



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BAZI KİRAL HİDROKSİ ASİDLERİN ASİMETRİK
SENTEZİ**

**Kimyager Yeliz ÜLKÜSEVEN
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Programı**

**Danışman
Yrd. Doç. Dr. Belma HASDEMİR**

Aralık, 2012

İSTANBUL



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BAZI KİRAL HİDROKSİ ASİDLERİN ASİMETRİK
SENTEZİ**

**Kimyager Yeliz ÜLKÜSEVEN
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Programı**

**Danışman
Yrd. Doç. Dr. Belma HASDEMİR**

Aralık, 2012

İSTANBUL

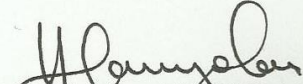
2601100114 Öğrenci numaralı Yeliz ÜLKÜSEVEN tarafından hazırlanan bu çalışma 16/01/ 2013 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi



Danışman

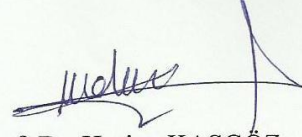
Yrd. Doç. Dr. Belma HASDEMİR
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



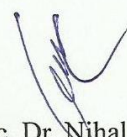
Prof. Dr. Süleyman TANYOLAÇ
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Hasine KAŞGÖZ
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Doç. Dr. Nihal ONUL
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliđi'nin 17590 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans öğrenimim sırasında ve tez çalışmalarım boyunca gösterdiği her türlü destek ve yardımlarından dolayı çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Belma HASDEMİR'e en içten dileklerle teşekkür ederim.

Bu çalışma boyunca yardımlarını esirgemeyen Organik Kimya Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma ve çalışmamın uygulamaya kısmını destekleyen İstanbul Üniversitesi'ne teşekkürü borç bilirim.

Öğrenimim süresince ve tüm hayatım boyunca eğitimim için sonsuz desteğini esirgemeyen sevgili aileme, Recep ÜLKÜSEVEN, Fatma ÜLKÜSEVEN, Yeşim KUBİLAY, Mehmet KUBİLAY ve İpek KUBİLAY'a en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

Aralık, 2012

Yeliz ÜLKÜSEVEN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
SUMMARY.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR	4
2.1. OPTİKÇE AKTİFLİK VE OPTİK İZOMERİ.....	4
2.2. ENANTİYOMERCE SAF BİLEŞİKLERİN ELDE EDİLME YÖNTEMLERİ	5
2.2.1. Rasemat Yarılması	6
2.2.1.1. Mekanik Ayırma	6
2.2.1.2. Biyokimyasal Ayırma	6
2.2.1.3. Diastereomerlere Dönüştürme	8
2.2.1.4. Kromatografik Ayırma.....	9
2.2.2. Kiral Başlangıç Maddesi Kullanılması	10
2.2.3. Asimetrik Sentez	10
2.2.3.1. Substrat Kontrollü Asimetrik Sentezler.....	11
2.2.3.2. Kiral Yardımcı Madde Kullanarak Uygulanan Yöntemler	11
2.2.3.3. Reaktif Kontrollü Uygulanan Yöntemler.....	13
2.2.3.4. Katalizör Kontrollü Uygulanan Yöntemler	13
2.3. ENANTİYOMERİK SAFLIK	14
2.3.1. Enantiyomerik Saflığın Belirlenmesi	15
2.3.1.1. Polarimetrik Yöntem	15
2.3.1.2. NMR Spektroskopik Yöntemi.....	16
2.3.1.3. Kiral Kromatografi Yöntemi	17
2.3.2. Konfigürasyon Belirlenmesi.....	17
2.3.2.1. Konfigürasyonu Belli Başlangıç Maddesi.....	17
2.3.2.2. Reaksiyon Mekanizmasının Bilinmesi.....	18
2.3.2.3. Biyokimyasal Yöntem.....	18

2.3.2.4. Optik Karşılaştırma Yöntemi.....	18
2.3.2.5. x- Işınları Yöntemi.....	18
2.4. KİRAL HİDROKSİ ESTERLERİN ASİMETRİK SENTEZ YÖNTEMLERİ.....	19
2.4.1. Kiral Katalizörler Kullanarak Uygulanan Yöntemler.....	19
2.4.1.1. Prokiral Keto Esterlerin Asimetrik İndirgenmesi.....	19
2.4.2. Biyokimyasal Katalizörler Kullanarak Uygulanan Yöntemler.....	22
2.4.2.1. Karbonil Gruplarının Biyokatalizörlerle İndirgenmesi.....	23
2.4.2.2. Esterlerin Enantiyoseçimli Hidrolizi.....	26
3. MALZEME VE YÖNTEM	28
3.1. KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER.....	28
3.2. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER.....	29
3.3. γ- ve δ- KETO ASİDLERİN KETO ESTERLERE DÖNÜŞTÜRÜLME PROSEDÜRÜ.....	30
3.4. HİDROKSİ ESTERLERİN RASEMİK SENTEZİ.....	30
3.4.1. Keto Esterlerin NaBH ₄ ile Rasemik İndirgenmesi ve Mekanizması.....	30
3.4.2. Keto Esterlerin NaBH ₄ ile Rasemik İndirgenme Prosedürü.....	31
3.5. KULLANILAN ASİMETRİK SENTEZ YÖNTEMİ.....	32
3.5.1. (R)-(+)-2-Metil-CBS-oksazaborolidin ile Asimetrik İndirgeme ve Mekanizması	32
3.5.2. (R)-Me-CBS Reaktifi ile Asimetrik Boran İndirgeme Prosedürü.....	34
4. BULGULAR	35
4.1. RASEM HİDROKSİ ESTERLERİN SENTEZ SONUÇLARI.....	35
4.2. KİRAL HİDROKSİ ESTERLERİN SENTEZ SONUÇLARI.....	35
4.3. RASEM VE KİRAL HİDROKSİ ESTERLERİN ÖZELLİKLERİ VE SPEKTROSKOPİK VERİLERİ.....	36
4.3.1. α -Hidroksi- α -Fenil Etil Asetat (1)'ın Özellikleri ve Spektroskopik Verileri	36
4.3.1.1. Özellikleri.....	36
4.3.1.2. Spektroskopik Analiz Verileri.....	36
4.3.2. α -Hidroksi- γ -Fenil Etil Bütanoat (2)'ın Özellikleri ve Spektroskopik Verileri	40
4.3.2.1. Özellikleri.....	40
4.3.2.2. Spektroskopik Analiz Verileri.....	40

4.3.3. β-Hidroksi-β-Fenil Etil Propiyonat (3)'ın Özellikleri ve Spektroskopik Verileri.....	44
4.3.3.1. Özellikleri.....	44
4.3.3.2. Spektroskopik Analiz Verileri.....	44
4.3.4. γ-Hidroksi-γ-Fenil Metil Bütanoat (4)'ın Özellikleri ve Spektroskopik Verileri.....	48
4.3.4.1. Özellikleri.....	48
4.3.4.2. Spektroskopik Analiz Verileri.....	48
4.3.5. δ-Hidroksi-δ-Fenil Metil Valerat (5)'ın Özellikleri ve Spektroskopik Verileri.....	51
4.3.5.1. Özellikleri.....	51
4.3.5.2. Spektroskopik Analiz Verileri.....	51
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	55
KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ	69

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	: Merkezi Kiral Molekül	4
Şekil 2.2	: Biaril ve Allen	5
Şekil 2.3	: E-Siklookten	5
Şekil 2.4	: L-Serin, D-Riboz, alfa-pien, (R)-Laktik Asit ve Kuinidin.....	10
Şekil 2.5	: Akiral lantanid shift reaktifleri	16
Şekil 2.6	: Kiral lantanid shift reaktifleri.....	17
Şekil 4.1	: α -Hidroksi- α -fenil etil asetat	36
Şekil 4.2	: α -Hidroksi- α -fenil etil asetat'ın IR spektrumu	37
Şekil 4.3	: α -Hidroksi- α -fenil etil asetat'ın MS spektrumu	37
Şekil 4.4	: α -Hidroksi- α -fenil etil asetat'ın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	38
Şekil 4.5	: α -Hidroksi- α -fenil etil asetat'ın $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.....	38
Şekil 4.6	: Rasem α -Hidroksi- α -fenil etil asetat'ın HPLC spektrumu.....	39
Şekil 4.7	: Kiral α -Hidroksi- α -fenil etil asetat'ın HPLC spektrumu	39
Şekil 4.8	: α -Hidroksi- γ -fenil etil bütanoat.....	40
Şekil 4.9	: α -Hidroksi- γ -fenil etil bütanoat'ın IR spektrumu.....	41
Şekil 4.10	: α -Hidroksi- γ -fenil etil bütanoat'ın MS spektrumu	41
Şekil 4.11	: α -Hidroksi- γ -fenil etil bütanoat'ın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	42
Şekil 4.12	: α -Hidroksi- γ -fenil etil bütanoat $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.....	42
Şekil 4.13	: Rasem α -Hidroksi- γ -fenil etil bütanoat'ın HPLC spektrumu	43
Şekil 4.14	: Kiral α -Hidroksi- γ -fenil etil bütanoat'ın HPLC spektrumu	43
Şekil 4.15	: β -Hidroksi- β -fenil etil propiyonat	44
Şekil 4.16	: β -Hidroksi- β -fenil etil propiyonat'ın IR spektrumu	45
Şekil 4.17	: β -Hidroksi- β -fenil etil propiyonat'ın MS spektrumu	45
Şekil 4.18	: β -Hidroksi- β -fenil etil propiyonat'ın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	46
Şekil 4.19	: β -Hidroksi- β -fenil etil propiyonat'ın $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu	46
Şekil 4.20	: Rasem β -Hidroksi- β -fenil etil propiyonat'ın HPLC spektrumu.....	47
Şekil 4.21	: Kiral β -Hidroksi- β -fenil etil propiyonat'ın HPLC spektrumu	47
Şekil 4.22	: γ -Hidroksi- γ -fenil metil bütanoat	48
Şekil 4.23	: γ -Hidroksi- γ -fenil metil bütanoat'ın IR spektrumu	49
Şekil 4.24	: γ -Hidroksi- γ -fenil metil bütanoat'ın MS spektrumu	49
Şekil 4.25	: γ -Hidroksi- γ -fenil metil bütanoat'ın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	50
Şekil 4.26	: γ -Hidroksi- γ -fenil metil bütanoat'ın $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.....	50
Şekil 4.27	: δ -Hidroksi- δ -fenil metil valerat.....	51
Şekil 4.28	: δ -Hidroksi- δ -fenil metil valerat'ın IR spektrumu.....	52
Şekil 4.29	: δ -Hidroksi- δ -fenil metil valerat'ın MS spektrumu.....	52
Şekil 4.30	: δ -Hidroksi- δ -fenil metil valerat'ın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	53
Şekil 4.31	: δ -Hidroksi- δ -fenil metil valerat'ın $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu	53
Şekil 4.32	: Rasem δ -Hidroksi- δ -fenil metil valerat'ın HPLC spektrumu	54
Şekil 4.33	: Kiral δ -Hidroksi- δ -fenil metil valerat'ın HPLC spektrumu.....	54
Şekil 5.1	: α -Hidroksi- α -fenil etil asetat'ın MS spektrum fragmentleri.....	56
Şekil 5.2	: α -Hidroksi- γ -fenil etil bütanoat'ın MS spektrum fragmentleri.....	57
Şekil 5.3	: β -Hidroksi- β -fenil etil propiyonat'ın MS spektrum fragmentleri.....	59
Şekil 5.4	: γ -Hidroksi- γ -fenil metil bütanoat'ın MS spektrum fragmentleri	60
Şekil 5.5	: δ -Hidroksi- δ -fenil metil valerat'ın MS spektrum fragmentleri.....	62

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1	: Kullanılan kimyasal malzemeler	29
Tablo 4.1	: Rasem hidroksi esterlerin sentez sonuçları	35
Tablo 4.2.	: Kiral hidroksi esterlerin sentez sonuçları	35

ÖZET

BAZI KİRAL HİDROKSİ ASİDLERİN ASİMETRİK SENTEZİ

Biyolojik ve teknik öneme sahip kiral hidroksi asitler doğada, yaygın olarak mevcuttur ve besin, ilaç, kozmetik gibi alanlarda oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptirler. Ayrıca, bu hidroksi asitler organik sentezlerde önemli yapı taşlarıdır. Günümüzde, organik sentezler daha çok enantiyomerce zengin ürünlerin eldesine yönelik yapılmakta ve kiral katalizörler varlığında asimetrik indirgeme reaksiyonları büyük önem taşımaktadır.

Bu tez çalışmasında, başlangıç maddesi olarak uygun prokiral keto esterler seçilerek, farklı konfigürasyona sahip yüksek enantiyomerik zenginlikte kiral α , β , γ , ve δ -hidroksi esterler sentezlenmiştir. Keto esterlerin asimetrik indirgenmesi, kiral hidroksi ester üretimi için en önemli, gerekli ve pratik reaksiyonlardandır. Bu nedenle, çalışmamızda, kiral hidroksi esterleri yüksek enantiyomerik saflıkta elde etmek için, kiral katalizör varlığında asimetrik boran indirgeme yöntemi tercih edilmiştir. Kiral katalizör olarak (*R*)-Me-CBS kullanılmıştır.

Yapılan literatür araştırmasında (*R*)-Me-CBS ile oksazaborolidin yöntemine göre sentezlenen kiral α -hidroksi- α -fenil etil asetat, α -hidroksi- γ -fenil etil bütirat, β -hidroksi- β -fenil etil propiyonat, ve δ -hidroksi- δ -fenil metil valerat'a ait bir veriye rastlanmamıştır. Ancak γ -hidroksi- γ -fenil metil bütirat bir çalışmada ara ürün olarak sentezlenmiştir.

Sentezlenen kiral hidroksi esterlerin yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle spektrometresi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Ayrıca çevirme açıları ölçülerek, enantiyomerik saflıkları kiral HPLC yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir.

SUMMARY

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF SEVERAL CHIRAL HYDROXY ACIDS

Chiral hydroxy acids which have biological and technical importance are widely available in nature, and have quite a wide field of use such as food, pharmaceutical, cosmetic fields. Furthermore, the hydroxy acids are important building blocks in organic synthesis. At the present, organic synthesis are made more for synthesis of enantiomeric rich products and asymmetric reduction reactions in the presence of chiral catalysts have great importance.

In this study, high enantiopure chiral α -, β -, γ -, δ -hydroxy esters of different configuration are synthesized by preferring suitable keto esters as starting materials. The asymmetric reduction of keto esters is one of the most important, necessary and practical reactions to produce the chiral hydroxy esters. Therefore, in our study, asymmetric boron reduction method is preferred to obtain the chiral hydroxy esters of high enantiomeric purity in the presence of chiral catalyst. (*R*)- *Me-CBS* is used as achiral catalyst.

In the literature, it hasn't been found any study about chiral α -hydroxy- γ -phenyl ethyl butyrate, β -hydroxy- β -phenyl ethyl propionate, and δ -hydroxy- δ -phenyl methyl valerate synthesized by (*R*)- *Me-CBS* oxazaborolidine method. However, γ -hydroxy- γ -phenyl methyl butyrate was synthesized as an intermediate product in the study.

The structures of the chiral hydroxy esters have been clarified by IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and MS method. Also, polarimetric rotation is measured, enantiomeric purities is determined by chiral HPLC method.

1.GİRİŞ

Yaklaşık son 20 senedir, özellikle ilaç, besin ve kozmetik endüstrilerinde enantiyomerce saf ürünlere olan talebin artması sonucu, kimyacılar istenen bileşiğin tek bir enantiyomerini üretmek için etkili sentez metodları geliştirmişlerdir. 2001 yılında dünya çapında satılan ilaç ürünlerinin toplamının %36'sı tek bir enantiyomer olan ilaçlardır. Bunların toplam değeri ise yaklaşık 147 milyar dolardır (Rouhi, M. 2002).

Birçok biyolojik molekül optikçe aktiftir ve bu biyolojik aktivite, moleküllerin optikçe saflığına, yani enantiyomerik zenginliğine bağlı bir özelliktir. Bu nedenle gün geçtikçe asimetric sentezin ve enantiyoseçimli reaksiyonların önemi artmaktadır (Corey, 1990).

Bu tez çalışmasında, organik sentezlerde önemli yapı taşlarından olan, biyolojik öneme sahip kiral α - , β - , γ - ve δ - hidroksi asitler, yapı analizlerinin doğru yapılabilmesi ve %ee değerlerinin saptanabilmesi amacıyla esterleri halinde sentezlenmişlerdir. Özellikle γ - ve δ - hidroksi asitler oda sıcaklığında bile laktonlaşma eğilimi gösterdiklerinden kullanılacakları zaman asitlerine çevrileceklerdir.

Enantiyomerik olarak saf etil (*R*)- α -hidroksi- γ -fenil bütirat, ACE gibi inhibitörleri hazırlamak için yararlı bir ara üründür. Etil α -keto- γ -fenil bütanoat'ın enantiyoseçimli hidrojenasyonu en ekonomik ve etkili metodlardandır. Ancak, α -keto esterlerin dayanıksızlığı ve enantiyoseçimli hidrojenasyonunun substrat saflığına karşı hassasiyeti problem oluşturmaktadır (Meng ve diğ., 2008).

Etil (*R*)- α -hidroksi- γ -fenil bütirat, genellikle sıvıdır ve enantiyomerik saflıkları, sadece hidroliz, asitlendirme ve yeniden kristallendirme ile artırılabilir. Ayrıca, hidrojenasyon substratları, ilgili asitlerinin esterleştirilmesi yoluyla hazırlanmalıdır. Bu nedenle, α -keto asitlerin hidrojenasyonu için direkt bir metod geliştirmek istenmiştir ve bununla ilgili çalışmalar yapılmıştır (Zhu ve diğ., 2010).

Optikçe aktif β -hidroksi esterler, fluoksetin, β -laktam antibiyotikler, Tukolit (bir HMGCoA redüktaz-inhibitör) ve dihidrokavain (bir narkotik) gibi çeşitli farmasötiklerin sentezi için önemli kiral yardımcı maddelerdir. Bir (*S*)- β -hidroksi esterin amino türevi, Taxol[®]'ün yan halkasında (yan zincirinde) mevcuttur (Padhi ve diğ., 2006).

Optikçe aktif β -hidroksi- β -fenil propiyonat ve türevleri sentetik olarak önemli kiral bileşiklerdir. Tomoksetin hidroklorit ve fluoksetin hidrokloritin enantiyomerleri için enantiyomerik saf öncülerdir. Bu iki maddenin rasemi psikiyatrik bozuklukların (depresyon, anksiyete, alkolizm) ve metabolik problemlerin (obezite, bulimia) tedavisi için kullanılan farmasötiklerdir (Xu ve Yuan, 2005). Özellikle, etil (*S*)- β -hidroksi- β -fenil propiyonat, (*S*)-fluoksetinin sentezi için önemli bir kiral yapıtaşıdır (Ou ve diğ., 2011).

Bu tez çalışmasında, kiral α , β , γ , ve δ -hidroksi esterleri elde etmek için başlangıç maddesi olarak uygun keto esterler seçilmiştir. Çünkü keto esterlerin asimetric indirgenmesi, kiral hidroksi ester üretimi için çok önemli ve pratik reaksiyonlardır.

α -Keto- α -fenil etil asetat, α -keto- γ -fenil etil bütirat, β -keto- β -fenil etil propiyonat, γ -keto- γ -fenil bütirik asit ve δ -keto- δ -fenil valerik asit satın alınmıştır γ -Keto- γ -fenil bütirik asit ve δ -keto- δ -fenil valerik asit esterleşme reaktifi ile metil esterlerine çevrilmişlerdir.

Enantiyomerce zengin kiral hidroksi esterlere fiziksel ve kimyasal açıdan referans olması amacıyla seçilen prokiral keto esterler önce rasemik olarak NaBH₄ ile indirgenerek fiziksel, kimyasal ve spektroskopik özellikleri saptanmıştır.

Kiral hidroksi esterleri yüksek enantiyomerik saflıkta elde etmek için, kiral katalizör varlığında asimetric boran indirgeme yöntemi tercih edilmiştir. Kiral katalizör olarak (*R*)-Me-CBS kullanılmıştır.

Yapılan literatür çalışmasında (*R*)-Me-CBS varlığında oksazaborolidin yöntemine göre sentezlenen kiral α -hidroksi- α -fenil etil asetat, α -hidroksi- γ -fenil etil bütirat, β -hidroksi-

β -fenil etil propiyonat, ve δ -hidroksi- δ -fenil metil valerat'a ait bir veriye rastlanmamıştır. Kiral γ -hidroksi- γ -fenil metil bütirat ise bir çalışmada (*R*)-Me-CBS varlığında ara ürün olarak sentezlenerek (*R*)-Fluoksetin eldesinde kullanılmıştır (HILBORN ve diğ., 2001).

2. GENEL KISIMLAR

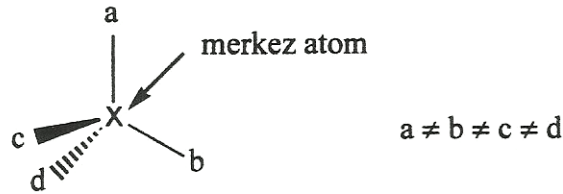
2.1. OPTİKÇE AKTİFLİK VE OPTİK İZOMERİ

Molekül yapısı asimetrik olan bileşiklerin kendilerinden veya çözeltilerinden geçen polarize ışığın titreşim düzlemini saat yönünde veya aksi yönde çevirmelerine **optikçe aktiflik**; bu özelliği gösteren bileşiklere **optikçe aktif bileşikler** ve bu stereoizomeriye de **optik izomeri** adı verilir.

Doğal maddeleri yapay maddelerden ayıran en önemli özellik polarize ışığın düzlemini çevirmeleridir. Yapılan araştırmalarda bu özelliğin, maddelerin yapısında bulunan tek veya birçok sayıda asimetrik atom merkezinden ileri geldiği saptanmış ve bu asimetrik atomun sadece karbon atomu olmayıp, azot, fosfor, kükürt ve oksijen gibi atomlardan da olabileceği bulunmuştur. Ayrıca, asimetrik atom içermeyen moleküllerde de optik izomeri saptanmıştır. Bir molekül, birbirinin ayna görüntüsü olan ancak çakıştırılmayan iki değişik şekilde bulunuyorsa buna **asimetrik molekül**, bu molekülde, dört değişik atom veya grubun bağlı olduğu karbon atomuna da **asimetrik karbon atomu** (*kiral atom*) adı verilir. Asimetri, karbon atomu dışında bir atomda oluşuyorsa **kiral merkez** olarak tanımlanır.

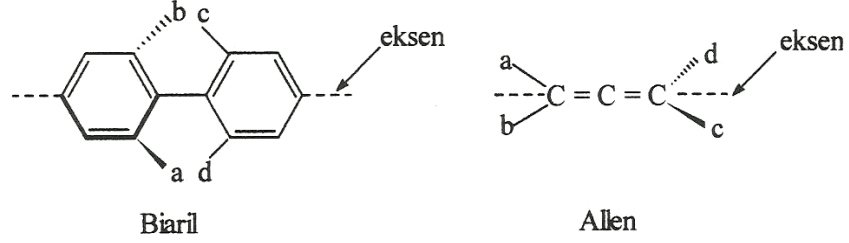
Bazı kiral moleküller, kiral merkeze göre Merkezi, Aksiyal ve Planar olmak üzere üç farklı tipte sınıflandırılır.

Merkezi kiral molekül; atom veya gruplar, kiral atoma uzayda tetrahedral düzene göre yer alıp bağlanmışlardır. Bu, kiral moleküller için en yaygın düzendir.



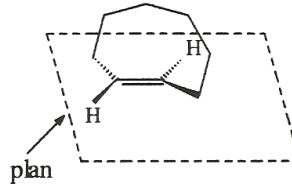
Şekil 2.1. Merkezi kiral molekül

Aksiyal kiral molekül; atom veya gruplar kiral eksen boyunca düzenlenmişlerdir. Bunların en önemli sınıfı biariller ve allenlerdir.



Şekil 2.2. Biaril ve Allen

Planar kiralite ise; atom veya gruplar kiral bir plan üzerinde sıralanmışlardır. (Örneğin; E-siklookten)



Şekil 2.3. E-siklookten

Asimetrik atoma, uzayda tetrahedral düzene göre yer alıp bağlanmış dört farklı süstitüent için iki ayrı yerleşme düzeni mevcuttur. Bu iki düzen birbirine simetriktir. Molekül formülü ve yapı formülü aynı, konfigürasyon formülü farklı olan bu iki izomerden biri polarize ışığın titreşim düzlemini sağa (*d* şekli), diğeri aynı derecede sola (*l* şekli) çevirir. Birbirinin ayna hayali olan *d* ve *l* izomerlerine **enantiyomer** adı verilir. Enantiyomerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri aynı, optik çevirmeleri aynı derecede fakat ters yöndedir. Her iki izomerin eşit miktardaki karışımı ise polarize ışığın titreşim düzlemini çevirmez. Bu karışıma **rasemik karışım** denir ve (+,-) işareti ile gösterilir.

2.2. ENANTİYOMERCE SAF BİLEŞİKLERİN ELDE EDİLME YÖNTEMLERİ

- 1- Bir rasemat içinden saf bir enantiyomeri ayırmak (Rasemat yarılmaması)
- 2- Doğal bir ürünün saf bir enantiyomerinden başlamak (Kiral başlangıç madde kullanılması)
- 3- Asimetrik sentez.

2.2.1.Rasemat Yarılması

Rasemik karışımların ayrılması ile rasematlardan yüksek enantiyomerce saflıktaki ürünlerin izolasyonu uygulanabilen en eski metoddur. Asimetrik sentezlerdeki etkileyici gelişmelere rağmen rasematların ayrılması, endüstriyel sentezlerde tek enantiyomerlerin elde edilmesi için baskın metod olarak kullanılmaktadır (Wilen, 1977). Enantiyomerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri çevirme açısının işareti dışında olduğundan, bunları birbirinden ayırmak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir.

2.2.1.1. Mekanik Ayırma

Kristalizasyon ile kendiliğinden yarılma olarak da bilinir (March, 1985). Kristallerin görünüşleri çok farklı olduğundan bir pens yardımıyla birbirlerinden ayrılmaları mümkündür. Pasteur bu yöntem ile, rasemik sodyum amonyum tartarat enantiyomerlerini ayırmıştır. Kristalizasyon sonunda, tüm (+) moleküller bir kristale, tüm (-) moleküller de diğer kristale giderler. Ancak her diastereomerin bu yöntemle ayrılması mümkün olmamaktadır.

Bu yöntemin henüz çok kullanılmayan bir uygulamasında, rasemik karışımı içeren çözelti, sadece bir enantiyomerin kristalizasyonuna izin verecek şekilde aşılacaktır (Secor, 1963). Ayrılmayı sağlayan doğal rezolüsyon ve tercihli kristalizasyon yöntemleri, bu metodların her birinde farklı ortamlar tercih edilmesine rağmen aşırı doymuş çözeltilere dayanan tercih edilebilecek diğer yöntemler olarak karşımıza çıkar (Ghanem ve diğ. 2005).

2.2.1.2. Biyokimyasal Ayırma

Rasemik bileşiğin seyreltik çözeltilisine yerleştirilen canlı bir organizma, bir enantiyomeri diğerinden daha hızlı bir şekilde yok eder. Ancak, biyokimyasal işlem için uygun canlı organizmayı bulmak her zaman kolay değildir. Ayrıca enantiyomerlerden biri devamlı olarak yok edilirken diğer enantiyomerin de tahribi söz konusu olabilir. Bu yöntemde her zaman yüksek verim elde edilemeyebilir (March, 1985).

Rasemik karışımların ayrılması yöntemleri, kofaktör gerektirmeyen hidrolaz (Kazlauskas ve Bornscheuer, 1999) ve lipazlar (Chen ve diğ.,1982) gibi saf enzimlerin bulunduğu ortamlarda geliştirilmiştir. Hidrolazlar ve lipazlar kullanılarak uygulanan optik ayırma metodu, *kinetik rezolüsyon* kategorisi altında sınıflandırılır.

(*R*, *S*)- α -hidroksi karboksilik asit esterlerin iki fazlı ortamdaki esteraz katalizli hidrolitik rezolüsyonu ile ilgili bir çalışma, *Klebsiella oxytoca* esteraz kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstenen (*R*)-ester ya da (*S*)-asit, sırasıyla organik veya sulu fazda kalmak suretiyle geri kazanılarak elde edilmiştir. α -Hidroksi- α -fenil-asetik asit etil ester'e ve α -hidroksi- γ -fenil bütirik asit etil ester'e ait rasemat dönüşüm yüzdeleri ve %ee'leri sırasıyla şu şekilde bulunmuştur; %58.5 ve %100 ee ile %62.4 ve %100 ee (Wang ve diğ., 2007).

Kinetik rezolüsyon, rasemik β -hidroksi esterlerden optikçe saf β -hidroksi esterlerin sentezinde de geniş ölçüde kullanılmaktadır. Her bir enantiyomerin sınırlı verimi (maksimum %50) ve istenmeyen izomerin oluşumu, rasemat rezolüsyonundaki en büyük güçlüklerdendir. Derasemizasyon, kiral β -hidroksi esterlerinin, kendi rasematlarından yüksek ee ve kantitatif verimde sentez etmek için ilgi çekici alternatif bir yaklaşımdır. Bu konuyu ele alan bir çalışmada, aril sübstitüeli β -hidroksi esterlerinin, *Candida parapsilosis* ATCC 7330'un immobilize edilmiş tam hücreleri vasıtasıyla derasemizasyonu üzerine denemeler yapılmıştır. Genel olarak, ilgili (*S*)-enantiyomerleri %75'e kadar olan verimlerle ve %99 civarındaki ee değerleri ile elde edilmiştir. β -Hidroksi- β -fenil propiyonik asit etil ester'in keto esterinin, (*S*)-enantiyomerine biyokatalitik indirgenmesi, %99 ee (*S*) ve %57 verimle gerçekleştirilmiştir (Padhi ve diğ., 2006).

Optikçe aktif β -hidroksi- β -aril propiyonatlar, δ -hidroksi- δ -aril- β -okso-pentanoatlar ve onların bütiril türevlerinin *Candida Rugosa* lipaz-katalizli kinetik rezolüsyonu vasıtasıyla hazırlanması için basit ve elverişli bir metod da rapor edilmiştir. Bu optikçe aktif ürünler bazı kiral farmasötikler ve doğal ürünlerin potansiyel öncüleridir (Xu ve Yuan, 2005).

Tercihli kristalizasyon ve kinetik rezolüsyon içinde yer alan yöntemlerden biri olan diastereomer kristalizasyonun bir sakıncası maksimum verimin sadece %50 olmasıdır. Bu problemi çözmek için istenmeyen enantiyomerlerin geri dönüşümünü tabii olarak yapabilen enzimler ile metal katalizörlerin kombinleştirilmesiyle yaratıcı bir yol geliştirilmiştir. Bu metoda ise **dinamik kinetik rezolüsyon** adı verilmiştir (Huerta ve diğ., 2001).

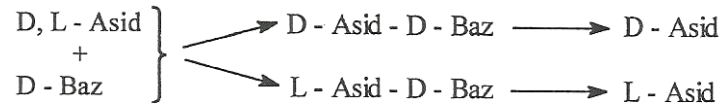
α -Hidroksi karboksilik asitlerin asimetrik sentezlerine ilişkin bir çalışmada, modifiye edilmiş *Cinchona alkaloidleri*'nin çift yönlü katalizi vasıtasıyla dinamik kinetik rezolüsyonu gerçekleştirilmiştir. 5-Aril-1,3-dioksolan-2,4-dionlar'ın dinamik kinetik rezolüsyonu ve 5-alkil-1,3-dioksolan-2,4-dionlar'ın kinetik rezolüsyonu için çalışılmıştır. Öncelikle, 5-fenil-1,3-dioksolan-2,4-dion'un kinetik rezolüsyonuna odaklanılmış ve rasemik 5-fenil-1,3-dioksolan-2,4-dion'un etanol ile (DHQD)₂AQN (%10 mol) varlığında eter içindeki reaksiyonu, -78°C'de, 24 saat içinde tamamlanmıştır. Rasemik başlangıç maddesinin tüm enantiyomerleri tek bir katalizörün, (DHQD)₂AQN, aracılık ettiği etkili bir dinamik kinetik rezolüsyon yoluyla, tek bir optikçe aktif ürüne dönüşmüştür. Elde edilen α -hidroksi- α -fenil etilasetat'ın %ee değeri %95(*R*) olarak tayin edilmiştir. Diğer bir denemedeki ürün, α -hidroksi- γ -fenil etilbütanoat ise % 93(*R*) ee ve %46 verim ile elde edilmiştir (Tang ve Deng, 2002).

2.2.1.3. Diastereomerlere Dönüştürme

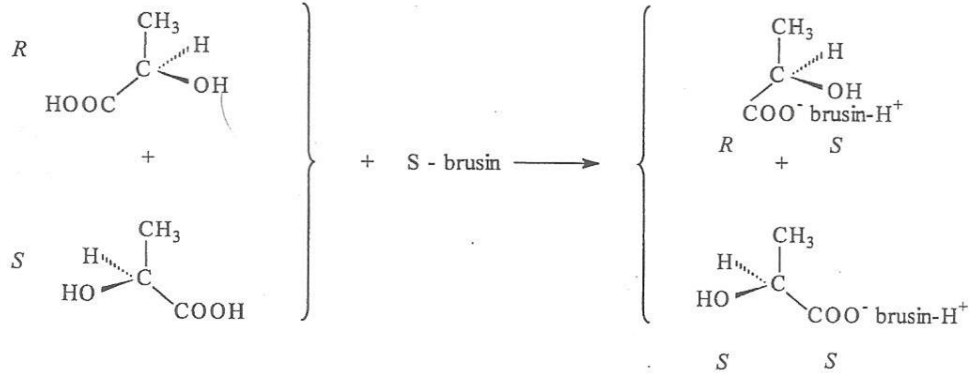
Enantiyomerleri birbirinden ayırmak için genellikle kullanılan yöntem, bunları değişik fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip diastereomer karışımlarına dönüştürmektir.

Rasemik bileşik, optikçe aktif bir madde ile muamele edilir ve elde edilen diastereomerler, çözünürlük farkından dolayı fraksiyonlu kristalizasyon ile birbirlerinden ayrılırlar. Elde edilen enantiyomerler alkalilerle veya anorganik asitlerle hidroliz edilerek tekrar serbest asitlere dönüştürülürler.

Karboksilik asitlerin rasem ayrılması için bazik özellikte optikçe aktif maddeler kullanılmaktadır. Bunlar alkaloid ve aromatik amin yapısındaki maddelerdir. (L-Efedrin, L-Brusin, vb.)



(2.1)



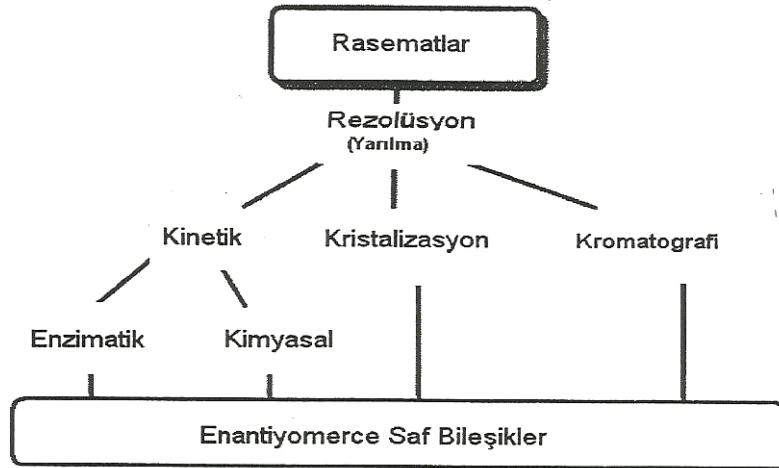
(2.2)

Diastereomerik kompleksler ile ayırma, tuz formunun mümkün olmadığı durumlarda kullanılan bir yöntemdir. Diastereomerik ayırmalarda kullanılan en önemli maddeler alkaloidler, sentetik aminler, alkoller ve karboksilli asitlerdir (Fogassy ve diğ., 2006).

2.2.1.4. Kromatografik Ayırma

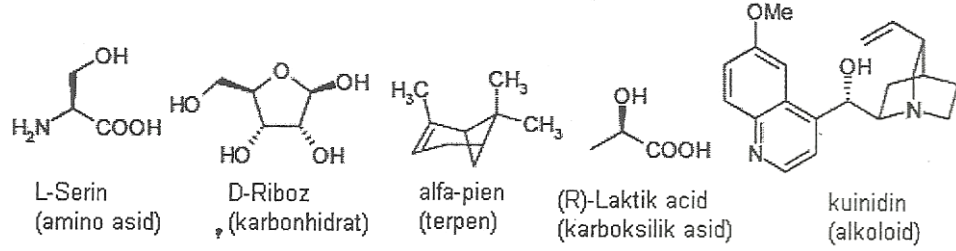
Rasemik karışım, kiral bir madde ile doldurulmuş kromatografi kolonuna yerleştirildiğinde, enantiyomerler diastereomerlere dönüşmeden kolonda farklı oranlarda ayrılırlar. Bu ayırım; kağıt, ince tabaka (Weinstein, 1984), kolon, gaz ve sıvı kromatografisi ile yapılabilir (Terfloth, 2001).

Rasemat ayrılması kısaca aşağıdaki şemada özetlenebilir;



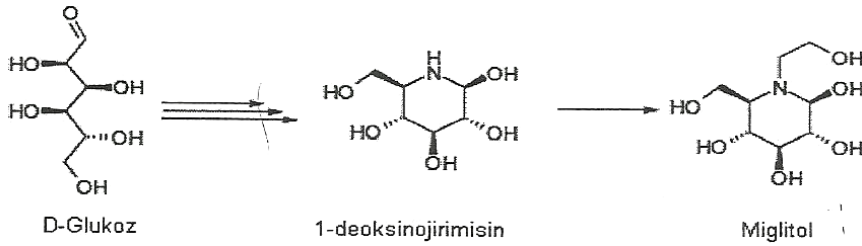
2.2.2. Kiral Başlangıç Maddesi Kullanılması

Kiral kaynak (orj. Chiral pool) terimi doğal ürün yelpazesi içinden kiral, rasem olmayan ürünlerin oluşturduğu alanı ifade eder. Bunlar içerisinde monosakkaritler ve fragmentleri, amino asitler ve hidroksi asitler, terpenler ve alkaloidler (Şekil 2.4.) girerler (Blaser, 1992). Bununla beraber doğal yollardan, rasemik ayırmalarla elde edilerek kolayca hazırlanan bazı sentetik ürünlerin de dahil edilerek kiral kaynak tanımının genişletilmesi tartışma konusu olmaktadır.



Şekil 2.4. L-Serin, D-Riboz, Alfa-pien, (R)-Laktik Asit ve Kuinidin

Bu doğal kiral bileşiklerin başlangıç maddesi olarak kullanılmasıyla yeni kiral maddeler sentezlenebilir. Çoğu önemli ilaçlar kiral kaynaklardan sentezlenmişlerdir. Bazı durumlarda biyoteknolojik metodlar da geliştirilmiştir. En göze çarpan örneklerden biri Miglitol'un endüstriyel sentezidir. Bu madde Bayer tarafından tip 2 diyabet hastalıklarının tedavisi için, Amerika'da Glyset® veya Avrupa'da Diastabol® adı altında geliştirilmiştir (Kınast ve diğ., 1978).



(2.3)

2.2.3. Asimetrik Sentez

Bundan 100 yıl önce Emil Fischer'in ilk yaptığı çalışmalardan sonra asimetrik sentezlerin önemi giderek artmıştır. Kiral bir bileşiğin sentetik dönüşümlere dahil edilerek, yüksek enantiyoseçimlilikte, tercihli olarak yeni kiral bir merkez

oluşturabilmesi gerçeği asimetrik sentezler için çok önemli bir avantajdır. Asimetrik sentez alanı kirallığın bulunduğu elementin yeri temelinde bazı alt sınıflara ayrılabilir. Bunlar; kiralitenin substratta olduğu substrat kontrollü asimetrik sentezler, kiral yardımcı kontrollü asimetrik sentezler, kirallığın yeni bir kiral merkez oluşturan bir reaktif üzerinde olduğu reaktif kontrollü asimetrik sentezler, katalizör kontrollü asimetrik sentezlerdir.

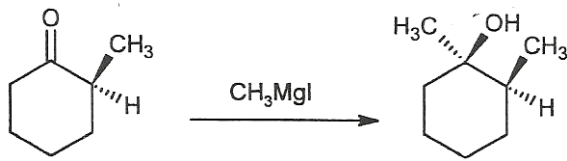
2.2.3.1. Substrat Kontrollü Asimetrik Sentezler

Burada reaksiyon kiral substratta bulunan stereojenik yapıyla molekül içi olarak yönlendirilir. Yani yeni stereomerkezin olduğu birimin şekli çoğu zaman komşu stereo merkez tarafından kontrol edilen bir diastereotopik durumda kiral olmayan bir reaktifle reaksiyon sonucunda oluşur. Eğer reaksiyona giren substratın bir parçasını "S" ile, substrata doğrudan bağlı kiral grup "G" ile, reaktif "R" ile, ürün "Ü-G" ile ve kirallik ile tasvir edilirse, reaksiyon aşağıdaki gibi oluşur:



(2.4)

Spesifik bir örnek olarak (S)-2-metilsikloheksanon'a metil Grignard reaktifinin eklenmesiyle oluşan reaksiyon gösterilmiştir (Hanessian, 1983):



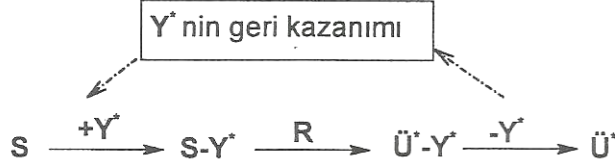
(2.5)

Bu yöntemin ana sakıncası enantiyomerce saf bir başlangıç maddesine ihtiyaç duyulmasıdır. Akiral bir substrat, kiral bir ürüne dönüştürülemez. Sadece önceden enantiyomerce saf bir substrata ek olarak bir stereoaktif bir birim eklenebilir. Eğer doğru substrat kullanılmazsa açık bir şekilde reaksiyon değerleri sınırlı olur.

2.2.3.2. Kiral Yardımcı Madde Kullanarak Uygulanan Yöntemler

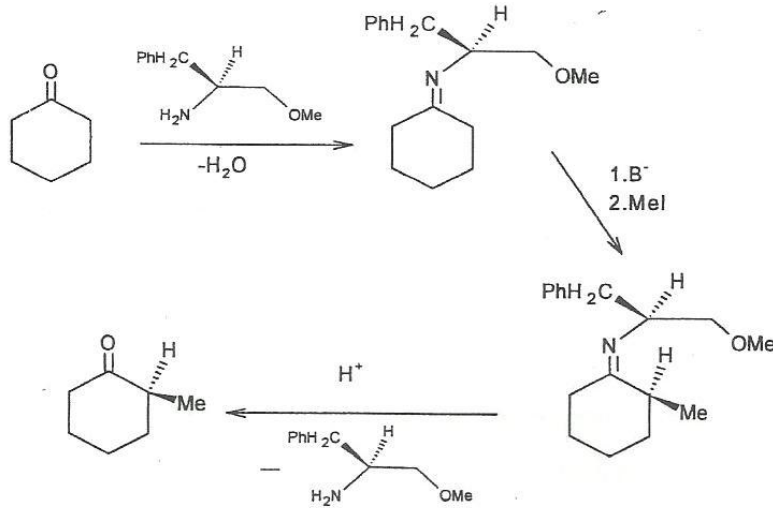
Bu yaklaşım substratta kiral bir grup bulunmasıyla molekül içi bir reaksiyon meydana gelen ilk metoda benzer bir şekilde gerçekleşir. Farkı ise, yönlendiren grubun kiral

yardımcı grup olmasıdır. Kiral yardımcı grup, reaksiyonu yönlendirmek için kiral olmayan bir substrata özellikle etki edebilir ve amacına ulaşır ulaşmaz ortamdan ayrılabilir. Bu yol kullanılarak, akiral bir substratın kiral bir ürüne dönüşümü sağlanabilir. Yukarıdaki aynı sembolleri kullanarak ve kiral yardımcıyı “Y” harfi ile göstererek reaksiyon şu şekilde tasvir edilebilir:



(2.6)

Bu yöntemin kullanışlı bir özelliği, kiral yardımcıının ikinci bir stereomerkezi bulunması sonucunda enantiyomer olmayan fakat diastomer olan ve reaktifin alternatif yollardan reaksiyonuyla oluşan iki ürünün mümkün olmasıdır. Bu da demektir ki reaksiyonun diastereoseçimliliği orta düzeyde olsa bile, başlangıç ürünündeki istenmeyen diastomer kristalizasyon veya kromatografi ile uzaklaştırılabilir. Böylece, kiral yardımcıının uzaklaştırılmasından sonra son ürün çok yüksek bir ee ile elde edilebilir. Buna bir örnek, sikloheksanon’un metilasyonudur (Ho, 1992):

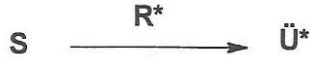


(2.7)

Asimetrik sentez metodlarının çoğu, özellikle son 20 yılda geliştirilenler bu yönteme dayanır.

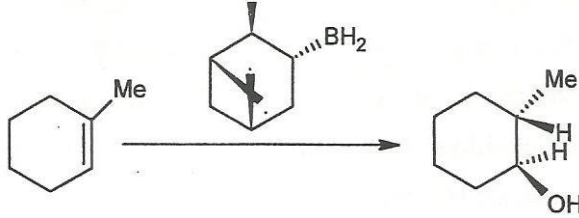
2.2.3.3. Reaktif Kontrollü Uygulanan Yöntemler

Kiral yardımcı madde kontrollü metodların çok kullanışlı olduğu anlaşılmasına rağmen, kiral yardımcının bağlanması ve daha sonra ayrılması için ekstra iki adıma daha gereksinim olması bu yöntemin kullanışsız bir özelliğidir. Bu durum, yeni bir metod kullanılarak önlenebilir. Bunun için kiral olmayan bir substrat, kiral bir reaktif ile reaksiyona sokularak kiral ürüne doğrudan dönüştürülebilir. Şöyle ki;



(2.8)

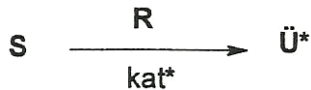
İlk iki metodun tersine, burada kontrol moleküller arası olur. Bu açıkça etkili bir yöntemdir, fakat varolan etkili kiral reaktifler için reaksiyon oranları bir miktar düşüktür. Bu yönüme örnek olarak 1-metil siklohekzen'in hidroborasyonu gösterilebilir. Burada bitişik iki stereo merkezi olan alkol elde etmek için reaktif olarak, (+)- α -pien'den türetilen isopinokamfenil-boran kullanılır (Inch, 1984).



(2.9)

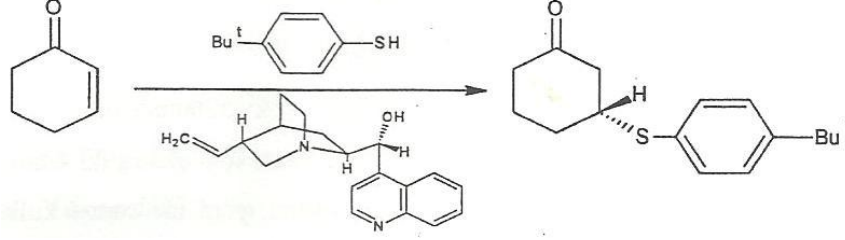
2.2.3.4. Katalizör Kontrollü Uygulanan Yöntemler

Daha önce bahsedilen bu üç yöntemin her biri, bir enantiyomerce saf bileşiğin sitokiyometrik miktarlarının gerekli olmasına rağmen, bazı durumlarda yeniden kullanabilmek için geri kazanılması gerekir. Bu zorluğu da dördüncü nesil yeni bir metodla gidermek mümkündür. Bunun için bir akiral reaktif ile akiral bir substratı doğrudan kiral bir ürüne dönüşümünü sağlamak için bir kiral katalizör kullanılır. Burada da moleküller arası bir kontrol vardır.



(2.10)

Örnek olarak, bir alkaloid olan *Cinchonidine*'in katalizör olarak kullanıldığı, siklohekzenon'a bir tiyofenol'ün katılma reaksiyonu verilebilir (Wynberg, 1986).



(2.11)

2.3. ENANTİYOMERİK SAFLIK

Enantiyomerik saflık; bir enantiyomerin diğerinden aşırı fazla miktarda olduğu zaman tanımlanabilir ve genelde % olarak (% ee) ifade edilir.

%100 ee değerine sahip bileşik, enantiyomerik olarak saftır. %100 ee değerine sahip ürün veren reaksiyon enantiyospesifiktir. Fakat pratikte böyle bir durum çok nadir olduğundan, genelde “enantiyoselektif” terimi kullanılır. Enantiyomerler 1:1 oranında karışmış ise enantiyomerik saflık %0 dır. Böyle karışımlar ***rasemik karışım*** veya ***rasemat*** olarak bilinir. Bazı durumlarda, reaksiyon sırasında kiral bileşikteki asimetrik merkezde enantiyomerleşme olmaz, enantiyomerik saflık düşer (ee %0), bu durum ***rasemizasyon*** olarak tanımlanır.

Enantiyomerik saflık; gözlenen optik çevirme $[\alpha]_{\text{deneysel}}$ 'in saf enantiyomerin optik çevirmesi $[\alpha]_0$ 'a oranına eşittir.

$$\text{Optikçe \% saflık} = (\% \text{ ee} = \text{enantiomeric excess}) = \frac{[\alpha]}{[\alpha]_0} \times 100$$

(2.12)

Bir bileşimin enantiyomerik saflık derecesi aşağıdaki denklemler yardımıyla da hesaplanabilir.

$$R > S \text{ için } \% ee = \frac{(R - S)}{(R + S)} \times 100 \quad (R, S = \text{enantiyomer konsantrasyonları})$$

$$\% (R) - \text{Enantiyomer} = \frac{R}{(R + S)} \times 100$$

$$\% (S) - \text{Enantiyomer} = \frac{S}{(R + S)} \times 100$$

(2.13)

2.3.1. Enantiyomerik Saflığın Belirlenmesi

Enantiyomerik saflık kontrolü çok önemli ve gerekli bir analiz yöntemidir. Özel bir işlem uygulanmadığında genellikle laboratuvarında bileşikler rasem halde sentez edilirler. Halbuki aynı bileşikler, doğada serbest veya bağlı olarak var iseler, *R* veya *S* enantiyomerleri halinde bulunurlar. Doğada kurulmuş olan bu dengeye göre, bu enantiyomerlerden birisi faydalı iken, diğer konfigürasyon zararlıdır. Besin, ilaç gibi doğal kimyasalların kullanıldığı sektörlerde bu enantiyomerik saflık kontrolü gerekli hale gelmiştir. Ayrıca, maddeler tabiattan izole edilirken veya laboratuvarında sentezlendikten sonra, doğal yapılarını koruyup korumadıkları yani söz konusu bileşiklerin enantiyomerik saflıkları kontrol edilmelidir, çünkü kiral özellik yanlış bir işlem sonucu kolayca kaybolabilmekte ve bileşikler kendilerine has özelliklerini kaybedebilmektedirler. Enantiyomerik saflığın tayini için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır (Aitken ve Kilenyi, 1995).

2.3.1.1 Polarimetrik Yöntem

Bir bileşimin enantiyomerik saflığının belirlenmesinde kullanılan en klasik yöntemdir. Optik saflık, saf enantiyomerin optik çevirme açısının $[\alpha]$ ölçülmesiyle bulunur.

Çevirme açısını teorik olarak hesaplamak mümkün değildir, bir polarimetre yardımıyla ölçülür. Monokromatik ışık kaynağı olarak sodyum lambası ($\lambda=589,3$ nm) kullanılır. Işığın polarizasyon düzleminin çevrilmesi; konsantrasyon, maddeden geçen ışık yolu ve kullanılan ışığın dalga boyu ile orantılıdır.

Kiral bir maddenin optik çevirmesi, spesifik çevirme $[\alpha]$ ile belirtilir. Spesifik çevirme aşağıdaki denklem ile hesaplanır:

$$\text{Çözeltiler için; } [\alpha]_{\lambda}^t = \frac{100 \times \alpha}{L \times c}$$

$$\text{Saf sıvılar için; } [\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{L \times d}$$

(2.14)

α = gözlenen çevirme açısı, t = sıcaklık, λ = ışığın dalga boyu

L = ışığın çözelti içinden geçtiği mesafenin dm olarak uzunluğu

c = 100 ml çözücüdeki maddenin gr konsantrasyonu

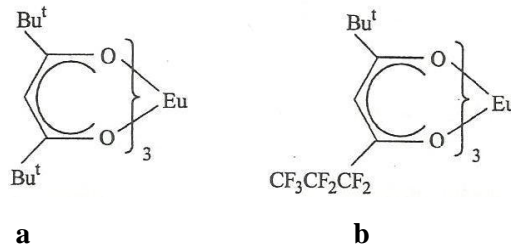
d = sıvıların g/ml cinsinden yoğunluğu

2.3.1.2. NMR Spektroskopi Yöntemi

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

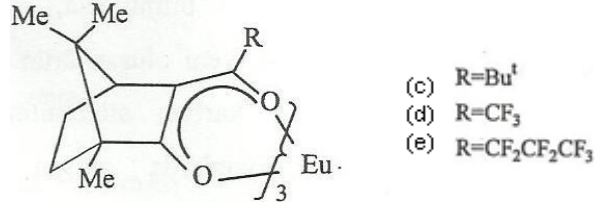
NMR spektroskopisinde; Kiral çözücü reaktifleri (Weissman, 1983), kiral türevlendirme reaktifleri (Yamaguchi, 1983) ve kiral lantanid shift reaktifleri (Fraser, 1983) olmak üzere 3 tip kiral yardımcı madde kullanılır. Etkili bir kiral yardımcı madde, NMR'da önemli bir kimyasal kaymaya neden olur. Çözücü olarak; d-kloroform gibi polar olmayan çözücüler ile d₆-benzen ve d₈-toluen gibi aromatik çözücüler kullanılır.

Yaygın olarak kullanılan akiral lantanid shift reaktifleri; tris (2,2,6,6-tetrametilheptan-3,5-dionato)-evropiyum (III) [Eu(thd)₃] (**a**) ve tris (1,1,1,2,2,3,3-heptafloro-7,7-dimetil-4,6-oktandionato)-evropiyum(III) [Eu(fod)₃] (**b**) ile uygun praseodimiyum ve iterbiyum kompleksleridir.



Şekil 2.5. Akiral lantanid shift reaktifleri

Kiral lantanid shift reaktifleri ise; Tris (t-bütül-hidroksi-metilen-(1R)-kamforato) evropiyum (III) (c), tris (3-triflorometil-hidroksi-metilen-(1R)-kamforato) evropiyum (III) [Eu(tfc)₃] (d) ve tris (3-heptaflorobütiril-hidroksimetilen-(1R)-kamforato) evropiyum (III) [Eu(hfc)₃] (e) dir.



Şekil 2.6. Kiral lantanid shift reaktifleri

2.3.1.3. Kiral Kromatografi Yöntemi

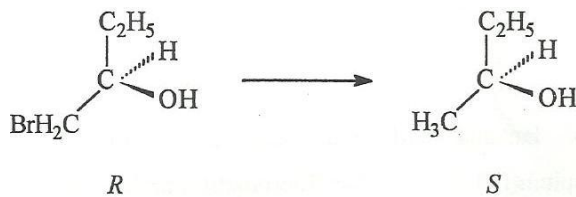
Bu yöntem, eser miktardaki safsızlıklardan etkilenmediği ve hızlı, kolay bir yöntem olduğu için enantiyomerik karışımların ayrılmasında tercih edilmektedir. Başlıca; sıvı-gaz kromatografisi (GC) ve yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. Her iki yöntemde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

2.3.2. Konfigürasyon Belirlenmesi

Asimetrik bir reaksiyonda, yeni oluşan ürünün konfigürasyonunun belirlenebilmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden başlıcaları şunlardır;

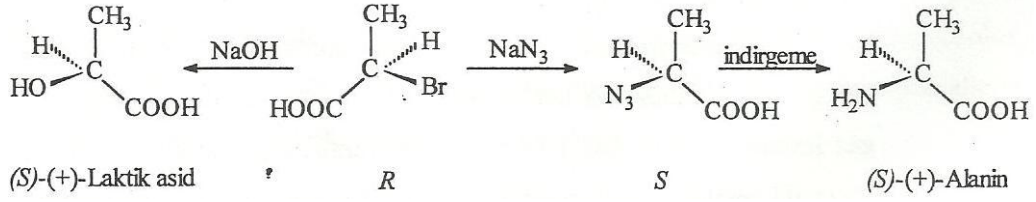
2.3.2.1. Konfigürasyonu Belli Başlangıç Maddesi

Konfigürasyonu bilinen bir bileşikten çıkarak, yeni oluşan bileşiğin konfigürasyonu belirlenebilir. Ancak bu, R konfigürasyonundaki bir bileşikten çıktığında, kiral merkez değişmese bile, oluşan bileşiğin konfigürasyonunun da R olacağı anlamına gelmemelidir. Örneğin; (R)-1-brom-2-bütanol'ün 2-bütanol'e dönüşümünde oluşan ürün S konfigürasyonunda olmaktadır.



2.3.2.2. Reaksiyon Mekanizmasının Bilinmesi

Reaksiyonun oluşum mekanizması biliniyorsa, başlangıç maddesinin konfigürasyonunun bilinmesi durumunda, yeni oluşan ürünün konfigürasyonu tahmin edilebilmektedir. Örneğin; asimetrik karbon atomunun konfigürasyonunda bir değişiklik gözlenen S_N^2 tipi reaksiyonlarda oluşan ürünün konfigürasyonu belirlenebilmektedir.



(2.16)

2.3.2.3. Biyokimyasal Yöntem

Amino asitler veya belirli tipteki stereoidler gibi benzer yapıdaki bileşiklerde, ortama verilen bir enzim, sadece kendi konfigürasyonundaki bileşiklere yönelir. Böylece konfigürasyonu bilinmeyen bileşiğin konfigürasyonu belirlenmiş olur.

2.3.2.4. Optik Karşılaştırma Yöntemi

Bazen, çevirmenin büyüklüğünü ve işaretini kullanarak izomerlerin konfigürasyonunu belirlemek mümkün olmaktadır. Homolog serilerde çevirme, genelde kademeli olarak değişir ve bir yöndedir. Eğer bir seri maddenin konfigürasyonu biliniyor ise, bilinmeyenlerden biri bilinenin konfigürasyonu ile tahmin edilmektedir.

2.3.2.5. x- Işınları Yöntemi

Başlangıç maddesinin konfigürasyonu ve reaksiyon mekanizması bilinmese bile x-ışınları yardımı ile doğru konfigürasyonu bulmak mümkün olmaktadır (Neidle ve diğ., 1970).

2.4. KİRAL HİDROKSİ ESTERLERİN ASİMETRİK SENTEZ YÖNTEMLERİ

2.4.1. Kiral Katalizörler Kullanarak Uygulanan Yöntemler

2.4.1.1. Prokiral Keto Esterlerin Asimetrik İndirgenmesi

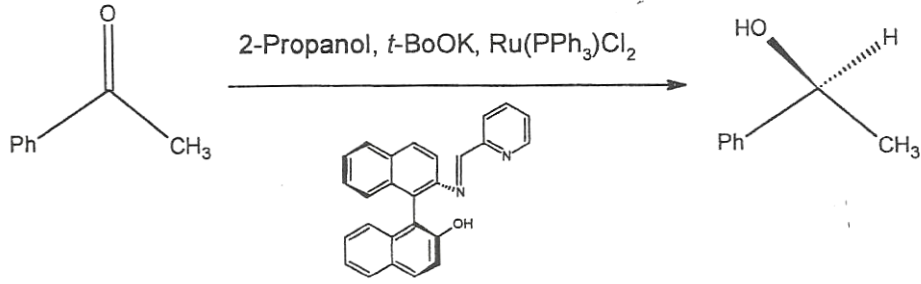
Prokiral keto esterlerin enantiyoseçimli indirgenmesiyle optikçe aktif hidroksi esterlere dönüşmesi, asimetrik sentezlerde yararlanılan çok önemli metodlardan birisidir. Bu indirgenme; besin, kimyasal tarım maddeleri ve enantiyomerik olarak saf farmasötikler için sentetik yapı taşları olan kirale ara ürünlerin üretiminde oldukça kullanışlı bir yoldur. Örneğin, enantiyomerik olarak saf α -hidroksi- γ -fenilbütanoik asit ve onun esterinden, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri gibi çeşitli biyoaktif moleküllerin asimetrik sentezinde faydalanılmıştır (Wu ve diğ., 2009).

Bu reaksiyonlar genel olarak, öncelikle bir izomer oluşturma eğiliminde olan karbonil grubunun sadece bir yüzüne hidrojenin katılmasıyla gerçekleştirilir. Enantiyomerlerden birinin seçimli indirgenmesini başarmak için, genellikle kimyacılar optikçe aktif ligandlarla klasik reaktifleri modifiye etmişlerdir. Bunun dışında da iyi bir enantiyoseçimlilik için geliştirilen çok fazla sayıda yöntem vardır.

Kiral katalizör olarak, kirale alüminyum hidrürler (Vinogradov ve diğ. 2001; Yamaguchi ve Mosher, 1973), kirale alüminyum alkoksitler (Von ve diğ., 1950; Jackman ve diğ., 1950), kirale magnezyum alkoksit (Baggett ve Simmonds, 1982), kirale alüminyumdiklorit veya kirale alkali metal oksitler (Deloux ve Srebnik, 1993) kullanılarak asimetrik indirgeme gerçekleştirilir. Prokiral keton ve keto esterlerin asimetrik indirgenmesinde modifiye kirale NaBH_4 kullanılması ile de enantiyomerik saflık derecesi yüksek kirale alkol (Hirao ve diğ., 1980; Xianming ve diğ., 1996) ve hidroksi esterler (Hasdemir ve Yusufoglu, 2004) elde edilmektedir.

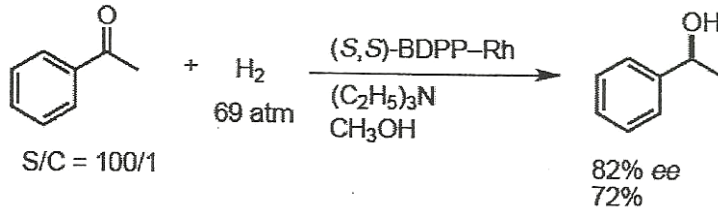
Asimetrik Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) indirgemesi (Yamashita, 1968; Onar ve diğ., 2007) ve Grignard indirgemesi yöntemleri de prokiral keton ve keto esterlerin indirgenmesinde en çok yararlanılan metodlardandır. MPV ve Grignard indirgenmelerinin mekanizmaları benzerlikler göstermesine rağmen Grignard Reaksiyonu, alkoksitin hidrojen transfer prosesinin tersine geri dönüşümsüzdür.

Kiral indirgeme aracı olarak hidrür ve alkoksit yapılarının dışında rutenyum (Wills ve diğ. 2000), rodyum (Brunner ve Kürzinger, 1988), palladyum (Ferreira ve Stoltz, 2001) ve iridyum (Zhang ve diğ. 1993) gibi metallerin kompleksleri de karbonil bileşiklerini asimetrik indirgemek için büyük bir oranda kullanılırlar. Brunner ve arkadaşları (2002) (*S*)-1-Ph-Etanol elde etmek için kiral bir ligand ile rutenyum katalizörlüğünde asetofenonun enantiyoseçimli transfer hidrojenasyonunu %96 ee ile gerçekleştirdiler. Kullanılan kiral ligand ve indirgeme reaksiyonu aşağıdadır:



(2.17)

1985’de Marko ve arkadaşları bir rutenyum (BDpp-Rh) kompleksi geliştirerek metanol ve trietilamin içinde asetofenon’u %82 ee ile indirgediler:



(2.18)

Bir dizi α -hidroksi ester, yüzey aktif maddelerin kullanımıyla α -keto esterlerinden su içindeki asimetrik transfer hidrojenasyonu (ATH) yoluyla hızlı bir şekilde hazırlanmıştır. Suda çözünebilir ve geri dönüştürülebilir bir Ru(II) kompleksi vasıtasıyla katalizlenen bu yeşil metod, DTAB ilavesi ve hidrojen kaynağı olarak HCOONa kullanımıyla yüksek enantiyoseçicilikler vermiştir (%99.7’e kadar olan ee değerleri) (Yin ve diğ., 2009).

(*E*)- α -okso- γ -arilbüt- β -enoik asitlerin, α -hidroksi- γ -arilbütanoik asitleri (%85.4 - 91.8 ee) vermek üzere doğrudan asimetric hidrojenasyonuna ait bir çalışma da, SunPhos kiral ligandını içeren bir Ru katalizör ile gerçekleştirilmiştir (Zhu ve diğ., 2010).

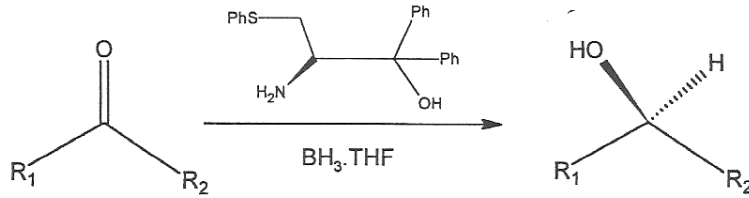
Yapılan başka bir çalışmada, (*E*)-etil α -okso- γ -arilbüt- β -enoat'ın katalizör olarak $[\text{NH}_2\text{Me}_2]^+[\{\text{RuCl}[(S)\text{-SunPhos}]_2(\mu\text{-Cl}_3)\}]$ kullanımı ile gerçekleştirilen hidrojenasyonu, %94-96 ee ile etil α -hidroksi- γ -aril bütirat'ı %94-96 ee ile vermiştir. Araştırmalar bu tepkimenin reaksiyon sıcaklığına duyarlı C=O ve C=C bağlarının sıralı hidrojenasyonu yoluyla gerçekleştirildiğini kanıtlamıştır (Meng ve diğ., 2008).

Birkaç α -keto ester, α -keto amid ve izatin türevinin bir grup tipik nötral homojen rodyum-amidofosfin-fosfinit katalizörü ile enantioseçimli hidrojenasyonu araştırılmıştır. Trifloroasetato-Rh-AMPP katalitik öncüleri hızı arttırmıştır. Alifatik α -hidroksi esterlerin etkili sentezi, çoğu aromatik α -hidroksi esterin (%8-81 ee) aksine yüksek enantioseçiciliklerle gerçekleştirilmiştir (%66-95 ee) (Carpentier ve Mortreux, 1997).

β -keto esterlerin tek dişli ligandlar ile enantioseçimli hidrojenasyonu ile ilgili bir çalışma sonucu, biyolojik olarak aktif bileşikler ve doğal ürünlerin sentezi için yararlı yapıtaşları olan kiral β -hidroksi esterler elde edilmiştir (Junge ve diğ., 2004).

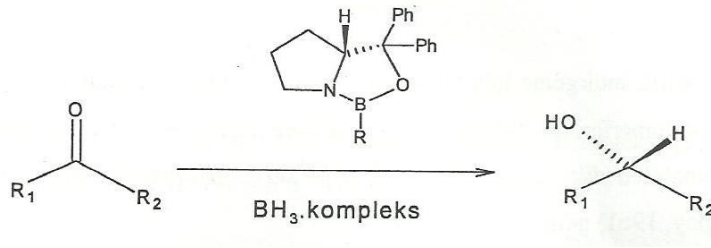
Kiral boronlar ve borhidrürler kullanarak da asimetric indirgeme yapılabilir. Boron reaktifleri asimetric indirgemenin büyük çoğunluğunu oluştururlar. Boran (BH_3) ve bor hidrür (BH_4^-) içeren bileşikler boronu temel alan indirgemenin iki anasınıfını oluştururlar. NaBH_4 (Schenker, 1966) ve $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ gibi bor bileşikleri çeşitli ligandlarla modifiye edilerek asimetric indirgenmelerde büyük oranlarda kullanılmışlardır. Optikçe aktif ürünlerin kiral boran ve bor hidrür reaktifleri yoluyla elde edilebileceğinin gösterilmesiyle birlikte birçok çalışma en iyi kiral ön bileşimini bulma konusunda odaklanmıştır. İlk denemeler 1981'de yapılmıştır (Hirao ve diğ., 1981 ve 1985). Bu çalışmada kiral amino alkol ve $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ karışımından yararlanarak %10-70 arasında enantioseçimlilik (ee) elde edilmiş, bundan sonra Brown ve arkadaşları da asimetric indirgenmeler için kiral boran reaktifleri kullanmışlardır (1994).

Boran reaktiflerinden faydalanılarak yapılan çalışmalar, önemlerinden ve avantajlarından dolayı daha sonra da giderek artan bir şekilde devam etmiştir. Örneğin; Li ve arkadaşları 1997’de bir boran katalizörü hazırlayarak ketonları indirgemişlerdir.



(2.19)

Asimetrik keton indirgenmesinin bir diğer önemli metodu bir aminoalkol ve diboranın reaksiyonuyla elde edilen bazı reaktiflerdir. En etkili kiral aminoalkol (*S*)-Prolin’den (Corey ve Bakshi, 1990) elde edilen ve bu tez çalışmasında da kullanılan yöntemlerden biri olan *oksazaborolidinler*’dir. Ketonların bu reaksiyonu genellikle iyi bir enantiyoseçimlilikle olur ve kiral reaktifle birlikte katalizör de kullanılır. Bunların genel reaksiyonu şöyle yazılabilir:



(2.20)

Ayrıca diğer bir çalışmada, β -keto alkanolik esterler, (*R*)-Me-CBS kiral katalizörü varlığında asimetrik indirgenerek optikçe aktif β -OH esterler elde edilmiştir. (Hasdemir ve diğ., 2012)

2.4.2. Biyokimyasal Katalizörler Kullanarak Uygulanan Yöntemler

Kimyasal yöntemlerin yanı sıra hidroksi esterlerin enantiyoseçimli sentezi için biyokimyasal metodlardan da büyük oranda yararlanır. Bunun için reaksiyonu gerçekleştirecek biyokatalizörlere ihtiyaç vardır. Biyokatalizörler, enzimler olabildiği gibi bazı canlı mikroorganizmalar ve mayalar da olabilirler. Bu katalizörler kimyasal katalizörlerle karşılaştırıldığında birçok avantaja sahiptirler. Özellikle yeşil kimya açısından bu özellikleri önemlidir. Kimyasal yöntemlere göre avantajlarını sıralamak gerekirse;

Seçimlilik: Çok yüksek oranlarda enantiyo-, reziyo- ve kemoseçimlilik gösterebilirler.

Reaksiyon Güvenliği: Biyokatalizörlerle indirgemeler genellikle güvenlidirler. Reaksiyon koşulları ılımlı, çözücü ise çoğunlukla sudur ve asla tehlikeli reaktifler gerektirmez.

Doğal Katalizörler: Biyokatalizörler; mikroorganizmalar, bitkiler, hayvanlar veya onlardan izole edilmiş enzimlerdir ve bunlar, kullanımından sonra çevre kirliliğine sebep olmaz kolaylıkla doğada yok olabilirler.

Katalizör Hazırlanması: İzole edilmiş enzim ve bütün hücre gibi sentez için kullanılan biyokatalizörlerin bazıları, kimyasal katalizörler gibi ticari olarak elde edilebilir ve kullanıma hazırdırlar. Ticari olarak elde edilebilen biyokatalizörler, ekmek mayası ve ondan elde edilen alkol dehidrojenaz enzimleridir.

Bu nedenlerden dolayı, biyokatalitik indirgemeler hem akademik hem de endüstriyel topluluklarda dikkat çekmektedir ve izole edilmiş alkol dehidrojenazlar ile ilgili birçok örnek tanımlanmıştır (Yang ve diğ., 2007).

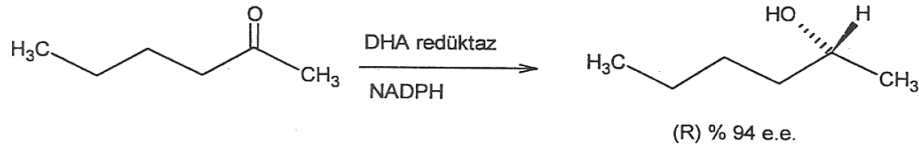
Üç tip biyokatalizör kullanılabilir;

1. Mayalardan izole alkoldehidrojenazlar: *Pseudomonas sp.* vb. (Bradshaw ve diğ., 1992)
2. Mikroplar: *G. Candidum, cyanobacteria* vb. (Nakamura ve diğ., 1988)
3. Hayvan ve bitkilerden elde edilen kültür hücreleri: *Horse liver alcohol dehydrogenase* vb. (Lam ve diğ., 1988)

2.4.2.1. Karbonil Gruplarının Biyokatalizörlerle İndirgenmesi

Karbonil gruplarının indirgenmesinde katalizör olarak kullanılan enzimler; dehidrojenazlar ve redüktazlardır. Bu enzimlerin doğal substratları etanol, laktat, gliserol gibi alkoller ve eşdeğeri olan karbonil bileşikleridir. Bununla beraber doğal olmayan ketonlar da enantiyoseçimli olarak indirgenebilirler (Sih ve Chen, 1984).

Katalitik aktivitelerini göstermek için enzimler NADH ve NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid) gibi kofaktörlerinden en azından bir ekivalentini eklemek gerekir. Örneğin; dihidroksiaseton redüktaz enzimi NADPH'a bağlıdır ve asiklik ketonların büyük bir çoğunluğunu indirger. 2-alkanonlar için hidrür göçü, yüksek bir enantiyoseçimlikle (*R*) ürününü vermek için büyük bir oranda gerçekleşir. Fakat bu enzimle sadece bütan-2-on, rasemik bütan-2-ol'e indirgenir. Çünkü metil ve etil, enzim tarafından farklılandırılmaz.



(2.21)

Yapılan bir çalışmada, hipertermofilik alkol dehidrojenaz vasıtasıyla asimetric keton indirgenmesi gerçekleştirilmiştir. Alkol dehidrojenaz (PFADH) ile katalizlenen çeşitli ketonların indirgenmesi için enantiyoseçicilik, glukoz dehidrojenaz ve glukoz içeren geri dönüşüm sistemi ile meydana getirilen NADH'ın kofaktör olarak kullanılmasıyla ölçülmüştür. PFADH vasıtasıyla katalizlenen indirgemelerde çeşitli aril keton, α -keto ester ve β -keto ester bileşikleri kullanılmıştır. Çeşitli bileşiklerin ve organik çözücülerin kullanımıyla, farklı rölatif aktiviteler ve %99 ve ona yakın %ee değerleri gözlenmiştir. Elde edilen ürünlerden, α -hidroksi- α -fenil asetik asit etil ester %99 (*R*) ee ile ve β -hidroksi- β -fenil propiyonik asit etil ester de %99 (*S*) ee ile tayin edilmiştir (Zhu ve diğ., 2010).

Keto esterlerin enantiyoseçimli indirgenmeleri için yeşil kimya metodları alanında, suyun içindeki *Saccharomyces cerevisiae*- ile gerçekleştirilen reaksiyonları araştırılmıştır. *S. cerevisiae* ile gerçekleştirilen bir enantiyoseçimli keto ester indirgenme reaksiyon çalışmasında, etil fenil glioksalat'ın indirgenmesi sonucu elde edilen α -hidroksi- α -fenil asetik asit etil ester'in % ee değeri, % >99 (*R*) ve etil benzoil asetat'ın indirgenmesi sonucu elde edilen % 83 (*S*) şeklinde belirlenmiştir (Zeror ve diğ., 2010).

Bir başka çalışmada, etil α -okso- γ -fenil bütirat'ın enantiyoseçimli indirgenmesi *Saccharomyces cerevisiae* (ekmek mayası) dehidrojenaz vasıtasıyla gerçekleştirilmiş ve yüksek enantiyoseçicilikler elde edilmiştir (Kaluzna ve diğ., 2002).

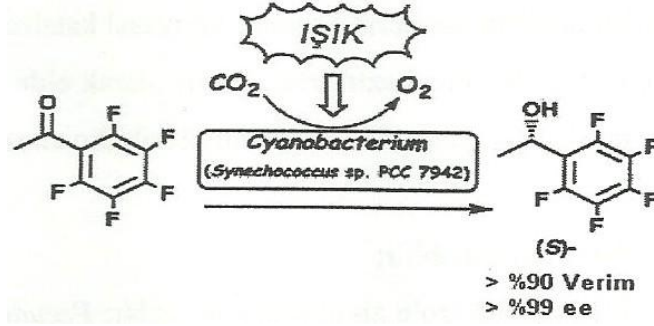
Saccharomyces cerevisiae 'den alınan kısa zincirli bir alkol dehidrojenazın (YMR226c) ise; aril-süstitüeli asetofenonlar, α -kloroasetofenonlar, alifatik ketonlar ve α - ve β -keto esterlerin enantiyoseçimli indirgenmelerini etkili bir şekilde katalizlediği bulunmuştur. β -keto esterlerin indirgenmelerinin enantiyoseçiciliği orta derecede iken, asetofenon türevleri, aromatik α -keto esterler, bazı süstitüeli α -kloroasetofenonlar ve alifatik ketonlar ilgili kiral alkollere mükemmel enantiyoseçicilikle indirgenmiştir (Yang ve diğ., 2007).

α - ve β -keto esterlerin ilgili hidroksi esterlerine *Marine micro algae* ile dönüşümünün de mümkün olduğu bulunmuştur. Etil α -metil- β -oksobütanoat, *Nannochloropsis sp.* vasıtasıyla *anti*-hidroksi esterine yüksek enantiyoseçicilikle ($\text{anti} > \%99$, $\text{sin} \%98$) indirgenmiştir. Bu maddenin stereokontrollü indirgenmesi *Nannochloropsis sp.* veya *Chaetoceros gracilis* vasıtasıyla, ilave olarak L -laktik asit varlığında gerçekleştirilmiştir (Ishihara ve diğ., 2001).

Yapılan başka bir çalışmada, bir diketoredüktaz *Acinetobacter baylyi* ATCC 33305'den klonlanmıştır ve bu özgün enzim heterojen olarak *Escherichia coli* ile birleştirilmiştir. İncelenen keton substratları arasında bu rekombinant diketoredüktazın (rDKR) etil α -okso- γ -fenil bütirat'ı, etil-(*S*)- α -hidroksi- γ -fenil bütirat'a yüksek dönüşüm oranı ve mükemmel bir enantiyoseçicilik ile etkili biçimde dönüştürebildiği bulunmuştur (Wu ve diğ., 2009).

Fosfat tamponu/organik çözücü içinde, beyaz şalgamın farklılaştırılmamış hücreleri vasıtasıyla β -okso- β -fenil propiyonik asit etil ester'in asimetric indirgenmesi sağlanmış ve etil (*S*)- β -hidroksi- β -fenil propiyonat elde edilmiştir. Fosfat tamponu (0.2 mol/L, pH 7.0)/dodekan, indirgeme için en uygun ortam olarak belirlenmiştir (%99.2 ee) (Ou ve diğ., 2011).

Mikrobiyal keton indirgemelerine bir örnek olarak *Cyanobacterium* katalizli bir çalışma verilebilir. Burada aril metil ketonlar, eşdeğeri olan (*S*)-alkollere ışık yardımıyla enantiyoseçimli olarak indirgenirler (Nakamura ve diğ., 2000).



(2.22)

Biyokatalizörlerle yapılan çalışmalara, süstitüeli α - ve β -ketoesterlerin *Bacillus pumilus* Phe-C3'ün hücrelerinin kullanılmasıyla gerçekleştirilen enantiyoseçimli indirgenmesi de örnek verilebilir. Bu çalışmada, substrat konsantrasyonunun mikroorganizmanın katalitik etkinliği üzerindeki etkileri araştırılmıştır. İndirgemeler sonu elde edilen etil (*R*)- α -hidroksibenzen asetat, %96.6 ee ve %85.4 verim ile; etil (*R*)- α -hidroksi- γ -fenilbütirat, %97.1 ee ve %91.0 verim ile; etil (*S*)- β -hidroksi- β -fenil propiyonat, % 95.7 ee ve % 88.4 verim ile elde edilmiştir (He ve diğ., 2008).

2.4.2.2. Esterlerin Enantiyoseçimli Hidrolizi

Esterlerin enantiyoseçimli hidrolizi genellikle enzimler ile gerçekleştirilir. Enzimler, hidroliz reaksiyonlarıyla optikçe aktif bileşiklerin hazırlanmasında çok etkilidirler ve seçimli katalizörler olarak son zamanlarda büyük önem kazanmışlardır (Bommanius ve Riebel, 2004). Enzimlerin popülaritesini artıran en önemli etkenler, çevreyle dost olmaları ve seçimli reaksiyon vermeleridir. İlmli şartlar altında reaksiyon gerçekleştirdiklerinden dolayı enzimatik reaksiyonlarda izomerizasyon, rasemizasyon, epimerizasyon ve çevrilme gibi yan reaksiyonlar, enzimatik olmayanlara göre çok daha az gerçekleşmektedir.

Karboksilik esterlerin enzimatik enantiyoseçimli hidrolizi, optikçe aktif alkollerin elde edilmesinde son zamanlarda geliştirilmiş en iyi tekniklerden biridir. Hidrolaz enzimleri

de bu nedenle asimetric sentez için kullanılan enzimlerin önemli bir sınıfını oluştururlar (Bornscheuer ve Kazlauskas, 1999).

Son zamanlarda, kiral ara ürünlerin sentezinde biyokatalitik yaklaşımlar vasıtasıyla önemli bir atılım yapılmıştır. Geniş çapta kullanılan metodlardan biri rasemik alkollerin kinetik rezolüsyonudur. *Pseudomonas cepacia*'dan bir lipaz %33 verimle (*S*)-alkol vermek üzere rasemik etil α -hidroksi- γ -fenil bütirat'ın enantiyoseçimli olarak hidrolizi için kullanılmıştır. (Wu ve diğ., 2009)

3.MALZEME VE YÖNTEM

3.1.KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER

Ürünlerin elde edilmesi ve kristallendirilme işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılması “BÜCHI Rotavapor R-200” marka döner buharlaştırıcıda yapıldı.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) “Merck, 5549” ve “Merck, 5554” silikajel tabakalar kullanıldı.

Rasem ve kiral hidroksi esterler kolon kromatografisinde “Merck 7734” ve “Merck 9385” silicajel dolgu maddeleri kullanılarak saflaştırıldı. Yürütücü faz olarak Hekzan/Etilasetat (7/3) karışımı kullanıldı.

Rasem ve kiral hidroksi esterlerin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları, Mattson 1000 Series FT-IR spektrofotometresinde alındı.

Sentezlenen kiral hidroksi esterlerin optikçe aktifliklerinin ölçümünde “Optical Activity AA-55” model polarimetre kullanıldı.

Kiral HPLC analizleri “SHIMADZU” marka HPLC’de, “Chiralcel OD, Chiralcel OD-H” kiral kolon, “JASCO CHROMPASS” marka HPLC de “ Chiralcel OJ-H” kiral kolon kullanılarak yapıldı.

Nükleer magnetik rezonans ($^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$) spektrumları, maddelerin çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak kloroform-D (CDCl_3) de H-NMR için “Varian 500 MHz Gemini” ve $^{13}\text{C-NMR}$ için “Varian 125 MHz Gemini” spektrofotometresinde alındı.

GC-MS spektrumları, “SHIMADZU” markalı cihazda EI yöntemi ile yapıldı.

Sentezlenen rasem ve kiral hidroksi esterlerin FT-IR spektrumları, çevirme açıları, kiral HPLC ve GC-MS ölçümleri İ.Ü. Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı'nda, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları İ.Ü. İleri Analizler Laboratuvarı'nda yapıldı.

3.2. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER

Tablo. 3.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Madde Adı	Firma Adı	Katalog No
Etil 2-okso-4-fenil bütirat	Aldrich	375322
Etil fenil glioksalat	Merck	818544
3-Benzoilpropiyonik asit	Merck	810442
Etil benzoil asetat	Merck	801808
5-Okso-5-fenil valerik asit	Aldrich	B12687
Boran dimetil sülfat kompleksi	Fluka	15587
<i>R</i> -(+)-2-Metil-CBS-oksazaborolidin (1M çözelti, toluen içinde)	Aldrich	457698
Metanol	Merck	106007
Tetrahidrofuran	Merck	108114
2-Propanol (HPLC için)	Merck	101040
<i>n</i> -Hekzan (HPLC için)	Merck	104391
<i>n</i> -Hekzan	Merck	104368
Sodyum karbonat (Na ₂ CO ₃)	Merck	106398
Sodyum sülfat (Na ₂ SO ₄)	Merck	106649
Silika Jel 60 (0.040-0.063 mm)	Merck	109385
Silika Jel 60 (0.063-0.200 mm)	Merck	107734
TLC Silika Jel 60 F ₂₅₄ (5x7.5)	Merck	105549
Petrol eter	Merck	1775
Dietil eter	Carlo Erba	447522

3.3. γ - ve δ - KETO ASİTLERİN KETO ESTERLERE DÖNÜŞTÜRÜLME PROSEDÜRÜ

1g keto asit

60 mL esterleşme reaktifi (1 hacim benzen+ 3 hacim mutlak metanol+ 2 ml der.H₂SO₄)

Geri soğutucu takılı balonda keto asit ve esterleşme reaktifi 2,5 saat kaynatılır. Daha sonra karışım ayırma hunisine alınır. 100 mL destile su ilave edilerek eter ile ekstrakte edilir. Eterli faz asidik reaksiyon göstermeyene kadar su ile 3-4 kez yıkanır, Na₂SO₄ ile kurutulur, çözücü uzaklaştırılır.

Bu yöntemle göre, γ -hidroksi- γ -fenil metil bütanoat ve δ -hidroksi- δ -fenil metil valerat saf ürün üzerinden %100 verimle elde edilmişlerdir.

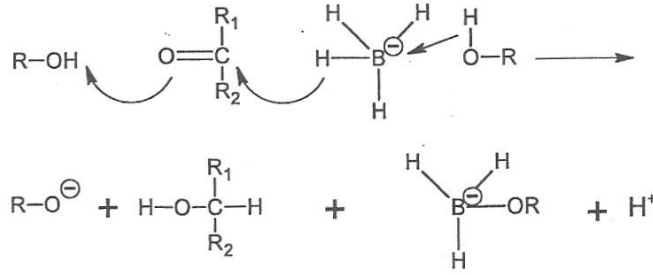
3.4. HİDROKSİ ESTERLERİN RASEMİK SENTEZİ

3.4.1. Keto Esterlerin NaBH₄ ile Rasemik İndirgenmesi ve Mekanizması

Keto esterlerin borhidrürlerle indirgenmesi, rasemik indirgemelerde çok kullanılan bir yöntemdir. Sodyum borhidrür (NaBH₄)'ün diğer hidrürlere göre üstünlüğü daha ılıman bir indirgeme aracı oluşu, mutlak etanol içinde tutulabilmesi ve alkali çözücülerde kararlı olmasıdır, yani suyla bozunması %25 molar miktarda alkali ilavesiyle azaltılabilir. Çalışma koşulları daha basit ve kolay olduğundan hidroksilli çözücülerde NaBH₄ karbonil bileşiklerinin indirgenmesi için daha çok kullanılır.

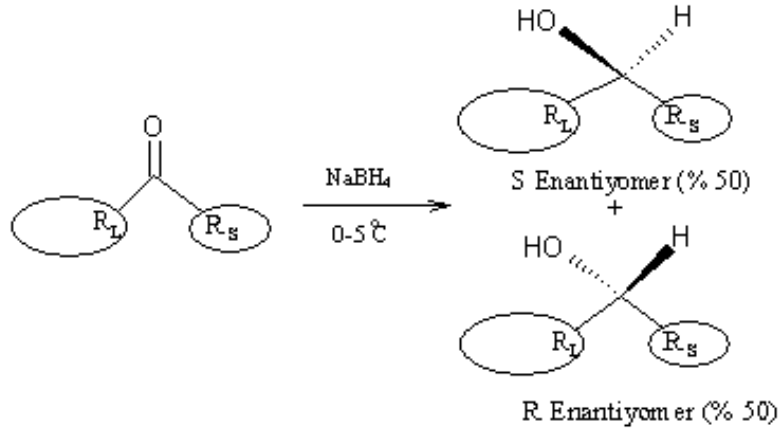
Burada sodyum iyonunun geçiş durumuna katılması gözlenmez. Fakat kinetik deliller göstermiştir ki çözücüden gelen bir – OR grubu borana katılır ve bağlanmış olarak kalır. Bu reaksiyonda çözücü olarak özellikle metil alkol tercih edilir. Ayrıca açığa çıkan hidrojenin etkin olabilmesi için soğukta çalışılır.

Bu reaksiyonun mekanizması şöyle gösterilebilir (Chaikin ve Brown, 1949):



(3.1)

Bu reaksiyon hem alttan hem de üstten gerçekleşeceği için hidroksi esterin her iki enantiyomeri de eşit oranlarda oluşur. Aşağıda gösterilen reaksiyonda karbonile bağlı substituentlerin büyük olanı R_L ile, küçük olanı ise R_S ile gösterildi. Bu tez çalışmasında R_L olarak fenil, etil fenil gibi aromatik halkalar, R_S olarak ise $(\text{CH}_2)_n\text{-COOR}$ ($R=\text{Et,Me}$) kullanıldı.



(3.2)

3.4.2. Keto Esterlerin NaBH_4 ile Rasemik İndirgenme Prosedürü (Gaylord, 1956; Schenker, 1966)

0.005 mol keto ester

0.005 mol NaBH_4

25 ml tetrahidrofuran

25 ml metil alkol

Reaksiyonda 250 ml'lik iki boyunlu bir balon kullanılır. Boyunlardan birine geri soğutucu takılır, diğer boyun ilavelerde kullanılmak üzere şilifli bir kapakla kapatılır. Karıştırmak için magnetik karıştırıcıdan yararlanılır.

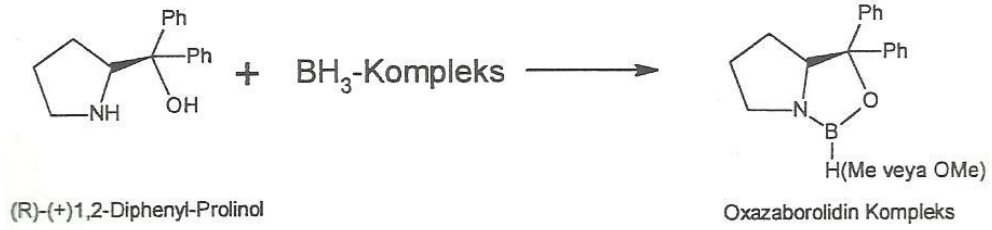
Geri soğutucu takılı balonda keto ester, tetrahidrofuran ve metil alkol karışımında çözülür. Karışım tuz-buz banyosunda -10 °C veya -5 °C'ye soğutulur. NaBH₄, ortama balonun yan kolundan katı olarak 20-25 dakika içinde katılır. Bu arada karışım iyice karıştırılır. Balona katılan NaBH₄ yavaş yavaş çözünür, yavaş fakat sürekli hidrojen çıkışı olur. Hidrojen çıkışını yavaşlatmak, böylelikle hidrojen kaybını önlemek için soğukta çalışılır. 1,5-2 saat sonra hidrojen çıkışı oldukça yavaşlar. Karışım %10 HCl çözeltisi ile asitlendirilir. Tetrahidrofuran ve metil alkolün büyük bir kısmı düşük basınçta destilasyon ile ortamdan uzaklaştırılır. Balonun içindekiler ayırma hunisine aktarılır, eter ile ekstrakte edilir. Eterli faz, %10'luk Na₂CO₃ ve su ile yıkanır. Na₂SO₄ üzerinden kurutulur, eter uçurulur.

Bu yöntemle göre elde edilen bütün rasem hidroksi esterler kromatografik yöntemle saflaştırıldı (Yürütücü faz; Hekzan/Etil asetat (7/3)) ve saf ürün üzerinden ortalama % 95-100 verim elde edildi.

3.5. KULLANILAN ASİMETRİK SENTEZ YÖNTEMİ

3.5.1. (R)-(+)-2-Metil-CBS-oksazaborolidin ile Asimetrik İndirgeme ve Mekanizması

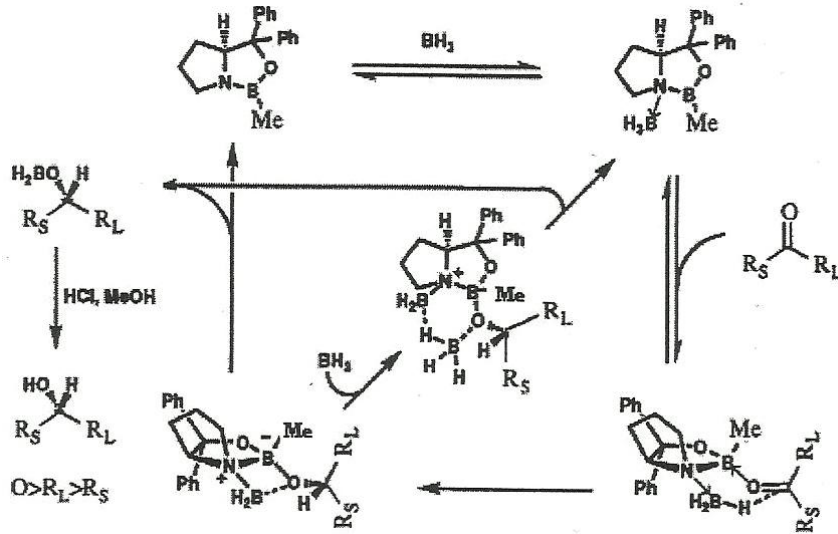
Yapılan literatür çalışmalarında en etkili kiral boran reaktifleri, Corey ve arkadaşları tarafından 1990'da geliştirilen *oksazaborolidinler* olarak belirlenmiştir (Corey ve Bakshi, 1990). Bu katalizörler, Corey-Bakshi-Shibata isimlerinin baş harflerinden gelen CBS ile adlandırılırlar. Oksazaboralidin (CBS belirteç) katalizörleri, asimetrik indirgeme metodlarından kiral alkol elde etmek için kullanılan en önemli yöntemdir ve asimetrik indirgemedede çok iyi sonuçlar verdiği kanıtlanmıştır. Oksazaboralidin katalizörünü elde etmek için bir kiral amino alkol ve bir boran kompleksi kullanılır. Bir çok amino alkol kullanılmıştır ancak en iyi sonuç veren amino alkol (R)-(+)-1,2-difenil prolinol'dür.



(3.3)

Oksazaborolidin kompleksi oluşturmak için BH_3 'ün THF veya dimetil sülfid ile oluşturduğu komplekslerinden faydalandığı gibi, borana bağlı H yerine metil bağlamak için trimetil boraksin (BOCH_3)₃ veya metoksi bağlamak için ise trimetil borat ($\text{B}(\text{OCH}_3)$)₃ kullanılmalıdır.

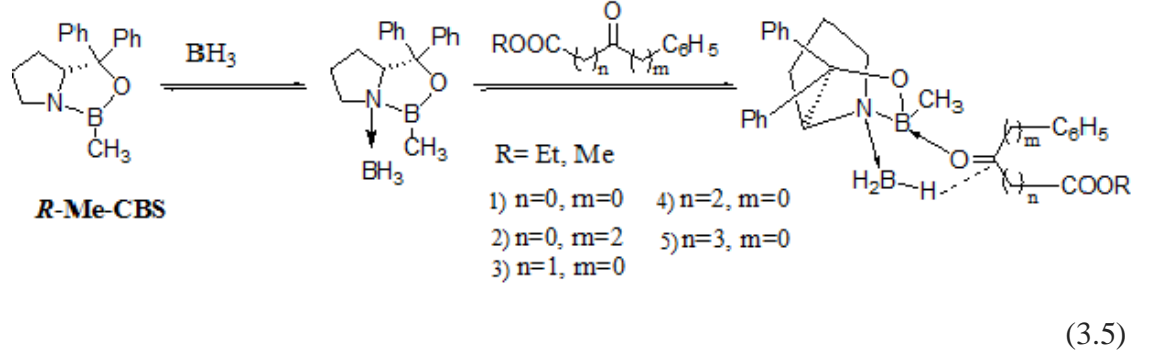
Elde edilen bu oksazaborolidin kompleksi ile ketonların asimetrik indirgeme reaksiyonunun mekanizması Corey tarafından aşağıdaki gibi belirlenmiştir (Corey ve Helal, 1998):



(3.4)

Yapılan bir çalışmada, prokiral β -keto alkanolik esterler de (*R*)-(+)-2-Metil-CBS-oksazaborolidin kompleksi kullanılarak asimetrik olarak indirgenmişlerdir (Hasdemir ve diğ., 2012).

Bu tez çalışmasında, başlangıç maddesi olarak seçilen aromatik α -, β -, γ - ve δ - prokiral keto esterler, hazır alınan (*R*)-(+)-2-Metil-CBS-oksazaborolidin katalizörü ile asimetrik olarak indirgenerek enantiyomerce zengin hidroksi esterler hazırlanmıştır. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir:



3.5.2. (*R*)-Me-CBS Reaktifi ile Asimetrik Boran İndirgeme Prosedürü

0.1 mmol (0.1 ml), 1M (*R*)-(+)-2-Metil-CBS-oksazaborolidin'in Toluendeki Çözeltisi

1.5 mmol (0.75 ml), 2M $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ 'in THF'deki Çözeltisi

1 mmol Keto Ester

5 ml THF

1M CBS katalizörü içinde azot geçen düzenekteki üç boyunlu balonun içine yerleştirilir. Balona damlatma hunisi ve ağzına septum takılmış olmalıdır. Sonra 2M BH_3 -dimetilsülfür'den 1.5 mmol alınarak enjektörle ve azot atmosferinde balona ilave edilir. Balondaki karışım 10 dakika karıştırılarak buz ile soğutulur. Sonra 1 mmol keto ester kuru 5 ml THF'de çözünerek enjektörle damlatma hunisine enjekte edilir ve 30 dakika içinde tamamı damlatılır. Damlatma bittikten sonra 0-5 °C'de keto ester TLC'de kaybolana kadar karıştırılır.

Karışım 2M HCl ile nötralleştirilir ve eter ile ekstrakte edilir. Organik faz 2N HCl ve tuz ile yıkanıp, Na_2SO_4 üzerinden kurutulur, eter uçurulur (Xu ve diğ., 2003).

Reaksiyon sonunda, indirgenmeyen keto ester, kiral hidroksi ester kalır. Her bir denemede elde edilen kiral hidroksi esterler, (Yürütücü faz: Hekzan/Etilasetat (7/3)) kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

4.BULGULAR

4.1. RASEM HİDROKSİ ESTERLERİN SENTEZ SONUÇLARI

Tablo 4.1. Rasem Hidroksi Esterlerin Sentez Sonuçları

No	Rasem Hidroksi Esterler	% Verim	n_D^{25}
1	α -Hidroksi- α -Fenil Etil Asetat	100	1.5120
2	α -Hidroksi- γ -Fenil Etil Bütanoat	100	1.5092
3	β -Hidroksi- β -Fenil Etil Propiyonat	95	1.5070
4	γ -Hidroksi- γ -Fenil Metil Bütanoat	100	1.5340
5	δ -Hidroksi- δ -Fenil Metil Valerat	95	1.5139

4.2. KİRAL HİDROKSİ ESTERLERİN SENTEZ SONUÇLARI

Tablo 4.2. Kiral Hidroksi Esterlerin Sentez Sonuçları

No	Kiral Hidroksi Esterler	% Verim	$[\alpha]_D^{25}$ (c=1.0, CHCl_3 'da)	% ee	Konf.
1	α -Hidroksi- α -Fenil Etil Asetat	68	-65.45	53	R
2	α -Hidroksi- γ -Fenil Etil Bütanoat	70	+9.45	55	S
3	β -Hidroksi- β -Fenil Etil Propiyonat	75	-46.42	94	S
4	γ -Hidroksi- γ -Fenil Metil Bütanoat	86	-38.39	-	-
5	δ -Hidroksi- δ -Fenil Metil Valerat	75	-31.55	95	S

4.3. RASEM VE KİRAL HİDROKSİ ESTERLERİN ÖZELLİKLERİ VE SPEKTROSKOPİK VERİLERİ

4.3.1. α -Hidroksi- α -Fenil Etil Asetat (1)'in Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

4.3.1.1. Özellikleri

Molekül Formülü: $C_{10}H_{12}O_3$

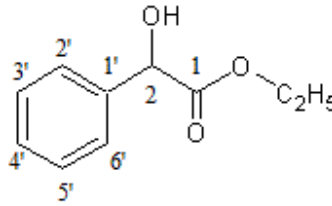
Molekül Ağırlığı: 180 g/mol

Çevirme Açısı (Konfigürasyon): $[\alpha]_D^{25}$: -65.45 (c 1.0, $CHCl_3$) (*R*)

Lit.: $[\alpha]_D^{25}$: -99.3 (c 1.0, $CHCl_3$) % 96.6 ee (*R*) (He ve diğ., 2008)

Kırılma İndisi (n_D^{25}): 1.5120

4.3.1.2. Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 4.1. α -Hidroksi- α -Fenil Etil Asetat

FTIR (Neat) : 3460 (alkol, OH gerilimi), 3030 (aromatik halka, =CH gerilimi), 2984 ve 2938 (alifatik, C-H gerilimleri), 1738 (karbonil, C=O gerilimi), 1614 ve 1461 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1261 ve 1100 (ester, C-O-C gerilimi), 738 ve 692 (aromatik halka, düzlem dışı =CH gerilimleri) cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1.13(t, 3H, J= 5 Hz), 3.32 (br s, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 7.35-7.21 (m, 5H)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) : 172.6, 137.4, 127.5, 127.4, 125.5, 72.0, 61.2, 13.0

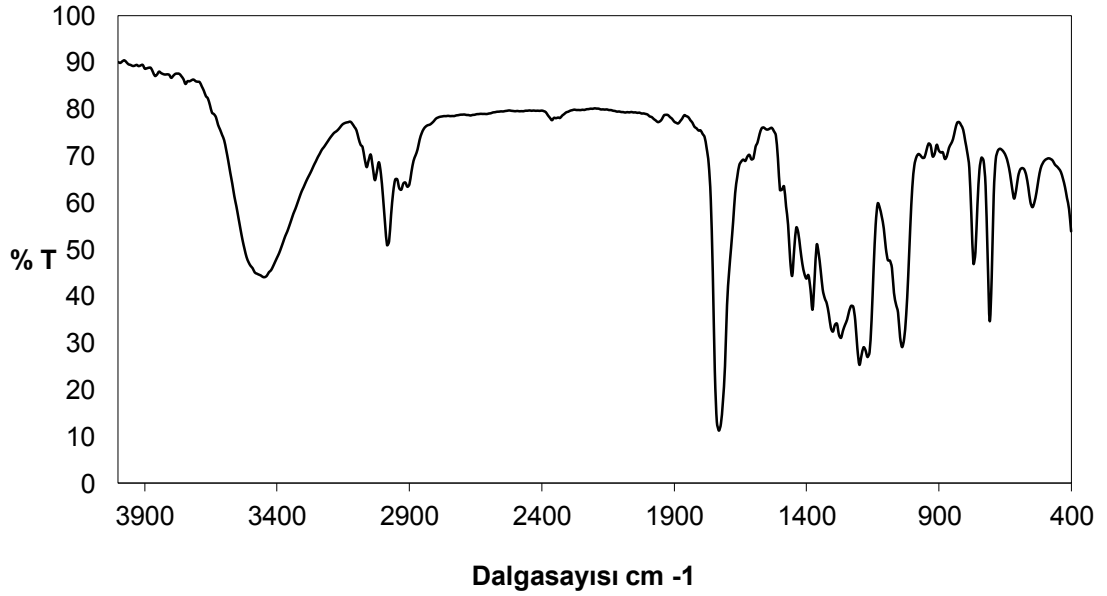
MS (EI) m/z : 51, 77, 79, 89, 107 (%100), 180(M)

Kiral HPLC: Chiralcel OD kolon, n-hekzan-isopropanol (95/5), 11bar,

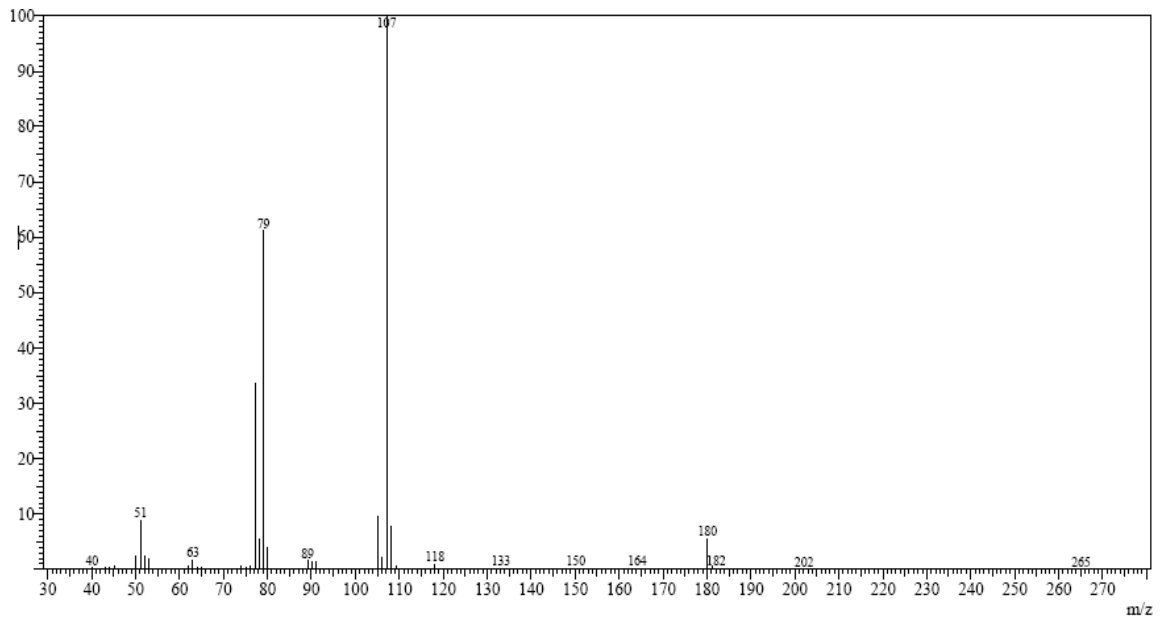
akış: 1 ml /dakika, 25°C, 230 nm

Rasem için $t_1 = 8.53$ dk (*S*), $t_2 = 15.13$ dk (*R*)

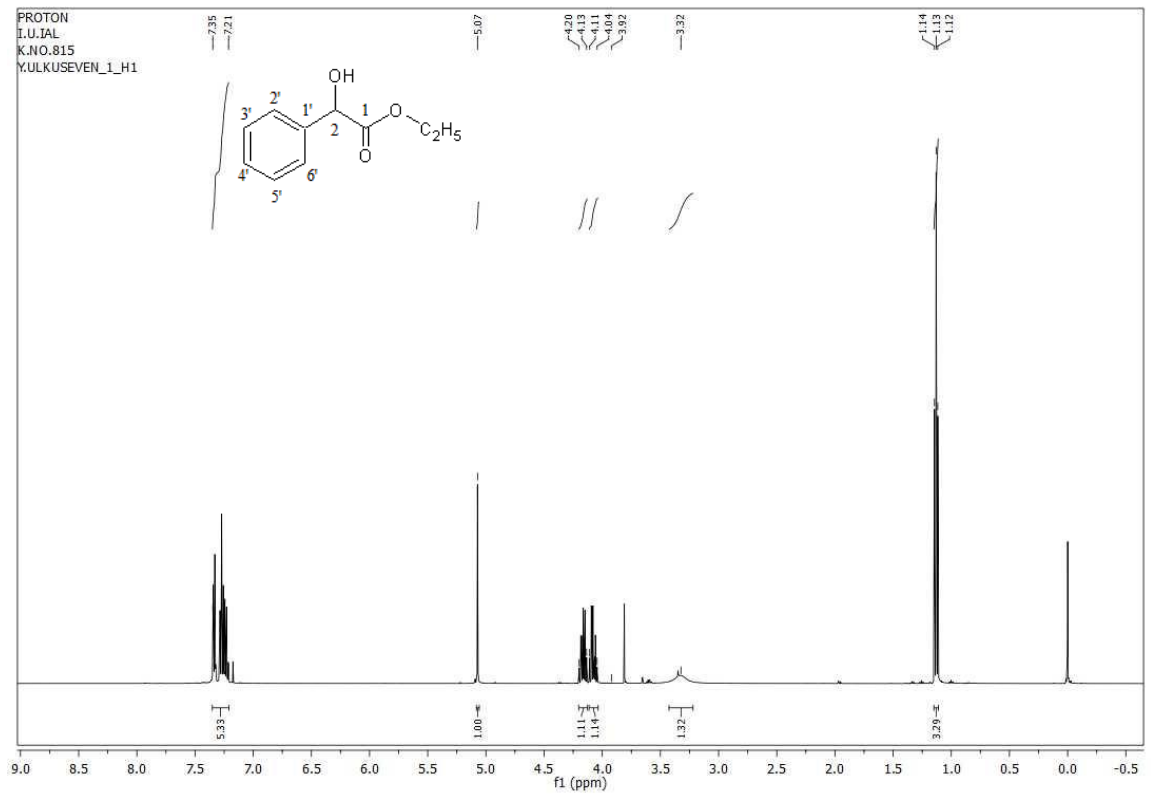
Kiral için $t_1 = 8.70$ dk (*S*), $t_2 = 15.16$ dk (*R*)



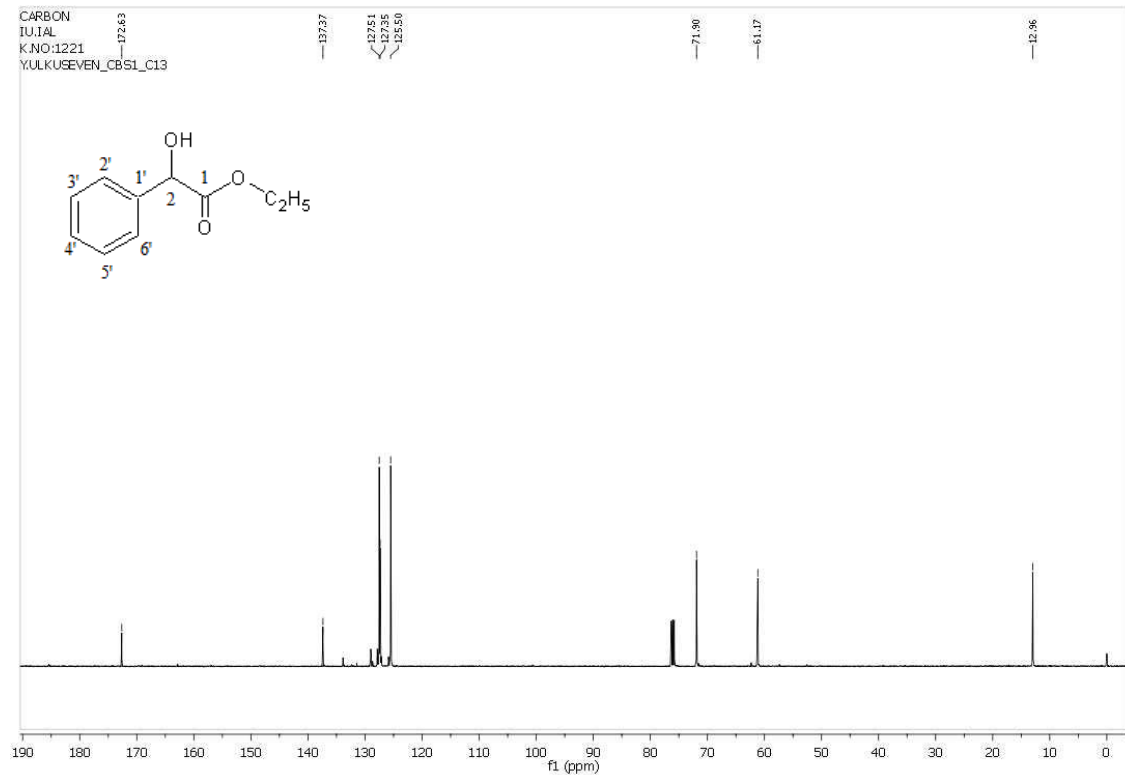
Şekil 4.2. α -Hidroksi- α -Fenil Etil Asetat'ın IR spektrumu (Neat)



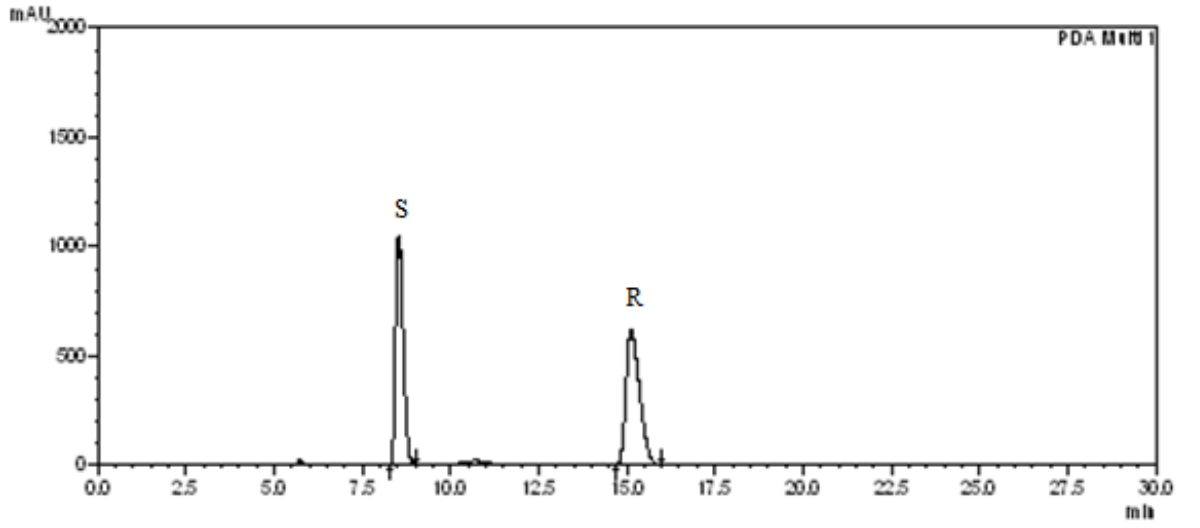
Şekil 4.3. α -Hidroksi- α -Fenil Etil Asetat'ın MS spektrumu



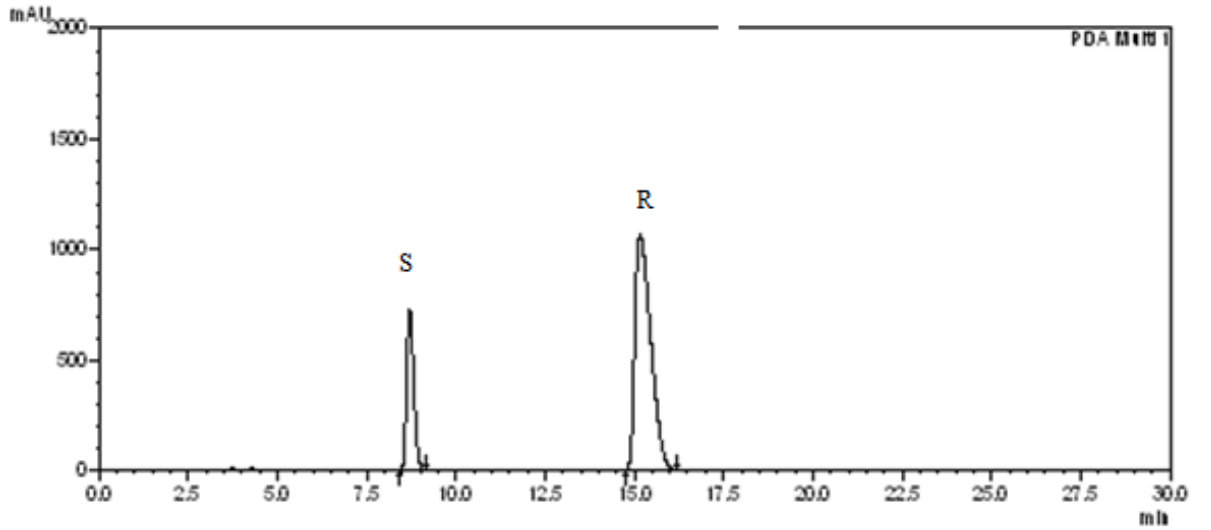
Şekil 4.4. α -Hidroksi- α -Fenil Etil Asetat'ın ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.5. α -Hidroksi- α -Fenil Etil Asetat'ın ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 4.6. Rasem α -Hidroksi- α -Fenil Etil Asetat'ın HPLC spektrumu



Şekil 4.7. Kiral α -Hidroksi- α -Fenil Etil Asetat'ın HPLC spektrumu

4.3.2. α -Hidroksi- γ -Fenil Etil Bütanoat (2)'ın Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

4.3.2.1. Özellikleri

Molekül Formülü: $C_{12}H_{16}O_3$

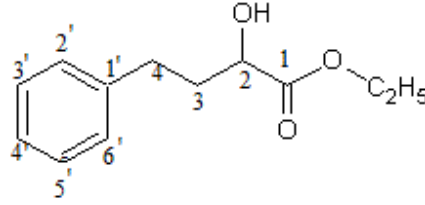
Molekül Ağırlığı: 208 g/mol

Çevirme Açısı (Konfigürasyon): $[\alpha]_D^{25} : + 9.45$ (c 1.0, $CHCl_3$) (S)

Lit.: $[\alpha]_D^{25} : +21.4$ (c 1.0, $CHCl_3$) %99 ee (S) (Baskar ve diğ., 2004)

Kırılma İndisi (n_D^{25}): 1.5092

4.3.2.2. Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 4.8. α -Hidroksi- γ -Fenil Etil Bütanoat

FTIR (Neat) : 3469 (alkol, OH gerilimi), 3023 (aromatik halka, =CH gerilimi), 2976 ve 2930 (alifatik, C-H gerilimleri), 1738 (karbonil, C=O gerilimi), 1615 ve 1461 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1223 ve 1115 (ester, C-O-C gerilimi), 761 ve 707 (aromatik halka, düzlem dışı =CH gerilimleri) cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1.20 (t, 3H, J= 7.2 Hz), 1.91-1.83 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 3H), 4.15-4.09 (m, 3H), 7.22-7.09 (m, 5H)

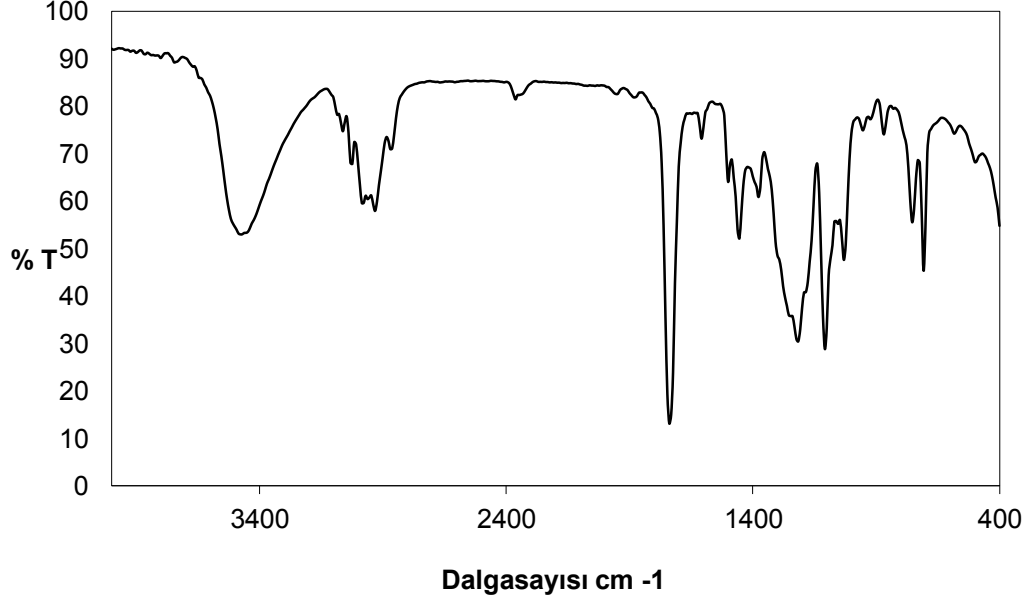
^{13}C -NMR ($CDCl_3$) : 174.1, 140.2, 127.5, 127.4, 125.0, 71.0, 68.8, 60.7, 35.0, 30.0, 13.2

MS (EI) m/z : 51, 65, 76, 91(%100), 104, 117, 135, 190, 208(M)

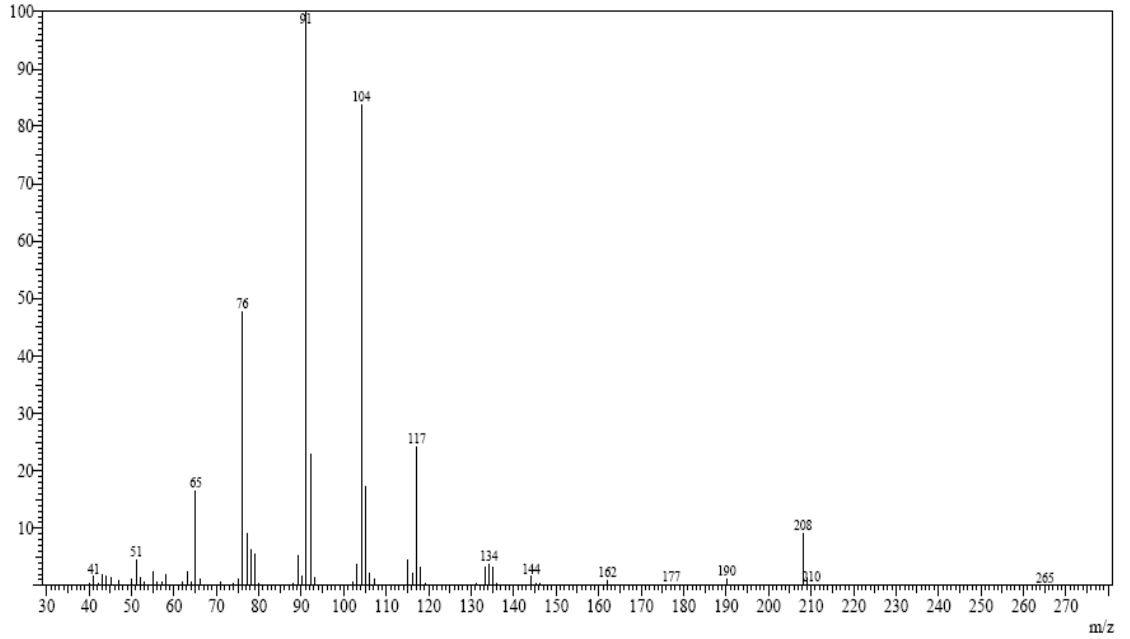
Kiral HPLC: Chiralcel OD-H kolon, n-hekzan-isopropanol (97/3), 34 bar,
akış: 1 ml /dakika, 25°C, 230 nm

Rasem için $t_1 = 14.44$ dk (*S*), $t_2 = 20.57$ dk (*R*)

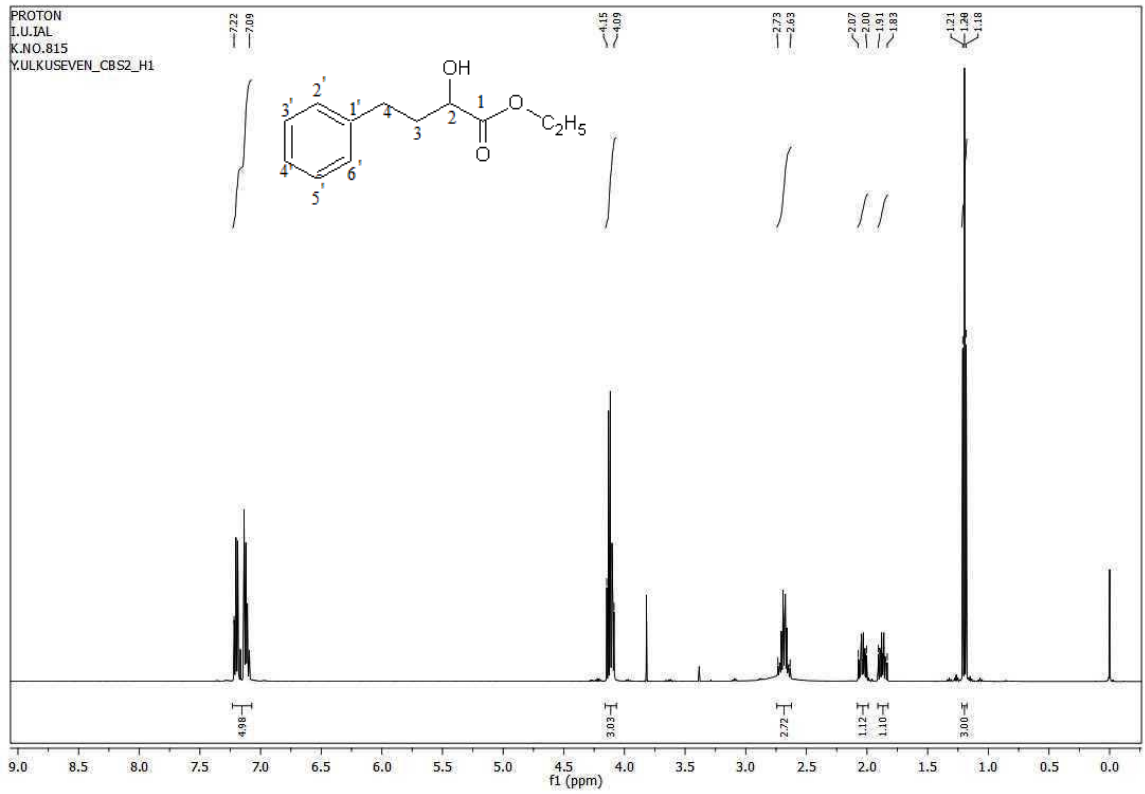
Kiral için $t_1 = 11.92$ dk (*S*), $t_2 = 18.44$ dk (*R*)



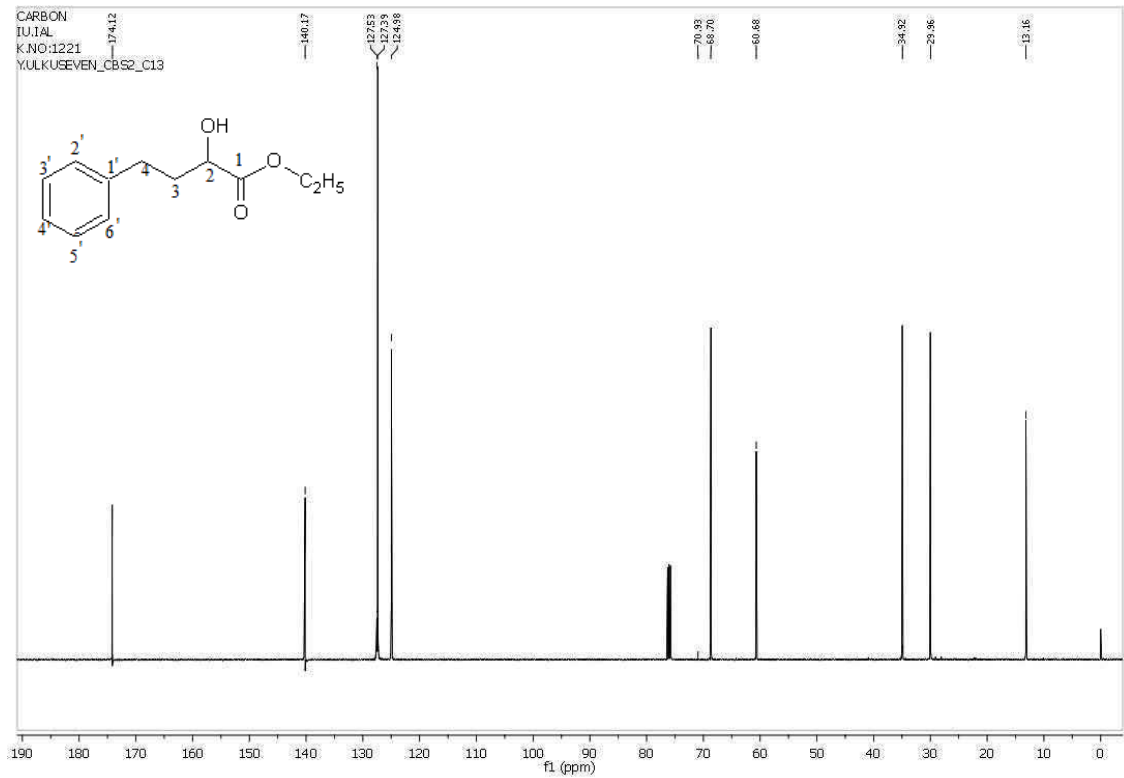
Şekil 4.9. α -Hidroksi- γ -Fenil Etil Bütanoat'ın IR spektrumu (Neat)



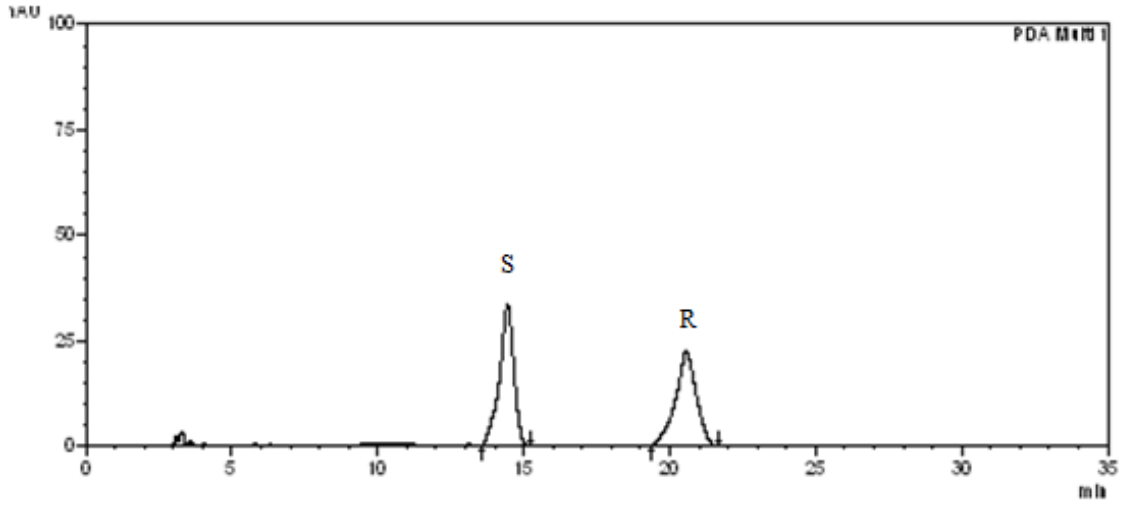
Şekil 4.10. α -Hidroksi- γ -Fenil Etil Bütanoat'ın MS spektrumu



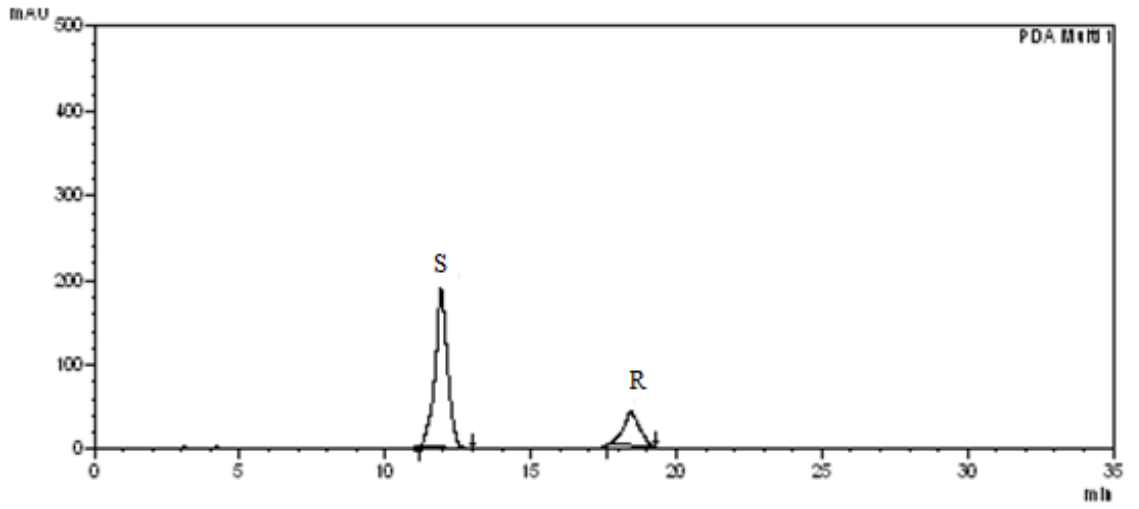
Şekil 4.11. α -Hidroksi- γ -Fenil Etil Bütanoat'ın ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.12. α -Hidroksi- γ -Fenil Etil Bütanoat'ın ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 4.13. Rasem α -Hidroksi- γ -Fenil Etil Bütanoat'ın HPLC spektrumu



Şekil 4.14. Kiral α -Hidroksi- γ -Fenil Etil Bütanoat'ın HPLC spektrumu

4.3.3. β -Hidroksi- β -Fenil Etil Propiyonat (3)'ün Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

4.3.3.1. Özellikleri

Molekül Formülü: $C_{11}H_{14}O_3$

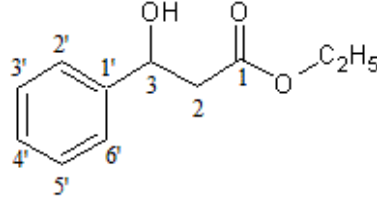
Molekül Ağırlığı: 194 g/mol

Çevirme Açısı (Konfigürasyon): $[\alpha]_D^{25}$: -46.42 (c 1.0, $CHCl_3$) (S)

Lit.: $[\alpha]_D^{25}$: -34.5 (c 1.0, $CHCl_3$) %95 ee (S) (Zhao ve Córdova, 2007)

Kırılma İndisi (n_D^{25}): 1.5070

4.3.3.2. Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 4.15. β -Hidroksi- β -Fenil Etil Propiyonat

FTIR (Neat) : 3453 (alkol, OH gerilimi), 3030 (aromatik halka, =CH gerilimi), 2900 ve 2938 (alifatik, C-H gerilimleri), 1730 (karbonil, C=O gerilimi), 1500 ve 1461 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1200 ve 1169 (ester, C-O-C gerilimi), 769 ve 707 (aromatik halka, düzlem dışı =CH gerilimleri) cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1.18 (t, 3H, $J= 7.1$ Hz), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.93 (br s, 1H), 4.1 (q, 2H, $J= 8.33$ Hz), 5.05 (dd, 1H, $J_1= 10$ Hz, $J_2= 5$ Hz), 7.31-7.18 (m, 5H)

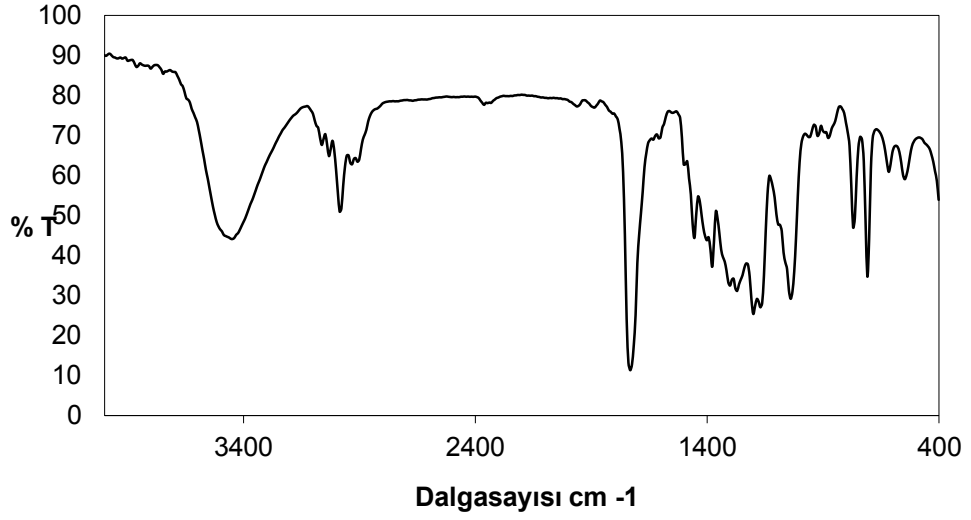
^{13}C -NMR ($CDCl_3$) : 171.4, 141.5, 127.5, 126.8, 124.7, 69.3, 59.9, 42.3, 13.1

MS (EI) m/z : 51, 60, 77, 79, 89, 107 (%100), 120, 131, 147, 176, 194(M)

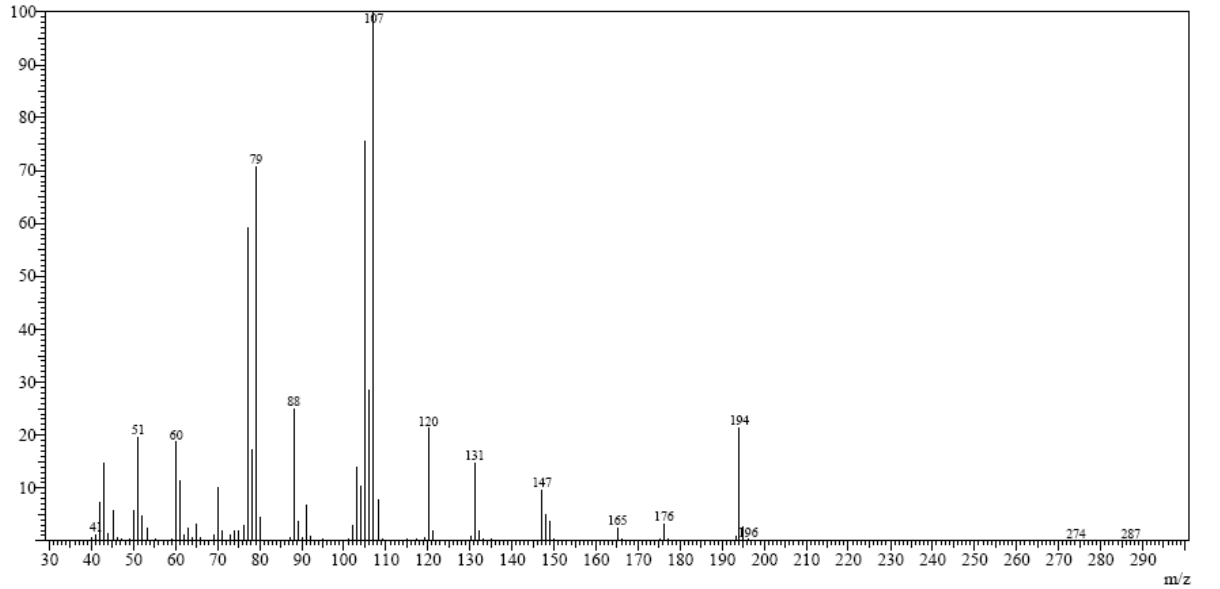
Kiral HPLC: Chiralcel OD-H kolon, n-hekzan-isopropanol (90/10), 24 bar,
akış: 0.7 ml /dakika, 25°C, 230 nm

Rasem için $t_1 = 10.99$ dk (*S*), $t_2 = 13.06$ dk (*R*)

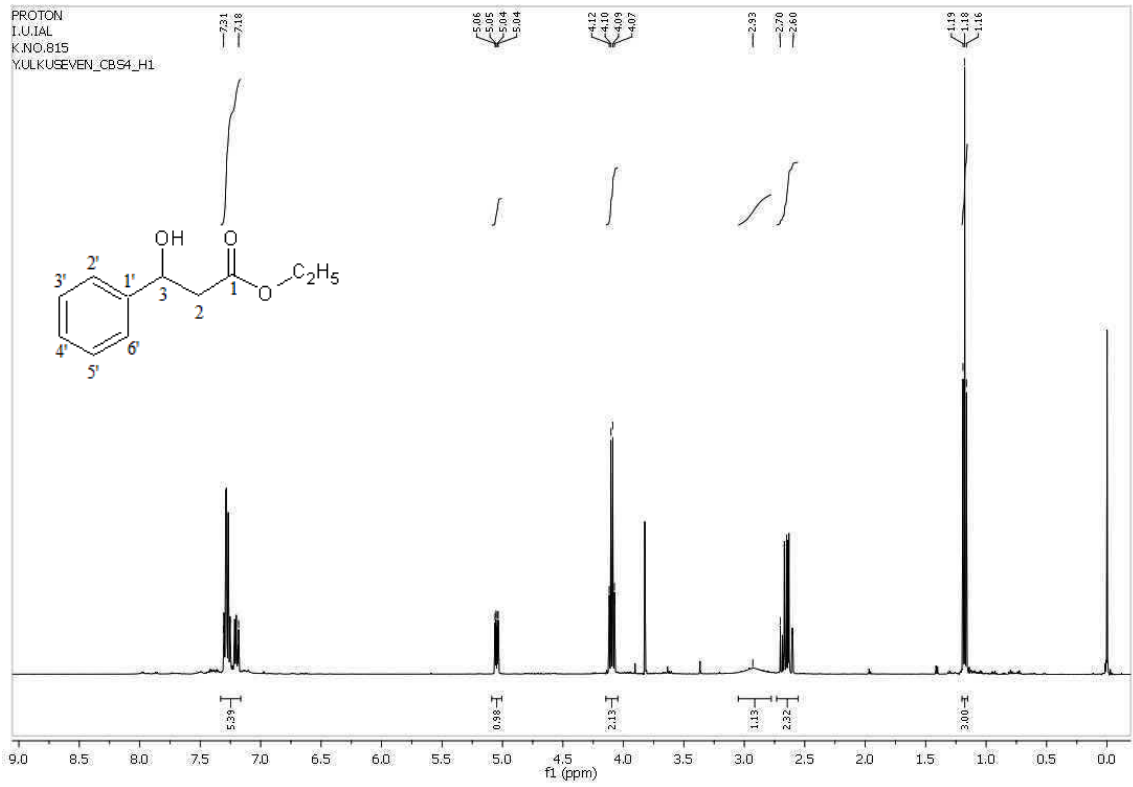
Kiral için $t_1 = 10.99$ dk (*S*), $t_2 = 13.46$ dk (*R*)



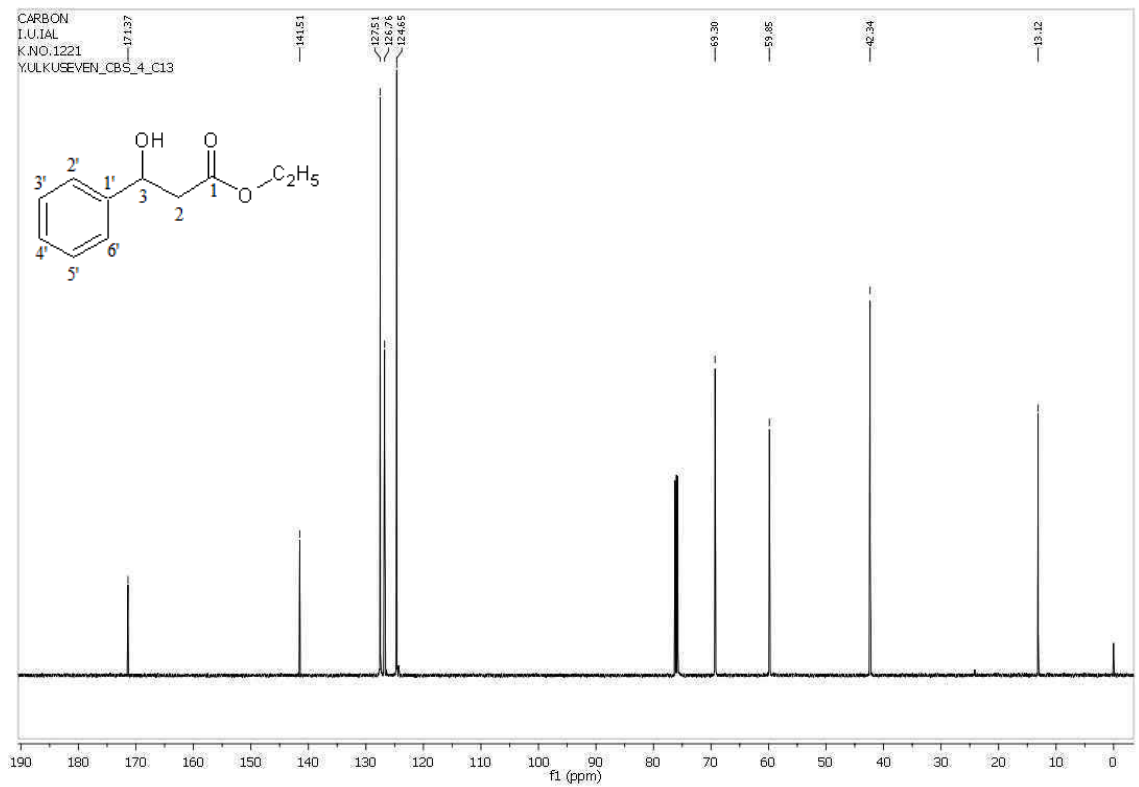
Şekil 4.16. β -Hidroksi- β -Fenil Etil Propiyonat'ın IR spektrumu (Neat)



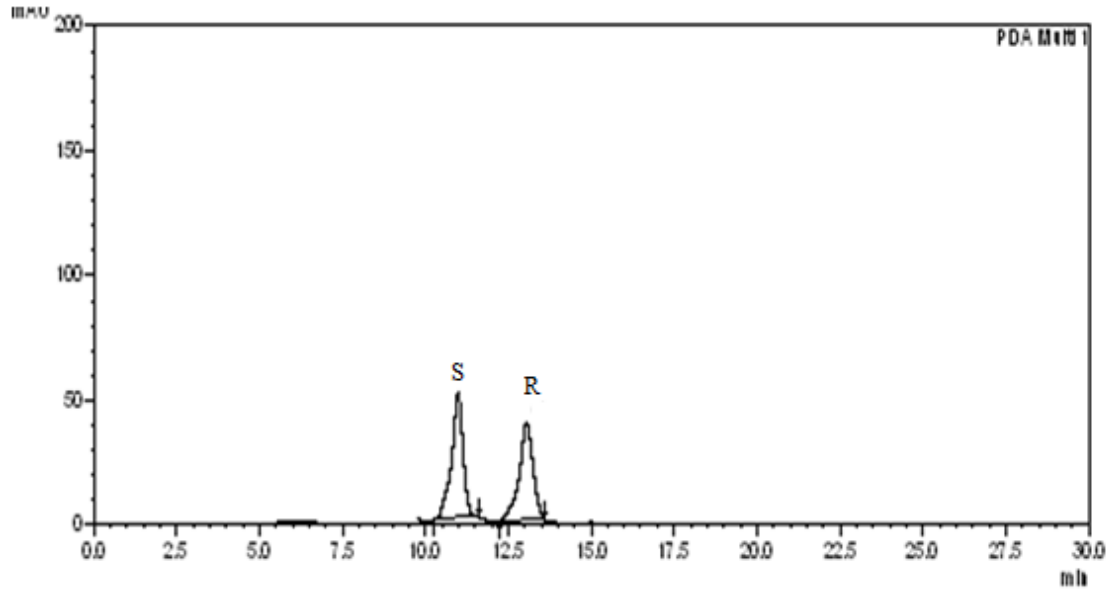
Şekil 4.17. β -Hidroksi- β -Fenil Etil Propiyonat'ın MS spektrumu



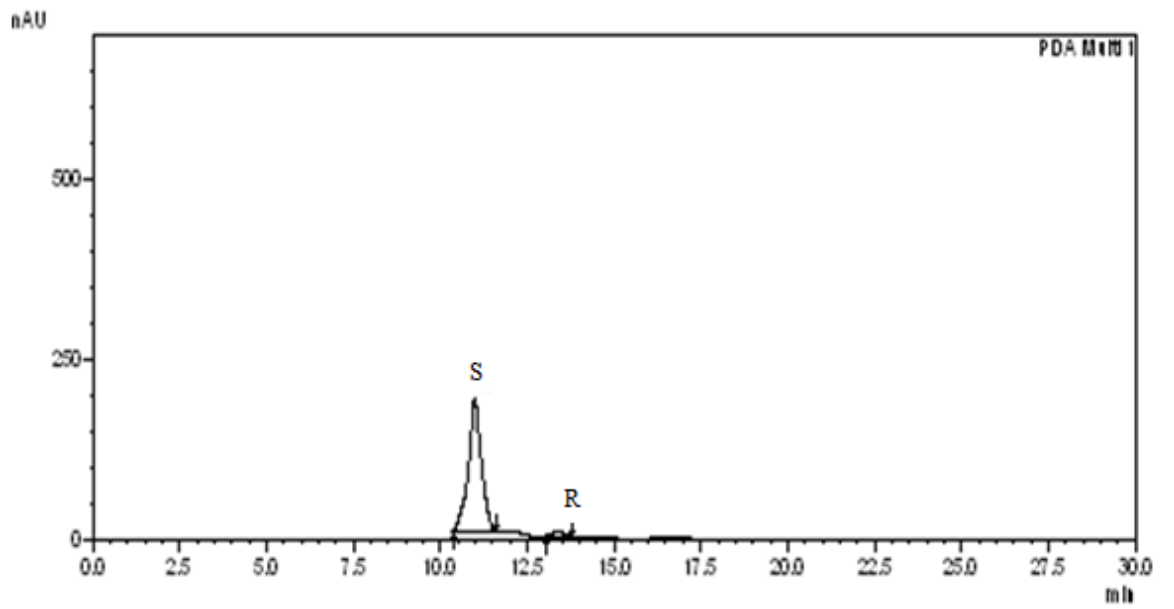
Şekil 4.18. β -Hidroksi- β -Fenil Etil Propiyonat'ın ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.19. β -Hidroksi- β -Fenil Etil Propiyonat'ın ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 4.20. Rasem β -Hidroksi- β -Fenil Etil Propiyonat'ın HPLC spektrumu



Şekil 4.21. Kiral β -Hidroksi- β -Fenil Etil Propiyonat'ın HPLC spektrumu

4.3.4. γ -Hidroksi- γ -Fenil Metil Bütanoat (4)'ün Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

4.3.4.1. Özellikleri

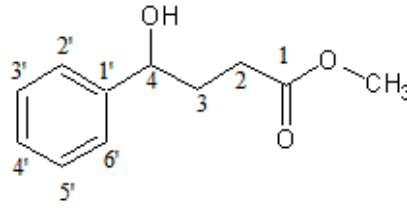
Molekül Formülü: $C_{11}H_{14}O_3$

Molekül Ağırlığı: 194 g/mol

Çevirme Açısı (Konfigürasyon): $[\alpha]_D^{25}$: -38.39 (c 1.0, $CHCl_3$)

Kırılma İndisi (n_D^{25}): 1.5340

4.3.4.2. Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 4.22. γ -Hidroksi- γ -Fenil Metil Bütanoat

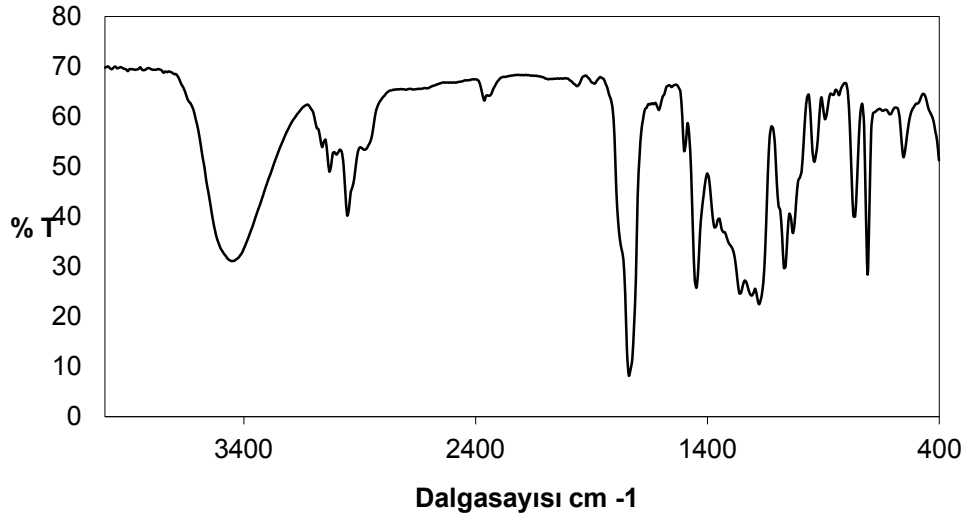
FTIR (Neat) : 3446 (alkol, OH gerilimi), 3030 (aromatik halka, =CH gerilimi), 2953 ve 2884 (alifatik, C-H gerilimleri), 1738 (karbonil, C=O gerilimi), 1500 ve 1453 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1261 ve 1076 (ester, C-O-C gerilimi), 769 ve 707 (aromatik halka, düzlem dışı =CH gerilimleri) cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1.94 (q, 2H, J= 8.33 Hz), 2.30 (t, 2H, J=7.5 Hz), 2.71 (br s, 1H), 3.53 (s, 3H), 4.59 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 7.31-7.14 (m, 5H)

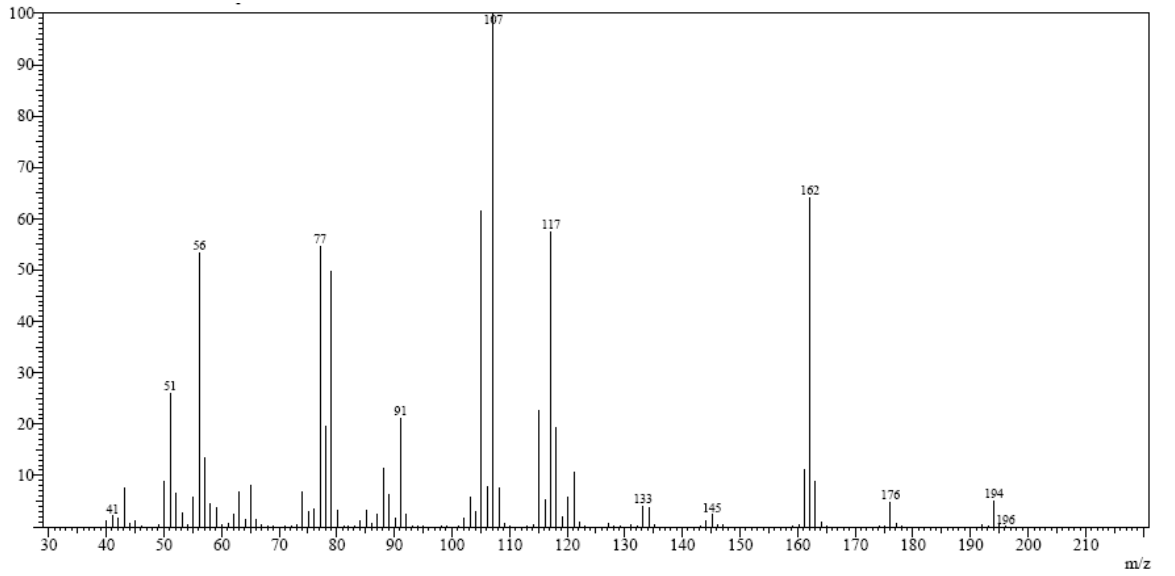
^{13}C -NMR ($CDCl_3$) : 174.6, 144.4, 128.7, 127.8, 126.0, 73.5, 51.9, 34.0, 30.4

MS (EI) m/z : 51, 56, 77, 91, 107 (%100), 117, 145, 162, 176, 194(M)

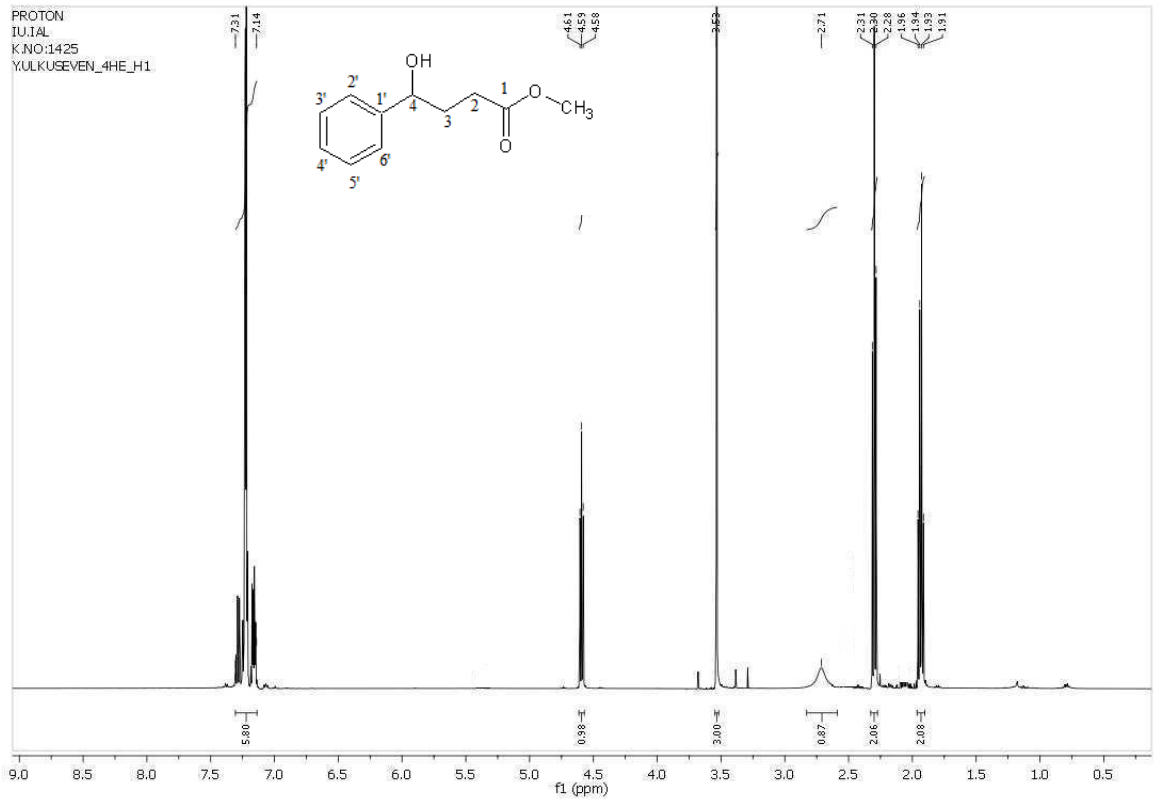
Kiral HPLC: Chiralcel OD, OD-H, OJ-H ve AD-H kolonları kullanıldı, ancak R ve S enantiyomerlerine ait bir ayrılma gözlenemedi.



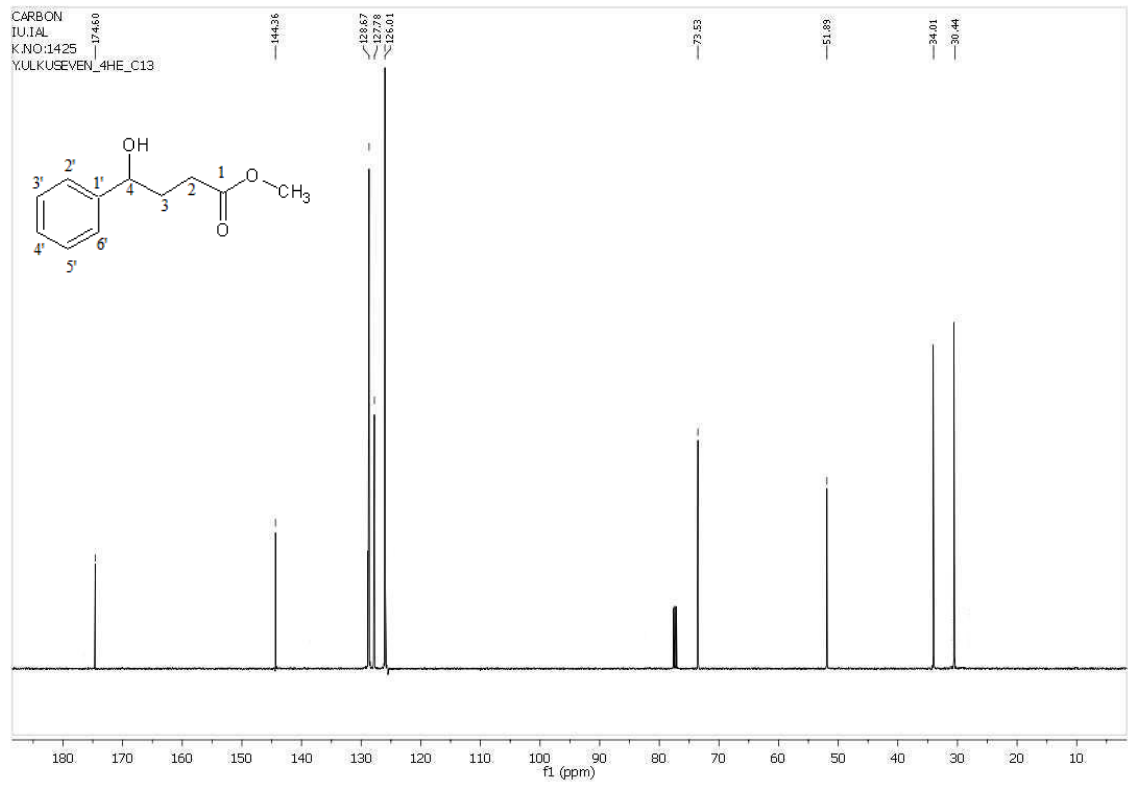
Şekil 4.23. γ -Hidroksi- γ -Fenil Metil Bütanoat'ın IR spektrumu (Neat)



Şekil 4.24. γ -Hidroksi- γ -Fenil Metil Bütanoat'ın MS spektrumu



Şekil 4.25. γ -Hidroksi- γ -Fenil Metil Bütanoat'ın ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.26. γ -Hidroksi- γ -Fenil Metil Bütanoat'ın ^{13}C -NMR spektrumu

4.3.5. δ -Hidroksi- δ -Fenil Metil Valerat (5)'in Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

4.3.5.1. Özellikleri

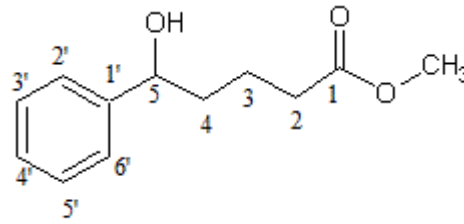
Molekül Formülü: $C_{12}H_{16}O_3$

Molekül Ağırlığı: 208 g/mol

Çevirme Açısı (Konfigürasyon): $[\alpha]_D^{25} : -31.55$ (c 1.0, $CHCl_3$) (S)

Kırılma İndisi (n_D^{25}): 1.5139

4.3.5.2. Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 4.27. δ -Hidroksi- δ -Fenil Metil Valerat

FTIR (Neat) : 3453 (alkol, OH gerilimi), 3023 (aromatik halka, =CH gerilimi), 2946 ve 2869 (alifatik, C-H gerilimleri), 1738 (karbonil, C=O gerilimi), 1500 ve 1453 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1246 ve 1076 (ester, C-O-C gerilimi), 769 ve 707 (aromatik halka, düzlem dışı =CH gerilimleri) cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1.70-1.48 (m, 4H), 2.21-2.18 (m, 2H), 2.58 (br s, 1H), 3.52 (s, 3H), 4.53-4.50 (m, 1H), 7.24-7.13 (m, 5H)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) : 174.4, 144.9, 128.7, 127.7, 126.1, 74.1, 51.8, 38.7, 34.0, 21.5

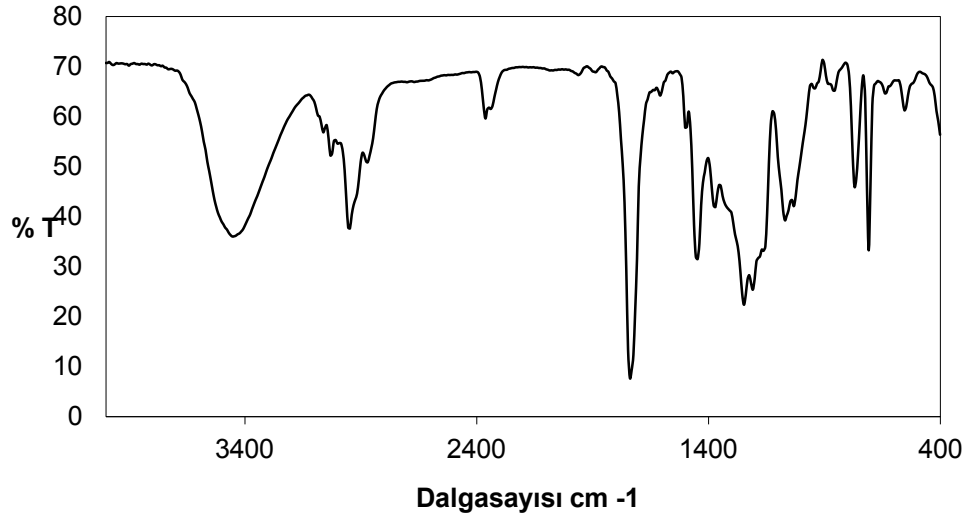
MS (EI) m/z : 42, 59, 74, 77, 91, 89, 107 (%100), 117, 130, 159, 176, 190, 208(M)

Kiral HPLC: Chiralcel OJ-H kolon, n-hekzan-isopropanol (95/5), 34 bar,

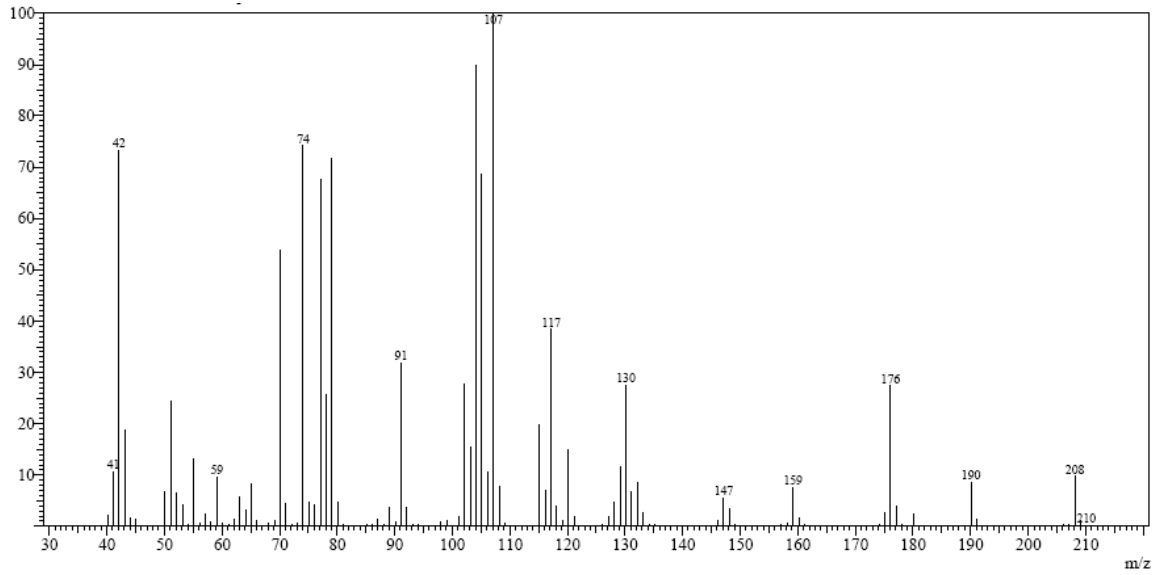
akış: 1 ml /dakika, 25°C, 230 nm

Rasem için $t_1 = 34.01$ dk (S), $t_2 = 36.39$ dk (R)

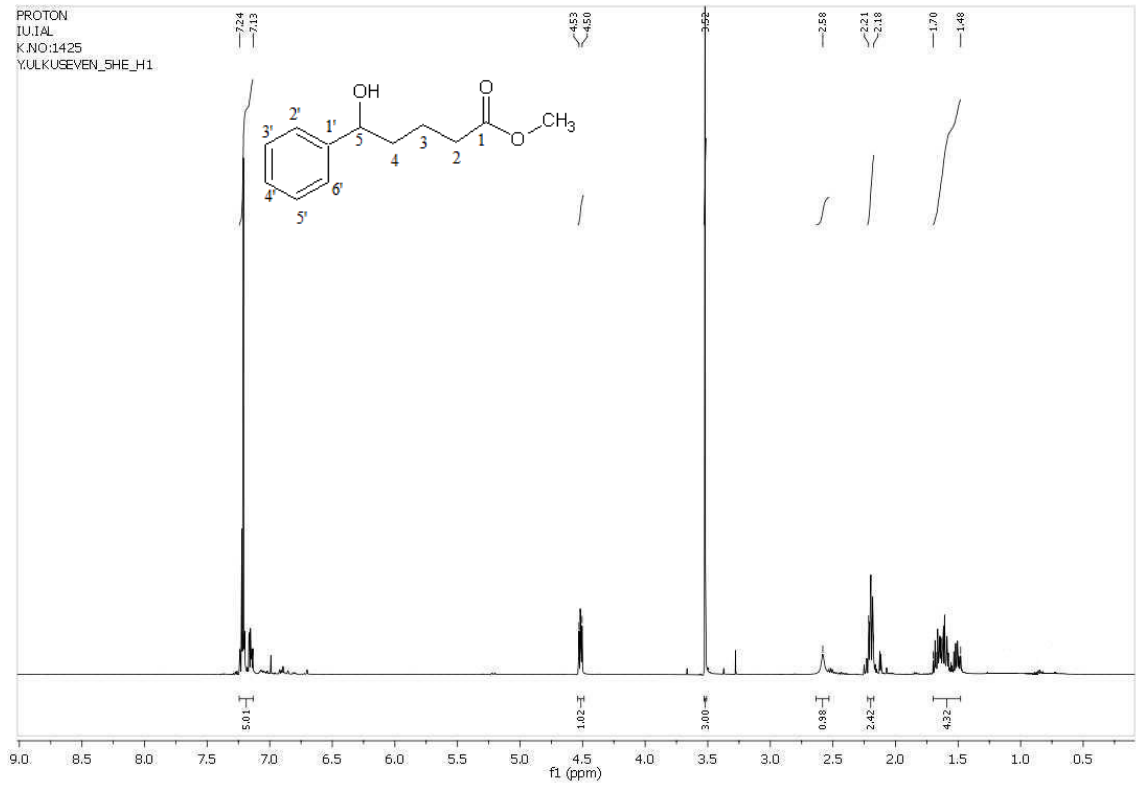
Kiral için $t_1 = 33.41$ dk (S), $t_2 = 36.66$ dk (R)



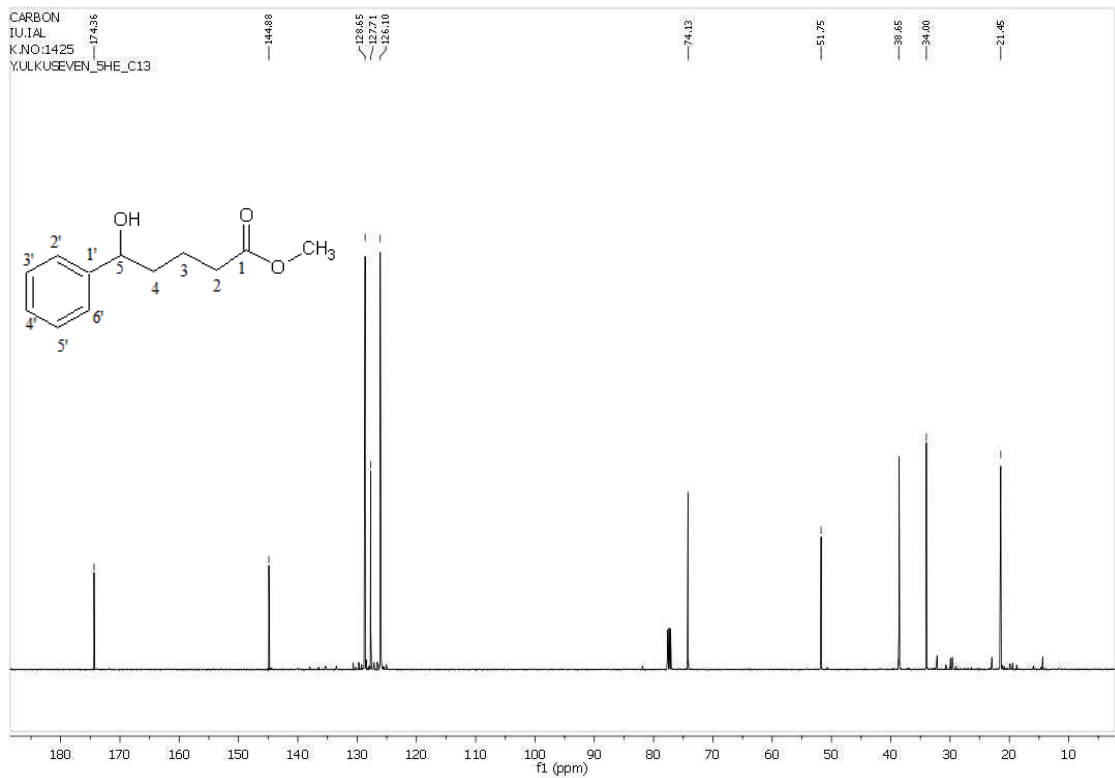
Şekil 4.28. δ -Hidroksi- δ -Fenil Metil Valerat'ın IR spektrumu (Neat)



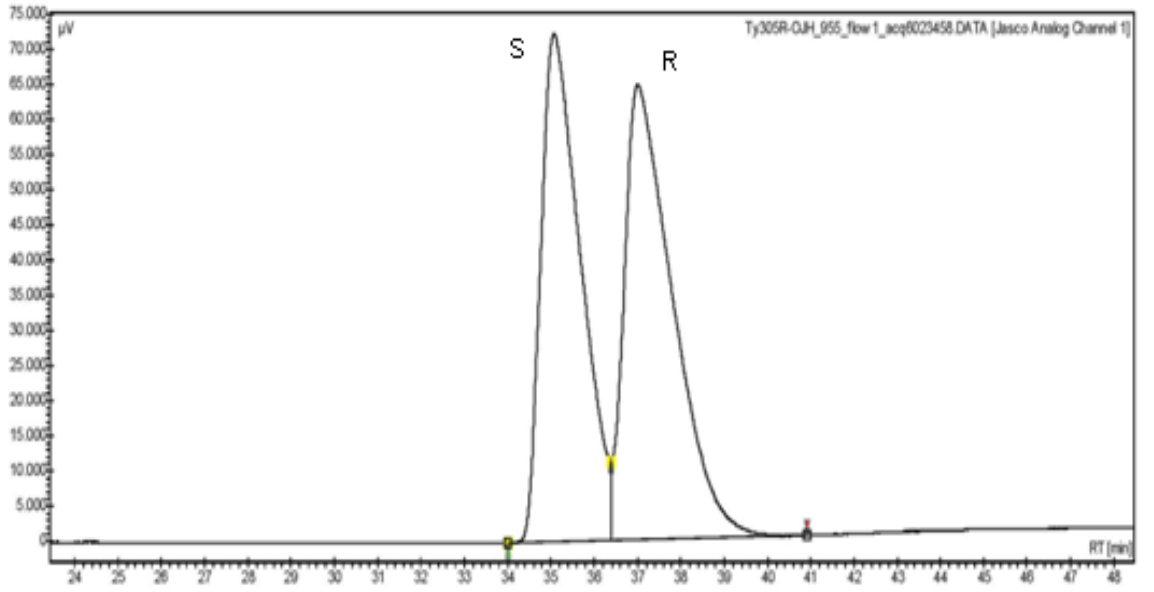
Şekil 4.29. δ -Hidroksi- δ -Fenil Metil Valerat'ın MS spektrumu



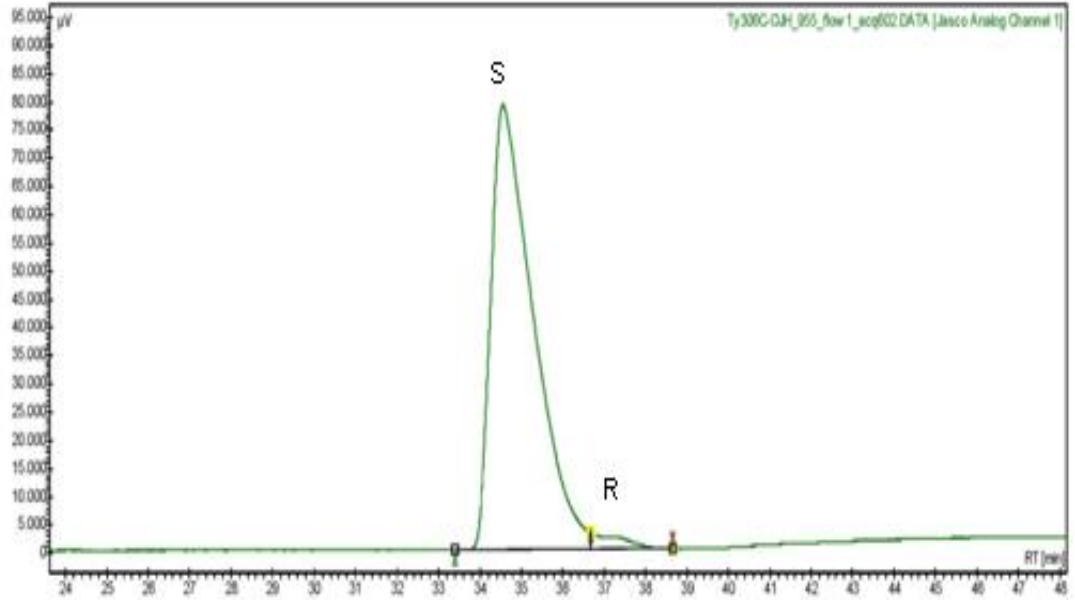
Şekil 4.30. δ -Hidroksi- δ -Fenil Metil Valerat'ın ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.31. δ -Hidroksi- δ -Fenil Metil Valerat'ın ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 4.32. Rasem δ -Hidroksi- δ -Fenil Metil Valerat'ın HPLC spektrumu



Şekil 4.33. Kiral δ -Hidroksi- δ -Fenil Metil Valerat'ın HPLC spektrumu

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Biyolojik öneme sahip kiral hidroksi asitler organik sentezlerde önemli yapı taşlarıdır. Bu asitler besin, ilaç ve kozmetik gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu tez çalışmasında, biyolojik ve teknik bakımdan önemli, değişik konfigürasyona sahip 5 adet optikçe aktif α -, β -, γ - ve δ -hidroksi asit, enantiyomerik zenginlik derecelerinin tespit edilebilmesi ve yapı tayinlerinin doğru yapılabilmesi amacıyla esterleri halinde sentezlenmiştir. Özellikle γ - ve δ - hidroksi esterler, hidroliz ile asitlerine çevrildiklerinde oda sıcaklığında bile su kaybederek γ - ve δ - laktonlara dönüşebilirler. Bu nedenle kullanılacakları zaman asitlerine çevrileceklerdir. Hidroksi esterleri elde etmek için başlangıç maddesi olarak seçilen 3 adet keto ester ve 2 adet keto asit satın alınmıştır. Alınan keto asitler esterleşme reaktifi ile metil esterlerine dönüştürülmüşlerdir.

Kiral hidroksi esterleri sentezlemek için, kiral (*R*)-Me-CBS katalizörü varlığında asimetric boran indirgeme yöntemi tercih edilmiştir. Asimetric indirgeme sonucu elde edilen kiral hidroksi esterlere referans olması amacıyla, başlangıç maddesi olarak seçilen keto esterler NaBH_4 ile % 95-100 verimle rasemik indirgenerek rasem hidroksi esterler elde edilmiştir.

Senrezlenen rasem ve kiral hidroksi esterlerin fiziksel özellikleri, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve MS spektrumları ile kiral HPLC kromatogramları uyum içindedir. Kiral bileşiklerin çevirme açıları ve enantiyomerik zenginlik dereceleri birbirini desteklemektedir.

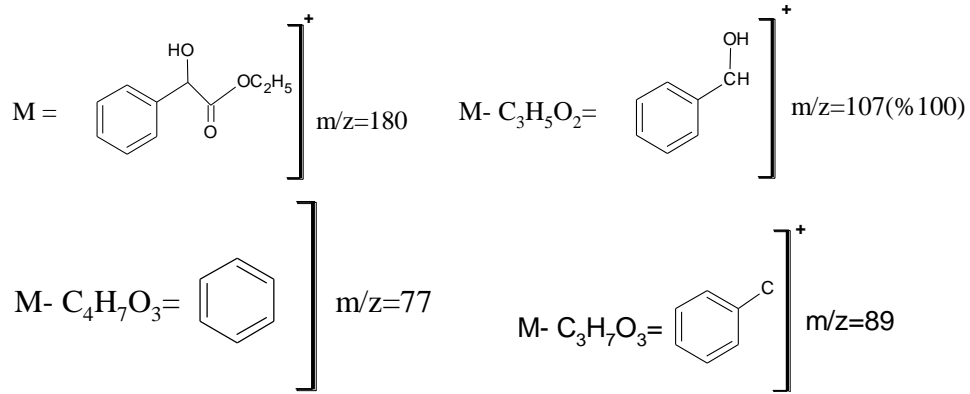
α -Hidroksi- α -Fenil Etil Asetat (1); Rasem ve kiral **1** bileşiğinin IR spektrumlarında 3460 cm^{-1} 'de gözlenen $-\text{OH}$ bandı ve 1738 cm^{-1} 'de gözlenen karbonil ($\text{C}=\text{O}$) bandı yapıyı doğrulamaktadır.

Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, etil ester grubuna ait $-\text{CH}_3$ hidrojenleri 1.13 ppm 'de triplet, $-\text{OH}$ hidrojeni 3.32 ppm 'de broad singlet, ester grubundaki $-\text{CH}_2$ hidrojenleri $4.11-4.04\text{ ppm}$ ve $4.20-4.13\text{ ppm}$ aralığında multipler olarak görülmektedir.

Hidroksil grubunun bağlı olduğu karbondaki proton ise, 5.07 ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. Fenil grubundaki aromatik hidrojenler 7.35-7.21 ppm aralığında multipler olarak gözlemlenmişlerdir.

1 bileşiğinin ^{13}C -NMR (decoupled) spektrumu alınarak karbon sinyalleri ayırt edilmiştir. Spektrum incelendiğinde, etil ester grubuna ait $-\text{CH}_3$ karbonu 13.0 ppm, $-\text{CH}_2$ karbonu ise 61.2 ppm'de görülmektedir. 72.0 ppm'de hidroksil grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}$ karbonu (C2), 125.5-127.5 ppm aralığında aromatik $-\text{CH}$ sinyalleri, 137.4 ppm'de ise aromatik kvaterner karbon (C1) gözlenmektedir. Ester karboniline ait karbonun (CO) 172.6 ppm'de görülen sinyali de yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

1 bileşiğinin EI tekniğine göre alınan kütle spektrumunda gözlenen moleküler iyon piki ve parçalanma pikleri yapıyı doğrulamaktadır. Spektrum incelendiğinde beklenen moleküler iyon piki $m/z=180$ de görülmüştür. Yanındaki alkol grubu ile beraber aromatik grup $(\text{Ar}-\text{CH}(\text{OH})-)^+$ $m/z = 107$ (%100) olarak gözlemlenmiştir. Bileşiğin MS spektrumunda gözlenen fragmentler aşağıdaki gibidir:



Şekil 5.1. α -Hidroksi- α -Fenil Etil Asetat'ın MS spektrum fragmentleri

Sentezlenen kiral **1** bileşiğinin enantiyomerik zenginlik derecesi kiral HPLC yöntemi ile belirlenmiştir. Bu yöntemde rasem ve kiral **1** bileşiğinin chiralcel OD kolonu kullanılarak *S* ve *R* enantiyomerlerine ayrılması sağlanmıştır. Kromatografik analiz sonucu enantiyomerik zenginlik derecesi %53 ee olarak tespit edilmiştir.

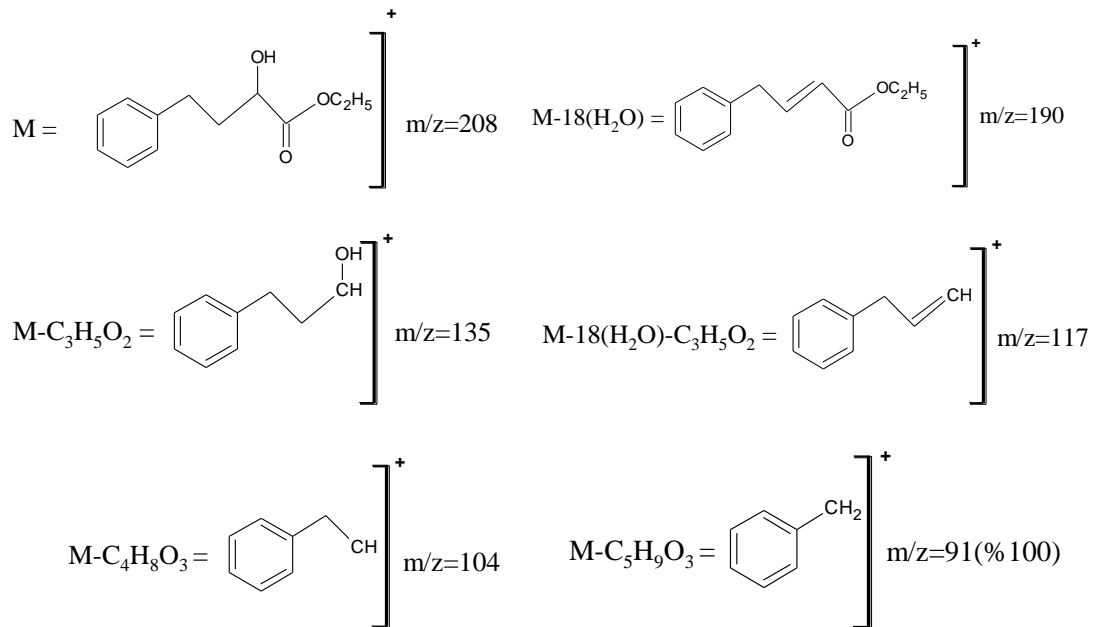
Kiral **1** bileşiğinin çevirme açısı ölçülerek literatür değerleri ile kıyaslanmıştır. Çevirme açısı yönü ve HPLC analiz sonuçlarına göre bileşiğin konfigürasyonu *R* olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar literatür verileri ile uyum içindedir.

α -Hidroksi- γ -Fenil Etil Bütanoat (2); Rasem ve kiral **1** bileşiğinin IR spektrumlarında hidroksil grubuna ait $-\text{OH}$ piki 3469 cm^{-1} 'de, ester karboniline ait $\text{C}=\text{O}$ piki ise 1738 cm^{-1} 'de gözlenmektedir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, etil ester grubuna ait $-\text{CH}_3$ hidrojenleri 1.20 ppm 'de triplet, $-\text{CH}_2$ hidrojenleri $1.91-1.83\text{ ppm}$ ve $2.07-2.00\text{ ppm}$ aralığında ayrı ayrı multipler olarak görülmektedir. $2.73-2.63\text{ ppm}$ aralığında C3 karbonuna ait hidrojenler ile $-\text{OH}$ hidrojeni birlikte multipler, $4.15-4.09\text{ ppm}$ aralığında ise C4 karbonuna ait hidrojenler ile hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon atomuna ait ($-\text{CH}$) hidrojeni yine birlikte multipler olarak gözlenmektedir. Fenil grubundaki aromatik hidrojenler $7.22-7.09\text{ ppm}$ aralığında multipler olarak gözlenmiştir.

2 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (decoupled) spektrumu incelendiğinde, etil ester grubuna ait $-\text{CH}_3$ karbonu 13.2 ppm , alkil zincirindeki $-\text{CH}_2$ karbonları 30.0 ve 35.0 ppm , ester grubundaki $-\text{CH}_2$ karbonu 60.7 ppm 'de görülmektedir. Hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon atomuna ait sinyal ise 71.0 ppm 'de gözlemlenmiştir. $125.0-127.5\text{ ppm}$ aralığında aromatik $-\text{CH}$ sinyalleri, 140.2 ppm 'de aromatik kvaterner karbon (C1) yer almaktadır. 174.1 ppm 'de görülen sinyal ester karbonil karbonuna aittir.

2 bileşiğinin kütle spektrumu incelendiğinde $m/z=208$ de gözlenen moleküler iyon piki ve parçalanma pikleri yapı ile uyum içindedir. EI tekniğine göre alınan MS spektrumunda gözlenen fragmentler aşağıdaki gibidir:



Şekil 5.2. α -Hidroksi- γ -Fenil Etil Bütanoat'ın MS spektrum fragmentleri

Kiral **2** bileşiğinin kiral HPLC kromatogramı chiralcel OD-H kolonu kullanılarak alınmış ve enantiyomerik zenginlik %55 ee olarak tespit edilmiştir. Ölçülen çevirme açısı ve kiral HPLC sonuçlarına göre bileşiğin konfigürasyonu *S* olarak belirlenmiştir. Bu sonuç literatür verileriyle uyum içindedir.

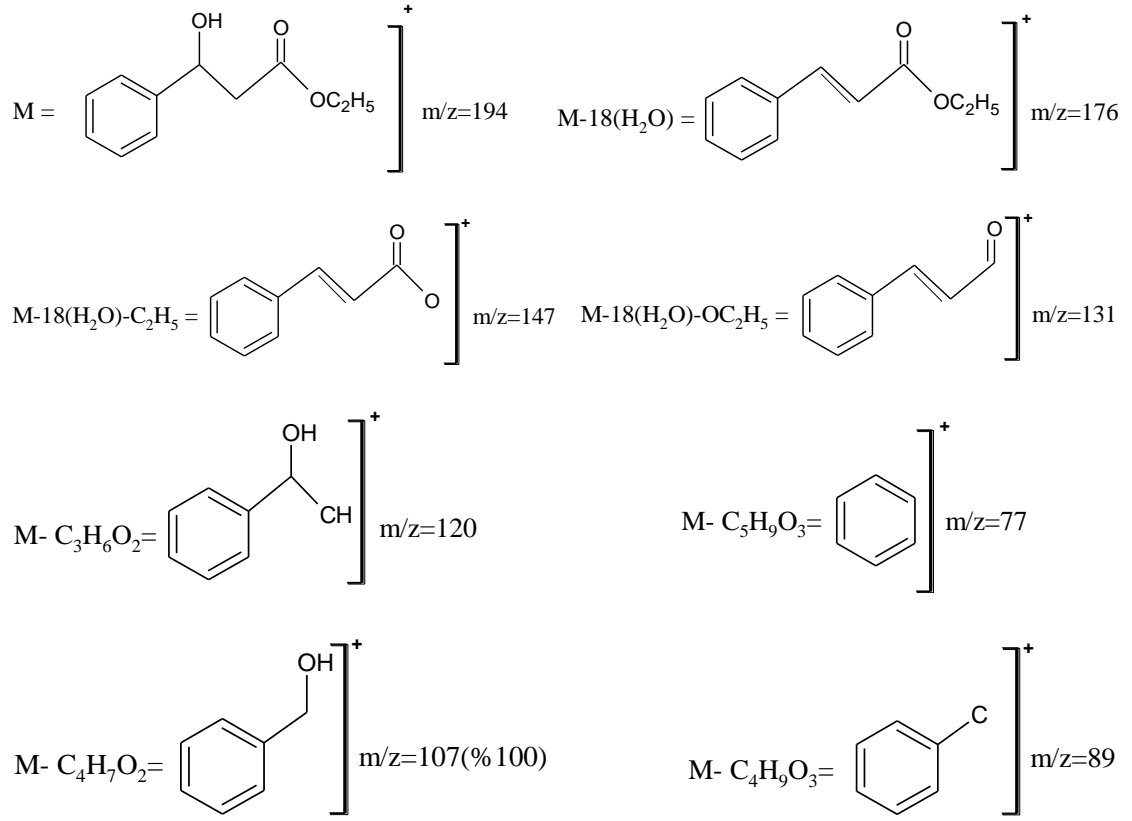
β -Hidroksi- β -Fenil Etil Propiyonat (3); Rasem ve kiral **3** bileşiğinin IR spektrumlarında hidroksil grubuna ait –OH piki 3453 cm^{-1} de, ester karboniline ait C=O piki ise 1730 cm^{-1} de gözlenmektedir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, etil ester grubuna ait $-\text{CH}_3$ hidrojenleri 1.18 ppm 'de triplet, alkil zincirindeki 2 nolu karbon atomuna ait $-\text{CH}_2$ hidrojenleri $2.70\text{-}2.60\text{ ppm}$ aralığında multipler, hidroksil grubuna ait $-\text{OH}$ hidrojeni 2.93 ppm 'de broad singlet olarak gözlenmiştir. Ester grubundaki $-\text{CH}_2$ hidrojenleri 4.1 ppm 'de kuartet, hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon atomundaki $-\text{CH}$ hidrojeni ise 5.05 ppm 'de dublet dublet olarak yer almaktadır. Fenil grubundaki aromatik hidrojenler $7.31\text{-}7.18\text{ ppm}$ aralığında multipler olarak gözlemlenmişlerdir.

Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (decoupled) spektrumu ele alındığında, etil ester grubuna ait $-\text{CH}_3$ karbonu 13.1 ppm 'de, alkil zincirindeki $-\text{CH}_2$ (C2) karbonu 42.3 ppm 'de, ester grubundaki $-\text{CH}_2$ karbonu ise 59.9 ppm 'de görülmektedir. Hidroksil grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}$ karbonu 69.3 ppm 'de sinyal vermektedir. Aromatik $-\text{CH}$ sinyalleri $124.7\text{-}127.5\text{ ppm}$ aralığında, aromatik kvaterner karbon (C1) atomu ise 141.5 ppm 'de yer almaktadır. 171.4 ppm 'de görülen sinyal ester karbonil karbonuna aittir.

3 bileşiğinin kütle spektrumu incelendiğinde $m/z=194$ de gözlenen moleküler iyon piki ve parçalanma pikleri yapıyı desteklemektedir. Yanındaki alkol grubu ile beraber aromatik grup $(\text{Ar-CH(OH)-})^+$ $m/z = 107$ (%100) olarak gözlemlenmiştir.

EI tekniğine göre alınan MS spektrumunda gözlenen fragmentler aşağıdaki gibidir:



Şekil 5.3. β -Hidroksi- β -Fenil Etil Propiyonat'ın MS spektrum fragmentleri

Sentezlenen kiral **3** bileşiğinin enantiyomerik zenginlik derecesi kiral HPLC yöntemi ile belirlenmiştir. Bu yöntemde chiralcel OD-H kolonu kullanılarak rasem ve kiral **3** bileşiği *S* ve *R* enantiyomerlerine yarılmış ve enantiyomerik zenginlik derecesi %94 ee olarak tespit edilmiştir.

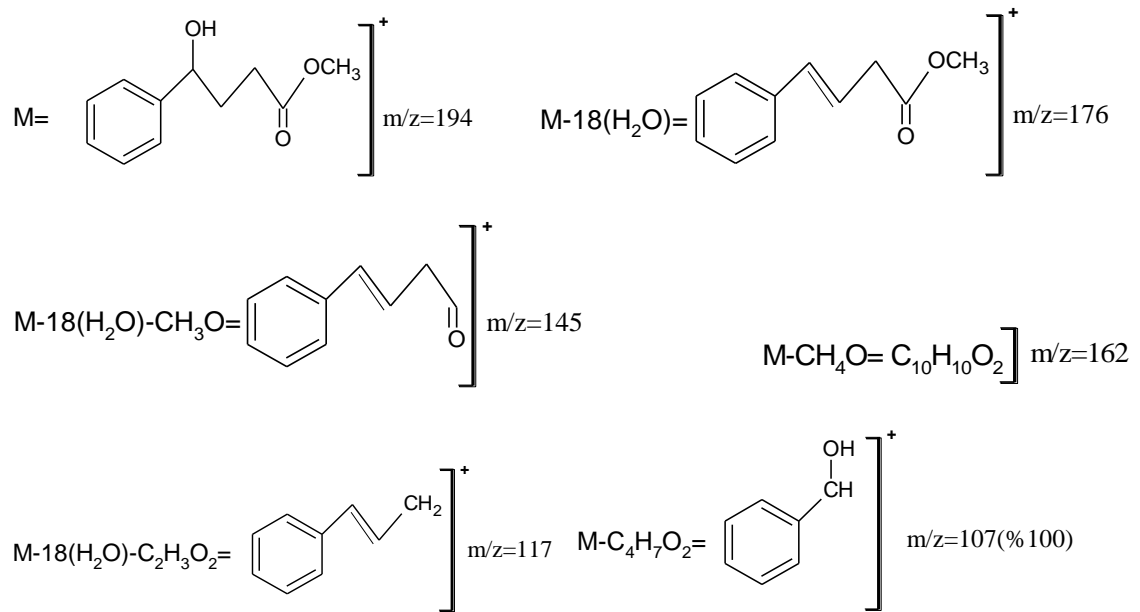
Kiral bileşiğin ölçülen çevirme açısı ve kiral HPLC sonuçlarına göre konfigürasyon *S* olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar literatür verileri ile uyum içindedir.

γ -Hidroksi- γ -Fenil Metil Bütanoat (4); Bileşiğin IR spektrumlarında hidroksil grubuna ait $-\text{OH}$ bandı 3446 cm^{-1} de, ester karboniline ait $\text{C}=\text{O}$ bandı ise 1738 cm^{-1} de gözlenmektedir.

Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde 3 ve 2 no'lu karbon atomuna ait hidrojenler sırasıyla 1.94 ppm de kuartet, 2.30 ppm de triplet olarak görülmektedir. -OH hidrojeni 2.71 ppm'de broad singlet, -OCH₃ grubuna ait hidrojenler 3.53 ppm de singlet, 4 no'lu karbon atomuna ait hidrojen ise 4.59 ppm de triplet olarak gözlenmektedir. Fenil grubundaki aromatik hidrojenler 7.31-7.14 ppm aralığında multipler olarak sinyal vermektedirler.

4 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (decoupled) spektrumu ele alındığında, 2 ve 3 no'lu -CH₂ karbonları sırasıyla 30.4 ppm ve 34.0 ppm de, -OCH₃ grubundaki karbon atomu 51.9 ppm, 4 no'lu -CH karbonu ise 73.5 ppm de görülmektedir. 126.0-128.7 ppm aralığında aromatik -CH sinyalleri, 144.4 ppm de aromatik kvaterner karbon (C1') yer almaktadır. 174.6 ppm de görülen sinyal ester karboniline aittir.

4 bileşiğinin kütle spektrumu incelendiğinde $m/z=194$ de gözlenen moleküler iyon piki ve parçalanma pikleri yapı ile uyum içindedir. Beklenildiği gibi yanındaki alkol grubu ile beraber aromatik grup (Ar-CH(OH)-)⁺ $m/z = 107$ (%100) olarak görülmüştür. EI tekniğine göre alınan MS spektrumunda gözlenen fragmentler aşağıdaki gibidir:



Şekil 5.4. γ -Hidroksi- γ -Fenil Metil Bütanoat'ın MS spektrum fragmentleri

Sentezlenen kiral **4** bileşiğinin enantiyomerik zenginliğini tespit etmek amacıyla kiral HPLC yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde elimizde olan çeşitli kiral kolonlar denenmiş (OD, OD-H, AD-H ve OJ-H), ancak *R* ve *S* enantiyomerlerine ayrılma sağlanamamıştır. Farklı kiral kolonlar alındığında enantiyomer ayrılması ile ilgili çalışmalara devam edilecektir.

Kiral **4** bileşiğinin çevirme açısı ölçüldüğünde; $[\alpha]_D^{25}$: -38.39 (c 1.0, CHCl₃) olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç, bileşikte kiralite varlığını doğrulamaktadır. Çalışmamızda sentezlenen benzer yapıdaki **3** ve **5** no'lu bileşiklerin çevirme açıları ile karşılaştırıldığında **4** bileşiğinin konfigürasyonunun *S* olabileceği tahmin edilmektedir. Literatürde bu bileşiğe ait herhangi bir çevirme açısı verisine rastlanmamıştır.

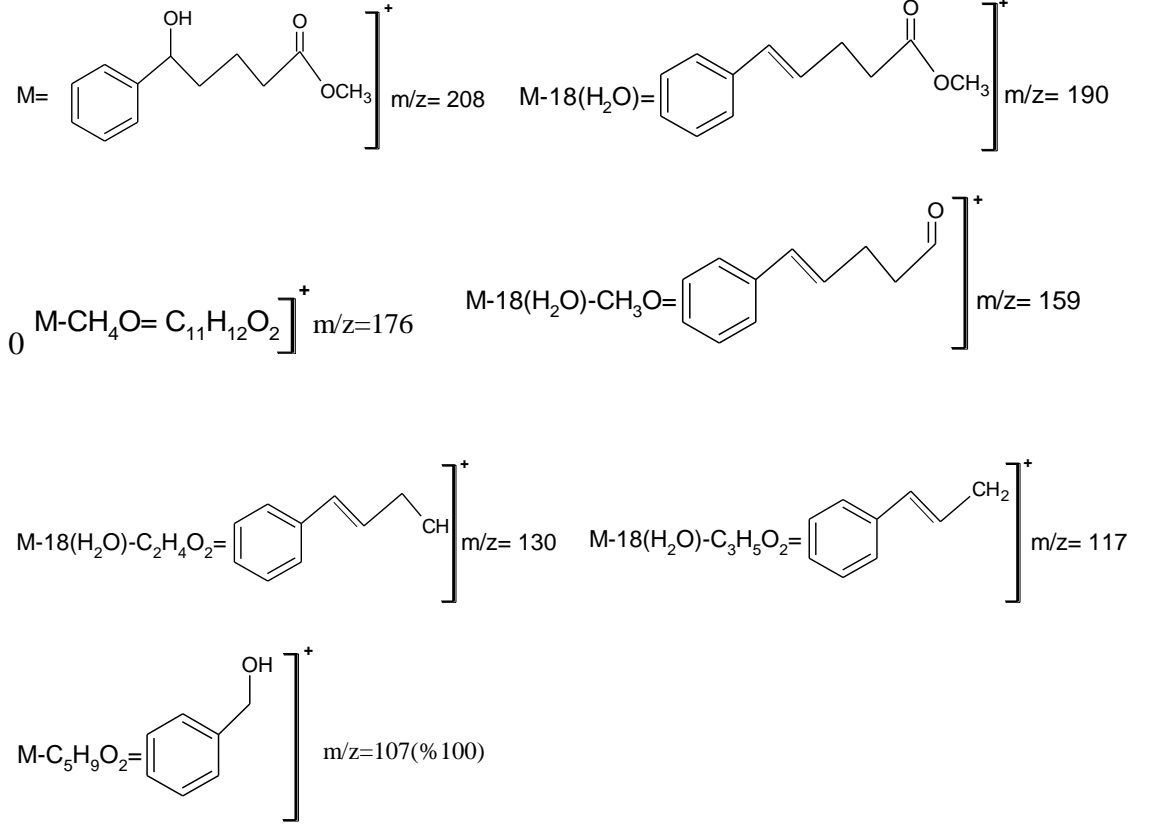
δ -Hidroksi- δ -Fenil Metil Valerat (5); Bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, hidroksil grubuna ait -OH bandı 3453 cm⁻¹'de, ester karboniline ait C=O bandı ise 1738 cm⁻¹'de gözlenmektedir.

Bileşiğin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde 3 ve 4 no'lu karbon atomlarına ait (CH₂) hidrojenlerinin 1.70-1.48 ppm aralığında multipler olarak sinyal verdikleri görülmektedir. 2 no'lu karbon atomuna ait -CH₂ hidrojenleri 2.21-2.18 ppm aralığında multipler, -OH hidrojeni 2.58 ppm de broad singlet, -OCH₃ grubuna ait hidrojenler 3.52 ppm de singlet, 5 no'lu karbon atomuna ait -CH hidrojeni ise 4.53-4.50 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir. Fenil grubundaki aromatik hidrojenler de 7.24-7.13 ppm aralığında multipler olarak sinyal vermektedir.

5 bileşiğinin ¹³C-NMR (decoupled) spektrumu ele alındığında, 3, 2 ve 4 no'lu karbon atomlarına ait sinyaller sırasıyla 21.5 ppm, 34.0 ppm ve 38.7 ppm de görülmektedir. -OCH₃ grubundaki karbon atomu 51.8 ppm de, -CH karbonu ise 74.1 ppm de gözlenmektedir. Aromatik -CH sinyalleri 126.1-128.7 ppm aralığında, aromatik kvaterner karbon (C1') atomu ise 144.9 ppm'de yer almaktadır. 174.4 ppm de görülen sinyal ester karbonil karbonuna aittir.

5 bileşiğinin kütle spektrumu incelendiğinde $m/z=208$ de gözlenen moleküler iyon piki ve parçalanma pikleri yapı desteklemektedir. Beklenildiği gibi yanındaki alkol grubu ile beraber aromatik grup $(Ar-CH_2(OH)-)^+$ $m/z = 107$ (%100) olarak görülmüştür.

EI tekniğine göre alınan MS spektrumunda gözlenen fragmentler aşağıdaki gibidir:



Şekil 5.5. δ -Hidroksi- δ -Fenil Metil Valerat'ın MS spektrum fragmentleri

Sentezlenen kiral **5** bileşiğinin enantiyomerik zenginlik derecesi kiral HPLC yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir. Bu yöntemde kiral kolon olarak Chiralcel OJ-H kullanılmış ve enantiyomerik zenginlik %95 ee olarak belirlenmiştir.

Kiral bileşiğin çevirme açısı ölçüldüğünde (-) yönde çevirdiği görülmüş ve konfigürasyon *S* olarak saptanmıştır. Bu sonuç kiral HPLC sonuçları ile örtüşmektedir. Literatür araştırmasında bu bileşiğe ait herhangi bir çevirme açısı ve %ee değerine rastlanmamıştır.

KAYNAKLAR

AITKEN, R. A., KILENYI, S. N., 1995, *Asymmetric Synthesis*, Blackie Academic and Professional, London, ISBN 0-7514-0190-0

BAGGETT, N., SIMMONDS, R. J., 1982, Asymmetric Synthesis with Carbohydrates. Part 2. Asymmetric Grignard Addition Reactions Conditioned by Chiral Magnesium Alkoxides., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1, 197-200

BASKAR, B., PANDIAN, N. G., PRIYA, K., CHADHA, A., 2004, Asymmetric Reduction of Alkyl 2-Oxo-4-arylbutanoates and -but-3-enoates by Candida Parapsilosis ATCC 7330: Assignment of The Absolute Configuration of Ethyl 2-Hydroxy-4-(p-methylphenyl)but-3-enoate by ¹H NMR, *Tetrahedron: Asymmetry*, 15, 3961-3966

BLASER, H.U., 1992, The Chiral Pool as A Source of Enantioselective Catalysts and Auxiliaries, *Chem. Rev.*, 92 (5), 935-952

BOMMANIUS, A. S., RIEBEL, B. R., 2004, Biocatalysis, *Wiley-VCH: Weinheim*, ISBN-13: 978-3-527-30344-1

BORNSCHEUER, U. T., KAZLAUSKAS, R. J., 1999, Hydrolases in Organic Synthesis, *Verlag Chemie: Weinheim*, ISBN: 3-527-30104-6

BRADSHAW, C. W., FU, H., SHEN, G.-J., WONG, C.-H., 1992, A Pseudomonas Sp. Alcohol Dehydrogenase with Broad Substrate Specificity and Unusual Stereospecificity for Organic Synthesis, *J. Org. Chem.* 57, 1526-1532

BRUNNER, H., HENNING, F., WEBER, M., 2002, Enantioselective Catalysis. Part 143: Astonishingly High Enantioselectivity in the Transfer Hydrogenation of Acetophenone with 2-propanol Using Ru Complexes of the Schiff Base Derived From (S)-2-amino-2-hydroxy-1,1'-binaphthyl (NOBIN) and 2-pyridinecarbaldehyde. *Tetrahedron: Asymmetry*, 13, 37-42

BRUNNER, H., KÜRZINGER, A., 1988, Enantioselective hydrosilylation of Ketones by Diphenylsilane with [Rh(cod)Cl] z / pyridinethiazolidine Catalysts, *Journal of Organometallic Chemistry*, 346, 413-424

CARPENTIER, J.-F., MORTREUX, A., 1997, Asymmetric Hydrogenation of α -Keto Acid Derivates by Rhodium-{Amidophosphine-Phosphinite} Catalysts, *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 8, No. 7, 1083-1099

CHAIKIN, S.W., BROWN, W.G., 1949, Reduction of Aldehydes, Ketones and Acid Chlorides by Sodium Borohydride, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 71, No. 122

CHEN, C. S., FUJIMOTO, Y., GIRDAUKAS, G., SIH, C. J., 1982, Quantitative Analyses of Biochemical Kinetic Resolutions of Enantiomers, *J. Am. Chem. Soc.*, 104 (25), 7294-7299

COREY, E. J., 1990, New Enantioselective Routes To Biologically Interesting Compounds, *Pure Appl. Chem.*, 62, 1209

COREY, E. J., BAKSHI, R. K., 1990, A New System for Catalytic Enantioselective Reduction of Achiral Ketones to Chiral Alcohols. Synthesis of Chiral Hydroxy Acids. *Tetrahedron Lett.*, Vol. 31 (5), 611-614

COREY, E. J., HELAL C. J., 1998b, 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

DELOUX, L., SREBNIK, M., 1993, Asymmetric Boron-Catalyzed Reactions., *Chem. Rev.*, Vol. 93, No. 763

FERREIRA, E. M., STOLTZ, B. M., 2001, The Palladium-Catalyzed Oxidative Kinetic Resolution of Secondary Alcohols with Molecular Oxygen, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 7725-7726

FOGASSY, E., NÓGRÁDI, M., KOZMA, D., EGRI, G., PÁLOVICS, E., KISS, V., 2006, Optical Resolution Methods, *Org. Biomol. Chem.*, 4, 3011-3030

FRASER, R. R., 1983, *Asymmetric Synthesis*, Vol.I, Academic Press, Orlando, Chapter 9

GAYLORD, N. G., 1956, *Reduction with Complex Metal Hydrides*, Interscience Publishers, Inc., New York

GHANEM, A., ABOUL-ENEIN, H.Y., 2005, *Application of Lipases in Kinetic Resolution of Racemates*, *Chirality*, 17, 1

HANESSIAN, S., 1983, *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon, Oxford, ISBN: 008029247X

HASDEMİR, B., ONAR, Ç., H., YUSUFOĞLU, A., 2012, Asymmetric Synthesis of Long Chain β -hydroxy Fatty Acid Methyl Esters as New Elastase Inhibitors, *Tetrahedron: Asymmetry* Vol. 23, 1100-1105

HASDEMİR, B., YUSUFOĞLU, A., 2004, Asymmetric Synthesis of Monohydroxy Tetradecanoic Acids and Their Methyl Esters, *Tetrahedron: Asymmetry* Vol. 15, 65-68

HE, C., CHANG, D., ZHANG, J., 2008, Asymmetric Reduction of Substituted α - and β -Ketoesters by *Bacillus Pumilus* Phe-C3, *Tetrahedron: Asymmetry*, 19, 1347-1351

HILBORN J.W., LU ZHI-HUI, JURGENS A.R., FANG, Q.K., BYERS P., WALD S.A., SENANAYAKE C.H., 2001, A practical asymmetric synthesis of (*R*)-fluoxetine and its major metabolite (*R*)-norfluoxetine, *Tetrahedron Letters* 42, 8919-8921

HIRAO, A., ITSUNO, S., NAKAHAMA, S., YAMAZAKI, N., 1981, Chiral Alkoxyamine-borane Complexes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, No. 315

HIRAO, A., NAKAHARA, S., MOCHIZUKI, H., ITSUNO, S., YAMAZAKI, N., 1980, Asymmetric Reduction of Prochiral Aromatic Ketones with Modified Reagents Prepared from Sodium Borohydride and Carboxylic Acids in The Presence of 1,2:5,6-di-O-isopropylidene-.alpha.-D-glucofuranose, *J. Org. Chem.*, 45 (21), 4231-4233

HO, T. L., 1992, Enantioselective Synthesis-Natural Product From Chiral Terpenes, Wiley, Chichester, ISBN: 0-471-54819-7

HUERTA, F. F., MINIDS, A. B. E., BÄCKVALL, J. E., 2001, Racemisation in Asymmetric Synthesis. Dynamic Kinetic Resolution and Related Processes in Enzyme and Metal Catalysis, *Chem. Soc. Rev.*, 30, 321-331

INCH, T. D., 1984, Formation of Convenient Chiral Intermediates From Carbohydrates and Their Use in Synthesis, *Tetrahedron*, 40 (17), 3161

ISHIHARA, K., NAKAJIMA, N., YAMAGUCHI, H., HAMADA, H., UCHIMURA, Y. - S., 2001, Stereoselective Reduction of Keto Esters with Marine Micro Algae, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 15, 101-104

JACKMAN, L. M., MILLS, J. A., SHANNON, J. S., 1950, A Partial Asymmetric Synthesis by the Meerwein-Ponndorf Reduction., *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 72, No. 4814

JUNGE, K., HAGEMANN, B., ENTHALER, S., OEHME, G., MICHALIK, M., MONSEES, A., RIERMEIER, T., DINGERDISSEN, U., BELLER, M., 2004, Enantioselective Hydrogenation of β -Ketoesters with Monodentate Ligands, *Angew. Chem.*, 116, 5176-5179

KALUZNA, I., ANDREW, A. A., BONILLA, M., MARTZEN, M. R., STEWART, J. D., 2002, Enantioselective Reductions of Ethyl 2-Oxo-4-phenylbutyrate by *Saccharomyces Cerevisiae* Dehydrogenases, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 17, 101-105

KAZLAUSKAS, R. J., BORNSCHEUER, U. T., 1999, Hydrolases in Organic Chemistry, *Wiley-Vch*, Weinheim, Germany, ISBN: 3-527-31029-0

KINAST, G., SCHEDEL, M., 1978, *Process for The Production of 6-Amino-6-Deoxy-L-Sorbose*, BAYER A.G., DE2834122A1

LAM, L. K. P., GAIR, I. A., JONES, J. B., 1988, Enzymes in Organic Synthesis. 42. Stereoselective Horse Liver Alcohol Dehydrogenase Catalyzed Reductions of Heterocyclic Bicyclic Ketones, *J. Org. Chem.*, 53, 1611-1615

LI, X., XIE, R., 1997, Enantioselective Reduction of Prochiral Ketones Catalyzed by New (R)-4-(phenylmercapto)methyl-5,5-diphenyl-1,3,2-oxazaborolidine and bis-[(R,R)-5,5-diphenyl-1,3,2-oxazaborolidine methyl]disulfide from-cystine, *Tetrahedron: Asymmetry*, 8 (14), 2283-2285

MARCH, J., 1985, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Third Edition, A Wiley and Sons Inc., 82-109, ISBN 0-471-88841-9

MARKO, J., BAKOS, J., TOTH, I., HEIL, B., 1985, A Facile Method for the Preparation of 2,4-bis(diphenylphosphino) pentane (BDPP) Enantiomers and Their Application in Asymmetric Hydrogenation. *J. Organomet. Chem.*, 279, 23-29

MENG, Q., ZHU, L., ZHANG, Z., 2008, Highly Enantioselective Sequential Hydrogenation of Ethyl 2-Oxo-4-arylbut-3-enoate to Ethyl 2-Hydroxy-4-arylbutyrate, *J. Org. Chem.*, 73, 7209-7212

NAKAMURA, K., YAMANAKA, R., TOHI, K., HAMADA, H., 2000, Cyanobacterium-Catalyzed Asymmetric Reduction of Ketones, *Tetrahedron Lett.*, 41, 6799-6802

NAKAMURA, K., YONEDA, T., MIYAI, T., USHIO, K., OKA, S., OHNO, A., 1988, Asymmetric Reduction of Ketones by Glycerol Dehydrogenase from *Geotrichum*, *Tetrahedron Lett.* 29, 2453-2454

NEIDLE, S., ROGERS, D., ALLEN, F. H., 1970, Assignment of Absolute Configuration From Anomalous Dispersion by Oxygen Atoms. *J. Chem. Soc. C.*, 2340

ONAR Ç., H., HASDEMİR, B., YUSUFOĞLU, A., 2007, Asymmetric Meerwein-Ponndorf-Verley Reduction of Long Chain Keto Alkanoic Acid Methyl Esters, *J. Serb. Chem. Soc.* 72 (5) 421-427

OU, Z., CHEN, Q., YANG, G., XU, L., 2011, Asymmetric Reduction of 3-Oxo-3-phenylpropionic Acid Ethyl Ester by Undifferentiated Cells of White Turnip in Phosphate Buffer/Organic Solvent, *Korean J. Chem. Eng.*, Vol. 28, No. 2, 378-382

PADHI, S. K., TITU, D., PANDIAN, N. G., CHADHA, A., 2006, Deracemisation of β -Hydroxy Esters Using Immobilised Whole Cells of *Candida Parapsilosis* ATCC 7330: Substrate Specificity and Mechanistic Investigation, *Tetrahedron*, 62, 5133-5140

ROUHI, M., 2002, *Chiral Chemistry*, Chem. Eng. News, 80 (23), 43

SCHENKER, E., 1966, *Neuere Methoden der Preparativen Organischen Chemie*, Vol. 4, Germany

SECOR, R. M., 1963, Resolution of Optical Isomers by Crystallization Procedures, *Chem. Rev.*, Vol.63, No.297-309

SIH, C. J., CHEN, C. S., 1984, Microbial Asymmetric Catalysis-Enantioselective Reduction of Ketones, *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl., Vol. 23, No. 570-578

TANG, L., DENG, L., 2002, Dynamic Kinetic Resolution via Dual-Function Catalysis of Modified Cinchona Alkaloids: Asymmetric Synthesis of α -Hydroxy Carboxylic Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 124, No. 12

TERFLOTH, G., 2001, Enantioseparations in Super- and Subcritical Fluid Chromatography, *Journal of Chromatography A*, 906 (1-2), 301-307

VINOGRADOV, M. G., MIKHALEV, O.V. PAVLOV, V. A., FERAPONTOV, V. A., MALYSHEV, O. R. and HEISE, G. L., 2001, Asymmetric Reduction of Ketones with Sodium Aluminum Hydride Modified with Chiral Amino Alcohols, *Russ. Chem. Bull.* 50 (5), 843-845

VON, W., DOERING, E., YOUNG, R., W., 1950, Partially Asymmetric Meerwein-Ponndorf-Verley Reductions., *J. Am. Chem Soc.*, Vol. 72, No. 631

WANG, P. Y., CHEN, T. L., TSAI, S. W., KROUTIL, W., 2007, Hydrolytic Resolution of (R,S)-2-Hydroxycarboxylic Acid Esters in Biphasic Media: Implication for Rate-Limiting Formation or Breakdown of Tetrahedral Intermediates in Acylation Step, *Biotechnol. Bioeng.*, Vol. 98, No.1, 30-38

WEINSTEIN, S., 1984, Resolution of Optical Isomers by Thin Layer Chromatography. *Tetrahedron Lett.*, 25 (9), 985-986

WEISSMAN, G. R., 1983, *Asymmetric Synthesis*, Vol.I, Academic Press, Orlando, Chapter 8

WILEN, S. H., COLLET, A., JACQUES, J. 1977, Strategies in Optical Resolutions, *Tetrahedron*, 33, 2734

WILLS, M., PALMER, M., SMITH, A., KENNY, J., WALSGROVE, T., 2000, *Recent Developments in the Area of Asymmetric Transfer Hydrogenation Molecules*, 5, 4-18

WU, X., WANG, Y., JU, J., CHEN, C., LIU, N., CHEN, Y., 2009, Enantioselective Synthesis of Ethyl (S)-2-Hydroxy-4-phenylbutyrate by Recombinant Diketoreductase, *Tetrahedron: Asymmetry*, 20, 2504-2509

WYNBERG, H., 1986, Asymmetric Catalysis by Alkaloids, *Top. Stereochem.*, 16, 87

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*, Vol. 115, 410-417

XU, C., YUAN, C., 2005, Candida Rugosa Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution of β -Hydroxy- β -Arylpropionates and δ -Hydroxy- δ -Aryl- β -Oxo-Pentanoates, *Tetrahedron*, 61, 2169-2186

XU, J., SU, X., ZHANG, Q., 2003, Preparation of Highly Enantiomerically Pure Linear Secondary Alcohols via Asymmetric Reduction of Prochiral Ketones with Borane, *Tetrahedron Asym.*, 14 (13), 1781-1786

YAMAGUCHI, S., 1983, *Asymmetric Synthesis*, Academic Press: New York, Vol.1, Chapter 7, 125

YAMAGUCHI, S., MOSHER, H. S., 1973, Asymmetric Reductions with Chiral Reagents from Lithium Aluminum Hydride and (+)-(2S,3R)-4-dimethylamino-3-methyl-1,2-diphenyl-2-butanol, *J. Org. Chem.*, 1973, 38 (10), 1870-1877

YAMASHITA, S., 1968, Optically Active Meerwein-Ponndorf Catalyst and Its Use for Asymmetric Reductions, *J. Organometal. Chem.*, 11, 377

YANG, Y., ZHU, D., PIEGAT, T. J., HUA, L., 2007, Enzymatic Ketone Reduction: Mapping The Substrate Profile of A Short-Chain Alcohol Dehydrogenase (YMR226c) From *Saccharomyces Cerevisiae*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 18, 1799-1803

YIN, L., JIA, X., LI, X., CHAN, A. S. C., 2009, A Rapid and Green Approach to Chiral α -Hydroxy Esters: Asymmetric Transfer Hydrogenation (ATH) of α -Keto Esters in Water by Use of Surfactants, *Tetrahedron: Asymmetry*, 20, 2033-2037

ZEROR, S., COLLIN, J., FIAUD, J.-C., ZOUIOUCHE, L. A., 2010, Enantioselective Ketoester Reductions in Water: A Comparison Between Microorganism- and Ruthenium-Catalyzed Reactions, *Tetrahedron: Asymmetry*, 21, 1211-1215

ZHANG, X., TAKETOMI, T., YOSHIZUMI, T., KUMOBAYASHI, H., AKUTAGAWA, S., MASHIMA, K., TAKAYA, H., 1993, Asymmetric Hydrogenation of Cycloalkanones Catalyzed by BINAP-iridium (I)- aminophosphine Systems. *J. Am. Chem. Soc.*, 115 (8), 8-3319

ZHAO, G. L., CÓRDOVA, A., 2007, A One-Pot Combination of Amine and Heterocyclic Carbene Catalysis: Direct Asymmetric Synthesis of β -Hydroxy and β -Malonate Esters From α,β -Unsaturated Aldehydes, *Tetrahedron Letters*, 48, 5976-5980

ZHU, L., MENG, Q., FAN, W., XIE, X., ZHANG, Z., 2010, Direct Asymmetric Hydrogenation of 2-Oxo-4-arylbut-3-enoic Acids, *J. Org. Chem.*, 75, 6027-6030

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında İstanbul Silivri’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini 1994-2002 yılları arasında Selimpaşa İlköğretim Okulu’nda tamamladı. 2002 yılında başladığı lise eğitimine ise, Silivri Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi’nde devam etti, bir yıl İngilizce hazırlık sınıfı ile birlikte 2006 yılında mezun oldu. Aynı yıl içerisinde, İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü’nü kazandı ve 2010 yılında mezun oldu. Eylül 2010’da İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı’nda yüksek lisans eğitimine başladı. Şu anda Sanovel İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.’de Kalite Kontrol Lab. Uzman Yardımcısı olarak çalışmaktadır.

Aralık, 2012

Yeliz Ülküseven