



T.C.  
OSMANIYE KORKUT ATA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Seda KILIÇARSLAN

HİDROBENZOİN TÜREVİ YENİ  
KİRAL LİGANDLAR VE  
UYGULAMALARI

KİMYA ANABİLİM DALI

OSMANIYE – 2016

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

**HİDROBENZOİN TÜREVİ YENİ KİRAL LİGANDLAR VE  
UYGULAMALARI**

**Seda KILIÇARSLAN**

**KİMYA  
ANABİLİM DALI**

**OSMANIYE  
KASIM-2016**

## TEZ ONAYI

### HİDROBENZOİN TÜREVİ YENİ KİRAL LİGANDLAR VE UYGULAMALARI

Seda KILIÇARSLAN 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  
Kimya Anabilim Dalı, OKÜ

.....

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

.....

**Üye:** Prof. Dr. E. Sultan GİRAY  
Kimya Anabilim Dalı, ÇÜ

.....

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

Prof. Dr. Abdullah Ali GÜRTEN  
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-114Z752, OKÜBAP-2015-PT3-003

*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.

Seda KILIÇARSLAN



## ÖZET

### HİDROBENZOİN TÜREVİ YENİ KİRAL LİGANDLAR VE UYGULAMALARI

Seda KILIÇARSLAN  
Yüksek Lisans, Kimya Anabilim Dalı  
Danışman: Doç. Dr. Yaşar GÖK

Kasım 2016, 89 sayfa

Bu çalışmada, brom- ve fenil-substitue olmuş hidrobenezoin türevleri olan yeni kiral ligandlar kolay sentez yöntemleri ve iyi verimlerle sentezlenmiştir. Sentezlenen enantiyosaf (1*R*,2*R*)-1,2-bis-(3'*bromofenil*)-etan-1,2-diol (**4**) ve (1*R*,2*R*)-1,2-bis-(3'*fenilfenil*)-etan-1,2-diol (**5**) ligandlarının yapıları <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, IR ve kütle spektral verileri kullanılarak karakterize edilmiştir. Sentezlenen bu kiral ligandların (**4**) ve (**5**) katalitik aktiviteleri aromatik ve alifatik aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonlarında incelenmiştir. (**4**) (%63 ee) ve (**5**) (%70 ee) katalizörlüğünde 2-metoksibenzaldehit bileşiğinin etillenmesi ile orta düzeyde sonuçlar elde edilmiştir. Bütün ligandlar, Ti(*i*OPr)<sub>4</sub> varlığında aldehitlere dietilçinko katılma reaksiyonlarında uygulanmış ve genel olarak katalitik aktivitelerin arttığı gözlemlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:**Enantiyoseçimlilik, Kiral Ligand, Hidrobenezoin, Dietilçinko

## ABSTRACT

### HYDROBENZOIN DERIVED NOVEL CHIRAL LIGANDS AND THEIR APPLICATION

Seda KILIÇARSLAN  
M.Sc., Department of Chemistry  
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Yaşar GÖK

November 2016, 89 pages

In this work, novel chiral ligands as bromo- and phenyl-substituted hydrobenzoin derivatives have been synthesized in a straight forward manner with good yields. The synthesized enantiomerically pure (1*R*,2*R*)-1,2-bis- (3'-bromophenyl)-ethane-1,2-diol (**4**) and (1*R*,2*R*)-1,2-bis- (3'-phenylphenyl)-ethane-1,2-diol (**5**) were characterized by using <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, IR and mass spectral data. These synthesized chiral ligands (**4**) and (**5**) have been evaluated in the enantioselective addition of diethylzinc to aromatic and aliphatic aldehydes. Moderate results were obtained in the ethylation of 2-methoxybenzaldehyde under the catalysis of (**4**) (%63 ee) and (**5**) (%70 ee). All ligands were performed in addition reaction of diethylzinc to aldehydes in the presence of Ti(*i*OPr)<sub>4</sub> and it was observed that in general catalytic activities were increased.

**Key Words:** Enantioselectivity, Chiral Ligand, Hydrobenzoin, Diethylzinc



Çok kıymetli aileme...

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez konumun belirlenerek tez çalışmamın yürütülmesini üstlenen, çalışmalarım süresince değerli bilgi ve tecrübeleriyle katkılarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç.Dr. Yaşar GÖK'e,

Yüksek lisans eğitimi boyunca engin deneyimlerini bize sabırla aktaran her türlü desteğini esirgemeyen hocamız Sayın Doç. Dr. Halil Zeki GÖK'e,

Desteklerini esirgemeyen, bilgilerini bizimle paylaşan bölüm hocalarımdan Sayın Prof. Dr. Sabri ULUKANLI'ya,

Çalışmalarım sırasında, yardımlarını benden esirgemeyen çok değerli çalışma arkadaşım İlker Ümit KARAYİĞİT'e,

Bu çalışma KBAG-114Z752 numaralı proje kapsamında TÜBİTAK ve OKÜBAP-2015-PT3-003 numaralı proje kapsamında Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi tarafından desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a ve Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi'ne,

KBAG-114Z752 ve MAG-115R015 numaralı projeler kapsamındaki yüksek lisans bursiyerliklerimden dolayı TÜBİTAK'a,

Ayrıca bölümdeki çalışmalarım süresince beni destekleyen diğer bölüm hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.



# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	3
TEZ BİLDİRİMİ.....	4
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	xi
1.GİRİŞ .....	1
1.1. Stereokimya ve Stereokimyada Temel Kavramlar .....	1
1.1.1. Kiralite .....	1
1.1.2. Stereojenik Merkez .....	2
1.1.3. Stereokimyanın Ortaya Çıkışı ve Enantiyomerlik .....	2
1.1.3.1. Diastomerler.....	4
1.1.4. Enantiyomerlerin Biyolojik Etkileri ve Önemi .....	4
1.2. Enantiyoseçimli Sentez .....	7
1.3. C <sub>2</sub> -Simetrik Kiral Ligandlar .....	17
1.4. Enantiyomerik Saflığın Belirlenmesi .....	19
1.4.1. Polarimetrik Yöntem .....	20
1.4.2. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopi Yöntemi.....	21
1.4.3. Kiral Kromatografi Yöntemi .....	22
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	25
2.1. C <sub>2</sub> -Simetrik Kiral Diollerin Enantiyoseçimli Dietilçinko Katılma Reaksiyonlarında Uygulamaları .....	25

3. MALZEME VE YÖNTEM.....	29
3.1. Kullanılan Cihazlar .....	29
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	29
3.3. Başlangıç Maddelerinin Sentezi .....	30
3.3.1. 1-Dibromo-3-(diethylfosfonil)metilbenzen ( <b>2</b> ) Bileşiğinin Sentezi .....	30
3.3.2. (E)-1,2- bis(2-bromofenil)etan ( <b>3</b> ) Bileşiğinin Sentezi .....	31
3.3.3. C <sub>2</sub> -Simetrik Kiral (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-bis-(3'-bromofenil)-etan-1,2-diol ( <b>4</b> ) Bileşiğinin Sentezi.....	32
3.3.4. C <sub>2</sub> -Simetrik Kiral (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-bis(3'-fenilfenil)etan-1,2-diol ( <b>5</b> ) Sentezi.....	33
3.4. Sentezlenen C <sub>2</sub> -Simetrik Kiral Diollerin Enantiyoseçimli Dietilçinko Katılma Reaksiyonlarındaki Katalitik Etkinlikleri .....	35
3.4.1. Enantiyoseçimli Dietilçinko Katılması İçin Genel Yöntem .....	35
4. BULGULAR VE TARTIŞMA .....	41
4.1. C <sub>2</sub> -Simetrik Kiral Ligandların Retrosentetik Analizleri .....	41
4.2. Horner-Wadsworth-Emmons Reaksiyonu Üzerinden E-alken ( <b>3</b> ) Sentezi .....	42
4.3. C <sub>2</sub> -Simetrik Kiral Ligandların Sentezleri .....	42
4.3.1. Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyon (SAD) Üzerinden C <sub>2</sub> -Simetrik Kiral (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-bis(3'-bromofenil)-etan-1,2-diol ( <b>4</b> ) Sentezi .....	42
4.3.2. Suzuki Çapraz Eşleşme Reaksiyonu Üzerinden C <sub>2</sub> -Simetrik Kiral (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-bis(3'-fenilfenil)etan-1,2-diol ( <b>5</b> ) Sentezi .....	45
4.4. C <sub>2</sub> -Simetrik Kiral Ligandların Katalitik Etkinlikleri .....	47
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	54
KAYNAKLAR .....	57
ÖZGEÇMİŞ .....	64
EKLER .....	66

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. $C_2$ -simetrik kiral (4) ve (5) ligandlarının katalizörlüğünde aromatik ve alifatik aldehitlere enantiyoseçimli $Et_2Zn$ katılma reaksiyonu analiz verileri .....	50
Çizelge 4.2. $C_2$ -simetrik kiral (4) ve (5) ligandlarının ve $Ti(O^iPr)_4$ katalizörlüğünde aromatik ve alifatik aldehitlere enantiyoseçimli $Et_2Zn$ katılma reaksiyonu analiz verileri.....	53



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Moleküler kiraliteye örnek .....	1
Şekil 1.2 Makroskopik kiraliteye örnek .....	1
Şekil 1.3 Kiral bir molekülde stereomerkez.....	2
Şekil 1.4 Tartarik asit enantiyomerleri.....	2
Şekil 1.5 a) <i>S</i> ve <i>R</i> konfigürasyonuna sahip iki enantiyomer b) <i>S</i> enantiyomer ve aynada oluşan <i>R</i> enantiyomer görüntüsü c) İki enantiyomerin üst üste çakışmayan görüntüleri.....	3
Şekil 1.6 2-Bütanol Enantiyomerleri.....	3
Şekil 1.7 1,2-Dibromopentan'ın stereoizomerleri.....	4
Şekil 1.8 Talidomit enantiyomerleri .....	5
Şekil 1.9 Enantiyomerleri farklı etki türlerine sahip ilaç ham maddeleri .....	6
Şekil 1.10 1990 yılında kirall ilaçların tek bir enantiyomer ve rasemat şeklinde kullanımı.....	7
Şekil 1.11 Yeni bir stereomerkezin geliştirilmesi için olası yaklaşımlar.....	8
Şekil 1.12 $\alpha$ -metil-L-DOPA ve kloramfenikol .....	8
Şekil 1.13 Biyokataliz reaksiyonu ile kirall bileşiklerin sentezi .....	9
Şekil 1.14 Enzimatik ayrışma üzerinden D-Valin sentezi .....	9
Şekil 1.15 Kiral havuzda yer alan bileşikler .....	10
Şekil 1.16 D-Glukozdan Miglitol'ün sentezi.....	10
Şekil 1.17 Kiral yardımcı madde kullanılarak uygulanan sikloheksanon'un metilasyonu.....	11
Şekil 1.18 Naftakrilik asidin katalitik hidrojenasyonu.....	12
Şekil 1.19 Von Liebig'in oksamit sentezi .....	13
Şekil 1.20 Organokatalitik bir reaksiyonda kullanılan ilk kirall katalizör .....	13
Şekil 1.21 Diketopiperazin katalizli enantioseçimli Strecker reaksiyonu.....	14

Şekil 1.22 L-prolin katalizli Robinson annulasyonu.....	14
Şekil 1.23 ( <i>R</i> )-sitronellol'ün endüstriyel sentezi .....	15
Şekil 1.24 İlk Cu-katalizli enantiyoseçimli siklopropanasyon reaksiyonu .....	16
Şekil 1.25 Öncelikli $C_2$ -simetrik kiral ligandlar.....	17
Şekil 1.26 Rh-katalizli enantiyoseçimli hidrojenasyon üzerine ilk çalışmalar .....	18
Şekil 1.27 Monsanto yöntemi ile enantiyoseçimli hidrojenasyon üzerinden L-DOPA sentezi .....	19
Şekil 1.28 Polarimetrik metotla çevirme açısı tayini .....	20
Şekil 1.29 GC cihazı akış şeması .....	22
Şekil 1.30 HPLC cihazı akış şeması .....	23
Şekil 1.31 Kiral sabit faz kolon dolgu maddeleri için örnekler .....	24
Şekil 2.1 Çinko-dialkoksit katalizli dietilçinko katılması.....	25
Şekil 2.2 ( <i>S</i> )- veya ( <i>R</i> )-BINOL'ün $Ti(O^iPr)_4$ ile ara kompleks üzerinden 1-fenilpropanol'ü oluşturması.....	26
Şekil 2.3 Diol-Ti kompleksleşmesi ile enantiyoseçimli dietilçinko katılması.....	27
Şekil 2.4 o-anisil-2,6-BODOL bileşiği .....	27
Şekil 2.6 $C_2$ -simetrik kiral dioller ve diol-Ti kompleksleşmesinde enantiyoseçimli dietilçinko katılması .....	28
Şekil 3.1 <b>(2)</b> bileşiğinin sentezi.....	30
Şekil 3.2 <b>(3)</b> bileşiğinin sentezi.....	31
Şekil 3.3 $C_2$ -simetrik kiral diol <b>(4)</b> bileşiğinin sentezi.....	32
Şekil 3.4 $C_2$ -simetrik kiral diol <b>(5)</b> bileşiğinin sentezi.....	33
Şekil 3.5 Enantiyoseçimli dietilçinko katılmaları için genel yöntem .....	35
Şekil 4.1 $C_2$ -simetrik kiral ligand <b>(4)</b> ve <b>(5)</b> 'in retrosentezleri.....	41
Şekil 4.2 E-alken <b>(3)</b> sentezi .....	42
Şekil 4.3 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-bis-(3'-bromofenil)-etan-1,2-diol <b>(4)</b> Sentezi .....	42

Şekil 4.4 AD-mix- $\alpha$ ve AD-mix- $\beta$ için kiral ligandlar.....	43
Şekil 4.5 Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyonunda Enantiyoseçim yönü .....	44
Şekil 4.6 SAD reaksiyonu katalitik döngüsü .....	45
Şekil 4.7 Suzuki çapraz eşleşme ile (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-bis(3'-fenilfenil)etan-1,2-diol ( <b>5</b> ) sentezi .....	45
Şekil 4.8 Suzuki çapraz eşleşme reaksiyonu için katalitik döngü.....	46
Şekil 4.9 Kiral bir ligand eşliğinde aldehitlere dietilçinko katılması.....	48
Şekil 4.10 Benzaldehite (-)-DAIB katalizörlüğünde enantiyoseçimli dietilçinko .....	
katılması .....	49
Şekil 4.11 Enantiyoseçimli dietilçinko katılması.....	49
Şekil 4.12 Ti(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>4</sub> varlığında enantiyoseçimli dietilçinko katılması .....	52

## 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 <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	Dötero benzen	
CDCl <sub>3</sub>	Dötero kloroform	
cm <sup>-1</sup>	Dalga Sayısı	
d	Dublet	
DCM	Diklorometan	
DIOP	4,5-bis(difenilfosfinometil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan	
DIPAMP	Etilen( <i>o</i> -anisil)fenilfosfin)	
dk	Dakika	
dm	Desimetre	
e.n	Erime noktası	
Ekiv	Ekivalent	
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	Ligand	

L-DOPA	( <i>S</i> )-2-amino-3-(3,4-dihidroksifenil) propanoik asit
m	Multiplet
M	Molarite
Me	Metil
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 <sub>f</sub>	Tutunma Faktörü Oranı
s	Singlet
SAD	Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyon
t	Triplet
TADDOL	$\alpha$ , $\alpha$ , $\alpha'$ , $\alpha'$ -tetrafenil-4,5-dimetoksi-1,3-dioksolan
<i>t</i> -Bu	Tersiyer Butil
<i>t</i> -BuOH	Tersiyer-butanol
<i>t</i> -BuOK	Potasyum- <i>tert</i> -butoksit
THF	Tetrahidrofur
UV	Ultraviyole
$\delta$	Kimyasal Kayma



# 1. GİRİŞ

## 1.1 Stereokimya ve Stereokimyada Temel Kavramlar

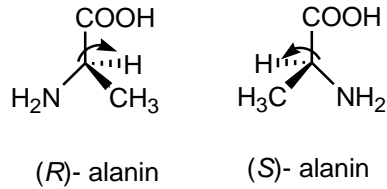
Stereokimya doğadaki moleküllerin seçiciliğini sağlar. En genel tanımıyla atomların ve moleküllerin uzaysal (üç boyutlu) düzenlenmeleriyle ilgili çalışmalar stereokimya olarak adlandırılır.

Stereokimyada kavramlar aşağıdaki başlıklar altında sıralanabilir :

- Kiralite
- Stereojenik merkez
- Stereokimyanın ortaya çıkışı ve enantiyomerlik
- Diastomerler
- Enantiyomerlerin biyolojik etkileri ve önemi

### 1.1.1 Kiralite

Kiral molekül, ayna görüntüsüne sahip olan moleküller olarak bilinir (Şekil 1.1). Bu moleküllere kiralite özelliği gösterir veya enantiyomer çifti denir. Kiral kelimesi Yunancada “ κειρ ” (kheir) kelimesinden türemiş insan eli anlamına gelmektedir. Kiral molekül, ayna görüntüsü ile üst üste çakışmayan bir moleküldür (Şekil 1.2). Buna en iyi örnek insan elidir ve makroskopik kiraliteye örnektir. Ayna görüntüsü ile üst üste çakışan nesne akiral olarak adlandırılır.



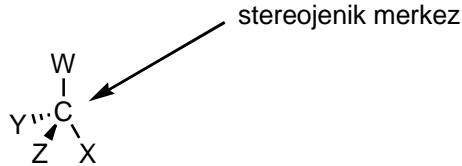
Şekil 1.1 Moleküler kiraliteye örnek



Şekil 1.2 Makroskopik kiraliteye örnek

### 1.1.2 Stereojenik Merkez

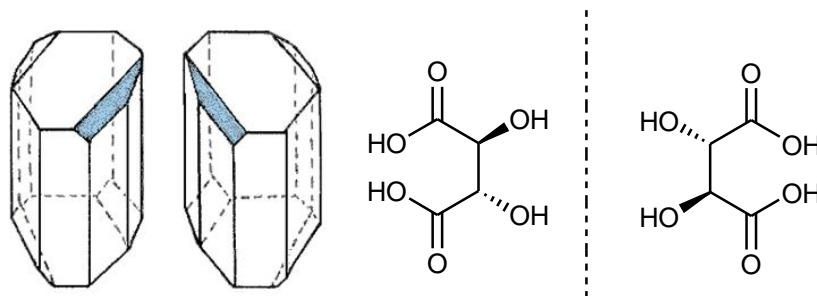
Kiral molekül, merkez atoma dört farklı grubun bağ yapmasıyla meydana gelir. Düzgün dörtyüzlü geometrisi olan bir atomun (C/N/S/P vb.) dört farklı atom ve grup taşıması “stereomerkezi“ doğurur stereomerkez ayrıca asimetrik merkez ve stereojenik merkez olarak da adlandırılır (Şekil 1.3).



Şekil 1.3 Kiral bir molekülde stereomerkez

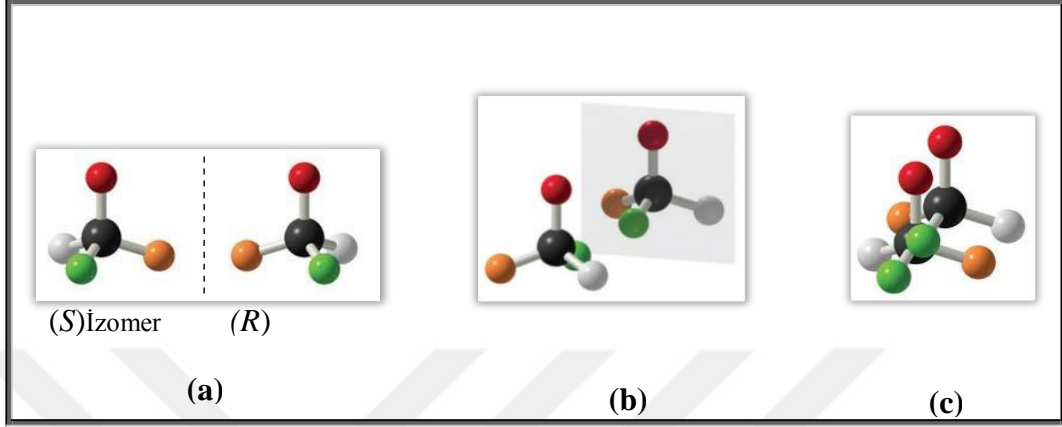
### 1.1.3 Stereokimyanın Ortaya Çıkışı ve Enantiyomerlik

1846 – 1848 yıllarında, farklı fiziksel görünümlere sahip kristal tartarik asit tuzları karışımının Louis Pasteur tarafından ayrılmasını takiben asimetrik sentezin esasları Hollandalı bilim adamı Dacobus Van't Hoff ve Fransız kimyacı Charles Le Bel tarafından 1874 yılında belirlendi (Şekil 1.4). Pasteur, optikçe aktifliği iki izomerden birinin düzlemsel polarize ışığı sağa, diğer molekülün polarize ışığı sola olmak üzere farklı yönlerde çevirdiğini tanımladı (Enders ve Jaeger, 2007).



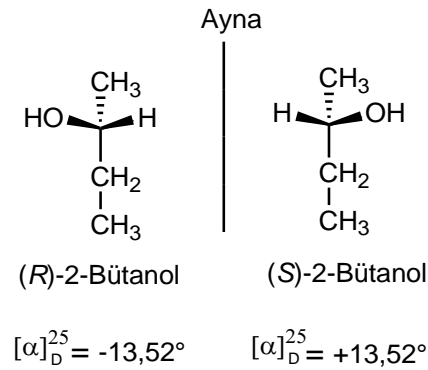
Şekil 1.4 Tartarik asit enantiyomerleri

Ja cobus ve Chorles aynı yapıdaki moleküllerin uzaydaki düzenlemelerinin farklı olabileceği fikrini geliştirmiş, merkezi karbon atomuna bağlı dört farklı grubun, iki farklı biçimde dizilebileceğini ve bu farklı iki formun birbirleri ile çakışmayan ayna görüntüsü olduğunu keşfetmişlerdir (Şekil 1.5) (Mart, 1992).



Şekil 1.5 a) *S* ve *R* konfigürasyonuna sahip iki enantiyomer b) *S* enantiyomer ve aynada oluşan *R* enantiyomer görüntüsü c) İki enantiyomerin üst üste çakışmayan görüntüleri

Enantiyomerler aynı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip olmalarına karşın düzlem polarize ışığı saptırmaları ve biyolojik aktiviteleri farklıdır (Şekil 1.6). Enantiyomerlik sadece molekülleri kiral olan bileşiklerde meydana gelir. Kiral moleküller rasemik halde veya enantiyomerik saflıkta bulunurlar.



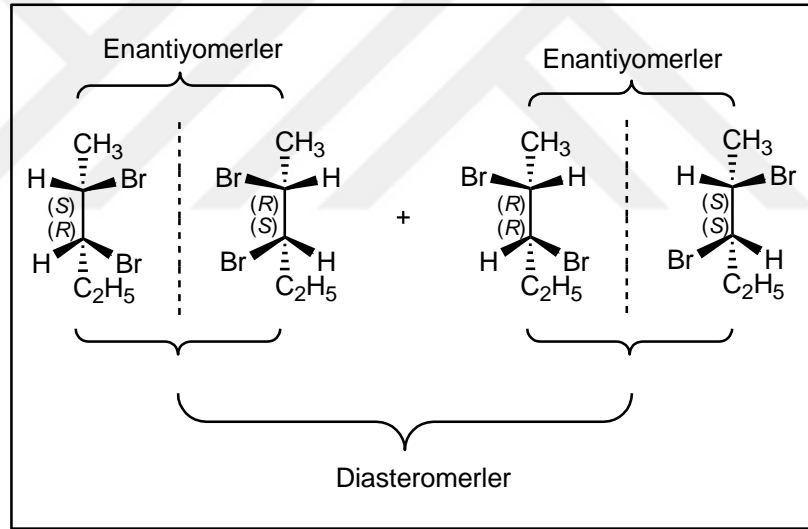
Şekil 1.6 2-Bütanol Enantiyomerleri

Kiral moleküllerin kaynama noktası, erime noktası, yoğunluk, çözünürlük gibi fiziksel özellikleri her iki enantiyomeri için de aynıdır. Enantiyomerlerin biyolojik aktiviteleri, polarize ışığı çevirme yönleri, uzaydaki üç boyutlu düzenlenmeleri farklıdır.

Enantiyomerler; ekstraksiyon, kristalizasyon, distilasyon vb. yöntemlerle birbirlerinden ayrılmazlar.

### 1.1.3.1. Diasteromerler

Birbirinin ayna görüntüsü olmayan stereoizomere diastereomerler denir (Şekil 1.7). Diastereomerlerin erime noktası kaynama noktası, çözünürlük gibi fiziksel özellikleri ve biyolojik etkileri tamamen farklıdır.

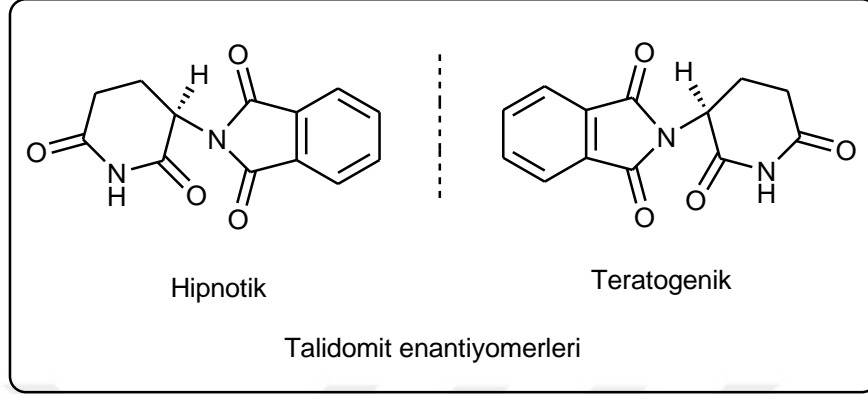


Şekil 1.7 1,2-Dibromopentan'ın stereoizomerleri

### 1.1.4. Enantiyomerlerin Biyolojik Etkileri ve Önemi

Enantiyomerlerin, biyolojik aktivitelerinin önemli olmasının nedeni moleküler seviyede simetrinin biyolojik süreçlere hakim olmasıdır. Biyoaktivite kiral moleküller için bir önkoşul değildir ancak kiral merkeze sahip biyoaktif moleküllerde enantiyomer çiftlerinin aktivitelerinde büyük farklılıklar gözlenmektedir.

Talidomit trajedisi, bu konudaki en iyi örneklerden biridir. Talidomit ilacının bir enantiyomeri (*R*) hamile bayanlarda bulantı önleyici etkisi varken diğer enantiyomeri (*S*) bebekte deformasyona ve ölüme sebebiyet verdiği bilinmektedir (Şekil 1.8) (Arlen ve Wells, 1996).



Şekil 1.8 Talidomit enantiyomerleri

Talidomit'e benzer olarak etambutol adı verilen amino alkolün enantiyomer çiftlerinden biri tüberküloz tedavisinde kullanılırken diğer enantiyomer canlılarda görme kusurlarına sebep olmaktadır (Lees, vd., 1977). Buna benzer farklı biyolojik aktivite gösteren birçok enantiyomer çifti bulunmaktadır (Şekil 1.9).

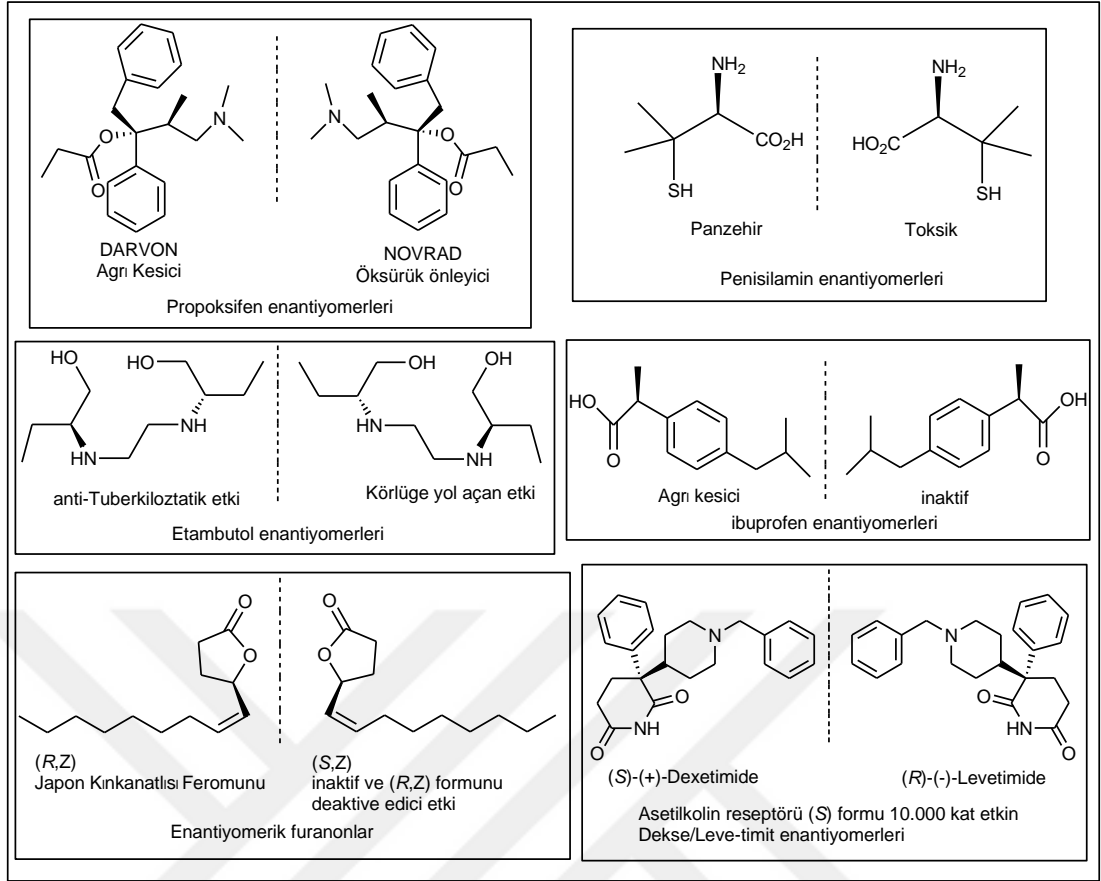
Enantiyomerlerin karışım halde bulunmaları ilaçlarda yapıcı yada yıkıcı sonuçlar vermektedir. Farklı aktiviteye sahip enantiyomerlerin farmakolojik amaçlı kullanılmaları için enantiyosaf formda elde edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle kiral sentetik ilaçlarda enantiyosaflığın önem kazandığı görülmektedir (Kordikowski, vd., 1998).

Biyolojik aktivitesi olan kiral moleküller, aşağıdaki olası etkilere sahiptirler:

\*Sadece bir enantiyomer aktif, diğeri pasif olabilir,

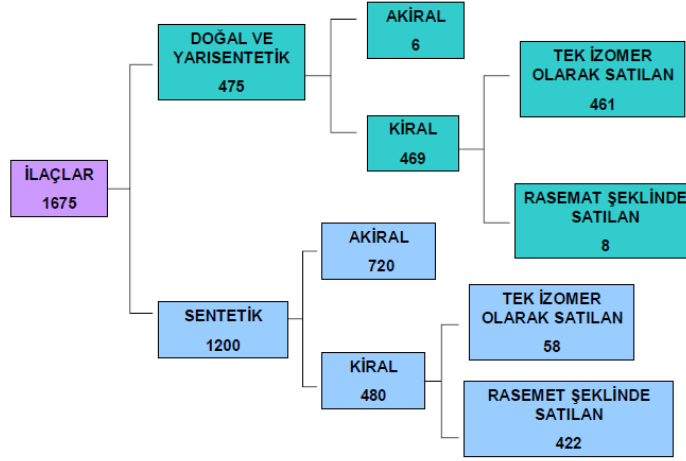
\*Enantiyomerlerin ikisi de aktif fakat çok farklı etkiye sahip olabilirler,

\*Enantiyomerlerin ikisinde benzer yada eşit şekilde aktiviteye sahip olabilir.



Şekil 1.9 Enantiyomerleri farklı etki türlerine sahip ilaç ham maddeleri

Bütün etkenlere rağmen 1990'lı yılların başlarına kadar, sentetik stereojenik merkez ihtiva eden ilaçların neredeyse %90'ı rasemik karışım halindeydi. Uzun yıllar boyunca da sentetik kiral ilaçlar rasemat şeklinde satışa sunulmuştur (Şekil 1.10). Fakat olumsuz etkilerin önlenmesi için tek bir enantiyomer içeren ilaçların sentezi de zorunluydu. 1992 yılında FDA (Food and Drug Administration), Amerika'da, rasem karışım halindeki ilaçlar yerine enantiyosaf ilaçların üretilmesi için bir yönetmelik yayımladı. Enantiyoseçimli sentez zorunluluğu sayesinde tek enantiyomer sentezlemede çok ciddi artışlar oldu. Enantiyosaf bileşiklerin bu denli pazardaki artışı daha kolay yollarla sentezine olan ilgiyi arttırdı (Noyori, 2002).

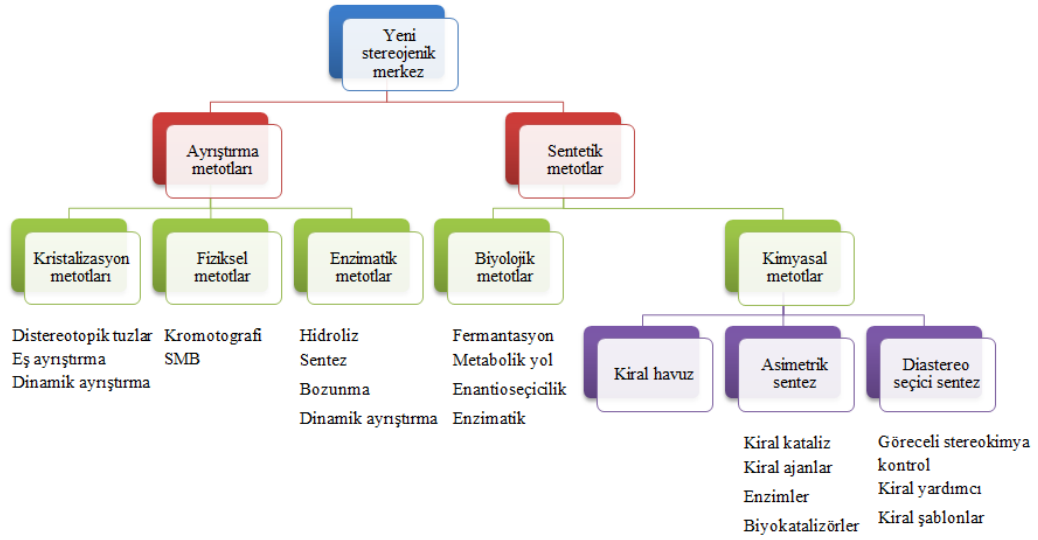


Şekil 1.10 1990 yılındakiral ilaçların tek bir enantiyomer ve rasemat şeklinde kullanımı (Sheldon, 1993).

## 1.2. Enantiyoseçimli Sentez

Enantiyoseçimli sentez, bir enantiyomerinin onun ayna görüntüsünden daha fazla oluşmasını sağlayan organik sentezdir. Organik tepkimelerde enantiyoseçici sentez enantiyosaf bileşiklerin oluşturulmasında ilaç sektörü başta olmak üzere gıda, parfüm sektörü ve zirai ilaçlarda oldukça önemlidir (Noyori, 1994). Enantiyoseçimli sentezin öngördüğü prensip kiral katalizör yardımıyla veya kiral bir reaktant ile reaksiyon sonrasında seçici olarak enantiyomerlerden birinin sentezlenmesidir. Kiral reaktant geçiş metal katalizinde metal merkezin seçiciliğini ve reaktivitesini düzenleyerek enantiyomerlerden birinin seçici olarak oluşumunu sağlar (Brunel, 2005).

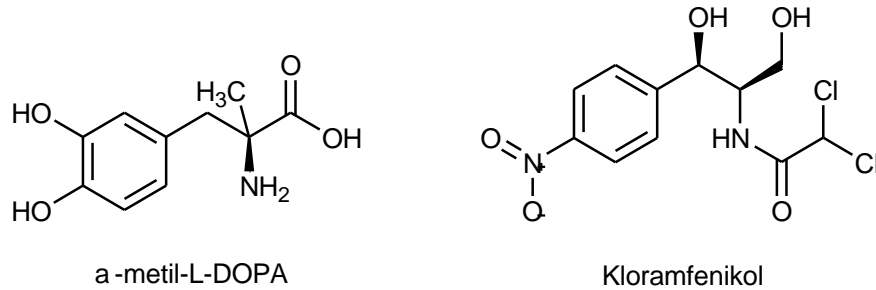
Kiral birleşiklerin enantiyomerlerinden biri biyolojik açıdan aktiftir veya farmakolojik açıdan ilgi görür (Williams, vd., 1998). Diğer enantiyomer ise safsızlık olarak tanımlanır. Enantiyomerden aktif olmayana toksik etki gösterebilir veya aktif enantiyomerlerin etkisini azaltabilir (Maier, vd., 2001). Bu nedenle kiral bileşiklerin aktif olmayan enantiyomerlerin % 0,1 düzeyinde olması istenir. Enantiyomerlerin ayrılması bütün bu olasılıklardan dolayı farmakolojik endüstri ve sentetik kimyada oldukça büyük önem taşımaktadır (Kordikowski, vd., 1999). Kiral birleşiklerin enantiyomerlerin saf olarak sentezlenmesi veya enantiyomerlerin birbirlerinden ayrılması için farklı yöntemler vardır (Ager, 2006). Bu yöntemler ayrışma metotları ve sentetik metotlar olmak üzere iki ana başlıkta toplanabilir (Şekil 1.11).



Şekil 1.11 Yeni bir stereomerkezin geliştirilmesi için olası yaklaşımlar (Ager, 2006).

Enantioseçimli sentezdeki gelişimleri takiben enantiyosaf moleküllerin endüstriyel alandaki sentezi için uygulanabilen yöntem rasematların ayrışmasıdır (Ghanem ve Aboul-Enein, 2004). Kiral bir molekülün enantiyomerlerini birbirinden ayırma işlemine ayrıştırma denir. Dört farklı yöntemle gerçekleşir; seçimli kristalizasyon, distereotopik tuzların kristalizasyonu, kromatografi ve kinetik ayırıştırma yöntemleridir.

Tercihli kristalizasyon ticari ilaçların sentezinde yaygın olarak kullanılır.  $\alpha$ -metil-L-DOPA (Sheldon, 1993; Reinhold, vd., 1968) ve kloramfenikol (Amiard ve Experientia, 1959) tercihli kristalizasyonda üretilen ticari ilaçlardır (Şekil 1.12).

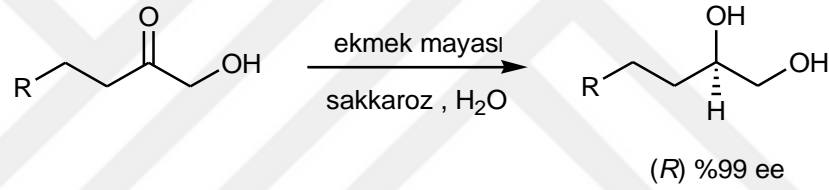


Şekil 1.12  $\alpha$ -metil-L-DOPA ve kloramfenikol



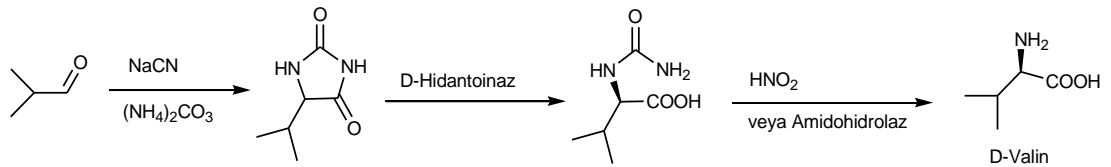
Tercihli kristalizasyon yöntemi “konglomerat” şeklindeki rasemik karışımlara uygulanabilir. Konglomerat, rasemik karışımdaki iki enantiyomerin kristallerinin mekanik karışımından oluşur. Bu yöntemin başarısı konglomerat şeklindeki karışımın enantiyomerlerden birinin diğer enantiyomerden daha çözünür olmasına bağlıdır.

Kinetik ayırma yöntemi reaksiyonlardaki iki enantiyomerin farklı hızlardaki reaksiyon alanlarına bağlıdır. Kiral bileşik olarak, kimyasal veya enzimatik katalizörler kullanılabilir. Enzimler kullanıldığında, katalizör sadece asimetrik molekülün tek bir yüzü ile reaksiyona girer ve yüksek seçicilikle elde edilir; örneğin keton, hidroksi keton ve keto esterlerinin ekme mayası ile indirgenmesi enzim yoluyla oluşan enantiyoseçimli senteze bir örnektir (Şekil 1.13) (Fessenden ve Fessenden, 1990).



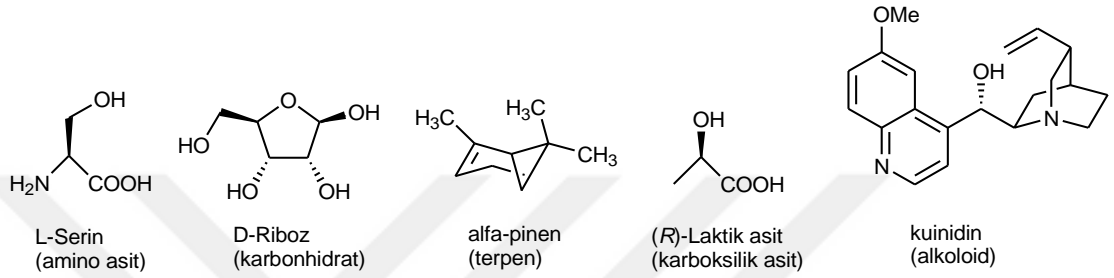
Şekil 1.13 Biyokataliz reaksiyonu ile kiral bileşiklerin sentezi

Klasik diastereoizomerik ayırma ile enzimatik ayırma karşılaştırılırsa, seçicilik ve çevre açısından enzimatik ayırma daha uygundur. D-Valin, fluvalinat ve piretroid insektisit sentezi için bir yapı taşıdır ve hidantoin'in enzimatik dönüşümünün ardından Bucherer Bergs reaksiyonu ile izobütiraldehit'den üretilir (Şekil 1.14) (Liu, 2006; Battilott ve Barberini, 1988).



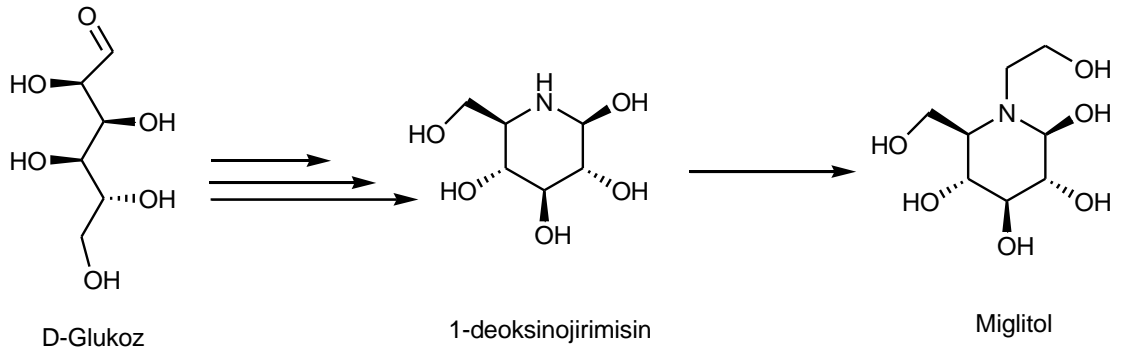
Şekil 1.14 Enzimatik ayırma üzerinden D-Valin sentezi

Alternatif olarak, sentetik yöntemler; “biyolojik ve kimyasal yöntemler“ içermektedir. Kimyasal yöntemler günümüzde, kiral merkez oluşturabilmek için en popüler yöntemlerdir. Kimyasal materyallerin en önemlilerinden biri “kiral havuz“ birleşikleri olarak adlandırılan kiral substratı, kimyasal veya biyolojik kiral ayırıcı ve kiral bir çevre kullanarak prokiral birleşiklerle gerçekleştirilen enantiyoseçimli sentez metodudur. Amino asitler, karbonhidratlar, alkaloitler, terpenler ve şekerler kiral havuzu oluşturan materyallerdir (Şekil1.15) (Blaser, 1992).



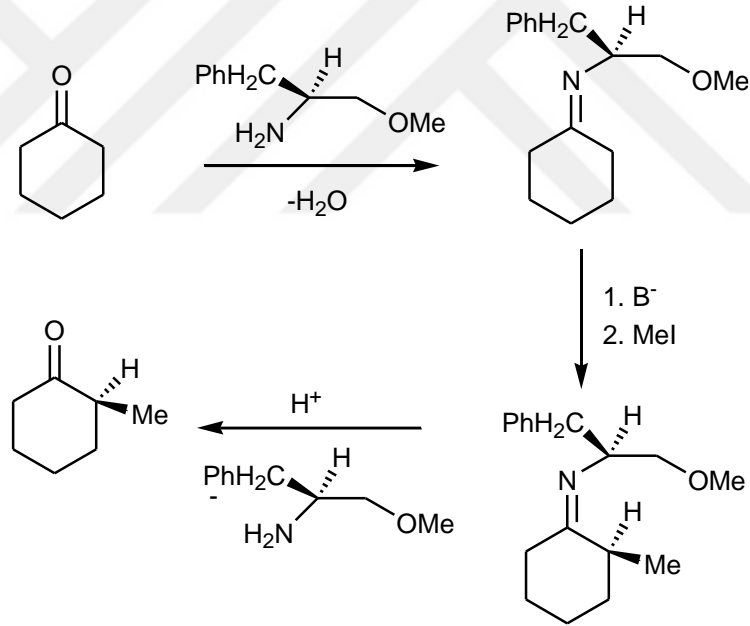
Şekil 1.15 Kiral havuzda yer alan bileşikler

Kiral moleküllerin başlangıç maddesi olarak kullanılmasıyla yeni kiral moleküller sentezlenebilir. Çoğu önemli ilaçlar kiral kaynaklardan sentezlenmişlerdir. Bayger tarafından tip 2 diyabet hastalıklarının tedavisi için Miglitol'lün endüstriyel sentezi verilebilecek en ilgi çekici örneklerden biridir (Şekil 1.16). Miglitol'ün sentezi Amerika'da Glyset ve Avrupa'da Diostabol adı altında geliştirilmiştir (Kınast ve Schedel, 1978).



Şekil 1.16 D-Glukozdan Miglitol'ün sentezi

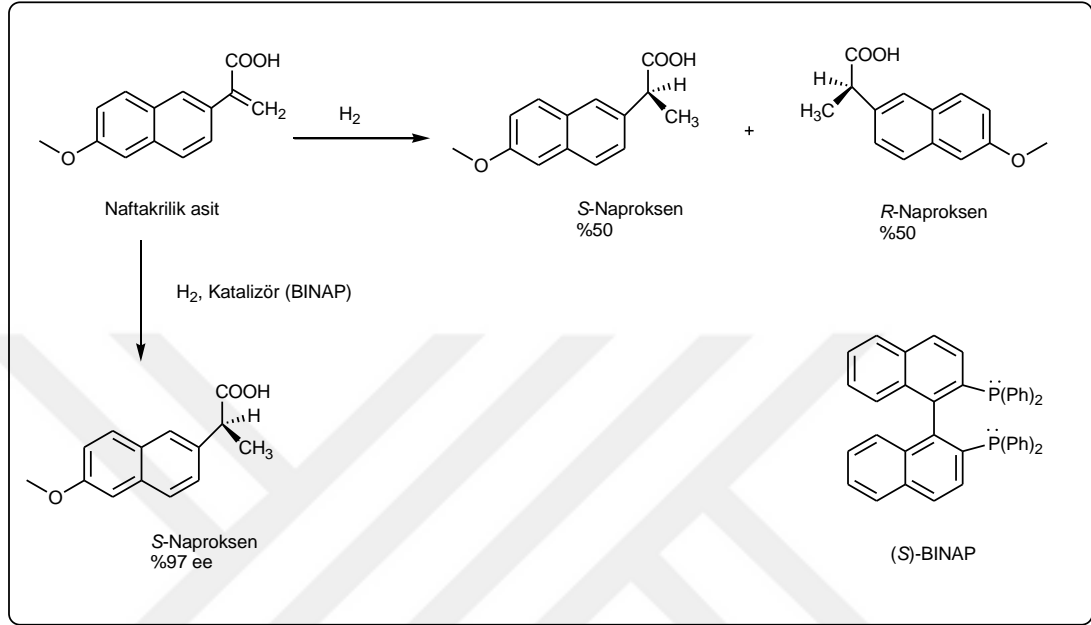
Enantiyoseçimli sentez, kiral yardımcı maddeler kullanılarak tek bir enantiyomerin seçimli olarak sentezlenme yöntemidir (Ager, 2006). Kiral yardımcıları, substratta kiral bir grup bulunmasıyla molekül içi bir reaksiyon meydana getirmesi sonucunda kiral ürünü oluşturur. Kiral yardımcı reaksiyona yön vermek için prokiral olan bir substrata özellikle etki edebilir ve hedefine ulaşınca ortamdaki ayrılabilir. Bu yöntem kullanarak prokiral bir substratın kiral olan bir ürüne dönüşmesi sağlanabilir. Bu yöntem kullanışlı bir yöntemdir. Sebebi ise kiral yardımcının ikinci bir stereojenik merkez bulunması sonucunda enantiyomer olmayan ama diastereomer olan iki ürünün mümkün olmasıdır. Bundan dolayı reaksiyonun diastereoseçimliliği orta düzeydeyse bile başlangıçta üründeki istenmeyen diastereomer kromatografi yada kristalizasyon ile uzaklaştırılabilir. Bunun sonucunda son ürün oldukça yüksek bir enantiyomerik fazlalık ile elde edilebilir. Sikloheksanon'un metilasyonu buna bir örnektir (Şekil 1.17) (Ho, 1992).



Şekil 1.17 Kiral yardımcı madde kullanılarak uygulanan sikloheksanon'un metilasyonu

Enantiyoseçimli reaksiyonların sentezi için kiral bir çevrenin olması (kiral reaktif-katalizör veya çözücü) seçici reaksiyonların oluşumuna olanak sağlar. Naftakrilik asidin normal şartlarda hidrojenasyonu ile *S* ve *R* Naproksen rasemik karışımı

oluşmaktadır. 2001 Kimya Nobel ödülü alan Noyori ve arkadaşları katalitik hidrojenasyon ile ilgili yaptıkları çalışmada (*S*)-BINAP katalizörlüğünde yaptıkları hidrojenasyon reaksiyonunda %97 ee ile *S* izomeri elde etmişlerdir (Şekil 1.18) (Ohta, vd., 1987).



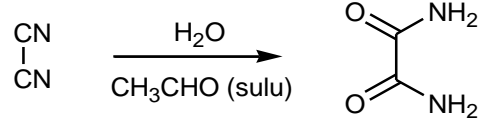
Şekil 1.18 Naftakrilik asidin katalitik hidrojenasyonu

Enantiyoseçimli kataliz tüm metotlar arasında en çok tercih edilen ve en geniş kullanıma sahip olmaktadır. En önemli avantajı kiral katalizörün katalitik miktarda kullanılmasıdır. Bu alanda kullanılan yöntemler;

- Organokatalitik
- Biyokatalitik
- Geçiş metal katalitiğidir.

Kiral bir molekülün enantiyoseçici bir dönüşümü katalizlediği yöntem, hızla ilerleyen bir alan olan organokatalitik yöntemdir. Organokatalizörler kinetik ayrışmalarda, faz transfer katalizinde ve birçok enantiyoseçimli sentezde yaygın olarak kullanılırlar.

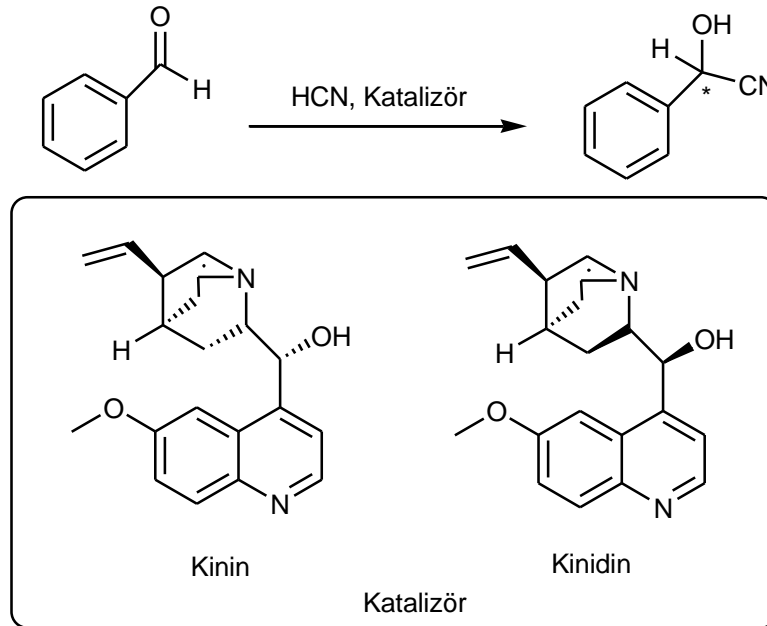
Organik moleküller sentetik kimyanın ilk zamanlarından bu yana katalizör olarak kullanılmaktaydı. İlk organokatalitik reaksiyonun keşfi asetaldehit varlığında disiyanın oksime dönüştüğünü tesadüfen bulan J. Von Liebig'e dayanmaktadır (Şekil1.19) (Arslan, 2014).



Şekil 1.19 Von Liebig'in oksamit sentezi

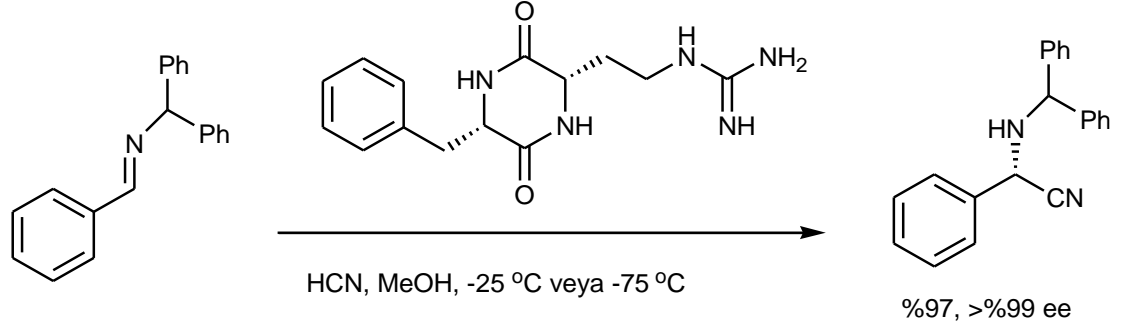
Organokatalitik reaksiyonlarda temel amaç yeni bir kiral merkez yada birden çok kiral merkez içeren ve rasemik olmayan molekül oluşturmaktır (Noyori, 2002).

İlk asimetric C-C bağı oluşum reaksiyonu Bredig tarafından 1908 yılında yapılmıştır. Bredig izole bir enzim olan emulsin varlığında benzaldehit ve HCN'nin reaksiyonundan mandelonitril'in enantiyoseçimli sentezini başarmıştır (Şekil 1.20). Bu çalışmalar öncü çalışmalar olduğundan dolayı olsa da çok önemli bu reaksiyondaki seçicilik %10' dan daha düşük bir değere sahiptir (Jacobsen, vd., 1999).



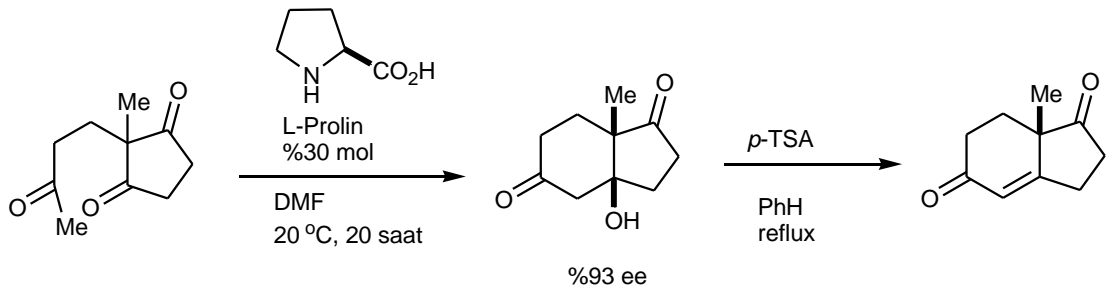
Şekil 1.20 Organokatalitik bir reaksiyonda kullanılan ilk kiral katalizör

Organokatalitik reaksiyonlara verilebilecek bir başka örnek diketopiperazin'in kullanıldığı Strecker reaksiyonudur (Şekil 1.21) (Berkesel ve Gröger, 2005; Gregory, 1999).



Şekil 1.21 Diketopiperazin katalizli enantioseçimli Strecker reaksiyonu

Organokatalitik reaksiyonların tarihinde önemli olan sentetik ve mekanistik açıdan yoğun ilgi gören diğer önemli bir olay ise L-prolin katalizli asimetrik Robinson annulasyonun keşfidir. Bu keşif molekül içi bir aldol reaksiyonu olup, Hajos-Parraish-Eder-Saver-Wiechert reaksiyonunun doğal bileşiklerin sentezinde önemli olan bazı ara ürünlerinin elde edilmesini sağlayarak Wieland-Miescher ketonu için kolay ve enantioseçici bir sentez yolu açmıştır (Şekil 1.22) (Arslan, 2014).

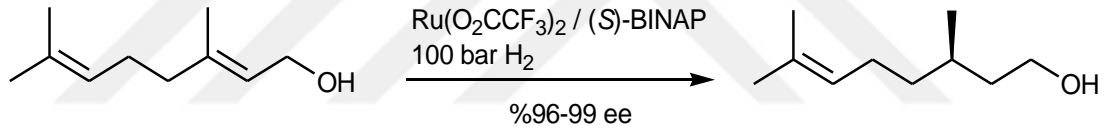


Şekil 1.22 L-prolin katalizli Robinson annulasyonu

Hızlı bir gelişim için gelecekte yol gösterecek yöntemlerden biri de biyolojik olanlardır. Enantioseçimli sentezde; hidrolazlar, transferazlar, liyazlar ve izomerazlar gibi biyolojik katalizörler kullanılabilir. Biyokatalizörler genellikle yüksek enantioseçimliliği sağlıyor olsa da bazı organik çözücülerde etkisiz olması

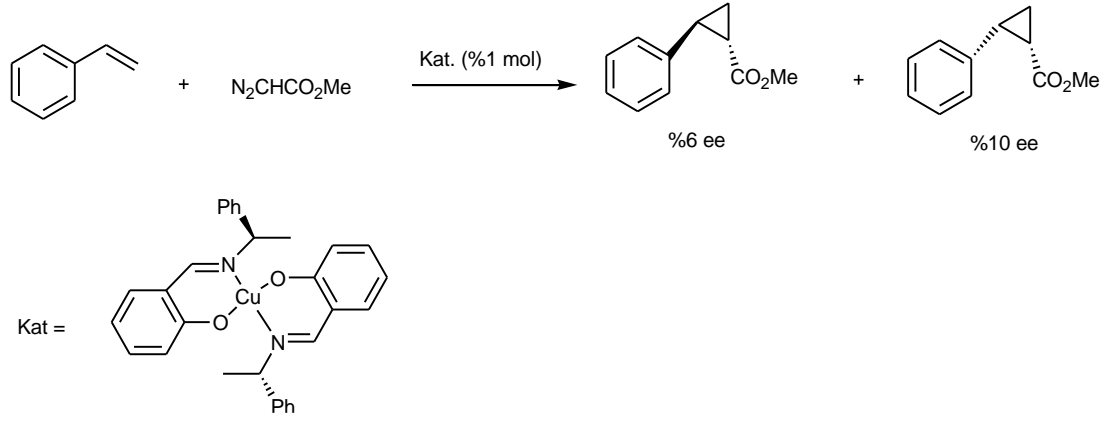
ve birçok enzimin kısıtlı substrat özgüllüğü nedeniyle yardımcı faktöre ihtiyaç duyulmasından dolayı kısıtlanmışlardır.

Günümüzde, optikçe aktif moleküllerin dizayn ve sentezinde enantiyoseçimli geçiş metal katalizi etkileyici bir yaklaşım olarak ele alınmaktadır (Pfaltz ve Lautens, 1999). Yüksek enantiyoseçimlilik elde etmek için, oluşturulan kiral ligand ile geçiş metali arasındaki uyum önemlidir.  $C_2$ -simetrik moleküllerle enantiyoseçimli reaksiyonlarda yüksek aktivite ve seçicilik elde edebilmek için uygun kiral ligand seçimi önemlidir. Enantiyoseçimli reaksiyonların başarısı geçiş metali ile yeni geliştirilen ligandın oluşturduğu kompleksteki sterik ve elektronik özellikleri etkilemektedir. Hava ve neme karşı dirençli olan, türevlendirilebilen, düz ve kolay çoğaltılabilen, yüksek seçicilik sağlayan, katalizör performansı iyi olan ligandlar literatürde en iyi ligandlar sınıfında değerlendirilebilir (Blaser, vd., 2004). Endüstriyel ölçekte Takasago tarafından yapılan sitronellol sentezi enantiyoseçimli hidrojenasyona bir örnektir (Şekil 1.23) (Blaser, vd., 2001).



Şekil 1.23 (*R*)-sitronellol'ün endüstriyel sentezi

1966 yılında Nozaki ve Noyori ilk kez bakır-katalizli siklopropanasyon reaksiyonunu gerçekleştirdiler (Şekil 1.24) (Nozaki, vd., 1966). Bu reaksiyonda %10 ee gibi enantiyoseçicilik olmasına rağmen bu çalışma, geçiş metal katalizinde birçok çalışmaya önderlik yapmıştır.



Şekil 1.24 İlk Cu-katalizli enantiyoseçimli siklopropanasyon reaksiyonu

Organik moleküllerden ya da metal bağlı organik moleküllerden elde edilen katalizörlerin kullanımında;

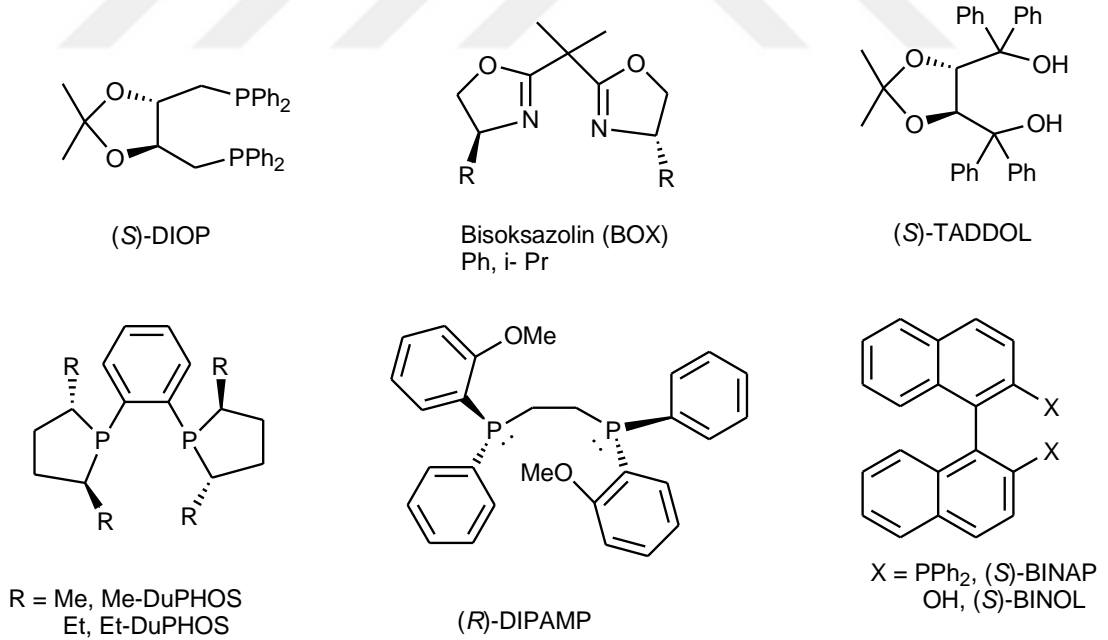
- ✓ kolay sentezlenebilir olması
- ✓ katalizörün geri kazanılır olması
- ✓ ekonomik açıdan uygun olması
- ✓ katalitik miktarda kullanılması
- ✓ doğal kaynaklardan ulaşılabilir olması
- ✓ farklı reaksiyon türlerinde uygulanabilirliği en önemli faktörlerdir.



### 1.3. C<sub>2</sub>-Simetrik Kiral Ligandlar

Enantiyoseçimli reaksiyonların sentezinde;  $\alpha$ -amino alkoller, BINOL, Salen, TADDOL, pridinil alkoller ve bunların türevleri gibi birçok optikçe aktif moleküller, C<sub>2</sub>-simetrik kiral ligand olarak kullanılmaktadır. Kiral reseptörlerde bulunan C<sub>2</sub>-simetri eksenini, diastereomerik geçiş komplekslerinin meydana gelmesini en aza indirgeyerek, seçicilikte ilgi çekici ve önemli bir fonksiyon sağlamaktadır (Whitesell, 1989). Bu özellikleri bakımından C<sub>2</sub>-simetrik ligandlar enantiyoseçimli reaksiyonların sentez çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır.

Enantiyoseçimli reaksiyonları yüksek enantiyoseçicilik veren kiral ligandlar öncelikli kiral ligandlar olarak adlandırılır. Bu ligandlara en iyi verilebilecek örnekler; BINAP (Miyashita, vd., 1980), DIOP (Kagan ve Dang, 1972), DuPHOS (Burk, vd., 1990), DIPAMP (Knowles, vd., 1975), TADDOL (Seebach, vd., 2001), bisoksazolinler (BOX) (Şekil 1.25) (McManus ve Guiry, 2004; Desimoni, vd., 2006; Hargaden ve Guiry, 2009).

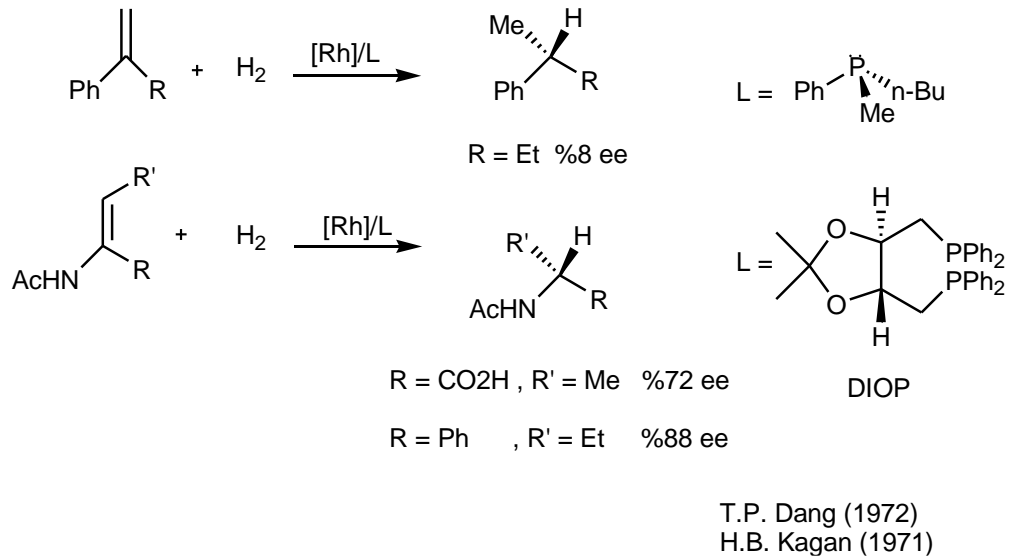


Şekil 1.25 Öncelikli C<sub>2</sub>-simetrik kiral ligandlar

İlk kez, rasemik olarak 1873 yılında Von Richter tarafından sentezlenen ve yüksek sıcaklıklarda kararlı olan C<sub>2</sub>-simetrik kiral BINOL çeşitli türevleri, aksiyal kiral

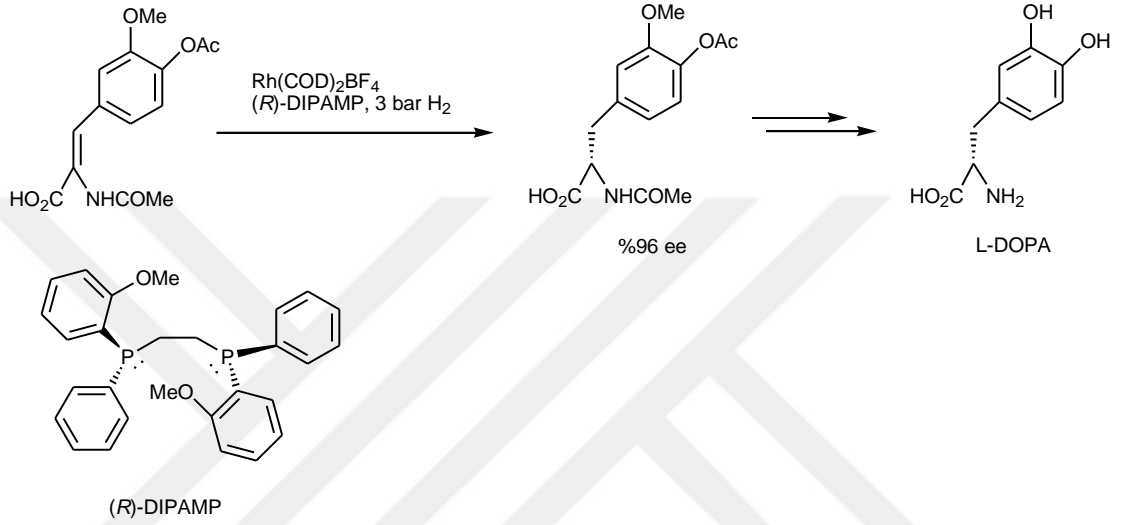
ligandlar arasında enantiyoseçimli reaksiyonlarda en çok kullanım alanına sahip ligand olup, oldukça yaygın bir kullanım alanına sahiptir. BINOL gibi biaril sistemlerinde *orto*-konumuna bağlı substitüe gruplar tarafından aril-aril bağının dönmesinin engellenmesi sonucu molekülde herhangi bir kiral atom bulunmamasına rağmen ayna görüntüsü üst üste çakışmayan iki ayrı stereoizomer meydana gelmektedir. Bu stereoizomere atropizomer denilmektedir. BINOL türevi enantiyomerlerin, enantiyoseçimli ayırma yöntemi ile ayrılarak saflaştırılmaları için sentetik yöntemlerin geliştirilmesi, organik kimyanın önemli araştırma bölgelerinden biri haline gelmiştir (Rouhi, 2002).

Kiral bir katalizörün Wilkinson katalizörü  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  ile kombine edilerek kullanıldığı ilk enantiyoseçimli reaksiyonlardan biri, enantiyoseçimli hidrojenasyondur (Osborn, vd., 1966). Horner (Horner, vd., 1968) ve Knowles (Knowles ve Sabacky, 1968) birbirinden bağımsız olarak yaptıkları Rh-katalizli hidrojenasyon reaksiyonunda kiral fosfin ligandı denemişler ancak bu enantiyoseçimli indirgeme düşük enantiyosaflik ile sonuçlanmıştır, aradan dört yıl gibi bir süre geçtikten sonra,  $C_2$ -simetrik kiral DIOP gibi bir şelat ligandın kullanımı ile yüksek enantiyoseçimlilik elde edilmiştir (Şekil 1.26) (Kagan ve Dang, 1972; Dang ve Kagan, 1971). DIOP,  $C_2$ -simetrik ligand için ilk örnektir (Miyashita, vd., 1980; Seebach, vd., 2001).



Şekil 1.26 Rh-katalizli enantiyoseçimli hidrojenasyon üzerine ilk çalışmalar

DIOP ligandının enantiyoseçimli indirgemedeki üstün başarısı, yeni  $C_2$ -simetrik ligandların geliştirilmesi için öncü olmuştur. Knowles tarafından geliştirilen DIPAMP ligandı ilk ve önemli gelişmelerden biridir (Knowles, vd., 1975; Knowles, vd., 1972). Bu ligand, Parkinson hastalığının tedavisinde olumlu etki gösteren L-DOPA'nın endüstriyel enantiyoseçimli sentezinde kullanıldı ve üstün derecede enantiyoseçimlilik gösterdi (Şekil 1.27). Böylece, enantiyoseçimli reaksiyonların endüstriyel anlamdaki önemi ortaya çıktı.



Şekil 1.27 Monsanto yöntemi ile enantiyoseçimli hidrojenasyon üzerinden L-DOPA sentezi

#### 1.4. Enantiyomerik Saflığın Belirlenmesi

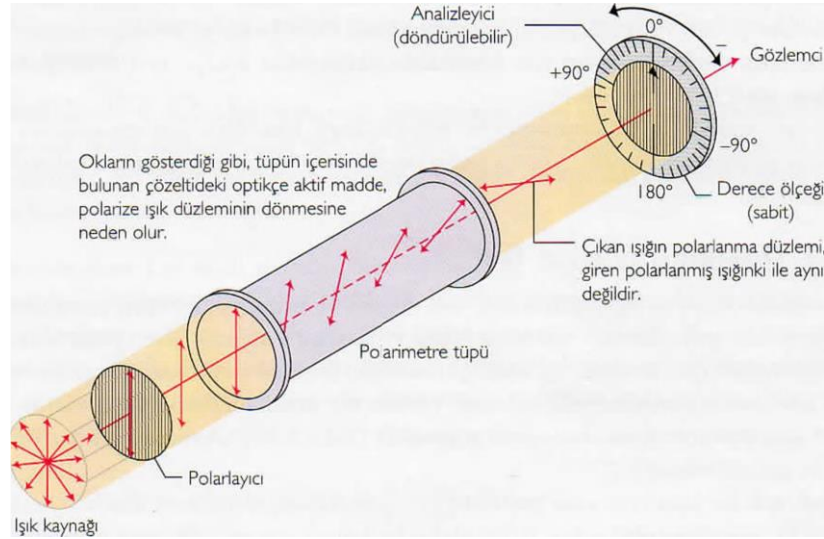
Enantiyomerik saflık kavramı enantiyomerlerden birinin diğerine oranla fazla miktarda bulunduğu ve genelde % olarak (% e.e.) ifade edilen bir kavramdır. Elde edilen numunede enantiyomerlerden sadece birinin olması bu numunenin enantiyomerik olarak saf numune olduğunu ifade eder. Enantiyomerik saflık %0 ise enantiyomerler 1:1 oranında bulunuyordur ve bu numunelere rasemik karışım veya rasemat denir.

Enantiyomerik saflık kontrolü önemli bir sentez yöntemidir. Doğada genellikle bileşiklerin çoğunluğu *R* veya *S* enantiyomerleri halinde bulunmaktadır.

Laboratuarlarda reaksiyona özel bir işlem uygulanmadan yapıldığında bileşikler çoğunlukla rasemik halde sentezlenirler fakat özel bir yöntem uygulanırsa yapılan sentezler enantiyomerce zengin bileşikler olarak ortaya çıkabilmektedir. Olası bazı durumlarda enantiyomerce saf bir bileşik gerek çevresel faktörlere bağlı olarak gerekse yapısal olarak bir takım tepkimelerle rasemleşmeye gidebilmekte ve kendilerine has özelliklerini kaybedebilmektedirler. Bu nedenlerden dolayı ister doğal yollardan temin edilmiş ister ticari olarak satın alınmış olsun veya sentetik olsun enantiyomerik saflık kontrolü gerekli hale gelmiştir. Enantiyomerik saflığın tayini için çeşitli yöntemler mevcut olarak uygulanmaktadır (Aitken ve Kilenyi, 1995).

#### 1.4.1. Polarimetrik Yöntem

Enantiyomerik bileşiklerin saflık derecesini belirlemede kullanılan en klasik yöntem polarimetrik yöntemdir. Optikçe saflık derecesi polarimetre cihazı kullanılarak ölçülür (Şekil 1.28). Saf enantiyomerin optikçe çevirme açısı ölçülürken standart şartların olması gerekmektedir. Bu şartlar; polarize ışığın dalga boyu, çözeltinin konsantrasyonu, ortam sıcaklığıdır.



Şekil 1.28 Polarimetrik metotla çevirme açısı tayini

Monokromatik ışık kaynağı olarak sodyum lambası ( $\lambda = 589,3$  nm) kullanılır. Işığın polarize ışık düzleminin çevrilmesi, konsantrasyon, maddeden geçen ışık yolu ve kullanılan ışığın dalga boyu ile orantılıdır (Lin, vd., 2001).

Kiral bir maddenin optik çevirmesi, özgül çevirme  $[\alpha]$  ile belirtilir. Spesifik çevirme aşağıdaki denklem ile hesaplanır:

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{c \left( \frac{g}{ml} \right) \times L \text{ (dm)}} \times 100 \quad (1.1)$$

$\alpha$  = gözlenen çevirme açısı

t = sıcaklık

$\lambda$  = ışığın dalga boyu

L = ışığın çözelti içinden geçtiği mesafenin dm olarak uzunluğu

c = 100 ml çözücüdeki maddenin gr konsantrasyonu

Enantiyomerik fazlalık (% ee) ise aşağıdaki denklem ile hesaplanır:

$$\% ee = \frac{[\alpha]}{[\alpha]_{\max}} \times 100 \quad (1.2)$$

$[\alpha]_{\max}$  saf enantiyomerin özgül çevirmesidir (Lin, vd., 2001).

#### 1.4.2. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopi Yöntemi

Akiral bir çevreye sahip enantiyomerler, optikçe çevirme dereceleri dışında aynı fiziksel özellikleri gösterirler. Bu nedenle enantiyomerlerin akiral bir çevrede NMR spektrumları da aynı olacağı için NMR'ı alınacak enantiyomerik numune içerisine kiral bir madde ilave edilmelidir. Enantiyomerlerinin her birinin kiral madde ile etkileşimi farklı olacağı için tıpkı diastereomerlerde olduğu gibi bu etkileşme sonucu farklı manyetik çevrelere sahip olacaklardır. Bu nedenlerden dolayı enantiyomerlerdeki protonların eşit olmayan rezonansları sonucu kimyasal kayma

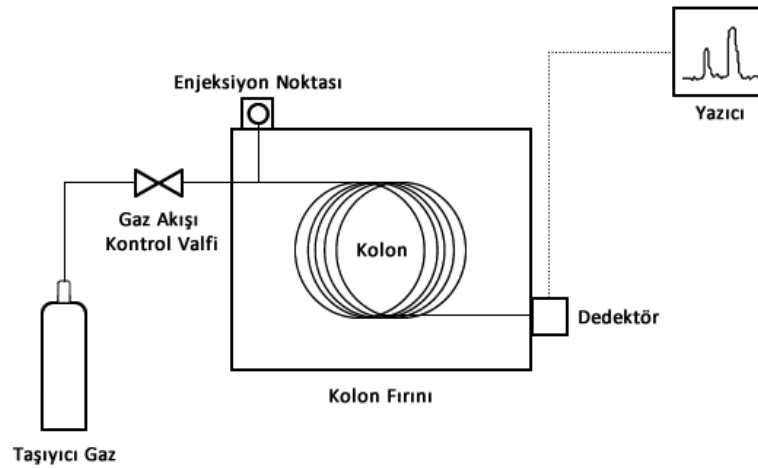
değerleri farklılaşır. Bu kimyasal kayma farklılığı ve enantiyomerlerdeki uygun sinyallerin integrasyonu ile her bir enantiyomerin oranı hesaplanır.

NMR spektroskopisinde üç tip kiral yardımcı madde kullanılır. Bunlar; kiral çözücü reaktifleri (Weissman, 1983), kiral türevlendirme reaktifleri (Yamaguchi, 1983) ve kiral lantanit shift reaktiflerinden (Fraser, 1983) oluşur.

### 1.4.3. Kiral Kromatografi Yöntemi

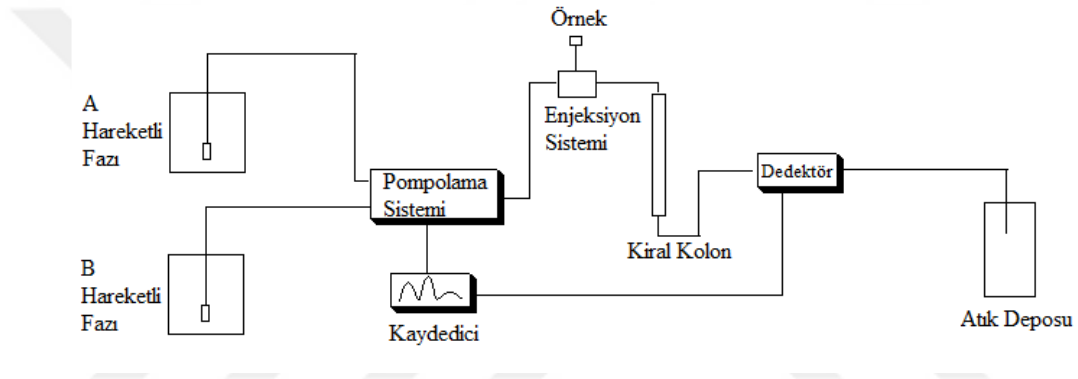
Enantiyomer karışımlarının analizi için kullanılan kiral kromatografi yöntemleri; gaz kromatografisi (GC) (Şekil 1.29) ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) (Şekil 1.30) olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. Bu yöntemin avantajı eser miktardaki kirliliklerden etkilenmeyen, hızlı ve kolay bir yöntem olmasıdır. Her iki yöntemde de enantiyomerik saflığı yüksek olan kiral dolgu maddesi ile doldurulmuş kiral kolonlar kullanılır. Enantiyomer çiftleri, kiral sabit faz ile etkileşerek farklı zamanlarda ayrılırlar.

Gaz kromatografisi (GC) metodunda numune: yeterli miktarda uçucu olmalı, termal olarak numune kararlı olmalı ve kiral kolonlu GC'de nicel olarak belirlenecek kadar çözünmelidir. Bu yüzden gerektiğinde GC analizinden önce akiral bir reaktifle türevlendirmeye ihtiyaç duyulabilir.



Şekil 1.29 GC cihazı akış şeması

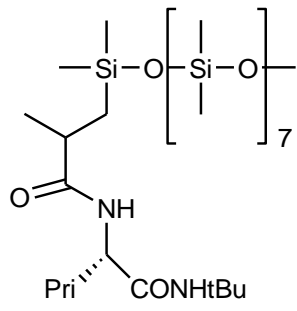
Son yıllardaki en önemli gelişmelerden birisi de yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) metodudur. Bu yöntemde, bir çözücüde çözülmüş olan bileşenler, hareketsiz sabit bir faz içeren kolon içinden, yüksek basınçlı pompa ile gönderilen hareketli faz yardımı ile geçmeye zorlanırlar. Hareketli faz içindeki bileşenler, durgun ve sabit faza karşı değişik hızlarda ilerleyerek kolondan farklı zamanda çıkmakta ve kolonun çıkışına yerleştirilen uygun bir dedektör yardımıyla farklı zamanlarda kolondan ayrılan maddeler sırasıyla belirlenmektedir. Yüksek hızlı ayrımların meydana geldiği bu işleme, yüksek performanslı (basınçlı) sıvı kromatografisi denmektedir (Erdik, vd., 2000). GC metodundaki gibi bu metotta da ön türevlendirmeye ihtiyaç duyulabilir.



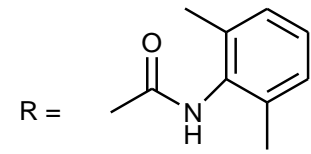
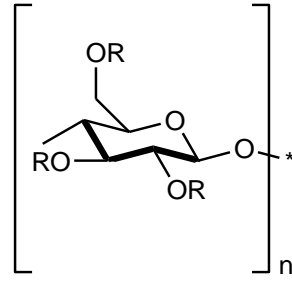
Şekil 1.30 HPLC cihazı akış şeması (Erdik, vd., 2000).

HPLC kiral kolonlar, uygun koşullar sağlandığında içerisinde bulunan kiral dolgu maddeleri numunede bulunan enantiyomerlerin birbirlerinden farklı zamanlarda gelmesini sağlar. Uygun şartların sağlanması; yürütücü çözücü polaritelerine, uygun kiral dolgu maddeleri bulunan kolona, çözücü akış hızına, dalga boyuna ve sıcaklığa bağlıdır. Ayrılan enantiyomerler bir spektroskopik sistem yardımıyla analiz edilir. Birbirinden ayrılan enantiyomerler UV ve görünür bölge ışınını geçirebilen bir numune hücresinden geçirilir (Jaffé ve Orchin, 1964).

HPLC için yaygın olarak kiral kolon Chiralcel OD dolgu maddesi, GC için ise yaygın olarak Chirasil-Val kiral kolon dolgu maddesi kullanılmaktadır. Kiral kolon dolgu maddelerinin yapıları şekil 1.31 de verilmiştir (Lin, vd., 2001).



Chirasil-Val



Chiralcel OD

Şekil 1.31 Kiral sabit faz kolon dolgu maddeleri için örnekler



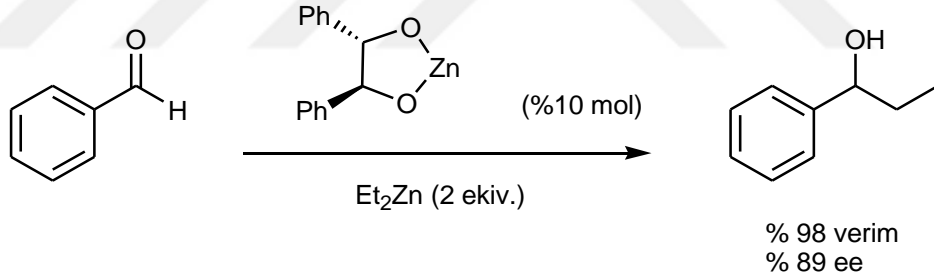


## 2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

### 2.1. C<sub>2</sub>-Simetrik Kiral Diollerin Enantiyoseçimli Dietilçinko Katılma Reaksiyonlarında Uygulamaları

İlk olarak Rosini ve grubu 1990 yılında C<sub>2</sub>-simetrik (S,S)-1,2-difeniletan-1,2-diol'ü enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonlarında kullanmışlardır (Rosini, vd., 1990). Çalışmalarında farklı aromatik aldehitlerle ve farklı sıcaklıklarda reaksiyon denemeleri en iyi sonucu %78 ee ve %95 verim olarak gözlemlemişlerdir.

Prasad ve grubunun yapmış oldukları deneylerde, (S,S)-1,2-difeniletan-1,2-diol'den türetilmiş çinko/magnezyum/bor metallere bağlanması ile dialkoksit türevlerini oluşturmuştur. Böylece aromatik aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonunda aktivitesini incelemişlerdir. En iyi sonucu Zn metali bağlanmış olan dialkoksit'in %89 ee ve %98 verim gibi iyi bir sonuçla verdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.1).

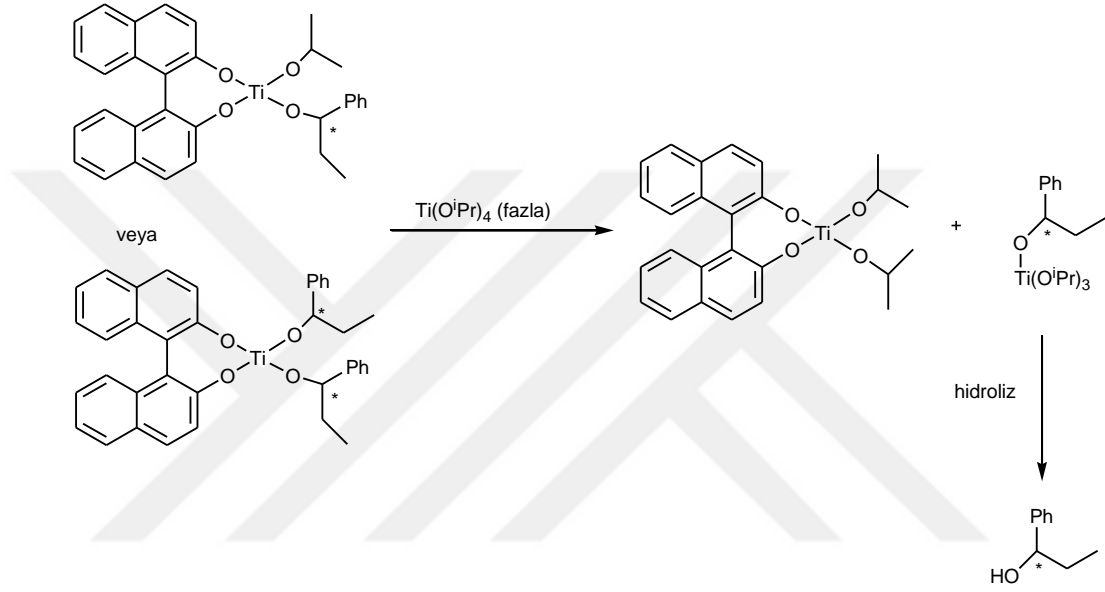


Şekil 2.1 Çinko-dialkoksit katalizli dietilçinko katılması

Bu sonuçlardan sonra kullanılan Et<sub>2</sub>Zn miktarı azaltılıp (2.0 ekivalentten 1.2 ekivalente) denemeler yapılmıştır. Sonuç olarak verimin (%89) ve enantiyoseçiciliğin (%87) düştüğünü gözlemlemişlerdir (Prasad ve Joshi, 1996).

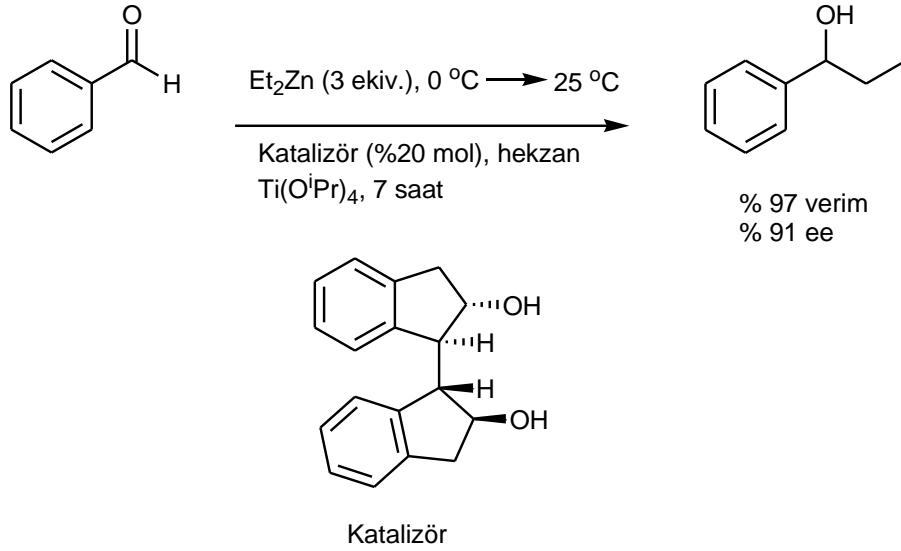
Zhang ve grubunun yapmış oldukları çalışmada, (S)- veya (R)-binaftol kirallerinin, titanyum tetraizopropoksit ile ön kompleksleşmesini devamında aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılmasını *in situ* olarak yapmışlardır (Şekil 2.2). Çalışmaları devamında farklı şartlarda da reaksiyon denemeleridir.

(*S*)-BINOL/ $Ti(O^iPr)_4$  oranının enantioseçiciliğe etkisi, sıcaklık ve çözücü etkilerini kıyaslamışlardır. Yapılan çalışmalar sonrasında deneysel verilere göre kullanılan çözücünün polaritesi arttıkça seçiciliğinde arttığı gözlemlenmiştir. (*S*)-BINOL/ $Ti(O^iPr)_4$  oranı 1/14 iken seçicilik %89 ee, 1/7 olduğunda seçicilik %92 ee olarak hesaplanmıştır. Sıcaklığın seçiciliğe etkisi incelenirken en iyi sonuç  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 'de %95.6 ee ile almışlardır. Sıcaklık değeri arttıkça seçiciliğin düştüğü gözlemlenmiştir (Zhang, vd., 1997).



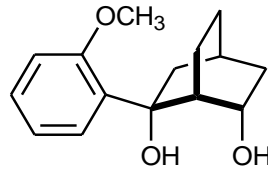
Şekil 2.2 (*S*)- veya (*R*)-BINOL'ün  $Ti(O^iPr)_4$  ile ara kompleks üzerinden 1-fenilpropanol'ü oluşturması

Xiao-wu ve grubu, yeni bir kiral  $C_2$ -simetrik Ti-diol metal kompleksi geliştirmişlerdir. Bu kompleksin, çeşitli aldehitlere enantioseçimli diethylzinko katılmasındaki aktifliklerini belirlemişlerdir (Şekil 2.3). En iyi enantioseçiciliği (%99 ee) 3-klorobenzaldehit ile 3-nitrobenzaldehit substratlarından oluşan sekonder alkollerden almışlardır. Bununla beraber çalışmalarını devam ettirmişler ve benzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 2- metoksibenzaldehit ve 3-metoksibenzaldehit başlangıç bileşiklerinin kullanıldığı ve bunlardan oluşan sekonder alkollerin enantioseçicilikleri sırası ile %91 ee, %97 ee, %94 ee, %96 ee gibi mükemmel sonuçlar elde etmişlerdir (Yang, vd., 2001).



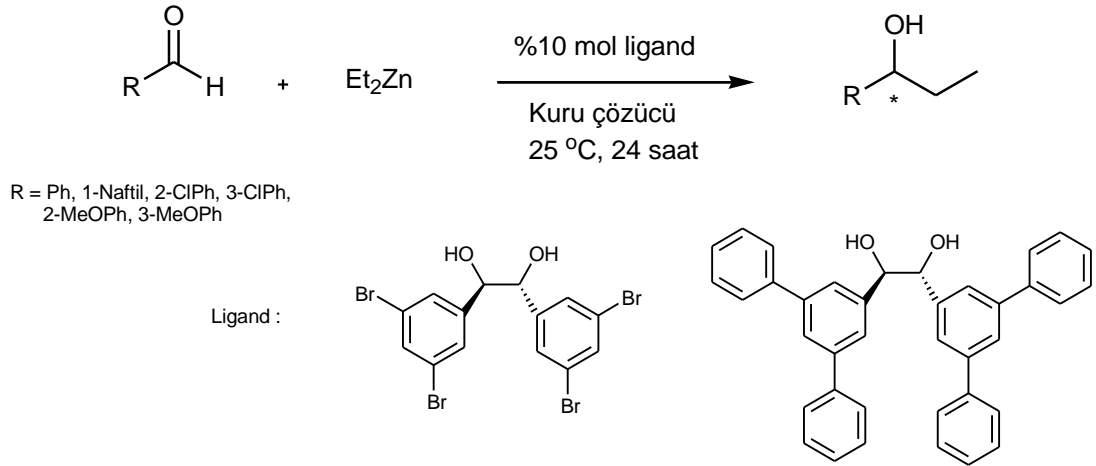
Şekil 2.3 Diol-Ti kompleksleşmesi ile enantiyoseçimli dietilçinko katılması

Cecilia ve grubu, kiral bisiklik dioller olan, bisiklo[2.2.2]oktan-diol ve bisiklo[2.2.1]heptan-diol bileşiklerinin farklı grupların takıldığı türevlerinin sentezlerini gerçekleştirmişlerdir. Devamında ise bunların benzaldehit'e enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonunda katalitik aktivitelerini incelemişlerdir. En iyi sonucu %90 ee ve %83 verim ile *o*-anisil-2,6-BODOL ligandı ile elde etmişlerdir (Şekil 2.4) (Olsson, vd., 2008).



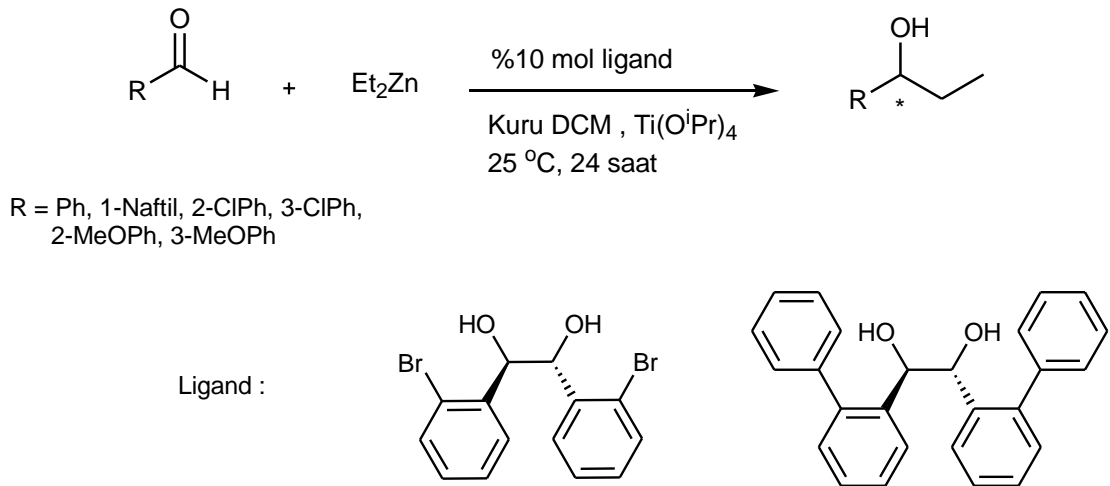
Şekil 2.4 *o*-anisil-2,6-BODOL bileşiği

Gök ve grubu,  $C_2$ -simetrik kiral dioller olan (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 bileşiklerinin sentezlerini gerçekleştirmişlerdir. Devamında ise bunların aromatik aldehitlerle enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonlarında katalitik aktivitelerini incelemişlerdir. En iyi sonucu 1-naftaldehit ile oda sıcaklığında toluen çözücüsünde %99 ee ve %53 verimle (1*R*, 2*R*)-1,2-bis(3,5-difenilfenil)-etan-1,2-diol katalizörlüğünde gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.5) (Gök ve Kekeç, 2014).



Şekil 2.5  $C_2$ -simetrik kiral dioller ile enantiyoseçimli dietilçinko katılması

Gök ve grubu,  $C_2$ -simetrik kiral dioller olan (1*R*,2*R*)-1,2-bis(2-diboromofenil)-etan-1,2-diol ve (1*R*,2*R*)-1,2-bis(2-difenilfenil)-etan-1,2-diol bileşiklerinin sentezlerini gerçekleştirmişlerdir. Devamında ise bunların aromatik aldehitlerle enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonlarında katalitik aktivitelerini incelemişlerdir. En iyi sonucu 3-klorobenzaldehit ile oda sıcaklığında toluen çözücüsünde %98 ee ve %40 verimle (1*R*,2*R*)-1,2-bis(2-difenilfenil)-etan-1,2-diol ligandı ile gerçekleştirmişlerdir. Ayrıca  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  ile ara kompleks üzerinden 2-metoksibenzaldehit ile oda sıcaklığında diklorometan çözücüsünde %99 ee ve %42 verimle (1*R*,2*R*)-1,2-bis(2-difenilfenil)-etan-1,2-diol katalizörlüğünde gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.6) (Gök, vd., 2014).



Şekil 2.6  $C_2$ -simetrik kiral dioller ve diol-Ti kompleksleşmesinde enantiyoseçimli 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
Vakumlu Etüv	: Nüve EV018
Etüv	: Memmert dijital
Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı	: IKA RCT Basic
Döner Buharlaştırıcı	: IKA RV10 Model Döner Buharlaştırıcı Isıtmalı Soğutmalı Sirkülasyonlu
Su Banyosu (Kriyostat Cihazı)	: Polyscience AD07R-40-A12E Modeli
Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)	: Shimadzu LC Solution
Gaz Kromatografisi (GC)	: GC-2010 Plus Gas Chromatograph Shimadzu
Polarimetre	: Rudolph Autopol

#### 3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

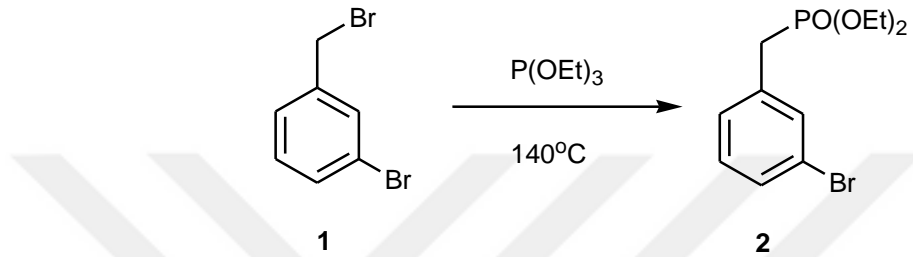
Bu çalışmada sentez için kullanılan kimyasal maddeler: Azot gazı, 3-bromobenzil bromür, 3-bromobenzaldehit, trietil fosfit, silikajel, potasyum bromür, hekzan, etil asetat, diklorometan, potasyum tert-butoksit, tetrahidrofuran, etil alkol, dietil eter, hidroklorik asit, AD-mix- $\beta$ , tert-butanol, sodyum sülfat, sodyum sülfat, magnezyum sülfat, potasyum hidroksit, kloroform, tetrakistridenilfosfinpalladyum, fenilboronik asit, preparatif TLC, toluen, metansülfonamid, potasyum bikarbonat, sodyum klorür,

kuru CaCl<sub>2</sub>, fosfor pentaoksit, distile su, benzaldehit, 1-naftaldehit, 3-kloro benzaldehit, 2-metoksi benzaldehit, 3-metoksi benzaldehit.

Kullanılan çözücüler standart yöntemlere göre saflaştırılmıştır (Armarego ve Chai, 2003).

### 3.3. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

#### 3.3.1. 1-Bromo-3-(diethylfosfonil)metilbenzen (2) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.1 (2) bileşiğinin sentezi

140 °C' lik yağ banyosundaki iki boyunlu 50 ml'lik bir balona N<sub>2</sub> gazı altında 3-bromobenzilbromür (2 g, 8 mmol) konuldu. Üzerine P(EtO)<sub>3</sub> (2,6 g, 2,8 ml, 16 mmol) eklendi ve bu karışım 140 °C'de geri soğutucu altında karıştırılmaya başlandı. Reaksiyon içeriği ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. 3 saat sonunda reaksiyon tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon içeriği döner buharlaştırıcıda düşük basınç altında tutularak çözücü kısmının uzaklaşması sağlandı. Kalan ham ürün vakum altında kurutuldu. Ham ürün flash kolon kromatografisi ile silikajel üzerinden hekzan/EtOAc (5:5) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. 2,38 g (% 97 verim) şeffaf yağsı saf ürün (2) elde edildi.

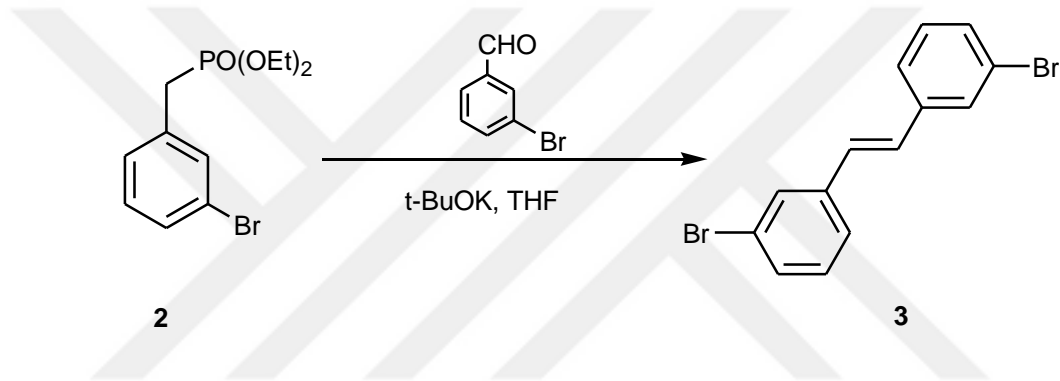
Formül : C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>PO<sub>3</sub>Br

Molekül Ağırlığı : 306,93 g/mol

<sup>1</sup>H-NMR : (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.11 (d, J = 21.8 Hz, 2H), 4.04 (m, 4H), 7.18 (t, J = 7.7 Hz, H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, H), 7.39 (m, H), 7.45 (m, H) ppm.

- <sup>13</sup>C-NMR : (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ16.3 (d, J= 5.8 Hz, 2xCH<sub>3</sub>), 32.7, 34.1, 62.3 (d, J= 6.6 Hz, 2 xCH<sub>2</sub>), 122.4 (d, J= 3.7 Hz, C), 128.4 (d, J= 6.6 Hz, CH), 130.0-130.1 (m), 132.7 (d, J= 6.6 Hz, C), 134.1 (d, J= 8.8 Hz, CH), ppm.
- <sup>31</sup>P-NMR : (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ +25.44 ppm.
- IR (KBr disk) : 3059, 2983, 2909, 1640, 1592, 1567, 1475, 1427, 1392, 1245, 1163, 1027, 963, 861, 803, 690 cm<sup>-1</sup>.

### 3.3.2.(E)-1,2- bis(3'-bromofenil)eten (3) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.2 (3) bileşiğinin sentezi

(3-bromobenzil)fosfonik asit dietil ester (12.24 g, 40.0 mmol) kuru THF (600 mL) içerisinde çözelti haline getirilerek, 3-bromobenzaldehitin (14.80 g, 80.0 mmol) iki boyunlu balonda argon altında kuru THF (300 ml) içerisinde oda sıcaklığında bulunan çözeltisine ilave edildi. Daha sonra bu reaksiyon içeriğine *t*-BuOK (6.73 g, 60 mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 40 dakika karıştırıldı. Bu süre sonunda üzerine su ilave edildi ve bir gece oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Oluşan katı kısım süzülerek ayrıldı. Elde edilen ham ürün flash kolon kromatografisi ile silikajel üzerinden hekzan/EtOAc (9:1) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. 12,5 g (%92) beyaz renkli katı ürün (**3**) elde edildi.

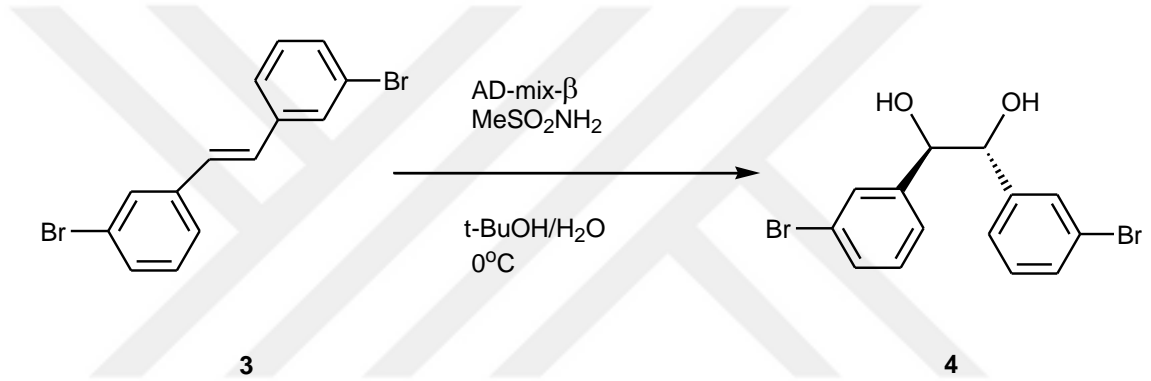
Formül : C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>

Molekül ağırlığı : 338,04 g/mol

- <sup>1</sup>H-NMR : (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.65 (2H, t), 7.40(4H, dd, J = 7.7Hz)  
7.22 (2H, t, J = 7.8 Hz) 7.00 (2H, s) ppm.
- <sup>13</sup>C-NMR : (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 122.9, 125.3, 128.5, 129.4, 130.2,  
130.8, 138.9 ppm.
- IR (KBr) : 3056, 3028, 1857, 1591, 1562, 1471, 1429, 1073, 970, 873,  
770, 681 cm<sup>-1</sup>.
- Erime Noktası : 100–101°C

### 3.3.3. C<sub>2</sub>-Simetrik Kiral (1*R*,2*R*)-1,2-bis-(3'-bromofenil)-etan-1,2-diol (4)

#### Bileşiminin Sentezi



Şekil 3.3 C<sub>2</sub>-simetrik kiral diol (4) bileşiminin sentezi

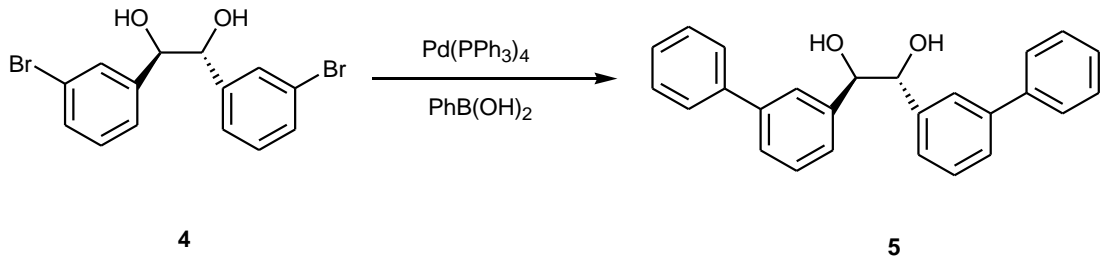
İlk olarak, AD-mix-β (48 g) tertbutil alkol (120 mL) ve su (120 mL) karışımı içinde çözüldü. Daha sonra, metansulfonamid (2.21 g, 23.06 mmol) bu içeriğe ilave edildi ve reaksiyon içeriği 0°C'ye soğutuldu. (E)-3,3'-dibromostilben (3) (6 g, 17.75 mmol) bir seferde bu içeriğe ilave edildi ve heterojen çözelti 0 °C'de 3 gün karıştırıldı. Bu süre sonunda, reaksiyon içeriğinin sıcaklığı oda sıcaklığına getirilip üzerine Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (29.81 g, 236.5 mmol) ilave edildi. Bu şekilde reaksiyon içeriği oda sıcaklığında 24 saat daha karıştırıldı. Süre sonunda, EtOAc (100 mL) ilave edilip organik faz ayrıldı. Sulu faz iki kez daha EtOAc (2 x 50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik kısımlar 2 M KOH ile yıkandı ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, süzülme ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün flash kolon kromatografisi ile silikajel üzerinden



hekzan/EtOAc (8:2) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. 5.2 g (>%99 ee, %79 verim) saf diol (**4**) bileşiği beyaz katı olarak elde edildi.

Formül	: C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> Br <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Molekül ağırlığı	: 372.05 g/mol
<sup>1</sup> H-NMR	: (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ7.40-7.35 (4H, m), 7.10 (2H, t, J = 7.7Hz), 6.94 (2H, dt, J = 7.7 Hz), 4.61 (2H, s), 2.96 (2H, s) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR	: (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ78.2, 122.4, 125.7, 129.7, 129.9, 131.3, 141.8 ppm.
IR (KBr)	: 3399, 3061, 2897, 1941, 1873, 1569, 1473, 1426, 1190, 1071, 1039, 880, 786, 746 cm <sup>-1</sup> .
MS (ESI neg)	: [M-2H] <sup>+</sup> = 369.0
Erime Noktası	: 49-50 °C
Optik Çevirme	: [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = +93.98 (c = 1, CHCl <sub>3</sub> )
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 = 24.9 dk.

### 3.3.4. C<sub>2</sub>-Simetrik Kiral (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3'-fenilfenil)etan-1,2-diol (**5**) Sentezi



Şekil 3.4 C<sub>2</sub>-simetrik kirial diol (**5**) bileşiğinin sentezi

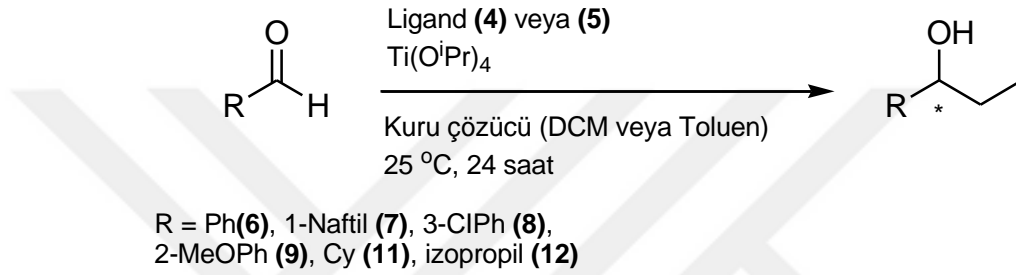
İki boyunlu bir balona (**4**) (2 g, 5,37 mmol) konuldu. Üzerine 274 ml toluen ilave edildi ve 5 dakika karıştırıldı. Gerekli Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,73 g, 0,64mmol) ortama tek seferde eklendi ve balonun ağzı geri soğutucuya bağlandı. Geri soğutucunun üstüne azot gazı ile dolu balon yerleştirildi. Daha önceden hazırlanmış PhB(OH)<sub>2</sub>'in (1,96 g, 16,11 mmol) 42 ml EtOH çözeltisi reaksiyon ortamına eklendi. Renk kırmızımsı oldu. Bu karışımın üzerine ise 2 M'lık 80 ml K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi reaksiyon ortamına eklendi. Yaklaşık 5 dakika sonra ortam rengi laciverte döndü. Reaksiyon ortamı, 80 °C'de 26 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Bu sürenin sonunda reaksiyon balonu oda sıcaklığına alınarak, içerik oda sıcaklığına soğutuldu. Reaksiyon içeriği 200 ml distile suya döküldü ve üzerine yaklaşık 300 ml diklorometan ilave edildi. 1000 ml'lik ayırma hunisine alındı 2 kez 250'er ml diklorometan ile ekstrakte edildi, organik fazlar toplanarak Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Kurutucuyu uzaklaştırmak için organik faz, por-4 krozeden süzüldü ve süzüntü düşük basınç altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Renksiz yağimsı ürün vakum altında 1 gün kurutuldu. 1,86 g (% 96 verim, >%99 ee) (**5**) bileşiği yağimsı halde elde edildi.

Formül	: C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>
Molekül ağırlığı	: 366,45g/mol
<sup>1</sup> H-NMR	: (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,48-7,42-7,32-7,25-7,17-7,15(m,18H), 4,81(s, 2OCH), 2,29(s,2OH) ppm
<sup>13</sup> C-NMR	: (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 141,15(C), 140,95(C), 140,39(C), 130,42(CH), 129,43(CH), 127,53(CH), 125,99(CH), 125,80(CH), 79,30(CH) ppm
IR (KBr)	: 3389, 3060, 3031, 2902, 1598, 1574, 1479, 1180, 1046, 895, 803, 758, 701, 615 cm <sup>-1</sup> .
MS (ESI neg)	: [M-2H] <sup>+</sup> = 366.2
Optik Çevirme	: [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = +91.97 (c = 1, CHCl <sub>3</sub> )

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= 42.93 dk.

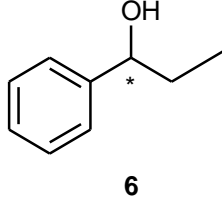
### 3.4. Sentezlenen C<sub>2</sub>-Simetrik Kiral Diollerin Enantiyoseçimli Dietilçinko Katılma Reaksiyonlarındaki Katalitik Etkinlikleri

#### 3.4.1. Enantiyoseçimli Dietilçinko Katılması İçin Genel Yöntem

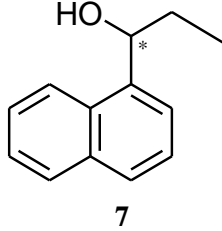


Şekil 3.5 Enantiyoseçimli dietilçinko katılmaları için genel yöntem

Azot atmosferi altında schlenk tüpüne ligand (0.1 mmol) eklendi. Üzerine taze destillenmiş kuru çözücü (2.5 ml) eklendi ve oda sıcaklığında 5 dakika boyunca karıştırıldı. Karışan içeriğe, ( Ti-aracılı reaksiyon için Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> (0.94 mmol) eklendi ve 1 saat karıştırıldı), Et<sub>2</sub>Zn (2 mmol, 1 M hekzan çözeltisi) dikkat edilerek eklendi ve 20 dakika boyunca karışmaya bırakıldı. 20 dakika sonunda aromatik ve alifatik aldehit (1 mmol) şırınga yardımı ile çekilerek 10 dakika boyunca damla damla reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 24 saat boyunca karışmaya bırakıldı. Reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. 24 saat sonunda reaksiyon ortamına doymuş NH<sub>4</sub>Cl sulu çözeltisinden 1 ml ilave edildi. Bir süre karıştırıldıktan sonra distile su (25 ml) eklendi, içerik ayırma hunisine alındı. 15'er ml diklorometan ile 3 kez ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Kurutucuyu uzaklaştırmak için organik faz, por-4 krozeden süzüldü ve çözücüler düşük basınç altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Elde edilen ürünlerin kiral HPLC veya GC analizi ile enantiyomerik aşırılıkları (% ee) belirlendi.

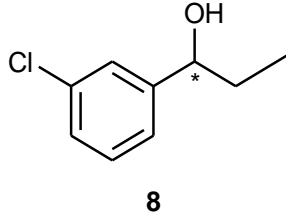


- Formül** : C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O
- Molekül ağırlığı** : 136.19 g/mol
- R<sub>f</sub>** : 0.42 (SiO<sub>2</sub>, 8/2: Hekzan/EtOAc, UV aktif).
- <sup>1</sup>H-NMR** : (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.82 (t, J= 7.42 Hz, 3H), 1.56-1.82 (m, 2H), 2.09 (br, s, 1H), 4.48 (t, J= 6.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 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: t<sub>1</sub>= 16.41 dk ve t<sub>2</sub>= 17.24 dk.



- Formül** : C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O
- Molekül ağırlığı** : 186.10 g/mol
- R<sub>f</sub>** : 0.47 (SiO<sub>2</sub>, 8/2: Hekzan/EtOAc, UV aktif).
- <sup>1</sup>H-NMR** : (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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 geldiğizaman:  $t_1= 17.57$  dk ve  $t_2= 27.49$  dk.



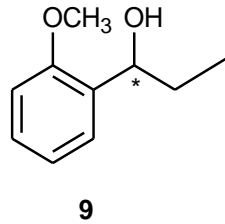
**Formül** :  $C_9H_{11}ClO$

**Molekül ağırlığı** : 170.05 g/mol

**R<sub>f</sub>** : 0.36 (SiO<sub>2</sub>, 8/2: Hekzan/EtOAc, UV aktif).

**<sup>1</sup>H-NMR** : (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  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.



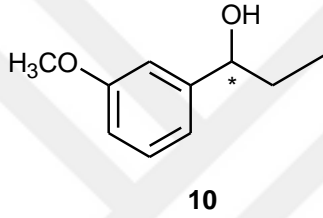
**Formül** :  $C_{10}H_{14}O_2$

**Molekül ağırlığı** : 166.10 g/mol

**R<sub>f</sub>** : 0.41 (SiO<sub>2</sub>, 8/2: Hekzan/EtOAc, UV aktif).

**<sup>1</sup>H-NMR** : (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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: t<sub>1</sub>= 14.92 dk ve t<sub>2</sub>= 16.64 dk.



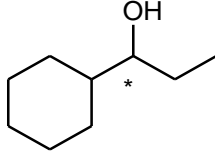
**Formül** : C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

**Molekül ağırlığı** : 166.10 g/mol

**R<sub>f</sub>** : 0.34 (SiO<sub>2</sub>, 8/2: Hekzan/EtOAc, UV aktif).

**<sup>1</sup>H-NMR** : (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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 t<sub>1</sub>= 20.96 dk ve t<sub>2</sub>=25.65 dk



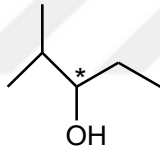
11

**Formül** : C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O

**Molekül ağırlığı** : 142.24 g/mol

**<sup>1</sup>H-NMR** : (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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: t<sub>1</sub>= 54.21 dk ve t<sub>2</sub>= 55.38 dk.



12

**Formül** : C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O

**Molekül ağırlığı** : 102.17g/mol

**<sup>1</sup>H-NMR** : (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.

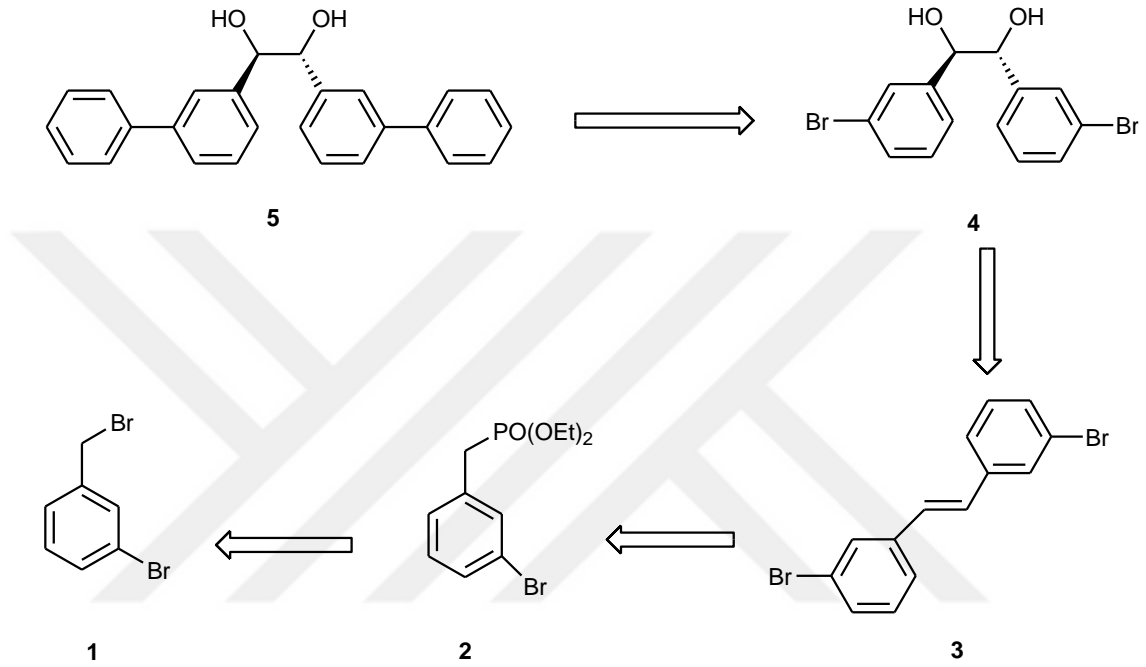




## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

### 4.1. C<sub>2</sub>-Simetrik Kiral Ligandların Retrosentetik Analizleri

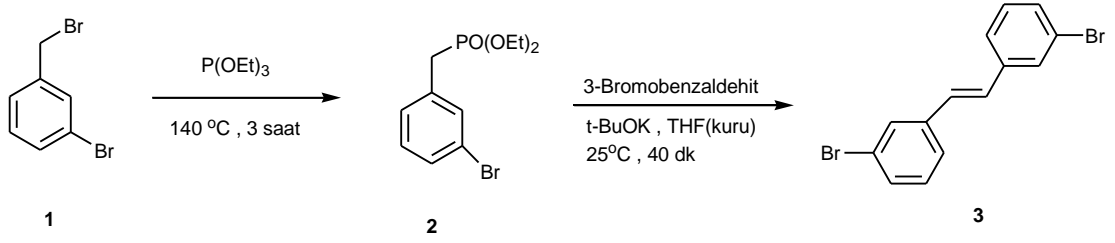
Kiral ligandların kısa reaksiyon basamakları ile yüksek verim ve ucuz bir yöntemle elde edilmeleri endüstriyel ve akademik anlamda oldukça önemli bir yere sahiptir.



Şekil 4.1 C<sub>2</sub>-simetrik kiral ligand (4) ve (5)'in retrosentezleri

Hedef kiral diol (5) bileşiğinin sentezi bromo-substitüe diol (4) bileşiğinin Suzuki çapraz eşleşme reaksiyonu ile yapılması hedeflendi. (4) bileşiğinin sentezi ise E-alken (3) başlangıç bileşiğinden yola çıkılarak Sharpless asimetrik dihidroksilasyon reaksiyonu ile gerçekleştirilmesi planlandı. E-alken (3) bileşiğinin sentezi stereoseçici Horner-Wadsworth-Emmons reaksiyonu ile fosfanat esteri üzerinden hedeflendi. (2) bileşiğinin sentezi Arbuzov reaksiyonu ile (1) bileşiğinden planlandı. (1) bileşiği ticari olarak bulunmaktadır.

## 4.2. Horner-Wadsworth-Emmons Reaksiyonu Üzerinden *E*-alken (3) Sentezi

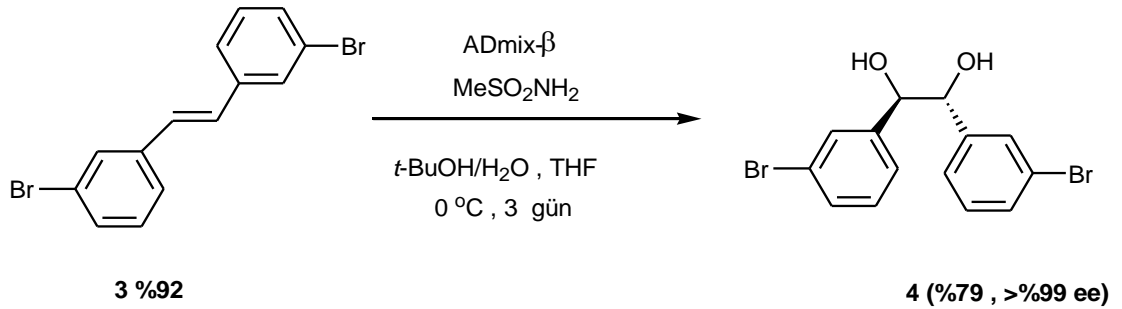


Şekil 4.2 *E*-alken (3) sentezi

Ticari olarak temin edilebilen (1) bileşiğinin, Arbuzov reaksiyonu ile trietilfosfit varlığında, 140°C'da etkileşmesiyle, yüksek verimde fosfanat esteri (2) bileşiği elde edilmiştir. (3) bileşiği, Horner-Wadsworth-Emmons reaksiyonu ile 3-bromobenzaldehit ve baz olarak kullanılan potasyum *tert*-butoksitin oda sıcaklığında etkileşmesi sonucu fosfanat esteri (2) bileşiğinden kantitatif verimle elde edilmiştir.

## 4.3. $C_2$ -Simetrik Kiral Ligandların Sentezleri

### 4.3.1. Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyon (SAD) Üzerinden $C_2$ -Simetrik Kiral (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3'-bromofenil)-etan-1,2-diol (4) Sentezi

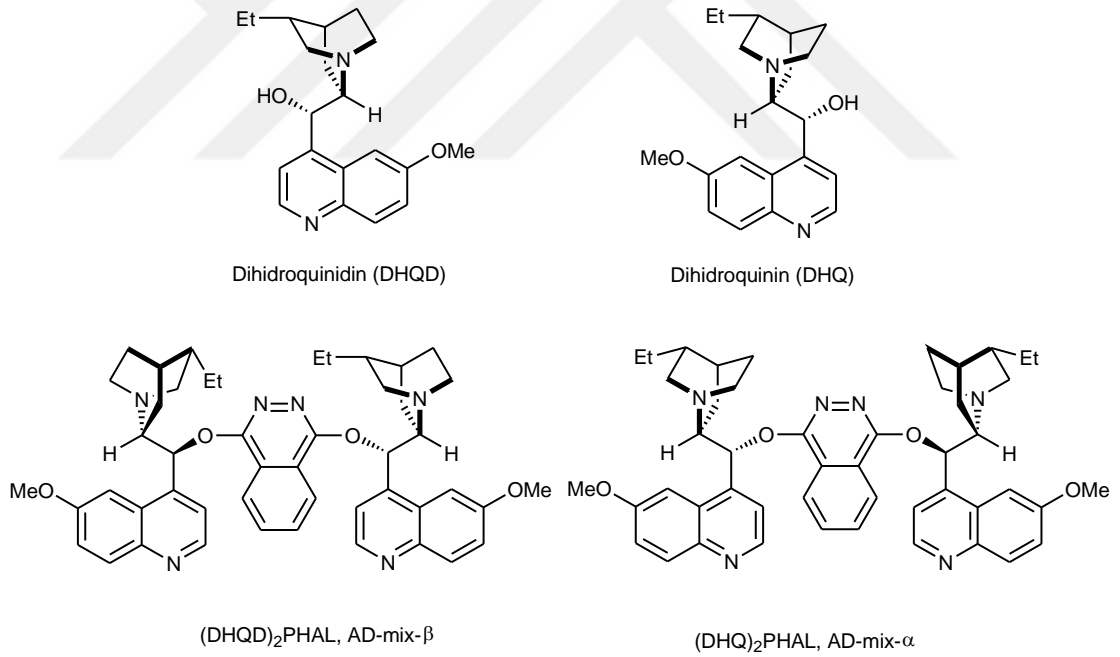


Şekil 4.3 (1*R*,2*R*)-1,2-bis-(3'-bromofenil)-etan-1,2-diol (4) Sentezi

Sharpless asimetrik dihidroksilasyon reaksiyonu, alkenlerden, 1,2-diol bileşiklerinin enantiyoseçimli sentezlerinde kilit rol oynamaktadır (Sharpless, vd., 1992). Reaksiyonun kolay bir yöntemle, yüksek verim ve yüksek enantiyoseçimlilik ile elde edilmesi bu reaksiyonu enantiyoseçimli sentez uygulamalarında ön planda tutmaktadır (Ramo'n, vd., 2007). Bu reaksiyonda temel olarak  $H_2O/t$ -BuOH ve ek

olarak yardımcı çözücü kullanılabilir. Alken bileşimini okside etmek için AD-mix- $\alpha$  veya AD-mix- $\beta$  kullanılır. AD-mix- $\alpha$  ve AD-mix- $\beta$  ticari olarak temin edilebilen karışımlardır ve potasyum osmat içermektedirler. Bununla beraber katalizör öncüsü olarak, kiral bir ligand olan (DHQ) $_2$ PHAL veya (DHQD) $_2$ PHAL (Şekil 4.4) (Ramo'n, vd., 2007), yardımcı oksidant olarak K $_3$ Fe(CN) $_6$  ile K $_2$ CO $_3$  bazını içerirler. Ayrıca çözücünün seçimi, oksidant-çözücü kombinasyonunun kullanıldığı katalitik döngü için önemlidir.

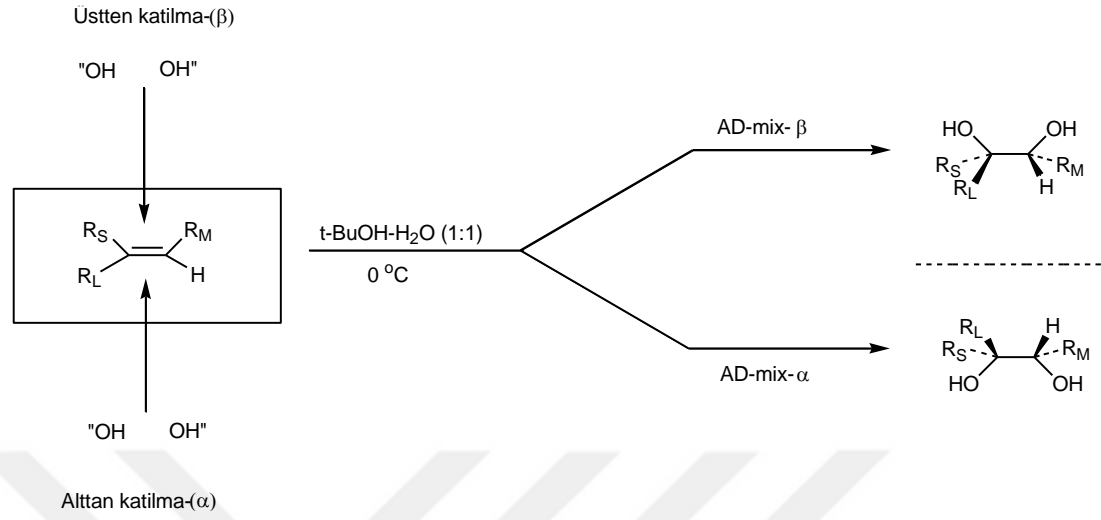
AD-mix- $\alpha$  ile AD-mix- $\beta$ 'nin birbirinden farkı; içerdikleri kiral ligandlardır. (DHQ) $_2$ PHAL ve (DHQD) $_2$ PHAL sırasıyla dihidroquinin (DHQ) ve dihidroquinidin (DHQD)'den türetilirler. Bu alkoloidler diastereomer olmalarına rağmen, birbirlerinin enantiyomeri gibidirler, tek fark etil grubunun yönlenmesidir. Bundan dolayı farklı enantiyomer sentezinde üstün olanak sağlar (Wang ve Shen, 1997). (DHQ) $_2$ PHAL ve (DHQD) $_2$ PHAL reaksiyonlarda psedö-enantiyomer gibi davranırlar.



Şekil 4.4 AD-mix- $\alpha$  ve AD-mix- $\beta$  için kiral ligandlar

Şekil 4.5'teki şemada alkene yönelme ve uyum tahmini olarak çizilmiştir. Alkene bağlı substituentler R $_L$ : Büyük substituent, R $_M$ : Orta boy substituent, R $_S$ : En küçük substituent olarak belirtilmiştir.

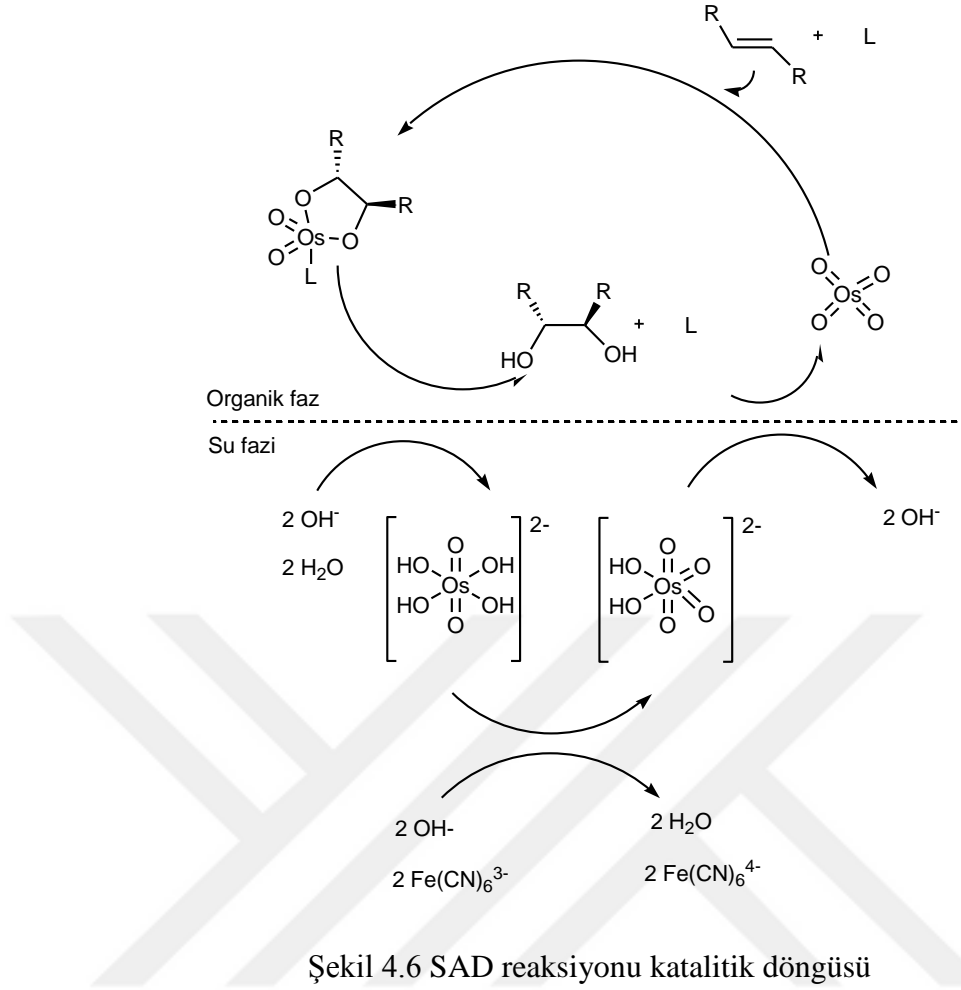
AD-mix- $\beta$  varlığında hidroksil grupları üst taraftan, AD-mix- $\alpha$  varlığında ise alt taraftan yönelme gösterecektir.



Şekil 4.5 Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyonunda Enantiyoseçim yönü

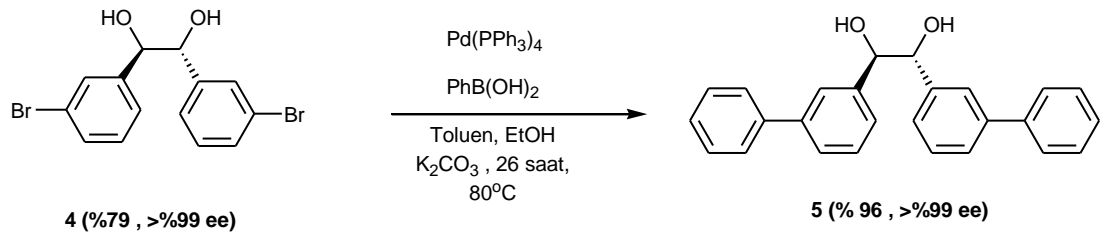
### Mekanizma

Bu reaksiyon, su ve organik (*t*-BuOH) faz içeren iki fazlı bir çözücü sistemi ile yürür. Çözücü karışımı, inorganik ajanların ilavesi ile beraber iki ayrı sıvı faza dönüşür (Şekil 4.6). Osmilasyon substratı organik fazda çözünerek osmiyum-(VI) monoglukonat'ın yerini alır. Kiral ligandın 'L', (DHQD)<sub>2</sub>PHAL veya (DHQ)<sub>2</sub>PHAL tarafından kompleksleştirilmesi, bu aşamada enantiyoseçimlilik sağlar. Sonraki aşamada osmiyum-(VI) monoglukonat, hidroliz olarak organik faza, diol ise su fazına indirgenmiş olan osmiyum-(VI) bırakır. Osmiyum tetraoksit, katalitik döngüyü tekrardan başlatmak için organik faza geri döner (Wai, vd., 1989).



*C*<sub>2</sub>-simetrik kiral (**4**) ligandı, (**3**) olefininden, AD-mix-β, MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> ile *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O/THF çözücü sistemi kullanılarak, 0 °C'de %79 verim ile sentezlendi. Kiral (**4**) ligandının enantiyomerik fazlalığı >%99 ee olarak bulundu.

#### 4.3.2. Suzuki Çapraz Eşleşme Reaksiyonu Üzerinden *C*<sub>2</sub>-Simetrik Kiral (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3'-fenilfenil)etan-1,2-diol (**5**) Sentezi

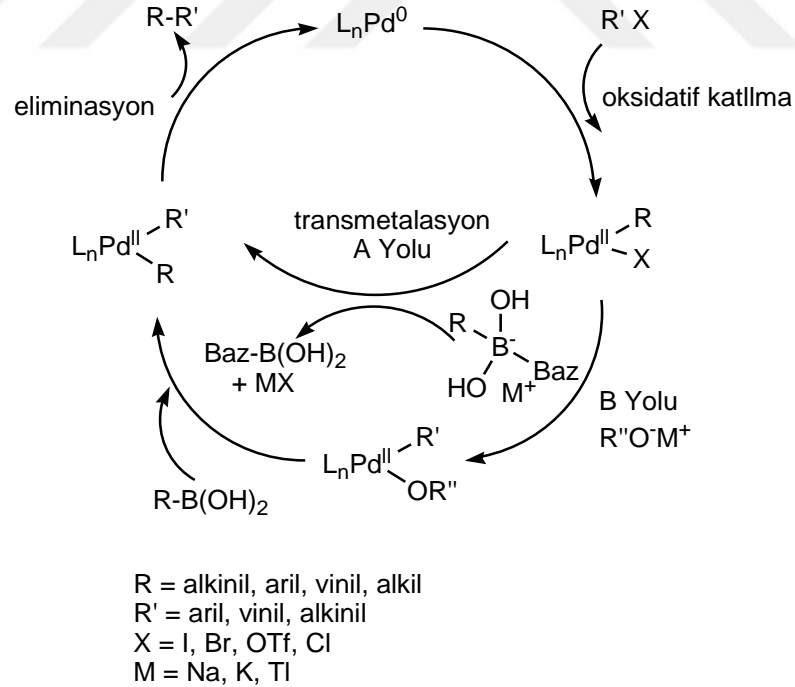


Şekil 4.7 Suzuki çapraz eşleşme ile (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3'-fenilfenil)etan-1,2-diol (**5**) sentezi

Çapraz-eşleşme reaksiyonları; karbon-karbon, karbon-hidrojen, karbon-oksijen, karbon-azot, karbon-kükürt ve karbon-fosfor bağ oluşumu için en geniş alanı sunmaktadır (Miyaura, 2002). Bu reaksiyonlar, metal bir katalizör ile çeşitli organometalik reaktifler ve organik elektrofiller arasında gerçekleşir. Reaksiyon, nükleofilik olarak katılan metale göre gruplandırılabilir. Mesela, Pd-katalizli çapraz-eşleşme reaksiyonlarında; organotin bileşiklerinin katıldığı reaksiyon Stille Reaksiyonu olarak (Lin ve Chen, 2006; Diederich ve Stang, 1998), organoçinko bileşiklerinin katıldığı reaksiyon Negishi Kapling (Miyaura ve Suzuki, 1995) ve organoboran bileşiklerinin katıldığı reaksiyon Suzuki Çapraz Eşleşme olarak adlandırılır.

Suzuki çapraz eşleşme reaksiyonunun katalitik döngüsü, üç aşamada gerçekleşir:

- 1- Pd(0) ile organik halojenürün oksidatif eklenmesi
- 2- Organobor bileşiğinin transmetalasyonu
- 3- R-R grubunun Pd(0) oluşturmak üzere elimine olması şeklindedir (Şekil 4.8).



Şekil 4.8 Suzuki çapraz eşleşme reaksiyonu için katalitik döngü

Pd(0) katalizli Suzuki çapraz eşleşme için tetrakis(trifenil fosfin)palladyum(0) katalizörü kullanılır. Fosfin ligandları içinde trifenilfosfin ligandı, Pd(0) ara ürününün kararlılığını sağladığı için geniş kapsamlı olarak kullanılır. Potasyum karbonat veya sodyum hidroksit transmetalasyon basamağında baz olarak kullanılır (Şekil 4.8, A Yolu). Transmetalasyon için başka bir yöntem baz yardımı olmadan alkoksi-palladyum (II)-kompleksi ile boronik asidin transmetalasyonudur (B Yolu).

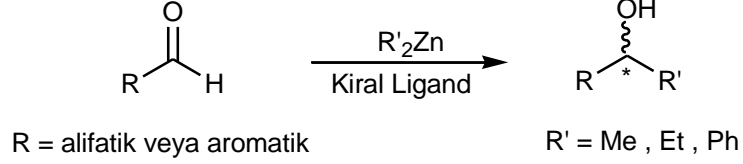
C<sub>2</sub>-simetrik özgün kiral (5) ligandın sentezi (4) ligandından, tetrakis(trifenil-fosfin)palladyum(0) katalizörlüğünde EtOH/H<sub>2</sub>O/Toluen çözücü sisteminde ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bazı kullanılarak, kaynama sıcaklığında %96 verimle elde edildi. Elde edilen kiral (5) ligandının enantiyomerik fazlalığı >%99 ee olarak bulundu.

#### **4.4. C<sub>2</sub>-Simetrik Kiral Diol Ligandların Katalitik Etkinlikleri**

Hidrobenzoin ve türevleri, farklı enantiyoseçimli reaksiyonlarda kiral ligand olarak kullanılır. Fakat pek çok farklı reaksiyonlarda kullanılmasına rağmen aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılmasında çok fazla örnek bulunmamaktadır.

Salvadori tarafından sentezlenen (*S,S*)-hidrobenzoinin kiral ligand olarak kullanımı ilk çalışmalardır. Bu bileşiğin kiral ligand olarak kullanımından ılımlı sonuçlar alınmıştır (Soai ve Shibata, 1999). Daha sonraları bu çalışmalar geliştirilerek ve reaksiyon şartları değiştirilerek Joshi tarafından %89 ee ile kiral alkol elde etti (Lin, vd., 2001). Bu bilgiler eşliğinde çalışmamızda hidrobenzoin türevi olan C<sub>2</sub>-simetrik kiral dioller sentezlendi, aromatik ve alifatik aldehitlere dietilçinko katılmasında kullanıldı (Çizelge 4.1). Bu gerçekleştirilen reaksiyon, C-C bağlarının oluşumunda önemli bir yöntem olarak bilinir (Erdik, vd., 2000). Reaksiyonlar, 2 ekivalent dietilçinkonun, 1M'lık hekzan içerisinde çözülmüş çözeltisinin, farklı çözücüde ve oda sıcaklığında 0,1 ekivalent ligandla 24 saat dönmesiyle gerçekleştirildi (Gök ve Kekeç, 2014; Zhang, vd., 2014).

Kiral bir ligand ile aldehitlere organoçinko bileşiklerinin katılmasıyla, katalitik enantiyoseçimli C-C bağ oluşum reaksiyonları enantiyoselektif reaksiyonların sentezinde en temel ve önemli olan araştırma konularından birisidir (Lin ve Chen, 2006).

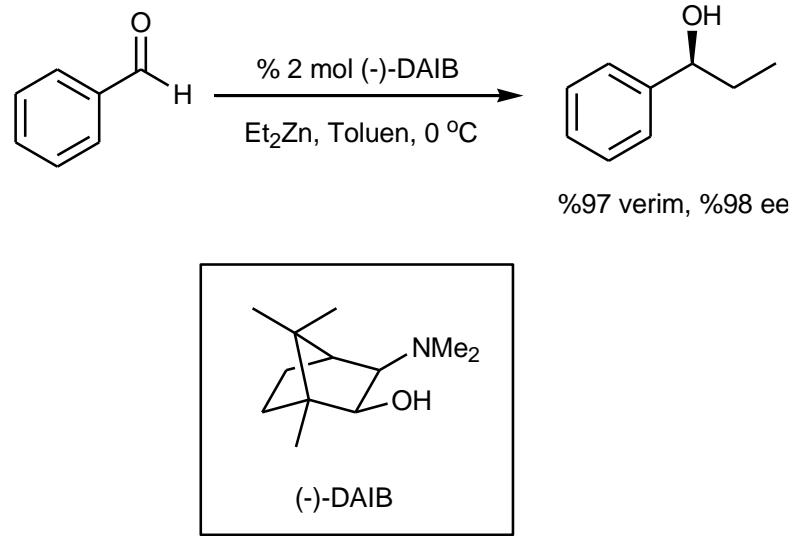


Şekil 4.9 Kiral bir ligand eşliğinde aldehitlere dietilçinko katılması

Organoçinko bileşikleri genel olarak elektrofillere karşı ilgilidir. Organoçinko bileşikleri buna karşın lityum ve magnezyum türevlerine göre daha az reaktiftir. Aldehitlere direk olarak organoçinko bileşiklerinin katılması genellikle reaksiyonun gidişatını yavaş ve yan ürün oluşumu fazla olan bir reaksiyon şeklindedir. Bu alandaki yapılan çalışmalar doğrusal bir yapıya sahip olan dialkilçinko bileşiklerinin bir ligand ile koordinasyonu ile yaklaşık olarak tetrahedral bir geometri oluşturduklarını göstermektedir. Bu da Zn-C bağının zayıflamasıyla alkil gruplarının nükleofilliğinin artmasına sebep olmaktadır. Bundan dolayı kullanılan kiral ligandlar stereo merkezi kontrol etmesinin yanı sıra dialkilçinko bileşiklerinin reaktivitesini de arttırmaktadır (Hursthouse, vd., 1991).

1984 yılında Oguni ve Omi tarafından aldehitlere ilk enantiyoseçimli dietilçinko katılması araştırma konusu olmuş ve rapor edilmiştir. Bu yapılan çalışmada enantiyoseçimli bir amino alkol olan (*S*)-lösinol'ün kiral bir katalizör olarak kullanılmasıyla 1-fenilpropanol %49 enantiyoseçimlilikle sentezlenmiştir (Oguni ve Omi, 1984). Bu yapılan çalışmaların sonrasında aldehitlere dietilçinko katılmasında etkili olarak çalışan ve yüksek enantiyoseçicilik gösteren ilk ligand olma özelliğine sahip olan (-)-DAIB Noyori ve grubu tarafından geliştirilmiştir. Şekil 4.10'da görüldüğü gibi kiral ligand olarak %2 mol (-)-DAIB'in kullanımı ile %97 verim ve %98 ee ile benzaldehit bileşiğine dietilçinko katılması başarılmıştır (Kitamura, vd., 1986).

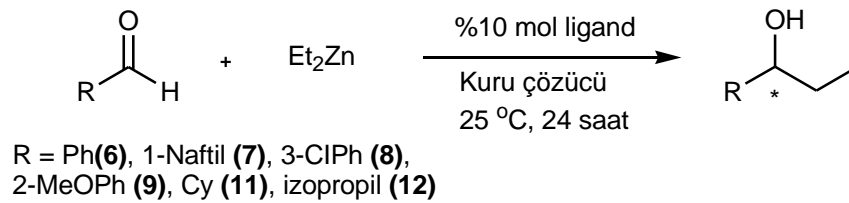




Şekil 4.10 Benzaldehite (-)-DAIB katalizörlüğünde enantiyoseçimli dietilçinko katılması

Bu ilk raporlardan sonra bu alanda çok fazla çalışmalar yapılmış ve gelişmeler artmıştır. Bu alandaki çalışmalar günümüzde de devam etmekte ve aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılması, enantiyoseçimli reaksiyonların sentezlerinde kullanılacak kiral ligandların katalitik etkinliklerini belirlemek için test reaksiyonu olarak kullanılmaktadır (Blay, vd., 2005; Braga, vd., 2005; Gök ve Kekeç, 2014; Gök, vd., 2016).

Enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonlarında kullanılan C<sub>2</sub>-simetrik kiral (4) ve (5) ligandlarının katalitik etkinlikleri Çizelge 4.1.'de verilmiştir.



Şekil 4.11 Enantiyoseçimli dietilçinko katılması

Çizelge 4.1. C<sub>2</sub>-simetrik kiral (**4**) ve (**5**) ligandlarının katalizörlüğünde aromatik ve alifatik aldehitlere enantiyoseçimli Et<sub>2</sub>Zn katılma reaksiyonu analiz verileri

Deneme	Aldehit	Ligand	Çözücü	% Verim <sup>a</sup>	% ee <sup>b,c</sup>
1	Benzaldehit	<b>4</b>	Diklorometan	11	ras
2	Benzaldehit	<b>4</b>	Toluen	2	ras
3	Benzaldehit	<b>5</b>	Diklorometan	18	10 ( <i>S</i> )
4	Benzaldehit	<b>5</b>	Toluen	15	11 ( <i>S</i> )
5	1-Naftaldehit	<b>4</b>	Diklorometan	36	15 ( <i>S</i> )
6	1-Naftaldehit	<b>4</b>	Toluen	13	56 ( <i>S</i> )
7	1-Naftaldehit	<b>5</b>	Diklorometan	33	36 ( <i>S</i> )
8	1-Naftaldehit	<b>5</b>	Toluen	59	68 ( <i>S</i> )
9	3-Klorobenzaldehit	<b>4</b>	Diklorometan	31	7 ( <i>S</i> )
10	3-Klorobenzaldehit	<b>4</b>	Toluen	57	35 ( <i>S</i> )
11	3-Klorobenzaldehit	<b>5</b>	Diklorometan	27	9 ( <i>S</i> )
12	3-Klorobenzaldehit	<b>5</b>	Toluen	16	11 ( <i>S</i> )
13	2-Metoksibenzaldehit	<b>4</b>	Diklorometan	27	7 ( <i>S</i> )
14	2-Metoksibenzaldehit	<b>4</b>	Toluen	40	63 ( <i>S</i> )
15	2-Metoksibenzaldehit	<b>5</b>	Diklorometan	25	51 ( <i>S</i> )
16	2-Metoksibenzaldehit	<b>5</b>	Toluen	75	70 ( <i>S</i> )
17	3-Metoksibenzaldehit	<b>4</b>	Diklorometan	15	5 ( <i>R</i> )
18	3-Metoksibenzaldehit	<b>4</b>	Toluen	12	49 ( <i>R</i> )
19	3-Metoksibenzaldehit	<b>5</b>	Diklorometan	28	25 ( <i>R</i> )
20	3-Metoksibenzaldehit	<b>5</b>	Toluen	25	46 ( <i>R</i> )
21	Sikloheksankarboksialdehit	<b>4</b>	Diklorometan	24	ras
22	Sikloheksankarboksialdehit	<b>4</b>	Toluen	8	ras
23	Sikloheksankarboksialdehit	<b>5</b>	Diklorometan	36	4 ( <i>S</i> )
24	Sikloheksankarboksialdehit	<b>5</b>	Toluen	2	7 ( <i>S</i> )
25	2-metilpropanaldehit	<b>4</b>	Diklorometan	58	5 ( <i>S</i> )
26	2-metilpropanaldehit	<b>4</b>	Toluen	20	9 ( <i>S</i> )
27	2-metilpropanaldehit	<b>5</b>	Diklorometan	9	11 ( <i>R</i> )
28	2-metilpropanaldehit	<b>5</b>	Toluen	18	ras

a : izole verim

b : HPLC analizleri OD-H ve OB kolon, GC analizleri HP-CHIRAL-20B kullanılarak yapılmıştır.

c : Konfigurasyonlar özgül çevirmelere göre belirlenmiştir.

Diol (**4**) ligandı, diklorometan ve toluen (Çizelge 4.1, deneme 1 ve 2) çözücü ortamında benzaldehit molekülü ile ilgili ikincil alkolün sentezinde, düşük bir verim göstermiştir. Ayrıca seçiciliğe etkisi olmamıştır. Aynı şartlarda diol (**5**) ile yapılan

denemede, çözücü ortamında verimin ve enantioseçiciliğin diol (4) ligandına göre biraz arttığı gözlemlendi (Çizelge 4.1, deneme 3 ve 4).

Orta derecede bir seçicilik (%56 ee), toluen çözücüsünde diol (4) katalizörlüğünde, sterik engelli 1-naftaldehit'den ilgili ikincil alkolün sentezinde alınmıştır (Çizelge 4.1, deneme 6). Aynı şartlarda diklorometan çözücüsü kullanıldığında verimin arttığı ve enantioseçiciliğin azaldığı görülmüştür (Çizelge 4.1, deneme 5). Diol (5) katalizörlüğünde yapılan denemede toluen içerisinde dikkate değer bir sonuç (%68 ee) alınmıştır. Her iki diol (4) ve (5), çözücü olarak toluen kullanıldığında daha yüksek bir enantioseçicilik göstermiştir (Çizelge 4.1., deneme 6-8).

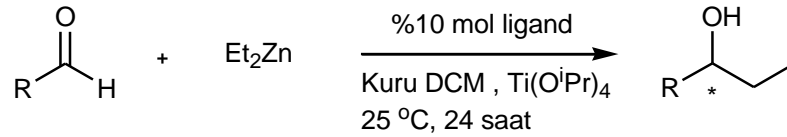
Enantioseçicilik, fenil halkası üzerindeki substitüe gruplara göre ve kullanılan çözücülere göre farklılık göstermiştir. Kiral diol (4) katalizörlüğünde, fenil halkasında 3-pozisyonuna bağlı olan elektron çekici klor grupları toluen çözücüsünde iyi bir verim ve orta derecede bir seçicilik (%35 ee ) göstermiştir (Çizelge 4.1, deneme 10). Aynı şartlarda diol (5) ile yapılan denemede, verimin ve enantioseçiciliğin azaldığı gözlemlendi (Çizelge 4.1, deneme 11 ve 12). Benzer şekilde, toluen içerisinde yapılan reaksiyonlarda diklorometan çözücüsünde yapılanlara göre daha yüksek seçimlilik elde edilmiştir (Çizelge 4.1, deneme 9-12).

Ligandların katalitik etkinlikleri, fenil halkası üzerinde 2- ve 3- pozisyonlarında bulunan güçlü elektron salıcı grupların (2-metoksi ve 3-metoksi) varlığında incelenmiştir (Çizelge 4.1, deneme 13-20). Kiral diol (5) katalizörlüğünde 2-metoksibenzaldehit'den ilgili ikincil alkolün sentezinde toluen çözücüsünde çok iyi bir verim (%75) ve mükemmel bir enantioseçicilik (%70 ee) elde edilmiştir (Çizelge 4.1, deneme 16). Aynı şartlarda diklorometan çözücüsü kullanıldığında daha düşük enantioseçicilik (%51 ee) elde edilmiştir (Çizelge 4.1, deneme15). Diol (4) ile yapılan denemede, toluen çözücü ortamında iyi derece bir enantioseçicilik (%63 ee) gözlemlendi (Çizelge 4.1, deneme 14). Yine aynı şartlarda çözücü olarak diklorometan kullanıldığında ise verimin ve enantioseçiciliğin dramatik bir şekilde düştüğü gözlemlenmiştir (Çizelge 4.1, deneme 13).

3-metoksibenzaldehit'den ilgili ikincil alkolün sentezinde toluen çözücüsü ile yapılan denemede, diol (**4**) ligandı düşük verim fakat iyi bir enantiyoseçimlilik (% 49 ee) vermiştir (Çizelge 4.1, deneme 18). Yine aynı şartlarda çözücü olarak diklorometan kullanıldığında enantiyoseçiciliğin çok düştüğü gözlemlenmiştir (Çizelge 4.1, deneme 17). Kiral diol (**5**) ligandı ile yapılan denemede paralel sonuçlar alınmıştır (Çizelge 4.1 deneme 19 ve 20). Ayrıca kirale diol (**4**) ve (**5**) katalizörlüğünde 3-metoksibenzaldehit'den ilgili ikincil alkolün sentezinde yapılan denemede diğer enantiyomer (*R*) elde edilmiştir (Çizelge 4.1, deneme 7-20).

Çalışmanın devamında sentezlenen kirale diol (**4**) ve (**5**) katalizörlüğünde alifatik aldehitlere dietilçinko katılma reaksiyonu yapılmıştır. Bu kapsamda; sikloheksankarboksialdehitten ilgili ikincil alkolün sentezinden zayıf sonuçlar alınmıştır. (Çizelge 4.1, deneme 21-24). 2-Metilpropanol'ın etillenmesi reaksiyonunda kirale diol (**4**) katalizörlüğünde diklorometan içinde orta düzeyde verim alınmış fakat düşük enantiyoseçimlilik gözlemlenmiştir (Çizelge 4.1, deneme 25). Diğer denemeler düşük sonuçlar vermiştir (Çizelge 4.1, deneme 26-28).

Literatür bilgilerine göre dietilçinko katılma reaksiyonlarında titanyum-bazlı katalizörlerin kullanımı etkili ve yüksek enantiyoseçimlilik sağlamaktadır (Zhang, vd., 1997; Kekeç, 2014). Bu bilgiler ışığında; kirale diollerin  $Ti(O^iPr)_4$  varlığında katalitik etkinlikleri incelendi. Reaksiyon çözücüsü olarak diklorometan tercih edildi ve reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat sürdürüldü. Aromatik aldehit:  $Et_2Zn$  (1M hekzan):  $Ti(O^iPr)_4$ : ligand oranları 1: 2: 0.94: 0.1 olacak şekilde kullanıldı (Şekil 4.10.).



R = Ph (**6**), 1-Naftil (**7**), 3-CIPh (**8**),  
2-MeOPh (**9**), Cy (**11**), izopropil (**12**)

Şekil 4.12  $Ti(O^iPr)_4$  varlığında enantiyoseçimli dietilçinko katılması

Çizelge 4.2. C<sub>2</sub>-simetrik kiral (**4**) ve (**5**) ligandlarının ve Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub> katalizörlüğünde aromatik ve alifatik aldehitlere enantiyoseçimli Et<sub>2</sub>Zn katılma reaksiyonu analiz verileri

Deneme	Aldehit	Ligand	Çözücü	% Verim <sup>a</sup>	% ee <sup>b,c</sup>
1	Benzaldehit	<b>4</b>	Diklorometan	42	51 ( <i>R</i> )
2	Benzaldehit	<b>5</b>	Diklorometan	19	32 ( <i>R</i> )
3	1-Naftaldehit	<b>4</b>	Diklorometan	38	64 ( <i>R</i> )
4	1-Naftaldehit	<b>5</b>	Diklorometan	58	52 ( <i>R</i> )
5	3-Klorobenzaldehit	<b>4</b>	Diklorometan	76	47 ( <i>R</i> )
6	3-Klorobenzaldehit	<b>5</b>	Diklorometan	67	31 ( <i>R</i> )
7	2-Metoksibenzaldehit	<b>4</b>	Diklorometan	78	61 ( <i>R</i> )
8	2-Metoksibenzaldehit	<b>5</b>	Diklorometan	40	45 ( <i>R</i> )
9	3-Metoksibenzaldehit	<b>4</b>	Diklorometan	90	46 ( <i>S</i> )
10	3-Metoksibenzaldehit	<b>5</b>	Diklorometan	54	36 ( <i>S</i> )
11	Sikloheksankarboksialdehit	<b>4</b>	Diklorometan	17	42 ( <i>R</i> )
12	Sikloheksankarboksialdehit	<b>5</b>	Diklorometan	20	17 ( <i>R</i> )
13	2-metilpropanaldehit	<b>4</b>	Diklorometan	2	ras
14	2-metilpropanaldehit	<b>5</b>	Diklorometan	3	4 ( <i>R</i> )

a : izole verim

b : HPLC analizleri OD-H ve OB kolon, GC analizleri HP-CHIRAL-20B kullanılarak yapılmıştır.

c : Konfigürasyonlar özgül çevirmelere göre belirlenmiştir.

Literatür verilerine paralel olarak; titanyum tetraizopropoksit varlığında yapılmış olan denemelerde diklorometan çözücüsü içerisinde titanyum tetraizopropoksit kullanılmayan reaksiyonlara göre genel olarak kimyasal verimin ve seçiciliğin arttığı gözlemlenmiştir (Çizelge 4.2, deneme 1-10).

## 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında,  $C_2$ -simetrisine sahip kiral 1,2-diol ligandlarının sentezi gerçekleştirilmiş ve enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonlarında katalitik aktiviteleri incelenmiştir.  $C_2$ -simetrik kiral diollerin (**4**) ve (**5**) sentezleri yüksek verimlerle gerçekleştirilmiş ve enantiyosaf bir şekilde elde edilmiştir (> %99 ee). Sentezlenen kiral diollerin katalitik etkinlikleri, farklı aromatik ve alifatik aldehitlere dietilçinko katılmasında incelenmiştir.

Önemli bir bileşik olan (*E*)-stilben (**3**), ticari olarak temin edilememektedir. Bu bileşik laboratuvarımızda kolayca kısa ve ekonomik bir yöntemle iki basamakta yüksek verimle sentezlendi.

Birinci basamakta, ticari olarak satılan 3-bromometil-1-bromobenzen (**1**) bileşiğinden, Arbuzov reaksiyonu ile fosfanat (**2**) esteri sentezlendi. İkinci basamak olarak fosfanat esteri (**2**), Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaksiyonu üzerinden (*E*)-stilben (**3**) bileşiği sentezlendi. Bu bileşik reaksiyonların devamı için anahtar bileşiktir. Anahtar bileşiğin kolay bir şekilde sentezlenmesi önem arz etmektedir. (*E*)-stilben (**3**) bileşiğinden, Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyonu (SAD) reaksiyonu ile (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3'-bromofenil)-etan-1,2-diol (**4**) bileşiği elde edildi (%79 verim, >%99 ee). (**4**) bileşiği başlangıç bileşiği olmak üzere EtOH/H<sub>2</sub>O/Toluen(1:2:4) içinde çözülmüş [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] varlığında K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve fenil boronik asit ile kaynatma sıcaklığında (80 °C) Suzuki Çapraz Eşleşme reaksiyonu ile 26 saat sonunda (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3'-fenilfenil)etan-1,2-diol (**5**) bileşiği elde edildi (%96 verim, >%99 ee).

Kiral (**4**) ligandının aromatik aldehitlere dietilçinko katılma reaksiyonu denemelerinde özellikle güçlü elektron salıcı grup olan 2-metoksibenzaldehit substratından ilgili ikincil alkolün sentezinde iyi düzeyde seçicilik (% 63 ee), sterik engelli 1-naftaldehit substratından yine iyi bir düzeyde seçicilik (% 56 ee), yine güçlü elektron salıcı grup ihtiva eden 3-metoksibenzaldehit substratından orta bir düzeyde seçicilik (% 49 ee) göstermesi bu ligandın bu tür reaksiyonlarda genel kullanılabilirliğini ortaya koymuştur. Fenil halkasına bağlı olan grupların

özelliklerine göre enantiyoseçicilik farklılaşmıştır. Fenil halkası üzerinde 3- pozisyonunda bulunan elektron çekici klor gruplarının (3-kloro-) seçiciliği orta düzeyde (% 35 ee) gerçekleşmiş, sterik engeli olmayan benzaldehit substratının seçiciliğine hiç katkısı olmamıştır. Bunun yanında genel itibarı ile polarlığı az olan toluen çözücüsü polarlığı daha fazla olan diklorometan çözücüsüne göre daha iyi enantiyoseçimli sonuçlar vermiştir.

Kiral ligandın (5) katalizör olarak kullanıldığı aromatik aldehitlere dietilçinko katılma reaksiyonu denemelerinde kiral ligand (4) katalizörlüğünde gerçekleşen reaksiyonlara paralel sonuçlar gözlemlenmiştir. Özellikle güçlü elektron salıcı grup olan 2-metoksibenzaldehit substratından ilgili ikincil alkolün sentezinde iyi bir verim (% 75) ve iyi düzeyde seçicilik (% 70 ee), sterik engelli 1-naftaldehit substratından orta düzeyde verim (% 59) ve iyi düzeyde seçicilik (% 68 ee), güçlü elektron salıcı grup ihtiva eden 3-metoksibenzaldehit substratından orta düzeyde seçicilik (% 46 ee) göstermesi bu ligandın da bu tür reaksiyonlarda genel kullanılabilirliğini ortaya koymuştur. Fenil halkası üzerinde 3- pozisyonunda bulunan elektron çekici klor içeren 3-klorobenzaldehit'in etillenmesi her iki çözücü içerisinde de düşük sonuçlar vermiştir. Sterik engeli olmayan benzaldehit substratının etillenmesi ise toluen çözücüsünde çok düşük seçicilik (%11 ee) vermiştir. Bunun yanında genel itibarı ile kiral (4) ligandında olduğu gibi polarlığı az olan toluen çözücüsü polarlığı daha fazla olan diklorometan çözücüsüne göre daha iyi enantiyoseçimli sonuçlar gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak, C<sub>2</sub>-simetrisine sahip kiral diol ligandları (4) ve (5) katalizörlüğünde, aromatik ve alifatik aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonunda en iyi sonuçlar 2-metoksibenzaldehit ve 1-naftaldehit bileşiklerinin etillenmesi ile elde edildi. Aromatik halkadaki elektron salıcı grupların pozisyonuna bağlı olarak seçiciliğin değiştiği gözlemlendi. 3-metoksibenzaldehit, iyi ve orta derecede enantiyoseçimlilik gösterirken 3-klorobenzaldehit düşük ve orta derecede seçicilik göstermiştir. Reaksiyon sonucunda benzaldehit seçicilik göstermemiştir. Alifatik aldehitlerin enantiyoseçimli etillenmesi her iki katalizör (4), (5) varlığında düşük sonuçlar vermiştir. Buna ilâve olarak diklorometan çözücüsünde Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> varlığındaki reaksiyonlarda tüm enantiyoseçimlilikler artmıştır. Bunlara bağlı olarak,

hidrobenzoin türevi olan kiral diollerin (4), (5) aromatik ve alifatik aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonunda genel uygulanabilir oldukları belirtilebilir. Bu yüksek lisans tezi kapsamında sentezi gerçekleştirilen kiral ligandların, farklı enantiyoseçimli reaksiyonlarda yüksek katalitik etkinlikleri olabileceği düşünülmektedir.





## KAYNAKLAR

- Ager, D.J., Handbook of Chiral Chemicals, Taylor & Francis, CRS Press, USA, 2006.
- Aitken, R.A., Kilenyi, S.N., Asymmetric Synthesis, Blackie Academic and Professional, London, ISBN 0-7514-0190-0, 1995.
- Amiard, G., Experientia, 15, 1-7, 1959.
- Arlen, R. R., Wells, P. G., Inhibition of thalidomide teratogenicity by acetylsalicylic acid: Evidence for prostaglandin H synthase-catalyzed bioactivation of thalidomide to a teratogenic reactive intermediate, J. of Pharmacol Exp. Ther., 277 (3), 1649-1658, 1996.
- Armarego, W.L.F., Chai, L.L.C., Purification of laboratory chemicals, 5th edition, BH, 2003.
- Arslan, N., Pirolin Temelli Kiral Organokatalistlerin Sentezi Ve Bunların Aldol Reaksiyonlarındaki Asimetrik İndüksiyon Etkilerinin Araştırılması: Deneysel ve Teorik Bir Yaklaşım, Doktora Tezi, Diyarbakır, 133, 2014.
- Battilott, M., Barberini, U.J., Preparation of D-valine from D,L-5 isopropylhydantoin by stereoselective biocatalysis, Mol. Catal., 43, 343-352, 1988.
- Berkesel, A, Gröger, H., in: Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis, Wiley VCH Verlag, Weinheim, 52, 2005.
- Blaser, H.U., The Chiral Pool as A Source of Enantioselective Catalysts and Auxiliaries, Chem. Rev., 92 (5), 935-952, 1992.
- Blaser, H.-U., Hanreich, R., Schneider, H.-D., Spindler, F., Steinacher, B., In Asymmetric Catalysis on Industrial Scale, Blaser, H.-U., Schmidt, E., Eds., Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 3, 55-69, 2004.
- Blaser, H.-U., Spindler, F., Studer, M., Enantioselective catalysis in fine chemicals production, Appl. Catal. A: General, 221(1-2), 119-143, 2001.
- 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.

- 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.
- Brunel, J.M., BINOL: A versatile chiral reagent, *Chemical Reviews*, 105(3), 857-897, 2005.
- Burk, M.J., Feaster, J.E., Harlow, R.L., New electron-rich chiral phosphines for asymmetric catalysis, *Organometallics*, 9(10), 2653-2655, 1990.
- Dang, T.P., Kagan, H.B., The asymmetric synthesis of hydratropic acid and amino-acids by homogeneous catalytic hydrogenation, *J. Chem. Soc. D*, 481, 1971.
- Desimoni, G., Faita, G., Jorgensen, K.A.,  $C_2$ -Symmetric Chiral Bis(Oxazoline) Ligands in Asymmetric Catalysis, *Chem. Rev.*, 106(9), 3561-3648, 2006.
- Diederich, F., Stang, P.J., *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
- Enders, D., Jaeger, K.E., *Asymmetric synthesis with chemical and biological methods*, Wiley-VCH, Weinheim, 446, 2007.
- Erdik, E., Obalı, M., Yüksekışık, N., Öktemer, A., Pekel, T., İhsanoğlu, E., Denel *Organik Kimya*, Ankara Üniversitesi, Ankara, 133-136, 2000.
- Fessenden, J.R. and Fessenden, J.S., *Organic Chemistry*. Brooks/Cole Publishing , Company, California, 1170, 1990.
- Fraser, R.R., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1 (Chapter 9), Academic Press, Orlando, 1983.
- Ghanem, A. and Aboul-Enein, H.Y., Lipase-mediated chiral resolution of racemates in organic solvents. *Tetrahedron: Asymmetry*, 15, 3331-3351, 2004.
- 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.

- 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.
- Gregory, R.J.H., *Cyanohydrins in Nature and the Laboratory: Biology, Preparations and Synthetic Applications*, *Chem. Rev.*, 99(12), 3649-3682, 1999.
- Hargaden, G.C., Guiry, P.J., *Recent Applications of Oxazoline-Containing Ligands in Asymmetric Catalysis*, *Chem. Rev.*, 109(6), 2505-2550, 2009.
- Ho, T. L., *Enantioselective Synthesis-Natural Product From Chiral Terpenes*, Wiley, Chichester, ISBN: 0-471-54819-7, 1992.
- Horner, L., Siegel, H., Büthe, H., *Asymmetric Catalytic Hydrogenation with an Optically Active Phosphinerhodium Complex in Homogeneous Solution*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 7(12), 942, 1968.
- 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.
- Jacobsen, E.N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., *Comprehensive asymmetric catalysis*, Springer-Verlag, Germany, 1483, 1999.
- Jaffé, H.H., Orchin, M., *Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy*, John Wiley and Sons, New York, 1964.
- Kagan, H.B., Dang, T.-P., *Asymmetric catalytic reduction with transition metal complexes. I. Catalytic system of rhodium(I) with (-)-2,3-O-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butane, a new chiral diphosphine*, *J. Am. Chem. Soc.*, 94(18), 6429-6433, 1972.
- Kekeç, L., *Enantiyoseçimli Kataliz İçin Yeni Tip Kiral Dioller*, Yüksek Lisans Tezi, Osmaniye, 48, 2014.
- Kınast, G., Schedel, M., *Process for The Production of 6-Amino-6-Deoxy-L-Sorbose*, Bayer A.G., DE2834122A1, 1978.
- Kitamura, M., Suga, S., Kawai, K., Noyori, R., *Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes*, *J. Am. Chem. Soc.*, 108(19), 6071-6072, 1986.

- Knowles, W.S., Sabacky, M.J., Vineyard, B.D., Weinkauf, D.J., Asymmetric hydrogenation with a complex of rhodium and a chiral bisphosphine, *J. Am. Chem. Soc.*, 97(9), 2567-2568, 1975.
- Knowles, W.S., Sabacky, M.J., Catalytic asymmetric hydrogenation employing a soluble, optically active, rhodium complex, *Chem. Commun.*, 1445-1446, 1968.
- Knowles, W.S., Sabacky, M.J., Vineyard, B.D., Catalytic asymmetric hydrogenation, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 10-11, 1972.
- Kordikowski, A., York, P., Latham, D., Resolution of Ephedrine in supercritical CO<sub>2</sub>: a novel technique for separation of chiral drugs, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88: 786-791, 1998.
- Kordikowski, A., York, P., Latham, D., Resolution of Ephedrine in supercritical CO<sub>2</sub>: a novel technique for separation of chiral drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88: 786-791, 1999.
- Lees, A. W., Smith, J., Allan, G. W., Tyrrell, W. F., Ethambutol Plus Isoniazid Compared with Rifampicin Plus Isoniazid In Antituberculosis Continuation Treatment. *Lancet*, 1, 1232-1233, 1977.
- 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.
- Liu, W., Handbook of Chiral Chemicals, (Editörler: Ager, D.J.), Taylor & Francis, CRC Press, USA, 6, 75-92, 2006.
- Maier, M.N., Franco, P., Lindner, W., *Journal of Chromatography A*, 906, 3-33, 2001.
- March, J., *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York, 94-164, 1992.
- McManus, H.A, Guiry, P.J., Recent Developments in the Application of Oxazoline-Containing Ligands in Asymmetric Catalysis, *Chem. Rev.*, 104(9), 4151-4202, 2004.
- Miyashita, A., Yasuda, A., Takaya, H., Toriumi, K., Ito, T., Noyori, R., Synthesis of 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), an atropisomeric

- hydrogenation of  $\alpha$ -(acylamino)acrylic acids, *J. Am. Chem. Soc.*, 102(27), 7932-7934, 1980.
- Miyaura, N., *Cross-coupling Reactions, A Practical Guide* Springer, Heidelberg, 2002.
- Miyaura, N., Suzuki, A., *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds*, *Chem. Rev.*, 95(7), 2457-2483, 1995.
- Noyori, R., *Asymmetric catalysis in organic synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1994.
- Noyori, R., *Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 2008- 2022, 2002.
- Nozaki, H., Moriuti, S., Takaya, H., Noyori, R., *Asymmetric induction in carbenoid reaction by means of a dissymmetric copper chelate*, *Tetrahedron Lett.*, 7(43), 5239-5244, 1966.
- 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.
- Ohta, T., Takaya, H., Kitamura, M., Nagai, K., Noyori, R., *Asymmetric Hydrogenation of Unsaturated Carboxylic Acids Catalyzed by BINAP-Ruthenium(II) Complexes*, *J. Org. Chem.*, 52 (14), 3174-3176, 1987.
- Olsson, C., Friberg, A., Frejd, T., *Bicyclic diols and related derivatives as catalysts for the asymmetric diethylzinc addition to benzaldehyde*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 19(12), 1484-1493, 2008.
- Osborn, J.A., Jardine, F.S., Young, J.F., Wilkinson, G., *The preparation and properties of tris(triphenylphosphine)halogenorhodium(I) and some reactions thereof including catalytic homogeneous hydrogenation of olefins and acetylenes and their derivatives*, *J. Chem. Soc. A*, 1711-1732, 1966.
- Pfaltz, A., Lautens, M., *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* Jacobsen, E.N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds., Springer-Verlag, Berlin, 2, 833-887, 1999.
- Prasad, K.R.K., Joshi, N.N., *C<sub>2</sub>-symmetric chiral zinc alkoxides as catalysts for the enantioselective addition of diethylzinc to aryl aldehydes*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 7(7), 1957-1960, 1996.

- Ramo'n, R., Alonso, M. and Riera, A., A unified approach to mesityl amino acids based on Sharpless dihydroxylation, *Tetrahedron: Asymmetry*, 18, 2797–2802, 2007.
- Reinhold, D.F., Firestone, R.A., Gaines, W.A., Chemerda, J.M., Sletzing, M., Synthesis of L- $\alpha$ -methyl dopa from asymmetric intermediates, *J. Org. Chem.*, 33, 1209-1213, 1968.
- 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.
- Rouhi, A.M., Chiral roundup: As Pharmaceutical companies face bleak prospects, their suppliers diligently tend the fertile fields of chiral chemistry in varied ways, *Chemical & Engineering News*, 80, 43, 2002.
- Seebach, D., Beck, A.K., Heckel, A., TADDOL, Their Derivatives, and TADDOL Analogues: Versatile Chiral Auxiliaries, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40(1), 92-138, 2001.
- 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.
- Sheldon, R.A., *Chirotechnology*, Marcel Dekker, Inc, New York, 47-83, 1993.
- 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.
- 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. 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.
- Weissman, G.R., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1 (Chapter 8), Academic Press, Orlando, 1983.
- Whitesell, J.K.,  $C_2$  symmetry and asymmetric induction, *Chem. Rev.*, 89(7), 1581-1590, 1989.

- Williams, R.C., C.M., Sigvardson, K.W., Fortunak, J., Ma, P., Nicolas, E.C., Unger, S.E., Krahn, D.F. and Bremmer, S.L., Pharmaceutical development and specification of stereoisomers, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 17, 917-924, 1998.
- Yamaguchi, S., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1 (Chapter 7), Academic Press, Orlando, 1983
- 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  $C_2$ -symmetric Ti-diol complex, *Tetrahedron Lett.*, 42(37), 6573-6575, 2001.
- Zhang, A., Yang, L., Yang, N., Liu, Y., *Tetrahedron: Asymmetry*, 25, 389, 2014.
- 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.

## ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı : Seda KILIÇARSLAN  
2. Doğum Tarihi : 31.12.1991  
3. Ünvanı : Y.L. Öğrenci  
4. Öğrenim Durumu : LİSANS

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Bitirme Yılı
Lisans	Kimya	OKÜ	2014
Yüksek Lisans	Organik Kimya	OKÜ	2016

### 5. Yayınlar:

#### 5.1 Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

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).

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

Kılıçarslan S., Karayiğit İ. Ü., Gök Y., Gök H. Z. "Periferal ve Non-periferal Kiral C<sub>2</sub>-Simetrik Diol Substitue Metalloftalosiyenin Sentezi ve Uygulamaları", 3. Ulusal Organik Kimya Kongresi, Trabzon, Eylül, 2016.

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

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

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

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



Karayığıt İ. Ü., **Kılıçarslan S.**, Gök Y., Gök H. Z. "Piperazindion Birimli Dört Makrosiklik İçeren Metalsiz ve Metalli Ftalosiyanınlerin özelti ve Ekstraktant Özellikleri", V. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Mersin, Nisan, 2015.

**Kılıçarslan S.**, Kekeç L., Gök H. Z., Gök Y. "Yeni Tip Kiral Paladyum-Bisfosfinitler Katalizörlüğünde Asimetrik Allilik Alkilasyon", V. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Mersin, Nisan,2015.

**Kılıçarslan S.**, Karayığıt, İ. Ü., Gök H. Z., Gök Y. "Bir Seri C<sub>2</sub>-simetrik Bisfosfin Ligandlarının Sentezleri ve Geçiş Metal Katalizinde Uygulamaları", 3. İlaç Kongresi, Antalya, Mart, 2015.

**Kılıçarslan S.**, Demir.M., Gök H. Z., Gök Y. "Optikçe Aktif Bisftalonitril Sentezi ve Asimetrik Katalizde Uygulamaları", 5. Ulusal Kimya Öğrenci Kongresi, İstanbul, Mayıs, 2014.

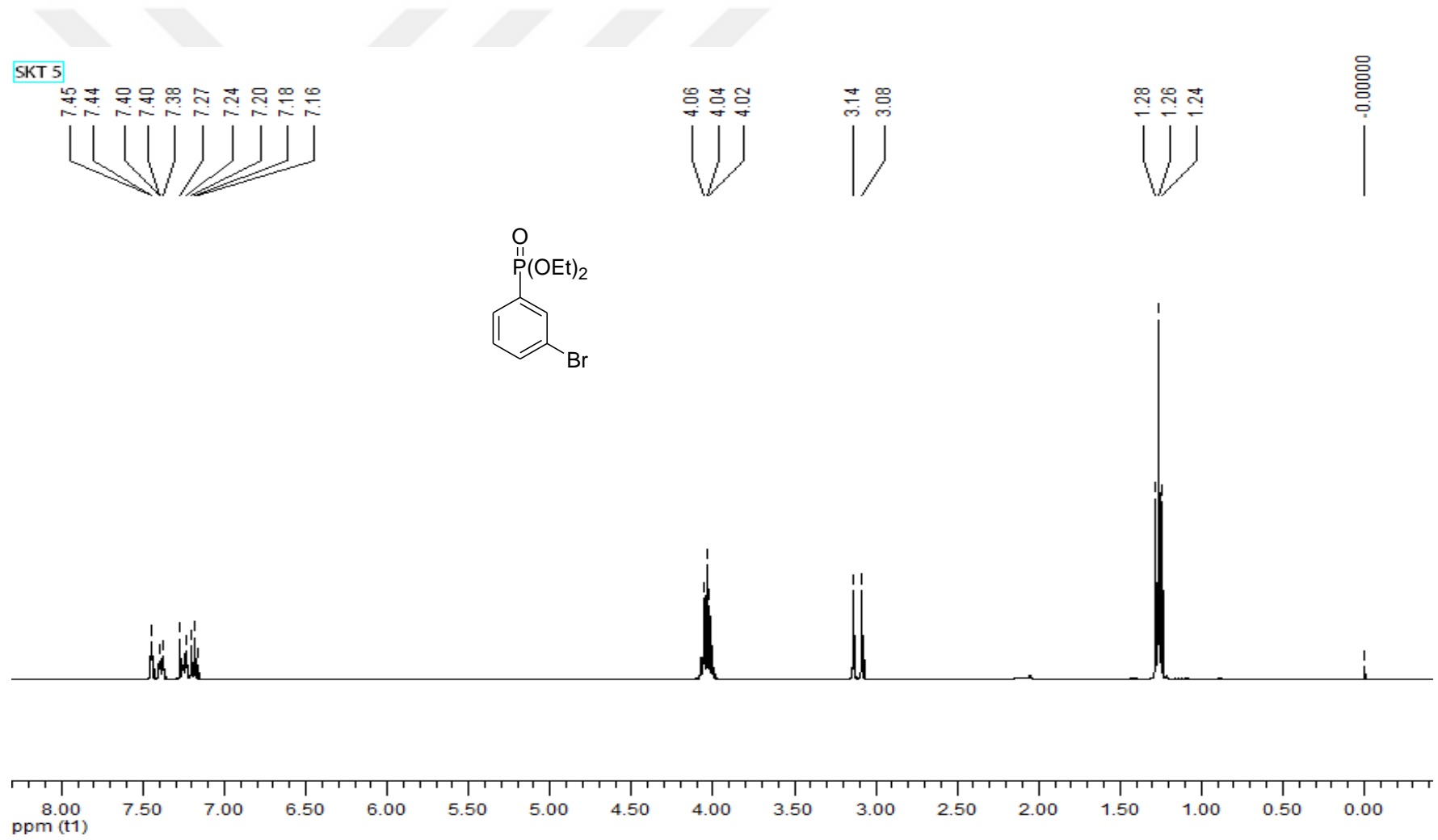
## **7. Projeler:**

1.)"Bir seri C<sub>2</sub>-simetrik bisfosfin ligandlarının sentezleri ve geçiş metal katalizinde uygulamaları" TÜBİTAK KBAG Araştırma Projesi, Bursiyer, Proje No: 114Z752 (2014).

2.)"Periferal ve Non-Periferal Kiral C<sub>2</sub>-Simetrik Diol Substitue Metalloftalosiyanınlerin Sentezi: Aldehitlere Enantiyoseçimli Dietilçinko Katılmasında ve Benzil Alkol Oksidasyonunda Katalitik Etkinliklerinin İncelenmesi" TÜBİTAK KBAG Araştırma Projesi, Bursiyer, Proje No: 115R015 (2016).

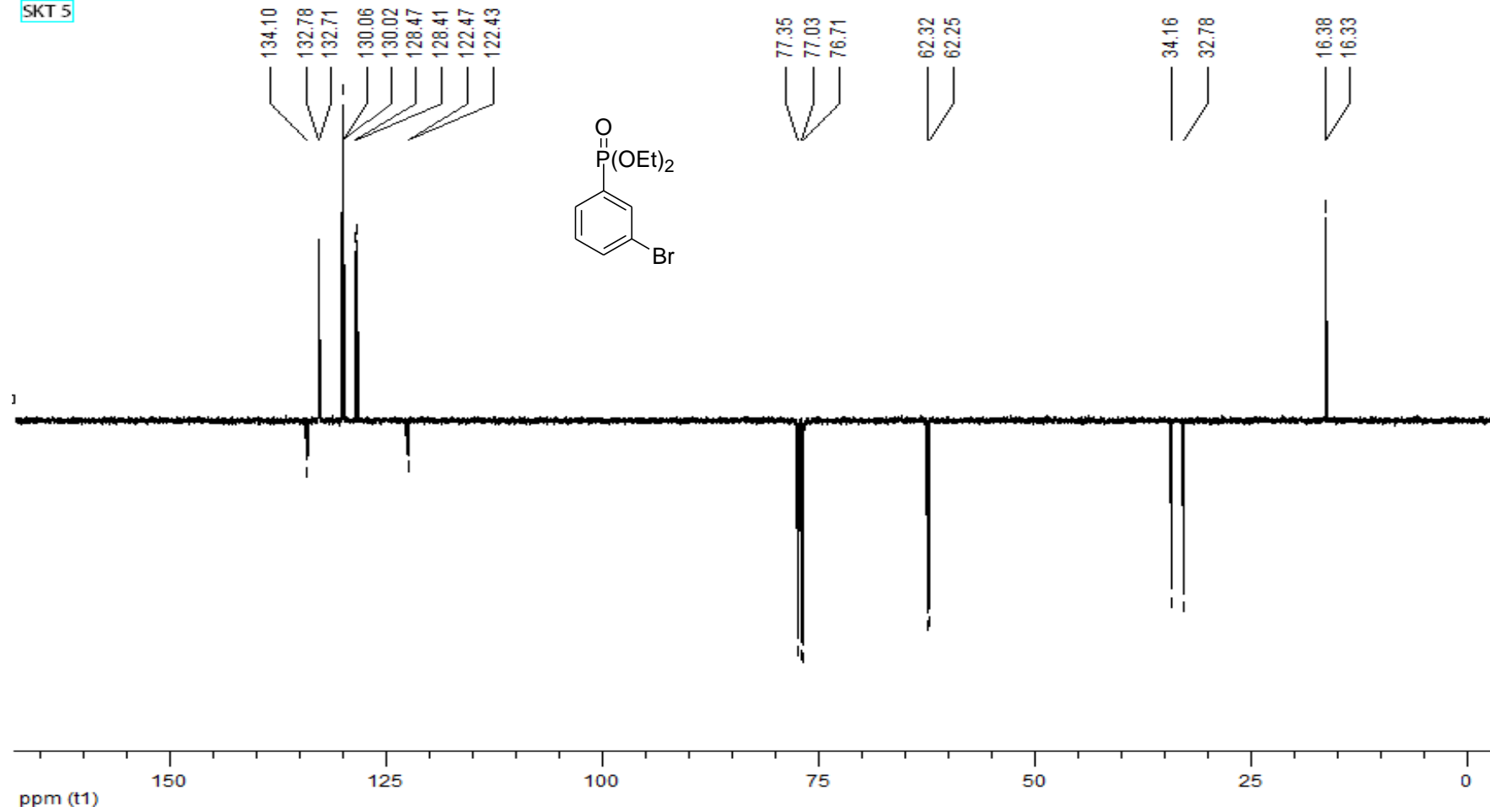
## EKLER





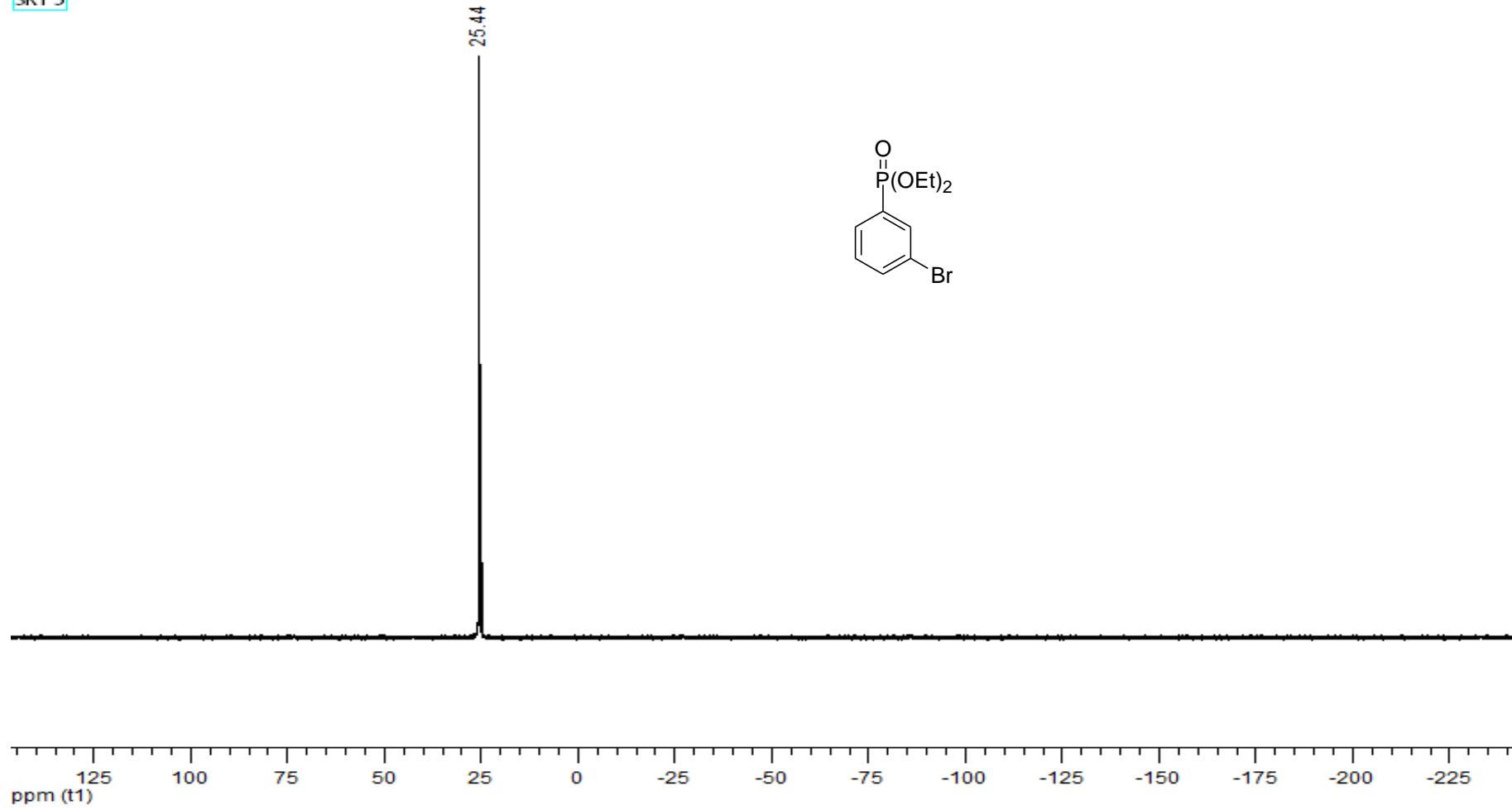
Ek Şekil 1. (2) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

SKT 5

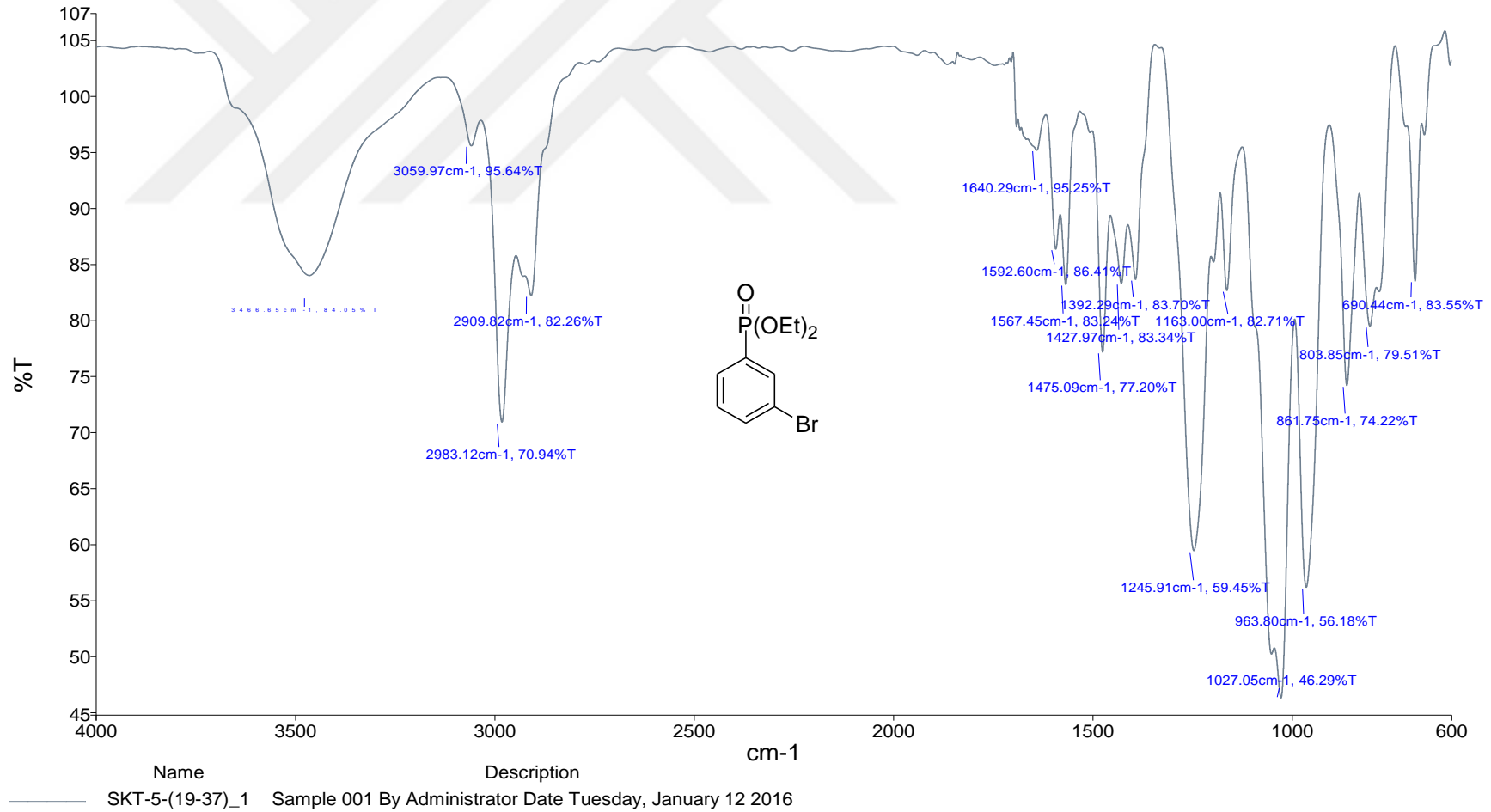


Ek Şekil 2. (2) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

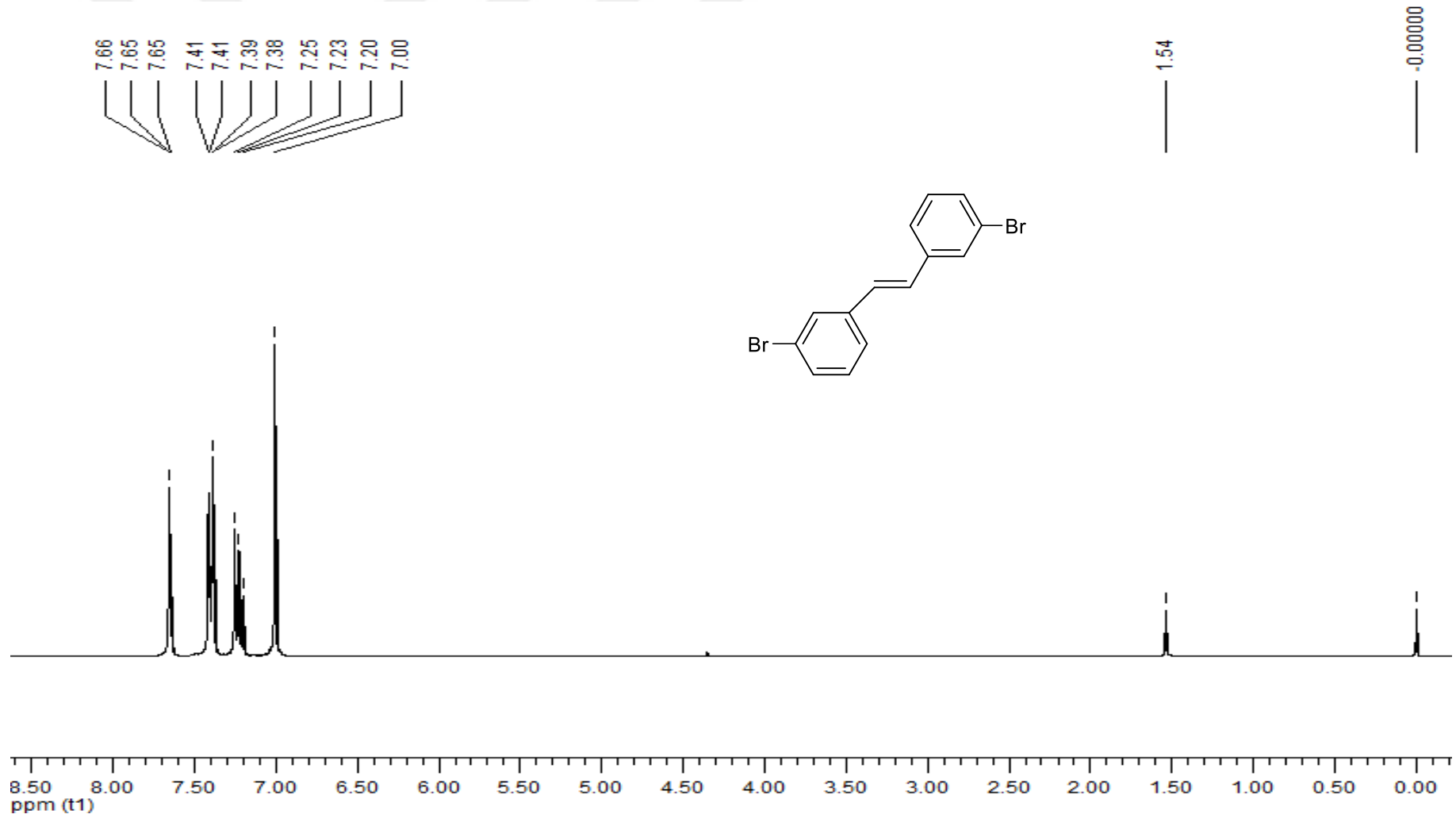
SKT 5



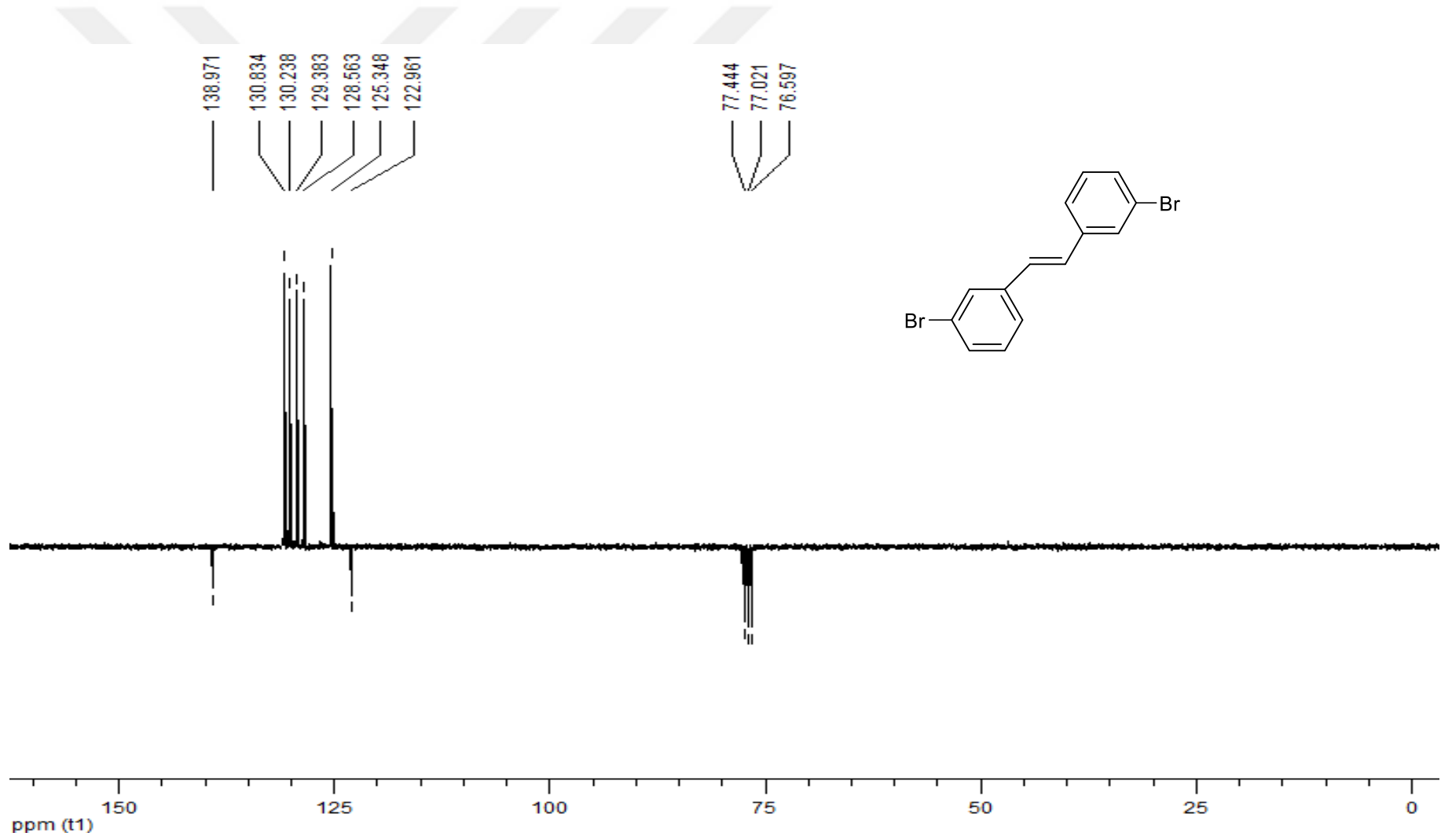
Ek Şekil 3. (2) bileşiğinin  $^{31}\text{P}$ -NMR spektrumu



Ek Şekil 4. (2) bileşiğinin FT-IR spektrumu

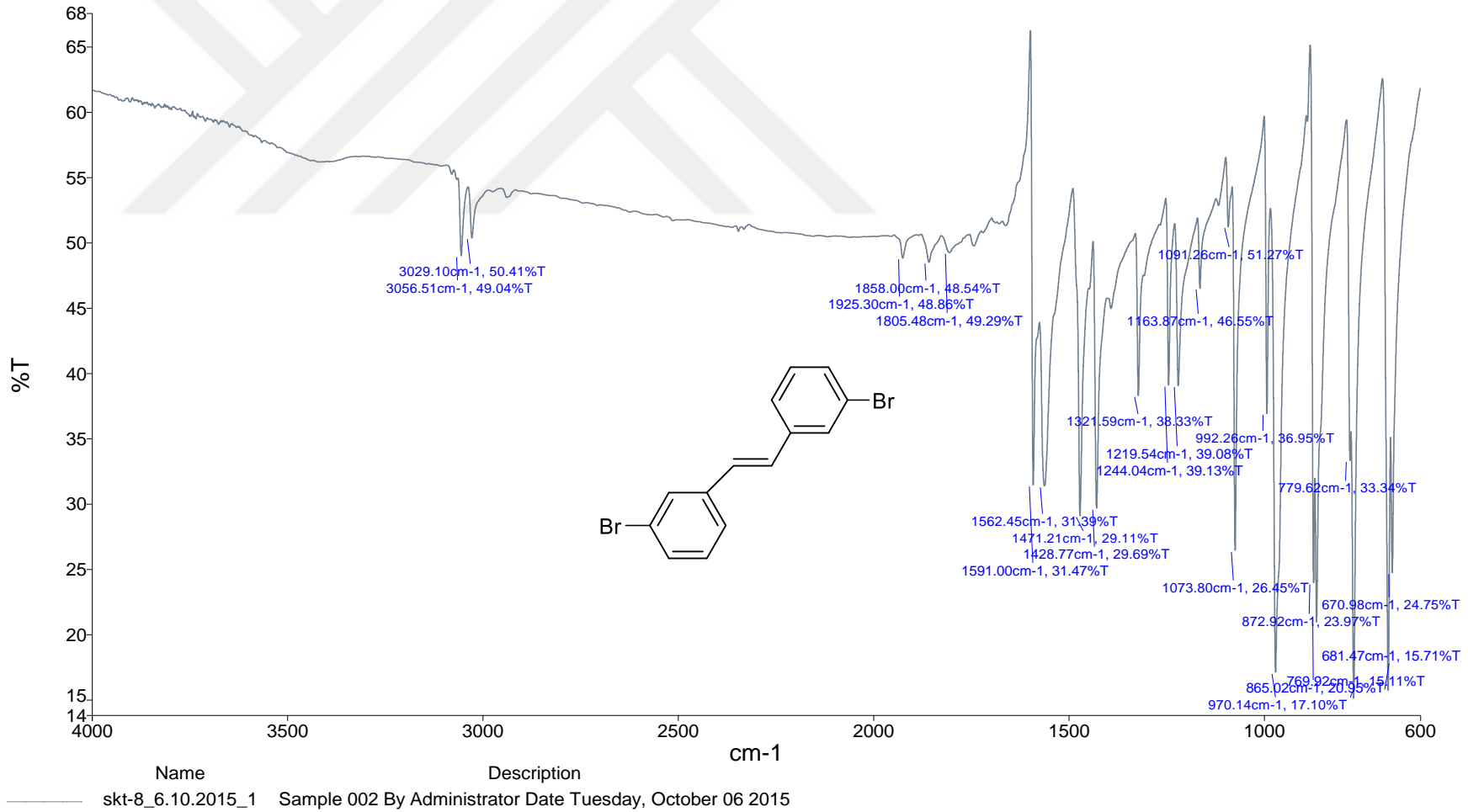


Ek Şekil 5. (3) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

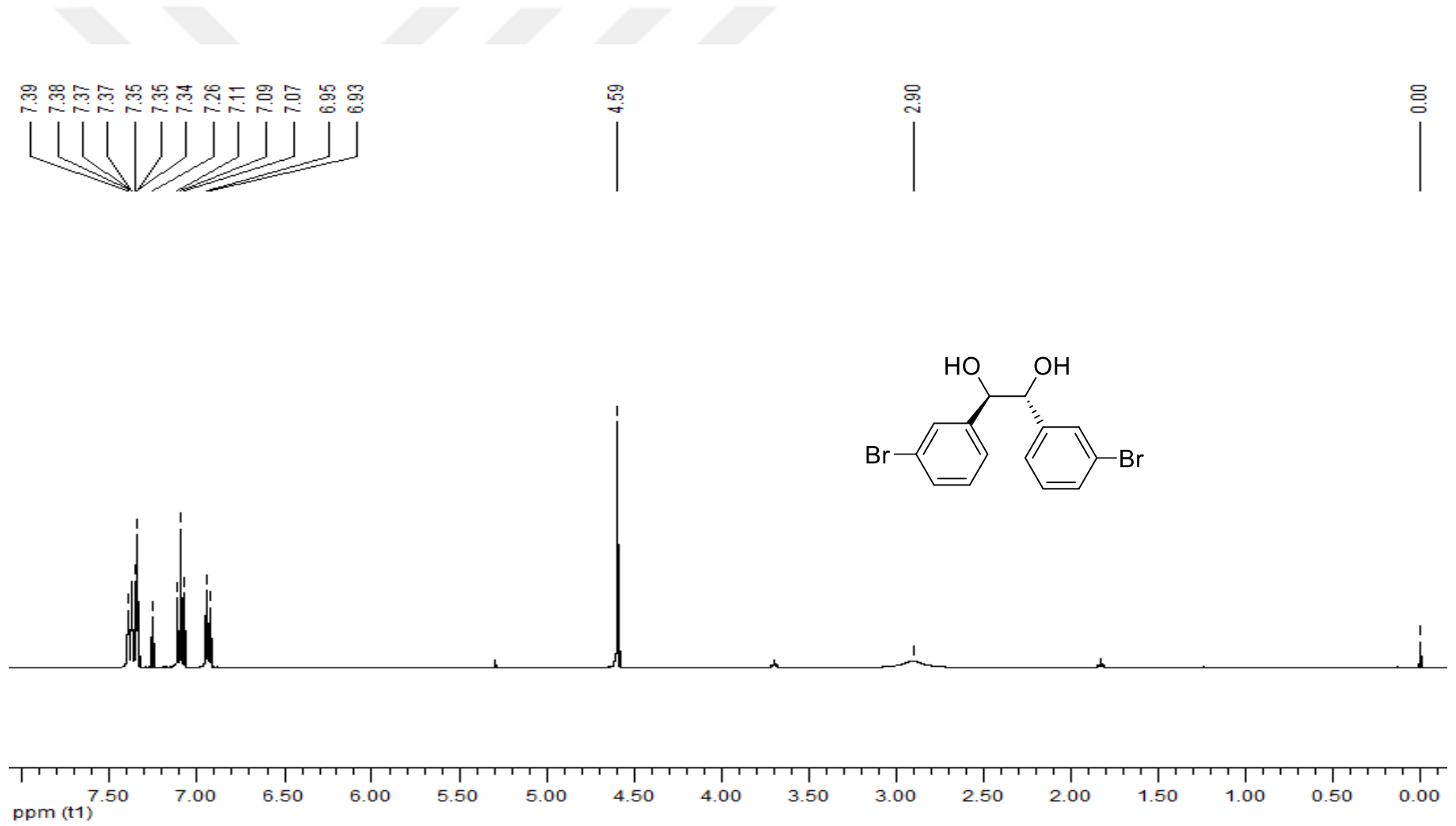


Ek Şekil 6. (3) bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

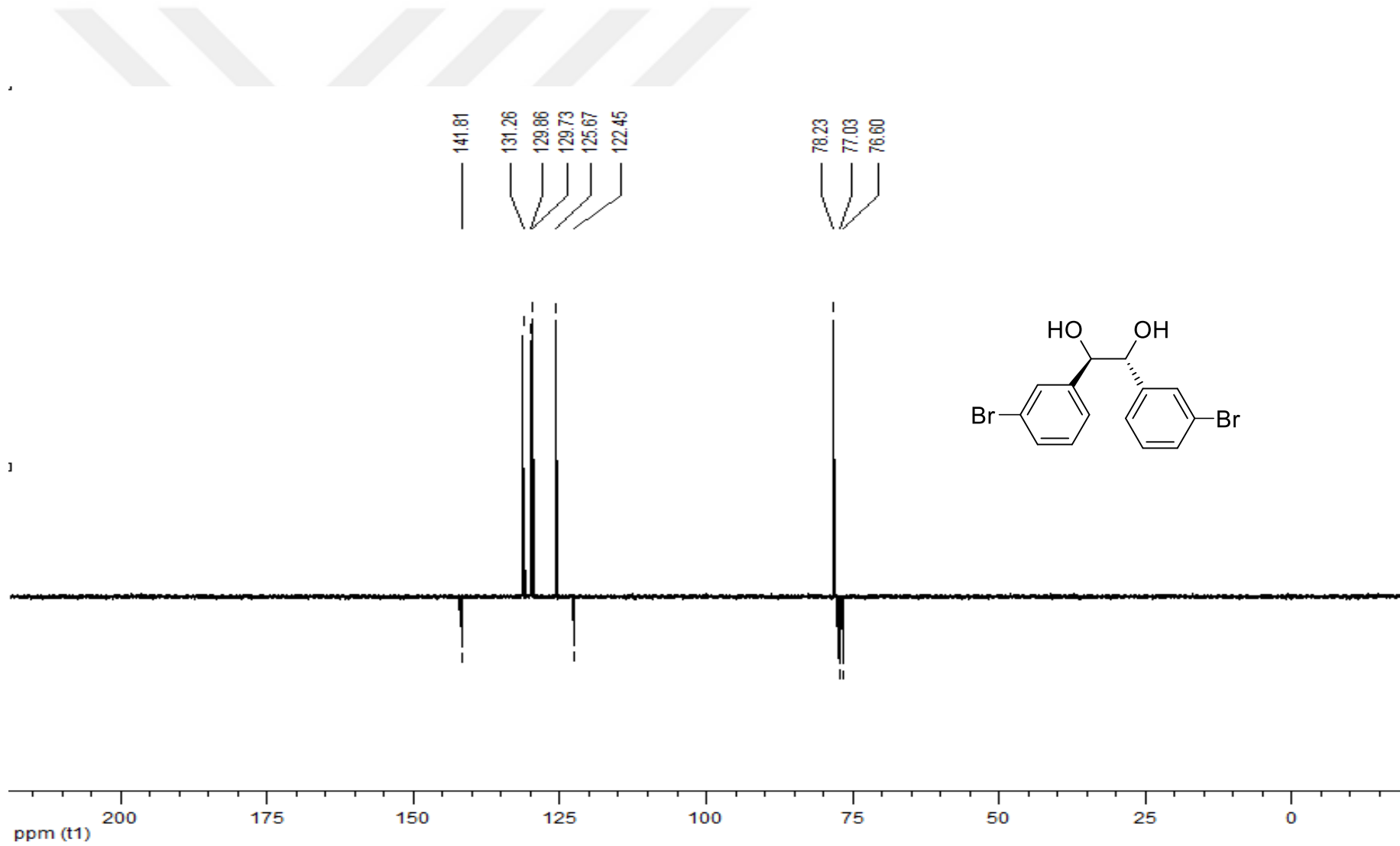




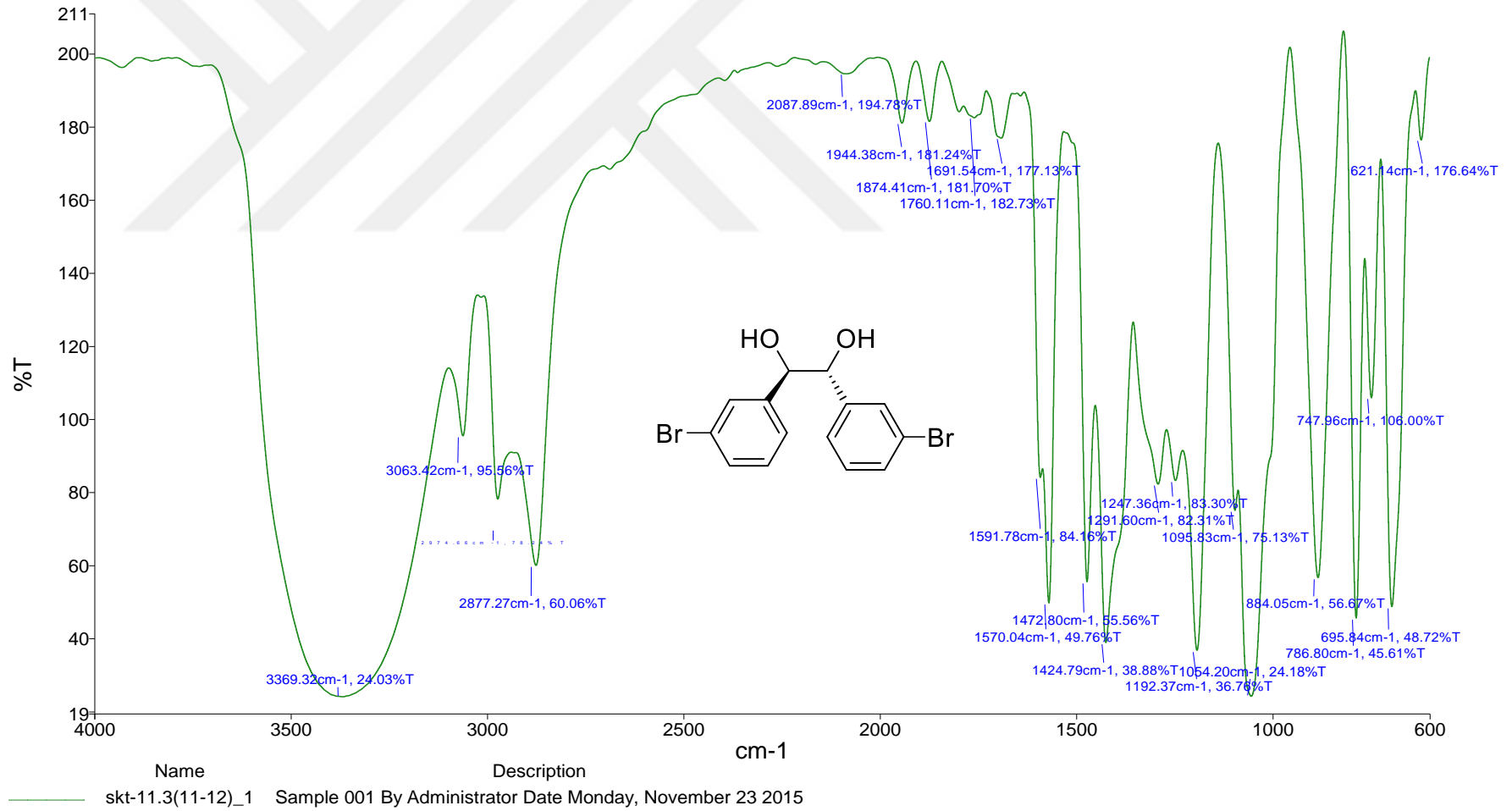
Ek Şekil 7. (3) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Ek Şekil 8. (4) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

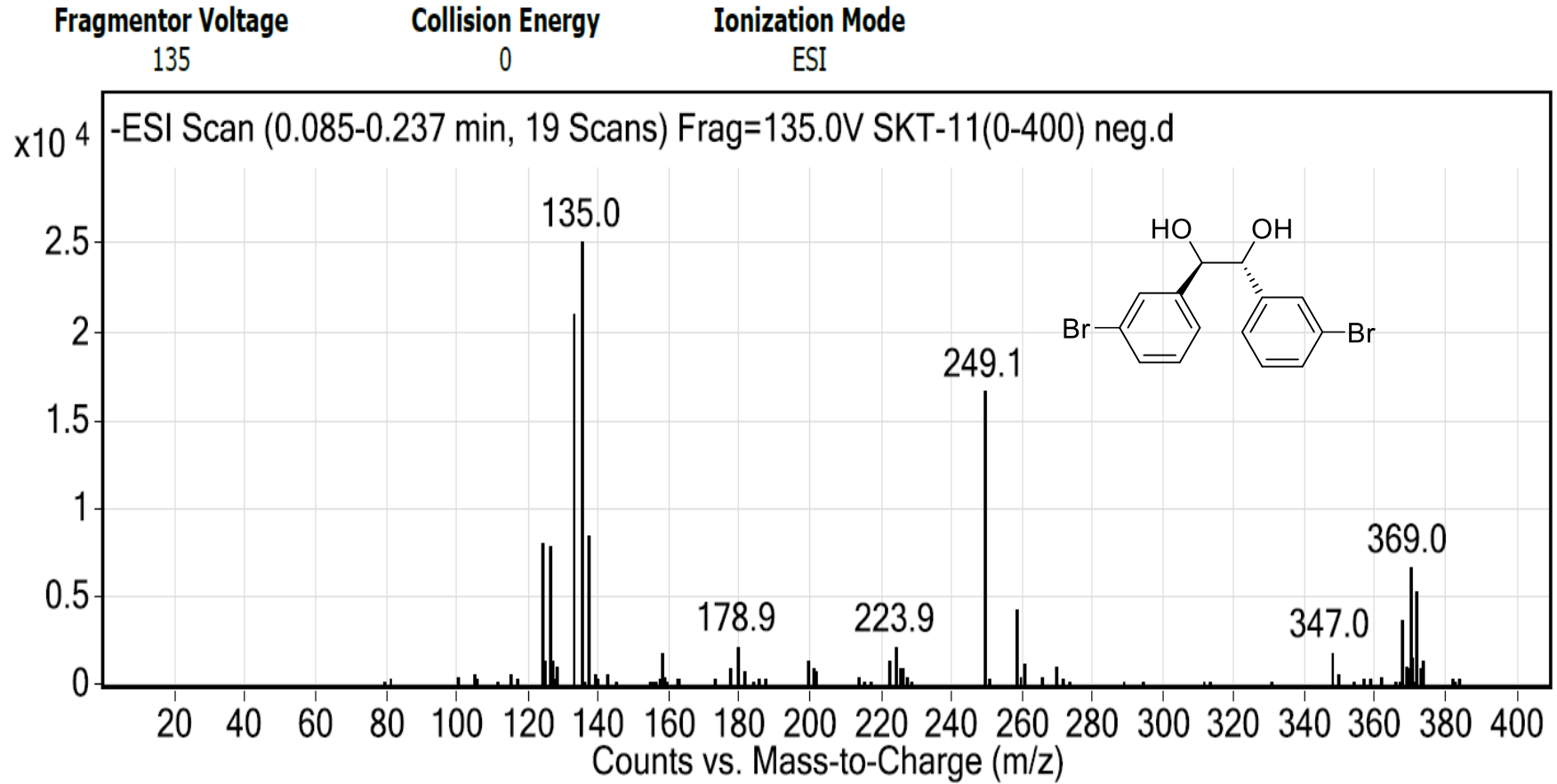


Ek Şekil 9. (4) bileşiminin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

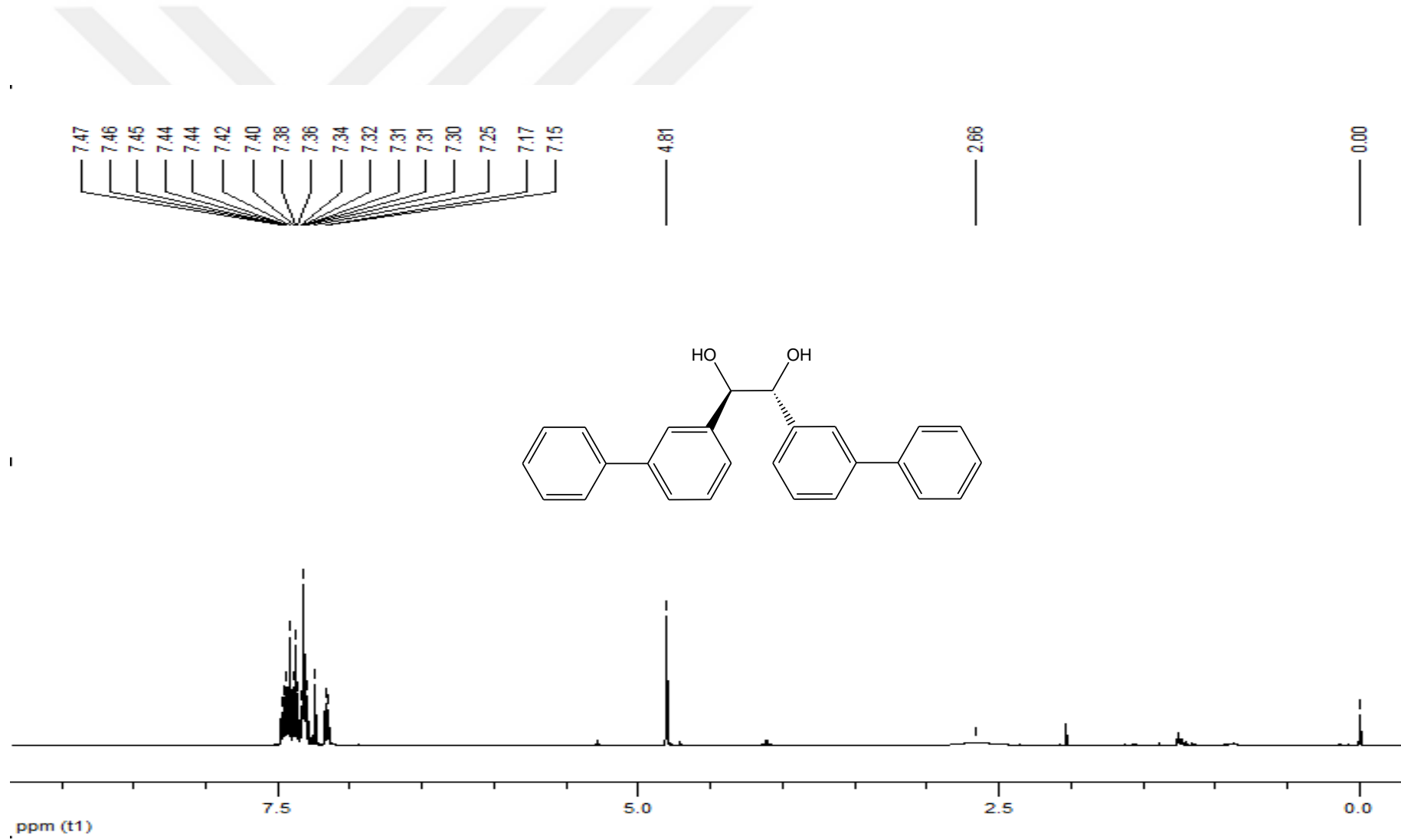


Ek Şekil 10. (4) bileşinin FT-IR spektrumu

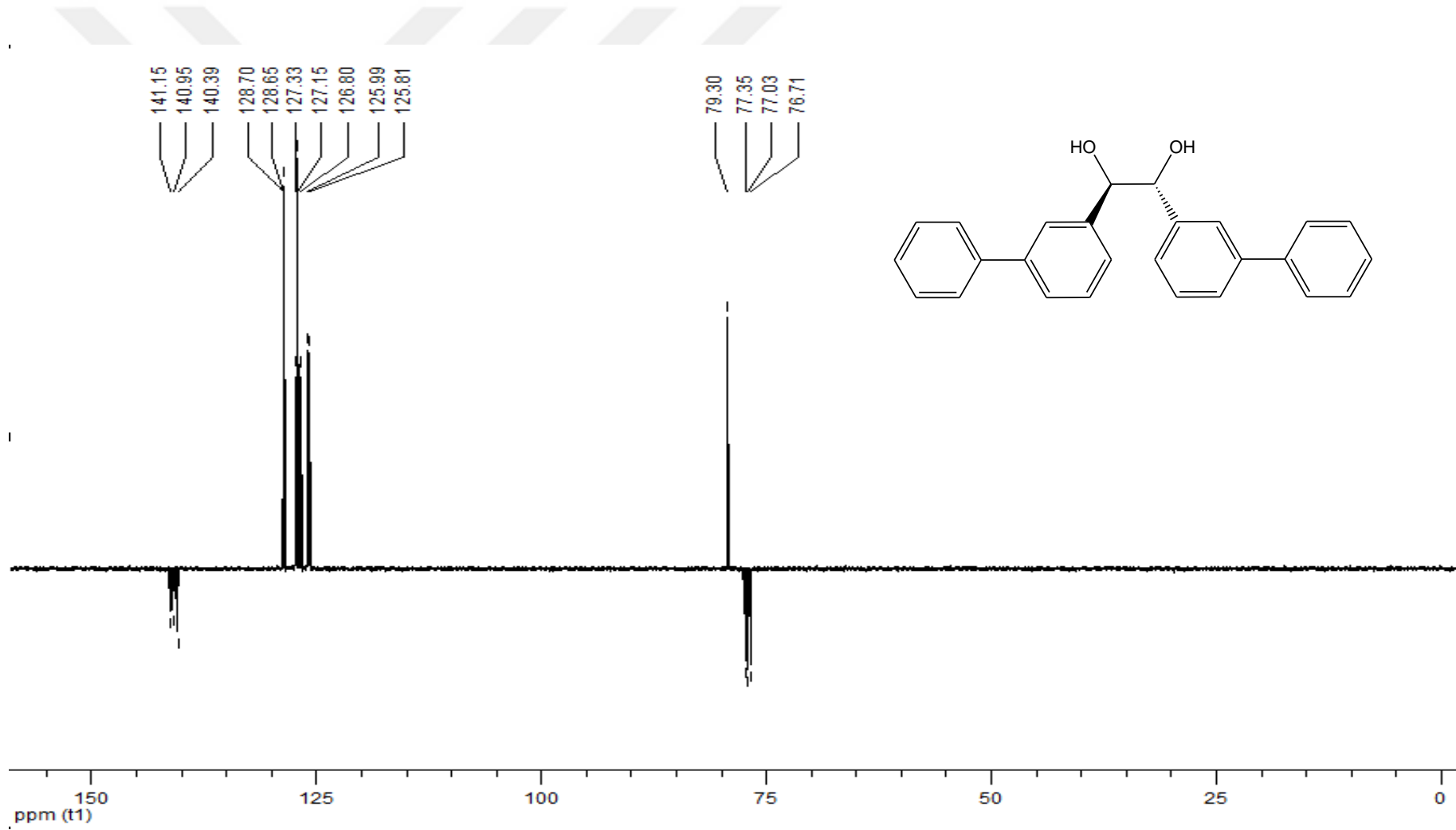
## User Spectra



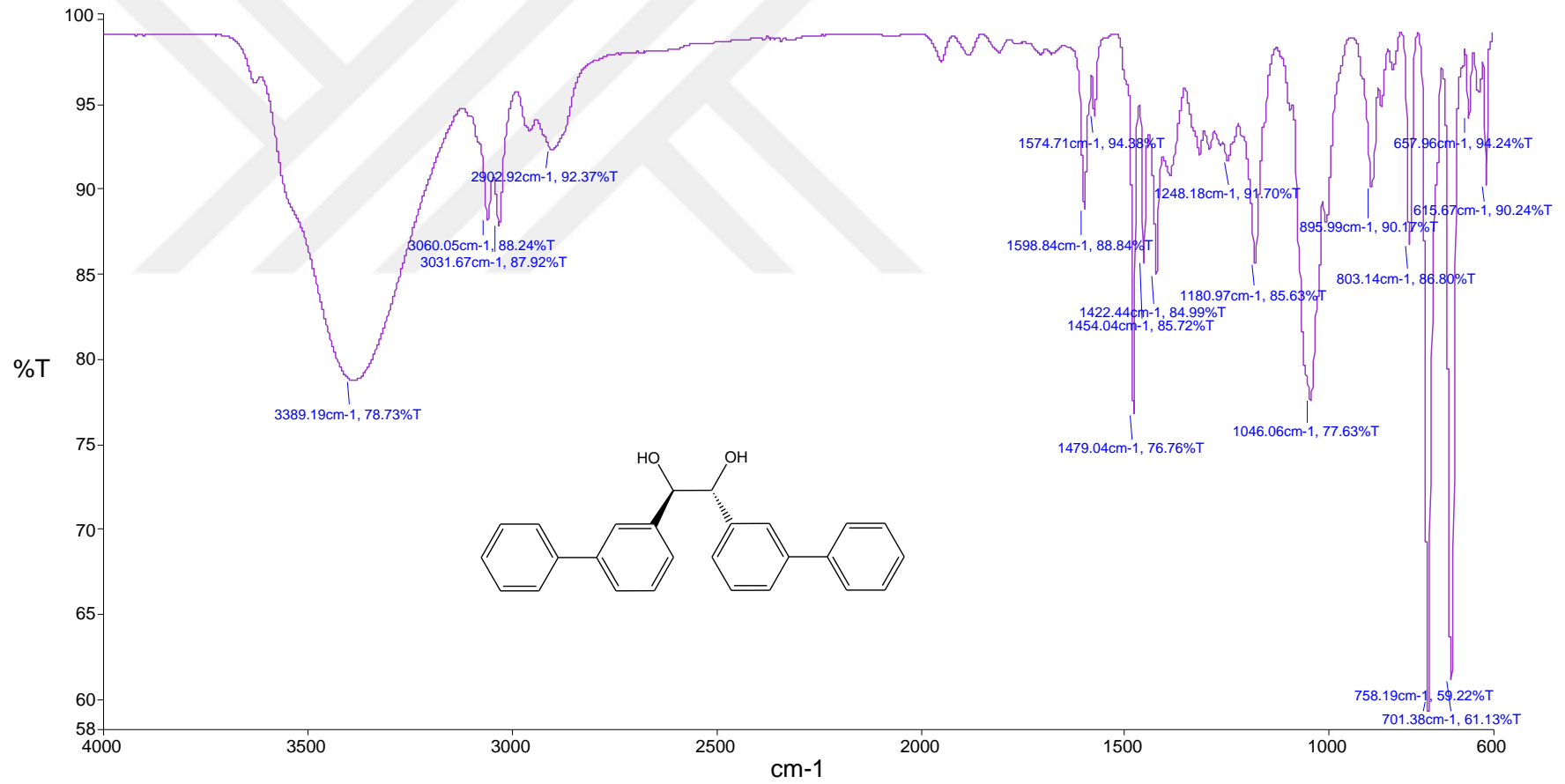
Ek Şekil 11. (4) bileşiğinin MS spektrumu



Ek Şekil 12. (5) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



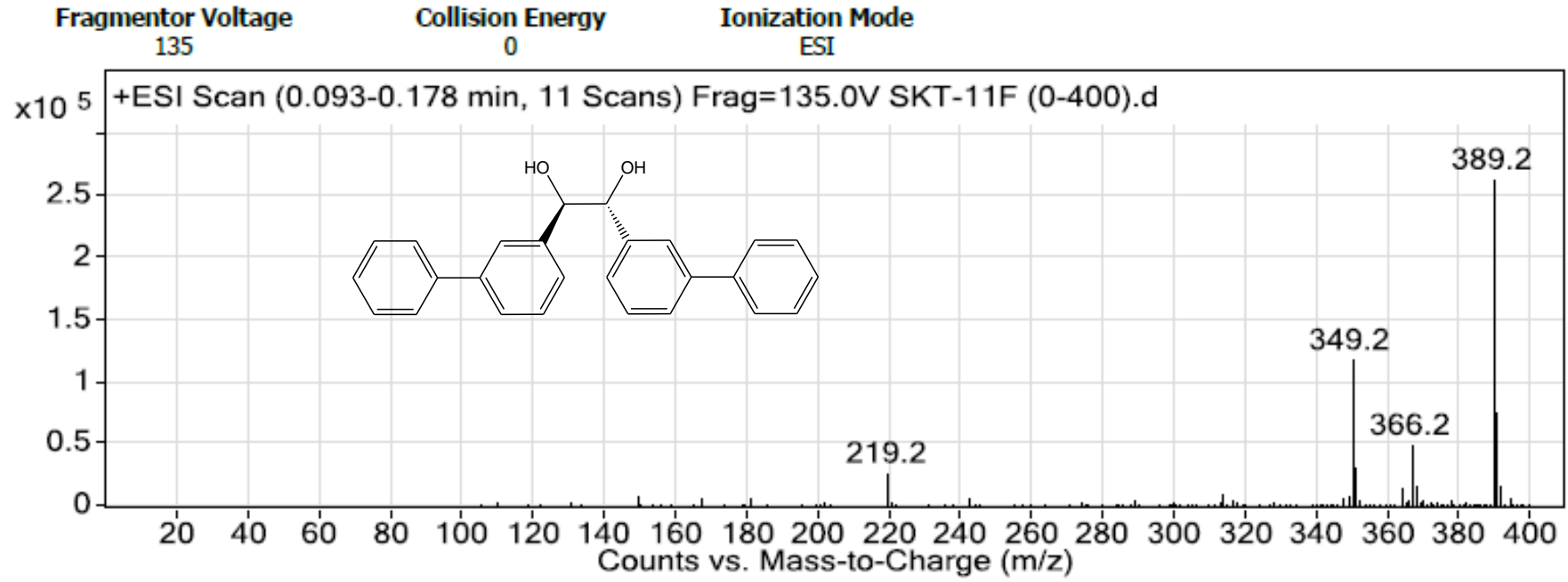
Ek Şekil 13. (5) bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



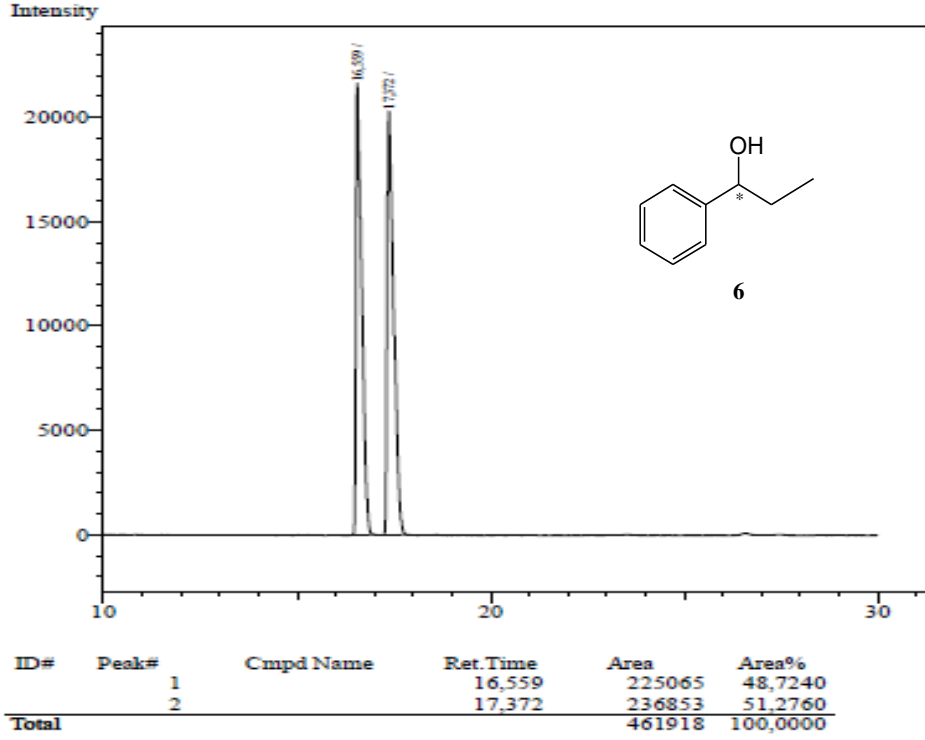
Ek Şekil 14. (5) bileşiğinin FT-IR spektrumu



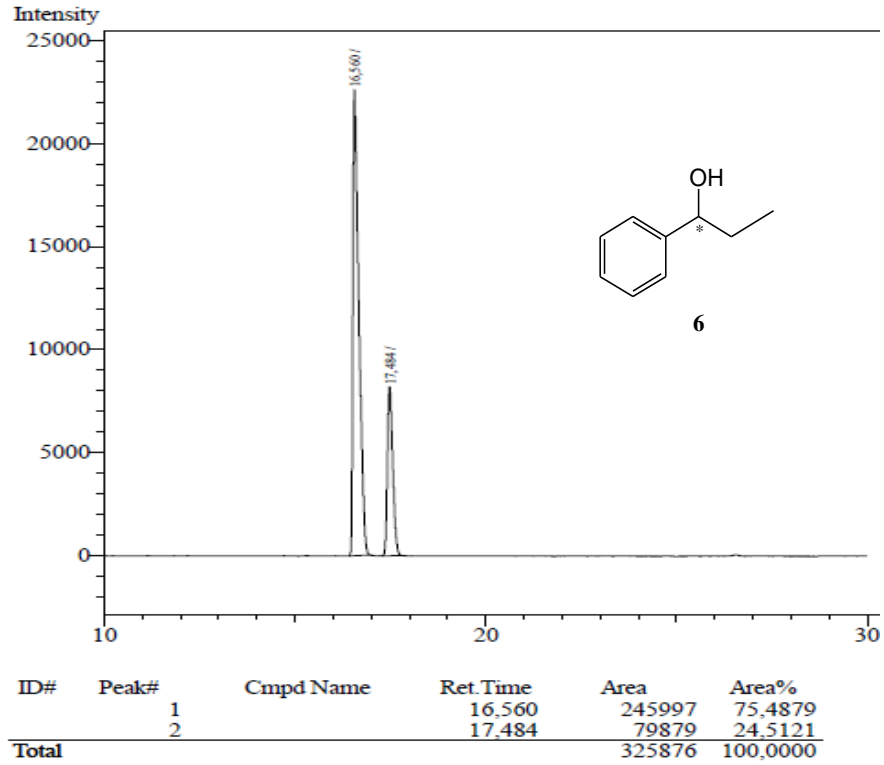
## User Spectra



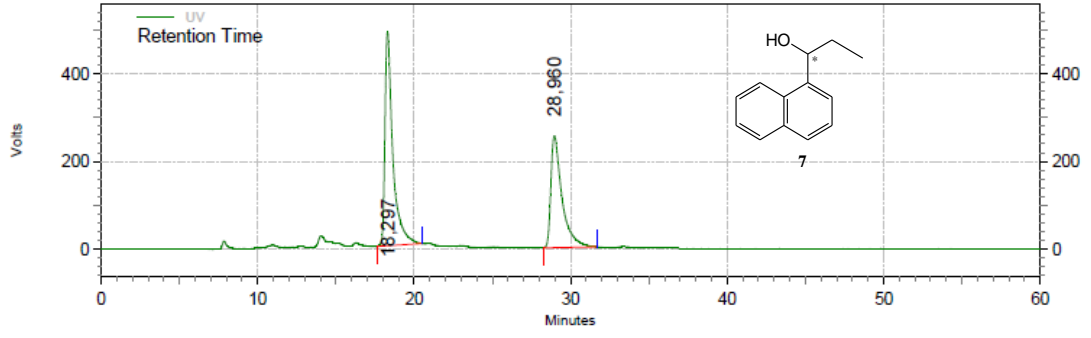
Ek Şekil 15. (5) bileşiminin MS spektrumu



Ek Şekil 16. (6) bileşiğinin (rasemik) kiral GC kromotogramı



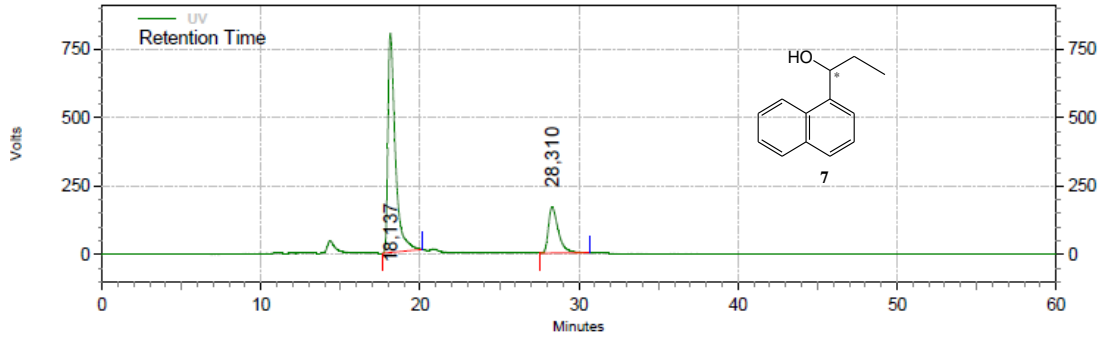
Ek Şekil 17. (6) bileşiğinin (ligand 4 katalizörlüğünde diklorometan çözücüsünde  $Ti(OiPr)_4$  varlığında) GC kromotogramı



#### UV Results

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

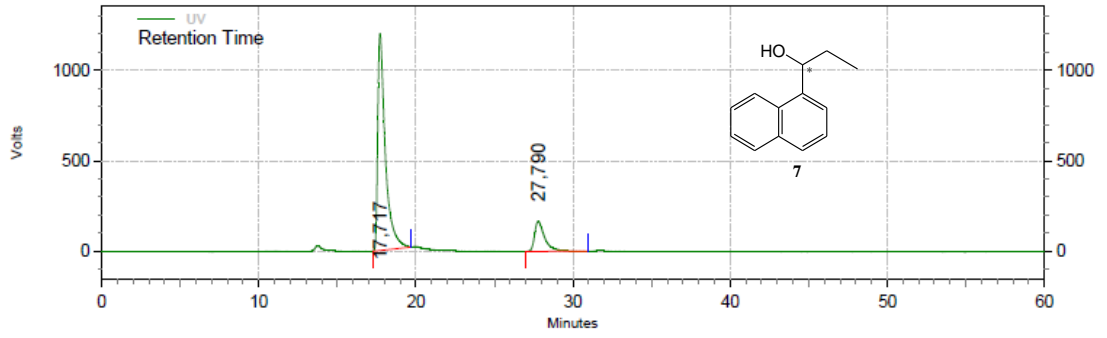
Ek Şekil 18. (7) bileşiğinin (rasemik) kiral HPLC kromotogramı



#### UV Results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
18,137	102964055	77,96	3211405	82,64
28,310	29100898	22,04	674400	17,36

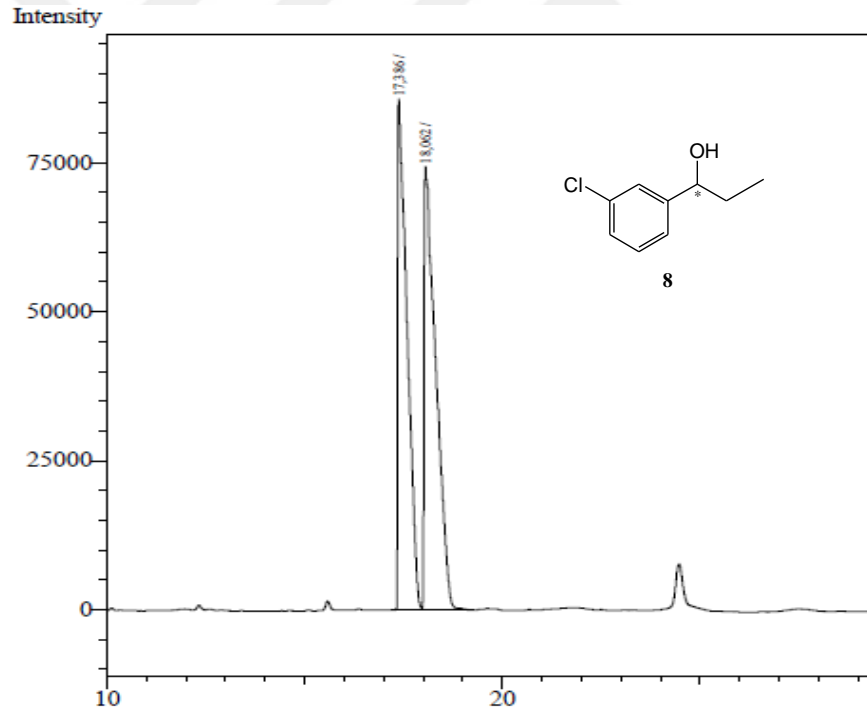
Ek Şekil 19. (7) bileşiğinin (ligand 4 katalizörlüğünde toluen çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı



#### UV Results

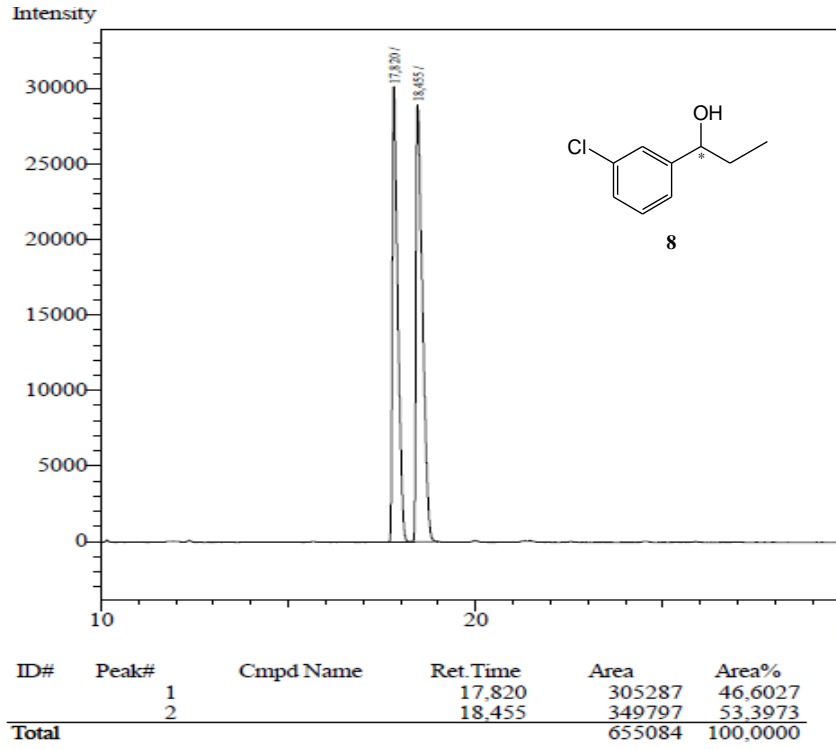
Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
17,717	160435758	84,22	4788895	87,82
27,790	30059861	15,78	664026	12,18

Ek Şekil 20. (7) bileşiminin (ligand 5 katalizörlüğünde toluen çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı

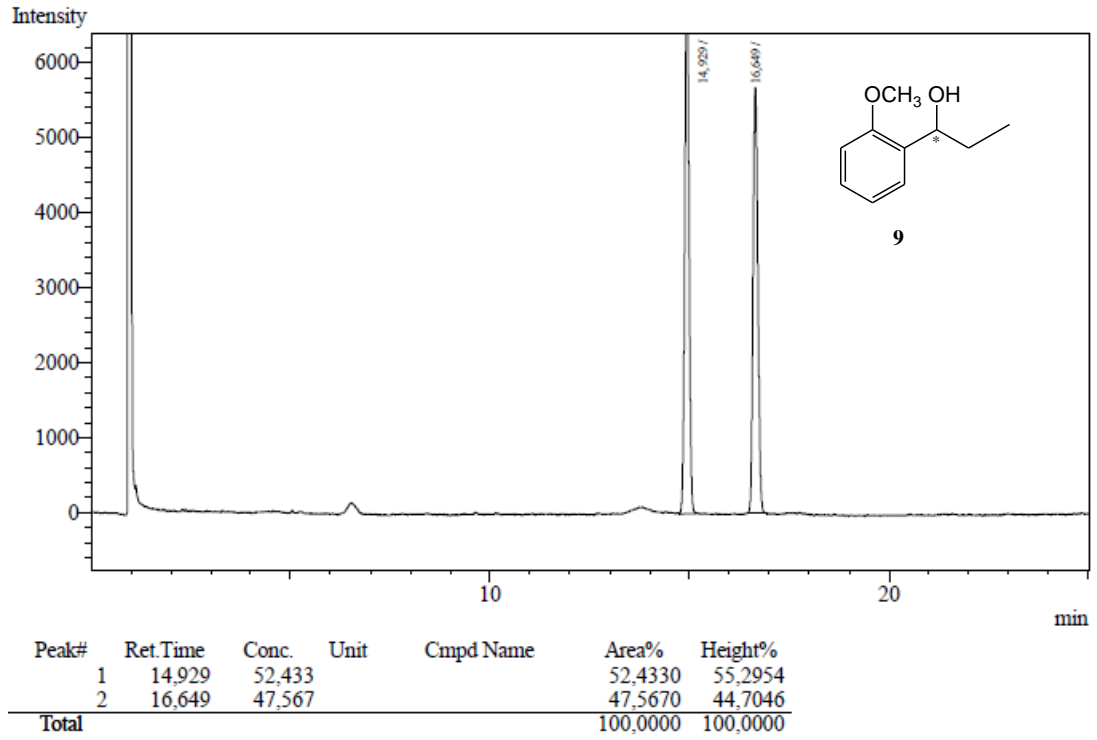


ID#	Peak#	Cmpd Name	Ret. Time	Area	Area%
	1		17.386	1408273	47.8668
	2		18.062	1533796	52.1332
<b>Total</b>				2942069	100.0000

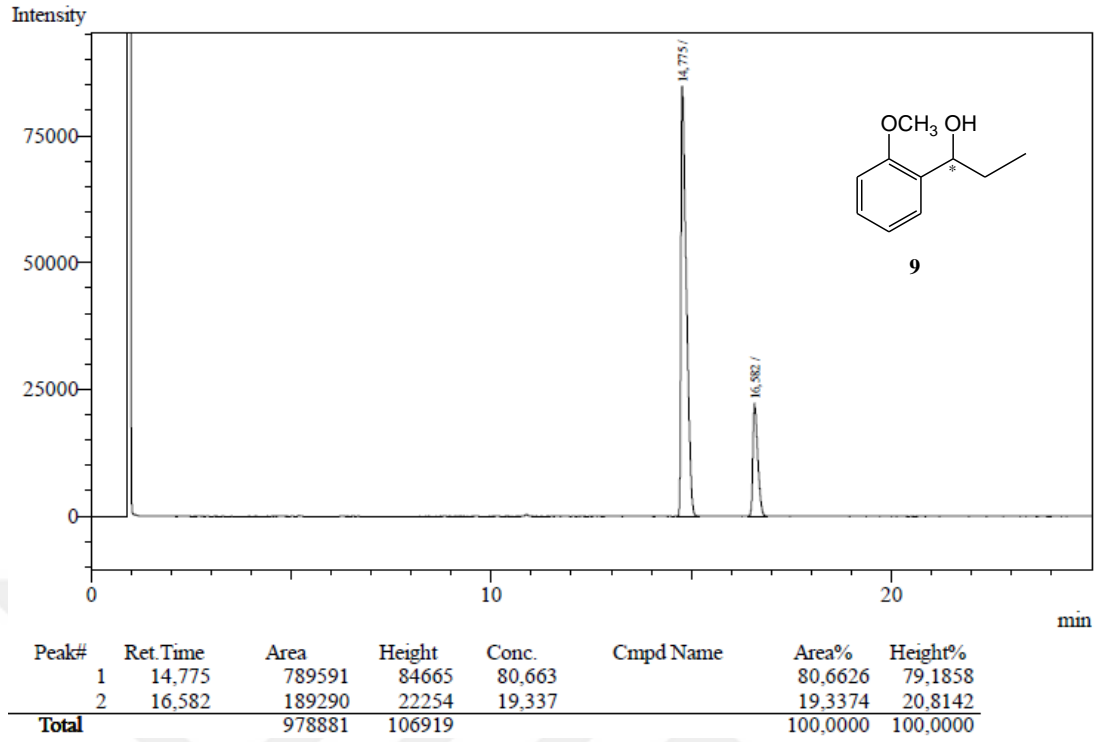
Ek Şekil 21. (8) bileşiminin (rasemik) kiral GC kromotogramı



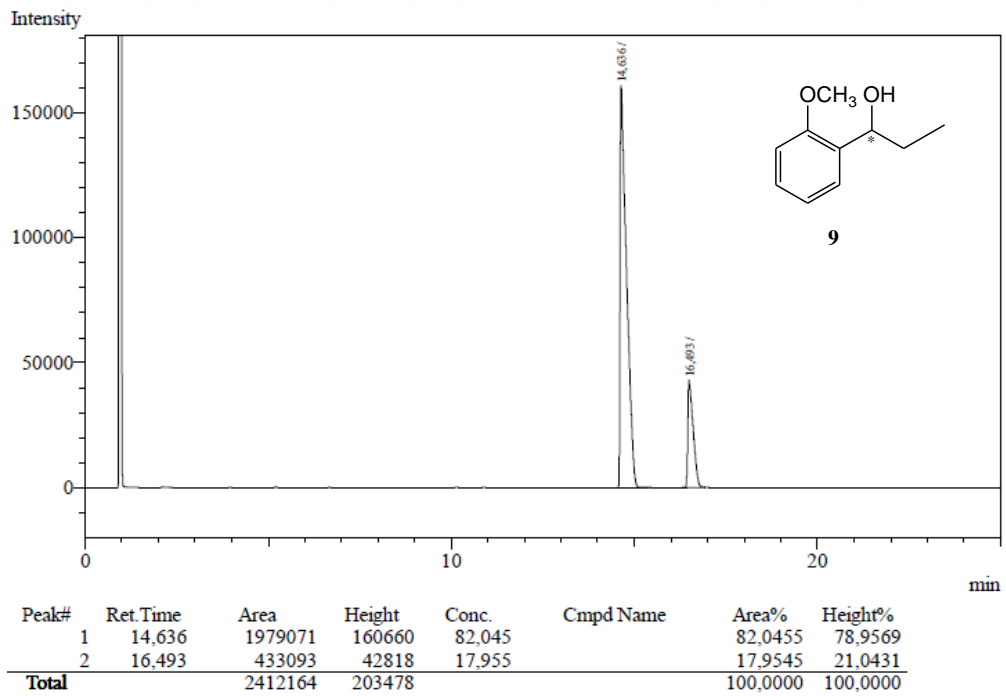
Ek Şekil 22. (8) bileşiminin (ligand 4 katalizöründe diklorometan çözücüsünde) kiral GC kromatogramı



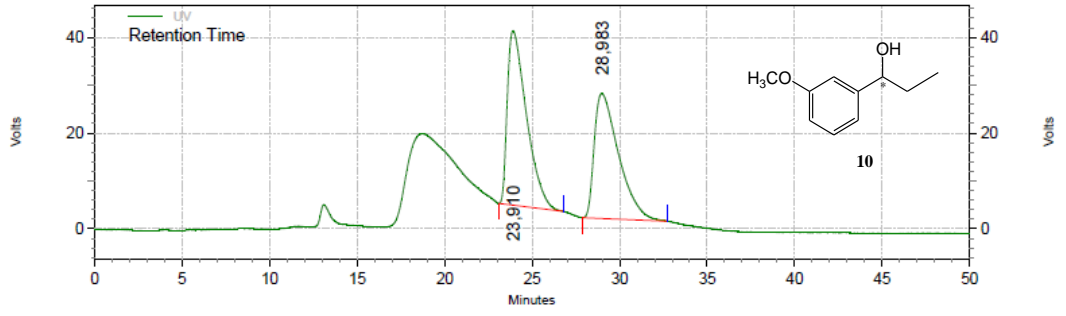
Ek Şekil 23. (9) bileşiminin (rasemik) kiral GC kromatogramı



Ek Şekil 24. (9) bileşiğinin (ligand 4 katalizörlüğünde toluen çözücüsünde) kiral GC kromotogramı



Ek Şekil 25. (9) bileşiğinin (ligand 5 katalizörlüğünde toluen çözücüsünde) kiral GC kromotogramı

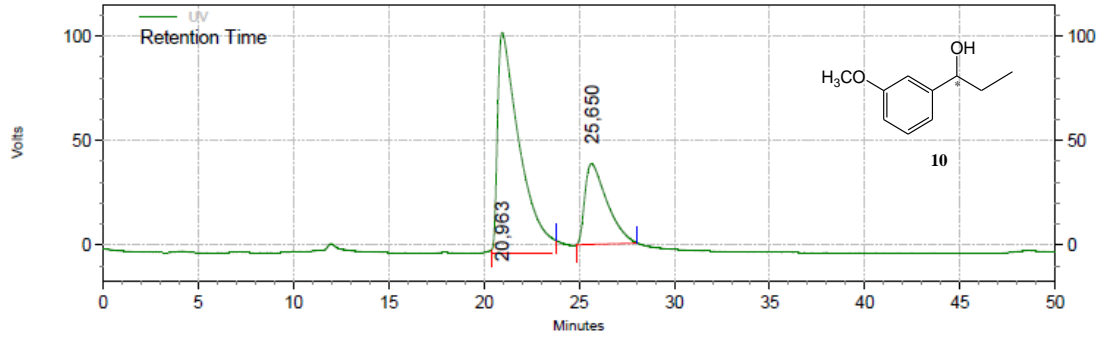


**UV Results**

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
23,910	11125845	52,35	145928	58,28
28,983	10125083	47,65	104455	41,72

Totals	Area	Area %	Height	Height %
	21250928	100,00	250383	100,00

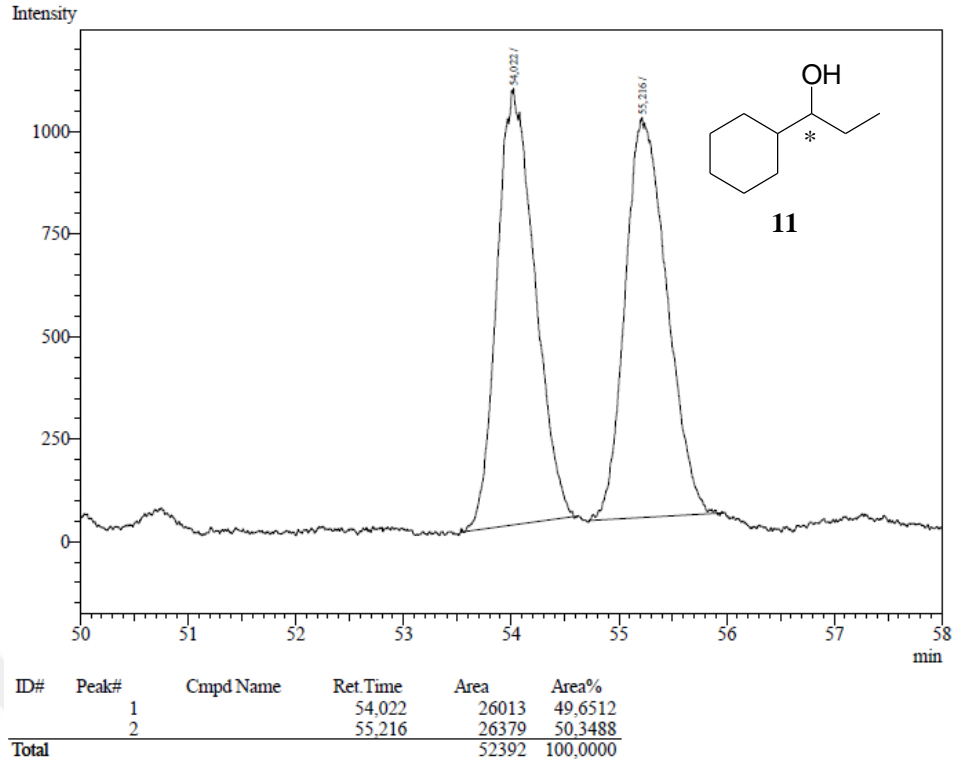
Ek Şekil 26. (10) bileşğinin (rasemik) kiral HPLC kromotogramı



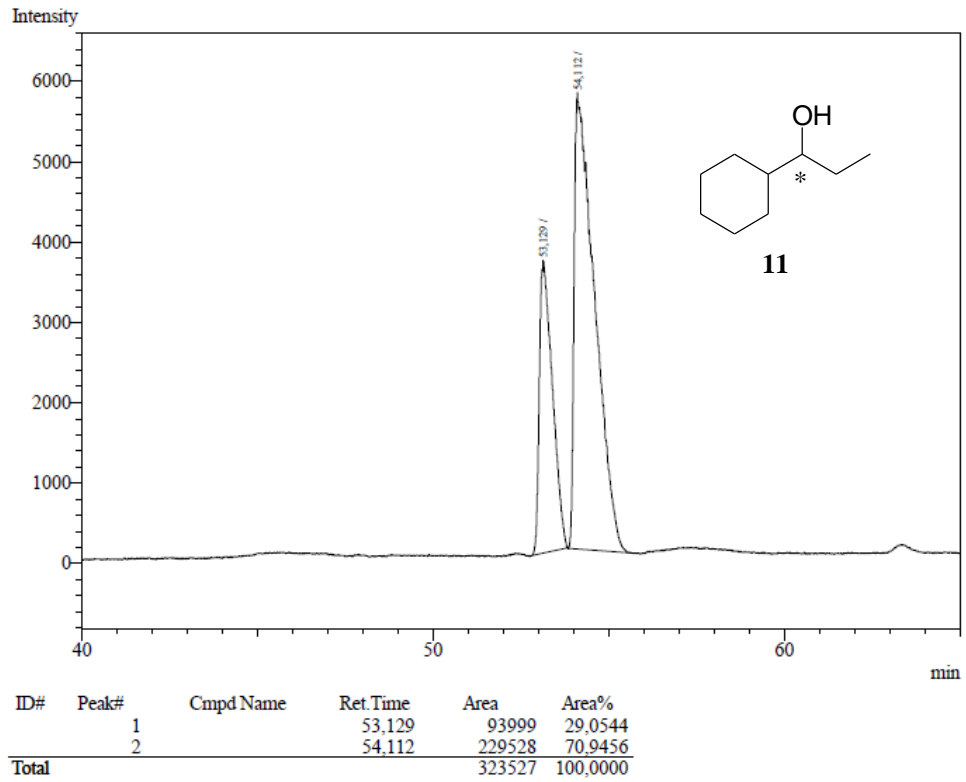
**UV Results**

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
20,963	33938352	73,15	423040	73,25
25,650	12457722	26,85	154461	26,75

Ek Şekil 27. (10) bileşğinin (ligand 5 katalizörlüğünde toluen çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı

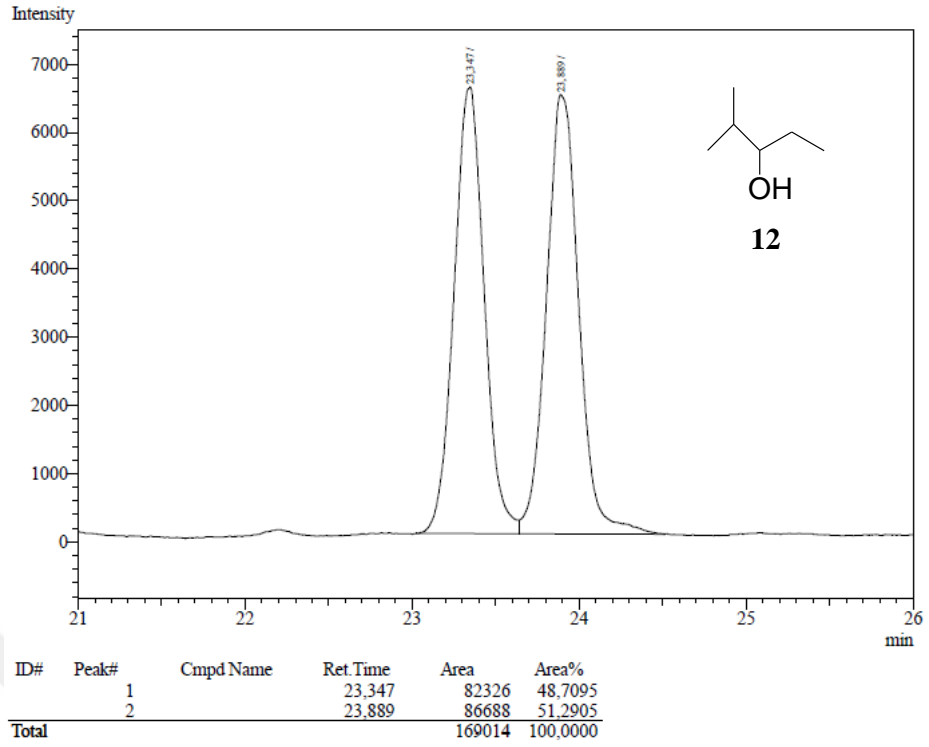


Ek Şekil 28. (11) bileşiğinin (rasemik) kiral GC kromotogramı

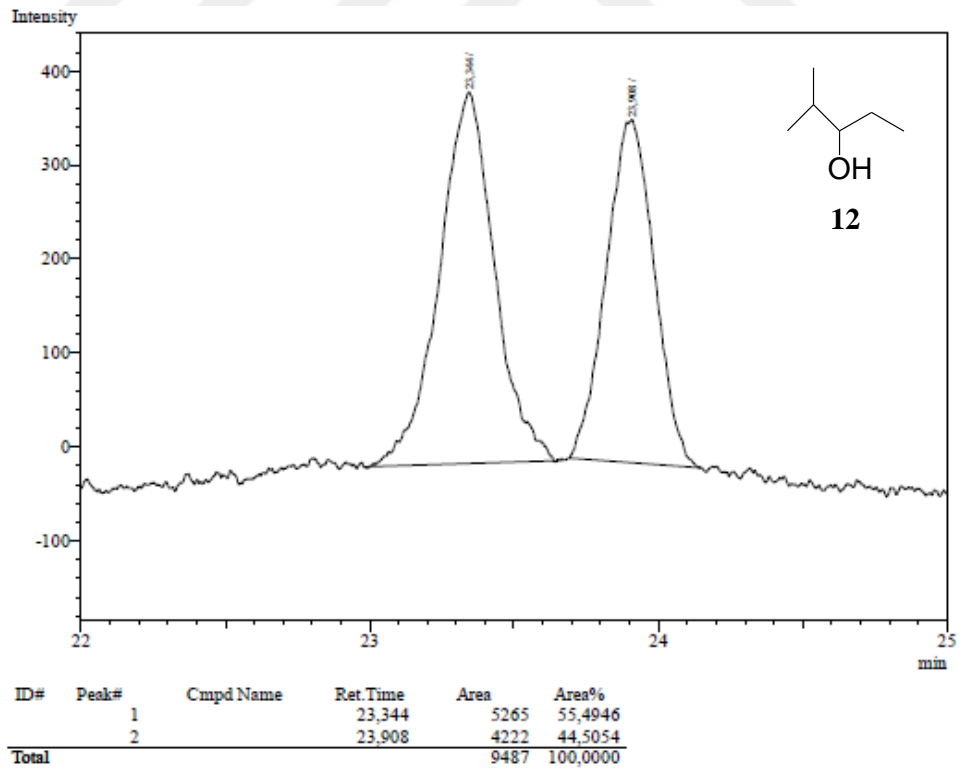


Ek Şekil 29. (11) bileşiğinin (ligand 4 katalizörlüğünde diklorometan çözücüsünde  $Ti(OiPr)_4$  varlığında) kiral GC kromotogramı





Ek Şekil 30. (12) bileşiğinin (rasemik) kiral GC kromotogramı



Ek Şekil 31. (12) bileşiğinin (ligand 5 katalizörlüğünde diklorometan çözücüsünde) kiral GC kromotogramı