

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

İMİNLERE ASİMETRİK KATILMALAR

AKIN İNCE

KASIM 2010

Kimya Anabilim Dalında Akın İNCE tarafından hazırlanan İMİNLERE ASİMETRİK KATILMALAR adlı Yüksek Lisans Tezinin Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Zeki ÖKTEM

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumu ve tezin **Yüksek Lisans Tezi** olarak bütün gereklilikleri yerine getirdiğini onaylarım.

Doç. Dr. Adnan BULUT

Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Adnan BULUT

Yrd. Doç. Dr. Mustafa TOMBUL

Yrd. Doç. Dr. Emine ÖZGÜL KARAASLAN

-----/-----/-----

Bu tez ile Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onaylamıştır.

Prof. Dr. İhsan ULUER

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Sevgili aileme...

ÖZET

İMINLERE ASİMETRİK KATILMALAR

İNCE, Akın

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Adnan BULUT

Kasım 2010, 92 sayfa

Bu çalışmada Tosil imine asimetrik olarak dietilçinko, nitrometan (Aza-Henry) ve propargil katılması çalışılmıştır. Yapılan asimetrik reaksiyonlarda kiral ligand olarak FAM ve P-FAM katalizörleri kullanılmıştır. Çalışmada ilk önce kiral katalizörler sentezlenmiştir ve spektroskopik olarak tanımlanmıştır. Ürünlerin karakterizasyonunda ^1H ve ^{13}C NMR teknikleri kullanılmıştır. Enantiyoseçicilikler kiral kolon kullanılarak Yüksek Basınç Sıvı Kromatografisinde (HPLC) belirlenmiştir. Ürünler flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır ve izole verimler verilmiştir. Dietilçinko katılmasında en iyi verim 59%, nitrometan katılmasında 72% ve propargil katılmasında 66% olarak bulunmuştur. En iyi enantiyoseçicilikler ise etil katılmasında 6%, nitrometan katılmasında 23% ve propargil katılmasında 30% olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: İmin Bileşikleri, Asimetrik Sentez, Asimetrik

ABSTRACT

ASYMMETRIC ADDITIONS TO IMINES

İNCE, Akın

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, M. Sc. Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Adnan BULUT

November 2010, 92 pages

In this study, diethylzinc, nitromethane (Aza-Henry), and propargyl addition to tosylimine were studied. During the asymmetric synthesis, FAM and P-FAM catalysts were used as chiral ligands. Firstly, the chiral catalysts have been synthesized and characterized using spectroscopic methods. ^1H and ^{13}C NMR techniques have been for the characterization of the products. Enantioselectivities were determined using chiral columns in High Pressure Liquid Chromatography (HPLC). Products were purified using flash column chromatography and the isolated yields were given. The best yields were found as 59% for diethylzinc addition, 72% for nitromethane addition and 66% for propargyl addition. In the case of enantioselectivities the best results were found to be as 6% for diethylzinc addition, 23% for nitromethane addition, 30% for propargyl addition.

Key Words: İmine compounds, Asymmetric synthesis, Asymmetric

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması esnasında her türlü yardımını esirgemeyen, tez yöneticisi hocam, Doç. Dr. Adnan BULUT' a, teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım esnasında, bilimsel deney imkanlarını sonuna kadar bizlerin hizmetine veren ve bilimsel konularda daima yardımını gördüğüm hocam Prof. Dr. Özdemir DOĞAN' a teşekkür ederim.

Bu tezin yapılmasına destek veren hocalarıma ve lisans ve yüksek lisans eğitimi sırasında bilgilerini benimle paylaşan Kırıkkale Üniversitesi Kimya Bölümü hocalarına ve Kimya Bölümüne teşekkür ederim.

Tezimin birçok aşamasında yardım gördüğüm arkadaşlarım Hakan BABİZ, Muhammet İŞÇİ, Şerife ÖZDEMİR, Şefika Gül ŞENYURT, Ömer SONKAYA ve Ogün BOZKAYA'ya çok teşekkür ederim.

Sentezlenen tüm bileşiklerin NMR analizlerinde yardımlarından dolayı Seda M. KARAYILAN ve Zehra UZUNOĞLU'na teşekkür ederim.

Son olarak büyük fedakarlıklarla bana destek olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER	viii
KISALTMALAR	xii
1 GİRİŞ	1
1.1 Kiralite	1
1.2 Enantiyomerik Seçicilik ve Enantiyomerik Saflığın Önemi.....	2
1.3 Canlılarda asimetrik yapılar	2
1.4 İlaçlarda Stereokimyanın Önemi	4
1.5 Kiral Karbonu Olmayan, Ama Kiral Olan Moleküller	5
1.6 Asimetrik Sentez	6
1.7 Kiral Havuz	9
1.8 Prokiral Bileşiklerden Kiral Maddeler.....	10
1.9 Kimyasal Metotlar	10
1.9.1 Kiral Sübstratlar.....	11
1.9.2 Kiral Yardımcılar.....	11
1.9.3 Kiral Reaktifler	11
1.9.4 Kiral Ortam.....	12
1.10 Biyoteknik Metotlar.....	12
1.11 Rasemiklerin Ayrıştırılması (Çözünürlük).....	12
1.11.1 Diastereomerik Tuz Oluşumu.....	12
1.11.2 Kinetik Ayrıştırma.....	13
1.12 Kiral Ligand Sentezi	14
1.13 İminler ve Sentezleri.....	15
1.14 İminlerin Asimetrik Reaksiyonları	16
2 MATERYAL VE YÖNTEM	22
2.1 Genel Prosedür.....	22

2.2	Katalitik Asimetrik Nitrometan Katılması.....	22
2.3	Katalitik Asimetrik Etil Katılması	23
2.4	Katalitik Asimetrik Propargil Katılması.....	23
2.5	Kullanılan Aletler	23
2.6	Kiral Ligand Sentezleri.....	24
2.6.1	P-FAM Ligand Sentezi.....	24
2.6.2	FAM Ligand Sentezi	29
2.7	İmin Sentezi	30
3	ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	32
3.1	Bileşiklerin Karakterizasyonu.....	38
3.1.1	Aziridinil Ketonların (76) ve (77) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	38
3.1.2	Tosilli Aziridin Ketonların (78) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	39
3.1.3	Fosforlu Aziridin Ketonların (80) ve (80a) Sentezi ve Karakterizasyonu	40
3.1.4	Fosforlu Azirinli Ketonların (82) ve (82a) Sentezi ve Karakterizasyonu	41
3.1.5	Fosforlu Azirinli Ketonların (83) ve (83a) Sentezi ve Karakterizasyonu	42
3.1.6	Tosilli Aziridin Ketonların (79) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	43
3.1.7	Fosforlu Aziridin Ketonların (81) ve (81a) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	44
3.1.8	Fosforlu Aziridinli Ketonların (84) ve (84a) Sentezi ve Karakterizasyonu	45
3.1.9	Fosforlu Aziridinli Ketonların (85) ve (85a) Sentezi ve Karakterizasyonu	46
3.1.10	Tosil İminin (95) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	48
3.1.11	Tosil İmine Nitrometan (97) Katılmasının Sentezi ve Karakterizasyonu	48
3.1.12	Tosil İmine Etil Katılmasının (96) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	49
3.1.13	Tosil İmine Propargil (99) Katılması Sentezi ve Karakterizasyonu.....	49
4	SONUÇLAR	50
	KAYNAKLAR	51
	EK-A.....	56

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>ÇİZELGE</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 Aza Henry reaksiyonuyla <i>N</i> -Boc iminlere nitrometan katılması.....	19
3.1 Tosil imine etil katılması.....	34
3.2 FAM ligandları ile tosil imine nitro metan katılması.....	35
3.3 P-FAM ligandları ile tosil imine nitro metan katılması.....	36
3.4 FAM ligandları ile tosil imine Propargil katılması.....	37
3.5 FAM ve P-FAM ligandları ile tosil imine Propargil katılması.....	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 Kiraliteye örnek.....	1
1.2 Doğada kiral yapıya sahip olan canlılar.....	4
1.3 Bazı kiral bileşiklerin enantiyomerlerinin yapısı ve farmakolojik etkileri....	5
1.4 Kiral Karbonu Olmayan, Ama Kiral Olan Moleküller.....	6
1.5 Heliks şeklinde olan moleküller.....	6
1.6 Enantiyoseçici Organokatalitik Hajos-Parrish reaksiyonu.....	8
1.7 Kiral tiyoüre fonksiyonel grubu içeren katalizöre örnek.....	8
1.8 Kiral bileşiklerin elde edilme metotları.....	9
1.9 Kiral havuzlu maddelerden bazı örnekler.....	10
1.10 Mandelik asitin kinetik çözünürlük reaksiyonu.....	13
1.11 Literatürdeki çok kullanılan ligandlardan bazıları.....	15
1.12 İmin eldesi reaksiyonu.....	15
1.13 Asimetrik hidrojenleme tepkimesi.....	16
1.14 İminlerin asimetrik hidrojenlenmesinde kullanılan bazı ligandlar.....	17
1.15 İminlere asimetrik nitrometan katılması.....	17
1.16 Nef reaksiyonu.....	18
1.17 Aza-Henry reaksiyonunda kullanılan ligandlara örnekler.....	18
1.18 İminlere asimetrik nitrometan katılması.....	19
1.19 İminlere asimetrik propargil katılması.....	20
1.20 İminlere propargil katılmasında kullanılan bazı ligandlar.....	20
1.21 Bolm'un yerinde hazırlanmış (in situ) iminlere asimetrik propargil katılması.....	21
1.22 İminlere asimetrik etil katılması.....	21
2.1 Ferrosenin akrillenme tepkimesi.....	24
2.2 Akrilolil ferrosenin mono ve di bromlanması.....	25
2.3 Aziridin ketonların kolonda ayrılması.....	26
2.4 Dibromlu ferrosen türevinin aziridinyasyon tepkimesi.....	27
2.5. Aziridinlerin tosilleme tepkimesi.....	27

2.6 Fosforlama basamağı.....	28
2.7 Fosforlu maddeleri indirgeme basamağı.....	29
2.8 FAM ligandları basamakları.....	30
2.9 Tosil imin sentezi.....	30
3.1 82 ve 83a no'lu ligandlar.....	33
3.2 İminlere asimetrik etil katılması.....	33
3.3.FAM ligandları ile tosil imine nitro metan katılması.....	34
3.4 P-FAM ligandları ile tosil imine nitro metan katılması.....	35
3.5 FAM ligandları ile tosil imine Propargil katılması.....	37

EK-A Bileşiklerin NMR Spektrumları ve HPLC Kromatogramları

<u>EKLER</u>	<u>Sayfa</u>
A. 1 Bileşik 76 'nın ^1H NMR spektrumu.....	57
A. 2 Bileşik 76 'nın ^{13}C NMR spektrumu.....	58
A. 3 Bileşik 78 'in ^1H NMR spektrumu.....	58
A. 4 Bileşik 78 'in ^{13}C NMR spektrumu.....	59
A. 5 Bileşik 80 'nin ^1H NMR spektrumu.....	59
A. 6 Bileşik 80 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	60
A. 7 Bileşik 80 'nin ^{31}P -NMR spektrumu.....	60
A. 8 Bileşik 80a 'nın ^1H NMR spektrumu.....	61
A. 9 Bileşik 80a 'nın ^{13}C NMR spektrumu.....	61
A. 10 Bileşik 80a 'nın ^{31}P NMR spektrumu.....	62
A. 11 Bileşik 82 'nin ^1H NMR spektrumu.....	62
A. 12 Bileşik 82 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	63
A. 13 Bileşik 82 'nin ^{31}P NMR spektrumu.....	63
A. 14 Bileşik 82a 'nın ^1H NMR spektrumu.....	64
A. 15 Bileşik 82a 'nın ^{13}C NMR spektrumu.....	64
A. 16 Bileşik 82a 'nın ^{31}P NMR spektrumu.....	65
A. 17 Bileşik 83 'ün ^1H NMR spektrumu.....	65
A. 18 Bileşik 83 'ün ^{13}C NMR spektrumu.....	66
A. 19 Bileşik 83 'ün ^{31}P NMR spektrumu.....	66
A. 20 Bileşik 83a 'nın ^1H NMR spektrumu.....	67
A. 21 Bileşik 83a 'nın ^{13}C NMR spektrumu.....	67
A. 22 Bileşik 168 'in ^{31}P NMR spektrumu.....	68
A. 23 Bileşik 77 'nin ^1H NMR spektrumu.....	68
A. 24 Bileşik 77 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	69
A. 25 Bileşik 79 'un ^1H NMR spektrumu.....	69
A. 26 Bileşik 79 'un ^{13}C NMR spektrumu.....	70
A. 27 Bileşik 81 'in ^1H NMR spektrumu.....	70
A. 28 Bileşik 81 'in ^{13}C NMR spektrumu.....	71
A. 29 Bileşik 81 'in ^{31}P NMR spektrumu.....	71

A. 30 Bileşik 81a 'nın ^1H NMR spektrumu.....	72
A. 31 Bileşik 81a 'nın ^{13}C NMR spektrumu.....	72
A. 32 Bileşik 81a 'nın ^{31}P NMR spektrum	73
A. 33 Bileşik 84 'ün ^1H NMR spektrumu	73
A. 34 Bileşik 84 'ün ^{13}C NMR spektrumu	74
A. 35 Bileşik 84 'ün ^{31}P NMR spektrumu	74
A. 36 Bileşik 84a 'nın ^1H NMR spektrumu.....	75
A. 37 Bileşik 84a 'nın ^{31}P NMR spektrumu	75
A. 38 Bileşik 85 'in ^1H NMR spektrumu.....	76
A. 39 Bileşik 85 'in ^{31}P NMR spektrumu	76
A. 40 Bileşik 85a 'i-nin ^1H NMR spektrumu	77
A. 41 Bileşik 85a 'nın ^{13}C NMR spektrumu.....	77
A. 42 Bileşik 85a 'nın ^{31}P NMR spektrumu	78
A. 43 Bileşik 95 'in ^1H NMR spektrumu.....	78
A. 44 Bileşik 97 'nin ^1H NMR spektrumu.....	79
A. 45 Bileşik 96 'nın ^1H NMR spektrumu.....	79
A. 46 Bileşik 99 'un ^1H NMR spektrumu.....	80
A. 47 Bileşik 96 'nın HPLC Kromatogramı	80
A. 48 Bileşik 99 'un HPLC Kromatogramı	81
A. 49 Bileşik 97 'nin HPLC Kromatogramı	81

KISALTMALAR

NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
HPLC	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
DCM	Diklormetan
Et ₂ Zn	Dietilçinko
EtOAc	Etil Asetat
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
Et ₃ N	Trietilamin
Ts	<i>p</i> -Toluensulfonil
ee	enantiyomerik fazlalık
1-2 DCE	1-2 Dikloroetan
1-2 DME	1-2 Dimetoksietan
THF	Tetrahidrofuran
Me ₂ Zn	Dimetilçinko

GİRİŞ

1.1 Kiralite

Kiralite simetri elemanı olmayan, yani bir düzleme, merkeze veya değişen bir eksene göre simetrik olmayan moleküldür(1). Ayrıca kiral molekül, ayna görüntüsü ile birebir olmayan molekül olarak da tanımlanır. Ya da ayna görüntüsü ile çakışmayan bileşikler olarak bilinir. Bu iki kiral farklı bileşik birbirlerinin enantiyomeridir. Bir tanesi *R* stereoizomeri diğeri ise *S* stereoizomeridir. Kiral kelimesi yunanca ‘el’ anlamına gelen “cheir” kelimesinden gelir. Moleküller de dahil, kiral nesnelerin “el seçiciliğine” sahip olduğu söylenir. Bu moleküller sol elin sağ elle olan ilişkisiyle aynı şekilde birbirleriyle ilişkilidir. Sağ elinizi aynada gördüğünüzde, sağ elinizin aynadaki görüntüsü bir sol eldir. Sol el sağ el ile üst üste çakışmaz (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Kiraliteye örnek

Nasıl insanların sağ-solu ve sağ ve sol elini kullananları var ise; tabiattaki moleküllerin veya maddelerin de sağ ve solu vardır. Ayna görüntülerinin farklı olması ve bu farklılıkların moleküllerin inşasında tercih edilip kullanılmasına "Kiral seçicilik" adı verilir. Civata ve somunun nasıl sağa ve sola dönen kıvrımları var ve bu fonksiyon açısından önemli ise; moleküllerin de sağa veya sola kıvrım (dönme) yapmaları onların iş görmelerine yardımcı olur. Ayna görüntüleri asıllarının kopyası olan küre ve üçgen gibi cisimlerde, kiral yapı görülmez.

1.2 Enantiyomerik Seçicilik ve Enantiyomerik Saflığın Önemi

Kiral organik bileşikler günümüz kimyasında önemli bir yer tutmaktadır. Günümüz kimyasında önemli bir yer tuttuğu gibi ilaç endüstrisi boya endüstrisi gibi değişik alanlarda geniş uygulama alanına sahiptir. Tarih boyunca kimyacılar en saf bileşikleri sentezlemek ve doğanın sentezlediği doğal bileşiklerin saflığını yakalamak için değişik yöntemler geliştirmeye çalışmışlardır. Organik kimyada organik bileşiklerin doğal saflıkta sentezlenmesinin sağlanması için asimetrik reaksiyonlar geliştirilmiştir. Asimetrik reaksiyonlarda kiral bir bileşiğin enantiyoseçiciliği saflığı belirlemektedir. Doğal bileşikler enantiyomerler açısından sadece birine karşı seçicidir. Doğal bileşiklerin bu tek enantiyomeri seçimine ulaşmak organik kimyacıların en çok ilgi duyduğu alanlardan birisidir. Bu bileşiklerin doğadan elde edilmesi, bitkilerden saflaştırılması maliyeti yüksek olduğundan kimyasal yoldan bu saf bileşiklerin elde edilmesine çalışılmıştır. Asimetrik sentez çalışmalarının özü bunu içermektedir.

1.3 Canlılarda asimetrik yapılar

Tercihliliğin delili olan bu kiral özellik, en açık şekilde canlılar üzerinde görülmektedir. Mesela, insan ve hayvanların çoğu tamamen simetriye dayalı asimetrik bir yapıda yaratılmıştır. Kalp sol tarafta yer alırken, karaciğer ise vücudun sağ tarafına yerleştirilmiştir. Mantık planında sebebini bilemediğimiz bir başka şey de, genelde sağ elin sol ele olan hakimiyeti ve üstünlüğüdür. Niçin insanlar genelde sağ elini kullanırlar? Sebepler açısından ihtimaliyet prensiplerine göre; sağ ve sol elini kullanan insanların oranının eşit olması gerekirdi. Helezonik bir yapıya sahip deniz kabukluları, sağa veya sola sıkılan bir civatanın kıvrımlarına benzemektedirler. Ekvator bölgesinin her iki tarafında da bu kabuklular, sağa kıvrımlıdır. Çok nadir olarak sola kıvrımlı olanlarını bulmak mümkündür. Ama istisnalar kaideyi bozmadığından, genelde sağ tarafın üstünlüğü vardır. Sağ ve sol üstünlüğü canlı türlerine bağlı olarak da değişebilmektedir. İnsanlarda sağın sola üstünlüğü söz konusu iken, Atlantik sahillerinde yaşayan bir cins deniz salyangozunda sola kıvrımlılık hakimdir. Küba ağaç salyangozunda (*Liquus poeyanus*) sağa ve sola

kıvrımlılık eşit sayıdadır. Bitkilerde de simetriye dayalı asimetric yapılar görülür. Sarmaşıklardan çadır çiçeği veya boru çiçeği denen bitki; sağı doğru kıvrılarak heliks oluştururken, hanımeli bitkisi de, sola doğru heliks meydana getirmektedir. Belirli bir yöne kıvrımlı helezonik yapılar, bakterilerde de rastlanmıştır. 1970'lerden beri "Bacillus subtilis" üzerinde araştırma yapan Arizona Üniversitesinden N. H. M. Mendelson, normalde sağı doğru spiral bir yapı oluşturan bu bakterinin yüksek ısıda; sola doğru spiral yapı oluşturduğunu gözlemiştir. Moleküllerde görülen kiral özelliğı, kimyacılar; L- enantiyomerik (sol) ve D- enantiyomerik (sağ) diye ikiye ayırmışlardır. Canlılarda genetik bilgiyi kodlayan nükleik asitlerin yapısında da kiral özellik gösteren D- formundaki şekerler kullanılır. Tabiattaki 100'ü aşkın aminoasit içerisinde sadece L- formundaki 20 aminoasit canlıların yapıtaşları olan proteinlerin sentezinde kullanılır. Gilsin hariç bütün canlılarda bulunan aminoasitler L- formundadır. Enzimler, temel yapısı proteinlerden ibaret olan biyolojik katalizörlerdir. Enzimlerin katalizör kabiliyetleri üç boyutlu aktif yapıların doğru şekillenmesine bağlıdır. Aktif yapının oluşmasında da L-formundaki aminoasitler anahtar rolü oynarlar. L ve D aminoasitlerinden oluşan sentetik aminoasit zincirleri; katalitik işlemleri kolaylaştırıcı yapı kazanmamakta ve heliks formuna dönüşmemektedir. İnsan vücudunu oluşturan anahtar moleküllerin (DNA ve proteinler) kiral yapıda olmasından dolayı, insanlar farklı aminoasit veya şeker enantiyomerlerine karşı çok duyarlıdır.

Doğada bulunan birçok canlı ve organik maddeler kiral yapıya sahiptir. Vücudumuzda bulunan aminoasitlerin kiral yapıda olması ve sadece L-stereoizomeri olması ilginç bir gerçektir.



Şekil 1.2. Doğada kiral yapıya sahip olan canlılar

1.4 İlaçlarda Stereokimyanın Önemi

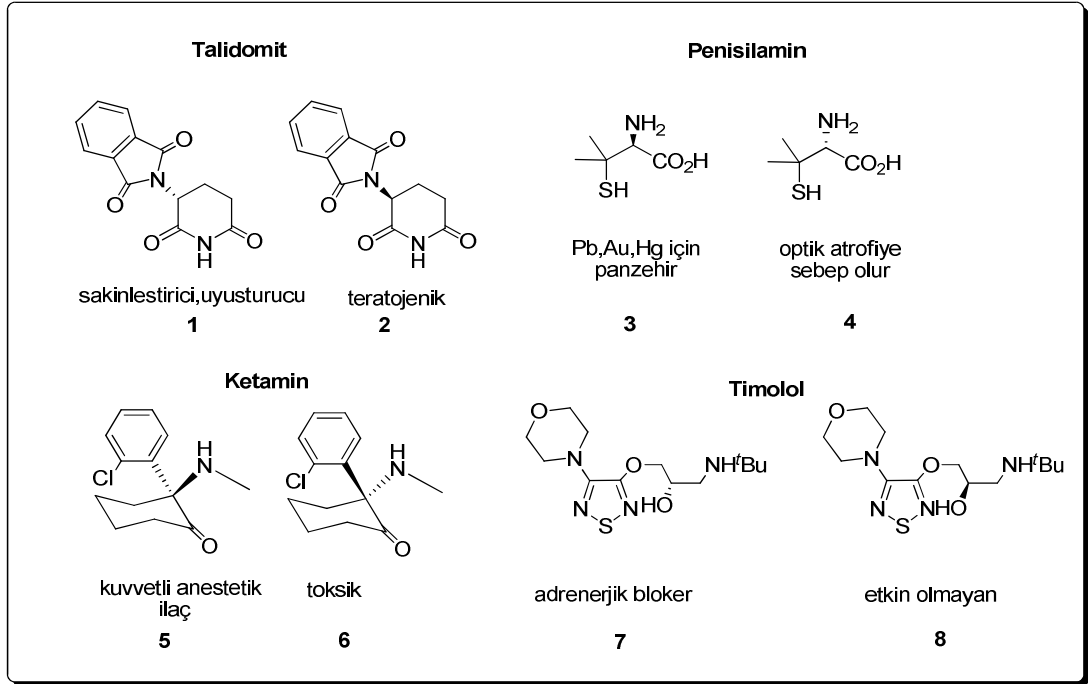
Kiral ilaçların stereoseçici farmakokinetiklerinin ve farmakodinamiğinin sonuçları, sadece bilimsel bir gerçek olarak kalmamakta, ayrıca pratik tedavi yöntemlerine, sağlık bakımlarına ve eczacılık ve psikiyatri uygulamalarına kadar geniş bir etkiye sahiptir. Stereomerik olarak saf, "homokiral" ilaçların, ilaç piyasasını canlandırması, eczacıların, tedavi yöntemi kararlarında kiralitenin de göz önünde bulundurulması konusunda daha çok eğitim görmeleri gerektiği fikrini desteklemektedir.

Homokiral ve rasemik ilaçlar arasındaki seçimler net olarak belirlenmiş değil ve bu nedenle, tedavi yöntemlerini teftiş eden kurulların, plan ve prosedürlerini bu konuya göre belirlemeye başlamaları gerekmektedir.

İlaç kimyası endüstride çok önemli rol oynar. Faydalı ilaçların büyük kısmı enantiyomerik formda olurlar. Bu enantiyomerlerin bir tanesi ilaç aktifliğinde çok daha fazla etki gösterir. Enantiyomerler farklı davranış gösterdiği için kiral ilaçlar tek enantiyomer olarak üretilmeye başlandı. 1960'lı yıllarda Talidomit adlı ilaç uzun yıllar boyunca hamile kadınların sakinleştirici ve mide bulantısı için kullanılmıştır. Bu ilacın kullanımından doğan pek çok çocukta doğum kusurlarının olduğu keşfedilmiş ve daha sonra Talidomit adlı ilacın bir enantiyomeri sakinleştirici ve mide bulantılarını önlerken diğer enantiyomeri ise doğum kusurlarına neden olduğu görülmüştür. Rasemik karışım halinde bulunan bu ilacın (S) enantiyomerinin (S-

teratogene) yapılan araştırmalar sonucunda doğum sonrası çocukların kemik gelişiminde bozukluklara neden olduğu görülmüştür.

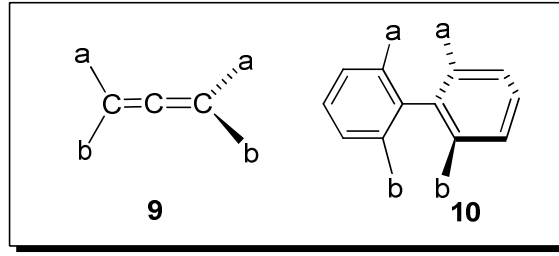
Kiral ilaç olarak farklı farmakolojik etki gösteren Penisilamin, ketamin, timolol örnek olarak verilebilir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Bazı kiral bileşiklerin enantiyomerlerinin yapısı ve farmakolojik etkileri

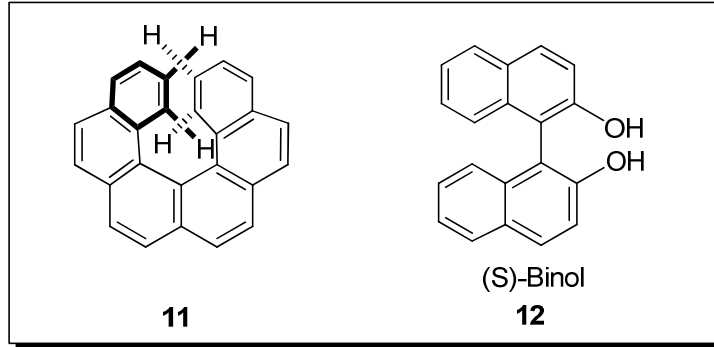
1.5 Kiral Karbonu Olmayan, Ama Kiral Olan Moleküller

Kiral molekül demek; ayna görüntüsüyle kendisinin üst üste çakışmaması demektir. Yani öyle moleküller vardır ki, bunların kiral karbonu olmadığı halde bileşik optikçe aktiflik gösterir. Bunların en güzel örnekleri allenlerdir. Allen deyince aklımıza hemen C=C=C yapısı gelir. Bu maddenin optikçe aktif özellik göstermesinin sebebi 'pi' bağlarının yapısından kaynaklanır. Diğer bir optikçe aktif özellik gösteren bileşik ise orto konumlarına çeşitli gruplar bağlı olan bifenil molekülleridir (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Kiral Karbonu Olmayan, Ama Kiral Olan Moleküller

Bir de "heliks" şeklinde olan moleküller vardır ki, bunlar da ayna görüntüleriyle çakışmadığı için optikçe aktivite gösterirler. Bunlara en iyi örnek de (M)-hekzahelikslen molekülüdür (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. heliks şeklinde olan moleküller

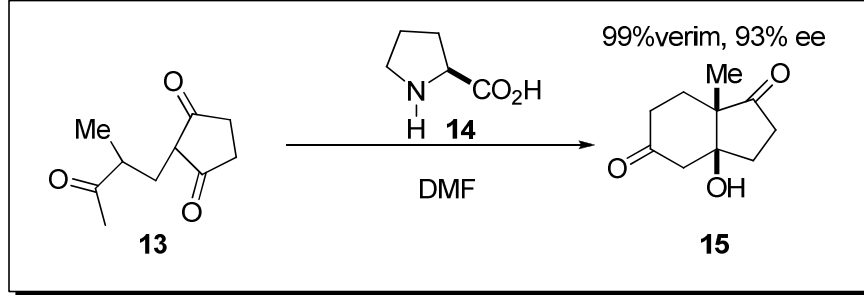
1.6 Asimetrik Sentez

Asimetrik sentez öncelikle Marckwald tarafından 1904 yılında tanımlanmıştır. Marckwald'a göre asimetrik sentez bir kirale reaktif ile bir kirale substratın reaksiyon aracılığıyla optikçe aktif bileşenin oluşum işlemidir. 1971 yılında bu tanım Morrison ve Mosher ile genişletildi. Asimetrik karbon-karbon (C-C) bağı yapmak organik kimyacıların önemli çalışma alanlarından(2). Karbonlar arasında oluşan bağlar doğada büyük bir başarı ile enantiyoseçici olurken, laboratuvar ortamında bu başarı

gözlenmemiştir. Bu başarısızlığı aşabilmek organik kimyacılar açısından çok önemli olmuştur. Enantiyoseçici tepkimelerin önemi, kullanıldıkları alandan kaynaklanmaktadır. Rasemik karışımların, enantiyomerlerin göstermiş olduğu aktifliği perdelemesi veya ortadan kaldırması büyük bir problemdir. Çünkü rasemik karışım içeren bileşikler saf stereoizomerlerine kıyasla daha az veya hiçbir biyolojik aktivite göstermemektedir. Rasemik karışım olarak yapılan tepkimelerin neredeyse tamamı enantiyoseçici olarak yapılmaya çalışılmaktadır. Elbette bu tepkimelerin yapımı oldukça zor ve emek isteyen çalışmalardır. Son yıllarda bu amaç doğrultusunda araştırmacılar tarafından en sık kullanılan yöntemlerin başında kiral ligand kullanımı gelmektedir. Bu yöntemde kiral bir ligand ve onun şelat yapmış olduğu bir metal yer almaktadır. Organokatalitik yöntemi ise oldukça yeni ve umut veren bir yöntem olsada bazı problemleri henüz çözülememiştir(3). Bu konuda geçmişte kullanılan en önemli yöntemler ise rasemik resolüsyon, kiral yardımcı (auxiliary) ve kiral substratlar olarak söylenebilir. Yukarıda bahsedilen metotların hiçbirisi bütün organik tepkimelerin sonunda enantiyosaf ürün etme sorununa bir çare olmamıştır. Bazı tepkimelerde başarılı olsalarda genel bir uygulanabilirliği bulunmamaktadır.

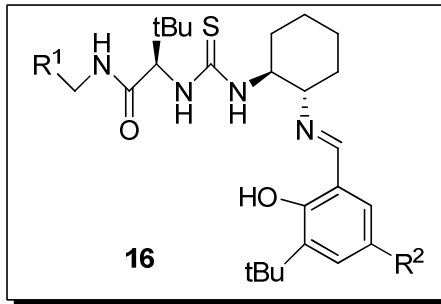
Kiral ligand kullanarak asimetric sentez reaksiyonlarında en çok çalışılan konu aldehitlere dietilçinko katılmasıdır(4). Adeta kiral ligandların çalışırılığını test eden bir reaksiyon durumuna gelmiştir. İster asimetric olsun ister rasemik olsun organik kimyada en çok çalışılan konulardan biri de konjuge katılmalarıdır. Asimetric versiyonunda nükleofil olarak çok farklı yapıda bileşikler kullanılmıştır(5). Yukarıda bahsedilen reaksiyonlarda sentetik ve doğal ligandlarla yüksek verimler ve yüksek seçicilikler gözlemlenmiştir. Kiral ligand ya da kiral katalizör yöntemi ile daha önce bahsedilen reaksiyonların haricinde birçok reaksiyonda çalışmalar yapılmıştır. Örnek olarak aldol kondenzasyonu(6), hidrojenleme(7), indirgenme(8), Reformatsky(9) ve Henry reaksiyonu(10) verilebilir. Asimetric katalizör reaksiyonlarında metal ligand şelat bağ ile yapılan ve kiral ligand yöntemi olarak adlandırılan reaksiyonlara en büyük rakip organokatalitik reaksiyonlardır. Bu yöntemin bazı problemleri olmasına rağmen büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Organokatalitik asimetric reaksiyonlarda kiral katalizör substrat ile bir metal ligand bağı değil de kovalent bağ yapmakta ve reaksiyon gerçekleştikten sonra bileşikten

ayrılmaktadır. Bu alanda ilk ve en önemli göze çarpan organokatalitik reaksiyonu 1970 yılında yapılan Hajos-Parrish reaksiyonudur(11,12).



Şekil 1.6. Enantioseçici Organokatalitik Hajos-Parrish reaksiyonu

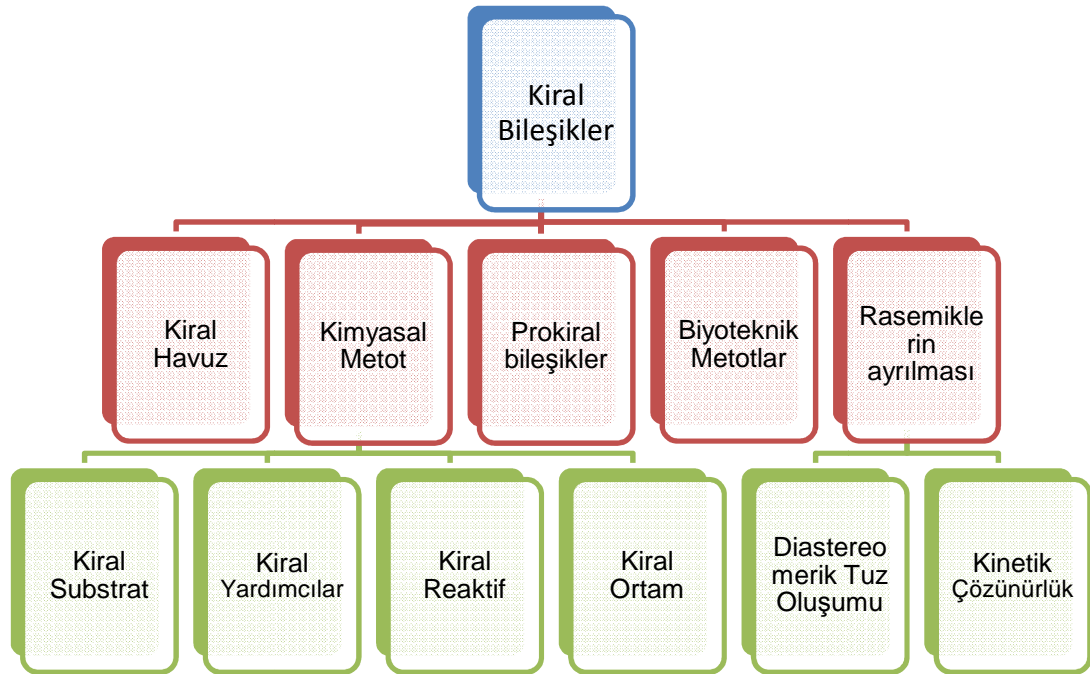
Bir diğer önemli organokatalizör imizalidon türevleridir. Bu katalizörün bir diğer adı MacMillan katalizörüdür. Birçok asimetrik reaksiyonda başarılı bir şekilde yürütülmüştür. Örnek olarak Diels-Alder reaksiyonu verilebilir(13). Son yıllarda organokatalizörlere en yeni ve iyi çalışan örnek olarak tiyoüre fonksiyonel grupları içeren katalizörler verilebilir (Şekil 1.7) (14).



Şekil 1.7. Kiral tiyoüre fonksiyonel grubu içeren katalizöre örnek

Doğada bulunan bir çok madde optikçe aktiftir. Yani asimetrik/kiral karbon (sadece karbon olması şart değil, azot, kükürt, fosfor da olabiliyor) atomu içerir ya da en genel haliyle ayna görüntüleri birbirleriyle çakışmaz.

Asimetrik katalitik reaksiyonlar ile tek enantiyomere sahip kiral moleküllerin sentezi çalışmalarının çoğunda kullanılabilir tek tipte güçlü ve etkin bir asimetrik molekülün olmayışı araştırmacıların yeni yapılar arayışı içine girmelerine neden olmuştur. Bu amaçla geçmişten günümüze birçok kiral molekül sentezlenmiş ve endüstriyel uygulamalarda kullanılmıştır. Dr. Ryoji Noyori (1980) ve arkadaşlarının sentezledikleri BINAP ligandı ile birçok asimetrik katalitik reaksiyon gerçekleştirilmiştir. 2001 yılında Noyori, Knowles ve Sharpless yaptıkları bu çalışmalardan ötürü Nobel Kimya Ödülüne layık görülmüşlerdir. Bu da asimetrik sentez çalışmalarının önemini göstermektedir.

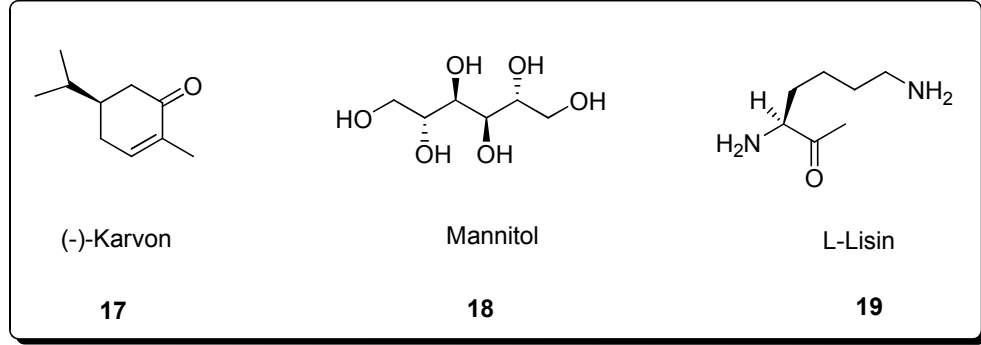


Şekil 1.8. Kiral bileşiklerin elde edilme metotları

1.7 Kiral Havuz

Kiral havuz metodu, bir enantiyomerik saf doğal bileşiklerin hedef ürün sentezi için başlangıç malzemesi olarak kullanılır. Kiral havuz yöntemi ekonomik bir tekniktir. Ancak doğal kaynakları ve izolasyon maliyeti açısından bazı sınırlamalar vardır. Bir

kiral havuz olarak kullanılan bu bileşikler (Şekil 1.9) hedef kalıp içinde gerekli değişiklik ve istenilen kiral özelliklerine ulaşabilmek için değiştirilmiştir. Aminoasit ve karbonhidratlar kiral havuz maddeleri için özel örneklerdir(15,16).



Şekil 1.9. Kiral havuzlu maddelerden bazı örnekler

1.8 Prokiral Bileşiklerden Kiral Maddeler

Stereokimyada, tek basamaklı bir reaksiyonla kiral olmayan bir molekül şeklinden kiral bileşik elde edilebilen moleküle prokiral denir. Prokiral bir maddenin tetrahedral bir karbonun iki özdeş süstitüenti vardır ve bu maddelerin değişimi sonrası bir kiral şekle dönüşür. Bu işlem aynı zamanda asimetrik sentez olarak da bilinir. Örnek olarak ketonlar kiral olmayan bileşiklerdir. Eğer ketonları asimetrik reaksiyona tabi tutarsak kiral olan yeni bileşikler elde edilebilir(17,18).

1.9 Kimyasal Metotlar

Bu tür metotlarda, enantiyomerik olarak saf maddeler, reaktifleri ya da substratları kontrol altında tutarak, kiral katalizör ya da kiral yardımcıları kullanmak suretiyle elde edilebilir.

1.9.1 Kiral Sübstratlar

Bu metotta, reaksiyonun stereoseçiciliğini yönlendirebilen kiral başlangıç maddeleri kullanılır. Kiral merkezli maddeler bu tür kiral başlangıç maddelerinden meydana getirilir. Fakat bu yöntem, doğal ürünlerin bulanabilirliği ve onların ayrıştırılmasının maliyeti açısından dezavantaj doğurabilir. Örnek olarak S_N2 reaksiyonları verilebilir. S_N2 reaksiyonlarında başlangıç maddesi olarak saf stereoizomer seçilirse ürün de saf bir stereoizomer halinde fakat ters stereokimyadan elde edilir(19,20).

1.9.2 Kiral Yardımcılar

Bir önceki kısımda açıklandığı gibi, kullanılabilir doğal ürünlerin sayısının gerek azlığı gerekse de kullanışlı bir ara ürüne çevrilmesi birçok basamak gerektirdiğinden ve hatta bu basamaklarda dahi pahalı reaktiflerin kullanımını gerektirebileceğinden bir takım akiral maddelere bağlanabilen kiral gruplar geliştirilmiştir. Bu kiral gruplar reaksiyonu diastereo seçicilikle yönlendirerek bir seçicilik durumunun oluşumunu mümkün kılar. Bu kiral yardımcının sentezlenen maddeden arındırılmasından sonra bir enantiyomerin daha zengin olarak gözlemlendiği bir madde elde edilir. Kiral yardımcı metodu iki basamaktan oluşur. Bunlar kiral yardımcıların yerleştirilmesi ve çıkarılması basamaklarıdır. Reaksiyon sonunda reaksiyon ortamından temiz bir biçimde izole edilebilen kiral yardımcıları tekrar tekrar kullanılabilir(21-23).

1.9.3 Kiral Reaktifler

Bu metotta bir prokiral sübstratla kiral bir reaktif reaksiyona girerek enantiyomerik olarak zengin bir madde elde edilir. Kiral reaktifler yüksek maliyetlerle elde edilebildiğinden stokiometrik miktarlarda kullanılması gerekmektedir. Bu reaktifler fonksiyonel grup karakterleri ve eklenmeleri açısından seçici olmalıdırlar(24).

1.9.4 Kiral Ortam

Reaksiyon ortamı kiral çözücüler ve katkı maddeleri kullanılarak kiral yapılabilir. Bu yöntem çok başarılı bir yöntem değildir. Uygulanabilirliği azdır(25).

1.10 Biyoteknik Metotlar

Kimyasal metotlara ek olarak, prokiral maddelerden enantiyomerik olarak zengin maddeler enzimler ya da hücre kültürleri kullanımı gibi biyolojik yollarla da elde edilebilir(26).

1.11 Rasemiklerin Ayrıştırılması (Çözünürlük)

Rasemik moleküllerin enantiyomerlerine ayrıştırılması resolüsyon metoduyla mümkündür. Bu metodun özelliği molekülümüzün bir diğer kiral molekülle reaksiyona girebilecek bir fonksiyonel gruba sahip olması ve yeni bir diastereomer meydana getirilmesidir. Buna ek olarak çözünürlük reaktifinin reaksiyon sonunda molekülden ayrıştırılması gerekmektedir. Çözünürlük sonunda elde edilmek istenen izomer rasemik olan başlangıç karışımının yarısı miktarında elde edilebilir. Çözünürlük için kullanılan iki teknik tuz oluşumu ve kinetik çözünürlüktür(27,28).

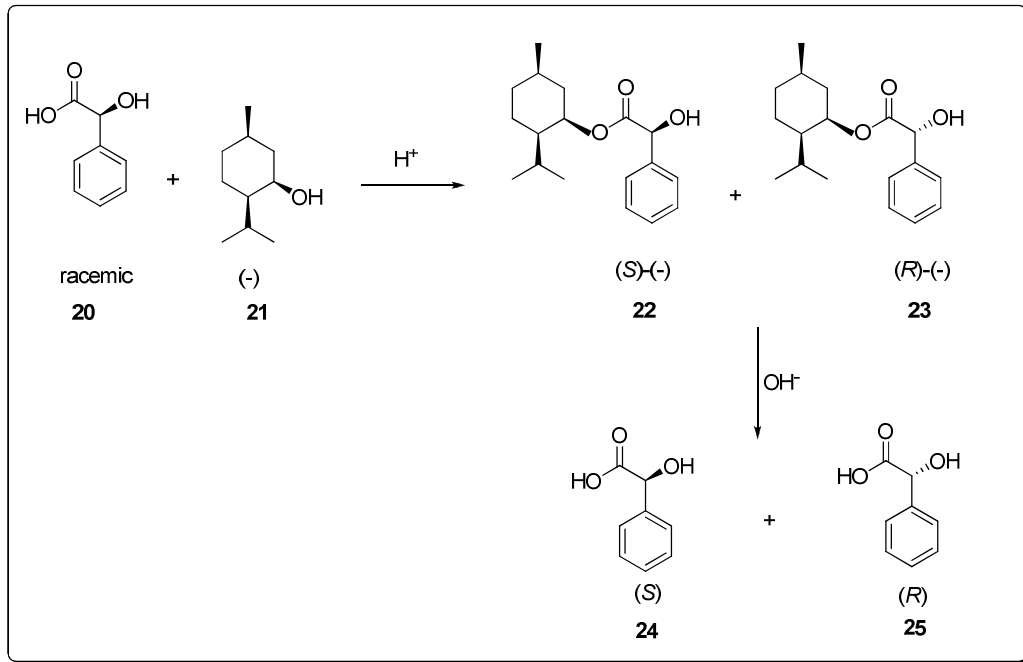
1.11.1 Diastereomerik Tuz Oluşumu

Herhangi bir rasemik karışımın ayrıştırılması genellikle, fiziksel özelliklerindeki belli farklarla ayrılabilen diastereomerik türev üretimi ile gerçekleştirilir. Bu farklar kaynama noktası, kristal türevinin çözünürlüğü, kromatografik adsorpsiyon olabilir. En çok bilinen yöntemlerden biri, bir rasemik karışım çözeltisinin (metanol ya da su) saf enantiyomerle etkileşmesi sonucu diastereomer karışımının oluşmasıdır. Bu karışım kristallendirildikten sonra diastereomerler ayrılır(29).

1.11.2 Kinetik Ayrıştırma

Bu metotta, iki enantiyomer, bir kiral maddeyle farklı tepkime hızları gösterirler. Yani, bir izomer, diğerinden daha hızlı oluşur. Eğer reaksiyon devam ederse, başlangıç maddesinin enantiyomerik fazlalığı artar fakat, kiral ürünün enantiyomerik fazlalığı düşer.

Kinetik çözünürlük kiral bileşikler oluşturmak için eski bir değiştir. İlk olarak 1899 da Marckwald ve McKenzie tarafından bulunmuştur. Rasemik mandelik asit kiral (-) mentol ile bir esterleşme reaksiyonu konusudur. Asidin (*R*)-enantiyomeri yüksek reaksiyon oranı göstermektedir. Reaksiyon karışımında (*S*)-mandelik asit fazlaca görülür. Bundan sonraki tamamlanmış karışımın hidrolizi *R* mandelik asit fazlalığı gözlenmiştir(30,31).

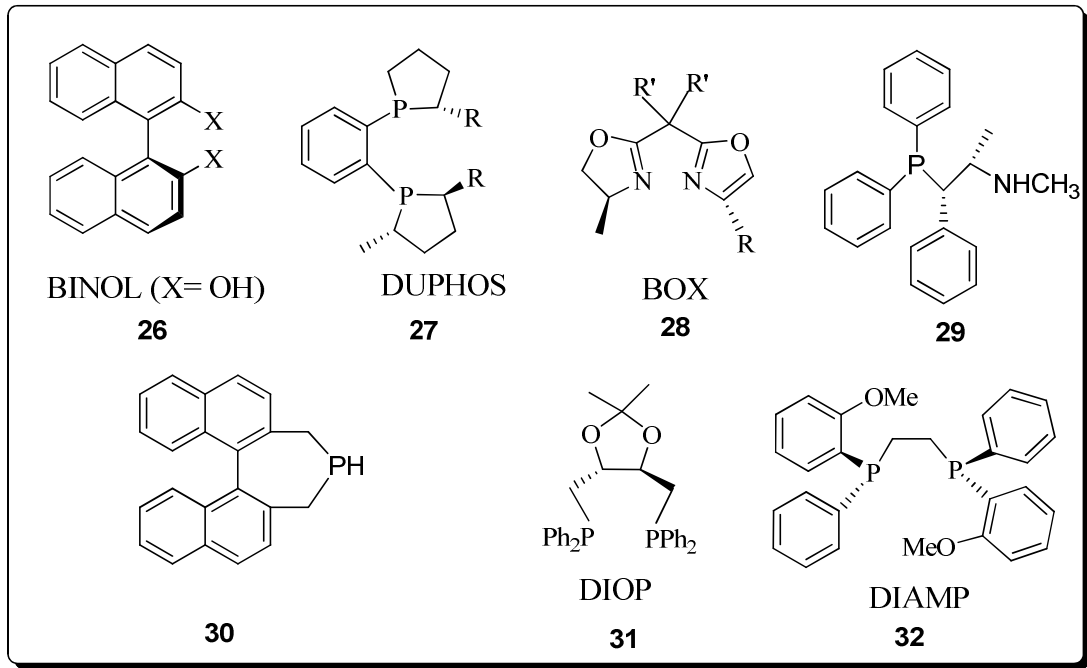


Şekil 1.10. Mandelik asitin kinetik çözünürlük reaksiyonu

1.12 Kiral Ligand Sentezi

Yukarıda belirtilen amaçlar doğrultusunda organikçiler yeni ve başarılı kiral ligandlar sentezlemeye çalışmışlardır. Literatürde bu konuda başarılı örnekler olsa da birçok asimetrik tepkimelerde çalışabilecek iyi ligandlara her zaman ihtiyaç vardır.

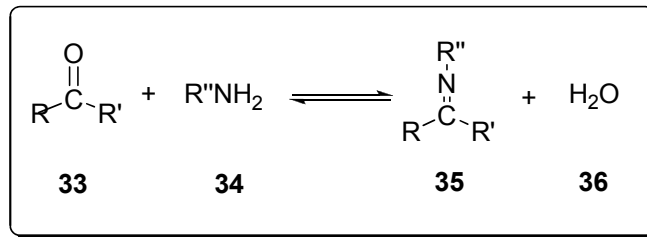
Asimetrik tepkimelerde kullanılacak olan ligandların bir takım özellikleri bulunmalıdır. Bu özelliklerden birincisi belki de en önemlisi yapısının kiral olmasıdır. Kiral guruplar içermesi veya molekülün yapısının toplamda kiral olması gerekmektedir. Fakat bir bileşiğin ligand olabilmesi için kiral guruplar içermesi yeterli değildir. Kiral ligandın metale koordine (şelat) olması gerekmektedir. Ligand sentezinde başarılı olabilmek için sentez yönteminin kısa ve yüksek verimde olması istenilen bir diğer bir özelliktir. Literatürde bulunan birçok iyi ligandın sentezi uzun ve zahmetli olduğu için birçok tepkimede uygulanabilmesi şansını yitirmiştir. Asimetrik tepkimelerde sonunda ligandın tekrar elde edilebilmesi büyük bir avantajdır. Asimetrik tepkimeleri tekrar çalıştırabilmesi ise, iyi bir ligand için istenilen bir özelliktir. Tepkimelerde kullanılma oranı ne kadar düşük ise ligand o derece başarılı olmuş denilebilir. Birçok tepkimeyi çalıştırabilen yüksek enantiyomerik saflık verebilen bazı ligandlar (veya türevleri) literatürde bulunmaktadır. Bu ligandlardan en çok bilinenlerden bazıları Şekil 1,11'de verilmiştir(32).



Şekil 1.11. Literatürdeki çok kullanılan ligandlardan bazıları

1.13 İminler ve Sentezleri

İmin bileşikleri karbonil bileşiklerinin primer aminlerle kondenzasyon reaksiyonları sonucunda elde edilirler(33).

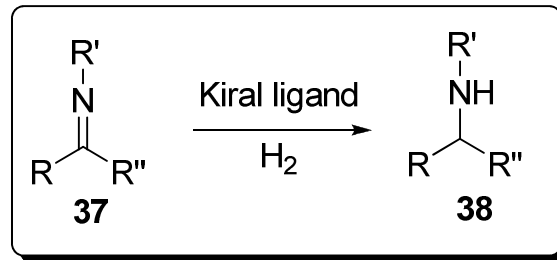


Şekil 1.12. İmin eldesi reaksiyonu

Şekil 1.12'den anlaşılacağı gibi reaksiyon tersinirdir. İminlere su eklenildiği zaman Le Chatelier kuralına uyarak karbonil bileşiklerine geri dönmektedir. Bu tip reaksiyonlarda Lewis asidi ve Bronsted asidi gibi katalizörler kullanılmaktadır. İminlerin saklanması nemsiz ortam gerekmektedir. Aksi takdirde havadaki nemden etkilenerek kısa sürede tekrar karbonil bileşiklerine dönebilmektedir. Birçok iminin kararlılığı bir aydan fazla değildir (Azot altında saklanıldığı zaman). İmin bileşikleri karbonil bileşikleri gibi belli bir polariteye sahiptir. Bunun sonucunda belli bir dipol momenti vardır. İmin bileşiklerinin polarlığı azot atomunun oksijen atomundan daha az elektronegatif olması sebebi ile karbonil bileşiklerinden düşüktür. Bu da imin bileşiklerine nükleofilik katılmaların karbonil bileşiklerine oranla daha güç olacağı anlamına gelmektedir. Bu sorun iminleri sentezlerken kullanılan aminlere aktive edici gruplar seçilerek aşılımaya çalışılmaktadır(34,35).

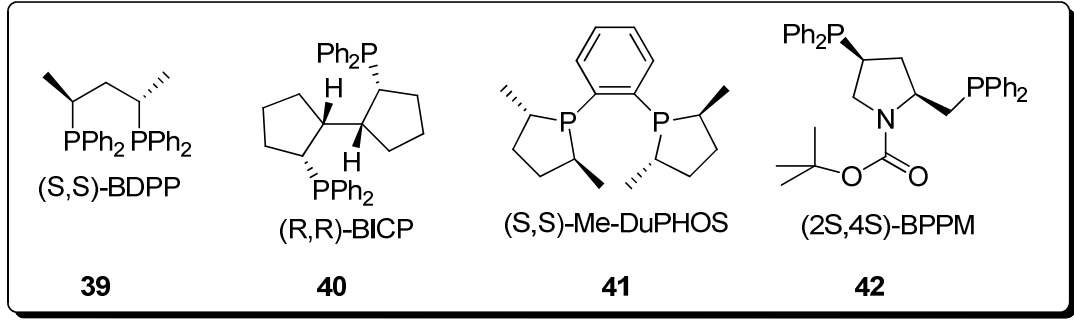
1.14 İminlerin Asimetrik Reaksiyonları

İminlerden birçok bileşiğe geçmek mümkündür. Karbonil bileşiklerine yapılan nükleofilik katılımların benzeri ve indirgenme reaksiyonlarının benzerleri asimetrik olarak iminlerde uygulanmaktadır. İminlerin asimetrik katılma reaksiyonları karbonil bileşiklerine göre yukarıda anlatılan sebeplerden dolayı daha güç gerçekleşmektedir. İminlerin asimetrik olarak indirgenmesi ile primer veya sekonder kiral aminler elde edilebilmektedir(36).



Şekil 1.13. Asimetrik hidrojenleme tepkimesi

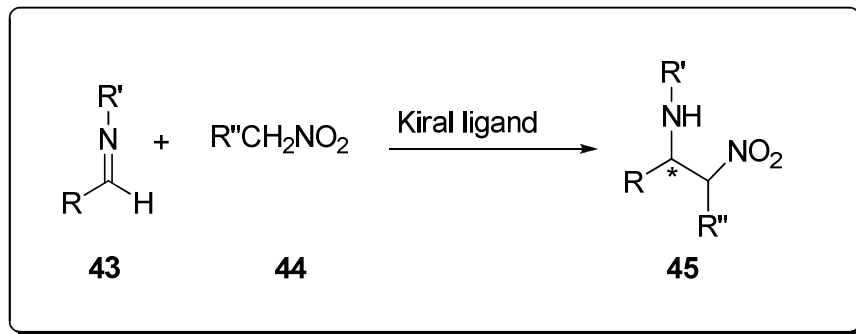
Şekil 1.14’de iminlerin asimetrik hidrojenlenmesinde kullanılan ligandlardan örnekler verilmiştir(37). Bu reaksiyonlarda yüksek verimler ve enantiyoseçicilikler elde edilmiştir. Örneğin Burk ve grubunun yaptığı çalışmada 95% enantiyomerik seçiciliğe varan sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 1.14) (38).



Şekil 1.14. İminlerin asimetrik hidrojenlenmesinde kullanılan bazı ligandlar

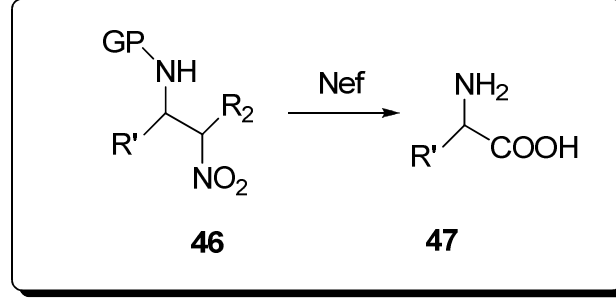
İminlerin bir diğer önemli asimetrik reaksiyonları ise nükleofilik katılma reaksiyonlarıdır. Asimetrik olarak iminlere kiral ligand eşliğinde birçok nükleofil katılmıştır. Nükleofillere örnek olarak organometalik bileşikler (RLi, R₂Zn, RMgX), nitro alkil bileşikleri, propargil türevleri verilebilir.

İminlere asimetrik nükleofilik katılma reaksiyonlarının birisi de Aza-Henry reaksiyonudur. (Şekil 1.15) (39).



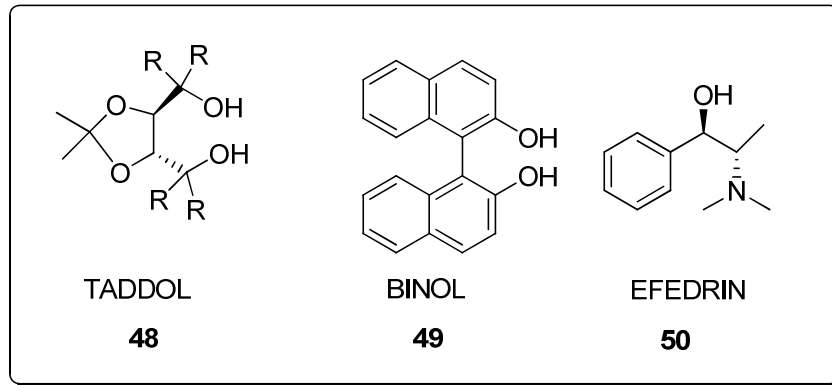
Şekil 1.15. İminlere asimetrik nitrometan katılması

Ürün olarak komşu karbonlarda amin ve nitro grubu yer alan kiral bileşikler bu reaksiyon sonucunda oluşmaktadır. Hidrojenleme reaksiyonu ile 1,2-amino bileşikleri de rahatlıkla elde edilebilmektedir. Literatür incelendiği zaman katalitik Aza- Henry reaksiyonunda oluşan ürün Nef reaksiyonu(40) ile de kiral aminoasitlere dönüşebilmektedir (Şekil 1.16).



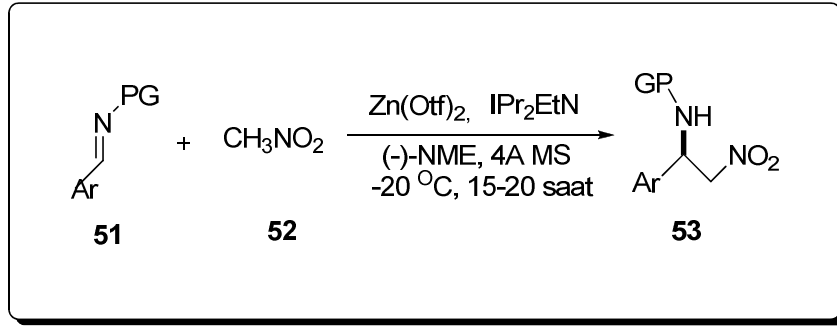
Şekil 1.16. Nef reaksiyonu

Enantiyoseçici Aza-Henry reaksiyonunda kullanılan ligandlara örnek olarak efedrin(39), taddol ve binol(41) türevleri verilebilir (Şekil 1.17).



Şekil 1.17. Aza-Henry reaksiyonunda kullanılan ligandlara örnekler.

Palomo ve arkadaşlarının yapmış olduğu Aza-Henry reaksiyonunda kiral ligand olarak metil efedrin kullanılmıştır (Şekil 1.18) (39).



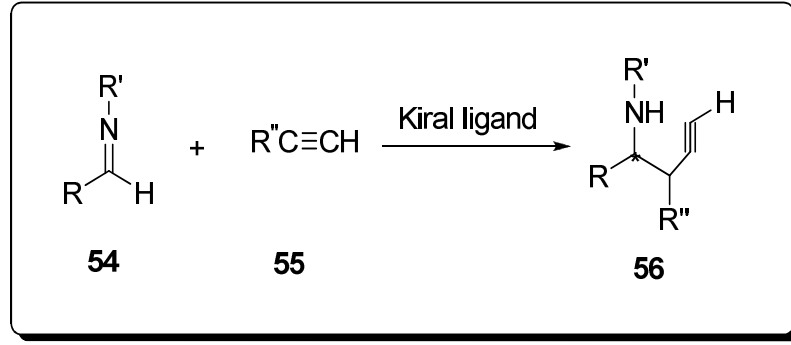
Şekil 1.18. İminlere asimetrik nitrometan katılması

İzopropil etil amin bazı varlığında -20°C de *N*-Boc aldiminlerine enantioseçici olarak nitrometan katılmıştır. Sonuçlardan bazıları Çizelge 1.1’ de belirtilmiştir.

Çizelge 1.1. Aza Henry reaksiyonuyla *N*-Boc iminlere nitrometan katılması.

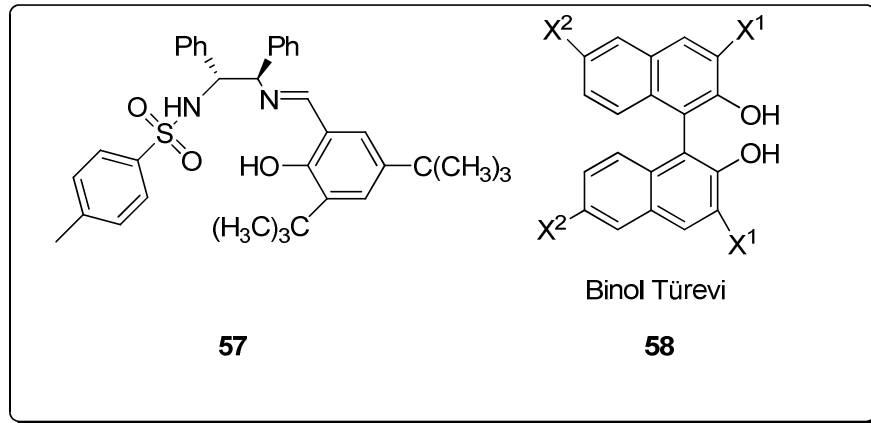
Aromatik Grup	Verim (%)	Ürün ee (%)
C_6H_5	81	97
2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	75	99
4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	90	92
3- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	80	90
4- $\text{F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$	98	92

İminlerden yeni kiral türevlere geçmek amacıyla kiral ligand kullanarak iminlere asetilen türevleri eklenmiştir (Şekil 1.19).



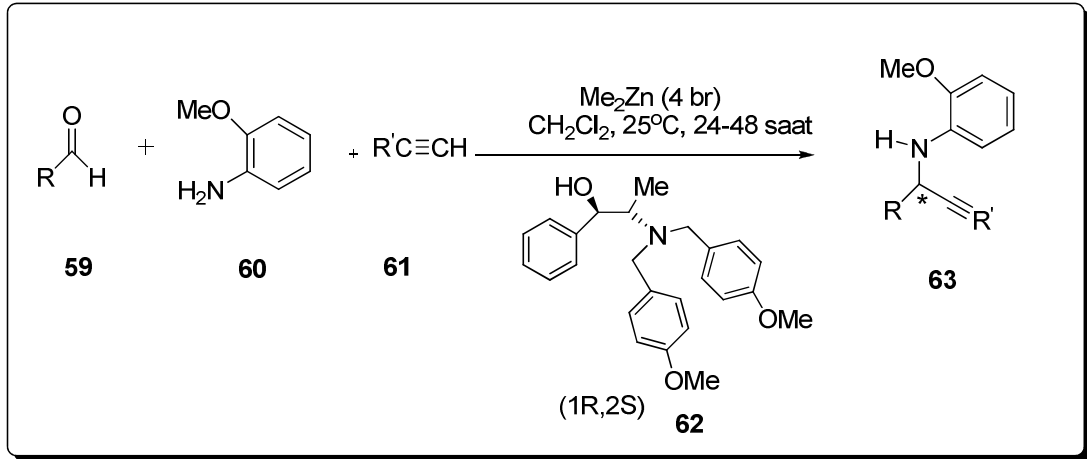
Şekil 1.19 İminlere asimetrik propargil katılması

Bu reaksiyonda yeni oluşan kiral üründe karbonlar arasında üçlü bağ olması ile yeni türevlere geçiş daha kolay olabilmektedir. Kullanılan kiral ligandlara örnek olarak imin(42) ve binol(43) katalizörleri Şekil 1.20’de verilmiştir.



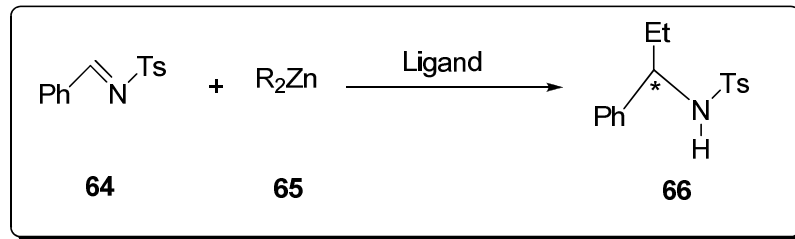
Şekil 1.20. İminlere propargil katılmasında kullanılan bazı ligandlar

Yukarıda bahsedilen kiral ligandlar ile 97% ye varan enantiyoseçicilikler elde edilmiştir. Kiral ligand yöntemi ile iminlere alkinasyon reaksiyonları iminlerin genellikle daha önceden hazırlanmasıyla başlar. İminlerin asimetrik reaksiyon sırasında hazırlanıp asimetrik katılma reaksiyonları da literatürde mevcuttur (Şekil 1.21) (44).



Şekil 1.21. Bolm'un yerinde hazırlanmış (in situ) iminlere asimetrik propargil katılması

İminlere asimetrik nükleofilik katılma reaksiyonu olarak alkil katılma reaksiyonlarını görmekteyiz. Nükleofilik katılma reaksiyonlarında karbonun negatif yük olması gerektiği için organometalik bileşikler kullanılmaktadır. Kullanılan organometalik bileşikler Grignard bileşikleri(45) gibi kuvvetli olanlar veya daha zayıf olan di alkil çinko(46) türevleridir (Şekil 1.22).



Şekil 1.22. İminlere asimetrik etil katılması

MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Genel Prosedür

Reaksiyonlarımızın tamamı argon veya azot gazı altında gerçekleşti. Reaksiyonlarda çözügen olarak THF ve toluen kullanılmıştır. THF kullanılmadan önce Na ve benzofenon ile kurutuldu. Toluene ise CaCl_2 ile kurutulmuş olarak kullanıldı. Reaksiyonlardan sonra elde edilen maddelerin saflaştırma işlemleri flaş kolon kromatografisi ile silika jel 60 kullanılarak (Merck, 230- 400 mesh ASMT) yapılmıştır. İnce tabaka kromatografisi analizleri 250 μm Silica Gel 60 F254 plakaları kullanılarak yapıldı. İnce tabakada gözleme işlemi 254 nm'de UV lambası ve renklendiriciler (ninhidrin, fosfomolibdik asit) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Enantiyomerik seçicilikte (ee) kiral HPLC kolonları kullanılmıştır. Bu HPLC kolonları kiral sabit faz içeren Daicel Chiralcel OD, Daicel Chiralcel OD-H kolonlarıdır. Çözücü sistemde hareketli faz olarak hekzan-i-PrOH kullanılmıştır.

2.2 Katalitik Asimetrik Nitrometan Katılması

Oda sıcaklığında kiral ligand (28 mg, %20) 1 mL THF' de çözülerek 5 dk. karıştırıldı. Sıcaklık 0°C ye getirildi. Balonun içine Et_2Zn (0.58 mmol, 0.58 mL hekzanda 1M) eklendi. 30 dakika karıştırılmaya bırakıldı. Daha sonra nitrometan (1.16 mmol, 0.63 mL) eklendi ve 1 saat karıştırılmaya bırakıldı. Sonra Tosil imin (0.38 mmol, 100 mg) eklendi. Tepkime tamamlandıktan sonra 0.5 M HCl ile hidroliz edildi. Ürün EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Saflaştırma işlemine flaş kolon kromatografisi ile devam edilmiştir. (4:1, Petrol eteri-Aseton) Sonuç olarak 67% verim ile 80 mg ürün elde edildi(47).

2.3 Katalitik Asimetrik Etil Katılması

Oda sıcaklığında reaktöre 1mL toluen eklendi. Cu(Otf)₂ (2 mg, 1.4%) reaktöre ilave edildi. Daha sonra kiral ligand (10 mg, 0.02 mmol) eklendi. 1 saat karışmaya bırakıldı. Et₂Zn (0.65 mL, 1.1 M toluen içinde) eklendi. 20 dk karışmaya bırakıldı. 0°C ye getirildi. Sonra 1 mL toluen içinde Tosil imin (0.24 mmol, 62 mg) çözülerek reaktöre eklendi. Tepkime tamamlandıktan sonra distile su ile hidroliz edildi. Ürün EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Saflaştırma işlemi flaş kolon kromatografisi ile yapıldı (4:1, Hekzan-Etil asetat). Sonuç olarak 56% verim ile 38 mg ürün elde edilmiştir(48).

2.4 Katalitik Asimetrik Propargil Katılması

Reaktör kurutulduktan sonra 0°C ye getirildi. Fenil asetilen (0.9 mmol, 99 µl) reaktöre eklendi. Daha sonra Me₂Zn (0.75 mmol, 1 M hepten içinde) eklendi. 1 saat karışmaya bırakıldı. 0.1 mL toluen içinde kiral ligand (0.025 mmol, 8.2 mg) eklendi. 15 dk karışmaya bırakıldı. Sonra 0.225 mL toluen içinde tosil imin (0.125 mmol, 33 mg) eklendi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra NH₄Cl ile hidroliz edildi. Ürün EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Saflaştırma işlemi flaş kolon kromatografisi ile yapıldı (6:1, Hekzan-etil asetat). Sonuç olarak 66% verim ile 25 mg ürün elde edildi(49).

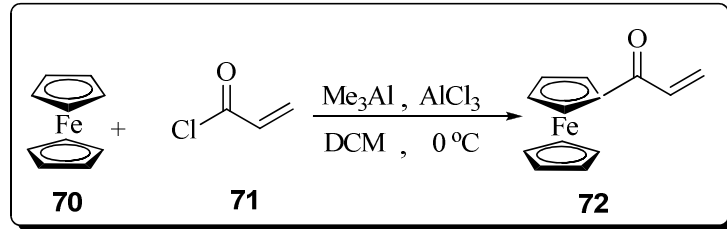
2.5 Kullanılan Aletler

¹H ve ¹³C NMR numuneleri 1:1 CDCl₃-CCl₄ çözücüleri kullanılarak hazırlandı. Ölçümler Bruker Specctrospin Avance DPX-400 NMR cihazıyla 400 MHz'da yapıldı. Çevirme açıları 1 dm'lik hücre kullanılarak 5 ölçümün ortalaması alınarak otomatik polarimetre olan Rudolph Research Analytical Autopol III polarimetresi ile yapıldı. Enantiyomerik seçicilikleri belirlemek için yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı kullanıldı. Kiral kolon olarak Daicel Chiralcel OD, Daicel Chiralcel OD-H kullanıldı.

2.6 Kiral Ligand Sentezleri

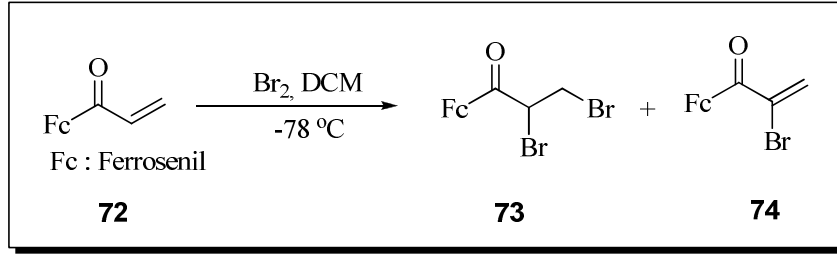
2.6.1 P-FAM Ligand Sentezi

Kiral P-FAM Ligandları sentezinde Serap Eröksüz'ün geliştirdiği metotlar uygulanmıştır(50). P-FAM Ligand sentezi ferrosen bileşiğinden başlamaktadır. Akriloil klorür bileşiği ile ferrosen bileşiği Me_3Al ile AlCl_3 katalizörleri varlığında akriloyil ferroseni 90%'nın üzerinde vermiştir(Şekil 2.1). Bu yöntem grubumuz tarafından geliştirilmiştir(51).



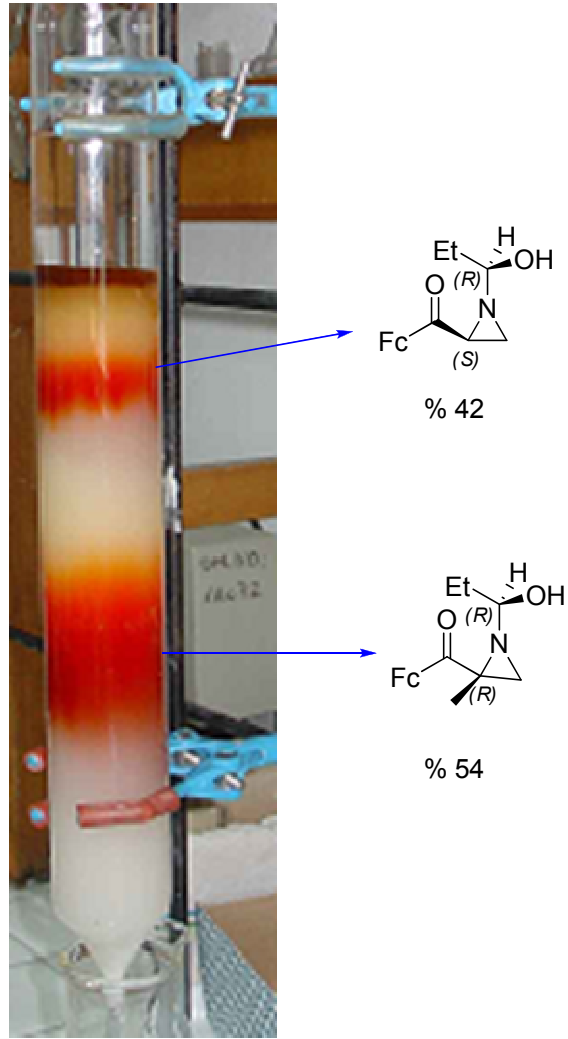
Şekil 2.1. Ferrosenin akrillenme tepkimesi

Yine grubumuz tarafından bulunan bir yöntemde akriloil ferrosenin olefinik kısmı 98% verimle bromlanmıştır(52). Bu reaksiyon -78°C de diklorometan(CH_2Cl_2) içinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.2). Reaksiyon sonunda mono bromlu ve di bromlu olmak üzere iki ürün görülmüştür. Üçüncü basamak için gerekli olan ürün monobromlu ürün olduğu için karışıma Et_3N eklenerek dibromlu ürün tamamen mono bromlu ürüne dönüştürülmüştür.



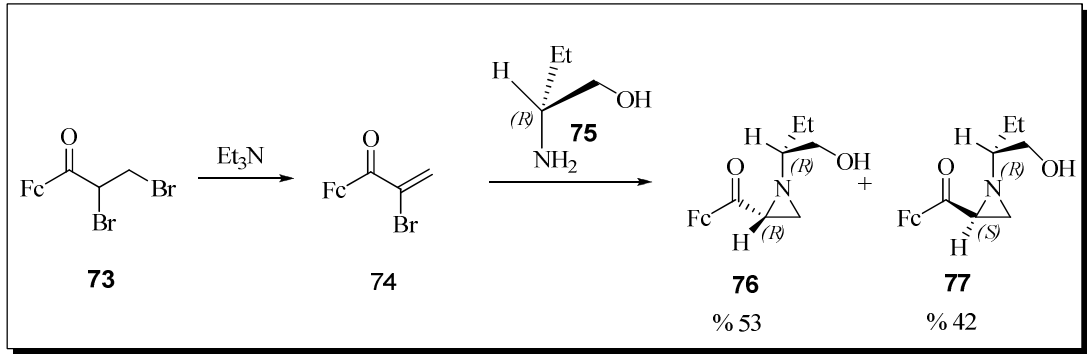
Şekil 2.2. Akriloyil ferrosenin mono ve di bromlanması

Bir sonraki basamakta primer amin eklenerek aziridin diastereomerleri elde edilmiştir. Bu yöntem literatürde Gabriel-Cromwell tepkimesi olarak bilinmektedir(53). Verimler toplamda 95% olarak bulunmuştur (% 53 ve % 42 her bir diastereomer için). Bu iki diastereomer ferrosen bileşiklerinin gözle gözükebilmesinden dolayı flaş kolon (EtOAc , 2% Et_3N) kullanılarak ince tabaka kromatografisine bile ihtiyaç duymadan kolayca ayrılmıştır (Şekil 2.3).



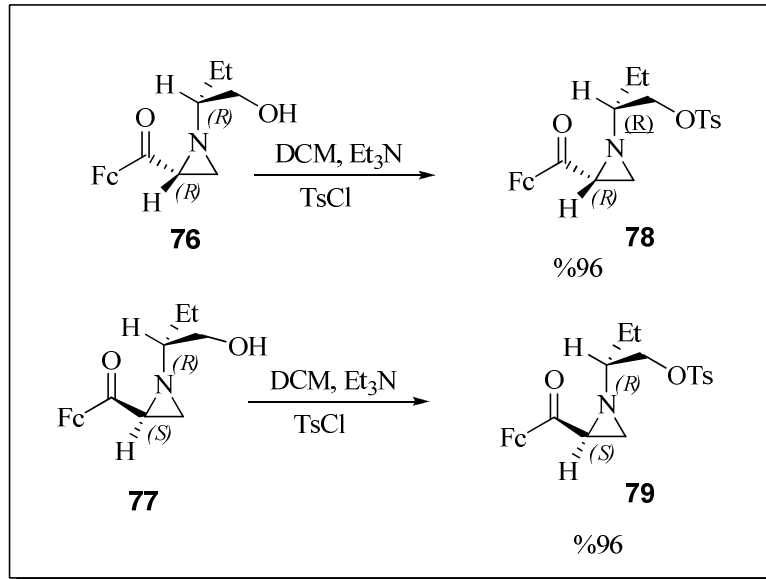
Şekil 2.3. Aziridin ketonların kolonda ayrılması

Elde edilen ketonların birbirlerinin diasteromeri olduğu kolonda ayrılmalarından ve ^1H NMR spektrumlarından anlaşılmıştır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Dibromlu ferrosen türevinin aziridinasyon tepkimesi

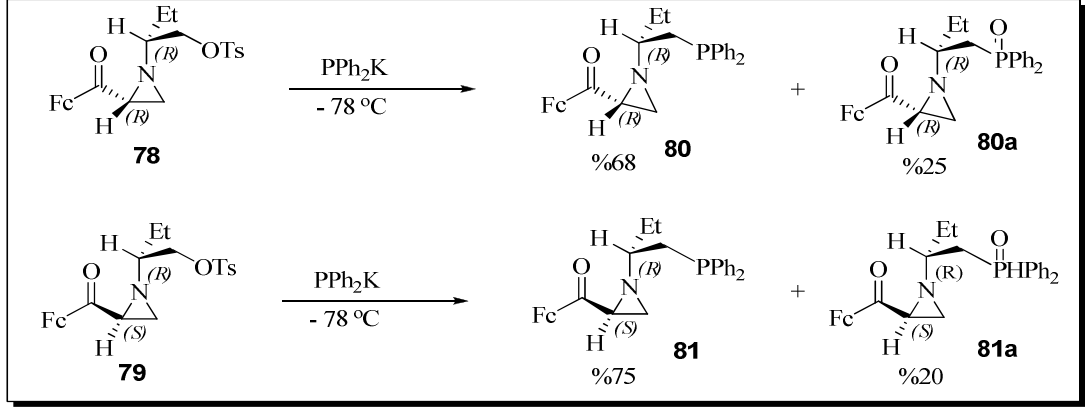
Bir sonraki basamakta primer hidroksil grupları diklorometan içinde trietil amin varlığında %90 verimin üzerinde tosillenmiştir. Tek ürün olarak %96 gibi yüksek bir verimle elde edilmişlerdir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Aziridinlerin tosilleme tepkimesi

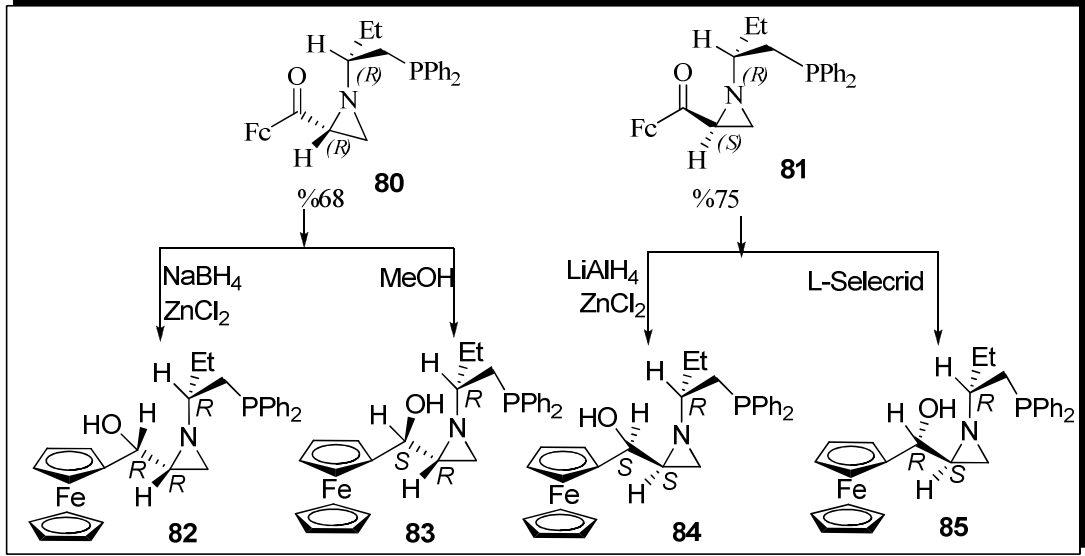
Tosilli bileşikler **78**, **79** Williams ve çalışma arkadaşları(53) tarafından yayınlanmış prosedür uygulanarak, potasyumdifenil fosfit ile -78°C 'de tepkimeye sokulmuş ve fosfat türevleri **80** ve **81** %68 ve %25 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.6). Benzer bir

tepkime ile fosfor içeren **82** ve **83** bileşikleri yine %75 ve %20 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.7).



Şekil 2.6. Fosforlama basamağı

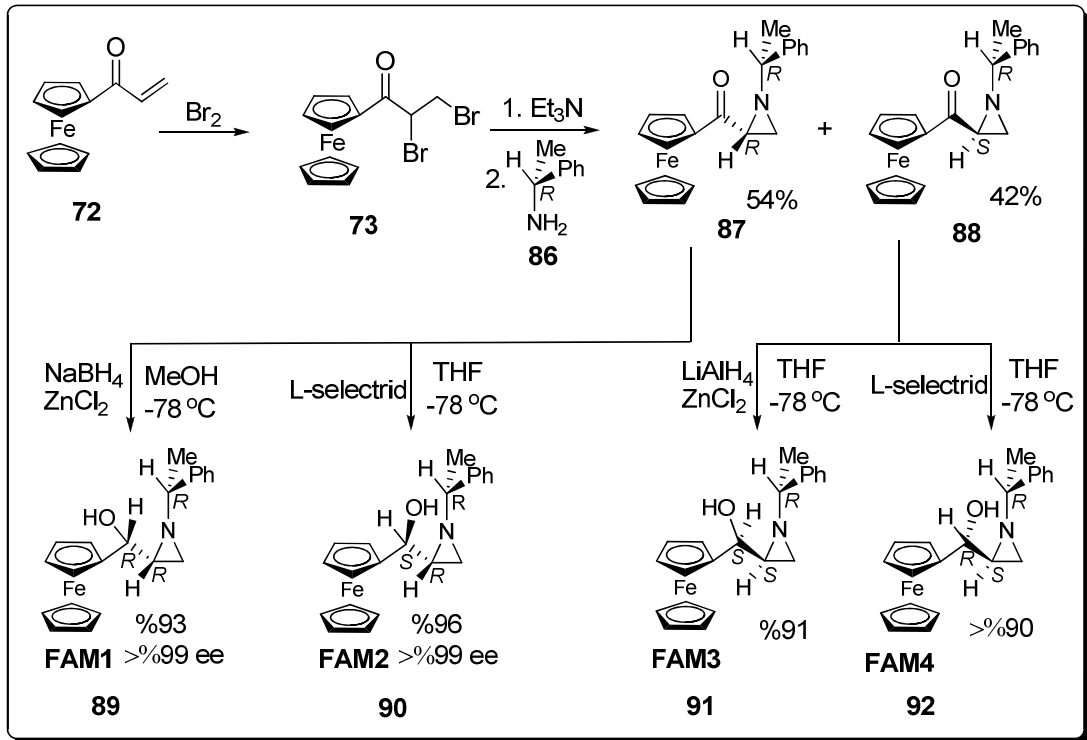
Son olarak fosfin ve fosforoksi türevlerinin karbonil grupları enantiyoseçici indirgenme reaksiyonu ile alkollere indirgenmiştir. Yöntem olarak daha önce P-FAM Ligand sentezinde de kullanılan Koreli bir grubun geliştirmiş olduğu indirgenme reaksiyonları kullanılmıştır (Şekil 2.7) (55).



Şekil 2.7. Fosforlu maddeleri indirgeme basamağı

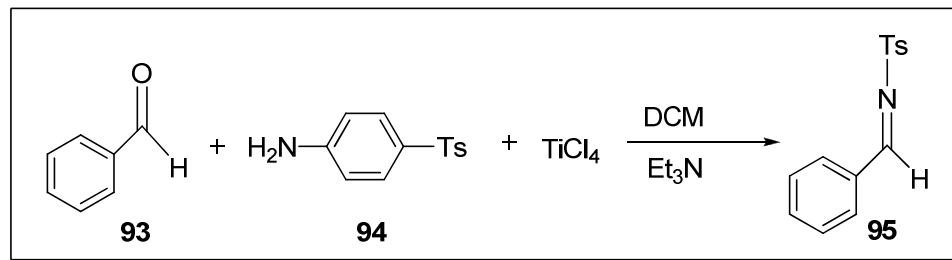
2.6.2 FAM Ligand Sentezi

Kiral FAM ligandları sentezinde grubumuzca daha önce geliştirilmiş olan yöntem kullanılmıştır(51). Kiral P-FAM Ligandları sentezinde kullanılan monobromlu ürün aynı yöntemle elde edilmiş olup aziridin basamağında primer amin olarak kiral metil benzil amin bileşikleri kullanılmıştır ve ürün olarak kiral aziridin türevleri elde edilmiştir. Son olarak aziridin türevleri daha önce P-FAM ligandında da bahsedilen Koreli bir grubun yöntemiyle enantiyoseçici olarak sentezlenmiştir.



Şekil 2.8. FAM ligandları basamakları

2.7 İmin Sentezi



Şekil 2.9. Tosil imin sentezi

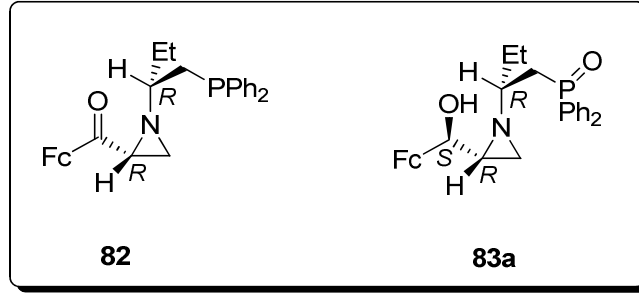
Tosil iminin sentezinde birçok yöntem denenmiş olsa da yeterince saf ürün elde edilememiştir. Son olarak literatürde bulunan TiCl_4 katalizörlüğünde yüksek verimle tosil iminler elde edilmiştir(56). Spektroskopik olarak saflığı görülmüştür. 21 mL

kuru CH₂Cl₂ bir balona eklendi ve 0°C'ye soğutuldu. Bu sıcaklıkta sülfonamid (9.8 mmol, 1.68 gr) ve Et₃N (29.4 mmol, 4.1 mL) eklendi. Daha sonra benzaldehid (9.8 mmol, 1 mL) ilave edildi. Ayrı bir balona 5.16 mL kuru CH₂Cl₂ eklenerek içine yavaş bir şekilde TiCl₄ (4.9 mmol, 0.54 mL) eklendi. Bu CH₂Cl₂- TiCl₄ karışımı diğer balono damla damla eklendi ve yarım saat karıştırıldı. Reaksiyon CH₂Cl₂ ile yıkanarak süzöldü. Sonra çözügen uçuruldu. Kalan katı maddeyi saflaştırmak için 40 mL kuru toluen eklendi ve 10 dk karıştırıldı. Son olarak madde süzölerek tosil imin elde edildi. Reaksiyon 90% verimle gerçekleştirilmiştir.

ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

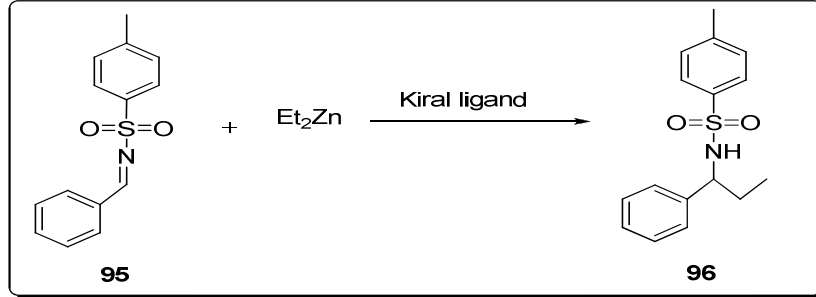
Sentezlenmiş olan kiral ligandlar daha önce birçok asimetrik çalışmada grubumuz tarafından başarıyla uygulanmıştır. P-FAM Ligandları azo metin yilürlerin enantiyoselektif 1-3 dipolar siklo katılma reaksiyonunda(57) ve alfa beta doymamış enonlara etil katılma reaksiyonunda(58) kiral katalizör olarak kullanılmıştır. Bu reaksiyonlarda yüksek enantiyoseçicilikler ve verimler elde edilmiştir. FAM ligandı ise daha geniş bir reaksiyon spektrumunda çalışılmıştır. Kiral FAM ligandları aldehitlere asimetrik etil katılmasında(58), azometin ilürlerin asimetrik 1,3- dipolar siklo katılmasında(57), aldehitlere asimetrik alkinilleme tepkimesinde(59), aldehitlere asimetrik nitrometan katılmasında(60) ve α,β -doymamış aldehitlere asimetrik komjuge etil katılmasında(61) başarılı bir şekilde kiral katalizör olarak kullanılmıştır.

Bu çalışmada, tosil imine **95** kiral katalizör kullanarak (P-FAM ve FAM ligandları) farklı nükleofillerin (dietil çinko, nitrometan ve propargil) asimetrik katılması çalışılmıştır. Karbonil bileşiklerine ya da iminlere asimetrik katılma reaksiyonlarında en çok çalışılan reaksiyonların belki de en başında dialkil çinko katılması gelmektedir(62). Bunun birçok sebebi olmakla birlikte belki de en büyük sebep çinko elementinin iyi bir Lewis asidi olması ve ligandlarla şelat oluşturabilmesidir. Dialkil çinkonun Grignard bileşikleri kadar kuvvetli nükleofil olmaması asimetrik reaksiyonlarda istenilen bir durumdur. Çünkü Grignard bileşikleri her ne kadar asimetrik çalışmalarda kullanılsa da reaksiyonlara hızlı girmekte ve genellikle rasemik sonuçlar elde edilmektedir. Nükleofilik reaksiyonları zor olan karbonil bileşiklerinde kullanılma sebeplerinden birisi de budur. Bu çalışmada yapılan iminlere dietil çinko katılma denemelerinde kiral ligand olarak **82** ve **83a** kullanılmıştır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. **82** ve **83a** no'lu ligandlar

İminlere asimetrik etil katılması Şekil 3.2' de gösterilmiştir. Bu reaksiyon 0°C de gerçekleştirilmiştir. 0°C nin asimetrik reaksiyonlar için yüksek bir sıcaklık olmasına rağmen iminlerin nükleofilik katılma reaksiyonlarının zor olması bu sıcaklığın tercih edilmesine sebep olmuştur.



Şekil 3.2. İminlere asimetrik etil katılması

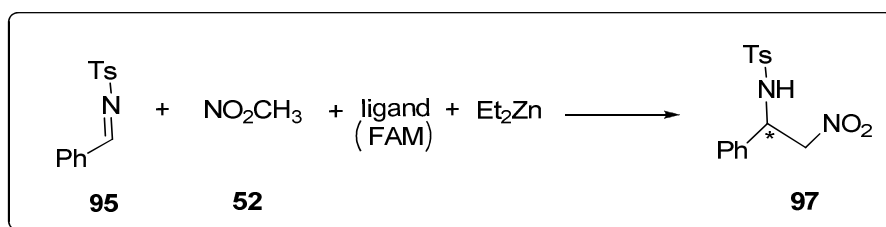
0°C'de yapılan ilk denemelerde ince tabaka kromatografisi (4;1, Hekzan; etilasetat) ürünün ilk bir saat içinde büyük oranda oluştuğunu göstermiştir. Fakat ürünün tamamen oluşması için bir gece 0°C de karıştırılmıştır. Deneyin hidroliz, kurutma, ekstraksiyon ve yüksek basınç altında konsantre edilmesinden sonra ürün flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. İzole verimlerin kiral katalizör olarak **80** kullanıldığında 56% ve **83a** kullanıldığında ise 40% olduğu görülmüştür. Enantiyoseçicilikler Yüksek Basınç Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile belirlenmiştir.

Yürütücü faz olarak (eluent) (10;1, Hekzan;İzopropanol) kullanılmıştır. Bileşik **80** katalizör olarak kullanıldığında 6% ee, bileşik **83a** katalizör olarak kullanıldığında 2% ee gözlenmiştir. Ürünlerin karakterizasyonunda ^1H ve ^{13}C NMR'ları kullanılmış ve literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Ayrıca bundan sonraki optimizasyon çalışmalarında ligand olarak yüksek ee verdiği için bileşik **80**' nin kullanılmasına karar verilmiştir. Enantiyoseçiciliklerin düşük olması sebebiyle reaksiyon sıcaklığı -50°C 'ye düşürülmüştür. Fakat enantiyoseçiciliklerin burada da rasemiğe yakın sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Tosil imine etil katılması

Ligand	Sıcaklık($^\circ\text{C}$)	Tosil imin	Verim(%)	ee
80	0	0.24 mmol	56	6
83a	0	0.24 mmol	40	2
80	-50	0.24 mmol	44	2
80	-50	0.24 mmol	59	1

Tosil imine nitrometan katılmasında iki farklı tip ligand kullanılmıştır. Bu kiral ligandlar FAM ve P-FAM türevleridir. FAM ligandının kullanıldığı reaksiyon Şekil 3.3 ve Şekil 3.4 gösterilmiş olup bu reaksiyonların sonuçları sırasıyla Çizelge 3.2 ve Çizelge 3.3'de özetlenmiştir.

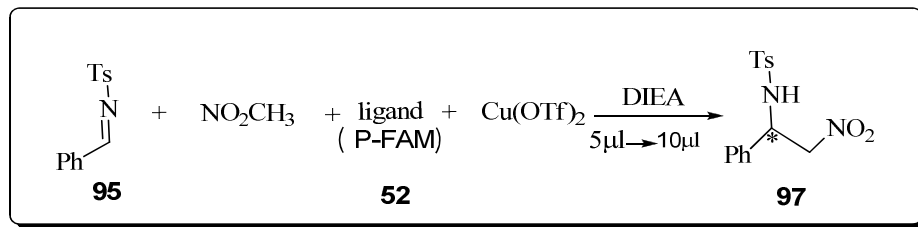


Şekil 3.3. FAM ligandları ile tosil imine nitro metan katılması

Çizelge 3.2. FAM ligandları ile tosil imine nitro metan katılması

Ligand	CH ₃ NO ₂	Et ₂ Zn	Ts-İmine	Çözgen	°C	Zaman	Verim	ee
89	30 br	1.5 br	1 br	THF	0	24 saat	67	3
89	60 br	1.5 br	1 br	-	-20	24 saat	38	6
90	1.1 br	1.5 br	1 br	THF	-78	24 saat	-	-
89	1.1 br	1.5 br	1 br	THF	-20	24 saat	10	7
91	5 br	1.5 br	1 br	THF	-20	24 saat	30	9
89	5 br	1.5 br	1 br	THF	-20	24 saat	63	13

İminlere asimetrik nitro metan katılması Aza-Henry reaksiyonu olarak bilinmektedir. Optimizasyon çalışması sırasında iminlerin nükleofillere karşı isteksizliği sebebiyle reaksiyon süresi olarak uzun bir süreç seçilmiştir (24 saat, Çizelge 3.2). Çözgen olarak THF seçilmesinin sebebi literatürde Henry reaksiyonlarının bu çözügede yoğunlaşmasıdır. Cu(OTf)₂ bileşiğinin amino alkoller ile iyi şelatlar oluşturması metal kaynağı olarak seçilmesine sebep olmuştur. Yapılan denemelerde kiral ligand olarak **89**, **90** ve **91** ligandları kullanılmıştır. Sıcaklık taraması ise 0°C ile -78°C arasında yapılmıştır. İmine göre nitrometan oranı 1.1 br ile 60 br arasında değişik oranlarda denenmiştir. Reaksiyonlar sonucunda en iyi verimin **89** no'lu ligand ile yapıldığı zaman olduğu görülmüştür. Ürünlerin tamamında enantioseçiciliklerin düşük olduğu kiral kolon ile belirlenmiştir. En iyi enantioseçicilik **89** no'lu ligand ile elde edilmiş ve 13% olarak bulunmuştur.



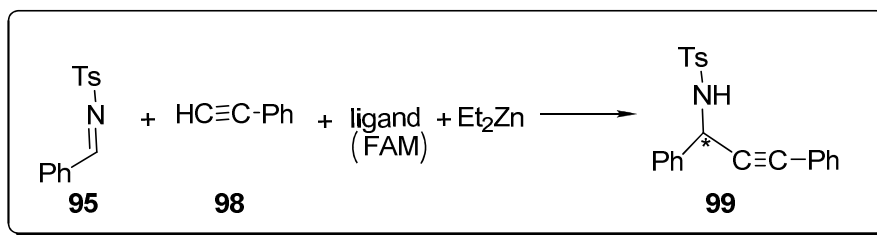
Şekil 3.4. P-FAM ligandları ile tosil imine nitro metan katılması

Çizelge 3.3. P-FAM ligandları ile tosil imine nitro metan katılması

Ligand	CH ₃ NO ₂	Cu(OTf) ₂	Ts-İmine	Çözgen	°C	Zaman	% Verim	ee %
81	1.25 br	% 1.5	1 br	1-2 DCE	-20	24	17	1
81	1.25 br	% 1.5	1 br	1-2 DCE	-20	24	12	2
80	1.25 br	% 1.5	1 br	1-2 DCE	-20	24	6	2
85a	1.25 br	% 1.5	1 br	1-2 DCE	-20	24	4.5	3
84a	1.25 br	% 1.5	1 br	THF	-20	24	51	2
80	1.25 br	% 1.5	1 br	THF	-20	24	11	20
80	1.25 br	% 3	1 br	THF	-20	24	13	23
80	10 br	% 3	1 br	1.2 DME	-20	24	65	2
80	3 br	% 1.5	1 br	THF	-20	24	28	15
82	10 br	% 3	1 br	1.2 DME	-20	24	72	1

FAM ligandlarının Fosfin ve Fosfinoksi türevleri olan PO-FAM ligandları ile yapılan asimetrik Aza-Henry reaksiyonunda metal kaynağı olarak Cu(OTf)₂ kullanılmıştır. Ayrıca baz olarak di izopropil etil amin (DIEA) kullanılmıştır. Çözgen taramasında THF ve 1-2 DME kullanılmıştır. Yapılan optimizasyon çalışmalarında en iyi verimin 72% ile **82** numaralı kiral ligand kullanıldığı zaman olduğu görülmüştür. Fakat bu denemede seçicilik rasemik olarak elde edilmiştir. En iyi enantiyoseçicilik 23% ile **80** numaralı kiral ligand katıldığında bulunmuştur. Bu reaksiyonda izole verim ise 13% gibi düşük bir değerde bulunmuştur (Çizelge 3.3).

FAM ve P-FAM ligandlarının katalizör olarak kullanıldığı bir diğer reaksiyon tosil imine propargil(fenil asetilen) katılmasıdır (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. FAM ligandları ile tosil imine Propargil katılması

Çizelge 3.4. FAM ligandları ile tosil imine Propargil katılması

Ligand	$\text{HC}\equiv\text{CPh}$	Et_2Zn	Ts-İmine	Çözgen	$^{\circ}\text{C}$	Zaman	%Verim	%ee
89	4 br	4 br	1 br	DCM	0°C	7 gün	6	2
91	4 br	4 br	1 br	DCM	0°C	7 gün	64	2
89	4 br	4 br	1 br	DCM	-30°C	5 saat	6	30
92	4 br	4 br	1 br	DCM	-30°C	5 saat	-	-

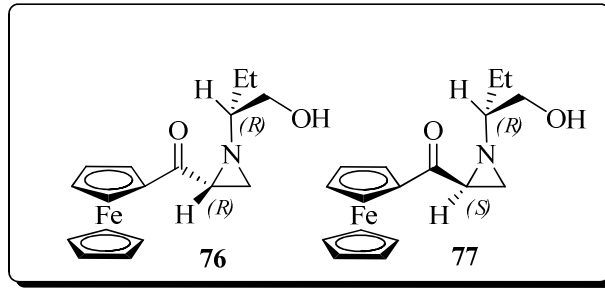
Çizelge 3.4 ve Çizelge 3.5’de iminlere uygulanan asimetrik propargil katılmaları özetlenmiştir. İki ayrı çizelge verilmesinin sebebi farklı metal kaynaklarının kullanılmasıdır (Et_2Zn ve Me_2Zn). Dimetilçinko ile yapılan reaksiyonlarda verim 15%’in üzerine çıkmazken enantioseçicilik gözlemlenmemiştir (Çizelge 3.5). Dietilçinko ile yapılan çalışmalarda 64% verim elde edilmiştir. Enantioseçicilik ise 30%’da kalmıştır. Ürünler spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.5. FAM ve P-FAM ligandları ile tosil imine Propargil katılması

Ligad	HC≡CPh	Me ₂ Zn	Ts-İmine	Çözgen	°C	Zaman	%Verim	%ee
89	7.2 br	6 br	1 br	Tolune	25	2 gün	15	3
91	7.2 br	6 br	1 br	Tolune	25	2 gün	10	2
89	1.5 br	1.5 br	1 br	Tolune	25	24 sa	-	-
80	1.5 br	1.5 br	1 br	Tolune	25	24 sa	-	-

3.1 Bileşiklerin Karakterizasyonu

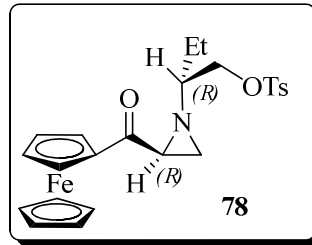
3.1.1 Aziridinil Ketonların (76) ve (77) Sentezi ve Karakterizasyonu



Akriloyl ferrosen **72** (3,5 g, 14.56 mmol) DCM (0,1 M) çözücüsü içerisinde yaklaşık (ham ürün + çözgen) 1 saat karıştırıldıktan sonra -78°C 'de Br_2 (33.86 mmol) çözeltisi DCM (29 mL) içerisinde eklendi. Beş dakika sonra İTK kontrolü yapıldı ve başlangıç maddesinin tamamen ürüne dönüştüğü görüldü. Tepkime karışımı doğrudan flaş kolon kromatografisiyle CHCl_3 kullanılarak saflaştırıldı. 5,9 g 1,2-Dibromopronionylferrosen **73** % 95 verimle elde edildi. Elde edilen bileşik (2,0 g, 5 mmol) DCM'da (0,1M) oda sıcaklığında Et_3N eklenerek 1 saat karıştırılıp kiral *R*-(-)-2-amino-1-butanol (0.96 mL, 10 mmol) eklendi ve bir gece karıştırılmaya bırakıldı. Tepkimenin çözücüsü uçurulduktan sonra flaş kolon kromatografisi ile ($\text{EtOAc} + \% 2 \text{Et}_3\text{N}$) saflaştırıldı. Bu işlem sonunda **76** ve **77** aziridinleri % 53 ve % 42 verimlerle elde edildi. (**76**) : $R_f = 0.40$, $\text{EtOAc} + \% 2 \text{Et}_3\text{N}$; donma noktası: $117-119^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -112.5$ (c 0.5, DCM); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.93 (s, 1H, Fc), 4.85 (t, 1H, Fc), 4.52 (t, 2H, Fc), 4.22 (t, 5H, Fc), 3.76 (br, 2H), 2.69 (br,

1H), 2.31 (t, 1H), 2.22 (br, 1H, OH) 1.77–1.54 (ç, 4H), 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.8, 78.4, 72.5, 72.4, 69.9, 68.9, 64.6, 41.2, 34.2, 24.3, 10.8; IR cm⁻¹ 3433, 3120, 2935, 1651, 1462, 1260, 1100, 825. MS-ESI⁺: m/z 327.1 [M+H]⁺. (**77**): $R_f = 0.21$, EtOAc + 2% Et₃N; donma noktası: 76-78 °C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.82 (i, $J = 12.97$ Hz, 2H), 4.46 (t, 2H), 4.14 (t, 5H), 3.68 (br, 2H), 2.49 (br, 1H), 2.26 (t, 1H), 2.14 (br, 1H), 1.81 (br, 1H), 1.68 (ç, 1H), 1.58 (ç, 1H), 1.46 (br, 1H), 0.94 (t, $J = 7.25$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.8, 78.4, 72.4, 69.8, 69.7, 69.4, 63.9, 40.0, 35.9, 24.3, 10.6

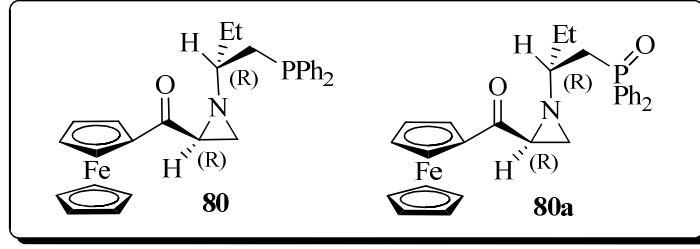
3.1.2 Tosilli Aziridin Ketonların (**78**) Sentezi ve Karakterizasyonu



Aziridin **76** (666 mg, 2.04 mmol) DCM'de (0.5M) çözüldükten sonra oda sıcaklığında Et₃N (0.43 mL, 3.06 mmol) eklendi. Daha sonra bu karışıma *p*-toluensulfonyl klorür (580 mg, 3.05 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında bir gece karıştırılmaya bırakıldı. İTK kontrolünde başlangıç maddesinin tükendiği görüldü. Su (10 mL) ile hidroliz edildikten sonra tepkime karışımı DCM (10 mL x 2 kere) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu sonra süzüldü ve DCM uçuruldu. Elde edilen karışım 1;2 hekzan; EtOAc çözgen sisteminde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Aziridin **78** (936 mg) % 96 verimle elde edildi.

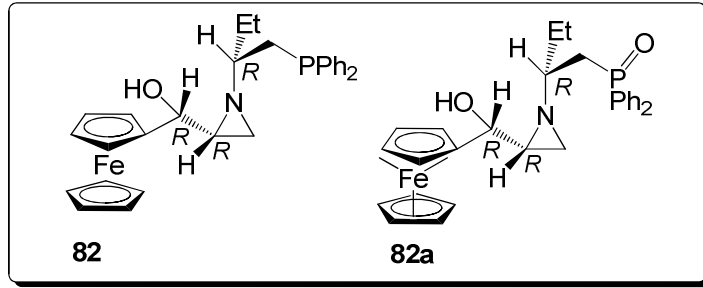
78: $R_f = 0.46$, hekzan;EtOAc 1;2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (i, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.22 (i, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.02 (t, 1H), 4.87 (t, 1H), 4.56 (t, 2H), 4.20 (t, 5H), 4.14 (ii, $J = 3.8$ & 10.2 Hz, 1H), 3.98 (ii, $J = 7.7$ & 10.0 Hz, 1H), 2.82 (ç, 1H), 2.39 (t, 3H), 2.31 (t, 1H), 1.85 (ç, 1H), 1.71 (i, $J = 6.5$, 1H), 1.70–1.50 (ç, 2H), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.2, 144.7, 132.7, 129.8, 127.9, 78.7, 72.7, 70.8, 69.8, 69.2, 68.6, 40.5, 33.7, 24.9, 21.6, 10.4

3.1.3 Fosforlu Aziridin Ketonların (80) ve (80a) Sentezi ve Karakterizasyonu



Bileşik **78** (450 mg, 0.93 mmol) THF (3 mL, Na-benzofenonda kurutulmuş) de çözünerek -78 °C'ye soğutuldu. Sonra bu sıcaklıkta potasyumdifenilfosfit (2.1 mL, 0.5M toluen içerisinde) yavaş yavaş eklendi. Bir saat sonra İTK de kontrolü yapılarak başlangıç maddesinin tükendiği görüldü. Sonra karışım hemen azot altında 5;1 hekzan;EtOAc çözgen sistemi ve flaş kolon kromatografisinde alümüne (nötral) ile saflaştırıldı. Daha sonra çözücü uçuruldu ve saf olarak **80** (348 mg) % 68 verimle elde edilmiştir. Bununla birlikte okside olmuş ürün **80a**'da ayrıca izole edilmiştir. Ürün **80** havaya açık bırakıldığında tamamı ürün **80a**'ya dönüşmektedir. **80**: $R_f = 0.73$, 1;1 hekzan;EtOAc, İTK için plaka önce Et₃N den geçirilmiştir; $[\alpha]_D^{22} = 13$ (c 0.5, DCM); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (ç, 4H), 7.23 (ç, 6H), 4.77 (t, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.08 (t, 5H), 2.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.27 (i, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.74 (altılı, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.65 (i, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.38 (altılı, $J = 5.8$ Hz, 1H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 200.2, 139.0 ($J_{C,P} = 13.4$ Hz), 138.5 ($J_{C,P} = 12.2$ Hz), 133.0–132.5 (C_{arom}), 128.8–128.3 (C_{arom}), 72.5, 71.0, 70.3, 69.05, 40.8, 37.0, 34.6 ($J_{C,P} = 13.9$ Hz), 28.7, 10.5; ³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ -21.5; IR cm⁻¹ 3051, 2967, 1665, 1457, 1255, 913, 745, 697, 823. MS-ESI⁺: m/z 496.1 [M+H]⁺. **80a**: $R_f = 0.12$, 1;1 hekzan; EtOAc, İTK için plaka önce Et₃N den geçirilmiştir; $[\alpha]_D^{22} = 21.4$ (c 0.35, DCM); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (ç, 4H), 7.39 (ç, 4H), 7.28 (ç, 2H), 5.00 (t, 1H), 4.77 (t, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.05 (t, 5H), 2.96 (dd, $J = 2.9$ & 3.2 Hz, 1H), 2.52 (ç, 2H), 2.32 (t, 1H), 2.05 (ç, 1H), 1.82 (i, $J = 6.2$, 1H), 1.62 (ç, 1H), 1.54 (ç, 1H), 0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 200.3, 131.8, 130.6, 128.8, 128.7, 128.6, 72.5, 71.0, 69.8, 68.7, 64.8, 40.1, 37.9, 29.6, 10.4; ³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ 29.07. MS-ESI⁺: m/z 512.1 [M+H]⁺.

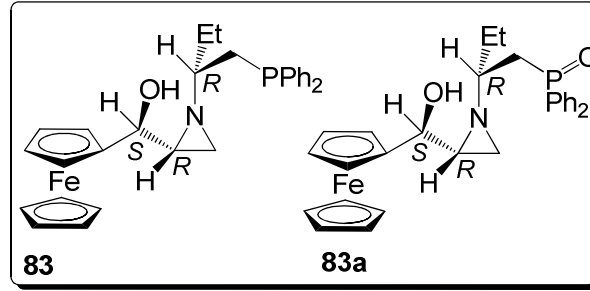
3.1.4 Fosforlu azirinli ketonların (82) ve (82a) sentezi ve karakterizasyonu



Bileşik **80** (155 mg, 0.313 mmol) MeOH (0.1 M) ile çözülerek -78 °C'ye getirildi ve ZnCl₂ (64 mg, 0.470 mmol) eklendi. 1 saat reaksiyon karıştırıldı. 1 saat sonunda NaBH₄ (23.7 mg, 0.626 mmol) eklendi. -78 °C'de 4 saat reaksiyon karıştırıldı. TLC kontrolünde 4 saat sonunda reaksiyonun tamamlandığı görüldü. Reaksiyon su (10 mL) ile hidroliz edildi. Sonra DCM (2 x 10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz alınarak Na₂SO₄ ile kurutuldu. N₂ altında bazik alumina ile 5:1 hekzan-EtOAc sistemi ile kısa bir kolon yapıldı. Bileşik **82** 60% verimle sarı yağimsı bir şekilde saf olarak elde edildi. Madde 35%'lik verimle bileşik **82a**'ya dönüştüğü yani oksitlendiği görüldü. **82**: *R_f* = 0.52, 1;1 hekzan; EtOAc, İTK için plaka önce Et₃N'den geçirilmiştir. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.23 (ç, 10H, Ph), 4.29 (i, *J* = 4.3 Hz, 1H, Fc), 4.19 (t, 1H, Fc), 4.16 (t, 1H, Fc), 4.11 (t, 5H, Fc), 4.08 (t, 1H, Fc), 2.46 (br, 1H, OH), 2.09 (iii, *J* = 7.7, 6.3 ve 5.1 Hz, 2H), 1.81 (i, *J* = 3.3, 1H), 1.66 (altılı, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.59 (altılı, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.53 (ç, 1H), 1.33 (altılı, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.23 (i, *J* = 6.4 Hz, 1H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 139.11-138.97 (C_q, ArC-P), 138.82-138.69 (C_q, ArC-P), 132.94 (CH, Ph), 132.86 (CH, Ph), 132.75 (CH, Ph), 132.66 (CH, Ph), 128.70 (CH, Ph), 128.60 (CH, Ph), 128.47 (CH, 2C, Ph), 128.40 (CH, 2C, Ph), 89.78 (C_q, Fc), 68.47 (CH, 5C, Fc), 68.09 (CH, Fc), 67.91 (CH, Fc), 67.24 (CH, Fc), 67.16 (CH, Fc), 67.02, 66.07, 42.11 (CH, aziridin), 34.18-34.4 (CH₂-P), 30.63 (CH₂, aziridin), 28.63 (CH₂), 10.16 (CH₃); ³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ -23.49; IR cm⁻¹ 3396 (O-H), 3071 (uzama, C-H, Fc), 2964 (C-H, aziridin), 1480 (C-H), 1260 (C-N), 815 (Fc C-H bağları), 742 ve 697 (Ph C-H bağları,). **82a**: *R_f* = 0.15, 1;1 hekzan; İTK için plaka önce Et₃N'den geçirilmiştir. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H, Ph), 7.43-7.37 (ç, 6H, Ph), 4.23 (t, 1H, Fc), 4.18 (t, 1H, Fc), 4.14 (t, 5H, Fc), 4.11 (t, 2H, Fc), 3.97 (t, 1H), 2.50 (br, 1H), 2.32-

2.13 (ç, 2H), 1.81 (t, 1H), 1.66 (ç, 1H), 1.33 (i, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.19 (t, 1H), 0,84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 132.98-131.64 (C_q, ArC-P), 130.79-130.70 (C_q, ArC-P), 130.58 (CH, Ph), 130.49 (CH, Ph), 130.22 (CH, 2C, Ph), 129.80 (CH, Ph), 128.70 (CH, Ph), 128.60 (CH, Ph), 128.49 (CH, Ph), 127.01 (CH, 2C, Ph), 90.05 (C_q, Fc), 68.87 (CH-OH), 68.54 (CH, 5C, Fc), 67.97 (CH, Fc), 67.90 (CH, Fc), 67.49 (CH, Fc), 65.27 (CH, Fc), 63.93 (CH, Fc), 63.21 (CH, Fc), 44.35 (CH, aziridin), 34.97-32.67 (CH₂, CH₂-P), 21.68 (CH₂, aziridin), 16.17 (CH₂), 9.96 (CH₃); ³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ 28.27.

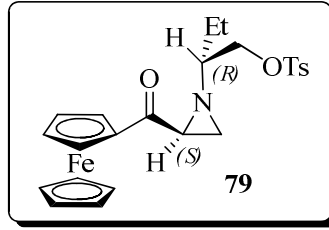
3.1.5 Fosforlu azirinli ketonların (83) ve (83a) sentezi ve karakterizasyonu



Bileşik **83** (163 mg, 33 mmol) Na-benzofenon ile kurutulmuş THF'de (2.5 mL) çözüldü. -78 °C'ye soğutuldu ve L-Selecriid (0.5 mL, 1 M THF içinde) 30 dk içinde damla damla eklendi. 2 saat sonra TLC kontrolünde başlangıç maddesinin tükendiği görüldü. Sonra 10% NaOH (10 mL) ve EtOAc (15 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz alındı. Sulu faz EtOAc (15 mL) ile tekrar ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Bazık alumina kullanılarak kısa bir kolonda 3;1 hekzan;EtOAc'de N₂ altında madde saflaştırıldı. Bileşik **83** (65 mg, 40% verim) sarı yağimsı bir şekilde elde edildi. Bileşik **83a** 55% verimle oksitlenmiş olarak elde edildi. **83**: $R_f = 0.64$, 1;1 hekzan; EtOAc, İTK için plaka önce Et₃N'den geçirilmiştir. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (ç, 4H, Ph), 7.25 (ç, 6H, Ph), 4.23 (t, 1H, Fc), 4.12 (t, 5H, Fc), 4.10 (t, 2H, Fc), 4.08 (t, 1H, Fc), 4.06 (t, 1H), 2.20 (ç, 2H), 1.72 (i, $J = 3.2$, 1H), 1.59 (ç, 1H), 1.52 (beşli, $J = 7.3$, 1H), 1.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.27 (i, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.19 (ç, 1H), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃); ³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ -24.42; IR cm⁻¹ 3340 (O-H), 3093 (uzama, C-H, Fc), 2960 (C-H, aziridin),

1438 (C-H), 1241 (C-N), 817 (bağ, C-H, Fc), 737 ve 697 (bağ, C-H, Ph). **83a**: $R_f = 0.17$, 1;1 hekzan; EtOAc İTK için plaka önce Et_3N 'den geçirilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (ii, $J = 10.7$ ve 4.7 Hz, 4H, Ph), 7.41 (ç, 6H, Ph), 4.24 (t, 1H, Fc), 4.17 (t, 5H, Fc), 4.13 (t, 1H, Fc), 4.07 (t, 2H, Fc), 3.91 (ç, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.56 (ç, 1H), 2.38 (ç, 1H), 1.71 (br, 1H), 1.55 (ç, 2H), 1.30 (i, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.19 (t, 1H), 0.80 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 133.81-133.62 (C_q , ArC-P), 131.73-131.57 (C_q , ArC-P), 130.76 (CH, Ph), 130.67 (CH, Ph), 130.49 (CH, Ph), 130.39 (CH, Ph), 128.78 (CH, Ph), 128.70 (CH, Ph), 128.67 (CH, 2C, Ph), 128.58 (CH, 2C, Ph), 90.63 (C_q , Fc), 68.78 (CH-OH), 68.70 (CH, Fc), 68.32 (CH, Fc), 68.22 (CH, 5C, Fc), 67.42 (CH, Fc), 67.33 (CH, Fc), 65.55 (CH), 35.03-34.31 (CH_2 , CH_2 -P), 31.73 (CH, aziridin), 28.83 (CH_2 , aziridin), 20.98 (CH_2), 18.85 (CH_3); $^{31}\text{P NMR}$ (161.97 MHz, CDCl_3) δ 30.79.

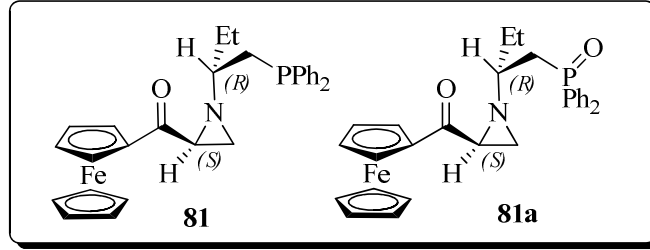
3.1.6 Tosilli Aziridin Ketonların (79) Sentezi ve Karakterizasyonu



Aziridin **77** (920 mg, 2.81 mmol) DCM'de (0.5M) çözüldükten sonra oda sıcaklığında Et_3N (0.585 mL, 4.22 mmol) eklendi. Daha sonra bu karışıma *p*-toluensulfonil klorid (802,13 mg, 4.22 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında bir gece karıştırılmaya bırakıldı. İTK kontrolü yapılarak başlangıç maddesinin tükendiği görüldü. Sonra tepkime karışımı DCM (15) ve su (15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu sonra süzüldü ve DCM uçuruldu. Elde edilen karışım 1;2 hekzan; EtOAc çözgen sisteminde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **79**: $R_f = 0.68$, 1;2 hekzan;EtOAc; $[\alpha]_D^{22} = +95.7$ (c 0.98, DCM); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (i, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.35 (i, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.86 (t, 2H), 4.51 (t, 2H), 4.17 (t, 5H), 4.11 (i, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.51 (ç, 1H), 2.45 (t, 3H), 2.22 (br, 1H), 1.91 (i, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.83 (beşli, $J = 5.7$ Hz, 1H), 1.66–1.55 (ç, 2H),

0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 199.4, 144.7, 133.1, 129.9, 128.3, 78.2, 72.5, 71.9, 69.8, 69.4, 68.7, 40.2, 35.6, 24.9, 21.6, 10.0; IR cm^{-1} 2925, 1657, 1460, 1360, 1177, 1259, 1100, 840, 820. MS-ESI⁺: m/z 482.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

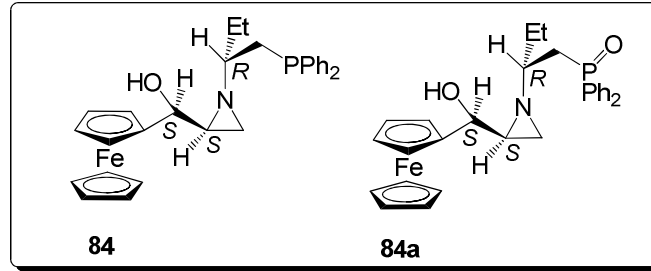
3.1.7 Fosforlu Aziridin Ketonların (81) ve (81a) Sentezi ve Karakterizasyonu



Bileşik **79** (856 mg, 1.78 mmol) THF (5 mL, Na-benzofenonda kurutulmuş) de çözünerek -78 °C'ye soğutuldu. Sonra bu sıcaklıkta potasyumdifenilfosfit (4 mL, 0.5M toluen içerisinde) yavaş yavaş eklendi. Bir saat sonra İTK kontrolü yapılarak başlangıç maddesinin tükendiği görüldü. Sonra karışım hemen azot altında 5;1 hekzan;EtOAc çözgen sistemi ile hazırlanmış bazik alumina flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Daha sonra çözücü uçuruldu ve saf olarak **81** nolu bileşik (661 mg) 75 % verimle elde edilmiştir. Bununla birlikte okside olmuş ürün **81a**'da ayrıca izole edilmiştir. Ürün **81** havaya açık bırakıldığında tamamı ürün **81a**'ya dönüşmektedir. **81**: $R_f = 0.73$, 1;1 hekzan; EtOAc, İTK için plaka önce Et_3N 'den geçirilmiştir. donma noktası $145\text{--}146^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +45.9$ (c 1.0, DCM); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (ç, 4H), 7.34 (ç, 6H), 4.84 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 4.19 (t, 5H), 2.44 (ç, 3H), 2.19 (t, 1H), 1.81 (beşli, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.61 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.51 (altılı, $J = 6.3$, 1H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 201.5, 140.4–140.2 (C_{arom}), 134.4–134.0 (C_{arom}), 130.2–129.9, 79.7, 73.8, 71.3, 70.9, 70.0 ($J_{\text{C,P}} = 15$ Hz), 43.9, 37.5, 34.7 ($J_{\text{C,P}} = 14$ Hz), 29.8 ($J_{\text{C,P}} = 8$ Hz), 11.3; ^{31}P NMR (161.97 MHz, CDCl_3) δ -21.9 ; IR cm^{-1} 3067, 2964, 1656, 1453, 1254, 853, 822, 746, 700. Teorik Hesaplanan Elemental Analizler: $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FeNOP}$: C, 70.31; H, 6.10; N, 2.83; Bulunan Elemental Analizler: C, 70.12; H, 6.08; N, 2.74. MS-ESI⁺: m/z 496.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **81a**: $R_f = 0.35$, 1;1 hekzan; EtOAc, İTK için plaka önce Et_3N den geçirilmiştir; 160°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +75.8$ (c 1.0, DCM); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

7.86 (ç, 2H), 7.75 (ç, 2H), 7.50 (ç, 6H), 4.82 (t, 2H), 4.51 (t, 2H), 4.17 (t, 5H), 2.76–2.59 (ç, 3H), 2.15 (yedili, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.90 (bs, 1H), 1.83 (i, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.69 (altılı, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 199.6, 134.6–128.6 (C_{arom}), 78.3, 72.5, 69.8, 69.2, 64.5, 43.0, 36.0, 34.3 ($J_{\text{C,P}} = 70$ Hz), 28.9, 9.7; ^{31}P NMR (161.97 MHz, CDCl_3) δ 28.9; IR cm^{-1} 3070, 2977, 1655, 1448, 1255, 1204, 831, 820, 760, 712. Teorik Hesaplanan Elemental Analizler: $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FeNO}_2\text{P}$: C, 68.11; H, 5.91; N, 2.74; Bulunan Elemental Analizler: C, 68.26; H, 6.13; N, 2.72. MS-ESI⁺: m/z 512.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

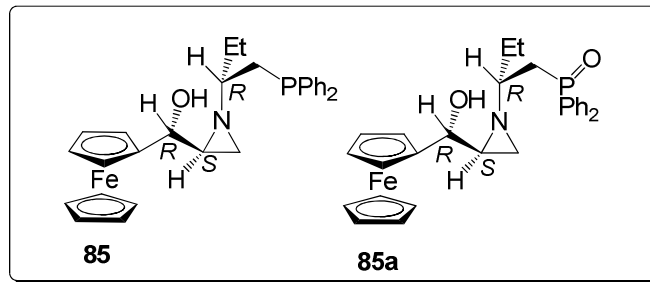
3.1.8 Fosforlu aziridinli ketonların (84) ve (84a) sentezi ve karakterizasyonu



Bileşik **81** (171.8 mg, 0.347 mmol) THF (3.6 mL, Na-benzofenonda kurutulmuş) de çözünerek -78 °C'ye soğutuldu ve ZnCl_2 (71 mg, 0.52 mmol) eklendi ve reaksiyon bu sıcaklıkta 1 saat karıştırıldı. Sonra LiAlH_4 (27 mg, 0.71 mmol) eklendi. Daha sonra 4 saat karışmaya bırakıldı. Bu sürenin sonunda TLC kontrolünde başlangıç maddesinin tükendiği görüldü ve 10 mL distillenmiş su ile hidroliz edildi sonra 10 mL EtOAc ile ekstrakte edildi. 10 mL EtOAc sulu faz ile bir kez daha ekstrakte edildi. Sonra organik faz alınarak Na_2SO_4 ile kurutuldu. Sonra **84** nolu bileşik 3;1 hekzan;EtOAc sisteminde N_2 altında bazik alumina ile kolon yapılarak saf olarak elde edildi. Daha sonra madde döner buharlaştırıcıyla uçuruldu (84 mg, 49% verim) Madde sararmış yağimsı olarak elde edildi. Maddenin 42% si **84a** numaralı maddede görüldüğü gibi oksitlenmiş olarak elde edildi. Bunun için madde azot gazı altında saklandı. **84**: $R_f = 0.40$, 1;1 hekzan; EtOAc İTK için plaka önce Et_3N 'den geçirilmiştir. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (ç, 4H, Ph), 7.23 (t, 6H, Ph), 4.39 (t, 1H, Fc), 4.12 (t, 1H, Fc), 4.08 (t, 5H, Fc), 4.05 (t, 2H, Fc), 4.05 (t,

1H), 2.57 (t, 1H), 2.26 (i, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.60 (ç, 4H), 1.44 (altılı, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.09 (i, $J = 6.2$ Hz, 1H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 139.29-139.20 (C_q, ArC-P), 139.07-138.98 (C_q, ArC-P), 132.97 (CH, Ph), 132.82 (CH, Ph), 132.78 (CH, Ph), 132.63 (CH, Ph), 128.68 (CH, Ph), 128.53 (CH, Ph), 128.47 (CH, 2C, Ph), 128.40 (CH, 2C, Ph), 89.39 (C_q, Fc), 68.49 (CH, 5C, Fc), 68.05 (CH, Fc), 67.82 (CH, Fc), 67.48 (CH, Fc), 66.95 (CH, Fc), 67.34, 43.09 (CH, aziridin), 33.63-33.49 (CH₂-P), 29.40 (CH₂, aziridin), 28.16 (CH₂), 9.89 (CH₃); ³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ -23.00; IR cm⁻¹ 3420 (O-H), 3071 (uzama, C-H, Fc), 2962 (C-H, aziridin), 1460 (C-H), 1260 (C-N), 818 (bağ, C-H, Fc), 741 ve 697 (bağ, C-H, Ph). **84a**: $R_f = 0.14$, 1;1 hekzan; EtOAc, İTK için plaka önce Et₃N'den geçirilmiştir. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (ii, $J = 10.5$ ve 3.5 Hz, 2H, Ph), 7.67 (ii, $J = 10.3$ ve 3.6 Hz, 2H, Ph), 7.40 (ç, 6H, Ph), 4.48 (t, 1H, Fc), 4.17 (t, 1H, Fc), 4.11 (t, 1H, Fc), 4.08 (t, 5H, Fc), 4.05 (t, 1H, Fc), 4.03 (t, 1H), 2.54 (ç, 2H), 1.98 (beşli, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.78 (br, 1H), 1.54 (ç, 2H), 1.23 (i, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 0.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃); ³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ 29.40.

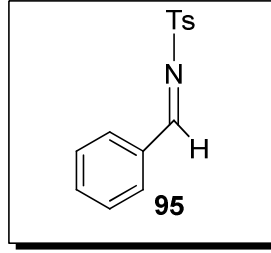
3.1.9 Fosforlu aziridinli ketonların (85) ve (85a) sentezi ve karakterizasyonu



Bileşik **81** (422.5 mg, 0.85 mmol) THF (6 mL, Na-benzofenon ile kurutulmuş) ile çözüldü. Balon -78°C'a getirildi ve 30 dk içinde yavaş bir şekilde L-Selecid(1.275 mL, THF içinde) eklendi. Sonra 6 saat reaksiyon karıştırıldı ve TLC kontrolünde başlangıç maddesinin tükendiği görüldü. Daha sonra 10% NaOH (10 mL) ile hidroliz edildi. EtOAc(15 mL) eklenerek ekstrakte edildi. Bu işlem iki kez yapıldı. Sonra organik faz ayrılarak Na₂SO₄ ile kurutuldu. N₂ gazı altında bazik alumina

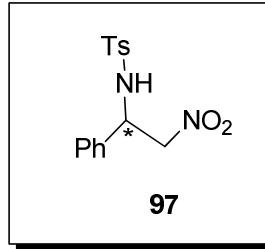
kullanılarak 3;1 Hekzan;EtOAc sistemi ile kısa bir kolon yapıldı. Sonra madde uçuruldu. Bileşik **85** ((216 mg, 51% verim) saf bir şekilde elde edildi. Bileşik sarı yağimsı bir şekilde elde edildi. Maddenin 45%'inin bileşik **85a**'ya dönüşerek oksitlendiği görüldü. **85**: $R_f = 0.45$, 1;1 hekzan; EtOAc, İTK için plaka önce Et_3N 'den geçirilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (t, 4H, Ph), 7.23 (t, 6H, Ph), 4.15 (t, 1H, Fc), 4.09 (t, 5H, Fc), 4.05 (t, 3H, Fc), 3.93 (i, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.29 (ç, 3H), 1.57 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.54 (t, 2H), 1.32 (ç, 1H), 1.18 (i, $J = 6.0$ Hz, 1H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3); $^{31}\text{P NMR}$ (161.97 MHz, CDCl_3) δ -22.4; IR cm^{-1} 3364 (O-H), 3056 (uzama, C-H, Fc), 2958 (C-H, aziridin), 1459 (C-H), 1262 (C-N), 816 (bağ, C-H, Fc), 742 ve 697 (bağ, C-H, Ph). **85a**: $R_f = 0.19$, 1;1 hekzan: EtOAc, İTK için plaka önce Et_3N 'den geçirilmiştir. mp: 39-40°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{21.7} = +12.2$ (c 1, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (ii, $J = 7.4$ ve 3.3 Hz, 2H, Ph), 7.73 (ii, $J = 7.0$ ve 3.3 Hz, 2H, Ph), 7.46 (iii, $J = 7.6$, 8.5 ve 3.7 Hz, 6H, Ph), 4.22 (t, 1H, Fc), 4.15 (t, 5H, Fc), 4.10 (t, 3H, Fc), 3.93 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.65 (br, 1H, OH), 2.56 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$), 1.97 (beşli, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.71 (iii, $J = 3.7$, 2.6 ve 3.4 Hz, 1H, aziridin), 1.50 (beşli, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.45 (i, $J = 6.6$ Hz, 1H, aziridin), 1.31 (i, $J = 3.4$ Hz, 1H, aziridin), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 134.76-134.27 (C_q , ArC-P), 133.78-133.28 (C_q , ArC-P), 131.62 (CH, Ph), 131.55 (CH, Ph), 130.86 (CH, Ph), 130.76 (CH, Ph), 130.54 (CH, Ph), 130.45 (CH, Ph), 128.65 (CH, Ph), 128.62 (CH, Ph), 128.54 (CH, Ph), 128.51 (CH, Ph), 90.74 (C_q , Fc), 70.72 (CH-OH), 68.46 (CH, 5C, Fc), 67.86 (CH, Fc), 67.69 (CH, Fc), 66.25 (CH, Fc), 65.84 (CH, Fc), 63.84 (CH), 44.75 (CH, aziridin), 34.33-33.62 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-P}$), 32.11 (CH_2 , aziridin), 28.20 (CH_2), 9.24 (CH_3); $^{31}\text{P NMR}$ (161.97 MHz, CDCl_3) δ 28.53; IR cm^{-1} 3396 (O-H), 3093 (uzama, C-H, Fc), 2963 (C-H, aziridin), 1446 (C-H), 1274 (C-N), 1178 (P=O), 816 (bağ, C-H, Fc), 742 and 716 (bağ, C-H, Ph). Analitik sonuçlar: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{FeNO}_2\text{P}$: C, 67.85; H, 6.28; N, 2.73; Bulunan değerler; C, 69.5; H, 6.99; N, 2.62.

3.1.10 Tosil İminin (95) sentezi ve karakterizasyonu



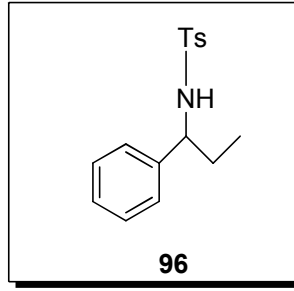
İzole verim % 90, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (t, 1H), 7.87 (i, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.81 (i, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.27 (i, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 3.4$ Hz, 3H).

3.1.11 Tosil İmine nitrometan (97) katılmasının sentezi ve Karakterizasyonu



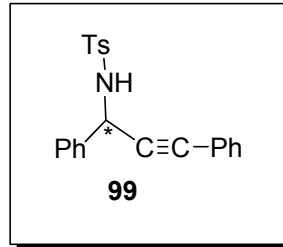
İzole verim % 67, HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon 1 mL/dk, 80; 20 hekzan; i-PrOH bulunan ee % .13 Yürüme zamanları; dk. 23.94 İlk enantiyomeri, dk. 29.31 ikinci enantiyomeridir. Bu sonuç literatürdeki değerle uyumludur. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (i, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (ç, 4H), 7.03 (ii, $J = 6.7, 2.9$ Hz, 1H), 5.20 (i, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.76 (ii, $J = 13.1, 6.3$ Hz, 1H), 4.59 (ii, $J = 13.1, 6.4$ Hz, 1H), 2.37 (t, 2H), 1.34 (t, 2H).

3.1.12 Tosil İmine etil katılmasının (96) sentezi ve karakterizasyonu



İzole verim % 59, HPLC analiziyle (Chiralcel OD kolon 0.7 mL/dk, 10,1 hekzan : i-PrOH) bulunan ee %6'dır. Yürüme zamanları 17.25 dk. ilk enantiyomeri ve dk. 22.13 ikinci enantiyomeridir. Bu sonuç literatürdeki değerle uyumludur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (i, J = 8.3 Hz, 2H), 7.08 – 6.98 (ç, 5H), 6.95 – 6.89 (ç, 2H), 5.34 (i, J = 7.5 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.29 (t, 3H), 1.81 – 1.57 (ç, 2H), 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

3.1.13 Tosil İmine Propargil (99) sentezi ve Karakterizasyonu



İzole verim % 64, HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon 0.3 mL/dk, 80; 20 hekzan; i-PrOH) bulunan ee %30'dır. Yürüme zamanları 25.14 dk. ilk enantiyomeri ve dk. 31.96 ikinci enantiyomeridir. Bu sonuç literatürdeki değerle uyumludur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (i, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (i, J = 6.8 Hz, 2H), 7.25 (is, J = 19.8, 7.0 Hz, 4H), 7.19 – 7.13 (ç, 4H), 7.03 (i, J = 7.9 Hz, 2H), 5.48 (i, J = 9.2 Hz, 1H), 4.67 (ç, J = 8.9 Hz, 1H), 2.27 (t, 3H).

SONUÇLAR

İminlere asimetric katılma reaksiyonları araştırmacıların son yıllarda ilgisini arttırarak devam ettirdiği reaksiyonlardan biridir. Ürün olarak kiral amin, diamin veya diğer amin türevleri elde edilebildiği için önemini arttırmaktadır. Bu çalışmada daha önce literatüre girmiş kiral ligandlar sentezlenmiş ve değişik asimetric katılmalar denenmiştir. Bu asimetric katılmalar dietilçinko, propargil ve nitrometan katılmasıdır. Kiral ligand olarak ilk önce FAM Ligandları sentezlenmiştir(57-61). Sentezlenen kiral ligandlar spektroskopik olarak tanımlanmıştır. İkinci aşamada P-FAM türevleri literatürde olduğu gibi sentezlenmiştir(50). Daha sonraki aşamada kiral ligandlar yukarıda bahsedilen asimetric reaksiyonlarda katalizör olarak denenmiştir. FAM ve P-FAM ligandları ile yapılan asimetric çalışmalarda verimler orta seviyelere çıkabilmelerine rağmen enantiyoseçicilikler bu oranda başarılı olmamıştır.

KAYNAKLAR

- (1) a) Karakaş, C.K., D. Palme yayıncılık, 2010 b) Tunalı, N.K., Özkar, S., Anorganik Kimya, Gazi Kitabevi, 7. baskı 2009. c) Atkins, P., Overton, T., Rourke, J., Armstrong, F., Shriver and Atkins, Inorganic chemistry, Oxford University, 2009. d) Fessenden, J.R, J. S. Fessenden, Logue M.W., organik kimya, 2001.
- (2) a) Lednicer, D., Strategies for Organic Drug Synthesis and Design, Wiley-interscience October 27, 2008 b) Jonathan Williams Catalysis in Asymmetric Synthesis, Wiley-Blackweel, October 1999.
- (3) a) Berkessel, A., Gröger, H., Asymmetric Organocatalysis, Wiley-VCH, 2005 b) Vicario, L.J., Badia D., Carrillo, L., Reyes, E., Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions, 2010.
- (4) a) Goub, S., Z.M.A., Judeh, Enantioselective addition of diethylzinc to aromatic aldehydes catalyzed by Ti(IV) complexes of C₂-symmetrical chiral BINOL Derivatives, Tetrahedron Letters, 50, 281-283, 2009 b) Chiarucci, M., Lombardo, M., Trombini, C., The First Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes in Ionic Liquids Catalysed by a Recyclable Ion-Tagged Diphenylprolinol, Chem. Eur. J., 14, 11288-11291, 2008. c) Yearick, K., Wolf, C., Org. Lett. 10 (17): 3915-3918, 2008.
- (5) a) Harutyunyan, R.S., Hartog, T., Geurts, K., Minnaard, J.A., Feringa, L.B., Catalytic Asymmetric Conjugate Addition and Allylic Alkylation with Grignard Reagents, Chem. Rev. 108 (8): 2824-2852, 2008, b) Alexakis, A., Backvall, E.J., Krause, N., Pamies, O., Dieguez, M., Enantioselective Copper-Catalyzed Conjugate Addition and Allylic Substitution Reactions, Chem. Rev. 108, 2796-2823, 2008, c) Lopez, F., Minnaard, A.J., Feringa, L.B., Catalytic Enantioselective Conjugate Addition with Grignard Reagents, Acc. Chem. Res. 40, 179-188, 2007.
- (6) Adachi, S., Harada, T., Catalytic Enantioselective Aldol Additions to Ketones, European Journal of Chemistry, 22, 3661-3671, 2009.
- (7) Khiri, N., Bertriand, E., MJ. Ondel-Eymin, Enantioselective Hydrogenation Catalysis Aided by a σ -Bonded Calix[4]arene to a *P*-Chirogenic

- Aminophosphane Phosphinite Rhodium Complex, *Organometallics*, 29, 3622-3631, 2010.
- (8) Soltani, O., Ariger, MA., Vazquez-Villa H., Hydrogenation in Water: Enantioselective, Catalytic Reduction of α -Cyano and α -Nitro Substituted Acetophenones, *Org. Lett.* 12, 2893-2895, 2010.
- (9) Tanaka, T., Hayashi, M., Catalytic Enantioselective Reformatsky Reaction of Alkyl Iodoacetate with Aldehydes Catalyzed by Chiral Schiff Base Chemistry Letters, 37, 1298, 2008.
- (10) Cochi, A., Metro, TX., Pardo, D.G., Enantioselective Synthesis of SSR 241586 by Using an Organo-Catalyzed Henry Reaction, *Org.Lett.* 12 (16): 3693-3695, 2010.
- (11) Hajos, ZG., Parrish, R.D., Asymmetric synthesis of optically active polycyclic organic compounds, German Patent DE 210, 2623, 1971.
- (12) Hajos, G.Z., Parrish, R.D., Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry, *J.Org.Chem*, 39 (12): 1615-1621, 1974.
- (13) Arhendt, A.K., Borths, J.C., MacMillan, C.W.D., New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction, *J.Am. Chem. Soc.* 122 (17): 4243-4244, 2000.
- (14) Li, D., He, A., Faclk, J.R., Enantioselective, Organocatalytic Reduction of Ketones using Bifunctional Thiourea-Amine Catalysts, *Org.Lett.* 12, 1756, 2010.
- (15) Klar, U., Röhr, B., Kuczynski, F., Schwede, W., Berger, M., Skuballa, W., Buchmann, B., Efficient chiral pool synthesis of the C1-C6 fragment of epothilones, *Synthesis*, 2, 301-305, 2005.
- (16) Fryzuk, D.M., Bosnich, B., Asymmetric synthesis. Production of optically active amino acids by catalytic hydrogenation, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (19): 6262-6267, 1977.
- (17) Wakabayashi, K., Aikawa, K., Mikami, K., Benzophenone-Derived Catalyst with Self-Adaptation: Highly Enantioselective Hydrogenation Irrespective of Ketone Substrates, *Heterocycles*, 76 (2): 1525-1535, 2008.
- (18) Hamilton, R.J., Bergens, S.H., Direct Observations of the Metal–Ligand Bifunctional Addition Step in an Enantioselective Ketone Hydrogenation, *J. Am. Chem. Soc.* 130, 11979, 2008.

- (19) Eliel, L.E., Wilen, H.S., *The Stereochemistry of Organic Compounds*. Wiley-Interscience, 1994.
- (20) Meierhenrich, J.U., *Amino acids and the asymmetry of life*. Springer, Heidelberg, Berlin, New York, 2008.
- (21) Gnas, Y., Glorius, F., *Chiral auxiliaries - principles and recent applications* *Synthesis*, 12, 1899-1930, 2006.
- (22) Myers, G.A., Yang, B.H., Chen, H., McKinstry, Kopecky, J.D., Gleason L.J., *Pseudoephedrine as a Practical Chiral Auxiliary for the Synthesis of Highly Enantiomerically Enriched Carboxylic Acids, Alcohols, Aldehydes, and Ketones*, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 6496-6511, 1997.
- (23) Borsato, G., Linden, A., De, O., Lucchi, L.V., Wolstenholme D., Zambon A., *J. Org. Chem.*, *Chiral Polycyclic Ketones via Desymmetrization of Dihaloolefins*, 72, 4272, 2007.
- (24) Ojima, P., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, 2009.
- (25) Uejis, Sakamoto, H., Wotonabe, K., Okamoto, T.M., *Effects of chiral additives on enantioselectivity for lipase-catalyzed esterifications in an organic solvent. A remarkable enhancement of its enantioselectivity due to cooperative effects of two kinds of additives*, *Bull Chem Socjpn*, 75 (10): 2239-2240, 2002.
- (26) Yao-Guang Liu, *High-efficiency thermal asymmetric interlaced PCR for amplification of unknown flanking sequences*, *Yuanling Chem, Biotechniques*, 43 (5): 649-656, 2007.
- (27) William, P.H., *Resolution of chiral drugs*, *Pure Appl. Chem.* 63, 1119, 1991.
- (28) Harold, Z.E., *A Mechanical Resolution of dl-Methadone Base*, *J. Am. Chem. Soc.* 77 (10): 2910, 1955.
- (29) Kozma, D., *Optical Resolutions VIA Diastereomeric Salt Formations*, *Crc Press*, 2001.
- (30) Noyori, R., Ikeda, T., Ohkuma, T., Widhalm, M., Kitamura, M., Tokaya, H., Autogawa, S., Soyo, N., Saito, T., *Stereoselective hydrogenation via dynamic kinetic resolution*, *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (25): 9134-9135, 1989.
- (31) Jason, B.C., Renato, T.S., Gary, J.B., *Spontaneous Enzymatically Mediated Dynamic Kinetic Resolution of 8-Amino-5,6,7,8-tetrahydroquinoline*, *J. Org. Chem*, 72 (2): 669-671, 2007.

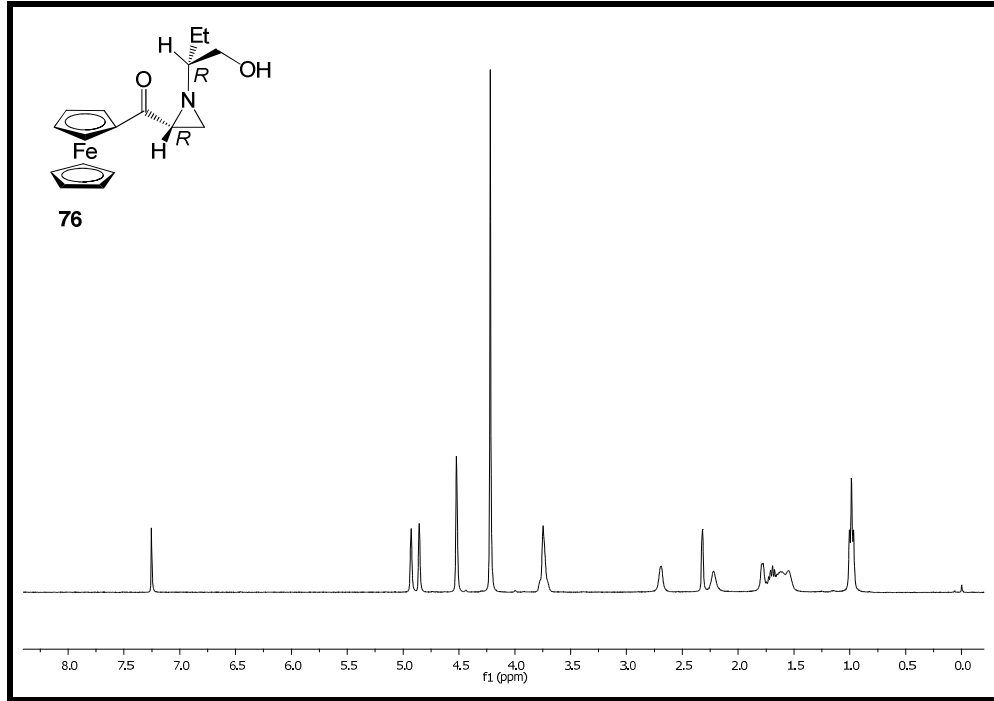
- (32) Robert E.G., Jeffiey, A., Principles of Asymmetric Synthesis, Tetrahedron, 14, Pergamon, 1996.
- (33) Nevil, V.S., Thomas, W.J.T., Wilson, B., The organistry of nitrojen, 1942.
- (34) Shi, M., Chen, L.H., Chiral Phosphine Lewis Bases Catalyzed Asymmetric Aza-Baylis–Hillman Reaction of N-Sulfonated Imines with Activated Olefins, J. Am. Chem. Soc. 127, 3790, 2005, LICQ.
- (35) Milenkovic, A., Fache, F., Faure, R., Activated Imines and Amino Derivatives: Potential Precursors Of β -Amino Acids, Synthetic Communications, 29, 1535-1546, 1999.
- (36) Blay, G., Monleon, A., Pedro, R.J., Recent Developments in Asymmetric Alkynylation of Imines, Current Organic Chemistry, 13, 1498-1539, 2009.
- (37) Gloge, T., Petrovic, Hrib, C.D., Jones, P.G., Eur. J. Org. Chem, 4538, 2009.
- (38) By Vilaivan, T., Bhanthumnavin, W., Sritana-Anant, Y., Recent advances in catalytic asymmetric addition to imines and related C=N systems Current Organic Chemistry, 9, 1315-1392 (9): 2005.
- (39) Palomo, C., Oiarbide, M., Halder, R., Laso, A., Lopez, R., Enantioselective Aza-Henry reactions assisted by ZnII and N-methylephedrine, Angew. Chem. Int. Ed. 45 (1): 117-120, 2006.
- (40) Ballini, R., Barboni, L., Bosica, G., Fiorini, D., One-pot synthesis of γ -diketones, γ -keto esters, and conjugated cyclopentenones from nitroalkanes, Synthesis, 18, 2725-2728, 2002.
- (41) Yamada, Ken-ichi, Harwood, J.S., Gröger, H., Shibasaki, M., The first catalytic asymmetric nitro-Mannich-type reaction promoted by a new heterobimetallic complex, Angew. Chem. Int. Ed. 38 (23): 3504-3506, 1999.
- (42) Lio, B., Huang, L., Liu, J., Zhong, Y., Li, X., Chan, C.S., Chiral Cu(II) complex catalyzed enantioselective addition of phenylacetylene to *N*-aryl imines, Tetrahedron Asymmetry, 18, 2901, 2007.
- (43) Blay, G., Cardona, L., Climent, E., Pedro, R.J., Highly enantioselective zinc/binol-catalyzed alkynylation of N-sulfonyl aldimines, Angew. Chem. Int. Ed. 47, 5593-5596, 2008.
- (44) Zani, L., Eichhorn, T., Bolm, C., Dimethylzinc-mediated, enantioselective synthesis of propargylic amines, Chem. Eur. J., 13 (9): 2587-2600, 2007.

- (45) Reddy, LR., Prashad, M., Asymmetric synthesis of 2-substituted pyrrolidines by addition of Grignard reagents to γ -chlorinated *N-tert*-butanesulfinyl imine, *Chemical Communications*, 46, 222, 2010.
- (46) Abu Bakar MD, Suzuki, Y., Sato, M., *N*-Heterocyclic Carbene Ligands in Copper-Catalyzed Addition of Diethylzinc to *N*-Sulfonylimines, *Chem. Pharm. Bull.*, 56, 57, 2008.
- (47) Soeta, T., Nagai, K., Fujihara, H., Kuriyama, M., Tomioka, K., Asymmetric Alkylation of *N*-Toluenesulfonylimines with Dialkylzinc Reagents Catalyzed by Copper–Chiral Amidophosphine, *J. Org. Chem.* 68, 9723-9727, 2003.
- (48) Fujihara, H., Nagai, K., Tomioka, K., Copper–Amidophosphine Catalyst in Asymmetric Addition of Organozinc to Imines, *J. Am. Chem. Soc.* 122, 12055, 2000.
- (49) Shi, M., Zhang, W., *Tetrahedron Asymmetry*, Chiral C_1 -symmetric diaminothiophosphoramidate–Cu(I) catalyzed asymmetric addition of diethylzinc to *N*-sulfonylimines, 14, 3407-3414, 2003.
- (50) Eröksüz, S., A New P-FAM-Silver Catalyst for Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides, 2008.
- (51) Dogan, O., Koyuncu, H., Garner, P., Bulut, A., Youngs, J.W., Matthew Panzner, *Org.Lett. New Zinc(II)-Based Catalyst for Asymmetric Azomethine Ylide Cycloaddition Reactions*, 8, 4687-4690, 2006.
- (52) Dogan, Ö., Zeytinci, S., Bulut, A., Synthesis of New Ferrocenyl-Substituted Aziridines via the Gabriel-Cromwell Reaction, *Synth. Commun.* 35, 1067-1076, 2005
- (53) Gabriel, S., Ethylamine derivatives, *Chem. Ber.* 21, 566-575, 1888.
- (54) Williams, D.G., Wade, E.C., Clarkson, J.G., Wills, M., An optimised synthetic approach to a chiral derivatising agent and the utilisation of a dimerisation reaction in the synthesis of a novel C_2 -symmetric diphosphine ligand, *Tetrahedron Asymmetry*, 18 (5): 664-670, 2007.
- (55) Yun, M.J., Sim, B.T., Hahm, S.H., Lee, K.W., Efficient Synthesis of Enantiomerically Pure 2-Acylaziridines: Facile Syntheses of *N*-Boc-safingol, *N*-Boc-d-*erythro*-sphinganine, and *N*-Boc-spisulosine from a Common Intermediate, *J. Org. Chem.* 68, 7675-7680, 2003.

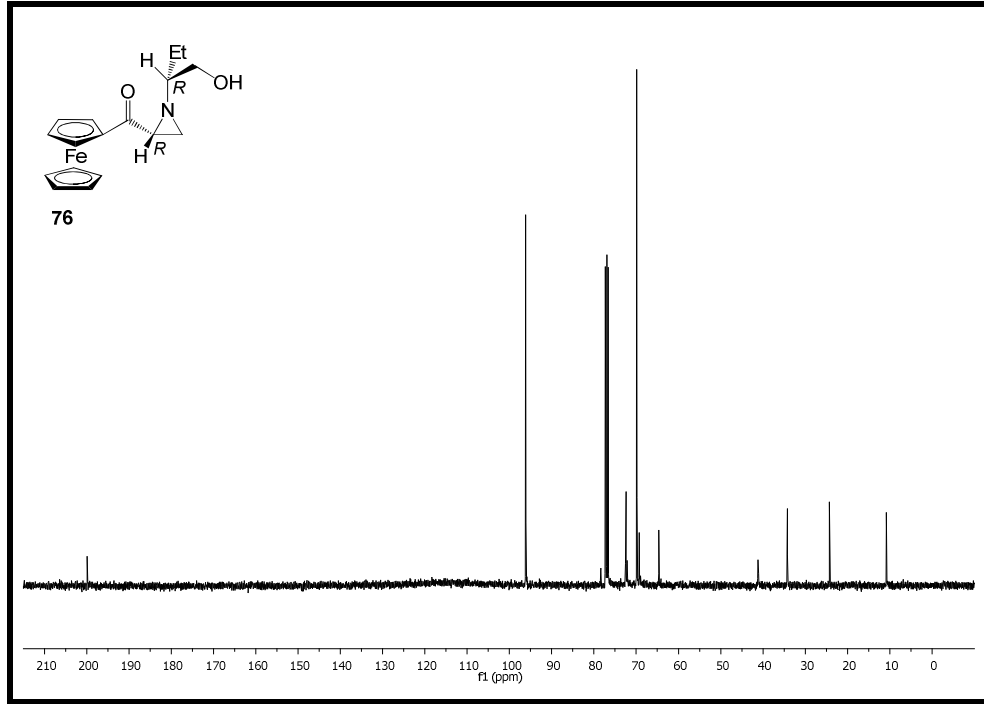
- (56) Jennings, B.W., Lovely, J.C., The titanium tetrachloride induced synthesis of N-phosphinoylimines and N-sulphonylimines directly from aromatic aldehydes *Tetrahedron*, 47 (29): 5561-5568, 1991.
- (57) Dogan, Ö., Koyuncu, H., Garner, P., Bulut, A., Wj. Youngs, New Zinc(II)-Based Catalyst for Asymmetric Azomethine Ylide Cycloaddition Reactions, M. Panzner, *Org. Lett.* 8 (21): 4687-4690, 2006.
- (58) Bulut, A., Aslan, A., Izgu, C.E., Dogan, Ö., Catalytic enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes using aziridine based chiral ligands, *Tetrahedron Asymmetry*, 18 (8): 1013, 2007.
- (59) Koyuncu, H., Dogan, Ö., *Org. Lett.*, Fam-Ti Catalyzed Enantioselective Alkynylation of Aldehydes, 9 (17): 3477-3479, 2007.
- (60) Bulut, A., Aslan, A., Dogan, Ö., Catalytic Asymmetric Nitroaldol (Henry) Reaction with a Zinc-Fam Catalyst, *J. Org. Chem.* 73 (18): 7373-7375, 2008.
- (61) Isleyen, A., Dogan, Ö., Application of ferrocenyl substituted aziridinylmethanols (FAM) as chiral ligands in enantioselective conjugate addition of diethylzinc to enones, *Tetrahedron Asymmetry*, 18 (5): 679, 2007.
- (62) Yamada, K., Tomioka, K., Copper-Catalyzed Asymmetric Alkylation of Imines with Dialkylzinc and Related Reactions, *Chem. Rev.*, 108 (8): 2874-2886, 2008

EK A

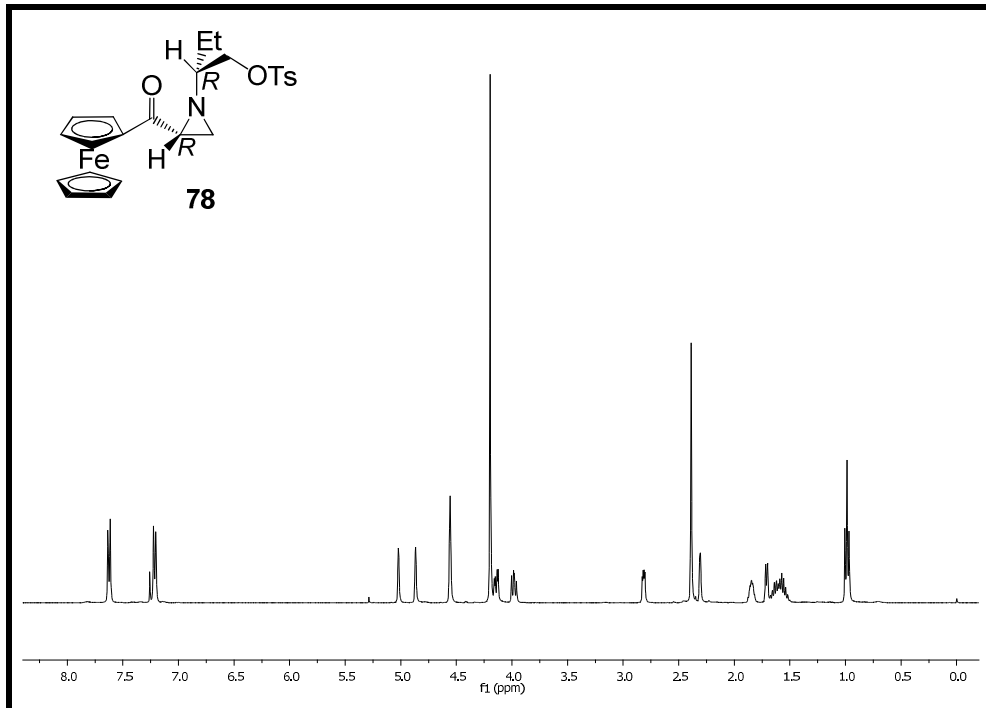
A- Bileşiklerin NMR Spektrumları ve HPLC Kromatogramları



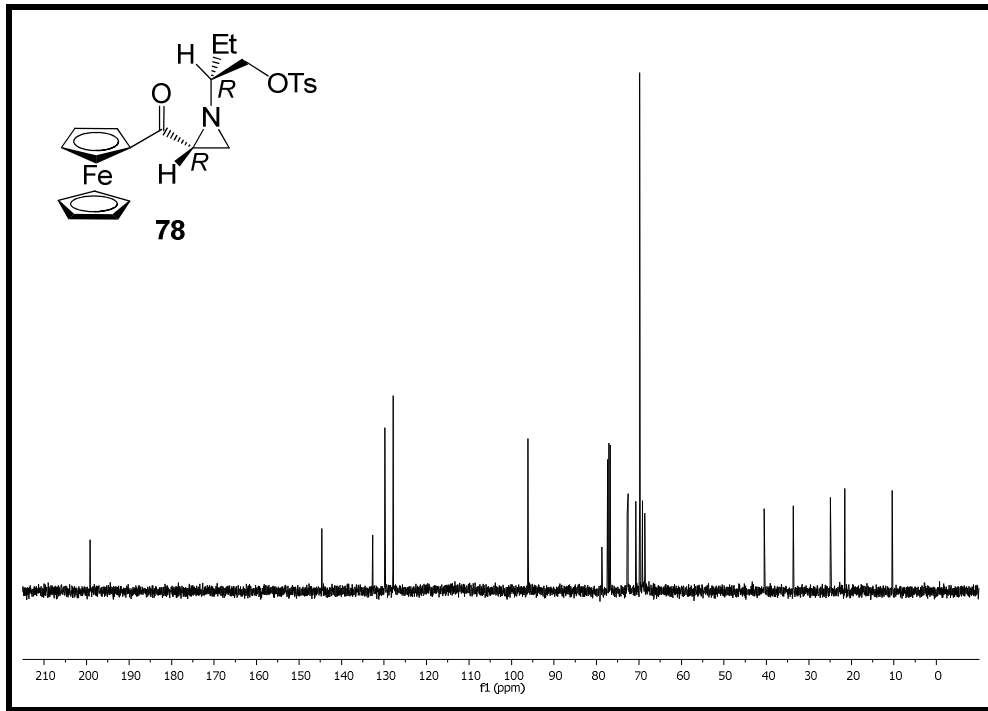
Şekil A. 1. Bileşik 76'nın ¹H NMR spektrumu



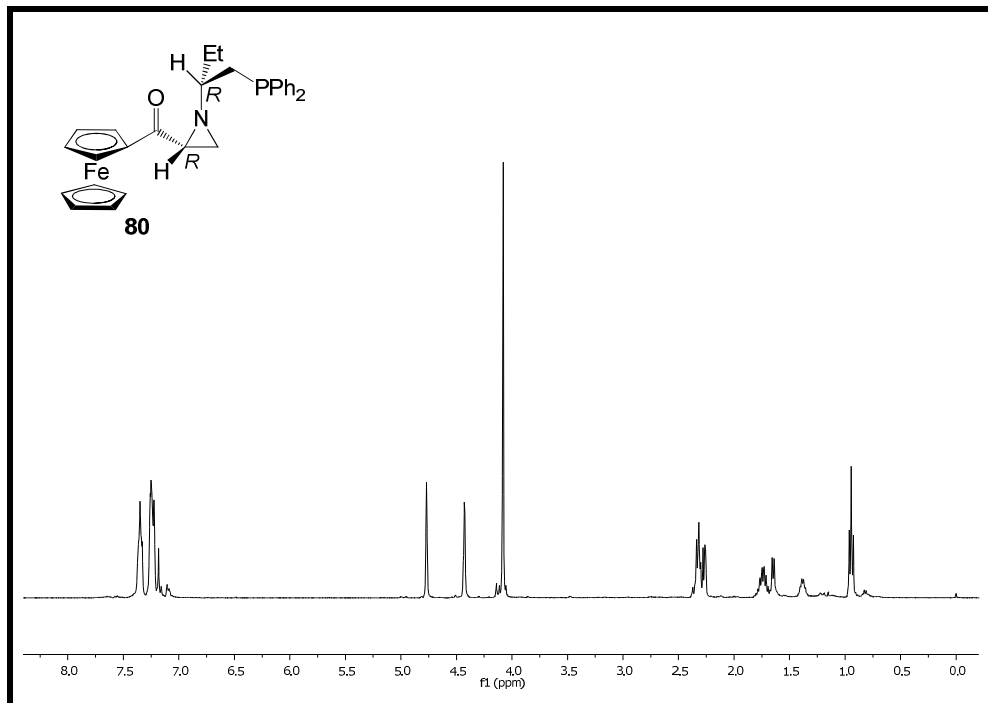
Şekil A. 2. Bileşik 76'nın ^{13}C NMR spektrumu



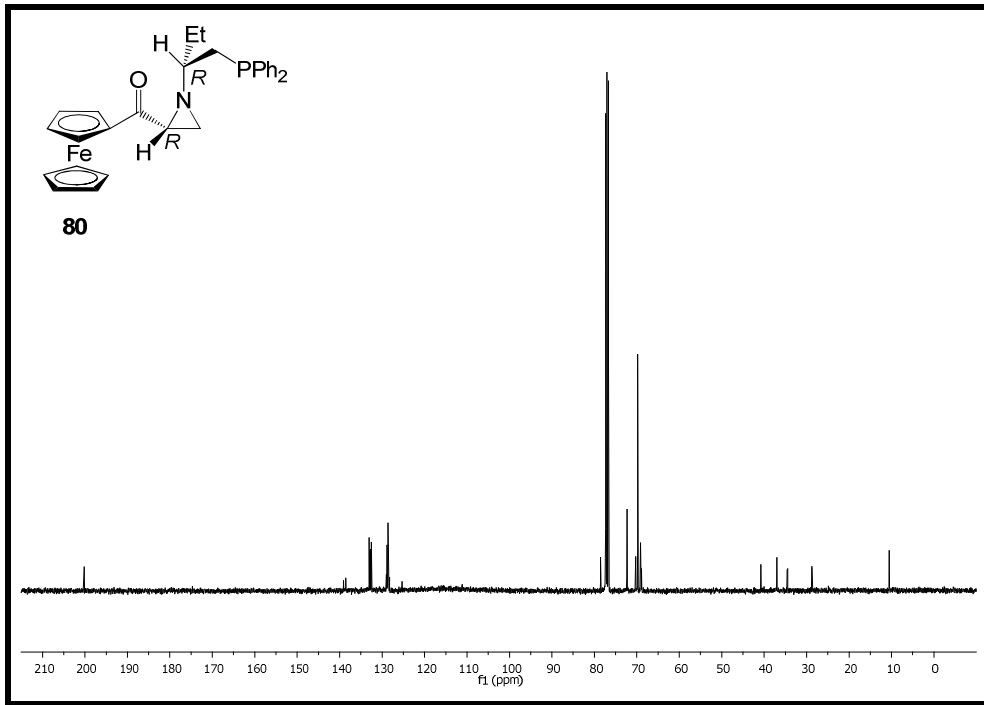
Şekil A. 3. Bileşik 78'in ^1H NMR spektrumu



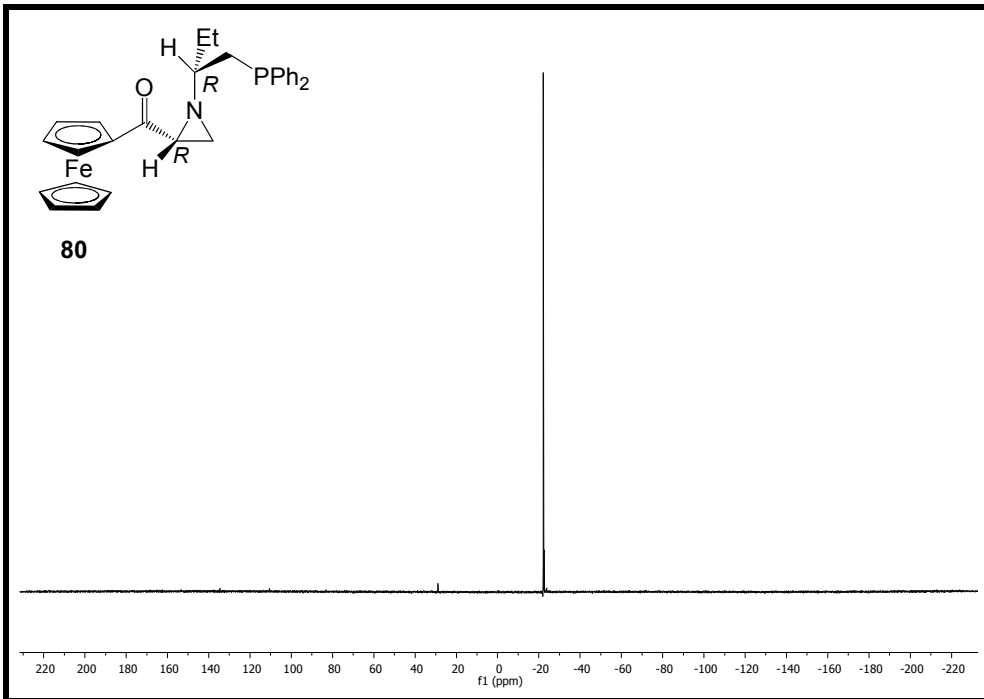
Şekil A. 4. Bileşik **78**'in ¹³C NMR spektrumu



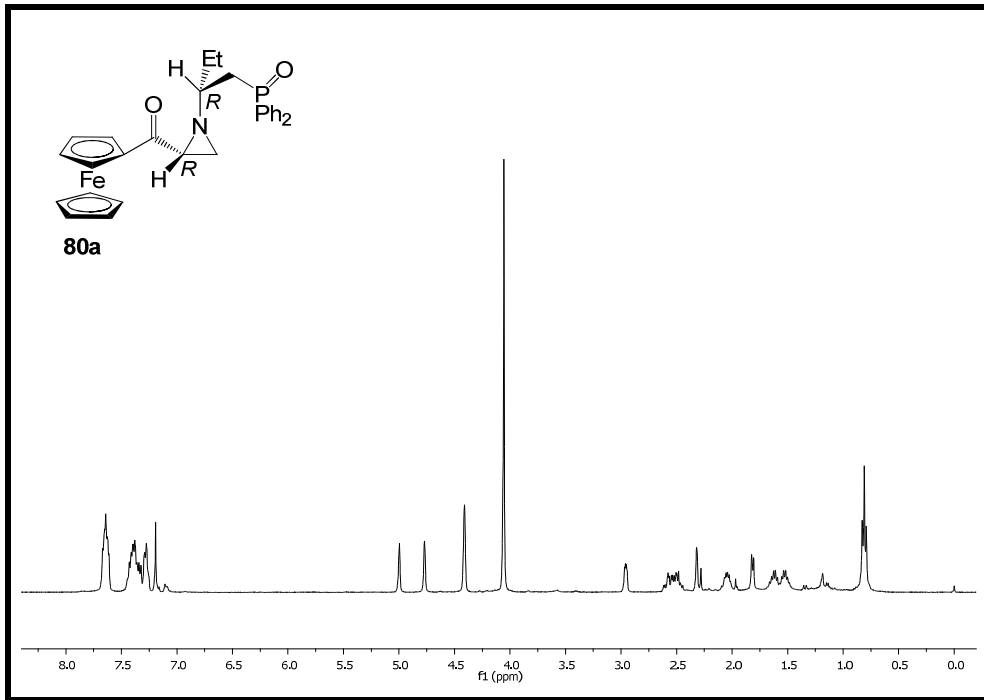
Şekil A. 5. Bileşik **80**'nin ¹H NMR spektrumu



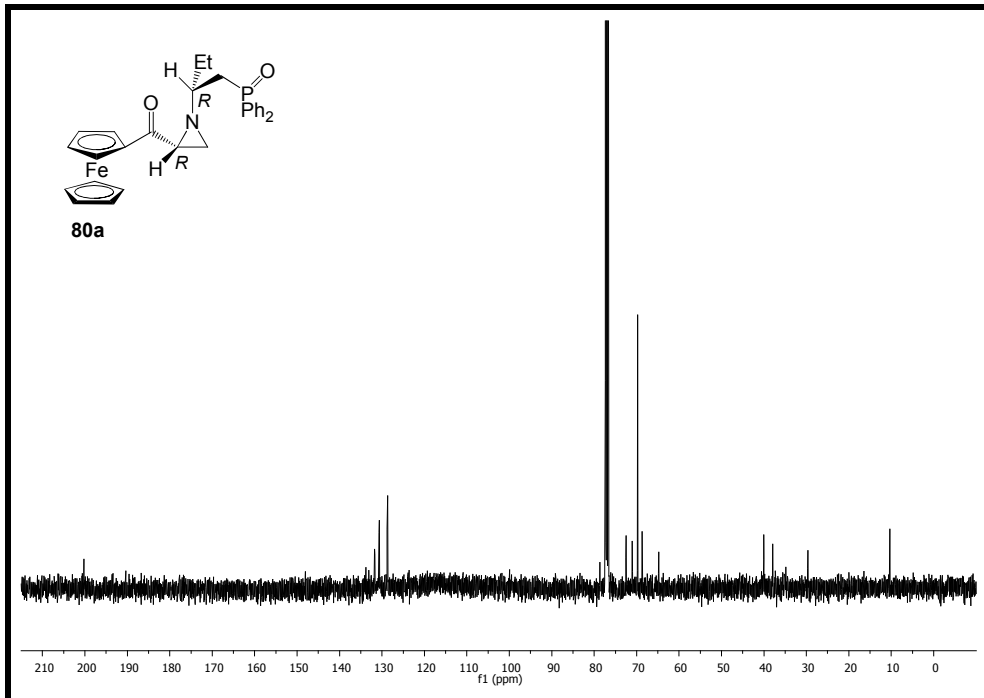
Şekil A. 6. Bileşik **80**'nin ^{13}C NMR spektrumu



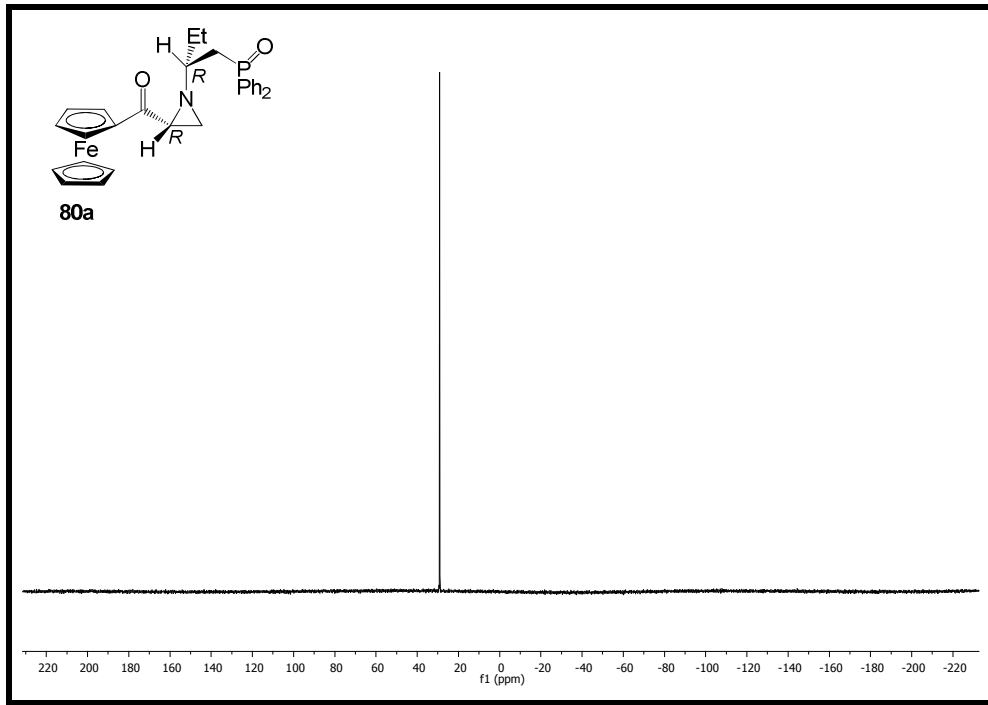
Şekil A. 7. Bileşik **80**'nin ^{31}P NMR spektrumu



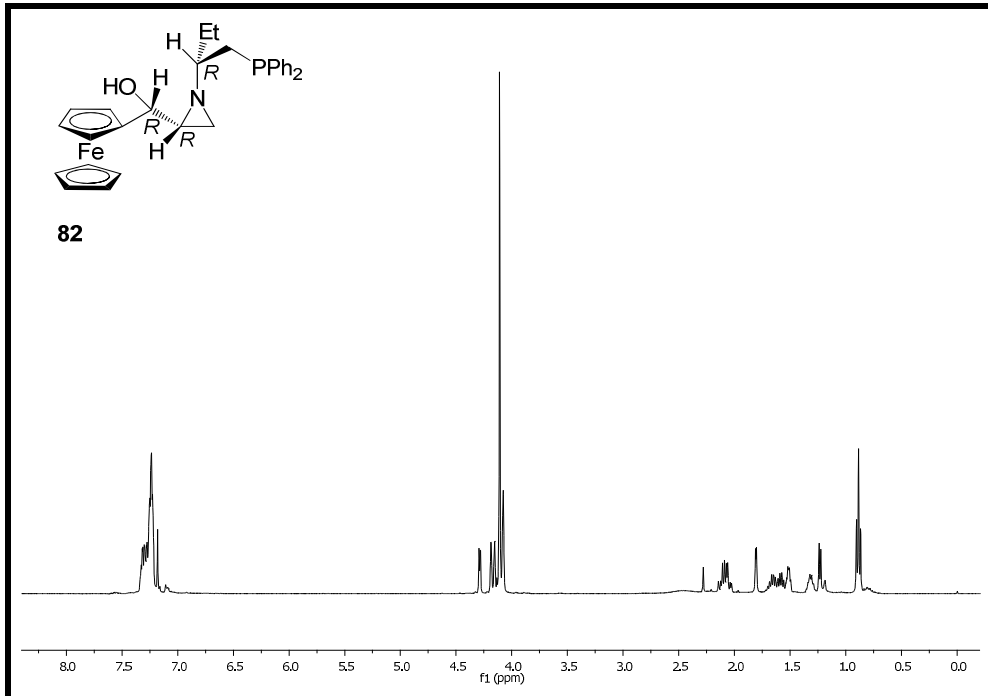
Şekil A. 8. Bileşik 80a'nın ^1H NMR spektrumu



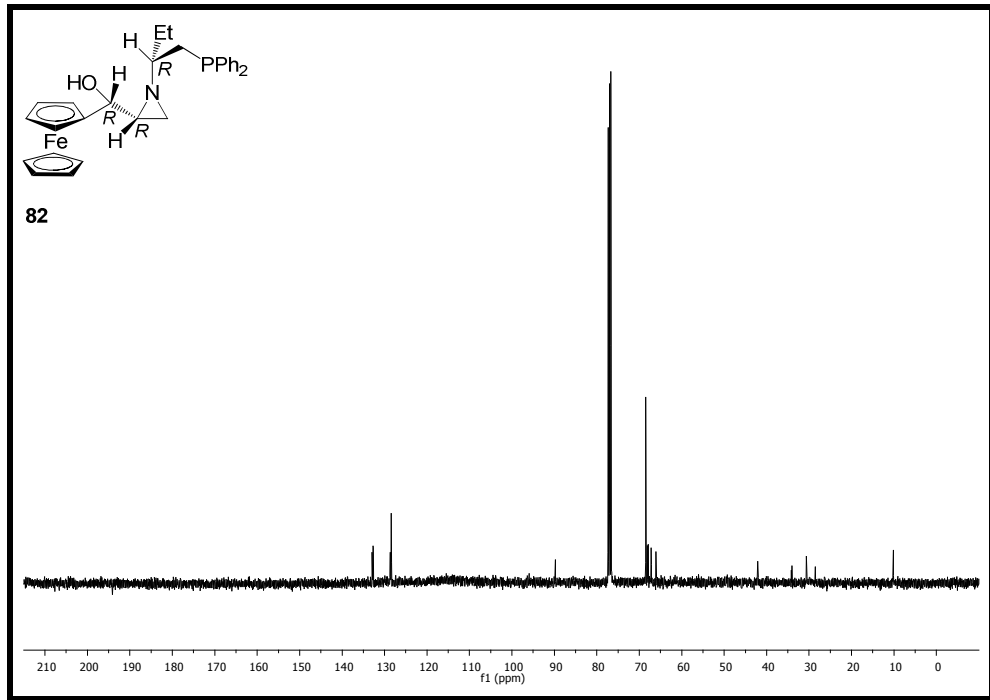
Şekil A. 9. Bileşik 80a'nın ^{13}C NMR spektrumu



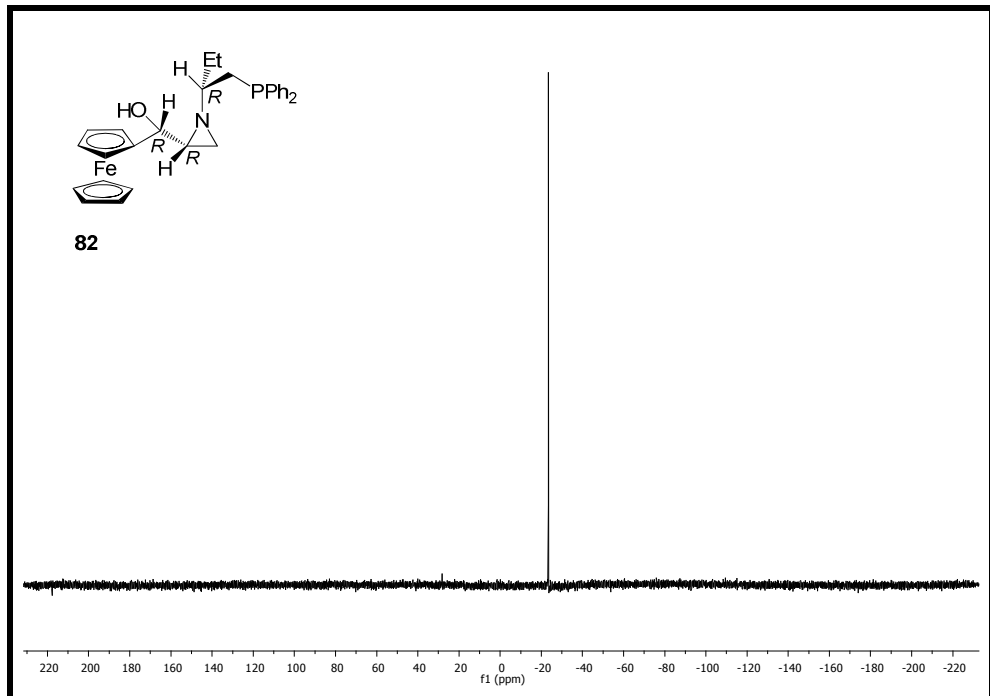
Şekil A. 10. Bileşik **80a**'nın ³¹P NMR spektrumu



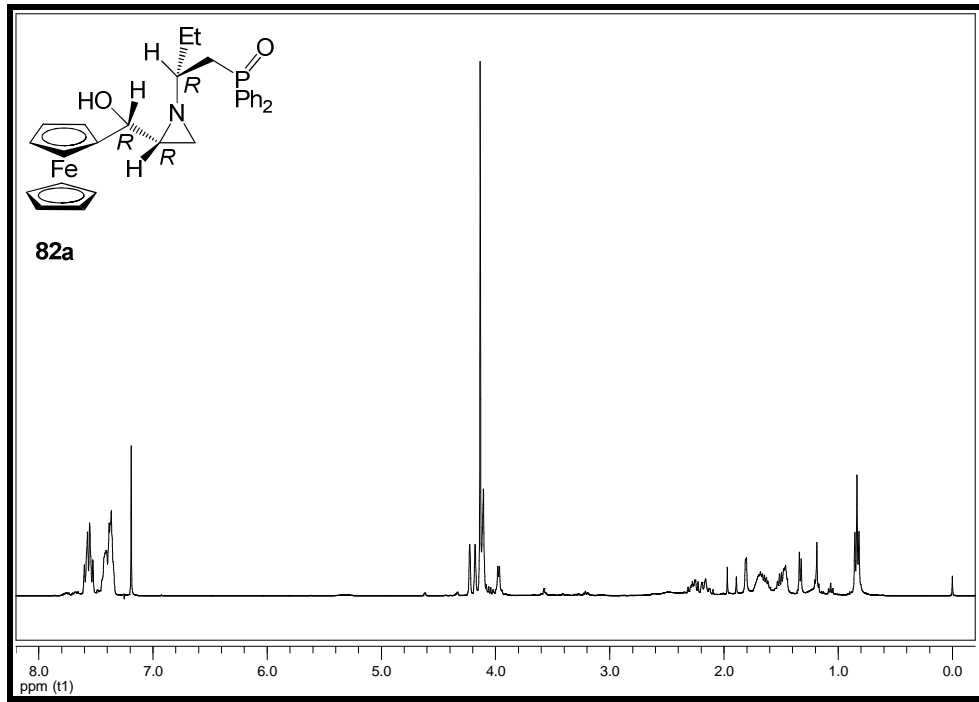
Şekil A. 11. Bileşik **82**'nin ¹H NMR spektrumu



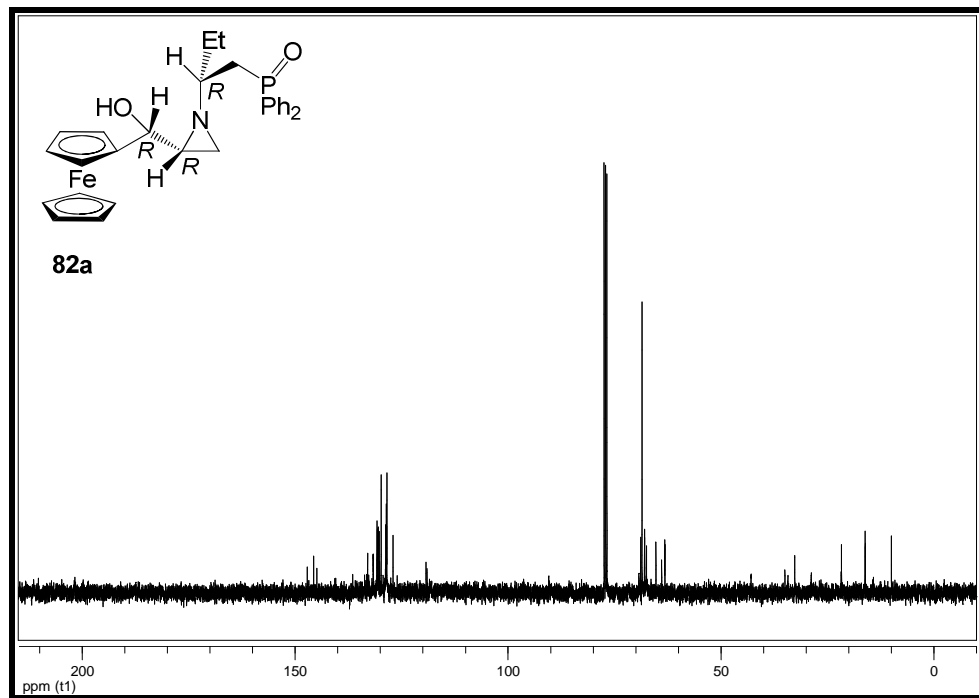
Şekil A. 12. Bileşik **82**'nin ^{13}C NMR spektrumu



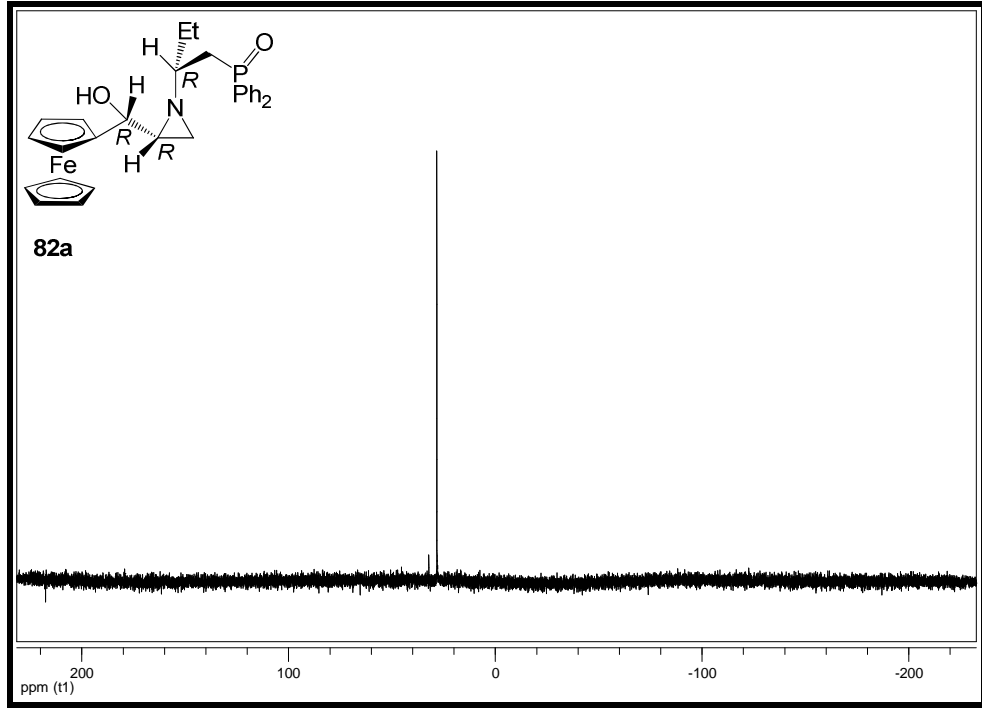
Şekil A. 13. Bileşik **82**'nin ^{31}P NMR spektrumu



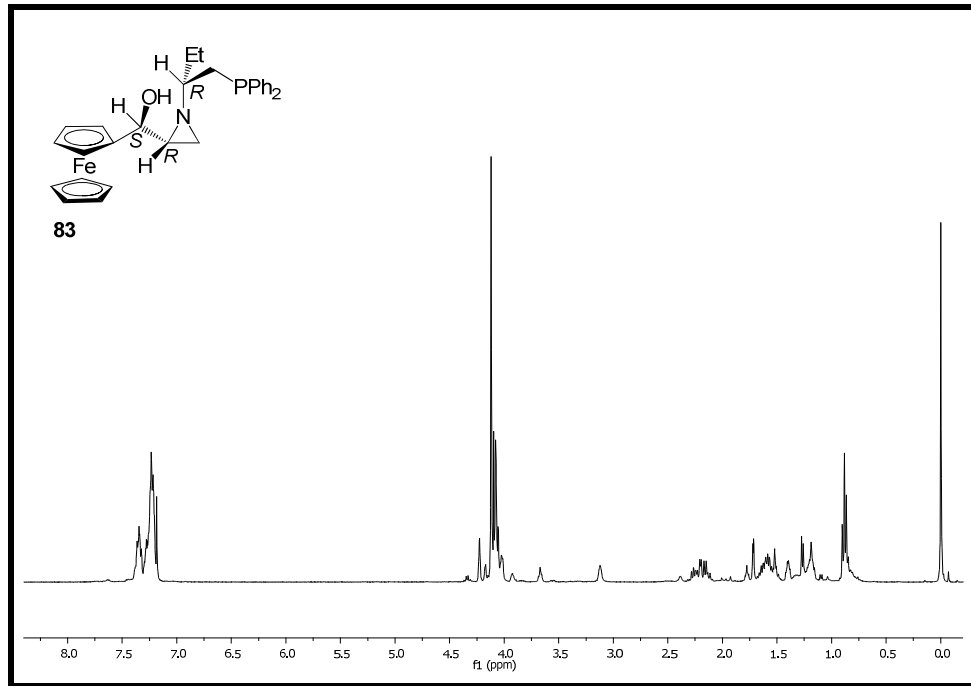
Şekil A. 14. Bileşik 82a'nın ^1H NMR spektrumu



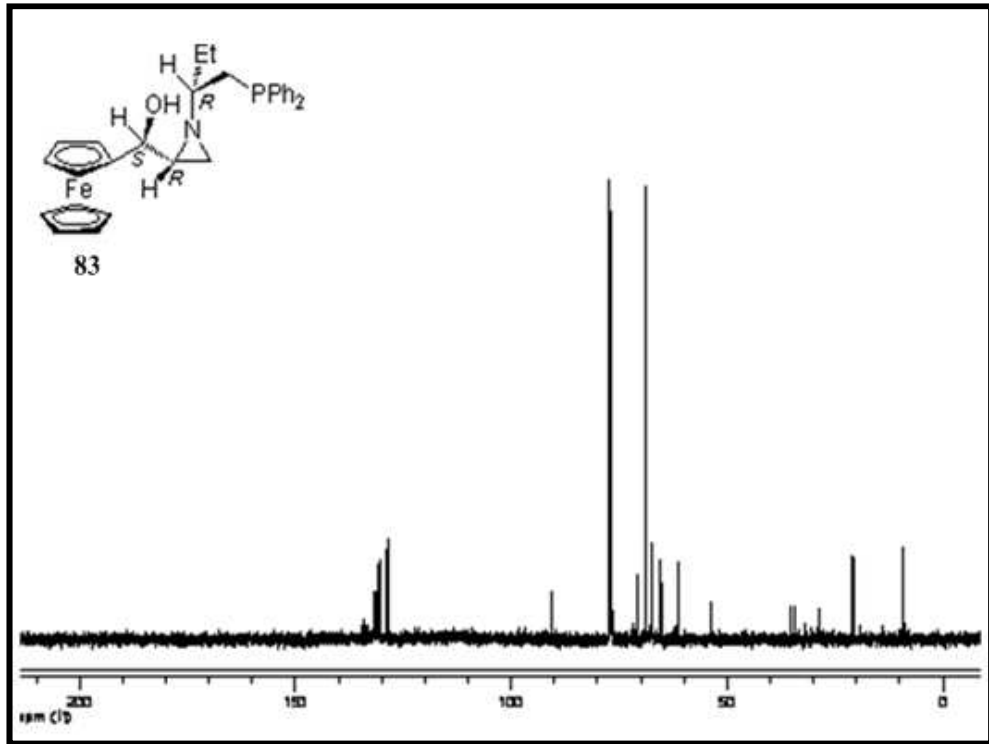
Şekil A. 15. Bileşik 82a'nın ^{13}C NMR spektrumu



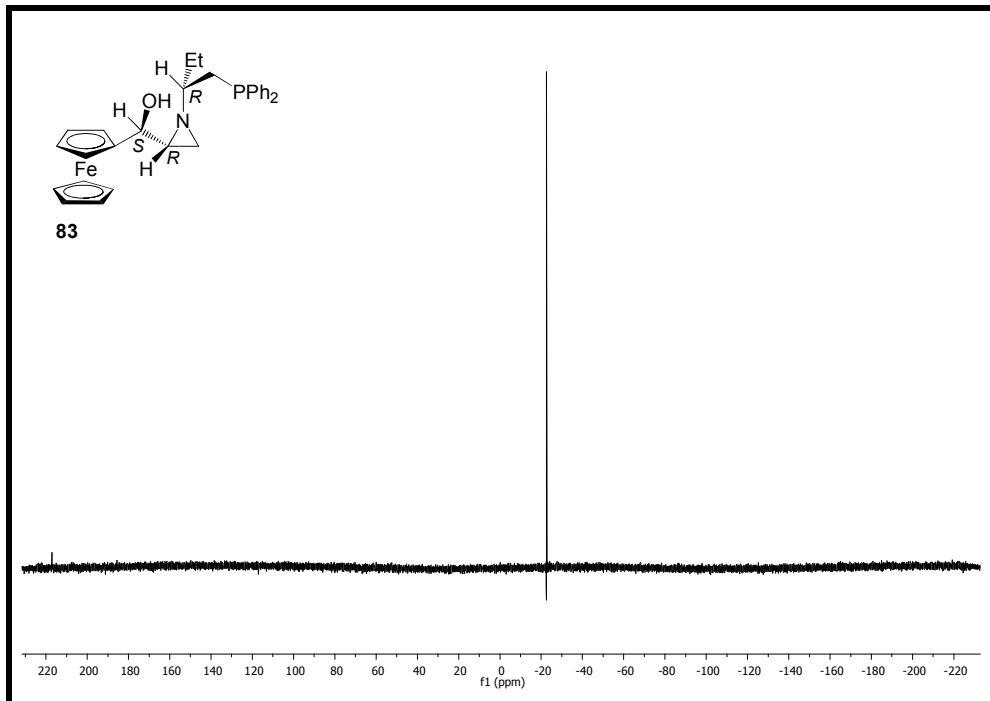
Şekil A. 16. Bileşik **82a**'nın ^{31}P NMR spektrumu



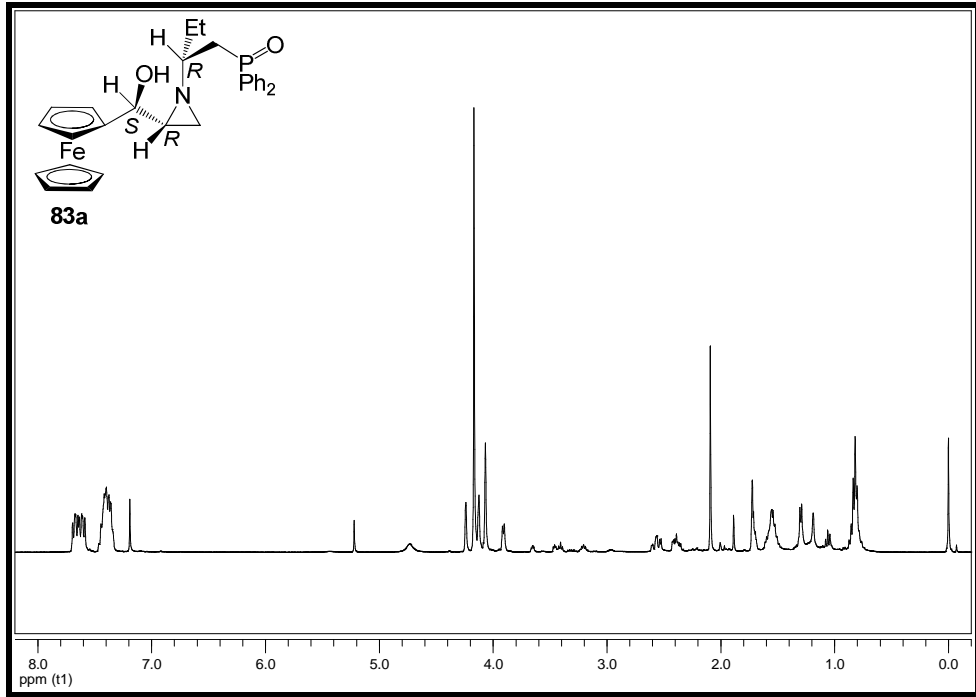
Şekil A. 17. Bileşik **83**'ün ^1H NMR spektrumu



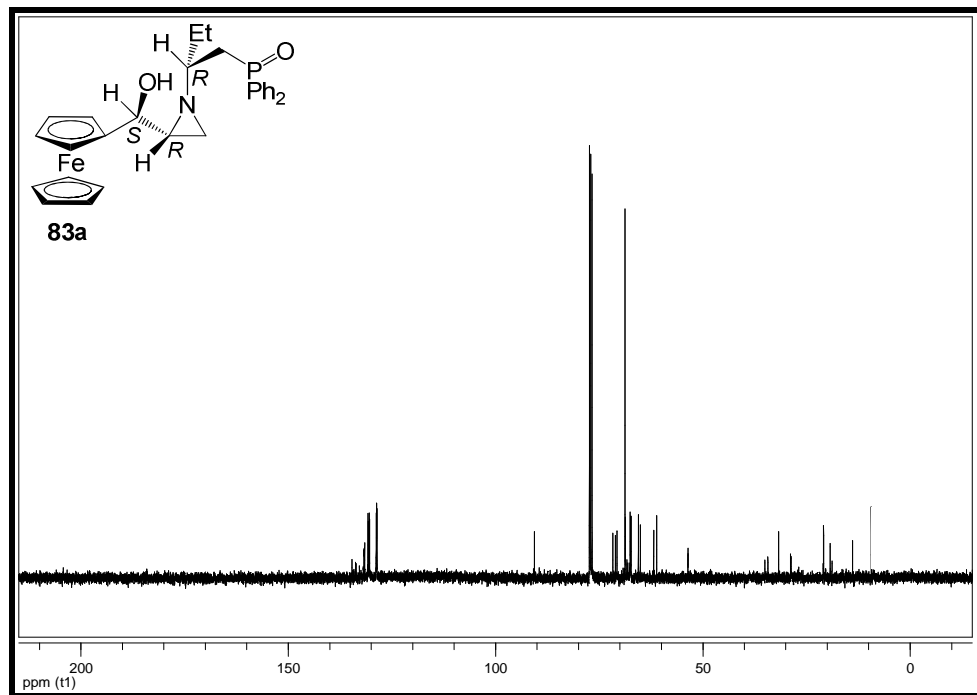
Şekil A. 18. Bileşik 83'ün ^{13}C NMR spektrumu



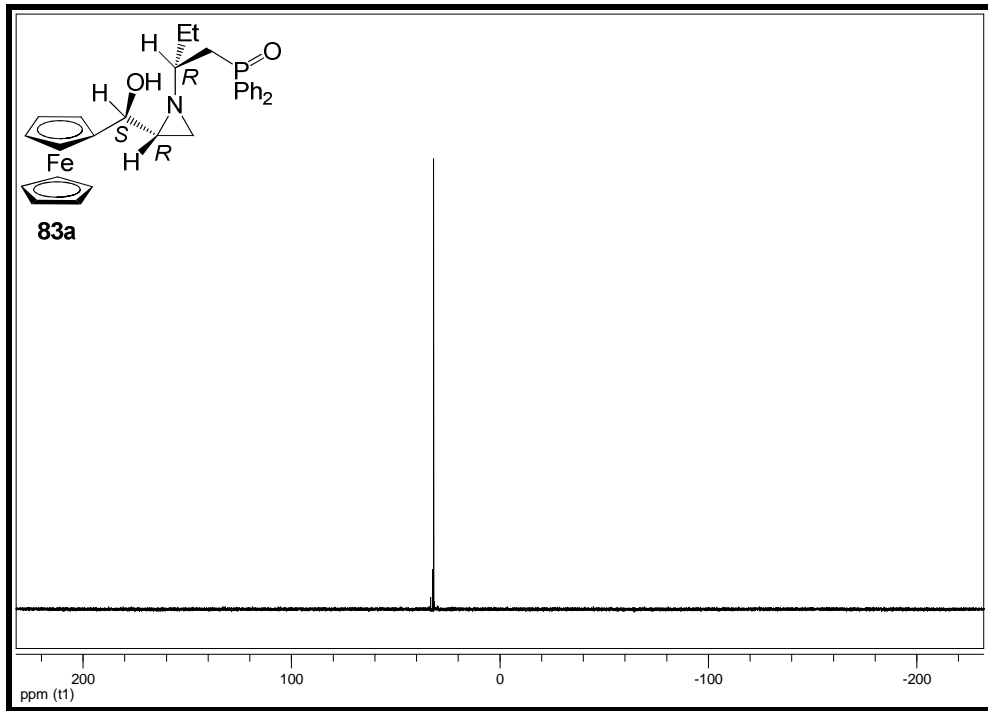
Şekil A. 19. Bileşik 83'ün ^{31}P NMR spektrumu



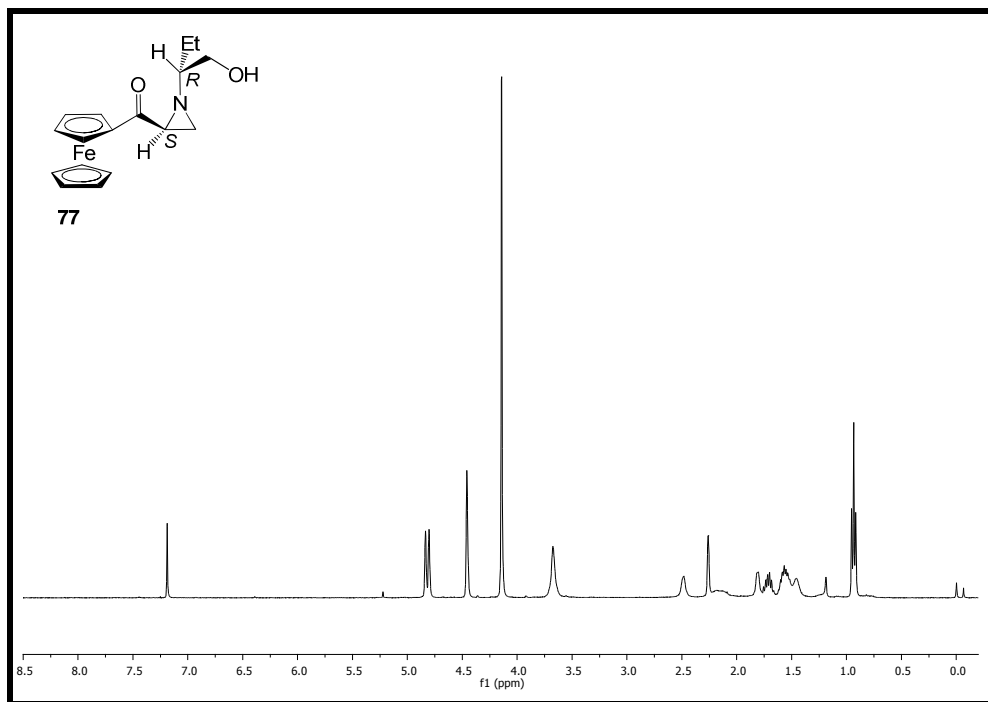
Şekil A. 20. Bileşik 83a'nın ¹H NMR spektrumu



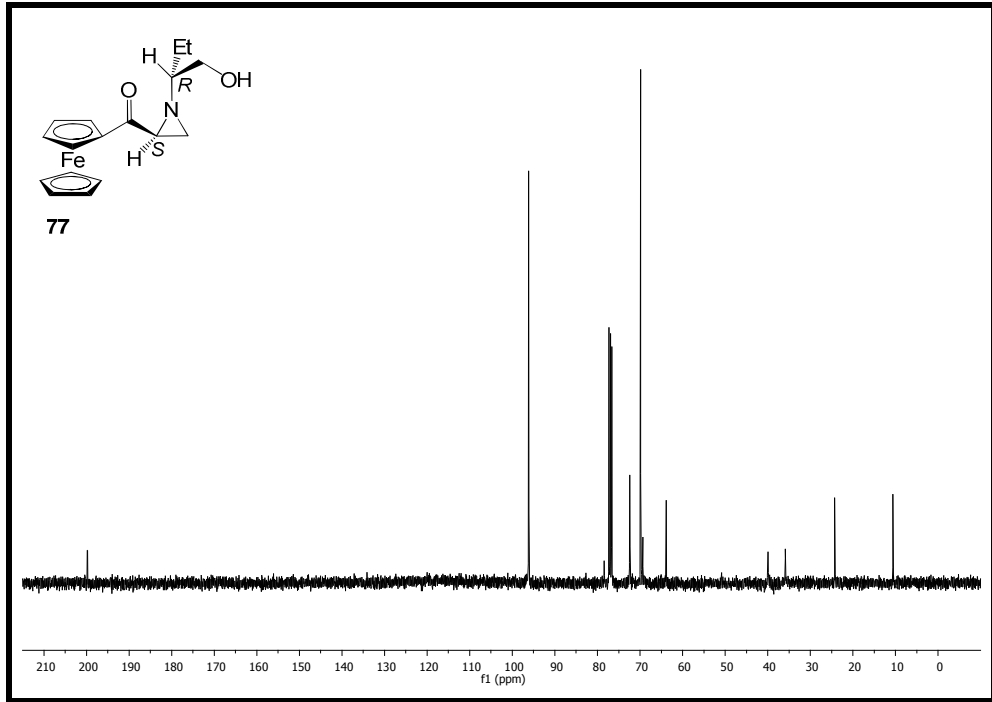
Şekil A. 21. Bileşik 83a'nın ¹³C NMR spektrumu



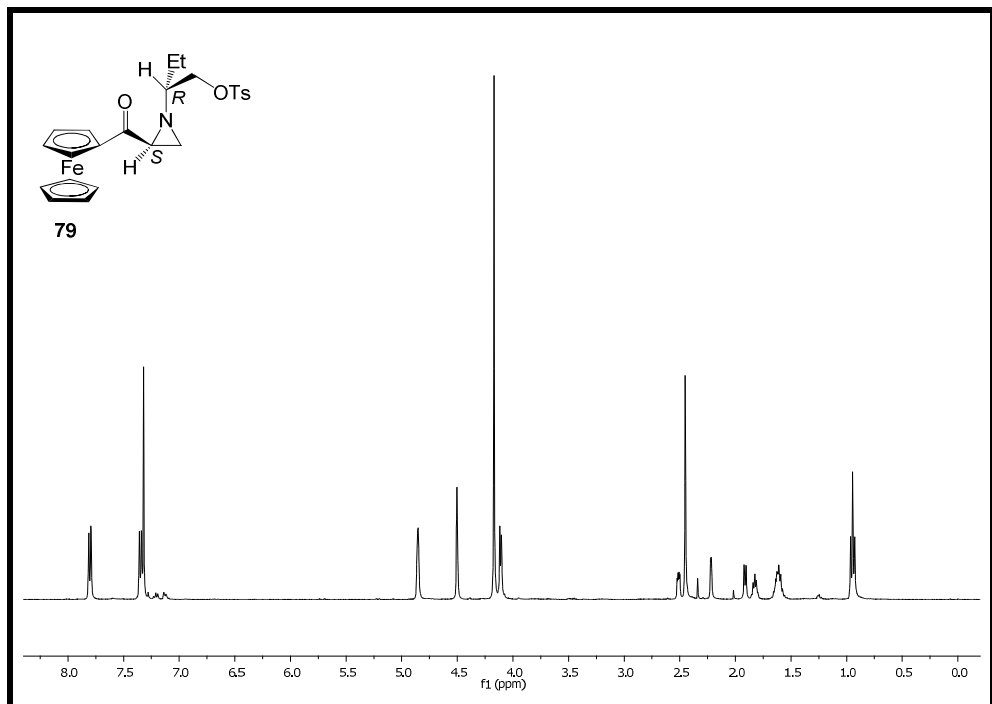
Şekil A. 22. Bileşik **83a**'in ³¹P NMR spektrumu



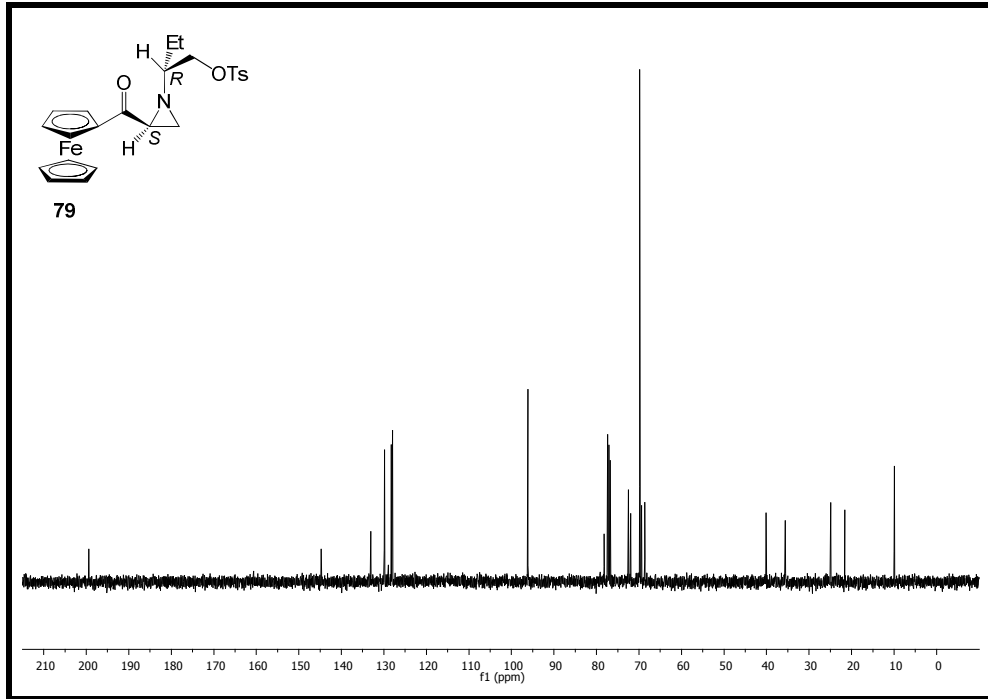
Şekil A. 23 Bileşik **77**'nin ¹H NMR spektrumu



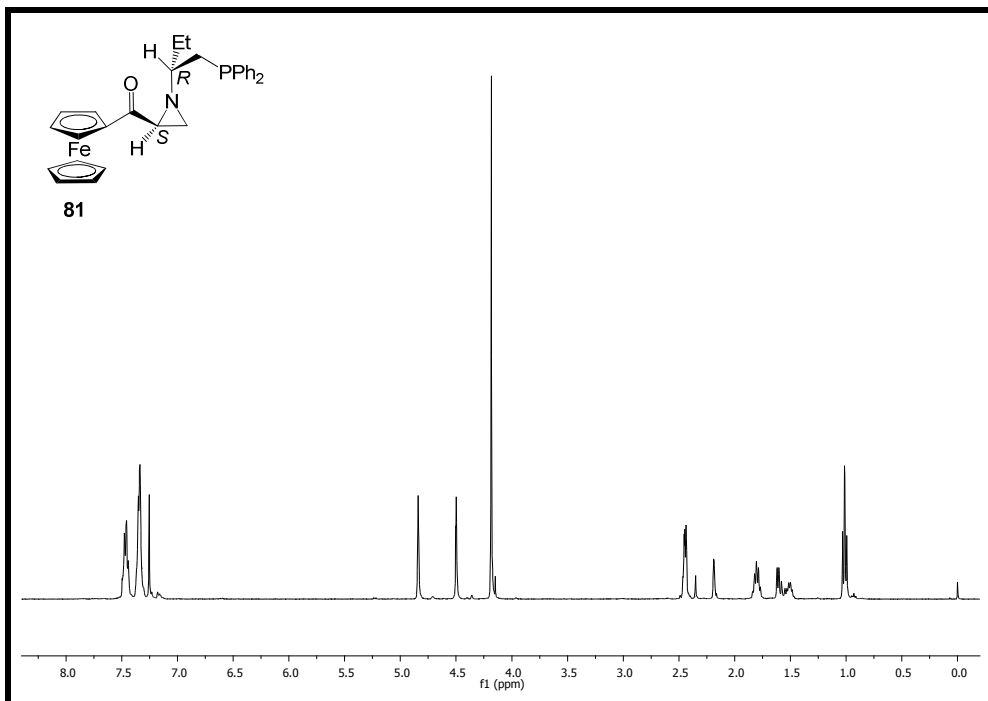
Şekil A. 24. Bileşik 77'nin ¹³C NMR spektrumu



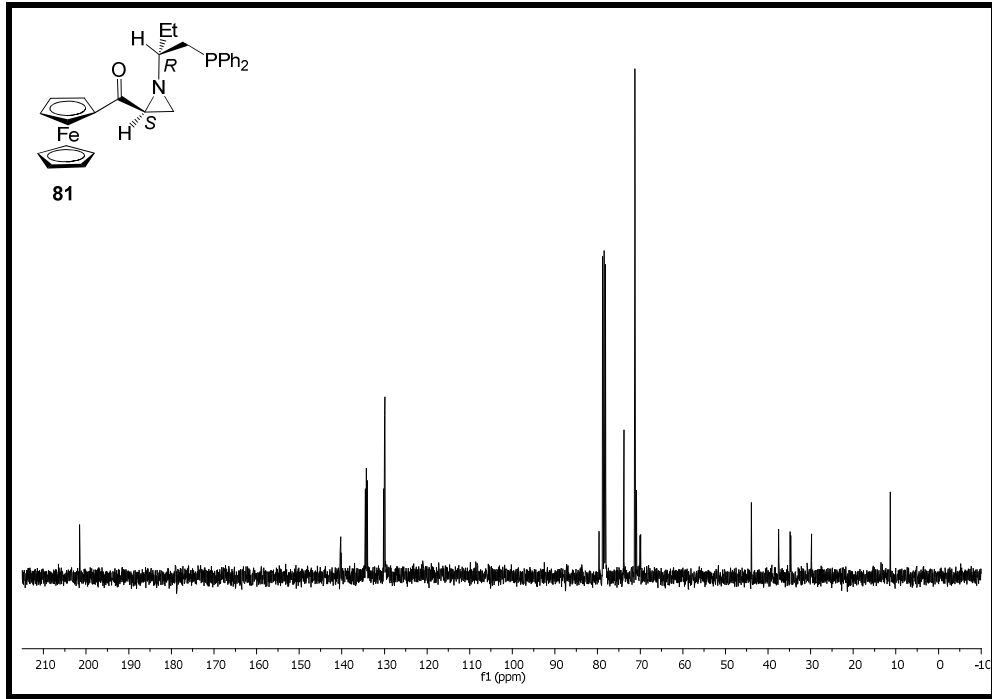
Şekil A. 25. Bileşik 79'un ¹H NMR spektrumu



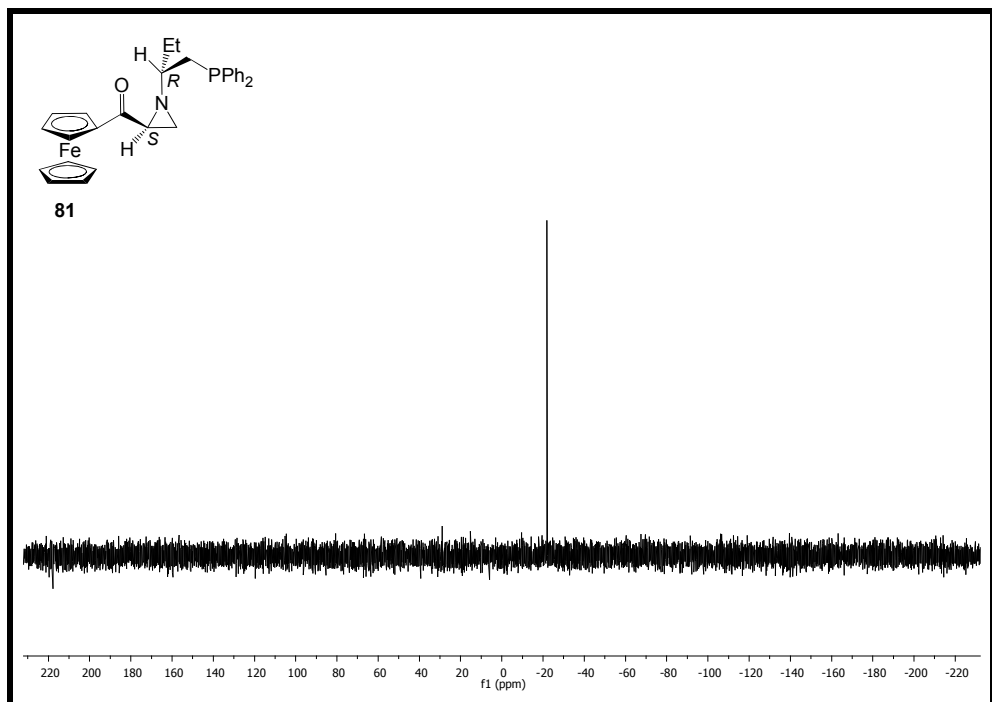
Şekil A. 26. Bileşik 79'un ^{13}C NMR spektrumu



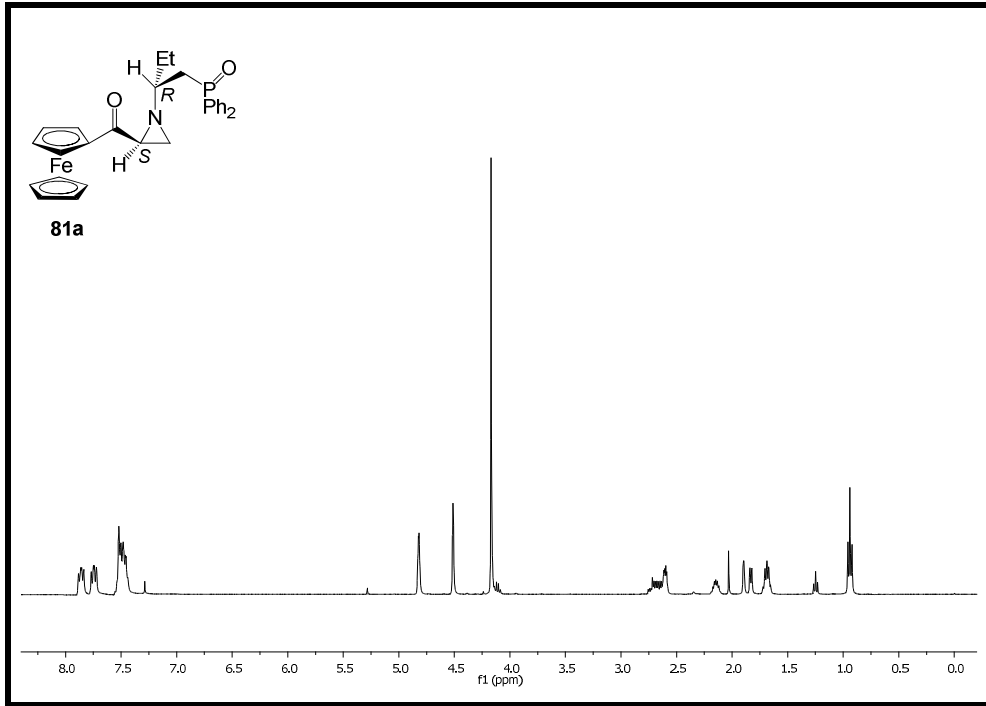
Şekil A. 27. Bileşik 81'in ^1H NMR spektrumu



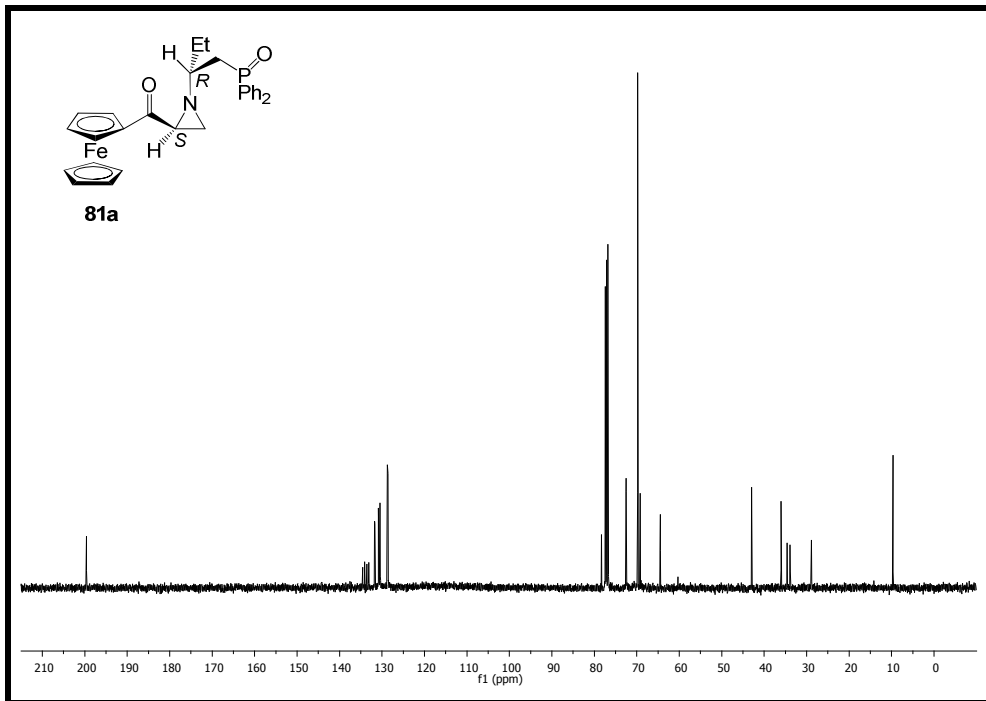
Şekil A. 28. Bileşik 81'in ^{13}C NMR spektrumu



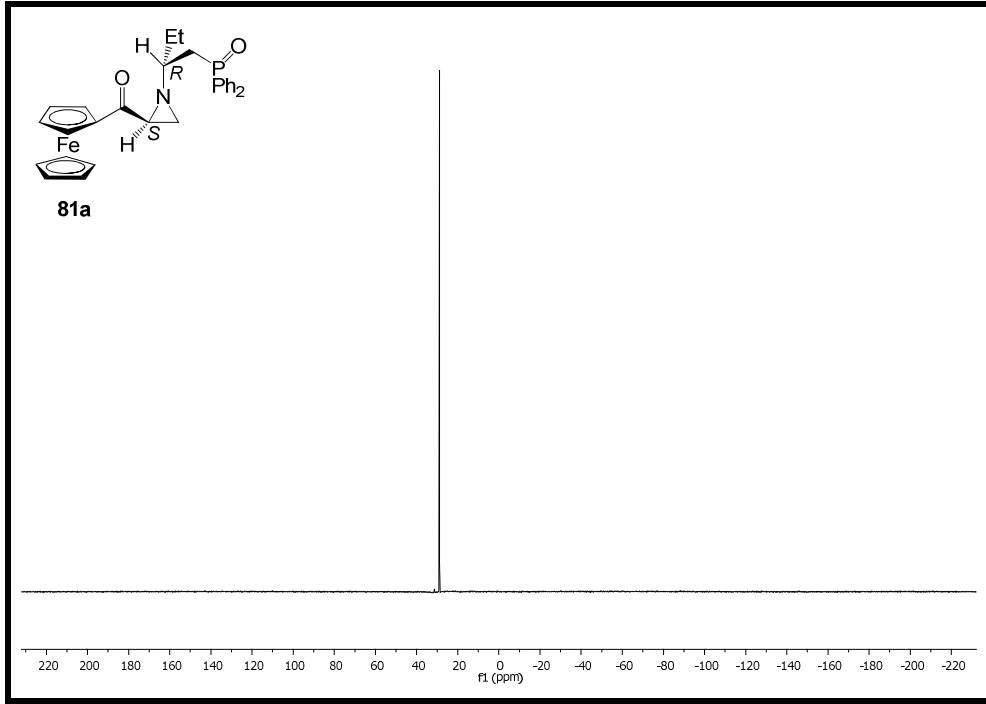
Şekil A. 29. Bileşik 81'in ^{31}P NMR spektrumu



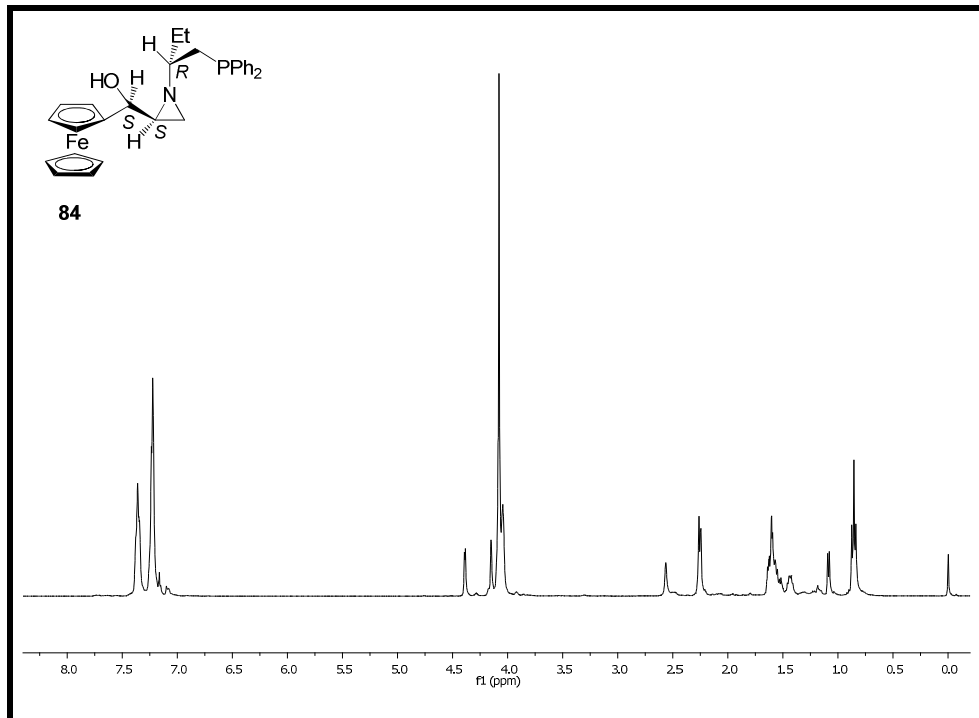
Şekil A. 30. Bileşik **81a**'nın ^1H NMR spektrumu



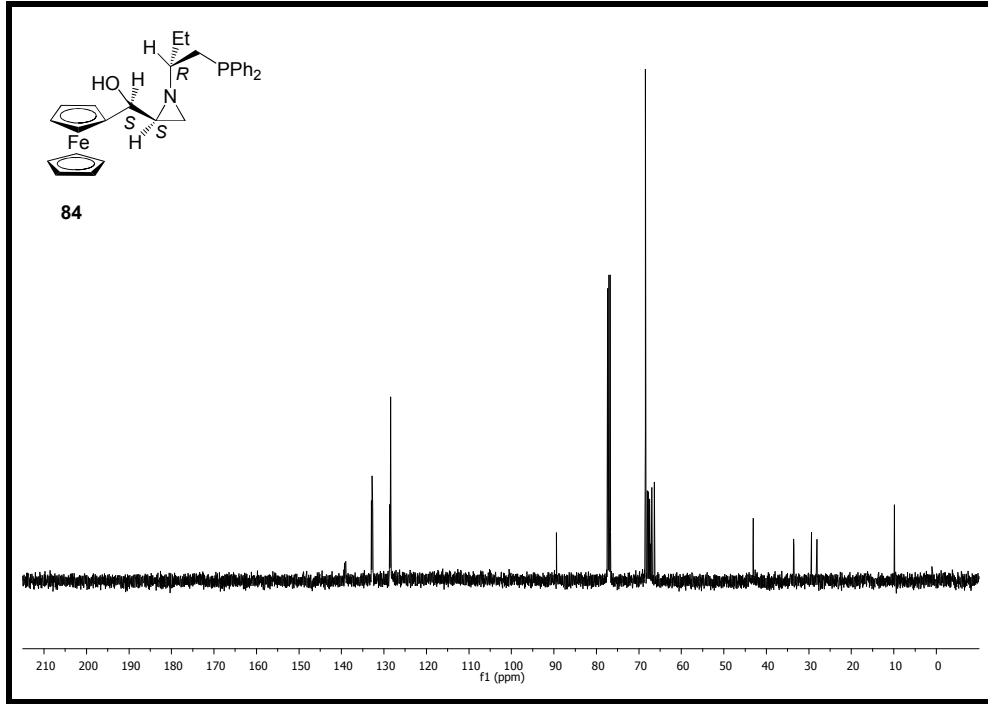
Şekil A. 31. Bileşik **81a**'nın ^{13}C NMR spektrumu



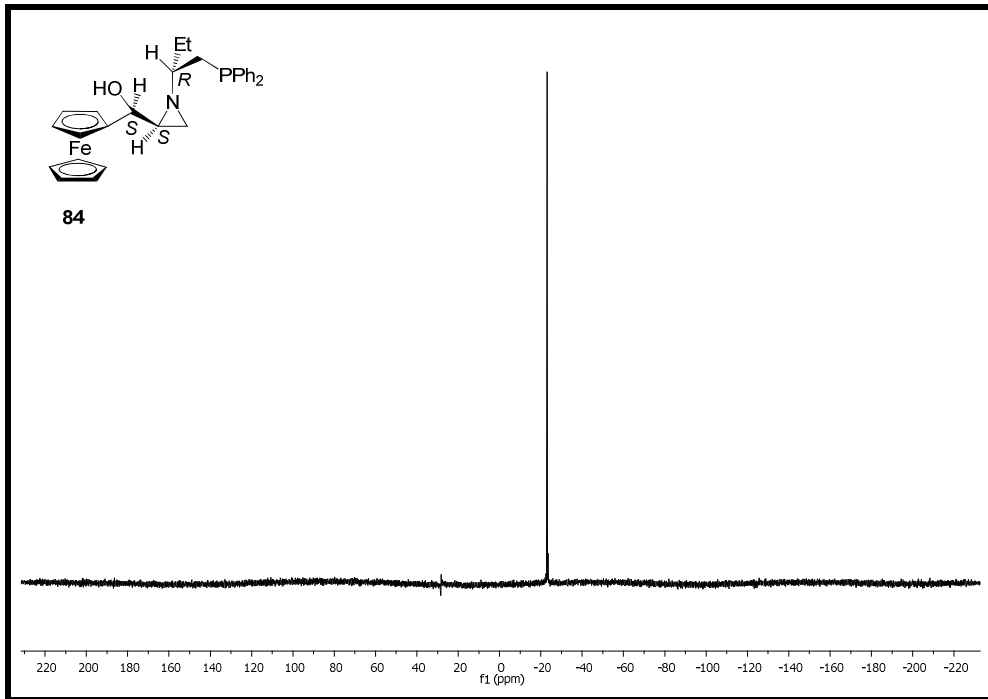
Şekil A. 32. Bileşik **81a**'nın ^{31}P NMR spektrumu



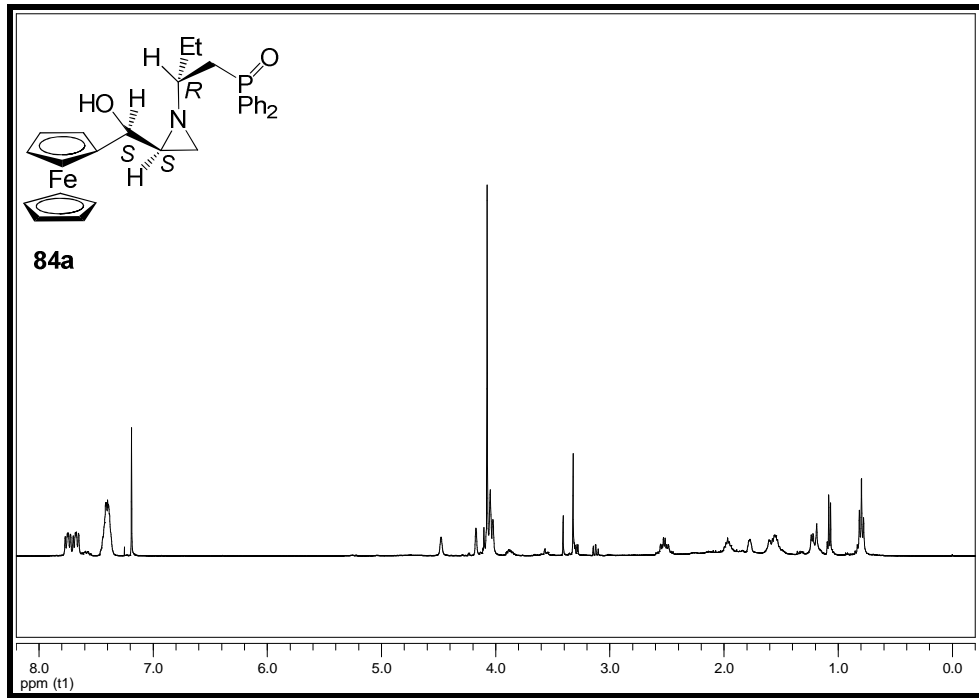
Şekil A. 33. Bileşik **84**'ün ^1H NMR spektrumu



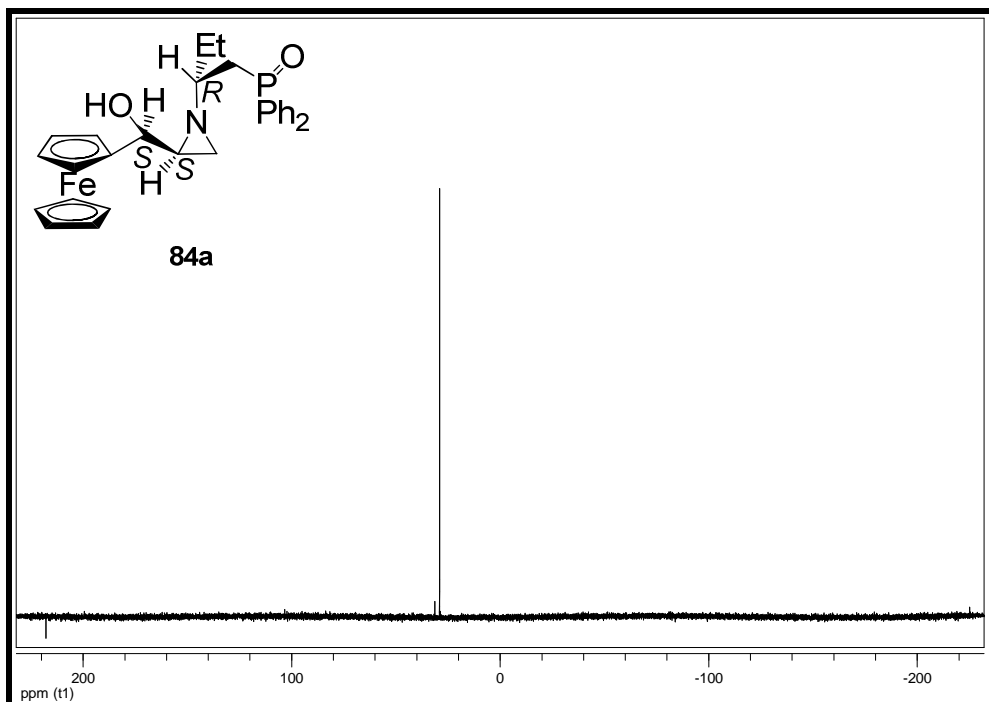
Şekil A. 34. Bileşik 84'ün ^{13}C NMR spektrumu



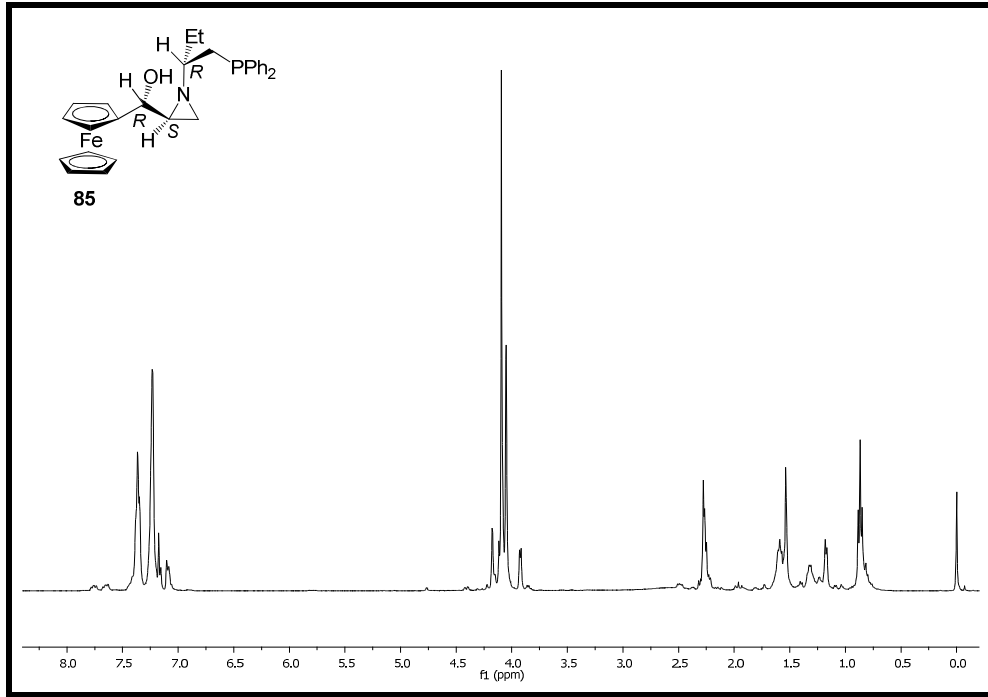
Şekil A. 35. Bileşik 84'ün ^{31}P NMR spektrumu



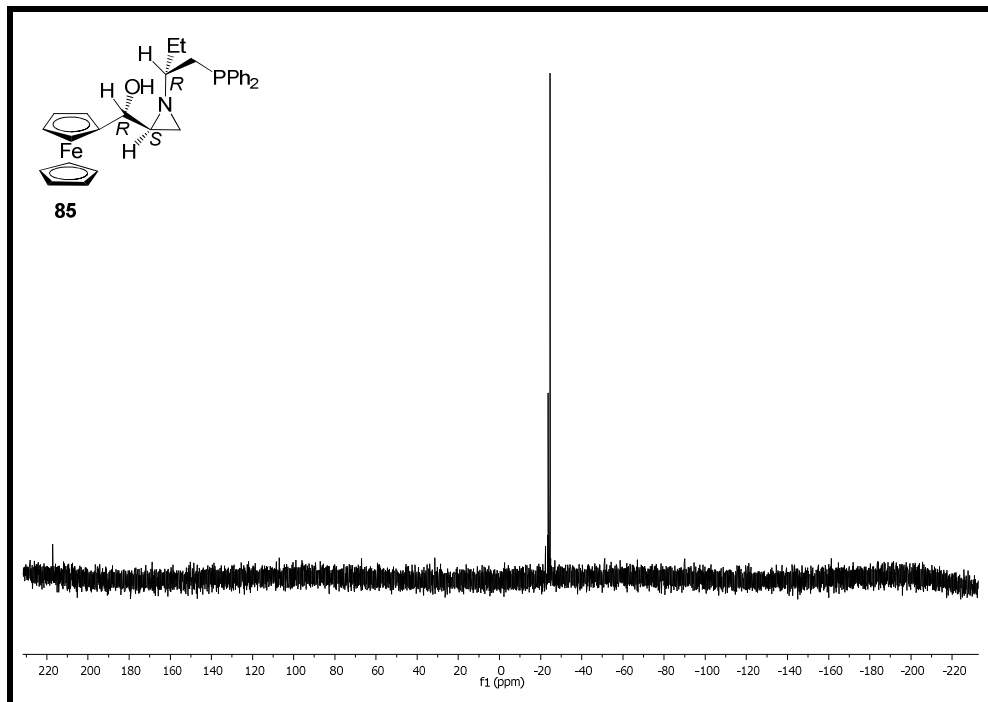
Şekil A. 36. Bileşik **84a**'nın ¹H NMR spektrumu



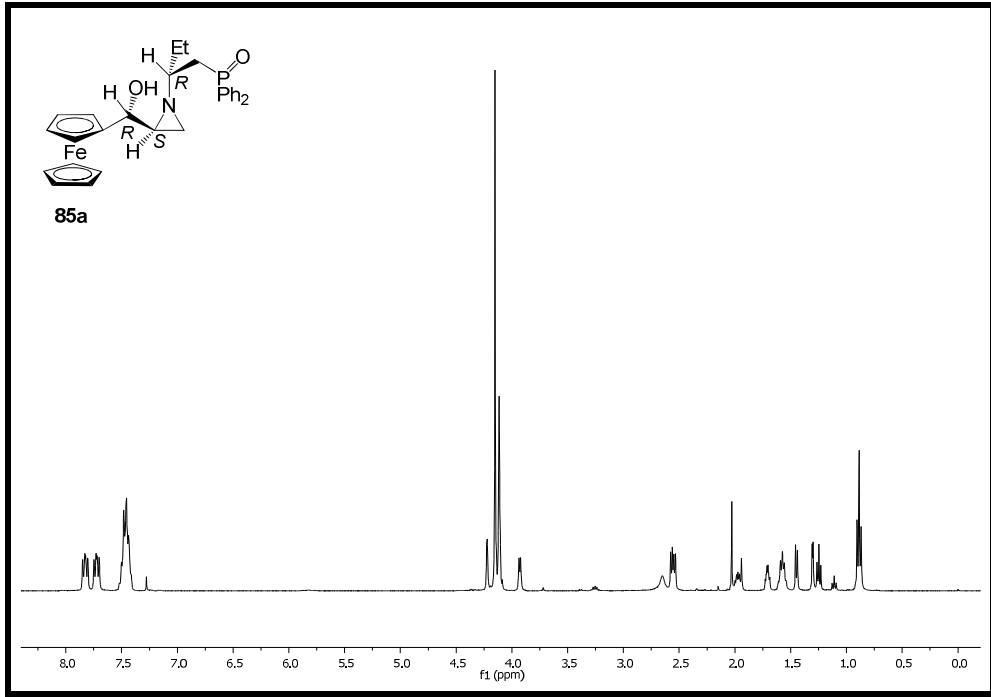
Şekil A. 37. Bileşik **84a**'nın ³¹P NMR spektrumu



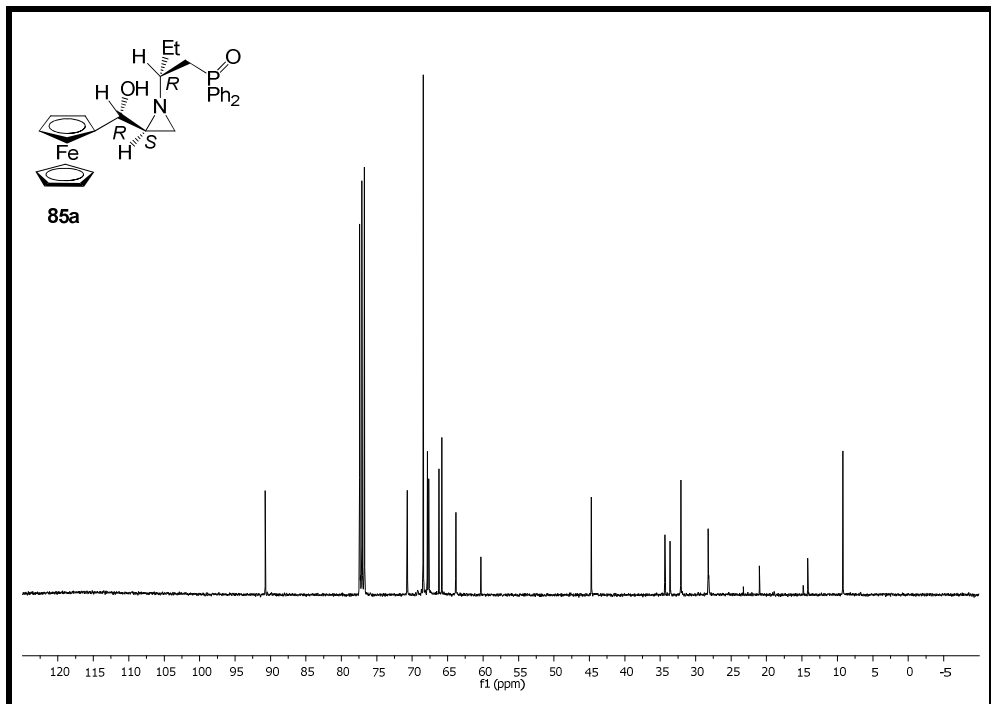
Şekil A. 38. Bileşik 85'in ^1H NMR spektrumu



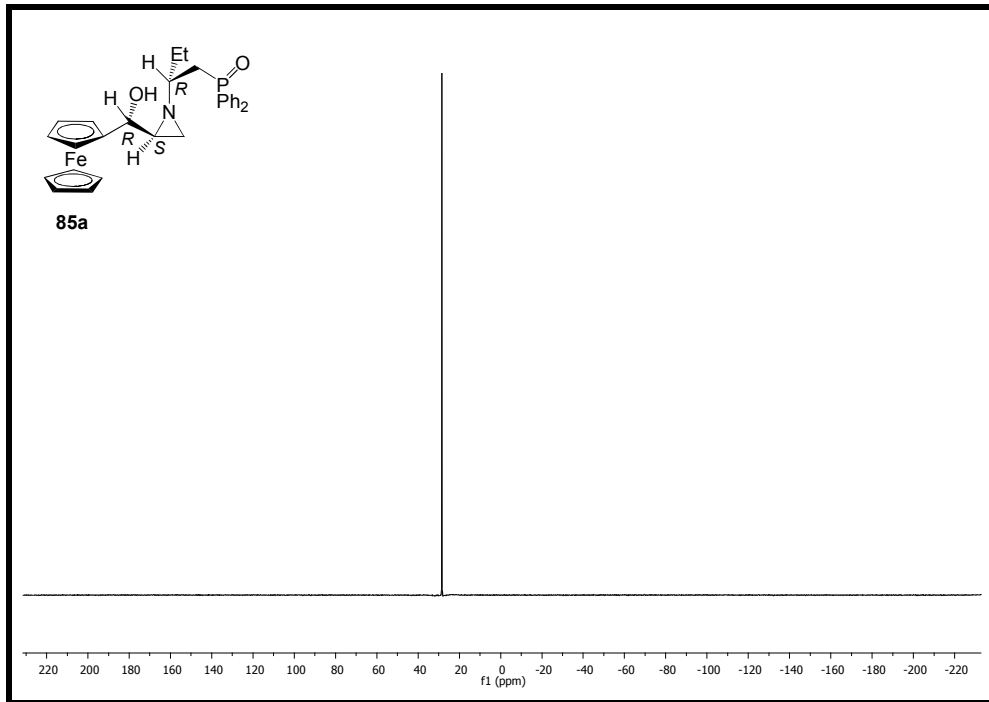
Şekil A. 39. Bileşik 85'in ^{31}P NMR spektrumu



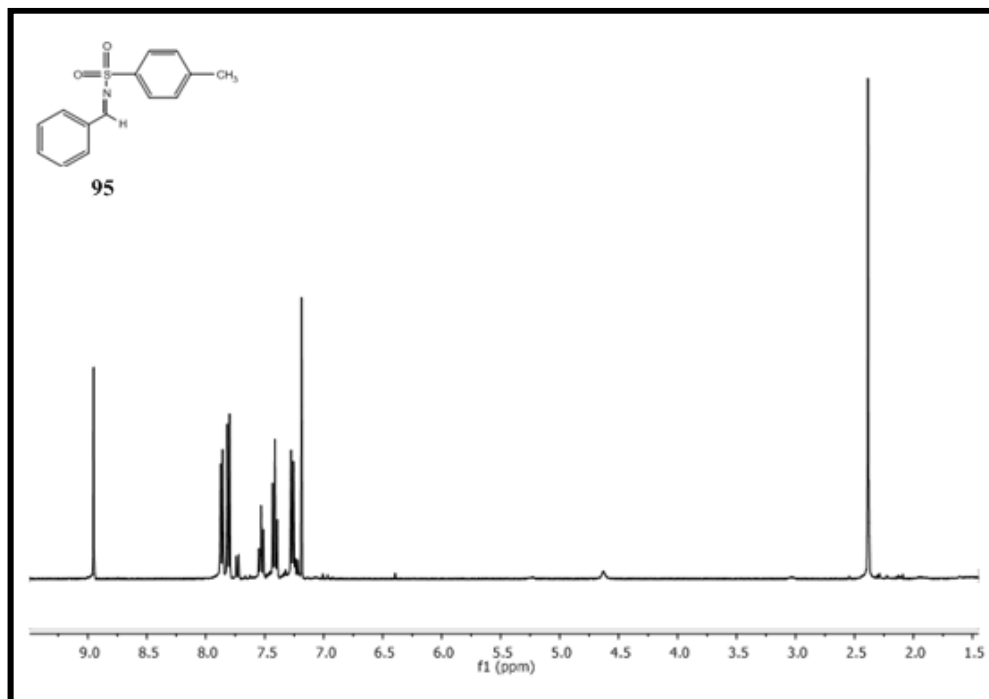
Şekil A. 40. Bileşik **85a**'i-nın ^1H NMR spektrumu



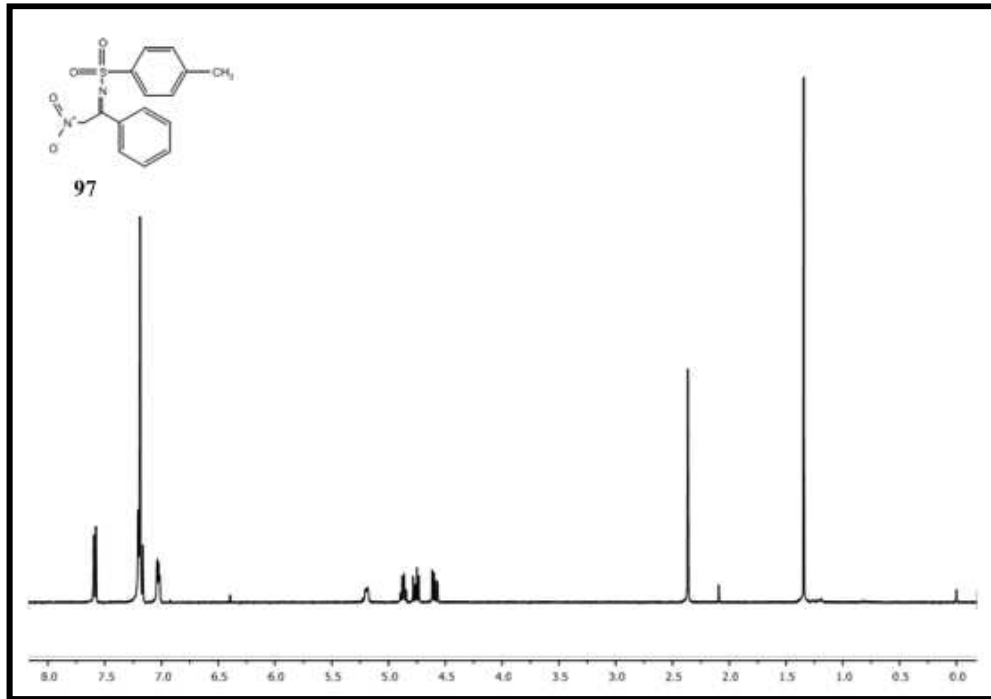
Şekil A. 41. Bileşik **85a**'nın ^{13}C NMR spektrumu



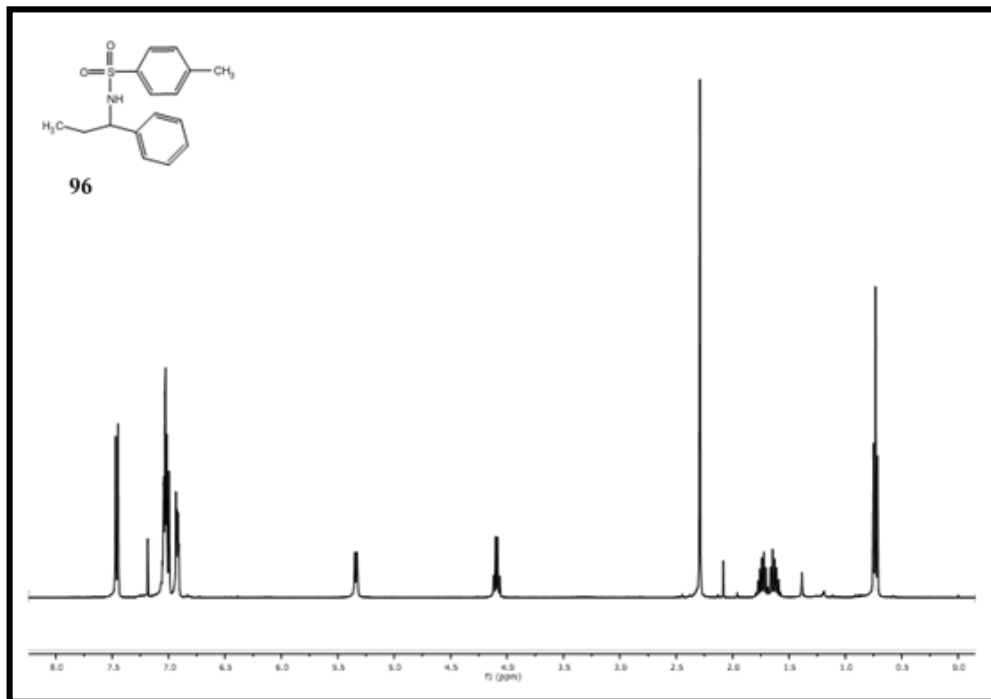
Şekil A. 42. Bileşik 85a'nın ^{31}P NMR spektrumu



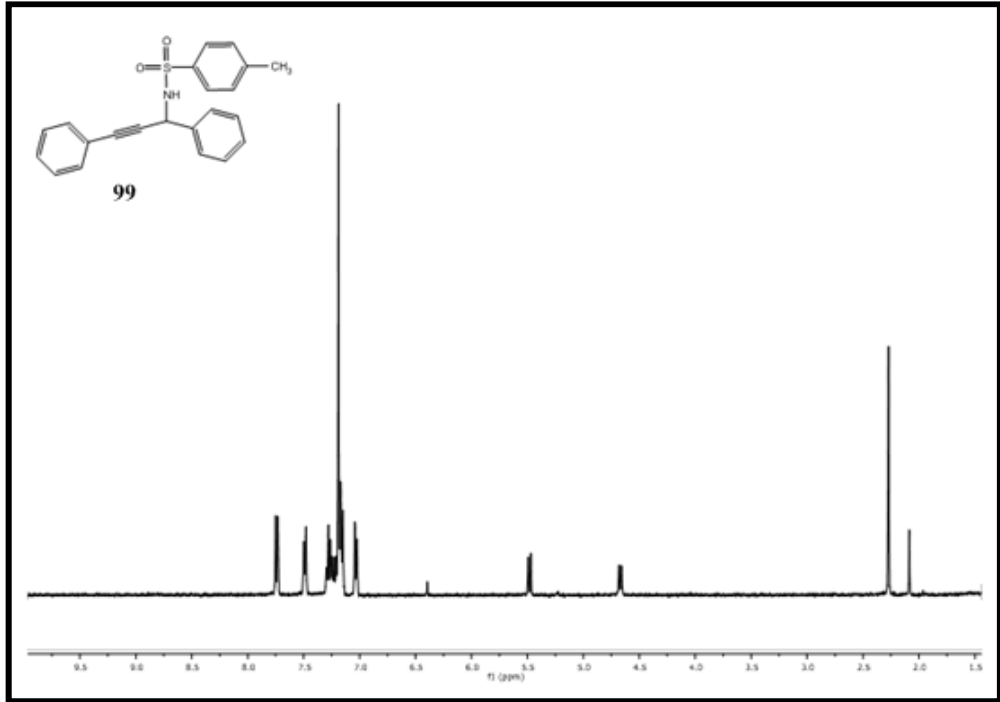
Şekil A. 43. Bileşik 95'in ^1H NMR spektrumu



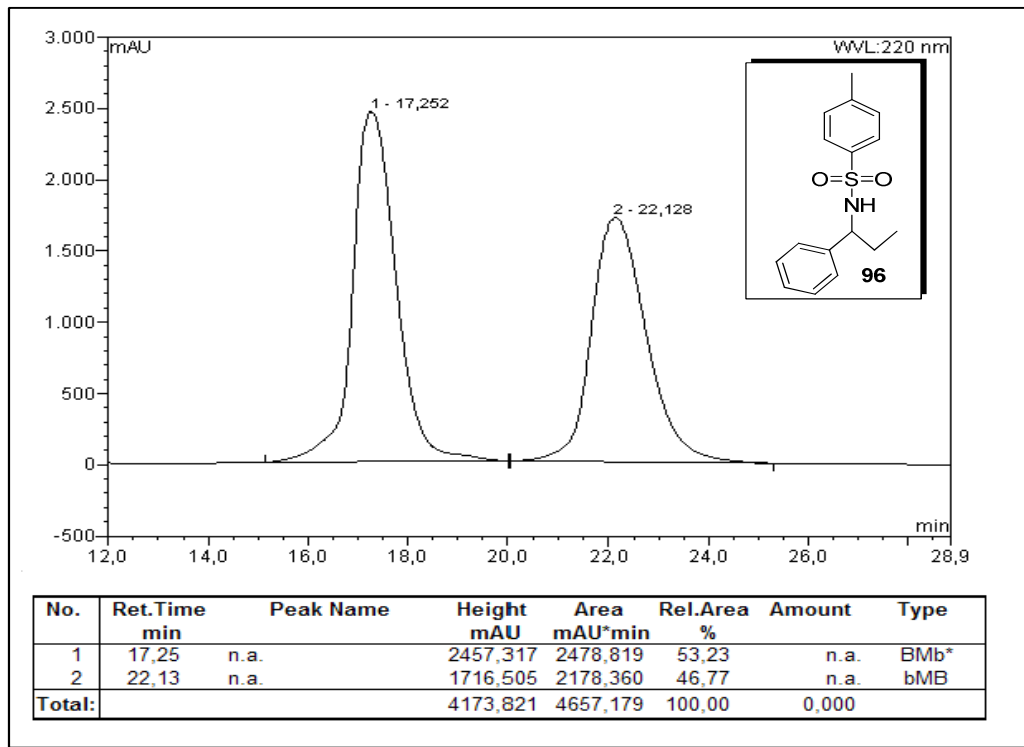
Şekil A. 44. Bileşik 97'nin ¹H NMR spektrumu



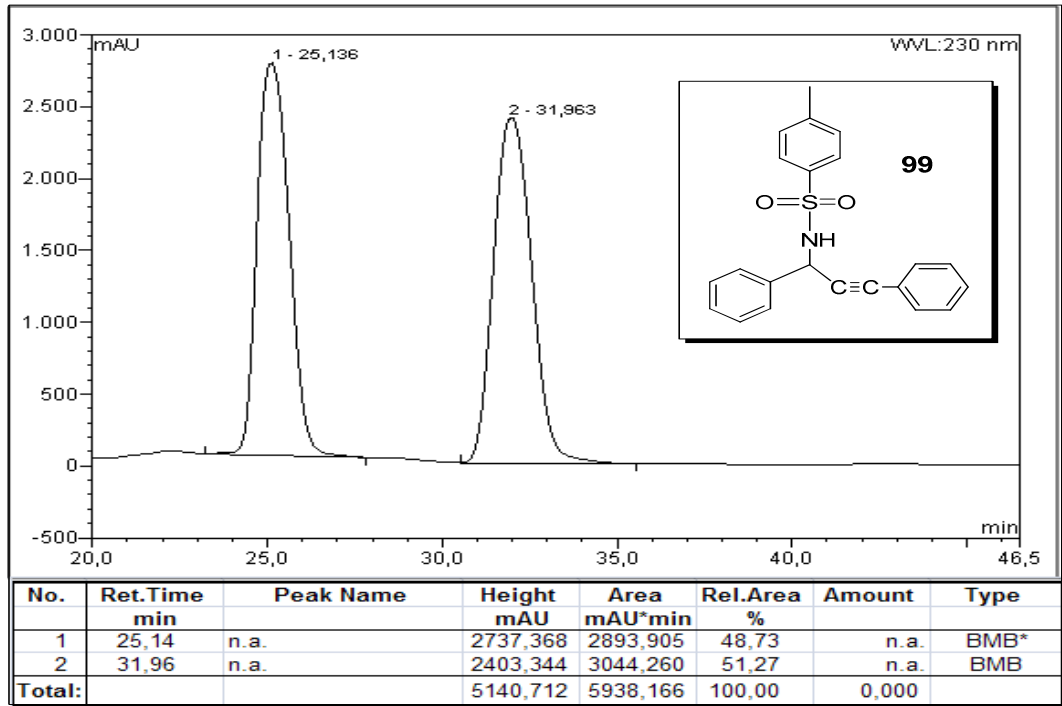
Şekil A. 45. Bileşik 96'nın ¹H NMR spektrumu



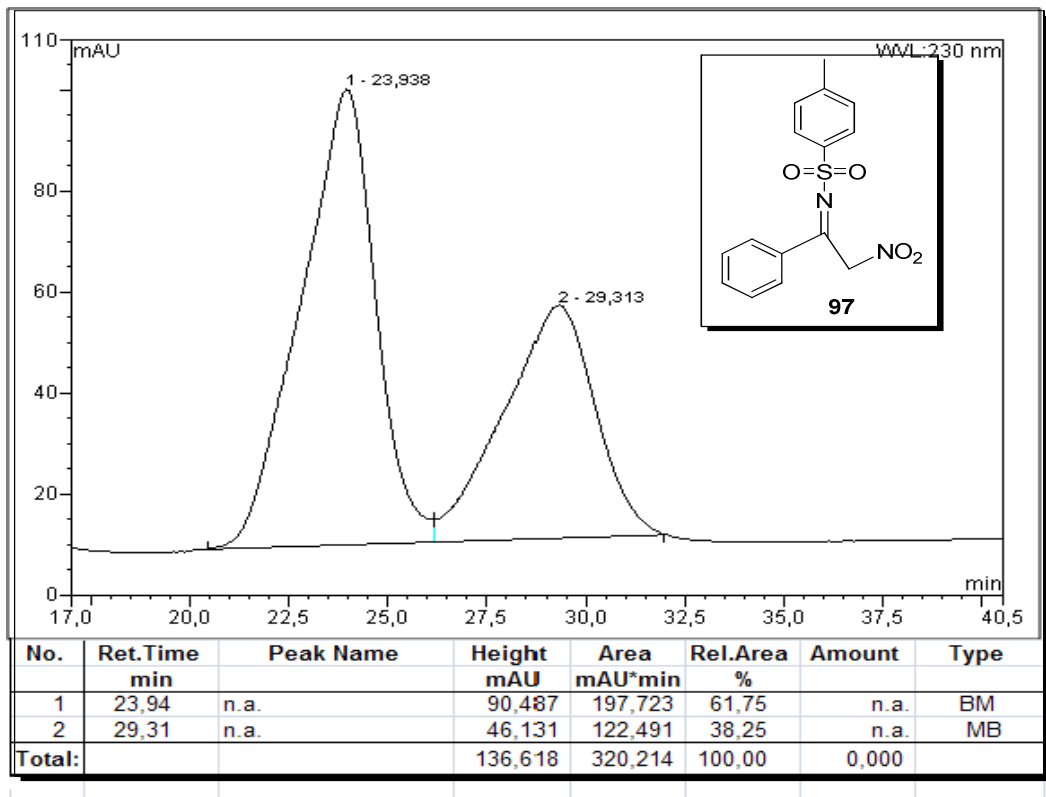
Şekil A. 46. Bileşik 99'un ^1H NMR spektrumu



Şekil A. 47. Bileşik 96'nın HPLC Kromatogramı



Şekil A. 48 Bileşik 99'un HPLC Kromatogramı



Şekil A. 49 Bileşik 97'nin HPLC Kromatogramı