik anhidrit ile muamelesiyle *tal*-Quercitol pentaasetat **37**'ye dönüştürüldü ve oluşan pentaasetat etanolden kristallendirildi¹¹. E.N:167-168°C



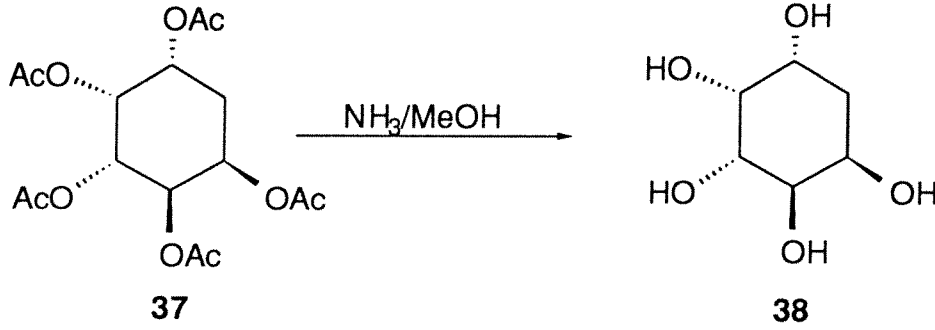
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.61(m, 1H), 5.51 (q, 1H), 5.33-5.14 (AB-sistemi, 2H), 5.23 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 2H) 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.99 (s, 9H) (Şekil 5)..

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.72, 170.52, 170.45, 170.20, 70.07, 69.51, 68.20, 67.31, 66.56, 29.36, 21.15, 21.28, 21.19, 21.13.

IR(KBr, cm⁻¹):2980, 1745, 1425, 1365, 1230, 1045.

2.6.5. *talo*-Quercitol 38'in Sentezi

talo-Quercitol pentaasetat 37 metanol içerisinde NH_3 ile ammonoliz edilmesi sonucu *talo*-Quercitol 38 elde edildi¹¹. Reaksiyonda oluşan asetamid süblime edildi, geriye kalan kısım etanolden kristallendirildi.



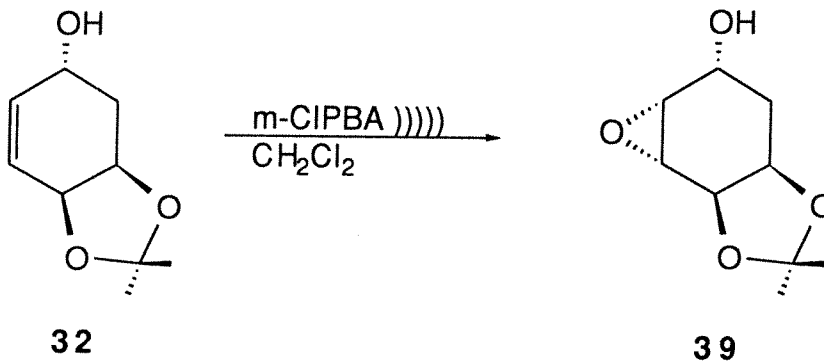
¹H-NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 4.00 (m, 3H), 3.66 (m, 2H), 1.82-1.76 (dd, 2H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 75.72, 73.38, 72.69, 70.82, 68.75, 35.17

2.7. 2-Amino-*vibo*-Quercitol 45'in Sentezi

2.7.1. (1a, 4b, 6a)7,9-dioksa-4-hidroksi-8,8-dimetil-bisiklo[4, 3, 0^{1.6}]non-2-en 32'nin m-CPBA ile oksidasyonu

Anti alkol 32 çift bağının epoksidasyonu sonucunda epoksit 39'un oluşturulmasıyla çeşitli pentol ve amino pentollere geçmek mümkün olacaktır. Anti alkol 32 NaHCO_3 tamponunda CH_2Cl_2 de çözülerek m-CPBA ile ultrasonik banyoda 2 saat muamele edildi. Böylece reaksiyon oda sıcaklığında ve kısa sürede gerçekleştirilmiş oldu. Ham epoksit 39 CH_2Cl_2 /heksandan kristallendirildi. (E.n: 65°C)

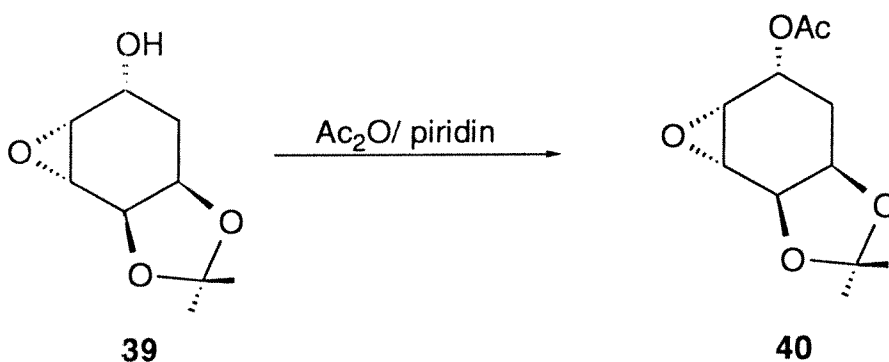


¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 4.31(m, 3H), 3.37(AB-sistemi A kısmı, 1H), 3.20(AB-sistemi B kısmı, 1H), 2.19(AB-sistemi A kısmı, 1H), 1.61(AB-sistemi B kısmı, 1H), 1.40(s, 3H), 1.32(s, 3H)

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

IR(KBr, cm⁻¹):3580, 2995, 1450, 1380, 1224, 1060

Ayrıca oluşan epoksit **39** karakterizasyon için piridin içerisinde asetikanhidritle asetat **40**'a dönüştürüldü.

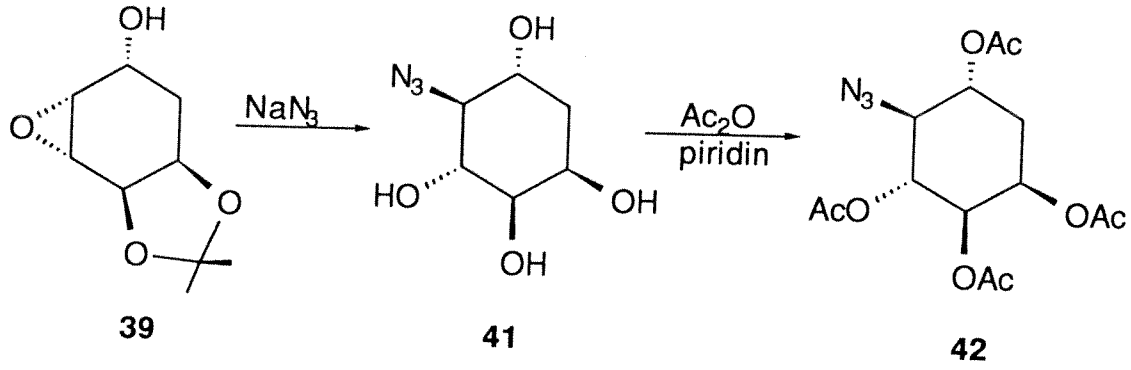


¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.42(ddd, 1H), 4.30(m, 2H), 3.38(AB-sistemi A kısmı, 1H), 3.16(AB-sistemi B kısmı, 1H), 2.14(AB-sistemi A kısmı, 1H), 1.74(AB-sistemi B kısmı, 1H), 2.05(s, 3H), 1.41(s, 3H), 1.32(s, 3H)

¹³C-NMR (50 MHz,CDCl₃) δ 170.97, 109.81, 73.47, 70.23, 67.48, 54.97, 53.57, 27.98, 25.66, 23.88, 21.56

2.7.2. Epoksit **39**'un NaN₃ ile Açılma Reaksiyonu

Epoksit **39** 1:1 oranında aseton/su karışımında çözülerek, H₂SO₄'li ortamda molünün 60 katı kadar NaN₃ ile 100°C de reflüks edilmesi ile azidoalkol **41**'e dönüştürüldü. Oluşan azidoalkol **41** karakterizasyon için piridin içerisinde asetik anhidritle muamele edilerek asetat **42** elde edildi.



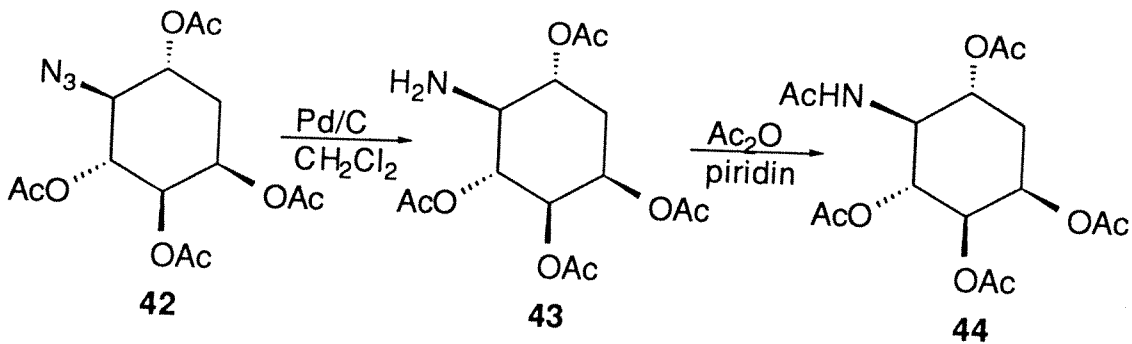
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.43(dt, 1H), 5.29(t, 1H), 5.07(AB-sistemi A kısmı, 1H), 4.89(AB-sistemi B kısmı, 1H), 3.59(t, 1H), 2.32(AB-sistemi A kısmı, 1H), 1.66(AB-sistemi B kısmı, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.02(s, 3H) (Şekil 6).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 172.04, 171.79, 171.57, 171.40, 73.58, 71.59, 71.23, 68.75, 67.26, 33.54, 22.90, 22.80, 22.63, 22.53

IR(KBr, cm⁻¹):2985, 2102, 1745, 1420, 1371, 1230, 1030

2.7.3. Azidoasetat 42'nin Pd/C ile Hidrojenasyonu

Azidoasetat 42'nin Pd/C ile hidrojenasyonu sonucunda 2-Amino-vibo-Quercitol tetraasetat 43 sentezlendi. Karakterizasyon amacıyla amino gurubu asetillenerek 2-amino-vibo-quercitol pentaasetat 44 sentezlenmiş oldu.



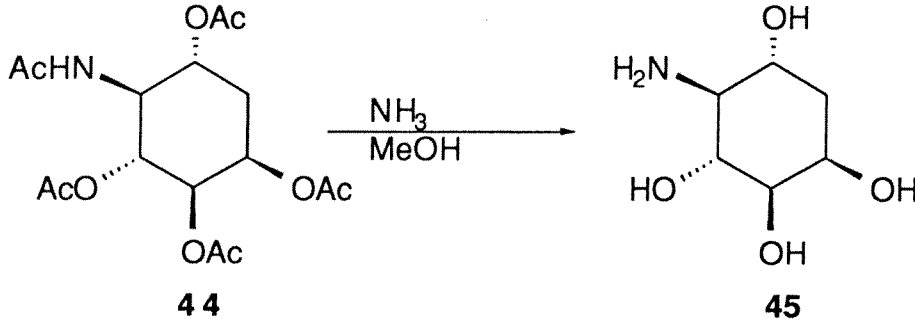
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.47(dt, 1H), 5.19(AB-sistemi A kısmı, 1H), 4.97(AB-sistemi B kısmı, 1H), 5.09(ddd, 1H), 4.25(q, 1H), 2.13(AB-sistemi A kısmı, 1H), 1.91(AB-sistemi B kısmı, 1H), 2.09(s, 3H), 2.01(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.95(s, 3H), 1.87(s, 3H) (Şekil 6).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 172.99, 172.86, 172.12, 171.75, 171.59, 73.58, 71.59, 70.23, 69.02, 56.73, 33.91, 25.06, 22.85, 22.80, 22.59, 22.52

IR(KBr, cm⁻¹):3387, 2978, 2341, 1753, 1446, 1395, 1242, 1063

2.7.4. 2-Amino-vibo-Quercitol Pentaasetat 44'ün Hidrolizi

2-amino-vibo-Quercitol pentaasetat **44** metanol içerisinde NH_3 ile ammonoliz edilmesi sonucu 2-amino-vibo-Quercitol **45** elde edildi. Reaksiyonda oluşan asetamid süblime edildi.



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O) δ 4.02(m, 1H), 3.64(m, 3H), 2.82(m, 1H), 2.01(m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, D_2O) δ 77.81, 75.10, 73.41, 71.93, 64.12, 40.01

DENEYSEL BÖLÜM

Dibromsiklohekzenin Sentezi (2): 20 g 1,4-siklohekzadien **1** 1 litrelik iki boyunlu bir cam balonda 350 ml n-hekzan'da çözülüp balon dıştan -40°C 'ye soğutuldu. Bu sıcaklıkta manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak, basınç dengeli bir damlatma hunisinden 40 g (0,25 mol) Br_2 'un 115 ml n-hekzandaki çözeltisi 4 saat içerisinde damla damla ilave edildi. Reaksiyon balonu oda sıcaklığına ısıtılıp oluşan katı ürünler adi süzgeç kağıdından süzildükten sonra çözücü evaporatörde (20 mm-Hg, 35°C) uzaklaştırıldı. 55g saf 1,2-trans-dibromo-4-siklohekzen **2** elde edildi.

Dibromsiklohekzenin KMnO_4 ile Oksidasyonu (3): 24g (0,1 mol) 1,2-trans dibromo-4-siklohekzen **2** 2 litrelik iki boyunlu bir balonda 600 ml %95'lik etanolde çözüldü. Reaksiyon kabı dıştan -5°C 'ye soğutuldu. Çözelti mekanik karıştırıcıyla çok hızlı bir şekilde karıştırılırken 16g (0,1mol) KMnO_4 ve 12g (0,1 mol) MgSO_4 240ml sudaki çözeltisi damla damla 5,5 saatte ilave edildi. Sıcaklık -15°C 'ye düşürülüp 15 saat ilave karıştırmadan sonra katı ürün filtre edildi. Çözeltideki su ve alkol ml kalıncaya kadar evaporatörde (20mm-Hg, 55°C) buharlaştırıldı. Organik madde etilasetatla (3x150 ml) ekstrakte edildi. Etilasetat fazları birleştirilip MgSO_4 üzerinden kurutuldu. Etilasetat evaporatörde (20mm-Hg, 35°C)

uzaklaştırıldı. Ham cis-diol 3 diklormetan/n-hekzan'dan kristallendirildi. Beyaz kalın kristaller, e.n: 103-104°C, 15g.

Dibromodihidroksisikloheksan (3) bileşiğinin Ketallizasyonu (4) : 2,57g (9,37 mmol) 4,5-trans-dibromo -1,2-sikloheksan-cis-diol 3100 ml'lik dibi yuvarlak bir balonda 50 ml diklormetan içinde çözüldü. 1,30g (12,5mmol) 2,2-dimetoksi propan ilave edildi. Çözeltiye H₂SO₄ eklenip oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. 2g BaCO₃ ilave edilip 10 dakika karıştırıldıktan sonra katı kısım filtre edilip atıldı. Çözeltiden çözücü evaporatörde (20 mm-Hg, 50°C) uzaklaştırıldı. 3.06g 7,9-cis-dioksa-3,4-trans-dibromo-8,8-dimetilbisiklo[4.3.0^{1.6}]-nonan 4 elde edildi.

Sikloheksadien-ketal 5 : 5g (15mmol) 7,9-cis-dioksa-3,4-dibromo-8,8-dimetil-bisiklo [4.3.0^{1.6}] nonan 5 250 ml'lik dibi yuvarlak bir balonda 100ml mutlak benzende çözüldü. 11g (63mmol) 1,8-diaza-bisiklo[5.4.0]undec-7en (DBU) ilave edilerek geri soğutucu altında 10 saat reflüks edildi. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımından katı tuz filtre edilip, çözelti doygun NaHCO₃ çözeltisiyle (3x50ml) yıkandı. Bir kere de su ile yıkanan çözelti MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde (20 mm-Hg, 30°C) uzaklaştırıldı. 1,4g (9,2mmol) saf 7,9-cis-dioksa -8,8-dimetil-bisiklo [4.3.0^{1.6}] nona-2,4-dien 5 elde edildi.

Ketal 5'in Fotooksjenasyonu : 1g (6,57mmol) 7,9-cis-dioksa-8,8-dimetil-bisiklo [4.3.0^{1.6}] nona-2,4-dien 5 50ml CCl₄ içinde çözüldü. 20 mg TPP ilave edildi. Oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılan çözeltiden yavaş bir akımla kuru O₂ gazı geçirilirken sistem 50 watt'lık projektör lambası ile ışınlandırıldı. 4 saat sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde (20mm-Hg, 25°C) uzaklaştırıldı. 1.21g (6,57mmol) 3,5,8,9-tetraoksa-4,4-dimetil-trisiklo [5.2.2.0.2^{.6}] undek-10-en 6 elde edildi. E.n: 108°C.

Endoperoksit 6'nın P(OEt)₃ ile Reaksiyonu: Ketal-endoperoksit 6 bileşiğinden 0.45g (2,44 mmol) alınıp, 100 ml'lik dibi yuvarlak iki boyunlu bir balonda 50 ml CHCl₃ içerisinde çözüldü. Sonra balon bir yandan manyetik karıştırıcıyla karıştırılırken diğer yandan basınç dengeli damlatma hunisinden 5 ml CHCl₃ içerisinde çözülmüş 0,40g (2.44 mmol) P(OEt)₃ damla damla 0°C'de 1 saatte ilave edildi. Çözücü evaporatörde (20 mm-Hg, 35°C) uzaklaştırıldı. Ham ürün %5' lik etilasetat/n-hekzan karışımı ile elüe edilerek 25g nötral Al₂O₃(III) kolonda saflaştırıldı. 0,225g 4,5-epoksi-7,9-dioksa-8,8-dimetil[4.3.0^{1.6}]2-sikloheksan 7 elde edildi.

Epoksiketal Bileşiğinin (7) Asidik Ortamda Hidrolizi: 4,5-7,9-dioksa-8,8-dimetil[4.3.0^{1.6}]2-sikloheksan 7 bileşiği 25 ml'lik dibi yuvarlak bir balona alındı. Üzerine 1 N H₂SO₄ çözeltisinden 10 ml eklendi. Karışım manyetik karıştırıcı ile yarım saat karıştırıldı. Daha sonra karışıma asidi nötralleştirmek için 4g BaCO₃ eklendi. İlave 10 dk daha karıştırılıp filtre edildi. Suyu uzaklaştırıldı. Tetrol bileşiği vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinden

kurutuldu. Conduritol F 8 CH₃OH/n-Pentan karışımından kristallendirildi. Beyaz kalın kristaller
e.n.: 106-108°C, 0,340mg.

Epoksi Ketallın (7) NH₃ ile Açılması: 4,5- Epoksi-7,9-dioksa-8,8-dimetil[4.3.0^{1.6}]-4-siklohekzen 7 bileşiğinden 0,1g (0,55 mmol) alınarak 15 ml CH₃OH'de çözülüp 25ml'lik çift boyunlu bir balona koyuldu. Daha sonra içerisinden kuru NH₃ gazı geçirildi. 24 saat süren reaksiyon sonucunda karışım evapore edildi. 0,104g %95 verimle 2-hidroksi -3-amino-7,9-dioks-8,8-dimetil [4.3.0^{1.6}]non-4-en 9 elde edildi. E.n.: 142-143°C.

Aminohidroksiketallın (9) Asidik Hidrollizi: 2-hidroksi-3-amino-7,9-dioksa-8,8-dimetil[4.3.0^{1.6}]non-4-en 9 bileşiğinden 25 mg (0,14mmol) alınıp, 25ml'lik dibi yuvarlak bir balona konuldu. Üzerine 10 ml 1N H₂SO₄ eklendi. Karışım manyetik karıştırıcıyla yarım saat karıştırıldı. Karışıma asidi nötralleştirmek için 4g BaCO₃ eklendi ve ilave 10 dk daha karıştırıldı filtre edildi. Karışımın suyu uzaklaştırıldı. Ham ürün 72 saat vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinden kurutuldu. 20 mg Aminoconduritol F₄ 10 elde edildi.

1,4-Sikloheksadilenin Fotooksijenasyonu: 1.0 g (12.5 mmol) 1,4-Sikloheksadilen 100 ml CH₂Cl₂ içinde çözüldü. 20 mg tetrafenil porfin (TPP) ilave edildi. Oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılan çözeltilerden yavaş bir akımla kuru oksijen gazı geçirilirken sistem 150 wattlık projektör lambası ile ışınlandırıldı. ¹H-NMR ile takip edilen reaksiyonun 48 saatte tamamlandığı anlaşıldı. Çözücü evaporatörde (20 mm-Hg, 25°C) uzaklaştırıldı. Ham ürün 100 g silikagel kolondan 1:1 petrol eteri/eter ile anti-izomer 12 % 63 verimle, 0.12 g saf syn-izomer 13 %70 verimle elde edildi. Anti- ve syn-5,6-dioksabisiklo[2.2.2]okta-2-en-7-hidroperoksit (12 ve 13) sırasıyla kloroform/eter ve kloroform /petrol eteri karışımından kristallendirildi (e.n.: 131-132°C, 98-100°C).

anti-Endoperoksit 12'nin İndirgenmesi: a) 261 mg (6.87 mmol) LiAlH₄ 50 ml kuru THF'de çözüldürülüp 0°C'ye soğutuldu. Manyetik olarak karıştırılan çözeltilere azot gazı altında 450 mg (3.13 mmol) anti-izomer 12 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 MeOH ilave edilip süzüldü. Çözücü evaporatörde (20 mmHg, 40°C) uzaklaştırıldı. Ham ürün 35 g Al₂O₃ (bazik, deaktif-III)'de 5:95 metanol/kloroform ile yürütülerek saflaştırıldı. Elde edilen 163 mg (2,5/1)-siklohekzen-triol 14, mutlak metanolden kristallendirildi. Verim: %40, e.n.: 76-78°C.

b) 1.0 g (6.94 mmol) anti-izomer 12 50 ml metanolde çözülüp çözeltilere 1.06g (13.88 mmol) tıyoüre ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında 1 saat manyetik olarak karıştırıldı. Karışım filtre edildikten sonra çözücü evaporatörde (20 mmHg, 35°C) uzaklaştırıldı. Arta kalan ürün (3x100 ml) etil asetat ile ekstrakte edildi. Ham triol 14 100 g silikagel kolondan 3:97

metanol/kloroform ile yürütülerek saflaştırıldı. 630 mg saf (2,5/1)-siklohekzen-triol **14** elde edildi. Verim: %70.

Triol 14'ün Asetillizasyonu: 400 mg (3.07 mmol) (2,5/1)-Siklohekzen-triol **14** 5 ml piridin içinde çözülüp 1.3 g (12.28 mmol) asetik anhidrit ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında manyetik olarak 6 saat karıştırılıp 0°C'ye soğutulmuş 200 ml 1 N HCl çözeltisine döküldü (3x100 ml) ve eterle ekstrakte edildi. Organik faz önce 25 ml doymun NaHCO₃ çözeltisi ile sonra da 10 ml suyla yıkandı. Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Eter evaporatörde (220 mmHg, 20°C) uzaklaştırıldı. Ürün etil asetat/hekzandan kristallendirilerek 470 mg saf (2,5/1)-triasetoksi-3-siklohekzen **15** elde edildi. E.n.:30-31°C.

Pentaasetat 17'nin Sentezi: 4.0 g (15.63 mmol) (2,5/1)-Siklohekzen-triol **14** 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) KMnO₄ ve 1.87 g (15.63 mmol) MgSO₄'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 Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Etil asetat evaporatörde (20 mmHg, 35°C) uzaklaştırıldı. Elde edilen 3.0 g (10.34 mmol) ham ürün 3,4-dihidroksi-(2,5/1)-triasetoksisiklohekzan **16** 10 ml piridin içinde çözülüp 3.1 g (30.98 mmol) asetik anhidrit ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında manyetik olarak 6 saat karıştırılıp 0°C'ye soğutulmuş 300 ml 1 N HCl çözeltisine döküldü (4x100 ml) eterle ekstrakte edildi. Organik faz (3x30 ml) doymun NaHCO₃ çözeltisi ve bir kere de suyla yıkandı. Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Eter evaporatörde (20 mmHg, 20 °C)uzaklaştırıldı. Ham ürün etil asetat/petrol eterinden kristallendirilerek saflaştırıldı. 2.88g beyaz kalın kristaller. Verim: %75

proto-Quercitol'un Sentezi :300mg (0.802 mmol)(1,3,4/2,5)-penta-asetoksi siklohekzan **17** 15 ml metanol içinde çözülüp çözeltiden yavaş bir akımla 2 saat kuru NH₃ gazı geçirildi. Çözücü ve asetamid evaporatörde (20 mmHg, 55°C) uzaklaştırıldı.Vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinden 24 saat kurutuldu. Ürün mutlak etanol ile kristallendirildi. 132 mg (1,3,4/2,5)-siklohekzanpentol (proto-Quercitol) **18** kantitatif verimle elde edildi.Beyaz iğne kristaller .

Endoperoksit 12'nin P(OEt)₃ ile Düzenlenmesi: 190 mg (1.319 mmol) anti-izomer **12** 20 ml CHCl₃ 'da çözülüp 0°C'ye soğutuldu. Basınç dengeli damlatma hunisinden 10 ml CHCl₃ 'da çözülen 548mg(3.30mmol) P(OEt)₃ 2 saatte ilave edildi. Bir saat de 25°C'de ilave karıştırıldıktan sonra çözücü evaporatörde(20 mm-Hg,30°C) uzaklaştırıldı. Karışım 50g

silikagel kolondan 10:90 etilasetat/ n-hekzan karışımı ile elüe edilerek epoksi-alkol 19 %30 verimle elde edildi.

Triol 14'ün Epoksialkol 19'dan Sentezi : 100 mg (0.878 mmol) epoksi alkol 19'a 1N 10 ml H₂SO₄ çözeltisi elave edildi.Oda sıcaklığında yarım saat karıştırılan karışıma 4g BaCO₃ ilave edilerek 10 dakika daha karıştırıldı. Katı kısım filtre edildikten sonra çözücü evaparatörde (20 mm-Hg,50°C) uzaklaştırıldı.110 mg %96 verimle triol 14 elde edildi.

Siklohekzenepoksit Sentezi (20): 2g (25 mmol) siklohekzadien 1 50 ml CHCl₃ te çözümlenerek 100 ml'lik dibi yuvarlak balona konuldu. Balon dışarıdan 0°C' ye soğutuldu. Sonra 4.31g (25 mmol) m-CPBA ve 2.65g(25 mmol) Na₂CO₃ karışıma ilave edilerek 0°C' de 1 saat karıştırıldı. Daha sonra karışım oda sıcaklığına getirilerek süzöldü. 1.22g (12.7 mmol) % 51 verimle epoksi alkol 20 elde edildi.

Epoksisiklohekzenin Fotooksijenasyonu:1.5g(15.6 mmol) 1,4-siklohekzadien mono epoksit 20 150 ml CHCl₃ içerisinde çözümlenerek 250 ml' lik ceket bolona konuldu. Çözeltiye 30 mg TPP ilave edilerek içerisinde oda sıcaklığında kuru oksijen gazı geçirildi. 36 saat süren reaksiyon sonucunda 1.95g epoksi-hidroperoksi-siklohekzen 21 bileşiği kantitatif verimle elde edildi.

Hidroperoksit 21'in İndirgenmesi: 0,6 g (4.6 mmol) epoksi-hidroperoksit 21 50 ml susuz THF'çözümlenerek buz banyosunda 0 °C'ye soğutuldu. Karışıma 0.24g (6.9 mmol) NaBH₄ katı olarak ilave edildi.Karışım 0°C' de 35 dakika karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım 10g silikajel'den süzöldü. THF evaparatörde (20 mm-Hg,35°C) uzaklaştırıldı.Ham ürün 1:4 dietileter/n-hekzan karışımında silikagel kolondan elüe edilerek saflaştırıldı. %85 verimle 0.45g epoksi alkol elde edildi.

Syn-Endoperoksitin İndirgenmesi : Anti-izomere 12 uygulanan prosedürle (1,2,5)-siklohekzen-triol 22 elde edilmiştir. Ürün mutlak etonolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: a) LiAlH₄ ile %55, b) tiyoüre ile %50. E. n.:95-96°C.

Triol 22'nin Asetillizasyonu: 200 mg (1.54 mmol) (1,2,5)-siklohekzen-triol 22 0°C'ye soğutulularak 3 ml piridin içinde çözüldü. Karışıma 626.3 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 dököldü ve (3x100 ml) eterle ekstrakte edildi. Organik faz önce 10 ml doyyun NaHCO₃ çözeltisiyle sonra da 5 ml su ile yıkandı. Na₂SO₄ üzerinden kurutulularak eter evaparatörde (20 mmHg, 20°C) uzaklaştırıldı. Ürün

kloroform/hekzandank kristallendirilerek 198 mg saf (1,2,5)-triasetoksi-3-siklohekzen 23 elde edildi. Verim: %50. E. n.:92-93°C.

Gala-Quercitol Pentaasetat'ın (25) Sentezi: 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 çözeltiliye yaklaşık 0.25 mg OsO₄ (0.00178 mmol) ve 170 mg (0.66 mmol) (1,2,5)-triasetoksi-3-siklohekzen 23 ilave edildi. Bu iki fazlı çözelti kuvvetli şekilde 0°C'de 2 saat ve oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı homojen ve açık kahverengi aldı. 24 saat sonra ince tabaka kromatografisiyle reaksiyonun bittiği gözlemlendi. 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 üzerinden süzülürdü. Celite üç defa 15 ml'lik asetonla yıkandı. Süzüntüye 12 N H₂SO₄ ilave edilerek pH 7'ye ayarlandı. Aseton evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra sulu karışımına 12 N H₂SO₄'in damla damla ilavesiyle pH 3'e ayarlandı. cis-Diol 21 etil asetatla (6x30 ml) ekstrakte edilerek organik faz % 25'lik NaCl'le yıkandı. Etil asetat fazı Na₂SO₄ üzerinden kurutulularak süzülürdü. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılmasıyla 134 mg ham diol 24 elde edildi (verim: %70). Ham diol 24, (1,3,4/2,5)-dihidroksitriasetat 15'deki gibi asetillenerek gala-Quercitol pentaasetat ((1,2,5/3,4)-siklohekzanpentaasetat) 25'e dönüştüğü ¹H-NMR spektrumu ile belirlendi.

a) Triasetat 15'in m-CIPBA ile Epoksidasyon : 230 mg (0.898 mmol) (2,5/1)-triasetoksi-3-siklohekzen 15 4 ml CH₂Cl₂'de çözülüp içerisine 2.84 g (%60, 16.46 mmol) m-CIPBA ilave edilerek karışım reflüks edildi. İnce tabaka kromatografisi ve ¹H-NMR spektroskopisi ile takip edilen reaksiyonun 3 günde tamamlandığı tespit edildi. m-CIPBA'nin aşırısı kullanıldığı için reaksiyon karışımı asetatına çevrilerek ayırma yapıldı. Bu amaçla asetilleme ürün karışımı silikagel (50 g) kolondan 10:90 etil asetat/hekzanla yürütüldü. İlk fraksiyonda anti-epoksit 27, ikinci fraksiyonda pentaasetat karışımı (17 ve 28) (150 mg, %45) izole edildi. Anti-epoksit 27 CH₂Cl₂/hekzandan kristallendirilerek saflaştırıldı (40 mg, verim %16). E.n.:112-113°C.

b) Triasetat 15'in Dimetildioksiranla Epoksidasyon: Dimetildioksiran, oda sıcaklığında kararsız olduğu için ya in situ reaksiyon yapılmalı veya sentezlendikten sonra aşağı sıcaklıkta reaksiyon ortamına ilave edilmelidir. Bunun için önce DMD hazırlandı.

Dimetildioksiranın (DMD'nin) Hazırlanması: 2 L'lik üç boyunlu dibi yuvarlak reaksiyon balonuna etkili bir manyetik karıştırıcı ile katı madde aktarma hunisi yerleştirildi. Boyunlardan bir 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 NaHCO₃ ile dolduruldu. Su-buz banyosu yardımıyla 5-10°C'ye soğutuldu. Soğuturken ve şiddetli olarak karıştırılırken katı karboarat(2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄, 60g, 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 toplanır. DMD'nin aseton çözeltisi susuz K₂CO₃ üzerinden kurutuldu ve moleküler sieve üzerinde -20°C'de soğutucuda muhafaza edildi(75 ml).

100 mg (0.39 mmol) (2,5/1)-triasetoksi-3-siklohekzen 15 3 ml CH₂Cl₂'de çözülerek 54 mg (0.39 mmol) K₂CO₃ ilave edilerek -5°C'ye soğutuldu. Karıştırılan çözeltiye önceden hazırlanan 400 ml DMD çözeltisi ilave edildi. İki saat -5°C'de, iki saatte 25°C'de karıştırıldıktan sonra karışım süzülerek çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 100 mg (%94) saf epoksit izomerleri (26 ve 27) elde edildi. Epoksit karışımı 50 g silikagel kolona yüklenerek 10:90 etil asetat/hekzanla yürütüldü. İlk fraksiyonda syn-epoksit 26 (70 mg, %66), ikinci fraksiyonda anti-epoksit 27 (25 mg, %24) izole edildi.

Epoksi-triasetat 27'nin Hidrolizi: 40 mg (0.147 mmol) anti-epoksit 27 45 mg (0.44 mmol) asetik anhidrit içinde çözülerek iki damla H₂SO₄ (%98) ilave edilip 25°C'de karıştırıldı. Reaksiyonun 3 saatte tamamlandığı tespit edildi. Karışım silikagelden (3 g) süzüldükten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen 50 mg (verim: %90) pentaasetat karışımı (17 ve 28) silikagel kolondan 5:95 etil asetat/n-hekzanla yürütüldü. 17'nin ilk fraksiyonlarda saf olarak ayrılmasına rağmen 28 saf olarak izole edilemedi.

Siklohekzenketal 29'un Sentezi: 17.6 g (56 mmol) dibromo ketal 4 30 ml DMSO'da çözülüp içerisine 8.4g Zn ve katalitik miktar I₂ ilave edilip 95°C'de 12 saat karıştırıldı. Karışım suya dökülüp 3X100 ml eter ile ekstrakte edildi. MgSO₄ üzerinden kurutulup eter rotaride uzaklaştırıldı. 7.7 g (50 mmol) ketal 29 %90 verimle sarı sıvı elde edildi.

Siklohekzenketalin (29) Fotooksjenasyonu 5 g (32 mmol) ketal 29 150 ml asetonda çözülerek 250 ml'lik soğutmalı balona aktarılarak sensitizer (rosebengal) ilave edildikten sonra 500 W tungsten-halojen lambası eşliğinde O₂'ye 24 saat maruz bırakıldı. Çözücü rotaride uzaklaştırıldıktan sonra 5.45 g (32 mmol) hidroperoksit 30 ve 31 karışımı kantitatif olarak elde edildi. Karışım oranları ancak ¹H-NMR ile (%95 Anti ve %5 syn) belirlenebildi. Çünkü syn 31 çok kısa bir sürede oda sıcaklığında bozuldu. Karışım silikajel kolonda (35 cm , 40 g) %30 CH₂Cl₂ /hekzan ile ayrıldı.

Hidroperoksitketal'in (30) İndirgenmesi ve Asetillenmesi: 3g (16.1 mmol) Hidroperoksit **30** 20 ml susuz THF'de çözülerek içerisine 1.26 g NaBH₄ ilave edilerek 2 saat 0°C de karıştırıldı. Katı kısım ve NaBH₄'ün fazlası kısa bir silikajel kolondan eter ile süzülerek ayrıldı.Çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak 2.74 g ham alkol **32** kantitatif verimle elde edildi.Alkol **32** 10 ml piridin de çözülüp 2.95 g asetikanhidrit ilave edildi.8 saat karıştırmadan sonra karışım suya dökülüp 3X50 ml eterle ekstrakte edildi.MgSO₄ üzerinden kurutulup eter evaporatörde uzaklaştırıldı.2.65 g asetat **33** %85 verimle elde edildi.

***talo*-Quercitol Pentaasetat'ın (35) Sentezi:** 2 g (94mmol) monoasetoksi ketal **33** 100 ml %95 lik etanolde çözülerek 250 ml'lik bir balona alındı. Balon dışardan -5°C ye soğutularak 55 ml suda çözülmüş 1 g MgSO₄ ve 1.3 g KMnO₄ karışımı 5 saatte aynı sıcaklıkta ilave edildi.Sıcaklık -15°C ye düşürülüp 15 saat daha ilave karıştırma yapıldıktan sonra katı MnO₂ süzülerek ayrıldı.Etanol su karışımı uzaklaştırılıp 3X50 ml etilesetat ile ekstrakte edildi. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ham 1.27 g cis-diol **34** elde edildi.Alkol **34** 5 ml piridin içinde çözülerek 2.57 g asetikanhidrit ile 8 saat karıştırmadan sonra karışım suya dökülüp 3X50 ml eterle ekstrakte edildi.MgSO₄ üzerinden kurutulup eter rotaride uzaklaştırıldı.1.45 g triasetat **35** %85.5 verimle elde edildi.Bileşik **35**'deki ketal gurubu da 0.1 N H₂SO₄ ile oda sıcaklığında 1 saat karıştırılarak hidroliz edildi.Asit BaCO₃ ile nötralizlenerek su uzaklaştırıldı.Oluşan alkol **36** 5 ml piridin içinde çözülerek 2.05 g asetikanhidrit ile 8 saat karıştırıldı. Sonra karışım suya dökülüp 3X50 ml eterle ekstrakte edildi.MgSO₄ üzerinden kurutulup eter rotaride uzaklaştırıldı.1.38g pentaasetat **37** %84 verimle elde edildi ve ürün etanolden kristallendirildi.E.N:167-168°C

***Talo*-Quercitol **38**'in Sentezi:** 1 g(2.67 mmol) pentaasetat **37** 10 ml metanolde çözülerek içerisinden oda sıcaklığında 4 saat NH₃ gazı geçirildi. Çözücü ve oluşan asetamit rotaride vakum altında uzaklaştırıldı.430 mg *talo*-quercitol **38** kantitatif verimle elde edildi. Etanolden kristallendirildi E.N: 241-243°C.

Hidroksiketal'in (32) Epoksidasyonu: 1 g (5.8 mmol) anti-alkol **32** 5 ml CH₂Cl₂ de çözülerek 1.5 g NaHCO₃ ve 1.6g m-CIPBA (meta-klorperbenzoikasit) ilave edilerek ultrasonik banyoda ses dalgalarına maruz bırakıldı.3 saat sonra katı kısım süzülerek ayrıldı ve ham epoksit **39** 1.02 g :94 verimle elde edildi. CH₂Cl₂/hekzandan kristallendirildi.E.N:65°C. Alkol **39** 5 ml piridin içinde çözülerek 1.3 g asetikanhidrit ile 8 saat karıştırıldı. Sonra karışım suya dökülüp 3X50 ml eterle ekstrakte edildi.MgSO₄ üzerinden kurutulup eter uzaklaştırıldı.1.10g epoksiasetat **40** %84 verimle elde edildi.

Epoksihidroksiketal'in (39) Açılması ve **42'nin Sentezi:** 200 mg (1.06 mmol) epoksit **39** 10 ml asetonda çözülerek üzerine 10 ml su ilave edildi.İçerisine 4.19 g (60X1.06 mmol) NaN₃ ve 0.1 ml H₂SO₄ ilave edilerek 24 saat 100 °C de reflüks edildi.Katı kısım

süzülerek ayrıldı. Su ve aseton uzaklaştırılıp kalıntı etanolle ekstrakte edildi. Etanol uzaklaşınca ham 190 mg azido tetrol **41** elde edildi. Tetrol **41** 4 ml piridin içinde çözülerek 1.04 g asetikanhidrit ile 8 saat karıştırıldı. Sonra karışım suya dökülüp 3X50 ml eterle ekstrakte edildi. MgSO₄ üzerinden kurutulup eter rotaride uzaklaştırıldı. 310 mg azidotetraasetat **42** %86 verimle elde edildi. CH₂Cl₂den kristallendirildi. E.N:133-134°C

Azidoasetat 42'nin Pd/C ile Hidrojenasyonu :200 mg(0.56 mmol) azit **42** 20 ml CH₂Cl₂ 'de çözülüp içerisine katalitik miktar Pd/C ilave edildi. 5 saat H₂ gazı geçirildi. Çözücü uzaklaştırılınca ham 180 mg amino-tetraasetat elde edildi. Amino **43** 4 ml piridin içinde çözülerek 210 mg asetikanhidrit ile 8 saat karıştırıldı. Sonra karışım suya dökülüp 3X25 ml eterle ekstrakte edildi. MgSO₄ üzerinden kurutulup eter rotaride uzaklaştırıldı. 190 mg aminoasetat **44** %87 verimle elde edildi. CH₂Cl₂den kristallendirildi. E.N:174-175°C

Amino-vibo-Quercitol Pentaasetat 44'ün Hidrolizli: 150 mg(0.4 mmol) Pentaasetat **44** 10 ml metanolde çözülerek içerisinden oda sıcaklığında 4 saat NH₃ gazı geçirildi. Çözücü ve oluşan asetamit rotaride vakum altında uzaklaştırıldı. 65 mg 2-amino-vibo-Quercitol **45** (sarı sıvı) kantitatif verimle elde edildi.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu araştırmada ilk defa singlet oksijenden faydalanarak conduritol **F 8**, aminoconduritol **F₄ 10** ve quercitol izomerlerinin sentezi gerçekleştirildi. Böylece conduritol **F 8** ve aminoconduritol **F₄ 10** için stereospesifik yeni bir sentez yöntemi; *proto*-Quercitol **18** için iki, *gala*-Quercitol **25**, *vibo*-Quercitol **28**, *talo*-Quercitol **38** ve 2-amino-*vibo*-Quercitol **45** için de yeni bir sentez yöntemi geliştirilmiş oldu.

Endoperoksit **6**'in P(OEt)₃ ile deoksijenasyonu stereokimyası belirli, epoksinin ketal grubuna göre anti konumda olduğu monoepoksit **7** bileşiğini oluşturdu. Alilik epoksitlerin açılmasında stereokimya belirlidir ve nükleofilik atak alilik karbona olmaktadır. Bu açıdan **7**'nin asidik ortamdaki hidrolizinden tek ürün olarak conduritol **F 8**, ammonolizinden de aminoconduritol **F₄ 10** yapısını ihtiva eden amino-hidroksi-ketal **9** elde edildi. **9**'un asidik ortamdaki hidrolizi aminoconduritol **F₄ 10**'u verdi.

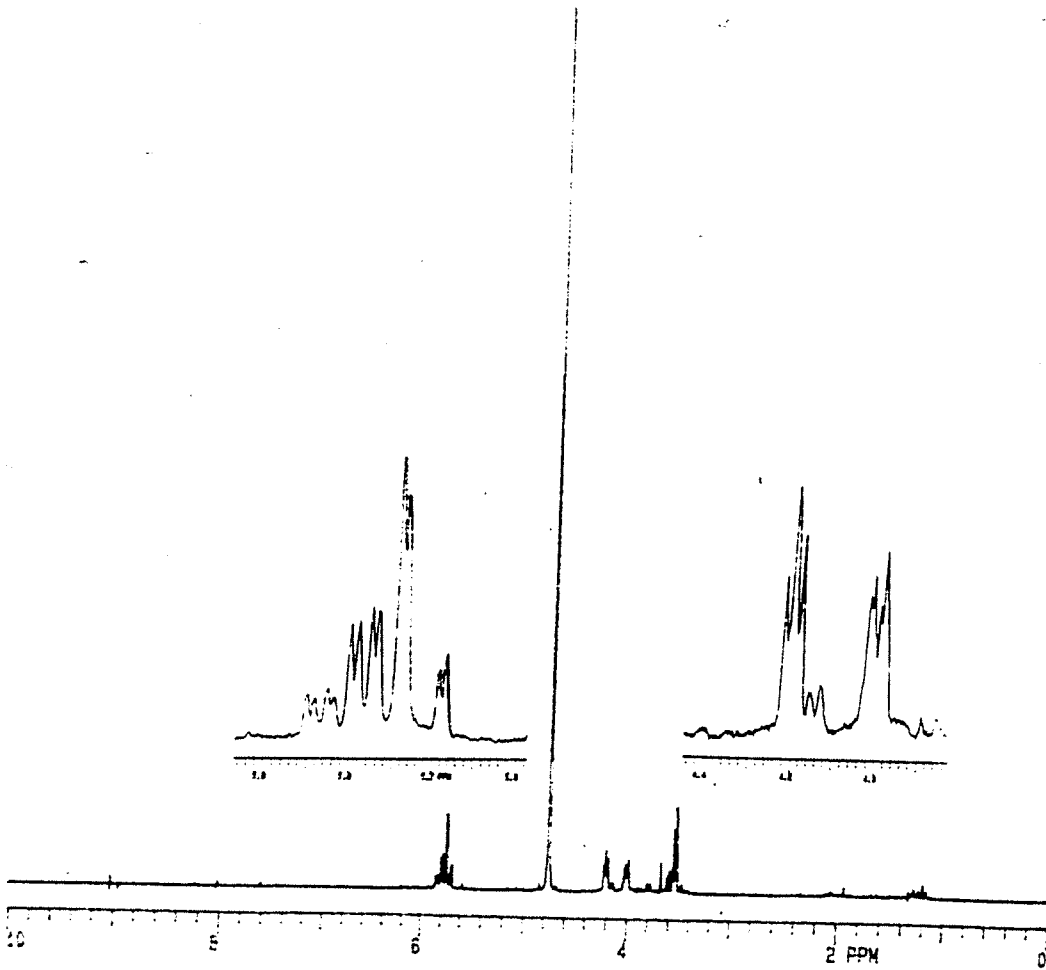
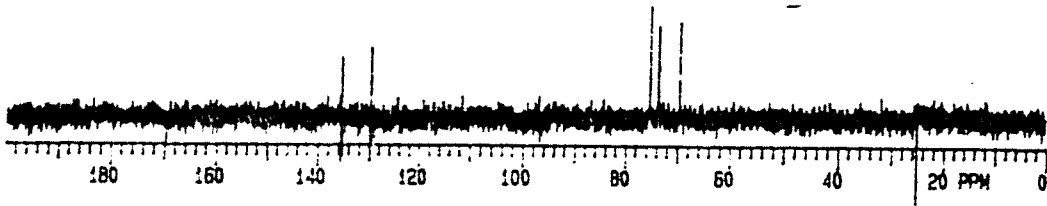
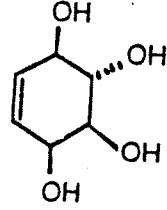
İlk olarak 1,4-sikloheksadienden çıkılarak fotooksijenasyon yöntemiyle doymamış bisiklik endoperoksit (**12** ve **13**) ve hidroperoksitler (**21**, **30** ve **31**) sentezlendi. Bu şekilde endoperoksit ürünlerinde stereokimya kontrol altına alınmış oldu. Bu endoperoksitlerin çeşitli indirgeyicilerle indirgenmesi sonucunda yine stereokimyası korunmuş olan alkoller **14**, **19**, **22** ve **32** elde

edilmiş oldu. Bu safhadan sonra uygulanan oksidasyon, epoksit hidrolizi, asetilizasyon ve deasetilizasyon reaksiyonları sonucu quercitoller **18, 25, 28, 38 ve 45** kısa olarak yüksek verimlerle sentezlendi. Ayrıca epoksit **39**'un asidik ortamda açılması sonucu başka quercitollerin sentezi de gerçekleştirilebilir.

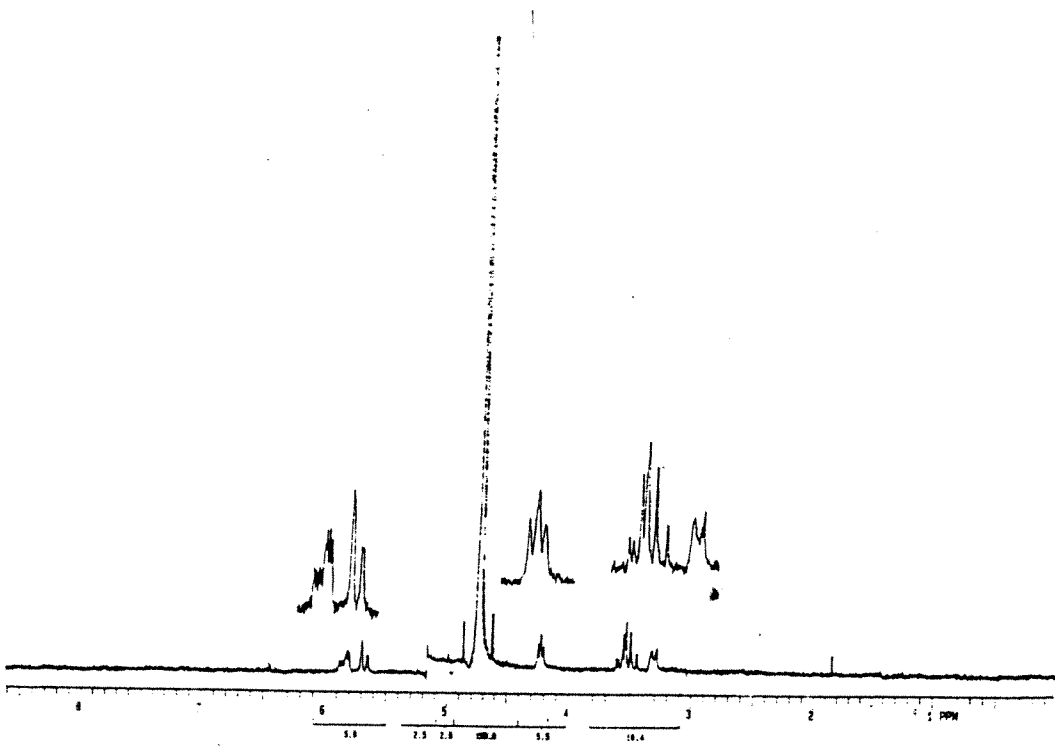
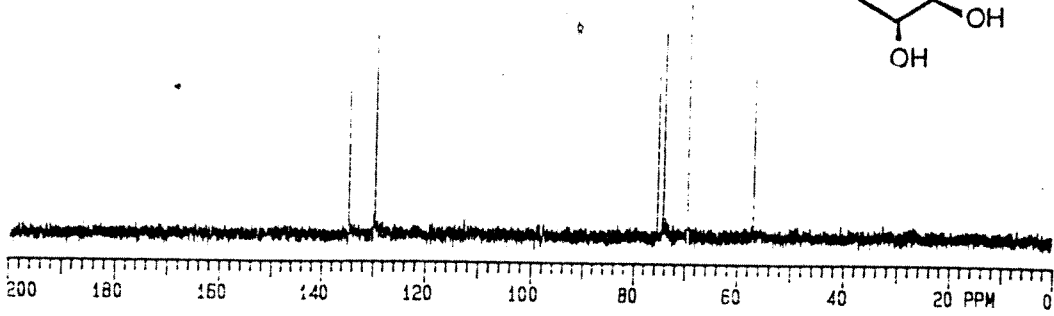
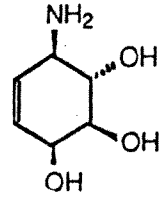
KAYNAKLAR

1. Nakajima, M., Hasegawa, A., Kurukawa, T, **Ann.Chem.**, 1965, 229-689.
2. Sütbeyaz, Y., Seçen, H., Balcı, M., **J.Chem.Soc.Chem.Commun.** 1988, 1331.
3. McCasland, G.E., Naumann, M.O., Durham, L.J., **J. Org. Chem.**, 1968, 33, 4220.
4. Angyal, S.J., Gilham, P.T, **J. Chem. Soc.**, 1955, 16, 375.
5. Balcı, M., 1981, **Chem. Rev.**, 81, 91, 108.
6. Adam, W., Balcı, M., **J. Am. Chem.Soc.**, 1979, 101, 7524.
7. Seçen, H., Sütbeyaz, Y., Balcı, M., **Tetrahedron Lett.**, 1990, 31, 1323.
8. Nakajima, M., Kurihara, N., **Chem. Ber.**, 1962, 95, 2709.
9. Saito, I. Tamoto, K., Katsumura, A., **Chem. Lett.**, 1978, 127.
10. Posternak, Th., Schopfer, W.H., **Helv.Chim.Acta**, 1950, , 33, 343.
11. McCasland, G.E., Furuta, S., Johnson, L, F., Shoolery, J.N., **J. Am. Chem. Soc.**, 1961, 83, 2335.
12. Seçen, H., Salamcı, E., Sütbeyaz, Y., Balcı, M., **Synlett**, 1993, 609.
13. VanRheenen, V., Cha, D.Y., **Tetrahedron Lett.**, 1973 (1976).
14. Murray, R.W., Jeyaraman, R., **J.Org. Chem.**, 1985, 50, 2847-53.
15. McCasland, G.E., Horswill, E.C., **J.Am. Chem. Soc.**, 1953, 75, 4020.

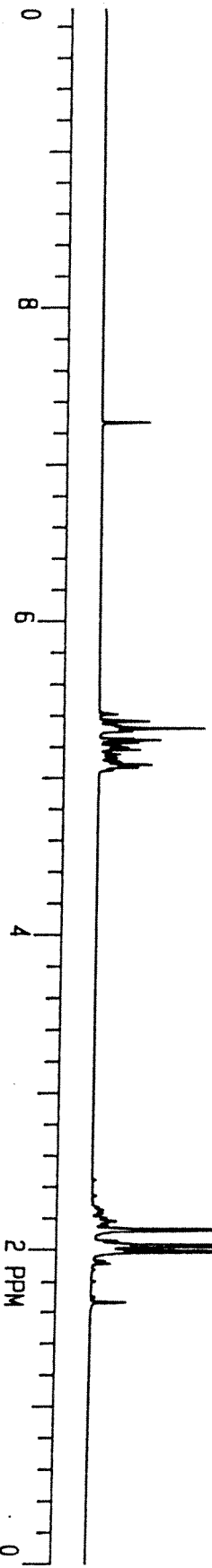
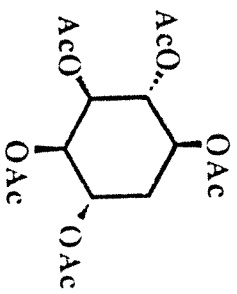
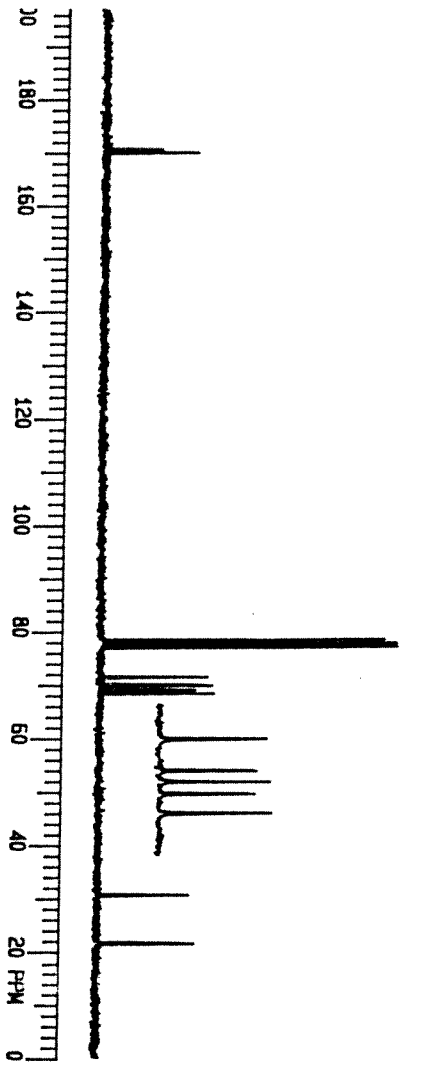
Bu proje çerçevesinde yapılan çalışmalar üç ayrı yurtdışı makale olarak yayınlanacaktır.



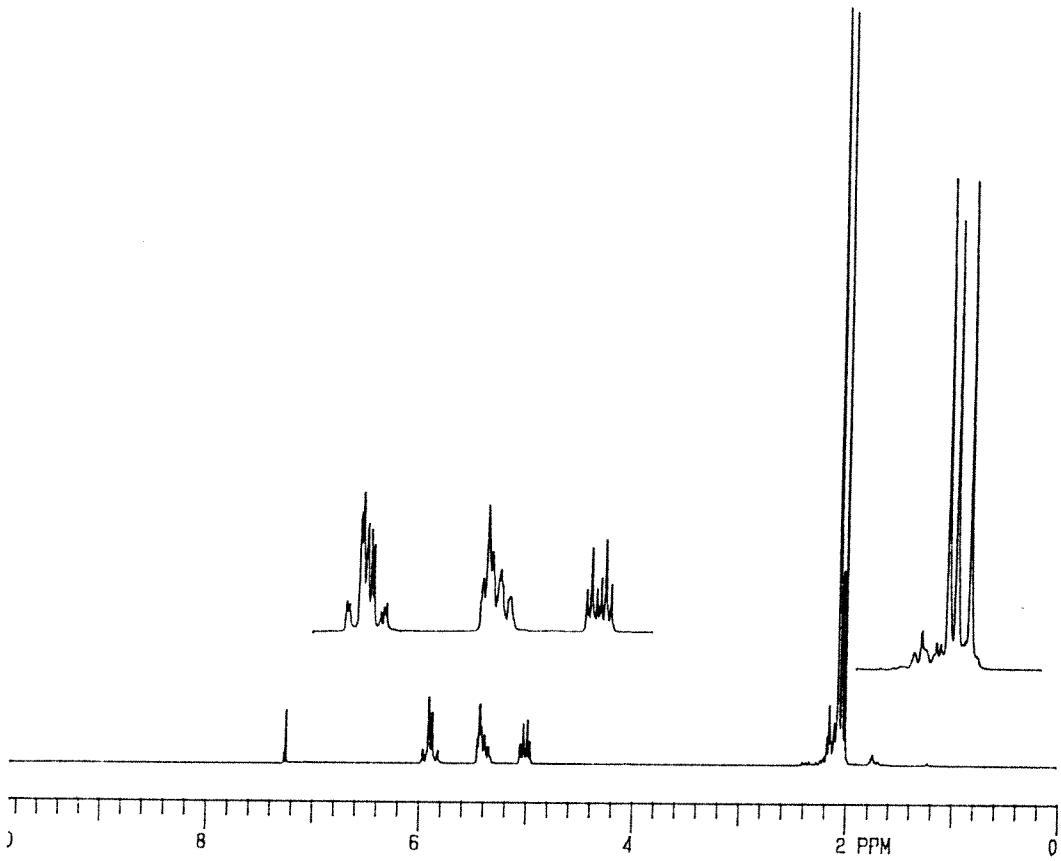
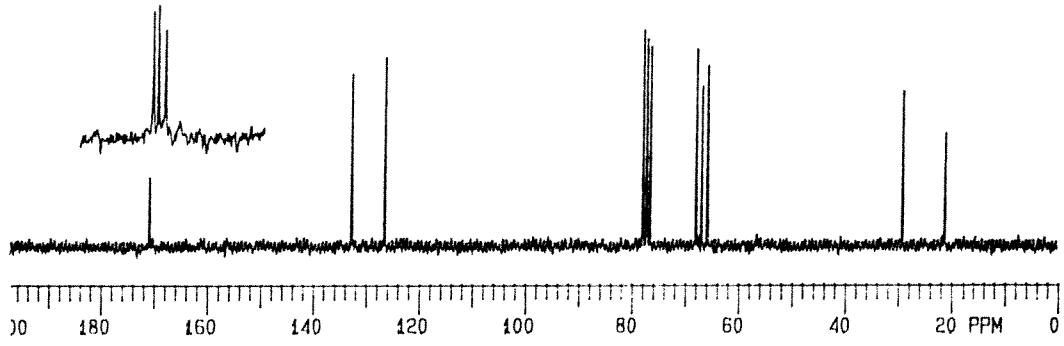
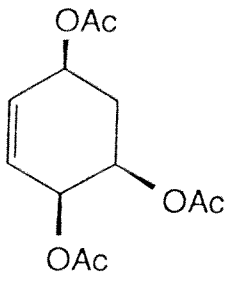
ŞEKİL 1.



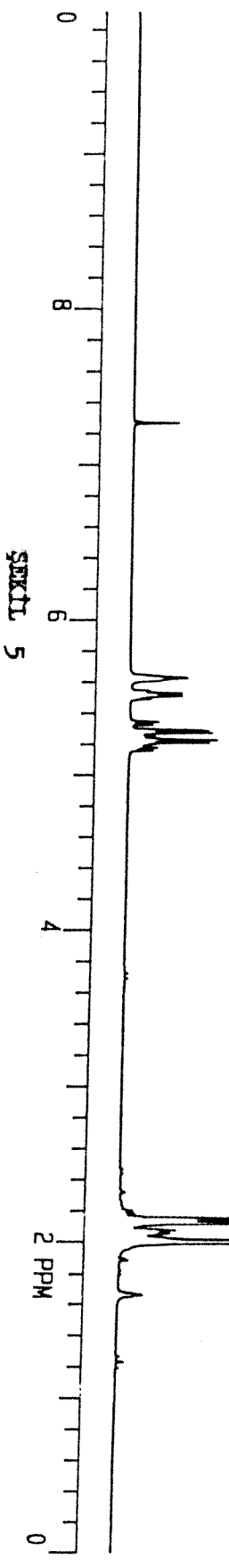
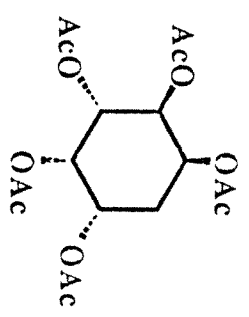
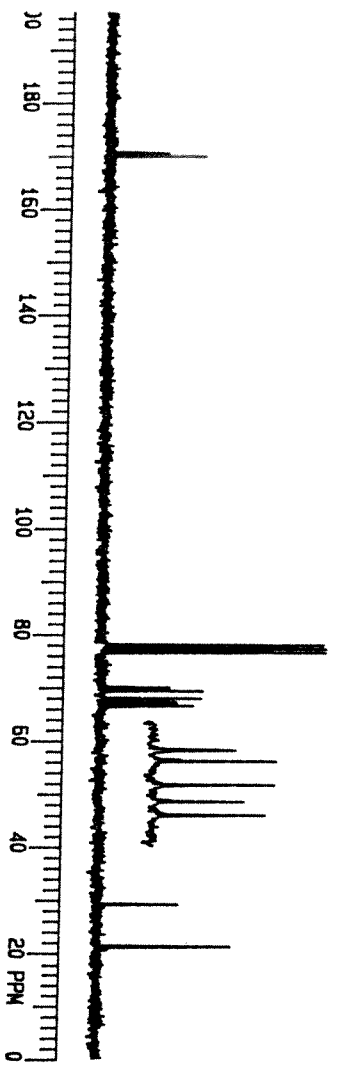
ŞEKİL 2.



ŞEKİL 3.



ŞEKİL 4.



SEKTIL 5

