



T.C.
OSMANIYE KORKUT ATA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İlker Ümit KARAYİĞİT

KİRAL LİGANTLARIN SENTEZİ VE
KATALİTİK TEPKİMELEERDE
UYGULAMALARI

KİMYA ANABİLİM DALI

OSMANIYE – 2017

**T.C.
OSMANIYE KORKUT ATA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**KİRAL LİGANTLARIN SENTEZİ VE KATALİTİK
TEPKİMELERDE UYGULAMALARI**

İlker Ümit KARAYİĞİT

**KİMYA
ANABİLİM DALI**

**OSMANIYE
TEMMUZ-2017**

TEZ ONAYI

KİRAL LİGANTLARIN SENTEZİ VE KATALİTİK TEPKİMELERDE UYGULAMALARI

İlker Ümit KARAYİĞİT tarafından Doç. Dr. Yaşar GÖK danışmanlığında Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya** Anabilim Dalı'nda hazırlanan bu çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından oy birliği/çokluğu ile **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Yaşar GÖK
Biyomalzeme Anabilim Dalı, MAKÜ

.....
2/9/16

Üye: Prof. Dr. Sabri ULUKANLI
Kimya Anabilim Dalı, OKÜ

.....
Suluken

Üye: Prof. Dr. Ferhan TÜMER
Kimya Anabilim Dalı, KSU

.....
Tümer

Yukarıdaki jüri kararı Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve /.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Doç. Dr. Çoşkun ÖZALP
Enstitü Müdürü, **Fen Bilimleri Enstitüsü**

.....

Bu çalışmada yer alan brom-substitue hidrobenzoin sentezi TÜBİTAK proje kapsamında, fenil-substitue hidrobenzoin sentezi ve bütün katalitik uygulamalar OKÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje No: KBAG-115Z029, OKÜBAP-2015-PT3-002

Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, çizelge ve fotoğraflardan kaynak göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu hükümlerine tabidir.

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, bu çalışma sonucunda elde edilmeyen her türlü bilgi ve ifade için ilgili kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını ve bu tezin Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlandığını bildiririm.

İlker Ümit KARAYİĞİT



ÖZET

KİRAL LİGANTLARIN SENTEZİ VE KATALİTİK TEPKİMELERDE UYGULAMALARI

İlker Ümit KARAYİĞİT
Yüksek Lisans, Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Yaşar GÖK

Temmuz 2017, 101 sayfa

Bu yüksek lisans tez çalışmasında, hidrobenzoin bileşiğinin brom veya fenil halkası içeren kiral türevlerinin sentezi yapılmış ve sentezlenen bu kiral bileşiklerin katalitik tepkimelerde elektronik ve sterik etkileri incelenmiştir. Optikçe saf olarak sentezlenen (1*R*,2*R*)-1,2-bis-(4'bromofenil)-etan-1,2-diol (**4**) ve (1*R*,2*R*)-1,2-bis-(4'fenilfenil)-etan-1,2-diol (**5**) bileşiklerinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR ve kütle analizleri yapılarak yapısal özellikleri aydınlatılmıştır. Sentezi yapılan kiral bileşiklerin (**4**) ve (**5**) katalitik etkinlikleri aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılma tepkimesinde araştırıldı. Etil bileşiğinin, 2-MeO benzaldehit'e katılma reaksiyonunda (**4**) bileşiği ligant olarak kullanılmış (%88 ee), (**5**) bileşiği ligant olarak kullanılmıştır (%85 ee). Sentezlenen bileşikler titanyumtetraizopropoksit ile birlikte aldehitlere dietilçinko katılma tepkimelerinde ligant olarak denenmiş ve genel olarak katalitik etkilerinin yükseldiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Asimetrik sentez, Katalizör, Kiralite, Kiral ligant

ABSTRACT

SYNTHESIS OF CHIRAL LIGANDS AND APPLICATIONS IN CATALYTIC REACTIONS

İlker Ümit KARAYİĞİT
M.Sc., Department of Chemistry
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Yaşar GÖK

July 2017, 101 pages

In this master thesis, chiral derivatives of hydrobenzoin, containing bromine or phenyl ring, were synthesized and the electronic and steric effects of these synthesized chiral compounds were investigated in the catalytic reactions. Synthesized optically pure, compounds, (1R,2R)-1,2-bis (4'-bromophenyl)-ethane-1,2-diol (**4**) and (1R,2R) -1,2-bis- (3'-phenylphenyl)-ethane-1,2-diol (**5**), are illuminated by using ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR and mass analysis. Catalytic effects of synthesized chiral compounds, (**4**) and (**5**), was investigated in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes. Compound (**4**) was used as ligand in the addition of ethyl to the 2-MeO benzaldehyde (%88 ee), compound (**5**) was also used as ligand (%85 ee). The synthesized compounds were tested as ligands in combination with titaniumtetraisopropoxide in the diethylzinc addition reactions with aldehydes and generally showed increased catalytic activity.

Key Words: Asymmetric synthesis, Catalyst, Chirality, Chiral ligand



Benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen aileme...

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim sırasında ve tez çalışmalarım boyunca gösterdiği her türlü destek ve yardımlarından dolayı çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Yaşar GÖK'e,

Yüksek lisans öğrenimim süresince özellikle laboratuvardaki engin tecrübelerini bize öğreten, hiç bir yardımdan kaçınmayan hocam Sayın Doç. Dr. Halil Zeki GÖK'e,

Yardımlarını bizden eksik etmeyen, bilgisini bize aktarmaktan kaçınmayan bölüm hocalarımdan Sayın Prof. Dr. Sabri ULUKANLI'ya,

Tez çalışmalarım sırasında her zaman bana destek olan, kıymetli çalışma arkadaşım Seda KILIÇARSLAN'a,

Bu çalışma KBAG-115Z029 numaralı proje kapsamında TÜBİTAK ve OKÜBAP-2015-PT3-002 numaralı proje kapsamında Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi tarafından desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a ve Osmaniye Korkutata Üniversitesi'ne, teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	
TEZ BİLDİRİMİ	
ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ÇİZELGELERİN DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Kiral Hidrobenzoin ve Türevlerinin Sentezi.....	2
1.1.1. Rasemik Hidrobenzoin'in Ayrıştırılması	2
1.1.1.1. Doğrudan Kristallenme ile Enantiyomerlerin Ayrıştırılarak Kiral Hidrobenzoin Elesi.....	2
1.1.1.2. Diastereomer Oluşumuyla Enantiyomerlerin Ayrıştırılarak Kiral Hidrobenzoin Eldesi	4
1.1.1.3. Rasemik Hidrobenzoin'in Kinetik Ayrışması	5
1.1.2. Trans-stilbenin Asimetrik Dihidroksilasyonu ile Kiral Hidrobenzoin Sentezi	7
1.1.3. Benzil veya Benzoin Bileşiklerinin Asimetrik İndirgenmesi ile Kiral Hidrobenzoin Sentezi	8
1.1.3.1. Benzil veya Benzoin Bileşiklerinin Biyokatalitik Asimetrik İndirgenmesi ile Kiral Hidrobenzoin Sentezi	8
1.1.3.2. Benzil veya Benzoin Bileşiklerinin Kemokatalitik Asimetrik İndirgenmesi ile Kiral Hidrobenzoin Sentezi	9
1.1.4. Stilbenepoksinin Halka Açılmasıyla Kiral Hidrobenzoin Sentezi	11
1.1.5. Benzaldehit'in Asimetrik Pinakol Eşleşmesiyle Kiral Hidrobenzoin Sentezi	12
1.1.6. Kiral Hidrobenzoin Türevlerinin Sentezi	13
1.2. Kiral Hidrobenzoin'in Asimetrik Sentezdeki Uygulamaları	14
1.2.1. Hidrobenzoin'in Kiral Yardımcı Madde Olarak Uygulamaları	15
1.2.1.1. Karbon Nükleofili ile Asimetrik Katımda Kiral Hidrobenzoin	15
1.2.1.2. Asimetrik Strecker Sentezinde Kiral Hidrobenzoin	17
1.2.1.3. Asimetrik Siklopropanasyonda Kiral Hidrobenzoin.....	18
1.2.1.4. Asimetrik Azidirinyasyonda Kiral Hidrobenzoin	19
1.2.1.5. Asimetrik Halka Oluşumunda Kiral Hidrobenzoin	20
1.2.1.6. Asimetrik İndirgenmede Kiral Hidrobenzoin	21
1.2.1.7. Asimetrik Protonasyonda Kiral Hidrobenzoin	22
1.2.1.8. Asimetrik Katımda Kiral Hidrobenzoin.....	23
1.2.1.9. Kiral p-Benzokinonun Asimetrik Reaksiyonunda Kiral Hidrobenzoin	24

1.2.2. Hidrobenzoin'in Kiral Reaktif Olarak Kullanılması	25
1.2.2.1. Hidrobenzoin'in Enantiyomerlerin Ayırışması için Kiral Reaktif Olarak Kullanılması	26
1.2.3. Asimetrik Reaksiyonlarda Kiral Hidrobenzoin'in Katalitik Uygulamaları	27
1.2.3.1. Asimetrik Aldol Reaksiyonunda Kiral Hidrobenzoin.....	27
1.2.3.2. Asimetrik Dietilçinko Katılmasında Kiral Hidrobenzoin	28
1.2.3.3. Asimetrik Allilik Alkilasyonda Kiral Hidrobenzoin.....	29
1.2.3.4. Asimetrik Diels-Alder Reaksiyonunda Kiral Hidrobenzoin	30
1.2.3.5. Sülfidin Asimetrik Oksidasyonunda Kiral Hidrobenzoin.....	31
1.2.3.6. Asimetrik Epoksidasyonda Kiral Hidrobenzoin	34
1.2.3.7. Asimetrik İndirgemede Kiral Hidrobenzoin	35
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	36
2.1. Hidrobenzoin ve Türevi Diollerin Asimetrik Dietilçinko Katılma Reaksiyonlarında Uygulamaları	36
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	39
3.1. Kullanılan Cihazlar	39
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	39
3.3. Başlangıç Maddelerinin Sentezi	40
3.3.1 1-Dibromo-4-(dietilfosfonil)metilbenzen (2) Bileşiğinin Sentezi	40
3.3.2. (E)-1,2- bis(4-bromofenil)eten (3) Bileşiğinin Sentezi.....	41
3.3.3. C ₂ -Simetrik Kiral (1R,2R)-1,2-bis-(4'-bromofenil)-etan-1,2-diol (4) Bileşiğinin Sentezi	42
3.3.4. C ₂ -Simetrik Kiral (1R,2R)-1,2-bis(4'-fenilfenil)etan-1,2-diol (5) Sentezi.....	43
3.4. Sentezlenen C ₂ -Simetrik Kiral Diollerin Asimetrik Dietilçinko Katılma Reaksiyonlarındaki Katalitik Aktiviteleri.....	45
3.4.1. Asimetrik Dietilçinko Katılması İçin Genel Yöntem	45
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	51
4.1. Sentezlenen C ₂ -Simetrik Kiral Bileşiklerin Retrosentetik Analizleri	51
4.2. E-alken (3) Bileşiğinin Horner-Wadsworth-Emmons Reaksiyonuyla Eldesi	52
4.3. C ₂ -Simetrik Kiral Ligantların Sentezleri	52
4.3.1. (1R,2R)-1,2-bis(4'-bromofenil)-etan-1,2-diol (4) Bileşiğinin Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyonu ile Sentezi	52
4.3.2. (1R,2R)-1,2-bis(4'-fenilfenil)etan-1,2-diol (5) bileşiğinin Suzuki Çapraz Eşleşme Reaksiyonu ile Sentezi	56
4.4. Hidrobenzoin Türevi Ligantların Katalitik Etkinlikleri	57
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR	67
ÖZGEÇMİŞ	75
EKLER.....	77

ÇİZELGELERİN DİZİNİ

Çizelge 4.1. Hidrobenzoin türevi kiral (4) ve (5) bileşiklerinin katalizörlüğünde aromatik ve alifatik aldehitlere asimetric Et_2Zn katılma tepkimesi analiz verileri....60

Çizelge 4.2. Hidrobenzoin türevi kiral (4) ve (5) bileşikleri ve titanyumtetraizopropoksit katalizörlüğünde aromatik ve alifatik aldehitlere asimetric Et_2Zn katılma tepkimesi analiz verileri..... 63



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1. Endüstride kullanılan bazı dioller	1
Şekil 1. 2. Hidrobenzoin'in seçimli kristalizasyonu	2
Şekil 1. 3. Hidrobenzoin'i kesintisiz kristallendirmek için kullanılan aparat.....	3
Şekil 1. 4. Diastreomer oluşumu ile optik ayrışma	5
Şekil 1. 5 . Asimetrik benzoilasyon ile kinetik ayrışma.....	6
Şekil 1. 6. Amin-fosfinit, iki işlevli organokataliz ile katalizör kinetik ayrışması.	7
Şekil 1. 7. Asimetrik oksidasyon ile kinetik ayrışma.....	7
Şekil 1. 8. Stilbenin Sharpless asimetrik dihidroksilasyonu.	8
Şekil 1. 9. Benzil'in biyokatalitik asimetrik indirgenmesi	9
Şekil 1. 10. Benzil bileşiğinin oksazaborolidinler ile kemokatalitik indirgenmesi.....	9
Şekil 1. 11. Benzil bileşiğinin asimetrik transfer hidrojenasyonu.	10
Şekil 1. 12. Benzoin'in rutenyum katalizli dinamik kinetik ayrışması.....	11
Şekil 1. 13. Stilbenepoksidin halka açılması.....	12
Şekil 1. 14. Benzaldehitin katalitik asimetrik pinakol eşleşmesi.	13
Şekil 1. 15. Bazı kiral hidrobenzoinin türevleri	14
Şekil 1. 16. Sikloheksen aldehit türevine fenil bakırının asimetrik katılması.....	16
Şekil 1. 17. Kiral hidrobenzoin yardımcı maddeleri taşıyan iminlere organolityumun asimetrik katılması.....	16
Şekil 1. 18. Bir oksopirin boronat ile anti-seçici glikolat aldol katılması.....	17
Şekil 1. 19. Asimetrik Strecker sentezi ile MGS-0028'in amino asit kısmını hazırlamak.....	18
Şekil 1. 20. 2-Sikloalken-1-on hidrobenzoin ketallerinin asimetrik siklopropanasyonu	18
Şekil 1. 21. Asimetrik siklopropanasyon yolu ile (+) - Ptilokulin sentezi.	19
Şekil 1. 22. Hidrobenzoin ketallerin asimetrik aziridinasyonu.	20
Şekil 1. 23. Kiral hidrobenzoin'den türetilmiş keten asetallerinin asimetrik halka katılması.	20
Şekil 1. 24. Asimetrik intramoleküler Dielse-Alder reaksiyonu.....	21

Şekil 1. 25. Kiral yardımcı madde olarak hidrobenzoin kullanılarak α -keto asitin asimetrik indirgenmesi	22
Şekil 1. 26. Kiral hidrobenzoin kullanılarak propargilik esterin dinamik kinetik protonlanması.....	23
Şekil 1. 27. DICHED aracılığı ile metilen grubunun asimetrik katılması	24
Şekil 1. 28. Kiral sikloheksan monoketalden sporoknol'ün asimetrik sentezi	25
Şekil 1. 29. Bir intramoleküler haloeterleştirme reaksiyonu yoluyla 1,4- diolün asimetrik sentezi.	26
Şekil 1. 30. İntramoleküler haloeterleştirme ile asimetrik desimetrizasyon.	27
Şekil 1. 31. Hidrobenzoin-kalsiyum katalizörü ile asimetrik aldol reaksiyonu.	28
Şekil 1. 32. Asimetrik dietilçinko katılması.....	29
Şekil 1. 33. Kiral ligant olarak hidrobenzoin kullanılan paladyum katalizli asimetrik alilik alkilasyon.	30
Şekil 1. 34. Hidrobenzoin-Lewis asidi kompleksi ile katalize edilmiş asimrtrik Diels-Alder reaksiyonu.....	31
Şekil 1. 35. Sülfitin Asimetrik Oksidasyonu.....	32
Şekil 1. 36. Ardışık sübstitüsyon reaksiyonu ile kiral dialkil sülfoksidin hazırlanması	33
Şekil 1. 37. Yapısında kiral sülfoksit bulunan farmasötiklerin hazırlanması.....	34
Şekil 1. 38. Olefin'in kiral hidrobenzoinden türetilen okson-keton ile asimetrik epoksidasyonu.	34
Şekil 1. 39. Hidrobenzoin'den türetilmiş bisfosfinit ile asimetrik indirgeme.	35
Şekil 2. 1Şekil 1. 2. Hidrobenzoinin seçimli kristalizasyonu	2
Şekil 2. 2. Diol-Ti kompleksleşmesi ile enantiyoseçimli dietilçinko katılması	36
Şekil 2. 3. Hidrobenzoin türevi kiral dioller ile asimetrik dietilçinko katılması	37
Şekil 2. 4. Hidrobenzoin türevi kiral dioller ve diol-Ti kompleksleşmesinde asimetrik dietilçinko katılması	38
Şekil 3. 1. (2) bileşiğinin sentezi.....	40

Şekil 3. 2. (3) bileşiğinin sentezi.....	41
Şekil 3. 3. C ₂ -simetrik kiral diol (4) bileşiğinin sentezi.....	42
Şekil 3. 4. C ₂ -simetrik kiral diol (5) bileşiğinin sentezi.....	43
Şekil 3. 5. Asimetrik dietilçinko katılmaları için genel yöntem	45
Şekil 4. 1. C ₂ -simetrik kiral bileşiklerin (4) ve (5)'in retrosentezleri.....	51
Şekil 4. 2. E-alken (3) sentezi	52
Şekil 4. 3. (1R,2R)-1,2-bis-(4'-bromofenil)-etan-1,2-diol (4) Sentezi	52
Şekil 4. 4. AD-mix- α ve AD-mix- β için kiral ligantlar.....	54
Şekil 4. 5. Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyonunda Yönelmeler	54
Şekil 4. 6. Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyonu katalitik döngüsü.....	55
Şekil 4. 7. (1R,2R)-1,2-bis(4'-fenilfenil)etan-1,2-diol (5) sentezi.....	56
Şekil 4. 8. Suzuki çapraz eşleşme reaksiyonunun katalitik döngüsü	57
Şekil 4. 9. Kiral bir ligant katalizörlüğünde aldehitlere dietilçinko katılması	58
Şekil 4. 10. Benzaldehite dietilçinko katılmasında (-)-DAIB ligantı.....	59
Şekil 4. 11. Asimetrik dietilçinko katılması.....	59
Şekil 4. 12. Titanyumtetraizopropoksit varlığında asimetrik dietilçinko katılması.....	63

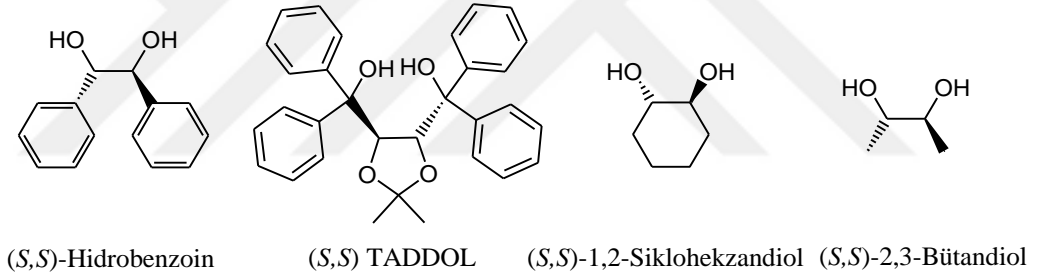
SİMGELER ve KISALTMALAR

% ee	% Enantiyomerik Fazlalık
°C	Santigrat Derece
Ar	Aril
BINAP	2.2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
BINOL	1,1'-binaftol
BOX	Bisoksazolin
C ₆ D ₆	Dötero benzen
CDCl ₃	Dötero kloroform
cm ⁻¹	Dalga Sayısı
d	Dublet
DCM	Diklorometan
DIPEA	N,N-Diizopropiletilamin
dk	Dakika
dm	Desimetre
DMAP	4-Dimetilaminopiridin
DMSO-d ₆	Döterodimetilsülfoksit
e.n	Erime noktası
EI	Elektron Etkisi
Ekiv	Ekivalent
ES	Elektro Sprey
Et	Etil
EtOAc	Etil asetat
EtOH	Etil alkol
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
g	Gram
GC	Gaz Kromatografisi
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
Hz	Hertz
<i>i</i> -Bu	İzobutil
İPA	İzopropanol
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi

J	Etkileşme Sabiti	(Hz)
KBr	Potasyum bromür	
L-DOPA	(S)-2-amino-3-(3,4-dihidroksifenil) propanoik asit	
m	Multiplet	
M	Molarite	
Me	Metil	
MeOH	Metil alkol	
MHz	Megahertz	
mL	Mililitre	
mmol	Milimol	
MS	Kütle Spektroskopisi	
nm	Nanometre	
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans	
<i>o</i> -	Orto-	
Ph	Fenil	
ppm	Milyonda bir birim	
R	Alkil	
ras	Rasemik	
R _f	Tutunma Faktörü Oranı	
s	Singlet	
SAD	Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyon	
t	Triplet	
TADDOL	α , α , α' , α' -tetrafenil-4,5-dimetoksi-1,3-dioksolan	
^t Bu	Tersiyer Butil	
^t BuOH	Tersiyer-butanol	
^t BuOK	Potasyum- <i>tert</i> -butoksit	
TEA	Trietilamin	
THF	Tetrahidrofuran	
TMSCl	Trimetilsilil klorür	
UV	Ultraviyole	
δ	Kimyasal Kayma	

1. GİRİŞ

Organik kimyada asimetrik sentez, hem akademik hem de sanayi alanında merkezi bir temadır. Asimetrik sentezde C_2 -simetrik moleküller uzun süredir kiral bir köken olarak istihdam edilmektedir. Bisfosfin, diamin, bifenol ve dien gibi bir çok türde C_2 -simetrik molekül kiral ligant veya yardımcı madde olarak çeşitli asimetrik sentezde kullanılmıştır. Asimetrik sentezde kiral dioller de kiral ligant ve yardımcı madde olarak önemli bir konuma sahiptir. Endüstriyel olarak mevcut kiral diollerin bazıları, (*S,S*)-Hidrobenzoin, (*S,S*)-TADDOL, (*S,S*)-2,3-Bütandiol, (*S,S*)-1,2-sikloheksandiol olarak sıralanabilir (şekil 1.1). Bunların arasında, hidrobenzoin (1,2-difenil-1,2-etandiol) ve türevleri asimetrik sentezin çeşitli alanlarında kullanılmış ve uygulama alanları genişlemiştir. Son yıllarda kiral hidrobenzoin ile ilgi yayınların sayısı önemli ölçüde artmıştır ve bu artış kiral hidrobenzoinin kiral reaksiyonlarda kullanılabilirliğini ve çok yönlülüğünü göstermektedir.



Şekil 1. 1. Endüstride kullanılan bazı dioller

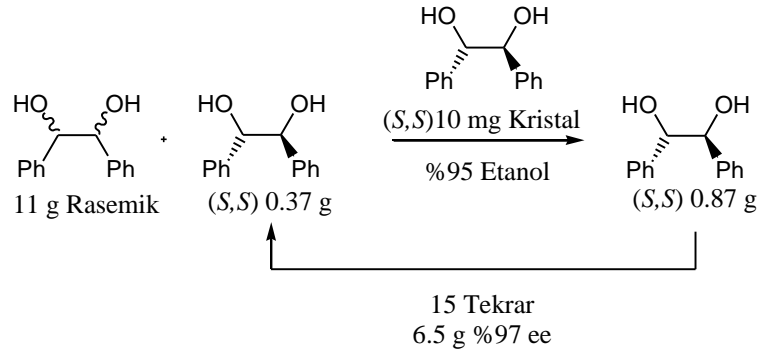
Endüstride, başlangıç materyalinin endüstriyel kullanılabilirliği ve maliyeti, sentez yolunun tasarımı için çok önemlidir ve özellikle kiral kaynağın maliyeti genellikle asimetrik sentez seçiminde kritik faktördür. Kiral hidrobenzoin, kilogram miktarlarında tedarik edilen en ucuz kiral diollerden biridir. Hidrobenzoin'in sentez yöntemlerinin son zamanlardaki gelişmeleri hidrobenzoin ve türevlerinin uygulanmasını da geliştirmiştir.

1.1. Kiral Hidrobenzoin ve Türevlerinin Sentezi

1.1.1. Rasemik Hidrobenzoin'in Ayrıştırılması

1.1.1.1. Doğrudan Kristallenme ile Enantiyomerlerin Ayrıştırılarak Kiral Hidrobenzoin Elesi

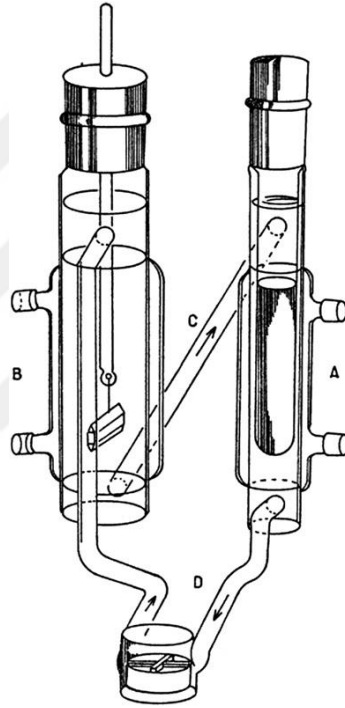
Hidrobenzoin, asimetrik sentezin başlangıcından beri uzun bir geçmişe sahiptir. Hidrobenzoin Pasteur'un sodyum amonyum tartarat tetrahidratta bulunduğu doğrudan kristalleştirme ile olağanüstü ayrışan birkaç bileşikten biridir (Collet, vd., 1980). Doğrudan kristalleştirme ile rasemik hidrobenzoin'in enantiyomerlerine ayrışabilmesi Erlenmeyer tarafından ilk kez 1897'de gözlenmiştir (Erlenmeyer, 1897). Ayrıca Ramsey, rasemik hidroveratroin (1,2-bis(3,4-dimetoksifenil)-1,2-etandiol)'ün doğrudan kristalleştirme ile enantiyomerlerine ayrıştırılmasını bildirmiştir. Ramsey, Rasemik hidroveratroin'in, sulu etanolde yavaşça kristallenerek ve iyi biçimli birkaç kristal seçilerek ana çözeltiliye daldırılıp yavaşça büyümesi sağlanmıştır. 5-10 mg'lık her bir kristal bir enantiyomere karşılık gelmiştir (Grimshaw ve Ramsey, 1966). Bu özelliklere dayanarak, Brienne rasemik karışımdan kiral hidrobenzoin'in tercihli kristalizasyonunu açıklamıştır (Şekil-1.2) (Collet, vd., 1980).



Şekil 1. 2. Hidrobenzoin'in seçimli kristalizasyonu

Rasemik hidrobenzoin (11 g), (S,S) hidrobenzoin (0.37 g) ile birlikte %95'lik etanol (85 g) içerisinde çözerek ve çözelti 15 °C'ye soğutmuştur. Çözelti içerisine (S,S) hidrobenzoin (10 mg) kristali daldırılmış ve 20 dakika kristallendirilmek için

karıştırılmıştır. 20 dakika sonra ortamdan alınıp tartılan (*S,S*) hidrobenzoin'in ağırlığı 0.87 g olarak alınmış ve kütlesi deney başlangıcındaki kütlesinin yaklaşık iki katına çıkmıştır. Aynı işlem (*R,R*) ve (*S,S*) kristalleri eklenerek 15 kere daha yapılmıştır. Sonuçta 6.5 g (*S,S*) ve 5.7 g (*R,R*) kristali %97 ee ile toplanmıştır. Brugidou, bu prensibe dayanarak, rasemik hidrobenzoin'in kesintisiz olarak ayrışması için bir aparat geliştirmiştir (Şekil-1.3)(Brugidou, vd., 1974). Bu aparat, hidrobenzoin çözeltisinin akışı ile farklı sıcaklıklarda muhafaza edilen iki ceketli tüpten (A ve B) oluşur. Bir enantiyomerin kristali tüp B'ye eklenmektedir. Eklenen enantiyomerin kristali büyür ve C tüpünde ayrılır.

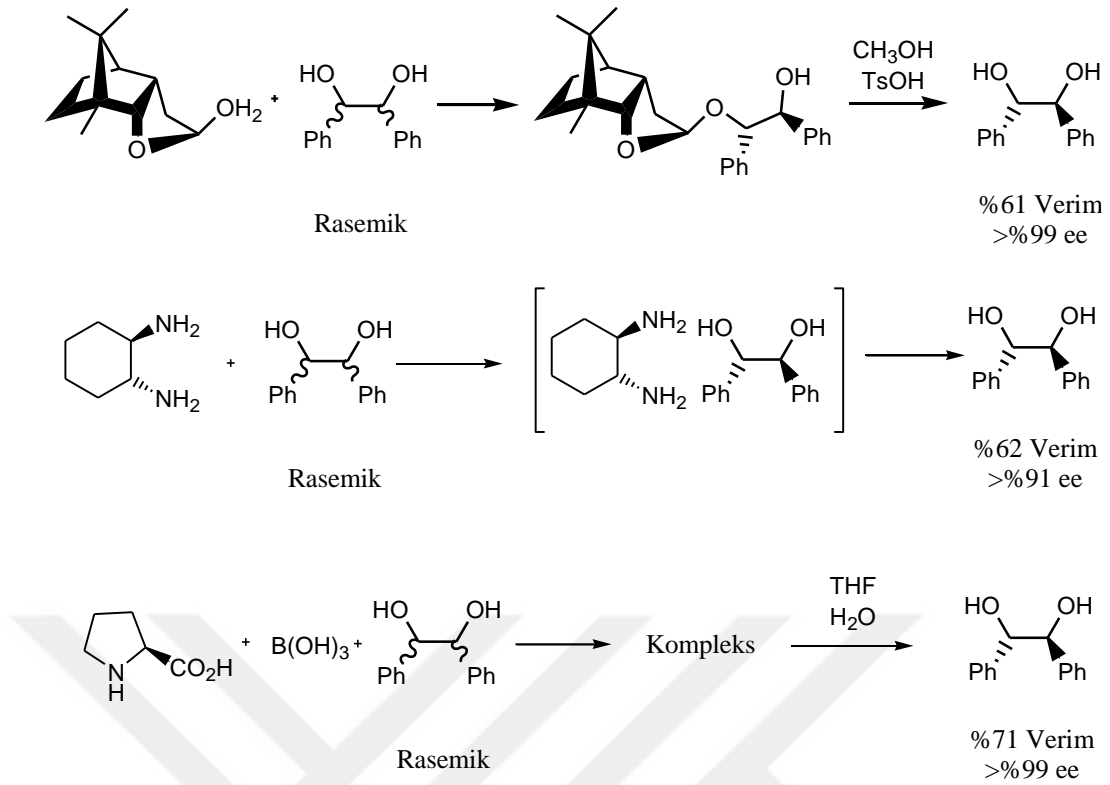


Şekil 1. 3.Hidrobenzoin'i kesintisiz kristallendirmek için kullanılan aparat

Son yıllarda, Maillard, 'Partikül boyutu kontrollü kristalleştirme' adında yeni bir yöntem ortaya koydu (Millard, vd., 2010). Bu yöntemde kiral hidrobenzoin'in tercihli kristallendirilmesinde çözeltiye iki enantiyomerin karışımı şeklinde bir kristal eklemiştir. Eklenen kristalde her bir enantiyomerin boyutu veya miktarı diğerinden farklıdır. Bunun amacı boyut farkından yararlanarak kristalleri ve enantiyomerleri birbirinden ayırmaktır.

1.1.1.2. Diastereomer Oluşumuyla Enantiyomerlerin Ayrıştırılarak Kiral Hidrobenzoin Eldesi

Kristal diastereomer oluşumu kullanılarak rasemik bileşiklerin enantiyomerlerine ayrışması kiral bileşiklerin hazırlanmasında standart yöntemdir; ancak, kiral hidrobenzoin hazırlanmasında bu yöntemi kullanan literatür sınırlıdır (Şekil-1.4). Knollmüller, kiral (3a,*S*)-2a-hidroksi-7,8,8-trimetiloktanhidro-4,7-metanobenzofuran ile asetal oluşumu yoluyla rasemik hidrobenzoinin ayrışmasını bildirmiştir (Knollmüller, vd., 1986). Kawashima, rasemik hidrobenzoin ile kiral 1,2-sikloheksandiaminin hidrojen bağıyla diastereomerik bir kompleks oluşturduğunu ve her iki diastereomerin de kristalleştirme ile ayrılabilceğini bildirmiştir. (Kawashima ve Hirayama, 1991). Ayrılan diastereomer kompleksinin, kompleks yapısını bozmak sadece asit muamelesiyle gerçekleşir; Bu nedenle, enantiomerik olarak saf hidrobenzoin basit bir işlemle elde edilmektedir. Benzer şekilde, Periasamy, hidrobenzoin'in, (*S*)-prolin ve borik asit ile kompleksleşmesi sonucu enantiyomerlerine ayrışmasını bildirmiş; fakat, kompleksin yapısı rapor edilmemiştir (Periasamy, vd., 1998).

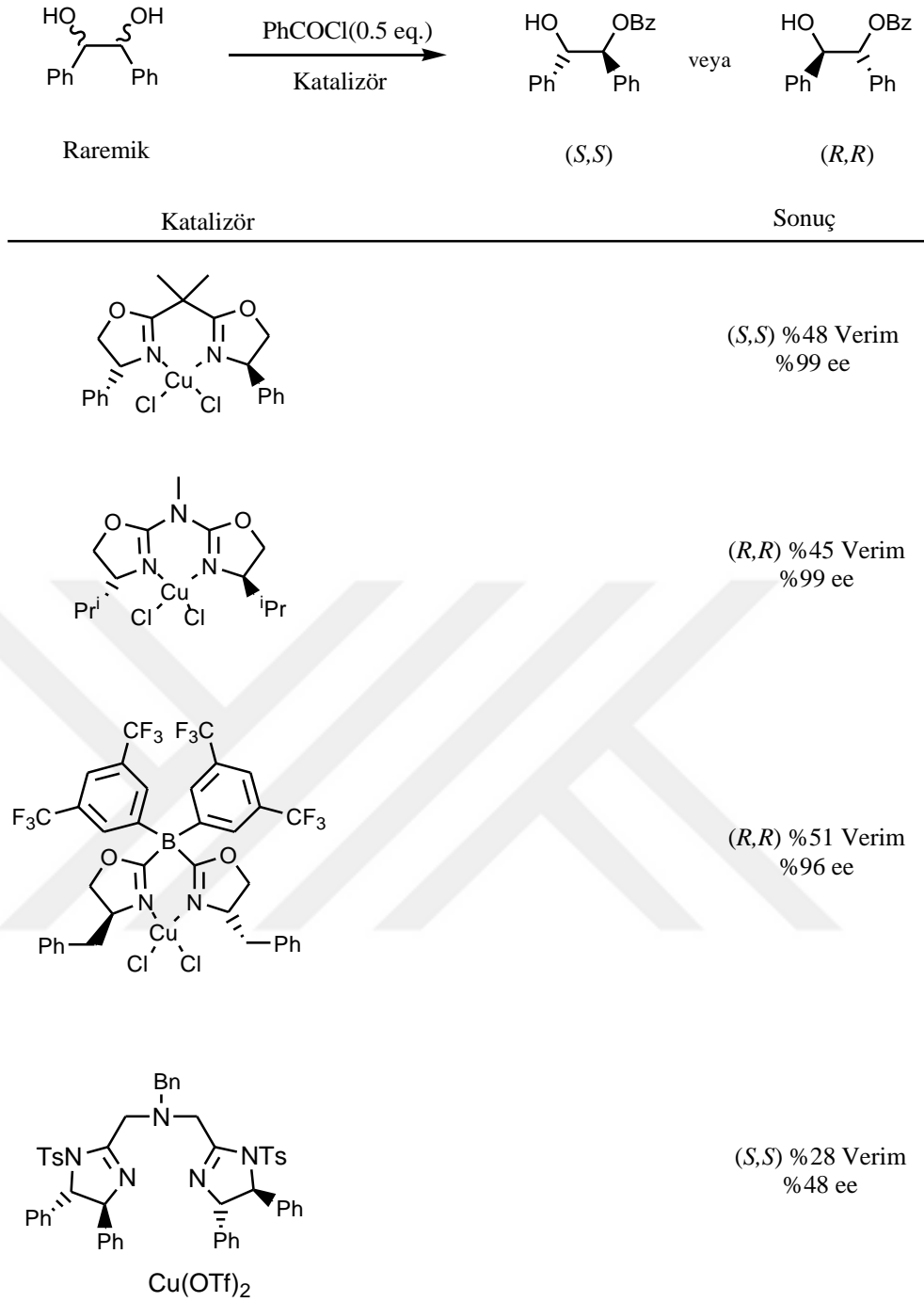


Şekil 1. 4. Diastreomer oluşumu ile optik ayırışma

1.1.1.3. Rasemik Hidrobenzoin'in Kinetik Ayırışması

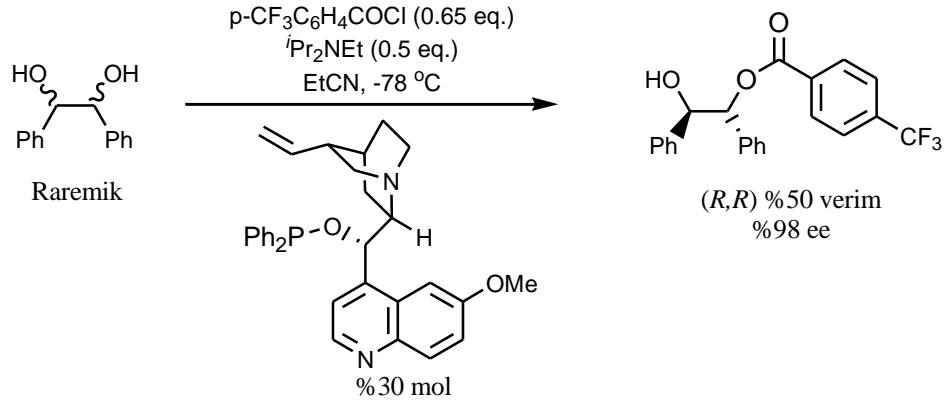
Son on yıldır, hidroksil gruplarının seçici açılması ile rasemik 1,2-diollerin kinetik ayırışması ilerlemiştir. 2003 yılında, Matsumura, 1,2-diollerin, bir kiral bakır kompleksiyle katalize edilen asimetrik benzoilasyon ile ayırışmasını bildirmiştir (Matsumura, vd., 2003). Kiral bir organometalik katalizörün, 1,2-diolün hidroksil grubunu ayırdığını ve açılmış bir diastereomerik metal alkoksit ürettiği düşünülmekteydi ve Ph-boxCuCl₂'nin rasemik hidrobenzoin'in asimetrik monobenzoilasyonunu katalize ettiğini bulmuştur. Rasemik hidrobenzoin'in benzoilasyonu, aşırı miktarda (*R,R*) katalizör varlığında % 98 ee ile bir (*S,S*) benzoil ester vermiştir. Bu sonuç, enantioseçiciliğin esas olarak açılma adımında gerçekleştiğini, katalizör ile temasın olmadığını ortaya koymaktadır. Matsumura'nın raporunda, aynı konsept ile 1,2-diol'ün kinetik ayırışması,

Majoral (azabis (oksazolin), Pfaltz (boron köprülü bisoksazolin (Borabox)) ve Arai (N-bağlı bis (imidazolin)) ile bildirilmiştir (Şekil 1.5)(Gissibl, vd., 2007; Mazet, vd., 2006; Arai, vd., 2005) .



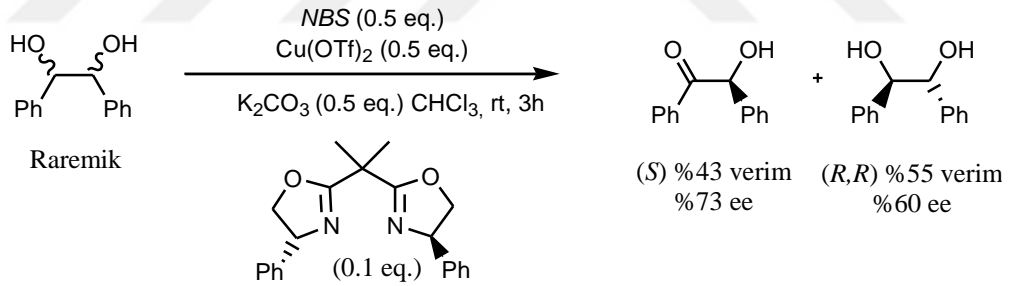
Şekil 1. 5 . Asimetrik benzoilasyon ile kinetik ayırma.

Diğer yandan, Fujimoto, kinidinin fosfinit türevinin benzoilasyon ile rasemik hidrobenzoin'in kinetik ayrışmasını katalize ettiğini bildirmiştir (Mizuta, vd., 2006) (Şekil-1.6).



Şekil 1. 6. Amin-fosfinit, iki işlevli organokataliz ile katalizör kinetik ayrışması.

Bu durumda, enantiyoseçimli süreç ile alkoksit oluşturmak için fosfinit kısmı açıl klorürü bir Lewis bazı olarak etkinleştirmesi ve kinüklidinin azot atomunu bir Bronsted bazı olarak işlev görmesi olası bir reaksiyon mekanizması olarak varsayılmıştır. Açılasyonun yanı sıra, Onomura aynı tip bisoksazolin katalizörü varlığında rasemik hidrobenzoin'in hidroksil grubunun selektif oksidasyonunu denemiştir, ancak seçicilik yeterli değildir(Onomura, vd., 2007)(Şekil-1.7).

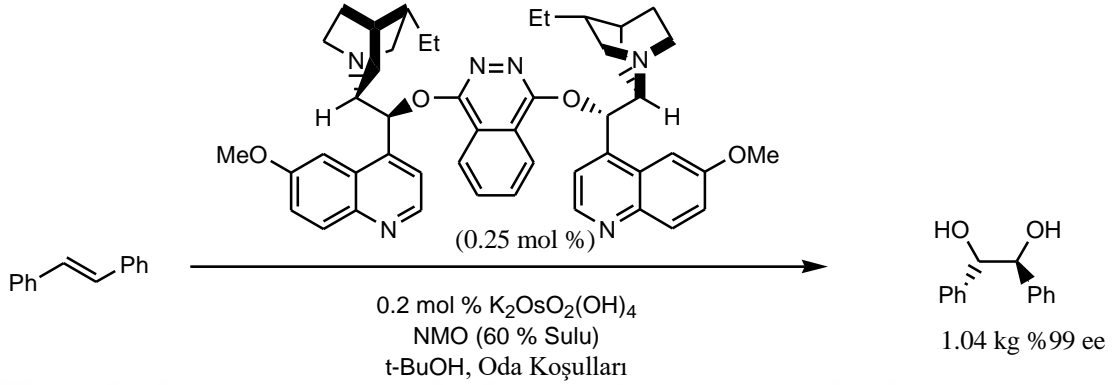


Şekil 1. 7. Asimetrik oksidasyon ile kinetik ayrışma

1.1.2. *Trans*-stilbenin Asimetrik Dihidroksilasyonu ile Kiral Hidrobenzoin Sentezi

1980'lerde, Sharpless, kiral bir kinkonodin katalizörü ile osmiyum tetroksit kullanarak olefinlerin asimetrik dihidroksilasyonunu geliştirmiştir ve bu reaksiyon olefinlerden kiral 1,2-diollerin sentezi için standart prosedür haline gelmiştir.

Trans-Stilben bu reaksiyon için iyi bir substrattır; Bu nedenle, Sharpless trans-stilbenden enantiyosaf hidrobenzoin'in kilogram ölçekli hazırlanmasını bildirmiştir (şekil -1.8) (Wang ve Sharpless, 1994).



Şekil 1. 8. Stilbenin Sharpless asimetrik dihidroksilasyonu.

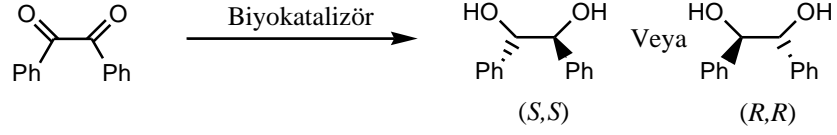
Bu tepkime ile kiral hidrobenzoin'in ulaşılabilirliği önemli ölçüde geliştirilmiş ve pek çok grupta kiral hidrobenzoin'in uygulamalarını keşfetmek için tetikleyici olmuştur. Sharpless ayrıca, hidrobenzoin de dahil olmak üzere kiral 1,2-diollerin organik sentezde uygulamasını özetlemiştir.

1.1.3. Benzil veya Benzoin Bileşiklerinin Asimetrik İndirgenmesi ile Kiral Hidrobenzoin Sentezi

Karbonil bileşiklerinin asimetrik indirgenmesi, şu anda kiral alkollerin hazırlanması için en popüler yöntemdir. Pratik süreçte, kemokatalizör ve biyokatalizör gibi birçok katalitik yöntem kullanılmıştır.

1.1.3.1. Benzil veya Benzoin Bileşiklerinin Biyokatalitik Asimetrik İndirgenmesi ile Kiral Hidrobenzoin Sentezi

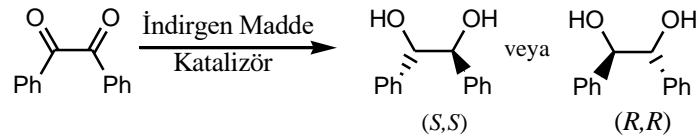
Hidrobenzoin'in 'asimetrik' sentezinin ilk raporu, 1965 yılında Prelog tarafından benzil'in biyokatalitik indirgenmesidir (Şekil-1.9) (Acklin, vd., 1965).



Şekil 1. 9. Benzil'in biyokatalitik asimetric indirgenmesi

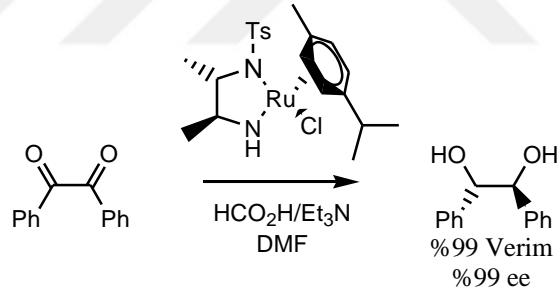
1.1.3.2. Benzil veya Benzoin Bileşiklerinin Kemokatalitik Asimetrik İndirgenmesi ile Kiral Hidrobenzoin Sentezi

Günümüzde, karbonil bileşiğinin asimetric indirgenmesi kiral alkollerin hazırlanması için en umut verici ve uygulanabilir yöntemlerdendir. Kemokatalitik yöntem bu alanda en yaygın kullanılan yöntemdir; fakat, benzil bileşiğinin kemokatalitik asimetric indirgenmesi için diastereoseçiciliğın geliştirilmesi, yani mezo-diol oluşumunun bastırılması gerekmektedir. 1983 yılında, Yamagishi, koloidal parçacıklar kullanarak benzil bileşiğinin asimetric indirgenmesiyle kiral hidrobenzoin sentezini gerçekleştirmiştir, fakat enantioseçicilik rapor edilmemiştir (Yamagishi, 1984). Noyori tarafından geliştirilen karbonil indirgenme reaksiyonlarında örnek kiral katalizör olan kiral Ru- BINAP kompleksleri ana ürün olarak mezo-hidrobenzoin vermiştir. Bunun sebebi, substrat kontrolünün, hidroksiketon ara ürününün ikinci hidrojenasyon adımında mezo-diol oluşumunu tercih etmesidir (Kitamura, vd., 1988). Birçok grup, oksazaborolidin ile katalize edilen benzil indirgenmesinin kiral hidrobenzoini verdiğini bildirmiştir, ancak bu mezo-diol oluşmasını önlemek için zor bir işlemi (Şekil-1.10).



Şekil 1. 10. Benzil bileşiğinin oksazaborolidinler ile kemokatalitik indirgenmesi.

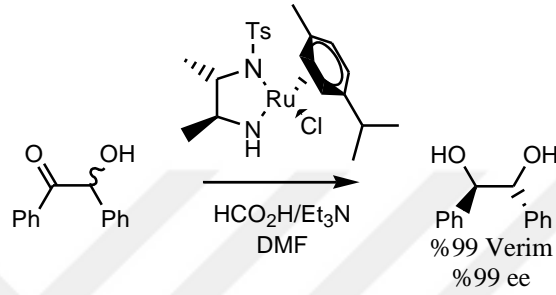
Quallich, çeşitli 1,2-diketonun difenil oksazaborolidin ile asimetrik indirgenmenin sistematik olarak ilk incelenmesini bildirmiştir; ancak, benzil orta derecede diastereoseçicilik ve enantioseçicilik göstermiştir (Quallich, vd., 1995). Fujisawa L-treoninden türetilen oksazaborolidin iyi bir enantioseçicilik göstermesine rağmen, diastereoseçicilik gösterememiştir (Shimizu, vd., 1998). Joshi mezo formunun oluşumunun başlangıçta oluşan OBH₂ grubundan intramoleküler hidrür transferinden kaynaklandığını bulmuş ve katalizli indirgeme hızının daha hızlı bir şekilde daha iyi diastereoseçicilik verdiğini tahmin etmiştir. Sonuç olarak, Joshi, bir boran-metil sülfid kompleksinin daha yüksek diastereoseçicilik sağladığını bulmuştur. (Prasad ve Joshi, 1996). Öte yandan, Wills, oksazaborolidinler ile ters orantılı olarak fosfinamid oksijen atomunun boran indirgeyici ajan ile Lewis baz etkileşimleri vasıtasıyla katalitik bir etki kazandıran fosfinamid katalizörlerini rapor etmiştir. Bu katalizör aynı zamanda benzil bileşiğinin asimetrik indirgenmesinde iyi seçicilik göstermektedir. (Gamble, vd., 1998). 2000'de, Okano, bir rutenyum katalizörü kullanarak benzilin asimetrik transfer hidrojenasyonunun, yüksek seçicilikte kiral hidrobzoin verdiğini bulmuştur (Şekil-1.11) (Okano, 2000).



Şekil 1. 11. Benzil bileşiğinin asimetrik transfer hidrojenasyonu.

Benzillerin asimetrik transfer hidrojenasyonu, RuCl(N-(p-toluensülfonil)-1,2-difeniletildiamin)(η^6 -p-simen) ve bir formikasit/trietilamin karışımı ile katalizlenerek mükemmel diastereomerik ve enantiyomerik saflıkta hidrobzoin vermiştir. Formik asit, bu indirgeme işlemi için en iyi hidrojen vericisidir. Formik asit ve trietilamin karışımı ile benzillerin asimetrik indirgenmesinin başarısı,

benzoinin konfigürasyonel açıdan kararsız stereojenik merkezine ve kiral rutenyum komplekslerinin fonksiyonel grup ayırt etme kabiliyetine dayanır. Benzoinin stereokimyasının reaksiyon koşulları altında hızlıca karşılıklı dönüşümü sayesinde benzoinin dinamik kinetik rezülasyonu, kiral hidrobenezoin'in diastereo ve enantioseçimli sentezini sağlamaktadır. (Murata, vd., 1999). Böylece, rasemik benzoinin, (*S,S*)-katalizörü ihtiva eden bir formik asit ve trietilamin karışımı içindeki reaksiyonu, (*R,R*)-hidrobenezoin'i kantitatif olarak vermektedir. (Şekil-1.12).



Şekil 1. 12. Benzoin'in rutenyum katalizli dinamik kinetik ayrışması.

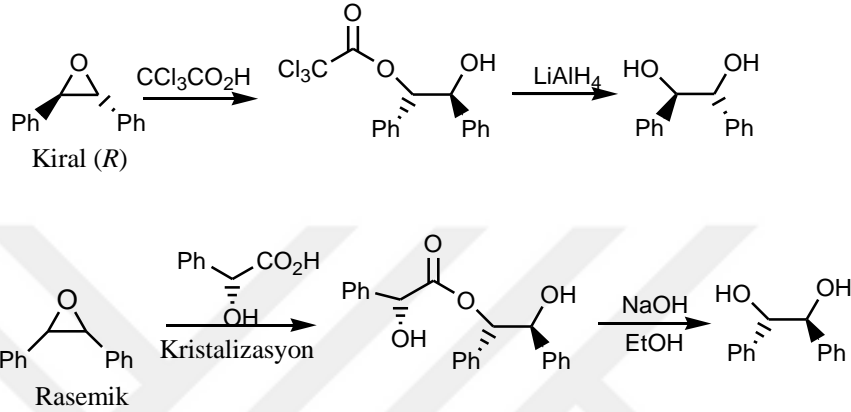
Kiral hidrobenezoin'in hazırlanmasında asimetrik benzil veya benzoin indirgemesi en pratik yöntemdir. Özellikle, bu yöntem, süstitüe hidrobenezoin'in hazırlanması için oldukça etkilidir, çünkü süstitüe benzil ve benzoinler ticari olarak mevcuttur.

1.1.4. Stilbenepoksitin Halka Açılmasıyla Kiral Hidrobenezoin Sentezi

Stilbenepoksitin halka açılması, hidrobenezoin'in hazırlanmasında klasik bir yöntemdir. Trans-stilbenepoksit'in oksijen nükleofili ile halka açılması sin-seçici olarak ilerlemektedir; bu nedenle, oksijen ya da benzil karbonu saldırdığında rasemik hidrobenezoin vermektedir.

Eğer substrat olarak kiral stilbenepoksit kullanılıyorsa, halka açma reaksiyonu doğal olarak Berti tarafından 1960'da bildirildiği gibi tek bir hidrobenezoin enantiyomerini verir. (Berti ve Bottari, 1960). Bu metot, günümüzde kullanışlı bir yöntem olabilir, çünkü bugün kiral stilbenepoksit çeşitli yöntemlerle kolayca hazırlanabilmektedir.

Kiral oksijen nükleofili, trans-stilben oksidin rasemik bir karışımı ile reaksiyona girdiğinde, diastereomer karışımı, kiral hidrobenzoin oluşturmak üzere ayrılabilir. Collet, trans-stilben oksitlerin (+) - mandelik veya (+) - kamphanik asitler tarafından halka açılmasının fraksiyonel kristalleşmeyi izlediğini ve bu sabunlaşmanın (*R,R*)-hidrobenzoin verdiğini bildirmiştir (Şekil-1.13) (Brienne ve Collet, 1978).

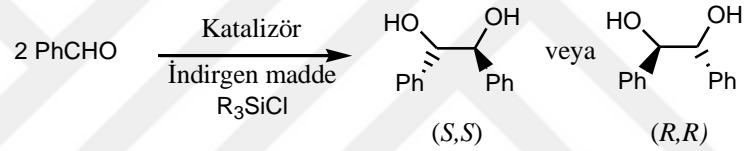


Şekil 1. 13. Stilbenepoksidin halka açılması

1.1.5. Benzaldehit'in Asimetrik Pinakol Eşleşmesiyle Kiral Hidrobenzoin Sentezi

Benzaldehit'in asimetrik pinakol eşleşmesi, benzaldehidin kolay bulunması ve kısa bir reaksiyon adımıyla sonuç vermesi nedeniyle hidrobenzoin sentezinde en etkili ve ekonomik yollardan biridir (Şekil-1.14). 1973 yılında Mukaiyama tarafından stokiyometrik bir titanyum reaktifi ile yapılan pinakol eşleşme reaksiyonlarının ilk raporundan sonra, Stokiyometrik miktarlarda kiral reaktifler kullanan bir dizi reaksiyon sistemi bildirilmiştir. Matsubara enantiyosaf tersiyer aminleri veya komşu diaminleri katkı maddesi olarak titanyum(II)klorit ile enantiyoseçimli pinakol eşleşmesini bildirmiştir; bununla birlikte, hidrobenzoin'in enantiomerik fazlalığı % 0-41 olarak gözlenmiştir (Matsubara, vd., 1999). Prolin bazlı kiral aminleri kullanarak Enders ilk olarak aromatik aldehitlerin asimetrik pinakol eşleşmesinin istikrarlı bir

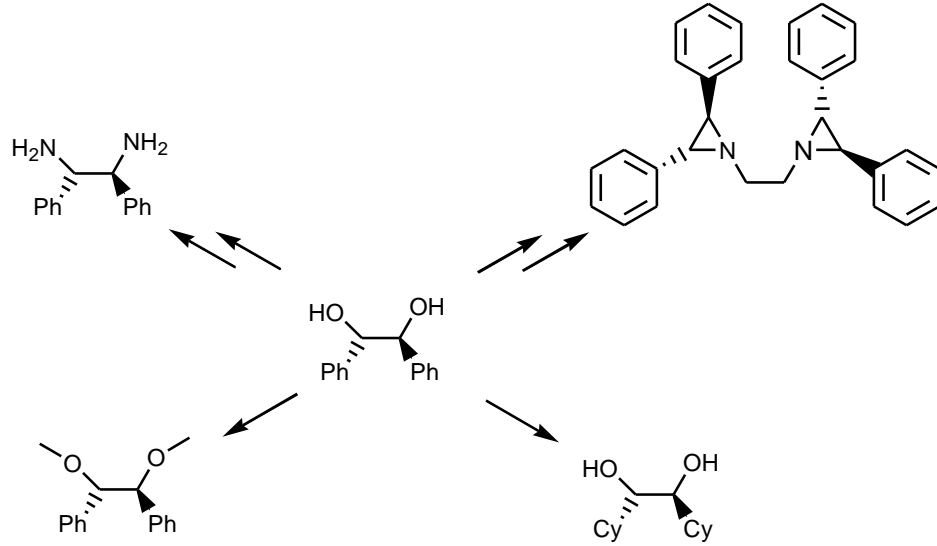
şekilde ilerlediğini ve orta dereceli seçicilikte 1,2-dioller verdiği bildirmiştir (Enders ve Ullrich, 2000). Stokiyometrik bir reaktifte gerekli olmasına rağmen, Riant, titanyum fenolat-kiral Schiff baz kompleksinin yüksek diastereoseçicilik gösterdiğini bulmuştur; bu çalışma sonraki katalizör tasarımının bir temelini oluşturmaktadır. (Bensari, vd., 2001). Bu on yıl boyunca, katalitik asimetrik pinakol eşleşmesi gelişmiştir. Joshi 2003 yılında ilk olarak bir Ti-SALEN kompleksi kullanarak katalitik asimetrik pinakol eşleşmesini bildirmiştir (Chatterjee, vd., 2003). Ti(IV)-SALEN kompleksi titanyumtetraizopropoksitin SALEN ile karıştırılmasını takiben trimetilsilil klorit ile ligant değişimi yapılarak kolayca hazırlanabilir. Ti(IV) kompleksinin Zn ile indirgenmesi, aldehitlere reaksiyona girerek hidrobenzoin'in kiral titanyum alkoksitini üreten bir Ti(III) türü oluşturmaktadır. Trimetilsilil klorür ile muamele, disilil hidrobenzoin üretir, Ti(IV) kompleksini yeniden üretir ve TBAF ile desililasyonun ardından kiral hidrobenzoin vermektedir.



Şekil 1. 14. Benzaldehitin katalitik asimetrik pinakol eşleşmesi.

1.1.6. Kiral Hidrobenzoin Türevlerinin Sentezi

Hidrobenzoin, onun türevlerini oluşturmak için çeşitli sentezlerde sıklıkla kullanılır (Şekil-1.15).



Şekil 1. 15. Bazı kiral hidrobenzoinin türevleri

1,2-Difenil-1,2-etilendiamin, hidrobenzoin'in mesilasyonu ile hazırlanır, ardından asimetrik hidrojenasyon, asimetrik transfer hidrojenasyonu ve asimetrik oksidasyon da dahil olmak üzere çeşitli asimetrik reaksiyonlar için kiral ligant olarak kullanılır. Önceki bölümde belirtildiği gibi, asimetrik transfer hidrojenasyon, kiral hidrobenzoin'in hazırlanması için kullanışlıdır. Bu nedenle, asimetrik transfer hidrojenasyon, onu katalizör olarak kullanarak yeniden kiral hidrobenzoin üretir. Aynı azot ligantı olarak Andersson, iki aşamada hidrobenzoin'den C_2 -simetrik bisaziridinleri hazırladı ve osmiyum (dihidroksilasyon), paladyum (allilalkilasyon) ve bakır (siklopropanasyon) dahil olmak üzere geçiş metalleri kullanan çeşitli asimetrik dönüşümlerde kiral ligant olarak kullanımlarını göstermiştir (Tanner, vd., 1998). Biseter ligantı (Tomioka eteri) organolityum reaksiyonunda sıklıkla kullanılmaktadır, Hidrojenbenzoin'in benzen halkasının hidrojenasyonu 1,2-disikloheksil-1,2-etandiol vermektedir.

1.2. Kiral Hidrobenzoin'in Asimetrik Sentezdeki Uygulamaları

Kiral kimyadaki hidrobenzoin'in çok yönlülüğü, oksijen atomunun ve iki aril grubunun doğasına atfedilebilir. Oksijenin metal iyonlarına koordinasyon yeteneği,

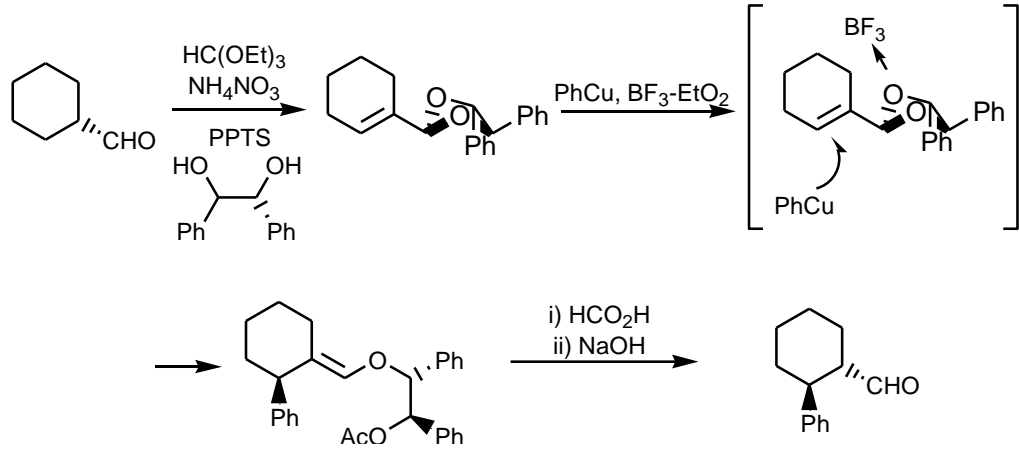
nükleofil veya ayrılan grup olarak sentetik kullanılabilirlik, diğer kiral ligantlardan farklı olan asimetrik sentezde benzersiz özellikler gösterir.

1.2.1. Hidrobenzoin'in Kiral Yardımcı Madde Olarak Uygulamaları

Difeniletlen grubunun kiral yapısı, çok işlevli diol grupları ve kolay temin edilebilirliğinden dolayı, hidrobenzoin asimetrik sentezde uzun süre stokiometrik bir madde olarak kullanılmıştır. Hidrobenzoin'in hidroksil grubunun sayesinde kolayca, ketal, asetal, eter veya estere kolayca dönüştürülmektedir. Substrat, komşu gruptaki hidrobenzoin'in kiral yapısının stereokimyasal etkisi ile enantiyoseçimli olarak dönüştürüldükten sonra hidrobenzoin çıkarılır. Genellikle, hidroliz veya hidrojenoliz ile kolayca uzaklaştırılır. Stokiometrik uygulama; yeni bir kiral merkezin, hidrobenzoin'den türetilen komşu kiral grubun etkisi ile yaratıldığı kiral yardımcı madde ve yeni bir kiral merkezin doğrudan hidrobenzoin'den sağlandığı kiral reaktif olarak iki kategoriye ayrılabilir.

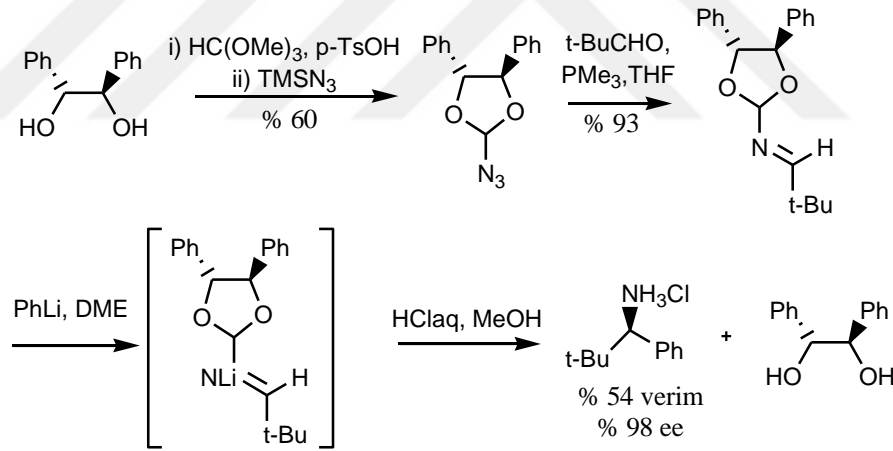
1.2.1.1. Karbon Nükleofili ile Asimetrik Katılmada Kiral Hidrobenzoin

Bir karbon nükleofili ile asimetrik 1,2 veya 1,4 katılması, reaksiyon merkezinin komşu grubunda indüklenen kiral hidrobenzoin'in stereokimyasal etkisi ile gerçekleştirilebilir. Hidrobenzoin genellikle bir ketal parçası olarak verilir ve reaksiyonun tamamlanmasından sonra çıkarılır. Mangeney, sikloheksen veya siklopenten karboaldehitlerden türetilmiş asetallerin, fenil bakır ve bor trifluorür bölgesi ve diastereoseçici olarak reaksiyona girdiğini bildirmiştir (Şekil-1.16) (Mazé, vd., 2001).



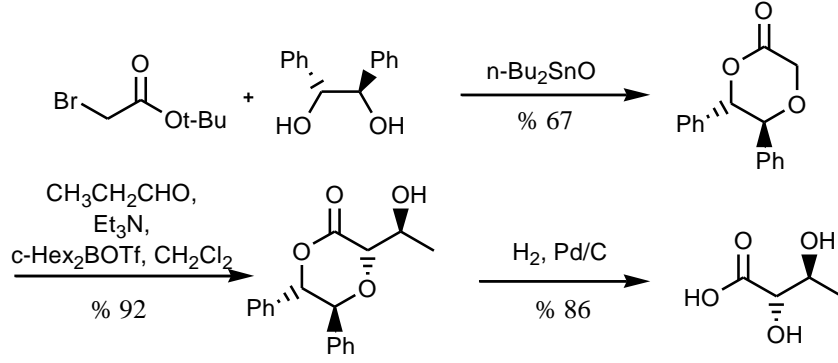
Şekil 1. 16. Sikloheksen aldehit türevine fenil bakırın asimetrik katılması.

Charette, kiral yardımcı maddeler olarak orto-açilimin taşıyan hidrobenzoin'i sentezlemiş ve organolityum reaktiflerinin iminlere nükleofilik katılmasını test etmiştir (Şekil-1.17) (Boezio, vd., 2003).



Şekil 1. 17. Kiral hidrobenzoin yardımcı maddeleri taşıyan iminlere organolityumun asimetrik katılması.

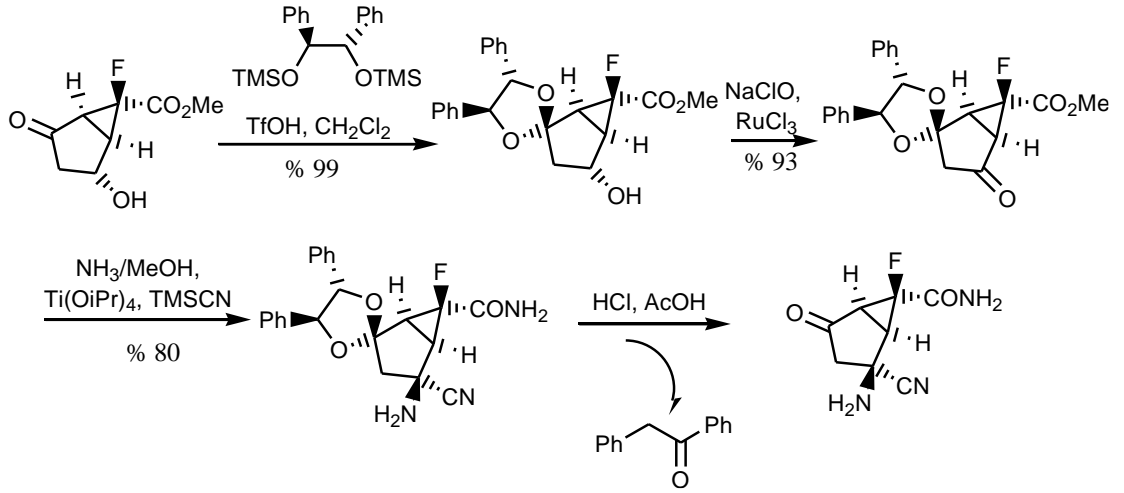
Asimetrik aldol reaksiyonunda, glikolatın aldehitle reaksiyonundan anti-diol elde etmek genel olarak zordur. Glikolat siklizasyonu ile sabit bir *E*-konformasyonda ise, bir anti-seçici aldol reaksiyonu meydana gelebilir. Andrus, kiral hidrobenzoin'den türetilen oksapiron bor enolatın anti-selektif bir aldol reaksiyonuna uğradığını bildirmiştir (Şekil-1.18) (Andrus, vd., 2000).



Şekil 1. 18. Bir oksopirin boronat ile anti-seçici glikolat aldol katılması.

1.2.1.2. Asimetrik Strecker Sentezinde Kiral Hidrobenzoin

Metabotropik glutamat reseptörleri (mGluRs), parkinson ve alzheimer hastalığı gibi merkezi sinir sistemi bozukluklarının geniş bir yelpazesi için öncü bileşik olarak dikkat çekmektedir. Bir mGluR2/3 agonistinin öncü yapısı olarak, oluşumu bir bisiklo[3.1.0]heksan iskeletiyle sabitlenmiş ve etkili bir sentetik yol geliştirmek için uğraşan bazı gruplar, bir glutamik asit bulmuşlardır. Önemli adımlardan biri, beş üyeli bir halka üzerinde bir kiral amino asidin nasıl oluşturulacağını belirlemektir. Yasuda, MGS-0028'in amino asiti parçasını hazırlamak için asimetrik Strecker sentezi ile ilgili olarak, komşu karbonil gruplarına kiral koruyucu grupların katılmasını incelemiş ve (*S,S*)-hidrobenzoin'in, asetik asitte asimetrik indüksiyon için en iyi kiral yardımcı olduğu keşfetmiştir (Şekil-1.19) (Tan, vd., 2005).

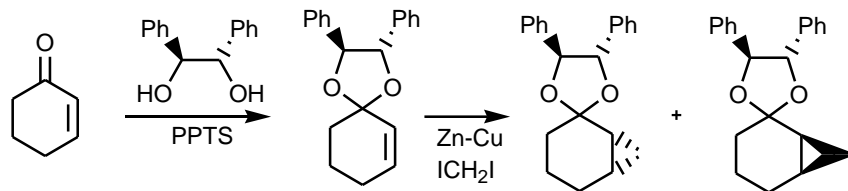


Şekil 1. 19. Asimetrik Strecker sentezi ile MGS-0028'in amino asit kısmını hazırlamak

İstenilen aminonitril asit muamelesiyle koruma kaldırıldıktan sonra elde edilmiştir. Bu işlem sırasında, ketal kısımdan hidrobenzoin benzilfenilketona dönüştürülmüş; Bu keton daha sonra ekstraksiyon ile kolayca ayrılmıştır.

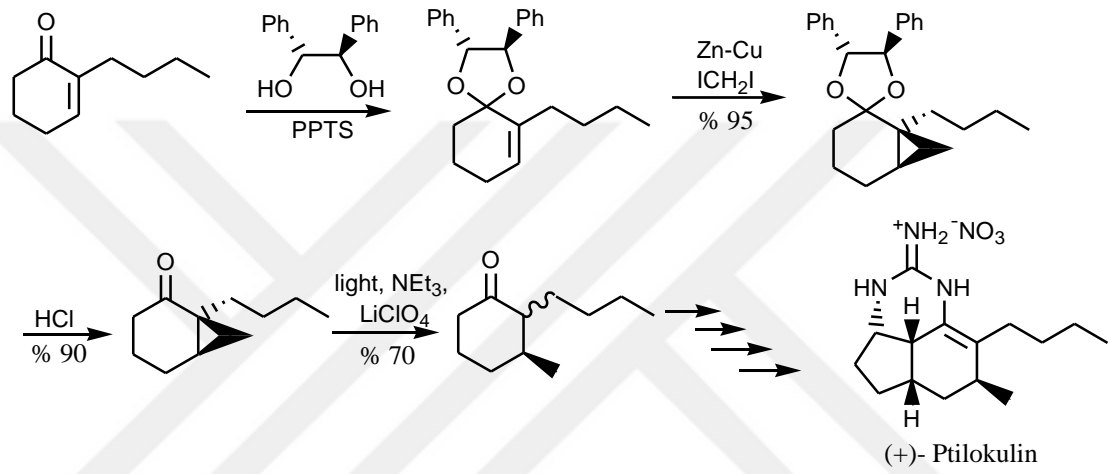
1.2.1.3. Asimetrik Siklopropanasyonda Kiral Hidrobenzoin

1989'da Mash, 2-sikloalken-1-on (*S,S*)-hidrobenzoin ketalin, fazla miktarda Simmons-Smith reaktifiyle muamele edilerek etkili ve yüksek derecede diastereoseçici siklopropanasyona girdiğini bildirmiştir. Örneğin, 2-sikloheksen-1-on (*S,S*)-hidrobenzoin ketal % 87-90 bir verimle diastereomerik norkaranon ketalin kristal halindeki bir karışımını 19/1 oranında verdi. Bu karışımın bir yeniden kristalleştirilmesi, diastereomerik olarak saf bileşiği vermiştir (Şekil-1.20) (Mash ve Torok, 1989).



Şekil 1. 20. 2-Sikloalken-1-on hidrobenzoin ketallerinin asimetrik siklopropanasyonu

Asimetrik siklopropanasyon, halka açma reaksiyonu ile kombinasyon halinde bir enonun metilasyonu olarak kullanılabilir. Cossy, alkil ile yer değiştirmiş bisiklo[4.1.0]heptanonların trietilamin ile foto redüksiyonunun karşılık gelen 3-metilsikloalkanonlara yol açtığını bulmuştur. Bu reaksiyonu antimikrobiyal aktiviteyi gösteren doğal ürün olan (+)-Ptilokulin sentezine uygulamıştır. (Cossy ve BouzBouz, 1996). (*R,R*)-Hidrobenzoin, bir sikloheksenon türevine, % 92 diastereomerik fazlalığı olan kiral siklopropan verecek şekilde, Simmons-Smith reaksiyonunu takiben, ketalleştirme yoluyla katılmıştır (Şekil-1.21).



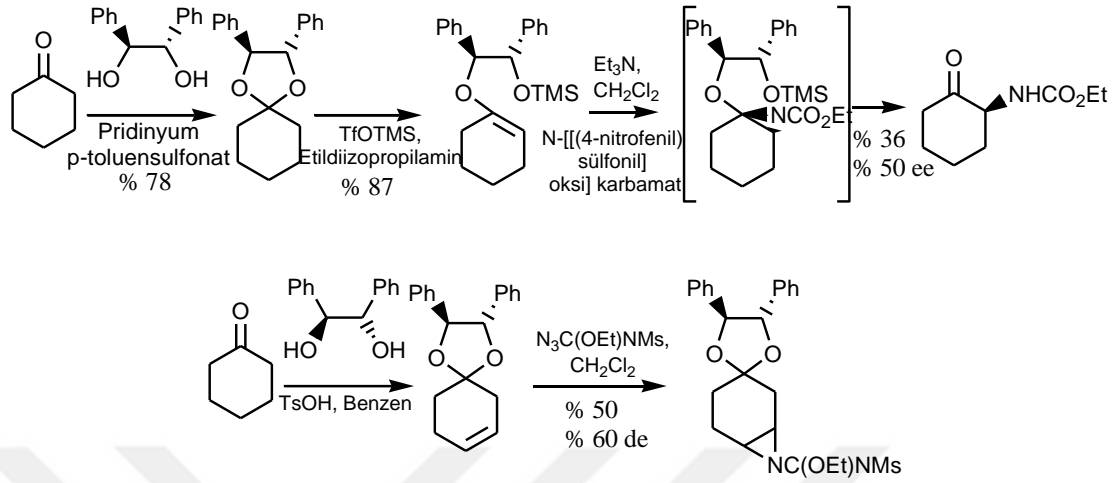
Şekil 1. 21. Asimetrik siklopropanasyon yolu ile (+) - Ptilokulin sentezi.

Siklopropil ketonun asetonitril içerisinde trietilamin varlığında ışınlanması, istenen kiral metil ketonu vermiştir. Epimerizasyon kaçınılmazdı; fakat, epimerler karışımı (+)-Ptilokaulin'e dönüştürmüştür.

1.2.1.4. Asimetrik Azirdinasyonda Kiral Hidrobenzoin

Asimetrik azirdinasyon reaksiyonu bir amino grubunun bir olefin grubuna enantiyoseçimli eklenmesinin yanı sıra siklopropanasyon olarak da kullanılabilir, ancak hidrobenzoin ile kiral yardımcı yöntem yüksek seçicilik elde etmemiştir. Tardella, N-[[[(4-nitrofenil)sülfonil]oksi] karbamat'ın enol eter taşıyan kiral hidrobenzoin ile reaksiyonunun ana ürün olarak 2-(etoksikarbonilamino) sikloheksanon'u verdiğini bildirmiştir; bununla birlikte, seçicilik ılımlı bir seviyede

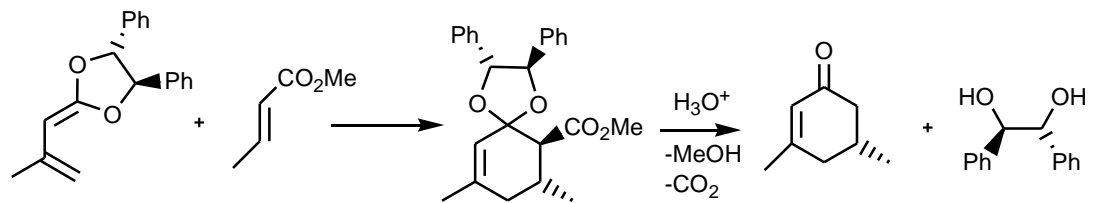
gözelemlendi. (Fioravanti, vd., 1991). Benzer şekilde, ketalden γ -konumunda asimetrik azirdinasyon da rapor edildi (Şekil-1.22) (Fioravanti, vd., 1997).



Şekil 1. 22. Hidrobenzoin ketallerin asimetrik aziridinasyonu.

1.2.1.5. Asimetrik Halka Oluşumunda Kiral Hidrobenzoin

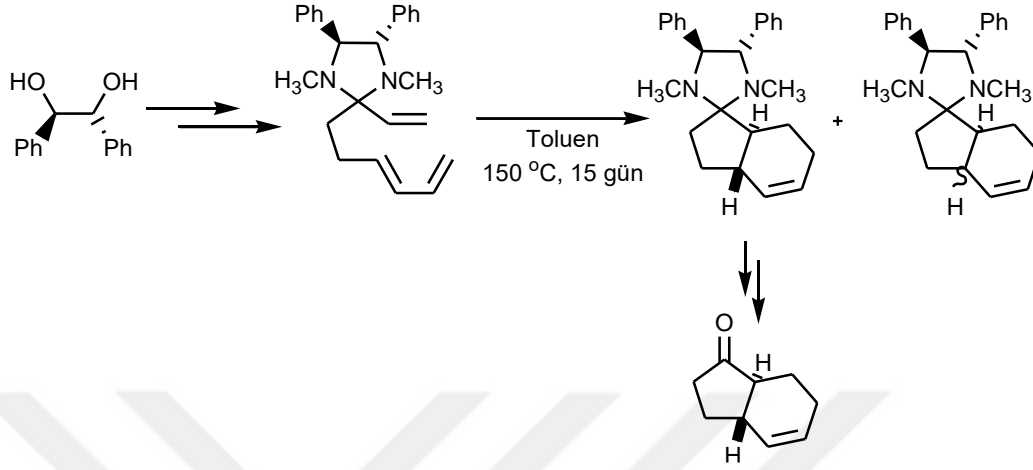
Asimetrik halka oluşumu, iki kirale merkezin stereokimyasını bir adımda kontrol etmeyi sağlar. Hidrobenzoin ile modifiye edilmiş dien, 1989'da Konopelski tarafından asimetrik bir Dielse-Alder reaksiyonuna uygulanmıştır (Şekil-1.23) (Konopelski ve Boehler, 1989).



Şekil 1. 23. Kiral hidrobenzoin'den türetilmiş keten asetallerinin asimetrik halka katılması.

Stereoseçici Dielse-Alder reaksiyonları, dien ve dienfilin, kirale hidrobenzoin'den türetilmiş 1,2-difenil etilen omurga ile birleştirilmesiyle oluşabilir.

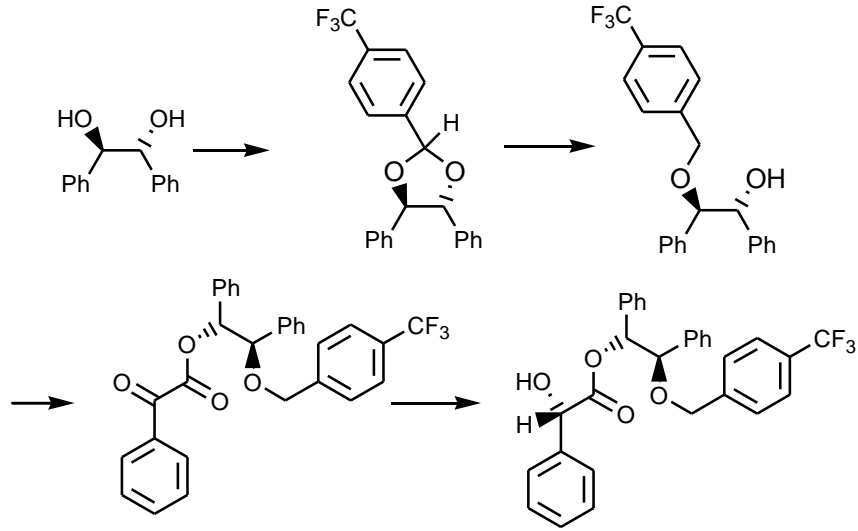
Jung, moleküllerarası bir Dielse-Alder reaksiyonunun diastereoseçici olarak ilerlediğini ve kiral ketonları iyi bir verimle elde ettiğini bildirmiştir (Şekil-1.24)(Jung ve Huang, 2000).



Şekil 1. 24. Asimetrik intramoleküler Dielse-Alder reaksiyonu.

1.2.1.6. Asimetrik İndirgenmede Kiral Hidrobenzoin

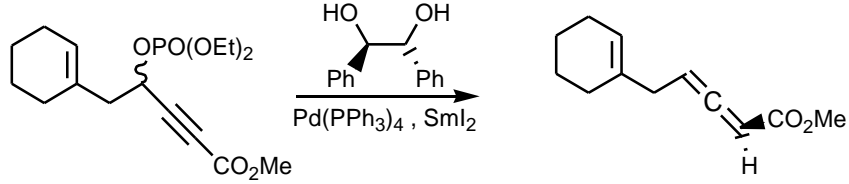
α -Ketoasit, ketonların katalitik asimetrik indirgemesinde halen zor bir substrat halindedir. Heterojen kiral katalizörler α -ketoasit için iyi bir enantiyoseçimlilik gösterirlerse de, heterojen kiral katalizörler endüstriyel olarak genellikle mevcut değildir. Prelog'un kiral alkol taşıyan α -keto esterlerin diastereoseçici indirgemesi pratik değere sahiptir. Rosini, kiral hidrobenzoin'den üç aşamalı olarak hazırlanan bir α -ketoesterin, birkaç ajan ile indirgenebildiğini ve bunun da, karşılık gelen α -hidroksiesterin orta dereceli diastereoseçiciliğe sahip olduğunu bildirdi. Bu seçiciliğin, hidrobenzoin tarafından karbonilin bir yüzünün korunduğundan kaynaklandığı yorumlanmıştır (Şekil-1.25) (Scafato, vd., 2002).



Şekil 1. 25. Kiral yardımcı madde olarak hidrobenzoin kullanılarak α -keto asitin asimetrik indirgenmesi

1.2.1.7. Asimetrik Protonasyonda Kiral Hidrobenzoin

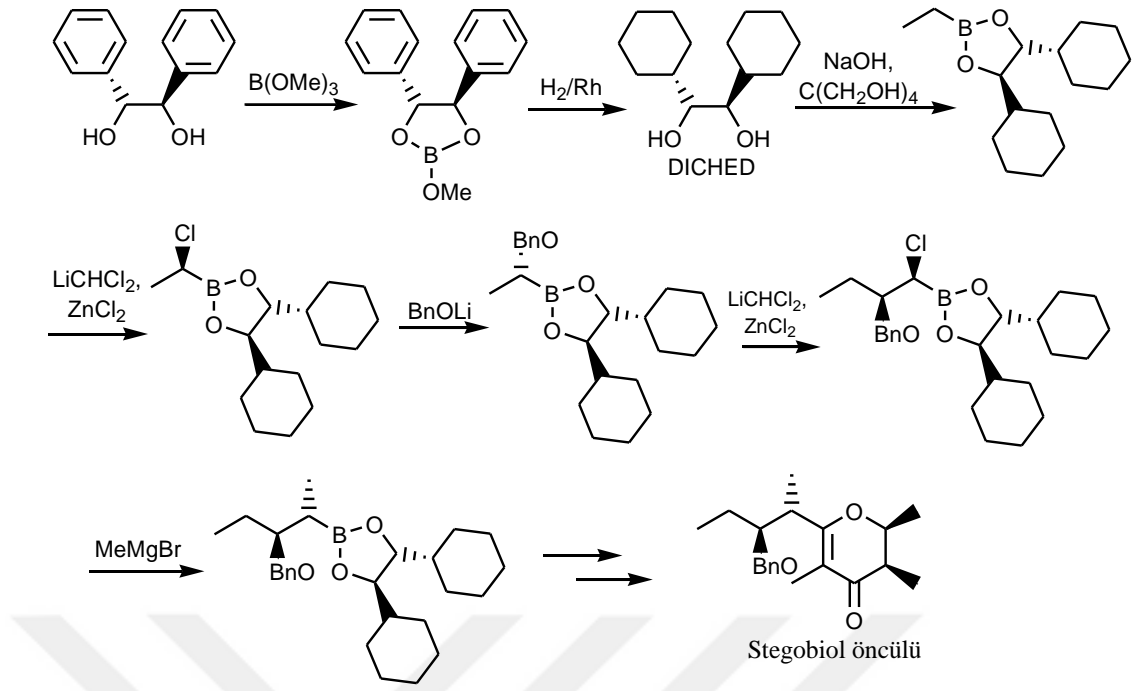
Bir prostereojenik merkezin enantiyoseçimli protonlanması kavramsal olarak basittir ve enantiyomerik olarak saf bileşiklerin hazırlanması için cazip bir yol olduğu bildirilmektedir. Bu raporların çoğunluğu stereokimyasal açıdan kararsız bir proton alıcısı için kiral proton kaynağının stokiometrik bir miktarını kullanmaktadır. Kiral allenik esterlerin sentezinde özellikle Lewis asidi olan samaryum(III) aracılı enantiyoseçimli protonlamada propargilik fosfatlar kullanılmaktadır. Kiral allenik esterler doğal ürünlerin değerli ara maddeleridir. Bu reaksiyonda indirgeme, samaryum üzerinde koordine edilen bir alkolün proton transferi ile gerçekleşir. Mikami, SmI_2 aracılı propargilik fosfat redüksiyonunun rasemizasyon ile ilerlediğini ve bu karbanionik samaryum(III) türlerinin bir propargilik ara madde vasıtasıyla rasemizasyon yaptığını keşfetmiştir. Bu bulguyu rasemik propargilik fosfatların dinamik kinetik ayrışmasına uygulamış ve son derece enantiyo-zenginleştirilmiş allenik esterin, bu sistemde bir kiral proton kaynağı olarak hidrobenzoin kullanılarak elde edildiğini bulmuştur (Şekil-1.26) (Mikami ve Yoshida, 2001).



Şekil 1. 26. Kiral hidrobenzoin kullanılarak propargilik esterin dinamik kinetik protonlanması.

1.2.1.8. Asimetrik Katılda Kiral Hidrobenzoin

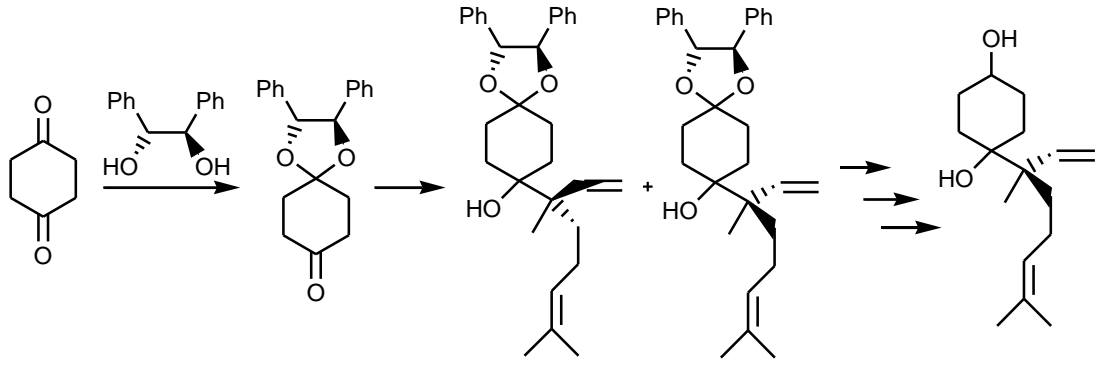
Borik esterlerin iki alkoksi grubu ve bir reaktif alkil grubu vardır; bu nedenle, borik asit esterleri reaksiyonunda, kiral diol ile stereoseçimliliği kontrol etmek mümkündür. Matteson, kiral diolleri taşıyan borik asit esterlerinin asimetrik klorometilen katılmasını incelemiş ve hidrobenzoin'den türetilmiş 1,2-disikloheksil-1,2-etandiolün (DICHEd) bu reaksiyon için iyi bir denetleyici olduğunu göstermiştir (Matteson reaksiyonu) (Matteson, 2003). DICHEd, 2-metoksi-4,5-difenil-1,3,2-dioksaborolan'ın katalitik hidrojenasyonu ile hazırlanır. Matteson, klorometilen grubunun asimetrik katılma tepkimesiyle tekrarlanan, böceklerin feromonları olan Stegobiol'un öncülünü sentezlemiştir (Şekil-1.27) (Matteson ve Man, 1993).



Şekil 1. 27. DICHED aracılığı ile metilen grubunun asimetrik katılması

1.2.1.9. Kiral *p*-Benzokininonun Asimetrik Reaksiyonunda Kiral Hidrobenzoin

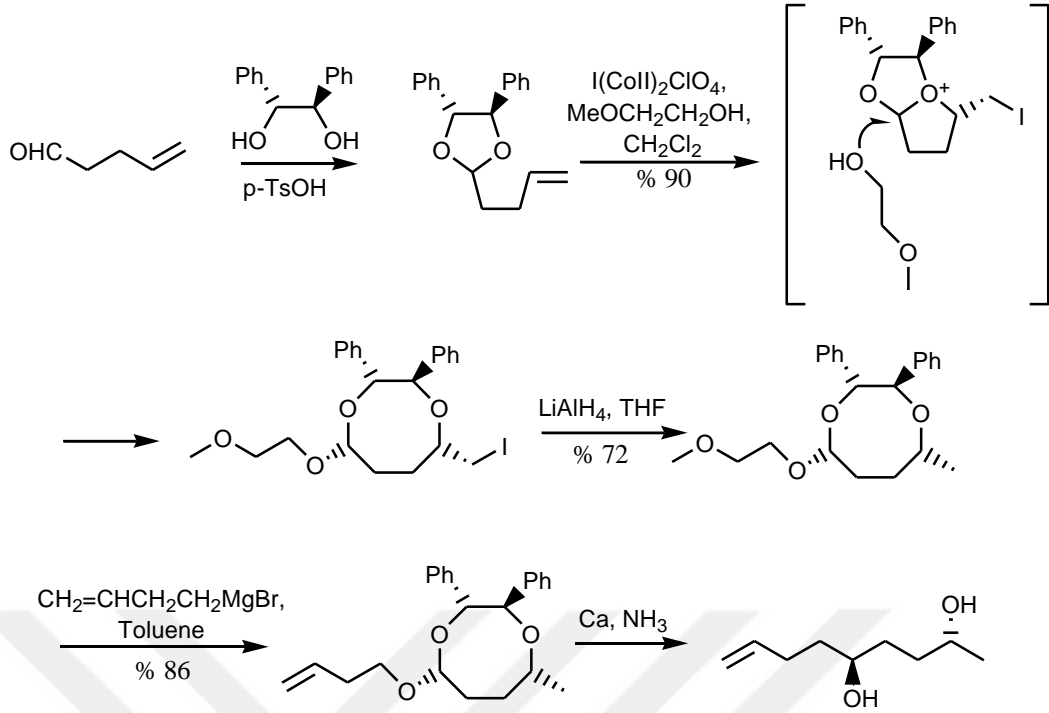
March, *p*-benzokininon ve hidrobenzoin'den türetilen bir kiral monoketal sentezledi ve kiral sikloheksan halkası üzerindeki çeşitli sterik kontrollerde kullanışlılığını ortaya koydu. (de March, vd., 1995). Busque, hidrobenzoin taşıyan 1,4-sikloheksandion monoketalin asimetrik dönüşümünü bildirdi. Ne yazık ki, enantioseçimli reaksiyon, kiral monoketalin alkilasyonunda gözlenmedi. Diastereomerin tekrarlanan kristalleştirme ile ayrılması başarıyla bir enantiosaf araç sağladı ve (*R*)-(-)-sporoknol'e dönüştürüldü (Şekil-1.28)(Alibés, vd., 2006).



Şekil 1. 28. Kiral sikloheksan monoketalden sporoknol'ün asimetrik sentezi

1.2.2. Hidrobenzoin'in Kiral Reaktif Olarak Kullanılması

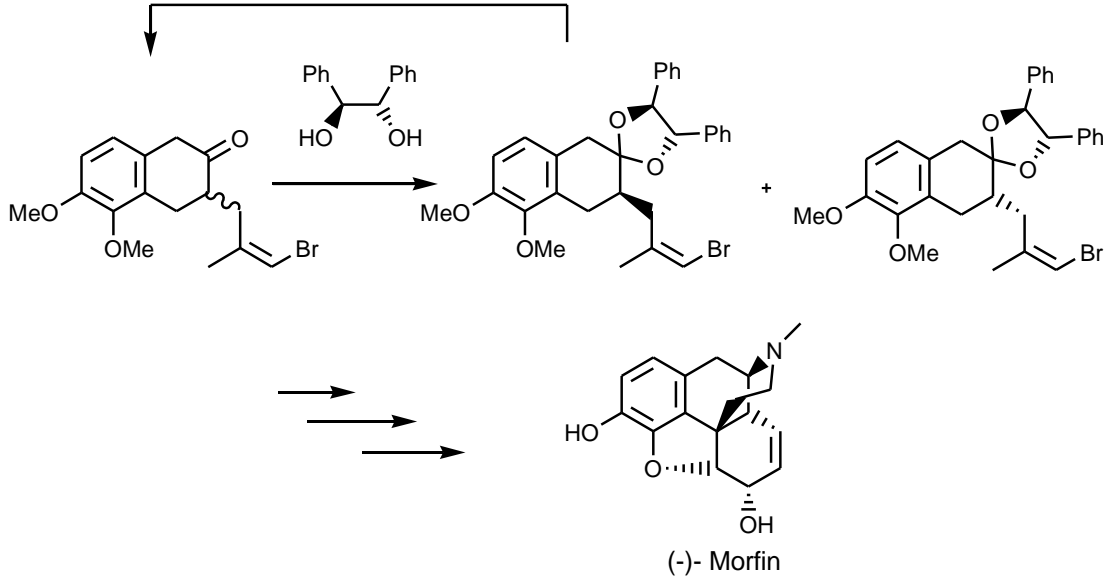
Hidrobenzoin'in oksijeni, elektrofilik karbonlara karşı nükleofilikliğe sahiptir. Bu özelliklerin kullanılmasıyla kiral transfer ile birlikte kiral hidrobenzoin'den, prokiral karbon üzerine yeni bir oksijen fonksiyonel grubu dahil edilebilir. Bir difeniletilen grubu hidrojenoliz ile kolaylıkla giderilebilir. Bu tür reaksiyonlarda hidrobenzoin iki rol oynar: oksijen kaynağı ve kiral kontrol. Fujioka, asimetrik sentezden elde edilen, oksijen atomunun nükleofilliğine dayanan kiral hidrobenzoin'in çeşitli uygulamalarını araştırmıştır. Fujioka, kiral 1,4- ve 1,5-diollerin en-asetalden sentezlenebileceğini, yani karşılık gelen aldehit ve hidrobenzoin'den hazırlandığını bildirmiştir (Fujioka, vd., 1996). Fujioka'nın kimyasının kilit basamağı, iki beş üyeli halkayla kaynaşmış bir oksanyum ara maddesinin stereoseçici oluşumudur ve ardından sekiz üyeli siklik eteri veren kiral hidrobenzoin içeren alkoksidin stereoseçici saldırısıdır. Her iki basamağın stereoseçici kiral hidrobenzoin ile kontrol edilir. Kiral hidrobenzoin birimi, katalitik hidrojenoliz veya Birch indirgemesi ile kolayca çıkarılır. Bu reaksiyon, bir en-aldehitten kiral 1,4- ve 1,5-diollerin sentezi için genel bir strateji vermektedir (Şekil-1.29).



Şekil 1. 29. Bir intramoleküler haloeterleştirme reaksiyonu yoluyla 1,4-diolün asimetrik sentezi.

1.2.2.1. Hidrobenzoin'in Enantiyomerlerin Ayrışması için Kiral Reaktif Olarak Kullanılması

Keton fonksiyonel grubuna sahip bileşiklerin optik ayrışmasında, genellikle kiral diolden türetilen bir diastereomer karışımı ayırım için kullanılır. Taber, (-)-morfin sentezi için α -alkillenmiş sikloheksanon türevlerinin enantiyomerlerinin ayrışmasında kiral hidrobenzoin'i kullanmıştır. bu sentezde, istenmeyen izomerden, asidik koşullar altında korumanın kaldırılmasıyla kolaylıkla kurtulmuştur (Şekil-1.30) (Taber, vd., 2002).



Şekil 1. 30. İntramoleküler haloeterleştirme ile asimetrik desimetrizasyon.

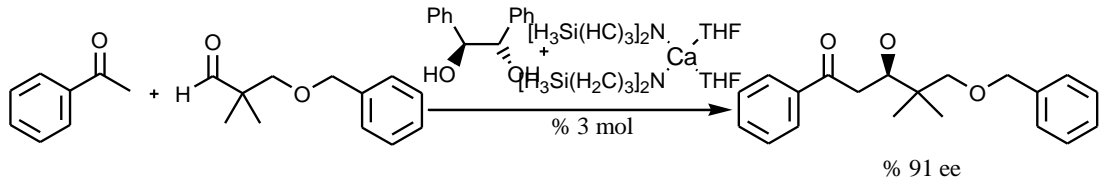
1.2.3. Asimetrik Reaksiyonlarda Kiral Hidrobenzoin'in Katalitik Uygulamaları

C₂-Simetrik çift dişli bileşikler, asimetrik reaksiyonlarda kiral ligant olarak sıklıkla kullanılır. Hidrobenzoin, asimetrik sentezde kiral ligantlar olarak kullanılan temsili diollerden biridir.

1.2.3.1. Asimetrik Aldol Reaksiyonunda Kiral Hidrobenzoin

Asimetrik aldol reaksiyonunun uzun bir öyküsü olup kiral kimyada güncel bir konudur. Organokatalizörler ile organometal katalizörleri de içeren çeşitli kiral katalizörler son zamanlarda birçok grup tarafından incelenmiştir. Hidrobenzoin de bu reaksiyonda çeşitli şekillerde kullanılmıştır. Kiral hidrobenzoin türevleri ile bir Lewis asit kompleksinin uygulamaları çeşitli gruplar tarafından incelenmiştir. Noyori, kiral hidrobenzoin'den hazırlanan kalsiyum alkoksitleri kullanarak ketonların ve aldehitlerin katalitik asimetrik aldol reaksiyonunu bildirmiştir (Suzuki, vd., 2001). Kiral bir hidrobenzoin/kalsiyum kompleksi, ilgili aldol ürünleri vermek üzere asetofenon ile alifatik aldehitlerin reaksiyonunu katalize etmektedir.

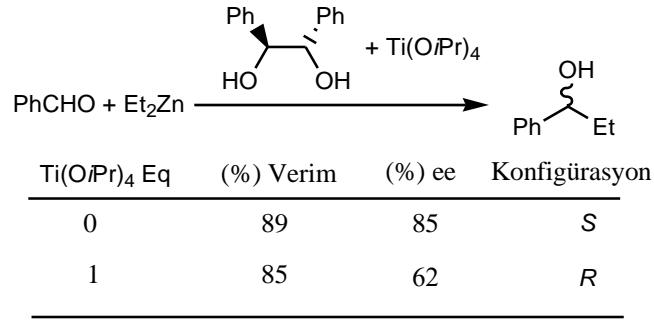
Bu yöntem, % 91 ee ve % 76 verimle kiral hidroksiketon sentezini kolaylaştırmaktadır. (Şekil-1.31).



Şekil 1. 31. Hidrobenzoin-kalsiyum katalizörü ile asimetrik aldol reaksiyonu.

1.2.3.2. Asimetrik Dietilçinko Katılmasında Kiral Hidrobenzoin

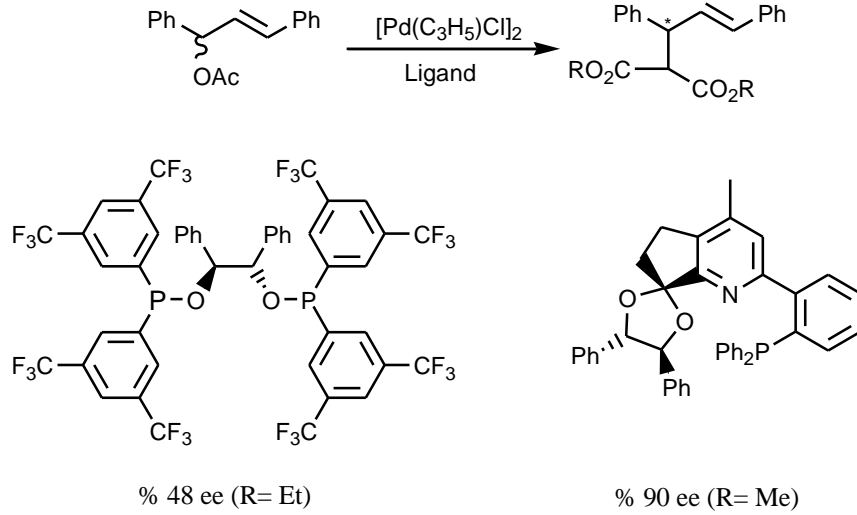
Dietilçinko'nun prokiral aldehit'e katalitik asimetrik katılması genellikle kiral ligantlar olarak β -amino alkoller veya diaminler kullanılarak geliştirildi. Salvadori, 1990 yılında, kiral hidrobenzoin ile kurulan asimetrik dietilçinko katılmasının ilk örneğini bildirmiştir (Rosini, vd., 1990). Salvadori, dietilçinko ile toluen içerisine (*S,S*)-hidrobenzoin eklemiş ve oda sıcaklığında karıştırmıştır. Reaksiyon 0 °C'ye soğutulduktan sonra, aldehit eklenerek ve homojen çözelti oda sıcaklığında 20 saat karıştırılmıştır. İlgili (*R*)-alkol elde edilmiş; ancak, uzun bir reaksiyon zamanı ve orta seviyede enantiyomerik fazlalık gözlemlenmiştir. Joshi, Salvadori'nin katalizörünün çinko monoalkoksit olduğunu ve katalizör oluşumu sırasında sıcaklığı yükselterek reaktiviteyi ve enantiyomerik fazlalığı artırdığını tahmin etmiştir (Prasad ve Joshi, 1996). Ayrıca bu reaksiyonun stereokimyasal sonucu titanyumtetraizopropoksit ilavesi ile değişkenlik göstermektedir. Titanyumtetraizopropoksit yokluğunda elde edilen enantiyomerik oranlar, (*S*)-enantiomerini desteklerken, titanyumtetraizopropoksit kullanımından elde edilen oranlar, (*R*)-enantiomer oluşumunu desteklemektedir. Karşıt enantiyomerlerin oluşumu, çinko veya titanyumun yol açtığı farklı geçiş durumlarına atfedilmektedir (Şekil-1.32).



Şekil 1. 32. Asimetrik dietilçinko katılması

1.2.3.3. Asimetrik Allilik Alkilasyonda Kiral Hidrobenzoin

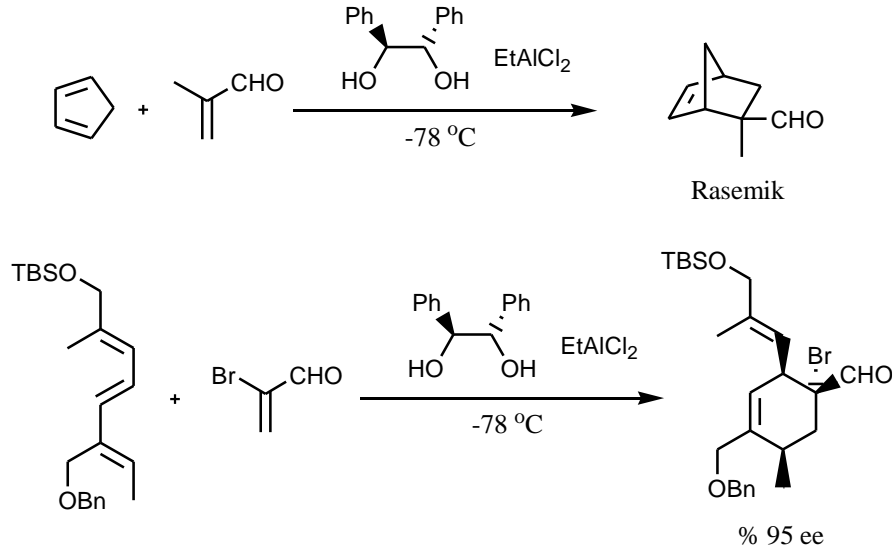
Asimetrik sentezde paladyum katalizli asimetrik allilik alkilasyon en çok çalışılan reaksiyonlardan biridir. Allilik alkilasyonda kullanılan muazzam ligantlar arasında hidrobenzoin de kiral bir ligant olarak kullanılır. RajanBabu, kiral temel bileşiklerin öncülleri olarak birkaç C₂-simetrik diolü inceledi; fakat, hidrobenzoin, dietil tartrat veya BINOL ile karşılaştırıldığında iyi bir sonuç vermedi (Clyne, vd., 1999). Wilson, 2-kloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-[1] pirindin-7-on ve bir dizi süstitüe edilmiş kiral C₂-simetrik 1,2-etandiolden bir dizi P, N-ligantı hazırlamıştır; ve bunları paladyum katalizli asimetrik allilik alkilasyon reaksiyonlarında kullanmıştır. Bu dioller arasında en iyi sonucu (% 90 ee) ile hidrobenzoin vermiştir (Şekil-1.33) (Lyle, vd., 2004).



Şekil 1. 33. Kiral ligant olarak hidrobenzoin kullanılan paladyum katalizli asimetrik alilik alkilasyon.

1.2.3.4. Asimetrik Diels-Alder Reaksiyonunda Kiral Hidrobenzoin

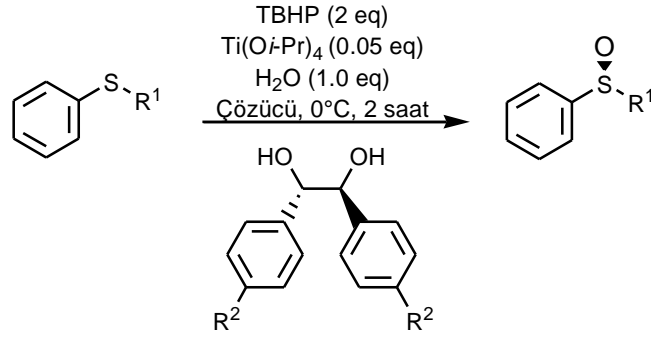
Kiral bir Lewis asidi ile katalize edilen asimetrik Diels-Alder reaksiyonu, çok çalışılan bir reaksiyondur ve pek çok sentez örneğinde uygulanır; fakat hidrobenzoinin Lewis asit kompleksleri tatmin edici bir sonuç vermemiştir. Kagan, siklopentadienin asimetrik Diels-Alder reaksiyonunda kiral diol ve etil alüminyum diklorürden hazırlanan kiral bir diolalüminyum kompleksinin uygulanmasını bildirmiştir; fakat, hidrobenzoin asimetrik indüksiyon göstermemiştir (Rebiere, vd., 1990). Marshall, dietil alüminyum klorürden hazırlanan kiral bir hidrobenzoin-alüminyum kompleksinin, yüksek enantiomerik fazlalıkta ürüne dönüştüğünü bildirmiştir (Marshall ve Xie, 1995). Fakat iki değerlikli oksijen ligantı olan bir Lewis asit kompleksi, asimetrik Diels-Alder reaksiyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu uygulamada hidrobenzoin'in kullanımı sınırlıdır (Şekil-1.34).



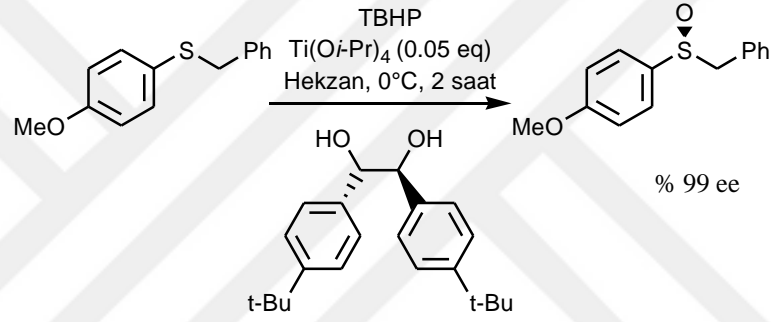
Şekil 1. 34. Hidrobenzoin-Lewis asidi kompleksi ile katalize edilmiş asimtrik Diels-Alder reaksiyonu.

1.2.3.5. Sülfitin Asimetrik Oksidasyonunda Kiral Hidrobenzoin

Kagan ve Modena'nın öncülük etmesinden sonra, dietil tartarat gibi kiral dioller esasen sülfitin hidroperoksit ile asimetrik oksidasyonunda titanyum kompleksi olarak kullanılmıştır (Di Furia, vd., 1984). Hidrobenzoin aynı zamanda asimetrik oksidasyon ile kiral sülfoksidin pratik sentezinde de kullanılabilir. İlk örnek olarak, Yamamoto, o-tolil-hidrobenzoin'in, Kagan'ın kullandığı sülfitin asimetrik oksidasyonunda iyi bir enantioseçimlilik gösterdiğini bildirmiştir (Yamamoto, vd., 1989). Bir kiral hidrobenzoin-titanyum kompleksinin aracılık ettiği arilmetil sülfidlerin katalitik asimetrik oksidasyonunu geliştiren Rosini tarafından önemli ilerleme kaydedilmiştir (Donnoli, vd., 1998). Kiral sülfoksitler % 60-73 verimle ve yüksek enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir. Sülfidlerin oksitlenmesinde kullanılan diğer Ti-alkolatların aksine, 1,2-di(4-tertbutil)fenil-1,2-diolün Ti-kompleksi hekzan içinde çözünür ve klorlu çözücü olmaksızın yüksek reaktivite ve enantioseçimlilikle sağlanır (Şekil-1.35).

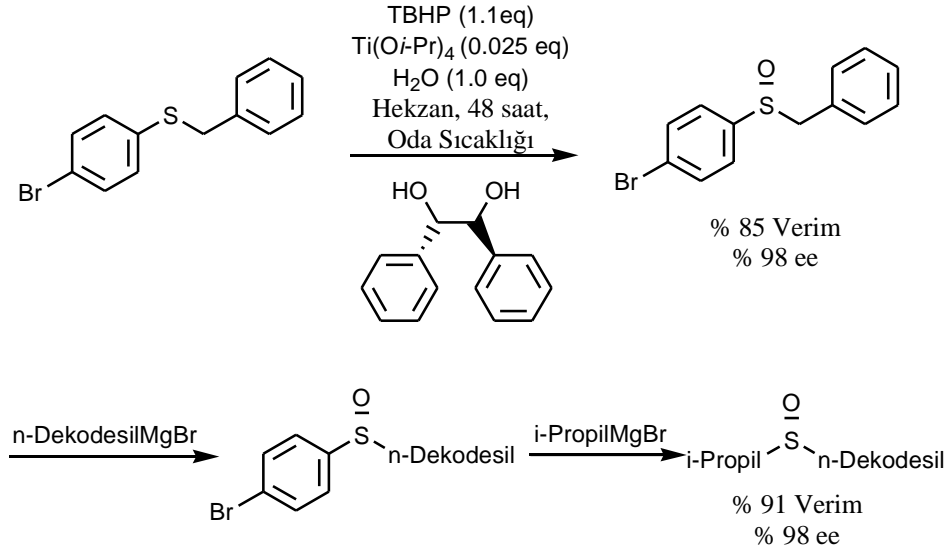


R ¹	R ²	Çözücü	Verim(%)	ee(%)
Me	H	CCl ₄	63	80
n-Bu	H	CCl ₄	69	80
PhCH ₂	H	CCl ₄	73	99
Me	t-Bu	Hekzan	73	82



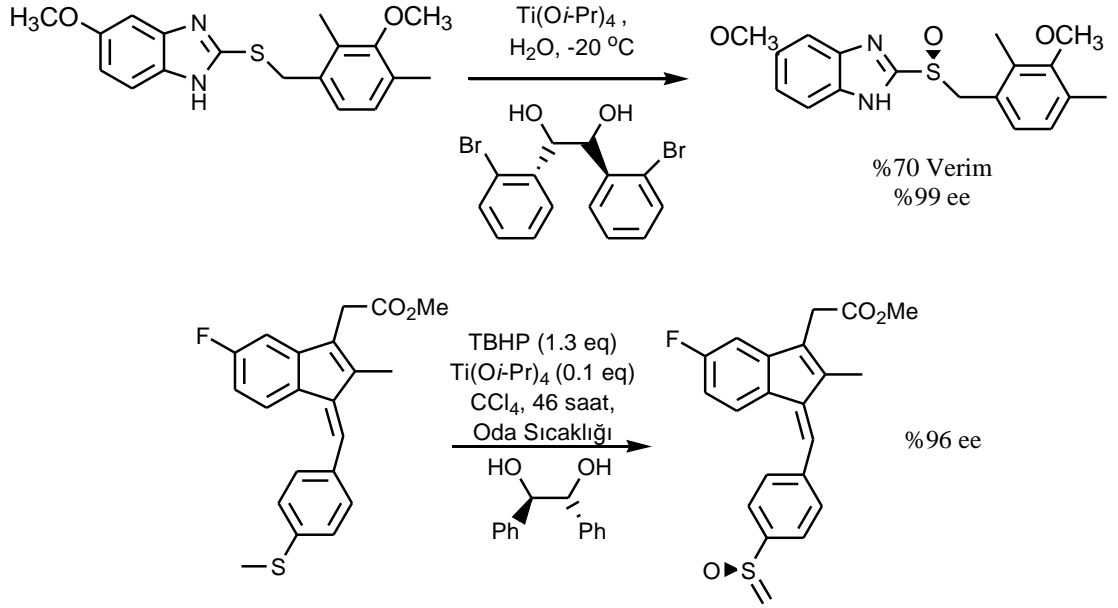
Şekil 1. 35. Sülfidin Asimetrik Oksidasyonu

Naso, sülfidin asimetrik oksidasyonunu kiral hidrobenzoin ile genişletti. Naso, kiral benzil *p*-bromofenil sülfoksidi sentezledi ve ardışık sübstitüsyon reaksiyonuyla onu kiral dialkil sülfoksite dönüştürmüştür (Şekil-1.36) (Capozzi, vd., 2002).



Şekil 1. 36. Ardışık sübstitüsyon reaksiyonu ile kiral dialkil sülfoksidin hazırlanması

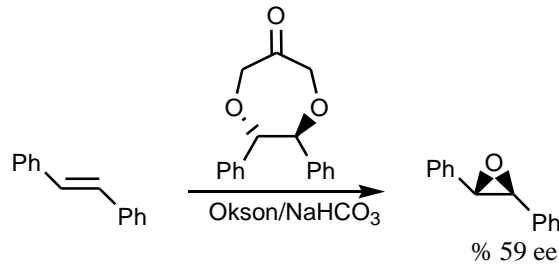
Jiang, *o*-bromohidrobenzoin'in basit hidrobenzoin'den daha yüksek enantiomerik fazlalık gösterdiğini bildirmiştir (Jiang, vd., 2009). Sulindac, anti-inflamatuvar bir ilaçtır, ancak yakın zamanda kanser tedavisi başvurusu yapılması üzerine büyük bir ilgi alanı haline geldi. Bugüne kadar Sulindac rasemik bir karışım olarak kullanılmıştır. Cardellicchio, Sulindac'ı, kiral hidrobenzoin'i katalizör olarak kullandığı asimetrik oksidasyon ile %94-96 ee ve %48-50 verimle hazırladığını bildirmiştir (Şekil-1.37) (Naso, vd., 2006).



Şekil 1. 37. Yapısında kiral sülfoksit bulunan farmasötiklerin hazırlanması.

1.2.3.6. Asimetrik Epoksidasyonda Kiral Hidrobenzoin

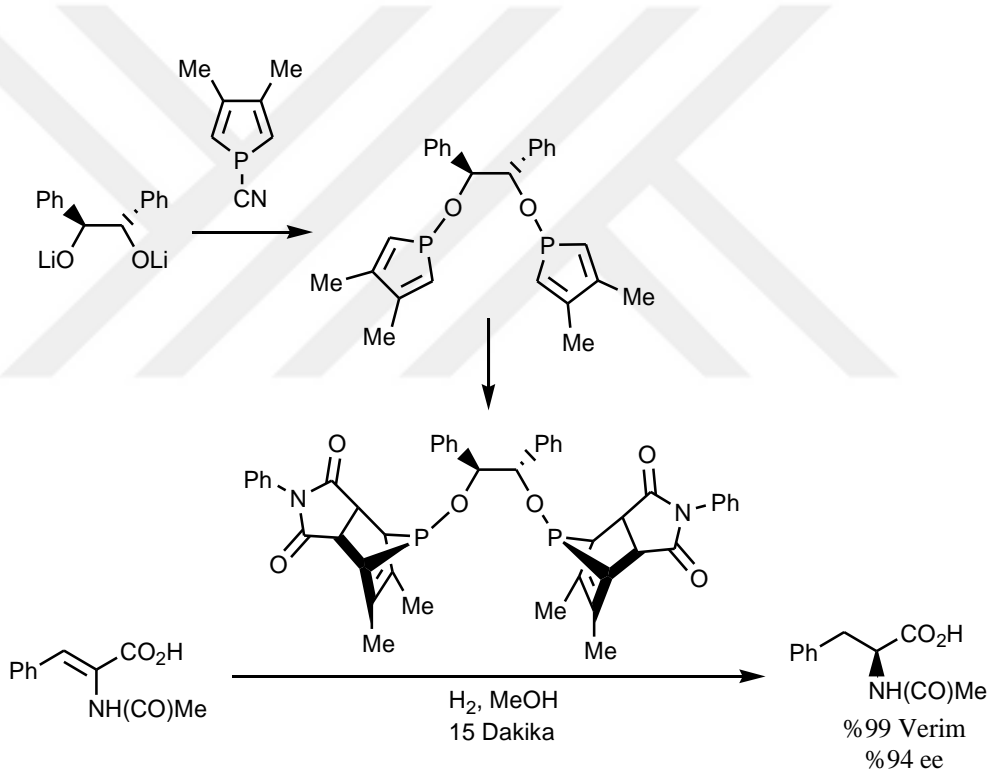
Kiral ketonları kullanarak okson epoksidasyonu, olefinin asimetrik oksidasyonunda önemli bir yöntemdir. Song kiral diolden türetilmiş yeni C_2 simetrik kiral keton katalizörleri kullanarak olefinlerin asimetrik epoksidasyonunu bildirdi. Stilbenin epoksidasyonunda, hidrobenzoin BINOL'e kıyasla daha iyi sonuç vermiştir (Şekil-1.38) (Song, vd., 1997).



Şekil 1. 38. Olefin'in kiral hidrobenzoininden türetilen okson-keton ile asimetrik epoksidasyonu.

1.2.3.7. Asimetrik İndirgemde Kiral Hidrobenzoin

Metal katalizli hidrojenasyon, akademi ve endüstride en sık incelenen asimetrik reaksiyonlardan biridir. Bu alanda, kullanılan liganın çoğunluğu BINAP tarafından temsil edilen C_2 simetrik kiral bisfosfindir. Ne yazık ki, kiral hidrobenzoin'den türetilen bisfosfin liganı başarılı sonuçlar vermemiştir; fakat, kiral liganntaki fosfor grubunda meydana gelen son değişiklikler kiral hidrobenzoin'e yeni bir aktivite alanı sunmaktadır. Mathey, iki 7-fosfanorboren alt birimi içeren bisfosfinitin, oran ve enantiyoseçimlilik bakımından fonksiyonel alkenlerin rodyum katalizli enantiyoseçimli hidrojenasyonu için etkili bir ligan olduğunu bildirmiştir (Şekil-1.39)(Clochard, vd., 2003).



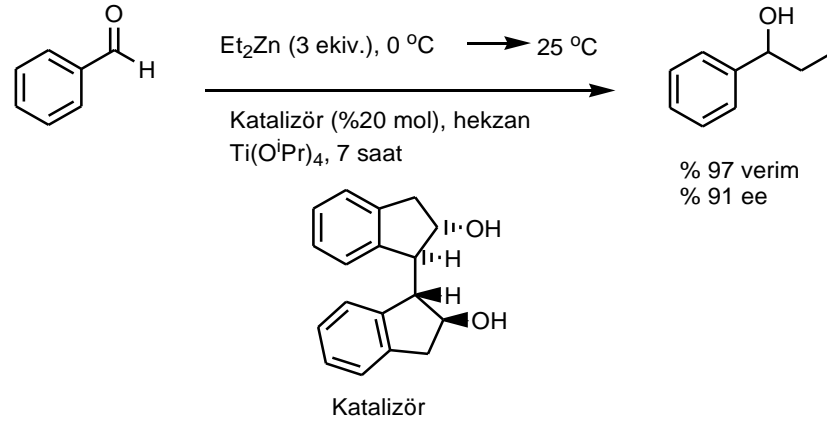
Şekil 1. 39. Hidrobenzoin'den türetilmiş bisfosfinit ile asimetrik indirgeme.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Hidrobenzoin ve Türevi Diollerin Asimetrik Dietilçinko Katılma Reaksiyonlarında Uygulamaları

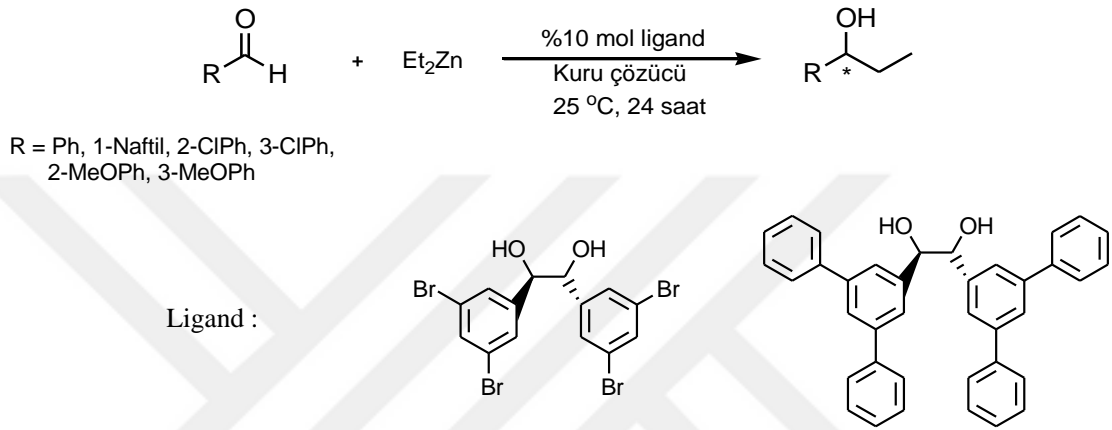
Salvadori, 1990 yılında, kiral hidrobenzoin ile kurulan asimetrik dietilçinko katılmasının ilk örneğini bildirmiştir. (Rosini, vd., 1990). Salvadori, dietilçinko ile toluen içerisinde (*S,S*)-hidrobenzoin eklemiş ve oda sıcaklığında karıştırmıştır. Reaksiyon 0 °C'ye soğutulduktan sonra, aldehit eklenmiş ve homojen çözelti oda sıcaklığında 20 saat karıştırılmıştır. Uzun reaksiyon süresi ile orta seviyede enantiyoseçimlilikle ilgili (*R*)- alkolü elde etmiştir.

Xiao-wu ve grubu, yaptıkları çalışmalarda sentezledikleri diolü Ti metali ile kompleksleştirmişlerdir. Elde ettikleri kompleksin, bir seri aldehitlere asimetrik dietilçinko katılmasındaki katalitik aktivitelerini belirlemişlerdir (Şekil 2.1). 3-klorobenzaldehit ve 3-nitrobenzaldehit ile yapılan çalışmalarda (%99 ee) çok iyi bir dönüşüm almışlardır. Bununların yanında farklı aldehitlerle yapmış oldukları çalışmalarda da %90 ee üzeri dönüşüm almayı başarmışlardır (Yang, vd., 2001).



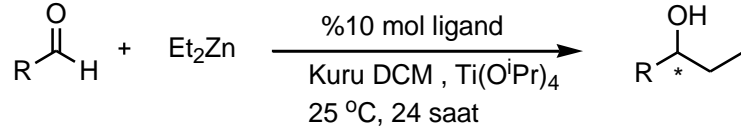
Şekil 2. 1. Diol-Ti kompleksleşmesi ile enantiyoseçimli dietilçinko katılması

Gök ve grubu, hidrobzoin türevi (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3,5-dibromofenil)-etan-1,2-diol ve (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3,5-difenilfenil)-etan-1,2-diol bileşiklerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin katalitik aktivitelerini, aromatik aldehitlerle asimetrik dietilçinko katılma reaksiyonlarında incelemişlerdir. (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3,5-difenilfenil)-etan-1,2-diol katalizörlüğünde 1-naftaldehit ile, oda sıcaklığında toluen içerisinde yapılan reaksiyonda %99 ee ve %53 verimle ilgili alkolü elde etmişlerdir (Şekil 2.2) (Gök ve Kekeç, 2014).



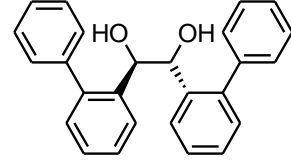
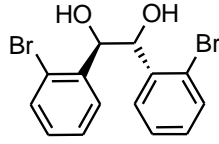
Şekil 2. 2. Hidrobzoin türevi kiral dioller ile asimetrik dietilçinko katılması

Gök ve grubu, hidrobzoin türevi (1*R*,2*R*)-1,2-bis(2-dibromofenil)-etan-1,2-diol ve (1*R*,2*R*)-1,2-bis(2-difenilfenil)-etan-1,2-diol bileşiklerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin katalitik aktivitelerini, aromatik aldehitlerle asimetrik dietilçinko katılma reaksiyonlarında incelemişlerdir. (1*R*,2*R*)-1,2-bis(2-difenilfenil)-etan-1,2-diol katalizörlüğünde 3-klorobenzaldehit ile oda sıcaklığında toluen içerisinde yapılan reaksiyonda %98 ee ve %40 verimle ilgili alkolü elde etmişlerdir. Bununla birlikte, (1*R*,2*R*)-1,2-bis(2-difenilfenil)-etan-1,2-diol katalizörlüğünde Ti(O^{*i*}Pr)₄ ile ara kompleks üzerinden 2-metoksibenzaldehit ile oda sıcaklığında diklorometan içerisinde yapılan reaksiyonda %99 ee ve %42 verim alınmıştır (Şekil 2.3) (Gök, vd., 2014).



R = Ph, 1-Naftil, 2-ClPh, 3-ClPh, 2-MeOPh, 3-MeOPh

Ligand :



Şekil 2. 3. Hidrobenzoin türevi kiral dioller ve diol-Ti kompleksleşmesinde asimetrik dietilçinko katılması



3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar

Infrared Spektrofotometresi	: Perkin-Elmer Spectrum 65 FT-IR Spektrofotometresi
NMR Spektrofotometresi	: Varian Mercury 400 MHz Spektrofotometresi
Kütle Spektrofotometresi	: Agilent LC/MSD ve Bruker DaltonicsMALDİ-TOF
Elementel Analiz	: LECO 932 Elementel Analiz Cihazı
Analitik Terazı	: Denver Analitik Terazı
Erime Noktası	: Thermo Scientific 9200 Erime noktası tayin cihazı
Etüv	: Memmert dijital
Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı	: IKA RCT Basic
Döner Buharlaştırıcı	: IKA RV10 Model Döner Buharlaştırıcı
Su Banyosu (Kriostat Cihazı)	: Polyscience AD07R-40-A12E Modeli
Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)	: Schimadzu LC Solution
Gaz Kromatografisi (GC)	: GC-2010 Plus Gas Chromatograph Schimadzu
Polarimetre	: Rudolph Autopol

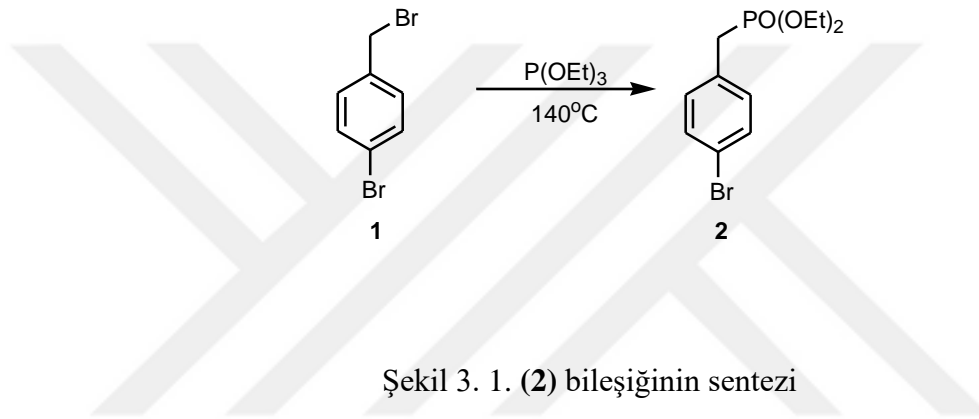
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmanın sentez aşamasında kullanılan kimyasal maddeler: Trietil fosfit, azot gazı, etil asetat , 4-bromobenzaldehit, 4-bromobenzil bromür , silikajel, potasyum bromür, hekzan, sodyum sülfıt, diklorometan, potasyum tert-butoksit, etil alkol tetrahidrofuran, tert-butanol, dietil eter, hidroklorik asit, AD-mix-β, potasyum hidroksit, sodyum sülfat, magnezyum sülfat, tetrakistrifenilfosfinpalladyum,

fenilboronik asit, fosfor pentaoksit, preparatif TLC, toluen, sodyum bikarbonat, sodyum klorür, 3-kloro benzaldehit, kuru CaCl₂, metansülfonamit , distile su, benzaldehit, 3-metoksi benzaldehit, 1-naftaldehit, 2-metoksi benzaldehit, kloroform. Kullanılan çözücüler standart yöntemlere göre saflaştırılmıştır (Armarego ve Chai, 2003).

3.3. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

3.3.1 1-Dibromo-4-(dietilfosfonil)metilbenzen (2) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3. 1. (2) bileşiğinin sentezi

50 ml'lik çift boyunlu bir balona azot atmosferinde 4-bromobenzilbromür (2 g, 8 mmol) ilave edildi ve 140 °C' lik yağ banyosuna alındı. Ortama P(EtO)₃ (2,6 g, 2,8 ml, 16 mmol) ilave edildi ve bu karışım aynı sıcaklıkta üzerine geri soğutucu takılarak karıştırılmaya başlandı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edildilen reaksiyonun 3. saat sonunda tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon içeriği bir balona alınarak döner buharlaştırıcıda çözücüsü uçuruldu. Alınan ham ürün düşük basınç altında kurutuldu. Ham ürün silikajel üzerinden flash kolon kromatografisiyle hekzan/EtOAc (5:5) çözücü sistemiyle saflaştırıldı. 2,44 g (% 99 verim) şeffaf yağsı saf ürün (2) elde edildi.

Formül : C₁₁H₁₆PO₃Br

Molekül Ağırlığı : 306,93 g/mol

¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 3.10 (d, J =

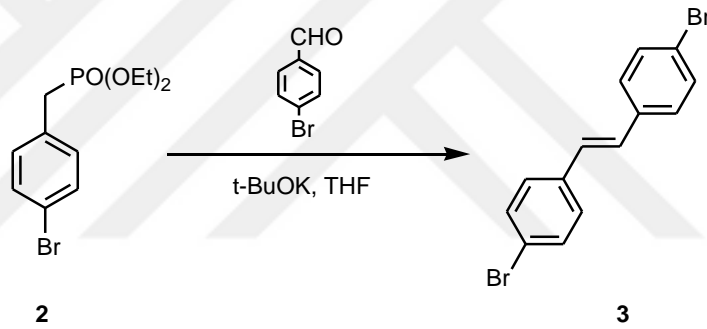
21.6 Hz, 2H), 4.03 (m, 4H), 7.18 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), ppm.

^{13}C -NMR : (100 MHz, CDCl_3): δ 16.4 (d, $J = 6.6$ Hz, $2 \times \text{CH}_3$), 32.6, 34.0, 62.2 (d, $J = 7.4$ Hz, $2 \times \text{CH}_2$), 120.9 (d, $J = 4.4$ Hz, C), 130.8 (d, $J = 8.8$ Hz, CH), 131.4 (d, $J = 6.6$ Hz, CH), 131.6 (d, $J = 2.9$ Hz, C) ppm.

^{31}P -NMR : (162 MHz, CDCl_3): δ +25.49 ppm.

IR (KBr disk) : 2983, 1652, 1487, 1444, 1400, 1245, 1162, 1052, 1027, 963, 846, 771, 701, 627 cm^{-1} .

3.3.2. (*E*)-1,2- bis(4-bromofenil)eten (3) Bileşğinin Sentezi

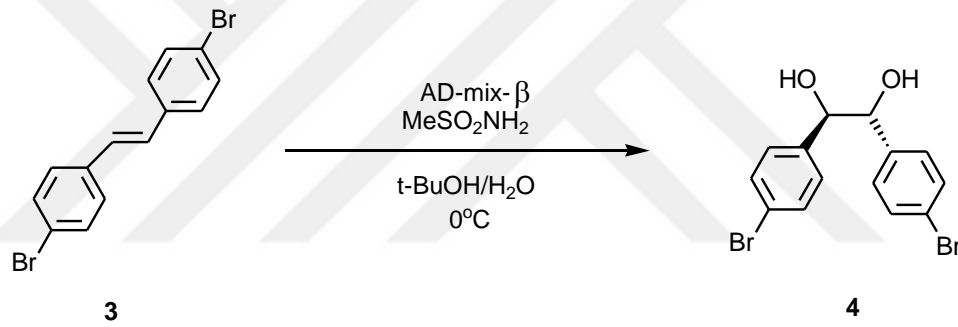


Şekil 3. 2. (3) bileşğinin sentezi

Ar gazı atmosferinde ve oda sıcaklığında iki boyunlu bir balonda kuru THF (300 mL) alındı ve içerisinde 4-bromobenzaldehyt (14.80 g, 80.0 mmol) çözüldü, ortama kuru THF (600 mL) içerisinde (4-bromobenzil)fosfonik asit dietil ester (12.24 g, 40.0 mmol) çözeltisi eklendi. Ardından ortama *t*-BuOK (6.73 g, 60 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında 40 dakika karıştırıldı. 40 dakikanın sonunda reaksiyon içeriğine su ilave edildi ve oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Çöken katı süzülerek ayrıldı. Alınan ham ürün silikajel üzerinden flash kolon kromatografisiyle hekzan/diklorometan (8:2) çözücü sistemiyle saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün (3) 12,67 g (%94) olarak elde edildi.

Formül	: C ₁₄ H ₁₀ Br ₂
Molekül ağırlığı	: 338,04 g/mol
¹ H-NMR	: (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.02 (s, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 4H), ppm.
¹³ C-NMR	: (100 MHz, CDCl ₃): δ 121.6, 128.0, 128.2, 131.9, 135.9 ppm.
IR (KBr)	: 3012, 1906, 1584, 1489, 1403, 1325, 1293, 1074, 971, 822, 713, 527 cm ⁻¹ .
Erime Noktası	: 214-215 °C

3.3.3. C₂-Simetrik Kiral (1*R*,2*R*)-1,2-bis-(4'-bromofenil)-etan-1,2-diol (4) Bileşiğinin Sentezi



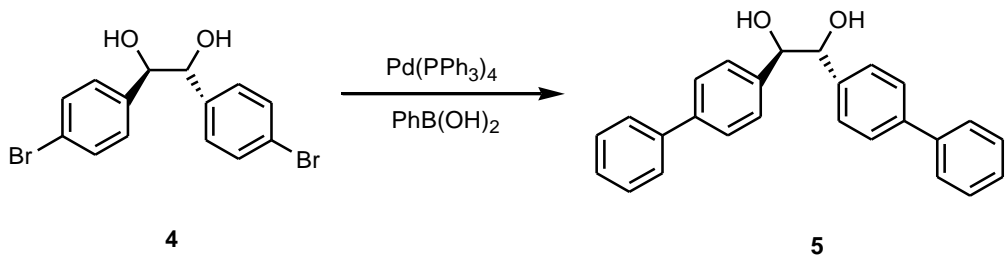
Şekil 3. 3. C₂-simetrik kiral diol (4) bileşiğinin sentezi

t-BuOH (50 mL) ve su (50 mL) karışımı içerisinde AD-mix-β (20 g) çözüldü, üzerine metilsulfonamid (0.92 g, 9,60 mmol) eklendi ve sıcaklık 0 °C'ye alındı. Ardından (*E*)-4,4'-dibromostilben (2,5 g, 7.40 mmol) tek seferde ortama ilave eklendi. Oluşan heterojen karışım 0 °C'de üç gün karıştırıldı. Üç gün sonra reaksiyon oda sıcaklığına alınıp üzerine Na₂SO₃ (12.49 g, 99.1 mmol) eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında bir gün daha karıştırıldı. Bir gün sonra reaksiyon içeriğine EtOAc (50 mL) eklenip organik faz ayrıldı. Kalan su fazı iki kere daha EtOAc (2 x 30 mL) ile ekstrakte edildi. Alınan organik faz 2 M KOH ile yıkandı ve Na₂SO₄ ile kurutuldu,

süzülüp çözücüsü uzaklaştırıldı. Alınan ham ürün silikajel üzerinden flash kolon kromatografisiyle hekzan/EtOAc (8:2) çözücü sistemiyle saflaştırıldı. Beyaz renkli saf katı ürün (**4**) 2.46 g (>%99 ee, %89 verim) olarak elde edildi.

Formül	: C ₁₄ H ₁₂ Br ₂ O ₂
Molekül ağırlığı	: 372.05 g/mol
¹ H-NMR	: (400 MHz, CDCl ₃): δ 2.86 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 4H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 4H) ppm.
¹³ C-NMR	: (100 MHz, CDCl ₃): δ 78.5, 122.1, 128.7, 131.4, 138.4 ppm.
IR (KBr)	: 3367, 3085, 2936, 1903, 1592, 1489, 1434, 1201, 1069, 1031, 997, 820, 718, 685, 673 cm ⁻¹ .
Erime Noktası	: 140-141 °C
Optik Çevirme	: [α] _D ²⁰ = +145.93 (<i>c</i> , 1.0, CHCl ₃)
Kiral HPLC	: Chiral ART Amylose-C kolon, çözücü: n-hekzan/İPA (90:10), akış hızı: 0,5 ml/dk, dalga boyu: 254 nm, T: 40 °C, geldiği zaman: t = 32.5 dk.

3.3.4. C₂-Simetrik Kiral (1*R*,2*R*)-1,2-bis(4'-fenilfenil)etan-1,2-diol (**5**) Sentezi



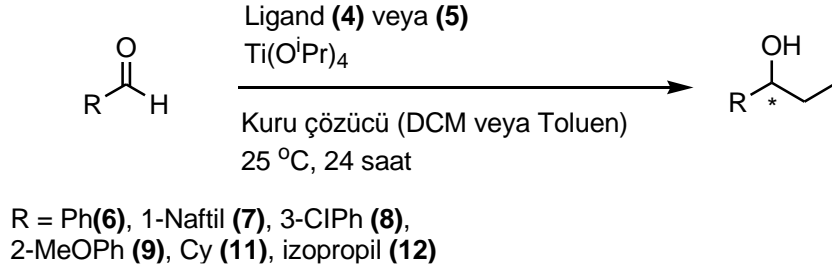
Şekil 3. 4. C₂-simetrik kirial diol (**5**) bileşiğinin sentezi

İki boyunlu bir balonda toluen (346 mL) içerisinde (4) (2,53 g, 6,79 mmol) çözüldü. Ortama Pd(PPh₃)₄ (0,936 g, 0,81 mmol) eklenip balona geri soğutucu takıldı. N₂ atmosferinde EtOH (53 mL) içerisinde çözülen PhB(OH)₂ (2,48 g, 20,37 mmol) ve ardından K₂CO₃ (2 M'lık 102 mL) reaksiyona eklendi. reaksiyonun sıcaklığı 80 °C'ye alınıp 22 saat geri soğutucultında ve N₂ atmosferinde karıştırıldı. 22 saat sonra reaksiyon oda sıcaklığına alındı. Reaksiyon içeriği 250 mL su içerisine alındı ve üzerine diklorometan (300 mL) eklenip organik faz ayrıldı. Kalan su fazı iki kere daha diklorometan (2 x 300 mL) ile ekstrakte edildi. Alınan organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzülüp çözücüsü uzaklaştırıldı. Alınan ham ürün silikajel üzerinden flash kolon kromatografisiyle diklorometan/EtOAc (95:5) çözücü sistemiyle saflaştırıldı. Beyaz renkli saf katı ürün (5) 1,61 g (>%99 ee, %65 verim) olarak elde edildi.

Formül	: C ₂₆ H ₂₂ O ₂
Molekül ağırlığı	: 366,38g/mol
¹ H-NMR	: (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,56(d, 4H), 7,48(d, 4H), 7,38(t, 4H), 7,34(d, 4H), 7,30(t, 2H), 4,80(s, 2OCH), 2,27(s, 2OH) ppm
¹³ C-NMR	: (100 MHz, CDCl ₃): δ 140,79(C), 140,68(C), 139,00(C), 128,71(CH), 127,35(CH), 127,04(CH), 126,72(CH), 78,83(CH) ppm
IR (KBr)	: 3400, 3055, 3030, 2893, 1921, 1487, 1386, 1183, 1081, 749, 688 cm ⁻¹
Erime Noktası	: 242-243 °C
MS (ESI neg)	: (M +)
Optik Çevirme	: [α] _D ²⁰ = +269.84 (c = 0.2, CHCl ₃)
Kiral HPLC	: Chiral ART Amylose-C kolon, çözücü: n-hekzan/İPA (90:10), akış hızı: 0,5 ml/dk, dalga boyu: 254 nm, T: 40 °C, geldiği zaman: t= 34.29 dk.

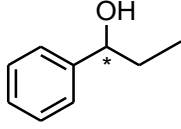
3.4. Sentezlenen C₂-Simetrik Kiral Diollerin Asimetrik Dietilçinko Katılma Reaksiyonlarındaki Katalitik Aktiviteleri

3.4.1. Asimetrik Dietilçinko Katılması İçin Genel Yöntem



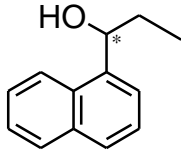
Şekil 3. 5. Asimetrik dietilçinko katılmaları için genel yöntem

N₂ gazı altında kuru schlenk tüpüne ligant (0.1 mmol) alındı ve üzerine yeni destillenmiş kuru çözücü (2.5 ml) ilave edildi oda sıcaklığında çözünme sağlandı. Ardından ortama, (Ti-aracılı reaksiyonlar için Ti(OⁱPr)₄ (0.94 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı), Et₂Zn (2 mmol, 1 M hekzan çözeltisi) ilave edildi. 20 dakika karışan reaksiyona aldehit damla-damla eklendi ve 24 saat karışmaya bırakıldı. bu süre sonunda reaksiyon içerisine doymuş NH₄Cl (1 mL) eklendi. 5 dk karıştıktan sonra reaksiyon içeriği üç kere su (3 x 15 mL) ve diklorometan (3 x 15) ml ile ekstrakte edildi. Organik faz toplanıp Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzülüp çözücüsü uzaklaştırıldı. Alınan ham ürün silikajel üzerinden flash kolon kromatografisiyle hekzan/EtOAc (8:2) çözücü sistemiyle saflaştırıldı. Alınan saf ürün kiral GC veya HPLC analiziyle enantiyomerik fazlalıkları (% ee) belirlendi.



6

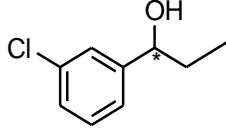
- Formül** : C₉H₁₂O
- Molekül ağırlığı** : 136.19 g/mol
- R_f** : 0.42 (SiO₂, 8/2: Hekzan/EtOAc, UV aktif).
- ¹H-NMR** : (300 MHz, CDCl₃): δ 0.82 (t, J= 7.42 Hz, 3H), 1.56-1.82 (m, 2H), 2.09 (br, s, 1H), 4.48 (t, J= 6.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 5H) ppm.
- Kiral GC analizi** : HP-CHIRAL-20B kolon, çözücü: İPA, akış hızı: 3.74ml/dak., kolon sıcaklığı: 110 °C, enjeksiyon sıcaklığı: 220 °C, dedektör sıcaklığı: 240 °C, geldiği zaman: t₁= 16.41 dk ve t₂= 17.24 dk.



7

- Formül** : C₁₃H₁₄O
- Molekül ağırlığı** : 186.10 g/mol
- R_f** : 0.47 (SiO₂, 8/2: Hekzan/EtOAc, UV aktif).
- ¹H-NMR** : (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 1.82-1.86(m, 3H), 4.77 (t, J= 6 Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 3H), 7.77-7.84 (m, 4H) ppm.

Kiral HPLC analizi : Chiralcel OD-H kolon, çözücü: *n*-hekzan/İPA (90:10), akış hızı: 0,5 ml/dk, dalga boyu: 254 nm, T: 40 °C geldiği zaman: $t_1= 17.57$ dk ve $t_2= 27.49$ dk.



8

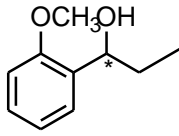
Formül : $C_9H_{11}ClO$

Molekül ağırlığı : 170.05 g/mol

R_f : 0.36 (SiO₂, 8/2: Hekzan/EtOAc, UV aktif).

¹H-NMR : (300 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 1.70-1.87(m, 2H), 1.96 (br, s, 1H), 4.60 (t, J= 6.5 Hz, 1H), 7.21- 7.31 (m, 3H), 7.35-7.37 (m, 1H)ppm.

Kiral GC analizi : HP-CHIRAL-20B kolon, çözücü: İPA, akış hızı: 3.07ml/dak., kolon sıcaklığı: 135°C, enjeksiyon sıcaklığı: 220 °C, dedektör sıcaklığı: 240 °C, geldiği zaman: $t_1= 17.79$ dk ve $t_2= 18.45$ dk.



9

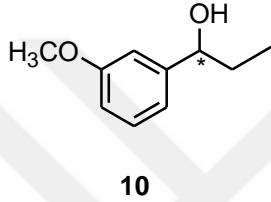
Formül : $C_{10}H_{14}O_2$

Molekül ağırlığı : 166.10 g/mol

R_f : 0.41 (SiO₂, 8/2: Hekzan/EtOAc, UV aktif).

¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃): δ 0.93 (t, J= 7.28 Hz, 3H), 1.71-1.81(m, 2H), 2.95 (br, s, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H) ppm.

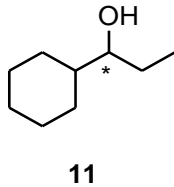
Kiral GC analizi : HP-CHIRAL-20B kolon, çözücü: İPA, akış hızı: 1.50ml/dak., kolon sıcaklığı: 135°C, enjeksiyon sıcaklığı: 220 °C, dedektör sıcaklığı: 240 °C, geldiği zaman: t₁= 14.92 dk ve t₂= 16.64 dk.



Formül : C₁₀H₁₄O₂
Molekül ağırlığı : 166.10 g/mol
R_f : 0.34 (SiO₂, 8/2: Hekzan/EtOAc, UV aktif).

¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, J= 7.78 Hz, 3H), 1.62-1.82(m, 2H), 2.3 (br, s, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.51 (m, 1H), 6.75-6.80 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H)

Kiral HPLC analizi : Chiralcel OB kolon, çözücü: *n*-hekzan/İPA (99,5:0,5), akış hızı: 1 ml/dk, dalga boyu: 254 nm, T: 40 °C geldiği zaman t₁= 20.96 dk ve t₂=25.65 dk

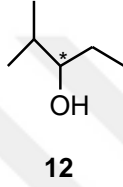


Formül : C₉H₁₈O

Molekül ağırlığı : 142.24 g/mol

¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 0.91-1.40 (m, 7H), 1.45-1.81 (m, 6H), 2.00 (br, s, 1H), 3.15-3.24 (m, 1H) ppm.

Kiral GC analizi : HP-CHIRAL-20B kolon, çözücü: İPA, akış hızı: 1.69ml/dak., kolon sıcaklığı: 90 °C, enjeksiyon sıcaklığı: 200 °C, dedektör sıcaklığı: 220 °C, geldiği zaman: t₁= 54.21 dk ve t₂= 55.38 dk.



Formül : C₆H₁₄O

Molekül ağırlığı : 102.17g/mol

¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (d, J= 7.0 Hz, 3H), 0.92 (d, J= 7.0 Hz, 3H), 0.96 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 1.31 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 1.40 (ddq, J= 7.0 Hz, 1H), 1.54 (ddt, J= 5.0 Hz, 1H), 1.67 (d-sept., J= 5.0 Hz, 1H), 3.28 (sext., J= 5.0 Hz, 1H) ppm.

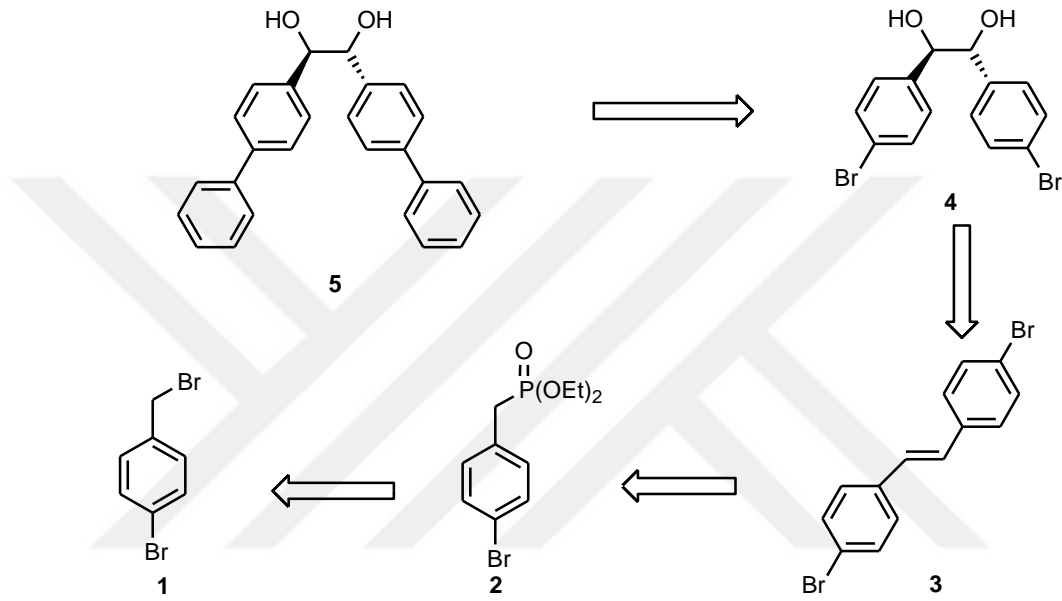
Kiral GC analizi : HP-CHIRAL-20B kolon, çözücü: İPA, akış hızı: 0.75ml/dak., kolon sıcaklığı: 135°C, enjeksiyon sıcaklığı: 200 °C, dedektör sıcaklığı: 220 °C, geldiği zaman: $t_1= 23.35$ dk ve $t_2= 23.90$ dk.



4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen C_2 -Simetrik Kiral Bileşiklerin Retrosentetik Analizleri

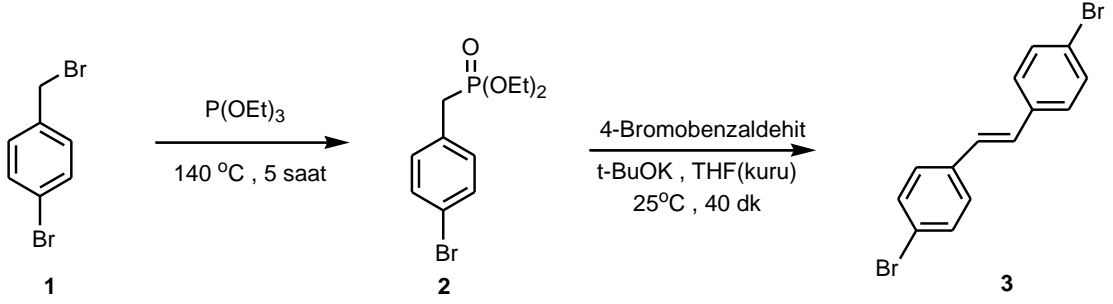
Sentezlenen kiral bileşiklerin, kolay reaksiyon basamakları, % 65 üzeri verim ve ekonomik bir yöntemle sentezlenmeleri, endüstriyel ve akademik alanlarında önemli bir yere sahip olmalarına olanak tanıyor.



Şekil 4. 1. C_2 -simetrik kiral bileşiklerin (4) ve (5)'in retrosentezleri

Hedef kiral hidrobenzoin türevi diol (5) bileşiğinin sentezi, C_2 -Simetrik kiral (1R,2R)-1,2-bis-(4'-bromofenil)-etan-1,2-diol (4) bileşiğinden yola çıkılarak Suzuki çapraz eşleşme reaksiyonuyla sentezlenmesi hedeflendi. (4) bileşiğinin sentezi, (E)-1,2-bis(4-bromofenil)eten (3) bileşiğinin başlangıç maddesi olarak kullanılıp Sharpless asimetric dihidroksilasyon reaksiyonuyla sentezlenmesi planlandı. (3) bileşiğinin sentezi, 1-dibromo-4-(diethylfosfonil)metilbenzen (2) bileşiğinden başlanarak Horner-Wadsworth-Emmons reaksiyonuyla sentezlenmesi hedeflendi. 1-dibromo-4-(diethylfosfonil)metilbenzen (2) bileşiğinin sentezi, ticari olarak bulunan (1) bileşiğinden başlanarak Arbuzov reaksiyonuyla sentezlenmesi planlandı.

4.2. *E*-alken (3) Bileşğinin Horner-Wadsworth-Emmons Reaksiyonuyla Eldesi

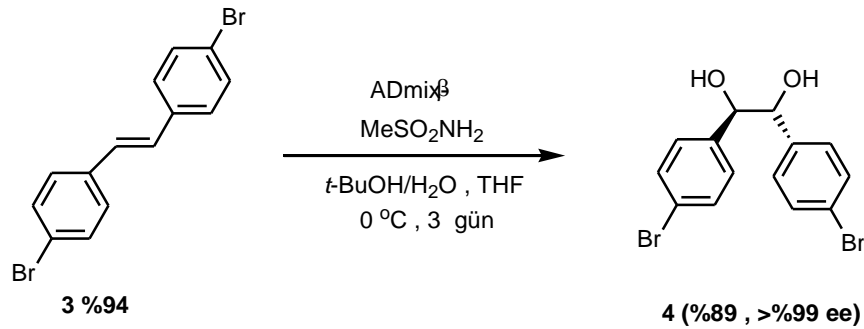


Şekil 4. 2. *E*-alken (3) sentezi

Ticari olarak bulunan 4-bromobenzilbromür (1) bileşğinin, Arbuzov reaksiyonu ile 140°C'de P(OEt)₃ ile reaksiyona girmesiyle, iyi bir verimle 1-dibromo-4-(dietilfosfonil)metilbenzen (2) bileşğı sentezlenmiştir. (*E*)-1,2-bis(4-bromofenil)eten (3) bileşğı, 1-Dibromo-4-(dietilfosfonil)metilbenzen (2) bileşğinin 4-bromobenzaldehit ve t-BuOK varlığında oda sıcaklığında Horner-Wadsworth-Emmons reaksiyonu ile yüksek verimle sentezlenmiştir.

4.3. C₂-Simetrik Kiral Ligantların Sentezleri

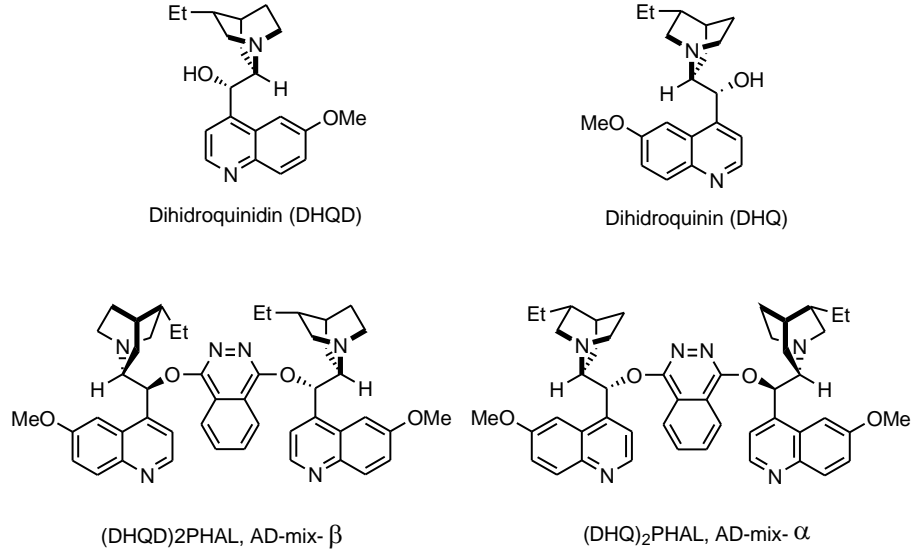
4.3.1. (1*R*,2*R*)-1,2-bis(4'-bromofenil)-etan-1,2-diol (4) Bileşğinin Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyonu ile Sentezi



Şekil 4. 3. (1*R*,2*R*)-1,2-bis-(4'-bromofenil)-etan-1,2-diol (4) Sentezi

Sharpless, enantiyoseçimli dihidroksilasyon reaksiyonu, olefinlerden, 1,2-diol bileşiklerinin asimetrik sentezlerinde önemli rol oynamaktadır (Sharpless, vd., 1992). Reaksiyonun basit bir teknikle, iyi bir verim ve iyi bir enantiyoseçimlilikle gerçekleşmesi bu reaksiyonu asimetrik sentez çalışmalarında standart bir prosedür haline getirdi (Ramo' n, vd., 2007). Asimetrik dihidroksilasyonda temel olarak su/tert-bütanol karışımı ve bunun yanında yardımcı bir çözücü kullanılabilir. Olefin bileşiğinin oksidasyonunu gerçekleştirmek için, içinde potasyum osmat bulunduran ve ticari olarak satın alınabilen AD-mix- α veya AD-mix- β kullanılır. AD-mix- α ve AD-mix- β katalizör öncüsü olarak, zenginleştirilmiş kiral ligantlar [(DHQD) 2PHAL, (DHQ) 2PHAL veya bunların türevlerini (Şekil 4.4)(Ramo' n, vd, 2007) ve yardımcı yükseltgen olarak potasyum karbonat ile potasyum ferrisiyanür içerirler. Bunun yanında çözücünün cinsi, oksidant-çözücü birleşiminin tercih edildiği reaksiyon için önemlidir.

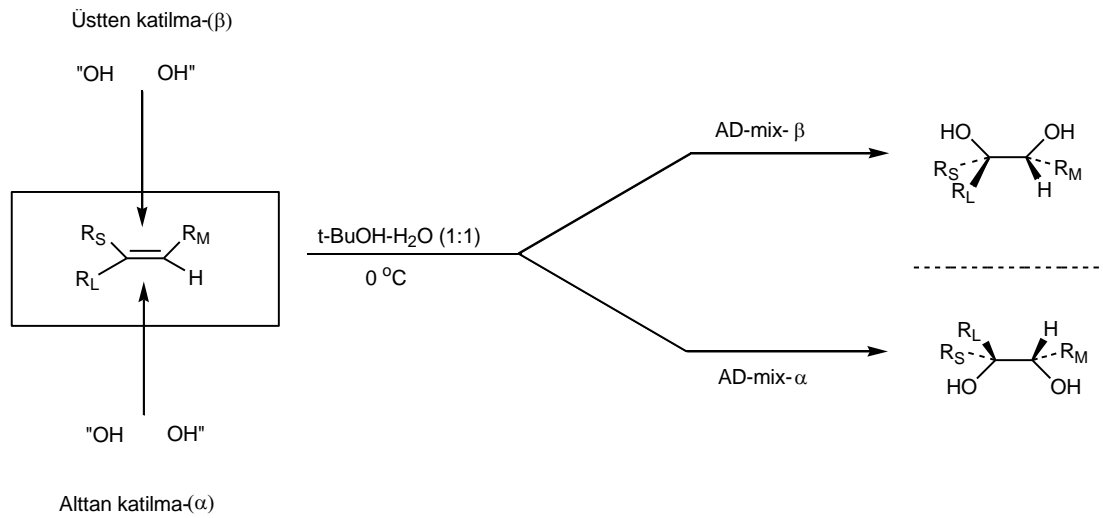
AD-mix- α ile AD-mix- β 'nin arasındaki tek ayrım; barındırdıkları kiral ligantlardır. (DHQ)₂PHAL dihidroquinin (DHQ) ve (DHQD)₂PHAL ise dihidroquinidin (DHQD)'den bileşiklerinden türetilirler. Bu alkaloidler birbirinin diastereomerleridir fakat, optik izomer gibidirler, aralarındaki ayrım içerdikleri etil grubunun yönlenmesidir. Bu sebepten ayrı enantiyomerin eldesinde üstün olanak sağlar (Wang ve Shen, 1997).



Şekil 4. 4. AD-mix- α ve AD-mix- β için kiral ligantlar

Tahmini olarak olefine yönelme ve uyum şekil 4.5'teki şemada gösterilmiştir. Olefine bağlı gruplar, R_S : Küçük substituent, R_M : Orta boy substituent, R_L : Büyük substituent olarak gösterilmiştir.

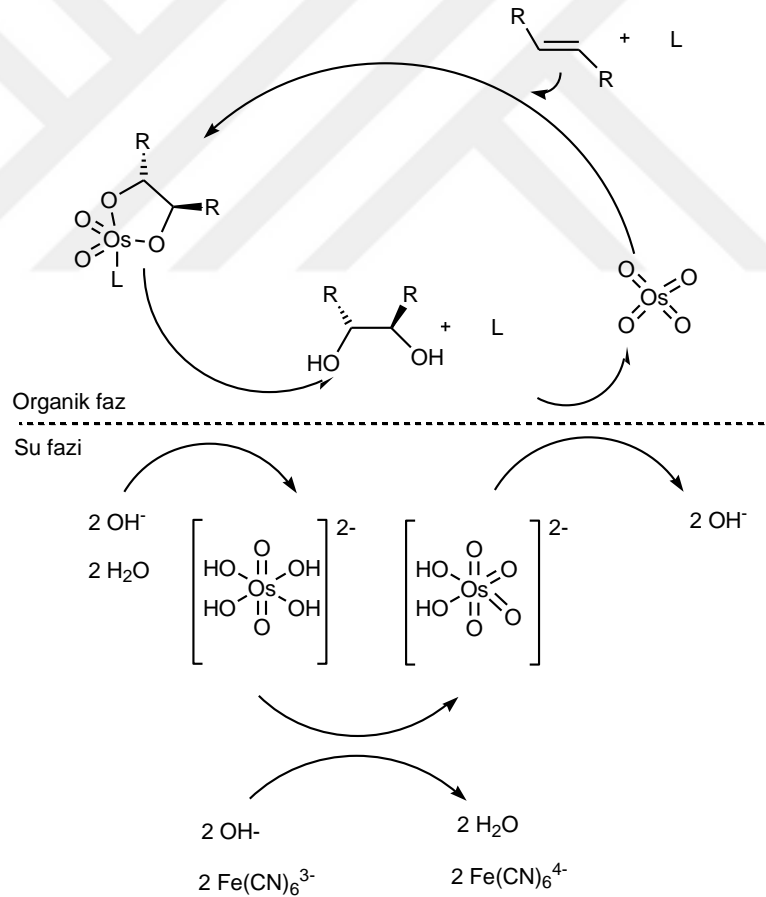
AD-mix- β ile hidroksil grupları üst kısımdan, AD-mix- α ile hidroksil grupları alt kısımdan yönelme yapmıştır.



Şekil 4. 5. Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyonunda Yönelmeler

Mekanizma

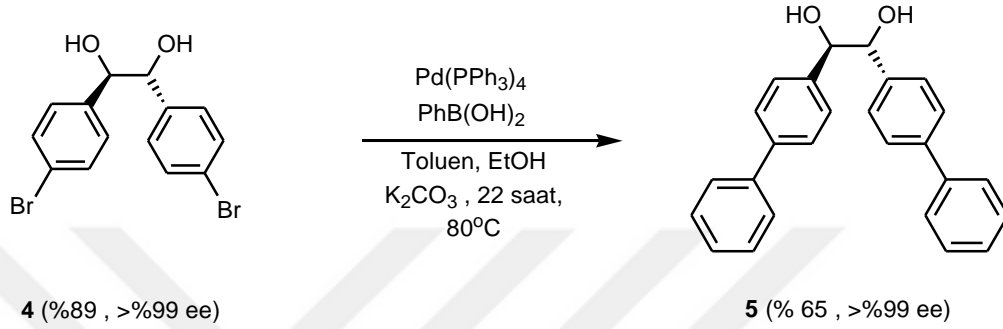
Bu reaksiyon, (*t*-BuOH)'in oluşturduğu organik faz ve su fazının oluşturduğu çift fazlı bir çözücü sistemiyle gerçekleşir. İnorganik ajanların eklenmesi çözücü sisteminin fazlarının ayrılmasına sebep olur (Şekil 4.6). (*t*-BuOH)'in oluşturduğu faz osmilasyon substratının çözünmesini sağlar ve bu substrat osmiyum-(VI) monoglukonat'ın yerine geçer. Enantiyoseçimlilik, (DHQ)₂PHAL yada (DHQD)₂PHAL'nin kiral ligant 'L' ile kompleksleştirilmesi sırasında sağlanır. Bir sonraki adımda osmiyum-(VI)monoglukonat, hidroliz olup organik faza geçer, indirgenen osmiyum-(VI) ise diol tarafından su fazına bırakılır. Osmiyum tetraoksitin organik faza geri dönmesiyle katalitik döngü yeniden başlar (Wai, vd., 1989).



Şekil 4. 6. Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyonu katalitik döngüsü

C₂-simetrik kiral (**4**) ligantının, (**3**) alkenden, THF/H₂O/*t*-BuOH çözücü sistemi AD-mix-β ve metilsulfonamid ile 0 °C'de, %89 verim ve >%99 ee ile sentezi gerçekleştirildi.

4.3.2. (1*R*,2*R*)-1,2-bis(4'-fenilfenil)etan-1,2-diol (**5**) bileşiğinin Suzuki Çapraz Eşleşme Reaksiyonu ile Sentezi

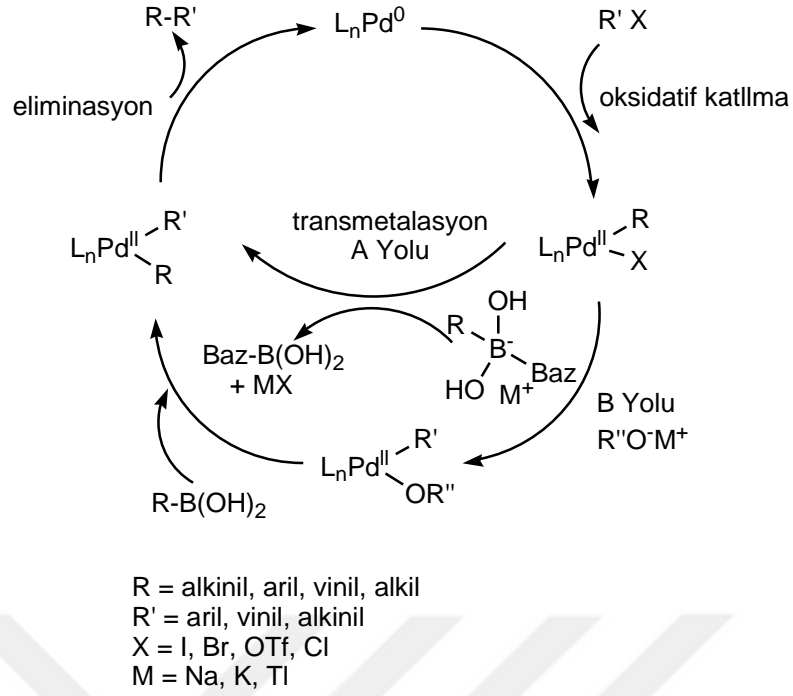


Şekil 4. 7. (1*R*,2*R*)-1,2-bis(4'-fenilfenil)etan-1,2-diol (**5**) sentezi

Çapraz-eşleşme tepkimeleri; karbon ile, hidrojen, oksijen, azot, kükürt veya fosfor bağ oluşumu için yaygın kullanılan bir reaksiyon türüdür (Miyaura, 2002). Çalışılan ilk Suzuki çapraz-eşleşme tepkimeleri, organoboronik asit ve halojenürler arasındaki palladyum katalizli çapraz bağlanmadır. Son katalizör ve yöntem gelişmeleri muhtemel uygulamaları büyük ölçüde genişletmiştir, böylece reaksiyon partnerlerinin kapsamı ariller ile sınırlı kalmamıştır, aril yanında; alkil, alkenil ve alkinilleri de içerir. Borik asitlerin yerine potasyum trifloroboratlar ve organoboranlar veya boronat esterler kullanılabilir.

Suzuki çapraz-eşleşme tepkimesinin katalitik döngüsü, üç basamakta meydana gelir:

- 1- Pd(0) ile alkil halojenürün oksidatif katılması
- 2- Organobor'un transmetalasyonu
- 3- R-R grubunun döngüyü tekrar başlatmak üzere Pd(0) oluşturarak ayrılması şeklindedir (Şekil 4.8).



Şekil 4. 8. Suzuki çapraz eşleşme reaksiyonunun katalitik döngüsü

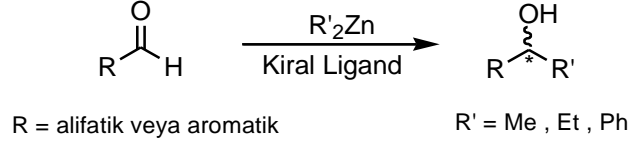
Suzuki çapraz eşleşme reaksiyonunu Pd(0) katalizli gerçekleştirmek için katalizör olarak tetrakis(trifenilfosfin)palladyum(0) kullanılır. Trifenilfosfin ligantı diğer fosfin ligantarı arasında, Pd(0) ile oluşan ara ürünün kararlı olmasını sağlar bu nedenle geniş bir yelpazede kullanılır. Reaksiyonun transmetalasyon basamağında baz olarak NaOH veya K_2CO_3 baz olarak kullanılır (Şekil 4.8., A Yolu). Transmetalasyon için farklı bir metod ise boronik asidin baz olmaksızın alkoksi-palladyum(II)-kompleksi ile transmetalasyonudur (Şekil 4.8., B Yolu).

C_2 -simetrik kiral (**5**) bileşiği, kiral (**4**) bileşiğinden, Pd(PPh_3)₄ katalizörlüğünde Toluen /H₂O/EtOH çözücülerinde ve potasyum karbonat bazı kullanılarak, 80 °C'de %65 verim ve >%99 ee ile sentezlendi.

4.4. Hidrobenzoin Türevi Ligantların Katalitik Etkinlikleri

Aldehitlere kiral katalizör aracılığı ile organoçinko bileşiklerinin eklenmesi ile, katalitik asimetrik C-C bağ oluşum tepkimeleri, kiral ikincil alkollerin sentezlerinde

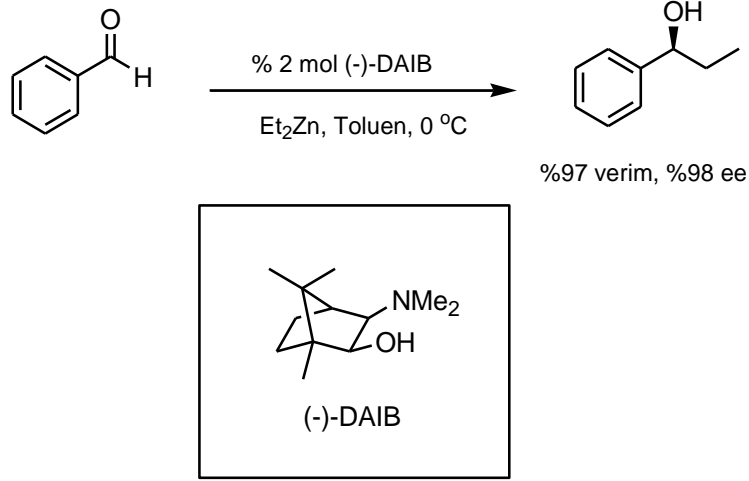
çok çalışılan araştırma konularındandır (Lin ve Chen, 2006).



Şekil 4. 9. Kiral bir ligant katalizörlüğünde aldehitlere dietilçinko katılması

Genel olarak elektrofillere karşı organoçinko bileşiklerinin ilgisi vardır. Bununla birlikte Organolityum ve organomagnezyum bileşiklerine organoçinko daha az reaktiftir. Aldehitlere ligant olmadan organoçinko bileşiklerinin eklenmesi genellikle tepkimeyi yavaşlatır ve daha fazla yan ürün oluşmasına sebep olur. Doğrusal molekül geometrisine sahip olan dialkil çinko bileşikleri bir ligant ile koordinasyon yaptıklarında tetrahedral molekül geometrisine sahip olurlar ve buda çinko ile karbon arasındaki bağı zayıflamasını sağlar, böylece alkil gruplarının nükleofilik özelliğinin artması sağlanır. Bu sebepten, kirale ligantlar enantiyoseçimliliği sağlamsıyla beraber dialkilçinko bileşiklerinin reaktivitesini de arttırmış olur (Hursthouse, vd., 1991).

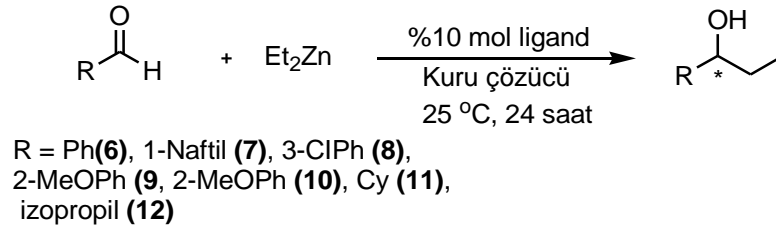
Aldehitlere ilk olarak 1984 yılında asimetric dietilçinko katılması Omi ve Oguni araştırılmış ve rapor edilmiştir. Gerçekleştirilen çalışmada 1-fenilpropanol, (S)-lösinol'ün katalizörlüğünde %49 ee ile sentezlenmiştir (Oguni ve Omi, 1984). Bu çalışmanın ardından bu katalitik reaksiyon türünde oldukça başarılı olan (-)-DAIB Noyori ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. Bu ligant benzaldehite dietilçinko katılma reaksiyonunda %2 mol (-)-DAIB'in kullanılarak %98 ee ve %97 verim alınmış ve başarısı kanıtlanmıştır (Kitamura, vd., 1986).



Şekil 4. 10. Benzaldehite dietilçinko katılmasında (-)-DAIB ligantı

Bu başarımın ardından birçok grup tarafından aldehitlere asimetric dietilçinko katılması incelenmiş ve incelenmeye devam edilmektedir . Yapılan bu çalışmalarda bu reaksiyonda kullanılmak üzere birçok kiral ligant sentezlenmiştir. (Blay, vd., 2005; Braga, vd., 2005; Gök ve Kekeç, 2014; Gök, vd., 2016).

Bu tez kapsamında sentezlenen hidrobenzoin türevi kiral **(4)** ve **(5)** bileşiklerinin asimetric dietilçinko katılma reaksiyonlarındaki katalitik etkinlikleri Çizelge 4.1.'de verilmiştir.



Şekil 4. 11. Asimetric dietilçinko katılması

Çizelge 4.1. Hidrobenzoin türevi kiral (4) ve (5) bileşiklerinin katalizörlüğünde aromatik ve alifatik aldehitlere asimetrik Et₂Zn katılma tepkimesi analiz verileri

Deneme	Aldehit	Ligant	Çözücü	% Verim ^a	% ee ^{b,c}
1	Benzaldehit	4	Diklorometan	4	2 (S)
2	Benzaldehit	4	Toluen	2	12 (S)
3	Benzaldehit	5	Diklorometan	21	7 (S)
4	Benzaldehit	5	Toluen	14	20 (S)
5	1-Naftaldehit	4	Diklorometan	42	74 (S)
6	1-Naftaldehit	4	Toluen	40	83 (S)
7	1-Naftaldehit	5	Diklorometan	53	37 (S)
8	1-Naftaldehit	5	Toluen	47	76 (S)
9	3-Klorobenzaldehit	4	Diklorometan	13	4 (S)
10	3-Klorobenzaldehit	4	Toluen	26	38 (S)
11	3-Klorobenzaldehit	5	Diklorometan	18	4 (S)
12	3-Klorobenzaldehit	5	Toluen	54	20 (S)
13	2-Metoksibenzaldehit	4	Diklorometan	6	46 (S)
14	2-Metoksibenzaldehit	4	Toluen	26	88 (S)
15	2-Metoksibenzaldehit	5	Diklorometan	90	56 (S)
16	2-Metoksibenzaldehit	5	Toluen	91	81 (S)
17	3-Metoksibenzaldehit	4	Diklorometan	30	51 (R)
18	3-Metoksibenzaldehit	4	Toluen	96	61 (R)
19	3-Metoksibenzaldehit	5	Diklorometan	17	32 (R)
20	3-Metoksibenzaldehit	5	Toluen	22	45 (R)
21	Sikloheksankarboksialdehit	4	Diklorometan	28	7 (R)
22	Sikloheksankarboksialdehit	4	Toluen	2	11 (S)
23	Sikloheksankarboksialdehit	5	Diklorometan	21	7 (R)
24	Sikloheksankarboksialdehit	5	Toluen	7	ras
25	2-metilpropanaldehit	4	Diklorometan	25	13 (R)
26	2-metilpropanaldehit	4	Toluen	26	10 (S)
27	2-metilpropanaldehit	5	Diklorometan	16	5 (R)
28	2-metilpropanaldehit	5	Toluen	23	5 (S)

a : izole verim

b : HPLC analizlerinde OB ve OD-H kolon, GC analizlerinde HP-CHIRAL-20B kullanılmıştır.

c : Konfigurasyonlar özgül çevirme açısına göre belirlenmiştir.

Hidrobenzoin türevi (4) ligantından, DCM ve toluen (Çizelge 4.1, deneme 1 ve 2) çözücülerinde benzaldehite asimetrik dietilçinko katılmasında, düşük verim ve enantioseçimlilik alınmıştır.

Aynı şartlar altında hidrobenzoin türevi (5) ligantı ile yapılan denemede, verimin ve enantiyoseçimliliğin hidrobenzoin türevi (4) ligantına göre az da olsa arttığı görüldü (Çizelge 4.1, deneme 3 ve 4).

1- naftaldehit'e dietilçinko katılma reaksiyonunda hidrobenzoin türevi (4) ligantı katalizörlüğünde, DCM ve toluen çözücülerinde orta derecede bir verim (%40-42) alınırken çok iyi derecede enantiyoseçimlilik (%74-83ee) gözlemlenmiştir (Çizelge 4.1, deneme 5 ve 6). Yine 1- naftaldehit'e dietilçinko katılma reaksiyonunda hidrobenzoin türevi (5) ligantı katalizör olarak kullanıldığında ise verimlerin arttığı ama enantiyoseçimliliğin azaldığı görülmüştür (Çizelge 4.1., deneme 6-8). İki ligantın (4 ve 5) toluen içindeki denemelerinde daha yüksek enantiyoseçimlilik gözlemlendi.

Fenil halkası bağlı olan gruplara ve kullanılan çözücülere göre enantiyoseçimlilik değişikliği göstermiştir. 3-klorobenzaldehit'e dietilçinko katılma reaksiyonunda hidrobenzoin türevi (4) ligantı katalizörlüğünde, DCM içerisinde düşük verim ve enantiyoseçimlilik alınmış aynı reaksiyon toluen içerisinde yapıldığında orta derecelere kadar (%38 ee) yükseldiği gözlemlenmiştir (Çizelge 4.1, deneme 9 ve 10). Aynı şartlarda hidrobenzoin türevi (5) ile yapılan reaksiyonlarda, verimde artış olurken enantiyoseçimliliğin düştüğü görülmüştür (Çizelge 4.1, deneme 11 ve 12). Yine iki ligantın (4 ve 5) toluen içindeki denemelerinde daha yüksek enantiyoseçimlilik gözlemlendi.

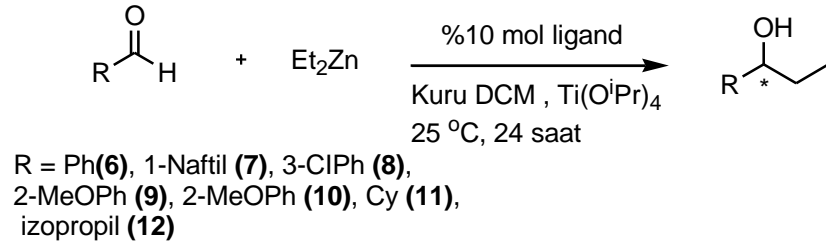
Ligantların katalitik etkinlikleri, fenil halkasına bağlı güçlü elektron salıcı metoksi grubu barındıran 2-metoksibenzaldehit ve 3-metoksibenzaldehit varlığında incelenmiştir (Çizelge 4.1, deneme 13-20). Hidrobenzoin türevi (4) katalizörlüğünde 2-metoksibenzaldehit'e dietilçinko katılma reaksiyonunda DCM çözücüsü kullanıldığında düşük bir verim alınırken orta dereceli bir enantiyoseçimlilik (%46 ee) alındı (Çizelge 4.1, deneme 13), aynı şartlarda toluen çözücüsü kullanıldığında verimde artış gözlenirken mükemmel bir enantiyoseçimlilik (%88 ee) alınmıştır (Çizelge 4.1, deneme 14). Aynı şartlarda hidrobenzoin türevi (5) ile yapılan reaksiyonlarda, her iki çözücüde de mükemmel verim (%90-91) alınırken DCM

içerisinde orta dereceli enantiyoseçimlilik (%56 ee) toluen içerisinde mükemmel enantiyoseçimlilik (%85 ee) alınmıştır. (Çizelge 4.1, deneme 15 ve 16). Önceki demelerdekine benzer olarak toluen içerisinde daha yüksek verim ve enantiyoseçimlilik elde edilmiştir.

3-metoksibenzaldehit'e dietilçinko katılma reaksiyonunda toluen içerisinde gerçekleştirilen reaksiyonda, hidrobzoin türevi (**4**) ligantı katalizörlüğünde bu çalışmadaki en yüksek verim (%96) alınmış ayrıca (%61 ee) gibi iyi derecede bir enantiyoseçimlilik elde edilmiştir (Çizelge 4.1, deneme 18). Aynı deneme DCM içerisinde yapıldığında verim ve enantiyoseçimlilik düşmüştür (Çizelge 4.1, deneme 17). Katalizör olarak hidrobzoin türevi (**5**) ligantı kullanıldığında ise hidrobzoin türevi (**4**) ligantına göre daha düşük verim ve enantiyoseçimlilik elde edilmiştir (Çizelge 4.1 deneme 19 ve 20). İlk 16 denemede elde edilen ürünler hep (*S*) enantiyomeriyken 3-metoksibenzaldehit ile yapılan çalışmalarda (*R*) enantiyomeri elde edilmiştir.

İlk 20 deneme aromatik aldehitlerle yapılırken çalışmanın geri kalan kısmında alifatik aldehitlerle çalışılmıştır. Bu alifatik aldehitlerden biri olan sikloheksankarboksialdehit'e dietilçinko katılma reaksiyonlarında, gerek verim gerekse enantiyoseçimlilik bakımından her iki çözücü ve ligantta da düşük sonuçlar elde edilmiştir (Çizelge 4.1, deneme 21-24). Alifatik aldehitlerden diğeri olan 2-Metilpropanaldehit'e dietilçinko katılma reaksiyonlarında her iki ligant (**4** ve **5**) ve çözücüde yine düşük verimler (%16-26) alınırken bunun yanında iç açıcı bir enantiyoseçimlilik elde edilememiştir (Çizelge 4.1, deneme 25-28).

Ayrıca literatürdeki bilgilere göre bu reaksiyon titanyumtetraizopropoksit varlığında daha yüksek enantiyoseçimlilik vermektedir (Zhang, vd., 1997; Kılıçarslan, S.). Bu bilgilerden yola çıkarak; sentezlenen ligantların titanyumtetraizopropoksit varlığında katalitik aktiviteleri araştırıldı. Reaksiyonlar DCM içerisinde 24 saat zaman diliminde ve oda sıcaklığında kuruldu. Reaksiyona katılan maddeler; Aldehit: Dietilçinko(1M hekzan):Titanyumtetraizopropoksit:Ligant 1:2:0.94:0.1 oranında eklendi (Şekil 4.12.).



Şekil 4. 12. Titanyumtetraizopropoksit varlığında asimetrik dietilçinko katılması

Çizelge 4.2. Hidrobenzoin türevi kiral (4) ve (5) bileşikleri ve titanyumtetraizopropoksit katalizörlüğünde aromatik ve alifatik aldehitlere asimetrik Et₂Zn katılma tepkimesi analiz verileri

Deneme	Aldehit	Ligant	Çözücü	% Verim ^a	% ee ^{b,c}
1	Benzaldehit	4	Diklorometan	37	46 (R)
2	Benzaldehit	5	Diklorometan	37	34 (R)
3	1-Naftaldehit	4	Diklorometan	95	61 (R)
4	1-Naftaldehit	5	Diklorometan	41	48 (R)
5	3-Klorobenzaldehit	4	Diklorometan	23	44 (R)
6	3-Klorobenzaldehit	5	Diklorometan	11	26 (R)
7	2-Metoksibenzaldehit	4	Diklorometan	90	55 (R)
8	2-Metoksibenzaldehit	5	Diklorometan	76	49 (R)
9	3-Metoksibenzaldehit	4	Diklorometan	93	53 (S)
10	3-Metoksibenzaldehit	5	Diklorometan	54	42 (S)
11	Sikloheksankarboksialdehit	4	Diklorometan	3	35 (R)
12	Sikloheksankarboksialdehit	5	Diklorometan	29	21 (R)
13	2-metilpropanaldehit	4	Diklorometan	2	2 (R)
14	2-metilpropanaldehit	5	Diklorometan	2	10 (R)

a : izole verim

b : HPLC analizlerinde OB ve OD-H kolon, GC analizlerinde HP-CHIRAL-20B kullanılmıştır.

c : Konfigürasyonlar özgül çevirme açısına göre belirlenmiştir

Literatürdeki bilgilerle aynı doğrultuda; titanyumtetraizopropoksit kullanılarak yapılan denemelerde, DCM içerisinde titanyumtetraizopropoksit kullanılmadan yapılan denemelere göre genel olarak verimin ve seçiciliğin yükseldiği görülmüştür (Çizelge 4.2, deneme 1-14).

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında, hidrobenzoin türevi kiral ligantlarının sentezi yapılmış ve asimetric dietilçinko katılma reaksiyonlarında katalitik etkinlikleri araştırılmıştır. hidrobenzoin türevi kiral ligantların (4) ve (5) sentezleri yüksek verimlerle ve enantiyosaf olarak gerçekleştirilmiştir (> %99 ee). Sentezlenen liganların katalitik aktiviteleri, bir seri aromatik ve alifatik aldehitlere asimetric dietilçinko katılması test reaksiyonlarında incelenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerden trans-stilben türevi (3), ticari olarak elde edilebilir. Fakat bu bileşik tez kapsamında iki basamakta, ticari değerinin çok altında bir maliyetle, kısa sürede ve yüksek verimle sentezlendi.

Birinci adımda, ticari elde edelilen 4-bromometil-1-bromobenzen (1) bileşiğinden başlanarak Arbuzov reaksiyonu ile 1-Dibromo-4-(dietilfosfonil)metilbenzen (2) bileşiğini sentezlendi. Sonraki adımda, 1-Dibromo-4-(dietilfosfonil)metilbenzen (2) bileşiğinden, Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaksiyonu ile trans-stilben türevi (3) bileşiği sentezi gerçekleştirildi. Sentezlenen (3) bileşiği daha sonraki adımlar için oldukça önemlidir ve bu bileşiğin rahatça sentezlenmesi, diğer bileşiklerin sentezi için önem arz eder. Trans-stilben türevi (3) bileşiğinden yola çıkılarak, Sharpless Asimetric Dihidroksilasyonu (SAD) tepkimesi ile (1*R*,2*R*)-1,2-bis(4'-bromofenil)-etan-1,2-diol (4) bileşiği sentezlendi (%89 verim, >%99 ee). Ardından sentezlenen (4) bileşiğinden başlanarak Pd(PPh₃)₄ katalizörlüğünde Toluen/H₂O/EtOH(4:2:1) çözücülerinde, potasyum karbonat bazı ve fenilboronikasit kullanılarak, 80 °C'de Suziki çapraz eşleşme reaksiyonu ile 22 saatte (1*R*,2*R*)-1,2-bis(4'-fenilfenil)etan-1,2-diol (5) bileşiği elde edildi (%65 verim, >%99 ee).

Tezin giriş kısmında da belirtildiği gibi hidrobenzoin ve türevleri, kiral ligant olarak birçok asimetric reaksiyonlarda kullanılır. Buna rağmen literatürde en çok örneğine aldehitlere asimetric dietilçinko katılması reaksiyonlarında karşımıza çıkar.

Literatürde aldehitlere asimetrik dietilçinko katılması reaksiyonunda, (S,S)-hidrobenzoinin katalizör olarak kullanıldığı ilk çalışma 1990 yılında Salvadori tarafından yapılmıştır ve orta seviyeli sonuçlar elde edilmiştir (Soai ve Shibata, 1999). Joshi, Salvadori'nin çalışmalarından yola çıkarak ve çalışmalarını geliştirerek %89 ee gibi oldukça iyi bir sonuç almayı başardı (Lin, vd., 2001). Bu ve bu gibi örneklerden yola çıkarak bu tez çalışmasında hidrobenzoin türevi kiral ligantlar sentezlendi ve aldehitlere asimetrik dietilçinko katılması reaksiyonlarında kullanıldı (Çizelge 4.1). Yaptığımız çalışmalarda, aldehit:ligant:dietilçinko(hekzan içerisinde 1M) oranları 1:0.1:2 olarak alındı ve reaksiyon değişik çözücüler içerisinde oda sıcaklığında bir gün karıştırılarak yapıldı (Gök ve Kekeç, 2014; Zhang, vd., 2014).

Sentezlenen (4) bileşiği, aldehitlere dietilçinko katılma reaksiyonu testlerinde, 2-metoksibenzaldehit ile yapılan çalışmada (%88 ee) verirken, yine 1-naftaldehit ile yapılan çalışmada (%83 ee)' ye varan enantiyoseçimlilikle mükemmel sonuçlar vermiştir. Ayrıca, 3-metoksibenzaldehit ile yapılan test denemelerinde oldukça iyi diyebileceğimiz (%61 ee) vermesi bu bileşiğin bu tip tepkimelerde kullanılabilirliğini ortaya çıkarmıştır. Fenil halkasına bağlı grupların elektron salması, elektron çekmesi veya hacimli olması gibi özelliklerine göre sonuçlar değişmiştir. Bunların dışında, 3-klorobenzaldehit ile yapılan çalışmada orta düzeyde (%38 ee) enantiyoseçimlilik alınmış, benzaldehit ile yapılan çalışmalarda ise iç açıcı olmayan sonuçlar (%12 ee) alınmıştır. Bu test reaksiyonlarında iki tip çözücü kullanılmıştır bunlar, toluen ve dikolorometandır. Alınan sonuçlarda DCM'e göre daha apolar olan toluen içerisinde yapılan reaksiyonlarda daha yüksek enantiyoseçimlilik alınmıştır.

Sentezlenen hidrobenzoin türevi (5) bileşiğinin katalizörlüğünde yapılan denemelerde hidrobenzoin türevi (4) katalizörlüğünde yapılan denemelerle paralel sonuçlar alınmıştır. (5) bileşiğinin katalizörlüğünde, 2-metoksibenzaldehit ile yapılan çalışmada, (4) katalizörlüğünde yapılan denemeye yakın bir sonuç (%85 ee) ve (%91) verim ile mükemmel bir sonuç alındı. Sterik engel barındıran 1-naftaldehit ile yapılan denemede ve iyi derecede enantiyoseçimlilik (%76 ee) alındı.

Bunların yanında, 3-metoksibenzaldehit ile yapılan denemede iyi derecede enantioseçimlilik (%61 ee) ve mükemmel bir verim (%96) göstermiştir. Bu da, bu aldehitlere, bu kiral bileşiğin asimetrik dietilçinko katılmasında kullanılabilir olduğunu göstermiştir. Bunların dışında, (5) bileşiğin katalizörlüğünde 3-klorobenzaldehit ve benzaldehit ile yapılan denemelerde beklentilerin altında sonuçlar alınmıştır. Bu iki aldehitte de (5) bileşiğin katalizörlüğünde (%20 ee) alınmıştır fakat 3-klorobenzaldehit ile yapılan çalışmada %54 verim alınması umut verici olmuştur. Genel olarak kiral (4) bileşiğinin katalizörlüğünde olduğu gibi iki tip çözücü kullanılmıştır bunlar (toluen ve dikolorometan). Alınan sonuçlarda daha apolar olan toluen içerisinde yapılan reaksiyonlarda daha yüksek enantioseçimlilik alınmıştır.

Bu çalışmanın sonucunda, sentezlenen hidrobenzoin türevi (4) ve (5) kiral bileşiklerinin katalizörlüğünde, aromatik ve alifatik aldehitlere asimetrik dietilçinko katılma tepkimelerinde, 1-naftaldehit ve 2-metoksibenzaldehit ile yapılan test denemelerinde en iyi sonuçlar alınmıştır. Elektron salıcı süstitüe fenil halkasında grubun bağlı olduğu pozisyona göre enantioseçimliliğin farklılık gösterdiği görülmüştür. 3-metoksibenzaldehit ile yapılan çalışmalarda genel anlamda orta üstü seviyede enantioseçimlilik alınırken 3-klorobenzaldehit ve benzaldehit ile yapılan çalışmalarda orta seviyenin altında sonuçlar alınmıştır. Sentezlenen kiral (4) ve (5) bileşiğinin katalizörlüğünde alifatik aldehitlerle yapılan denemelerde ise umut verici sonuçlar alınamamıştır. Bu denemelerin yanında, diklorometan içerisinde titanyumtetraizopropoksit varlığında yapılan denemelerde genel olarak enantioseçimlilik artmıştır. Sonuç olarak, sentezlenen hidrobenzoin türevi kiral (4) ve (5) bileşiklerinin aromatik ve alifatik aldehitlere asimetrik dietilçinko katılma tepkimelerinde genel kullanılabilir oldukları söylenebilir. Ayrıca bu çalışma kapsamında sentezlenen kiral bileşiklerin, çeşitli asimetrik reaksiyonlarda yüksek katalitik aktiviteleri olabileceği düşünülüp, daha sonraki çalışmalarda farklı test reaksiyonlarında katalitik aktivitelerinin incelenmesi planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Acklin, W., Kis, Z., Prelog, V., Reaktionen Mit Mikroorganismen. 13. Mitteilung
Über Die Stereospezifische Reduktion Von Benzoin Und Benzil Mit
Curvularia Falcata, *Croatica Chemica Acta*, 37(1), 11, 1965.
- Alibés, R., Busqué, F., Bardají, G. G., de March, P., Figueredo, M., Font, J., A short
and efficient synthesis of (*R*)-(-)-sporochinol A, *Tetrahedron: Asymmetry*,
17(18), 2632-2636, 2006.
- Andrus, M. B., Sekhar, B. S., Meredith, E. L., Dalley, N. K., Anti-Selective
Glycolate Aldol Additions with an Oxapyrone Boron Enolate, *Organic letters*,
2(19), 3035-3037, 2000.
- Arai, T., Mizukami, T., Yokoyama, N., Nakazato, D., Yanagisawa, A., Design and
Synthesis of a Chiral N-tethered Bis (imidazoline) Ligand, *Synlett*, 2005(17),
2670-2672, 2005.
- Armarego, W.L.F., Chai, L.L.C., Purification of laboratory chemicals, 5th edition,
BH, 2003.
- Bensari, A., Renaud, J. L., Riant, O., Enantioselective pinacol coupling of aldehydes
mediated and catalyzed by chiral titanium complexes, *Organic letters*, 3(24),
3863-3865, 2001.
- Berti, G., Bottari, F., Reaction of cis-and trans-Stilbene with Peroxybenzoic Acid in
the Presence of Trichloroacetic Acid, *The Journal of Organic Chemistry*, 25(8),
1286-1292, 1960.
- Blay, G., Fernandes, I., Marco-Aleixandre, A., Pedro, J.R., Chiral bis(amino
alcohol)oxalamides as ligands for asymmetric catalysis. Ti(IV) catalyzed
enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes, *Tetrahedron:
Asymmetry*, 16(6), 1207-1213, 2005.
- Boezio, A. A., Solberghe, G., Lauzon, C., Charette, A. B., Orthoacylimines: A new
class of chiral auxiliaries for nucleophilic addition of organolithium reagents to
imines, *The Journal of organic chemistry*, 68(8), 3241-3245, 2003.
- Braga, A.L., Ludtke, D.S., Wessjohann, L.A., Paixao, M.W., Schneider, P.H., A
chiral disulfide derived from (*R*)-cysteine in the enantioselective addition of
diethylzinc to aldehydes: loading effect and asymmetric amplification, *Journal
of Molecular Catalysis A: Chemical*, 229(1-2), 47-50, 2005.

- Brienne, M. J., Collet, A. J., Chem. Res., Synop., 60, 1978.
- Brugidou, J., Christol, H., Sales, R., Bull. Soc. Chim. Fr. , 2033, 1974.
- Capozzi, M. A. M., Cardellicchio, C., Naso, F., Rosito, V., A straightforward enantioselective route to dialkyl sulfoxides based upon two carbon-for-carbon substitution reactions on the sulfinyl group, The Journal of organic chemistry, 67(21), 7289-7294, 2002.
- Chatterjee, A., Bennur, T. H., Joshi, N. N., Truly catalytic and enantioselective pinacol coupling of aryl aldehydes mediated by chiral Ti(III) complexes, The Journal of organic chemistry, 68(14), 5668-5671, 2003.
- Clochard, M., Mattmann, E., Mercier, F., Ricard, L., Mathey, F., Phosphinites Derived from the 7-Phosphanorbornene Skeleton: First Results in Asymmetric Catalysis, Organic letters, 5(17), 3093-3094, 2003.
- Clyne, D. S., Mermet-Bouvier, Y. C., Nomura, N., RajanBabu, T. V., Substituent Effects of Ligands on Asymmetric Induction in a Prototypical Palladium-Catalyzed Allylation Reaction: Making Both Enantiomers of a Product in High Optical Purity Using the Same Source of Chirality, The Journal of Organic Chemistry, 64(20), 7601-7611, 1999.
- Collet, A., Brienne, M. J., Jacques, J., Optical Resolution by Direct Crystallization of Enantiomer Mixtures, Chem. Rev., 80, 215-230, 1980.
- Cossy, J., BouzBouz, S, A short access to (+)-ptilocaulin, Tetrahedron letters, 37(29), 5091-5094, 1996.
- de March, P., Escoda, M., Figueredo, M., Font, J., Alvarez-Larena, A., Piniella, J. F., First Preparation of Optically Pure Ketals of p-Benzoquinone, The Journal of Organic Chemistry, 60(12), 3895-3897, 1995.
- Di Furia, F., Modena, G., Seraglia, R., Synthesis of chiral sulfoxides by metal-catalyzed oxidation with t-butyl hydroperoxide, Synthesis, 1984(04), 325-326, 1984.
- Donnoli, M. I., Superchi, S., Rosini, C., Catalytic asymmetric oxidation of aryl sulfides with a Ti/H₂O/(*R,R*)-diphenylethane-1, 2-diol complex: a versatile and highly enantioselective oxidation protocol, The Journal of Organic Chemistry, 63(25), 9392-9395, 1998.

- Enders, D., Ullrich, E. C., Asymmetric pinacol coupling of aromatic aldehydes with TiCl_2 /enantiopure amine or hydrazine reagents, *Tetrahedron: Asymmetry*, 11(19), 3861-3865, 2000.
- Erlenmeyer, E., Jr. *Chem. Ber.*, 30, 1531, 1897.
- Fioravanti, S., Loreto, M. A., Pellacani, L., Tardella, P. A., Asymmetric formation of C- N bonds in chiral enol ethers, *Tetrahedron*, 47(30), 5877-5882, 1991.
- Fioravanti, S., Luna, G., Pellacani, L., Tardella, P. A., Stereoselectivity in the amination of chiral cyclohex-3-en-1-one ketals, *Tetrahedron*, 53(13), 4779-4786, 1997.
- Fujioka, H., Kitagawa, H., Nagatomi, Y., Kita, Y., Asymmetric induction via an intramolecular haloetherification reaction of chiral ene acetals: A novel approach to optically active 1, 4-and 1, 5-diols, *The Journal of organic chemistry*, 61(21), 7309-7315, 1996.
- Gamble, M. P., Smith, A. R., Wills, M., A novel phosphinamide catalyst for the asymmetric reduction of ketones by borane, *The Journal of organic chemistry*, 63(17), 6068-6071, 1998.
- Gissibl, A., Padié, C., Hager, M., Jaroschik, F., Rasappan, R., Cuevas-Yañez, E., Reiser, O., Synthesis and application of phosphorus dendrimer immobilized azabis (oxazolines), *Organic letters*, 9(15), 2895-2898 2007.
- Gök, Y., Kılıçarslan S., Gök, H. Z., Karayiğit, İ.Ü., Enantioselective ethylation of various aldehydes catalyzed by readily accessible chiral diols, *Chirality* 28, 593-598, 2016.
- Gök, Y., Kekeç, L., Enantioselective addition of diethylzinc to aromatic aldehydes catalyzed by C_2 -symmetric chiral diols, *Tetrahedron Lett.*, 55(16), 2727-2729, 2014.
- Gök, Y., Küloğlu S., Gök H.Z., Kekeç L., Straightforward access to chiral diol bidentate ligands: their efficient enantioselective induction in the addition of diethylzinc to aromatic aldehydes, *Applied Organometallic Chemistry*, 28, 835-838, 2014.
- Grimshaw, J., Ramsey, J. S., Electrochemical reactions. Part I. The stereochemistry of some hydrobenzoin from the reduction of benzaldehyde derivatives, *J. Chem. Soc.*, 653-655, 1966.

- Hursthouse, M.B., Motevalli, M., O'Brien, P., Walsh, J.R., Jones, A.C., X-Ray crystal-structure of a triazine adduct of dimethylzinc: an important precursor for the deposition of II/VI materials, *Journal of Materials Chemistry*, 1, 139-140, 1991.
- Jiang, B., Zhao, X. L., Dong, J. J., Wang, W. J., Catalytic Asymmetric Oxidation of Heteroaromatic Sulfides with tert-Butyl Hydroperoxide Catalyzed by a Titanium Complex with a New Chiral 1, 2-Diphenylethane-1, 2-diol Ligand, *European Journal of Organic Chemistry*, 2009(7), 987-991, 2009.
- Jung, M. E., Huang, A., Use of optically active cyclic N, N-dialkyl amines in asymmetric induction, *Organic Letters*, 2(17), 2659-2661, 2000.
- Kawashima, M., Hirayama, A., Direct Optical Resolution of Vicinal Diols and an α -Hydroxy Oxime with a Vicinal Diamine, *Chem. Lett.*, 763-766, 1991.
- Kılıçarslan, S., Hidrobenzoin Türevi Yeni Kiral Ligantlar ve Uygulamaları, Yüksek Lisans Tezi, Osmaniye, 48, 2016.
- Kitamura, M., Ohkuma, T., Inoue, S., Sayo, N., Kumobayashi, H., Akutagawa, S., Noyori, R., Homogeneous asymmetric hydrogenation of functionalized ketones, *Journal of the American Chemical Society*, 110(2), 629-631, 1988.
- Kitamura, M., Suga, S., Kawai, K., Noyori, R., Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzinc to aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, 108(19), 6071-6072, 1986.
- Knollmüller M, Noe C.R., Steinbauer G., Dügler K., Enantio-selective Acetalbildung, ein Verfahren zur Reindarstellung bzw Anreicherung von Enantiomeren, *Synthesis*, 501, 1986.
- Konopelski, J. P., Boehler, M. A., Enantiomerically pure vinyl ketene acetals as dienes in the Diels-Alder reaction, *Journal of the American Chemical Society*, 111(12), 4515-4517, 1989.
- Lin, G.-Q., Li, Y.-M., Chan, A.S.C., *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, 2001.
- Lin, R.X., Chen, C.P., Chiral 8-substituted 10,10-dimethyl-5-pyridin-2-yl-6-azatricyclo[7.1.1.0(2,7)]undeca-2(7)-3,5-trien-8-ols as enantioselective catalysts in the addition of diethylzinc to substituted benzaldehydes, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 243(1), 89-98, 2006.

- Lyle, M. P., Narine, A. A., Wilson, P. D., A new class of chiral P, N-ligands and their application in palladium-catalyzed asymmetric allylic substitution reactions, *The Journal of organic chemistry*, 69(15), 5060-5064, 2004.
- Maillard, D., Koller, G., Wakaresko, E., Process of isolating enantiomer components from enantiomer mixtures by particle-size-controlled crystallization, *S. PCT Int. Appl.*, WO 2010/012746, 2010.
- Marshall, J. A., Xie, S., Synthesis of a C22-34 Subunit of the Immunosuppressant FK-506, *The Journal of Organic Chemistry*, 60(22), 7230-7237, 1995.
- Mash, E. A., Torok, D. S., Homochiral ketals in organic synthesis, Diastereoselective cyclopropanation of α , β -unsaturated ketals derived from (*S,S*)-(-)-hydrobenzoin, *The Journal of Organic Chemistry*, 54(1), 250-253, 1989.
- Matteson, D. S., New asymmetric syntheses with boronic esters and fluoroboranes, *Pure and applied chemistry*, 75(9), 1249-1253, 2003.
- Matteson, D. S., Man, H. W., High-precision asymmetric synthesis of stegobiol and stegobinone via boronic esters, *The Journal of Organic Chemistry*, 58(24), 6545-6547, 1993.
- Matsubara, S., Hashimoto, Y., Okano, T., Utimoto, K., Pinacol coupling of benzaldehyde with TiCl_2 -amine, *Synlett*, 1999(09), 1411-1412, 1999.
- Matsumura, Y., Maki, T., Murakami, S., Onomura, O., Copper ion-induced activation and asymmetric benzylation of 1, 2-diols: kinetic chiral molecular recognition., *Journal of the American Chemical Society*, 125(8), 2052-2053, 2003.
- Mazé, F., Purpura, M., Bernaud, F., Mangeney, P., Alexakis, A, Regio- and diastereoselective $\text{SN}2'$ or $\text{SN}2$ reactions on chiral acetals of cyclic aldehydes promoted by PhCu , BF_3 , *Tetrahedron: Asymmetry*, 12(14), 1957-1960, 2001.
- Mazet, C., Roseblade, S., Köhler, V., Pfaltz, A., Kinetic resolution of diols and pyridyl alcohols by Cu(II) (borabox)-catalyzed acylation, *Organic letters*, 8(9), 1879-1882, 2006.
- Mikami, K., Yoshida, A., Regio- and enantioselective synthesis of allenic esters by samarium (II)-mediated reduction of propargylic compounds through dynamic kinetic protonation, *Tetrahedron*, 57(5), 889-898, 2001.

- Miyaura, N., Cross-coupling Reactions, A Practical Guide Springer, Heidelberg, 2002.
- Mizuta, S., Ohtsubo, Y., Tsuzuki, T., Fujimoto, T., Yamamoto, I., Kinetic resolution of d, l-1, 2-diols catalyzed by amine-phosphinite bifunctional organocatalysis derived from quinidine, *Tetrahedron letters*, 47(47), 8227-8229, 2006.
- Murata, K., Okano, K., Miyagi, M., Iwane, H., Noyori, R., Ikariya, T., A practical stereoselective synthesis of chiral hydrobenzoin via asymmetric transfer hydrogenation of benzils, *Organic Letters*, 1(7), 1119-1121, 1999.
- Naso, F., Cardellicchio, C., Affortunato, F., Capozzi, M. A. M., Asymmetric synthesis of Sulindac esters by enantioselective sulfoxidation in the presence of chiral titanium complexes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 17(23), 3226-3229, 2006.
- Oguni, N., Omi, T., Enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde catalyzed by a small amount of chiral 2-amino-1-alcohols, *Tetrahedron Lett.*, 25(26), 2823-2824, 1984.
- Okano, K., Synthesis and application of chiral hydrobenzoin, *Tetrahedron*, 67(14), 2483-2512, 2011.
- Okano, K., Shirasaki, M., Iwane, H., Japanese Patent Appl. JP2000e16954, 2000.
- Onomura, O., Arimoto, H., Matsumura, Y., Demizu, Y., Asymmetric oxidation of 1, 2-diols using N-bromosuccinimide in the presence of chiral copper catalyst, *Tetrahedron Letters*, 48(49), 8668-8672, 2007.
- Periasamy, M., Ramanathan, C. R., Prasad, A. B., Kanth, J. B., New methods of resolution of racemic diols using (*S*)-proline, *Enantiomer*, 3(1), 3-7, 1998.
- Prasad, K. R. K., Joshi, N. N., Stereoselective Reduction of Benzils: A New Convenient Route to Enantiomerically Pure 1, 2-Diarylethanedols, *The Journal of organic chemistry*, 61(11), 3888-3889, 1996
- Prasad, K. R. K., Joshi, N. N., C_2 -symmetric chiral zinc alkoxides as catalysts for the enantioselective addition of diethylzinc to aryl aldehydes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 7(7), 1957-1960, 1996.
- Quallich, G. J., Keavey, K. N., Woodall, T. M., Enantioselective synthesis of C_2 -symmetric diols, *Tetrahedron letters*, 36(27), 4729-4732, 1995.
- Ramón, R., Alonso, M. and Riera, A., A unified approach to mesityl amino acids based on Sharpless dihydroxylation, *Tetrahedron: Asymmetry*, 18, 2797-2802, 2007.

- Rebiere, F., Riant, O., Kagan, H. B., Asymmetric Diels-Alder reaction catalysed by some chiral Lewis acids, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1(3), 199-214, 1990.
- Rosini, C., Franzini, L., Pini, D., Salvadori, P., Enantioselective alkylation of prochiral aldehydes by diethylzinc promoted by (*S,S*)-1,2-diphenylethan-1,2-diol, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1(9), 587-588, 1990.
- Scafato, P., Leo, L., Superchi, S., Rosini, C., Monobenzylethers of (*R,R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol as a possible alternative to cyclohexyl-based chiral auxiliaries in the stereoselective reduction of α -ketoesters, *Tetrahedron*, 58(1), 153-159, 2002.
- Sharpless, K.B., Amberg, W., Bennani, Y.L., Crispino, G.A., Hartung, J., Jeong, K.-S., Kwong, H.-L., Morikawa, K., Wang, Z.-M., Xu, D., Zhang, X.-L., The Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation: A New Ligand Class and a Process Improvement, *J. Org. Chem. Soc.*, 57(10), 2768-2771, 1992.
- Shimizu, M., Tsukamoto, K., Matsutani, T., Fujisawa, T., Oxazaborolidine-mediated asymmetric reduction of 1,2-diaryl-2-benzyloxyiminoethanones and 1,2-diarylethanediones, *Tetrahedron*, 54(35), 10265-10274, 1998.
- Soai, K., Shibata, T., In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds., Springer Verlag: Berlin, Vol.2, pp 911-922, 1999.
- Song, C. E., Kim, Y. H., Lee, K. C., Lee, S. G., Jin, B. W., New C 2-symmetric chiral ketones for catalytic asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins, *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(17), 2921-2926, 1997.
- Suzuki, T., Yamagiwa, N., Matsuo, Y., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., Shibasaki, M., Noyori, R., Catalytic asymmetric aldol reaction of ketones and aldehydes using chiral calcium alkoxides, *Tetrahedron Letters*, 42(28), 4669-4671, 2001.
- Taber, D. F., Neubert, T. D., Rheingold, A. L., Synthesis of (-)-morphine, *Journal of the American Chemical Society*, 124(42), 12416-12417, 2002.
- Tan, L., Yasuda, N., Yoshikawa, N., Hartner, F. W., Eng, K. K., Leonard, W. R., Tillyer, R. D., Stereoselective syntheses of highly functionalized bicyclo [3.1.0] hexanes: A general methodology for the synthesis of potent and selective mGluR2/3 agonists, *The Journal of organic chemistry*, 70(20), 8027-8034, 2005.

- Tanner, D., Johansson, F., Harden, A., Andersson, P. G., A comparative study of C₂-symmetric bis (aziridine) ligands in some transition metal-mediated asymmetric transformations, *Tetrahedron*, 54(51), 15731-15738, 1998.
- Wai, J.S.M., Marko, I., Svendsen, J.S., Finn, M.G., Jacobsen, E.N., Sharpless, K.B., A mechanistic insight leads to a greatly improved osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation process, *J. Am. Chem. Soc.*, 111(3), 1123-1125, 1989.
- Wang, Z. M., Sharpless, K. B., A solid-to-solid asymmetric dihydroxylation procedure for kilogram-scale preparation of enantiopure hydrobenzoin, *The Journal of Organic Chemistry*, 59(26), 8302-8303, 1994.
- Wang, Z.- M. and Shen, M., An efficient synthesis of (-)-pestalotin and its enantiomer using Sharpless asymmetric dihydroxylation, *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 8, No. 20, pp. 3393-3396, 1997.
- Yamagishi, A. J., *Chem. Soc., Chem. Commun.*, 119, 1984.
- Yamamoto, K., Ando, H., Shuetake, T., Ando, H. J., *Chem. Soc., Chem. Commun.*, 754, 1989.
- Yang, X.-W., Shen, J.-H., Da, C.-S., Wang, H.-S., Su, W., Liu, D.-X., Wang, R., Choi, M.C.K., Chan, A.S.C., Highly enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by a new chiral C₂-symmetric Ti-diol complex, *Tetrahedron Lett.*, 42(37), 6573-6575, 2001.
- Zhang, F.-Y., Yip, C.-W., Cao, R., Chan, A.S.C., Enantioselective addition of diethylzinc to aromatic aldehydes catalyzed by Ti(BINOL) complex, *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(4), 585-589, 1997.
- Zhang, A., Yang, L., Yang, N., Liu, Y., *Tetrahedron:Asymmetry*, 25, 389, 2014.

ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı : İlker Ümit KARAYİĞİT
2. Doğum Tarihi : 15.12.1983
3. Ünvanı : Y.L. Öğrenci
4. Öğrenim Durumu : LİSANS

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Bitirme Yılı
Lisans	Kimya	Gaziosmanpaşa Üniv.	2010
Yüksek Lisans	Organik Kimya	OKÜ	2017

5. Yayınlar:

5.1 Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

Gök, Y., Karayığit, İ.Ü., Gök, H. Z., "Modular bisphosphine ligands: Preparation and application in enantioselective catalytic reactions" Journal of Organometallic Chemistry DOI: 10.1016/j.jorgchem.2017.05.059 (2017)

Gök, Y., Kılıçarslan S., Gök, H. Z. Karayığit, İ.Ü., "Enantioselective Ethylation of Various Aldehydes Catalyzed by Readily Accessible Chiral Diols", Chirality (28) 593-598 (2016).

6. Ulusal ve uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler:

Karayığit İ. Ü., Gök H. Z., Gök Y. "1,2-Diol Sübstitüe Metalloftalosiyanınlerin Sentezi ve Karakterizasyonu" VI. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Burdur, Mayıs, 2017

Gök H. Z., Gök Y., Karayığit İ. Ü. "Diol Sübstitüe Metalloftalosiyanınlerin: Sentezleri, Karakterizasyonları ve Uygulamaları" VI. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Burdur, Mayıs, 2017

Karayığit İ. Ü., Gök Y., Gök H. Z., Kılıçarslan S. "Allylic Alkylation Catalyzed by Chiral Bisphosphines: Enantioselective Formation of C-C Bonds for Pharmaceutical Research", 5. İlaç Kimyası Kongresi, Side/Antalya, Mart, 2017.

Gök Y.*, Gök H. Z., Karayığit İ. Ü., Aykut İ.T. "Enantioselective Diethylzinc Addition to Aldehydes Catalyzed By C₂-Symmetric Chiral Diol", 5. İlaç Kimyası Kongresi, Side/Antalya, Mart, 2017.

Gök* H. Z., Gök Y., **Karayığit İ. Ü.** "Synthesis and Application of Chiral C₂-Symmetric Diol Substituted Metallophthalocyanines" , 5. İlaç Kimyası Kongresi , Side/Antalya, Mart, 2017.

Kılıçarslan S., **Karayığit İ. Ü.**, Gök Y., Gök H. Z. "Periferal ve Non-periferal Kiral C₂-Simetrik Diol Substitue Metalloftalosiyanınların Sentezi ve Uygulamaları", 3. Ulusal Organik Kimya Kongresi, Trabzon, Eylül, 2016.

Karayığit İ. Ü., Kılıçarslan S., Gök H. Z., Gök Y. "Kiral Bisfosfin Ligantlarının Sentezi ve Katalitik Tepkimelerde Elektronik ve Sterik Etkilerinin İncelenmesi", 3. Ulusal Organik Kimya Kongresi, Trabzon, Eylül, 2016.

Kılıçarslan S., Gök H. Z., **Karayığit İ. Ü.**, Gök Y. "Hydrobenzoin Type Ligands For Asymmetric Catalysis", 6. Ulusal Kataliz Konferansı, Bursa, Nisan, 2016.

Gök Y., Kılıçarslan S., Gök H. Z., **Karayığit İ. Ü.** "Modular Ligands Allowing Tunable Steric and Electronic Effects For Transition Metal Catalysis", 6. Ulusal Kataliz Konferansı, Bursa, Nisan, 2016.

Karayığit İ. Ü., Kılıçarslan S., Gök Y., Gök H. Z. "Kiral Ligantların Sentezi ve Katalitik Tepkimelerde Elektronik ve Sterik Etkilerinin İncelenmesi", 4. İlaç Kongresi, Kuşadası, Mart, 2016.

Karayığit İ. Ü., Kılıçarslan S., Gök Y., Gök H. Z. "Piperazindion Birimli Dört Makrosiklik İçeren Metallsiz ve Metalli Ftalosiyanınların Çözelti ve Ekstraktant Özellikleri", V. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Mersin, Nisan, 2015.

Kılıçarslan S., **Karayığit, İ. Ü.**, Gök H. Z., Gök Y. "Bir Seri C₂-simetrik Bisfosfin Ligantlarının Sentezleri ve Geçiş Metal Katalizinde Uygulamaları", 3. İlaç Kongresi, Antalya, Mart, 2015.

7. Projeler:

1.)"Periferal ve Non-Periferal Kiral C₂-Simetrik Diol Substitue Metalloftalosiyanınların Sentezi: Aldehitlere Enantiyoseçimli Dietilçinko Katılmasında ve Benzil Alkol Oksidasyonunda Katalitik Etkinliklerinin İncelenmesi" TÜBİTAK KBAG Araştırma Projesi, Bursiyer, Proje No: 115R015 (2017)

2.)"Aromatik ketonların Rutenyum(II) katalizli asimetric transfer hidrojenasyonu için yeni C₂ simetrik kirale fosfinler" TÜBİTAK KBAG Araştırma Projesi, Bursiyer, Proje No: 115Z029 (2015)

3.)"Kiral Ligantların Sentezi ve Katalitik Tepkimelerde Elektronik ve Sterik Etkilerinin İncelenmesi" Osmaniye Korkutata Üniversitesi BAP, Proje No: OKÜBAP-2015-PT3-002 (2015)

EKLER



EK-1: (2) bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

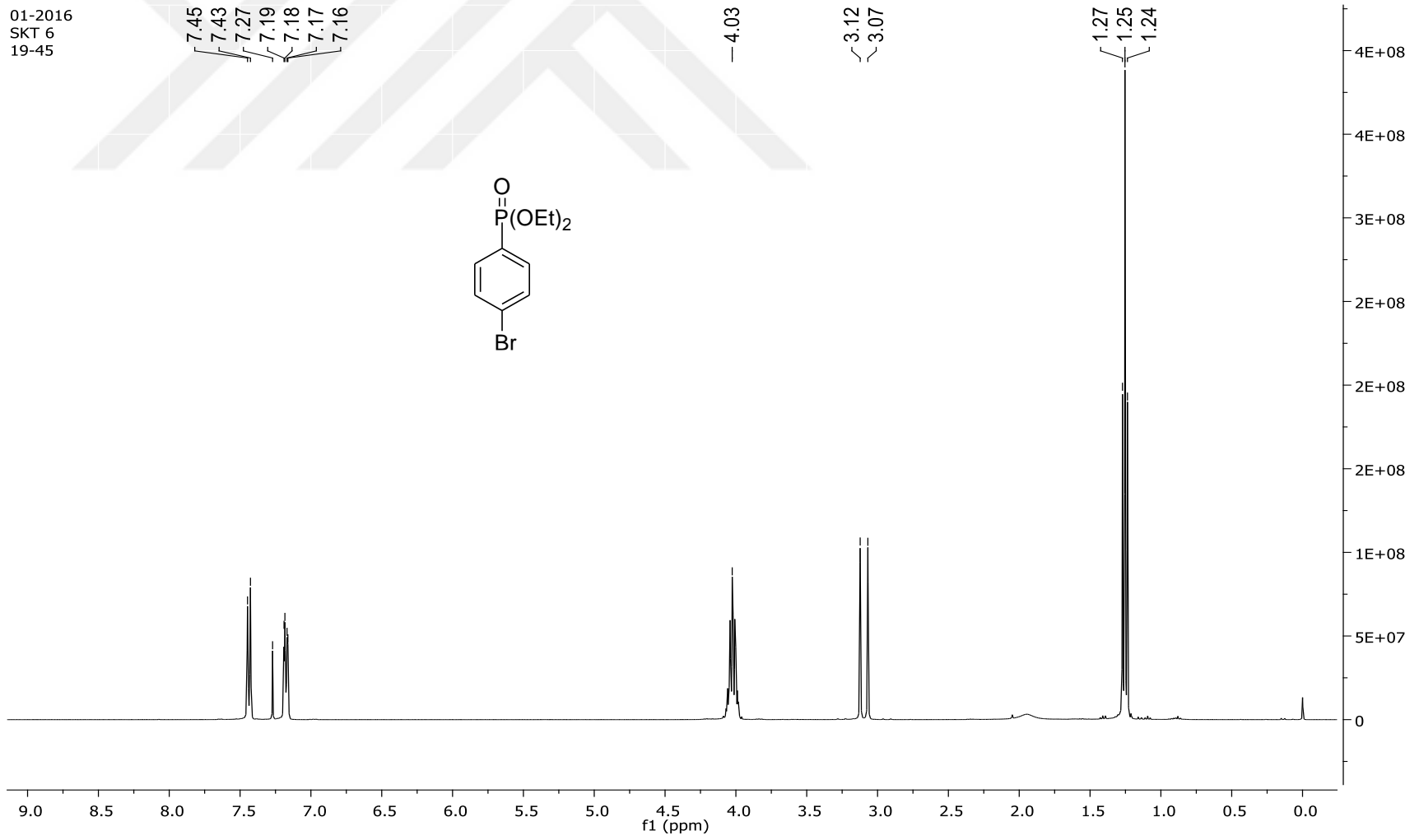
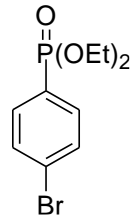
01-2016
SKT 6
19-45

7.45
7.43
7.27
7.19
7.18
7.17
7.16

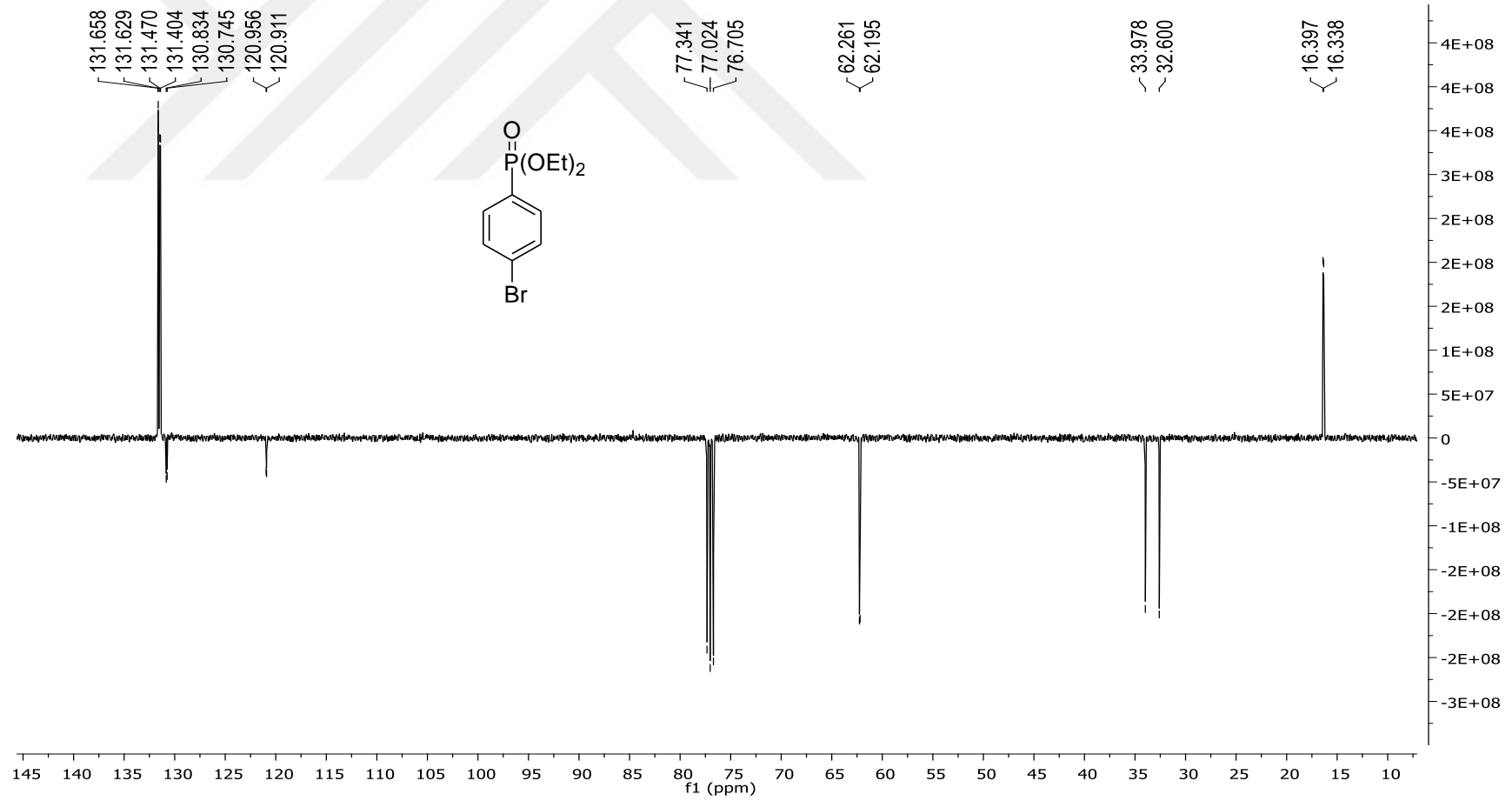
4.03

3.12
3.07

1.27
1.25
1.24

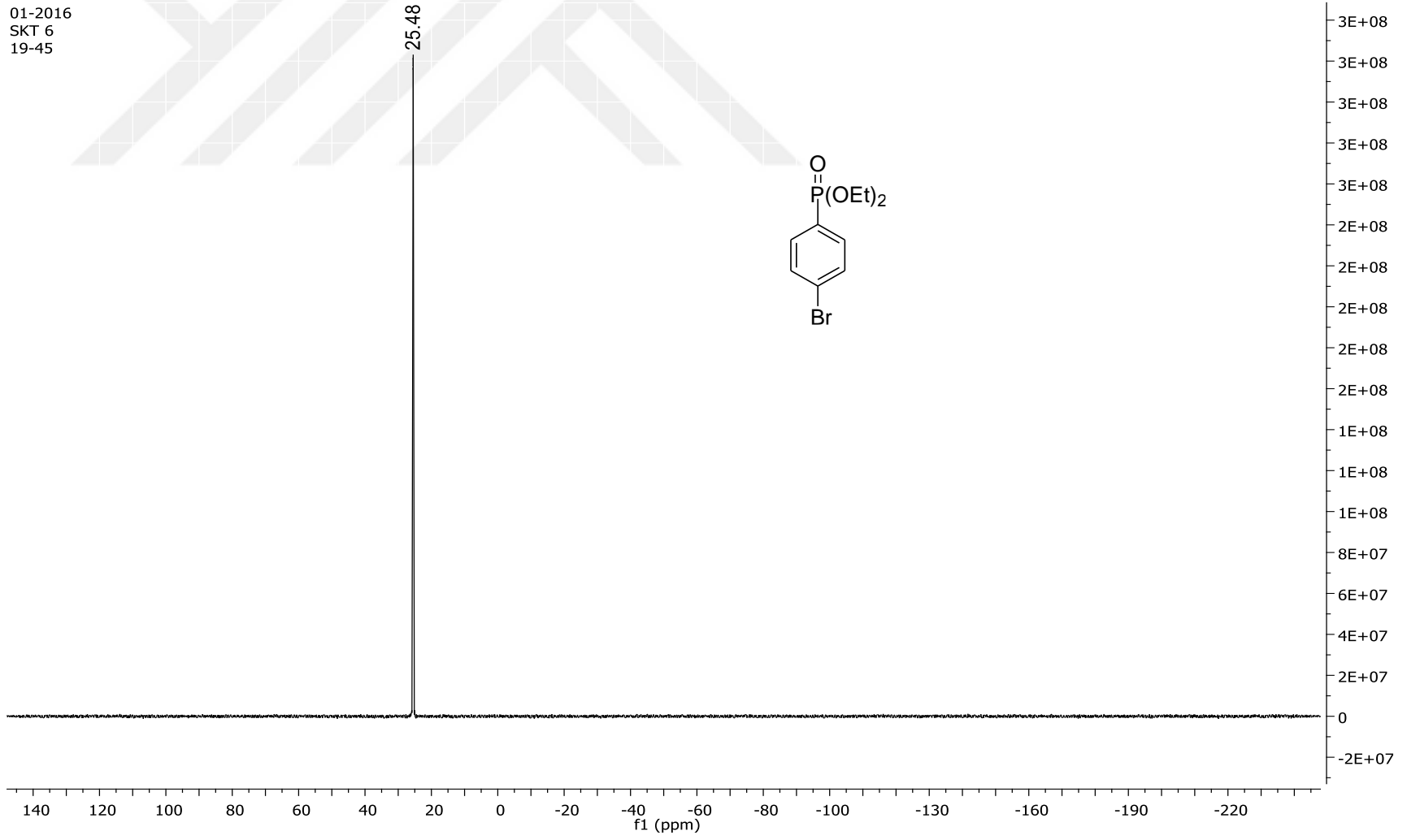


EK-2: (2) bileşiminin ^{13}C -NMR spektrumu

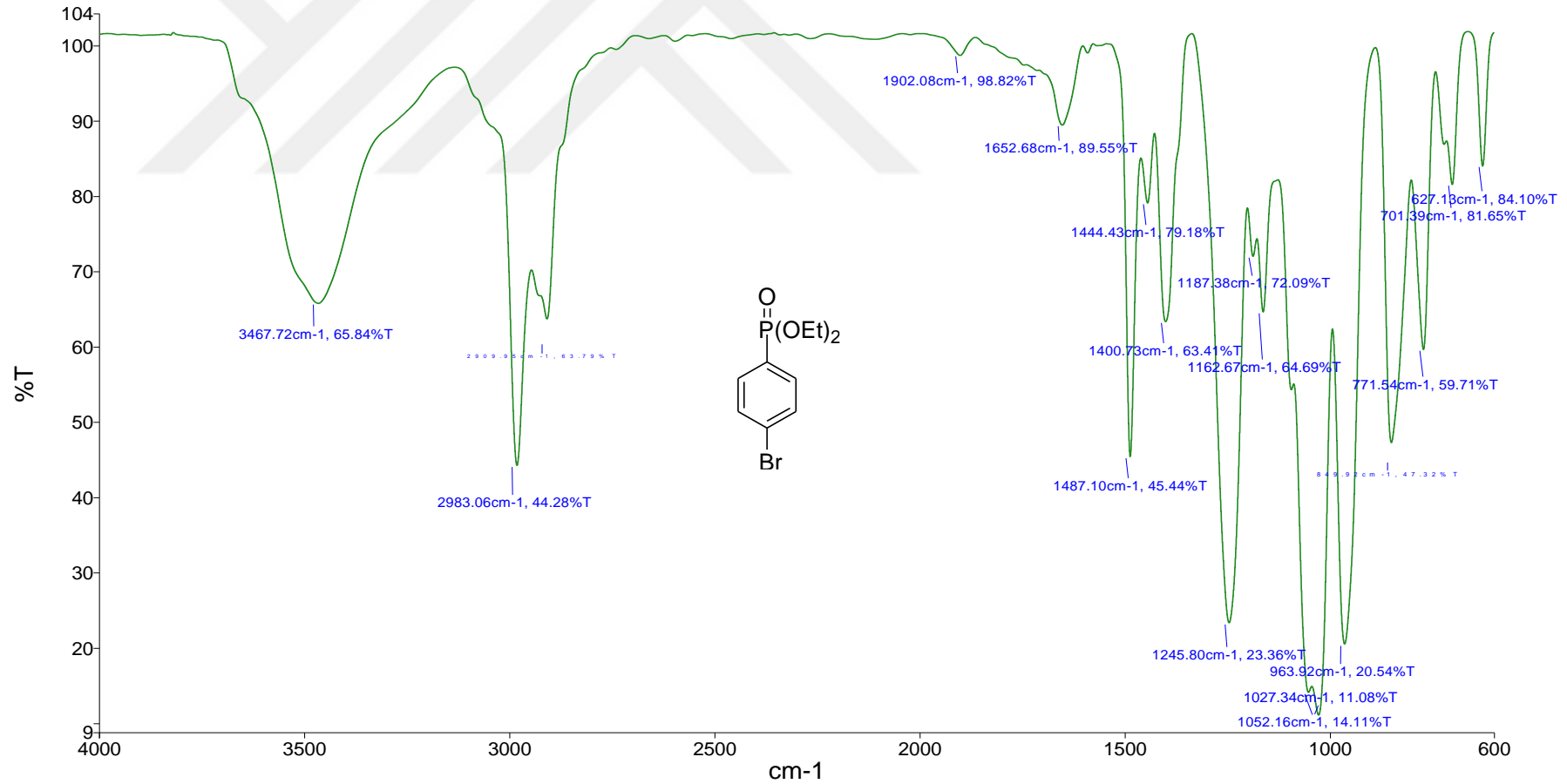


EK-3: (2) bileşğinin ³¹P-NMR spektrumu

01-2016
SKT 6
19-45



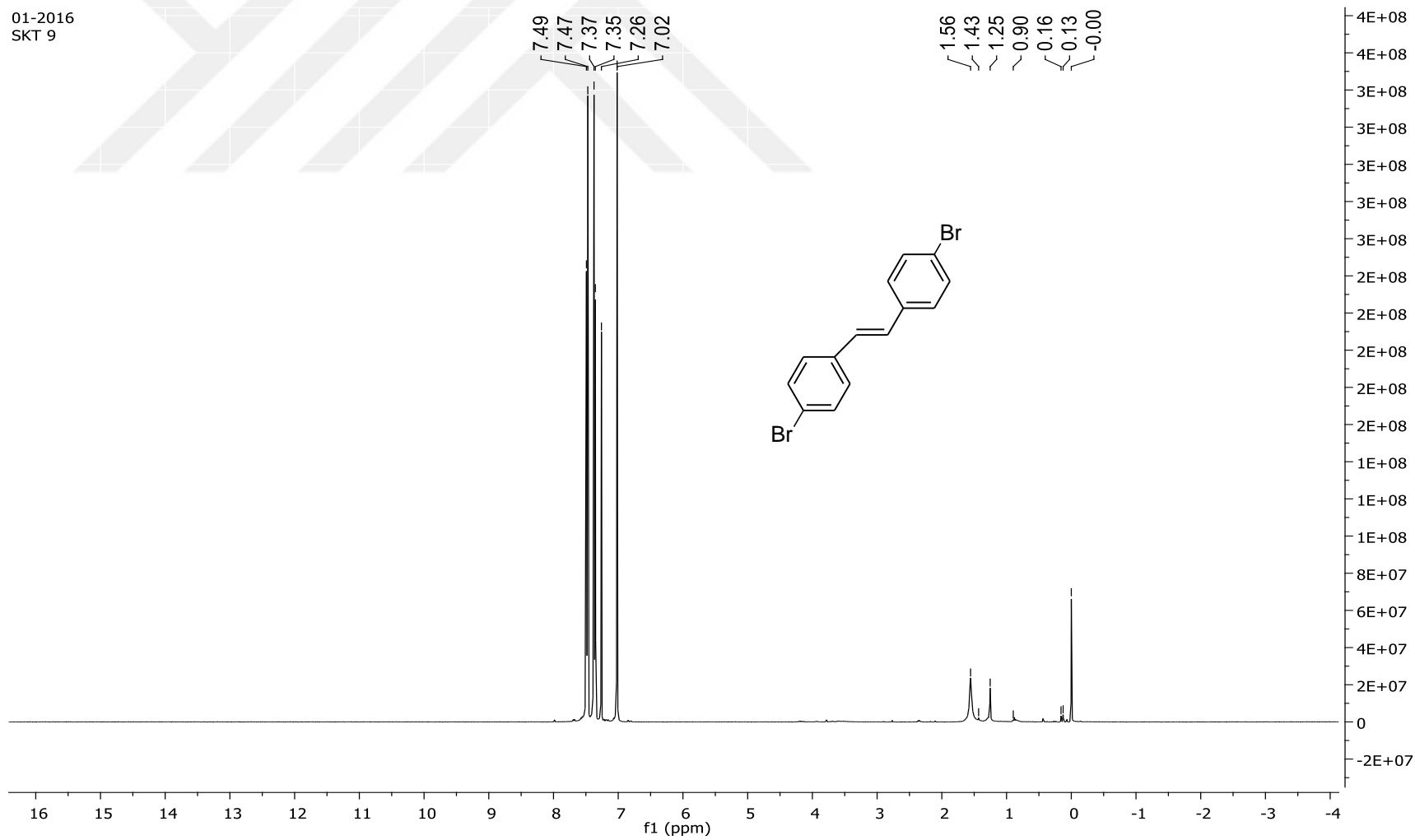
EK-4: (2) bileşğinin FT-IR spektrumu



Name: SKT-6(19-36)_1
 Description: Sample 002 By Administrator Date Tuesday, January 12 2016

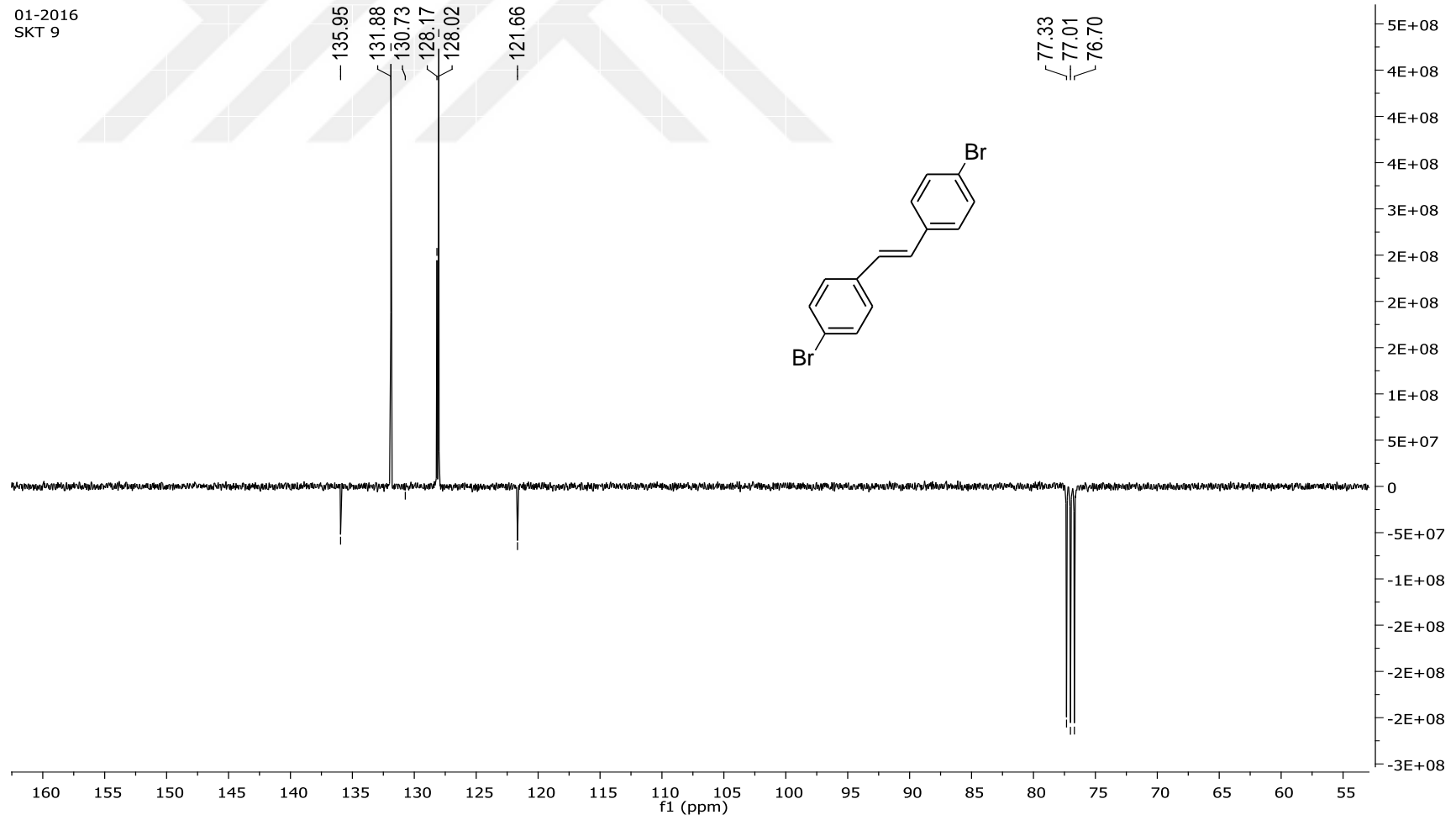
EK-5: (3) bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

01-2016
SKT 9

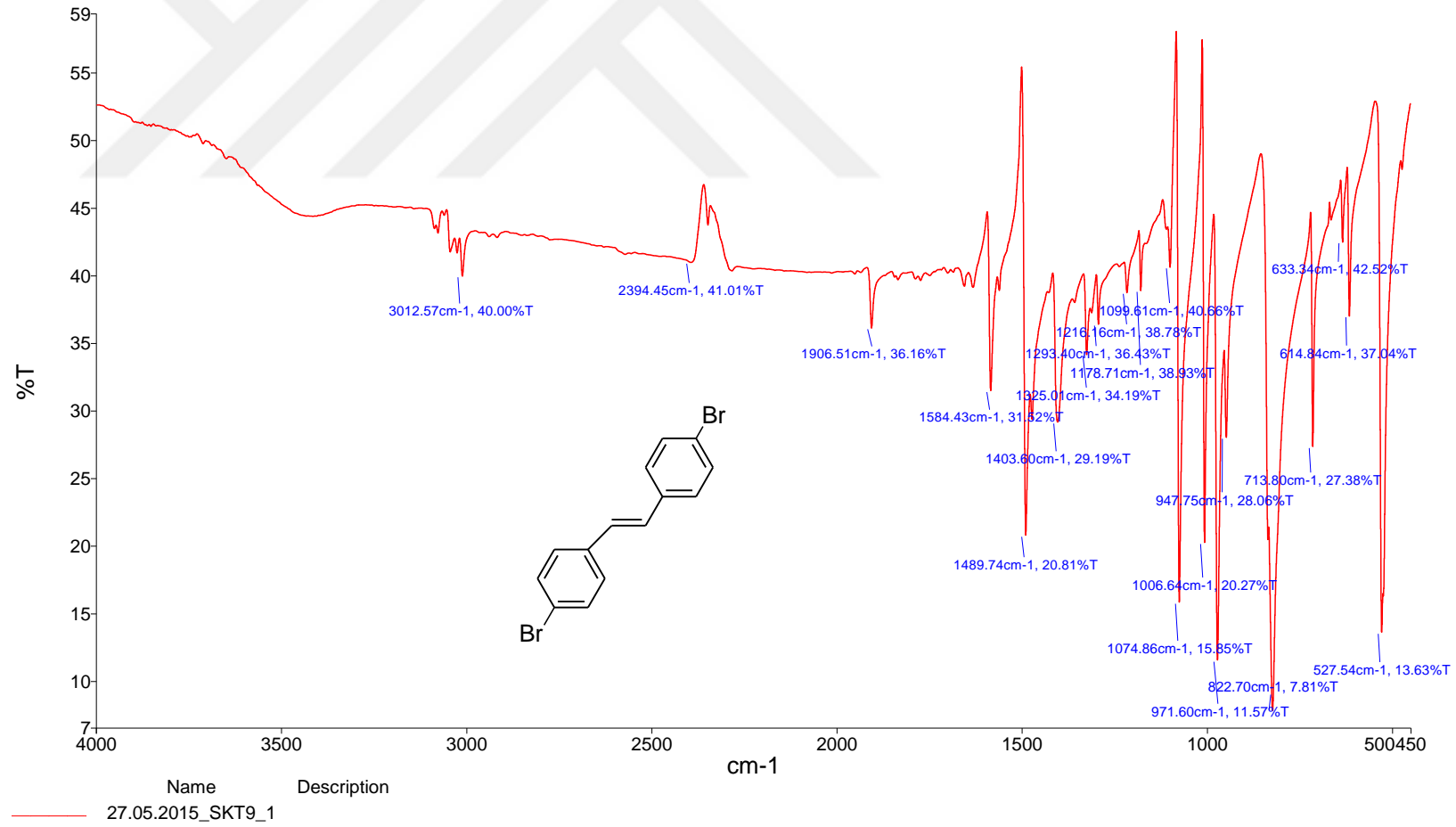


EK-6: (3) bileşinin ¹³C-NMR spektrumu

01-2016
SKT 9

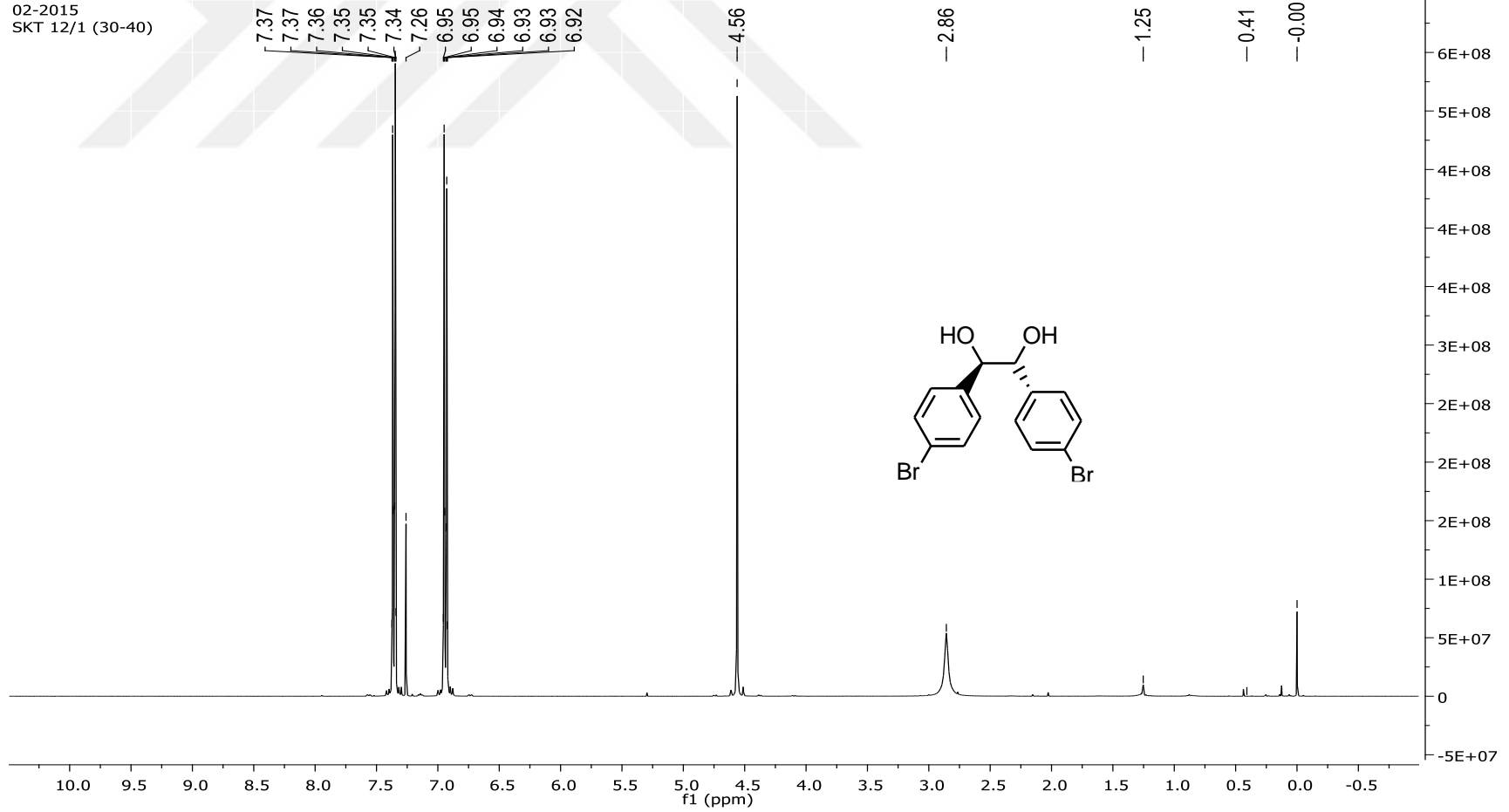


EK-7: (3) bileşğinin FT-IR spektrumu



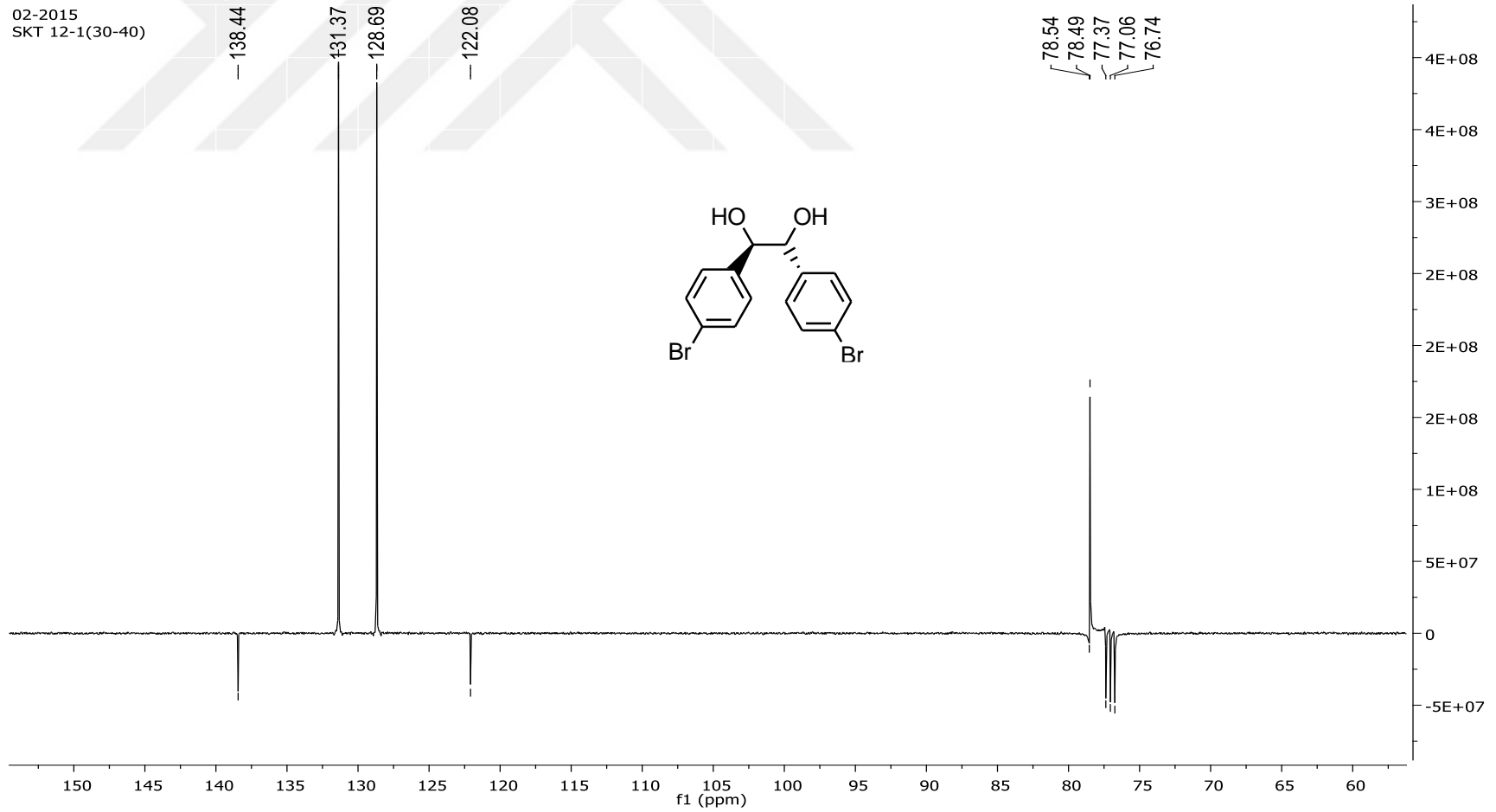
EK-8: (4) bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

02-2015
SKT 12/1 (30-40)

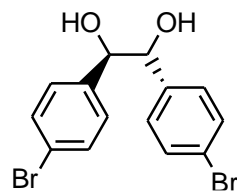
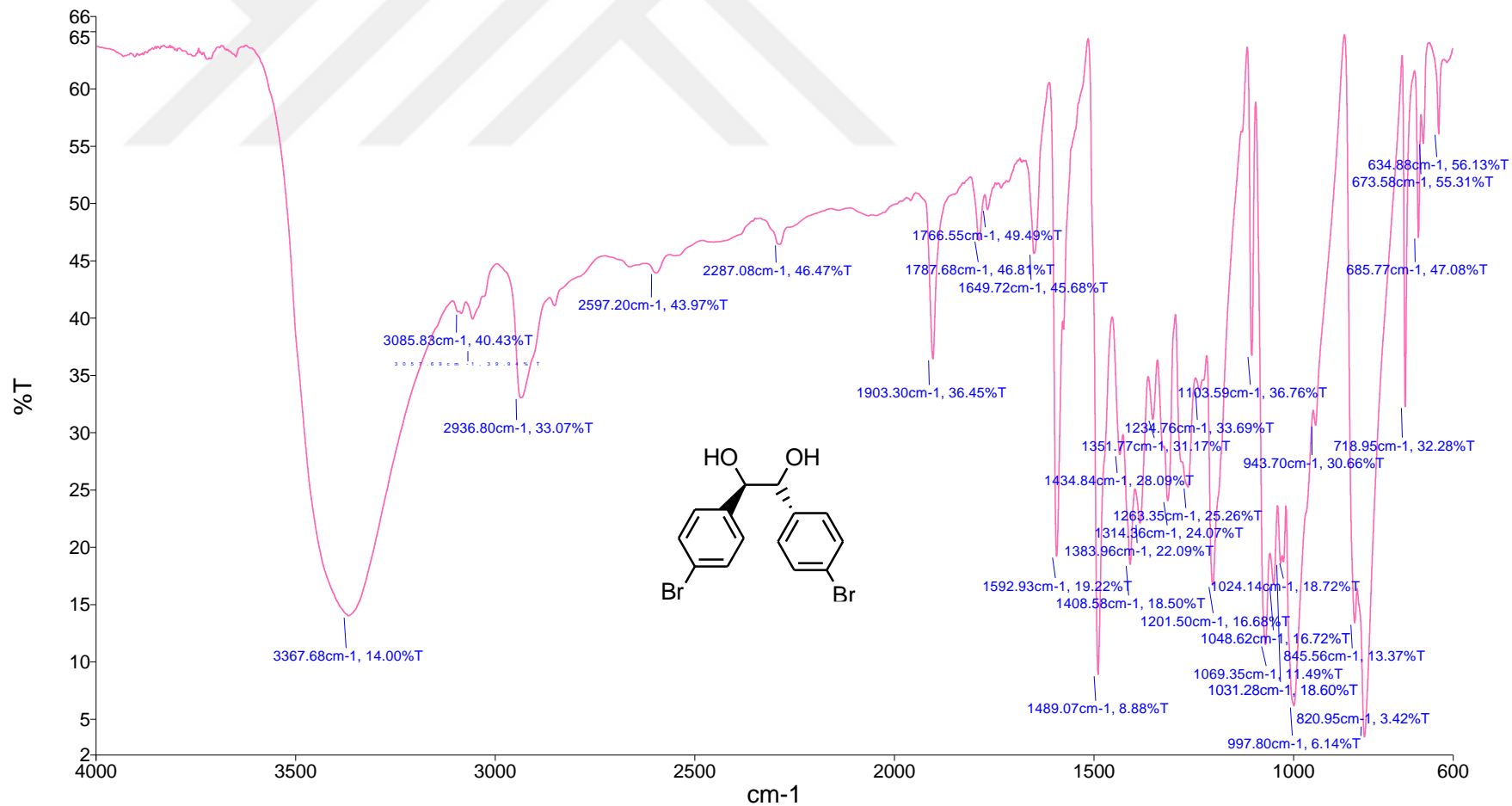


EK-9: (4) bileşinin ¹³C-NMR spektrumu

02-2015
SKT 12-1(30-40)



EK-10: (4) bileşinin FT-IR spektrumu

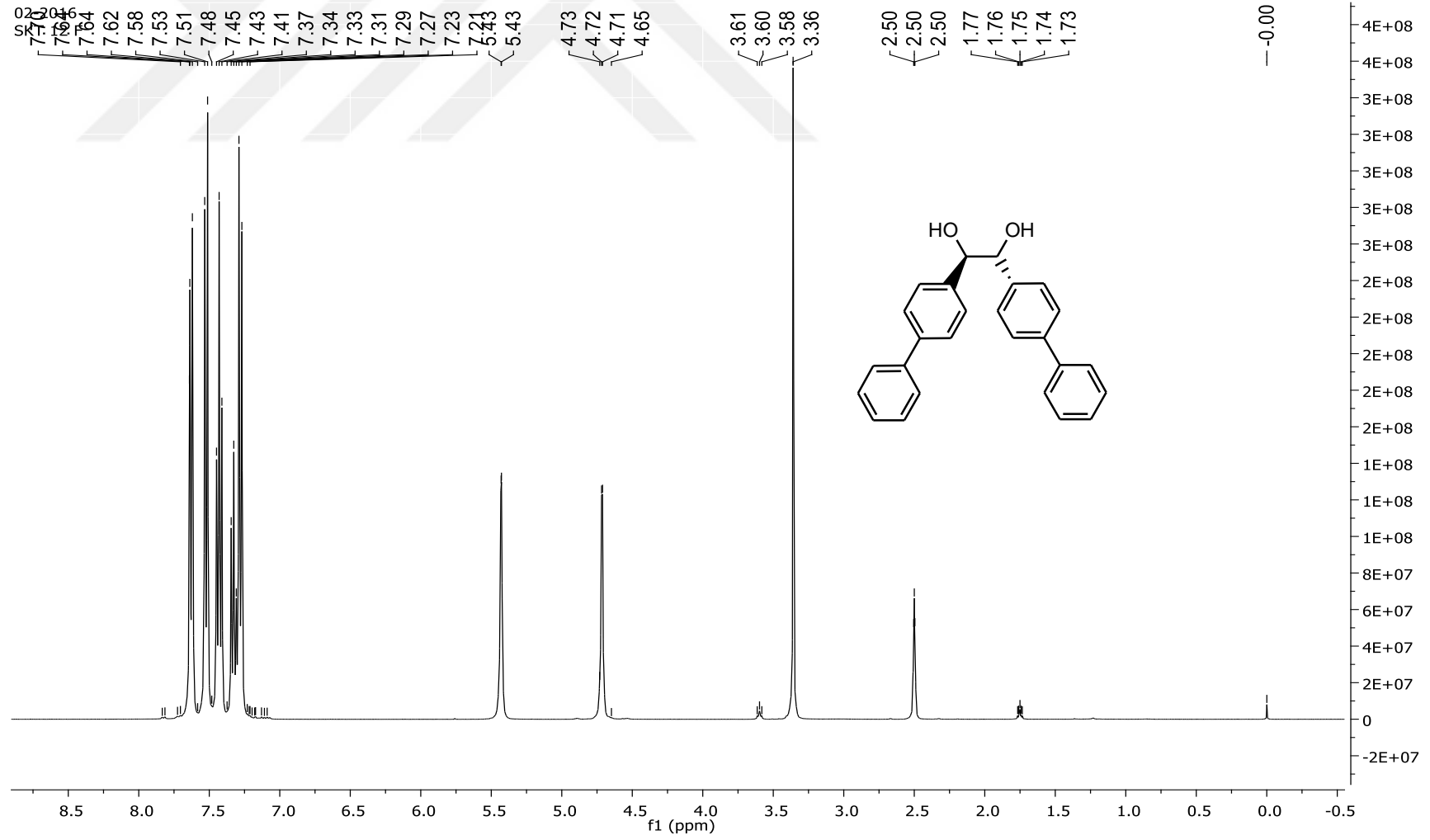


Name

Description

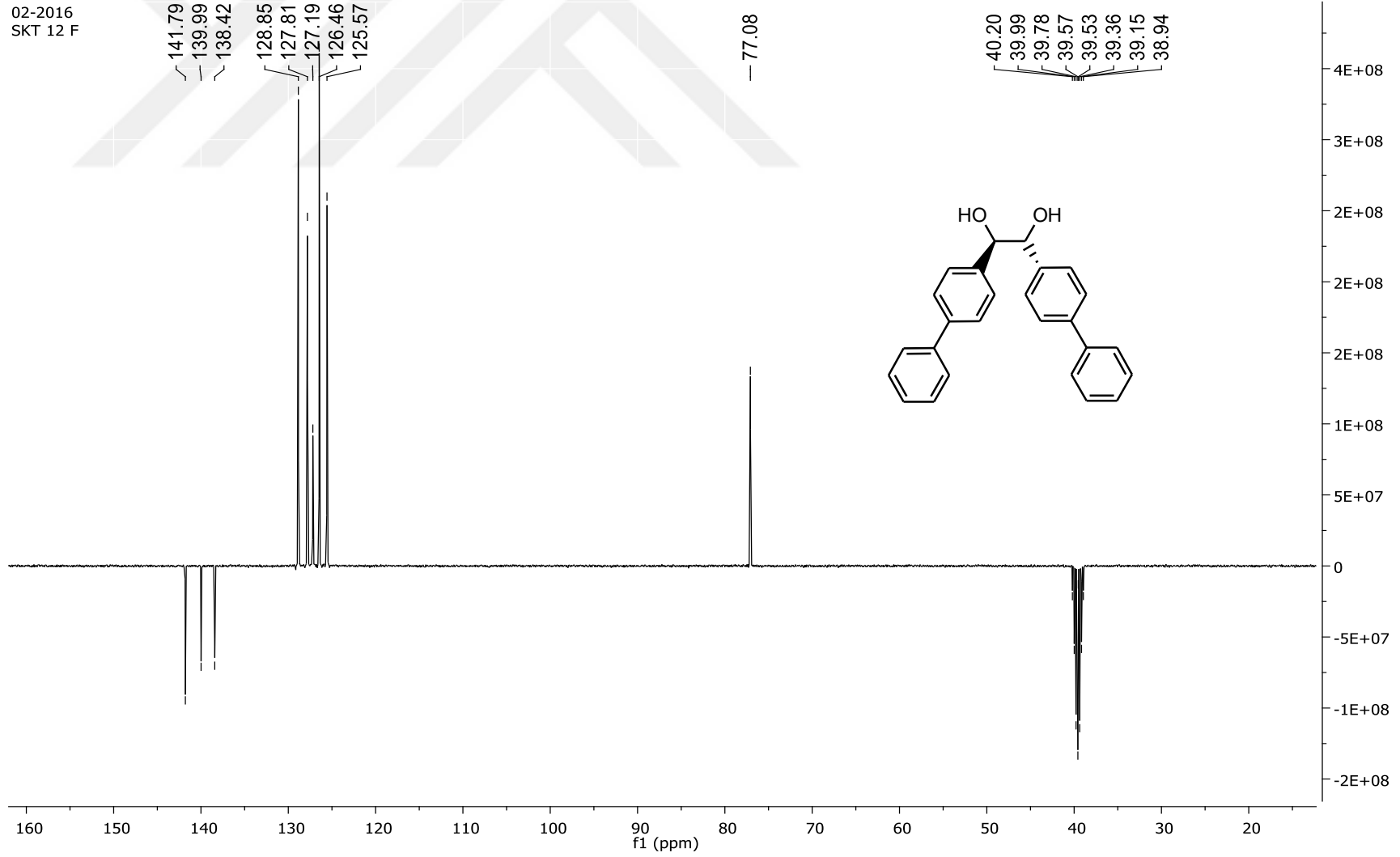
skt_12_6.10.2015_1 Sample 001 By Administrator Date Tuesday, October 06 2015

EK-11: (S) bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

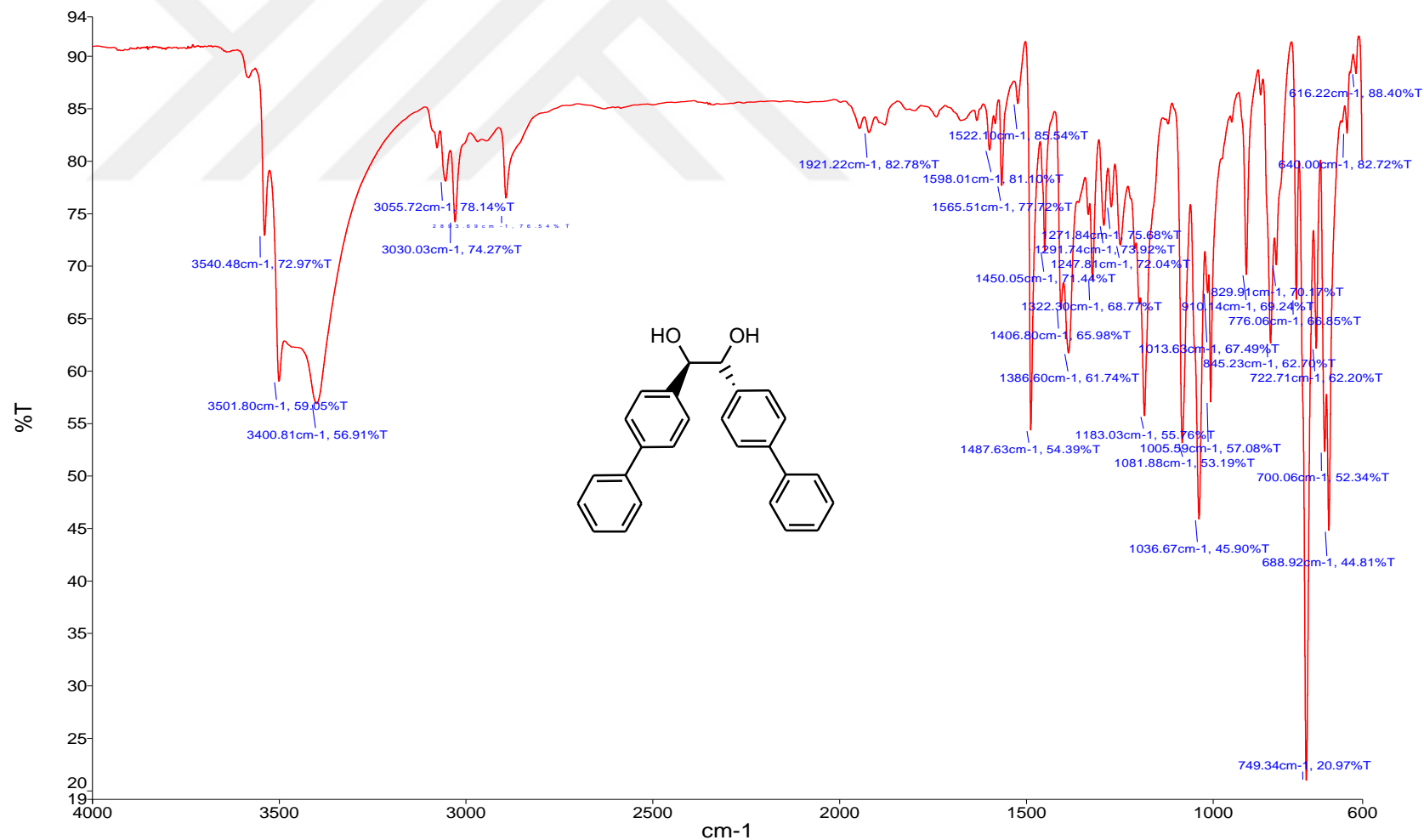


EK-12: (5) bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

02-2016
SKT 12 F

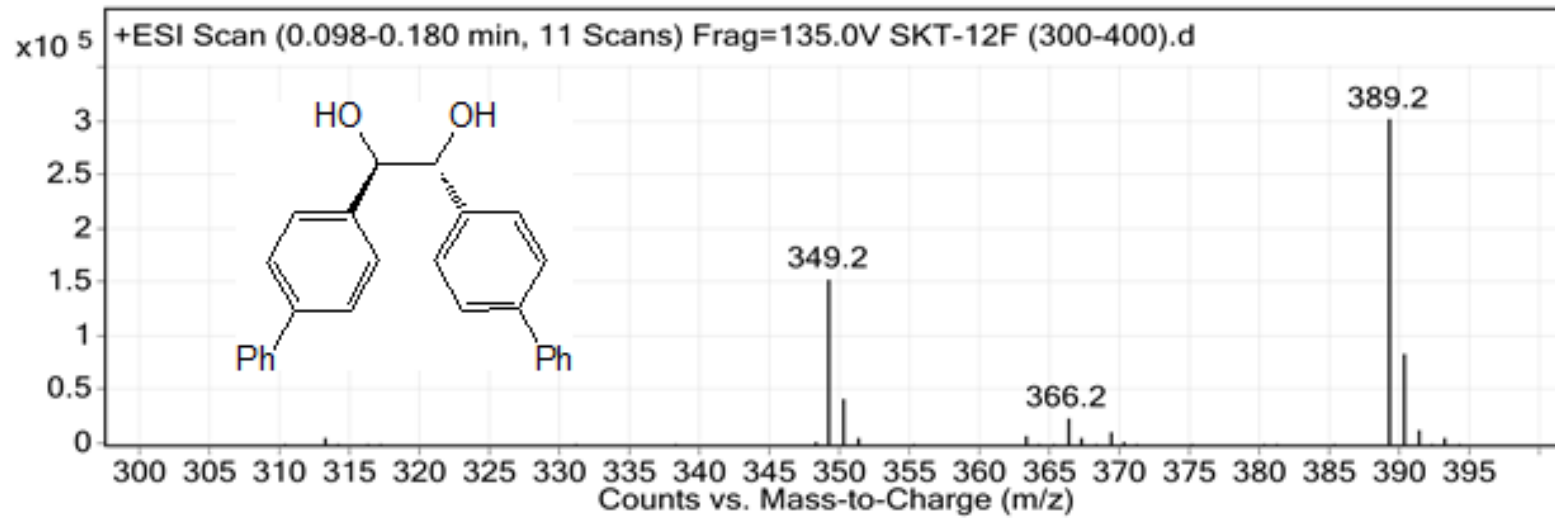


EK-13: (5) bileşinin FT-IR spektrumu

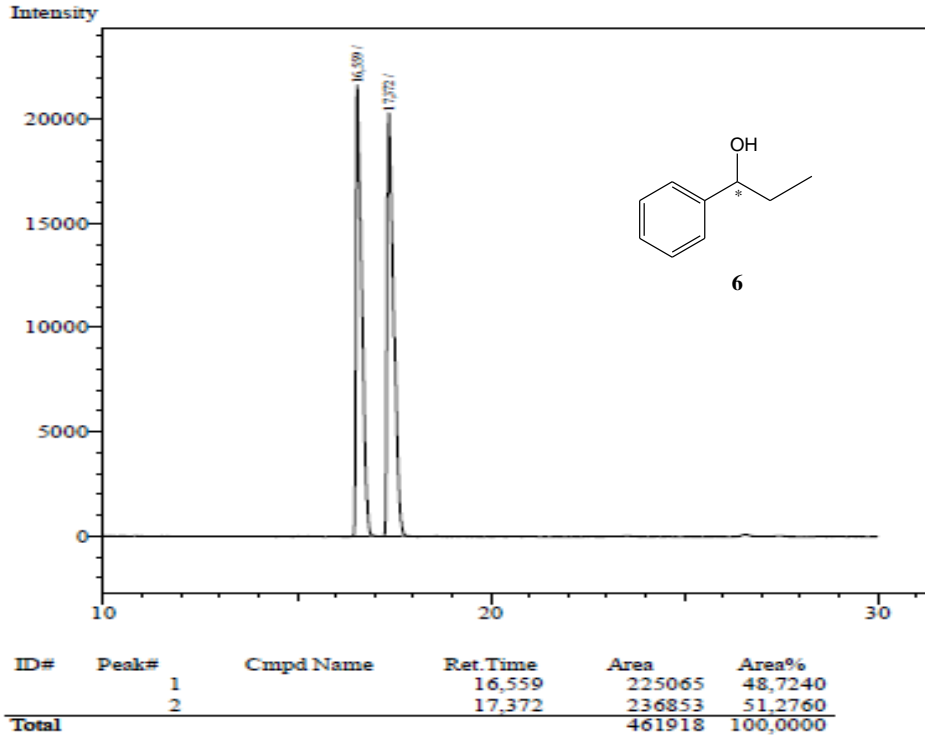


Name: skt-12F (32-40) 02.10.15_1
 Description: Sample 001 By Administrator Date Friday, October 02 2015

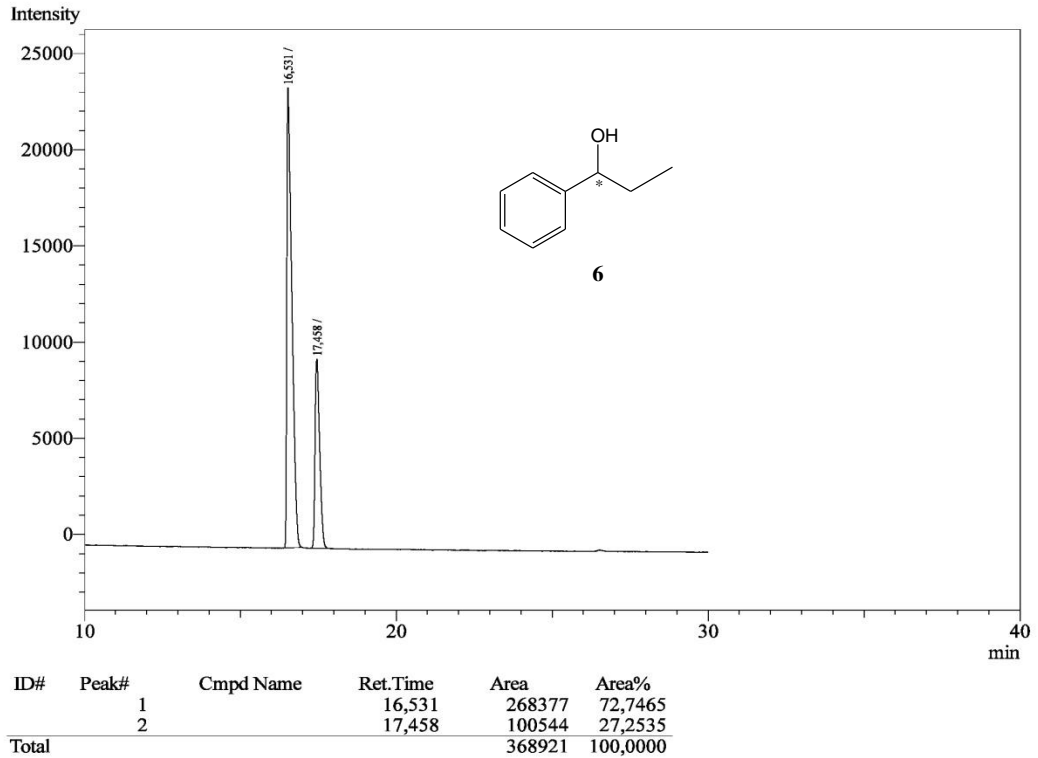
EK-14: (5) bileşiminin MS spektrumu



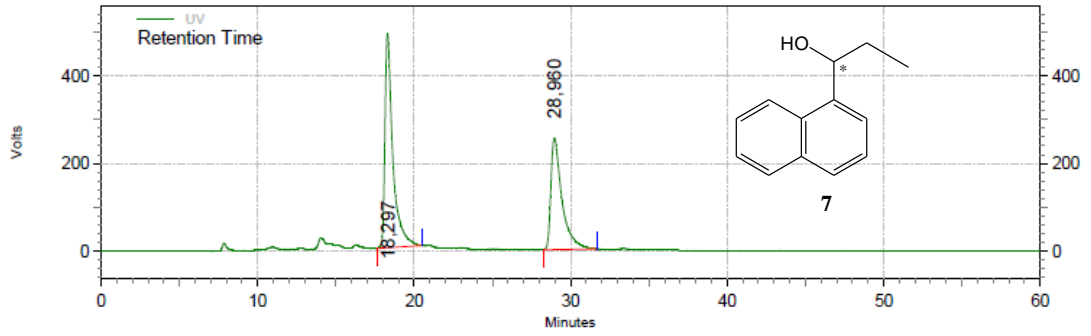
EK-15: Rasemik (6) bileşğinin kiral GC kromotogramı



EK-16: (6) bileşğinin (ligant (4) katalizörlüğünde diklorometan içerisinde Ti(OⁱPr)₄ varlığında) GC kromotogramı



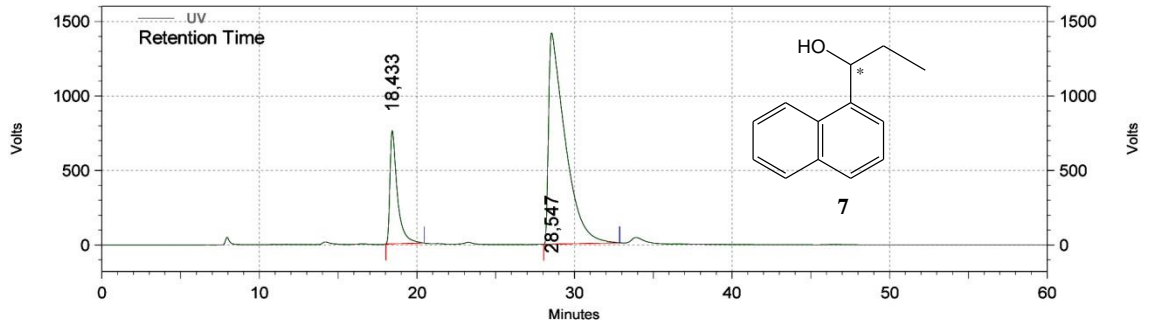
EK-17: Rasemik (**7**) bileşiğinin kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
18,297	68150777	57,50	1955622	65,73
28,960	50362302	42,50	1019786	34,27

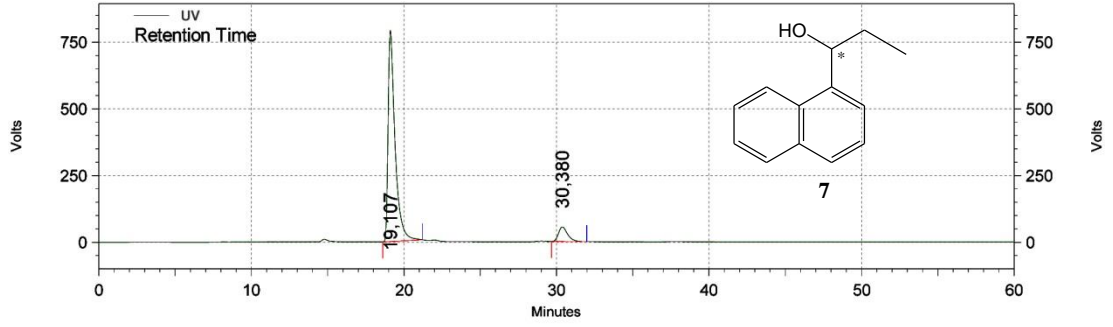
EK-18: (**7**) bileşiğinin (ligant **4** katalizörlüğünde diklorometan içerisinde $Ti(O^iPr)_4$ varlığında) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
18,433	99076704	19,32	3042891	34,90
28,547	413687888	80,68	5676208	65,10

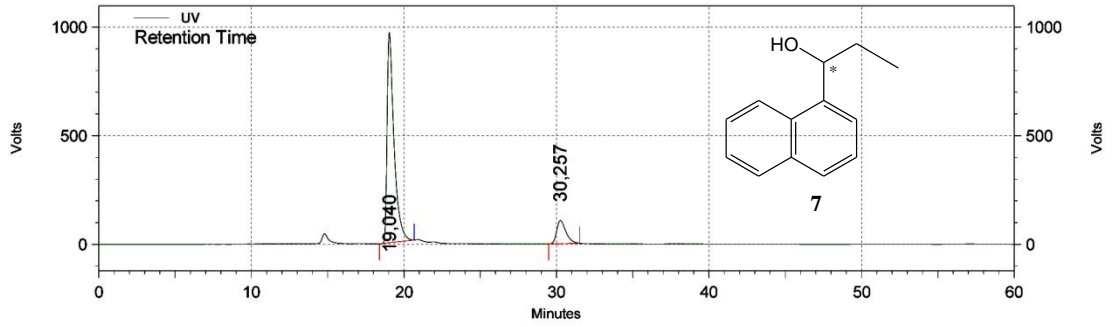
EK-19: (7) bileşğinin (ligant 4 katalizörlüğünde toluen içerisinde) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
19,107	99874569	91,66	3168359	93,54
30,380	9091631	8,34	218814	6,46

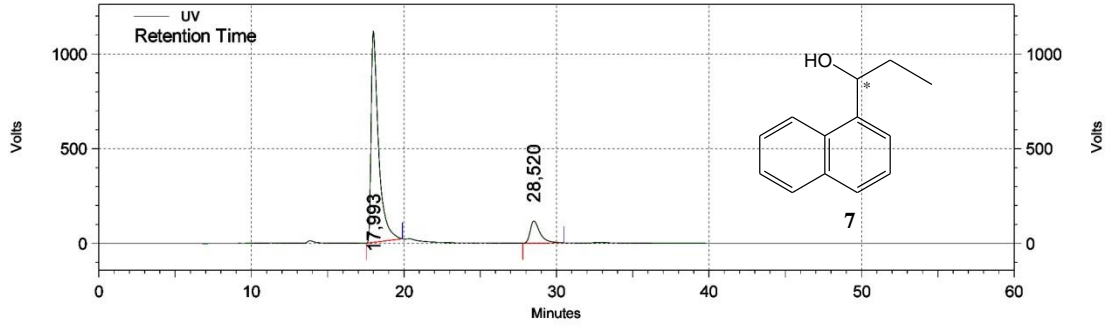
EK-20: (7) bileşğinin (ligant 4 katalizörlüğünde diklorometan içerisinde) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
19,040	121092646	87,07	3871894	90,01
30,257	17976645	12,93	429569	9,99

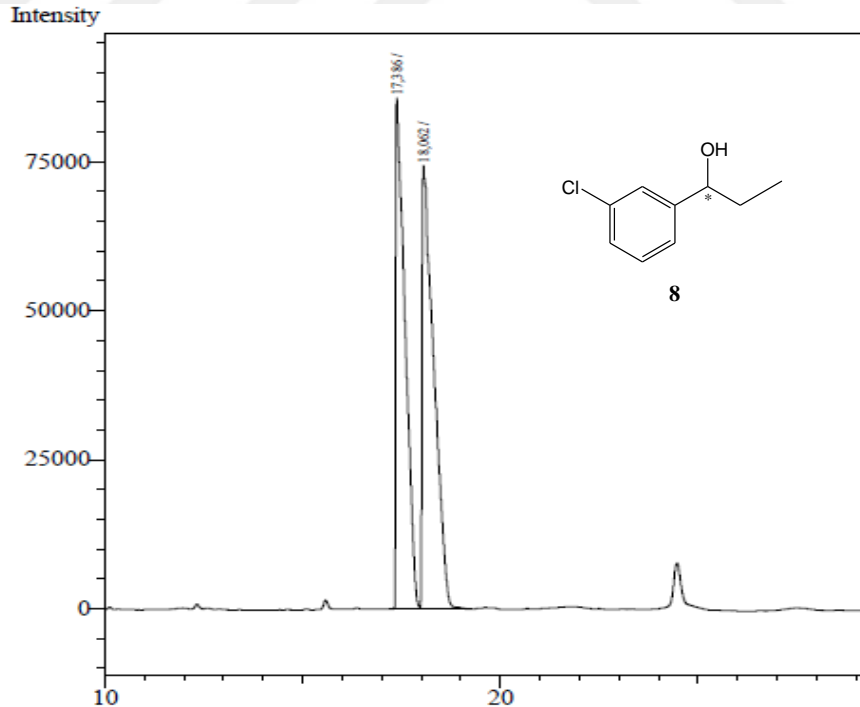
EK-21: (7) bileşiminin (ligant 5 katalizörlüğünde toluen içerisinde) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

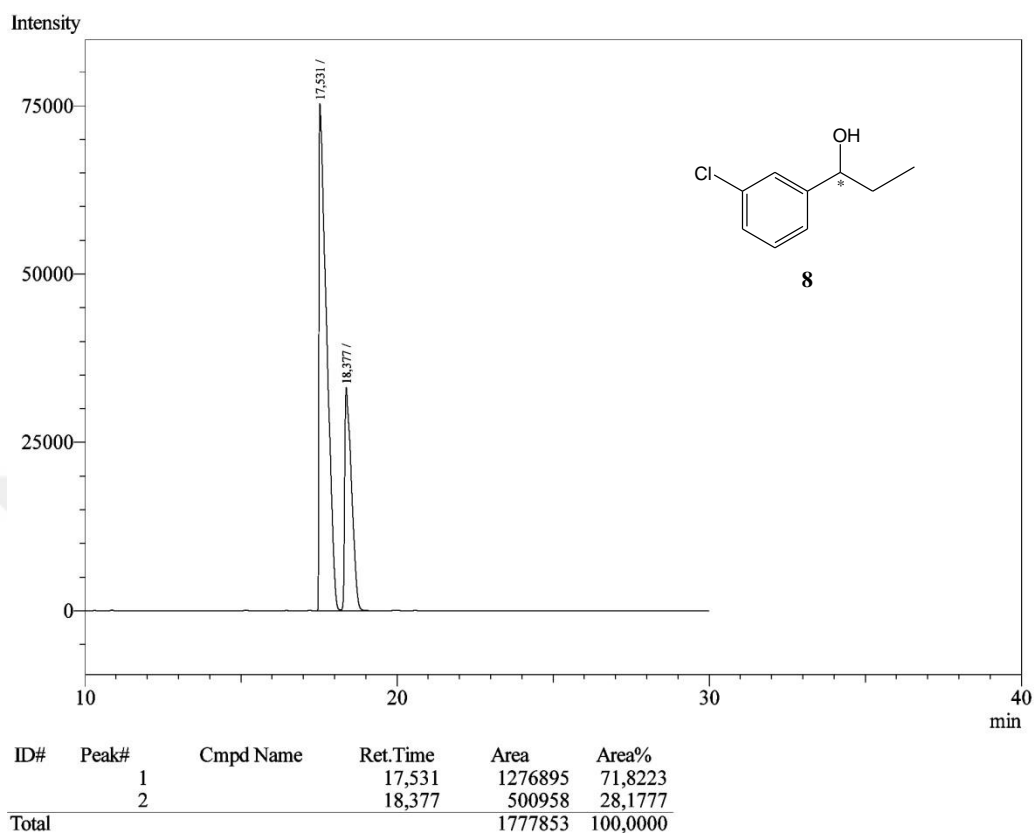
Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
17,993	150331222	87,88	4460900	90,53
28,520	20729324	12,12	466753	9,47

EK-22: Rasemik (8) bileşiminin kiral GC kromotogramı

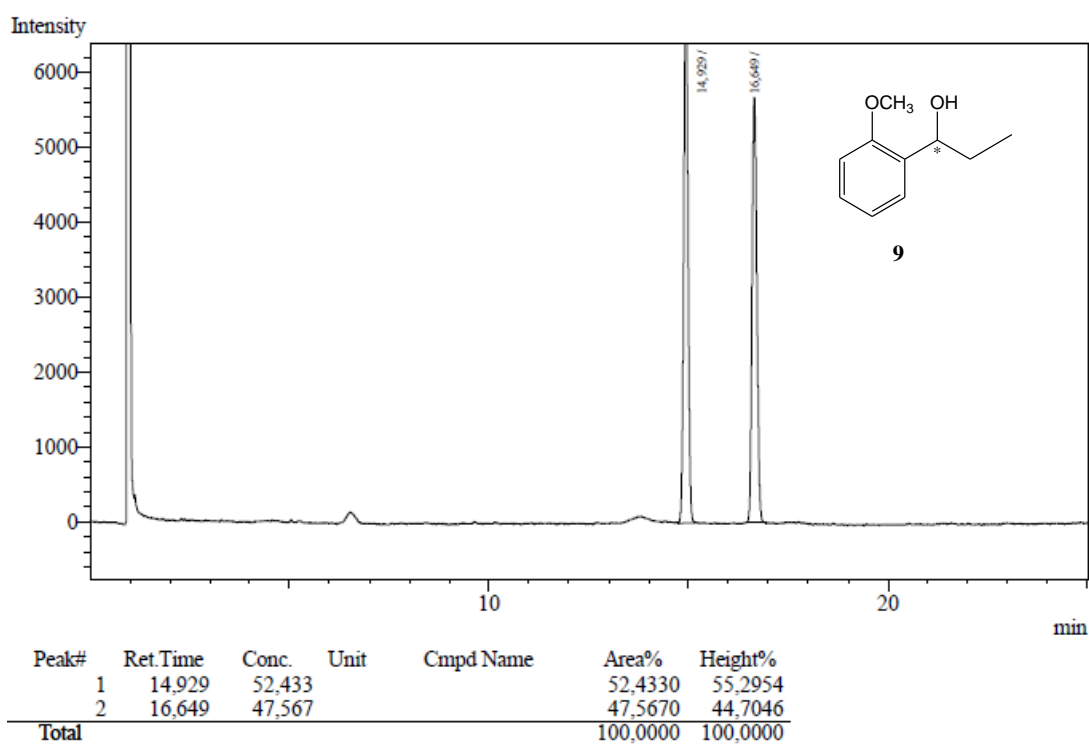


ID#	Peak#	Cmpd Name	Ret. Time	Area	Area%
	1		17,386	1408273	47,8668
	2		18,062	1533796	52,1332
Total				2942069	100,0000

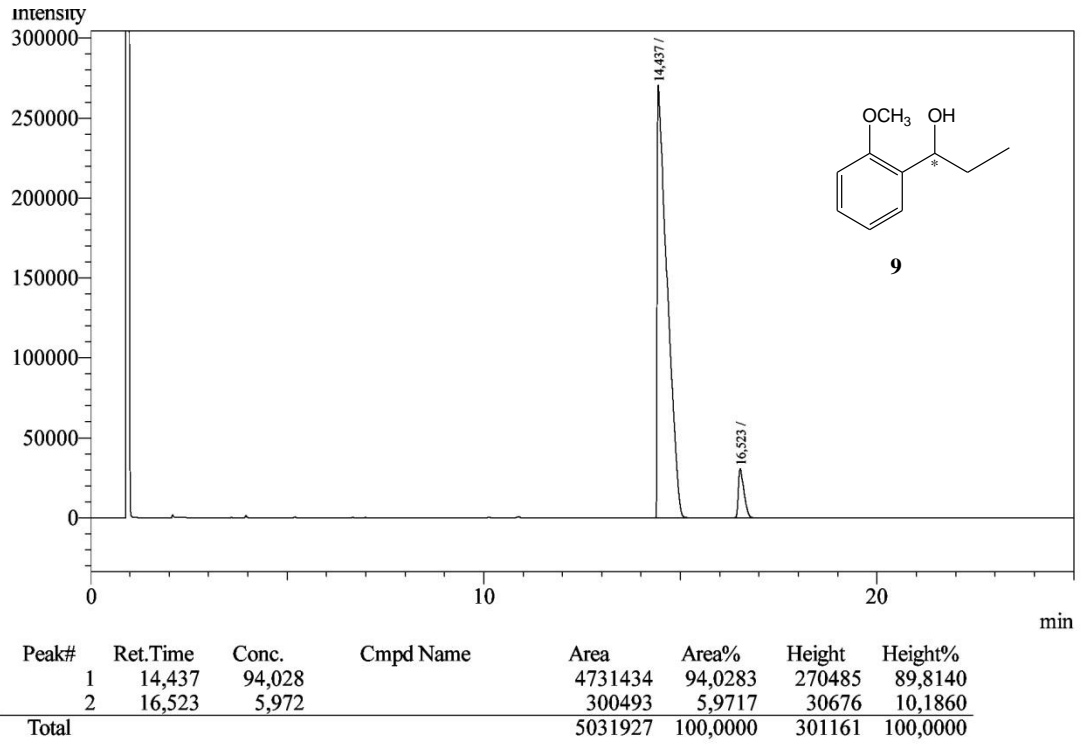
EK-23: (8) bileşğinin (ligant 4 katalizörlüğünde diklorometan içerisinde Ti(OⁱPr)₄ varlığında) kiral GC kromotogramı



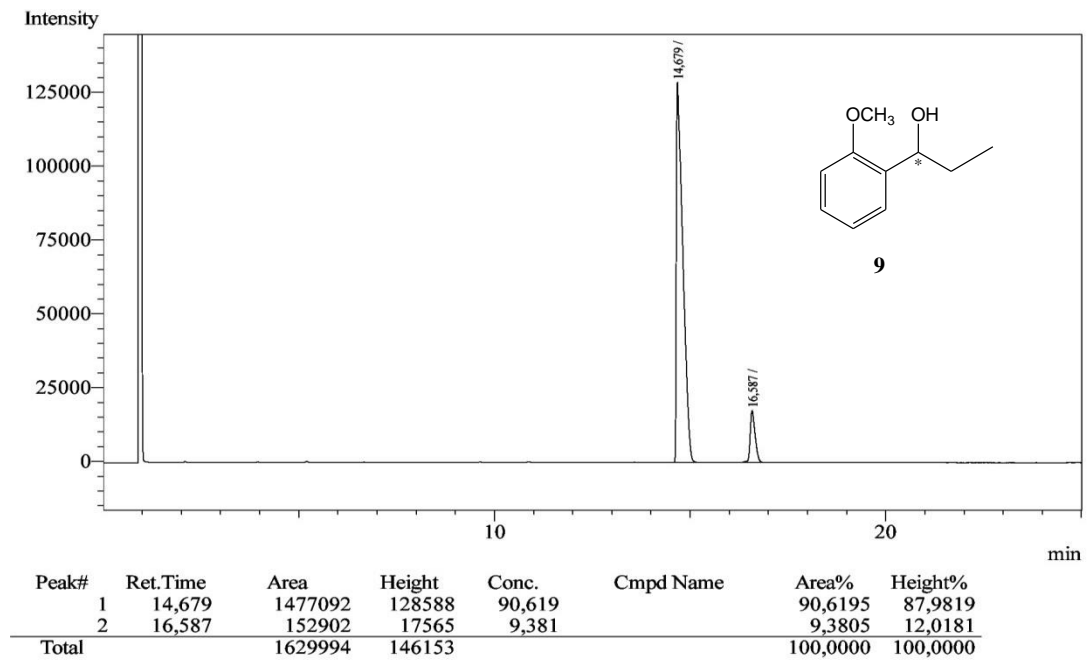
EK-24: Rasemik (9) bileşğinin kiral GC kromotogramı



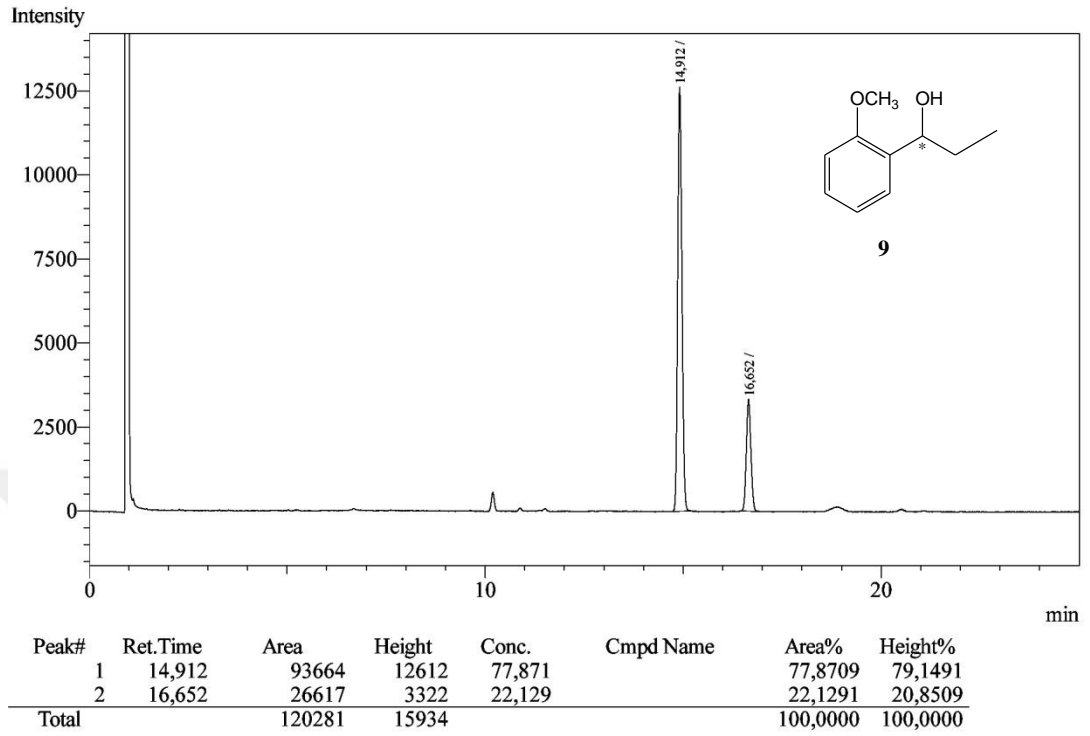
EK-25: (9) bileşiminin (ligant 4 katalizörlüğünde toluen içerisinde) kiral GC kromotogramı



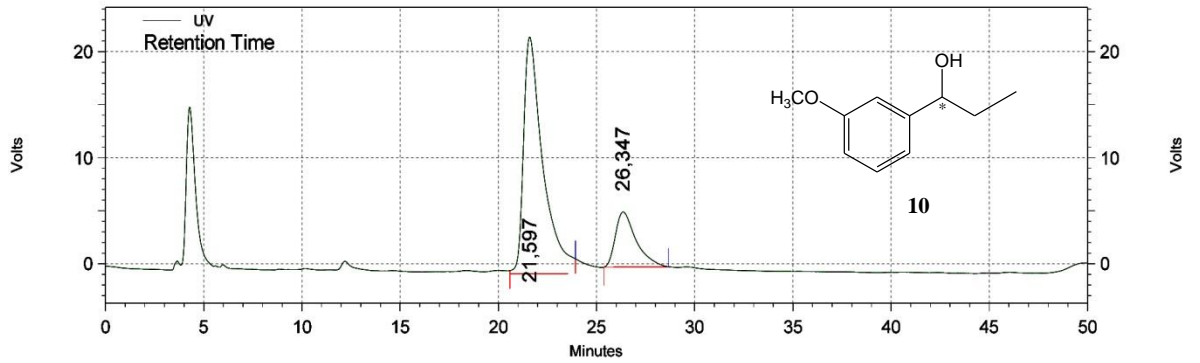
EK-26: (9) bileşiminin (ligant 5 katalizörlüğünde toluen içerisinde) kiral GC kromotogramı



EK-27: (9) bileşiminin (ligant 5 katalizörlüğünde diklorometan içerisinde) kiral GC kromotogramı



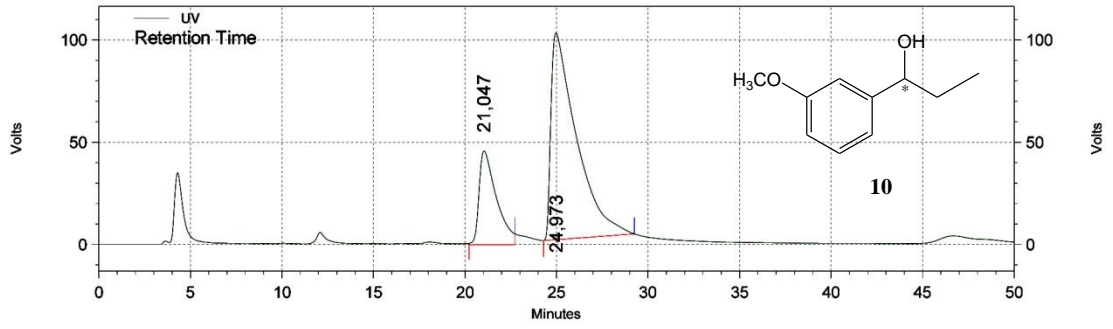
EK-28: (10) bileşiminin (ligant (4) katalizörlüğünde toluen içerisinde) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
21,597	6120231	80,16	89155	81,13
26,347	1514755	19,84	20741	18,87

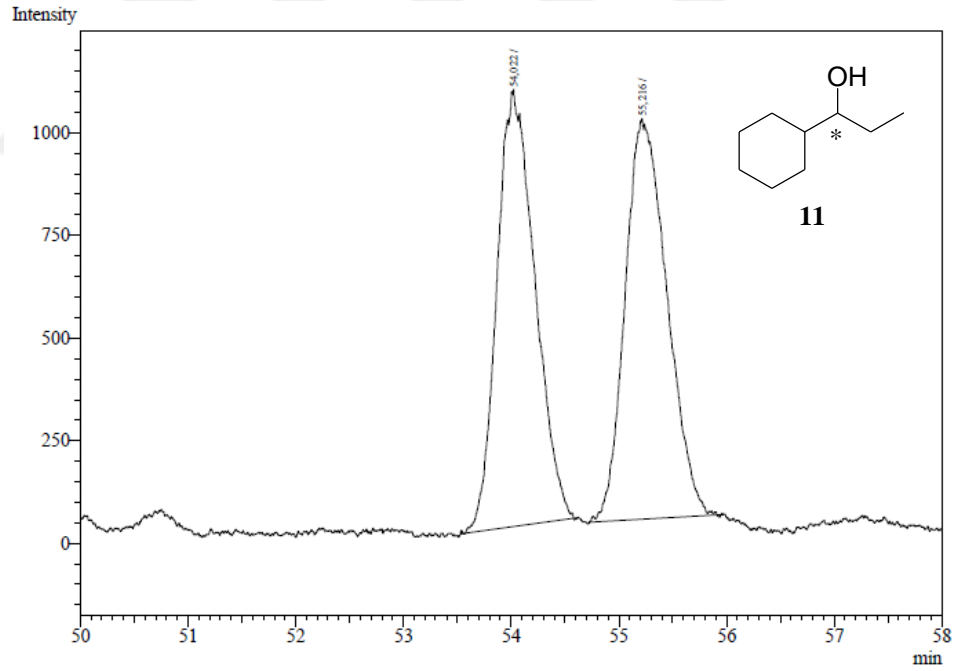
EK-29: (10) bileşiminin (ligant (4) katalizörlüğünde diklorometan içerisinde $Ti(O^iPr)_4$ varlığında) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

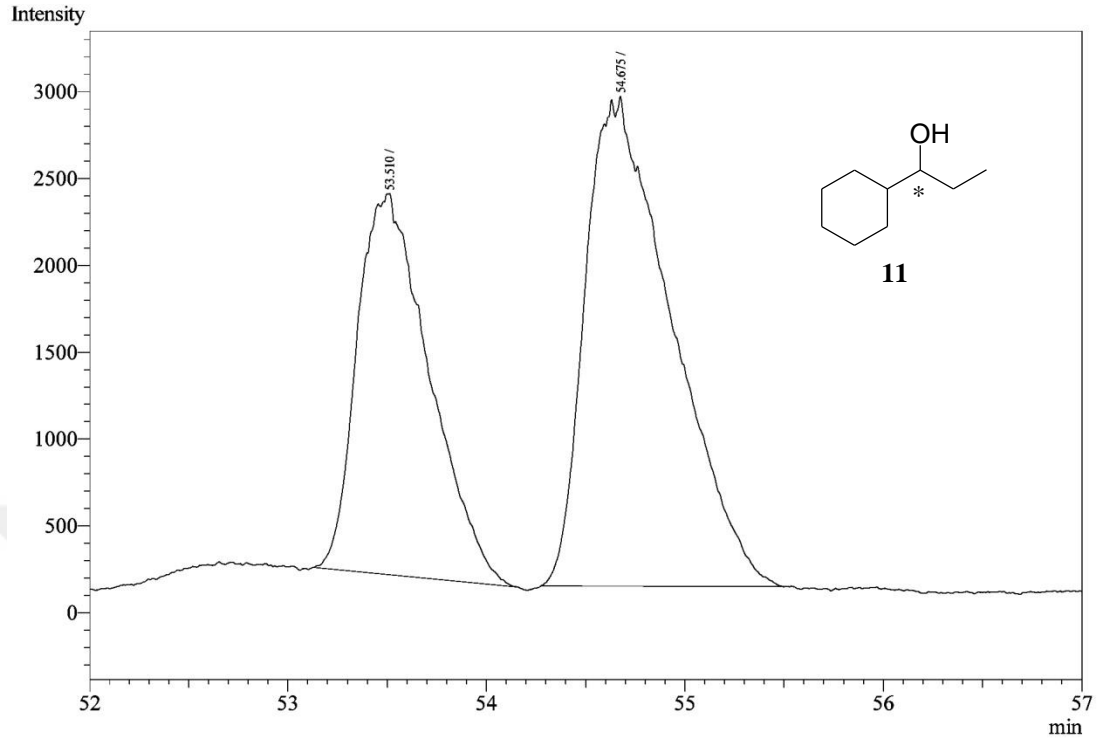
Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
21,047	11997174	23,49	183273	31,19
24,973	39072901	76,51	404342	68,81

EK-30: Rasemik (11) bileşiminin kiral GC kromotogramı



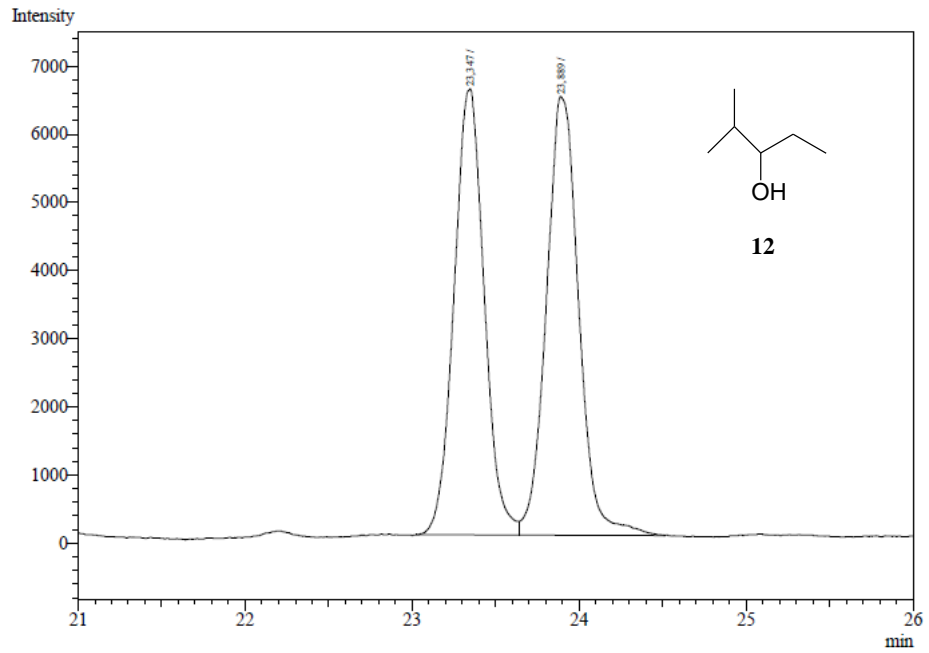
ID#	Peak#	Cmpd Name	Ret.Time	Area	Area%
	1		54,022	26013	49,6512
	2		55,216	26379	50,3488
Total				52392	100,0000

EK-31: (**11**) bileşiminin (ligant (**5**) katalizörlüğünde diklorometan içerisinde $Ti(O^iPr)_4$ varlığında) kiral GC kromotogramı



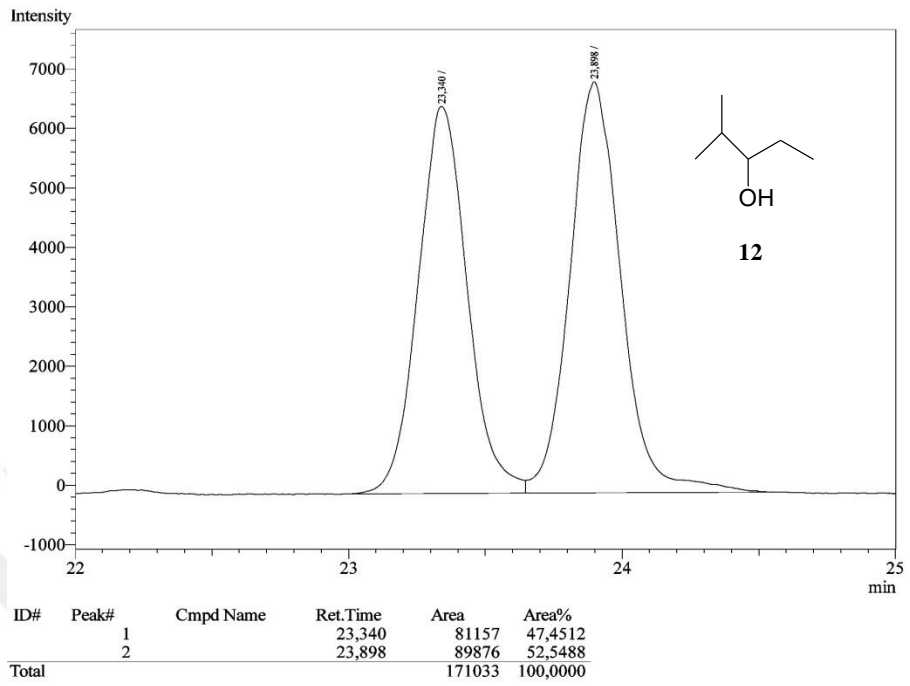
ID#	Peak#	Cmpd Name	Ret.Time	Area	Area%
	1		53.510	55362	39.3032
	2		54.675	85496	60.6968
Total				140858	100.0000

EK-32: Rasemik (**12**) bileşiminin kiral GC kromotogramı



ID#	Peak#	Cmpd Name	Ret Time	Area	Area%
	1		23.347	82326	48.7095
	2		23.889	86688	51.2905
Total				169014	100.0000

EK-33: (12) bileşiminin (ligant (5) katalizörlüğünde toluen içerisinde) kiral GC kromotogramı





OSMANIYE KORKUT ATA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

OSMANIYE KORKUT ATA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tarih: 26/07/2017

Tez Başlığı / Konusu: **Kiral Ligantların Sentezi ve Katalitik Tepkimelerde Uygulamaları**

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Özet ve Abstract, c) Giriş, d) Ana bölümler ve e) Sonuç, f) Kaynakça kısımlarından oluşan toplam 99..... sayfalık kısmına ilişkin, 26/07/2017 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme tiplerinden biri uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 25. 'tür.

Filtreleme Tip 1 (maksimum %30)

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç,
- 3- Alıntılar dahil,
- 4- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç.

Filtreleme Tip 2 (maksimum %10)

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç,
- 3- Alıntılar hariç,
- 4- 5 Kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç.

Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

26.07/2017

Adı Soyadı: İlker Ümit KARAYİĞİT

Öğrenci No: 14GKM001

Anabilim Dalı: Kimya

Programı: Kimya

Statüsü: Y.Lisans Doktora

DANIŞMAN ONAYI

UYGUNDUR.

Doç.Dr. Yaşar GÖK

RAPORU DÜZENLEYEN

Arş.Gör.Kamil Neyfel ÇERÇİ