



**DÜZLEMSEL KİRAL [2.2]PARASİKLOFAN  
TEMELLİ KİRAL DİAMİNLERİN SENTEZİ**

**Fatmanur BİLİZ**

**Yüksek Lisans Tezi  
Kimya Anabilim Dalı  
Organik Kimya Bilim Dalı  
Doç. Dr. Murat ÇAKICI  
2019**

**Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DÜZLEMSEL KİRAL [2.2]PARASİKLOFAN TEMELLİ KİRAL  
DİAMİNLERİN SENTEZİ**

**Fatmanur BİLİZ**

**KİMYA ANABİLİM DALI  
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM  
2019**

**Her hakkı saklıdır**



T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

DÜZLEMSEL KİRAL [2.2]PARASİKLOFAN TEMELLİ KİRAL  
DİAMİNLERİN SENTEZİ

Doç. Dr. Murat ÇAKICI danışmanlığında, Fatmanur BİLİZ tarafından hazırlanan bu çalışma 04/02/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı – Organik Kimya Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak ~~oybirliği~~ /-oy çokluğu (.../...) ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Ebru METE

İmza:

Üye : Doç. Dr. Murat ÇAKICI

İmza:

Üye : Doç. Dr. Mustafa ÇATIR

İmza:

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 28.../02...2019 tarih ve 10.../...113..... nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mehmet KARAKAN  
Enstitü Müdürü

**Not:** Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### DÜZLEMSEL KİRAL [2.2]PARASİKLOFAN TEMELLİ KİRAL DİAMİNLERİN SENTEZİ

Fatmanur BİLİZ

Atatürk Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı  
Organik Kimya Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Murat ÇAKICI

Günümüzde birçok kiral ligand hazırlanmış olmasına rağmen asimetric sentez için yeni ligandların geliştirilmesi geniş bir çalışma alanı oluşturmaktadır. Bu çalışma kapsamında [2.2]parasiklofan temelli düzlemsel kiral diamin sentezi için yeni bir yöntem geliştirildi. Bu amaçla öncelikle [2.2]parasiklofandan başlanarak pseudo orto dibrom türevi hazırlandı. Daha sonra brom gruplarının yönlendiriciliği kullanılarak formilasyon reaksiyonu gerçekleştirildi ve bu aşamada enantiomerler ayrılarak saflaştırıldı. Enantiomerik olarak saf pseudo orto dialdehit üzerinden bir seri kimyasal dönüşümle [2.2]parasiklofan ihtiva eden planar kiral diamin türevinin sentezi gerçekleştirildi. Elde edilen diamin kullanılarak test edilmek üzere ilgili salen ligandı sentezlendi ve bu yeni düzlemsel kiral salen tipi ligandın katalitik etkinliği asimetric Henry reaksiyonunda değerlendirildi. Oldukça geniş kullanım alanına sahip salen ligandları birçok asimetric reaksiyonda hem direkt ligand olarak hemde çeşitli metal komplekslerinin hazırlanması ile metal katalizör olarak kullanılabilir.

**2019, 77 sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** [2.2]parasiklofan, Pseudo-orto dibrom, Monoaldehit, Düzlemsel kiralite, Kiral diamin, Asimetric Henry reaksiyonu, Salen ligand

## ABSTRACT

Master Thesis

### SYNTHESIS OF THE PLANAR CHIRAL [2.2]PARACYCLOPHANE BASED CHIRAL DIAMINE

Fatmanur BİLİZ

Atatürk University  
Graduated School of Natural and Applied Science  
Department of Chemistry  
Department of Organic Chemistry

Supervisor: Assoc. Doç. Dr. Murat ÇAKICI

Despite the fact that many chiral ligands have been prepared today, the development of new ligands for asymmetric synthesis has created a broad studying area. In this study, a new method for synthesis of the planar chiral diamine based on [2.2]paracyclophane was developed. For this purpose, pseudo ortho dibrom derivative was prepared by starting from [2.2]paracyclophane. Then, the formation reaction was carried out by using the guiding of brom groups and in this step, the enantiomers were separated and purified. Planar chiral diamine derivative containing [2.2]paracyclophane was carried out with a series of the chemical transformations via enantiomerically pure pseudo ortho dialdehyde. The corresponding salen ligand was synthesized to be tested by using obtained diamine and the catalytic activity of this new planar chiral salen type ligand was assessed in the asymmetric Henry reaction. Salen ligands which have quiet a large utilization area can be used in a lot of asymmetric reactions both directly and indirectly as metal catalysts by preparing various metal complexes.

**2019, 77 pages**

**Keywords:** [2.2]paracyclophane, Planar chirality, Chiral diamine, Asymmetric synthesis, Salen ligand, Henry reaction

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu eser Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde Doç. Dr. Murat **ÇAKICI** danışmanlığında gerçekleştirilmiştir.

Yüksek Lisans eğitimimin her aşamasında her türlü desteğini esirgemeyen, bilgi, öneri ve birikimlerinden her zaman faydalandığım saygı değer Hocam Sayın Doç. Dr. Murat **ÇAKICI**'ya vermiş olduğu emeklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımın her aşamasında öneri ve yardımlarını esirgemeyen çok değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Hamdullah **KILIÇ**'a değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Laboratuvar arkadaşlarım Sayın Özge **TÜRBEDAROĞLU**'na, Sayın Emrah **POLAT**'a, Sayın Rüstem **EBİRİ**'ye, Sayın Saffet **ÇELİK**'e, Sayın Dr. Erbay **KALAY**'a, aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm Kimya Bölümü öğretim üye ve elemanlarına, arkadaşlarım Sayın Aslı **BÜYÜKKOÇ**'a, Sayın Suzan **ATICI**'ya teşekkür ederim.

Ayrıca Üniversite hayatına başlamamda büyük katkısı olan ablam Sayın Ayşe **TÜRKMEN**'e, desteklerinden dolayı kardeşim Sayın Temuçin **BİLİZ**'e, kardeşim Sayın Yavuz **BİLİZ**'e ve hayatımın her anında yanımda olup desteklerini esirgemeyen, arkamda güçlerini daima hissettiğim benim bu noktalara gelmemde büyük desteği olan sevgili aileme ve sevgili kardeşlerime teşekkürü bir borç bilirim.

**Fatmanur BİLİZ**

**Şubat, 2019**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	ix
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1. Kiralite ve Stereokimyanın Gelişimi .....	1
1.2. Kiralitenin Önemi.....	2
1.3. [2.2]Parasiklofan .....	4
<b>2. KURAMSAL TEMELLER .....</b>	<b>8</b>
2.1. Kiral Diaminler.....	8
2.1.1. Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaksiyonu .....	9
2.1.2. Diamin ile katalize edilmiş Varfarin'in sentezi .....	10
2.1.3. Enantiyoselektif Diels-Alder reaksiyonu .....	11
2.1.4. Ketonların asimetrik transfer hidrojenasyonu .....	12
2.1.5. Suzuki arillenmesi .....	12
2.1.6. Asimetrik Henry reaksiyonu .....	13
2.1.7. Enantioselektif Michael reaksiyonu .....	14
2.1.8. Asimetrik Strecker reaksiyonu .....	15
2.1.9. Asimetrik Aldol reaksiyonu .....	15
2.2. Salen Ligandları .....	16
2.2.1. Asimetrik Epoksidasyon reaksiyonu .....	17
2.2.2. [2.2]Parasiklofan temelli amin sentezi .....	17
2.2.3. [2.2]Parasiklofan temelli diamin sentezi .....	20
2.3. Çalışmanın Amacı .....	22
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM.....</b>	<b>25</b>
3.1. [2.2]Parasiklofan Temelli Diaminin Rasemik Sentezi .....	25
3.2. Optikçe Aktif Salen Ligandının Sentezi ve Asimetrik Sentez Uygulamaları .....	33

<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI .....</b>	<b>37</b>
4.1. Kromatografik Ayırmalar .....	37
4.1.1. Kolon kromatografisi .....	37
4.1.2. İnce tabaka kromatografisi .....	37
4.1.3. Kromatatron.....	37
4.2. Spektrumlar .....	37
4.3. Deneyler .....	38
4.3.1. Dibrom-[2.2]parasiklofan'ın (90 ve 78) sentezi.....	38
4.3.2. 4,12-Dibrom[2.2]parasiklofan'ın (79) sentezi.....	39
4.3.3. 4,12-Dibrom-7-karboksaldehit[2.2]parasiklofan'ın (91) sentezi .....	40
4.3.4. 4,12-Dibrom-7-karboksaldehit[2.2]parasiklofanın (91) formilasyonu .....	41
4.3.5. 4,12-Dibrom-7-15-karboksaldehit[2.2]parasiklofan'ın (85) sentezi .....	42
4.3.6. 4,12-Dibrom-7-15- dikarboksilik asit-[2.2]parasiklofan'ın (94) sentezi.....	43
4.3.7. 4,12-Dibrom-7-15-dikarbonil diklorür-[2.2]parasiklofan'ın (95) sentezi .....	44
4.3.8. 4,12-Dibrom-7-15-dikarbonil diazid[2.2]parasiklofan'ın (96) sentezi .....	45
4.3.9. 4,12-Dibrom-7-15-diizosiyanat-[2.2]parasiklofan'ın (97) sentezi .....	45
4.3.10. 4,12-Dibrom-7-15-diamin[2.2]parasiklofan'ın (84) sentezi .....	46
4.3.11. 4,12-Dibrom-[N-1-(feniletıl)]-15-[2.2]parasiklofanmetanim'in (99) sentezi .....	47
4.3.12. Optikçe aktif 4,12-Dibrom-7-karboksaldehit[2.2]parasiklofan'ın (-)-91 sentezi .....	48
4.3.13. Optikçe aktif kiral diamin'in (-)-84 sentezi.....	49
4.3.14. Optikçe saf salen lidandının (-)-100 sentezi .....	50
4.3.15. Salen lidandının (-)-100 indirgenmesi ile (-)-102'in sentezi.....	51
4.3.16. 2-Nitro-1-fenil-1-etanol (104) sentezi .....	51
4.3.17. Salen Ligandı metal kompleksinin (105) sentezi .....	52
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....</b>	<b>54</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>59</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>62</b>
EK 1.....	62
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>78</b>



## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Br	brom
d	dublet
dd	dubletin dubleti
dt	dubletin tripleti
<i>ee</i>	enantiyomerik fazlalık
ekiv.	ekivalent
Et	etil
g.a.k	geri akışlı kaynatma
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
<i>m</i>	meta
o	orto
o.a	optikçe aktif
o.s	oda sıcaklığı
<i>p</i>	para
<i>rac</i>	rasemik
s	singlet
t	triplek
<i>t</i> -Bu	tert-butil
THF	tetrahidrofuran
TLC	İnce tabaka kromatografisi (Thin Layer Chromatography)
Triglim	Triethylene glycol dimethyl ether

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Limonenin enantiyomerik yapısı .....	2
Şekil 1.2. Mandelik asitin enantiyomerik yapısı.....	3
Şekil 1.3. Stereo merkez içermeyen kiral moleküllere örnek .....	4
Şekil 1.4. Parasiklofanların genel gösterimi .....	5
Şekil 1.5. Parasiklofanların adlandırılması .....	5
Şekil 1.6. Disubstitüe [2.2]parasiklofanın izomer yapıları .....	6
Şekil 2.1. Literatürlerde sıklıkla kullanılan kiral diamin ve türevleri.....	8
Şekil 2.2. Diamin ile katalize edilmiş varfarin'in (30) sentezi.....	11
Şekil 2.3. Diels Alder reaksiyonlarında kiral diaminlerin etkisi.....	12
Şekil 2.4. Noyori'nin ketonların asimetric transfer hidrojenasyonu .....	12
Şekil 2.5. Kiral diaminler kullanılarak kloramidlerin Suzuki arillenmesi.....	13
Şekil 2.6. Kiral diaminlerin Henry reaksiyonlarında kullanımı.....	14
Şekil 2.7. Enantioselektif Michael katılmaları için organokatalizör olarak kullanılan kiral diamin.....	14
Şekil 2.8. Asimetric Strecker reaksiyonu ve kiral diaminlerin kullanımı.....	15
Şekil 2.9. Kiral diamin ile trifluoroasetofenon'un Asimetric Aldol reaksiyonu.....	16
Şekil 2.10. Salen ligandlarının genel sentez yöntemi .....	16
Şekil 2.11. Asimetric epoksidasyon reaksiyonu .....	17
Şekil 2.12. Asimetric katalizleme için literatürde kullanılan çeşitli Schiff bazı ligandları.....	18
Şekil 2.13. Asimetric kataliz için kullanılan Schiff bazı ligandları.....	18
Şekil 2.14. Parasiklofan temelli amin sentezi .....	20
Şekil 2.15. Parasiklofan temelli optikçe aktif diamin eldesi.....	21
Şekil 2.16. Kiral diamin sentez yöntemi.....	22
Şekil 2.17. Kiral diamin sentezi için çalışma stratejisi .....	23
Şekil 2.20. Sentezi hedeflenen [2.2]parasiklofan temelli salen tipi ligand ve asimetric Henry reaksiyonu .....	24
Şekil 3.1. 4,15-Dibrom[2.2]parasiklofan 90 ve 4,16-dibrom[2.2]parasiklofan 78'in sentezi.....	26

Şekil 3.2. Parasiklofanın izomerleştirme reaksiyon mekanizması .....	26
Şekil 3.3. 4,12-Dibrom[2.2]parasiklofan <b>78</b> 'in sentezi.....	27
Şekil 3.4. 4,12-Dibrom-7-karboksaldehit[2.2]parasiklofan <b>91</b> 'in sentezi .....	28
Şekil 3.5. Isıtılarak yapılan 4,12-Dibrom-7-karboksaldehit[2.2]parasiklofan <b>91</b> 'in sentezi.....	28
Şekil 3.6. Diklorometil aldehit grubu <b>92</b> ve <b>93</b> 'ün sentezi .....	29
Şekil 3.7. Diklorometil aldehit grubu <b>92</b> ve <b>93</b> 'ün hidrolizi ile <b>85</b> 'in sentezi .....	29
Şekil 3.8. 4,12-Dibrom-7-15- dikarboksilik asit[2.2]parasiklofan <b>94</b> 'ün sentezi.....	30
Şekil 3.9. 4,12-Dibrom-7-15-dikarbonil diklorür[2.2]parasiklofan <b>95</b> 'in reaksiyonu.....	30
Şekil 3.10. Curtius düzenlenmesi ve 4,12-Dibrom-7-15-diamin[2.2]parasiklofan <b>84</b> 'ün sentezi .....	31
Şekil 3.11. Optikçe aktif 4,12-Dibrom-7-formil [2.2]parasiklofan türevi (-)- <b>91</b> 'in sentezi.....	32
Şekil 3.12. Optikçe aktif 4,12-Dibrom-7-15-diamin[2.2]parasiklofan (-)- <b>84</b> 'ün sentezi.....	33
Şekil 3.13. Optikçe aktif salen ligandı(-)- <b>100</b> 'ün sentezi .....	34
Şekil 3.14. Salen lidandı (-)- <b>100</b> 'ün indirgenmesi ve (-)- <b>102</b> 'nin sentezi .....	34
Şekil 5.1. Rasemik olarak düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden Kiral diamin <b>84</b> 'ün sentezi .....	55
Şekil 5.2. Optikçe aktif düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden kiral diamin (-)- <b>84</b> 'ün sentezi .....	56
Şekil 5.3. Optikçe aktif Salen ligandı (-)- <b>100</b> 'ün sentezi.....	57
Şekil 5.4. <b>104</b> mokekülünün sentezi .....	57

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge 2.1.</b> Morita-Baylis-Hillman reaksiyonunda kiraldiaminlerin kullanımı .....	9
<b>Çizelge 2.2.</b> Asimetrik kataliz için kullanılan Schiff bazı ligandların uygulaması .....	19
<b>Çizelge 3.1.</b> 2-nitro-1-feniletan-1-ol sentezi ile farklı çözücü ve farklı Lewis asiti ile yapılan denemeler .....	35
<b>Çizelge 3.2.</b> Metal kompleksli Salen ligandının sentezi .....	36



## 1. GİRİŞ

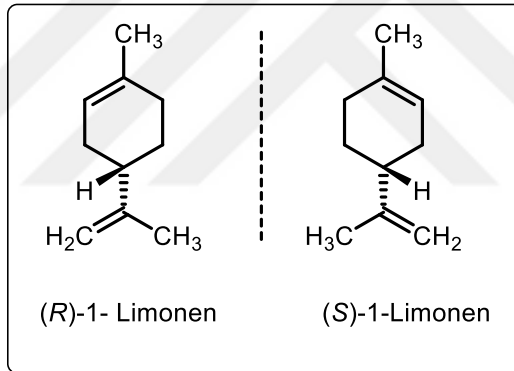
### 1.1. Kiralite ve Stereokimyanın Gelişimi

Kiralitenin gelişimi 19. yüzyılın başlarına dayanmaktadır. Bu alanda ilk büyük gelişme Louis Pasteur tarafından 1848 yılında rasemik sodyum amonyum tartarat kristallerinin incelenmesi ve birbirinin ayna görüntüsü olan asimetric kristallerin gözlenmesi ile başlamıştır. Stereokimya alanındaki bu öncü çalışmadan sonra atomların uzaydaki düzeninden ilk olarak Van't Hoff bahsetmiştir. Eylül 1874'te yayınlanan bir makalesinde merkez bir karbon atomu etrafındaki dört atomun uzaysal düzeninin düzgün dört yüzlü şeklinde olduğunu ifade etmiştir. Aynı yıl Le Bel Kasım 1874'te yayınlanan bir makalesinde Van't Hoff'tan bağımsız olarak aynı fikri geliştirmiştir. Her iki bilim adamı da ortaya attıkları üç boyutlu yapılardan yola çıkarak, düzgün dört yüzlü yapının moleküler asimetriye ve optikçe aktifliğe sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir.

19. yüzyılda yapılan bu çalışmalar organik bileşiklerin stereokimyası konusundaki anlayışımızı geliştirmemize büyük ölçüde yardımcı olmuş ve kiral olarak tanımlanan organik moleküllerin üst üste çakışmayan ve ayna görüntüsü olan izomerlerinin bulunduğu keşfedilmesinde yardımcı olmuştur (Kostyanovsky 2003). Kiral terimi Yunanca, el anlamına gelen kelimedenden türetilmiş, sağ ve sol el gibi birbirinin ayna görüntüsü olup birbiri ile çakışmayan asimetric sistemler için kullanılmaktadır. Kiralite kavramından ilk olarak 1884 yılında Lord Kelvin (William Thomson) bahsetmiştir. Bu sistemlerin birçok makroskopik örneği vardır; makas, vida dişleri, eldivenler, ayakkabılar, bir sarmaşığın ağacı sarma şekli gibi sarmal nesnelere ayna görüntüleri ile üst üste çakışmamaktadır (Noyori *et al.* 2002). Moleküler bazda karbon atomuna dört farklı grup bağlanması durumunda molekül ayna görüntüsü ile üst üste çakışmamakta ve bu tip moleküller kiral molekül olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde kiral moleküllerin enantiyomerik saf ürünlerinin sentezi organik kimya alanında en önemli çalışma sahalarından birisi olmuştur.

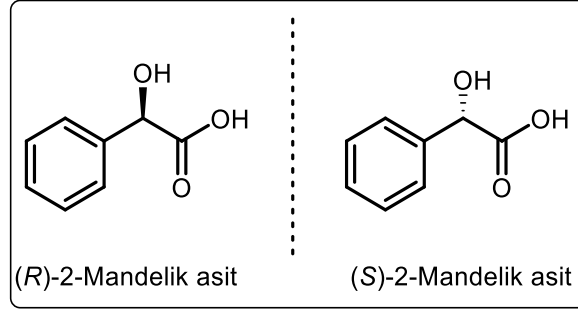
## 1.2. Kiralitenin Önemi

Moleküllerin üç boyutlu yapılarıyla ilgilenen ve atomların uzayda bir molekül içinde birbirlerine göre nasıl düzenlenmiş olduklarını inceleyen stereokimya kavramının büyük bir bölümü moleküler kiraliteden kaynaklanmaktadır. Kiral bileşiklerden türetilmiş enantiyomerik saf ürünler günümüzde gıda, ilaç, kozmetik ve parfüm sanayisinde oldukça dikkat çekmektedir. Enantiyomerik saf ürünlere ilginin bu kadar artmasının nedeni; enantiyomerlerin her birinin farklı biyolojik aktiviteler göstermesinden kaynaklanmaktadır. Örneğin yaygın olarak kozmetik alanında ana koku bileşeni olarak kullanılan (*R*)-Limonen portakal kokusu verirken (*S*)-Limonen limon kokusu vermektedir (Şekil 1.1) (Noyori *et al.* 2002).



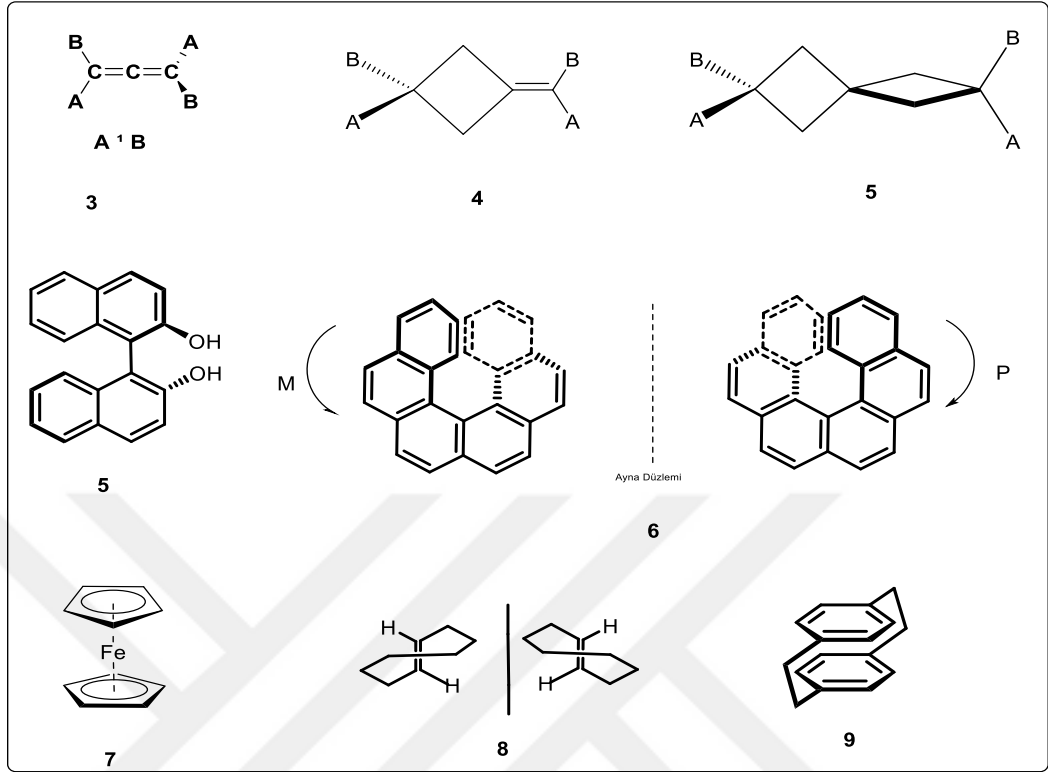
**Şekil 1.1.** Limonenin enantiyomerik yapısı

İlaç sanayiinde ham madde olarak kullanılan mandelik asit ise enantiyomerlerinin farklı farmakolojik özellikler göstermesi sebebiyle dermatolojik olarak geniş bir kullanım alanına sahiptir (Şekil 1.2).



**Şekil 1.2.** Mandelik asitin enantiyomerik yapısı

Bir molekülün kiral olabilmesi için  $sp^3$  hibritleşmesi yapmış, tetrahedral geometriye sahip ve dört farklı grup barındıran bir stereo merkeze sahip olması şart mıdır? Bu sorunun cevabı, “Hayır” dır! Bir molekülün kiral olması o molekülün bütünüyle alakalı bir durum olup ayna görüntüsü ile üst üste çakışmaması anlamına gelmektedir. Dolayısıyla molekülün kiral olması için bir stereo merkeze sahip olması şart değildir. Bu yapıların en iyi örneklerinden birisi aksiyal kiral özellik gösteren allenler (3) egzosiklik çift bağlar (4) ve spiro bileşikler (5), asimetrik sentezde sıklıkla kullanılan BINOL (5) ve türevlerini içeren yapılardır. Bir diğer örnek ise Helix (6) yapılardır. Helix yapılar ayna görüntüsü ile çakışmayan sarmal yapıdaki moleküllerdir. Stereomerkez içermediği halde kiral özellik gösteren bir diğer sistem ise planar kiral özellik gösteren yapılardır. Bunlara ferrosen (7) bileşikleri, trans-siklookten (8) ve parasiklofan (9) türevlerini örnek verebiliriz (**Şekil 1.3**).

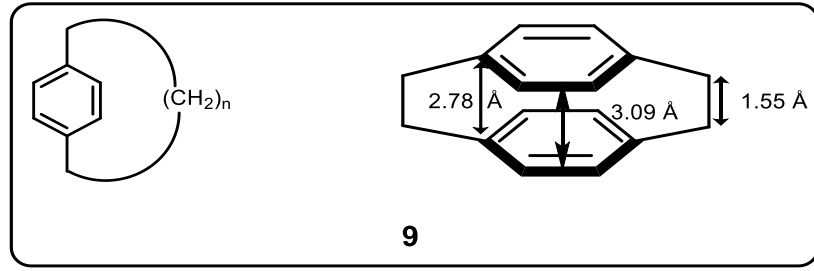


Şekil 1.3. Stereo merkez içermeyen kiral moleküllere örnek

### 1.3. [2.2]Parasiklofan

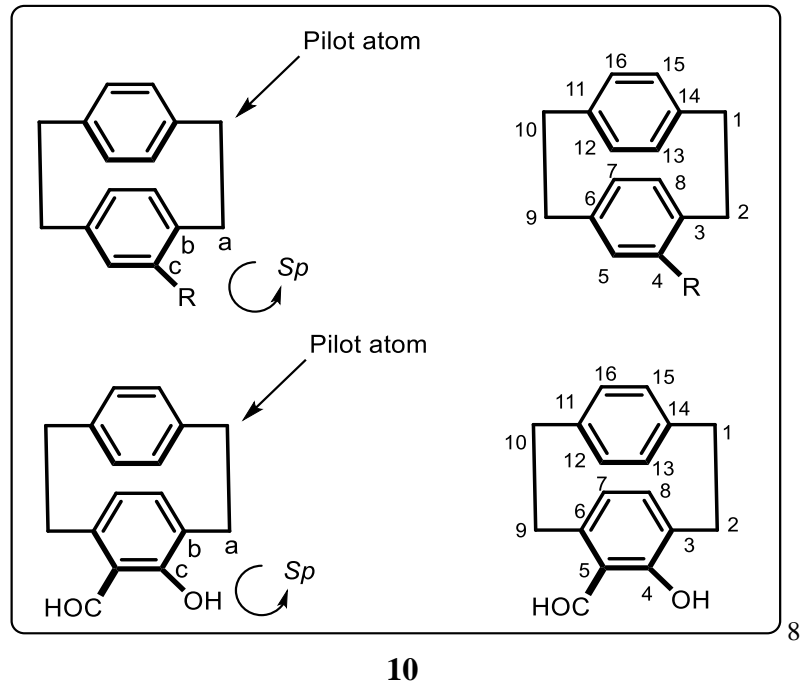
[2.2]parasiklofan ilk olarak 1949'da Brown ve Farthing tarafından hazırlanmış ve izole edilmiştir. 1951 yılından itibaren Cram ve arkadaşları tarafından sistematik olarak araştırılan parasiklofan, bir fenil halkası veya halkalarının para pozisyonundan hidrokarbon köprüleri ile bağlanmış türevleridir. Yaygın olarak etilen köprüsü ile bağlanan iki fenil halkasından oluşan türevi [2.2]parasiklofan olarak adlandırılmaktadır. Bu adlandırmaya göre parantez içindeki sayılar kaç tane köprü olduğunu ve her köprüde kaç tane karbon atomu olduğunu belirtir. Yani [2.2] şeklindeki bir adlandırmaya göre iki köprü bulunmakta ve her köprüde ikişer atom bulunmaktadır. Ayrıca parasiklofan molekülleri gerilimli yapılar olup gerilim enerjisi yaklaşık 30 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. Parasiklofanların genel gösterimi Şekil 1.4'te gösterildiği gibidir (Narayanan 2005).





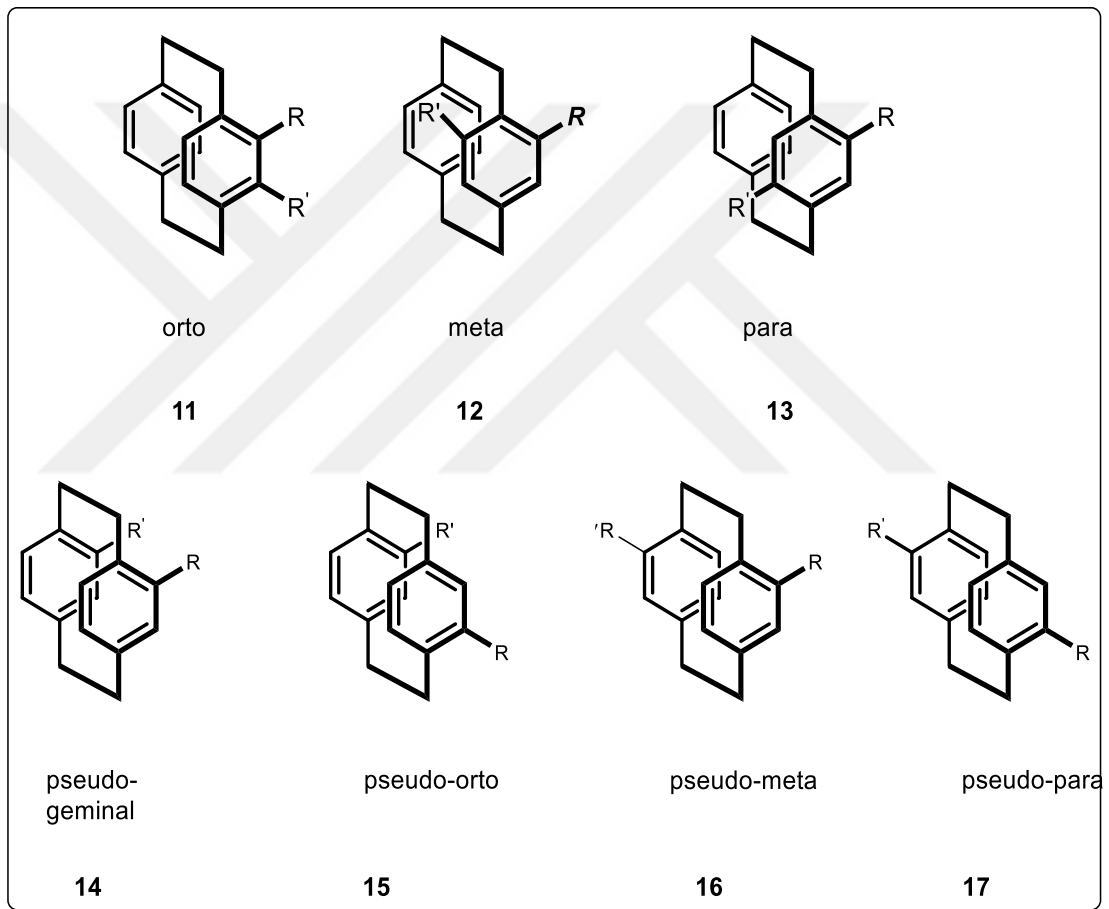
Şekil 1.4. Parasiklofanların genel gösterimi

Parasiklofanlara süstitüe bir grup bağlandığında kiral özellik göstermekte ve ayna görüntüsü ile üst üste çakışmamaktadır. [2.2]Parasiklofanların konfigürasyonlarını belirlemek için öncelikle pilot atom belirlenmelidir (iki veya daha fazla grup varsa öncelikli grup Chan-Ingold-Prelog'a (CIP) göre seçilir). Daha sonra pilot atom bileşiğin mutlak konfigürasyonunu belirlemek için görüş noktası olur. Bu görüş noktasından bakıldığında kiral düzlemde bir sonraki atom göz önüne alınır ve buradan süstitüe gruba gidilen yol takip edilir. Ardından bir saat dizini gibi tanımlanan üç karbon atomu (a, b, c atomları) saatin yönünde diziliyorsa  $R_P$  tersi yönde ilerliyorsa  $S_P$  konfigürasyon olarak belirlenir (Burada p düzlemsel kiralliği belirtmektedir) (Şekil 1.5) (David 2012).



Şekil 1.5. Parasiklofanların adlandırılması

Şimdi de disüstitüe parasiklofan türevlerini göz önüne alacak olursak bu iki pozisyon arasındaki bağlantıyı belirtmek için bazı tanımlar kullanılır. Aynı fenil halkası üzerindeki bağlanmalar *orto*, *meta* ve *para* olarak tanımlanırken ikinci fenil halkası için *pseudo-geminal*, *pseudo-meta*, *pseudo-orto* ve *pseudo-para* olarak tanımlanır. Dolayısıyla disüstitüe parasiklofanların yedi farklı izomer şeklinde bulunabileceği Şekil 1.6'dan anlaşılmaktadır (Fagnani *et al.* 2016).



Şekil 1.6. Disüstitüe [2.2]parasiklofanın izomer yapıları

Başlı başına yeni bir bileşik türü olan parasiklofanların birçok türevi sentezlenmiş ve değişik alanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca düzlemsel kiralite modern organik kimyada önemli bir rol oynamaktadır. [2.2]parasiklofanın türevleri bir kiralite düzlemine, rijit bir omurgaya ve olağan dışı elektronik özelliklere sahip olması sebebi ile enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş moleküllerin hazırlanması için ilginç biriskelet

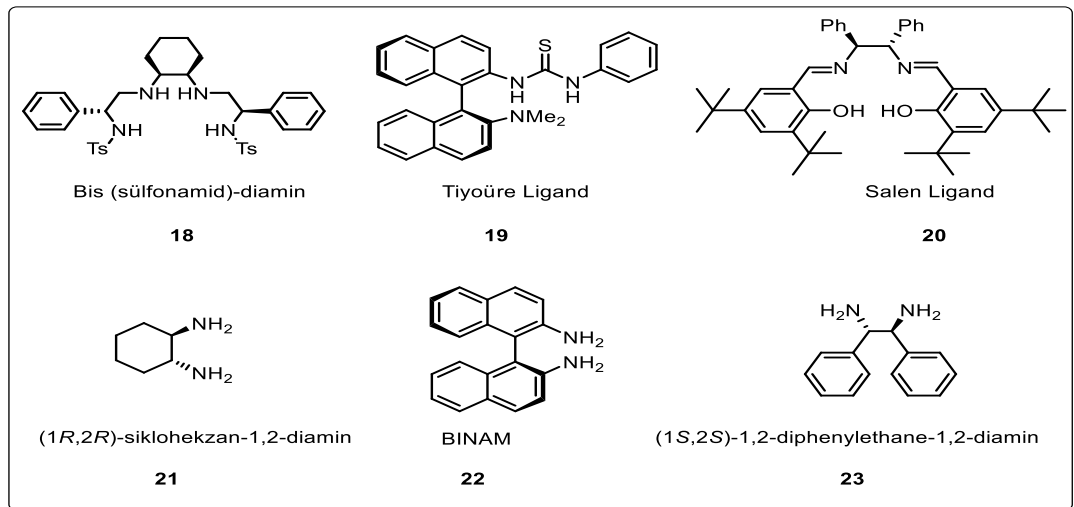
sunmaktadır. Bu özellikleri ile asimetrik sentez konusunda birçok ligandın iskeletini oluşturmuş ve oluşturmaya da devam etmektedir.



## 2. KURAMSAL TEMELLER

### 2.1. Kiral Diaminler

Asimetrik sentez için yeni sistemlerin geliştirilmesinde, yüksek verim ve seçicilik elde etme çabası bu alandaki çalışmalar için her zaman itici bir kuvvet olmuştur. Birçok grup tarafından kiral yardımcı maddeler, kiral reaktifler veya kiral harici ligandlar geniş çapta incelenmiştir. Bunların birçoğu asimetrik kataliz için kullanılmış ve halen çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. Kiral diaminler; oksidasyon, indirgeme, hidroliz ve C-C bağ oluşum reaksiyonlarında sıklıkla kullanılan geçiş metali esaslı kiral katalizörler veya organokatalizör olarak kullanılan ligandları oluşturmak için en önemli yapı taşlarındandır. 1,2-Diamin yapısını içeren bileşikler günümüzde birçok alanda yürütülen çalışmalarda sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Kiral, enantiyomerik olarak saf 1,2-Diaminler (veya komşu diaminler) ve bunların türevleri stereoseçici organik sentezde kiral yardımcıları olarak veya katalitik asimetrik sentezde metal katalizörleri olarak kullanılmaktadır. Bu yaygın kullanımları diastereomerik ve enantiyomerik açıdan saf alifatik 1,2-Diaminlerin hazırlanması için sentetik yöntemlerin geliştirilmesini de beraberinde getirmiştir (Lucet 1998). Literatürde sıklıkla kullanılan birkaç kiral diamin ve bunlardan türetilmiş ligand örnekleri **Şekil 2.1**'de gösterildiği gibidir.



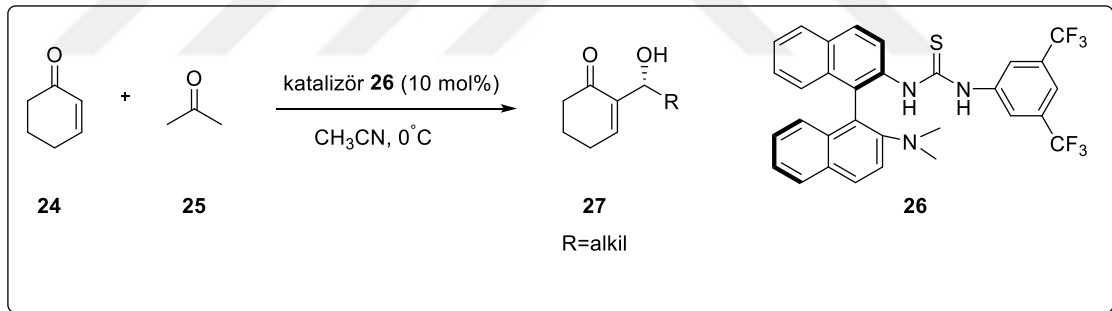
**Şekil 2.1.** Literatürlerde sıklıkla kullanılan kiral diamin ve türevleri

Kiral diaminlerin kullanıldığı bazı reaksiyonlardan bahsedecek olursak;

### 2.1.1. Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaksiyonu

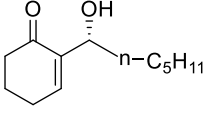
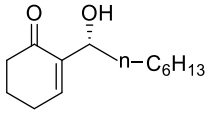
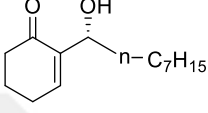
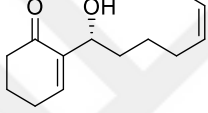
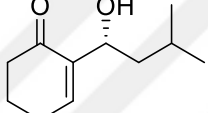
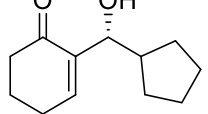
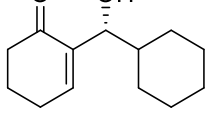
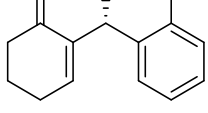
Son yıllarda yeni C-C bağları oluşturmayı ve yüksek oranda işlevsel hale getirilmiş kiral alil alkoller üretmeyi içeren Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaksiyonu, organik sentezde büyük ilgi görmektedir. Sikloheksanonun Enantiyoselektif Morita-Baylis-Hillman reaksiyonunu geniş bir yelpazedeki aldehitlerle desteklemek için yeni iki fonksiyonlu binaftil türevi tiyoüre organokatalizörü **26** geliştirilmiştir. Amin tiyoüre ligandı **26** ile katalize edilen asimetrik Morita-Baylis-Hillman reaksiyonunda sentetik olarak değerli kiral alilik alkol yapı taşları yüksek verim ve yüksek enantiyoselektifliklerle elde edilmektedir (**Çizelge 2.1**), (Wang 2005).

**Çizelge 2.1.** Morita-Baylis-Hillman reaksiyonunda kiraldiaminlerin kullanımı



Deney	R grubu	t(h)	verim	ee (%)
1		48	80	83
2		72	72	80
3		48	84	81

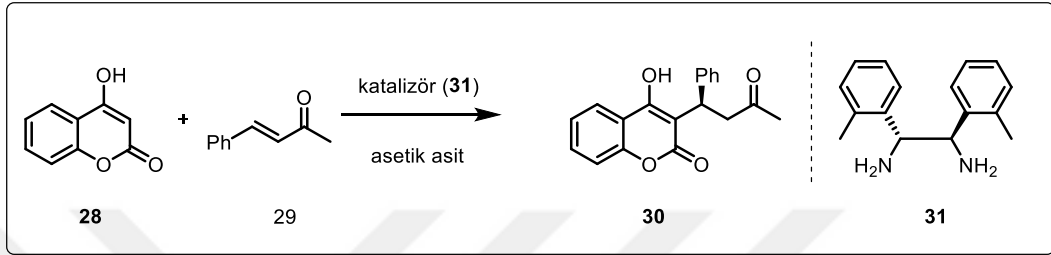
Çizelge 2.1. (devam)

4		66	75	81
5		72	71	80
6		72	74	82
7		72	82	81
8		72	63	94
9		96	71	90
10		120	67	60
11		108	55	60

### 2.1.2. Diamin ile katalize edilmiş Varfarin'in sentezi

Kim ve grup arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı bir çalışma ile Varfarinin (**30**) diamin katalizli sentezi için bir diamin organoligandı içeren yeni bir katalitik asimetrik sistem geliştirilmiştir. Kim ve arkadaşları 4-hidroksikromenin.i ve trans-4-fenil-3-büten-2-

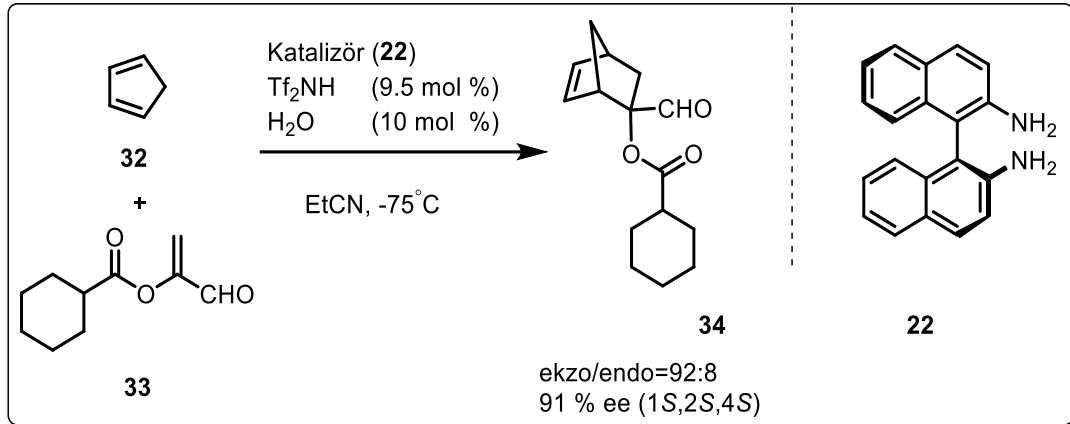
karboksamidden Varfarinin stereoseçici sentezini (*R,R*)-1,2-bis(2-metilfenil)-1,2-diamino etan (**31**) ile %99 *ee*'ye varan seçicilik ile gerçekleştirmişlerdir. Ayrıca farklı türdeki diaminlerde Varfarin sentezi için aynı seçiciliği göstermiştir. Böylece tüm diaminlerin Varfarin sentezinde çalıştığı gözlemlenmiştir (Kim *et al.* 2006).



Şekil 2.2. Diamin ile katalize edilmiş varfarin'in (**30**) sentezi

### 2.1.3. Enantiyoselektif Diels-Alder reaksiyonu

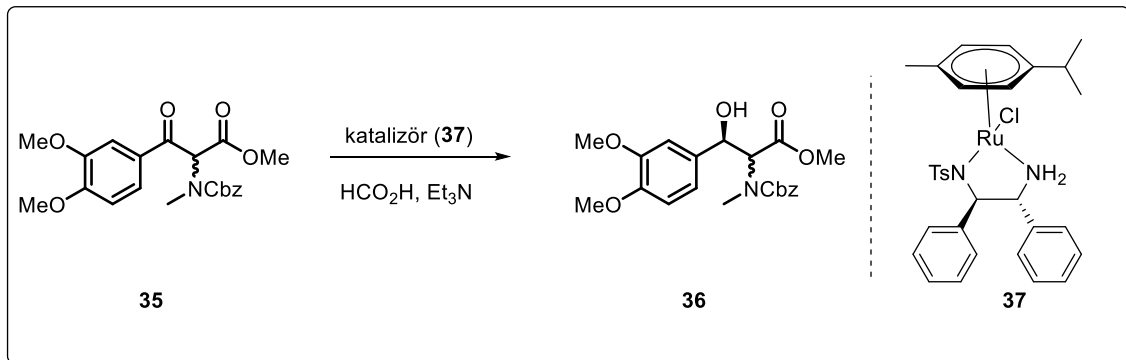
Enantiyoselektif Diels-Alder reaksiyonu en önemli organik dönüşümlerden olan C-C oluşum reaksiyonlarından birisidir. Ayrıca biyoaktif birçok doğal ürün ve farklı kiral yapıların sentezi için çok önemli bir yöntemdir. Son zamanlarda metal içermeyen organokatalizörlere dayalı yöntemlerin geliştirilmesi bu alanda büyük ilgi görmüştür. Sakakura ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada kiral 1,1-binaftil-2,2-diamin ve trifluorometansülfonimid ( $\text{Tf}_2\text{NH}$ ), siklik dienlerle Diels-Alder reaksiyonu için mükemmel katalitik aktivite ve enantioseçicilik göstermiştir. Diels-Alder reaksiyonu  $-75^\circ\text{C}$ 'de EtCN içinde %92 verim ve %91 *ee* ile elde edilmiştir (Şekil 2.3) (Sakakura *et al.* 2006).



Şekil 2.3. Diels Alder reaksiyonlarında kiral diaminlerin etkisi

#### 2.1.4. Ketonların asimetrik transfer hidrojenasyonu

Noyori'nin ketonların asimetrik transfer hidrojenasyonuna göre formik asit veya izopropanolü hidrojen kaynağı olarak kullanan kiral diamin katalizörü (**37**) ile seçili ketonları %80 oranında dönüşüm ve %94'e varan *ee* ile asimetrik olarak indirgemıştır (Noyori *et al.* 1997).



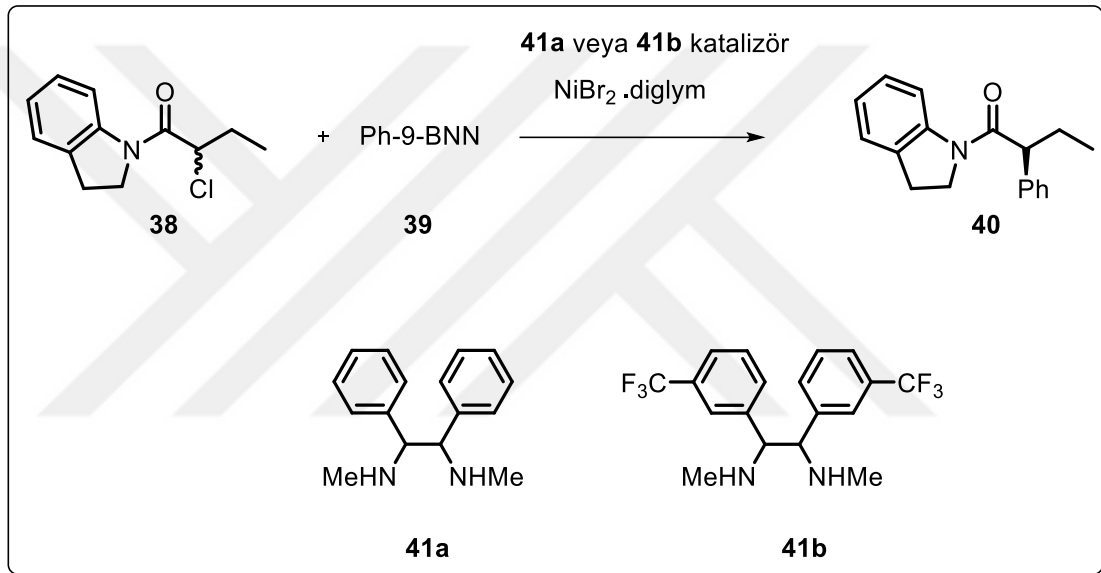
Şekil 2.4. Noyori'nin ketonların asimetrik transfer hidrojenasyonu

#### 2.1.5. Suzuki arillenmesi

Lundin ve grup arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile rasemik  $\alpha$ -kloroamidlerin enantioseçici Suzuki arillenmesi için nikel katalizli bir asimetrik sentez yöntemi



geliştirilmiştir. Bu işlem, bir  $\alpha$ -haloamidinasimetrik arillenmesi ve aktive edilmiş alkil elektrofil ile bir arilboron reaktifi ile asimetrik bir Suzuki reaksiyonunun eşsiz bir örneğidir. Ludin ve Fu yapmış olduğu bir çalışmada iki kiral diaminden **41a** veya **41b** kullanılarak enantio zenginleştirilmiş  $\alpha$ -arilamit vermek üzere rasemik  $\alpha$ -kloroamitlerden asimetrik bir Suzuki arillemesini bildirmişlerdir.  $\text{CF}_3$  grubunun **41a**'nın fenil gruplarına bağlanması ile ee %88'den %92'ye verim ise %74'ten %89'a yükselmiştir (Lundin and Fu 2010).

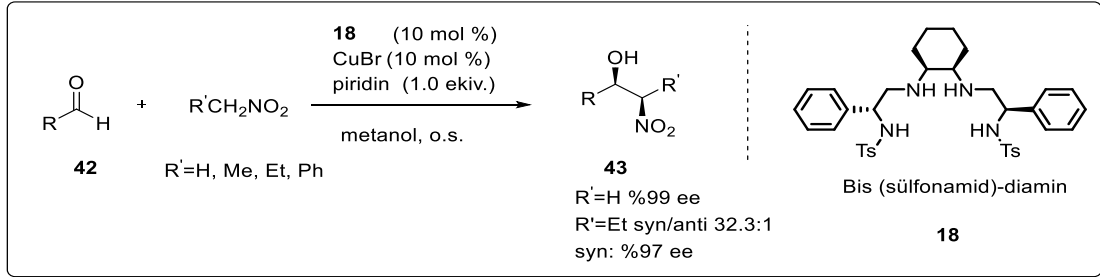


Şekil 2.5. Kiral diaminler kullanılarak kloramidlerin Suzuki arillenmesi

### 2.1.6. Asimetrik Henry reaksiyonu

Louis Henry tarafından 1895 yılında keşfedilmiş olan Nitroaldol ya da Henry Reaksiyonu, karbonil bileşiklerinin ve nitroalkanların  $\beta$ -nitro alkollerin sentezlendiği bir C-C bağ oluşum reaksiyondur (Henry *et al.* 1895). Bu reaksiyon öncelikle bissülfonamid diamin (BSDA) ligandları üzerinden kiral  $\alpha$ -amino alkoller ve diaminler ile gerçekleştirilmiştir. Cu(I) ile koordine edilen kiral BSDA ligandı mükemmel enantioseçicilik (%99'a kadar) göstererek asimetrik Henry reaksiyonunu katalize etmiştir. Ayrıca 1-nitropropan kullanımında, diamin ligandı **18** piridin ve CuBr yardımı

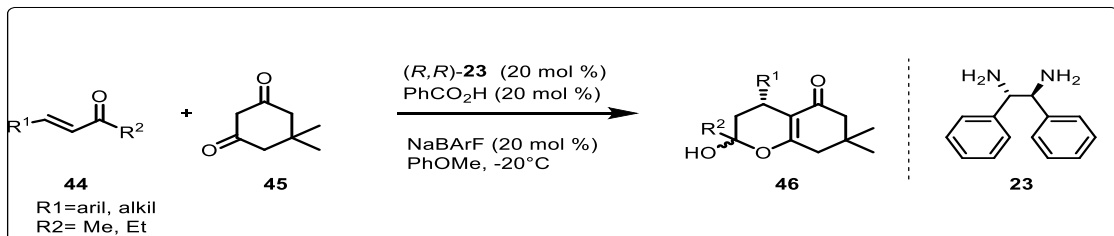
ileasimetrik Henry reaksiyonunu yönlendirilerek %99'a kadar varan verim, 32.3:1 *syn/anti* seçicilik ve %97 *ee* ile reaksiyon gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.6.) (Jin *et al.*2011).



Şekil 2.6. Kiral diaminlerin Henry reaksiyonlarında kullanımı

### 2.1.7. Enantioselektif Michael reaksiyonu

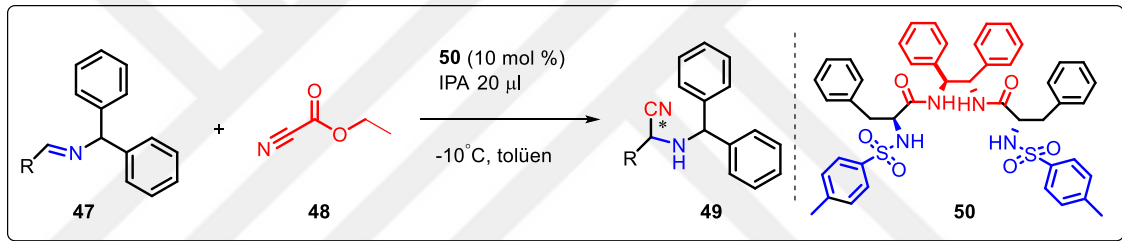
Michael reaksiyonu birçok önemli biyolojik aktiviteye sahip kirale bileşikler sentezlemek için etkili bir yöntemdir. Bu bağlamda 1,3 dikarbonil bileşikleri ile  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri arasındaki asimetrik Michael reaksiyonu son yıllarda giderek artan bir ilgi görmektedir. Liu ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan bir çalışmada kirale diamin katalizörü eşliğinde siklik dimedon ve  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonlar arasında Michael reaksiyonu başarılı bir şekilde uygulanmış, hem aril hemde alkil süstitüe substratlar kullanılarak yüksek enantioseçiciliklere sahip (%97 *ee*'ye kadar) yüksek verimlerle (%98'e kadar) biyolojik olarak aktif polihidrokinolin iskeleti hazırlanmıştır (Liu *et al.* 2012).



Şekil 2.7. Enantioselektif Michael katılmaları için organokatalizör olarak kullanılan kirale diamin

### 2.1.8. Asimetrik Strecker reaksiyonu

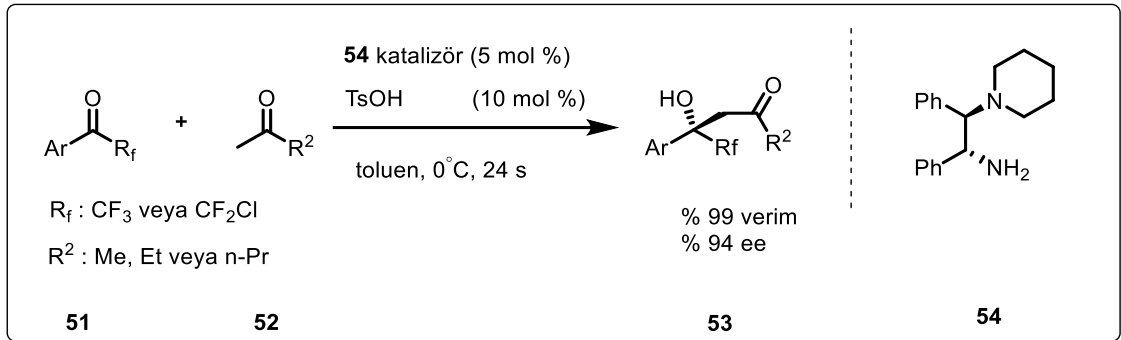
Organik sentezdeki en temel görevlerden birisi biyolojik olarak aktif moleküllerin verimli bir şekilde hazırlanması için yeni sentez stratejileri geliştirilmesidir. Kiral  $\alpha$ -amino asit türevleri ve diaminler, asimetrik kataliz uygulamaları için sıklıkla kullanılan bileşik sınıfıdır. 2012 yılında Saravanan ve grup arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kiral amit bazlı organokataliz **50**,  $-10^{\circ}\text{C}$ 'de siyanür kaynağı olarak etil siyanofomat ile çeşitli aromatik ve alifatik N-benzihidrilinlerin reaksiyonunu etkili bir biçimde katalize ederek asimetrik Strecker reaksiyonu ile yüksek seçicilik (%82 *ee*) ve verimler (%95) ile  $\alpha$ -aminonitriller elde edilmiştir (Saravanan *et al.* 2012).



**Şekil 2.8.** Asimetrik Strecker reaksiyonu ve kiral diaminlerin kullanımı

### 2.1.9. Asimetrik Aldol reaksiyonu

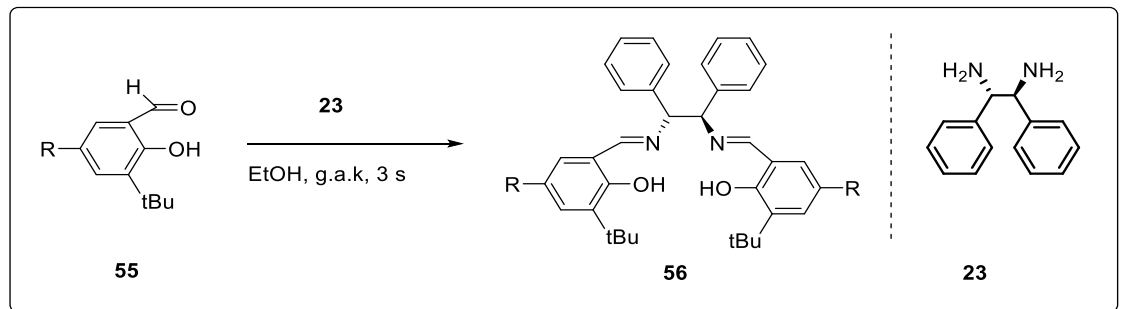
Zong ve arkadaşları alifatik metil ketonlar ile kiral prolin tarafından katalize edilen triflorometil ketonlar arasındaki aldol reaksiyonlarını rapor etmişlerdir. Son on yılda organik katalizör olarak kiral diaminler yaygın olarak araştırılsa da, ketonların triflorometil ketonları ile diamin katalizli asimetrik aldol tepkimesinin örnekleri azdır. Bu çalışma ile kiral diamin ligandının kiral triflorometil ketonlar arasındaki katalitik asimetrik aldol reaksiyonları üzerindeki yapısal farklılığı kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. (1*R*,2*R*)-1,2-difeniletildiaminden üretilen ligand **54** katalizörlüğünde %99'a kadar verimle ve *p*-toluensülfonik asit varlığında %94'e kadar enantiyoseçicilik ile ilgili aldol ürünleri elde edilmiştir (Zong *et al.* 2014).



**Şekil 2.9.** Kiral diamin ile trifluoroasetofenon'un Asimetrik Aldol reaksiyonu

## 2.2. Salen Ligandları

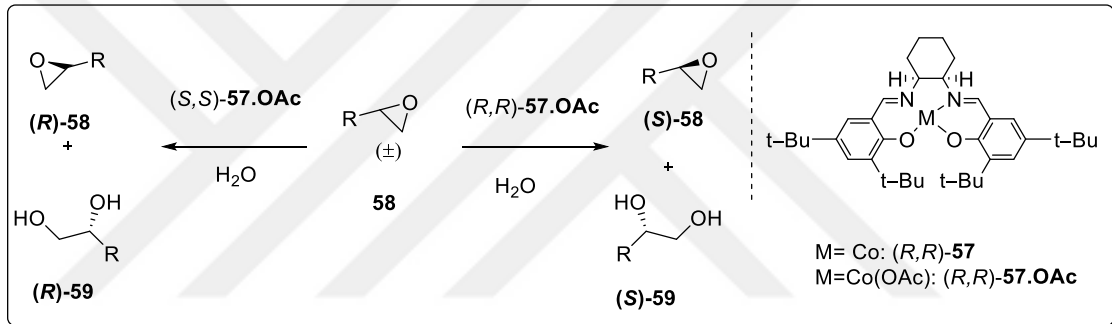
*N,N*-bis (salisiliden) etilendiamin (**56**) bileşikleri, daha yaygın olarak SALEN molekülleri olarak anılırlar ve asimetrik sentezlerde kullanılan katalizörler içinde en popüler ve en kullanışlı ligandlardan birini oluştururlar. İlk metal kompleks salen ligandı Jacobsen ve Katsuki tarafından birbirlerinden bağımsız olarak rapor edildikleri günden beri çeşitli organik reaksiyonlar için kullanışlı katalizörler arasında yer almaktadır. Halen günümüzde de farklı kirale salen ligandların sentezi devam etmektedir. Aslında, diaminlerden ve salisilaldehitlerden kolayca sentezlenmesinden dolayı araştırmacıların dikkatini çekmektedir (**Şekil 2.10**) (Canali and Sherrington 1999).



**Şekil 2.10.** Salen ligandlarının genel sentez yöntemi

### 2.2.1. Asimetrik Epoksidasyon reaksiyonu

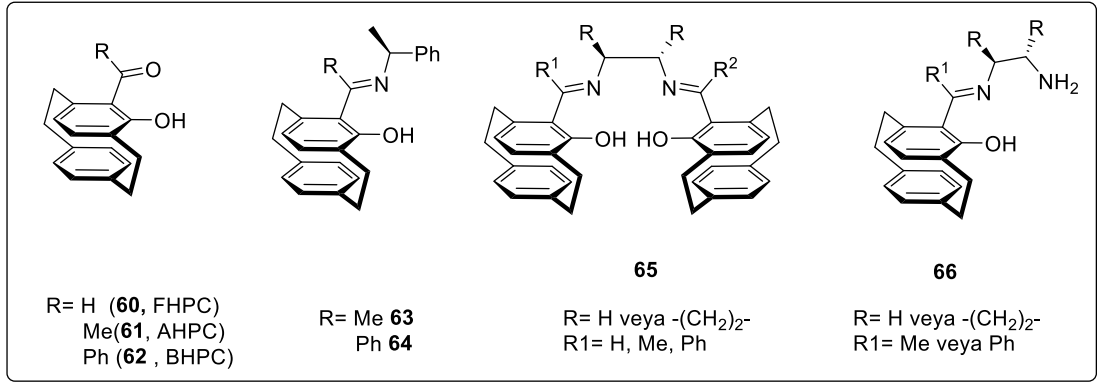
Jacobsen ve arkadaşları kiral salen ligandından ilgili Co(III) katalizörlerinin sentezini gerçekleştirerek asimetrik epoksidasyon reaksiyonlarında 1,2-diol ürünleri yüksek enantiomerik fazlalıklarda elde etmişlerdir. Reaksiyonda H<sub>2</sub>O kullanılmış ve geri dönüşümlü olarak gerçekleştirilmiştir. Sterik ve elektronik olarak değişen epoksitlerin dönüşümü %99 ee'ye kadar gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonucu katalizörün geri dönüşümünün yanı sıra, yüksek oranda enantiomerik epoksitlerin ve diollerin izolasyonu için yeni bir sentez yöntemi geliştirmişlerdir (**Şekil 2.11**) (Schauset *al.*2002).



**Şekil 2.11.** Asimetrik epoksidasyon reaksiyonu

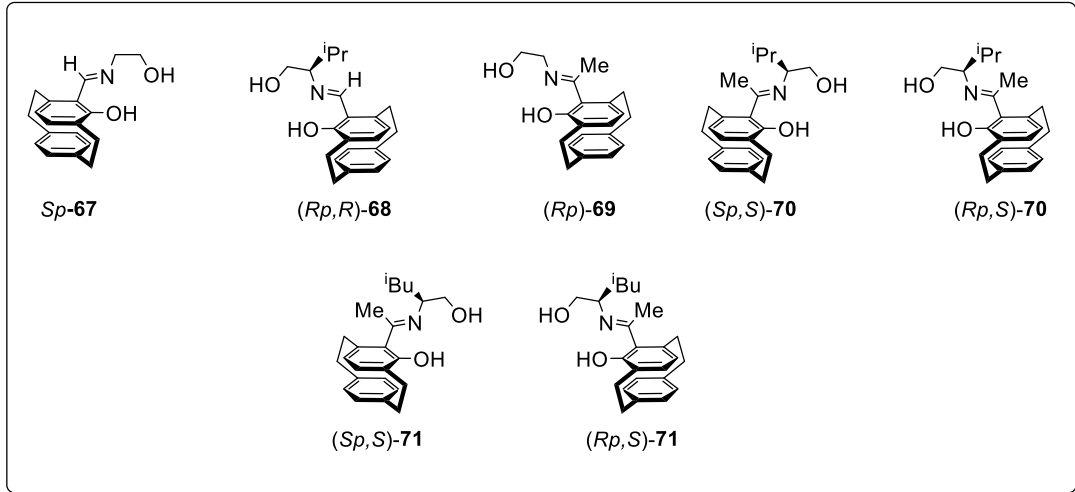
### 2.2.2. [2.2]Parasiklofan temelli amin sentezi

Asimetrik katalizleme için kullanılan Schiff bazı ligandlarının büyük çoğunluğu kiral diaminler ya da aminoalkol türevlerinden sentezi gerçekleştirilmiştir. Düzlemsel kiral salisilaldehit türevleri de bu ligandların sentezi için kullanılmıştır. Bunlar arasında düzlemsel kiral orto formil-**60** (FHPC), orto-asetil-**61** (AHPC) bileşiğinin ve *orto*-benzohidroksi [2.2]parasiklofan-**62** (BHPC) farklı bir grup için Schiff bazı ligandlar ana bileşik olarak kullanılmıştır. Bu bağlamda, **63** ve **64** tiplerinde kiral iminlerin aldehitlere ve iminlere asimetrik diorgano çinko katılmasını etkin bir şekilde katalize ettiği bulunmuştur. **65** (R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H) ve **66** simetrik ve asimetrik olmayan üç dişli salen türevlerinin kullanılmasıyla son zamanlarda aldehitlere stereoselektif dietil-çinko katılmasında netkinlik gösterdiği belirtilmiştir (Danilova *et al.* 2003) (**Şekil 2.12**).



**Şekil 2.12.** Asimetrik katalizleme için literatürde kullanılan çeşitli Schiff bazı ligandları

Danilova ve grup arkadaşları 2003 yılında enantio ve diastereomerik olarak saf iminoalkoller **67–71**'in sentezini 2-amino-alkoller; (*S*)-valinol, (*S*)-leucinol veya akiral etanolamin ile **60** ve **61**'in reaksiyonu sonucunda gerçekleştirmiştir. Sentezlenmesi amaçlanan **67-71** ürünlerini oluşturan yan ürünler silikajel üzerinden saflaştırılarak yüksek verimle elde etmişlerdir (Danilova *et al.* 2003) (**Şekil 2.13**).

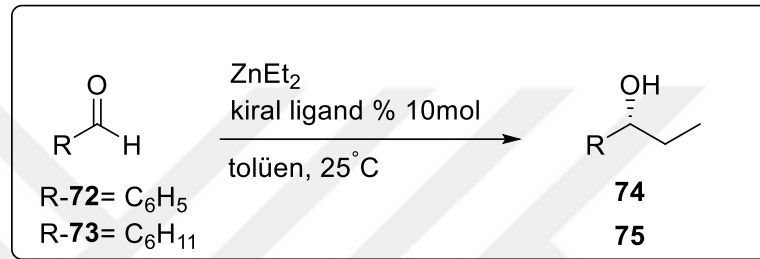


**Şekil 2.13.** Asimetrik kataliz için kullanılan Schiff bazı ligandları

Özet olarak, Danilova ve arkadaşları yaptığı bu çalışma ile kolayca temin edilebilen FHPC (**60**) ve AHPC (**61**) ile farklı aminoalkollerden başlayarak bir dizi yeni kiral üç dişli Schiff bazı ligandları sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen **67-71** ligandları

(toluen, 25°C, %10 mol kiral ligand) çinko kompleksleri varlığında alifatik ve aromatik aldehidlere enantiyoselektif dietilçinkokatılması için imino tipinde kiral tridentat *N,O*-[2.2]parasiklofan ligandlarının etkin uygulamasının ilk örneği olmuştur. Ortaya çıkan ikincil alkollerin enantiyomerik fazlalığı %93 *ee*'ye kadar varmıştır (Danilova *et al.* 2003) (Çizelge 2.2).

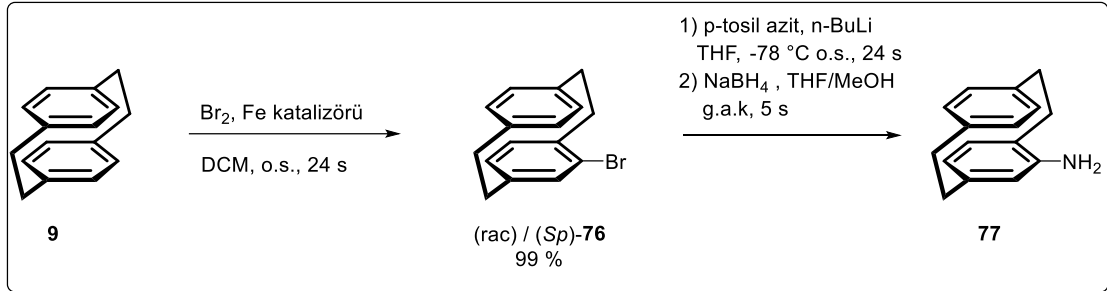
**Çizelge 2.2.** Asimetrik kataliz için kullanılan Schiff bazı ligandların uygulaması



Deney	Kiral ligant	aldehit	dönüşüm	ee (%)
1	( <i>Sp</i> )-67	PhCHO	kantitatif	6 ( <i>R</i> )
2	( <i>Rp,R</i> )-68	PhCHO	kantitatif	10 ( <i>R</i> )
3	( <i>Rp</i> )-69	PhCHO	kantitatif	74 ( <i>R</i> )
4	( <i>Sp,S</i> )-70	PhCHO	kantitatif	93 ( <i>S</i> )
5	( <i>Rp,S</i> )-70	PhCHO	89	67 ( <i>S</i> )
6	( <i>Sp,S</i> )-71	PhCHO	kantitatif	93 ( <i>S</i> )
7	( <i>Rp,S</i> )-71	PhCHO	68	62 ( <i>S</i> )
8	( <i>Rp</i> )-69	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CHO	kantitatif	92 ( <i>S</i> )
9	( <i>Sp,S</i> )-70	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CHO	kantitatif	93 ( <i>R</i> )

2017 yılında yapılan bir çalışmada ticari olarak temin edilebilen ve sübstitüe edilmemiş ana bileşik olan parasiklofandan demir katalizli bromlama yoluyla bromürün katılması sonucu tosil azid ile muamelesi ile 4-azido-[2.2]parasiklofanı vermiştir. Bu ürününde

NaBH<sub>4</sub> eşliğinde reaksiyon sonucu %44'lük bir verim ile amin türevi **77** elde edilmiştir (Şekil 2.14) (Braun *etal.*2017).

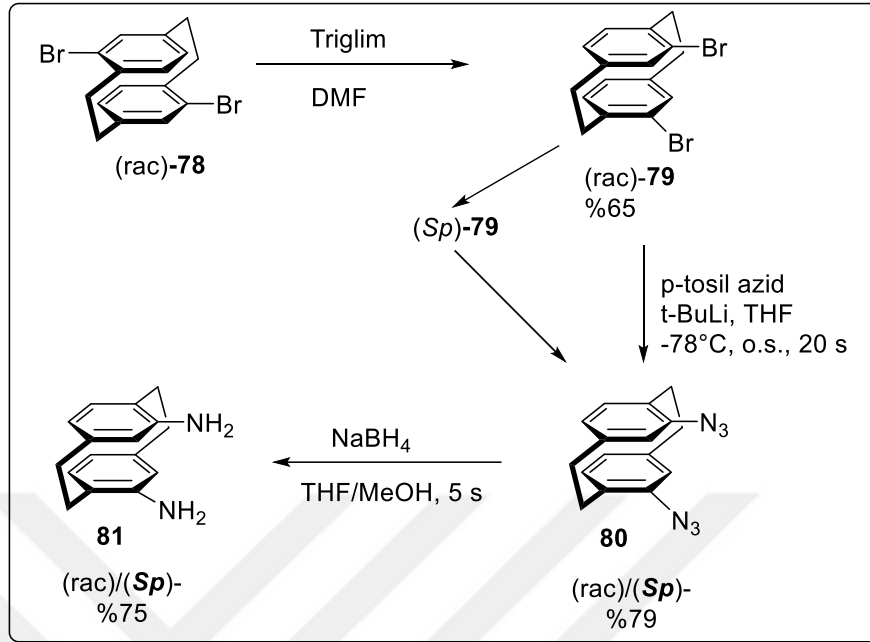


Şekil 2.14. Parasiklofan temelli amin sentezi

### 2.2.3. [2.2]Parasiklofan temelli diamin sentezi

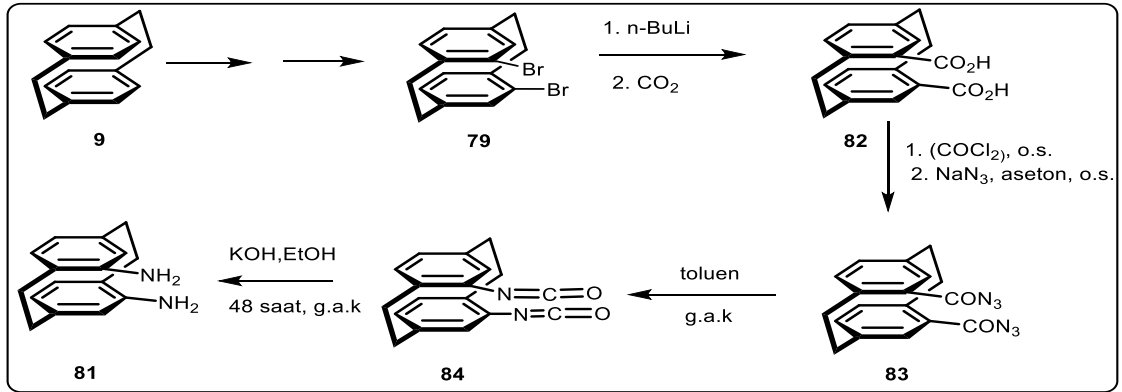
Braun ve arkadaşlarının 2017 yılında düzlemsel kiral [2.2] siklofan bazlı iki fonksiyonlu organokatalizör üzerinde yaptıkları bir çalışmada parasiklofanların yüksek derecede enantioselektif Henry reaksiyonlarını gerçekleştiren bis (tiyoüre) katalizörü (**19**) için düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan omurgasına sahip organokatalizör sentezlemişler ve *pseudo-orto* sübstitüe edilmiş yapılarda daha verimli bir kiral yapı oluşturacağını öne sürmüşlerdir (Braun *etal.*2017) (Şekil 2.15).





**Şekil 2.15.** Parasiklofan temelli optikçe aktif diamin eldesi

2015 yılında Hopf ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma ilerasemik olarak sentezlenmiş pseudo-orto-dibrom türevi üzerinden brom gruplarının asit ve sonrasında amine dönüştürülmesi gerçekleştirilmiştir. En önemli ara ürün, birkaç basamak sonunda çeşitli yollarla hazırlanmış olan *pseudo-orto*-diasittir. İlk olarak [2.2]parasiklofan ile başlamayı tercih etmişlerdir. Böylece parasiklofan dibrom türevine dönüştürülmüştür. Susuz diklorometan içinde okzalil klorür ile muamele edildiğinde oda sıcaklığında diklorometan (%10 çözelti) içinde katalitik miktarda DMF ile kantitatif verimle elde edilmiş ve bilinen spektroskopik yöntemlerle karakterize edilen bis (açıl klorür) elde edilmiştir. Bu ara maddenin oda sıcaklığında aseton içerisinde sodyum azid ile muamele edilmesi ile azido karbonil türevi sentezlenmiş ve bis (izosiyanat) kantitatif verimle izole edilerek spektroskopik ve analitik verileri ile karakterize edildi. Son olarak, etanol içinde bis (üretan) ihtiva eden çözelti daha sonra sulu bir potasyum hidroksit çözeltisi (%20) ile muamele edildiğinde, 4,12-Diamino-[2.2]parasiklofan niceliksel verimde elde edilmiştir (Hopf and Narayanan 2015).



**Şekil 2.16.** Kiral diamin sentez yöntemi

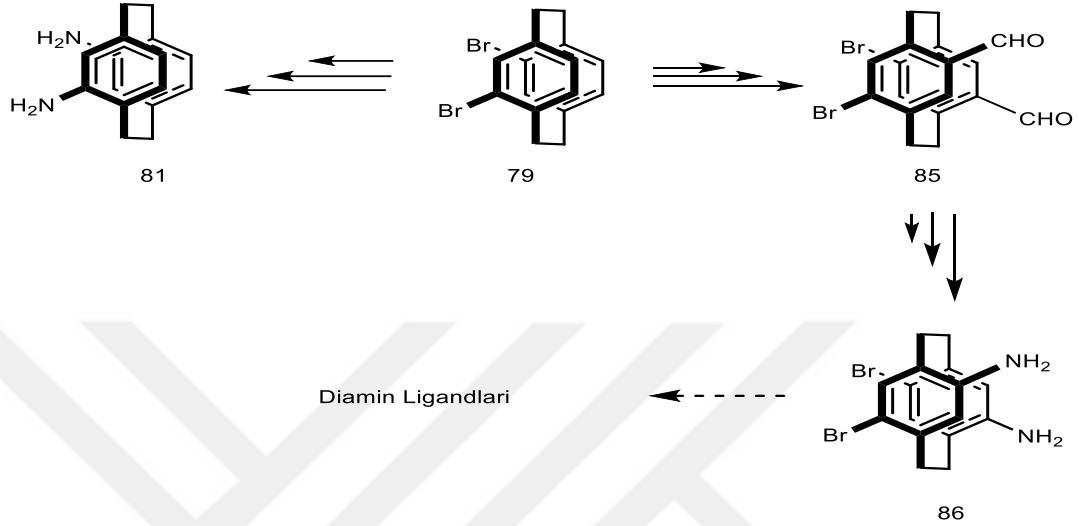
Bu reaksiyon çalışmasının yapılan ilk örneklerinde sentez sıkıntıları ve düşük verim gibidezavantajlar mevcuttur. İkinci dezavantajı ise enantiyomerlerine ayırmak için aminoasitlerden amit türevinin sentezlenmesi ile gerçekleşmekte, fakat amit türevlerinin hidrolizi zor olduğundan izomerlerine çevirmede sıkıntılar yaşanmaktadır.

### 2.3. Çalışmanın Amacı

Yüksek lisans tezi olarak sunulan bu çalışmanın amacı farklı bir yaklaşım ile parasiklofan temelli kirale diaminlerin sentezi için literatüre yeni bir yöntem kazandırmaktır. Parasiklofan temelli diamin türevlerinin sentezine daha çok son yıllarda karşılaşmak mümkün olup genellikle *pseudo*-orto-dibrom türevi üzerinden türevlendirme yolu ile gidilmektedir. Bu yöntemde bazı basamaklar daha kompleks reaksiyonlardan oluşmakta ve en büyük sıkıntı enantiomerik olarak saf ürünlerin elde edilmesi amacıyla enantiomerlerin ayrılması esnasında ortaya çıkmaktadır.

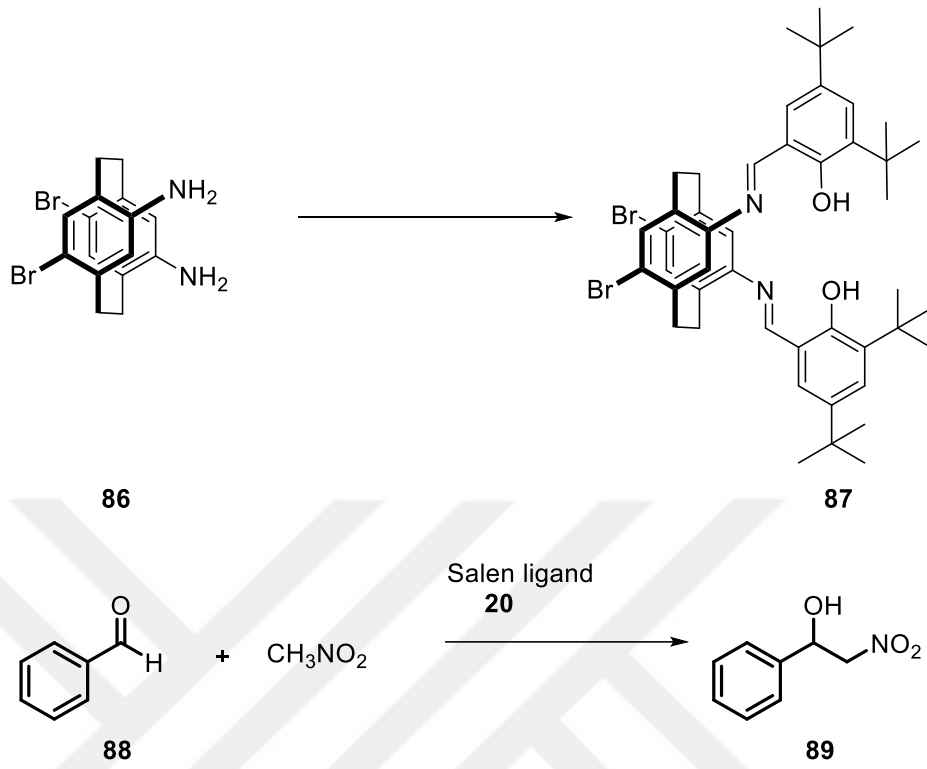
Bu çalışmada hedeflenen sentez stratejisinde (**Şekil 2.17**) brom gruplarını direkt olarak diaminlere dönüştürmek değil de bromları yönlendirici grup olarak kullanılarak parasiklofanların diğer tarafından diamin sentezlemektir. Buda bize birçok avantaj sağlayacaktır. Bu sentez stratejisinin sağladığı ilk avantaj; sentez basamaklarının birinde meydana gelen aldehit türevinin enantiyomerleri ayırmada kolaylık sağlayacağı

düşüncesidir. İkinci avantaj ise brom türevlerinin bize bu pozisyonlarda daha farklı türevlendirme yapılabilme imkânı sağlayacak olmasıdır.



**Şekil 2.17.** Kiral diamin sentezi için çalışma stratejisi

Sentezi planlanan bu yeni düzlemsel kirale diamin test etmek amacıyla salen tipi ligandın sentezi gerçekleştirilecektir. Oldukça geniş kullanım alanına sahip salen ligandları birçok asimetrik reaksiyonda hem direkt ligand olarak hem de çeşitli metal komplekslerinin hazırlanması ile metal katalizör olarak kullanılabilir. En son sentezi planlanan kirale salen tipi ligand, aldehitlere nitrometan katılmasında katalizör olarak asimetrik Henry reaksiyonunda test amaçlı kullanılacaktır.



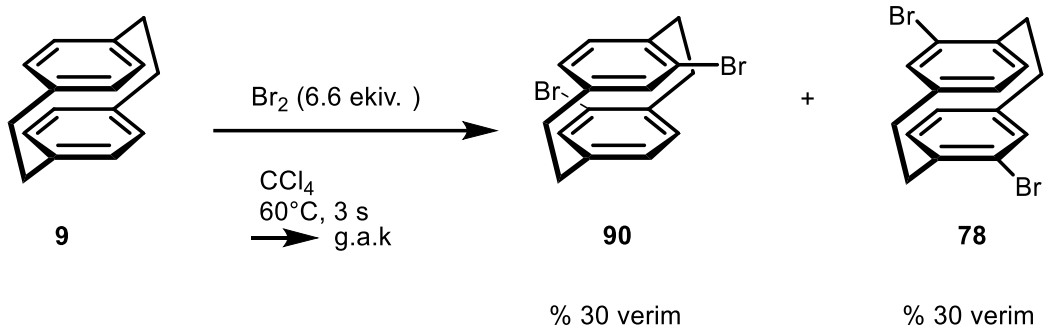
**Şekil 2.20.** Sentezi hedeflenen [2.2]parasiklofan temelli salen tipi ligand ve asimetric Henry reaksiyonu

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu tez çalışmasında ilk olarak ticari olarak satın alınan [2.2]parasiklofanın brominasyonu ve sonrasında *pseudo-orto* süstitüe brom türevinin yönlendirme özelliği kullanılarak diammin türevinin rasemik olarak sentezi gerçekleştirildi. Sentez şartlarının belirlenmesi ile aldehit türevi basamağında düzlemsel kiral, rasemik [2.2]parasiklofan enantiomerlerine ayrılarak optikçe saf olarakda ilgili ürünlerin sentezi gerçekleştirildi. İkinci olarak elde edilen diaminden ilgili salen tipi ligandın sentezi gerçekleştirildi. Son olarak elde edilen düzlemsel kiral ligandlar stereoseçici Henry reaksiyonunda test edildi.

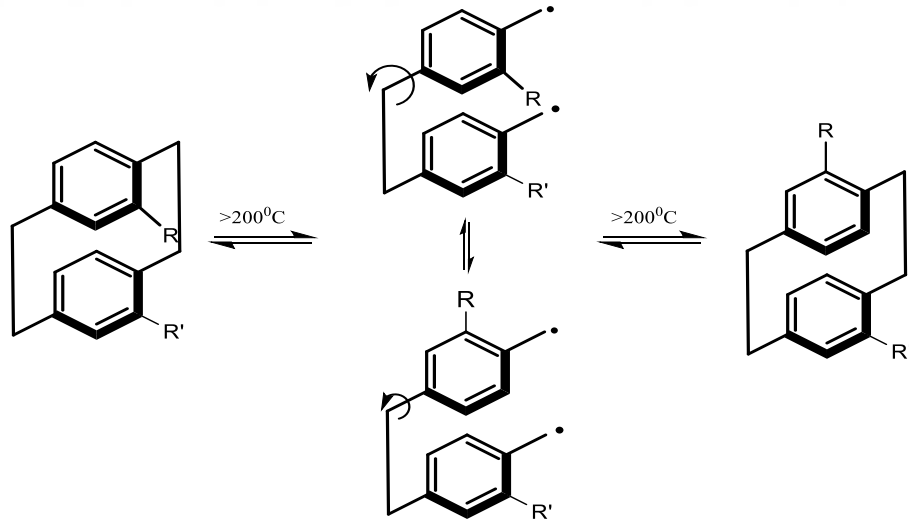
#### 3.1. [2.2]Parasiklofan Temelli Diaminin Rasemik Sentezi

Bu tez çalışmasında öncelikli olarak elde edilmesi planlanan düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan temelli kiral diammin **86**'nın sentezi için reaksiyon şartlarının belirlenmesi amacıyla çalışmalar gerçekleştirildi. Bu amaçla ilk denemeler ulaşılması daha kolay rasemik çıkış molekülleri üzerinden yapılmıştır. Sentez çalışmaları ilk olarak ilgili parasiklofan temelli brom türevleri sentezi ile başladı. Ticari olarak satın alınan [2.2]parasiklofan (**9**) CCl<sub>4</sub> içerisinde çözüldü ve brom ile kontrollü reaksiyonu sonucu ana ürün olarak 4,16-Dibrom[2.2]parasiklofan (**78**) ve 4,15-Dibrom[2.2]parasiklofan (**90**) olmak üzere iki ürün elde edildi. Bu reaksiyon sonucunda 4,16-Dibrom[2.2]parasiklofan (**78**) bizim için gerekli ürün olup diğer ürün yan ürün olarak oluşmaktadır. Reaksiyon karışımı içerisinde oluşan izomerler arasından istediğimiz ürünü almamızı sağlayan en büyük şans istediğimiz ürünün çözünürlüğünün çok düşük olmasıdır. Ham reaksiyon karışımı hekzan içerisinde çözülerek süzgeç kağıdı yardımıyla süzülme ve kalan katı kısım ilk olarak eter ile daha sonra diklorometan ile yıkandı. Reaksiyon esnasında oluşan diğer tüm izomer ve safsızlıklar çözünerek süzüntüye geçerken 4,16-Dibrom[2.2]parasiklofan (**78**) katı olarak süzgeç kâğıdı üzerinde kalmıştır. Bu şekilde istenilen ürün kolaylıkla diğer izomerlerden ayırılmış ve bir sonraki basamakta kullanılmıştır (**Şekil 3.1**).



**Şekil 3.1.** 4,15-Dibrom[2.2]parasiklofan **90** ve 4,16-dibrom[2.2]parasiklofan **78**'in sentezi

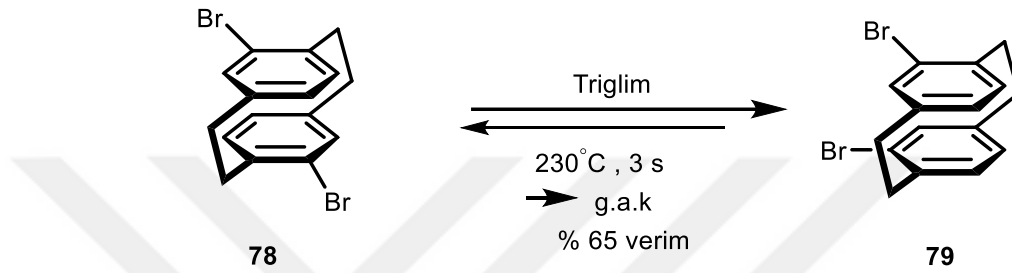
[2.2]parasiklofanın dibrom türevi **78**'in sentezi gerçekleştirildikten sonra istenilen dibrom türevinin elde edilmesi için yüksek ısıda izomerleşme gerçekleştirildi. Parasiklofanlar oda sıcaklığında rasemleşmezler. Ancak yüksek sıcaklıklarda ( $>200^\circ\text{C}$ ) hidrokarbon köprülerinin radikalik olarak parçalanmaları ve tekrar oluşmaları neticesinde rasemleşme veya izomerleşme olayı meydana gelmektedir (**Şekil 3.2**).



**Şekil 3.2.** Parasiklofanın izomerleştirme reaksiyon mekanizması

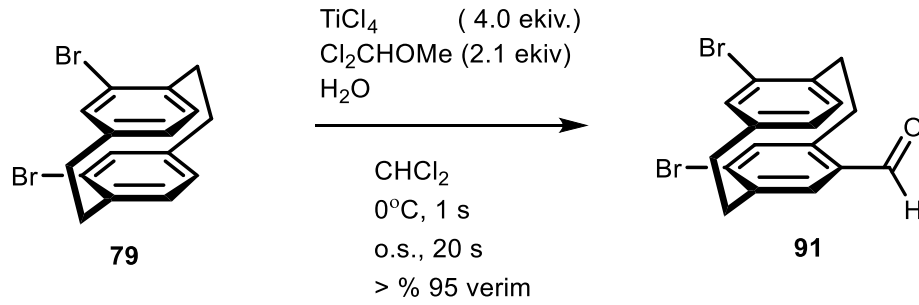
Hedef [2.2]parasiklofanın dibrom türevi **79**'un sentezi için dibrom **78** trimetilen glikol dimetil eter (triglim) içerisine alınarak 3 saat boyunca  $230^\circ\text{C}$  sıcaklıkta ısıtıldı. Bu esnada dibrom bileşikleri **78** ve **79** arasında bir denge meydana geldi (**Şekil 3.2**) ve çözeltinin soğutulması neticesinde çözünürlüğü yok denecek kadar az olan dibrom **79** çökerek

ayrıldı. Dibrom **78** ürünü karışımdan süzülerek ayrıldı ve geriye kalan katı dibrom **78** tekrar tekrar bu yöntemle izomerleştirilerek elde edilen dibrom **78** çözeltileri aynı kaptaki toplandı. Üç kez tekrar edilen izomerleştirme işlemi sonucundabirleştirilen çözeltiden vakum altında triglim uzaklaştırıldıktan sonra küçük bir silika jel kolonundan saflaştırma yapılarak dibrom türevi **79** saf olarak elde edildi.



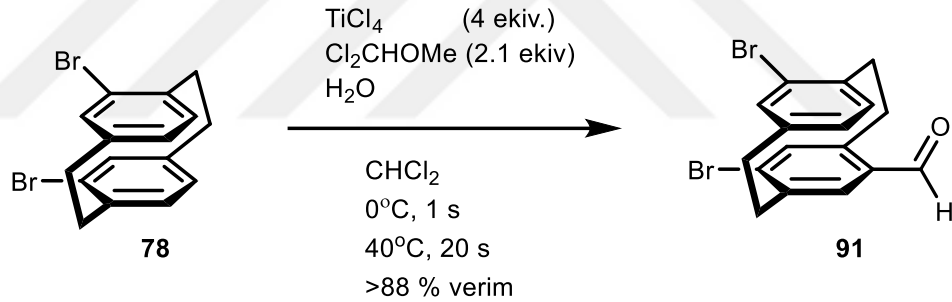
**Şekil 3.3.** 4,12-Dibrom[2.2]parasiklofan **78**'in sentezi

Literatürde var olan sentez stratejilerinin aksine bu noktadan sonra bromlar üzerinden türevlendirme yapmak yerine bromları yönlendirici grup olarak kullanarak karşı pozisyonlarda türevlendirme yoluna gidilmiştir. Bu amaçla ilerleyen sentez çalışmaları sonucunda önce formilasyon gerçekleştirilecek ve sonra da amin grubuna dönüştürülecektir. 4,12-Dibrom[2.2]parasiklofan (**79**) türevinin sentezi gerçekleştirildikten sonra aldehit türevlerinin sentezi için literatürde de sıklıkla kullanılan Rieche Formilasyonu kullanıldı. Elektronca zengin mesitil, fenol ya da [2.2]parasiklofan gibi aromatik bileşikler için  $\text{CHCl}_2\text{OMe}/\text{TiCl}_4$  aldehit kaynağı olarak kullanılmaktadır. Formilasyon 4,12-Dibrom[2.2]parasiklofan (**79**) diklormetan içerisinde  $\text{TiCl}_4$  ve  $\text{CHCl}_2\text{OMe}$  ile etkileştirilmesi sonrasında buzlu su ilavesi ile gerçekleştirildi (**Şekil 3.4**). Yapılan ekstraksiyon sonrasında brom tarafından yönlendirilmiş mono aldehit ürünü **91** elde edildi.



**Şekil 3.4.** 4,12-Dibrom-7-karboksaldehit[2.2]parasiklofan **91**'in sentezi

Aslında yukarıdaki reaksiyonda elde edilmek istenen her iki halkada da formilasyon reaksiyonunu gerçekleştirerek diformil ürününü elde etmekte. Bunu gerçekleştirmek için reaksiyon bir miktar ısıtılarak deney tekrarlandı fakat yine mono süstitüe aldehit ürünü elde edildi (**Şekil 3.5**).

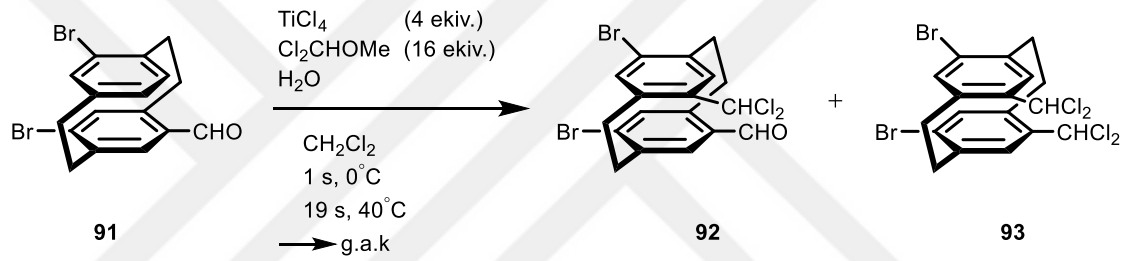


**Şekil 3.5.** Isıtılarak yapılan 4,12-Dibrom-7-karboksaldehit[2.2]parasiklofan **91**'in sentezi

Bir bakıma mono aldehit türevi **91**'in tek ürün olarak elde edilmesi de faydalı olmuştur. Çünkü ileride enantiyomerik olarak saf ürünün eldesinde izomerlerin ayrılması mono aldehit üzerinden daha kolay gerçekleşecektir. Dolayısıyla bu aşamadan sonra dialdehit ürününün direkt olarak sentezinden ziyade mono aldehit üzerinden sentezlenmesi üzerinde duruldu. Mono aldehit ürünü **91**'in Rieche formilasyonu ile şartları biraz daha zorlanarak ikinci bir aldehit grubunu moleküle bağlanmak istendi. Bunun içinde aldehit kaynağı olan  $\text{CHCl}_2\text{OMe}$  miktarı artırılarak ikinci bir aldehit grubunun bağlanması hedeflendi. Bunun için yapılan çeşitli optimizasyon çalışmalarından sonra 4 ekivalent  $\text{TiCl}_4$ , 16 ekivalent  $\text{CHCl}_2\text{OMe}$  ve  $40^\circ\text{C}$ 'de dönüşümün tamamlandığı gözlemlendi. Ancak

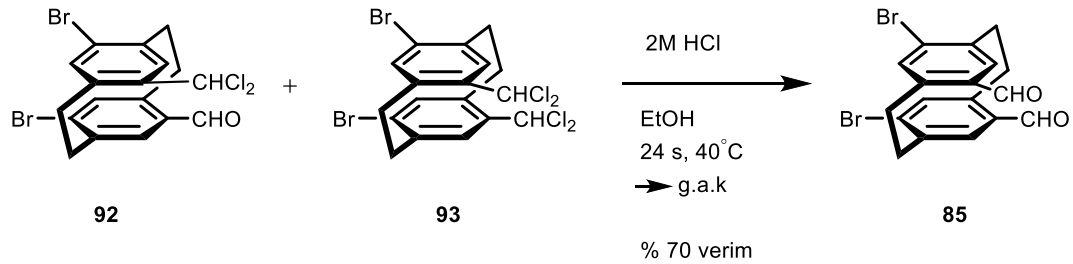


yapılan TLC analizlerinde iki farklı spotun oluştuğu gözlemlendi. Bu iki ürünün saflaştırılarak yapılan  $^1\text{H}$  NMR analizinde de ürünün birinde hiç aldehit fonksiyonel grubunun olmadığı diğerinde ise bir aldehit sinyali gözlemlendiği belirlendi. Bu şaşırtıcı sonuç karşısında yaptığımız literatür taramaları (Yakubov *et al.* 1993) ve  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR sonuçları incelendiğinde beklenen dialdehit ürününün oluştuğu ancak sonrasında  $\text{TiCl}_4$  varlığında haloketal yapılarına dönüştüğü anlaşılmıştır (Şekil 3.6).  $^1\text{H}$  NMR spektrumundan, **92** numaralı molekül 9.77 ppm'deki tek bir aldehit grubu ve 6.71 ppm'deki  $\text{CHCl}_2$  ye ait hidrojenin sinyallerinden belirlendi. **93** numaralı molekül ise 6.63 ppm'deki  $\text{CHCl}_2$ 'ye ait hidrojenin sinyallerinden belirlendi.



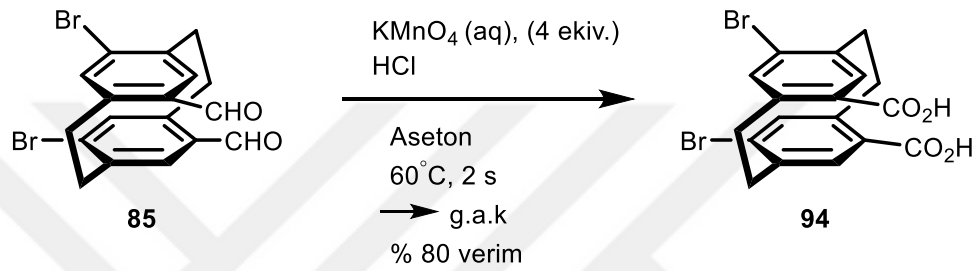
Şekil 3.6. Diklorometil aldehit grubu **92** ve **93**'ün sentezi

Haloketal ürünleri **92** ve **93** oluşumu bu aşamada bizim için pozitif bir sonuç olarak algılanmıştır. Çünkü ilgili bu haloketal yapılarının hidrolizi dialdehit türevinin sentezi mümkün olabilecektir. Haloketal ürünleri **92** ve **93** ayrı ayrı veya karışım olarak 2M HCl ile etanol içerisinde ısıtılarak dialdehit **85** elde edildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda gözlenen simetri yapıyı desteklemektedir (Şekil 3.7).



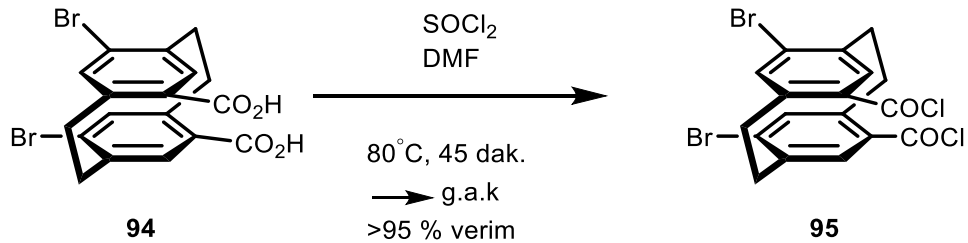
Şekil 3.7. Diklorometil aldehit grubu **92** ve **93**'ün hidrolizi ile **85**'in sentezi

Dialdehit **85**'in sentezi başarıyla tamamlandıktan sonra sentez stratejisi aldehit gruplarını karboksilik asitlerine dönüştürmek ve daha sonra Curtius düzenlenmesi üzerinden diamin ürününü elde etmek üzerine kurulmuştur. Dialdehit **85**'in yükseltgenmesi için farklı yöntemler uygulandı. Bu yöntemlerden en uygun olanın asidik ortamda  $\text{KMnO}_4$  ile gerçekleştirilen yükseltgenme olduğu tespit edildi. Bu tepkime sonucunda diasit ürünü **94** %80 verimle elde edildi (**Şekil 3.8**).



**Şekil 3.8.** 4,12-Dibrom-7-15- dikarboksilik asit[2.2]parasiklofan**94**'ün sentezi

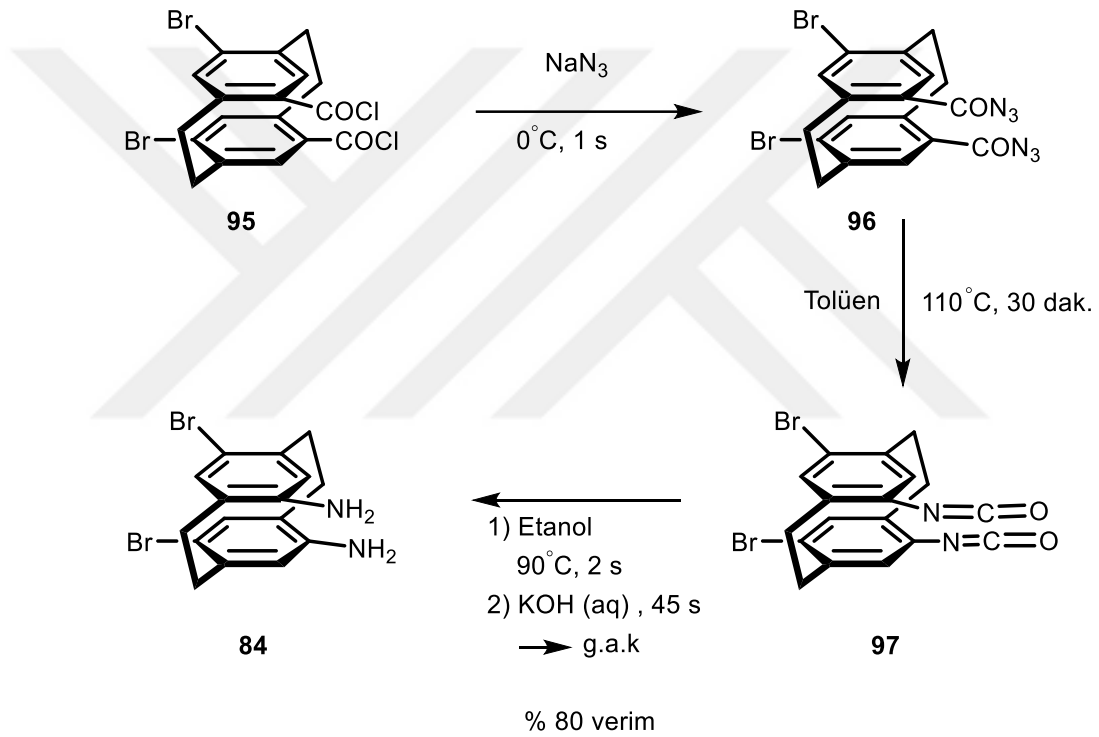
Başarıyla elde edilen diasit **94** daha sonra ardı ardına aynı kap içerisinde yapılan reaksiyonlarla izosiyanat türevine çevrildi. Bunun için öncelikle DMF katalizörlüğünde tiyonil klorür ile muamele edilerek ilgili açıl klorürüne (**95**) dönüştürüldü. Tiyonil klorürün fazlası uzaklaştırıldıktan sonra yeteri kadar saf olarak elde edilen ham ürün herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan bir sonraki basamakta kullanıldı (**Şekil 3.9**).



**Şekil 3.9.** 4,12-Dibrom-7-15-dikarbonil diklorür[2.2]parasiklofan**95**'in reaksiyonu

Bir önceki basamakta elde edilen açıl klorür (**95**) daha sonra sulu sodyum azid ile muamelesi sonucu açıl azid türevine (**96**) dönüştürüldü. Ekstraksiyon sonrasında kantitatif

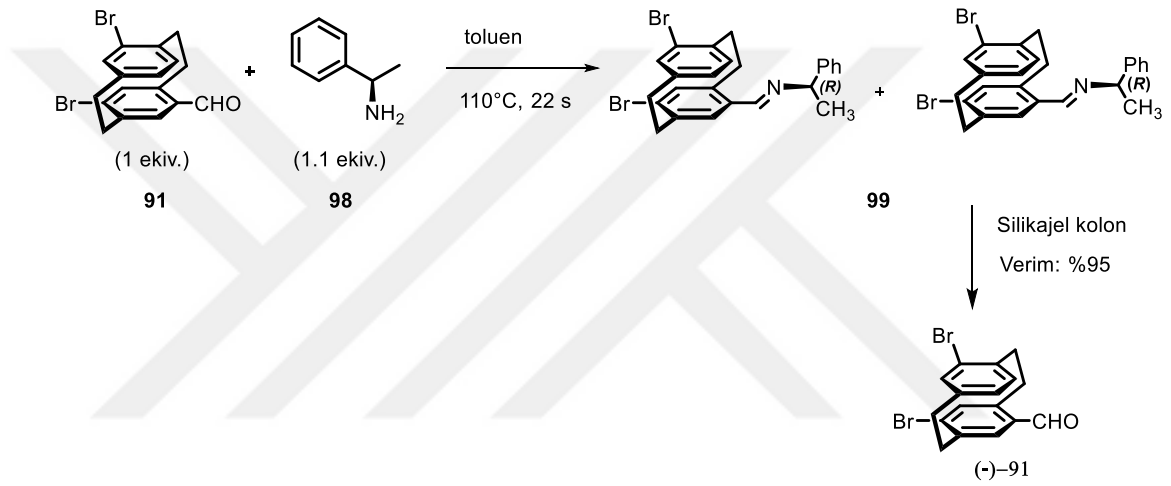
olarak elde edilen ürün yine herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kuru toluen içerisinde alındı ve 110°C sıcaklıkta yarım saat kaynatılarak Curtius düzenlenmesi üzerinden ilgili izosiyanatına (**97**) dönüştürüldü. Elde edilen diizosiyanat önce etanol içerisinde kaynatılarak ara ürün olarak karbamat ve daha sonra KOH ilavesi ile 45 saat süreyle geri akışlı kaynatılarak diamin türevine (**86**) %80 verim ile dönüştürüldü. Diasit basamağından sonra herhangi bir kromatografik saflaştırma işlemi yapılmadan reaksiyonlar art arda birçoğu aynı kap içerisinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.10).



**Şekil 3.10.** Curtius düzenlenmesi ve 4,12-Dibrom-7-15-diamin[2.2]parasiklofan **84**'ün sentezi

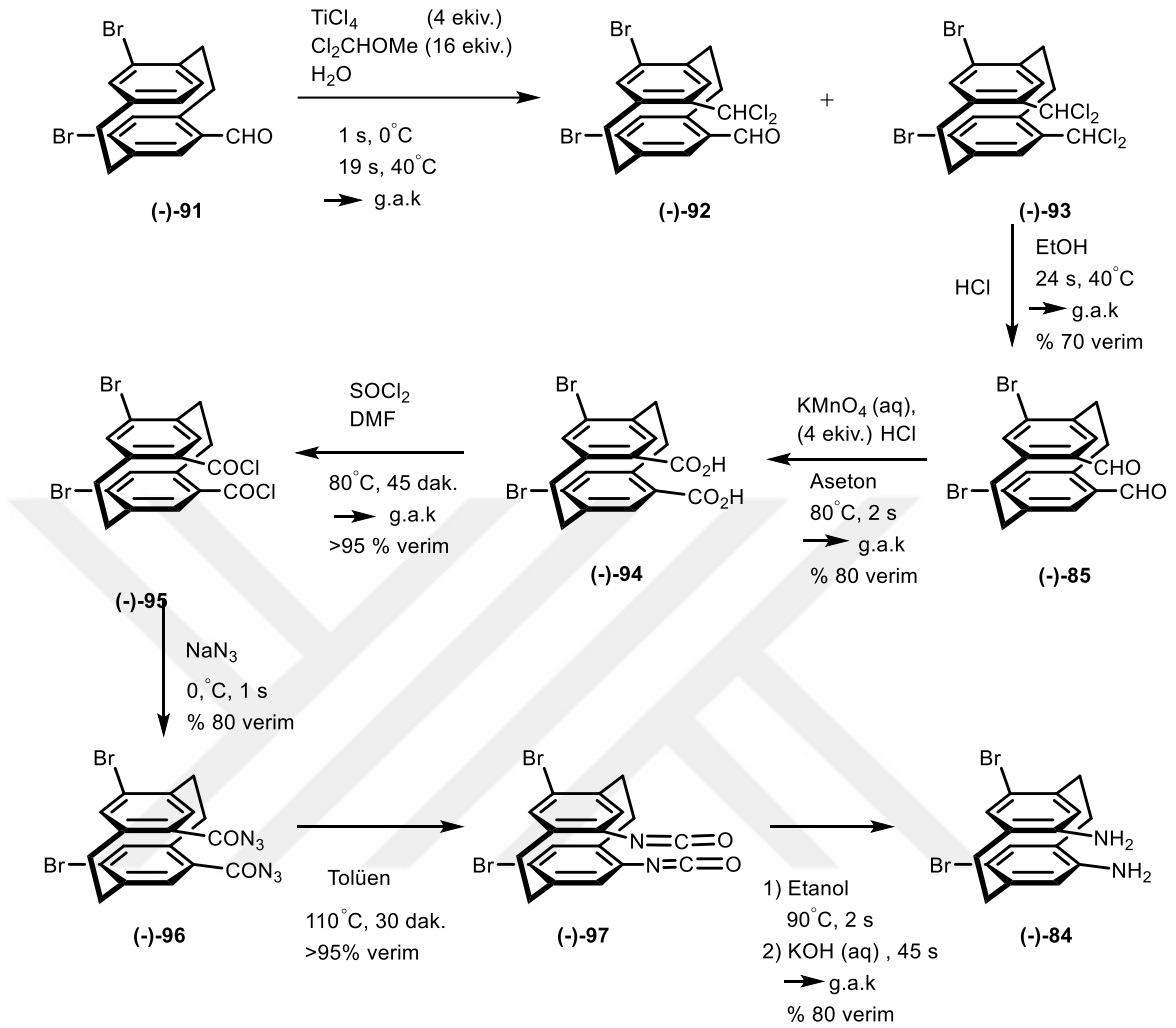
Rasemik olarak sentezler gerçekleştirilerek reaksiyon şartları belirlendikten sonra düzlemsel kiral diamin türevlerinin optikçe saf eldesi için enantiyomerik olarak saf çıkış maddeleri üzerinden ilgili [2.2]parasiklofan ihtiva eden kiral ligandların sentezine geçildi. Bir parasiklofan türevini enantiyomerik olarak saf elde etmek için en uygun yöntem rasemik karışımdan enantiyomerleri birbirinden ayırmaktır. Bunun için de kullanılan etkili yöntem enantiyomerlerin diastereoizomerlerine çevrilerek ayrılmasıdır. Bu sentez planında bu işlem için en uygun bileşik 4,12-Dibrom-7-formil[2.2]parasiklofan (**91**)

olarak düşünölmüştür. Çünkü literatürdealdehit yapısı izomerlerine ayırmada sıklıkla kullanılan etkili bir yöntemdir. Bu amaçla öncelikle 4,12-Dibrom-7-formil [2.2]parasiklofan (**91**) ve (*R*)-1-feniletülin (**98**) tolen içerisinde 22 saat geri akışlı kaynatılarak ilgili imin bileşiğı (**99**) elde edildi. Bu diastereomerik izomer karışımı diastereomerlerin farklı fiziksel ve kimyasal özelliklerinden faydalanılarak hekzan içerisinde kristallendirilmesi sonucunda diastereomerik saf 4,12-Dibrom-7-formil [2.2]parasiklofan ( $\pm$ )**91** türevinin sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. Optikçe aktif 4,12-Dibrom-7-formil [2.2]parasiklofan türevi (-)-**91**'in sentezi

Asidik ortamda oldukça kararsız olan bu imin bileşiğinin hidrolizi küçük bir kolondan diklorometan ile süzölmesi ile gerçekleştirildi. Optikçe saf olarak (**99**) ürünü diklorometan ile hazırlanan silika jel kolonuna yüklenmesi ile kolaylıkla hidroliz olmakta ve yine diklorometan ile yürütölmesi sonucunda meydana gelen amin kolona tutunarak ilgili enantiyomerik olarak saf aldehit ürünü (**99**) ilk fraksiyonlarda saf olarak elde edilmektedir. Daha önce rasemik olarak belirlenen reaksiyon şartları aynı şekilde kullanılarak sentez çalışmaları sonucunda optikçe aktif kiral diaminin sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.12).

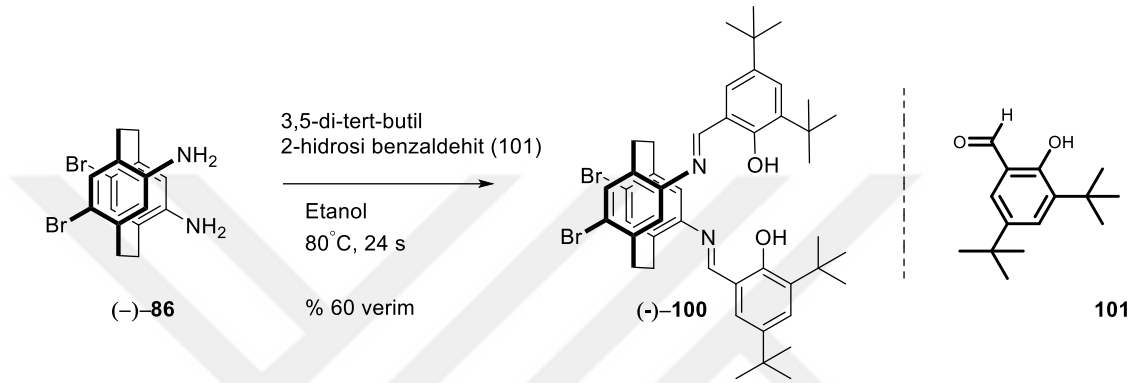


**Şekil 3.12.** Optikçe aktif 4,12-Dibrom-7-15-diamin[2.2]parasiklofan (-)-84'ün sentezi

### 3.2. Optikçe Aktif Salen Ligandının Sentezi ve Asimetrik Sentez Uygulamaları

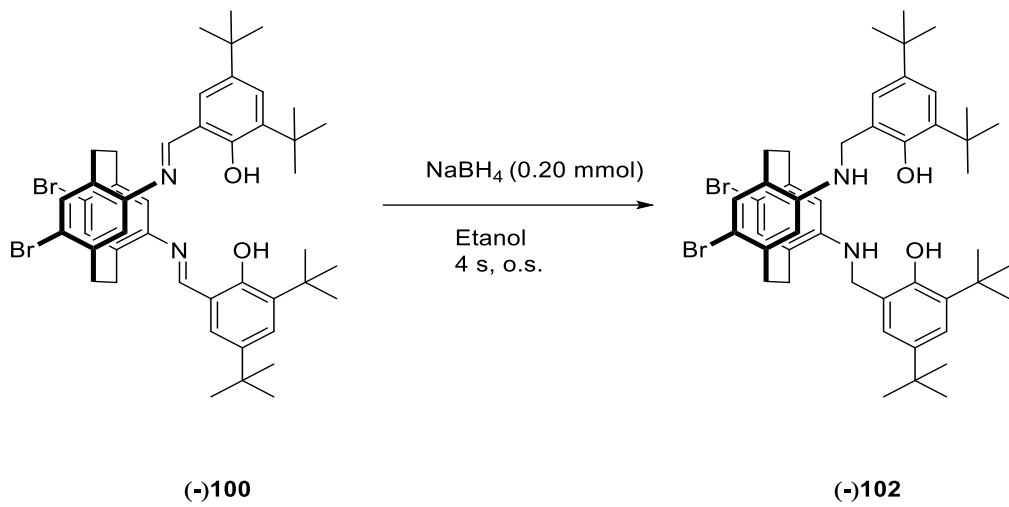
Enantiyomerik olarak saf düzlemsel kiral diamin (-)-84'ün sentezi tamamlandıktan sonra literatürde sıklıkla kiral ligand olarak kullanılan salen tipi ligandın sentezi hedeflendi. Salen ligandları organometalik kimyada ve koordinasyon kimyasında da sıklıkla kullanılan bir bileşiktir ve ismi salisilik aldehit ve etilen diamin kelimelerinin birleşmesinden meydana gelen bir kısaltmadır. Salen Schiff bazlarının en bilindik örneklerinin başında gelir. Bu tip ligandlar bakır, nikel gibi geçiş metalleri ile farklı moleküler geometride kompleksler oluşturabilmektedir. Oluşan komplekslerin

geometrisi metaldeki d orbitallerinde bulunan elektron sayısı ile ilgilidir. Salisil aldehitve diaminden çok sayıda Salen ligandları türetilir. Optikçe aktif olarak elde edilen kiral diamin bileşimini etanol içerisinde çözdükten sonra reaksiyon ortamına 3,5-di-*tert*-butil 2-hidroksi benzaldehit ilave ederek 80°C’de 15 saatlik kaynatma sonunda optikçe aktif salen ligandının sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.13).



Şekil 3.13. Optikçe aktif salen ligandı(-)-100’ün sentezi

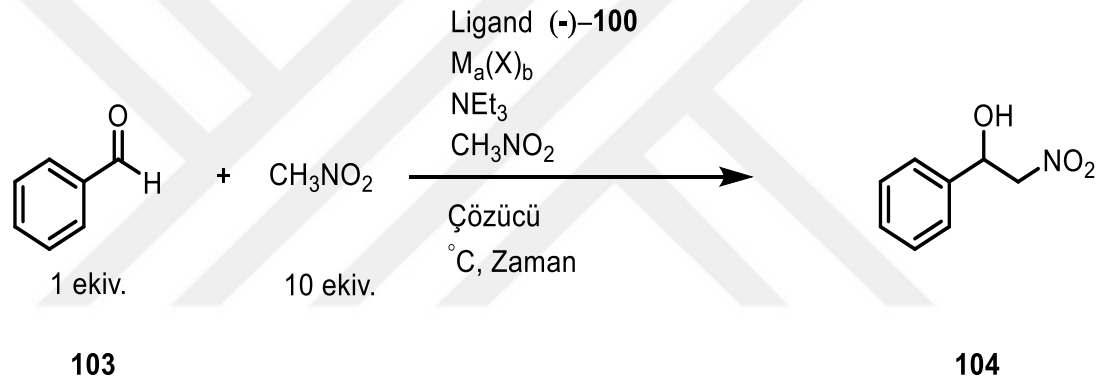
Salen ligandları indirgenmiş hali ile de birçok sentezde kullanılan ligandlardan biridir. Bu amaçla elde etmiş olduğumuz salen ligandı etanol içerisinde çözdükten sonra NaBH<sub>4</sub> (Sodyum bor hidrür) ile muamelesi sonucu indirgenmesi gerçekleştirildi (Şekil 3.14).



Şekil 3.14. Salen lidandı (-)-100’ün indirgenmesi ve (-)-102’nin sentezi

Sentezi gerçekleştirilen kiral salen ligandı (-)-**100** aldehitlere asimetrik nitrometan katılmasında katalizör olarak kullanıldı ve katalitik aktiviteleri ile enantiyoseçicilikleri incelendi. Yapılan asimetrik sentezlerde; reaksiyon sıcaklığı, çözücüsü, ligandın yapısı ve miktarı gibi parametreler enantiyoseçiciliği etkileyen faktörlerdendir. Dolayısıyla nitrometanın benzaldehite asimetrik katılması model reaksiyon olarak seçilerek uygun reaksiyon koşulları belirlenmek istendi. Yapılan ilk denemelerde umut verici sonuçlar elde edilemedi.

**Çizelge 3.1.** 2-nitro-1-feniletan-1-ol sentezi ile farklı çözücü ve farklı Lewis asiti ile yapılan denemeler

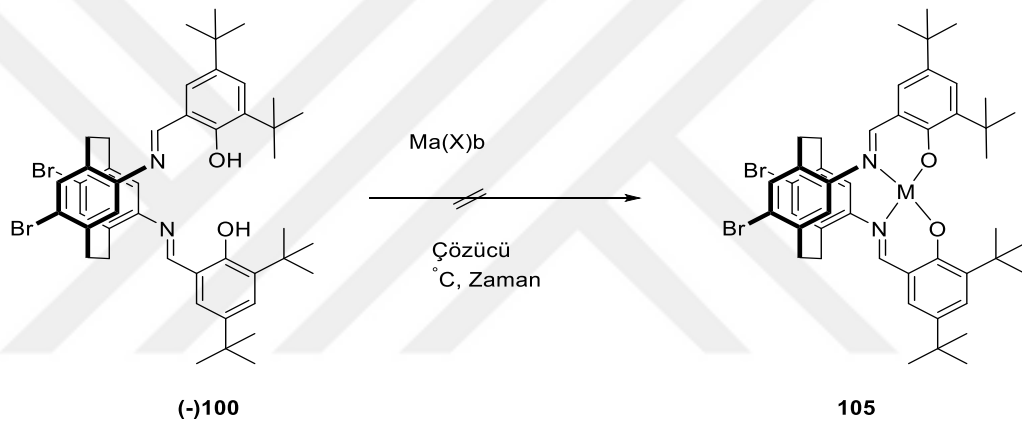


Deney	Ligand	$M_a(X)_b$	Çözücü	Sıcaklık $^{\circ}C$	Zaman (s)	Dönüşüm	Verim	ee %
1	(-)-100	$CuBr_2$	THF	-25	36	kantitatif	5	5
2	(-)-100	$Co(OAc)_2$	THF/MeOH	0	36	kantitatif	5	5
3	(-)-100	$Cu(OAc)_2$	Etanol	0	36	kantitatif	5	10
4	(-)-100	$Cu(OTf)_2$	Etanol	-20	1	kantitatif	5	5

Salen metal kompleksleri tarafından katalize edilen asimetrik reaksiyonlar son on yılda gelişme göstermektedir. İlk salen ligandı ve Cu kompleksi 1889'da keşfedilmesinin

ardından oksidasyon reaksiyonlarındaki akiral salen komplekslerinde salen türlerinin potansiyelkatalitik aktivitesi tespit edildi. Kiral salen metal kompleksleri ve katalizörlerin farklı metallere çeşitli asimetrik sentezlerin uygulanmasında çok hızlı bir büyüme göstermekte ve çeşitliliği sürekli olarak değişmektedir. Bizde bu bakımdan farklı çözücüler ve farklı metaller kullanarak düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden metal kompleksli salen ligandının sentezini gerçekleştirmek istedik. Fakat yapılan çalışmalar sonucu istenen ürünün oluşmadığını gözlemledik.

**Çizelge 3.2.** Metal kompleksli Salen ligandının sentezi



Deney	Kiral ligant	Ma(X) <sub>b</sub>	çözücü	t °C / zaman(s)
1	(-)-100	Cu(OAc) <sub>2</sub>	EtOH	rt / 12
2	(-)-100	Cu(OAc) <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O	MeOH	rt / 12
3	(-)-100	CuBr <sub>2</sub> /Pirolidin	Eter	rt / 3
4	(-)-100	Cu(OAc) <sub>2</sub>	MeOH	rt / 12
5	(-)-100	Mn(II)asetat	EtOH	rt/1.5

4. deneme de Ph 7-8 olarak ayarlamak için ortama NaOH ilave edildi.



## **4. ARAŞTIRMA BULGULARI**

### **4.1. Kromatografik Ayırmalar**

#### **4.1.1. Kolon kromatografisi**

Silikajel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

#### **4.1.2. İnce tabaka kromatografisi**

Silikajel 60 HF<sub>254+366</sub> (preperatif) (Merck)

#### **4.1.3. Kromatatron**

Silikajel 60 PF<sub>254</sub>

### **4.2. Spektrumlar**

#### **<sup>1</sup>H-NMR Spektrumları**

<sup>1</sup>H-NMR Varian 400 MHz Spektrometre

<sup>1</sup>H-NMR Bruker 400 MHz Spektrometre

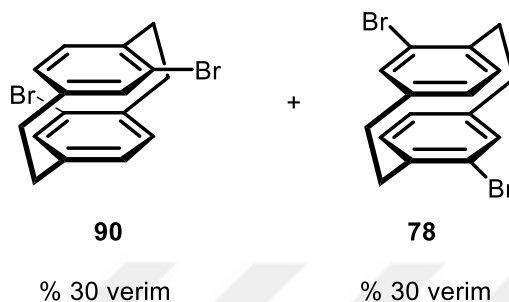
#### **<sup>13</sup>C-NMR Spektrumları**

<sup>13</sup>C-NMR Bruker 100 MHz spektrometre

<sup>13</sup>C-NMR Varian 100 MHz spektrometre

### 4.3. Deneyler

#### 4.3.1. Dibrom-[2.2]parasiklofan'ın (90 ve 78) sentezi



[2.2]parasiklofan (**9**) (1.0 g, 4.80 mmol)  $\text{CCl}_4$  (17 mL) içerisinde çözüldü ve çeker ocak içerisinde 10 dakika içerisinde  $\text{Br}_2$  (31.68 mmol 1.63 mL) eklendi. Reaksiyon karışımı  $60^\circ\text{C}$ 'de 3 saat karıştırıldı. Dönüşüm tamamlandıktan sonra oda sıcaklığında soğutuldu, bromun fazlası hava pompası ile uzaklaştırıldı. Düşük basınç altında çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra karışım önce 5 mL hekzan daha sonra 5 mL eter ile yıkandı, en son 10 mL metilen klorür ile yıkandıktan sonra süzgeç kâğıdı yardımı ile süzüldü. *pseudo*-meta dibrom (**90**) çözünürlüğü iyi olduğu için diğer safsızlıklarla beraber çözücü içerisinde kalırken çözünürlüğü düşük olan *pseudo*-para dibrom (**78**) katı olarak süzgeç kağıdında kaldı. Ürün (0.530 g, 1.44 mmol) % 30 verim ile beyaz katı olarak elde edildi.

#### Dibrom-[2.2]parasiklofan (**78**):

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, ppm,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.14 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  2H), 6.51 (d,  $J = 1.6$  2H), 6.44 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.98-2.81 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, ppm,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.1, 137.3, 134.1, 130.2, 128.2, 126.7, 35.35, 33.81.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2954, 2920, 2850, 2079, 1645, 1532, 1452, 1376, 1264, 1177, 1088, 1032.

**En:** 158-160°C

**Dibrom-[2.2]parasiklofan (90):**

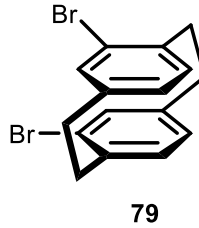
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.33 (s, 2H), 6.62-6.57 (m, 4H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 4H), 2.91-2.83 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>)**δ 140.5, 138.4, 136.2, 130.2, 129.6, 127.0, 34.83, 33.78.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)** 3434, 2089, 1638, 1538, 1434, 1390, 1275, 1031.

**En:** 251-253°C

**4.3.2. 4,12-Dibrom[2.2]parasiklofan'ın (79) sentezi**



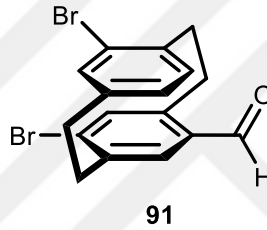
Elde edilen 4,16-Dibrom[2.2]parasiklofan (**78**) (2.47 gr, 6.74 mmol) triglim (8 mL) içerisinde çözüldü ve yüksek sıcaklıkta 3 saat karıştırıldı. Üç saat sonunda oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı ve karışım süzüldü. Katı kısmı alıp tekrar triglim (5 mL) içerisinde çözülerek 3 saat daha karıştırıldı. Aynı işlemler üç kez tekrarlandı, bu işleme katı tamamen bitene kadar devam edildi. Birleştirilen organik fazlar 30 mL dietiler ve 30 mL su ile hızlıca ekstrakte edildi, böylece triglimin fazlası suda kaldı. Organik faz ekstrakte edildikten sonra çözücüsü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Triglim (14 mbar, 50°C) vakumlu destilasyon ile ortamdan tamamen uzaklaştırıldı. Ürün **79** (1.98 gr, 5.40 mmol) %80 verim ile beyaz katı olarak elde edildi.

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, ppm,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7.18 (s, 2H), 6.65-6.50 (m, 4H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.14-2.98 (m, 4H), 2.84-2.76 (m, 2H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, ppm,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  141.2, 138.6, 137.4, 134.2, 128.3, 126.6, 35.4, 32.9.

**En:** 108-110°C

#### 4.3.3. 4,12-Dibrom-7-karboksaldehit[2.2]parasiklofan'ın (91) sentezi



4,12-Dibrom[2.2]parasiklofan (**79**) (0.100 g, 0.273 mmol) metilen klorür (2 mL) içerisinde çözüldükten sonra öncelikle  $\text{TiCl}_4$  (4 ekiv., 0.116 mL, 1.092 mmol) ilave edildi ve son olarak  $\text{Cl}_2\text{CHOMe}$  (2.1 ekiv., 0.052 mL, 0.573 mmol) ilave edildi. 1 saat 0°C'de karıştırıldıktan sonra 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Süre sonunda karışıma gaz çıkışı bitene kadar yavaş yavaş buz ilave edilerek bir saat daha karıştırıldı. Dönüşüm tamamlandıktan sonra metilen klorür ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı ve başka saflaştırılma yapılmadan bir sonraki basamakta kullanıldı. Ürün (0.108 mg, 0.274 mmol) %99 verim ile beyaz katı olarak elde edildi.

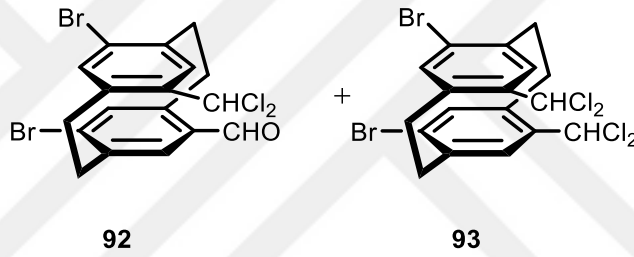
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, ppm,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  9.91 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.45 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 3H), 2.93-2.85 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, ppm,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190.9, 144.1, 141.1, 140.0, 138.7, 137.8, 136.1, 135.3, 133.9, 133.0, 132.8, 131.0, 126.8, 35.7, 35.3, 32.2, 30.4.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3449, 2935, 2855, 2078, 1634, 1576, 1535, 1477, 1450, 1390, 1284, 1222, 1034.

**En:** 78-80°C

#### 4.3.4. 4,12-Dibrom-7-karboksaldehit[2.2]parasiklofanın (91) formilasyonu



4,12-Dibrom-7-karboksaldehit[2.2]parasiklofan (**91**) (0.350 g, 0.888 mmol) diklormetan (6 mL) içerisinde çözüldükten sonra öncelikle reaksiyon karışımına  $\text{TiCl}_4$  (4 ekiv., 0.426 mL, 4 mmol) ve  $\text{Cl}_2\text{CHOMe}$  (16 ekiv., 1.35 mL, 15 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 1 saat  $0^\circ\text{C}$  de, daha sonra 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon tamamlandığında karışıma gaz çıkışı bitene kadar yavaş yavaş buz ilave edildi ve bir saat daha karıştırıldı. Dönüşüm tamamlandıktan sonra metilen klorür ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve kromatotron (%5 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırıldı. Ürün karışım olarak toplamda %70 verim ile 0.491 mg sarı katı olarak elde edildi.

**92 nolu bileşik:**

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9.77 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.12-2.91 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>)** δ 192.2, 144.2, 141.3, 139.5, 138.5, 137.5, 136.3, 136.1, 135.1, 133.2, 132.0, 129.5, 69.0, 35.6, 35.5, 31.3, 30.6.

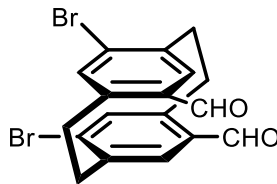
**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)** 3476, 2922, 2954, 2851, 2845, 2868, 2078, 1634, 1538, 1461, 1377, 1261, 1186, 1090.

**93 nolu bileşik:**

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.35 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 3.50-3.43 (m, 4H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>)** δ 141.6, 139.4, 137.2, 131.3, 130.7, 128.0, 77.2, 35.0, 34.0.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)** 3436, 3047, 2926, 2852, 2095, 1645, 1583, 1536, 1457, 1378, 1263, 1205.

**4.3.5. 4,12-Dibrom-7-15-karboksaldehit[2.2]parasiklofan'ın (85) sentezi**

85

(92) ve (93) ürünü (0.491 g) etanol (12 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine derişik HCl ilave edilerek oluşturulan karışım yavaş yavaş ilave edilerek 22 saat 80°C’de karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımına gaz çıkışı bitene kadar NaHCO<sub>3</sub> ilave edildi. Karışım metilen klorür ile ekstrakte edilerek birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kromatotron (%10 EtOAc/Hek) ile saflaştırıldı. Ürün (0.296 g, 0.65 mmol) %74 verim ile sarı katı olarak elde edildi.

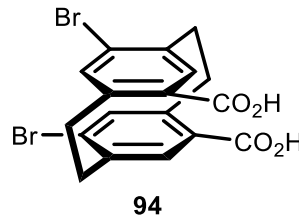
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9.79 (s, 2H), 7.28 (s, 2H), 6.88 (s, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.11-2.96 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>)** δ 191.1, 143.4, 140.0, 137.3, 135.8, 135.4, 132.9, 34.99, 30.44.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)** 3436, 3036, 2930, 2851, 2744, 2087, 1784, 1680, 1576, 1535, 1448, 1377, 1361, 1289, 1244, 1219, 1187, 1000.

**En:** 152-154°C

#### 4.3.6. 4,12-Dibrom-7-15- dikarboksilik asit-[2.2]parasiklofan’ın (94) sentezi



4,12-Dibrom-7-15-karboksaldehit[2.2]parasiklofan (**85**) (0.269 g 0.655 mmol) aseton (3 mL) içerisinde çözüldü karışım ısıtılırken 3 mL su içerisinde çözülmüş KMnO<sub>4</sub> (0.518 g, 3.275 mmol) damla damla ilave edildi ve 2 saat 60°C’de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında soğutuldu ve süzgeç kâğıdı yardımı ile süzöldü. Sıvı faz derişik

HCl ile (pH=1) asitlendirildi, balonun dibine çöken beyaz katı yüksek basınç altında süzüldü. Ürün (0.275 g, 0.130 mmol) %89 verim ile beyaz katı olarak elde edildi.

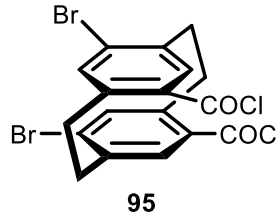
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, ppm, DMSO)**  $\delta$  12.88 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 2H), 3.01-2.89 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, ppm, DMSO)**  $\delta$  164.0, 140.4, 136.0, 132.1, 131.5, 128.0, 126.9, 31.3, 29.0.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)** 3428, 2929, 2851, 2515, 2078, 1676, 1644, 1633, 1535, 1448, 1410, 1297, 1273, 1183, 1088.

**En:** 186-187°C

#### 4.3.7. 4,12-Dibrom-7-15-dikarbonil diklorür-[2.2]parasiklofan'ın (95) sentezi

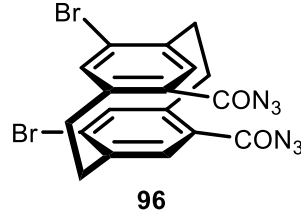


4,12-Dibrom-7-15-dikarboksilikasit-[2.2]parasiklofan (**94**) (0.275 g, 0.585 mmol) SOCl<sub>2</sub> (7 mL) içerisinde çözüldü karışıma 2 damla DMF ilave edildi, 45 dakika 80°C'de argon gazı eşliğinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında soğutuldu ve çözücüsü yüksek basınç altında uzaklaştırıldı. Saflaştırma yapmadan bir sonraki reaksiyonda kullanıldı. Ürün (0.285 g, 0.580 mmol) %99 verim ile beyaz katı olarak elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, ppm, DMSO)**  $\delta$  7.24 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.10-2.94 (m, 4H).



#### 4.3.8. 4,12-Dibrom-7-15-dikarbonil diazid[2.2]parasiklofan'ın (96) sentezi

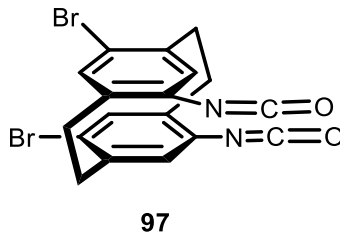


4,12-Dibrom-7-15-dikarbonil diklorür[2.2]parasiklofan (**95**) (0.198 g, 0.403 mmol) aseton (20 mL) içerisinde çözüldü 5 dakika 0°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımına su içerisinde çözdüğümüz NaN<sub>3</sub> ilave edildi (beyaz olan karışımda renk turuncu oldu). Daha sonra birmiktar su eklendi ve eter (3×20 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kurutuldu ve çözücüsü yüksek basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün (0.193 g, 0.382 mmol) %95 verim ile beyaz katı olarak elde edildi.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.11-2.97 (m, 4H) .

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.1, 145.8, 141.2, 136.9, 136.2, 134.1, 131.5, 35.9, 33.6.

#### 4.3.9. 4,12-Dibrom-7-15-diizosiyanat-[2.2]parasiklofan'ın (97) sentezi



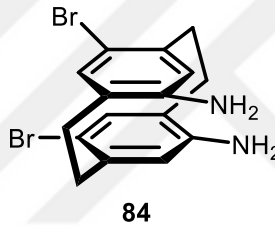
4,12-Dibrom-7-15-dikarbonil diazid[2.2]parasiklofan (**96**) (0.193 g, 0.383 mmol) toluen (8 mL) içerisinde çözüldü 30 dakika 110°C'de argon gazı eşliğinde karıştırıldı. Çözücü

yüksek basınç altında uzaklaştırıldı ve daha fazla saflaştırılmadan bir sonraki reaksiyonda kullanıldı. Ürün (0.167 g, 0.372 mmol) %97 verim ile elde edildi

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.17 (s, 2H), 6.54 (s, 2H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>)** δ 141.4, 136.2, 135.7, 134.0, 129.3, 129.3, 124.4, 34.5, 30.3.

#### 4.3.10. 4,12-Dibrom-7-15-diamin[2.2]parasiklofan'ın (84) sentezi

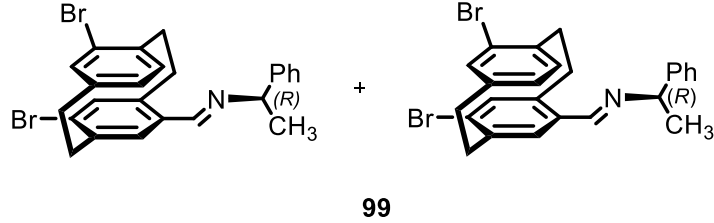


4,12-Dibrom-7-15-diizosiyanat[2.2]parasiklofan (**97**) (0.167 g, 0.373 mmol) etanol (15 mL) içerisinde çözüldü 2 saat 90°C'de karıştırıldıktan sonra (35 mL su + 7 gr KOH) çözeltisinden 5 mL ilave edildi 45 saat reflüks yapıldı. Daha sonra (35 mL su +7 gr KOH) çözeltisinden 30 mL ilave edilerek 5 dakika daha karıştırıldı ve oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Süzgeç kâğıdı yardımıyla organik faz süzüldü, süzüntü birkaç kez su ile yıkandı. Elde edilen katı kurutuldu ve ürün (0.117 g, 0.297 mmol) %80 verim ile elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6.97 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 3.44 (bs, 4H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.88-2.76 (m, 6H).

**En:** 151-153°C

**4.3.11. 4,12-Dibrom-[N-1-(feniletıl)]-15-[2.2]parasıklofanmetanim'in (99) sentezi**



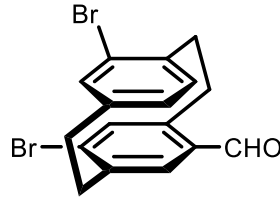
4,12-Dibrom-7-formıl[2.2]parasıklofan (**91**) (1 ekıv., 1.0 g, 2.212 mmol) tolúen (35 mL) içerisinde çözüldü ve zerine (*R*)-1-feniletılamin (**98**) (1,1 ekıv., 0.426 mL, 2.243 mmol) ilave edilerek 6 saat 110°C de karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücüsü yüksek basınç altında uzaklaştırıldı.

**Kristal izomer bileşiği:**

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.29 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.45-6.38 (m, 2H), 4.55 (q, *J* = 6.6 Hz 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.44-3.31 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 3H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 1.65 (d, *J* = 6.6 Hz 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  157.5, 144.9, 141.6, 141.0, 139.0, 138.5, 135.8, 135.2, 134.4, 132.8, 131.0, 128.4, 128.3, 126.9, 126.6, 126.5, 70.6, 35.4, 35.1, 32.2, 30.5, 24.9,

#### 4.3.12. Optikçe aktif 4,12-Dibrom-7-karboksaldehit[2.2]parasiklofan'ın (-)-**91** sentezi

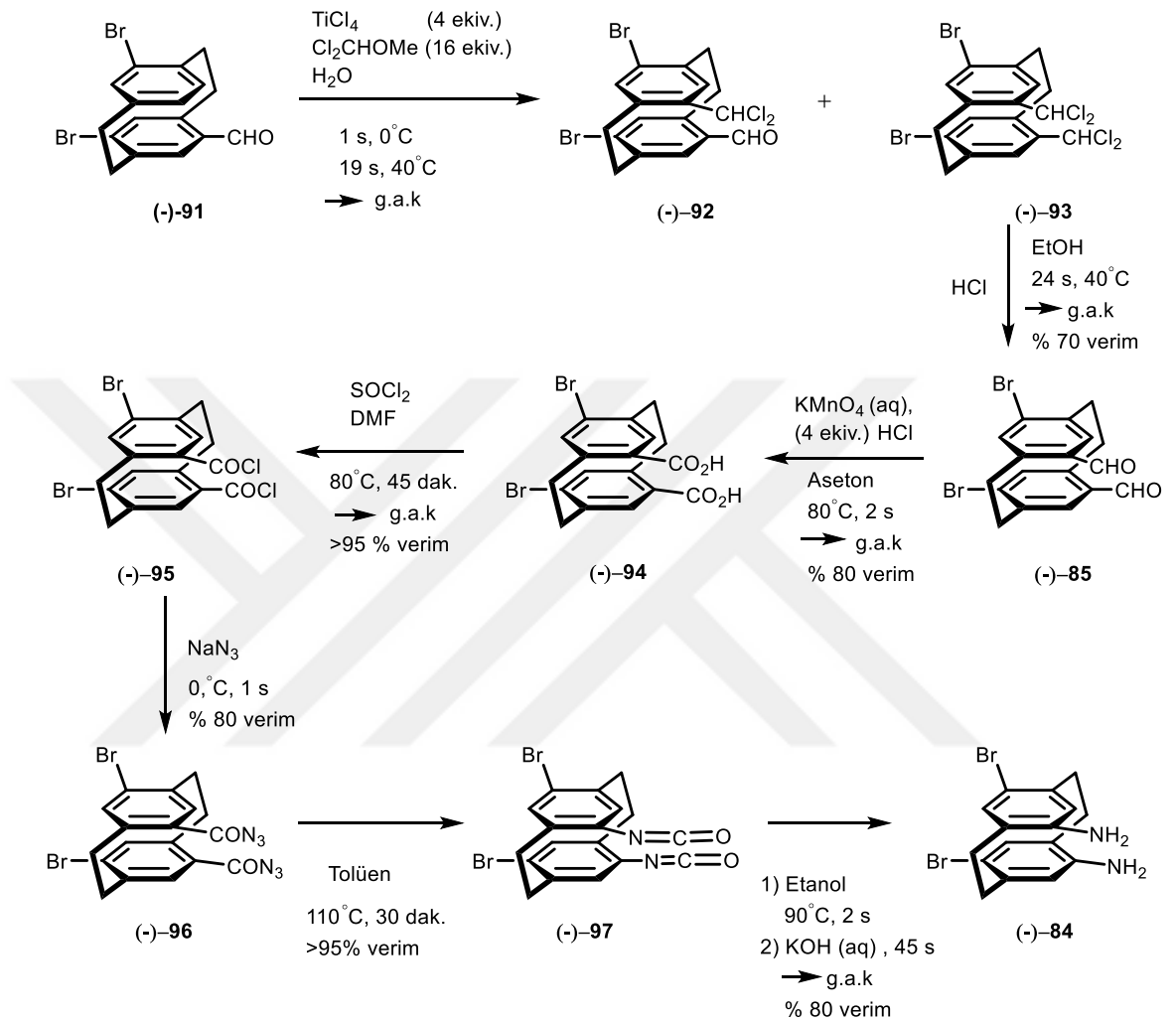


(-)-**91**

4,12-Dibrom-[*N*-1-(Feniletıl)]-15-[2.2]parasiklofanmetanimin (**99**) (1.0 g, 2.212 mmol) diklorometan ile hazırlamış olduğumuz silika jel kolonuna yüklenerek diklorometan ile yürütüldü. Bu esnada iminin hidroliz olması sonucunda 4,12-Dibrom-7-formil[2.2]parasiklofan (-)-**91** ilk fraksiyonlarda beyaz katı olarak (0.900 g, 1.990 mmol, %98) elde edildi (ee: >%99). Tüm analitik sonuçlar *rac*-4,12-dibrom-7-formil[2.2]parasiklofan ile uyum göstermektedir.

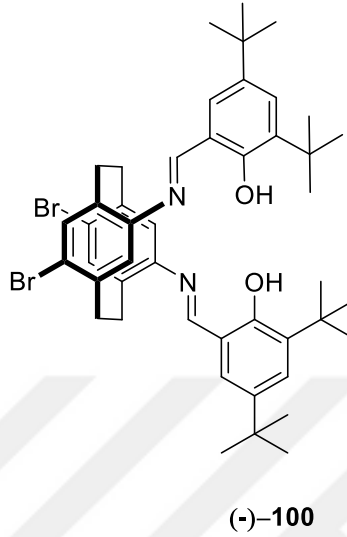
$$[\alpha]_D^{20} = -126.7 \text{ (c=5.67 mg/mL, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

### 4.3.13. Optikçe aktif kiral diamin'ın (-)-84 sentezi



Rasemik olarak yöntem belirlendikten sonra aynı şartlar altında optikçe aktif kiral diamin sentezi başarıyla gerçekleştirildi.

#### 4.3.14. Optikçe saf salen lidandının (-)-100 sentezi



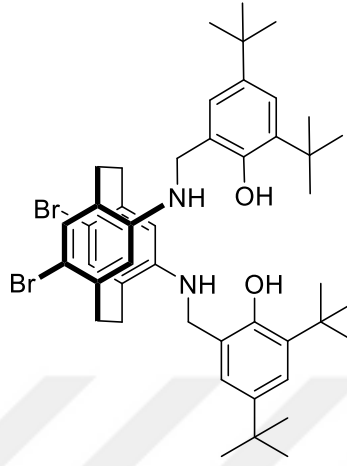
4,12-Dibrom-7-15-diamin[2.2]parasiklofan (-)-**84** (0.107 g, 0.272 mmol) etanol (10 mL) içerisinde çözüldü, karışıma 3,5-di-*tert*-butil-2-hidroksi-benzaldehit (**101**) ilave edildi. 80°C de 24 saat geri akışlı kaynatıldı. Süre sonunda oda sıcaklığında soğutuldu, çözücüsü uzaklaştırıldı. Kromatotron yapılarak (%5 EtOH/Hek) saflaştırıldı. Ürün (0.135 g, 0.161 mmol) %60 verim ile elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  13.75 (s, 2H), 8.24 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.28 (s, 2H), 6.91 (s, 2H), 6.50 (s, 2H), 3.43-3.37 (m, 4H), 3.03-2.95 (m, 4H), 1.50 (s, 18H), 1.19 (s, 18H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  163.4, 158.6, 147.5, 141.3, 141.0, 137.3, 135.5, 134.7, 128.7, 127.1, 125.1, 121.8, 118.6, 36.3, 34.5, 34.3, 31.7, 29.8, 29.7.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)** 3417, 2955, 2936, 2918, 2863, 2313, 1612, 1588, 1468, 1437, 1359, 1249, 1200, 1172, 1147, 1071, 1001.

#### 4.3.15. Salen lidandının (-)-100 indirgenmesi ile (-)-102'in sentezi



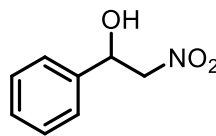
(-)-102

Elde edilen salenligandı (-)-100 (0.008 g 0.01 mmol) etanol (2 mL) içerisinde çözüldü, karışıma  $\text{NaBH}_4$  (0.05 mmol, 1.9 mg) yarım saat içerisinde oda sıcaklığında ilave edilerek 4 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Ürün (0.007 g, 0.008 mmol, %84 dönüşüm) %100 verim ile elde edildi.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, ppm,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.45 (s, 2H), 4.52 (d,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 3.95 (d,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.04-2.86 (m, 6H), 1.43 (s, 18H), 1.26 (s, 18H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, ppm,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.7, 146.9, 143.5, 141.5, 137.9, 136.2, 130.4, 125.4, 123.6, 119.6, 119.1, 50.6, 36.5, 35.1, 33.1, 31.2, 30.4.

#### 4.3.16. 2-Nitro-1-fenil-1-etanol (104) sentezi



104

Kapalı bir tüpe (12.6 mg, %5 mol) ligand (-)-**100** alındı, içerisine (%5 mol) Cu(OTf)<sub>2</sub> ilave edildi. 1 mL etanol içerisinde çözüldü ve tüpün ağzı kapatıldı. 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (3.0 µmol, 183 µL) ve NEt<sub>3</sub> ilave edildi.- 20°C’de 48 saat karıştırıldı. Çözücüsü düşük basınç altındauzaklaştırıldı.

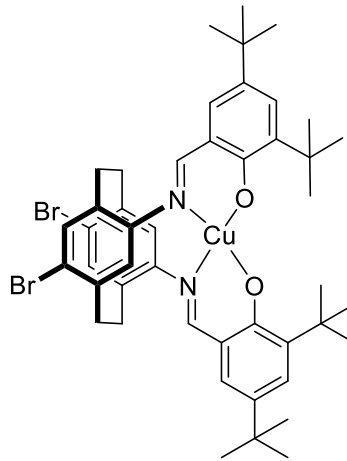
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.42-7.32 (m, 5H),5.39 (dt, *J* = 9.5, 3.2 Hz, 1H),4.56 (dd, *J* = 13.3, 9.5 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 13.3, 3.2, Hz, 1H),3.31 (dd, *J* = 4.1, 0.6 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>)** δ 138.4, 129.2, 129.1, 126.2, 81.4

ee: %5

**Kiral HPLC Analizi** HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon: iPrOH/Hekzan, (15 /85), akış hızı: 0.8 mL/dk, 254 nm,Alıkonma zamanları t<sub>1</sub>= 12.6 dk.(*R*), t<sub>2</sub>= 15.2 dk.(*S*)

#### 4.3.17. Salen Ligandı metal kompleksinin (105) sentezi



**105**

Salen ligandı (-)-**100** (0.008 g, 0.01 mmol) dietileter (0.5 mL)içerisinde çözüldü, oda sıcaklığında CuBr<sub>2</sub> (0.01 mmol 0.02 g) ilave edildi. Daha sonra karışıma pirolidin (0.025

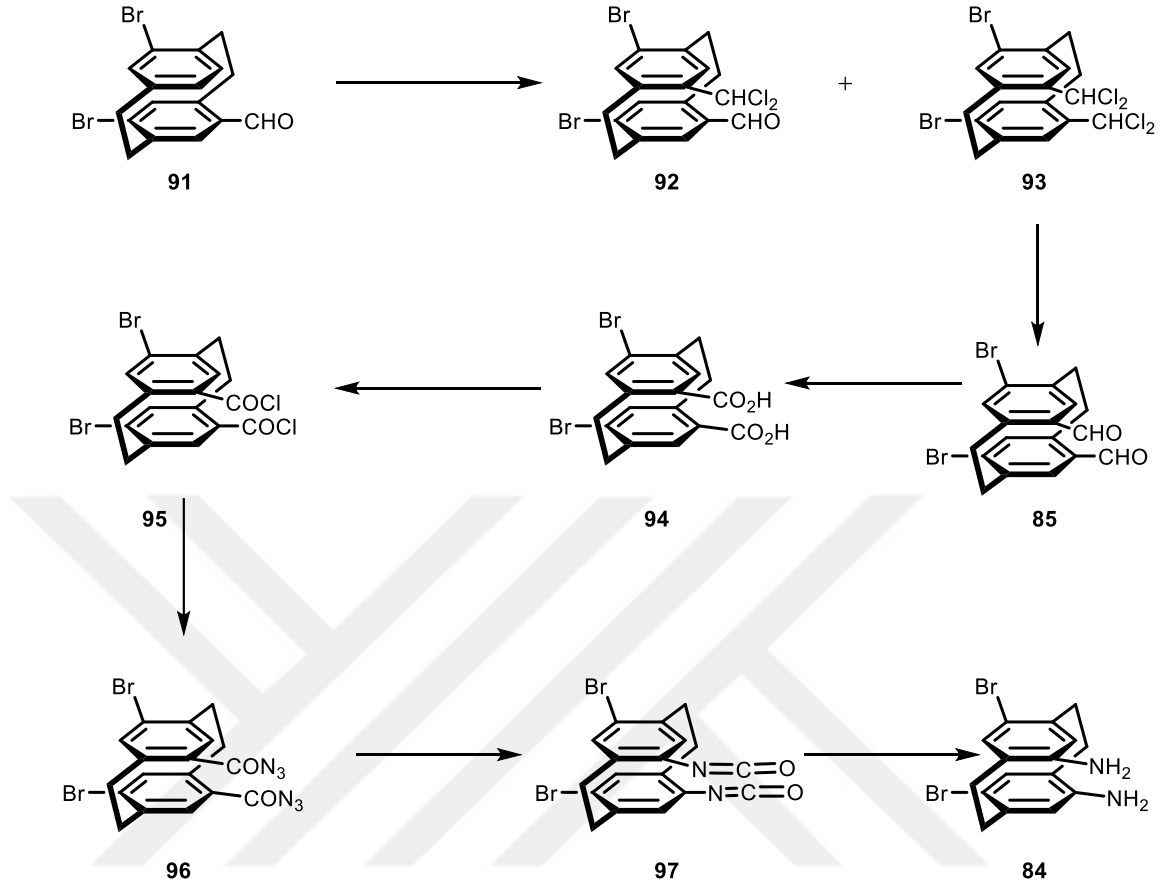


mmol, 2.5 ekiv.) ilave edildi. Oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı süre sonunda istenen ürün elde edilemedi ve kolon kromatografisi ile ligandımızı saf olarak tekrar geri alındı.



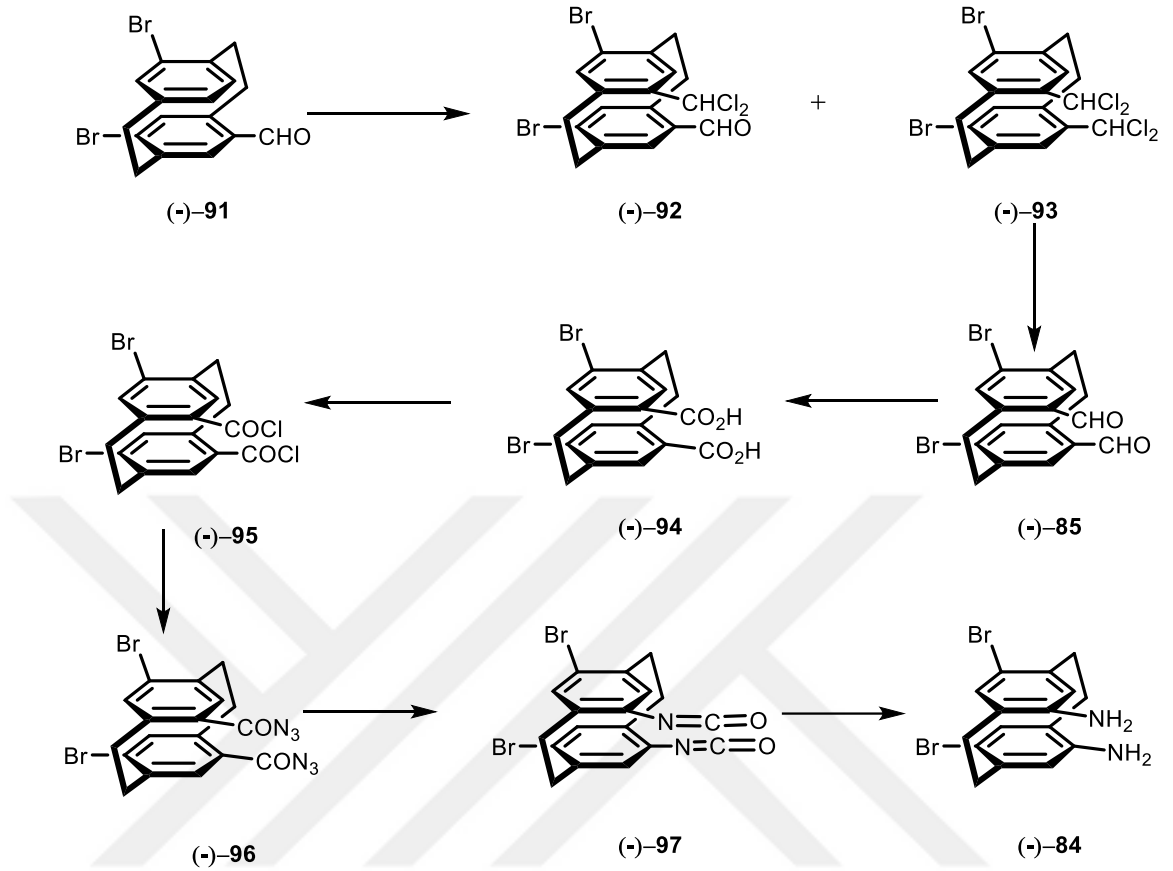
## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

[2.2]parasiklofandan çıkılarak bir seri reaksiyon sonucu birbirinin izomeri olan *pseudo-meta* dibrom ve *pseudo-para* dibrom türevleri sentezlendi. 200°C üzerinde izomerleşen parasiklofanların bu özelliğinde yararlanarak *pseudo-orto* dibrom türevi elde edildi. Deneysel çalışmalar sonucu düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan temelli kiral dimin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Sonrasında Salen tipi kiral bir ligandın sentezine geçilerek asimetrik Henry reaksiyonlarında katalitik etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu sentez çalışmaları için öncelik olarak şartların belirlenmesi amacıyla rasemik çıkış molekülleri üzerinden gerçekleştirilmesi tasarlanmıştır. Kiral diaminlerin sentezi için sıklıkla kullanılan aldehit türevlerinin sentezine geçildi. Bu amaçla 4,12-Dibrom-7-karboksaldehit[2.2]parasiklofan sentezi (**91**) gerçekleştirildi. Böylelikle hedef ürünümüz olarak belirlediğimiz kiral diamin sentezi için çıkış molekülüsentezlenmiş oldu. Sentezi gerçekleştirilen 4,12-Dibrom-7-karboksaldehit[2.2]parasiklofan (**91**) grubuna ikinci bir aldehit grubunun bağlanması hedeflendi. Belirlenen optimum şartlar altında gerçekleştirilen reaksiyon sonucu ikinci bir aldehit grubunun varlığına rastlanmadı ve farklı iki molekül (**92**) ve (**93**) gözlemlendi. Oluşan bu yapının haloketal yapısında farklı moleküllerin oluştuğunu literatür taramaları ve <sup>1</sup>H NMR analizi ile belirledikten sonra hidroliz edilerek hedeflemiş olduğumuz dialdehit grubunun sentezi (**85**) gerçekleştirildi. Daha sonra Curtius düzenlenmesi ile [2.2]parasiklofan ihtiva eden kiral diamin türevi yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.1).



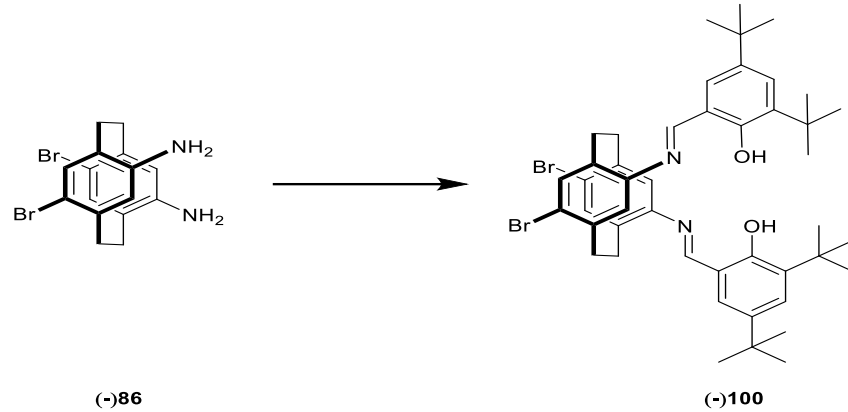
**Şekil 5.1.** Rasemik olarak düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden Kiral diamin **84**'ün sentezi

Rasemik olarak sentezi gerçekleştirilen ve reaksiyon şartları belirlenen düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden kiral diamin türevinin sentezi için enantiyomerik olarak saf ürünler üzerinden ilgili kiral ligandların sentezine geçildi. Bu amaçla ilk önce rasemik 4,12-Dibrom-7-karboksaldehit[2.2]parasiklofan (**91**) ve (*R*)-1-feniletilamin (**98**) ile reaksiyonu sonucunda diastereomerlerine ayrılarak oluşturulan imin bileşiği (**99**) hekzan ile kristallendirildi ve diastereomerler birbirinden ayrıldı. İmin bileşikler asidik ortamda kararsız olduğu içinsilika jel kolonunda diklorometan ile yürütülmesi sonucunda %99'dan büyük enantiyomerik fazlalık ile ilgili ürün 4,12-Dibrom-7-formil[2.2]parasiklofan (-)-**91** %50 verim üzerinden %20 verim ile elde edilmiştir. Optikçe aktif olarak elde edilen (-)-**91** ürünü rasemik olarak belirtilen şartlar kullanılarak optikçe aktif kiral diamin sentezi gerçekleştirildi (Şekil 5.2). Fakat analizleri yapılamayan bu ürünlerin (*R*) izomeri mi yoksa (*S*) izomeri mi olduğu henüz bilinmemektedir.



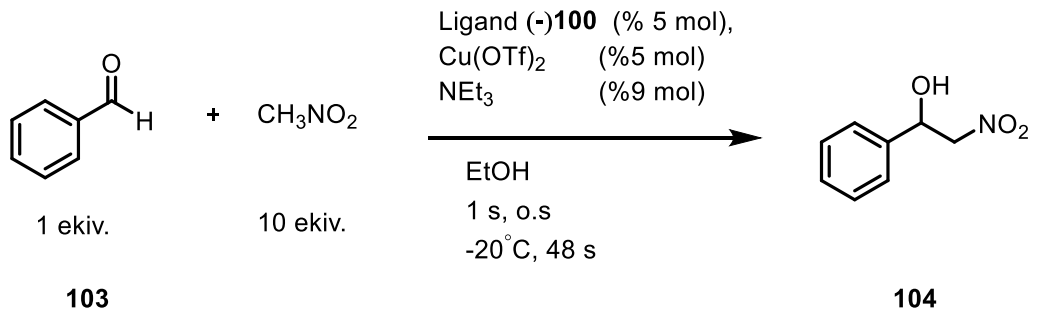
**Şekil 5.2.** Optikçe aktif düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden kiral diamin (-)-84'ün sentezi

Ön çalışmalar tamamlandıktan sonra düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden kiral diamin ligandından salen tipi ligandın sentezi gerçekleştirildi. Daha öncede belirtildiği gibi Salen organometalik kimyada ve koordinasyon kimyasında kullanılan bir bileşiktir. Ligand parlak sarı renktedir. İsmi salisilik aldehit ve etilen diamin kelimelerinin birleşmesinden meydana gelen bir kısaltmadır. Ligandın sentezi için daha önce sentezini gerçekleştirdiğimiz kiral diamin türevi 3,5-di-*tert*-butil-2-hidroksibenzaldehit (101) ile reaksiyonu sonucu ilgili kiral ligandın (-)-100 sentezi %60 verimle gerçekleştirildi (Şekil 5.3).



**Şekil 5.3.** Optikçe aktif Salen ligandı (-)-100'ün sentezi

Sentezi gerçekleştirilen Salen ligandı (-)-100 farklı asimetrik reaksiyonlarda kullanılma potansiyeline sahiptir. Ancak bu tez kapsamında öncelikle Lewis asiti olarak çeşitli metallere ( $M_a(X)_b$ ) ile birlikte test reaksiyonu olarak asimetrik Henry reaksiyonunda (-)-100 ligandının katalitik etkisi incelenmiştir. Daha önce belirttiğim gibi farklı asimetrik reaksiyonlarda test amaçlı kullanıldı (Şekil 5.4).



**Şekil 5.4.** 104 mokekülünün sentezi

Sonuç olarak bu çalışma ile başarılı bir şekilde optikçe saf düzlemsel kiral özellikteki [2.2]parasiklofan ihtiva eden yeni bir kiral diamin (84) sentezi gerçekleştirildi. Daha sonra bu kiral diaminden yola çıkılarak Salen tipi yeni bir ligand sentezlendi. Sentezi gerçekleştirilen Salen ligandı (-)-100 asimetrik Henry reaksiyonunda herhangi bir seçicilik göstermemiş olsa bile literatüre tamamen yeni düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden Salen tipi yeni kiral ligand sentezlenmiştir. Bu tez kapsamında bu ligand sentezlenmiş olup çalışma farklı türdeki asimetrik reaksiyonlarda kullanımları test

edilebilmektedir. Yine ara basamaklarda oluşan kiral diaminin de farklı türevleri eldeki imkânlar dahilinde sentezi düşünülmektedir. Böylece bu çalışma genişletilerek yeni araştırma çalışmalarının hayata geçirilmesi için imkân oluşturmaktadır.



**KAYNAKLAR**

- Braddock, D. C. MacGilp, I. D. Perry, B. G. 2002. Improved synthesis of ( $\pm$ )-4,12-dihydroxy [2.2]paracyclophane and its enantiomeric resolution by enzymatic methods: planar chiral (R)-and (S)-phenol. *The Journal of organic chemistry*, 67(24), 8679-8681
- Braun, C. Brase, S. Schafer, L. L. 2017. Planar-Chiral [2.2]paracyclophane-Based Amides as Proligands for Titanium-and Zirconium-Catalyzed Hydroamination. *European Journal of Organic Chemistry*, 2017(13), 1760-1764.
- Canali, L. Sherrington, DC 1999. Homogeneous and supported metal chiral (salen) complexes for use in asymmetric catalysis. *Chemical Society Reviews*, 28 (2), 85-93.
- Danilova, T. I. Rozenberg, V. I. Sergeeva, E. V. Starikova, Z. A. Brase, S. 2003. Novel chiral tridentate Schiff base ligands of the [2.2]paracyclophane series: synthesis and application. *Tetrahedron: Asymmetry*, 14(14), 2013-2019.
- David, O. R. 2012. Syntheses and applications of disubstituted [2.2]paracyclophanes. *Tetrahedron*, 68(44), 8977-8993.
- Dominguez, B. Hems, W. P. Zanotti-Gerosa, A. 2007. U.S. Patent No. 7,256,302. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Dominguez, B. Zanotti-Gerosa, A. Hems, W. 2004. Electrophilic substitution of dibromoparacyclophane: A route to novel paracyclophane phosphine ligands. *Organic letters*, 6(12), 1927-1930.
- Dominguez, B. Zanotti-Gerosa, A. Hems, W. 2004. Electrophilic substitution of dibromoparacyclophane: A route to novel paracyclophane phosphine ligands. *Organic letters*, 6(12), 1927-1930.
- Cram, D. J. Steinberg, H. 1951. Macro rings. I. Preparation and spectra of the paracyclophanes. *Journal of the American Chemical Society*, 73 (12), 5691-5704.
- Fagnani, D. E. Meese, M. J. Abboud, K. A. Castellano, R. K. 2016. Homochiral [2.2]paracyclophane Self-Assembly promoted by transannular hydrogen bonding. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(36), 10726-10731.
- Friedmann, C. J. Ay, S. Brase, S. 2010. "Improved synthesis of enantiopure 4-Hydroxy[2.2]paracyclophane", *Journal Organic Chemistry*, 75, 4612-4614
- Hopf, H. 2012. Guest Editorial:[2.2]paracyclophane-After 60 Years, Stronger Than Ever. *Israel Journal of Chemistry*, 52(1-2), 18-19.
- Hopf, H. Narayanan, S. V. Jones, P. G. 2015. The preparation of new functionalized [2.2] paracyclophane derivatives with N-containing functional groups. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 11, 437.
- Jin, W. Li, X. Wan, B. 2010. A Highly diastereo and enantioselective copper(I)-catalyzed Henry reaction, Using a bis(sulfonamide)-diamine ligand. *The Journal of Organic Chemistry*, 76(2), 484-491.
- Kim, H. Yen, C. Preston, P. Chin, J. 2006. Substrate-directed stereoselectivity in vicinal diamine-catalyzed synthesis of warfarin. *Organic Letters*, 8(23), 5239-5242.
- Kitagaki, S. Ueda, T. Mukai, C. 2013. Planar chiral [2.2]paracyclophane-based bis(thiourea) catalyst: application to asymmetric Henry reaction. *Chemical Communications*, 49(38), 4030-4032.

- Kizirian, J. C. 2008. Chiral tertiary diamines in asymmetric synthesis. *Chem. Rev*, 108(1), 140-205.
- Kobayashi, S. Uchiro, H. Fujishita, Y. Shiina, I. Mukaiyama, T. 1991. Asymmetric aldol reaction between achiral silyl enol ethers and achiral aldehydes by use of a chiral promoter system. *Journal of the American Chemical Society*, 113(11), 4247-4252.
- Kostyanovsky, R. G. 2003. Louis Pasteur did it for us especially. *Mendeleev Communications*, 13(3), 85-90.
- Larrow, J. F. Jacobsen, E. N. 2004. Asymmetric processes catalyzed by chiral (salen) metal complexes. *Organometallics in Process Chemistry*, 123-152. Springer, Berlin, Heidelberg
- Liu, Y. Liu, X. Wang, M. He, P. Lin, L. Feng, X. 2012. Enantioselective synthesis of 3, 4-dihydropyran derivatives via organocatalytic Michael reaction of  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated enones. *The Journal of Organic Chemistry*, 77(8), 4136-4142.
- Lundin, P. M. Fu, G. C. 2010. Asymmetric Suzuki cross-couplings of activated secondary alkyl electrophiles: arylations of racemic  $\alpha$ -chloroamides. *Journal of the American Chemical Society*, 132(32), 11027-11029.
- Masterson, D. S. Glatzhofer, D. T. 2000. Catalytic enantioselective cyclopropanation of styrene derivatives using N-(2', 4'-di-tert-butyl) salicylidene-4-amino [2.2]paracyclophane as an asymmetric ligand. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 161(1), 65-68.
- Meyer-Eppler, G. Vogelsang, E. Benkhauer, C. Schneider, A. Schnakenburg, G. Lützen, A. 2013. Synthesis, chiral resolution, and absolute configuration of dissymmetric 4, 12-difunctionalized [2.2]paracyclophanes. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013(21), 4523-4532.
- Narayanan, S. V. 2005. Syntheses of Functionalised [2.2]paracyclophanes: Structure and Reactivity Studies. UB.
- Noyori, R. 2002. Asymmetric catalysis: Science and opportunities (Nobel lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, 41(12), 2008-2022.
- Noyori, R., & Hashiguchi, S. 1997. Asymmetric transfer hydrogenation catalyzed by chiral ruthenium complexes. *Accounts of Chemical Research*, 30(2), 97-102.
- Okino, T. Hoashi, Y. Takemoto, Y. 2003. Enantioselective Michael reaction of malonates to nitroolefins catalyzed by bifunctional organocatalysts. *Journal of the American Chemical Society*, 125(42), 12672-12673.
- Organic Syntheses*, Coll. Vol. 2, p.133 1943; Vol. 12, p.12 1932.
- Piel, I. Dickschat, J. V. Pape, T. Hahn, F. E. Glorius, F. 2012. A planar chiral [2.2]paracyclophane derived N-heterocyclic stannylene. *Dalton Transactions*, 41(45), 13788-1.
- Reich, H. J. Cram, D. J. 1969. Macro rings. XXXVII. Multiple electrophilic substitution reactions of [2.2]paracyclophanes and interconversions of polysubstituted derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 91(13), 3527-3533.
- Sakakura, A. Suzuki, K. Nakano, K. Ishihara, K. 2006. Chiral 1, 1'-Binaphthyl-2, 2'-diammonium Salt Catalysts for the enantioselective diels-aldler reaction with  $\alpha$ -acyloxyacroleins. *Organic Letters*, 8(11), 2229-2232.
- Saravanan, S. Sadhukhan, A. Khan, N. U. H. Kureshy, R. I. Abdi, S. H. Bajaj, H. C. 2012. C<sub>2</sub>-Symmetric recyclable organocatalyst for enantioselective Strecker Reaction for the synthesis of  $\alpha$ -amino acid and chiral diamine-an intermediate for APN inhibitor. *The Journal of Organic Chemistry*, 77(9), 4375-4384.



- Schaus, S. E., Brandes, B. D. Larrow, J. F, Tokunaga, M., Hansen, K. B., Gould, A. E. & Jacobsen, E. N. 2002. Highly selective hydrolytic kinetic resolution of terminal epoxides catalyzed by chiral (salen) Co(III) complexes. Practical synthesis of enantioenriched terminal epoxides and 1,2-diols. *Journal of the American Chemical Society*, 124(7), 1307-1315.
- Shaieb, K. E. Narayanan, V. Hopf, H., Dix, I., Fischer, A., Jones, P. G., ... Ibrom, K., 2003. 4, 15-Diamino [2.2]paracyclophane as a Starting Material for Pseudo-Geminally Substituted [2.2]paracyclophanes. *European Journal of Organic Chemistry*, 2003(3), 567-577.
- Vorontsova, N. V. Rozenberg, V. I. Sergeeva, E. V. Vorontsov, E. V, Starikova, Z. A. Lyssenko, K. A. Hopf, H. 2008. Symmetrically Tetrasubstituted [2.2]paracyclophanes: their systematization and regioselective synthesis of several types of bis-bifunctional derivatives by double electrophilic substitution. *Chemistry-A European Journal*, 14(15), 4600-4617.
- Wang, J. Li, H. Yu, X. Zu, L. Wang, W. 2005. Chiral binaphthyl-derived amine-thiourea organocatalyst-promoted asymmetric Morita-Baylis-Hillman reaction. *Organic Letters*, 7(19), 4293-4296.
- White, J. D. Shaw, S. 2012. A new catalyst for the asymmetric Henry reaction: synthesis of  $\beta$ -nitroethanols in high enantiomeric excess. *Organic Letters*, 14(24), 6270-6273.
- Yakubov, A. P. Tsyganov, D. V. Belen'kii, L. I. Krayushkin, M. M. 1993. Formylation and dichloromethylation as alternative directions of reiche reaction. A novel to the synthesis of sterically hindered aromatic dialdehydes. *Tetrahedron*, 49(16), 3397-3404.
- Zong, H. Huang, H. Bian, G. Song, L. 2014. Fine-tuning the structures of chiral diamine ligands in the catalytic asymmetric aldol reactions of trifluoromethyl aromatic ketones with linear aliphatic ketones. *Journal Organic Chemistry*, 79(23), 11768-11773.

## ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Erzurum’da doğdu. Ortaöğretimini Türkiye Odalar Ve Borsalar Birliği (TOBB) İlkokulunda tamamladıktan sonra lise öğrenimini İstanbul Menkul Kıymetler Borsası (İMKB) Lisesinde 2004 yılında tamamladı. Altı yıl eğitim hayatına ara verdikten sonra 2010 yılında başladığı Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nden 2014 yılında mezun oldu. 2015 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya alanında Doç. Dr. Murat ÇAKICI’nın araştırma grubuna katılarak “Düzlemsel Kiral [2.2]parasiklofan Temelli Salen Ligandlarının sentezi ve Asimetrik uygulamaları” konusunda yüksek lisans çalışmalarına başladı.