

**SONER KÜLOĞLU**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**2014**

**T.C.  
OSMANİYE KORKUT ATA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**$C_2$ -SİMETRİK 1,2-DİOLLERİN KATALİZÖRLÜĞÜNDE  
ALDEHİTLERE ENANTİYOSEÇİMLİ DİETİLÇİNKO  
KATILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Soner KÜLOĞLU**

**KİMYA  
ANABİLİM DALI**

**OSMANİYE  
EKİM-2014**



T.C.  
OSMANIYE KORKUT ATA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**C<sub>2</sub>-SİMETRİK 1,2-DİOLLERİN KATALİZÖRLÜĞÜNDE  
ALDEHİTLERE ENANTİYOSEÇİMLİ DİETİLÇİNKO  
KATILMASI**

**Soner KÜLOĞLU**

**KİMYA  
ANABİLİM DALI**

**OSMANIYE  
EKİM-2014**

Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü “Kimya” Anabilim Dalı “11YLKMY004” no’lu öğrencisi “Soner KÜLOĞLU” tarafından “Yrd. Doç. Dr. Yaşar GÖK” danışmanlığında hazırlanan “C<sub>2</sub>-Simetrik 1,2-Diollerin Katalizörlüğünde Aldehitlere Enantiyoseçimli Dietilçinko Katılması ” başlıklı bu çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

### TEZ ONAYI

İmza

Prof. Dr. Sabri ULUKANLI (Üye) .....

Yrd. Doç. Dr. Şemistan KARABUĞA (Üye) .....

Yrd. Doç. Dr. Yaşar GÖK (Tez Danışmanı) .....

Yukarıdaki Jüri kararı Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun ...../...../2014 tarih ve ...../..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Doç. Dr. Abdullah Ali GÜRTEN

Enstitü Müdürü

*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.

Soner KÜLOĞLU

**Üniversitesi** : **Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi**  
**Enstitüsü** : **Fen Bilimleri Enstitüsü**  
**Anabilim Dalı** : **Kimya**  
**Tez Danışmanı** : **Yrd. Doç. Dr. Yaşar GÖK**  
**Tez Türü** : **Yüksek Lisans**  
**Tarihi** : **Ekim - 2014**

**Soner KÜLOĞLU**

**C<sub>2</sub>- SİMETRİK 1,2 DİOLLERİN KATALİZÖRLÜĞÜNDE ALDEHİTLERE  
ENANTİYOSEÇİMLİ DİETİLÇİNKO KATILMASI**

**ÖZET**

Bu yüksek lisans tezinde, C<sub>2</sub>- simetrisine sahip iki dişli 1,2 diol ligandlarının sentezi, kolay sentez yöntemleriyle ve ılımlı şartlarda üç basamakta elde edilmiştir. Sentezlenen optikçe saf C<sub>2</sub>-simetrik (1*R*,2*R*)-1,2-bis(2'-bromofenil)-etan-1,2-diol (**4**) ve (1*R*,2*R*)-1,2-bis(2'-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 kiral (**4**) ve (**5**) ligandlarının, aromatik aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonundaki katalitik aktiviteleri incelenmiştir. Enantiyoseçimli dietilçinko katılması, (**4**) katalizörlüğünde özellikle 1- naftaldehite (%94 ee) ve (**5**) katalizörlüğünde ise 1- naftaldehit ile 3- klorobenzaldehit aromatik aldehitlerine, mükemmel seviyede enantiyoseçimlilik (%97- %98 ee) ile sonuçlanmıştır. Ayrıca, sentezlenen tüm ligandların etkinlikleri, aromatik aldehitlere Ti(IV) gibi bir metal varlığında dietil çinko katılmasında incelenmiş ve mükemmel sonuçlar alınmıştır (>%99 ee).

**Anahtar Kelimeler:** Enantiyoseçimli katılma, C<sub>2</sub>-simetrisi, Kiral diol, Alkilasyon

**University** : **Osmaniye Korkut Ata University**  
**Institute** : **Institute of Natural and Applied Sciences**  
**Science Programme** : **Chemistry**  
**Promoter** : **Assist. Prof. Dr. Yaşar GÖK**  
**Degree Awarded** : **M. Sc.**  
**Date** : **October – 2014**

**Soner KÜLOĞLU**

**ENANTIOSELECTIVE DIETHYLZINC ADDITION TO ALDEHYDES  
CATALYSED BY  $C_2$ - SYMMETRIC 1,2- DIOLS**

**ABSTRACT**

At this graduate thesis,  $C_2$ -symmetric diol bidantate ligands have been synthesized in a straightforward manner through a three-step reaction with good yields. The synthesized  $C_2$ -symmetric (1*R*,2*R*)-1,2-bis(2'-bromophenyl)-ethane-1,2-diol (**4**) ve (1*R*,2*R*)-1,2-bis(2'-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. The synthesized chiral (**4**) and (**5**) ligands were evaluated in the enantioselective addition of diethylzinc to aromatic aldehydes. The enantioselective diethylzinc addition gave excellent enantioselectivity especially with 1-naphtaldehyde (%94 ee) in the catalysis of (**4**) and in the catalysis of (**5**) resulted excellent enantioselective induction with 1-naphtaldehyde and 3-chlorobenzaldehyde (%97- %98 ee). In addition to this, the catalytic activity of the ligands were evaluated in the enantioselective diethylzinc to aldehydes in the presence of Ti(IV) (>%99 ee).

**Key Words:** Enantioselective addition,  $C_2$ -symmetry, Chiral diol, Alkylation

***Çok kıymetli eşim Hatice' ye..***

## TEŞEKKÜR

Çalışmanın yapılması için gerekli ortamı bizlere sağlayan Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi' ne,

Bu çalışmanın yapılması sırasında bilgisini, emeğini ve kıymetli zamanlarını bizlerden esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Yaşar GÖK'e,

Engin deneyimlerini bize sabırla aktaran, bilgiyi paylaşmanın gerekliliğini ilke edinmiş çok kıymetli hocamız Sayın Prof. Dr. Sabri ULUKANLI' ya,

Laboratuvar tecrübelerinden ziyadesiyle yararlandığımız, çalışmalarımızda bize eşsiz sabır gösteren değerli bilim insanı Sayın Doç. Dr. Halil Zeki GÖK'e,

Çalışmalarım sırasında, yardımlarını benden esirgemeyen çok değerli çalışma arkadaşım kimyager Levent KEKEÇ'e,

Tüm bu zaman zarfında, gerek laboratuvarıda gerekse bölümde işlerimize yardımları olan tüm arkadaşlara, hocalarımıza ve görevlilere,

Bu çalışma TBAG-112T017 numaralı proje kapsamında TÜBİTAK ve OKÜBAP-2013-PT3-004 numaralı proje kapsamında Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi tarafından desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a ve Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi'ne,

Ve, bu süreçte sonucu sabırla bekleyen, bana inanan, güvenen ve manevi destek olan sevgili eşime,

sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.



## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	
TEZ BİLDİRİMİ	
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
İTHAF SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Kiralite.....	1
1.2. Enantiyoseçimli Sentez .....	4
1.3. C <sub>2</sub> -Simetrik Kiral Ligandlar .....	14
1.4. Enantiyomerik Saflığın Belirlenmesi .....	17
1.4.1. Kiral Kromotografik Yöntemi .....	18
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR .....	20
2.1. C <sub>2</sub> -Simetrik Kiral Diollerin Enantiyoseçimli Dietilçinko Katılma Reaksiyonlarında Uygulamaları.....	20
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	23
3.1. Kullanılan Cihazlar .....	23
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	23
3.3. Başlangıç Maddelerinin Sentezi .....	24
3.3.1. 1-Dibromo-2-(dietilfosfonil)metilbenzen (2) Bileşiğinin Sentezi.....	24
3.3.2. (E)-1,2- bis(1-bromofenil)etan (3) Bileşiğinin Sentezi .....	25
3.3.3. (1R,2R)-1,2-bis(2'-bromofenil)-etan-1,2-diol (4) Bileşiğinin Sentezi.....	26
3.3.4. (1R,2R)-1,2-bis(2'-fenilfenil)etan-1,2-diol (5) Bileşiğinin Sentezi.....	28

3.4.	Sentezlenen $C_2$ -Simetrik Kiral Diollerin Enantiyoseçimli Dietilçinko Katılma Reaksiyonlarındaki Katalitik Etkinlikleri .....	30
3.4.1.	Enantiyoseçimli Dietilçinko Katılması İçin Genel Yöntem.....	30
4.	<b>BULGULAR VE TARTIŞMA</b> .....	<b>34</b>
4.1.	$C_2$ -Simetrik Kiral Ligandların Retrosentetik Analizleri .....	34
4.2.	Horner-Wadsworth-Emmons Reaksiyonu Üzerinden <i>E</i> -alken (3) Sentezi.....	35
4.3.	$C_2$ -Simetrik Kiral Ligandların Sentezleri .....	36
4.3.1.	Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyon (SAD) Üzerinden (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-bis(2'-bromofenil)-etan-1,2-diol (4) Sentezi .....	36
4.3.2.	Suzuki Çapraz Eşleşme Reaksiyonu Üzerinden (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2- bis(2'-fenilfenil)etan-1,2-diol (5) Sentezi .....	39
4.4.	$C_2$ -Simetrik Kiral Ligandların Katalitik Etkinlikleri .....	40
5.	<b>SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b> .....	<b>46</b>
	<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>50</b>
	<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>57</b>
	<b>EKLER</b> .....	<b>58</b>

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. $C_2$ -simetrik kiral (4) ve (5) ligandlarının katalizörlüğünde aromatik aldehitlere enantiyoseçimli $Et_2Zn$ katılma reaksiyonlarının analiz verileri.....	43
Çizelge 4.2. $C_2$ -simetrik kiral (4) ve (5) ligandlarının ve $Ti(O^iPr)_4$ katalizörlüğünde aromatik aldehitlere enantiyoseçimli $Et_2Zn$ katılma reaksiyonu analiz verileri.....	45

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Stereomerkez ve enantiyomer çifti .....	1
Şekil 1.2. Makroskopik ve moleküler kiraliteye örnekler .....	2
Şekil 1.3. Bazı enantiyomerler ve farklı etkileri .....	3
Şekil 1.4. ( <i>R</i> )- fluoxetine bileşiğinin enantiyoseçimli sentez ile saf enantiyomer şeklinde sentezi .....	5
Şekil 1.5. Antiinfektif bileşikler olan 7,8-dihydroxycalamenene ve 7,8-dihydroxy- 1,12- didehydrocalamenene sentezi .....	6
Şekil 1.6. $\alpha$ -metil-L-DOPA, kloramfenikol ve ( <i>S</i> )-ibuprofenin molekül yapıları.....	6
Şekil 1.7. Enzimatik ayrışma üzerinden D-Valin sentezi .....	7
Şekil 1.8. D-Glukoz'dan Negamisın sentezi .....	8
Şekil 1.9 Enantiyoseçimli bir reaksiyonda kullanılan ilk kiral katalizör .....	10
Şekil 1.10. Diketopiperazin katalizli enantiyoseçimli Strecker reaksiyonu .....	10
Şekil 1.11. Organokatalizör kullanılarak sentezlenmiş bazı bileşikler .....	11
Şekil 1.12. ( <i>R</i> )-sitronellol'ün endüstriyel sentezi .....	12
Şekil 1.13. Kiral bir geçiş metal katalizi için katalitik döngü .....	13
Şekil 1.14. İlk Cu-katalizli enantiyoseçimli siklopropanasyon reaksiyonu .....	13
Şekil 1.15. Kiral diollerin eldesi ve kullanım alanları .....	14
Şekil 1.16. Öncelikli $C_2$ -simetrik kiral ligandlar.....	15
Şekil 1.17. Rh-katalizli enantiyoseçimli hidrojenasyon üzerine ilk çalışmalar.....	16
Şekil 1.18. Monsanto yöntemi ile enantiyoseçimli hidrojenasyon üzerinden L-DOPA Sentezi.....	17
Şekil 1.19. HPLC cihazı akış şeması .....	19
Şekil 1.20. Kiral sabit faz kolon dolgu maddeleri için örnekler .....	20
Şekil 2.1. Çinko-dialkoksit katalizli dietilçinko katılması.....	20
Şekil 2.2. ( <i>S</i> )- veya ( <i>R</i> )-BINOL'ün $Ti(O^iPr)_4$ ile ara kompleks üzerinden 1- fenilpropanol'ü oluşturması.....	21
Şekil 2.3. Diol-Ti kompleksleşmesi ile enantiyoseçimli dietilçinko katılması.....	22
Şekil 2.4. <i>o</i> -anisil-2,6-BODOL bileşiği .....	22
Şekil 3.1. ( <b>2</b> ) bileşiğinin sentezi.....	24
Şekil 3.2. ( <b>3</b> ) bileşiğinin sentezi.....	25

Şekil 3.3. $C_2$ -simetrik kiral diol (4) bileşiğinin sentezi.....	26
Şekil 3.4. $C_2$ - simetrik kiral diol (5) bileşiğinin sentezi .....	28
Şekil 3.5. Enantiyoseçimli dietilçinko katılmaları için genel yöntem .....	30
Şekil 4.1. $C_2$ -simetrik kiral ligand (4) ve (5)'in retrosentezleri .....	34
Şekil 4.2. <i>E</i> -alken (3) sentezi .....	35
Şekil 4.3. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-bis(2'-bromofenil)-etan-1,2-diol (4) sentezi .....	35
Şekil 4.4. AD-mix- $\alpha$ ve AD-mix- $\beta$ için kiral ligandlar.....	36
Şekil 4.5. Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyonunda Enantiyoseçim yönü.....	37
Şekil 4.6. <i>E</i> -Alken için SAD reaksiyonu katalitik döngüsü.....	38
Şekil 4.7. Suzuki çapraz eşleşme ile (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-bis(2'-fenilfenil)etan-1,2-diol (5) sentezi .....	38
Şekil 4.8. Suzuki çapraz eşleşme reaksiyonu için katalitik döngü.....	39
Şekil 4.9. Aldehitlerin dietilçinko ve kiral bir ligand eşliğinde enantiyoseçimli alkilasyonu .....	40
Şekil 4.10. Benzaldehite (-)-DAIB katalizörlüğünde enantiyoseçimli dietilçinko katılması.....	42
Şekil 4.11. $C_2$ - simetrik kiral diol (4) bileşiği katalizli enantiyoseçimli dietilçinko katılması.....	42
Şekil 4.12. Enantiyoseçimli dietilçinko katılması.....	43
Şekil 4.13. $Ti(O^iPr)_4$ varlığında enantiyoseçimli dietilçinko katılması .....	45

## 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
BSA	: N,O-bis-(trimetilsilil)asetamid
C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	: Dötero benzen
CDCl <sub>3</sub>	: Dötero kloroform
cm <sup>-1</sup>	: Dalga Sayısı
d	: Dublet
DAIB	: Dimetilamino izoborneol
DCM	: Diklorometan
DIOP	: 4,5-bis(difenilfosfinometil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan
DIPEA	: N,N-Diizopropiletilamin
DiPAMP	: Etilen( <i>o</i> -anisil)fenilfosfin)
dk	: Dakika
dm	: Desimetre
DMAP	: 4-Dimetilaminopiridin
EI	: Elektron Etkisi
Ekiv	: Ekivalent
ES	: Elektro Sprey
Et	: Etil
Et <sub>2</sub> Zn	: Dietilçinko
EtOAc	: Etilasetat
EtOH	: Etilalkol
g	: Gram
GC	: Gaz Kromatografisi
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

Hz	: Hertz
IR	: İnfrared
<i>i</i> -Bu	: İzobutil
İPA	: İzopropanol
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
J	: Etkileşme Sabiti (Hz)
Kat	: Katalizör
L	: Ligand
L-DOPA	: ( <i>S</i> )-2-amino-3-(3,4-dihidroksifenil) propanoik asit
m	: Multiplet
M	: Molarite
Me	: Metil
MeOH	: Metilalkol
MHz	: Megahertz
ml	: Mililitre
mmol	: Milimol
MS	: Kütle Spektroskopisi
NBS	: <i>N</i> -bromosüksinimit
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 Enantiyoseçimli Dihidroksilasyon
t	: Triplet
T	: Sıcaklık (°C)
TADDOL	: $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrafenil-4,5-dimetoksi-1,3-dioksolan

<sup>t</sup> Bu	:	Tersiyer Butil
<sup>t</sup> BuOH	:	Tersiyer-butanol
<sup>t</sup> BuOK	:	Potasyum- <i>tert</i> -butoksit
TEA	:	Tris(2-hidroksietil)amin
THF	:	Tetrahidrofuran
TMSCl	:	Trimetilsilil klorür
TOF	:	Bir mol katalizör tarafından dönüştürülen substratın birim zamanı
TON	:	Bir mol katalizörün dönüştürdüğü substrat mol sayısı
UV	:	Ultraviyole
$\delta$	:	Kimyasal Kayma



# 1. GİRİŞ

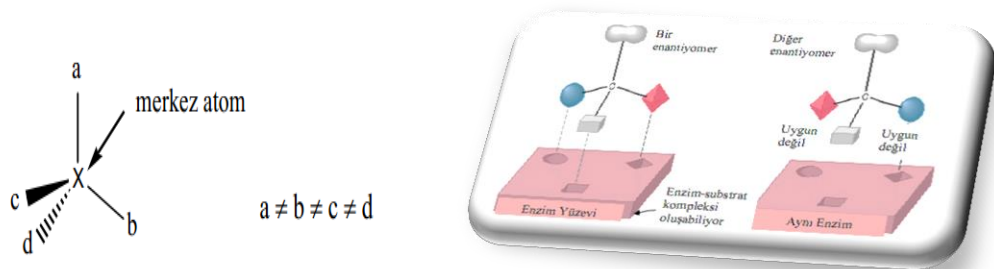
## 1.1. Kiralite

*“Evren asimetriktir ve eminim ki, bizim tarafımızdan bilindiği kadarıyla yaşam; evrenin asimetrikliğinin doğrudan ya da dolaylı yansımalarının bir sonucudur. Evren asimetriktir...”*

-Louis PASTEUR

Kiralite kavramı, 1846-1848 yıllarında, farklı fiziksel görünümlere sahip kristal tartarik asit tuzları karışımının Louis Pasteur tarafından ayrılmasını takiben 1874’de Van’t Hoff ve Le Bel tarafından geliştirildi. Pasteur, bu iki izomerden birinin düzlemsel polarize ışığı sağa, diğerinin sola olmak üzere farklı yönlerde çevirdiğini belirledi ve bunları “optikçe aktif moleküller” olarak tanımladı [1]. Pasteur’ün bu keşfinden sonra birçok bilim adamı, optikçe aktif bileşikleri rasemik veya prokiral çıkış maddelerinden hazırlamak için çalışmalar yaptı.

Kiral bir molekül, ayna görüntüsü kendisi ile çakışmayan bir molekül olarak tanımlanır. Kiralite, merkez atoma, 4 farklı grubun bağlanması ile meydana gelir. Düzgün dörtyüzlü geometrideki bir atomun(C/N/S/P vb.), dört farklı atom/grup taşınması “stereomerkezi” doğurur.



Şekil 1.1. Stereomerkez ve enantiyomer çifti

İnsan elleri, insan vücudu, dönel merdivenler, salyangoz kabukları, ayakkabı çiftleri, bazı bakteri kolonileri, kuartz kristalleri makroskopik kiralite için verilebilecek en genel örneklerden biridir (Şekil 1.2.).

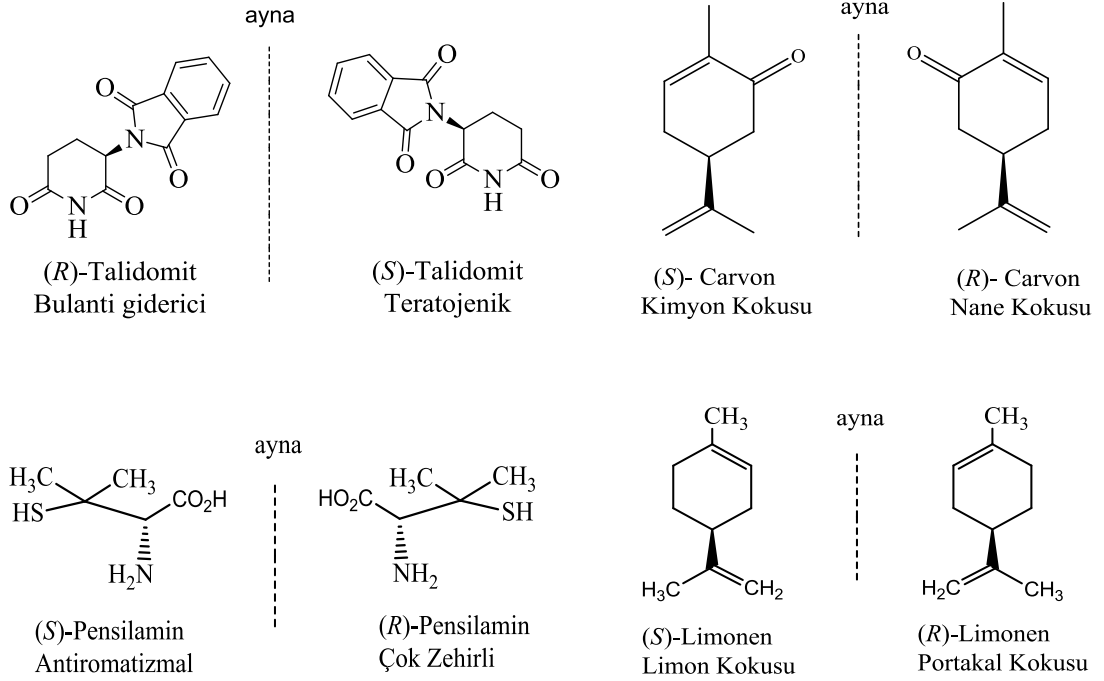


Şekil 1.2. Makroskopik ve moleküler kiraliteye örnekler, soldan sağa doğru: (a) kiral insan eli, (b) kiral dönel merdivenler, (c) kiral salyangoz kabukları

Son yıllarda pek çok uygulama alanı bulan kiral moleküller genellikle karmaşık olup çok fonksiyonlu yapıları vardır. Ayna görüntüsü birbiri ile çakışmayan bu stereomer çiftler “enantiyomerler” olarak bilinir. Öyleyse kiral moleküller, enantiyomerik çiftlerden oluşmaktadır. Organik kimyada enantiyomerler (*R*) ve (*S*) konfigürasyonlarına sahiptir. Polarize ışık düzlemini sağa ya da sola çevirmeyen, yüzde oranları birbirine eşit olan enantiyomerler “rasemik karışımdır”. Enantiyomerik çiftlerin ayna görüntüleri üst üste çakışmadıkları için atomlarının, uzaydaki üç boyutlu dizilişleri farklıdır. Erime noktası, kaynama noktası, yoğunluk gibi fiziksel ve birçok kimyasal özellik her iki enantiyomer için de aynıdır. Ancak üç boyutlu uzayda atomlarının düzenlenmesine bağlı olarak farklı biyolojik aktivite gösterebilirler.

Günümüzde, çoğu ilaçlar tek tür stereoizomerik yapı içermektedir. Sebebi, diğer stereoizomerin, organizma üzerindeki olası olumsuz etkileşimi azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmaktır. Çünkü organizma, aracımızın özel anahtarı gibi, kendi kiralitesine uygun olan molekülleri tanır ve seçer. Yani, “kiral tanıma” gerçekleşir [2]. Bu nedenle ilaçlar, tek tür enantiyomer içermelidir. Talidomit trajedisi, bu konuda çok iyi bir örnektir. Talidomit için (*R*) enantiyomeri hamile

bayanlarda bulantı önleyici etki yaparken, (S) enantiyomeri bebekte sakatlıklar oluşumuna veya ölümlere sebebiyet verdiği bilinmektedir.



Şekil 1.3. Bazı enantiyomerler ve farklı etkileri

Biyolojik aktivitesi olan kiral bileşikler, aşağıdaki muhtemel etkilere sahiptirler:

- \* Yalnızca bir enantiyomer aktif, diğeri pasif olabilir,
- \* Her iki enantiyomer de aktif fakat çok farklı etkiler gösterebilirler,
- \* Her iki enantiyomer de benzer veya eşit aktiviteye sahip olabilir,
- \* Her enantiyomer aktif fakat etki türleri farklı olabilir (Şekil 1.3.).

Bütün bu sorunlara rağmen 1990 lı yılların başında, sentetik kiral merkez ihtiva eden ilaçların neredeyse %90' ı rasemik yapıdaydı. Bu durum tek tür enantiyomer içeren ilaçların sentezinin zorluğundan kaynaklanmaktaydı. Ancak olumsuz etkilerin bertaraf edilebilmesi için tek enantiyomerli ilaçların sentezi de zorunluydu. 1992 yılında FDA, Amerika' da, rasemik ilaçlar yerine tek tür enantiyomerlerden oluşan ilaçların üretilmesi için bir yönetmelik yayımladı. Stereoseçimli sentez zorunluluğu sayesinde istenilen sentezlerde çok ciddi artışlar oldu. 2000 yılındaki istatistiklere

göre enantiyosaf bileşiklerin satışı 123 milyar dolara ulaştı. Pazardaki bu müthiş pay, enantiyomerik saf bileşiklerin daha kolay yollarla sentezine olan ilgiyi arttırdı [3].

Biyolojik kaynaklı optikçe aktif bileşiklerin saf enantiyomerleri, genellikle izole edilebilir. Sentetik uygulamalarda ise bunu başarmak oldukça güçtür. Çünkü enantiyomerlerin fiziksel özellikleri aynıdır. Bu sebeple destilasyon veya yeniden kristallendirme gibi fiziksel yöntemler ile genelde ayrılamazlar. Bunun yanında enantiyomerler polarize ışığı farklı yönlerde çevirirler. Ancak bu durum, ayırıştırma yönünde genel bir yarar sağlamaz.

Birçok biyolojik molekül optikçe aktiftir ve bu aktivite, moleküllerin optikçe saflığına, yani enantiyomerik zenginliğine bağlı bir özelliktir. Bu nedenle gün geçtikçe enantiyoseçimli sentezin veya enantiyoseçimli reaksiyonların önemi artmaktadır, çünkü endüstriyel kimyada da kullanılan birçok teknik arasından enantiyoseçimli sentez yönteminin oldukça yararlı olduğu kanıtlanmıştır [4].

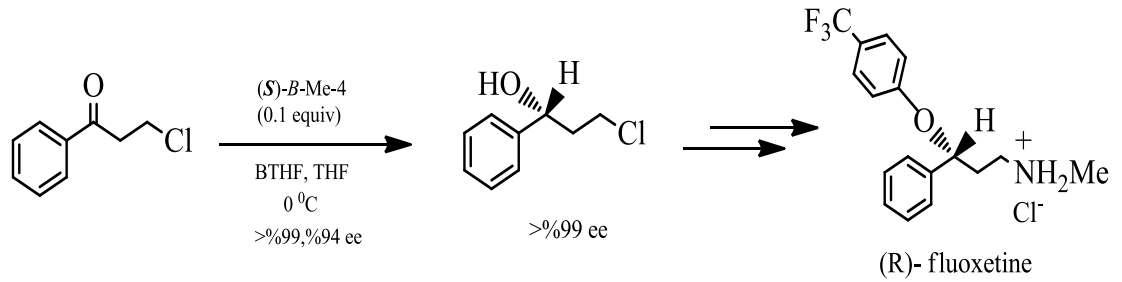
## **1.2. Enantiyoseçimli Sentez**

Enantiyoseçimli sentez, kiral moleküllerin üretilmesinde kullanılan organik sentezdir. Organik reaksiyonlarda enantiyoseçimli sentez, enantiyo-zenginleştirilmiş ürünlerin elde edilmesinde, özellikle tıbbî ve ziraî ilaç kimyasında oldukça önemlidir [5]. Enantiyoseçimli sentezin temel prensibi, kiral bir reaktif veya katalizör yardımıyla, reaksiyon sonrasında enantiyomerlerden sadece birinin tercihen oluşturulmasıdır. Kiral ligand veya katalizör, metal merkezinin seçiciliğini ve reaktivitesini düzenleyerek, olası iki enantiyomerden sadece birinin seçici olarak oluşumunu sağlar. Buradan hareketle geçmişten günümüze, endüstriyel öneme sahip pekçok kiral molekül sentezlemiş ve ilgili alanlarda kullanılmıştır [6].

Doğadaki biyolojik aktif moleküllerin birçoğunun enantiyosaf olması ve tıbbî tedavi ilaçlarının büyük bir kısmının enantiyosaf şekilde sentezlenmesi, kiralitenin önemini oldukça arttırmaktadır [1,5]. Bu nedenle, kiral katalizör kullanımıyla enantiyomerik bakımdan daha saf ürünlerin sentezi, farmasötik ve sentetik kimyada oldukça

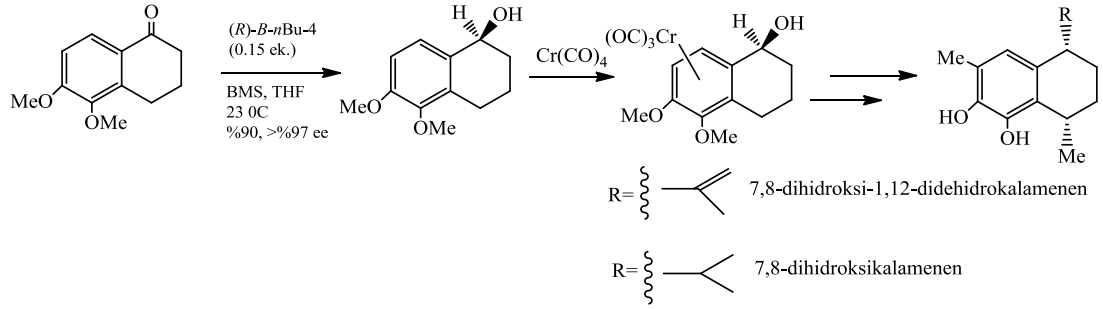
önemlidir [7]. Bu amaçla son yıllarda enantiyoseçimli sentezlerde kullanılmak üzere birçok kiral ligandın sentezi gerçekleştirilmiş ve başarıyla uygulanmıştır. Tıbbî ve zirâi kimyasal ilaçlar endüstrisinde, enantiyomerik saf kiral moleküllerin geliştirilmesi çok önemlidir ve bu enantiyo-zenginleştirilmiş moleküllerin hazırlanması için farklı olasılıklar mevcuttur [8].

İlaç moleküllerinin hazırlanmasında bu teknolojinin ilk kullanımı, çeşitli önemli ilaçların sentezlerini yayınlayan Corey tarafından olmuştur. İlk başarılı çalışması fluoksetin'in (fluoxetine) saf bir enantiyomerinin sentezidir. Bu ürün *Prozac*® marka adı altında pazarlanan bir antidepresandır.



Şekil 1.4. (R)- fluoxetine bileşiğinin enantiyoseçimli sentez ile saf enantiyomer şeklinde sentezi [9].

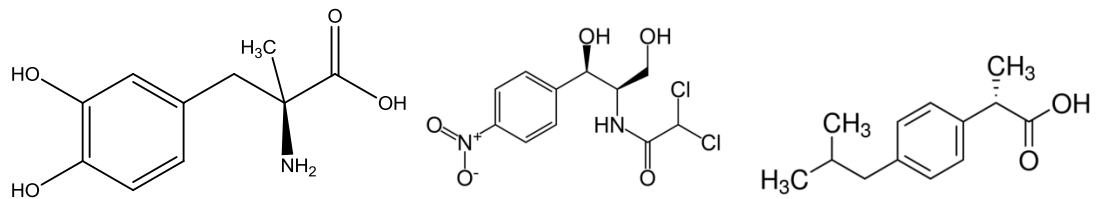
Fluoksetin sentezinde olduğu gibi kalp rahatsızlıklarında kullanılan bir  $\beta$ -adrenoreseptör öncüsü olan isoproterenolün her iki enantiyomeri, astım ve bronşit hastalıklarında çok kullanılan (R)-denopamine ve (R,R)-formoterol, histamin antagonisti olan (S)-carbinoxamine, Merck firması tarafından üretilen, antiritmik bir madde olan MK-499 ve aynı şekilde Pfizer firması tarafından üretilen bir antidepresan olan sertralin (Lustral®) üretimlerinde, kiral sekonder alkoller başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Sertralin, doğal madde sentezlerinde başlangıç maddesi veya ara ürün olarak da kullanılabilir. Örneğin antiinfektif bileşikler olan 7,8-dihydroxycalamenene ve 7,8-dihydroxy- 1,12-didehydrocalamenene bu şekilde sentezlenmişlerdir [9].



Şekil 1.5. Antiinfektif bileşikler olan 7,8-dihydroxycalamenene ve 7,8-dihydroxy-1,12- didehydrocalamenene sentezi [9].

Bir stereojenik merkezin oluşumunu kontrol etmek için iki olası yöntem mevcuttur. Bu yöntemler, “ayırışma yöntemi” ve “sentetik yöntem”dir. Ayırışma metodu, diastereomerik, kinetik, dinamik, kromatografik ve enzimatik stratejiler içerir. Klasik ayırışma, rasemik karışımdan veya bunlardan türetilmiş diastereomerlerin oluşumu yoluyla, bir enantiyomerin tercihli kristalizasyonu anlamına gelir.

$\alpha$ -metil-L-DOPA [10,11] ve kloramfenikol [12] gibi ticari ilaçların büyük bir kısmı bu yöntemler ile üretilmektedir. Ayırışma rolünü gösteren başka bir örnek, non-steroid antienflamatuar (NSAID) ilaçlarından en çok bilinen üyesi (*S*)-ibuprofen üretimidir [13].

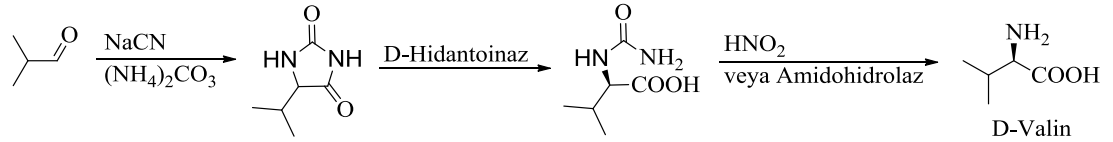


Şekil 1.6.  $\alpha$ -metil-L-DOPA, kloramfenikol ve (*S*)-ibuprofenin molekül yapıları

Kinetik ayırışma, kimyasal reaksiyonların içerisindeki iki enantiyomerin farklı reaksiyon oranlarıyla açıklanabilir. Teorik olarak, oran farkı yeterince büyükse yalnızca bir enantiyomer dönüştürülür. İdeal ayırışma işleminde bir enantiyomer substrat ile reaksiyonda iken istenmeyen enantiyomer ortamda rasemize edilir. Bu

ayrışma, “dinamik kinetik ayrışma” olarak adlandırılır ve sonuçta istenen enantiyomere %100 dönüşüm olur.

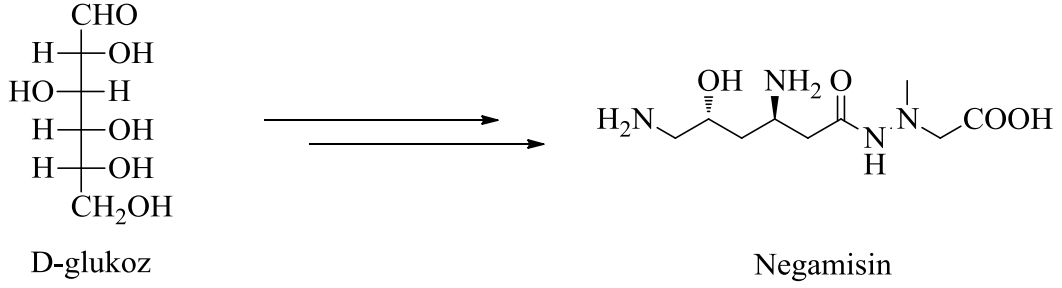
Esteraz ve lipazlar gibi bazı enzimler; rasemik alkollerin, esterlerin, amidlerin, aminlerin vb. ayrışmalarında kullanılır. Eğer klasik diastereoizomerik ayrışma ile karşılaştırılırsa, enzimatik ayrışma; seçicilik ve çevre açısından uygundur. D-Valin, fluvalinat, piretroid insektisit sentezi için bir yapı taşıdır ve hidantoin’in enzimatik dönüşümünün ardından Bucherer-Bergs reaksiyonu ile izobütiraldehit’den üretilir (Şekil 1.7.) [14, 16].



Şekil 1.7. Enzimatik ayrışma üzerinden D-Valin sentezi

Alternatif olarak, sentetik yöntemler; “biyolojik ve kimyasal yöntemler” içermektedir. Biyolojik yöntemler gelecekte hızlı gelişim için en umut verici yöntemler olabilir. Ancak, birçok enzimin dar substrat özgüllüğü ve yenilenebilmesi için yardımcı faktöre ihtiyacı olması, üstesinden gelinmesi gereken sorunlardır.

Kimyasal yöntemler günümüzde, stereojenik merkez elde etmede en popüler yöntemlerdir. Kimyasal metotların en önemlilerinden biri, “kiral havuz” olarak adlandırılan grupta bulunan, amino asitler, terpenler, karbonhidratlar ve alkaloidler gibi bileşiklerin türevlendirilmesidir. D-glukoz’dan üretilen Negamisin, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (Şekil 1.8.) [15].



Şekil 1.8. D-Glukoz'dan Negamisin sentezi

Enantiyoseçimli reaksiyonların büyük bir çoğunluğu kiral yardımcıları kullanılarak gerçekleştirilir [16]. Kiral yardımcıları, temel olarak, substratta bulunan kiral grup ile molekül içi bir reaksiyon vererek, kiral bir ürünün oluşumunu sağlarlar. Kiral yardımcı grup, reaksiyonu yönlendirmek için kiral olmayan bir substrata etki edebilir ve reaksiyon sonucunda ortamdan ayrılabilir. Bu yol kullanılarak, akiral bir substratın, kiral bir ürüne dönüşümü sağlanabilir. Bu yöntemin kullanışlı bir özelliği, kiral yardımcıının ikinci bir stereomerkezi bulunması sonucunda enantiyomer olmayan fakat diastereomer olan ve reaktifin, alternatif yollardan reaksiyonu ile oluşan iki ürünün mümkün olmasıdır. Bu durumda, reaksiyonun diastereoseçimliliği orta düzeyde olsa bile, başlangıç üründeki istenmeyen diastereomer, kristalizasyon veya kromatografi ile uzaklaştırılabilir. Böylece, kiral yardımcıının uzaklaştırılmasından sonra son ürün çok yüksek bir enantiyomerik aşırılık ile elde edilebilir [17].

Stereojenik merkez oluşturmanın bir başka yolu da kiral reaktiflerin kullanımıdır. Mevcut kiral reaktiflerin genel bir uygulanabilirlikleri yoktur. Kiral reaktiflerin stokiometrik miktarlarına ihtiyaç duyulması, bu konuda bir dezavantajdır. Reaksiyon %100 seçici değilse, diastereomer olmayan, istenen enantiyomerin saflaştırılması zordur. Fakat yine de enantiyomerler elde edilebilmektedir.

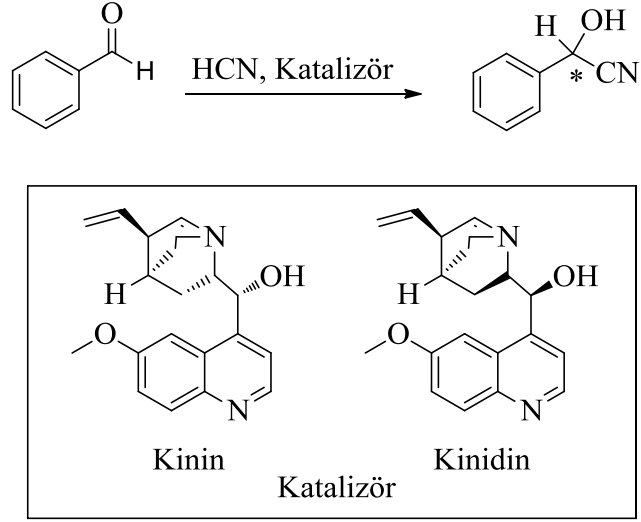
Tüm metotlar arasında, stereojenik merkez oluşturma yollarından en geniş kullanıma sahip olan enantiyoseçimli katalizdir. En büyük avantajı sadece katalitik miktarlarda kullanılacak olan kiral katalizör gerektirmesidir. Enantiyoseçimli kataliz üç ana başlıkta incelenir: “Biyokataliz, organokataliz ve geçiş metal katalizi”.



Enantiyoseçimli dönüşümlerde, hidrolazlar, transferazlar, liyazlar ve izomerazlar gibi biyolojik katalizörler kullanılabilir. Aldolazlardan spesifik bir tür olan liyazlar, C-C bağ oluşumlarını katalizleyen reaksiyonlarda çok kullanışlıdır. Bu enzimler, aminoşeker ve tiyoşeker gibi yeni sakkarit sentezi için kullanılmaktadır [19,20]. Biyokatalizörler genellikle yüksek enantiyoseçimliliği sağlasa da bazı organik çözücülerde etkisiz olmasından dolayı kısıtlanmışlardır. Bu kısıtlanma modifiye biyokatalizörlerin geliştirilmesi ile aşılabilir [21,22].

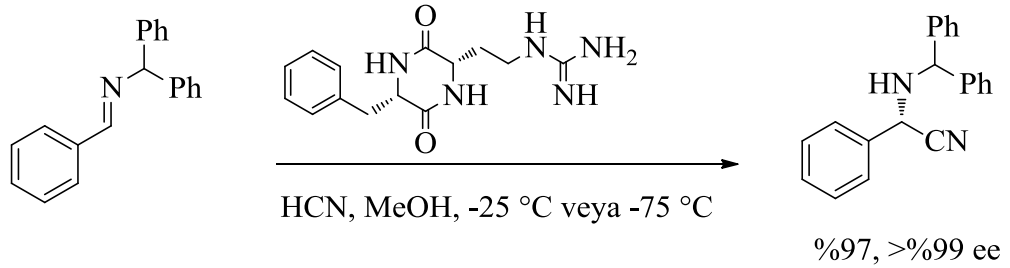
Organokatalizde, katalizör olarak kiral bir organik molekül rol oynar. Bu tip katalizin uygulamaları arasında; C=C, C=N ve C=O bağlarına nükleofilik katılma, örnek olarak, moleküller arası Michael katılması, iminlerin hidrosiyantasyonu, aldol reaksiyonları ve siklo-katılma reaksiyonları verilebilir. Özellikle karbonil grubuna nükleofilik katılma, hem organik sentez hem de organik kimya için çok önemlidir. Ki bu katılmalarda temel amaç yeni bir veya birden çok kiral ve rasemik olmayan merkez oluşturmaktır [3].

İlk kez organokatalizörün kullanıldığı bu alandaki ilk çalışmayı Bredig 1908 yılında yapmıştır. Bredig, katalizör olarak optikçe aktif bir alkaloid (kinin veya kinidin) varlığında benzaldehit ve HCN'nin reaksiyonundan mandelonitril'in enantiyoseçimli sentezini başarmıştır (Şekil 1.9.). Buradaki seçicilik %10'dan daha düşük bir değere sahip olmasına karşın azot içerikli bir katalizörün kullanıldığı enzimatik olmayan ilk katalitik enantiyoseçimli reaksiyon olması nedeniyle oldukça önemlidir [23].



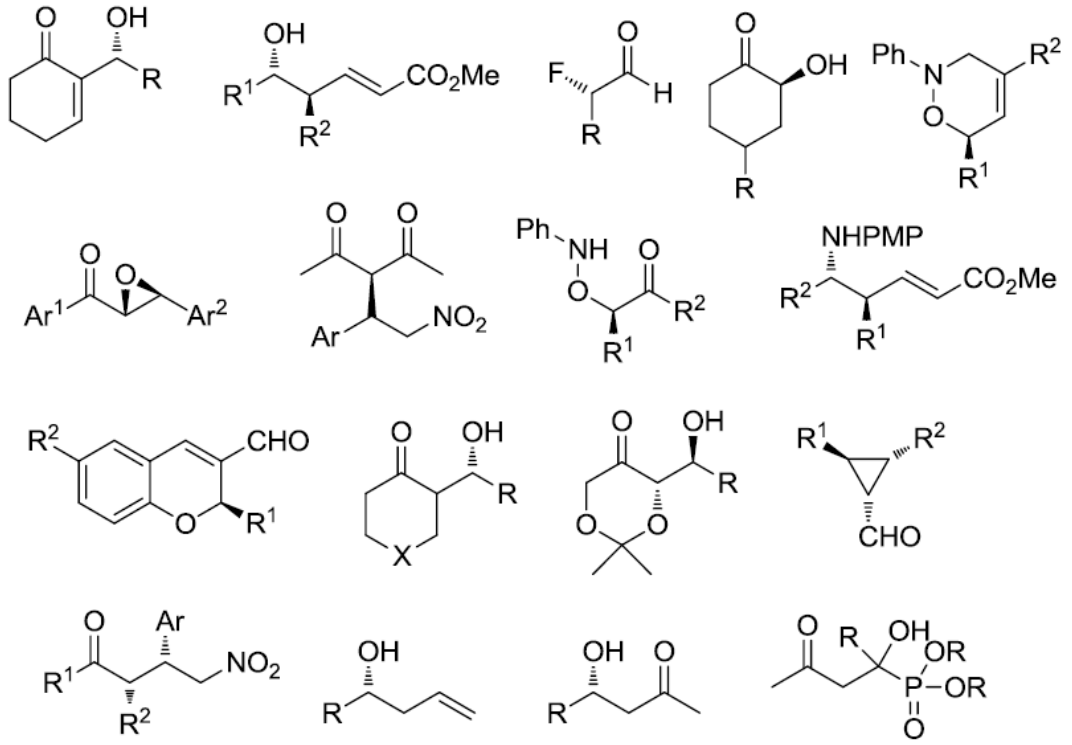
Şekil 1.9. Organokatalitik bir reaksiyonda kullanılan ilk kiral katalizör

Kiral bir siklik dipeptit (diketopiperazin)'in organokatalizör olarak kullanıldığı enantiyoseçimli Strecker reaksiyonu bu konuda verilecek bir başka örnektir (Şekil 1.10.) [24,25].



Şekil 1.10. Diketopiperazin katalizli enantiyoseçimli Strecker reaksiyonu

Organokatalizör kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucu elde edilen ürünlere bakıldığında metal kompleksli katalizlenen reaksiyonlarda elde edilen ürünlerin elde edilebildiği ve ilerleyen zamanlarda bu alanda yapılan çalışmalar ile bu ürün yelpazesinin ve reaksiyon çeşitliliğinin (epoksidasyon, florlaştırma, allilik alkol sentezi, konjuge katılmalar, alkilasyon, karben katılması) artması beklenebilir.



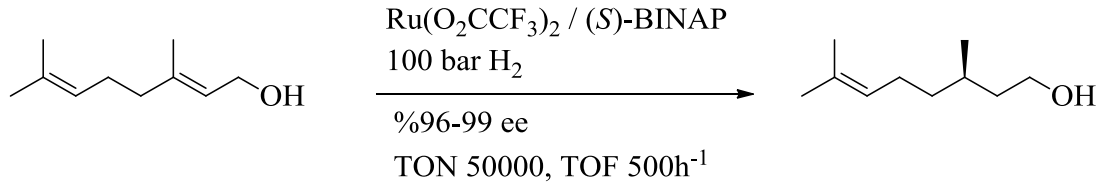
Şekil 1.11. Organokatalizör kullanılarak sentezlenmiş bazı bileşikler

Organokatalizörlerin veya metal bağlı ligandlardan elde edilen komplekslerin katalizör olarak kullanımında;

- \* katalitik miktarda kullanılması
  - \* doğal kaynaklardan ulaşılabilir olması
  - \* ekonomik olması
  - \* kolay sentezlenebilirliği
  - \* katalizörün geri kazanılabilirliği
  - \* farklı reaksiyon türlerinde uygulanabilirliği
- en önemli faktörlerdir [18].

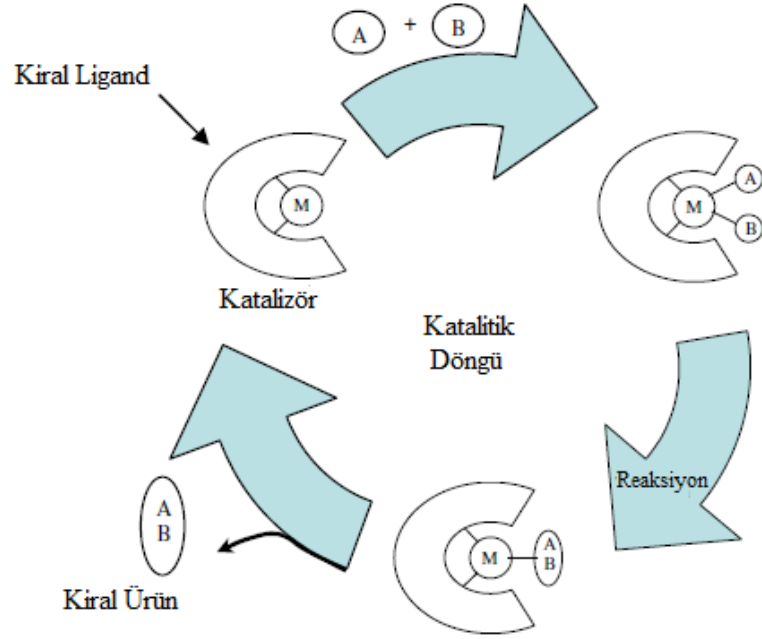
Günümüzde, optikçe aktif bileşiklerin sentezinde enantioseçimli geçiş metal katalizi etkili ve dikkate değer bir yaklaşım olarak ortaya çıkmaktadır [26]. Yüksek aktivite ve enantioseçimlilik elde etmek için, geliştirilen kiral ligand ile geçiş metalinin uyumu önemlidir. Geçiş metal katalizli enantioseçimli reaksiyonlarda, yüksek

seçicilik ve aktivite elde edebilmek için en önemli unsur, uygun kiral ligand seçimidir. Yeni geliştirilen ligandın geçiş metali ile oluşturduğu kompleksdeki sterik ve elektronik özellikleri ise enantiyoseçimli reaksiyonun başarısını doğrudan etkilemektedir. Çekici parametrelere sahip bir ligand (hava ve neme karşı kararlı olan, türevlendirilebilen, düz ve kolay çoğaltılabilen, yüksek seçicilik, TON ve TOF gibi katalizör performansı iyi olan) literatürde en iyi ligandlar sınıfında yerini alacaktır [27]. Endüstriyel ölçekte Takasago tarafından yapılan sitronellol sentezi, enantiyoseçimli hidrojenasyona bir örnektir (Şekil 1.12.) [28].



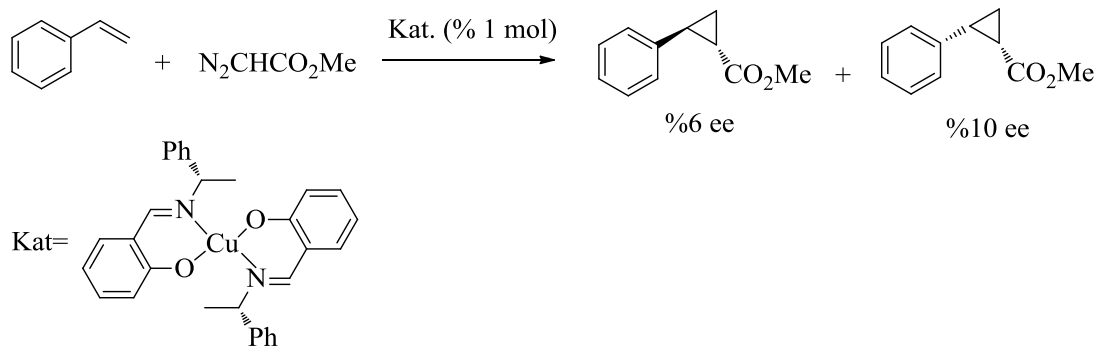
Şekil 1.12. (*R*)-sitronellol'ün endüstriyel sentezi

Enantiyoseçimli katalizin döngüsü Şekil 1.13.'te gösterilmiştir. A ile B arasındaki koordinasyonu metal ligand gerçekleştirir. A ile B, reaktif ve substrattır. Bu ikisi metal ligand yardımıyla koordine olarak (*R*) veya (*S*) enantiyomerlerinden birine dönüşmektedir. Küçük miktarlarda iyi dizayn edilmiş kiral katalizör, A ve B'den yüksek seçicilik ve miktarda kiral AB ürününü kombine edebilir. Çeşitli imkânlarla kiral organometalik katalizörlerin kullanılması bu amaç için güçlü bir yöntemdir.



Şekil 1.13. Kiral bir geçiş metal katalizi için katalitik döngü

1966 yılında Nozaki ve Noyori, ilk kez bakır-katalizli siklopropanasyon reaksiyonunu gerçekleştirdiler (Şekil 1.14.) [29]. %10 ee gibi enantiyoseçimlilik bulmalarına rağmen bu çalışma, enantiyoseçimli katalizde yapılacak olan araştırmaların önünü açmıştır.

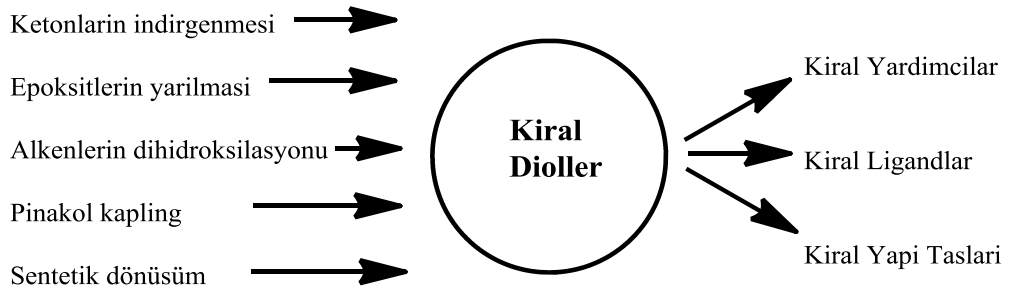


Şekil 1.14. İlk Cu-katalizli enantiyoseçimli siklopropanasyon reaksiyonu

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

Enantiyoseçimli sentezlerde;  $\alpha$ -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 yardımcı/ ligandlarda bulunan C<sub>2</sub>-simetri eksenini, diastereomerik geçiş komplekslerinin oluşumunu en aza indirgeyerek, seçicilikte çok önemli bir fonksiyon sağlamaktadır [30]. Bu özellikleri bakımından C<sub>2</sub>-simetrik ligandlar enantiyoseçimli sentez çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır.

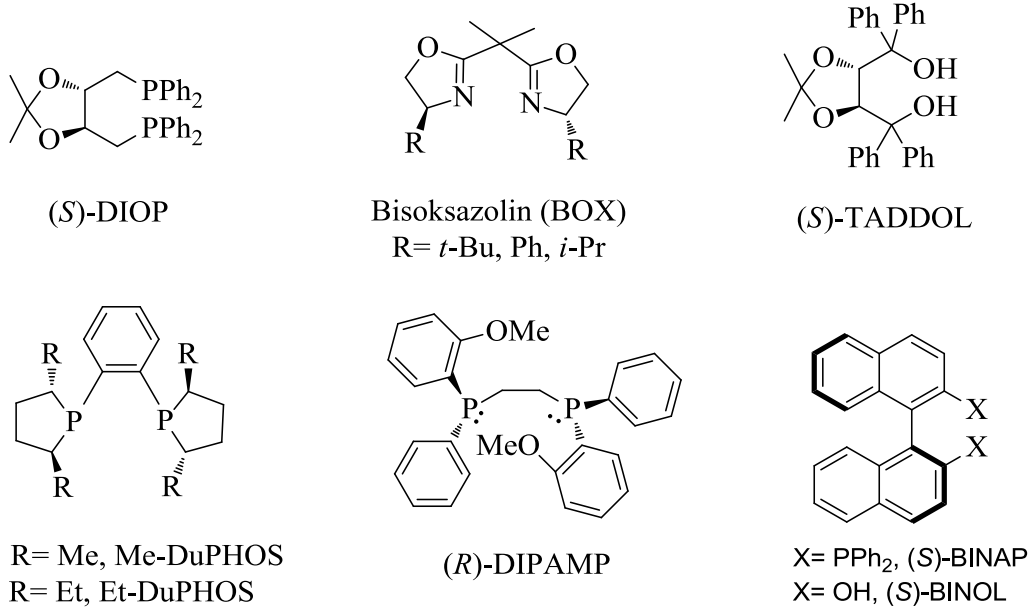
Bunlar içerisinde özellikle “C<sub>2</sub>-simetrik kiral dioller”, önem arz etmektedir. C<sub>2</sub>-simetrik kiral diollerin sentetik eldesi ve özetle kullanım amaçları şöyle verilebilir (Şekil 1.15):



Şekil 1.15. Kiral diollerin eldesi ve kullanım amaçları

C<sub>2</sub>- simetrik kiral diollerin geniş bir bölümünün sentez yöntemlerine baktığımızda özellikle enantiyoseçimli indirgenme, epoksit yarılmaları, alkenlerin dihidroksilasyonu ve sentetik dönüşüm göze çarpmaktadır. Kiral diollerin, kiral yardımcı ya da kiral ligand olarak kullanılması, pekçok önemli reaksiyon türleri için çok değerlidir [31].

Enantiyoseçimli reaksiyonları yüksek enantiyoseçimlilikle veren kiral ligandlar, “öncelikli kiral ligandlar” olarak adlandırılır. Bazı öncelikli kiral ligandlara DIOP [32], DIPAMP [33], BINAP [34], DuPHOS [35], TADDOL [36], bisoksazolinler (BOX) [37,38,39] örnek olarak verilebilir (Şekil 1.16.).

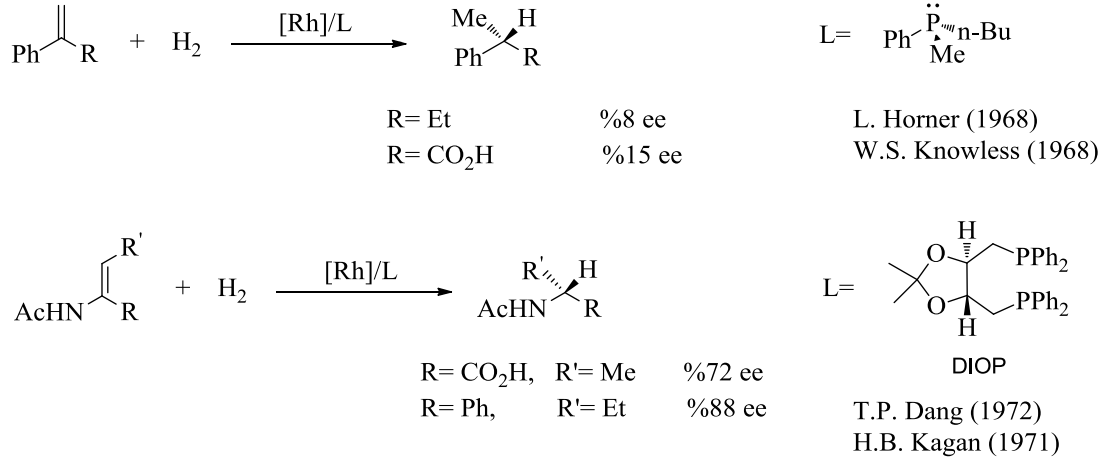


Şekil 1.16. Öncelikli C<sub>2</sub>-simetrik kiral ligandlar

1873 yılında ilk kez rasemik hali von Richter tarafından sentezlenen ve yüksek sıcaklıklarda kararlı olan C<sub>2</sub>-simetrik kiral BINOL, çeşitli türevleri ile birlikte aksiyal kiral ligandlar arasında enantiyoseçimli indüksiyonlarda en çok uygulama alanı olanıdır ve oldukça geniş 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 stereoisomer meydana gelmektedir. Bu stereoisomere “atropizomer” denilmektedir. BINOL türevlerinin enantiyomerlerinin, enantiyoseçimli ayırma ile ayrılarak saflaştırılmaları hakkında sentetik yöntemlerinin geliştirilmesi son yıllarda organik kimyanın önemli araştırma sahalarından biri haline gelmiştir [40].

Kiral bir ligand ile RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (Wilkinson katalizörü) kombine edilerek kullanılan ilk enantiyoseçimli reaksiyonlardan biri enantiyoseçimli hidrojenasyondur [41]. Horner [42] ve Knowles [43] birbirinden bağımsız olarak yaptıkları Rh-katalizli hidrojenasyon reaksiyonunda, kiral fosfan ligandı denemişler fakat bu enantiyoseçimli indirgeme, enantiyoseçimlilik bakımından yetersiz kalmıştır (Şekil 1.17.). Dört yıl sonra, C<sub>2</sub>-simetrik kiral DIOP gibi bir şelat ligandın kullanımı ile

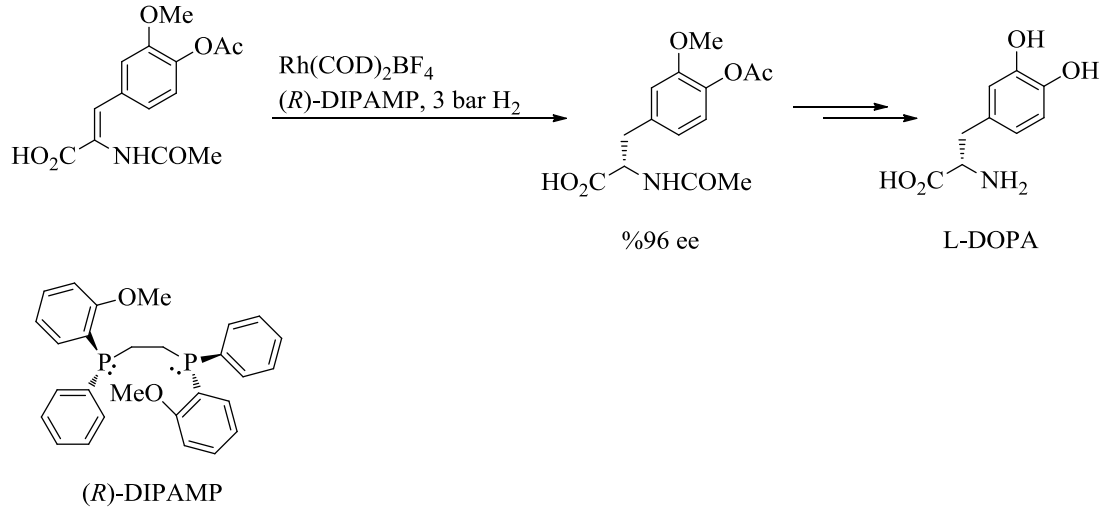
yüksek enantiyoseçimlilik elde edilmiştir (Şekil 1.17.) [35,44]. DIOP,  $C_2$ -simetrik ligand için ilk örnektir [37,39].



Şekil 1.17. Rh-katalizli enantiyoseçimli hidrojenasyon üzerine ilk çalışmalar

DIOP ligandının enantiyoseçimli indirgemedeki mükemmel başarısı, yeni  $C_2$ -simetrik ligandların geliştirilmesi için yol gösterici oldu. İlk ve önemli gelişmelerden birisi Knowles tarafından geliştirilen DIPAMP ligandıdır [36,45]. Bu ligand, Parkinson hastalığının tedavisinde olumlu etki gösteren L-DOPA'nın endüstriyel enantiyoseçimli sentezinde kullanıldı ve mükemmel enantiyoseçimlilik gösterdi (Şekil 1.18.). Böylece, enantiyoseçimli sentezin endüstriyel anlamdaki önemi ortaya çıktı.





Şekil 1.18. Monsanto yöntemi ile enantiyoseçimli hidrojenasyon üzerinden L-DOPA sentezi

#### 1.4. Enantiyomerik Saflığın Belirlenmesi

Enantiyomerik saflık kontrolü çok önemli ve gerekli bir analiz yöntemidir. Özel bir işlem uygulanmadığında genellikle laboratuvarında bileşikler rasemik halde sentezlenirler. Hâlbuki aynı bileşikler, doğada serbest veya bağlı olarak var iseler, (*R*) veya (*S*) enantiyomerleri halinde bulunurlar. Doğada kurulmuş olan bu dengeye göre, bu enantiyomerlerden birisi faydalı iken, diğer konfigürasyonun zararlı olabilme potansiyeli vardır. Besin, ilaç gibi doğal kimyasalların kullanıldığı sektörlerde bu enantiyomerik saflık kontrolü gerekli hale gelmiştir. Ayrıca, maddeler tabiattan izole edilirken veya laboratuvarında sentezlendikten sonra, doğal yapılarını koruyup korumadıkları yani söz konusu bileşiklerin enantiyomerik saflıkları kontrol edilmelidir, çünkü kiral özellik yanlış bir işlem sonucu kolayca kaybolabilmekte ve bileşikler kendilerine has özelliklerini kaybedebilmektedirler. Enantiyomerik saflığın tayini için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır [46].

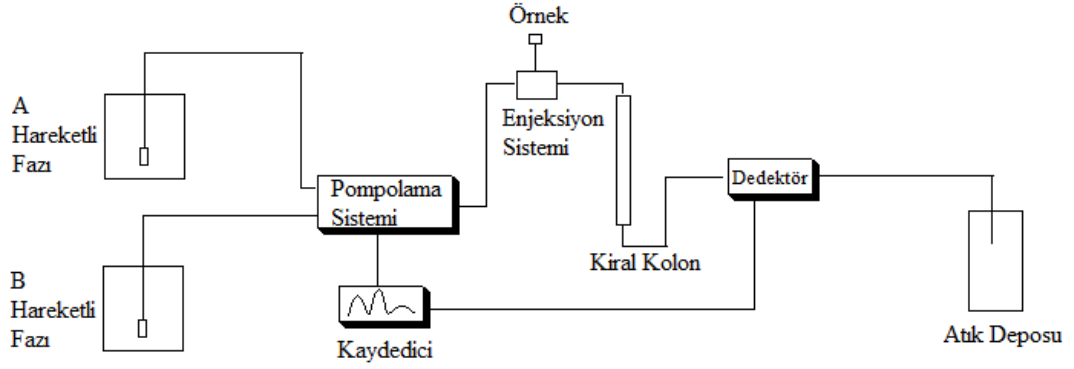
### 1.4.1. Kiral Kromotografik Yöntemi

Bu yöntem, eser miktardaki safsızlıklardan etkilenmediği, hızlı ve kolay bir yöntem olduğu için enantiyomerik karışımların ayrılmasında tercih edilmektedir. Başlıca; gaz kromatografisi (GC) ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. Her iki yöntemde de enantiyomerik saflığı yüksek kiral dolgu maddesi ile doldurulmuş kiral kolonlar kullanılır. Enantiyomerler, kiral sabit faz ile etkileşime girerek farklı zamanlarda ayrılırlar.

Yüksek performanslı sıvı kromatografisinde (HPLC), bir çözücüde çözünmüş olan bileşenler, hareketsiz sıkı bir faz içeren kolon içinden, yüksek basınçlı pompa ile gönderilen hareketli faz yardımı ile geçmeye zorlanırlar. Hareketli faz içindeki bileşenler, durgun ve sıkı faza karşı farklı ilgilerinden dolayı değişik hızlarda ilerleyerek kolondan farklı zamanda çıkmaktadır. Kolonun çıkışına yerleştirilen uygun bir dedektör yardımıyla farklı zamanlarda kolondan ayrılan maddeler sırasıyla belirlenerek kaydedilir. Yüksek hızlı ayrımların yapıldığı bu işleme, “yüksek performanslı (basınçlı) sıvı kromatografisi” denmektedir [54].

Yüksek performanslı sıvı kromatografi sisteminin birimleri ve özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

- i. Hareketli/Taşıyıcı Faz Depoları
- ii. Taşıyıcı Faz Hareket Birimi; Pompa Sistemi
- iii. Enjeksiyon (Numune yükleme) Sistemi
- iv. Ayırma Birimi; Kiral veya analitik kolon
- v. Ölçüm Birimi; Dedektör
- vi. Yazım Birimi; kaydedici
- vii. Atık deposu

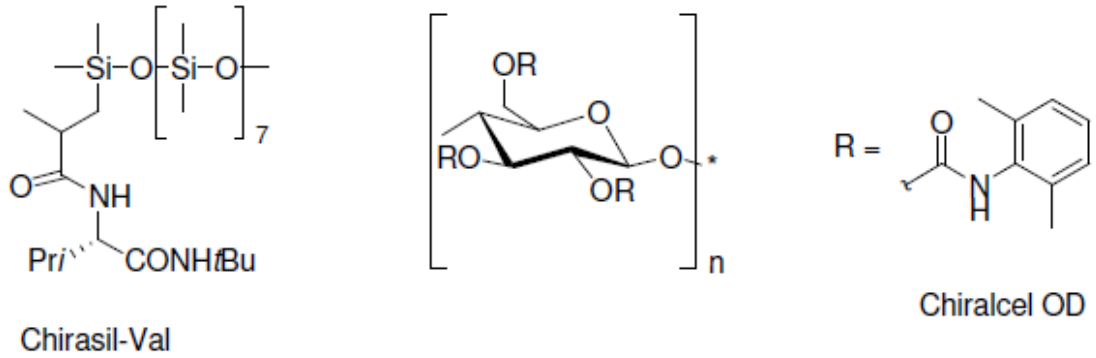


Şekil 1.19. HPLC cihazı akış şeması [51]

Hareketli fazın akış hızı ayırma süresince aynı olmalıdır. Durgun fazda bozunma ve tıkanıklık, basınçta ve akış hızında değişikliğe neden olabilir. Pompa sisteminin düzgün çalışabilmesi için bu sistemin içerisinde hava kabarcığının olmamasına dikkat edilmelidir. Pompa yürütücü fazı deposundan alarak ilk önce enjeksiyon sistemine gönderir. Enjeksiyon sistemi otomatik veya manuel olmak üzere iki farklı şekilde olabilmektedir. Manuel olan bir sistemde örneğin enjeksiyon işleminin kolaylıkla yapılabilmesi ve çözücü akışının enjeksiyondan etkilenmemesi için analiz edilecek örnek çok uçlu bir valfe gönderilir. Bu valf yardımıyla numunenin bulunduğu hareketli fazın kolona doğru taşınması sağlanır.

HPLC kiral kolonlar, içerisinde bulunan kiral dolgu maddeleri sayesinde, numunede bulunan enantiyomerlerin gerekli uygun koşullar sağlandığında birbirlerinden farklı zamanda gelmesini sağlar. Uygun şartların sağlanması; yürütücü çözücünün polaritelerine, uygun kiral dolgu maddeleri bulunan kolona, çözücü akış hızına, dalga boyuna ve sıcaklığa bağlıdır. Ayrılan enantiyomerler bir spektroskopik sistem yardımıyla analiz edilir. Ayrılan enantiyomerler UV ve görünür bölge ışını geçirebilen bir numune hücrelerinden geçirilir [52].

Şekil 1.20.'de HPLC için yaygın olarak kullanılan Chiralcel OD kiral kolon dolgu maddesi ile GC için yaygın olarak kullanılan Chirasil-Val kiral kolon dolgu maddelerinin yapıları verilmiştir [50].



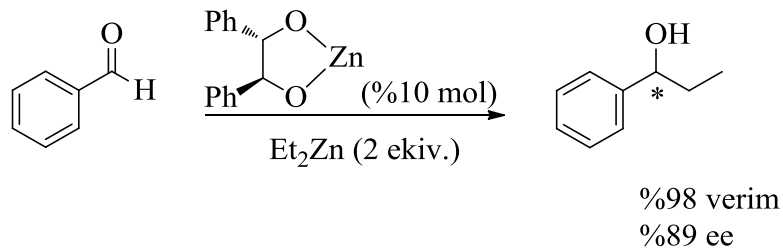
Şekil 1.20. Kiral sabit faz kolon dolgu maddeleri için örnekler

## 2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

### 2.1. $C_2$ -simetrik Kiral Diollerin Enantiyoseçimli Dietilçinko Katılma Reaksiyonlarında Uygulamaları

Rosini ve arkadaşları  $C_2$ -simetrik (*S,S*)-1,2-difeniletan-1,2-diol'ü enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonlarında kirial ligand olarak bu alanda ilk çalışmalarını 1990 yılında gerçekleştirmişlerdir [53].

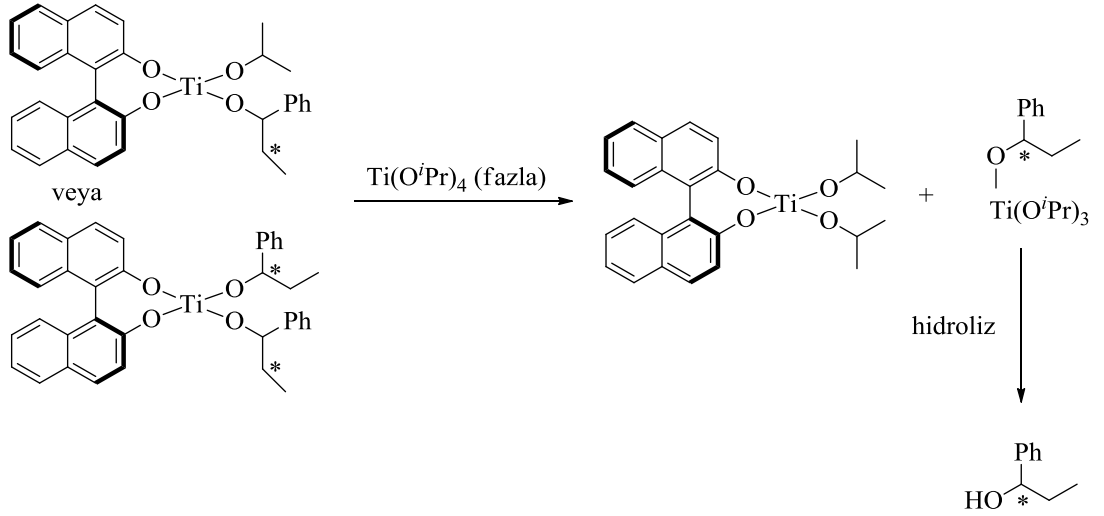
Prasad ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, (*S,S*)-1,2-difeniletan-1,2-diol'den türetilmiş çinko/magnezyum/bor metallere bağlanması ile oluşturulmuş dialkoksit türevlerinin, aromatik aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonundaki aktivitesini incelemişlerdir. En iyi sonucu,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



Şekil 2.1. Çinko-dialkoksit katalizli dietilçinko katılması

Bunun yanında kullanılan  $\text{Et}_2\text{Zn}$  miktarı azaltıldığında (2.0 ekivalentten 1.2 ekivalente) verim (%89) ve enantiyoseçimliliğin (%87) düştüğünü gözlemlemişlerdir [54].

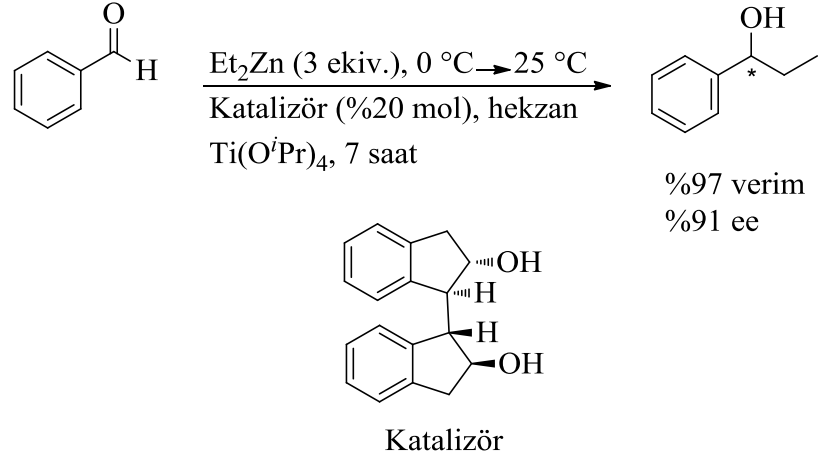
Zhang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, (*S*)- veya (*R*)-binaftol kiral diollerinin, titanyum tetraizopropoksit ile ön kompleksleşmesini takiben aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılmasını *in situ* olarak gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.2.). Çalışmalarında farklı şartlar denemişlerdir. (*S*)-BINOL/ $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  oranının seçiciliğe etkisi, sıcaklık ve çözücü etkilerini kıyaslamışlardır. Deneysel verilere göre kullanılan çözücünün polaritesi arttıkça seçicilik de artmıştır. (*S*)-BINOL/ $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  oranı 1/14 iken seçicilik %89 ee, 1/7 olduğunda seçicilik %92 ee olarak hesaplanmıştır. Sıcaklığın seçiciliğe etkisini de inceleyen grup, en iyi sonucu  $-78^\circ\text{C}$ 'de %95.6 ee ile almışlardır. Sıcaklık arttıkça seçicilik düşmüştür [55].



Şekil 2.2. (*S*)- veya (*R*)-BINOL'ün  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  ile ara kompleks üzerinden 1-fenilpropanol'ü oluşturması

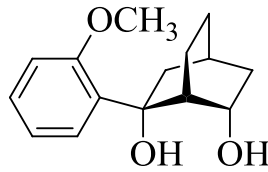
Xiao-wu ve arkadaşları, yeni bir kiral  $C_2$ -simetrik Ti-diol metal kompleksi geliştirmişler ve bu kompleksin, çeşitli aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılmasındaki aktifliklerini belirlemişlerdir (Şekil 2.3.). En iyi enantiyoseçimliliği (%99 ee) 3-klorobenzaldehyt ile 3-nitrobenzaldehyt substratlarından oluşan sekonder

alkollerden almışlardır. Bunun yanında benzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 2-metoksibenzaldehit ve 3-metoksibenzaldehit başlangıç bileşiklerinin kullanıldığı ve bunlardan oluşan sekonder alkollerin enantiyoseçimlilikleri sırası ile %91 ee, %97 ee, %94 ee, %96 ee gibi çok iyi sonuçlar elde edilmiştir [56].



Şekil 2.3. Diol-Ti kompleksleşmesi ile enantiyoseçimli dietilçinko katılması

Cecilia ve arkadaşları, kiral bisiklik dioller olan, bisiklo[2.2.2]oktan-diol ve bisiklo[2.2.1]heptan-diol bileşiklerinin farklı grupların takıldığı sentezlerini gerçekleştirmişler ve 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 almışlardır (Şekil 2.4.) [57].



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

### 3. MALZEME VE YÖNTEM

#### 3.1. Kullanılan Cihazlar

IR Spektrofotometresi	: Perkin-Elmer Spectrum 65FT-IR Spektrofotometresi
NMR Spektrofotometresi	: Varian Mercury 400 MHz Spektrofotometresi
UV-Vis Spektrofotometresi	: PG-T80+ UV-Vis Spektrofotometresi
Kütle Spektrofotometresi	: Micromass Quatro LC/ULTIMA LC-MS/MS ve Bruker Daltonics MALD-TOF
Polarimetre	: Krüss P3000
Analitik Terazı	: Denver Analitik Terazı
Erime Noktası Cihazı	: Thermo Scientific 9200 Erime Noktası
Isıtmalı Soğutmalı Sirkülasyonlu Su Banyosu (Kriyostat Cihazı)	: Polyscience AD07R-40-A12E Modeli
HPLC Cihazı	: VWR Hitachi Serisi ve Dionex 3000 UHPLC

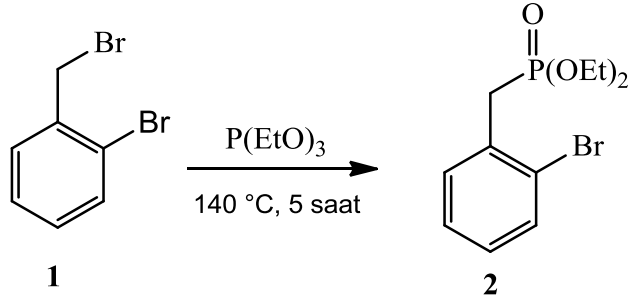
#### 3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada sentez için kullanılan kimyasal maddeler: Azot gazı, benzoil peroksit, kuru  $\text{CaCl}_2$ , dietil eter, etanol, n-hekzan, potasyum karbonat, tetrakstrifenilfosfinpalladyum, tetrahidrofuran, diklorometan, fenilboronik asit, hidroklorik asit, fosfor pentaoksit, silikajel, preparatif TLC, potasyum bromür, tersiyer butil alkol, potasyum tert-butoksit, etil asetat, toluen, sodyum sülfat, palladyum klorür, distile su, benzaldehit, 1-naftaldehit, 3-kloro benzaldehit, 2-metoksi benzaldehit, 3-metoksi benzaldehit, metalik sodyum, N-bromo süksinimit, karbon tetraklorür, trietilfosfit, 3,5-dibromo benzaldehit, AD-mix- $\beta$ , metansülfonamit, sodyum sülfat.

Kullanılan çözücüler standart yöntemle göre saflaştırılmıştır [58].

### 3.3. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

#### 3.3.1. 1-Dibromo-2-(dietilfosfonil)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> varlığında 2-bromobenzilbromür (1) (8,519 g, 34,09 mmol) konuldu. Üzerine P(EtO)<sub>3</sub> (11,53 g, 12,04 ml, 68,18 mmol) eklendi ve balonun ağzına geri soğutucu yerleştirildi. Geri soğutucunun üstüne azot gazı ile dolu balon takıldı. Bu karışım, 140 °C'de karıştırılmaya başlandı. Reaksiyon içeriği ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. 5 saat sonunda reaksiyon tamamlandı. Çözücü uçuruldu. Vakumda kurutuldu. Kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 10,12 g (% 97 verim) sarı yağsı saf ürün (2) elde edildi [59].

<b>Formül</b>	: C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> PO <sub>3</sub> Br
<b>Molekül ağırlığı</b>	: 306,93 g/mol
<b>R<sub>f</sub></b>	: 0,60 (SiO <sub>2</sub> , 5/5: Hekzan/EtOAc, UV aktif, KMnO <sub>4</sub> ).
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	: (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1.27 (t, <i>J</i> = 7.05 Hz, 6H), 3.42 (d, <i>J</i> = 22.0 Hz, 2H), 4.01–4.12 (m, 4H), 7.07–7.17 (m, 1H), 7.25–7.37 (m, 1H), 7.45–7.51 (m, 1H), 7.55–7.62 (m, 1H) ppm.
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	: (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 16.3 (d, <i>J</i> <sub>C-P</sub> = 6.05 Hz, 2xCH <sub>3</sub> ), 33.4 (d, <i>J</i> <sub>C-P</sub> = 138.0 Hz, CH <sub>2</sub> ), 62.2 (d, <i>J</i> <sub>C-P</sub> = 6.7 Hz, 2 xCH <sub>2</sub> ), 124.9 (d, <i>J</i> <sub>C-P</sub> = 4.9 Hz, C), 127.4 (d, <i>J</i> <sub>C-P</sub> = 3.4 Hz, CH), 128.5 (d, <i>J</i> <sub>C-P</sub> = 3.5 Hz, CH), 131.6 (d, <i>J</i> <sub>C-P</sub> = 5.0 Hz, C),

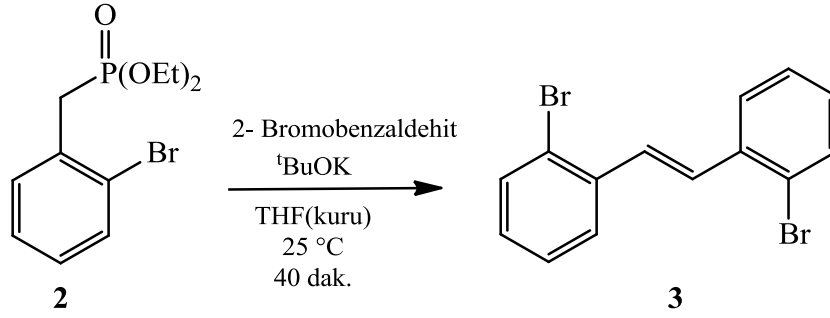


132.9 (d,  $J_{C-P} = 3.3$  Hz, CH), 136.1 (d,  $J_{C-P} = 4.0$  Hz, CH), ppm.

**$^{31}\text{P}$ -NMR** : (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta +25.29$  ppm.

**IR (KBr)** : 2981, 2929, 2906, 1810, 1634, 1590, 1567, 1474, 1439, 1391, 1253, 1162, 1024, 963, 846, 793, 752, 701, 658, 593, 539  $\text{cm}^{-1}$ .

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



Şekil 3.2. (3) bileşığının sentezi

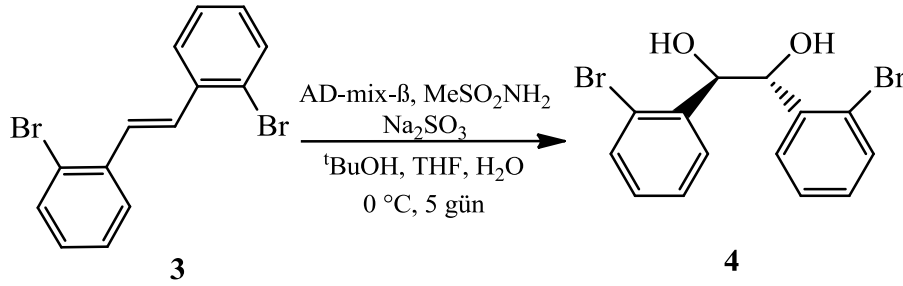
Taze destillenmiş 900 ml kuru THF,  $\text{N}_2$  altında, 2000ml' lik iki boyunlu balona alındı ve üzerine, oda sıcaklığında, (2) (10,13 g, 33 mmol) bileşığı  $\text{N}_2$  altında tek seferde eklenerek karışması sağlandı. Karışıma, 2-bromobenzaldehyt (12,46 g , 7,80 ml , 66 mmol) bileşığı, enjektör yardımıyla, tek seferde eklendi. Reaksiyon ortamı, hafif sarı-homojen ve şeffaf bir hâl aldı. 10 dakika sonra karışıma, baz olarak,  $^t\text{BuOK}$  (5,72 g , 49,50 mmol) bileşığı üstten tek seferde ilave edildi. Ortamın muz rengini almasıyla reaksiyon başladı. 5 dakika sonra heterojen ortamda kahverengi çökelekler oluştu. Reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. 40 dakika karıştıktan sonra reaksiyon tamamlandı. Balon içeriği geniş bir kaba alındı ve üzerine yaklaşık 3 katı saf su ilave edildi. Su ilavesiyle çökelekler açık sarı renk aldı. Karışım bir gece karıştırıldı. Oluşan çökelek 500 ml por-4 krozeden süzüldü. EtOH ile yıkandı. Ürün, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 60 °C su banyosunda, vakum

altında 1 gün kurutuldu. 9,43 g (% 80 verim) saf ürün (**3**) beyaz iri kristaller halinde elde edildi [60].

- Formül** : C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>  
**Molekül ağırlığı** : 338,04 g/mol  
**R<sub>f</sub>** : 0,60 (SiO<sub>2</sub>, 9/1: Hekzan/EtOAc, UV aktif, KMnO<sub>4</sub>).  
**<sup>1</sup>H-NMR** : (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.17 (dt, J= 1.64, 7.8 Hz, 2H), 7.37 (dt, J= 1.13, 7.58 Hz, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.62 (dd, J=1.1, 7.8 Hz, 2H), 7.75 (dd, J=1.54, 7.9 Hz, 2H) ppm.  
**<sup>13</sup>C-NMR** : (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 124.2 (C), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 129.2 (CH), 130.1 (CH), 133.1 (CH), 136.8 (C) ppm.  
**IR (KBr)** : 3050, 2917, 2852, 1910, 1791, 1585, 1470, 1434, 1322, 1215, 1156, 1111, 1017, 955, 854, 752, 656 cm<sup>-1</sup>.  
**Erime Noktası** : 109–110 °C ; literatür değeri: 108-108.5 °C [63]

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

#### Bileşiğinin Sentezi



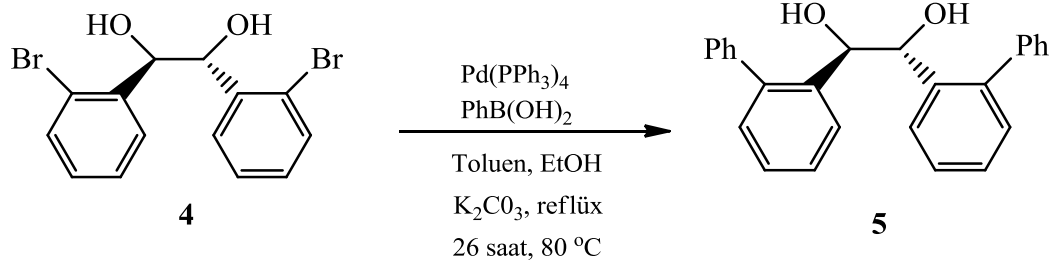
Şekil 3.3. C<sub>2</sub>-simetrik kiral diol (**4**) bileşiğinin sentezi

Çift cidarlı bir hücreye, AD-mix-β (75,44 g), MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (3,50 g, 36,49 mmol), <sup>t</sup>BuOH (188,6 ml), distile su (188,6 ml) konuldu ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon ortamı 0 °C'ye soğutuldu. Soğuk THF (188,6 ml) ilave edildi. 15 dakika daha karışan reaksiyona (**3**) (9,43 g, 28,07 mmol) bileşiği tek porsiyonda ilave edildi. Reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile

takip edildi. 5 günün sonunda ortam heterojen ve turuncu renklidir. 6. gün, reaksiyon oda sıcaklığına alındı. Oda sıcaklığına gelen reaksiyon karışımına Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (47,15 g, 376,60 mmol) tek seferde ilave edildi. Ortam rengi sarımsı muz rengi halini aldı. 24 saat daha oda sıcaklığında karışan reaksiyona etil asetat ilave edildi ve reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındı. Ortam, sarımsı yeşil renk aldı. İki kez 50'şer ml etil asetat ile ekstrakte edildi. Açık yeşil renkli su fazı altta, açık sarı renkli organik faz ise üstte toplandı. Ekstraksiyon sonucu toplanan açık sarı renkli organik fazlar 2 M, 50 ml KOH ile tek seferde yıkandı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Kurutucuyu uzaklaştırmak için, organik faz, por-4 krozeden süzüldü ve süzüntü içerisindeki çözücüler düşük basınç altında tamamen buharlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün vakum altında 1 gün kurutuldu. 3,26 g (% 65 verim, >%99 ee) saf (4) bileşiği beyaz katı halde elde edildi [60].

<b>Formül</b>	: C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> Br <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
<b>Molekül ağırlığı</b>	: 372.05 g/mol
<b>R<sub>f</sub></b>	: 0,15 (SiO <sub>2</sub> , 9/1: Hekzan/EtOAc, UV aktif, Mo).
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	: (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 2.88 (br s, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.16 (dt, J= 1.65, 7.8 Hz, 2H), 7.36 (dt, J= 1.12, 7.55 Hz, 2H), 7.48 (dd, J=1.1, 7.9 Hz, 2H), 7.71 (dd, J=1.56, 7.8 Hz, 2H) ppm.
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	: (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 75.2 (CH), 122.9 (C), 127.5 (CH), 129.5 (CH), 129.7 (CH), 132.8 (CH), 138.7 (C) ppm.
<b>IR (KBr)</b>	: 3538, 3412, 3069, 2924, 2853, 1923, 1814, 1564, 1465, 1433, 1299, 1156, 1122, 1045, 1021, 742, 682, 662 cm <sup>-1</sup> .
<b>Erime Noktası</b>	: 109-110 °C ; literatür değeri: 110-110.5 °C [61].
<b>Optik Çevirme</b>	: [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -37 (c, 1.28, EtOH); literatür değeri: [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -38.3 (c, 1.28, EtOH) [61].
<b>Kiral HPLC</b>	: Chiralcel OD-H kolon, çözücü: <i>n</i> -hekzan/İPA (90:10), akış hızı: 1 ml/dk, dalga boyu: 254 nm, T: 40 °C, geldiği zaman: t <sub>1</sub> = 10.5 dk ve t <sub>2</sub> = 11.7 dk.

### 3.3.4. (1R,2R)-1,2-bis(2'-fenilfenil)etan-1,2-diol (**5**) Bileşiğinin Sentezi



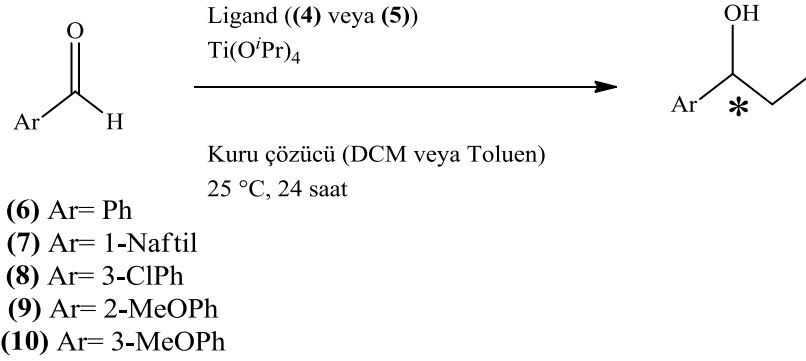
Şekil 3.4. C<sub>2</sub>- simetrik kiral diol (**5**) bileşiğinin sentezi

İki boyunlu bir balona (**4**) (0,80 g, 2,144 mmol) konuldu. Üzerine 96 ml toluen ilave edildi ve 5 dakika karıştırıldı. Gerekli Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,148 g, 0,128 mmol) 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 (0,564 g, 4,176 mmol) 32 ml EtOH çözeltisi reaksiyon ortamına eklendi. Renk kırmızımsı oldu. Bu karışımın üzerine ise 2 M'lık 64 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 100'er ml diklorometan ile ekstrakte edildi, organik fazlar toplanarak doygun NaCl çözeltisi ile yıkandı ve 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. Kalan kirli sarı renge sahip ham ürün, EtOH ile çöktürüldü. Çöken katı, 50 ml'lik por-4 krozeden süzüldü. Süzüntüdeki EtOH düşük basınç altında uçuruldu. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Beyaz renkli kristal ürün vakum altında 1 gün kurutuldu. 0.612 g (% 87 verim, >%99 ee) (**5**) bileşiği beyaz katı halde elde edildi [62].

<b>Formül</b>	: C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>
<b>Molekül ağırlığı</b>	: 366,38 g/mol
<b>R<sub>f</sub></b>	: 0,40 (SiO <sub>2</sub> , 7/3: Hekzan/EtOAc, UV aktif).
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	: (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 2.84 (br s, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.79 (br, s, 4H), 7.01-7.13 (m, 6H), 7.22 (dt, <i>J</i> =1.5, 7.8 Hz, 2H), 7.26-7.36 (m, 6H) ppm.
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	: (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 75.4 (CH), 126.7 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 127.97 (CH), 128.8(CH), 129.2 (CH), 129.7 (CH), 136.7 (C), 140.6 (C), 142 (C) ppm.
<b>IR (KBr)</b>	: 3052, 3018, 2957, 2924, 2853, 1896, 1729, 1594, 1477, 1450, 1433, 1280, 1120, 1073, 964, 760, 739, 704 cm <sup>-1</sup> .
<b>Optik Çevirme</b>	: [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = +87.6 ( <i>c</i> , 0.95, CHCl <sub>3</sub> ); literatür değeri: [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +91.7 ( <i>c</i> , 0.35, CHCl <sub>3</sub> ) [63]
<b>Erime Noktası</b>	: 148-149 °C; literatür değeri: 148 °C. [63]
<b>Kiral HPLC</b>	: Chiralcel ODH kolon, çözücü: <i>n</i> -hekzan/İPA (95:5), akış hızı: 1.2 ml/dk, dalga boyu: 254 nm, T: 40 °C, geldiği zaman: t= 17.5 dk

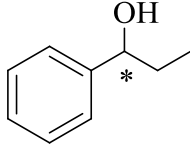
### 3.4. Sentezlenen C<sub>2</sub>-Simetrik Kiral Diollerin Enantiyoseçimli Dietilçinko Katılma Reaksiyonlarındaki Katalitik Etkinlikleri

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



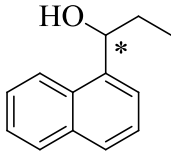
Şekil 3.5. Enantiyoseçimli dietilçinko katılmaları için genel yöntem

Azot atmosferi altında, bir schlenk tüpüne, ligand (0.1 mmol) eklendi. Üzerine taze destillenmiş kuru çözücü (2.5 ml) eklendi ve oda sıcaklığında 5 dakika 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) dikkatli bir şekilde eklendi ve 20 dakika boyunca karıştırıldı. 20 dakika sonunda aromatik aldehit (1 mmol) şırınga ile çekilerek 10 dakika boyunca damla damla ortama ilave edildi. Reaksiyon 24 saat boyunca karıştırıldı. 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, karıştırıldı ve 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 [64]. Elde edilen ürünlerin kiral HPLC analizi ile enantiyomerik aşırılıkları (% ee) belirlendi.



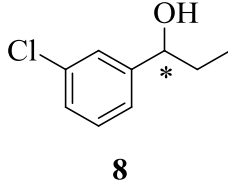
6

- Formül** : C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O
- Molekül ağırlığı** : 136.19 g/mol
- R<sub>f</sub>** : 0.47 (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 HPLC analizi** : Chiralcel OD-H kolon, çözücü: *n*-hekzan/EtOH (98:2), akış hızı: 1 ml/dak., dalga boyu: 254 nm, T: 40 °C geldiği zaman: t<sub>1</sub>= 13.8 dk ve t<sub>2</sub>= 27.3 dk.

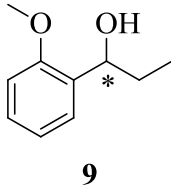


7

- Formül** : C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O
- Molekül ağırlığı** : 186.10 g/mol
- R<sub>f</sub>** : 0.52 (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 OB kolon, çözücü: *n*-hekzan/İPA (95:5), akış hızı: 0,5 ml/dk, dalga boyu: 254 nm, T: 40 °C geldiği zaman: t<sub>1</sub>= 9.9 dk ve t<sub>2</sub>= 14.2 dk.

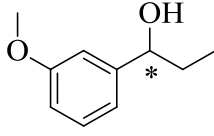


- Formül** : C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClO
- Molekül ağırlığı** : 170.05 g/mol
- R<sub>f</sub>** : 0.46 (SiO<sub>2</sub>, 8/2: Hekzan/EtOAc, UV aktif).
- <sup>1</sup>H-NMR** : (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.94 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 1.70-1.87 (m, 2H), 1.96 (br, s, 1H), 4.60 (t, J= 6.5 Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.35-7.37 (m, 1H) ppm.
- Kiral HPLC analizi** : Chiralcel OD-H kolon, çözücü: *n*-hekzan/EtOH (97:3), akış hızı: 1 ml/dk, dalga boyu: 254 nm, T: 40 °C geldiği zaman: t<sub>1</sub>= 12.4 dk ve t<sub>2</sub>= 14.4 dk.



- Formül** : C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>
- Molekül ağırlığı** : 166.10 g/mol
- R<sub>f</sub>** : 0.46 (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 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>= 14.2 dk ve t<sub>2</sub>= 18.4 dk.





10

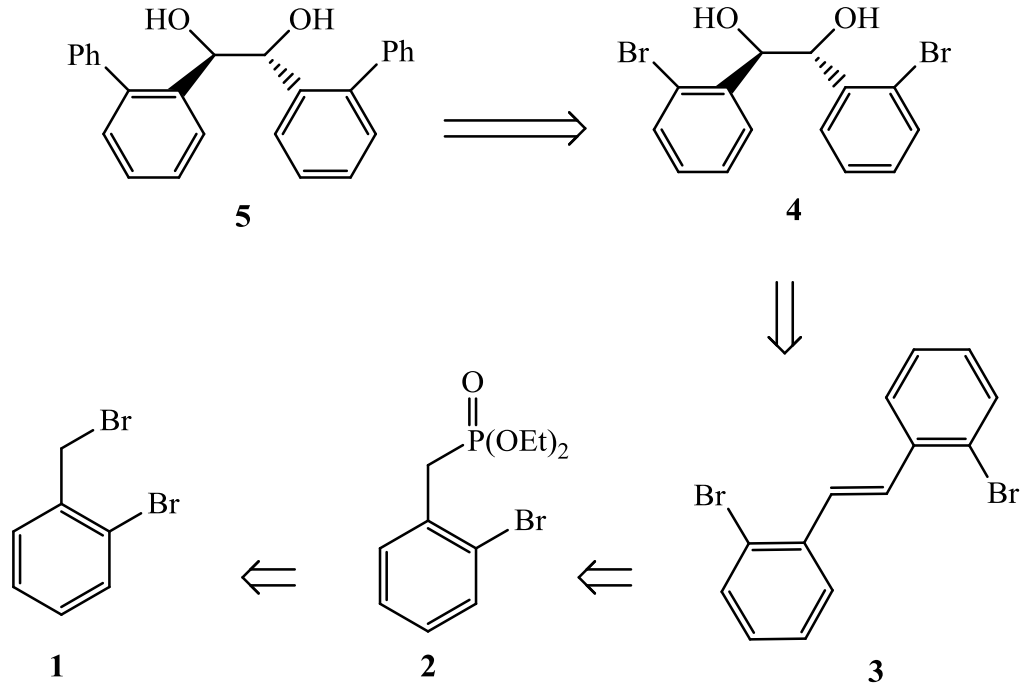
- Formül** : C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>
- Molekül ağırlığı** : 166.10 g/mol
- R<sub>f</sub>** : 0.60 (SiO<sub>2</sub>, 8/2: Hekzan/EtOAc, UV aktif).
- <sup>1</sup>H-NMR** : (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.90 (t, J= 7.78 Hz, 3H), 1.62-1.82 (m, 2H), 2.3 (br, s, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.51 (m, 1H), 6.75-6.80 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H) ppm.
- 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>= 18.6 dk ve t<sub>2</sub>=21.6 dk.

## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

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

Kiral ligandların ucuz yöntemlerle ve yüksek verimlerle elde edilmeleri endüstriyel ve akademik anlamda oldukça önemlidir.

Şekil 4.1.'de hedef üründen (5) yola çıkarak retrosentez tasarlandı.

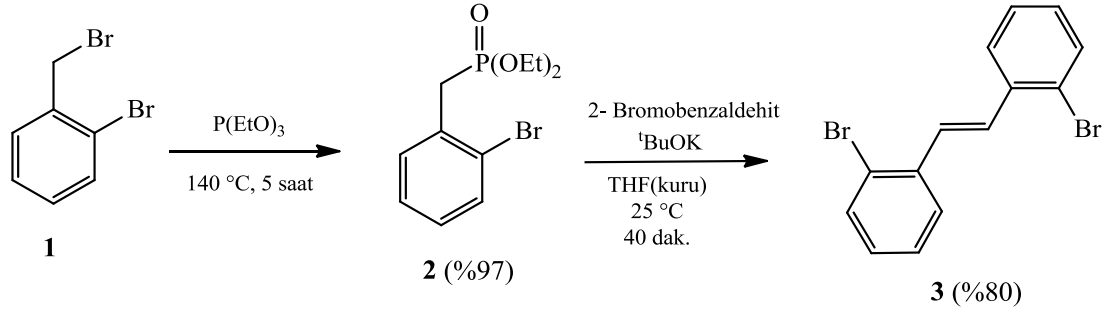


Şekil 4.1. C<sub>2</sub>-simetrik kiral ligand (4) ve (5)'in retrosentezleri

Hedef 1,2-diol (5) bileşiğini elde edebilmek için 1-bromo substitüentlerini içeren (4) bileşiği Suzuki çapraz eşleşme reaksiyonu ile (5) bileşiğine dönüştürüldü. (4) bileşiğinin sentezi E-alken (3) başlangıç bileşiği kullanılarak gerçekleştirildi. (3) bileşiğinden yola çıkarak, (4) bileşiği sırasıyla Sharpless enantiyoseçimli dihidroksilasyon reaksiyonu ile elde edildi. E-alken (3) bileşiği stereoseçici Horner-Wadsworth-Emmons reaksiyonu ile fosfanat esterinden (2) sentezlendi. (2) bileşiği

Arbuzov reaksiyonu ile (1) bileşiginden sentezlendi. (1) bileşigi ticari olarak temin edilebilmiştir [64].

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

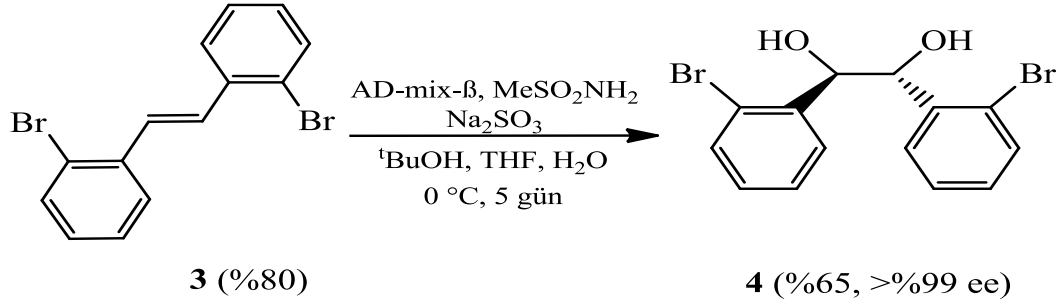


Şekil 4.2. *E*-alken (3) sentezi

Ticari olarak temin edilebilen (1) bileşiginin, Arbuzov reaksiyonu ile trietilfosfit varlığında, kaynama sıcaklığında etkileşmesiyle, yüksek verimde fosfonat esteri (2) bileşigi elde edilmiştir. (3) bileşigi, Horner-Wadsworth-Emmons reaksiyonu ile 2-dibromobenzaldehyt ve baz olarak kullanılan potasyum *tert*-butoksitin oda sıcaklığında etkileşmesi sonucu fosfanat esteri (2) bileşiginden kantitatif verimle elde edilmiştir [64].

### 4.3. C<sub>2</sub>-Simetrik Kiral Ligandların Sentezleri

#### 4.3.1. Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyon (SAD) Üzerinden C<sub>2</sub>-Simetrik Kiral (1*R*,2*R*)-1,2-bis(2'-bromofenil)-etan-1,2-diol (4) Sentezi

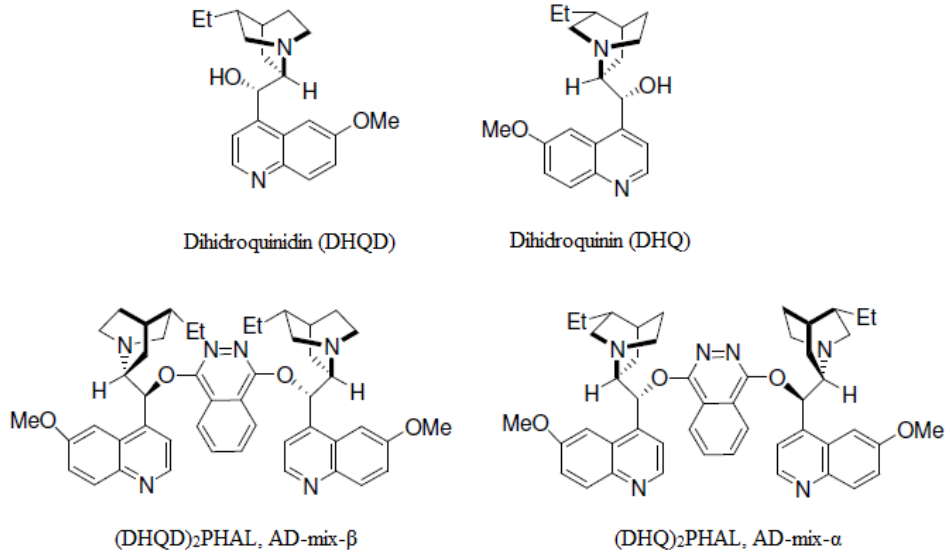


Şekil 4.3. (1*R*,2*R*)-1,2-bis-(2'-bromofenil)-etan-1,2-diol (4) sentezi

Sharpless enantiyoseçimli dihidroksilasyon reaksiyonu, olefinlerden, 1,2-diol bileşiklerinin enantiyoseçimli sentezlerinde kilit rol oynamaktadır [65]. Reaksiyonun yüksek verim ile gerçekleşmesi, oluşan ürünün yüksek enantiyoseçimlilik göstermesi ve uygulama kolaylığı bu reaksiyonu enantiyoseçimli sentez uygulamalarında ön planda tutmaktadır [66].

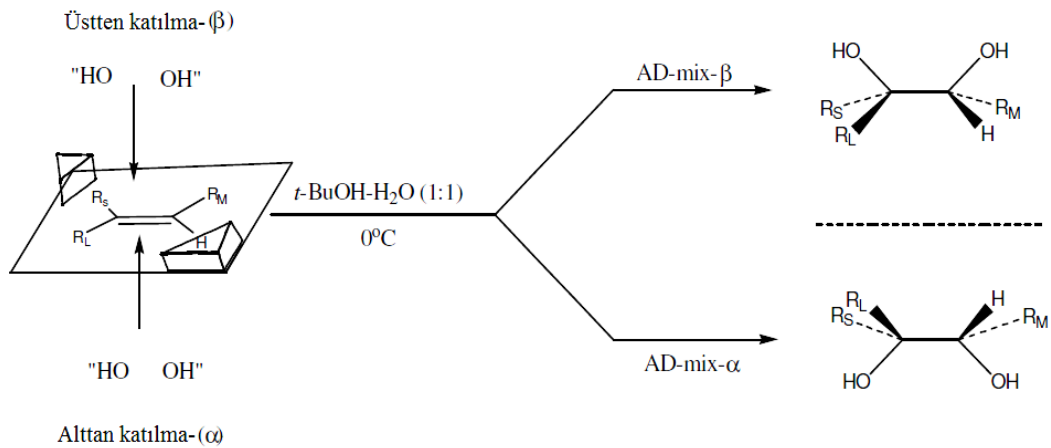
Bu reaksiyonda temel olarak H<sub>2</sub>O/<sup>t</sup>BuOH ve bunlarla beraber yardımcı çözücü kullanılabilir. Alkeni okside etmek için AD-mix- $\alpha$  veya AD-mix- $\beta$  kullanılır. Ticari olarak temin edilebilen AD-mix- $\alpha$  ve AD-mix- $\beta$ , potasyum osmat içermekle beraber, katalizör öncüsü olarak, kiral bir ligand olan (DHQ)<sub>2</sub>PHAL veya (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (Şekil 4.4.) [66], yardımcı oksidant olarak K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> ile K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bazını içerir. Ayrıca çözücünün seçimi, oksidant-çözücü kombinasyonunun kullanıldığı katalitik döngü için önemlidir.

AD-mix- $\alpha$  ile AD-mix- $\beta$ 'nin birbirinden tek farkı, içerdikleri kiral ligandlardır. (DHQ)<sub>2</sub>PHAL ve (DHQD)<sub>2</sub>PHAL sırasıyla dihidrokinin (DHQ) ve dihidroquinidin (DHQD)'den türetilirler ve bu alkoloidler diastereomer olmalarına rağmen, birbirlerinin enantiyomeri gibidirler, tek fark etil grubunun yönlenmesidir. Buna bağlı olarak farklı enantiyomer sentezinde üstün olanak sağlar [67]. (DHQ)<sub>2</sub>PHAL ve (DHQD)<sub>2</sub>PHAL reaksiyonlarda psedö-enantiyomer gibi davranırlar.



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

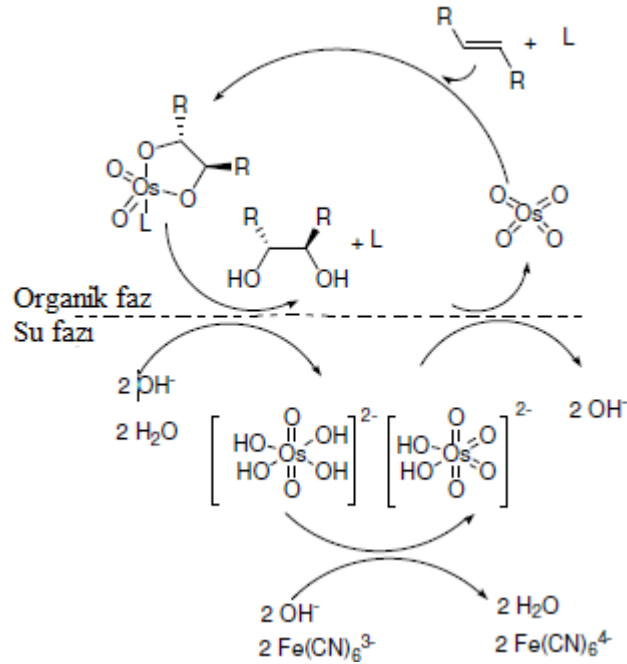
Şekil 4.5' teki şemada olefine yönelme ve uyum, tahmini olarak görülmektedir. Olefine bağlı substituentler  $R_L$ : En geniş substituent,  $R_M$ : Orta boy substituent,  $R_S$ : En küçük substituent olarak belirtilmiştir. AD-mix- $\beta$  varlığında hidroksil grupları üst taraftan, AD-mix- $\alpha$  varlığında ise alt taraftan yönelme gösterecektir [64].



Şekil 4.5. Sharpless Enantiyoseçimli Dihidroksilasyonda Enantiyoseçim yönü

## Mekanizma

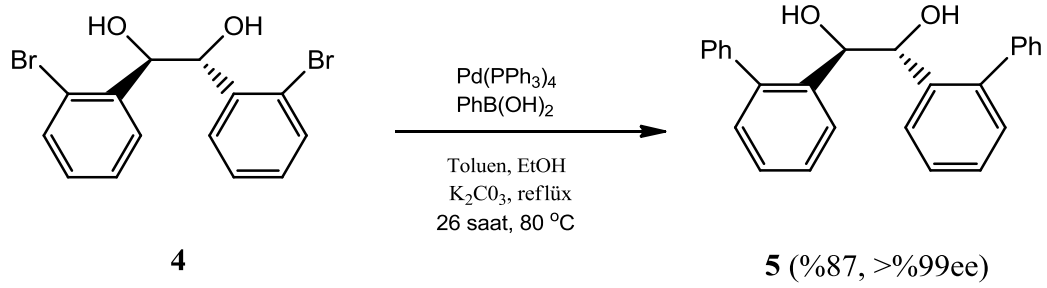
Bu katalitik reaksiyon, su ve organik (*t*-BuOH) faz içeren iki fazlı bir çözücü sistemi üzerinden yürür. Çözücü karışımı, inorganik ajanların ilavesi ile beraber iki sıvı faza ayrılır (Şekil 4.6.), osmilasyon substratı organik fazda çözünerek osmiyum-(VI) monoglukonat'ın yerini alır. Kiral ligandın "L", (DHQD)<sub>2</sub>PHAL veya (DHQ)<sub>2</sub>PHAL tarafından kompleksleştirilmesi, bu aşamada enantiyoseçimlilik sağlar. İkinci olarak, osmiyum-(VI) monoglukonat, hidroliz olarak organik faza, diol; su fazına ise indirgenmiş olan osmiyum-(VI) bırakır. Osmiyum tetraoksit, katalitik döngüyü yeniden başlatmak için organik faza geri döner [68].



Şekil 4.6. *E*-Alken için SAD reaksiyonu katalitik döngüsü

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 %65 verim ile sentezlendi. Kiral (**4**) ligandının enantiyomerik fazlalığı >%99 ee olarak bulundu.

#### 4.3.2. Suzuki Çapraz Eşleşme Reaksiyonu Üzerinden $C_2$ -Simetrik Kiral (1*R*,2*R*)-1,2-bis(2'-fenilfenil)etan-1,2-diol (**5**) Sentezi

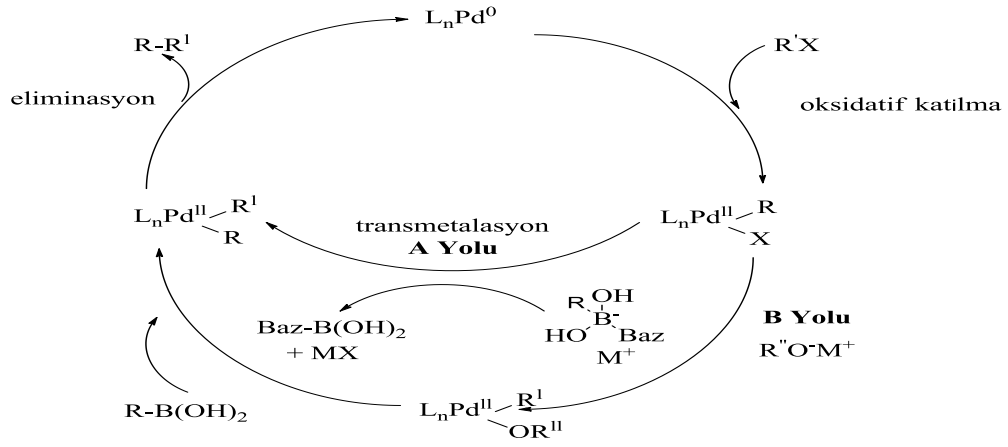


Şekil 4.7. Suzuki çapraz eşleşme ile (1*R*,2*R*)-1,2-bis(2'-fenilfenil)etan-1,2-diol (**5**) sentezi

Çapraz-eşleşme reaksiyonları karbon-karbon, karbon-hidrojen, karbon-oksijen, karbon-azot, karbon-kükürt ve karbon-fosfor bağ oluşumu için en geniş yelpazeyi sunar [69]. Bu reaksiyonlar, metal bir katalizör varlığında, çeşitli organometalik reaktifler ve organik elektrofiller arasında gerçekleşir. Reaksiyon, nükleofilik olarak katılan metale göre sınıflandırılır. Örneğin, Pd-katalizli çapraz-eşleşme reaksiyonlarında, organotin bileşiklerinin katıldığı reaksiyon Stille Reaksiyonu olarak [72,70], organoçinko bileşiklerinin katıldığı reaksiyon Negishi Kapling [71] ve organoboran bileşiklerinin katıldığı reaksiyon Suzuki Çapraz Eşleşme olarak adlandırılır.

Suzuki çapraz eşleşme reaksiyonunun katalitik döngüsü, üç aşamadan oluşmaktadır:

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



$R$  = alkinil, aril, vinil, alkil  
 $R'$  = aril, vinil, alkinil  
 $X$  = I, Br, OTf, Cl  
 $M$  = Na, K, Tl

Şekil 4.8. Suzuki çapraz eşleşme reaksiyonu için katalitik döngü

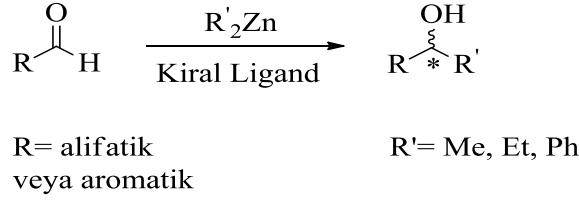
$Pd(0)$  katalizli Suzuki çapraz eşleşme için tetrakis(trifenil-fosfin)palladyum(0) katalizörü kullanılır. Fosfin ligandları arasında, trifenilfosfin ligandı,  $Pd(0)$  ara ürününün kararlılığını sağladığı için yaygın olarak kullanılır. Potasyum karbonat veya sodyum hidroksit transmetalasyon basamağında baz olarak kullanılır (Şekil 4.7., A Yolu). Transmetalasyon için bir başka metot, baz yardımı olmaksızın alkoksi-palladyum (II)-kompleksi ile boronik asitin transmetalasyonudur (B Yolu).

$C_2$ -simetrik özgün kiral (**5**) ligandı sentezi, (**4**) ligandından, tetrakis(trifenil-fosfin)palladyum(0) katalizörlüğünde EtOH/ $H_2O$ /Toluen çözücü sisteminde ve  $K_2CO_3$  bazı kullanılarak, kaynama sıcaklığında %87 verimle elde edildi. Elde edilen kiral (**5**) ligandının enantiyomerik fazlalığı >%99 ee olarak bulundu.

#### 4.4. $C_2$ -Simetrik Kiral Ligandların Katalitik Etkinlikleri

Aldehitlere, kiral bir ligand varlığında organoçinko bileşiklerinin katılmasıyla, katalitik enantioseçimli C-C bağ oluşum reaksiyonları, enantioseçimli sentezin en temel ve en önemli araştırma konularından birisidir (Şekil 4.9.) [72].





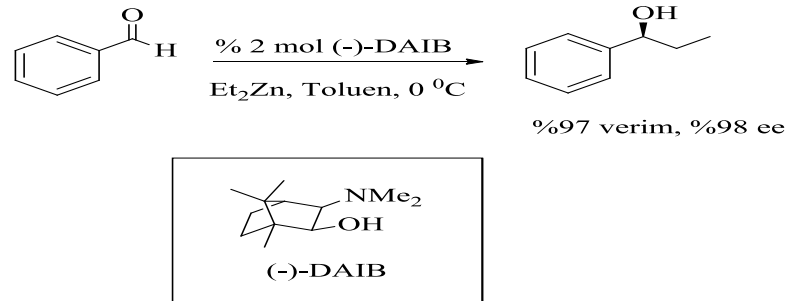
Şekil 4.9. Aldehitlerin dietilçinko ve kiral bir ligand eşliğinde enantiyoseçimli alkilasyonu

Organoçinko bileşikleri genellikle, elektrofillere karşı, ilgili lityum ve magnezyum türevlerine göre daha az reaktiftir. Aldehitlere direkt organoçinko bileşiklerinin katılması, genellikle yavaş giden ve yan ürün oluşumunun fazla olduğu reaksiyonlardır. Bu alandaki yapılan çalışmalar, doğrusal bir yapıya sahip olan dialkilçinko bileşiklerinin bir ligand ile koordinasyonu sonunda yaklaşık olarak tetrahedral bir geometri oluştuğunu göstermektedir. Bu da, Zn-C bağının zayıflamasıyla, alkil gruplarının nükleofilliğinin artmasına sebep olmaktadır. Böylece, kullanılan kiral ligandlar, stereokimiyayı kontrol etmesinin yanı sıra dialkilçinko bileşiklerinin reaktivitesini de arttırmaktadır [73].

Diorganoçinkonun çeşitli aldehitlere katalitik enantiyoseçimli eklenmesi, optikçe aktif kiral ikincil alkoller hazırlamada başvurulan önemli bir yöntemdir [75].

Aldehitlere ilk enantiyoseçimli dietilçinko katılması 1984 yılında Oguni ve Omi tarafından rapor edilmiştir. Bu çalışmada optikçe aktif bir amino alkol olan (*S*)-lösinol'ün kiral katalizör olarak kullanılmasıyla 1-fenilpropanol %49 enantiyomerik aşırılıkla sentezlenmiştir [75]. Oguni'nin bir  $\beta$ -amino alkol olan (*S*)-lösinolü baz katalizör olarak kullandığı 1984 yılından bu yana, aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılması çok fazla ilgi görmüştür. Buradan hareketle, enantiyoseçiciliğin ya Lewis baz katalizi ile ya da Lewis asit katalizi ile elde edilebileceği daha iyi anlaşılmaktadır [74]. Bu gelişmeden sonra ise aldehitlere dietilçinko katılmasında etkili bir şekilde çalışan ve yüksek enantiyoseçimlilik gösteren ilk ligand olma özelliğine sahip olan (-)-DAIB, Noyori ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Şekil 4.9.'da görüldüğü gibi kiral ligand olarak %2 mol (-)-DAIB'in kullanımı ile %97

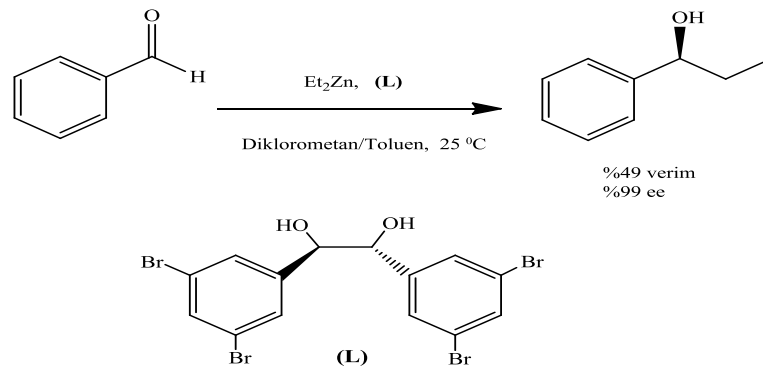
verim ve %98 ee ile benzaldehit bileşiğine dietilçinko katılması başarı ile sağlanmıştır [76].



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

Bu ilk raporlardan sonra bu alanda çok büyük gelişmeler olmuş ve çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu alandaki çalışmalar günümüzde de hızla devam etmekte ve aldehitlere dietilçinko katılması, bir nevi, enantiyoseçimli sentezlerde kullanılacak kiral ligandların potansiyellerini belirlemek için test reaksiyonu olarak kullanılmaktadır [77,78].

Gök ve arkadaşları tarafından sentezlenen  $C_2$ -simetrik kiral (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3,5-dibromofenil)etan-1,2-diol bileşiği katalizörlüğünde belirtilen şartlarda benzaldehite dietilçinko katılması denemesi yapılmış ve %49 verim- %99 enantiyoseçimlilik ile 1-fenilpropanol ikincil alkolü sentezlenmiştir(Şekil 4.11.) [79].



Şekil 4.11.  $C_2$ - simetrik kiral diol (L) bileşiği katalizli enantiyoseçimli dietilçinko katılması

Bu tez kapsamında sentezlenen  $C_2$ -simetrik kiral (**4**) ve (**5**) ligandlarının aromatik aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonlarındaki katalitik etkinlikleri, Çizelge 4.1.'de verilmiştir.



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

Şekil 4.12. Enantiyoseçimli dietilçinko katılması

Çizelge 4.1.  $C_2$ -simetrik kiral (**4**) ve (**5**) ligandlarının katalizörlüğünde aromatik aldehitlere enantiyoseçimli  $\text{Et}_2\text{Zn}$  katılma reaksiyonlarının analiz verileri

Deneme	Ar	Ligand	Çözücü	Verim (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b,c</sup>
1	1-Naftil	<b>4</b>	Diklorometan	53	94 ( <i>R</i> )
2	1-Naftil	<b>4</b>	Toluen	57	67 ( <i>R</i> )
3	1-Naftil	<b>5</b>	Diklorometan	42	91 ( <i>R</i> )
4	1-Naftil	<b>5</b>	Toluen	49	97 ( <i>S</i> )
5	Ph	<b>4</b>	Diklorometan	45	57 ( <i>R</i> )
6	Ph	<b>4</b>	Toluen	42	ras
7	Ph	<b>5</b>	Diklorometan	32	79 ( <i>S</i> )
8	Ph	<b>5</b>	Toluen	38	44 ( <i>S</i> )
9	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4</b>	Diklorometan	40	93 ( <i>R</i> )
10	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4</b>	Toluen	36	17 ( <i>R</i> )
11	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5</b>	Diklorometan	51	95 ( <i>R</i> )
12	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5</b>	Toluen	40	98 ( <i>R</i> )
13	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4</b>	Diklorometan	53	86 ( <i>R</i> )
14	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4</b>	Toluen	49	67 ( <i>R</i> )
15	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5</b>	Diklorometan	26	50 ( <i>R</i> )
16	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5</b>	Toluen	46	15 ( <i>R</i> )
17	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4</b>	Diklorometan	47	ras
18	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4</b>	Toluen	42	ras
19	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5</b>	Diklorometan	43	ras
20	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5</b>	Toluen	49	ras

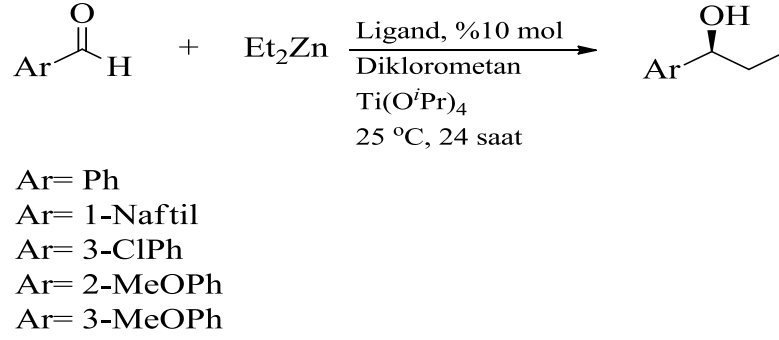
<sup>a</sup>: Saflaştırılmış verimler.

<sup>b</sup>: HPLC analizi Chiralcel OD-H ve OB kolonları kullanılarak yapılmıştır.

<sup>c</sup>: Konfigürasyonlar özgül çevirmelere göre belirlenmiştir.  
Denemeler oda sıcaklığında yapılmıştır.

Kiral ligandların aromatik aldehitlere enantioseçimli dietilçinko katılması denemelerine ilk olarak 1-naftaldehit ile başlandı. 1-naftaldehit, ligand (5) ile hem diklorometan hem de toluen varlığında orta düzeyde verim ve mükemmel enantioseçicilikle ikincil alkol vermiştir (Çizelge 4.1., deneme 3 ve 4). Reaksiyon, ligand (4) ile toluen varlığında gerçekleştirildiğinde ise daha düşük bir enantioseçicilik gözlenmiştir (Çizelge 4.1., deneme 2). Bununla birlikte aynı ligand ile çözücü olarak diklorometan seçildiğinde daha yüksek enantioseçicilik elde edilmiştir (Çizelge 4.1., deneme 1). Çalışmanın devamında, diklorometan ve toluen çözücülerinin, (4) ve (5) ligandlarının her ikisi ile yapılan, aromatik aldehitlere dietilçinko katılması reaksiyonlarında oluşan ikincil alkollerin enantioseçiciliklerine etkileri incelenmiştir (Çizelge 4.1., deneme 1-20). Benzaldehit kullanıldığında pek iç açıcı sonuçlar elde edilememiştir (Çizelge 4.1., deneme 5-6 ve 8). Diklorometan ile ligand (5) varlığında iyi bir enantioseçicilik elde edildiği dikkat çekmektedir (Çizelge 4.1., deneme 7). Ancak aynı aromatik aldehit, ligand (5) varlığında toluende çok daha düşük bir enantioseçicilik göstermiştir (Çizelge 4.1., deneme 8). Bir diğer mükemmel enantioseçicilik ve ılımlı verim ise her iki çözücü ile ligand (5) varlığındaki etilasyonda alınmıştır (çizelge 4.1., deneme 11 ve 12). Katalizör olarak ligand (4) kullanıldığında diklorometan varlığında mükemmel bir enantioseçicilik elde edilirken (Çizelge 4.1., deneme 9), toluen varlığında çok keskin bir düşüş gözlenmiştir (Çizelge 4.1., deneme 10). Reaksiyonlara 2- ve 3-metoksibenzaldehit gibi fenil halkasında elektron salıcı gruplar bulunduran substratlar ile devam edildi (Çizelge 4.1., deneme 13-20). Ligand (4) varlığında diklorometan çözücüsünde 2-metoksibenzaldehit, iyi enantioseçicilik göstermiştir (Çizelge 4.1., deneme 13). Çözücü toluen yapıldığında ise ılımlı düzeyde sonuçlar elde edilmiştir (Çizelge 4.1., deneme 14). Ligand (5) ile 2-metoksibenzaldehit denemesinde her iki çözücüde de düşük sonuçlar elde edilmiştir (Çizelge 4.1., deneme 15 ve 16). Yapılan denemelerde genel olarak diklorometan varlığında alınan enantioseçicilikler, toluene göre daha yüksektir (Çizelge 4.1., deneme 1-16). Fenil halkasındaki metoksi grubunun pozisyonu *meta*- konumunda olduğunda hem ligand (4) (Çizelge 4.1., deneme 17 ve 18) hem de ligand (5) (Çizelge 4.1., deneme 19 ve 20) ile her iki çözücüde de selektivite gözlemlenememiştir. Çözücüleri değiştirmenin bu denemelerde enantioseçiciliğe etkisi hissedilmemiştir (Çizelge 4.1., deneme 17-20).

Çalışmanın ikinci kısmında, kiral diollerin (**4**) ve (**5**), Ti(IV) gibi ekstra metal ilavesiyle, aromatik aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılmasının sonuçları incelendi.



Şekil 4.13. Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> 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 aldehitlere enantiyoseçimli Et<sub>2</sub>Zn katılma reaksiyonu analiz verileri

Deneme	Ar	Ligand	Verim (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b,c</sup>
1	1-Naftil	<b>4</b>	7	79 (S)
2	1-Naftil	<b>5</b>	7	86 (S)
3	Ph	<b>4</b>	12	93 (R)
4	Ph	<b>5</b>	15	94 (S)
5	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4</b>	19	28 (S)
6	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5</b>	17	ras
7	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4</b>	36	97 (S)
8	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5</b>	42	99 (S)
9	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4</b>	98	39 (S)
10	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5</b>	99	32 (S)

<sup>a</sup> : Saflaştırılmış verimler.

<sup>b</sup> : HPLC analizleri Chiralcel OD-H ve OB kolonları kullanılarak yapılmıştır.

<sup>c</sup> : Konfigürasyonlar özgül çevirmelere göre belirlenmiştir.

Denemeler oda sıcaklığında yapılmıştır.

Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>, 1 ekivalent kullanıldı.

Titanyum ortamındaki reaksiyonların daha fazla etki ve seçicilik gösterdiği bildirilmektedir [80]. İlgili literatürlere bakıldığında,  $Ti(O^iPr)_4$ ' in, ilgili diollerle kombinasyonunun etkileri dikkati çekmektedir. Ek maddenin yokluğunda, diklorometan, reaksiyon çözücüsü olarak kullanıldığında, daha fazla enantiyoseçimlilik elde edildi.

Reaksiyon şartları, aldehit:  $Et_2Zn$  (heksandaki 1M' lık çözeltisi):  $Ti(O^iPr)_4$ : ligand (1:2:1:0.1 oranında): 24 saat: oda sıcaklığı.

En mükemmel sonuçlar, 2-metoksibenzaldehit, 1-naftaldehit ve benzaldehit ile kiral ligand **(4)** ve **(5)** varlığında kaydedildi (Çizelge 4.2., deneme 1-4 ve 7-8). Bununla birlikte, 3-metoksi benzaldehit ile de bir miktar enantiyoseçimlilik elde ettik (Çizelge 4.2., deneme 9 ve 10). Ki bu aldehitin, titanyum olmadan rasemik sonuç verdiği âşikârdır (Çizelge 4.1., deneme 17-20). Ekstra metal ilâve etmek, 3-klorobenzaldehit haricinde çok güzel sonuçlar vermiştir (Çizelge 4.2., deneme 5 ve 6).

## 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında,  $C_2$ -simetrisine sahip iki dişli kiral 1,2-diol ligandlarının sentezi gerçekleştirilmiş ve enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonlarında katalitik aktiviteleri değerlendirilmiştir.  $C_2$ -simetrik iki dişli kiral diollerin **(4)** ve **(5)** sentezleri çok iyi verimlerle gerçekleştirilmiş ve enantiyosaf bir şekilde üç basamakta elde edilmiştir (> %99 ee). Elde edilen kiral diollerin katalitik etkinlikleri, farklı aromatik aldehitlere dietilçinko ile katılmasının sonuçları incelendi.

Anahtar bileşik olan (*E*)-stilben **(3)**, ticari olarak temin edilememekle birlikte, tarafımızca ılımlı, kısa ve ekonomik bir yöntemle, kolayca iki basamakta yüksek bir verimle, elde edildi.

Birinci basamakta, ticari olarak satılan 2-bromometil-1-bromobenzen **(1)** bileşiğinden, Arbuzov reaksiyonu ile fosfonat **(2)** esteri sentezlendi. İkinci olarak fosfonat esteri **(2)**, Horner- Wadsworth-Emmons (HWE) reaksiyonu yardımıyla (*E*)-

stilben (**3**) bileşiğine dönüştürüldü ve anahtar bileşik elde edilmiş oldu. Bu dönüşüm çok kolay bir şekilde sağlandı. Sonra, dibromo substitue olmuş (*E*)-stilben (**3**) bileşiğinden, Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyonu (SAD) yardımı ile (1*R*,2*R*)-1,2-bis(2'-bromofenil)-etan-1,2-diol (**4**) bileşiği elde edildi (%65 verim, >%99 ee). (**4**) bileşiği, EtOH/H<sub>2</sub>O/Toluen(1:2:4) içinde çözünmüş [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] varlığında K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve fenil boronik asit ile reflüks edilerek Suzuki Çapraz Eşleşme reaksiyonu ile 80 °C'de 26 saat sonunda (1*R*,2*R*)-1,2-bis(2'-fenilfenil)etan-1,2-diol (**5**) bileşiği elde edildi (%87 verim, >%99 ee).

Hidrobenzoin ve türevleri, farklı enantiyoseçimli reaksiyonlarda kiral ligand olarak kullanılır fakat aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılmasında çok fazla örnek bulunmamaktadır. İlk çalışmada Salvadori tarafından (*S,S*)-hidrobenzoinin kiral ligand olarak kullanılmasıyla ılımlı sonuçlar alınmıştır [49]. Daha sonra Joshi, reaksiyon şartlarını değiştirerek %89 ee ile kiral alkol elde etti [50]. Bu bilgiler hesaba alınarak, bir hidrobenzoin türevi olan iki dişli C<sub>2</sub>-simetrik kiral dioller sentezlendi ve aromatik aldehitlere dietilçinko katılmasında kullanıldı (Çizelge 4.1). Bu reaksiyon, C-C bağlarının oluşumu metodu olarak bilinir[51]. Reaksiyonlar, 2 ekivalent dietilçinkonun, heksanda çözünmüş 1M'lık çözeltisinin, oda sıcaklığında, farklı çözücülerde çözülen 0,1 ekivalent ligand ile oda 24 saat karışmasıyla gerçekleştirildi [79, 81].

Kiral (**4**) ligandının aromatik aldehitlere dietilçinko katılma reaksiyonu denemelerinde, özellikle sterik engelli 1-naftaldehit substratından ilgili ikincil alkolün sentezinde çok iyi olmak üzere (%94 ee), sterik engelli 3-klorobenzaldehit substratından yine çok iyi derecede (%93 ee) ve 2-metoksibenzaldehit aromatik aldehit başlangıç bileşiğinden iyi düzeyde seçicilik göstermesi (%86 ee), bu ligandın bu tür reaksiyonlarda genel kullanılabilirliğini ortaya koymuştur. Fenil halkasına bağlı olan grupların özelliklerine göre seçicilik azalmıştır. Fenil halkası üzerinde 2-pozisyonunda bulunan güçlü elektron salıcı grubun (2-metoksi-) seçiciliğe katkısı iyi ve orta düzeyde gerçekleşmiş (en yüksek %86, en düşük %67) ve 3- pozisyonunda bulunan metoksi- grubunun seçiciliğe hiç katkısı olmamıştır (en yüksek rasemik, en düşük rasemik). Benzer şekilde fenil halkası üzerinde 3- pozisyonunda bağlı Cl-

grubu olması durumunda, diklorometan çözücüsünde %93 ee göstermesi dikkate değerdir. Ne var ki aynı substrat, tolüen çözücüsünde rasemik sonuç göstermiştir. Benzer şekilde sterik engeli olmayan benzaldehit substratından ilgili ikincil alkolün sentezinde, polarlığı fazla olan diklorometan çözücüsünden daha yüksek seçicilik(%57 ee) alınırken tolüen çözücüsünün rasemik sonuç vermesi de dikkat çekicidir. Bunun yanında genel itibarı ile polar olan diklorometan çözücüsünde polarlığı daha az olan toluen çözücüsüne göre daha iyi enantiyoseçimli sonuçlar elde edilmiştir.

Kiral **(5)** ligandının katalizör olarak kullanıldığı aromatik aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonu denemelerinde özellikle sterik engelli 1-naftaldehit ve 3-klorobenzaldehit substratlarından ilgili ikincil alkolün sentezinde mükemmel olmak üzere (%97 ee- %98 ee), 2-metoksibenzaldehit substratından orta derecede (%50 ee) ve benzaldehit aromatik başlangıç bileşiğinin diklorometan ile iyi düzeyde seçicilik göstermesi, bu ligandın da bu tür reaksiyonlarda genel kullanılabilirliğini ortaya koymuştur. Kiral **(4)** ligandı denemelerinde olduğu gibi fenil halkasına bağlı olan grupların özelliklerine göre seçicilik azalmıştır. Fenil halkası üzerinde 2- pozisyonunda bulunan güçlü elektron salıcı grubun (2-metoksi-) seçiciliğe katkısı orta düzeyde gerçekleşmiş (%50 ee) ve 3- pozisyonunda bulunan metoksi- grubunun seçiciliğe hiçbir katkısı olmamıştır (en yüksek rasemik, en düşük rasemik). Benzer şekilde fenil halkası üzerinde 3- pozisyonunda bağlı Cl- grubu olması durumunda, diklorometan ve toluen çözücülerinden sırası ile %95 ee ve %98 ee göstermesi de özellikle dikkate değerdir. Bunun yanında genel itibarı ile polarlığı daha az olan toluen çözücüsünde, polarlığı daha fazla olan diklorometan çözücüsüne göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Sterik engelli olmayan benzaldehit substratından ilgili ikincil alkolün sentezinde, polarlığı toluene göre daha fazla olan diklorometan çözücüsü ile daha yüksek seçicilik (%79 ee) alınması da diğer dikkat çeken bir durumdur.

Sonuç olarak, C<sub>2</sub>-simetrisine sahip kirial **(4)** ve **(5)** diollerinin, aromatik aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonunda en mükemmel sonuçlar 1-naftaldehit ve 3-klorobenzaldehit ile elde edildi. Aromatik halkadaki elektron salıcı



grupların pozisyonuna bağlı olarak seçiciliğin değiştiği gözlemlendi. 2-metoksibenzaldehit, iyi ve orta derecede enantiyoseçimlilik gösterirken 3-metoksibenzaldehit, seçicilik göstermedi. Reaksiyon sonucunda benzaldehit ile orta derecede enantiyoseçimlilik elde edildi. Buna ilâve olarak, 1-naftaldehit ve 3-klorobenzaldehit hariç, Ti(IV) yokluğundaki reaksiyonlara göre  $Ti(O^iPr)_4$  varlığındaki reaksiyonlarda tüm enantiyoseimlilikler artmıştır. Bunlara bağlı olarak,  $C_2$ -simetrisine sahip kiral **(4)** ve **(5)** diollerinin, aromatik aldehitlere enantiyoseçimli dietilçinko katılma reaksiyonunda genel uygulanabilir oldukları belirtilebilir. Bu ligandların, diğer enantiyoseçimli kataliz reaksiyonlarında da başarılı olabileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- [1] Enders, D., Jaeger, K.E., Asymmetric synthesis with chemical and biological methods, Wiley-VCH, Weinheim, 446, 2007.
- [2] Yıldırım, Y., Organik Kimya, Bilim Yayınları, Ankara, 2011.
- [3] Noyori, R., Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2008- 2022.
- [4] Corey, E.J., New enantioselective routes to biologically interesting compounds. *Pure Appl. Chem.*, 62, 1209, 1990.
- [5] Noyori, R., Asymmetric catalysis in organic synthesis, Wiley-Interscience, New York, 1994.
- [6] Brunel, J.M., BINOL: A versatile chiral reagent, *Chemical Reviews*, 105(3), 857-897, 2005.
- [7] Chen, Y.J., Lin, R.X., Chen, C.P., Synthesis of a  $C_2$ -symmetric chiral bipyridyldiol ligand and its application in the enantioselective addition of diethylzinc to substituted benzaldehydes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 15(22), 3561-3571, 2004.
- [8] Ager, D.J., Handbook of Chiral Chemicals, Taylor & Francis, CRS Press, USA, 2006.
- [9] Yıldız, T., Değişik Enantiyoseçimli Yöntemlerle Bazı Kiral Mono- ve Diollerin Sentezi, İstanbul Üniversitesi, Doktora Tezi, İstanbul, 21-22, 2010.
- [10] Sheldon, R.A., Chirotechnology, Marcel Dekker, New York, 1993.
- [11] Reinhold, D.F., Firestone, R.A., Gaines, W.A., Chemerda, J.M., Slettinger, M., Synthesis of L-.alpha.-methyldopa from asymmetric intermediates, *J. Org. Chem.*, 33, 1209-1213, 1968.
- [12] Amiard, G., *Experientia*, 15, 1-7, 1959.
- [13] Liu, W., Handbook of Chiral Chemicals, (Editörler: Ager, D.J.), Taylor & Francis, CRC Press, USA, 6, 75-92, 2006.
- [14] Battilott, M., Barberini, U.J., Preparation of D-valine from D,L-5-isopropylhydantoin by stereoselective biocatalysis, *Mol. Catal.*, 43, 343-352, 1988.

- [15] Bernardo, S.D., Teng, J.P., Sasso, G., Weigle, M., Synthesis of (+)-negamycin from D-glucose, *Tetrahedron Lett.*, 29, 4077-4080, 1988.
- [16] Rosenblum, S.R., Huynh, T., Afonso, A., Davis, H.R., Yumibe, N., Clader, J.W., Burnett, D.A., Discovery of 1-(4-Fluorophenyl)-(3*R*)-[3-(4-fluorophenyl)-(3*S*)-hydroxypropyl]-(4*S*)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone (SCH 58235): A Designed, Potent, Orally Active Inhibitor of Cholesterol Absorption, *J. Med. Chem.*, 41(6), 973-980, 1998.
- [17] Thiruvengadam, T.K., Fu, X., Tann, C.H., McAllister, T.L., Chiu, J.S., Colon, C., U. S. Pat., 6(207), 822, 2001.
- [18] Koca, M., L- Prolinden Türetilmiş Kinazolinon ve Kinazolin Temelli Organokatalizörlerin Sentezi ve Enantiyoseçimli Aldol Reaksiyonlarında Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, Kilis, 4-5, 2012.
- [19] Wang, P.G., Fitz, W., Wong, C.-H., Making complex carbohydrates via enzymic routes. An immense variety of stereospecific structures can be assembled from a few monosaccharide building blocks. Modifying these with proteins and lipids leads to biologically active compounds, *Chemtech*, 25(4), 22-32, 1995.
- [20] Liu, J., Wong, C.-H., Aldolase-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Novel Pyranose Synthons as a New Entry to Heterocycles and Epothilones, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 1404-1407, 2002.
- [21] Alexeeva, M., Carr, R., Turner, N.J., Directed evolution of enzymes: new biocatalysts for asymmetric synthesis, *J. Org. Biomol. Chem.*, 1, 4133-4137, 2003.
- [22] Klivanov, A.M., Improving enzymes by using them in organic solvents, *Nature*, 409, 241-246, 2001.
- [23] Jacobsen, E.N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., *Comprehensive asymmetric catalysis*, Springer-Verlag, Germany, 1483, 1999.
- [24] Berkesel, A, Gröger, H., in: *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley VCH Verlag, Weinheim, 2005.

- [25] Gregory, R.J.H., Cyanohydrins in Nature and the Laboratory: Biology, Preparations and Synthetic Applications, Chem. Rev., 99(12), 3649-3682, 1999.
- [26] Pfaltz, A., Lautens, M., Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III Jacobsen, E.N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds., Springer-Verlag, Berlin, 2, 833-887, 1999.
- [27] 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.
- [28] Blaser, H.-U., Spindler, F., Studer, M., Enantioselective catalysis in fine chemicals production, Appl. Catal. A: General, 221(1-2), 119-143, 2001.
- [29] 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.
- [30] Whitesell, J.K., C<sub>2</sub> symmetry and asymmetric induction, Chem. Rev., 89(7), 1581-1590, 1989.
- [31] Kartick C. Bhowmick, Navalkishore N. Joshi, *Tetrahedron: Asymmetry, Volume 17, Issue 13, 14 August 2006, Pages 1901-1929*
- [32] 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.
- [33] Knowles, W.S, Sabacky, M.J., Vinejard, B.D., Weinkauff, D.J., Asymmetric hydrogenation with a complex of rhodium and a chiral bisphosphine, J. Am. Chem. Soc., 97(9), 2567-2568, 1975.
- [34] 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.
- [35] Burk, M.J., Feaster, J.E., Harlow, R.L., New electron-rich chiral phosphines for asymmetric catalysis, Organometallics, 9(10), 2653-2655, 1990.

- [36] Seebach, D., Beck, A.K., Heckel, A., TADDOLs, Their Derivatives, and TADDOL Analogues: Versatile Chiral Auxiliaries, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40(1), 92-138, 2001.
- [37] 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.
- [38] Desimoni, G., Faita, G., Jorgensen, K.A., C<sub>2</sub>-Symmetric Chiral Bis(Oxazoline) Ligands in Asymmetric Catalysis, *Chem. Rev.*, 106(9), 3561-3648, 2006.
- [39] Hargaden, G.C., Guiry, P.J., Recent Applications of Oxazoline-Containing Ligands in Asymmetric Catalysis, *Chem. Rev.*, 109(6), 2505-2550, 2009.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Knowles, W.S., Sabacky, M.J., Catalytic asymmetric hydrogenation employing a soluble, optically active, rhodium complex, *Chem. Commun.*, 1445-1446, 1968.
- [44] 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.
- [45] Knowles, W.S., Sabacky, M.J., Vineyard, B.D., Catalytic asymmetric hydrogenation, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 10-11, 1972.
- [46] Aitken, R.A., Kilenyi, S.N., *Asymmetric Synthesis*, Blackie Academic and Professional, London, ISBN 0-7514-0190-0, 1995.
- [47] C. Rosini, L. Franzini, D. Pini, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1990, 1, 587.

- [48] K. R. K. Prasad, N. N. Joshi, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, 7, 1957.
- [49] K. Soai, T. Shibata, In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds., Springer Verlag: Berlin, 1999; Vol.2, pp 911-922.
- [50] Fraser, R.R., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1 (Chapter 9), Academic Press, Orlando, 1983.
- [51] Erdik, E., Obalı, M., Yüksekışık, N., Öktemer, A., Pekel, T., İhsanoğlu, E., *Denel Organik Kimya*, Ankara Üniversitesi, Ankara, 133-136, 2000.
- [52] Jaffé, H.H., Orchin, M., *Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy*, John Wiley and Sons, New York, 1964.
- [53] 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.
- [54] Prasad, K.R.K., Joshi, N.N.,  $C_2$ -symmetric chiral zinc alkoxides as catalysts for the enantioselective addition of diethylzinc to aryl aldehydes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 7(7), 1957-1960, 1996.
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] Armarego, W.L.F., Chai, L.L.C., *Purification of laboratory chemicals*, 5th edition, BH, 2003.
- [59] Noël, T., Robeyns, K., Van Meervelt, L., Van der Eycken, E., Van der Eycken, J., Efficient one-step synthesis of chiral bidentate oxazoline-alcohol ligands via a cyclic imidate ester rearrangement, *Tetrahedron: Asymmetry*, 20(17), 1962-1968, 2009.

- [60] Gök, Y., Van der Eycken, J., Synthesis of a Novel  $C_2$ -Symmetric Bis-oxazoline (=Bis[4,5-dihydrooxazole]) and Its Application as Chiral Ligand in Asymmetric Transition Metal Catalysis, *Helvetica Chimica Acta*, 95(5), 831-838, 2012.
- [61] I. Cho, L. Meimetis, R. Britton, *Org. Lett.* 2009, 11, 1903.
- [62] Bayardon, J., Sinou, D., Synthesis of two new chiral fluorinated bis(oxazolines) and their applications as ligands in catalytic asymmetric reactions, *Tetrahedron: Asymmetry*, 16(17), 2965-2972, 2005.
- [63] F. Lake, C. Moberg, *Tetrahedron: Asymmetry* 2001, 12, 755.
- [64] Gök, Y., Design, Synthesis and Application of Novel  $C_2$ -symmetric Bisoxazolines and Bisphosphanes as Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis, Universiteit Gent, Doktora Tezi, Gent, 231, 2010.
- [65] 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.
- [66] Ramo' n, R., Alonso, M. and Riera, A., A unified approach to mesityl amino acids based on Sharpless dihydroxylation, *Tetrahedron: Asymmetry* 18 (2007) 2797-2802.
- [67] 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.
- [68] 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.
- [69] Miyaura, N., *Cross-coupling Reactions, A Practical Guide* Springer, Heidelberg, 2002.
- [70] Diederich, F., Stang, P.J., *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
- [71] Miyaura, N., Suzuki, A., *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds*, *Chem. Rev.*, 95(7), 2457-2483, 1995.

- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] Kim, T.- J., Lee, H.- Y., Ryu, E.- S., Park, D.- K., Chan Sik Cho, C. S., Shim, S. C., Jong Hwa Jeong, J. H., Asymmetric addition of diethylzinc to aromatic aldehydes by chiral ferrocene-based catalysts, *Journal of Organometallic Chemistry*, 649 (2002) 258–267.
- [75] 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.
- [76] 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.
- [77] Blay, G., Fernandes, I., Marco-Alexandre, 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.
- [78] 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.
- [79] 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.
- [80] Kekeç, L., Enantiyoseçimli Kataliz İçin Yeni Tip Kiral Dioller, Yüksek Lisans Tezi, Osmaniye, 48, 2014.
- [81] A. Zhang, L. Yang, N. Yang, Y. Liu, *Tetrahedron:Asymmetry*, 2014, 25, 389.



## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Soner KÜLOĞLU  
**Doğum Tarihi** : 17/04/1979  
**E-Posta Adresi** : sonerkuloglu@hotmail.com

### Öğrenim Durumu:

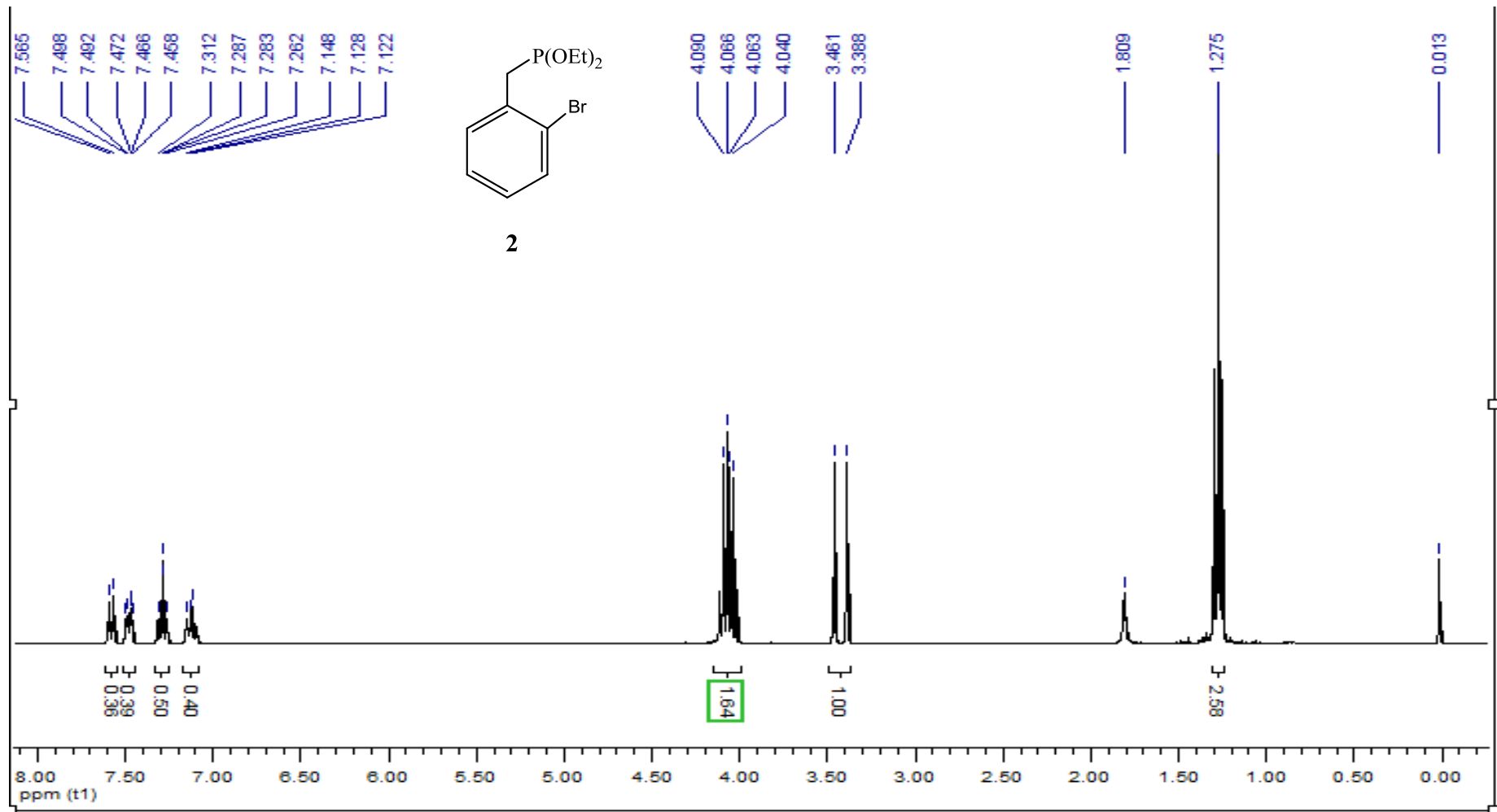
Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Bitirme Yılı
Lise	Sayısal Alan	Düziçi Atatürk Lisesi	1996
Lisans	Kimya Öğretmenliği	KTÜ	2001

### ESERLER (Makaleler ve Bildiriler)

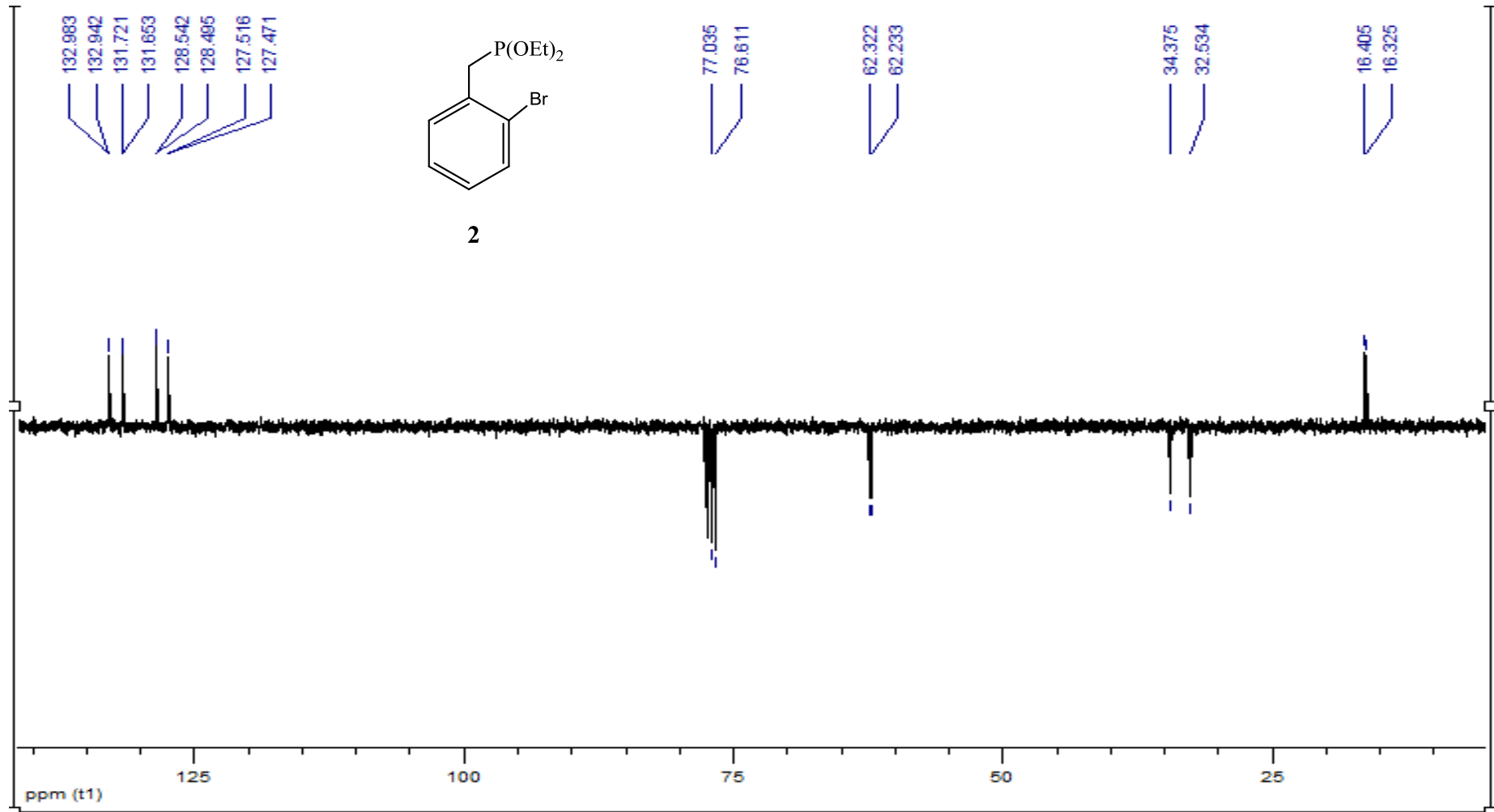
1. Gök, Y., Küloğlu, S., Gök, H.Z., Kekeç, L., Straightforward access to chiral diol bidentate ligands; their efficient enantioselectivity induction in the addition of diethylzinc to aromatic aldehydes, Applied Organometallic Chemistry, 28, 11, 835-838, 2014.
2. Gök, Y., Kekeç, L., Gök, H.Z., Küloğlu, S., (R;R)- Hidrobenzoin Ara İskeletinden Türemiş Yeni C<sub>2</sub>-Simetrik Kiral Ligandların Geçiş Metal Katalizinde Uygulamaları, 2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, Sözlü Bildiri, Ankara, Eylül 2014.
3. Küloğlu, S., Gök, Y., Gök, H. Z., C<sub>2</sub>- Simetrik Kiral Diollerin Katalizliğinde Aromatik Aldehitlere Enantiyoseçimli Dietilçinko Katılmaları, V. Ulusal Kataliz Kongresi, Adana, Nisan 2014.

## **EKLER**

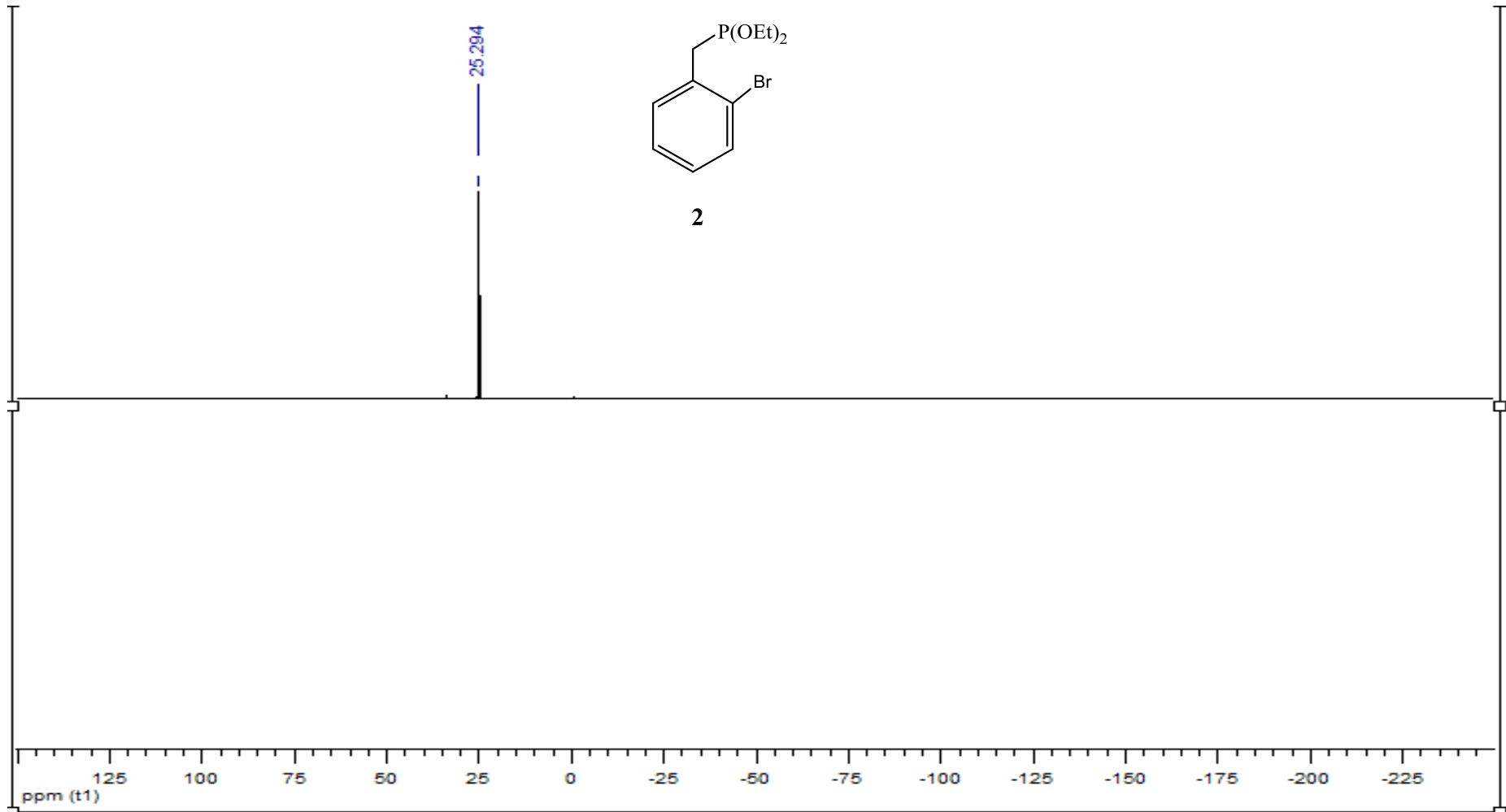
EK-1: Şekil C.1. (2) bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



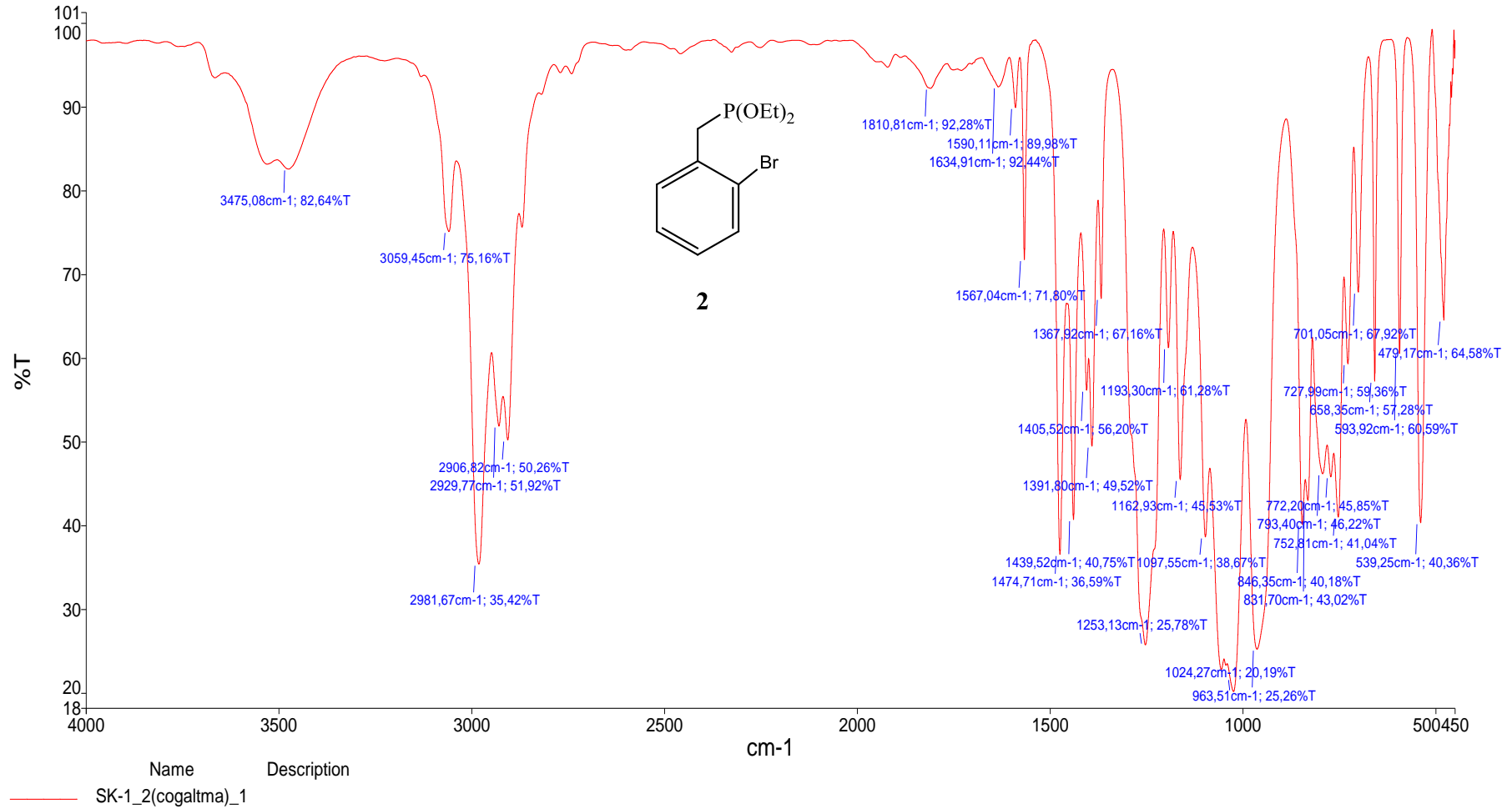
EK-2: Şekil C.2. (2) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -APT spektrumu



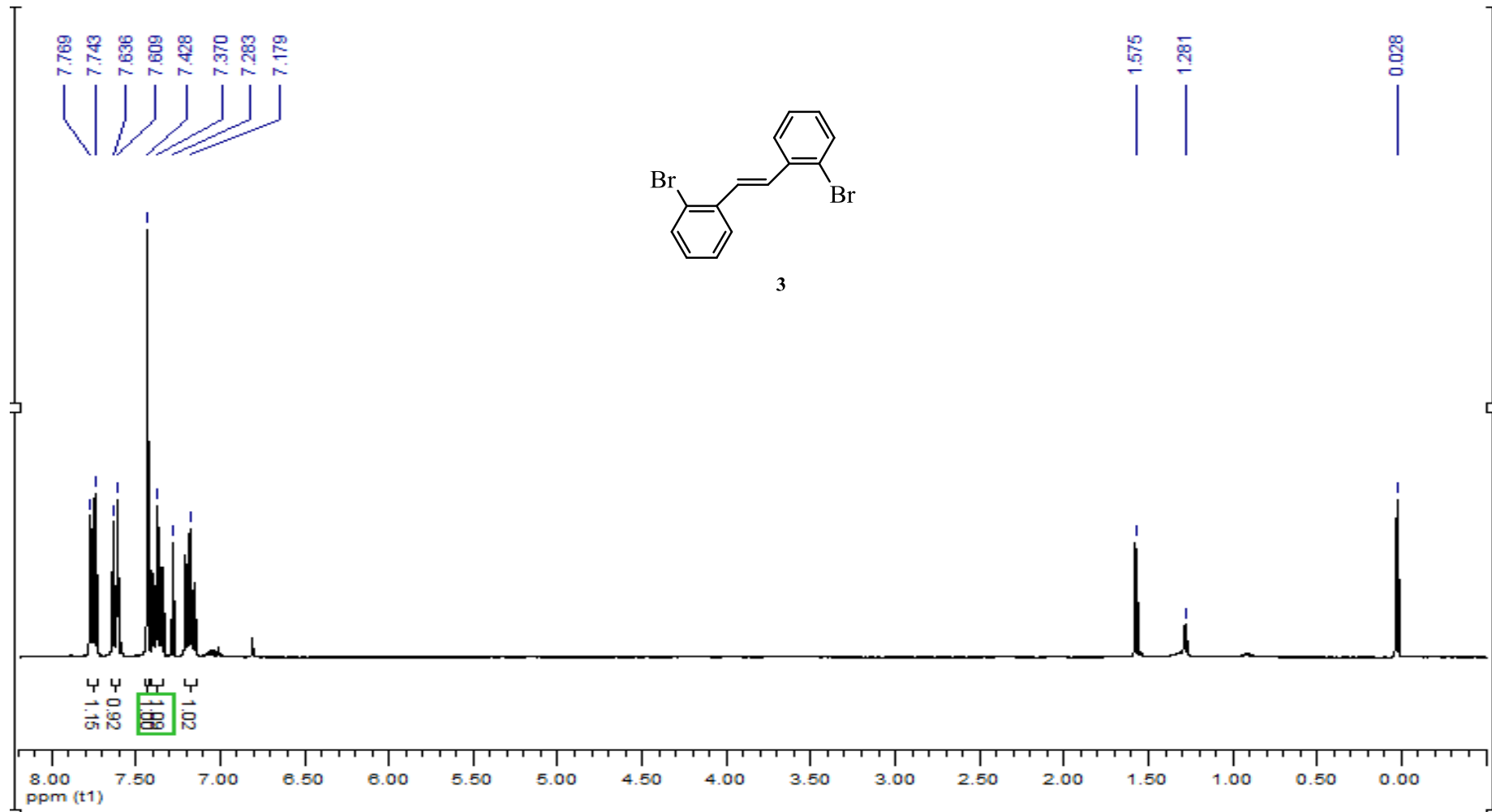
EK-3: Şekil C.3. (2) bileşiğinin  $^{31}\text{P}$ -NMR spektrumu



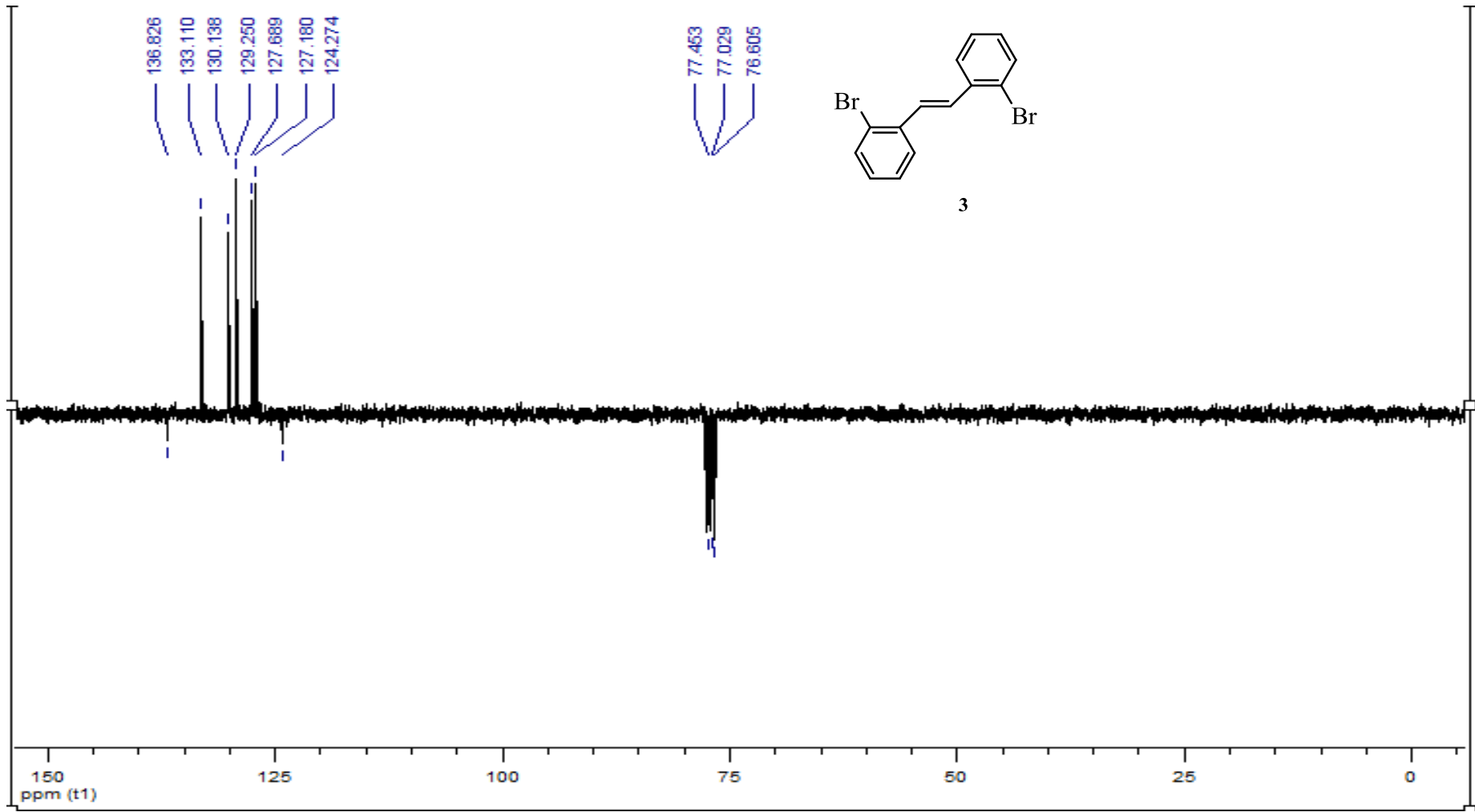
EK-4: Şekil C.4. (2) bileşiğinin IR spektrumu



EK-5: Şekil C.5. (3) bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

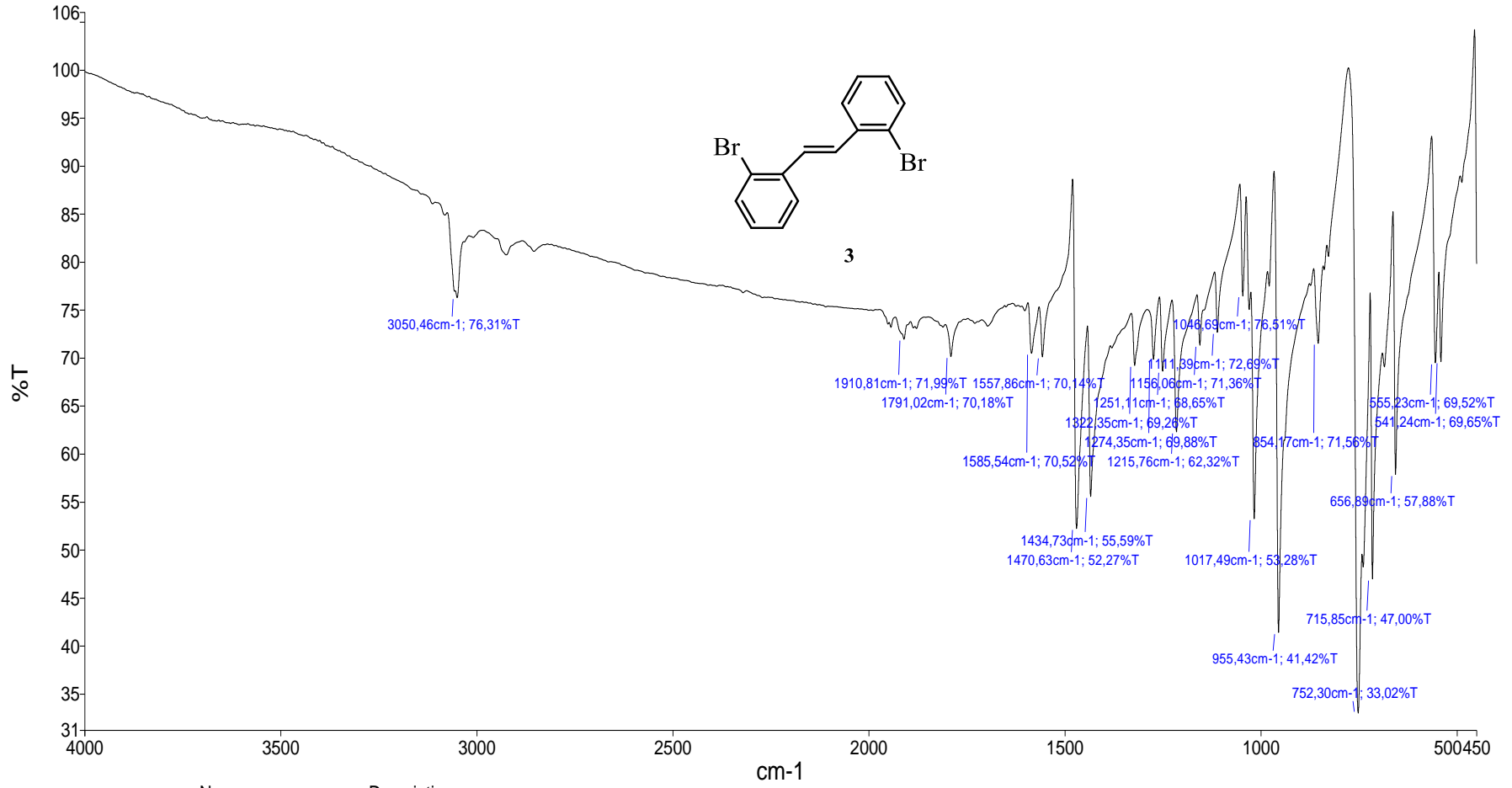


EK-6: Şekil C.6. (3) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -APT spektrumu



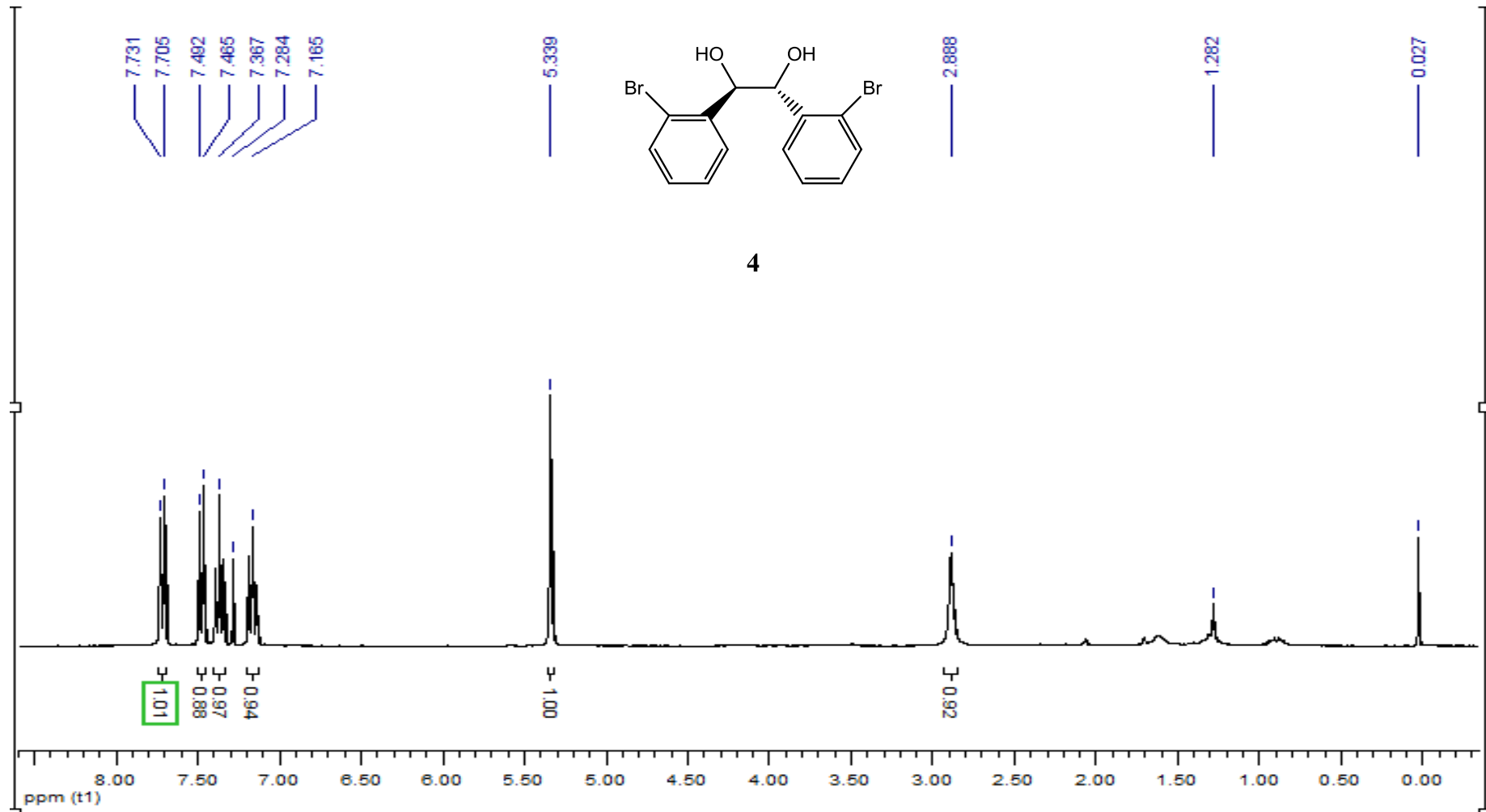


EK-7: Şekil C.7. (3) bileşiğinin IR spektrumu

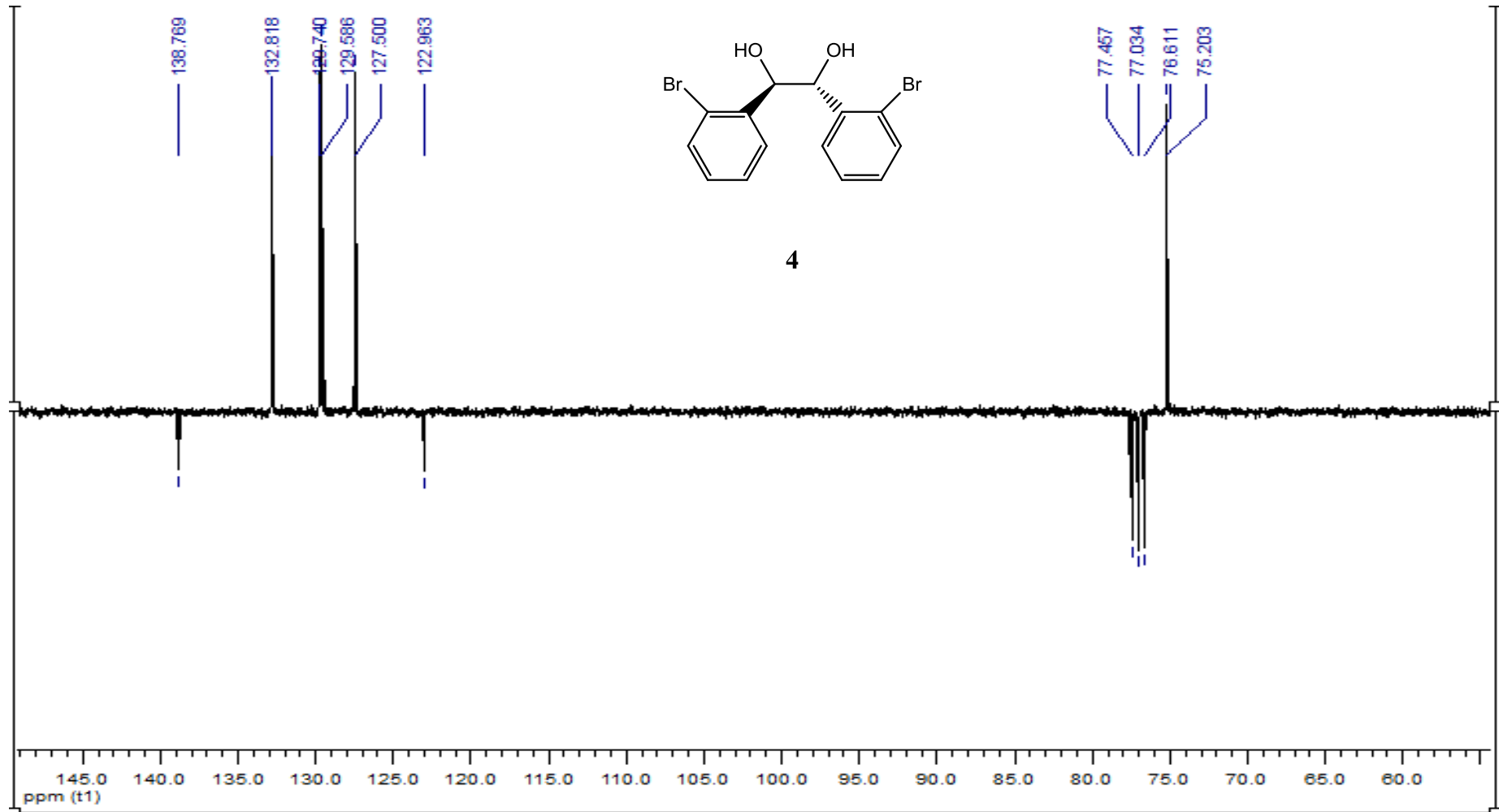


Name: SK-2-2 (çoğaltma) (kurutulmus)\_1  
Description:

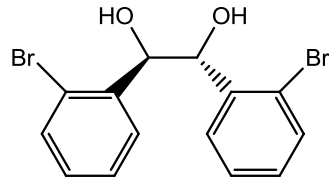
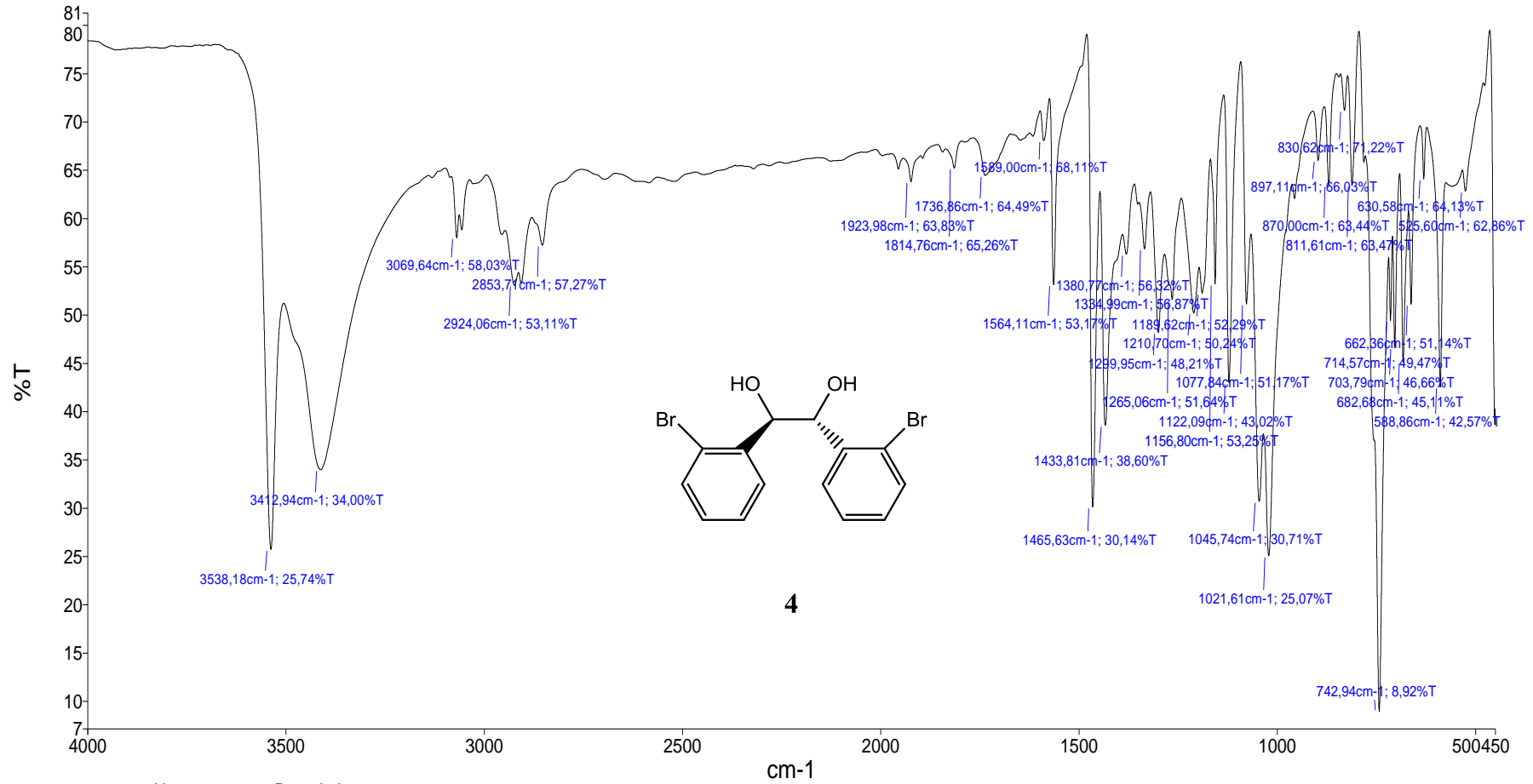
EK-8: Şekil C.8. (4) bileşiğinin  $^1\text{H}$ - NMR Spektrumu



EK-9: Şekil C.9. (4) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -APT Spektrumu



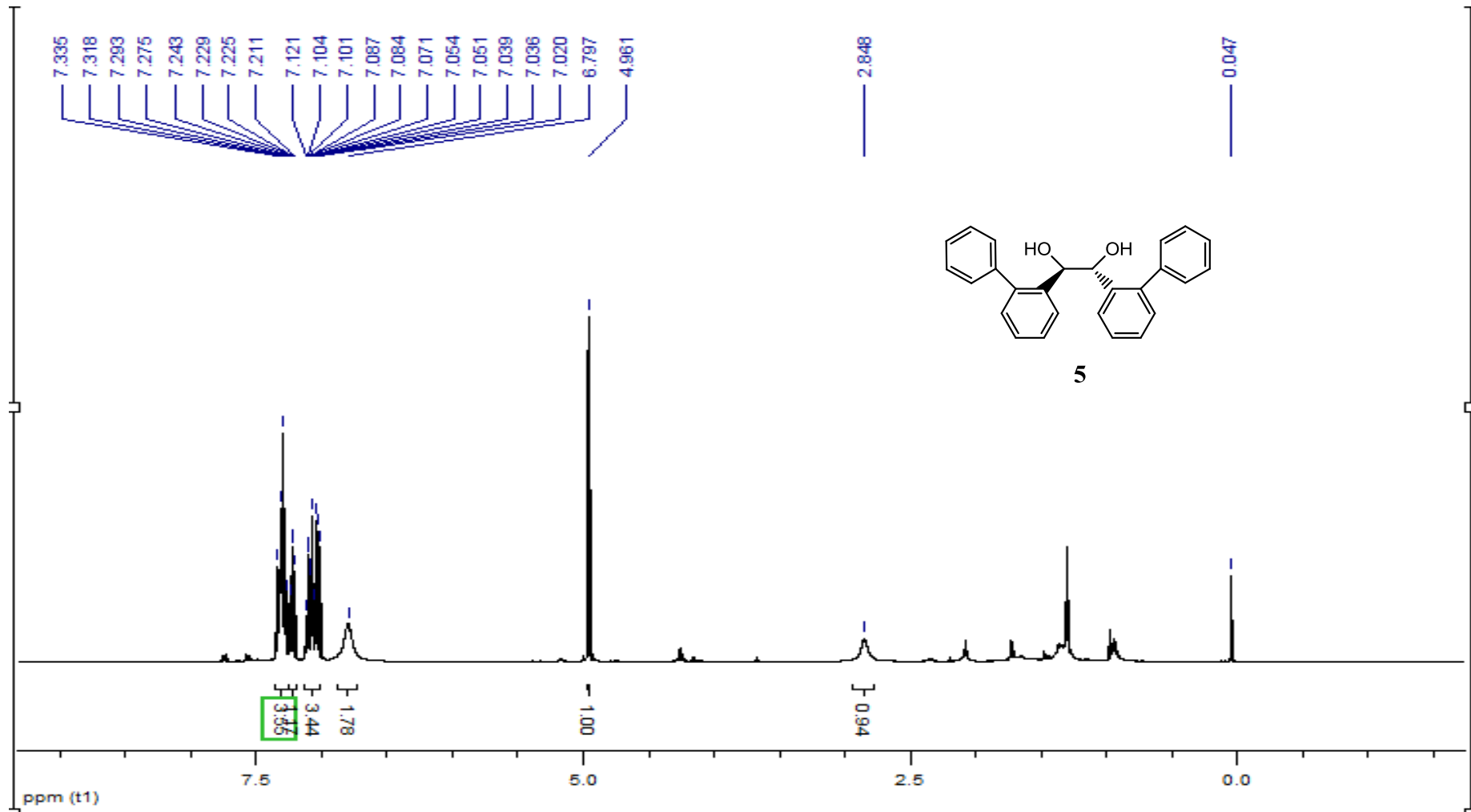
EK-10: Şekil C.10. (4) bileşiğinin IR Spektrumu



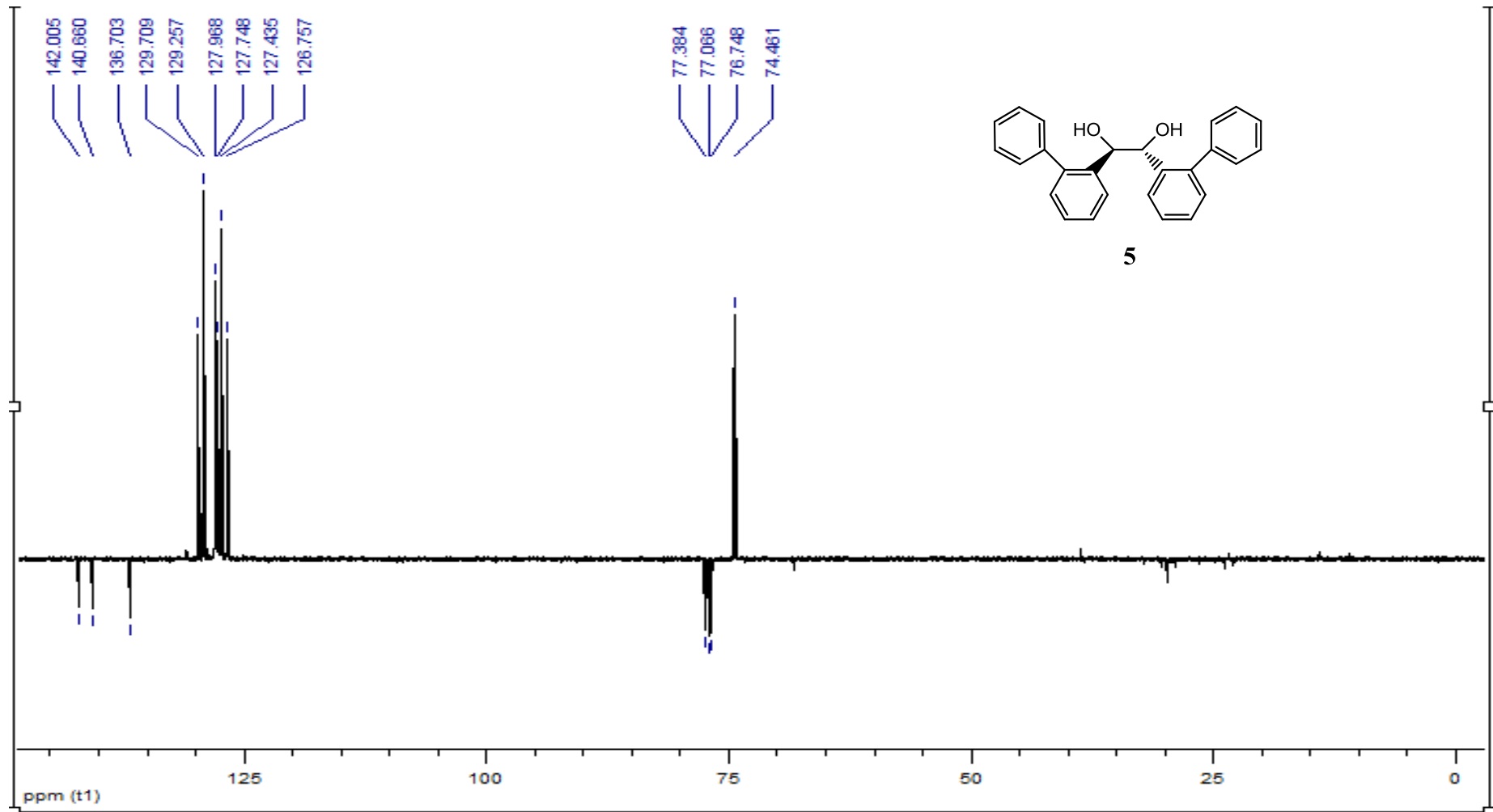
4

Name Description  
 SK-3-3 (cogaltma)\_1

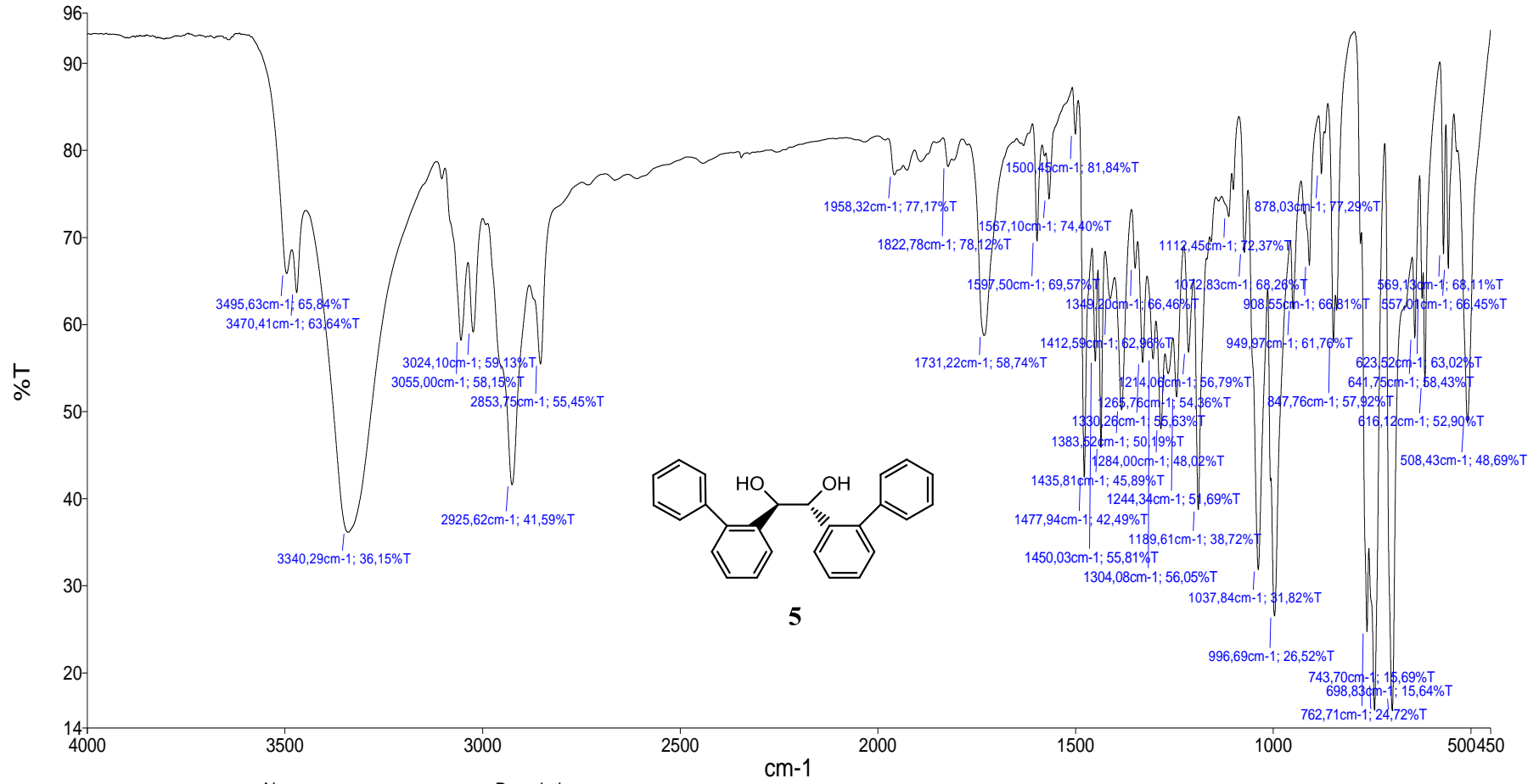
EK-11: Şekil C.11. (5) bileşiğinin  $^1\text{H}$ - NMR Spektrumu



EK-12: Şekil C.12. (5) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -APT spektrumu

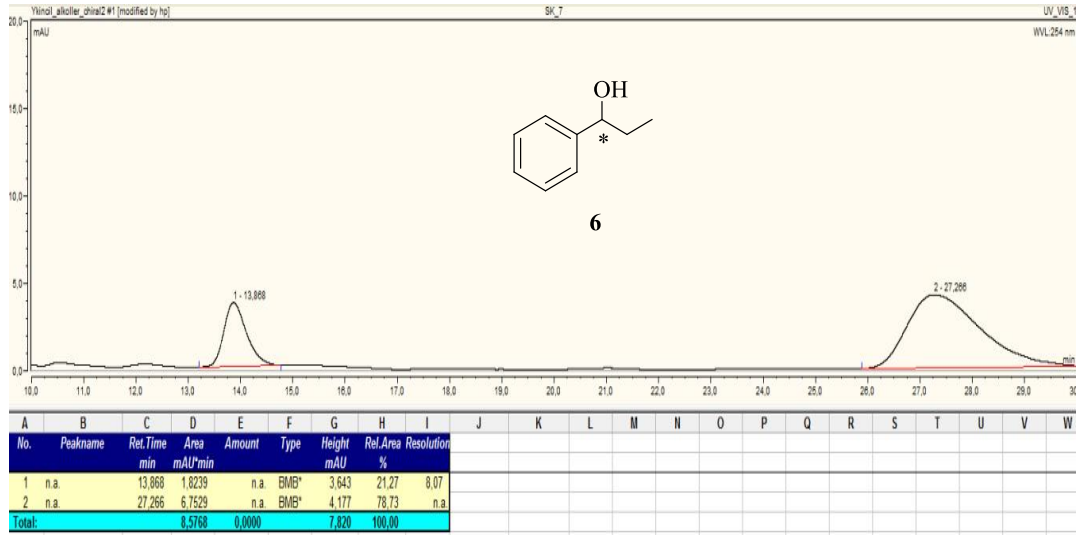


EK-13: Şekil C.13. (5) bileşiğinin IR Spektrumu

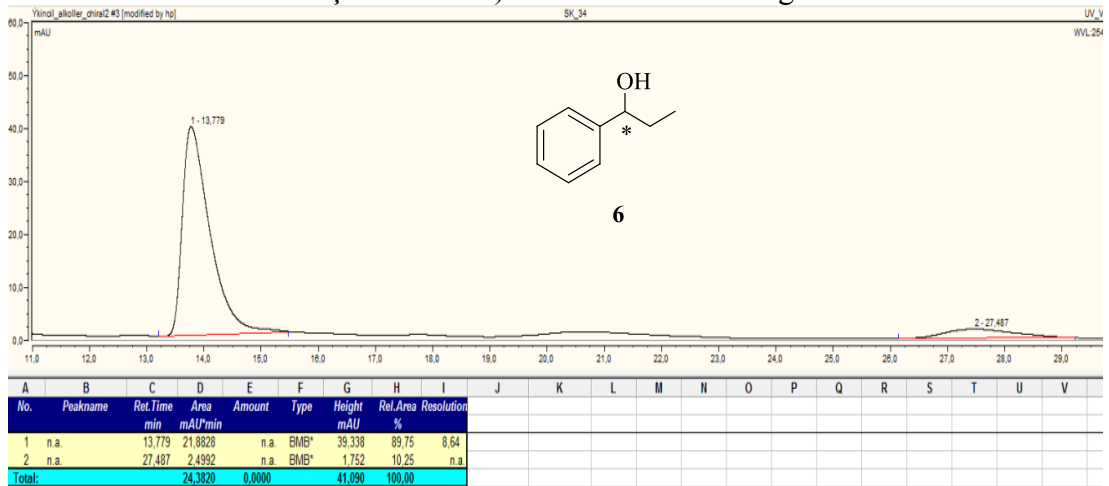


Name Description  
SK-5-4(35-50)(fenilli olefinden diol)(Kurutulmus)\_1

EK-14: Şekil C.14. (6) bileşiğinin (referans=rasemik kabul edilen) kiral HPLC kromotogramı

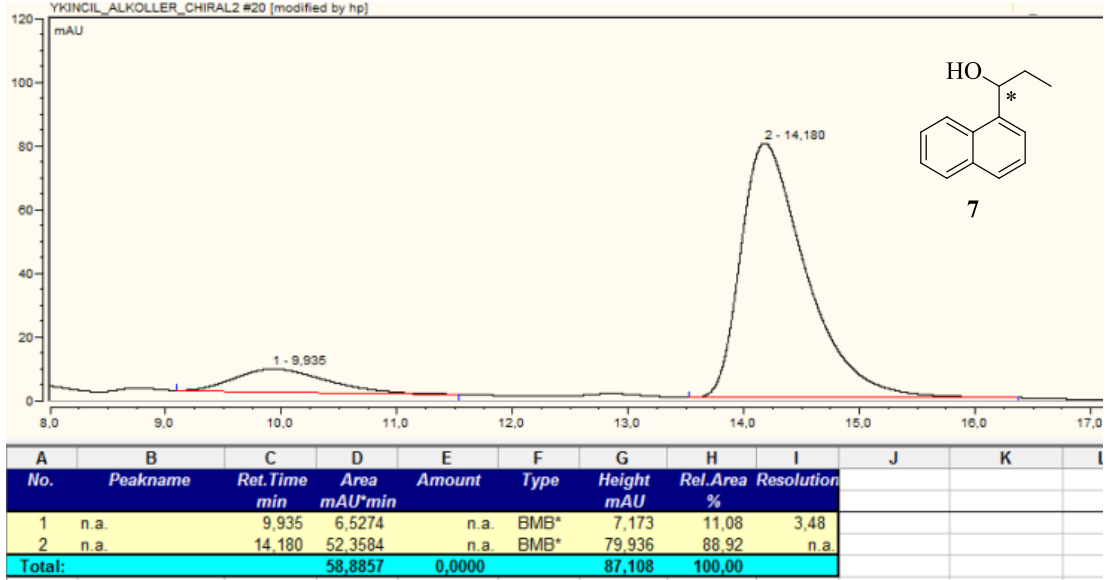


EK-15: Şekil C.15. (6) bileşiğinin (ligand 5 katalizörlüğünde diklorometan çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı

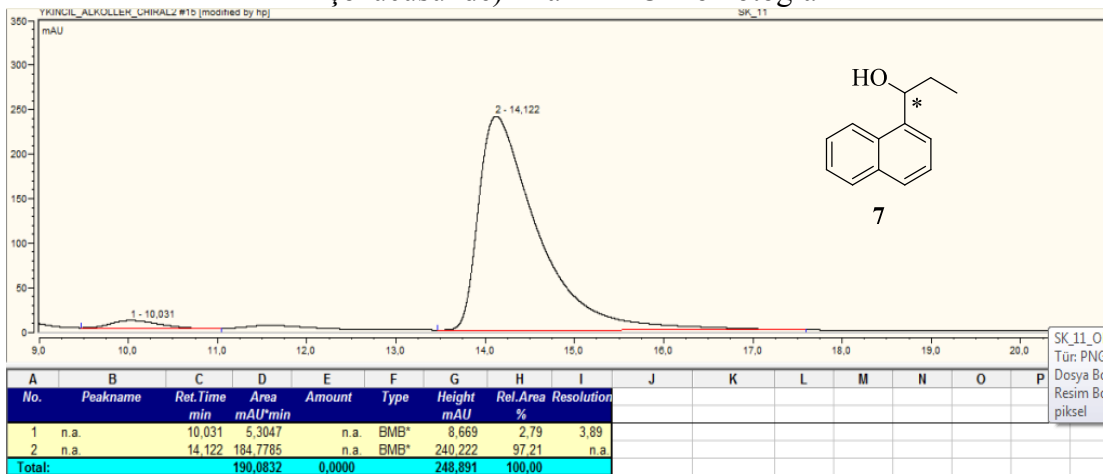




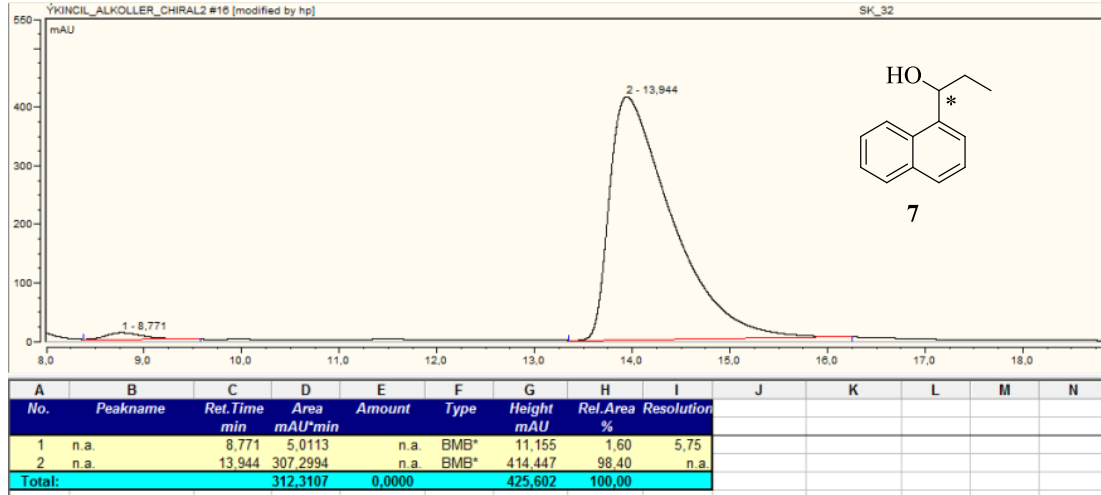
EK-16: Şekil C.16. (7) bileşiğinin (referans=rasemik kabul edilen) kiral HPLC kromotogramı



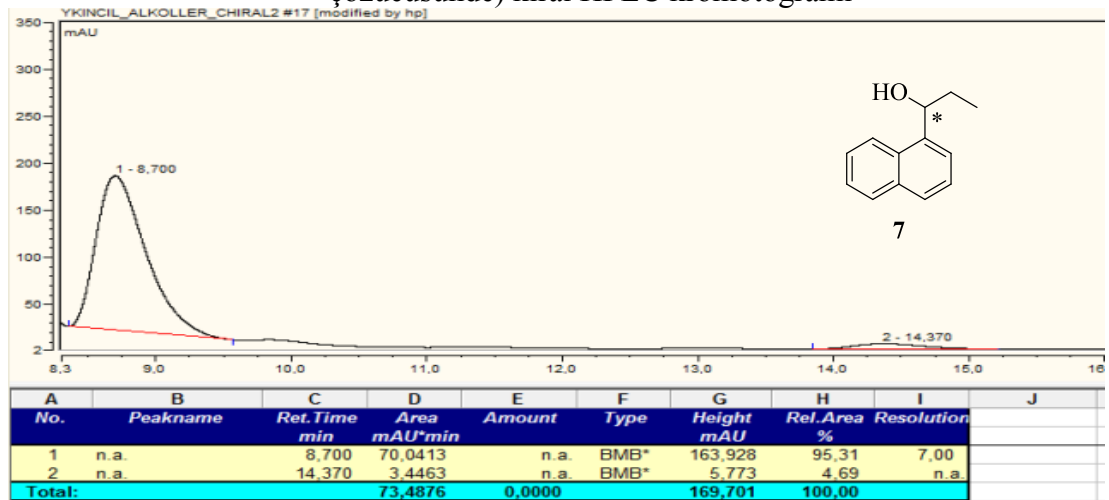
EK-17: Şekil C.17. (7) bileşiğinin (ligand 4 katalizörlüğünde diklorometan çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı



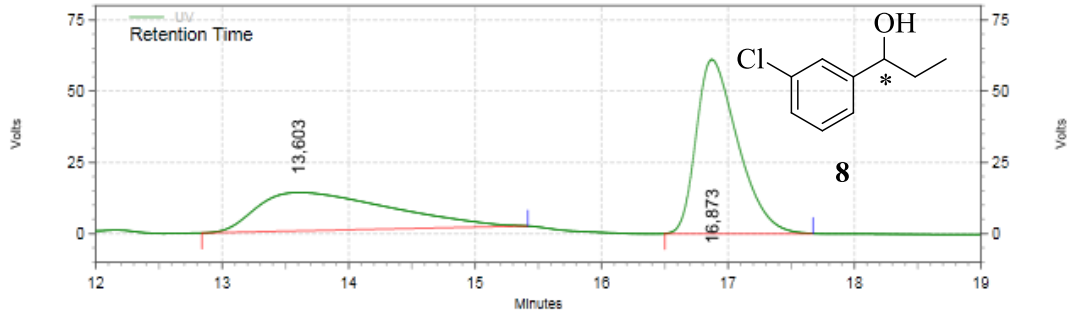
EK-18: Şekil C.18. (7) bileşiğinin (ligand 5 katalizörlüğünde toluen çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı



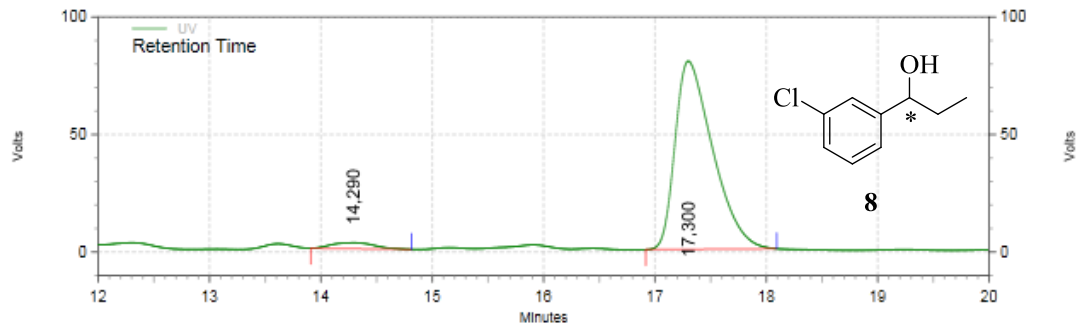
EK-19: Şekil C.19. (7) bileşiğinin (ligand 5 katalizörlüğünde diklorometan çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı



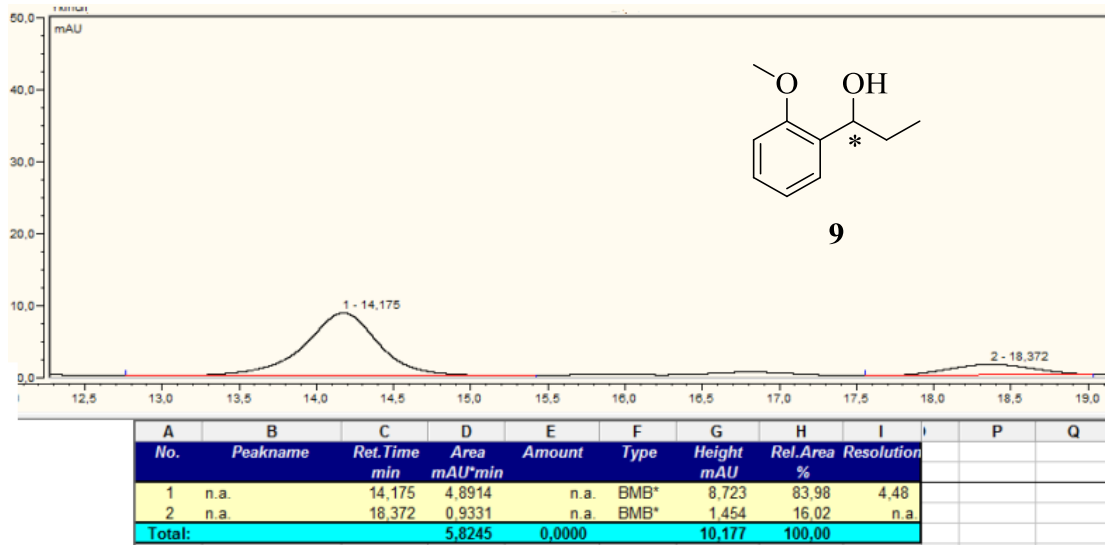
EK-20: Şekil C.20. (8) bileşiğinin (referans=rasemik kabul edilen) kiral HPLC kromotogramı



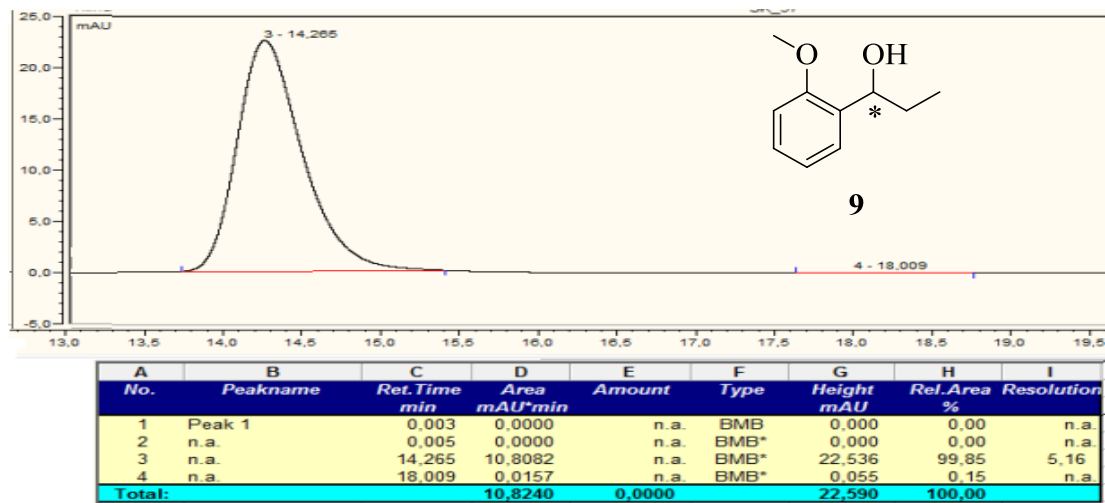
EK-21: Şekil C.21. (8) bileşiğinin (ligand 4 katalizörlüğünde dikorometan çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı



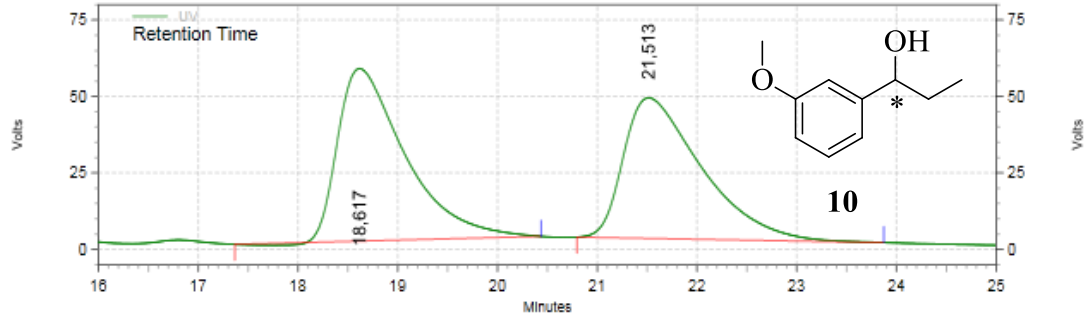
EK-22: Şekil C.22. (9) bileşiğinin (referans=rasemik kabul edilen) kiral HPLC kromotogramı



EK-23: Şekil C.23. (9) bileşiğinin (ligand 5 katalizörlüğünde diklorometan çözücüsünde Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> varlığında) kiral HPLC kromotogramı



EK-24: Şekil C.24. (10) bileşiğinin (rasemik) kiral HPLC kromotogramı



**UV Results**

Retention Time	Area %
18,617	51,32
21,513	48,68
<b>Totals</b>	<b>100,00</b>