

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KİRAL C_2 -SİMETRİK DİAMİTDİOLLERİN SENTEZİ
VE ALDEHİTLERE ENANTİYOSEÇİCİ DİETİLÇİNKO
KATILMASINDA KATALİZÖR OLARAK
KULLANILABİLİRLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Adnan ÇETİN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
(KİMYA ANABİLİM DALI)**

**ŞUBAT-2007
DİYARBAKIR**

TEŐEKKÜR

Bu alıőma Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakóltesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı Baőkanı, sayın hocam Prof. Dr. Halil HOŐGÖREN danıőmanlıęında yapılmıştır. Çalıőmam sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve ihtiyaç duyduğum her konuda yardımlarını esirgemediğinden dolayı kendilerine sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Deneysel aşamada yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Mahmut TOęRUL'a, aynı laboratuvarı paylaőtıęımız, destek ve yardımlarını esirgemeyen arkadaőım Arő. Gör. Murat SÜNKÜR'e ve laboratuvar imkânı sağlayan D. Ü. Fen Edebiyat Fakóltesi Dekanlığına teőekkürlerimi sunarım.

Bu alıőma TÜBİTAK-106T395 No'lu proje olarak desteklenmektedir. Desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a teőekkür ederim.

Ayrıca her zaman benim yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Adnan ÇETİN

İÇİNDEKİLER

I. AMAÇ.....	I
II. ÖZET.....	II
II. SUMMARY.....	III
1. GİRİŞ.....	1
2. ALDEHİTLERE DİALKİLÇİNKO KATILMA TEPKİMELERİNİ KATALİZLEYEN ÖNEMLİ BİLEŞİK SINIFLARI.....	2
2.1. AMİNO ALKOLLER.....	2
a) ASİKLİK AMİNO ALKOLLER.....	2
b) SİKLİK AMİN YAPILI AMİNO ALKOLLER.....	4
c) PRİDİL VE İMİNİL ALKOLLER.....	5
d) FERROSEN YAPILI AMİNOALKOLLER.....	7
e) OKZAZOLİNLER.....	7
2.2. AMİNO TIOLLER, DİSÜLFİTLER VE DİSELENİDLER.....	8
2.3. DİOLLER.....	10
a) TADOLLER.....	10
b) BINOL'E DAYALI LİGANDLAR (BINOL'ler).....	11
c) DİAMİTDİOLLER.....	12
3. MATERYAL VE METOD.....	14
4. BULGULAR.....	16
5. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	21
6. TABLOLAR.....	23
7. SPEKTRUMLAR.....	24
8. KAYNAKLAR.....	44
9. ÖZGEÇMİŞ.....	47

I. AMAÇ

Bir tepkimenin asimetrik yürütülebilmesinin yollarından biri de kiral katalizör kullanmaktır. Bu nedenle yeni kiral ligandların bulunması sentetik organik kimya alanında oldukça ilgi çekmektedir. Karbon-karbon bağ oluşması reaksiyonları aktif bir araştırma konusudur. Popüler bir reaksiyon, dialkilçinkonun pro-kiral aldehitlere katılma reaksiyonudur. Çünkü oluşan kiral sekonder alkoller, ilaç sentezinde önemli substratlardır. Pratik uygulamalar için bu ligandların kolay erişebilir başlangıç maddelerinden ve her iki enantiyomerik formda basit bir sentetik yol ile hazırlanması gerekir. Enantiyoseçici reaksiyonlardaki olası geçiş hallerinin sayısını azalttığından dolayı, genellikle avantajlı kabul edilen C_2 -simetrisindeki moleküllerin sentezine özel önem verilmektedir. Ancak bu tür bileşiklerin enantiyosaf olarak hazırlanması basit bir iş değildir ve dikkatli bir şekilde kontrol edilen sentetik stratejiler ve bazı durumlarda rasemat ayrılmasını gerektirir.

Okzalik ya da malonik asit türevleri gibi diasitler, C_2 -simetrisindeki çok dişli ligandların hazırlanması için iyi birer başlangıç materyalidir. Bunların karboksil grupları, bir çok kiral bileşik ile reaksiyona girerek çok fonksiyonlu C_2 -simetrik kiral ligandlar oluştururlar. Bu çalışmada okzalil türevleri kullanarak C_2 -simetrisinde bir seri kiral bis(aminoalkol) okzalamitler (Diamitdioller) hazırlandı. Aldehitlere enantiyoseçici olarak dietilçinko katılmasında kiral katalist olarak kullanıldı. Sentezlenen bu ligandların katalitik etki koşulları (sıcaklık, zaman, katalizör ve $Ti(OPr^i)_4$ konsantrasyonu gibi) ve kiral merkez üzerindeki alkil grubunun enantiyoseçicilik üzerine etkileri araştırıldı.

II. ÖZET

Bu çalışmada, okzalik asit metilesterlerini doğrudan amino alkollerle etkileştirerek hemen hemen kantitatif oranlarda, tek basamakta ve ılıman şartlarda diamitdiollerin sentezi başarılmıştır. Okzalil grubu ana kor olacak şekilde modüler, rijit ve C_2 -simetrisine sahip dört adet diamitdiol sentezlendi. Sentezlenen diamitdiollerden iki tanesinin sentezi ilk defa yapılmıştır. İki tanesi ise daha önce sentezlenmiş olmasına karşın daha düşük verimle sentezlenmiştir. Bu sentezlenen C_2 -simetrik diamitdiol ligandların benzaldehide dietilçinko katılmasında katalitik etki koşulları ve stereojenik merkeze bağlı alkil grubu yapısının enantiyoseçicilik üzerine etkileri araştırılmıştır.

Sentezlenen ligandlar; spektroskopik (1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HETCOR, DEPT, IR gibi) yöntemlerle karakterize edilmiştir.

III. SUMMARY

In this study, synthesis of diamidediols were achieved. Nearly quantitatively by reacting oxalic acids methylesters with amino alcohols directly in a single step reactions and mild conditions. Four modular and rigid diamidediols having C_2 -symmetry were synthesized forming oxalyl moiety main core. The two diamidediols were synthesized first. The other ones were synthesized before, but yields were poor. The catalytic activity of C_2 -symmetric diamidediols in the addition of diethylzinc to benzaldehyde and effects of alkyl moiety bonded to stereogenic center on enantioselectivity were investigated.

The synthesized ligands were characterized by spectroscopic methods (e.g, 1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HETCOR, DEPT and IR).

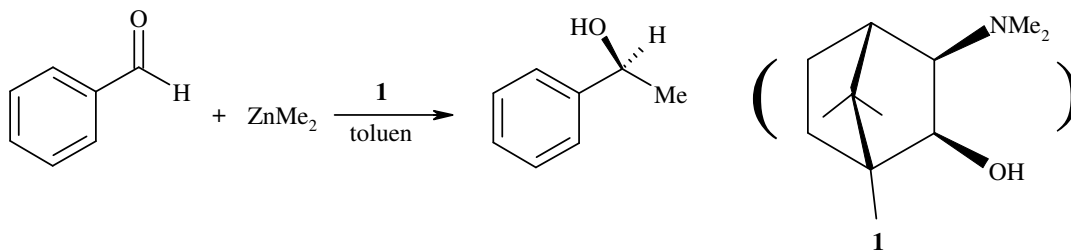
1. GİRİŞ

Tepkimelerin asimetric yürütülebilmesinde kullanılabilir yeni kiral ligandların bulunması, sentetik organik kimya alanında oldukça ilgi çekmektedir.¹ Karbon – karbon bağ oluşum reaksiyonları aktif bir araştırma konusu olarak durmaktadır. Bu anlamda önemli ve popüler bir reaksiyon dialkilçinkonun prokiral karbonil bileşiklere katılma reaksiyonudur. Çünkü bu reaksiyonların ürünü olan alkoller, ilaç sentezinde önemli çıkış maddeleridir.² Katalitik asimetric reaksiyonlarda kiral katalizör olarak davranabilen ligandların, pratik uygulamalar için kolay erişebilir başlangıç maddelerinden ve her iki enantiyomerik formda, basit bir sentetik yolla hazırlanması gerekir. Enantiyoseçici reaksiyonlardaki olası geçiş hallerinin sayısını azalttığından dolayı genellikle avantajlı kabul edilen C₂-simetric moleküllerin sentezine özel önem verilmektedir.³ Yaygın olarak kullanılan C₂-simetric ligandlar; TADDOLer⁴ BİNOLer⁵ gibi dioller, diaminler, bis-sülfonamitler⁶ ve bis-oksazolinlerdir.⁷ Ancak bu tür bileşiklerin enantiyosaf olarak hazırlanması basit bir iş olmayıp, dikkatli bir şekilde kontrol edilen sentetik stratejiler gerektirir. Bazen de rasematların ayrılmasını gerektirir.⁸

Okzalik ya da malonik asit türevleri gibi diasitler C₂-simetrisindeki çok dişli ligandların yapılması için iyi birer başlangıç maddeleridirler. Bunların karboksil grupları birçok kiral bileşik ile reaksiyona girerek çok fonksiyonlu C₂-simetric kiral ligandları oluştururlar.⁹

Dietilçinkonun benzaldehitte reaksiyonu ilk defa Oguni ve Omi tarafından katalitik oranda (*S*)-Leusinol varlığında 1984 yılında yaptılar ve orta derecede bir enantiyoselektivite elde ettiler (% 49ee).¹⁰ Bu çalışmayı takiben karbonil bileşiklerine asimetric organoçinko katılması araştırılmalarında çarpıcı bir büyüme gerçekleşmiştir.¹¹

1986 yılında Noyori ve çalışma arkadaşları, aldehitlere dialkilçinko katılmasında oldukça enantiyoseçicilik gösteren (-)-3-exo-dimetilaminoizobornenol [(-)-DAIB, **1**] bileşimini sentezlediler. % 2 mol **1** varlığında 25-40 °C'de toluen içinde dimetilçinkonun benzaldehitte katılmasıyla % 95 ee seviyelerinde (*S*)-1-feniletanol sentezini gerçekleştirdiler.¹² Bu reaksiyon aşağıda şematize edilmiştir.



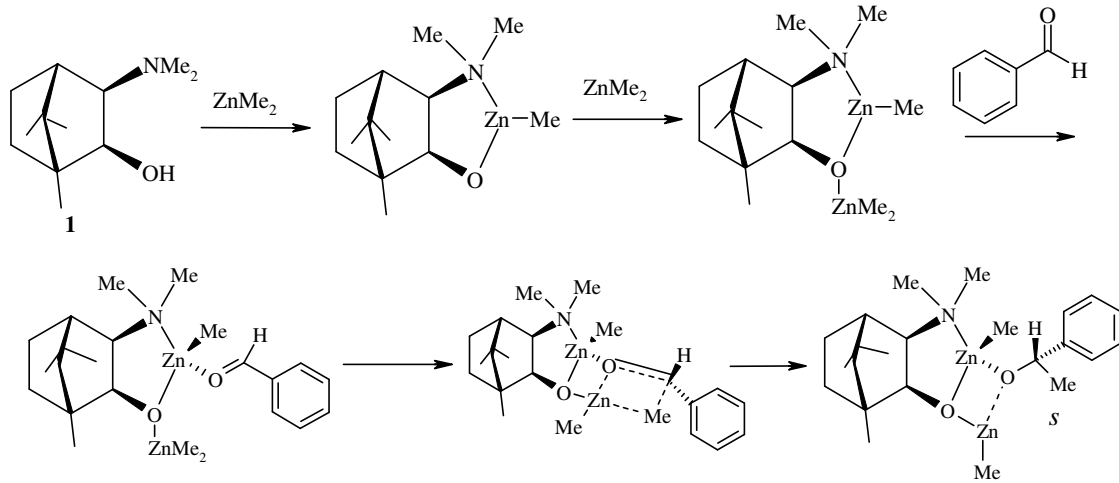
Son 20 yılda çok sayıda kiral katalizör geliştirildi ve yüksek enantioseçicilik başarıldı.¹³⁻¹⁶ Ayrıca, dietilçinko ile aldehitlerin reaksiyonları, katalitik enantioseçici sentez için yeni ligandların dizaynında klasik model bir test reaksiyonu oldu. Daha önceki çalışmalar, ligandların koordinasyonu sonucu dimetilçinkonun lineer yapıdan hemen hemen tetrahedral yapıya dönüştürdüğünü göstermiştir.^{17,18} Bu durum Zn-C bağını kısaltarak çinkoalkil gurubunun nükleofilik özelliğini artırmaktadır. Bu yüzden kiral ligandlar sadece organoçinko katılmasının stereokimyasını kontrol etmemekte, aynı zamanda çinko reaktifini aktive etmektedir. Asimetrik organoçinko katılma reaksiyonu için amino alkollerden çok sayıda kiral ligand geliştirilmiştir. 1992 yılında Soai ve Niwa organoçinko bileşiklerinin aldehitlerle asimetrik reaksiyonu üzerine karşılaştırmalı bir derleme yayınladılar.^{13,14} O tarihten bu yana bu alanda çok ileri gelişmeler sağlandı.¹¹

2. ALDEHİTLERE DİALKİLÇİNKO KATILMA TEPKİMELERİNİ KATALİZLEYEN ÖNEMLİ BİLEŞİK SINIFLARI

2.1. AMİNO ALKOLLER

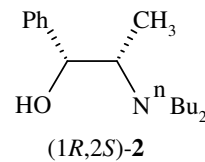
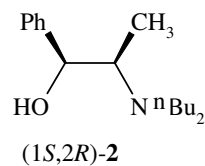
a) ASİKLİK AMİNO ALKOLLER

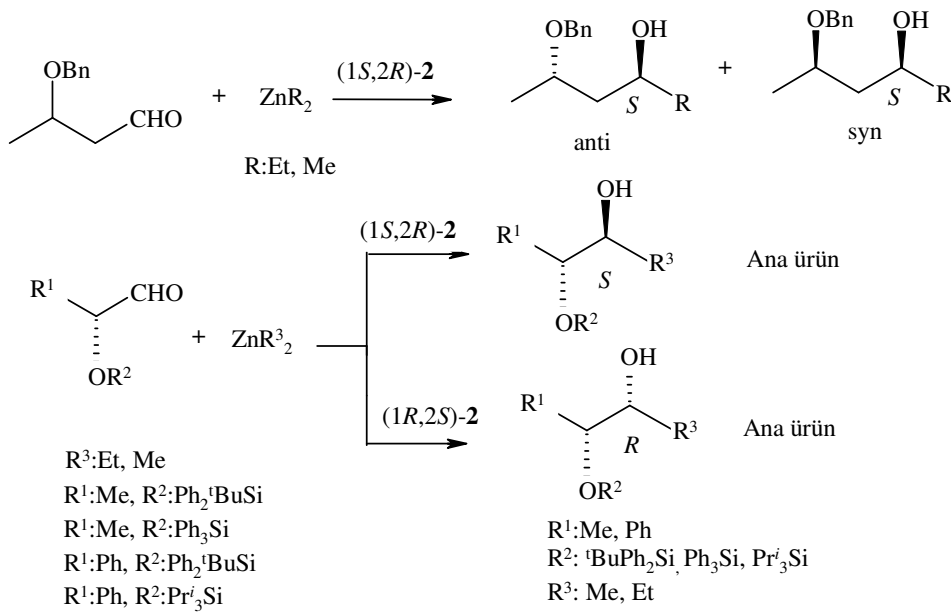
Amino alkoller, aldehitlere dialkilçinko katılması için geliştirilen kiral ligandların önemli bir kısmını oluştururlar. Noyori ve çalışma arkadaşları **1** no'lu bileşikle aldehitlere dialkilçinko katılmasının mekanizması üzerine çok sayıda deneysel ve teorik çalışma gerçekleştirdiler.^{15,16,19,20} Bu bileşik tarafından katalizlenen reaksiyon için önerilen bir mekanizma aşağıda verilmiştir.^{19,20}



s tarafından katılma

Soai ve arkadaşlarınınca efedrinden çıkarak çok sayıda aromatik ve alifatik aldehitlere dialkilçinko katılmasını oldukça yüksek bir enantiyoseçicilikle katalizleyen aminoalkol ligand **2**'yi sentezlediler. Bu ligand özellikle foksionellendirilmiş β^{21} ve α -alkoksi aldehitler²² gibi aldehitlere alkil çinko katılmasında kullanılmış ve % 61- 85 ee gibi yüksek enantiyoseçicilik sağlanmıştır. Bu katılma tepkimesi aşağıda şematize edilmiştir. Ayrıca çok sayıda başka asiklik amin yapılı amino alkol ligand geliştirilmiş olup yüksek enantiyoseçicilik başarılmıştır.²³⁻²⁵

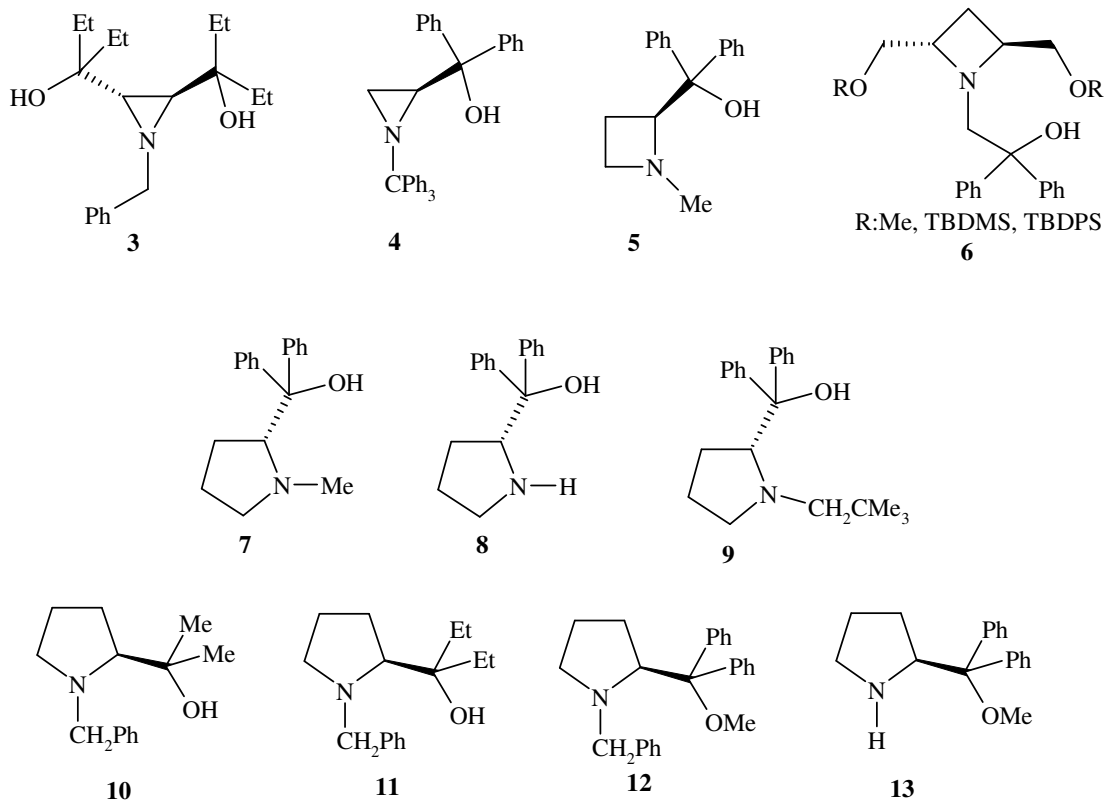




b) SIKLIK AMİN YAPILI AMİNO ALKOLLER

Tanner ve çalışma arkadaşları dietilçinko katılması için yeni bir sınıf kiral aziridino alkoller sentezlediler. Özellikle sentezledikleri **3** no'lu bileşik ile, aromatik aldehytlere dietilçinko katılmasında mükemmel bir enantioseçicilik sağlanırken (% 91-97 ee); buna karşın bu bileşik alifatik aldehytlere dietilçinko katılmasına daha düşük enantioselektivite göstermiştir.²⁶ Zwanenburg ve grubu daha etkili (hem aromatik hem de alifatik aldehytlere) enantioseçicilik gösteren **4** bileşiğini sentezlediler.²⁷ Martens ve çalışma arkadaşları dört üyeli amino alkol **5** bileşiğini sentezlediler ve kataliz işlevi için n-BuLi ilavesi gerektiğini tespit ettiler.²⁸ **6** no'lu bileşikte Shi ve Jiang tarafından sentezlenmiştir.²⁹ Yine çok sayıda beş üyeli siklik aminoalkol sentezlenmiş ve çalışılmıştır. Örneğin Soai ve çalışma arkadaşları **7**³⁰, Takemoto ve arkadaşları **8** ve **9** bileşikleri³¹, Wang ve grubu **10-13** bileşiklerini sentezlemiş ve çalışmışlardır.³² Bu bileşikler ile oldukça iyi enantioselektivite de sağlanmıştır.

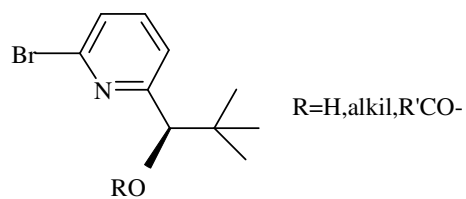
Üç, dört ve beş üyeli siklik aminoalkoller yanında çok halkalı beş ve altı üyeli siklik halkalı, çok sayıda aminoalkol de çalışılmıştır.³³⁻³⁶



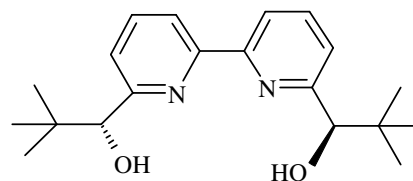
c) PRİDİL VE İMİNİL ALKOLLER

Pridil alkol türevi ligandlar Bölm ve arkadaşlarınca çalışılmıştır. C_2 -simetrik ligand **14,15** nikel (0) kompleksinin varlığında dimerleşmesiyle sentezlenmiştir. % 5 mol bu bileşik varlığında 0 °C'de aromatik aldehitlere dietilçinko katılmasında oldukça iyi enantioseçicilik sağlanmıştır (% 90-97). Aynı bileşik α,β -doymamış ve alifatik aldehitlere dietilçinko katılmasında, daha düşük enantioseçicilik göstermiştir. Aynı grup tarafından pridil yapılı çok sayıda aminoalkol sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden bir kısmı **16-24** aşağıda verilmiştir.³⁷

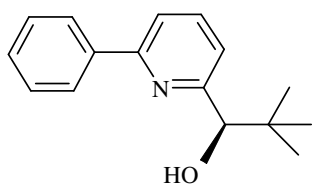
Williams ve Fromhold C_2 -simetrik pridin türevi dimerikaminoalkol **25** bileşiğini çalıştılar ve bu bileşiği pridin ünitesi içermeyen **26** ile dialkilçinko katılmasındaki yapısal etkilerini karşılaştırdılar. Çalışmalarında **25** aromatik aldehitlere dietilçinko katılmasında (*S*)-alkol verirken, **26**'nın aynı koşullarda (*R*)-enantiyomer verdiğini tespit ettiler. Ayrıca **26**'nın enantioselektivitesinin **25**'den çok daha az olduğunu gördüler. Çok sayıda başka pridil ve iminil alkol bileşiği sentezlenmiş ve çalışılmıştır.³⁸



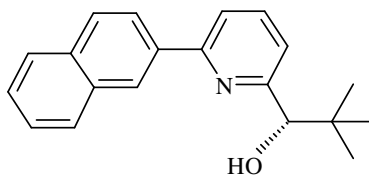
14



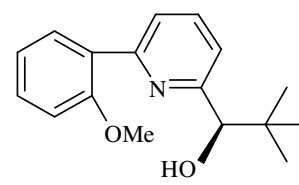
15



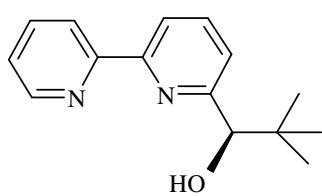
16



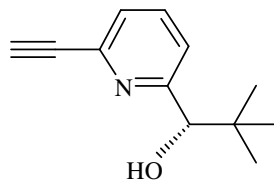
17



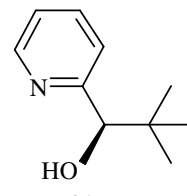
18



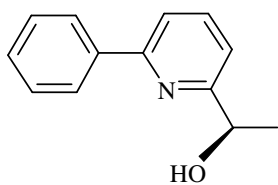
19



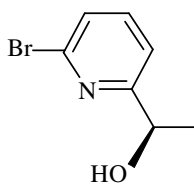
20



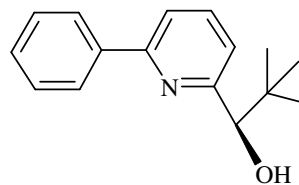
21



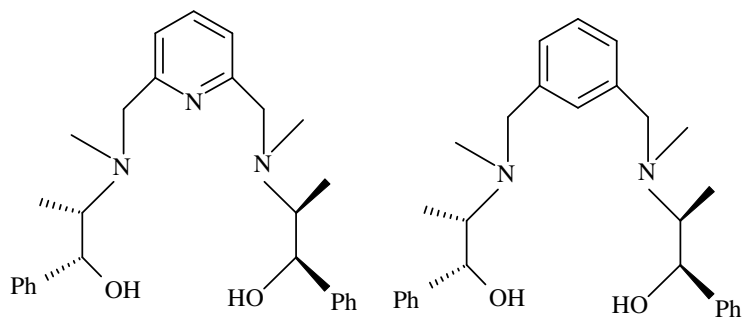
22



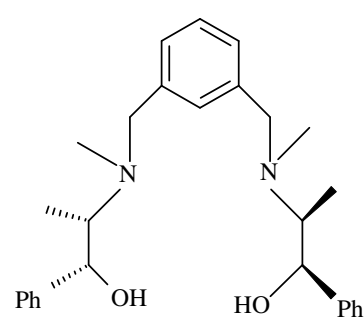
23



24



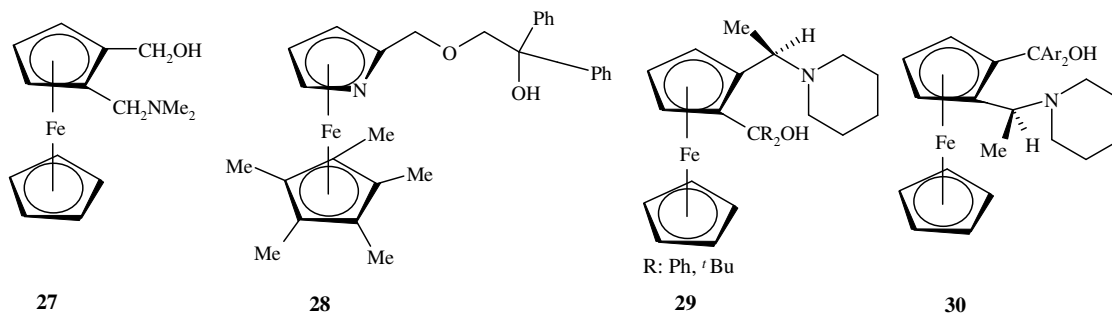
25



26

d) FERROSEN YAPILI AMİNOALKOLLER

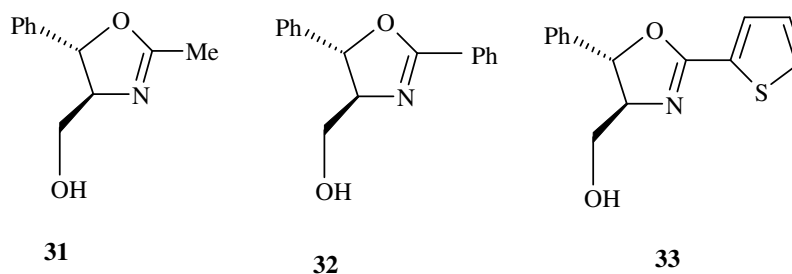
Ferrosen bileşiklerinin düzlem olarak kiral olmaları, onların eşsiz hacimli (bulky) yapıları ve kimyasal inert olmaları birçok çalışmacının ilgisini çekmiştir. Asimetrik kataliz için çok sayıda ferrosen yapılı kiral ligand geliştirilmiştir.¹¹ Nicolosi, ferrosene dayalı düzlem çok sayıda amino alkol **27-30** sentezleyip aldehitlere enantiyoseçici dietilçinko katılmasındaki etkilerini araştırmış ve iyi derecede ee elde ettiler.³⁹



e) OKZAZOLİNLER

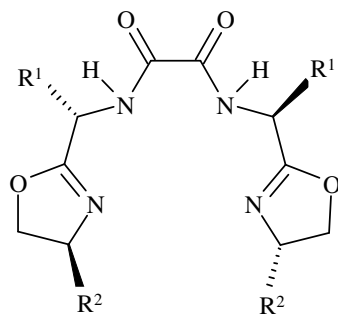
Kiral okzazolinler aminoalkollerden kolaylıkla hazırlanabilmektedir. Bu bileşikler asimetrik organoçinko katılmasında yaygın kullanılmaktadır.¹¹

Williams ve çalışma arkadaşları **31-33** hidrosimetil okzazolinleri aromatik aldehitlere dietilçinko katılmasında kiral katalizör olarak kullanarak % 25-67 arasında ee elde etmişlerdir.⁴⁰



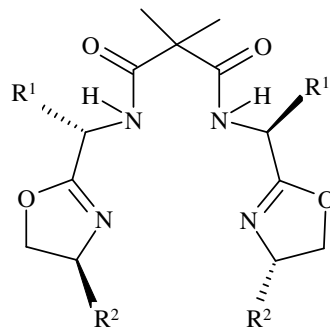
Pastor ve Adolfsson okzalik ve malonik grubu ana kor olacak şekilde oldukça modüler C_2 -simetrik yeni bir okzazolin sınıfı olan **34** ve **35** bileşiğini sentezlediler ve

benzaldehyde entiyoseçici dietilçinko katılmasında kullanarak orta derecede ee elde ettiler.⁴¹



R^2, R^1 : izopropil

34



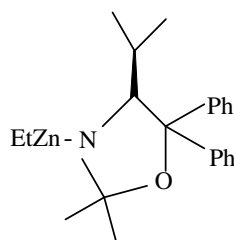
R^2, R^1 : izopropil

R^1 : izopropil ; R^2 : fenil

35

Prasad ve Joshi aminoakollerin asetonla tepkimesi ardından dietilçinko ile etkileştirilmesi **36** çinko kompleksini sentezlediler. Bu çinko kompleksi aldehytlere dietilçinko katılmasında kullanılmış ve aromatik aldehytlere için %96-100 ee elde etmişlerdir.

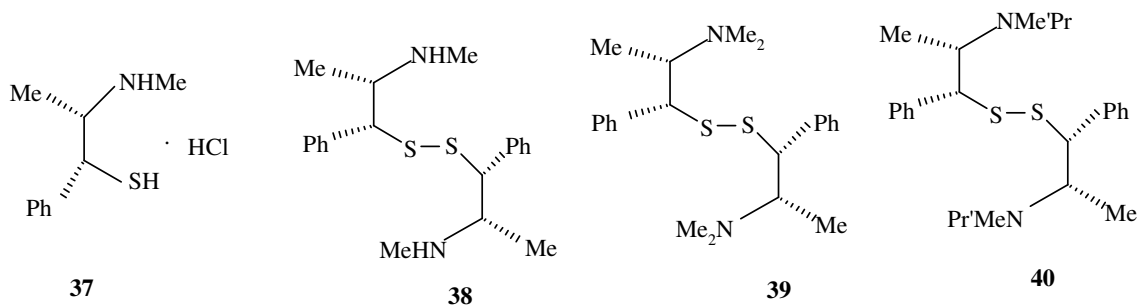
Alifatik aldehytlere ise aynı kompleks daha iyi ee sağlamıştır. Ayrıca çok sayıda tiazodin yapıları ligandlar da sentezlenmiş ve kiral katalizör olarak incelenmiştir.⁴²



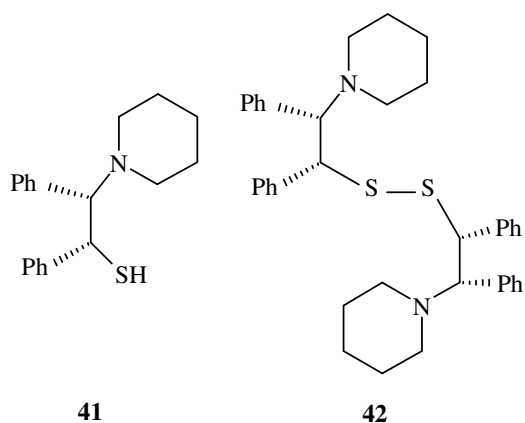
36

2.2. AMİNO TIOLLER, DİSÜLFİTLER VE DİSELENİDLER

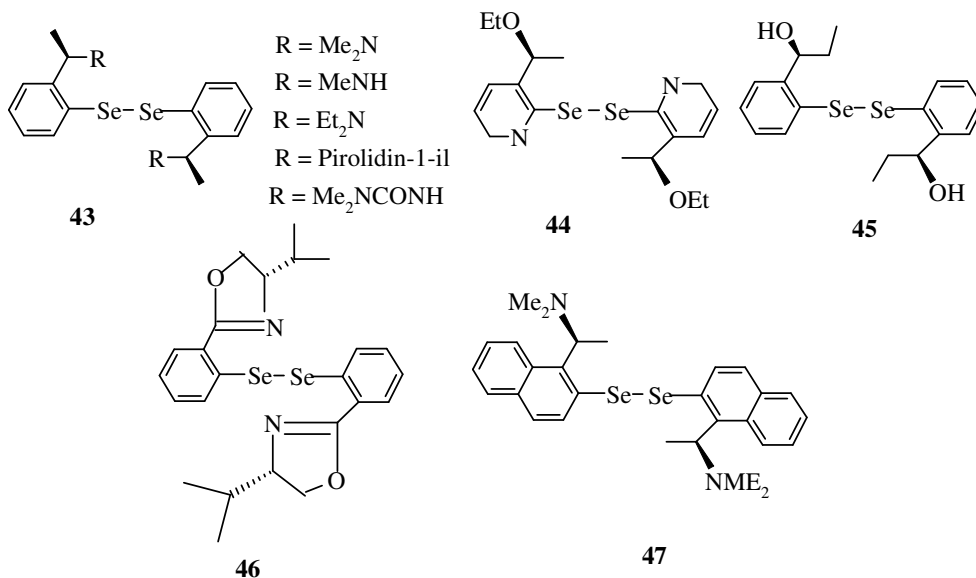
Kellogg ve çalışma arkadaşları efedrinden çıkarak, benzaldehyde dietilçinko katılmasında kullanmak üzere kiral amino tioller ve disülfidler hazırladılar(**37-40**). Bu bileşiklerin %80-90 ee ile katalitik asimetric tepkimelerde oldukça iyi entiyoseçicilik gösterdiklerini tespit ettiler.^{43,44}



Kang ve arkadaşları aminotiol **41** ile onun yapısına benzer disülfid **42**'nin katalitik özelliklerini karşılaştırdılar. Her iki ligandın özellikle aromatik aldehitlere dietilçinko katılmasında oldukça yüksek enantioseçicilik gösterdiklerini (%98-100 ee) ortaya koydular.⁴⁵



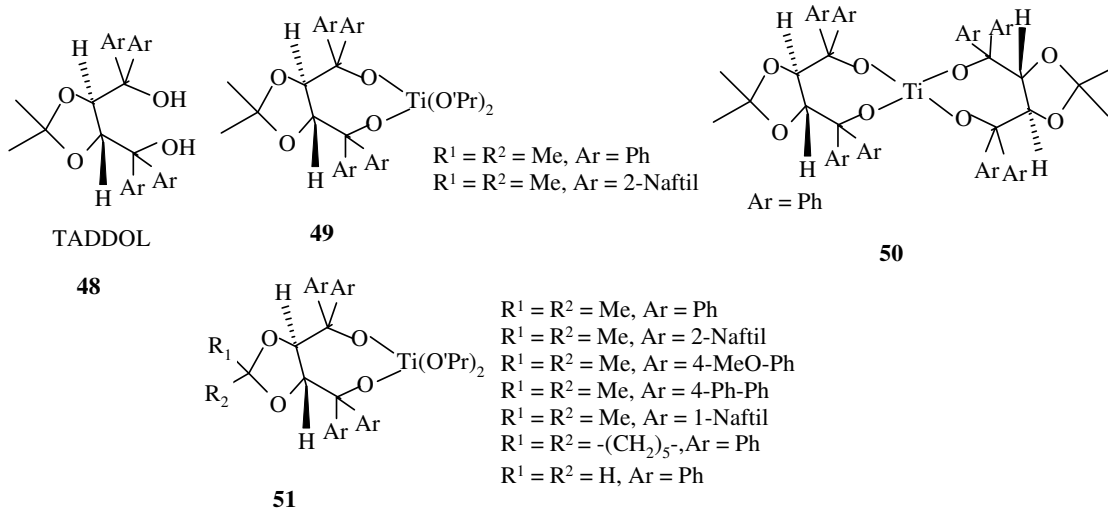
Wirth ve çalışma arkadaşları çok sayıda diselenid bileşiği sentezlediler ve bunları aldehitlere dietilçinko katılmasında kiral katalizör olarak kullandılar (43-47). Bu bileşiklerden **43** no'lu bileşiğin en iyi sonucu verdiğini ortaya koydular.⁴⁶



2.3. DİOLLER

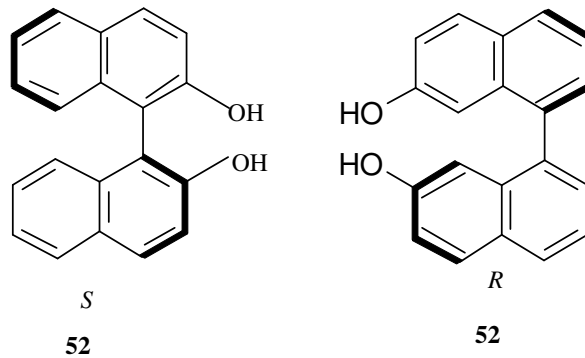
a) TADOLLER

Aldehitlere dialkilçinko katılmasında kullanılan şimdiye kadar bahsettiğimiz kiral ligandların hepsi bir azot atomu içermekteydi. Azot atomu içermeyen bileşikler de katalitik asimetrik teokimelerde geniş bir şekilde kullanılmaktadır. Bunun en iyi örneği optikçe aktif tartarik asitten sentezlenen bir bileşik sınıfı olan TADDOL'lerdir. Seebach ve grubu, TADDOL'lerin titan komplekslerini kullanarak çok sayıda ve ayrıntılı araştırmalar yaptılar.⁴⁷ Seebach ve grubunca çalışan TADDOL'lerin önemli bir kısmı aşağıda verilmiştir (48-51). Seebach ve grubu -OH'in bağlı olduğu karbonda sterik engel yaratan hacimli grupların (naftil grupları gibi) enantiyoseçicilikte önemli olduğunu ortaya koydular. Aynı grup tartarat esterlerinin Grignard reaktifleri ile reaksiyonu sonucu çok sayıda TADDOL türevi sentezlediler. Katalitik asimetrik tepkimelerde kiral katalizör olarak denediler.^{47b}



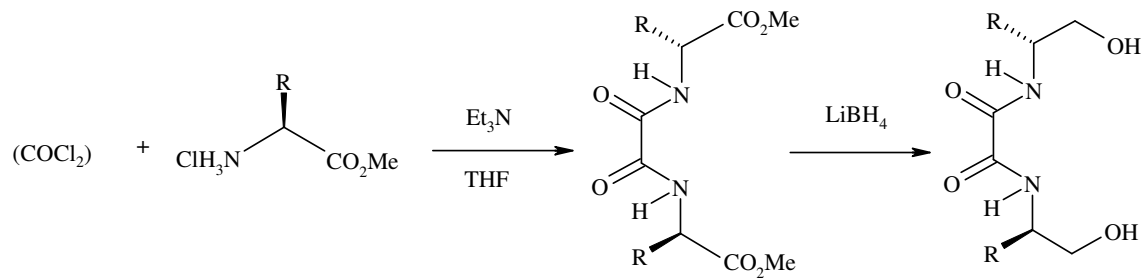
b) BINOL YAPILI LİGANDLAR (BINOL'ler)

(*R*) veya (*S*) – 1,1'-Bi-2-naftol (BINOL) **52** bileşiği ve aksiyal olarak kiral dioller katalitik asimetrik tepkimelerde oldukça geniş bir uygulama alanı bulmuştur.⁴⁸ 1997 yılında Nakai^{49a} ve Chan,^{49b,c} grupları birbirlerinden bağımsız olarak (*S*)–**52** bileşiğinin titan kompleksinin aldehitlere dietilçinko katılması için kullanıldığını rapor ettiler. Her iki grup (*S*)–**52** ve Ti(OPr^{*i*})₄ oranının enantioseçicilik üzerine önemli etkisi olduğunu ortaya koydular. Bu bileşik için %20 mol ligand ve 1.4 equivalent Ti(OPr^{*i*})₄ varlığında %92 ee'ye varan enantioseçicilik elde ettiler .

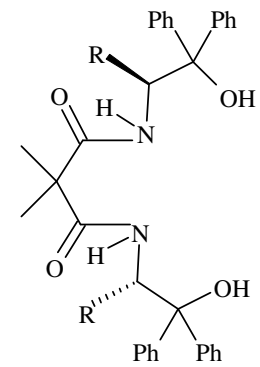


c) DİAMİTDİOLLER

Aldehitlere dietilçinko katılmasında sülfonamidler gibi başka bileşik sınıfları da kullanılmaktadır. Ancak en önemli gruplar yukarıdaki madde sınıflarıdır. Son yıllarda okzalik ya da malonik asit türevleri gibi diasitlerden çıkılarak C_2 -simetrik çok dişli diamitdioller, okzazolinler gibi bileşiklere artan bir ilgi söz konusudur. Diamitdiollerin aldehitlere enantiyoseçici dietilçinko katılmasında katalizör olarak kullanımı ilk defa Jose R.Pedro ve arkadaşlarınca gerçekleştirilmiştir. Jose R.Pedro ve arkadaşları okzalik ve malonik klorürü önce aminoasit esterleriyle etkileştirerek oluşan esterin $LiBH_4$ ile indirgenmesi sonucunda C_2 -simetrik bir seri kiral bis(aminoalkol) okzalamitleri (Diamitdioller) hazırladılar. **53**, **54** no'lu ligandlarla hem aromatik hem de alifatik aldehitlere enantiyoseçici olarak dietilçinko katılmasında kiral katalizör olarak kullandılar. Tepkime, titanyum (IV) izopropoksit varlığında %78'e kadar ee ile (*S*)-alkollerini verirken, Ti(IV) izopropoksit kullanılmadığında zıt konfigürasyondaki (*R*) alkollerini verdi. Fakat daha düşük enantiyoseçicilik ve dönüşüm sağlandı. Ayrıca hidroksil grubunu bağlı olduğu karbonlarda hacimli grupların bulunması ve hidroksil grubun tersiyer olmasının katalitik asimetrik tepkimede önemli olduğu ve enantiyoseçiciliği arttırdığını tespit etmişlerdir. Ancak bu yolla sentez iki basamakta ve tepkime verimleri, özellikle indirgeme aşamasında % 55'e kadar düşmektedir.



53



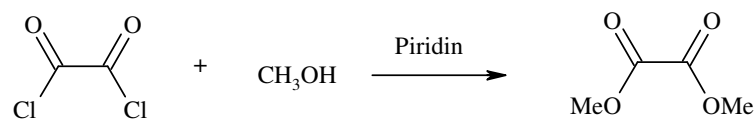
54

Bu çalışmada ise Jose R.Pedro ve arkadaşlarının çalışmasından esinlenerek tek basamakta, kantitatif verimle bir seri kiral bis(aminoalkol) okzalamitler (Diamitdioller) hazırlandı. Aldehitlere enantiyoseçici dietilçinko katılmasında kiral katalizör olarak kullanılmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

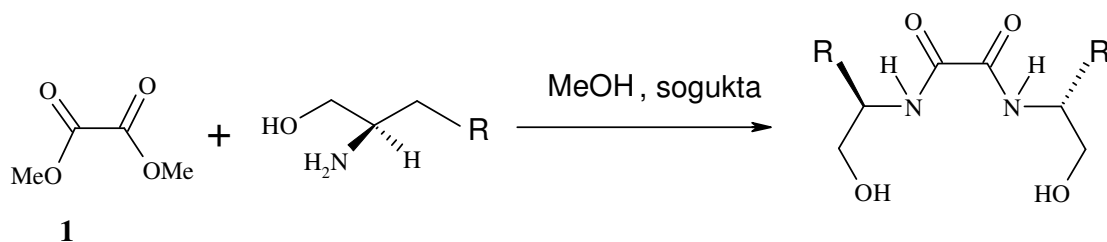
Bu çalışmada birinci aşama olarak okzalil klorürden dimetil okzalat sentezlenmiş ve bu ester amino asitlerin indirgenmesiyle elde edilen amino alkollerle etkileştirilerek, rijit ve C₂-simetrik dört adet yeni bis(aminoalkol)okzalamit (diamitdiol) sentezlendi. İkinci aşamada sentezlenen diamitdioller, benzaldehite enantiyoseçici dietilçinko katılmasındaki katalitik etkileri araştırıldı.

Okzalik asit türevleri C₂-simetrisinde çok dişli ligandların hazırlanması için iyi bir metoddur. Okzalil klorür aşağıdaki tepkime denklemine göre metanolle etkileştirilerek Dimetil okzalat sentezlendi.



I

Sentezlenen Dimetil okzalat, literatüre göre amino asitlerin indirgenmesiyle elde edilen amino alkollerle aşağıdaki tepkime denklemine göre etkileştirilerek oldukça yüksek verimle tek basamakta dört adet bis(aminoalkol)okzalamit (diamitdiol) sentezlendi.



1

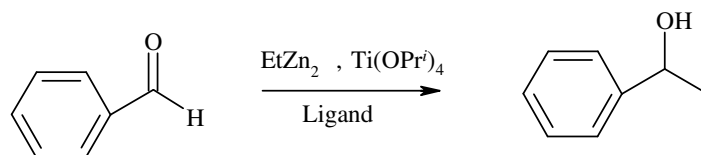
2, R: Etil

3, R: Benzil

4, R: İzopropil

5, R: Sec-bütül

Çalışmanın ikinci aşamasında sentezlenen bis(aminoalkol)okzalamit (diamitdioller) kiral katalizör olarak etkileri aşağıda verilen tepkime modeliyle incelendi.



Sentezlenen tüm bileşiklerin IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları ve element analizleri ile yapıları aydınlatıldı. Bu bileşiklere ait IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları, element analiz sonuçları, çevirme açıları ve erime noktalarına ait veriler, bulgular kısmında verilmiştir.

Element analizler CARLO-ERBA 1108 model cihazla, IR spektrumları MATTSON 1000 FTIR model spektrometreyle, ¹H NMR spektrumları 400 MHz ve ¹³C NMR spektrumları 100 MHz BRUKER marka NMR spektrometreyle ve çevirme açıları PERKİN ELMER 341 model polarimetre cihazı ile ölçülmüştür.

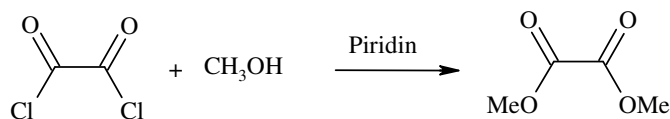
Kullanılan kimyasallar ve çözücüler Fluka ya da Merck olup, kullanılmadan önce, uygun yöntemlerle ayrıca saflaştırılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. AMİNO ALKOLLERİN SENTEZİ

L-fenilalaninol, L-Leusinol, ve L-İzoleusinol sentezi literatürdeki uygun prosedüre göre L-fenilalanin, L-Leusin, ve L-İzoleusinden yola çıkarak tek adımda elde edildi.⁵⁰

4.2. DİMETİL OKZALAT SENTEZİ (DMO)



(38,4 g, 1.2 mol) Metanol (47.4 g, 0.6 mol) piridine damla damla ilave edildi. Benzene (250 ML) Okzalil klorür (38 g, 0.3 mol) ilavesi ile hazırlanan çözelti oda sıcaklığında azot atmosfer altında 3 saat süreyle karışıma eklendi. Karışım 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım 1 gün oda sıcaklığında bekletildikten sonra çözücü evapore edildi. Oluşan beyaz katı bileşik eterle ekstrakte edilerek Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Ürün eter içerisinde yeniden kristallendirildi. Verim 32 g (92 %), E.N 54-54.5 °C. **kimyasal analiz:** (hesaplanan: C, 40.68; H, 5.09; O, 54.24; bulunan: C, 40.62; H, 5.11; O, 54.23). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.58 (6H, s).

4.3. N,N'-BİS[(1S)-1-BENZİL-2-HİDROKSİETİL]ETANAMİD



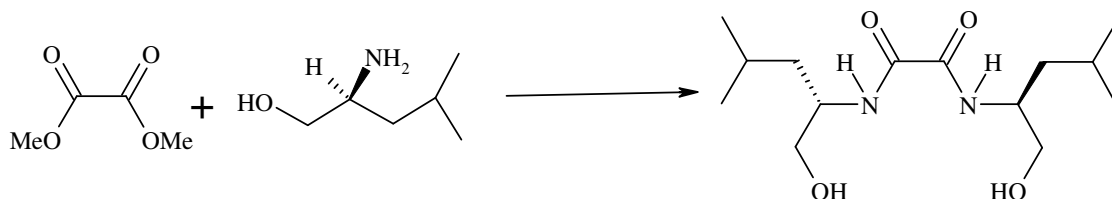
(2 g, 0,016 mol) ester 50 ml metanolde çözülerek iki boyunlu bir balona konuldu. Karışım mağnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine metanolde çözülmüş (4,832 g, 0,032 mol) fenilalaninol denge basınçlı damlatma hunisi yardımıyla soğukta damla damla ilave edildi. Hemen oluşan ürün, eter ile yıkanarak süzülüp, kurumaya bırakıldı. E.N: 252-253 °C; $[\alpha]_D^{25} = -43.8$ (c 0.03, MeOH), IR (KBr) ν , 3416, 3300, 3063, 3037, 3247,1658, 1523, 1047 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.77 (2H, dd, J=13.5, J= 5.4 Hz), 2.91 (2H, dd, 13.5, 5.4 Hz), 3.43 (4H, m), 3.95 (2H, m), 4.93 (2H, t, J=5.6 Hz), 7.3-7.1 (10 H, m), 8.4 (2H, d, J= 9.2 Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 36.6 (t), 53.4 (d), 62.7 (t), 126.4 (d), 128.6 (d), 129.4 (d), 139.3 (s), 159.9 (s).

4.4. N,N'-BİS[(1R)-1-ETİL-2-HİDROKSİETİL]ETANAMİD



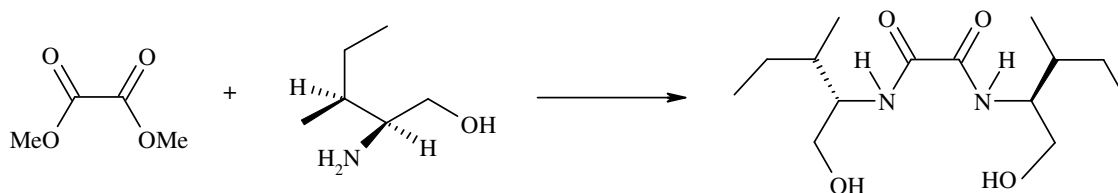
(2 g, 0,016 mol) ester 50 ml metanolde çözülerek iki boyunlu bir balona konuldu. Karışım mağnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine metanolde çözülmüş (2,848 g, 0,032 mol) R-(-)-2- amino-1- bütanol denge basınçlı damlatma hunisi yardımıyla soğukta (0 °C) damla damla ilave edildi. Hemen oluşan ürün, eter ile yıkanarak süzülüp, kurumaya bırakıldı. E.N: 210-212 °C; $[\alpha]_D^{39} = +25.3$ (c, 1.0 DMSO); IR (KBr) ν 3365, 3280, 2967, 2935, 2854, 1665, 1530, 1048 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.85 (6H, t, J= 7.4 Hz), 1.42 (2H, m), 1.55 (2H, m), 3.3 (4H, m), 3.7 (2H, m), 4.7 (2H, bs), 8.2 (2H, d, J= 9.2 Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 11.4 (q), 24.4 (t), 54.2 (t), 63.7 (d), 161.7 (s).

4.5. N,N'-BİS[(1S)-2-HİDROKSİ-1-İZOBÜTİLETİL]JETANAMİD



(2 g, 0,016 mol) ester 50 ml metanolde çözülerek iki boyunlu bir balona alındı. Karışım mağnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine metanolde çözülmüş (3,744 g, 0,032 mol) izoleucinol soğukta damla damla üzerine ilave edildi. Hemen oluşan ürün, eter ile yıkanarak süzülüp, kurumaya bırakıldı. E.N: 174-176 °C; $[\alpha]_D^{25} = -30.1$ (c 1.0 MeOH); IR (KBr) ν 3353, 3288, 2960, 2935, 1657, 1535, 1099 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.88 (6H, d, $J= 6.4$ Hz), 0.90 (6H, d, $J= 6.4$ Hz), 1.3 (2H, m), 1,45 (4H, m), 3.4 (4H, m), 3.85 (2H, m), 4.81 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 8.3 (2H, d, $J= 9.3$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 22.3 (q), 23.6 (q), 24.8 (d), 40.0 (t), 50.1 (d), 63.8 (t), 160.2 (s).

4.6. N,N'-BİS[(1S)-2-HİDROKSİ-(1S)-SEC-BÜTİLETİL]JETANAMİD



(2 g, 0,016 mol) ester 50 ml metanolde çözüldü. Sonra üzerine denge basınçlı damlatma hunisinden (4,07 g, 0,034mol) L-leusinol 50 ml metanolde çözülerek damla damla soğukta ilave edildi. Oluşan ürün, eter ile yıkanarak süzülüp kurumaya bırakıldı. E.N: 190-192 °C, $[\alpha]_D^{39} = +25.2$; (c, 1.0 DMSO); IR (KBr) ν 3435, 3288, 2967, 2935, 2877, 1651, 1529, 1080 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 0.90 (6H, t, $J=6.5$ Hz), 0.95 (6H, d, $J= 6.4$ Hz), 1.38 (2H, m), 1.4 (2H, dd, $J= 8.6$, $J=4.4$ Hz), 1.65 (2H, dd; $J= 8.6$, $J=4.4$ Hz), 3.5 (4H, m), 3.8 (2H, m), 8.2 (2H, d, $J= 9.2$ Hz); ^{13}C NMR(DMSO- d_6): δ 11.6 (q), 15.9 (q), 25.5 (d), 35.4 (t), 56.0 (t) 61.3 (d), 160.3 (s).

4.7. ALDEHİTLERE ENANTİYOSEÇİCİ DİETİLÇİNKO KATILMASININ OPTİMUM KOŞULLARI

Aldehitlere enantiyoseçici dietilçinko katılması koşulları zaman, sıcaklık, ligand derişimi $Ti(OPr^i)_4$ derişimi açısından optimize edildi. Çalışmalar sonucunda; dönüşüm için optimum koşullar:

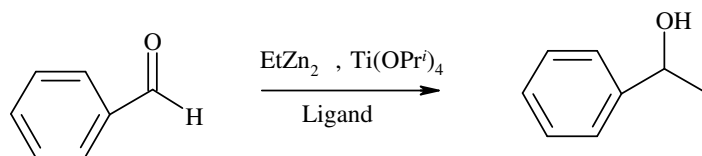
Zaman: 24 saat

Sıcaklık: 0 °C

Ligand derişimi: 0, 04 mmol/ml

$Ti(OPr^i)_4$ derişimi: 3,3 mmol/ml

4.8. BENZALDEHİD'E ENANTİYOSEÇİCİ DİETİLÇİNKO KATILMASININ GENEL PROSEDÜRÜ



İlgili ligandın kuru CH_2Cl_2 (5 ml) bir çözeltisi (0.2 mmol) Ar atmosferinde $Ti(OPr^i)_4$ (0.42 ml, 1.4mmol) ilave edildi. Bir saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutuldu. Dietilçinkonun hekzandaki 1M çözeltisine (3 ml, 3 mmol) ilave edildi. 30 dakika karıştırıldıktan sonra benzaldehit (1 mmol) ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 24 saat karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı 1M HCl (20 ml) sonlandırılarak süzöldü, eter ile (3x15ml) ekstrakte edildi. Organik faz susuz $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu, süzöldü ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Silika üzerinde hekzan:dietileter (3:1) ile flash kromatografi ile elue edildi. Gaz kromatografi yöntemiyle siklodekstrin kolon kullanılarak ee belirlendi.

4.9. GAZ KROMATOĞRAFİ KOŞULLARI

Gaz kromatografi markası : HP6890

Kolon: siklodekstrin B

Kolon uzunluğu : 30 m

Kolonun iç çapı : 0.25 mm

Enjektör sıcaklığı : 200 °C

Dedektör sıcaklığı: 200 °C, başlangıç sıcaklığı 110 °C,

Son sıcaklık 200 °C ramp°C/dk, ilk sıcaklıkta ve son sıcaklıkta 10 dk beklenir.

Akış hızı:0.6 ml/dk,

Taşıyıcı gaz : He

Alı konma zamanları: Benzaldehit: 2.85 dk,

(R)-1-fenil-1propanol:10.6 dk

(S)-1-fenil-1propanol:10.7 dk'dır.

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Katalitik asimetrik sentezlerde kullanılabilen yeni kiral ligandların bulunması, sentetik organik kimya alanında oldukça ilgi çekmektedir. Karbon–karbon bağ oluşması reaksiyonları aktif bir araştırma konusudur. Dialkilçinkonun pro-kiral aldehitlere katılması popüler reaksiyonudur. Çünkü oluşan kiral sekonder alkoller ilaç sentezinde önemli substratlardır. Pratik uygulamalar için bu ligandların kolay erişebilir başlangıç maddelerinden ve her iki enantiyomerik formun da basit bir sentetik yol ile hazırlanmasını gerektirir. Enantiyoseçici reaksiyonlardaki olası geçiş hallerinin sayısını azalttığından dolayı genellikle avantajlı kabul edilen C_2 -simetrisindeki moleküllerin sentezine özel önem verilmektedir. Ancak bu tür bileşiklerin enantiyosaf olarak hazırlanması basit bir iş değildir ve dikkatli bir şekilde kontrol edilen sentetik stratejiler ve bazı durumlarda rasemat ayrılmasını gerektirir.

Okzalik ya da malanik asit türevleri gibi diasitler, C_2 -simetrisindeki çok dişli ligandların hazırlanması için iyi birer başlangıç materyalidir. Bunların karboksil grupları bir çok kiral bileşik ile reaksiyona girerek çok fonksiyonlu C_2 -simetrik kiral ligandlar oluştururlar. Bu çalışmada okzalikasitin metil esteri kullanarak tek basamakta ve kantitatif verimle yeni, rijit ve C_2 -simetrisinde dört adet kiral bis(aminoalkol) okzalamitler (Diamitdioller) hazırlandı. Diamitdiollerin aldehitlere enantiyoseçici dietilçinko katılmasında katalizör olarak kullanımı, ilk defa Jose R.Pedro ve arkadaşlarınca gerçekleştirilmiştir. Jose R.Pedro ve arkadaşları okzalik ve malonik klorürü önce aminoasit esterleriyle etkileştirerek daha sonra oluşan esteri $LiBH_4$ ile indirgemek suretiyle C_2 -simetrisinde bir seri kiral bis(aminoalkol) okzalamitler (Diamitdioller) hazırladılar. Reaksiyon, titanyum (IV) izopropoksit varlığında (*S*)-alkolleri verirken, Ti(IV) izopropoksit kullanılmadığında zıt konfigürasyondaki (*R*) alkolleri verdi. Fakat daha düşük enantiyoseçicilik ve dönüşüm sağlandı. Ayrıca hidroksil grubunun bağlı olduğu karbonlarda hacimli grupların bulunması; hidroksil grubunun tersiyer olmasının enantiyoseçiciliği arttırdığını tespit etmişlerdir. Ancak, bu yolla sentez iki basamakta ve reaksiyon verimleri özellikle indirgeme aşamasında % 55'e kadar düşmektedir. Bu çalışmada ise okzalil yapısı ana kor olacak şekilde, tek basamakta ve oldukça yüksek verimle dört adet kiral, yeni, rijit ve C_2 -simetrik diamitdiol ligand sentezlenmiştir. Bu diamitdiollerin benzaldehide dietilçinko katılmasında katalitik etki koşulları araştırılmış olup, en uygun sürenin 24 saat, sıcaklığın 0 °C ve ligand konsantrasyonunun %10 mmol olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu diamitdiollerle benzaldehide dietilçinko katılmasında yüksek sayılabilecek bir enantiyoseçicilik maalesef sağlanamamıştır. Bunun nedeni hidroksil

grubunun primer olmasına bağlanabilir. Literatürde benzer yapılardaki aminoalkollerde hidroksil grubunun tersiyer olmasının enantiyoseçicilikte önemli olduğu belirtilmektedir. Ayrıca çalışmalarımızda, kiral merkez üzerindeki alkil grubunun enantiyoseçicilik üzerine etkisiyle ilgili bir korelasyon da tespit edilememiştir.

Sentezlenen bu diamid dioller, amit ester yapılı makrohalkalı eterlerin makrosiklik öncüsü olmaları açısından önemli avantaj olacakları düşünülmektedir.

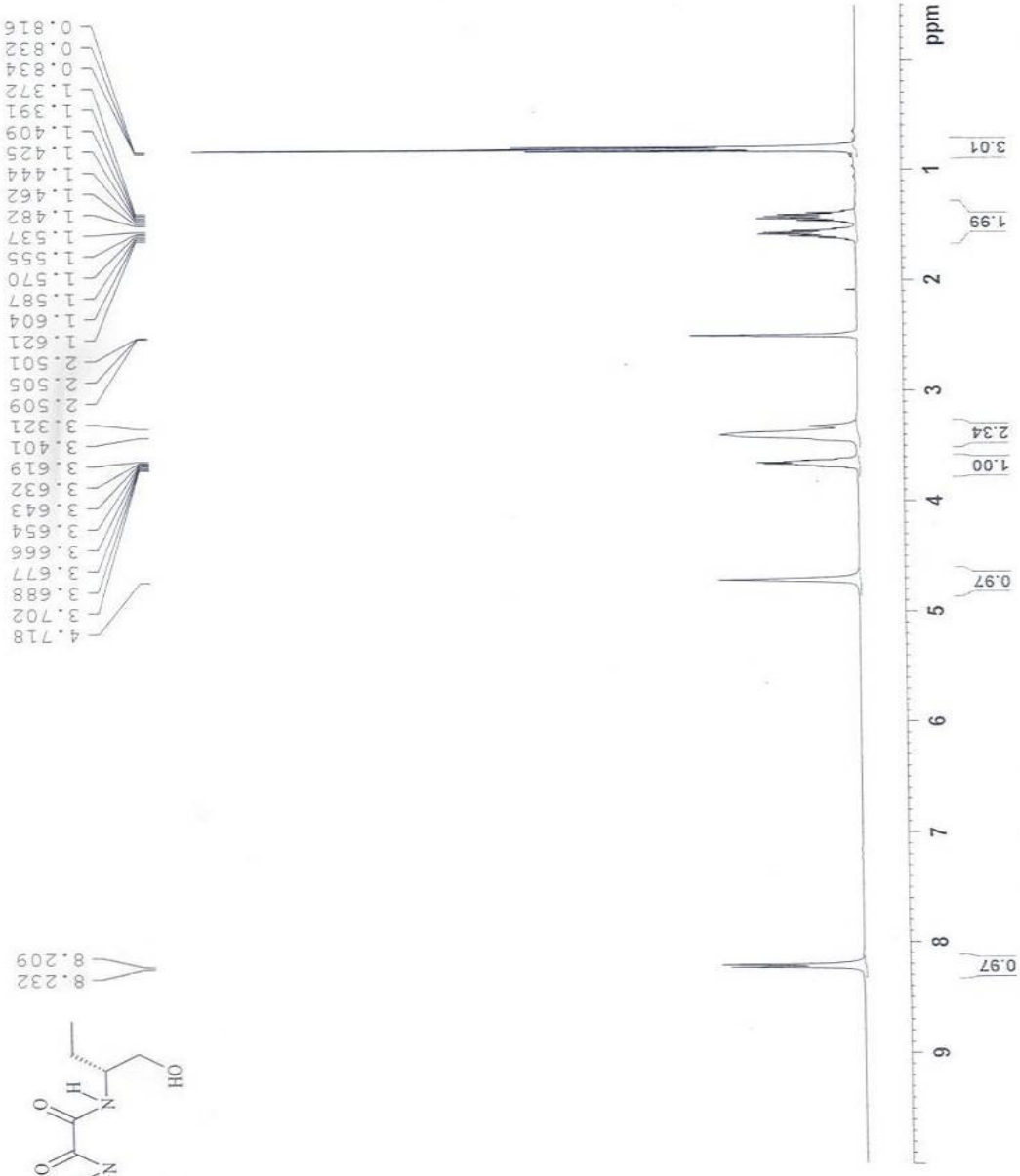
Sentezlenen bu amid dioller, amid ester yapılı taç eter yapılarına dönüştürülerek, katalitik asimetrik sentezde kiral katalizörler olarak, kullanımları grubumuz tarafından çalışılmaktadır.

6. TABLOLAR

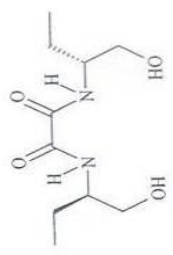
Tablo 1.

Ligand	E.N	Verim,%	Çevirme açısı	e.e
2	210-212 °C	kantitatif	$[\alpha]_D^{39} = +23.5$ (C 1, CH ₃ OH)	7 (12 lit. ⁸)
3	252-253 °C	kantitatif	$[\alpha]_D^{25} = -43.8$ (C 1, CH ₃ OH)	15
4	174-176 °C	kantitatif	$[\alpha]_D^{25} = +24.5$ (C 1, CH ₃ OH)	8 (16 lit. ⁸)
5	190-192 °C	kantitatif	$[\alpha]_D^{39} = +25.4$ (C 1, CH ₃ OH)	21

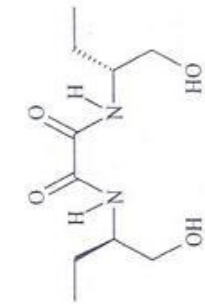
7. SPEKTRUMLAR



8.232
8.209



N,N'-bis[(1R)-1-ethyl-2-hidroksiethyl]tetanamid'in DMSO içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ¹H NMR spektrumu

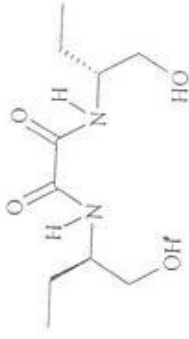


160.35

62.93
53.50
23.85
10.96



N,N'-BIS(1R)-1-ETİL-2-HİDROKSİETİLJETANAMİD'in DMSO içinde Bruker marka 100 MHz cihazla alınmış ¹³C NMR spektrumu

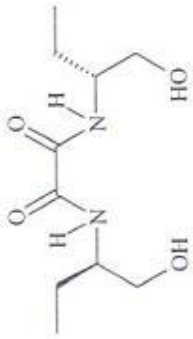


53.50 —
10.97 —

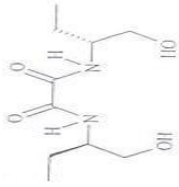


210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

N,N'-BİS[(1R)-1-ETİL-2-HİDROKSİETİL]JETANAMİD'in DMSO içinde Bruker marka cihazla alınmış DEPT-135 spektrumu



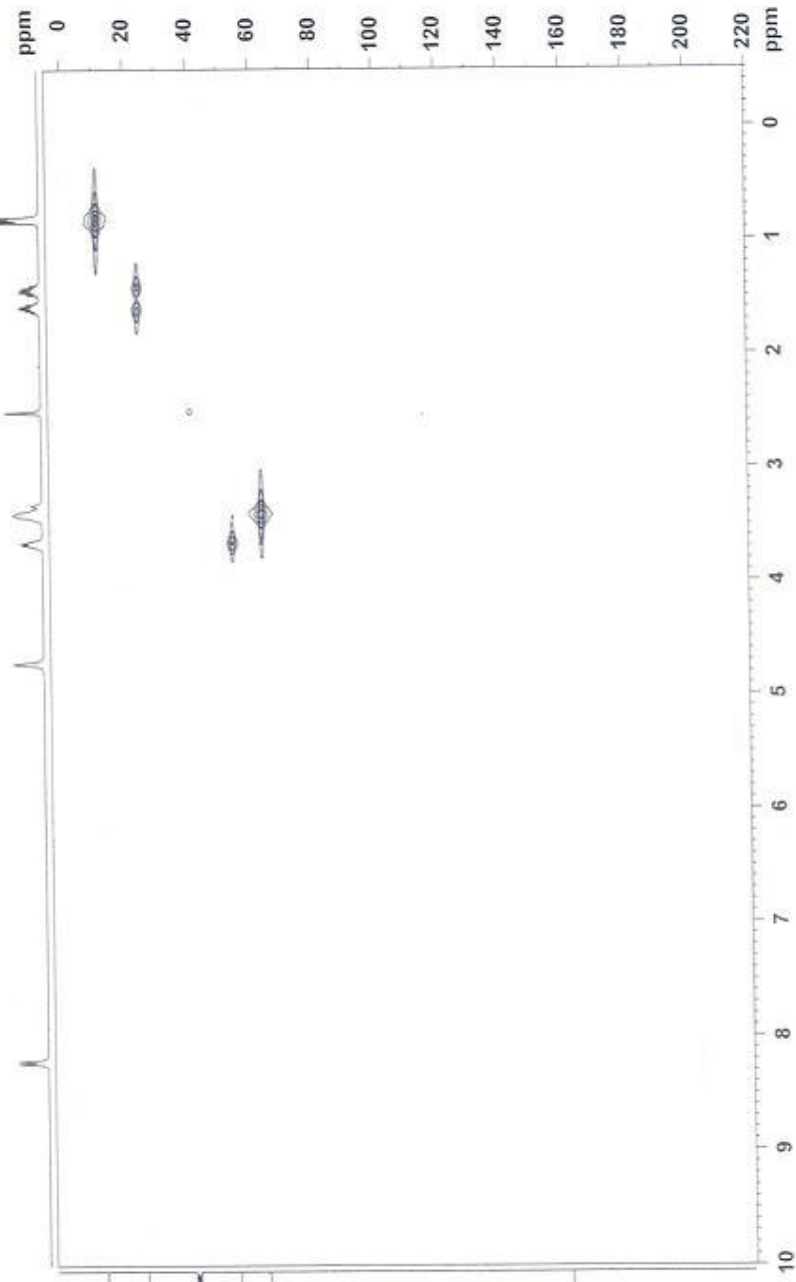
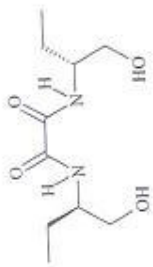
N,N'-BİS(1R)-1-ETİL-2-HİDROKSİETİLJETANAMİD'in DMSO.içinde Bruker marka cihazla alınmış DEPT -45 spektrumu



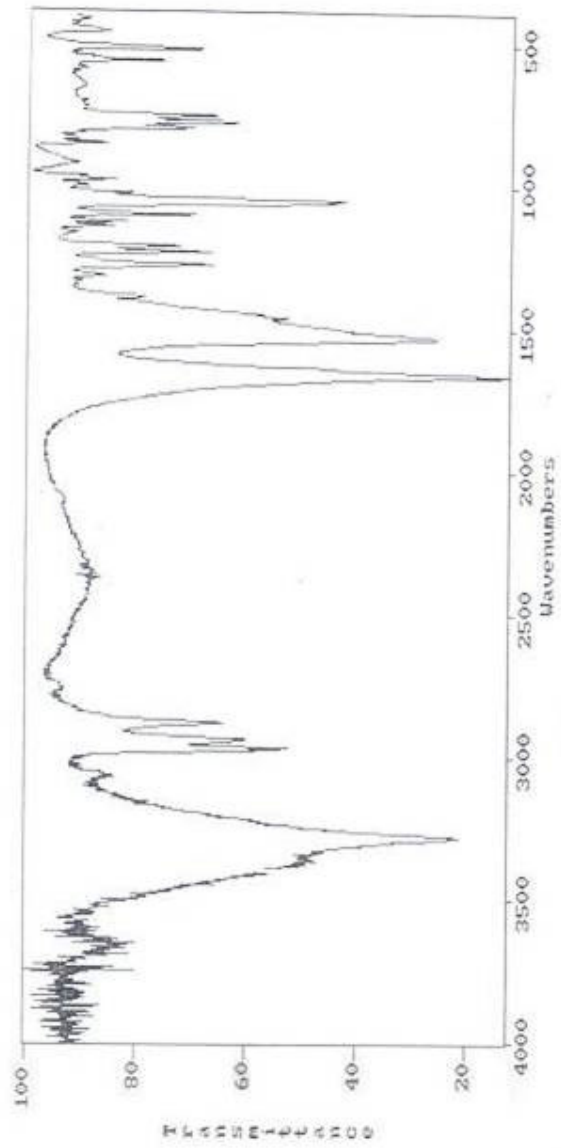
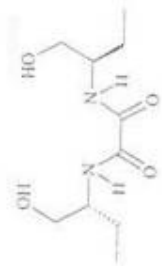
0 50 100



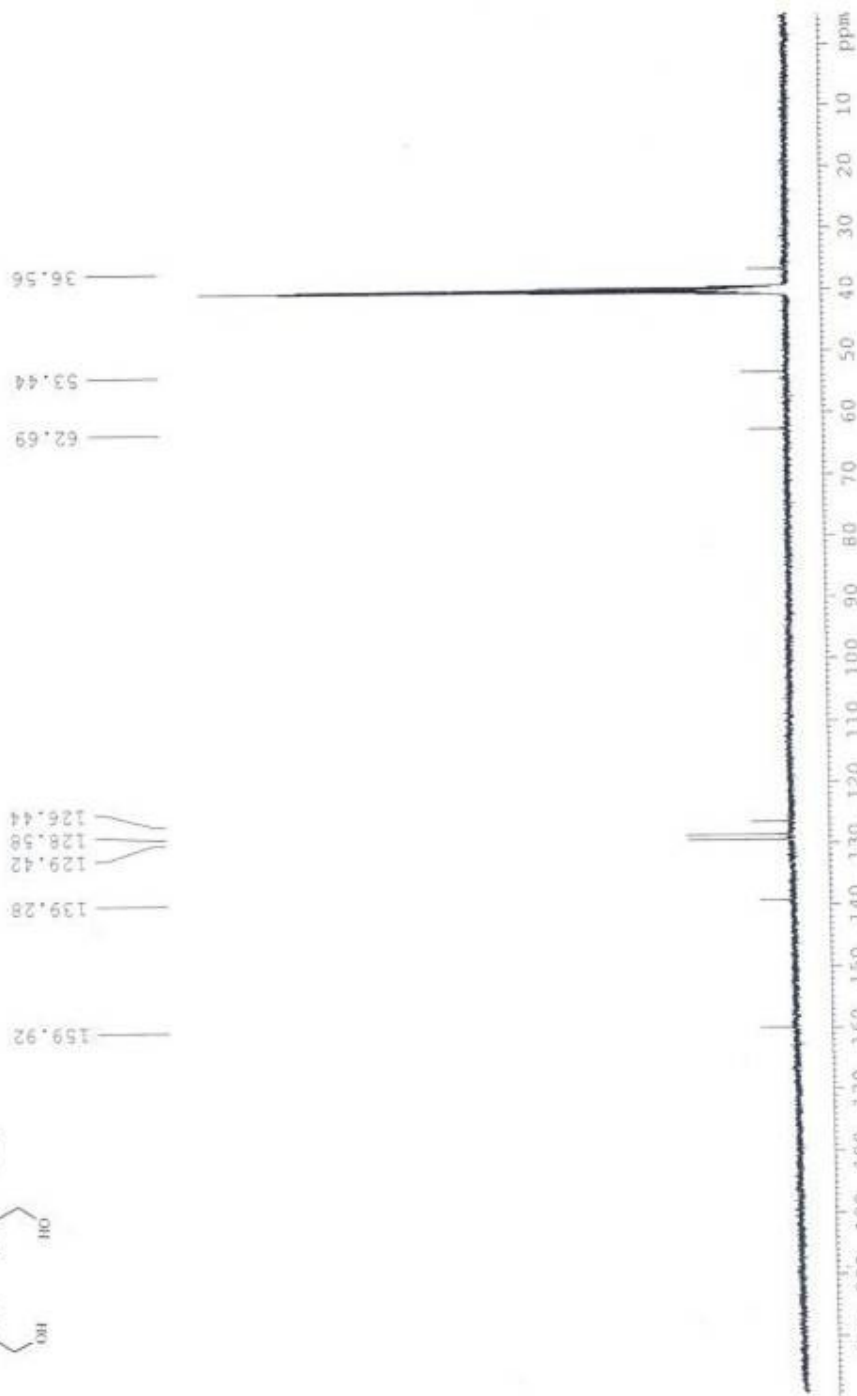
N,N'-Bis(1-ethyl-2-hidroksietil)etanamid'ın DMSO içinde Bruker marka cihazla alınmış DEPT-90 spektrumu



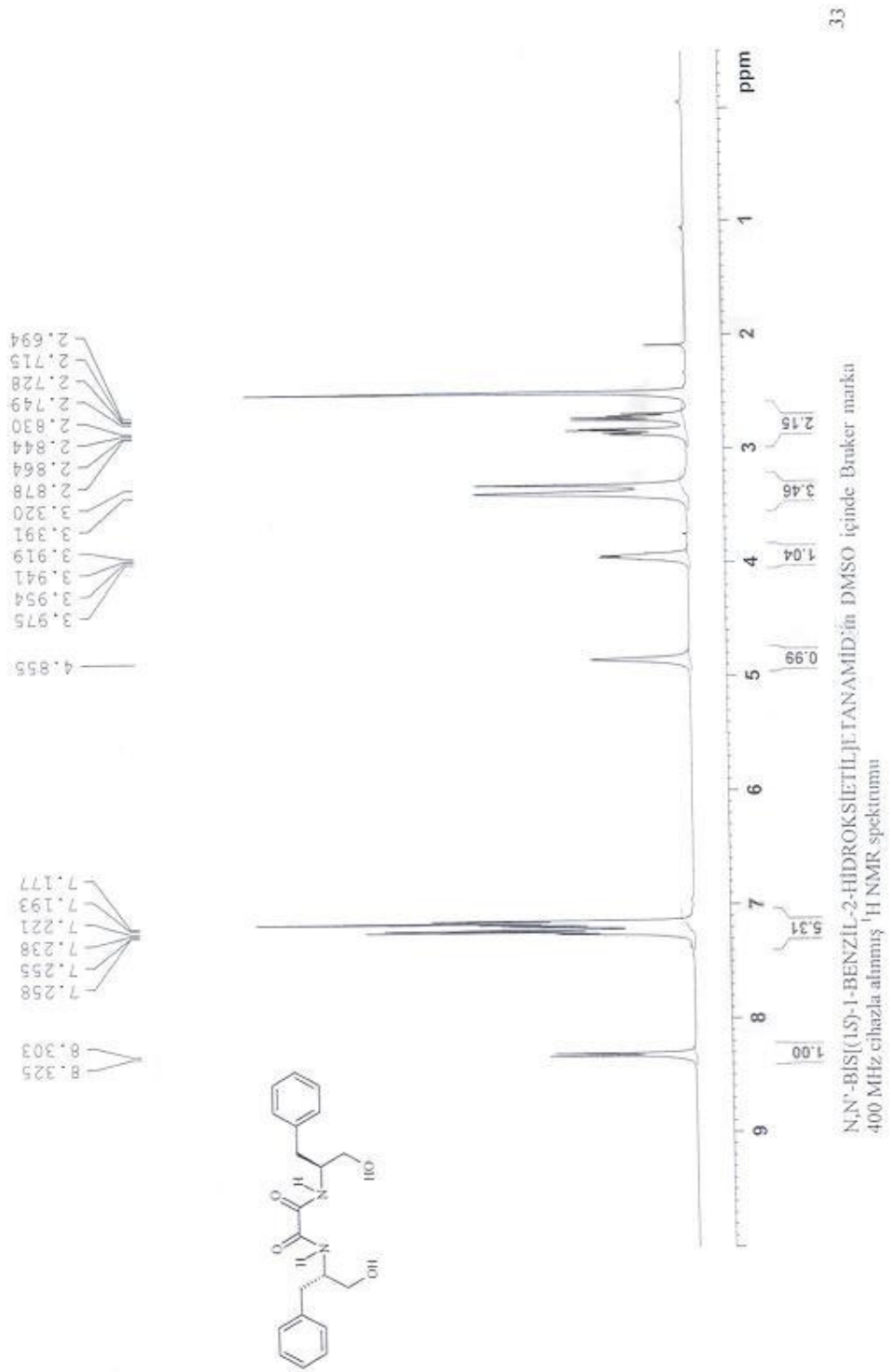
N,N'-BIS(1R)-1-ETİL-2-HİDROKSİETİLJETANAMİD'in DMSO içinde Bruker marka cihazla alınmış ^{13}C HETCOR spektrumu

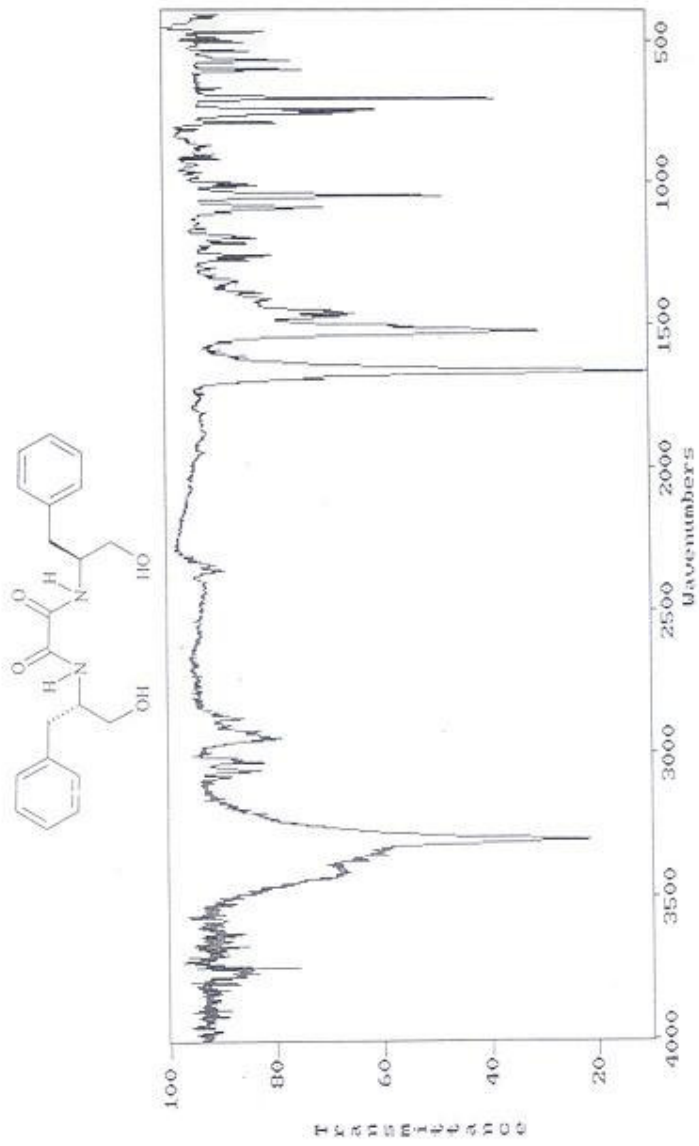


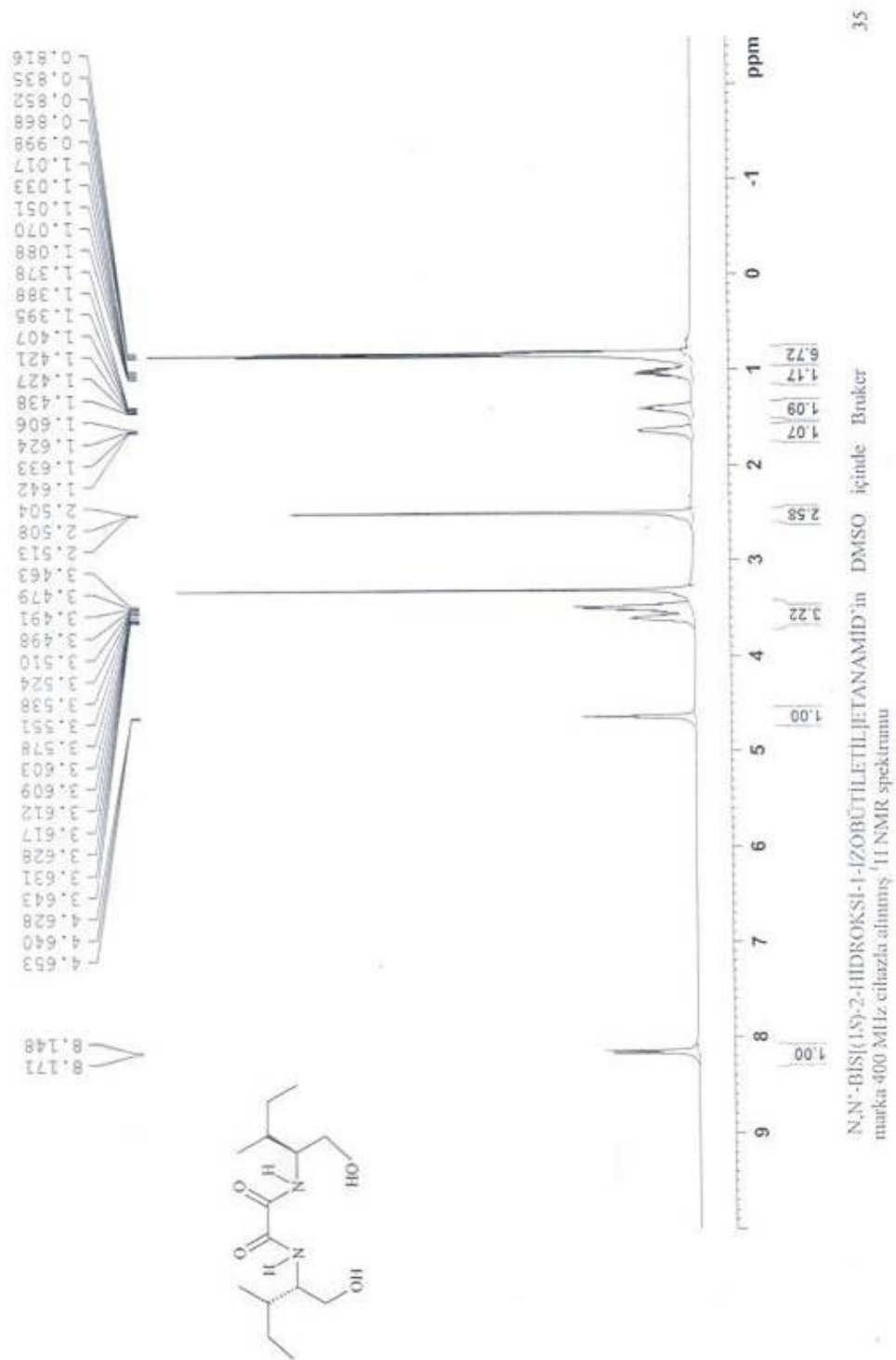
N,N'-BIS(1-ETIL-2-HIDROKSIETIL)ETANAMID'in KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu

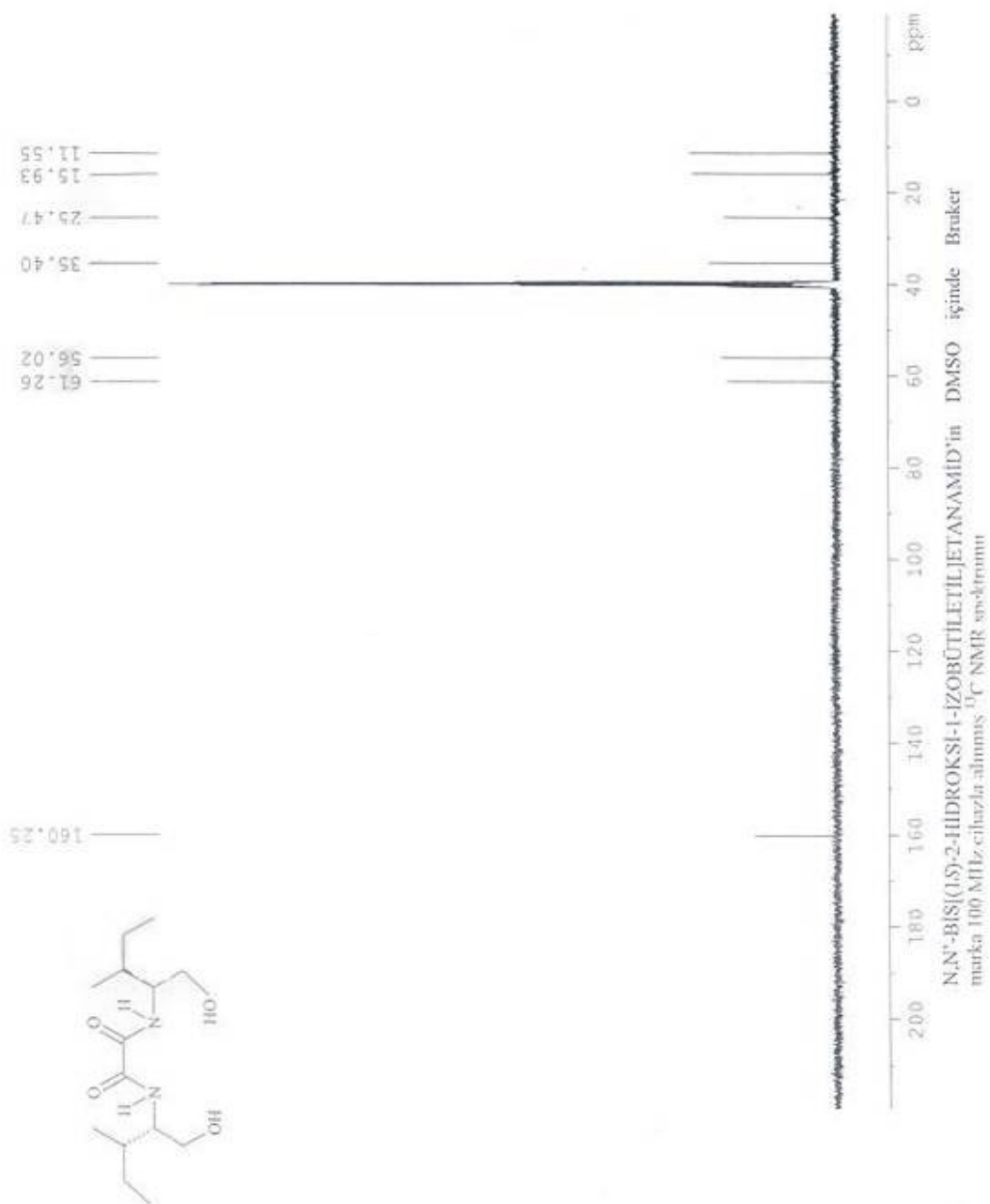


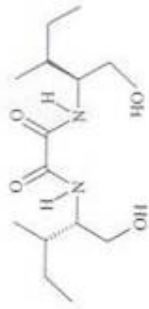
N,N'-bis(1S)-1-benzil-2-hidroksiethyl-jetanamid'in DMSO içinde Bruker marka 100 MHz cihazla alınan ^{13}C NMR spektrumu





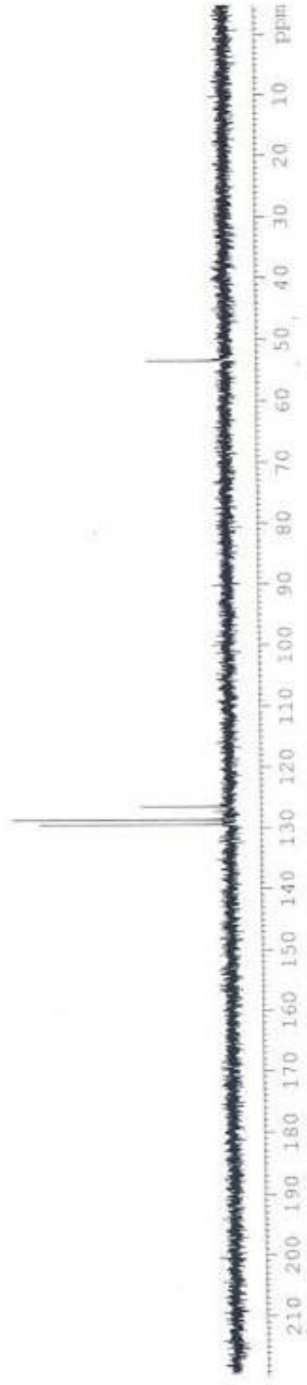




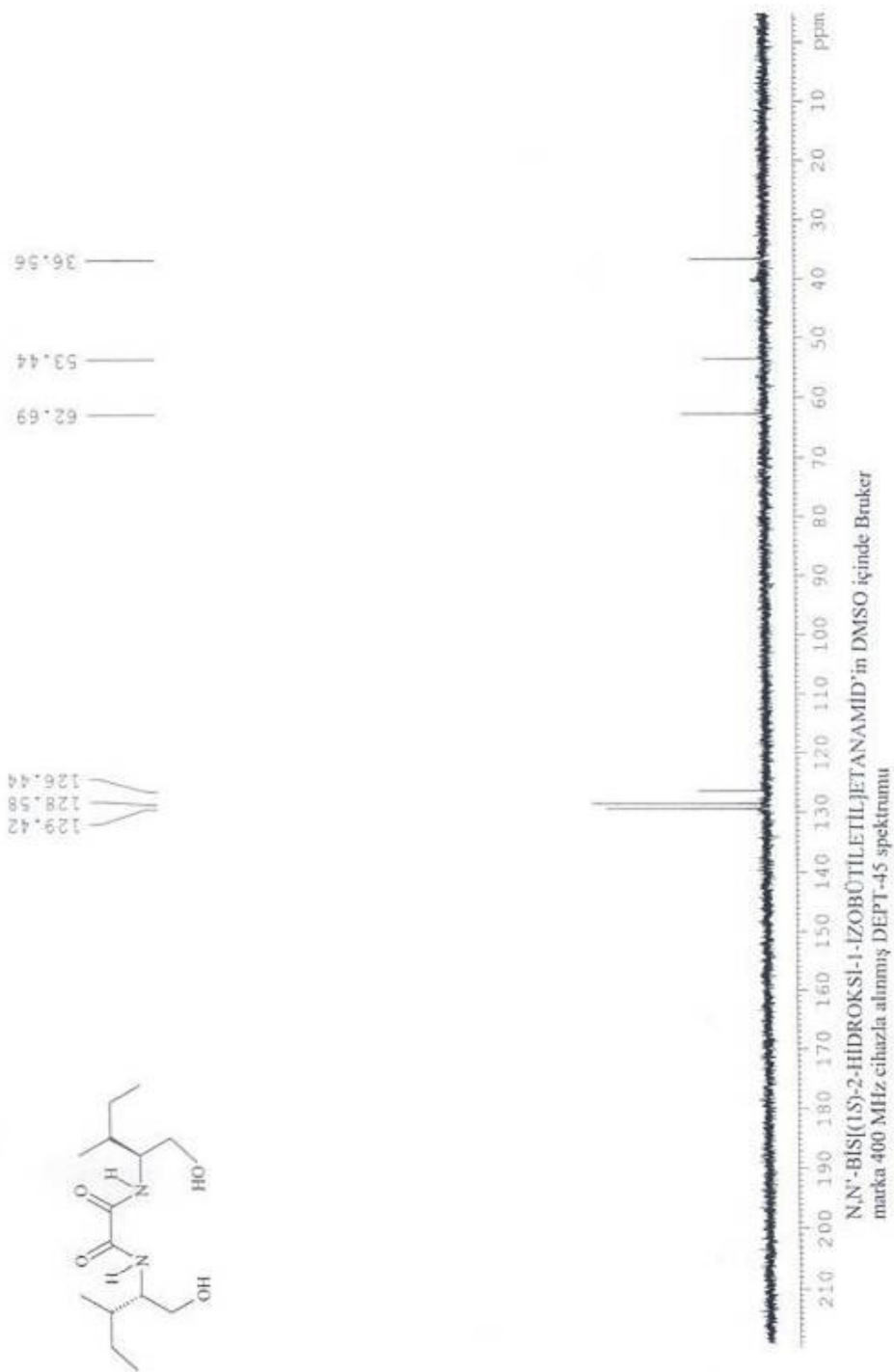


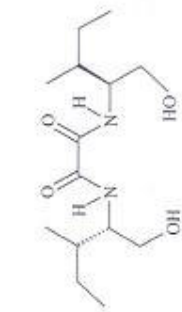
129.72
128.58
126.44

53.44



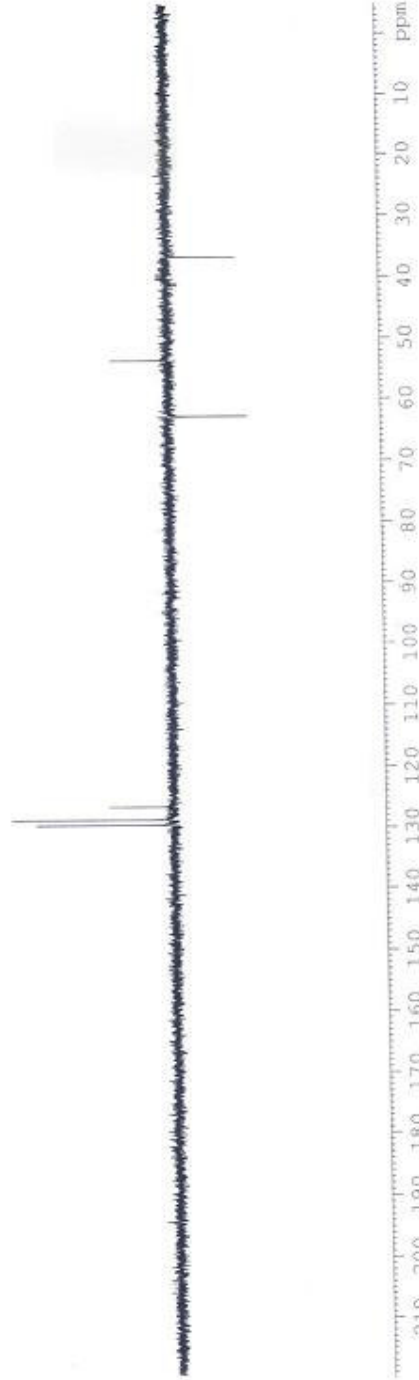
N,N'-Bis(1S)-2-HIDROKSI-1-IZOBÜTILETİLJETANAMID'in DMSO içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış DEPT-135 spektrumu





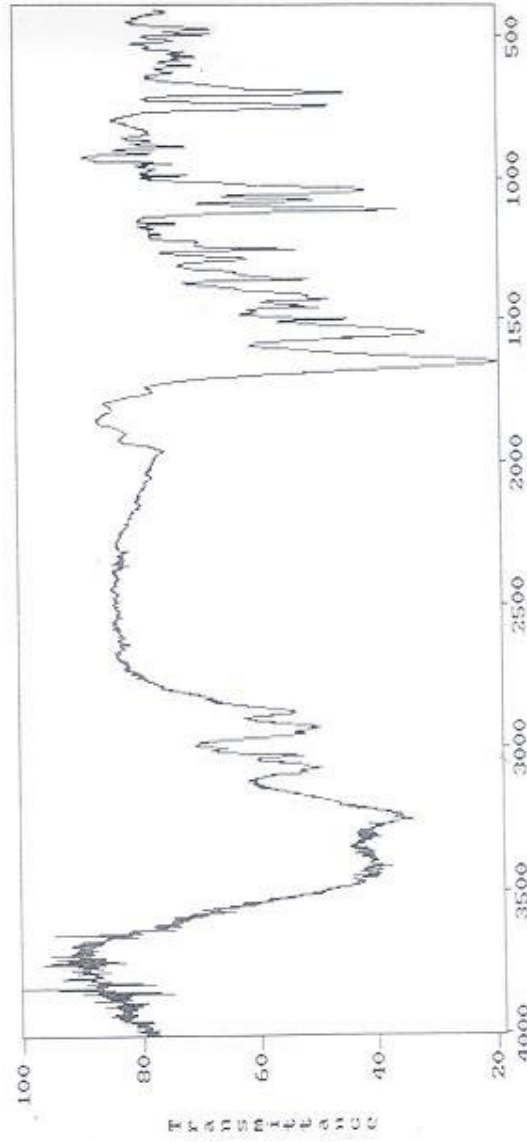
129.42
128.58
126.44

53.44

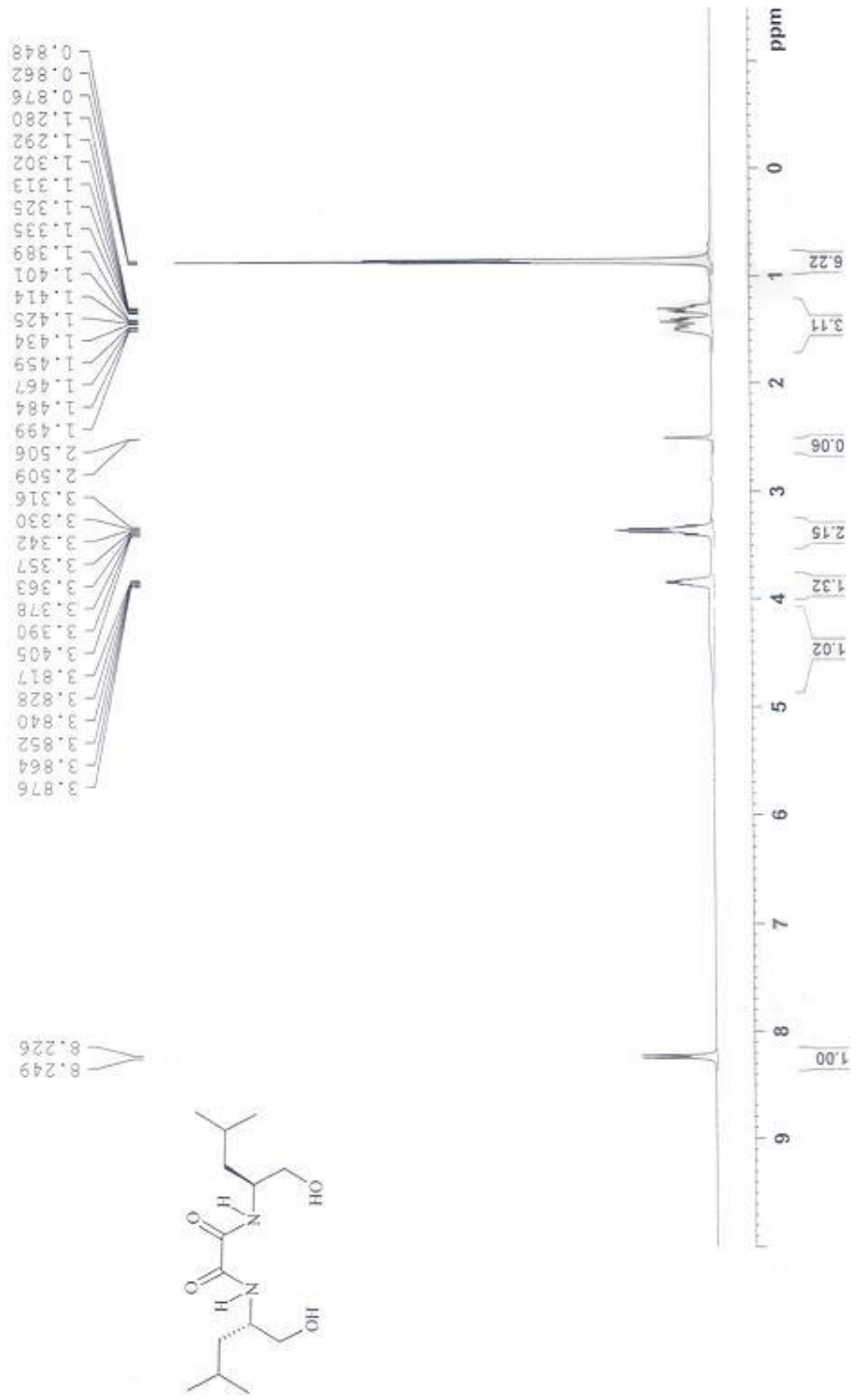


210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

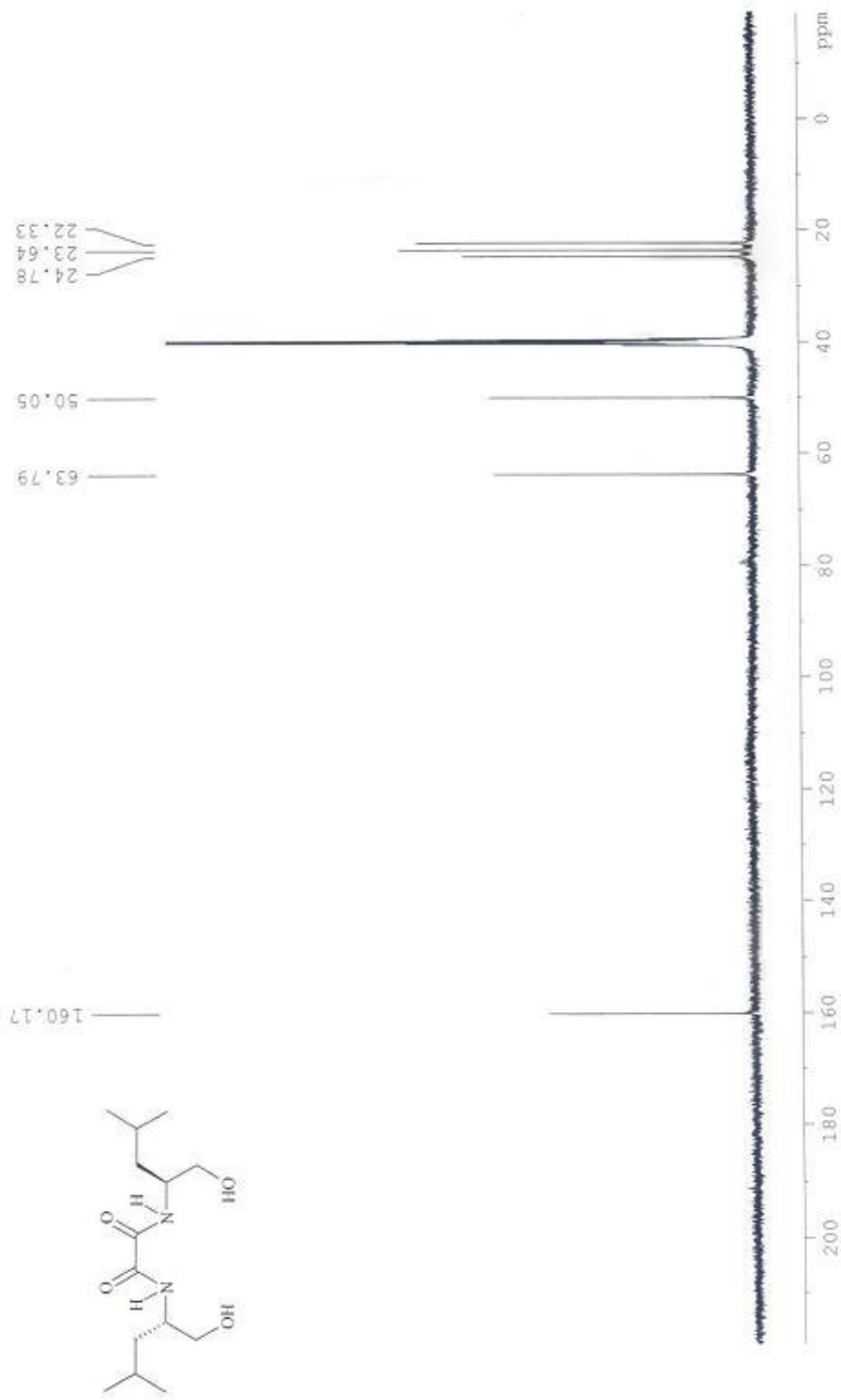
N,N'-BIS(1S)-2-HIDROKSI-1-IZOBÜTILETİLJETANAMİD'in DMSO içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış DEPT-90 spektrumu



N,N'-BIS[(1S)-2-HIDROKSI-1-IZOBÜTİLETİL]ETANAMİD'in KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu

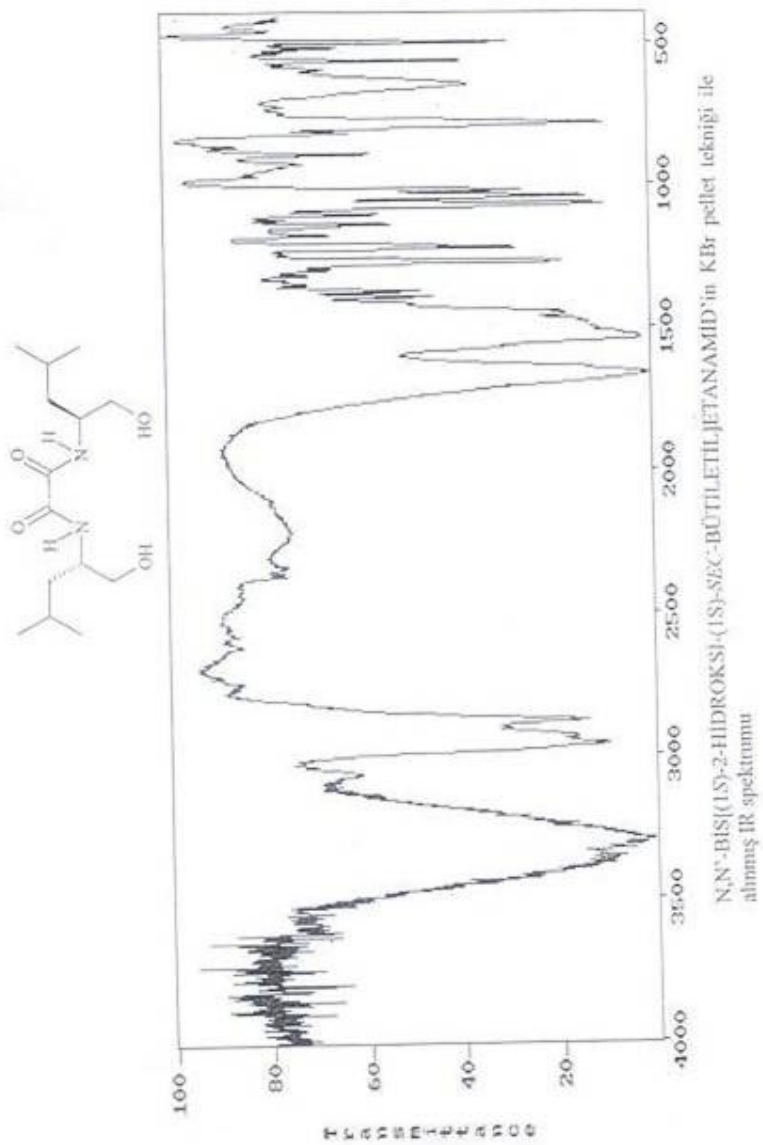


N,N'-Bis[(1S)-2-Hidroksi-(1S)-sek-bütiletil]jetanamid'in DMSO içinde Braker
 marka 400 MHz cihazla alınmış ^1H NMR spektrumu



N,N' -BIS(1S)-2-HIDROKSI-(1S)-SEC-BÜTİLETLJETANAMİD'in DMSO içinde Bruker

marka 100 MHz cihazla alınmış ^{13}C NMR spektrumu



8. KAYNAKLAR

1. Pu, L., Yu, H. L., *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 757.
2. Cimarelli, C., Palmieri, G., Volpani, E. *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2002**, 13, 2417.
3. Waldman, H., Weigerding, M., Dreisbach, C. *Helv. Chim. Acta.*, **1994**, *77*, 2111-2116.
4. Ito and at all., *Helv. Chim. Acta.*, **1994**, *77*, 2071-2110.
5. Mori, M., Nakai, T., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6233-6237.
6. Takahashi, H., Kawakita, T., Ohno, M., Yoshioko, M., Kobayashi, S., *Tetrahedron.*, **1992**, *48*, 5691-5700.
7. Falorni, M., Collu, C., Conti, S., *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, 7, 293; Seebach, D., Pichota, A., Beck, A.K., Pikerton, A.B., Litz, T., Karjalainen, J., Gramlich, V., *Org. Lett.* **1999**, 1, 55; Hwang, C.-D., Uang, B.-J., *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, 9, 3979.
8. G. Blay, I. Fernandez, A. Marco-Alexandre, J.R. Pedro, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2005**, 1207-1213
9. Pastor I M., Adolfsson, H., *Tetrahedron Lett*, **2002**, 43, 1743-1746
10. Oguni, N., Omi, T., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2823-2824.
11. L. Pu., H.B. Yu., *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 757-824
12. Kitamura, M., Suga, S., Kawai, K., Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6071
13. For an early comprehensive review, see., Soai, K., Niwa, S., *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833
14. For other reviews, see., Evans, D. A. *Science*. **1998**, 240, 420-426
15. Noyori, R., *Asymmetry Catalysis in Organic Synthesis*. Wiley New York, **1994**, Chapter 5
16. Noyori, R., Kawai, S. K., Okada, S., Kitamura, M., *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 1597
17. Carruthers, W., *In Comprehensive Organometallic Chemistry.*, Wilkinson, G., Et. Pergamon Pres., Oxford, **1982** Chapter 49
18. Hursthouse, M. B., Motevalli, M., O'Brien, P., Walsh, J. R., Jones, A. C., *J. Mather Chem.* **1991**, 1, 139
19. Yamakawa, M., Noyori, R., *Organometallics* **1998**, 18, 128.
20. Yamakawa, M., Noyori, R., *J. Am Chem Soc.* **1995**, 117, 6327-6335.
21. Soai, K., Hatanaka, T., Yamashita, T., *J. Chem Soc., Chem Commun.* **1992**, 927-929
22. Soai, K., Shimada, C., Takeuchi, M., Itabashi, M., *J. Chem Soc., Chem Commun.* **1994**, 567-568
23. Li, S., Jiang, Y., Mi, A., *Tetrahedron: Asymmetry.* **1992**, 3, 1467.
24. Delair, P., Einhorn, C., Einhorn, J., Luche, J. L., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4680-4682

25. Andrés, J. M., Martínez, M. A., Pedrosa, R., Pères, Encabo, A., *Tetrahedron: Asymmetry*. **1994**, 5, 67-72.
26. Taner, D., KornØ, H. T., Guijarro, D., Andersson, P. G., *Tetrahedron*. **1998**, 54, 14213-14232.
27. Lawrence, C. F., Nayak, S. K., Thijs, L., Zwanenburg, B., *Synlett*. **1999**, 1571-1572
28. Behnen, W., Mehler, T., Martens, J., *Tetrahedron: Asymmetry*. **1993**, 4, 1413-1414
29. Shi, M., Jiang, J. K., *Tetrahedron: Asymmetry*. **1999**, 10, 1673-1679
30. Soai, K., Hatanaka, T., Yamashita, T., *J. Chem Soc., Chem Commun*. **1992**, 927-929
31. Takemoto, Y., Baba, Y., Honda, A., Nakao, S., Noguchi, I., Iwata, C., Tanaka, T., Ibuka, T., *Tetrahedron*. **1998**, 54, 15567-15580
32. Yang, X., Shen, J., Da, C., Wang, R., Choi, M. C. K., Yang, L., Wong, K., *Tetrahedron: Asymmetry*. **1999**, 10, 133-138
33. Wallbaum, S., Martens, J., *Tetrahedron: Asymmetry*. **1993**, 4, 637-640
34. Kotsuki, H., Wako, M., Hayakwa, H., Shimanouchi, T., Shiro, M., *J. Org. Chem*. **1996**, 61, 8915-8920
35. Brunel, J. M., Constantieux, T., Legrand, O., Buono, G., *Tetrahedron Lett*. **1998**, 39, 2961.
36. Solá, L., Reddy, K. S., Vidal-Ferran, A., Moyano, A., Pericás, M. A., Riera, A., Alvares-Larena, A., Piniella, J. F., *J. Org. Chem*. **1998**, 63, 7078-7082.
37. Bolm, C., Ewald, M., Relder, M., Schlingloff, G., *Chem. Ber* **1992**, 125, 1169-1190
38. Williams, D., Fromhold, M. G., *Synlett* **1997**, 523-524
39. Nicolosi, G., Patti, A., Morrone, R., Piattelli, M., *Tetrahedron: Asymmetry*. **1994**, 5, 1639-1642.
40. Allen, J. V., Frost, C. G., Williams, J. M. J., *Tetrahedron: Asymmetry*. 1993, 4, 649-650.
41. Pastor, I. M., Adolfsson, H., *Tetrahedron: Letters*. **2002**, 43, 1743-1746.
42. Prasad, K. R. K., Josehi, N. N., *J. Org. Chem*. **1997**, 62, 3770-3771.
43. Poelert, M. A., Hof, R. P., Peper, N. C. M. W., Kellogg, R. M., *Heterocycles*. **1994**, 37, 461-475.
44. Fitzpatrick, K., Hulst, R., Kellogg, R. M., *Tetrahedron: Asymmetry*. **1995**, 6, 1861-1864.
45. Kang, J., Kim, J. W., Lee, J. W., Kim, D. S., Kim, J. I., *Bull. Korean, Chem. Soc*. **1996**, 17, 1135-1142.
46. (a) Wirth, T., *Tetrahedron Lett*. 1995, 36, 7849-7852. (b) Wirth., T., Kulicke, K. J., Fragal, G., *Helv. Chim. Acta*. **1996**, 79, 1957-1966.

47. (a) Schmidt, B., Seebach, D., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 99-101. (b) Schmidt, B., Seebach, D., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1321-1323.
48. Pu, L., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2405-2494.
49. (a) Morri, M., Nakai, T., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6233-6236. (b) Zhang, F. Y., Yip, C. W., Cao, R., Chan, A. S. C., *Tetrahedron: Asymmetry.* **1997**, 8, 585-589. (c) Zhang, F. Y., Chan, A. S. C., *Tetrahedron: Asymmetry.* **1997**, 8, 3651-3655.
50. Marc, J., McKennon, A., Meyers, I.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3568.

9.ÖZGEÇMİŞ

25.04.1979 yılında Muş'ta doğdu.

1997 yılında Hatay Anadolu Öğretmen Lisesinden mezun oldu.

2003 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldu.

2004 Yılında Dicle üniversitesinde Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde Organik Kimya alanında Yüksek Lisansa başladı.

2003 yılından itibaren Milli Eğitim ve çeşitli özel kuruluşlarında çalıştı ve halende çalışmaktadır.