



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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ASİMETRİK KATALİZ İÇİN YENİ TİP KİRAL
DİOLLER**

Levent KEKEÇ

**KİMYA
ANABİLİM DALI**

**OSMANIYE
NİSAN-2014**

Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü “Kimya” Anabilim Dalı “11YLKMY001” no’lu öğrencisi “Levent KEKEÇ” tarafından “Yrd. Doç. Dr. Yaşar GÖK” danışmanlığında hazırlanan “Asimetrik Kataliz İçin Yeni Tip Kiral Dioller” başlıklı bu çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Sabri ULUKANLI (Üye)

.....

Prof. Dr. Kemal SANCAK (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.

Levent KEKEÇ

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

Levent KEKEÇ

ASİMETRİK KATALİZ İÇİN YENİ TİP KİRAL DİOLLER

ÖZET

Bu yüksek lisans tezinde, C_2 -simetrisine sahip 1,2-diol ligandlarının sentezi $> \% 99$ enantiyomerik fazlalık ile gerçekleştirilmiştir. Optikçe saf C_2 -simetrik (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3,5-dibromofenil)-etan-1,2-diol (**4**) ve (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3,5-difenilfenil)-etan-1,2-diol (**6**) ligandlarının yapıları, elementel analiz, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR ve kütle spektral verileri kullanılarak karakterize edilmiştir. Sentezlenen kiral (**4**) ve (**6**) ligandlarının, çeşitli şartlarda (sıcaklık, zaman, katalizör, çözücü) aromatik aldehitlere enantiyoseçici dietilçinko katılma reaksiyonunda katalitik aktiviteleri incelenmiştir. (**4**) ve (**6**) katalizörlüğünde, benzaldehit ve sterik engelli 1-naftaldehit bileşiklerine, dietilçinko katılmasında mükemmel enantiyoseçicilik (%97-99 ee) elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Enantiyoseçicilik, Alkilasyon, Kiral diol, C_2 -simetrisi

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 : **April - 2014**

Levent KEKEÇ

NOVEL CHIRAL DIOLS FOR ASYMMETRIC CATALYSIS

ABSTRACT

At this graduate thesis, C_2 -symmetric diols were synthesized with >99% enantiomeric excess. Optically pure C_2 -symmetric (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3,5-dibromophenyl)-ethane-1,2-diol (**4**) and (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3,5-diphenylphenyl)-ethane-1,2-diol (**6**) were characterized by using elemental analysis, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR and mass spectral data. Synthesized chiral (**4**) and (**6**) ligands were evaluated in the enantioselective addition of diethylzinc to aromatic aldehydes in different conditions (temperature, time, catalyst, solvent). The addition of diethylzinc to benzaldehyde and sterically hindered 1-naphthaldehyde was achieved with excellent enantioselectivities (97-99% ee) under catalysis with (**4**) and (**6**).

Key Words: Enantioselectivities, Alkylation, Chiral diol, C_2 -symmetry

Çok kıymetli aileme...

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapılması için gerekli ortamı sağlayan Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Kimya Bölümüne,

Araştırmacı kimliğinin yanı sıra, bir bilim insanının nasıl olması gerektiğini kendi duruşuyla ve kişisel özellikleri ile bizlere aktaran çok değerli tez danışmanım ve hocam **Yrd. Doç. Dr. Yaşar GÖK**'e en içten dileklerle,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca deneyimlerinden faydalandığım ve maddi manevi desteğini esirgemeyen **Yrd. Doç. Dr. Halil Zeki GÖK**'e,

Desteklerini esirgemeyen bölüm hocalarımdan **Prof. Dr. Sabri ULUKANLI**'ya ilgilerinden dolayı,

Bölümümüz araştırma görevlilerinden **Dr. İdris KARAKAYA**'ya HPLC konusunda vermiş olduğu destekten dolayı,

Bölümümüz diğer araştırma görevlileri ve biyoloji bölümü araştırma görevlilerinden **Fuat BOZOK**'a arkadaşça yaklaşımları ve desteklerinden dolayı,

Yüksek Lisans çalışmalarım sırasında keyifli vakit geçirdiğim ve bana destek olan çalışma arkadaşım **Soner KÜLOĞLU**'na,

Bu tez çalışması TBAG-112T017 proje nolu TÜBİTAK projesinin bir kısmını oluşturmaktadır. Desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a ve OKÜBAP-2013-PT3-005 nolu proje kapsamında Osmaniye Korkut Ata Üniversitesine,

Eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca maddi manevi beni destekleyen ve her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	
TEZ BİLDİRİMİ	
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İTHAF SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Kiralite.....	1
1.2. Asimetrik Sentez	2
1.3. C ₂ -Simetrik Kiral Ligandlar.....	10
1.4. Enantiyomerik Saflığın Belirlenmesi	13
1.4.1. Polarimetrik Yöntem	13
1.4.2. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopi Yöntemi.....	14
1.4.3. Kiral Kromotografi Yöntemi	15
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	18
2.1. C ₂ -Simetrik Kiral Diollerin Enantiyoseçici Dietilçinko Katılma Reaksiyonlarında Uygulamaları.....	18
2.2. Amaç.....	20
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	21
3.1. Kullanılan Cihazlar	21
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	21
3.3. Başlangıç Maddelerinin Sentezi.....	22
3.3.1. 5-Bromometil-1,3-dibromobenzen (1) Bileşiğinin Sentezi	22
3.3.2. 1,3-Dibromo-5-(dietilfosfonil)metilbenzen (2) Bileşiğinin Sentezi	23
3.3.3. (E)-1,2-bis(3,5-dibromofenil)eten (3) Bileşiğinin Sentezi	24
3.3.4. C ₂ -Simetrik Kiral (1R,2R)-1,2-bis(3,5-dibromofenil)etan-1,2-diol (4) Bileşiğinin Sentezi	25
3.3.5. (E)-1,2-bis(3,5-difenilfenil)eten (5) Bileşiğinin Sentezi	26
3.3.6. C ₂ -Simetrik Kiral (1R,2R)-1,2-bis(3,5-difenilfenil)etan-1,2-diol (6) Bileşiğinin Sentezi	27

3.4.	Sentezlenen C_2 -Simetrik Kiral Diollerin Enantiyoseçici Dietilçinko Katılma Reaksiyonlarındaki Katalitik Etkinlikleri	30
3.4.1.	Enantiyoseçici Dietilçinko Katılması İçin Genel Yöntem.....	30
4.	BULGULAR VE TARTIŞMA	34
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 C_2 -Simetrik Kiral (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-bis(3,5-dibromofenil)etan-1,2-diol (4) Sentezi	36
4.3.2.	Suzuki Çapraz Çiftleşme Reaksiyonu Üzerinden C_2 -Simetrik Kiral (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-bis(3,5-difenilfenil)etan-1,2-diol (6) Sentezi	38
4.4.	C_2 -Simetrik Kiral Ligandların Katalitik Etkinlikleri	40
5.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	47
	KAYNAKLAR	49
	ÖZGEÇMİŞ	56
	EKLER	57

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. C_2 -simetrik kiral (4) ve (6) ligandlarının katalizörlüğünde aromatik aldehitlere enantiyoseçici Et_2Zn katılma reaksiyonu analiz verileri	43
Çizelge 4.2. C_2 -simetrik kiral (4) ve (6) ligandlarının ve $Ti(O^iPr)_4$ katalizörlüğünde aromatik aldehitlere enantiyoseçici Et_2Zn katılma reaksiyonu analiz verileri.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Makroskopik ve moleküler kiralite	1
Şekil 1.2. (<i>R</i>)-Talidomit ve (<i>S</i>)-Talidomit	2
Şekil 1.3. Yeni bir stereomerkezin geliştirilmesi için olası yaklaşımlar	4
Şekil 1.4. Enzimatik ayrışma üzerinden D-Valin sentezi	5
Şekil 1.5. D-Glukoz'dan Negamisin sentezi	6
Şekil 1.6. Kolesterol absorpsiyon inhibitörü Zetia'nın kiral yardımcı ile sentezi	7
Şekil 1.7. Enantiyoseçici bir reaksiyonda kullanılan ilk kiral katalizör	8
Şekil 1.8. Diketopiperazin katalizli asimetrik Strecker reaksiyonu	9
Şekil 1.9. (<i>R</i>)-sitronellol'ün endüstriyel sentezi	9
Şekil 1.10. Kiral bir geçiş metal katalizi için katalitik döngü	10
Şekil 1.11. İlk Cu-katalizli asimetrik siklopropanasyon reaksiyonu	10
Şekil 1.12. Öncelikli C_2 -simetrik kiral ligandlar	11
Şekil 1.13. Rh-katalizli asimetrik hidrojenasyon üzerine ilk çalışmalar	12
Şekil 1.14. Monsanto yöntemi ile asimetrik hidrojenasyon üzerinden L-DOPA sentezi	13
Şekil 1.15. Kiral lantanit shift reaktifleri	15
Şekil 1.16. HPLC cihazı akış şeması	16
Şekil 1.17. Kiral sabit faz kolon dolgu maddeleri için örnekler	17
Şekil 2.1. Çinko-dialkoksit katalizli dietilçinko katılması	18
Şekil 2.2. (<i>S</i>)- veya (<i>R</i>)-BINOL'ün $Ti(O^iPr)_4$ ile ara kompleks üzerinden 1-fenilpropanol'ü oluşturması	19
Şekil 2.3. Diol-Ti kompleksleşmesi ile enantiyoseçici dietilçinko katılması	20
Şekil 2.4. <i>o</i> -anisil-2,6-BODOL bileşiği	20
Şekil 3.1. (1) bileşiğinin sentezi	22
Şekil 3.2. (2) bileşiğinin sentezi	23
Şekil 3.3. (3) bileşiğinin sentezi	24
Şekil 3.4. C_2 -simetrik kiral (4) bileşiğinin sentezi	25
Şekil 3.5. (5) bileşiğinin sentezi	26
Şekil 3.6. C_2 -simetrik kiral (6) bileşiğinin 1. yöntem sentezi	27
Şekil 3.7. C_2 -simetrik kiral (6) bileşiğinin 2. yöntem sentezi	28

Şekil 3.8. Enantiyoseçici dietilçinko katılması için genel yöntem.....	30
Şekil 4.1. C_2 -simetrik kiral ligand (4) ve (6)'nın retrosentezleri.....	34
Şekil 4.2. <i>E</i> -alken (3) sentezi.....	35
Şekil 4.3. C_2 -simetrik kiral (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-bis(3,5-difenilfenil)etan-1,2-diol (4) sentezi.....	36
Şekil 4.4. Kiral ligandlar AD-mix- α ve AD-mix- β	37
Şekil 4.5. SAD reaksiyonu katalitik döngüsü.....	38
Şekil 4.6. Suzuki çapraz çiftleşme ile C_2 -simetrik kiral (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-bis(3,5-difenilfenil)etan-1,2-diol (6) sentezi.....	38
Şekil 4.7. Suzuki çapraz çiftleşme reaksiyonu için katalitik döngü	39
Şekil 4.8. Aldehitlerin dietilçinko ve kiral bir ligand eşliğinde enantiyoseçici alkilasyonu	40
Şekil 4.9. Benzaldehite (-)-DAIB katalizörlüğünde enantiyoseçici dietilçinko katılması.....	41
Şekil 4.10. Enantiyoseçici dietilçinko katılması.....	42
Şekil 4.11. $Ti(O^iPr)_4$ varlığında enantiyoseçici 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 ₆ D ₆	: Dötero benzen
CDCl ₃	: Dötero kloroform
cm ⁻¹	: 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 ₂ Zn	: Dietilçinko
EtOAc	: Etil asetat
EtOH	: Etil alkol
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	: Metil alkol
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 _f	: Tutunma Faktörü Oranı
s	: Singlet
SAD	: Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyon
t	: Triplet
T	: Sıcaklık (°C cinsinden)
TADDOL	: α , α , α' , α' -tetrafenil-4,5-dimetoksi-1,3-dioksolan

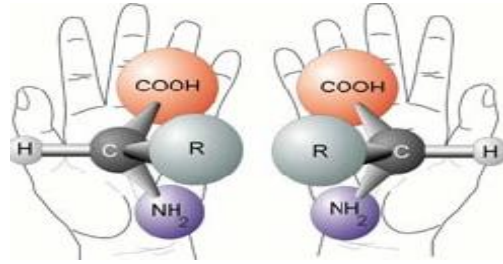
^t Bu	:	Tersiyer Butil
^t BuOH	:	Tersiyer-butanol
^t BuOK	:	Potasyum- <i>tert</i> -butoksit
TEA	:	Trietil amin
THF	:	Tetrahidrofuran
TMSCl	:	Trimetilsilil klorür
TOF	:	Turnover frequency (bir mol katalizör tarafından dönüştürülen substratın birim zamanı)
TON	:	Turnover number (bir mol katalizörün dönüştürdüğü substrat mol sayısı)
UV	:	Ultraviyole
δ	:	Kimyasal Kayma

1. GİRİŞ

1.1. Kiralite

Kiralite kavramı 1846-1848 yıllarında farklı fiziksel görünümlere sahip kristal tartarik asit tuzları karışımının Luis 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 ile aynı olmayan bir molekül olarak tanımlanır. Kirallik merkez atoma bağlı 4 farklı grubun bağlanması ile meydana gelir. İnsan eli, makroskopik kiralite için verilebilecek en genel örneklerden biridir (Şekil 1.1.). Yine ayakkabı çiftleri, eldiven çiftleri, kuartz kristalleri ve insan vücudu makroskopik kiralite için genel örneklerdir [2].

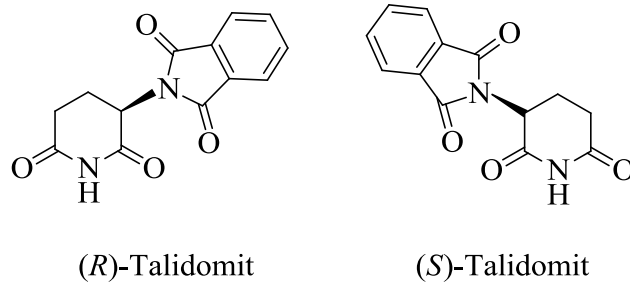


Şekil 1.1. Makroskopik ve moleküler kiralite

Son yıllarda pek çok uygulama alanı bulan kiral moleküller genellikle karmaşık olup çok fonksiyonlu yapıları vardır. Kiral moleküller enantiyomerlerden oluşmaktadır. Kimya içerisinde enantiyomerler (*R*) ve (*S*) konfigürasyonlarına sahiptir. Enantiyomerik çiftler birbirinin üst üste çakışmayan ayna görüntüsü olup, atomlarının üç boyutlu uzaydaki 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 gösterirler. Enantiyomerler, yalnızca molekülleri kiral olan bileşiklerde meydana gelir. Kiral moleküller enantiyomerik saflıkta ya da rasemik halde bulunurlar.

Günümüzde, çoğu ilaçlar tek enantiyomeri içeren bileşikler içerir. Sebebi, diğer enantiyomer çiftinin olası etkileşimi azaltabilme potansiyelini taşıyor olmasıdır. Trajik sonuçlara yol açmış Talidomit ilacı bu konuda iyi bir örnektir. Talidomit için (*R*) enantiyomeri hamile bayanlarda bulantı önleyici etki yaparken, (*S*) enantiyomeri bebekte deformasyon oluşumuna sebebiyet vermektedir (Şekil 1.2.). Bu nedenle 1960'lı yıllarda rasemik sentezlenen Talidomit üretimine son verilmiştir.



Şekil 1.2. (*R*)-Talidomit ve (*S*)-Talidomit

1.2. Asimetrik Sentez

Asimetrik sentez, kiraliteye sahip moleküllerden bir veya birçoğunun üretilmesinde kullanılan organik sentezdir.

Organik reaksiyonlarda asimetrik sentez, enantiyo-zenginleştirilmiş ürünlerin elde edilmesinde ve özellikle modern sentez ve ilaç kimyasında oldukça önemlidir [3].

Asimetrik sentezin prensibi kiral bir reaktif veya katalizör eşliğinde yapılan reaksiyon sonrasında enantiyomerlerden birinin seçici olarak oluşturulmasıdır. Bu seçiciliğe, reaksiyon esnasında enantiyomerleri oluşturmak üzere meydana gelen diastereomerik geçiş komplekslerinden birinin tercihli olarak oluşması neden olmaktadır [4].

Doğada bulunan biyolojik aktif moleküllerin birçoğunun ve kliniklerde tedavi amaçlı kullanılan ilaçların büyük bir kısmının enantiyomerik olarak saf moleküller tarafından oluşturulması kiralitenin önemini oldukça arttırmaktadır [1, 5]. Bu nedenle asimetric katalizörlerin kullanımıyla enantiyomerik olarak zengin ürünlerin sentezi farmosötik ve sentetik kimyada oldukça önemlidir [6]. Son yıllarda asimetric sentezlerde kullanılmak üzere birçok kiral ligandın sentezi gerçekleştirilmiştir. İlaç ve kimyasal tarım endüstrisinde enantiyomerik saf kiral moleküllerin geliştirilmesi çok önemlidir. Enantiyo-zenginleştirilmiş moleküllerin hazırlanması için farklı olasılıklar mevcuttur (Şekil 1.3.) [7].

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

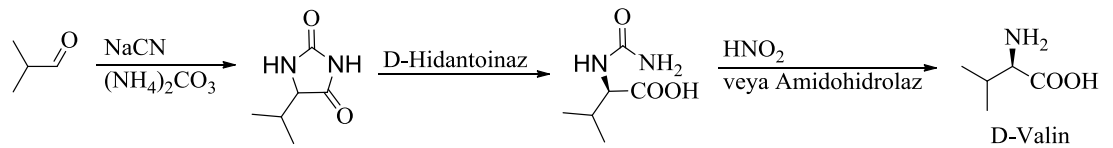


Şekil 1.3. Yeni bir stereomerkezin geliştirilmesi için olası yaklaşımlar [7]

α -Metil-L-DOPA [8, 9] ve kloramfenikol [10] gibi ticari ilaçların büyük bir kısmı bu yöntemler ile üretilmektedir. Ayırma rolünü gösteren başka bir örnek, non-steroid antienflamatuar (NSAID) ilaçlarından en çok bilinen üyesi (S)-ibuprofen üretimidir [11].

Kinetik ayırma, kimyasal reaksiyonların içerisindeki iki enantiyomerin farklı reaksiyon oranlarıyla açıklanabilir. Teorik olarak, oran farkı yeterince büyükse yalnızca bir enantiyomer dönüştürülür. İdeal ayırma işleminde bir enantiyomer substrat ile reaksiyonda iken istenmeyen enantiyomer ortamda rasemize edilir. Bu ayırma, dinamik kinetik ayırma olarak adlandırılır ve sonuçta istenen enantiyomere %100 dönüşüm olur.

Esteraz ve lipazlar gibi bazı enzimler; rasemik alkollerin, esterlerin, amidlerin, aminlerin vb. ayırma çalışmalarında kullanılır. Eğer klasik diastereoizomerik ayırma ile karşılaştırılırsa, enzimatik ayırma; 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 1.4.) [11, 12].

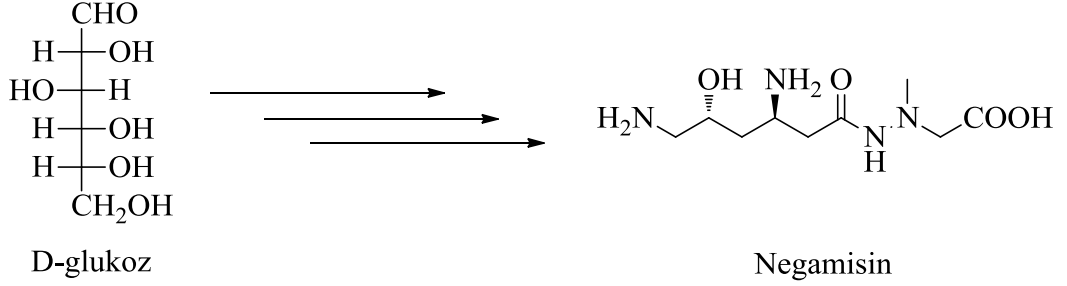


Şekil 1.4. Enzimatik ayırma üzerinden D-Valin sentezi

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 en büyük dezavantajlardır.

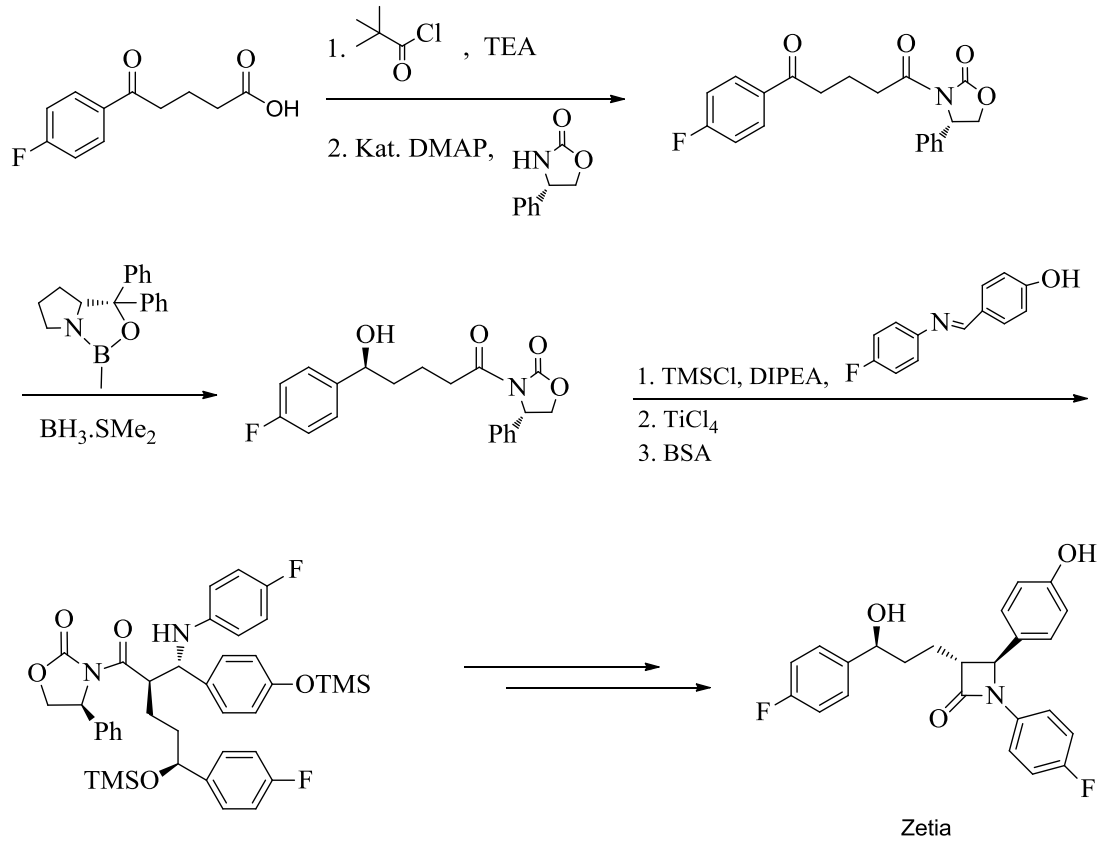
Kimyasal yöntemler günümüzde, stereojenik merkez elde etmede en popüler yöntemlerdir. Kimyasal metotların en önemlilerinden biri, "kiral havuz" olarak adlandırılan grupta bulunan, amino asitler, terpenler, karbohidratlar ve alkaloidler

gibi bileşiklerin türevlendirilmesidir. D-glukoz'dan üretilen Negamisın, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (Şekil 1.5.) [13].



Şekil 1.5. D-Glukoz'dan Negamisın sentezi

Asimetrik reaksiyonların büyük bir çoğunluğu kiral yardımcıları kullanılarak gerçekleştirilir [7]. Kiral yardımcıları, temel olarak substratta kiral bir grup bulunmasıyla molekül içi bir reaksiyon vermesi sonucu kiral bir ürünün oluşumunu sağlarlar. Kiral yardımcı grup, reaksiyonu yönlendirmek için kiral olmayan bir substrata özellikle etki edebilir ve amacına ulaşır ulaşmaz ortamdan ayrılabilir. Bu yol kullanılarak, akiral bir substratın kiral bir ürüne dönüşümü sağlanabilir. Bu yöntemin kullanışlı bir özelliği, kiral yardımcıının ikinci bir stereomerkezi bulunması durumunda enantiyomer olmayan fakat diastereomer olan 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 fazlalık ile elde edilebilir. Buna bir örnek, kolesterolün absorpsiyon inhibitörü olan Zetia'nın, kiral yardımcı olarak kullanılan (*S*)-4-fenil-oksazolidinon ile sentezi verilebilir (Şekil 1.6.) [14, 15].



Şekil 1.6. Kolesterol absorpsiyon inhibitörü Zetia'nın kiral yardımcı ile sentezi

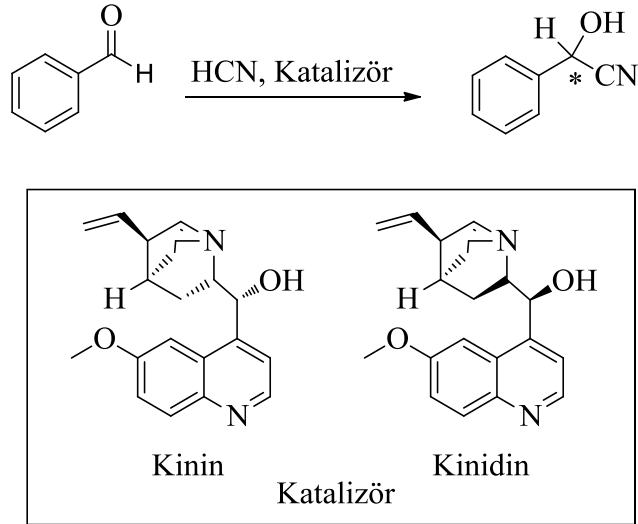
Stereojenik merkez oluşturmanın bir başka yolu kiral reaktiflerin kullanımındır. Mevcut kiral reaktiflerin çoğunlukla genel bir uygulanabilirlikleri yoktur. Kiral reaktiflerin stokiyometrik miktarlarına ihtiyaç duyulması bu konuda bir dezavantajdır.

Tüm metotlar arasında, stereojenik merkez oluşturma yollarından en geniş kullanıma sahip olanı asimetrik katalizdir. En büyük avantajı sadece katalitik miktarlarda kullanılacak olan kiral katalizör gerektirmesidir. Organokataliz, biyokataliz ve geçiş metal katalizi bu alanda uygulanan yöntemlerdir.

Asimetrik dönüşümlerde, hidrolazlar, transferazlar, liyazlar ve izomerazlar gibi biyolojik katalizörler kullanılır. Aldolazlardan çok özel bir tür olan liyazlar, C-C bağ oluşumlarını katalizleyen reaksiyonlarda çok kullanışlıdır. Aminoşeker ve tiyoşeker gibi enzimler yeni sakkarit sentezi için kullanılmaktadır [16, 17].

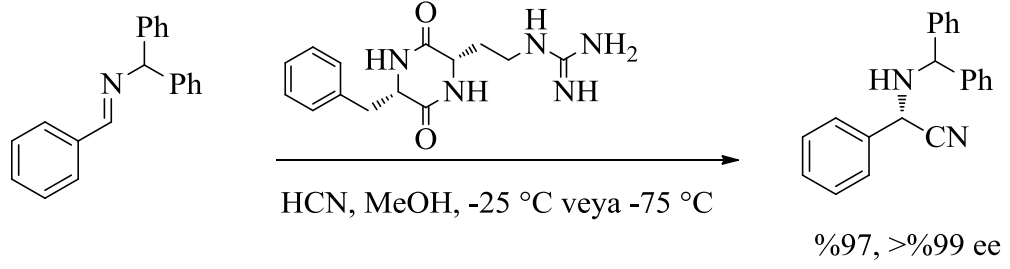
Biyokatalizörler genellikle yüksek enantiyoseçiciliği sağlasa da bazı organik çözücülerde çözünme problemlerinden dolayı kullanımları sınırlı kalmaktadır. Bu sınırlı kullanımı modifiye biyokatalizörlerin geliştirilmesi ile aşılabılır [18, 19].

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. 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 enantiyoseçici sentezini başarmıştır (Şekil 1.7.). Buradaki seçicilik %10'dan daha düşük bir değere sahip olmasına karşın azot içerikli bir katalizörün kullanıldığı enzimatik olmayan ilk katalitik asimetrik reaksiyon olması nedeniyle oldukça önemlidir [20].



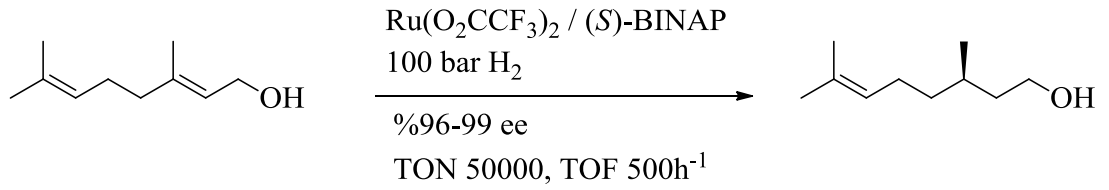
Şekil 1.7. Enantiyoseçici bir reaksiyonda kullanılan ilk kiral katalizör

Kiral bir siklik dipeptit (diketopiperazin)'in organokatalizör olarak kullanıldığı asimetrik Strecker reaksiyonu bu konuda verilecek bir başka örnektir (Şekil 1.8.) [21, 22].



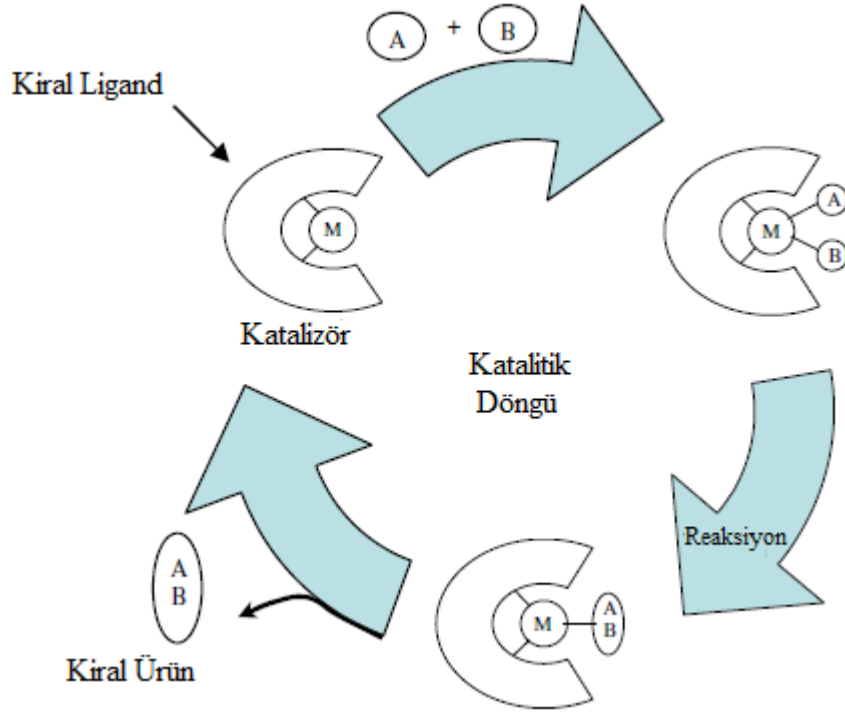
Şekil 1.8. Diketopiperazin katalizli asimetrik Strecker reaksiyonu

Günümüzde, optikçe aktif bileşiklerin sentezinde asimetrik geçiş metal katalizi etkili ve dikkate değer bir yaklaşım olarak ortaya çıkmaktadır [23]. Yüksek aktivite ve enantiyoseçicilik elde etmek için geliştirilen kiral ligand ile geçiş metalinin uyumu önemlidir. Geçiş metal katalizli asimetrik reaksiyonlarda yüksek seçicilik ve aktivite elde edebilmek için en önemli unsur uygun kiral ligand seçimidir. Yeni geliştirilen ligandın geçiş metali ile oluşturduğu kompleksteki sterik ve elektronik özellikleri ise asimetrik reaksiyonun başarısını doğrudan etkilemektedir. Hava ve neme karşı kararlı olan, türevlendirilebilen, düz ve kolay çoğaltılabilen, yüksek seçicilik sağlayan, TON ve TOF gibi katalizör performansı iyi olan ligandlar literatürde en iyi ligandlar sınıfında değerlendirilebilir [24]. Endüstriyel ölçekte Takasago tarafından yapılan sitronellol sentezi asimetrik hidrojenasyona bir örnektir (Şekil 1.9.) [25].



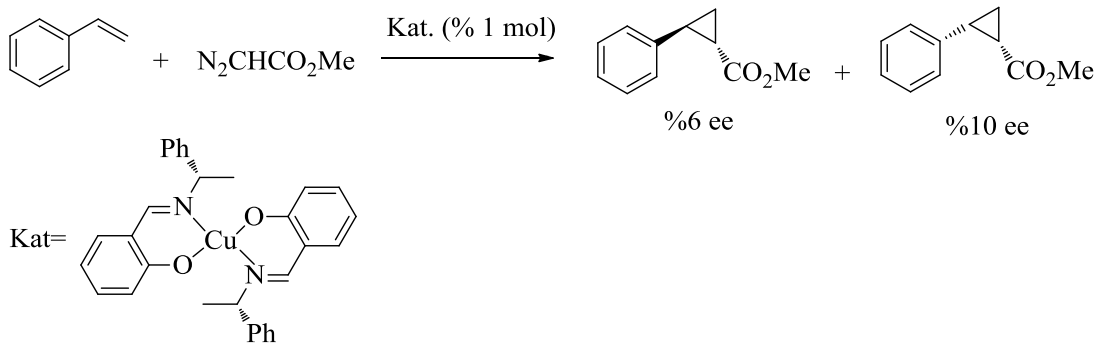
Şekil 1.9. (R)-sitronellol'ün endüstriyel sentezi

Asimetrik katalizin döngüsü Şekil 1.10.'da 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 verimle kiral AB ürününü oluşturur.



Şekil 1.10. Kiral bir geçiş metal katalizi için katalitik döngü

1966 yılında Nozaki ve Noyori ilk kez bakır-katalizli siklopropanasyon reaksiyonunu gerçekleştirdiler (Şekil 1.11.) [26]. %10 ee gibi enantiyoseçicilik bulmalarına rağmen bu çalışma, geçiş metal katalizinde birçok çalışmaya önderlik yapmıştır.



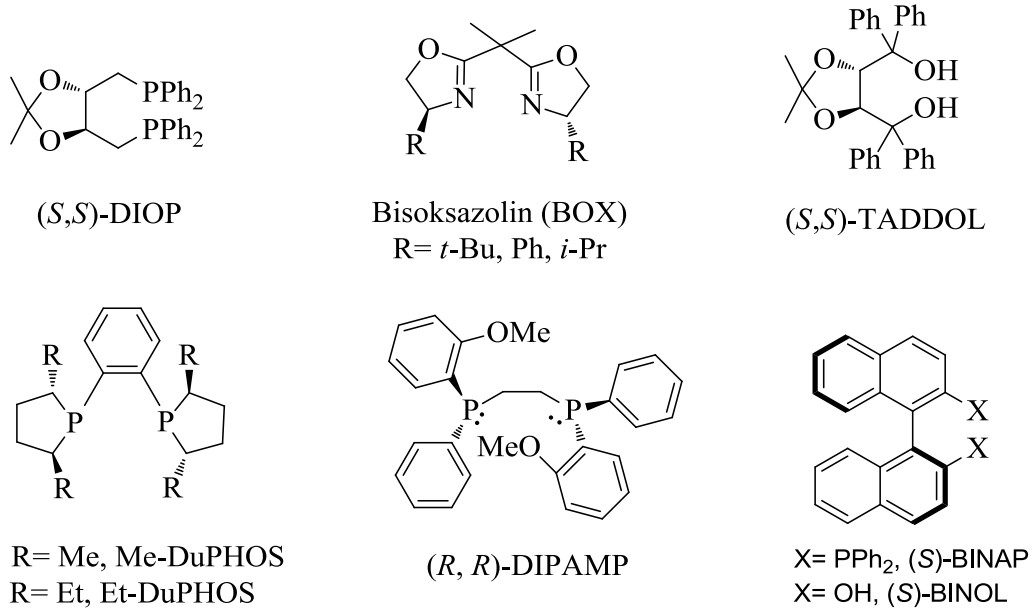
Şekil 1.11. İlk Cu-katalizli asimetrik siklopropanasyon reaksiyonu

1.3. C₂-Simetrik Kiral Ligandlar

Asimetrik sentezlerde; α -amino alkoller, BINOL, Salen, TADDOL, pridinil alkoller ve bunların türevleri gibi birçok optikçe aktif moleküller C₂-simetrik kiral ligand

olarak kullanılmaktadır. Kiral yardımcıları bulunan C_2 -simetri eksenine, oluşması muhtemel diastereomerik geçiş komplekslerinin sayısını azaltarak seçicilikte çok önemli bir fonksiyon sağlamaktadır [27]. Bu özellikleri bakımından C_2 -simetrik ligandlar asimetrik sentez çalışmaları sıklıkla kullanılmaktadır.

Asimetrik reaksiyonları yüksek enantioseçicilikle veren kirale ligandlar öncelikli kirale ligandlar olarak adlandırılır. Bazı öncelikli kirale ligandlara DIOP [28], DIPAMP [29], BINAP [30], DuPHOS [31], TADDOL [32], bisoksazolinler (BOX) [33-35] örnek olarak verilebilir (Şekil 1.12.).

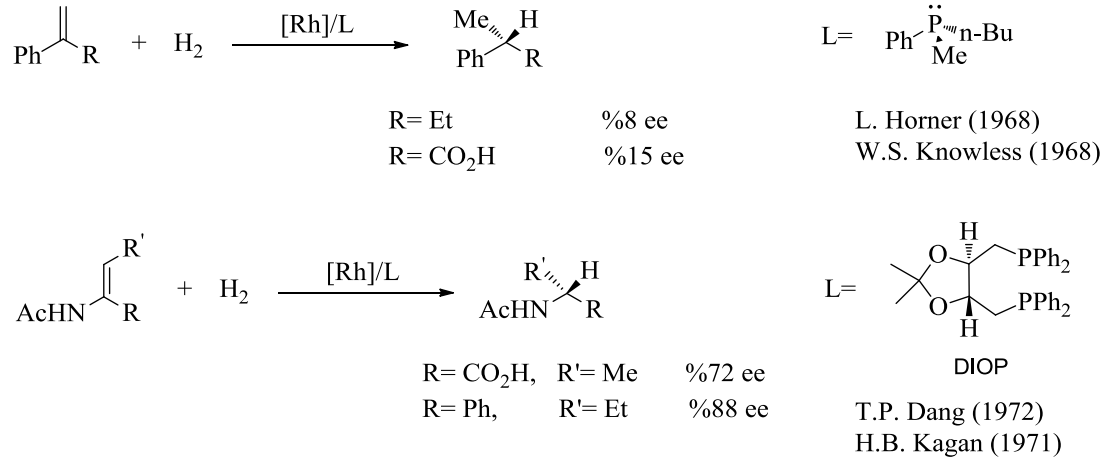


Şekil 1.12. Öncelikli C_2 -simetrik kirale ligandlar

1873 yılında ilk kez rasemik hali von Richter tarafından sentezlenen ve yüksek sıcaklıklarda kararlı olan C_2 -simetrik kirale BINOL çeşitli türevleri ile birlikte aksiyal kirale ligandlar arasında asimetrik indirgemelerde en çok kullanılan ligand olup 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 kirale atom bulunmamasına rağmen ayna görüntüsü üst üste çakışmayan iki ayrı stereoizomer meydana gelmektedir. Bu stereoizomere atropizomer denilmektedir. BINOL türevi enantiyomerlerin,

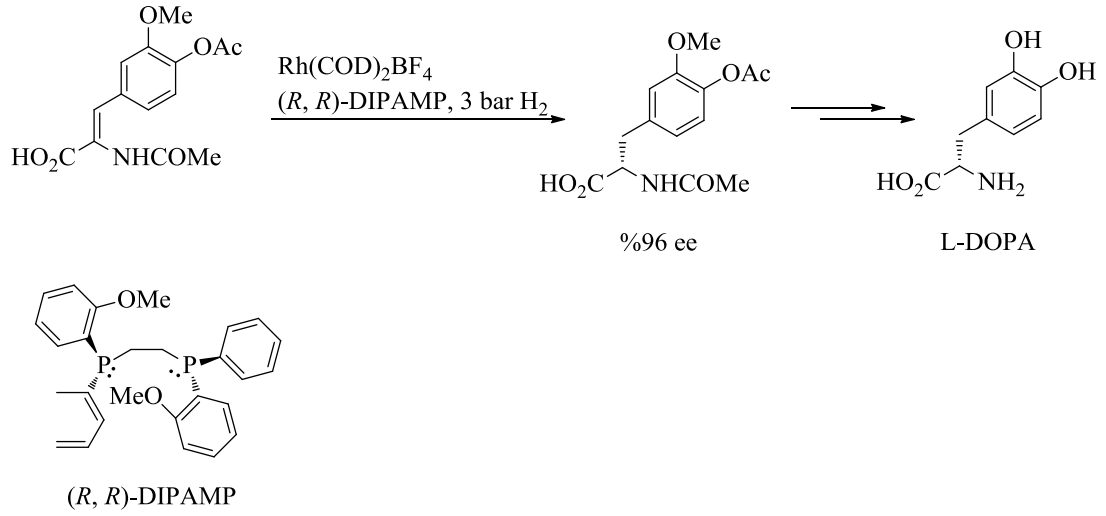
asimetrik ayrışma yöntemi ile ayrılarak saflaştırılmaları için sentetik yöntemlerin geliştirilmesi, organik kimyanın önemli araştırma sahalarından biri haline gelmiştir [36].

Kiral bir ligand ile $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (Wilkinson katalizörü) kombine edilerek kullanılan ilk asimetrik reaksiyonlardan biri asimetrik hidrojenasyondur [37]. Horner [38] ve Knowles [39] birbirinden bağımsız olarak yaptıkları Rh-katalizli hidrojenasyon reaksiyonunda kiral fosfan ligandı denemişler fakat bu asimetrik indirgeme enantiyoseçicilik bakımından yetersiz kalmıştır. (Şekil 1.13.). Dört yıl sonra, C_2 -simetrik kiral DIOP gibi bir şelat ligandın kullanımı ile yüksek enantiyoseçicilik elde edilmiştir (Şekil 1.13.) [28, 40]. DIOP, C_2 -simetrik ligand için ilk örnektir [30, 32].



Şekil 1.13. Rh-katalizli asimetrik hidrojenasyon üzerine ilk çalışmalar

DIOP ligandının asimetrik indirgemedeki mükemmel başarısı yeni C_2 -simetrik ligandların geliştirilmesi için yol gösterici oldu. İlk ve önemli gelişmelerden birisi Knowles tarafından geliştirilen DIPAMP ligandıdır [29, 41]. Bu ligand L-DOPA'nın endüstriyel asimetrik sentezinde kullanıldı ve mükemmel enantiyoseçicilik gösterdi (Şekil 1.14.).



Şekil 1.14. Monsanto yöntemi ile asimetrik 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 enantiyomerik saflık yanlış bir işlem sonucu kolayca kaybolabilmekte ve bileşikler kendilerine has özelliklerini kaybedebilmektedirler. Enantiyomerik saflığın tayini için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır [42].

1.4.1. Polarimetrik Yöntem

Bir bileşiğin enantiyomerik saflığının belirlenmesinde kullanılan en klasik yöntemdir. Optik saflık, saf enantiyomerin optik çevirme açısının $[\alpha]$ ölçüsüyle bulunur. Çevirme açısını teorik olarak hesaplamak mümkün değildir, bir polarimetre

yardımıyla ölçülür. Monokromatik ışık kaynağı olarak sodyum lambası ($\lambda = 589,3$ nm) kullanılır. Işığın polarize ışık düzleminin çevrilmesi, konsantrasyon, maddeden geçen ışık yolu ve kullanılan ışığın dalga boyu ile orantılıdır [43].

Kiral bir maddenin optik çevirmesi, özgül çevirme $[\alpha]$ ile belirtilir. Spesifik çevirme aşağıdaki ‘‘denklem (1.1)’’ ile hesaplanır:

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

α = gözlenen çevirme açısı, t = sıcaklık, λ = ışığın dalga boyu
 L = ışığın çözelti içinden geçtiği mesafenin dm olarak uzunluğu
 c = 100 mL çözücüdeki maddenin g konsantrasyonu

Enantiyomerik fazlalık (% ee) ise ‘‘denklem (1.2)’’ ile hesaplanır:

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

$[\alpha]_{\max}$ saf enantiyomerin özgül çevirmesidir [43].

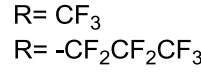
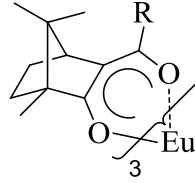
1.4.2. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopi Yöntemi

NMR spektroskopisi kullanılarak enantiyomerik saflığın belirlenmesi, enantiyomer karışımının kiral bir madde aracılığı ile diastereomer karışımına dönüştürülmesi ile olur. Gözlenen kimyasal kaymanın büyüklüğü, yarıлма için yeterli ise uygun sinyallerin integrasyonu, diastereomerik bileşiklerin oranını verir.

NMR spektroskopisinde; kiral çözücü reaktifleri [44], kiral türevlendirme reaktifleri [45] ve kiral lantanit shift reaktifleri [46] olmak üzere üç tip kiral yardımcı madde kullanılır. Etkili bir kiral yardımcı madde, NMR’da önemli bir kimyasal kaymaya

neden olur. Çözücü olarak; CDCl_3 gibi polar olmayan çözücüler ile d_6 -benzen ve d_8 -toluen gibi aromatik çözücüler kullanılır.

Yaygın olarak kullanılan kiral lantanit shift reaktiflerine örnek olarak tris(3-triflorometil-hidroksimetilen-(1*R*)-kamforat)evropiyum(III) $[\text{Eu}(\text{tfc})_3]$ ve tris(3-heptaflorobutiril-hidroksimetilen-(1*R*)-kamforat)evropiyum(III) $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$ (Şekil 1.15.) verilebilir [43].



Şekil 1.15. Kiral lantanit shift reaktifleri

1.4.3. Kiral Kromatografi Yöntemi

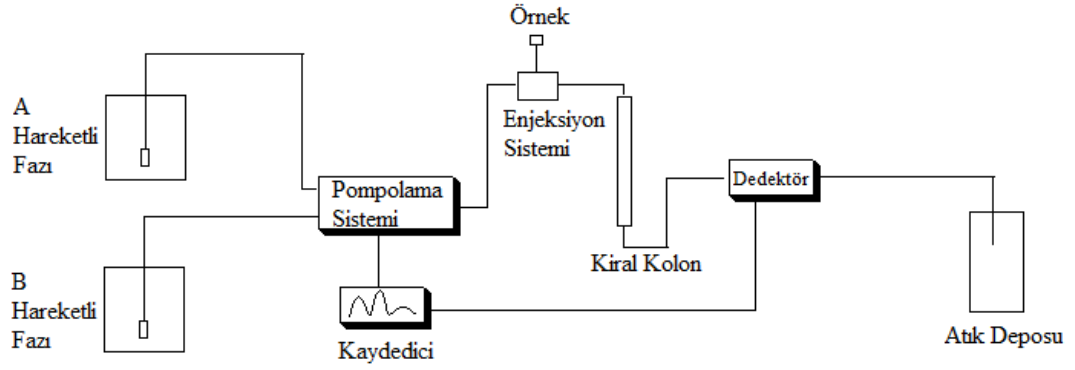
Bu yöntem, eser miktardaki safsızlıklardan etkilenmediği, hızlı ve kolay bir yöntem olduğu için enantiyomerik karışımların ayrılmasında tercih edilmektedir. Başlıca; gaz kromatografisi (GC) ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. Her iki yöntemde de 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 çözülmüş olan bileşenler, hareketsiz sabit bir faz içeren kolon içinden, yüksek basınçlı pompa ile gönderilen hareketli faz yardımı ile geçmeye zorlanırlar. Hareketli faz içindeki bileşenler, durgun ve sabit faza karşı 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 [47].

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; Analitik kolon
- v. Ölçüm Birimi; Dedektör
- vi. Yazım Birimi; Kaydedici
- vii. Atık deposu



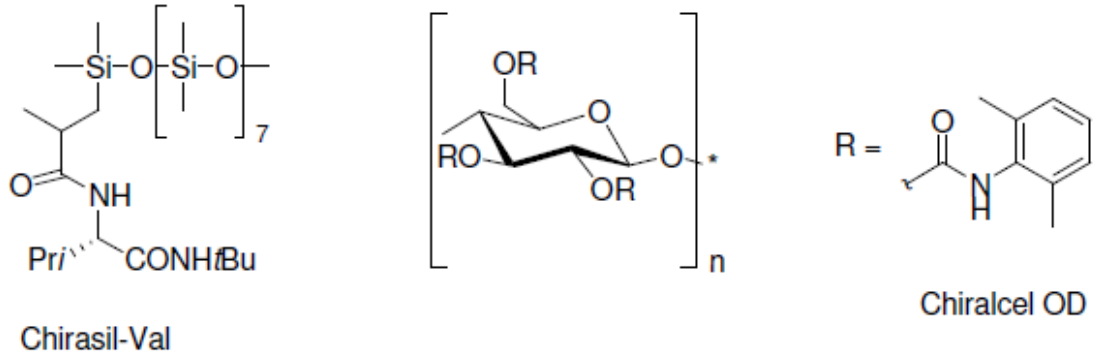
Şekil 1.16. HPLC cihazı akış şeması [47]

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 çözücü 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 hücresinden geçirilir [48].

Şekil 1.17.'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 [43].



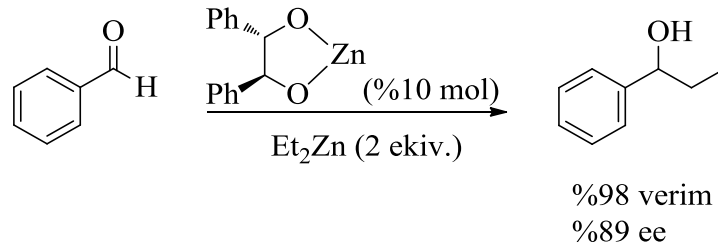
Şekil 1.17. Kiral sabit faz kolon dolgu maddeleri için örnekler

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. C₂-Simetrik Kiral Diollerin Enantiyoseçici Dietilçinko Katılma Reaksiyonlarında Uygulamaları

Rosini ve arkadaşları C₂-simetrik (*S,S*)-1,2-difeniletan-1,2-diol'ü enantiyoseçici dietilçinko katılma reaksiyonlarında kiralligand olarak bu alanda ilk çalışmalarını 1990 yılında gerçekleştirmişlerdir [49].

Prasad ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, (*S,S*)-1,2-difeniletan-1,2-diol'den türetilmiş çinko/magnezyum/bor metallerinin bağlanması ile oluşturulmuş dialkoksit türevlerinin, aromatik aldehitlere enantiyoseçici dietilçinko katılma reaksiyonunda 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.).

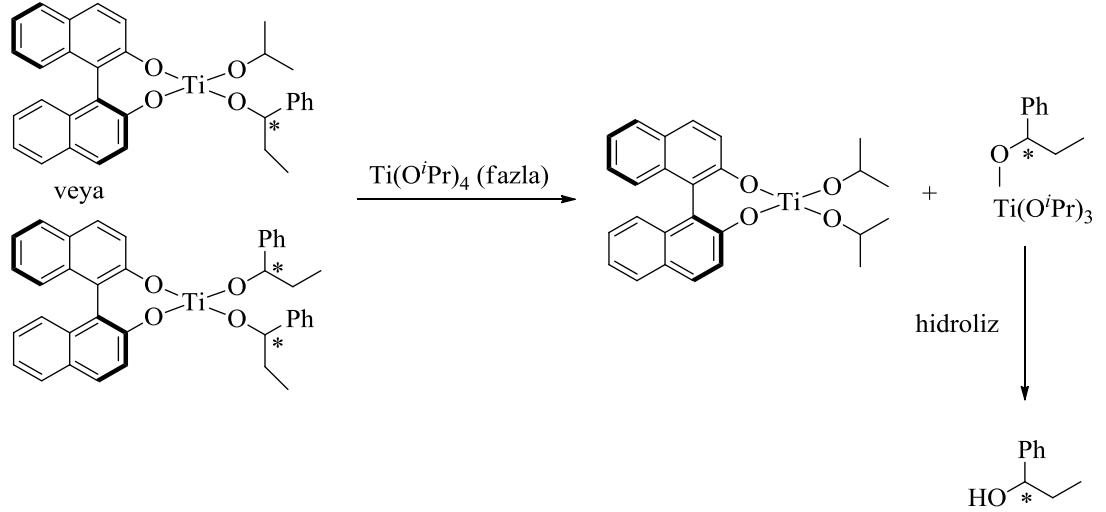


Şekil 2.1. Çinko-dialkoksit katalizli dietilçinko katılması

Bunun yanında kullanılan Et₂Zn miktarı azaltıldığında (2.0 ekivalentten 1.2 ekivalente) verim (%89) ve enantiyoseçiciliğin (%87) düştüğünü gözlemlemişlerdir [50].

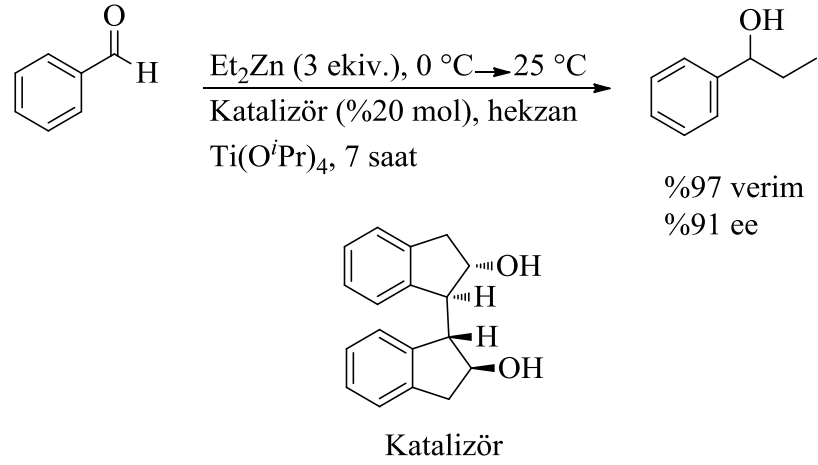
Zhang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, (*S*)- veya (*R*)-binaftol kiralligandlarının, titanyum tetraizopropoksit ile ön kompleksleşmesini takiben aldehitlere enantiyoseçici dietilçinko katılmasını *in situ* olarak gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.2.). Çalışmalarında farklı şartlar denemişlerdir. (*S*)-BINOL/Ti(O^{*i*}Pr)₄ oranının seçiciliğe etkisi, sıcaklık ve çözücü etkilerini kıyaslamışlardır. Deneysel verilere göre

kullanılan çözücünün polaritesi arttıkça seçicilik de artmıştır. (*S*)-BINOL/Ti(O^{*i*}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 °C’de %95.6 ee ile almışlardır. Sıcaklık arttıkça seçicilik düşmüştür [51].



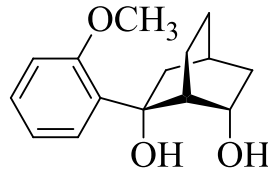
Şekil 2.2. (*S*)- veya (*R*)-BINOL’ün Ti(O^{*i*}Pr)₄ ile ara kompleks üzerinden 1-fenilpropanol’ü oluşturması

Xiao-wu ve arkadaşları, yeni bir kiral C₂-simetrik Ti-diol metal kompleksi geliştirmişler ve bu kompleksin, çeşitli aldehitlere enantiyoseçici dietilçinko katılmasındaki aktifliklerini belirlemişlerdir (Şekil 2.3.). En iyi enantiyoseçiciliği (%99 ee) 3-klorobenzaldehit ile 3-nitrobenzaldehit substratlarından oluşan sekonder alkollerden almışlardır. Bunun yanında benzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 2-metoksibenzaldehit ve 3-metoksibenzaldehit başlangıç bileşiklerinin kullanıldığı ve bunlardan oluşan sekonder alkollerin enantiyoseçicilikleri sırası ile %91 ee, %97 ee, %94 ee, %96 ee gibi çok iyi sonuçlar elde edilmiştir [52].



Şekil 2.3. Diol-Ti kompleksleşmesi ile enantiyoseçici 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 enantiyoseçici 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.) [53].



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

2.2. Amaç

Literatürde, ligand olarak kullanılan 1,2-diol bileşiklerinin enantiyoseçici dietilçinko katılma reaksiyonlarını yüksek seçicilik ve verim ile gerçekleştirmesi çalışmalarımızı bu alana yönlendirdi. Bu amaçla **(4)** ve **(6)** gibi C_2 -simetrisine sahip kiral 1,2-diol bileşikleri tasarlandı. **(4)** ve **(6)** kiral 1,2-diol bileşiklerinin sentezi yüksek enantiyosaflik ve verim ile gerçekleştirildi. Sentezlenen bu kiral ligandların enantiyoseçici dietilçinko katılmalarında katalitik aktiviteleri incelendi.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar

IR Spektrofotometresi	: Perkin-Elmer Spectrum 65FT-IR Spektrofotometresi
NMR Spektrofotometresi	: Varian Mercury 400 MHz ve Bruker 300 MHz Spektrofotometresi
UV-Vis Spektrofotometresi	: PG-T80+ UV-Vis Spektrofotometresi
Kütle Spektrofotometresi	: Micromass Quatro LC/ULTIMA LC-MS/MS ve Bruker Daltonics MALD-TOF
Elementel Analiz	: LECO 932 Elementel Analiz Cihazı
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	: LaChrom ELITE

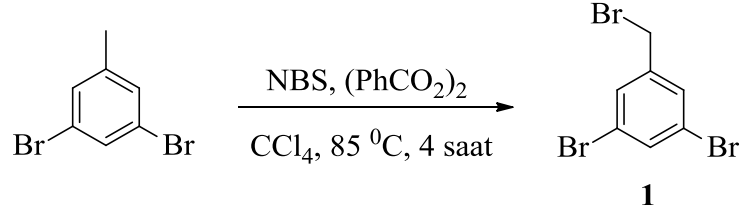
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada sentez için kullanılan kimyasal maddeler: Azot gazı, benzoil peroksit, kuru 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, 2-kloro benzaldehit, 3-kloro benzaldehit, 2-metoksi benzaldehit, 3-metoksi benzaldehit, metalik sodyum, N-bromo süksinimit, karbon tetraklorür, trietilfosfit, 3,5-dibromo benzaldehit, AD-mix- β , metansülfonamit, sodyum sülfıt.

Kullanılan çözücüler standart yöntemle göre saflaştırılmıştır [54].

3.3. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

3.3.1. 5-Bromometil-1,3-dibromobenzen (1) Bileşiğinin Sentezi

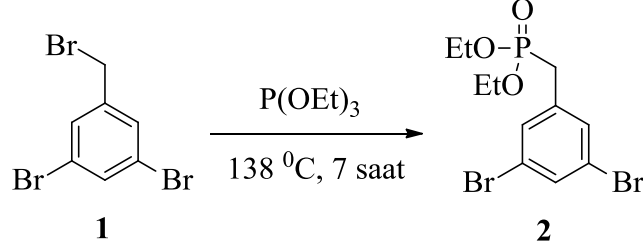


Şekil 3.1. (1) bileşiğinin sentezi

İki boyunlu 50 mL'lik bir balona 3,5-Dibromotoluen (24 g, 96,24 mmol), NBS (16,65 g, 96,24 mmol), 28 mL CCl₄ konuldu ve balonun ağzına geri soğutucu yerleştirildi. Geri soğutucunun üstüne azot gazı ile dolu balon yerleştirildi. Daha sonra (PhCO₂)₂ (0,583 g, 2,4 mmol) ilave edilerek 85 °C'de karıştırılmaya başlandı. Reaksiyon içeriği ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. 4 saat sonunda reaksiyon sıcakken süzüldü ve CCl₄ ile yıkandı. Çözücü uçuruldu. Vakumda kurutuldu. Kolon kromatografisi ile saflaştırıldı, 25 g (% 79 verim) saf ürün (1) elde edildi [55].

Formül	: C ₇ H ₅ Br ₃
Molekül ağırlığı	: 328,83 g/mol
R_f	: 0,60 (SiO ₂ , 99/1: Hekzan/EtOAc, UV aktif, KMnO ₄).
¹H-NMR	: (300 MHz, CDCl ₃): δ 4.4 (s, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 1.63 Hz, 2H), 7.64 (t, <i>J</i> = 1.67 Hz, 1H) ppm.
¹³C-NMR	: (75.4 MHz, CDCl ₃): δ 30.75 (CH ₂), 123.07 (C), 130.83 (CH), 134.06 (CH), 141.31 (C) ppm.
IR (HATR)	: 3061, 1172, 1745, 1580, 1552, 1421, 1370, 1223, 1207, 1097, 861, 741, 685, 627 cm ⁻¹ .
EI-MS (m/z, rel intensity %)	: 328 (M ⁺ , 25), 249 (89), 168 (39), 89 (100).
Erime Noktası	: 91-93 °C

3.3.2. 1,3-Dibromo-5-(dietilfosfonil)metilbenzen (2) Bileşğinin Sentezi

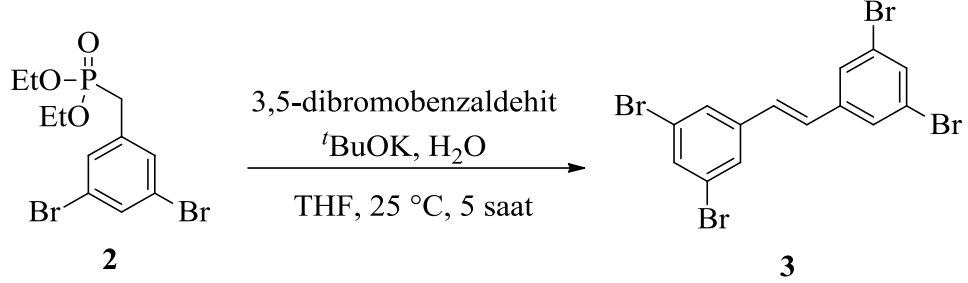


Şekil 3.2. (2) bileşğinin sentezi

İki boyunlu bir balona (1) (25 g, 76 mmol) ve P(OEt)₃ (25,26 g, 152 mmol) konuldu ve balonun ağzına geri soğutucu yerleştirildi. Geri soğutucunun üstüne azot gazı ile dolu balon yerleştirildi. 138 °C’de dikkatlice karıştırıldı. Tepkime içeriği ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. 7 saat sonunda reaksiyon kaldırıldı ve döner buharlaştırıcıda trietilfosfitin fazlası uçuruldu, vakumda kurutuldu. Kolon kromatografisi ile saflaştırıldı, 27,34 g (% 93 verim) saf ürün elde edildi [55].

Formül	: C ₁₁ H ₁₅ Br ₂ O ₃ P
Molekül ağırlığı	: 386,02 g/mol
R_f	: 0,40 (SiO ₂ , 99/1: Hekzan/EtOAc).
¹H-NMR	: (300 MHz, CDCl ₃): δ 1.15 (t, J= 7.07 Hz, 6H), 2.94 (d, J= 21.78 Hz, 2H), 3.87-3.97 (m, 4H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 1H) ppm.
¹³C-NMR	: (75.4 MHz, CDCl ₃): δ 16.30 (d, J= 7.04 Hz 2xCH ₃), 32.23 (d, J= 35 Hz CH ₂), 62.36 (d, J= 7.13 Hz 2xCH ₂), 122.86 (d, J= 3.30 Hz C), 131.57 (d, J= 6.58 Hz CH), 132.61 (d, J= 3.30 Hz CH), 135.69 (d, J= 8.78 Hz C) ppm.
³¹P-NMR	: 121.4 MHz, CDCl ₃): δ + 24.61 ppm.
IR	: 2929, 1584, 1554, 1427, 1212, 1102, 859, 841, 742, 692, 666 cm ⁻¹ .

3.3.3. (E)-1,2-bis(3,5-dibromofenil)eten (3) Bileşiğinin Sentezi



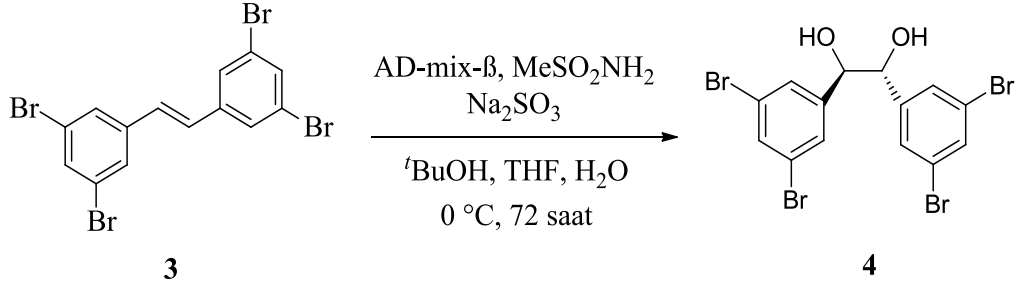
Şekil 3.3. (3) bileşiğinin sentezi

Taze destillenmiş 300 mL kuru THF ve 3,5-Dibromobenzaldehit (24,25 g, 91,88 mmol) iki boyunlu balona konuldu ve üzerine (3) (17,73 g, 45,94 mmol) bileşiğinin 100 mL kuru THF'deki çözeltisi ilave edildi. 40 dakika karıştıktan sonra tBuOK (7,71 g, 68,91 mmol) tek porsiyonda ilave edildi. Reaksiyon içeriğinin rengi koyu yeşil oldu. 6 saat sonunda reaksiyona 100 mL su ilave edildi. Bir gece karıştırıldı. Oluşan çökelek 500 mL por-4 krozeden süzüldü. EtOH ile yıkandı. Vakumda kurutuldu. 16 g (% 70 verim) saf ürün (3) elde edildi [55, 56].

Formül	: C ₁₄ H ₈ Br ₄
Molekül ağırlığı	: 495,83 g/mol
R_f	: 0,70 (SiO ₂ , 99/1: Hekzan/EtOAc)
¹H-NMR	: (300 MHz, C ₆ D ₆): δ 5.70 (s, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 1.71 Hz, 4H), 7.08 (t, <i>J</i> = 1.72 Hz, 2H) ppm.
¹³C-NMR	: (75.4 MHz, C ₆ D ₆): δ 123.39 (C), 128.08 (CH), 128.52 (CH), 133.31 (CH), 139.98 (C) ppm.
IR	: 3062, 2917, 2852, 1705, 1581, 1549, 1419, 1241, 1216, 1101, 961, 906, 846, 745, 675 cm ⁻¹ .
EI-MS (m/z, rel intensity %)	: 496 (M ⁺ , 100), 336 (91), 176 (95).
Erime Noktası	: 218-220 °C

3.3.4. C₂-Simetrik Kiral (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3,5-dibromofenil)etan-1,2-diol (4)

Bileşiminin Sentezi



Şekil 3.4. C₂-simetrik kirale (4) bileşiminin sentezi

Çift cidarlı bir hücreye, AD-mix-β (27,02 g), MeSO₂NH₂ (1,2448 g, 13,104 mmol), *t*BuOH (64 mL), distile su (64 mL) konuldu ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon kabı 0 °C'ye alındı. Soğuk THF (64 mL) ilave edildi. 15 dakika daha karışan reaksiyona (3) (5 g, 10,084 mmol) bileşiği tek porsiyonda ilave edildi. 48 saat sonunda reaksiyon oda sıcaklığına alındı. Oda sıcaklığına gelen reaksiyon karışımına Na₂SO₃ (18,57 g, 147,42 mmol) tek seferde ilave edildi. 24 saat daha oda sıcaklığında karışan reaksiyona etil asetat ilave edildi ve reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındı. İki kez 50'şer mL etil asetat ile ekstrakte edildi. Ekstraksiyon sonucu toplanan organik fazlar 2 M, 50 mL KOH ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Kurutucuyu uzaklaştırmak için organik faz, por-4 krozeden süzüldü ve süzüntü düşük basınç altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı, 3,1245 g (% 58 verim) (4) bileşiği elde edildi [55].

Formül	: C ₁₄ H ₁₀ Br ₄ O ₂
Molekül ağırlığı	: 529.84 g/mol
R_f	: 0,30 (SiO ₂ , 96/4: Toluen/EtOH).
¹H-NMR	: (300 MHz, C ₆ D ₆): δ 1.65 (s br, 2H), 3.72 (s, 2H), 6.95 (d, J= 1.72 Hz, 4H), 7.35 (t, J= 1.73 Hz, 2H) ppm.
¹³C-NMR	: (75.4 MHz, C ₆ D ₆): δ 75.23 (CH), 121.58 (C), 127.52 (CH),

132.28 (CH), 142.94 (C) ppm.

IR : 3556, 3474, 3306, 3077, 2914, 1737, 1586, 1559, 1419, 1374, 1241, 1193, 1105, 1038, 856, 760, 745, 673 cm^{-1} .

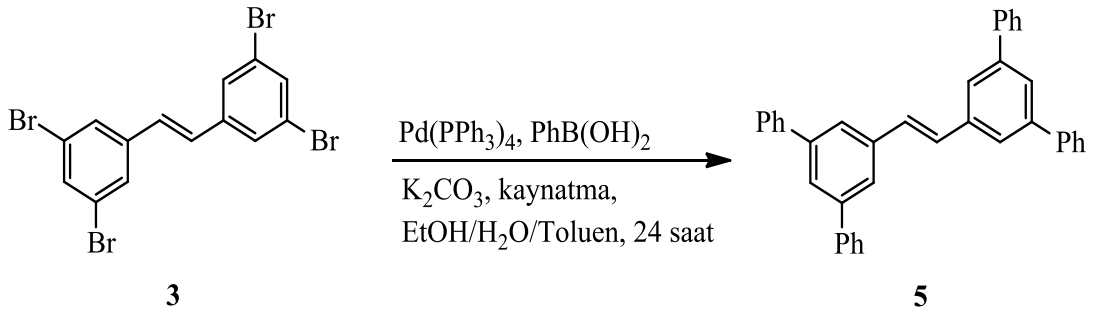
EI-MS (m/z, rel intensity %) : 530 (M^+ , 2), 513 (5), 156 (40), 266 (60).

Erime Noktası : 54-56 $^{\circ}\text{C}$

Optik Çevirme : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -119$ (c, 1.0, EtOH)

Kiral HPLC : Chiralcel OD-H kolon, çözücü: *n*-hekzan/İPA (95:5), akış hızı: 0,5 mL/dk, dalga boyu: 254 nm, T: 40 $^{\circ}\text{C}$, geldiği zaman: $t_1 = 44.27$ dk (1*R*, 2*R*) ve $t_2 = 53.42$ dk (1*S*, 2*S*), %99 ee.

3.3.5. (*E*)-1,2-bis(3,5-difenilfenil)eten (5) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.5. (**5**) bileşiğinin sentezi

İki boyunlu bir balona (**3**) (3 g, 6,05 mmol) konuldu. Bu kaba 308 mL toluen ilave edildi ve 5 dakika karıştırıldı. Gerekli $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,840 g, 0,726 mmol) ortama tek seferde eklendi ve balonun ağzına geri soğutucu yerleştirildi. Geri soğutucunun üstüne azot gazı ile dolu balon yerleştirildi. Daha önceden hazırlanmış $\text{PhB}(\text{OH})_2$ 'in (4,426 g, 36,3 mmol) 48 mL EtOH çözeltisi ile 2 M'lık 91 mL K_2CO_3 çözeltisi reaksiyon ortamına eklendi. 80 $^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat boyunca karıştırıldı. Tepkime içeriği ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve reaksiyon ortamı ayırma hunisine alındı. 100'er mL diklorometan ile 3 kez ekstrakte edildi, organik fazlar toplandı ve sodyum sülfat

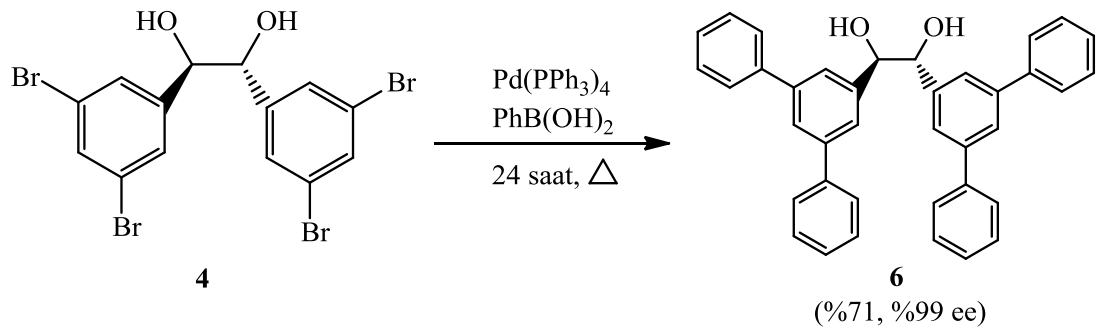
üzerinden kurutuldu. Kurutucuyu uzaklaştırmak için organik faz, por-4 krozeden süzüldü ve süzüntü düşük basınç altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı, 2,32 g (% 96 verim) (**5**) bileşiği elde edildi [57].

Formül	: C ₃₈ H ₂₈
Molekül ağırlığı	: 484,63 g/mol
R_f	: 0,90 (SiO ₂ , 96/4: Diklorometan/EtOAc)
¹H-NMR	: (400 MHz, CDCl ₃): δ 5.33 (s, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.53 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 7.71-7.78 (m, 16H), 7.8 (d, J= 1.7 Hz, 4H) ppm.
¹³C-NMR	: (100 MHz, CDCl ₃): 124.47 (CH), 125.79 (CH), 127.35 (CH), 127.61 (CH), 128.88 (CH), 129.23 (CH), 138.20 (C), 141.06 (C), 142.35 (C) ppm.
IR	: 3057, 3033, 2923, 1763, 1593, 1496, 1429, 1075, 947, 889, 757, 699 cm ⁻¹ .
Erime Noktası	: 248-250 °C

3.3.6. C₂-Simetrik Kiral (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3,5-difenilfenil)etan-1,2-diol (**6**) Bileşiğinin Sentezi

(**6**) bileşiğinin sentezi iki farklı yöntem ile gerçekleştirildi.

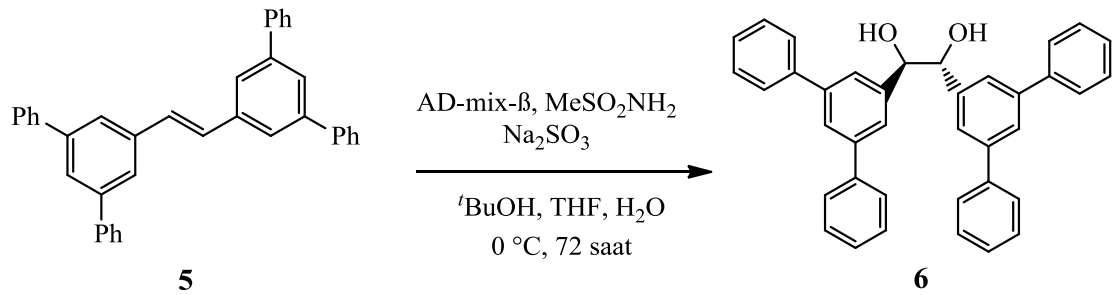
1. yöntem;



Şekil 3.6. C₂-simetrik kiral (**6**) bileşiğinin 1. yöntem sentezi

İki boyunlu bir balona (**4**) (1,5 g, 2,83 mmol) konuldu. Bu kaba 145 mL toluen ilave edildi ve 5 dakika karıştırıldı. Gerekli Pd(PPh₃)₄ (0,392 g, 0,339 mmol) ortama tek seferde eklendi ve balonun ağzına geri soğutucu yerleştirildi. Geri soğutucunun üstüne azot gazı ile dolu balon yerleştirildi. Daha önceden hazırlanmış PhB(OH)₂'in (2,06 g, 16,96 mmol) 23 mL EtOH çözeltisi ile 2 M'lık 42,6 mL K₂CO₃ çözeltisi reaksiyon ortamına eklendi. 81 °C'de 24 saat boyunca karıştırıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu, reaksiyon içeriği 100 mL distile suya döküldü ve üzerine 390 mL diklorometan ilave edildi. 1000 mL'lik ayırma hunisine alındı 2 kez 75'er mL diklorometan ile ekstrakte edildi, organik fazlar toplandı ve sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. Kurutucuyu uzaklaştırmak için organik faz, por-4 krozeden süzüldü ve süzüntü düşük basınç altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Elde edilen sarı renge sahip ham ürün EtOH ile çöktürüldü. Çöken katı, 50 mL'lik por-4 krozeden süzüldü. Süzüntüdeki EtOH düşük basınç altında uçuruldu. Kalan beyaz katı vakumda kurutuldu. 1,03 g (% 71 verim) (**6**) bileşiği elde edildi [57].

2. yöntem:



Şekil 3.7. C₂-simetrik kiral (**6**) bileşiğinin 2. yöntem sentezi

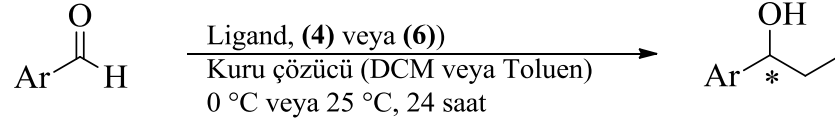
Çift cidarlı bir hücreye, AD-mix-β (16.71 g), MeSO₂NH₂ (0.765 g, 8.06 mmol), ^tBuOH (40 mL), distile su (40 mL) konuldu ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon kabı 0 °C'ye alındı. Soğuk THF (40 mL) ilave edildi. 15 dakika daha karışan reaksiyona (**5**) (3 g, 6.20 mmol) bileşiği tek porsiyonda ilave edildi. Tepkime içeriği ince tabaka kromatografisi ile [diklorometan:etil asetat (96/4)] takip edildi. 48 saat sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına alındı. Oda sıcaklığına gelen reaksiyon karışımına Na₂SO₃ (10.62 g, 84.32 mmol) tek seferde

ilave edildi. 24 saat daha oda sıcaklığında karışan reaksiyona etil asetat ilave edildi ve reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındı. İki kez 50'şer mL etil asetat ile ekstrakte edildi. Ekstraksiyon sonucu toplanan organik fazlar 2 M, 50 mL KOH ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Kurutucuyu uzaklaştırmak için organik faz, por-4 krozeden süzüldü ve süzüntü düşük basınç altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Flash kolon kromatografisi [diklorometan:etil asetat (96/4)] yapıldı. Elde edilen beyaz katı vakumda kurutuldu. 1.973 g (% 62 verim) (**6**) bileşiği elde edildi [55].

Formül	: $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{O}_2$
Molekül ağırlığı	: 518,64 g/mol
R_f	: 0,50 (SiO ₂ , 96/4: Diklorometan/EtOAc).
¹H-NMR	: (400 MHz, CDCl ₃): δ 3.03 (s, 2H, OH), 4.97 (s, 2H, CH), 7.35-7.45 (m, 16H, ArH), 7.52-7.55 (m, 8H, ArH), 7.72 (t, J= 1.75 Hz, 2H, ArH) ppm.
¹³C-NMR	: (100 MHz, CDCl ₃): δ 79.44, 124.91, 125.81, 127.27, 127.49, 128.76, 140.90, 141.81 ppm.
IR	: 3530, 3467, 3081, 3056, 3034, 2860, 1949, 1887, 1808, 1764, 1689, 1594, 1575, 1496, 1453, 1407, 1340, 1264, 1170, 1076, 1040, 879, 753, 695, 632, 538 cm ⁻¹ .
MS	: 501.10 [M-OH] ⁺ , 541.23 [M+Na] ⁺
(MALDI-TOF) m/z	
Optik Çevirme	: $[\alpha]_D^{20} = -98.4$ (c, 1.0, EtOH).
Elementel Analiz	: Hesaplanan; C, 88,00, H, 5.83, Bulunan: C, 87,81, H, 5.89.
Erime Noktası	: 226-227 °C
Kiral HPLC	: Chiralcel ODH kolon, çözücü: <i>n</i> -hekzan/İPA (90:10), akış hızı: 1 mL/dk, dalga boyu: 254 nm, T: 40 °C, geldiği zaman: $t_1 = 30.50$ dk (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>) ve $t_2 = 37.46$ dk (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>), %99 ee.

3.4. Sentezlenen C₂-Simetrik Kiral Diollerin Enantiyoseçici Dietilçinko Katılma Reaksiyonlarındaki Katalitik Etkinlikleri

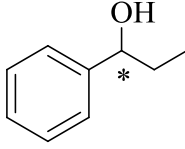
3.4.1. Enantiyoseçici Dietilçinko Katılması İçin Genel Yöntem



- (7) Ar= Ph
(8) Ar= 1-Naftil
(9) Ar= 2-ClPh
(10) Ar= 3-ClPh
(11) Ar= 2-MeOPh
(12) Ar= 3-MeOPh

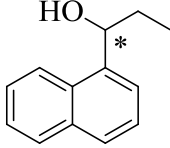
Şekil 3.8. Enantiyoseçici dietilçinko katılması için genel yöntem

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(OⁱPr)₄ (0.94 mmol) eklendi ve 1 saat karıştırıldı), Et₂Zn (2 mmol, 1 M hekzan solüsyonu) 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. Tepkime içeriği ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. 24 saat sonunda reaksiyon içeriğine doymuş NH₄Cl sulu çözeltisinden 1 mL ilave edildi, karıştırıldı ve distile su (25 mL) eklendi, içerik ayırma hunisine alındı. 10'ar mL DCM ile 3 kez ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Kurutucuyu uzaklaştırmak için organik faz, por-4 krozeden süzüldü ve süzüntü düşük basınç altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı [58]. Elde edilen ürünlerin kiral HPLC analizi ile enantiyomerik fazlalıkları (% ee) belirlendi.



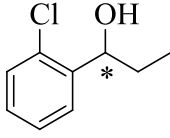
7

- Formül** : C₉H₁₂O
- Molekül ağırlığı** : 136.19 g/mol
- R_f** : 0.47 (SiO₂, 8/2: Hekzan/EtOAc).
- ¹H-NMR** : (300 MHz, CDCl₃): δ 0.82 (t, J= 7.42 Hz, 3H), 1.56-1.82 (m, 2H), 2.09 (br, s, 1H), 4.48 (t, J= 6.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 5H) ppm.
- Kiral HPLC analizi** : Chiralcel OD-H kolon, çözücü: *n*-hekzan/EtOH (98:2), akış hızı: 1 mL/dk., dalga boyu: 254 nm, T: 40 °C, geldiği zaman: t₁= 13.27 dk ve t₂= 15.27 dk.



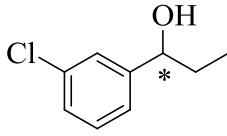
8

- Formül** : C₁₃H₁₄O
- Molekül ağırlığı** : 186.10 g/mol
- R_f** : 0.52 (SiO₂, 8/2: Hekzan/EtOAc).
- ¹H-NMR** : (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 1.82-1.86 (m, 3H), 4.77 (t, J= 6 Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 3H), 7.77-7.84 (m, 4H) ppm.
- Kiral HPLC analizi** : Chiralcel OD-H kolon, çözücü: *n*-hekzan/İPA (90:10), akış hızı: 0,5 mL/dk, dalga boyu: 254 nm, T: 40 °C, geldiği zaman: t₁= 16.67 dk ve t₂= 25.36 dk.



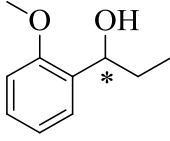
9

- Formül** : C₉H₁₁ClO
- Molekül ağırlığı** : 170.05 g/mol
- R_f** : 0.58 (SiO₂, 8/2: Hekzan/EtOAc).
- ¹H-NMR** : (300 MHz, CDCl₃): δ 1.0 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.66-1.91 (m, 2H), 2.39 (br, s, 1H), 5.07 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 7.17-7.35 (m, 3H), 7.52-7.56 (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: t₁= 34.43 dk ve t₂= 36.67 dk.



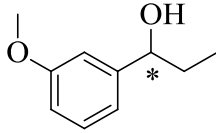
10

- Formül** : C₉H₁₁ClO
- Molekül ağırlığı** : 170.05 g/mol
- R_f** : 0.46 (SiO₂, 8/2: Hekzan/EtOAc).
- ¹H-NMR** : (300 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 1.70-1.87 (m, 2H), 1.96 (br, s, 1H), 4.60 (t, J= 6.5 Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.35-7.37 (m, 1H) ppm.
- Kiral 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: t₁= 12.35 dk ve t₂= 14.41 dk.



11

- Formül** : C₁₀H₁₄O₂
- Molekül ağırlığı** : 166.10 g/mol
- R_f** : 0.46 (SiO₂, 8/2: Hekzan/EtOAc).
- ¹H-NMR** : (400 MHz, CDCl₃): δ 0.93 (t, J= 7.28 Hz, 3H), 1.71-1.81 (m, 2H), 2.95 (br, s, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H) ppm.
- Kiral HPLC analizi** : Chiralcel OB kolon, çözücü: *n*-hekzan/İPA (99,5:0,5), akış hızı: 1 mL/dk, dalga boyu: 254 nm, T: 40 °C, geldiği zaman: t₁= 14.80 dk ve t₂= 18.31 dk.



12

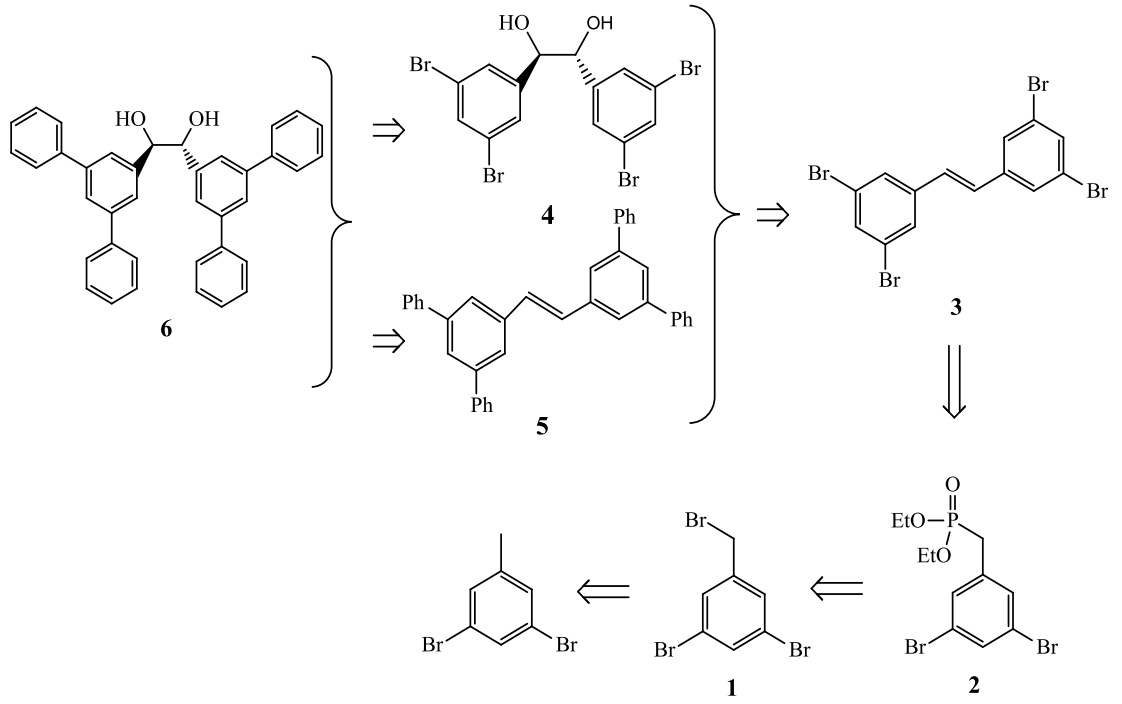
- Formül** : C₁₀H₁₄O₂
- Molekül ağırlığı** : 166.10 g/mol
- R_f** : 0.60 (SiO₂, 8/2: Hekzan/EtOAc).
- ¹H-NMR** : (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, J= 7.78 Hz, 3H), 1.62-1.82 (m, 2H), 2.3 (br, s, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.51 (m, 1H), 6.75-6.80 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H) ppm.
- Kiral HPLC analizi** : 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: t₁= 26.21 dk ve t₂= 31.13 dk.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. C₂-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 (6) yola çıkarak retrosentez tasarlandı.

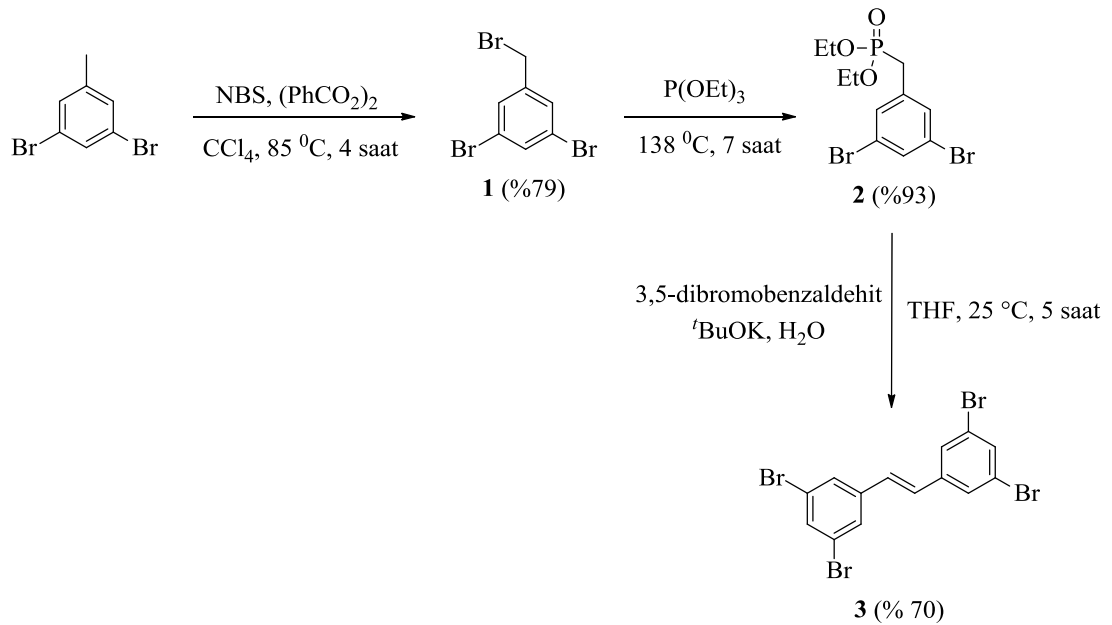


Şekil 4.1. C₂-simetrik kiral ligand (4) ve (6)'nın retrosentezleri

Hedef 1,2-diol (6) bileşiğini elde edebilmek için iki farklı yöntem kullanıldı. Birinci yöntemde 3,5-dibromo substitüentlerini içeren (4) bileşiği Suzuki çapraz çiftleşme reaksiyonu ile (6) bileşiğine dönüştürüldü. İkinci yöntem, 3,5-difenil gruplarını içeren *E*-alken (5) bileşiği Sharpless asimetrik dihidroksilasyon reaksiyonu ile (*R,R*)-diol (6) bileşiğine dönüştürüldü. (4) ve (5) bileşiklerinin sentezleri *E*-alken (3) başlangıç bileşiği kullanılarak gerçekleştirildi. (3) bileşiğinden yola çıkarak, (4) ve (5) bileşikleri sırasıyla Sharpless asimetrik dihidroksilasyon ve Suzuki çapraz

çiftleşme reaksiyonları ile elde edildi. *E*-alken (**3**) bileşiği stereoseçici Horner-Wadsworth-Emmons reaksiyonu ile fosfanat esterinden (**2**) sentezlendi. (**2**) bileşiği Arbusov reaksiyonu ile (**1**) bileşiğinden sentezlendi. (**1**) bileşiği ticari olarak temin edilebilen 3,5-dibromotoluen bileşiğinden Wohl-Ziegler reaksiyonu ile sentezlendi [58].

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

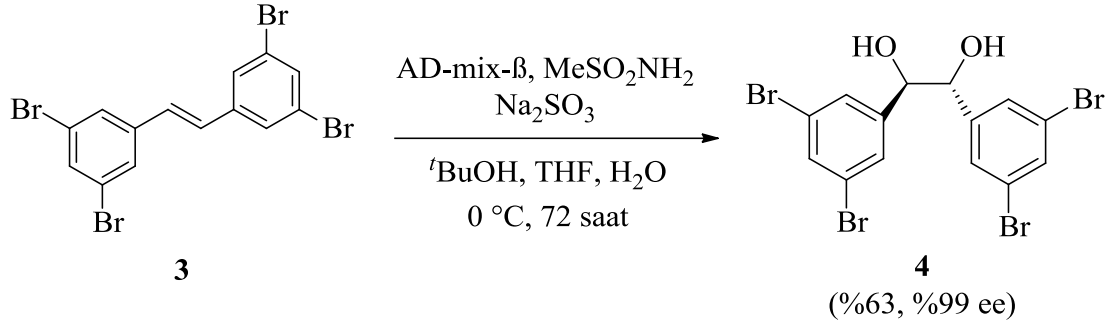


Şekil 4.2. *E*-alken (**3**) sentezi

Ticari olarak temin edilebilen 3,5-dibromobenzaldehit'in N-bromosüksinimit ve katalitik miktarda kullanılan benzoil peroksit ile kaynama sıcaklığında etkileşerek radikal brominasyon üzerinden (**1**) sentezlenmiştir. Arbusov reaksiyonu ile (**1**) bileşiğinin trietilfosfit varlığında, kaynama sıcaklığında etkileşmesi sonucu yüksek verimle fosfonat (**2**) bileşiği elde edilmiştir. Horner-Wadsworth-Emmons reaksiyonu ile (**3**) bileşiği, 3,5-dibromobenzaldehit ile baz olarak kullanılan potasyum *tert*-butoksitin oda sıcaklığında etkileşmesi sonucu fosfanat (**2**) bileşiğinden %70 verimle elde edilmiştir [58].

4.3. C₂-Simetrik Kiral Ligandların Sentezleri

4.3.1. Sharpless Asimetrik Dihidroksilasyon (SAD) Üzerinden C₂-Simetrik Kiral (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3,5-dibromofenil)etan-1,2-diol (4) Sentezi

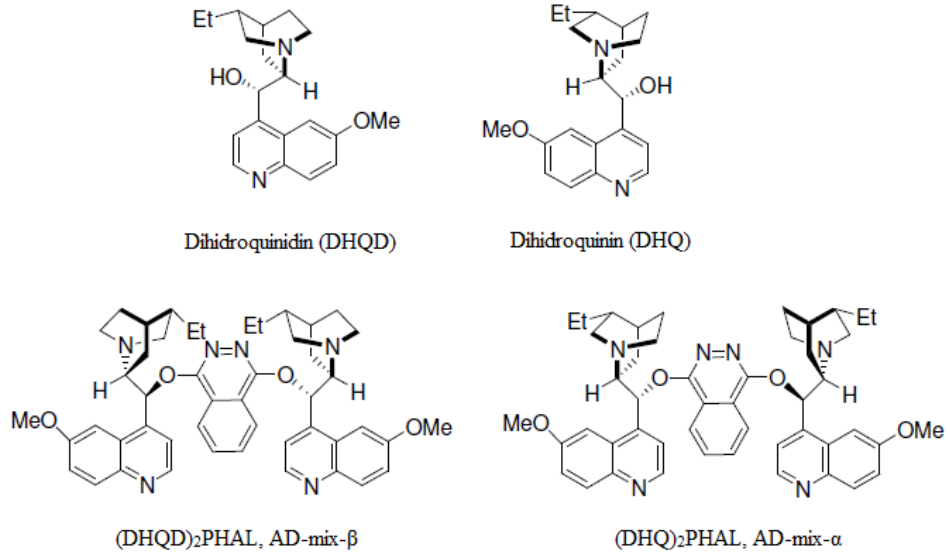


Şekil 4.3. C₂-simetrik kiral (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3,5-difenilfenil)etan-1,2-diol (**4**) sentezi

Sharpless asimetrik dihidroksilasyon reaksiyonu, olefinlerden, 1,2-diol bileşiklerinin enantiyoseçici sentezlerinde kilit rol oynamaktadır [59]. Oluşan ürünün yüksek enantiyoseçicilik göstermesi, bu reaksiyonu asimetrik sentez uygulamalarında ön planda tutmaktadır.

Bu reaksiyonda temel olarak H₂O/^tBuOH ve bunlarla beraber yardımcı çözücü kullanılabilir. Alkeni okside etmek için AD-mix-α veya AD-mix-β kullanılır. Ticari olarak temin edilebilen AD-mix-α ve AD-mix-β potasyum osmat içermekle beraber, katalizör öncüsü olarak, kiral bir ligand olan (DHQ)₂PHAL veya (DHQD)₂PHAL (Şekil 4.4.), yardımcı oksidant K₃Fe(CN)₆ ile K₂CO₃ bazını içerir. Ayrıca çözücünün seçimi, oksidant-çözücü kombinasyonunun kullanıldığı katalitik döngü için önemlidir.

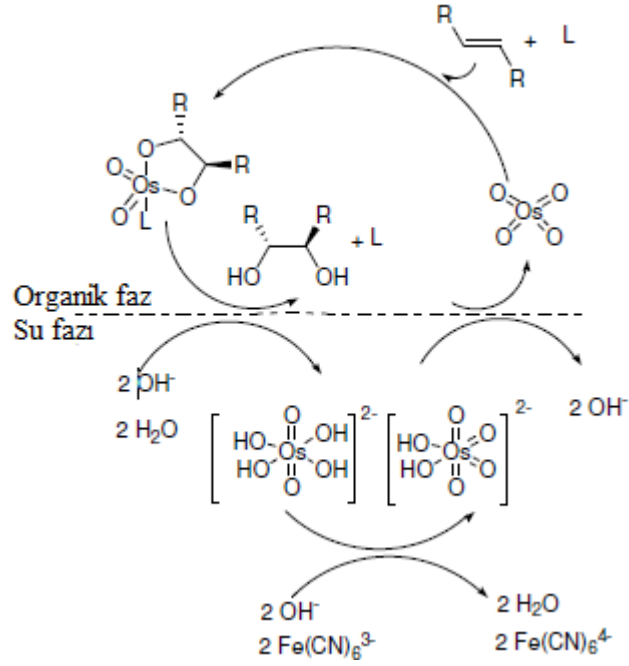
AD-mix-α ile AD-mix-β'nın birbirinden tek farkı içerdikleri kiral ligandlardır. (DHQ)₂PHAL ve (DHQD)₂PHAL sırasıyla dihidrokinin (DHQ) ve dihidroquinidin (DHQD)'den türetilirler ve bu alkoloidler diastereomer olmalarına rağmen, birbirlerinin enantiyomeri gibidirler, tek fark etil grubunun yönlenmesidir.



Şekil 4.4. Kiral ligandlar AD-mix- α ve AD-mix- β

Mekanizma

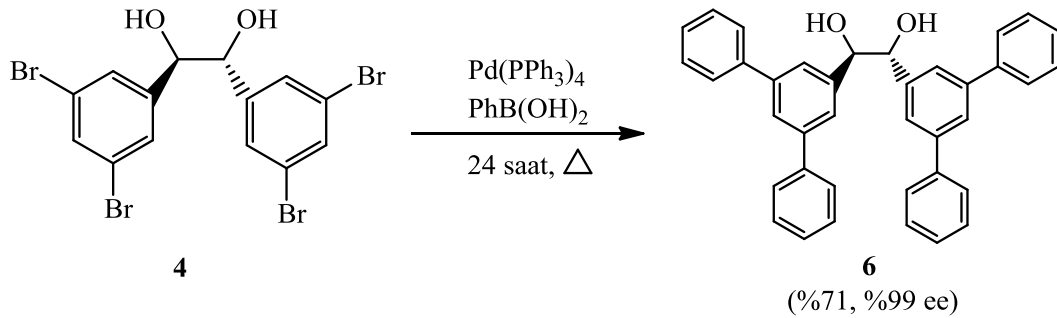
Bu katalitik reaksiyon, su ve organik (t BuOH) faz içeren iki fazlı bir çözücü sistemi üzerinden yürür. Çözücü karışımı, inorganik ajanların ilavesi ile beraber iki sıvı faza ayrılır (Şekil 4.5.), osmilasyon substratı organik fazda çözünerek osmiyum-(VI) monoglukolat'ın yerini alır. Kiral ligandın "L", (DHQD)₂PHAL veya (DHQ)₂PHAL tarafından kompleksleştirilmesi bu aşamada enantiyoseçicilik sağlar. İkinci olarak, osmiyum-(VI) monoglukonat'ın hidroliz olarak organik faza, diol, su fazına indirgenmiş olan osmiyum-(VI) bırakır. Osmiyum tetraoksit, katalitik döngüyü yeniden başlatmak için organik faza geri döner [60].



Şekil 4.5. SAD reaksiyonu katalitik döngüsü

C_2 -simetrik kiral (**4**) ligandı, (**3**) olefininden, AD-mix- β , MeSO_2NH_2 ile t -BuOH/ H_2O /THF çözücü sistemi kullanılarak, $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'de %63 verim ile sentezlendi. Kiral (**4**) ligandının enantiyomerik fazlalığı >%99 ee olarak bulundu.

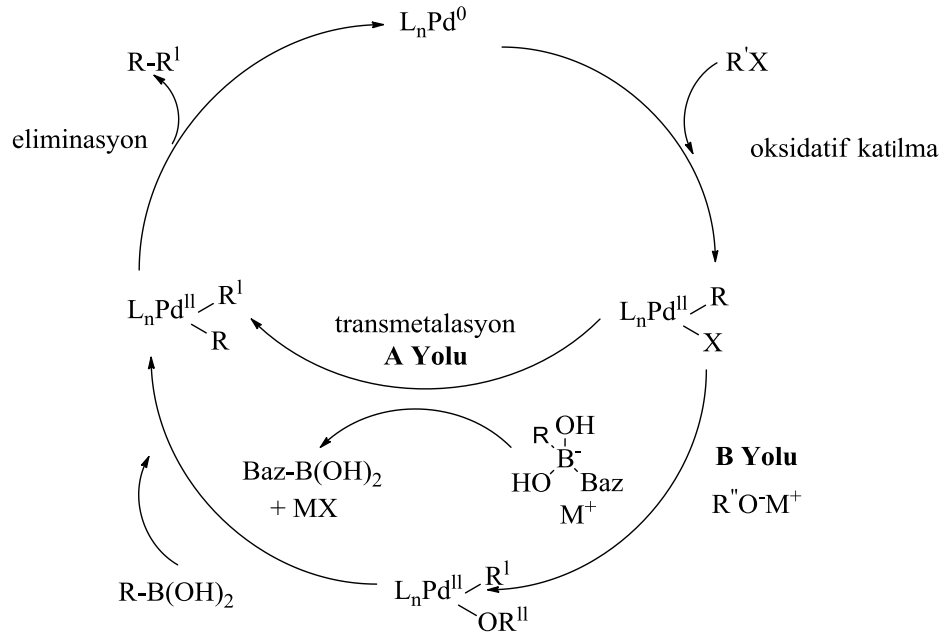
4.3.2. Suzuki Çapraz Çiftleşme Reaksiyonu Üzerinden C_2 -Simetrik Kiral (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3,5-difenilfenil)etan-1,2-diol (**6**) Sentezi



Şekil 4.6. Suzuki çapraz çiftleşme ile C_2 -simetrik kiral (1*R*,2*R*)-1,2-bis(3,5)-difenilfenil)etan-1,2-diol (**6**) sentezi

Çapraz-çiftleşme reaksiyonları karbon-karbon, karbon-hidrojen, karbon-oksijen, karbon-azot, karbon-kükürt ve karbon-fosfor bağ oluşumu için mümkün olan en geniş yelpaze sunar [61]. 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-kentlenme reaksiyonları, organotin bileşilerinin katıldığı reaksiyon Stille reaksiyonu olarak [61, 62], organoçinko bileşiklerinin katıldığı reaksiyon Negishi kapling [63] ve organoboran bileşiklerinin katıldığı reaksiyon Suzuki çapraz çiftleşme olarak adlandırılır.

Suzuki çapraz çiftleşme reaksiyonunun katalitik döngüsü üç aşamadan oluşmaktadır. Pd(0) ile organik halojenürün oksidatif eklenmesi, organobor bileşiğinin transmetalasyonu ve R-R' grubunun Pd(0) oluşturmak üzere elimine olması (Şekil 4.7.) şeklinde özetlenebilir.



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

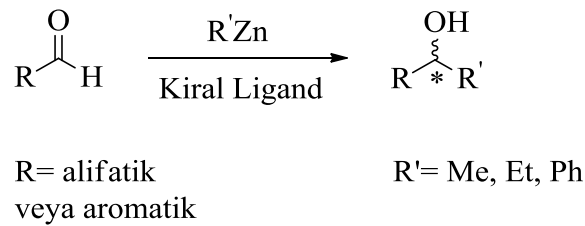
Şekil 4.7. Suzuki çapraz çiftleşme reaksiyonu için katalitik döngü

Pd(0) katalizli Suzuki çapraz çiftleşme için tetrakis(trifenil-fosfin)palladyum(0) katalizörü kullanılır. Fosfin ligandları arasında, trifenilfosfin ligandı, Pd(0) ara ürününün kararlılığını sağladığından 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).

C₂-simetrik kiral (6) ligandı sentezi, (4) ligandından tetrakis(trifenil-fosfin)palladyum(0) katalizörlüğünde EtOH/H₂O/Toluen çözücü sisteminde ve K₂CO₃ bazı kullanılarak kaynama sıcaklığında %71 verimle elde edildi. Elde edilen kiral (6) ligandının enantiyomerik fazlalığı >%99 ee olarak bulundu.

4.4. C₂-Simetrik Kiral Ligandların Katalitik Etkinlikleri

Aldehitlere kiral bir ligand varlığında organoçinko bileşiklerinin katılmasıyla katalitik asimetric C-C bağ oluşum reaksiyonları asimetric sentezin en temel ve en önemli araştırma konularından birisidir (Şekil 4.8.) [64].

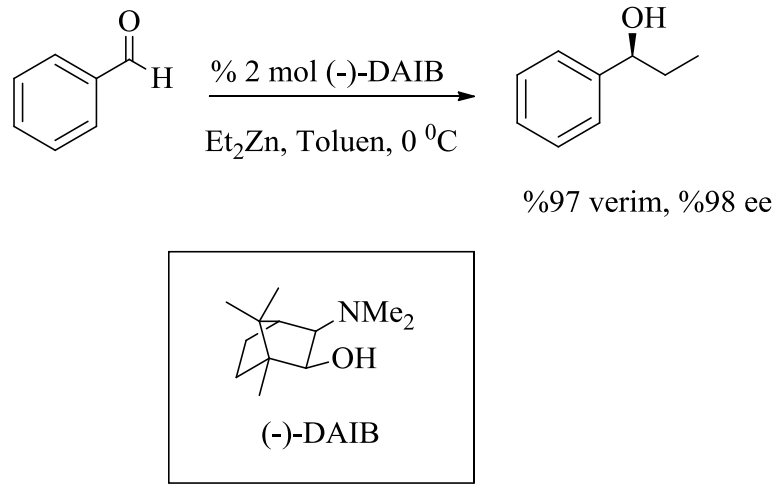


Şekil 4.8. Aldehitlerin dietilçinko ve kiral bir ligand eşliğinde enantiyoseçici alkilasyonu

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 ile yaklaşık olarak tetrahedral bir geometri oluşturduklarını göstermektedir. Bu da Zn-C bağının zayıflamasıyla

alkil gruplarının nükleofilliğinin artmasına sebep olmaktadır. Böylece kullanılan kiral ligandlar stereokimyayı kontrol etmesinin yanı sıra dialkilçinko bileşiklerinin reaktivitesini de arttırmaktadır [65].

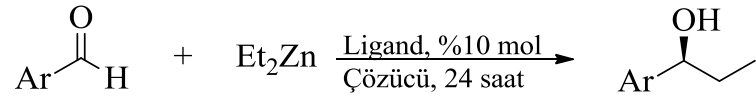
Aldehitlere ilk enantiyoseçici dietilçinko katılması 1984 yılında Oguni ve Omi tarafından rapor edilmiştir. Bu çalışmada optikçe aktif bir amino alkol olan (*S*)-lösinol'ün kiral katalizör olarak kullanılmasıyla 1-fenilpropanol %49 enantiyomerik fazlalıkla sentezlenmiştir [66]. Bu gelişmeden sonra ise aldehitlere dietilçinko katılmasında etkili bir şekilde çalışan ve yüksek enantiyoseçicilik 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 başarılıdır [67].



Şekil 4.9. Benzaldehite (-)-DAIB katalizörlüğünde enantiyoseçici dietilçinko katılması

Bu ilk raporlardan sonra bu alanda çok büyük gelişmeler olmuş ve çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu alandaki çalışmalar günümüzde de devam etmekte ve aldehitlere enantiyoseçici dietilçinko katılması, bir nevi asimetrik sentezlerde kullanılacak kiral ligandların potansiyellerini belirlemek için test reaksiyonu olarak kullanılmaktadır [68, 69].

Enantiyoseçici dietilçinko katılma reaksiyonlarında kullanılan C_2 -simetrik kiral (4) ve (6) ligandlarının katalitik etkinlikleri Çizelge 4.1.'de verilmiştir.



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

Şekil 4.10. Enantiyoseçici dietilçinko katılması

Çizelge 4.1. C₂-simetrik kiral (**4**) ve (**6**) ligandlarının katalizörlüğünde aromatik aldehitlere enantiyoseçici Et₂Zn katılma reaksiyonu analiz verileri

Giriş	Ar	Ligand	Çözücü	Sıcaklık (°C)	% Verim	% ee
1	Ph	4	Diklorometan	25	43	99
2	Ph	4	Toluen	25	49	99
3	Ph	6	Diklorometan	25	34	77
4	Ph	6	Toluen	25	38	79
5	1-Naftil	4	Diklorometan	25	50	81
6	1-Naftil	4	Toluen	25	59	89
7	1-Naftil	6	Diklorometan	25	47	97
8	1-Naftil	6	Toluen	25	53	99
9	2-ClC ₆ H ₄	4	Diklorometan	25	59	65
10	2-ClC ₆ H ₄	4	Diklorometan	0	61	70
11	2-ClC ₆ H ₄	4	Toluen	25	26	52
12	2-ClC ₆ H ₄	4	Toluen	0	41	53
13	2-ClC ₆ H ₄	6	Diklorometan	25	54	59
14	2-ClC ₆ H ₄	6	Toluen	25	24	42
15	2-ClC ₆ H ₄	6	Toluen	0	26	47
16	3-ClC ₆ H ₄	4	Diklorometan	25	40	93
17	3-ClC ₆ H ₄	4	Toluen	25	35	31
18	3-ClC ₆ H ₄	4	Toluen	0	43	29
19	3-ClC ₆ H ₄	6	Diklorometan	25	45	78
20	3-ClC ₆ H ₄	6	Toluen	25	32	71
21	2-MeOC ₆ H ₄	4	Diklorometan	25	44	59
22	2-MeOC ₆ H ₄	4	Toluen	25	41	61
23	2-MeOC ₆ H ₄	6	Diklorometan	25	30	60
24	2-MeOC ₆ H ₄	6	Toluen	25	38	60
25	3-MeOC ₆ H ₄	4	Diklorometan	25	43	ras
26	3-MeOC ₆ H ₄	4	Diklorometan	0	45	ras
27	3-MeOC ₆ H ₄	4	Toluen	25	35	10
28	3-MeOC ₆ H ₄	4	Toluen	0	37	34
29	3-MeOC ₆ H ₄	6	Diklorometan	25	17	ras
30	3-MeOC ₆ H ₄	6	Diklorometan	0	16	ras
31	3-MeOC ₆ H ₄	6	Toluen	25	16	32
32	3-MeOC ₆ H ₄	6	Toluen	0	15	9

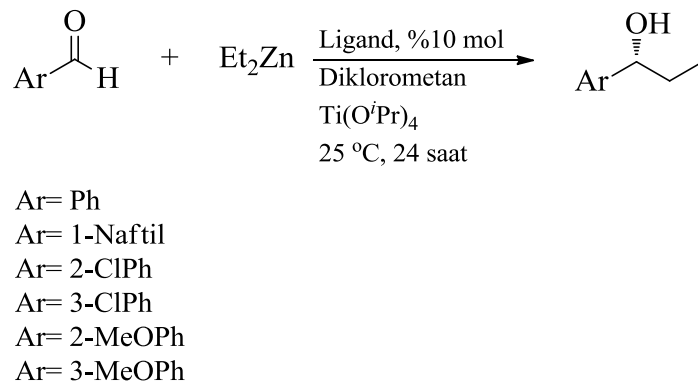
Diol (**4**) ligandı, diklorometan ve toluen (Çizelge 4.1., giriş 1 ve 2) çözücü ortamında benzaldehit molekülünden ilgili ikincil alkolün sentezinde, orta düzeyde bir verim ve mükemmel bir enantiyoseçicilik (%99 ee) göstermiştir. Aynı şartlarda diol (**6**) ile yapılan denemede, diklorometan çözücü ortamında verimin ve enantiyoseçiciliğin azaldığı gözlemlendi (Çizelge 4.1., giriş 3). Diklorometan yerine toluen çözücüsü kullanıldığında, verim ve enantiyoseçiciliğin bir miktar arttığı gözlemlendi (Çizelge 4.1., giriş 4).

Başka bir mükemmel sonuç (%99 ee), toluen çözücüsünde diol (**6**) katalizörlüğünde, sterik engelli 1-naftaldehit'den ilgili ikincil alkolün sentezinde alınmıştır (Çizelge 4.1., giriş 8). Aynı şartlarda diklorometan kullanıldığında verim ve enantiyoseçicilikte bir miktar azalma olduğu gözlemlenmiştir (Çizelge 4.1., giriş 7). Diol (**4**) katalizörlüğünde yapılan denemede paralel sonuçlar alınmıştır. Her iki diol (**4**) ve (**6**), çözücü olarak toluen kullanıldığında daha yüksek verim ve enantiyoseçicilik göstermiştir (Çizelge 4.1., giriş 5-8).

Enantiyoseçicilik, fenil halkası üzerindeki substitue gruplara göre ve kullanılan çözücülere göre farklılık göstermiştir. Kiral diol (**4**) ve (**6**) katalizörlüğünde, fenil halkasında 2- ve 3- pozisyonlarında bağlı olan elektron çekici klor grupları diklorometan çözücüsünde daha iyi enantiyoseçicilik göstermişlerdir (Çizelge 4.1., giriş 9-20). 2-klorobenzaldehit'in etilasyonunda kullanılan diol (**4**), diklorometan çözücüsünde toluene göre daha iyi bir verim ve seçicilik vermiştir (Çizelge 4.1., giriş 9 ve 11). 0 °C'de diklorometan ve toluen denemelerinde (Çizelge 4.1., giriş 10 ve 12) seçicilikte fazla bir değişme gözlemlenmemiştir. Benzer şekilde, diol (**6**) katalizörlüğünde yapılan reaksiyonlarda diklorometan toluenden daha iyi seçicilik vermiştir (Çizelge 4.1., giriş 13 ve 14). 3-klorobenzaldehit ile yapılan test reaksiyonlarında, diol (**4**) katalizörlüğünde diklorometan çözücüsünde mükemmel bir enantiyoseçicilik elde edildi (Çizelge 4.1., giriş 16). Bununla birlikte, toluen çözücüsünde oda sıcaklığında ve 0 °C'de düşük seçicilik elde edildi (Çizelge 4.1., giriş 17 ve 18). Diol (**6**) için, benzer verilerle, diklorometan ortamında toluene göre daha iyi seçicilik göstermiştir (Çizelge 4.1., giriş 19 ve 20).

Ayrıca, fenil halkası üzerinde 2- ve 3- pozisyonlarında bulunan güçlü elektron salıcı grupların (2-metoksi ve 3-metoksi) seçiciliğe etkisi incelenmiştir (Çizelge 4.1., giriş 21-32). 2-metoksibenzaldehit’den ilgili ikincil alkolün sentezinde çözücü ve ligand denemelerinin enantioseçicilik üzerinde etkisinin fazla olmadığı gözlemlenmiştir (Çizelge 4.1., giriş 21-24). 3-metoksibenzaldehit’den ilgili ikincil alkolün sentezinde diklorometan çözücüsünde, oda sıcaklığında ve 0 °C’de yapılan denemelerde, diol (4) ve (6) ligandlarından orta düzeyde verim elde edilmesine rağmen bu ligandların seçiciliğe etkileri olmamıştır (Çizelge 4.1., giriş 25, 26 ve 29, 30). Çözücü olarak toluen kullanıldığında seçicilik artmıştır fakat verim düşmüştür (Çizelge 4.1., giriş 27, 28 ve 31, 32). Bu substrat için, en yüksek enantioseçicilik, diol (4) katalizörlüğünde toluen çözücüsünde ve 0 °C’de alınmıştır (Çizelge 4.1., giriş 28).

Dietilçinko katılma reaksiyonlarında titanyum-bazlı katalizörlerin kullanımı yüksek etkili ve seçici eğilimlidir [51, 70]. Bu literatür verisine göre, kiral diollerin $Ti(O^iPr)_4$ varlığında seçicilikleri incelendi. $Ti(O^iPr)_4$ kullanılmayan reaksiyonlarda diklorometan çözücüsü içerisinde daha iyi seçicilik elde edilmesinden dolayı, reaksiyon çözücüsü olarak diklorometan tercih edildi. Reaksiyon; oda sıcaklığında 24 saat sürdürüldü ve aromatik aldehit: Et_2Zn (1M hekzan solüsyonu): $Ti(O^iPr)_4$: ligand oranları 1: 2: 0.94: 0.1 olacak şekilde kullanıldı (Şekil 4.10.).



Şekil 4.11. $Ti(O^iPr)_4$ varlığında enantioseçici dietilçinko katılması

Çizelge 4.2. C_2 -simetrik kiral (**4**) ve (**6**) ligandlarının ve $Ti(O^iPr)_4$ katalizörlüğünde aromatik aldehitlere enantiyoseçici Et_2Zn katılma reaksiyonu analiz verileri

Giriş	Ar	Ligand	% Verim	% ee
1	Ph	4	56	32
2	Ph	6	45	27
3	1-Naftil	4	61	62
4	1-Naftil	6	60	34
5	2-ClC ₆ H ₄	4	73	12
6	2-ClC ₆ H ₄	6	65	7
7	3-ClC ₆ H ₄	4	54	47
8	3-ClC ₆ H ₄	6	57	9
9	2-MeOC ₆ H ₄	4	56	19
10	2-MeOC ₆ H ₄	6	42	16
11	3-MeOC ₆ H ₄	4	53	ras
12	3-MeOC ₆ H ₄	6	26	ras

Titanyum tetraizopropoksit varlığında yapılmış olan denemelerde enantiyoseçiciliğin anlamlı bir şekilde düştüğü gözlemlendi. Bu dramatik düşüşe rağmen dönüşümler dikkat çekicidir (Çizelge 4.2., giriş 5).

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, C_2 -simetrisine sahip kiral 1,2-diol ligandlarının sentezi gerçekleştirilmiş ve enantiyoseçici dietilçinko katılma reaksiyonlarında katalitik aktiviteleri değerlendirilmiştir. C_2 -simetrik kiral diollerin (4) ve (6) sentezleri iyi verimlerle gerçekleştirilmiş ve hemen hemen enantiyosaf bir şekilde elde edilmiştir (> %99 ee).

Kiral (4) ligandının aromatik aldehitlere dietilçinko katılma reaksiyonu denemelerinde, özellikle benzaldehit substratından ilgili ikincil alkolün sentezinde mükemmel olmak üzere (%99 ee), sterik engelli 1-naftaldehit ve 3-klorobenzaldehit substratlarından iyi derecede (%89 ee ve %93 ee) ve diğer aromatik aldehit başlangıç bileşiklerinden orta düzeyde seçicilik göstermesi, bu ligandın bu tür reaksiyonlarda genel kullanılabilirliğini ortaya koymuştur. Fenil halkasına bağlı olan grupların özelliklerine göre seçicilik azalmıştır. Fenil halkası üzerinde 2- pozisyonunda bulunan orta derecede elektron salıcı grubun (2-metoksi-) seçiciliğe katkısı orta düzeyde gerçekleşmiş (en yüksek %61, en düşük %59) ve 3- pozisyonunda bulunan metoksi- grubunun seçiciliğe pek bir katkısı olmamıştır (en yüksek %34 ee, en düşük rasemik). Benzer şekilde fenil halkası üzerinde 2- pozisyonunda bağlı olan Cl- grubu seçiciliği orta düzeylere çekerken (%52-70 ee), 3- pozisyonunda bağlı olan Cl- grubu olması durumunda, diklorometan çözücüsünde %93 ee göstermesi dikkate değerdir. Bunun yanında genel itibarı ile polar olan diklorometan çözücüsünde polarlığı daha az olan toluen çözücüsüne göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Sterik engelli olan 1-naftaldehit substratından ilgili ikincil alkolün sentezinde, polarlığı diklorometana göre daha az olan toluen çözücüsünden daha yüksek seçicilik alınması dikkate değerdir.

Kiral (6) ligandının katalizör olarak kullanıldığı aromatik aldehitlere enantiyoseçici dietilçinko katılma reaksiyonu denemelerinde özellikle 1-naftaldehit substratından ilgili ikincil alkolün sentezinde mükemmel olmak üzere (%99 ee), benzaldehit substratından iyi derecede (%79 ee) ve diğer aromatik aldehit başlangıç bileşiklerinden orta 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 (%60 ee) ve 3- pozisyonunda bulunan metoksi- grubunun seçiciliğe pek bir katkısı olmamıştır (en yüksek %32 ee, en düşük rasemik). Benzer şekilde fenil halkası üzerinde 2- pozisyonunda bağlı olan Cl- grubu seçiciliği orta düzeylere çekerken (%42-59 ee), 3- pozisyonunda bağlı olan Cl- grubu olması durumunda, diklorometan ve toluen çözücülerinden sırası ile %78 ee ve %71 ee göstermesi dikkate değerdir. Bunun yanında genel itibarı ile polar olan diklorometan çözücüsünde polarlığı daha az olan toluen çözücüsüne göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Sterik engelli olan 1-naftaldehit substratından ilgili ikincil alkolün sentezinde, polarlığı diklorometana göre daha az olan toluen çözücüsünden daha yüksek seçicilik alınması dikkate değerdir.

Sıcaklık olarak 0 °C ile oda sıcaklığında gerçekleştirilen denemelerde pek bir fark gözlenmemiştir. Genel eğilim, 0 °C ortamında, seçiciliğin az da olsa arttığı yönündedir.

Ti(OⁱPr)₄ kullanılarak gerçekleştirilen denemelerde, seçiciliğin gözle görülür bir şekilde azalmasına rağmen verimlerin artması dikkate değerdir.

Sonuç olarak, C₂-simetrisine sahip kirial **(4)** ve **(6)** diollerinin, aromatik aldehitlere enantiyoseçici dietilçinko katılma reaksiyonunda genel uygulanabilir oldukları belirtilmektedir. Bu ligandların, diğer asimetrik kataliz reaksiyonlarında da başarılı olabileceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Enders, D., Jaeger, K.E., *Asymmetric synthesis with chemical and biological methods*, Wiley-VCH, Weinheim, 446, 2007.
- [2] Ryan, A.K., Blumberg, B., Rodriguez-Esteban, C., Yonei-Tamura, S., Tamura, K., Tsukui, T., de la Pena, J., Sabbagh, W., Greenwald, J., Choe, S., Norris, D.P., Robertson, E.J., Evans, R.M., Rosenfeld, M.G., Belmonte, J.C.I., Pitx2 determines left-right asymmetry of internal organs in vertebrates, *Nature*, 394, 545-551, 1998.
- [3] Noyori, R., *Asymmetric catalysis in organic synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1994.
- [4] Brunel, J.M., BINOL: A versatile chiral reagent, *Chemical Reviews*, 105(3), 857-897, 2005.
- [5] Simonyi, M., On chiral drug action, *Medicinal Research Reviews*, 4(3), 359-413, 1984.
- [6] Chen, Y.J., Lin, R.X., Chen, C.P., Synthesis of a C₂-symmetric chiral bipyridyldiol ligand and its application in the enantioselective addition of diethylzinc to substituted benzaldehydes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 15(22), 3561-3571, 2004.
- [7] Ager, D.J., *Handbook of Chiral Chemicals*, Taylor & Francis, CRS Press, USA, 2006.
- [8] Sheldon, R.A., *Chirotechnology*, Marcel Dekker, New York, 1993.
- [9] Reinhold, D.F., Firestone, R.A., Gaines, W.A., Chemerda, J.M., Sletzing, M., Synthesis of L- α -methyl dopa from asymmetric intermediates, *J. Org. Chem.*, 33, 1209-1213, 1968.
- [10] Amiard, G., *Experientia*, 15, 1-7, 1959.
- [11] Liu, W., *Handbook of Chiral Chemicals*, (Editörler: Ager, D.J.), Taylor & Francis, CRC Press, USA, 6, 75-92, 2006.
- [12] Battilott, M., Barberini, U.J., Preparation of D-valine from D,L-5 isopropylhydantoin by stereoselective biocatalysis, *Mol. Catal.*, 43, 343-352, 1988.

- [13] Bernardo, S.D., Teng, J.P., Sasso, G., Weigle, M., Synthesis of (+)-negamycin from D-glucose, *Tetrahedron Lett.*, 29, 4077-4080, 1988.
- [14] Rosenblum, S.R., Huynh, T., Afonso, A., Davis, H.R., Yumibe, N., Clader, J.W., Burnett, D.A., Discovery of 1-(4-Fluorophenyl)-(3R)-[3-(4-fluorophenyl)-(3S)-hydroxypropyl]-(4S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone (SCH 58235): A Designed, Potent, Orally Active Inhibitor of Cholesterol Absorption, *J. Med. Chem.*, 41(6), 973-980, 1998.
- [15] Thiruvengadam, T.K., Fu, X., Tann, C.H., McAllister, T.L., Chiu, J.S., Colon, C., U. S. Pat., 6(207), 822, 2001.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Alexeeva, M., Carr, R., Turner, N.J., Directed evolution of enzymes: new biocatalysts for asymmetric synthesis, *J. Org. Biomol. Chem.*, 1, 4133-4137, 2003.
- [19] Klibanov, A.M., Improving enzymes by using them in organic solvents, *Nature*, 409, 241-246, 2001.
- [20] Jacobsen, E.N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., *Comprehensive asymmetric catalysis*, Springer-Verlag, Germany, 1483, 1999.
- [21] Berkesel, A, Gröger, H., in: *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley VCH Verlag, Weinheim, 2005.
- [22] Gregory, R.J.H., *Cyanohydrins in Nature and the Laboratory: Biology, Preparations and Synthetic Applications*, *Chem. Rev.*, 99(12), 3649-3682, 1999.
- [23] Pfaltz, A., Lautens, M., *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* Jacobsen,

- E.N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds., Springer-Verlag, Berlin, 2, 833-887, 1999.
- [24] 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.
- [25] Blaser, H.-U., Spindler, F., Studer, M., *Enantioselective catalysis in fine chemicals production*, *Appl. Catal. A: General*, 221(1-2), 119-143, 2001.
- [26] 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.
- [27] Whitesell, J.K., *C₂ symmetry and asymmetric induction*, *Chem. Rev.*, 89(7), 1581-1590, 1989.
- [28] 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.
- [29] Knowles, W.S., Sabacky, M.J., Vineyard, B.D., Weinkauf, D.J., *Asymmetric hydrogenation with a complex of rhodium and a chiral bisphosphine*, *J. Am. Chem. Soc.*, 97(9), 2567-2568, 1975.
- [30] 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.
- [31] Burk, M.J., Feaster, J.E., Harlow, R.L., *New electron-rich chiral phosphines for asymmetric catalysis*, *Organometallics*, 9(10), 2653-2655, 1990.
- [32] 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.
- [33] 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.

- [34] Desimoni, G., Faita, G., Jorgensen, K.A., C₂-Symmetric Chiral Bis(Oxazoline) Ligands in Asymmetric Catalysis, *Chem. Rev.*, 106(9), 3561-3648, 2006.
- [35] Hargaden, G.C., Guiry, P.J., Recent Applications of Oxazoline-Containing Ligands in Asymmetric Catalysis, *Chem. Rev.*, 109(6), 2505-2550, 2009.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Knowles, W.S., Sabacky, M.J., Catalytic asymmetric hydrogenation employing a soluble, optically active, rhodium complex, *Chem. Commun.*, 1445-1446, 1968.
- [40] 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.
- [41] Knowles, W.S., Sabacky, M.J., Vineyard, B.D., Catalytic asymmetric hydrogenation, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 10-11, 1972.
- [42] Aitken, R.A., Kilenyi, S.N., *Asymmetric Synthesis*, Blackie Academic and Professional, London, ISBN 0-7514-0190-0, 1995.
- [43] Lin, G.-Q., Li, Y.-M., Chan, A.S.C., *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, 2001.
- [44] Weissman, G.R., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1 (Chapter 8), Academic Press, Orlando, 1983.
- [45] Yamaguchi, S., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1 (Chapter 7), Academic Press, Orlando, 1983

- [46] Fraser, R.R., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1 (Chapter 9), Academic Press, Orlando, 1983.
- [47] Erdik, E., Obalı, M., Yüksekışık, N., Öktemer, A., Pekel, T., İhsanoğlu, E., *Denel Organik Kimya*, Ankara Üniversitesi, Ankara, 133-136, 2000.
- [48] Jaffé, H.H., Orchin, M., *Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy*, John Wiley and Sons, New York, 1964.
- [49] 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.
- [50] Prasad, K.R.K., Joshi, N.N., C₂-symmetric chiral zinc alkoxides as catalysts for the enantioselective addition of diethylzinc to aryl aldehydes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 7(7), 1957-1960, 1996.
- [51] 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.
- [52] Yang, X.-W., Shen, J.-H., Da, C.-S., Wang, H.-S., Su, W., Liu, D.-X., Wang, R., Choi, M.C.K., Chan, A.S.C., Highly enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by a new chiral C₂-symmetric Ti-diol complex, *Tetrahedron Lett.*, 42(37), 6573-6575, 2001.
- [53] 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.
- [54] Armarego, W.L.F., Chai, L.L.C., *Purification of laboratory chemicals*, 5th edition, BH, 2003.
- [55] Gök, Y., Noël, T., Van der Eycken, J., A novel C₂-symmetric bisphosphane ligand with a chiral cyclopropane backbone: synthesis and application in the Rh(I)-catalyzed asymmetric 1,4-addition of arylboronic acids, *Tetrahedron: Asymmetry*, 21(23), 2768-2774, 2010.
- [56] Gök, Y., Van der Eycken, J., Synthesis of a Novel C₂-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.

- [57] Bayardon, J., Sinou, D., Synthesis of two new chiral fluorous bis(oxazolines) and their applications as ligands in catalytic asymmetric reactions, *Tetrahedron: Asymmetry*, 16(17), 2965-2972, 2005.
- [58] Gök, Y., Design, Synthesis and Application of Novel C₂-symmetric Bisoxazolines and Bisphosphanes as Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis, Universiteit Gent, Doktora Tezi, Gent, 231, 2010.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] Miyaura, N., *Cross-coupling Reactions, A Practical Guide* Springer, Heidelberg, 2002.
- [62] Diederich, F., Stang, P.J., *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
- [63] Miyaura, N., Suzuki, A., *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds*, *Chem. Rev.*, 95(7), 2457-2483, 1995.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] a) Seebach, D., *Organic Synthesis-Where now?*, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 29(11), 1320-1367, 1990. b) Duthaler, R.O., Hafner, A., Chiral titanium complexes for enantioselective addition of nucleophiles to carbonyl groups, *Chem. Rev.*, 92(5), 807-832, 1992. c) von dem Bussche-Hünnefeld, J.L., Seebach, D., Enantioselective preparation of sec. Alcohols from aldehydes and dialkyl zinc compounds, generated in situ from Grignard reagents, using substoichiometric amounts of TADDOL-titanates, *Tetrahedron*, 48(27), 5719-5730, 1992. d) Lake, F., Moberg, C., Stereospecific synthesis and hydrolysis of optically active diaryl(acylamino)(acyloxy)spiro- λ^4 -sulfanes and related cyclic diaryl(acylamino)sulfonium salts, *Tetrahedron: Asymmetry*, 12(5), 755-760, 2001. e) Xu, Q., Wang, H., Pan, X., Chan, A.S.C., Yang, T., Synthesis of C2-symmetrical bis- β -amino alcohols and their application in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes, *Tetrahedron Lett.*, 42(35), 6171-6173, 2001. f) Balsells, J., Davis, J.T., Carroll, P., Walsh, P.J., Insight into the Mechanism of the Asymmetric Addition of Alkyl Groups to Aldehydes Catalyzed by Titanium-BINOLate Species, *J. Am. Chem. Soc.*, 124(35), 10336-10348, 2002.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Levent KEKEÇ
Doğum Tarihi : 08/07/1988
E-Posta Adresi : leventkekec@outlook.com

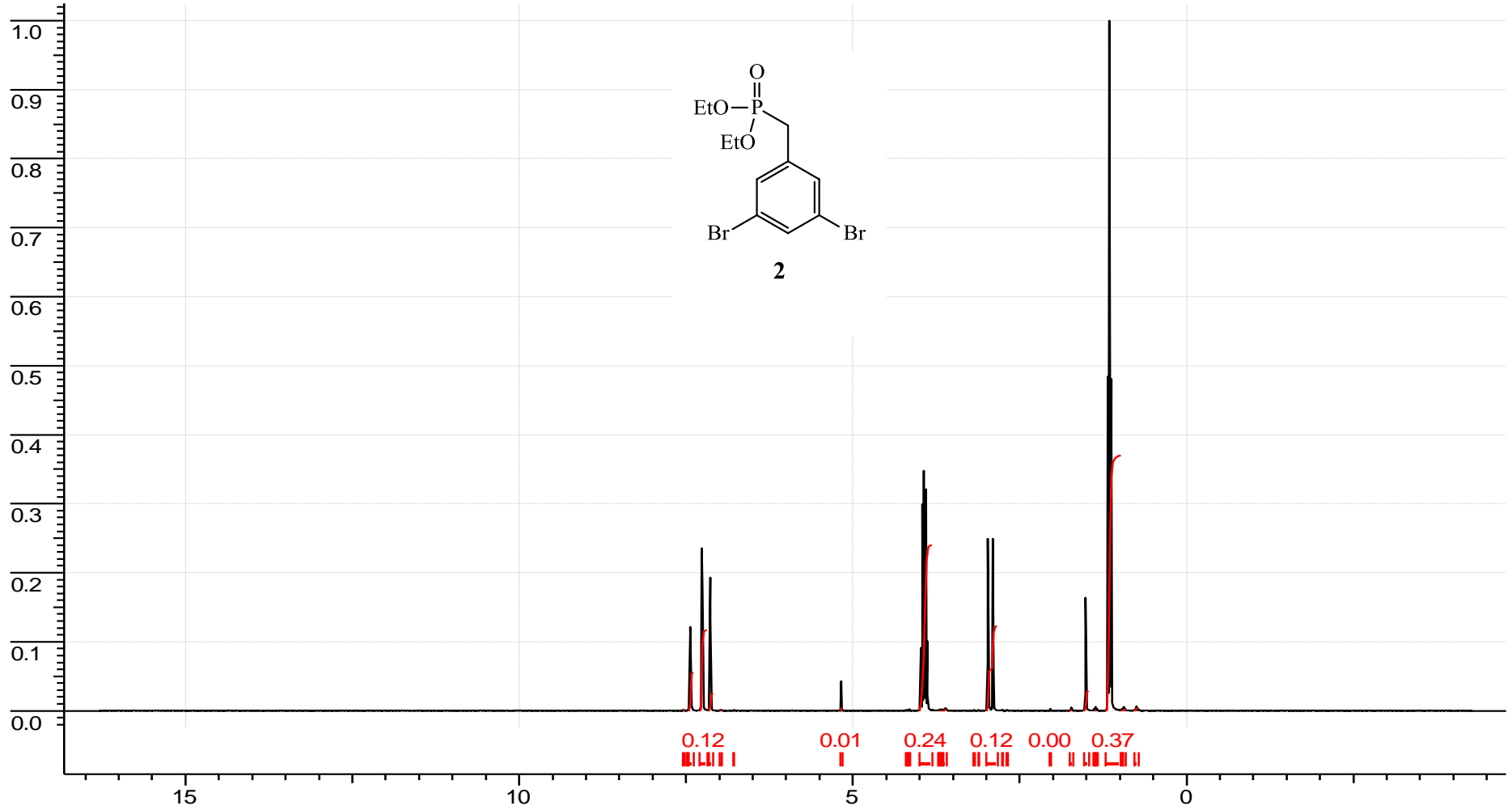
Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Bitirme Yılı
Lise		Mükrimin Halil Lisesi	2005
Lisans	Kimya	Kafkas Üniversitesi	2011

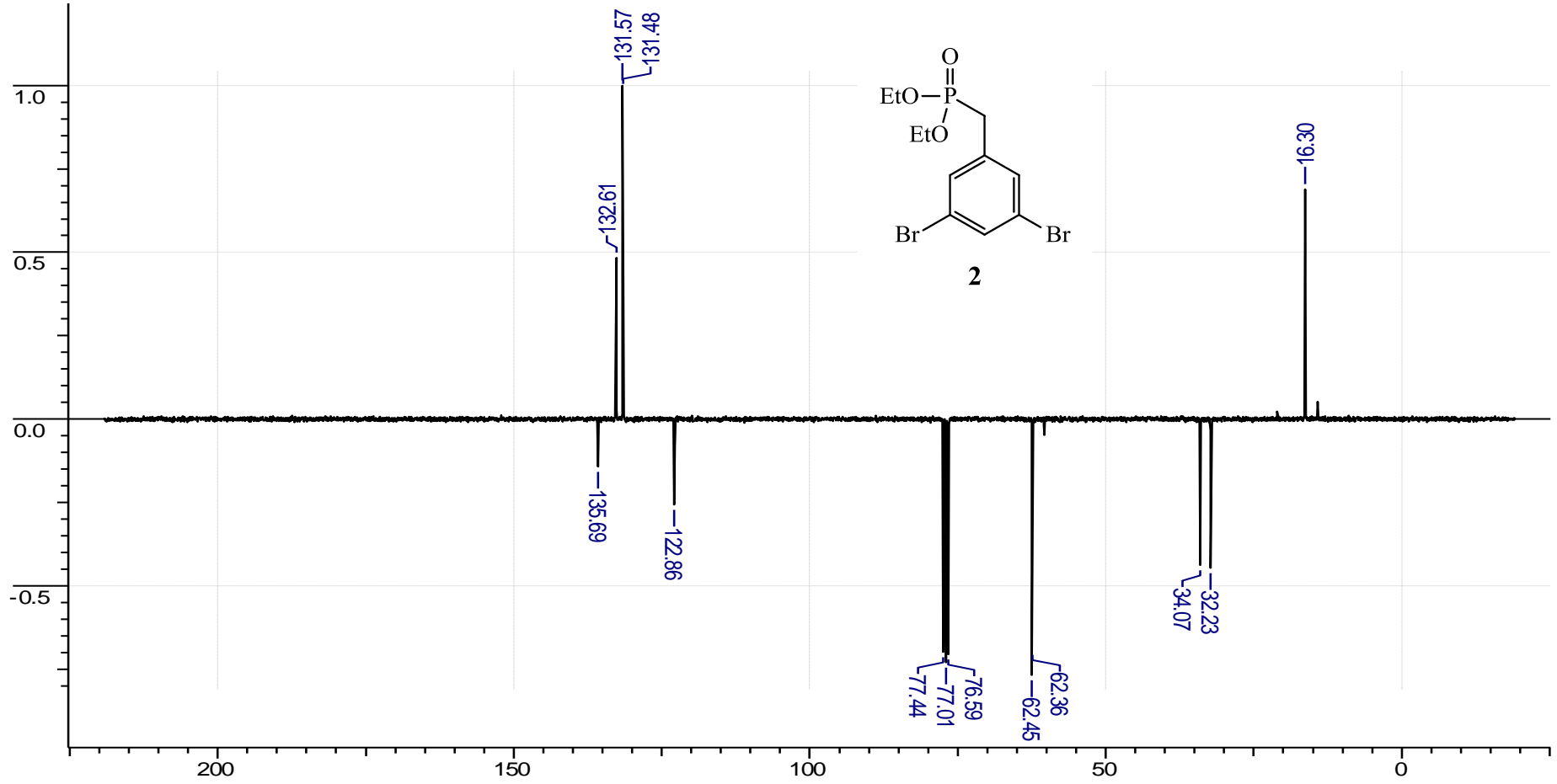
ESERLER (Makaleler ve Bildiriler)

1. 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.
2. Kekeç, L., Gök, Y., Asimetrik Geçiş Metal Katalizi için Yeni Tip Kiral Paladyum-Bisfosfinitler, I. Ulusal Organik Kimya Kongresi, Sakarya, 2013.
3. Akdeniz, F., Dursun, İ., Tepebaş, K., Özbay, H., Kekeç, L., Yıldız, S., Kurutulmuş *Diospyros lotus* L. Meyvelerinden Farklı Tekniklerle Elde Edilen Ekstraktların Toplam Fenolik Madde ve Antioksidan Aktiviteleri Açısından Karşılaştırılması, XXIV. Ulusal Kimya Kongresi, Zonguldak, 2010.

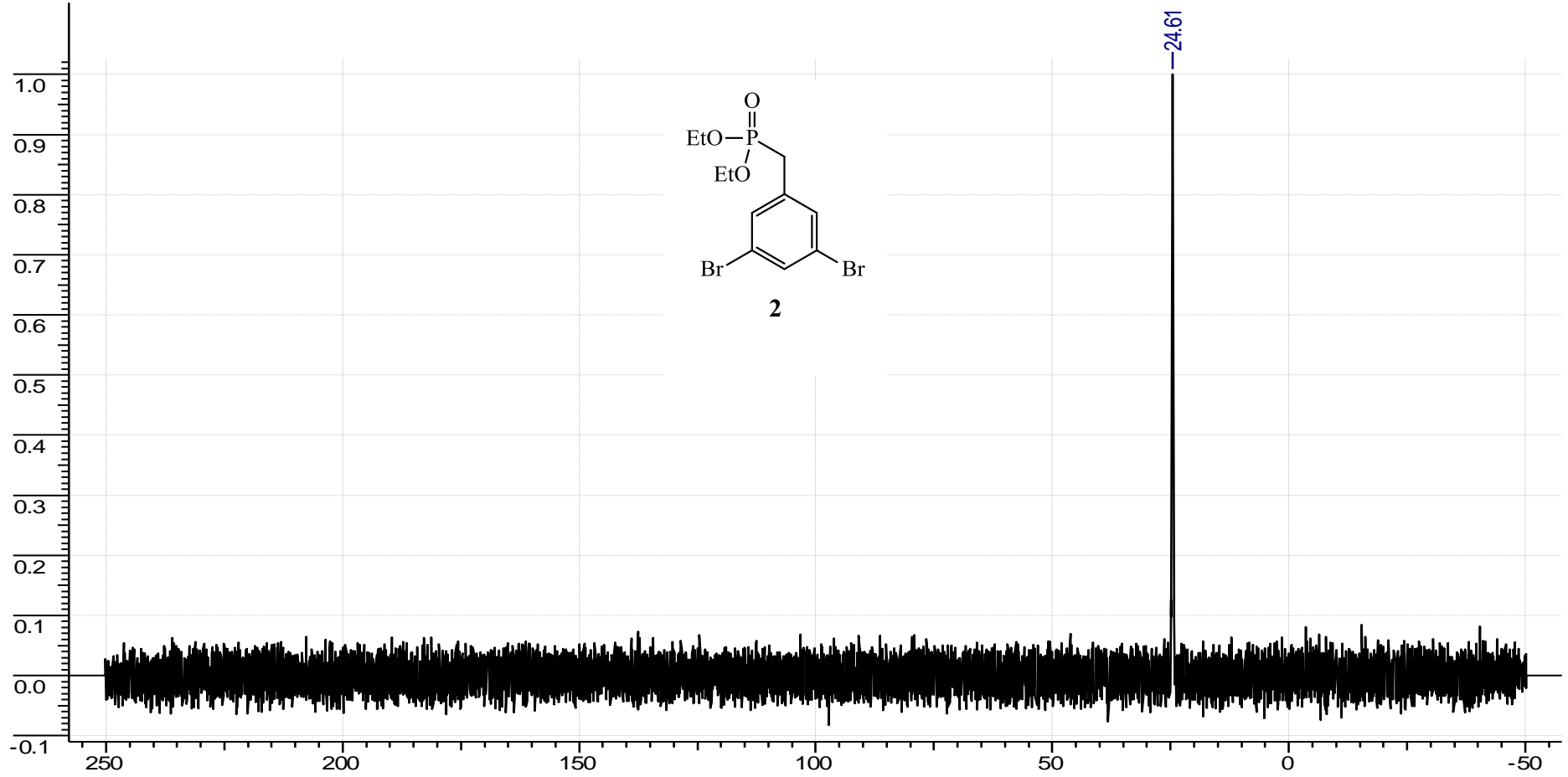
EKLER



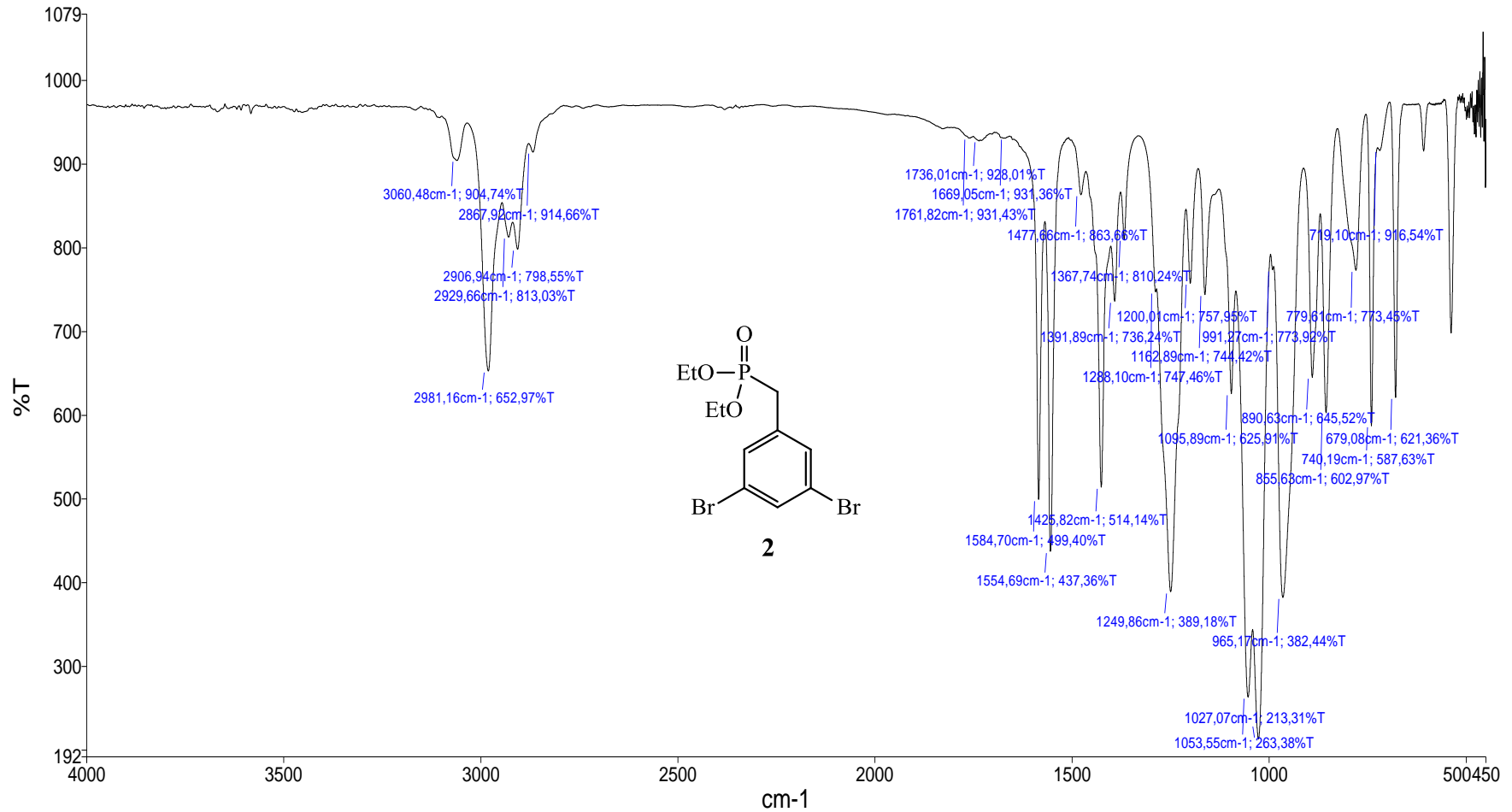
Ek Şekil 1. (2) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Ek Şekil 2. (**2**) bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu

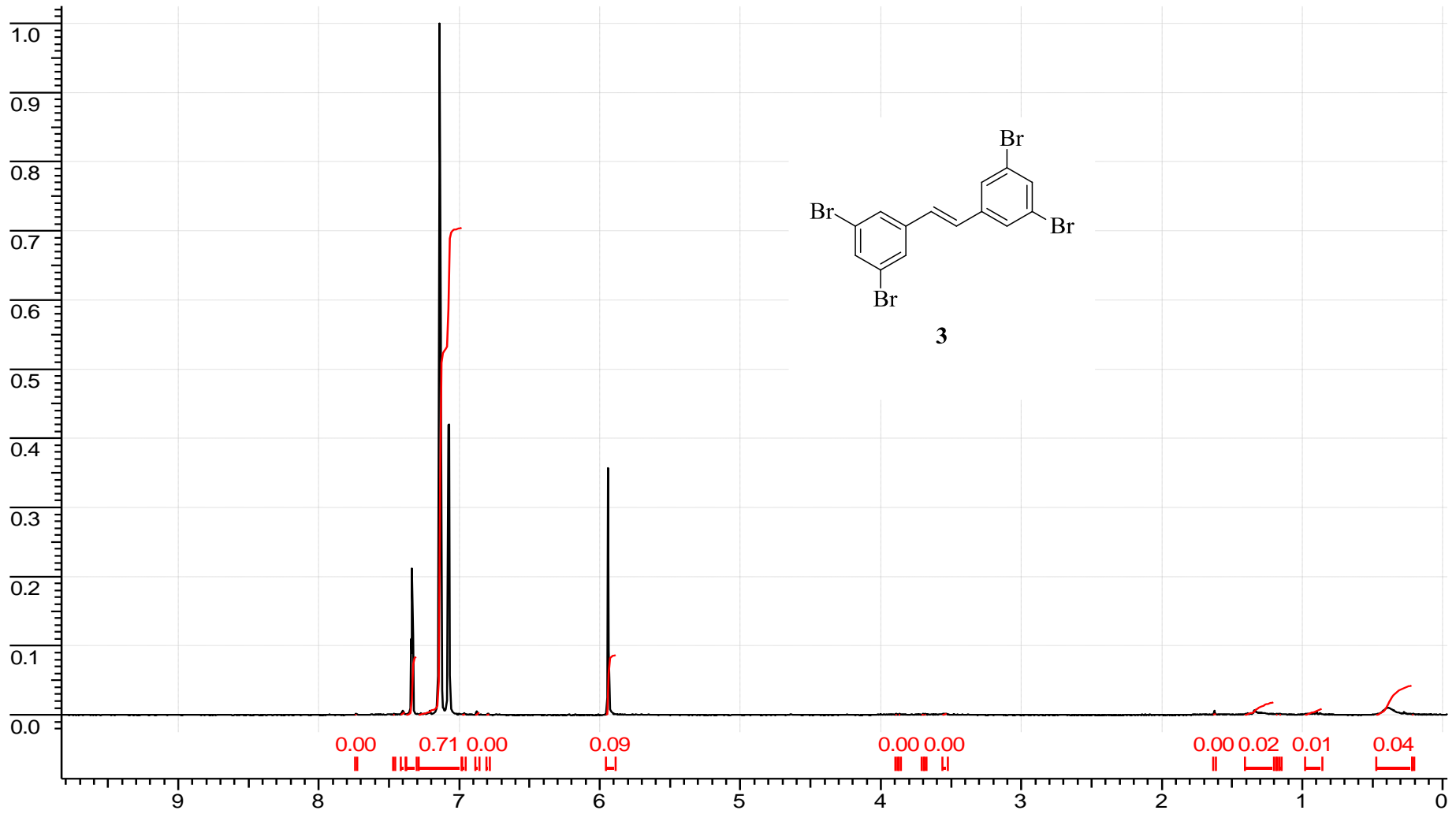


Ek Şekil 3. (**2**) bileşiğinin ^{31}P -NMR spektrumu

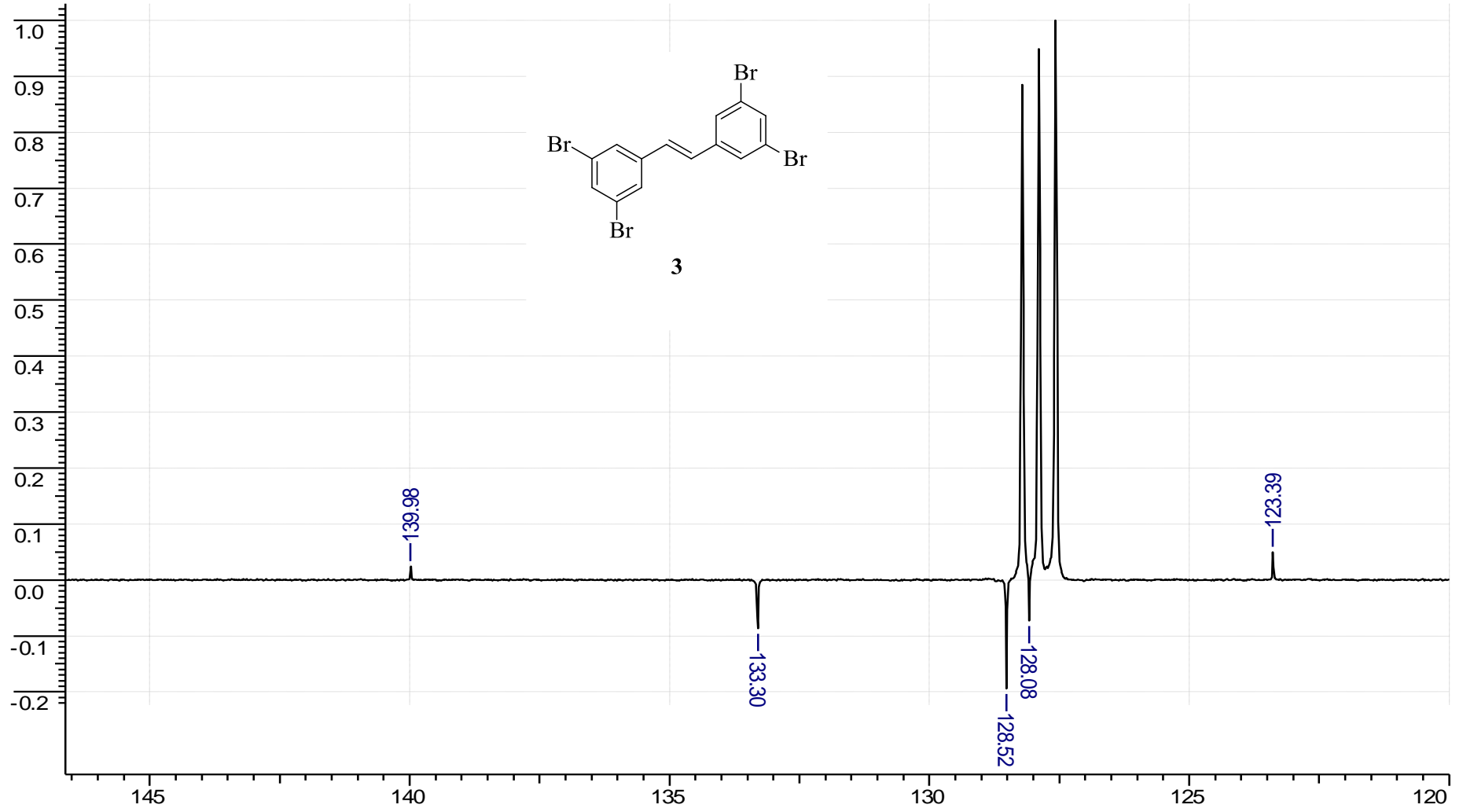


Name Description
 YGT-23-1__1

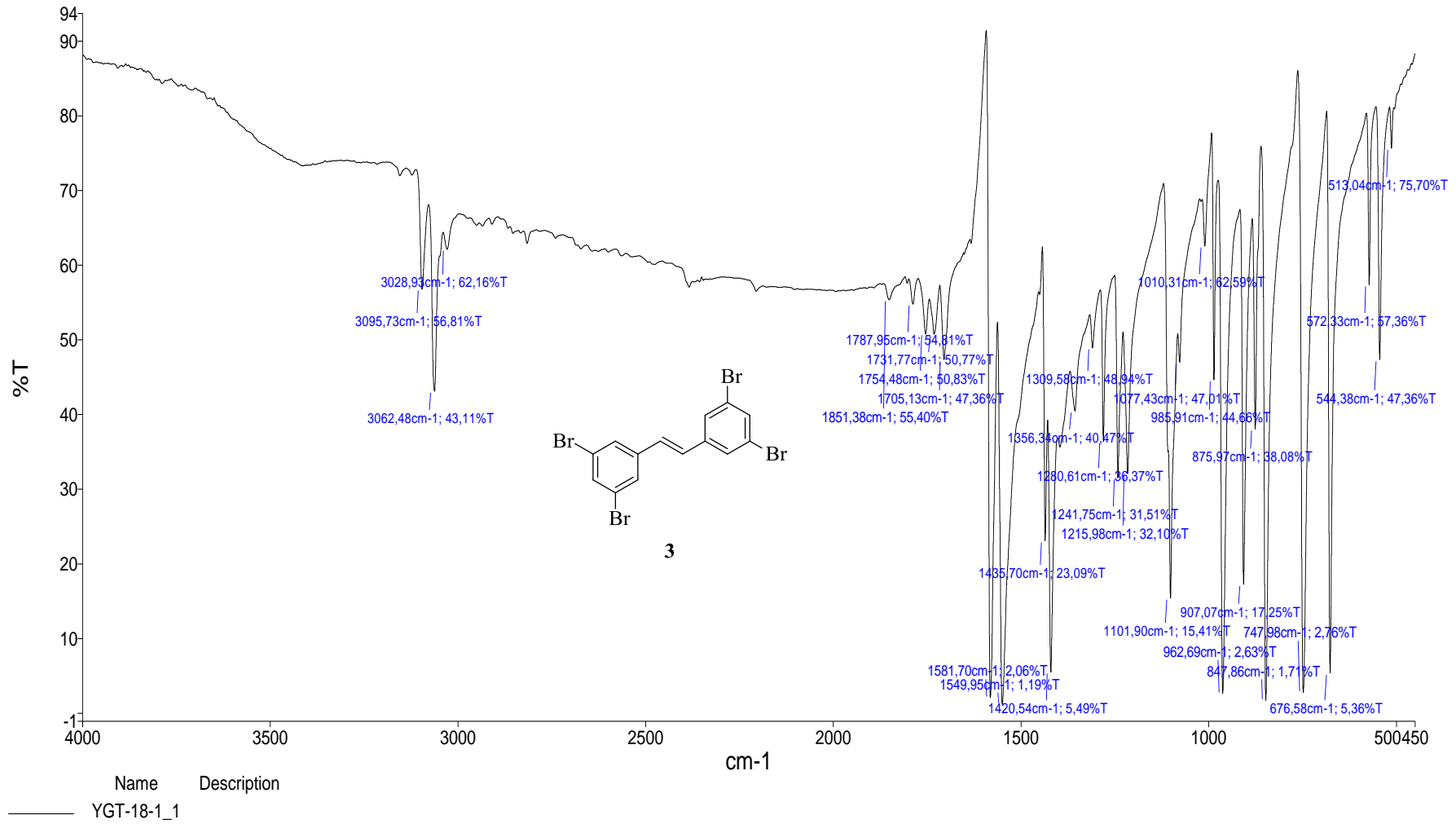
Ek Şekil 4. (2) bileşiğinin IR spektrumu



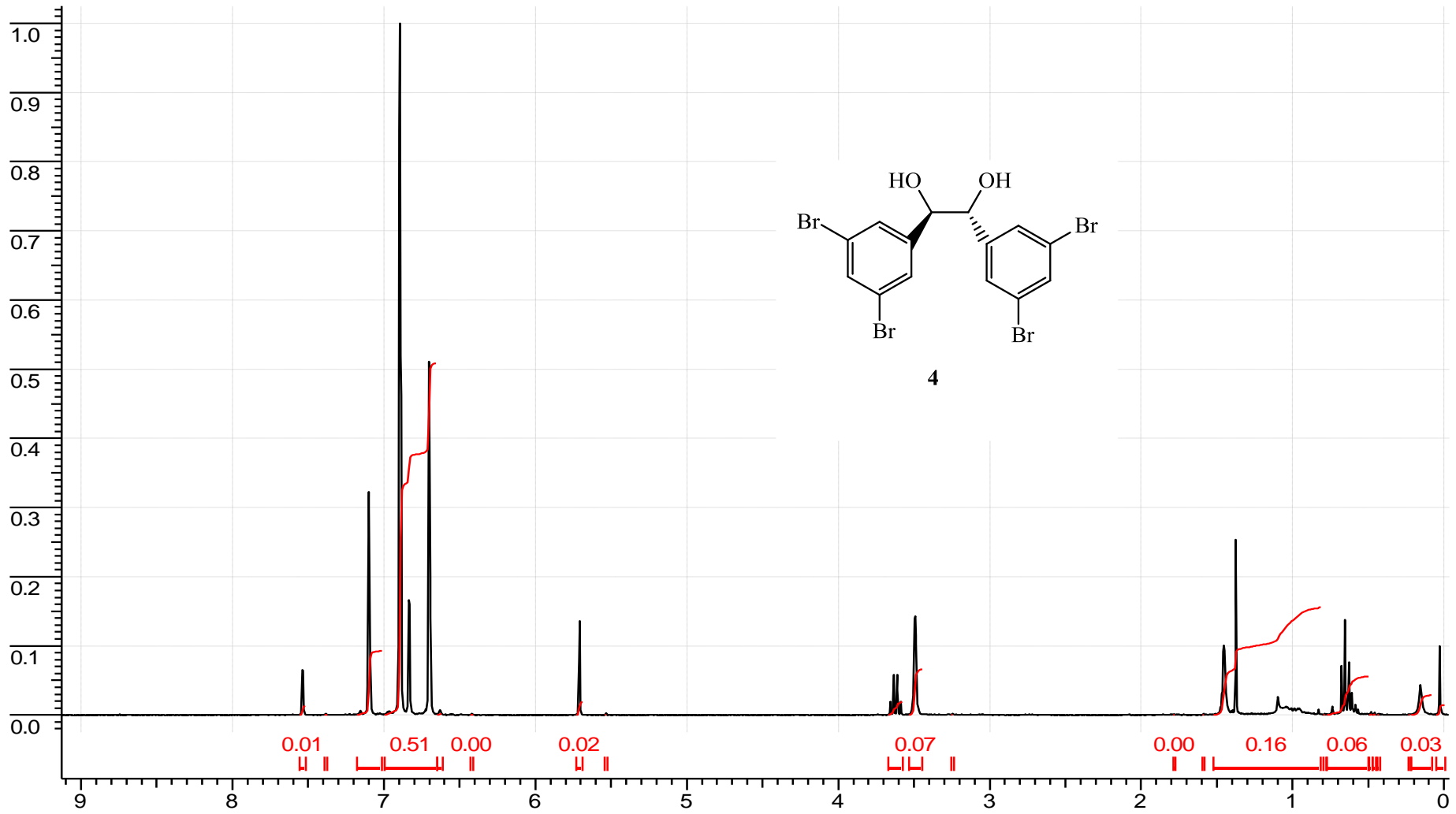
Ek Şekil 5. (3) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



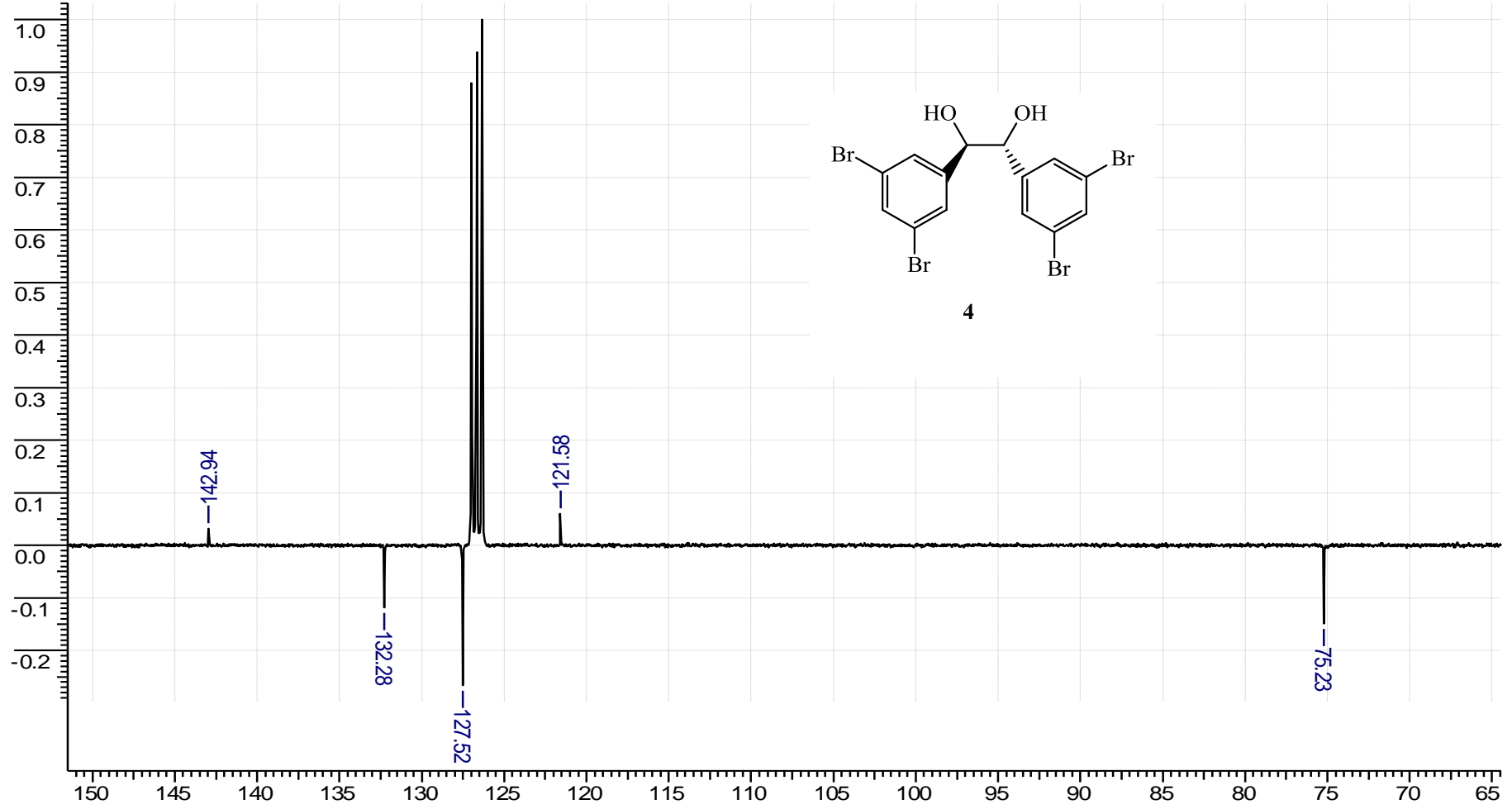
Ek Şekil 6. (**3**) bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu



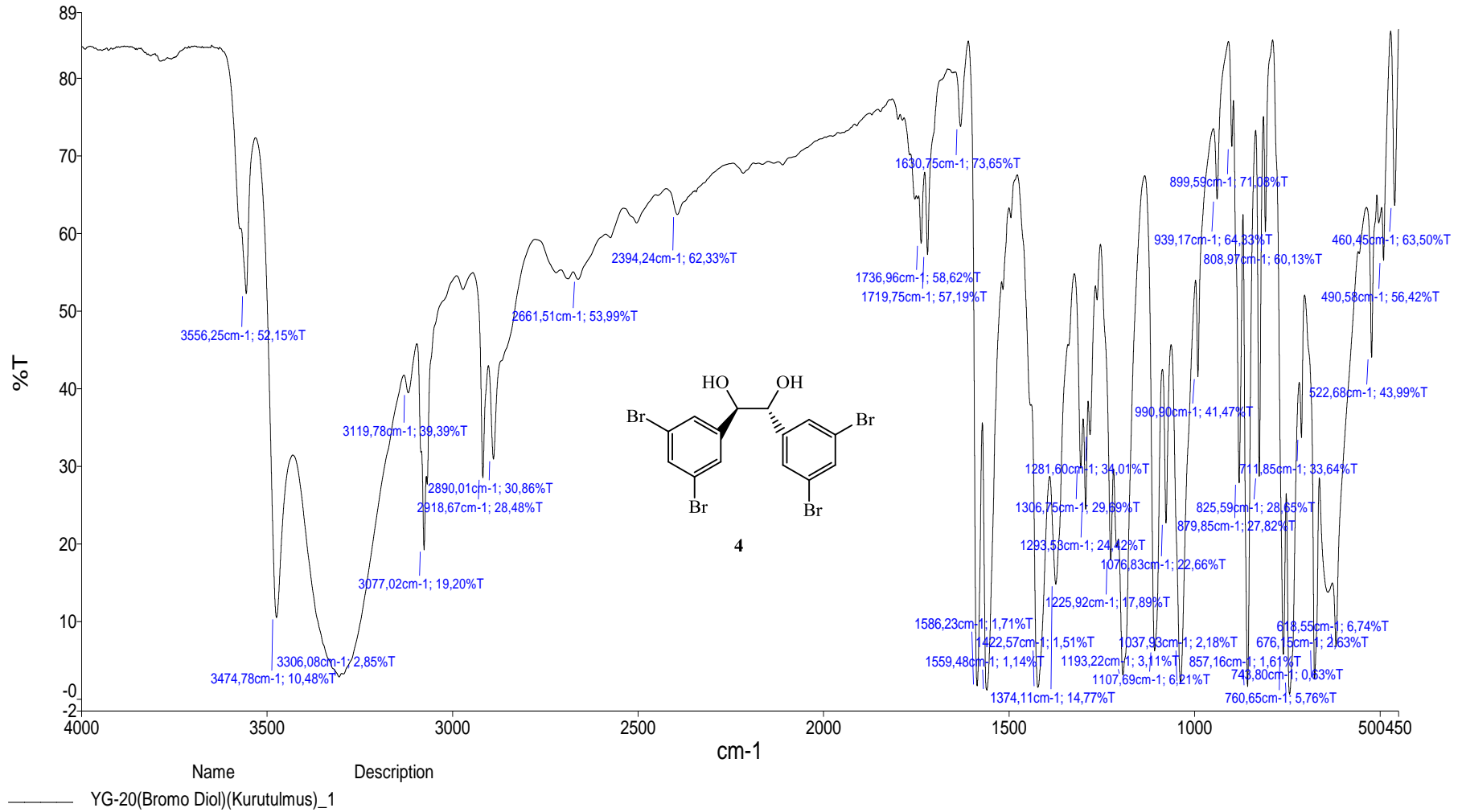
Ek Şekil 7. (3) bileşinin IR spektrumu



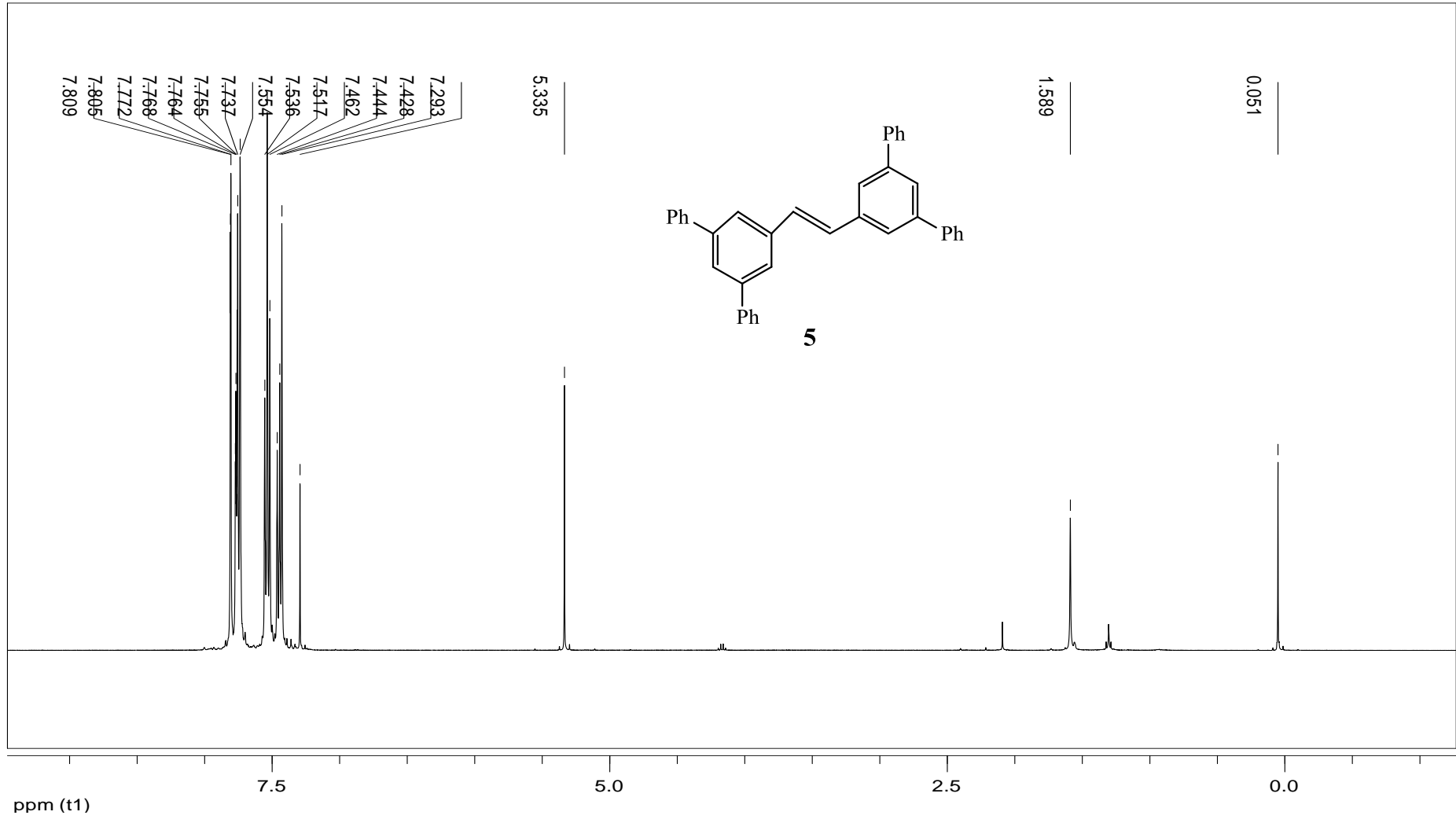
Ek Şekil 8. (**4**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



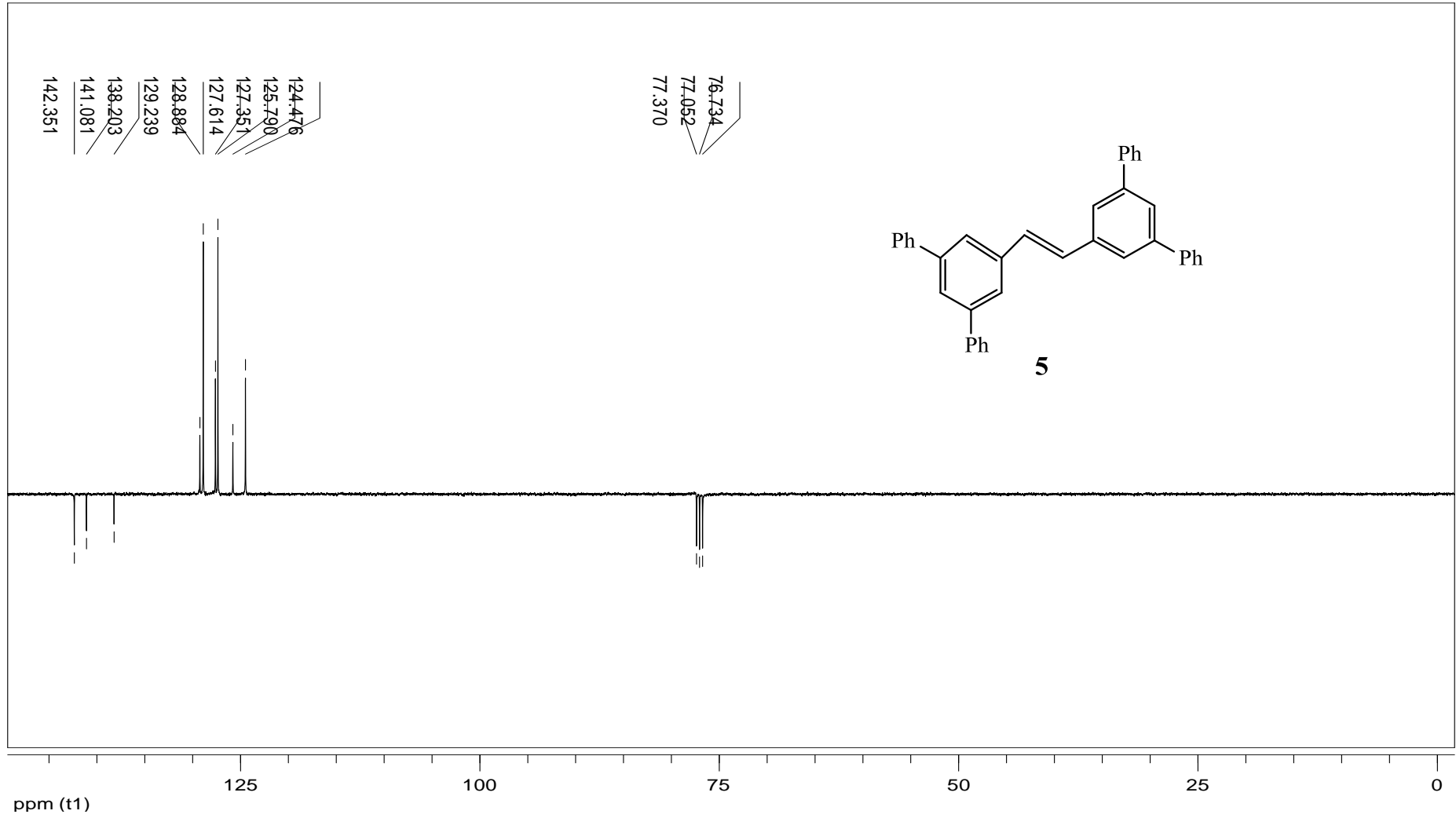
Ek Şekil 9. (4) bileşğinin ^{13}C -APT spektrumu



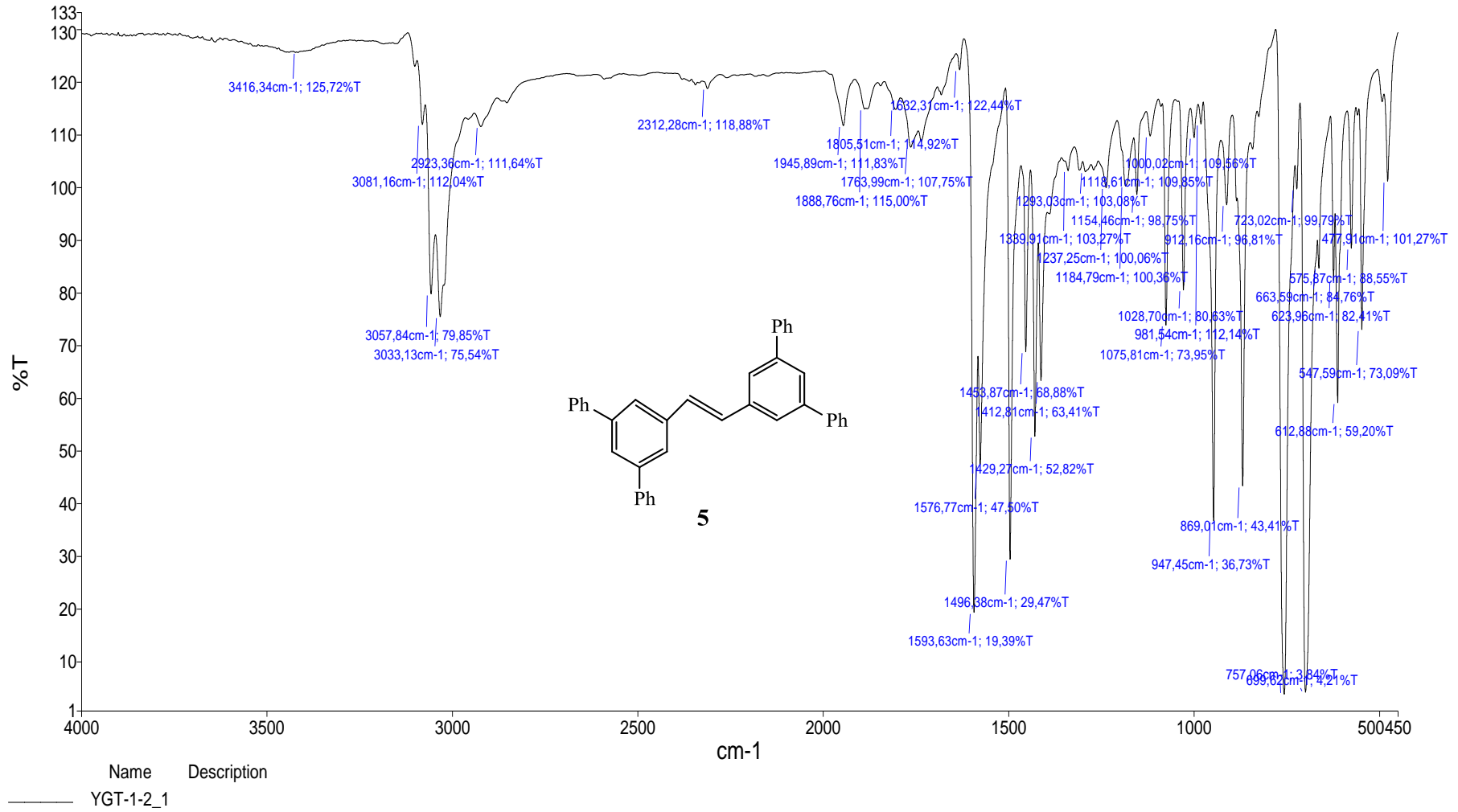
Ek Şekil 10. (4) bileşiğinin IR spektrumu



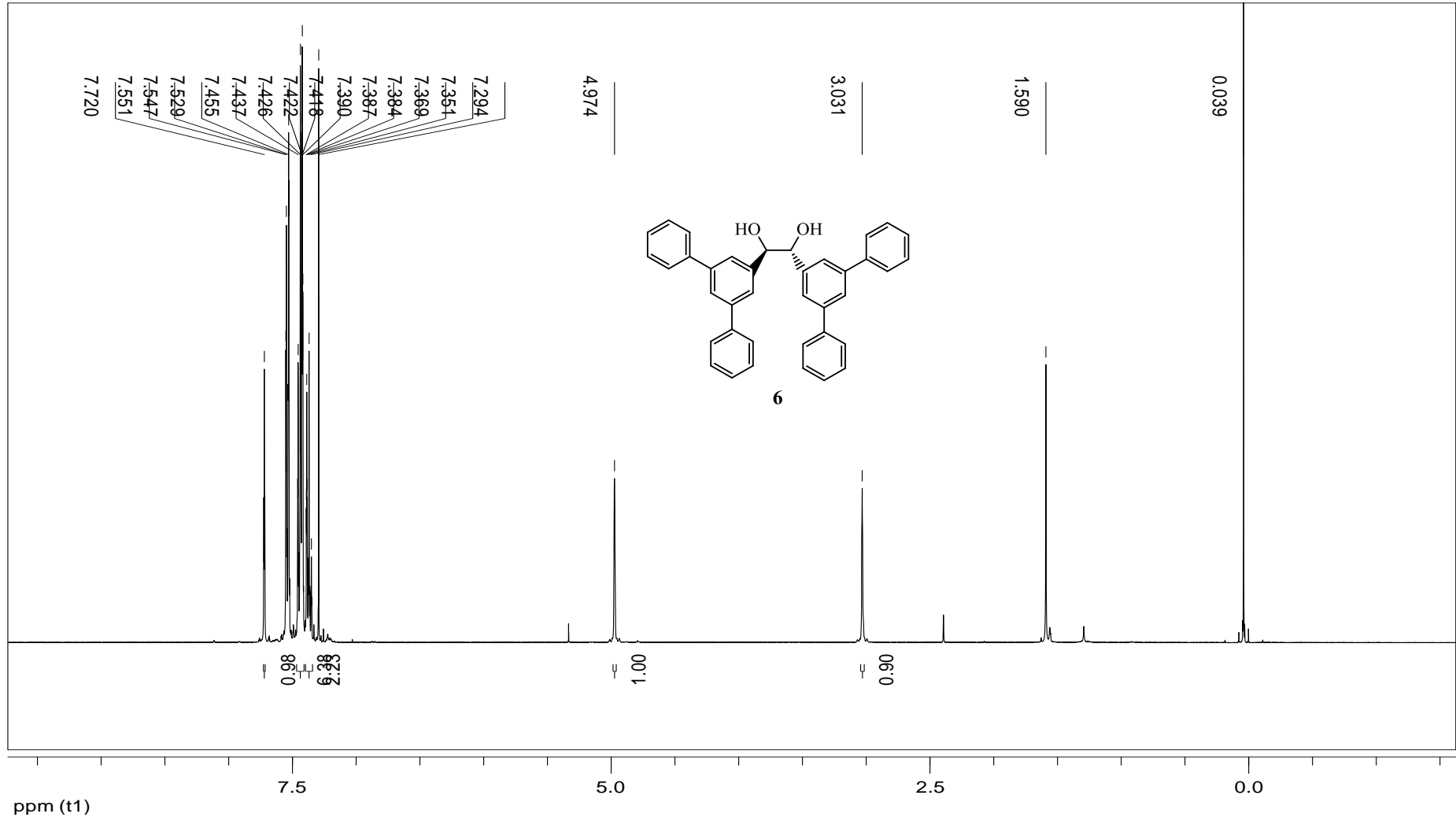
Ek Şekil 11. (**5**) bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



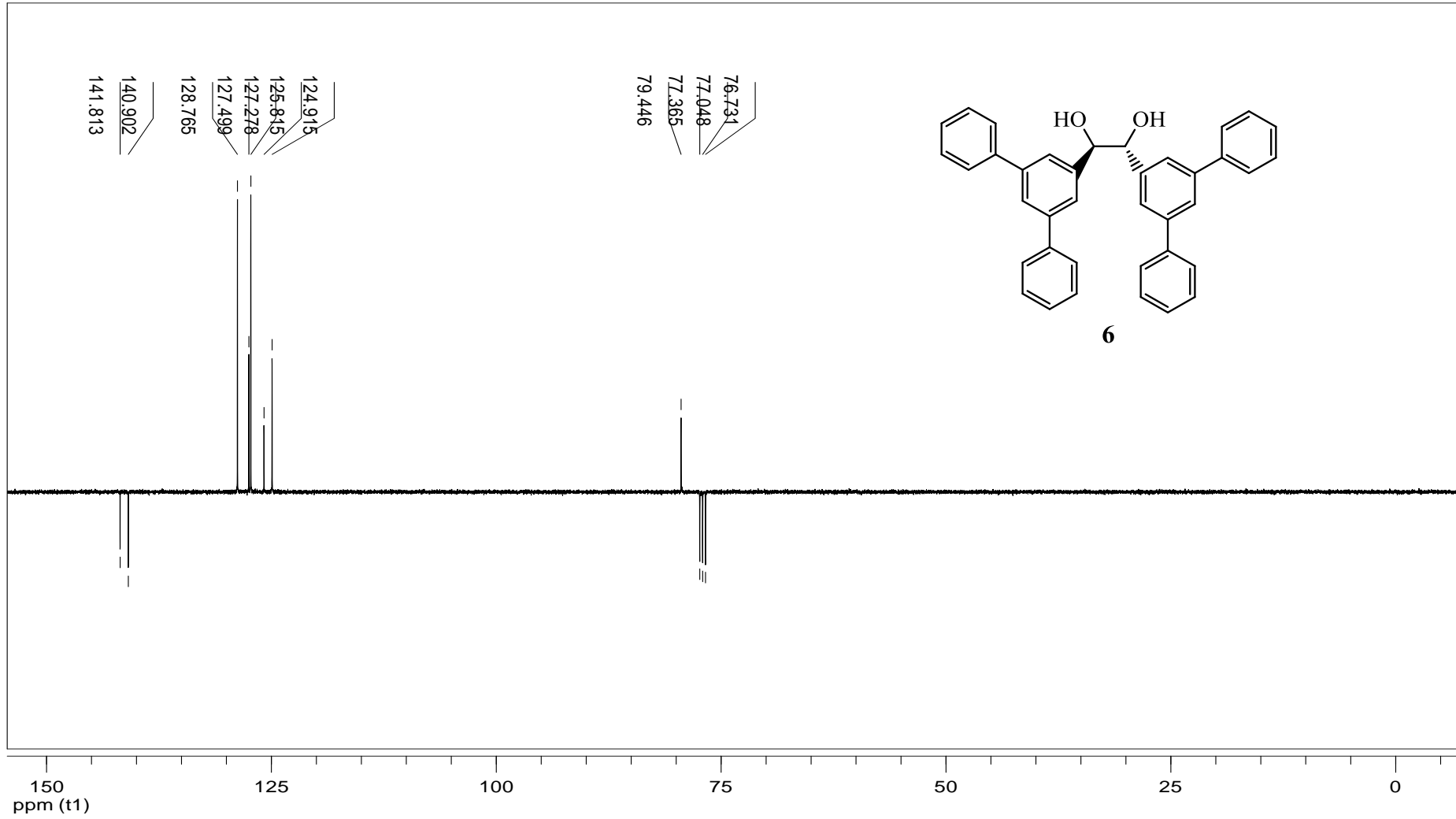
Ek Şekil 12. (**5**) bileşiminin ^{13}C -APT spektrumu



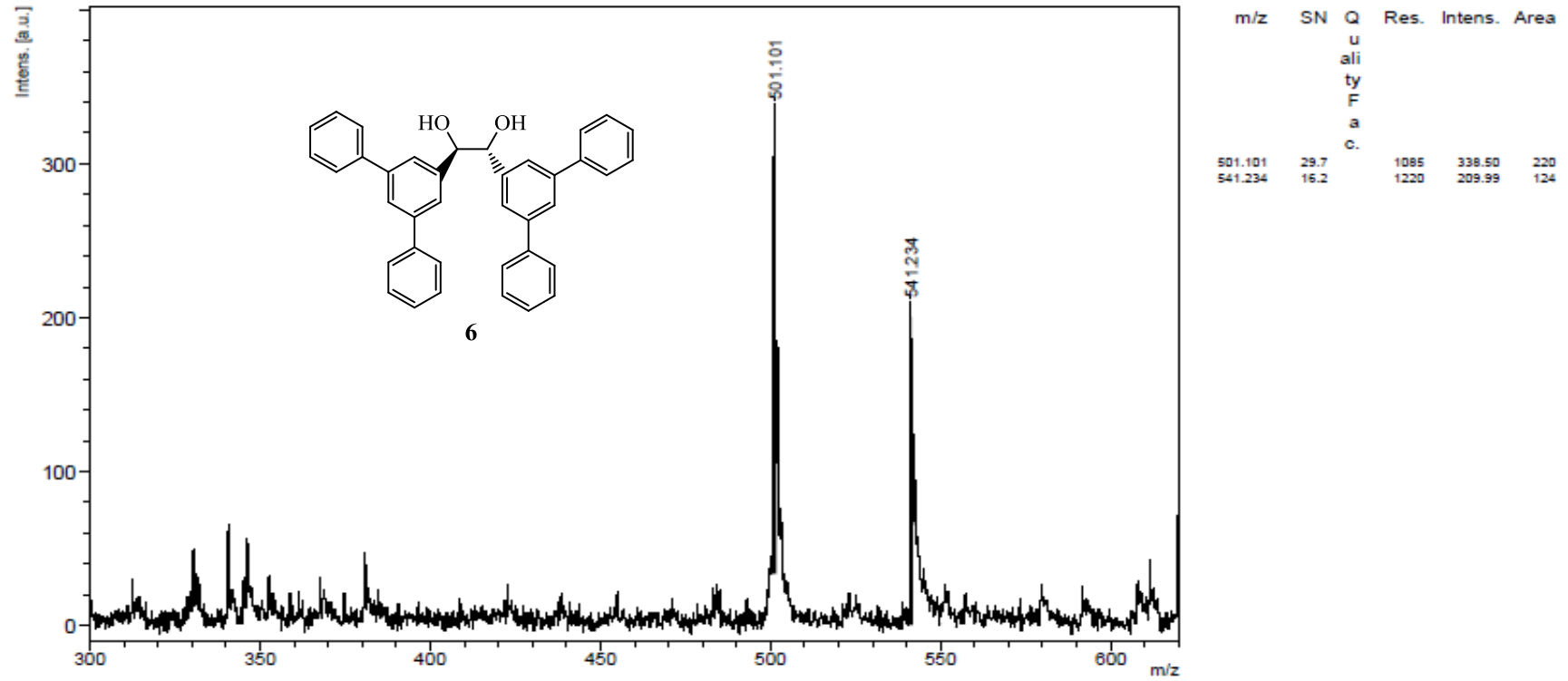
Ek Şekil 13. (5) bileşiğinin IR spektrumu



Ek Şekil 14. (6) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Ek Şekil 15. (**6**) bileşğinin ^{13}C -APT spektrumu



Date of Acquisition 2013-07-31T14:59:36.000

File Name D:\Data\bosut\YGT-2_DHB\0_D212

Performed by

Date / Sign

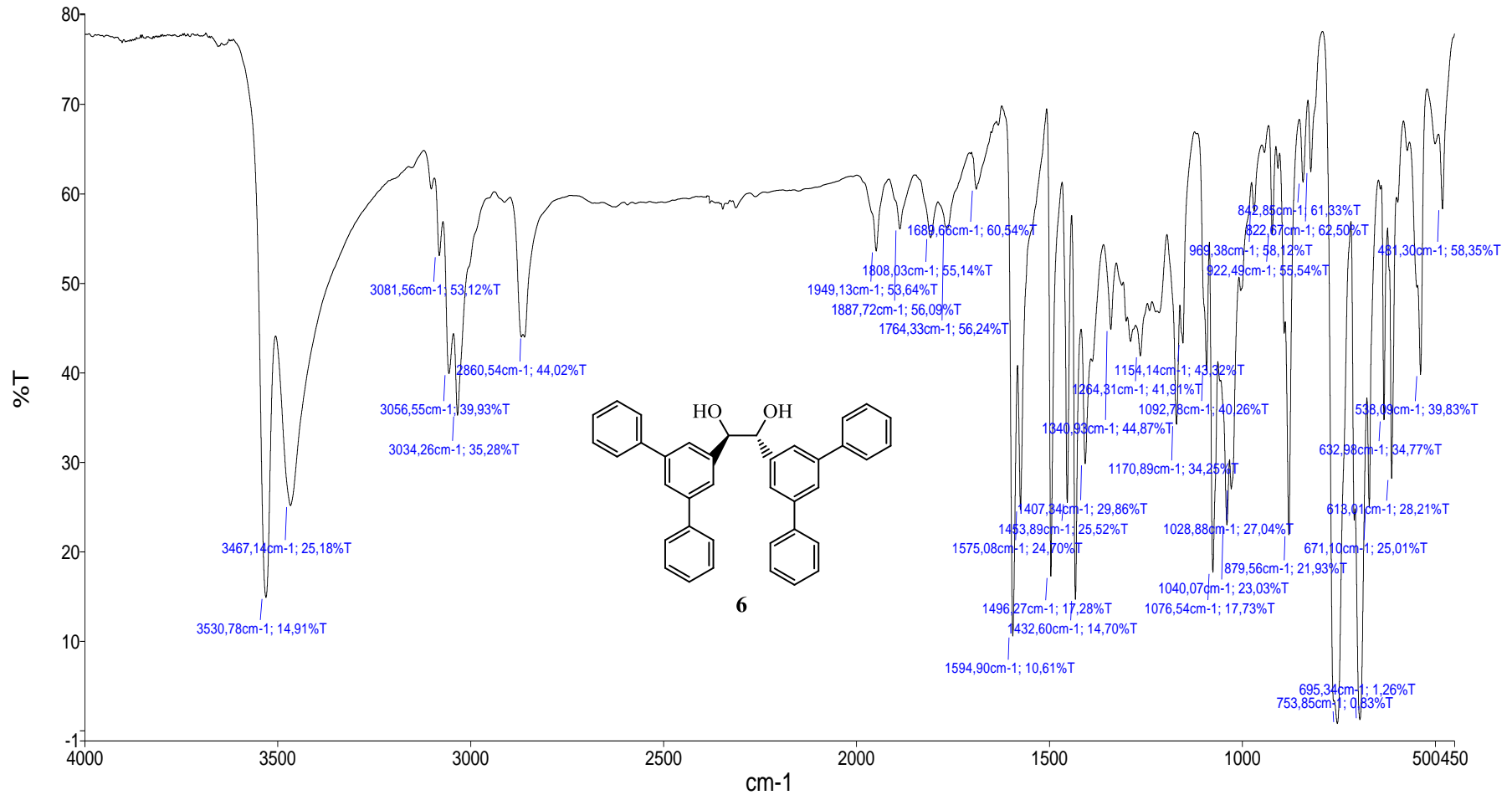
Viewed by

Date / Sign



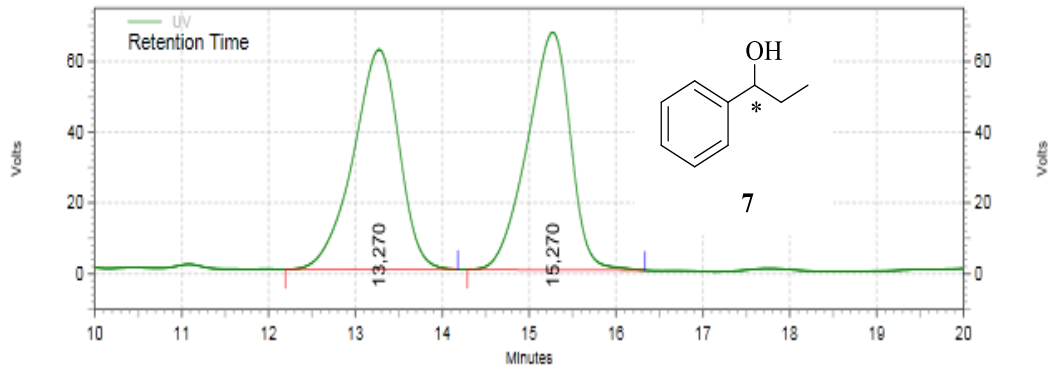
BRUKER
DALTONICS®
printed:7/31/2013 2:59:56 PM

Ek Şekil 16. (6) bileşiğinin kütle spektrumu



Name Description
 YGT-2-2_1

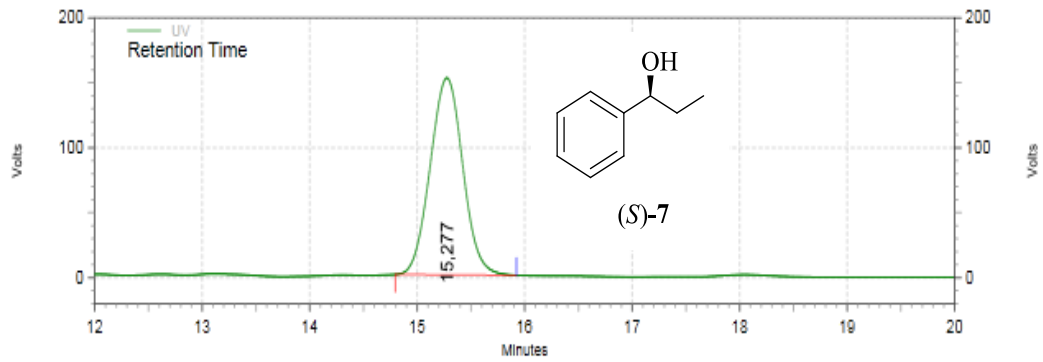
Ek Şekil 17. (6) bileşiğinin IR spektrumu



UV Results

Retention Time	Area Percent
13,270	49,689
15,270	50,311
Totals	100,000

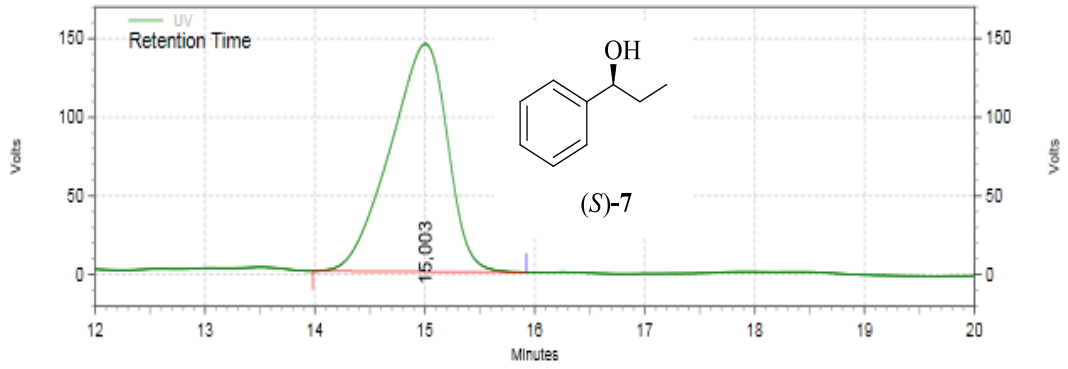
Ek Şekil 18. (7) bileşiminin (rasemik) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area %
15,277	100,00
Totals	100,00

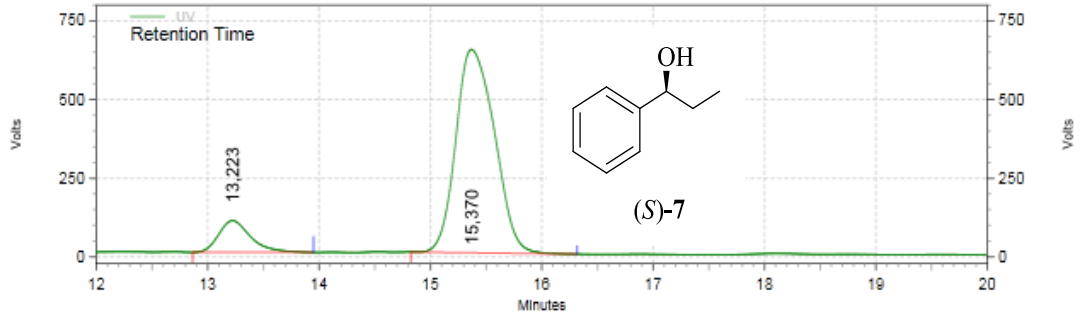
Ek Şekil 19. (7) bileşiminin (ligand 4 katalizörlüğünde diklorometan çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area %
15,003	100,00
Totals	
	100,00

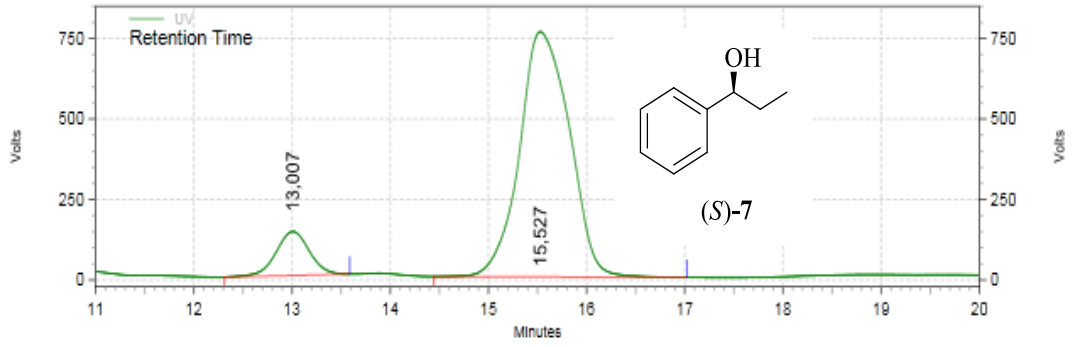
Ek Şekil 20. (7) bileşiğinin (ligand 4 katalizörlüğünde toluen çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area %
13,223	11,40
15,370	88,60
Totals	
	100,00

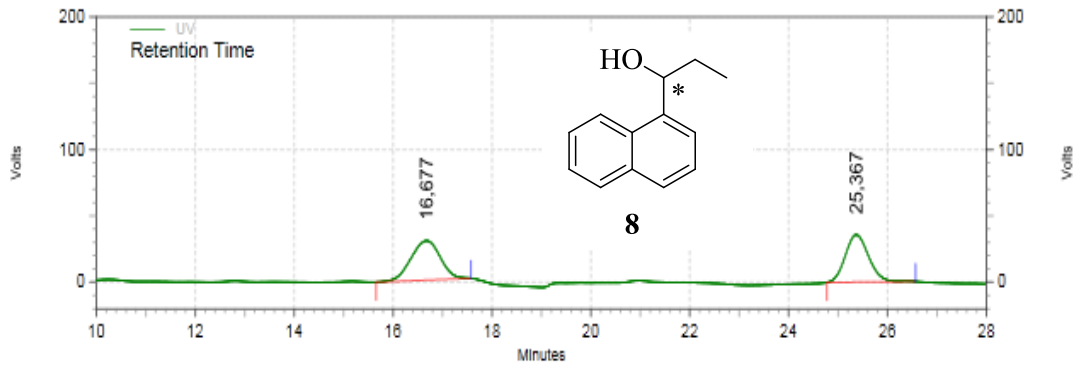
Ek Şekil 21. (7) bileşiğinin (ligand 6 katalizörlüğünde diklorometan çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area %
13,007	10,67
15,527	89,33
Totals	100,00

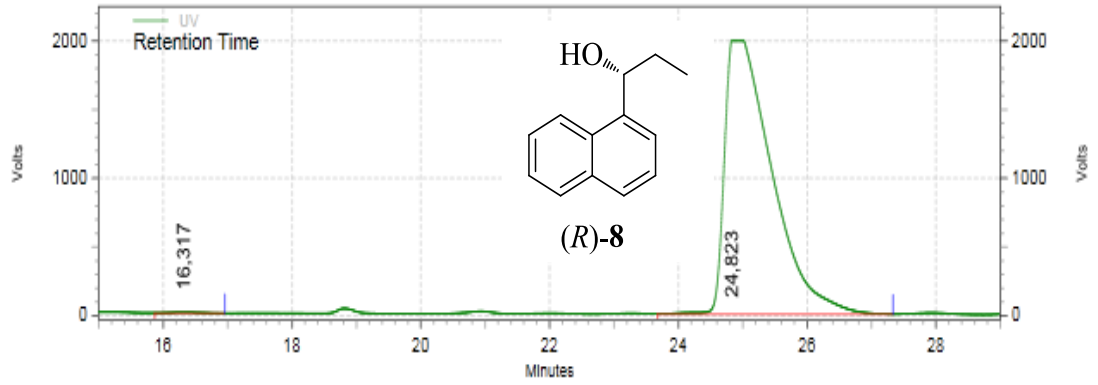
Ek Şekil 22. (7) bileşiğinin (ligand 6 katalizörlüğünde toluen çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area %
16,677	51,10
25,367	48,90
Totals	100,00

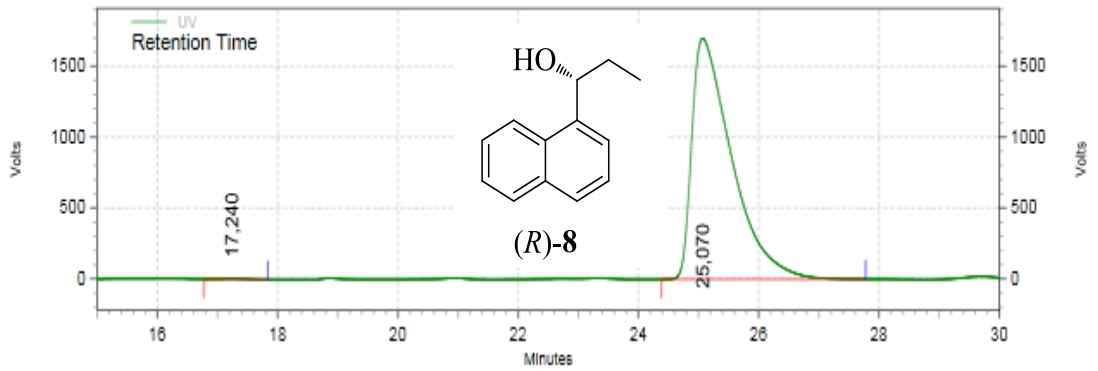
Ek Şekil 23. (8) bileşiğinin (rasemik) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area %
16,317	0,18
24,823	99,82
Totals	
	100,00

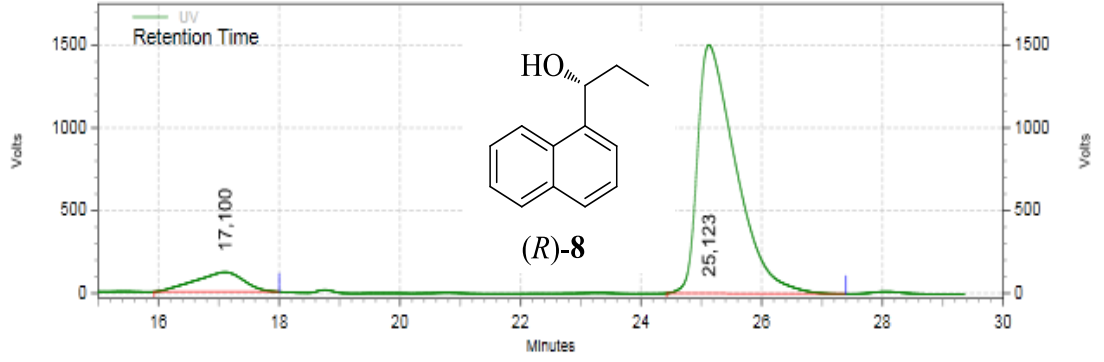
Ek Şekil 24. (8) bileşiğinin (ligand 6 katalizörlüğünde diklorometan çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area %
17,240	0,12
25,070	99,88
Totals	
	100,00

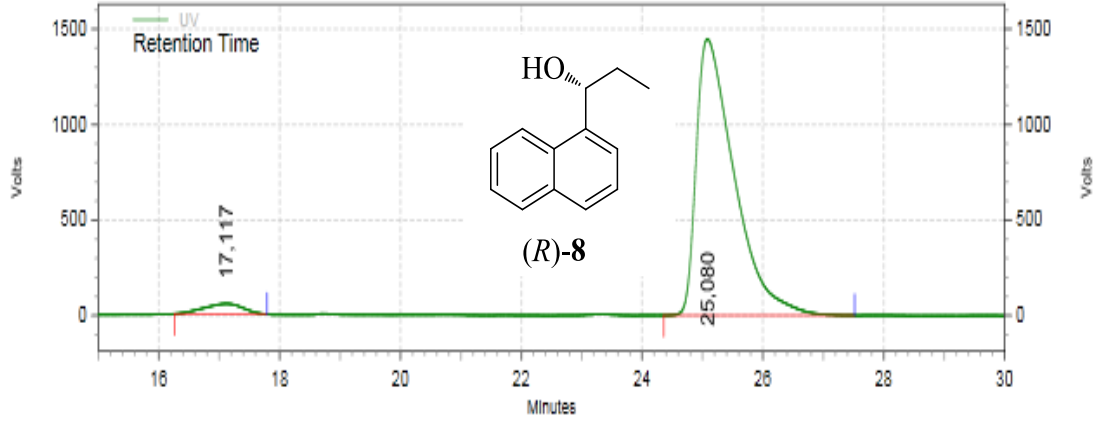
Ek Şekil 25. (8) bileşiğinin (ligand 6 katalizörlüğünde toluen çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area %
17,100	9,21
25,123	90,79
Totals	100,00

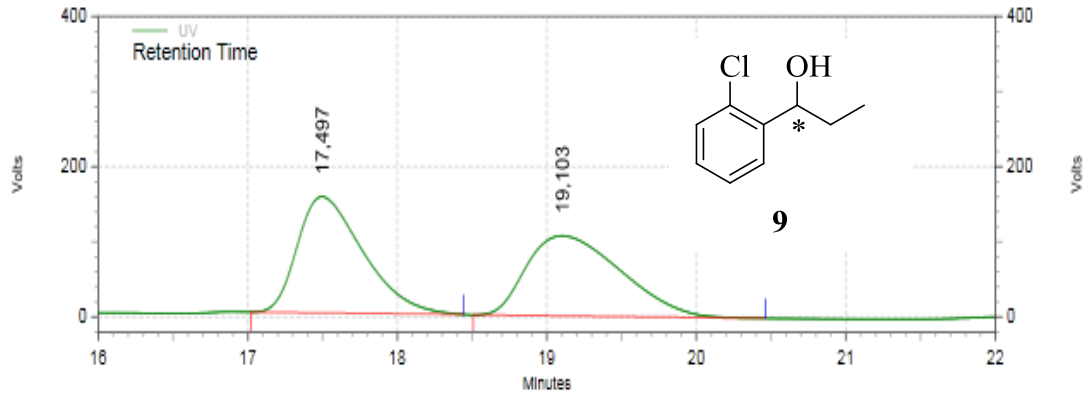
Ek Şekil 26. (8) bileşiğinin (ligand 4 katalizörlüğünde diklorometan çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area %
17,117	3,74
25,080	96,26
Totals	100,00

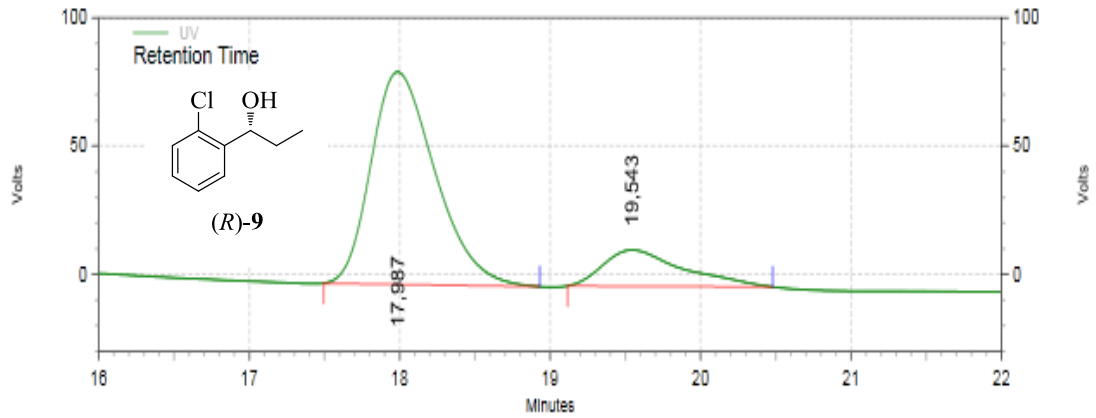
Ek Şekil 27. (8) bileşiğinin (ligand 4 katalizörlüğünde toluen çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area %
17,497	50,20
19,103	49,80
Totals	
	100,00

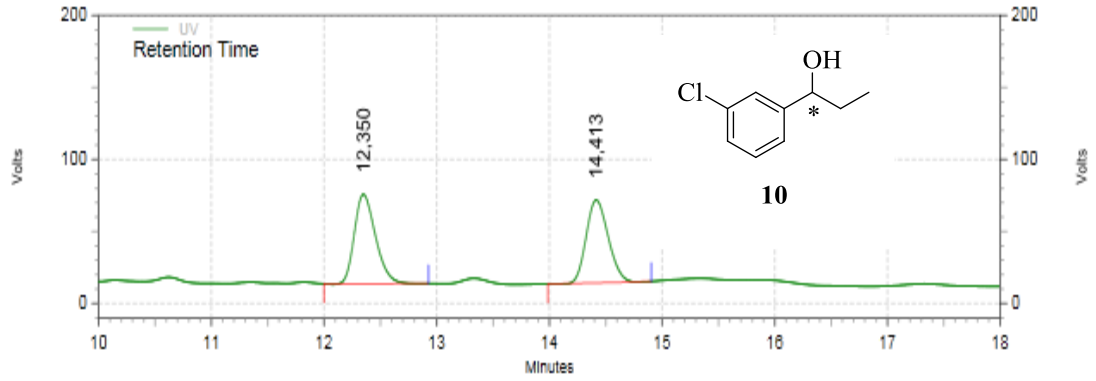
Ek Şekil 28. (9) bileşğinin (rasemik) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area %
17,987	82,55
19,543	17,45
Totals	
	100,00

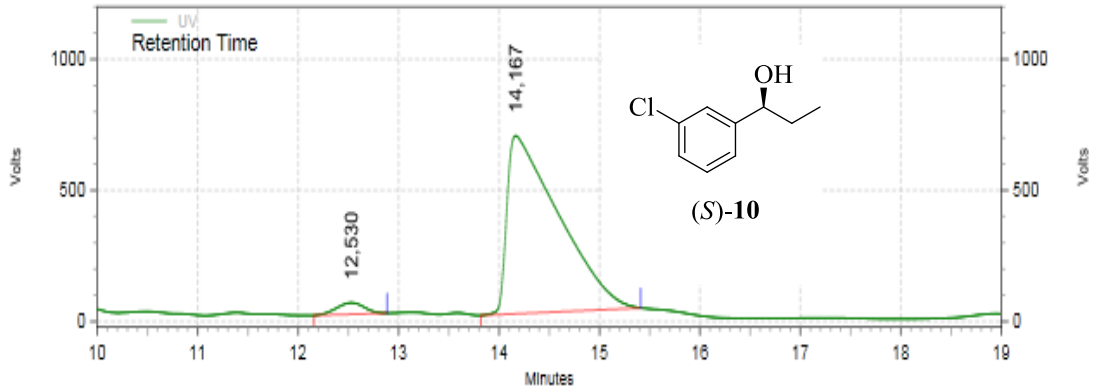
Ek Şekil 29. (9) bileşğinin (ligand 4 katalizörlüğünde diklorometan çözücüsünde 0 °C'de) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area %
12,350	51,00
14,413	49,00
Totals	
	100,00

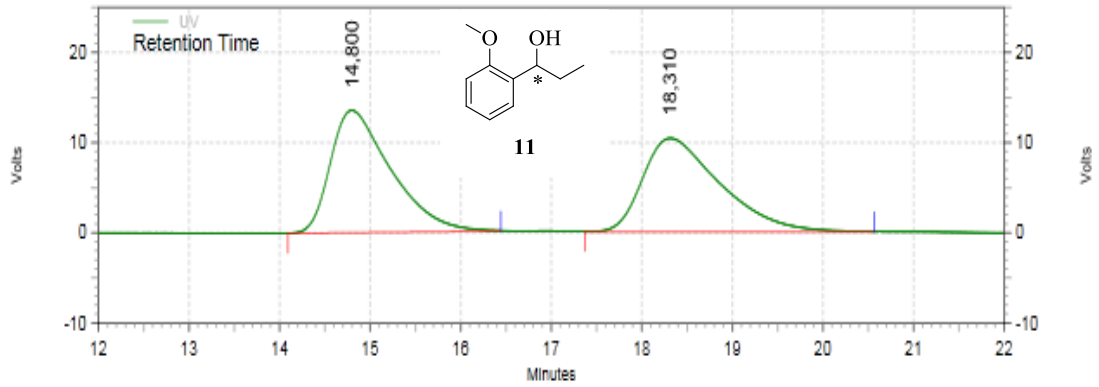
Ek Şekil 30. (10) bileşğinin (rasemik) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area %
12,530	3,34
14,167	96,66
Totals	
	100,00

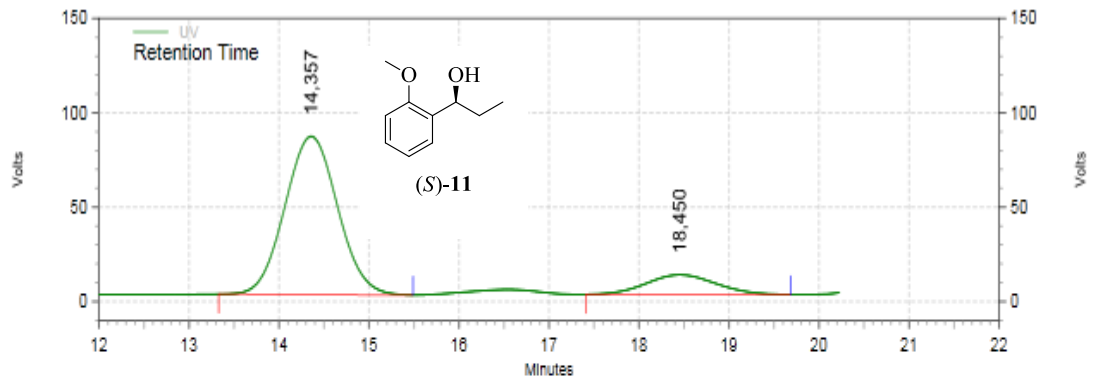
Ek Şekil 31. (10) bileşğinin (ligand 4 katalizörlüğünde diklorometan çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area %
14,800	50,68
18,310	49,32
Totals	100,00

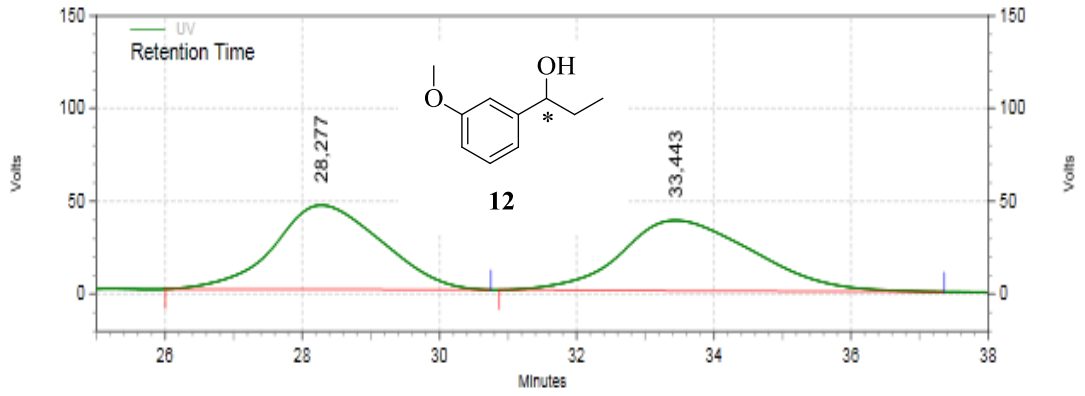
Ek Şekil 32. (11) bileşiğinin (rasemik) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area %
14,357	85,85
18,450	14,15
Totals	100,00

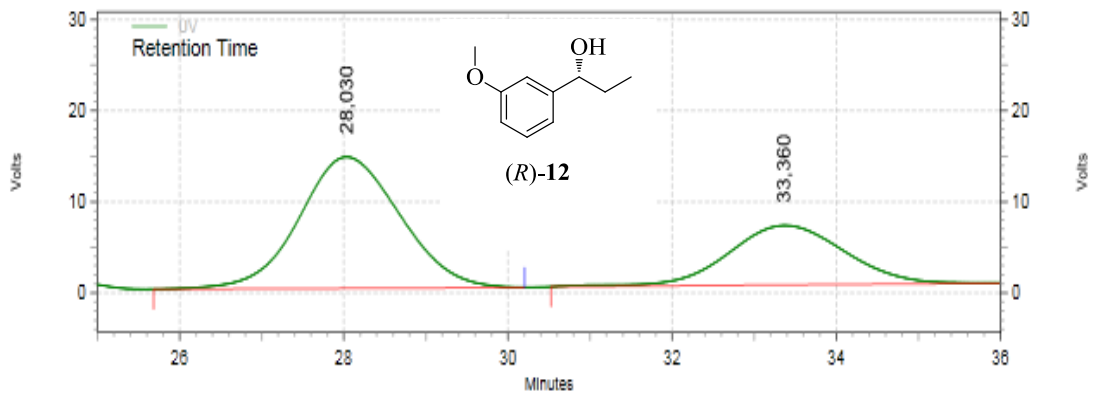
Ek Şekil 33. (11) bileşiğinin (ligand 4 katalizörlüğünde diklorometan çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area %
28,277	49,31
33,443	50,69
Totals	100,00

Ek Şekil 34. (12) bileşiğinin (rasemik) kiral HPLC kromotogramı



UV Results

Retention Time	Area %
28,030	65,77
33,360	34,23
Totals	100,00

Ek Şekil 35. (12) bileşiğinin (ligand 4 katalizörlüğünde toluen çözücüsünde) kiral HPLC kromotogramı