

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

neo ve *gala*-QUERCİTOLLERİN YENİ BİR
YÖNTEMLE SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gökay AYDIN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Arif BARAN

Ağustos 2011

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

*neo ve gala-QUERCİTOLLERİN YENİ BİR
YÖNTEMLE SENTEZİ*

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gökay AYDIN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 01 / 08 / 2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.



Doç. Dr. Arif BARAN
Jüri Başkanı



Yrd. Doç. Dr.
Mehmet NEBİOĞLU
Üye



Yrd. Doç. Dr.
İzzet N. KURBANOĞLU
Üye

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı hazırlamamda bana yardımcı olan, değerli görüş ve düşünceleri ile destekleyen ve yönlendiren, çalışmalarımın bütün safhalarında derin bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim kıymetli hocam sayın Doç. Dr. Arif BARAN'a sonsuz teşekkürlerimle, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım süresince yardım ve tavsiyelerini esirgemeyen, NMR'ların alınmasında her türlü fedakarlığı gösteren Yrd. Doç. Dr. Mehmet NEBİOĞLU'na teşekkür ederim.

Yine NMR'ların alınması hususunda yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Fatih SÖNMEZ, Arş. Gör. Hayriye GENÇ, Arş. Gör. Hülya DEMİRHAN'a teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmalarım boyunca ve tezin yazımı aşamasında çok değerli yardımlarını gördüğüm çalışma arkadaşlarım Serkan KARAKAYA ve Sinem ÇAMBUL'a teşekkür ederim.

Her zaman maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve bu noktaya gelmemde büyük emekleri olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	ix
SUMMARY	x
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİ.....	4
2.1. Siklohekzanpentol (Quercitol) Sentezler	4
2.1.1. <i>gala</i> -Quercitol (7)	5
2.1.2. <i>neo</i> -Quercitol (8)	9
2.1.3. <i>talo</i> -Quercitol (9)	9
2.1.4. <i>vibo</i> -Quercitol (10)	12
2.1.5. <i>scyllo</i> -Quercitol (11)	16
2.1.6. <i>cis</i> -Quercitol (12)	17
2.1.7. <i>muco</i> -Quercitol (13)	18
2.1.8. <i>allo</i> -Quercitol (14)	19
2.1.9. <i>epi</i> -Quercitol (15)	20
2.1.10. <i>proto</i> -Quercitol (1)	22

BÖLÜM 3.

MATERYAL VE METOD	24
3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar	24
3.2. Deneysel Çalışmalar	24
3.2.1. 1,2-Trans-dibrom-4-sikloheksen (2) sentezi	25
3.2.2. 4,5-Trans-dibromoepoksisikloheksan'ın (3) sentezi	25
3.2.3. 4,5-Trans-dibromosikloheksan-1,2-diol'ün (4) sentezi	26
3.2.4. 4,5-Trans-dibromosikloheksan-1,2-diol ketal 'in (5) sentezi ..	26
3.2.5. 5-metoksi-3-sikloheksen-1,2-diol ketal (6) 'in sentezi	26
3.2.6. 5-O-metil <i>neo</i> -Quercitol tetraasetat'ın (7) sentezi	27
3.2.7. <i>neo</i> -Quercitol pentaasetat 'ın (8) sentezi	27
3.2.8. <i>neo</i> -Quercitol'ün (9) sentezi	28
3.2.9. (1S,2S,5R)-5-Metoksisikloheks-3-en-1,2-diyldiasetat(10) sentezi	28
3.2.10. (1R,2R,3S,5R,6R)-5-Metoksi-7-okza-bisiklo [4.1.0] heptan- 2,3-diyl diasetat (11) ve (1S,2R,3S,5R,6S)-5-metoksi-7- okza bisiklo [4.1.0] heptan-2,3-diyl diasetat (12) sentezi	29
3.2.11. 5-O-metil <i>gala</i> -Quercitol tetraasetat'ın (13) sentezi	29
3.2.12. <i>gala</i> -Quercitol pentaasetat'ın (14) sentezi	30
3.2.13. <i>gala</i> -Quersitol'ün (15) sentezi	31

BÖLÜM 4.

DENEYSEL BULGULAR	32
-------------------------	----

BÖLÜM 5.

SONUÇLAR	39
----------------	----

BÖLÜM 6.

TARTIŞMA VE ÖNERİLER	40
----------------------------	----

KAYNAKLAR	42
-----------------	----

EKLER	45
ÖZGEÇMİŞ	72

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

br	: Geniş
br.s	: Geniş singlet
DMF	: Dimetilformamid
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
ddd	: Dubletin dubletin dubleti
dm	: Dubletin multipleri
dt	: Dubletin tripleti
h	: Saat
m	: Multipler
m-CPBA	: Meta klor perbenzoik asit
NMO	: n-metil morfolin n-oksit
OAc	: Asetat
q	: Quartet
rt	: Oda sıcaklığı
Ra-Ni	: Raney-Nikel
s	: Singlet
DMF	: Dimetilformamid

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	Quercitol (1)	1
Şekil 1.2.	Quercitol'ün (1) gerçek konfigürasyonu	2
Şekil 1.3.	Quercitol izomerleri çeşitleri	3
Şekil 2.1.	Sikloheksanpentollerin sentezinde kullanılan bazı çıkış maddeleri..	5
Şekil 2.2.	(+)-(1,2)-anhidro- <i>allo</i> -inositolden (16) çıkılarak <i>gala</i> - Quercitol'ün (7) sentezi	6
Şekil 2.3.	Conduritol-A (19) dan çıkılarak <i>gala</i> -Quercitol'ün (7) sentezi	7
Şekil 2.4.	Arilsilandan (22) <i>gala</i> -Quercitol'ün (7) sentezi	7
Şekil 2.5.	1,4 sikloheksadienden fotooksijenasyon yöntemi ile sonuçlanan peroksit ürününden <i>gala</i> -Quercitol'ün sentezi	8
Şekil 2.6.	Bir anhidro-inositolden (30) çıkılarak <i>neo</i> -Quercitol'ün sentezi	9
Şekil 2.7.	Conduritol-E 'den (65) <i>talo</i> -Quercitol'ün (9) sentezi	10
Şekil 2.8.	DL- <i>epi</i> -inositolden (36) çıkarak <i>talo</i> -Quercitol'ün (9) sentezi.....	11
Şekil 2.9.	1,4-sikloheksadienden (41) çıkılarak <i>talo</i> -Quercitol (9) sentezi.....	12
Şekil 2.10.	<i>myo</i> -Inositol'den (46) çıkılarak <i>vibo</i> -Quercitol'ün (10) sentezi.....	13
Şekil.2.11.	Conduritol-B'den (43) <i>vibo</i> -Quercitol'ün (10) sentezi	14
Şekil 2.12.	Inososlardan çıkarak <i>vibo</i> -Quercitol'ün (10) sentezi	15
Şekil.2.13.	1,4-sikloheksadien'den (41) <i>proto</i> -Quercitol (1) ve <i>vibo</i> -Quercitol (10) sentezi	16
Şekil 2.14.	<i>Myo</i> -inositol'den (46) çıkılarak <i>scyllo</i> -Quercitol'ün (11) sentezi ...	17
Şekil 2.15.	Tetrahidroksibenzokinonun (69) ve <i>cis</i> -İnosos'un (70) hidrojenasyonundan <i>cis</i> -Quercitol (12) eldesi	17
Şekil 2.16.	<i>Meso</i> -5,6-anhidro- <i>allo</i> -İnositol'den (71) çıkarak <i>cis</i> -Quercitol'ün (12) sentezi	18
Şekil 2.17.	Hidrojenasyon ile <i>cis</i> -Quercitol'ün eldesi	18
Şekil 2.18.	Conduritol-F'den (74) çıkılarak <i>muco</i> -Quercitol'ün (13) sentezi ...	19

Şekil 2.19.	<i>Meso</i> -5,6-anhidro- <i>allo</i> -inositol'den çıkarak (71) <i>allo</i> -Quercitol'ün (14) sentezi	20
Şekil 2.20.	<i>Cis</i> -3,5-sikloheksadien-1,2-diolden (79) çıkarak <i>epi</i> -Quercitol'ün (15) sentezi	21
Şekil 2.21.	(+)- <i>myo</i> -inosos-4'den (87) <i>epi</i> -Quercitol'ün (15) eldesi	22
Şekil 2.22.	Conduritol-A'dan (34a) çıkarak DL- <i>proto</i> -Quercitolün (1) sentezi.	23
Şekil 6.1.	<i>gala</i> -Quercitol'ün ve <i>neo</i> -Quercitol'ün yeni bir yöntem ile sentezlenmesi	41

ÖZET

Anahtar kelimeler: sikloheksitol, quercitol, sikloheksanpentol, dibromsikloheksan-diol.

neo- ve *gala-* Quercitol kuruluşuna sahip olan iki quercitolün sentezlenmesi için yeni yöntemler tanımlandı. 1,4- sikloheksadienin bromlanması ile oluşturulan 1,2-dibrom sikloheksenin m-CPBA ile epoksidasyonu sağlandı.

Epoksitin asidik ortamda açılması ve oluşan diollerin ketallenmesi (2,2-dimetoksi propan/DMF/pTSA) ile oluşan 4,5-trans-dibromsikloheksen-1,2-diol ketalin sodyum metoksit ile reaksiyonu 5-metoksi-3-sikloheksen-1,2-diol ketalini verdi. trans-Benzendiokzolün cis- ve trans-hidroksilasyonu ile oluşan oksidasyon ürünlerinin hidrolizi ve asetillenmesi ile o-metil *gala-* ve *neo-*quercitol tetraasetat'ın sentezi gerçekleştirildi. Bu quercitollerinde % 32'lik HBr çözeltisi ile hidroliz edilerek *gala-* ve *neo-*quercitol pentaasetatlar sentezlendi. *gala-* ve *neo-*quercitol pentaasetatların hidrolizi ($\text{NH}_3(\text{g})/\text{MeOH}$) ile *gala* ve *neo*-quercitol elde edildi.

SYNTHESIS OF *neo* and *gala*-QUERCITOL WITH A NEW METHOD

SUMMARY

Key words: Cyclohexytol, quercitol, cyclohexanpenthol, dibromocyclohexane-diol.

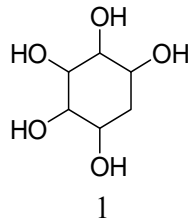
A method for preparing two new quercitol having a *gala*- and *neo*- quercitol construction is described. 1,2-dibromo cyclohexadiene that is formed from bromination of 1,4-cyclohexadiene, was reacted with mCPBA for revised epoxydation. Cleavage of epoxy in acidic condition and ketalization (2,2-dimethoxy propane/DMF/pTSA) of formed diols, gave trans-5,6-dibromo-dimethylhexahydro-1,3-benzo-*trans*-dioxol. The reaction of trans-5,6-dibromo-dimethylhexahydro-1,3-benzo-*trans*-dioxol with NaOMe gave (3a*S*,5*R*,7a*S*)-5-methoxy-2,2-dimethyl-3a,4,5,7a-tetrahydrobenzo[d][1,3]dioxol.

The synthesis of o-methyl *gala*- and *neo*- quercitol was realized that the hydrolyzation and acetylation of oxidized product, form the *cis*- and *trans*-hydroxylation of benzenedioxol. Hydrolyzation of the quercitols with HBr 32% gave *gala*- and *neo*- quercitol pentaacetate. Hydrolysing of the pentaacetates with NH_{3(g)}/MeOH gave *gala*- and *neo*- quercitol.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

1.1. Sikloheksanpentoller (Quercitoller)

İlk sikloheksanpentol (Quercitol), quercus meşe ağacı yapraklarından Braconnot tarafından izole edildi. Yapısı sikloheksanpentol olarak belirlenen bu alkol, quercitol olarak adlandırıldı (Şekil 1.1) [1].

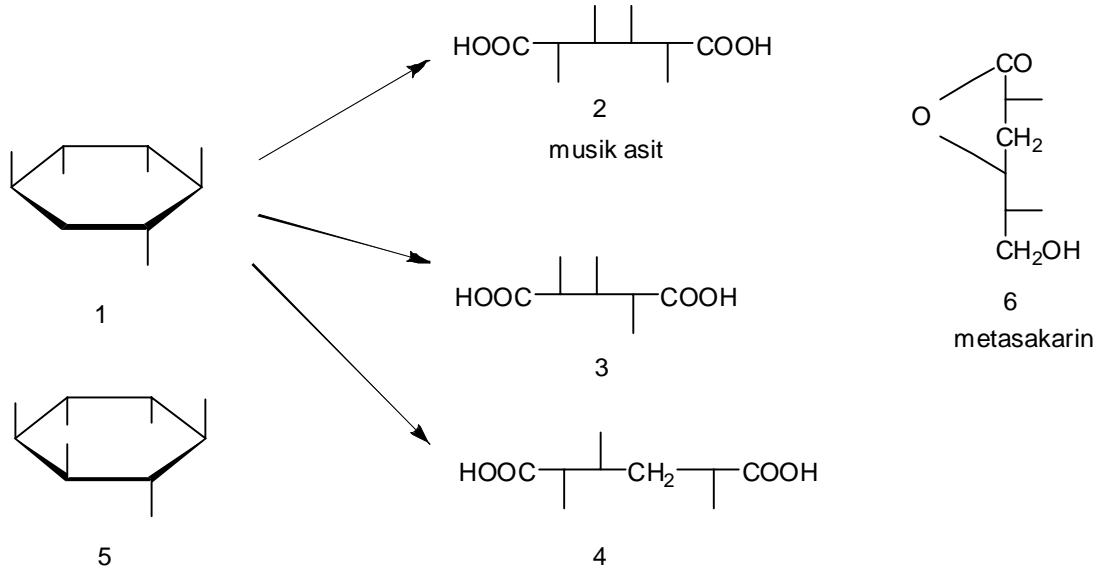


Şekil 1.1. Quercitol (1)

Braconnot tarafından izole edilen quercitol, optikçe aktif, doymuş, siklik bir yapıya sahiptir. Prunier, quercitolü HI ile ısıttığında fenol, kinon, benzen ve hidrokinnonun bir karışımını elde ettiğini, MnO_2 ve H_2SO_4 varlığında genellikle kinona yükselttiğini, soğukta permanganat ile muamele edildiğinde de oksalik asit, karbondioksit, malonik asit ve diğer ürünleri verdiğini tespit etti. Bu reaksiyonlar molekülde bir $-CH_2-$ grubunun varlığına işaret ediyordu. Kanonnikof tarafından sikloheksanpentol yapısı tayin edilmesine rağmen quercitolün gerçek konfigürasyonu uzun bir müddet belirlenemedi [2].

Quercitol'ün (1) konfigürasyonunu belirlemek amacıyla Kilani ve Scheber, quercitolü (1) nitrik asit ile yükselttiklerinde konfigürasyonu kesin olarak bilinen musik asiti (2) ve (-)-trihidroksiglutarik asidi (3) elde ettiler (Şekil 1.2). Musik asidin (2) oluşumunu, metilen grubuna saldırı ile halka parçalanması ve onun karboksile dönüşümü şeklinde açıkladılar. 3'te ise $-CH_2-$ grubunun aynı anda halkanın her iki

köşesinden parçalanması ile oluşmaktaydı. Bu sonuç musik asit (2) oluştuğu için molekülün birkaç konfigürasyonunun olabileceğini göstermekteydi. Posternak tarafından Quercitolün (1) gerçek konfigürasyonu ilk defa 1932’de belirlendi (Şekil 1.2) [3].



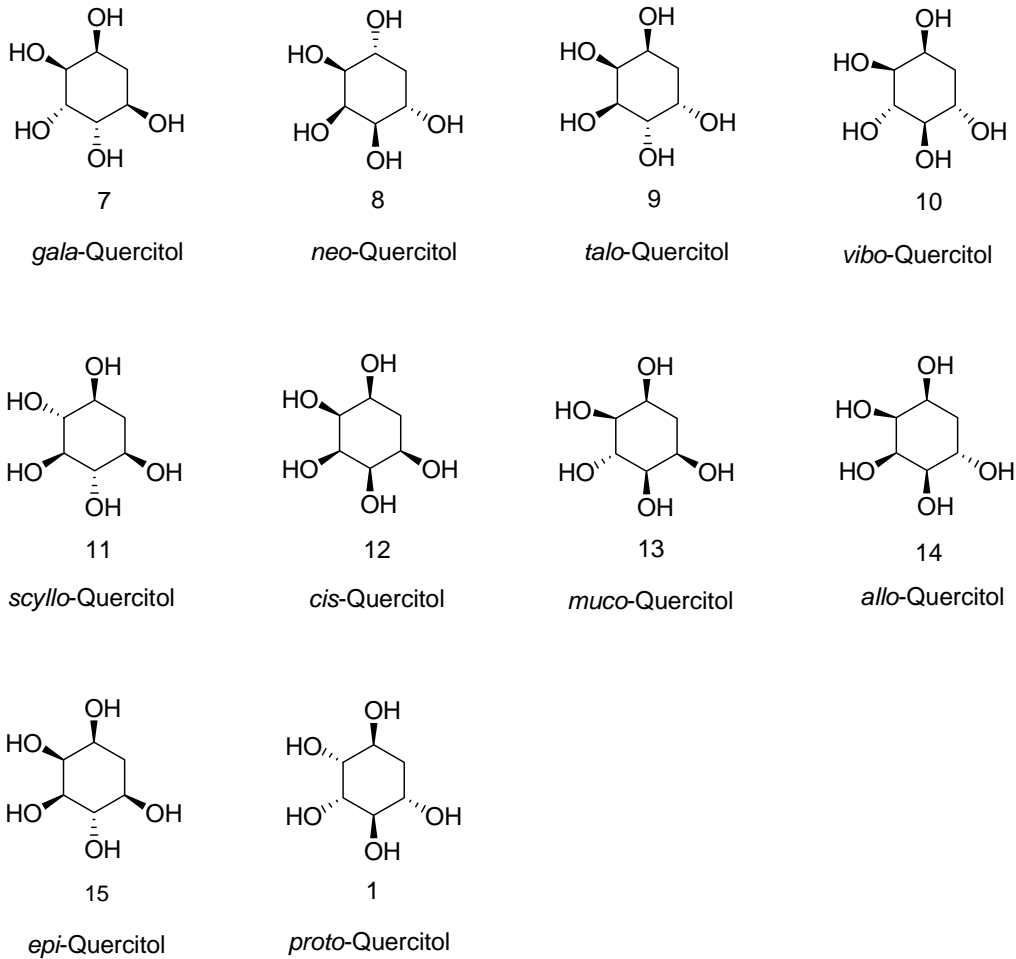
Şekil 1.2. Quercitolün (1) gerçek konfigürasyonu

Posternak, quercitolü permanganatla yükseltgediğinde bir metasakaronik asit olan 3-deoksimusik asiti (4) elde etti. Ayrıca 4, metasakarin (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 Plouvier tarafından (1,3,4/2,5)-sikloheksanpentole (1) “(+)-proto-quercisitol (1-quercitol)” adı verildi [4]. (-)-proto-quercitol (1b) ise yine Plouvier tarafından 1961’ de *Eucalyptus populnea* ağacının yapraklarından izole edildi [5]. McCasland ve grubu (1-formunda), (+)-proto-quercitolün (1a) konfigürasyonunu daha sonra 220 MHz H-NMR spektroskopisiyle doğruladı [6].

Quercitoller organik kimyada bilinen en geniş diastereoizomer ailesindedir [7]. Sikloheksanpentol 16 stereoizomerden oluşmaktadır. Bunlardan onikisi altı enantiyomer çifti halinde, diğer dördü simetrik yapıdadır. 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 adlandırılmıştır [8].

Doğada birçok bitkide quercitol izomerlerinden (+)-*proto*-Quercitol (1a) ve (-)-*vibo*-Quercitol'ün (13b) mevcut olduğu bulunmuştur. (+)-*proto*-(1a), (-)-*proto*- (1b) ve (-)-*vibo*-Quercitol (13b) olmak üzere sadece üç quercitol enantiyomeri optikçe aktiftir. (-)-*vibo*-Quercitol (13b), *gymnema sylvestre*, *stephania hermandifolia*, *menispermum canadense* ve özellikle *viburnum tinus* gibi pek çok bitkiden izole edilmiştir (Şekil 1.3) [2].



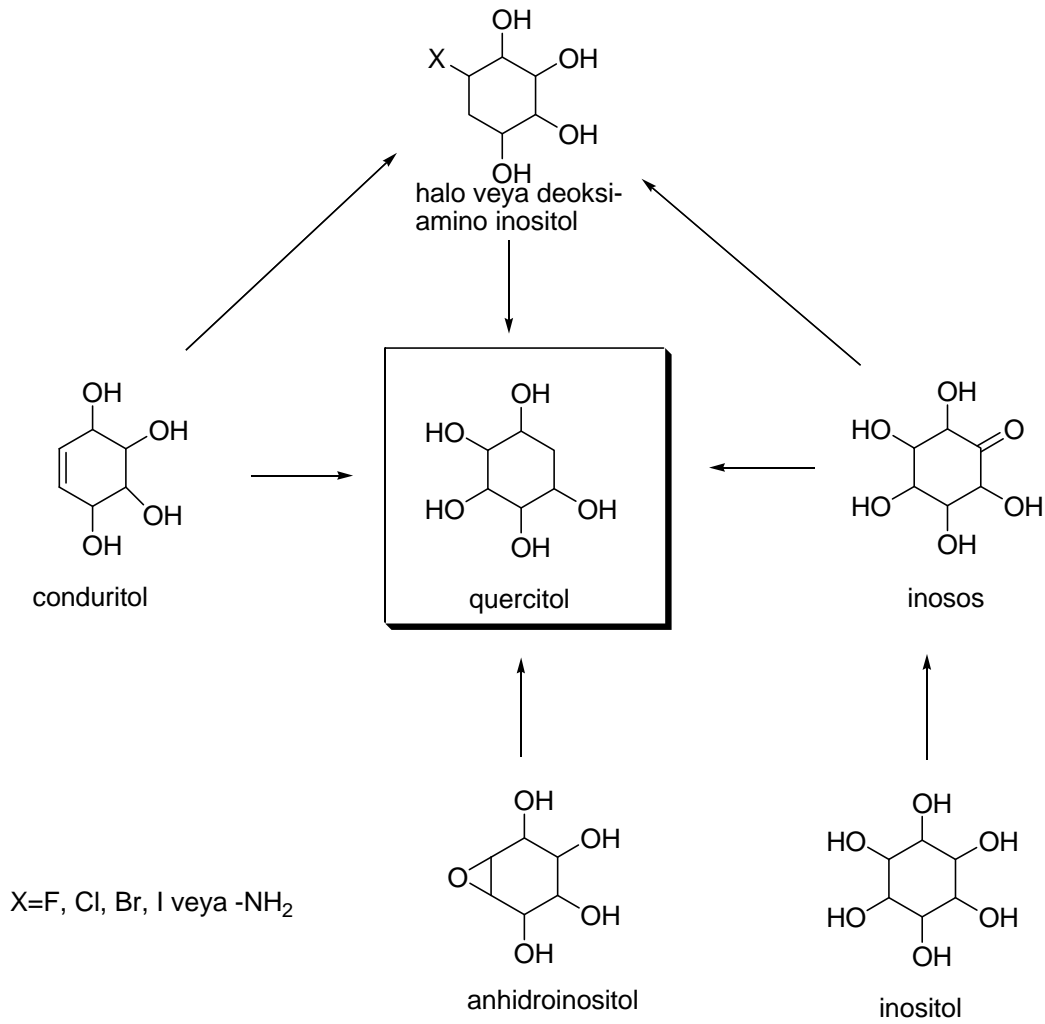
Şekil 1.3. Quercitol izomerleri çeşitleri

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

Quercitol bileşiklerindeki hidroksil grupları, çeşitli reaksiyonlarla başka fonksiyonel gruplara dönüştürülebilmektedir. *proto*-Quercitol'ün (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 grubu tarafından yapılmış ve bu sentezde quercitolün iki hidroksil grubu çeşitli reaksiyonlarla uzaklaştırılarak diaminosikloheksantriol (deoksistreptamin) bileşikleri elde edilmiştir [9].

2.1. Sikloheksanpentol (Quercitol) Sentezleri

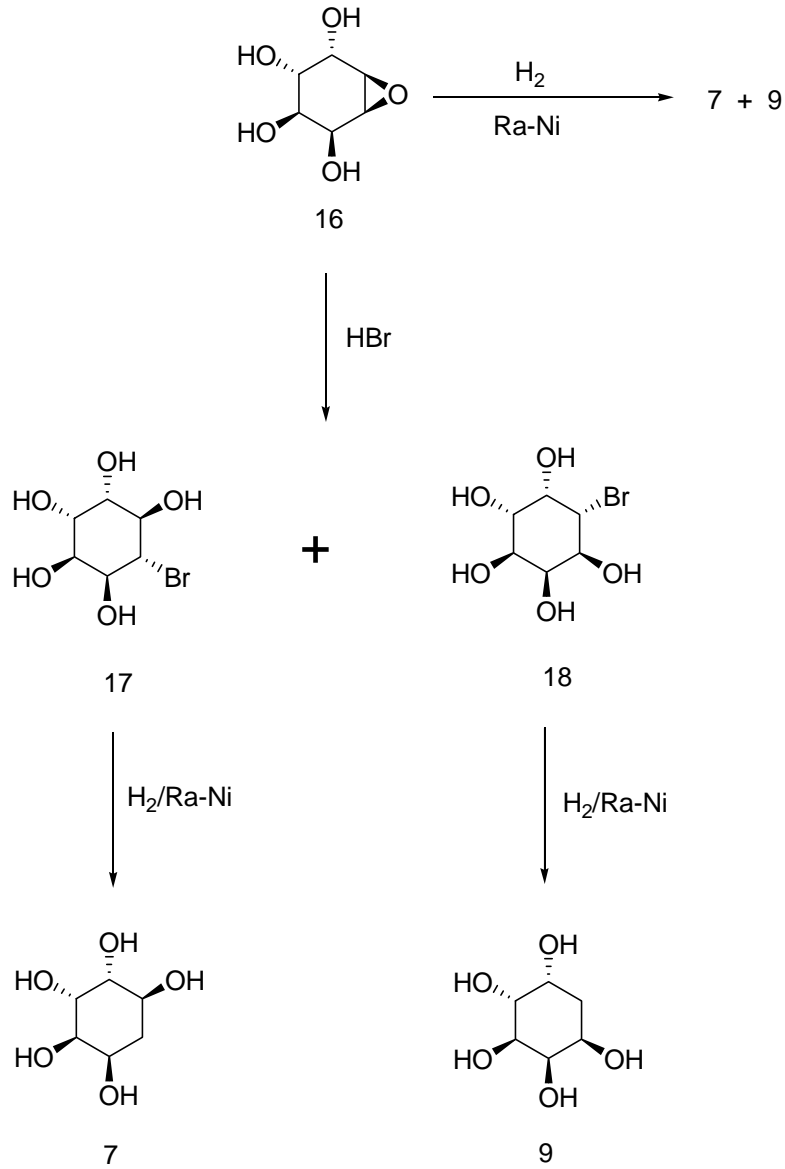
Şimdiye kadar, mümkün olan on quercitol diastereoizomerlerinin, hepsinin farklı yöntemlerle sentezi gerçekleştirilmiştir. Sikloheksanpentoller genel olarak inositollerden, inososlardan, conduritollerden, halodeoksiinositollerden aminoinositollerden ve anhidroinositollerden çıkılarak sentezlenmiştir (Şekil 2.1) [2].



Şekil 2.1. Sikloheksanpentollerin sentezinde kullanılan bazı çıkış maddeleri

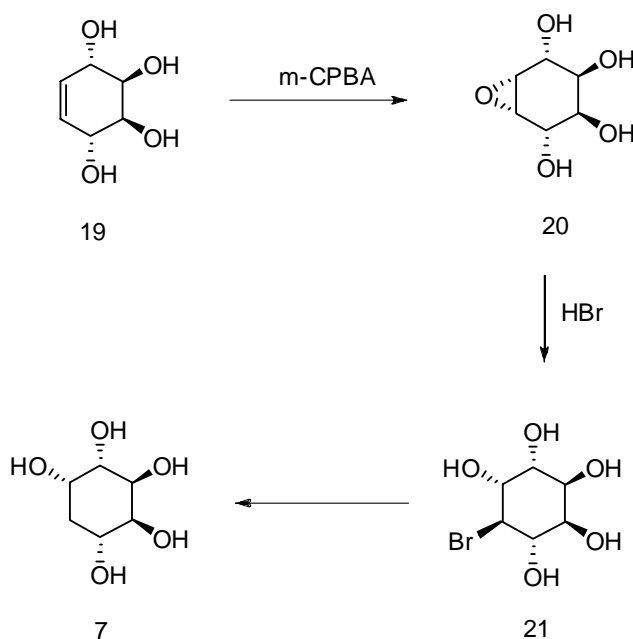
2.1.1. *gala*-Quercitol (7)

gala-Quercitol'ün (7) ilk sentezi, McCasland ve grubu tarafından (+)-(1,2)-anhidro-*allo*-inositolden (16) çıkılarak gerçekleştirildi [8]. Gerek bileşik 16'nın hidrojenasyonu, gerekse 16 bileşiğine HBr katılması ile oluşan bromoquercitollerin (17 ve 18) hidrojenasyonundan ana ürün olarak *gala*-quercitolü (7) ve yan ürün olarak da diğer diastereomer *talo*-quercitolü (9) sentezlediler. Bu izomerlerin konfigürasyonları nükleer manyetik rezonans spektroskopisi ve optik çevirme açıları ölçülerek belirlendi (Şekil 2.2). Bu yöntem stereospesifik olmaması nedeniyle sentetik bir öneme sahip değildi.



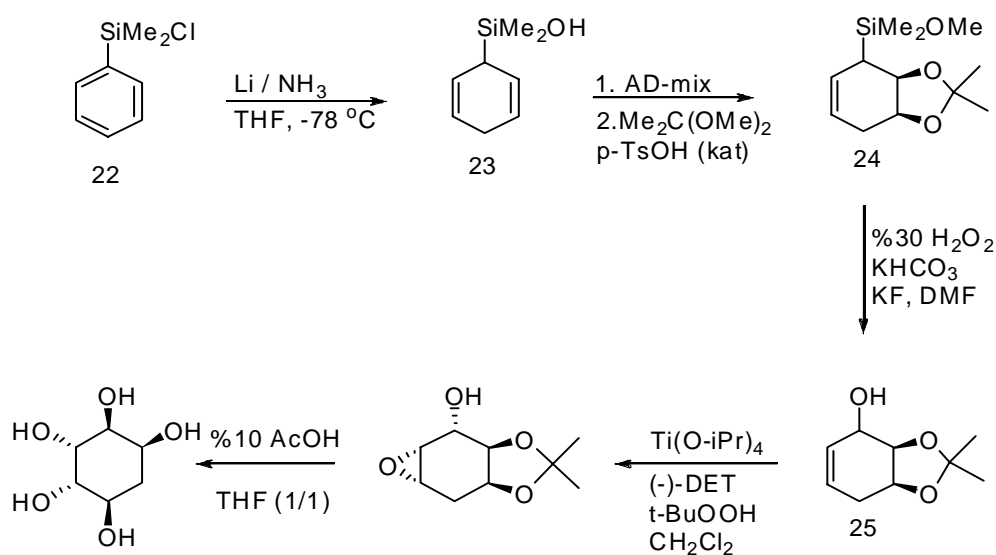
Şekil 2.2. (+)-(1,2)-anhidro-*allo*-inositol'den (16) çıkılarak *gala*-Quercitol'ün (7) sentezi

gala-Quercitol'ün (7) diğer bir sentezi Nakajima ve Kurihara tarafından gerçekleştirildi. Bunun için önce conduritol-A (19) *m*-CPBA ile epoksit (20) bileşiğine dönüştürüldü. Epoksit bileşiği (20) HBr ile hidroliz edilerek bromoquercitol (21) sentezlendi ve bu bileşiğin hidrojenasyonu sonucunda *gala*-Quercitol'ün (7) stereospesifik olarak sentezi gerçekleştirildi (Şekil 2.3) [9].



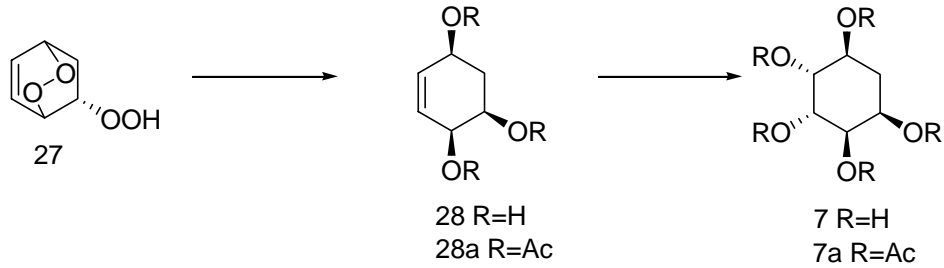
Şekil 2.3. Conduritol-A'dan (19) çıkılarak *gala*-Quercitol'ün (7) sentezi

gala-Quercitol'ü (7), yakın geçmişte Landais ve Angelaud arılsilan'dan (22) sentezlediler. Önce klorosilan'ın (22) Birch indirgemesiyle 2.5-sikloheksadienilsilanolü (23) hazırladılar. 61'in asimetrik dihidroksilasyonu ile oluşan diol, ketal 24'e çevrilip silil grubu yükseltgenerek alilik alkol (25) elde edildi. 25'in, Sharpless epoksidasyonu ile epoksitlenip epoksit ürünü 26, %10 AcOH-THF'de hidroliz edildiğinde *gala*-Quercitol'ün (7) yüksek verimle asimetrik sentezi gerçekleştirildi (Şekil 2.4) [10].



Şekil 2.4. Arılsilandan (22) *gala*-quercitolün (7) sentezi

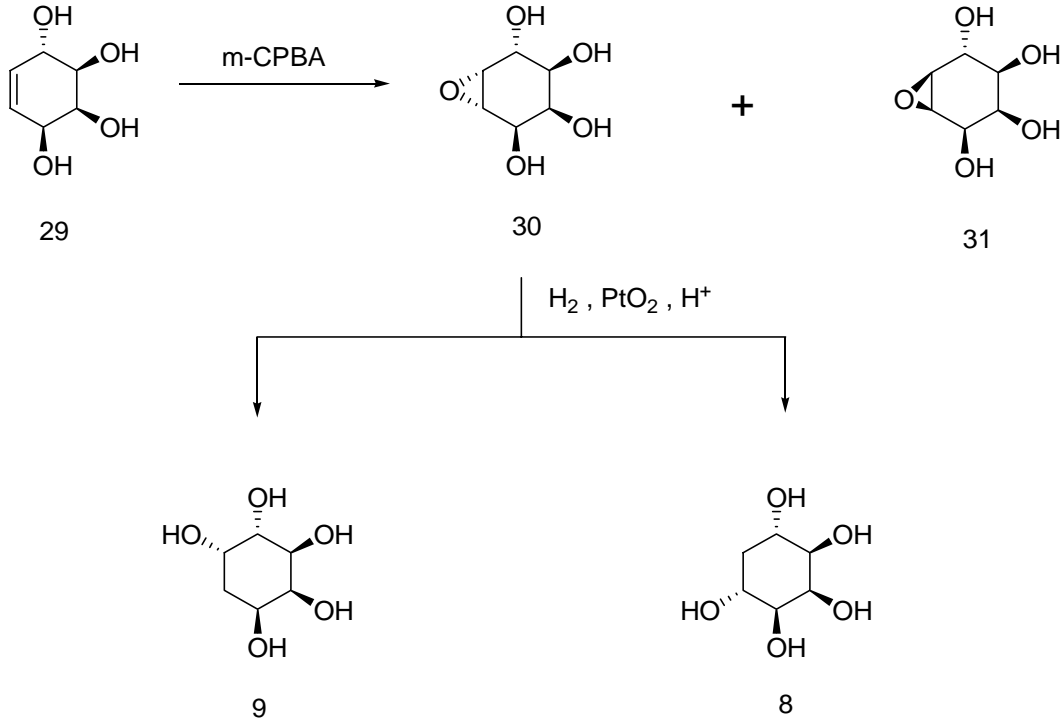
Balcı ve grubu 1,4-sikloheksadienin fotooksjenasyonu yöntemi ile oluşan peroksit ürününden *gala*-quercitolü sentezlediler. Daha sonra oluşan peroksit ürününün LiAlH_4 ile indirgediler. Ardından asetilizasyon yaparak conduritol oluşturuldu. Conduritolün OsO_4 oksidasyonu ile *gala*-quercitol yüksek verim ve az basamaklı bir yöntemle sentezlendi (Şekil 2.5) [11].



Şekil 2.5. 1,4 sikloheksadienden fotooksjenasyon yöntemi ile sonuçlanan peroksit ürününden *gala*-quercitolün sentezi

2.1.2. *neo*-Quercitol (8)

neo-Quercitol (8), *cis*-quercitolde (7) olduğu gibi bir anhidro-inositolden (30) çıkılarak McCasland ve grubu sentezlemiştir [8]. Conduritol-C'nin (29) epoksiti 30'ün hidrojenasyonundan *talo*-quercitolün (9) yanı sıra az miktarda *neo*-quercitolü de (8) elde ettiler. Ürünler (9 ve 8) kağıt kromatografisiyle saflaştırıldı (Şekil 2.6) [9].

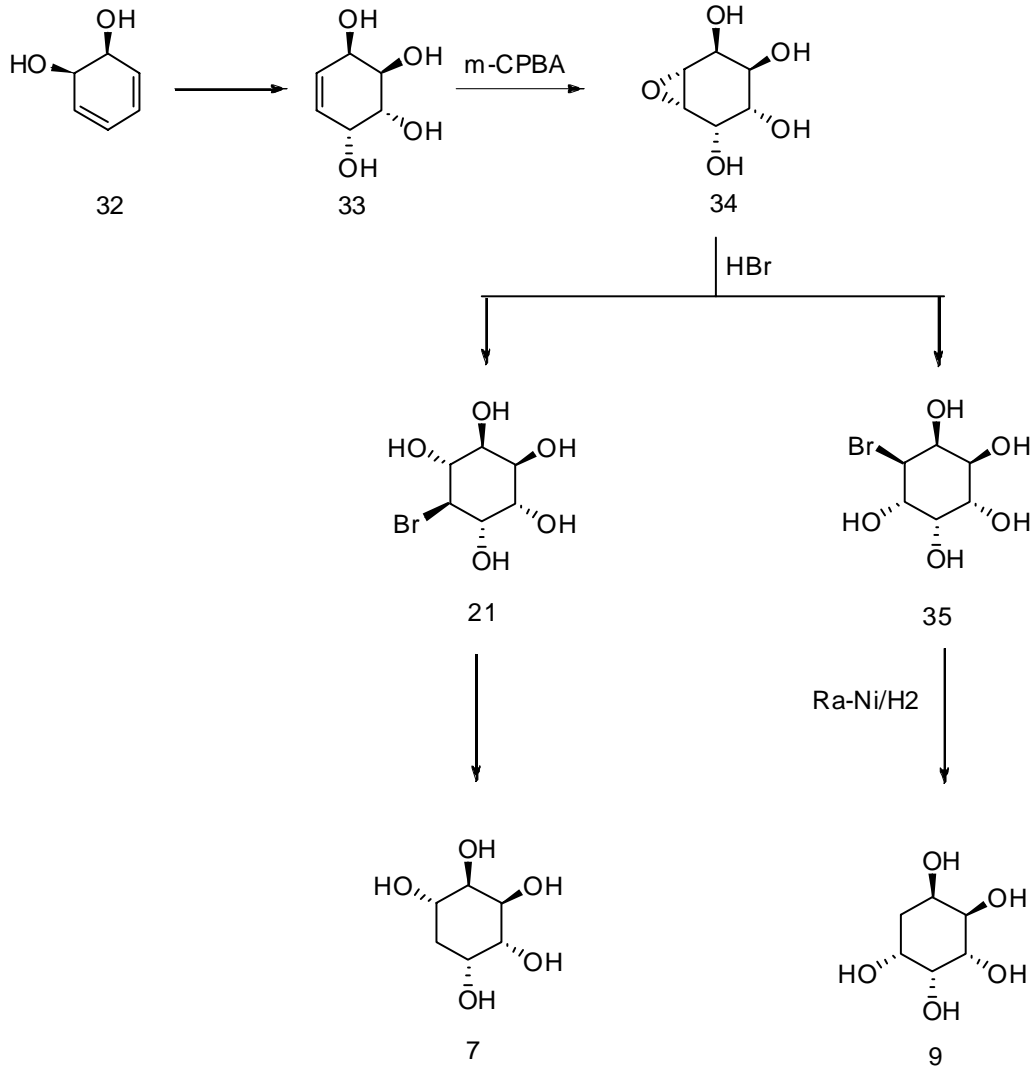


Şekil 2.6. Bir anhidro-inositolden (30) çıkılarak *neo*-quercitolün sentezi

2.1.3. *talo*-Quercitol (9)

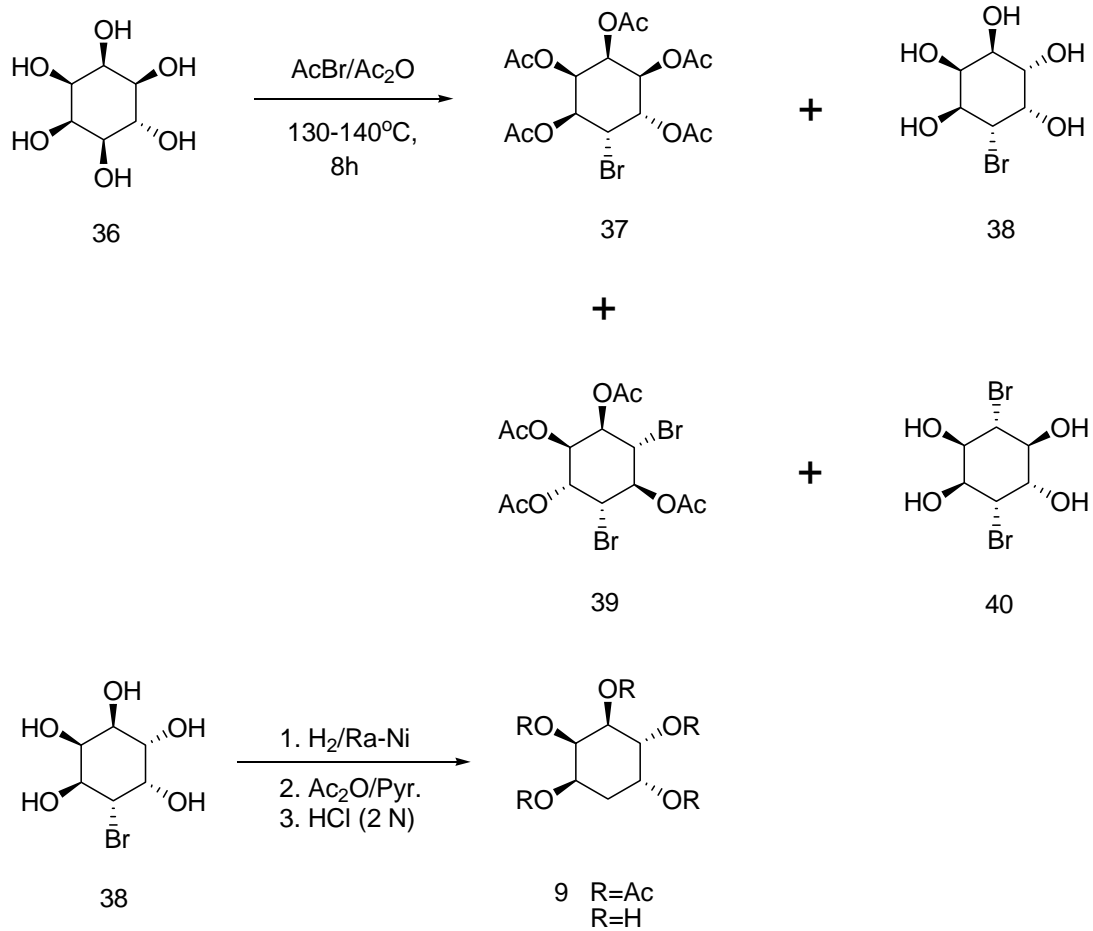
talo-Quercitol (9), ilk defa McCasland ve grubu tarafından (+)-(1,2)-anhidro-*allo*-inositolden (16) sentezlendi (Şekil 2.2) [8].

talo-Quercitol (9), Nakajima ve Kurihara tarafından *condu*ritol-E'den (33) *gala*-quercitolün (7) yanı sıra elde edildi. *Condu*ritol-E (33), oksidasyonla epoksit ürünü 66'ya buna da HBr katılması ile bromoquercitollere (21 ve 35) dönüştürüldü. Karışım ayrıldıktan sonra 35'in hidroliziyle *talo*-quercitolün (9) sentezi gerçekleştirildi (Şekil 2.7) [9].



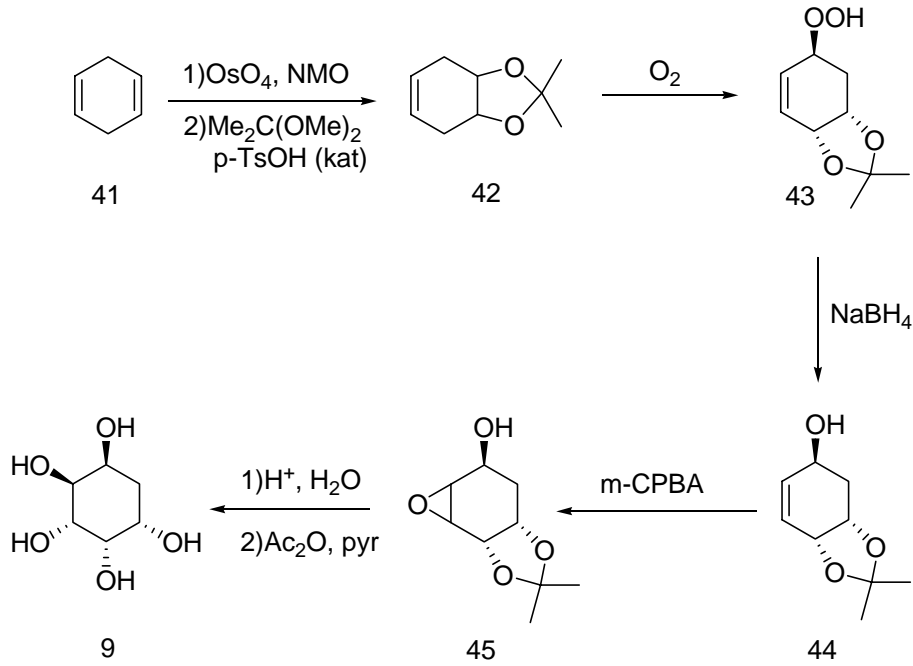
Şekil 2.7. Conduritol-E'den (65) *talo*-Quercitolün (9) sentezi

talo-Quercitolün (9) en son sentezini Suzuki ve grubu DL-epi-inositolden (36) çıkarak gerçekleştirdiler. 36, AcBr ve Ac₂O ile kapalı tüpte ısıtıldığında bromoquercitollerin (37 ve 38) yanı sıra dibrom-di-deoksiinositoller de (39 ve 40) elde edilmekteydi. 39 ve 40'ın oluşum mekanizmasını, 36'nın monobrominasyonunun bir asetoksonyum iyonu ara ürünü üzerinden açıkladılar. 38'in hidrojenasyonu sonucu düşük verimle *talo*-quercitolü (9) elde ettiler (Şekil 2.8) [12].



Şekil 2.8. DL-*epi*-inositolden (36) çıkarak *talo*-quercitolün (9) sentezi

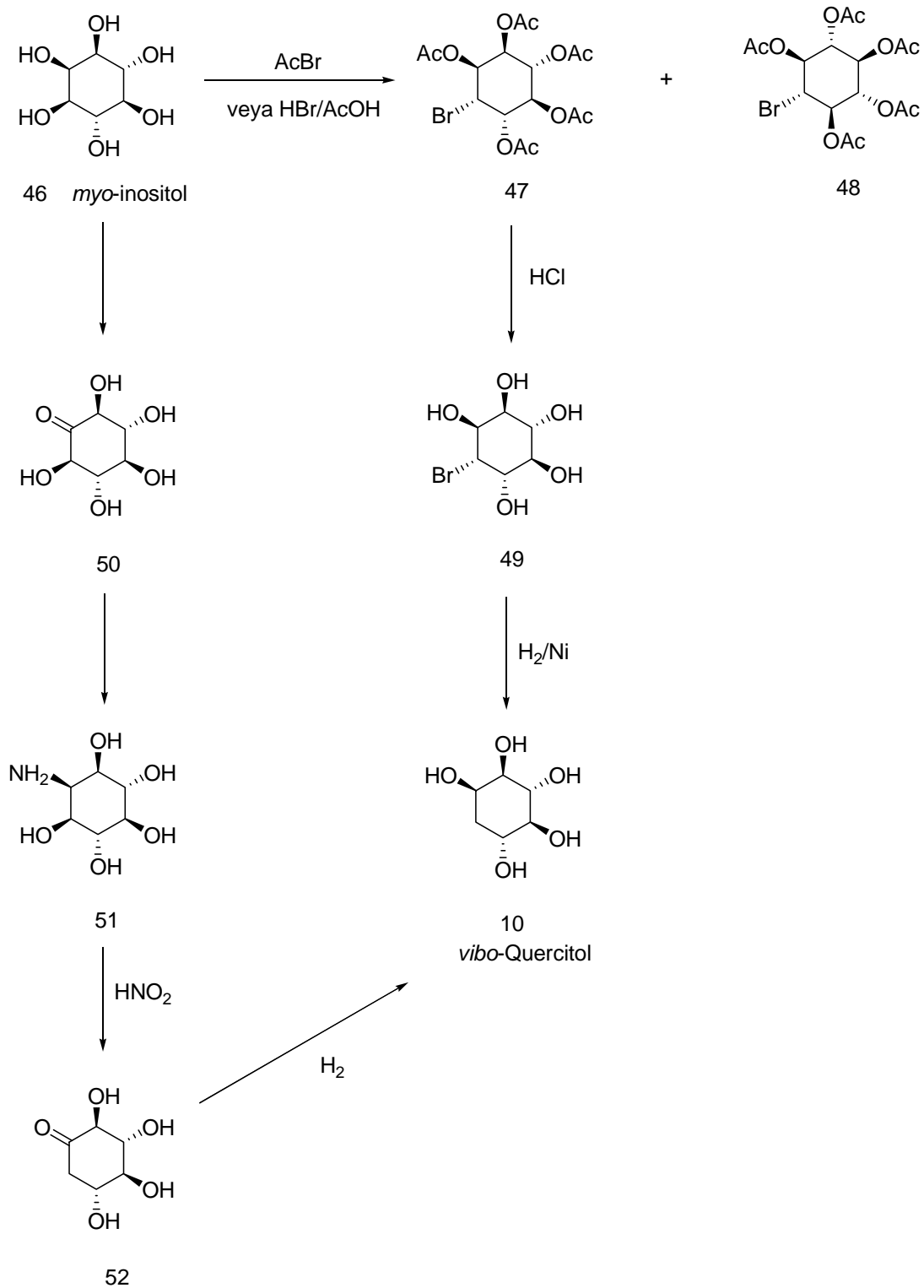
Balcı ve grubu 1,4-sikloheksadien (41) kullanarak dienin oksidasyonu ardından ketalleme yöntemi ile elde edilen ürün (42) fotooksjenasyon ile birlikte ketal-peroksit (43) elde edildi. Ketal-peroksit NaBH₄ indirgendi. Oluşan ürünün (44) asetilazasyonu ve oksidasyonu ile *talo*-quercitol (9) yüksek bir verimle sentezlendi (Şekil 2.9) [13].



Şekil 2.9. 1,4-sikloheksadienden (41) çıkılarak *talo*-querцитol (9) sentezi

2.1.4. *vibo*- Quercitol (10)

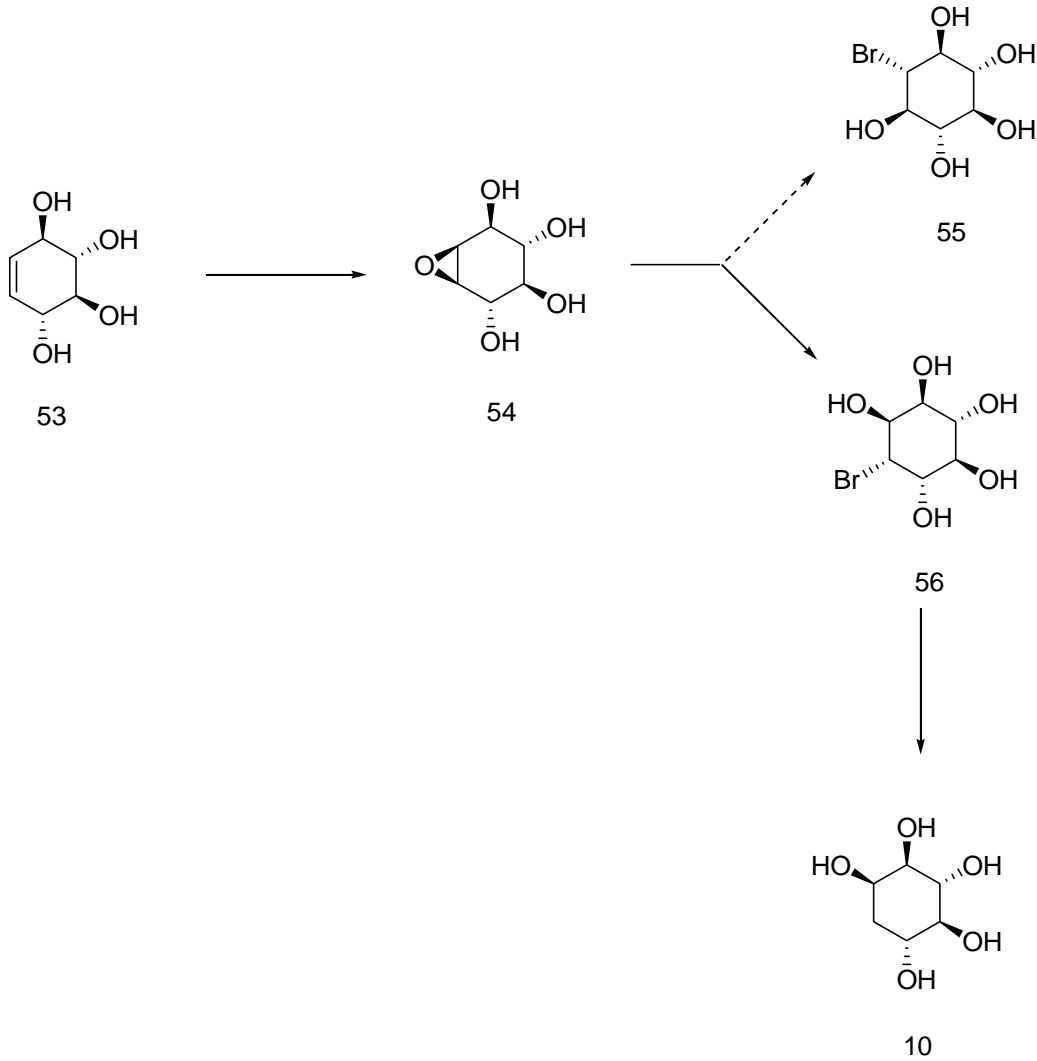
McCasland ve Horswill, *myo*-inositolü (46) AcBr ile muamele ederek 6-bromoquerцитol pentaasetat 47 ve 48'i %59 verimle elde ettiler. 47'nin hidroliziyle oluşan ürün 49'un hidrojenosyonundan *vibo*-querцитolü (10) sentezlediler. Yine 46'dan çıkarak inosol 50'yi ve bu da 6-aminoquerцитole (51) dönüştürüldükten sonra nitröz asitle muamele edilerek inosol 52'nin hidrojenosyonundan da yine *vibo*-querцитolü (10) elde ettiler (Şekil 2.10) [14].



Şekil 2.10. *myo*-Inositolden (46) çıkılarak *vibo*-quercitolün (10) sentezi

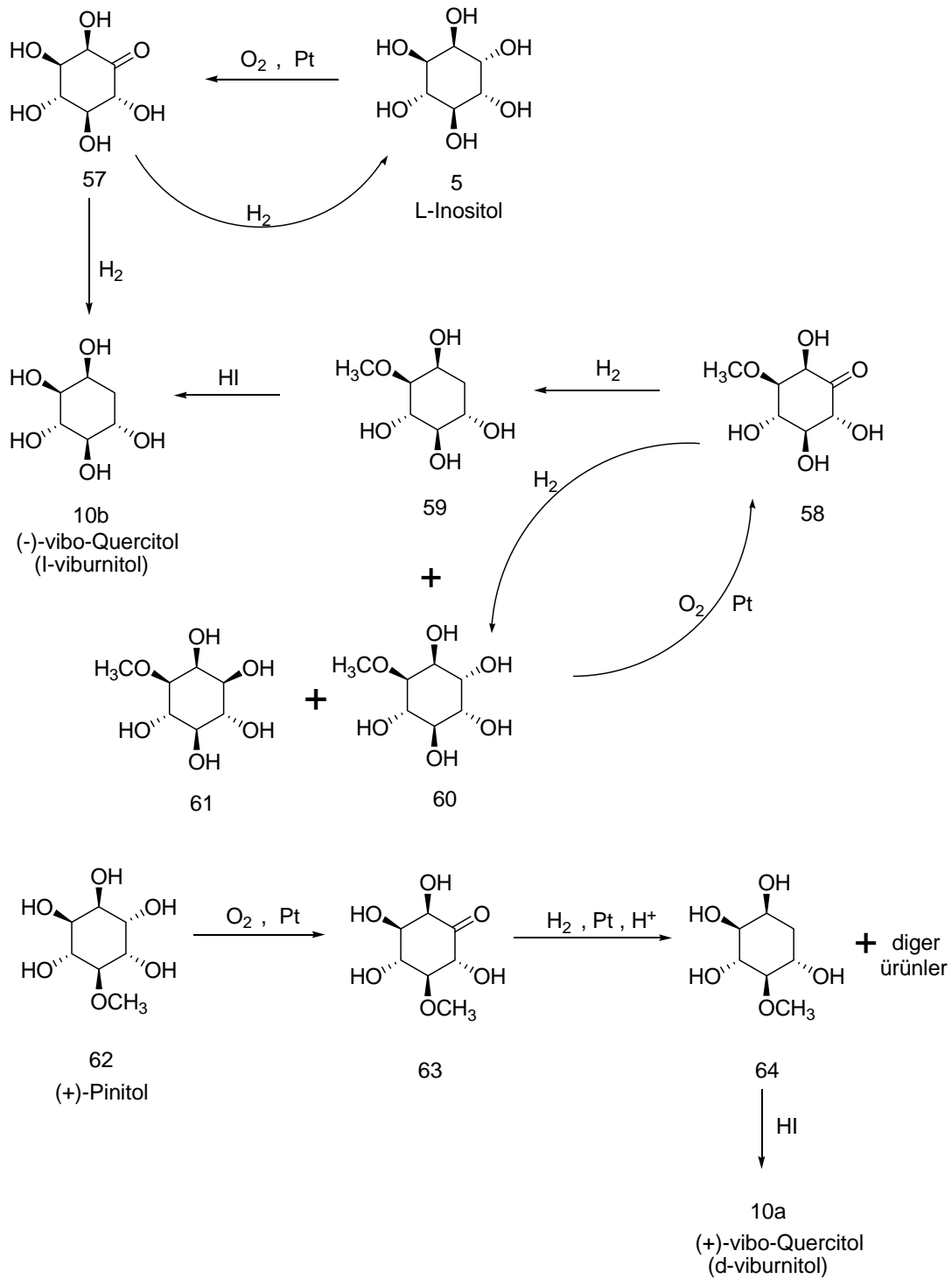
Mcasland ve Horswill, 6-bromo-quercitol pentaasetat 47 ve 48'den çinko eliminasyonu ile aynı zamanda conduritil-B (53) sentezini de gerçekleştirdiler. Daha sonra Nakajima ve grubu conduritil-B (53), *vibo*-quercitol (10) için çıkış bileşiği

olarak aldı. Conduritol-B'yi (43) epoksitleyerek epoksi-tetrol 54'ü elde ettiler. Epoksi-tetrol 54'ün hidrolizi ile 56 oluşmakta, 56'nın Ra-Ni katalizörlüğünde hidrojenasyonu ile *vibo*-quercitolü (10) sentezlediler (Şekil 2.11) [9].



Şekil 2.11. Conduritol-B'den (43) *vibo*-quercitolün (10) sentezi

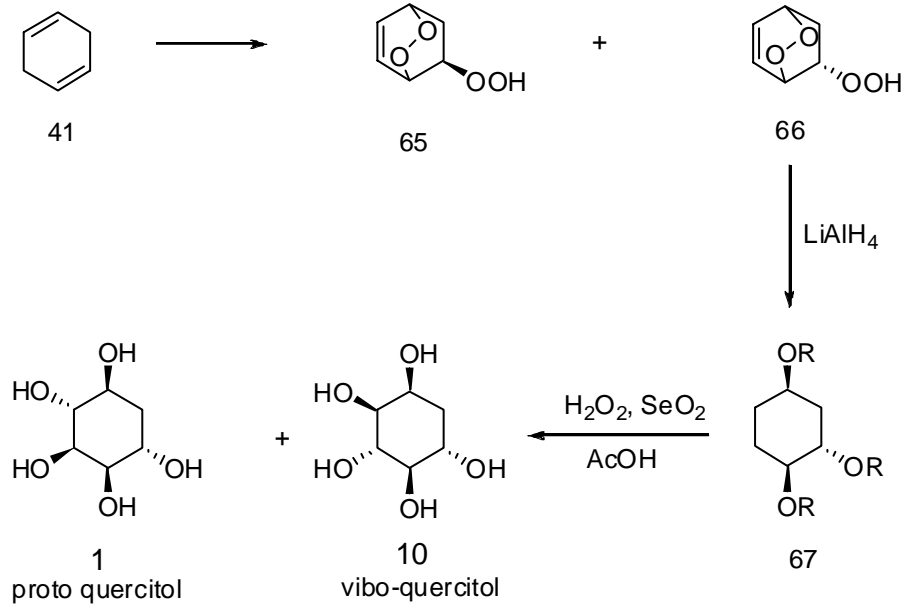
Gerald ve Anderson *vibo*-quercitolün (*viburnitolün*) (10) diğer bir sentezini Gerald ve Anderson inososlardan çıkararak gerçekleştirmişlerdir. Burada L-inostol (5), yükseltgenerek ilgili inosol 57'ye dönüştürülmekte ve bunun nötral ortamda katalitik hidrojenasyonu (-)-*vibo*-quercitolü (10b) vermektedir. Aynı yöntemle quercitolden (21) (-)-*vibo*-quercitolü (10b), (+)-pinitolden (62) de (+)-*vibo*-quercitolü (10a) elde ettiler. (+)-pinitolden (62) (+)-*vibo*-quercitolün (10a) sentezi, stereospesifik olmamasının yanı sıra ayırma güçlüğünden dolayı da sentetik bir öneme haiz değildir (Şekil 2.12) [15].



Şekil 2.12. Inosolardan çıkarak *vibo*-quecitolün (10) sentezi

Siklitollerde D- ve L-inositol (5) ve onların metil eterleri pinitol (62) ve quebrachitol (59), iki aksiyal hidroksil grubuna komşu olan aksiyal hidroksil grubu, öncelikle oksijen ile yükseltgenerek ilgili inosolaları vermektedir [15].

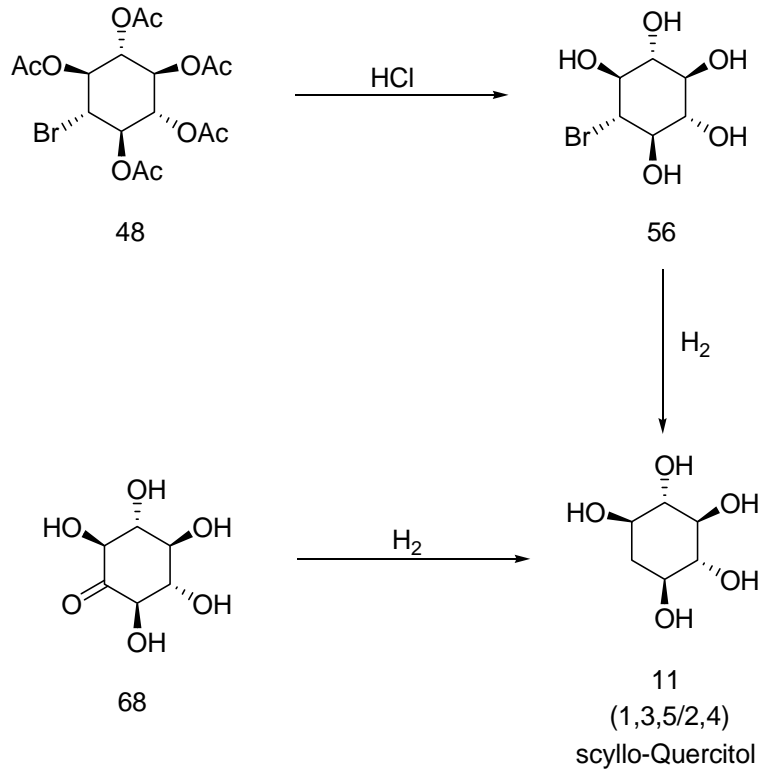
Balcı ve grubu 1,4-sikloheksadien (41)'e iki kez singlet oksijenin katılması ile iki adet hidroperoksit ürünü elde edildi. Sonuç olarak bir basamaklı reaksiyon sonucunda üç adet oksijen fonksiyonel grubu siklohekzene takıldı. Anti-peroksit 66'nın indirgenmesi ile oluşan 67'nin çift bağına SeO_2 ile oksidasyonu sağlanarak *proto*-quercitol (1) ve *vibo*-quercitol (10) 1:4 oranında sentezlendi (Şekil 2.13) [16].



Şekil 2.13. 1,4-sikloheksadien'den (41) *proto*-quercitol (1) ve *vibo*-quercitol (10) sentezi

2.1.5. *scyllo*-Quercitol (11) (*meso*-(1,3,5/2,4)-Quercitol)

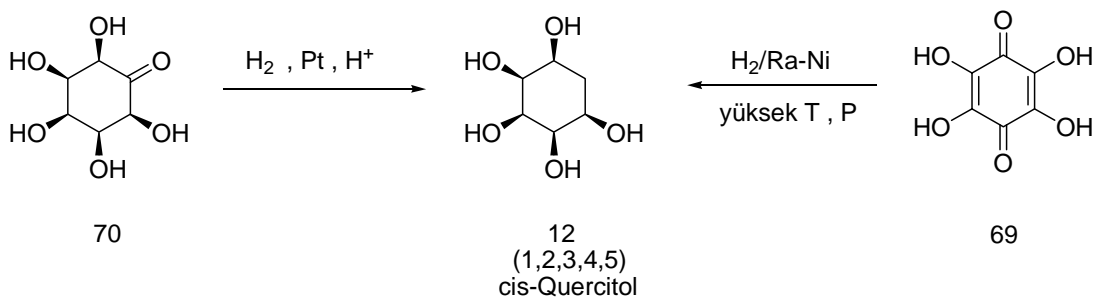
myo-Inositolden (46) çıkılarak McCasland ve Horswill tarafından sentezlenmiştir. *myo*-inositolden (46) *vibo*-quercitol (10) sentezine uygulanan aynı yöntemle (Şekil 2.10) *scyllo*-Quercitolü de (11) elde ettiler. *myo*-Inositolün (46) AcBr ile muamelesinden oluşan ürünlerin (47 ve 48) ayrılmasıyla elde edilen 6-bromoquercitolün (56) hidrojenasyonundan %62 verimle *scyllo*-quercitole (11) geçildi (Şekil 2.14). *Meso*-inososun (68) hidrojenasyonu da *scyllo*-quercitolü (11) elde ettiler [14].



Şekil 2.14. *myo*-Inositolden (46) çıkılarak *scyllo*-quercitolün (11) sentezi

2.1.6. *cis*-Quercitol (12)

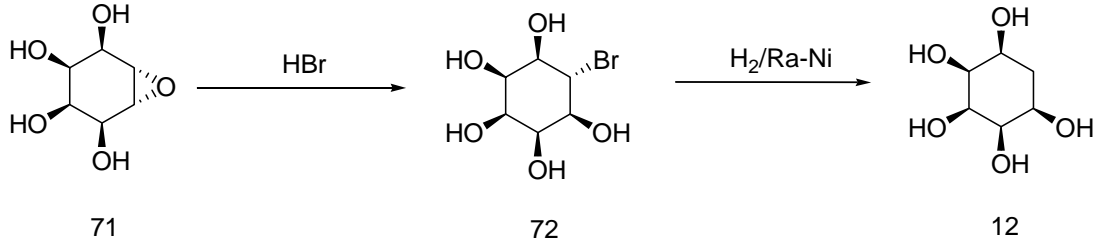
Angyal ve McHugh, tetrahidroksibenzokininun (69) ve *cis*-inososun (70) hidrojenasyonundan hidroksil gruplarının tümünün *cis*-konfigürasyona sahip olan *cis*-quercitolü (12) elde ettiler (Şekil 2.17) [17].



Şekil 2.15. Tetrahidroksibenzokininun (69) ve *cis*-inososun (70) hidrojenasyonundan *cis*-quercitol (12) eldesi

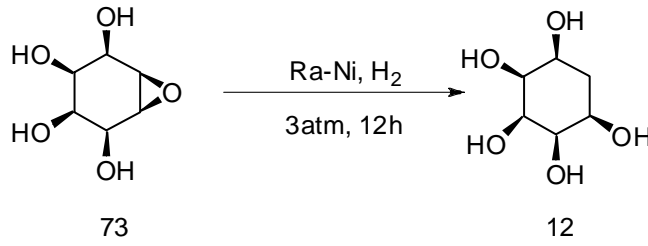
Cis-quercitolün (12) diğer bir sentezini McCasland ve grubu, *meso*-5,6-anhidro-*allo*-inositolden (71) çıkarak gerçekleştirdiler. 71'e HBr katarak elde ettikleri 6-

bromoquercitolün (72) hidrojenasyonundan *cis*-quercitolü (12) sentezlediler (Şekil 2.18) [18].



Şekil 2.16. *meso*-5,6-anhidro-allo-inositolden (71) çıkarak *cis*-quercitolün (12) sentezi

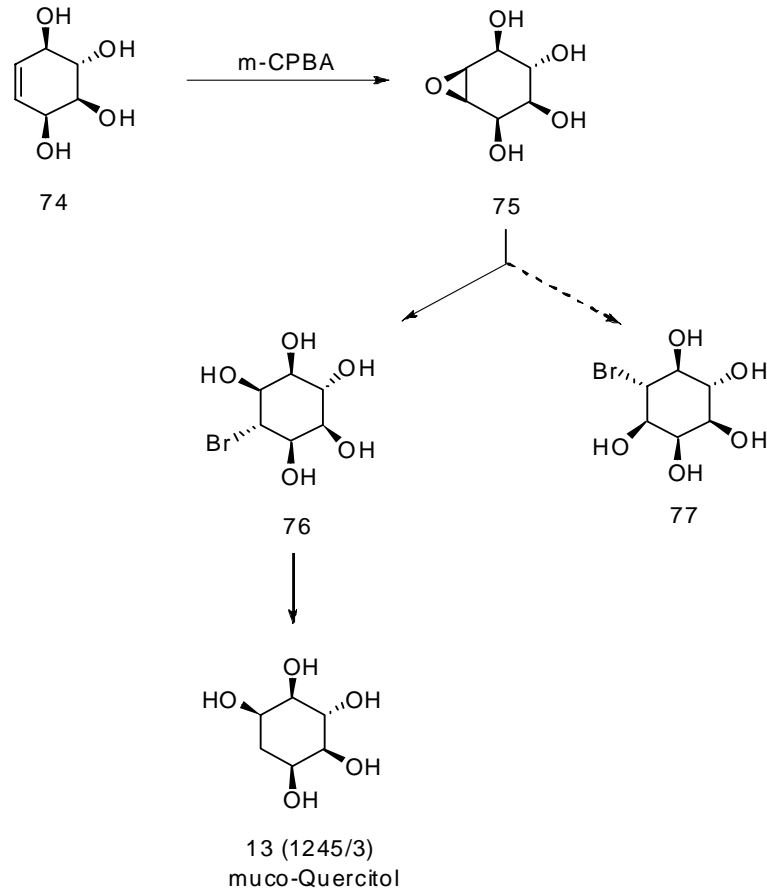
MC-Casland *cis*-quercitol için diğ er bir sentezi ise 73'ün suda çözü lerek Ra-Ni katalizörlüğünde 3 atm basınçta hidrojenasyonla % 80 verimle yapılan sentezdir (Şekil 2.19).



Şekil 2.17. Hidrojenasyon ile *cis*-quercitolün eldesi

2.1.7. *muco*-Quercitol (13)

Nakajima ve grubu, conduritol-F'den (74) çıkılarak *muco*-quercitolü (13) sentezlediler (Şekil 2.20) [9].

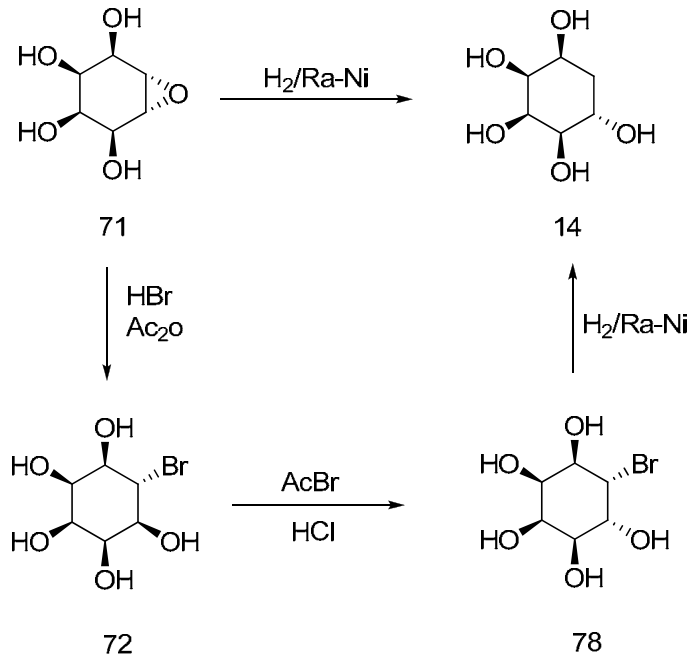


Şekil 2.18. Conduritol-F'den (74) çıkılarak *muco*-quercitolün (13) sentezi

2.1.8. *allo*-Quercitol (14)

allo-Quercitolü (14) ilk defa Shoolery ve grubu, meso-5,6-anhidro-*allo*-inositolden çıkarak (71) sentezlediler. 71'in hidrojenasyonu ile %87 verimle DL-*allo*-quercitolü (14) elde ettiler. 14'nin konfigürasyonunu NMR spektroskopisiyle belirlediler (Şekil 2.21) [19].

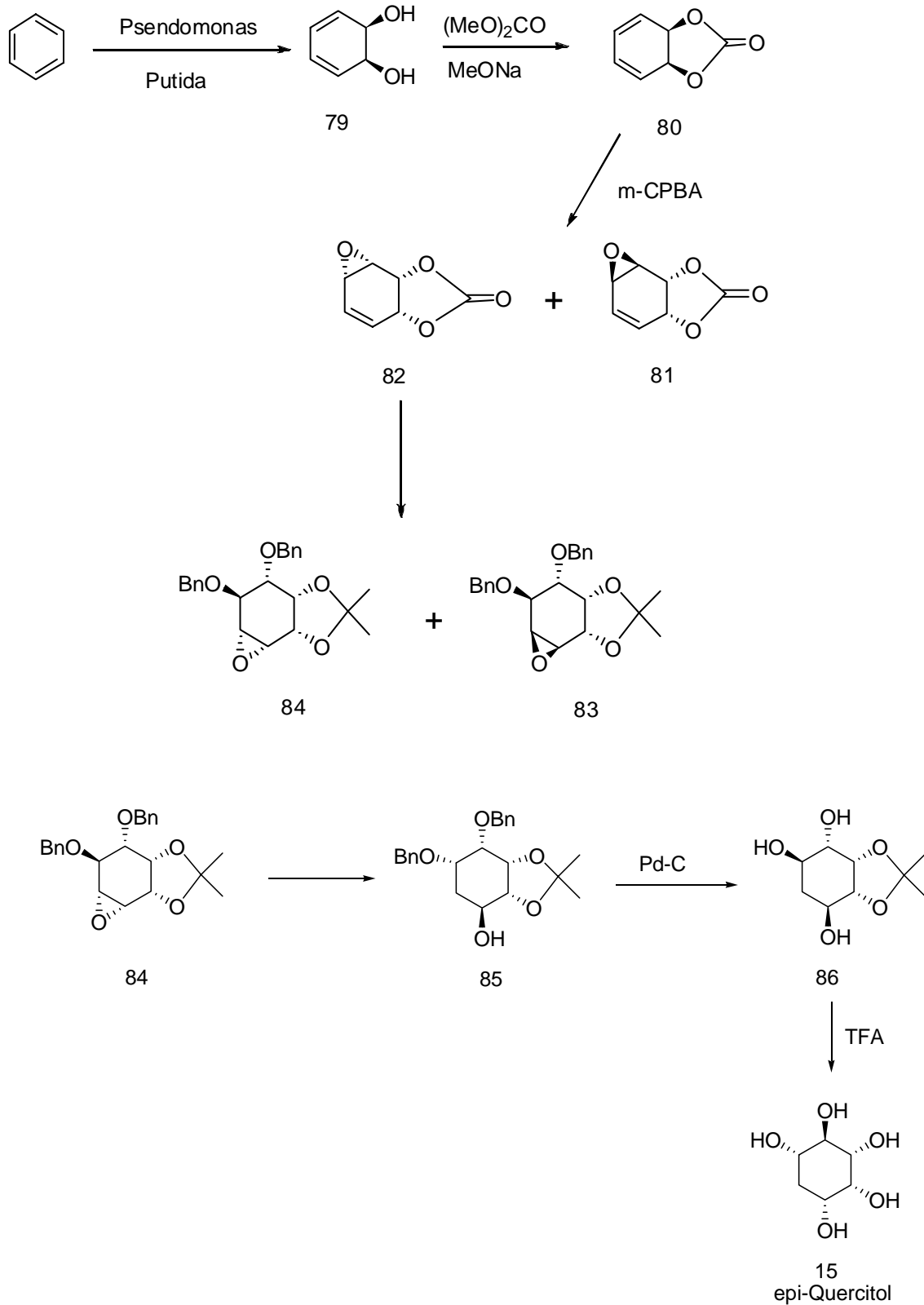
McCasland ve grubu daha sonra 71'e HBr katarak bromoquercitol 72'i ve bunun AcBr ile sübsitüsyonu sonucu 72'un diğer izomeri 78'e %82 verimle dönüştürdüler. 78'in hidrojenasyonu ile da *allo*-quercitolü (14) elde ettiler (Şekil 2.21) [18].



Şekil 2.19. meso-5,6-anhidro-*allo*-inositolden çıkarak (71) *allo*-querцитolün (14) sentezi

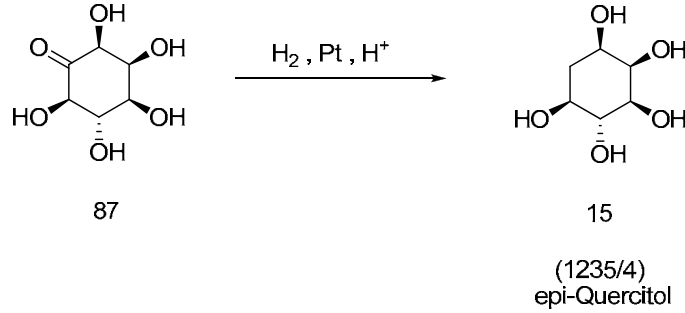
2.1.9. *epi*-Querцитol (15)

Yakın zamanda Ley ve grubu *cis*-3,5-sikloheksadien-1,2-diolden (79) çıkarak *epi*-querцитolü (15) sentezlemişlerdir. Burada 79 kullanılmış, bunun karbonat esterine çevrilmesine takiben, epoksidasyonla 81 ve 82 nolu bileşikler elde edilmiştir. 35 nolu bileşiğin hidrolizi, tekrar epoksidasyonu ve ketal grubunun açılması ile 84 ve 83 nolu bileşikler sentezlenmiştir. 84 bileşiğinden 85 nolu bileşik bunun da hidroliz ve hidrojenasyonu ile *epi*-querцитol (15) sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.22) [2,15,20].



Şekil 2.20. *cis*-3,5-sikloheksadien-1,2-diolden (79) çıkarak *epi*-quercitolün (15) sentezi

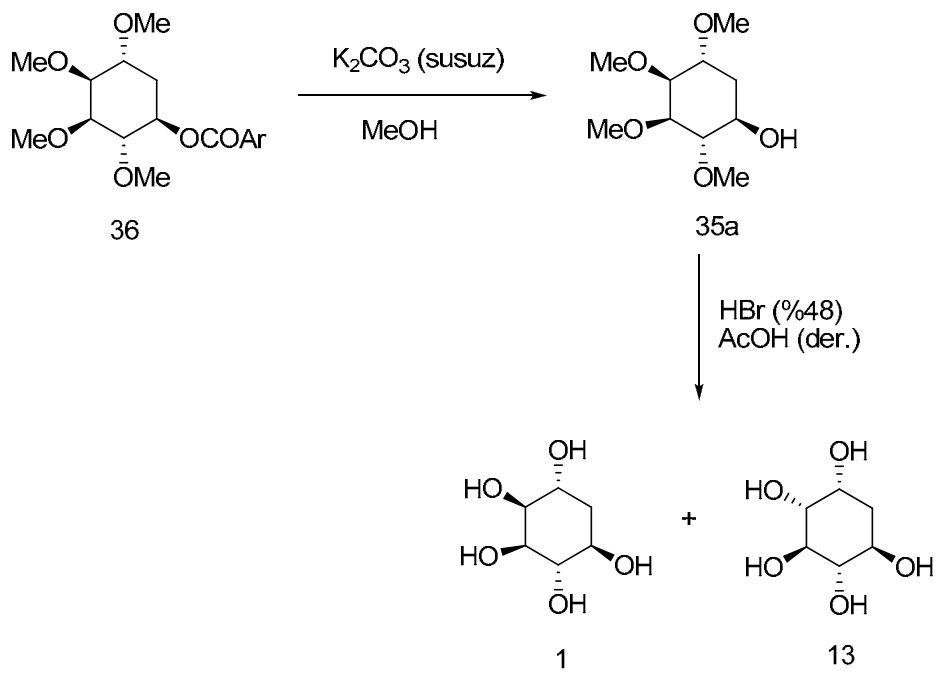
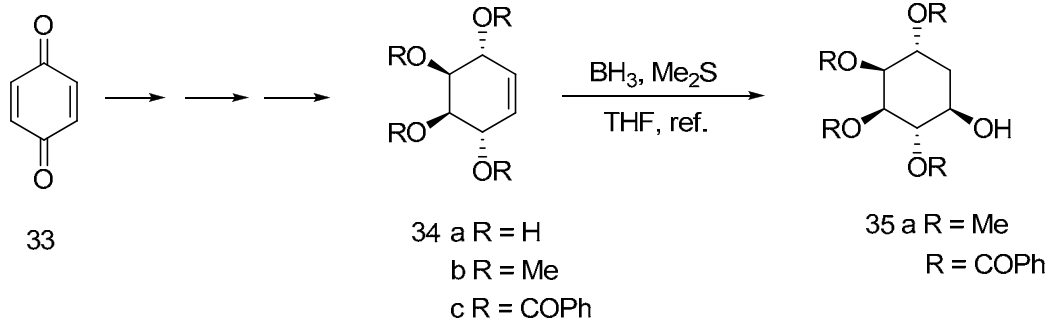
epi-Quercitolün (15) ilk sentezlerinden biri Angyal ve McHugh tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmalarda (+)-*myo*-inosos-4'ün (87) katalitik hidrojenasyonu sonucu düşük verimle (+)-*epi*-quercitolü (15) elde ettiler (Şekil 2.23).



Şekil 2.21. (+)-*myo*-inosos-4'den (87) *epi*-quercitolün (15) eldesi

2.1.10. *proto*-Quercitol (1)

DL-*proto*-quercitolün (1) en son sentezini, yakın geçmişte yine bir doğal ürün olan conduritol-A'dan (34a) çıkarak Cambie ve grubu gerçekleştirmiştir. 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 (Şekil 2.24). 35a'nın eter parçalanması reaksiyonunda *vibo*-quercitol (13), asit katalize epimerizasyon sonucu yan ürün olarak oluşmaktadır (Şekil 2.24). Sonuçta, her üç *proto*-quercitol (1) sentez yönteminde de bir doğal üründen çıkılmıştır [21].



Şekil 2.22. Conduritol-A'dan (34a) çıkarak DL-*proto*-quercitolün (1) sentezi

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak Heidoph MR Hei- Standart marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde Heidoph Laborota 4001 ve Bibby marka döner buharlaştırıcı cihazı kullanıldı. Tartımlar Shimadzu marka terazi de yapıldı.

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları Barnstead/electrothermal 9200 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edildi.

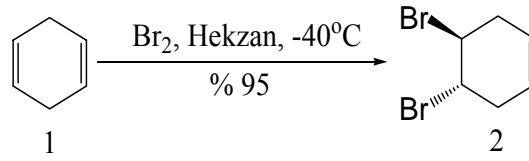
NMR spektrumları VARIAN Marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Merck, Alfa Aesar ve Sigma Aldrich firmalarından temin edildi.

3.2 Deneysel Çalışmalar

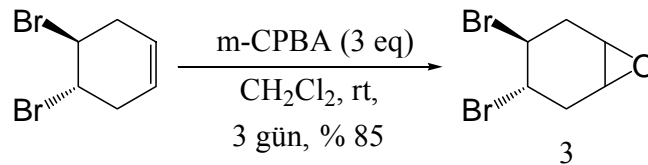
Stereospesifik olarak bazı quersitol sentezleri gerçekleştirmek için sikloheksadien öncü maddesinden çıkılarak bir dizi reaksiyon basamakları tasarlandı. Bu sentezler brominasyon, epoksidasyon, hidroliz, ketalizasyon, metoksit eliminasyon-sübstitüsyonu, cis-, trans-oksilasyon hidroliz ve cis-, trans-diol asetilasyonu, demetilasyon-asetilasyon, hidroliz ile bu başarılabileceği düşünüldü.

3.2.1. 1,2-Trans-dibrom-4-siklohekzen (2) sentezi



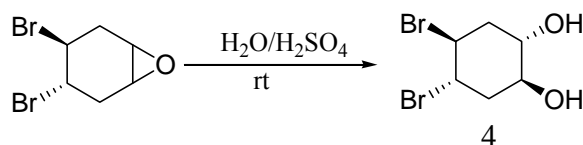
1,4-Sikloheksadienin (1) 35 g (0.44 mol) 600 ml hekzan içerisindeki çözeltisi, manyetik olarak karıştırılırken -45°C 'de 200 ml hekzan içerisindeki brom 70 g (0.44 mol) çözeltisi dört saat içinde damla damla ilave edildi. Bromun eklenmesi tamamlandıktan sonra, karışım oda sıcaklığına getirildi. Çökelti süzüldü. Düşük evaoperatörde (30°C , 25 mm Hg) çözücü uçurulduktan sonra 100.3 g 4,5-dibromosiklohekzen beyaz kristal olarak elde edildi [22].

3.2.2. 4,5-Trans-dibromoepoksisiklohekzan'ın (3) sentezi



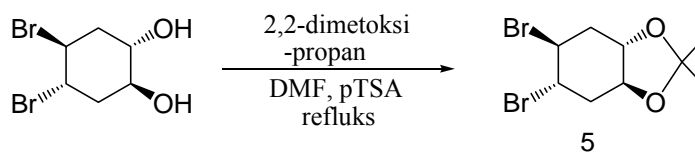
1,2-Trans-dibrom-4-siklohekzen (2) 2.7 g (11.25 mmol) alınarak CH_2Cl_2 çözücüsünde çözüp üzerine 3 ekivalent m-CPBA 5.82 g (33.75 mmol) karışıma ilave edildi. Manyetik karıştırıcıda üç gün boyunca karıştırıldı. Üçüncü gün sonunda karışım CH_2Cl_2 ve su ile eksakte edilip çözücü fazı alınıp Na_2SO_4 ile kurutuldu. Karışım süzüldü ve evaoperatörde çektirildi. Oluşan ürün 2,4 g renksiz sıvı olarak elde edildi [23].

3.2.3. 4,5-Trans-dibromosikloheksan-1,2-diol'ün (4) sentezi



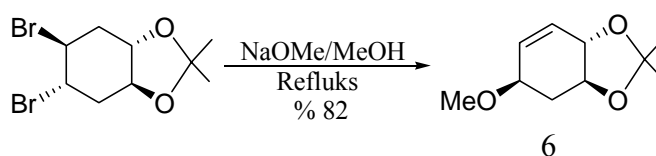
Epoksinin açılması için literatürde değişik yöntemler tanımlanmıştır. Bu yöntemde su ve H₂SO₄ kullanıldı. Bunun için 1 g (3.91 mmol) 4,5-Trans-dibromoepoksisikloheksan (3) dibi yuvarlak 10 ml'lik bir balonda 5 ml suda çözüldü. Üzerine 5 damla H₂SO₄ damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım NaHCO₃ ile nötrleştirildi ve ortamdaki su uzaklaştırıldı. Madde mutlak metanol ile silika kolonunda süzülde. 1 g sıvı ve renksiz vizkoz madde kantitatif verime yakın bir verimle elde edildi [24].

3.2.4. 4,5-Trans-dibromosikloheksan-1,2-diol ketal 'in (5) sentezi



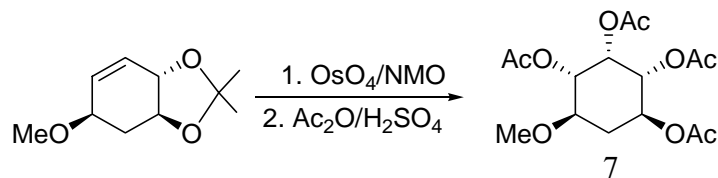
4 g (14.6 mmol) 4,5-Trans-dibromosikloheksan-1,2-diol (4) 4ml DMF de çözüldü ve katalitik miktarda para-toluen sulfonik asit ilave edildi ilave edildikten sonra 5 dak. karıştırıldı. Sonra çözeltiliye 8 ml 2,2-dimetoksiopropan ilave edilerek 6 saat reflüks sıcaklığında karıştırıldı. Oda sıcaklığına inmesi beledikten sonra DMF ve 2,2-dimetoksiopropan uçurulduktan sonra geriye kalan kalıntı 5 g bazik alüminyum oksit üzerinde süzülde. 3.9 g madde sarı renkli ve sıvı olarak elde edildi [25].

3.2.5. 5-metoksi-3-sikloheksen-1,2-diol ketal (6) 'in sentezi



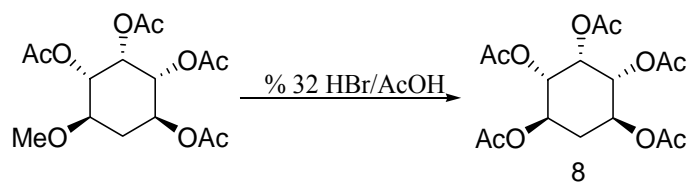
4,5-Trans-dibromosikloheksan-1,2-diol ketal (5) 3.5 g (11.15 mmol) alınarak 15 ml metanol içinde çözüldü. Karışımın sıcaklığı 0 °C indirildi. Bu sıcaklıkta karışım çözeltiye hekzan içinde doğranmış halde 3 ekivalent Na (0.77 g) azar azar ilave edildi. Na ilavesi bittikten sonra karışım yağ banyosunda metanolün reflux sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Daha sonra metanol uçuruldu. Geriye kalan karışım bazik Al₂O₃ üzerinde etilasetat ile süzülde. 1.4 gram renksiz sıvı ve tek izomer olarak elde edildi [26].

3.2.6. 5-O-metil *neo*-quercitol tetraasetat'ın (7) sentezi



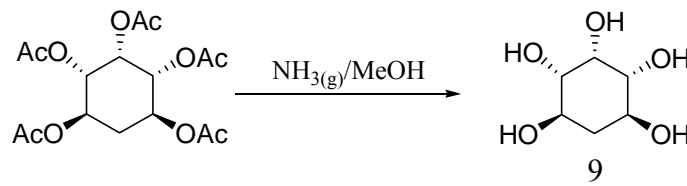
3 g (16.30 mmol) 5-metoksi-3-sikloheksen-1,2-diol ketal (6) 5 ml aseton içerisinde çözüldü. Sıcaklık 0 °C'a indirildi 5 ml suda çözülen 1.5 ekivalent 2.86 g (24.45 mmol) n-metil morfolin-n-oksit ilave edildi ve N₂ atmosferinde asetonda hazırlanmış 5 ml % 60'lık OsO₄ reaksiyon ortamına enjekte edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 48 saat manyetik olarak karıştırıldı. Herhangi bir ayırma yapmaksızın reaksiyon çözücüsü uçuruldu. Daha sonra karışım 12 ml Ac₂O da çözüldü ve 8 damla H₂SO₄ ilave edilerek oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Karışıma 200 ml diklormetan ilave edilerek % 5'lik 50 ml buzlu HCl çözeltisi ile sonra bol miktarda doygun NaHCO₃ ve su ile work up edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Çözelti buharlaştırıldı. Geriye 4.7 g renksiz sıvı ürün elde edildi [22, 27].

3.2.7. *neo*-Quercitol pentaasetat 'ın (8) sentezi



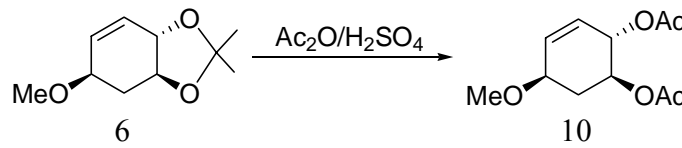
Dibi yuvarlak 25 ml'lik bir balona asetikasitte çözülmüş 10 ml %32'lik HBr çözeltisi alındı ve 2 g (5.78 mmol) 5-O-metil-*neo* tetraasetat (7) ilave edilerek oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Daha sonra karışım yüksek sıcaklıkta buharlaştırılarak uzaklaştırıldı. Geriye hafif sarımsı kısım 2 g silika üzerinde süzüldü. Geriye 1.9 g sıvı renksiz pentaasetat elde edildi [16].

3.2.8. *neo*-Quercitol'ün (9) sentezi



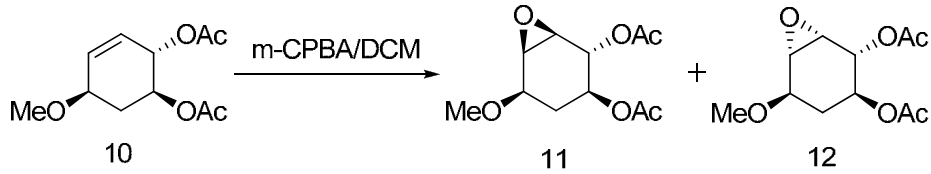
1 g (2.67 mmol) *neo*-quercitol pentaasetat (8) 50 ml mutlak metanolda çözüldü. Reaksiyon ortamında yarım saat boyunca NH_3 (g)'ı geçirildi. Daha sonra reaksiyon ortamından gazın geçişi durdurularak reaksiyon balonun kapağı kapatıldı. Oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı ve reaksiyon durduruldu. Metanol uçurularak geride kalan 0.42 g maddenin NMR'ı alındı [25].

3.2.9. (1S,2S,5R)-5-Metoksisikloheks-3-en-1,2-diyl diasetat (10) sentezi



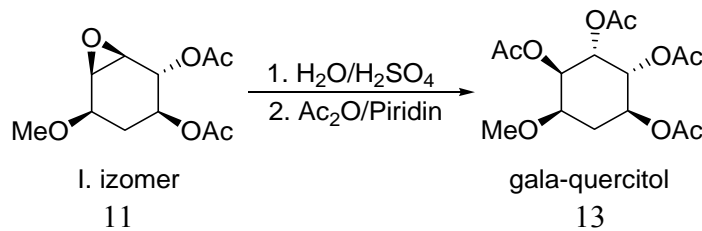
3.5 g (19.02 mmol) 5-metoksi-3-sikloheksen-1,2-diol ketal (6) 50 ml diklorometan ve 5 ml Ac_2O 'da çözüldü. Oda sıcaklığında karışan çözeltiliye 5 damla H_2SO_4 damla damla ilave edilerek 5 saat aynı sıcaklıkta magnetik olarak karıştırıldı. Bu süre sonunda çözelti ortamına bol miktarda NaHCO_3 ilave edilerek reaksiyon ortamının nötrleştirilmesi sağlandı ve 200 ml diklorometan ilave edilerek bol su ile yıkandı. Ayrılan diklorometan fazı Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Çözücü buharlaştırıldı. 3.2 g renksiz sıvı elde edildi.

3.2.10. (1R,2R,3S,5R,6R)-5-Metoksi-7-okza-bisiklo [4.1.0] heptan-2,3-diyl diasetat (11) ve (1S,2R,3S,5R,6S)-5-metoksi-7-okza-bisiklo [4.1.0] heptan-2,3-diyl diasetat (12) sentezi



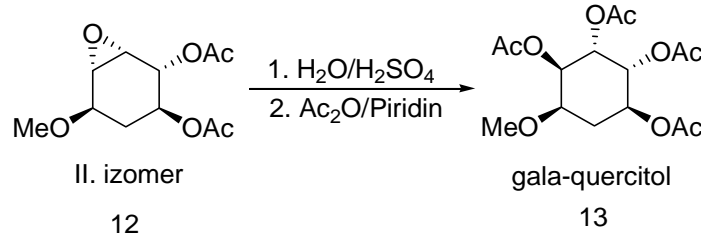
(1S,2S,5R)-5-Metoksisikloheks-3-en-1,2-diyl diasetat (10) 'dan 3.35 g (14.69 mmol) alınarak dibi yuvarlak 250 ml'lik bir balonda 200 ml diklormetan içinde çözüldü ve % 70'lik 2 ekivalent metaklor perbenzoik asit 7.26 g (42.07 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında üç gün manyetik olarak karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı önce 2x300 ml su ile yıkandı sonra doygun NaHSO₃ ile daha sonra ise bol miktarda doygun NaHCO₃ ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Çözelti 30 °C 25 mmHg'de buharlaştırıldı. Geriye 2.98 g renksiz sıvı epoksi izomer karışımı elde edildi. İki izomer karışımı epoksi ürünleri 20 g silika kullanılarak hekzan/etilasetat: 4/1 ile kolon kromatografisi yapıldı. Kolon sonunda I. izomer 1.0 g ve II. izomer 1.29 g ayrıldı [23].

3.2.11. 5-O-metil *gala*-quercitol tetraasetat'ın (13) sentezi



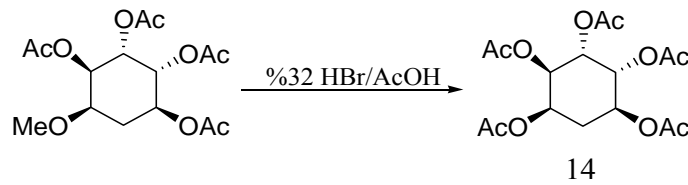
20 ml'lik bir balona 1 g (4.10 mmol) epoksi izomeri üzerine 10 ml su ilave edilerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılırken bu sıcaklıkta 5 damla H₂SO₄ damla damla ilave edildi. Bir gece ilave karıştırmadan sonra çözeltiliye yavaş yavaş nötralleşene kadar NaHCO₃ ilave edildi, reaksiyon karışımının çözücüsü uçurulduktan sonra geriye kalan madde mutlak metanol kullanılarak 3 g silika üzerinde süzüldü. Metanol uçurulduktan sonra maddeye ilave herhangi bir işlem

yapmaksızın 3 ml piridin 3.5 ml asetikanhidrit ilave edilerek 12 saat oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı ve ortama 200 ml diklormetan ilave edildi. Karışım % 5 'lik 100 ml buzlu HCl ile hidroliz edildikten sonra 300 ml doygun NaHCO₃ ve sonra su ile yıkandı ve organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutularak buharlaştırıldı. 1.07 g 5-O-metil *gala*-quercitol tetraasetat elde edildi.



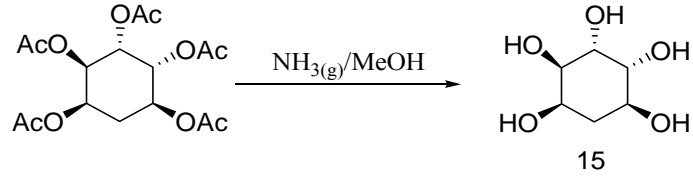
II. epoksit izomerinden 1.5 g (6.15 mmol) alınarak, I. epoksit izomerine uygulanan yöntem tekrar edildi. NMR analizi sonucu aynı izomer 5-O-metil *gala*-quercitol tetraasetat'ın (13) 1.7 g renksiz, sıvı olarak elde edildi. Her iki epoksitten elde edilen ürünler birleştirilerek etilasetattan yeniden kristallendirildi. Renksiz, kristaller oluştu [24].

3.2.12. *gala*-Quercitol pentaasetat'ın (14) sentezi



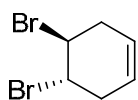
1.6 g (4.62 mmol) 5-O-metil *gala*-quercitol tetraasetat'tan (13) alınarak 3.2.7 *neo*-quercitol pentaasetat'ın (8) sentezinde kullanılan yöntem uygulandı. 1.70 g *gala*-quercitol pentaasetat renksiz sıvı olarak elde edildi [16].

3.2.13. *gala*-Quercitol'ün (15) sentezi



3.2.8 *neo*-Quercitol'ün sentezindeki yöntem uygulandı. 1.4 g (3.74 mmol) *gala*-pentaasetat 50 ml mutlak metanolda çözüldü. Reaksiyon ortamında yarım saat boyunca $\text{NH}_3(\text{g})$ 'ı geçirildi. Daha sonra reaksiyon ortamından gazın geçişi durdurularak reaksiyon balonun kapağı kapatıldı. Oda sıcaklığında 4 saat manyetik olarak karıştırıldı ve reaksiyon durduruldu. Reaksiyonun çözücüsü uçurulduktan sonra geride 0.61 g *gala*-quercitol'ün katı olarak edildi. Madde etanolda yeniden kristallendirildi. Renksiz kristaller oluştu [25].

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

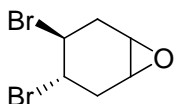


2

1,2-trans-dibrom-4-siklohekzen: 35 g (0.44 mol) 1,4-Siklohekzadien hekzan içinde -40°C de bromlanarak % 95 verimle 2 nolu bileşik elde edildi E.n. 34-35 °C. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A1 ve Ek Şekil A2 'de verilmiştir.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.65 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 3.17 (dm, AB sisteminin A kısmı, j=20 Hz), 2.60 (dm, AB sisteminin B kısmı, j=20 Hz).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 124.0, 50.5, 33.0.

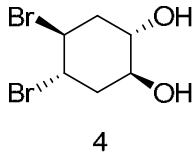


3

4,5-trans-Dibromoepoksisiklohekzen: 2.7 g (11.25 mmol) 1,2-trans-Dibrom-4-siklohekzen kullanılarak DCM içinde üç günde ve 2 ekivalent m-kloroper-benzoik asit kullanılarak % 85 verimle 3 nolu bileşik elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A3 ve Ek Şekil A4 'de verilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.31 (dt, j=7.0 Hz, ve 4.5 Hz, H₂), 4.20 (dd, j=14.0 Hz ve 6.3 Hz, H₁), 3.25 (m, 2H, H₄ ve H₅), 3.00 (dd, j=16.0 Hz ve 4.5, H_{3a}), 2.90 (ddd, j=16.5 Hz, j=6.3 Hz, j=3.5 Hz, H_{6a}), 2.65 (dd, j=16.5 Hz, j=6.1, H_{6b}), 2.46 (ddd, j=16.1, j=6.5 Hz ve j=3.3 Hz, H_{3b}).

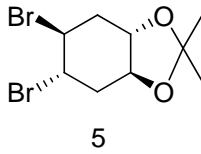
¹³C-NMR(75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 52.09, 52.20, 50.00, 49.55, 35.41, 34.52.



4,5-trans-Dibromosikloheksan-1,2-diol: 1 g (3.91 mmol) 4,5-trans-Dibromo epoksi sikloheksan H₂O/H₂SO₄ kullanılarak epoksitin açılması sağlanarak % 94 verimle 4 nolu bileşik elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A5 ve Ek Şekil A6'de verilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.61 (dd, 2H, *j*=5.0 Hz, 2.3 Hz), 4.02 (m, 2H), 2.65 (bs, 2H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.33 (m, 1H, AA'BB' sisteminin AA' kısmı *j*=4.4 Hz, 2.5 Hz), 2.29 (m, 1H, AA'BB' sisteminin BB' kısmı *j*=4.4 Hz, 2.5 Hz).

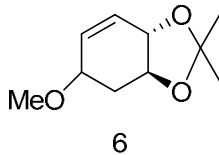
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 71.44 (2C), 51.10 (2C), 35.58 (2C).



4,5-trans-Dibromosikloheksan-1,2-diol Ketal: 4 g (14.6 mmol) 4,5-trans-Dibromosikloheksan-1,2-diol DMF içine 2,2-dimetoksi propan ve para-toluen sülfonik asit ilave edilerek % 85 verimle 5 nolu bileşik elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A7 ve Ek Şekil A8'de verilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.04 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 2.71 (m, 4H), 1.67 (s, 6H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 110.03, 75.82, 50.63, 32.57, 27.11.

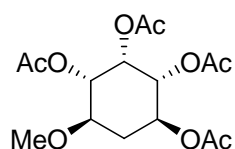


5-metoksi-3-sikloheksen-1,2-diol ketal: 3.5 g (11.15 mmol) 4,5-trans-dibromosikloheksan-1,2-diol ketal MeOH içinde NaOMe ile reflüks edilerek % 68

verimle 6 nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A9 ve Ek Şekil A10'da verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.15 (dt, 1H, AB sisteminin A kısmı, $j=1.5$ Hz), 6.12 (dt, 1H, AB sisteminin B kısmı, $j=1.5$ Hz), 5.73-5.31 (m, 2H), 4.20-4.09 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.75-2.67 (m, 1H), 1.69-1.81 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 129.27, 127.69, 110.68, 77.62, 77.25, 76.78, 56.02, 32.41, 26.92, 26.87.

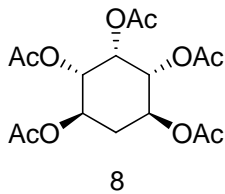


7

5-O-metil *neo*-quercitol tetraasetat: 3 g (16.30 mmol) 5-metoksi-3-siklohekzen-1,2-diol ketal asetonunda çözünerek *n*-metil morfolin-*n*-oksit, OsO_4 reaktifleri kullandı. Daha sonra $\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ reaktifleri ile yapılan işlemler sonucunda 7 nolu bileşik % 83 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A11 ve Ek Şekil A12'de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.53 (t, 1H, $j=3.0$ Hz), 5.12 (ddd, 1H, $j=11.5$ Hz, 10.03, 5.0 Hz), 4.99 (dd, 1H, $j=10.5$ Hz, 2.70 Hz), 4.89 (dd, 1H, $j=10.0$ Hz, 3.0 Hz), 3.62 (ddd, 1H, $j=5.0$ Hz, 11.5 Hz, 16.4 Hz), 3.61 (s, $-\text{OCH}_3$, 3H), 2.56 (dt, 1H, $j=5.0$ Hz, 12.6 Hz), 1.98 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.37 (dd, 1H, $j=11.5$ Hz, 24.0 Hz).

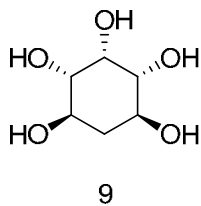
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.64, 170.15, 170.10, 169.95, 74.65, 72.62, 71.05, 69.45, 68.06, 58.06, 31.52, 21.25, 21.10, 21.05, 20.90.



neo-Quercitol pentaasetat : 2 gr (5.78 mmol) 5-O-metil *neo*-quercitol tetraasetat HBr çözültisi ile karıştırılarak 8 nolu bileşik % 88 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A13 ve Ek Şekil A14’de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.58 (t, 1H, $j=2.9$ Hz), 5.22 (ddd, 2H, $j=16.7$ Hz, 11.7, 5.3 Hz), 5.02 (dd, 2H, $j= 10.2$ Hz, 2.6 Hz), 2.52 (dt, 1H, $j=12.6$ Hz, 10.2 Hz, 5.0 Hz), 1.99 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 1.51 (q, 1H, $j=11.8$ Hz).

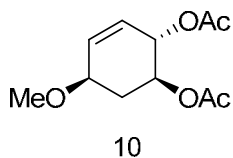
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.17, 170.13 (2C), 169.97 (2C), 70.95, 69.07, 67.37, 31.79, 21.09, 21.00, 20.85.



neo-Quercitol: 1 gr (2.67 mmol) 4,5-O-metil-*neo*-quercitol pentaasetat MeOH içinde çözünüp NH_3 gazı verilerek 9 nolu bileşik % 96 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A15 ve Ek Şekil A16’da verilmiştir.

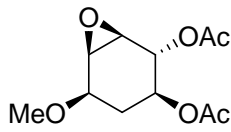
^1H -NMR (300 MHz, D_2O): δ (ppm) = 3.86 (t, 1H, $j=2.9$ Hz), 3.60 (dt, 2H, $j=11.7$ Hz, 10.0 Hz, 4.7 Hz), 3.27 (dd, 2H, $j=10.0$ Hz, 3.1 Hz), 2.00 (dt, 1H, $j=12.3$ Hz, 9.3 Hz, 5.0 Hz), 1.14 (q, 1H, $j=12$ Hz).

^{13}C -NMR (75 MHz, D_2O): δ (ppm) = 72.32, 72.71, 67.54, 36.86.



(1S,2S,5R)-5-metoksisikloheks-3-ene-1,2-diyl diasetat: 3.5 g (19.02 mmol) 5-metoksi-3-sikloheksen-1,2-diol ketal DCM içinde çözünüp Ac₂O ve H₂SO₄ ilave edilerek 10 nolu bileşik % 81 verimle elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A17 ve Ek Şekil A18’de verilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.89 (ddd, 1H, *j*=10.3 Hz, 3.5 Hz, 1.8 Hz), 5.59 (dt, 1H, *j*=10.3 Hz, 4.4 Hz, 2.1 Hz), 5.48 (ddd, 1H, *j*=7.6 Hz, 4.7 Hz, 2.1 Hz), 4.97 (ddd, 1H, *j*=12.0 Hz, 8.4 Hz, 3.8 Hz), 4.03 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.37-2.45 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.65 (dt, 1H, *j*=22.0 Hz, 12.3 Hz, 10.0 Hz)

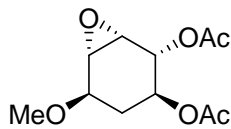


11

(1R,2R,3S,5R,6R)-5-metoksi-7-okza-bisiklo[4.1.0]heptan-2,3-diyl diasetat : 3.35 g (14.69 mmol) (1S,2S,5R)-5-metoksisikloheks-3-ene-1,2-diyl diasetat DCM içinde metaklor perbenzoik asit rektifi ile 11 nolu bileşik % 34 verimle elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A19 ve Ek Şekil A20’de verilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.41 (dd, 1H, *j*=8.8, 1.8 Hz), 4.85 (ddd, 1H, *j*=12.3 Hz, 8.6 Hz, 3.6 Hz), 3.67 (dd, 1H, *j*=10.0 Hz, 6.2 Hz), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H, *j*=3.5 Hz, 1.4 Hz), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.43 (ddd, 1H, *j*=14.6 Hz, 12.3 Hz, 10.0 Hz),

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.95, 170.40, 73.61, 72.62, 67.19, 57.64, 56.87, 54.92, 33.45, 21.24, 21.16.



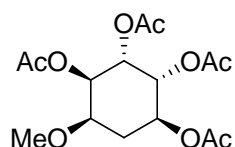
12

(1S,2R,3S,5R,6S)-5-metoksi-7-okza-bisiklo[4.1.0]heptan-2,3-diyl diasetat: 3.35 gr (14.69 mmol) (1S,2S,5R)-5-metoksikloheks-3-ene-1,2-diyl diasetat DCM içinde metaklor perbenzoik asit rektifi ile 12 nolu bileşik % 43 verimle elde edildi. ¹H

NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A21 ve Ek Şekil A22'de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.03 (d, 1H, $j=8.8$ Hz), 4.79 (ddd, 1H, $j=16.7$ Hz, 8.6 Hz, 4.0 Hz), 3.87 (ddd, 1H, $j=10.9$ Hz, 5.0 Hz, 1.5 Hz), 3.45 (s, 3H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.11 (d, 1H, $j=3.8$ Hz), 2.09 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.97-2.03 (m, 1H), 1.56 (dt, 1H, $j=12.5$ Hz, 11.1 Hz).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.54, 170.28, 74.76, 70.40, 56.88, 54.09, 53.56, 26.19, 21.26, 21.12.

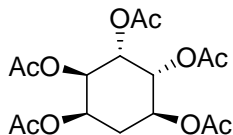


13

5-O-Metil *gala*-quercitol tetraasetat: 11 ve 12 nolu epoksit izomerleri $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ reaktifleri ile epoksit açılması sağlanıp, Ac_2O , piridin kullanılarak 13 nolu bileşik; 11 nolu bileşikten 1 g (4.1 mmol) % 75 , 12 nolu bileşikten 1.5 g (6.15 mmol) % 80 verimle elde edildi. E.n: 95-98°C ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A23 ve Ek Şekil A24'de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.38 (dd, 1H, $j=4.7$ Hz, 3.2 Hz), 5.30 (m, 1H), 5.18 (dd, 1H, $j=9.7$ Hz, 3.2 Hz), 5.07 (dt, 1H, $j=10.5$ Hz, 4.7 Hz), 3.65-3.613 (ddd, 1H, $j=11.4$ Hz, 4.1 Hz, 3.2 Hz), 3.32 (s, 3H), 2.23 (dt, 1H, $j=8.2$ Hz, 4.4 Hz), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.85 (dd, 1H, $j=11.4$ Hz, 12.3 Hz)

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.54, 170.28, 169.78, 169.42, 74.03, 70.40, 68.14, 68.12, 67.52, 57.51, 30.02, 21.27, 21.17, 21.03, 20.99.

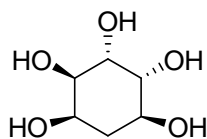


14

gala-Quercitol pentaasetat: 1.6 g (4.62 mmol) 5-O-metil *gala* quersitol tetraaset'a HBr/AcOH reaktifleri kullanılarak 14 nolu bileşik % 98 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A25 ve Ek Şekil A26'da verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.40 (dd, 1H, $j=5.3$ Hz, 3.2 Hz), 5.26 (m,3H), 5.12 (dt, 1H, $j=9.1$ Hz, 2.7 Hz), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s,3H), 2.05 (s,3H), 2.02 (s,3H), 2.01 (s,3H), 2.06-2.00 (m,2H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.11 (3C), 169.73, 169.66, 69.99, 68.38, 67.90 (2C), 66.91, 29.33, 21.23, 21.12, 21.06, 21.04 (2C).



15

gala-Quercitol: 1.4 gr (3.74 mmol) *gala*-quercitol pentaasetat MeOH içinde NH_3 gazı geçirilerek 15 nolu bileşik % 98 verimle elde edildi. E.n: 255-257 $^\circ\text{C}$ ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A27 ve Ek Şekil A28'de verilmiştir.

^1H -NMR (200 MHz, D_2O): δ (ppm) = 4.13-3.65 (m, 5H), 2.11(m, 1H), 1.72 (brq, $j=11\text{Hz}$).

^{13}C -NMR (50 MHz, D_2O): δ (ppm) = 76.94, 76.60, 76.29, 72.64, 71.17, 38.12.

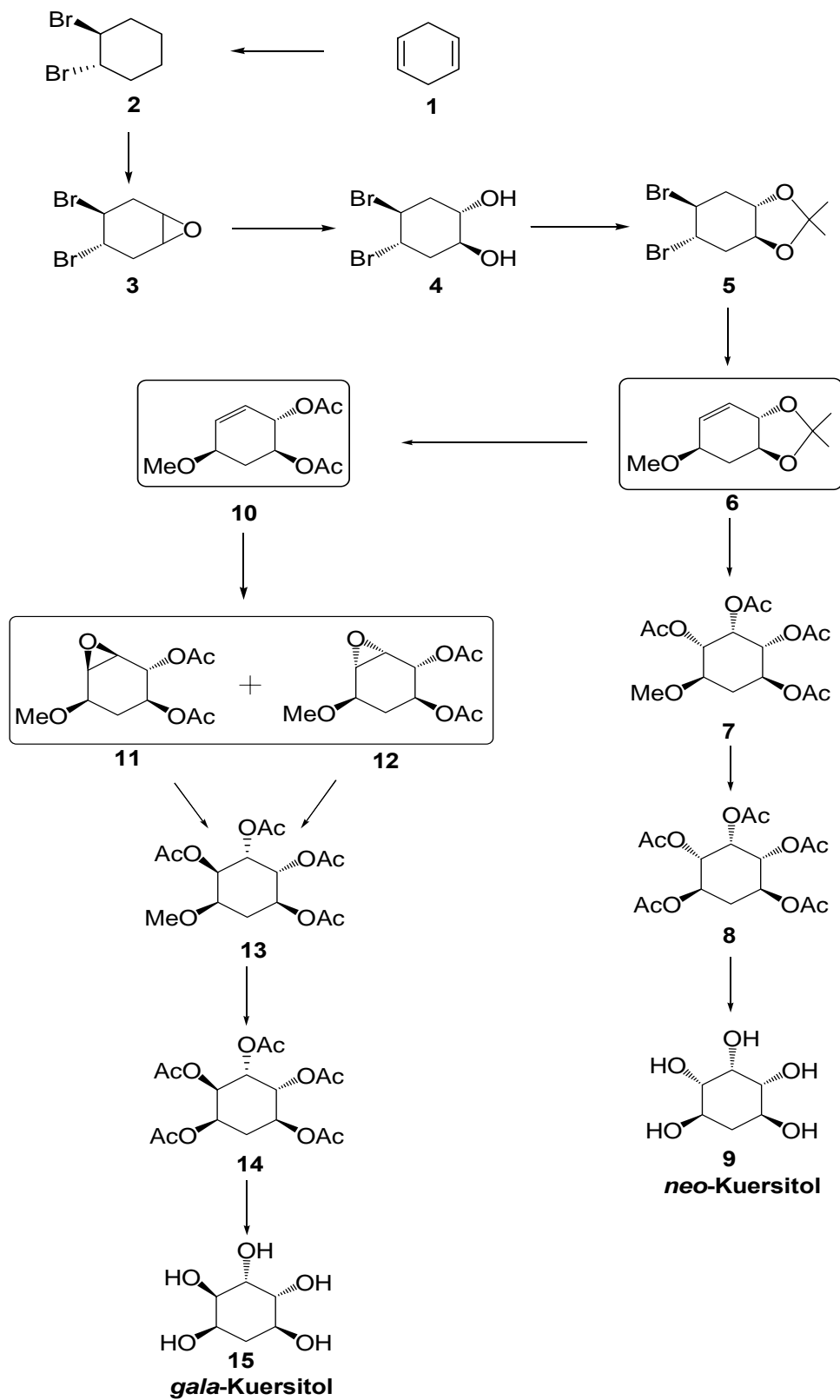
BÖLÜM 5. SONUÇLAR

6 nolu bileşiğinin ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumu (Ek Şekil A9-A10'da) verilmiştir. 6.15-6.12 ppm arasında görülen AB sistemleri moleküldeki çift bağa ait spesifik pikleri göstermektedir. 3.38 ppm'de metoksit grubuna ait metil piki de molekül için oldukça karakteristiktir. Moleküldeki diğer rezonans pikleride yapı ile uyumlu olduğunu gösterir. Ayrıca moleküle ait 10 tane ^{13}C NMR sinyalleride yapı ile tam uyumlu olduğu gösterilmiştir. Bu bileşik 6'nın cis-hidroksilasyona tabi tutularak yapıdaki çift bağın yükseltgenmesi, yapılan bir seri reaksiyon ve saflaştırma işleminden sonra *neo*-quercitolün yeni bir yöntemle sentezi gerçekleştirildi. Bu bileşiğin Ek Şekil A15-A16'deki ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumunda 3.59-3.20 ppm arasında görülen 5 proton simetrik yapıdaki OH'ların bağlı olduğu protonları gösterirken, 2.00 ve 1.14 ppm'de $-\text{CH}_2-$ 'nin protonlarının ayrı ayrı vermektedir, bu da yapı için oldukça karakteristiktir. Ek Şekil A16'deki ^{13}C -NMR spektrumunda 72.00-36.00 ppm aralığında görülen 4 karbon sinyalinin de simetrik yapı ile uyumluluğu ortaya koymaktadır.

Çalışmanın diğer kısmı da 6 nolu bileşikten çıkararak *gala*-quercitolün sentezidir. Bu bileşikte bulunan ve asidik ortamlara dayanamayan ketal grubu açılarak asetatlardı ve diasetat 10 elde edildi. 6'deki yapıda bulunan alkenik çift bağ m-CPBA ile yükseltgendikten sonra birtakım reaksiyon ve purifikasyondan sonra *gala*-quercitolün sentezi gerçekleştirildi. Bu bileşiğin Şekil Ek A27'de verilen ^1H -NMR spektrumunda OH'lara bağlı 5 protonun multipl olarak rezonans olduğu, 2.10 ve 1.70 arasında ise metilenik iki protonun ayrı ayrı rezonansı yapı ile uyumludur. Asimetrik olan yapıda Ek Şekil A27'de verilen ^{13}C -NMR spektrumu ise 76.90-38.00 ppm arasında görülen 6 rezonans sinyalide yapı ile uyumlu olduğu literatür ile de desteklenmektedir.

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Bu çalışma, literatürde kayıtlı *gala-* ve *neo-*quercitolün yeni bir yöntemle sentezinin gerçekleştirilmesidir. Bu quercitollerin sentezi için yeni bir strateji geliştirildi. Stratejide, 1,4-siklohekzadienin çift bağlarından birinin seçimli olarak bromlanması ile dibrom siklohekzen elde edildi. Dibrom siklohekzendeki çift bağın da epoksidasyona tabi tutulması ile dibrom epoksit 1 elde edildi. Epoksit 1'in asidik şartlarda açılması ile dibrom-diol 4 sentezlendi. 2,2-dimetoksi propan/DMF ve katalitik miktarda p-toluen sülfonik asit kullanılarak bileşiğin trans konumundaki OH'ların ketallenmesi sağlanarak 5 nolu bileşik elde edildi. Dibrom-ketal bileşiği bazik şartlarda eliminasyon ve süstitüsyona uğratarak yöntemin uygulanması bakımında önemli olan 6 nolu bileşiğin sentezi gerçekleştirildi. Çalışmada 6 nolu bileşikten çıkılarak iki tür sentez gerçekleştirildi. Birincisi, 6'nın cis-diol ile yükseltgendikten sonra uygulanan bir seri ara basamak reaksiyonu kullanarak *neo-*quercitolün yeni bir yöntemle sentezi gerçekleştirildi. İkincisi, 6 nolu bileşikteki ketal gruplarının hidroliz edilerek asetatlanması ve 10 nolu bileşiğin elde edilmesidir. Bu bileşiğe uygulanan epoksidasyon reaksiyonundan sonra bir seri diğer reaksiyon ile yeni bir yöntemle *gala-*quercitolün sentezi gerçekleştirildi.



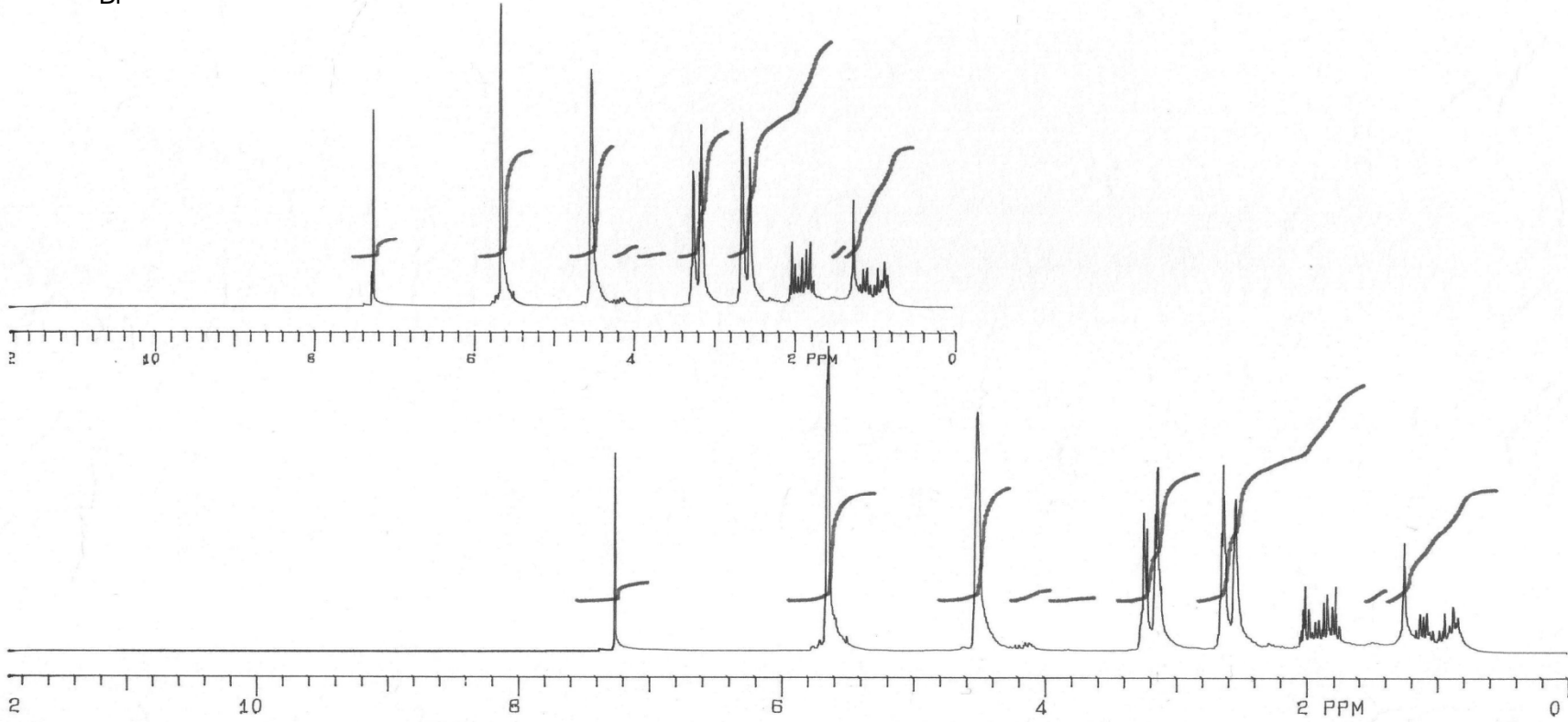
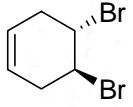
Şekil 6.1. *gala*-Quercitolün ve *neo*-quercitolün yeni bir yöntem ile sentezlenmesi

KAYNAKLAR

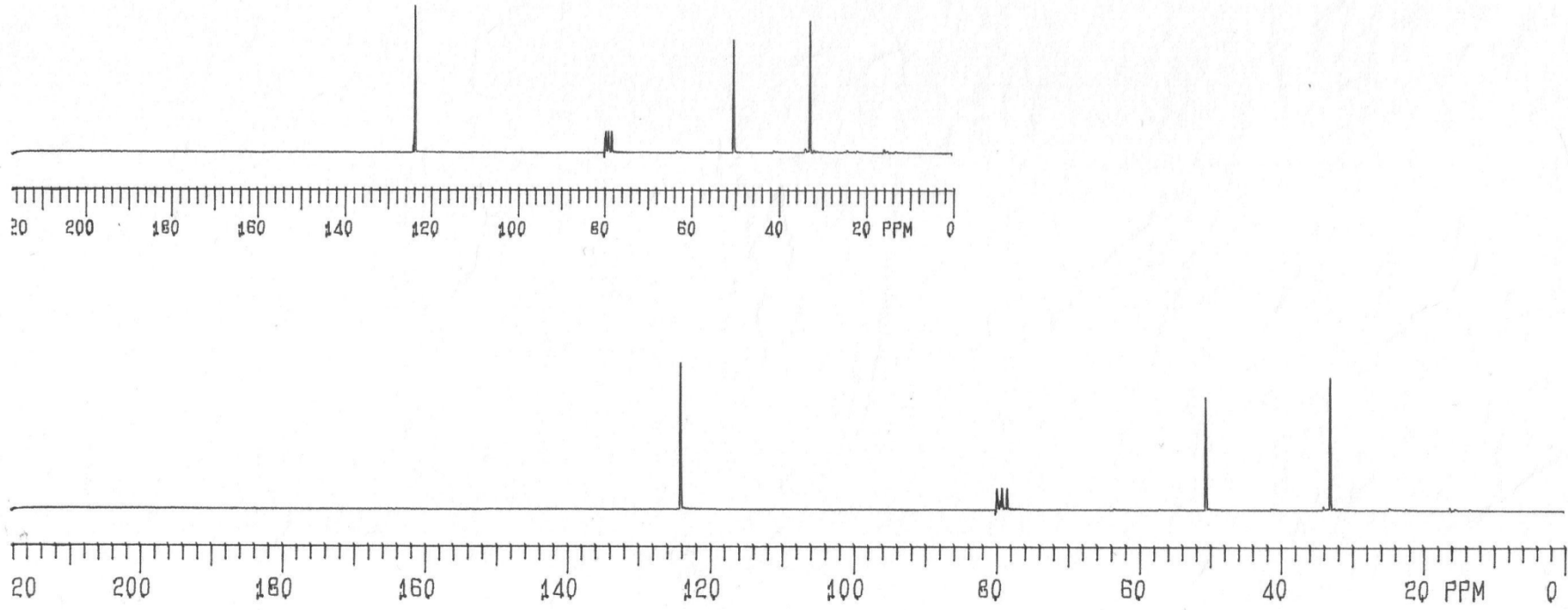
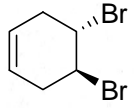
- [1] BRACONNOT, H., Analyse Des Glands, Suivie Des Consideration Sur La Presence Du Sucre De Lait Dans Les Graines Des Vegeatux, Annls Chim. Phys., 1849, 27, 392-401
- [2] POSTERNAK, T., The Cyclitols, Hermann, Paris, 1965, 103
- [3] POSTERNAK, T., Sur la configuration de la d-quercite, Helv. Chim. Acta, 1932, 15, 948-955
- [4] PLOUVIER, V., The Heterosides of The Garden Hydrangea, Hydrangea Macrophylla Var Hortensia, Compt. Rend., 1961, 252, 312-314
- [5] PLOUVIER, V., "Search for cyclitols in some Apocyanaceae and Myrtaceae; presence of L-quercitol in Eucalyptus populnea F. Muell", C.r.hebd. Seanc. Acad. Sci., 1961, 253, 3047-3049.
- [6] McCASLAND, G.E., NAUMANN, M.O., DURHAM, L.J., Alicyclic Carbohydrates. XXXVI. Participation by Neighboring Methoxyl in a Displacement of Hydroxyl by Halogen. Conversion of (-)-Inositol into meso- (1,3,5/2,4)-Cyclohexanepen, J. Org. Chem., 1969, 34, 1382
- [7] McCASLAND, G.E., The Synthesis of *proto*-quercitol, Adv. Carbohydr. Chem, 1965, 20, 11
- [8] McCASLAND, G.E., FURUTA, S., JOHNSON, L.F., SHOOLERY, J.N., Synthesis New Quercitol (deoxyinositol) Stereoisomers. Nuclear Magnetic Resonance and Optical Rotatory Configurational Proofs J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 2335
- [9] NAKAJIMA M., KURIHARA, N., The Chemistry of 3,5-cyclohexadiene-1,2-diols. VII. Synthesis of Deoxyinositols and Bromodeoxyinositols, Chem. Ber., 1961, 94, 515-523
- [10] ANGELAUD, R., LANDAIS, Y., Desymmetrization of A silyl-2,5-Cyclohexadiene. Synthesis of (+)-conduritol E and (-)-2-deoxy-allo-Inositol, J. Org. Chem., 1996, 61, 5202-5203

- [11] SALAMCI, E., SEÇEN, H., SÜTBEYAZ, Y., BALCI, M., A Concise and Convenient synthesis of DL-proto-quercitol and DL-gala-quercitol and via ene reaction of singlet oxygen combined with [2+4] Cycloaddition to Cyclohexadiene, *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 2453-2457
- [12] SUAMI, T., SUZUKI, A., UCHIDA, M., YANAGIDA, S., Aminocyclitols. XX. Bromination of DL-epi-Inositol, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1969, 42, 2672-2676
- [13] MARAŞ, A., SEÇEN, H., SÜTBEYAZ, Y., BALCI, M., A Convenient Synthesis of ((+)- talo- Quercitol (1-Deoxy- neo- Inositol) and ((+)- vibo- Quercitol(1- Deoxy- myo- Inositol) via Ene Reaction of Singlet Oxygen, *Synth.Comm.*, 1997, 68, 2039
- [14] McCASLAND, G.E., HORSWILL, E.C., Debromination of Inositol Bromohydrins Synthesis of Scylloguercital and D,L-Vibo Quercitol, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, 75, 4020
- [15] GERALD, G.P., ANDERSON, L., Cyclitols and Their Methyl Ethers. III. Catalytic Air Oxidation, The Hydrogenolysis of Inososes, and Some Pentol and Tetrol Methyl Ethers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 86, 471-478
- [16] SALAMCI, E., SEÇEN, H., SÜTBEYAZ, Y., BALCI, M., 1997, A Novel Synthesis of DL-proto-, and DL-vibo-quercitol Via 1,4-cyclohexadiene, *Synth. Commun.*, 1997, 27, 2223
- [17] ANGYAL, S.J., McHUGH, D.J., The Hydrogenation of Hexahydroxybenzene, *J. Chem. Soc.*, 1957, 3682-3688
- [18] McCASLAND, G.E., FURUTA, S., BARTUSKA, V., Synthesis of Sulfur Analogs of Inositol (Dimercaptocyclohexanetetrols). Nuclear Magnetic Resonance Configurational Proofs, *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 2096
- [19] McCASLAND, G.E., FURUTA, S., JOHNSON, L.F., and SHOOLERY, J.N., Synthesis of Two New Quercitol (Deoxyinositol) Stereoisomers. Nuclear Magnetic Resonance and Optical Rotatory Configurational Proof, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 2335
- [20] MAGASANIK, B., FRANZL, R.E., CHARGAFF, E., The Stereochemical Specificity of the Oxidation of Cyclitols by Acetobacter Suboxydans, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 2618
- [21] CAMBIE, R.C., RENNER, N.D., RUTLEDGE, P.S., WOODGATE, P.D., A Stereocontrolled Synthesis of proto-Quercitol, *Australian Journal of Chemistry*, 45, 1597-1602
- [22] YANG, N.C., CHEN, P., Chemistry of benzene-anthracene cyclodimers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 7310-7315

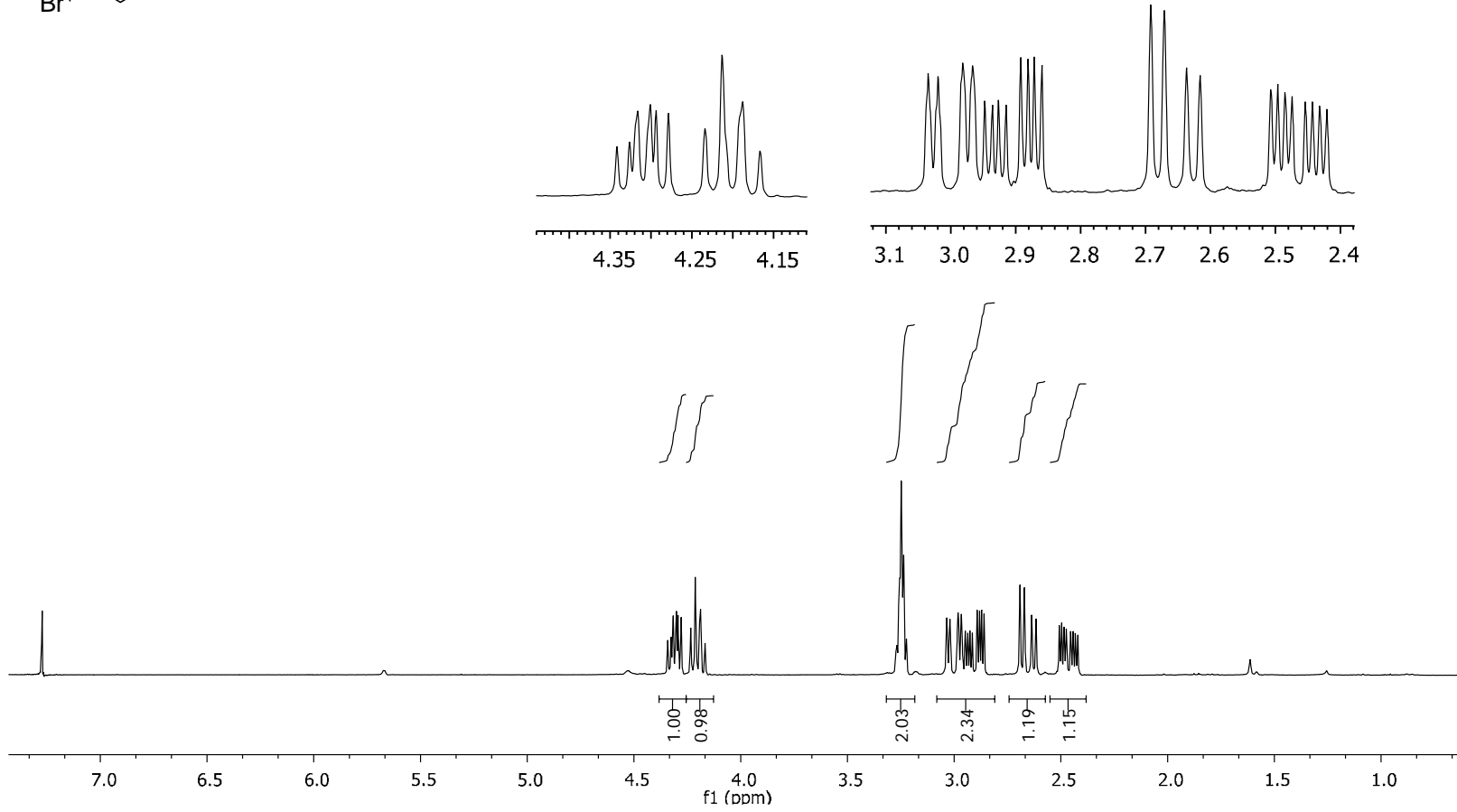
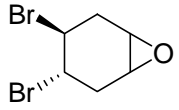
- [23] RAMESH, K., WOLFE, M.S., LEE, Y., VANDER VELDE, D., BORCHARDT, R.T., Synthesis of Hydroxylated Cyclohexenyl and Cyclohexanyladenines As Potential Inhibitors of S-adenosylhomocysteine Hydrolase, *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 5861-5868
- [24] BARAN, A., BALCI, M., Stereoselective Synthesis of Bishomo-Inositols as Glycosidase Inhibitor, *J. Org. Chem.*, 2008, 74, 88-95
- [25] BARAN, A., SEÇEN, H., BALCI, M., An Efficient and Highly Stereoselective Synthesis of gala-Quercitol from 1,4-Cyclohexadiene, *Synthesis*, 2003, 10, 1500-1502
- [26] GOGK, C.J., MOIR, R.Y., McRAE, J.A., PURVES, C.B., An Improved Synthesis of cis, cis, trans-1,2,3-cyclohexanetriol, *Can. J. Chem.*, 1951, 29, 938-945
- [27] VAN RHEEN, V., KELLY, R.C., CHA, D.Y., An Improved Catalytic OsO₄ Oxidation Olefins to cis-1,2-glycols Using Tertiary Amino Oxides as the Oxidant, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 23, 1973-1976



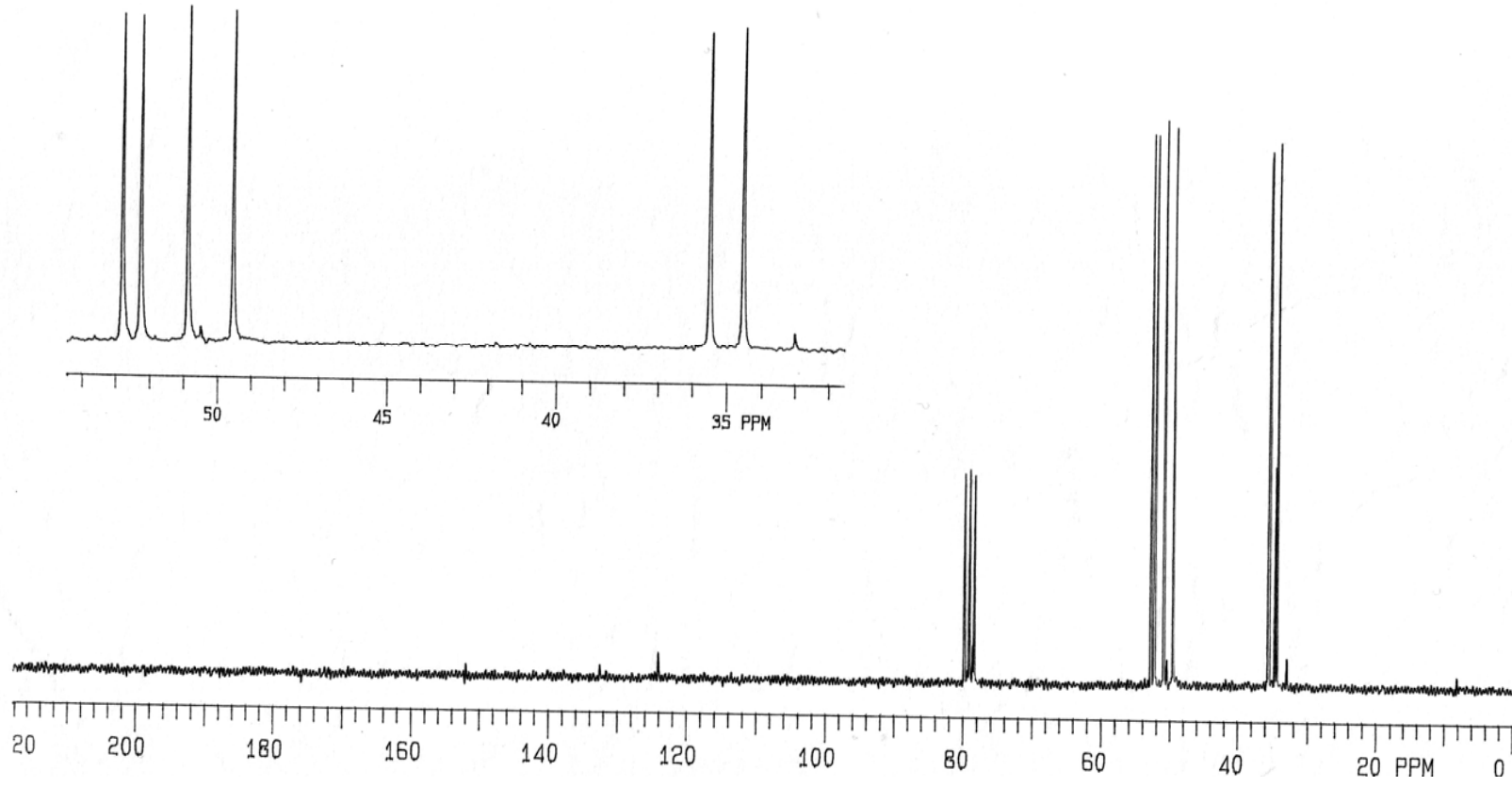
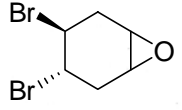
Ek Şekil A1. 1,2-trans-dibrom-4-siklohekzen bileşğinin ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)



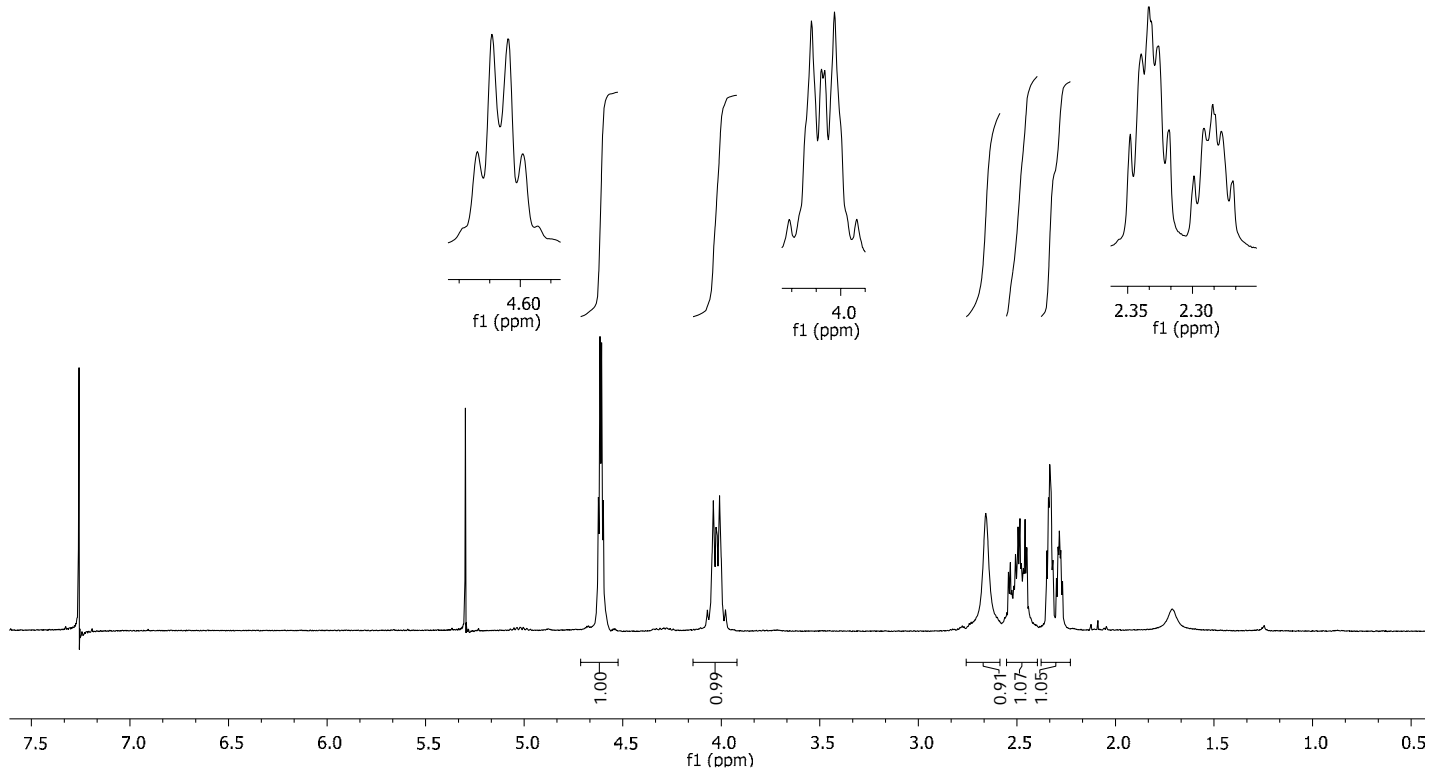
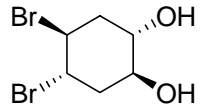
Ek Şekil A2. 1,2-trans-dibrom-4-siklohekzen bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (50 MHz, CDCl_3)



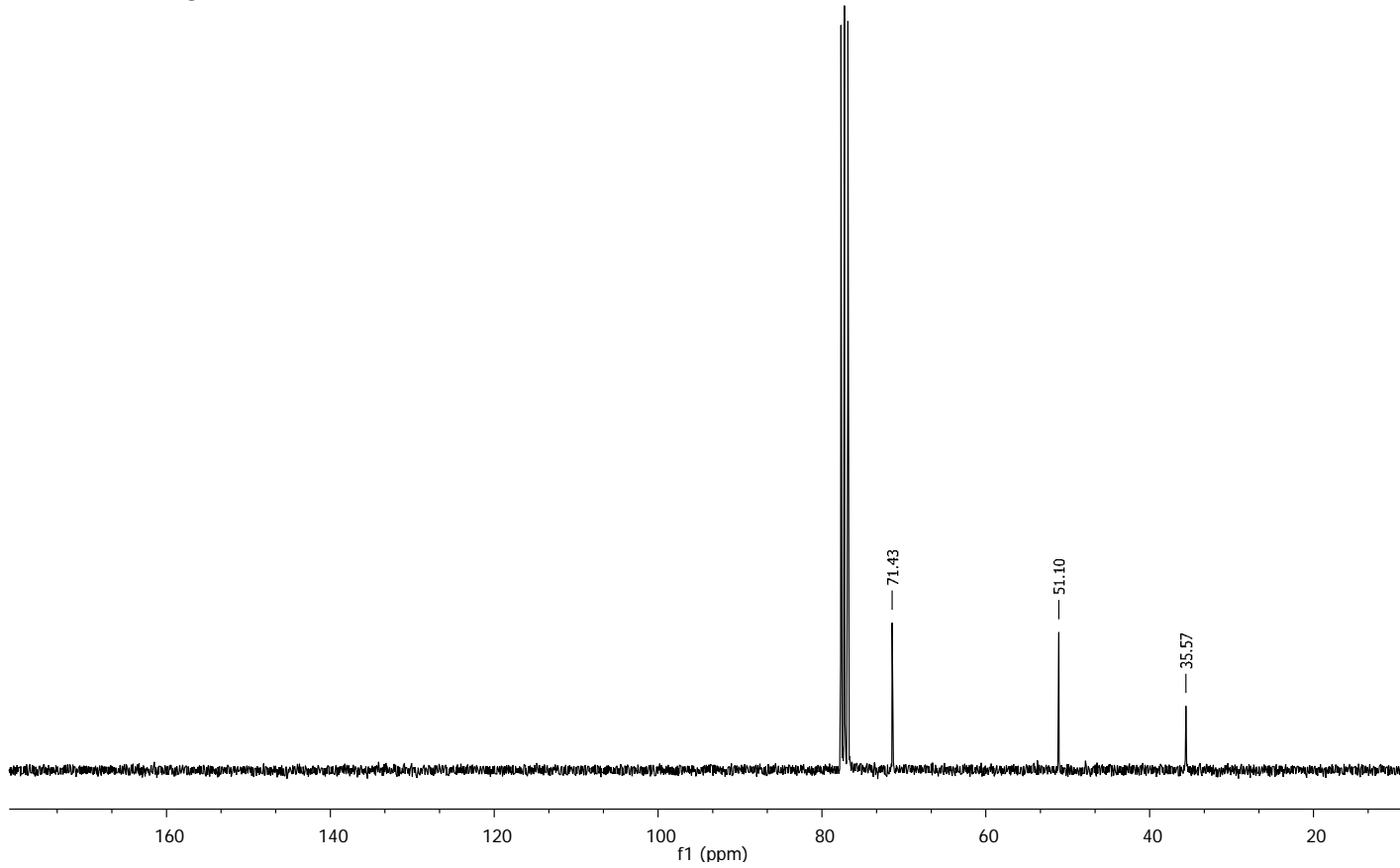
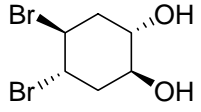
Ek Şekil A3. 4,5-trans-Dibromoepoksisikloheksan bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



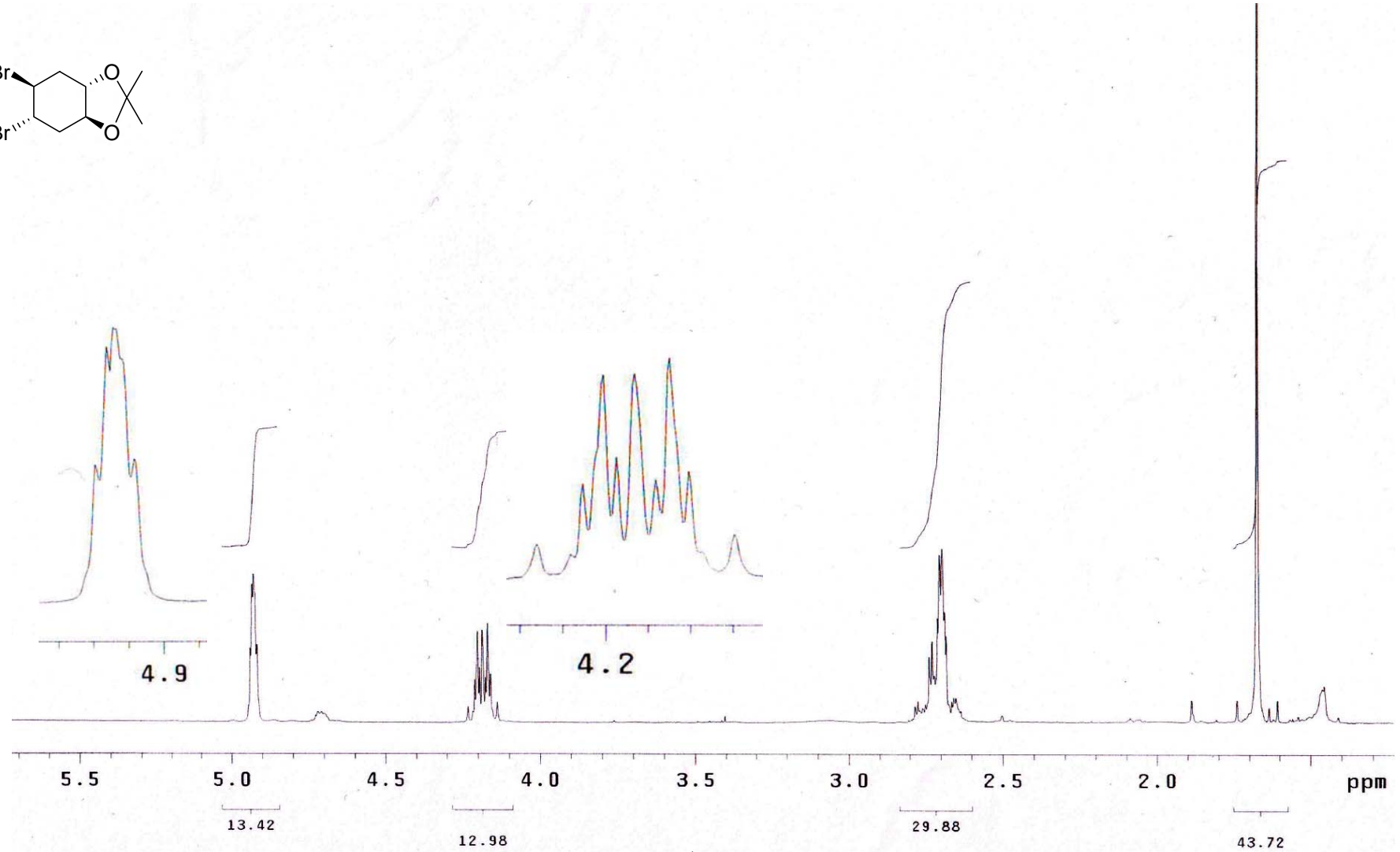
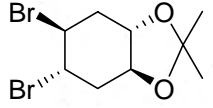
Ek Şekil A4. 4,5-*trans*-Dibromoepoksisikloheksan bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



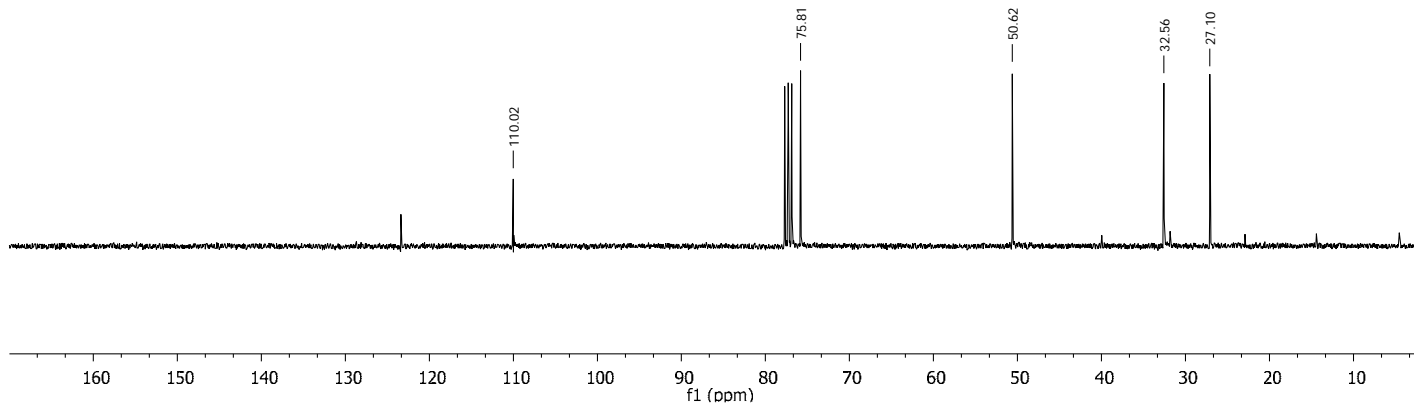
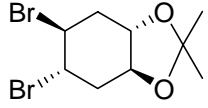
Ek Şekil A5. 4,5-*trans*-Dibromosikloheksan-1,2-diol bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



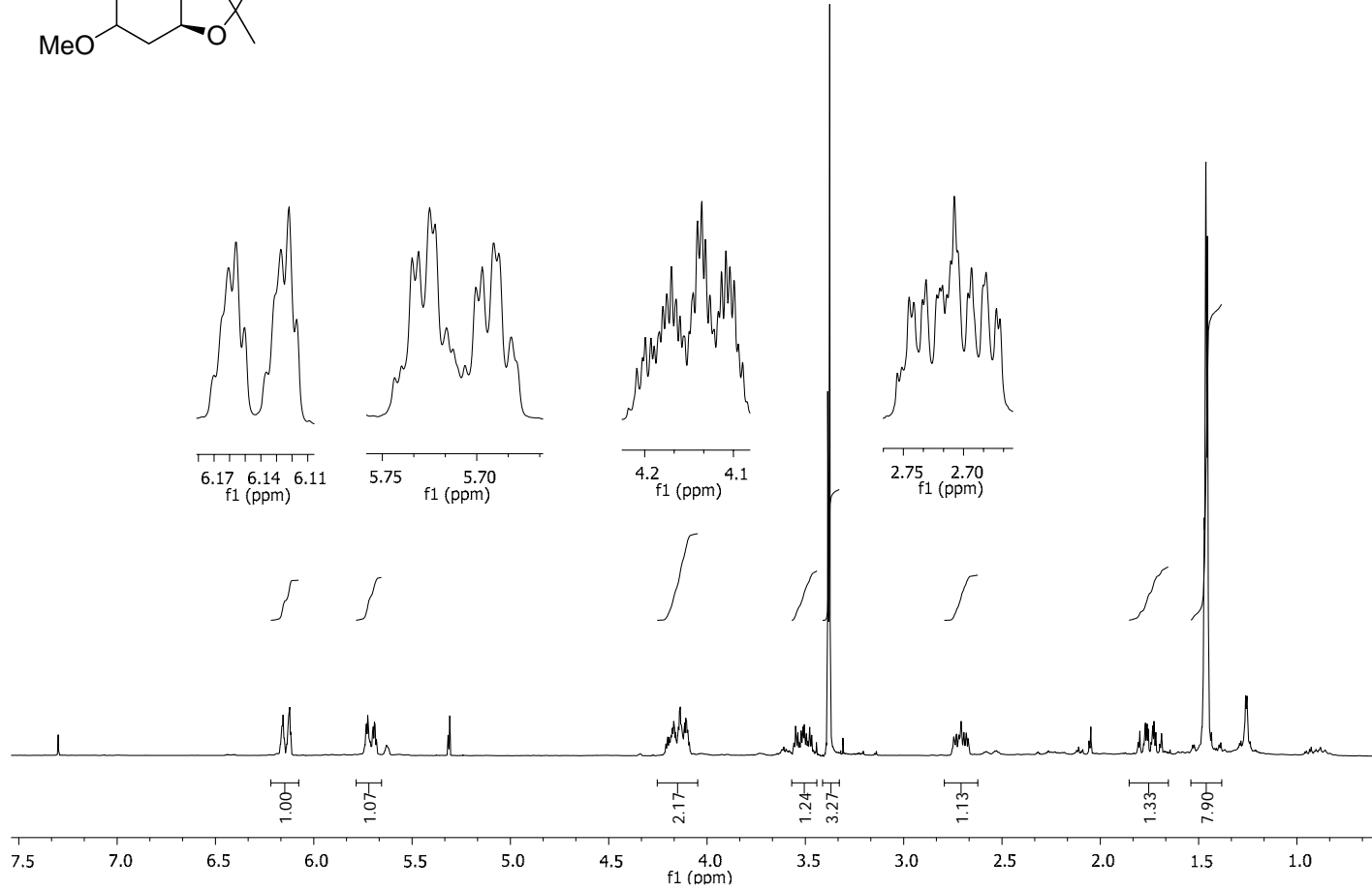
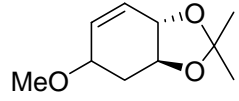
Ek Şekil A6. 4,5-*trans*-Dibromosikloheksan-1,2-diol bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



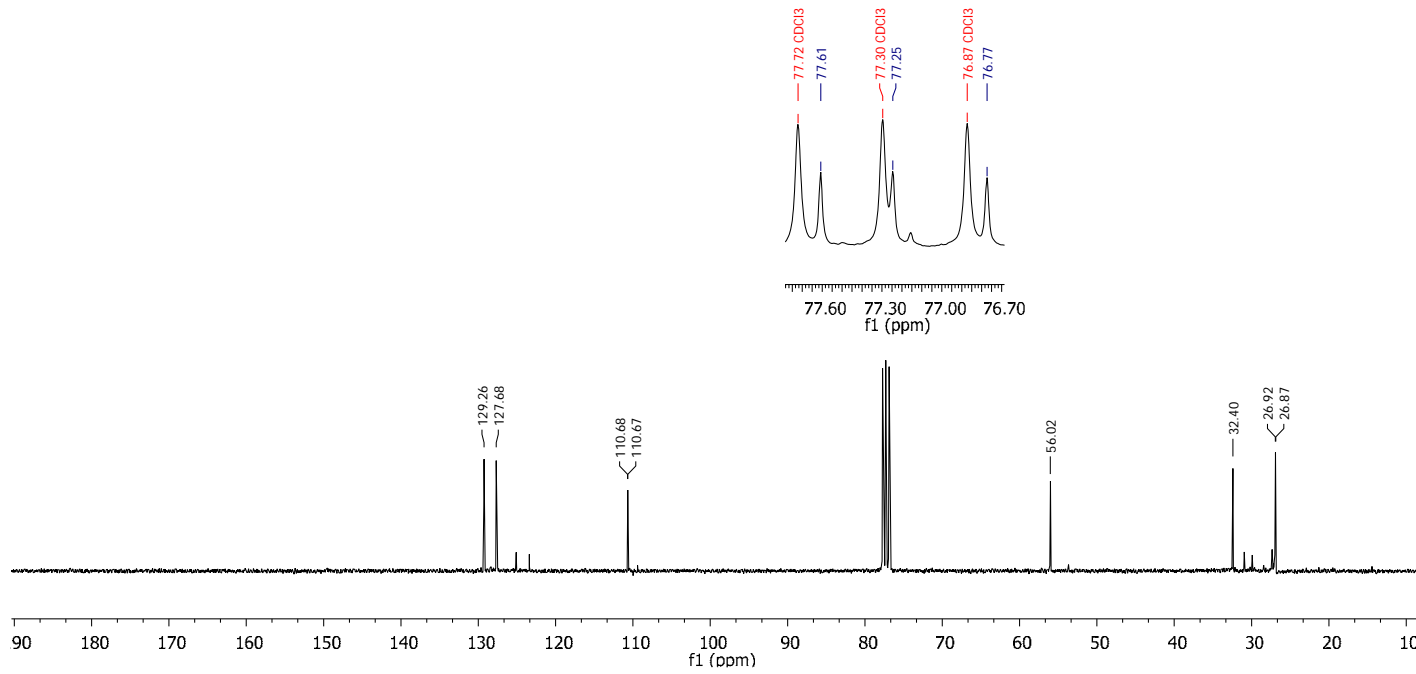
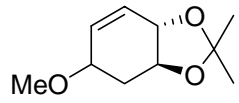
Ek Şekil A7. 4,5-*trans*-Dibromosikloheksan-1,2-diol ketal bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



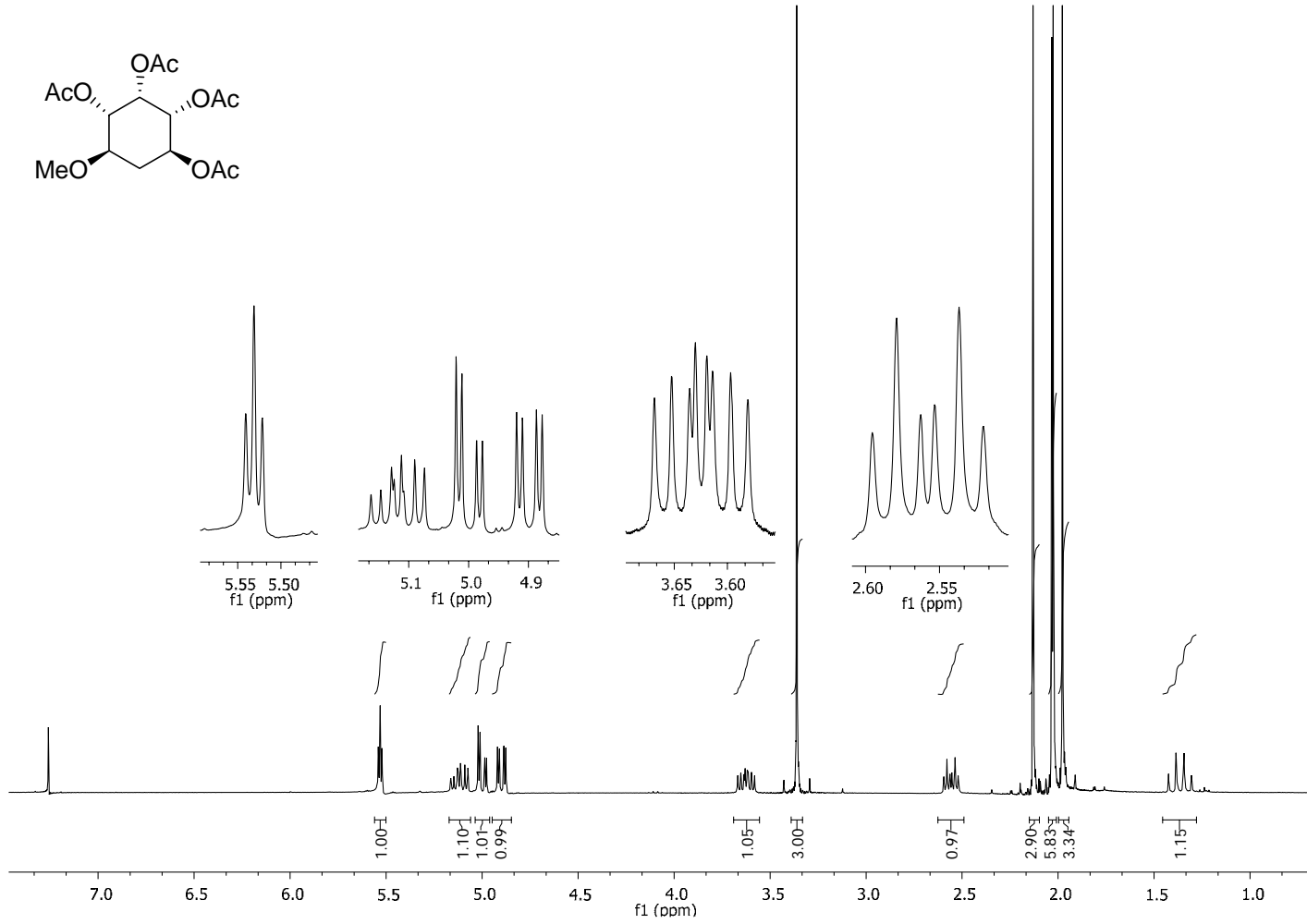
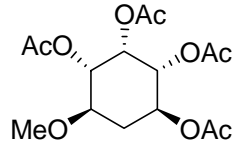
Ek Şekil A8. 4,5-*trans*-Dibromosikloheksan-1,2-diol ketal bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



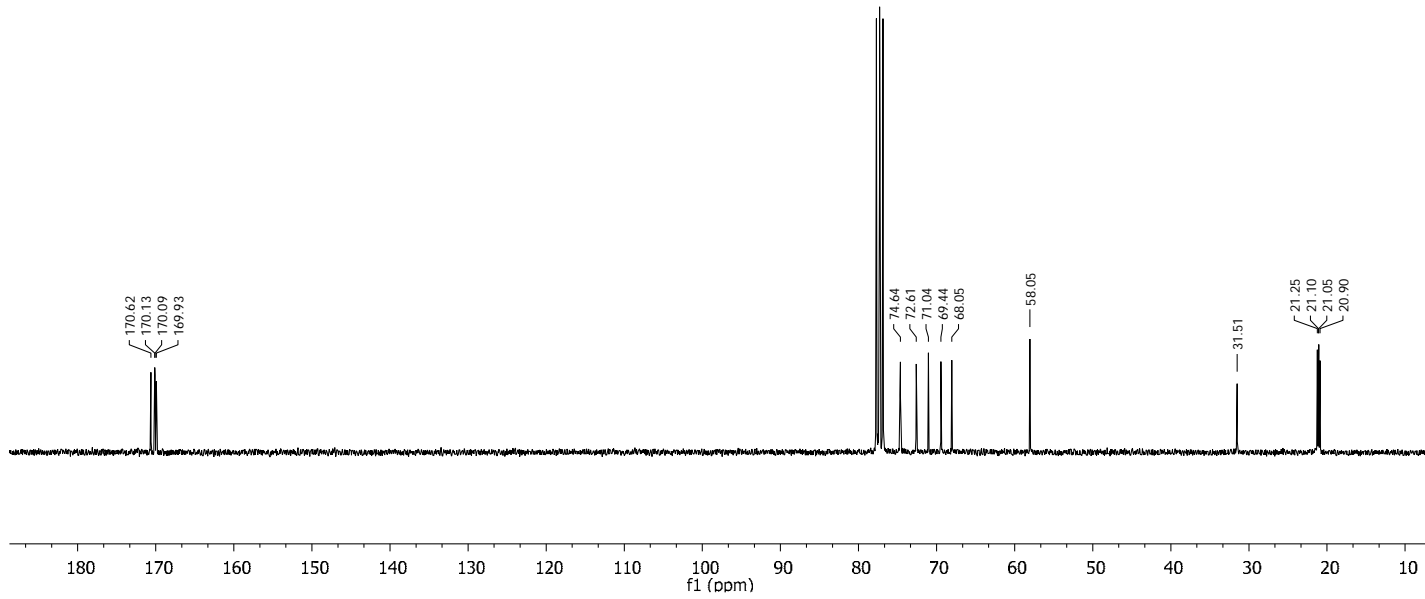
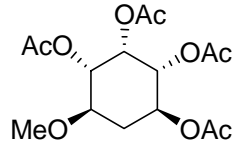
Ek Şekil A9. 5-Metoksi-3-siklohekzen-1,2-diol ketal bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



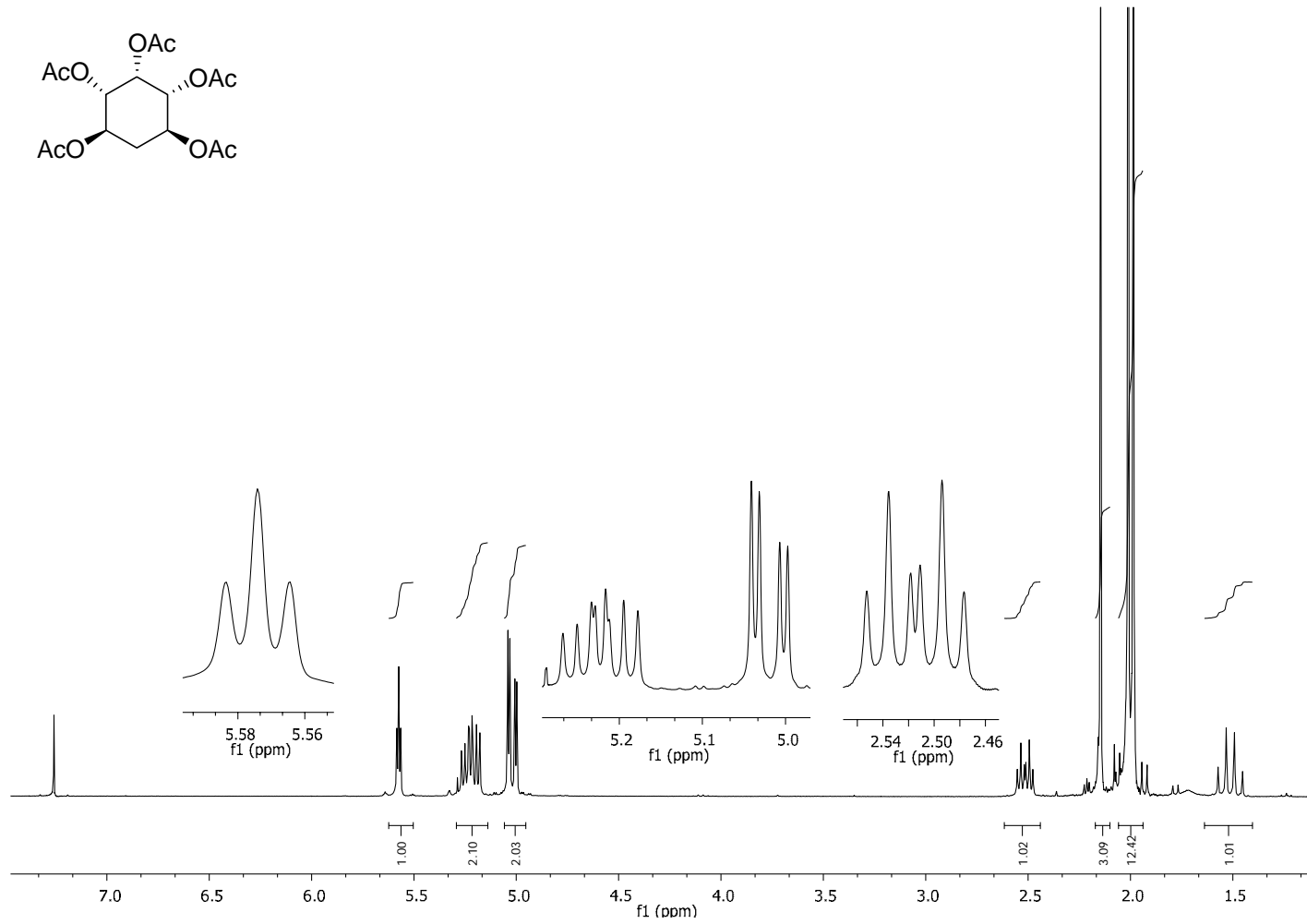
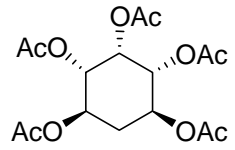
Ek Şekil A10. 5-Metoksi-3-siklohekzen-1,2-diol ketal bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



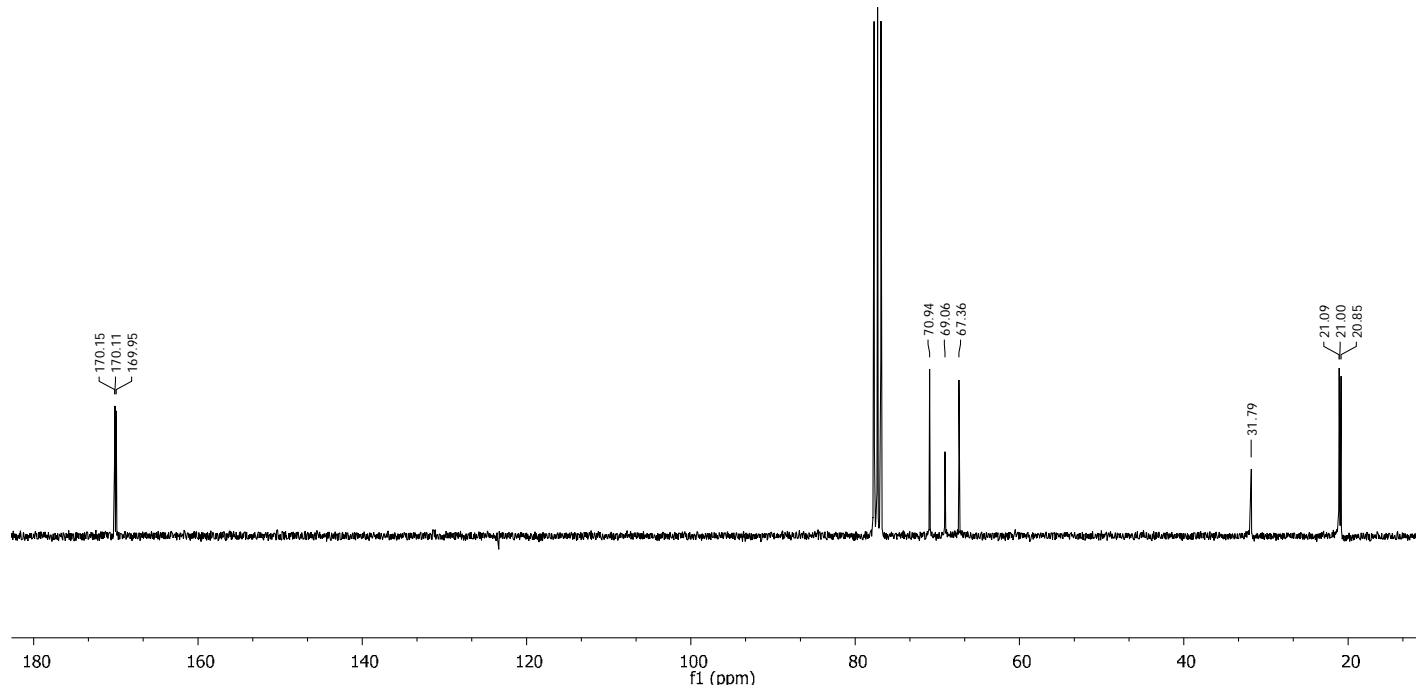
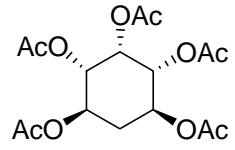
Ek Şekil A11. 5-O-Metil *neo*-quercitol tetraasetat bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



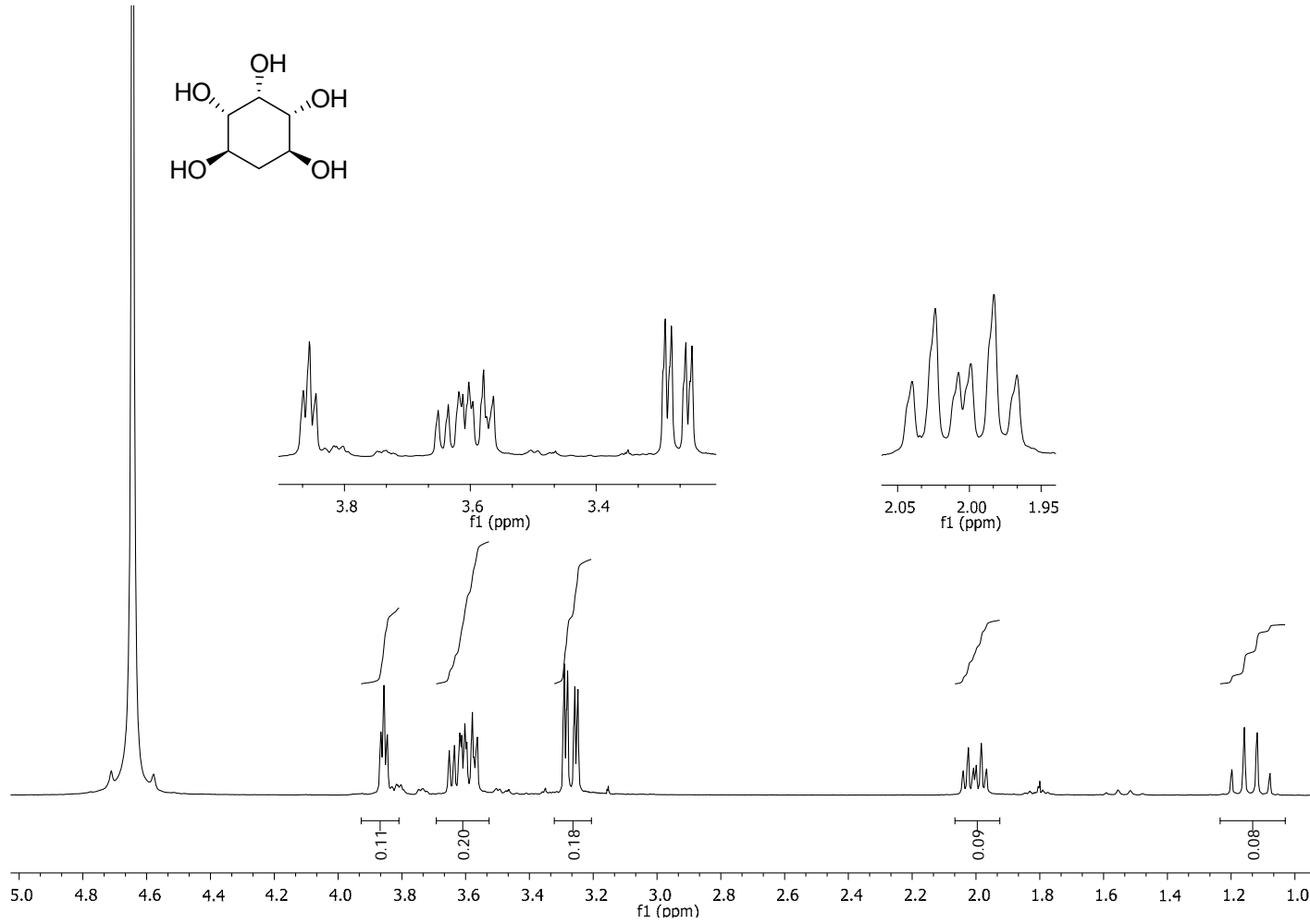
Ek Şekil A12. 5-O-Metil *neo*-quercitol tetraasetat bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



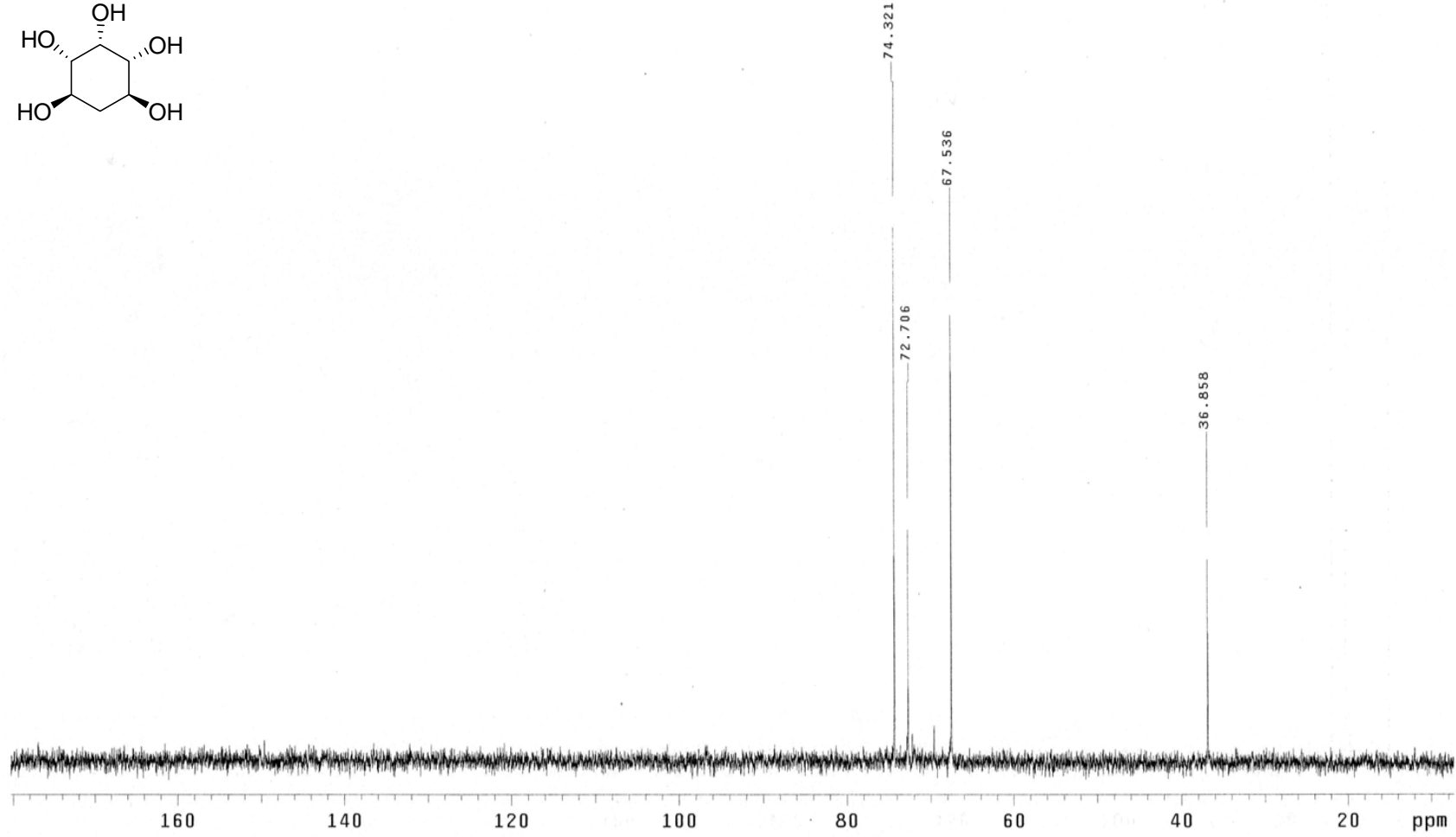
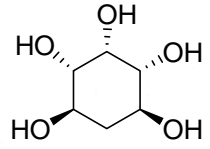
Ek Şekil A13. *neo*-Quercitol pentaasetat bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



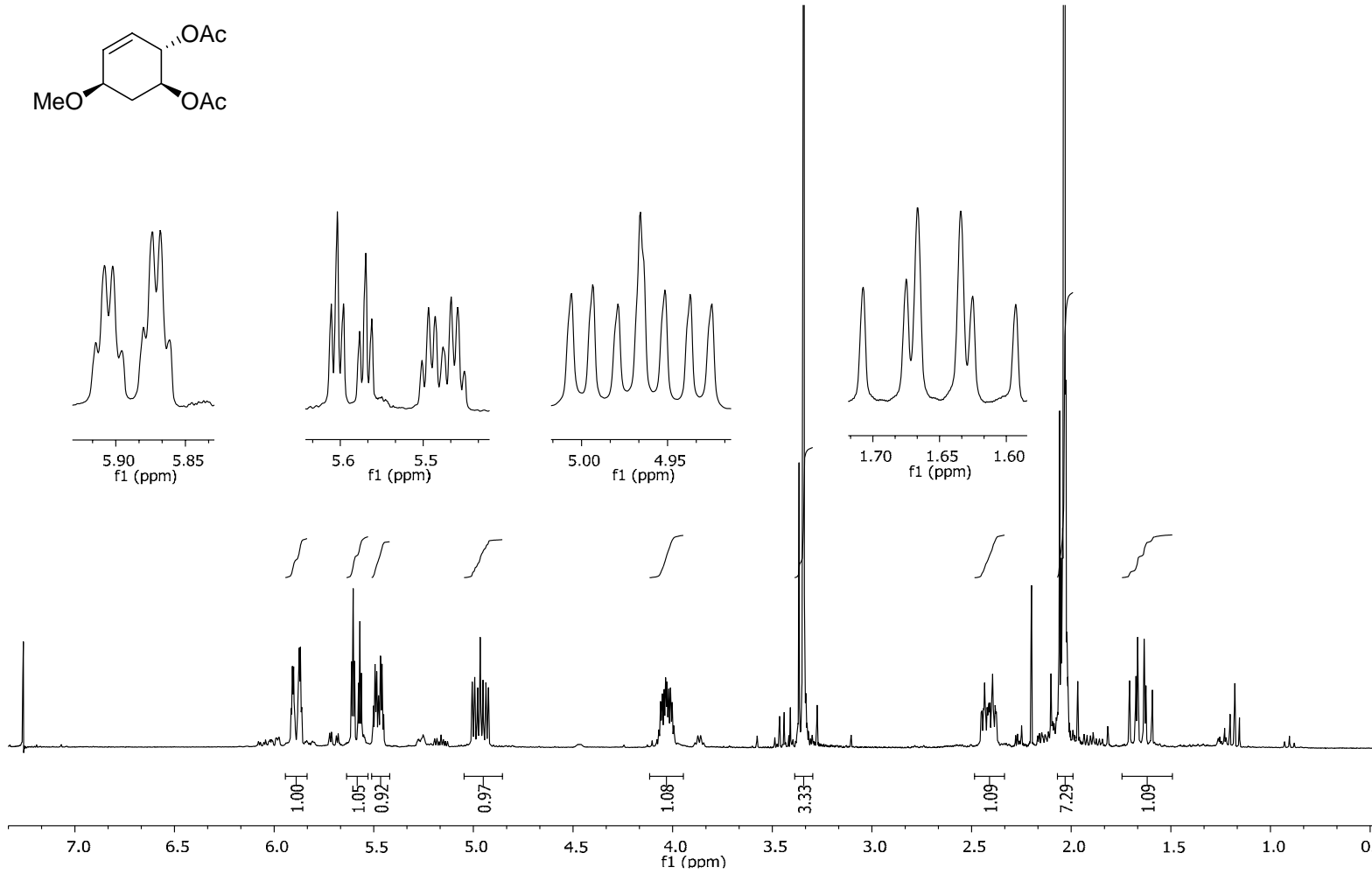
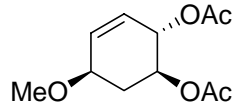
Ek Şekil A14. *neo*-Quercitol pentaasetat bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



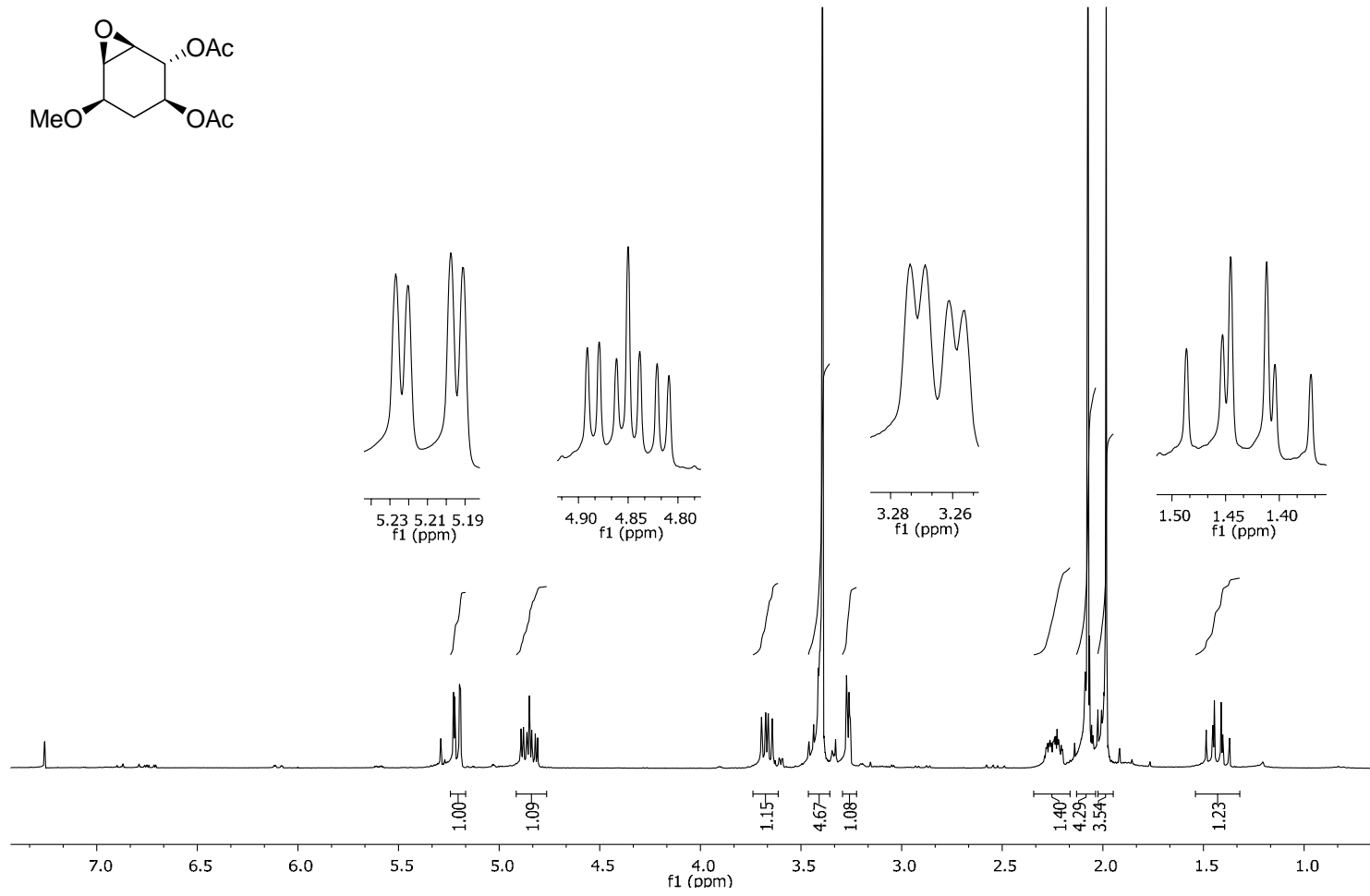
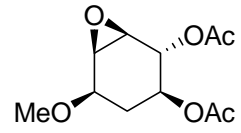
Ek Şekil A15. *neo*-Quercitol bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



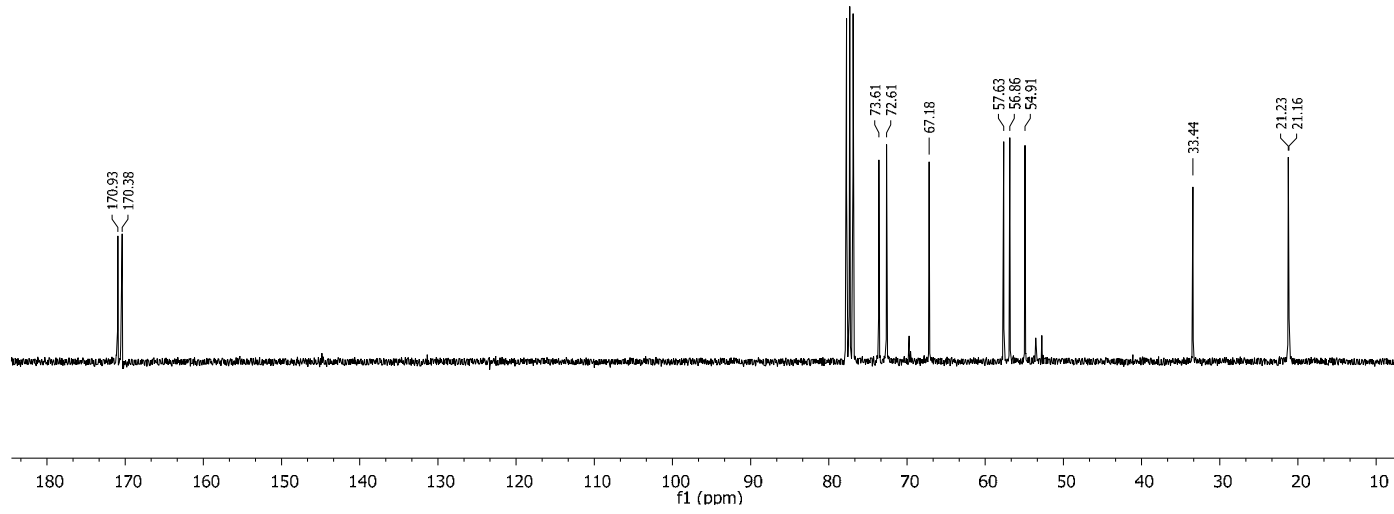
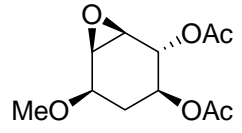
Ek Şekil A16. *neo*-Quercitol bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



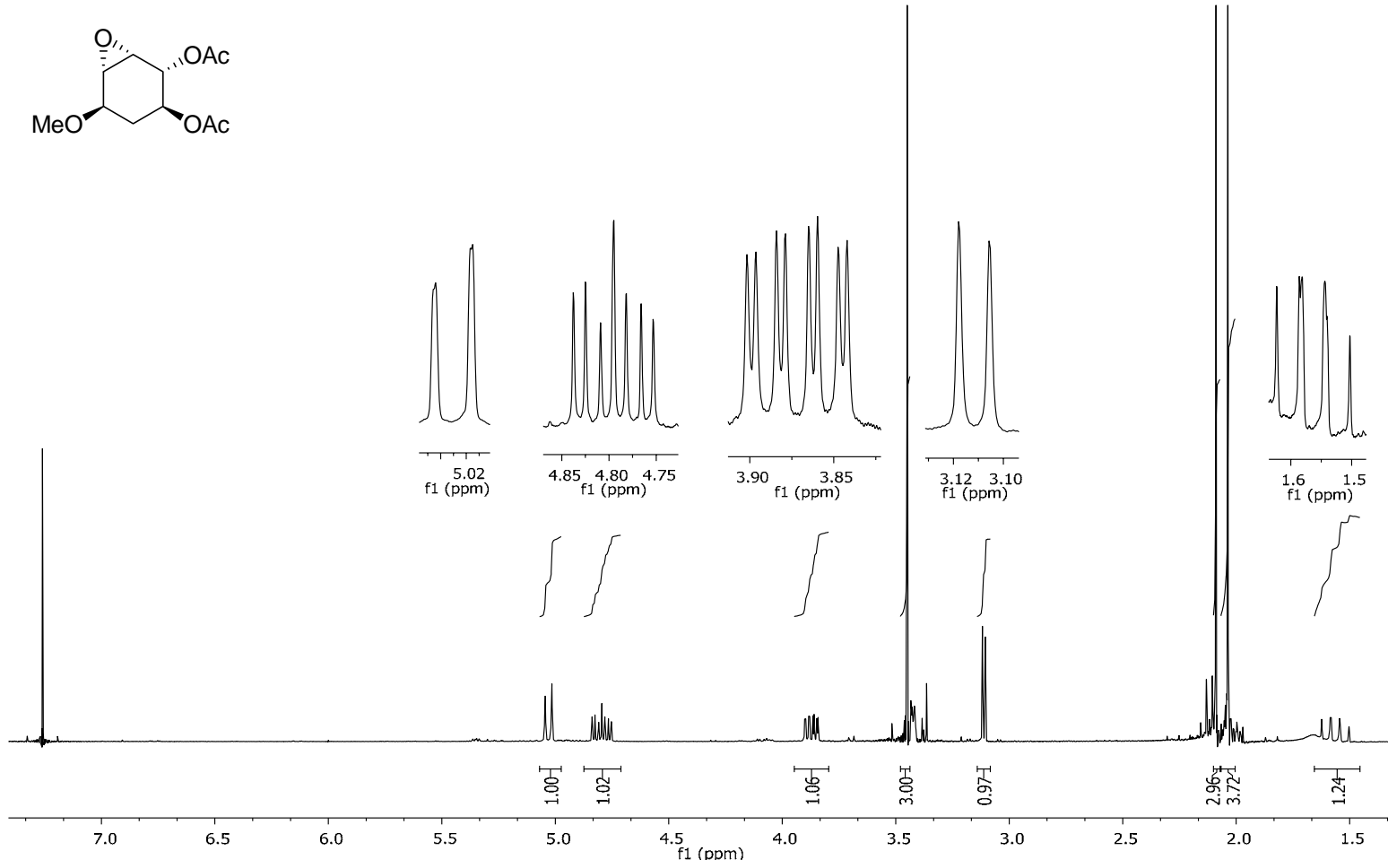
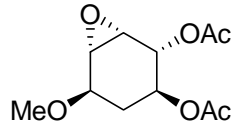
Ek Şekil A17. (1S,2S,5R)-5-Metoksisikloheks-3-en-1,2-diyol diasetat bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



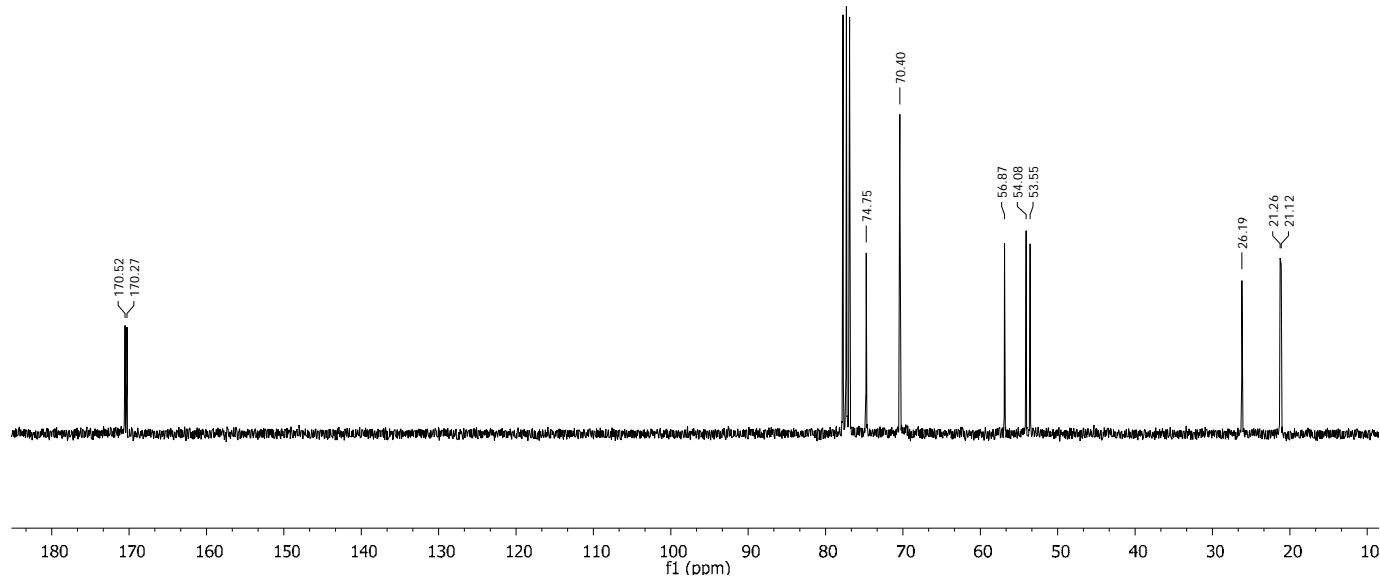
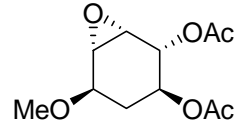
Ek Şekil A18. (1R,2R,3S,5R,6R)-5-Metoksi-7-okza-bisiklo[4.1.0]heptan-2,3-diyl diasetat bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



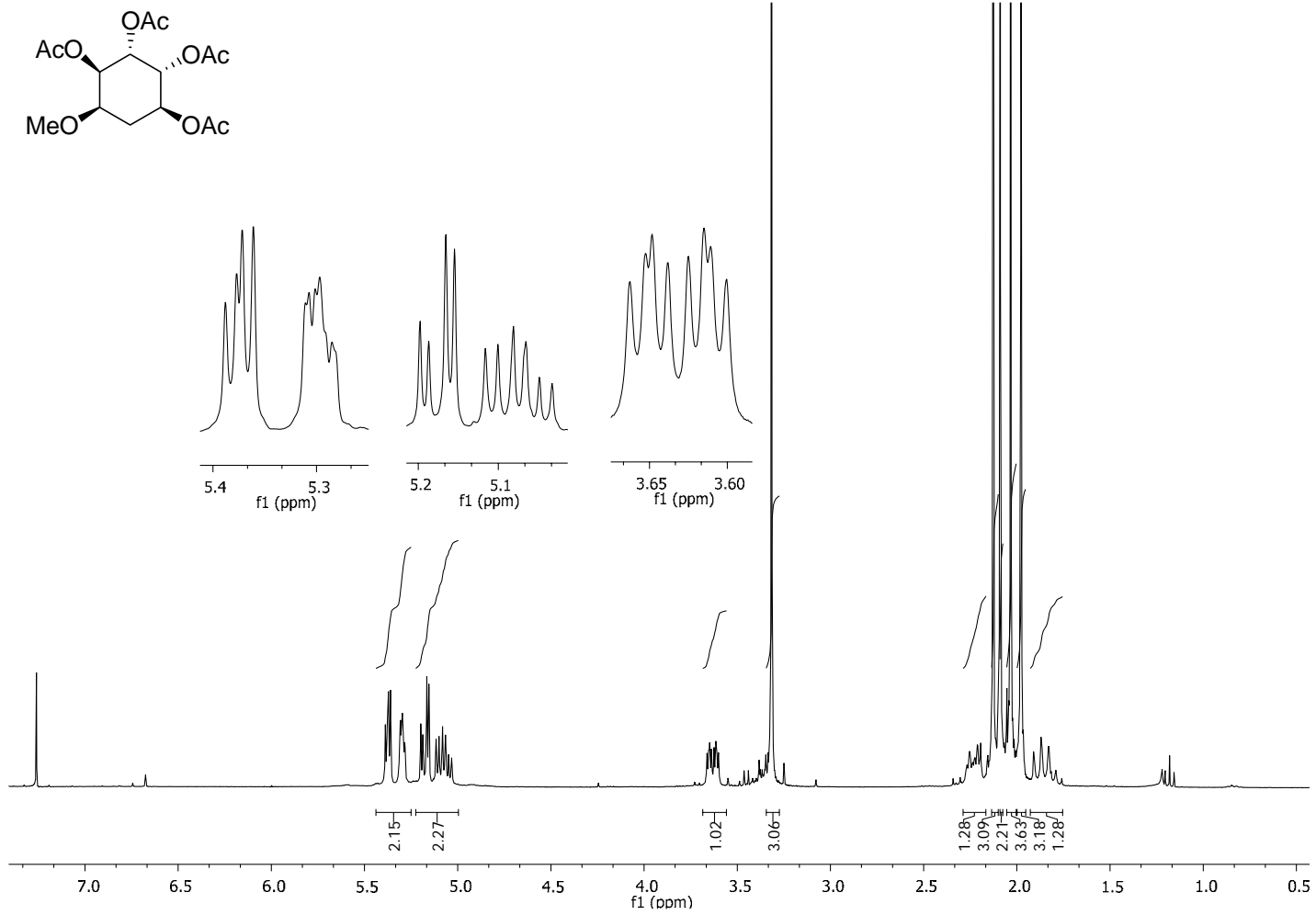
Ek Şekil A19. (1R,2R,3S,5R,6R)-5-Metoksi-7-okza-bisiklo[4.1.0]heptan-2,3-diyl diasetat bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



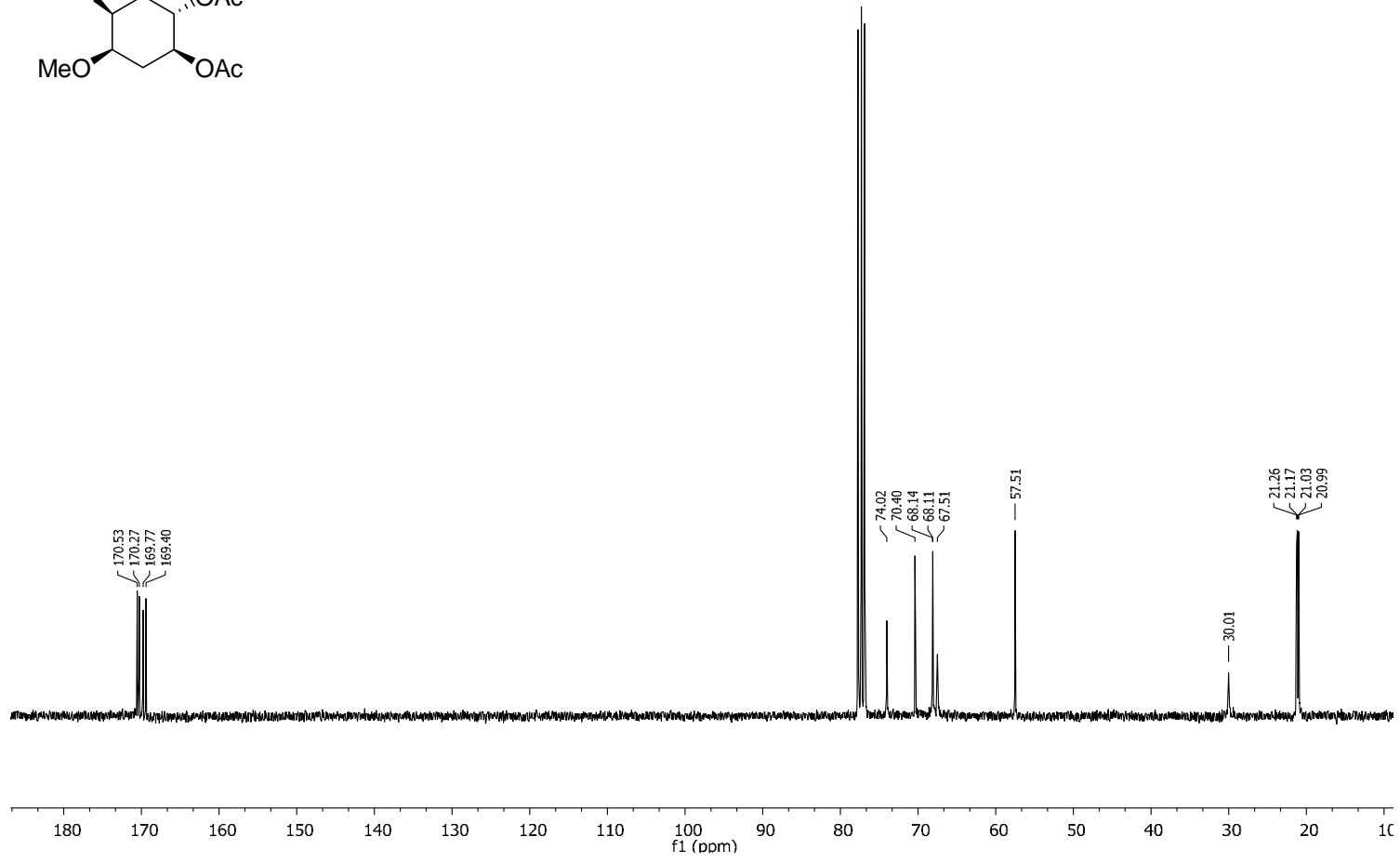
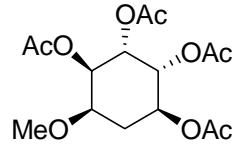
Ek Şekil A20. (1S,2R,3S,5R,6S)-5-Metoksi-7-okza-bisiklo[4.1.0]heptan-2,3-diyl diasetat bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



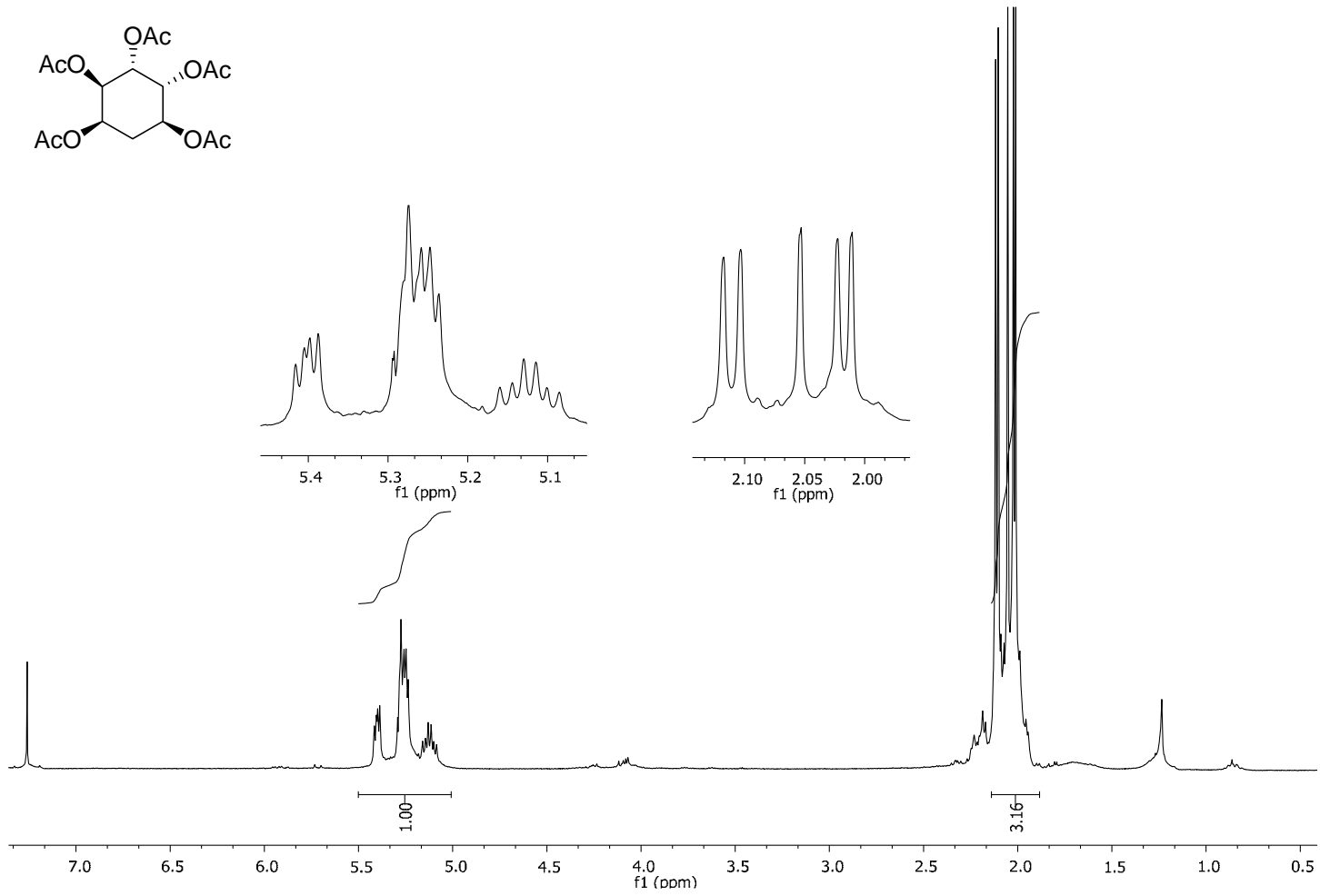
Ek Şekil A21. (1S,2R,3S,5R,6S)-5-Metoksi-7-okza-bisiklo[4.1.0]heptane-2,3-diyl diacetate bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



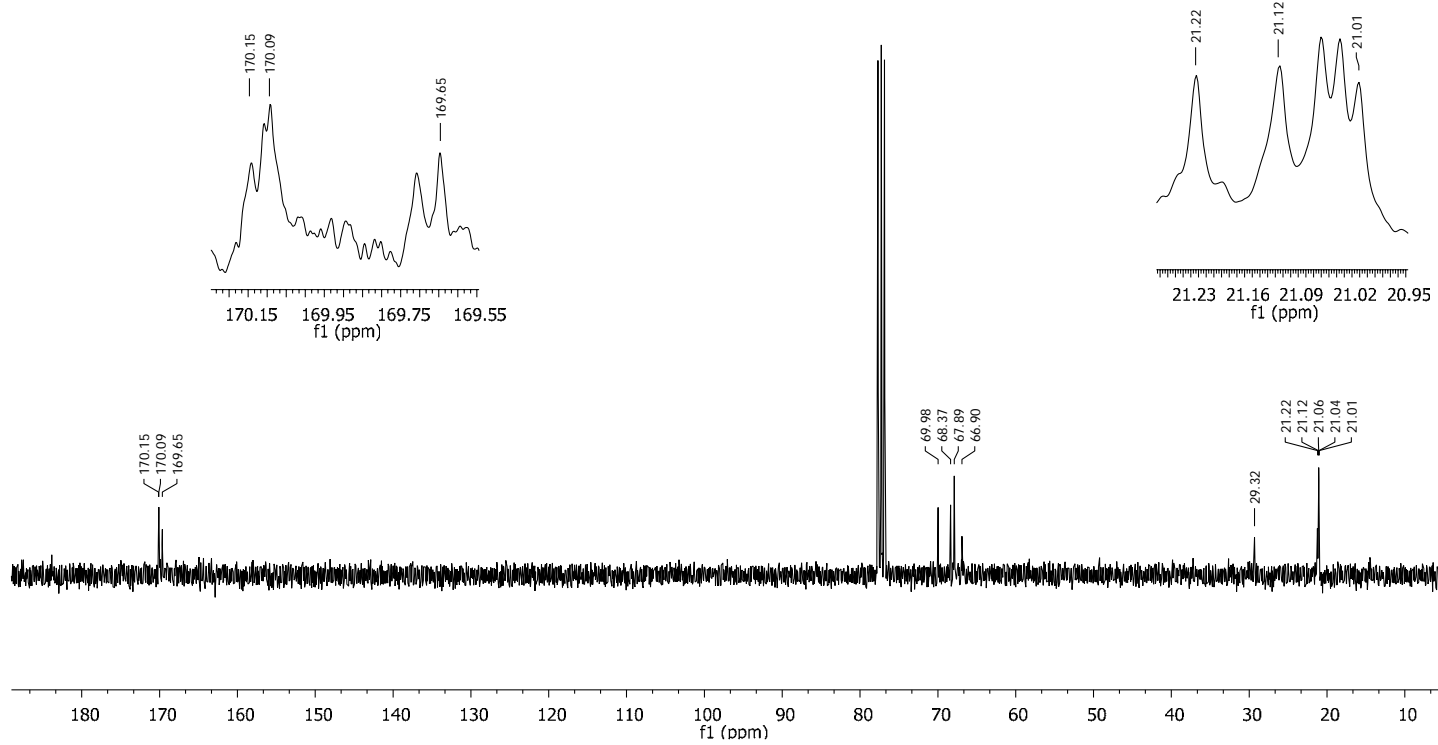
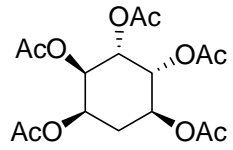
Ek Şekil A22. 5-O-Metil *gala*-quercitol tetraasetat bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



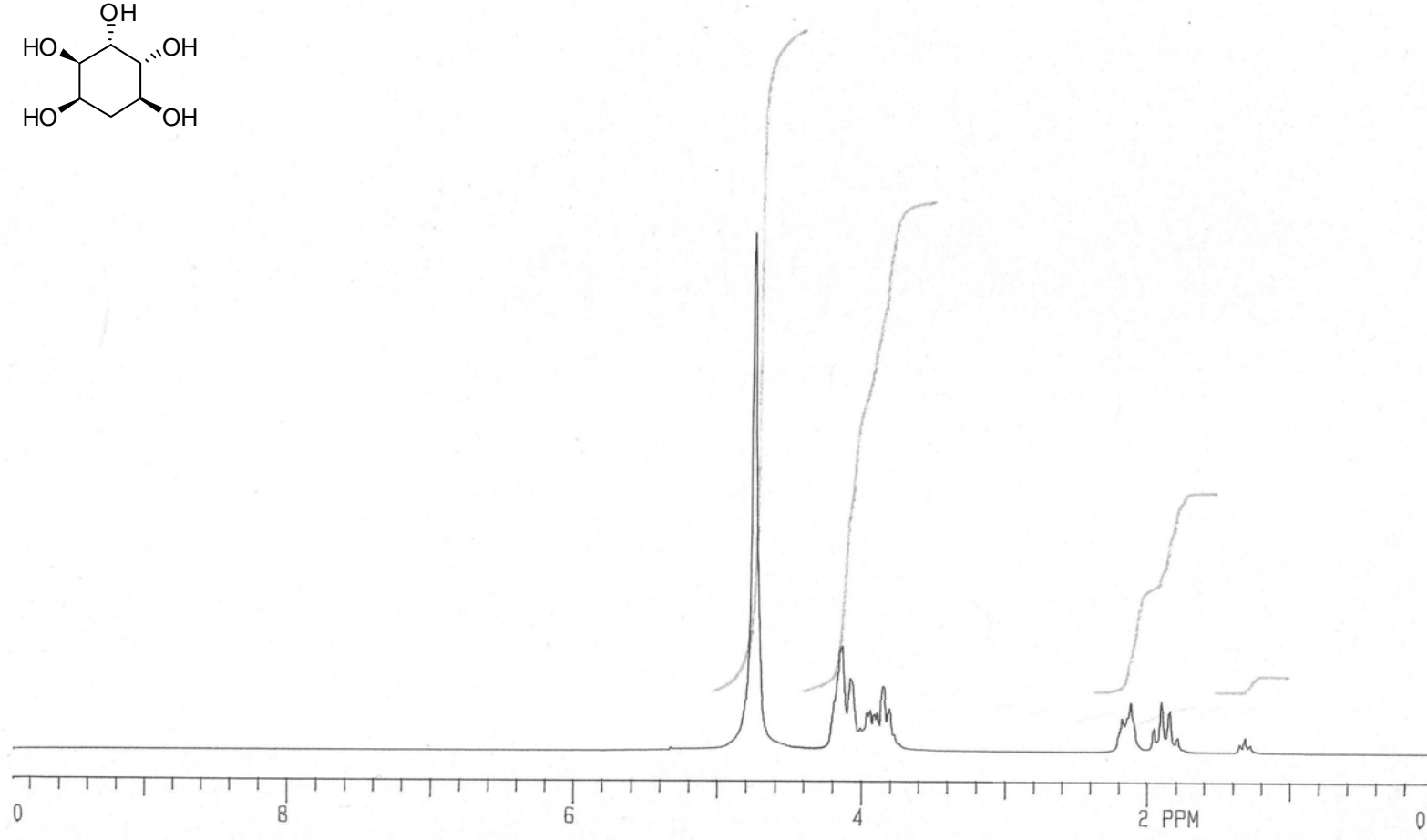
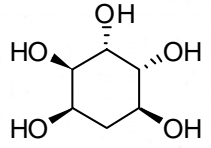
Ek Şekil A23. 5-O-Metil *gal*-quersitol tetraasetat bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



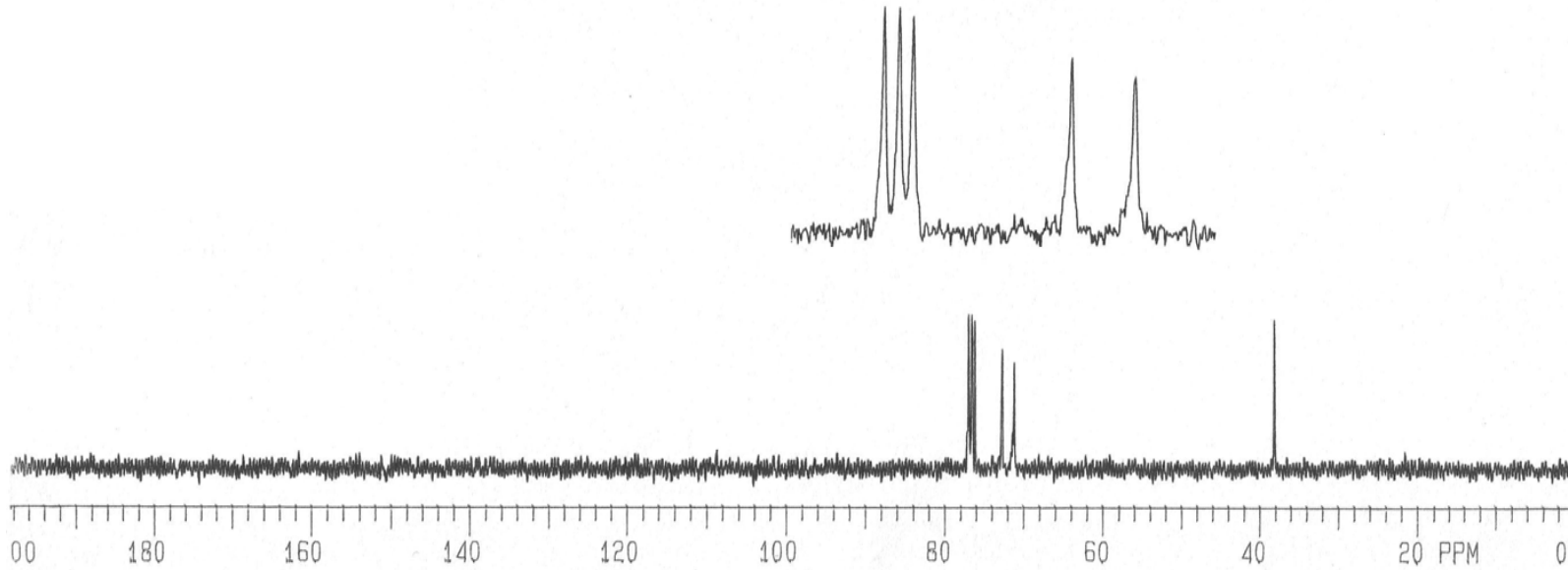
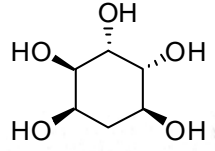
Ek Şekil A24. *gala*-Quercitol pentaasetat bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



Ek Şekil A25. *gala*-Quercitol pentaasetat bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



Ek Şekil A26. *gala*-Quercitol bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O)



Ek Şekil A27. *gala*-Quercitol bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (50 MHz, D_2O)

ÖZGEÇMİŞ

Gökay AYDIN, 1986 yılında Sakarya'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Adapazarı'nda tamamladı. 2009 yılında Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünden mezun oldu, aynı yıl Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalında yüksek lisansa başladı.