

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

**KİRAL β -HİDROKSİ AMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
BORAN DİMETİL ORTAMINDA PROKİRAL KETONLARIN
ENANTİYOSEÇİCİ İNDİRGENMESİNDE KATALİTİK OLARAK
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

ASLI ERDOĞAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

Haziran 2012

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
DIYARBAKIR

Aslı ERDOĞAN tarafından yapılan “Kiral β -Hidroksi Amit Türevlerinin Sentezi ve Boran dimetil Ortamında Prokiral Ketonların Enantiyoseçici İndirgenmesinde Katalitik olarak Etkilerinin Araştırılması” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyesinin

<u>Ünvanı</u>	<u>Adı Soyadı</u>
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

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu alıŐma Dicle Üniwersitesi Fen Fakóltesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, sayın hocam Doç. Dr. Yılmaz TURGUT danıŐmanlıėında yapılmıştır. ÇalıŐmam sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve ihtiyaç duyduğum her konuda yardımlarını esirgemediğinden dolayı kendilerine sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Diğer taraftan, her türlü bilgi ve tecrübelerini her zaman bizimle paylaşmayı bir görev sayan Anabilim Dalı BaŐkanımız sayın hocam Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN olmak üzere aynı laboratuvarı paylaŐtığım tüm değerli hocalarıma ve sevgili arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÇalıŐmalarım esnasında bana yardımcı olan çalışma arkadaşlarım Murat AZİZOĞLU ve Nevin ARSLAN'a teŐekkürlerimi sunarım.

Bu alıŐmaya **110-T-809** no'lu proje adı altında maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a, **12-FF-62** no'lu NMR laboratuvarı destek projesi ile katkı sağlayan ve ayrıca TÜBİTAK bütçesine de %10 bütçe desteği sağlayan Dicle Üniwersitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğüne bu desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca çalıŐmalarım esnasında her zaman beni destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
ÇİZELGE LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
EK LİSTESİ.....	IX
KISALTMA ve SİMGELER.....	X
1.GİRİŞ.....	1
2.KAYNAK ÖZETLERİ.....	7
2.1. Kiralite ve Önemi.....	7
2.1.1. Organokatalizörler ve Kiral Amino Alkollerin Önemi.....	13
2.2. Karbonil Bileşiklerinin İndirgenmesinde Kullanılan Reaktifler...	15
2.2.1. Katalitik hidrojenasyon.....	16
2.2.2. Lityum Alüminyum Hidrür(LiAlH ₄).....	16
2.2.3. Alkoksialüminatlar.....	18
2.2.4. Bis-metoksietoksialüminyumhidrür.....	18
2.2.5. Borhidrürler.....	19
2.2.5.1. Sodyum Borhidrür.....	19
2.2.5.2. Çinko Borhidrür.....	19
2.2.6. Alkoksü ve Alkilborhidrürler.....	20
2.2.7. Boran, Alüminyum Hidrür ve Türevleri.....	21
2.2.7.1. Boran.....	21
2.2.7.2. Alüminyum Hidrür.....	21
2.2.7.3. Diizobütüلالüminyum Hidrür(DIBAL).....	22
2.3. Karbonil Gruplarının Stereoseçimli İndirgenmeleri.....	22
2.3.1. Kiral Yardımcılar.....	25
2.3.2. Kiral Reaktifler.....	26

2.3.2.1. Modifiye Sodyum Borhidrür.....	26
2.3.2.2. Modifiye Lityum Alüminyum Hidrür.....	26
2.3.2.3. Modifiye Boran.....	29
2.3.2.4. Enzimatik İndirgenmeler.....	31
2.3.3. Kiral Katalizörler.....	32
2.3.3.1. Hidrojenasyon.....	32
2.3.3.2. Transfer Hidrojenasyon.....	33
2.3.3.3. Borhidrür İndirgenmeleri.....	34
2.3.3.4. Corey-Bakshi-Shibata (CBS) İndirgenmesi.....	35
2.3.4. Siklodextrinler.....	39
2.3.5. Boran ve Borhidrürle Yapılan Stereoseçimli Reaksiyonlar.....	40
2.3.5.1. Stereoseçimli Keton İndirgenmesi.....	40
2.3.5.2. β -Hidroksi Ketonun Diastereoseçimli İndirgenmesi.....	44
2.3.5.3. Enantiyoseçimli Keton İndirgenmesi.....	48
2.4. Bir Kiral Karbon İçeren Karbonil Türevlerinin İndirgenmesinde Seçicilik.....	54
2.5. Proses Kimyada Boron reaktifleri: Seçici indirgenmeler için..... mükemmel Araçlar	67
3.MATERYAL VE METOT.....	69
4.BULGULAR VE TARTIŞMA.....	71
4.1. β -Hidroksi Amitlerin Sentezi.....	71
4.1.1. 3-Hidroksi-N-[(1S)-2-hidroksi-1-feniletıl]naftalen- 2-karboksiamit (1).....	71
4.1.2. 3-Hidroksi-N-[(2S)-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-yl]naftalen- 2-karboksiamit(2).....	71
4.1.3. 3-Hidroksi-N-[(1S,2R)-2-hidroksi-1,2--difeniletıl]naftalen- 2-karboksiamit (3).....	72
4.1.4. 3-Hidroksi-N-[(2S)-1-hidroksi-3-metil-1,1-difenilbutan-2-yl]naftalen- 2-karboksiamit (4).....	72
4.1.5. 3-Hidroksi-N-[(1S)-2-hidroksi-1,2,2-trifeniletıl]naftalen-	

2- karboksiamit (5).....	73
4.1.6. 3-Hidroksi-N-[(2S)-1-hidroksi-1,1,3-trifenilpropan-2-yl]naftalen- 2-karboksiamit (6).....	73
4.1.7. 3-Hidroksi-N-[(1R,2S)-2-hidroksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-yl]naftalen- 2 karboksiamit (7).....	74
4.2. Prokiral Ketonların Tipik Asimetrik İndirgenme Yöntemi.....	75
4.3. Prokiral ketonların Asimetrik İndirgenme Çalışmaları.....	78
4.3.1. Ligand Yapısı ve Tipi.....	80
4.3.2. Boran Kaynağı.....	81
4.3.3. Katalizör miktarı, Sıcaklık ve Çözücü Etkisi.....	82
4.3.4. Keton türevlerinin ve hazırlanan katalizörlerin elektronik yapısı vb. faktörlerin enantioseçicilik üzerindeki etkileri.....	82
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	91
6.KAYNAKLAR	93
EKLER	113
ÖZGEÇMİŞ	139

ÖZET

KİRAL β -HİDROKSİ AMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BORAN DİMETİL ORTAMINDA PROKİRAL KETONLARIN ENANTİYOSEÇİCİ İNDİRGENMESİNDE KATALİTİK OLARAK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Aslı ERDOĞAN

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

2012

Günümüzde modern organik kimyanın ana hedeflerinden biri basit yöntemlerle kolayca elde edilebilir katalizör sentez yöntemi geliştirmektir. Optikçe aktif bileşikler, farmakolojide, pestisitlerde, koku yayan güzel kokulu aromalar ve sıvı kristallerin sentezi için önemli yapı taşlarıdır.

Kiral moleküllerin sentezinde katalitik enantiyoseçimli reaksiyonların önemli bir yeri vardır. Asimetrik sentezde önemli yardımcı maddeler ve ligandlar kadar kiral β -amino alkoller de biyolojik aktif moleküllerin yapı taşları için kullanılırlar.

Prokiral ketonların enantiyomerikçe zengin sekonder alkollere indirgenmesi, sentetik organik kimya'da oldukça önemli bir dönüşümdür. Asimetrik indirgenme sonucu meydana gelen optikçe aktif alkoller, biyolojik aktif doğal maddeleri de içeren birçok enantiyomerikçe saf bileşikler için çıkış maddesi olarak kullanılır.

Bu çalışmada, 3-Hidroksi-2-naftoikasit, önce 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimit-hidroklorür (EDCI), 1-hidroksibenzotriazolmonohidrat (HOBt) ile etkileştirildi ve daha sonra çeşitli kiral amino alkollerle etkileştirilerek toplam 7 adet çok koordinasyonlu yeni β -hidroksi amit türevi ligand sentezlendi. Sentezlenen ligandlar uygun THF ortamında BH_3-Me_2S ile etkileştirilerek boran kompleksleri hazırlandı. Hazırlanan bu ligandlar 11 adet prokiral ketonların elektronik ve sterik açıdan enantiyoseçimli indirgenmesinde katalitik etkileri araştırıldı.

Anahtar Kelimeler: Kiralite, β -hidroksi amit, Enantiyoseçicilik, Asimetrik indirgenme.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF CHIRAL β -HYDROXY AMIDE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR CATALYTIC ACTIVITY IN ENANTIOSELECTIVE REDUCTION OF PROCHIRAL KETONES IN THE PRESENCE OF BORAN DIMETIL

MSc THESIS

Aslı ERDOĞAN

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

2012

Main propose synthesis of modern organic chemistry is to develop easily obtainable catalyst by simple methods. Optically active compounds are important building blocks for synthesis of pharmaceuticals, pesticides, odorants, nice smelling aromates and liquid crystals.

Catalytic enantioselective reaction is an important tool in synthesis of chiral molecules. Important auxiliary agents and ligands as well as chiral β -amino alcohols are used as building blocks for biologically active molecules in asymmetric synthesis. Optically active alcohols obtained from asymmetric reduction of ketones serve as a lot of enantiomerically pure compounds including biologically active natural substance.

In the present study 3-hydroxy-2-naftoic acid was treated first 1-hydroxybenzotriazolmonohydrate (HOBt) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimidohydrochloride (EDCI) and then it was reacted with a variety of chiral β -hydroxy amino alcohols to obtain 7 new multi coordinate β -hydroxy amide derivatives. These ligands were treated with $\text{BH}_3\text{S}(\text{Me})_2$ to give borane complexes in dry THF medium. Catalytic activity of these ligands were evaluated by electronically and sterically different prochiral ketones.

Key Words: Chiralite, β - hydroxy amide, Enantioselectivity, Asymmetric reduction.

ÇİZELGE LİSTESİ

<u>Çizelge No</u>		<u>Sayfa No</u>
Çizelge 2.1.	Çeşitli Hidrür Ajanlarıyla Asiklik Ketonların Diastereoseçimli İndirgenmesi	43
Çizelge 2.2.	α -Alkoksi Ketonların İndirgenmesinde Diastereoseçicilik.....	61
Çizelge 2.3.	Konjuge Keton 176'nin İndirgenmesinde Diastereoseçicilik.....	66
Çizelge 4.1.	İndirgenme ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve kiral amit 1 kullanılarak kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantiyoseçici İndirgenmeleri...	84
Çizelge 4.2.	İndirgenme ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve kiral amit 2 kullanılarak kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantiyoseçici İndirgenmeleri...	84
Çizelge 4.3.	İndirgenme ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve kiral amit 3 kullanılarak kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantiyoseçici İndirgenmeleri...	85
Çizelge 4.4.	İndirgenme ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve kiral amit 4 kullanılarak kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantiyoseçici İndirgenmeleri...	86
Çizelge 4.5.	İndirgenme ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve kiral amit 5 kullanılarak kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantiyoseçici İndirgenmeleri...	87
Çizelge 4.6.	İndirgenme ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve kiral amit 6 kullanılarak kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantiyoseçici İndirgenmeleri...	87
Çizelge 4.7.	İndirgenme ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve kiral amit 7 kullanılarak kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantiyoseçici İndirgenmeleri...	88

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>		<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1.	Fonksiyonel grubu önemi açısından bir amit bağı içeren en iyi ilaç örneklerinden bir kaçı.....	3
Şekil 1.2.	Sentezlenen β -Hidroksi amit türevlerinin yapıları ve IUPAC adlandırılmaları*.....	4
Şekil 3.1.	Çok koordinasyonlu β -hidroksi amit türevlerinin hazırlanması.....	69
Şekil 4.1.	Prokiral Ketonların Enantiyoseçimli İndirgenme Reaksiyonu.....	75
Şekil 4.2.	Karbodiimid mekanizması.....	77
Şekil 4.3.	Corey ve çalışma arkadaşları (1998), oxazaborolidin katalizli ketonların asimetrik boran indirgenmeleriyle ilgili önerdikleri reaksiyon mekanizması...	79
Şekil 4.4.	Prokiral ketonların boran ve katalizör varlığında örnek bir asimetrik indirgenme.....	83

EK LİSTESİ

Ek Listesi

Sayfa No

Ek 1. NMR ve IR Spektrumları.....

113

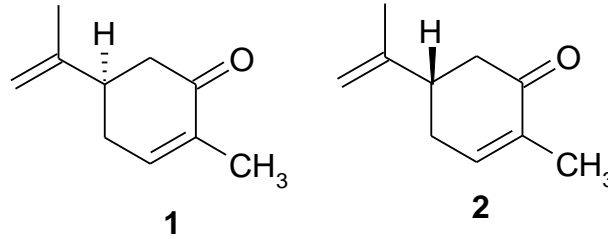
KISALTMA ve SİMGELER

LiAlH ₄ :	Lityum alüminyum hidrür
NaBH ₄ :	Sodyum borhidrür
Zn(BH ₄) ₂ :	Çinko borhidrür
THF:	Tetra hidro furan
LiBHEt ₃ :	Süper hidrür
NaBH ₃ CN:	Sodyum siyanoborhidrür
B ₂ H ₆ :	Diboran
AlH ₃ :	Aluminyum hidrür
DIBAL:	Diizobütilaluminyum hidrür
KOH:	Potasyum hidroksit
Et ₃ N:	Trietil amin
BH ₃ :	Boran
KTSBBH:	Potasyum tri- <i>sec</i> -bütilborhidrür
LTSBBH:	Lityum tri- <i>sec</i> -bütilborhidrür
NaTSBBH:	Sodyum tri- <i>sec</i> -bütilborhidrür
MDEB:	Metoksidietilboran
TEB:	Trietilboran
MeOH:	Metanol
H ₂ O ₂ :	Hidrojenperoksit
NaH:	Sodyum hidrür
DPP:	α,α -difenilpirolidinmetanol
(Ipc) ₂ BCl:	Diizopinokamfeilkloroboran
BTHF:	Boran tetrahidrofuran
DMSB:	Boran dimetilsülfür
DEANB:	<i>N,N</i> -dietilanilinboran
MeCBS:	Corey'in oxazaborolidin katalizörü

CATB:	Katekolboran
MTBE:	Metil- <i>ter</i> -bütül eter
DMS:	Dimetil sülfür
Boc:	<i>ter</i> -bütoksikarbonil
9-BBN:	9-borabisiklo[3.3.1]nonan
EDCI:	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimit-hidroklorür
HOBt:	1-hidroksibenzotriazol
AgNO ₃ :	Gümüş nitrat
Na ₂ SO ₄ :	Sodyum sülfat
CHCl ₃ :	Kloroform
NaHCO ₃ :	Sodyum bikarbonat
NMR:	Nükleer Manyetik Rezonans
HPLC:	Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi
IR:	Infrared Spektroskopisi

1.GİRİŞ

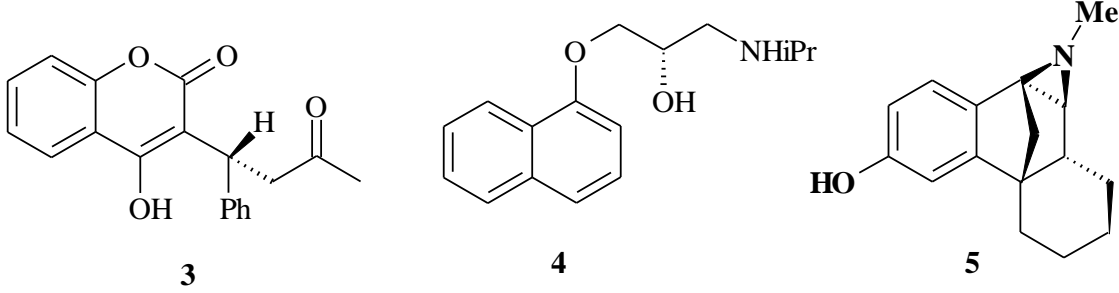
Kirallık doğanın temel fenomeni ve yasalarının bir sonucudur. Kiral moleküller insanı etkileyen yollar dahil, pek çok farklı durum gösterirler. Örneğin biyolojik aktif iki enantiyomer farklı çevrelerde farklı davranışlar gösterebilir. Doğada birçok optikçe aktif bileşik, enzimleri taklit ederek kiralite meydana getirir. Optikçe aktif molekülün iki formu arasında fiziksel farklılıklar küçük görünmesine rağmen, tek bir fonksiyonel grubun uzaydaki yönelimi molekülün özelliklerini oldukça değiştirmektedir. Bir terpen olan Carvonun iki enantiyomeri farklı davranışlar göstermektedir. Örneğin (+)-carvon kimyon tohumu yağının ana bileşeni olup yağın karakteristik kokusundan sorumluyken; onun enantiyomeri olan (-)-carvon, nane yağının ana bileşenidir ve bunun karakteristik kokusunu verir. Carvon enantiyomerlerin aynı şekilde kokmaması gerçeği bu bileşikler algılayan burundaki algılayıcı kısımların kiral olduğunu, uygun bir enantiyomerin kendine uygun bir kısma uyacağını göstermektedir (Itsuno ve ark. 1987, Cho ve ark. 1990, Hong ve ark. 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. Bu yüzden enantiyomerik olarak saf bileşiklerin sentezine giderek artan yoğun bir talep bulunmaktadır. Onlar arasında, prokiral ketonların sekonder alkollere indirgenmesi birçok biyolojik dönüşümde ara ürün olarak önemli bir rol alır.

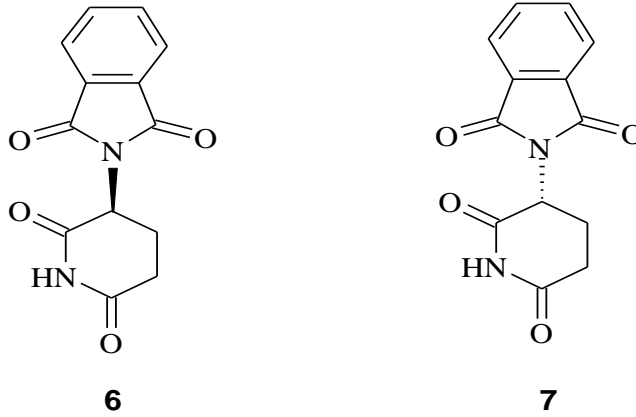
(*S*)-warfarin **3** antikoagulan (anticoagulant) olarak (*R*)-enantiyomere göre altı kat daha aktiftir. (*S*)-propranolol **4** antihipertansif ve antiaritmik (antiarrhythmic) olup kalp hastalıklarının iyileşmesinde kullanılırken, (*R*)-enantiyomer ise gebeliği önleyici olarak kullanılır. Alkaloid **5**, (-)-levorphanol güçlü narkotik analjezik iken, (+)

enantiyomerin metil eter formu piyasada öksürük baskılayıcı olarak kullanılmaktadır (Gasparo ve Whitebread 1995).



Talidomid'in enantiyomerleri arasında çok ciddi ve hatta trajik sonuçlar oluşturulabilecek kadar farklı fizyolojik özelliklere sahiptir. 1963'ten önce uzun yıllar, talidomid, hamile kadınlarda sabah bulantısı belirtilerini yatıştırmak için kullanıldı.

1960'ta bu ilacın kullanımı takiben doğan pek çok çocukta talidomidin korkunç doğum kusurlarına neden olduğu tespit edildi. Daha sonraları talidomidin enantiyomerlerinden biri olan *R* enantiyomer **6**, sabah bulantılarını tedavi etkisine sahipken, ilaçta eşit miktarda bulunan *S* enantiyomerin **7**, doğum kusurlarına neden olabileceğine dair kanıtlar ortaya çıkmaya başladı (Ananthanarayanan ve ark. 1993).

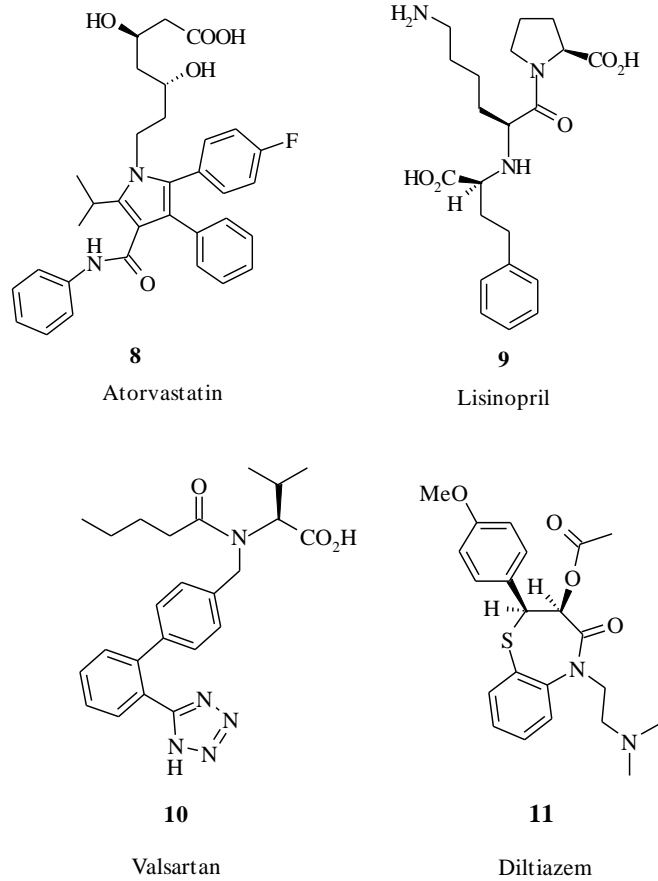


İlaç olarak kullanılan ancak, enantiyomerleri bakımından fizyolojik özellikleri farklı birçok ilaç örnekleri vardır. Bu nedenle tek bir enantiyomerin hazırlanması gerek farmakolojide gerekse sentetik organik kimya açısından oldukça önem arz etmektedir.

Asimetrik indirgenme sonucu elde edilen optikçe aktif alkoller, biyolojik aktif doğal maddeleri de içeren enantiyomerikçe saf birçok bileşik için potansiyel çıkış maddesi olma özelliğine sahiptirler. Amit bağları, amino asitlerin yapı taşı olan

proteinlerin temelinde bulunan kimyasal bağı temsil eden, biyolojik sistemlerin bileşiminde ve ayrıntısında önemli bir rol alırlar. Amit bağları biyolojik sistemler ile sınırlı değildir, ilaçları da kapsayan büyük pazar alanı oluşturan bir dizi moleküller de mevcuttur (Eric Valeur ve Mark Bradley 2009).

Örneğin, Amit bağı içeren Atorvastatin **8**, (kolesterol oluşumunu engeller) (Graul ve Castaner 1997), Lisinopril **9** (angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) (Patchett 1993), Valsartan **10** (angiotensin-II reseptör blokeri) (De Gasparo ve Whitebread 1995), Diltiazem **11** (angina ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan, kalsiyum kanalları blokeri) (Ananthanarayanan ve ark. 1993) 2003 yılından bu yana dünya çapında en çok satan ilaçlardır.

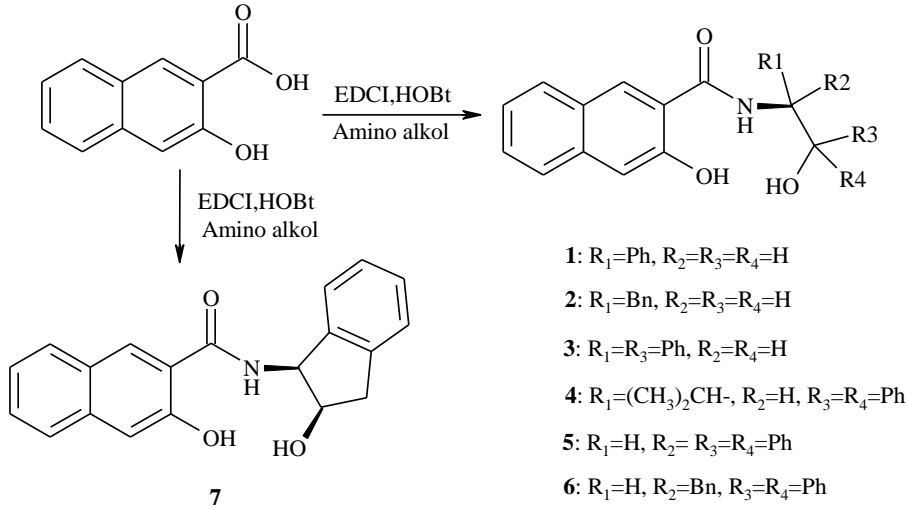


Şekil 1.1. Fonksiyonel grubu önemi açısından bir amit bağı içeren en iyi ilaç örneklerinden bir kaç

Amit fonksiyonel grubu gerek organik gerekse biyolojik kimyada oldukça önemli bir yer tutar. Enantiyoseçimliliği artırmak 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 substratın iki enantiyomeri arasında daha enantiyoseçimli davranmasına neden olur.

Bu çalışmada, 3-hidroksi-2-naftoik asit ve kiral amino alkollerden çıkılarak amit fonksiyonel grubu içeren bir dizi (7 adet) çok koordinasyonlu β -hidroksi amit türevi hazırlandı (Şekil 1.2). Hazırlanan çok koordinasyonlu β -hidroksi amit türevleri hidrür ajanı olarak $\text{BH}_3\text{S}(\text{Me})_2$ ve THF kullanılarak çeşitli prokiral ketonların asimetrik indirgenmesinde katalitik etkileri araştırıldı. Asimetrik indirgenme sonucunda %99 verim ve %93'e kadar enantiyomer fazlalığı ulaşıldı.



Şekil 1.2. Sentezlenen β -Hidroksi amit türevlerinin yapıları ve IUPAC adlandırılmaları*

1. 3-Hidroksi-N-[(1*S*)-2-hidroksi-1-feniletıl]naftalen-2-karboksiamit
2. 3-Hidroksi-N-[(2*S*)-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-yl]naftalen-2-karboksiamit
3. 3-Hidroksi-N-[(1*S*,2*R*)-2-hidroksi-1,2--difeniletıl]naftalen-2-karboksiamit
4. 3-Hidroksi-N-[(2*S*)-1-hidroksi-3-metil-1,1-difenilbutan-2-yl]naftalen-2-karboksiamit
5. 3-Hidroksi-N-[(1*S*)-2-hidroksi-1,2,2-trifeniletıl]naftalen-2-karboksiamit

6. 3-Hidroksi-*N*-[(2*S*)-1-hidroksi-1,1,3-trifenilpropan-2-yl]naftalen-2-karboksiamit
 7. 3-Hidroksi-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-hidroksi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-yl]naftalen-2-karboksiamit
-

- Marvin Sketch 5.4.1 versiyonu kullanılarak adlandırılmalar yapıldı.

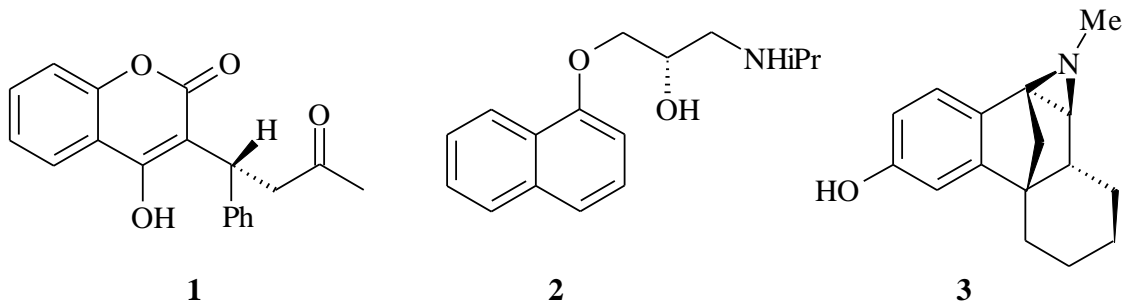
2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Kiralite ve Önemi

Doğada birçok optikçe aktif bileşikler, enzimleri taklit ederek kiralite meydana getirir. Leucine, phenilalanin, trosin ve triptofan vb. α -amino asitlerin bazı enantiyomerleri farklı tat ve koku sergilerler. L-Form acımsı bir tat verirken D-form tatlı olabiliyor (Csuk ve Glanzer 1991). Doğada protein sentezinde L-enantiyomerin kullanıldığı da çok iyi bilinmektedir.

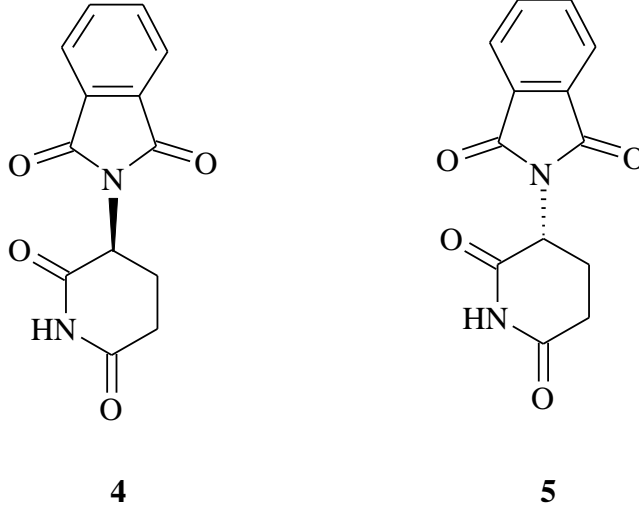
Farmakoloji, zirai ilaç, vitamin vb. alanlarda kiral malzemelerin enantiyosaf kullanılmasının avantajlı olduğu uzun zamandan beri biliniyor (Wainer ve Drayer 1988). Bu gün artık sıvı kristallar ve geri dönüşümlü polimerler (biodegradable) (Ariens ve ark. 1988) gibi yeni materyallerin bir bileşeni olarak kullanılmaktadırlar. Ticari ilaçların yaklaşık % 50'si kiral olmasına rağmen, Piyasada mevcut ilaçların yarısından daha azı enantiyomerikçe saf halde bulunmaktadır. İki enantiyomerin farklı fizyolojik etki gösterdiği bilinmektedir.

(*S*)-warfarin **1** antikoagulan (anticoagulant) olarak (*R*)-enantiyomere göre altı kat daha aktiftir. (*S*)-propranolol **2** antihipertansif ve antiaritmik (antiarrhythmic) olup kalp hastalıklarının iyileşmesinde kullanılırken, (*R*)-enantiyomer ise gebeliği önleyici olarak kullanılır. Alkaloid **3**, (-)-levorphanol güçlü narkotik analjezik iken, (+) enantiyomerin metil eter formu piyasada öksürük baskılayıcı olarak kullanılmaktadır (Parker 1991).



Talidomid'in enantiyomerleri arasında çok ciddi ve hatta trajik sonuçlar oluşturulabilecek kadar farklı fizyolojik özelliklere sahiptir. 1963'ten önce uzun yıllar, talidomid, hamile kadınlarda sabah bulantısı belirtilerini yatıştırmak için kullanıldı.

1960'ta bu ilacın kullanımı takiben doğan pek çok çocukta talidomid'in korkunç doğum kusurlarına neden olduğu tespit edildi. Daha sonraları rasemik olarak verilen talidomid'in *R* enantiyomeri **4** sabah bulantılarını tedavi etkisine sahipken, ilaçta eşit miktarda bulunan *S* enantiyomerin **5** doğum kusurlarına neden olabileceğine dair kanıtlar ortaya çıkmaya başladı (Mellin ve Katzenstein 1962).



Enantiyomerleri bakımından fizyolojik özellikleri farklı birçok ilaç örnekleri vardır. Bu nedenle tek bir enantiyomerin sentezi gerek farmakoloji gerek sentetik organik kimya açısından oldukça önem arz etmektedir.

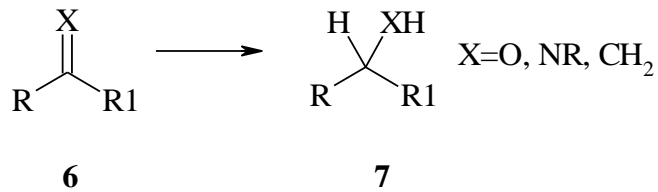
Laboratuarda, kiral bir molekülün sentezi sırasında eğer iki enantiyomerin serbest enerji değişimi arasında bir fark yaratılmazsa, sonuç rasemik bir karışımla sonuçlanır. Rasemik karışımı ayırmanın bir yolu, mekanik, enzimatik ya da diastereomerik karışımların rezolüsyonunu içerir. Fakat bahsedilen yöntemlerin ekonomik olmamaları, sıkıcı ve çoğu durumda izolasyon sırasında madde kaybına neden oldukları için pek tercih edilmezler. Bir diğer yöntem ise, kiral merkezde herhangi bir değişikliğe gidilmeden fonksiyonel grup değişimi yaparak optikçe aktif başlangıç maddeleri hazırlama yoluna gitmektir. Fakat doğada optikçe aktif halde bulunan birkaç örnek dışında, optikçe aktif başlangıç maddesi elde etmek için rezolüsyon gerektirir.

Ancak, bahsedilen sorunlar asimetrik sentez ile başarılabilir. Asimetrik sentez, prokiral ya da kiral olmayan bir başlangıç maddesinden ya da kiral yardımcı bir eleman (auxiliaries) veya kiral bir katalizden faydalanarak kiral bir ürünün sentezini kapsar.

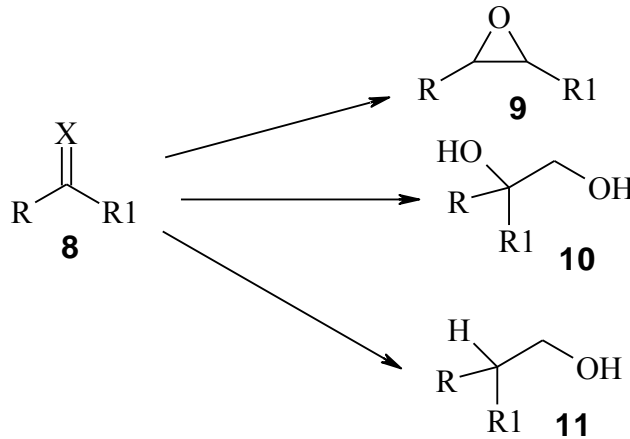
Asimetrik sentezde kiral katalizör stokiometrik miktarda dışarıdan ilave edilen harici bir reaktif iken, kiral yardımcı eleman ise eşdeğer miktarda substratın bir parçası olarak kullanılmaktadır.

Bu alanının asimetrik katalizdeki önemi

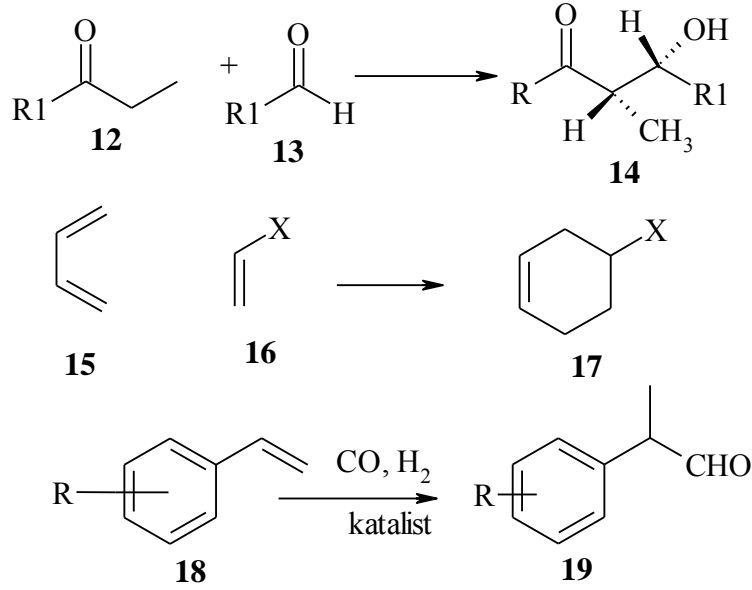
i) C=O, C=C ve C=N fonksiyonel gruplarının indirgenmesi



(ii) C=C tipi bağ sistemlerinin yükseltgenmesi (epoksidasyon, dihidroksilasyon ve hidroborasyon).

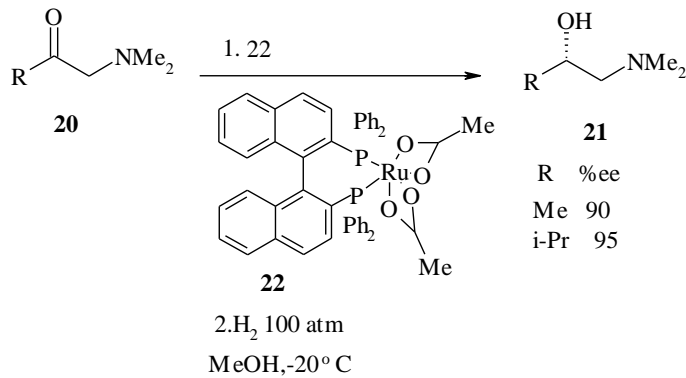


(iii) Yeni asimetrik merkez oluşturabilen çeşitli C-C bağ oluşumları (aldol kondensasyonları, Diels-Alder reaksiyonu, hidroformilasyon vb.) (Ertl ve ark. 1997).



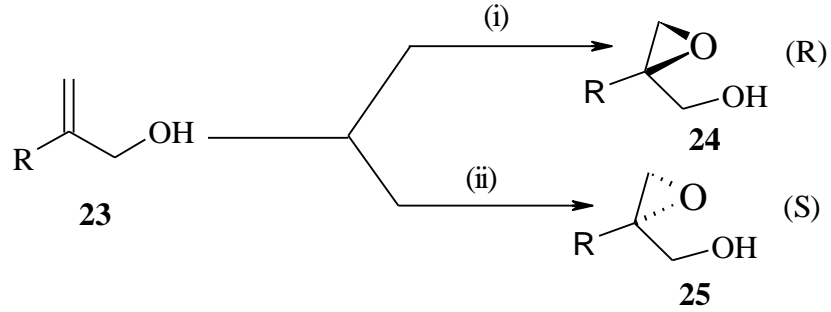
Doğadaki optikçe aktif bileşiklerin kiral kataliz olarak kullanılması asimetrik sentez için ilk girişimler olarak kabul edilir. 1922’de Erlinmeyer, ZnO/fruktozu katalizör olarak kullanarak sinamik aside brom katılması esnasında %50’lik bir enantiyomer fazlalık elde etmeyi başardı (Erlinmeyer 1922). Daha sonra, asimetrik sentezde kataliz olarak polipeptitler kullanılmaya başlandı. 1979’da Ovito ve çalışma arkadaşları, Pt modife edilmiş cinchone alkaloid katalizini, α -keto esterlerin indirgenmesinde kullandı (Ovito ve ark. 1979). Asimetrik kataliz kimyasının potansiyel avantajlarından biri, yeni kiral katalizörler araştırmaktır.

Ketonların asimetrik indirgenmesinde Rh ve Ru’un difosfin kompleksleri kiral katalizler olarak kullanıldı (Kitamura ve ark. 1988). Rh kompleksi, amino ketonların amino alkollere indirgenmesini yüksek enantiyoseçicilikle katalizledi.



Şekil 2.1.

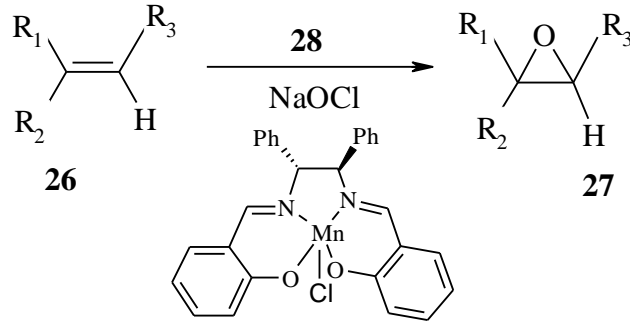
Sharpless tarafından, allilik alkollerden çeşitli asimetrik epoksitlerin sentezi için kiral dialkil tartarat ve titanyum alkoksitler kiral katalizör sistemi geliştirildi (Lu ve ark. 1984).



(i) (-) DIPT. $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4 \cdot \text{TBHP}$

(ii) (+) DIPT. $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4 \cdot \text{TBHP}$

Jacobsen ve arkadaşları asimetrik epoksidasyon reaksiyonlarında kataliz olarak kullanmak üzere kiral salen kompleksi geliştirdiler (Zhang ve ark. 1990).

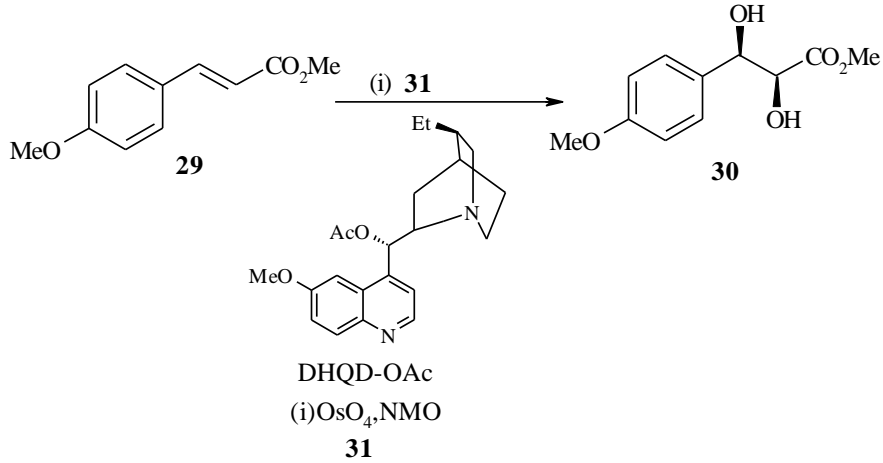


Mn Salen Kompleksi

28

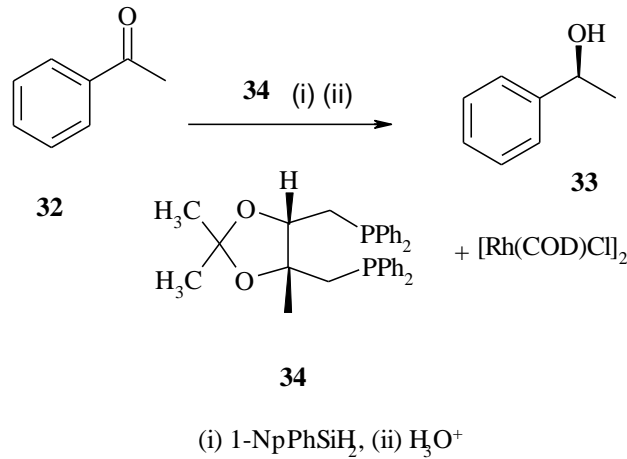
Şekil 2.2.

Diğer taraftan, olefinlerin OsO_4 ile asimetrik dihidroksilasyonu, kiral amin kompleksi varlığında başarılıdır (Gredley 1989).



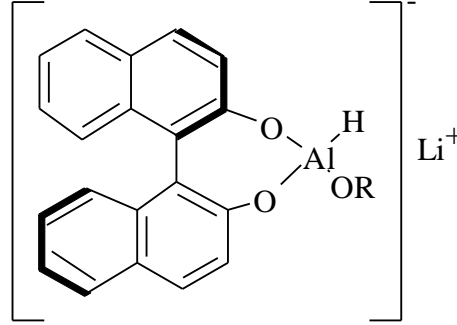
Şekil 2.3.

Kiral fosfin ligantlar da prokiral ketonların asimetrik hidroksilasyon reaksiyonlarında kullanıldı (Dumont ve ark. 1973).



Yukarıda asimetrik sentez alanında bazı katalizörlerin önemleri vurgulanmaktadır. Çok iyi sonuçlar alınmasına rağmen, birçok durumda pratik uygulamaları açısından bu katalizörlerin kullanılması pekçok kısıtlamalar içermektedir. Ayrıca, bir dizi reaksiyonda katalizör olarak kullanımları da pek uygun değildir. Bunların yerine, prokiral karbonil gruplarının indirgenmesi için kiral modifiye hidrürler kullanmak hem daha pratik hem de daha avantajlıdır (Noyori 1981).

Lityum alüminyum hidrür ve 2,2'-dihidroksi-1,1'-binaftil ve etanolün eş molar karışımından hazırlanan BINAL-H **35** iyi bir katalizör olduğu bulundu. Bu katalizör kullanılarak prokiral ketonlar üzerinde yapılan asimetric indirgenme çalışmalarında enantiyomerik fazlalık % 95-100 arasında bulundu.



35

R : Me, Et

Homokiral indirgen katalizör oluşturmanın ikinci bir yolu 1,3,2-oxazaborolidinlerdir (Wallbaum ve Martens 1992).

2.1.1. Organokatalizörler ve Kiral Amino Alkollerin Önemi

Günümüz modern organik kimyasının ana hedeflerinden biri basit yöntemlerle kolayca elde edilebilir katalizör sentezi geliştirmektir (Russo ve Lattanzi 2008).

Amino alkoller, kiral ligant (Corey ve Hannon 1987) ve yardımcı ara ligant (Ager ve ark. 1996) olarak asimetric sentezde yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar. Bu tür moleküllerdeki heteroatomlar bir geçiş metaline ya da akiral çıkış maddesine bağlanma yeteneğini artırır. Asimetric sentez, aynı zamanda organik sentezin vazgeçilmez alanlarından biri olan C-C bağ oluşumunda da önemli bir rol oynamaktadırlar.

Kiral moleküllerin sentezinde katalitik enantiyoseçimli reaksiyonlar önemli araçlardır. Kiral β -amino alkoller asimetric sentezde (Rogers ve ark. 1989) önemli yardımcı maddeler ve ligantlar olarak kiral β -amino alkollerde ve biyolojik aktif moleküllerin sentezinde yapı taşları olarak kullanılırlar (Ager ve ark. 1996). Kiral amino

alkoller sadece biyolojik aktivite göstermeleri bakımından değil, aynı zamanda geniş sentetik uygulamalara sahip olmaları (Ager ve ark. 1996, Senanayake ve Aldrichemica 1998, Pellsier 2007) bakımından da modern sentetik organik kimyada önemleri gittikçe artmaktadır. Örneğin, HIV proteaz inhibitörlerinde oldukça yüksek biyolojik aktivite gösterirler (Senanayake ve Aldrichemica 1998). Bu yüzden, amino alkol bir enantiyomerin baskın olduğu katalitik asimetrik sentez prosedürleri yaygın bir şekilde çalışılmıştır.

İlk olarak keşfedilen organik asimetrik katalizör, 1912 yılında Bredig'in alkaloit-katalizli enantiyoseçimli siyanohidrin sentezidir. 1960'lı yıllarda Pracejus tarafından sentezlenen organo katalizörlerin önemli ölçüde enantiyoseçimlilik gösterdikleri bilinmektedir. 1970'li yıllar bu anlamda dönüm noktası olarak sayılmaktadır.

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 (Jennings ve Diamod 2001). Bu yüzden enantiyomerik olarak saf bileşiklerin sentezine giderek artan bir talep bulunmaktadır. Onlar arasında, prokiral ketonların sekonder alkollere indirgenmesi birçok biyolojik dönüşümde ara ürün olarak önemli bir rol alır (Noyori 1994). Fiaud ve Kagan (Fiaud ve ark. 1969) ilk çalışmalarında, ephedrin alkolit türevinden hazırladıkları optikçe aktif boran kompleksli kiral yardımcı elemanı asimetrik indirgenmede oldukça düşük enantiyoseçimlilik değerleri elde ettiler. Enantiyoseçimli boran indirgenmesinde, reaksiyon hızına ivme kazandırmak ve reaksiyon türlerinde asimetrik çevre sağlamak amacıyla kiral diol (Midland 1983), amino alkol (Corey ve Helal 1998) ve sülfoksiimin (Bolm ve Felder 1993) türevlerinden birçok kiral katalizör sentezlendi. Bunlar arasında kiral amino alkollerden hazırlanan oxazaborolidinler mükemmel enantiyomerik fazlalık değerleri verdi (Singh 1992). Corey (Corey ve Reichard 1989) tarafından daha da geliştirilen, boran ve kiral β -amino alkollerin stokiyometrik karışımından hazırlanan 1,3,2-oxazaborolidin türevi asimetrik boran indirgenme kompleksi Hirao (Hirao ve ark. 1981) tarafından rapor edildi. Kolay ve etkili geri dönüşümlü olması, yüksek verim, deneysel açıdan kolay hazırlanması ve uygulanması yanında ekonomik olması bakımından Corey-Bakshi-Shibata (CBS indirgenme) oxazaborolidin oluşturma metodu oldukça avantaj sağlar.

Oksijen ve azot borana koordine atomlar olarak kullanıldığı için bu tür oxazaborolidin tipi ligantlarda oksijen ve azot atomları olması istenir. Genellikle oksijen-azot atomu bulunduran ligantlar oksijen-oksijen atom çifti bulunduran ligantlara göre daha iyi enantiyoseçimlilik gösterirler. Bu fenomenon, Corey (Corey ve Reichard 1989) tarafından önerilen ve elektronca zengin ikinci azot atomuna boranın da bağlanmasını içeren CBS mekanizmasıyla açıklanabilir. Bu durum borhidrürün prokiral karbonil gruplarının bir yüzüne özel yaklaşımını gerektirir. Bununla birlikte, her iki oksijen atomunun bora karşı benzer koordinasyon yeteneği olduğu diol türü ligantlarda, bir tırmalama (scramble induction) etkisi meydana gelir ve böylece muhtemelen diol türü ligantlara bor atomunun koordinasyonunda ikinci bor kararsız bir durum oluşturarak koordinasyon için önemli bir afinite farkına yol açar. Sonuçta oksijen azot çifti içeren ligantlarla karşılaştırıldığında, oksijen oksijen çifti içeren ligantlarda daha düşük enantiyoseçimlilik beklenebilir. Ephedra alkolloitlerden sentezlenen β -amino alkol tipi ligantlar aldol kondensasyonu, (Tanimori ve ark. 2004) aldehitlere dietilçinko katılması (Mukund Sibi ve Levi Stanley 2004), Michael katılması (Mukaiyama ve Iwasawa 1981), borandimetilsülfid (Hulst ve ark. 1996) kullanılarak prokiral ketonların asimetric indirgenmesi gibi, asimetric reaksiyonlarda yaygın bir şekilde kullanıldılar. Şu ana kadar, çoğu Corey (Corey ve Reichard 1989) tarafından sentezlenen β -amino alkol ve (1*R*,2*S*)-ephedrin (Didier ve ark. 1991) yan grupları yerleştirilen oxazaborolidin tipi ligantlar kullanıldı. Aynı zamanda dioller (Sato ve ark. 2000), diamminler (Delogu ve ark. 2002) ve amino asit esterleri (Narasimhan ve ark. 1998) içeren ligantlar da rapor edilmesine rağmen, genellikle indirgenme sırasında amino alkoller ilk borun yerleştirilmesinde uygun ve kararlı bir kompleks tarafı sağlar.

2.2. Karbonil Bileşiklerinin İndirgenmesinde Kullanılan Reaktifler

Karbonil bileşiklerinin indirgenmesi için geliştirilen indirgenme reaktiflerinin çoğu karbonil bileşiklerini alkollere indirger (Fieser 1967, Smith ve McGraw-Hill 1994). Stereoseçimli indirgenmeleri de içeren yaygın reaktiflerin bazı örnekleri aşağıda özetlenmiştir.

2.2.1. Katalitik Hidrojenasyon

Katalitik hidrojenasyon genellikle bir geçiş metali kompleksi içeren katalizör ve organik moleküle hidrojen gazının (H₂) ilavesiyle yapılır. İki yaygın kataliz türü vardır:

- i) Heterojen kataliz (katalizörün reaksiyon ortamında çözünmediği)
- ii) Homojen kataliz (katalizörün reaksiyon ortamında tam olarak çözüldüğü)

Heterojen kataliz; iki şekilde gerçekleştirilebilir: destekli (hem çamur hem de sabit jel işlemleri) ve desteksiz (çözelti reaksiyonları).

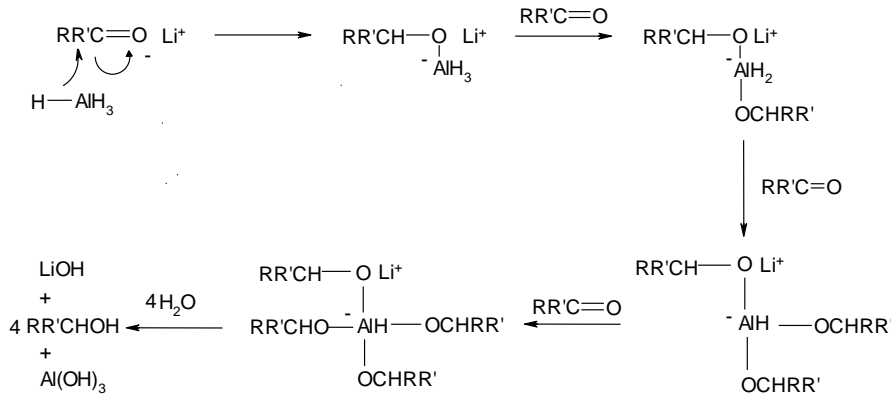
Aldehitleri ve ketonları indirgemek için kullanılan en yaygın heterojen katalizörler arasında aktif kömür, palladyum destekli Adam katalizörü (PtO₂) ve Raney nikeli bulunmaktadır. Fakat karbonil bileşiklerinin bu şekilde katalizlenmesiyle oluşan ürünün kemo- ve stereo-seçimliliği genellikle önceden tahmin edilemez.

Wilkinson'ın, (Ph₃P)₃RhCl ve iridyum kompleksi [Ir(COD)(Py)PCy₃]⁺PF₆⁻ tipik homojen katalizör örnekleridir.

2.2.2. Lityum Alüminyum Hidrür (LiAlH₄)

Lityum alüminyum hidrür; aldehitler, ketonlar, karboksilik asitler, esterler, anhidritler, asit klorürler, laktonlar, amitler, karbamatlar, imitler ve laktamlar gibi çoğu karbonil bileşimini hızlı bir şekilde indirger.

Basit olarak karbonil bileşiklerinin LiAlH₄ ile indirgenme mekanizması Şekil 2.4.'de gösterilmiştir (House ve ark. 1972).

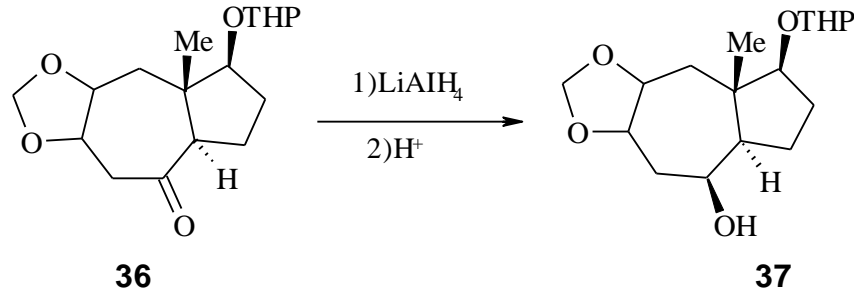


Şekil 2.4.

İndirgenme, en düşük elektron yüküne sahip karbonil karbonu üzerine, bir nükleofil olan tetra alüminat iyonundan bir hidrür transferiyle gerçekleşir. Reaksiyon dört ekivalent ketona karşı bir ekivalent LiAlH_4 katılarak, tetraalkoksialüminat iyonu oluşana kadar ketona hidrür transferiyle devam eder ve asidik hidroliz sonucu dört mol alkol oluşur.

Aldehitlerin karbonil karbonu daha az sterik engelli olması nedeniyle hidrür transferi daha kolay gerçekleşir ve ketonlardan daha hızlı indirgenirler. Ketonların LiAlH_4 ile indirgenme hızları sterik etkiler'den oldukça etkilendiği için sterik engeli oldukça yüksek olan ketonların indirgenmesinin birkaç gün sürdüğü bilinmektedir.

LiAlH_4 karbonil karbonunu diastereoseçimli olarak indirger. Hidrür **36** nolu keton için aşağıda gösterildiği gibi genellikle molekülün daha az sterik engelli olan tarafına katılarak alkol oluşturur (Şekil 2.5) (Paquette ve ark. 1985).



Şekil 2.5.

Ancak eğer sterik engeli daha çok olan tarafta belirli şelat ya da koordinasyon etkileri varsa hidrür daha çok engelli tarafa da katılabilir.

α,β doymamış karbonil bileşiklerinin indirgenmesi konjuge indirgemelere neden olabilir. Bu durum, β karbonu sterik engelli olmayan ketonlarda yaygın olarak görülmektedir.

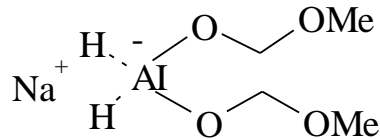
Bir karboksilik asidin bir eşdeğer LiAlH_4 ile indirgenmesi esnasında LiAlH_4 'deki dört hidrojenin üçü kullanılarak alkol oluşur. Asit klorürler, anhidritler ve esterler de hızlı bir şekilde indirgenir. Konjuge esterlerde bazen 1,4 indirgenmesi gözlenebilir. Amitlerin reaksiyonları farklı olup ürün olarak amin oluşur.

2.2.3. Alkoksialuminatlar

LiAlH_4 güçlü bir indirgen madde olup genellikle bir karbonil grubunu ara basamaklarda durdurmadan en düşük yükseltgenme basamağına kadar indirger (örneğin, $-\text{CO}_2\text{Et} \rightarrow -\text{CHO} \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$) ancak çok fonksiyonel grup içeren bileşikler indirgenmesinde genellikle yüksek bir kemoseçicilik gerekir. LiAlH_4 'ün hidrojen atomlarından biri alkoksi grubuyla yer değiştirilerek indirgenme gücü azaltılabilir. Böylelikle değişik fonksiyonel grupları indirgenme hızında meydana gelen değişikliklerden faydalanılarak belirli bir fonksiyonel grup diğerinin varlığında seçici olarak indirgenebilir. Bu alkoksialüminatların bazı örnekleri arasında $\text{LiAlH}(\text{O}i\text{Bu})$, $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$ ve $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$, bulunmaktadır. Bu reaktifler amitler, nitriller ve epoksitler varlığında asit klorürleri, esterleri, ketonları ve aldehitleri seçici olarak indirgerler. Ayrıca laktonları laktollere indirgedikleri de bulunmuştur.

2.2.4. Bis-metoksietoksialuminyumhidrür

Sodyum bis-metoksietoksialuminyumhidrürün (38) LiAlH_4 'e göre önemli bir avantajı aromatik hidrokarbon ve eter içindeki çözünürlüğü ve kararlılığının yüksek olması ve böylece gerektiğinde, ters hidrür katılmasında kullanılabilmesidir.



38

Red-Al'in reaktivliği, asit klorürlerin, ketonların ve aldehitlerin alkollere indirgenmesi bakımından LiAlH_4 'e çok benzer. Konjuge karbonillerin indirgenmesi temel olarak alilik alkollerini verir. İlginçtir ki, CuBr 'ün ilavesiyle indirgenme seçiciliği 1,2 den 1,4'e kaydırılabilir.

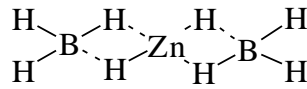
2.2.5. Borhidrürler

2.2.5.1. Sodyum Borhidrür

Sodyum borhidrür (NaBH_4) ester gibi indirgenebilen başka fonksiyonel grupların olması durumunda asit klorürleri, ketonları ve aldehitleri çok seçimli olarak indirgeyebilen bir reaktiftir. NaBH_4 'ün reaktifliğinin düşük olması LiAlH_4 ile karşılaştırıldığında alkol ve su gibi çözücülerde kullanılmasına olanak sağlar.

2.2.5.2. Çinko Borhidrür

Hidrür indirgeyici reaktiflerde metalin değiştirilmesi, indirgeme güçlerini önemli bir şekilde değiştirebilir. Örneğin LiBH_4 (LiBr ile NaBH_4 reaksiyona girerek kolayca hazırlanır.) NaBH_4 'den çok daha güçlü bir indirgeyici maddedir. LiBH_4 epoksitleri, laktonları, esterleri, asit klorürleri, ketonları ve aldehitleri indirger fakat, karboksilik asitleri indirgemez. LiBH_4 'ün asıl uygulaması molekülde ester grubu en kolay indirgenebiliyorsa, esterleri seçimli olarak indirgemesidir. ZnCl_2 ile NaBH_4 kuru THF'de üç gün reflaks edilerek çinkoborhidrür [$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$] (**39**), kolayca hazırlanır. Karışım daha sonra soğutulur ve çökmeye bırakılır. Oluşan $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 'nin renksiz çözeltisi süzülür ve daha sonra kullanılmak üzere saklanır. $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ altı aya kadar kararlıdır. Bu tür reaksiyonlarda kullanılan cam malzemelerin kullanılmadan önce azot gazı geçirilerek iyice kurutulması gerekmektedir.

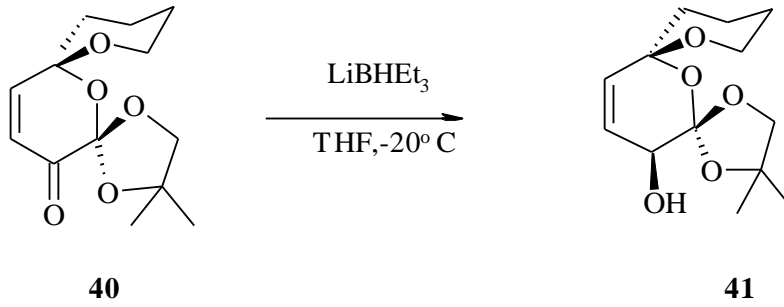


39

Özellikle sodyum borhidrürün yeterli olmadığı bazı kompleks yapılarıdaki kemo-, regio-, ve stereo-seçimli indirgemelerde oldukça iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Oishi ve Nakata 1984). $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ılıman bir indirgeyici maddedir ve hidroksilik olmayan çözücülerde kullanılabilir. Ayrıca, $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 'nin kolayca koordine olabilmesi koordinasyon merkezlerini içeren substratlarda oldukça seçici hidrür transferini yapmasını sağlar. Böylece $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, LiAlH_4 ve NaBH_4 'den farklı bazı avantajlara sahiptir. Buna rağmen $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, muhtemelen ticari olarak mevcut olmadığından laboratuvarında organik bileşiklerin indirgenmesi için düzenli bir indirgeyici madde olarak daha az kullanılır.

2.2.6. Alkoksi ve Alkilborhidrürler

Alkoksiborhidrürler NaBH_4 'den daha az reaktiftirler. THF'de kararlı olan $\text{NaBH}(\text{OPr}^i)_3$, sadece aldehit ve ketonları indirgerken, diğer hiçbir fonksiyonel grubu indirgemez (Brown ve ark. 1973). Açiloksiborhidrürler oldukça seçicidir. Örneğin, $\text{KBH}(\text{OAc})_3$ ketonların varlığında sadece aldehitleri indirger (Tolstikov ve ark. 1979). Borun indirgeme gücü alkil gruplarının ilavesiyle önemli derecede artar. Bu nedenle THF'de LiH ve BEt_3 etkileştirilmesiyle kolay bir şekilde hazırlanan LiBHEt_3 (Süper Hidrür) mevcut en güçlü hidrür kaynaklarından biridir (Krishnamurthy ve Brown 1976). Aldehit ve ketonları indirgemede kullanılması sadece diğer hiçbir indirgenebilen grubun olmadığı durumlarda sınırlıdır. Süper hidrür aşağıda gösterildiği gibi (40) genellikle yüksek diastereoseçimlilik gösteren konjuge karbonil bileşiklerinin 1,2-indirgenmesini sağlar (Perron ve Albizati 1989).



Şekil 2.6.

Süper hidrürdeki etil gruplarının hacimli alkil gruplarıyla yer değiştirilmesi prokiral karbonillerin indirgeyici reaktifinin diastereoseçimliliğini önemli ölçüde artırır. K seçici olarak bilinen Potasyum tri-*sec*-bütilborhidrür $\text{KBH}(\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3)_3$, ve bunun lityum türevi (L-seçici) -78°C gibi düşük bir sıcaklıkta bile karbonil bileşiklerini yüksek verimle alkollere indirger (Knapp ve Levorse 1988). Reaksiyon karışımına MgBr_2 gibi bir metal tuzunun ilavesiyle diastereoseçimlilik daha fazla artırılabilir (Tanis ve ark. 1988).

Sodyum siyanoborhidrür (NaBH_3CN) asit çözeltilerinde bile ($\text{pH} > 3$) oldukça kararlıdır ve reaktif değildir. Bu yüzden oldukça seçimlidir. Aldehitler ve ketonlar nötral koşullar altında NaBH_3CN (sodyum siyanoborhidrür)'e karşı kararlı iken asidik çözeltilerde hızlı bir şekilde indirgenirler (Borch ve ark. 1971).

2.2.7. Boran, Alüminyum Hidrür ve Türevleri

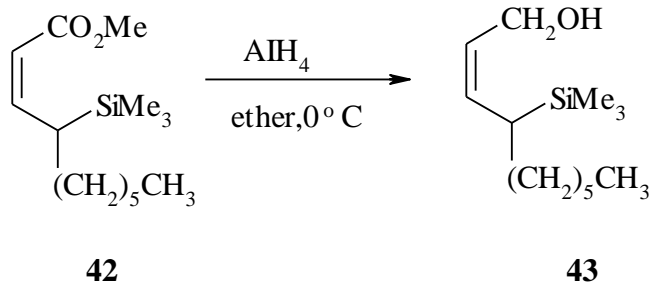
2.2.7.1. Boran

Diboran (B_2H_6) tersiyer amitler, asitler, epoksitler, laktonlar, ketonlar, aldehitler ve nitriller için mükemmel bir indirgeyicidir. Esterlerin daha zor indirgenmesi aldehit ve ketonların ester varlığında seçimli bir şekilde indirgenmesini sağlar. Ancak diboranın en önemli uygulaması diğer bir çok indirgeyici grupların varlığında karboksilik asitleri seçimli olarak indirgemesidir (Wilson ve Zucker 1988).

Metal hidrür reaktifleriyle karşılaştırıldığında boran iyi bir Lewis asididir ve elektron yoğunluğu yüksek olan atomlara koordine olur. Farklı indirgeme seçiciliğine sahip bir çok boran türevi geliştirilmiştir. Örneğin; bis(1,2-dimetilpropil)boran ve 9-borbisiklo[4.4.1]nonan esterleri borandan daha hızlı bir şekilde indirger. Bu reaktiflerin yüksek sterik engellere sahip olması prokiral ketonların indirgenmesindeki seçiciliklerini artırır.

2.2.7.2. Alüminyum Hidrür

AlH_3 bir Lewis asidi olarak davranma yönünden BH_3 'e benzer. Bu durum AlH_4^- ile karşılaştırıldığında AlH_3 'ün seçiciliğini değiştirebilir. AlH_3 aldehitleri, ketonları, asit klorürleri, epoksitleri, asitleri, tersiyer amitleri ve nitrilleri indirger. Fakat aşağıdaki reaksiyonda gösterildiği gibi konjuge aldehitlerin, ketonların ve esterlerin özellikle 1,2 konumundan seçici olarak indirgenmesinde önemlidir. Aşağıdaki örnekte **42** nolu bileşik indirgenerek %94 verimle alilik alkol elde edilir (Wilson ve Zucker 1988).



Şekil 2.7.

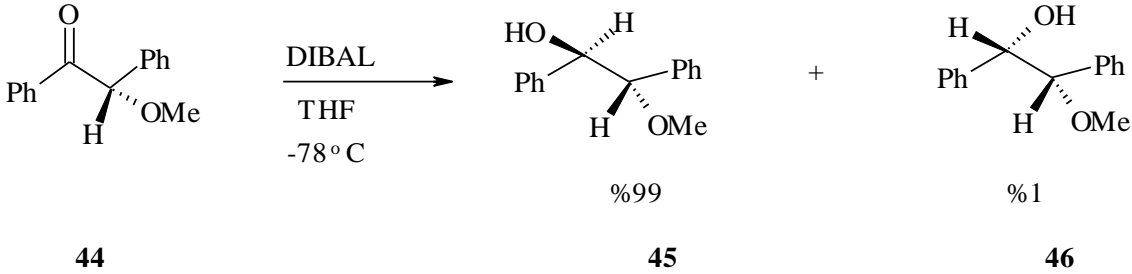
Bu reaksiyondaki seçicilik karbonil oksijeni ile AlH_3 arasında meydana gelen güçlü bir koordinasyondan dolayı olabilir. Daha sonra 1,2 indirgenmesi dört merkezli

bir geçiş hali üzerinden artık kolayca yürür. Açık ki 1,4 indirgenme için gereken altı merkezli geçiş halinin oluşması kolay değildir.

AlH_3 'ün bir dezavantajı LiAlH_4 ile AlCl_3 etkileştirilerek AlH_3 hazırlandığında genellikle karışık kloroalüminyum hidrürler ClAlH_2 ve Cl_2AlH oluşmasıdır.

2.2.7.3. Diizobütilalüminyum Hidrür(DIBAL)

Diizobütilalüminyum hidrür $\{[(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2]_2\text{AlH}, \text{DIBAL}\}$ güçlü bir indirgen olup esterlerin, laktonların ve nitrillerin indirgenmesinde yaygın olarak kullanılır. Aldehit ve ketonları başarıyla indirgeyerek örneğin **44** nolu bileşikte olduğu gibi yüksek diastereoseçicilik sağlar (Davies ve ark. 1989).



Şekil 2.8.

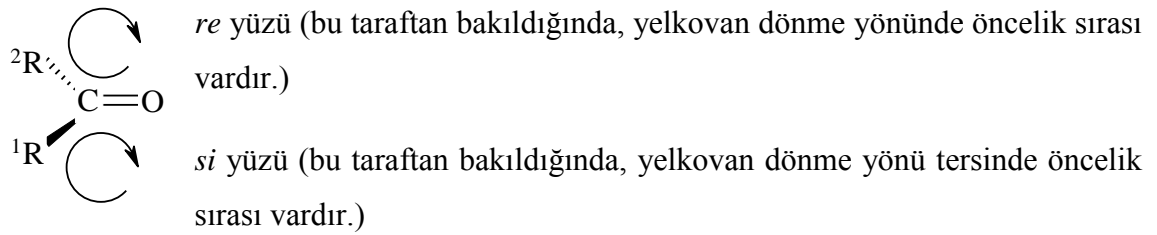
2.3. Karbonil Gruplarının Stereoseçimli İndirgenmeleri

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. NaBH_4 ve LiAlH_4 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

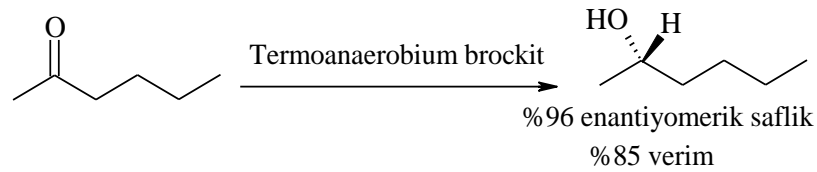
stereomerkezin oluşumu, tercihen ürünün bir diastereomerinin meydana gelmesine yol açar; bu durumda tepkimenin diastereoseçimli olduğu söylenebilir.)

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



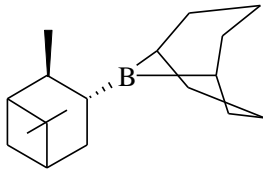
Bir karbonil grubunun *re* ve *si* yüzleri (burada Cahn-Ingold-Prelog öncelikliği $O > {}^1R > {}^2R$ şeklindedir).

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 biyokatalitik malzemelerdir (yüksek sıcaklıklarda gelişen bir bakteri). Sıcaklığa dayanıklı enzimlerin (ekstromozimler olarak adlandırılır) kullanılması, daha düşük sıcaklıklarda daha yüksek enantioseçimlilik elde edilmesine rağmen, yüksek sıcaklığın (bazı hallerde 100°C 'nin üzerinde) hız arttırıcı etkisiyle tepkimelerin daha hızlı tamamlanmasını sağlar.

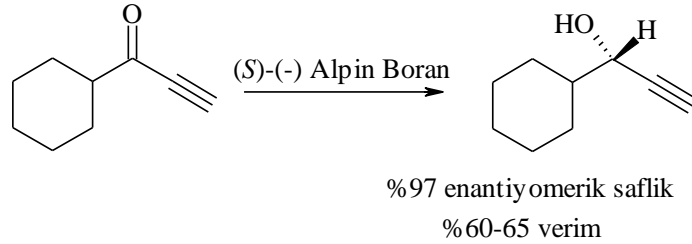


Karbonil gruplarının stereoseçimli indirgenmesi amacıyla, bazı kiral kimyasal reaktifler de geliştirilmiştir. Bunların çoğu, bir ya da daha fazla sayıda kiral organik ligant içeren standart alüminyum veya borhidrür indirgenlerin türevleridir. Örneğin, *S*-

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.

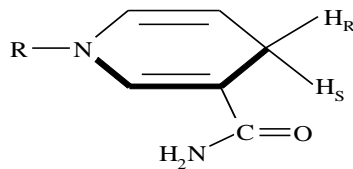


R-Alpin-Boran



Prokirallık

NADH tepkimelerinin stereokimyasının ikinci bir yönü, NADH'nin 4 nolu karbon atomuna bağlı bulunan iki hidrojenin de ilke olarak bir indirgeme sürecinde hidrür olarak aktarılmasıdır. Ancak verilen bir enzimatik tepkimede, NADH'nin C4 atomundan belli bir hidrür aktarılabilir. Hangi hidrürün aktarılacağı, tepkimeye katılan enzime bağlıdır ve bunu, stereokimyasal adlandırmayı genişleterek belirtebiliriz. NADH'nin C4'deki hidrojenleri prokiral olarak ifade edilir. Bunların her biri hidrojenen daha öncelikli bir grupta 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 (Solomons ve Fryhle 2002).



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

Genel olarak asimetrik sentez (i)kiral yardımcıları, (ii)kiral reaktifler ve (iii)kiral ligand ve katalizörlerin kullanımıyla gerçekleştirilebilir.

2.3.1. Kiral Yardımcılar

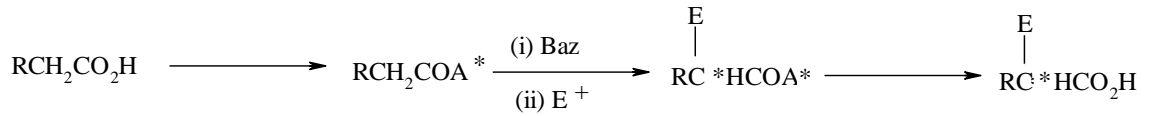
Bir kiral yardımcı; genellikle doğal olarak oluşan, reaktif bir moleküle bağlanan ve bir reaksiyonda yüzey seçiciliği sağlayan kiral bir moleküldür. Reaksiyon bittikten sonra bu yardımcı madde orijinal fonksiyonel grubu yeniden oluşturmak için uzaklaştırılmalıdır.

Bunun için 2 yaklaşım vardır:

(i)Kiral yardımcı, bir akiral substrata bağlanır

(ii)Kiral yardımcı, bir akiral reaktif ve katalizöre bağlanır.

Bu olayın genel sıralaması Şekil 2.9'da gösterilmiştir. Kiral başlangıç maddesi genellikle akiral bir karboksilik asittir, kiral yardımcı madde A* ile gösterilmiştir, E reaktiftir ve C* yeni stereojenik merkezdir.



Şekil 2.9.

İdeal bir kiral yardımcı maddenin 2 özelliği vardır:

(i)Yardımcı maddenin stereo kontrollü reaksiyondan önce kolayca bağlanmasını ve reaksiyondan sonra ise kolayca ayrılmasını sağlayan bir fonksiyonel grup

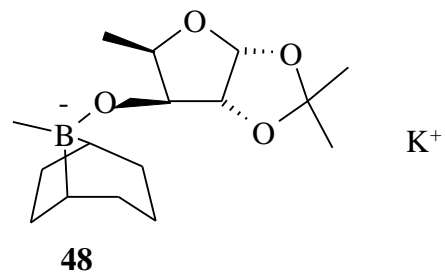
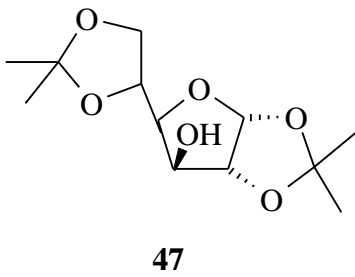
(ii)Sterik olarak yapının uygun olması

2.3.2. Kiral Reaktifler

Lityum alüminyum hidrür ya da sodyum borhidrür gibi reaktiflerle beraber asimetrik bir ketonun R¹COR² indirgenmesi, sekonder alkolün R¹R²CHOH rasemik bir karışımını verir. Fakat asimetrik bir reaktif kullanılması durumunda, beklenildiği gibi kiral bir ürünün enantiyomerikçe zengin bir formu meydana gelir.

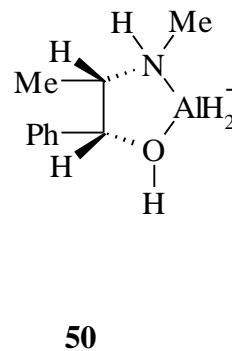
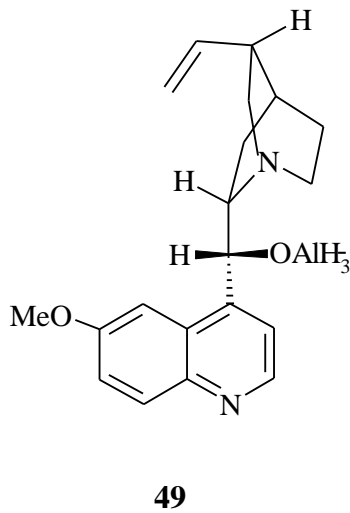
2.3.2.1. Modifiye Sodyum Borhidrür

N-dodesil-*N*, *N*-dimetilefedrin bromür gibi kiral yüzey aktif maddelerin sulu kiral misellerinde, asetofenonun NaBH₄ ile asimetric indirgenmesinde düşük ee bulundu(Zhang ve ark. 1992, Takeshita ve ark. 1992). Asimetric indirgenme reaktifi, **47** nolu bileşikte olduğu gibi serbest hidroksil gruplarını içeren monosakkarit türevlerinin sodyum borhidrür ile olan reaksiyonundan hazırlandı (Sharma ve Singh 1994). Benzer şekilde, kiral borhidrür **48**, bir ksiloz türevinin potasyum tuzu olarak hazırlandı (Cho ve Chun 1992).



2.3.2.2. Modifiye Lityum Alüminyum Hidrür

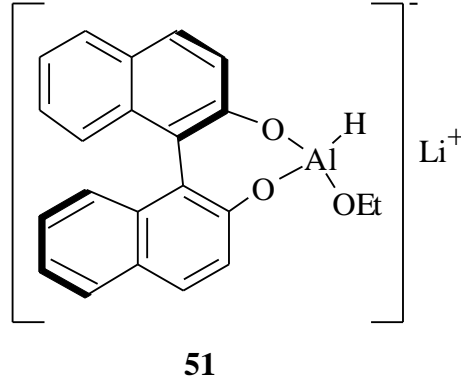
LiAlH₄'ün kiral modifikasyonu, mutlak stereokimyası bilinen (-)-kamfor gibi doğal bir ürün ile LiAlH₄'ün karışımından hazırlandı (Bothner-By 1951). Ancak, orta derecede stereoseçicilik gözlemlendi.



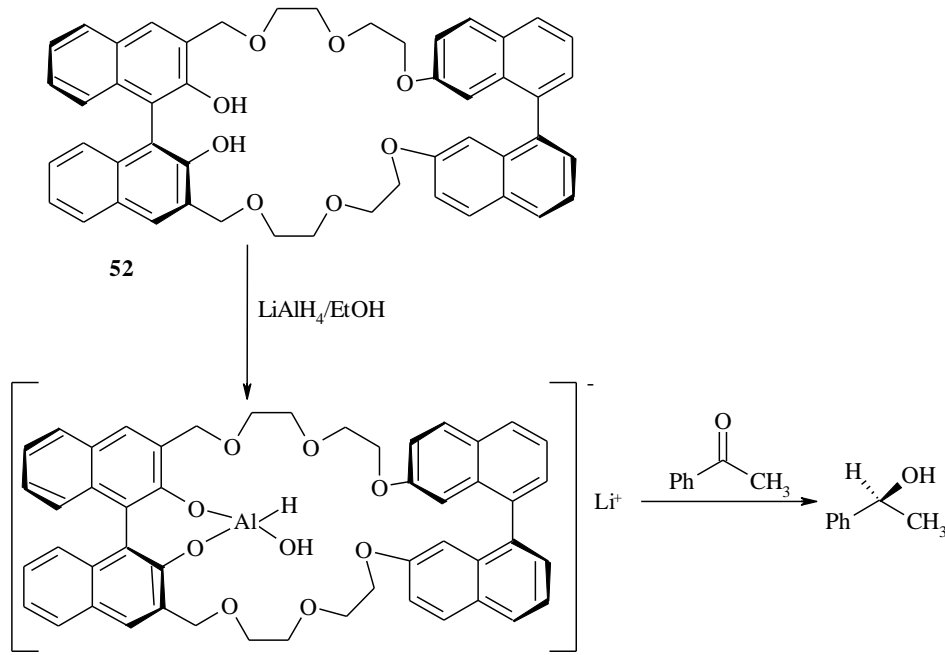
(-)-Quinin ve efedrin gibi birçok doğal ürün LiAlH_4 ile etkileştirilerek sırasıyla **49** ve **50** nolu kiral hidrür bileşikleri elde edildi. **49** ve **50** nolu bileşikler asetofenonu sırasıyla % 48, % 13 optik verimle (*R*)-2-feniletanole dönüştürmüştür.

Modifiye LiAlH_4 'ün diğer örnekleri, LiAlH_4 'ün (-)-(1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-anilinopinandiol ve (-)-(1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-10-*N*-metilanilinopinandiol ((-)- β -pinen'den hazırlanan) ile reaksiyonundan elde edildi ve her iki kompleksin indirgenme verimleri yüksek olmasına rağmen, enantiyomerik fazlalıkları düşük bulundu. (Yamamoto ve ark. 1991).

2,2'-dihidroksi-1,1'-binaftilden hazırlanan Binal-H'nin (**51**) asimetrik bir indirgenme ajanı olarak önemi iyi bilinmektedir (Noyori ve ark. 1984).

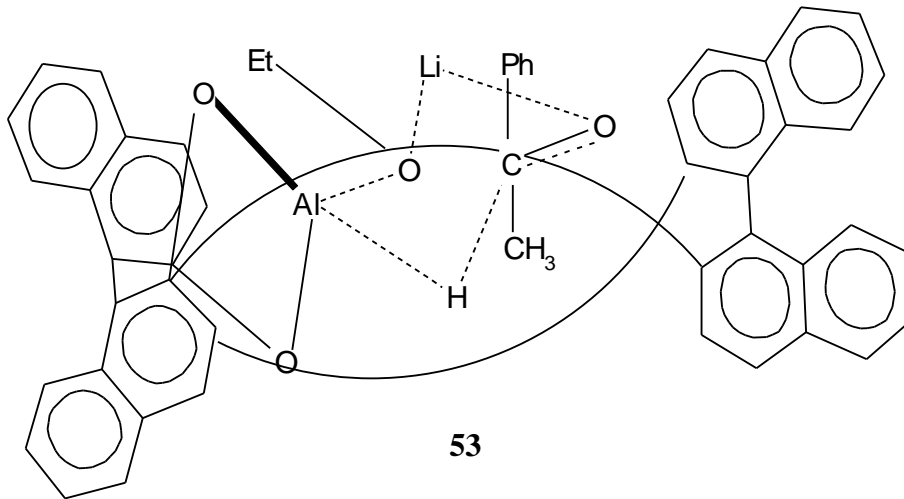


Taç şeklindeki 2,2'-dihidroksi-1,1'-binaftil türevi **52** nolu bileşik LiAlH_4 ile birlikte çeşitli prokiral ketonlar, enantiyoseçici indirgenmesinde kullanılmıştır (Şekil 2.10).

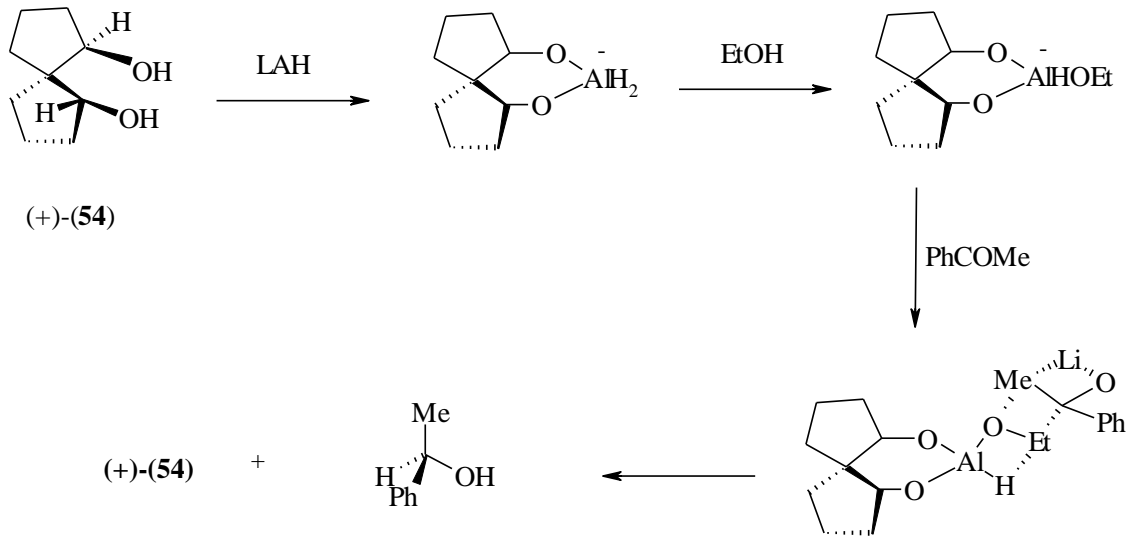


Şekil 2.10.

Şelatlanmış altı-üyelik geçiş halinin yapısı, oluşacak alkolün konfigürasyonunu belirler. Benzer şekilde bir BINAL analogu olan kiral 2,2'-dihidroksi-4,4',5,5',6,6'-hegzametoksibifenil **53** bileşiği birçok ketonun indirgenmesinde yaygın bir şekilde kullanılan asimetrik bir indirgenme reaktifidir (Rawson ve Meyers 1992).



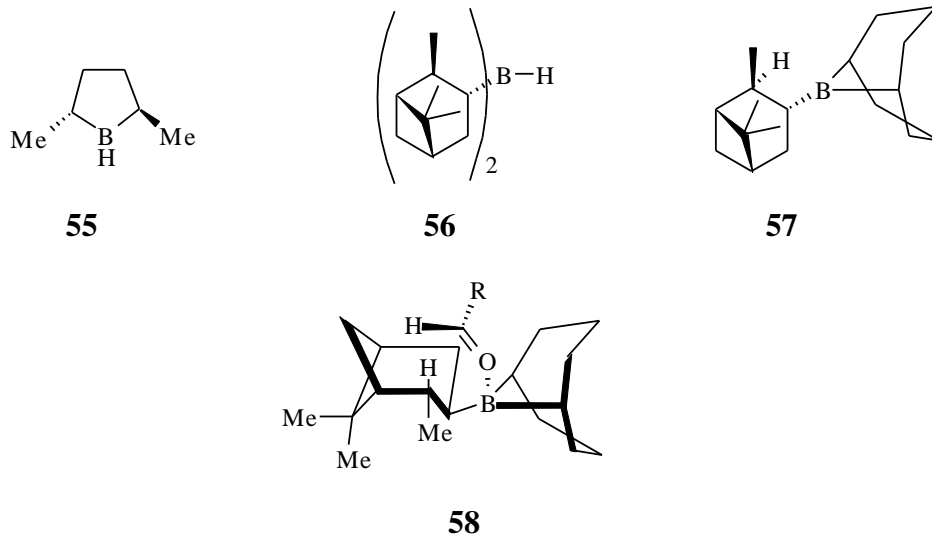
Altı-üyelik halkalı geçiş yapısı konformasyonel olarak rijid olan, *cis,cis*-spiro[4,4]-nonan -1,6-diol oluşturacak şekilde yönelmektedir. Fenil alkil ketonlar, **54** bileşiği ve LiAlH_4 kullanılarak oldukça enantiyoseçimli alkoller vermek üzere indirgenebilirler (Şekil 2.11).



Şekil 2.11.

2.3.2.3. Modifiye Boran

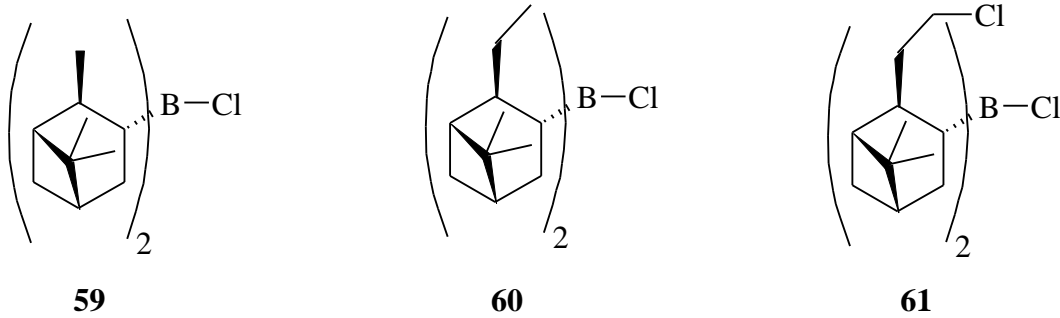
Karbonil bileşiklerin asimetrik indirgenmesi için çok sayıda kiral boran geliştirildi. (*R,R*)-2,5-dimetil borolan bunların basit bir örneğidir (**55**, Masamune reaktifi) (Imai ve ark. 1986). Bununla birlikte daha önce α -pinen ile diborandan elde edilen (-)-(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-diizopinokamfeilboran [(-)-(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-diisopinocampheylborane] (**56**), karbonil bileşiklerini stereoseçici indirgenmeyle ilgili alkollere dönüştürdü (Brown ve Zweifel 1961).



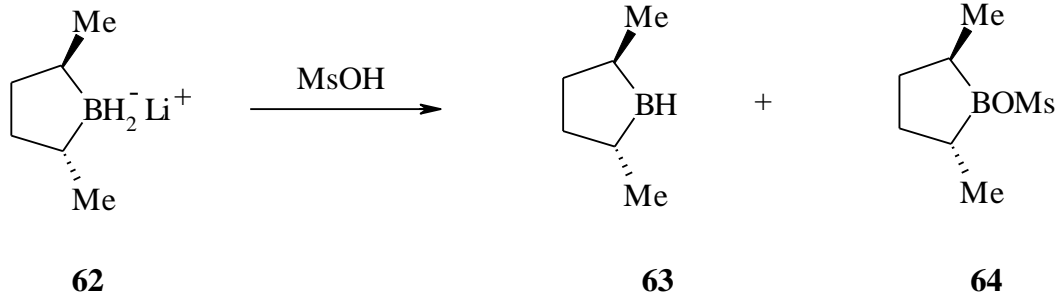
Trialkil boranların da karbonil bileşiklerini indirgediği, ancak farklı bir mekanizma üzerinden hidrür kaynağının B-H değil, C-H olduğu tespit edildi. α -Pinen

ile 9-bora bisiklo[4.4.1]nonan (**57**, B-Ipc veya Alpin Boran) etkileştirilerek Midland kompleksi (**58**) gibi kiral boranlar geliştirilmiş ve yüksek enantiyoseçicilikle aldehit ve ketonların asimetrik indirgenmesinde kullanılmıştır (Midland ve ark. 1978). Burada ki hidrür kaynağı tersiyer β -H'dir. Hidrür transferinin enantiyoseçiciliği karbonil bileşiği ile boran arasında oluşan ve sterik olarak tercih edilen **58** kompleksinin yönlendirmesinden kaynaklanıyor olduğu düşünülebilir. Bu komplekste ekvatoryal metil grubu ile karbonil substitüenti arasındaki sterik itme en aza inmiştir. Bu nedenle hidrür transferi seçici olarak aldehitin *re* yüzünden gerçekleşir.

57 nolu bileşik nispeten reaktif olmayan ketonlarda daha az etkindir. Ancak bu durum bor atomunun lewis asitliğini artırılarak telafi edilebilir. Böylelikle karbonil oksijeni ile bor atomu arasında daha güçlü bir koordinasyon meydana gelir. Bu durumun meydana geldiği örnekler arasında diizopinylcampheyl kloroboran (Ipc_2BCl , **59**) (Brown ve ark. 1988), 2-etil- diizopinylcampheyl kloroboran (Eap_2BCl , **60**) ve 2- β -kloroetil-diizopinylcampheyl kloroboran ($Cleap_2BCl$, **61**) vardır.



Fonksiyonelize olmayan ketonların indirgenmesinde kullanıldığında iyi bir verim sağlayan bir boran reaktif sistemi 2,5-dimetilborolanın (**62**) bir lityum tuzu, MsOH ile etkileştirilmesi sonucu **63** ve mesilat **64** karışımını oluşturmaktadır. 2,5-Dimetilborolanın (**62**) lityum tuzu, borhidrür (**62**) reaktifinin metansülfonik asit ile etkileştirilmesiyle hazırlanabilir (Şekil 2.12). Mesilatın bir katalitik lewis asidi olarak davrandığı bir taraftan karbonil grubunu aktive ederken diğer taraftan karbonil grubunun borana yaklaşmadaki seçiciliği sağladığı düşünülmektedir.

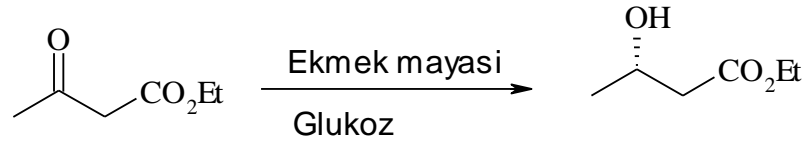


Şekil 2.12.

2.3.2.4. Enzimatik İndirgenmeler

Doğada asimetric indirgenmeler oldukça yaygın olup, genellikle enantiyoseçimlilik %100 civarındadır. Doğa, enzimleri kiral indirgen reaktifi olarak kullanır. İnsanlar da bu olasılık üzerinde çalışmaktan çekinmemiştir. Ancak, enzimler genellikle substrata karşı spesifik olduklarından enzimlerin genel amaçlı kullanımı sınırlıdır. Yine de çoklu enzim sistemleri kullanılarak bu sorunun üstesinden gelinmiştir.

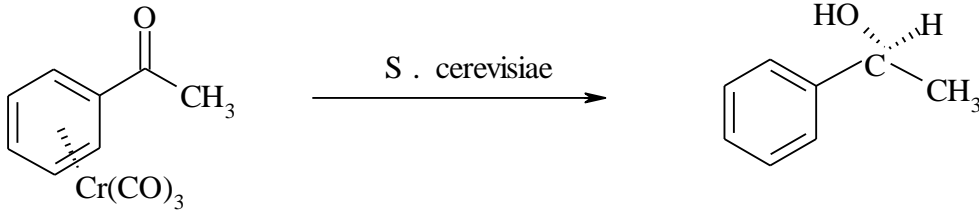
Ekmek mayası (*Saccharomyces cerevisiae*) ketonları indirgemedede iyi sonuç vermektedir. Özellikle keton bir β ester taşıdığında en yüksek enantiyoseçimlilik elde edilir.



Şekil 2.13.

Bu reaksiyonlar zahmetlidir ancak immobilize maya hücreleri kullanılırsa mayanın kararlılığı artar ve daha hızlı bir şekilde ürün elde edilir (Csuk ve Glanzer 1991, Nakamura ve ark. 1995).

Substratın ferrocene ya da Cr(CO)₆ gibi bir organometalik bileşik ile kompleksleştirilmesinden sonra ekmek mayası aracılığıyla, birçok ketonun indirgenmesinde başarılı sonuçlar alınmıştır.



Şekil 2.14.

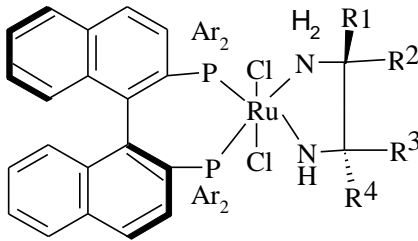
2.3.3. Kiral Katalizörler

2.3.3.1. Hidrojenasyon

Kiral bir katalizör kullanılması durumunda asimetrik indirgenme hidrojenasyonla sağlanabilir (Ohkuma ve ark. 2000). Heterojen sistemlerde bu durum geçiş metale koordine olabilen kiral bir bileşik kullanılarak gerçekleştirilebilir.

Bununla birlikte kiral homojen katalizörlerin de oldukça etkin olduğu bulunmuştur. Bu katalizörler tipik olarak trifenilfosfinin, kiral bir tersiyer fosfin, bis-, ya da tris-fosfin ile yer değiştirdiği modifiye Wilkinson katalizörüne dayanmaktadır. Noyori'nin araştırma grubu ketonların asimetrik hidrojenasyonu için etkin bir metot geliştirmek amacıyla bu kavramı kullanmıştır (Noyori ve Ohkuma 2001).

Bu grubun yaklaşımı genel yapısı aşağıda gösterildiği gibi olan bir dizi kiral katalizörün dizaynı amacıyla fosfin ligandı olarak BINAP'ın[2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftil] kullanılmasına dayanmaktadır.



(S)-BINAP/(S)-Diamin-Ru(II) katalizörü

(S)-BINAP: Ar= C₆H₅(S)-TolBINAP: Ar=4-MeC₆H₄(S)-XylBINAP: Ar=3,5-Me₂C₆H₃(S,S)-DPEN: R¹=R⁴=C₆H₅; R²=R³=H(S)-DAIPEN: R¹=R²=4-MeOC₆H₄; R³=H; R⁴=Me₂CH

65

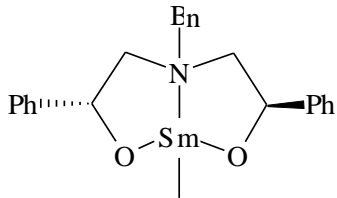
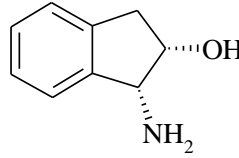
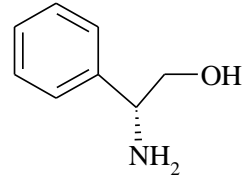
Yukarıda gösterilen BINAP/diamin Ru(II) kompleksleri, 2-propanol içerisinde *t*-BuOK ya da KOH ile bir çok aromatik, heteroaromatik ve olefinik ketonların enantiyoseçimli hidrojenasyonunu katalizler (Noyori ve Ohkuma 2001). Bu yönden

$\text{RuCl}_2(\text{xylBINAP})$ (DAIPEN) özellikle etkilidir. Örneğin asetofenon ve türevleri 2-feniletanole %99 ee ile kantitatif olarak indirgenmektedir (Ohkuma ve ark. 1998). Bu katalitik sistemin özellikle önemli bir avantajı, alkenlerin genellikle karbonil gruplarından daha reaktif olduğu normal katalitik hidrojenasyonun aksine; karbon-karbon çift bağı varlığında karbonil grubunu tercihli olarak doyurabilmesidir (Ohkuma ve ark. 1995). Doymamış ketonlar bu şekilde olefinik alkollere dönüştürülebilir.

2.3.3.2. Transfer Hidrojenasyon

Transfer hidrojenasyon *i*-PrOH içinde bir keton, $\text{Al}(\text{OPr}^i)_3$ ile etkileştirilerek alkole indirgendiği Meerwein-Ponndorf-Verley (MPW) türü indirgenmeleri içerir (Wilds 1947). Hidrojen çözücünden etkin bir şekilde transfer edilirken çözücü de propanon'a dönüşür.

Son yıllarda kiral ürün elde etmek üzere birçok MPW indirgenmesi yapılmıştır. Örneğin, $\text{Al}(\text{OPr}^i)_3$ yerine kiral bir samaryum katalizörü (**66**) kullanılarak asetofenon ve türevleri asimetrik olarak yüksek verim ve mükemmel ee'lerle indirgenmiştir (Evans ve ark. 1993).

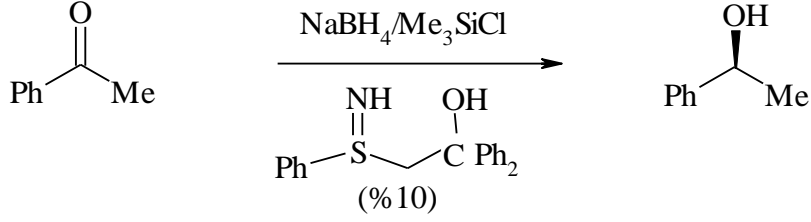
**66****67****68**

%1 mol oranında **67** ve **68** nolu kiral aminoalkoller, %0.25 mol oranında $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})]_2$ ve %2.5 mol oranında KOH içeren *i*-PrOH içinde gerçekleştirilen reaksiyon sonucu benzer bir etki gözlenmiştir (Wills ve ark. 2000).

2.3.3.3. Borhidrür İndirgenmeleri

Kiral bir β -hidroksi sülfoksimin katalizliğinde $\text{NaBH}_4/\text{Me}_3\text{SiCl}$ kullanılarak ketonların indirgenmesinde iyi verimler ve yüksek enantioseçicilikler elde edildi (Şekil 2.15) (Bolm ve ark. 1993). THF içinde aşırı Me_3SiCl kullanılarak yapılan

indirgenmede oluşan BH_3 -THF kompleksinin indirgen bir reaktif olarak davrandığı öne sürülmüştür (Şekil 2.16) (Giannis ve Sandhoff 1989).

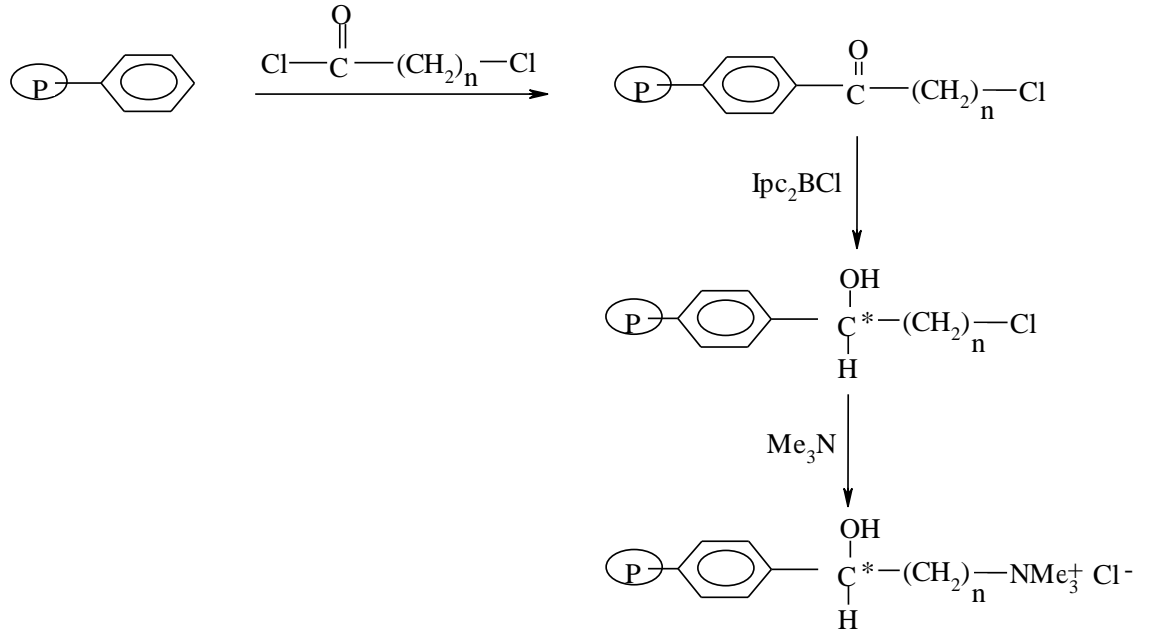


Şekil 2.15.



Şekil 2.16.

Daha yakın bir zamanda yapılan çalışmada kiral bir polimerik destek varlığında $NaBH_4$ kullanılarak yapılan indirgenmelerde asimetric dönüşüm gözlenmiştir. Polimer destekli katalizörler arasında quinin, efedrin ve cinchonine gibi kiral doğal ürünler (Jin ve ark. 1994), kiral kuarterner amonyum grupları (Adjidjonou ve Caze 1994) ve kiral amino alkoller (Adjidjonou ve Caze 1995) bulunmaktadır. Bu destekler Merrifield prosedürü (Merrifield 1985), stirenin modifikasyonu yoluyla, 4-vinilpiridin-divinilbenzen kopolimerlerinin modifikasyonu (Şekil 2.17) ya da fonksiyonel bir kiral monomere polimerleşmesi yoluyla sentezlenir. Merrifield sentezinde uygun amino alkolü kapling yapmak için Et_3N kullanıldığında elde edilen enantiyoseçicilik sezyum tuzu metodu kullanılarak elde edilen enantiyoseçicilikten çok daha azdır. Bu durum $NaBH_4$ ile birlikte bir iyon değiştirme reçinesi olarak davranan bir kuarterner amonyum tuzunun oluşmasından kaynaklanmaktadır (Adjidjonou ve Caze 1995). Stiren-divinilbenzen kopolimerlerinin modifikasyonu iyi sonuçlar verdi. Amino ile alkol grupları arasına bir ara parça konulduğunda daha da iyi sonuçlar elde edildi. Ancak en iyi sonuçlar kiral bir fonksiyonel monomerin polimerleşmesi ile sentezlenen destekler kullanıldığında elde edildi.



Şekil 2.17.

2.3.3.4. Corey-Bakshi-Shibata (CBS) İndirgenmesi

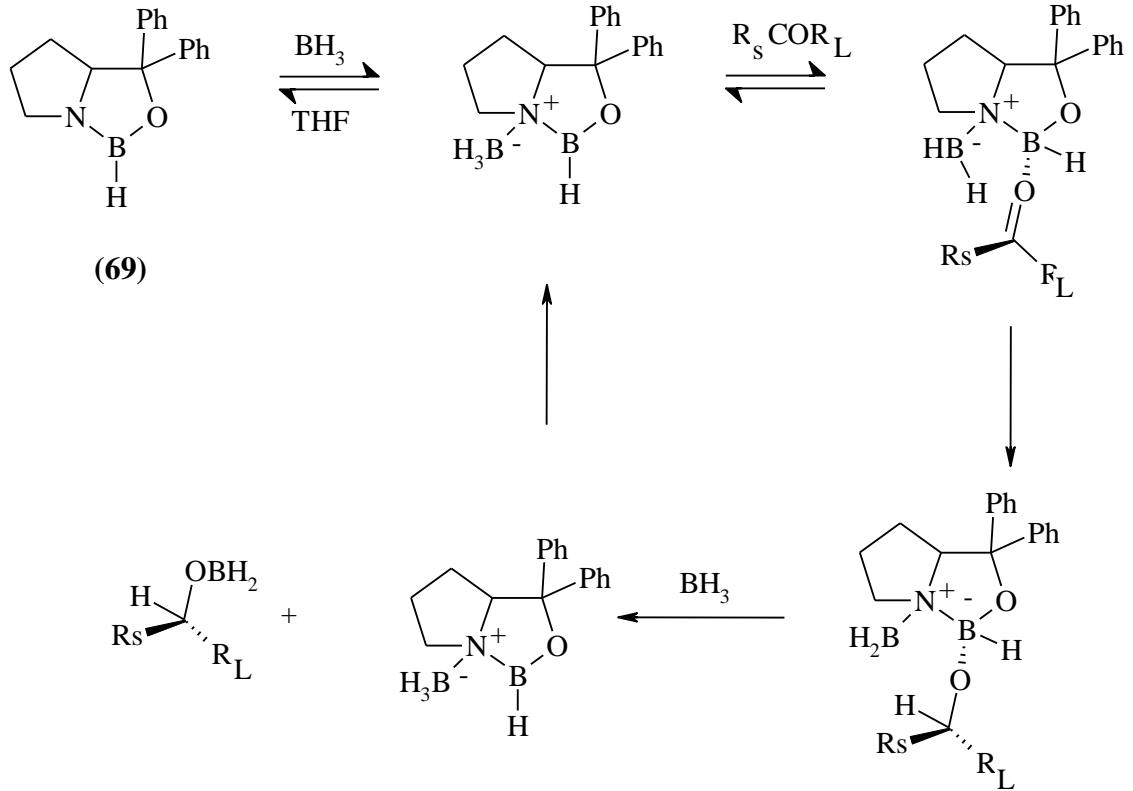
Daha önce verilen örnekler asimetrik keton indirgenmesinde kiral borolanların (örneğin Masamune reaktifi) kullanılmasını göstermiştir. Ancak, oxazaborolidin gibi kiral bir katalizör aracılığıyla B₂H₆ ya da katekolboran ile de benzer bir etki elde edilebilir (Singh 1992). Bu yaklaşım (Corey-Bakshi-Shibata indirgenmesi (Corey ve ark. 1987) olarak bilinmektedir) bilinen en etkili ve en başarılı asimetrik indirgenme sistemlerinden biridir.

1,3,2-oxazaborolidinlerin, örneğin **69** nolu bileşiğin asimetrik indirgenmelerde kullanılması ilk olarak Itsuno ve çalışma arkadaşları tarafından (Hirao ve ark. 1981) yapıldığı bildirildi ve o zamandan beri bir çok yeni katalizör ve metot geliştirildi (Wallbaum ve Martens 1992, Singh 1992). CBS indirgenmesi genellikle benzer sistemlerden üstündür örneğin; ketonların indirgenmesinde LiAlH₄ kullanılarak (+)-Me₂NCH₂CH(CMe₃)CH₂OH ve [HOCH₂CH(CMe₃)CH₂OH amino alkollerini efedrin ile kompleks yaptıklarında (+)-MeNHCH₂CH(CMe₃)CH₂OH ve borandan türetilen oxazaborolidin ile karşılaştırılırsa daha kötü sonuçlar elde edildiği görülür. Çünkü; (+)-MeNHCH₂CH(CMe₃)CH₂OH ve boran enantiyomerik saflığı çok daha yüksek olan bir indirgenme ürünü verir (Ma ve ark. 1994). Oxazaborolidinler kamfor (Tanaka ve ark. 1991), a-pinen (Masui ve Shioiri 1996), efedrin (Cho ve Chun 1992) ve doğal olarak

oluşan L- amino asitler (Mehler ve Martens 1993, Mehler ve Martens 1983) gibi kiral bileşiklerden elde edilir. D-amino asitler çok pahalı olduğundan indolin (Martens ve ark. 1992), aziridin (Willems ve ark. 1995) ve pirolidinin (Periasamy ve ark. 1995, Corey ve ark. 1987) yanında her iki konfigürasyondan elde edilebilen bazı kiral atık ürünler (Wallbaum ve Martens 1991, Wilken ve Martens 1996) gibi yapay bileşiklerin türevleri kullanıma sunulmuştur. İndirgeyici olarak boran –dimetil sülfür, katekolboran ya da boran-THF çözeltilisinin kullanılması da benzer sonuçlar sağlar (Wallbaum ve Martens 1992) ve çoğu durumda katalizör kolaylıkla geri kazanılabilir.

1,3,2-oxazaborolidinleri kullanarak karbonil bileşiklerinin indirgenmesi reaksiyonu için en yaygın olarak kabul edilen mekanizma Corey ve çalışma arkadaşları tarafından önerilmiştir (Şekil 2.18) (Corey ve ark. 1987). Ancak; başka bir grup tarafından bu mekanizmanın deneysel kanıtlarla çeliştiği bildirilmiştir (Jones ve ark. 1991).

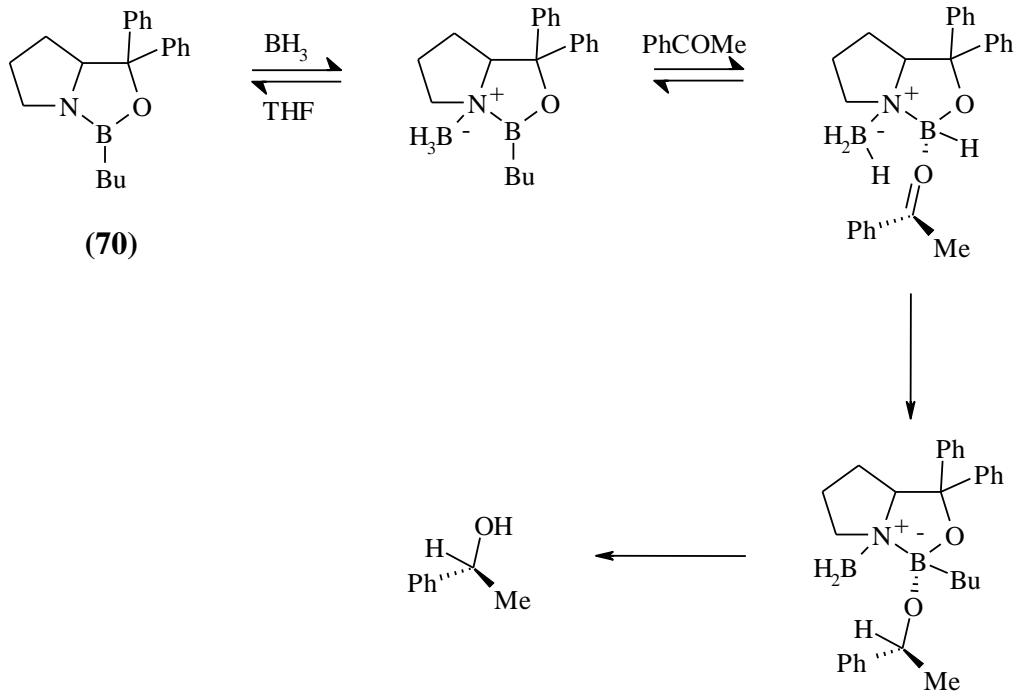
Bu mekanizmada katalizörün azot atomu BH_3 'e koordine olur ve onu bir hidrür kaynağı olarak aktive eder. Bunun diğer bir etkisi halkadaki bor atomunun lewis asitliğini artırarak asetofenonun karbonil oksijenine koordine olmasını kolaylaştırmasıdır. Bu durum karbonil grubunun nükleofilik atak için aktive olmasını sağlar. Kompleksin stereokimyası sterik etkiler tarafından kontrol edilir. Keton daha hacimli süstitüentin oxazaborolidin grubundan uzaklaşmasını sağlayacak bir konuma geçer. Daha sonra hidrür transferi altı-üyel bir geçiş hali oluşturur. Böylece oluşan alkol enantiyoseçimli olarak ortaya çıkar. Oxazaborolidin katkı maddesinin katalitik özelliklerinin mükemmel olmasının altında yatan neden iki reaktantı (BH_3 ve karbonil bileşiği) sterik olarak kalabalık bir çevrede birbirine yaklaştırması ve sonra stereokontrollü bir hidrür transferini sağlamasıdır.



Şekil 2.18.

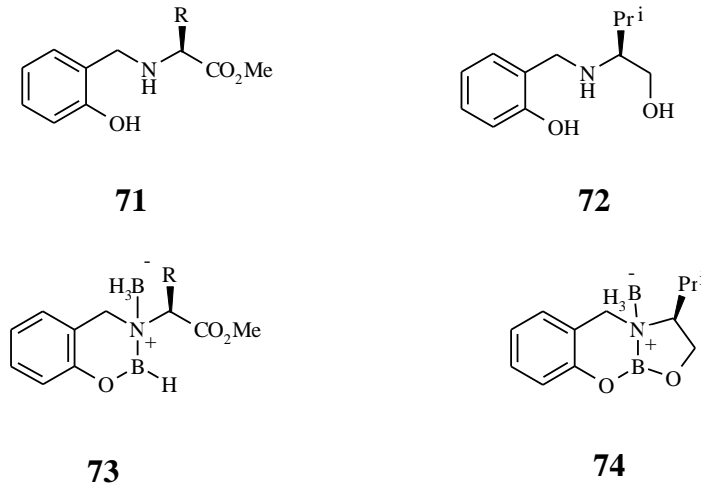
Çözücülerde çok az miktarda bile suyun bulunmasının enantiyoseçiciliği çok düşürdüğü bulunmuşsa da bunun nedeni henüz tamamlanmamıştır (Wallbaum ve Martens 1992, Jones ve ark. 1991). Buna karşılık stokiometrik miktarda trietilamin (Cai ve ark. 1993) ya da trifloroeterat (Periasamy ve ark. 1995) katılmasının bazı oxazaborolidin katalizli reaksiyonların enantiyoseçiciliğini artırdığı bulunmuştur.

Yukarıdaki örneklerin bir benzeri **70** nolu kiral oxazaborolidini stokiometrik miktarda BH_3 ile birlikte kullanılmasıyla aralarında aril ketonlar ve dialkil ketonların da olduğu birçok ketonun enantiyoseçimli olarak indirgeği bulunmuştur. Örneğin; asetofenon (*R*)-1-feniletanole indirgenir. Diğer taraftan, β -bütil sübstitüentinin varlığında enantiyoseçicilik artar.



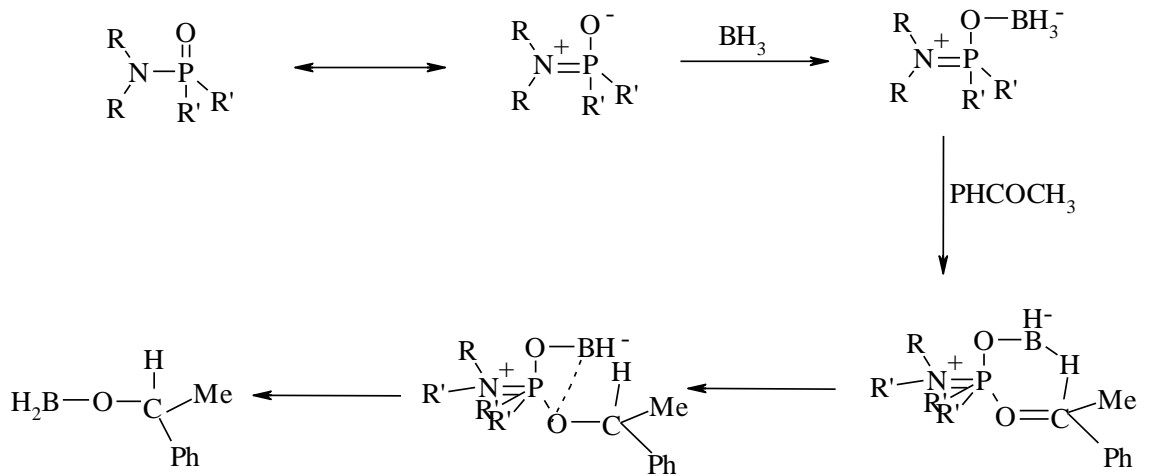
Şekil 2.19.

Narasimhan ve çalışma arkadaşları **71** ve **72** nolu kiral katalizörlerin prokiral ketonların boran ile asimetrik indirgenmesinde oldukça etkin olduğunu gösterdiler (Narasimhan ve ark. 2001).



Klasik amino alkol katalizörlerin aksine **71** nolu bileşikteki orto hidroksi grubu **73** nolu oxazaborolidini oluşturuyorken üç dişli bir ligant olan **72** nolu bileşik, **74** nolu bisiklik oxazaborolidinin oluşturulması amacıyla kullanılabilir. **72** nolu bileşik asetofenonu (*R*)-2-feniletanole % 95 verim ve % 90 ee ile indirger.

Birçok fosfinamit (Burns ve ark. 1994, Burns ve ark. 1993) ve oxafosfolidin oksit (Chiodi ve ark. 1996, Peper ve Martens 1996) oxazaborolidinlerin reaksiyonuna benzer şekilde boran indirgenmesini enantiyoseçimli olarak sağlamak amacıyla kullanılmıştır. Bu katalizörlerin aktiviteleri 'R₂NPO' sistemi düzlem olduğunda maksimuma ulaşır (Burns ve ark. 1994). Çünkü; bu durum elektron delokalizasyonunun azot atomundan P=O çift bağına doğru olmasını sağlar. Fosfinamit sistemine elektron verebilen ek sübstitüentler katalizörün etkinliğini artırır. Bu reaksiyonun mekanizması Şekil 2.20'de gösterilmiştir.



Şekil 2.20.

2.3.4. Siklodextrinler

Siklodextrinler, substrat ya da reaktifin kompleksleşebildiği kiral bir kavite sağladıklarından asimetrik sentezde oldukça önemlidirler. Enantiyoseçimli reaksiyonlar bu kadar bir asimetrik çevrede gerçekleşebiliyor olsa da gözlenen enantiyoseçicilikler genellikle düşüktür. Bu durum kavite içinde yönelmenin yanlış tarafa olmasıyla ya da tahmin edilenden daha çok hareketlilik olduğu varsayımıyla açıklanabilir (Deratani ve ark. 1995). Bu hareketlilik kristal kompleksler (Sakuraba ve ark. 1989) kullanılarak ya da kavite içine ikinci bir inert molekül konularak azaltılabilir (Deratani ve ark. 1995).

2.3.5. Boran ve Borhidrürle Yapılan Stereoseçimli Reaksiyonlar

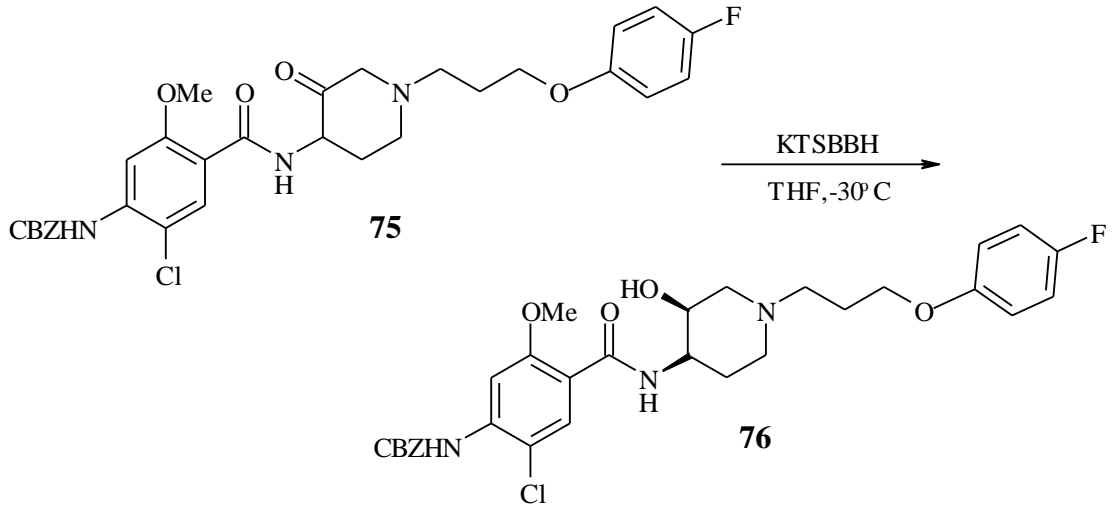
Boran ve borhidrür reaktifleri stereoseçimli reaksiyonların alanını kiral katalizörlere, kiral indirgen maddelere ve trialkil borhidrür indirgen maddelere doğru genişletmiştir.

2.3.5.1. Stereoseçimli Keton İndirgenmesi

Halkalı ketonların stereoseçimli indirgenmesi zor bir iş olsa da birçok ilaç ara ürünün sentezinde kritik önemdedir. Genellikle, süstitüe bir siklohegzanın spesifik bir siklohegzanol diastereomerine indirgenmesi gerekli olur. Siklohegzanonların indirgenmesinde alkali metal tri-*sec*-bütilborhidrür reaktifler yüksek verim ve mükemmel stereoseçicilik ihtiyacını karşılarlar. Nükleofilik hidrür reaktiflerin hacimli olması hidrürün temel olarak ketonun bir yüzüne katılmasını sağlar. Böylelikle oldukça seçici bir indirgenme gerçekleşir. Aşağıdaki örnekte gösterildiği gibi halkalı ketonların bu sterik engelli reaktifler tarafından stereoseçimli olarak indirgenmesi istenilen ara ürüne doğru izomeri sağlama yönünden birçok ilaç sentezinde kullanılmıştır.

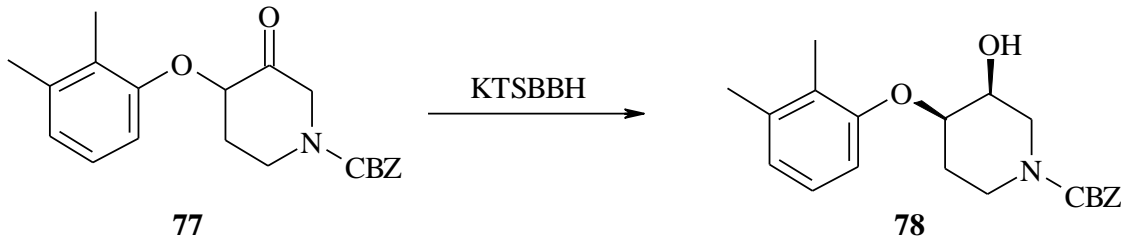
Alkali metal, trialkil borhidrür reaktifleri kullanırken bir şeye dikkat etmek gerekir: trialkil boranlar su ya da sulu baz tarafından hidrolizlenmezler bunun yerine organik fazda kalırlar. İndirgen maddeden açığa çıkan trialkil boran havayla temas etmeden önce yükseltgenmelidir yoksa; açık havada kendiliğinden yanar.

Potasyum tri-*sec*-bütilborhidrür (KTSBBH) Cisapride hidratin sentezinde **75** nolu α -amino ketonun stereoseçimli indirgenmesi tercih edilen reaktiftir (Şekil 2.21) (Lu ve ark. 1996). Bu indirgenme kantitatif ve stereoseçimli olarak istenilen bileşiği hidroksil ve amit gruplarının *cis* yönlenmesiyle oluşturur.



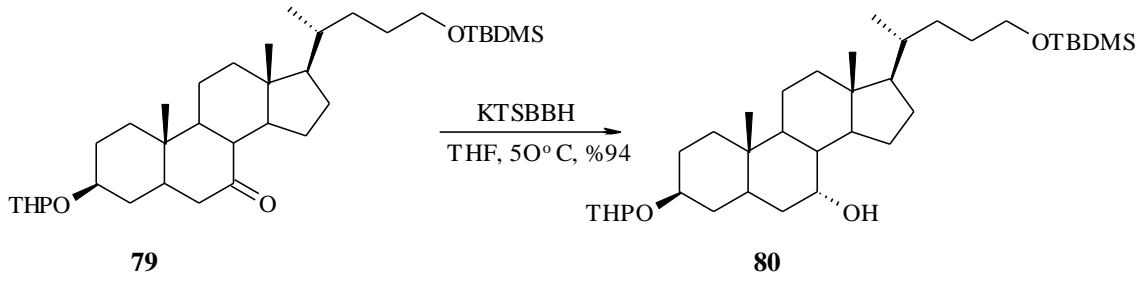
Şekil 2.21.

Ifoxetin sülfatın benzer bir yapısal özelliği **77** nolu α -oxo ketonun KTSBBH kullanılarak stereoseçimli olarak indirgenmesinde elde edilmiştir (Şekil 2.22). Ancak bu reaksiyonun verimi ve stereoseçiciliği ilgili patente verilmemiştir (Paioni 1979).



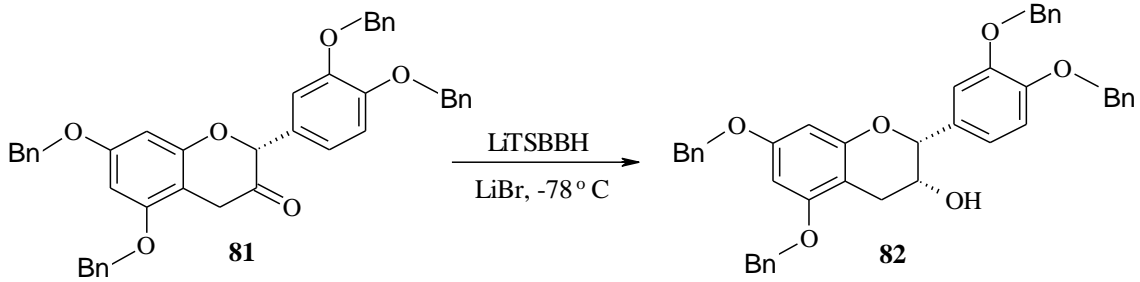
Şekil 2.22.

Bir antibiyotik olan Squalamin, *B*-halka siklohegzanonun **79** nolu stereoidal yapı üzerinde stereoseçimli olarak indirgenmesi elde edilir. Bu indirgenme KTSBBH kullanılarak yapılmış istenilen **80** nolu 7α -alkol %94 verimle elde edildi (Şekil 2.23) (Moriarty ve ark. 1994). Kinney ve çalışma arkadaşları yakın bir zamanda **79** nolu bileşik KTSBBH kullanılarak %96 verimle **80** nolu bileşiğe dönüştürdüklerini bildirdiler (Kinney ve ark. 1998).



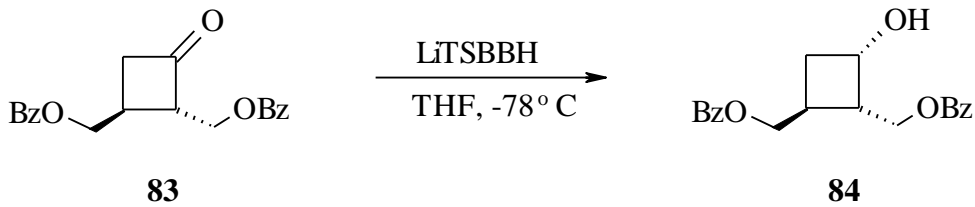
Şekil 2.23.

Süstitüe flavanone (**81**) keto grubunun lityum tri-*sec*-bütilborhidrür (LTSBBH) kullanılarak küçük ölçekte stereoseçimli indirgenmesi %70 verimle **82** nolu ürünü verdi (Şekil 2.24) (Romanczyk ve ark. 1999). Bu ara ürün klinik denemelerde saç güçlendirici olduğu bulunan Procyanidin B-2'yi hazırlamak için kullanılır.



Şekil 2.24

Sterik engelli borhidrür reaktifleri kullanılarak yapılan stereoseçimli siklohegzanon indirgenmesi dışında, siklobütanon da hacimli lityum trialkilborhidrür reaktifi kullanılarak başarıyla indirgenmiştir. Antiviral Cygalovir'in sentezi sırasında **83** nolu bileşiğin karbonil grubunun stereoseçimli olarak indirgenmesi saflaştırmadan sonra **84** nolu alkolü %80 verimle verdi (Şekil 2.25) (Bisacchi ve ark. 1995). Böylelikle multi-kilogram miktarlarda ilaç hazırlandı.



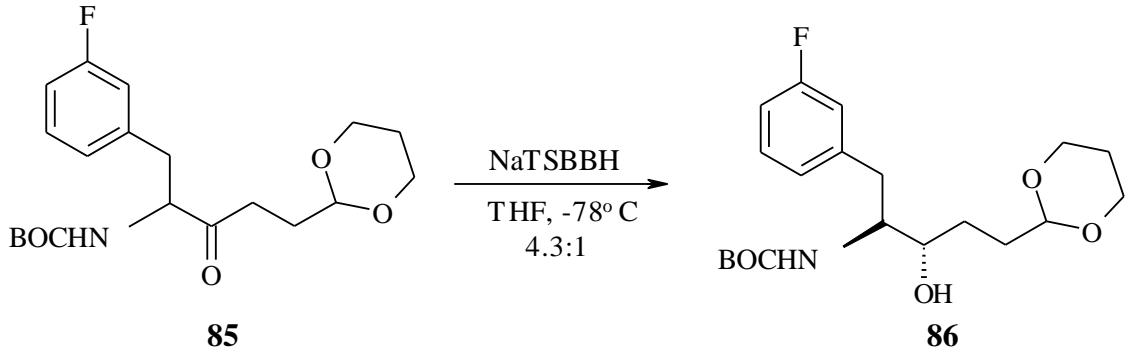
Şekil 2.25.

Asiklik ketonların istenilen diastereomere stereoseçimli olarak indirgenmesiyle birçok ilaç ara ürününün sentezinde önemlidir. Yine, alkali metal trialkilborhidrürler

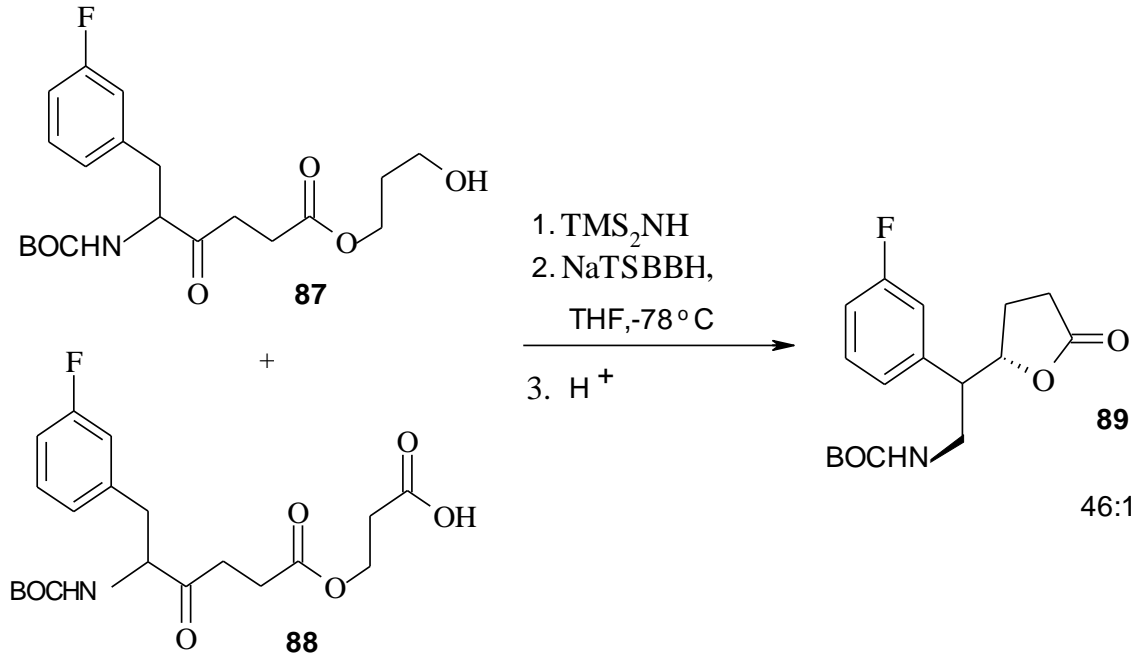
asiklik ketonların diastereoseçimli indirgenmesinde çok kullanılmaktadır. Örneğin, Urban'ın HIV ve kan basıncını kontrol eden bir ilacın sentezinde ara ürün olarak **85** nolu boc-korumalı amino ketonu stereoseçimli olarak indirgedi (Urban ve Jasys 2004). Kullanılan hidrür reaktifleri arasında sodyum tri-*sec*-bütilborhidrür (NaTSBBH) - 78⁰C'de en iyi seçiciliği sağladı (Şekil 2.26). Aslında sodyum borhidrür ve diizobütilalüminyumhidrür ile yapılan indirgenme zıt seçicilik sağladı (Çizelge 2.1'e bakınız).

Çizelge 2.1. Çeşitli Hidrür Ajanlarıyla Asiklik Ketonların Diastereoseçimli İndirgenmesi

İndirgeyici ajan	(<i>S,S</i>)'nin (<i>R,S</i>)'ye oranı
NaTSBBH	4.3:1
KTSBBH	2:1
LiTSBBH	1.3:1
NaBH ₄	1:3
(<i>izobütil</i>) ₂ AlH	1:3.4



Şekil 2.26

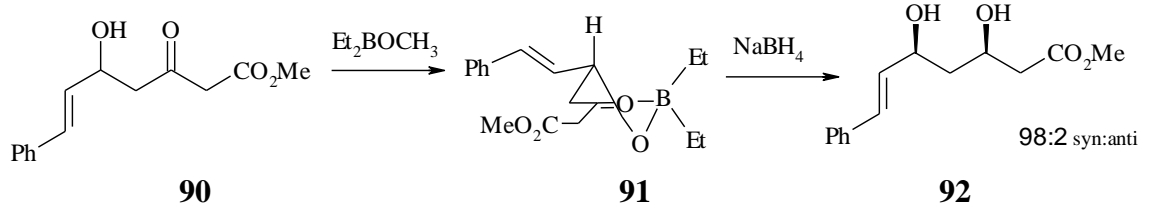


Şekil 2.27

2.3.5.2. β -Hidroksi Ketonun Diastereoseçimli İndirgenmesi

β -hidroksiketonların ilgili 1,3-*syn*-diollere diastereoseçimli indirgenmesi çok önemli bir sentetik dönüşümdür çünkü; bu şekilde compactin, macrolitler, statinler gibi biyolojik olarak aktif doğal ürünler elde edilebilir. β -hidroksiketonlardan 1,3-*syn*-dioller elde etmek için kullanılan sentetik metotlar arasında bir boran reaktifine kompleks yapan bir β -hidroksi ketonun sodyumborhidrür indirgenmesi keton indirgenmesinde yüksek seçicilik sağlamıştır.

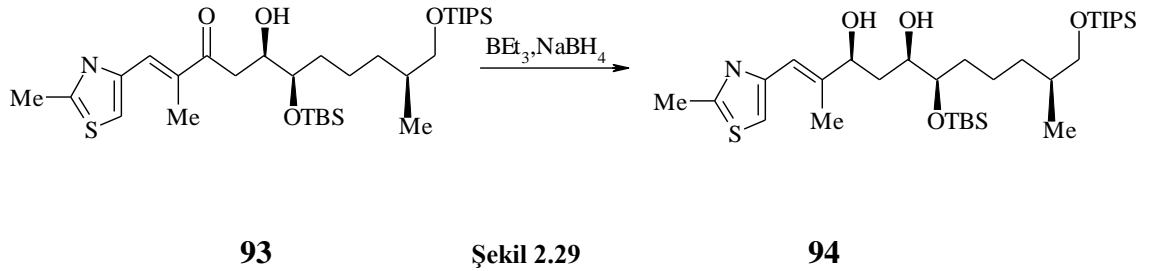
Önceki bir çalışmada Prasad ve diğerleri bir alkoksidialkilboran elde etmek için hava ya da diğer aktifleştiricilerin varlığında trialkilboranı kullandılar. Dialkilboran bir diastereoyönlendirici grup olarak davranarak substrat ile **91** nolu altı-üyel bor şelatını oluşturur (Şekil 2.28). Substrat alkol, boran reaktifindeki alkoksi grubunun yerine geçer ve keton da bora koordine olur. Bu durum ketonu aktive eder ve çift bağın polarlaşmasını sağlar. Daha sonra sodyum borhidrür altı-üyel halkanın sterik engeli az olan tarafına hidrür sağlayarak *syn*-diol'u yüksek verimle oluşturur.



Şekil 2.28.

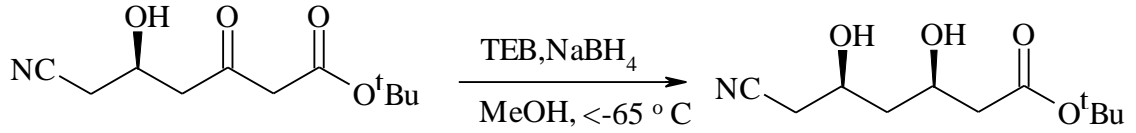
Son zamanlarda metoksidietilboran (MDEB) gibi alkoksialkilboranlar β -hidroksi ketonların ilgili 1,3-*syn*-diollere diastereoseçimli indirgenmesinde şelatlayıcı madde olarak başarıyla kullanılmıştır. Alkoksialkilboran metodu trietilborandan daha tutarlı sonuçlar sağlar. Ayrıca MDEB'nin trialkilboranlara göre pyrophorocity' nin daha düşük olması bu reaktifi büyük ölçekli uygulamalar için daha uygun yapmaktadır.

Bode ve Carreira trietilboran (TEB) kullanılarak MDEB oluşturulur. Böylelikle epothilone A ve B'nin sentezinde **94** nolu 1,3-*syn*-diol ara ürününü oluşturmak için aynı anda β -hidroksi ketonu indirgediler (Şekil 2.29) (Bode ve Carreira 2001). Bu reaksiyon metanolun TEB'yi MDEB'ye dönüştürmesini gerektirir. İlginçtir ki; aşırı TEB ya da MDEB metanol ile azeotropik olarak destile edildi. Azeotropik destilasyonun en büyük avantajı istenilen üründen boran yan ürününü tamamıyla uzaklaştırmasıdır.



Şekil 2.29

Nanninga ve çalışma arkadaşları Atorvastatin kalsiyum'un sentezinde Carreira'ya benzer şekilde bir strateji kullanarak **96** nolu 1,3-*syn*-diol ara ürünü elde ettiler (Şekil 2.30) (Roth ve Warner-Lambert 1993). TEB'yi aktive etmek için asetik asit ve metanol karışımı kullandılar. **95** nolu β -hidroksiketoneun alkilboran varlığında NaBH_4 ile indirgenmesi -65 ile -75°C arasında gerçekleştirildi. Boran artığını tamamen uzaklaştırılması için metanol ve asetik asit kullanılarak azeotropik destilasyon yapıldı.

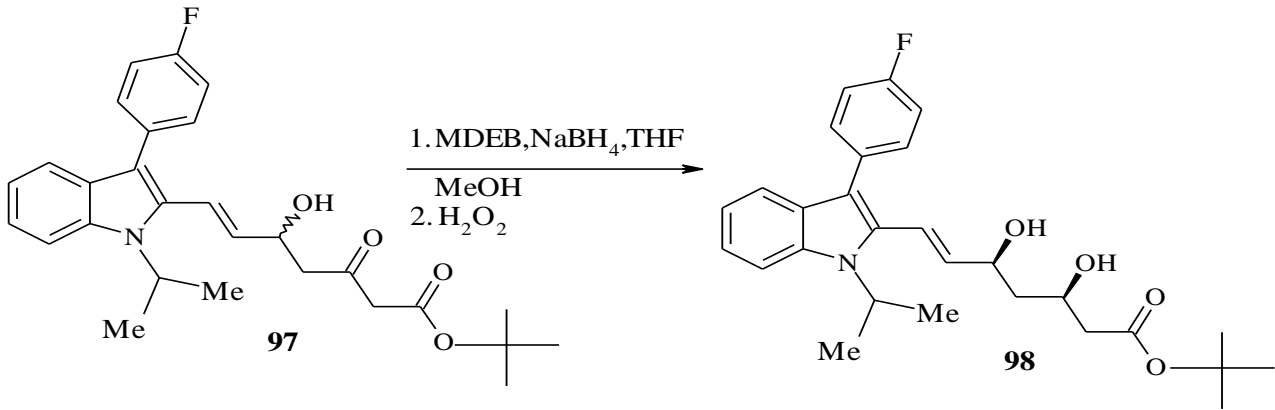


95

Şekil 2.30

96

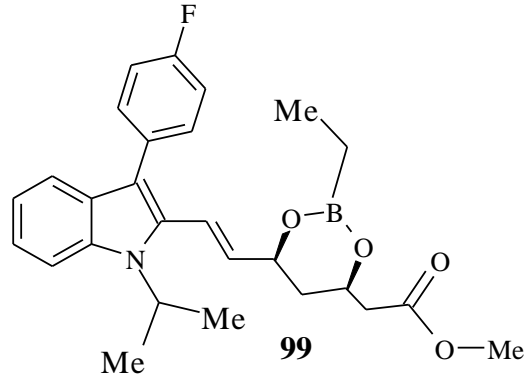
Repic ve çalışma arkadaşları **97** nolu β -hidroksiketonu indirgemek için MDEB ve NaBH_4 kullanmanın 1,3-*syn*-diol ara ürünü elde etmede TEB'den daha uygun bir kombinasyon olduğunu buldular (Kathawala 1988). MDEB kullanarak β -hidroksiketonların *syn*-diollere indirgenmesi yüksek stereoseçicilikle (%99) gerçekleştirildi (Şekil 2.31).



Şekil 2.31.

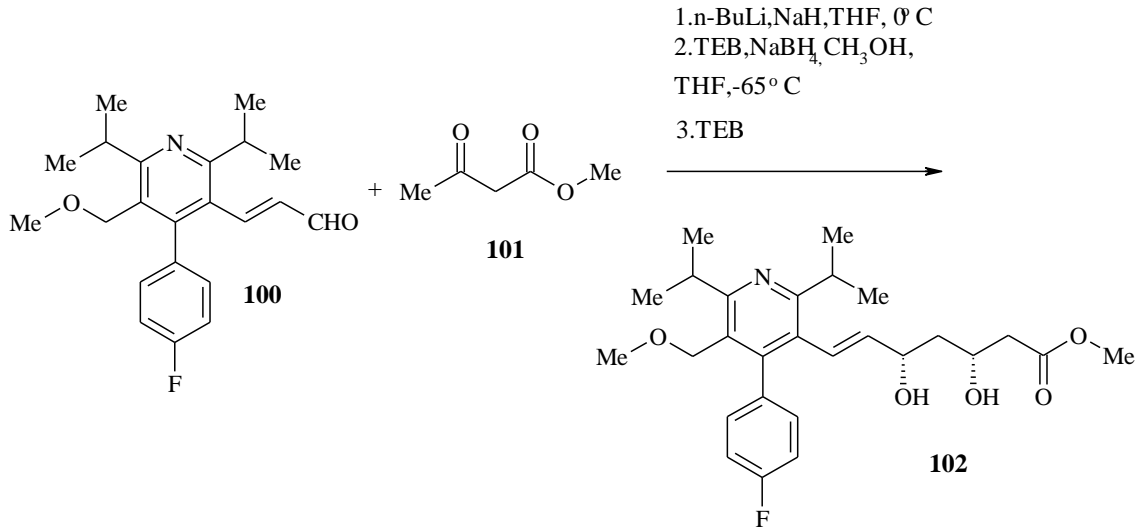
Dietilmetoksiboranın miktarı başarıyla 0.5 ekivalente kadar azaltıldı. Ancak; MDEB'nin daha düşük seviyelerinde seçicilik azaldı. Açıktır ki bu reaksiyon otokatalitiktir. Çünkü; metanol ürünün yerine geçerek dietilmetoksiboranı yeniden üretir buda başka bir molekülü aktive edebilir.

İndirgenmeden sonraki ara ürünlerden biri **99** nolu boronattır. Bu boronat çok yavaş metanolize olduğundan istenilen diol ürününde yüksek bir boran kalıntısına neden olmaktadır.



Repic ve çalışma arkadaşları boru uzaklaştırmak için çoklu azeotropik destilasyonlar yapmak yerine hidrojenperoksit kullanarak yükseltgeyici bir çalışma yaptılar. Ürünün temiz olarak izole edilebilmesi için dietilmetoksiboran ve diğer boran ara ürünlerinin yükseltgenmesi gerekiyordu.

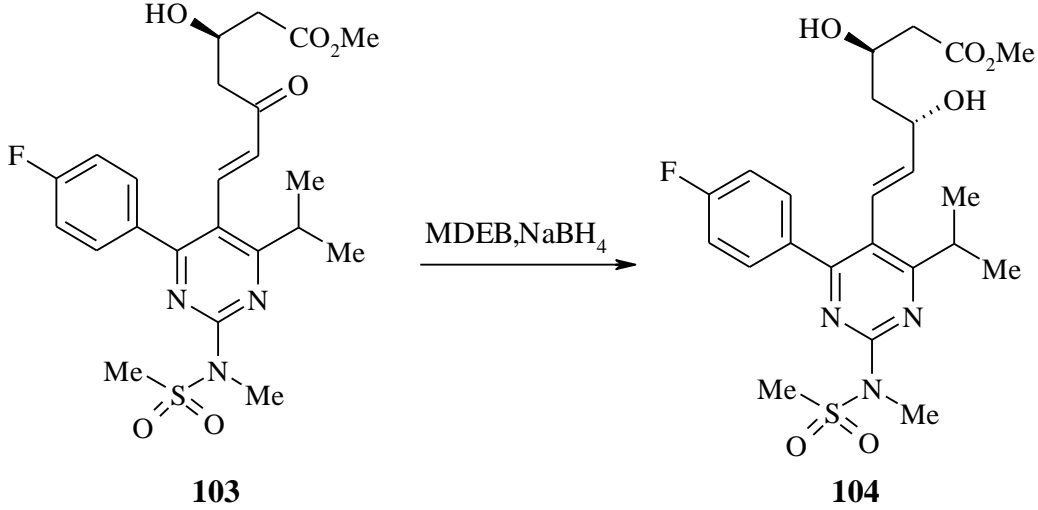
Angerbauer ve çalışma arkadaşları, Cerivastatin sodyumun sentezi sırasında NaBH_4 eklenmeden önce reaksiyon ortamına 5 dakika hava geçirerek TEB'i aktive ettiler (Şekil 2.32) (Angerbauer ve ark. 1991).



Şekil 2.32

%79 verimle ürünü izole etmenin yanında bu prosedürün en büyük avantajı alkoksidietilboran ara ürünlerinin oluşmasını sağlamaktır. İndirgenmenin seçiciliği alkoksidialkilboranın yeterince oluşmasına bağlıydı. Böylece borhidrür şelatlanmamış β -hidroksiketonu indirgemedi.

Hirai ve çalışma arkadaşları Rosuvastatin kalsiyum elde etmek için MDEB/NaBH₄ yöntemini kullandılar (Hirai ve ark. 1993). **104** nolu *syn*-diol %85 verimle izole edildi.



Şekil 2.33.

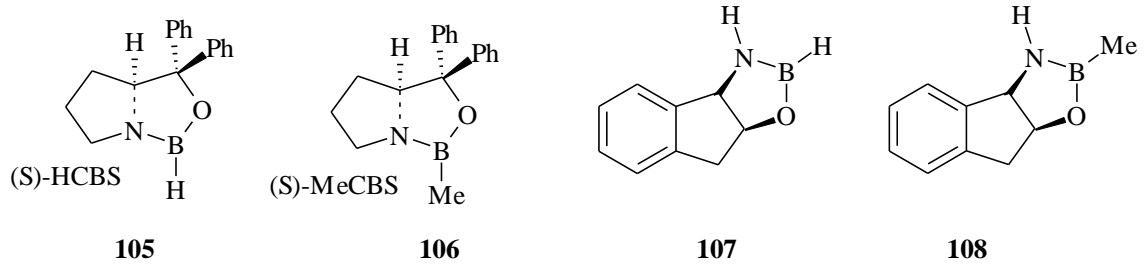
2.3.5.3. Enantiyoseçimli Keton İndirgenmesi

Enantiyomerce saf ilaçların önemi oldukça seçici ve yüksek verimli indirgenme işlemlerine olan ihtiyacı artırmıştır. Karbon-oksijen çift bağının asimetrik indirgenmesi kiral sekonder alkollerin sentezi için kritik önemdedir. İki-kiral bor bileşikler sınıfı ketonların enantiyoseçimli indirgenmesindeki gelişmelere katkı yapmıştır: kiral oxazaborolidin katalizörleri ve diizopinokamfeilkloroboran (Ipc)₂BCl bu kiral bileşikler ilaç adayı olarak endüstriyel ölçekte kiral ara ürünlerin üretilmesinde kullanılmaktadır.

Kiral oxazaborolidin katalizörleri kullanarak yapılan asimetrik indirgenme sekonder alkollerin yüksek enantiyomerik fazlalıkla sentezlenmesi için mükemmel bir araçtır (Corey ve Helal 1998). Reaksiyon koşullarının ılımlı, enantiyoseçiciliğin ve verimin yüksek olmasından dolayı kiral oxazaborolidin bileşikleriyle, prokiral ketonların enantiyoseçimli boran indirgenmesi; enzimatik ve geçiş metal katalizli hidrojenasyon reaksiyonlarıyla yarışmaktadır. Bu indirgenme oldukça basit ve etkindir. Bu nedenle, oxazaborolidin katalizli enantiyoseçimli keton indirgenmelerinin endüstriyel üretimi uygundur.

Kiral katalizörlerin oxazaborolidin sınıfı kiral aminoalkoller ve bir boran kompleksi, borik asit ya da boroksinlerden elde edilir. **105** nolu HCBS katalizörü boran komplekslerinden hazırlanmış ve reaksiyon ortamında kullanılmışsa da oluşan aktif katalizörün gerçek miktarı genellikle belli değildir. α - α -difenilpirolidinmethanol (DPP) boran katılması ana ürün olarak iki ekivalent DPP içeren bir aminoborat oluşturur (Salunkhe ve Burkhardt 1997, Mathre ve ark. 1993). Ancak bu bileşik bir asimetrik indirgenme katalizörü olarak aktif değildir.

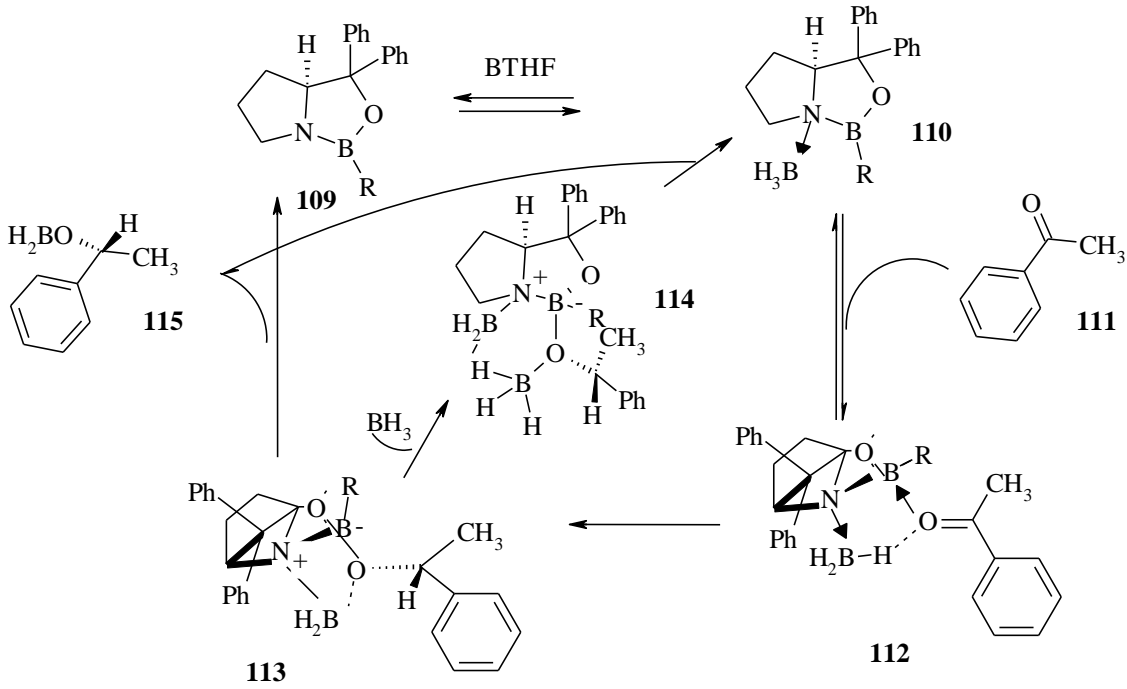
Oxazaborolidin katalizörlerinin sentezi ve kullanımıyla ilgili birçok patent bulunmaktadır (Corey 1990). Ticari olarak bulunan aminoalkollerden elde edilen bazı oxazaborolidinler aşağıda gösterilmiştir.



Keton indirgenmesi için optimum bir oxazaborolidin katalizörü bulmak için birçok aminoalkol çalışılmışsa da ticari olarak bulunan Corey katalizörü *S*-ya da *R*-MeCBS (**106** ya da *R* izomeri) hala tercih edilen bir reaktiftir.

İndirgenmenin stereokimyasının tam olarak kontrolü halkalı bir geçiş üzerinden yapılır. Bu geçiş halinde oxazaborolidin, ketonu, lewis asidi bor üzerinden tutarken boran ise katalizörün aminine yakın bir yerde tutar (Şekil 2.33) (Corey 1990, Jones ve ark. 1993). Bu indirgenmenin enantioseçiciliği oxazaborolidin yapısına, substrat yapısına ve indirgenme sıcaklığına bağlıdır. Oxazaborolidin katalizli indirgenmenin enantioseçiciliği karbonilin yanındaki grup farklı olduğunda ya da bir grup aromatik halka olduğunda en yüksek olur. Aromatik süstitüe ketonlar ve sterik farklılıkları yüksek olan bileşikler genellikle enantioseçiciliği tahmin edilebilen reaksiyonlar verirler. Bor üzerindeki süstitüentin (H, Me, Ph, Bu, vb.) doğası gözlenen selektiviteye az etkir. Genellikle %2-10 mol oxazaborolidin katalizör boran

tetrahidrofuran (BTHF), boran dimetilsülfür (DMSB) ya da *N,N*-dietilanilinboran (DEANB) gibi boran kaynaklarıyla birlikte kullanılır. Keton genellikle katalizör ve boran karışımına yavaşça eklenir. Boran ve ketonun aynı anda eklenmesi enantiyoseçiciliği artırır.

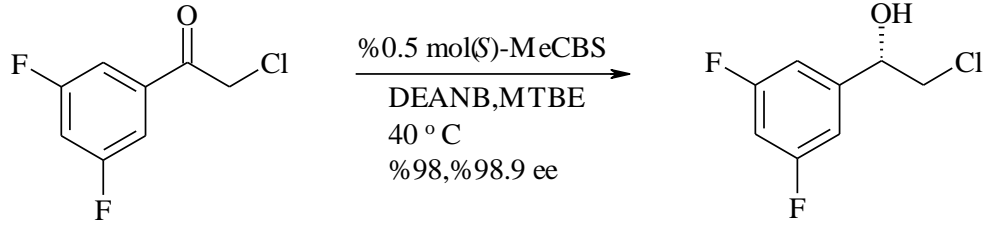


Şekil 2.34.

Borhidrürün ticari BTHF bileşiğinde kararlaştırıcı olarak bulunması oxazaborolidin katalizörlü indirgenmelerin enantiyoseçiciliğini azaltır (Nettles ve ark. 2002). Borhidrür keton indirgenmeleri için seçici olmayan yarışmalı bir katalizördür (Jockel ve Schmidt 1997). Bu nedenle BTHF kullanırken yüksek enantiyoseçicilik elde etmek için BH_3 'ün asidik bir bileşikle deaktivasyonu gereklidir.

Aromatik halka üzerinde özellikle elektron çekici süstituentler bulunduğu anda asetofenon türevlerinin indirgenmesinde çok yüksek enantiyoseçicilik ve verim elde edilebilir. Örneğin Chung ve çalışma arkadaşları bir ilaç sentezinde kolaylıkla bulunabilen **116** nolu 2,4-difloro-2'-kloroasetofenonu enantiyoseçimli olarak indirgediler (Şekil 2.35) (Chung ve ark. 2005). (*S*)-MeCBS katalizli indirgenme $40^{\circ}C$ 'de boran kaynağı olarak DEANB kullanılarak optimize edildi. Yüksek enantiyoseçicilik elde etmek için ketonun yavaşça ilave edilmesi de önemlidir. %0.5

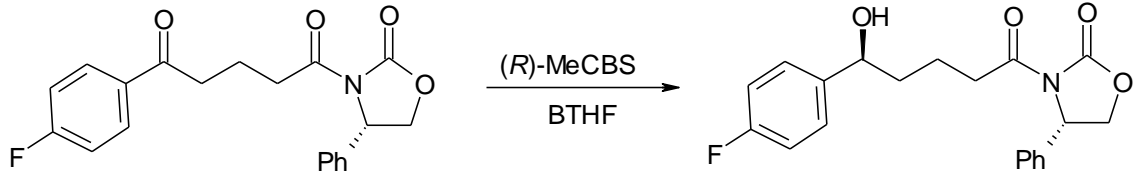
mol (*S*)-MeCBS ve 10 saatlik bir keton eklenme süresi kullanılarak **117** nolu kiral alkol %98 verim ve %98.9 ee ile elde edildi.

**116**

Şekil 2.35.

117

Ezetimbe'nin sentezinde aromatik ketonu istenilen kiral alkole indirmek için birçok metot kullanılmıştır. Wu ve çalışma arkadaşları başlangıçta boran kaynağı olarak DMSB'yi alarak (*R*)-MeCBS gram ölçeğinde kullandılar (Wu ve ark. 1999). Ancak, dimetilsülfürün kokusundan dolayı daha yüksek ölçeklerde boran kaynağı olarak BTHF seçildi. Ne yazık ki BTHF/*R*-MeCBS çözeltisine substrat katıldığında amit karbonil bağının aşırı indirgenmesi gerçekleşti (Şekil 2.36) (Thiruvengadam ve ark. 2002). Katılma şeklini tersine döndürerek regioseçicilik konusunun üstesinden gelindi. Küçük ölçekte %1'den az aşırı indirgenmiş yan ürün yanında yüksek bir diastereoseçicilikle (97:3) istenilen kiral alkol elde edildi.

**118**

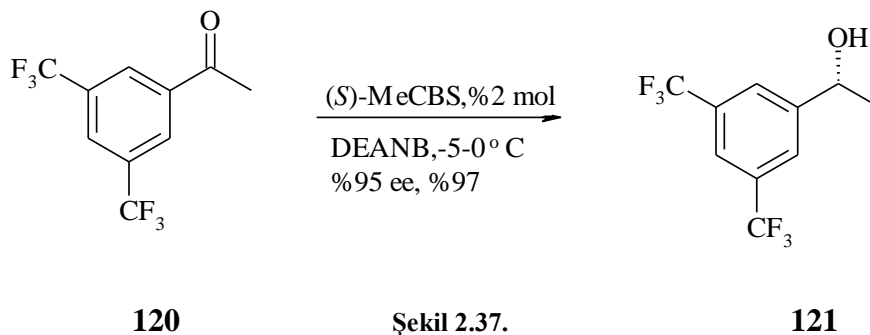
Şekil 2.36.

119

Bu oxazaborolidin katalizörlü indirgenme daha sonra (*R*)-MeCBS katalizörü varlığında BTHF indirgeyici madde olarak kullanılarak 15-50 kg keton ile yapıldı. Reaksiyon sıcaklığı 23-28⁰C olduğunda ve BTHF kompleksi keton ve katalizör karışımına yavaşça eklendiğinde en iyi sonuçlar elde edildi. Metanoliz ve reaksiyon karışımının değiştirilmesinden sonra **119** nolu ürün %97-100 verim ve %93-95'de diastereoseçicilikle elde edildi.

Brands ve çalışma arkadaşları Aprepitant'ın sentezinde (Şekil 2.37) **120** nolu bis-triflorometilasetofenon ara ürününün oxazaborolidin katalizli boran indirgenmesini

katalitik asimetric transfer hidrojenasyon ile karşılaştırdılar (Brands ve ark. 2003). (*S*)-MeCBS (%2 mol) katalizli ketonun DEANB indirgenmesinde transfer hidrojenasyona göre daha yüksek verim ve enantiyoseçicilik elde edildi. Transfer hidrojenasyonun verimi %92 ve ee değeri %91 iken, bu reaksiyonun verimi %97 ve ee değeri %95 olarak bulundu. Bu reaksiyon aynı zamanda kilogram boyutunda da yapıldı.

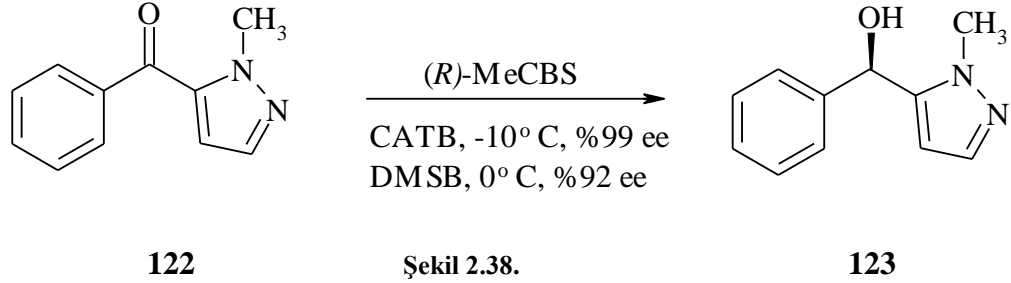


Amin fonksiyonlu ketonların asimetric indirgenmesinde bir ekivalent boran, aminle kompleks oluşturur ve genellikle indirgenme için boran kalmaz. Bu nedenle fazladan boran reaktifi gerekli olur. Duquette ve çalışma arkadaşları 3-asetilpiridinden kilogram miktarlarında bir aminoalkol elde ettiler (Duquette ve ark. 2003). İstenilen kiral aminoalkol 3-asetilpiridin DMSB ile oxazaborolidin katalizli indirgenmesiyle elde edildi. Piridin azotuna bir BH_3 'ün kompleksleşmesinden dolayı iki ekivalent boran gerekiyordu. Metil borat ile (*R*)-difenilprolinol 25°C 'de bir saat karıştırılarak kiral katalizör hazırlandı. Matos ve Burkhardt (Matos ve Burkhardt 2006) ^{11}B NMR ile bu koşullarda bir metoksi grubunun difenilprolinolün alkolüyle yer değiştirdiğini ancak, oxazaborolidin değil HSBC olduğunu iddia ettiler.

Duquette ve çalışma arkadaşları keton hızlı ilave edildiğinde enantiyoseçiciliğin düşük olduğunu ancak, keton yavaş ilave edildiğinde ve reaksiyon 44°C 'de gerçekleştirildiğinde enantiyoseçiciliğin arttığını buldular. Yüksek sıcaklıkta enantiyoseçiciliğin yüksek bulunması gerçek katalizörün HSBC olduğunu destekliyor. 11 saatte 1.5 kg keton ilavesiyle yüksek verim ve %96 ee elde ettiler. İndirgenmenin yavaş olmasının nedeni olarak kloro sübstitüentinin elektron çekici etkisi nedeniyle aktif katalizörün dönüşümünün yavaşladığını iddia ettiler.

Cizolirtine sitrat sentezindeki bir ara ürün eldesi için 122 nolu fenil pyrazol keton katalizör olarak %15 mol (*R*)-MeCBS kullanılarak asimetric olarak indirgendi

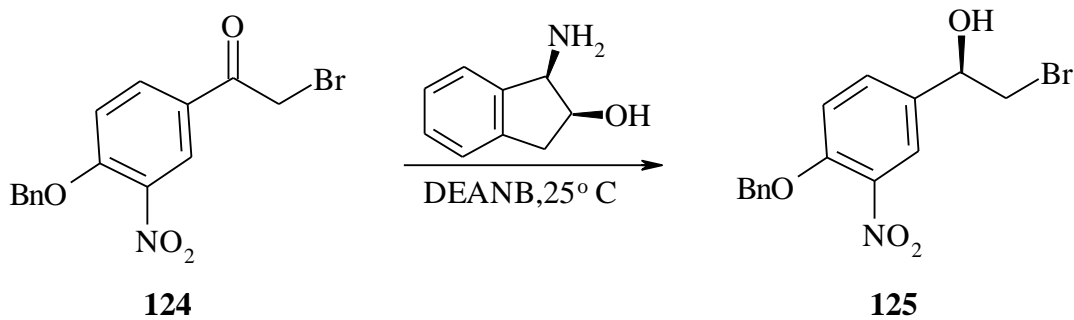
(Şekil 2.38) (Frigola-Constansa ve Torrens-Jover 2000). -10°C 'de indirgeyici madde olarak iki eşdeğer katekolboran katılarak **123** nolu kiral alkol %93 verim ve %99 ee ile elde edildi.



(+)-*d*-Sotalol sentezinde anahtar bir basamak 4'-(kloroasetil)metansülfanilidin asimetrik indirgenmesidir (Brodfuehrer ve ark. 1997). Oda sıcaklığında *ter*-bütil metil eter içinde BTHF ve %6 mol (*S*)-MeCBS kullanılarak indirgenme yapıldığında %96 ee elde edildi. Metansülfanamid protonu asidik ise de bu indirgenme sonucu kiral kloro-alkol mükemmel verim ve optik saflıkla elde edildi.

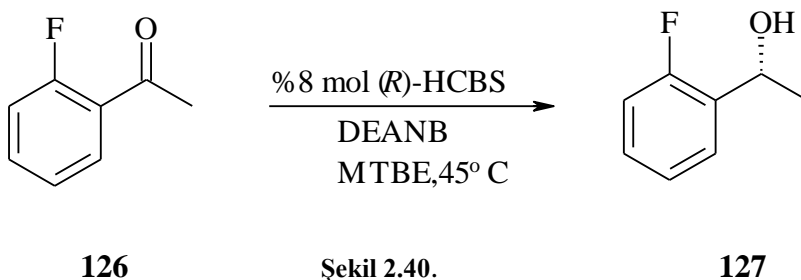
Hett ve çalışma arkadaşları (*R,R*)-Formoterol sentezinde (Şekil 2.39) 3-nitro- α -bromoasetofenonun asimetrik indirgenmesi için (1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol ile DMSB'den elde edilen oxazaborolidini kullandılar (Hett ve ark. 1998). Bir karşılaştırma çalışmasında MeCBS yüksek enantioseçicilikle indirgeme sağlarken düşük sıcaklık (%95 ee) (-15°C) gerekiyordu.

(1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol ve BTHF'den hazırlanan oxazaborolidin kullanılarak 25°C 'de kabul edilebilir bir enantioseçicilik (%90 ee) elde edildi. Bu nedenle asimetrik indirgenme oda sıcaklığında ikinci oxazaborolidin ile yapıldı. İşlemin daha da optimizasyonu ile asimetrik indirgenme için boran kaynağı olarak DEANB'nin kullanılabileceği bulundu (Wilkinson ve ark. 2002). **125** nolu keton kilogramlarca miktarda 25°C 'de indirgenerek 94:6 (*R,S*) diastereomerik oran elde edildi.



Şekil 2.39.

Garrett ve çalışma arkadaşları 2'-floro-asetofenonun enantiyoseçici indirgenmesi için pratik bir katalitik işlem gerçekleştirdiler (Garrett ve ark. 2002). Koşulların optimizasyonu için çok sayıda oxazaborolidin türü katalizör incelendi. 2'-floroasetofenonun indirgenmesi için (126) konsantre bir boran kaynağı olarak (5 M, Şekil 2.40) boran-dietilanilin (DEANB) kullanarak HCBS, MeCBS ve MeOCBS'yi karşılaştırdılar. En basit prosedür (*R*)- α - α -difenil-2-pirolidinmetanolden reaksiyon ortamında hazırlanan katalizör ile gerçekleştirildi. Böylece 127 nolu kiral alkol büyük bir ölçekte yüksek enantiyoseçicilikle (%98 ee) üretildi.



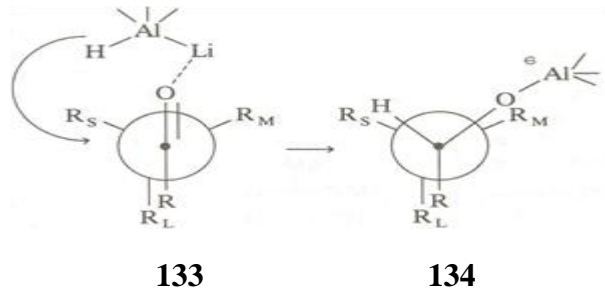
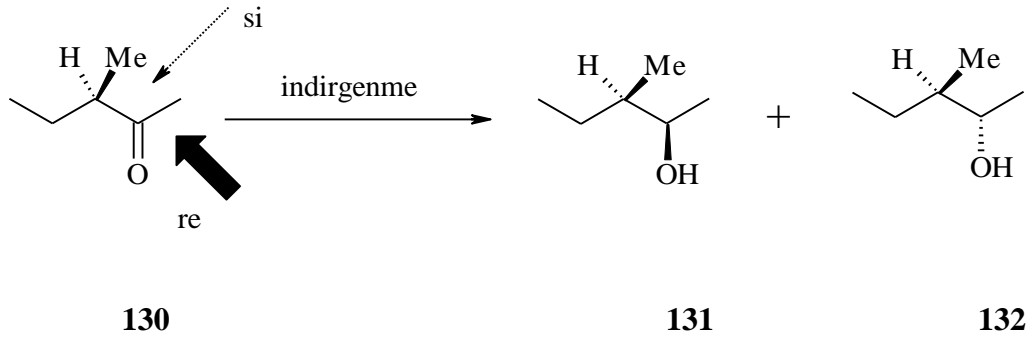
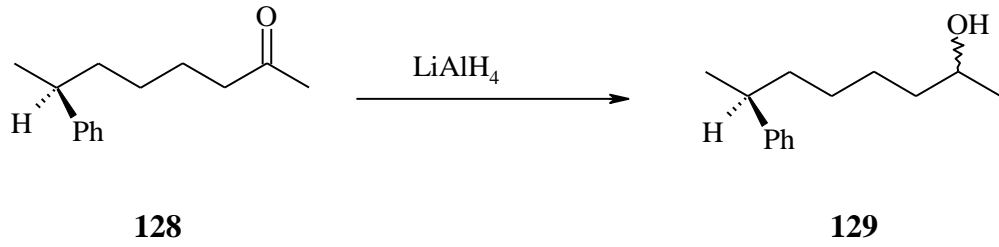
Şekil 2.40.

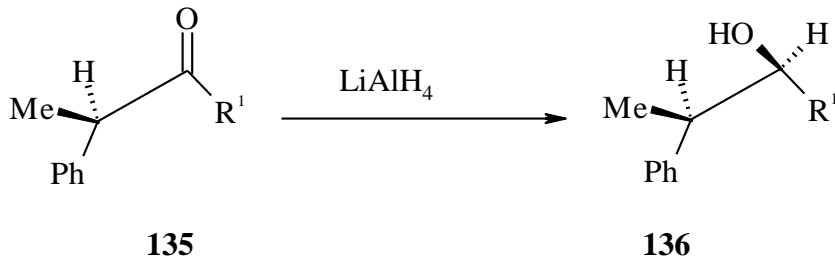
2.4. Bir Kiral Karbon İçeren Karbonil Türevlerinin İndirgenmesinde

Seçicilik

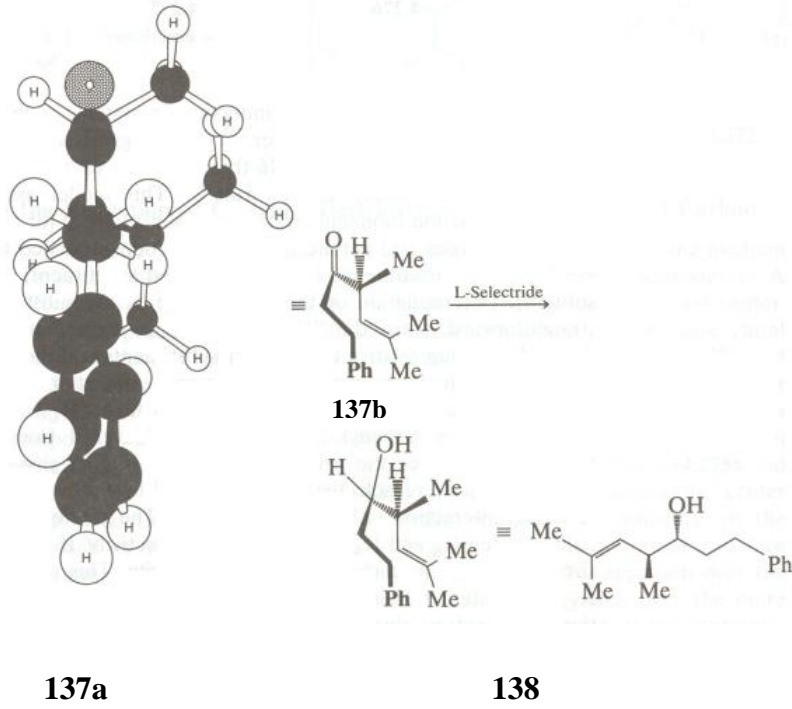
Molekül, bir kiral merkez içeriyorsa farklı bir durum ortaya çıkar. Bir ya da daha çok kiral merkez içeren molekülün prokiral merkezi indirgenğinde diastereomerler meydana gelir (128'in indirgenmesi). 128, bir kiral merkez içermektedir fakat bu stereojenik merkez prokiral merkezden çok uzaktır ve prokiral merkezin indirgenmesinde çok etkisi yoktur. Bu bileşiğin indirgenmesi, aşağı yukarı hiç kiral merkez bulundurmeyen bir ketonun indirgenmesi gibi *sin* ve *anti* diastereomerlerin rasemik bir karışımı ile sonuçlanacaktır. Keton 130, karbonile komşu bir stereojenik

merkeze sahiptir ve bu kiralite, giren reaktifin yaklaşmasını etkileyecektir. Reaktifler en az sterik engel gösterecek yüzden yaklaşacaklardır. **130**'un indirgenmesinde 'hidrojen yüzün'den' (*si* face) yaklaştığında **131** ve daha engelli olan 'metil yüzün'den' (*re* face) yaklaştığında **132** meydana gelecektir. **130**'un konformasyonu gösterildiği gibi kesin olduğunda **131** tercih edilecektir. Tabii 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.

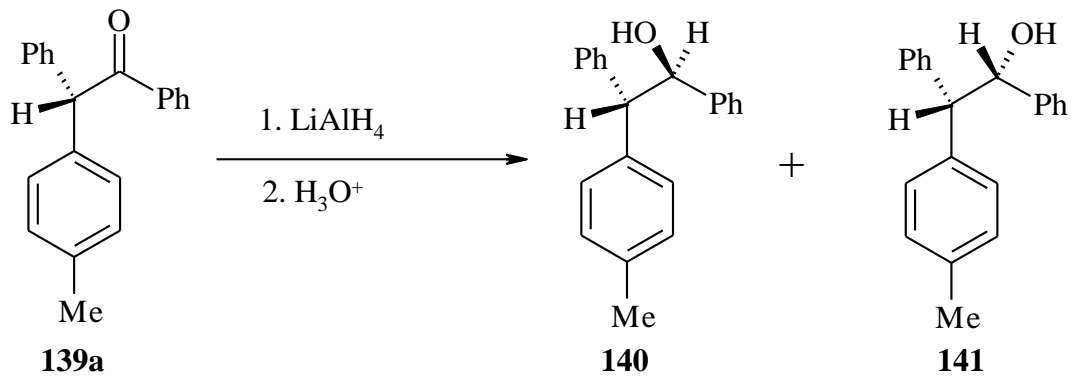




130 gibi sistemlerde asimetrik indirgenmenin kapsamı Morrison ve Mosher tarafından tartışılmıştır. Cram, **130** gibi ketonların asimetrik indirgenmesi için bir model öne sürmüştür. Bu model Cram'ın açık zincir modeli veya basitçe Cram kuralı olarak bilinir. Bu model; aldehitler ve ketonlara asimetrik 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 (**133** yapısı). Bu modelde karbonile bağlı R^1 grubu ile büyük hacimli süstitüentin (R_L) *sin* konumda olduğunu ve hâkim rotamerin bu olduğunu farz eder. Asıl diastereomer olan **134**'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 **135**'deki R^1 'in hacmi arttıkça bu ketonun LiAlH_4 ile indirgenmesi sonucu oluşan *anti* ürün **136**'nın yüzde miktarı da artmaktadır ($R^1=\text{Me}$ iken %48, $R^1=\text{Et}$ iken %52, $R^1=i\text{Pr}$ iken %70, $R^1=t\text{-Bu}$ 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. **137b**'nin L-seçici (L-Selectride) ile indirgenmesinde %99'dan fazla *anti* diastereomerin elde edilmesi sentetik bir örnektir. Cram modeline göre, 2-feniletan'ın karbonil grubuna *sin* konumdaki ($\text{C}=\text{CMe}_2$) grubu büyük bir gruptur (bkz. **137a**'nın 3D gösterimi) ve hidrür transferinin küçük grup üzerinden (H) olacağını ve üründe threo (*anti*) seçicilik öngörür.



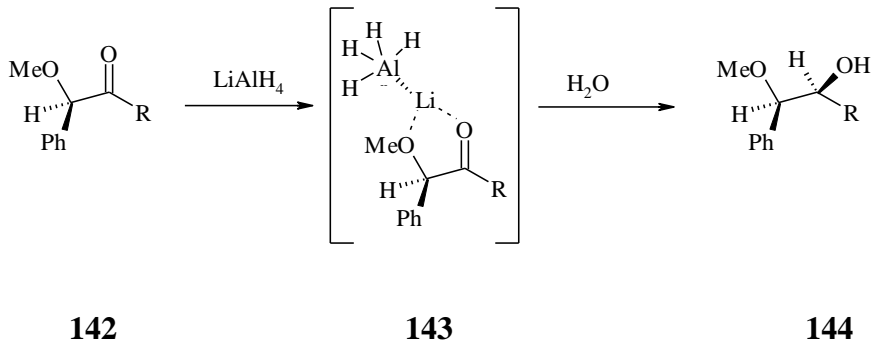
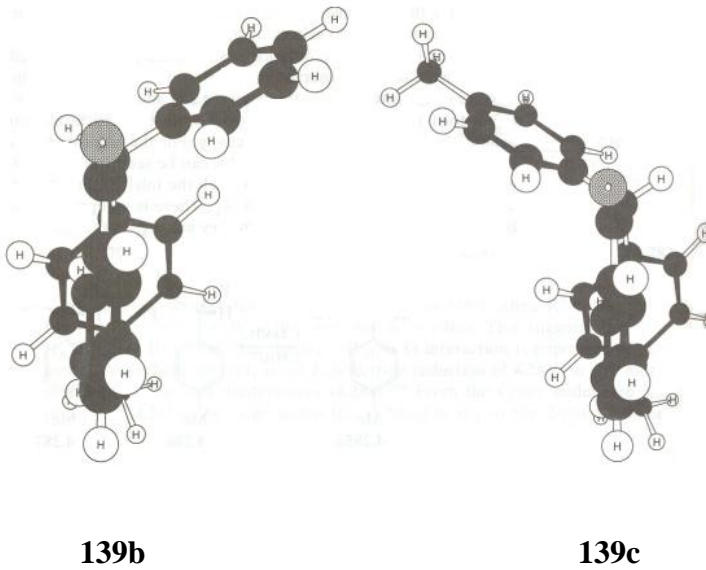
Grupların boyutları göz ardı edildiğinde diastereoseçicilik ya çok az gözlenir ya da hiç görülmez. Örneğin, **139a**'nın indirgenmesinde *sin* ve *anti* diastereomerlerin 1:1 karışımı elde edilir (**140** ve **141**). *p*-Tolil'deki metil grubunun prokiral merkezden çok uzakta olması yüzey seçiciliğinde anlamlı bir fark yaratır. Giren hidrür için, fenil ve tolil'in boyutları aslında aynıdır.

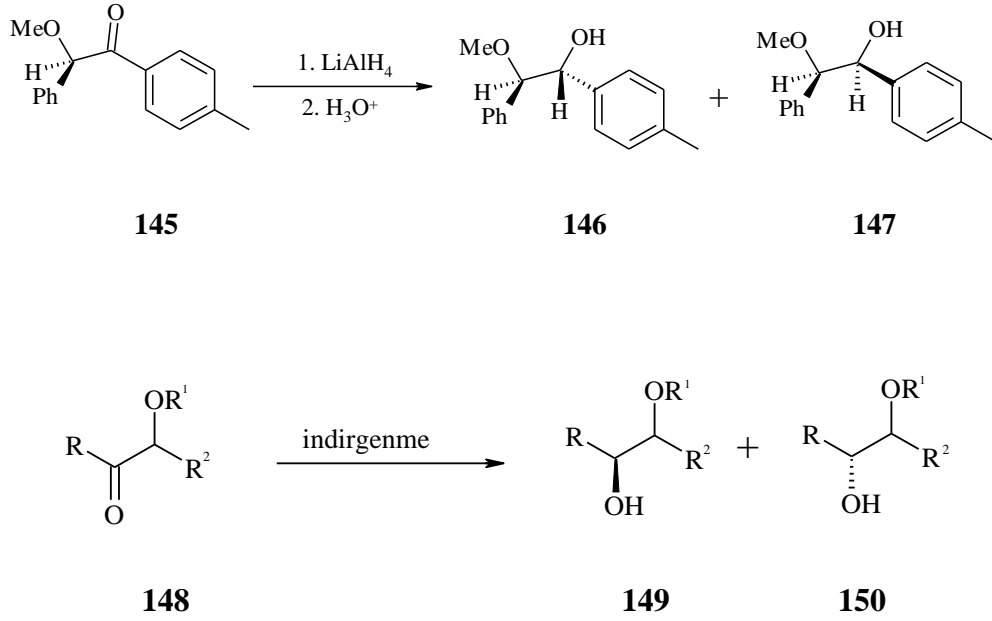


Karbonilin α karbonuna bir oksijen, sülfür ya da azot bağlı olduğunda, karbonil oksijeni ve heteroatomun her ikisi de metalin hidrürüne koordine (şelat) olabilir. Böylece molekül yalnız bir rotamer biçiminde etkili bir şekilde bağlanarak halkalı bir yapı meydana getirir. Halkalı bir şelatlaşmış yapı oluştuğunda model, Cram siklik modeli (daha çok Cram şelatlaşma modeli olarak adlandırılır) olarak değiştirilir. α

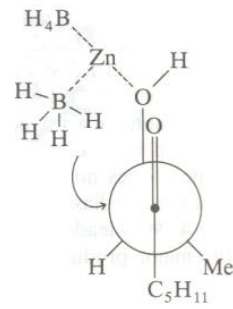
2.KAYNAK ÖZETLERİ

pozisyonunda bir hidroksil, eter, amin, amit, tiyol ya da tiyoeter grubu bulunduğunda (**142**) kompleks **143**'da gösterildiği gibi bu grupların şelatlaşması karbonili tutar. Daha az engelli yüzeyden (R_S üzerinden, **143**'da H) hidrür transferi olur ve ana ürün olarak **144** 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, **145**'in indirgenmesinden 88:16 oranında **146** ve **147** elde edilmiştir. **145**'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.

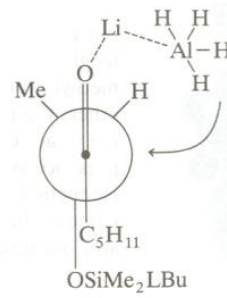




Oishi, bazı indirgen reaktiflerin α -alkoksi ve α -hidroksi ketonların indirgenme reaksiyonlarında diastereoseçicilikleri üzerinde çalışmıştır (Çizelge 2.2.). Bu sonuçlar, keto alkolün indirgenmesinde çinko borhidrür kullanıldığında *anti* diastereomer **150**'nin açık bir şekilde tercih edildiğini göstermektedir. LiAlH_4 de daha fazla *anti* ürün vermiştir fakat seçicilik o kadar değildir. Cram şelatlaşma modelinde *anti* geçiş hali **151**'den **150**'yi vermek için *sin* seçimli modelden (**149**'u 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 **152**'de *sin* seçiciliğin uygun olduğunu öngörmektedir. Bir α -alkoksi süstitüentin varlığı her zaman Cram seçiciliğine yol açmaz. **153a**'nın indirgenmesi ile %82 *sin* diastereomer **154**'ü vermiştir. **153** için Cram siklik modelinin analizinde ana ürün olarak *anti* diastereomerin (**155**) oluşması hatalı bir tahmindir. Normal Cram modeli, *sin* diastereomerin uygun olduğunu öngörür, fakat aslında bu problemin çözümü için C_3 konumundaki alkoksi süstitüent ile indirgen reaktifteki metalin koordine olmasını gerektirir. **155**'de benziloksi grubu ile koordinasyon yoluyla beş üyeli bir siklik geçiş hali yapısı mümkündür. **157**'de 3-alkoksi süstitüentinin koordinasyonu altı üyeli bir siklik geçiş halini oluşturur ve **154**'ü vermek üzere daha az engelli olan metil yüzünden (face) hidrür transferi olur. Tri-*t*-bütoksialüminyum hidrür gibi engellenmiş indirgen reaktifler ile birlikte **153b**, **154** tercih edilir. Bazı alkoksi süstitüentler ile birlikte daha kompleks olan ana diastereomerin öngörülmesi için bu modelin gerekliliği açıktır.



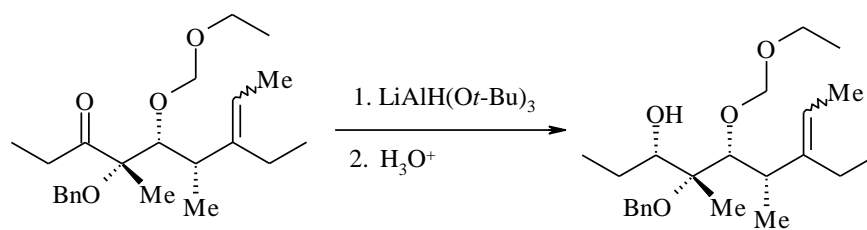
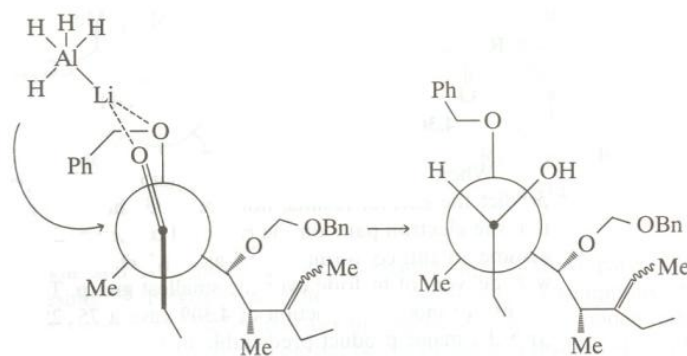
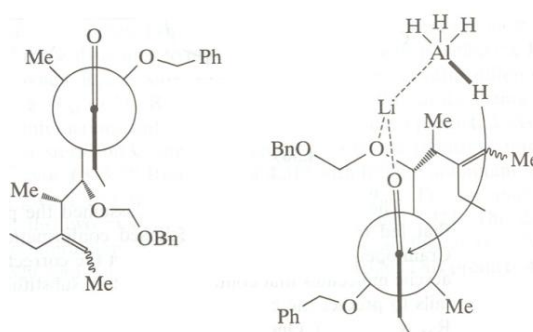
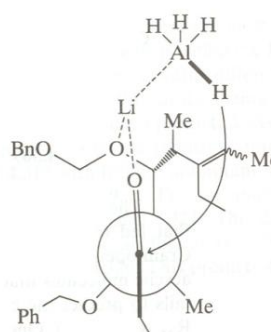
151

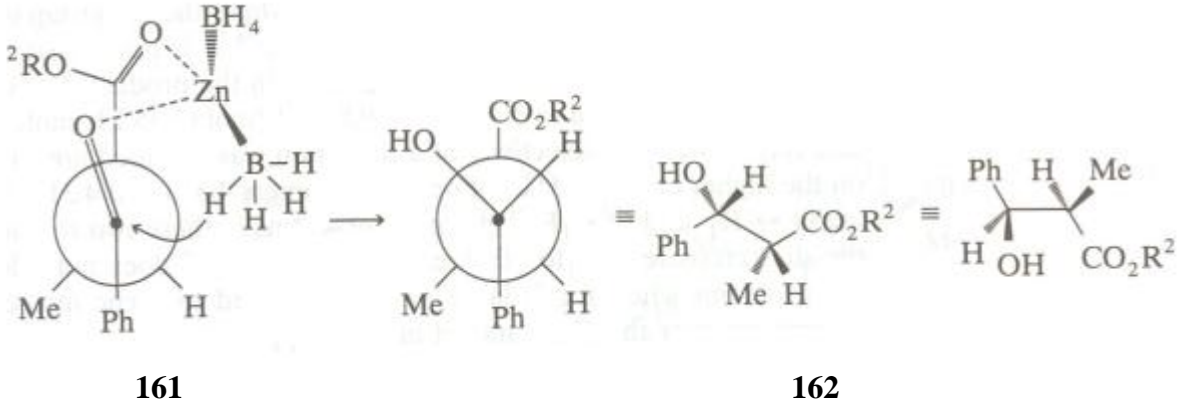


152

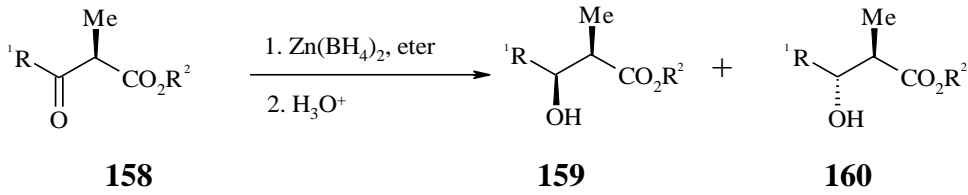
Çizelge 2.2. α -Alkoksi Ketonların İndirgenmesinde Diastereoseçicilik

R	R ¹	R ²	İndirgeyici Reaktif	149:150
<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

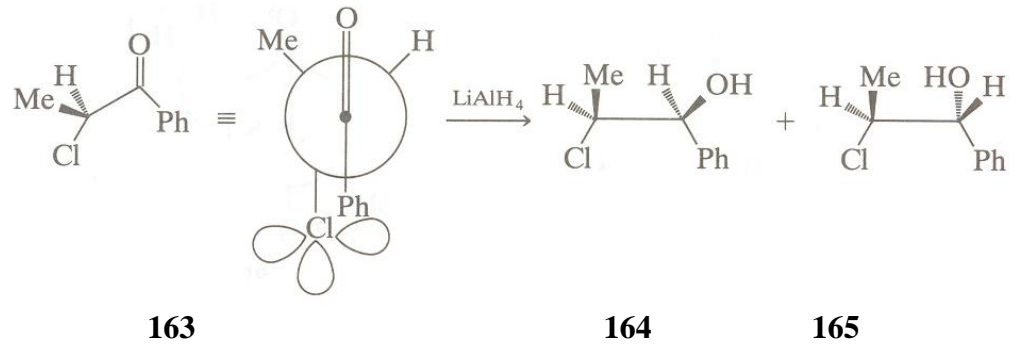
**153a****154****153b****155****156****157**



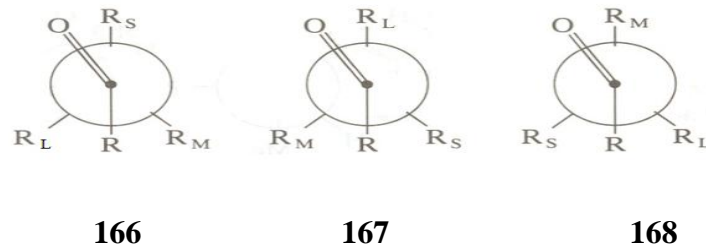
153'ün indirgenmesinde gösterildiği gibi bir karbonilin β karbonundaki sübstitüentin şelatlaşması hidrür indirgenmesinde diastereoseçiciliğe etki edebilir. Bu 1,3-diketonlar ve β -ketoesterlerin indirgenmesi için özellikle çok önemlidir. Oishi, **158** ($R^1=Ph$, $R^2=Me$) gibi β -ketoesterlerin çinko 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 (**158**, $R^1=Me$, $R^2=Bn$) **159:160**'ın 2:1 oranında bir karışımını vermiştir. Bu *sin* seçicilik Cram şelatlaşma modeli ile açıklanabilir (**161**). Prokiral karbonil grubunun oksijeni ile ester kısmının karbonilinin her ikisi ile çinko etkili bir şekilde koordine olur. **162**'yi vermek üzere daha az engelli olan yüzeyden (hidrojen üzerinden) hidrür transfer olur. Bu durumda R^1 fenil olduğunda *si* yüzü (*si* face) ve R^1 metil olduğunda *re* yüzü (*re* face) olur.



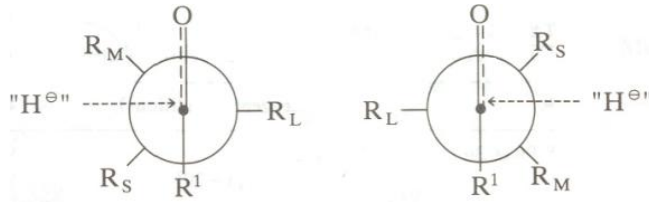
α sübstitüent bir halojen olduğunda ne açık zincir modeli ne de şelatlaşma modeli uygun sonuçlar öngörmemektedirler. Cornforth, **163**'deki gibi halojen ve karbonil oksijeni üzerindeki elektron çiftlerinin birbirlerini iteceklerini ve bir *anti* konformasyon olacağı varsayımını öne sürdü. Gerçekte; halojen R_L olurken en küçük grup üzerinden hidrür transfer olur. Bu, Cornforth modeli olarak adlandırılmaktadır. **163**'ün indirgenmesi ile 75:25 oranında **164** ve **165** 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 süstituentler 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 sp^3 - sp^2 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 (**166**, **167** ve **168**). Her üç rotamer aracılığıyla reaksiyonun üründe *anti* konformasyon vereceği belirtildi. Karabatsos, $R_M=Me$ ve $R_S=H$ olduğunda **168**'in **166**'ya göre 0.8 kcal/mol (3.35 kJ/mol) kadar daha tercih edilir olduğunu göstermiştir. İndirgenmede, seçiciliğin hem daha yüksek enerjili **166**'ya hem de **167** ve **168** 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.

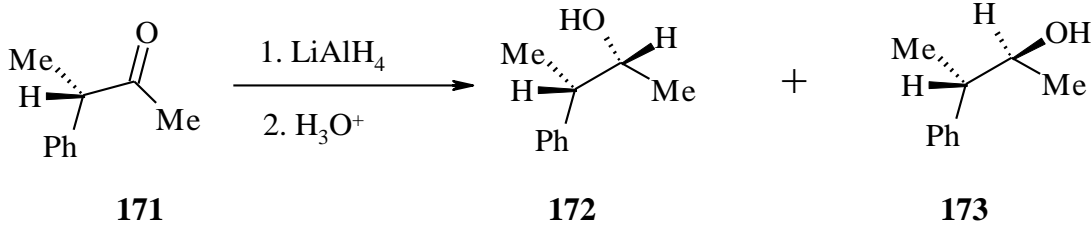


Felkin ve Ahn daha iyi sonuçlar veren alternatif bir model önerdiler. Felkin'in modeli bazı varsayımlara dayanmaktadır. Bunlar; (1) geçiş hallerinin yapısı reaktiflere benzer, (2) daha önce tutulan modellerin öne sürdüğü geçiş hallerindeki kısmi bağlarda meydana gelen önemli ölçüde burulma gerginliği (3) prokiral merkeze saldıran ve katılan grubun geçiş hali yapısına katılmasında sterik etkileşmelerin önemi (4) 'α-karbonundaki her hangi bir elektronegatif süstitüent ve gelen grubun ayrımının olduğu geçiş hallerindeki polar etkisi stabilize iken diğerlerinde ise büyük ve destabilizedir.' Felkin **169** ve **170** 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 **170, 169**'a tercih edilecektir. **171**'in $LiAlH_4$ ile indirgenmesinin **172** ve **173**'ün 2:1 oranında karışımını verdiği gösterilmiştir. Bu indirgenmenin analizi için **174** ve **175** ilgili iki modeldir. **175**'de istikrarsızlaştırıcı $Me \leftrightarrow Me$ etkileşmeleri $H \leftrightarrow Me$ analoglarının etkileşimlerinden daha büyüktür ve hidrür transferi **174** üzerinden olacaktır. Bu, ana ürün olarak **172**'yi öngörür.



169

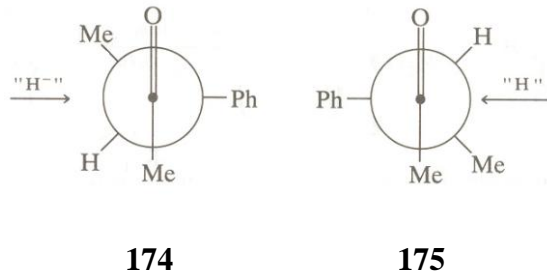
170



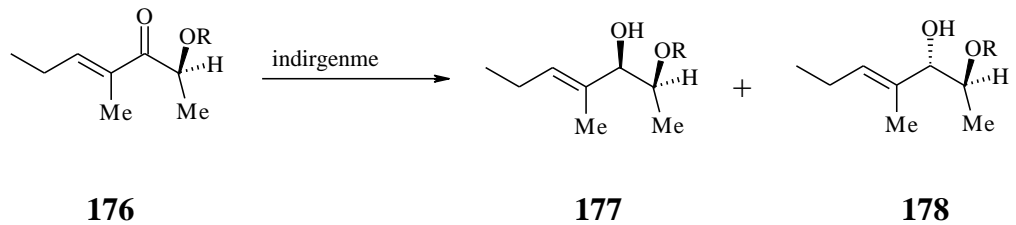
171

172

173

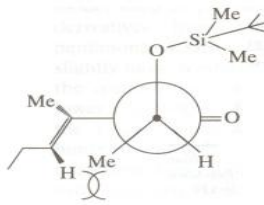
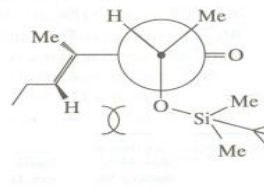
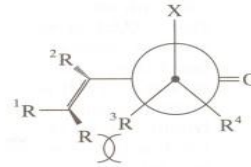


Felkin-Ahn ve Cram modelleri en iyi asiklik sistemlere uygulanır. Herhangi bir siklik ketonun indirgenmesinde bu modeller uygulandığında sorunlar çıkar. Bir konjuge aldehit veya ketonun 1,2 indirgenmesinde bu modellerden birini uygulamaya çalışırken bazı farklı sorunlar oluşur (**176** gibi). Overman, *sin* ürünün (**177**) *anti* ürün **178**'den 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 (**179**) istikrarsızlaşmasından dolayı silil türevi çok yüksek Cram seçiciliği gösterir. Bu tercih edilen konformasyon olan **180**'i verir ve *sin* ürüne yol açar. **179** ve **180**'de; karbonile bağlı bir alkenil grubu, komşu karbonu karbonile bağlı bir sp^3 hibritleşmiş karbondan sterik olarak daha fazla etkiler. Konjuge karbonil türevleri için genellikle **181** modeli kullanılır. Burada $R \leftrightarrow R^3$, $R \leftrightarrow X$ ve $R \leftrightarrow R^4$ istikrarsızlaştırıcı etkileşimleri tercih edilen rotameri belirleyecektir.



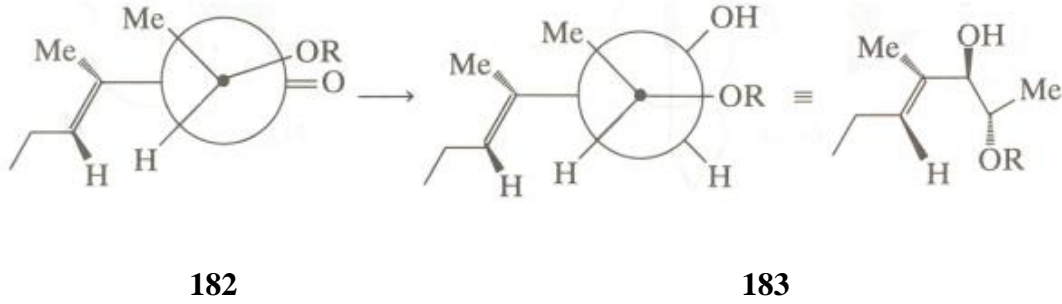
Çizelge 2.3. Konjuge Keton **176**'nın İndirgenmesinde Diastereoseçicilik

R	Reaktif	177:178
SiPh ₂ t-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

**179****180****181**

181 benzeri bir geçiş hali, **176** türevi benziloksimetil eterin DİBAL ile indirgenmesinde *sin* seçiciliğin gözlenmesini açıklar (Çizelge 2.3.). Ancak tabloda görüldüğü gibi LiAlH₄ ya da mevcut diğer süstitüentler ile gözlenen *anti* seçiciliği açıklamaz. Böyle durumlarda daha az engelli b yolu olan eritro (*anti*) seçiciliğin açıklanması için bir şelatlaşma modeline başvurmak gerekir. **183** oluşumuna yol açan karbonil ve α -alkoksi oksijenin şelatlaşması metil grubunu alkenil oksijeninden uzağa konumlandırır. **182**'de görüldüğü gibi Felkin-Ahn modeli şelatlaşmış geçiş halini

barındırır ve konjuge sistemlere 1,2 katılmanın seçiciliği için daha net bir resim veriyor.



2.5. Proses Kimyada Boron reaktifleri: Seçici indirgenmeler için mükemmel araçlar

Boran ve bor hidrür reaktifleri birçok farmakolojik ve diğer ürünlerin sentezinde yararlı oldukları tespit edilmiştir. Boran reaktifleri kullanılması, katalitik ve diğer oldukça karmaşık fonksiyonel organik moleküllerin dönüşümünde giderek daha önemli hale gelmişlerdir. Bunlardan bir kaçını 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.

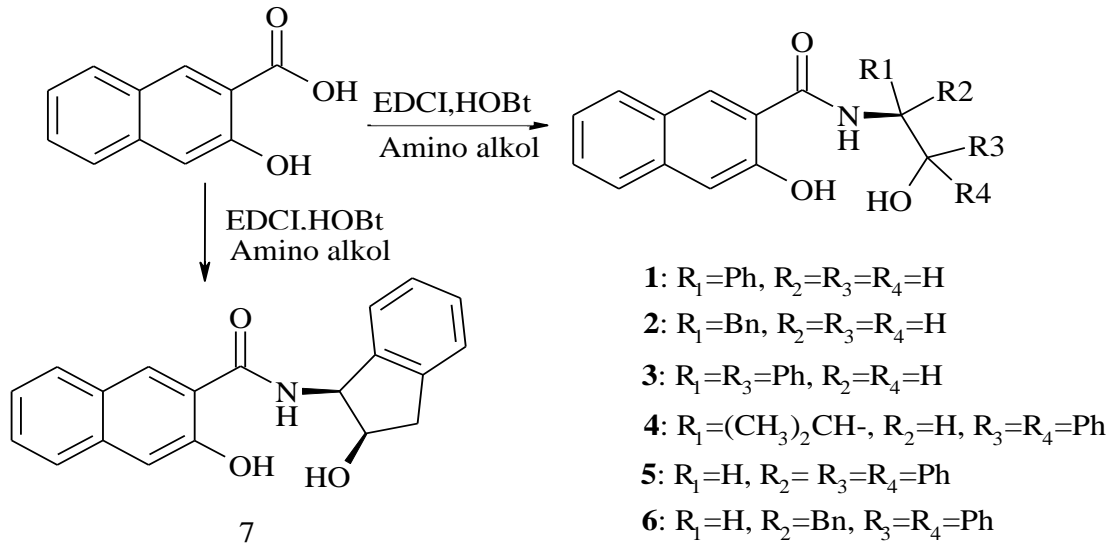
Eterlerin hidroborasyon reaksiyonlardaki katalitik etkileri göstermektedir ki, tercihen boranın tek başına kullanılmasından çok, daha kararlı boran-ligant (BH_3-L) geliştirmek ve kullanmak bu tür reaksiyonlar için daha verimlidir. Tetrahidrofuran (THF), dimetilsülfid (DMS), bazı aromatik ve hacimli aminler gibi lewis bazlara boran katılması ikili ve üçlü bağların hidroborasyonunda 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 komplekslerin, 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 kompleksleri oda şartları ve daha yüksek sıcaklıklarda BTHF'ye göre daha kararlıdır.

Ticari ölçekte, boran reaktiflerinin yaygınlığı, özellikle boran kompleksleri, substitüe borhidrür reaktifleri ve kiral boran komplekslerinin kullanılması proses kimyada önemli ölçüde geniş bir alan yaratmıştır. Son 30 yılda, boranlar kullanılarak yeni sentetik kompleks moleküller geliştirilerek asimetric sentezde oldukça yüksek enantiyoseçicilik ve mükemmel verimler elde edildi (Burkhardt ve Matos 2006).

3.MATERYAL VE METOD



Şekil 3.1. Çok koordinasyonlu β -hidroksi amit türevlerinin hazırlanması

3-Hidroksi-2-naftoikasıit önce 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimit-hidroklörür (EDCI), 1-hidroksibenzotriazolmonohidrat (HOBt) ile $-17^\circ C$ sıcaklıkta etkileştirilerek asit fonksiyonel grubu aktive edildi ve sonra ilgili kiral amino alkollerle etkileştirilerek toplam 7 adet çok koordinasyonlu yeni β -hidroksi amit türevi ligantlar sentezlendi (Şekil 3.1). Sentezlenen ligantların saflaştırılması daha pahalı ve zaman alıcı kromatografik yöntemler yerine uygun çözücüler kullanılarak daha kolay kristellendirme tekniği ile gerçekleştirildi.

EDCI/HOBt yöntemin en büyük avantajı, reaksiyonun tek bir basamakta, izolasyon ve saflaştırma aşamasının asit klorürlü yöntemlere göre daha kolay ve pratik olmasıdır.

Ayrıca ticari olarak satın alınan ve asimetrik indirgenmede kullanılan ketonların birçoğu safsızlık içerdiklerinden dolayı, kullanılmadan önce uygun prosedörlerle saflaştırılma yoluna gidildi. İndirgen olarak BDMS kullanılarak hazırlanan amitler, prokiral ketonların enantiyoseçimli indirgenmelerinde katalitik etkileri araştırıldı.

Asimetrik indirgenmede halojen iyonlarının enantiyoseçiciliği etkilemelerinden dolayı, halojenli ketonların kullanılmadan önce mutlaka sulu $AgNO_3$ ile iyi yıkanmalı ve susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulduktan sonra kullanılmalıdır. Diğer taraftan asimetrik

indirgenmeden sonra reaksiyona girmeden kalabilecek keton ihtimaline karşı yıkama işlemini indirgenmeden sonra da yapılmalıdır. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları spektroskopik olarak aydınlatıldı.

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 reflaks edilerek her defasında taze olarak destillenmiş, şırıngayla reaksiyon ortamına alınmıştır. 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 ($[\alpha]_D^{25}$) PERKIN ELMER 341 model polarimetre cihazı ve erime noktaları GALLENKAMP model cihaz ile ölçülmüştür. Enantiomerik 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, kiral dedektör – UV dedektör BİOARD 2800 model pompa kullanılarak tespit edildi.

4.BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. β -Hidroksi Amitlerin Sentezi

4.1.1. 3-Hidroksi-N-[(1S)-2-hidroksi-1-feniletıl]naftalen-2-karboksiamit (1)

3-Hidroksi-2-naftoik asit (1.0 gr, 5.31 mmol) kuru THF’de (10 mL) çözülerek -17°C’ye soğutuldu. Soğutulan çözeltiye, sırasıyla 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimit-hidroklörür (EDCI) (1.526 g, 7.965 mmol), ve 1-hidroksibenzotriazolmonohidrat (HOBt) (828.6 mg, 5.416 mmol) ilave edildi. Aynı sıcaklıkta (2S)-2-Amino-2-feniletan-1-ol (800 mg, 5.841 mmol) kuru THF’deki (2 mL) çözeltisi şırınga ile on beş dakikada ilave edildi. İlave bittikten sonra karışım oda sıcaklığında 24 h karıştırıldı. Karışım süzülerek THF uçuruldu. CHCl₃ (50 mL) da çözülen reaksiyon karışımı sırasıyla H₂O (2x10 mL), doygun NaHCO₃ (2x15 mL), H₂O (2x10 mL) ile yıkanarak organik fazlar birleştirildi ve susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uçuruldu. Ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Hekzan:Etılasetat (1:1) karışımı ile saflaştırıldı (TLC R_f=0.45). Kirli sarımsı ürün 928 mg olup verim % 56’dır. E.N: 131-133⁰C, [α]_D²⁰ = -188.9 (c=1, CHCl₃). IR (KBr): 3321, 3025, 2933, 1644, 1623, 1558, 1449, 1357, 1236, 1089, 1038, 871, 743, 696 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 3.76-3.79 (m, 2H), 5.1 (t, 1H, *J*= 5.2 Hz), 5.17 (q, 1H, *J*=6.8 Hz), 7.25-7.53(m, 8H), 7.75 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz), 7.90 (d, 1H, *J*= 9.5 Hz), 8.64 (s, 1H), 9.35 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 11.87(s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 56.13, 64.84, 111.16, 119.60, 124.19,126.24, 127.16, 127.39, 127.46, 128.71(üst üste çakışmış 2 karbon), 129.19, 130.64, 136.44, 141.28, 155.41, 167.74. C₁₉H₁₇NO₃ (MA:307g/mol) için hesaplanan: C, 74.26; H, 5.53; N, 4.56. Bulunan: C, 74.35; H, 5.50; N, 4.59.

4.1.2. 3-Hidroksi-N-[(2S)-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-yl]naftalen-2-karboksiamit (2)

β -Hidroksi amit 1 sentez yöntemi uygulanarak hazırlandı. 3-Hidroksi-2-naftoik asit (1.0 gr, 5.31 mmol), kuru THF (10 mL), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimit-hidroklörür (EDCI) (1.526 g, 7.965 mmol), 1-hidroksibenzotriazolmonohidrat (HOBt) (828.6 mg, 5.416 mmol), (2S)-2-Amino-3-fenilpropan-1-ol (881 mg, 5.841 mmol). Ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Hekzan:Etılasetat (1:1) karışımı ile saflaştırıldı. (TLC R_f =0.33). Katı

beyazımsı ürün 1,15 g olup verim % 67.6'dır. E.N:127-130°C, $[\alpha]_D^{20} = -91.6$ ($c= 1$, CHCl_3). IR (KBr): 3552, 3488, 3368, 3325, 3053, 3023, 2925, 1653, 1618, 1548, 1466, 1300, 1227, 1171, 1037, 869, 744, 699 cm^{-1} . ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) AB sistemin A kısmı: 2.88 (dd, 1H, $J= 8.0$ ve 13.6 Hz), B kısmı: 2.99 (dd, 1H, $J= 6.0$ ve 13.6 Hz), 3.51-3.58 (m, 2H), 4.24-4.32 (m, 1H), 4.99 (t, 1H, $J= 5.0$ Hz), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.25-7.37 (m, 6H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.73 (d, 1H, $J= 8.3$ Hz), 7.86 (d, 1H, $J= 8.2$ Hz), 8.54 (s, 1H), 8.86 (d,1H, $J= 8.3$ Hz) , 11.95 (s, 1H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 37.00, 53.54, 62.74, 111.12, 119.21, 124.14, 126.21, 126.53, 127.05, 128.67, 129.15, 129.59, 130.23, 136.41, 139.42, 155.68, 167.9. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (MA:321 g/mol) için hesaplanan: C,74.76; H, 5.92; N, 4.36. Bulunan: C, 74.80; H, 5.90; N, 4.40.

4.1.3. 3-Hidroksi-N-[(1S,2R)-2-hidroksi-1,2--difeniletıl]naftalen-2-karboksiamit (3)

β -Hidroksi amit **1** sentez yöntemi uygulanarak hazırlandı. 3-Hidroksi-2-naftoik asit (1.0 gr, 5.31 mmol), kuru THF (10 mL), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimit-hidroklorür (EDCI) (1.526 gr, 7.965 mmol), 1-hidroksibenzotriazolmonohidrat (HOBt) (828.6 mg, 5.416 mmol), (1S,2R)-(+)-2-amino-1,2-difeniletan-1-ol (1.25 gr, 5.841 mmol). Ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Hekzan:Etilasetat (5:2) karışımı ile saflaştırıldı. (TLC $R_f = 0.34$). Açık kahve renkli ürün 1,5 g olup verim %74.6'dır. E.N:204-206°C, $[\alpha]_D^{20} = +98$ ($c= 1$, CH_3CN). IR (KBr): 3346, 3060, 2963, 1647, 1584, 1542, 1262, 1098, 1021, 800, 699 cm^{-1} . ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 5.07 (dd, 1H, $J= 4.8$ ve 8.4 Hz), 5.29 (dd, 1H, $J= 2.8$ ve 8.4 Hz), 5.74 (d, 1H, $J= 4.4$ Hz), 7.19-7.36 (m, 12H), 7.49 (t, 1H, $J= 6.8$ Hz), 7.72(d, 1H, $J= 8.4$ Hz), 7.87(d, 1H, $J= 8$ Hz), 8.42 (s, 1H), 9.37(d, 1H, $J= 8.4$ Hz), 11.54(s, 1H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 59.43, 75.01, 111.04, 120.37, 124.17, 126.16, 127.16, 127.23, 127.29, 127.54, 128.03, 128.07, 128.60, 128.69, 129.21, 131.14, 136.24, 140.31, 142.97, 154.59, 165.89. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (MA:383 g/mol) için hesaplanan: C, 78.32; H, 5.48; N, 3.65; bulunan: C, 78.30; H, 5.48; N, 3.60.

4.1.4. 3-Hidroksi-N-[(2S)-1-hidroksi-3-metil-1,1-difenilbutan-2-yl]naftalen-2-karboksiamit (4)

β -Hidroksi amit **1** sentez yöntemi uygulanarak hazırlandı. 3-Hidroksi-2-naftoik asit (1.0 gr, 5.31 mmol), kuru THF (10 mL), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimit-hidroklorür (EDCI) (1.526 gr, 7.965 mmol), 1-

hidroksibenzotriazolmonohidrat (HOBt) (828.6 mg, 5.416 mmol), (2S)-(-)-2-Amino-3-metil-1,1-difenilbütan-1-ol (1.49 gr, 5.841 mmol). Ham ürün önce silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Etilasetat: Metanol (20:1) karışımıyla, sonra Etilasetat:Hekzan (3:1) ikili karışımı ile kristallendirildi. Açık sarı renkli ürün 1,5 g olup verim % 67'dir. E.N.: 173-176°C. $[\alpha]_D^{20} = -21.8$ ($c = 1$, CHCl_3), IR (KBr): 3350, 3057, 3030, 2960, 1648, 1616, 1520, 1447, 1305, 1226, 1172, 1061, 746, 700 cm^{-1} , ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.84 (d, 3H, $J=6.8$ Hz), 1.02 (d, 3H, $J= 6.8$ Hz), 1.83-1.89 (m, 1H), 5.22(dd, 1H, $J= 1.8$ ve 10.0 Hz), 6.04 (s, 1H), 7.05-7.62(m, 13H), 7.71(d, 1H, $J= 8.2$ Hz), 7.86 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 8.31(s, 1H), 8.62(d, 1H, $J=10.0$ Hz), 11.37(s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 18.59, 23.51, 29.30, 58.51, 81.51, 110.86, 121.47, 124.12, 125.82, 126.12, 126.22, 126.68, 126.75, 127.20, 128.18, 128.46, 128.55, 129.12, 130.99, 136.05, 146.88, 147.88, 154.30, 166.81. $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (MA:425 g/mol) için hesaplanan: C, 79.05; H, 6.35; N, 3.29, bulunan: C, 79.10; H, 6.40; N, 3.45.

4.1.5. 3-Hidroksi-N-[(1S)-2-hidroksi-1,2,2-trifeniletil]naftalen-2- karboksiamit (5)

β -Hidroksi amit **1** sentez yöntemi uygulanarak hazırlandı. 3-Hidroksi-2-naftoik asit (1.0 gr, 5.31 mmol), kuru THF (10 mL), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimit-hidroklorür (EDCI) (1.526 gr, 7.965 mmol), 1-hidroksibenzotriazolmonohidrat (HOBt) (828.6 mg, 5.416 mmol), (S)-(-)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol (1.68 gr, 5.841 mmol). Etil asetatta kristallendirilen kirli sarımsı ürün 1,43 g olup verim % 58.6'dır. E.N:238.7-241.2°C, $[\alpha]_D^{20} = -388.2$ ($c = 1$, CHCl_3). IR (KBr): 3444, 3321, 3289, 3086, 3005, 1655, 1616, 1550, 1448, 1354, 1227, 1150, 1079, 733, 697 cm^{-1} , ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 6.15 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 6.34 (s, 1H), 7.05-7.86 (m, 20H), 8.34(s, 1H,), 9.45 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 11.34(s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 59.66, 80.61, 110.96, 121.20, 124.17, 126.12, 126.66, 126.70, 126.82, 126.98, 127.14, 127.23, 127.40, 127.83, 128.36, 128.55, 129.17, 129.79, 131.30, 136.06, 140.13, 145.61, 146.93, 154.27, 165.50. $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (MA: 459 g/mol) için hesaplanan: C, 81; H, 5.44; N, 3.05, bulunan: C, 79.95; H, 5.50; N, 3.10.

4.1.6. 3-Hidroksi-N-[(2S)-1-hidroksi-1,1,3-trifenilpropan-2-yl]naftalen-2- karboksiamit (6)

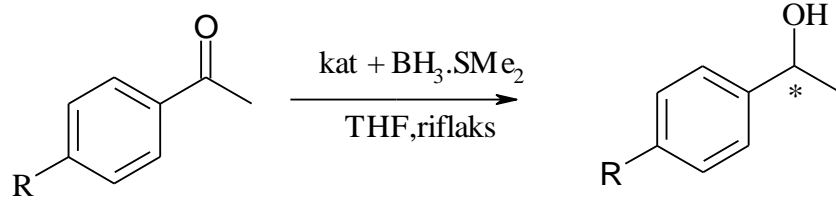
β -Hidroksi amit **1** sentez yöntemi uygulandı. 3-Hidroksi-2-naftoik asit (1.0 gr, 5.31 mmol), kuru THF (10 mL), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimit-hidroklorür (EDCI) (1.526 gr, 7.965 mmol), 1-hidroksibenzotriazolmonohidrat (HOBt)

(828.6 mg, 5.416 mmol), (*S*)-(-)-2-Amino-1,1,3-trifenil-1-proponal (1.77 gr, 5.841 mmol). Ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Hekzan:Etilasetat (3:1) karışımı ile saflaştırıldı (TLC R_f =0.45). Açık sarımtırak ürün 1,4 g olup verim % 56'dır. E.n.:196-199°C. $[\alpha]_D^{20} = -97.8$ ($c= 1$, CHCl_3). IR (KBr): 3406, 3059, 2923, 1696, 1649, 1520, 1449, 1520, 1449, 1315, 1226, 1062, 746, 701 cm^{-1} , ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) AB sistemin A kısmı: 2.75 (dd, 1H, $J=2.0$ ve 13.8 Hz), B kısmı: 2.88 (dd, 1H, $J=10.8$ ve 13.8 Hz), 5.49-5.54 (m, 1H), 6.28(s, 1H), 7.03-7.47(m, 14H), 7.62-7.83(m, 6H), 8.25 (s, 1H), 8.72 (d, 1H, $J= 9.8$ Hz), 11.34(s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 36.87, 57.55, 80.77, 110.92, 119.90, 124.09, 126.08, 126.13, 126.29, 126.35, 126.78, 127.00, 127.04, 128.04, 128.39, 128.54, 128.78, 129.12, 129.61, 130.53, 136.19, 139.62, 146.54, 146.82, 154.88, 166.86. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (MA:473 g/mol) için hesaplanan C, 58.35; H, 5.7; N, 2.96, bulunan: C, 58.45; H, 5.3; N, 3.00.

4.1.7. 3-Hidroksi-N-[(1*R*,2*S*)-2-hidroksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-yl]naftalen-2-karboksiamid (7)

β -Hidroksi amit **1** sentez yöntemi uygulandı. 3-Hidroksi-2-naftoik asit (1.0 gr, 5.31 mmol), kuru THF (10 mL), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimit-hidroklörür (EDCI) (1.526 gr,7.965 mmol), 1-hidroksibenzotriazolhidrat (HOBT) (828.6 mg, 5.416 mmol), (1*R*,2*S*)-cis-1-Amino-2-indanol (870 mg, 5.841 mmol). Toluen:Etilasetat (1:1) karışımında kristallendirilen kirli sarımtırak ürün 1,24 g olup verim % 73'tür. E.n.:175.7-178.8°C. $[\alpha]_D^{20} = +63$ ($c= 1$, CH_3CN). IR (KBr): 3494, 3331, 3052, 2956, 1645, 1621, 1596, 1401, 1237, 1181, 1086, 1073, 870, 745, 649 cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) AB sistemin A kısmı: 2.90 (d, 1H, $J= 16.4$, muhtemelen aromatik protonların perdeleme bölgesinden ya da iki proton arasındaki dihedral açının 90 derece olmasından kaynaklı yarılmış dd(dubletin dubleti) şeklinde olmayıp, d(dublet) şeklinde meydana gelmiştir.), B kısmı: 3.15 (dd, 1H, $J=4.8$ ve 16.4 Hz), 4.56-4.59 (m, 1H),5.36 (d, 1H, $J= 4.4$ Hz), 5.51 (q, 1H, $J= 5.2$ Hz) 7.18-7.37(m, 6H), 7.49-7.52(m, 1H), 7.75(d, 1H, $J= 8.3$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J= 8.2$ Hz), 8.73 (s, 1H), 9.24 (d, 1H, $J= 8.2$ Hz), 11.62(s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 40.41 (DEPT 135'ten belirlendi), 57.82, 72.43, 110.98, 120.67, 124.11, 124.79, 125.40, 126.10, 126.88, 127.43, 127.87, 128.56, 129.35, 132.03, 136.27, 141.29, 142.70, 154.54, 166.58. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (MA:319 g/mol) için hesaplanan: C, 75.24; H, 5.33; N, 4.39, bulunan C, 75.23; H, 5.31; N, 4.43.

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, 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 ile etkileştirildikten sonra çözücü uçuruldu. Ürün silika jel kolon dolgu maddesi ve Petrol Eteri/Etil asetat (5/1) çözücü karışımıyla saflaştırıldı ve ürün HPLC kullanılarak enantiyomerik saflık belirlendi. (4-nitroasetofenon için eluent: Petrol Eteri/Etil asetat (5/3)).

Amid bağları, amino asitlerin yapı taşı olan proteinlerin temelinde bulunan kimyasal bağı temsil eden, biyolojik sistemlerin birleşiminde ve ayrıntısında önemli bir rol alırlar.

Amid bağları biyolojik sistemleri ile sınırlı değildir, ilaçları da kapsayan büyük pazar alanı oluşturan bir dizi moleküller de mevcuttur. Enantiyoseçiciliği arttırmak için genellikle daha rijid moleküller kullanılmaktadır. Rijidite sağlamanın bir yolu molekülde amid fonksiyonel grubunu oluşturmaktır. Moleküllerdeki rijiditenin yanında molekülün çok koordinasyonlu olması boran ile daha iyi bir kompleksleşme sağlar ve iki enantiyomer arasında daha enantiyoseçici davranmasına neden olur.

Amidlerin asimetrik indirgenme, organik sentez vb. gibi reaksiyonlarda kullanılması da oldukça yaygın olduğu için bu çalışmada stereomerkez üzerinde aril ve alifatik grup bulunduran ve yan kolda nafto grubu bulunduran çok koordinasyonlu toplam 7 adet kiral β -hidroksi amit türevi ligandlar sentezlendi. Sentezlenen ligandlardan

ikisi tek stereomerkez ve primer alkol grubu (Şekil 3.1 1 ve 2), üçü tek stereomerkez ve tersiyer alkol grubu (Şekil 3.1 4,5 ve 6) ve geriye kalan ikisi de iki stereomerkez ve sekonder alkol grubu (Şekil 3.1 3 ve 7) içermektedir.

Amidlerin sentezinde disiklohekzilkarbodiimid (DCC) kapling reaktifi olarak kullanıldığında, oluşan disiklohekzil ürenin reaksiyon ortamından kromatografik olarak uzaklaştırılması gerekmektedir. Kromatografik yöntem pahalı ve zahmetli bir saflaştırma yöntemi olduğu için, DCC kapling reaktifi yerine *N*-etil-*N'*-(dimetilamino)propil karbodiimid (EDC) kapling reaktifini kullanmak daha avantaj sağlar (Sheeden ve ark. 1961). EDC yönteminde ürünle birlikte meydana gelen üre suda çözündüğü için birkaç yıkama ile üre reaksiyon ortamından çok kolay bir şekilde uzaklaştırılabilir. Bu yöntemin pratik saflaştırma sağlama yanında önemli oranda kimyasal verim artışına neden olmaktadır. Bailey ve çalışma arkadaşları α -amino asid, benzen ve piridin içeren C_2 -simetrik amid fonksiyonel grubu içeren makrosikliklerin sentezinde amid kapling reaktifi olarak hem DCC/HOBt hem de EDC/HOBt kullanarak oluşan ürünleri verim açısından değerlendirdi (Bailey ve ark. 2001). Elde ettiği sonuçları karşılaştırdığında, DCC ile meydana gelen reaksiyonlardaki verimler yaklaşık % 45 civarında iken EDC ile olan reaksiyonlarda verim % 95'lere ulaştığını tespit etti.

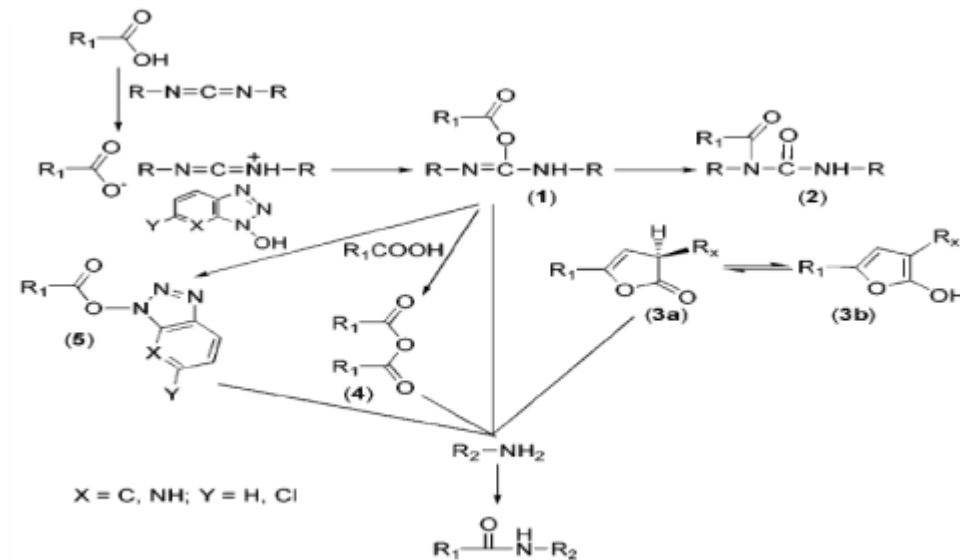
Geleneksel olarak tiyonil klorür veya okzalil klorür vb. kullanarak bir karboksil grubunu aktive etmek serbest hidroksil grubu içeren yapılar için çok güvenilir durum değildir. Diazo bileşiklerin kullanılması da patlayıcı ve toksik etkilerinden dolayı pek tercih edilmezler (Hosmane ve Liebman 2002).

Aromatik amidleri ve esterleri, karbodiimitler (EDC, DCC/BtOH (Furstner ve ark. 2000), Mitsunobu (Furstner ve ark. 2000, Grundt ve ark. 2005) şartları (PPh₃/DEAD) veya CDI ortamında kapling gibi reaktiflerinin kullanılması in situ olarak asidin hidroksi grubu aktive edilerek sentezlenebilirler (Nakamura ve ark. 2003). EDC/HOBt/baz üçlü karışımı kullanılarak hidroksi asitlerden basit amidlerin sentezine direkt uygulanabilir (Sheppard ve ark. 2004, Angehrn ve ark. 2004, Christoffers ve ark. 2002). Ancak, bu reaksiyon şartları oldukça susuz şartlar gerektirir. Diğer taraftan, aktive edilmiş çoğu hidroksi asitler her zaman hidroksi ester ya da amid vermezler. Moleküldeki Karboksil grupları ile hidroksil grupları arasındaki uzaklığa bağlı olarak,

aktive edilmiş ara ürün lakton, dioller ve ya polimer oluşturabilir (Katritzky ve ark. 2003). *N*-Acylbenzotriazololler sentetik açıdan çok yönlü olarak açılhalojenürlere eşdeğerdir. Düzenlenebilir orta reaktivite ortam koşullarında kararlı katı halde bulunabilirler

Salisilik asit ve naftaiok asit türevi amidlerin çoğu anthelmintic activity (parazit önleyici) (Dubey ve ark. 1985) ve anti plaka ajanı olarak biyolojik aktivite göstermekle (Coburn ve ark. 1981) birlikte diğer hidroksi amidler sentetik organik kimyada önemli ara ürünlerdir. Hidroksi fonksiyonel grubu korumadan salisilik asit ve beta hidroksi naftoiok 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).

Günümüz araştırmacılar tarafından çok sıkça kullanılan ve iyi bilinen bir amid oluşum reaktifi olan (Khorana 1952) disikloheksilkarbodiimid (DCC) (Sheehan ve Hess 1955) endüstriyel peptid kapling reaktifi olarak kullanımı 1955 yılına dayanır. Yüksek etkinliğe sahip olması nedeniyle ne yazık ki kapling reaksiyonları boyunca, rasemleşme ve yan reaksiyonların oluşumunu arttırdığından dolayı günümüz kapling reaktifi konseptine tam olarak uymaz (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Karbodiimid mekanizması

Karbodiimid aktivasyon mekanizması çözücüye bağlı olarak değişir ve bir proton transferi ile başlar karboksilat iyonuna katılmaya muteakiben 0-açılıre oluşumuyla devam eder. (C-1) Bununla birlikte 0-açılıre **1** yeniden düzenlenebilir ve daha az reaktif olan N-açil üreye dönüşebilir veya intramoleküler bir halkalaşma ile C-1 den daha az reaktif 5(4*H*)-oxazolone (**3**) ürününü verebilir ve bu üründe tautomerleşerek kiraliteyi kaybedebilir. Aktivasyon bir nükleofil veya bazın olmadığı $CHCl_3$ ve CH_2Cl_2 gibi dielektrik sabiti düşük çözücülerde meydana geldiğinde C-1 hemen oluşur ve birkaç saat kararlı kalabilir. Ancak aktivasyon DMF gibi daha polar bir çözücüde meydana geldiğinde **1** ürünün oluşumu çok enderdir. Diğer taraftan karışık ürünler oluşmakla birlikte daha reaktif anhidrit **4** (genellikle 2 kat asit alındığında) ve **2** gibi yan ürünler oluşmaktadır. 70'li yılların başından itibaren özellikle bu tür reaksiyonlarda istenmeyen yan ürünleri ve rasemleşmeyi önlemek için DCC ile birlikte aktive edici 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) (König ve Geiger 1970), 1-hydroxy-5-chlorobenzotriazole (Cl-HOBt) (Ueki ve Yanagihira 1998) ve 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOBt) (Carpino 1993) kullanılması önerildi. HOBt aktif ester 5, 1 den daha az reaktif olmasına karşın daha kararlı olup rasemleşmeye daha az yatkındır. İstenmeyen yan reaksiyonların ve rasemleşmenin önlenmesi açısından amid bağı oluşturmak için kullanılan karbodiimidlerin mutlaka benzotriazolollerin kullanılması zorunlu kılınmıştır (Marder ve Albericio 2003).

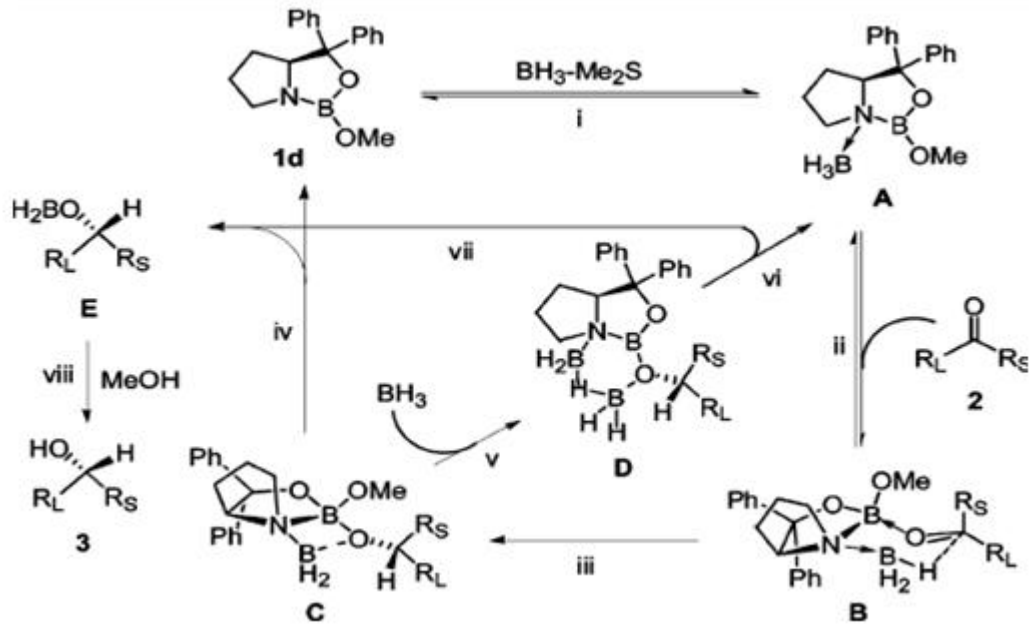
Yukarıda anlatılan dezavantajlardan dolayı bu çalışmada kullanılan amidlerin (Şekil 3.1) hepsi EDC/HOBt yöntemine göre hazırlandı. Amit türevlerinin sentezi deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiştir. Örneğin, **5** ve **7** nolu bileşikler direkt basit bir kristallendirme tekniği ile saflaştırılırken, diğer amitler tek bir kolon kromatografisine tabi tutularak %56 ile %75 arasında değişen kimyasal verimlerle saflaştırıldılar. Sentezlenen tüm bileşiklerin spektroskopik olarak yapıları aydınlatılmış olup, ilgili tüm spektrumlar (IR, 1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HETCOR, DEPT-135 ve ilgili bileşikler için genişletilmiş spektrumlar ve Element Analiz Sonuçları ekler kısmında ayrıntılı verilmiştir.

4.3. Prokiral ketonların Asimetrik İndirgenme Çalışmaları

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 yoğun bir talep bulunmaktadır. Onlar arasında, prokiral ketonların 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 enantiyoseçicilik gösterirler. Bu fenomen, ikinci boran molekülünün elektronca daha zengin ikinci azot atomuna koordine olmasıyla Corey tarafından önerilen CBS mekanizmasına dayanır. Borhidrürün bu yönlendirilmesi prokiral karbonil grubunun bir yüzüne (*re* face veya *si* face) spesifik yaklaşımını gerektirir.



Şekil 4.3. Corey ve çalışma arkadaşları (1998), oxazaborolidin katalizli ketonların asimetrik boran indirgenmeleriyle ilgili önerdikleri reaksiyon mekanizması

Asimetrik boran indirgenmeleri genellikle üç anahtar basamak içerir.

1) Boranın kataliste koordinasyonu 2) Asit-baz etkileşimi yoluyla katalizöre ketonun boronla kompleksleşmesi 3) Ketonun karbonil karbonuna hidrür transferi ve 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 olduğunu göstermiştir (Du ve ark. 2008).

Prensipite, iki oksijen atomu ve bir azot atomu içeren üç dişli kiral ligandlar boran ile konjuge davranarak bisiklik oxazaborolidin meydana getirirler. Bisiklik oxazaborolidinler iki önemli karakteristik özelliğe sahiptirler: Birincisi bisiklik oxazaborolidinlerin rijiditesi ketonun *re* ve *si* yüzler arasında daha önemli farklılık

yaratır; ikincisi, oxazaborolidindeki boronun asiditesi, substratın borona bağlanma afinitesini artırır.

Dong-Sheng Lee tarafından, üç dişli ligandların iki dişli ligandlara göre daha iyi enantioseçici 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 (Hirao ve ark. 1981) tarafından keşfedildi ve 1987 yılında Corey (Corey ve ark. 1987) tarafından geliştirildi.

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 β -hidroksi amid **1-7** nolu ligandların üç dişli ve çok koordinasyonlu olması oldukça önem arz etmektedir.

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

- 1) Ligand yapısı ve tipi
- 2) Ligandın stabilitesi
- 3) Katalist miktarı
- 4) Boran kaynağı
- 5) İndirgenme sıcaklığı
- 6)Keton türevlerinin ve hazırlanan katalizörlerin elektronik yapısı vb. faktörlerin enantioseçicilik üzerinde oldukça etkili oldukları tespit edildi (Wang ve ark. 2007).

4.3.1. Ligand Yapısı ve Tipi

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

4.3.2. Boran Kaynağı

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 grubu elektronca zengin merkeziyle kompleksleşme özelliğinden dolayı, boranla olan indirgenmeler oldukça seçici ve spesifiktir.

Eterlerin hidroborasyon reaksiyonlardaki katalitik etkileri göstermektedir ki, boranın tek başına kullanılmasından çok, tercihen 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 hidroborasyonunda 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 komplekslerin, BTHF'ye göre konsantrasyon bakımından avantajları olduğu tespit edilmiştir. Örneğın dimetilsülfid boran (DMSB) BTHF'a göre 10 kat daha konsantredir. Aynı zamanda, amid ve sülfid boran kompleksleri 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, boranlar kullanılarak yeni sentetik kompleks moleküler geliştirilerek asimetric sentezde oldukça yüksek enantiyospecificlik ve mükemmel verimler elde edildi.

$BH_3:Me_2S$ yanında asimetric 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 verimle oluşmasını sağlamaktadır. Aynı ligand üzerinde, indirgenme ajanı olarak $LiAlH_4$ ve boran ile yapılan karşılaştırmalı asimetric indirgenme sonuçlarında boran kompleksli

katalizörlerde daha iyi enantiyoseçicilik saptandığı bildirildi (Olivares-Romero ve Juaristi 2008). Bu vesileyle, hidrür kaynağı olarak $BH_3:Me_2S$ (BDMS) kullanıldı.

Ketonların asimetric boran indirgenmelerinde diğ er önemli bir husus boran miktarının enantiyoseçicilik üzerine olan etkisidir. Corey ve ç alış ma arkadaşları, reaksiyon ortamında $BH_3.THF$ ya da $BH_3.Me_2S$ miktarındaki önemli bir artışın reaksiyon verimini artırabileceğini ancak enantiyoseçiciliğı azalttığını 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 ortamından oluşturulan oxazaborolinden çok serbest borandan hidrür transferi olur ve bu sonuç daha düşük enantiyoseçiciliğe neden olur.

Sonuç olarak diğ er metal hidrürlerle karşılaştırıldığında, boran iyi bir lewis asidir ve yüksek elektron yoğunluklu atomlara daha kolay koordine olur.

4.3.3. Katalizör miktarı, Sıcaklık ve Çözücü Etkisi

Katalist miktarı, sıcaklık ve çözücü etkisi gibi asimetric indirgenmeyi doğrudan etkileyen faktörlerin optimizasyonu grubumuz tarafından benzer bir ç alış mada yapıldığı için ayrıca bu faktörlerin optimizasyon ç alış malarına gerek duyulmadı (Azizoğ lu 2012).

4.3.4. Keton türevlerinin ve hazırlanan katalizörlerin elektronik yapısı vb.

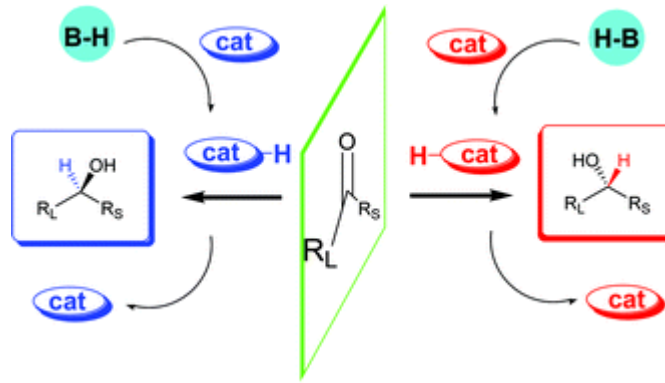
faktörlerin enantiyoseçicilik üzerindeki etkileri

Hem elektron çekici hem de elektron sağlayıcı gruba sahip p-substitüe ketonların asimetric indirgenmesinde yüksek verim ve enantiyoseçicilik elde edilebilir. Genellikle -her zaman değı l- elektron çekici grup içeren keton türevleri, elektron sağlayıcı grup taşıyan keton türevlerine göre daha iyi sonuç verirler. Bu eğ ilim Hammonds Teoremine dayandırılarak açıklanabilir. Yüksek elektron eksikliği, hız belirleme basamağı olarak düşünö len hidrür transfer süreci için daha büyük $-\Delta H$ değı rine neden olur. Dolayısıyla daha büyük $-\Delta H$ değı rleri ΔG değı rine 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.

Bu ç alış mada sentezlenen her bir ligand önceki ç alış mada verilen ligandlardan elde edilen sonuçlar dikkate alınarak 11 adet keton türevi üzerindeki katalitik etkileri

ketonun sterik ve elektronik yapısına bağlı olarak incelenmiş, özellikle aşağıda belirtilen yapısal 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 enantioseçiciliğin elektronik ve sterik etkilere bağlı değişimi,



Şekil 4.4. Prokiral ketonların boran ve katalizör varlığında örnek bir asimetric indirgenme

Enantiyomerik fazlalık hesaplanmadan önce bazı ketonların rasemik formunun alıkonma zamanları ölçülerek literatür değerleriyle karşılaştırıldıktan sonra ölçümler alınmaya başlanmıştır. Her bir ligandın ilgili ketonlarla asimetric indirgenme sonuçları Çizelge 4.1-4.7’de ayrıntılı verilmiştir.

4.BULGULAR VE TARTIŞMA

Çizelge 4.1. İndirgenme ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve kiral amit **1** kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantiyoseçici 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	95/5	99	60	<i>R</i>
2	4'-metilasetofenon	AS-3/254	1	95/5	98	65	<i>R</i>
3	4'-metoksiasetofenon	OD-H/254	1	95/5	89	49	<i>R</i>
4	4'-nitroasetofenon	AS-3/254	1	90/10	95	77	<i>R</i>
5	4'-floroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	72	<i>R</i>
6	4'-kloroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	54	<i>R</i>
7	4'-bromoasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	60	<i>R</i>
8	α -tetralon	OD-H/254	1	98/2	99	45	<i>R</i>
9	İsopropil fenil keton	OD-H/254	1	98/2	94	23	<i>S</i>
10	2-bromo-1-feniletanon	OD-H/254	1	98/2	98	78	<i>S</i>
11	Propiyofenon	OD-H/254	1	98/2	96	52	<i>R</i>

Çizelge 4.1 incelendiğinde, asetofenona göre elektron çekici grup bulunduran *p*-substitüe prokiral ketonların enantiyoseçicilik açısından daha iyi olduğu, ancak *p*-konumunda MeO- grubu bulunduran 4'-metoksiasetofenonda hem enantiyoseçicilik hem de sekonder alkol veriminin düşük olduğu görülmektedir. Özellikle, *p*-nitroasetofenonun indirgenmesi sonucu meydana gelen alkol verimi % 95 ve ee % 77 iken, 2-bromo-1-feniletanonda alkol verimi %98 ve ee %78'dir. Diğer taraftan, α -Tetralon ve propiyofenon indirgenmesinde de çok iyi sonuçların elde edilmediği aşikârdır.

Çizelge 4.2. İndirgenme ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve kiral amit **2** kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantiyoseçici 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	95/5	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	95/5	89	55	<i>R</i>
4	4'-nitroasetofenon	AS-3/254	1	90/10	95	67	<i>R</i>
5	4'-floroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	57	<i>R</i>
6	4'-kloroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	48	<i>R</i>
7	4'-bromoasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	55	<i>R</i>
8	α -tetralon	OD-H/254	1	98/2	99	48	<i>R</i>
9	İsopropil fenil keton	OD-H/254	1	98/2	94	36	<i>S</i>
10	2-bromo-1-feniletanon	OD-H/254	1	98/2	98	77	<i>S</i>
11	Propiyofenon	OD-H/254	1	98/2	96	39	<i>R</i>

Bir primer alkol grubu, tek kiral merkez ve kiral merkezde benzil grubu bulunduran amit **2** ile substitüe ketonlar arasında yapılan asimetric indirgenme çalışmalarında (Çizelge 4.2) en iyi ee'nin *p*-nitroasetofenon (% 67 ee, verim % 95),

diğer keton türevlerinde ise %77 ee ve %98 alkol verimi ile 2-bromo-1-feniletanon'dan elde edildi. Prokiral bir ketonda alkil gruplarının türü büyüdükçe, asimetric indirgenme sonucu oluşan sekonder alkolün enantiyomerik fazlalığında düşme görülmektedir. Yine alifatik ketonların aromatik ketonlara göre daha düşük enantiyomerik fazlalık verdikleri rapor edilmiştir (Olivares-Romero ve Juaristi 2008). Bu açıdan amit **2** nin katalitik etkisi değerlendirildiğinde, daha hacimli isopropil fenil keton, Propiyofenon ve 2-bromo-1-feniletanona göre daha düşük bir enantiyoseçimliliğe (%36 ee) ve ürün verimine (%94) sahip olduğu açıktır.

Çizelge 4.3. İndirgenme ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve kiral amit **3** kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantiyoseçici 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	95/5	99	71	<i>S</i>
2	4'-metilasetofenon	AS-3/254	1	95/5	98	57	<i>S</i>
3	4'-metoksiasetofenon	OD-H/254	1	95/5	89	55	<i>S</i>
4	4'-nitroasetofenon	AS-3/254	1	90/10	95	86	<i>S</i>
5	4'-floroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	85	<i>S</i>
6	4'-kloroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	83	<i>S</i>
7	4'-bromoasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	84	<i>S</i>
8	α -tetralon	OD-H/254	1	98/2	99	75	<i>S</i>
9	İsopropil fenil keton	OD-H/254	1	98/2	93	21	<i>R</i>
10	2-bromo-1-feniletanon	OD-H/254	1	98/2	98	87	<i>R</i>
11	Propiyofenon	OD-H/254	1	98/2	97	64	<i>S</i>

Fenil halkası üzerindeki elektron çekici grupların yüksek enantiyoseçiciliğe olumlu yönde katkı sağlayabilirler. Bu sonuç yüksek elektron çekici özelliğe sahip 4'-nitroasetofenonun indirgenmesiyle (%86 ee) desteklenmektedir. 4'-metoksi asetofenon indirgenmesindeki düşük ee, MeO- grubunun boran ve katalizör ortamında bor atomuna koordine olması ihtimaliyle açıklanabilir. Bir sekonder alkol grubu ve iki stereomerkez içeren amit **3** gerek enantiyoseçimlilik gerekse verim açısından iyi bir asimetric indirgenme katalizörü olduğu Çizelge 4.3'te görülmektedir. Çizelge 4.3 incelendiğinde, % 87 enantiyomerik fazlalıkla 2-bromo-1-feniletanon, %21 ee ile en düşük asimetric indirgenme isopropil fenil ketonda görülmektedir. Bu katalitik sistemde İso-propil fenil keton ve 2-bromo-1-feniletanon'un asimetric indirgenme sonucu oluşan alkollerin konfigürasyonları *R*- iken diğer ketonlardan oluşan alkollerin konfigürasyonları *S*- olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.4. İndirgenme ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve kiral amit **4** kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantiyoseçici 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	95/5	99	54	<i>R</i>
2	4'-metilasetofenon	AS-3/254	1	95/5	98	48	<i>R</i>
3	4'-metoksiasetofenon	OD-H/254	1	95/5	89	26	<i>R</i>
4	4'-nitroasetofenon	AS-3/254	1	90/10	95	83	<i>R</i>
5	4'-floroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	64	<i>R</i>
6	4'-kloroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	81	<i>R</i>
7	4'-bromoasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	60	<i>R</i>
8	α -tetralon	OD-H/254	1	98/2	99	41	<i>R</i>
9	İsopropil fenil keton	OD-H/254	1	98/2	95	14	<i>S</i>
10	2-bromo-1-feniletanon	OD-H/254	1	98/2	98	67	<i>S</i>
11	Propiyofenon	OD-H/254	1	98/2	96	52	<i>R</i>

Çizelge 4.4'te 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 indirgenme çalışmalarında gerek alkol verimi gerekse enantiyoseçimlilik açısından sırasıyla % 95 verim , %14 ee ve % 89 verim, % 26 ee ile isopropilfenil keton ve *p*-metoksi fenil ketonda hesaplandı. İso-propil fenil ketondaki bu sonucun muhtemelen kiral ligand olarak kullanılan amid **4**'ün stereomerkezinde bulunan hacimli isopropil grubuyla ketonun isopropil grubu arasındaki sterik itmeler nedeniyle ketonun katalize uygun yaklaşmasını engellemekten kaynaklanır. Diğer ligandlarda da olduğu gibi yüksek enantiyoseçimlilik elektron çekici grup bulunduran *p*-substitüe fenil ketonlarda ve 2-bromo-1-feniletanon'da göze çarpmaktadır. Genel olarak katalizör **4** değerlendirildiğinde çok iyi bir enantiyoseçimlilik gösterdiği söylenemez. Bunun nedeni kiral katalist olarak kullanılan amidin stereomerkezindeki isopropil grubu ve alkol karbonu üzerindeki iki fenil grubunun sterik etkilerinden kaynaklanıyor olabilir.

Bu katalitik sistemde, katalitik **3**'ten (Çizelge 4.3) elde edilen alkollerin tam tersi bir konfigürasyon elde edildi. Örneğin amit **3**'teki katalitik sistemde İso-propil fenil keton ve 2-bromo-1-feniletanon'un asimetric indirgenme sonucu oluşan alkollerin konfigürasyonları *R*- iken, buradaki sistemde *S*- , diğer ketonlardan oluşan alkollerin konfigürasyonları *R*- olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.5. İndirgenme ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve kiral amit **5** kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantiyoseçici 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	95/5	99	73	<i>R</i>
2	4'-metilasetofenon	AS-3/254	1	95/5	98	89	<i>R</i>
3	4'-metoksiasetofenon	OD-H/254	1	95/5	89	70	<i>R</i>
4	4'-nitroasetofenon	AS-3/254	1	90/10	95	91	<i>R</i>
5	4'-floroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	72	<i>R</i>
6	4'-kloroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	81	<i>R</i>
7	4'-bromoasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	80	<i>R</i>
8	α -tetralon	OD-H/254	1	98/2	99	72	<i>R</i>
9	İsopropil fenil keton	OD-H/254	1	98/2	93	21	<i>S</i>
10	2-bromo-1-feniletanon	OD-H/254	1	98/2	99	91	<i>S</i>
11	Propiyofenon	OD-H/254	1	98/2	94	55	<i>R</i>

Biri kiral merkezde olmak üzere üç adet fenil grubu taşıyan amid **5** ile en yüksek enantiyoseçimlilik 4'-nitroasetofenon (% 91ee) ve 2-bromo-1-feniletanon (% 91 ee) ve en düşük isopropil fenil ketondan (% 21 ee) elde edildi (Çizelge 4.5).

Bu sonuç, aril halkalı ketonların *p*-pozisyonunda elektron çekici grupların bulunması durumunda ketondaki karbonil grubunun elektron yoğunluğu azaltarak 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 asimetric indirgenme çalışmalarında rastlamak mümkündür (Çizelge 4.1-4.7). Oluşan alkollerin konfigürasyonları bakımından değerlendirildiğinde **4** nolu katalizöre göre zıt bir konfigürasyonun olduğu açıktır.

Çizelge 4.6. İndirgenme ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve kiral amit **6** kullanılarak Çeşitli Ketonların Enantiyoseçici 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	95/5	99	51	<i>R</i>
2	4'-metilasetofenon	AS-3/254	1	95/5	98	46	<i>R</i>
3	4'-metoksiasetofenon	OD-H/254	1	95/5	89	36	<i>R</i>
4	4'-nitroasetofenon	AS-3/254	1	90/10	95	65	<i>R</i>
5	4'-floroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	64	<i>R</i>
6	4'-kloroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	47	<i>R</i>
7	4'-bromoasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	67	<i>R</i>
8	α -tetralon	OD-H/254	1	98/2	99	84	<i>S</i>
9	İsopropil fenil keton	OD-H/254	1	98/2	93	12	<i>S</i>
10	2-bromo-1-feniletanon	OD-H/254	1	98/2	98	74	<i>S</i>
11	Propiyofenon	OD-H/254	1	98/2	96	52	<i>R</i>

Amit **6**, stereomerkezde bir benzil ve alkol karbonu üzerinde iki fenil grubu bulunduran orta düzeyde enantiyoseçimlilik gösteren bir kiral katalist olarak

değerlendirilebilir. Diğer katalizörlerle karşılaştırıldığında katalizör **6**'da çalışılan prokiral ketonlar arasında kuvvetli elektron çekici grup bulunduran 4'-nitroasetofenon ve 2-bromo-1-feniletanon (% 74 ee) beklenen yüksek enantioseçimlilik yanında, özellikle α -tetralonun en yüksek enantioseçimlilik (% 84) göstermesi ilginç bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Bir diğer dikkate alınması gereken sonuç 2-bromo-1-feniletanon, α -tetralonun ve isopropil fenil keton'ların indirgemesi sonucu elde edilen alkollerin *S* konfigürasyona sahip iken diğer ketonlardan elde edilen alkollerin *R* konfigürasyonuna sahip olmalarıdır.

Jiaxi Xu (Xu ve ark. 2003) tarafından, substitüe prokiral ketonlarla yapılan asimetric indirgenme çalışmasında, asimetric indirgenmenin reaksiyon karışımında birçok yoldan etkilendiğini gözlemlemiştir. 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 sisteminde bir Lewis asidi olan boron atomuyla koordinasyonu enantioseçiciliği doğrudan etkilemektedir. Örneğin, fenil halkasındaki substitüe hetero atom, Lewis asidi olan boron atomuyla koordine olur ve ligand ile boron arasında kompleks oluşumunu engellemekte ya da kompleks oluşum hızını düşürerek daha düşük enantioseçimliliğe ya da rasemik indirgenmeye neden olmaktadır.

Çizelge 4.7. İndirgenme ajanı $BH_3.S(CH_3)_2$ ve kiral amit **7** 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	OD-H/254	1	95/5	99	83	<i>S</i>
2	4'-metilasetofenon	AS-3/254	1	95/5	98	73	<i>S</i>
3	4'-metoksiasetofenon	OD-H/254	1	95/5	89	42	<i>S</i>
4	4'-nitroasetofenon	AS-3/254	1	90/10	95	77	<i>S</i>
5	4'-floroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	93	<i>S</i>
6	4'-kloroasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	84	<i>S</i>
7	4'-bromoasetofenon	OD-H/254	0.7	98/2	99	78	<i>S</i>
8	α -tetralon	OD-H/254	1	98/2	99	83	<i>S</i>
9	İsopropil fenil keton	OD-H/254	1	98/2	95	32	<i>R</i>
10	2-bromo-1-feniletanon	OD-H/254	1	98/2	99	96	<i>R</i>
11	Propiyofenon	OD-H/254	1	98/2	96	70	<i>S</i>

a): kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra hesaplanan verim

c): Mutlak konfigürasyonlar literatür değerlerindeki spesifik rotasyon işaretleri baz alınarak verilmiştir

Asimetrik katalizörlerin elektronik düzenlemeleri yapısal özellikleri asimetrik katalitik reaksiyonlarda stereoseçiciliği değiştirebileceği daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir (Jacobsen ve ark. 1991, Nishiyama ve ark. 1992, Park ve ark. 1995).

Yapısal olarak diğer katalizörlere göre indanol grubu içeren iki kiral merkezli amit **7** kullanılması durumunda; en yüksek enantiyoseçililik (%96 ee), alkol verimiyle (% 99) ve *R* konfigürasyonuyla 2-bromo-1-feniletanon ve en düşük enantiyoseçimlilik daha önceki katalizörlerde olduğu % 32 ee verimiyle isopropil fenil ketonda görülmektedir. Diğer katalizörlerle karşılaştırıldığında iki kiral merkezli ve daha rijid indanol halkası içeren amit **7** oldukça iyi bir katalizör olduğu görülmektedir.

Aromatik-aromatik π - π gruplarının etkileşimi, host-guest kimyası için olduğu gibi bu tür organik reaksiyonlarda da önemli bir olgudur (Hunter ve ark. 2001, Meyer ve ark. 2003).

Asimetrik indirgenmeyi etkileyen diğer faktörler yanında, indanol halkasının aromatik grubuyla prokiral ketonların aromatik halkası arasındaki non kovalent π - π etkileşimlerinden dolayı oluşan oxazaborolidin bir yüzünü perdeler dolayısıyla yüksek bir enantiyoseçimlilik beklenir. Benzer bir sonuç Quallich ve Woodall (1993) tarafından rapor edildi ve o çalışmada iki fenil grubunun moleküller arası etkileşimlerle oxazaborolidinin bir yüzünü etkili bir şekilde perdelemesi sonucu elde edilen yüksek enantiyoseçimliliğin bundan kaynaklandığı vurgulandı (Korenaga ve ark. 2007).

Etkili katalizörlerin bulunmasının önemli bir başka yolu da katalizörlerin elektronik etkilerinin düzenlenmesidir. Substratla karşılaştırıldığında katalizörlerin elektronik etkilerinin düzenlenmesi stereoseçiciliğin sadece nonbonded etkileşimlere bağlı olduğu asimetrik dönüşümler için oldukça önemlidir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diğer amid hazırlama yöntemlerine göre EDC/HOBt yönteminde amidin tek basamakta hazırlanması, kolay saflaştırılması ve yüksek reaksiyon verimine sahip olması hem zaman hem de madde kaybı açısından oldukça pratik olduğu söylenebilir.

Prokiral ketonların enantiyoseçimli indirgenmelerinde literatürde birbiriyle uyumlu olmayan birçok sonuç mevcuttur. İyi bir sonuç için mutlaka enantiyoseçimlilik üzerinde etkili olan faktörlerin iyice araştırılması gerekir. Bunlardan, özellikle sıcaklık, çözücü, katalist-substrat oranı ve ligandın elektronik yapısı üzerinde ayrıntılı çalışmak gerekir.

p-substitüe prokiral ketonların asimetric indirgenmelerinde elektron çekici grupların bulunması durumunda hem alkol verimi hem de ee açısından-her zaman olmazsa bile-daha avantajlı olduğu,

Bu çalışmada asetofenon ile karşılaştırıldığında, 5 nolu katalizörden elde edilen sonuç dışında (Çizelge 4.5. sıra 2, ee: %89) elektron sağlayıcı grup bulunduran *p*-substitüe prokiral ketonların asimetric indirgenmelerinde enantiyoseçimliliğin azaldığı; MeO- gibi heteroatom bulunduran ve elektron sağlayıcı bir grubun olması enantiyoseçimliliği oldukça düşürdüğü,

Katalizör açısından değerlendirildiğinde; özellikle, sekonder ve tersiyer alkol grubu bulunduran ligandların primer alkol grubu bulunduran ligandlara göre daha iyi bir katalitik etki gösterdiği ve iki kiral merkezli katalizörlerin tek kiral merkezli katalizörlere göre daha iyi bir enantiyoseçimlilik gösterdiği,

Asimetric indirgenme çalışmalarında kullanılacak ligandların, daha rijid ve çok koordinasyonlu olması katalitik açıdan daha avantajlı olmakla birlikte stereomerkez sayısı da oldukça önemli olduğu,

Prokiral bir ketondaki alkil grubunun uzaması veya hacimli olması, daha düşük bir ee ile alkol oluşumuna neden olmaktadır.

Özellikle 2-bromo-1-feniletanon gibi prokiral ketonun alkil grubunun hacimli olmadığı ve elektron çekici bir grubun olması durumunda enantioseçimliliğin daha iyi olduğu açıkça görülmektedir.

Benzo üniteli amit türevlerinin asimetrik kataliz çalışmalarıyla (Azizoğlu 2012) karşılaştırıldığında, nafto üniteli amitlerden enantioseçicilik açısından daha iyi sonuçların elde edildiği açıkça görülmektedir.

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

6. KAYNAKLAR

Adjidjonou, K., Caze, C. 1994. Asymmetric reduction of acetophenone with chiral polymeric reagents: Supported sodium borohydride on chiral quaternary ammonium binded to a polymer. *Eur. Polym. J.* 30, 395-398.

Adjidjonou, K., Caze, C. 1995. Asymmetric reduction of acetophenone with chiral polymeric reagents: Supported sodium borohydride on chiral amino-alcohol bound to a polymer. *Eur. Polym. J.* 31, 749-754.

Ager, D. J., Prakash, I., Schaad, D. R. 1996. 1,2-Amino Alcohols and Their Heterocyclic Derivatives as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis. *Chem. Rev.* 96, 835–876.

Ananthanarayanan, 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.

Angehrn, P., Buchmann, S., Funk, C., Goetschi, E., Gmuender, H., Hebeisen, P., Kostrewa, D., Link, H., Luebbers, T., Masciadri, R., Nielsen, J., Reindl, P., Ricklin, F., Schmitt-Hoffmann, A., Theil, F.P. 2004. New Antibacterial Agents Derived from the DNA Gyrase Inhibitor Cyclothialidine, *J. Med. Chem.* 47, 1487-1513.

Angerbauer, R., Fey, R., Hubsch, W., Phillips, T., Bischoff, H., Petzinne, D., Schmidt, D., Tomas, G. 1991. Substituted pyridines. Bayer AGEP 0325130, U.S. Patent 5,006,530.

Ariens, E. J., Van Rensen, J. J. S., Welling, W. (Eds). 1988. *Stereochemistry of Pesticides* Elsevier, Amsterdam.

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.

Azizoğlu, M. 2012. Yeni Kiral Amino Alkol Türevlerinin Hazırlanması ve Borandimetil Ortamında Prokiral Ketonların Enantioseçici İndirgenmesinde Katalitik Olarak Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır.

Bailey, P.D., Everitt, S.R.L., Morgan, K.M., Brewster, A.G. 2001. The asymmetric synthesis and conformational analysis of new C₂-symmetric macrocycles derived from head-to-head linked α -amino acids and benzene or pyridine. *Tetrahedron*. 57, 1379-1386.

Balakrishnan, U., Ananthi, N., Velmathi, S. 2009. Chiral ligand derived from (1S,2R)-norephedrine as a catalyst for enantioselective prochiral ketone reduction. *Tetrahedron:Asymmetry*. 1150-1153.

Bena, L.C. 2003. Investigations Into The Asymmetric Reduction of Ketones. Faculty of Science, University of Port Elizabeth.

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.

Bergmeier, S. C. 2000. The Synthesis of Vicinal Amino Alcohols. *Tetrahedron* 56, 2561-2576.

Bisacchi, G. S., Singh, J., Godfrey, J. D., Kissick, T. P., Mitt, T., Malley, M. F., Di Marco, J. D., Gougoutas, J. Z., Mueller, R. H., Zahler, R. 1995. Regioselective Coupling of Tetraalkylammonium Salts of 6-Iodo-2-aminopurine to a Cyclobutyl Triflate: Efficient Preparation of Homochiral BMS-180,194, a Potent Antiviral Carbocyclic Nucleoside. *J. Org. Chem.* 60, 2902-2905.

Bode J. W., Carreira, E. M. 2001. Stereoselective Syntheses of Epothilones A and B via Nitrile Oxide Cycloadditions and Related Studies. *J. Org. Chem.* 66, 6410-6424.

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

Bolm, C., Seger, A., Felder, M. 1993. Use of NaBH₄/Me₃SiCl in the β -hydroxysulfoximine-catalyzed enantioselective reduction of ketones. *Tetrahedron Lett.*, 34, 8079-8080.

Borch, R.F., Bernstein, M.B., Durst, H.D. 1971. Cyanohydridoborate anion as a selective reducing agent. *J. Amer. Chem. Soc.* 93,2897-2904.

Bothner-By, A.A. 1951. Simple Preparation of Optically Active Secondary Alcohols¹ *J. Amer. Chem. Soc.* 73,846.

Brands, K. M. J., Payack, J. F., Rosen, J. D., Nelson, T. D., Candelario, A., Huffman, M. A., Zhao, M. M., Li, J., Craig, B., Song, Z. J., Tschäen, D. M., Hansen, K., Devine, P. N., Pye, P. J., Rossen, K., Dormer, P. G., Reamer, R. A., Welch, C. J., Mathre, D. J., Tsou, N. N., McNamara, J. M., Reider, P. J. 2003. Efficient synthesis of NK(1) receptor antagonist aprepitant using a crystallization-induced diastereoselective transformation. *J. Am. Chem. Soc.* 125, 2129.

Brodfehrer, P. R., Smith, P., Dillon, J. L., Vemishetti, P. 1997. Asymmetric Synthesis of the Antiarrhythmia Agent d-Sotalol. *Org. Process Res. Dev.* 1, 176-178.

Brown, C.A., Krishnamurthy, S., Kim, S.C. 1973. Potassium triisopropoxyborohydride. A new mild complex hydride reducing agent with high stereoselectivity for reduction of ketones. *J.C.S. Chem. Commun.* 391.

Brown, H.C., Bigley, D.B. 1961. Stereochemical consequences of ketone reductions by diborane and substituted boranes. *J. Amer. Chem. Soc.* 83, 3166-3167.

Brown, H.C., Chandrasekran, J., Ramachandran, P.V. 1988. Chiral synthesis via organoboranes. 14. Selective reductions. 41. Diisopinocampheylchloroborane, an exceptionally efficient chiral reducing agent. *J. Amer. Soc.* 110, 1539-1546.

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., Zweifel, G. 1961. Hydroboration as a convenient procedure for the asymmetric synthesis of alcohols of high optical purity. *J. Amer. Chem. Soc.* 83, 486-487.

Burkhardt, E. R., Matos, K. 2006. Boron Reagents in Process Chemistry: Excellent Tools for Selective Reductions. *Chem. Rev.* 106, 2617-2650.

Burns, B., King, N.P., Stundley, J.R., Wills, M. 1994. Stereoelectronic requirements for a new class of asymmetric ketone reduction catalysts containing an N-P-O structural unit. *Tetrahedron: Asymmetry.* 5, 801-804.

Burns, B., Studley, J.R., Tye, H., Wills, M. 1993. New catalysts containing an N-P-O structural unit for the asymmetric reduction of ketones. *Tetrahedron Lett.* 34, 7105-7106.

Cai, D., Tschaen, D., Shi, Y.J., Verhoeven, T.R., Reamer, R.A., Douglas, A.W. 1993. Effects of triethylamine in asymmetric reduction using oxazaborolidine reagents. *Tetrahedron Lett.* 34, 3243-3246.

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

Chiodi, O., Fotiadu, F., Sylvestre, M., Buona, G. 1996. Enantioselective reduction of ketones by borane catalysed by oxazaphospholidine oxides. *Tetrahedron Lett.* 37, 39-42.

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. 1992. Enantioselective synthesis of optically active secondary amines *via* asymmetric reduction. *Tetrahedron: Asymmetry.* 3, 1583-1590.

Cho, B.T., Chun, Y.S. 1992. Asymmetric borane reduction of achiral ketones mediated by a chiral oxazaborolidine derived from (-)-ephedrine. *Tetrahedron: Asymmetry.* 3, 1539-1542.

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.

Christoffers, J., Oertling, H., Fischer, P., Frey, W. 2002. Synthesis of α -Acetyl Lactones; Access to 14-Membered Bislactones by Attempts at Direct Ring Closure. *Synlett.* 957.

Chung, J. Y. L., Cvetovich, R., Amato, J., McWilliams, J. C., Reamer, R., DiMichele, L. 2005. Enantioselective Nitrile Anion Cyclization to Substituted Pyrrolidines. A Highly Efficient Synthesis of (3S,4R)-N-tert-Butyl-4-Arylpyrrolidine-3-Carboxylic Acid. *J.Org. Chem.* 70, 3592-3601.

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.

Corey, E. J. 1990. Enantioselective reduction of ketones. Harvard. U.S. Patent 4943635.

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

Corey, E. J., Bakshi, R. K., Shibata, S. 1987. Highly enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by chiral oxazaborolidines. Mechanism and synthetic implications. *Journal of the American Chemical Society.* 109: 5551-5553.

Corey, E. J., Hannon, F. J. 1987. Zinc complexes of chiral phenols as catalysts for enantioselective addition of organozinc reagents to aldehydes. *Tetrahedron Lett.* 28, 5237–5240.

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

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. 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., 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., 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.

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.

Davies, F.A., Haque, M.S., Prezeslawski, R.M. 1989. Asymmetric synthesis of the methyl and benzyl ethers of erythro-.alpha.,.beta.-diphenyl-.beta.-hydroxyethanol and erythro-.alpha.,.beta.-diphenyl-.beta.-hydroxyethylamine from (+)-(S)-benzoin. *J. Org. Chem.* 54, 2021-2024.

De Gasparo, M., Whitebread, S. 1995. *Regul. 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., Patt, 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.

Deno, N.C., Peterson, H.J., Saines, G.S. 1960. The Hydride-Transfer Reaction. *Chem. Rev.* 60, 7-14.

Deratani, A., Maraldo, T., Renard, E. 1995. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recog. Chem.*, 23, 137.

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.

Du, J., Li, Z., Du, D., Xu, J. 2008. Unexpected influence and its origin in rationally tuning the electronic effect of catalysts in the asymmetric borane reduction of ketones. *Journal 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.

Dumont, W., Poulin, J. C., Dang, T. P., Kagen, H. B. 1973. Asymmetric catalytic reduction with transition metal complexes. II. Asymmetric catalysis by a supported chiral rhodium complex. *J. Am. Chem. Soc.* 95, 8295-8299.

Duquette, J., Zhang, M., Zhu, L., Reeves, R. S. 2003. A Scalable Asymmetric Synthesis of (R)-2-Amino-1-(3-pyridinyl)ethanol Dihydrochloride via an Oxazaborolidine Catalyzed Borane Reduction. *Org. Process Res. DeV.* 7, 285-288.

Erlinmeyer, E.; Erlinmeyer, H. 1922. *Biochem. Zeitschr.* 52, 233.

Ertl, G., Knozinger, H., Kamp, J. W. (Eds). 1997. *Hand Book of Heterogeneous Catalysis.* 5, Wiley-VCH.

Evans, D.A., Nelson, S.G., Gagné, M.R., Muci, A.R. 1993. A chiral samarium-based catalyst for the asymmetric Meerwein-Ponndorf-Verley reduction. *J. Amer. Chem. Soc.* 115, 9800-9801.

Fiaud, J. C., Kagan, H. B. 1969. Reduction de l'acétophénone par des amine-boranes optiquement actifs. *Bull. Soc. Chem. Fr.* 2742.

Fieser, L.F. Fieser, M. 1967. *Reagents for Organic Synthesis.* New York.

Frigola-Constansa, J., Torrens-Jover, A. 1999. *Laboratorios Del Dr. Esteve, S.A. U.S. Patent* 6,118,009, 2000. WO 9907684.

Furstner, A.; Thiel, O. R.; Blanda, G. 2000. Asymmetric Synthesis of the Fully Functional Macrolide Core of Salicylilalamide: Remote Control of Olefin Geometry during RCM. *Org. Lett.* 2, 3731-3734.

Furstner, A.; Thiel, O. R.; Kindler, N.; Bartkowska, B. 2000. Total Syntheses of (S)-(-)-Zearalenone and Lasiodiplodin Reveal Superior Metathesis Activity of Ruthenium Carbene Complexes with Imidazol-2-ylidene Ligands. *J. Org. Chem.* 65, 7990-7995.

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

Garrett, C. E., Prasad, K., Repi, O., Blacklock, T. J. 2002. The enantioselective reduction of 2'-fluoroacetophenone utilizing a simplified CBS-reduction procedure. *Tetrahedron Asymmetry.* 13, 1347-1349.

Giannis, A., Sandhoff, K. 1989. $\text{LiBH}_4(\text{NaBH}_4)/\text{Me}_3\text{SiCl}$, an Unusually Strong and Versatile Reducing Agent. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28, 218-220.

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

Graham Solomons, T. W., Fryhle, C. B. 2002. Organik Kimya, 7. Bölümden Çeviri, Literatür Yayıncılık, 537-538.

Graul, A., Castaner, J. 1997. Drugs Future. 22, 956–968.

Gredley, M. 1989. PCT. Int. Appl. WO 89 02, 428. Chem. Absbr. 111, 173782.

Grundt, P., Carlson, E. E., Cao, J., Bennett, C. J., McElveen, E., Taylor, M., Luedtke, R. R., Newman, A. H. 2005. Novel Heterocyclic Trans Olefin Analogues of N-{4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl}arylcarboxamides as Selective Probes with High Affinity for the Dopamine D3 Receptor. J. Med. Chem. 48, 839- 848.

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., Fang, Q. K., Gao, Y., Wald, S. A., Senanayake, C. H. 1998. Large-Scale Synthesis of Enantio- and Diastereomerically Pure (R,R)-Formoterol. Org. Process Res. DeV. 2, 96-99.

Hirai, K., Ishiba, T., Koike, H., Wantanabe, M. 1993. Pyrimidine Derivs. As HMG-CoA Reductase Inhibitors. Shionogi. US. 5,260,440. EP 0521471.

Hirao, A., Itsuno, S., Nakahama, S., Yamazaki, N. 1981. Asymmetric reduction of aromatic ketones with chiral alkoxy-amineborane complexes. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 315-317.

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

Hosmane, R. S., Liebman, J. F. 2002. Paradigms and Paradoxes: Diazomethane and Ethyl Diazoacetate: The Role of Substituent Effects on Stability. Struct. Chem. 13, 501.

House, H.O. 1972. Modern Synthetic Reactions . Benjamin, 2nd ed, Menlo Park.

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.

Huskens, J., de Graauw, C.F., Peters, J.A., van Bekkum, H. 1994. *Recl.Trav.Chim.Pays-Bas.* 11, 488.

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-dimethylborolan. *J. Amer. Chem. Soc.* 108, 7402-7404.

Itsumo, S., Ito, K., Hirao, A., Nakahama, S. 1983. 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., Chem. Commun.* 469-470.

Itsuno, S., Hirao, A., Nakahama, S., Yamazaki, N., 1983. 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., 1983. 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., 1984. 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., 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., Guler, M. L. 1991. Electronic tuning of asymmetric catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* 113, 6703-6704.

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

Jin, X., Zhang, Z., Li, H., He, B. 1994. *Chem. Abstr.* 121, 204907.

Jockel, H., Schmidt, R. 1997. Kinetics of the direct borane reduction of pinacolone in THF. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* 2719-2724.

Jones, D. K., Liotta, D. C., Shinkai, I., Mathre, D. J. 1993. Origins of the enantioselectivity observed in oxazaborolidine-catalyzed reductions of ketones. *J. Org. Chem.* 58, 799-801.

Jones, T.K., Mohan, J.J., Xavier, L.C., Blacklock, T.J., Mathre, D.J., Sohar, P., Turner Jones, E.T., Reamer, R.A., 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.

Kathawala, F. 1988. Sandoz Pharmaceutical Corp. WO 8402131, US. 4,739,073.

Katritzky, A. R., Zhang, Y., Singh, S. K. 2003. Efficient Conversion of Carboxylic Acids into N-Acylbenzotriazoles. *Synthesis.* 2795.

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.

Khorana, H.G. 1952. 387. Selective degradation from the carboxyl end. The use of carbodi-imides. *Peptides. Part III.*

Kinney, W. A., Jones, S., Zhang, X., Rao, M. N., Bulliard, M., Meckler, H., Lee, N. 1998. (Genaera Corp.) Stereoselective synthesis of 24-hydroxylated cpds. useful for the preparation of aminosterols, vitamin D analogs, and other cpds. WO 9824800.

Kitamura, M., Okoma, T., Inoue, S., Sayo, N., Noyori, R. 1988. Homogeneous asymmetric hydrogenation of functionalized ketones. *J. Am. Chem. Soc.* 110,629-631.

Knapp, S., Levorse, A.T. 1988. Synthesis and reactions of iodo lactams *J. Org. Chem.* 53, 4006-4014.

König, W., Geiger. 1970. *Chem. Ber.* 103, 788 and 2034.

Krishnamurthy, S., Brown, H.C. 1976. Lithium trisiamylborohydride. A new sterically hindered reagent for the reduction of cyclic ketones with exceptional stereoselectivity. *J. Amer. Chem. Soc.* 98, 3383-3384.

Lait, S. M., Rankic, D. A., Keay, B. A. 2007. 1,3-Aminoalcohols and Their Derivatives in Asymmetric Organic Synthesis. *Chem. Rev.* 107, 767-796.

Landor, S.R., Miller, B.J., Tatchell, A.R. 1966. Asymmetric syntheses. Part I. The reduction of ketones with lithium aluminium hydride complexes. *J. Chem. Soc.* 1822-1825.

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

Lu, L. D. L., Johnson, R. A., Finn, M. G., Sharpless, K. B. 1984. Two new asymmetric epoxidation catalysts. Unusual stoichiometry and inverse enantiofacial selection. *J. Org. Chem.* 49, 728-731.

Lu, Y.F., So, R., Slemon, C., Oudenes, J., Ngooi, T.K. 1996. Torcan Chemical Ltd. WO 9611186.

Ma, M.Y.,Huang, K.J., and Yin, C.L. 1995. *Chem. Abstr.* 123, 32724.

Marder, O., Albericio, F. 2003. Industrial application of coupling reagents in peptides. *chemistry today* June. 6-11.

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.

Masui, M., Shioiri, T. 1996. *Synlett*. 1, 49.

Mathre, D. J., Thompson, A. S., Douglas, A. W., Hoogsteen, K., Carroll, J. D., Corley, E. G., Grabowski, E. J. J. 1993. A practical process for the preparation of tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborole-borane. A highly enantioselective stoichiometric and catalytic reducing agent. *J.Org. Chem.* 58, 2880-2888.

Mehler, T., Martens, J. 1993. Enantioselective catalytic borane reductions of achiral ketones: Synthesis and application of new chiral β -amino alcohols from L-methionine. *Tetrahedron:Asymmetry*. 4, 1983-1986.

Mehler, T., Martens, J. 1993. L-cysteine-derivatives in asymmetric synthesis: Preparation of two new chiral β -amino alcohols and their application in the enantioselective catalytic reduction of prochiral aromatic ketones with borane. *Tetrahedron: Asymmetry*. 4, 2299-2302.

Mellin, G. W., Katzenstein, K. 1962. The Saga of Thalidomide — Neuropathy to Embryopathy, with Case Reports of Congenital Anomalies. *New. Engl. J. Med.*267, 1184-1193.

Merrifield, R.B. 1985. *Solid Phase Synthesis*. *Angew. Chem. Int. Ed.* 24, 799-810.

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

Midland, M.M. 1989. Asymmetric reductions with organoborane reagents. *Chem. Rev.* 89, 1553-1561.

Midland, M.M., Greer, S., Tramontano, A., Zderic, S.A. 1979. Chiral trialkylborane reducing agents. Preparation of 1-deuterio primary alcohols of high enantiomeric purity. *J. Amer. Soc.* 101, 2352-2355.

Midland, M.M., McDowell, D.C., Hatch, R.L., Tramontano, A. 1980. Reduction of α,β -acetylenic ketones with B-3-pinanyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane. High asymmetric induction in aliphatic systems. *J. Amer. Chem. Soc.* 102, 867-869.

Midland, M.M., Tramontano, A., Zderic, S.A. 1977. Preparation of optically active benzyl- α -D alcohol via reduction by B-3- α -pinanyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane. A new highly effective chiral reducing agent. *J. Amer. Soc.* 99, 5211-5213.

Midland, M.M., Tramontano, A., Zderic, S.A. 1978. The reaction of *B*-alkyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonanes with aldehydes and ketones. A facile elimination of the alkyl group by aldehydes. *J. Organomet. Chem.* 156, 203-211.

Moriarty, R. M., Enache, L. A., Kinney, W. A., Allen, C. S., Canary, J. W., Tuladhar, S. M., Guo, L. 1995. ChemInform Abstract: Stereoselective Synthesis of Squalamine Dessulfate. *Tetrahedron Lett.* 36, 5139.

Moriarty, R. M., Tuladhar, S. M., Guo, L., Wehrli, S. 1994. ChemInform Abstract: Synthesis of Squalamine. A Steroidal Antibiotic from the Shark. *Tetrahedron Lett.* 35, 8103-8106.

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.

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

Nakamura, K., Inoue, Y., Ohno, A. 1995. Improvement of enantioselectivity of microbial reduction by using organic solvent redox coupler system. *Tetrahedron Lett.* 36, 265-266.

Nakamura, K., Kawai, Y., Oka, S., Ohno, A. 1989. A new method for stereochemical control of microbial reduction. Reduction of β -keto esters with bakers' yeast immobilized by magnesium alginate. *Tetrahedron Lett.* 30, 2245-2246.

Nakamura, M., Miyashita, H., Yamaguchi, M., Shirasaki, Y., Nakamura, Y., Inoue. 2003. Novel 6-Hydroxy-3-morpholinones as cornea permeable calpain inhibitor. *J. Bioorg. Med. Chem.* 11, 5449-5460.

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.

Nettles, S.M., Matos, K., Burkhardt, E.R., Rouda, D.R., Corella, J.A. 2002. Role of NaBH₄ Stabilizer in the Oxazaborolidine-Catalyzed Asymmetric Reduction of Ketones with BH₃-THF. *J. Org. Chem.* 67, 2970–2976.

Nishiyama, H., Yamaguchi, S., Kondo, M., Itoh, K. 1992. Electronic substituent effect of nitrogen ligands in catalytic asymmetric hydrosilylation of ketones: chiral 4-substituted bis(oxazoliny)pyridines. *J. Org. Chem.* 57, 4306-4309.

Nishizawa, M., Yamada, M., Noyori, R. 1981. Highly enantioselective reduction of alkynyl ketones by a binaphthol-modified aluminum hydride reagent. Asymmetric synthesis of some insect pheromones. *Tetrahedron Lett.* 22, 247-250.

Noyori, R. 1981. Asymmetric synthesis via axially dissymmetric molecules. A binaphthol-modified complex aluminum hydride reagent possessing extremely high ability of chiral recognition. *Pure. Appl. Chem.* 53, 2315-2316.

Noyori, R., Tomino, I., Tanimoto, Y., Nishizawa, M. 1984. 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. Amer. Chem. Soc.* 106, 6709-6716.

Noyori, R., Ohkuma, T. 2001. Asymmetric hydrogenation via architectural and functional molecular engineering. *Pure Appl. Chem.* 73, 227-232).

Noyori, R., Ohkuma, T. 2001. An oxyanionic [3,3]-sigmatropic approach to the ophiobolin ring system. *Angew. Chem. Int. Ed.* 40.

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

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

Ohkuma, T., Ikehira, H., Ikariya, T., Noyori, R. 1997. Asymmetric Hydrogenation of Cyclica, β -Unsaturated Ketones to Chiral Allylic Alcohols. *Synlett.* 467-468.

Ohkuma, T., Kitamura, M., Noyori, R. 2000. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*, ed. Iojima, Wiley-VCH. 1-110. New York.

Ohkuma, T., Koizumi, M., Doucet, H., Pham, T., Kozawa, M., Murata, K., Katayama, E., Yokozawa, T., Ikariya, T., Noyori, R. 1998. Asymmetric Hydrogenation of Alkenyl, Cyclopropyl, and Aryl Ketones. $\text{RuCl}_2(\text{xylbinap})(1,2\text{-diamine})$ as a Precatalyst Exhibiting a Wide Scope. *J. Amer. Chem. Soc.* 120, 13529-13530.

Ohkuma, T., Ooka, H., Ikariya, T., Noyori, R. 1995. Preferential hydrogenation of aldehydes and ketones. *J. Amer. Chem. Soc.* 117, 10417-10418.

Oishi, T., Nakata T. 1984. An introduction of chiral centers into acyclic systems based on stereoselective ketone reduction. *Acc. Chem. Res.* 17,338-344.

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.

- Ovito, Y., Imai, S., Niwa, S., Nguyen, G. H. 1979. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 37, 173.
- Paioni, R. 1979. Cibi-Geigy Corp. U.S. Patent 4,160,837. DE, 2738477.
- Paquette, L.A., Colapret, J.A., Andrews D.R. 1985. An oxyanionic [3,3]-sigmatropic approach to the ophiobolin ring system. *J. Org. Chem.* 50, 201-205.
- Park, S. B., Murata, K., Matsumoto, H., Nishiyama, H. 1995. Remote electronic control in asymmetric cyclopropanation with chiral Ru-pybox catalysts. *Tetrahedron: Asymmetry* . 6, 2487-2494.
- Parker, D. 1991. NMR determination of enantiomeric purity. *Chem. Rev.* 91, 1441-1457.
- Patchett, A.A. 1993. Excursions in drug discovery. *J. Med. Chem.* 36, 2051–2058.
- Pellissier, H. 2007. Asymmetric organocatalysis. *Tetrahedron.* 63, 9267-9331.
- Peper, V., Martens, J. 1996. New chiral oxazaphospholidine oxides as highly efficient catalysts in the enantioselective reduction of ketones. *Tetrahedron Lett.* 37, 8351-8354.
- Periasamy, M., Kanth, J.V.B., Reddy, C.K. 1995. Asymmetric reduction of prochiral aromatic ketones by borane–amine complexes in the presence of chiral amine–BF₃ catalysts. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.* 427-430.
- Perron, F., Albizati, K.F. 1989. Synthesis of oxidized spiroketals via 2-furyl ketone oxidation-rearrangement. *J. Org. Chem.* 54, 2044-2047.
- Portoghese, P.S. 1962. Absence of Asymmetric Induction in the Lithium Aluminum Hydride—d-Camphor Reduction of Ketones. *J. Org. Chem.* 27, 3359-3360.
- Ramachandran, P.V., Teodovoric, A., Gong, B., Brown, H.C. 1994. Selective reductions. 53. Asymmetric reduction of α -fluoromethyl ketones with *B*-chlorodiisopinocampheylborane and *B*-isopinocampheyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane. Combined electronic and steric contributions to the enantiocontrol process. *Tetrahedron:Asymmetry.* 5, 1075-1086.
- Rawson, D., Meyers, A.I. 1992. The asymmetric reduction of prochiral ketones using (*S*)-2,2'-dihydroxy-4,5,6,4',5',6'-hexamethoxybiphenyl. *J Chem. Soc. Chem Commun.* 494-496.

Rogers, G. A., Parsons, S. M., Anderson, D. C., Nilsson, L. M., Bahr, B. A., Kornreich, W.D., Kaufman, R., Jacobs, R.S., Kirtman, B. 1989. Synthesis, in vitro acetylcholine-storage-blocking activities, and biological properties of derivatives and analogs of trans-2-(4-phenylpiperidino)cyclohexanol (vesamicol). *J. Med. Chem.* 32, 1217-1230.

Romanczyk, L. J. J., Lippman, M. E., et al. 1999. Synthetic methods for polyphenols. WO 9919319.

Roth, B. D., Warner-Lambert. 1993. Atorvastatin Synthesis. Co. EP 0409281, U.S. Patent 5,273,995.

Russo, A., Lattanzi, A. 2008. Asymmetric Epoxidation of trans-Chalcones Organocatalyzed by β -Amino Alcohols. *Eu. J. Org. Chem.* 2767-2773.

Sakuraba, H., Inomata, N., Tanaka, Y. 1989. Asymmetric reduction of ketones with crystalline cyclodextrin complexes of amine-boranes. *J. Org. Chem.* 54, 3482-3484.

Salunkhe, A. M., Burkhardt, E. R. 1997. Highly enantioselective reduction of prochiral ketones with N,N-diethylaniline•borane (DEANB) in oxazaborolidine-catalyzed reductions. *Tetrahedron Lett.* 38, 1523-1526.

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.

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

Senanayake, C. H. 1998. Applications of cis-1-Amino -2-indanol in Asymmetric Synthesis. *Aldrichemica Acta.* 31, 3-15.

Sharma, L., Singh, S. 1994. *J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*33B, 1183.

Sheeden, J.C., Cruickshank, P.-A., Boshart, G.I. 1961. Notes- A Convenient Synthesis of Water-Soluble Carbodiimides. *J. Org. Chem.* 26, 2525-2528.

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

Sheppard, G. S., Wang, J., Kawai, M., BaMaung, N. Y., Craig, R. A., Erickson, S. A., Lynch, L., Patel, J., Yang, F., Searle X. B., Lou, P., Park, C., Kim, K. H., Henkin, J.,

Lesniewski, R. 2004. 3-Amino-2-hydroxyamides and related compounds as inhibitors of methionine aminopeptidase-2. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 865-868.

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

Smith, M. B., McGraw-Hill, 1994. *Organic Synthesis.* Singapore, Chapter 4.

Smith, M.B. 1994. *Organic Synthesis: Theory, Reactions and Method,* McGraw- Hill Book Co., New york.

Solmns, J., Vuataz, L., Egli, R. H. 1965. *Experientia.* 21,692.

Takeshita, M., Yanagihara, H., Terada, K., Akutsu, N. 1994. *Chem. Abstr.* 120, 244600.

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. Comm.* 1311-1312.

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.

Tanis, S.P., Chuang, Y.H., Head, D.B. 1988. Furans in synthesis. 8. Formal total syntheses of (+)- and (-)-aphidicolin. *J. Org. Chem.* 53, 4929-4938.

Thiruvengadam, T. K., Fu, X., McAllister, T. L., Tann, C. H. 2002. Schering-Plough Corporation. WO 0279174, U.S. 2002193607.

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.

Tolstikov, G.A., Odinokov, V.N., Galeeva, R.I., Bakeeva, R.S., Akhunova, V.R. 1979. A new stereospecific synthesis of sex pheromones of insects of the (Z)-alkenyl-1-acetate series based on selective ozonolysis of 1-methyl-1Z,5Z-cyclooctadiene. *Tetrahedron Lett.* 20, 4851-4854.

Ueki, M., Yanagihira, T. 1998. in: Peptides (Proceedings of the 25th European Peptide Symposium).

Umino, T., Minakawa, N., Matsuda, A. 2000. Nucleosides and nucleotides. Part 201: Alternative method to synthesize 9-(6,7-dideoxy--d-allo-hept-5-ynofuranosyl)adenine, a selective and potent ligand for P3 purinoceptor-like protein: a stereoselective reduction based on sugar puckering of the furanose ring. *Tetrahedron Lett.* 41, 6419.

Urban, F. J., Jasys, V. J. 2004. *Modern Organic Synthesis In The Laboratory. Org. Process Res. DeV.* 8, 169.

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

Wainer, I. W., Drayer, D. E (Eds). 1988. *The Industrial Synthesis of Pure Enantiomers. Drug Stereochemistry* Dekker, N. Y.

Wallbaum, S., Martens, J. 1991. Enantioselective catalytic reductions of ketones: Synthesis and application of a new structurally rigid bicyclic catalyst. *Tetrahedron: Asymmetry.* 2, 1093-1096.

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

Wang, X., Du, J., Liu, H., Du, D., Xu, J. 2007. Effect of borane source on the enantioselectivity in the enantiopure oxazaborolidine-catalyzed asymmetric borane reduction of ketones. *Heteroatom Chemistry.* 18, No: 7, 740-746.

Wilds, A.L. 1947. *Organic Reactions.* 2, 178.

Wilken, J., Martens, J. 1996. *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry. Synth. Commun.* 26, 4477-4485.

Wilkinson, H. S., Tanoury, G. J., Wald, S. A., Senanayake, C. H. 2002. Diethylanilineborane: A Practical, Safe, and Consistent-Quality Borane Source for the Large-Scale Enantioselective Reduction of a Ketone Intermediate in the Synthesis of (R,R)-Formoterol. *Org. Process Res. DeV.* 6, 146-148.

Willems, J.G.H., Dommerholt, F.J., Hammink, J.B., Vaarhorst, A.M., Thijs, L., Zwaneburg, B. 1995. Asymmetric ketone reduction using chiral oxazaborolidines derived from aziridine carbinols. *Tetrahedron Lett.* 36, 603-606.

Wills, M., Palmer, M., Smith, A., Kenny, J., Walsgrove, T. 2000. Recent Developments in the Area of Asymmetric Transfer Hydrogenation. *Molecules.* 5, 4-8.

Wilson, S.R., Zucker, P.A. 1988. Silicon-mediated skipped diene synthesis. Application to the melon fly pheromone. *J. Org. Chem.* 53, 4682-4693.

Wu, G., Wong, Y., Chen, X., Ding, Z. 1999. A Novel One-Step Diastereo- and Enantioselective Formation of trans-Azetidinones and Its Application to the Total Synthesis of Cholesterol Absorption Inhibitors. *J. Org. Chem.* 64, 3714-3718.

Xianming, H., Kellogg, R.M. 1996. Asymmetric reduction and Meerwein-Ponndorf-Verley reaction of prochiral aromatic ketones in the presence of optically pure 1-aryl-2,2-dimethylpropane-1,3-diols. *Recl.Trav.Chim.Pays-Bas.* 115, 410-417.

Xu, J., Su, X., Zhang, Q. 2003. Preparation of highly enantiomerically pure linear secondary alcohols via asymmetric reduction of prochiral ketones with borane. *Tetrahedron Asymmetry.* 14, 1781-1786.

Yamamoto, K., Ueno, K., Naemura, K. 1991. Asymmetric hydride reduction using a chiral aluminium reagent modified by a crowned 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 2607-2608.

Zhang, H., Chan, K. S. 1999. Dramatic temperature effect in asymmetric catalysis in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 381-382.

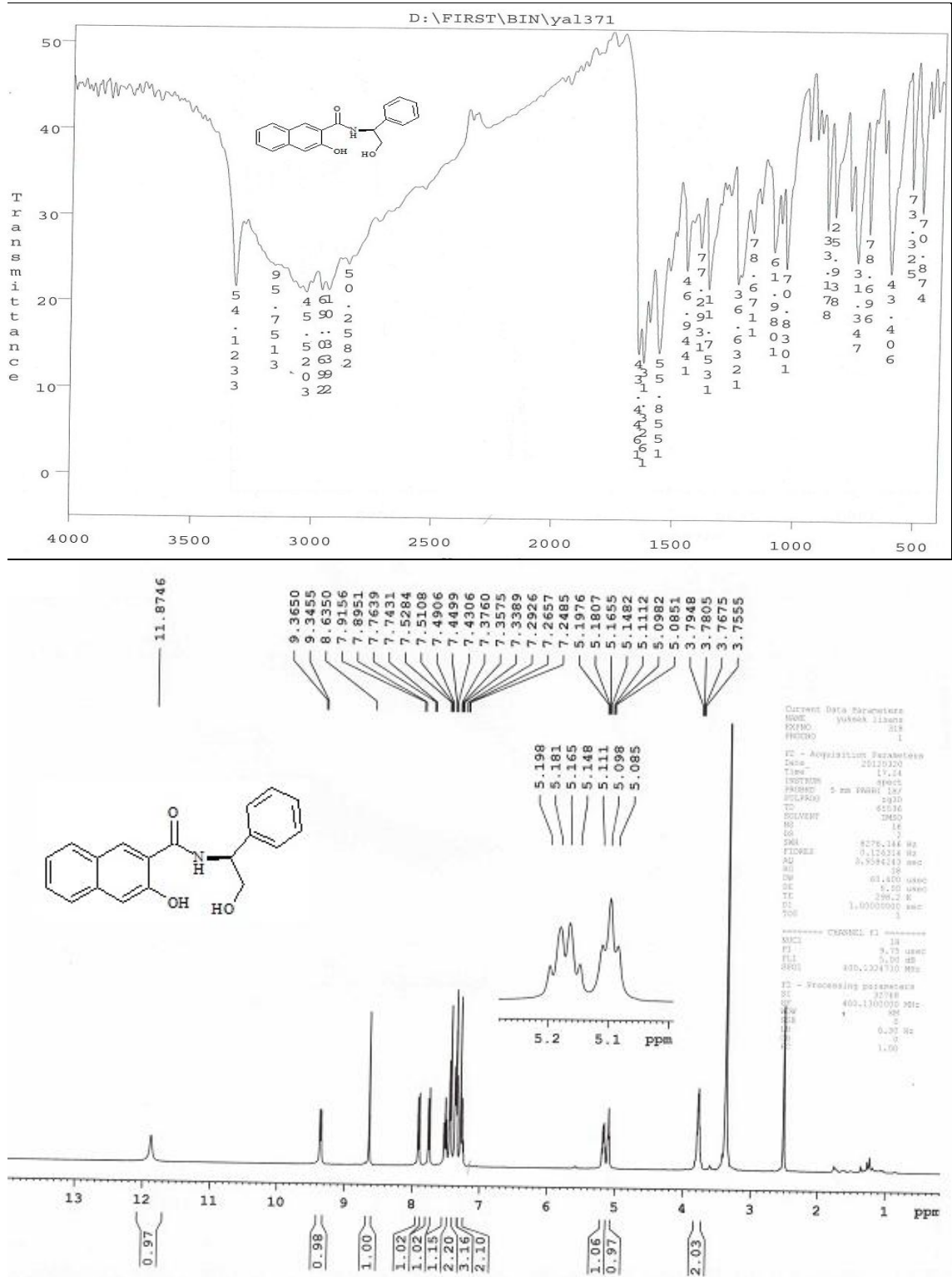
Zhang, H., Xue, F., Mak, T. C. W., Chan, K. S. 1996. Enantioselectivity Increases with Reactivity: Electronically Controlled Asymmetric Addition of Diethylzinc to Aromatic Aldehydes Catalyzed by a Chiral Pyridylphenol. *J. Org. Chem.* 61, 8002-8003.

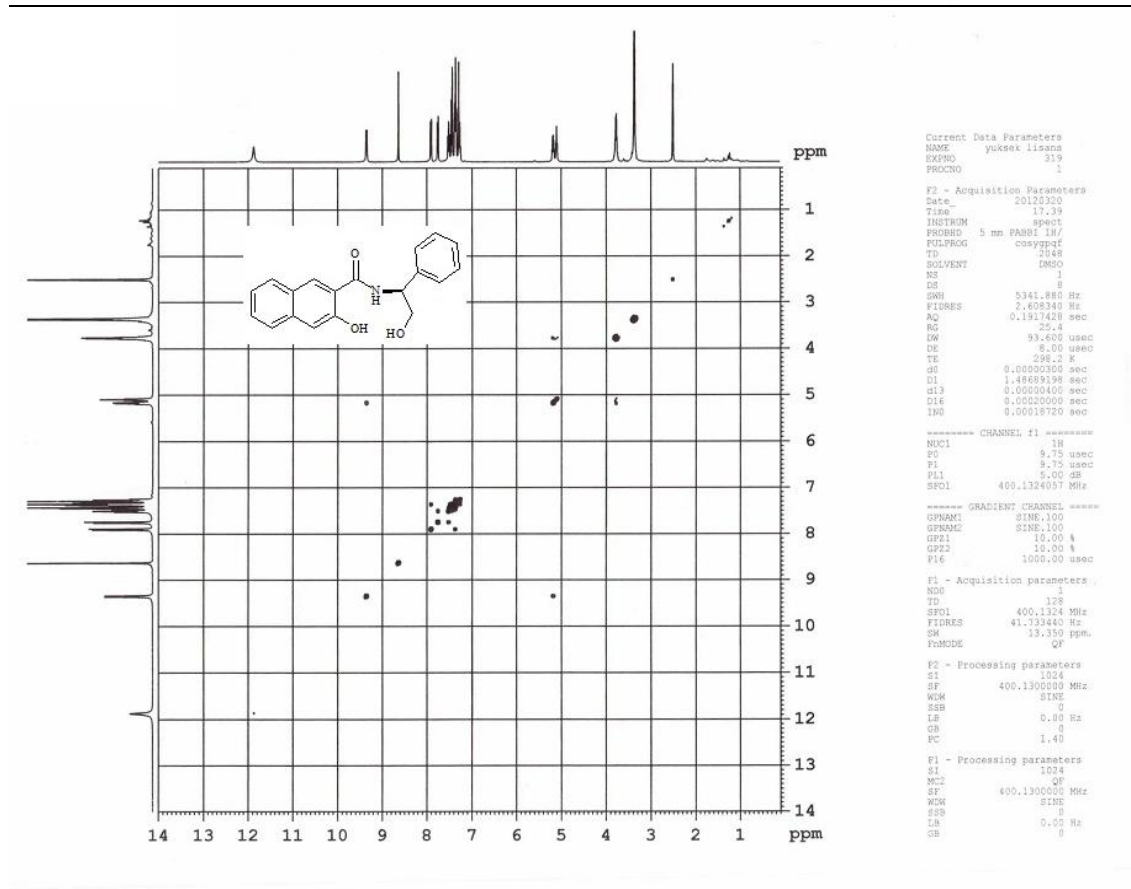
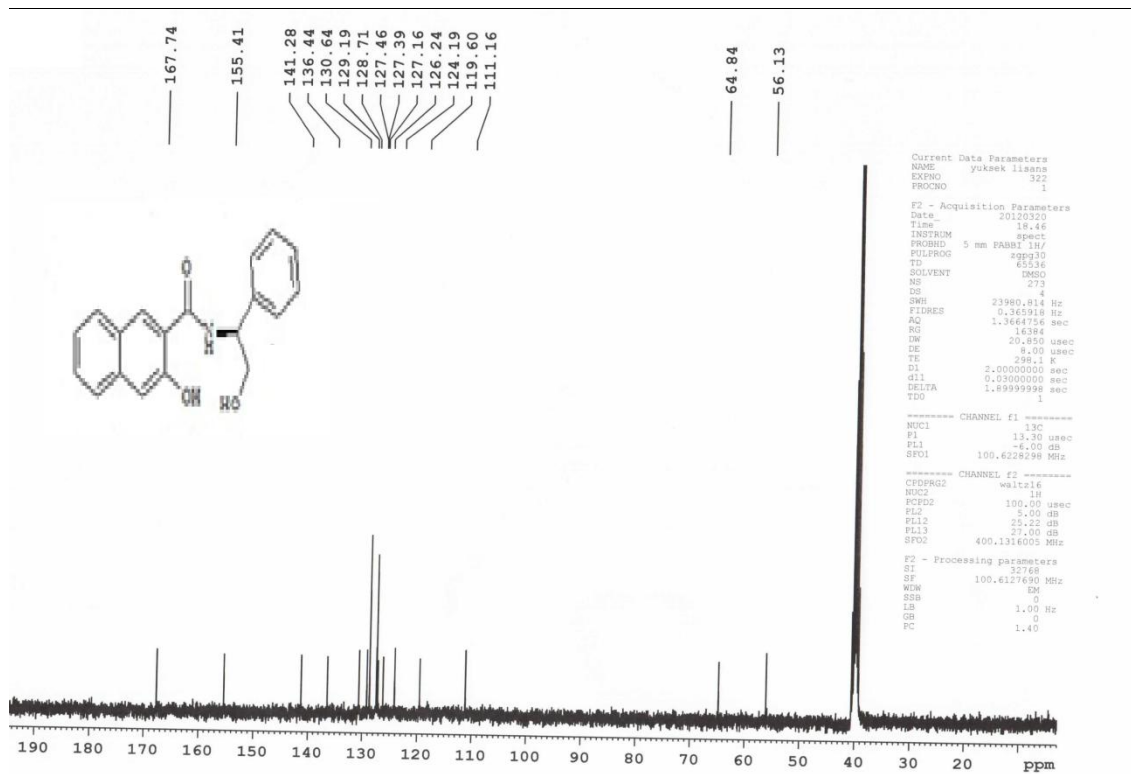
Zhang, W., Loebach, J. L., Wilson, S. R., Jacobsen, E. N. 1990. Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by salen manganese complexes. *J. Am. Chem. Soc.* 112, 2801-2803.

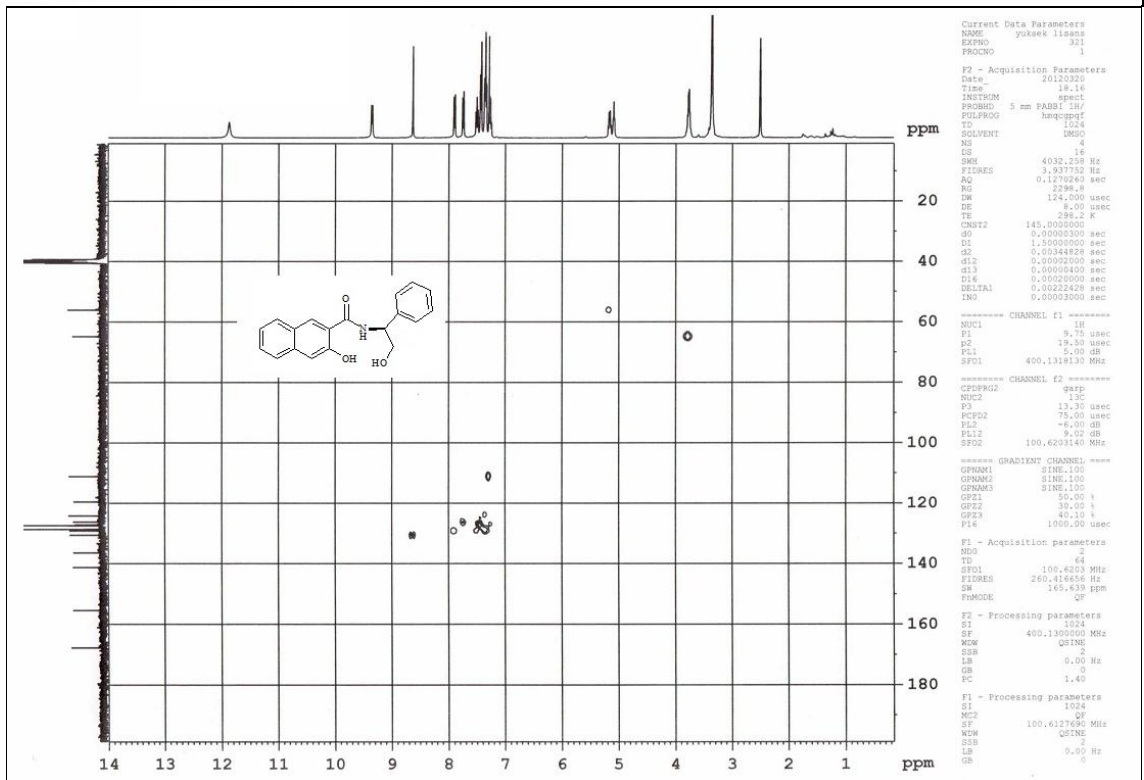
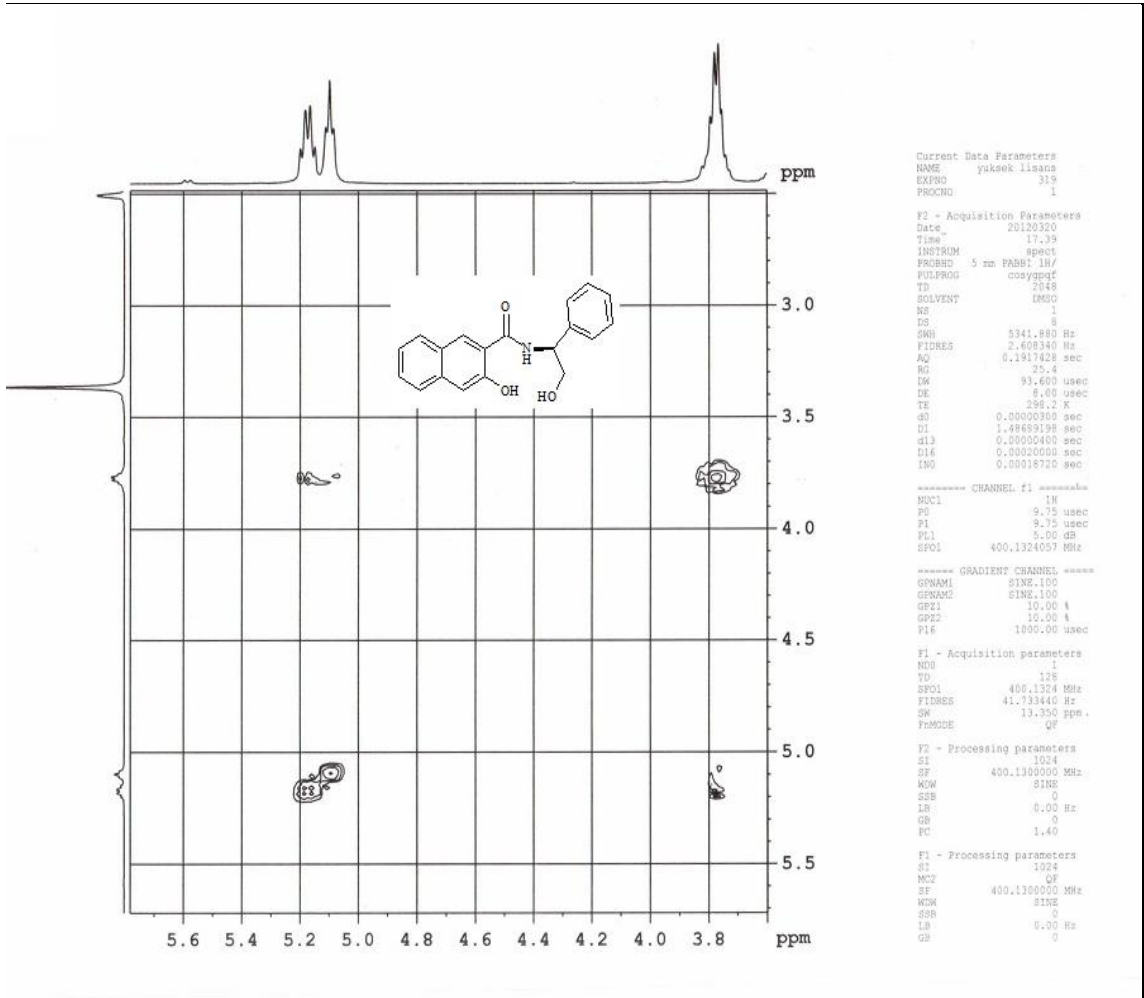
Zhang, Y., Fu, C., Li, C., Fan, W., Ma, X. 1993. *Chem. Abstr.* 118, 38304.

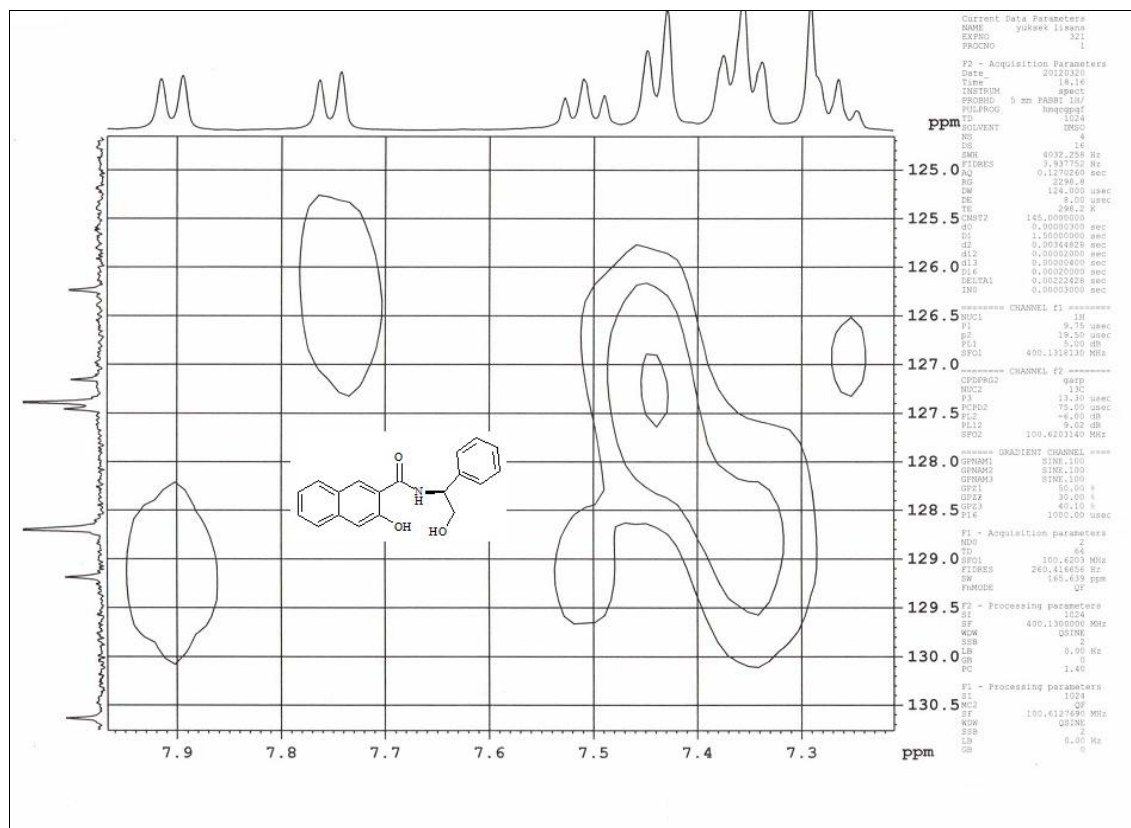
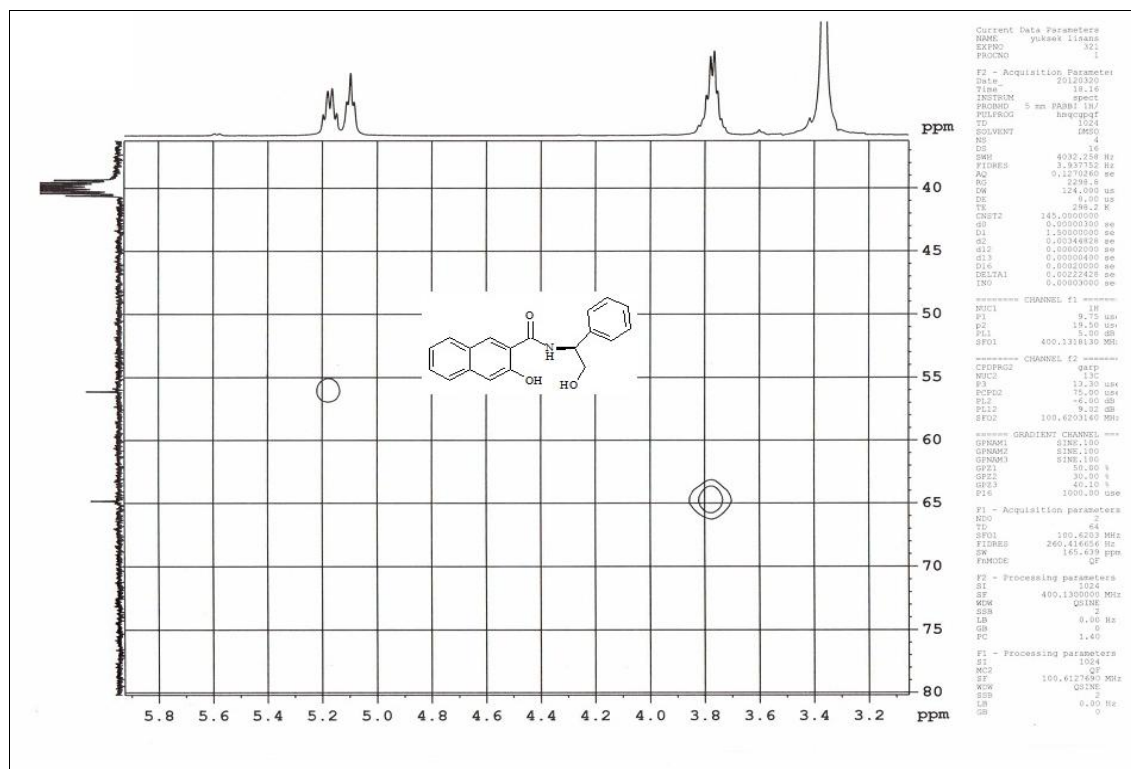
EK 1. NMR ve IR SPEKTRUMLARI

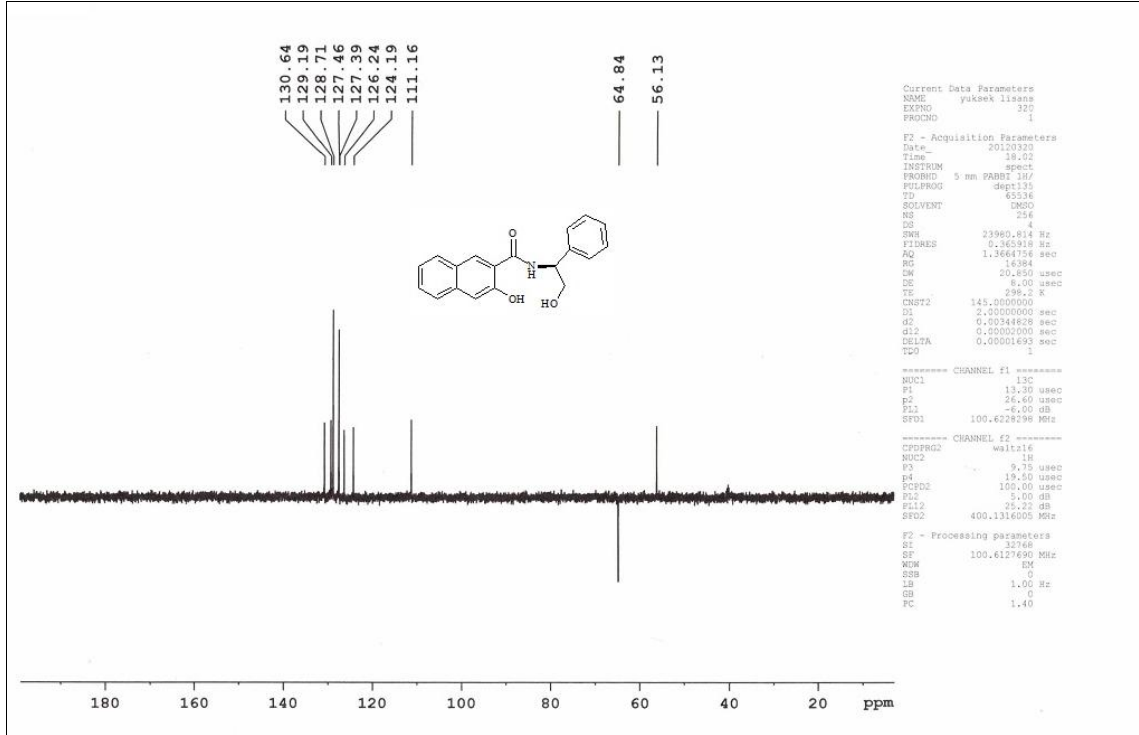
3-Hidroksi-*N*-[(1*S*)-2-hidroksi-1-feniletil]naftalen-2-karboksiamit (**1**)'in IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT, COSY ve HETCOR SPEKTRUMLARI





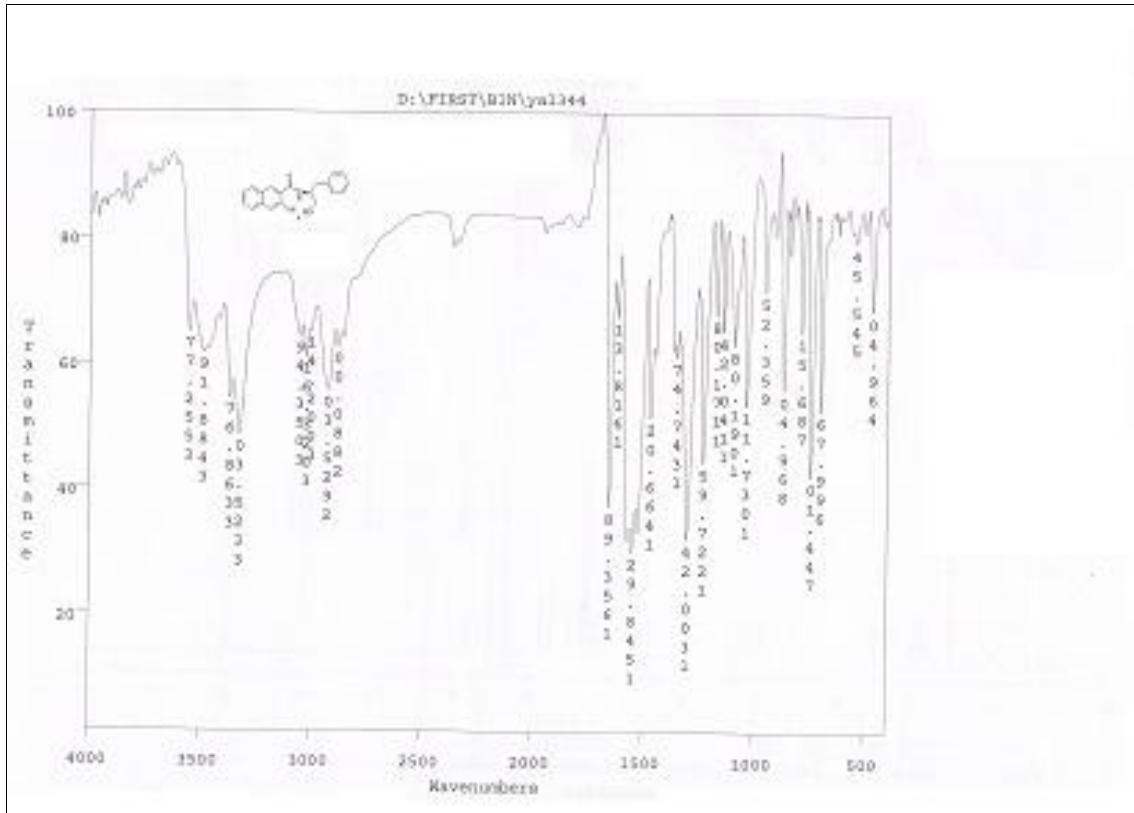


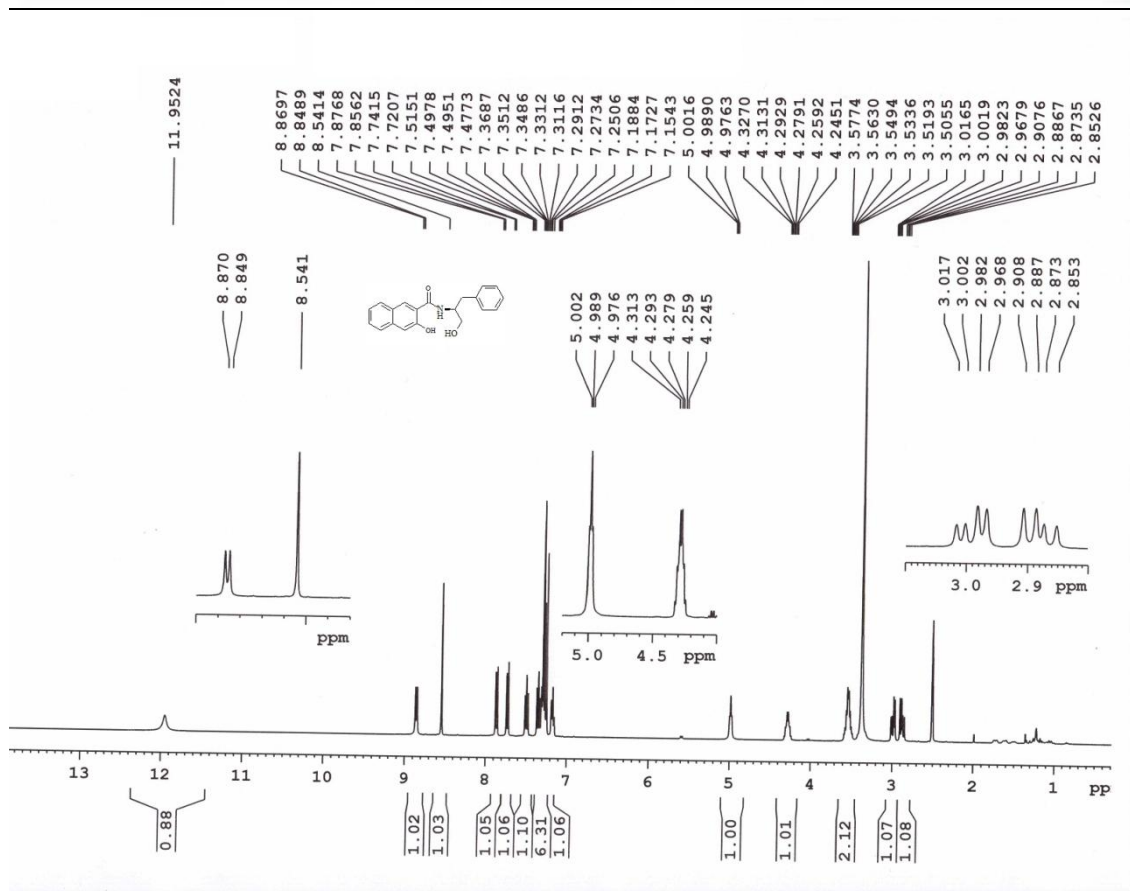
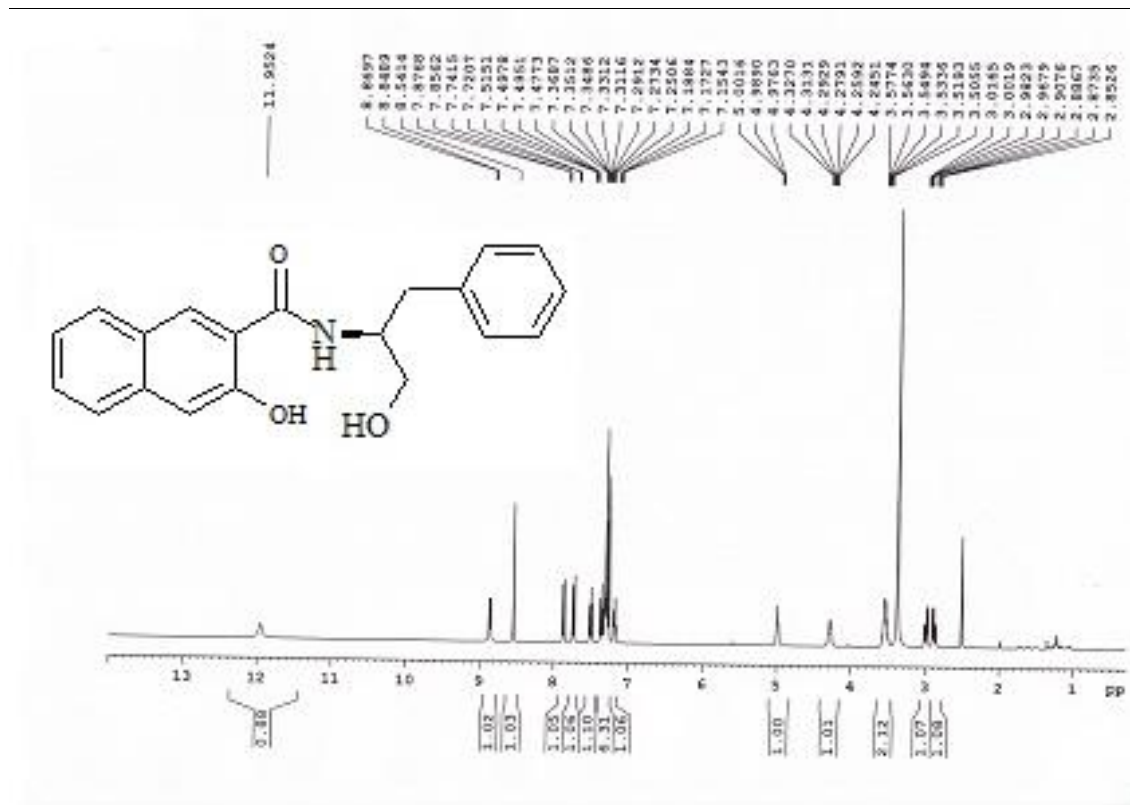


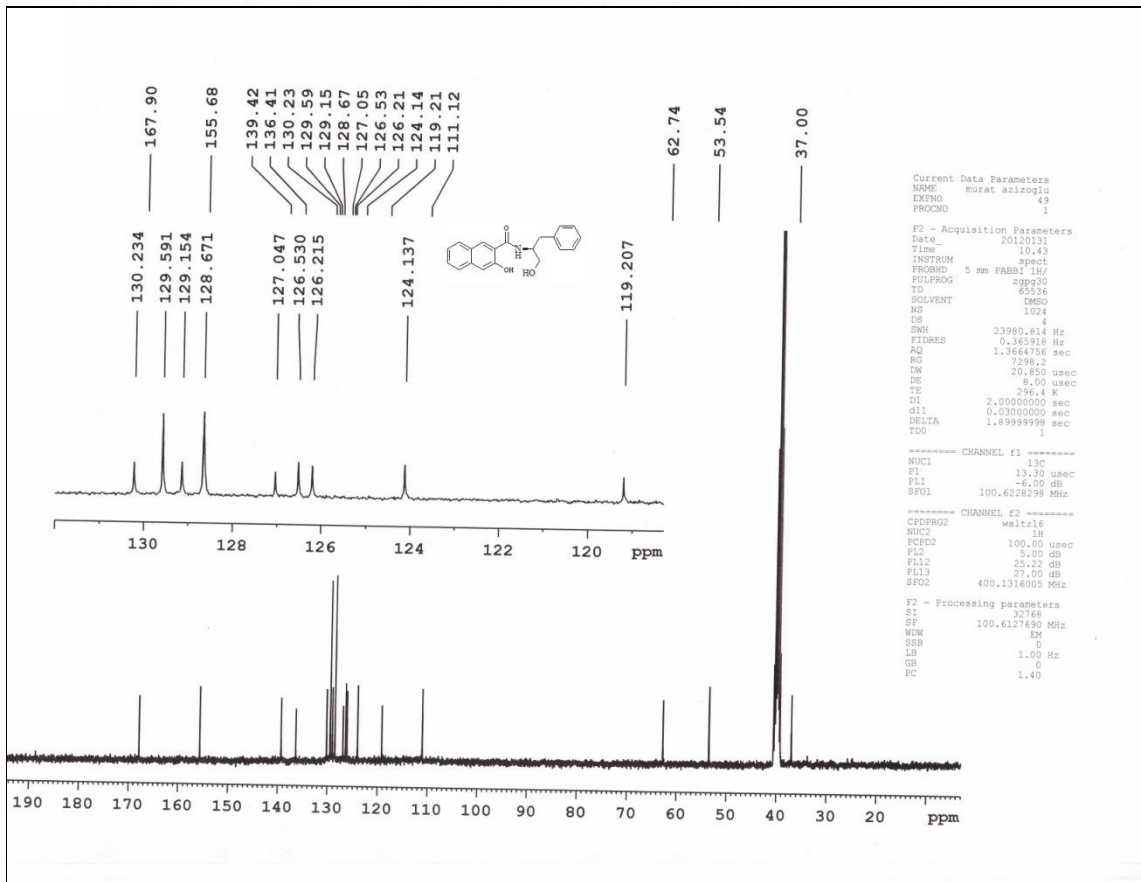
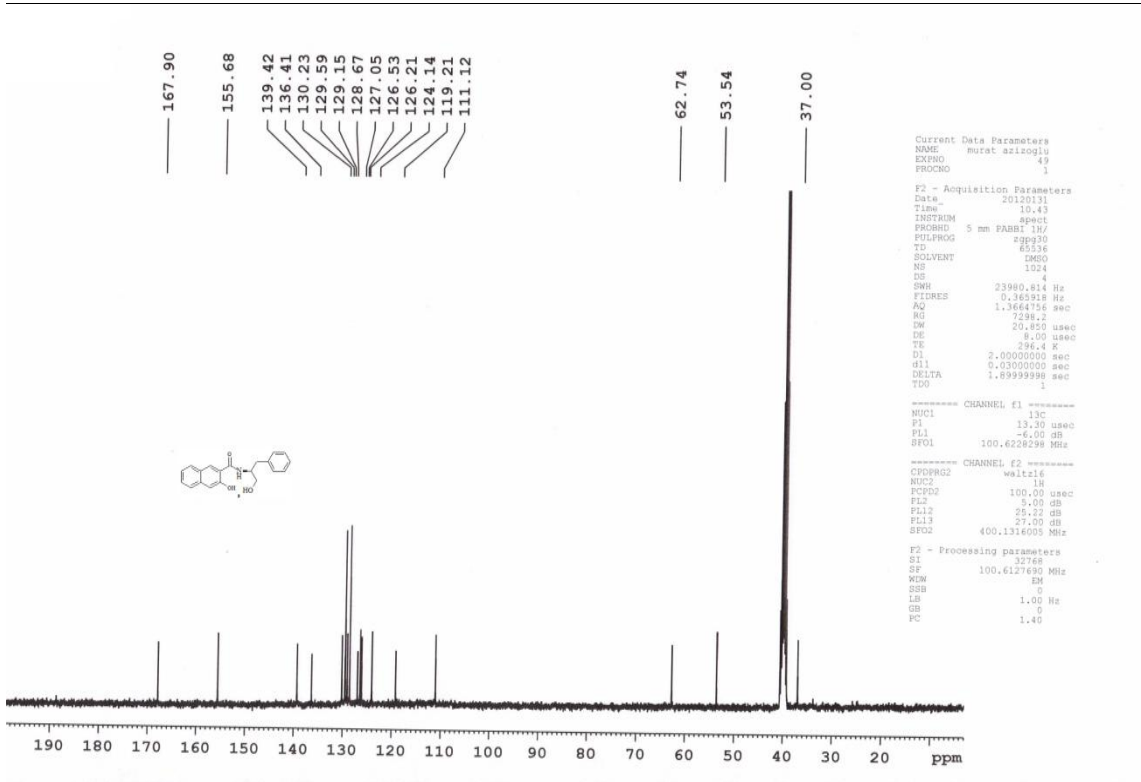


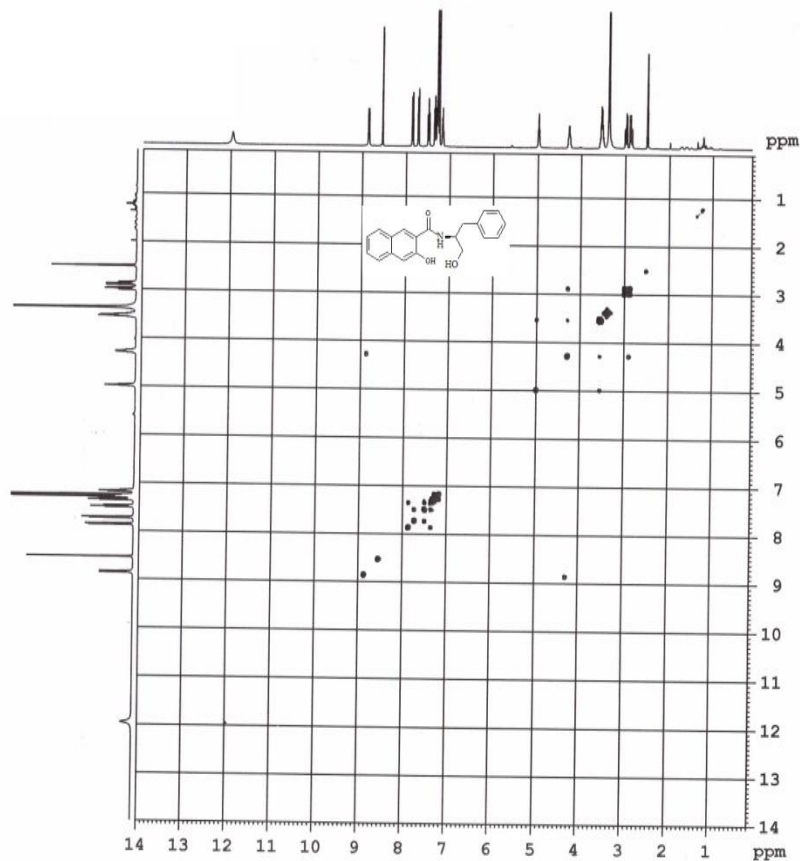
Ek 1 devam

3-Hidroksi-N-[(2S)-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-yl]naftalen-2-karboksiamit (2)'nin IR, ¹H NMR, ¹³C NMR , DEPT, COSY ve HETCOR SPEKTRUMLARI









```

Current Data Parameters
NAME      surat asiroglu
EXPNO    51
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20120131
Time     11.34
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBI 1H/
PULPROG  cosygpq2
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        2
DS        4
SWH       5341.880 Hz
FIDRES    2.608340 Hz
AQ        0.1917428 sec
RG        20.2
DW        95.600 usec
DE        8.00 usec
TE        296.4 K
d0        0.0000000 sec
d1        1.48689198 sec
d13       0.00000400 sec
d16       0.00020000 sec
IN0       0.00018720 sec

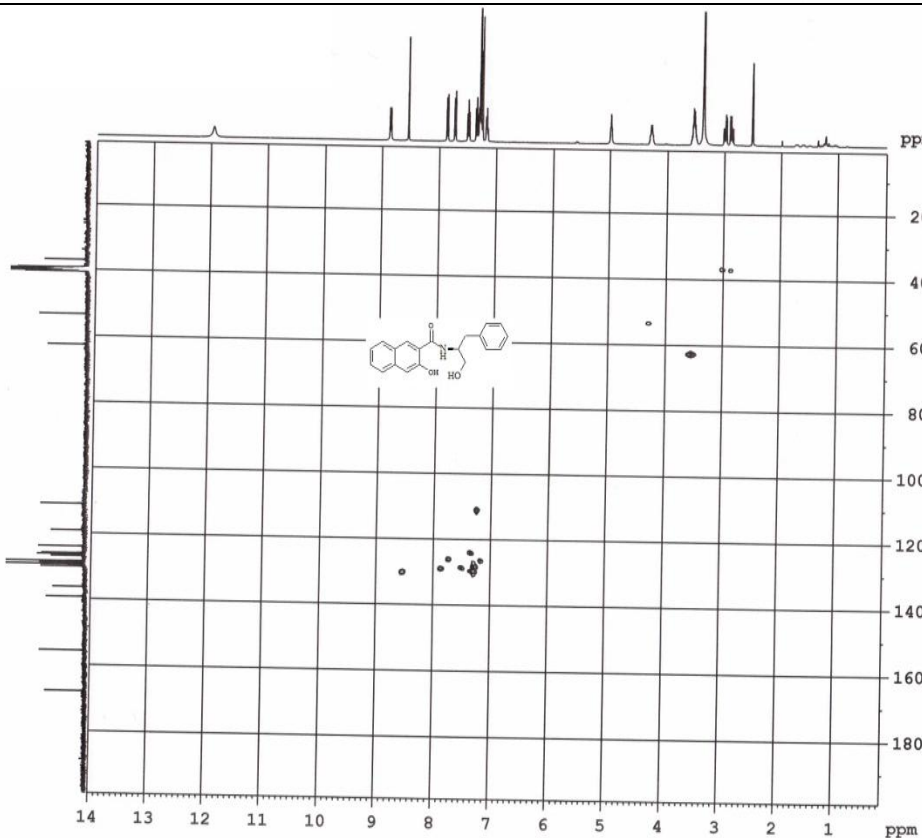
----- CHANNEL f1 -----
NUC1      1H
P1         9.75 usec
PL1       0.00 dB
SFO1      400.1324057 MHz

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM1    SINE.100
GPNAM2    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
PRMODE    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      surat asiroglu
EXPNO    50
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20120131
Time     10.47
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBI 1H/
PULPROG  hmqzgpq2
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        4
DS        16
SWH       4032.258 Hz
FIDRES    3.937752 Hz
AQ        0.1270260 sec
RG        298.8
DW        124.000 usec
DE        8.00 usec
TE        296.4 K
d0        0.0000000 sec
d1        1.50000000 sec
d13       0.00044028 sec
d16       0.00002000 sec
d18       0.00000400 sec
d19       0.00000400 sec
DELTA1   0.0022428 sec
IN0       0.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1      1H
P1         9.75 usec
PL1       0.00 dB
SFO1      400.1318130 MHz

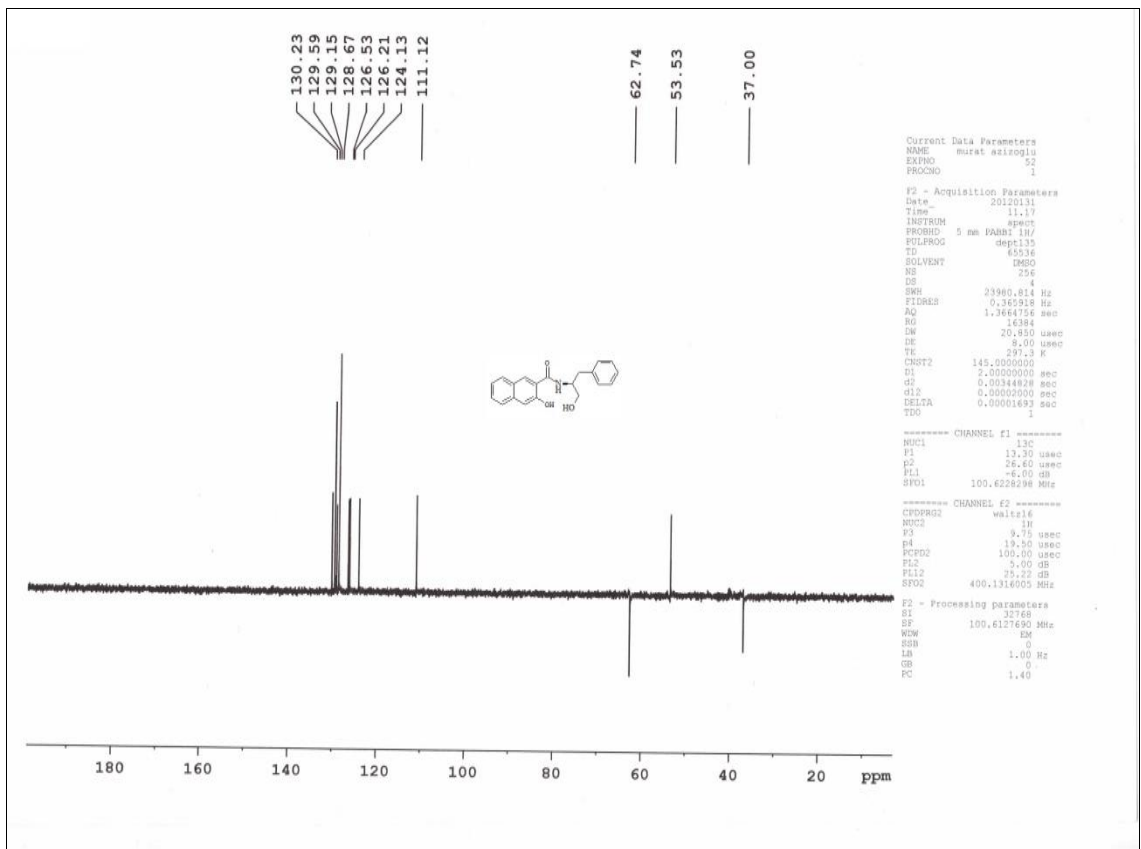
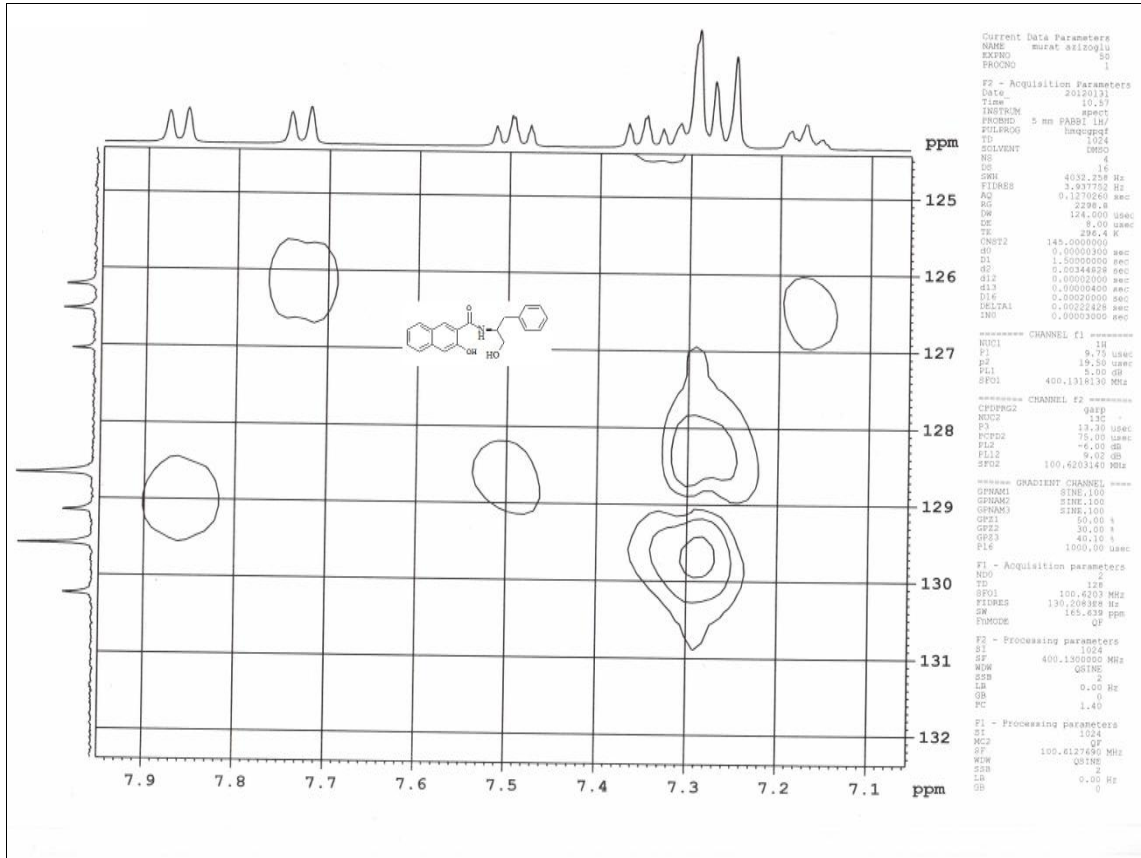
----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2  gq2p
NUC2      13C
P2        13.30 usec
PL2       75.00 usec
PL2       -6.00 dB
PL12      9.02 dB
SFO2     100.6203140 MHz

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM1    SINE.100
GPNAM2    SINE.100
GPNAM3    SINE.100
GP21      50.00 %
GP22      20.00 %
GP23      40.00 %
P16       1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ND0       2
TD        128
SFO1     100.6203 MHz
FIDRES    130.258229 Hz
SW        165.639 ppm
PRMODE    QF

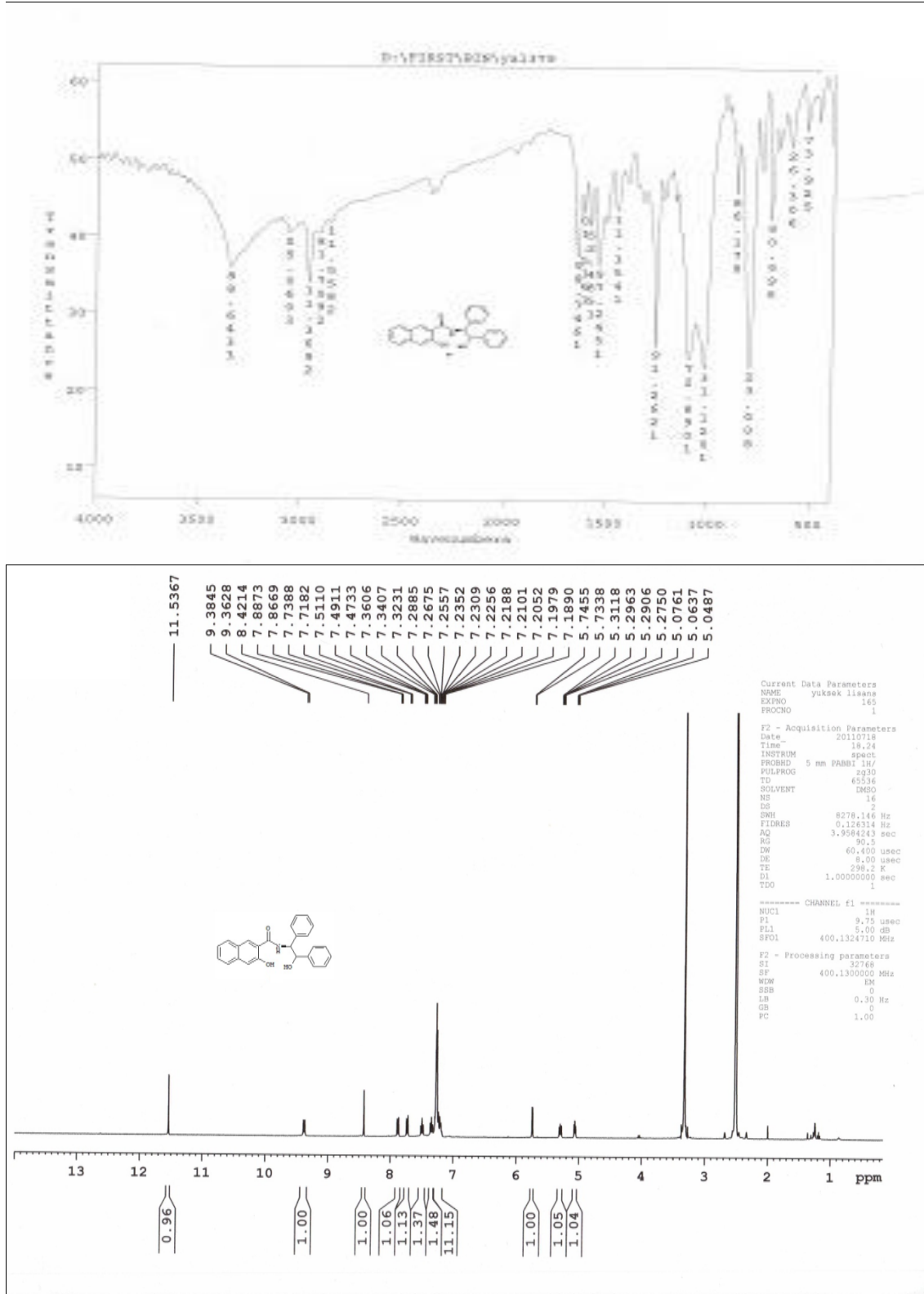
F2 - Processing parameters
SI        1024
SF        400.1300000 MHz
WDW       QSINE
SSB       2
LB        0.00 Hz
GB        0
PC        1.40

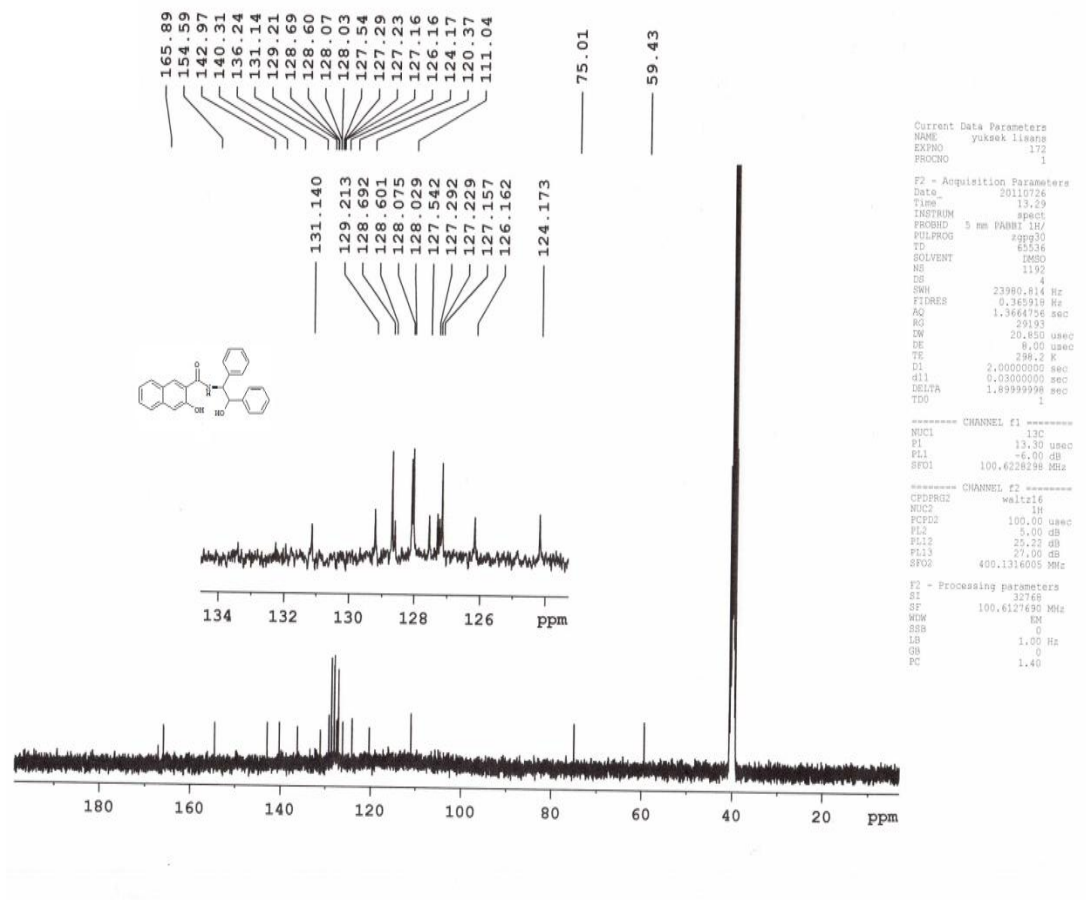
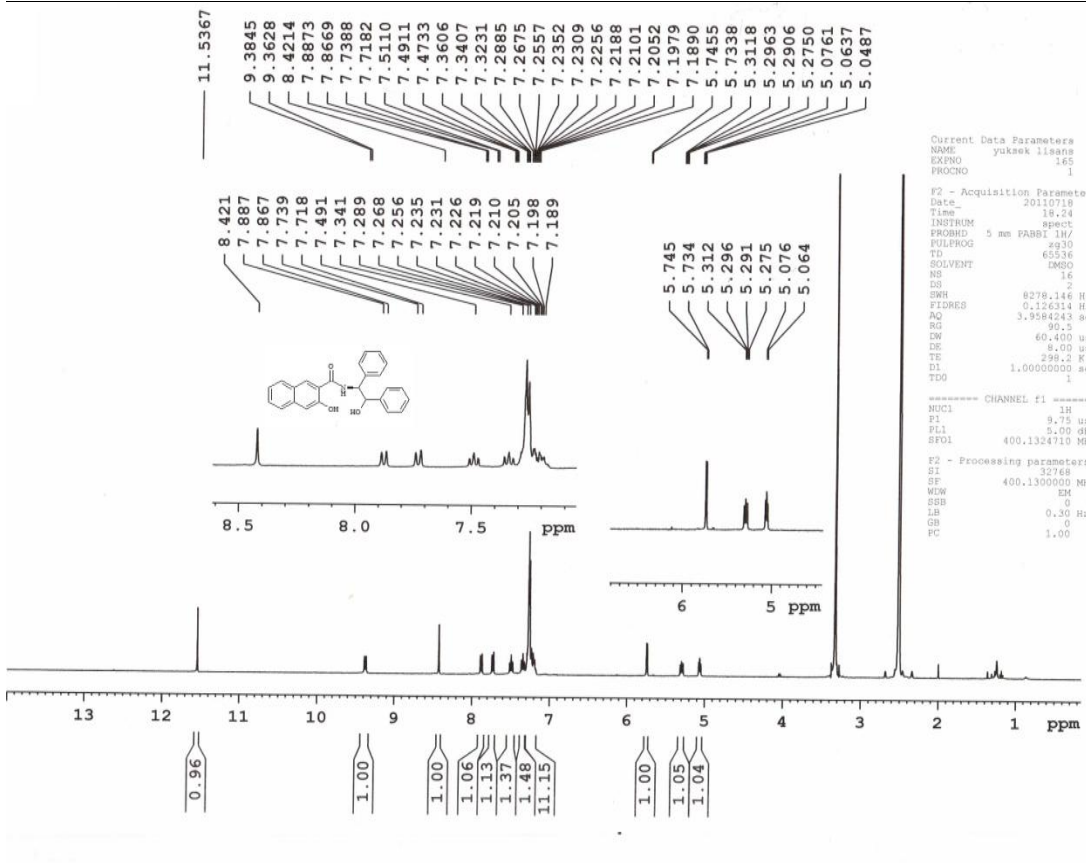
F1 - Processing parameters
SI        1024
MC2       QF
SF        100.617670 MHz
WDW       QSINE
SSB       2
LB        0.00 Hz
GB        0
    
```

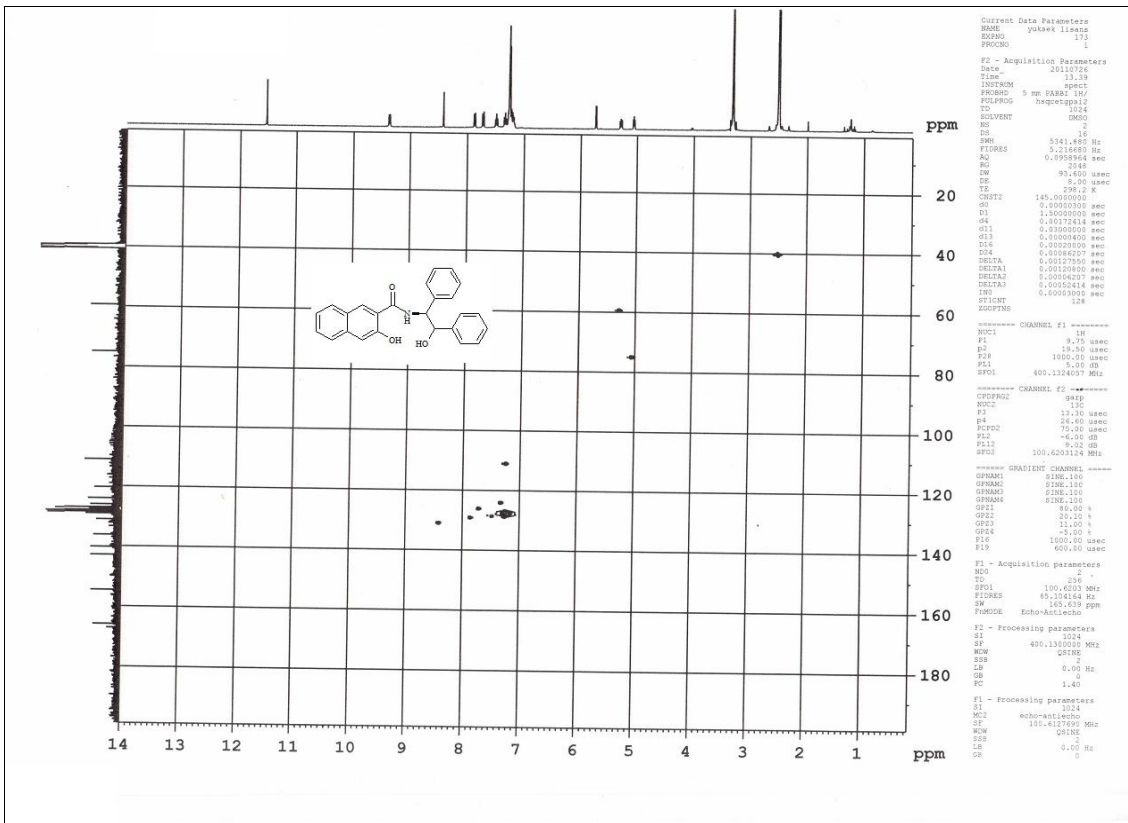
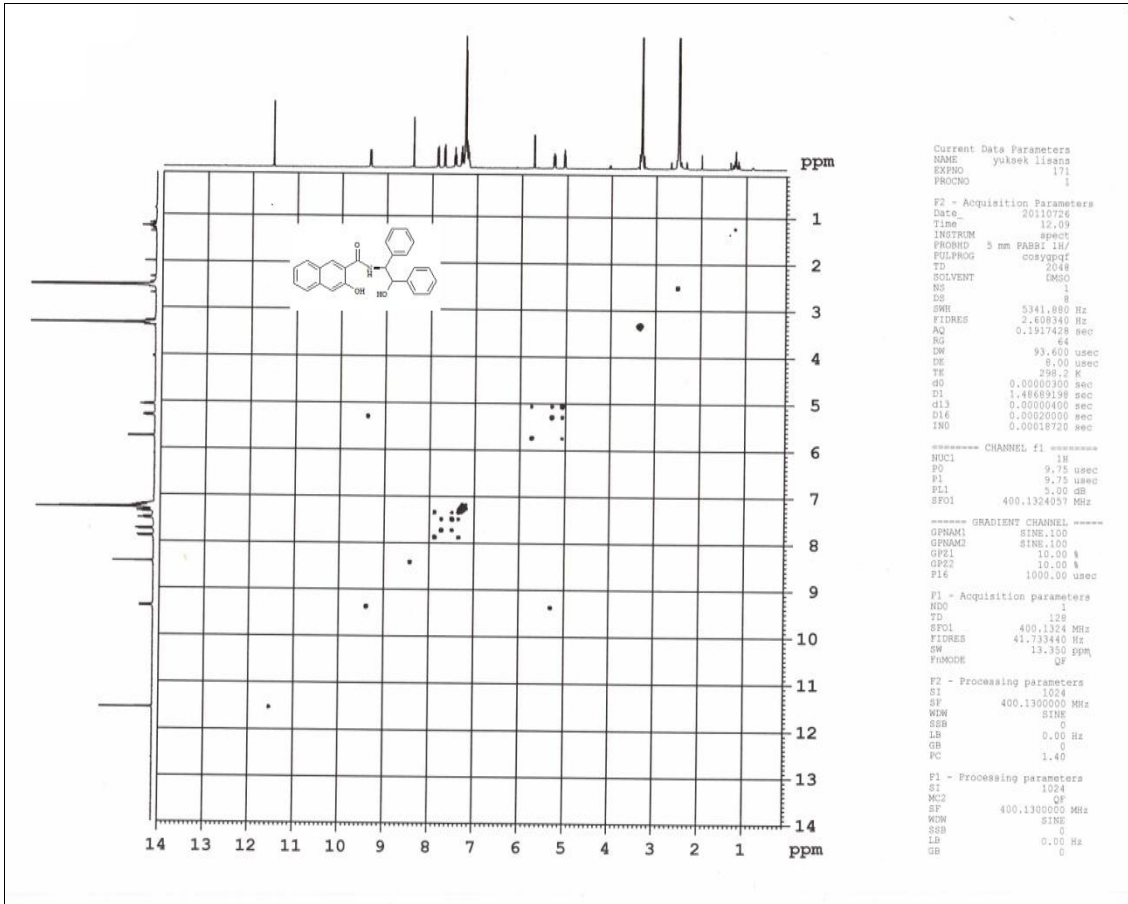


Ek 1 devam

3-Hidroksi-N-[(1S,2R)-2-hidroksi-1,2--difeniletil]naftalen-2-karboksiamit (**3**)'ün 'in IR,¹H NMR, ¹³C NMR ,DEPT, COSY ve HETCOR SPEKTRUMLARI

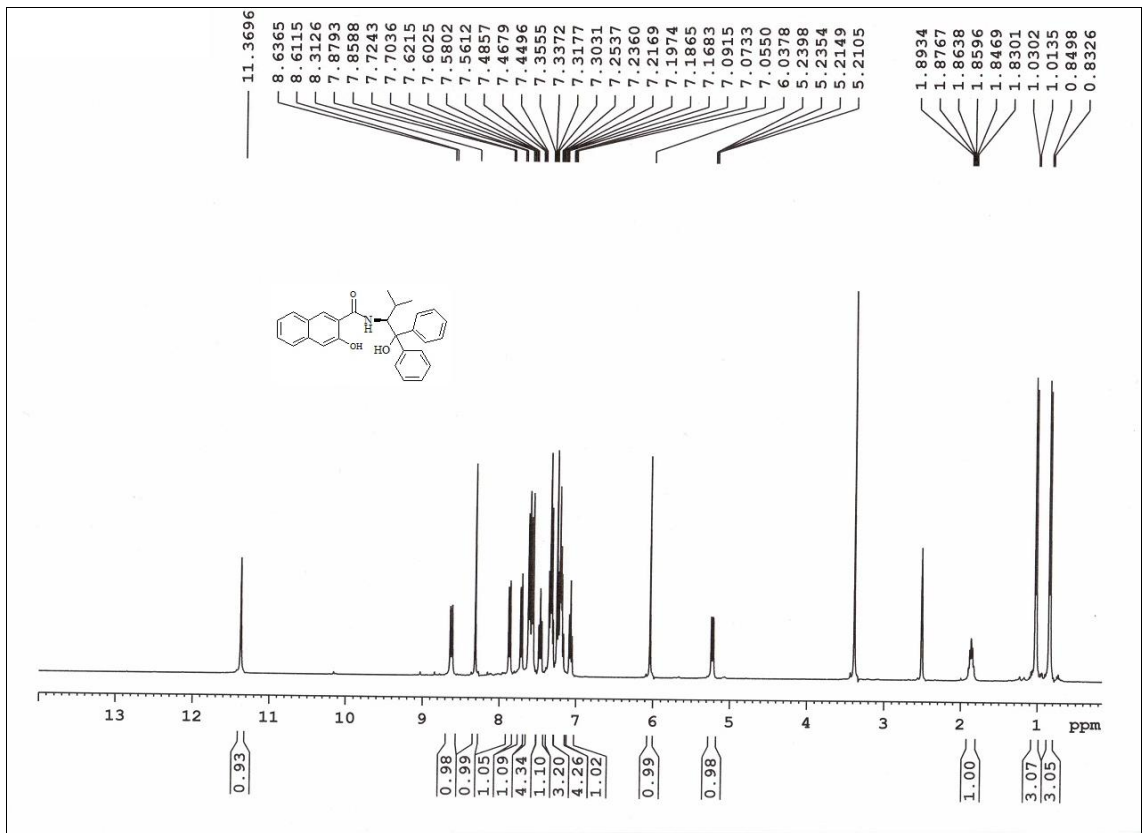
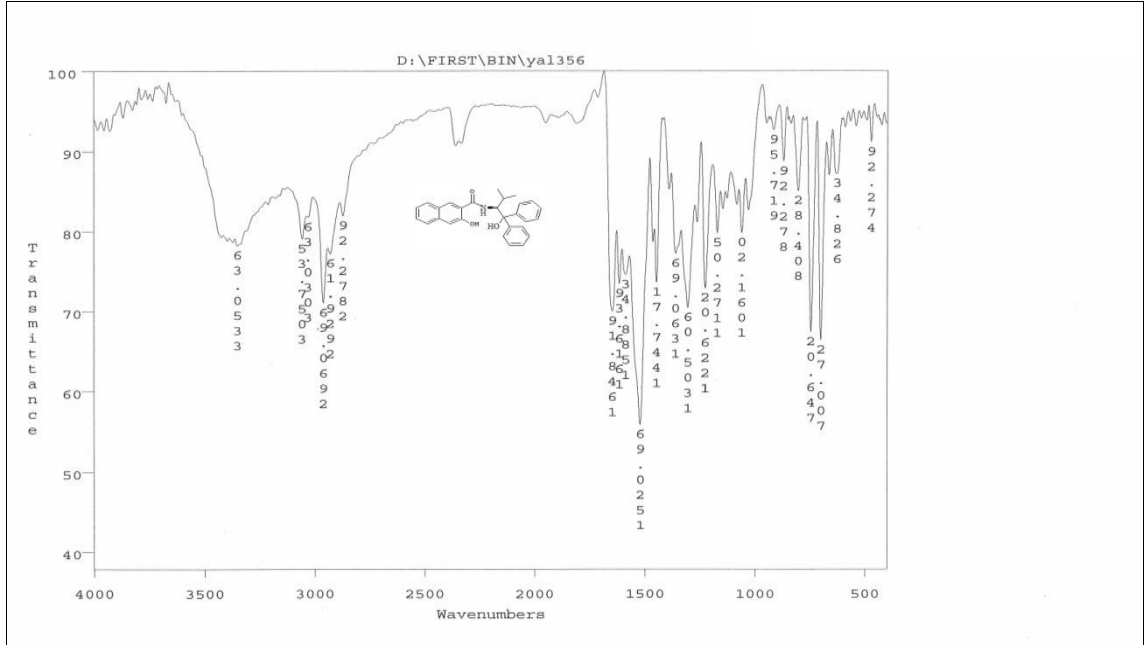


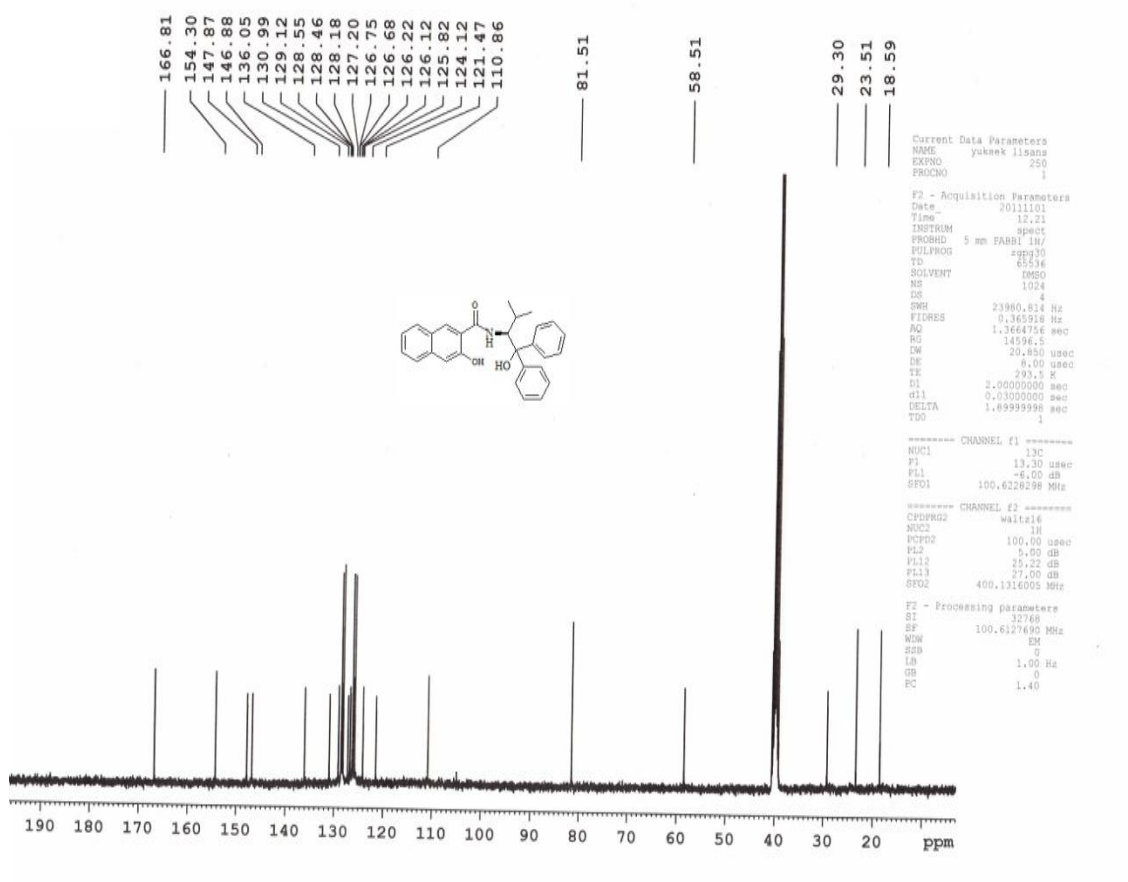
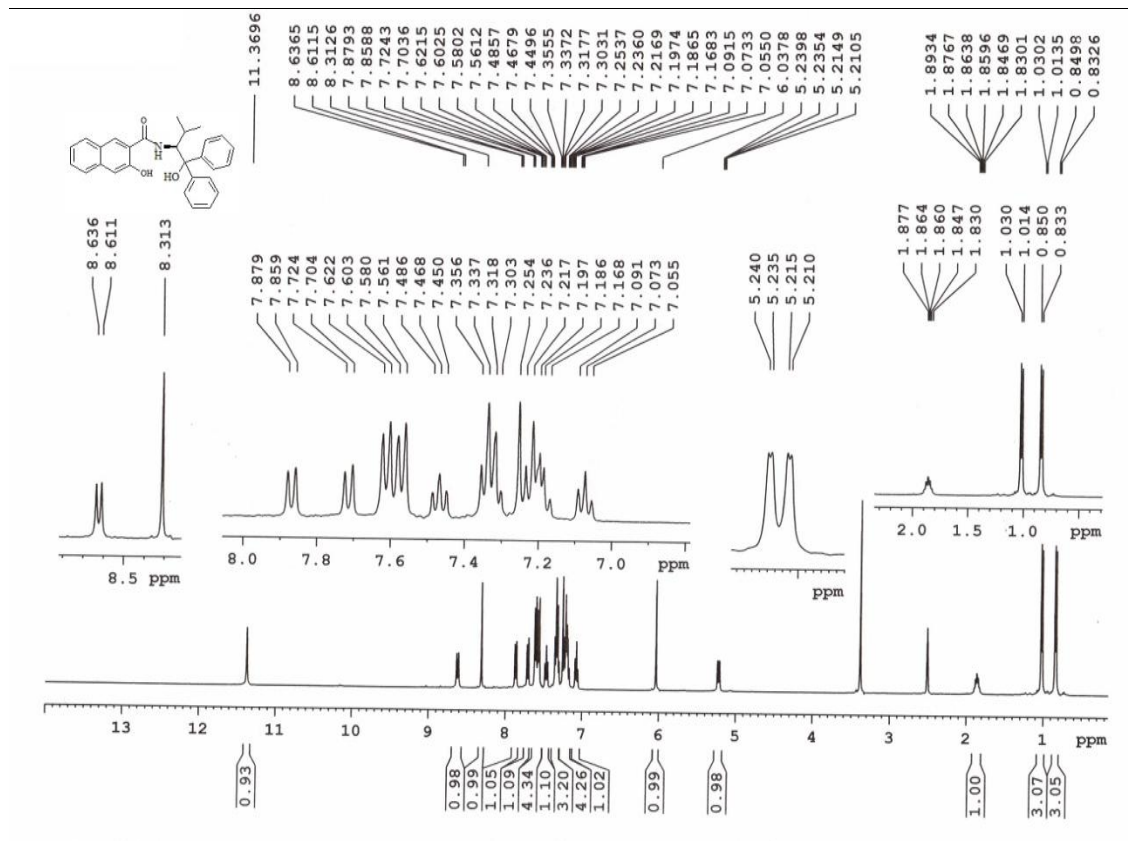


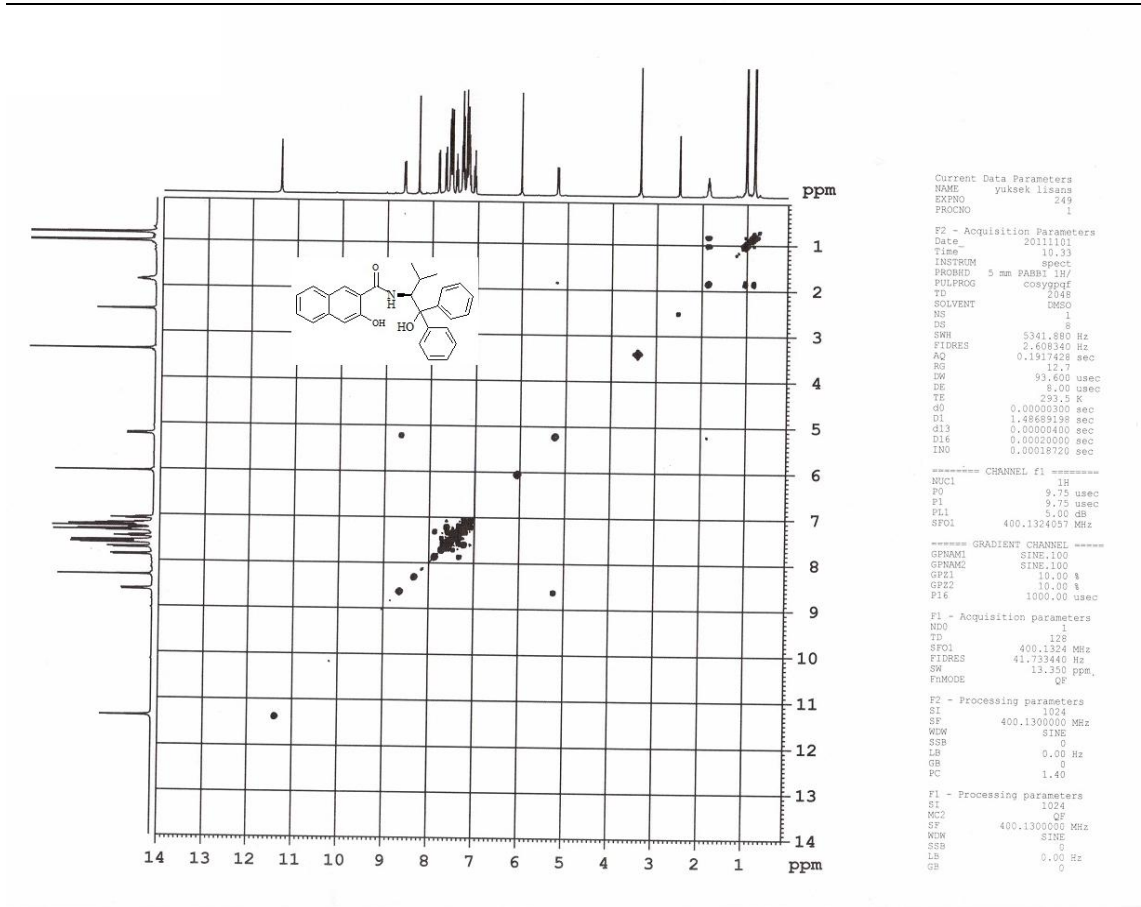
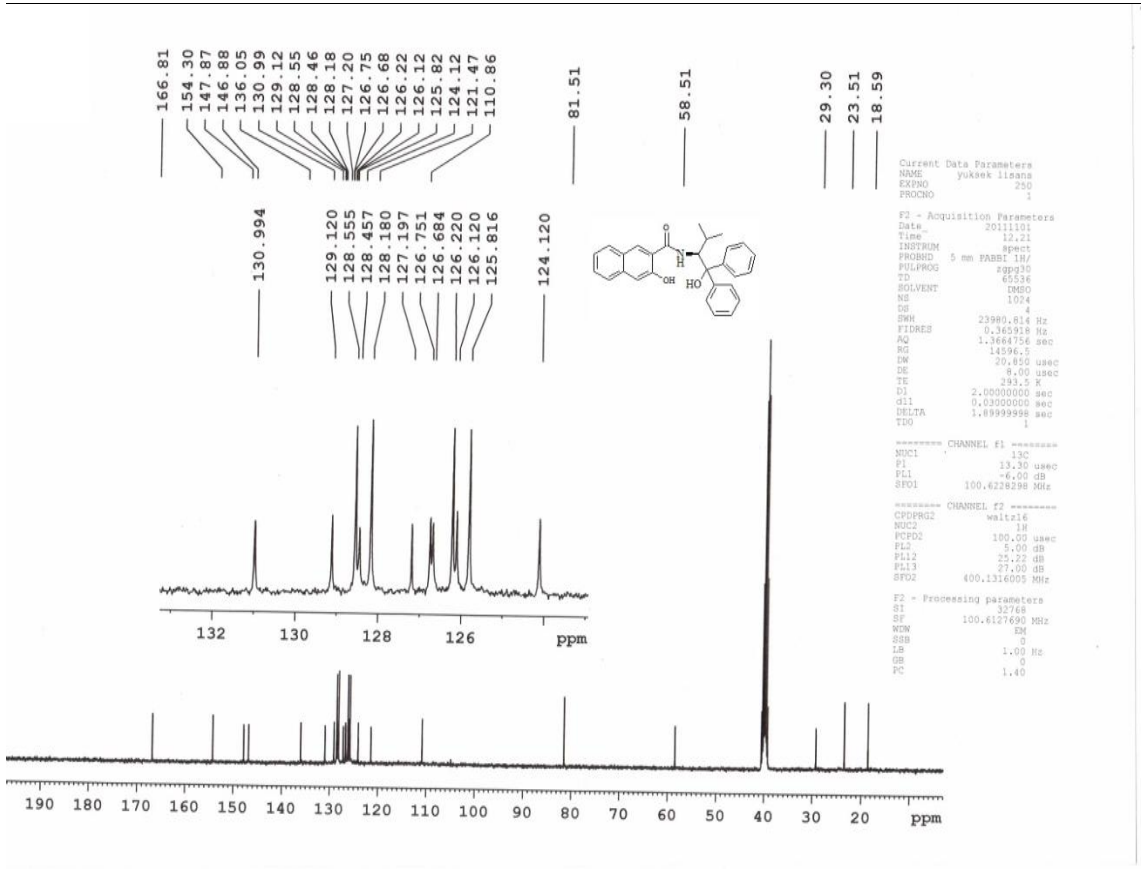


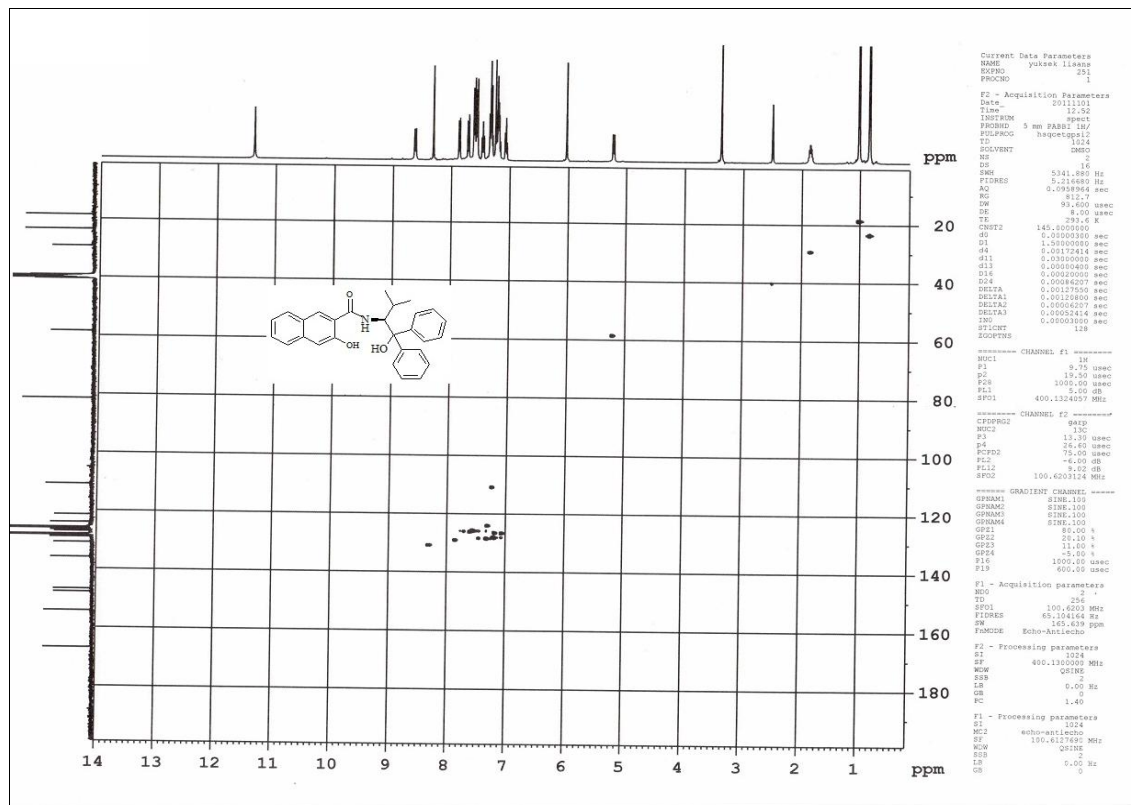
Ek 1 devam

3-Hidroksi-*N*-[(2*S*)-1-hidroksi-3-metil-1,1-difenilbutan-2-yl]naftalen-2-karboksiamit (4)'ün IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, COSY ve HETCOR SPEKTRUMLARI



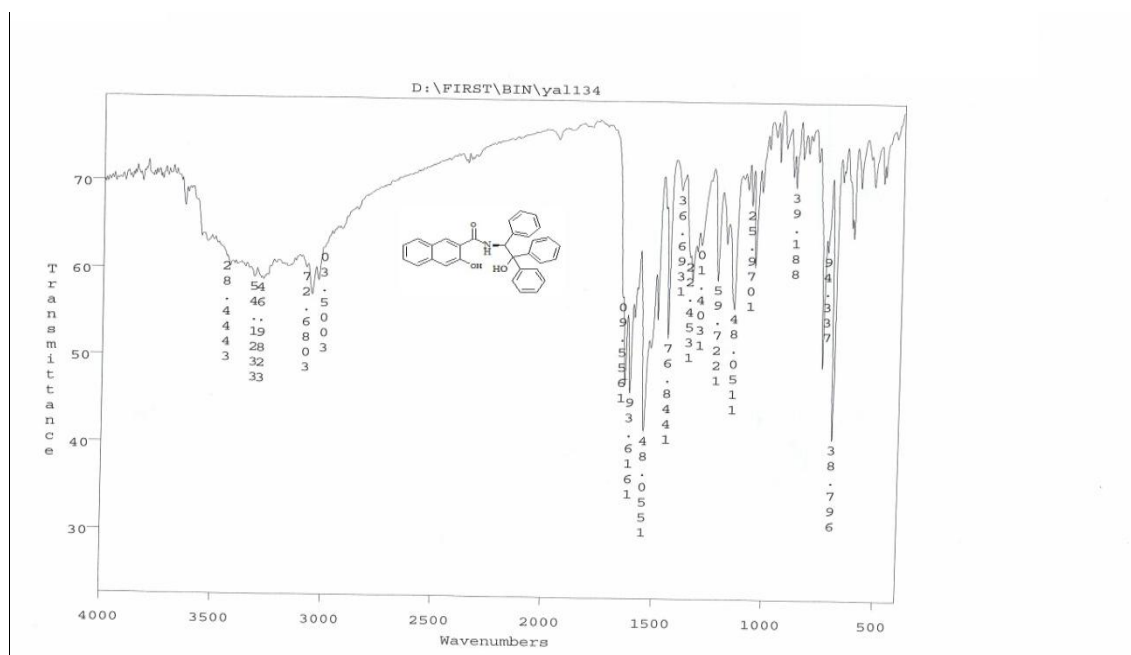


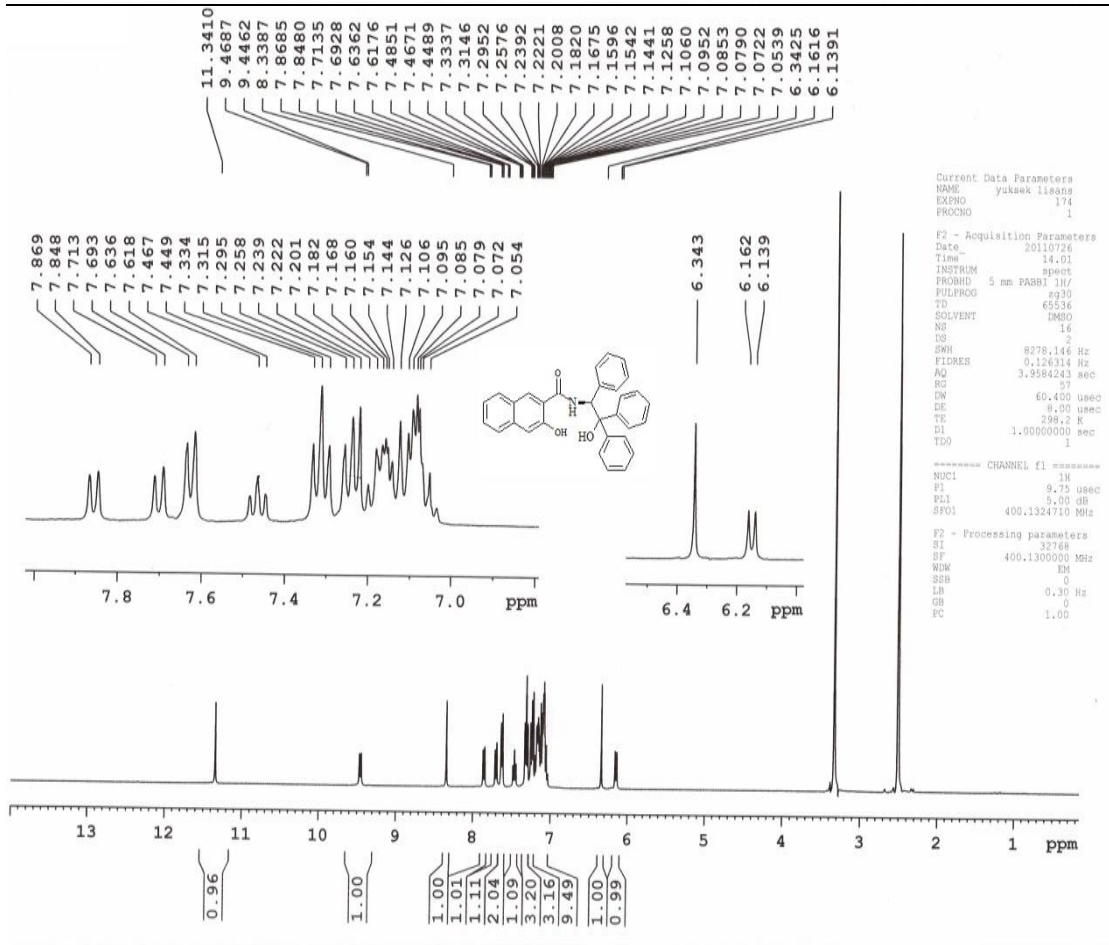
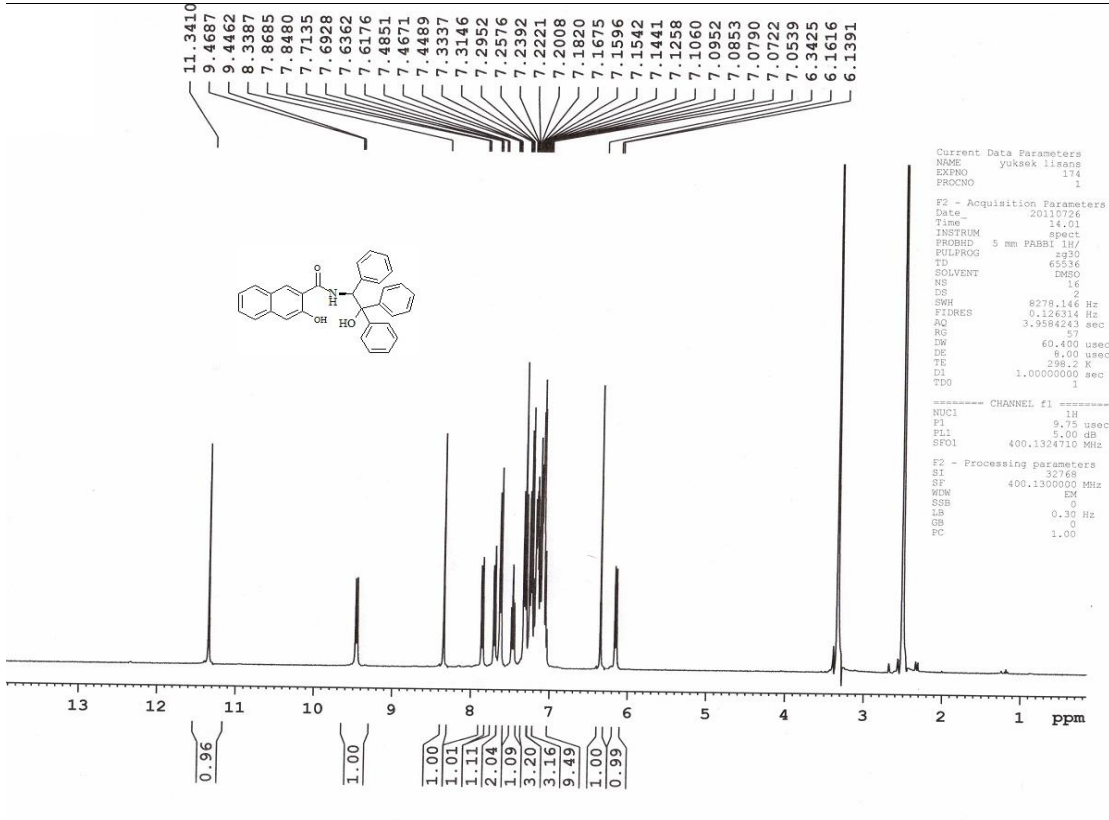


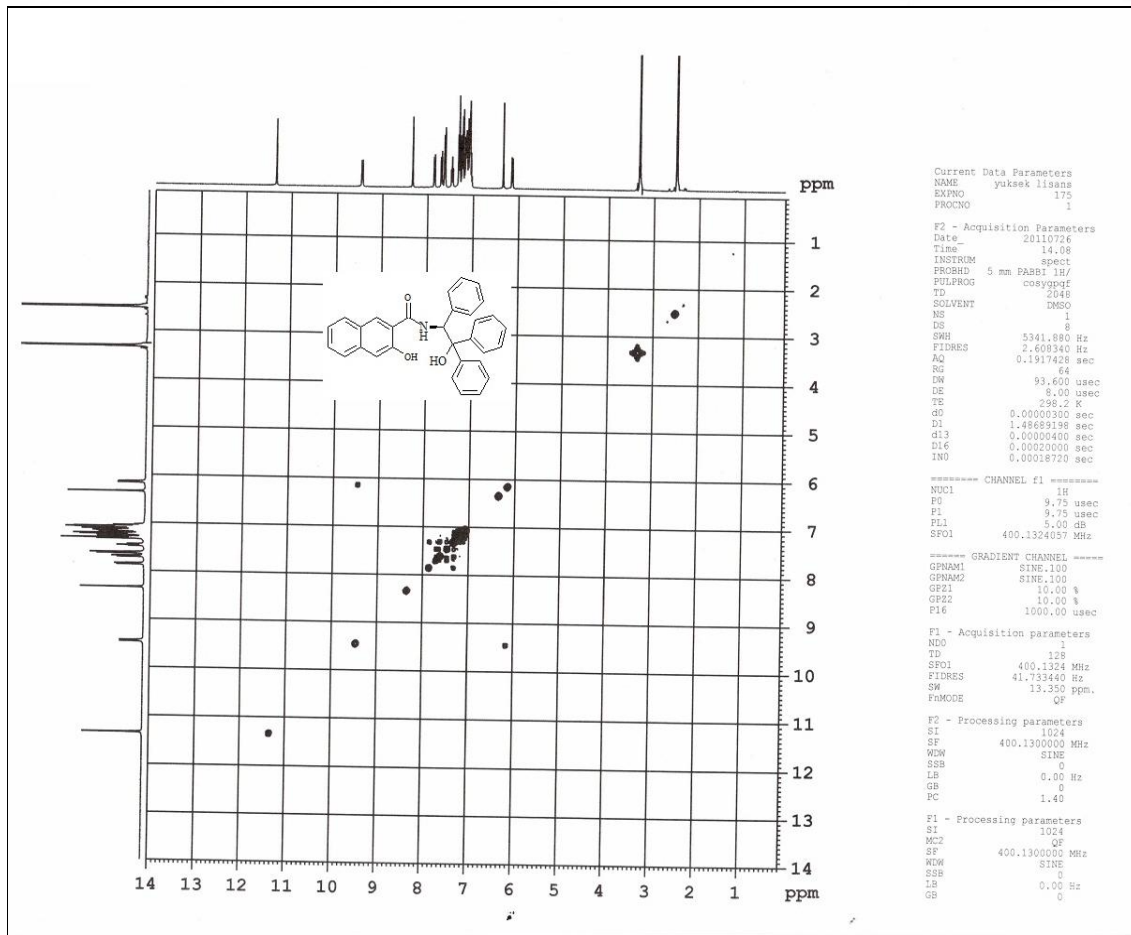
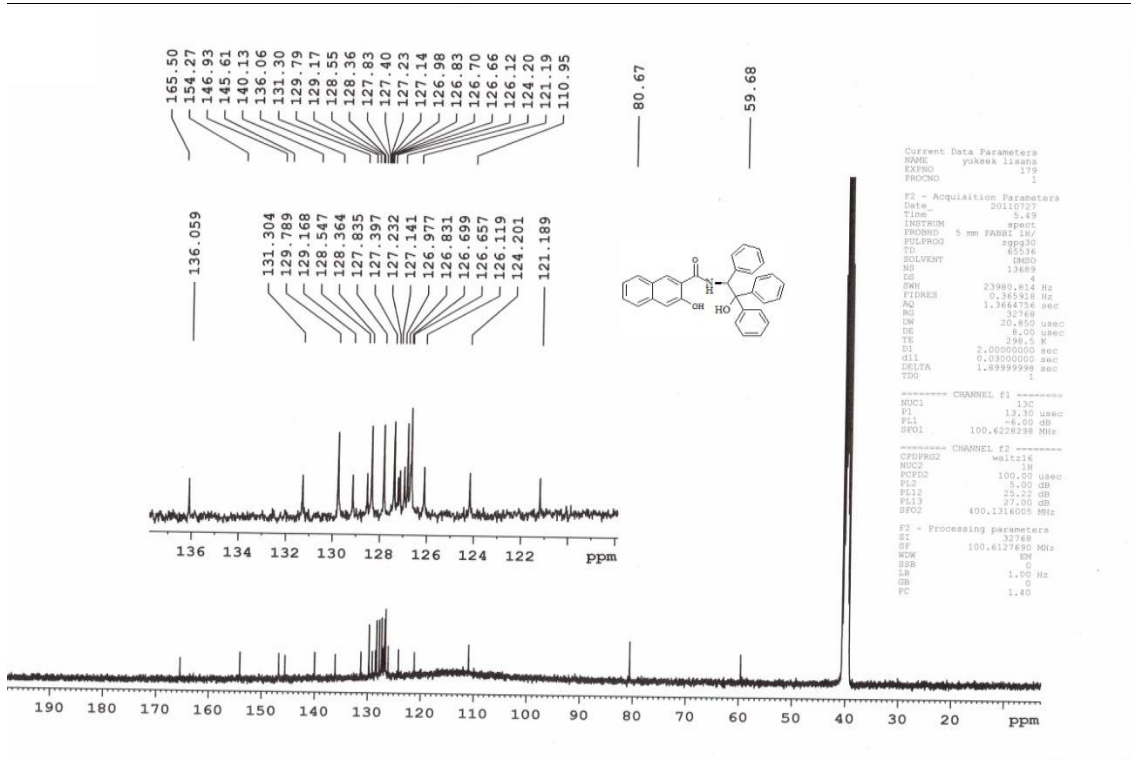


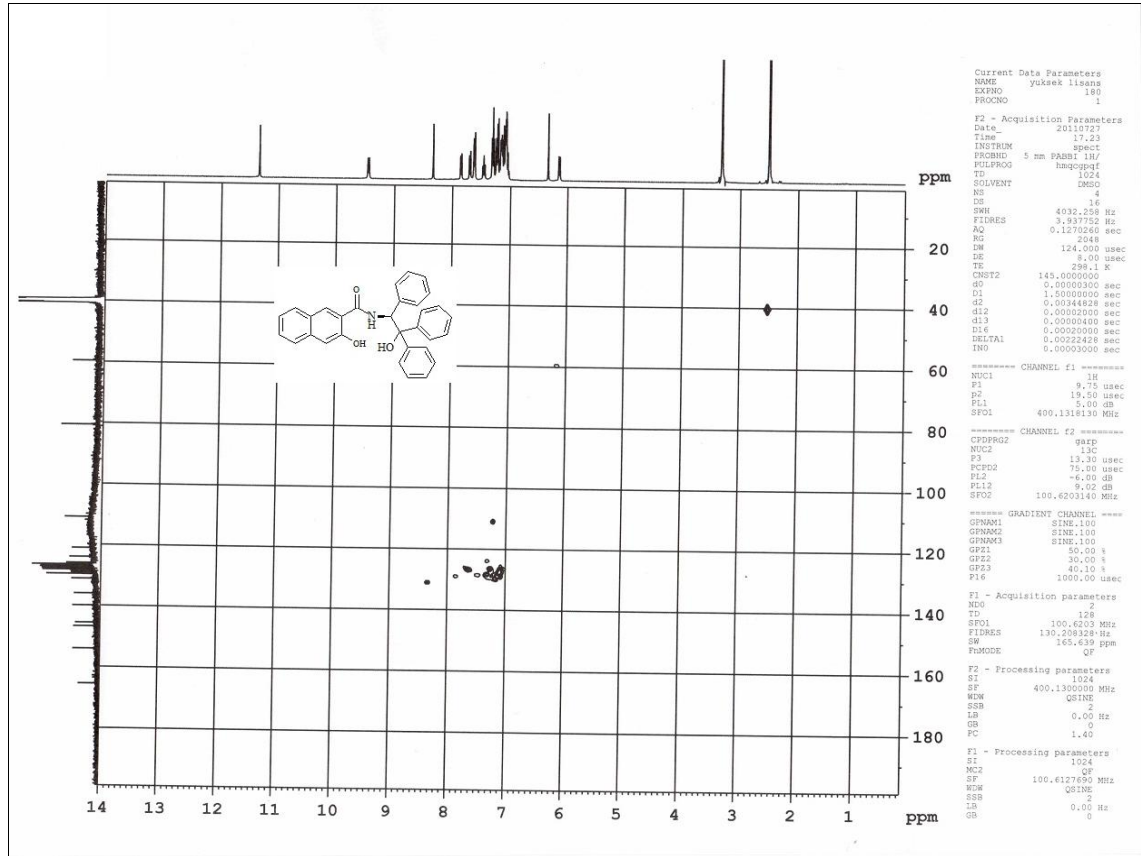
Ek 1 devam

3-Hidroksi-N-[(1S)-2-hidroksi-1,2,2-trifeniletıl]naftalen-2-karboksiamit (5)'in IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, COSY ve HETCOR SPEKTRUMLARI



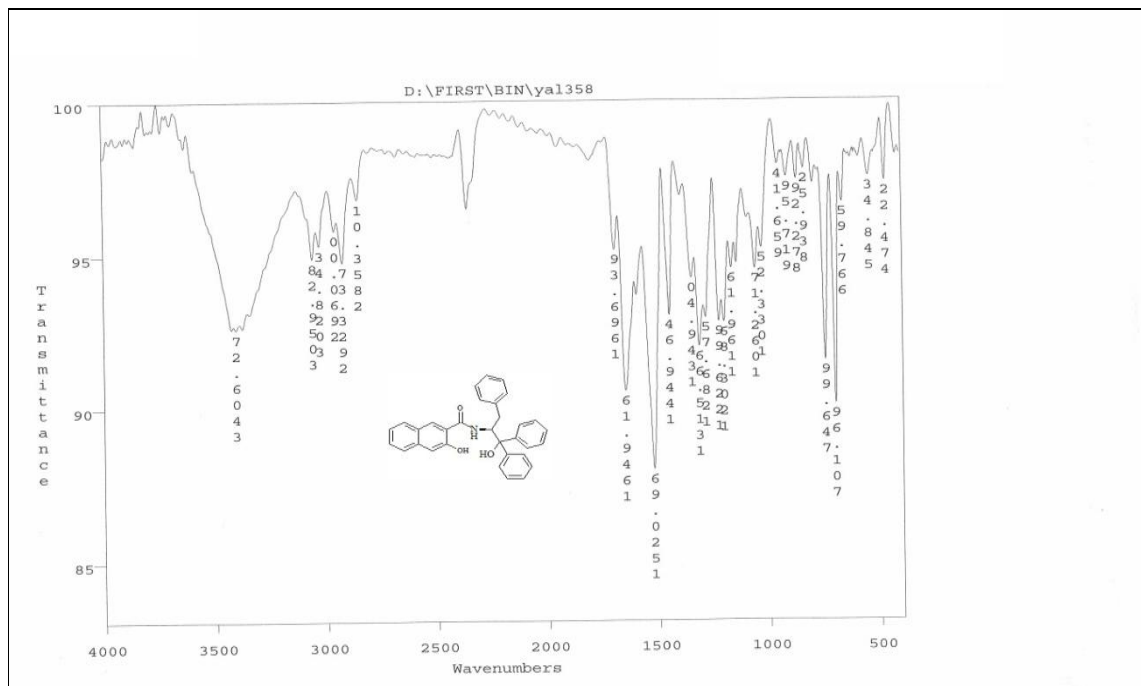


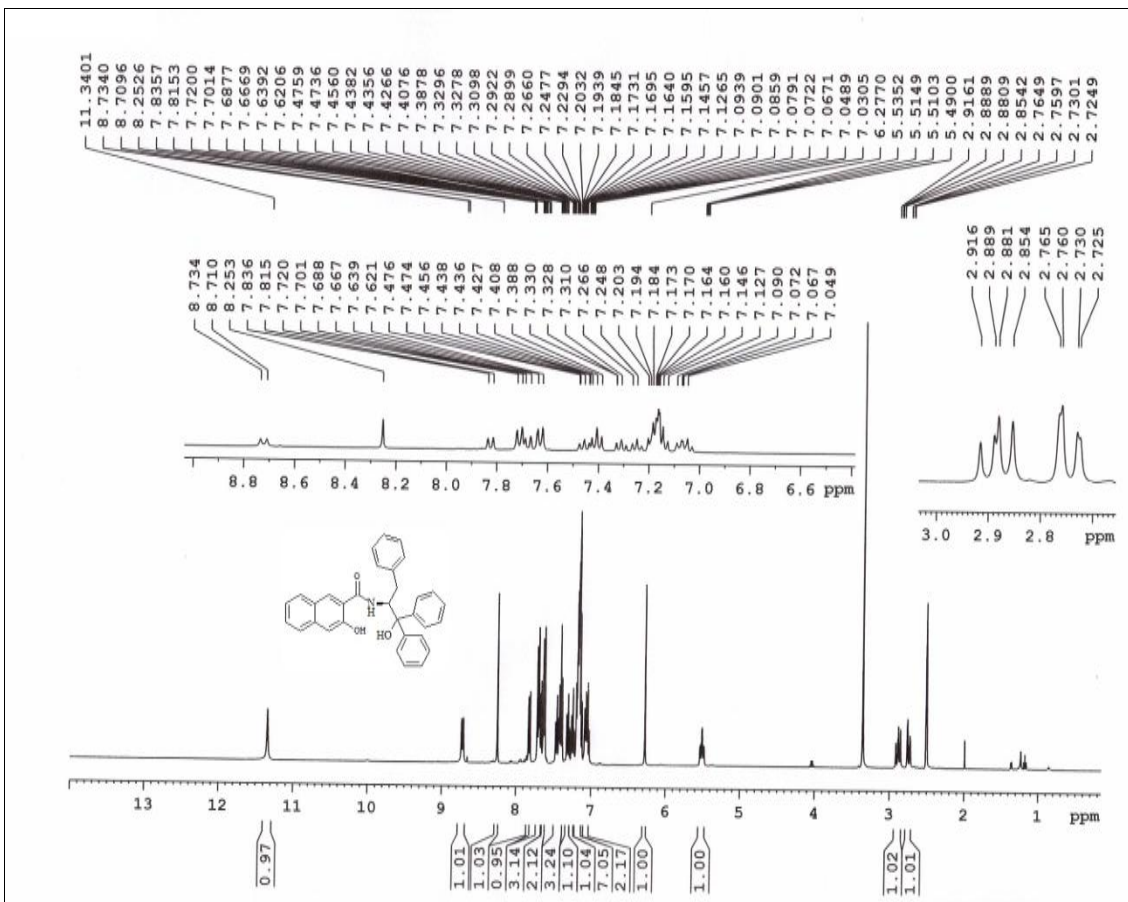
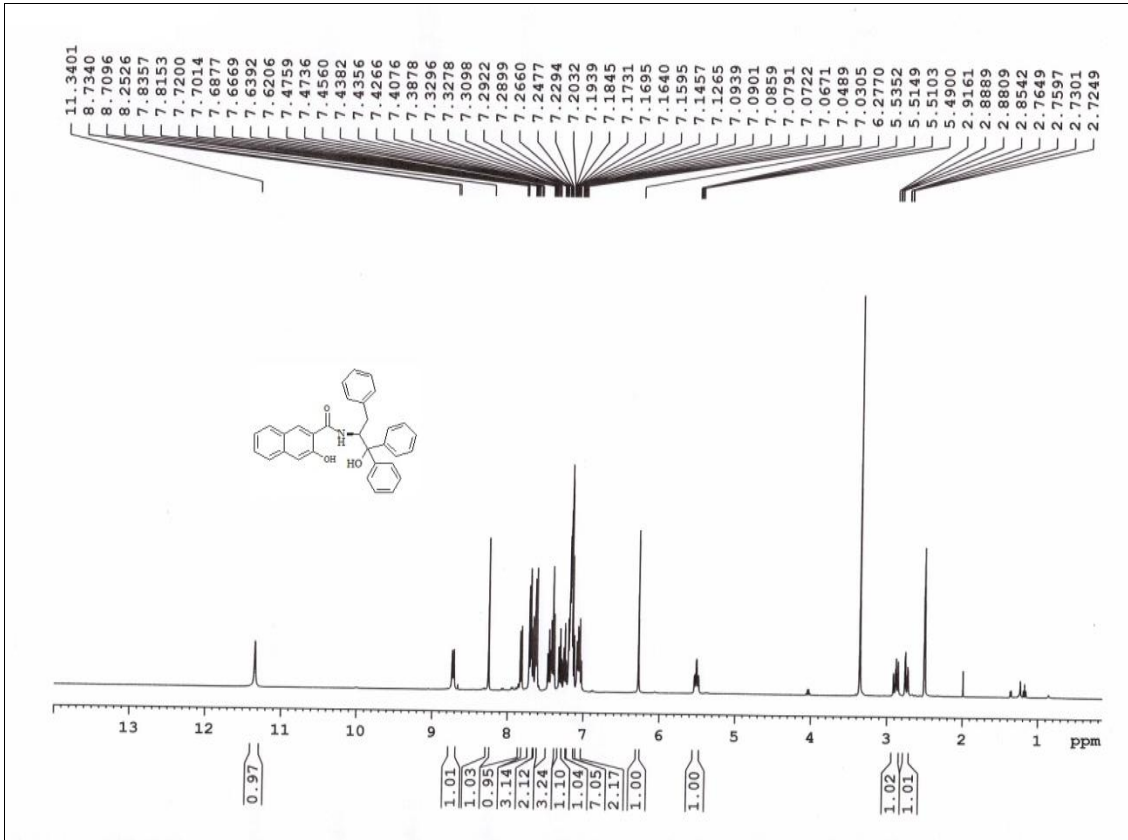


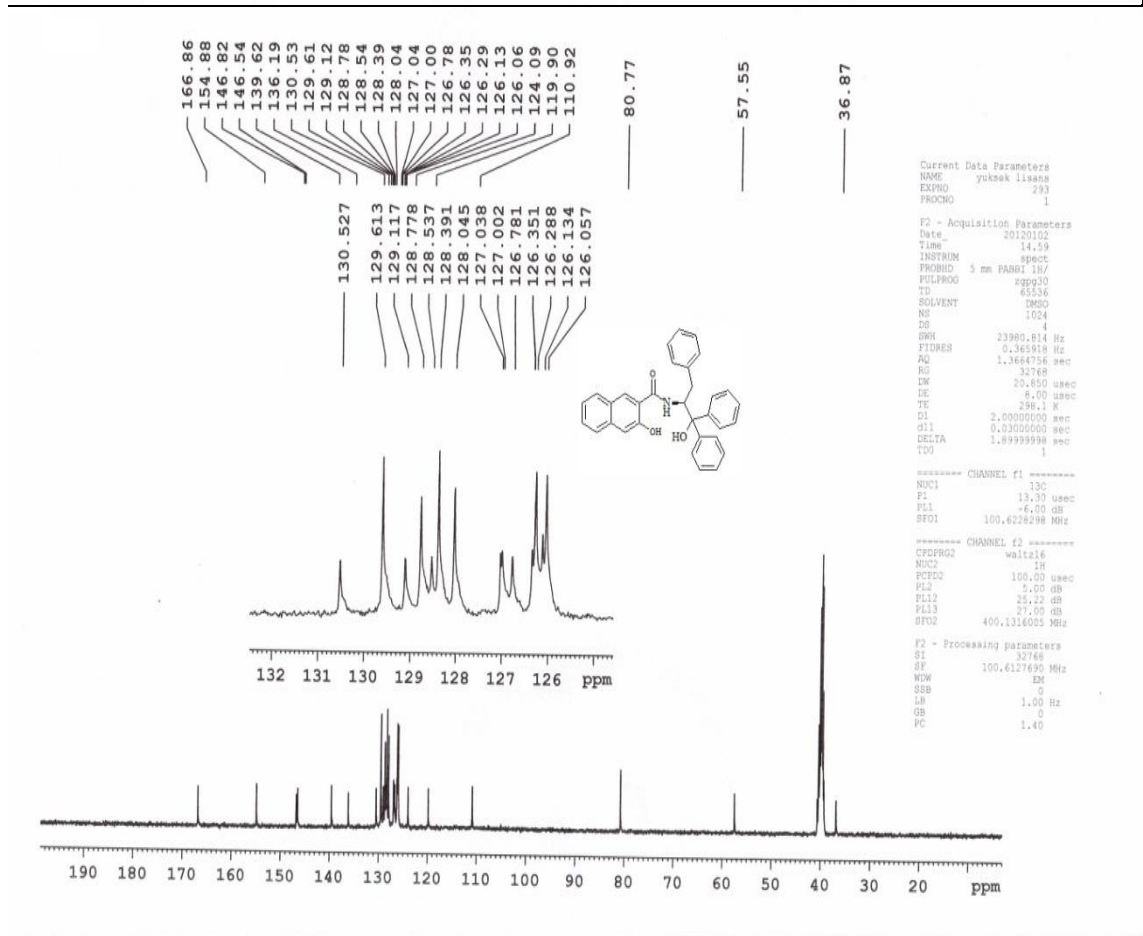
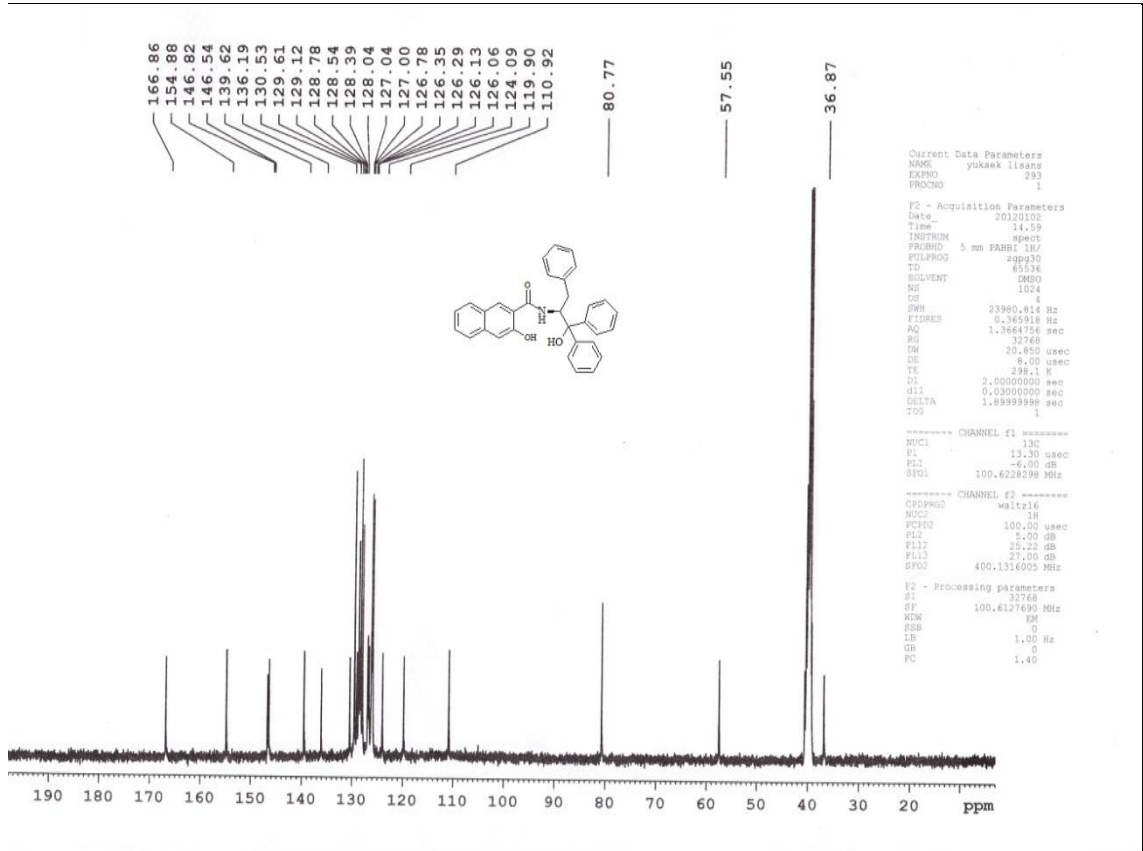


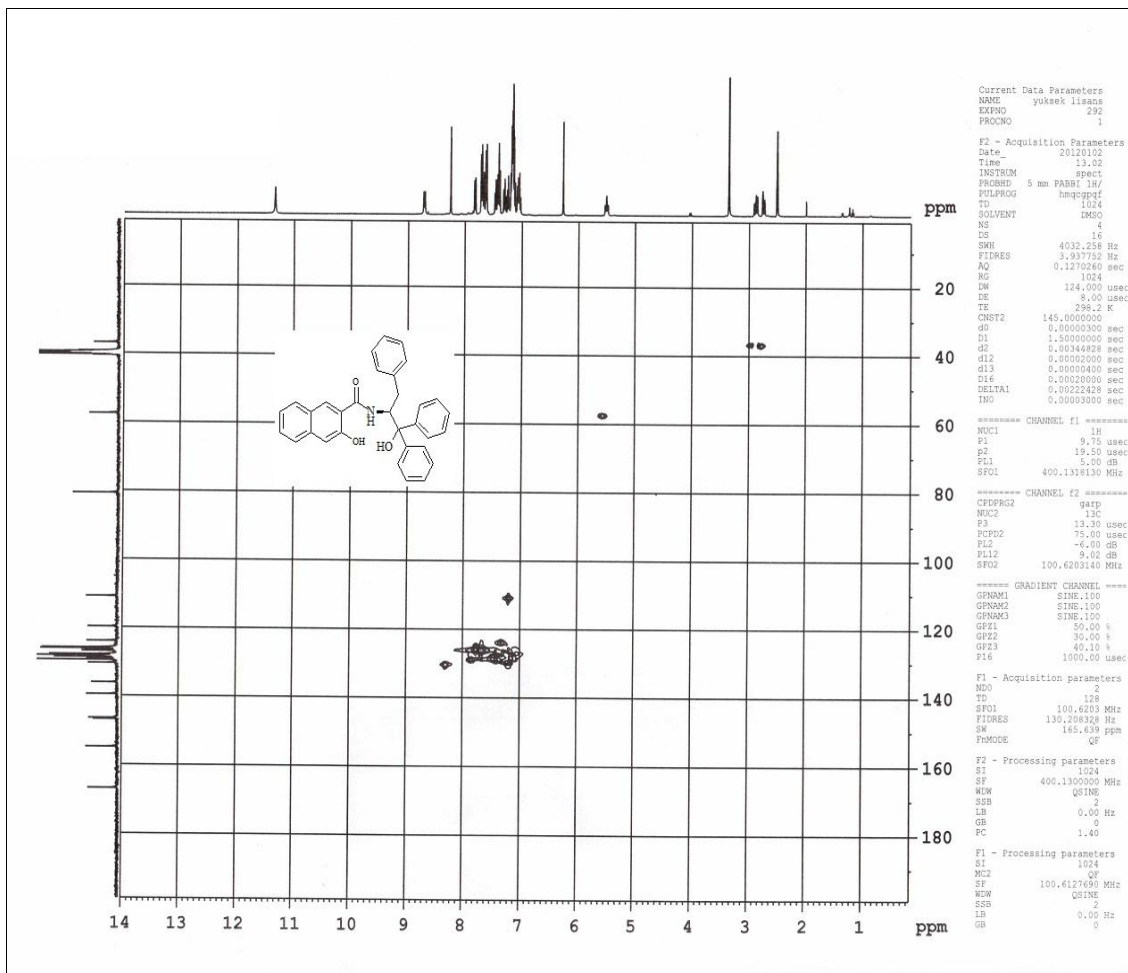
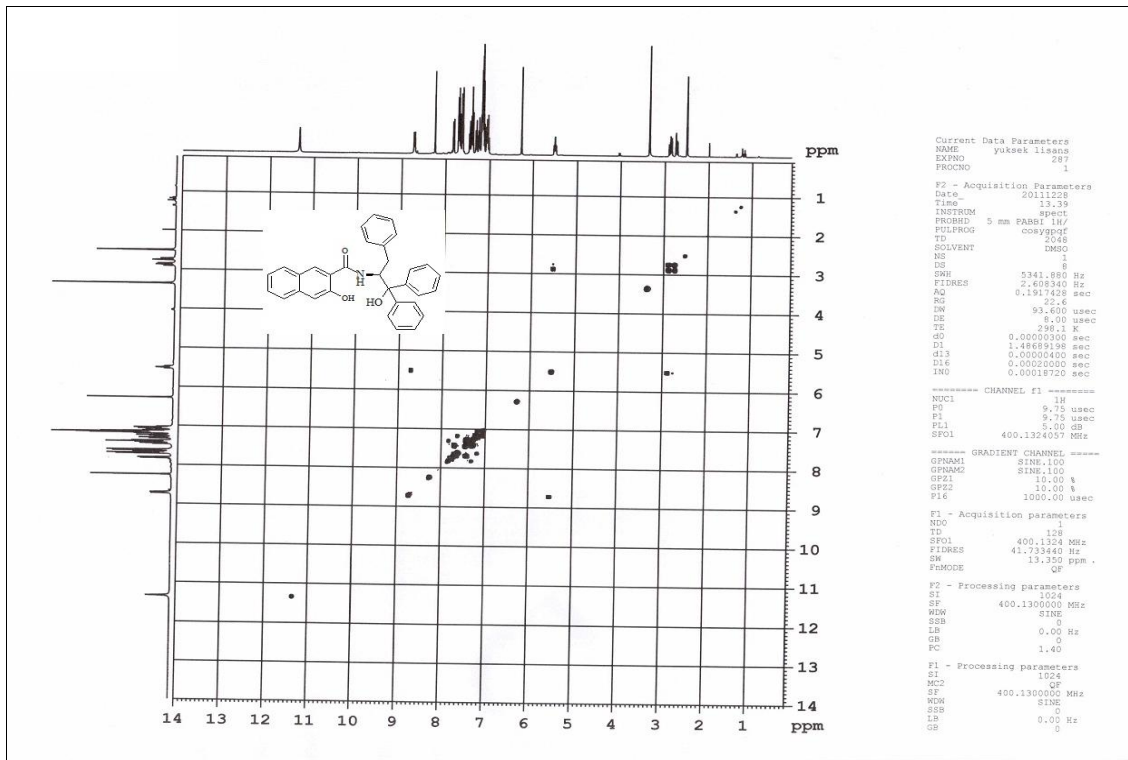
Ek 1 devam

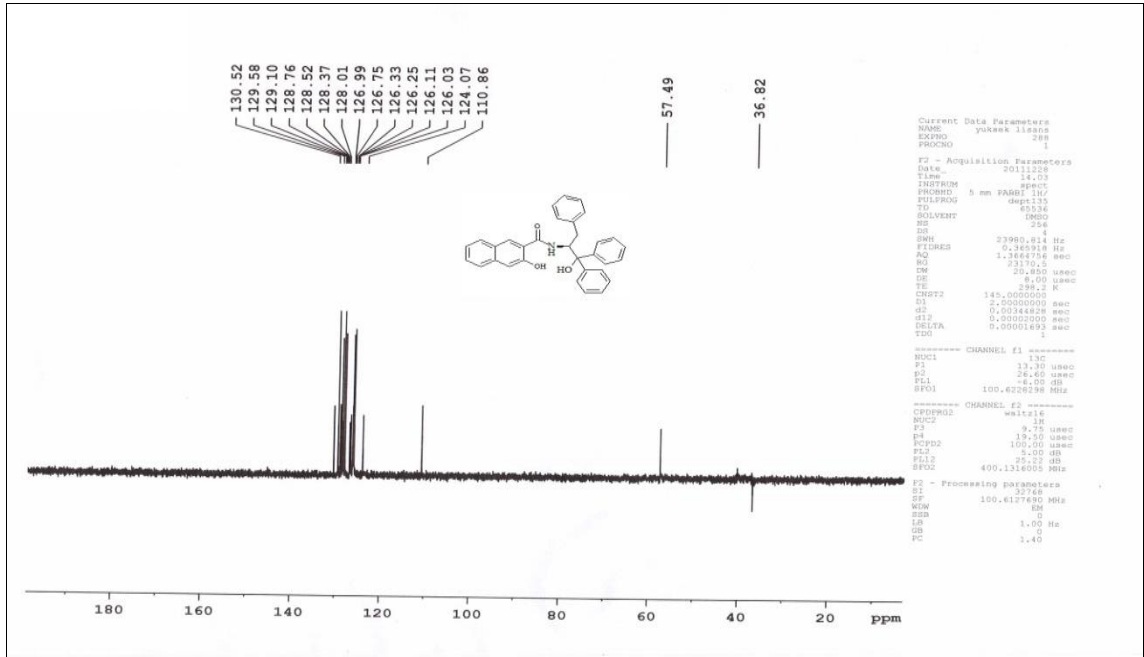
3-Hidroksi-N-[(2S)-1-hidroksi-1,1,3-trifenilpropan-2-yl]naftalen-2-karboksiamit (**6**)'nın IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT, COSY ve HETCOR SPEKTRUMLARI





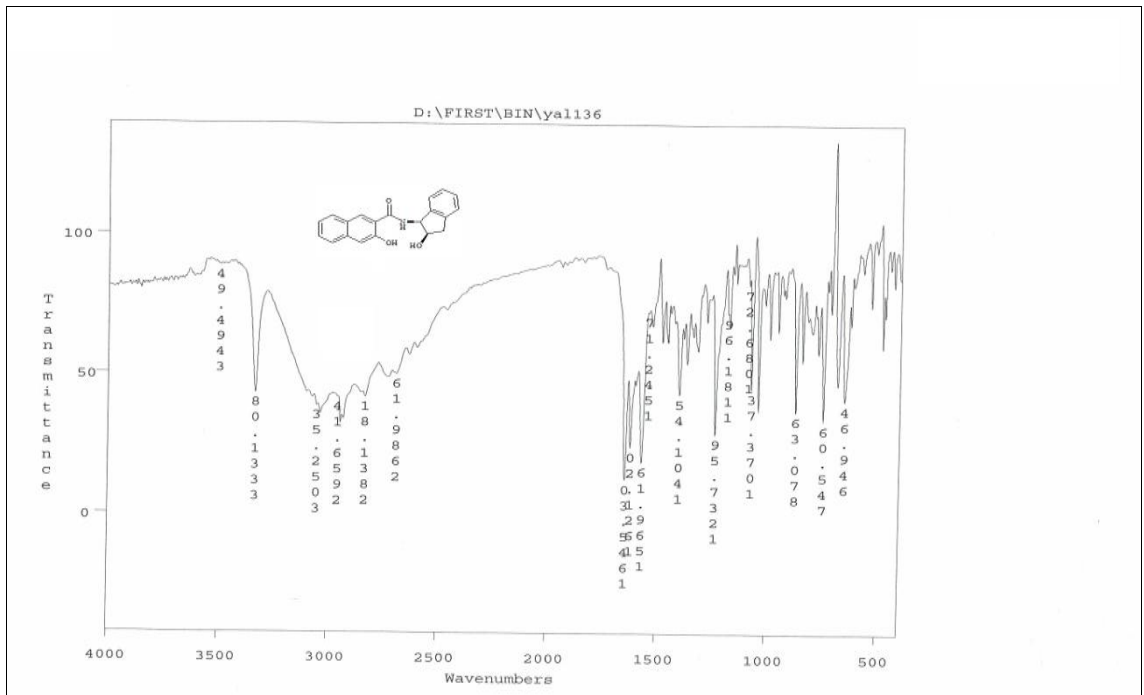


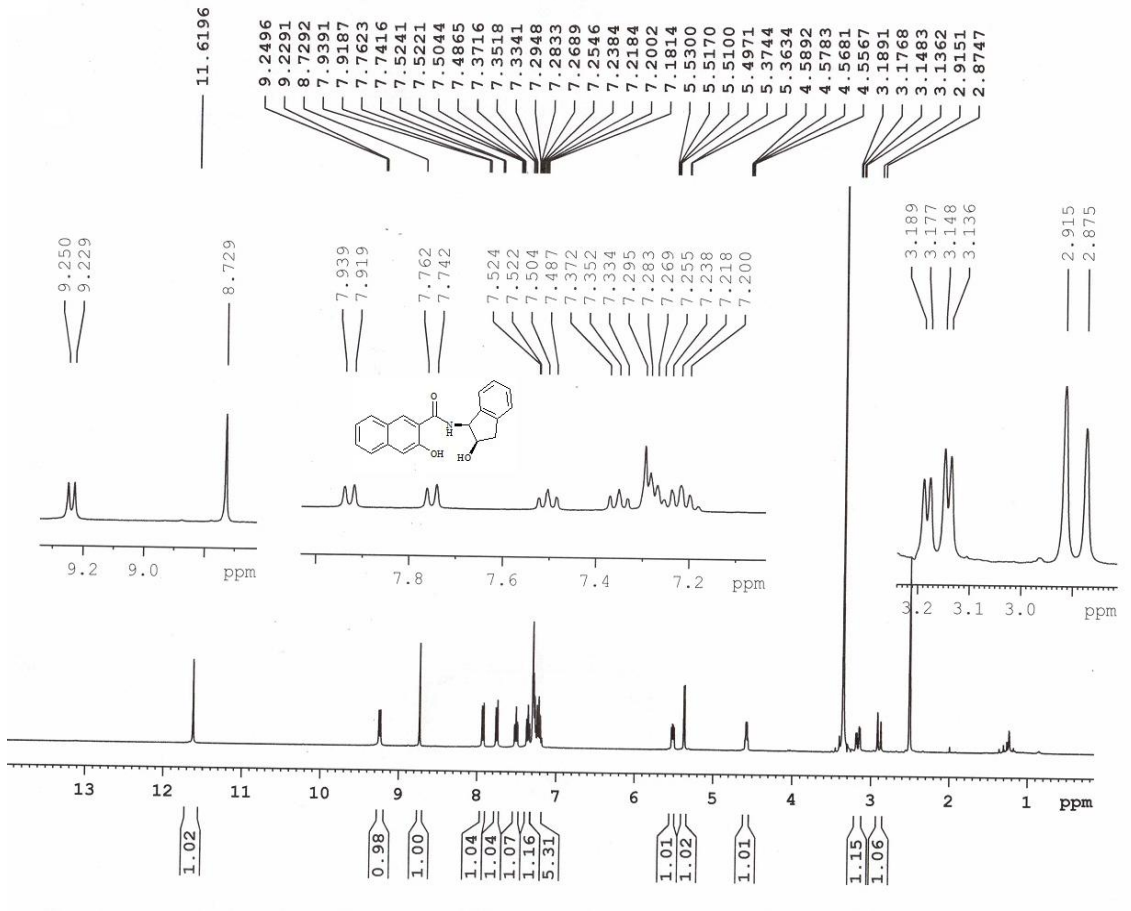
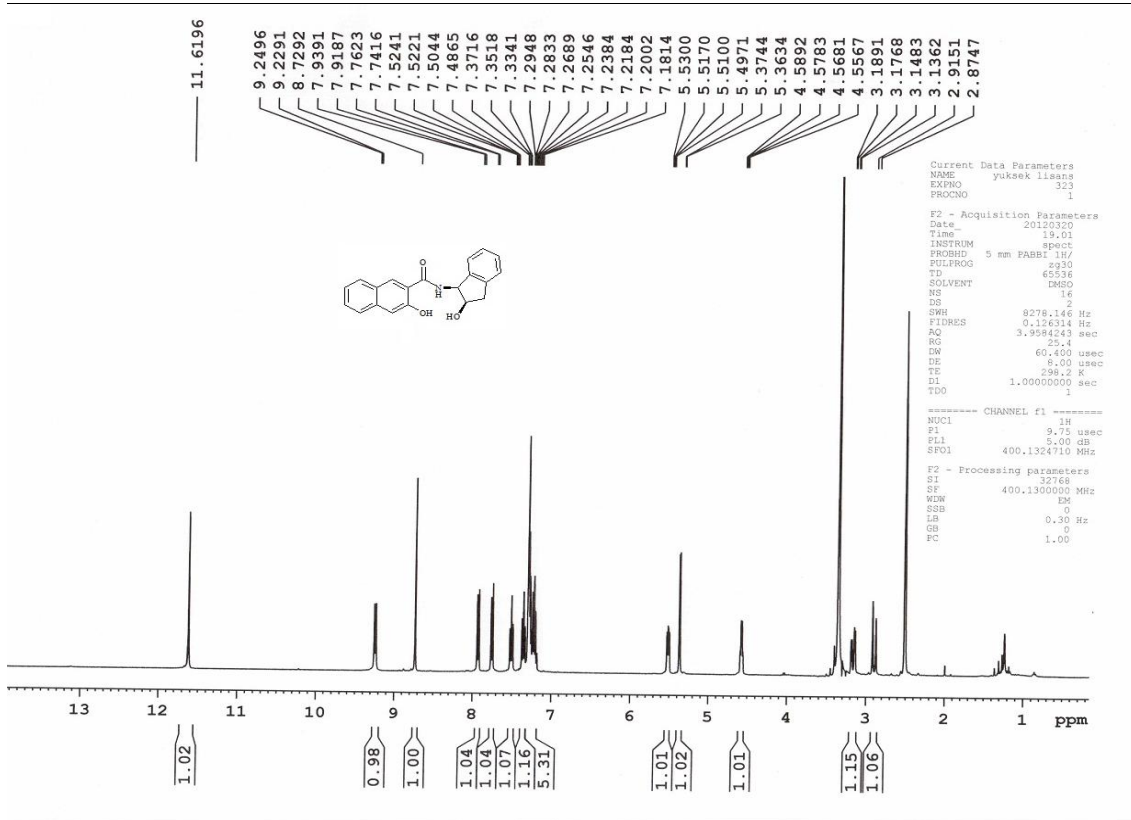


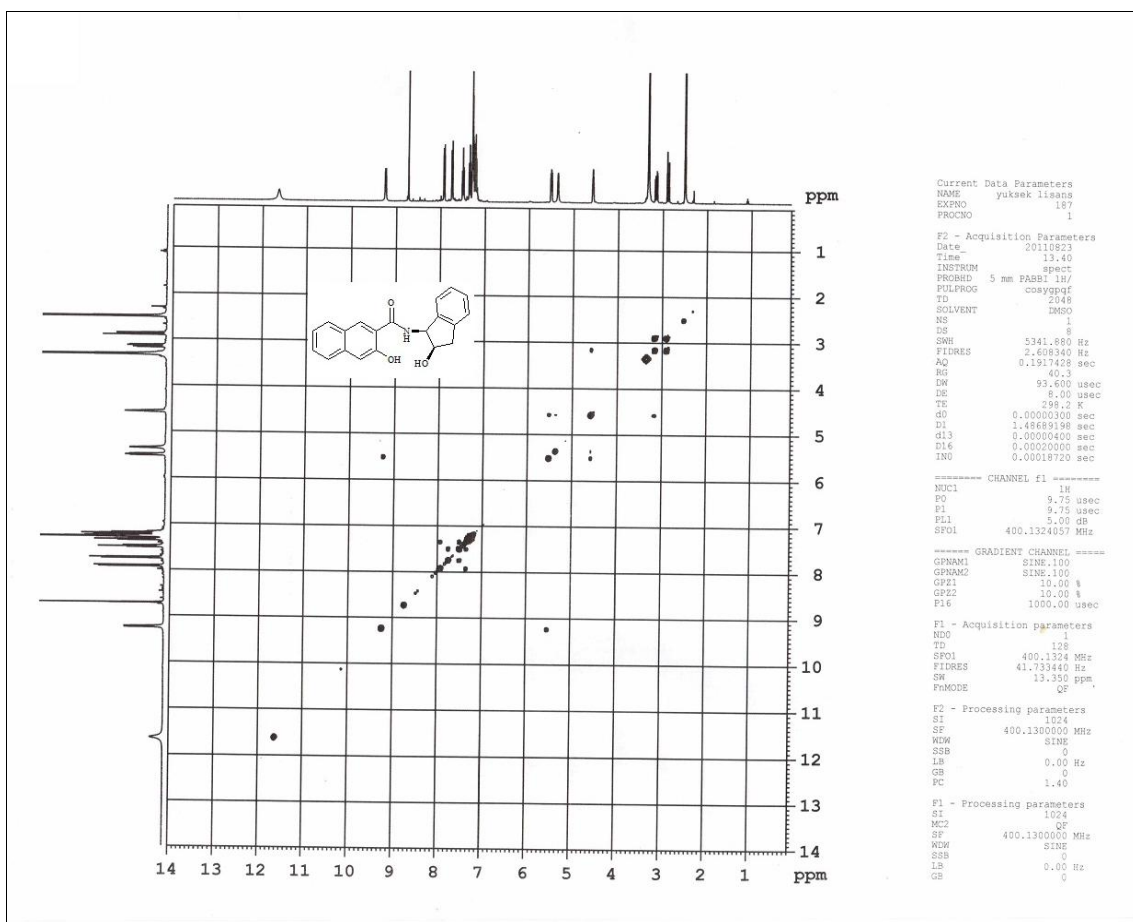
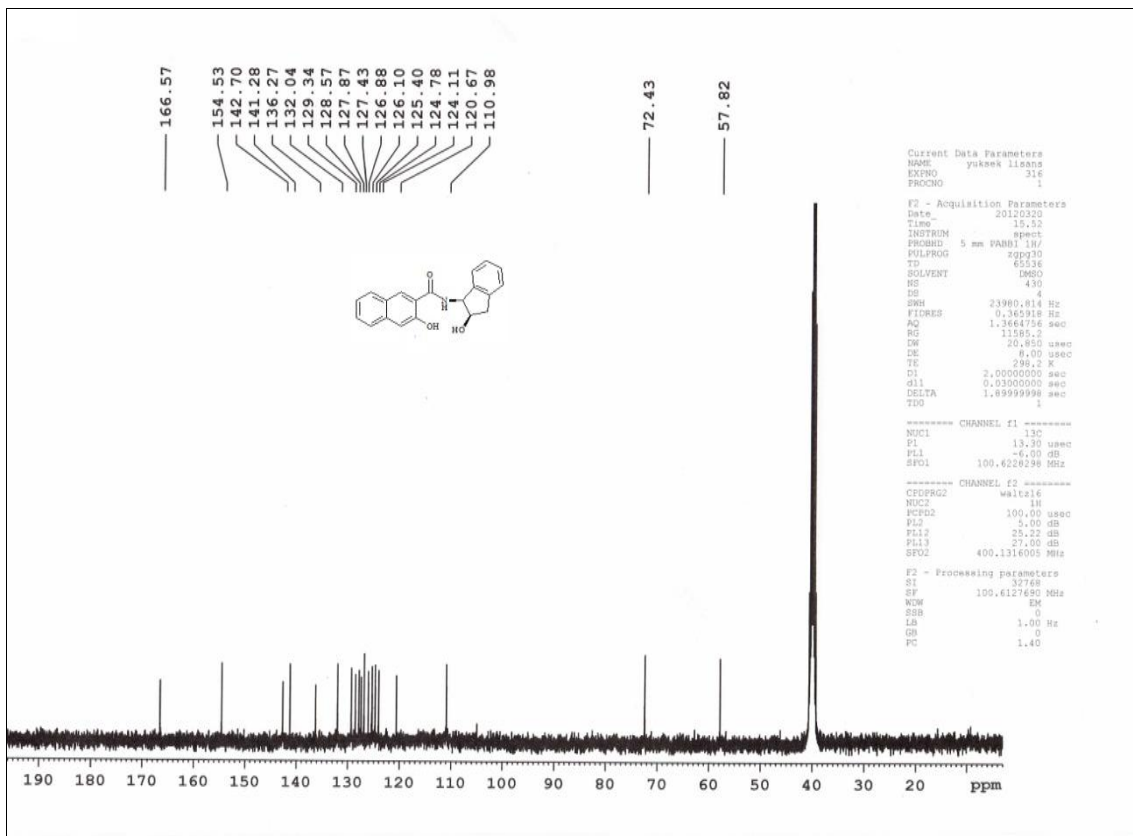


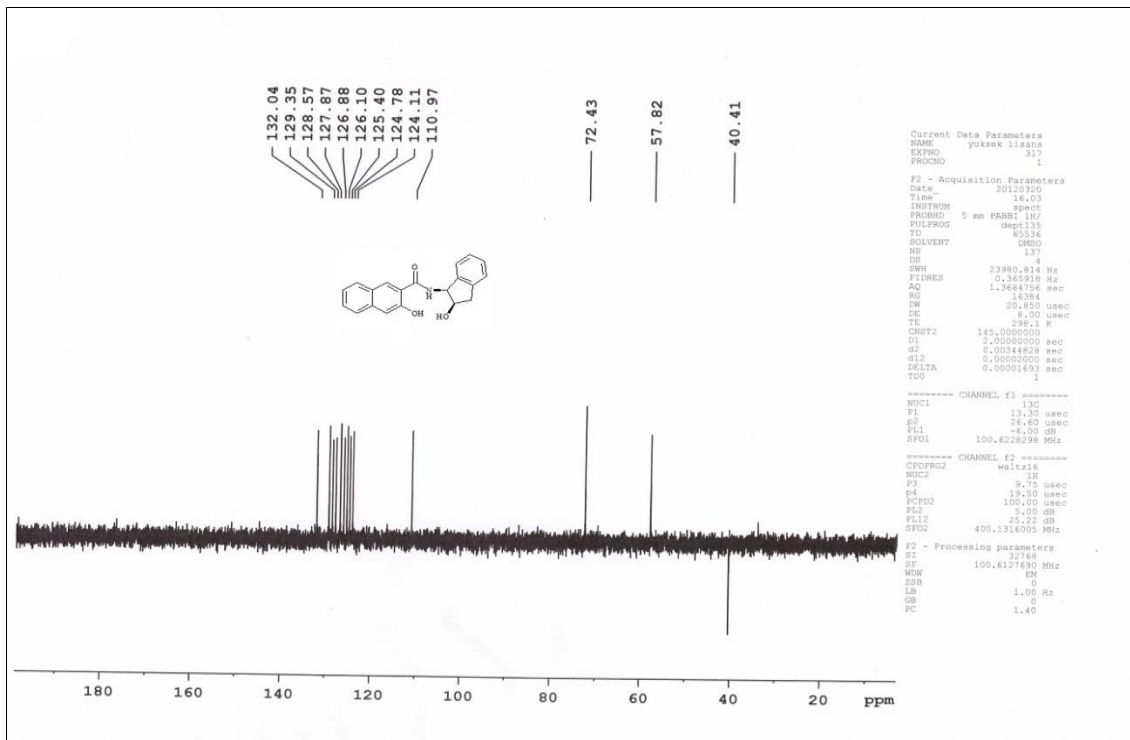
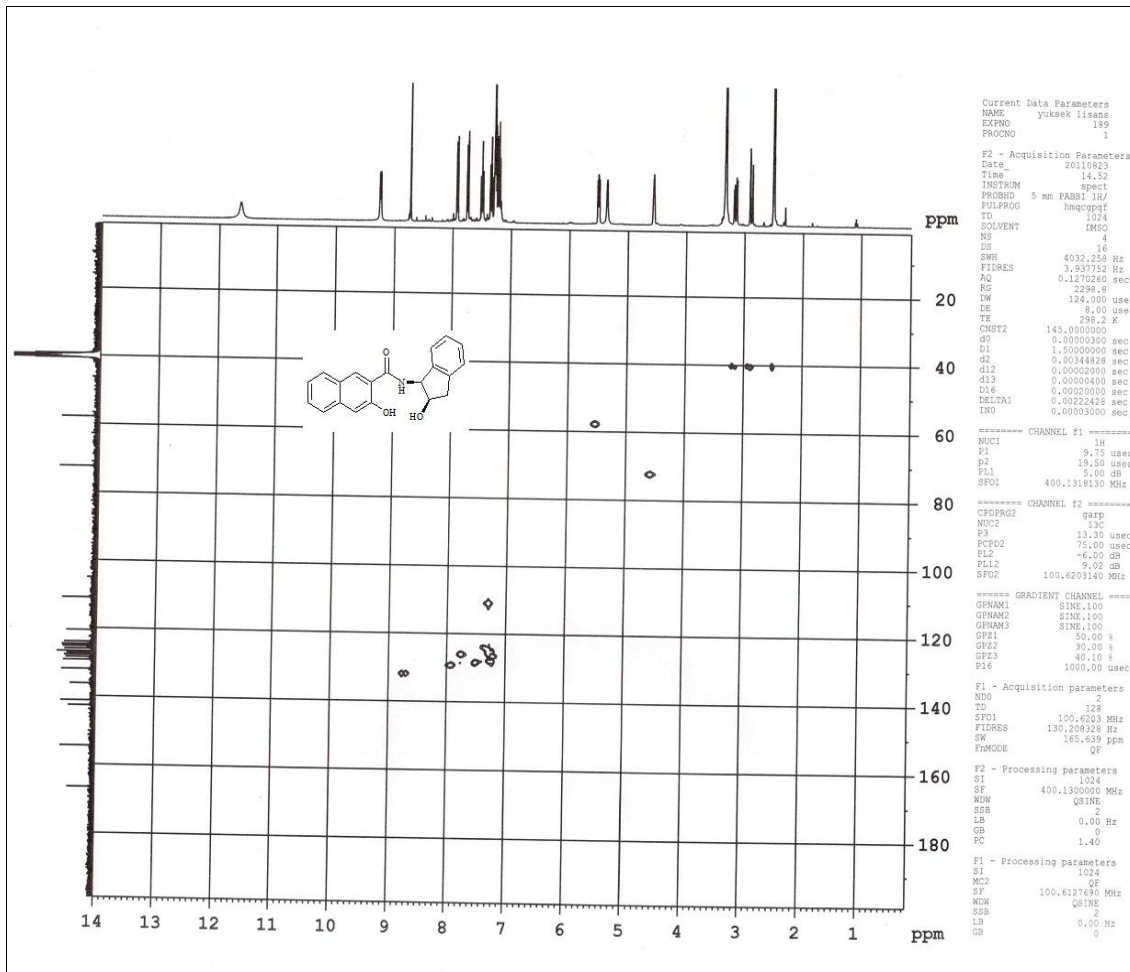
Ek 1 devam

3-Hidroksi-N-[(1R,2S)-2-hidroksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-yl]naftalen-2-karboksiamit (7)'in IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT, COSY ve HETCOR SPEKTRUMLARI









ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Aslı ERDOĞAN
Doğum Yeri : Diyarbakır
Doğum Tarihi : 01.01.1986
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Ziya Gökalp Lisesi / Diyarbakır 2000–2003

Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü/2005-2010

Yüksek Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya A.B.D./2010-2012