

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ KİRAL AMİNO ALKOL TÜREVLERİNİN HAZIRLANMASI
VE BORAN DİMETİL ORTAMINDA PROKİRAL KETONLARIN
ENANTİOSEÇİCİ İNDİRGENMESİNDE KATALİTİK OLARAK
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Murat AZİZOĞLU

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

DİYARBAKIR

Haziran 2012

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
DİYARBAKIR

Murat AZİZOĞLU tarafından yapılan “Yeni Kiral Amino Alkol Türevlerinin Hazırlanması ve Boran Dimetil Ortamında Prokiral Ketonların Enantioseçici İndirgenmesinde Katalitik Olarak Etkilerinin Araştırılması” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyesinin

Ünvanı Adı Soyadı

Başkan: Prof.Dr. Halil HOŞGÖREN

Üye : Doç.Dr. Yılmaz TURGUT (Danışman)

Üye : Doç.Dr. Veysel TOLAN

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 06/06/2012

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

/ /2012

Prof. Dr. Hamdi TEMEL

ENSTİTÜ MÜDÜRÜ

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Doç. Dr. Yılmaz TURGUT danışmanlığında yapılmıştır. Çalışmalarım esnasında hem laboratuvarında hem de ihtiyaç duyduğum her konuda bilgi ve deneyimlerini esirgemediği için kendilerine sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Diğer taraftan, her türlü bilgi ve tecrübelerini her zaman bizimle paylaşmayı bir görev sayan Anabilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN olmak üzere, aynı laboratuvarı paylaştığımız saygıdeğer hocalarıma ve çalışma arkadaşlarım Aslı ERDOĞAN ve Nevin ARSLAN'a, Uzm. Cezmi KAYAN'a, ayrıca Sevil ŞEKER'e destek ve yardımlarından ötürü teşekkür ediyorum.

Bu çalışmaya laboratuvar imkânı sağlayan Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Dekanlığına ve bu teze emeği geçen tüm Fen Fakültesi çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu çalışmaya **110-T-809** no'lu proje adı altında maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a, **10-FF-120** no'lu proje ve **12-FF-62** no'lu NMR Laboratuvarı Destek Projesi ile destek sağlayan Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Bugüne kadar her zaman beni destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen aileme, emeklerinin karşılığını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim anneme ve yüksek öğrenim görmeyi borçlu olduğum babama özellikle teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
ÇİZELGE LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
EK LİSTESİ.....	XI
KISALTMA ve SİMGELER.....	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	5
2.1. Peptid Bağı ve Amitlerin Biyolojik Önemi.....	5
2.2. Hidroksi Aromatik Amitlerin Hidroksi Aromatik Asitlerden Hazırlanması	6
2.3. İndirgeyici Reaktifler ve Kiral Oxazaborolidin Türevi Katalizörler.....	7
2.3.1. Modifiye Kiral Lityum Alüminyum Hidrür Reaktifleri.....	9
2.3.2. Modifiyer Olarak Kiral Alkoller.....	9
2.3.3. Kiral Amino Alkoller.....	10
2.3.4. Kiral Diaminler.....	11
2.3.5. Modifiye Kiral Borhidrür Reaktifleri.....	11
2.3.6. Modifiye Kiral Boranlar.....	12
2.3.7. Geçiş Metal Katalizli İndirgenmeler.....	15
2.4. Asimetrik Sentez ve Oxazaborolidinler.....	15
2.4.1. C=N Bağlarının Asimetrik İndirgenmesi.....	15
2.4.2. Aldehitlere Asimetrik Dietilçinko Katılması.....	16
2.4.3. Asimetrik Diels-Alder Reaksiyonu.....	17
2.4.4. Katalitik Asimetrik Hidroborasyon.....	18
2.4.5. Enzimatik İndirgenmeler.....	21

2.5.	Karbonil Gruplarının Stereoseçimli İndirgenmeleri.....	21
2.5.1.	Enantiyoseçimlilik.....	21
2.5.2.	Prokirallık.....	23
2.6.	Asimetrik Katalizörler Olarak Oxazaborolidinler.....	24
2.6.1.	Katalitik Enantioseçici CBS İndirgenmesinin Gelişimi.....	29
2.6.2.	Oxazaborolidinlere Mekanistik Yaklaşımlar.....	32
2.6.3.	CBS İndirgenmesinin Optimizasyon Çalışmaları.....	35
2.6.3.1.	Oxazaborolidin Halka Sistemindeki Varyasyonlar.....	35
2.6.3.2.	Karbinol Süstitüentlerinin Değişmesi.....	37
2.6.3.3.	Heterohalkadaki Bor Atomunun Süstitüent Değişimi.....	38
2.6.3.4.	İndirgeyici Reaktifin Oranı.....	39
2.6.4.	Oxazaborolidin Katalizli İndirgenmenin Kapsamı.....	40
2.7.	Bir Kiral Karbon İçeren Karbonil Türevlerinin İndirgenmesinde Seçicilik	56
2.8.	Biyolojik Aktif Bileşiklerin Sentezi.....	68
3.	MATERYAL ve METOT.....	73
4.	BULGULAR VE TARTIŞMA.....	75
4.1.	Ligandların Sentezi ve Spektroskopik Veriler.....	75
4.1.1.	6-hidroksi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-hidroksi-1-feniletıl]siklohekza-1,5-dien-1- karboksiamit (1).....	75
4.1.2.	6-hidroksi- <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-yl]siklohekza-1,5-dien-1- karboksiamit (2).....	75
4.1.3.	6-hidroksi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidroksi-1,2-difeniletıl]siklohekza-1,5-dien-1- karboksiamit (3).....	76
4.1.4.	6-hidroksi- <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-hidroksi-3-metil-1,1-difenilbütan-2yl]siklohekza-1,5-dien- 1-karboksiamit (4).....	76
4.1.5.	6-hidroksi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-hidroksi-1,2,2-trifeniletıl]siklohekza-1,5-dien-1- karboksiamit (5).....	77
4.1.6.	6-hidroksi- <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-hidroksi-1,1,3-trifenilpropan-2-yl]siklohekza-1,5-dien-1- karboksiamit (6).....	77

4.1.7.	6-Hidroksi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroksi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-yl]siklohekza-1,5-dien-1-karboksiamit (7).....	78
4.2.	Prokiral Ketonların Tipik Asimetrik İndirgenme Yöntemi.....	79
5.	SONUÇ ve ÖNERİLER	81
5.1.	β -Hidroksi Amitlerin Hazırlanması.....	81
5.2.	Prokiral Ketonların Asimetrik İndirgenme Çalışmaları.....	83
5.2.1.	Ligand Yapısı ve Tipi.....	85
5.2.2.	Boran Kaynağı.....	86
5.2.3.	Katalizör Miktarı.....	87
5.2.4.	Sıcaklık ve Çözücü Etkisi.....	88
5.2.5.	Keton Türevlerinin ve Hazırlanan Katalizörlerin Elektronik Yapısı vb. Faktörlerin Enantioseçimlilik Üzerindeki Etkileri.....	90
5.3.	Sonuç ve Öneriler.....	98
6.	KAYNAKLAR	99
	EKLER	125
	ÖZGEÇMİŞ	143

ÖZET

YENİ KİRAL AMİNO ALKOL TÜREVLERİNİN HAZIRLANMASI VE BORANDİMETİL ORTAMINDA PROKİRAL KETONLARIN ENANTİOSEÇİCİ İNDİRGENMESİNDE KATALİTİK OLARAK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Murat AZİZOĞLU

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

2012

Organik bileşiklerin enantiyoseçimli sentezi günümüz araştırmacılarının en önemli uğraş alanlarından biridir. Sentetik kiral moleküllerin tek enantiyomer hali ilaç uygulamalarında, optik ve elektronik aletlerde, yeni özellikler taşıyan polimerlerin bileşeni olarak ve biyolojik fonksiyonlu prob olmak üzere geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu nedenle kiral organik bileşiklerin tek enantiyomerik formları veya yüksek enantiyomerik saflıktaki karışımlarının sentezi organik kimyanın ilgi çekici konularından biridir. Prokiral ketonların enantiyomerikçe zengin sekonder alkollere indirgenmesi sentetik organik kimya'da oldukça önemli bir dönüşümdür.

Bu çalışmada salisilik asidin asit grubu önce tiyonil klorür ile asit klorürüne dönüştürülerek daha aktive edilmiş ve daha sonra stereojenik merkezde alifatik ve aromatik gruplar içeren kiral amino alkollerle etkileştirilerek toplam 7 adet çok koordinasyonlu yeni β -hidroksi amit türevi ligandlar sentezlendi. Sentezlenen ligandlar THF ortamında $BH_3.Me_2S$ ile etkileştirilerek boran kompleksleri hazırlandı. Hazırlanan bu ligandlar katalizör olarak, 11 adet prokiral ketonun enantiyoseçimli indirgenmelerinde, elektronik ve sterik açıdan katalitik etkileri araştırıldı.

Anahtar Kelimeler: Enantiyoseçimli İndirgenme, β -hidroksi Amitler, Prokiral Ketonlar, $BH_3.Me_2S$.

ABSTRACT

THE PREPARATION OF NEW CHIRAL AMINO ALCOHOLS DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR CATALYTIC ACTIVITY IN ENANTIOSELECTIVE BORANE REDUCTION OF PROCHIRAL KETONES

MSc THESIS

Murat AZIZOGLU

DEPARTMENT OF CHEMISTRY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
UNIVERSITY OF DICLE

2012

Enantioselective synthesis of organic compounds is one of the major interests of most researchers. Single enantiomer form of synthetic chiral molecules has a wide application field such as pharmaceuticals, optical and electronic devices, as a component of polymers with new features and as probe with biological function. Therefore, synthesis of a single enantiomeric form of chiral organic compounds or mixtures of high enantiomeric purity is one of the interesting subjects of organic chemistry. Reduction of prochiral ketones to enantiomerically enriched secondary alcohols is a significant transformation in synthetic organic chemistry.

In this study, first, acid group of salicylic acid is activated by thionyl chloride to give acid chloride and then totally 7 multi coordinated new β -hydroxy amide derivative ligands synthesized by reacting the acid chlorides with chiral amino alcohols having aliphatic and aromatic groups at their stereogenic centers. Their borane complexes were prepared in appropriate THF medium by reacting the ligands with $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$. Catalytic activities of these ligands were evaluated in enantioselective reduction of various prochiral ketones depending on electronic and steric effects.

Key Words: Enantioselective reduction, β -hydroxy amides, Prochiral ketones, $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$.

ÇİZELGE LİSTESİ

<u>Çizelge No</u>		<u>Sayfa No</u>
Çizelge 1.1.	Sentezlenen Amitlerin Molekül Yapıları ve IUPAC Adları	4
Çizelge 2.1.	Ketoksimlerin İndirgenmesinden Elde Edilen Sonuçlar(Itsuno ve ark.1987)	26
Çizelge 2.2.	Ketonların Asimetrik İndirgenmesinde Kullanılmış Oxazaborolidin Katalizörleri	28
Çizelge 2.3.	Ketonların 53 Katalizli CBS İndirgenmesi	31
Çizelge 2.4.	Bisiklik Oxazaborolidin Katalizörler ile Asetofenonun Enantioseçimli İndirgenmesi	36
Çizelge 2.5.	Karbinol Merkezindeki R' Sübstitüentin Enantiyoseçimlilik Üzerine Etkisi	38
Çizelge 2.6.	CBS Katalizörlerinde Bor Sübstitüentleri	39
Çizelge 2.7.	Katalizör Olarak 62b İndirgeyici Reaktif İle $BH_3.S(CH_3)_2$ Kullanılarak Asetofenonun Enantiyoseçimli İndirgenme Koşulları	42
Çizelge 2.8.	Oxazaborolidin 73 ile Ketonların Asimetrik Boran İndirgenmesi	47
Çizelge 2.9.	Basavaiah ve ark. 'nın (2007) Elde Ettikleri İkincil Alkollerin Verimleri ve Enantiyomerik Saflıkları	51
Çizelge 2.10.	Korenaga ve ark. 'nın (2007) Elde Ettiği Asimetrik İndirgenme Sonuçları	53
Çizelge 2.11.	Aromatik Ketonların Enantiyoseçimli İndirgenmesi	54
Çizelge 2.12.	Farklı Koşullarda Ketonun Asimetrik Boran İndirgenmesi	55
Çizelge 2.13.	α -Alkoksî Ketonların İndirgenmesinde Diastereoseçicilik	62
Çizelge 2.14.	Konjuge Keton 142 'nin İndirgenmesinde Diastereoseçicilik	67
Çizelge 5.1.	Amit 7 Kullanılarak Asetofenonun Enantiyoseçimli İndirgenmesinde Katalizör Miktarı Optimizasyonu	88
Çizelge 5.2.	Amit 7 Kullanılarak Asetofenonun Enantiyoseçici İndirgenmesinde Çözücü ve Sıcaklık Optimizasyonu	90
Çizelge 5.3.	İndirgenme Ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve Kiral Amit 1 Kullanılarak Elektronik ve Sterik Faktörlerin Asimetrik İndirgenme Üzerindeki Etkileri	91
Çizelge 5.4.	İndirgenme Ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve Kiral Amit 2 Kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantiyoseçici İndirgenmeleri	92

Çizelge 5.5.	İndirgenme Ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve Kiral Amit 3 Kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantioseçici İndirgenmeleri	93
Çizelge 5.6.	İndirgenme Ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve Kiral Amit 4 Kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantioseçici İndirgenmeleri	94
Çizelge 5.7.	İndirgenme Ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve Kiral Amit 5 Kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantioseçici İndirgenmeleri	95
Çizelge 5.8.	İndirgenme Ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve Kiral Amit 6 Kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantioseçici İndirgenmeleri	96
Çizelge 5.9.	İndirgenme Ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve Kiral Amit 7 Kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantioseçici İndirgenmeleri	97

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>		<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.2.	Farklı Kokan İki Enantiomer (+) ve (-) Carvon	2
Şekil 1.3.	Optikçe Aktif β Bloker İlaçların Hazırlanmasında Kullanılan Enantiyoseçimli Tepkime	3
Şekil 2.1.	Fonksiyonel Grubun Önemi Açısından Bir Amit Bağı İçeren En İyi İlaç Örneklerinden Bir Kaçı	5
Şekil 2.2.	Itsuno Tarafından Bildirilen Yüksek Enantioseçimli Keton İndirgenmesi	8
Şekil 2.28.	Itsuno Ve Çalışma Grubu Tarafından (1981) Yapılan Keton İndirgenmesi	25
Şekil 2.31.	CBS İndirgenme Prosedürü	27
Şekil 2.32.	Boran ile Oxazaborolidin Katalizli İndirgenme	29
Şekil 2.33.	Ketonların Enantioseçimli İndirgenmesi İçin Çok İyi Bir Oxazaborolidin Katalizörü	30
Şekil 2.34.	Corey ve ark.(1987) Tarafından Sentezlenen Enantioseçici Katalizör ve Ketonların CBS İndirgenmesi	30
Şekil 2.35.	Corey ve ark.(1987) Tarafından Oksazaborolidin 54 İle Ketonların Katalitik Enantioseçici İndirgenmesi İçin Önerilen Mekanizma	32
Şekil 2.37.	İndirgenmede Muhtemel Enantiyoseçimlilik Gösterilmesi	34
Şekil 2.38.	Çizelge 2.4'te Kullanılan Katalizörlerin İndirgenme Reaksiyonu	37
Şekil 2.40.	Balakrishnan ve ark. (2009) Tarafından Sentezlenen Ve Prokiral Ketonların Enantiyoseçimli İndirgenmesinde Kullanılan (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-Norefedrin Türevleri	41
Şekil 2.41.	Balakrishnan ve ark. nın (2009) Önerdiği Prokiral Keton İndirgenmesinde Oxazaborolidin Kompleksinin Geçiş Hali	42
Şekil 2.42.	Zhang ve ark.(2004) Tarafından Sentezlenen Piridin Prolinol Türevleri 64-67	43
Şekil 2.43.	Wang ve ark. nın (2009) Sentezledikleri Difenilamin-Bazlı <i>Bis</i> (B-Hidroksiamit) Ligandlar 68-71	44
Şekil 2.44.	Ligand 71' in İki Aşamalı Sentezi (Wang ve ark. 2009)	44
Şekil 2.45.	Du ve ark.(2008) nın Sentezledikleri Oxazaborolidinlerin Yapısı	46
Şekil 2.47.	Blay ve ark. (2005) Tarafından Sentezlenen Ligandlar	48
Şekil 2.48.	Cimarelli ve ark. 'nın (2010) Sentezledikleri Ligandlar	49
Şekil 2.49.	Basavaiah ve ark. (2007) Tarafından Sentezlenen Kiral Diamit Ligandlar	50

Şekil 2.50.	Katalizör Olarak Kiral Diamitler Kullanılarak Enantiyoseçimli İndirgenme	50
Şekil 2.51.	Moleküller Arası π - π İstiflenme Etkileşimi	52
Şekil 3.1.	Reaktifler ve Şartları	74
Şekil 4.1.	Prokiral Ketonların Enantiyoseçimli İndirgenme Reaksiyonu	79
Şekil 5.1.	Reaktifler ve Şartları	81
Şekil 5.2.	Corey ve Çalışma Arkadaşları(1998), Oxazaborolidin Katalizli Ketonların Asimetrik Boran İndirgenmeleriyle İlgili Önerdikleri Reaksiyon Mekanizması	84

EK LİSTESİ

Ek Listesi

Sayfa No

Ek 1. IR ve NMR Spektrumları

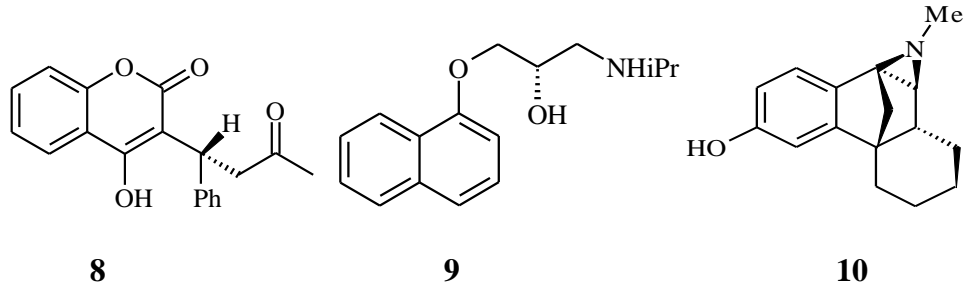
125

KISALTMA ve SİMGELER

AMP	:Adenozin monofosfat
ATP	:Adenozin trifosfat
BDMS (BH ₃ .Me ₂ S)	:Boran dimetil sülfür
CBS	:Corey-Bakshi-Shibata
DCC	:Disikloheksilkarbodiimid
DCM	:Diklorometan
DMF	:Dimetilformamid
EDC	:1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
ee	:Enantiyomerik Fazlalık
HOBt	:Hydroxybenzotriazole
HOBt-Cl	:1-hydroxy-5-chlorobenzotriazole
HPLC	:High-Performance Liquid Chromatography
Hz	:Hertz
IR	:İnfrared Spektroskopisi
IUPAC	:International Union of Pure and Applied Chemistry
LAH	:Lityumalüminyum hidrür
NADH	:Nikotinamid adenin dinükleotit
NMR	:Nükleer Magnetik Rezonans
<i>R_f</i>	:Alıkonma Faktörü
THF	:Tetrahidrofur
TLC	:Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)

1.GİRİŞ

Doğada birçok optikçe aktif bileşikler, enzimleri taklit ederek kiralite meydana getirir. Leucine, phenilalanin, trosin ve triptofan vb. α -amino asitlerin bazı enantiyomerleri farklı tat sergilerler. Bir aminoasidin, L-formu acımsı bir tat verirken D-formu tatlı olabilmektedir (Csuk ve Glanzer 1991). Doğada protein sentezinde L-enantiyomer kullanıldığı çok iyi bilinmektedir. Enantiyomerik ilaçların, farmakoloji, zirai ilaçlar, vitaminler vb. alanlar için kullanılmasının avantajlı olduğu uzun zamandan beri biliniyor. Bu gün artık sıvı kristallar ve geri dönüşümlü polimerler (biodegradable) gibi yeni materyallerin bir bileşeni olarak kullanılmaktadırlar (Morrison 1983). Ticari ilaçların yaklaşık %50'si kiral olmasına rağmen, piyasada mevcut ilaçların yarısından daha azı enantiyomerikçe saf halde bulunmaktadır. İki enantiyomerin farklı fizyolojik tepki gösterdiği bilinmektedir. (*S*)-warfarin **8** antikoagulan (anticoagulant) olarak (*R*)-enantiyomere göre altı kat daha aktiftir. (*S*)-propranolol **9** antihipertansif ve antiarhythmic olup kalp hastalıklarının iyileşmesinde kullanılırken, (*R*)-enantiyomer ise gebelik önleyici olarak kullanılır. Alkaloid (-)-levorphanol **10** güçlü narkotik analjezik iken, (+) enantiyomerin metil eter formu piyasada öksürük baskılayıcıdır (Fiaud ve Kagan 1969).

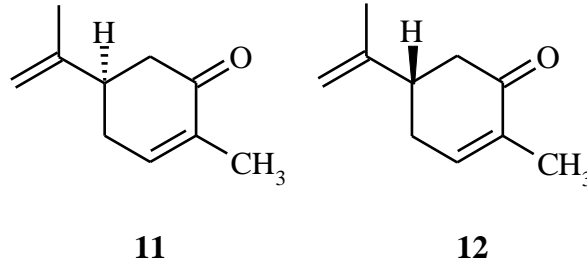


Şekil 1.1.

Kirallik; doğanın, temel fenomena ve yasalarını kaplayan bir olgudur. Kiral moleküller insanı etkileyen yollar dahil, pek çok farklı durum gösterirler. Örneğin; biyolojik aktif iki enantiyomer farklı çevrelerde farklı davranışlar gösterebilir. Doğada birçok optikçe aktif bileşik, enzimleri taklit ederek kiralite meydana getirir. Optikçe aktif molekülün iki formu arasında fiziksel farklılıklar görünmemesine rağmen, tek bir

fonksiyonel grubun uzaydaki farklı yönelimi molekülün özelliklerini oldukça değiştirmektedir.

Bir terpen olan Carvonun iki enantiyomeri farklı davranışlar göstermektedir. Örneğin (+)-Carvon **11** kimyon tohumu yağının ana bileşeni olup yağın karakteristik kokusundan sorumluyken; onun enantiyomeri olan (-)-Carvon **12**, nane yağının ana bileşenidir ve bunun karakteristik kokusunu verir (Şekil 1.2.). Carvon enantiyomerlerinin aynı şekilde kokmaması gerçeği bu bileşikleri algılayan burundaki algılayıcı kısımların da kiral olduğunu, uygun bir enantiyomerin kendine uygun bir kısma uyacağını göstermektedir (Friedman ve Miller 1971, Russel ve Hills 1971, Windholz 1976).



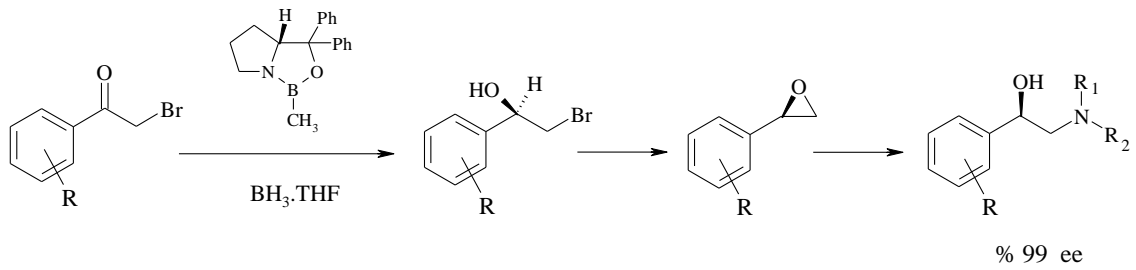
Şekil 1.2. Farklı kokan iki enantiomer (+) ve (-) Carvon

Prokiral ketonların enantiyomerce zengin optikçe aktif alkollere indirgenmesi organik kimyanın önemli asimetrik sentez konularından birisidir. Gün geçtikçe enantiyoseçimli reaksiyonların önemi artmaktadır. Asimetrik indirgenme endüstriyel kimyada da kullanılan birçok teknik arasından oldukça yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Özellikle ketonların asimetrik indirgenmesi sonucu elde edilen kiral sekonder alkoller ilaç ürünleri başta olmak üzere birçok doğal maddelerin sentezinde kiral başlangıç maddeleri olarak büyük oranda kullanılmaktadır.

Corey tarafından, piyasada antidepresan olarak kullanılan fluoksetinin (fluoxetine) saf bir enantiyomerinin hazırlanmasında bu tekniğin kullanılması, bu alanda çalışan birçok araştırmacı için önemli bir başlangıç noktası olmuştur (Corey ve ark. 1987,1998).

Corey, kalp rahatsızlıklarında kullanılan bir β -adrenoreseptör öncüsü ve rasemik denopamin karşılığı olan rasemik isoproterenolün her iki enantiyomerini asimetrik indirgenme tekniği kullanarak hazırlamıştır. Bu önemli ilacın astımdan diyabete ve obeziteye kadar birçok rahatsızlıklarda tedavi sonuçları görülmüştür (Corey ve Link 1991).

Halo aril ketonlar, siklizasyon ile uygun epoksistirenleri verirler. Bu ürünler de obezite ve diabet hastalıklarının tedavisinde yararlanan ilaçların hazırlanmasında kullanılan önemli optikçe aktif bileşiklere dönüştürülürler (Corey 1990).

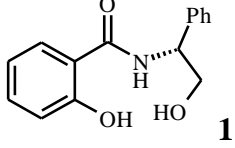
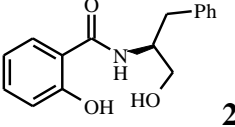
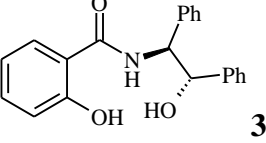
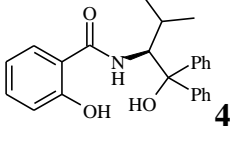
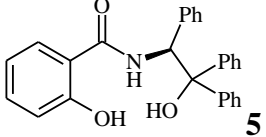
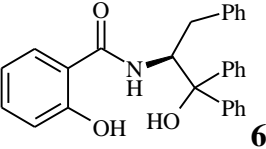
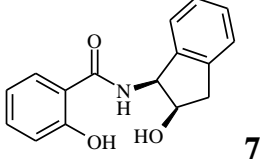


Şekil 1.3. Optikçe aktif β bloker ilaçların hazırlanmasında kullanılan enantiyoseçimli tepkime

Doğal maddeler ile ilaç, besin ve kozmetik sektöründe kullanılan bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi ve kiral kaynak olarak kullanılabilen bir dizi karbinol türevi prokiral ketonların modifiye kiral NaBH_4 ile asimetrik indirgenmesi sonucu kiral alkoller elde edildiği rapor edilmiştir (Yıldız 2004).

Katalitik asimetrik reaksiyonlarda kullanılmak üzere yeni kiral ligandların sentezi ve dizaynı modern organik kimyanın en önemli amaçlarından birisidir. Bu çalışmada karboksilik asit fonksiyonel grubuna sahip salisilik asit ile enantiosaf yedi adet kiral aminoalkolden yola çıkılarak β -hidroksi amit türevleri sentezlenmiş ve prokiral ketonların enantioseçimli boran indirgenmesi reaksiyonlarında kiral katalizör olarak kullanılmışlardır. Yapılan asimetrik indirgenme çalışmalarında %99'a kadar indirgenme verimi ve %86'ya kadar enantiomerik fazlalık bulundu. Sentezlenen β -hidroksi amit türevlerinin yapıları ve IUPAC isimleri Çizelge 1.1.'de verilmiştir.

Çizelge 1.1. Sentezlenen Amitlerin Molekül Yapıları ve IUPAC Adları

Amit'in Açık Yapısı	Bileşiğin IUPAC Adı*
	6-Hidroksi-N-[(1S)-2-hidroksi-1-feniletıl]siklohekza-1,5-dien-1-karboksiamit
	6-Hidroksi-N-[(2S)-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-yl]siklohekza-1,5-dien-1-karboksiamit
	6-Hidroksi-N-[(1S,2S)-2-hidroksi-1,2-difeniletıl]siklohekza-1,5-dien-1-karboksiamit
	6-Hidroksi-N-[(2S)-1-hidroksi-3-metil-1,1-difenilbütan-2-yl]siklohekza-1,5-dien-1-karboksiamit
	6-Hidroksi-N-[(1S)-2-hidroksi-1,2,2-trifeniletıl]siklohekza-1,5-dien-1-karboksiamit
	6-Hidroksi-N-[(2S)-1-hidroksi-1,1,3-trifenilpropan-2-yl]siklohekza-1,5-dien-1-karboksiamit
	6-Hidroksi-N-[(1S,2R)-2-hidroksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-yl]siklohekza-1,5-dien-1-karboksiamit

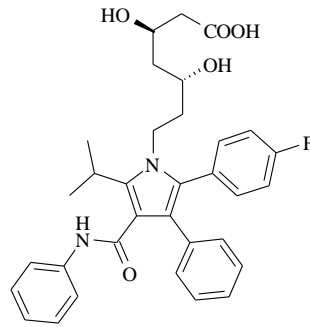
*: Marvin Sketch 5.4.1 versiyonu kullanılarak adlandırılmalar yapılmıştır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

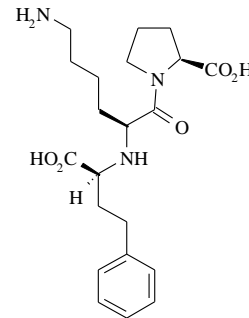
2.1. Peptid Bağı ve Amitlerin Biyolojik Önemi

Amit bağları, amino asitlerin yapı taşı olan proteinlerin temelinde bulunan kimyasal bağı temsil eden, biyolojik sistemlerin bileşiminde ve ayrınıtısında önemli bir rol alırlar. Amit bağları biyolojik sistemler ile sınırlı değildir, ilaçları da kapsayan büyük pazar alanı oluşturan bir dizi moleküllerde de mevcuttur (Valeur ve Bradley 2009).

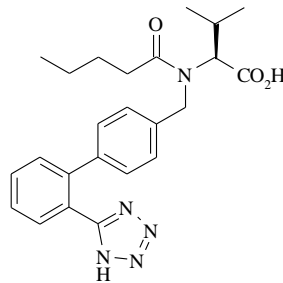
Örneğin, amit bağı içeren Atorvastatin **13** (kolesterol oluşumunu engeller), Lisinopril **14** (angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü), Valsartan **15** (angiotensin-II reseptör blokeri), Diltiazem **16** (angina ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan, kalsiyum kanalları blokeri) 2003 yılından bu yana dünya çapında en çok satan ilaçlardır (Anantharanayanan ve ark. 1993, Patchett 1993, de Gasparo ve Whitebread 1995, Graul ve Castaner 1997).



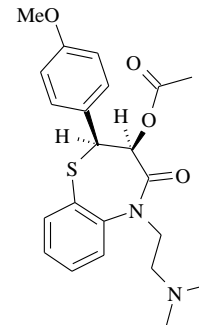
13 Atorvastatin



14 Lisinopril



15 Valsartan



16 Diltiazem

Şekil 2.1. Fonksiyonel grubun önemi açısından bir amit bağı içeren en iyi ilaç örneklerinden bir kaçı.

Amit fonksiyonel grubu gerek organik gerekse biyolojik kimyada oldukça önemlidir. Amitler zirai ilaçlar kadar ilaç kimyasında da oldukça önemli yer tutarlar (Milne 1995, Negwer ve Scharnow 2001). Amitlerin uygun karboksilik asitlerinden hazırlanması önemlidir ve organik kimyada dönüşümü çok iyi bilinmektedir (Trost 1991, March 2001). Genellikle, karboksi amitlerin karboksilik asitlerden oluşumu, karboksil grubunun aktivasyonunu gerektirir. Karboksilik asit aktivasyonu, daha reaktif fonksiyonel gruba dönüştürülerek başarılabılır: Açıl klorür, anhidrit açıl azid veya DCC (Sheehan ve Hess 1955), $TiCl_4$ (Wilson ve ark. 1970), aktive edilmiş fosfat (Yasuhara ve ark. 2000), $Sn[N(TMS)_2]_2$ (Burnell-Curty ve Roskamp 1993), *N*-halosüksinimid/ Ph_3P (Frøyen 1995), Cl_3CCN/ Ph_3P (Jang ve ark. 1999), $ArB(OH)_2$ (Ishihara ve ark. 1996), Lawesson reaktifi (Thorsen ve ark. 1985), *Boc*-Odhbt (*tert*-butil-3-(3,4-dihidrobenzotriazin-4-one)yl karbonat) (Basel ve Hassner 2002), $(R_2N)_2Mg$ (Sanchez ve ark. 1989), SO_2ClF (Olah ve ark. 1980), klorosülfonil izosiyanatlı (Keshavamurthy ve ark. 1982) ve 2-merkaptopiridin-1-oksit bazlı uranyum tuzları (Bailén ve ark. 2000) gibi in situ kapling reaktiflerle.

2.2. Hidroksi Aromatik Amitlerin Hidroksi Aromatik Asitlerden Hazırlanması

Salisilik asit ve naftoik asit türevi amitlerin çoğu parazit önleyici (anthelmintic activity) ve anti plaka ajanı olarak biyolojik aktivite göstermekle birlikte diğer hidroksi amitler sentetik organik kimyada önemli ara ürünlerdir (Coburn ve ark. 1981, Dubey ve ark. 1985). Hidroksi fonksiyonel grubu korumadan salisilik asit ve β -hidroksi naftoik asit türevlerindeki asit fonksiyonel grubu benzotriazol ile aktive edilerek farklı bir metot kullanılarak bir seri ester ve β -hidroksi amit türevleri direkt sentezlendi (Katritzky ve ark. 2006).

Karboksi amit grubunun varlığı biyolojik önemli birçok bileşiklerin dizilimlerinde bulunmuştur. Peptid ve proteinler modern biyolojide önemli bir rol oynarlar. Peptid ürününde anahtar basamak amit bağ oluşumunu içeren peptid bağ oluşumudur. Bu süreç genellikle aktive edici bir grup varlığında karboksil grubunun aktive edilmesini gerektirir.

2.3. İndirgeyici Reaktifler ve Kiral Oxazaborolidin Türevi Katalizörler

Karbonil gruplarının indirgenmesi için alüminyum ve bor hidrür'ün kullanılması son elli yılda sentetik kimya alanında geniş bir etki yarattı ve karmaşık organik moleküllerin, çok adımlı sentezinin rasyonel olarak planlanmasında altın bir çağ başlattı (Gaylord 1956, Dekker 1968, Hajos 1979, Hudlicky 1984). Bu reaktifler, çok fonksiyonlu substratlarda yer seçimliliğinin yanında diastereoseçimliliğin de önceden tahmin edilebilmesini sağlarlar.

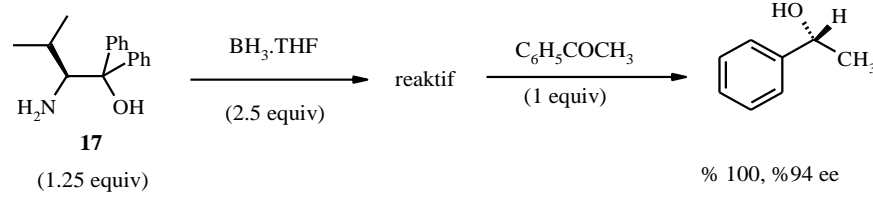
LiAlH_4 , AlH_3 , NaBH_4 ve $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ gibi ana indirgen bileşikler modifiye edilerek, her biri özel bir reaktivite ve kullanım alanına sahip olan türevlerinin hazırlanması için çeşitli yollar vardır (Brown 1951, Schenker 1961, Semenko ve ark.1966, Brown 1972, Brown ve Krishnamurthy 1979, Paquette 1995). Bu türev örnekleri; $\text{NaBH}(\text{OMe})_3$, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN , $\text{LiBH}(\text{sBu})_3$, Cl_2BH , (sikloheksil) $_2\text{BH}$, katekolboran, $(\text{RS})_2\text{BH}$, $\text{NaBH}_4\cdot\text{CeCl}_3$, $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$, $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$, $\text{NaAlH}_2(\text{OR})_2$ ve $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ şeklinde olabilir (Trost 1991). Hidrür/hidrojen donörlerinin bu geniş ailesi kullanılarak karbonil bileşiklerinin indirgenmesi ile ilgili çalışmalar oldukça fazla olup, bu çalışmalar kapsamlı ve ayrıntılı bir inceleme gerektirir. Ancak hidrür donörleri üzerine sayısız uygulama ve elli yıllık araştırma tarihine rağmen geçiş hali yapıları ve detaylı reaksiyon mekanizmalarına ilişkin daha öğrenilecek çok şeyin olduğu da unutulmamalıdır (Wigfield 1979, Trost 1991). Geçiş hali yapıları yeterince bilinmediğinden, yeni bir reaktifin nasıl davranacağını tahmin etmek zordur.

Karbonil gruplarının indirgenmesi için Al-H ve B-H reaktifleri çok kullanıldığından, bu reaktiflere kiral ligandlar yerleştirilerek hazırlanan Al-H ve B-H modifiyeli ligandlar, kiral alkollerin sentezinde stereokimyanın kontrolü amacıyla (*re* ve *si* yüzey seçimliliği) birçok araştırma grubu tarafından araştırıldı. Kırk yılı aşkındır enantioseçimli karbonil indirgenmesinde reaktif olarak LiAlH_4 , NaBH_4 ya da $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ ile kiral 1,2-dioller, 1,2-aminoalkoller veya 1,2-diamin karışımları kullanılarak çok sayıda çalışma yapılmıştır (Grandbois ve ark. 1983, Haubenstock 1983, Mukaiyama ve Asami 1985, ApSimon ve Collier 1986). Bu kiral modifiyeli reaktiflerin spesifik örnekleri arasında *cis*-2,3-pinandiol- LiAlH_4 (Haller ve Schneider 1973); (2*S*,3*R*)-4-

dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-bütanol (Darvon alkol)-LiAlH₄ (Yamaguchi ve Mosher 1973, Brinkmeyer ve Kapoor 1977, Cohen ve ark.1980); (-)-*N*-metil-*N*-(1-feniletıl)amin.HCl-LiAlH₄ (Giongo ve ark.1973); hidroksimetil oxazolinler-LiAlH₄ (Meyers ve Kendall 1974); (-)-*N*-metilefedrin, çeşitli fenoller-LiAlH₄ (Jacquet ve Vigneron 1974,1976,Vigneron ve Bloy 1980);(*S*)-Leusinmetil ester. BH₃-BF₃ (Grundon ve ark. 1976); 2,2'-dihidroksi-1,1'-binaftol, etanol-LiAlH₄ (BİNAL-H) (Noyori ve ark. 1984a,b); (*S*)-2-(*N*-arilaminometil)prolidinler-LiAlH₄ (Asami ve ark.1978); (*S*)-4-anilinil-3-metilamino-1-bütanol-LiAlH₄ (Sato ve ark. 1982,1983); 2,2'-dihidroksi-6,6'-dimetilbifenil, BH₃.THF-çeşitli aminler (Suda ve ark. 1983); (-)-*N*-metilefedrin,2-alkilaminopiridinler-LiAlH₄ (Kawasaki ve ark. 1984); *N*-benzoilsistein, LiBH₄-*ter*-bütılalkol (Soai ve ark. 1984); (1*S*,2*S*)-2-amino-3-metoksi-1-fenil-1-propanol-BH₃.Me₂S (Mandal ve ark. 1987) karışımları bulunmaktadır. Bu reaktif karışımlarından muhtemelen en iyi bilineni Noyori reaktifi BİNAL-H karışımıdır. BİNAL-H , (*S*) ya da (*R*) BİNOL, LiAlH₄ ve etanolden hazırlanır. Noyori reaktifi, yapısal olarak daha iyi tanımlanmış ve kimi substratlarla yüksek enantioseçimlilik göstermesine rağmen çok az kullanılmıştır. Bu indirgeme sisteminin çok az kullanılmasının nedeni, maliyetinin yüksek olması ve pratikliğinin az olmasındandır.

Itsuno ve ark. (1981) tarafından geliştirilen asimetric indirgenme sistemi oldukça ilgi çekmektedir. Bu ilk çalışmada; 30°C de ve THF deki 1:2 oranında (*S*)-valinol ile BH₃.THF karışımının enantioseçimli indirgenmede etkili olduğu bulunmuştur. Çok sayıda akiral ketondan kiral ikincil alkollerini neredeyse %100 verimle ve %10-73 aralığında enantiomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Itsuno ve ark. 1983).

17 bileşiği kullanılarak en çok çalışılan substrat olan bütirofenon'u (*R*)-1-fenilbütan-1-ol'e %69 enantiomerik fazlalıkla indirgemişlerdir. (*S*)-Valin'den türetilen tersiyer aminoalkol **17** ve 2 ekivalent BH₃.THF, -78° den 0°C ye kadar olan sıcaklık aralığında asetofenonu birkaç saatte (*R*)-1-feniletanole %94 ee ile dönüştürdüğü rapor edilmiştir (Şekil 2.2.). Bu çalışmada enantioseçimliliğin; BH₃'ün aminoalkole oranı, reaktifteki hidrür miktarı ve ketonun sterik hacmine bağlı olarak araştırılmıştır.



Şekil 2.2. Itsuno tarafından bildirilen yüksek enantioseçimli keton indirgenmesi

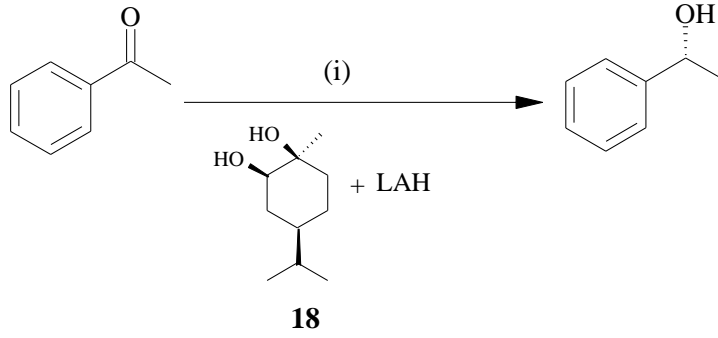
Asimetrik indirgenme sonucu meydana gelen optikçe aktif alkoller, biyolojik aktif doğal maddeleri de içeren birçok enantiyomerikçe saf bileşikler için çıkış maddesi olarak hizmet eder. Kiral reaktiflere stokiometrik olarak modifiye edilmiş hidrür kaynağı lityum alüminyum hidrür ve sodyum bor hidrür, enantiyomerikçe saf alkilboranların kullanılması, geçiş metal katalizli hidrojenasyon ve ketonların hidrosilasyonu, katalitik asimetrik boran indirgenmesi ve enzimlerle asimetrik indirgenme, prokiral ketonların asimetrik indirgenmesinde kullanılan bilinen metotlardır (Itsuno 1998).

2.3.1. Modifiye Kiral Lityum Alüminyum Hidrür Reaktifleri

LAH ve D-Camfordan hazırlanmış kiral modifiyeli reaktifin enantioseçimli keton indirgenmelerinde kullanılması ilk kez 1951 yılında rapor edilmiştir (Bothner-By 1951). Bu tarihten sonra birçok kiral modifiyeli reaktifler geliştirilmiştir.

2.3.2. Modifiyer Olarak Kiral Alkoller

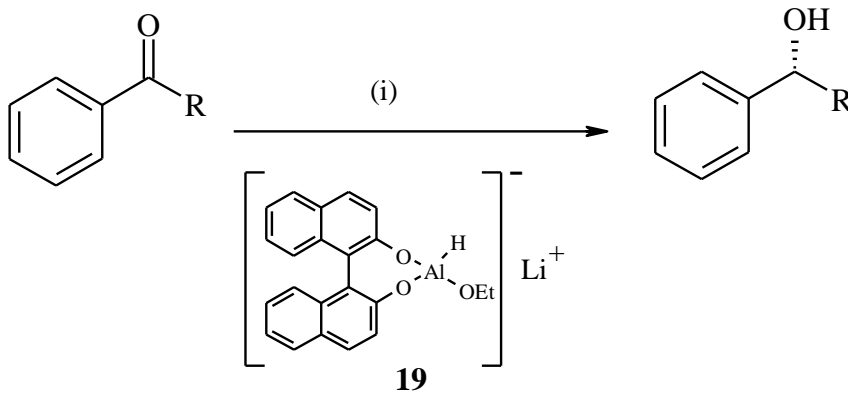
(+)-Borneol modifiyeli LAH ile yapılan asimetrik indirgenme ön çalışmalarında optikçe aktiflik düşük bulundu (Cervinka 1965). Bu sonuç, alkoksi alüminyum hidrürün serbest LAH'a hızlı dönüşümünden kaynaklanabilir. Bu hızlı dönüşümün üstesinden gelebilmek için, Şekil 2.3. te verilen daha rijid kiral diol modifiyer olarak kullanıldı (Lund ve Shaw 1977).



(i) **18**, EtOH, Eter, % 99, % 30 ee

Şekil 2.3.

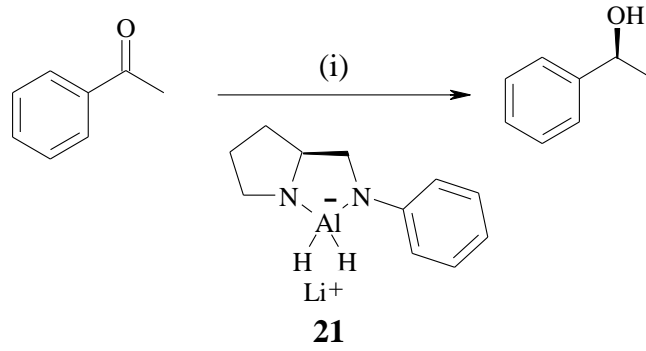
Binaftol ve LAH'tan hazırlanan BINAL-H (Şekil 2.4. **19**); aromatik ketonların, α,β -doymamış ve asetilnik ketonların asimetrik indirgenmeleri için iyi, alifatik ketonlar için zayıf bir indirgenme ajanı olduğu tespit edilmiştir (Noyori ve ark. 1979,1984).



(i) **19**, Eter, - 78 °C

Şekil 2.4.

Kiral modifiyeli alüminyum hidrür reaktifi **20** (Şekil 2.5.) bütün keton tipleri için iyi bir indirgenme reaktifi olduğu tespit edilmiştir (Yamamoto ve ark. 1991).

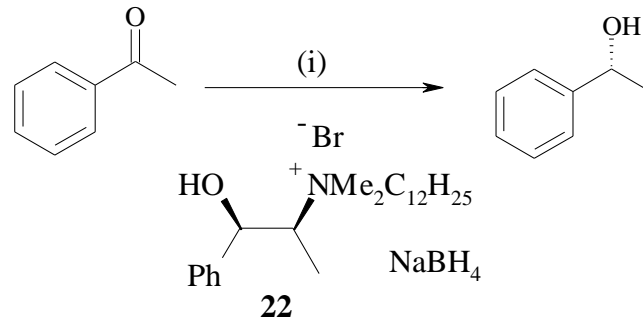


(i) **21**, % 1 mol, ksilen, %80, %95 ee

Şekil 2.7.

2.3.5. Modifiye Kiral Borhidrür Reaktifleri

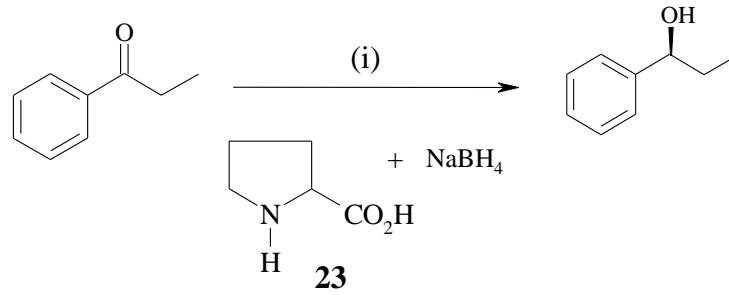
NaBH_4 birçok yoldan modifiye edilebilir. (i) Bor hidrür anyonu $[\text{BH}_4]^-$ kiral karşıt iyonla modifiye edilebilir (ii) Hidrürler kiral alkol, karboksilik asit, hidroksi asit, aminoalkol vb. içeren kiral modifiyeli reaktiflerle yer değiştirilebilir. İlk yaklaşıma örnek; sodyum iyonunun kiral quaterner amonyum iyonu ile değişiminden elde edilen optikçe saflık düşük bulunmuştur (Masse ve Parayrl 1976).



(i) **22**, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O}$, % 79, % 39 ee

Şekil 2.8.

İkinci kategoriye örnek Şekil 2.9. da verilmiştir. (*S*)-prolin ve NaBH_4 'den türetilen reaktif indirgenme ajanı olarak kullanılmıştır. Literatürde NaBH_4 indirgenme ajanına modifiye edilmiş kiral reaktiflerin, ketonların enantiyoseçimli indirgenmesinden elde edilen optikçe saflık değerleri çoğu zaman düşük bulunmuştur (Hirao ve ark. 1981).

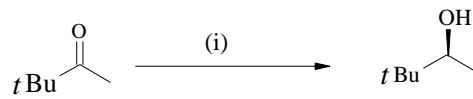
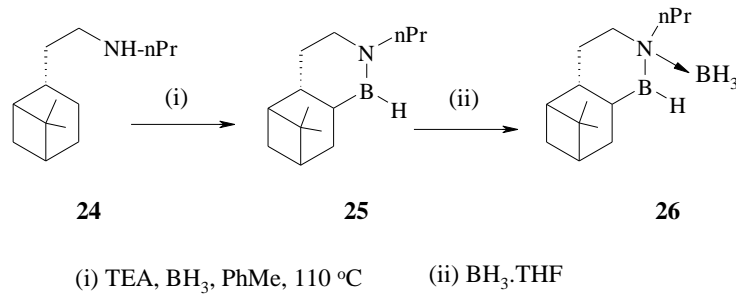


(i) **23**, THF, 25 °C., % 92, % 50 ee

Şekil 2.9.

2.3.6. Modifiye Kiral Boranlar

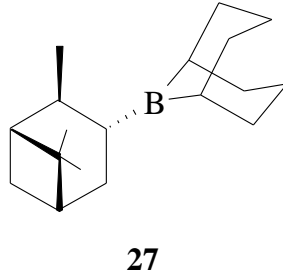
Lewis asidi boranlar kiral bazlara modifiye edilerek oluşturulan kompleksler ketonların enantiyoseçimli indirgenmeleri için kullanılabilirler. Terpenik azaborasikloheksanın bir türevi olan Midland'ın BH_3 ile olan kompleksi **26**, bütün keton tipleri için iyi bir indirgenme ajanı olduğu görülmüştür (Midland ve Kabush 1992).



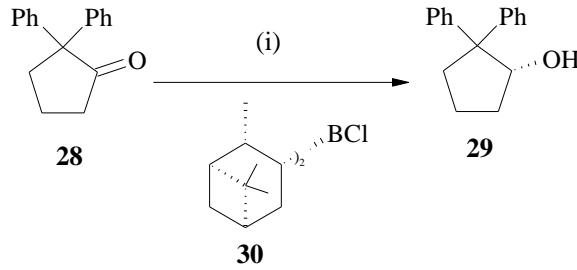
(i) **26**, THF, 25 °C, % 61, % 82 ee

Şekil 2.10.

α -Pinenin ve 9-BBN hidroborasyonundan elde edilen Alpine-boran **27** asetilik ketonlar için iyi, asetilik olmayan ketonlar için zayıf bir indirgenme ajanı olduğu rapor edilmiştir (Midland ve Tramontano 1980).



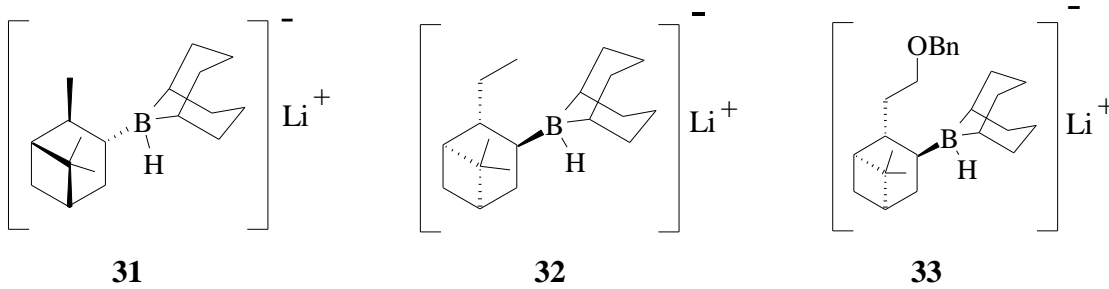
Diizopinokamfeilkloroboran (Diisopinocampheylchloroborane) Ipc_2Cl , (DIP-Cl) **30**, Brown tarafından geliştirildi ve birçok keton türü için iyi bir indirgenme reaktifi olduğu rapor edildi (Brown ve Ramachandran 1989). (Bkz. Şekil 2.11.).



(i) **30**, THF, 25 °C, 5 gün, % 71, % 98 ee

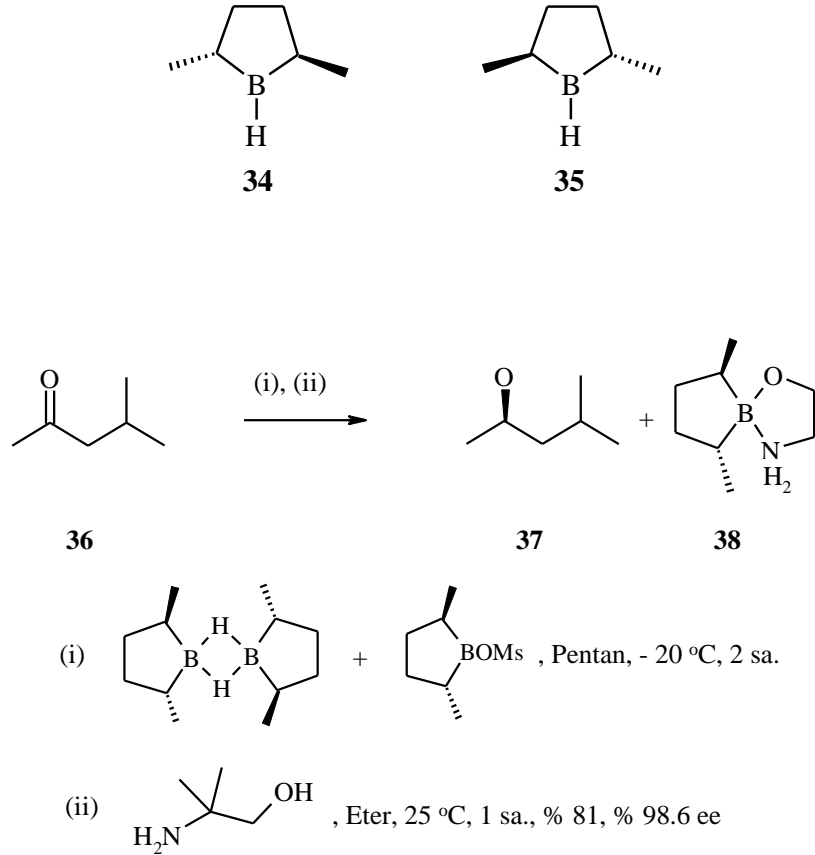
Şekil 2.11.

Li, Na veya K hidrürlerin enantiyomerikçe saf alkilboranlarla olan reaksiyonu alkilborohidrürleri verecektir. Lityum β -3-pinanyl-9-borabisiklo[3.3.1]nonil hidrür (alpine hydride)[®] **31**, Lityum β -3-(iso-2-etil apopinocampheyl)-9-borabisiklo[3.3.1]nonil hidrür (Eapine hydride)[®] **32** ve lityum hidrido(9-BBN-nopol benzil eter katkılı) (NB-Enantride)[®] **33** bu sınıfın reaktif örnekleridir. Alpine hidrür ile orta düzeyde enantiyoseçimli sekonder alkoller meydana gelirken, Eapine hidrür ve NB-enantride alifatik ketonlar için iyi bir indirgenme ajanı olduğu tespit edilmiştir (Krishnamurthy ve ark. 1977, Noyori 1989, Hansen ve ark. 1995).



Şekil 2.12.

Masamune (1985), alifatik ketonlar için iyi bir indirgenme ajanı (*R,R*) veya (*S,S*) dimetilborolane **34** ve **35**'i geliştirdi. Saf **34**, 2-Bütanonu sadece % 4 enantioseçimlilikle indirgedi. Fakat Şekil 2.13.'te görüldüğü gibi 2,5-dimetilboronlanyl mesilat (0.2 equiv) ve **34** (1 equiv) karışımı kullanıldığı zaman yüksek enantioseçimlilik gözlenmiştir.



Şekil 2.13.

2.3.7. Geçiş Metal Katalizli İndirgenmeler

Enantiyomerikçe saf difosfin ligandların Rhodium, Ruthenium ve Iridyum kompleksleri prokiral ketonların asimetrik hidrojenasyonunda kiral katalizör olarak kullanıldılar.

Noyori ve ark. (1991) tarafından geliştirilen BINAP-Ru kompleksi, birçok keton türünün asimetrik indirgenmeleri için iyi bir indirgenme ajanı olduğu

bulunmuştur. Kiral fosfin içeren Rhodium kompleksi ligandlar prokiral ketonların asimetrik hidrosilasyonunda kullanılmaktadır (Nakmishi ve ark. 1987).

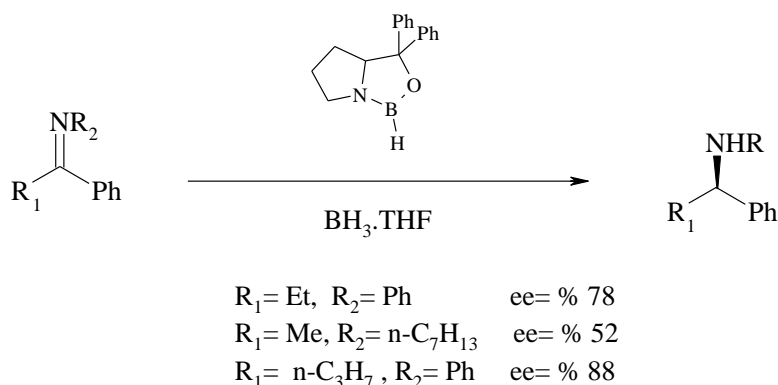
2.4. Asimetrik Sentez ve Oxazaborolidinler

Oxazaborolidinler; iminlerin ve enol eterlerin asimetrik indirgenmesinde, aldehitlere asimetrik dialkilçinko katılmasında, asimetrik Diels-Alder reaksiyonunda, alkenlerin asimetrik hidroborasyonunda ve birçok biyolojik aktif moleküllerin asimetrik sentezinde yaygın bir şekilde katalizör olarak kullanılmaktadırlar. Bu tür reaksiyonlardan bazıları aşağıda verilmiştir.

2.4.1. C=N Bağlarının Asimetrik İndirgenmesi

Biyolojik aktif moleküllerin sentezi için optikçe aktif aminler önemli başlangıç maddeleridir. Oxazaborolidin katalizli kiral aminlerin asimetrik sentezi ilkez Itsuno ve ark. (1987) tarafından sentezlendi. Kiral katalizör olarak (*S*)-valinin oxazaborolidin türevini ketoksim eterlerin indirgenmesinde kullandılar. Oxazaborolidin katalizli ketiminlerin ilk asimetrik indirgenmesi Cho ve Chun (1990) tarafından rapor edildi. Asimetrik indirgenme için (*S*)-valin türevi oxazaborolidin stokiometrik olarak kullanıldı.

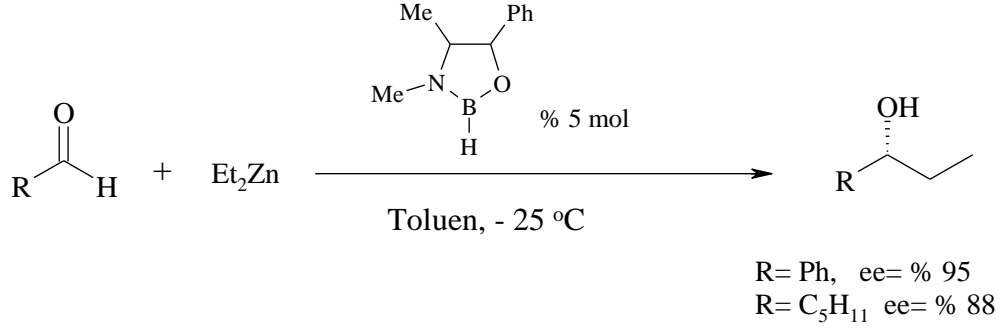
Literatürde C=N bağlarının oxazaborolidin katalizli asimetrik indirgenme reaksiyon türleri mevcuttur (Hong ve ark. 1994, Tillyer ve ark. 1995).



Şekil 2.14.

2.4.2 Aldehitlere Asimetrik Dietilçinko Katılması

Oxazaborolidin katalizli aldehitlere dietil çinko katılması Brown ve ark. (1989) tarafından rapor edildi. Katalizör olarak ephedrin ve pseudoephedrin türevi oxazaborolidinler kullanmışlardır.

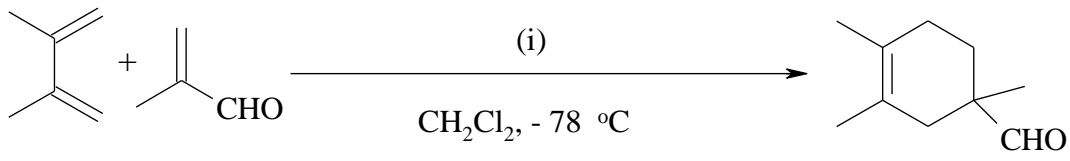


Şekil 2.15.

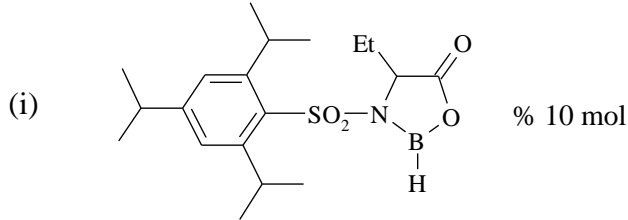
2.4.3. Asimetrik Diels-Alder Reaksiyonu

Oxazaborolidin katalizli asimetrik Diels-Alder reaksiyonları Helmchen ve ark. (1990) ve Yamamoto ve ark. (1990) tarafından rapor edildi. Helmchen ve arkadaşları oxazaborolidini, boran ve amino asitlerin *N*-sulfonamidlerinden; Yamamoto ve arkadaşları ise (*S*)-etil glisininin 2,4,6-triisopropilbenzen sulfon amit türevinden hazırlamışlardır.

2,3-dimetil-1,3-butadinenin metakroleine (%10 mol katalizör varlığında) asimetrik katılması sonucu oluşan ürünün enantiyomerik fazlalığı %74 bulundu (Şekil 2.16.).

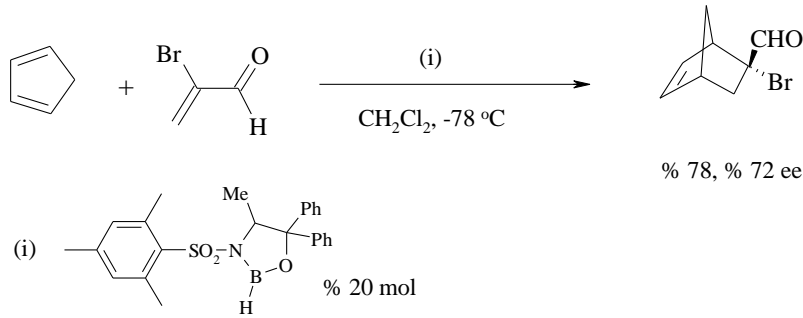


% 73 , % 74 ee

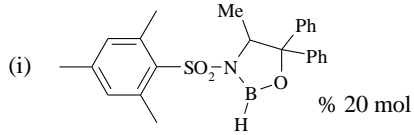


Şekil 2.16.

Helmchen katalizör olarak (*S*)-valinin mesitil sulfonamidi kullandı ve siklopentadien ile çeşitli dienofiller arasında Diels-Alder reaksiyonlarını çalıştı (Şekil 2.17.).

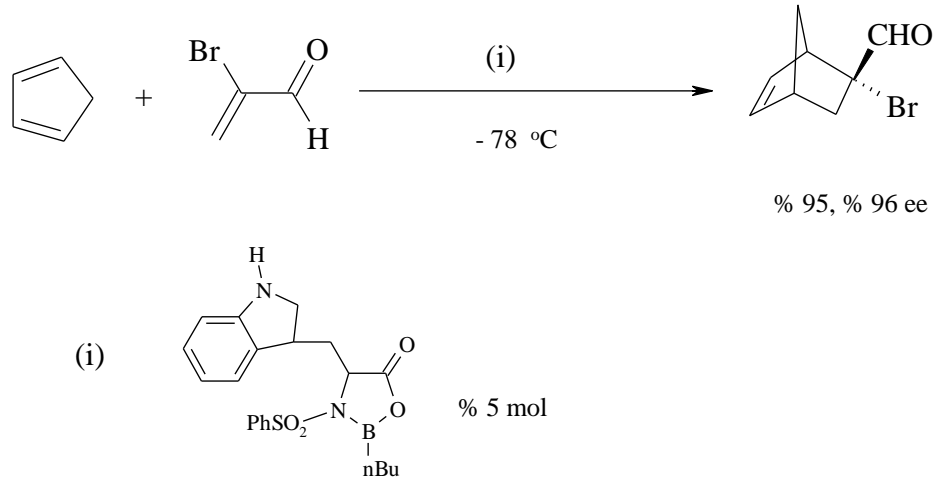


% 78, % 72 ee



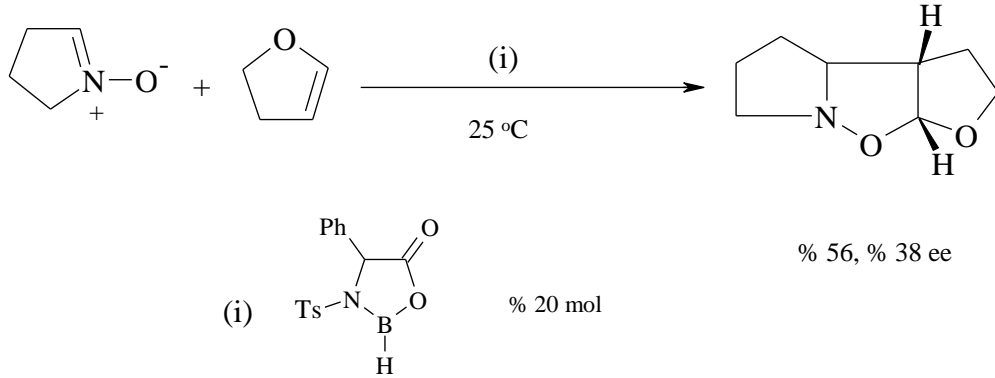
Şekil 2.17.

Daha sonra, Corey ve ark. (1991) siklopentadien ile 2-bromoakrolein arasındaki asimetrik Diels–Alder reaksiyonunda kullanılmak üzere, katalizör olarak (*S*)-triptofan türevi oxazaborolidin geliştirdiler (Şekil 2.18.).



Şekil 2.18.

Pirolin-*N*-oksit ve 2,3-dihidrofuranın oxazaborolidin katalizli asimetrik siklokatılması orta derecede enantiyoseçimlilik gösterdi (Seerden ve ark. 1997). Şekil 2.19.



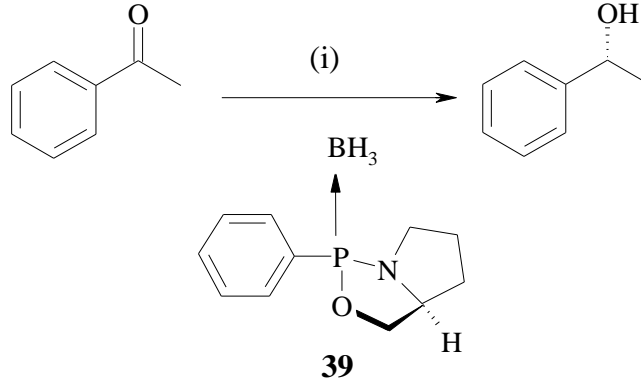
Şekil 2.19.

2.4.4. Katalitik Asimetrik Hidroborasyon

Ephedrin ve pseudoephedrin türevi oxazaborolidinler ve Rh kompleksleri, stirenin katalitik asimetrik hidroborasyonunda kullanılması ilk kez Brown ve Lloyd-Jones (1990) tarafından rapor edildi.

Itsuno tarafından geliştirilen oxazaborolidinler prokiral ketonların asimetrik indirgenmeleri için oldukça önemli kiral katalizörlerdir (Hirao ve ark. 1981). Oxazaborolidinler yanında, asimetrik boran indirgenmeleri için katalizör olarak 1,2-

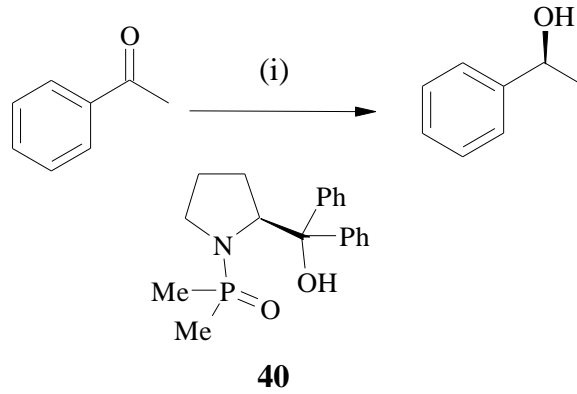
amino alkollerden türetilen oxazafosfolidinler de rapor edilmiştir (Duden ve Macintyre 1900).



(i) **39** (1 equiv), Toluen, 110 °C, % 77, % 99 ee

Şekil 2.20.

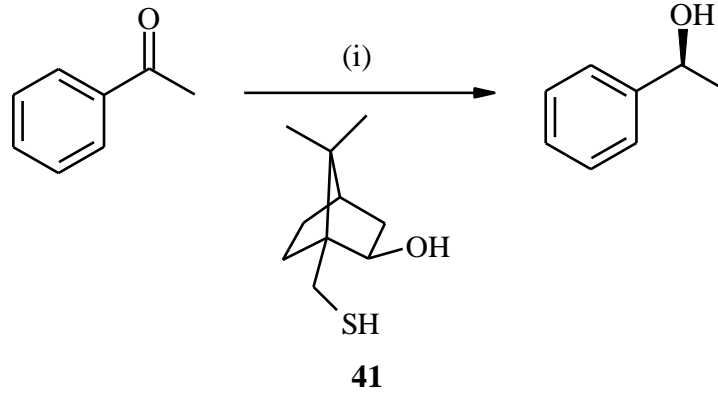
Kiral fosfinamidler, ketonların asimetrik boran indirgenmeleri için kullanılan kiral katalizörlerin başka bir sınıfını oluştururlar. Şekil 2.21. de verilen örnek fosfon amit **40**'ın kiral katalizör olarak kullanıldığı asetofenonun enantiyoseçimli indirgenmesini göstermektedir.



(i) **40** (10 mmol), Toluen, 110 °C, 1sa., %90, %62 ee

Şekil 2.21.

Son dönemlerde, prokiral ketonların boran indirgenmeleri için asimetrik katalizörler olarak kiral hidroksitiyollerin de kullanıldığı rapor edilmiştir. Aşağıdaki çalışmada D-kamfor türevi hidroksitiyol **41** kiral katalizör olarak kullanılmıştır (Chittenden ve Cooper 1970).

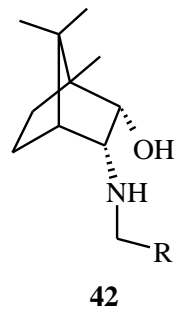


(i) **41**(% 10 mol), $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (% 1 mol), THF, 35 °C, % 95, % 64 ee

Şekil 2.22.

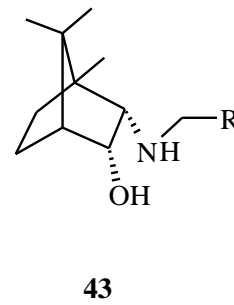
Literatürde, sekonder amino grubu içeren amino alkol oxazaborolidin türevlerinin, primer amino grubu içeren amino alkol oxazaborolidin türevli katalizörlerden, ketonların asimetrik indirgenmelerinde daha iyi enantiyoseçimlilik gösterdikleri rapor edilmiştir (Rupe ve Tommasi di Vigano 1937).

Santhi (1999) tarafından benzil ve naftilmetilamino içeren kamfor amino alkol türevleri hazırlanmıştır. Santhi hazırladığı kamfor amino alkollerin oxazaborolidin türevlerini, prokiral ketonların asimetrik indirgenmelerinde kullanarak oldukça yüksek optik verimler elde etti. Santhi tarafından oxazaborolidin için hazırladığı amino alkoller Şekil 2.23. de verilmiştir (Santhi 1999).



42a R = Ph

42b R = 1-Naftil



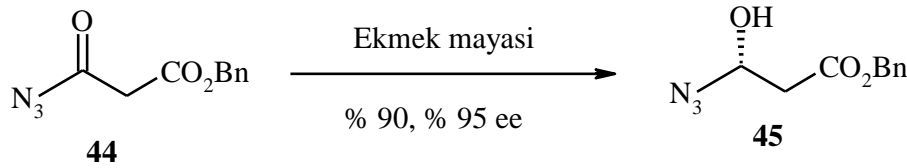
43a R = Ph

43b R = 1-Naftil

Şekil 2.23.

2.4.5. Enzimatik İndirgenmeler

Çeşitli alkol dehidrojenazlar prokiral ketonların asimetrik indirgenmesinde kiral katalizör olarak kullanılmıştır. %2.5 Glukoz varlığında fırıncı mayasıyla asetofenon %95 enantiyomerik fazlalıkla alkole dönüştürülmüştür. Enzimatik indirgenmenin avantajı, ketonların hem kemoseçimli hem de yüksek enantiyoseçimlilikle indirgenebilmesidir (Tanaka ve ark. 1991). Bkz. Şekil 2.24.



Şekil 2.24.

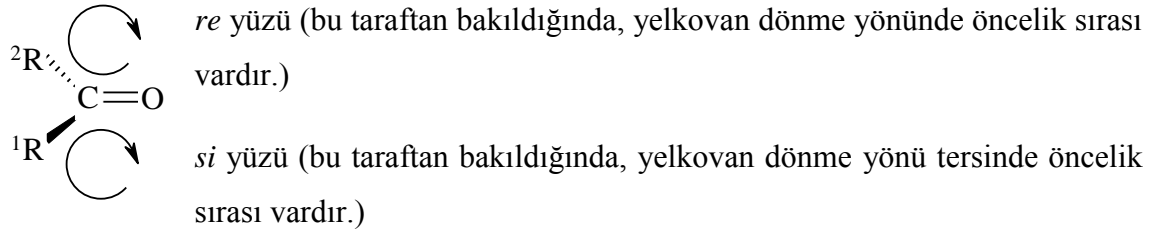
2.5. Karbonil Gruplarının Stereoseçimli İndirgenmeleri ¹

2.5.1. Enantiyoseçimlilik

Bir karbonil grubunun stereoseçimli indirgenme olasılığı, birçok sentezde önemlidir. İndirgenecek olan karbonil grubunun yapısına bağlı olarak, hidrür aktarımıyla oluşacak düzgün dörtyüzlü karbon yeni bir stereomerkez olabilir. NaBH₄ ve LiAlH₄ gibi akiral reaktifler, akiral üçgen düzlemsel substratın her iki tarafından eşit hızla tepkimeye girerek, bir ürünün rasemik şeklinin oluşmasına yol açarlar. Fakat, örneğin, enzimler kiraldır ve tepkimelere kiral bir reaktant katıldığı için, kiral ürünün bir enantiyomerik şekli çok yüksek verimle elde edilir. Bu tür tepkimeler, enantiyoseçimli olarak adlandırılır. Böylece, karbonil grupları NADH gibi koenzimler kullanılarak alkol dehidrojenazla indirgenildiğinde, enzimler üçgen düzlemsel karbonil substratın iki yüzü arasında farkı gözeterek, düzgün dörtyüzlü ürünün iki stereoizomerik şeklinden birisinin çok yüksek yüzde de oluşmasını sağlarlar (Eğer başlangıçtaki reaktant kiral ise, yeni stereomerkezin oluşumu, tercihen ürünün bir diastereomerinin meydana gelmesine yol açar; bu durumda tepkimenin diastereoseçimli olduğu söylenebilir).

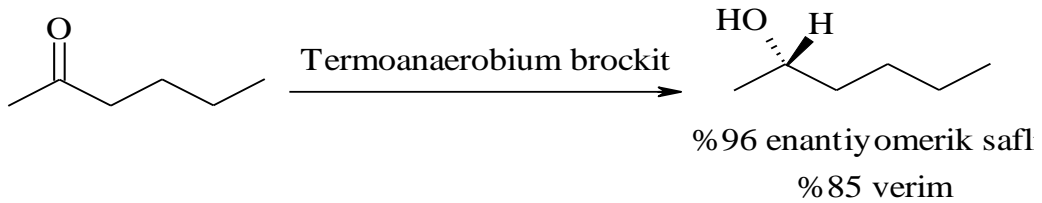
¹: Bölüm 2.5. ve alt bölümler 2.5.1. ile 2.5.2. T.W. Graham Solomons, Craig B. Fryhle, 2002. Organik Kimya, 7. Basımdan Çeviri, Literatür Yayıncılık, sayfa: 537-538

Üçgen düzlemsel merkezin bir tarafından veya diğer tarafından bakıldığında, bağlı bulunan gruplara göre, üçgen düzlemsel merkezin her iki tarafının yönü, Cahn Ingold Prelog öncelikliğine uygun olarak *re* ve *si* şeklinde işaretlenir (*re* saat yelkovanı dönme yönü, *si* ise yelkovan dönme yönü tersidir).



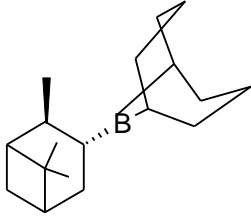
Bir karbonil grubunun *re* ve *si* yüzleri (burada Cahn-Ingold-Prelog öncelikliği $O > {}^1R > {}^2R$ şeklindedir).

NADH-bağımlı birçok enzimin, substratlarının *re* ya da *si* taraflarını tercihi bilinmektedir. Bu bilgi, bu enzimlerden bazılarının sentezler için son derece yararlı stereoseçimli reaktifler haline gelmelerini sağlamıştır. Bunlardan en fazla kullanılan maya alkol dehidrojenazıdır. Termofilik bakteriler de yaygın kullanılan önemli biyoaktif malzemedir (yüksek sıcaklıklarda gelişen bir bakteri). Sıcaklığa dayanıklı enzimlerin (ekstromozimler olarak adlandırılır) kullanılması, daha düşük sıcaklıklarda daha yüksek enantiyoseçimlilik elde edilmesine rağmen, yüksek sıcaklığın (bazı hallerde 100°C 'nin üzerinde) hız arttırıcı etkisiyle tepkimelerin daha hızlı tamamlanmasını sağlar.

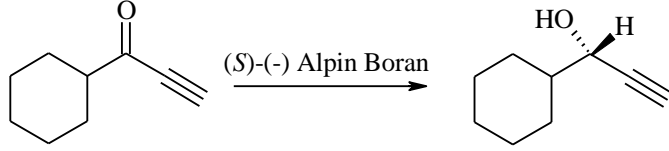


Karbonil gruplarının stereoseçimli indirgenmesi amacıyla, bazı kiral kimyasal reaktifler de geliştirilmiştir. Bunların çoğu, bir ya da daha fazla sayıda kiral organik ligant içeren standart alüminyum veya borhidrür indirgenlerin türevleridir. Örneğin, *S*-Alpin-Boran ve *R*-Alpin-Boran, sırasıyla (-)- α -pinen ya da (+)- α -pinen (enantiyomerik doğal hidrokarbonlar) ve diborandan (B_2H_6) türetilmiş reaktiflerdir. LiAlH_4 ve kiral aminlerden türetilmiş reaktifler de geliştirilmiştir. Stereoseçimliliğin boyutu enzimatik

indirgeme veya substratın yapısına bağlı olarak kiral indirgenlerle artırılabilir. En uygun stereoseçimliliği elde etmek için çoğu kez değişik tepkime koşullarında deneylerin yapılması gereklidir.



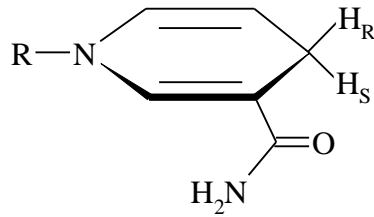
R-Alpin-Boran



%97 enantiyomerik saflık
%60-65 verim

2.5.2. Prokirallık

NADH tepkimelerinin stereokimyasının ikinci bir yönü, NADH'nın 4 nolu karbon atomuna bağlı bulunan iki hidrojenin de ilke olarak bir indirgeme sürecinde hidrür olarak aktarılmasıdır. Ancak, verilen bir enzimatik tepkimede, NADH'nın C4 atomundan belli bir hidrür aktarılabilir. Hangi hidrürün aktarılacağı, tepkimeye katılan enzime bağlıdır ve bunu, stereokimyasal adlandırmayı genişleterek belirtebiliriz. NADH'nın C4'deki hidrojenleri prokiral olarak ifade edilir. Bunların her biri hidrojenlerden daha öncelikli bir grupla yer değiştirdiğinde konfigürasyonun *R* ya da *S* olmasına göre, birisini pro-*R*, diğerini pro-*S* olarak adlandırırız. Eğer bu uygulama *R* konfigürasyonu oluşturuyorsa, 'yer değiştiren' hidrojen pro-*R* ve eğer *S* konfigürasyon oluşturuyorsa pro-*S*'dir. Genel olarak bir prokiral merkez, bir üçgen düzlemsel atoma bir grubun katılması (bir ketonun indirgemesinde olduğu gibi) veya bir düzgün dörtyüzlü atomdaki iki eşdeğer gruptan birisinin yer değiştirmesiyle yeni bir stereomerkezin oluşmasına yol açan merkezdir.

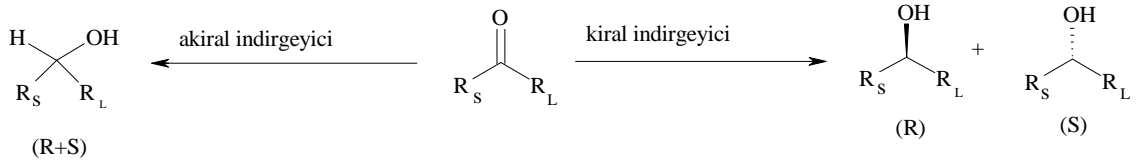


pro-*R* ve pro-*S* hidrojenlerin görüldüğü NADH'nin nikotinamid halkası

2.6. Asimetrik Katalizörler Olarak Oxazaborolidinler

Hidrür iyonu düzlemsel olan karbonil karbonunun her iki tarafına aynı oranda katılacağından dolayı, prokiral ketonların akiral indirgenme reaktifleriyle indirgenmesi genellikle rasemik alkollerin oluşumuna yol açmaktadır.

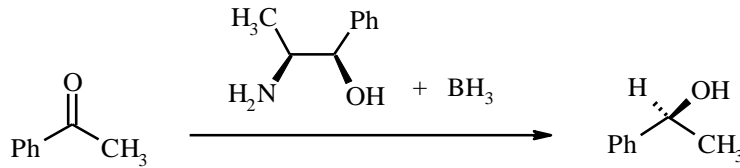
Kiral bir etki varlığında hidrür, düzlemsel olan karbonil karbonunun bir tarafına daha fazla yanaşabilir ya da daha fazla katılır ve sonuç bir enantiyomerin diğer enantiyomere göre daha fazla ya da tek bir enantiyomerin oluşumuna neden olur.



Şekil 2.25.

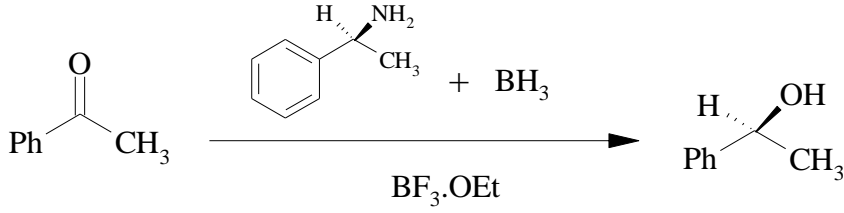
Mikrobiyal süreçler, heterojen metal katalizörlerin ve modifiye kiral hidrür reaktifleri kullanılarak hazırlanan enantioseçimli homojen katalitik indirgenler vb. kiral yapı sentezinde bilinen yöntemlerdir (Morrison 1983, Csuk ve Glanzer 1991).

1969'da Fiaud ve Kagan indirgenme ajanı ephedrin boranı kullanarak, prokiral ketonların asimetrik indirgenmesinde oldukça düşük optik verimlerle kiral alkoller elde etmişlerdir (Şekil 2.26.).



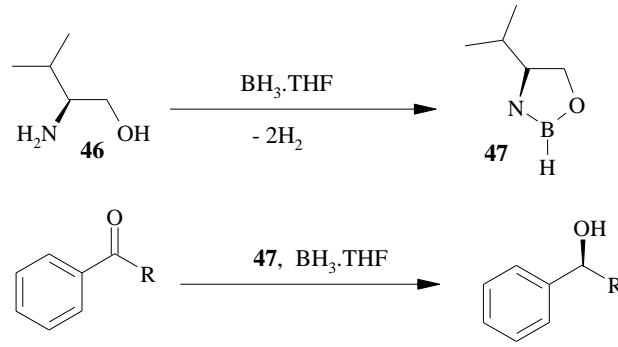
Şekil 2.26.

Ketonların asimetrik indirgenmesinde amin boranlarla birlikte BF₃.OEt kullanılması durumunda yaklaşık %20 ee ile elde edilmiştir (Şekil 2.27. Grundon ve ark.1981).



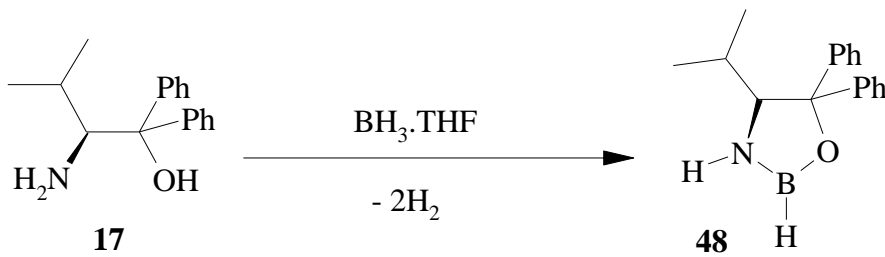
Şekil 2.27.

Stokiyometrik miktarda aminoalkol-boran kompleksi içeren etkili bir enantioseçimli keton indirgenme katalizörü 1981 yılında Itsuno ve ark. tarafından rapor edildi. Hazırlanan katalist bir β -amino alkol olan (*S*)-Valin'in beş üyeli **47** türevidir (Şekil 2.28.).



Şekil 2.28. Itsuno ve çalışma grubu tarafından (1981) yapılan keton indirgenmesi

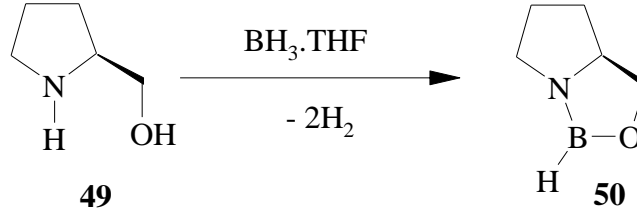
Daha sonra (*S*)-Valin'in oxazaborolidin türevleri modifiye edilerek birçok alifatik ve alkil fenil ketonların asimetrik indirgenmelerinde kullanılması rapor edildi (Itsuno ve ark. 1983).



Şekil 2.29.

Itsuno grubu, aynı zamanda yapısal olarak daha rijid oxazaborolidinlere çıkış maddesi olacak (*S*)-prolin türevi β -aminoalkoller geliştirdi. Ancak bu aminoalkoller

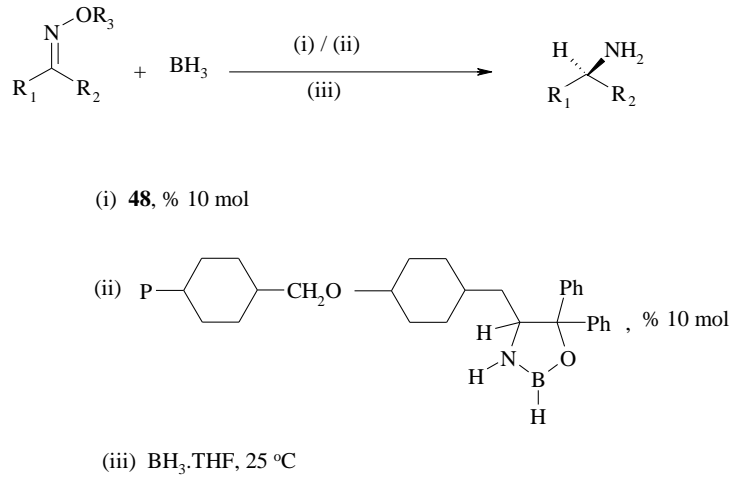
asimetrik indirgenmede oldukça düşük enantiyoseçimlilik gösterdiler (Itsuno ve ark. 1984).



Şekil 2.30.

1969'dan şu ana kadar, birçok grup stokiyometrik amin-boran komplekslerini veya oxazaborolidin türevlerini prokiral ketonların asimetrik indirgenmesinde kullanılabilirliklerini araştırdılar (Nakmishi ve ark. 1987).

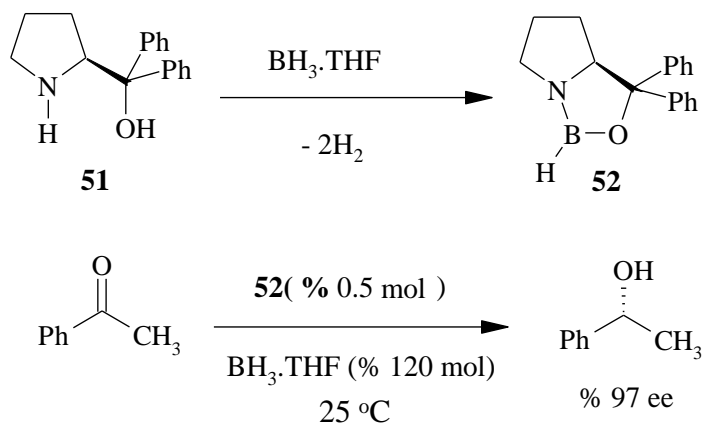
1987 yılında Itsuno ve ark. tarafından, (*S*)-Valin türevi oxazaborolidin ve boranın stokiyometrik kullanılmasıyla hazırlanan katalizör, ketoksim eterlerin enantiyoseçimli indirgenmesinde de kullanılması rapor edildi (Çizelge 2.1.).



Çizelge 2.1. Ketoksimlerin İndirgenmesinden Elde Edilen Sonuçlar (Itsuno ve ark.1987)

Ketoksim	Katalist	% verim	% ee
R ₁ = Ph, R ₂ = Me, R ₃ = Me	48	100	99
	17	100	18
R ₁ = Ph, R ₂ = Me, R ₃ = CH ₂ Ph	48	100	91
	17	100	26

Itsuno tarafından öncülük edilen süreç daha sonra Corey ve ark. (1987) tarafından CBS (Corey-Bakshi-Shibata) metodu olarak geliştirildi. CBS metodu boran veya katekolboran indirgenleriyle stokiyometrik olarak oluşturulan oxazaborolidin katalizli enantiyoseçimli bir indirgenme sürecini içerir. Itsuno çalışmalarının temelini oluşturan **52** tipi oxazaborolidinler Corey ve grubu tarafından identifiye edilerek daha da geliştirildi (Şekil 2.31.).



Şekil 2.31. CBS İndirgenme Prosedürü

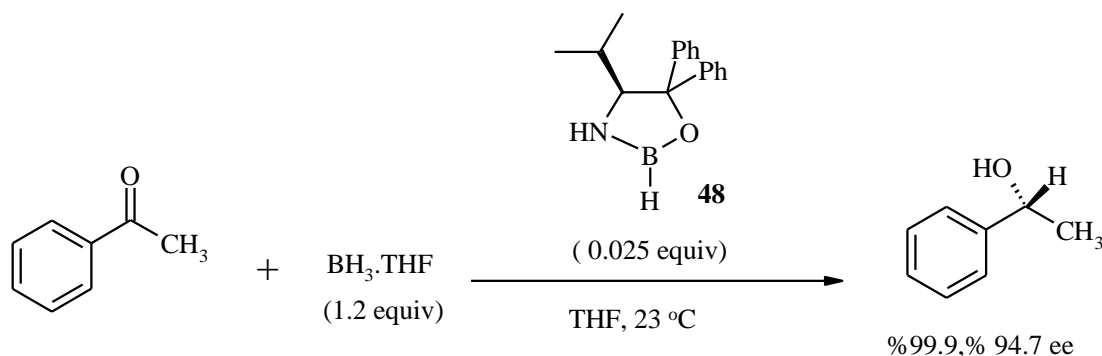
Ne boran ne de oxazaborolidinin tek başına ketonu asimetric olarak indirgemediği bilinmektedir. Ancak, ikisi birlikte kullanıldığı zaman asimetric indirgenme söz konusudur. Bu yüzden birçok grup oxazaborolidini kullanarak asimetric indirgemeyi araştırdı. Birçok oxazaborolidin, uygun amino alkol türevlerinden elde edilmiş olup, reaksiyon ortamından *in situ* olarak oluşturulur. Ketonların asimetric indirgenmesinde kullanılan oxazaborolidinlerin bir özeti Çizelge 2.2. de verilmiştir (Santhi 1999).

Çizelge 2.2. Ketonların Asimetrik İndirgenmesinde Kullanılmış Oxazaborolidin Katalizörleri

	Katalizör Öncüsü	Katalizör		Katalizör Öncüsü	Katalizör
A			J		
B			K		
C			L		
D			M		
E			N		
F			O		
G			P		
H			R		
I			S		

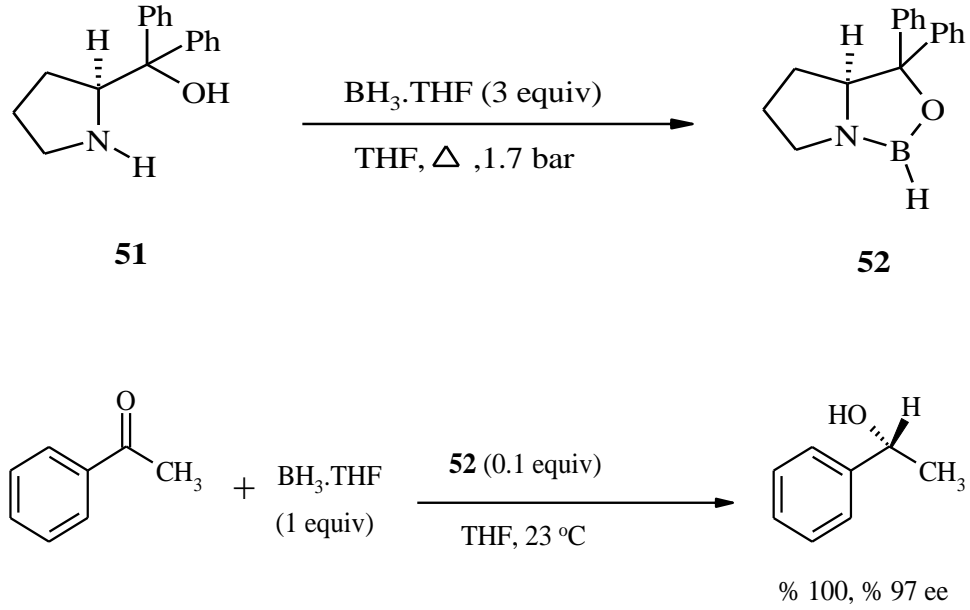
2.6.1. Katalitik Enantioseçici CBS İndirgenmesinin Gelişimi

CBS süreci, başlangıçta tersiyer aminoalkol **17**'nin ana reaksiyon ürünü olan **48** yapısında bir oxazaborolidin olduğu düşünüldü ve bu varsayım Bakshi ve Shibata (1986-1987) tarafından doğrulandı (Corey ve Helal 1998). Bakshi ve Shibata, THF içerisinde ve 35°C sıcaklıkta aminoalkol **17** ile iki ekivalent BH_3 'ün karışımından iki mol hidrojen gazının açığa çıkmasıyla oxazaborolidin **48**'in oluştuğunu doğruladılar. Çözücü ve BH_3 'ün fazlası vakum ortamında uzaklaştırdıktan sonra ham oxazaborolidin **48** süblimasyon ile saflaştırıldı (105-130°C, 0.05 Torr). Sadece **48**'in THF'deki çözeltisi 23°C de asetofenonu birkaç saatte bile indirgememesine rağmen, **48** ve BH_3 .THF nin (0.6 ekivalent) karışımı 23°C de asetofenonu bir dakikadan daha az bir sürede indirgeyerek %94.7 ee ile (*R*)-1-feniletanol'u oluşturdu. Aynı sıcaklıkta, sadece BH_3 .THF kullanıldığında (**48**'in yokluğunda) asetofenon nispeten daha yavaş bir hızla indirgendi. **48** kullanıldığında reaksiyonun hızının artması ve bir ketonun asimetric indirgenmesi, az miktarda **48**'in kullanılmasıyla reaksiyonun ne kadar katalizlendiğinin göstergesidir (Corey ve Helal 1998).



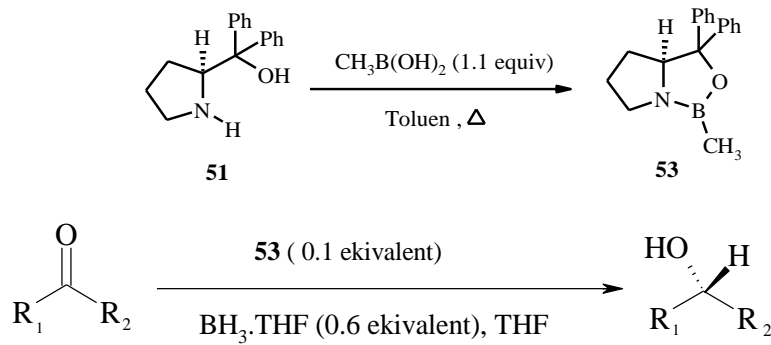
Şekil 2.32. Boran ile Oxazaborolidin Katalizli İndirgenme

Oxazaborolidin **48**'in katalitik aktivite ve mekanizma açısından göz önünde tutulduğunda, daha iyi bir reaktif olması beklentisiyle Corey ve ark.(1987) tarafından oxazaborolidin **52** sentezlendi. Yapılan deneyler sonucunda gerçekten de oxazaborolidin **52**'nin genel olarak **48**'den daha iyi bir enantioseçimli indirgenme katalizörü olduğu bulundu (Corey ve ark. 1987). Şekil 2.33.'te yapılan deneylerin şematik gösterimi verilmiştir.



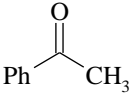
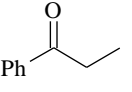
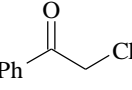
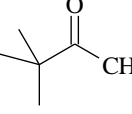
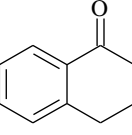
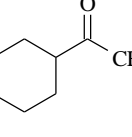
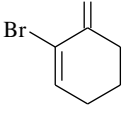
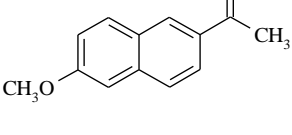
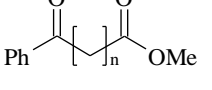
Şekil 2.33. Ketonların Enantioseçimli İndirgenmesi İçin Çok İyi Bir Oxazaborolidin Katalizörü Metil sübtitüe oksazaborolidin **53** aynı grup tarafından hazırlanmıştır (Şekil 2.5.). Bu katalizör, B-H analoglarına oranla CBS indirgenmesinde seçimlilik ve uygulanabilirlik açısından daha iyi bir ilerleme göstermiştir.

Katalizör **52**'ye göre, **53**'ün kullanılmasıyla önemli oranda yüksek enantiyoseçimlilik elde edildi. Corey ve ark.(1987) farklı sıcaklıkta çeşitli prokiral ketonların, **53** katalizli asimetrik indirgenmelerinde %84 ile %97.6 aralığında enantiomerik fazlalık rapor ettiler (Çizelge 2.3.).



Şekil 2.34 Corey ve ark.(1987) tarafından sentezlenen enantioseçici katalizör ve ketonların CBS indirgenmesi

Çizelge 2.3. Ketonların **53** Katalizli CBS İndirgenmesi

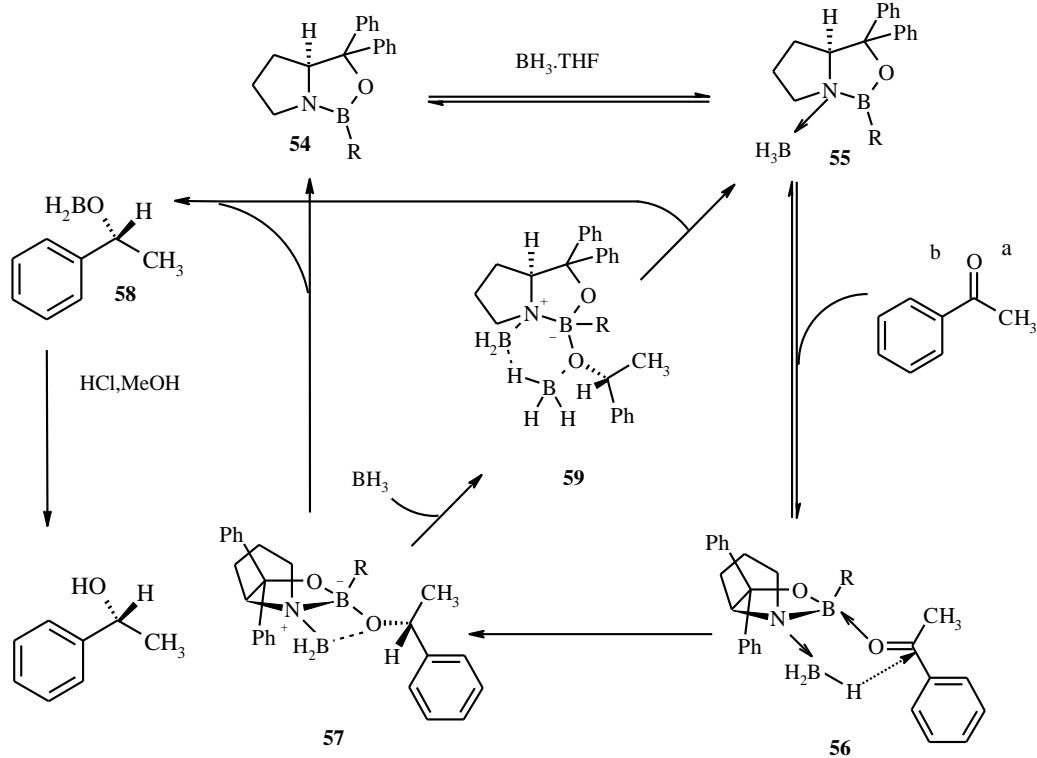
Keton	Konfigürasyon(%ee)	T(°C)
	R (96.5)	2
	R (96.7)	-10
	S (95.3)	32
	R (97.3)	-10
	R (86) ^a	-15
	R (84)	-10
	R (91)	23
	R (97.6)	23
	R (94) R (96.7)	0 ^b 0 ^b

a: 0.25 ekivalent **53**; b: Reaksiyon süresi 25 dk.

Bu metodolojinin dikkate değer bir özelliği de katalizör öncüsü **51**'in organik çözücüde hidrojen klorür tuzu şeklinde çöktürülerek kolaylıkla ve etkin bir şekilde geri kazanılabilesidir.

2.6.2. Oxazaborolidinlere Mekanistik Yaklaşımlar

Oxazaborolidinler geçiş metali içermeyen kiral katalizörler olarak sınıflandırılırlar. Oxazaborolidinler farklı iki enantiyomerden birine spesifik ve öngörülebilir bir şekilde bağlanarak reaksiyonu aktive ettikten sonra seçici olarak bağlandığı enantiyomerden ayrılabilen, kimyasal enzimler ya da moleküler robotlar olarak bilinirler (Corey ve ark. 1987). Bu, iki merkezli bir katalizör örneğidir (Steinhagen ve Helmchen 1996). Corey ve ark. (1987) tarafından önerilen oxazaborolidin katalizli enantioseçimli indirgenme mekanizması Şekil 2.35. te verilmiştir.



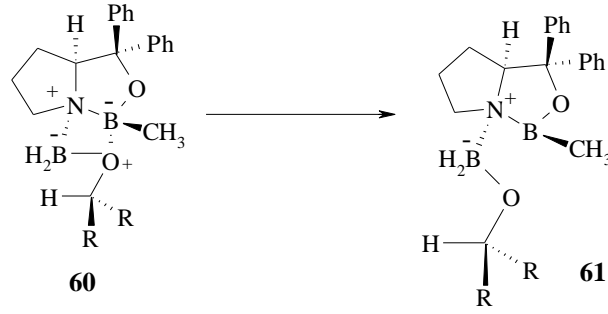
Şekil 2.35. Corey ve ark.(1987) tarafından oksazaborolidin **54** ile ketonların katalitik enantioseçimli indirgenmesi için önerilen mekanizma

Bu yaklaşımdaki ilk adım; oxazaborolidin **54** ün α konumunda bulunan Lewis bazı olan N(Azot) atomu ile BH_3 'ün koordinasyonu sonucu meydana gelen *cis*-konumlu (fused) oxazaborolidin **55**. BH_3 kompleksinin (muhtemelen tersinir) oluşum hızıdır.

Elektrofilik BH_3 'ün **54** yapısındaki N atomuna koordinasyonu, hem hidrür donörü olarak BH_3 'ü aktifleştirir hem de endosiklik boron atomunun Lewis asitlik gücünü artırır. Güçlü bir Lewis asidi haline gelen **55**, ketonik substrata daha hızlı (örn: asetofenon) bağlanır. Bu bağlanma sterik açıdan daha kolay ulaşılabilir olan oksijen atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftleri üzerinden olur (asetofenon için α konumundakilerdir) ve vicinal BH_3 grubu ile *cis* şeklinde konumlanır. Keton ve oxazaborolidin arasındaki sterik etkileşmeler minimize olurken, elektronca zayıf karbonil karbonu ile koordine olmuş BH_3 stereoelektronik açıdan uygun bir düzene gelirler ve yüz seçimli (face-selective) hidrür transferi yoluyla altı üyeli bir geçiş halinden indirgenme ürünü **57** oluşur. Bu nedenle oxazaborolidin katalizli indirgenmenin hızının artması, stokiyometrik indirgeyici madde BH_3 'ün **54**'teki Lewis bazı N atomuna koordine olarak aktive olmasından kaynaklanmaktadır. Bu sırada heterosiklik halkadaki bor atomu ketona koordine olduğu için Lewis asitliği artmaktadır. Bu durum, daha sonra entalpi ve entropi yönünden uygun olan yüzey seçimli molekül içi hidrür transferinin meydana gelmesine yol açar.

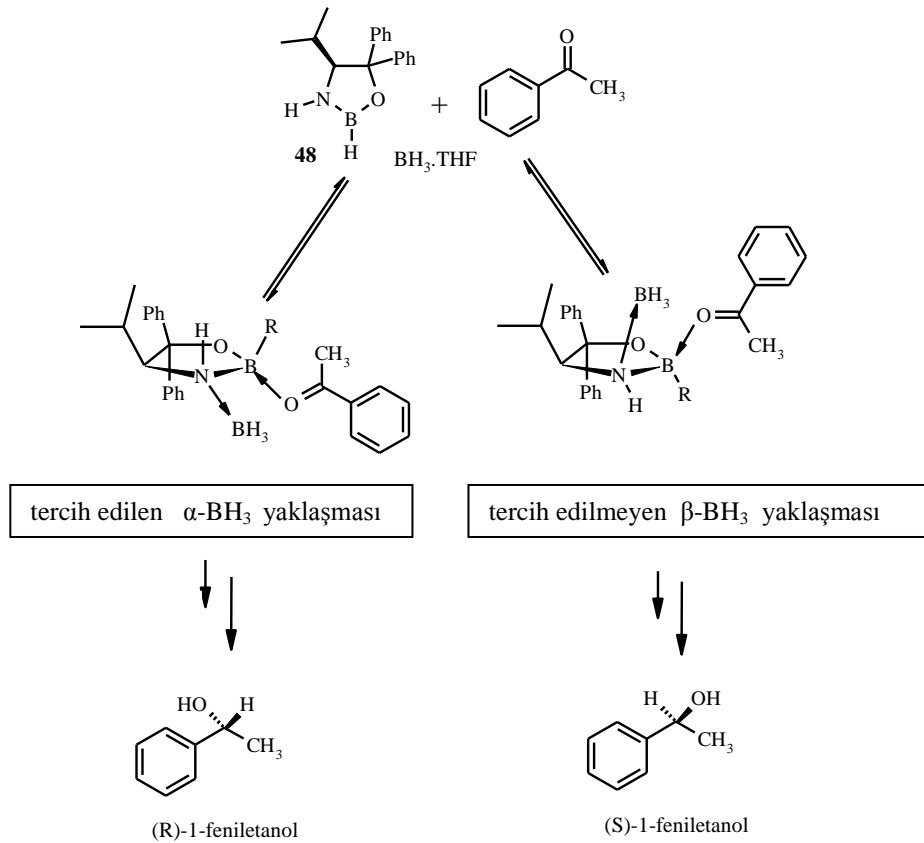
Şekil 2.35.'te Corey ve ark.(1987) tarafından önerilen mekanistik modelde görüldüğü gibi keton ile **55** yapısının kompleksleşmesinden sonra hidrür transferiyle **57**'nin oluştuğu ve bu adımın da indirgenmede hız belirleyen adım olduğu belirtildi. Bu durum, **53** katalizli asetofenon, asetofenonun *p*- NO_2 ve *p*-MeO türevlerinin indirgenme reaksiyon hızları karşılaştırarak ölçüldü. Bağlı indirgenme hızları: (*p*- NO_2) 3.4, (*p*-MeO) 1.8 ve (*p*-H) 1.0 şeklinde bulundu (Corey ve ark. 1992).

ab initio Moleküler orbital çalışmaları aynı zamanda yukarıdaki mekanistik yolu favori göstermiştir (Navalinen 1992). Aynı zamanda oxazaborolidinin öncüsü, reaktif bir ara ürün olan 1,3-oxazaboretan (1,3-oxazaboretane) önerildi. İnamoleküler hidrür transferinden sonra oluşan 1,3-oxazaboretan sistemi **60**, alkoksi grubunu uzaklaştırılarak oxazaborolidin **54**'ü meydana getirebilir veya tekrar alkoksi boran katılmasıyla **61**'e dönüşebilir (Şekil 2.36.)



Şekil 2.36.

Bir alkoksi boran katılması sonucu meydana gelen **61**, indirgenme aracı olarak hizmet edebilir ve alkoksi grubunun eliminasyonu ile tekrar oxazaborolidine dönüşerek hidrojen donorü olarak görev yapabilir. Alkoksi boranın veya boran katılmasının bağlı oluşum enerjileri göstermiştir ki, alkoksi boran katılmasının, en az boran katılması kadar iyi bir indirgen olduğu tespit edildi.



Şekil 2.37. İndirgenmede Muhtemel Enantiyoseçimlilik Gösterilmesi

Şekil 2.35.'te önerilen mekanizma oxazaborolidin **54**'ün **48**'e göre oldukça etkin olmasına basit bir açıklama getirir. Şekil 2.37'de gösterildiği gibi BH₃'ün **48**'in bir

yüzeyine seçimli olarak bağlanması, izopropil sübstitüenti ile BH₃ arasındaki *trans* ilişkinin sterik uygunluğunun bir sonucudur. *Trans* ürünle yarışan *cis* katılma ürününün oluşması indirgenmenin enantioseçimliliğini azaltır. Ancak rijid [3.3.0] halka sistemine sahip **54**'teki Lewis bazik azot atomuna BH₃'ün katılması mutlaka α koordinasyonunu gerektirir (Şekil 2.35.'te **56**). β -koordinasyon olsaydı çok gergin bir (yaklaşık 10 kcal/mol) *trans* kaynaşmış [3.3.0] pentalan oluşurdu. Bu nedenle diastereomerik bir BH₃'ün α koordinasyon şekli yoluyla istenmeyen alkol enantiyomerinin oluşması CBS katalizörü **54** tarafından enerjisel olarak engellenir (Corey ve Helal 1998).

2.6.3. CBS İndirgenmesinin Optimizasyon Çalışmaları

Yüksek enantioseçimlilik ve CBS indirgenme mekanizmasının anlaşılması ile çok sayıda yeni çalışma olanağı yaratılmıştır. Bu çalışmalar arasında; oldukça fazla sayıdaki substrat üzerindeki enantioseçimlilik ve oxazaborolidinin yapısı gibi etkenler Corey ve Helal (1998) tarafından ayrıntılı incelenmiş ve bu etkenler beş başlık altında toplanmıştır.

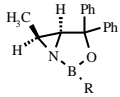
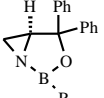
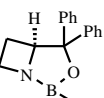
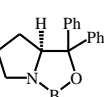
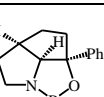
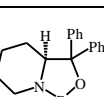
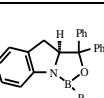
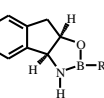
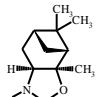



Bu etkenler sırasıyla;

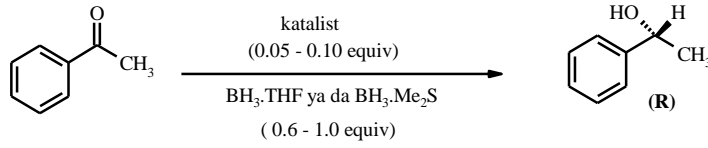
- Oxazaborolidin halka sisteminin yapısı
- Gem-difenil sübstitüentler
- Endosiklik bor atomu üzerindeki grup
- İndirgen reaktifin stokiyometrisi
- Katalizör hazırlanma şekli

2.6.3.1 Oxazaborolidin Halka Sistemindeki Varyasyonlar

Prolin türevi oxazaborolidin **52**'nin yüksek enantioseçimlilik gösterdiği bildirildikten sonra, ketonların BH₃ ile indirgenmesinde kullanılmak üzere farklı araştırma grupları tarafından çok sayıda bisiklik oxazaborolidin türevi hazırlandı ve asetofenonun asimetric indirgenmesi üzerine olan etkileri araştırıldı(Çizelge 2.4.), (Corey ve ark. 1987,1989, Rama Rao ve ark. 1990, Behnen ve ark. 1992, Martens ve ark. 1992, Rama ve ark.1992, Kim ve ark. 1993, Hong ve ark. 1994, Di Simone ve ark 1995, Masui ve Shioiri 1996, Bellucci ve ark. 1997, Corey ve Helal 1998).

Çizelge 2.4. Bisiklik Oxazaborolidin Katalizörler ile Asetofenonun Enantioseçimli İndirgenmesi

Katalizör	R	% ee	Çözücü	Sıcaklık (°C)
	H	94	THF	23
	H	94	Toluen	23
	H	97	THF	23
	Me	75	Toluen	23
	H	97	THF	23
	Me	97	THF	23
	Me	98	THF	0
	H	87	THF	0
	H	96	THF	23
	Me	92	Toluen	27
	Me	86	THF	0
	H	94	THF	25-30
	Me	93	THF	0-5



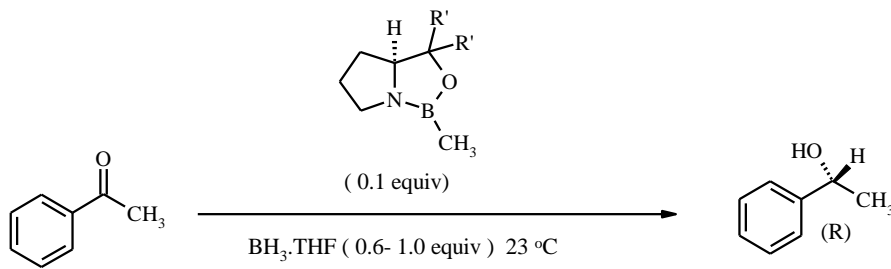
Şekil 2.38. Çizelge 2.4'te Kullanılan Katalizörlerin İndirgenme Reaksiyonu

2.6.3.2. Karbinol Sübstitüentlerinin Değişmesi

Karbinol merkezindeki (R') *gem*-difenil sübstitüentlerin asetofenonun enantioseçimli indirgenmesi üzerine olan etkileri Çizelge 2.5.'te özetlenmiştir (Corey ve Helal 1998).


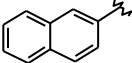
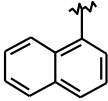





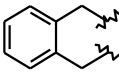
Fenil gruplarının (Çizelge 2.5. no:1) daha hacimli β -naftil gruplarıyla (Çizelge 2.5. no:2) yer değiştirmesi enantioseçimlilik açısından çok az bir fark yarattı (Corey ve Link 1989). Küçük hacimli 2-tiyoenil (2-thienyl, Çizelge 2.5. no:6) yanında, α -naftil (Çizelge 2.5. no:3) *orto*-tolil (Çizelge 2.5. no:4) veya *orto*-anisil (Çizelge 2.5. no:5) gibi daha hacimli *orto*-sübstitüe aromatik grupların kullanılması durumunda enantioseçimliliğin azaldığı rapor edildi.

Katalizör yapısında düz zincirli (*n*-bütil, Çizelge 2.5. no:10) ve spiro alkil gruplarının (Çizelge 2.5. no:7 ve 8) bulunması asimetric indirgenme reaksiyonunda katalizörün kullanılabilirliğini azaltırken, rijit spiro-2-indanil (Çizelge 2.5. no:9) sübstitüentinin varlığı indirgenmede yüksek enantioseçimlilik sağladı (Demir ve ark. 1996).



Şekil 2.39.

Çizelge2.5. Karbinol merkezindeki R' süstitüentin enantioseçimlilik üzerine etkisi


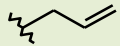
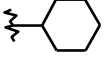
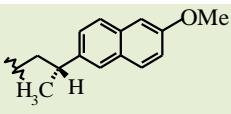
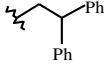

	R'	% ee
1.		97
2.		98
3.		62
4.		76
5.		28
6.		82
7.		67
8.		71
9.		96
10.	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	55

2.6.3.3. Heterohalkadaki Bor Atomunun Süstitüent Değişimi

Heterohalkadaki bor atomu üzerindeki R grubu, katalizörün prokiral ketondaki ortaklanmamış elektron çiftleri ile muhtemel kompleksleşme seçiciliğinde önemli rol oynarlar. Karbonil grubu ile Bor atomu üzerindeki R grubu arasındaki sterik etkileşimlerden dolayı enantioseçimlilik açısından indirgenme reaksiyonunda önemli farklılıklar oluşur (Şekil 2.35.'te **56** yapısı).

Corey ve grubu tarafından, bir dizi ketonik substratın CBS indirgenmelerinde kullandıkları bor süstitüe gruplar Çizelge 2.6.'da verilmiştir (Corey ve Link 1990,1992, Corey ve ark. 1992, Berenguer ve ark. 1994, Corey ve Helal 1998).

Çizelge 2.6. CBS Katalizörlerinde Bor Sübstitüentleri

R
H
-CH ₃
-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃







Genel olarak Bor atomu üzerindeki R grubu, yakınındaki ve oksijen atomunun ortaklanmamış elektron çiftlerinden birine bağlanma seçiciliğini etkileyebilen bor atomuna sterik bir etki uygular. Enantioseçimli indirgenme için optimum R grubu, substratın yapısına bağlıdır.

2.6.3.4. İndirgeyici Reaktifin Oranı

CBS indirgenmesinde BH₃.THF'nin indirgen olarak stokiyometrik kullanıldığından bu yana, -BH₃.Me₂S, BH₃.1,4-dioksan ve BH₃.dietilanilin gibi- diğer BH₃ komplekslerinin birçoğunda da indirgenin stokiyometrik kullanıldığı ve karşılaştırılabilir enantioseçimli sonuçlar verdiği rapor edildi (Jones ve ark. 1991, Stone 1994, Salunkhe ve Burkhardt 1997). Bu reaktiflerin BH₃.THF'ye göre bir avantajları da oksijen ve neme daha az duyarlı olmalarıdır (Corey ve Bakshi 1990).

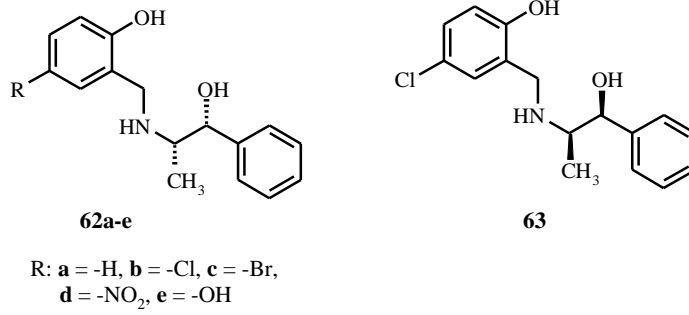
2.6.4. Oxazaborolidin Katalizli İndirgenmenin Kapsamı

Sentetik organik kimyada, ketonların enantiyomerikçe zengin alkollere indirgenmesi çok önemli bir dönüşümdür (Ojima 1993, Noyori 1994). İlaç etkileşimlerinin çoğu kiral biyolojik maddelerle olan etkileşimlerinden dolayı, her bir enantiyomer; aktivite, nüfuz, toksisite, taşıma mekanizması ve metabolik rota yönünden farklı özelliklere sahip olabilir (Scott 1993, Jennings 2001). Bu nedenle enantiyomerik olarak saf bileşiklerin sentezi giderek artan bir taleptir. Bunlar içinde prokiral ketonların, çoğu biyolojik dönüşümde rol alan ikincil alkollere indirgenmesi önemli bir yerde bulunur.

Kiral dioller, aminoalkoller ve sülfoksiminlerin çoğu enantiyoseçimli boran indirgenmesinde reaksiyonu hızlandırmak için kiral ligand olarak kullanılırlar, daha da önemlisi reaktif türleri için asimetric bir çevre sağlarlar (Brown ve ark. 1982, Midland 1983, Bolm ve Felder 1993, Corey ve Helal 1998). Bunlar arasında kiral amino alkollerden sentezlenen oxazaborolidinler mükemmel ee sonuçları vermiştir (Martens ve ark. 1992, Singh 1992, Lee 2007).

Kiral oxazaborolidinler varlığında, ketonların boran ile enantioseçimli indirgenmesi kiral sekonder alkollerin sentezi için standart bir metottur. Bu reaksiyon Corey ve Helal (1998) tarafından kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Doğal ürünlerin, doğal olmayan biyoaktif bileşiklerin ve kiral ara ürünlerin, ligandların ve kiral alkol fonksiyonel grubuna sahip yapı taşı (building block) gibi bileşiklerin sentezinde bu tür metodun geniş sentetik uygulamalarına rastlamak mümkündür. Bu tür reaksiyonun (CBS indirgenmesi) yaygınlığı ve kapsamı giderek artmaktadır. Bu metod, ekonomik olmasının yanında, yüksek verim, deneysel kolaylığa sahip olması ve kiral katalizörün geri dönüşümlü olması gibi birçok avantaja sahiptir.

Oksijen ve azot, borana koordine atomlar olarak kullanıldığı için bu tür ligandlarda oksijen ve azot atomları olması istenir. Genellikle oksijen-azot çifti bulunduran ligandlar oksijen-oksijen çifti bulunduran ligandlara göre daha iyi enantiyoseçicilik gösterirler. Bu fenomenon Corey (1987) tarafından önerilen ve elektronca zengin ikinci azot atomuna boranın da bağlanmasını içeren CBS mekanizmasıyla açıklanabilir. Bu durum bor hidrürün prokiral karbonil gruplarının bir yüzüne özel yaklaşımını gerektirir.



Şekil 2.40. Balakrishnan ve ark. (2009) tarafından sentezlenen ve prokiral ketonların enantiyoseçimli indirgenmesinde kullanılan (1*S*,2*R*)-norefedrin türevleri

Balakrishnan ve ark. (2009) tarafından ketonların asimetrik katalizinde kullanılmak üzere **62** ve **63** nolu ligandlar sentezlenmiştir (Şekil 2.40.) Sentezledikleri bu ligandların asetofenon ve türevlerinin indirgenmesinde sıcaklık ve katalizör oranı etkisini araştırdılar (Çizelge 2.7.).

Efedra alkaloidlerden türetilen β-aminoalkol türevi ligandlar; aldol kondensasyonu, aldehitlere dietil çinko katılması, Michael katılması gibi boran dimetilsülfür ortamında (indirgenme ajanı) prokiral ketonların enantiyoseçimli indirgenmesi gibi çeşitli asimetrik reaksiyonlarda yaygın bir şekilde kullanılırlar (Mukaiyama ve Iwasawa 1981, Tlahuext ve Contreras 1992, Hulst ve ark. 1996, Cruz ve ark. 1997, Sibi ve Levi Stanley 2004, Tanimori ve ark. 2004, Asharaf El-Shehawi ve Sugiyama 2008).

Genellikle amino alkoller indirgenme sırasında bor ile nispeten daha kararlı ve daha uygun bir kompleks oluştururlar (Corey ve ark. 1987, Itsuno ve ark. 1987). Ancak, dioller, diaminler ve aminoasit esterlerinin de bu işlevi yerine getirdikleri durumlar da bilinmektedir (Wallbaum ve Martens 1992, Deloux ve Srebnik 1993, Narasimhan ve ark. 1998,2001a,b,2002, Aleksander Teodorovic ve ark. 2002, Delogu ve ark. 2002,2003).

Çizelge 2.7. Katalist Olarak **62b** İndirgeyici Reaktif İle $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ Kullanılarak Asetofenonun Enantiyoseçimli İndirgenme Koşulları

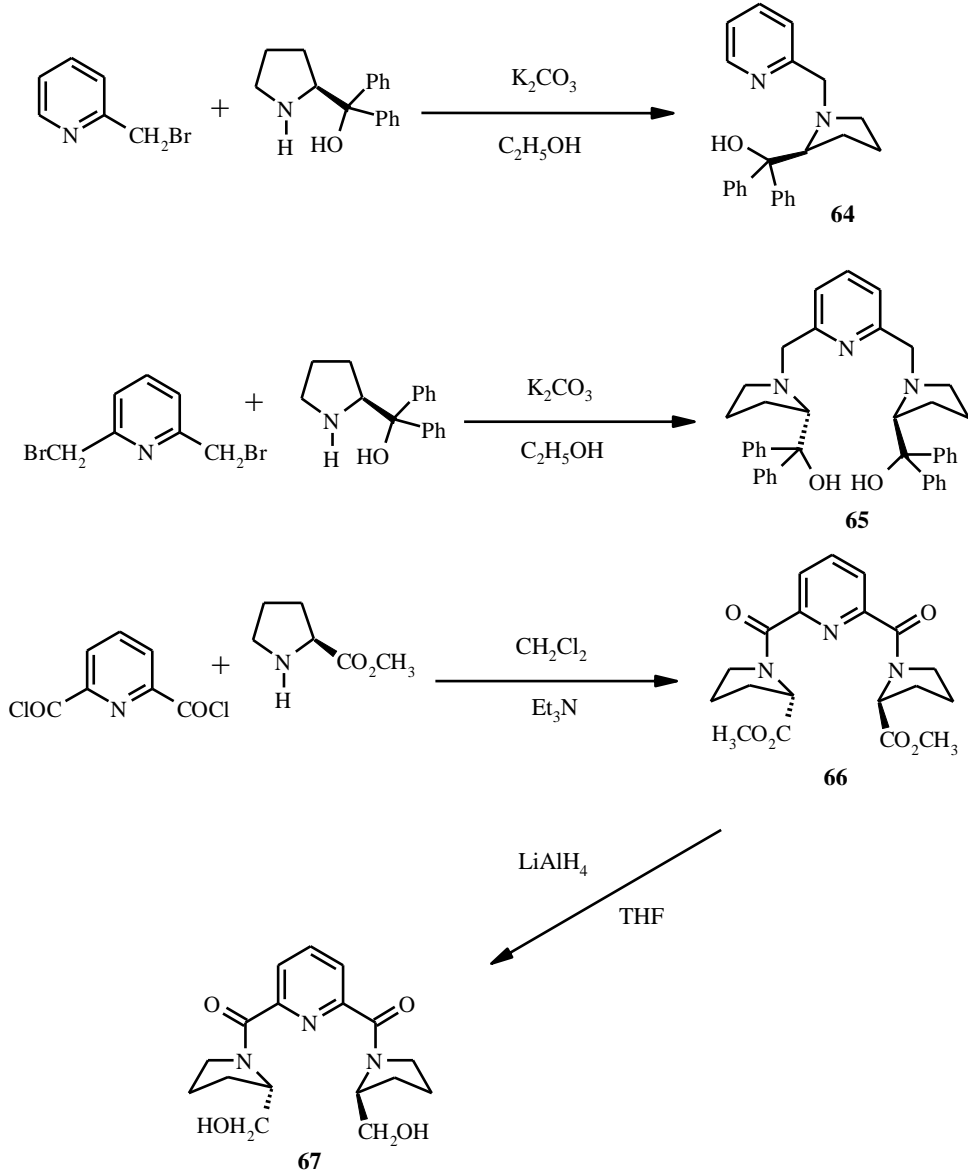
Katalizör miktarı(% mol)	Sıcaklık ($^{\circ}\text{C}$)	Verim(%)	% ee
5	rt	95	30
5 ^a	rt	90	20
5	-76	97	0
5	0	74	0
5	65	87	44
10	65	99	60
15	65	99	70
20	65	99	92
25	65	100	88
30	65	100	90
Stokiyometrik	65	100	91

a : reaksiyon kuru toluende yapılmıştır.



Şekil 2.41. Balakrishnan ve ark.'nın (2009) önerdiği prokiral keton indirgenmesinde oxazaborolidin kompleksinin geçiş hali

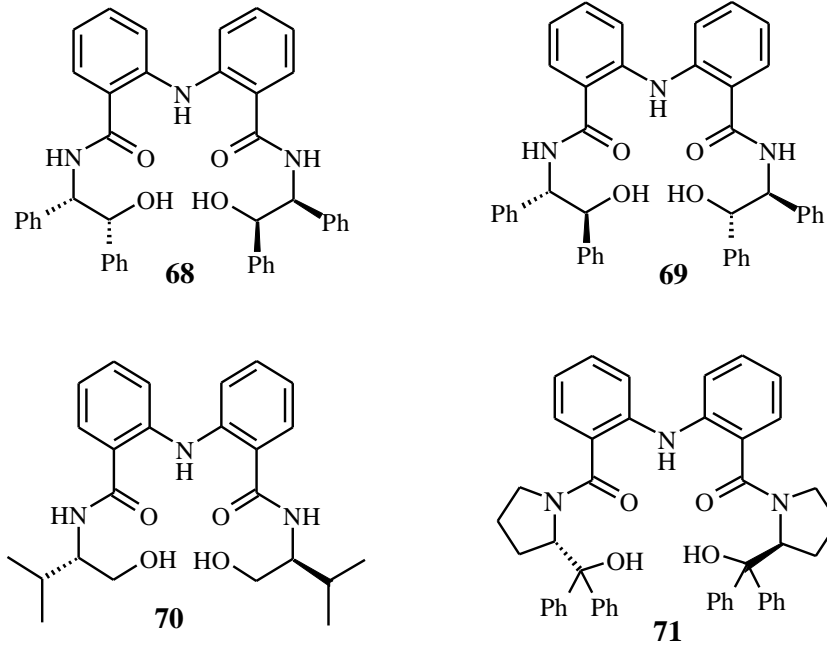
Zhang ve ark. (2004) piridin prolinol türevi **64**, **65** ve **67**'yi sentezleyerek çeşitli prokiral ketonların asimetrik boran indirgenmesinde katalist olarak kullandılar. Şekil 2.14.'te bu grup tarafından sentezlenen katalistler yer almaktadır. Bu katalistler kullanarak % 0-98 ee aralığında sonuçlar elde edildi.



Şekil 2.42. Zhang ve ark.(2004) tarafından sentezlenen piridin prolinol türevleri **64-67**

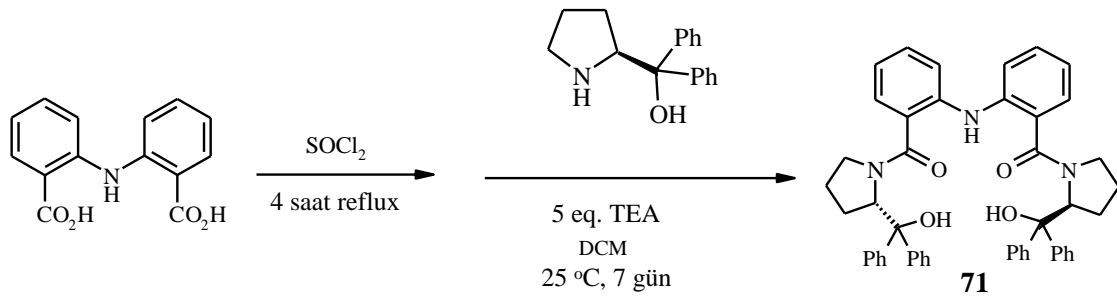
Corey ve ark.'nın (1987) geliştirdiği CBS sistemi ile mükemmel enantioseçimlilik gösteren kiral amino alkollerin hazırlanması, bilimsel çevrelerden çok ilgi gördü. Kiral fosfinamido alkoller, fosfor amido alkoller ve sulfonamid alkoller gibi amino alkol türevlerinin geliştirilmesi CBS sisteminin katkısıyla oldu (Gamble ve ark.

1996a,b,1998, Hulst ve ark. 1996, Burns ve ark. 1998, Yang ve ark. 1999,2006, Hu ve ark. 2001, Li ve ark. 2003, 2008, Zhao ve ark. 2002).



Şekil 2.43. Wang ve ark. nın (2009) sentezledikleri difenilamin-bazlı bis(β -hidroksiamit) ligandlar **68-71**

Karboksilik asitler ve amino alkollerden birçok kiral β -hidroksiamit sentezlendi. Bunlar; kiral oxazolin, tiyazolin ve imidazolin ligandların hazırlanması için önemli substratlardır (Boland ve ark. 2002, Menges ve ark. 2002, Fu ve ark. 2004, Lu ve ark. 2004, Desimoni ve ark. 2006).



Şekil 2.44. Ligand **71** in iki aşamalı sentezi (Wang ve ark. 2009)

β -hidroksi amitler, H-bağı yapabilme (donör olarak) ve koordinasyon potansiyellerinden dolayı asimetrik katalizde ligand ya da katalizör olarak kullanılırlar. Aldehitlerin alkilasyonu, aldehitlerin alkinilasyonu, Michael katılması, Nozaki-Hiyama reaksiyonu, rasemik alkollerin kinetik rezülasyonu, birleşik (konjuge) radikal katılması, iminlerin hidrosilasyonu ve ketonların enantioseçimli boran indirgenmesi gibi

enantioseçimli dönüşümler, C_1 , C_2 ve C_3 simetrik β -hidroksi amitler tarafından katalizlenebilir (Takahashi ve ark. 1987, Sugimoto ve ark. 1997, Kobayashi ve ark. 2001, Zhou ve ark. 2001a,b, Sibi ve Manyem 2002, Blay ve ark. 2005, Dálaigh ve ark. 2005,2006,2007, Fang ve ark. 2005,2006a,b, Fuerte ve ark. 2005, Zou ve ark. 2005,Onomura ve ark. 2006, Chen ve ark. 2007, Huang ve ark. 2007, Hui ve ark. 2008).

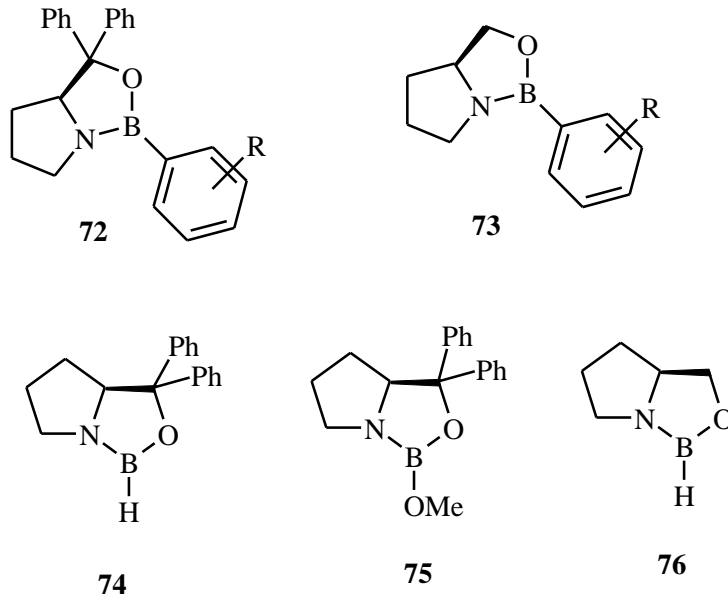
Enantiyomerikçe saf katalizörlerle asimetrik etkinin sağlanması esasen substrat ile katalizör (içerdiği substitüentler) arasındaki sterik itmelere dayanmaktadır (Noyori 1994, Murahashi 2004, Ojima 2004).

Asimetrik katalizde; aynı katalizör için bile yapısal özellikleri birbirine çok yakın substratların elektronik etkilerinin de enantiyoseçimlilik üzerine etkili olduğuna dair geçerli örnekler oldukça fazladır (Yokomatsu ve ark. 1993, Wieger ve Scharf 1996, Corey ve ark. 1998, Wong ve ark. 2000, List ve ark. 2002, Ma ve ark. 2005,2007). Buna rağmen stereoseçimliliğin, katalizörün elektronik karakterine bağlı olduğu bazı durumlar da gösterilmiştir (Nelson ve ark. 1997, Jew ve ark. 2002, Cavallo ve Jacobsen 2003, Fu ve ark. 2004, Jeulin ve ark. 2004, Tang ve ark. 2004, Tu ve ark. 2004, Liu ve Xu 2006). Bu durumu tam olarak anlamak açısından, katalizörün elektronik karakterinin varyasyonu yoluyla ‘elektronik düzen’ ya da ‘elektronik kontrol’ stratejileri ile stereoseçimliliğin optimizasyonu için son yirmi yılda birçok çalışma yapıldı (Jacobsen ve ark. 1991, Palucki ve ark. 1998, Busacca ve ark. 2003, Nakagawa ve ark. 2004, Flanagan ve Guiry 2006). Fakat hala belli başlı esas sebepler birçok durumda anlaşılması güç bir şekilde olduğu gibi durmaktadır (Castonguay ve ark. 1991, Kolb ve ark. 1994, Jones ve Chapman 1995, Quan ve ark. 1996, Jones 2001, Brandt ve ark. 2004).

Enantiyomerikçe saf oxazaborolidin katalizörler kullanılarak ketonların enantiyoseçimli boran indirgenmesinin; hem pratik uygulamalar açısından çok geniş bir yer tutuyor olması hem de katalistin dimerleşmesi, sıcaklık, çözücü, bor kaynağı ve ketonlar ile katalistlerin elektronik etkileri gibi enantiyoseçimlilik ve etkinlik üzerinde çok sayıda faktörün mekanistik detaylarının içyüzünü anlamak açısından yapılan çalışmalar bu metodun ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (Corey ve ark. 1987a,b, Jones ve ark. 1991, Deloux ve Srebnik 1993, Corey ve Helal 1995,1998,

Alagona ve ark. 2003, Gilmore ve Jones 2003, Xu ve ark. 2003,2004,2005, Cho 2006, Wang ve ark. 2007).

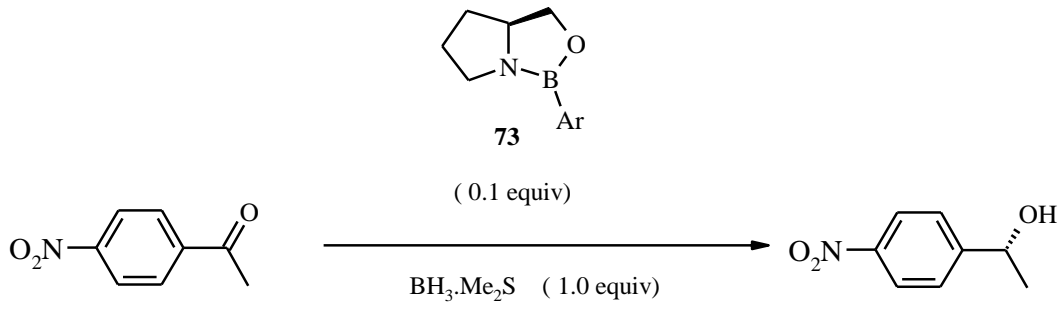
Du ve ark. (2008) bir dizi oxazaborolidin türevi ligandlar sentezleyerek, prokiral ketonların asimetrik indirgenmesinde kullandılar. Asimetrik indirgenmede çözücü, sıcaklık ve bor üzerindeki süstitüentin etkisi gibi faktörleri araştırdılar ve kayda değer veriler sundular.



a: R= 4-OMe, b: R= 4-Me, c: R= H, d: R= 4-F,
e: R= 4-Cl, f: R= 4-CF₃, g: R= 3-NO₂

Şekil 2.45. Du ve ark.(2008) nın Sentezledikleri Oxazaborolidinlerin Yapısı

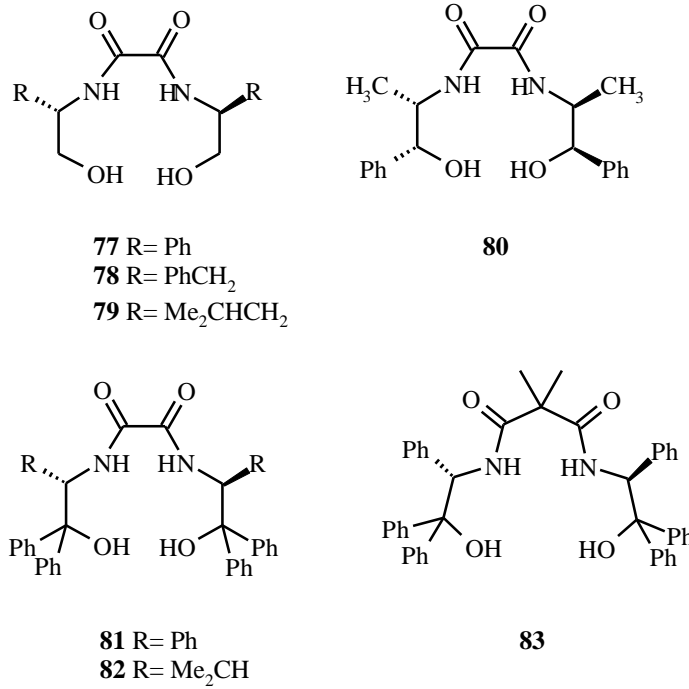
Oxazaborolidin **73** türevlerini *para*-süstitüe asetofenonun (*p*-NO₂, *p*-Me, *p*-MeO) asimetrik boran indirgenmesinde kullandılar. Her bir katalist ile toluende (30°C ve 110°C) ve THF’de (60°C) üç farklı reaksiyon koşullarında indirgenme gerçekleştirdiler(Du ve ark. 2008). Toluende sıcaklık 30 °C den 110 °C ye çıktığında indirgenmede, enantiyoseçimlilik belirgin bir şekilde artmasına rağmen 60°C’de THF’de enantiyoseçimliliğin daha iyi olduğu gözlemlendi (Çizelge 2.8.).



Şekil 2.46.

Çizelge 2.8. Oxazaborolidin 73 ile Ketonların Asimetrik Boran İndirgenmesi (Du ve ark. 2008).

	Katalizör	(30°C) Toluen % ee	(110°C) Toluen % ee	(60°C) THF % ee
1	73a	80.0	89.5	92.5
2	73b	78.6	86.2	92.6
3	73c	78.9	86.7	90.8
4	73d	76.4	86.3	92.9
5	73e	75.0	86.8	91.6
6	73f	71.9	87.4	89.8
7	73g	67.7	87.6	90.2

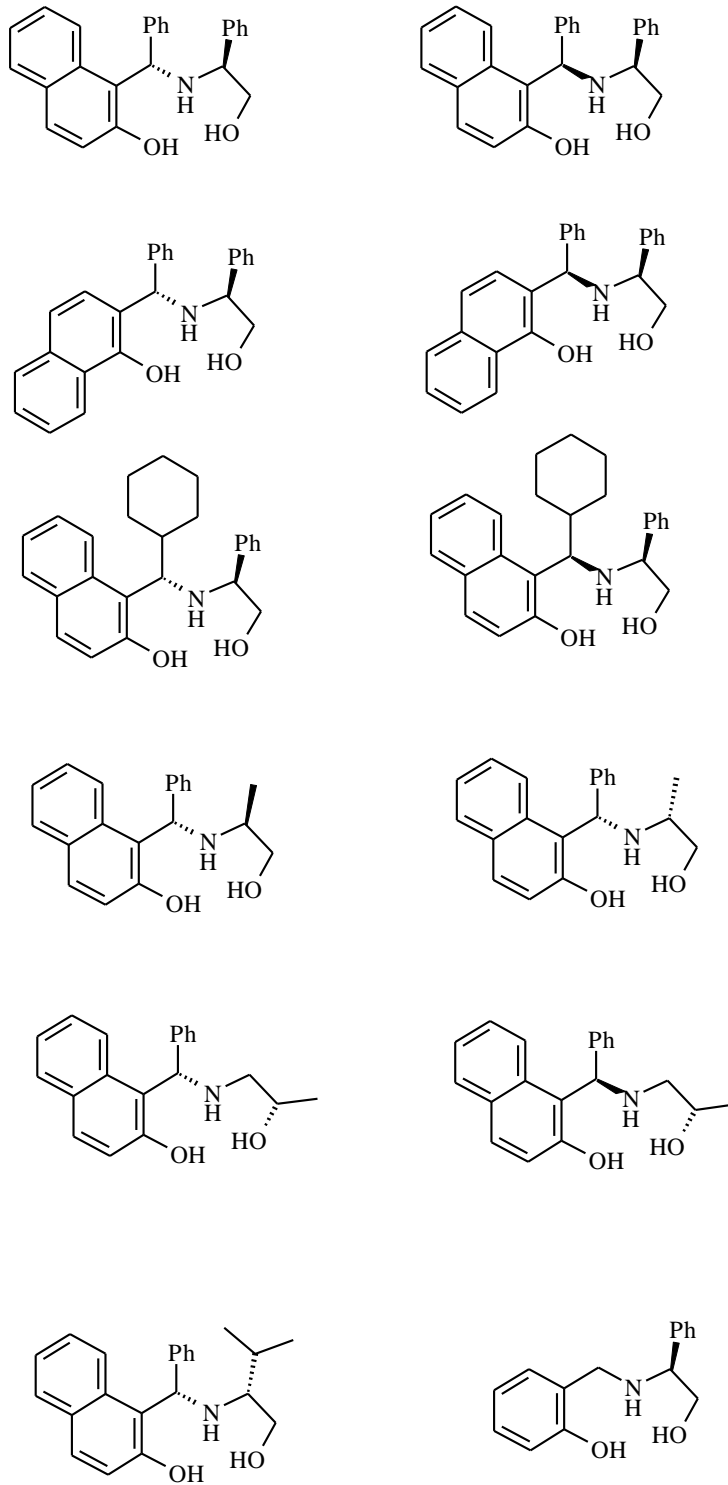


Şekil 2.47. Blay ve ark. (2005) tarafından sentezlenen ligandlar

Blay ve ark. (2005) bir dizi kiral *bis*(amino alkol)oksalamid sentezleyerek asimetrik katalizde kullandılar.

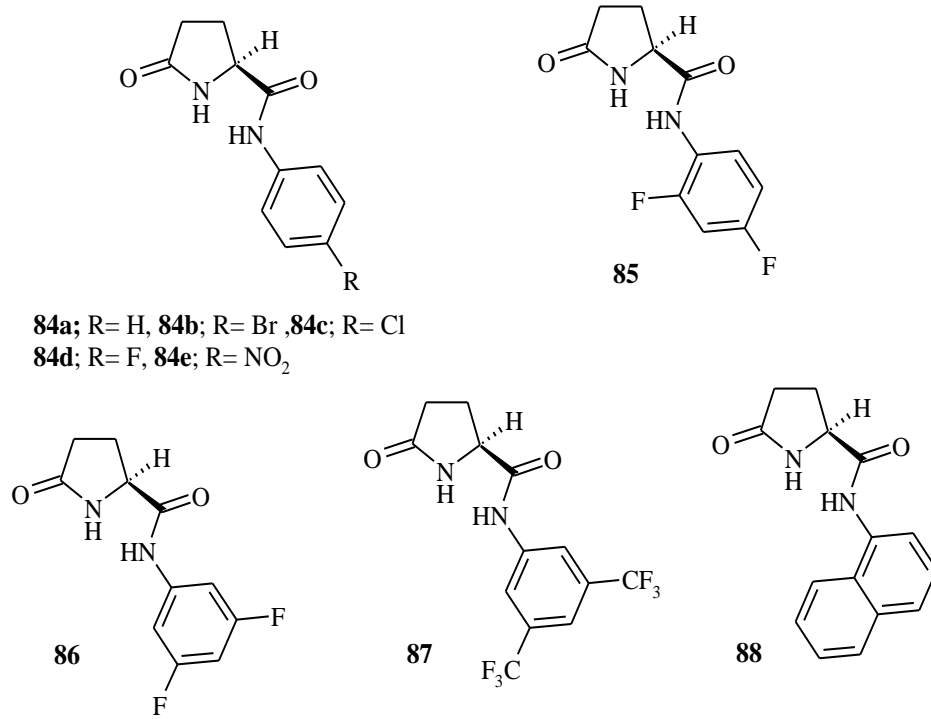
İki oksijen ve bir azot atomu içeren üç dişli ligandlardan elde edilen bisiklik oxazaborolidinler; karbonil bileşiğinin enantiyotopik yüzlerinde bir ayırımı meydana getirirken; borun ketona bağlanmasındaki affiniteyi de arttırırken, bisiklik iskelettteki rijidite ve koordine olmuş bor atomunun Lewis asitliği artmaktadır. Prokiral ketonların enantioseçimli boran indirgenmesinde bu tür yeni üç dişli ligandların kullanılması ve test edilmesi bu sebeplerden ötürü çoğalmaktadır (Cimarelli ve ark. 2010).

Cimarelli ve ark. (2010) enantiomerikçe saf üç dişli amino naftol türevlerini sentezleyerek (Şekil 2.48.) boran varlığında asetofenonun asimetrik indirgenme reaksiyonlarında kullandılar. Bu reaksiyonlar sonucu (*S*)-1-feniletanol'ü % 0.6-62 ee ile elde ettiler. Bu çalışmadaki kataliz süresi 2-6 saat arasında değişiklik göstermektedir (Cimarelli ve ark. 2010).

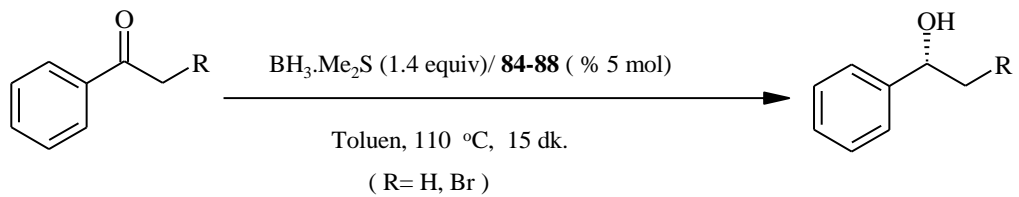


Şekil 2.48. Cimarelli ve ark.'nın (2010) Sentezledikleri Ligandlar

Basavaiah ve ark. (2007) tarafından (*S*)-glutamik/ (*S*)-piroglutamik asitlerden türetilen (2*S*)-5-oxo-2-(arilamino)-karbonilpirolidin diamit türevleri hazırlanarak (Şekil 2.49.) prokiral ketonların asimetrik indirgenme reaksiyonlarında %91'e varan enantiyomerik saflıkta kiral ikincil alkoller elde etmişlerdir (Çizelge 2.9.).



Şekil 2.49. Basavaiah ve ark. (2007) tarafından Sentezlenen Kiral Diamit Ligandlar



Şekil 2.50. Katalizör Olarak Kiral Diamitler Kullanılarak Enantiyoseçimli İndirgenme
 (Basavaiah ve ark. 2007)

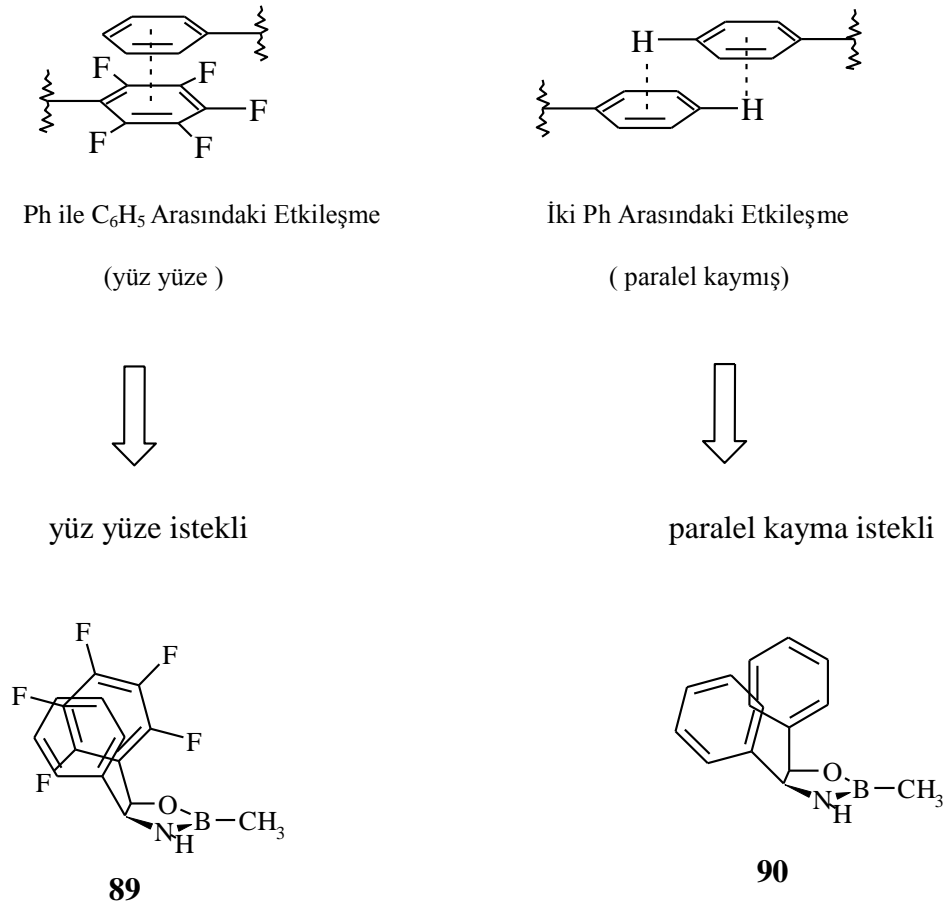
Çizelge 2.9. Basavaiah ve ark. 'nın (2007) elde ettikleri ikincil alkollerin verimleri ve enantiyomerik saflıkları

Katalizör (Kiral Diamit)	Asetofenon (R= H)		2-Bromoasetofenon (R= Br)	
	% verim	% ee	% verim	% ee
84a	76	82	86	91
84b	74	81	87	90
84c	72	83	86	91
84d	74	79	82	90
84e	76	77	88	88
85	74	78	83	89
86	75	82	84	88
87	73	81	83	90
88	77	53	84	68

Aromatik π - π istiflenme (stacking) etkileşmesi, konuk-konukçu (host-guest) kimyası ve organik reaksiyonlarda önemli bir konudur (Hunter ve ark. 2001, Meyer ve ark. 2003). Bunlar arasında pentaflorofenil (C_6F_5) dikkate değer bir gruptur. Çünkü C_6F_5 ile florsuz aril grupları arasındaki π - π istiflenme (stacking) etkileşimi, bu grupların düzenlenmesini florsuz aril grupları arasında görüldüğü gibi (Şekil 2.51.) paralel kaymış (ya da T şekli) yerine yüz yüze olacak şekilde yönlendirir (Hunter ve ark. 2001, Tsuzuki ve ark. 2002, Meyer ve ark. 2003, Pêrez-Casas ve ark. 2003, Uneyama 2006).

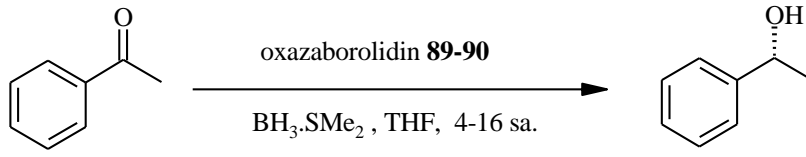
(1*R*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletanol'den türetilen oxazaborolidin **90**, ketonların boran indirgenmesini oldukça enantioseçimli bir şekilde katalizlemektedir. Quallich ve ark.(1993) yüksek enantioseçimliliğin iki fenil grubunun molekül içi etkileşimi nedeniyle oxazaborolidinin bir yüzeyinin etkin bir şekilde perdelenmesinden

kaynaklanıyor olabileceğini ileri sürdüler (Şekil 2.51.). Bu nedenle oxazaborolidinin bir yüzeyinin perdelenmesi asimetrik boran indirgenmesinde yüksek enantioseçimlilik elde etmek için önemli bir gerekliliktir. Yani BH_3 , **89-90**'daki azot atomuyla bir taraftan koordine olarak $\alpha-BH_3$ katılma ürününü oluşturur ve böylece yüksek enantioseçimlilik elde edilir. (Şekil 2.51., Korenaga ve ark. 2007). Bu bilgiden yola çıkarak Korenaga ve ark. (2007) tarafından yapılan teorik hesaplamalar ve 1H NMR çalışmalarından tahmin edildiği gibi molekül içi yüzeyden yüzeye etkileşimin **89** ile **90** arasındaki konformasyon farkına göre enantioseçimliliği etkilediğini gösterdiler. Bulunan bu sonuçlar C_6F_5 grubunun organik çözücülerde stereokontrol edici bir grup olma ihtimalini göstermektedir. Korenaga ve ark. (2003) da Ph ve C_6F_5 gruplarının her ikisini de taşıyan yeni bir kiral aminoalkol türevi (1*R*,2*S*)-2-amino-1-(pentaflorofenil)-2-feniletanol **89**'u sentezlemişlerdir ve ketonların enantioseçimli boran indirgenmesinde kullanmışlardır (Korenaga ve ark.2007).



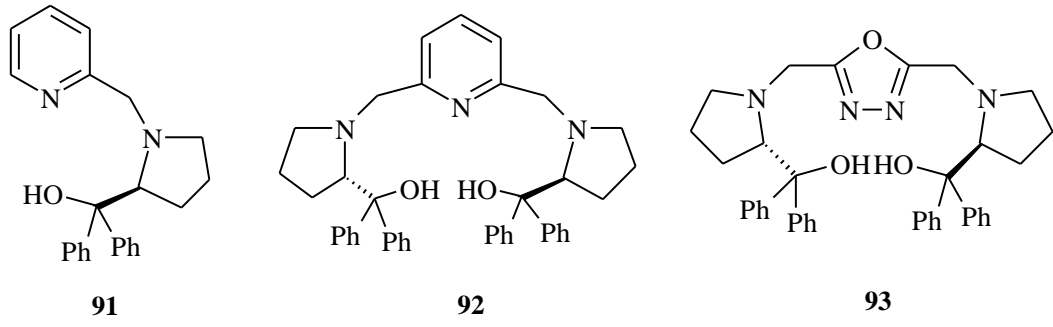
Şekil 2.51. Moleküller arası π - π İstiflenme Etkileşimi

2.KAYNAK ÖZETLERİ



Çizelge 2.10. Korenaga ve ark.'nın (2007) Elde Ettiği Asimetrik İndirgenme Sonuçları

Katalizör	Ekivalent	Sıcaklık (°C)	% ee	% Dönüşüm
89	0.1	50	86	100
89	0.1	30	88	100
89	0.1	0	92	97
89	0.1	-20	90	97
89	0.1	-40	60	24
89	1	50	92	100
89	1	30	94	100
89	1	0	99	100
90	0.1	50	94	100
90	0.1	30	94	100
90	0.1	0	91	93
90	0.1	-20	89	94
90	0.1	-40	54	38
90	1	50	97	100
90	1	30	97	100
90	1	0	97	100



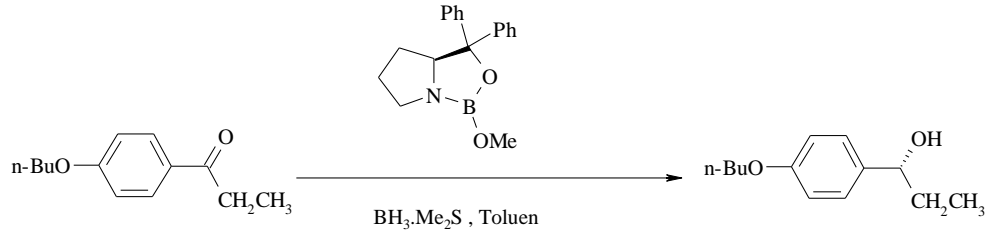
Şekil 2.52.

Du ve çalışma grubu **91** ve **92** yapılarını sentezleyerek prokiral ketonların asimetrik indirgenmesinde kullandılar (Zhang ve ark. 2004, Zhou ve ark. 2008). Zhou ve ark. (2008) da **93** ü sentezledi. **93** kullanılarak asetofenon ve türevlerinin asimetrik indirgenme reaksiyonlarını gerçekleştirdiler. Reaksiyonlarda 3 saat reflux koşullarında %10 mol katalizör (**93**) ve 1.2 ekivalent $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (keton: 1.0 ekivalent) ve çözücü olarak THF kullandılar (Zhou ve ark. 2008). Elde ettikleri sonuçlar Çizelge 2.11. de verilmiştir.

Çizelge 2.11. Aromatik Ketonların Enantioseçimli İndirgenmesi (Zhou ve ark. 2008)

Keton	% verim	% ee & Konf.
Asetofenon	88	82.6 R
4'-Nitroasetofenon	89	86.8 R
4'-Floroasetofenon	85	86.0 R
4'-Kloroasetofenon	85	82.3 R
4'-Bromoasetofenon	88	79.1 R
4'-Metoksiasetofenon	86	51.2 R
2-Bromoasetofenon	87	69.1 R
α -Tetralon	80	36.6 R

2.KAYNAK ÖZETLERİ



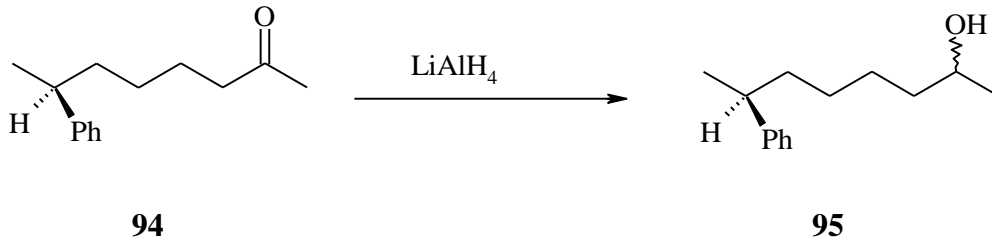
Çizelge 2.12. Farklı Koşullarda Ketonun Asimetrik Boran İndirgenmesi (Xu ve ark. 2003)

Sıcaklık (°C)	Katalizör Miktarı (Ketonun Ekivalenti olarak)	Boran (Ketonun Ekivalenti olarak)	Ketonun İlave Süresi (Saat)	% Verim	% ee
0	0.5	1.0	1	97	89
0	1.0	1.0	1	92	98
25	0.1	1.0	0	98	86
25	0.1	1.0	0.25	97	89
25	0.1	1.0	0.5	96	93
25	0.1	1.0	1	97	93
25	0.1	1.0	2	96	94
25	0.1	1.0	10	97	94
25	0.1	0.5	1	80	92
25	0.1	2.0	1	96	91
25	0.1	4.0	1	97	85
25	0.1	8.0	1	98	70
40	1.0	1.0	1	96	98
60	1.0	1.0	1	96	97
80	1.0	1.0	1	95	96

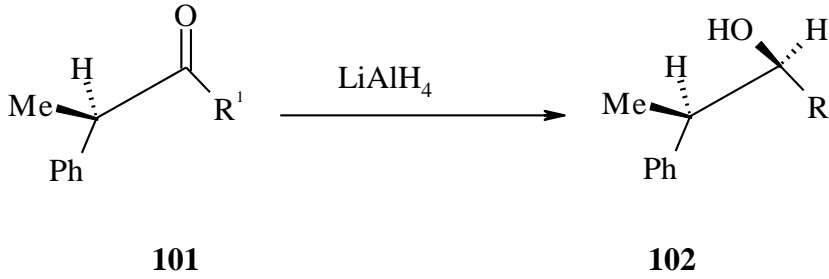
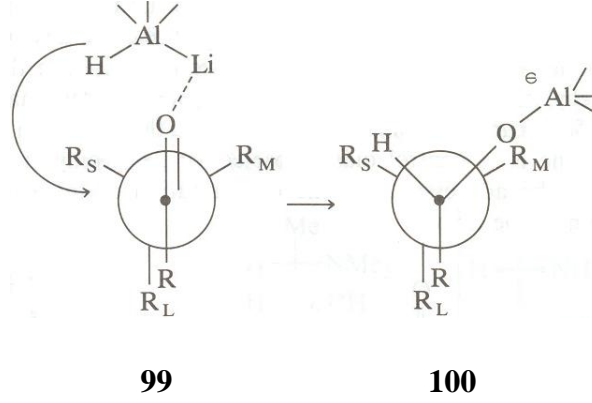
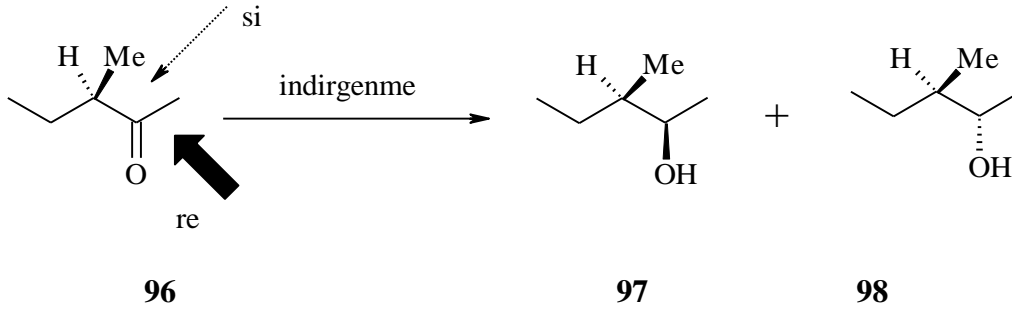
Xu ve ark. (2003) ketonların oxazaborolin katalizli asimetrik boran indirgenmesinde enantiyoseçimliliğin sıcaklığa, konsantrasyona, ketonun ilave süresine bağlı değişimi üzerinde durdular (Çizelge 2.12.).

2.7. Bir Kiral Karbon İçeren Karbonil Türevlerinin İndirgenmesinde Seçicilik²

Molekül, bir kiral merkez içeriyorsa farklı bir durum ortaya çıkar. Bir ya da daha çok kiral merkez içeren molekülün prokiral merkezi indirgendiğinde diastereomerler meydana gelir (**94**'ün indirgenmesi). **94**, bir kiral merkez içermektedir fakat bu stereojenik merkez prokiral merkezden çok uzaktır ve prokiral merkezin indirgenmesinde çok etkisi yoktur. Bu bileşiğin indirgenmesi, aşağı yukarı hiç kiral merkez bulundurmayan bir ketonun indirgenmesi gibi *sin* ve *anti* diastereomerlerin rasemik bir karışımı ile sonuçlanacaktır. Keton **96**, karbonile komşu bir stereojenik merkeze sahiptir ve bu kiralite, giren reaktifin yaklaşmasını etkileyecektir. Reaktifler en az sterik engel gösterecek yüzden yaklaşacaklardır. **96**'nın indirgenmesinde 'hidrojen yüzün'den' (*si* face) yaklaştığında **97** ve daha engelli olan 'metil yüzün'den' (*re* face) yaklaştığında **98** meydana gelecektir. **96**'nın konformasyonu gösterildiği gibi kesin olduğunda **97** tercih edilecektir. Tabi ki asiklik sistemler, kesin olarak tek bir konformasyonda değildirler. Ancak indirgen reaktif ile reaksiyon, konformasyona etki gösterebilir ve böylece diastereoseçicilik olabilir. Ürünleri oluşturan geçiş hali yapısında karbonil bileşiğinin konformasyonu ile kenetlenmesi, her bakımdan makuldür. Diastereoseçiciliği denetlemek için hem yüzeysel ve konumsal eğilim belirtilmeli hem de geçiş halinde reaktantın konformasyonu bilinmelidir.

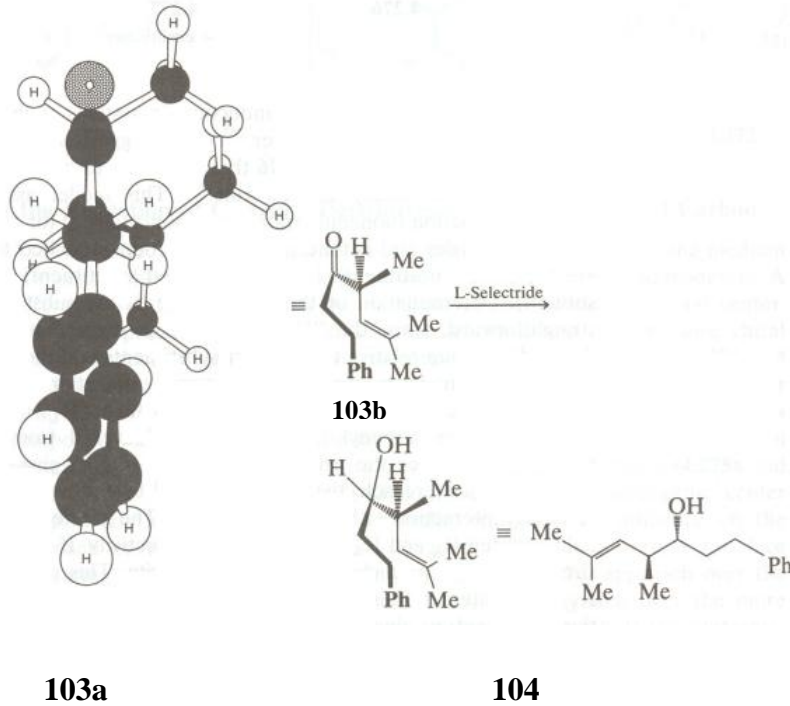


2 : Bölüm 2.7., Smith, M.B., 1994. Organic Synthesis: Theory, Reactions, and Methods. McGraw-Hill Book Co., New York. p: 400- 411.



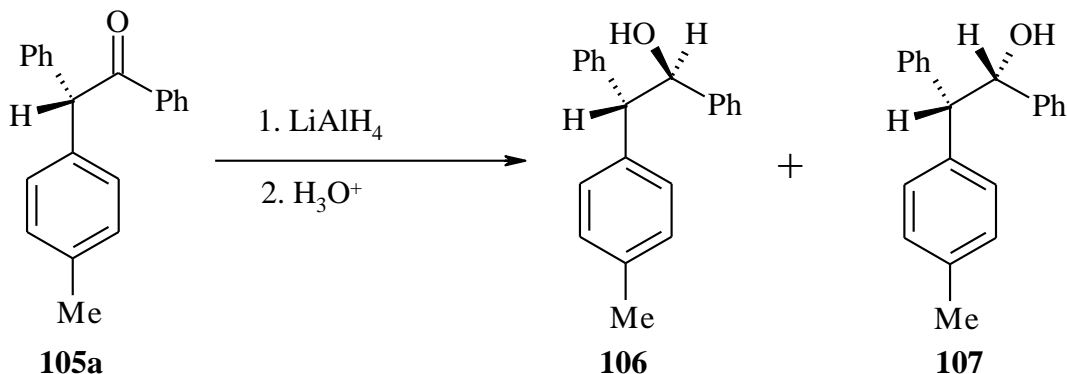
96 gibi sistemlerde asimetrik indirgenmenin kapsamı Morrison ve Mosher tarafından tartışılmıştır. Cram, **96** gibi ketonların asimetrik indirgenmesi için bir model öne sürmüştür. Bu model Cram'ın açık zincir modeli veya basitçe Cram kuralı olarak bilinir. Bu model; aldehytler ve ketonlara asimetrik 1,2 katılmanın kinetik kontrollü bir reaksiyon olduğunu varsaymaktadır. Kiral merkeze; R_S (small(küçük) süstitüent), R_M (medium-sized (orta boyutlu) süstitüent) ve R_L (large(büyük) süstitüent) olmak üzere üç grup bağlıdır. Giren reaktifin ve diğer süstitüentlerin sterik açıdan en dikkat gerektiren grubu olarak en hacimli grup belirtilir, fakat süstitüentlerin boyutlarının görece tanımlanması her zaman basit değildir. Tipik bir Cram modeli Newman projeksiyonu olarak gösterilmiştir (**99** yapısı). Bu modelde karbonile bağlı R^1 grubu ile büyük hacimli süstitüent (R_L) *sin* konumda olduğunu ve hâkim rotamerin bu olduğunu farz eder. Asıl diastereomer olan **100**'ü vermek için sterik olarak en az engelli

olan yüzeyden (en küçük hacimli süstitüent R_S üzerinden) hidrür transferi olur. Metal hidrür ile $O \leftrightarrow R_M$ ya da $O \leftrightarrow R_S$ etkileşiminin kapsamı yoluyla stereoseçicilik tanımlanır. R_M ve R_S arasındaki sterik hacim farkı büyüdükçe, seçicilik de artar. Eğer R_M ve R_S 'nin hacimleri etrafı (karbonilin) sararsa bu modele göre seçicilik ya çok az olur ya da hiç olmaz. Ayrıca bu model $R_L \leftrightarrow R^1$ arasındaki etkileşimin en az olduğunu varsaymaktadır (ki bu tamamıyla doğru değildir). Kiral keton **101**'deki R^1 'in hacmi arttıkça bu ketonun $LiAlH_4$ ile indirgenmesi sonucu oluşan *anti* ürün **102**'nin yüzde miktarı da artmaktadır ($R^1=Me$ iken %48, $R^1=Et$ iken %52, $R^1=iPr$ iken %70, $R^1=t-Bu$ iken %98). Bu modelde $R_S-R_M \leftrightarrow O$ arasındaki etkileşimden ziyade $R_S-R_M \leftrightarrow R^1$ arasındaki etkileşimin önemli olduğu öne sürülmektedir. **103b**'nin L-selectrid (L-Selectride) ile indirgenmesinde %99'dan fazla *anti* diastereomerin elde edilmesi sentetik bir örnektir. Cram modeline göre, 2-feniletan'ın karbonil grubuna *sin* konumdaki ($C=CMe_2$) grubu büyük bir gruptur (bkz. **103a**'nın 3D gösterimi) ve hidrür transferinin küçük grup üzerinden (H) olacağını ve üründe threo (*anti*) seçicilik öngörür.

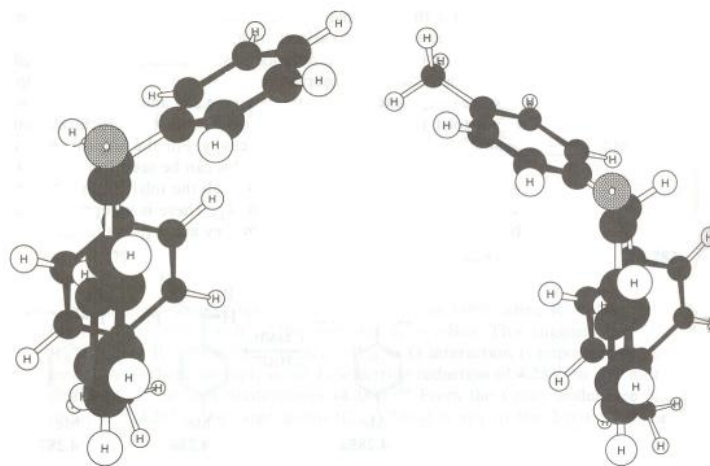
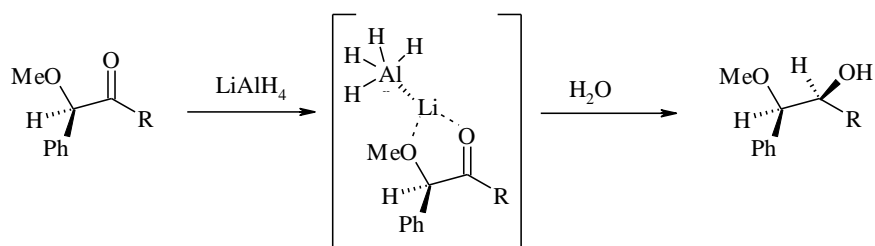
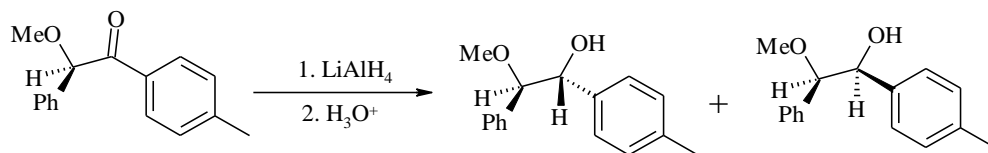
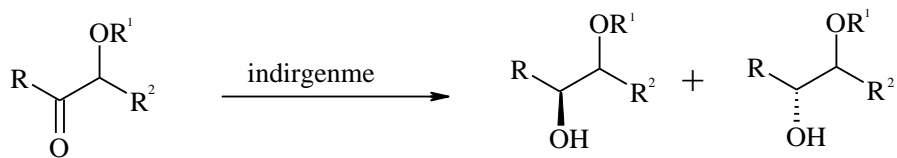


Grupların boyutları göz ardı edildiğinde diastereoseçicilik ya çok az gözlenir ya da hiç görülmez. Örneğin, **105a**'nın indirgenmesinde *sin* ve *anti* diastereomerlerin 1:1 karışımı elde edilir (**106** ve **107**). *p*-Tolil'deki metil grubunun prokiral merkezden çok

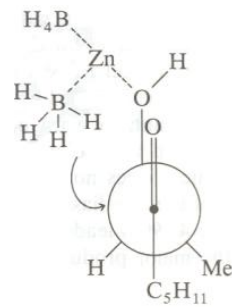
uzakta olması yüzey seçiciliğinde anlamlı bir fark yaratır. Giren hidrür için, fenil ve tolil'in boyutları aslında aynıdır.



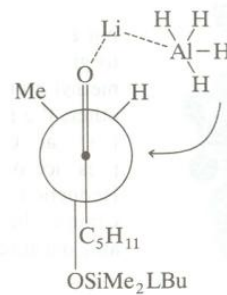
Karbonilin α karbonuna bir oksijen, sülfür ya da azot bağlı olduğunda, karbonil oksijeni ve heteroatomun her ikisi de metalin hidrürüne koordine (şelat) olabilir. Böylece molekül yalnız bir rotamer biçiminde etkili bir şekilde bağlanarak halkalı bir yapı meydana getirir. Halkalı bir şelatlaşmış yapı oluştuğunda model, Cram siklik modeli (daha çok Cram şelatlaşma modeli olarak adlandırılır) olarak değiştirilir. α pozisyonunda bir hidroksil, eter, amin, amit, tiyol ya da tiyoeter grubu bulunduğu (108) kompleks 109'da gösterildiği gibi bu grupların şelatlaşması karbonili tutar. Daha az engelli yüzeyden (R_S üzerinden, 109'da H) hidrür transferi olur ve ana ürün olarak 110 diastereomeri öngörülür. Bu modelde seçicilik; reaktife, sübstitüentin şelatlaşma kapasitesine, çözücünün koordinasyon yeteneğine olduğu kadar sübstitüentlerin (R_S ve R_M) hacimlerine de bağlı olacaktır. Morrison ve Mosher'in verdikleri bilgiye göre, 111'in indirgenmesinden 88:16 oranında 112 ve 113 elde edilmiştir. 111'de hidroksil grubunun varlığı orta seviyede bir şelatlaşmaya yol açar ve Cram siklik modelinin öngördüğü uygun diastereoseçicilik olur. Hidroksilin engellenmiş olduğu türevlerde indirgenme 'normal' Cram seçiciliğinde devam eder. Genellikle, bir hidroksil sübstitüenti bir hidrojen bağı yoluyla koordinasyon yapabilir ve engellenmiş hidroksil olduğunda bu bağ daha zayıf olacaktır (bir OMe grubunda olduğu gibi). Karbonil ile şelatlaşan grup arasındaki uzaklık önemli bir husustur.

**105b****105c****108****109****110****111****112****113****114****115****116**

Oishi, bazı indirgen reaktiflerin α -alkoksi ve α -hidroksi ketonların indirgenme reaksiyonlarında diastereoseçicilikleri üzerinde çalışmıştır (Çizelge 2.13.). Bu sonuçlar, keto alkolün indirgenmesinde çinko borhidrür kullanıldığında *anti* diastereomer **116**'nın açık bir şekilde tercih edildiğini göstermektedir. LiAlH_4 de daha fazla *anti* ürün vermiştir fakat seçicilik o kadar değildir. Cram şelatlaşma modelinde *anti* geçiş hali **117**'den **116**'yı vermek için *sin* seçimli modelden (**115**'i vermek için metil üzerinden transfer) daha favoridir. Hidroksil grubu hacimli olan silil eter ile yer değiştirdiğinde seçicilik de *anti*'den *sin*'e doğru değişmektedir. Şelatlaşma azalır ve Cram açık modeli **118**'de *sin* seçiciliğin uygun olduğunu öngörmektedir. Bir α -alkoksi sübstitüentin varlığı her zaman Cram seçiciliğine yol açmaz. **119a**'nın indirgenmesi ile %82 *sin* diastereomer **120**'yi vermiştir. **119** için Cram siklik modelinin analizinde ana ürün olarak *anti* diastereomerin (**121**) oluşması hatalı bir tahmindir. Normal Cram modeli, *sin* diastereomerin uygun olduğunu öngörür, fakat aslında bu problemin çözümü için C_3 konumundaki alkoksi sübstitüent ile indirgen reaktifteki metalin koordine olmasını gerektirir. **121**'de benziloksi grubu ile koordinasyon yoluyla beş üyeli bir siklik geçiş hali yapısı mümkündür. **123**'te 3-alkoksi sübstitüentinin koordinasyonu altı üyeli bir siklik geçiş halini oluşturur ve **120**'yi vermek üzere daha az engelli olan metil yüzünden (face) hidrür transferi olur. Tri-*t*-bütoksialüminyum hidrür gibi engellenmiş indirgen reaktifler ile birlikte **119b**, **120** tercih edilir. Bazı alkoksi sübstitüentler ile birlikte daha kompleks olan ana diastereomerin öngörülmesi için bu modelin gerekliliği açıktır.



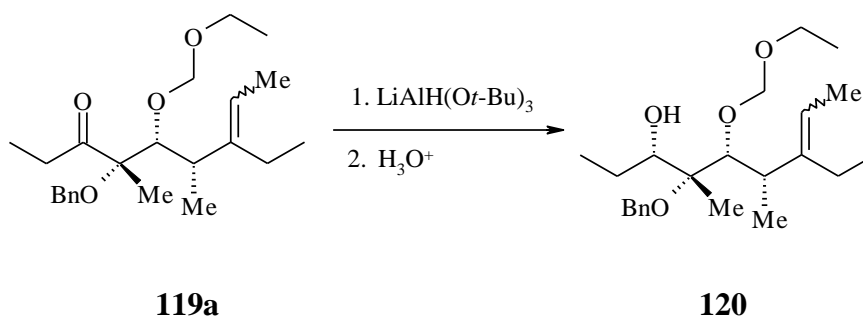
117

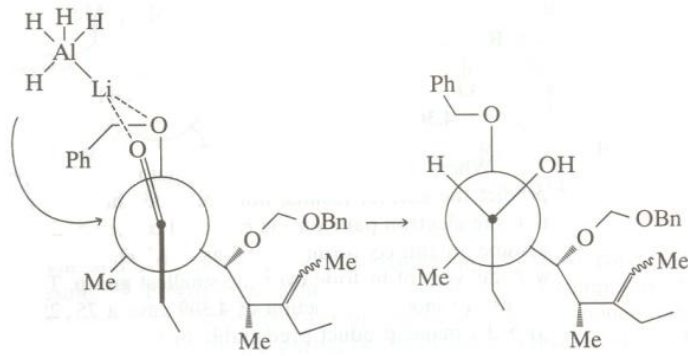


118

Çizelge 2.13. α -Alkoksi Ketonların İndirgenmesinde Diastereoseçicilik

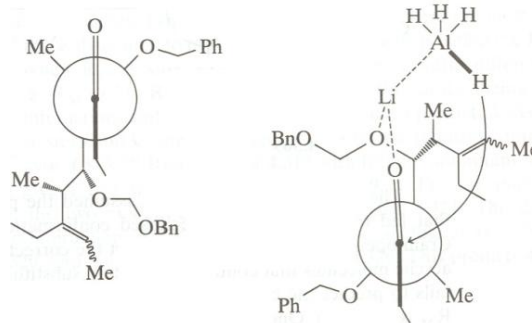
R	R ¹	R ²	İndirgeyici Reaktif	115:116
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	Me	LiAlH ₄	36:44
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	Me	Zn(BH ₄) ₂	23:77
<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	Et	Zn(BH ₄) ₂	11:89
<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	Zn(BH ₄) ₂	< 1: > 99
Et	H	<i>n</i> -Bu	Zn(BH ₄) ₂	13:87
Me	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Zn(BH ₄) ₂	15:85
			LiAlH ₄	30:70
iPr	H	Me	Zn(BH ₄) ₂	15:85
			LiAlH ₄	42:58
Me	H	iPr	Zn(BH ₄) ₂	4:96
			LiAlH ₄	27:73
Ph	H	Me	Zn(BH ₄) ₂	2:98
			LiAlH ₄	13:87
Me	H	Ph	Zn(BH ₄) ₂	10:90
			LiAlH ₄	20:80
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	SiPh ₂ <i>t</i> -Bu	Me	Red-Al	61:39
Et	SiPh ₂ <i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	Red-Al	93:7
iPr	SiPh ₂ <i>t</i> -Bu	Me	Red-Al	46:54
Me	SiPh ₂ <i>t</i> -Bu	iPr	Red-Al	96:4
Ph	SiPh ₂ <i>t</i> -Bu	Me	Red-Al	91:9
Me	SiPh ₂ <i>t</i> -Bu	Ph	Red-Al	76:24





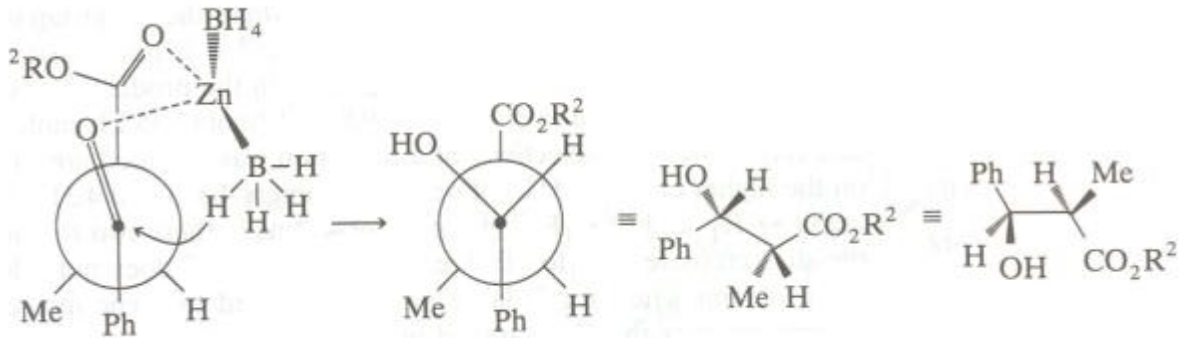
119b

121



122

123

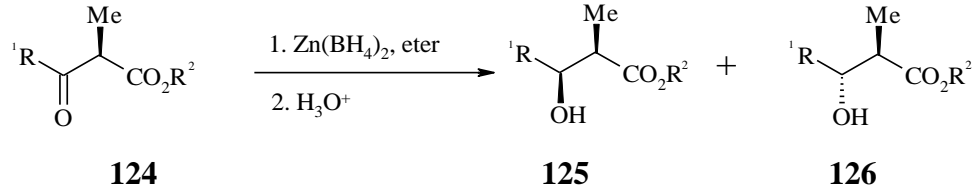


127

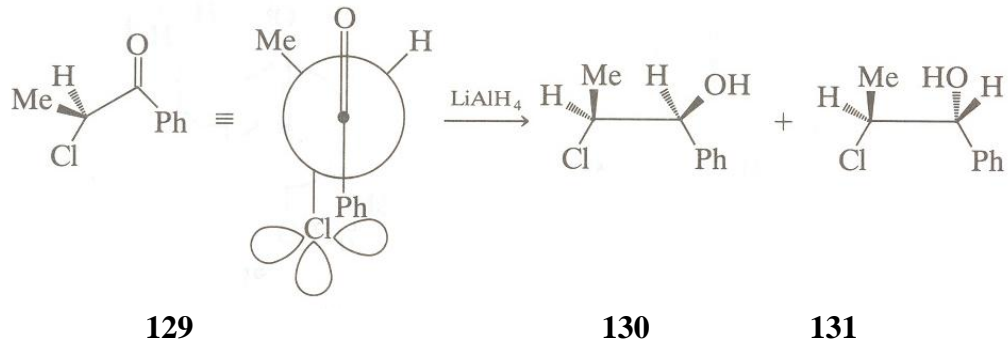
128

119'un indirgenmesinde gösterildiği gibi bir karbonilin β karbonundaki süstitüentin şelatlaşması hidrür indirgenmesinde diastereoseçiciliğe etki edebilir. Bu 1,3-diketonlar ve β -ketoesterlerin indirgenmesi için özellikle çok önemlidir. Oishi, 124 ($R^1=Ph$, $R^2=Me$) gibi β -ketoesterlerin çinko borhidrür ile indirgenmesini araştırmış ve 99:1 (%98 verim ile) oranında *sin* ürününün *anti* ürününe göre tercih edildiğini bildirmiştir. Aynı reaksiyon şartları altında metil keton analogları (124, $R^1=Me$, $R^2=Bn$)

125:126'nın 2:1 oranında bir karışımını vermiştir. Bu *sin* seçicilik Cram şelatlaşma modeli ile açıklanabilir (**127**). Prokiral karbonil grubunun oksijeni ile ester kısmının karbonilinin her ikisi ile çinko etkili bir şekilde koordine olur. **128**'i vermek üzere daha az engelli olan yüzeyden (hidrojen üzerinden) hidrür transfer olur. Bu durumda R¹ fenil olduğunda *si* yüzü (*si* face) ve R¹ metil olduğunda *re* yüzü (*re* face) olur.

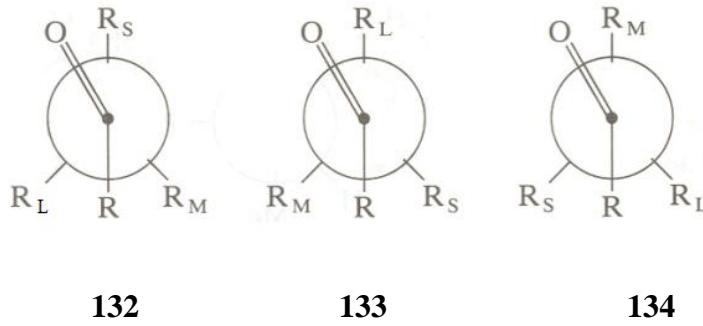


α süstitüent bir halojen olduğunda ne açık zincir modeli ne de şelatlaşma modeli uygun sonuçlar öngörmemektedirler. Cornforth, **129**'daki gibi halojen ve karbonil oksijeni üzerindeki elektron çiftlerinin birbirlerini iteceklerini ve bir *anti* konformasyon olacağı varsayımını öne sürdü. Gerçekte; halojen R_L olurken en küçük grup üzerinden hidrür transfer olur. Bu, Cornforth modeli olarak adlandırılmaktadır. **129**'un indirgenmesi ile 75:25 oranında **130** ve **131** karışımını elde edilmiştir ve buradaki ana ürün Cornforth modeli ile tahmin edilebilir.



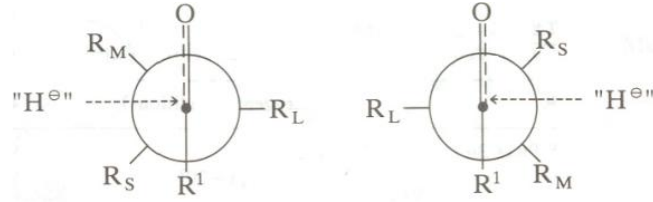
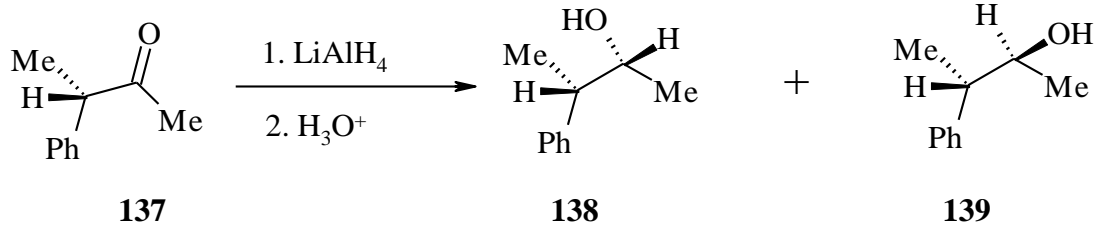
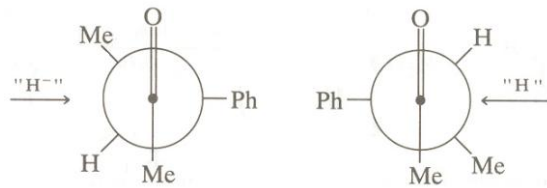
Cram açık zincir modeli, yüksek enerjili çakışık bir konformasyondan sonuç olarak ürünün elde edileceğini varsaymaktadır. Cram açık zincir modeli heteroatom süstitüentler içeren birçok asiklik molekülün uygun diastereoseçiciliği öngörmekte başarısızdır. Ayrıca Cram modeli büyük olmayan R_M ve R_S arasında sterik bir hacim olduğunda da uygun diastereomeri öngörmekte başarısızdır. Cram modelinin eksikliklerini düzeltmek için bir girişimle Karabatsos tarafından bir modifikasyon tanıtıldı. Karabatsos, zayıf bağların kırıldığını veya oluştuğunu gösteren ve reaktiflere benzeyen geçiş halini öngördü. Normal bir sp³-sp² bağının asimetrik karbon üzerindeki

gruplar ile uyumlu hale gelmesini seçilen rotamer için model olarak gösterdi. Her giren reaktifin R_S grubuna yakın olmasını öngören Karabatsos modeli tarafından üç rotamerin oluşacağı değerlendirildi (**132**, **133** ve **134**). Her üç rotamer aracılığıyla reaksiyonun üründe *anti* konformasyon vereceği belirtildi. Karabatsos, $R_M=Me$ ve $R_S=H$ olduğunda **134**'ün **132**'ye göre 0.8 kcal/mol (3.35 kJ/mol) kadar daha tercih edilir olduğunu göstermiştir. İndirgenmede, seçiciliğin hem daha yüksek enerjili **132**'ye hem de **133** ve **134** rotamerlerine bağlı olduğunu öngördü. $O \leftrightarrow R_L$ ve $O \leftrightarrow R_M$ arasındaki kararsızlaşma getiren enerji etkileşimleri reaksiyonda bu iki rotamer için de diastereoseçiciliği belirler. Bu model, siklik moleküllere uygulandığında veya R_S hacimli olduğunda problemlerin çözümü için yeterli değildir. Bazı uygulamalarda Cram modelinin üzerinde sunduğu avantajlar vardır.



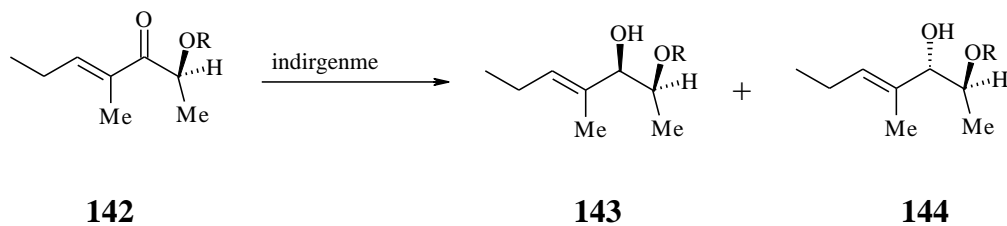
Felkin ve Ahn daha iyi sonuçlar veren alternatif bir model önerdiler. Felkin'in modeli bazı varsayımlara dayanmaktadır. Bunlar; (1) geçiş hallerinin yapısı reaktiflere benzer, (2) daha önce tutulan modellerin öne sürdüğü geçiş hallerindeki kısmi bağlarda meydana gelen önemli ölçüde burulma gerginliği (3) prokiral merkeze saldıran ve katılan grubun geçiş hali yapısına katılmasında sterik etkileşmelerin önemi (4) ' α -karbonundaki herhangi bir elektronegatif süstitüent ve gelen grubun ayrımının olduğu geçiş hallerindeki polar etkisi stabilize iken diğerlerinde ise büyük ve destabilizedir.' Felkin **135** ve **136** modellerinin en önemli olduğunun sonucuna vardı. Diastereoseçiciliğin tahmin edilmesi için kullanılan bu yapılar Felkin-Ahn modeli olarak adlandırılır. R_M, R_S 'ye göre küçük olduğunda; $R_M \leftrightarrow O, R_S \leftrightarrow O$ ya da $R_M \leftrightarrow R^1, R_S \leftrightarrow R^1$ istikrarsızlaştırıcı etkileşimlerinde çok az fark vardır ve zayıf seçicilik tahmin edilmektedir. R_M veya R^1 'in sterik hacimleri büyüdüğünde ise $R_M \leftrightarrow R^1$ istikrarsızlaştırıcı etkileşimler de artar ve **136**, **135**'e tercih edilecektir. **137**'nin $LiAlH_4$

ile indirgenmesinin **138** ve **139**'un 2:1 oranında karışımını verdiği gösterilmiştir. Bu indirgenmenin analizi için **140** ve **141** ilgili iki modeldir. **141**'de istikrarsızlaştırıcı Me ↔ Me etkileşimleri H ↔ Me analoglarının etkileşimlerinden daha büyüktür ve hidrür transferi **140** üzerinden olacaktır. Bu, ana ürün olarak **138**'i öngörür.

**135****136****137****138****139****140****141**

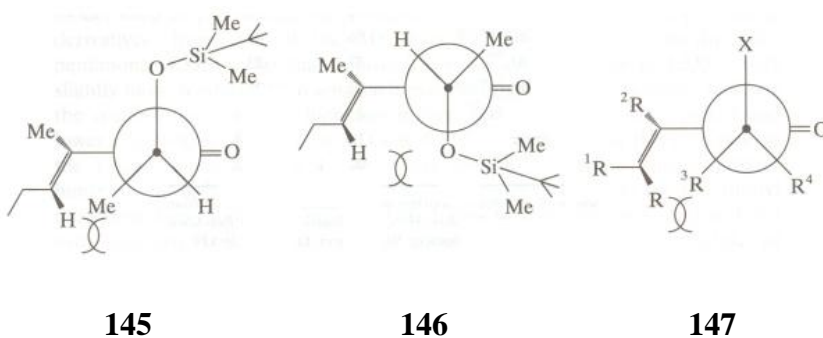
Felkin-Ahn ve Cram modelleri en iyi asiklik sistemlere uygulanır. Herhangi bir siklik ketonun indirgenmesinde bu modeller uygulandığında sorunlar çıkar. Bir konjuge aldehit veya ketonun 1,2 indirgenmesinde bu modellerden birini uygulamaya çalışırken bazı farklı sorunlar oluşur (**142** gibi). Overman, *sin* ürünün (**143**) *anti* ürün **144**'ten daha tercih edildiğini gösteren bir sistem çalıştı. α -Metil grubu ve enon sistemindeki β -hidrojeni arasındaki etkileşimlerin sterik bir sonucu olarak muhtemelen Felkin-Ahn geçiş halinin (**145**) istikrarsızlaşmasından dolayı silil türevi çok yüksek Cram seçiciliği gösterir. Bu tercih edilen konformasyon olan **146**'yı verir ve *sin* ürüne yol açar. **145** ve **146**'da; karbonile bağlı bir alkenil grubu, komşu karbonu karbonile bağlı bir sp^3 hibritleşmiş karbondan sterik olarak daha fazla etkiler. Konjuge karbonil türevleri için

genellikle **147** modeli kullanılır. Burada $R \leftrightarrow R^3$, $R \leftrightarrow X$ ve $R \leftrightarrow R^4$ istikrarsızlaştırıcı etkileşimleri tercih edilen rotameri belirleyecektir.



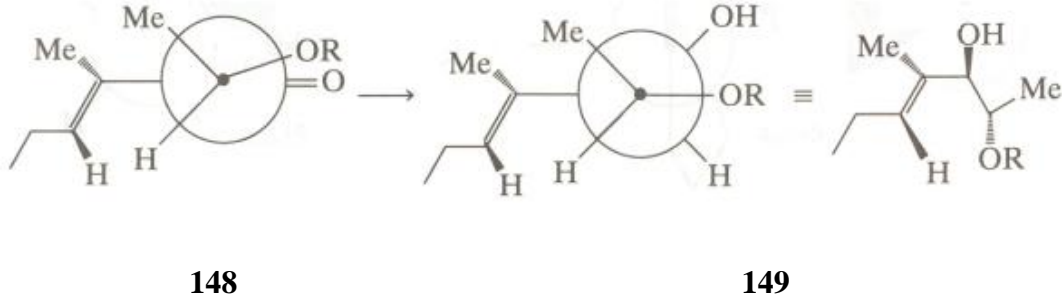
Çizelge 2.14. Konjuge Keton **142**'nin İndirgenmesinde Diastereoseçicilik

R	Reaktif	143:144
SiPh ₂ <i>t</i> -Bu	Dibal	94:6
	LiAlH ₄ (-20°C)	95:5
H	LiAlH ₄ (-10°C)	40:60
CH ₂ OBn	Dibal (pentan, 25°C)	70:30
	Dibal (pentan, -22°C)	55:44
	LiAlH ₄ (THF, -10°C)	30:70
	LiAlH ₄ (eter, -10°C)	2:98
Ac	Dibal (pentan, 25°C)	45:55
SiMe ₃	Dibal (pentan, 25°C)	43:57



147 benzeri bir geçiş hali, **142** türevi benziloksimetil eterin DİBAL ile indirgenmesinde *sin* seçiciliğin gözlenmesini açıklar (Çizelge 2.14.). Ancak tabloda görüldüğü gibi LiAlH₄ ya da mevcut diğer sübstitüentler ile gözlenen *anti* seçiciliği açıklamaz. Böyle durumlarda daha az engelli b yolu olan eritro (*anti*) seçiciliğin açıklanması için bir şelatlaşma modeline başvurmak gerekir. **149** oluşumuna yol açan

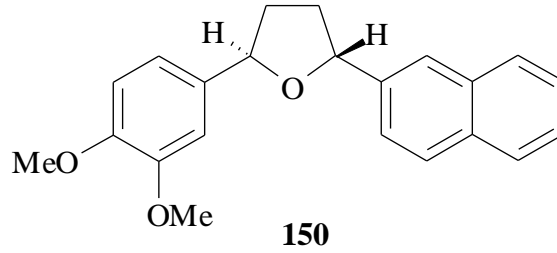
karbonil ve α -alkoksi oksijenin şelatlaşması metil grubunu alkenil oksijeninden uzağa konumlandırır. **148**'de görüldüğü gibi Felkin-Ahn modeli şelatlaşmış geçiş halini barındırır ve konjuge sistemlere 1,2 katılmanın seçiciliği için daha net bir resim veriyor görünür.



2.8. Biyolojik Aktif Bileşiklerin Sentezi

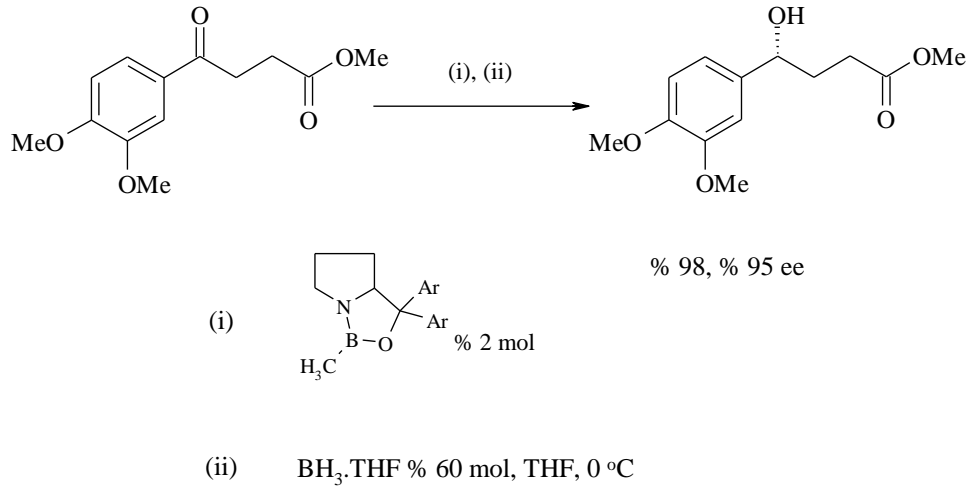
Oxazaborolidin katalizli ketonların asimetric indirgenme ürünlerinin, birçok biyolojik aktif kiral doğal moleküllerin sentezi için başlangıç basamağında kullanılıyor olması oldukça önem arz etmektedirler. Bu tür biyolojik aktif moleküllerin sentezi aşağıda verilmiştir.

Rasemik *trans*-2,3-diarilfuran **150**, trombosit aktive edici faktörlerin güçlü antagonistleri olduğu bulundu.



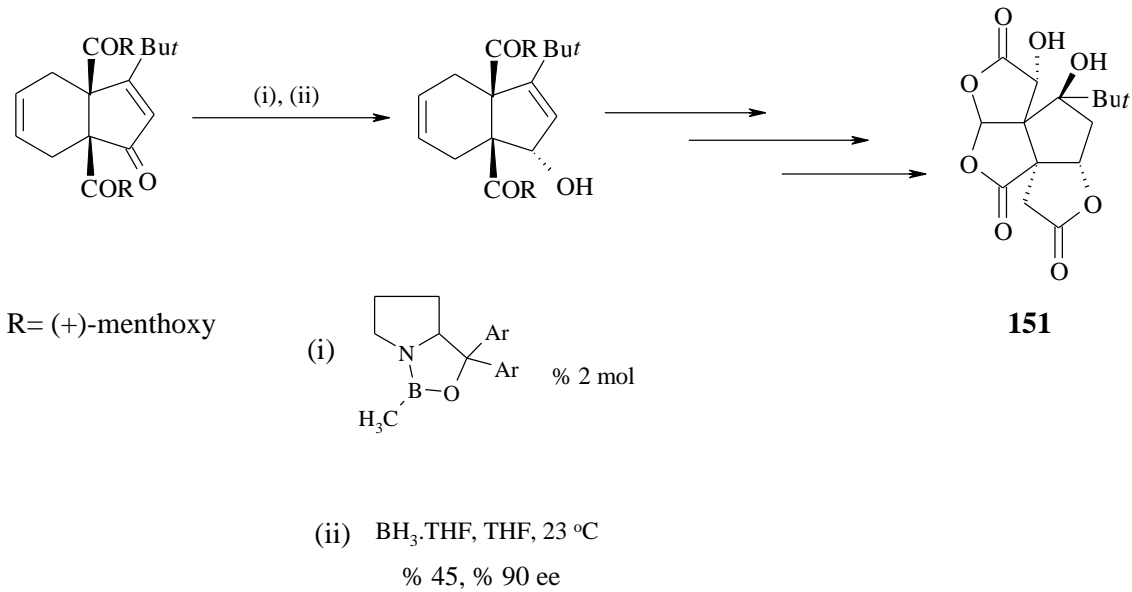
Şekil 2.53.

Corey ve diğerleri, biyolojik aktif bileşiklerin sentezi için anahtar basamak olan γ -ketoesterlerin indirgenmesinde katalist olarak oxazaborolidin kullanarak ilk kez asimetric bir yol rapor ettiler (Corey ve ark. 1987).



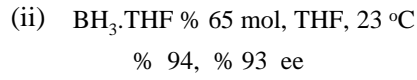
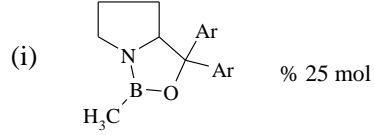
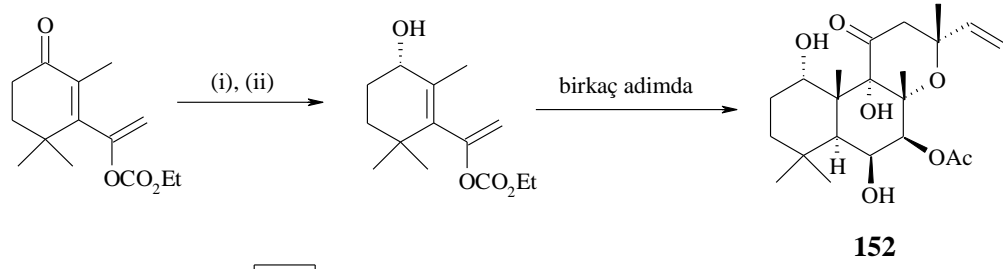
Şekil 2.54.

(-)-bilobalide **151**'in total sentezi, bir C15 ginkgolide içeren CBS indirgenmesinin önemli bir adımıdır (Corey ve Su 1988).



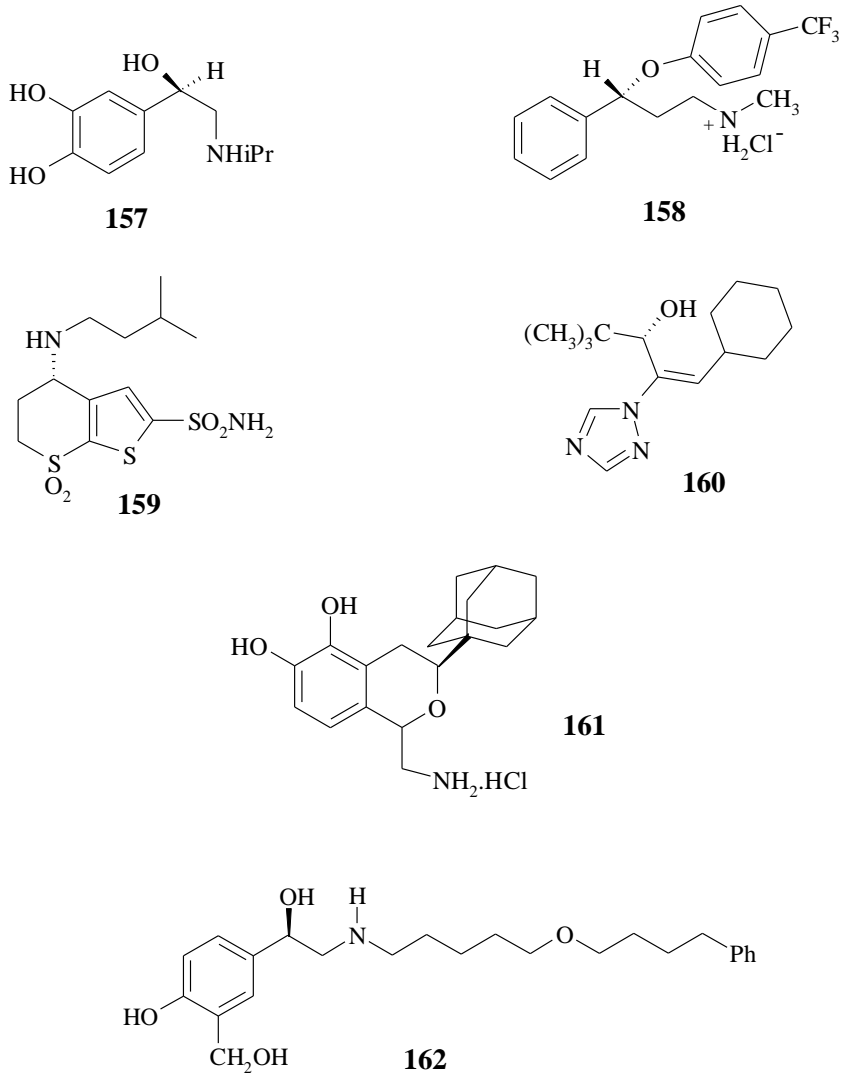
Şekil 2.55.

Bir ATP-AMP halkalaştırma enzim (cyclase) aktivatörü olan (-)-Forskolin **152**'nin total sentezi bir oxazaborolidin katalizli asimetrik indirgenmedir (Corey ve Jardine 1989).



Şekil 2.56.

Isoproterenal **157**, β -adrenerjik ajandır, fluoksetin **158** antidepresan, glukoma iyileştirilmesinde kullanılan ve suda çözünebilen karbonik anhidraz inhibitörü MK-0417 **159**, bitki büyüme düzenleyicisi triapenthenol **160**, güçlü dopamin DI agonisti A77636 **161** ve uzun süre etkili bir β -agonist (reseptöre normalde bağlanması gereken maddeyle benzer etkinlik gösteren maddelerdir) salmeterol **162** nin (bronşları genişleten bir ilaç) total sentezleri oxazaborolidin katalizli indirgenme adımı içerirler (Kraatz 1987, Corey ve Reichard 1989, Corey ve Link 1990, Jones ve ark. 1991, Denino ve ark. 1992, Hett ve ark. 1994).



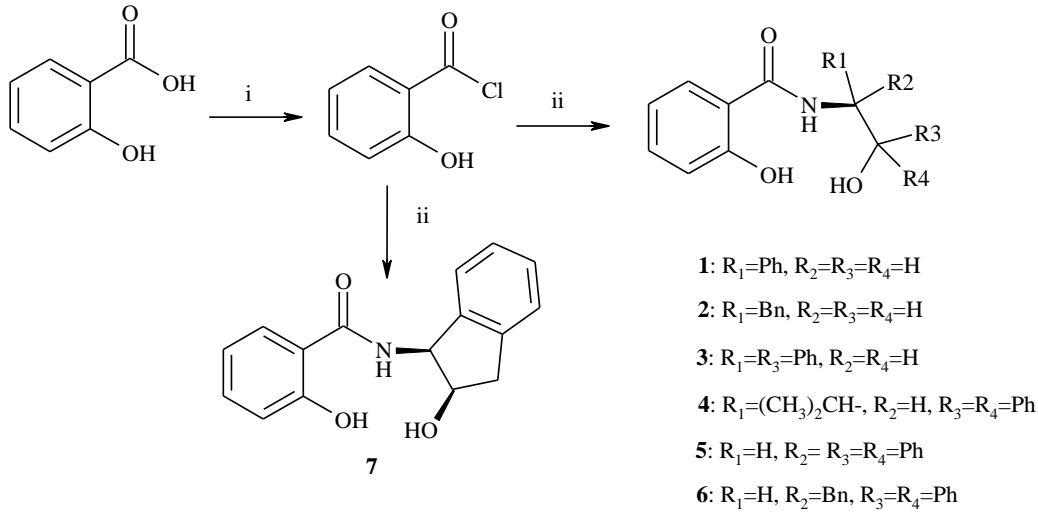
Şekil 2.57.

3.MATERYAL ve METOT

Kullanılan kimyasallar Fluka, Merck ya da Aldrich olup, bir kısmı kullanılmadan önce saflaştırılmıştır. Kolon kromatografisi ve ince tabaka kromatografisi için Silika jel 60 (Merck, 0.040-0.063 mm) ve silika jel / TLC kart (F₂₅₄) kullanıldı. Kimyasal kayma (δ) ve kapling sabitleri (J) sırasıyla ppm (parts per million) ve Hertz olarak hesaplandı. Tetrahidrofuran (THF) kullanılmadan önce en az on iki saat sodyum ve benzofenon ile argon atmosferi altında riflaks edilerek her defasında taze olarak destillenmiş, şırıngayla reaksiyon ortamına alınmıştır. Tiyonil klorür kullanılmadan önce literatür prosedürüne göre saflaştırıldı (USPO, 1950).

Diğer çözücüler kullanılmadan önce standart prosedürlere uygun kurutulmuştur. Tüm reaksiyonlar argon ya da azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir

Element analizleri CARLO-ERBA 1108 model cihazla, IR spektrumları MATTSON 1000 FTIR Model spektrometreyle, ¹H NMR (400 MHz), ¹³C NMR (100 MHz), ve iki boyutlu NMR (DEPT, COSY, HETCOR) spektrumları BRUKER DPX-400 High Performance Digital FT-NMR spektrometreyle, Spesifik çevirme açıları ($[\alpha]_D^t$) PERKİN ELMER 341 model polarimetre cihazı ve erime noktaları GALLENKAMP model cihaz ile ölçülmüştür. Enantiyomerik fazlalıkları (ef) HPLC CHIRALCEL OD-H (4.6 mm x 250 mm, 5 μ m) ve AS-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μ m) kolon, UV-dedektör ve kiral dedektör, BİORAD 2800 model pompa kullanılarak tespit edildi.



Şekil 3.1. *Reaktifler ve şartları:* (i) SOCl₂,DMF, 65°C 3 sa.;

(ii) amino alkol, DCM, Et₃N, 0°C, 0.5 sa.;12 sa., 25°C.

Şekil 3.1.'de verilen salisilik asidin asit fonksiyonel grubu aktive etmek için tiyonil klorür ve katalitik miktarda DMF 'te çözülerek schlenk balonunda 3 saat reflaks edildi. Tiyonil klorür fazlası vakum altında uçuruldu. Ham asit klorür, CH₂Cl₂(3x10 mL) ile yıkanarak, CH₂Cl₂ vakum altında inert bir atmosferde uçurulduktan sonra kalan ürün saflaştırılmadan kuru CH₂Cl₂'da çözüldü. Diğer taraftan iki boyunlu bir reaksiyon kabına kuru trietilamin ve ilgili amino alkol kuru CH₂Cl₂'da çözüldü. Bu karışıma asit klorürün CH₂Cl₂'deki 5 mL çözeltilisi 0°C'de yaklaşık 0.5 saat içinde damlatıldı. Oda koşullarında, karışım 12 saat boyunca karıştırıldı. Sonra çözücü uçuruldu ve deneysel kısımda da verildiği gibi ilgili **1-7** amit bileşikleri sentezlendi. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatıldı.

4.BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Ligandların Sentezi ve Spektroskopik Veriler

4.1.1. 6-hidroksi-N-[(1S)-2-hidroksi-1-feniletıl]siklohekza-1,5-dien-1-karboksiamit (1)

Salisilik asit'in (2.0 g, 14.5 mmol) tıyonıllklorür'deki (10.5 mL, 145 mmol) çözeltisi ve dimetilformamid (2-3 damla, katalitik miktarda) karışımı 3 saat Azot atmosferi altında Schlenk balonunda riflaks edildi. Oda sıcaklığına soğutulan tıyonıllklorür ve çözücü fazlası vakum altında uçuruldu, oluşan asit klorür tekrar (3x10 mL) diklorometan ile yıkanarak vakum altında çözücü uçuruldu (Dikkat: Bu işlem olabildiğince hızlı ve nemsiz ortamda yapılmalıdır). Azot atmosferi altında, (2S)-2-amino-2-feniletan-1-ol (2.0 gr,15 mmol), kuru trietilamin (4.5 mL) ve kuru DCM (15 mL) karışımına 0°C'de asit klorürün kloroformdaki (5 mL) çözeltisi şırınga ile yaklaşık 0.5 saat damla damla ilave edildi. İlave bittikten sonra karışım oda sıcaklığında 12 h karıştırıldı. Reaksiyon karışımı sırasıyla H₂O (2x10 mL), doıgun NaHCO₃ (2x15 mL) H₂O (2x10 mL) ile yıkanarak organik fazlar birleştirilerek Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uçuruldu. Ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Hekzan:Etılasetat (4:1) karışımı ile saflaştırıldı (TLC R_f=0.58). Viskoz ve açık sarımsı ürün 1.5 g olup verim %40'tır. $[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$ (c:1.12, CHCl₃); IR (KBr): 3203, 3064, 2960, 1771, 1641, 1490, 1367, 700 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) AB sistemi için A kısmı: 4.26 (t, 1H, *J*=8.0 Hz), B kısmı: 4.89 (dd, 1H, *J*=8.0 Hz ve 1.2 Hz), 5.55 (dd, 1H, *J*=8.0 Hz ve 2.0 Hz), 6.95-7.04(m, 2H), 7.30-7.50 (m, 6H), 7.71-7.73(m, 1H),12.19 (bs, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 68.29, 74.37, 110.45, 116.99, 119.49, 127.02, 128.18, 128.52, 129.21, 134.40, 142.06, 159.79, 165.9. C₁₅H₁₅NO₃ (MA: 257 g/mol) için hesaplanan: C, 70.04; H, 5.84; N, 5.45. Bulunan: C, 70.20; H, 6.01; N, 5.47.

4.1.2. 6-hidroksi-N-[(2S)-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-yl]siklohekza-1,5-dien-1-karboksiamit (2)

β -Hidroksi amit **1** sentez yöntemi uygulandı: Salisilik asit (1.0 g, 7.25 mmol), tıyonıllklorür (5.25 mL, 72.5 mmol), dimetilformamid (2 damla), (2S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (1.1 gr, 7.28 mmol), kuru trietilamin (1.5 mL). Ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Hekzan:Etılasetat (5:1) karışımı ile saflaştırıldı(TLC

$R_f=0.38$). Viskoz ürün 1.0 g olup verim % 51'dir. $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$ ($c:1.7$, CHCl_3). IR (KBr): 3431, 3027, 2962, 1643, 1492, 1367, 1260, 799 cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 2.88-2.98 (m, 2H), AB sistemi için A kısmı: 4.19 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), B kısmı: 4.51 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 4.65 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.92(t, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.21-7.25(m, 1H), 7.28-7.33(m, 4H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 12.25 (bs, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 41.33, 66.45, 71.59, 110.56, 116.90, 119.31, 126.82, 128.21, 128.77, 129.70, 134.12, 138.33, 159.71, 165.11. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (MA: 271 g/mol) için hesaplanan: C, 70.84; H, 6.27; N, 5.17. Bulunan: C, 70.88; H, 6.30; N, 5.20.

4.1.3. 6-hidroksi-N-[(1S,2S)-2-hidroksi-1,2-difeniletıl]siklohekza-1,5-dien-1-karboksiamit (3)

β -Hidroksi amit **1** sentez yöntemi uygulandı: Salisilik asit (1.0 g, 7.25 mmol), tiyoniklorür (5.0 mL, 72.5 mmol), dimetilformamid (2 damla), (1S,2R)-(+)-2-amino-1,2-difeniletan-1-ol (1.55 g, 7.26 mmol), kuru trietilamin (2.1 mL). Ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Toluen:Metanol (30:1) karışımı ile saflaştırıldı (TLC $R_f=0.23$). Katı sarımsı ürün 1.00 g olup verim %42'dir. E.N: 178-179°C $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$ ($c:1$, CH_3CN). IR (KBr): 3419, 3328, 3214, 3065, 3031, 2959, 1623, 1584, 1550, 1511, 1451, 1353, 702 cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 5.01 (dd, 1H, $J=1.6$ ve 4.8 Hz), 5.22 (dd, 1H, $J=1.6$ ve 6.8 Hz), 5.65 (d, 1H, $J=4.8$ Hz, CH-OH), 6.87-6.89(m, 2H), 7.18-7.37 (m, 11H), 7.81-7.83 (m, 1H), 9.10(d, 1H, $J=8.4$ Hz, NH), 11.76 (bs, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 59.25, 74.83, 116.93, 117.55, 119.22, 127.17, 127.27, 127.54, 128.04, 128.09, 128.68, 129.22, 133.81, 140.65, 143.21, 159.10, 166.88. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (MA: 333 g/mol) için hesaplanan: C, 75.65; H, 5.70; N, 4.20. Bulunan: C, 75.66; H, 5.71; N, 4.20

4.1.4. 6-hidroksi-N-[(2S)-1-hidroksi-3-metil-1,1-difenilbütan-2yl]siklohekza-1,5-dien-1-karboksiamit (4)

β -Hidroksi amit **1** sentez yöntemi uygulandı: Salisilik asit (1.1 g, 7.85 mmol), tiyoniklorür (5.7 mL, 78.5 mmol), dimetilformamid (2 damla), (2S)-(-)-2-amino-3-metil-1,1-difenilbütan-1-ol (2 g, 7.85 mmol), kuru trietilamin (1.5 mL). Ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Heksan:Etilasetat (3:1) karışımı ile saflaştırıldı (TLC $R_f=0.34$). Katı kirli beyaz ürün 1.5 g olup verim %51'dir. E.N. 199.4-202°C. $[\alpha]_D^{21} = -$

107 ° (*c*:1, CHCl₃). IR (KBr, cm⁻¹): 3445, 3409, 3058, 3030, 2959, 1646, 1591, 1527, 1493, 1447, 1363, 1305, 1272, 1226, 1173, 1080, 1033, 747, 707. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) : δ (ppm) 0.78 (d, 3H, *J*=6.8 Hz), 0.96 (d, 3H, *J*=6.8 Hz), 1.81-1.85 (m, 1H), 5.18(dd, 1H, *J*₁=2.1 Hz, *J*₂=10.0 Hz), 6.00 (s, 1H; OH), 6.84-6.90 (m, 3H), 7.06-7.70(m, 11H), 8.26 (d, 1H, *J*=10 Hz), 11.77 (bs, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm), 18.62, 23.53, 29.17, 58.37, 81.36, 117.46, 117.50, 119.21, 125.71, 126.04, 126.66, 126.77, 128.21, 128.55, 129.11, 133.64, 146.75, 147.85, 158.82, 168.11. C₂₄H₂₅NO₃ (MA: 375 g/mol) için hesaplanan: C, 76.80; H, 6.67; N, 3.73. Bulunan: C, 76.81; H, 6.60; N, 3.72.

4.1.5. 6-hidroksi-*N*-[(1*S*)-2-hidroksi-1,2,2-trifeniletıl]siklohekza-1,5-dien-1-karboksiamit (5)

β-Hidroksi amit **1** sentez yöntemi uygulandı: Salisilik asit (0.48 g, 3.46 mmol), tıyonıllorür (2.5 mL, 34.6 mmol), dimetilformamid (2 damla, katalitik miktarda), (*S*)-(-)-2-Amino-1,1,2-trıphenylethanol (1.0 g, 3.46 mmol), kuru trietilamin (1.0 mL). Ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Toluen:MeOH:Trietil amin (100:6:5) karışımı ile saflaştırıldı (TLC *R*_f=0.34). Katı ürün 0.8 g olup verim %57'dir. E.N: 197-200°C [α]_D²⁰ = -296 ° (*c*:1, CHCl₃) IR (KBr): 3349, 3059, 3029, 1632, 1593, 1521, 1492, 1447, 1361, 1159, 1059, 750 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 6.11 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 6.34 (s, 1H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.05-7.36(m, 14H), 7.61 (d, 2H; *J*=7.6 Hz), 7.41-7.76(m, 1H), 9.21 (d, 1H, *J*=7.2 Hz) 11.68 (bs, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 59.59, 80.40, 117.46, 117.58, 119.24, 126.58, 126.68, 126.74, 126.94, 127.17, 127.36, 127.83, 128.40, 129.42, 129.71, 133.77, 139.91, 145.57, 146.82, 158.77, 166.74. C₂₇H₂₃NO₃ (MA: 409 g/mol) için hesaplanan: C, 79.22; H, 5.62; N, 3.42. Bulunan: C, 79.30; H, 6.01; N, 3.42.

4.1.6. 6-hidroksi-*N*-[(2*S*)-1-hidroksi-1,1,3-trifenılpropan-2-yl]siklohekza-1,5-dien-1-karboksiamit (6)

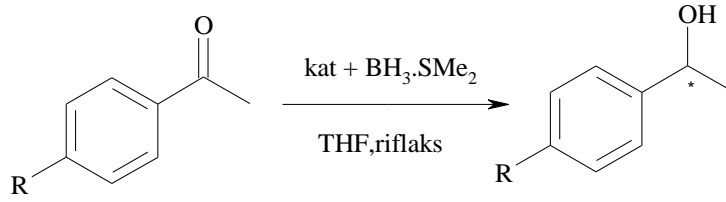
β-Hidroksi amit **1** sentez yöntemi uygulandı: Salisilik asit (0.9 g, 6.52 mmol), tıyonıllorür (4.69 mL, 65.2 mmol), dimetilformamid (2 damla, katalitik miktarda), (*S*)-(-)-2-Amino-1,1,3-trıphenyl-1-propanol (2.00 g, 6.52 mmol), kuru trietilamin (1.1 mL). Ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Toluen:MeOH:Trietil amin (100:6:5) karışımı ile saflaştırıldı (TLC *R*_f=0.4). Katı ürün 1.3 g olup verim %47'dir.

E.N: 153.3-156°C $[\alpha]_D^{20} = -95^\circ$ (c:1, CHCl₃) IR (KBr) 3406, 3059, 3025, 1633, 1594, 1526, 1489, 1447, 1358, 1146, 755 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) AB sistemi için A kısmı: 2.71 (dd, 1H, *J*=2.0 Hz, *J*=12.0 Hz), B kısmı: 2.84 (dd, 1H, *J*=10.8, *J*=2.8 Hz), 5.45-5.50 (m, 1H), 6.22(bs, 1H), 6.77-6.80 (m, 2H), 7.06-7.41(m, 12H), 7.59-7.70(m, 5H), 8.40(d, 1H, *J*=9.6 Hz), 11.70 (bs, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 36.64, 57.32, 80.64, 116.46, 117.43, 118.93, 125.93, 126.13, 126.33, 126.76, 126.95, 128.03, 128.36, 128.68, 128.75, 129.52, 133.64, 139.54, 146.45, 146.84, 159.27, 167.86. C₂₈H₂₅NO₃ (MA: 423 g/mol) için hesaplanan: C, 79.43; H, 5.91; N, 3.31. Bulunan: C, 79.50; H, 6.03; N, 3.42.

4.1.7. 6-Hidroksi-N-[(1S,2R)-2-hidroksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-yl]siklohekza-1,5-dien-1-karboksiamit (7)

β -Hidroksi amit **1** sentez yöntemi uygulandı: Salisilik asit (1.0 g, 7.25 mmol), tiyoniklorür (5.25 mL, 72.5 mmol), dimetilformamid (2 damla, katalitik miktarda), (1R,2S)-cis-1-amino-2-indanol (1.1 g, 7.90 mmol), kuru trietilamin (1.1 mL). Ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Toluen:Etilasetat (30:10) karışımı ile saflaştırıldı (TLC *R*_f=0.50). Katı ürün 1.4 g olup verim %72'dir. E.N: 135-137°C $[\alpha]_D^{20} = -5.6^\circ$ (c:1.08, CHCl₃). IR (KBr): 3312, 3070, 3040, 2925, 1630, 1592, 1364, 1305, 754 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) AB sistemi için A kısmı: 3.00 (d, 1H, *J*=16.0 Hz), B kısmı: 3.16 (dd, 1H, *J*=5.2, *J*=16.0 Hz), 4.56 (t, 1H, *J*=4.8 Hz), 5.32(bs, 1H), 5.49 (dd, 1H; *J*=5.2 Hz, *J*=8.0 Hz), 6.92-6.98(m, 2H), 7.20-7.29(m, 4H), 7.40 (t, 1H), 8.08 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 8.99 (d, 1H, *J*=8 Hz) 11.85 (bs, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 40.15(DEPT 135), 57.65, 72.43, 117.43, 117.78, 119.44, 124.79, 125.36, 126.85, 127.86, 130.27, 133.65, 141.29, 142.62, 158.57, 161.46 . C₁₆H₁₅NO₃ (MA: 269 g/mol) için hesaplanan: C, 71.36; H, 5.58; N, 5.20. Bulunan: C, 71.81; H, 6.00; N, 5.23.

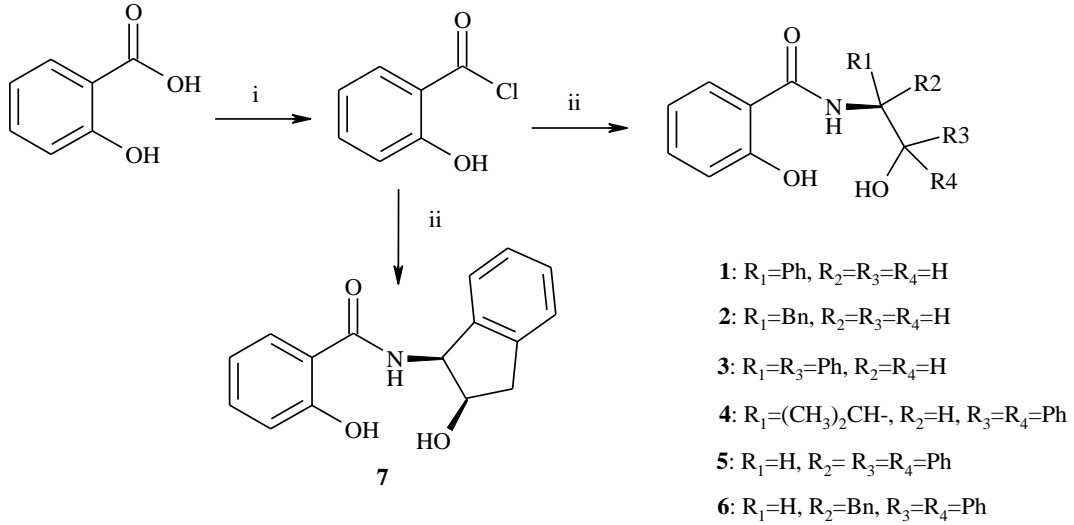
4.2. Prokiral Ketonların Tipik Asimetrik İndirgenme Yöntemi



Şekil 4.1. Prokiral Ketonların Enantiyoseçimli İndirgenme Reaksiyonu

Amit'in (0.05 mmol, %10) kuru THF (2 mL) içerisindeki çözeltisine $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (0.5 mmol, 10 M) 0°C 'de azot atmosferi altında ilave edildi. Bu karışım, 1h riflaks edildikten sonra, riflaks sıcaklığında prokiral ketonun (0.5 mmol) kuru THF'deki (3 mL) çözeltisi 1.5 h şırınga ile damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra riflaks devam ettirilerek belirli zaman aralıklarında ketonun alkole dönüşümü TLC ile takip edildi. Dönüşüm tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 0°C 'de MeOH (2 mL) ile etkileştirilerek çözücü uçuruldu ve ham alkol silika jel kolon dolgu maddesi ile Petrol Eteri/Etil asetat (5/1) çözücü karışımıyla saflaştırıldı. (4'-nitroasetofenon için eluent: Petrol Eteri/Etil asetat (5/3) kullanıldı). HPLC kullanılarak enantiyomerik saflık belirlendi.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER



Şekil 5.1. Reaktifler ve şartları: (i) SOCl₂, DMF, riflaks 3 sa.; (ii) amino alkol, DCM, Et₃N, 0°C, 0.5 sa., sonra oda sıcaklığında 12 sa.

5.1. β-Hidroksi Amitlerin Hazırlanması

Amit bağları, amino asitlerin yapı taşı olan proteinlerin temelinde bulunan kimyasal bağı temsil eden, biyolojik sistemlerin bileşiminde ve ayrıtısında önemli bir rol alırlar. Amit bağları biyolojik sistemler ile sınırlı değildir, ilaçları da kapsayan büyük pazar alanı oluşturan bir dizi moleküller de mevcuttur. Enantioseçiciliği arttırmak için genellikle daha rijid moleküller kullanılmaktadır. Rijidite sağlamanın bir yolu molekülde amit fonksiyonel grubunu oluşturmaktır. Moleküllerdeki rijiditenin yanında molekülün çok koordinasyonlu olması boran ile daha iyi bir kompleksleşme sağlar ve oluşan kompleks (katalizör) iki enantiyomer arasında daha enantiyoseçimli davranmasına neden olur.

Amitlerin asimetrik indirgenme, organik sentez vb. gibi reaksiyonlarda kullanılması oldukça yaygın olduğu için bu çalışmada stereomerkez üzerinde aril ve alifatik grup bulunduran ve yan kolda benzo grubu içeren çok koordinasyonlu toplam 7 adet kiral β-hidroksi amit türevi ligandlar sentezlendi. Sentezlenen liganlardan ikisi tek stereomerkez ve primer alkol grubu (Şekil 5.1., **1** ve **2**), üçü tek stereomerkez ve tersiyer alkol grubu (Şekil 5.1., **4,5** ve **6**) ve ikisi iki stereomerkez ve sekonder alkol grubu (Şekil 5.1., **3** ve **7**) içermektedir.

Salisilik asit ve naftoik asit türevi amitlerin çoğu anthelmintic activity (parazit önleyici) ve anti plaka ajanı olarak biyolojik aktivite göstermekle birlikte diğer hidroksi amitler sentetik organik kimyada önemli ara ürünlerdir (Coburn ve ark. 1981, Dubey ve ark. 1985, Katritzky ve ark. 2006).

Geleneksel olarak karboksilik asitlerden amit sentezi, asit grubunun aktivasyonunu gerektirir. Genellikle, aktivasyon tiyonil klorür, okzalil klorür, karbodiimit vb. reaktifleri ile yapılır. Bu çalışmada salisilik asitin asit fonksiyonel grubunu aktive amacıyla tiyonil klorür kullanıldı. Tiyonil klorür kullanılmadan önce literatür prosedürüne göre saflaştırıldı (USPO, 1950). Salisilik asidin hidroksi fonksiyonel grubu korunmadan salisilik asit, katalitik miktarda DMF ve tiyonil klorür (aşırı alınarak) ile etkileştirilerek 3 sa. riflaks edilmiş ve indirgenmiş basınçta hava ile temas ettirilmeden tiyonil klorürün aşırısı uzaklaştırılmıştır. Tiyonil klorür uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon kabı kuru DCM ile birkaç kez yıkanmış ve DCM indirgenmiş bir basınçta uzaklaştırılmıştır. Oluşan asit klorür ayrıca saflaştırılmadan ilgili amino alkollerle etkileştirilerek β -hidroksi amit türevi ligandlar sentezlendi (Şekil 5.1., **1-7**). Literatürde, asit grubunun aktivasyonu için kullanılan tiyonil klorür ile yapılan açılma reaksiyon verimleri hayli yüksek verilmektedir (Ahmed ve ark. 2001, Lu ve ark. 2004). Bu çalışmada kullanılan tüm cam malzeme, kimyasal ve çözücülerin titiz bir şekilde kurutulmasına rağmen ham ürünlerin saflaştırıldıktan sonra kimyasal verimleri %40 ile %72 civarında olmuştur.

Günümüz araştırmacıları tarafından çok sıkça kullanılan ve iyi bilinen bir amit oluşum reaktifi olan disikloheksilkarbodiimid (DCC) endüstriyel peptid kapling reaktifi olarak kullanımı 1955 yılına dayanır (Khorana 1951, Sheehan ve Hess 1955). Yüksek etkinliğe sahip olması nedeniyle ne yazık ki kapling reaksiyonları boyunca, rasemleşme ve yan reaksiyonların oluşumunu arttırdığından dolayı nihai kapling reaktifi olarak kullanılması günümüzde yavaş yavaş önemini yitirmektedir.

70'li yılların başından itibaren özellikle bu tür reaksiyonlarda istenmeyen yan ürünleri ve rasemleşmeyi önlemek için DCC ile birlikte aktive edici 1-hidroksibenzotriazol (1-hydroxybenzotriazole (HOBt)), 1-hidroksi-5-klorobenzotriazol (1-hydroxy-5-chlorobenzotriazole (Cl-HOBt)) ve 1-hidroksi-7-azabenzotriazol (1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt)) kullanılması önerildi (König ve Geiger 1970a,b,

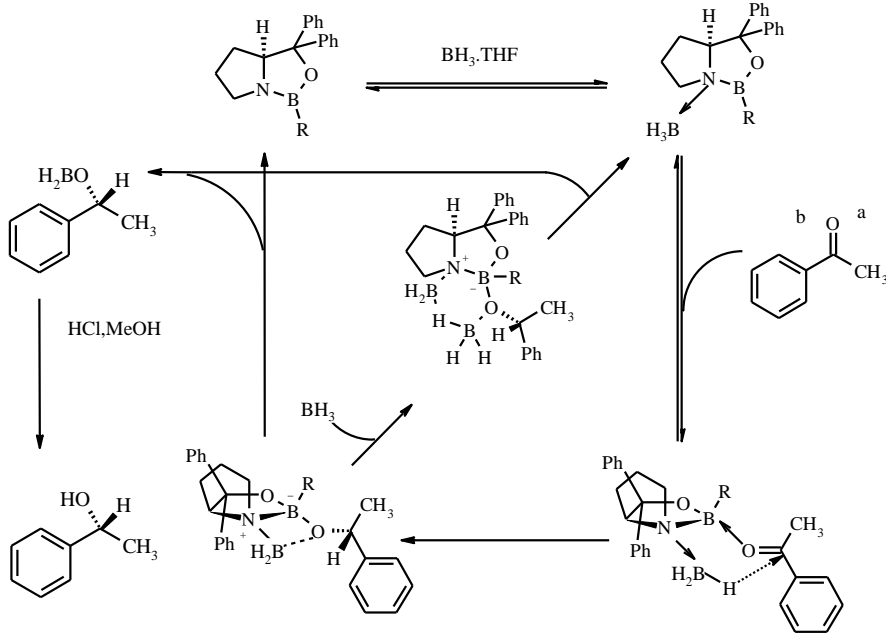
Carpino 1993, Ueki ve Yanagihira 1998). -OBt aktif ester, daha az reaktif olmasına karşın daha kararlı olup rasemleşmeye daha az yatkındır. İstenmeyen yan reaksiyonların ve rasemleşmenin önlenmesi açısından amit bağı oluşturmak için kullanılan karbodiimitlerle birlikte mutlaka benzotriazolollerin kullanılması zorunlu hale gelmiştir. Tiyonil klorürle olan açılme reaksiyonlarında yan ürünlerin oluşumu ve ürün izolasyonu oldukça sıkıntı yarattığı için bu tür reaksiyonlarda DCC/ HOBt veya EDC/HOBt karışımı reaktifleri kullanmak zorunluluk haline gelmiştir.

Sentezlenen tüm bileşiklerin spektroskopik olarak yapıları aydınlatılmış olup, ilgili tüm spektrumlar (IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, COSY, HETCOR, DEPT-135 ve ilgili bileşikler için genişletilmiş spektrumlar ve Element Analiz Sonuçları) bulgular ve tartışma kısmında verilmiştir (ayrıca bkz. Ekler s.125-142).

5.2. Prokiral Ketonların Asimetrik İndirgenme Çalışmaları

Kiral moleküllerin sentezinde katalitik enantioseçimli reaksiyonların oluşumu önemli araçlardır. İlaç etkileşimlerinin çoğu kiral biyolojik maddelerle olan etkileşimlerinden dolayı, her bir enantiyomer; aktivite, nüfuz, toksisite, taşıma mekanizması ve metabolik rota yönünden farklı özelliklere sahip olabilir. Bu yüzden enantiyomerik olarak saf bileşiklerin sentezine giderek artan bir talep bulunmaktadır. Onlar arasında, prokiral ketonların enantiyomerikçe saf sekonder alkollere indirgenmesi birçok biyolojik dönüşümde ara ürün olarak önemli bir rol alır.

Genellikle oksijen-azot çifti içeren ligandlar, oksijen-oksijen içeren (iki dişli) ligandlara göre daha iyi enantioseçicilik gösterirler. Bu fenomen, ikinci boran molekülünün elektronca daha zengin ikinci azot atomuna koordine olmasıyla Corey tarafından önerilen CBS mekanizmasına dayanır. Borhidrürün bu yönleneşi prokiral karbonil grubunun bir yüzüne (*re* face veya *si* face) spesifik yaklaşımını gerektirir.



Şekil 5.2. Corey ve çalışma arkadaşları(1998), oxazaborolidin katalizli ketonların asimetrik boran indirgenmeleriyle ilgili önerdikleri reaksiyon mekanizması

Asimetrik boran indirgenmeleri genellikle dört anahtar basamak içerir.

- 1) Boranın katalizöre koordinasyonunu,
- 2) Asit-baz etkileşimi yoluyla, katalizör ve ketonun boronla kompleksleşmesi
- 3) Ketonun karbonil karbonuna hidrür transferi
- 4) Bir alkoksi boran parçasının ayrılması ve katalizörün tekrar yenilenmesi. Bazı deneysel ve hesaplama sonuçları katalitik halkalaşmadaki hız-sınırlayıcı basamağın (rate-limiting step) hem keton katalizör kompleksleşmesine hem de hidrür transfer basamağına bağlı olduğu göstermiştir (Du ve ark. 2008).

Prensipite, iki oksijen atomu ve bir azot atomu içeren üç dişli kiral ligandlar boron ile konjuge davranarak bisiklik oxazaborolidin meydana getirirler. Bisiklik oxazaborolidinler iki önemli karakteristik özelliğe sahiptirler: Birincisi bisiklik oxazaborolidinlerin rijiditesi *re* ve *si* yüzler arasında daha önemli farklılık yaratır; ikincisi, oxazaborolidindeki boronun asiditesi, substratın borona bağlanma afinitesini artırır (Lee 2007).

Lee (2007) tarafından, üç dişli ligandların iki dişli ligandlara göre daha iyi enantioseçimli sonuçlar verdiği (hem ee hem de verim açısından) ileri sürüldü. Bu tür reaksiyonlarda, boran kiral ligandlarla *in situ* olarak oxazaborolidini meydana getirir.

Hidrür kaynağı olarak boran reaktiflerinin kullanılmasıyla elde edilen oxazaborolidin türevi katalizörlerin asimetric indirgenme reaksiyonlarında uygulanabilirliği 1981 yılında Itsuno tarafından keşfedildi ve 1987 yılında Corey tarafından geliştirildi (Hirao ve ark. 1981, Corey ve ark.1987).

Son otuz yılda bu metodoloji kullanılarak birçok asimetric indirgenme reaksiyonları ve sentetik uygulamaları yoğun bir şekilde çalışıldı. Bu metot birçok aril alkil keton ve çeşitli aromatik fonksiyonel gruplu ketonların asimetric indirgenmesine uygulanarak oldukça etkili ve başarılı sonuçlar yanında indirgenme ürünü olan alkollerin beklenen konfigürasyonları elde edildi (Glushkov ve Tolstikov 2004, Cho 2006).

Bu çalışma kapsamında sentezlenen **1-7** nolu ligandların üç dişli ve çok koordinasyonlu olması oldukça önem arz etmektedir.

Son otuz yılda enantiyoseçicilik ve kimyasal verimi artırmaya yönelik yapılan katalitik asimetric indirgenme çalışmalarında;

- 1) ligand yapısı ve tipi
- 2) ligandın stabilitesi
- 3) katalizör miktarı
- 4) boran kaynağı
- 5) indirgeme sıcaklığı
- 6) keton türevlerinin ve hazırlanan katalizörlerin elektronik yapısı vb. faktörlerin enantiyoseçicilik üzerinde oldukça etkili oldukları tespit edildi (Wang ve ark. 2007).

5.2.1. Ligand Yapısı ve Tipi

Hazırlanan β -hidroksi ligandların çok koordinasyonlu, amit fonksiyonel grubu, donör olarak azot atomunu bulundurması yanında aromatik yapı içermesi kararlılık, rijidite ve substrat-ligandın π - π etkileşimi açısından oldukça önem arz etmektedir.

5.2.2. Boran Kaynağı

Proses kimyada boron reaktifleri seçici indirgenmeler için mükemmel araçlardır (Burkhardt ve Matos 2006). Boran ve bor hidrür reaktifleri birçok farmakolojik ve diğer ürünlerin sentezinde yararlı oldukları tespit edilmiştir. Boran reaktiflerinin kullanılması, katalitik ve oldukça karmaşık diğer fonksiyonel organik moleküllerin dönüşümünde giderek daha önemli hale gelmişlerdir. Bunlardan bir kaçısı asimetrik indirgenme, Suzuki-Miyaura çapraz kapling, alkol ve amin gibi fonksiyonel grup oluşturma vb şeklinde özetlenebilir. Yüksek seçicilik ve eşsiz özelliklerinden dolayı, bu reaktifler organik kimyanın önemli bir parçası haline gelmiş ve birçok ticari alanda uygulamaları yer edinmiştir.

Boran kimyasının sentetik uygulamaları üzerindeki araştırmaların çoğu H.C. Brown'ın laboratuvarında yapıldı. Boran bir elektrofilik indirgen maddedir; yani doğada nükleofilik veya hidritik (hydridic) değildir. Boranın elektron eksikliğinden dolayı, boranın elektrofilitesi ona Lewis asidi karakteri vermektedir. Boranın elektrofilik yapısından ve fonksiyonel grubun elektronca zengin merkeziyle kompleksleşme özelliğinden dolayı, boranla olan indirgenmeler oldukça seçici ve spesifiktir.

Eterlerin hidroborsasyon reaksiyonlardaki katalitik etkileri göstermektedir ki, tercihen boranın tek başına kullanılmasından çok, daha kararlı boran-ligand (BH_3-L) geliştirmek ve kullanmak bu tür reaksiyonlar için daha avantajlıdır. Tetrahidrofuran (THF), dimetilsülfid (DMS), bazı aromatik ve hacimli aminler gibi Lewis bazlara boran katılması ikili ve üçlü bağların hidroborsasyonunda olduğu kadar diğer fonksiyonel grupların indirgenmesinde de çok sık kullanılmaktadır.

Lewis bazının gücü boran kompleksinin reaktivitesini belirler. Boran Tetrahidrofuran kompleksi (BTHF) oldukça reaktiftir. Diğer taraftan, birçok amin-boranlar düşük reaktiviteye sahiptirler. Sülfid boranlar, dialkilboranlar ve hacimli amin boranlar ara reaktivite gösterirler. Amin ve Sülfid boran komplekslerinin, BTHF'ye göre konsantrasyon bakımından avantajları olduğu tespit edilmiştir. Örneğin dimetilsülfid boran (DMSB) BTHF'a göre 10 kat daha konsantredir. Aynı zamanda, amid ve sülfid boran komplekseleri oda şartlarında ve daha yüksek sıcaklıklarda BTHF'ye göre daha kararlıdır.

Ticari ölçekte, boron reaktiflerinin yaygınlığı, özellikle boran kompleksleri, substitüe borhidrür reaktifleri ve kiral boron komplekslerinin kullanılması proses kimyada önemli ölçüde geniş bir alan yaratmıştır. Son 30 yılda, boranların kullanılmasıyla yeni sentetik kompleks moleküller geliştirilerek asimetrik sentezde oldukça yüksek enantiyoseçimlilik ve mükemmel verimler elde edildi.

$BH_3.Me_2S$ yanında asimetrik indirgenme ajanı olarak $NaBH_4$, $LiAlH_4$ vb kullanılmaktadır. Ancak, $NaBH_4$ ve $LiAlH_4$ yerine boran kullanılması reaksiyon verimi üzerinde oldukça önemli bir etki yaparak reaksiyonun kantitatif bir verimle oluşmasını sağlamaktadır. Aynı ligand üzerinde, indirgenme ajanı olarak $LiAlH_4$ ve boran ile yapılan karşılaştırmalı asimetrik indirgenme sonuçlarında boran kompleksli katalizörlerde daha iyi enantiyoseçimlilik saptandığı bildirildi (Olivares-Romero ve Juaristi 2008). Bu vesileyle, bu çalışmada hidrür kaynağı olarak $BH_3.Me_2S$ (BDMS) kullanıldı.

Ketonların asimetrik boran indirgenmelerinde diğer önemli bir husus boran miktarının enantiyoseçimlilik üzerine olan etkisidir. Corey ve çalışma arkadaşları, reaksiyon ortamında $BH_3.THF$ ya da $BH_3.Me_2S$ miktarındaki önemli bir artışın reaksiyon verimini artırabileceğini, ancak enantiyoseçimliliği azaltabileceğini rapor ettiler (Corey ve ark. 1987). Bunun nedeni, reaksiyon ortamında $BH_3.THF$ ya da $BH_3.Me_2S$ miktarındaki artışla birlikte serbest boran miktarı artar ve karbonil grubuna, reaksiyon ortamında oluşturulan oxazaborolinden çok, serbest borandan hidrür transferi olur ve bu sonuç daha düşük enantiyoseçiciliğe neden olur.

Sonuç olarak, diğer metal hidrürlerle karşılaştırıldığında, boran iyi bir Lewis asididir ve yüksek elektron yoğunluklu atomlara daha kolay koordine olur.

5.2.3. Katalizör Miktarı

Katalizör miktarının enantiyoseçimliliği doğrudan etkilediği bilinmektedir. Bu bilgiyi teyit etmek amacıyla $BH_3.Me_2S$ miktarı, sıcaklık ve çözücü sabit tutularak asetofenon ile katalizör **7** arasında yapılan katalizör miktarı optimizasyon çalışmalarında; katalizör miktarı %5 dolayında iken ee %70 civarında, %10 iken ee %85 ve %20'ye çıkarıldığında ee'nin %78'e düştüğü gözlenirken indirgenme sonucu

oluşan alkol veriminde bir değişiklik gözlenmediği tespit edildi (Çizelge 5.1.). Diğer tüm asimetrik indirgenmelerde katalizör miktarı %10 alınarak çalışılmıştır.

Çizelge 5.1. Amit 7 kullanılarak asetofenonun enantioseçimli indirgenmesinde katalizör miktarı optimizasyonu

Sıra No	Katalizör miktarı (% mol)	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Verim(%)	% ee
1	5	THF	65	99	70
2	10	THF	65	99	85
3	20	THF	65	99	78

5.2.4. Sıcaklık ve Çözücü Etkisi

Günümüze kadar asimetrik boran indirgenmelerinde sıcaklığın enantioseçimlilik üzerine olan etkisi birçok araştırmacı tarafından araştırıldı (Brunel ve ark. 1993, Stone 1994, Jiang ve ark. 1995, Prasad ve Joshi 1996, Santhi ve Rao 2000, Garrett ve ark. 2002, Fu ve ark. 2003, Huertas ve ark. 2003, Xu ve ark. 2003,2005).

İndirgenme sıcaklığı hakkında farklı gruplar tarafından farklı önerilerde bulunulmuştur. Bu amaçla yüksek enantioseçicilik ve verim içeren kiral sekonder alkollerin hazırlanması için pratik ve etkili metotlar geliştirmek için detaylı reaksiyon koşullarını ve reaksiyon mekanizmasını araştırmak gerekir.

B-H katalizörlerinin katalitik indirgenme koşullarında enantioseçiciliğin reaksiyon sıcaklığına oldukça bağlı olduğu, reaksiyon sıcaklığının artışıyla B-H katalizörlerin miktarları azalmakta ve enantioseçicilik artmaktadır. Reaksiyon sıcaklığının enantioseçimlilik üzerine olan etkisi Yasuhiro ve ark. (2003) tarafından da araştırılmış ve reaksiyon sıcaklığının artışıyla alifatik ketonların enantioseçiciliğinde artış meydana geldiği, ancak aromatik ketonların enantioseçimlilik değerlerinde düşüş yaşandığı rapor edilmiştir.

Daha önce birçok grup tarafından oxazaborolidin katalizli ketonların asimetrik boran indirgenmelerinde sıcaklığa bağlı anormal enantioseçimlilik değişiminin

kaynağı üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. Birçok araştırmacı tarafından yüksek enantiyoseçimlilik için optimum indirgenme sıcaklığı araştırıldı. Bazı araştırmacılar tarafından, enantiyoseçimlilik ile reaksiyon sıcaklığı arasında ters bir orantı olduğu ileri sürüldü. Bu araştırmacılar, sıcaklıkla enantiyoseçimliliğin düşüşünü, oxazaborolidin katalizörlerin kararlılığı ve dimerizasyonu yanında farklı çözücü etkilerine bağladılar.

Bu çalışmada, asetofenonun enantiyoseçimli indirgenmesinde, ligand **7** kullanılarak sıcaklık ve çözücü optimizasyon çalışmaları yapılmış sonuçlar Çizelge 5.2.'de ayrıntılı verilmiştir. Literatür çalışmalarında çözücü olarak daha çok Toluen ve THF kullanıldığı için bu çalışmada çözücü optimizasyonu bu iki çözücü üzerinde yapılmıştır (ayrıca reaksiyon ortamında çözünürlük problemi yaşandığı için reaksiyonlar bu iki çözücüde gerçekleştirildi). Çizelge 5.2. incelendiğinde çözücü olarak Toluen kullanıldığı zaman ee %35 ile %56 arasında değişirken THF kullanıldığı zaman bu oran %15 ile %85 arasında değiştiği gözlenmektedir. Diğer taraftan yapılan sıcaklık optimizasyon çalışmalarında; Toluen için 110°C sıcaklıkta ee %56 bulunurken THF için 65°C sıcaklıkta %85 ile en yüksek ee bulundu.

Literatürde sıcaklığın enantiyoseçimlilik üzerine olan etkisi birçok araştırmacı tarafından araştırılmasına rağmen, sıcaklık etkisinin enantiyoseçimlilik üzerindeki etkisine olumlu ya da olumsuz yönde tam bir açıklama getirilemedi. Bunun nedeni asimetric indirgenme sonuçlarının molekül yapısına, katalizör miktarının ilavesine, boran kaynağı ve miktarına, katılma hızı ve sırasına, indirgenme sıcaklığına, çözücü ve keton ilave süresine vb gibi birçok kompleks faktörlere bağlı olmasından kaynaklanır.

Çizelge 5.2. Amit 7 kullanılarak asetofenonun enantiyoseçimli indirgenmesinde çözücü ve sıcaklık optimizasyonu

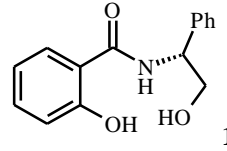
Sıra No	Katalizör Miktarı (% mol)	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Verim(%)	% ee
1	10	Toluen	25	97	35
2	10	Toluen	50	98	56
3	10	Toluen	65	98	54
4	10	Toluen	110	98	56
5	10	THF	0	99	15
6	10	THF	25	99	53
7	10	THF	50	99	82
8	10	THF	65	99	85

5.2.5. Keton Türevlerinin Katalizörlerin Elektronik Yapısı vb. Faktörlerin Enantiyoseçimlilik Üzerine Olan Etkileri

Hem elektron çekici hem de elektron sağlayıcı gruplara sahip *p*-substitüe ketonların asimetrik indirgenmesinde yüksek verim ve enantiyoseçimlilik elde edilebilir. Genellikle -her zaman değil- elektron çekici grup içeren keton türevleri, elektron sağlayıcı grup taşıyan keton türevlerine göre daha iyi sonuç verirler. Bu eğilim Hammonds Teoremine dayandırılarak açıklanabilir. Yüksek elektron eksikliği, hız belirleme basamağı olarak düşünülen hidrür transfer süreci için daha büyük $-\Delta H^{\circ}$ değerine neden olur. Dolayısıyla daha büyük $-\Delta H^{\circ}$ değerleri ΔG° değerine negatif katkıda bulunarak reaksiyonun ürünler lehine ilerlemesine yardımcı olur. Bu nedenle, başlangıç maddesine benzeyen bir geçiş hali tercih edilir ve madde (Ligand, keton ve boranı içeren kompleks) ile ürün arasındaki stereokimyasal bilgi akışı daha iyi olur (Balakrishnan ve ark. 2009). Bu çalışmada sentezlenen her bir ligandın 11 adet keton türevi üzerindeki katalitik etkileri sterik ve elektronik olarak incelenmiş, özellikle aşağıda belirtilen faktörler üzerinde durulmuştur:

1. Aromatik halkanın *p*- konumunda elektron çekici grup bulunduran prokiral ketonlar,
2. Aromatik halkanın *p*- konumunda elektron sağlayıcı grup bulunduran prokiral ketonlar,
3. Prokiral ketonun aril grubunun sabit, alkil substitüentlerinin değiştirilmesi sonucu enantioseçimliliğin elektronik ve sterik etkilere bağlı değişimi,

Enantiyomerik fazlalık hesaplanmadan önce bazı ketonların rasemik formunun alıkonma zamanları ölçülerek literatür değerleriyle karşılaştırıldıktan sonra ölçümler alınmaya başlanmıştır. Her bir ligandın ilgili ketonlarla asimetrik indirgenme sonuçları çizelge 5.3.-5.9.'da verilmiştir.

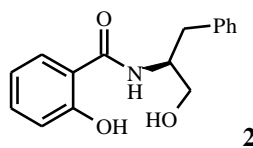


Çizelge 5.3. İndirgenme ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve kiral amit **1** kullanılarak Elektronik ve Sterik faktörlerin Asimetrik İndirgenme üzerindeki Etkileri

Sıra No	Keton	Kolon türü/ λ (nm)	Akış Hızı mL/dk	Mobil faz heksan/ <i>i</i> -PrOH	Verim ^a (%)	Ee (%)	Konf. ^b
1	Asetofenon	AS-3/254	1	95/5	99	33	<i>R</i>
2	4'-metilasetofenon	AS-3/254	1	95/5	98	29	<i>R</i>
3	4'-metoksiasetofenon	AS-3/254	1	95/5	89	28	<i>R</i>
4	4'-nitroasetofenon	AS-3/254	1	98/2	95	25	<i>R</i>
5	4'-floroasetofenon	AS-3/254	1	98/2	99	53	<i>R</i>
6	4'-kloroasetofenon	AS-3/254	1	98/2	99	48	<i>R</i>
7	4'-bromoasetofenon	AS-3/254	1	98/2	99	27	<i>R</i>
8	α -tetralon	OD-H/254	1	98/2	99	22	<i>R</i>
9	İsopropil fenil keton	OD-H/254	1	98/2	90	10	<i>S</i>
10	2-bromo-1-feniletanon	OD-H/254	1	98/2	99	33	<i>S</i>
11	Propiyofenon	OD-H/254	1	98/2	95	32	<i>R</i>

Çizelge 5.3. incelendiğinde, *p*-substitüe ketonlar arasında; sırasıyla en yüksek %53 ee ile 4'-floroasetofenonda ve en düşük enantiyoselektivite %25 ee ile 4'-nitroasetofenonda görülürken; α -tetralonda %22 ee, isopropilfenilketonda %10 ee bulundu. Diğer taraftan indirgenme ürün verimleri bakımından değerlendirildiğinde, oldukça tatmin edici sonuçlar mevcuttur. Genel olarak değerlendirildiğinde bir primer

alkol grubu, tek kiral merkez ve kiral merkezde fenil grubu bulunduran amit **1** orta düzeyde bir katalizör olarak değerlendirilebilir.



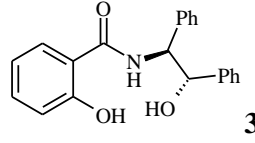
2

Çizelge 5.4. İndirgenme ajanı $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$ ve kiral amit **2** kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantioseçimli İndirgenmeleri

Sıra No	Keton	Kolon türü/ λ (nm)	Akış Hızı mL/dk	Mobil faz heksan/ <i>i</i> - PrOH	Verim ^a (%)	Ee (%)	Konf. ^b
1	Asetofenon	AS-3/254	1	95/5	99	44	<i>R</i>
2	4'-metilasetofenon	AS-3/254	1	95/5	98	32	<i>R</i>
3	4'-metoksiasetofenon	AS-3/254	1	95/5	85	16	<i>R</i>
4	4'-nitroasetofenon	AS-3/254	1	98/2	98	50	<i>R</i>
5	4'-floroasetofenon	AS-3/254	1	98/2	98	36	<i>R</i>
6	4'-kloroasetofenon	AS-3/254	1	98/2	98	48	<i>R</i>
7	4'-bromoasetofenon	AS-3/254	1	98/2	99	58	<i>R</i>
8	α -tetralon	OD-H/254	1	98/2	99	29	<i>R</i>
9	İsopropil fenil keton	OD-H/254	1	98/2	90	30	<i>R</i>
10	2-bromo-1-feniletanon	OD-H/254	1	98/2	99	53	<i>S</i>
11	Propiyofenon	OD-H/254	1	98/2	95	34	<i>R</i>

Bir primer alkol grubu, tek kiral merkez ve kiral merkezde benzil grubu bulunduran amit **2** ile oluşturulan oxazaborolidin katalizinde (Çizelge 5.4.) en iyi asimetric indirgenmenin elektron çekici grup bulunduran *p*-nitroasetofenonda (%50 ee, verim %98) ve 4'-bromoasetofenonda (%58 ee, verim %99) meydana gelirken, elektron sağlayıcı grup taşıyan *p*-metoksiasetofenonda ee %16 iken ürün verimi %85 civarındadır. Diğer taraftan, prokiral bir ketonda alkil gruplarının türü büyüdükçe, asimetric indirgenme sonucu oluşan sekonder alkolün enantiyomerik fazlalığında düşme rapor edilmiştir. Yine, alifatik ketonların aromatik ketonlara göre daha düşük enantiyomerik fazlalık verdikleri rapor edilmiştir (Olivares-romero ve Juaristi 2008). Bu açıdan amit **2**'den elde edilen sonuçlar ele alındığında, daha hacimli isopropil fenil keton, propiyofenon ve 2-bromo-1-feniletanona göre daha düşük (bir enantioseçimliliğe (%30 ee) ve ürün verimine (%90) sahip olduğu açıktır. Enantioseçimlilik ve ürün verimi açısından amit **1** ve amit **2** karşılaştırıldığında stereomerkezden bir CH_2 - kadar uzakta olan amit **2**'nin daha iyi bir katalizör olduğu söylenebilir. Bu durum, amit **2** ile boron arasında meydana gelen oxazaborolidin

sırasında fenil grubunun stereomerkeze göre biraz daha uzak olmasından kaynaklanabilir.

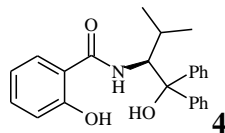


Çizelge 5.5. İndirgenme ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve kiral amit **3** kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantioseçici İndirgenmeleri

Sıra No	Keton	Kolon türü/ λ (nm)	Akış Hızı mL/dk	Mobil faz heksan/ <i>i</i> -PrOH	Verim ^a (%)	Ee (%)	Konf. ^b
1	Asetofenon	AS-3/254	1	95/5	99	70	<i>S</i>
2	4'-metilasetofenon	AS-3/254	1	95/5	98	76	<i>S</i>
3	4'-metoksiasetofenon	AS-3/254	1	95/5	85	62	<i>S</i>
4	4'-nitroasetofenon	AS-3/254	1	98/2	98	84	<i>S</i>
5	4'-floroasetofenon	AS-3/254	1	98/2	98	64	<i>S</i>
6	4'-kloroasetofenon	AS-3/254	1	98/2	98	84	<i>S</i>
7	4'-bromoasetofenon	AS-3/254	1	98/2	99	86	<i>S</i>
8	α -tetralon	OD-H/254	1	98/2	99	57	<i>S</i>
9	İsopropil fenil keton	OD-H/254	1	98/2	90	20	<i>R</i>
10	2-bromo-1-feniletanon	OD-H/254	1	98/2	99	77	<i>R</i>
11	Propiyofenon	OD-H/254	1	98/2	95	62	<i>S</i>

Fenil halkası üzerinde bulunan elektron çekici gruplar yüksek enantiyoseçimliliğe olumlu yönde katkı yapabilir. *p*-metoksiasteofenondaki metoksi grubunun boran ve katalizör ortamında Bor atomuna koordine olması ihtimaliyle düşük ee sergilemektedir.

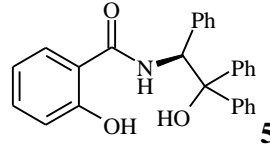
Bir sekonder alkol grubu ve iki stereomerkez içeren amit **3**'ten elde edilen oxazaborlidin katalizörü gerek enantiyoseçimlilik gerekse verim açısından iyi bir asimetrik indirgenme katalizörü olduğu Çizelge 5.5.'te görülmektedir. Çizelge 5.5. incelendiğinde, en yüksek enantiyomerik fazlalık %86 ile 4-bromoasetofenonda elde edilirken, %20 ee ile en düşük asimetrik indirgenme İsopropil fenil ketonda elde edildi.



Çizelge 5.6. İndirgenme ajanı $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$ ve kiral amit **4** kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantioseçimli İndirgenmeleri

Sıra No	Keton	Kolon türü/ λ (nm)	Akış Hızı mL/dk	Mobil faz heksan/ <i>i</i> -PrOH	Verim ^a (%)	Ee (%)	Konf. ^b
1	Asetofenon	OD-H/254	1	98/2	99	55	<i>R</i>
2	4'-metilasetofenon	AS-3/254	1	95/5	98	46	<i>R</i>
3	4'-metoksiasetofenon	OD-H/254	1	98/2	85	35	<i>R</i>
4	4'-nitroasetofenon	AS-3/254	1	98/2	98	55	<i>R</i>
5	4'-floroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	98	59	<i>R</i>
6	4'-kloroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	98	55	<i>R</i>
7	4'-bromoasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	63	<i>R</i>
8	α -tetralon	OD-H/254	1	98/2	98	27	<i>R</i>
9	İsopropil fenil keton	OD-H/254	1	98/2	88	15	<i>S</i>
10	2-bromo-1-feniletanon	OD-H/254	1	98/2	97	54	<i>S</i>
11	Propiyofenon	OD-H/254	1	98/2	92	28	<i>R</i>

Çizelge 5.6. incelendiğinde, stereomerkezde isopropil ve tersiyer alkol karbonu iki fenil grubu içeren amit **4**'ün ilgili prokiral ketonlarla olan asimetric indirgenme çalışmaları görülmektedir. Amit **4** ile yapılan asimetric indirgenmede %88 verim ve %15 ee sonucu ile en düşük oran isopropilfenil ketonda elde edildi. Bu sonuç muhtemelen daha hacimli isopropil grubunun sterik etkisinden kaynaklanabilir. Genel olarak katalizör **4** değerlendirildiğinde çok iyi bir enantioseçimlilik gösterdiği söylenemez. Bunun nedeni kiral katalizör olarak kullanılan amidin stereomerkezindeki isopropil grubu ve alkol karbonu üzerindeki iki fenil grubunun sterik etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Aynı zamanda, düşük ee bazen ligand yapısındaki fenil gruplarının ve aril ketonların aril grupları arasındaki sterik itmeden dolayı katalitik merkeze hidrür transferi zor ya da daha yavaş olmasından kaynaklanabilir.

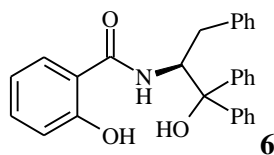


Çizelge 5.7. İndirgenme ajanı $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ ve kiral amit **5** kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantioseçimli İndirgenmeleri

Sıra No	Keton	Kolon türü/ $\lambda(\text{nm})$	Akış Hızı mL/dk	Mobil faz heksan/ <i>i</i> -PrOH	Verim ^a (%)	Ee (%)	Konf. ^b
1	Asetofenon	OD-H/254	1	98/2	99	59	<i>R</i>
2	4'-metilasetofenon	AS-3/254	1	95/5	98	56	<i>R</i>
3	4'-metoksiasetofenon	OD-H/254	1	98/2	85	34	<i>R</i>
4	4'-nitroasetofenon	AS-3/254	1	98/2	98	71	<i>R</i>
5	4'-floroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	98	85	<i>R</i>
6	4'-kloroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	98	72	<i>R</i>
7	4'-bromoasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	70	<i>R</i>
8	α -tetralon	OD-H/254	1	98/2	99	61	<i>R</i>
9	İsopropil fenil keton	OD-H/254	1	98/2	90	10	<i>S</i>
10	2-bromo-1-feniletanon	OD-H/254	1	98/2	98	82	<i>S</i>
11	Propiyofenon	OD-H/254	1	98/2	95	46	<i>R</i>

Biri kiral merkezde olmak üzere üç adet fenil grubu taşıyan amit **5** ile yapılan enantiyoseçimlilik çalışmalarında; en yüksek ee 4'-floroasetofenon (%85 ee) ve 2-bromo-1-feniletanonda (%82 ee) elde edilirken, en düşük ee (%10 ee) isopropil fenil ketondan elde edildi (Çizelge 5.7.).

Bu sonuç, aril halkalı ketonların *p*-pozisyonundaki flor ve klor gibi elektron çekici grupların bulunması durumunda ketondaki karbonil grubunun elektron yoğunluğu azalır ve hidrür transferinin daha kolay meydana gelmesiyle açıklanabilir. Diğer taraftan karbonil grubuna komşu alkil grupları üzerindeki elektron çekici grupların da hidrür transferini kolaylaştırdığı, dolayısıyla ee'yi arttırdığı söylenebilir. Bu sonuca, bütün katalizörlerle yapılan asimetrik indirgenme çalışmalarından elde edilen sonuçlarda rastlamak mümkündür.



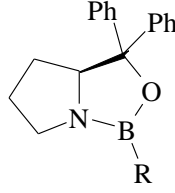
Çizelge 5.8. İndirgenme ajanı $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$ ve kiral amit **6** kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantioseçimli İndirgenmeleri

Sıra No	Keton	Kolon türü/ λ (nm)	Akış Hızı mL/dk	Mobil faz heksan/ <i>i</i> - PrOH	Verim ^a (%)	Ee (%)	Konf. ^b
1	Asetofenon	AS-3/254	1	95/5	99	43	<i>R</i>
2	4'-metilasetofenon	AS-3/254	1	95/5	98	43	<i>R</i>
3	4'-metoksiasetofenon	AS-3/254	1	95/5	85	20	<i>R</i>
4	4'-nitroasetofenon	AS-3/254	1	98/2	98	66	<i>R</i>
5	4'-floroasetofenon	AS-3/254	1	98/2	98	72	<i>R</i>
6	4'-kloroasetofenon	AS-3/254	1	98/2	98	78	<i>R</i>
7	4'-bromoasetofenon	AS-3/254	1	98/2	99	76	<i>R</i>
8	α -tetralon	OD-H/254	1	98/2	99	23	<i>R</i>
9	İsopropil fenil keton	OD-H/254	1	98/2	90	10	<i>R</i>
10	2-bromo-1-feniletanon	OD-H/254	1	98/2	99	52	<i>S</i>
11	Propiyofenon	OD-H/254	1	98/2	95	19	<i>R</i>

Amit **6** stereomerkezde bir benzil ve alkol karbonu üzerinde iki fenil grubu bulunduran orta düzeyde enantioseçimlilik gösteren bir kiral katalist olarak değerlendirilebilir. Özellikle elektron çekici grup bulunduran prokiral ketonlarda enantioseçimlilik ve alkol veriminin diğer ketonlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir(Çizelge 5.8.). İso-propil fenil keton yanında 4'-metoksiasetofenon'dan da düşük bir enantioseçimlilik (%43 ee) ve alkol veriminin görülmesi (%85) çarpıcı bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

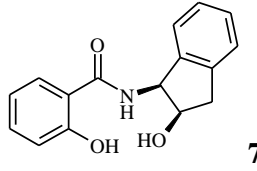
Xu ve ark. (2003) tarafından aşağıda verilen ligand ile özellikle substitüe prokiral ketonlarla yapılan asimetric indirgenme çalışmalarında, asimetric indirgenmenin reaksiyon karışımında birçok yoldan etkilendiği gözlemlenmiştir (Şekil 5.3.). İyi bir enantioseçimlilik ve verim için mutlaka reaksiyon ortamında meydana gelebilecek muhtemel tüm ihtimalleri iyi değerlendirmek gerektiğini vurgulamıştır. Özellikle MeO- substitüe heteroatom içeren prokiral ketonların, katalist siteminde bir Lewis asidi olan Bor atomuyla koordinasyonu enantioseçimliliği doğrudan etkilemektedir. Örneğin, fenil halkasındaki substitüe heteroatom, Lewis asidi olan Bor atomuyla koordine olur ve ligand ile Bor atomu arasında kompleks oluşumunu

engellemekte ya da kompleks oluşum hızını düşürerek daha düşük enantiyoseçimliliğe ya da rasemik indirgenmeye neden olmaktadır.



a: R= H, b: R=Me, c: R= n-Bu, d: R= MeO

Şekil 5.3.



Çizelge 5.9. İndirgenme ajanı $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$ ve kiral amit **7** kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantioseçimli İndirgenmeleri

Sıra No	Keton	Kolon türü/ λ (nm)	Akış Hızı mL/dk	Mobil faz heksan/ <i>i</i> -PrOH	Verim ^a (%)	Ee (%)	Konf. ^b
1	Asetofenon	AS-3/254	1	95/5	99	86	S
2	4'-metilasetofenon	AS-3/254	1	95/5	98	74	S
3	4'-metoksiasetofenon	AS-3/254	1	95/5	85	70	S
4	4'-nitroasetofenon	AS-3/254	1	98/2	98	70	S
5	4'-floroasetofenon	AS-3/254	1	98/2	98	72	S
6	4'-kloroasetofenon	AS-3/254	1	98/2	98	70	S
7	4'-bromoasetofenon	AS-3/254	1	98/2	99	81	S
8	α -tetralon	OD-H/254	1	98/2	99	73	S
9	İsopropil fenil keton	OD-H/254	1	98/2	90	20	R
10	2-bromo-1-feniletanon	OD-H/254	1	98/2	99	84	R
11	Propiyofenon	OD-H/254	1	98/2	95	51	S

a: Kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra hesaplanan verim

b: Mutlak konfigürasyonlar literatür değerlerindeki spesifik rotasyon işaretleri baz alınarak verilmiştir

Katalizörlerin elektronik düzenlemelerinin yapısal özellikleri, katalitik asimetric reaksiyonlarda stereoseçicimliliği değiştirebileceği daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir (Jacobsen ve ark. 1991, Nishiyama ve ark. 1992, Park ve ark. 1995).

Yapısal olarak diğer katalizörlere göre bir indanol grubu içeren iki kiral merkezli amit **7** kullanılması durumunda; en yüksek enantiyoseçimlilik (%86 ee) ve alkol

verimiyle (%99) asetofenon ve en düşük enantiyoseçimlilik daha önceki katalistlerde olduğu gibi %20 ee optik verimiyle isopropil fenil ketonda görüldü.

Etkili katalizörlerin bulunmasının önemli bir başka yolu da katalizörlerin elektronik etkilerinin düzenlenmesidir. Substratla karşılaştırıldığında katalizörlerin elektronik etkilerinin düzenlenmesi stereoseçimliliğin sadece kovalent olmayan etkileşimlere bağlı olduğu asimetric dönüşümler için oldukça önemlidir.

5.3. Sonuç ve Öneriler

Prokiral ketonların enantiyoseçimli indirgenmelerinde literatürde birbiriyle tam uyumlu olmayan birçok çalışma mevcuttur. İyi bir sonuç için mutlaka enantiyoseçimlilik üzerinde etkili olan faktörleri iyice araştırmak gerekir. Bu faktörlerden; özellikle sıcaklık, çözücü, katalizör-substrat oranı ve ligandın elektronik yapısı üzerinde ayrıntılı çalışmak gerekir.

- ✓ *p*-substitüe prokiral ketonların asimetric indirgenmelerinde, keton üzerinde elektron çekici grup bulunması hem alkol verimi hem de ee açısından-her zaman olmazsa bile-daha avantajlı olduğu,
- ✓ Özellikle, sekonder ve tersiyer alkol grubu bulunduran ligandların primer alkol grubu bulunduran ligandlara göre daha iyi bir enantiyoseçicilik gösterdiği,
- ✓ Asimetric indirgenme çalışmalarında kullanılacak ligandların, daha rijid ve çok koordinasyonlu olması enantiyoseçicilik açısından daha avantajlı olması yanında stereomerkez sayısının da ee değerini olumlu yönde etkilediği,
- ✓ Prokiral bir ketondaki alkil grubunun uzaması veya hacimli olması, daha düşük bir ee ile alkol oluşumuna neden olduğu,
- ✓ Özellikle 2-bromo-1-feniletanon gibi prokiral ketonun alkil grubunun hacimli olmadığı ve elektron çekici bir grup taşıması durumunda enantiyoseçimliliğin daha iyi olduğu açıkça görülmektedir.

Yüksek enantiyoseçiciliğe yönelik katalizör geliştirme ve prokiral ketonların kullanılmasına yönelik çalışmalarımız devam etmektedir.

6. KAYNAKLAR

Ahmed ,A., Bragg R.A., Clayden , J., Tchabanenko, K., 2001. Synthesis of a potent (\pm)-4-(2-hydroxyphenyl) analogue of the acromelic acids by dearomatising cyclisation of a lithiated *N-p*-methoxybenzyl-4-methoxy-1-naphthamide., *Tetrahedron letters*, 42: 3407-3410.

Alagona, G., Ghio, C., Persico, M., Tomasi, S.J., 2003. Quantum Mechanical Study of Stereoselectivity in the Oxazaborolidine-Catalyzed Reduction of Acetophenone, *J. Am. Chem. Soc.*, 125: 10027.

Anantharanayanan, V.S., Tetreault, S., Saint-Jean, A., 1993. Interaction of calcium channel antagonists with calcium: spectroscopic and modeling studies on diltiazem and its Ca²⁺ complex., *J. Med. Chem.*, 36: 1324-1332.

ApSimon, J.W., Collier, T.L., 1986. Recent advances in asymmetric synthesis-II, *Tetrahedron*, 42: 5157-5254.

Asami, M., Mukaiyama, T., 1979. An Asymmetric Reduction of Prochiral Ketones with a Chiral Hydride Reagent Prepared from Lithium Aluminium Hydride and (*S*)-2-(2,6-Xylidinomethyl)pyrrolidine., *Heterocycles*, 12: 499-502.

Asami, M., Ohno, H., Kobayashi, S., Mukaiyama, T., 1978. Asymmetric Reduction of Prochiral Ketones with Chiral Hydride Reagents Prepared from Lithium Aluminium Hydride and (*S*)-2-(*N*-Substituted aminomethyl)pyrrolidines., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 51: 1869-1873.

Ashraf El-Shehawy, A., Sugiyama, K., Hirao, A., 2008. Application of well-defined chain-end-functionalized polystyrenes with dendritic chiral ephedrine moieties as reagents for highly catalytic enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes, *Tetrahedron:Asymmetry*, 19: 425-434.

Bailén, M.A., Chinchilla, R., Dodsworth, D.J., Nájera, C., 2000. Efficient synthesis of primary amides using 2-mercaptopyridone-1-oxide-based uronium salts., *Tetrahedron Lett.*, 41: 9809–9813.

Balakrishnan,U., Ananthi, N., Velmathi,S., 2009. Chiral Ligand Derived From (1*S*,2*R*)-Norephedrine as A Catalyst For Enantioselective Prochiral Ketone Reduction. *Tetrahedron: Asymmetry*, 20: 1150-1153.

Basavaiah, D., Rao, K.V., Reddy, B.S., 2007a. Chiral diamides as efficient catalytic precursors for the borane-mediated asymmetric reduction of prochiral ketones, *Tetrahedron:Asymmetry*, 18: 968-974.

Basel, Y., Hassner, A., 2002. Activation of carboxylic acids as their active esters by means of *tert*-butyl 3-(3,4-dihydrobenzotriazine-4-on)yl carbonate., *Tetrahedron Lett.* 43: 2529–2533.

Berenguer, R., Garcia, J. Gonzales, M., Villarrasa, J., 1993. Enantioselective reduction of acetophenone with 1,3,2-oxazaborolidines derived from ephedrine, pseudoephedrine, and phenylglycine, *Tetrahedron:Asymmetry*, 4: 13-16.

Blay, G., Fernández, I., Marco-Aleixandre, A., Pedro, J.R., 2005. Chiral bis(amino alcohol)oxalamides as ligands for asymmetric catalysis. Ti(IV) catalyzed enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes. *Tetrahedron: Asymmetry*, 16: 1207-1213.

Blystone, S.L., 1989. Synthetic applications of enantioselective organotransition-metal-mediated reactions., *Chem. Rev.*, 89: 1663-1679.

Boland, N.A., Casey, M., Hynes, S.J., Matthews, J.W., Smith, M.P., 2002. A Novel General Route for the Preparation of Enantiopure Imidazolines, *J. Org. Chem.*, 67: 3919-3922.

Bolm, C., Felder, M., 1993. β -Hydroxysulfoximines in the catalyzed enantioselective reduction of ketones with borane, *Tetrahedron Lett.*, 34: 6041-6044.

Bothner-By, A. A., 1951. Simple Preparation of Optically Active Secondary Alcohols., *J. Am. Chem. Soc.*, 73: 846-846.

Brandt, P., Roth, P., Andersson, P., 2004. Origin of Enantioselectivity in the Ru(arene)(amino alcohol)-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Ketones, *J. Org. Chem.*, 69: 4885-4890.

Brinkmeyer, R.S., Kapoor, V.M., 1977. Asymmetric reduction. Reduction of acetylenic ketones with chiral hydride agent, *J. Am. Chem. Soc.*, 99: 8339-8341.

Brown, H.C., 1972. Boranes in Organic Synthesis, Cornell University Press, Ithaca, NY.

Brown, H.C., Choi, Y.M., Narasimhan, S., 1982. Selective reductions. 29. A simple technique to achieve an enhanced rate of reduction of representative organic compounds by borane-dimethyl sulfide, *J. Org. Chem.*, 47: 3153-3163.

Brown, H.C., Krishnamurthy, S.T., 1979. Forty years of hydride reductions, *Tetrahedron*, 35: 567-607.

Brown, H.C., Ramachandran, P.V., 1989. Selective reductions. 45. Asymmetric reduction of prochiral ketones by iso-2-methyl-, iso-2-ethyl-, and [iso-2-[2-(benzyloxy)ethyl]apopinocampheyl]-tert-butylchloroboranes. Evidence for a major influence of the steric requirements of the 2-substituent on the efficiency of asymmetric reduction., *J. Org. Chem.*, 54: 4504-4511.

Brown, J.M., Lloyd-Jones, G.C., 1990. Catalytic asymmetric hydroboration with oxazaborolidines., *Tetrahedron Asymm.*, 1: 869-872.

Brown, W.G., 1951. Reductions by Lithium Aluminum Hydride, *Organic Reactions*, 6: 469-509.

Brunin, T., Cabou, J., Bastin, S., Brocard, J., Pélinski, L., 2002. Chiral ferrocenyl amino alcohols as catalysts for the enantioselective borane reduction of ketones, *Tetrahedron:Asymmetry*, 13:1241-1243.

Burnell-Curty, C., Roskamp, E.J., 1993. The conversion of carboxylic acids to amides via tin(II) reagents., *Tetrahedron Lett.*, 34: 5193–5196.

Burns, B., King, N.P., Tye, H., Studley, J.R., Gamble, M., Wills, M., 1998. Chiral phosphinamides: new catalysts for the asymmetric reduction of ketones by borane , *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1027-1038.

Busacca, C.A., Grossbach, D., So, R.C., O'Brien, E.M., Spinelli, E.M., 2003. Probing Electronic Effects in the Asymmetric Heck Reaction with the BIPI Ligands, *Org. Lett.*, 5: 595-598.

Carpino, L.A., 1993. 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole. An efficient peptide coupling additive., *J. Am. Chem. Soc.*, 115: 4397-4398.

Castonguay, L.A., Rappe, A.K., Casewit, C.J., 1991. Research Article. π -Stacking and the platinum-catalyzed asymmetric hydroformylation reaction: a molecular modeling study, *J. Am. Chem. Soc.*, 113: 7177-7183.

Cavallo, L., Jacobsen, H., 2003. Electronic Effects in (salen)Mn-Based Epoxidation Catalysts, *J. Org. Chem.*, 68: 6202.

Cervinka O., 1965. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 30: 1684.

Chen, Z.-C., Hui, X.-P., Yin, C., Huang, L.-N., Xu, P.-F., Yu, X.-X., Cheng, S.-Y., 2007. Highly enantioselective addition of phenylacetylene to aldehydes catalyzed by titanium(IV) complexes of β -hydroxy amides, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 269: 179-182.

Cherng, Y.-J., Fang, J.-M., Lu, T.-J., 1995. A new pinane-type tridentate modifier for asymmetric reduction of ketones with lithium aluminum hydride., *Tetrahedron:Asymmetry*, 6: 89-92.

Chittenden, R.A., Cooper, G.H., 1970. Aminobicyclo[2,2,1]heptanes. Part II. Diastereoisomeric dimethylaminobornyl acetates., *J. Chem. Soc. C*, 49-54.

Cho, B.T., 2006. Recent advances in the synthetic applications of the oxazaborolidine-mediated asymmetric reduction, *Tetrahedron*, 62: 7621-7643.

Cho, B.T., Chun, Y.S., 1990. Asymmetric reduction of *N*-substituted ketimines with the reagent prepared from borane and (*S*)-(-)-2-amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol (itsuno's reagent): enantioselective synthesis of optically active secondary amines., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, 3200-3201.

Cimarelli, C., Fratoni, D., Palmieri, G., 2010. Borane-Mediated Asymmetric Reduction of Acetophenone by Enantiopure Aminonaphthols and Aminoalcohols as Catalytic Source, *Chirality*, 22: 655-661.

Coburn, R. A.; Batista, A. J.; Evans, R. T.; Genco, R. J. 1981. Potential salicylamide antiplaque agents: in vitro antibacterial activity against *Actinomyces viscosus*., *J. Med. Chem.*, 24: 1245-1249.

Cohen, N., Lopresti, R.J., Neukom, C., Saucy, G., 1980. Asymmetric reductions of .alpha.,.beta.-acetylenic ketones and acetophenone using lithium aluminum hydride complexed with optically active 1,3-amino alcohols, *J. Org. Chem.*, 45: 582-588.

Corey, E. J., Jardine, P.D.S., 1989. A short and efficient enantioselective route to a key intermediate for the total synthesis of forskolin., *Tetrahedron Lett.*, 30: 7297-7300.

Corey, E.J., 1990. New enantioselective routes to biologically interesting compounds, *Pure Appl. Chem.*, 62: 1209-1216.

Corey, E.J., Azimiora, M., Sarshar, S., 1992. X-Ray crystal structure of a chiral oxazaborolidine catalyst for enantioselective carbonyl reduction., *Tetrahedron Lett.* 33: 3429-3430. ve içinde bulunan referanslar.

Corey, E.J., Bakshi, R.K., Shibata, S., 1987a. Highly enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by chiral oxazaborolidines. Mechanism and synthetic implications, *J. Am. Chem. Soc.*, 109: 5551-5553.

Corey, E.J., Bakshi, R.K., Shibata, S., Chen, C. P., Shing, V. K., 1987b. A stable and easily prepared catalyst for the enantioselective reduction of ketones. Applications to multistep syntheses, *J. Am. Chem. Soc.*, 109: 7925-7926.

Corey, E.J., Bo, Y.X., Busch-Petersen, J., 1998. Highly Enantioselective Phase Transfer Catalyzed Alkylation of a 3-Oxygenated Propionic Ester Equivalent; Applications and Mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, 120: 13000-13001.

Corey, E.J., Chen, C.P., Reichard, G.A., 1989. (+)-1(*S*), 5(*R*), 8(*S*)-8-phenyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan-8-ol n,o-methylboronate (2) and its enantiomer, chiral chemzymes which serve as catalysts for their own enantioselective synthesis, *Tetrahedron Lett.*, 30: 5547-5550.

Corey, E.J., Helal, C.J., 1995. Novel electronic effects of remote substituents on the oxazaborolidine-catalyzed enantioselective reduction of ketones, *Tetrahedron Lett.*, 36: 9153-9156.

Corey, E.J., Helal, C.J., 1998. Reduction of Carbonyl Compounds with Chiral Oxazaborolidine Catalysts: A New Paradigm for Enantioselective Catalysis and a Powerful New Synthetic Method, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37: 1986-2012.

Corey, E.J., Link, J.O., 1990. The first enantioselective synthesis of pure *R*- and *S*-isoproterenol, *Tetrahedron Lett.*, 31:601-604.

Corey, E.J., Link, J.O., 1992. A new process for the enantioselective synthesis of chiral α -aryloxy- and α -hydroxy acids, *Tetrahedron Lett.*, 33: 3431-3434.

Corey, E.J., Reichard, G.A., 1989. Enantioselective and practical syntheses of *R*- and *S*-fluoxetine., *Tetrahedron Lett.*, 30: 5207-5210.

Corey, E.J., Shibata, S., Bakshi, R.K., 1988. An efficient and catalytically enantioselective route to (S)-(-)-phenyloxirane, *J. Org. Chem.*, 53: 2861-2863.

Corey, E.J., Su, W., 1988. Enantioselective total synthesis of bilobalide, A C₁₅ ginkgolide., *Tetrahedron Lett.*, 29: 3423-3426.

Corey, E.J., Link, J.O., Bakshi, R.K., 1992. A mechanistic and structural analysis of the basis for high enantioselectivity in the oxazaborolidine-catalyzed reduction of trihalomethyl ketones by catecholborane, *Tetrahedron Lett.*, 33: 7107-7110.

Cruz, A., Macias-Mendoza, D., Barragan-Rodriguez, E., Tlahuext, H., Nöthc, H., Contreras, R., 1997. Synthesis of optically active boroxazolidine, borathiazolidine and boraselenazolidine and their *N*-borane adducts from the corresponding 2-imino-heteroazolidines, *Tetrahedron:Asymmetry*, 8: 3903-3911.

Csuk, R., Glanzer, B.I., 1991. Baker's yeast mediated transformations in organic chemistry., *Chem. Rev.*, 91: 49-97.

Dâlaigh, C.Q., Connon, S.J., 2007. Nonenzymatic Acylative Kinetic Resolution of Baylis–Hillman Adducts, *J. Org. Chem.*, 72:7066-7069.

Dâlaigh, C.Q., Hynes, S.J., Maher, D.J, Connon, S.J., 2005., Kinetic resolution of *sec*-alcohols using a new class of readily assembled (*S*)-proline-derived 4-(pyrrolidino)-pyridine analogues , *Org. Biomol. Chem.*, 3:981-984.

Dâlaigh, C.Q., Hynes, S.J., O'Brien, J.E., McCabe, T., Maher, D.J., Watson, G.W., Connon, S.J., 2006. Asymmetric acyl-transfer promoted by readily assembled chiral 4-*N,N*-dialkylaminopyridine derivatives , *Org. Biomol. Chem.*, 4:2785-2793.

de Gasparo, M., Whitebread, S., 1995. Binding of valsartan to mammalian angiotensin AT₁ receptors., *Reg. Pept.*, 59: 303-311.

Delogu, G., Dettori, M. A., Patti, A., Pedotti, S., Formi, A., Casalone, G., 2003. Stereoselective oxazaborolidine–borane reduction of biphenyl alkyl diketones–lignin models: enantiopure dehydrodiapocynol derivatives, *Tetrahedron:Asymmetry*, 14: 2467-2474.

Delogu, G., Fabbri, D., de Candia, C., Patti, A., Pedotti, S., 2002. Stereoselective oxazaborolidine–borane reduction of biphenyl alkyl ketones, *Tetrahedron:Asymmetry*, 13: 891-898.

Deloux, L., Srebnik, M., 1993. Asymmetric boron-catalyzed reactions, *Chem. Rev.*, 93:763-784.

Demir, A.S., Mecitoğlu, E., Tanyeli, C., Gülbeyaz, V., 1996. Enantioselective reduction of ketones with borane catalyzed by cyclic β - amino alcohols prepared from proline., *Tetrahedron:Asymmetry*, 7: 3359-3364.

DeNinno, M.P.; Perner, R.J.; Morton, H.E.; DiDomenico Jr, S., 1992. The enantioselective synthesis of the potent dopamine D1 agonist (1R,3S)-3-(1'-adamantyl)-1-(aminomethyl)-3,4-dihydro-5,6-dihydroxy-1H-2-benzopyran (A77636)., *J. Org. Chem.*, 57: 7115-7118.

Desimoni, G., Faita, G., Jorgensen, K.A., 2006. C₂-Symmetric Chiral Bis(Oxazoline) Ligands in Asymmetric Catalysis, *Chem. Rev.*, 106: 3561.

Didier, E., Loubinoux, B., Ramos Tombo, G. H., Rihs, G., 1991. Chemo-enzymatic synthesis of 1,2- and 1,3- amino-alcohols and their use in the enantioselective reduction of acetophenone and anti-acetophenone oxime methyl ether with borane., *Tetrahedron*, 47: 4941-4958.

Douglas, A.W., Tschäen, D.M., Reamer, R.A., Shi, Y.-J., 1996. The oxazaborolidine-borane reduction of ketones: Identification and reactivity of transient intermediates, *Tetrahedron: Asymmetry*, 7: 1303-1308.

Du, D.-M., Fang, T., Xu, J., Zhang, S.-W., 2006. Structurally Well-Defined, Recoverable C₃-Symmetric Tris(β -hydroxy phosphoramidate)-Catalyzed Enantioselective Borane Reduction of Ketones, *Org. Lett.*, 8: 1327-1330.

Du, J., Li, Z., Du, D.-M., Xu, J., 2008. Unexpected influence and its origin in rationally tuning the electronic effect of catalysts in the asymmetric borane reduction of ketones, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 284: 40-45.

Dubey, R.; Abuzar, S.; Sharma, S.; Chatterjee, R. K., Katiyar, J. C. 1985. Synthesis and anthelmintic activity of 5(6)-[(benzimidazol-2-yl)carboxamido]- and (4-substituted piperazin-1-yl)benzimidazoles., *J. Med. Chem.*, 28: 1748-1750.

Duden, P., Macintyre, A.E., 1900. Ueber das Camphenamin und den β -Isocampher., *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 313: 59-79.

Fang, T., Du, D.-M., Lu, S.-F., Xu, J., 2005. Synthesis of C_3 -Symmetric Tris(β -hydroxy amide) Ligands and Their Ti(IV) Complex-Catalyzed Enantioselective Alkynylation of Aldehydes, *Org. Lett.*, 7: 2081-2084.

Fang, T., Xu, J., Du, D.-M., 2006a. Highly Enantioselective Borane Reduction of Prochiral Ketones Catalyzed by C_3 -Symmetric Tripodal β -Hydroxy Amides, *Synlett*, 1559.

Fang, T., Xu, J., Du, D.-M., 2006b. Facile Synthesis of C_3 -Symmetric Tripodal β -Hydroxy Amide Ligands and Their Ti (IV) Complex-Catalyzed Asymmetric Addition of Diethylzinc to Aldehydes, *Lett. Org. Chem.*, 3: 780-786.

Fiaud, J. C., Kagan, H. B., 1969. *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 2742.

Flanagan, S.P., Guiry, P.J., 2006. Substituent electronic effects in chiral ligands for asymmetric catalysis, *J. Organomet. Chem.*, 691: 2125-2154.

Frøyen, P., 1995. The Conversion of Carboxylic Acids into Amides via NCS/Triphenylphosphine., *Synth. Commun.*, 25: 959–968.

Friedman, L., Miller, J.G., 1971. Odor Incongruity and Chirality., *Science*, 172: 1044-1046.

Fu, B., Du, D.-M., Xia, Q., 2004a. C_2 -Symmetric Chiral Bis(thiazoline) and Bis(oxazoline) Ligands and their Application in the Catalytic Asymmetric Allylic Alkylation, *Synthesis*, 221-226.

Fu, Y., Hou, G.H., Xie, J.H., Xing, L., Wang, L.X., Zhou, Q.L., 2004b. Synthesis of Monodentate Chiral Spiro Phosphonites and the Electronic Effect of Ligand in Asymmetric Hydrogenation, *J. Org. Chem.*, 69: 8157.

Fuerte, A., Corma, A., Sanchez, F., 2005. Heterogenised chiral amines as environmentally friendly base catalysts for enantioselective Michael addition, *Catal. Today*, 107-108: 404-409.

Gamble, M.P., Smith, A.R.C., Wills, M., 1998. A Novel Phosphinamide Catalyst for the Asymmetric Reduction of Ketones by Borane, *J. Org. Chem.*, 63: 6068-6071.

Gamble, M.P., Studley, J.R., Wills, M., 1996a. Design, synthesis and applications of a ketone reduction catalyst containing a phosphinamide combined with a dioxaborolidine unit, *Tetrahedron: Asymmetry*, 7: 3071-3074.

Gamble, M.P., Studley, J.R., Wills, M., 1996b. New chiral phosphinamide catalysts for highly enantioselective reduction of ketones, *Tetrahedron Lett.*, 37: 2853-2856.

Gilmore, N.J., Jones, S., 2003. Evaluating the role of solvent and borane on the enantioselectivity of the oxazaborolidine reduction of prochiral ketones using catalysts derived from *cis*-(1*R*,2*S*)-1-amino-indan-2-ol, *Tetrahedron:Asymmetry*, 14: 2115-2118.

Giongo, G.M., Di Gregorio, F., Palladino, L., Marconi, W., 1973. Asymmetric reduction of ketones with a new class of chiral aluminum hydrides., *Tetrahedron Lett.*, 14: 3195-3198.

Glushkov, V.A., Tolstikov, A.G., 2004. Chiral 1,3,2-oxazaborolidines in asymmetric synthesis: recent advances, *Russ. Chem. Rev.*, 73:581-608.

Grandbois, E.R., Howard, S.I., Morrison, J.D., 1983. *Asymmetric Synthesis Vol. 2*, Academic Press, New York, 71-90.

Graul, A., Castaner, J., 1997. Atorvastatin Calcium. Hypolipidemic, HMG-CoA reductase inhibitor., *Drugs Future*, 22: 956-968.

Greeves, M., 1991. *Comprehensive Organic Synthesis Vol. 8*, Pergamon Press, Oxford, 1-24.

Grundon, M.F., McCleery, D.G., Wilson, J.W., 1976. Asymmetric reduction of ketones with α -amino-ester boranes in the presence of Lewis acids., *Tetrahedron Lett.*, 17: 295-296.

Grundon, M.F., McCleery, D.G.; Wilson, J.W., 1981. Asymmetric induction. Part 3. Asymmetric reduction of ketones with amine-boranes in the presence of acids., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 231-235.

Haller, R., Schneider, H.J., 1973. Asymmetrische Reduktionen, II. Reduktion von (Diphenylmethyl)alkylketonen mit Komplexen aus Lithiumalanat und *cis*-2,3-Pinandiol, *Chem. Ber.*, 106: 1312-1318.

Hansen, K.B., Finney, N.S., Jacobsen, E.N., 1995. Carbenoid Transfer to Imines: A New Asymmetric Catalytic Synthesis of Aziridines., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34: 676-678. ve içindeki referanslar.

Haubenstock, H., 1983. *Topics in Stereochemistry Vol. 14*, Wiley, New York, 231-300.

Hawkins, J.M., Loren, S., 1991. Two-point-binding asymmetric Diels-Alder catalysts: aromatic alkyldichloroboranes., *J. Am. Chem. Soc.*, 113: 7794.

Helal, C. J., Magriotis, P.A., Corey, E. J., 1996. Direct Catalytic Enantioselective Reduction of Achiral α,β -Ynones. Strong Remote Steric Effects Across the C–C Triple Bond, *J. Am. Chem. Soc.*, 118: 10938-10939.

Hett, R.; Stare, R.; Helquist, P. 1994. Enantioselective synthesis of salmeterol via asymmetric borane reduction., *Tetrahedron Lett.*, 35: 9375-9378.

Hirao, A., Itsuno, S., Nakahama, S., Yamazaki, N., 1981. Asymmetric reduction of aromatic ketones with chiral alkoxyamine-borane complexes, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 7: 315-317.

Hirao, A., Ohwa, M., Itsuno, S., Mochizuki, H., Nakahama, S., Yamazaki, N., 1981. Asymmetric Reduction of Aromatic Ketones with Reagents Prepared from NaBH₄ and ZnCl₂ in the Presence of 1,2 : 5,6-Di-*O*-isopropylidene- α -D-glucofuranose., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 54: 1424-1428.

Hong, Y., Gao, Y., Nie, X., Zepp, C.M., 1994. Asymmetric reduction of α -ketoimines with oxazaborolidine catalysts: A novel, practical approach to chiral aryethanolamines., *Tetrahedron Lett.*, 35: 5551-5554.

Hu, J.-B., Zhao, G., Ding, Z.-D., 2001a. Enantioselective Reduction of Ketones Catalyzed by Polymer-Supported Sulfonamide Using $\text{NaBH}_4/\text{Me}_3\text{SiCl}$ (or $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) as Reducing Agent, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40: 1109-1111.

Hu, J.-B., Zhao, G., Yang, G.-S., Ding, Z.-D., 2001b. Asymmetric Borane Reduction of Prochiral Ketones by Polymer-Supported Chiral Sulfonamides, *J. Org. Chem.*, 66: 303-304.

Huang, L.-N., Hui, X.-P., Chen, Z.-C., Yin, C., Xu, P.-F., Yu, X.-X., Cheng, S.-Y., 2007. Enantioselective addition of phenylacetylene to aldehydes catalyzed by silica-immobilized titanium(IV) complex of β -hydroxyamide, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 275: 9-13.

Hui, X.-P., Yin, C., Chen, Z.-C., Huang, L.-N., Xu, P.-F., Fan, G.-F., 2008. Synthesis of new C_2 -symmetric bis(β -hydroxy amide) ligands and their applications in the enantioselective addition of alkynylzinc to aldehydes, *Tetrahedron*, 64: 2553-2558.

Hulst, R., Heres, H., Peper, N. C. M. W., Kellogg, R.M., 1996. Synthesis and application of new chiral ligands for the asymmetric borane reduction of prochiral ketones, *Tetrahedron:Asymmetry*, 7: 1373-1384.

Hunter, C.A., Lawson, K.R., Perkins, J., Urch, C.J., 2001. Aromatic interactions, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 651-669.

Imai, T., Tamura, T., Yamamuro, A., Sato, T., Wollmann, T.A., Kennedy, R.M., Masamune, S., 1986. Organoboron compounds in organic synthesis. 2. Asymmetric reduction of dialkyl ketones with (*R,R*)- or (*S,S*)-2,5-dimethylborolane., *J. Am. Chem. Soc.* 108: 7402-7404.

Ishihara, K., Ohara, S., Yamamoto, H., 1996. 3,4,5-Trifluorobenzeneboronic Acid as an Extremely Active Amidation Catalyst., *J. Org. Chem.*, 61: 4196-4199.

Itsuno, S., 1998. in *Enantioselective Reduction of Ketones*, Paquette, L. A. (Ed.)

Itsuno, S., Hirao, A., Nakahama, S., Yamazaki, N., 1983a. Asymmetric synthesis using chirally modified borohydrides. Part 1. Enantioselective reduction of aromatic ketones with the reagent prepared from borane and (*S*)-valinol, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*: 1673-1676.

Itsuno, S., Ito, K., Hirao, A., Nakahama, S., 1983b. Asymmetric reduction of aromatic ketones with the reagent prepared from (*S*)-(-)-2-amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol and borane., *J. Chem. Soc. Commun.*, 469-470.

Itsuno, S., Ito, K., Hirao, A., Nakahama, S., 1984a. Asymmetric reduction of aliphatic ketones with the reagent prepared from (*S*)-(-)-2-amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol and borane., *J. Org. Chem.*, 49: 555-557.

Itsuno, S., Ito, K., Hirao, A., Nakahama, S., 1984b. Asymmetric synthesis using chirally modified borohydrides. Part 2. Enantioselective reduction of ketones with polymeric (*S*)-prolinol–borane reagent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2887-2893.

Itsuno, S., Nakano, M., Miyazaki, K., Masuda, H., Ito, K., Hirao, A., Nakahama, S., 1985. Asymmetric synthesis using chirally modified borohydrides. Part 3. Enantioselective reduction of ketones and oxime ethers with reagents prepared from borane and chiral amino alcohols, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2039-2044.

Itsuno, S., Sakurai, Y., Ito, K., Hirao, A., Nakahama, S., 1987. Catalytic Behavior of Optically Active Amino Alcohol–Borane Complex in the Enantioselective Reduction of Acetophenone Oxime *O*-Alkyl Ethers, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 60: 395-396.

Jacobsen, E.N., Zhang, W., Güler, M.L., 1991. Electronic tuning of asymmetric catalysts, *J. Am. Chem. Soc.*, 113: 6703-6704.

Jacquet, I., Vigneron, J.P., 1974. Synthèse asymétrique : emploi d'un alcoxyaluminohydrure chiral simple pour préparer des alcools secondaires optiquement actifs de grande pureté optique., *Tetrahedron Lett.*, 15: 2065-2068.

Jang, D.O., Park, D.J., Kim, J., 1999. A mild and efficient procedure for the preparation of acid chlorides from carboxylic acids., *Tetrahedron Lett.*, 40: 5323–5326.

Jennings, K., Diamond, D., 2001. Enantioselective molecular sensing of aromatic amines using tetra-(*S*)-di-2-naphthylprolinol calix[4]arene, *Analyst.*, 126: 1063-1067.

Jeulin, S., De Paule, S.D., Ratovelomanana-Vidal, V., Jean-Pierre, G., Champion, N., Dellis, P., 2004. Asymmetric Catalysis Special Feature Part II: Chiral biphenyl diphosphines for asymmetric catalysis: Stereoelectronic design and industrial perspectives., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 101: 5799-5804.

Jew, S.S., Yoo, M.S., Jeong, B.S., Park, I.Y., Park, H.G., 2002. An Unusual Electronic Effect of an Aromatic-F in Phase-Transfer Catalysts Derived from *Cinchona*-Alkaloid, *Org. Lett.*, 4: 4245-4248.

Jones, G.B., 2001. π Shielding in organic synthesis., *Tetrahedron*, 57: 7999-8016.

Jones, G.B., Chapman, B.J., 1995. π Stacking Effects in Asymmetric Synthesis., *Synthesis*, 5: 475-497.

Jones, T.K., Mohan, J.J., Xavier, L.C., Blacklock, T.J., Mathre, D.J., Sohar, P., Jones, E.T.T., Reamer, A.R., Roberts, F.E., Grabowski, E.J.J., 1991. An asymmetric synthesis of MK-0417. Observations on oxazaborolidine-catalyzed reductions, *J. Org. Chem.*, 56: 763-769.

Joshi, N.N., Srebnik, M., Brown, H.C., 1989. Chiral Oxazaborolidines as Catalysts for the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes., *Tetrahedron Lett.* 30: 5551-5554.

Katritzky A.R., Singh S.K., Cai C., Bobrov S., 2006. Direct Synthesis of Esters and Amides from Unprotected Hydroxyaromatic and -aliphatic Carboxylic Acids., *J. Org. Chem.*, 71:3364-3374.

Kawasaki, M., Suzuki, Y., Terashima, S., 1984. Asymmetric Reduction of Prochiral Cyclic Ketones with Lithium Aluminum Hydride Partially Decomposed by (1*R*,2*S*)-(-)-*N*-Methylephedrine And 2-Alkylaminopyridine, *Chem. Lett.*, 13: 239-242.

Keshavamurthy, K.S., Vankar, Y.D., Dhar, D.N., 1982. Preparation of Acid Anhydrides, Amides, and Esters Using Chlorosulfonyl Isocyanate as a Dehydrating Agent., *Synthesis*, 506-508.

Khorana, H.G., 1952. Peptides. Part III. Selective degradation from the carboxyl end. The use of carbodi-imides., *J. Chem. Soc.*, 2081-2088.

Kobayashi, S., Ogawa, C., Kawamura, M., Sugiura, M., 2001. A Ligand-Accelerated Chiral Lewis Acid Catalyst in Asymmetric Michael Addition of Thiols to α,β -Unsaturated Carbonyls., *Synlett*, 983-985.

Kolb, H.C., Andersson, P.G., Sharpless, K.B., 1994. Toward an Understanding of the High Enantioselectivity in the Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation (AD). 1. Kinetics, *J. Am. Chem. Soc.*, 116: 1278-1291.

Korenaga, T., Kadowaki, K., Sakai, T., 2007. Effect of conformational control of chiral oxazaborolidine by π - π stacking interaction of a pentafluorophenyl group toward asymmetric borane reduction, *J. Fluorine Chem.*, 128: 557-561.

Korenaga, T., Tanaka, H., Ema, T., Sakai, T., 2003. Intermolecular oxygen atom $\cdots\pi$ interaction in the crystal packing of chiral amino alcohol bearing a pentafluorophenyl group, *J. Fluorine Chem.*, 122:201-205.

König, W., Geiger, R., 1970a. Eine neue Methode zur Synthese von Peptiden: Aktivierung der Carboxylgruppe mit Dicyclohexylcarbodiimid unter Zusatz von 1-Hydroxybenzotriazolen, *Chem. Ber.*, 103: 788-798.

König, W., Geiger, R., 1970b. Eine neue Methode zur Synthese von Peptiden: Aktivierung der Carboxylgruppe mit Dicyclohexylcarbodiimid und 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin, 103: 2034-2040.

Kraatz, U. 1987. German Patent DE 3609152 A1.

Krishnamurthy, S., Vogel, F., Brown, H.C., 1977. Lithium .beta.-isopinocampheyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonyl hydride. A new reagent for the asymmetric reduction of ketones with remarkable consistency., *J. Org. Chem.*, 42: 2534-2536.

Larsen, R.D., Corley, E.G., King, A.O., Carroll, J.D., Davis, P., Verhoeven, T.R., Reider, P.J., Labelle, M., Gauthier, J.Y., Xiang, Y.B., Zamboni, R.J., 1996. Practical Route to a New Class of LTD₄ Receptor Antagonists., *J. Org. Chem.*, 61:3398-3405.

Lee D.-S., 2007. Enantioselective reduction of ketones with borane catalyzed by tridentate amino alcohols derived from salicylaldehyde, *Chirality*, 19: 148-151.

Li, G.-Q., Yan, Z.-Y., Niu, Y.-N., Wu, L.Y., Wei, H.-L., Liang, Y.-M., 2008. Asymmetric borane reduction of prochiral ketones catalyzed by C₃-symmetric sulfonamide., *Tetrahedron: Asymmetry*, 19: 816-821.

Li, K., Zhou, Z., Wang, L., Chen, Q., Zhao, G., Zhou, Q., Tang, C., 2003. Asymmetric carbonyl reduction with borane catalyzed by chiral phosphinamides derived from l-amino acid., *Tetrahedron: Asymmetry*, 14: 95-100.

Link, J.O., 1992. Ph.D. thesis, Harvard University (USA).

List, B., Pojarliev, P., Biller, W.T., Martin, H.J., 2002. The Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Three-Component Mannich Reaction: Scope, Optimization, and Application to the Highly Enantioselective Synthesis of 1,2-Amino Alcohols., *J. Am. Chem. Soc.*, 124: 827-833.

Liu, H., Xu, J.X., 2006. (*S*)-2-Aryl-4,4-diphenyl-3,1,2-oxazaboro[3.3.0]octanes: Efficient catalysts for the asymmetric borane reduction of electron-deficient ketones., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 244: 68-72.

Lu, S.-F., Du, D.-M., Zhang, S.-W., Xu, J., 2004. Facile synthesis of C_2 -symmetric tridentate bis(thiazoline) and bis(oxazoline) ligands and their application in the enantioselective Henry reaction., *Tetrahedron: Asymmetry*, 15: 3433-3441.

Lund, E.D., Shaw, P.E., 1977. Asymmetric reduction of acetophenone with lithium aluminum hydride complexes of terpenic glycols., *J. Org. Chem.*, 42: 2073-2076.

Ma, L.G., Jiao, P., Zhang, Q.H., Du, D.M., Xu, J.X., 2007. Ligand and substrate π -stacking interaction controlled enantioselectivity in the asymmetric aziridination., *Tetrahedron:Asymmetry*, 18: 878-884.

Ma, L.G., Jiao, P., Zhang, Q.H., Xu, J.X., 2005. Rigid backbone 1,8-anthracene-linked bis-oxazolines (AnBOXes): design, synthesis, application and characteristics in catalytic asymmetric aziridination., *Tetrahedron:Asymmetry*, 16: 3718-3734.

Ma, M.F.P., Li, K.Y., Zhou, Z.H., Tang, C.C., Chan, A.S.C., 1999. New chiral phosphorus catalysts derived from (*S*)-binaphthol for highly enantioselective reduction of acetophenone by borane., *Tetrahedron:Asymmetry*, 10:3259-3261.

Mandal, A.K., Kasar, T.G., Mahajan, S.W., Jawalkar, D.G., 1987. Asymmetric Reduction of Aromatic Ketones and Asymmetric Hydroboration of 2-Phenyl-1-Alkenes with the Reagent Prepared from Borane-Methyl Sulfide and (1*S*,2*S*)-(+)-2-Amino-3-Methoxy-1-Phenyl-1-Propanol., *Synth. Commun.*, 17: 563-574.

March, J., 2001. in *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed.; John Wiley and Sons: New York, p 508–510.

Martens, J., Dauelsberg, C., Behnen, W., Wallbaum, S., 1992. Enantioselective catalytic borane reductions of achiral ketones: Syntheses and application of two chiral β -amino alcohols from (*S*)-2-indoline carboxylic acid., *Tetrahedron: Asymmetry*, 3: 347-350.

Masamune, S., Kim, B.M., Petersen, J.S., Sato, T., Siem, J.V., Imai, T., 1985. Organoboron compounds in organic synthesis. 1. Asymmetric hydroboration., *J. Am. Chem. Soc.*, 107: 4549-4551.

Massé, J.P., Parayre, E.R., 1976. Asymmetric reduction of ketones by phase transfer catalysis., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 438b-439.

Menges, F., Neuburger, M., Pfaltz, A., 2002. Synthesis and Application of Chiral Phosphino-Imidazoline Ligands: Ir-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation., *Org. Lett.*, 4: 4713.

Meyer, E.A., Castellano, R.K., Diederich, F., 2003. Interactions with Aromatic Rings in Chemical and Biological Recognition., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42: 1210-1250.

Meyers, A.I., Kendall, P.M., 1974. Synthesis via oxazolines. VII. Asymmetric reduction of ketones with chiral hydride reagents., *Tetrahedron Lett.*, 15: 1337-1340.

Midland, M.M., 1983. *Asymmetric Synthesis*. Academic Press: New York.

Midland, M.M., Kazubski, A., 1992. A new class of enantioselective organoboron reducing agents. Borane complexes with chiral terpenic 1,2-azaboracyclohexanes., *J. Org. Chem.*, 57: 2953-2956.

Midland, M.M., Tramontano, A., 1980. The synthesis of naturally occurring 4-alkyl- and 4-alkenyl- γ -lactones using the asymmetric reducing agent β -3-pinanyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane., *Tetrahedron Lett.*, 21: 3549-3552.

Milne, G.W.A. 1995. *CRC Handbook of Pesticides*; CRC Press, ISBN 0849324475.

Molvinger, K., Lopez, M., Court, J., 2000. Asymmetric reduction of acetophenone over heterogeneous oxazaborolidine catalysts., *Tetrahedron:Asymmetry*, 11:2263-2266.

Morrison, J. D. (Ed) 1983. *Asymmetric S'thesis*, Volume 2, Academic Press, N Y., p. 45.

Mukaiyama, T., Iwasawa, N., 1981. A Facile Asymmetric Synthesis of β -Substituted Alkanoic Acid the Highly Stereoselective Michael Addition of Grignard Reagents to α,β -Unsaturated Carboxylic Amides Derived From L-Ephedrine., Chem. Soc. Jpn., Chem. Lett., 10: 913-916.

Mukaiyama, T., Asami, M., 1985. Topics in Current Chemistry, Organic Chemistry, No. 127, Springer, Berlin, 133-167.

Murahashi, S.-I., 2004. Ruthenium in Organic Synthesis, John Wiley, New York.

Nakagawa, H., Sei, Y., Yamaguchi, K., Nagano, T., Higuchi, T., 2004. Electronic effects on enantioselectivity in epoxidation catalyzed by D_4 -symmetric chiral porphyrins., Tetrahedron:Asymmetry, 15: 3861-3867.

Narasimhan, S., Swarnalakshmi S., Balakumar R., Velmathi S., 2001. Novel chiral switching ligands for enantioselective asymmetric reduction of prochiral ketones., Molecules, 6:988-995.

Narasimhan, S., Swarnalakshmi, S., Balakumar, R., Velmathi, S., 1998. Chemoselectivity of Tetrabutylammonium Borohydride towards Bifunctional Esters., Synlett, 12: 1321.

Narasimhan, S., Swarnalakshmi, S., Balakumar, R., Velmathi, S., 2002. Synthesis of novel chiral auxiliaries., Ind. J. Chem. Sect. B, 41: 1666-1669.

Narasimhan, S., Velmathi, S., Balakumar, R., Radhakrishnan, V., 2001. Novel enantiomer-switching catalysts for asymmetric reductions and Michael reactions., Tetrahedron Lett., 42: 719-721.

Negwer, M., Scharnow, H.-G., 2001. Organic-Chemical Drugs and their Synonyms, 8th ed.; Wiley-VCH, 4254.

Nelson, D.W., Gypser, A., Ho, P.T., Kolb, H.C., Kondo, T., Kwong, H.L., McGrath, D.V., Rubin, A.E., Norrby, B.O., Gable, K.P., Sharpless, K.B., 1997. Toward an Understanding of the High Enantioselectivity in the Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation. 4. Electronic Effects in Amine-Accelerated Osmylations., J. Am. Chem. Soc., 119: 1840-1858.

Nevalainen, V., 1992. Quantum Chemical Modeling of Chiral Catalysis .6. on the Relative Stability of Dimers of Chiral Oxazaborolidines Used in the Catalytic Enantioselective Reduction of Ketones., Tetrahedron:Asymmetry, 3: 933-945.

Nevalainen, V., 1994. Quantum chemical modeling of chiral catalysis. Part 15. On the role of hydride-bridged borane - alkoxyborane complexes in the catalytic enantioselective reduction of ketones promoted by chiral oxazaborolidines., *Tetrahedron: Asymmetry*, 5: 289-296.

Noyori, R., 1989. Centenary Lecture. Chemical multiplication of chirality: science and applications., *Chem. Soc. Rev.*, 18: 187-208.

Noyori, R., 1994. *Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis*. Wiley & Sons: New York.

Noyori, R., Kitamura, M., 1991. Enantioselective Addition of Organometallic Reagents to Carbonyl Compounds: Chirality Transfer, Multiplication, and Amplification., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 30: 49-69.

Noyori, R., Tomino, I., Tanimoto, Y., 1979. Virtually complete enantioface differentiation in carbonyl group reduction by a complex aluminum hydride reagent., *J. Am. Chem. Soc.*, 101: 3129-3131.

Noyori, R., Tomino, I., Tanimoto, Y., Nishizawa, M., 1984a. Asymmetric synthesis via axially dissymmetric molecules. 6. Rational designing of efficient chiral reducing agents. Highly enantioselective reduction of aromatic ketones by binaphthol-modified lithium aluminum hydride reagents., *J. Am. Chem. Soc.*, 106: 6709-6716.

Noyori, R., Tomino, I., Yamada, M., Nishizawa, M., 1984b. Asymmetric synthesis via axially dissymmetric molecules. 7. Synthetic applications of the enantioselective reduction by binaphthol-modified lithium aluminum hydride reagents., *J. Am. Chem. Soc.*, 106: 6717-6725.

Ojima, I., 1993. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. Ed.; VCH Press. Berlin

Ojima, I., 2004. *Catalytic Asymmetric Synthesis 2nd Ed.*, John Wiley, New York.

Olah, G.A., Narang, S.C., Garcia-Luna, A., 1980. *Synthetic Methods and Reactions*; 88¹. Sulfonyl Chloride Fluoride, a Convenient Reagent for the Preparation of Amides from Carboxylic Acids and Primary Amines Under Mild Conditions., *Synthesis*, 8: 661-662.

Olivares-Romero, J.L., Juaristi, E., 2008. Synthesis of three novel chiral diamines derived from (*S*)-proline and their evaluation as precursors of diazaborolidines for the catalytic borane-mediated enantioselective reduction of prochiral ketones, *Tetrahedron*, 64: 9992-9998.

Onomura, O., Kouchi, Y., Iwasaki, F., Matsumura, Y., 2006. New organic activators for the enantioselective reduction of aromatic imines with trichlorosilane., *Tetrahedron Lett.*, 47:3751.

Palucki, M., Finney, N.S., Pospisil, P.J., Güler, M.L., Ishida, T., Jacobsen, E.N., 1998. The Mechanistic Basis for Electronic Effects on Enantioselectivity in the (salen)Mn(III)-Catalyzed Epoxidation Reaction., *J. Am. Chem. Soc.*, 120: 948-954.

Patchett, A.A., 1993. Excursions in drug discovery., *J. Med. Chem.*, 36: 2051-2058.

Pérez-Casas, S., Hernández-Trujillo, J., Costas, M., 2003. Experimental and Theoretical Study of Aromatic–Aromatic Interactions. Association Enthalpies and Central and Distributed Multipole Electric Moments Analysis., *J. Phys. Chem. B*, 107:4167-4174.

Ponzo, V.L., Kaufman, T.S., 1995. The first chiral version of Jackson *N*-benzyl-*N*-tosylaminoacetal cyclization. A new enantioselective total synthesis of 1-*s*-(-)-salsoidine., *Tetrahedron Lett.*, 36:9105-9108.

Quallich, G.J., Woodall, T.M., 1993. Diphenyloxazaborolidine a new catalyst for enantioselective reduction of ketones., *Tetrahedron Lett.*, 34:4145-4148.

Quan, R.W., Li, Z., Jacobsen, E.N., 1996. Enantiofacially Selective Binding of Prochiral Olefins to a Chiral Catalyst via Simultaneous Face–Face and Edge–Face Aromatic Interactions., *J. Am. Chem. Soc.*, 118: 8156.

Rupe, H.; Tommasi di Vignano, A., 1937. Über die Einwirkung primärer aliphatischer Basen auf Campherchinon II., *Helv. Chim. Acta.*, 20: 1078-1097.

Russel, G.F., Hills, J.I., 1971. Odor Differences between Enantiomeric Isomers., *Science*, 172: 1043-1044.

Sanchez, R., Vest, G., Despres, L., 1989. The Direct Conversion of Carboxylic Acids to Carboxamides via Reaction with Unsolvated Bis(Diorganoamino) Magnesium Reagents., *Synth. Commun.*, 19: 2909–2913.

Santhi V., 1999. Asymmetric Catalysis Using Chiral Oxazaborolidines, PhD Thesis, Organic Chemistry Division Regional Research Laboratory (CSXR) Thjruvananthapztram-695 019. Kerala, India.

Santhi, V., Rao, J.M., 2000. Asymmetric reduction of prochiral ketones using in situ generated oxazaborolidines derived from amino alcohols of (1*R*)-camphor as catalysts., *Tetrahedron:Asymmetry*, 11:3553-3560.

Sartor, D., Saffrich, J., Helmchen, G., 1990. Enantioselective Diels-Alder Additions with New Chiral Lewis Acids Derived from Amino Acids, *Synlett*, 197-198.

Sato, S., Watanabe, H., Asami, M., 2000. Catalytic asymmetric borane reduction of prochiral ketones by the use of diazaborolidine catalysts prepared from chiral β -diamines, *Tetrahedron:Asymmetry*, 11:4329-4340.

Sato, T., Gotoh, Y., Fujisawa, T., 1982. Asymmetric reduction of alkyl phenyl ketones with a chiral hydride reagent prepared from lithium aluminum hydride and (S)-4-anilino-3-methylamino-1-butanol., *Tetrahedron Lett.*, 23: 4111-4112.

Sato, T., Gotoh, Y., Wakabayashi, Y., Fujisawa, T., 1983. Asymmetric reduction of α,β -unsaturated ketones with chiral hydride reagents prepared from lithium aluminum hydride and (S)-4-anilino- and (S)-4-(2,6-xylydino)-3-methylamino-1-butanol., *Tetrahedron Lett.*, 24: 4123-4126.

Schenker, E., 1961. *Angew. Chem.*, 73: 81-106.

Schunicht, C., Biffis, A., Wulff, G., 2000. Microgel-supported Oxazaborolidines: Novel Catalysts for Enantioselective Reductions., *Tetrahedron*, 56: 1693-1699.

Scott, A.K., 1993. Stereoisomers and Drug Toxicity: The Value of Single Stereoisomer Therapy., *Drug Saf.*, 8: 149-159.

Seerden, J.-P.G., Boeren, M.M.M., Scheeren H.W., 1997. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of nitrones with alkyl vinyl ethers catalyzed by chiral oxazaborolidines., *Tetrahedron*, 53: 11843-11852 ve içinde yer alan referanslar.

Semenko, K.N., Bulychev, B.M., Shevlyagina, E.A., 1966. *Russ. Chem. Rev.*, 35: 649-658.

Sheehan, J.C., Hess, G.P., 1955. A New Method of Forming Peptide Bonds., *J. Am. Chem. Soc.*, 77: 1067-1068.

Sibi, M.P., Manyem, S., 2002. Lanthanide Lewis Acid-Mediated Enantioselective Conjugate Radical Additions., *Org. Lett.*, 4: 2929-2932.

Sibi, M.P., Stanley, L.M., 2004. Enantioselective diethylzinc additions to aldehydes catalyzed by chiral relay ligands., *Tetrahedron:Asymmetry*, 15: 3353-3356.

Singh, V.K., 1992. Practical and Useful Methods for the Enantioselective Reduction of Unsymmetrical Ketones., *Synthesis*, 7: 605-617.

Smith, M.B., 1994. *Organic Synthesis: Theory, Reactions, and Methods*, McGraw-Hill Book Co., New York. p: 410-411.

Soai, K., Yamanoi, T., Oyamada, H., 1984. Asymmetric Reduction of Alkyl Aryl Ketones with Lithium Borohydride Using *N*-Benzoylcysteine as Chiral Ligand., *Chem. Lett.*, 13: 251-254.

Solomons, G. T. W., Fryhle, C. B., 2002. *Organik Kimya*, 7. Basımdan Çeviri, Literatür Yayıncılık, sayfa: 537-538.

Steinhagen, H., Helmchen, G., 1996. Asymmetric Two-Center Catalysis—Learning from Nature., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 35: 2339-2342.

Suda, H., Kanoh, S., Umeda, N., Nakajo, T., Motoi, M., 1983. Asymmetric reduction of aromatic ketones with borane-amine complexes modified with optically pure 2,2'-dihydroxy-6,6'-dimethylbiphenyl., *Tetrahedron Lett.* 24: 1513-1516.

Sugimoto, K., Aoyagi, S., Kibayashi, C., 1997. Enantioselective Allylation of Aldehydes with (Dialkoxyallyl)chromium(III) Complexes., *J. Org. Chem.*, 62:2322-2323.

Takahashi, H., Kawabata, A., Higashiyama, K., 1987. *Chem. Pharm. Bull.*, 35: 1604.

Takasu, M., Yamamoto, H., 1990. New Chiral Lewis Acid Catalysts Prepared from Simple Amino Acids and Their Use in Asymmetric Diels-Alder Reactions., *Synlett.*, 194-196.

Tanaka, K.; Matsui, J.; Suzuki, H., 1991. Enantiocontrolled reduction of prochiral aromatic ketones with borane using diastereoisomeric secondary aminoalcohols as chiral catalysts., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1311-1312.

Tang, Z., Jiang, F., Cui, X., Gong, L.-Z., Mi, A.-Q., Jiang, Y.-Z., Wu, Y.-D., 2004. Asymmetric Catalysis Special Feature Part II: Enantioselective direct aldol reactions catalyzed by l-prolinamide derivatives., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 101: 5755-5760.

Tanimori, S., Naka, T., Kirihata, M., 2004. Synthesis of a New Proline-Derived Organic Catalyst and Its Evaluation for Direct Aldol Reaction., *Synth. Commun.*, 34: 4043-4048.

Tanno, N., Terashima, S., 1983. Asymmetric Reduction of Various Types of Ketones with Lithium Aluminum-Hydride Partially Decomposed with (-)-*N*-Methylephedrine and *N*-Ethylaniline., *Chem. Pharm. Bull.*, 31: 837-851.

Teodorovic, A.V., Joksovic, M.D., Gutman, I., Tomovic, Z., 2002. Amino Acid Mediated Borane Reduction of Ketones II., *Monatsh. Chem.*, 133: 23-29.

Thorsen, J.D., Andersen, T.P., Pedersen, U., Yde, B., Lawesson, S.-O., 1985. Studies on amino acids and peptides x : Hplc-mediated test of 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphos-phetane 2,4-disulfide (lawesson's reagent) as a racemization-free coupling reagent., *Tetrahedron*, 41: 5633–5636.

Tillyer, R.D., Boudreau, C., Tschaen, D., Dolling, U.-H., Reider, P.J., 1995. Asymmetric reduction of keto oxime ethers using oxazaborolidine reagents. The enantioselective synthesis of cyclic amino alcohols., *Tetrahedron Lett.*, 36: 4337-4340.

Tlahuext, H., Contreras, R., 1992. *N*-alkyloxazaborolidines derived from ephedrines., *Tetrahedron:Asymmetry*, 3: 727-730.

Togni, A., Venanzi, L.M., 1994. Nitrogen Donors in Organometallic Chemistry and Homogeneous Catalysis., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33:497-526.

Trost, B.M., 1991. *Comprehensive Organic Synthesis*; Ed., Pergamon Press: Oxford, Vol. 6: 381–417.

Tsuzuki, S., Honda, K., Uchamaru, T., Mikami, M., Tanabe, K., 2002. Origin of Attraction and Directionality of the π/π Interaction: Model Chemistry Calculations of Benzene Dimer Interaction., *J. Am. Chem. Soc.*, 124:104-112.

Tu, T., Hou, X.-L., Dai, L.-X., 2004. Ligand electronic effects in the palladium catalyzed asymmetric allylic alkylation reaction with planar chiral diphosphine-oxazoline ferrocenyl ligands., *Organomet. Chem.*, 689: 3847-3852.

Ueki, M., Yanagihira, T., in: *Peptides 1998 (Proceedings of the 25th European Peptide Symposium)* S. Bajusz, F. Hudecz Eds; Akademiai Kiado, Budapest, 1998, p.252.

Uneyama, K., 2006. *Organofluorine Chemistry*, Blackwell, Oxford, 37-45.

United States Patent Office, Patented, Nov. 14, 1950, 2, 529, 671

Valeur, E., Bradley, M., 2009. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents., *Chem. Soc. Rev.*, 38: 606-631.

Vigneron, J.P., Bloy, V., 1980. Preparation d'alkyl-4 γ -lactones optiquement actives., *Tetrahedron Lett.*, 21: 1735-1738.

Vigneron, J.P., Jacquet, I., 1976. Reduction asymetrique de cetones par des alcoxyaluminohydrures chiraux prepares a partir de l'ephedrine et divers alcools ou phenols achiraux., *Tetrahedron*, 32: 939-944.

Wallbaum, S., Martens, J., 1992. Asymmetric syntheses with chiral oxazaborolidines., *Tetrahedron: Asymmetry*, 3: 1475-1504.

Wang, J., Liu, H., Du, D.-M., 2009. Diphenylamine-derived bis-hydroxyamide catalyzed asymmetric borane reduction of prochiral ketones, *Tetrahedron:Asymmetry*, 20: 605-609.

Wang, X., Du, J., Liu, H., Du, D.-M., Xu, J., 2007. Effect of Borane Source on the Enantioselectivity in the Enantiopure Oxazaborolidine-Catalyzed Asymmetric Borane Reduction of Ketones., *Heteroat. Chem.*, 18: 740-746.

Wiegers, A., Scharf, H.-D., 1996. The influence of electronic effects and temperature on the enantioselective reductions of acetophenone derivatives with (-)-diisopinocampheylchloroborane - a dynamic model of enantioselection., *Tetrahedron: Asymmetry*, 7: 2303-2312.

Wigfield, D.C., 1979. Stereochemistry and mechanism of ketone reductions by hydride reagents., *Tetrahedron*, 35: 449-462.

Wilson, J.D., Hobbs, C.F., Weingarten, H., 1970. Titanium tetrachloride promoted condensations of amines with carboxamides and similar species., *J. Org. Chem.*, 15: 1542–1545.

Windholz, M. 1976. (Ed) *The Merck Index*, 9th ed., Merck, Rahway, NJ.

Wong, H.L., Tian, Y., Chan, K.S., 2000. Electronically controlled asymmetric cyclopropanation catalyzed by a new type of chiral 2,2'-bipyridine., *Tetrahedron Lett.*, 41: 7723-7726.

Xu, J., Wei, T., Lin, S.-S., Zhang, Q., 2005. Rationale on the Abnormal Effect of Temperature on the Enantioselectivity in the Asymmetric Borane Reduction of Ketones Catalyzed by L-Prolinol., *Helv. Chim. Acta*, 88: 180-186.

Xu, J., Wei, T., Zhang Q., 2003. Effect of Temperature on the Enantioselectivity in the Oxazaborolidine-Catalyzed Asymmetric Reduction of Ketones. Noncatalytic Borane Reduction, a Nonneglectable Factor in the Reduction System, *J. Org. Chem.*, 68: 10146-10151.

Xu, J., Wei, T., Zhang, Q., 2004. Influences of Electronic Effects and Anions on the Enantioselectivity in the Oxazaborolidine-Catalyzed Asymmetric Borane Reduction of Ketones., *J. Org. Chem.*, 69: 6860-6866.

Yamaguchi, S., Mosher, H.S., 1973. Asymmetric reductions with chiral reagents from lithium aluminum hydride and (+)-(2*S*,3*R*)-4-dimethylamino-3-methyl-1,2-diphenyl-2-butanol., *J. Org. Chem.*, 38 : 1870-1877.

Yamaguchi, S., Mosher, H.S., Pohland, A., 1972. Reversal in stereoselectivity depending upon the age of a chiral lithium alkoxyaluminumhydride reducing agent., *J. Am. Chem. Soc.*, 94: 9254-9255.

Yamamoto, K., Ueno, K., Naemura, K., 1991. Asymmetric Hydride Reduction Using A Chiral Aluminum Reagent Modified by A Crowned 2,2'-Dihydroxy-1,1'-Binaphthyl., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 2607-2608.

Yang, G.-S., Hu, J.-B., Zhao, G., Ding, Y., Tang, M.-H., 1999. Catalytic enantioselective borane reduction of aromatic ketones with sulfonyl (*S*)-prolinol., *Tetrahedron: Asymmetry*, 10: 4307-4311.

Yang, S.-D., Shi, Y., Sun, Z.-H., Zhao, Y.-B., Liang, Y.M., 2006. Asymmetric borane reduction of prochiral ketones using imidazolium-tagged sulfonamide catalyst., *Tetrahedron: Asymmetry*, 17: 1895-1900.

Yasuhara, T., Nagaoka, Y., Tomioka, K., 2000. An activated phosphate for an efficient amide and peptide coupling reagent., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2901–2902.

Yıldız, T., 2004. Bazı Ketonların Asimetrik İndirgenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

Yokomatsu, T., Yamagishi, T., Shibuya, S., 1993. Enantioselectivity for hydrophosphonylation of aromatic aldehydes catalyzed by lanthanum binaphthol complex. Remarkable electronic effect of aromatic substituents., *Tetrahedron:Asymmetry*, 4: 1783-1784.

Zhang, Y.-X., Du, D.-M., Chen, X., Lü, S.-F., Hua, W.-T., 2004. Enantiospecific synthesis of pyridinylmethyl pyrrolidinemethanols and catalytic asymmetric borane reduction of prochiral ketones, *Tetrahedron:Asymmetry*, 15: 177-182.

Zhao, G., Hu, J.-B., Qian, Z.-S., Yin, W.-X., 2002. Enantioselective reduction of β -keto sulfones using the $\text{NaBH}_4/\text{Me}_3\text{SiCl}$ system catalyzed by polymer-supported chiral sulfonamide., *Tetrahedron: Asymmetry*, 13: 2095-2098.

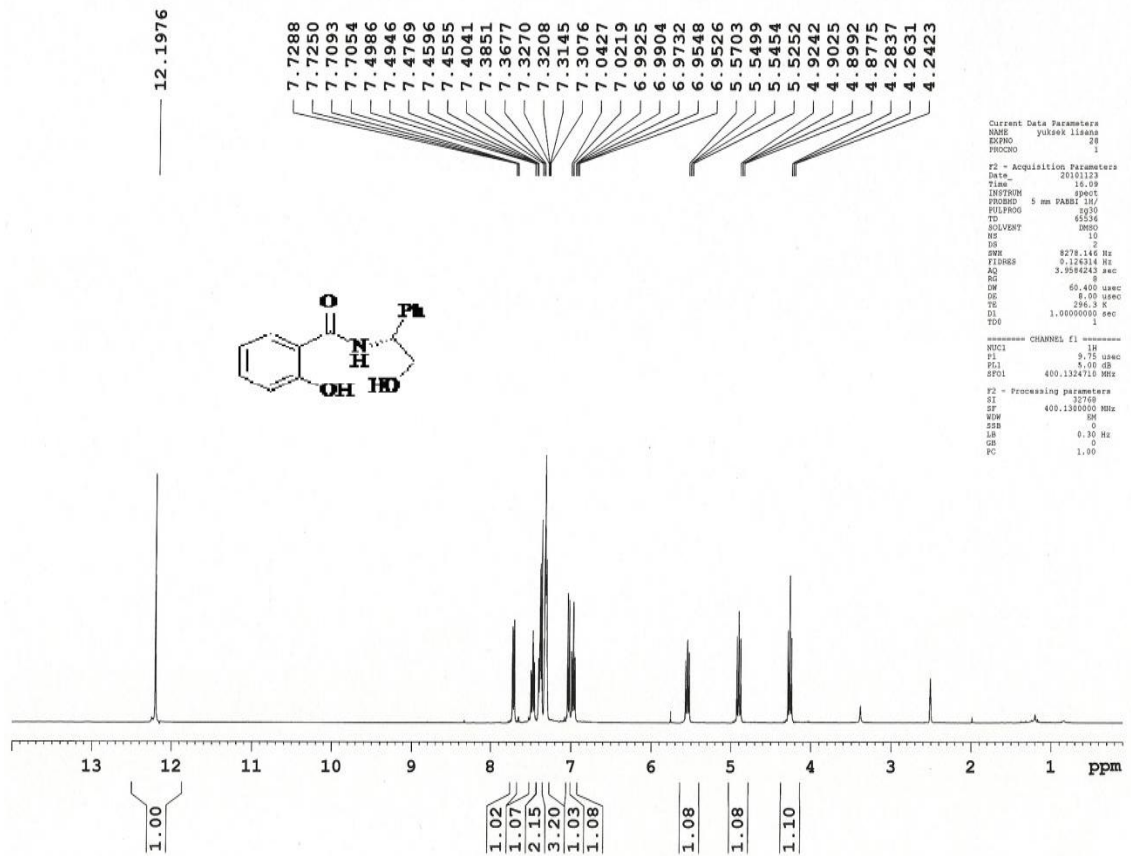
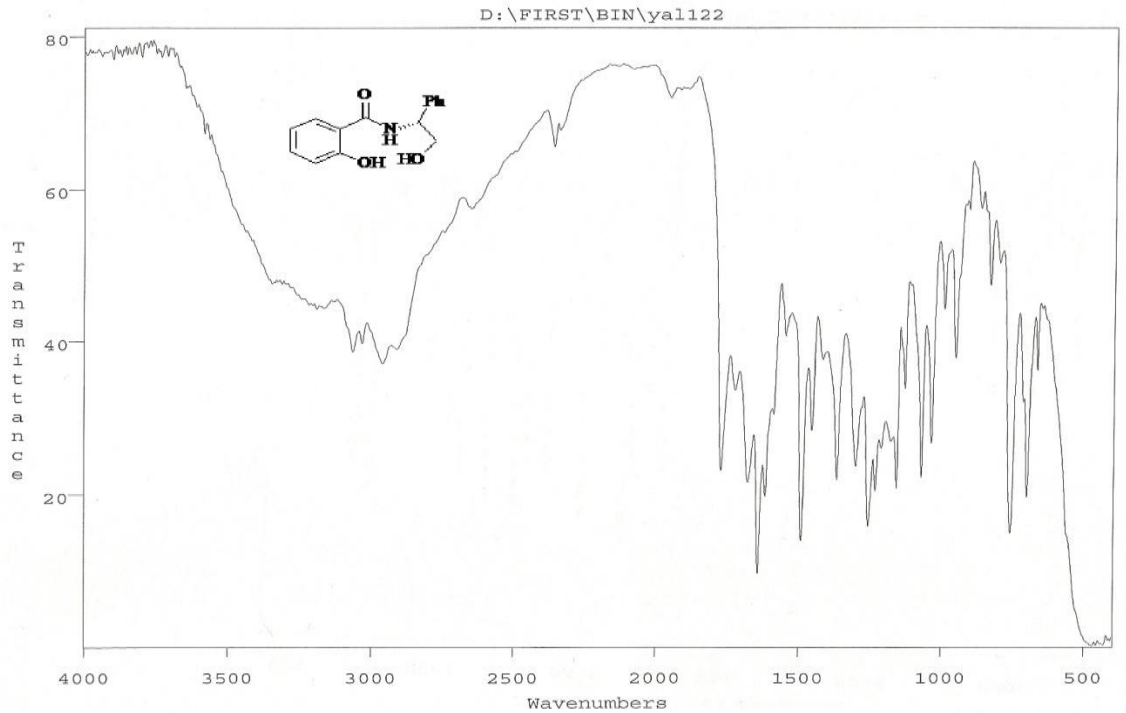
Zhou, H., Lu, S., Xie, R.-G., Chan, A.S.C., Yang, T.-K., 2001. Chiral monoaminoalcohols and diaminoalcohols of squaric acid: new catalysts for the asymmetric reduction of ketones by borane., *Tetrahedron Lett.*, 42:1107-1110.

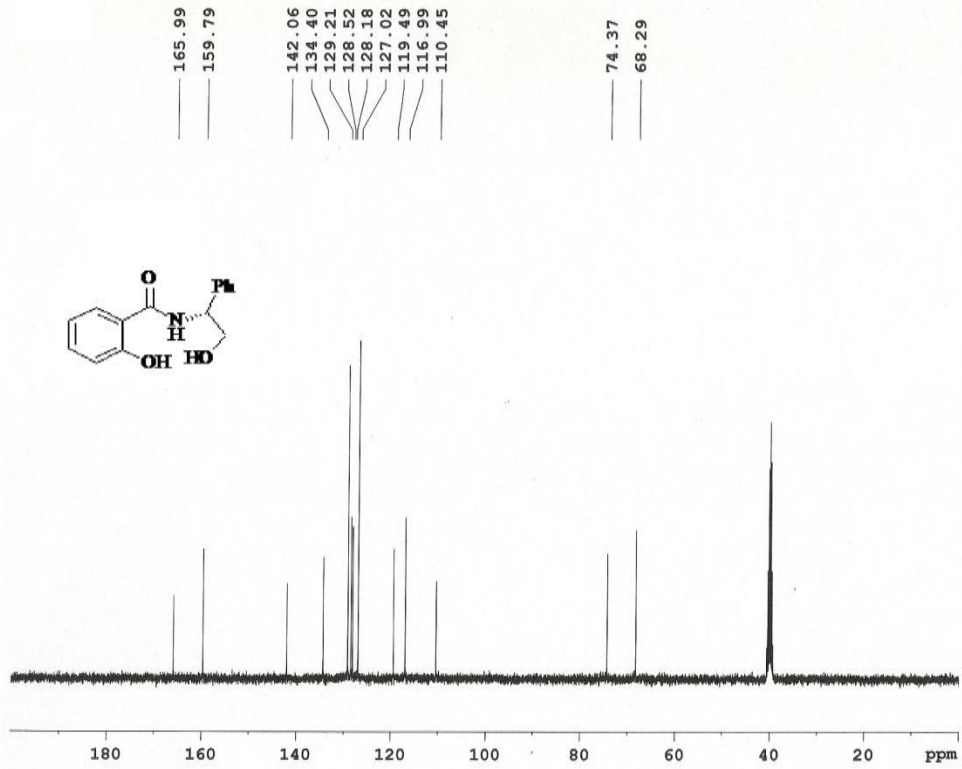
Zhou, H.-B., Zhang, J., Lü, S.-M., Xie, R.-G., Zhou, Z.-Y., Choi, M.C.K., Chan, A.S.C., Yang, T.-K., 2001. Design, synthesis and structure of new chiral squaric acid monoaminoalcohols and diaminoalcohols and their use as catalysts in asymmetric reduction of ketones and diketones., *Tetrahedron*, 57:9325-9333.

Zhou, Y., Wang, W.-H., Dou, W., Tang, X.-L., Liu, W.-S., 2008. Synthesis of a New C_2 -Symmetric Chiral Catalyst and Its Application in the Catalytic Asymmetric Borane Reduction of Prochiral Ketones, *Chirality*, 20: 110-114.

Zou, H.-H., Hu, J., Zhang, J., You, J.-S., Ma, D., Lü, D., Xie, R.-G., 2005. Asymmetric reduction of prochiral ketones with borane using chiral squaric amino alcohols derived from camphor as catalysts., *J. Mol. Catal. A:Chem.*, 242: 57-61.

EK 1: IR ve NMR SPEKTRUMLARI

Amit 1'in IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY ve HETCOR spektrumları



```

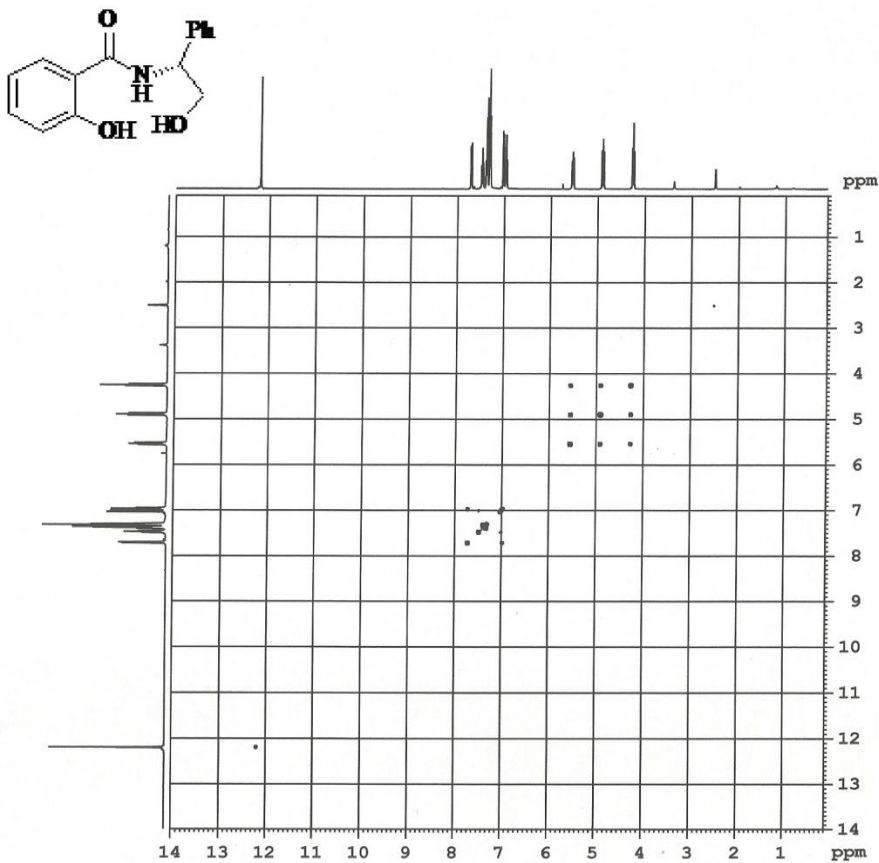
Current Data Parameters
NAME yuksek liana
EXPNO 29
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20101123
Time 16:14
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 39
DS 4
SWH 23980.814 Hz
FIDRES 0.362918 Hz
AQ 1.1664726 sec
RG 32768
AQ 20.850 usec
DE 8.00 usec
TE 298.15 K
D1 2.0000000 sec
d11 0.0300000 sec
DELTA 1.8999999 sec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 13.30 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 100.6220298 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 25.22 dB
PL13 27.00 dB
SFO2 400.1316003 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127690 MHz
WDW EM
SSB 0
LA 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
    
```



```

Current Data Parameters
NAME yuksek liana
EXPNO 34
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20101123
Time 16:27
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 1
DS 8
SWH 5341.880 Hz
FIDRES 2.628340 Hz
AQ 0.1937028 sec
RG 12.7
AQ 33.400 usec
DE 8.00 usec
TE 298.15 K
D0 0.0000000 sec
d1 1.4889298 sec
d13 0.0000000 sec
d16 0.0002000 sec
INO 0.0001820 sec

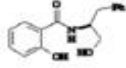
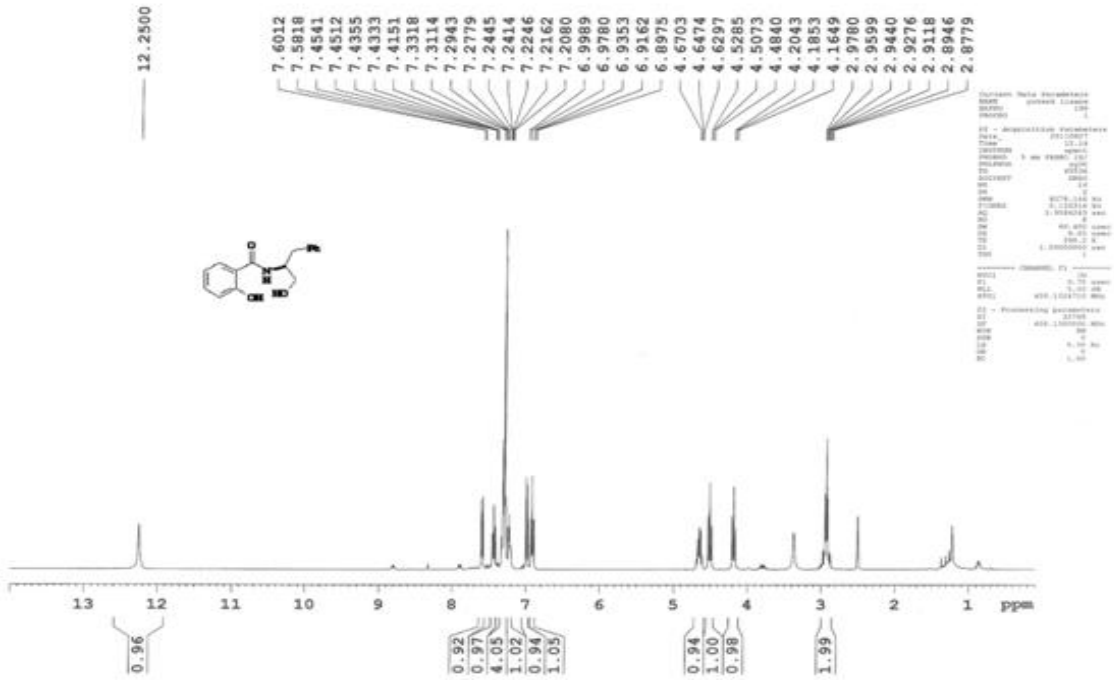
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
PC 9.75 usec
P1 9.75 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 400.131457 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPM1 SINE 100
GPM2 SINE 100
GPE1 10.00 Hz
GPE2 10.00 Hz
P15 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ND0 128
TD 400.1224 MHz
FIDRES 41.13340 Hz
SM 33.320 ppm
FORMS2 CF

F2 - Processing parameters
SI 1024
SF 400.1300000 MHz
WDW SINE
SSB 0
LA 0.00 Hz
GB 0
PC 1.40

F1 - Processing parameters
SI 1024
SF 400.1300000 MHz
WDW SINE
SSB 0
LA 0.00 Hz
GB 0
    
```

```

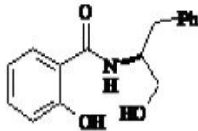
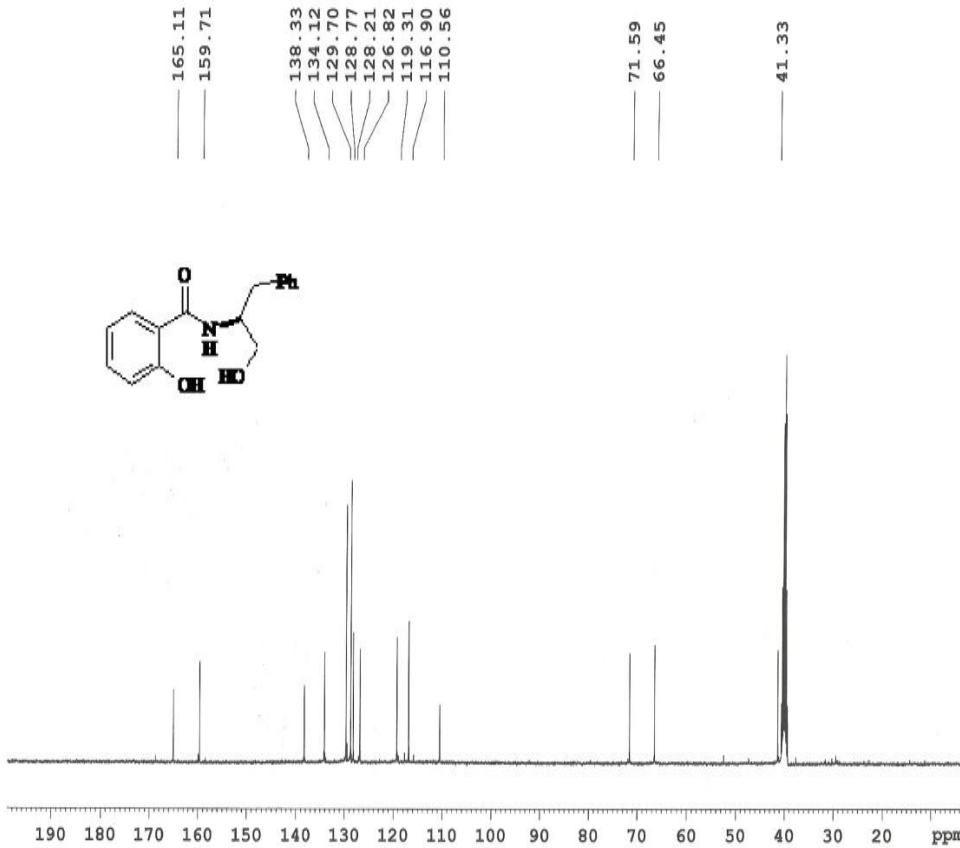
Current Data Parameters
NAME yuksek liano
EXPNO 196
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20110928
Time 12.48
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
RG 32
DS 4
SWH 23980.814 Hz
FIDRES 0.365918 Hz
AQ 1.3684756 sec
RG 2000
DM 20.850 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.30 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 100.626298 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PE2 5.00 dB
PL12 23.22 dB
PL13 21.00 dB
SFO2 400.1314005 MHz

F2 - Processing Parameters
SI 32768
SF 100.6127490 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 1.00 Hz
PC 1.40
    
```



```

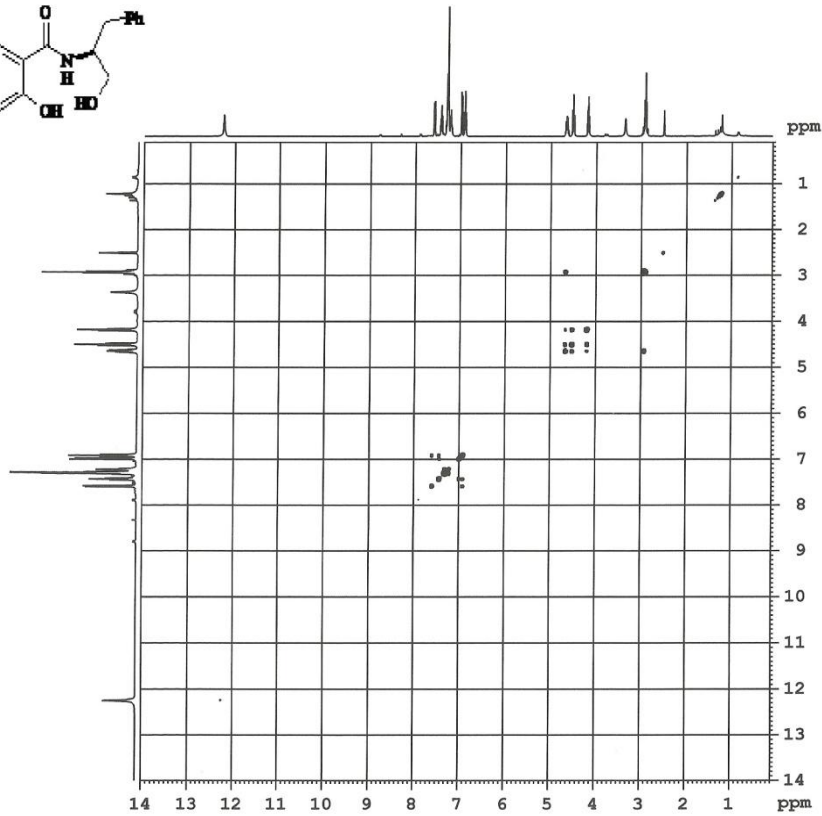
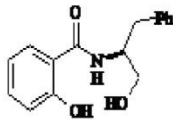
Current Data Parameters
NAME yuksek liano
EXPNO 196
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20110928
Time 12.48
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
RG 32
DS 4
SWH 23980.814 Hz
FIDRES 0.365918 Hz
AQ 1.3684756 sec
RG 2000
DM 20.850 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.30 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 100.626298 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PE2 5.00 dB
PL12 23.22 dB
PL13 21.00 dB
SFO2 400.1314005 MHz

F2 - Processing Parameters
SI 32768
SF 100.6127490 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 1.00 Hz
PC 1.40
    
```



```

Current Data Parameters
NAME yuksek lisans
EXPNO 197
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20110827
Time 14:48
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H/
PULPROG coyygprf
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 8
DS 8
SWH 5341.880 Hz
FIDRES 2.608340 Hz
AQ 0.1917428 sec
RG 12.7
DM 93.600 usec
DE 8.00 usec
TE 298.2 K
GC 0.00000300 sec
D1 1.48689198 sec
d13 0.00000400 sec
D16 0.00020000 sec
INO 0.00018720 sec

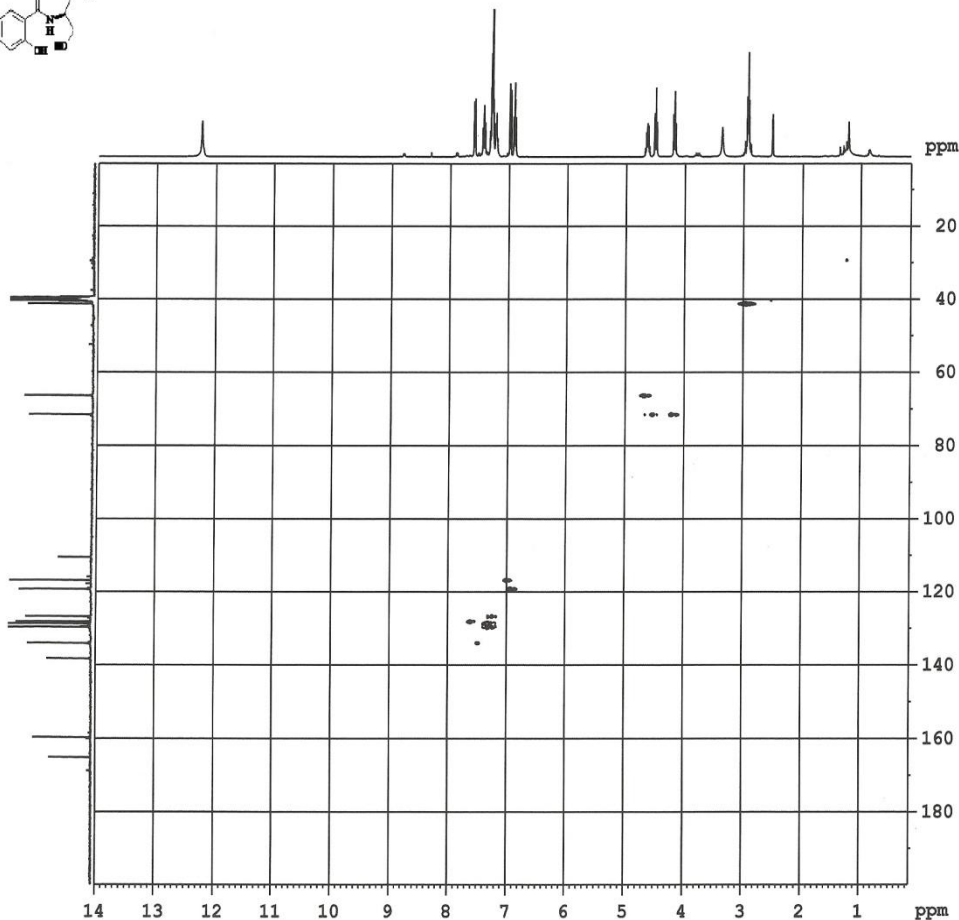
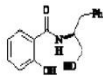
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
PQ 9.75 usec
P1 9.75 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 400.1324057 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPMAM1 SINE.100
GPMAM2 SINE.100
GP21 10.00 %
GP22 10.00 %
P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
NDO 1
TD 128
SFO1 400.1324 MHz
FIDRES 41.733440 Hz
SW 13.350 ppm
FMODE QF

F2 - Processing parameters
SI 1024
SF 400.1300000 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.40

F1 - Processing parameters
SI 1024
SF 400.1300000 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
    
```



```

Current Data Parameters
NAME yuksek lisans
EXPNO 198
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20110827
Time 15:00
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H/
PULPROG hsqcztprf2
TD 1624
SOLVENT DMSO
NS 2
DS 16
SWH 5341.880 Hz
FIDRES 5.216680 Hz
AQ 0.0958964 sec
RG 512
DM 93.600 usec
DE 8.00 usec
TE 298.2 K
CNT2 145.0000000
GC 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
d4 0.0017414 sec
d11 0.03000000 sec
d13 0.00000400 sec
D16 0.00020000 sec
DELTA 0.00084207 sec
DELTA1 0.0017414 sec
DELTA2 0.00084207 sec
DELTA3 0.0005414 sec
IN1 0.00000300 sec
SICHT 128
SCOPTS

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 19.50 usec
P2 19.50 usec
PL2 1000.00 usec
PL3 5.00 dB
SFO1 400.1324057 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 gaitp
NUC2 13C
P3 13.30 usec
P4 26.60 usec
PCD2 75.40 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 5.00 dB
SFO2 100.6203124 MHz

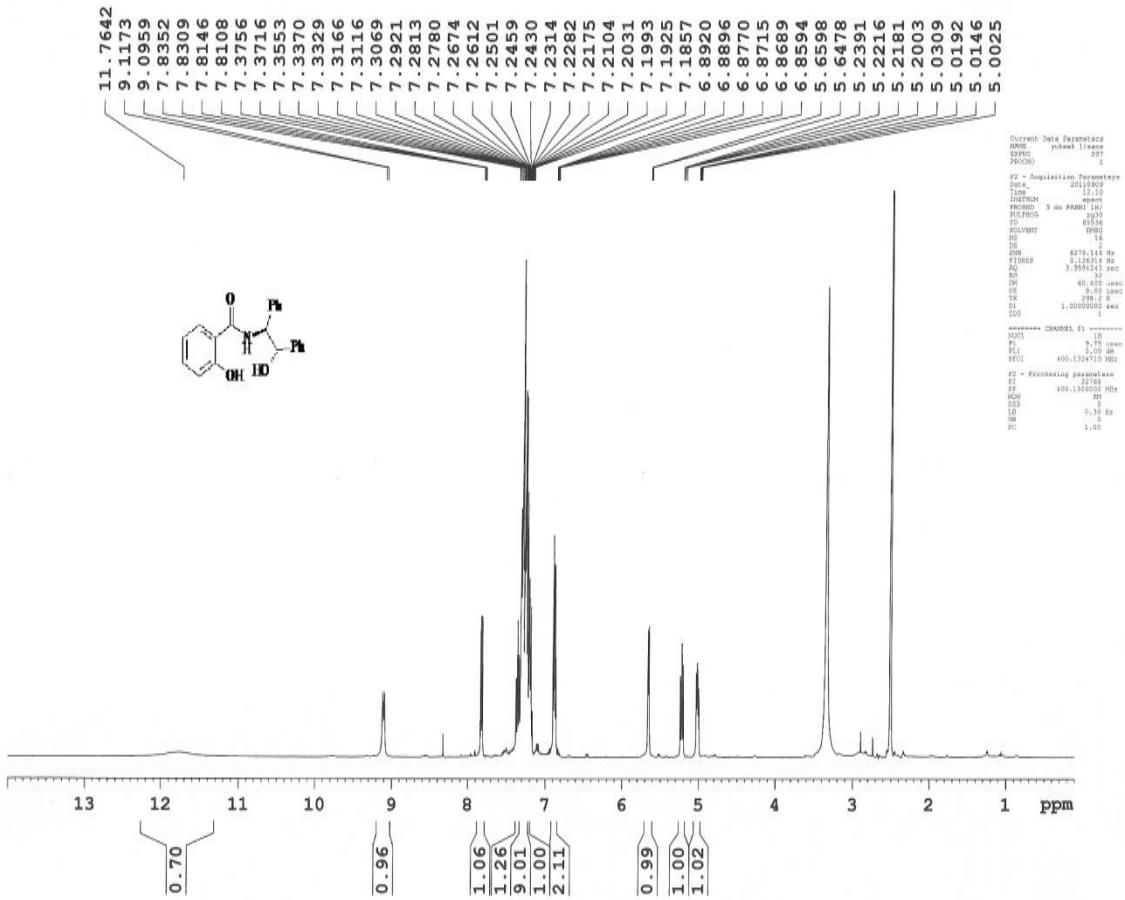
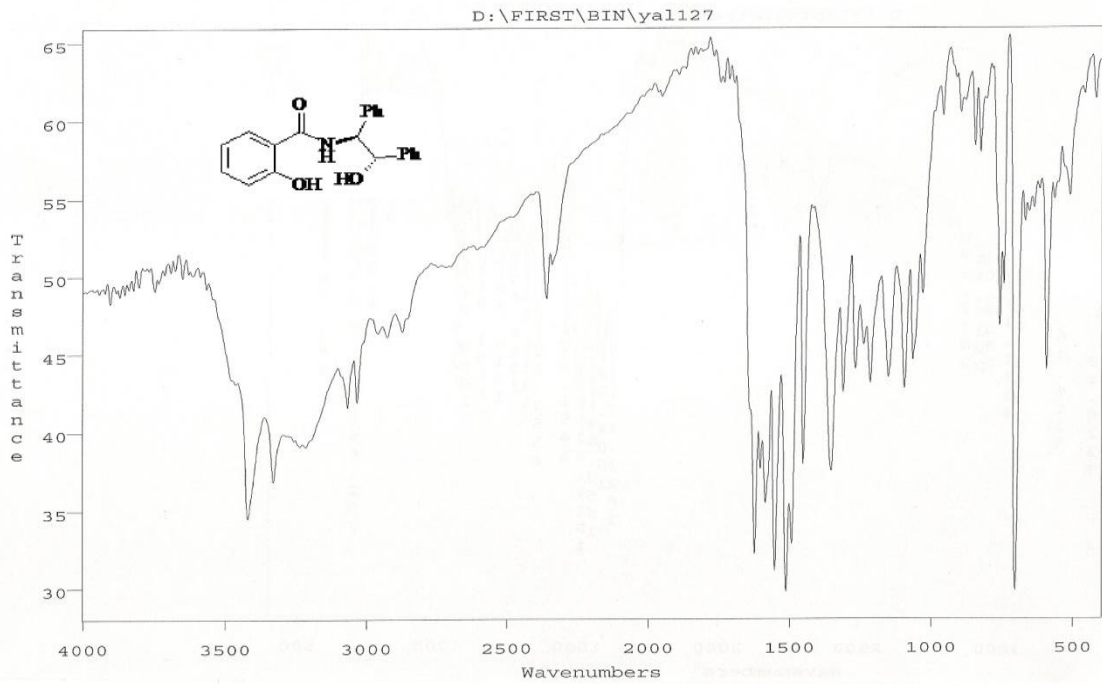
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPMAM1 SINE.100
GPMAM2 SINE.100
GPMAM3 SINE.100
GPMAM4 SINE.100
GP21 80.00 %
GP22 20.10 %
GP23 11.00 %
GP24 -5.00 %
P16 1000.00 usec
P17 600.00 usec

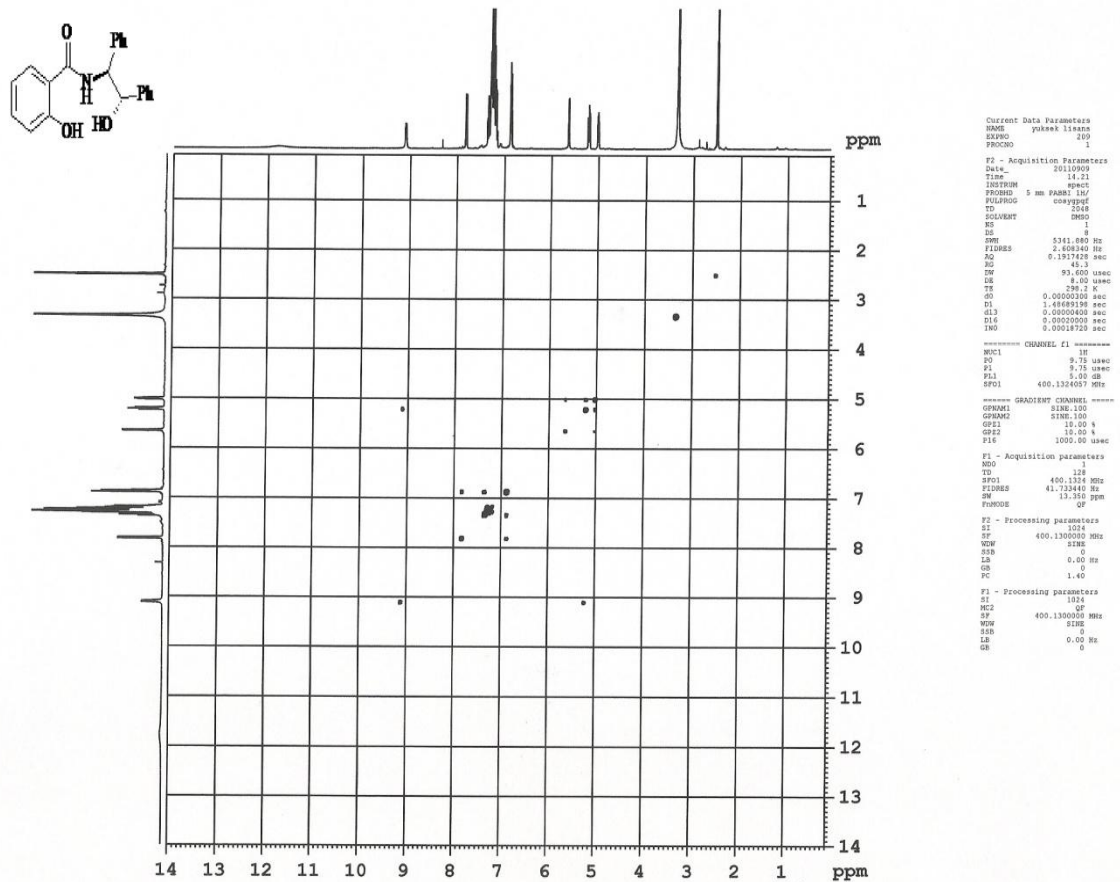
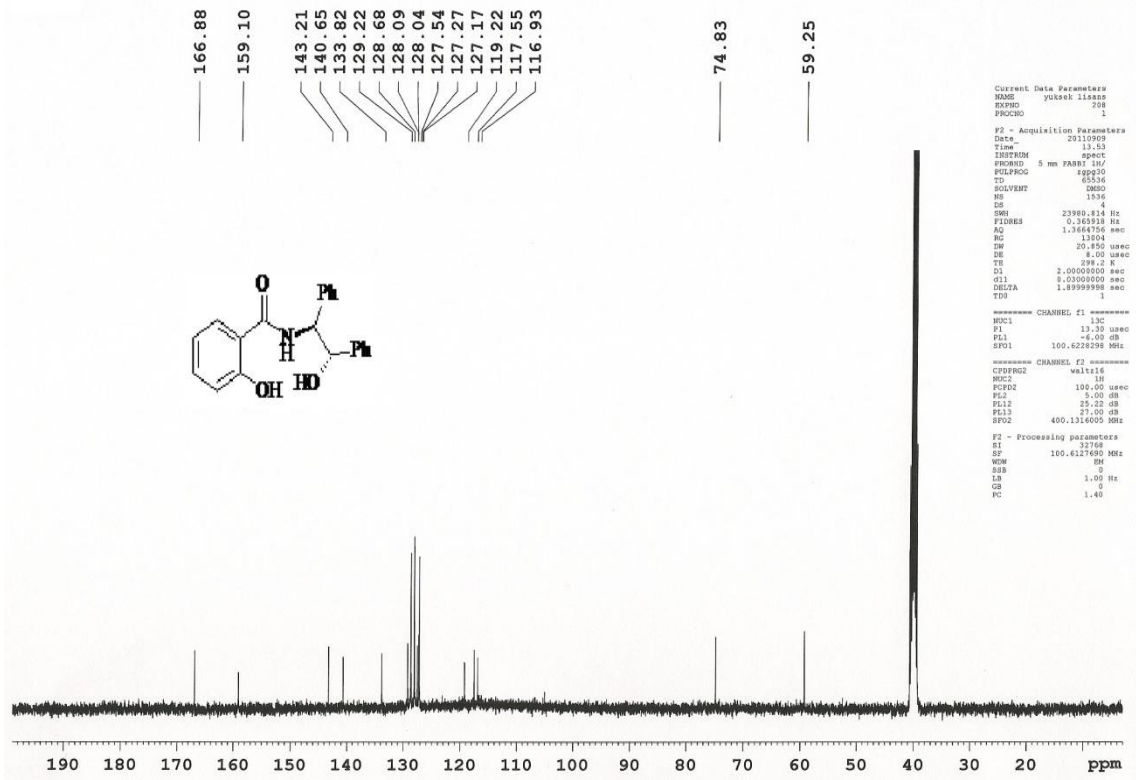
F1 - Acquisition parameters
NDO 2
TD 2048
SFO1 100.6203 MHz
FIDRES 65.104164 Hz
SW 145.639 ppm
FMODE Echo-Antiecho

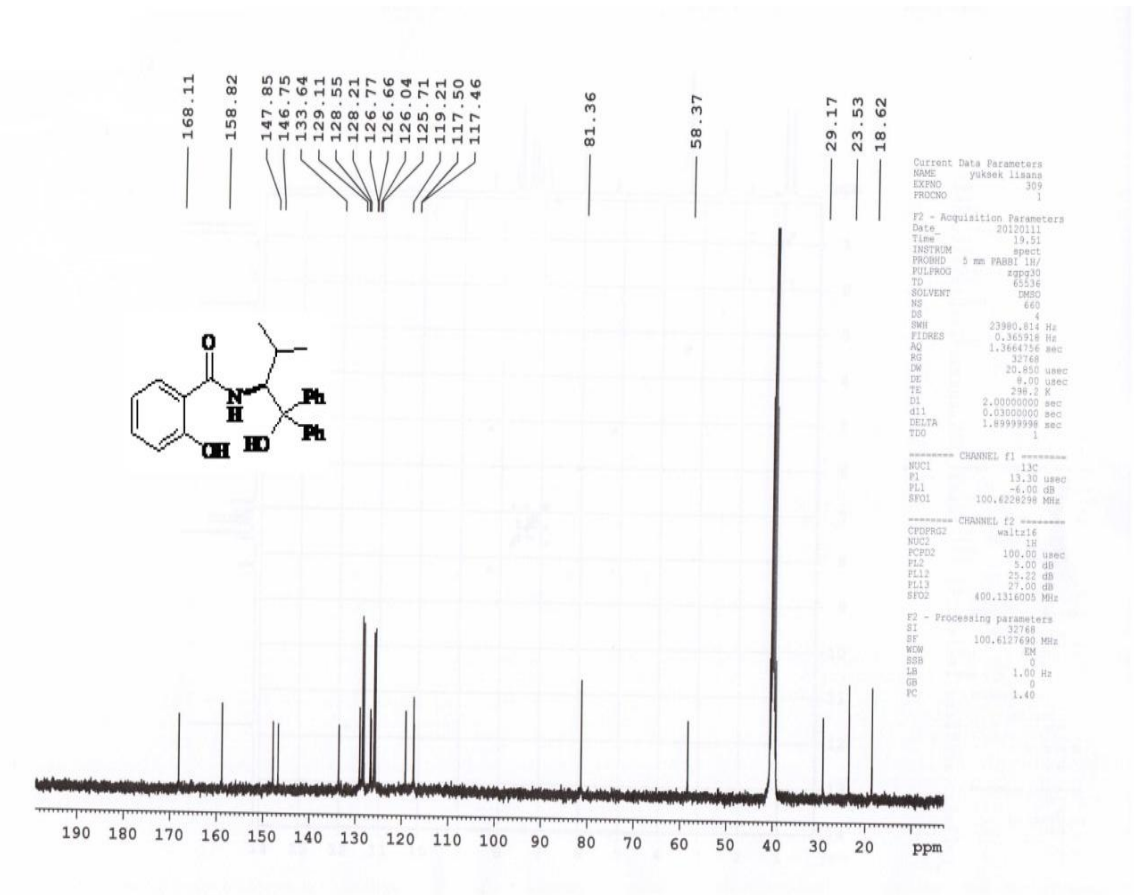
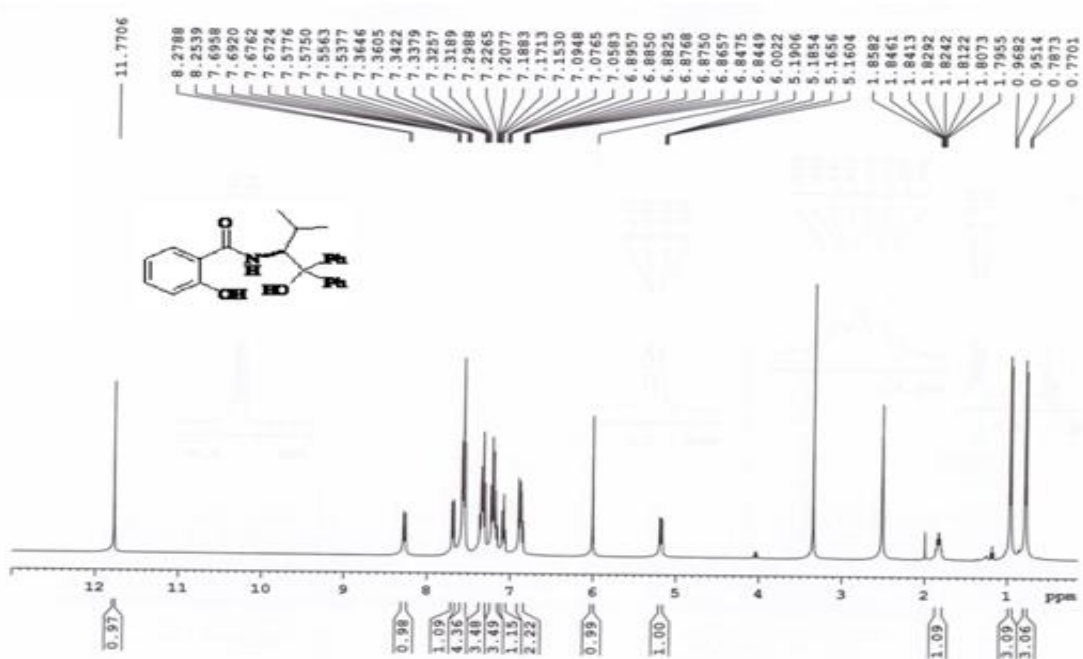
F2 - Processing parameters
SI 1324
SF 400.1300000 MHz
WDW QSINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.40

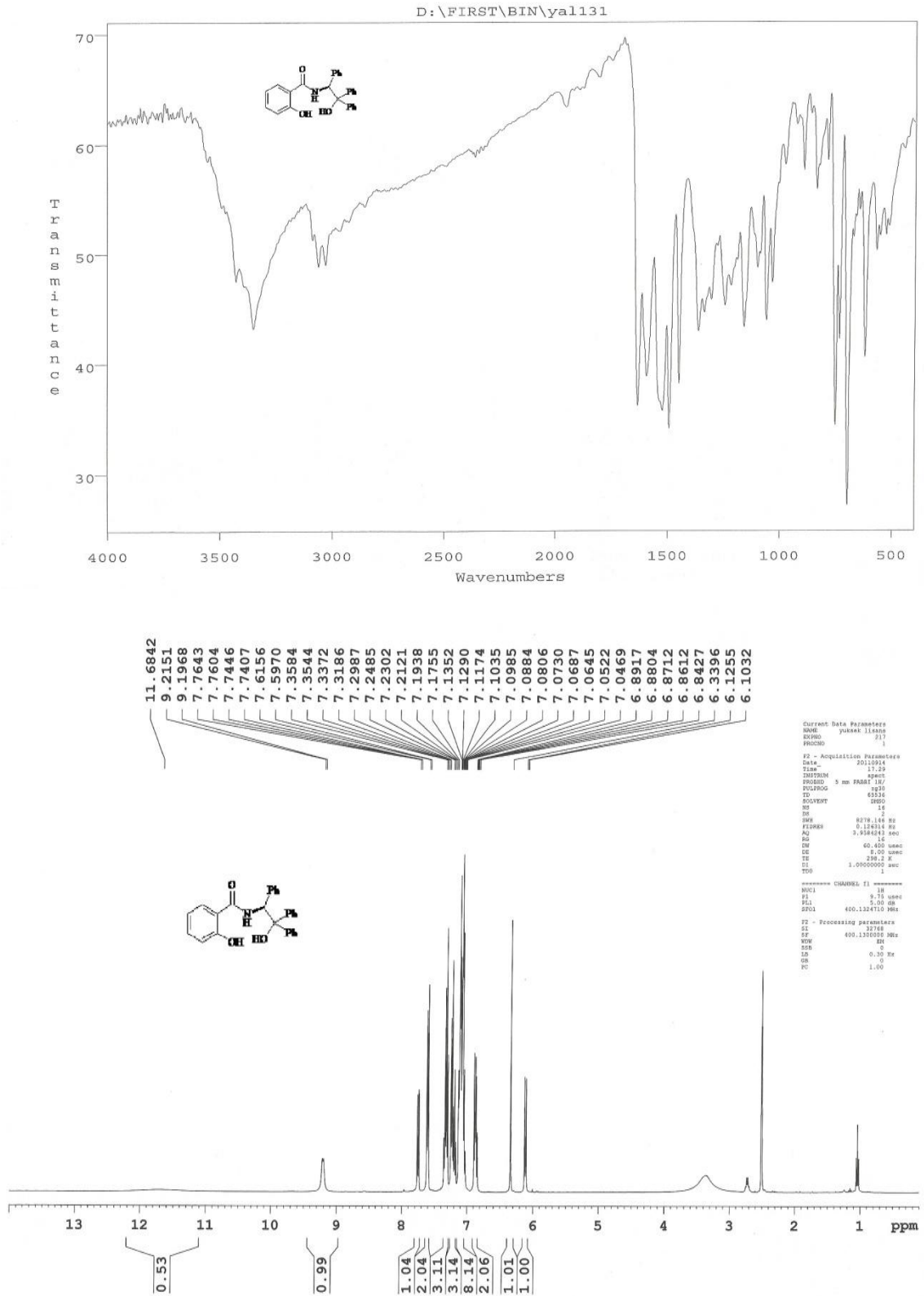
F1 - Processing parameters
SI 1324
MC2 echo-antiecho
SF 100.6127590 MHz
WDW QSINE
SSB 2
LB 0.00 Hz
GB 0
    
```

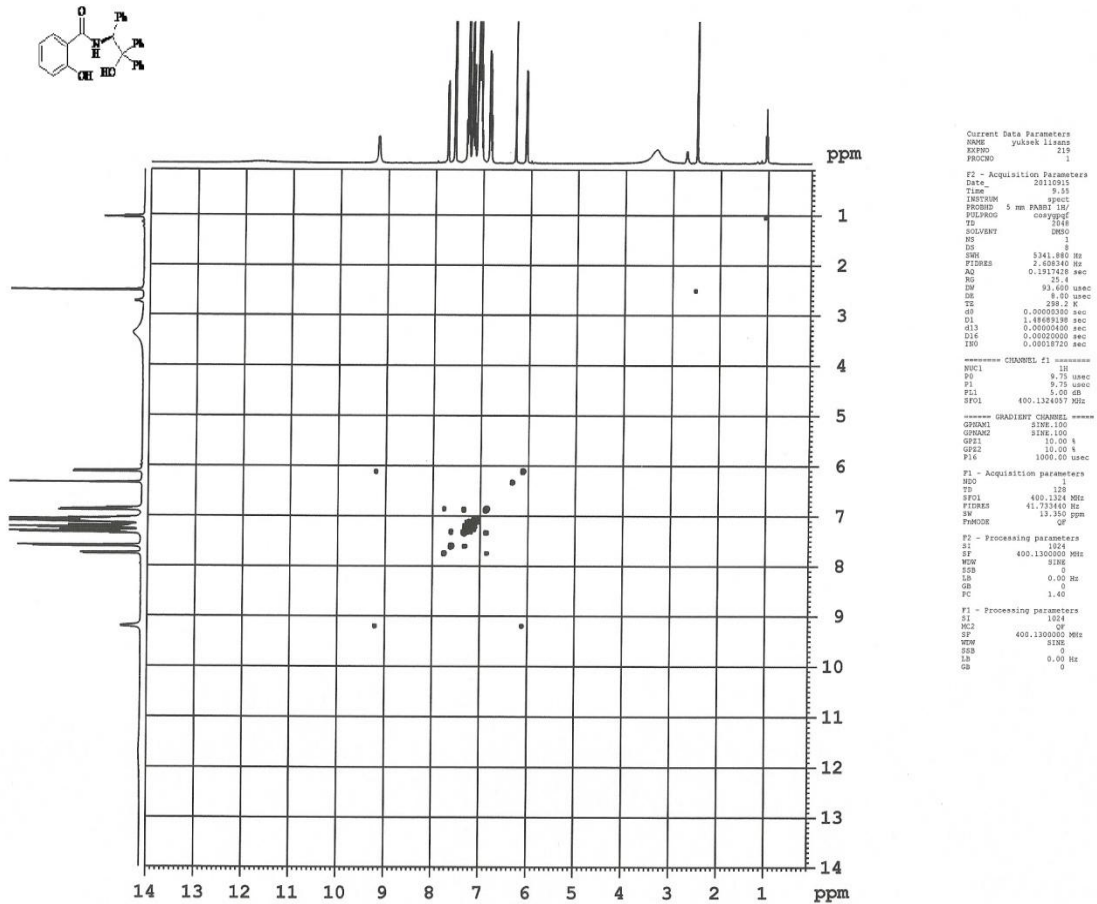
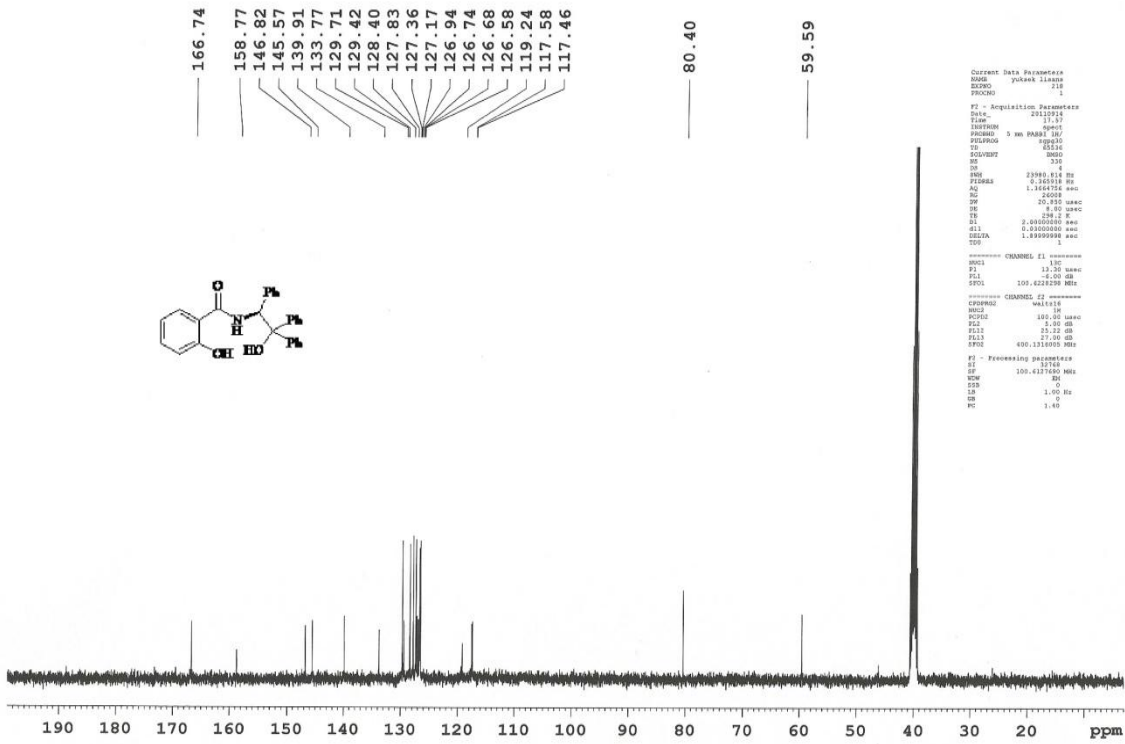

Amit 3'ün IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, COSY ve HETCOR spektrumları

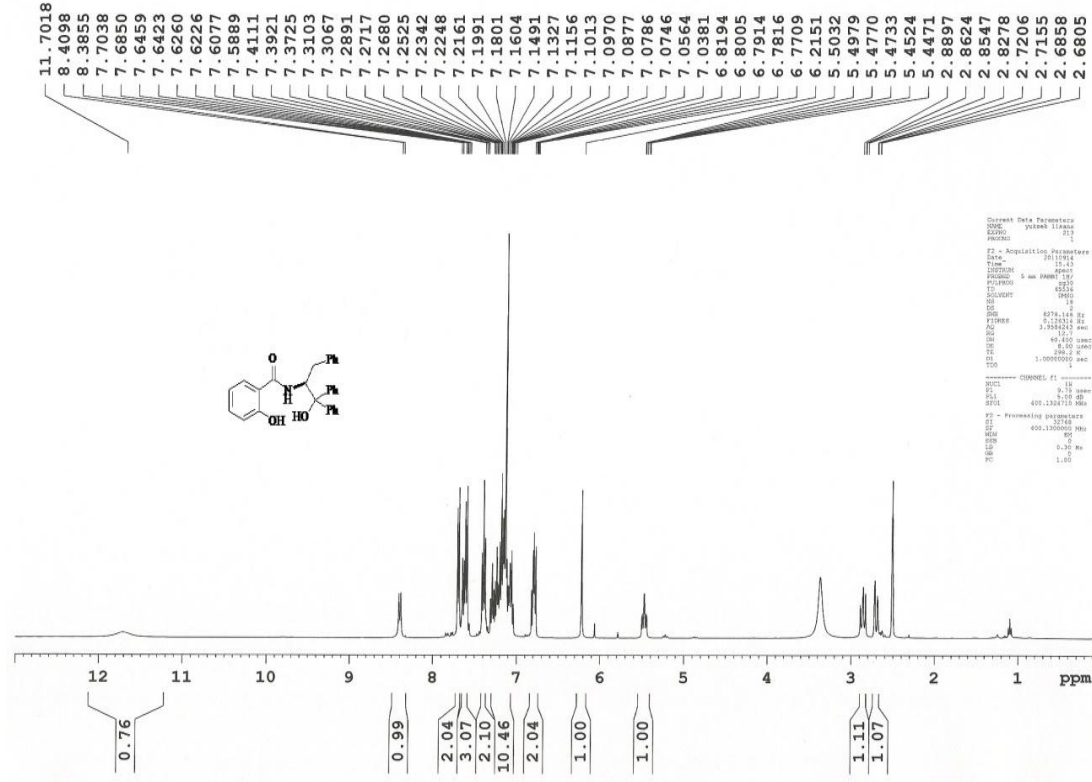




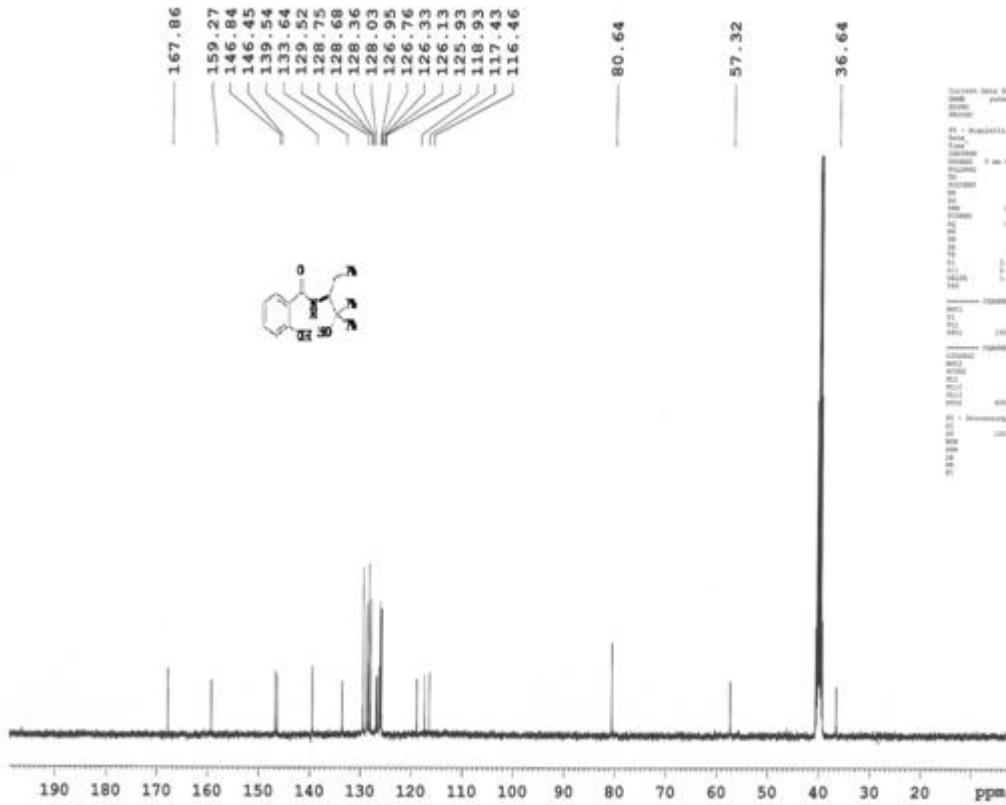


Amit 5'in IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY ve HETCOR spektrumları

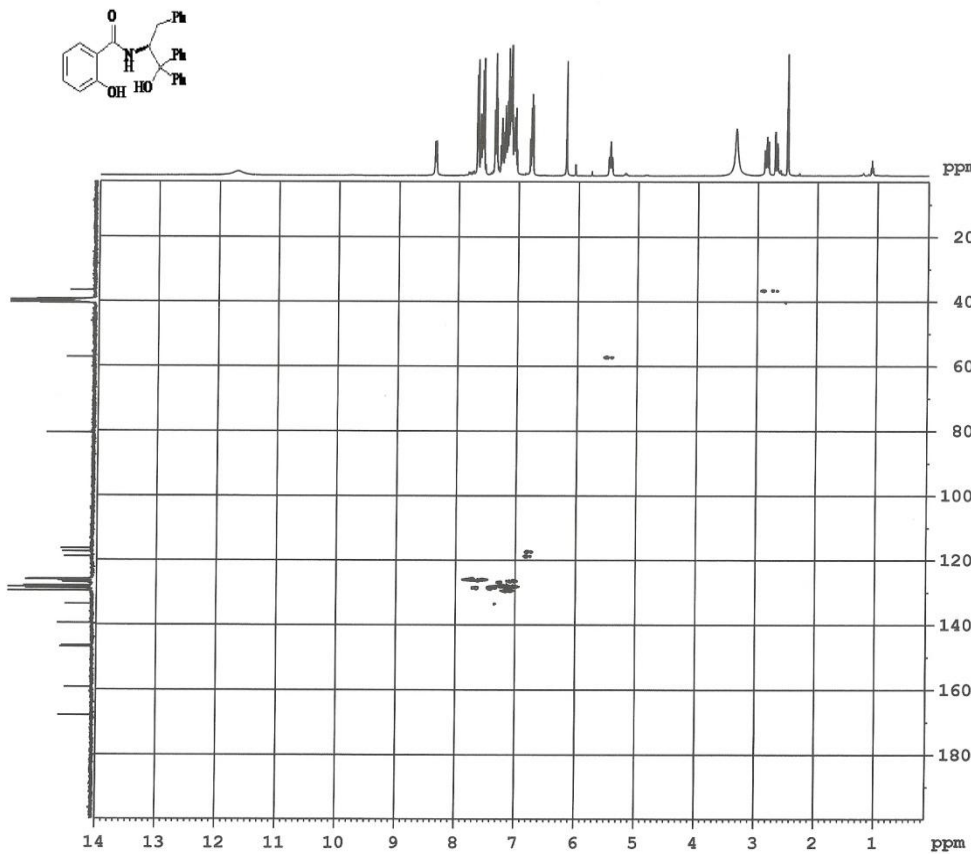
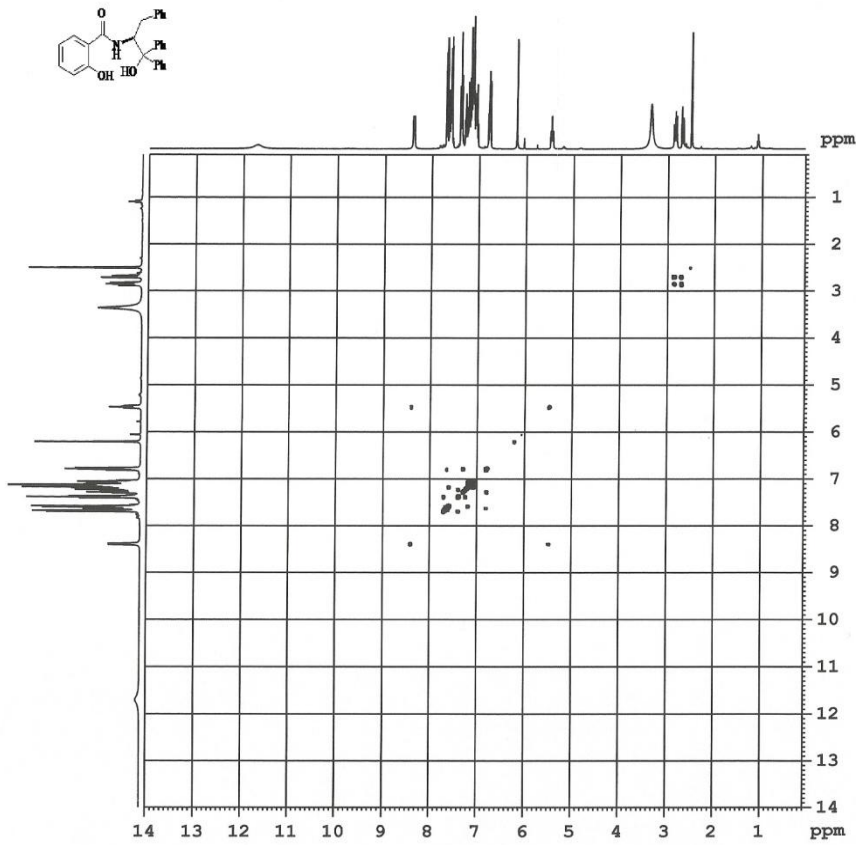




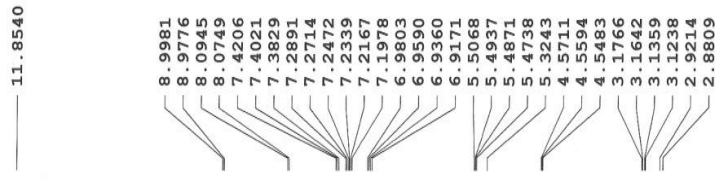
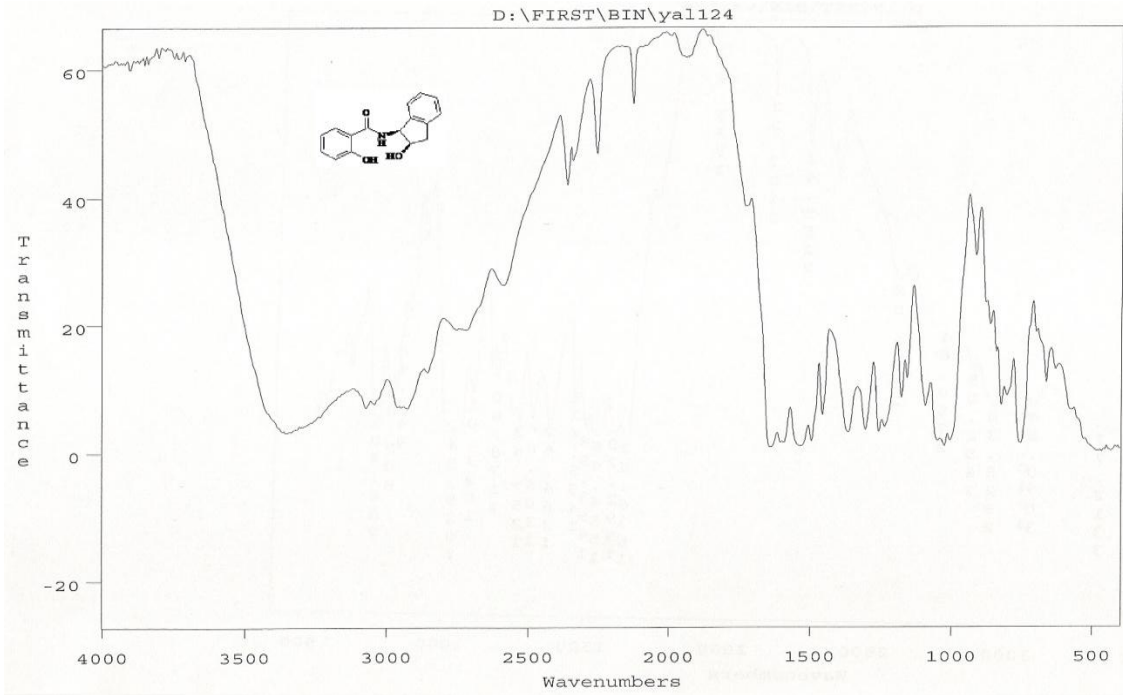
Current Data Parameters
 NAME: gsm00111000
 EXPNO: 1
 PROCNO: 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ : 20110914
 Time : 12:45
 INSTRUM : spect
 PULPROG : zgpg30
 SOLVENT : CDCl3
 NS : 512
 DS : 4
 SWH : 6078.64 Hz
 FIDRES : 0.126131 Hz
 AQ : 3.3946212 sec
 RG : 384
 DQ : 65.400 umax
 SFO : 400.146000 MHz
 TE : 300.2 K
 DE : 1.0000000 sec
 TSO : 0
 CHANNEL f1
 NUC1 : 13C
 P1 : 12.00 sec
 PL1 : 0.00 dB
 SFO1 : 101.626126 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI : 32768
 SF : 400.146000 MHz
 DS : 4
 SWH : 6078.64 MHz
 FIDRES : 0.126131 MHz
 AQ : 3.3946212 sec
 RG : 384
 DQ : 65.400 umax
 SFO : 400.146000 MHz
 TE : 300.2 K
 DE : 1.0000000 sec
 TSO : 0



Current Data Parameters
 NAME: gsm00111000
 EXPNO: 1
 PROCNO: 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ : 20110914
 Time : 12:45
 INSTRUM : spect
 PULPROG : zgpg30
 SOLVENT : CDCl3
 NS : 512
 DS : 4
 SWH : 6078.64 Hz
 FIDRES : 0.126131 Hz
 AQ : 3.3946212 sec
 RG : 384
 DQ : 65.400 umax
 SFO : 400.146000 MHz
 TE : 300.2 K
 DE : 1.0000000 sec
 TSO : 0
 CHANNEL f1
 NUC1 : 13C
 P1 : 12.00 sec
 PL1 : 0.00 dB
 SFO1 : 101.626126 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI : 32768
 SF : 400.146000 MHz
 DS : 4
 SWH : 6078.64 MHz
 FIDRES : 0.126131 MHz
 AQ : 3.3946212 sec
 RG : 384
 DQ : 65.400 umax
 SFO : 400.146000 MHz
 TE : 300.2 K
 DE : 1.0000000 sec
 TSO : 0



Amit 7'nin IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT 135, COSY ve HETCOR spektrumları



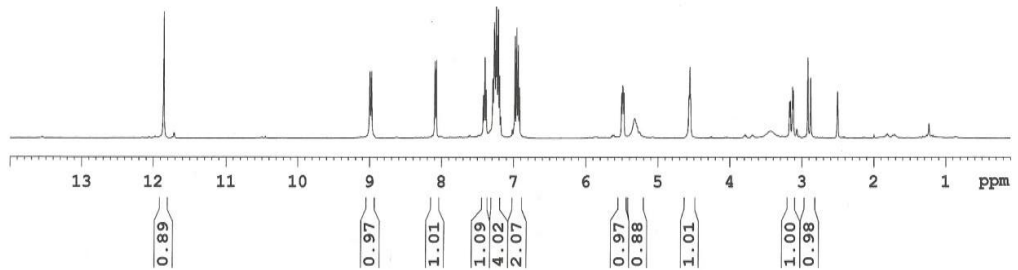
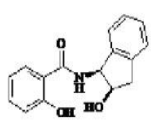
```

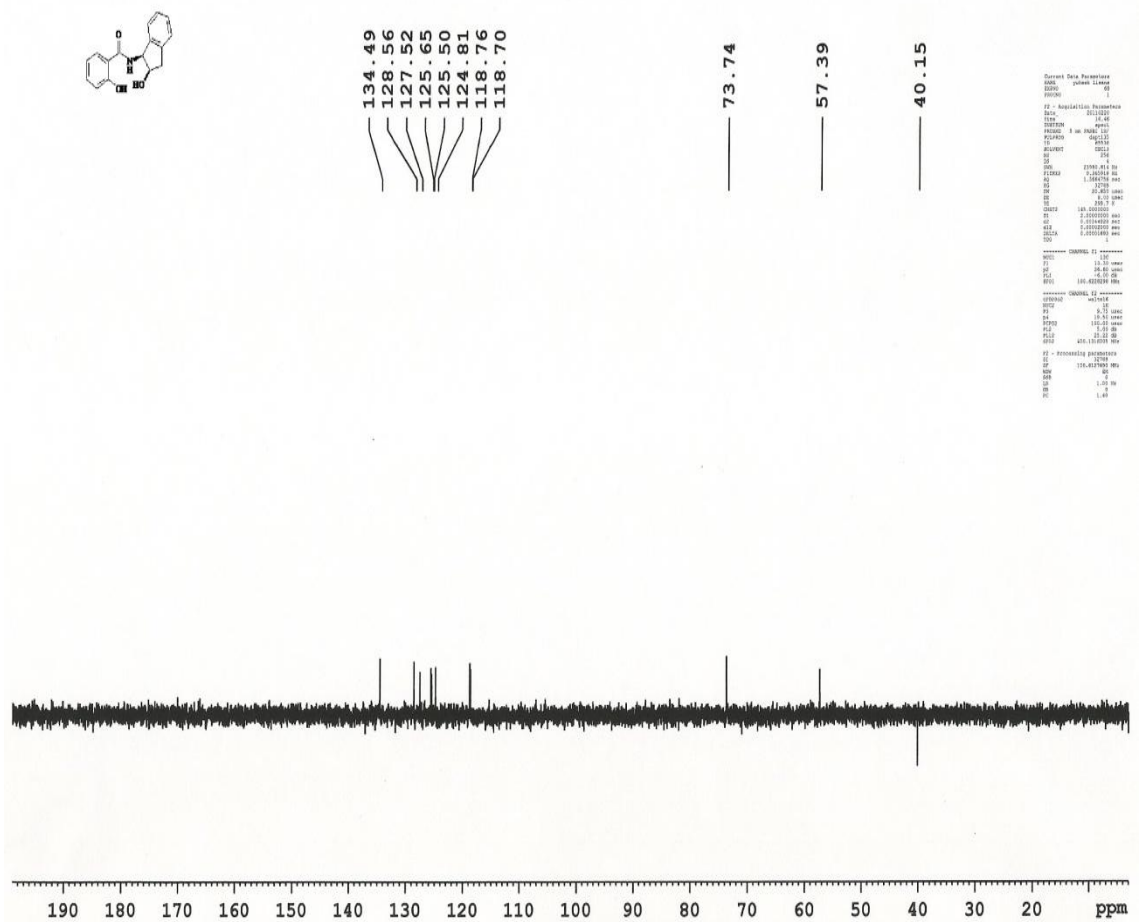
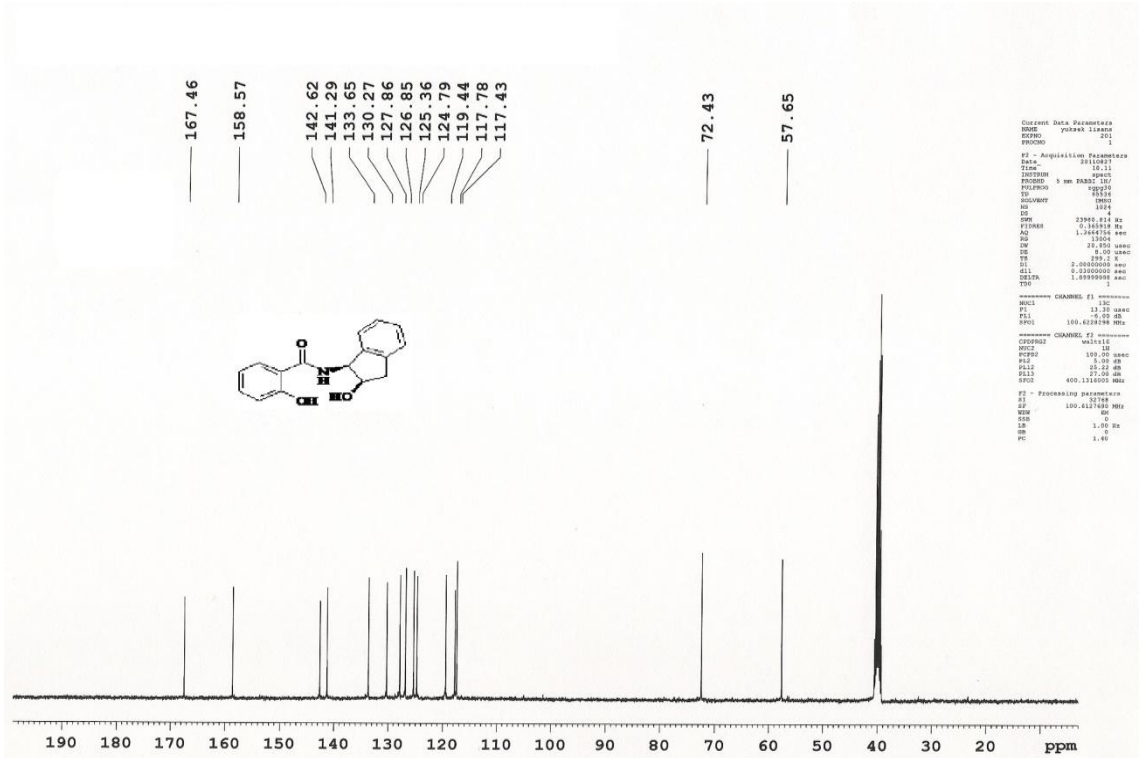
Current Data Parameters
NAME       yoksek Lisans
EXPNO     139
PROCNO    1

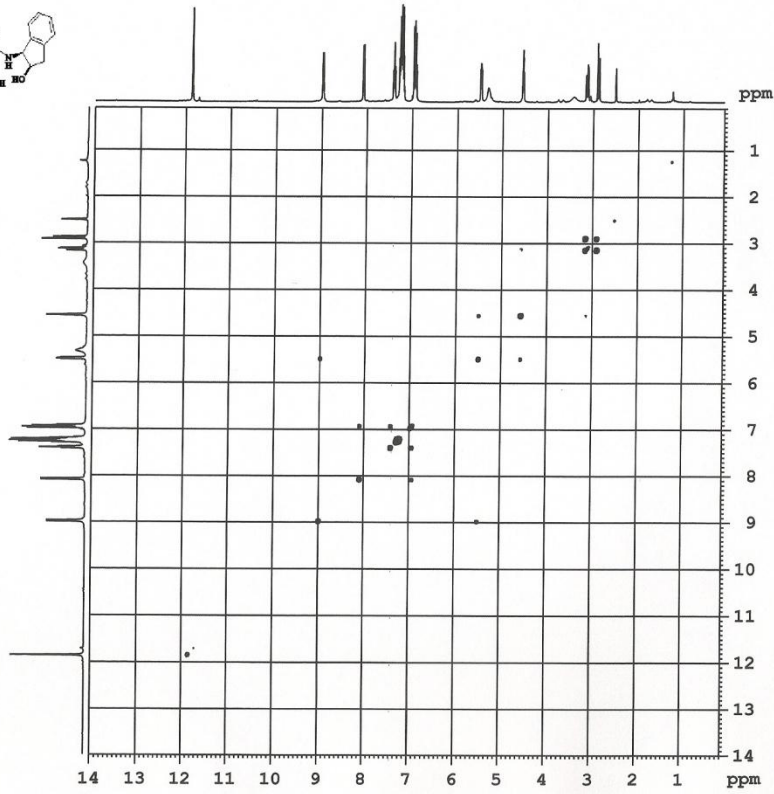
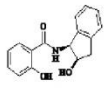
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20110823
Time     15:34
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBI 1H/
PULPROG   zgpg30
TD        65536
SOLVENT   DMSO
AQ        14
SI        16
SMN       4278.146 Hz
F2RES     0.12434 Hz
AQ        8.804243 sec
SI        1
SF        60.400 MHz
SFO       0.5000000
TD        288.0 K
SI        1.0000000 MHz
TWO       1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13
P1         0.20 usec
PL1        1.50 dB
SFO1       400.14740 MHz
=====

F2 - Processing parameters
SI        2768
SF        400.130000 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
    
```







```

Current Data Parameters
NAME yuksek lisans
EXPNO 200
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20110827
Time 15.47
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H/
PULPROG cosyppgpf
TD 6548
SOLVENT DMSO
NS 1
DS 8
SWH 5341.880 Hz
FIDRES 2.608340 Hz
AQ 0.1917428 sec
RG 10.1
DW 93.600 usec
DE 3.00 usec
TE 298.2 K
d0 0.0000300 sec
d1 1.48689198 sec
d13 0.0000400 sec
d16 0.0002000 sec
INO 0.00018720 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P0 9.75 usec
F1 9.75 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 400.1324057 MHz

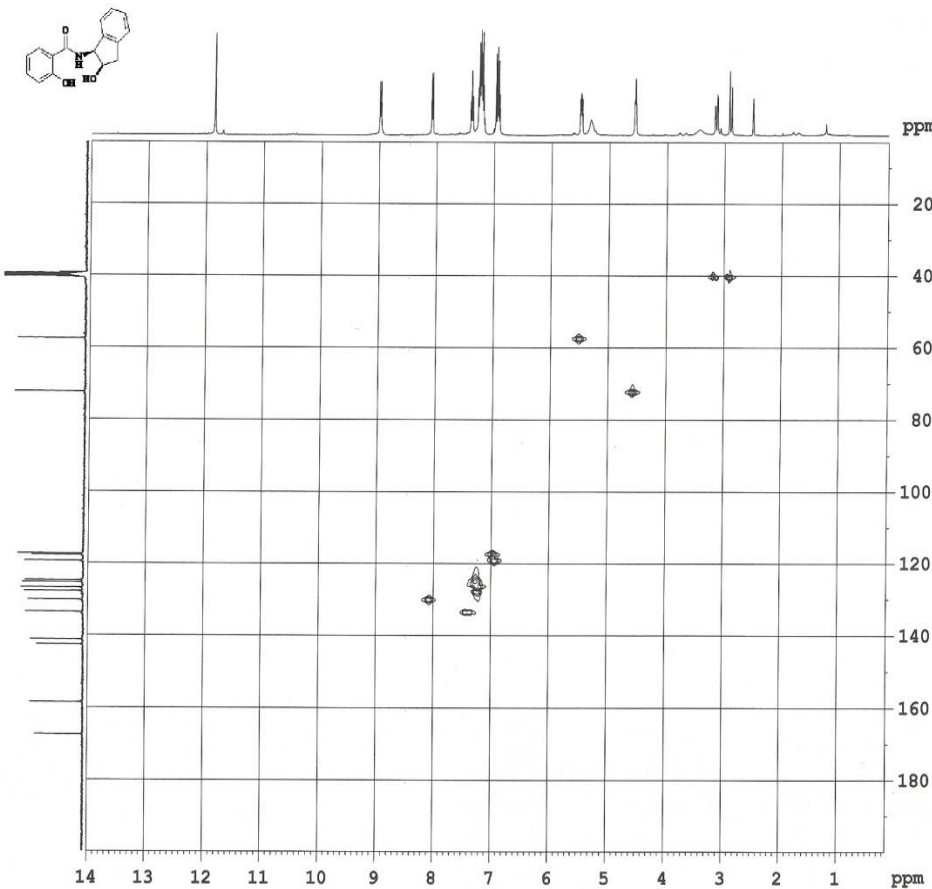
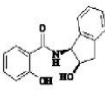
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPRAM1 SINE.100
GPRAM2 SINE.100
GP21 10.00 %
GP22 10.00 %
P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ND0 1
TD 128
SFO1 400.1324 MHz
FIDRES 41.733440 Hz
SW 13.350 ppm
FMODE QF

F2 - Processing parameters
SI 1024
SF 400.1300000 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.40

F1 - Processing parameters
SI 1024
MC2 QF
SF 400.1300000 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0

```



```

Current Data Parameters
NAME yuksek lisans
EXPNO 202
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20110828
Time 12.57
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H/
PULPROG hmqcpgpf
TD 1024
SOLVENT DMSO
NS 4
DS 16
SWH 4032.258 Hz
FIDRES 3.937752 Hz
AQ 0.1270260 sec
RG 1448.2
DW 124.000 usec
DE 8.00 usec
TE 298.4 K
CNST2 145.0000000
d0 0.0000300 sec
d1 1.8000000 sec
d2 0.00344828 sec
d12 0.0000200 sec
d13 0.0000400 sec
d16 0.0002000 sec
DELTA1 0.0022428 sec
INO 0.0000300 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P0 9.75 usec
P2 19.50 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 400.1318130 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CFDPRG2 garp
MUC2 13C
P3 13.20 usec
PCPD2 75.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 9.02 dB
SFO2 100.6203140 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPRAM1 SINE.100
GPRAM2 SINE.100
GPRAM3 SINE.100
GP21 50.00 %
GP22 30.00 %
GP23 40.10 %
P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ND0 2
TD 128
SFO1 100.6203 MHz
FIDRES 130.208328 Hz
SW 165.639 ppm
FMODE QF

F2 - Processing parameters
SI 1024
SF 400.1300000 MHz
WDW QSINE
SSB 2
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.40

F1 - Processing parameters
SI 1024
MC2 QF
SF 100.6127690 MHz
WDW QSINE
SSB 2
LB 0.00 Hz
GB 0

```

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Murat AZIZOĞLU
Doğum Yeri : Ankara
Doğum Tarihi : 20.06.1982
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Ziya Gökalp Lisesi (Diyarbakır)-1999
Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü-2007
Yüksek Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya A.B.D.-2012