



**DÜZLEMSEL KİRAL [2.2]PARASİKLOFAN
TEMELLİ BİS(BENZOKSAZOL) LİGANDLARININ
SENTEZİ VE ASİMETRİK MUKAİYAMA
ALDOL REAKSİYONUNDA UYGULAMALARI**

Emrah POLAT

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı
Doç. Dr. Murat ÇAKICI
2017**

Her hakkı saklıdır

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DÜZLEMSEL KİRAL [2.2]PARASİKLOFAN TEMELLİ
BİS(BENZOKSAZOL) LİGANDLARININ SENTEZİ VE
ASİMETRİK MUKAİYAMA ALDOL REAKSİYONUNDA
UYGULAMALARI

Emrah POLAT

KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı

ERZURUM
2017

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

**DÜZLEMSEL KİRAL [2.2]PARASİKLOFAN TEMELLİ BİS(BENZOKSAZOL)
LİGANDLARININ SENTEZİ VE ASİMETRİK MUKAİYAMA ALDOL
REAKSİYONUNDA UYGULAMALARI**

Doç. Dr. Murat ÇAKICI danışmanlığında, Emrah POLAT tarafından hazırlanan bu çalışma 06/07/2017 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. Mehmet Serdar GÜLTEKİN İmza :

Üye : Doç. Dr. Murat ÇAKICI İmza :

Üye : Yrd. Doç. Dr. Erdin DALKILIÇ İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 13.../07.../2017 tarih ve 28.../...28..... nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Cavit KAZAZ
Enstitü Müdürü

Bu çalışma TUBİTAK 1001 projeleri kapsamında desteklenmiştir
Proje No: 114Z184

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 BİS(BENZOKSAZOL) LİGANDLARININ SENTEZİ VE ASİMETRİK MUKAİYAMA ALDOL REAKSİYONUNDA UYGULAMALARI

Emrah POLAT

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

Danışman: Doç. Dr. Murat ÇAKICI

Düzlemsel kiral ligandlar asimetrik sentezlerde önemli bir rol oynamaktadır. Son yıllarda, düzlemsel kiral omurgası ile dikkat çeken [2.2]parasiklofan asimetrik katalitik reaksiyonlar için yeni ve etkili ligandların geliştirilmesinde güçlü bir araç olarak hizmet vermektedir. Bu araştırma projesinin amacı, [2.2]parasiklofan omurgasına sahip, düzlemsel kiral, bis(benzoksazol) tipindeki ligandların sentezi ve silil enol eterler ile çeşitli aldehitlerin asimetrik Mukaiyama-aldol reaksiyonlarında etkinliğinin araştırılmasıdır.

Çalışmanın ilk aşamasında, [2.2]parasiklofan'dan çıkılarak *orto*- süstitüe düzlemsel kiral amino fenol türevleri hazırlandı. Daha sonra piridin ve metilen ara birimleri ihtiva eden düzlemsel kiral bis(benzoksazol) tipi ligandların sentezi, hazırlanan amino fenol türevleri ile ilgili açıl klorürlerin reaksiyonu ve ardından metansülfonik asit ile halka kapanma reaksiyonu ile iki adımda gerçekleştirildi. Son olarak sentezleri tamamlanan düzlemsel kiral bis(benzoksazol) tipi ligandlar, silil enol eterler ile aldehitlerin asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonlarında Lewis asit katalizörü olarak test edildi.

Bu çalışma, yeni nesil düzlemsel kiral bis(benzoksazol) tipi ligandlarının tasarımı ve sentezi için bir strateji ortaya koymaktadır ve bizim bilgimiz dahilinde, ilk defa oksazolin kısmı düzlemsel kiral özellikteki Box ve Pybox tipi ligandlar literatüre sunulmuştur. Maalesef, sentezi %100 enantiyomerik fazlalık ile gerçekleştirilen bu yeni benzoksazolin ligandları ile asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonunda herhangi bir seçicilik gözlenememiştir. Fakat bu yeni kiral ligandlar, birçok farklı asimetrik reaksiyonda kullanılabilir.

2017, 137 sayfa

Anahtar Kelimeler: Bisoksazolin, Benzoksazol, [2.2]Parasiklofan, Düzlemsel kiralite, Asimetrik Mukaiyama-aldol

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF THE PLANAR CHIRAL [2.2]PARACYCLOPHANE BASED BIS(BENZOAZOLE) LIGANDS AND APPLICATIONS IN ASYMMETRIC MUKAIYAMA ALDOL REACTION

Emrah POLAT

Atatürk University

Graduated School of Natural and Applied Science

Department of Chemistry

Department of Organic Chemistry

Supervisor: Doç. Dr. Murat ÇAKICI

Planar chiral ligands play an important role in asymmetric synthesis. Recently, [2.2]paracyclophane attracts considerable attention as a planar chiral backbone and serves as a powerful tool to develop new and efficient ligands for the asymmetric synthesis. The aim of this study is to synthesize a novel planar chiral bis(benzoxazole) ligands based on the [2.2]paracyclophane backbone and test their activity in asymmetric Mukaiyama aldol reactions.

In the first stage of this study, *ortho*-substituted planar chiral amino phenol derivatives were prepared starting from [2.2]paracyclophane. In the second stage, planar chiral bis(benzoxazole) ligands containing pyridin or methylene moieties were synthesized in two steps by coupling the corresponding acyl chloride and amino phenol followed by intramolecular ring closure with methanesulfonic acid. Then the synthesized planar chiral bis(benzoxazole) ligands ((S_p,S_p)-**133** and (S_p,S_p)-**136**) were tested in asymmetric Mukaiyama–aldol reaction of a variety of aldehydes with silyl enol ethers as a metal-base Lewis acid catalyst.

The present study provides a concept for the design and synthesis of new type of planar chiral bis(benzoxazole) ligands and in this study, to the best of our knowledge, the first planar chiral Box and Pybox type ligands were introduced to the literature. Unfortunately, although the synthesis is carried out with a 100% enantiomeric excess, no selectivity was observed in the asymmetric Mukaiyama–aldol reaction with these novel type bis(benzoxazole) ligands ((S_p,S_p)-**133** and (S_p,S_p)-**136**). But, these new chiral ligands can be used for many different asymmetric reactions.

2017, 137 pages

Keywords: Bisoxazoline, Benzoxazole, [2.2]Paracyclophane, Planar chirality, Asymmetric Mukaiyama–aldol

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu eser, TÜBİTAK (KBAG-114Z184) tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde Doç. Dr. Murat **ÇAKICI** yöneticiliğinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen ve her an yanımda olan, bilgi ve birikimlerinden her zaman faydalandığım, her zaman hoşgörü ve güleryüz gösteren çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Murat **ÇAKICI**'ya derin minnet ve şükranlarımı sunarım.

Fikirleriyle bana her zaman yol gösteren ve bana bir şeyler kazandırabilmek adına çaba sarfeden her türlü bilgi birikimlerinden yararlandığım çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hamdullah **KILIÇ**'a derin minnet ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmaya verdikleri maddi desteklerinden dolayı Atatürk Üniversitesine, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumuna (TÜBİTAK) ve bilimsel araştırma için bu nezih ortamın oluşturulmasına katkı sağlayan Atatürk Üniversitesi ve tüm idarecilerimize teşekkür ederim.

NMR spektrumlarının alınmasında gösterdiği özveriden dolayı Sayın Uzm. Barış **ANIL**'a, IR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Sayın Züleyha **KUDAŞ**'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında bilgi birikimlerinden çalışma arkadaşlarım Sayın Fatmanur **BİLİZ**'e, Sayın Özge **TÜRBEDAROĞLU**'na, Sayın E. Betül **BİLEN**'e, Sayın Rüstem **EBİRİ**'ye, Sayın Uzm. Saffet **ÇELİK**'e, Sayın Uzm. Erbay **KALAY**'a, Sayın Halide Sedef **KARAMAN**'a ve aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm Kimya Bölümü öğretim üye ve elemanlarına teşekkür ederim.

Hayatım boyunca en büyük destekçilerim olan annem ve babama; her daim yanımda olan abilerim Erdal ve Erkan **POLAT**'a, kardeşim Ömer **POLAT**'a; Ayrıca arkadaşlarım Niyazi **ÖZÇELİK**'e, Evren **CÜCÜ**'ye, Tuğba **YALÇIN**'a, **Burcu AKBULUT**'a, Tuğba **YILDIZ**'a, Selçuk **AVCI**'ya, Ahmet **AVCI**'ya, Musa **DEMİR**'e, Halit Çağrı **KOYUNOĞLU**'na, Muhammed **TURGUT**'a, Nurpaşa **DOĞAN**'a ve Sakine **BAYSAL**'a teşekkür ederim.

Emrah POLAT

Haziran, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Kiralite.....	1
1.2. Stereokimyanın Tarihsel Gelişimi.....	1
1.3. Stereokimyanın Önemi.....	2
1.4. Asimetrik Sentez.....	4
1.4.1. Kiral katalizör.....	5
2. KURAMSAL TEMELLER.....	7
2.1. [2.2.]Parasiklofan.....	7
2.1.1. [2.2.]Parasiklofan yapısında kiralite.....	9
2.1.2. Düzlemsel Kiral [2.2.]Parasiklofan'ın isimlendirilmesi.....	10
2.1.3. Düzlemsel Kiral [2.2.]Parasiklofan'ın asimetrik sentezlerdeki uygulamaları .	10
2.1.3.a. Monosüstitüe düzlemsel kiral [2.2.]Parasiklofan'ın asimetrik sentezlerdeki uygulamaları.....	12
2.1.3.b. Disüstitüe düzlemsel kiral [2.2.]Parasiklofan'ın asimetrik sentezlerdeki uygulamaları.....	14
2.1.3.c. Her iki aromatik halka üzerinde süstitüent bulunduran düzlemsel kiral [2.2.]Parasiklofan'ların asimetrik sentezlerdeki uygulamaları.....	18
2.2. Oksazolin ve Bis(oksazolin) (Box) Ligandları.....	20
2.2.1. Oksazolin Ligandları.....	20
2.2.2. Bis(oksazolin) (Box) ligandları.....	21
2.2.2.a. Kiral Bis(oksazolin) (Box) ligandlarının asimetrik reaksiyonlarda uygulamaları.....	24
2.3. Asimetrik Mukaiyama Aldol Reaksiyonu.....	29

2.4. Çalışmanın Amacı	34
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	36
3.1. 5-Amino-4-hidroksi[2.2]parasiklofan (107)'in Sentezi	36
3.2. Düzlemsel Kiral [2.2]Parasiklofan İhtiva Eden Bis(benzoksazol) Ligandlarının Sentezi	39
3.3. Katalitik Mukaiyama Aldol Denemeleri	50
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	61
4.1. Kromatografik Ayırmalar	61
4.1.1. Kolon kromatografisi	61
4.1.2. İnce tabaka kromatografisi	61
4.1.3. Kromatatron.....	61
4.2. Spektrumlar	61
4.2.1. ¹ H-NMR spektrumları	61
4.2.2. ¹³ C-NMR spektrumları	61
4.2.3. IR spektrumu	62
4.3. Deneyleler	62
4.3.1. 4-karboksaldehit[2.2]parasiklofan (111)'in sentezi	62
4.3.2. 4-hidroksi[2.2]parasiklofan (112)'in sentezi	63
4.3.3. 4-OMOM[2.2]parasiklofan (113)'in sentezi	64
4.3.4. 4-OMOM-5-azido[2.2]parasiklofan (114)'in sentezi.....	65
4.3.5. 4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan (107)'in sentezi	66
4.3.6. Piridin-2,6-dikarbonil klorür (116)'ün sentezi	67
4.3.7. PC-OMOM-Piridin diamid (117)'in sentezi	67
4.3.8 PC-OH-Piridin diamid (120)'in sentezi	69
4.3.9. PC-Piridin Box ligandı (106a)'nın sentezi	71
4.3.10. 2,2-Dimetilmalonil diklorür (121)'ün sentezi	72
4.3.11. PC-OMOM-Malonil diamid (122)'in sentezi.....	73
4.3.12. PC-OH-Malonil diamid (123)'in sentezi.....	74
4.3.13. PC-Malonil Box ligandı (106b)'nın sentezi.....	74
4.3.14. (<i>S_p</i> , <i>R</i>)-[<i>N</i> -1-(Feniletıl)]-4-[2.2]parasiklofanmetanimin (125)'in sentezi.....	75
4.3.15. (<i>S_p</i>)-4-karboksaldehit[2.2]parasiklofan ((<i>S_p</i>)- 126)'in sentezi.....	76
4.3.16. (<i>S_p</i>)-4-hidroksi[2.2]parasiklofan ((<i>S_p</i>)- 127)'in sentezi	77

4.3.17. (S_p)-4-OMOM[2.2]parasiklofan ((S_p)- 128)'in sentezi	78
4.3.18. (S_p)-4-OMOM-5-azido[2.2]parasiklofan ((S_p)- 129)'in sentezi	79
4.3.19. (S_p)-4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan ((S_p)- 130)'in sentezi	80
4.3.20. (S_p, S_p)-PC-OMOM-Piridin diamid ((S_p, S_p)- 131)'in sentezi	82
4.3.21. (S_p, S_p)-PC-OH-Piridin diamid ((S_p, S_p)- 132)'in sentezi	83
4.3.22. (S_p, S_p)-PC-Piridin Box ((S_p, S_p)- 133)'in sentezi	84
4.3.23. (S_p, S_p)-PC-OMOM-Malonil diamid ((S_p, S_p)- 134)'in sentezi	85
4.3.24. (S_p, S_p)-PC-OH-Malonil diamid ((S_p, S_p)- 135)'in sentezi	86
4.3.25. (S_p, S_p)-PC-Malonil Box ((S_p, S_p)- 136)'in sentezi	88
4.3.26. (Z)-trimetil((1-fenilprop-1-en-1-il)oksi)silan (137a)'in sentezi	89
4.3.27. Trimetil((1-fenilvinil)oksi)silan (138a)'in sentezi	90
4.3.28. (Siklopent-1-en-1-oksi)trimetilsilan (139a)'in sentezi	90
4.4. Asimetrik Mukaiyama Aldol Reaksiyonu	91
4.4.1. Kiral Liganlar (S_p, S_p)- 133 veya (S_p, S_p)- 136 katalizörlüğünde asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonları denemeleri için genel prosedür	91
4.4.2. Rasemik aldol ürünleri için genel prosedür	92
4.4.2.a. 3-hidroksi-1,3-difenilpropan-1-on (138b)	92
4.4.2.b. 2-(hidroksi(fenil)metil)siklopentan-1-on (139b)	93
4.4.2.c. <i>syn</i> -3-hidroksi-2-metil-1,3-difenilpropan-1-on (<i>syn</i> - 140)	93
4.4.2.d. 2 <i>anti</i> -3-hidroksi-2-metil-1,3-difenilpropan-1-on (<i>anti</i> - 140)	94
4.4.2.e. 1-hidroksi-4,4-dimetil-1-fenilpentan-3-on (141a)	94
4.4.2.f. 2-(hidroksi(fenil)metil)sikloheksan-1-on (1. İzomer) (142a)	95
4.4.2.g. 2-(hidroksi(fenil)metil)sikloheksan-1-on (2. İzomer) (142a)	95
4.4.2.h. metil-3-hidroksi-2,2-dimetil-3-fenilpropanoate (144a)	96
4.4.2.i. metil-3-hidroksi-3-fenilpropanoate (145a)	96
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	97
KAYNAKLAR	101
EKLER	105
EK 1	105
EK 2	133
EK 3	138
ÖZGEÇMİŞ	139

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Å	Angstrom
bs	broad (geniş) singlet
d	dublet
DCM	diklorometan
dd	dubletin dubleti
ddd	dubletin dubletinin dubleti
<i>de</i>	diastereomerik fazlalık
DMF	dimetilformamid
dt	dubletin tripleti
dq	dubletin kuarteti
<i>ee</i>	enantiyomerik fazlalık
ekiv	ekivalent (eş değer ağırlık)
Et	etil
g.a.k	geri akışlı kaynatma
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IR	Infrared (Kızıl ötesi) Spektroskopisi
<i>i-pr</i>	izo-propil
m	multiplet
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
o.s	oda sıcaklığı
<i>p</i>	<i>para</i>
PC	[2.2]parasiklofan
q	kuartet
<i>rac</i>	rasemik
s	singlet
t	triplet
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butil
THF	tetrahidrofur
TLC	İnce tabaka kromatografisi (Thin Layer Chromatography)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. (S)-(+)-Ketamin ve (R)-(-)-Ketamin 1 'in yapıları	3
Şekil 1.2. (R)-Penisilamin ve (S)-Penisilamin 2 'nin yapıları.....	3
Şekil 1.3. Enantiyomerik olarak saf maddelerin elde edilme yöntemleri.....	4
Şekil 1.4. Kiral katalizörün prokiral substrat üzerindeki etkime mekanizması	5
Şekil 1.5. Bazı önemli kirale ligandlar	6
Şekil 2.1. Siklofanların genel gösterimi.....	8
Şekil 2.2. [2.2]parasiklofan'ın genel yapısı	8
Şekil 2.3. [2.2]Parasiklofan'ın konumları 13 ve karbon atomları 14 arasındaki mesafe	9
Şekil 2.4. [2.2]Parasiklofan yapısında kiralite	9
Şekil 2.5. Monosübstitüe düzlemsel kirale [2.2]parasiklofan 17 'nin isimlendirilmesi	10
Şekil 2.6. 4,12-bis(difenilfosfino)[2.2]parasiklofanın ([2.2]PhanePhos) (18) genel yapısı	11
Şekil 2.7. (R _p)-[2.2]PhanePhos Rh ⁺ OTf 21 'in sentezi.....	11
Şekil 2.8. Cu(II)-[(S _p)-N-salisiliden-4-amino[2.2]parasiklofan 27] katalizörlüğünde Stiren (24) ile tert-butil diazoasetatın (25) asimetrik reaksiyonu.....	13
Şekil 2.9. Titanyum-salen kompleksleri (35-37) ile katalizlenmiş benzaldehitin (32) enantiyo seçici trimetilsililsiyasyonu (34).....	15
Şekil 2.10. Kirale ligandlar 40 ve 41 katalizörlüğünde kirale alilik alkol 39 'un asimetrik sentezi.....	16
Şekil 2.11. Kirale ligandlar 40 ve 41 katalizörlüğünde dietilçinko ilavesi ile iminlerin asimetrik reaksiyonu	17
Şekil 2.12. Kirale ligand 48 katalizörlüğünde tiyoanisol ve o-bromotiyoanisol'ün asimetrik sülfoksidasyonu	17
Şekil 2.13. Çeşitli β-keto esterlerin (49) (S _p)-[2.2]PhanePhos-Ru(II)bis(trifloroasetat) ve tetrabütülamonyum iyodür katalizli hidrojenasyonu.....	18
Şekil 2.14. Düzlemsel kirale N,O-[2.2]parasiklofan 54a-d ve 55a-d katalizörlüğünde çeşitli aldehitler'in (52) dietil çinko ile asimetrik reaksiyonu	19
Şekil 2.15. Oksazolin ligandlarının genel yapısı	20

Şekil 2.16. Çift bağın bulunduğu konuma göre oksazolin ligandlarının genel yapısı	21
Şekil 2.17. Bis(oksazolin) (Box) (60) ligandlarının genel yapısı	21
Şekil 2.18. Literatürde yaygın olarak karşılaşılan C ₂ -simetrik bis(oksazolin) (Box) 61-70 ligandları	22
Şekil 2.19. Bis(oksazolin) (Box) ligandları ile yaygın olarak çalışılan asimetric reaksiyonlar	23
Şekil 2.20. (<i>i</i> -pr-PyBox)RhCl ₃ (73) katalizörlüğünde difenilsilan ile asetofenonun (71) hidroksilasyonu.....	25
Şekil 2.21. Sikloalkenlerin (82) enantioselektif alilik oksidasyonu	28
Şekil 2.22. Lewis asit katalize asimetric Mukaiyama aldol reaksiyonu	30
Şekil 2.23. Bis(oksazolin) (Box) (61c) ve piridin-bis(oksazolin) (PyBox) (65a) ligandlarının asimetric Mukaiyama aldol reaksiyonlarında kullanımı	31
Şekil 2.24. Bis(oksazolin) 102-104 , bis(benzoksazol) 105 ve sentezi hedeflenen [2.2]parasiklofan temelli bis(benzoksazol) 106a-b 'nin yapıları.....	34
Şekil 2.25. Sentezi hedeflenen [2.2]parasiklofan temelli bis(benzoksazol) tipi ligandlar 106a-b ve asimetric Mukaiyama aldol reaksiyonu.....	35
Şekil 3.1. 4-hidroksi[2.2]parasiklofanın (112) sentezi	37
Şekil 3.2. 4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofanın (107) sentezi	38
Şekil 3.3. 4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan türevi (107) ile amidasyon denemeleri	40
Şekil 3.4. 4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan türevi (107) ile amidasyon denemeleri	40
Şekil 3.5. 4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan türevi (107) ile PC-OMOM-Piridin diamid (117) sentezi	41
Şekil 3.6. PC-OMOM-Piridin diamidin (117) MOM koruma grubunun uzaklaştırılması	42
Şekil 3.7. PC-OH-Piridin diamidin (120) halka kapanması ve düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) tipi (PC-PyBox) 106a ligandı'nın sentezi	43
Şekil 3.8. Dimetilmalonil diklorür (121) ile düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) tipi 106b ligandı'nın sentezi	44

Şekil 3.9. rac-4-karboksaldehit[2.2]parasiklofanın (111) asimetric yarılması ve enantiyomerik olarak saf (S_p)-4-hidroksi[2.2]parasiklofanın ((S_p) - 127) sentezi.....	45
Şekil 3.10. Enantiyomerik olarak saf (S_p)-4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan ((S_p) - 130)’un sentezi	46
Şekil 3.11. Enantiyomerik olarak saf (S_p, S_p)- 131 ’in sentezi.....	47
Şekil 3.12. Enantiyomerik olarak saf (S_p, S_p)- 131 ’in MOM koruma grubunun uzaklaştırılması.....	48
Şekil 3.13. Enantiyomerik olarak saf (S_p, S_p)- 132 ’nin halka kapanması ve bis(benzoksazol) tipi (S_p, S_p)- 133 ligandı’nın sentezi	48
Şekil 3.14. Dimetilmalonil diklorür (121) ile enantiyomerik olarak saf düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) tipi (S_p, S_p)- 136 ligandı’nın sentezi	50
Şekil 3.15. Silil enol eterler 137a , 138a ve 139a ’nın sentezinin şematik gösterimi.....	51
Şekil 5.1. Rasemik olarak düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) tipi 106a ve 106b ligandlarının sentezi.....	97
Şekil 5.2. [2.2]parasiklofan temelli bis(benzoksazol) tipi (S_p, S_p)- 133 ve (S_p, S_p)- 136 ligandlarının sentezi	98

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. (R_p)-[2.2]PhanePhos Rh ⁺ OTf (21) katalizörlüğünde çeşitli dehidroamino asit türevlerinin (22) rodyum-katalize hidrojenasyonu	12
Çizelge 2.2. Çeşitli kiral ligandlar 31a-e kullanılarak vanadyum-katalize alilik alkol 28 'in asimetrik epoksidasyonu	14
Çizelge 2.3. Kiral ligand 61a -metal kompleks ile katalize edilmiş <i>N</i> -akriloil oksazolidinon (74) ve siklopentadien (75) arasındaki enantiyoselektif Diels-Alder reaksiyonu	26
Çizelge 2.4. Box-Cu(I) katalizörlüğünde olefinlerin aziridasyonu.....	27
Çizelge 2.5. Bis(oksazolin)Cu(II) kompleksleri 87a-b katalizörlüğünde çeşitli diazoasetatlar (85) ile stirenin (24) siklopropanasyonu	29
Çizelge 2.6. Bis(oksazolin)Sn(II) kompleksi (112) katalizörlüğünde çeşitli silil enol eterler ile metil piruvatın (91) asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonu	32
Çizelge 2.7. Çeşitli aldehitler (52) ile silil enol eterin (99) çinko temelli Lewis asit katalizörlüğünde sulu ortamda asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonu ...	33
Çizelge 3.1. Yeni düzlemsel kiral bis(benzoksazol) tipi liganlar (S_p, S_p)- 133 ve (S_p, S_p)- 136 katalizörlüğünde asimetrik Mukaiyama aldol denemeleri	53
Çizelge 3.2. (S_p, S_p)- 133 katalizörlüğünde benzaldehitin (32) farklı silil enol eterler ile asimetrik Mukaiyama aldol denemeleri.....	54
Çizelge 3.3. Metil piruvat esterinin (91) farklı silil enol eterler ile asimetrik Mukaiyama aldol denemeleri.....	56
Çizelge 3.4. (S_p, S_p)- 133 katalizörlüğünde (benziloksi)asetaldehitin (146) farklı silil enol eterler ile asimetrik Mukaiyama aldol denemeleri.....	58

1. GİRİŞ

1.1. Kiralite

Kiralite, sp^3 hibritleşmesi yapmış, herhangi bir simetri düzlemine sahip olmayan ve ayna görüntüsü birbiri ile çakışmayan molekülleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir ve molekülün tamamını ilgilendiren bir durumdur. Kiral sözcüğü, Yunanca “cheir” sözcüğünden türeyen “elimsi ya da el gibi” anlamına gelir. Örneğin; yapısında dört farklı grubun bağlı olduğu, sp^3 hibritleşmesi yapmış ve tetrahedral geometriye sahip bir karbon atomu (stereo merkez) bulunduran bir molekül kiral özellik gösterir. Fakat bir molekülün kiral olabilmesi için, mutlaka bir stereo merkeze veya stereojenik karbon atomuna sahip olması gerekmez (Örneğin; kükürt, fosfor, azot, silisyum, germanyum gibi).

1.2. Stereokimyanın Tarihsel Gelişimi

Stereokimya, moleküllerin uzaydaki yönelimleri ile yani üç boyutlu yapıları ile ilgilenir. Çoğu molekül üç boyutlu yapıya sahip olduğundan, stereokimya, yalnızca organik kimya değil, fiziksel, analitik ve inorganik kimyada olduğu kadar biyokimyada da büyük önem kazanmıştır.

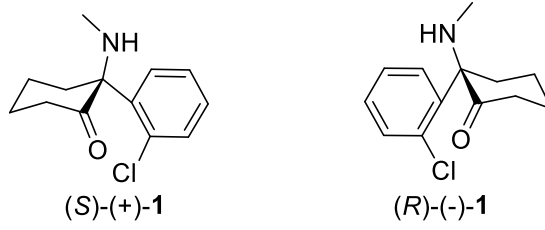
Stereokimya'nın tarihi başlangıcı 1809 yılında Fransız fizikçi Malus tarafından düzlem polarize ışığın bulunması ile başlamıştır. Malus, kuvars kristallerinin düzlem polarize ışığını çevirdiğini gözlemledi. 1812 yılında Fransız fizikçi Biot, bir diğer fizikçi Arago'nun daha önceki bir gözlemini takip ederek, kristal eksenini dik açılarla kesilmiş bir kuvars plakasının, plakanın kalınlığı ile orantılı bir açıyla kutuplanmış ışığın düzlemini döndürdüğünü keşfetti. Bazı kuvars kristallerinin düzlem polarize ışığını sağa, diğerlerinin ise sola çevirdiğini belirledi. Üç yıl sonra (1815) Biot, bu gözlemlerini hem sıvı organik çözeltiler (Terebentin gibi) hem de katı organik çözeltiler (Sukroz, Kamfor, Tartarik asit gibi) ile çalışarak araştırmalarını geliştirdi (Lin *et al.* 2001).

1848 yılında Fransız kimyacı Louis Pasteur, tartarik asit'in amonyum tuzlarının rasemik karışımlarını ayırması ile birlikte enantiyomerlik kavramının ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Bu yüzden, Pasteur, stereokimya alanının kurucusu olarak bilinir.

Pasteur'ün enantiyomer kavramını ortaya çıkarması sonucunda 1874 yılında birkaç ay ara ile birbirlerinden bağımsız olarak çalışan J. H. Van't Hoff ve J. A. Le Bel'in bir karbon atomuna bağlanan dört grubun, karbon atomu üzerinde tetrahedral bir geometri oluşturduğunu ileri sürmelerine sebep olmuştur. Her iki bilim adamı da karbon atomunun tetrahedral geometrisi, molekülün özellikleri ve uzaysal yönelimleri arasında bir ilişkinin olduğunu ve bununla molekülde bir optikçe aktifliğe sebep olduğunu ileri sürdüler (Solomons and Fryhle 2002).

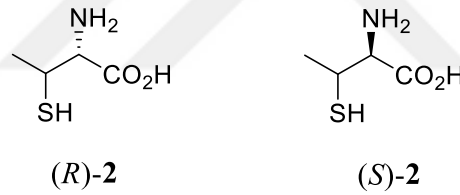
1.3. Stereokimyanın Önemi

Geçmişte olduğu gibi günümüzde de optikçe saf bileşiklerin elde edilmesi başta ilaç endüstrisi olmak üzere zirai kimyasallar, parfüm, kozmetik ve gıda endüstrisi gibi pek çok alanda oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Bunun nedeni enantiyomerlerin farklı biyolojik aktiviteler göstermesinden dolayıdır. Örneğin; ilaçların bazıları rasemik halde uygulandığında herhangi bir yan etki göstermez iken, bazılarında ise enantiyomerlerden biri olumlu bir etki gösterir iken, diğer enantiyomer istenmeyen bir etkiye sahip olabilmektedir. Örneğin; Ketamin (**1**) bileşiği rasemik halde uygulandığında ciddi yan etkiler gösteren bir ilaç türüdür. Sikloheksilamin yapısındaki bu ilaç ameliyatlarda anestezi olarak hastalara uygulanan bir maddedir. Ketamin bileşiği, rasemik halde uygulandığından dolayı anestezi sonrasında hastalarda halusinasyon, kabus görme, ajitasyon, bulantı ve kusma gibi belirtiler görülmüştür. Bunun nedeni araştırıldığında ise olumlu (istenen) ve olumsuz (istenmeyen) etkilerin büyük çoğunlukla ketamin'in enantiyomerlerinden kaynaklandığı belirlenmiştir. Enantiyomerlerin yapısı incelendiğinde ise; anestezi özellik gösteren enantiyomerin (*S*)-ketaminin ((*S*)-(+)-**1**) olduğu, istenmeyen olumsuz etkilerin ise büyük ölçüde (*R*)-ketamin ((*R*)-(-)-**1**) ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (**Şekil 1.1**).



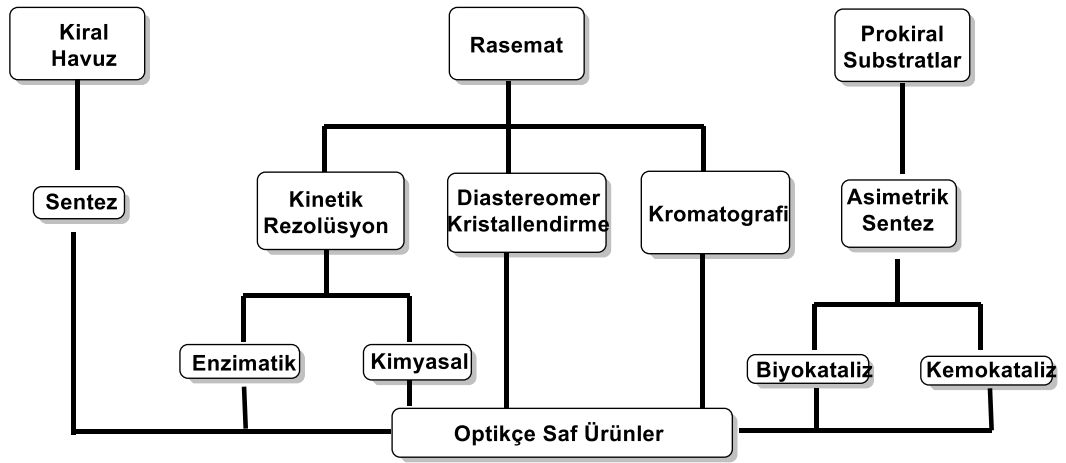
Şekil 1.1. (S)-(+)-Ketamin ve (R)-(-)-Ketamin 1'in yapıları

Ciddi yan etkilere sahip bir diğer örnek ise bir α -aminoasit olan penisilamin (2) bileşiğidir. Penisilamin, vücutta meydana gelen ağır metal zehirlenmelerinde panzehir olarak kullanılmaktadır. Penisilamin bileşiğinin (S)- ve (R)- enantiyomerleri vücutta farklı etkilere sahiptirler. Ağır metallerin (Pb, Au, Hg gibi) vücuttan atılmasını sağlayan (R)-penisilamin ((R)-2) bileşiği iken, (S)-penisilamin ((S)-2) bileşiği körlüğe sebep olabilmektedir (Şekil 1.2) (Walshe 2003).



Şekil 1.2. (R)-Penisilamin ve (S)-Penisilamin 2'nin yapıları

Enantiyomerlerin bu şekilde farklı aktivitelere sahip olmasından dolayı enantiyomerik olarak saf maddelere veya enantiyomerik zenginliğe olan ilgi önemli ölçüde artmıştır. Enantiyomerik olarak saf veya enantiyomerik zenginliğe sahip maddeler elde etmek için başlıca üç yöntem uygulanmaktadır. Bu yöntemler 1) kiral havuz yöntemi, 2) asimetrik sentez, 3) rasemat halinde bulunan karışımlardan enantiyomerlerin ayrılması olarak açıklanabilir. Bu üç yöntem Şekil 1.3'de kısaca gösterilmiştir. Bunlar içerisinde asimetrik sentez, sentetik organik kimyada en çok karşımıza çıkan yöntemlerden birisidir.



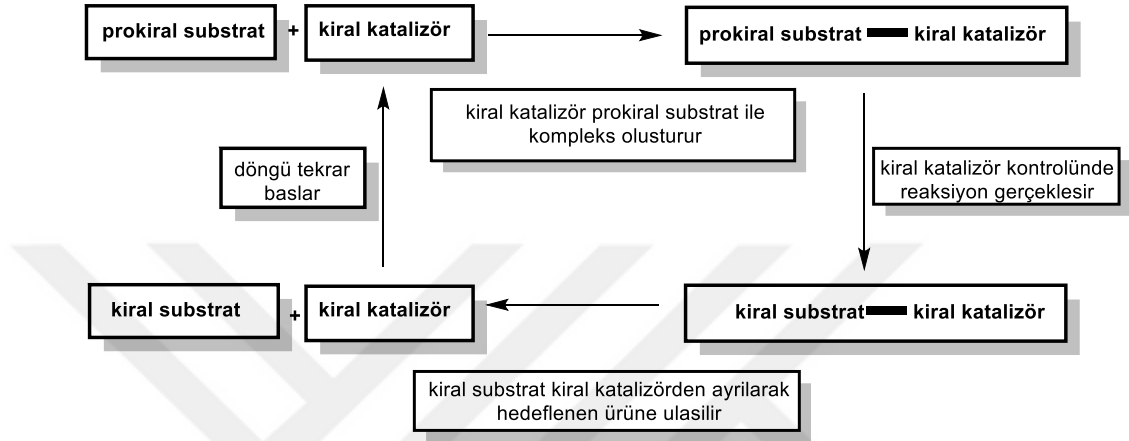
Şekil 1.3. Enantiyomerik olarak saf maddelerin elde edilme yöntemleri

1.4. Asimetrik Sentez

Asimetrik sentezin birçok tanımı vardır fakat çoğu yaygın olmayan ifadelerdir. Asimetrik sentezin 1904 yılında Marckwald tarafından türetilen ilk tanımında kiral bir ligand ile akiral (veya prokiral) bir substratın reaksiyonu sonucunda optikçe aktif bir bileşimin elde edilebilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım daha sonra 1971 yılında Morrison and Mosher tarafından genişletildi ve asimetrik sentezi, stereoisomerik ürünlerin eşit olmayan miktarlarda oluştuğu bir reaksiyonda prokiral bir substrattan yola çıkarak kimyasal veya biyoteknolojik yöntemler üzerinden kiral bileşiklerin elde edilmesi olarak tanımladılar (Odabaş 2007). Kimyasal yöntemlerde kiral katalizörler, kiral reaktifler ve kiral yardımcımlar kullanılmakta iken, biyoteknolojik yöntemlerde ise biyokatalizörler (örneğin; enzimler) kullanılmaktadır.

Asimetrik sentez otuz yıldan daha fazla süredir hem endüstriyel çalışmalarda hemde akademik çalışmalarda kimyacılar için önemli araştırma alanlarından biri haline gelmiş durumdadır. Yine son zamanlarda kiralite ve asimetrik sentez hakkında yayınlanmış olan dergilere ilginin arttığı görülmektedir. Bunların tümü kiral yapılar ve onların enantioselektif sentezlerinin önemine dikkat çekmektedir (Lin *et al.* 2001). Şekil 1.4 de prokiral bir substratın, kiral bir katalizör ile etkileşim mekanizması kısaca gösterilmiştir. Burada prokiral substrat, kiral katalizör ile etkileşip bir kompleks yapı

oluşturmaktadır. İstenen dönüşüm gerçekleşip hedeflenen ürüne eriştikten sonra kiral katalizör üründen ayrılarak çevrimdeki işlemine aynı şekilde devam eder (Arroniz and Escolano 2012).



Şekil 1.4. Kiral katalizörün prokiral substrat üzerindeki etkime mekanizması

1.4.1. Kiral katalizör

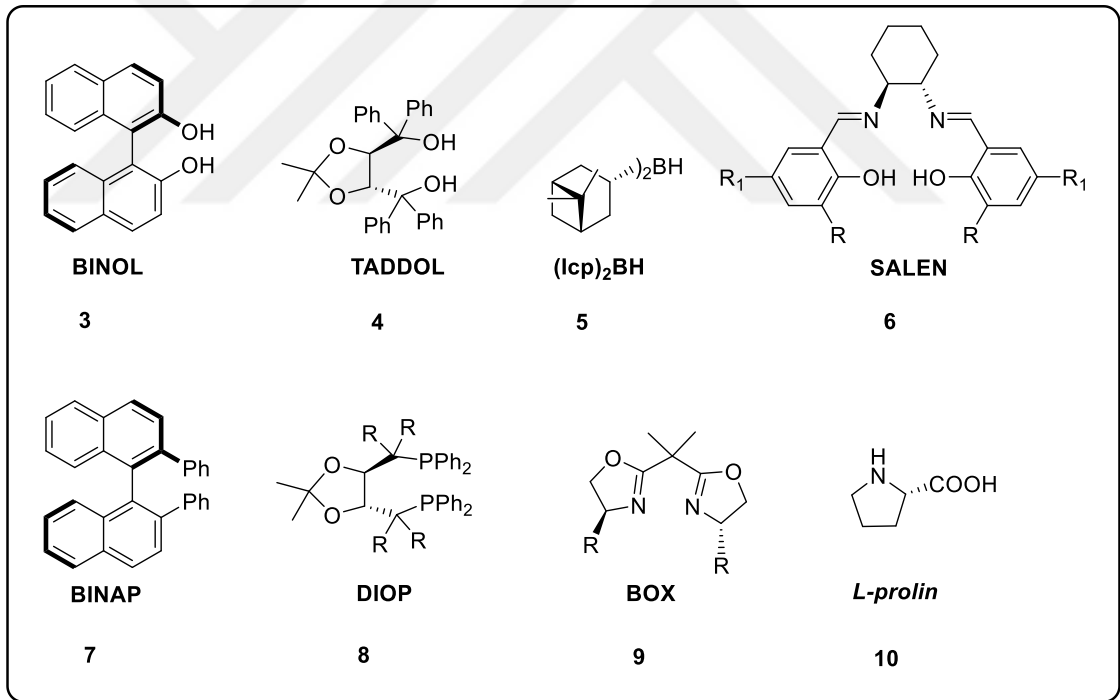
Enantiyomerik olarak saf ya da enantiyomerik açıdan zengin bileşikler tıp, eczacılık, beslenme gibi birçok alanda son derece önemlidir. Enantiyomerik olarak saf bileşiklerin elde edilmesi için birçok farklı yöntem vardır. Fakat bu yöntemler arasında asimetric katalizleme en ilgi çekici yöntemdir. Kiral katalizörün tek bir molekülünden birçok yeni kiral moleküller oluşturulabilir.

Bir asimetric sentez reaksiyonunda enantiyomerik saflık veya enantiyomerik zenginlik kullanılacak kiral madde, kiral çevre ve başlangıç maddesi olarak kullanılacak olan kiral bileşikten kaynaklanacağı için bu değişkenlerin seçimi önemlidir. Bu nedenle kiral katalizörler, kiral yardımcıları ve kiral reaktifler aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdırlar.

- 1) Enantiyoseçiciliği oldukça yüksek olmalıdır.
- 2) Reaksiyon şartlarında yeni kiral merkez ya da merkezler meydana gelmelidir.

- 3) Reaksiyon sonucunda herhangi bir rasemleşme olmamalı ve bu kiral maddeler ortamdaki kolaylıkla uzaklaştırılabilir.
- 4) Reaksiyonda kullanılan kiral maddenin enantiyomerik saflığında ya da zenginliğinde herhangi bir değişiklik olmamalıdır ve reaksiyon sonrasında yüksek verimle geri elde edilebilir.
- 5) Reaksiyonda kullanılacak olan kiral madde ucuz yöntemler üzerinden ve hızlı bir şekilde elde edilebilir.

Literatürde bilinen bazı önemli kiral ligandlar Şekil 1.5 de kısaca gösterilmiştir (Odabaş 2007).



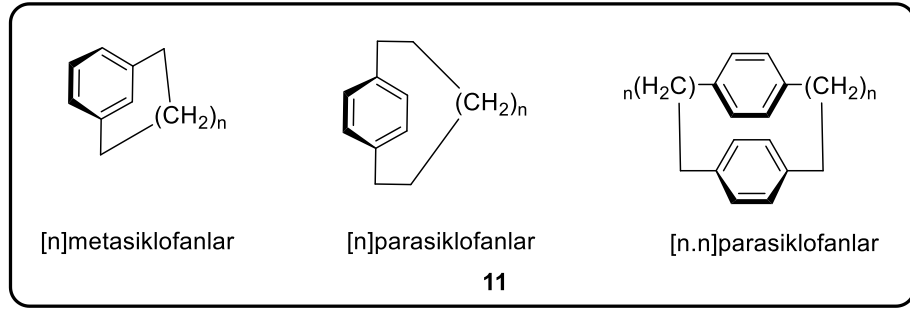
Şekil 1.5. Bazı önemli kiral ligandlar

2. KURAMSAL TEMELLER

Enantiyomerik olarak saf veya zengin bileşikler tıp, eczacılık, parfüm, vitamin ve kozmetik ürünlerinin hazırlanmasında oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Bu yönü ile de enantiyomerik olarak saf veya zengin moleküllerin hazırlanması modern sentetik organik kimyanın önde gelen popüler konularından biri olmuş durumdadır. Enantiyomerik olarak saf veya zengin bileşiklerin hazırlanması için daha öncede bahsedildiği gibi rasemik karışımların ayrılması, kiral havuz yöntemi, enzimlerin kullanımı ile biyokatalitik yöntemler ve asimetric sentez gibi birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında asimetric sentez enantiyomerik olarak saf veya enantiyomerik açıdan zengin bileşiklerin sentezi için daha genel bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır. Asimetric sentez çalışmalarında kiral katalizörlerin kullanımı ise özellikle ilgi çekmektedir. Metal içeren katalizörlerin küçük miktarlarda kullanımı ile asimetric sentez yöntemi üzerinden büyük miktarlarda enantiyomerik olarak saf ürünlerin sentezi gerçekleştirilebilmekte ve ürünlerin stereokimyası kontrol edilebilmektedir. Ayrıca istenilen ürünlerin saflaştırılması da genellikle daha basit, kolay ve ucuz bir yöntem üzerinden gerçekleştirilebilmektedir.

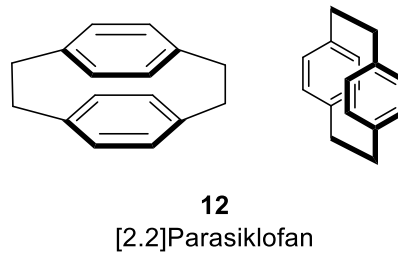
2.1. [2.2.]Parasiklofan

Siklofanlar, köprülü aromatik bileşiklerin genel sınıfına verilen isimdir. Bu bileşik sınıfı çalışmalarının öncülerinden olan Cram ve Steinberg bu sınıfın üyelerinden olan [2.2.]parasiklofanı sentezlemiş ve isimlendirilmesinide yine kendileri bulmuşlardır (Cram and Steinberg 1951). **Şekil 2.1** de siklofanların (**11**) genel yapısı gösterilmiştir.



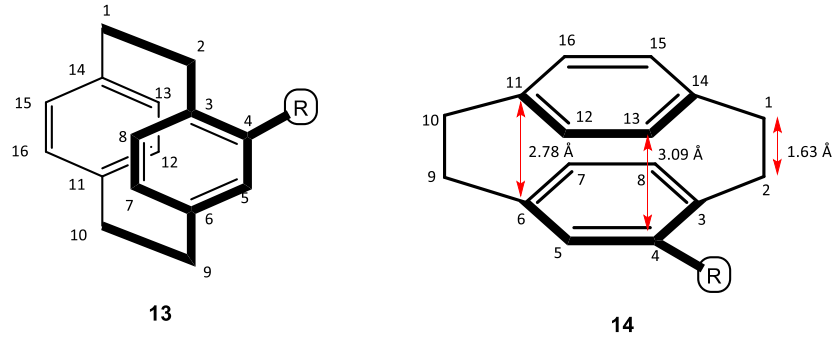
Şekil 2.1. Siklofanların genel gösterimi

Siklofanların isimlendirilmesinde parantez içindeki sayılar **[n.n]**, kaç tane köprü olduğunu ve her bir köprüde kaç tane atom olduğunu göstermektedir (**Şekil 2.1**). Örneğin, [2.2]parasiklofan (**12**)'in isimlendirilmesinde parantez içindeki sayılar parasiklofan biriminde iki tane köprü olduğunu ve her bir köprüde iki tane atom olduğunu belirtmektedir. **Şekil 2.2** de gösterildiği gibi [2.2]parasiklofan (**12**) birimi, iki benzen halkasının birbirleri ile karşılıklı olarak para pozisyonlarından bir sandviç modeli gibi iki etilen grubu tarafından bağlanmıştır. [2.2]Parasiklofan, ilk kez 1949 yılında Brown ve Farthing tarafından *p*-ksilen'in yüksek sıcaklıklarda dimerleşmesi (veya pirolizi) sonucunda az miktarda sentezlendi ve yapısı X-Ray kromatografisi tarafından belirlendi (Hopf 2012).



Şekil 2.2. [2.2]parasiklofan'ın genel yapısı

[2.2]Parasiklofan biriminin konumları **13** ve karbon atomları arasındaki mesafe **14**, **Şekil 2.3**'de gösterilmiştir. Şekilde de gösterildiği gibi köprü karbonları (C_1-C_2 ve C_9-C_{10}) arasındaki mesafe 1.63 \AA , iki aromatik halkada bulunan köprü başı karbonları (C_3-C_{14} ve C_6-C_{11}) arasındaki mesafe 2.78 \AA ve iki aromatik halkada bulunan (C_4-C_{13} ve C_5-C_{12}) karbonlar arasındaki mesafe ise 3.09 \AA olarak ölçülmüştür (Rowlands 2008).

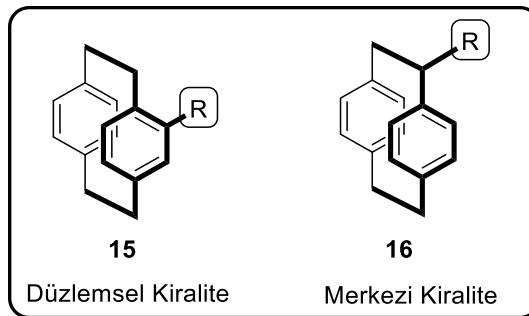


Şekil 2.3. [2.2]Parasiklofan'ın konumları **13** ve karbon atomları **14** arasındaki mesafe

Hem farklı elektronik yapısı hem de halkaların bükülmesi [2.2]parasiklofan'ın hem daha rijit bir yapıda olmasını sağlar hemde bazikliğini veya başka bir deyişle nükleofilliğini artırır ve elektrofilik bir süstitüsyona maruz kaldığı zaman basit bir aromatik yapıdan daha hızlı reaksiyon verir. Örneğin, [2.2]Parasiklofan'ın $\text{Cr}(\text{CO})_6$ ile reaksiyonuna ait hız sabiti *p*-ksilen'den daha büyüktür (Rowlands 2008).

2.1.1. [2.2.]Parasiklofan yapısında kiralite

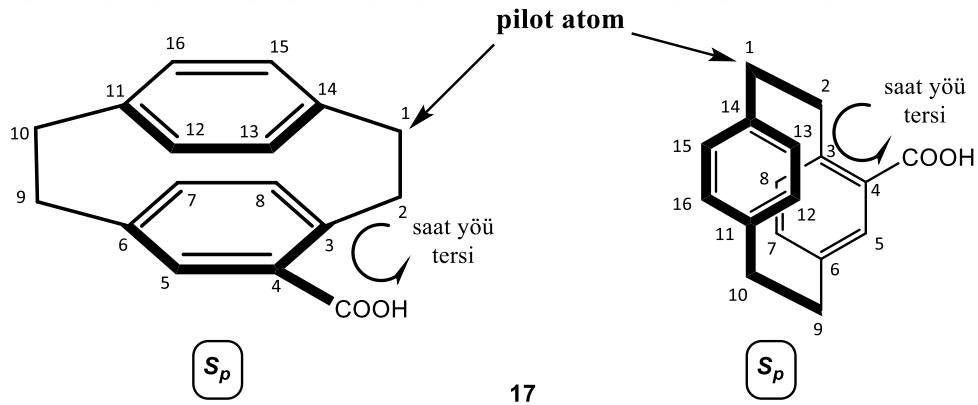
Süstitüe olmamış [2.2]parasiklofan normalde akiral bir özelliğe sahiptir. Ancak herhangi bir monosüstitüe [2.2]parasiklofan kiraldır. Süstitüent (R) aromatik halkaya bağlı olduğu zaman (**15**), [2.2]parasiklofan yapısı düzlemsel kiral özellik kazanır (Wu *et al.* 2004). Süstitüent (R) bir köprü karbon atomuna bağlı olduğu zaman ise (**16**), [2.2]parasiklofan yapısına bir merkezi kiralite kazandırılmış olur (**Şekil 2.4**) (Narayanan 2005).



Şekil 2.4. [2.2]Parasiklofan yapısında kiralite

2.1.2. Düzlemsel Kiral [2.2.]Parasiklofan'ın isimlendirilmesi

Düzlemsel kiral [2.2.]parasiklofan ve türevlerinin isimlendirilmesi R/S sistemi ile yapılır. Bu amaçla süstitüe olmuş aromatik halka kiral düzlem seçilerek konfigürasyon belirlemeye başlanır. **Şekil 2.5**'de verilen monosüstitüe içeren [2.2.]parasiklofan (**17**) için süstitüe benzen halkası kiral düzlem olarak kabul edilir. Tanımlayıcıyı bulmak için kiral düzlemden sapan ve kiral düzleme en yakın olan atom seçilir ve bu atoma "**pilot atom**" denir. Bu pilot atom 1 numaralı karbon atomu olarak atanır. Daha sonra pilot atomundan başlanarak 2, 3, 4 olarak atomlar numaralandırılır ve öncelikli gruptan başlanarak bir ok çizilir. Pilot atomdan bakıldığında eğer okun yönü saat yönünde ise molekül " R_p ", eğer okun yönü saat yönü tersi ise molekül " S_p " olarak adlandırılır ve burada " p " (planar chirality) düzlemsel kiralitesi belirtir (Gibson and Knight 2008). Dolayısıyla, bu kurallara göre **Şekil 2.5** de gösterilen [2.2.]parasiklofan türevi (S_p)-4-karboksi[2.2.]parasiklofan (**17**) olarak isimlendirilir (Gibson and Knight 2008).



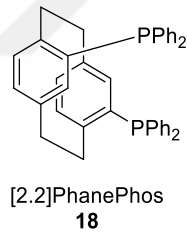
Şekil 2.5. Monosüstitüe düzlemsel kiral [2.2.]parasiklofan **17**'nin isimlendirilmesi

2.1.3. Düzlemsel Kiral [2.2.]Parasiklofan'ın asimetric sentezlerdeki uygulamaları

Düzlemsel kiral ligandlar asimetric sentezlerde önemli bir rol oynamaktadır. [2.2.]Parasiklofan (**12**), yine düzlemsel kiraliteye sahip ferrosen'den sadece bir kaç yıl daha sonra keşfedilmesine rağmen önemi ferrosen'in gölgesinde kalmıştır (Wu *et al.*

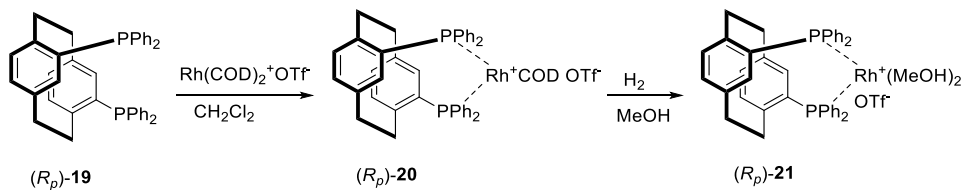
2001). [2.2]Parasiklofan'ın katalitik reaksiyonlarda kullanımı ise 20. yüzyılın sonlarına kadar yaygın olarak gerçekleşmemiştir. Son yıllarda, düzlemsel kiral omurgası ile dikkat çeken [2.2]parasiklofan (**12**) asimetrik katalitik reaksiyonlar için yeni ve etkili ligandların geliştirilmesinde güçlü ve etkili bir araç olarak hizmet vermektedir.

[2.2]Parasiklofan türevlerinin gelişimi ilk olarak 1997 yılında Pye ve Rossen tarafından enantiyomerik olarak saf 4,12-bis(difenilfosfino)[2.2]parasiklofanın ([2.2]PhanePhos) (**18**) sentezlenmesi ile başlamıştır (Pye *et al.* 1997). Pye ve grubu tarafından sentezlenen 4,12-bis(difenilfosfino)[2.2]parasiklofan ([2.2]PhanePhos) (**18**) (Şekil 2.6), organo rodyum (Rh) katalizli asimetrik hidrojenasyonundaki etkisini artıran etkili bir ligand olarak kullanılmıştır ve o zamandan beri, [2.2]parasiklofan türevleri asimetrik sentezlerde kiral yardımcı ve kiral reaktif ligandlar olarak etkili bir şekilde kullanılmaktadırlar (Bolm *et al.* 2006).



Şekil 2.6. 4,12-bis(difenilfosfino)[2.2]parasiklofanın ([2.2]PhanePhos) (**18**) genel yapısı

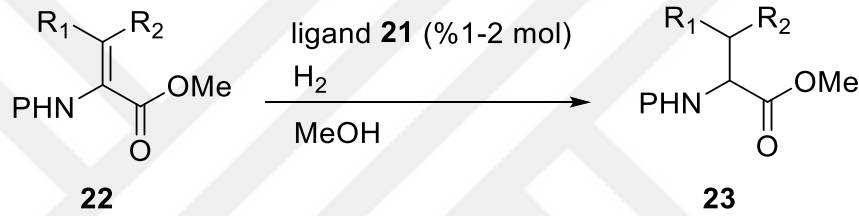
Pye ve grubu 1997 yılında rodyum-koordine (R_p)-[2.2]PhanePhos **21**'in (Şekil 2.7) (Pye *et al.* 1997) kullanılması ile ılıman şartlar altında dehidroamino asit metil esterlerinin hidrojenasyonunu yüksek oranlarda enantiyoseçicilik ile gerçekleştirmişlerdir.



Şekil 2.7. (R_p)-[2.2]PhanePhos Rh]⁺OTf **21**'in sentezi

Sübstitüe olmamış dehidroamino asit **22a**'dan muhteşem bir şekilde %99.6 *ee* ile (*R*)-Ac-Ala-OMe **23** elde edilirken, **22b**'den %98 *ee* ile ve **22e**'den %91 *ee* ile elde edilmiştir. **Çizelge 2.1**'de bazı substratlarda ve değişen parametrelerde gözlenen enantiyoseçicilik değerleri verilmiştir. Amid korumalı aminoakrilik asit metil esterleri, bu koşullar altında %94'den büyük enantiyomerik fazlalık (*ee*) ile elde edilirken, akrilik asitten %51 *ee* ile (*S*)-enantiyomeri elde edilmiştir (Pye *et al.* 1997).

Çizelge 2.1. (*R_p*)-[2.2]PhanePhos Rh]⁺OTf⁻ (**21**) katalizörlüğünde çeşitli dehidroamino asit türevlerinin (**22**) rodyum-katalize hidrojenasyonu

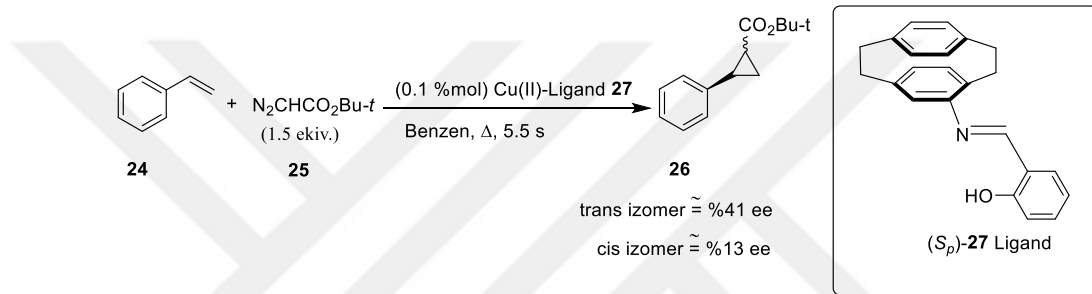


Substrat	R ₁	R ₂	P	ee (%)	konfigürasyon
				23	
a	<i>H</i>	<i>H</i>	Ac	99.6	R
b	<i>Ph</i>	<i>H</i>	Ac	98	R
c	<i>Me</i>	<i>H</i>	Ac	94	R
d	<i>Ph</i>	<i>H</i>	Bz	97	R
e	<i>H</i>	<i>H</i>	Cbz	91	R
f	<i>Me</i>	<i>Me</i>	Ac	51	S

2.1.3.a. Monosübstitüe düzlemsel kiral [2.2.]Parasiklofan'ın asimetrik sentezlerdeki uygulamaları

Düzlemsel kiral monosübstitüe [2.2.]parasiklofan türevleri aldehitlere diizopropil çinko eklenmesiyle asimetrik siklopropanasyon reaksiyonları ve asimetrik epoksidasyon reaksiyonlarında kullanılmıştır. Bu öncü çalışmalarda yüksek enantiyoseçicilik ve verimler elde edilmiştir (Gibson ve Knight 2003).

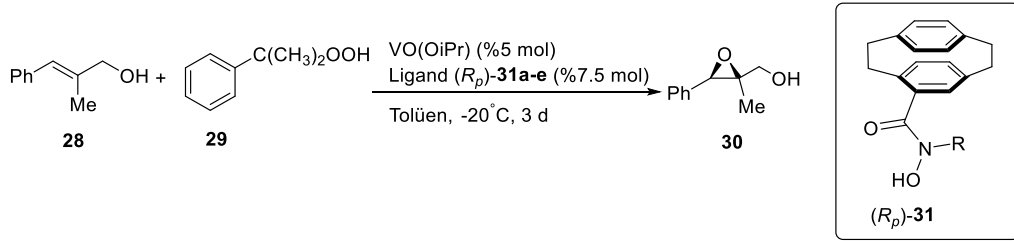
Masteron ve arkadaşları 1999 yılında stiren (**24**) üzerinde bir seri bakır(II) katalizli siklopropanasyon reaksiyonu ile Schiff bazı (S_p)-*N*-salisiliden-4-amino[2.2]parasiklofanın (**27**) katalitik etkisini incelemişlerdir. Stiren (**24**) için kaydedilen en iyi seçicilik tert-butil diazoasetat (**25**) kullanılmasıyla, **26**'nın trans izomeri için yaklaşık olarak %82 dönüşüm ve %41 *ee*, **26**'nın cis izomeri için ise yaklaşık olarak %14 dönüşüm ve %13 *ee* olarak kaydedilmiştir (Şekil 2.8) (Masteron *et al.* 1999).



Şekil 2.8. Cu(II)-[(S_p)-*N*-salisiliden-4-amino[2.2]parasiklofan **27**] katalizörlüğünde Stiren (**24**) ile tert-butil diazoasetatın (**25**) asimetrik reaksiyonu

Bolm ve Kühn 2000 yılında (R_p)-*N*-hidroksi[2.2]parasiklofan-4-karboksilik amid (**31**) temelli vanadyum komplekslerinin sentezini gerçekleştirerek, bu ligandları alilik alkollerin asimetrik epoksidasyonu için katalizör olarak kullanmışlardır. Çizelge 2.2'de gösterilen koşullar altında reaksiyonlar, (*E*)-3-fenil-2-metil-2-propenol (**28**) için optimal şartlar belirlenmek üzere kiral ligandlar **31a-e** katalizörlüğünde gerçekleştirilmiştir. Epoksit **30** en yüksek %52 *ee* ve %88 verim ile elde edilmiştir (Çizelge 2.2) (Bolm and Kühn 2000).

Çizelge 2.2. Çeşitli kiral ligandlar **31a-e** kullanılarak vanadyum-katalize alilik alkol **28**'in asimetrik epoksidasyonu

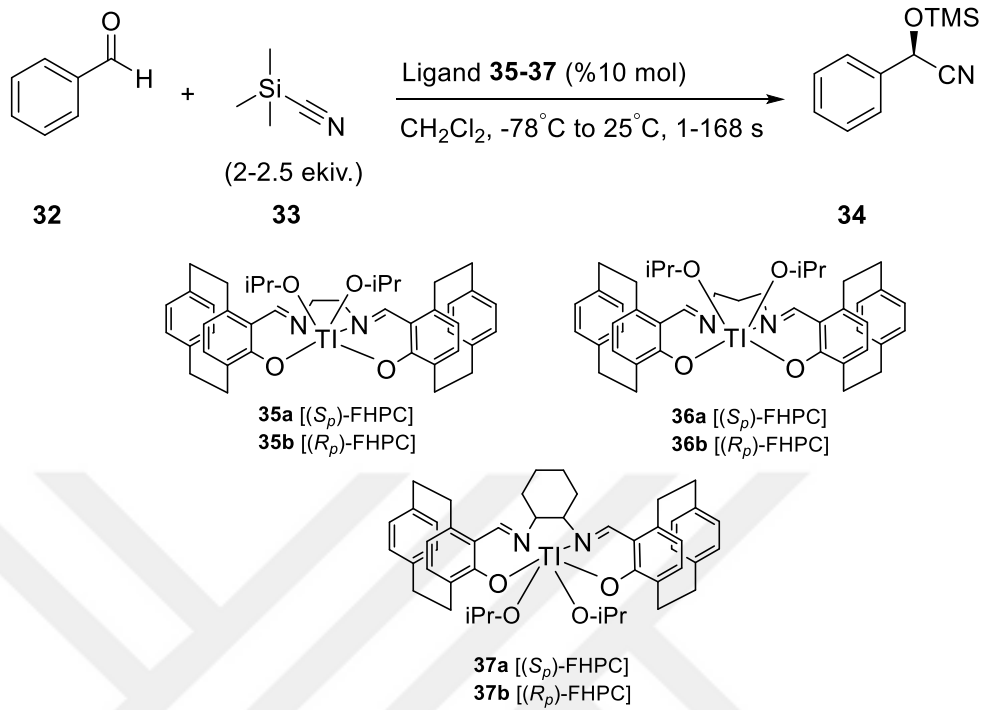


Deney	Ligand 31a-e	Ligand (<i>R_p</i>)- 31 R	Epoksit 30 verim (%)	Epoksit 30 ee (%)
1	31a	Sikloheksil	90	42
2	31b	t-bütil	86	46
3	31c	adamantil	88	52
4	31d	benzil	87	32
5	31e	CHPh ₂	86	30

2.1.3.b. Disüstitüe düzlemsel kiral [2.2.]Parasiklofan'ın asimetrik sentezlerdeki uygulamaları

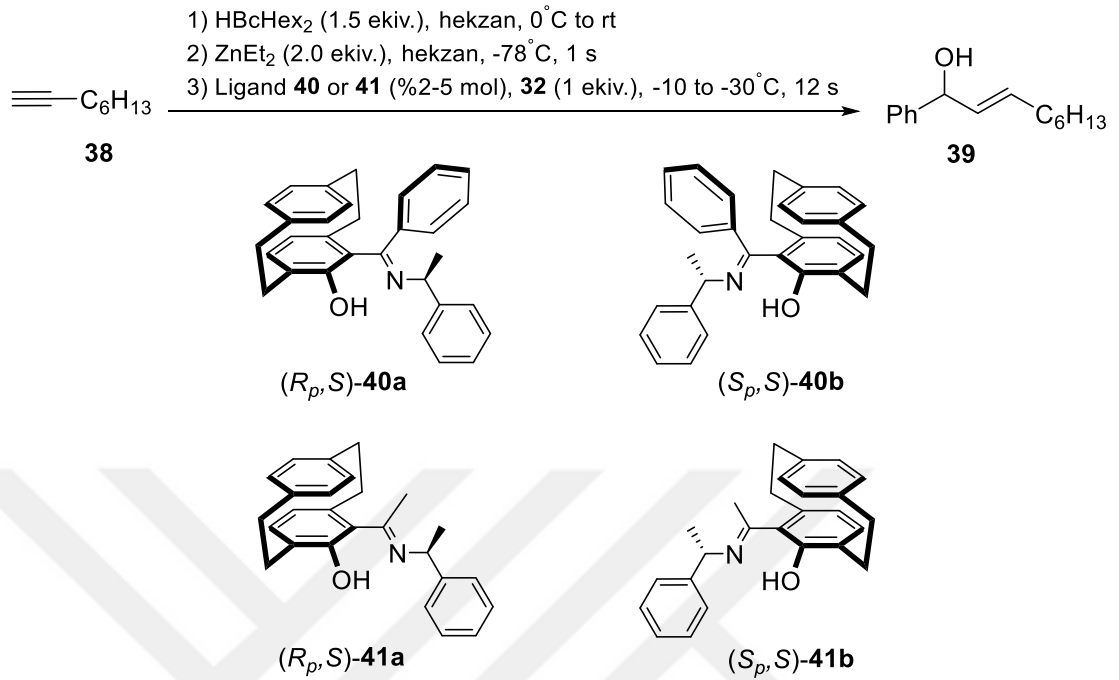
Aynı aromatik halka üzerinde disüstitüe birim taşıyan [2.2]parasiklofan ligandları, aldehit ve iminlere ilaveten, paladyum katalizli alilik alkilasyon reaksiyonları ve tiyoeterlerin oksidasyon reaksiyonlarında yüksek verim ve seçicilik kazandırmak için kullanılmıştır (Gibson and Knight 2003).

Belokon ve arkadaşları tarafından 1997 yılında benzaldehit (**32**)'in trimetilsilil siyanür (TMSCN) (**33**) ile asimetrik reaksiyonu için, Schiff bazlarını kullanmışlardır. (*S_p*)- ve (*R_p*)-4-hidroksi-5-karboksaldehid[2.2]parasiklofan (FHPC)'dan türetilen kiral titanyum (IV) salen komplekslerini (**35-37**) sentezlemişlerdir. Çeşitli optimizasyon denemeleri sonucunda bu komplekslerden **35a**'nın katalizörlüğünde gerçekleşen asimetrik reaksiyonda %90'a varan en yüksek verim ve %82 *ee* ile (*R*)-**34**'ü elde etmişlerdir (**Şekil 2.9**) (Belokon *et al.* 1997).



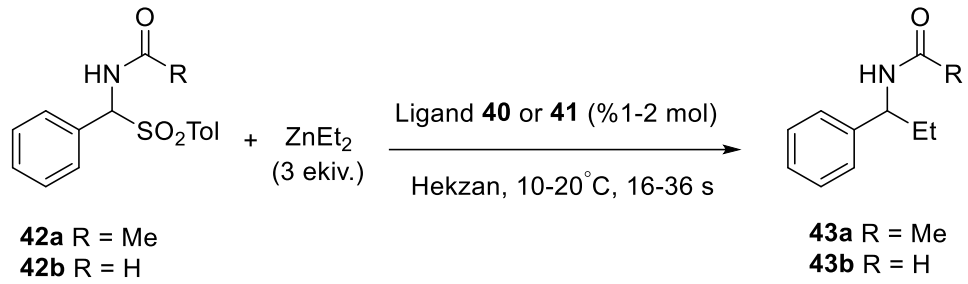
Şekil 2.9. Titanyum-salen kompleksleri (**35-37**) ile katalizlenmiş benzaldehitin (**32**) enantiyo seçici trimetilsililsiyasyonu (**34**)

Dahmen ve Bräse hem merkezi kiralite hem de düzlemsel kiraliteye sahip olan [2.2]parasiklofan temelli ketimin ligandları **40** ve **41**'i sentezleyerek bunları aldehitlere alkenil çinko ilave edilmesi ile gerçekleşen asimetrik reaksiyonlarda test etmişlerdir. Yaptıkları çalışmalarda çeşitli optimizasyon denemeleri sonucunda bu komplekslerden **40a**'nın katalizörlüğünde gerçekleşen asimetrik reaksiyonda ilgili alilik alkol (*S*)-**39** en yüksek %71 verim ve %86 *ee* ile elde edilirken, **41b**'nin katalizörlüğünde gerçekleşen asimetrik reaksiyonda ilgili alilik alkol (*R*)-**39** en yüksek %69 verim ve %85 *ee* ile elde edilmiştir. Burada reaksiyon stereokimyasının büyük çoğunlukla düzlemsel kiraliteden kaynaklandığını ifade etmişlerdir (Şekil 2.10) (Dahmen and Bräse 2001).



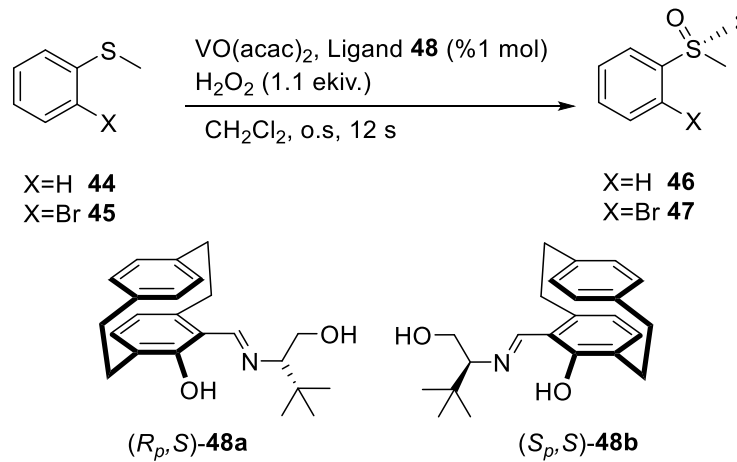
Şekil 2.10. Kiral ligandlar **40** ve **41** katalizörlüğünde kiral alilik alkol **39**'un asimetric sentezi

Dahmen ve Brase daha sonra 2002 yılında kiral ligandlar **40** ve **41**'i, **42a** ve **42b**'yi kullanarak iminlere dietilçinko ilavesi ile gerçekleşen asimetric reaksiyonlarda kiral katalizör olarak kullandılar. Yapılan denemeler sonucunda kiral ligand (*R_p*,*S*)-**41a** katalizörlüğünde *N*-formil imin'e dietilçinko ilavesi sonrasında gerçekleşen asimetric reaksiyonda ürün (*R*)-**43a** en yüksek %92 verim ve %80 *ee* ile elde edilmişken, kiral ligandlar (*R_p*,*S*)-**41a** veya (*S_p*,*S*)-**41b**'nin katalizörlüğünde *N*-formil imin'e dietilçinko ilavesi ile gerçekleşen asimetric reaksiyonda ürün (*R*)-**43b** en yüksek %93 verim ve %93 *ee* ile elde edilmiştir. Burada **43a** ve **43b** ürünlerinin mutlak konfigürasyonu, merkezi kiraliteden ziyade bir kez daha düzlemsel kiral ligandlar tarafından belirlendiği rapor edilmiştir. Ancak büyük kiral ligandlar (*R_p*,*S*)-**40a** ve (*S_p*,*S*)-**40b**'nin katalizörlüğünde *N*-formil imin'e dietilçinko ilavesi ile gerçekleşen reaksiyonda ürün **43b**'nin sadece '*R*' enantiyomeri en yüksek %92 verim ve %95 *ee* ile elde edilmiştir ve bu durumda meydana gelen reaksiyonun stereokimyasal sonucunun kiral ligand **40**'ın düzlemsel kiralitesinden bağımsız olduğu ve seçiciliğin, kiral ligand **40**'ın yan zincirinde bulunan iki fenil halkası arasındaki etkileşimlerden meydana geldiği belirtilmiştir (Şekil 2.11) (Dahmen and Brase 2002).



Şekil 2.11. Kiral ligandlar **40** ve **41** katalizörlüğünde dietilçinko ilavesi ile iminlerin asimetrik reaksiyonu

Vetter ve Berkessel, tiyoeterler **44** ve **45**'in asimetrik sülfoksidasyonu için Schiff bazı kirial ligand **48**'in sentezini gerçekleştirmişlerdir. Kirial ligand (S_p,S)-**48a** katalizörlüğünde tiyoanisol (**44**)'den, en yüksek %78 verim ve %2 *ee* ile ve *o*-bromotiyoanisol (**45**)'den en yüksek %85 verim ve %4 *ee* ile (*R*)-sülfoksitler **46** ve **47** elde edilirken, kirial ligand (R_p,S)-**48b** katalizörlüğünde ise tiyoanisol (**44**)'den en yüksek %82 verim ve %46 *ee* ile ve *o*-bromotiyoanisolden (**45**) en yüksek %92 verim ve %48 *ee* ile (*S*)-sülfoksitler **46** ve **47**'yi elde etmişlerdir (Şekil 2.12) (Vetter and Berkessel 1998).

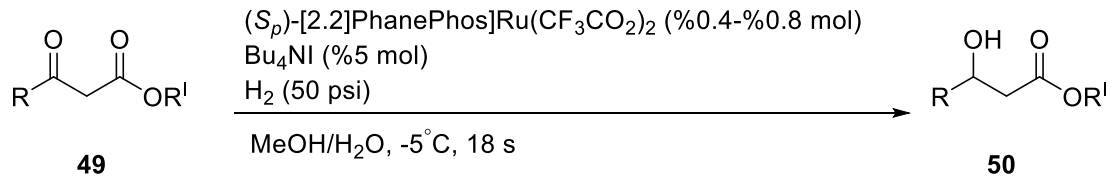


Şekil 2.12. Kirial ligand **48** katalizörlüğünde tiyoanisol ve *o*-bromotiyoanisol'ün asimetrik sülfoksidasyonu

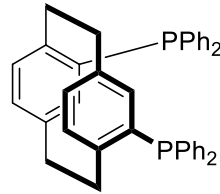
2.1.3.c. Her iki aromatik halka üzerinde süstitüent bulunduran düzlemsel kiral [2.2.]Parasiklofan'ların asimetric sentezlerdeki uygulamaları

Her iki aromatik halka üzerinde süstitüent bulunduran [2.2]parasiklofan türevleri, aldehitlere dietilçinko ilavelerinde, hidrojenasyon reaksiyonlarında ve paladyum katalizli aminasyonlarda kullanılmıştır (Gibson and Knight 2003).

Pye ve çalışma arkadaşları 1998 yılında (S_p)-4,12-bis-(diphenylphosphino)-[2.2]parasiklofan ((S_p)-[2.2]PhanePhos) (**51**) temelli rutenyum (Ru^{+2}) katalizör sistemini çeşitli süstitüe olmuş β -keto esterlerin (**49**) asimetric hidrojenasyonu için geliştirmişlerdir. (S_p)-[2.2]PhanePhos] $Ru(CF_3CO_2)_2$ ve Bu_4NI kullanarak, tüm reaksiyonlar 18 saat içerisinde tamamlanmaya başlamış ve % 96'ya varan enantiyomerik fazlalık ile β -hidroksi ester **50**'yi elde etmişlerdir (Şekil 2.13). Ayrıca Kiral rutenyum (II) difosfin (**51**) katalizörünün son derece aktif olduğunu ve kullanımının daha önce β -keto esterlerin hidrojenasyonu için uygulanan zorlayıcı koşulları ve yüksek katalizör yüklemelerini ortadan kaldırdığını rapor etmişlerdir (Pye *et al.* 1998).



R= Me, Et, *i*-Pr
R^I= Me, Et, *t*-Bu

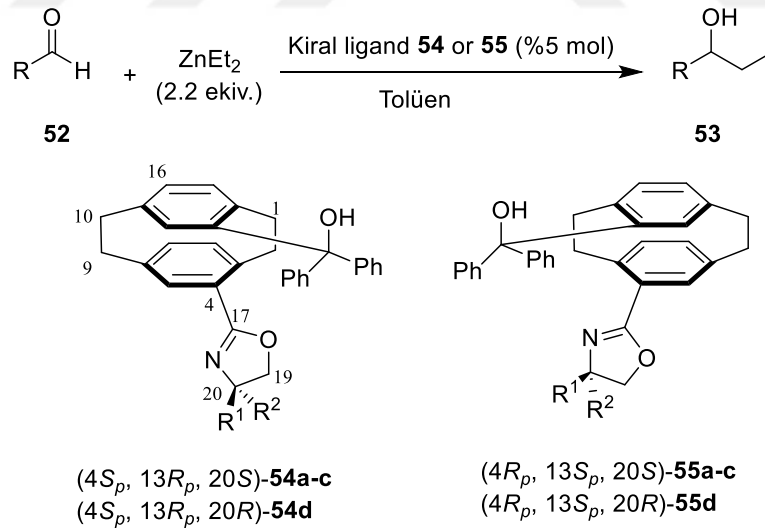


(S_p)-[2.2]PhanePhos] **51**

Şekil 2.13. Çeşitli β -keto esterlerin (**49**) (S_p)-[2.2]PhanePhos-Ru(II)bis(trifloroasetat) ve tetrabutylamonyum iyodür katalizli hidrojenasyonu

Wu ve arkadaşları 2001 yılında yeni planar kiral N,O -[2.2]parasiklofan'ın (**54,55**) katalitik etkisini, çeşitli aromatik substratlara dietil çinko ilave edilmesi ile gerçekleşen

asimetrik reaksiyonlarda test etmişlerdir. Kiral ligandlar **54a-d** veya **55a-d**'nin %5 mol'ünün katalizörlüğünde benzaldehit (**32**)'e dietil çinko ilave edilmesi ile gerçekleşen asimetrik reaksiyonda, ürün etilbenzil alkol **53** hem (*R*)- hem de (*S*)- izomer için %12-96 verim ve %5-93 *ee* ile elde edilirken, kiral ligandlar **54a** ve **54c**'nin katalizörlüğünde ürün **53** en yüksek %96 verim ve %93 *ee* ile elde edilmiştir. Daha sonra kiral ligand **54c**'nin katalitik etkisi çeşitli aromatik aldehytler kullanılarak tekrar test edilmiş ve *p*-klorobenzaldehit, *p*-bromobenzaldehit, *o*- ve *p*-anisaldehit ve β -naftaldehit'in sekonder alkol ürünleri %86-96 yüksek verimler ve verilen sıra ile %94, %93, %81, %82 ve %95 *ee* ile sadece (*R*)-ürününün elde edildiği gözlenmiştir. Nispeten aynı stereokimyaya sahip kiral ligandlar **54a-c** ve **55d**, daha yüksek reaktivite göstermiş ve ilgili diastereomerler **54d** ve **55a-c**'den daha yüksek seçiciliğe neden olduğu belirtilmiştir. Wu ve arkadaşları ürün **53** için elde edilen konfigürasyonun oksazolin halkasındaki merkezi kiraliteden dolayı değil [2.2]parasiklofan'ın sahip olduğu düzlemsel kiraliteden dolayı gerçekleştiğini rapor etmişlerdir (**Şekil 2.14**) (Wu *et al.* 2001).



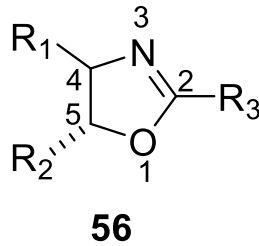
Şekil 2.14. Düzlemsel kiral *N,O*-[2.2]parasiklofan **54a-d** ve **55a-d** katalizörlüğünde çeşitli aldehytler'in (**52**) dietil çinko ile asimetrik reaksiyonu

2.2. Oksazolin ve Bis(oksazolin) (Box) Ligandları

Yapısında bir veya iki kiral oksazolin halkası içeren ligandlar, kolay erişilebilirlik, doğal yapısı ve metal-katalizli reaksiyonlarda uygulanabilirliği yönünden, sayısız reaksiyonlarda kiral katalizör olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar. Bu ligandların büyük çoğunluğu kiral amino alkollerden veya doğal amino asitlerden birkaç sentetik basamak üzerinden yüksek verimlerle kolaylıkla elde edilebilmektedirler (McManus and Guiry 2004).

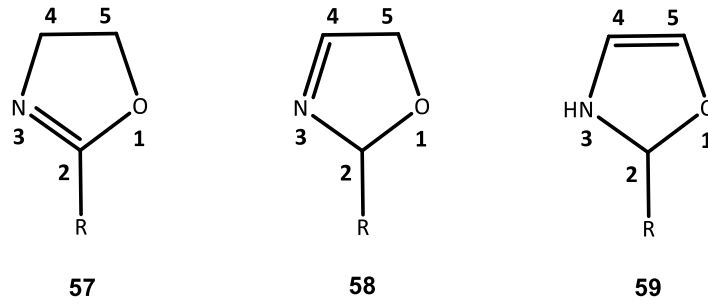
2.2.1. Oksazolin Ligandları

Oksazolinler ya da başka bir ifade ile 4,5-dihidrooksazolin'ler (**56**) yaklaşık yüz yıl önce ilk kez Rudolf Andreasch tarafından sentezlenen azole heterosiklik bileşiklerin bir alt sınıfıdır. O zamanlarda yanlış tanımlanmış olmasına rağmen, 2-oksazolin halkası (**57**), bir sp^2 hibritleşmesi yapmış olan karbon atomu üzerinden bağlanmış tek bir azot ve oksijen atomu içeren beş üyeli heterosiklik bir bileşiktir. Oksazolin halkasının gerçek formülasyonu 1889 yılında Sigmund Gabriel tarafından sunulmuştur (**Şekil 2.15**). Oksazolinler aynı zamanda iminlerin de bir alt sınıfıdır (Gossage 2011).



Şekil 2.15. Oksazolin ligandlarının genel yapısı

Oksazolin halkasındaki çift bağ üç pozisyonda bulunabilir ve bu nedenle üç farklı oksazolin halkasının varlığı mümkündür (**Şekil 2.16**). En çok rastlanan 2-oksazolin (**57**) halkası olup, 3-oksazolin (**58**) ve 4-oksazolin (**59**) halkası genelde laboratuvar araştırma bileşikleri olarak bulunmaktadır (Frump 1971).

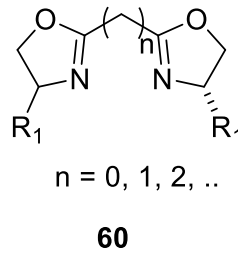


Şekil 2.16. Çift bağı bulunduğuna göre oksazolin ligandlarının genel yapısı

Oksazolin halkasında kiralite, sp^3 hibritleşmesi yapmış tetrahedral geometriye sahip 4 ve 5 pozisyonlarına bağlı gruplar tarafından sağlanmaktadır.

2.2.2. Bis(oksazolin) (Box) ligandları

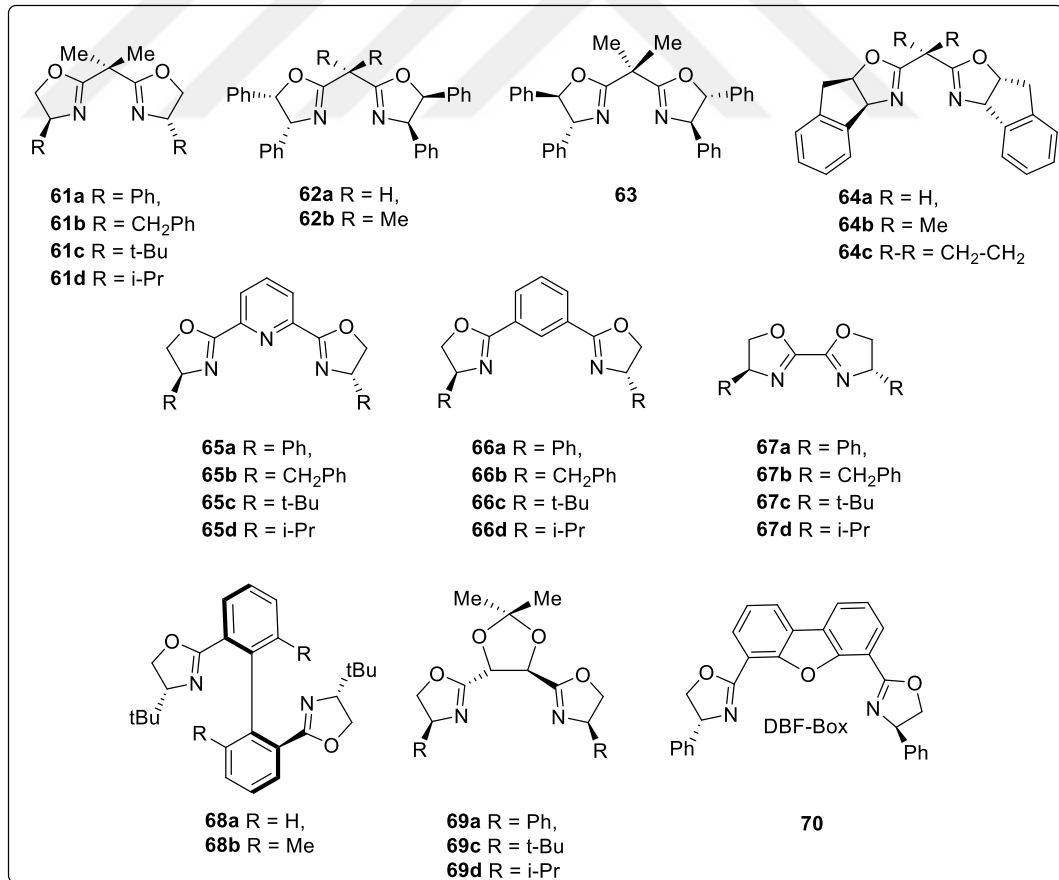
Bis(oksazolin) (Box) ligandları (**60**), bir ara birimle birbirlerine bağlanmış oksazolin halkaları ihtiva ederler (**Şekil 2.17**). Asimetrik sentezlerde kiral oksazolin temelli ligandların kullanımı ilk kez 1986 yılında rapor edildiğinden beri, çeşitli heteroatomlar, ek kiral elementler ve spesifik yapısal özellikleri içeren bir, iki veya daha fazla oksazolin halkası bulunduran ligandlar geniş bir aralıktaki asimetrik reaksiyonlarda büyük bir başarı ile kullanılmıştır (McManus and Guiry 2004).



Şekil 2.17. Bis(oksazolin) (Box) (**60**) ligandlarının genel yapısı

Kiral bis(oksazolin) (Box) bazlı ligandlar, katalizör eşliğinde gerçekleşen asimetrik reaksiyonlar için en popüler ligandlar arasındadır. Çünkü hem farklı amino alkollerin kullanımı ile kolaylıkla çok çeşitli türevleri sentezlenebilmekte hem de çok geniş bir

skaladaki reaksiyonlarda etkili bir şekilde kullanılabilirler (Fraile 2008). Bis(oksazolin) (Box) ligandlarının sahip olduğu C_2 -simetrik yapısından dolayı asimetrik sentezlerde oldukça fazla bir şekilde ilgi çekmektedir. Çünkü ligandın C_2 -simetrik yapısı bir reaksiyon sırasında meydana gelebilecek geçiş durum sayısını en aza indirir. Bugüne kadar birçok farklı sübstituent ve yapıya sahip bis(oksazolin) ligandları sentezlenmiş ve bu amaç ile farklı bağlayıcı moleküller ile ligand'ın yapısı değiştirilirken oksazolin halkasının 4 ve 5 pozisyonuna bağlı kiraliteyi sağlayan grupların değiştirilmesi ile stereoseçicilik kontrol edilmeye çalışılmıştır (Şekil 2.18). Genelde oksazolin halkaları arasında bir karbon köprüsüne sahip bis(oksazolin) ligandları (61-64) asimetrik reaksiyonlarda sıklıkla kullanılır. Bu ligandlar altı üyeli metal şelat oluştururlar ve halka üzerindeki sübstitüentler metal merkeze yakındırlar (Ghosh *et al.* 1998).



Şekil 2.18. Literatürde yaygın olarak karşılaşılan C_2 -simetrik bis(oksazolin) (Box) 61-70 ligandları

İlk bis(oksazolin) (Box) ligandı 1989 yılında Nishiyama ve çalışma arkadaşları tarafından ara birim olarak piridin halkasının (PyBox) kullanımı ile sentezlendi ve ketonların asimetrik hidroksilasyonunda başarı ile uygulandı (Nishiyama *et al.* 1989). Piridin-2,6-bis(oksazolin) (PyBox) ligandları asimetrik reaksiyonlarda iki nedenden dolayı kiral katalizör olarak kullanılmıştır: İlk olarak, *N,N,N*-tipi üç dişli koordinasyon yapıları çok çeşitli metal iyonları için mükemmel bir şekilde uygun olan ve olağanüstü derecede yararlı C-C bağ oluşturma tepkimelerinde mükemmel katalizörler oluşturan C₂-simetrik bir ortam yaratır. İkinci olarak, bu ligandlar kiral α -mino asitler veya amino alkoller ile kolaylıkla aktive edilebilen piridin-2,6-dikarboksilatlar kullanılarak kiral havuz yöntemi üzerinden kolaylıkla sentezlenebilmesidir (Schulz and Christoffers 2013). Bis(oksazolin) (Box) ligandları yukarıda bahsedilen sebeplerden dolayı birçok asimetrik reaksiyon için iyi ve etkili bir kiral ligand olarak kullanılmaktadır. Bis(oksazolin) ligandları kullanılan metal komplekslerine bağlı olarak asimetrik indirgenme (Nishiyama *et al.* 1989), asimetrik yükseltgenme (Gokhale *et al.* 1995), aldol tipi reaksiyonlar (Mukaiyama *et al.* 1973; Evans *et al.* 1997), Diels-Alder reaksiyonları (Corey *et al.* 1991), siklopropanasyon (Lowenthal *et al.* 1990), aziridinasyon (Hansen *et al.* 1995) gibi geniş bir yelpazedeki reaksiyon grubu için katalizör olarak kullanılabilir (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. Bis(oksazolin) (Box) ligandları ile yaygın olarak çalışılan asimetrik reaksiyonlar

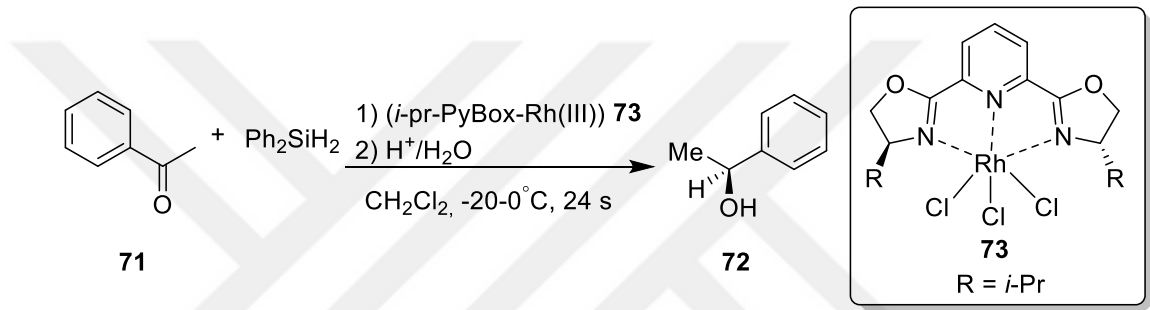
2.2.2.a. Kiral Bis(oksazolin) (Box) ligandlarının asimetric reaksiyonlarda uygulamaları

Son yıllarda, asimetric reaksiyonlarda katalizör olarak kiral ligand-metal komplekslerinin kullanımı önemli derecede artmıştır ve organik sentez alanında önemli gelişmelere sebep olmuştur. Genel olarak, kiral ligand-metal kompleks katalizör, optikçe aktif bir ligandı koordine eden bir katyondan oluşmaktadır. Bu katalizörlerin keşfedildiği ilk yıllarda kiral ligandların yeni sınıflarını sentezlemek ve farklı metallerin kullanımı ile farklı katyonlar oluşturarak test etmek için büyük çabalar sarf edilmiştir. Prensipte ideal bir kiral ligand, kullanıcıya bir dizi avantaj sunmalıdır: kolaylıkla hazırlanmalı, ucuz ve dayanıklı olmalı ve çok seçici ve güçlü katalizörler meydana gelmelidir. Bu davranış, mümkün olduğunca, reaktifin tek bir spesifik koordinasyonunun kiral katalizör üzerinde (kiral çevre) oluşmasını ve koordine olmuş reaktifin spesifik bir yüzüne atağı ile sentezin gerçekleşmesini sağlamalıdır. Bunun yarısını azaltmak için daha kolay ve daha az maliyetli yöntem olarak, C₂-simetric bir kiral ligandın kullanılmasıdır ve buda bis(oksazolin) (Box) ligandlarının arkasındaki başarının nedenlerinden biridir (Desimoni *et al.* 2003).

Kiral bir bis(oksazolin) ligand bir organik çözücü içerisinde inorganik bir tuz ile karıştırıldığında, genelde kendiliğinden çökebilen veya az polar bir çözücü ile seyreltilerek izole edilebilen kiral ligand-metal kompleksi oluşur. Bu kiral kompleksler, katalitik döngüde yer alan ve reaksiyona giren maddenin habercisidir. Bu nedenle yapılarıyla ilgili herhangi bir bilgi, reaksiyona katılan moleküllerin metal merkezinde nasıl düzenlendiğini anlamaya çalışmak için önemlidir, çünkü bu, reaksiyonda stereoseçiciliği sağlayan kiral ayrımcılığın kaynağıdır (Desimoni *et al.* 2006a).

Nishiyama ve arkadaşları 1989 yılında kiral ve C₂-simetric piridin-bis(oksazolin)rodyum(III) (PyBox-Rh(III)) (**73**) kompleksini sentezleyerek asetofenonun (**71**) hidroksilasyonunda asimetric indüksiyonu için katalitik etkisini incelemişlerdir. C₂-simetric kiral ligand-metal kompleks **73**, 30°C'nin altındaki sıcaklıklarda hidroksilasyon için hiçbir katalitik aktivite göstermediği belirtilmiştir ve

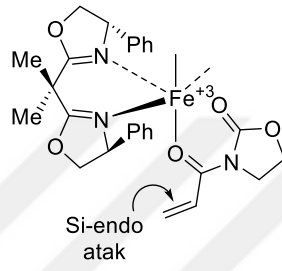
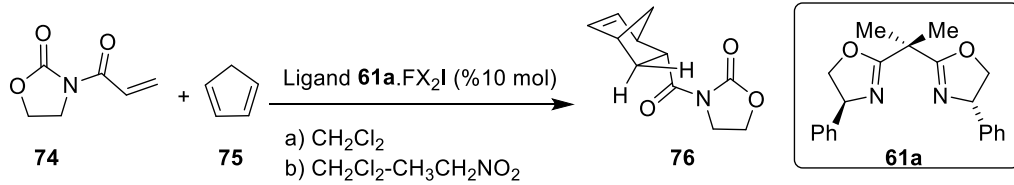
bununla birlikte, bazı gümüş iyonlarının veya Lewis asitlerinin ilavesi ile birlikte kompleksler aktif hale gelerek (*S*)-1-feniletanolü (**72**) verecek şekilde hidroksilasyon gerçekleşmiştir. Kiral ligand-metal kompleks **73** katalizörlüğünde gümüş trifloromethansülfonat (AgOTf, %1.1 mol) veya gümüş tetrafloroboran (AgBF₄, %2 mol) varlığında difenilsilan (1.6 ekiv.) ile asetofenonun (**71**) asimetrik hidroksilasyonu sonucunda (*S*)-1-feniletanol (**72**) verilen sıra ile %89 ve % 94 *ee* ve %91-96 verim ile elde edildiği belirtilmiştir (Şekil 2.20) (Nishiyama *et al.* 1989).



Şekil 2.20. (*i*-pr-PyBox)RhCl₃ (**73**) katalizörlüğünde difenilsilan ile asetofenonun (**71**) hidroksilasyonu

Corey ve grubu 1991 yılında, enantiyoselektif Diels-Alder reaksiyonlarında bis(oksazolin)-metal komplekslerinin ilk kez dikkate değer bir potansiyele sahip olduğunu göstermişlerdir. Fenil-bis(oksazolin) **61a**'nın katalizörlüğünde Çizelge 2.3'de gösterildiği gibi, *N*-akriloil oksazolidinonun (**74**) siklopentadien (**75**) ile asimetrik reaksiyonu sonrasında siklo katılma ürünü (**76**) endo seçici olarak (endo:ekzo oranı 99:1) %90 verim ve %86 *ee* ile (*R*)-**76** elde edilmiştir. Phe-Box.FeX₂I (X= Cl, I) ile katalizlenmiş reaksiyonun stereokimyasal sonucu, dienofilin (**74**) si-yüzeyinden siklopentadien (**75**) ile reaksiyona girmeden önce, model A'nın a₁-e₁ bölgesinde oktahedral metal merkezinde bir şelat oluşturup sonra dienofilin (**74**) s-cis konformasyonu üzerinden siklopentadien (**75**) ile asimetrik reaksiyonu sonucunda meydana geldiği rapor edilmiştir (Corey *et al.* 1991).

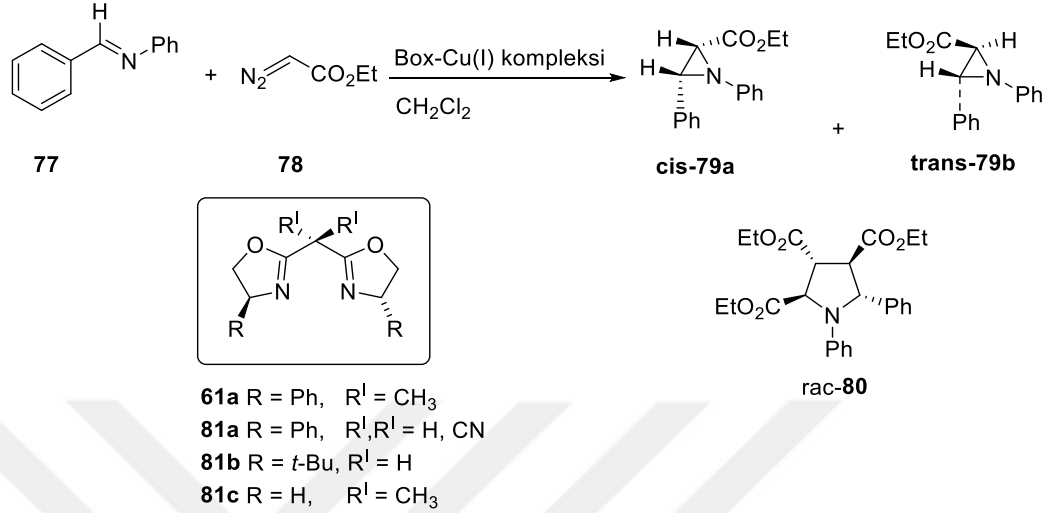
Çizelge 2.3. Kiral ligand **61a**-metal kompleks ile katalize edilmiş *N*-akriloil oksazolidinon (**74**) ve siklopentadien (**75**) arasındaki enantiyoselektif Diels-Alder reaksiyonu



Model A

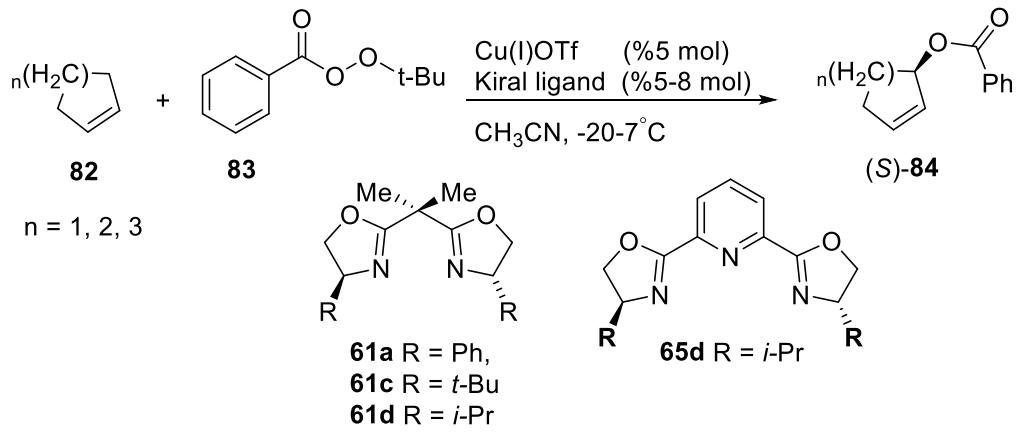
Deney	FeX ₂ I (X= Cl, I)	I ₂ (ekiv.)	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Süre (sa)	Verim (%)	Endo/Ekzo oranı (%)	ee (%)
1	FeCl ₂ I	0.5	a	-50	15	85	97:3	80
2	FeCl₂I	0.5	b	-50	15	90	99:1	86
3	FeI ₃	1.0	a	-50	2	95	96:4	82

Hansen ve arkadaşları 1995 yılında, iminlerin enantiyoselektif aziridinasyonunu katalizleyen Cu(I)-bis(oksazolin) kompleksini sentezlemişlerdir. *N*-benziliden anilin (**77**) ile diazoasetatın (**78**), bakır hekzaflorofosfat ve çeşitli sübstitüentler içeren bis(oksazolin) ligandlarının katalizörlüğünde gerçekleşen reaksiyonunda, rasemik piperidin türevi (**80**) ile birlikte *N*-fenil aziridin türevlerinin (**79a-b**) enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş bir cis/trans karışımı elde edilmiştir. Genel olarak, aziridinasyon ürünlerinin veriminin düşük olduğu (%10-37) ve cis izomer **79a** için gözlenen enantiyomerik fazlalık değerleri %11-44 aralığında iken, trans izomer **79b** için enantiyomerik fazlalık değerleri daha düşük ve %2-35 aralığında olduğu belirtilmiştir. Fenil-bis(oksazolin) (Phe-Box) (**61a**) katalizörlüğünde, enantiyoselektivite, cis/trans diastereoselektivite ve verim açısından iyi sonuçların elde edildiği ve ayrıca ilginç bir şekilde, akiral bis(oksazolin) ligandı **81c**'nin katalizörlüğünde en iyi verim (%65) ve cis/trans oranı elde edildiği belirtilmiştir (**Çizelge 2.4**) (Hansen *et al.* 1995).

Çizelge 2.4. Box-Cu(I) katalizörlüğünde olefinlerin aziridinasyonu

Deney	Ligand	Cis/Trans ee (%)	Ürün 79 Verim (%)	Ürün 80 Verim (%)
1	76a	44/35	37	10
2	97a	15/7	19	11
3	97b	11	10	5
4	97c	-	65	<5

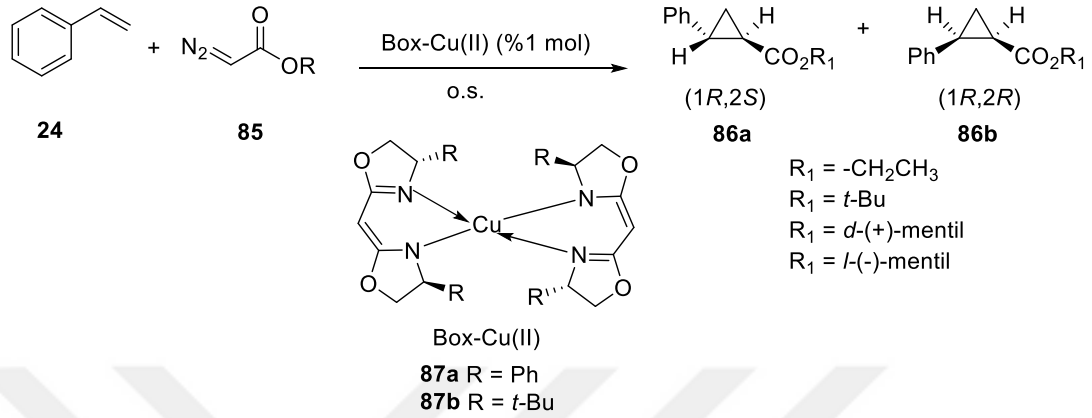
Gokhale ve arkadaşları tarafından 1995 yılında, siklopenten, siklohekzen ve siklohepten gibi değişik yapıda sikloalkenlerin (**82**) tert-bütül perbenzoat (**83**) ile enantiyoselektif olarak alilik oksidasyonu bis(oksazolin) ligandları ve bakır(I)triflat komplekslerinden türetilmiş çeşitli katalizörlerin kullanılması ile gerçekleştirilmiştir. Kiral ligand **61a**, **61c** ve **61d**'den türetilen kiral ligand-Cu(I) kompleksleri ile hemen hemen benzer sonuçların elde edildiği belirtilmiştir. Siklopenten, siklohekzen ve siklohepten için bis(oksazolin)-Cu(I)OTf (%5 mol) katalizörlüğünde en iyi enantiyoselektivite verilen sıra ile %84, %77 ve %82 *ee* olarak belirlenmiştir. 2-Benzoat türevleri (**84**) iyi verimler ile elde edilmiştir. Aynı zamanda bis(oksazolin) **65d**'den türetilen katalizörlerin varlığında benzer enantiyoseçicilikler elde edilmiştir (**Şekil 2.21**) (Gokhale *et al.* 1995).



Şekil 2.21. Sikloalkenlerin (**82**) enantiyoselektif alilik oksidasyonu

Lowenthal ve arkadaşları 1990 yılında, çeşitli olefinlerin enantiyoselektif siklopropanasyonda bis(oksazolin)-Cu(II) kompleksleri **87a-b**'nin katalitik etkisini incelemişlerdir. **Çizelge 2.5**'de gösterildiği gibi bir model olefin, stirenin (**24**), çeşitli diazoasetatlar (**85**) ile siklopropanasyonu, oda sıcaklığında bis(oksazolin)-Cu(II) **87a-b** komplekslerinin katalizörlüğünde *trans* izomer **86a** için mükemmel enantiyoseçicilik ile sonuçlanmıştır. Enantiyoselektivitenin yanı sıra *cis/trans* diastereoselektivitenin *l*-(-)-mentil diazoasetat (**103b**) kullanıldığında daha da geliştirildiği belirtilmiştir (Lowenthal *et al.* 1990).

Çizelge 2.5. Bis(oksazolin)Cu(II) kompleksleri **87a-b** katalizörlüğünde çeşitli diazoasetatlar (**85**) ile stirenin (**24**) siklopropanasyonu

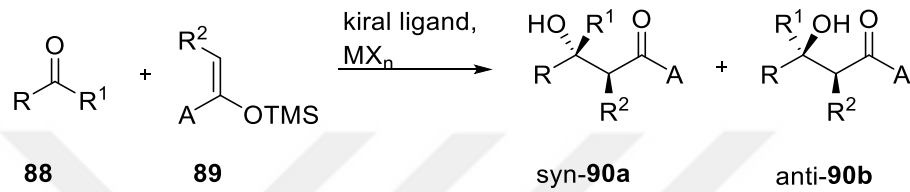


Deney	Ligand	R ₁	Verim (%)	Trans ee (%)	Cis ee (%)	Trans/Cis
1	103a	-CH ₂ CH ₃	81	60	52	70:30
2	103b	-CH ₂ CH ₃	80	90	77	75:25
3	103b	<i>t</i> -Bu	73	94	89	80:20
4	103b	<i>d</i> -(+)-mentil	71	98	80	84:16
5	103b	<i>l</i>-(<i>-</i>)-mentil	72	98	96	86:14

2.3. Asimetrik Mukaiyama Aldol Reaksiyonu

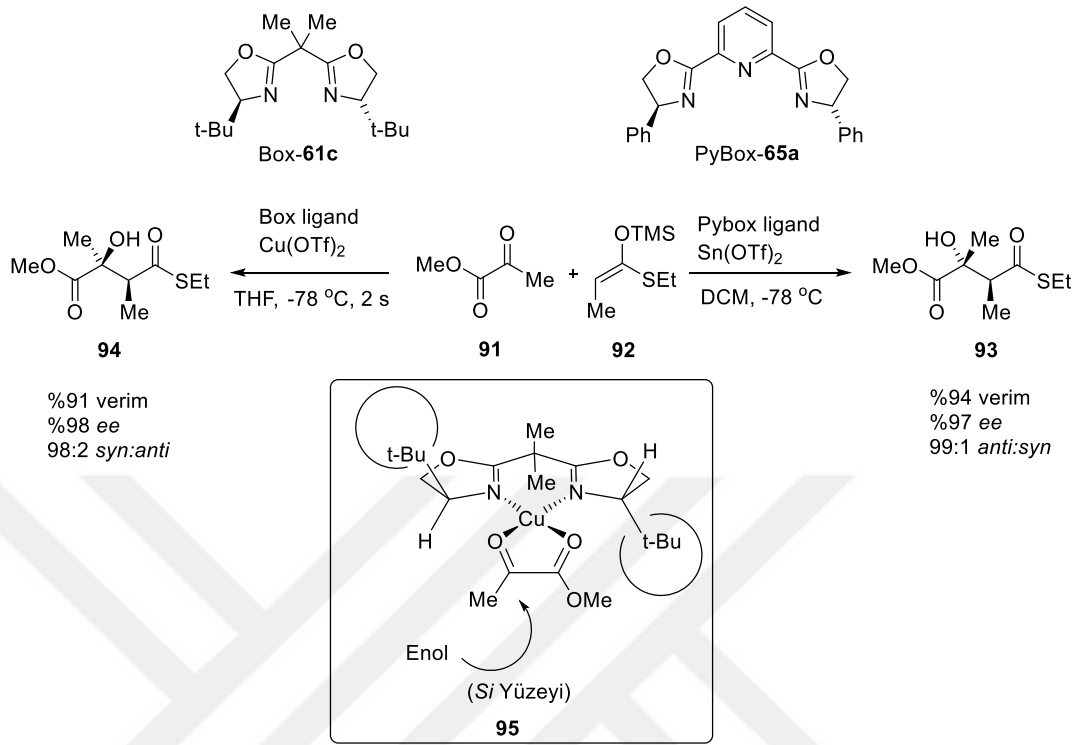
İlk kez 1848 yılında Kane tarafından tanımlanan aldol reaksiyonu, organik kimyadaki en önemli karbon-karbon bağ oluşum reaksiyonlarından birisidir (Jankowska *et al.* 2006a; Zhao *et al.* 2011). Aldol reaksiyonları sonucunda elde edilen β -hidroksi karbonil bileşiklerinin birçok doğal ve biyolojik aktif molekül (karbohidratlar, keto asitler ve bazı amino asitler) için yapıtaşı olmasına ilaveten, sentetik organik kimya açısından da önemli bir ara ürün olması asimetrik aldol reaksiyonları için yeni kiral katalizör sistemlerinin gelişimini büyük ölçüde hızlandırmıştır (Zhao *et al.* 2011; Mlynarski and Bas 2014). Asimetrik aldol reaksiyonları arasında silil enol eterler ve aldehitler arasında kiral asit katalize Mukaiyama aldol reaksiyonu önemli bir yer tutmaktadır (Şekil 2.22) (Jankowska *et al.* 2006a). Asimetrik Mukaiyama aldol alanında yapılan çalışmalarda geniş bir skalada enol silan türevleri ile aldehitlerin yanı sıra Lewis asit merkezi ile şelat oluşturabilecek glioksilat esterleri (**88**), piruvat esterleri (**88**) ve (benziloksi)asetaldehit

(88) türevleri de iyi seçicilik göstermektedir (Desimoni *et al.* 2006b; Desimoni *et al.* 2011; Evans *et al.* 1999a). İlk Mukaiyama aldol reaksiyonu 1973 yılında, trimetilsilil enol eterlerinin, bir Lewis asiti olan $TiCl_4$ katalizörlüğünde ketonlar veya aldehitler ile oda sıcaklığında reaksiyonu sonucunda β -hidroksiketonların meydana gelmesi ile gerçekleştirilmiştir (Mukaiyama *et al.* 1973).



Şekil 2.22. Lewis asit katalize asimetric Mukaiyama aldol reaksiyonu

Bis(oksazolin) (Box) ligandları çeşitli metal triflatlar ile birlikte Lewis asit katalizli asimetric Mukaiyama aldol reaksiyonları için sıklıkla kullanılan başarılı ligandlardan birisidir. Bis(oksazolin) ligandlarının asimetric Mukaiyama aldol reaksiyonundaki ilk uygulamaları Evans ve arkadaşları tarafından 1996 yılında, iki heterosiklik halka arasında ara birim olarak tek bir karbon atomu veya piridin halkası ihtiva eden (verilen sıra ile Box (61c) veya PyBox (65a)) C_2 -simetric bis(oksazolin)'ler kullanılarak gerçekleştirilmiş ve bu ligandların asimetric sentezlerde kullanımı için bir temel oluşturmuşlardır (Desimoni *et al.* 2006a). Evans ve grubu tarafından bis(oksazolin) ligandlarının kullanılması ile yapılan asimetric Mukaiyama aldol reaksiyonları sonucunda yüksek seçicilikler elde edilmiştir (Şekil 2.23) (Evans *et al.* 1997; Evans *et al.* 1999b).

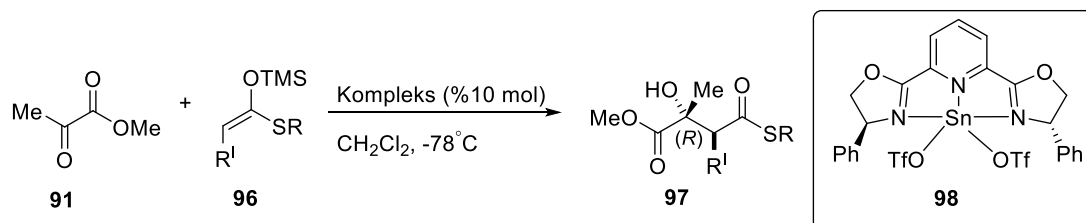


Şekil 2.23. Bis(oksazolin) (Box) (**61c**) ve piridin-bis(oksazolin) (PyBox) (**65a**) ligandlarının asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonlarında kullanımı

Şekil 2.23'de de gösterildiği gibi C₂-simetrisine sahip kiral bis(oksazolin)-metal kompleks yapısında (**95**) özellikle 4-pozisyonundaki sübstitüentler substratın enantiyotopik yüzeylerinden birisini engelleyerek nükleofillik katılmanın sadece tek bir yüzeyden gerçekleşmesini sağlar. Böylece aldol reaksiyonu enantiyoseçici olarak gerçekleşmektedir.

Evans ve arkadaşları tarafından 1997 yılında, C₂-simetrik piridin-bis(oksazolin)-Sn(II) [(PyBox-Sn(OTf)₂)] (**98**) komplekslerinin katalizörlüğünde, metil piruvatın (**91**) çeşitli silyl enol eterler (**96**) ile asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonunda, ilgili aldol ürünleri (**97**) anti izomer için oldukça yüksek verimler (%81-94) ve %99'a varan enantiyomerik fazlalık ile elde edilmiştir (Çizelge 2.6) (Evans *et al.* 1997).

Çizelge 2.6. Bis(oksazolin)Sn(II) kompleksi (**112**) katalizörlüğünde çeşitli silil enol eterler ile metil piruvatın (**91**) asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonu

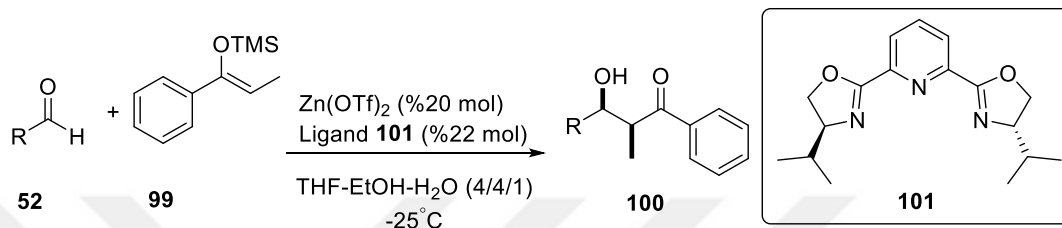


Deney	SR	R ₁	Enolsilan Geometri	Anti:Syn	ee (%)	Verim (%)
1	S^tBu	Me	(Z)	99:1	99	94
2	S ^t Bu	Me	(E)	99:1	96	84
3	S ^t Bu	Et	(Z)	99:2	97	84
4	S^tBu	^tBu	(Z)	99:1	99	81
5	SEt	Me	(Z)	95:5	92	91
6	SEt	Et	(Z)	99:1	97	94
7	SEt	^t Bu	(Z)	99:1	97	76

Mlynarski ve Jankowska 2005 yılında, çinko temelli kiral Lewis asit katalizörlüğünde sulu ortamda çeşitli aldehitler (**52**) ile silil enol eterler (**99**) arasında gerçekleşen asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonunda, ilgili aldol ürünlerini (**100**) ‘syn’ izomer için yüksek verim, diastereoseçicilik ve enantiyomerik fazlalık ile elde etmişlerdir. Elde edilen sonuçlar **Çizelge 2.7**’de gösterilmiştir. Şaşırtıcı bir şekilde, *o*-anisaldehit muhtemelen metoksi fonksiyonunun, katalizörün metal çekirdeği ile etkileşimi nedeniyle *p*-anisaldehit ile karşılaştırıldığında daha reaktif olduğu belirtilmiştir. Sadece aromatik aldehitler değil aynı zamanda α,β -doymamış aldehitlerde (Örneğin; sinamaldehit, **deney 5**) yüksek stereoseçiciliğin yanı sıra iyi verimlerde elde edilmiştir. Alifatik aldehitlerde sunulan katalitik sistemde, iyi bir substrat olduklarını kanıtlamışlardır. Bununla birlikte pivalaldehit (**deney 6**) açıkçası daha az reaktivite göstermesine rağmen, sadece 0°C ’de istenen aldol ürününde reaksiyon seçiciliği kaydedilmiştir. Heptanal (**deney 7**), biraz daha düşük reaktiviteye rağmen, aromatik

aldehitler ile aynı seviyede stereoseçicilik göstermiştir (Mlynarski and Jankowska 2005).

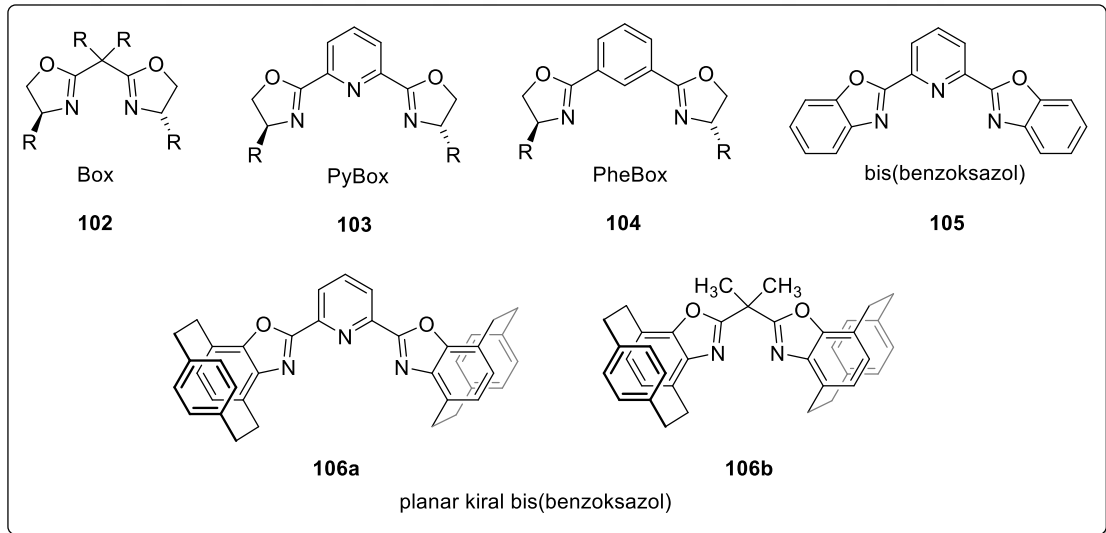
Çizelge 2.7. Çeşitli aldehitler (**52**) ile silil enol eterin (**99**) çinko temelli Lewis asit katalizörlüğünde sulu ortamda asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonu



Deney	Aldehit	Ürün	Zaman (s)	Verim (%)	Syn:Anti (%)	ee (syn) (%)
1		100a	72	77	92:8	70
2		100b	24	85	98:2	72
3		100c	48	62	94:6	74
4		100d	48	86	95:5	72
5		100e	24	79	91:9	72
6		100f	72	16	(syn)	45
7		100g	72	65	95:5	74

2.4. Çalışmanın Amacı

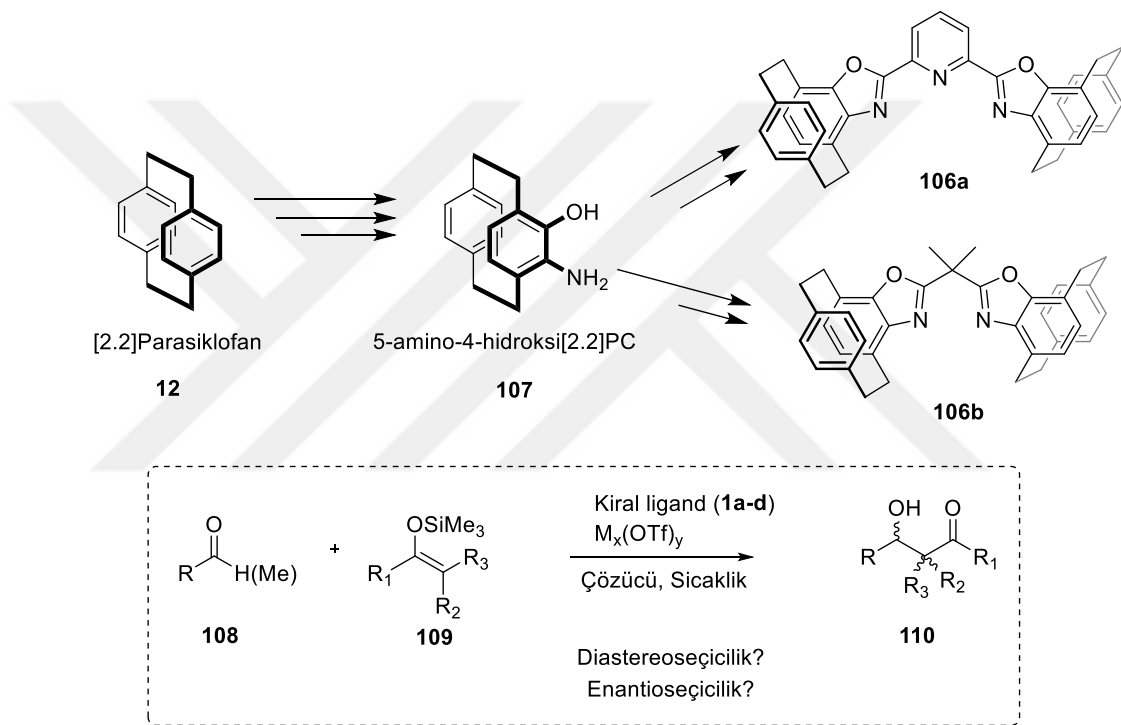
Yüksek lisans tezi olarak sunulan bu çalışmanın amacı farklı bir kiralite yaklaşımı ile bis(benzoksazol) tipi ligandlar (S_p, S_p)-**133** ve (S_p, S_p)-**136**'nın sentezi ve bu ligandların asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonlarında katalitik etkisinin incelenmesidir. Bis(benzoksazol) ligandları genellikle kiral α -amino asitler veya kiral alifatik amino alkollerden sentezlenmektedirler ve böylece oksazolin halkalarına bağlı bir merkezi kiralite elde edilmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda daha öncede belirtildiği gibi bis(oksazolin) ligandlarındaki kiralite tetrahedral geometriye sahip, sp^3 hibritleşmesi yapmış iki karbon atomu tarafından sağlanmaktadır. Oysaki benzen halkası kaynaşmış oksazolin halkası ihtiva eden benzoksazoller hem sentezlendiği amino fenol türevinin yapısından dolayı hem de benzoksazol halkası atomlarının sp^2 hibritleşmesi yapması nedeniyle herhangi bir kiral özellik göstermemektedir. Dolayısıyla, herhangi bir asimetrik sentez çalışmasında kullanılamamıştır (**Şekil 2.24**).



Şekil 2.24. Bis(oksazolin) **102-104**, bis(benzoksazol) **105** ve sentezi hedeflenen [2.2]parasiklofan temelli bis(benzoksazol) **106a-b**'nin yapıları

Önerilen bu tez çalışmasında ise bu amaçla ligand yapısına dahil edilen [2.2]parasiklofan (**12**) birimi ile bu yapıya kiral özellik kazandırmak amacıyla kiral bir amino fenol olan 5-amino-4-hidroksi[2.2]parasiklofan (**107**) sentezi gerçekleştirilerek

düzlemsel kiral benzoksazol yapısındaki Box tipi ligandların sentezi hedeflenmiştir. Birçok katalitik asimetrik reaksiyonda kullanılmaya potansiyeline sahip bu ligandlar, bu tez çalışmasında öncelikle test reaksiyonu olarak çeşitli silil enol eterler, çeşitli aldehitler, metil pürüvat, (benziloksi)asetaldehit ve metal triflatlar ($M_x(OTf)_y$) ile birlikte asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonlarında katalitik etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır (Şekil 2.25).



Şekil 2.25. Sentezi hedeflenen [2.2]paracyclophane temelli bis(benzoksazol) tipi ligandlar **106a-b** ve asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonu

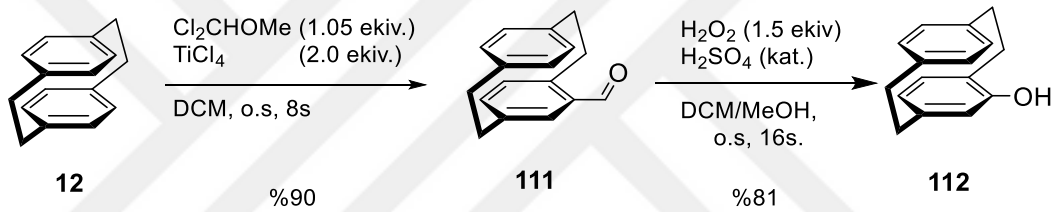
3. MATERYAL ve YÖNTEM

Daha öncede belirtildiği gibi bis(oksazolin) ligandları bir ara birim ile birbirine bağlanmış iki oksazolin halkası ihtiva etmekteydi ve moleküldeki kiralite oksazolin halkasının tetrahedral geometriye sahip, sp^3 hibritleşmesi yapmış, 4 ve 5 pozisyonlarına bağlı gruplar tarafından sağlanmaktaydı. Peki, oksazolin halkası yerine moleküle kazandırılacak daha rijit, daha kararlı, düzlemsel kiral özelliğine sahip bir benzoksazol halkasının seçicilik ve reaktivite üzerine ne gibi katkıları olabilir? Bunu test etmek amacıyla yüksek lisans tezi olarak sunulan bu çalışmada, düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) temelli iki farklı düzlemsel kiral ligandın sentezi hedeflenmiştir. Bu amaçla öncelikle ticari olarak elde ettiğimiz düzlemsel kiral özelliğe sahip [2.2]parasiklofandan (**12**) çıkarak enantiyomerik olarak saf 4-hidroksi-5-amino[2.2]parasiklofanın (**107**) sentezi gerçekleştirilecektir. Daha sonra bu düzlemsel kiral hidroksi-amino türevinin ilgili karboksilik asit türevleri ile siklokondenzasyonu sonucunda hedeflenen moleküllere ulaşılması planlanmıştır.

3.1. 5-Amino-4-hidroksi[2.2]parasiklofan (**107**)'ın Sentezi

Bu tez çalışmasında ilk öncelikle sentezi planlanan düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan (**12**) temelli bis(benzoksazol) ligandlarının sentezi için reaksiyon şartlarının belirlenmesine yönelik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu sentez çalışmaları öncelikle şartların belirlenmesi amacıyla ulaşılması daha kolay olduğu için rasemik çıkış molekülleri üzerinden gerçekleştirilmesi planlanmıştır. Bu amaçla öncelikle ilgili 5-amino-4-hidroksi[2.2]parasiklofan (**107**) türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir. 4-hidroksi-5-amino[2.2]parasiklofanın (**107**) sentezi için 4-karboksaldehit[2.2] (**111**) üzerinden literatürde rapor edilen (Cipiciani *et al.* 2002) yöntemler kullanılmıştır. Çünkü bu yöntem ile optikçe saf sonuç ürünlerinin sentezlenebilmesi için ara kademelerde elde edilecek 4-karboksaldehit[2.2]parasiklofan'ın asimetric yarılması literatürde (Friedmann *et al.* 2010) bilinen en etkili yöntemlerden birisi olarak bilinmektedir. Bu amaçla ticari olarak satın alınan [2.2]parasiklofan (**12**) öncelikle

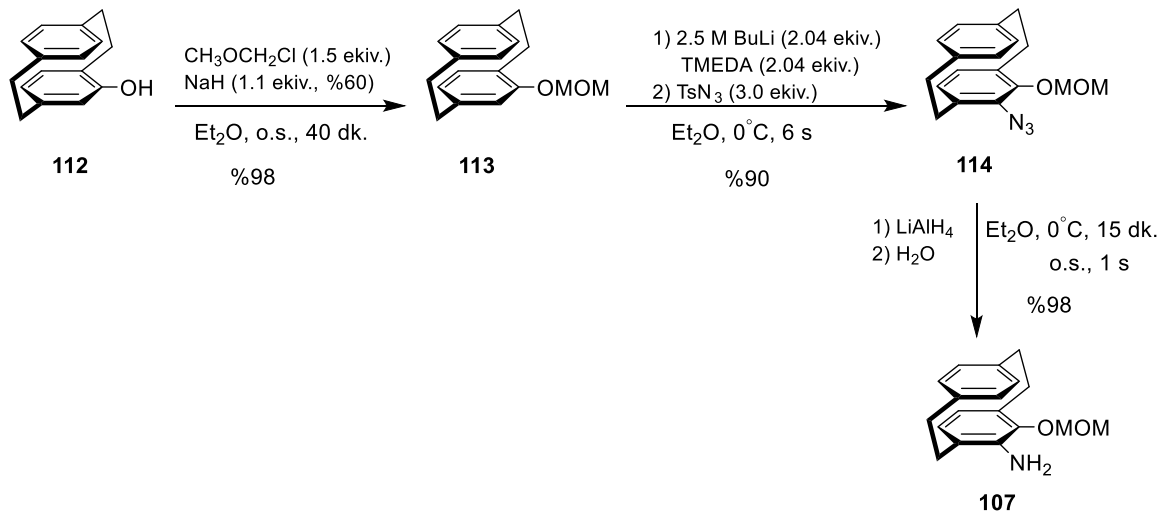
diklorometan ile çözümlenerek oda sıcaklığında diklorometil metil eter ve $TiCl_4$ katalizörlüğünde Rieche formilasyonu ile 6 saat boyunca karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışıma H_2O ilave edilerek reaksiyon durduruldu ve 2 saat daha karıştırıldı. Elde edilen ham ürün silika jel kolonunda saflaştırıldıktan sonra ilgili 4-karboksaldehit[2.2]parasiklofan (**111**) türevinin sentezi %90'a varan verim ile gerçekleştirilmiştir. Daha sonra elde edilen bu ürünün sülfirik asit katalizörlüğünde %50'lik hidrojen peroksit ile 16 saat Dakin oksidasyonu sonucunda ilgili ürün 4-hidroksi[2.2]parasiklofan (**112**) türevinin sentezi silika jel kolonunda saflaştırıldıktan sonra %81 verim ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. 4-hidroksi[2.2]parasiklofanın (**112**) sentezi

4-hidroksi[2.2]parasiklofan (**112**) türevinin sentezi gerçekleştirildikten sonra sonraki basamaklarda çıkabilecek herhangi bir soruna karşı ilgili fenolik ürün bir koruma grubu olan metoksi metil eter (MOM) ile korunmuştur. Bu amaçla 4-hidroksi[2.2]parasiklofanın (**112**) argon gazı atmosferi altında sodyum metali ve benzofenon üzerinden destillenmiş dietil eter içerisinde sodyum hidrür ve klorometil metil eter ile reaksiyonu sonrasında silika jel üzerinden hızlı bir şekilde saflaştırıldıktan sonra %98 verim ile ilgili fenolik korunmuş ürün 4-OMOM[2.2]parasiklofan (**113**) elde edilmiştir. NMR spektrumunda MOM grubuna ait olan ve 5 ppm civarında bir protona denk gelen ve düzlemsel kiraliteden dolayı iki ayrı dublet veren ($-CH_2-$) grubuna ait sinyaller ve metoksi grubuna ait olan 3.56 ppm civarında üç protona denk gelen singlet yapıyı doğrulamaktadır. Sentezi gerçekleştirilen MOM-korunmuş 4-hidroksi[2.2]parasiklofan'ın (**113**) argon gazı atmosferi altında susuz dietil eter içerisinde $0^\circ C$ 'de tetrametiletildiamin (TMEDA) varlığında $n-BuLi$ ile reaksiyonu sonrasında literatürde bilinen orto-yönlendirilmiş metalasyonu gerçekleştirilmiş ve

takiben bu reaktif ara ürünün aynı reaksiyon ortamına ilave edilen *p*-tolüen sülfonilazide (*p*-TsN₃) nükleofilik atağı ile ilgili ürün 4-OMOM-5-azido[2.2]parasiklofan (**114**) silika jel üzerinden saflaştırıldıktan sonra %90 verim ile elde edilmiştir. Ancak burada elde edilen ürün içerisinde çıkış bileşiği olan 4-OMOM[2.2]parasiklofan (**113**) saflaştırma yöntemleri üzerinden ayrıştırılması gerçekleştirilemedi. Hedeflenen amino fenol türevinin ana iskeleti olan 4-OMOM-5-azido[2.2]parasiklofan (**114**) türevinin argon gazı atmosferi altında susuz dietil eter içerisinde azid grubunun LiAlH₄ ile indirgenmesi ve daha sonra silika jel kolonunda hızlı bir şekilde saflaştırılması sonrasında %98 verim ile ilgili ürün 4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan (**107**) elde edilmiştir. Ayrıca bir önceki basamakta reaksiyona girmeyen 4-OMOM[2.2]parasiklofan (**113**) saflaştırılma işlemi sonrasında saf bir şekilde elde edilmiştir. 4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan (**107**) bileşiğinin koruma grubu sonraki basamaklarda gerçekleştirilecek olan reaksiyonlarda herhangi bir olumsuzluk yaşanmaması adına uzaklaştırılmayıp ileriki basamaklarda bu haliyle kullanılmıştır. Sentezi gerçekleştirilen bu ürünlerin yapıları ¹H ve ¹³C NMR ile tayin edilmiş olup literatür (Cipiciani *et al.* 2002) ile uyum içerisindedir.

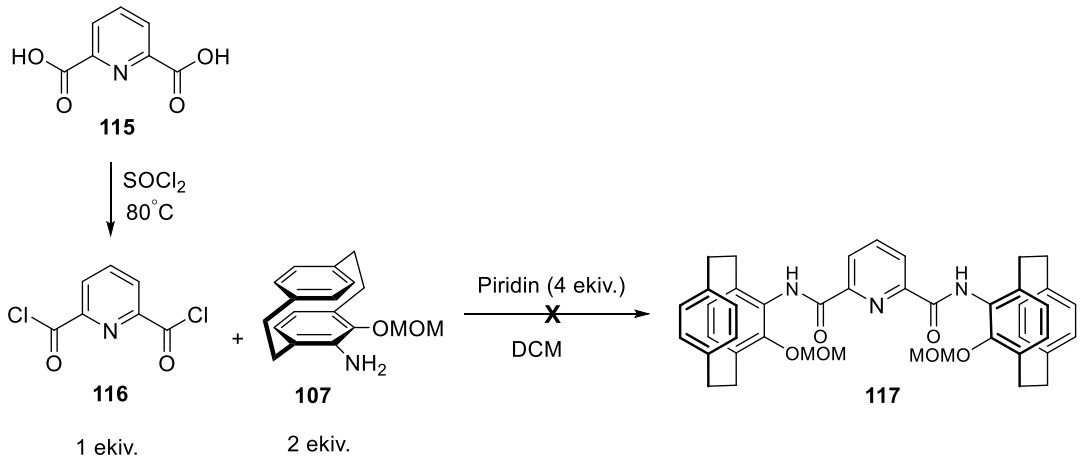


Şekil 3.2. 4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofanın (**107**) sentezi

3.2. Düzlemsel Kiral [2.2]Parasiklofan İhtiva Eden Bis(benzoksazol) Ligandlarının Sentezi

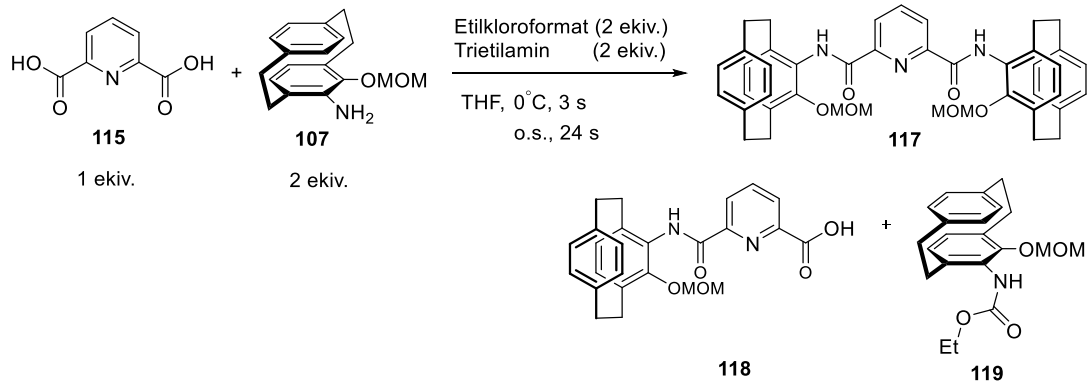
Hedeflenen 4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofanın (**107**) sentezi başarıyla gerçekleştirildikten sonra düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) ligandlarının sentezine geçilmiştir. Yüksek lisans tezi olarak sunulan bu çalışmada düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden benzoksazol halkası oluşturulurken önce MOM koruma grubunun uzaklaştırılması ve daha sonra elde edilen serbest hidroksi amin türevi üzerinden tek kademede halka kapanma ürününe ulaşılması hedeflenmişti. Ancak bu serbest amin türevinin kararlılığı ve saflaştırılması ile alakalı bazı problemlerden dolayı halka kapanması tek basamakla değil de amid ara ürünü üzerinden sentezin gerçekleştirilmesine karar verildi. Dolayısıyla sentez çalışmalarında MOM koruma grubu amid sentezi gerçekleştirildikten sonraki basamakta uzaklaştırılmış ve bu nedenle 4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan (**107**) reaksiyonda direkt olarak kullanılmıştır.

Bu değişiklik sonrasında orto-sübstitüe türev için sentez stratejisi olarak önce amidasyon sonra MOM koruma grubunun uzaklaştırılması ve son olarak halka kapama reaksiyonu sırasıyla denenmiştir. Amid ürünü elde etmek için literatürde çeşitli yöntemler mevcuttur. Öncelikle klasik bir yöntem olan argon gazı atmosferi altında diklorometan içerisinde açıl klorür/amin/piridin (1/2/4) yöntemi kullanılmıştır. Ancak reaksiyon karışımından yapılan TLC ve NMR analizlerinden bu şartlarda yeteri kadar bir dönüşüm olmadığı gözlenmiştir. Burada kullanılan açıl klorür (**116**) ilgili asit **115**'in argon gazı atmosferi altında 80°C'de SOCl₂ ile geri akışlı kaynatma üzerinden 1 gece karıştırıldıktan sonra SOCl₂'nin aşırısı düşük basınç altında uzaklaştırılması ile elde edildi ve ham ürün herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan reaksiyon ortamında direkt olarak kullanıldı (**Şekil 3.3**).



Şekil 3.3. 4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan türevi (**107**) ile amidasyon denemeleri

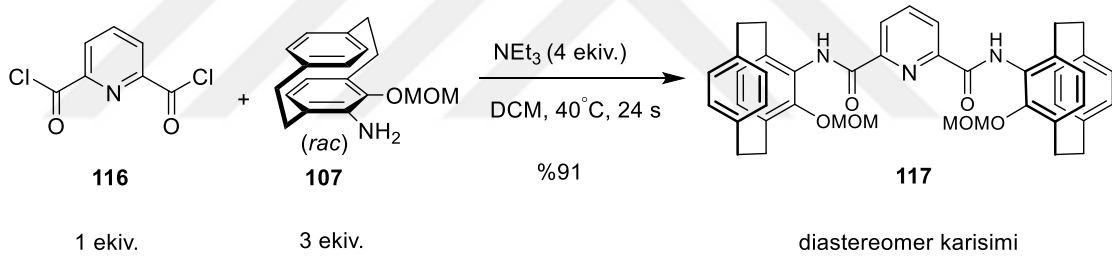
Yine bir amidasyon yöntemi olan karboksilik asit/etilkloroformat/ NEt₃/amin (1/2/2 ekiv.) burada kullanılmıştır. Bu reaksiyonun sonucunda da yine dönüşümün az olması, mono amidasyon ürünü **118**'in gözlenmesi ve aminin direkt etil kloroformata katılması ile farklı yan ürün (**119**) oluşumları gibi çeşitli problemler gözlenmiştir (**Şekil 3.4**).



Şekil 3.4. 4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan türevi (**107**) ile amidasyon denemeleri

Gerçekleştirilen bu denemelerden ilk yöntemin daha uygun olabileceği görüldü ve bu yöntemin biraz daha geliştirilmesi için denemeler yapıldı. Bu amaçla piridin yerine trietilamin kullanıldı ve sıcaklık biraz daha yükseltilecek 40°C'de argon atmosferinde reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyon stokiyometrisi ilk önce açıl klorür/amin/Net₃ (1/2/2 ekiv.) olarak denendi. Burada da yine dönüşümün tam olmadığı gözlemlendi. Ayrıca

reaksiyon ortamında oluşan HCl'nin trietil amin tarafından yeterince tutulamaması nedeniyle ortamın asidik hale gelmesi sonucunda MOM koruma grubunun hidroliz olduğu ürün karışımları ile de karşılaşıldı. Dolayısıyla trietilamin miktarı bir miktar daha artırıldı ve açıl klorür/amin/NEt₃ (1/2/4 ekiv.) oranında koruma gruplarının etkilenmediği ve dönüşümün daha iyi olduğu görüldü. Bu aşamaya kadar 4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan (**107**) sentetik açıdan daha değerli olduğu için eşdeğer miktarda yani 2 ekivalent kullanılıyordu. Fakat son denemede bunun miktarı dönüşümü tamamlama adına artırıldı ve açıl klorür/amin/NEt₃ (1/3/4 ekiv.) olarak kullanıldı. Bu deneme sonucunda dönüşümünde tamamlandığı görüldü ve hedef ürüne tam dönüşüm ve yüksek verimle ulaşılmış oldu. Ayrıca bizim için değerli olan amin bileşiği **107**'nin fazladan kullanılan kısmı kromatografi sonrasında saflaştırılarak tekrar kazanıldı (Şekil 3.5).

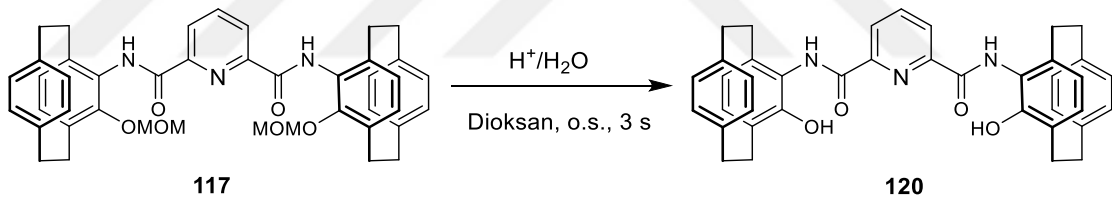


Şekil 3.5. 4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan türevi (**107**) ile PC-OMOM-Piridin diamid (**117**) sentezi

Burada belirtmek istediğim bir nokta var ki, o da bu sentez çalışmalarının uygun şartları belirlemek için ulaşılması daha kolay olduğu için rasemik çıkış molekülleri üzerinden gerçekleştirilmesidir. Dolayısıyla burada da ikili bir katılma gerçekleştiği için katılan moleküllerin stereokimyasının bir simetri düzlemi oluşup oluşmama durumuna göre iki diastereomer oluşmaktadır. Bunlardan birisi akiral olan *mezo* ürün diğeri ise rasemik enantiyomer çiftidir. Burada elde edilen izomer karışımı silika jel kolonu üzerinden saflaştırılarak kolaylıkla ayrılmıştır. NMR spektrumunda piridin halkasına ait olan ve 8.20 ppm civarındaki bir protona denk gelen triplet ile 8.60 ppm civarındaki iki protona denk gelen dublet ve 9 ppm'in üzerindeki amid protonu yapıyı desteklemektedir. Bu aşamada hangi izomerin kiral izomer olduğuna karar verilemediği için elde edilen

deneysel sonuçlar 1. İzomer ve 2. izomer olarak kaydedildi. Burada elde edilen her iki diastereoizomer için de düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden benzoksazol halkasının sentezi gerçekleştirildi. Zaten sentez çalışmaları enantiyomerik olarak saf çıkış bileşiklerinden yapıldığı zaman enantiyomerik ve diastereomerik olarak saf tek ürün elde edilecektir. Bu ürünlerin karşılaştırılması ve kiral HPLC analizleri sonucunda hangi izomerin kiral izomer olduğu belirlenecektir.

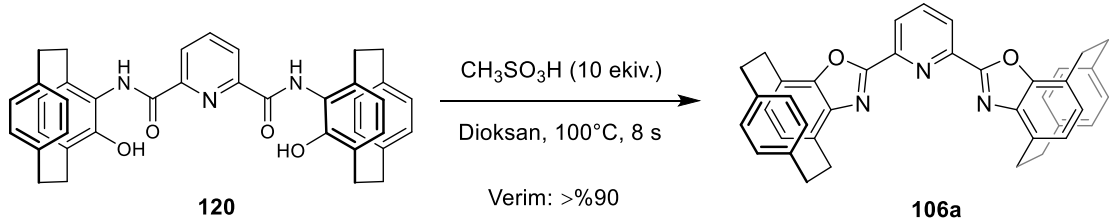
Elde edilen PC-OMOM-Piridin diamid izomerlerinin (**117**) her ikisi de ayrı ayrı HCl ile dioksan içerisinde oda sıcaklığında karıştırılarak MOM koruma grubu uzaklaştırıldı ve her iki izomerde silika jel kolonu üzerinden saflaştırılarak ilgili PC-OH-Piridin diamid ürünlerinin (**120**) sentezi %95'den fazla verimlerle elde edildi (**Şekil 3.6**). NMR spektrumunda 5 ppm civarındaki karakteristik MOM sinyallerinin kaybolması ve 8.70 ppm civarında görünen fenol sinyalleri yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 3.6. PC-OMOM-Piridin diamidin (**117**) MOM koruma grubunun uzaklaştırılması

Her iki izomer için de MOM koruma grubunun uzaklaştırılmasından sonra halka kapanması sonucunda sonuç ürünleri düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) yapısındaki ligandların sentezi için öncelikle daha yumuşak bir yöntem olarak PC-OH-Piridin diamid ürünleri (**120**) dioksan içerisinde potasyum karbonat ile kaynatıldı. Ancak hem TLC hem de NMR analizlerinde herhangi bir ürün oluşumu gözlenemedi. İkinci olarak yine literatürde benzoksazol sentezi için kullanılan metansülfonik asit ile dioksan içerisinde 8 saat geri akışlı kaynatma yapıldı. Bu reaksiyon sonucunda %90'dan büyük verimlerle düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) ürünü elde edildi (**Şekil 3.7**). Bu halkalaşma reaksiyonu elde edilen her iki izomer için de tekrarlanmıştır. ¹H-NMR spektrumundaki amid ve

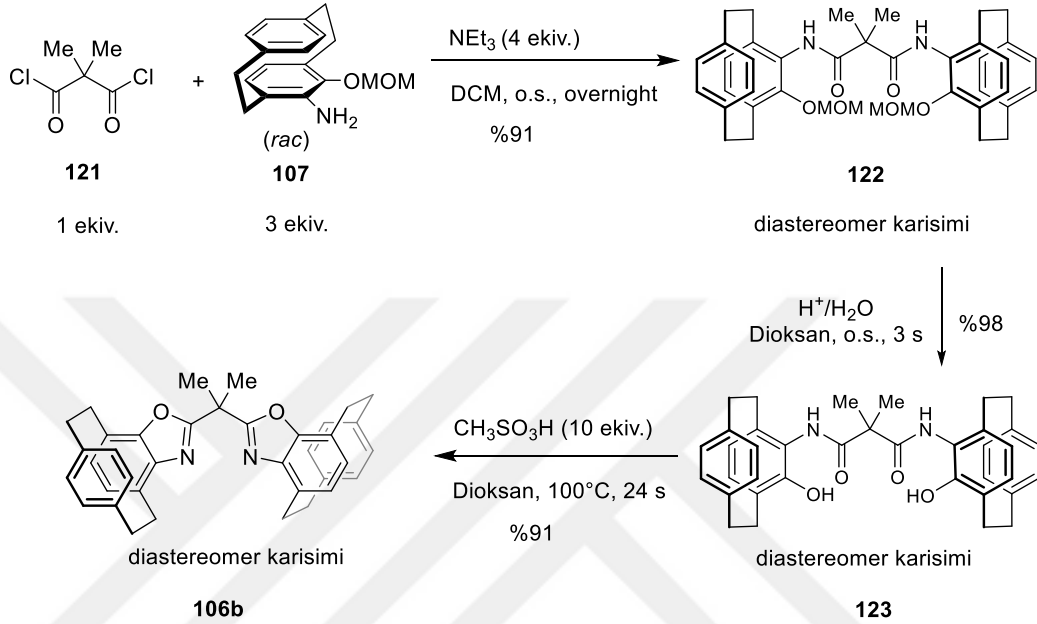
fenol sinyallerinin kaybolması yapıyı doğrulamaktadır ve tüm sinyaller yapı ile uyum içerisindedir. Ayrıca HRMS sonuçları da yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 3.7. PC-OH-Piridin diamidin (**120**) halka kapanması ve düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) tipi (PC-PyBox) **106a** ligandı'nın sentezi

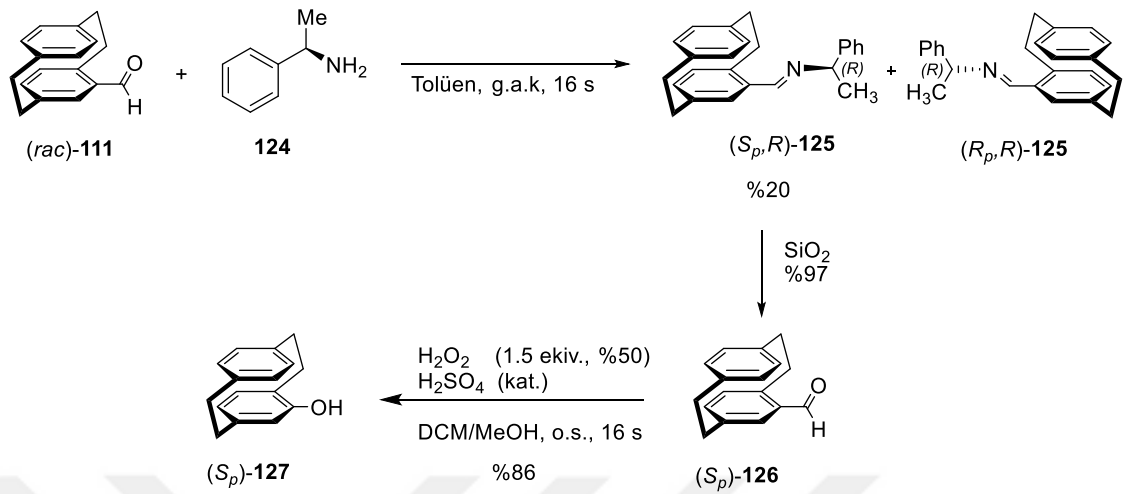
Hedeflenen düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) ligandının piridin türevi (PC-PyBox) **106a** sentezlendikten sonra malonik asit türevinin de sentezi gerçekleştirildi. Bu amaçla yukarıda optimize edilen benzer şartlar kullanıldı. Öncelikle argon gazı atmosferi altında dimetilmalonik asit, dimetil formamid varlığında okzalil klorür ile muamele edilerek ilgili açıl klorür (**121**) destilasyon düzeneği üzerinden saflaştırılarak %82 verim ile sentezlendi. Bununla birlikte yine 4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan (**107**) ile trietilamin varlığında muamelesi sonucunda PC-OMOM-Malonil diamid türevi (**122**) sentezlenmiştir (**Şekil 3.8**). Burada da yine diastereomerik karışım oluşmuş fakat bu izomerler saflaştırma yöntemleri ile birbirinden ayrılamamıştır. Daha öncede bahsedildiği gibi aslında ayrılamamasının hiçbir önemi yoktur. Çünkü enantiomerik olarak saf çıkış bileşikleriyle yapılacak sentezimizde bu izomer karışımı tek kiral ürün olarak karşımıza çıkacaktır. Bu karışım ayrılmadan reaksiyon şartlarının belirlenmesi için izomer karışımı olarak kullanıldı ve ürün karışımı yine dioksan içerisinde oda sıcaklığında HCl ile muamele edilerek MOM koruma grubu hidroliz edildi ve silika jel kolonu üzerinden hızlı bir şekilde saflaştırıldıktan sonra %91 verim ile ilgili PC-OH-Malonil diamid türevi (**123**) sentezlendi. Bu ürün de yine dioksan içerisinde kaynama sıcaklığında metansülfonik asit ile 24 saat geri akışlı kaynatma sonucunda ilgili halka kapanma ürünleri PC-Malonil Box ligandı (**106b**) silika jel kolonu üzerinden saflaştırılması sonucunda %91 verim ile

elde edildi. Bu yapı da yine izomer karışımı olarak NMR ve diğer spektroskopik veriler ile uyum içerisindedir.



Şekil 3.8. Dimetilmalonil diklorür (**121**) ile düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) tipi **106b** ligandı'nın sentezi

Rasemik olarak sentezi gerçekleştirilen ve reaksiyon şartları belirlenen düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) ligandları **106a** ve **106b**'nin kiral türevinin sentezi için, enantiyomerik olarak saf ürünler üzerinden ilgili kiral ligandların sentezine geçildi. Bunun için 4-karboksaldehit[2.2]Parasiklofanın (**111**) asimetrik yarılanması literatürde (Friedmann *et al.* 2010) en etkili yöntem olarak bilinmektedir. Bu amaçla ilk önce 4-karboksaldehit[2.2]Parasiklofan (**111**) ve (*R*)-1-feniletilamin (**124**) tolüen içerisinde 16 saat geri akışlı kaynatılarak ilgili imin bileşiği **125** elde edildi. Bu diastereomerik karışımında diastereomerlerin farklı fiziksel ve kimyasal özelliklerinden faydalanılarak hekzan içerisinde kristallendirilmesi sonucunda diastereomerik saf (*S_p,R*)-**125**, %50 verim üzerinden, %20'lik bir verimle elde edildi (**Şekil 3.9**). ^1H NMR spektrumundan, (*S_p,R*)-**125** 8.36 ppm'deki ve (*R_p,R*)-**125** 8.34 ppm'deki sinyallerden belirlendi. Burada (*S_p,R*)-**125** izomeri pul şeklinde kristallenirken, (*R_p,R*)-**125** izomeri ise iğnemsî şeklinde kristallendiği gözlemlendi.

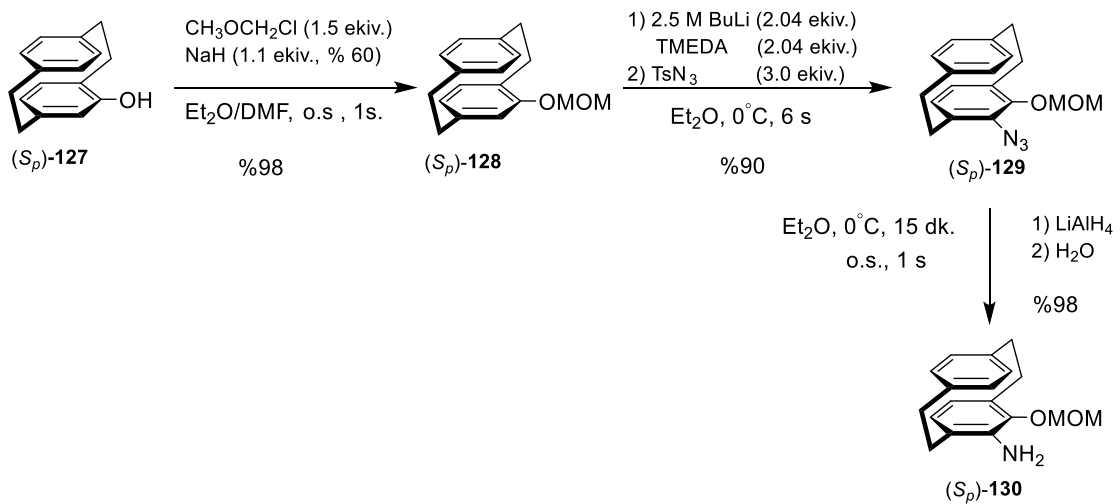


Şekil 3.9. rac-4-karboxaldehyt[2.2]parasiklofanın (**111**) asimetrik yarılmaları ve enantiyomerik olarak saf (*S_p*)-4-hidroksi[2.2]parasiklofanın ((*S_p*)-**127**) sentezi

Asidik ortamda oldukça kararsız olan (*S_p*,*R*)-imin (**125**) bileşiğinin hidrolizi küçük bir kolondan diklorometan ile süzülmesi ile gerçekleştirildi. Diastereomerik olarak saf (*S_p*,*R*)-**125**, diklorometan ile hazırlanmış silika jel kolonuna yüklenmesi ile hidroliz olmakta ve yine diklorometan ile yürütülmesi sonucunda meydana gelen amin kolonda tutunmakta ve ilgili enantiyomerik olarak saf aldehit ürünü (*S_p*)-**126** ilk fraksiyonlarda saf olarak gelmektedir. Elde edilen enantiyomerik olarak saf (*S_p*)-4-karboxaldehyt[2.2]Parasiklofan ((*S_p*)-**126**) sülfürik asit katalizörlüğünde hidrojen peroksitle oda sıcaklığında 16 saat reaksiyona tabi tutularak silika jel kolonunda saflaştırılma işlemine tabi tutulduktan sonra %86 verim ile ilgili (*S_p*)-4-hidroksi[2.2]parasiklofanın ((*S_p*)-**127**) sentezi başarıyla gerçekleştirilmiştir (**Şekil 3.9**).

(*S_p*)-4-hidroksi[2.2]parasiklofanın ((*S_p*)-**127**) sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirildikten sonra rasemik sentezler üzerinden belirlenen ideal şartlar üzerinden enantiyomerik olarak saf ürünler sentezlenmeye başlandı. Bunun için enantiyomerik olarak saf (*S_p*)-**127** sonraki basamakta yine öncelikle metoksimetil eter (MOM) ile korundu. Bu amaçla (*S_p*)-**127**'nin argon gazı atmosferinde kuru eter/DMF içerisinde sodyum hidrür ve klorometil metil eter ile muamelesi sonucunda silika jel kolonu üzerinden saflaştırılması ile %98 verim ile ilgili fenolik korunmuş ürün (*S_p*)-PC-OMOM ((*S_p*)-**128**) elde edildi. MOM-korunmuş (*S_p*)-4-hidroksi[2.2]parasiklofan'ın ((*S_p*)-**128**)

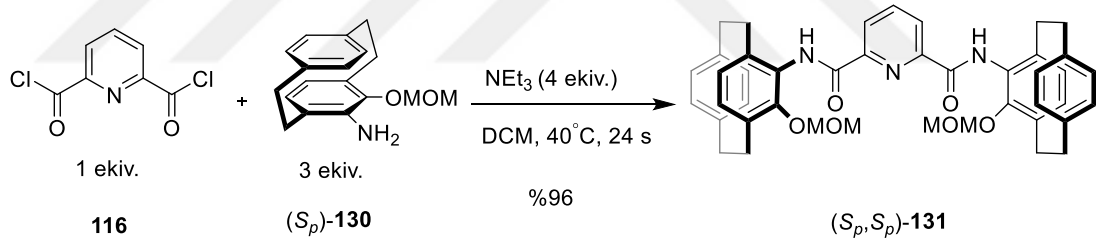
argon gazı atmosferinde 0°C’de 2 saat *n*-BuLi ile muamelesi sonucunda bölge seçici orto-yönlendirilmiş metalasyonu gerçekleştirilmiş ve ardından bu organo lityum reaktif ara ürününün aynı reaksiyon ortamına ileve edilen *p*-tolüensülfonil azid (*p*-TsN₃) ile 4 saat reaksiyonu ve silika jel kolonu üzerinden saflaştırıldıktan sonra ilgili ürün (*S_p*)-4-OMOM-5-azido[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-**129**) %90 verim ile elde edilmiştir. Hedeflenen amino fenol türevinin ana iskeleti olan (*S_p*)-4-OMOM-5-azido[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-**129**) türevinin argon gazı atmosferi altında sodyum metali ve benzofenon üzerinden destillenmiş dietil eter içerisinde, azid grubunun LiAlH₄ ile indirgenmesi ve daha sonra silika jel kolonunda hızlı bir şekilde saflaştırılması sonrasında %98 verim ile ilgili ürün (*S_p*)-4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-**130**) elde edilmiştir (Şekil 3.10). (*S_p*)-4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-**130**) bileşiğinin koruma grubu rasemik olarak gerçekleştirilen sentezlerde olduğu gibi, sonraki basamaklarda gerçekleştirilecek olan reaksiyonlarda herhangi bir olumsuzluk yaşanmaması adına uzaklaştırılmayıp ileriki basamaklarda bu haliyle kullanılmıştır. Sentezi gerçekleştirilen enantiyomerik olarak saf ürünlerin spektroskopik verileri rasemik sentez üzerinden elde edilen veriler ile karşılaştırılmış olup uyum içerisinde olduğu görülmüştür.



Şekil 3.10. Enantiyomerik olarak saf (*S_p*)-4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-**130**)’un sentezi

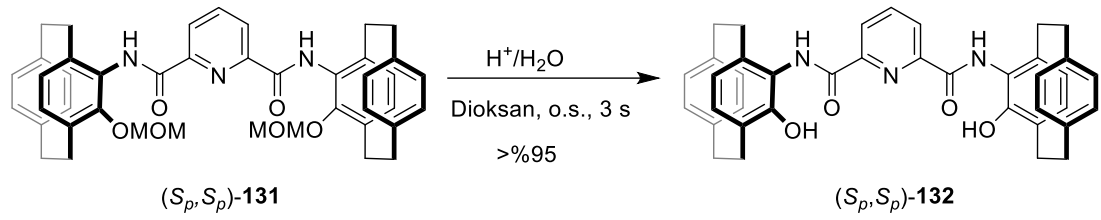
Hedeflenen enantiyomerik saf (*S_p*)-4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-**130**)’un sentezi başarıyla gerçekleştirildikten sonra düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden

enantiyomerik olarak saf bis(benzoksazol) ligandlarının sentezine geçildi. Burada da yine rasemik ürünlerin sentezinde belirlenen ideal yöntemler kullanılmıştır. Elde edilen enantiyomerik saf (S_p)-4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofanın ((S_p)-**130**)'un [açıl klorür/amin/ NEt_3 (1/3/4 ekiv.)] belirlenen ideal şartlarda amidleşme reaksiyonları gerçekleştirildi. İlk önce piridin ara biriminden oluşan ligand (S_p,S_p)-**131**'in, argon gazı atmosferinde 1 gece piridin-2,6-dikarbonik asit'in 80°C 'de SOCl_2 ile geri akışlı kaynatılmasıyla elde edilen ve reaksiyon ortamında saflaştırılmadan direk kullanılan piridin-2,6-dikarbonil klorür (**116**) ile trietilamin varlığında sentezi gerçekleştirildi. Dönüşümün reaksiyon karışımından yapılan TLC ve NMR analizlerinden tamamlandığı görüldü ve hedef ürün (S_p,S_p)-**131** kromatografi ile hızlı bir şekilde saflaştırıldı ve %96'lık verimle elde edildi. Burada da yine bizim için değerli olan enantiyomerik olarak saf (S_p)-4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan ((S_p)-**130**) bileşiğinin fazladan kullanılan kısmı kromatografi sonrasında saflaştırılarak tekrar kazanıldı (**Şekil 3.11**).



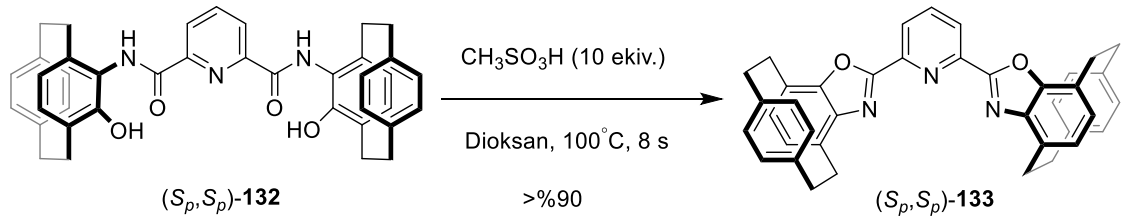
Şekil 3.11. Enantiyomerik olarak saf (S_p,S_p)-**131**'in sentezi

Rasemik sentez ürünlerinde olduğu gibi $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında piridin halkasına ait olan 8.20 ppm civarındaki bir protona denk gelen triplet, 8.60 ppm civarındaki iki protona denk gelen dublet ve 9 ppm'in üzerindeki amid protonu yapıyı desteklemektedir. Burada beklenildiği gibi başlangıç ürünü enantiyomerik olarak saf olduğu için mezo (R_p,S_p) ve (R_p,R_p) ürünü oluşmamış ve kiral ürün enantiyomerik olarak saf tek enantiyomer (S_p,S_p) olarak elde edilmiştir. Son basamak ürünlerine yaptığımız kiral HPLC analizleri bu basamakların enantiyomerik olarak saflığını doğrulamaktadır.



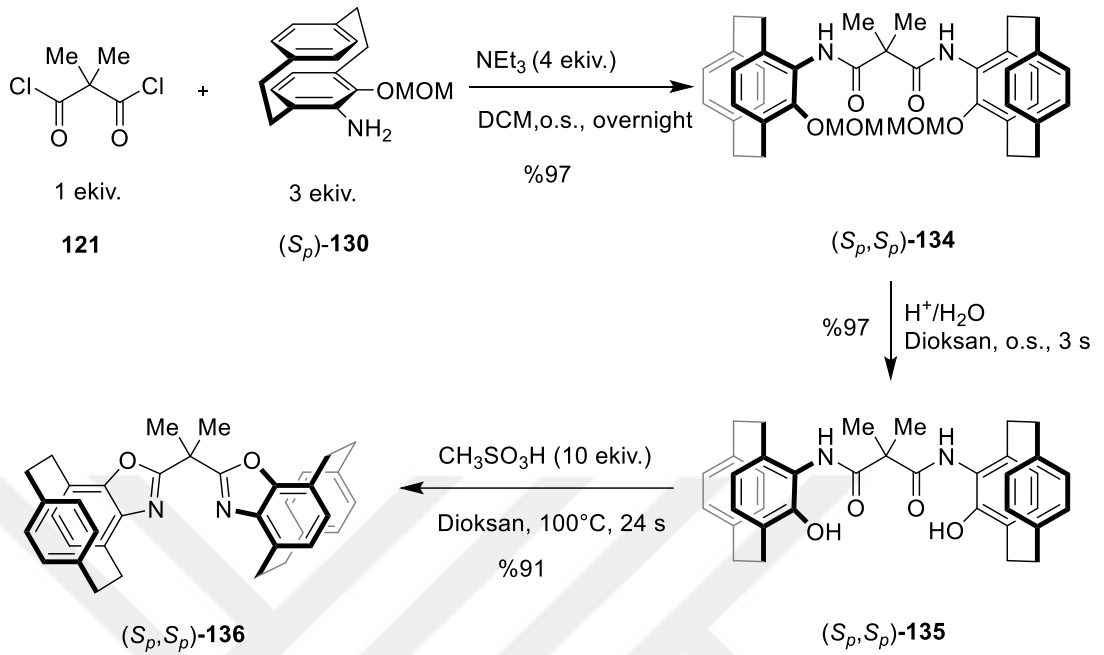
Şekil 3.12. Enantiyomerik olarak saf (S_p, S_p) -131'in MOM koruma grubunun uzaklaştırılması

Elde edilen (S_p, S_p) -131 ürünü rasemik sentez ürünlerinde belirlenen şartlar üzerinden HCl ile dioksan içerisinde oda sıcaklığında karıştırılarak MOM koruma grubu uzaklaştırıldı ve yüksek verimlerle serbest fenolik (S_p, S_p) -132 elde edildi (Şekil 3.12). Burada da rasemik ürün sentezinde elde edilen NMR spektrumundaki gibi 5 ppm civarındaki karakteristik MOM sinyallerinin kaybolması ve 8.70 ppm civarında ortaya çıkan fenol sinyalleri yapıyı doğrulamaktadır. MOM grubunun uzaklaştırılması ile elde edilen ürünün dioksan içerisinde metansülfonik asit ile 8 saat 100°C 'de geri akışlı kaynatılması sonucunda elde edilen ürün kromatografi ile hızlı bir şekilde saflaştırıldıktan sonra yüksek verimle ham ürün düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden enantiyomerik olarak saf bis(benzoksazol) ligandı (S_p, S_p) -133 elde edildi (Şekil 3.13). NMR spektrumundaki amid ve fenol sinyallerinin kaybolması yapıyı doğrulamaktadır ve tüm sinyaller rasemik ürünün yapı sinyalleri ile uyum içerisinde. Bunun yanı sıra yapılan kiral HPLC analizleri sonucunda (S_p, S_p) -PC-piridin bis(oksazolün) (S_p, S_p) -133'ün enantiyomerik saflığının %99.9'un üzerinde olduğu belirlenmiştir.



Şekil 3.13. Enantiyomerik olarak saf (S_p, S_p) -132'nin halka kapanması ve bis(benzoksazol) tipi (S_p, S_p) -133 ligandı'nın sentezi

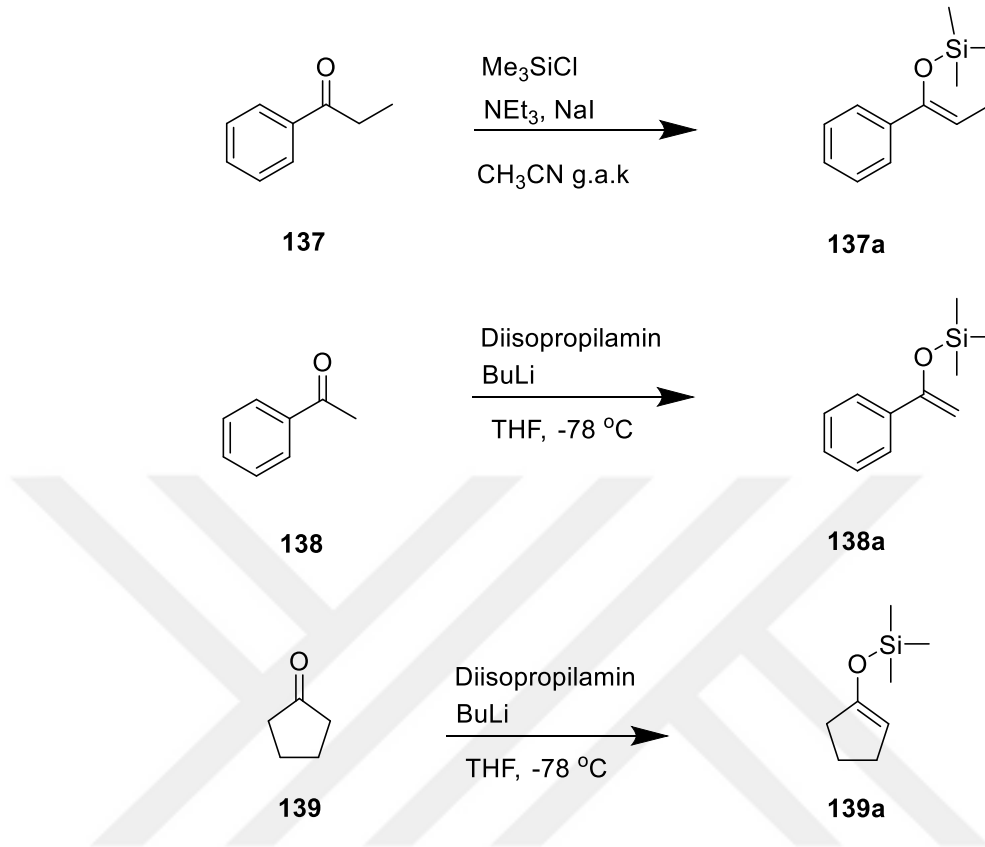
Hedeflenen enantiyomerik olarak saf düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) ligandının piridin türevi (S_p,S_p)-**133** sentezlendikten sonra malonik asit türevi (S_p,S_p)-**136**'nın da sentezi gerçekleştirildi. Bu amaçla yukarıda optimize edilen benzer şartlar kullanıldı. Öncelikle argon gazı atmosferi altında dimetilmalonik asit, dimetil formamid varlığında okzalil klorür ile muamele edilerek ilgili açıl klorür (**121**) destilasyon düzeneği üzerinden saflaştırılarak %82 verim ile sentezlendi. Bununla birlikte yine (S_p)-4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan (**130**) ile trietilamin varlığında muamelesi sonucunda MOM korunmuş amid türevi (S_p,S_p)-**134** sentezlenmiştir (**Şekil 3.14**). Burada da enantiyomerik olarak saf çıkış ürünleri kullandığımızdan rasemik sentezde olduğu gibi mezo (R_p,S_p) ve (R_p,R_p) ürünü oluşmayıp amid-**134** enantiyomerik olarak saf tek ürün (S_p,S_p) konfigürasyonu ile elde edilmiştir. Yine rasemik ürün sentezinde olduğu gibi aynı şekilde enantiyomerik olarak saf ürün (S_p,S_p)-**134** HCl ile oda sıcaklığında 3 saat muamele edilerek MOM koruma grubu hidroliz edildi ve silika jel kolonu üzerinden saflaştırılması sonucunda %90'dan büyük verim ile enantiyomerik olarak saf serbest fenolik ürün (S_p,S_p)-**135** elde edildi. Bu üründe yine dioksan içerisinde 100°C'de geri akışlı kaynatma ile 24 saat boyunca metansülfonik asit ile muamele edilerek halka kapanma ürünü silika jel kolonunda saflaştırıldıktan sonra enantiyomerik olarak saf düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) türevi (S_p,S_p)-**136** %91 verim ile elde edilmiştir (**Şekil 3.14**). Bu yapıda da yine rasemik sentezde elde edilen spektroskopik veriler ile enantiyomerik olarak saf ürünlerin verileri uyum içerisinde ve kiral HPLC analizi saf tek enantiyomer olduğunu doğrulamaktadır.



Şekil 3.14. Dimetilmalonil diklorür (**121**) ile enantiyomerik olarak saf düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) tipi **(*S_{p,S_p}*)-136** ligandı'nın sentezi

3.3. Katalitik Mukaiyama Aldol Denemeleri

Enantiyomerik olarak saf **(*S_{p,S_p}*)-133** ve **(*S_{p,S_p}*)-136** ligandlarının sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirildikten sonra, asimetrik Mukaiyama aldol denemelerinde kullanılacak olan silil enol eterlerden ticari olarak elde edilebilenler temin edilerek, ticari olarak elde edilemeyen ilgili silil enol eterlerin sentezi gerçekleştirildi (**Şekil 3.15**). Bu amaçla çeşitli prosedürler kullanılarak (Li *et al.* 2005; Fang *et al.* 2008) ilgili silil enol eterler **137a**, **138a**, **139a** asimetrik denemelerde kullanılacak bir maddeyi temin etme adına kabul edilebilir verimlerle elde edildi.



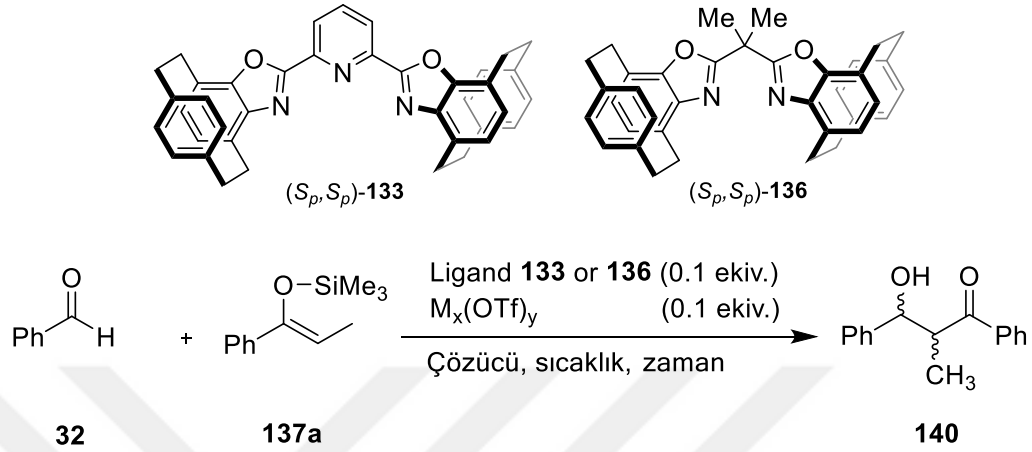
Şekil 3.15. Silil enol eterler **137a**, **138a** ve **139a**'nın sentezinin şematik gösterimi

İlgili silil enol eterler **137a**, **138a** ve **139a**'nın elde edilmesi ile birlikte asimetrik Mukaiyama aldol denemelerine geçilmiştir. Aldol reaksiyonları sonucunda substratın yapısına bağlı olarak bir veya iki stereomerkez oluşmaktadır ve dolayısıyla katalitik sistemin etkinliği verim ve dönüşümün yanı sıra stereoseçicilik ile de ölçülmektedir (Jankowska ve Mlynarski 2006b). Reaksiyonlar sonucunda elde edilecek diastereoseçicilik NMR analizleri ile belirlenirken, enantioseçicilikler ise kiral dedektör ile kombine edilmiş kiral HPLC sistemi ile belirlenecektir.

Ön çalışmalar tamamlandıktan sonra düzlemsel kiral [2.2] parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) tipi kiral ligandlar (S_p, S_p)-**133** ve (S_p, S_p)-**136**'nın katalitik aktiviteleri ve seçiciliklerinin Lewis asiti olarak çeşitli metal triflatlarının kullanımıyla asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonlarında test edilmesine geçilmiştir. Asimetrik çalışmalar öncelikle model substrat olarak belirlenen benzaldehit (**32**) ve 1-fenil-1-

trimetilsililoksipropen (**137a**) ile gerçekleştirilmiştir ve katalitik sistemin en iyi performans göstereceği ligand, metal triflat ($M_x(OTf)_y$), çözücü, sıcaklık gibi parametrelerin belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla başlangıçta literatürde bis(oksazolin) sistemleri ile iyi sonuçları veren metal triflat ($M_x(OTf)_y$) ve çözücü sistemleri seçilmiştir. Öncelikle kiral ligandlar (S_p,S_p)-**133** ve (S_p,S_p)-**136**, çinko triflat ($Zn(OTf)_2$) ile THF/H₂O (9:1) içerisinde asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonunda denenmiştir (**Çizelge 3.1, Deney 1,2**). Ancak alınan bu ilk sonuç sistemin belirlenen şartlarda herhangi bir seçicilik göstermediğini ortaya çıkarmıştır. Daha sonra aynı şartlarda ligand (S_p,S_p)-**133** ile farklı metal triflatların ve çözücü sistemlerinin kullanımıyla metal tuzlarının reaksiyon üzerine etkisi test edilmiştir. Bu amaçla birçok farklı metal triflat kullanımıyla denemeler yapıldı. Bu denemeler sonunda farklı etkinliklerle reaksiyonlar katalizlenmesine rağmen herhangi bir seçicilik gözlenememiştir (**Çizelge 3.1, Deney 3-7**). Çözücü etkisi ise, bir seri çözücü ve çözücü karışımı ile gerçekleştirildi. Metanol ve burada sunulmayan bazı çözücülerle reaksiyon gerçekleşmezken yürüyen reaksiyonlarda ise yine seçicilik gözlenemedi (**Çizelge 3.1, Deney 8-13**). Sıcaklığın düşürülmesi ile reaktivite azalırken enantioselektivitede herhangi bir değişiklik gözlenemedi. **Çizelge 3.1**'de gösterilen sonuçlar dışında yine birçok parametre değişikliği ile yapılan çalışmalar sonucunda seçicilik açısından herhangi bir olumlu sonuç alınamamıştır. Asimetrik Mukaiyama aldol üzerine yaptığımız bu denemelerdeki dönüşüm ve verimler reaksiyon ortamına internal standart olarak konulan difenilmetan referans alınarak ¹H NMR spektroskopisi ile hesaplanmıştır. Ayrıca rastgele birkaç denemede yapılan saflaştırma sonucunda da bu verilerin doğruluğu teyit edilmiştir.

Çizelge 3.1. Yeni düzlemsel kiral bis(benzoksazol) tipi ligandlar (S_p,S_p)-**133** ve (S_p,S_p)-**136** katalizörlüğünde asimetrik Mukaiyama aldol denemeleri



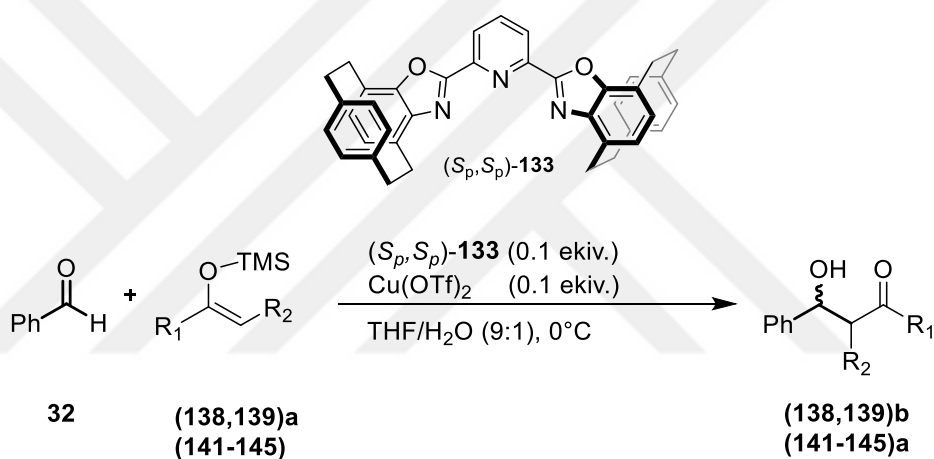
Deney	Ligand	$M_x(\text{OTf})_y$	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Zaman (s)	Dönş. (%) ^a	Verim (syn/anti) ^a	ee (%)
1	(S_p,S_p)- 133	Zn(OTf) ₂	THF/H ₂ O	0	24	100	76 (74/26)	0
2	(S_p,S_p)- 136	Zn(OTf) ₂	THF/H ₂ O	0	24	99	91 (73:27)	0
3	(S_p,S_p)- 133	Cu(OTf) ₂	THF/H ₂ O	0	24	100	87 (75:25)	0
4	(S_p,S_p)- 133	Bi(OTf) ₃	THF/H ₂ O	0	24	99	6 (39:61)	0
5	(S_p,S_p)- 133	In(OTf) ₃	THF/H ₂ O	0	24	52	22 (85/5)	0
6	(S_p,S_p)- 133	Lu(OTf) ₂	THF/H ₂ O	0	24	99	97 (59:41)	0
7	(S_p,S_p)- 133	Fe(OTf) ₂	THF/H ₂ O	0	24	100	95 (91:9)	0
8	(S_p,S_p)- 133	Cu(OTf) ₂	EtOH/ H ₂ O	0	24	100	95 (64/36)	0
9	(S_p,S_p)- 133	Cu(OTf) ₂	CH ₃ CN	0	24	100	81 (55/45)	0
10	(S_p,S_p)- 133	Cu(OTf) ₂	MeOH	0	24	-	-	-
11	(S_p,S_p)- 133	Cu(OTf) ₂	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O	0	24	100	95 (83:17)	0
12	(S_p,S_p)- 133	Cu(OTf) ₂	THF	-20 °C	48	-	-	-
13	(S_p,S_p)- 133	Cu(OTf) ₂	THF	10 °C	24	99	40 (66:34)	0

^aInternal standart difenilmetan kullanılarak ¹H NMR spektroskopisi ile belirlendi.

Yapılan optimizasyon çalışmalarında ligand ve metal triflat başlangıçta reaksiyon kabına ayrı ayrı konularak kompleks tepkime ortamında oluşturulmak istenmiştir. Yapılan bir denememizde de katalizörü ayrı bir ortamda hazırlama adına Cu(OTf)₂ ve kiral ligand (S_p,S_p)-**133** etanol içerisinde kaynatılarak kompleks oluşturulmak istendi, fakat, çeşitli denemelerimize rağmen ligand ve metal koordinasyonu sağlanamamıştır.

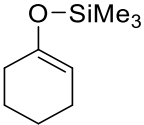
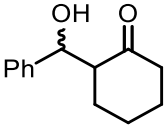
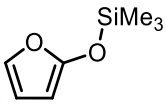
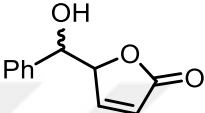
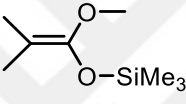
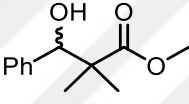
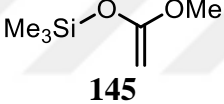
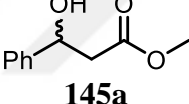
Yapılan denemelerde kompleks oluşumu sağlanamamasına rağmen reaksiyon ortamında oluşabilecek zayıf bir koordinasyon ile seçicilik sağlanabilme ihtimaline karşılık benzaldehit (**32**) ve çeşitli silil enol eterler ile asimetrik Mukaiyama aldol deneme reaksiyonu yapıldı. Farklı silil enol eterlere karşı katalitik aktivite oldukça düşük olup sadece 3 denemede verim %5 ile 11 arasında olup diğer dönüşümler gerçekleşmemiştir (**Çizelge 3.2**).

Çizelge 3.2. (S_p, S_p)-**133** katalizörlüğünde benzaldehitin (**32**) farklı silil enol eterler ile asimetrik Mukaiyama aldol denemeleri



Deney	Silil Enol Eter	Ürün	Dönüşüm (%) ^a	Verim (syn/anti) ^a	ee %
1	 138a	 138b	33	5	0
2	 139a	 139b	-	-	-
3	 141	 141a	-	-	-

Çizelge 3.2. (devam)

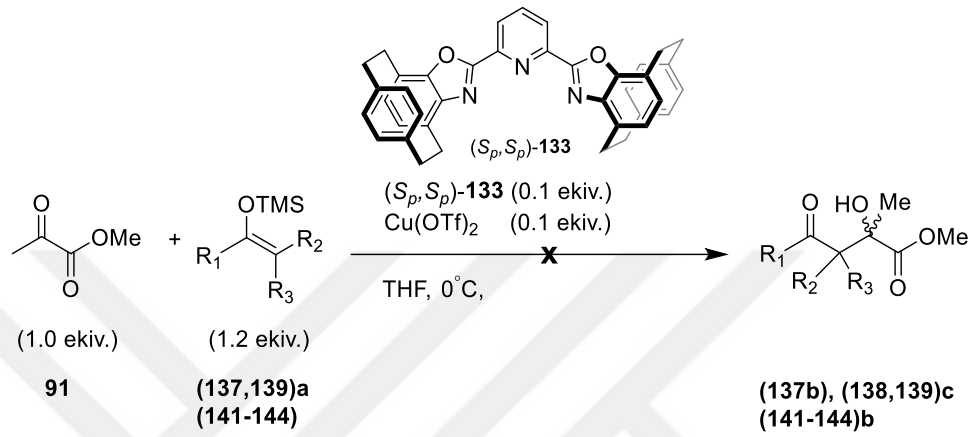
4	 142	 142a	44	6(43/57)	0
5	 143	 143a	-	-	-
6	 144	 144a	27	11	0
7	 145	 145a	-	-	-

^aInternal standart difenilmetan kullanılarak ¹H NMR spektroskopisi ile belirlendi.

Son olarak Mukaiyama aldol denemelerinde substrat yapısı üzerine etkilerini incelemek amacıyla elektrofil olarak metil piruvat ester (**91**) ve (benziloksi)asetaldehit (**146**) gibi substratlar ile çeşitli silil enol eterlerin reaksiyonlarında incelenmiştir.

Düzlemsel kiral ligand (*S_p,S_p*)-**133** katalizörlüğünde ve Lewis asiti olarak bakır(II)triflat (Cu(OTf)₂)'ın kullanımıyla, metil piruvat ester (**91**) ve çeşitli silil enol eterler ile asimetrik Mukaiyama aldol deneme reaksiyonları yapıldı. Yapılan tüm denemelere karşılık herhangi bir kayda değer dönüşüm gözlenmemiştir (Çizelge 3.3).

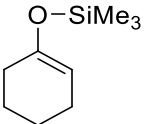
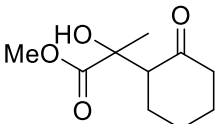
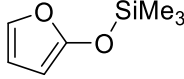
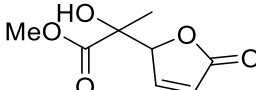
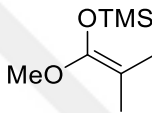
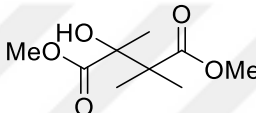
Çizelge 3.3. Metil piruvat esterin (**91**) farklı silil enol eterler ile asimetrik Mukaiyama aldol denemeleri



Deney	Silil Enol Eter	Zaman	Ürün	Verim(syn/anti) ^a
1	 137a	36 s	 137b	-
2	 138a	36 s	 138c	-
3	 139a	36 s	 139c	-
4	 141	36 s	 141b	-



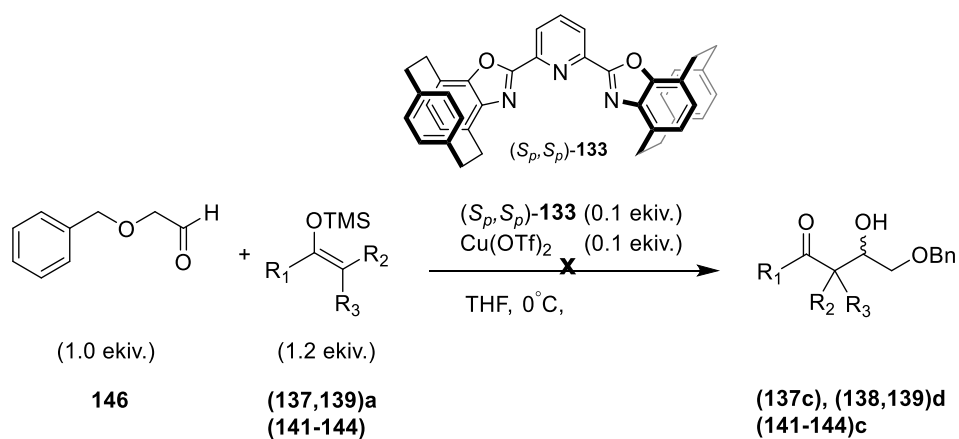
Çizelge 3.3. (devam)

5		36 s		-
6		20 s		-
7		12 s		-

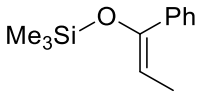
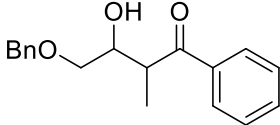
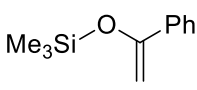
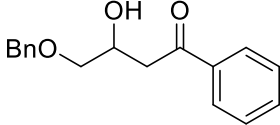
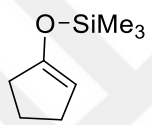
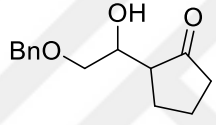
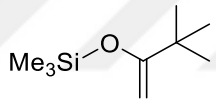
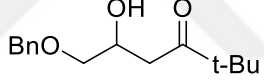
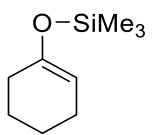
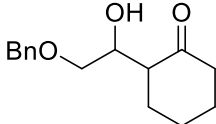
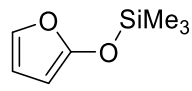
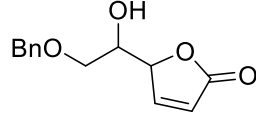
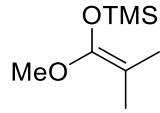
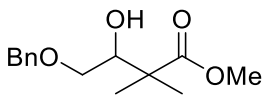
^a ¹H NMR spektrumlarının literatürde verilen değerler ile karşılaştırıldığında herhangi bir dönüşüm olmadığı belirlendi.

Daha sonra aynı şekilde düzlemsel kiral ligand (*S_p*,*S_p*)-**133** katalizörlüğünde ve Lewis asiti olarak bakır(II)triflat (Cu(OTf)₂)'ın kullanımıyla, (benziloksi)asetaldehit (**146**) ve çeşitli silil enol eterler ile asimetrik Mukaiyama aldol deneme reaksiyonları yapıldı. Yine burada da yapılan tüm denemelere karşılık herhangi bir kayda değer dönüşüm gözlenmemiştir (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4. (*S_p*,*S_p*)-**133** katalizörlüğünde (benziloksi)asetaldehitin (**146**) farklı silil enol eterler ile asimetrik Mukaiyama aldol denemeleri



Çizelge 3.4. (devam)

Deney	Silil Enol Eter	Zaman	Beklenen Ürün	Verim(syn/anti)
1	 137a	48 s	 137c	-
2	 138a	30 s	 138d	-
3	 139a	30 s	 139d	-
4	 141	48 s	 141c	-
5	 142	48 s	 142c	-
6	 143	30 s	 143c	-
7	 144	48 s	 144c	-

^a ¹H NMR spektrumlarının literatürde verilen değerler ile karşılaştırıldığında herhangi bir dönüşüm olmadığı belirlendi.

Ayrıca asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonu için yapılan denemeler sonrasında kiral katalizör olarak kullanılan düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden benzoksazol tipi ligandlar (S_p,S_p)-**133** ve (S_p,S_p)-**136** silikajel kolonunda saflaştırıldı ve alınan ^1H NMR spektrumundan ligand yapısında herhangi bir bozulmanın olmadığı görülmüştür ve aldol reaksiyon denemelerinde saflaştırılarak tekrar tekrar kullanılmıştır.



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 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

4.1.3. Kromatatron

Silikajel 60 PF₂₅₄

4.2. Spektrumlar

4.2.1. ¹H-NMR spektrumları

¹H-NMR Varian 400 MHz Spektrometre

¹H-NMR Bruker 400 MHz Spektrometre

4.2.2. ¹³C-NMR spektrumları

¹³C NMR Bruker 100 MHz spektrometre

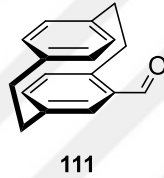
¹³C NMR Varian 100 MHz spektrometre

4.2.3. IR spektrumu

Mattson 1000 FTIR Spektrometre

4.3. Deneyler

4.3.1. 4-karboksaldehit[2.2]parasiklofan (**111**)'ın sentezi



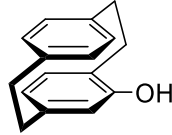
[2.2]parasiklofan (**12**) (5 g, 24 mmol) CH_2Cl_2 (200 mL) içerisinde çözüldü ve 0°C 'ye soğutulularak Titanyum(IV)klorür (5.26 mL, 48.0 mmol) ve diklorometoksimetan (2.28 mL, 25.2 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldıktan sonra 200 mL su ilave edilerek 2 saat daha karıştırılmaya devam edildi. İki faz ayrıldı ve sulu faz CH_2Cl_2 (50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 ile kurutuldu ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak 4-karboksaldehit[2.2]parasiklofan (**111**) (5.108 g, 21.6 mmol, 90%) beyaz katı olarak elde edildi.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 4.10 (ddd, $J = 11.8, 9.6, 1.5$ Hz, 1H), 3.29-3.14 (m, 3H), 3.13-2.91 (m, 4H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 191.8, 143.1, 140.6, 139.4, 139.4, 138.0, 136.5, 136.3, 136.0, 133.2, 132.8, 132.3, 132.1, 35.2, 35.1, 34.9, 33.5

En: 159-161 $^\circ\text{C}$

4.3.2. 4-hidroksi[2.2]parasiklofan (**112**)'in sentezi



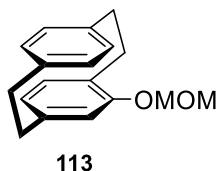
112

4-karboksaldehit[2.2]parasiklofan (**111**) (5.107 g, 21.6 mmol) CH_2Cl_2 (200 mL) ve MeOH (200 mL) içerisinde çözülerek H_2SO_4 (0.2 mL) ve H_2O_2 (2 mL, 50%) ardı ardına eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı ve karışım CH_2Cl_2 (100 mL) içerisine alındı. Organik faz su (100 mL) ile yıkandı ve sulu faz CH_2Cl_2 (100 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 ile kurutuldu ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 9:1) ile saflaştırıldı. Açık sarı bir katı olarak 4-hidroksi[2.2]parasiklofan (**112**) (3.787 g, 16.88 mmol, %78) elde edildi.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, CDCl_3) δ 7.01 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.46 (bs, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.15-2.87 (m, 6H), 2.70-2.63 (m, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 153.6, 141.9, 139.5, 138.8, 135.4, 133.5, 132.7, 131.8, 127.9, 125.4, 125.0, 122.5, 35.2, 34.8, 33.8, 31.0.

4.3.3. 4-OMOM[2.2]parasiklofan (**113**)'ın sentezi

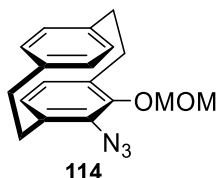


4-hidroksi[2.2]parasiklofan (**112**) (1 g, 4.46 mmol) ve NaH (0.197 g, 4.91 mmol, 60% parafin yağı içerisinde süspansiyon) argon atmosferinde susuz Et₂O/DMF (36 mL, 9:1) içerisinde çözülerek klorometil methyl ether (0.508 mL, 6.7 mmol) eklendi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında TLC ile kontrol edilerek 40 dakika karıştırıldıktan sonra su (10 mL) ilave edildi ve 10 dakika daha karıştırılmaya devam edildi. İki faz ayrıldı ve sulu faz CH₂Cl₂ (30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 9:1) ile saflaştırıldı. Beyaz bir katı olarak 4-OMOM[2.2]parasiklofan (**113**) (1.18 g, 4.40 mmol, %98) elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 6.84 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.48-6.41 (m, 3H), 6.31 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.15-2.95 (m, 6H), 2.65 (m, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 155.4, 141.8, 139.8, 138.8, 134.9, 133.3, 132.8, 131.7, 128.5, 127.9, 125.7, 120.2, 94.3, 56.3, 35.2, 35.0, 34.1, 31.2.

4.3.4. 4-OMOM-5-azido[2.2]parasiklofan (**114**)'ın sentezi

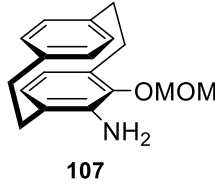


4-OMOM[2.2]parasiklofan (**113**) (0.250 g, 0.932 mmol) argon atmosferinde susuz Et₂O (7 mL) içerisinde çözüldü ve tetrametiletilendiamin (0.281 mL, 1.88 mmol) eklenip 0°C'ye soğutuldu ve Butillityum (1.19 mL, 1.9 mmol, 1.6 M in hekzan) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0°C'de 2 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda yine argon atmosferinde susuz Et₂O (3 mL) içerisinde hazırlanan *p*-tosilazid (0.552 g, 2.80 mmol) damla damla karışıma eklendi ve 0°C'de 4 saat daha karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışıma su (20 mL) ilave edildi ve 10 dakika daha karıştırıldı ve EtOAc (20 mL) eklendi. İki faz ayrıldı ve sulu faz EtOAc (2x15 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 19:1) ile saflaştırıldı. Kahverengi sıvı olarak 4-OMOM-5-azido[2.2]parasiklofan (**114**) (0.261 g, 0.844 mmol, %90) elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 6.90-6.76 (m, 2H), 6.54-6.44 (m, 2H), 6.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.11-3.02 (m, 4H), 2.70-2.56 (m, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 150.3, 139.1, 139.0, 134.2, 133.7, 132.8, 132.7, 132.1, 131.3, 130.2, 128.6, 100.3, 57.8, 33.9, 33.8, 31.9, 31.7.

4.3.5. 4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan (**107**)'ın sentezi

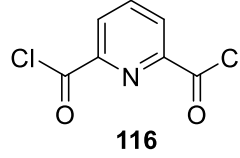


LiAlH₄ (0.010 g, 0.263 mmol) argon atmosferinde susuz Et₂O (4 mL) içerisinde çözüldü ve 0°C'ye soğutulmuş argon atmosferinde susuz Et₂O (4 mL) içerisinde hazırlanan 4-OMOM-5-azido[2.2]parasiklofan (**114**) (0.116 g, 0.375 mmol) eklendi. 0°C'de 15 dakika karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi ve 1 saat daha karıştırıldıktan sonra karışıma THF/H₂O (1 mL, 9:1) damla damla ilave edildi ve 10 dakika daha karıştırılmaya devam edildi. İki faz ayrıldı ve sulu faz CH₂Cl₂ (2x10 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 4:1) ile saflaştırıldı. Açık sarı katı olarak 4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan (**107**) (0.104 g, 0.367 mmol, %98) elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 7.01 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.64 (bs, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.18-2.92 (m, 6H), 2.69-2.55 (m, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 144.0, 139.3, 138.8, 137.9, 132.4, 132.3, 131.8, 130.4, 128.2, 126.5, 125.8, 123.7, 99.3, 57.3, 34.0, 32.8, 31.0.

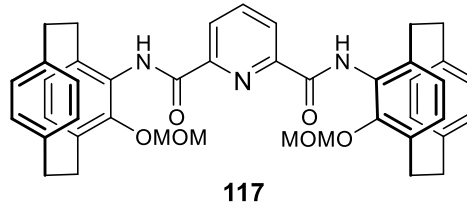
4.3.6. Piridin-2,6-dikarbonil klorür (116)'ün sentezi



Piridin-2,6-dikarboksilik asit (1 g, 5.984 mmol) , SOCl_2 (6 mL) içerisinde çözülerek argon atmosferinde 1 gece 80°C de karıştırıldı. Bu süre sonunda SOCl_2 düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve piridin-2,6- dikarbonil klorür (**116**) (0.06 mg, 0.3 mmol , 100%) beyaz katı olarak elde edildi. Elde edilen ürün (**116**) herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan sonraki basamaklarda kullanıldı.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)

4.3.7. PC-OMOM-Piridin diamid (117)'in sentezi



4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan (**107**) (0.125 g, 0.441 mmol) ve Piridin-2,6-dikarbonil klorür (0.036 g, 0.177 mmol) argon atmosferinde CH_2Cl_2 (5 mL) ile çözüldükten sonra trietil amin (0.06 mL, 0.441 mmol) karışıma damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı 40°C 'de argon gazı altında TLC ile kontrol edilerek 24 saat reflüks edildi. Dönüşüm tamamlandıktan sonra karışıma CH_2Cl_2 (20 mL) eklendi ve organik faz su (10 mL) ile yıkandı ve sulu faz CH_2Cl_2 (2x20mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak

ham ürün kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc sırasıyla %10, %20 ve %30 EtOAc/Hekzan) kullanılarak saflaştırıldı.

1.izomer (0.048 g, 0.069 mmol, %47) beyaz katı olarak elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 9.80 (s, 2H), 8.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.69-6.62 (m, 4H), 6.60-6.55 (m, 4H), 5.06 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.82 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.19 (s, 6H), 3.28-3.02 (m, 8H), 2.99-2.88 (m, 4H), 2.73 (m, 2H)

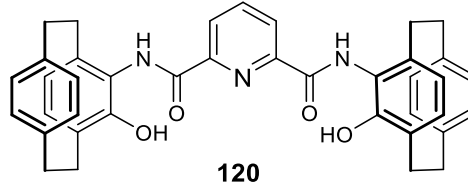
¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 159.7, 149.7, 149.0, 139.5, 139.5, 139.4, 137.8, 133.0, 132.9, 131.8, 131.4, 128.7, 128.6, 127.7, 126.0, 100.3, 57.6, 34.1, 34.0, 33.8, 31.5.

2.izomer (0.045 g, 0.064 mmol, %44) beyaz katı olarak elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 9.56 (s, 2H), 8.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.61-6.54 (m, 8H), 5.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.42-3.29 (m, 4H), 3.31 (s, 6H), 3.10-3.00 (m, 6H), 2.95-2.85 (m, 4H), 2.77 (m, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 160.2, 149.7, 149.3, 139.4, 139.2, 138.1, 133.0, 132.9, 132.8, 132.0, 131.5, 128.7, 128.6, 127.2, 126.1, 100.0, 57.8, 34.2, 34.0, 33.7, 31.2.

4.3.8 PC-OH-Piridin diamid (120)'in sentezi



1.izomer için:

PC-OMOM-piridin diamid (**117**) (0.090 g, 0.129 mmol) 1,4-dioxane (3 mL) içerisinde çözüldü ve oda sıcaklığında derişik HCl (0.090 mL) damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra su (20 mL) ilave edildi ve 5 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımına etilasetat (25 mL) eklenerek iki faz ayrıldı ve sulu faz etilasetat (2x15 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzöldü ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 70:30) ile hızlı bir şekilde saflaştırıldı. Açık sarı katı olarak 1.izomer PC-OH-piridin diamid (**120**) (0.076 g, 0.125 mmol, %97) elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 9.44 (s, 2H), 8.71 (s, 2H), 8.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.54-6.48 (m, 6H), 6.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.48 (ddd, *J* = 12.9, 10.1, 2.7 Hz, 2H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.22-3.03 (m, 6H), 2.97-2.82 (m, 4H), 2.63 (ddd, *J* = 13.4, 10.6, 5.6 Hz, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 161.2, 148.5, 148.2, 140.4, 140.1, 137.6, 134.0, 133.4, 133.2, 132.7, 131.6, 129.1, 128.9, 126.9, 126.5, 125.3, 34.1, 34.1, 32.9, 30.8.

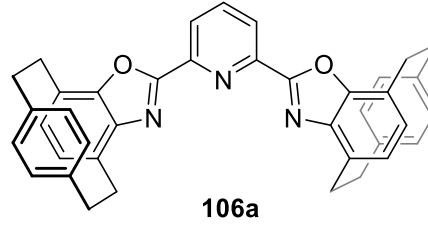
2. izomer için:

PC-OMOM-piridin diamid (0.071 g, 0.102 mmol) 1,4-dioxane (3 mL) içerisinde çözüldü ve oda sıcaklığında derişik HCl (0.072 mL) damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra su (15 mL) ilave edildi ve 5 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımına etilasetat (20 mL) ilave edilerek iki faz ayrıldı ve sulu faz etilasetat (2x15 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzöldü ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 70:30) ile hızlı bir şekilde saflaştırıldı. Açık sarı katı olarak 2.izomer PC-OH-piridin diamid (**120**) (0.060 g, 0.125 mmol, %96) elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 9.46 (s, 2H), 8.76 (s, 2H), 8.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.29 (t, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 6.61-6.51 (m, 6H), 6.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.53 (ddd, *J* = 13.1, 10.2, 2.6 Hz, 2H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.24-3.05 (m, 6H), 3.01-2.87 (m, 4H), 2.66 (ddd, *J* = 13.1, 10.5, 5.5 Hz, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 161.2, 148.4, 148.3, 140.3, 140.1, 137.2, 133.5, 133.3, 133.2, 132.6, 131.8, 129.2, 129.0, 126.6, 126.4, 125.1, 34.1, 34.0, 32.4, 30.6.

4.3.9. PC-Piridin Box ligandı (106a)'nın sentezi



1.izomer için:

PC-OH-piridin diamid (**120**) (0.025 g, 0.041 mmol) 1,4-dioxane (0.60 mL) içerisinde çözülerek $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (0.027 mL, 0.41 mmol) damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 8 saat 100°C 'de refluks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak karışım EtOAc (15 mL) içerisinde alındı ve doymun $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ (10 mL) ve su (10 mL) ile yıkandı. Su fazı EtOAc (2x15 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 ile kurutuldu, süzülde ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 9:1) ile saflaştırıldı. Beyaz katı madde olarak ürün (**106a**) (0.021 g, 0.037 mmol, %90) elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.72-6.70 (m, 4H), 6.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.26-6.17 (m, 4H), 3.85 (ddd, $J = 12.9, 10.2, 2.4$ Hz, 2H), 3.68 (ddd, $J = 13.3, 10.0, 3.1$ Hz, 2H), 3.19-2.92 (m, 12H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 160.6, 151.5, 147.4, 143.6, 138.7, 138.2, 138.0, 133.9, 132.6, 132.0, 131.8, 130.2, 127.3, 125.1, 124.6, 123.8, 34.6, 34.0, 30.8, 29.9.

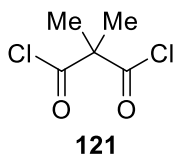
2.izomer için:

PC-OH-piridin diamid (**120**) (0.034 g, 0.056 mmol) 1,4-dioxane (4 mL) içerisinde çözülerek $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (0.036 mL, 0.56 mmol) damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 8 saat 100°C 'de reflüks edildi. Dönüşüm tamamlandıktan sonra çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak karışım EtOAc (30 mL) içerisine alındı ve doygun $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ (15 mL) ve su (15 mL) ile yıkandı. Su fazı EtOAc (2x25 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 ile kurutuldu, süzülde ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 9:1) ile saflaştırıldı. Beyaz katı madde olarak ürün (**106a**) (0.029 g, 0.051 mmol, %91) elde edildi.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.74-6.69 (m, 4H), 6.53 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 2H), 6.49 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 2H), 6.25 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 2H), 6.20 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 2H), 3.87-3.68 (m, 4H), 3.20-2.92 (m, 12H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 159.1, 151.5, 147.4, 143.7, 138.5, 138.3, 138.0, 133.7, 132.6, 131.9, 131.8, 130.0, 127.2, 125.1, 124.8, 123.9, 34.6, 34.0, 30.7, 30.1.

4.3.10. 2,2-Dimetilmalonil diklorür (**121**)'ün sentezi

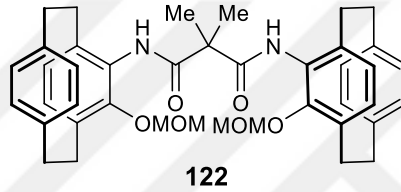


2,2-dimetil malonik asit (2 g, 15.14 mmol) argon atmosferinde CH_2Cl_2 (25 mL) içerisine alınarak bu çözeltiliye dimetil formamid (0.153 mL, 1.97 mmol) ilave edildi. 0°C 'ye soğutulan karışıma oksalil klorür (3.85 mL, 45.42 mmol) damla damla eklendi ve bu sıcaklıkta 1,5 saat karıştırıldı sonra oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Bu süre

sonunda çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve elde edilen ham ürün düşük basınçta destilasyon (60°C ve 75 mbar) ile saflaştırıldı. Renksiz sıvı olarak 2,2-dimetil malonil diklorür (**121**) (2.1 g, 12.43 mmol, 82%) elde edildi.

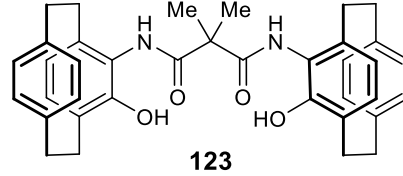
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1.68 (s, 6H).

4.3.11. PC-OMOM-Malonil diamid (**122**)'in sentezi



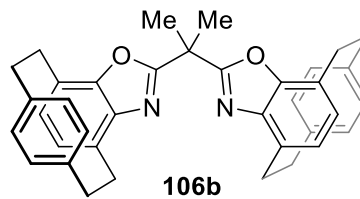
4-OMOM-5-amino[2.2]paracyklofan (**107**) (0.100 g, 0.353 mmol) argon atmosferinde CH₂Cl₂ (5 mL) ile çözüldükten sonra sırasıyla trietil amin (0.050 mL, 0.353 mmol) ve diklorometan (1 mL) içerisindeki 2,2-dimetil malonil diklorür (0.016 mL, 0.117 mmol) çözeltisi damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışıma CH₂Cl₂ (25 mL) eklendi ve organik faz su (15 mL) ve brine (15) ile yıkandı ve sulu faz CH₂Cl₂ (2x25mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak ham ürün kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 80:20) ile hızlı bir şekilde saflaştırıldı. İzomer karışımı halinde PC-OMOM-malonil diamid (**122**) (0.071 g, 0.107 mmol, %91) beyaz katı olarak elde edildi (İzomer karışımının ¹H NMR'ı ekte verilmiştir).

4.3.12. PC-OH-Malonil diamid (**123**)'in sentezi



PC-OH-piridin diamid (**122**) (0.038 g, 0.057 mmol) 1,4-dioxane (3 mL) içerisinde çözüldü ve oda sıcaklığında derişik HCl (0.040 mL) damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra su (10 mL) ilave edildi ve 5 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımına etilasetat (20 mL) eklenerek fazlar ayrıldı ve sulu faz etilasetat (2x20 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 70:30) ile hızlı bir şekilde saflaştırıldı. İzomer karışımı halinde beyaz katı olarak PC-OH-piridin diamid (**123**) (0.032 g, 0.056 mmol, %98) elde edildi (İzomer karışımının ¹H NMR'ı ekte verilmiştir).

4.3.13. PC-Malonil Box ligandı (**106b**)'nın sentezi



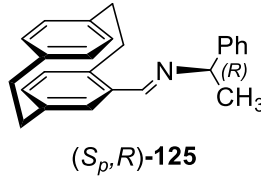
PC-OH-malonil diamid (**123**) (0.035 g, 0.061 mmol) 1,4-dioxane (5 mL) içerisinde çözümlenerek CH₃SO₃H (0.040 mL, 0.61 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 24 saat 100°C'de reflüks edildi. Bu süre sonunda çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı ve karışım EtOAc (25 mL) içerisinde alındı. reaksiyon karışımı doygun NaHCO_{3(aq)} (15 mL) ile ekstrakte edilerek organik faz su (15 mL) ile yıkandı ve sulu faz

EtOAc (2x20 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 80:20) ile izomer karışımı halinde hızlı bir şekilde saflaştırıldı. Açık sarı katı olarak PC-Malonil Box (**106b**) (0.025 g, 0.046 mmol, %75) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ (diastereoizomer karışımı olarak) 6.63-6.53 (m, 4H), 6.52-6.41 (m, 4H), 6.36-6.18 (m, 4H), 3.76-3.61 (m, 2H), 3.41-3.29 (m, 2H), 3.12-2.74 (m, 12H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ (diastereoizomer karışımı olarak) 166.0, 165.9, 151.2, 151.2, 142.8, 142.7, 138.8, 138.8, 138.2, 138.2, 133.1, 133.0, 132.6, 132.6, 132.0, 132.0, 130.6, 130.5, 129.6, 129.6, 127.1, 127.0, 125.7, 123.1, 123.1, 40.2, 40.1, 34.6, 34.6, 34.1, 34.1, 30.7, 29.6, 29.6, 26.4, 26.2, 25.9.

4.3.14. (*S_p*,*R*)-[*N*-1-(Feniletıl)]-4-[2.2]parasiklofanmetanimin (**125**)'in sentezi



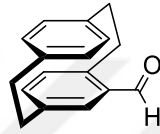
rac-4-karboksaldehit[2.2]parasiklofan (**111**) (5.40 g, 22.85 mmol) ve (*R*)-1-Feniletılamin (**124**) (2.91 g, 23.99 mmol) 150 mL tolüen içerisine alınarak 16 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücü uzaklaştırılarak diastereomerik karışım iki kez (120 mL ve 90 mL) hekzan üzerinden kristallendirildi. Bu işlem sonucunda (*S_p*,*R*)-[*N*-1-(Feniletıl)]-4-[2.2]parasiklofanmetanimin ((*S_p*,*R*)-**125**) 1.55 g (%20) olarak elde edildi (*de*: >%99, ¹H NMR ile (*S_p*,*R*) 8.36 ve (*R_p*,*R*) 8.34 ppm'deki sinyallerden belirlendi).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.36 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.15-6.95 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.52-6.46

(m, 3H), 6.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.00-3.80 (m, 1H), 3.31-2.96 (m, 5H), 2.95-2.76 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

En: 138-140°C

4.3.15. (S_p)-4-karboksaldehit[2.2]parasiklofan ((S_p)-126)'ın sentezi

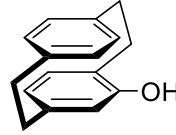


(S_p)-126

(S_p,R)-[*N*-1-(Feniletil)]-4-[2.2]parasiklofanmetanimin ((S_p,R)-125) (1.350 g, 3.980 mmol) diklorometan ile hazırlanmış silikajel kolonuna yüklenerek yine diklorometan ile yürütüldü. Bu esnada iminin hidroliz olması sonucunda (S_p)-4-Formil[2.2]parasiklofan ((S_p)-126) ilk fraksiyonlarda beyaz katı olarak (0.925 g, 3.914 mmol, 98%) elde edildi (ee : >%99). Tüm analitik sonuçlar *rac*-4-karboksaldehit[2.2]parasiklofan ile uyum göstermektedir.

Kiral HPLC Analizi: Alıkonma süresi: 15.9 dk (*S*), 20.6 dk (*R*). Kiraljel OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*-PrOH 98:2, akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

4.3.16. (*S_p*)-4-hidroksi[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-127)'ın sentezi



(*S_p*)-127

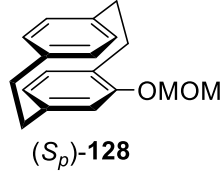
(*S_p*)-4-karboksaldehit[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-126) (1.145 g, 4.845 mmol) CH₂Cl₂ (50 mL) ve MeOH (50 mL) içerisinde çözülerek H₂SO₄ (30 damla, %98) ve H₂O₂ (0.436 mL, %50) ardı ardına eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı ve karışım CH₂Cl₂ (50 mL) içerisinde alındı. Organik faz su (50 mL) ile yıkandı ve sulu faz CH₂Cl₂ (2x50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 9:1) ile saflaştırıldı. Açık sarı bir katı olarak (*S_p*)-4-hidroksi[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-127) (0.938 g, 4.181 mmol, %86) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.01 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.46 (bs, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.15-2.87 (m, 6H), 2.70-2.63 (m, 1H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 153.6, 141.9, 139.5, 138.8, 135.4, 133.5, 132.7, 131.8, 127.9, 125.4, 125.0, 122.5, 35.2, 34.8, 33.8, 31.0.

En: 224-226 °C

4.3.17. (*S_p*)-4-OMOM[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-128)'ın sentezi



(*S_p*)-4-hidroksi[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-127) (0.718 g, 3.20 mmol) ve NaH (0.140 g, 3.52 mmol, 60%) argon gazı atmosferinde susuz Et₂O/DMF (20 mL, 9:1) içerisinde çözülerek klorometil metil eter (0.364 mL, 4.8 mmol) eklendi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında TLC ile kontrol edilerek 1 saat karıştırıldıktan sonra su (15 mL) ilave edildi ve 10 dakika daha karıştırılmaya devam edildi. İki faz ayrıldı ve sulu faz CH₂Cl₂ (25 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 9:1) ile saflaştırıldı. Beyaz bir katı olarak (*S_p*)-4-OMOM[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-128) (0.845 g, 3.149 mmol, %98) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 6.84 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.48-6.41 (m, 3H), 6.31 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.15-2.95 (m, 6H), 2.65 (m, 1H);

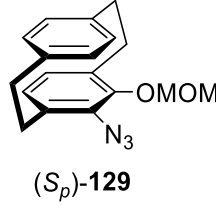
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 155.4, 141.8, 139.8, 138.8, 134.9, 133.3, 132.8, 131.7, 128.5, 127.9, 125.7, 120.2, 94.3, 56.3, 35.2, 35.0, 34.1, 31.2

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹) 3002, 2927, 2854, 1591, 1566, 1493, 1465, 1418, 1395, 1309, 1236, 1206, 1147, 1112, 1090, 1075, 1015.

En: 98-100°C

$$[\alpha]_D^{20} = +35.5 \text{ (} c \text{ 1.1, CHCl}_3 \text{)}$$

4.3.18. (*S_p*)-4-OMOM-5-azido[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-129)'ın sentezi



(*S_p*)-4-OMOM[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-128) (0.727 g, 2.709 mmol) argon gazı atmosferinde susuz Et₂O (20 mL) içerisinde çözüldü ve tetrametiletilendiamin (0.821 mL, 5.47 mmol) eklenip 0 °C'ye soğutularak n-Butil lityum (2.21 mL, 5.53 mmol, 2.5 M hekzan içerisinde) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0 °C'de 2 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda yine argon gazı atmosferinde susuz Et₂O (5 mL) içerisinde hazırlanan *p*-tosilazid (1.603 g, 8.127 mmol) damla damla karışıma eklendi ve 0 °C'de 4 saat daha karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışıma su (30 mL) ilave edildi ve 10 dakika daha karıştırıldı ve EtOAc (30 mL) eklendi. İki faz ayrıldı ve sulu faz EtOAc (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 19:1) ile saflaştırıldı. Kahverengi katı olarak (*S_p*)-4-OMOM-5-azido[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-129) (0.755 g, 2.44 mmol, %90) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 6.84-6.81 (m, 2H), 6.52–6.45 (m, 2H), 6.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.33–3.22 (m, 2H), 3.13–2.99 (m, 4H), 2.71–2.54 (m, 2H)

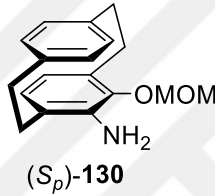
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 150.6, 139.4, 139.3, 134.5, 134.0, 133.1, 133.0, 132.4, 131.57, 130.6, 128.9, 100.6, 58.1, 34.2, 34.1, 32.2, 32.0

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) 3002, 2928, 2852, 2108, 1593, 1555, 1500, 1425, 1397, 1325, 1243, 1205, 1161, 1081, 1015.

En: 83-85 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -110.0$ (c 1.0, CHCl_3)

4.3.19. (*S_p*)-4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-130)'insentezi



LiAlH_4 (0.138 g, 3.633 mmol) argon gazı atmosferinde susuz Et_2O (10 mL) içerisinde çözüldü ve 0°C'ye soğutulurak yine argon gazı atmosferinde susuz Et_2O (10 mL) içerisinde hazırlanan (*S_p*)-4-OMOM-5-azido[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-129) (1.124 g, 3.633 mmol) eklendi. 0°C'de 15 dakika karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi ve 1 saat daha karıştırıldıktan sonra karışıma THF/ H_2O (40 mL, 9:1) damla damla ilave edildi ve 10 dakika daha karıştırılmaya devam edildi. İki faz ayrıldı ve sulu faz etil asetat (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (n-hekzan/ EtOAc 70:30) ile saflaştırıldı. Açık sarı katı olarak (*S_p*)-4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-130) (1.011 g, 3.568 mmol, %98) elde edildi.


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.01 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.64 (bs, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.18-2.92 (m, 6H), 2.69-2.55 (m, 2H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 144.0, 139.3, 138.8, 137.9, 132.4, 132.3, 131.8, 130.4, 128.2, 126.5, 125.8, 123.7, 99.3, 57.3, 34.0, 32.8, 31.0

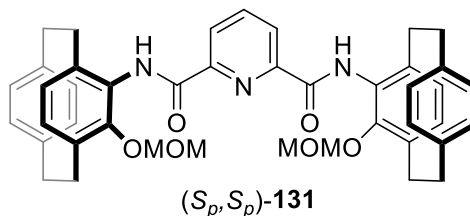
IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) 3484, 3391, 2926, 2852, 1734, 1605, 1462, 1446, 1297, 1227, 1156, 1066, 1033.

En: 160-162°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +22.7 (*c* 1.0, CHCl_3)



4.3.20. (*S_p*,*S_p*)-PC-OMOM-Piridin diamid ((*S_p*,*S_p*)-131)'in sentezi



(*S_p*)-4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-**130**) (0.315 g, 1.112 mmol) ve Piridin-2,6-dikarbonil klorür **116** (0.076 g, 0.371 mmol) argon atmosferinde CH₂Cl₂ (25 mL) ile çözüldükten sonra trietilamin (0.156 mL, 1.112 mmol) karışıma damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı 40 °C'de argon gazı atmosferinde TLC ile kontrol edilerek 24 saat refluks edildi. Dönüşüm tamamlandıktan sonra karışıma CH₂Cl₂ (30 mL) eklendi ve organik faz su (20 mL) ile yıkandı ve sulu faz CH₂Cl₂ (3x30mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak ham ürün kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 70:30) kullanılarak saflaştırıldı. (*S_p*,*S_p*)-PC-OMOM-Piridin diamid ((*S_p*,*S_p*)-**131**) (0.249 g, 0.357 mmol, %96) beyaz katı olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9.80 (s, 2H), 8.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.69-6.62 (m, 4H), 6.60-6.55 (m, 4H), 5.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.82 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.19 (s, 6H), 3.28-3.02 (m, 8H), 2.99-2.88 (m, 4H), 2.73 (m, 2H)

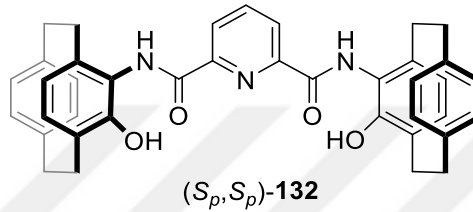
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 159.7, 149.7, 149.0, 139.5, 139.5, 139.4, 137.8, 133.0, 132.9, 131.8, 131.4, 128.7, 128.6, 127.7, 126.0, 100.3, 57.6, 34.1, 34.0, 33.8, 31.5

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹) 3377, 2930, 2853, 1693, 1590, 1566, 1512, 1480, 1447, 1391, 1267, 1224, 1157, 1073, 1029

En: 148-149°C

$$[\alpha]_D^{20} = +303.1 (c 1.0, \text{CHCl}_3)$$

4.3.21. (*S_p*,*S_p*)-PC-OH-Piridin diamid ((*S_p*,*S_p*)-132)'in sentezi



(*S_p*,*S_p*)-PC-OMOM-Piridin diamid ((*S_p*,*S_p*)-131) (0.308 g, 0.441 mmol) 1,4-dioksan (10 mL) içerisinde çözüldü ve oda sıcaklığında derişik HCl (0.320 mL) damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra su (30 mL) ilave edildi ve 5 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımına etilasetat (40 mL) eklenerek iki faz ayrıldı ve sulu faz etilasetat (3x25 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 70:30) ile hızlı bir şekilde saflaştırıldı. Açık sarı katı olarak (*S_p*,*S_p*)-PC-OH-piridin diamid ((*S_p*,*S_p*)-132) (0.265 g, 0.434 mmol, %98) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9.44 (s, 2H), 8.71 (s, 2H), 8.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.54-6.48 (m, 6H), 6.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.48 (ddd, *J* = 12.9, 10.1, 2.7 Hz, 2H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.22-3.03 (m, 6H), 2.97-2.82 (m, 4H), 2.63 (ddd, *J* = 13.4, 10.6, 5.6 Hz, 2H)

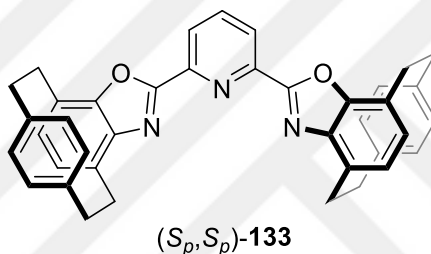
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 161.2, 148.5, 148.2, 140.4, 140.1, 137.6, 134.0, 133.4, 133.2, 132.7, 131.6, 129.1, 128.9, 126.9, 126.5, 125.3, 34.1, 34.1, 32.9, 30.8

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) 3703, 3344, 3249, 3008, 2928, 2851, 1657, 1591, 1524, 1482, 1450, 1264, 1225, 1078

En: mp>300 °C (dec)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +77.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2)

4.3.22. (S_p, S_p)-PC-Piridin Box ((S_p, S_p)-133)'ın sentezi



(S_p, S_p)-PC-OH-piridin diamid ((S_p, S_p)-132) (0.240 g, 0.394 mmol) 1,4-dioksan (10 mL) içerisinde çözülerek $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (0.256 mL, 3.94 mmol) damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 8 saat 100°C'de refluks yapıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak karışım EtOAc (60 mL) içerisine alındı ve doygun $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ (50 mL) ve su (40 mL) ile yıkandı. Su fazı EtOAc (2x30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 70:30) ile saflaştırıldı. Beyaz katı ligand ((S_p, S_p)-133) (0.220 g, 0.383 mmol, %97) elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.72-6.70 (m, 4H), 6.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.26-6.17 (m, 4H), 3.85 (ddd, $J = 12.9, 10.2, 2.4$ Hz, 2H), 3.68 (ddd, $J = 13.3, 10.0, 3.1$ Hz, 2H), 3.19-2.92 (m, 12H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 159.2, 151.6, 147.5, 143.7, 138.8, 138.3, 138.1, 133.9, 132.7, 132.1, 131.8, 130.2, 127.3, 125.2, 124.7, 123.9, 34.7, 34.0, 30.8, 29.9

Kiral HPLC Analizi: Alınma süresi: 38.0 dk (S_p, S_p) Kiraljel OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*-PrOH 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm

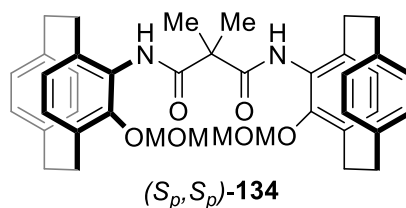
IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) 3775, 3703, 3462, 3008, 2929, 1854, 1885, 1737, 1572, 1543, 1499, 1447, 1413, 1359, 1264, 1124, 1074, 1052, 1017;

HRMS (TOF MS ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 574.2489, found 574.2489

En: 262-263°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -310.5$ (c 1.0, CHCl_3)

4.3.23. (S_p, S_p)-PC-OMOM-Malonil diamid ((S_p, S_p)-134)'in sentezi



(S_p)-4-OMOM-5-amino[2.2]parasiklofan ((S_p)-130) (0.350 g, 1.235 mmol) argon gazı atmosferinde CH_2Cl_2 (20 mL) ile çözüldükten sonra sırasıyla trietilamin (0.172 mL, 1.235 mmol) ve diklorometan (1 mL) içerisindeki 2,2-dimetil malonil diklorür (0.055 mL, 0.412 mmol) çözeltisi damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışıma CH_2Cl_2 (30 mL) eklendi ve organik faz su (25 mL) ve brine (30) ile yıkandı ve sulu faz CH_2Cl_2 (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak ham ürün kolon kromatografisi (*n*-hekzan/EtOAc 80:20) ile

hızlı bir şekilde saflaştırıldı. (*S_p*,*S_p*)-PC-OMOM-Malonil diamid ((*S_p*,*S_p*)-**134**) (0.265 g, 0.400 mmol, %97) beyaz katı olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.43 (s, 2H), 6.81 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 6.72 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 6.58–6.43 (m, 8H), 4.72 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.63 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 6H), 3.31–3.19 (m, 6H), 3.14–2.98 (m, 4H), 2.93–2.78 (m, 4H), 2.68–2.59 (m, 2H), 1.86 (s, 6H)

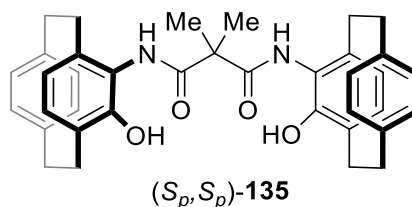
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.3, 149.3, 139.5, 139.1, 138.0, 133.2, 132.9, 132.7, 132.4, 131.2, 129.1, 128.6, 127.3, 99.8, 57.8, 50.8, 34.14, 34.0, 33.9, 31.6, 29.9, 25.0

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹) 3423, 3294, 2931, 2854, 1690, 1593, 1563, 1500, 1475, 1390, 1288, 1224, 1202, 1158, 1082, 1033

En: 148-149°C

[α]_D²⁰ = +30.0 (*c* 1.0, CHCl₃)

4.3.24. (*S_p*,*S_p*)-PC-OH-Malonil diamid ((*S_p*,*S_p*)-**135**)'in sentezi



(*S_p*,*S_p*)-PC-OMOM-Malonil diamid ((*S_p*,*S_p*)-**134**) (0.314 g, 0.474 mmol) 1,4-dioksan (10 mL) içerisinde çözüldü ve oda sıcaklığında derişik HCl (0.330 mL) damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 3 saat oda sıcaklığında

karıştırıldıktan sonra su (50 mL) ilave edildi ve 5 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımına etilasetat (50 mL) eklenerek fazlar ayrıldı ve sulu faz etilasetat (2x30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc 70:30) ile hızlı bir şekilde saflaştırıldı. Beyaz katı olarak (S_p, S_p)-PC-OH-malonil diamid ($((S_p, S_p)$ -**135**) (0.265 g, 0.461 mmol, %97) elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.37 (s, 2H), 7.78 (s, 2H), 6.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.68–6.41 (m, 8H), 6.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.39 (dd, $J = 15.9, 6.7$ Hz, 2H), 3.26–2.73 (m, 12H), 2.69–2.55 (m, 2H), 1.88 (s, 6H)

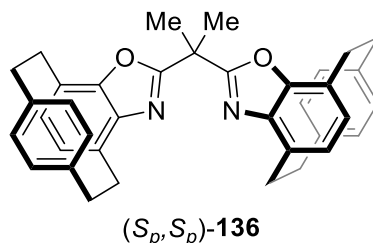
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 172.0, 148.2, 139.7, 137.3, 133.7, 133.4, 132.5, 132.4, 130.5, 128.2, 127.7, 126.2, 124.9, 50.4, 33.8, 33.6, 31.9, 30.4, 25.0

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) 3708, 3416, 3316, 3008, 2931, 2856, 1658, 1597, 1519, 1481, 1462, 1440, 1365, 1310, 1265, 1225, 1157, 1038

En: 210-211°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -206.4 (c 1.0, CHCl_3)

4.3.25. (*S_p*,*S_p*)-PC-Malonil Box ((*S_p*,*S_p*)-136)'ın sentezi



(*S_p*,*S_p*)-PC-OH-malonil diamid ((*S_p*,*S_p*)-135) (0.132 g, 0.230 mmol) 1,4-dioksan (10 mL) içerisinde çözülerek CH₃SO₃H (0.150 mL, 2.30 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 24 saat 100°C’de refluks edildi. Bu süre sonunda çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı ve karışım EtOAc (40 mL) içerisine alındı. Reaksiyon karışımı doygun NaHCO_{3(aq)} (30 mL) ile ekstrakte edilerek organik faz su (30 mL) ile yıkandı ve sulu faz EtOAc (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (*n*-hekzan/EtOAc 80:20) ile hızlı bir şekilde saflaştırıldı. Beyaz katı Box tipi ligand (*S_p*,*S_p*)-136 (0.113 g, 0.210 mmol, %91) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 6.61-6.56 (m, 4H), 6.51-6.44 (m, 4H), 6.34-6.29 (m, 4H), 3.74–3.53 (m, 2H), 3.47–3.28 (m, 2H), 3.03–2.91 (m, 8H), 2.91–2.79 (m, 4H), 2.24 (s, 6H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.2, 151.4, 143.0, 139.1, 138.5, 133.3, 132.9, 132.3, 130.8, 129.9, 127.3, 125.9, 123.4, 40.4, 34.8, 34.3, 31.0, 29.9, 26.5

Kiral HPLC Analizi: Alıkonma süresi: 7.3 dk (*S_p*,*S_p*) Kiraljel OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*-PrOH 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm

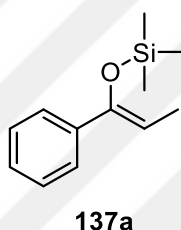
IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹) 3344, 2952, 2925, 2851, 2319, 1734, 1593, 1546, 1496, 1454, 1389, 1258, 1130, 1051, 1012

HRMS (TOF MS ES⁺): m/z calcd for C₃₇H₃₅N₂O₂ [M+H]⁺ 539.2693, found 539.2693

En: 234-235°C

[α]_D²⁰ = -168.6 (*c* 1.0, CHCl₃)

4.3.26. (Z)-trimetil((1-fenilprop-1-en-1-il)oksi)silan (137a)'ın sentezi

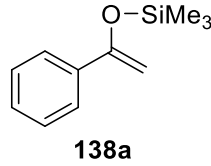


Propiyofenon (0.66 mL, 5 mmol) ve sodyum iyodür (0.899 g, 6 mmol) 25 mL'lik bir balona alınıp içindeki hava argon gazı atmosferi ile değiştirildi. Daha sonra susuz asetonitril (5 mL) ilave edildi. 5 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı ve NEt₃ (0.84 mL, 6 mmol) ilave edildi. Ardından trimetilsilil klorür (0.76 mL, 6 mmol) ilave edildi ve 40°C'de 1 gece karıştırıldı. Hekzan ve soğuk su ile yıkandı. Birleştirilen organik fazlar sodyum sülfat üzerinden kurutularak çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Silika jel üzerinden kolon kromatografisi (n-hekzan/EtOAc, 99:1) ile saflaştırıldı. (Z)-trimetil((1-fenilprop-1-en-1-il)oksi)silan (**137a**) (0.563 g, 2.72 mmol, %54) sarı sıvı olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.49-7.46 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 5.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.16 (s, 9H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 150.0, 139.4, 128.2, 127.4, 125.4, 105.5, 11.9, 0.7

4.3.27. Trimetil((1-fenilvinil)oksi)silan (138a)'ın sentezi

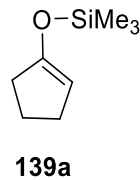


n-BuLi (5.7 mL, 1.2 ekiv.) , THF (6 mL) içinde çözülen diisopropilamin'e (2.14 mL, 1.3 ekiv.) 0°C'de ilave edildi ve -78°C'ye soğutulup 20 dakika karıştırıldı. Asetofenon (1.4 mL, 1.0 ekiv.) reaksiyona damla damla ilave edildi ve -78°C'de 10 dakika daha karıştırıldı. Daha sonra trimetilsililklorür (2.24 mL, 1.5 ekiv.) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığına ısıtıldı ve 1 gece karıştırıldı. Bu sürenin sonunda amonyum klorür solüsyonu ilave edilerek dietileter ile ekstrakte edildi ve sodyum sülfat üzerinden kurutularak çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. İlgili ürün (**138a**) (2.28 g, 11.9 mmol) sarı sıvı olarak kantitatif verimle elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.61-7.59 (m, 3H), 7.39-7.25 (m, 3H), 4.92 (d, *J* = 1.64 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 0.28 (s, 9H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 155.86, 137.72, 128.41, 128.27, 125.42, 91.29, 0.31

4.3.28. (Siklopent-1-en-1-oksi)trimetilsilan (139a)'ın sentezi



n-BuLi (0.44 mL, 1.2 ekiv.), THF (2 mL) içinde çözülen diisopropilamin'e (0.91 mL, 1.3 ekiv.) 0°C'de ilave edildi ve -78°C'ye soğutulup 20 dakika karıştırıldı.

Siklopentanon (1.4 mL, 1.0 ekiv.) reaksiyona damla damla ilave edildi ve -78°C 'de 10 dakika daha karıştırıldı. Daha sonra trimetilsililklorür (0.95 mL, 1.5 ekiv.) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığına ısıtıldı ve 1 gece karıştırıldı. Bu sürenin sonunda amonyum klorür solüsyonu ilave edilerek dietileter ile ekstrakte edildi ve sodyum sülfat üzerinden kurutulup çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. İlgili ürün (**139a**) (0.63 g, 4.03 mmol) renksiz sıvı olarak kantitatif verimle elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 4.62-4.61 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 0.20 (s, 9H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 155.19, 102.34, 33.71, 28.94, 21.52, 0.24

4.4. Asimetrik Mukaiyama Aldol Reaksiyonu

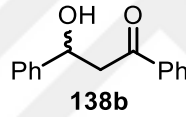
4.4.1. Kiral Liganlar (S_p,S_p)-133 veya (S_p,S_p)-136 katalizörlüğünde asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonları denemeleri için genel prosedür

Bir balon içerisinde (S_p,S_p)-133 veya (S_p,S_p)-136 (0.1 ekiv.) ve metal triflat ($\text{M}(\text{OTf})_x$ (0.1 ekiv.)) verilen çözücü içerisinde çözülerek 0°C 'ye soğutuldu. Ardından sırası ile silil enol eter (1.2 ekiv.) ve benzaldehit (1.0 ekiv.) ilave edilerek 24-72 saat ilgili sıcaklıkta karıştırıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımına su ilave edilerek 5 dakika boyunca karıştırıldı ve internal standart olarak difenilmetan (1.0 ekiv.) ilave edildi. Daha sonra etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı ve organik fazlar tekrar tuzlu su ile yıkandı. Birleştirilen organik fazlar sodyum sülfat üzerinden kurutulup çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün üzerinden ^1H NMR ile dönüşüm, verim ve syn/anti oranları belirlendi ve karışım kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

4.4.2. Rasemik aldol ürünleri için genel prosedür

TiCl₄ (2.2 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL) ile seyreltilerek 0°C'ye soğutuldu. Üzerine propiyofenon (2 mmol) ile aldehit (2 mmol) CH₂Cl₂ (2 mL) ile çözülerek ilave edildi. 5 dakika sonra CH₂Cl₂ (1 mL) ile seyreltilmiş NEt₃ (2.3 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 0°C'de 1 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda soğuk su ilave edilerek eter ile ekstrakte edildi. Organik faz, su ve doygun tuz çözeltisi ile yıkandı ve sodyum sülfat üzerinden kurutulup çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürünler kromatografik yöntemler (Hekzan/EtOAc, 99:1) ile saflaştırıldı.

4.4.2.a. 3-hidroksi-1,3-difenilpropan-1-on (138b)

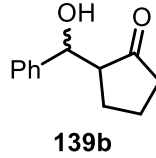


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.96 (d, *J* = 7.27 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 4H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 3.63 (s, 1H, OH), 3.38 (d, *J* = 5.15 Hz, 2H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 200.4, 143.2, 136.8, 133.9, 128.9, 128.8, 128.4, 127.9, 126.0, 70.3, 47.6

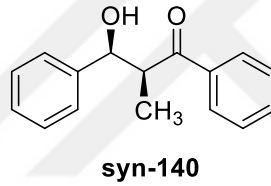
Kiral HPLC Analizi: Alıkonma süresi: t₁=10.9 dk. t₂= 12.1 dk. Kiraljel OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*-PrOH 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm

4.4.2.b. 2-(hidroksi(fenil)metil sikopentan-1-on) (139b)



Kiral HPLC Analizi: Alıkonma süresi: Syn t1=25.7 dk. t2= 31.1 dk. Anti t1=37.9 dk. t2=44.9 Kiraljel OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*-PrOH 90:10, akış hızı: 0.5 mL/dk, 254 nm

4.4.2.c. *syn*-3-hidroksi-2-metil-1,3-difenilpropan-1-on (*syn*-140)

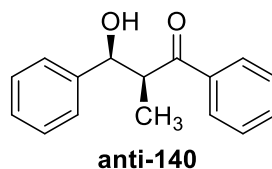


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.4, Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8, Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.6, Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H) 5.24 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.71 (qd, *J* = 7.2, 3.2 Hz, 2H), 1.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 205.9, 142.0, 135.8, 133.8, 129.0, 128.7, 128.4, 127.5, 126.2, 73.3, 47.3, 11.4

Kiral HPLC Analizi: Alıkonma süresi: t1= 7.6 dk. t2= 11.3 dk. Kiraljel AS-H kolon, *n*-hekzan/*i*-PrOH 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

4.4.2.d. 2 *anti*-3-hidroksi-2-metil-1,3-difenilpropan-1-on (*anti*-140)

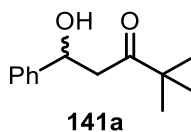


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.99-7.87 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 5H), 4.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.40 (bs, 1H, OH), 0.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 202.7, 139.9, 134.4, 131.0, 127.8, 126.3, 126.2, 125.6, 124.4, 74.4, 45.7, 13.4

Kiral HPLC Analizi: Alıkonma süresi: $t_1=11.7$ dk. $t_2=15.8$ dk. Kiraljel AS-H kolon, *n*-hekzan/*i*-PrOH 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm

4.4.2.e. 1-hidroksi-4,4-dimetil-1-fenilpentan-3-on (141a)

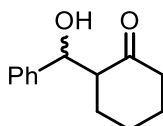


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.38-7.33 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 5.13 (dt, $J = 5.9, 2.2$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.13 (s, 9H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 217.1, 143.3, 128.7, 127.8, 125.9, 70.3, 45.7, 44.6, 26.4

Kiral HPLC Analizi Alıkonma süresi: $t_1=6.3$ dk. $t_2= 7.2$ dk. Kiraljel AD-H kolon, *n*-hekzan/*i*-PrOH 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm

4.4.2.f. 2-(hidroksi(fenil)metil)sikloheksan-1-on (1. İzomer) (142a)



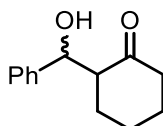
142a

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.35-7.22 (m, 5H), 5.39 (s, 1H, OH), 3.07 (s, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.09-2.04(m, 1H), 1.85-1.44 (m, 5H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 215., 141.7, 128.4, 127.2, 126.0, 70.8, 57.4, 42.9, 28.2, 26.2, 25.1

Kiral HPLC Analizi: Alıkonma süresi: $t_1=31.0$ dk. $t_2= 38.6$ dk. Kiraljel AS-H kolon, *n*-hekzan/*i*-PrOH 95:5, akış hızı: 0.5 mL/dk, 210 nm

4.4.2.g. 2-(hidroksi(fenil)metil)sikloheksan-1-on (2. İzomer) (142a)



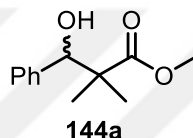
142a

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.36-7.26 (m, 5H), 4.78 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H, OH), 3.96 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.65-2.31 (m, 3H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.80-1.49 (m, 4H), 1.34-1.25 (m, 1H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 215.8, 141.2, 128.6, 128.1, 127.2, 75.0, 57.7, 42.9, 31.1, 28.0, 25.0

Kiral HPLC Analizi: Alıkonma süresi: t1=40.7 dk. t2=44.8 Kiraljel AS-H kolon, *n*-hekzan/*i*-PrOH 95:5, akış hızı: 0.5 mL/dk, 210 nm.

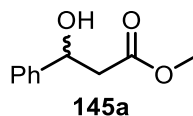
4.4.2.h. metil-3-hidroksi-2,2-dimetil-3-fenilpropanoate (144a)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.34-7.25 (m, 5H), 4.89 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.09 (bs, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 178.4, 140.2, 128.0, 127.9, 78.9, 52.4, 47.9, 29.9, 23.3, 19.3

4.4.2.i. metil-3-hidroksi-3-fenilpropanoate (145a)

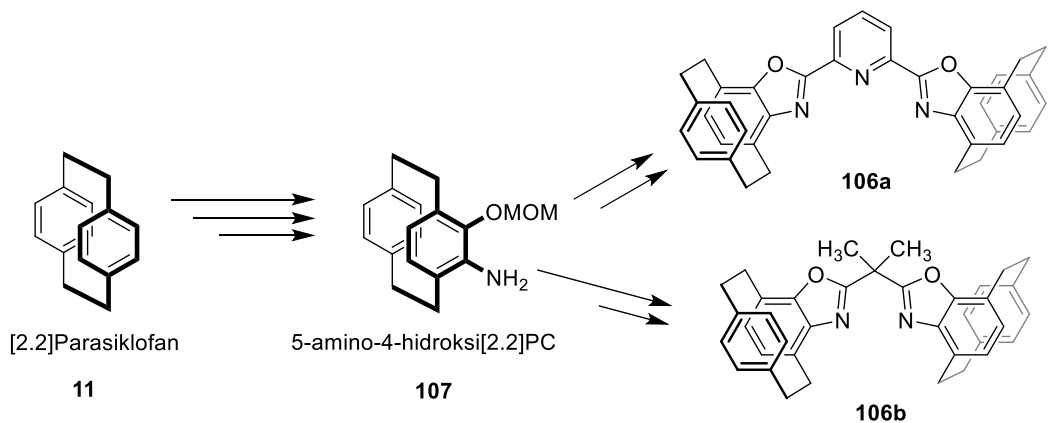


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.39-7.25 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 1H), 5.13 (dt, $J = 6.0, 2.6$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.29 (bs, 1H), 2.74 (dq, $J = 16.3, 6.5$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 173.0, 142.7, 128.8, 128.1, 125.9, 70.5, 52.1, 43.4

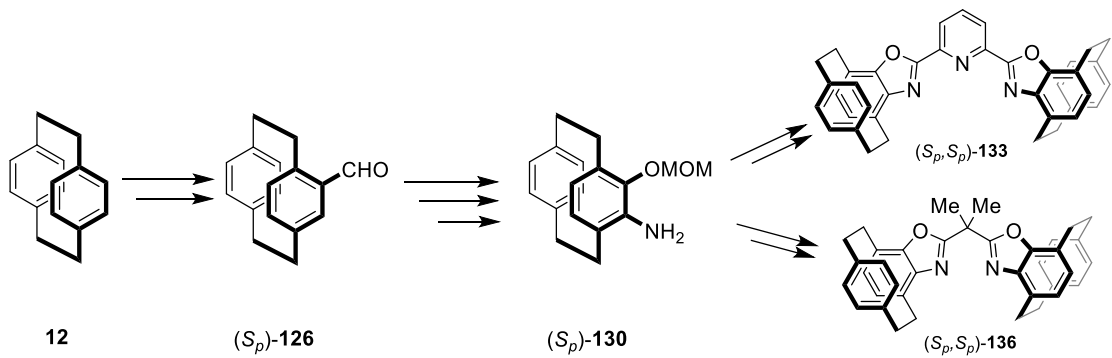
5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yüksek lisans olarak sunulan bu çalışmada öncelikle düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden C_2 -simetrik bis(benzoksazol) yapısında iki farklı düzlemsel kiral (S_p,S_p)-**133** ve (S_p,S_p)-**136** ligandlarının sentezinin gerçekleştirilmesi ve sonrasında ise bu ligandların asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonlarında katalitik etkisinin incelenmesi hedeflenmişti. Bu sentez çalışmaları öncelikle şartların belirlenmesi amacıyla, ulaşılması daha kolay olduğu için rasemik çıkış molekülleri üzerinden gerçekleştirilmesi planlanmıştır. Bu amaçla ticari olarak satın alınan düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan (**12**)'dan çıkarak orto-süstitüe MOM korunmuş 4-hidroksi-5-amino[2.2]parasiklofan (**107**)'ın sentezi rasem karışım olarak yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Böylelikle hedef ürünümüz olarak belirlediğimiz bis(benzoksazol) tipi (**106a**) ve (**106b**) ligandlarının çıkış molekülü sentezlenmiş oldu. Sentezi gerçekleştirilen MOM korunmuş orto-süstitüe 4-hidroksi-5-amino[2.2]parasiklofan (**107**) türevinin ilgili karboksilik asit türevleri ile siklokondenzasyonu sonucunda hedeflenen düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) tipi **106a** ve **106b** ligandlarının sentezi oldukça yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. Rasemik olarak düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) tipi **106a** ve **106b** ligandlarının sentezi

Rasemik olarak sentezi gerçekleştirilen ve reaksiyon şartları belirlenen düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) tipi **106a** ve **106b** ligandlarının kiral türevinin sentezi için enantiyomerik olarak saf ürünler üzerinden ilgili kiral ligandların sentezine geçildi. Bunun için 4-karboksaldehit[2.2]Parasiklofan (**111**)'ın asimetrik yarılması literatürde (Friedmann *et al.* 2010) en etkili yöntem olarak bilinmektedir. Bu amaçla ilk önce rac-4-karboksaldehit[2.2]Parasiklofanın (**111**) ve (*R*)-1-feniletilamin (**124**) ile reaksiyonu sonucunda diastereomerlerine ayrılarak oluşan imin **125** bileşiği hekzan içerisinde kristallendirildi ve diastereomerler birbirinden kolaylıkla ayrıldı. Asidik ortamda oldukça kararsız olan imin (*S_p*,*R*)-**125** bileşiği silika jel kolonunda diklorometan ile yürütülmesi sonucunda %99'dan büyük enantiyomerik fazlalık ile ilgili ürün (*S_p*)-4-karboksaldehit[2.2]Parasiklofan ((*S_p*)-**126**) en fazla elde edilebilecek %50 verim üzerinden %20 verim ile elde edilmiştir. Enantiyomerik olarak saf sentezi gerçekleştirilen (*S_p*)-4-karboksaldehit[2.2]parasiklofan ((*S_p*)-**126**) türevinden çıkarak rasemik sentezler üzerinden belirlenen ideal şartlar üzerinden ilgili enantiyomerik olarak saf düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan ihtiva eden bis(benzoksazol) tipi (*S_p*,*S_p*)-**133** ve (*S_p*,*S_p*)-**136** ligandlarının sentezi yüksek verimlerde ve %100 enantiyomerik fazlalık ile elde edilmiştir (Şekil 5.2). Ayrıca belirlenen sentez çalışmaları sonrasında [2.2]parasiklofan ve türevlerinin herhangi bir rasemleşme işlemine maruz kalmayacağı tahmin ediliyordu. Dolayısıyla bis(benzoksazol) tipi (*S_p*,*S_p*)-**133** ve (*S_p*,*S_p*)-**136** ligandlarının sentezinden sonra yapılan NMR ve HPLC analizi sonucunda bu tahminimizin doğru olduğunu gördük.



Şekil 5.2. [2.2]parasiklofan temelli bis(benzoksazol) tipi (*S_p*,*S_p*)-**133** ve (*S_p*,*S_p*)-**136** ligandlarının sentezi

Daha öncede belirtildiği gibi bis(oksazolin) ligandları bir birime bağlı simetrik iki oksazolin halkası içermektedir ve moleküldeki kiralite oksazolin halkasının tetrahedral geometriye sahip, sp^3 hibritleşmesi yapmış 4 ve 5 pozisyonlarına bağlı gruplar tarafından oluşturulmaktadır. Fakat benzen halkası kaynaşmış oksazolin türevleri olan benzoksazoller asimetrik reaksiyonlar için herhangi bir kiral merkez içermemektedir. Bu tez çalışmasıyla birlikte, [2.2]parasiklofan **12** ihtiva eden düzlemsel kiral özellikteki amino fenol türevinden, ilk kez kiralitenin [2.2]parasiklofan (**12**) birimleri tarafından oluşturulduğu, bis(benzoksazol) ligand yapısında 2 adet (S_p, S_p) -**133** ve (S_p, S_p) -**136** düzlemsel kiral özelliği gösteren ligandların sentezi gerçekleştirilerek benzoksazol yapısına kiralite kazandırılmıştır.

Sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilen bis(benzoksazol) tipi (S_p, S_p) -**133** ve (S_p, S_p) -**136** ligandları geniş bir yelpazede katalitik asimetrik reaksiyonlarda kullanılma potansiyeline sahiptir. Ancak bu tez kapsamında öncelikle Lewis asiti olarak çeşitli metal triflatlar ($M_x(OTf)_y$) ve çeşitli silil enol eterler ile birlikte test reaksiyonu olarak asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonunda (S_p, S_p) -**133** ve (S_p, S_p) -**136** ligandlarının katalitik etkisi incelenmiştir. Yapılan deneme çalışmalarında, reaksiyon şartlarında tepkimelerin birçoğu katalizlenirken aldol ürünlerinde herhangi bir enantiyoseçicilik gözlenememiştir. Bunun nedeni de yapılan denemelerde, çeşitli çözücü ve çözücü karışımları, zaman ve sıcaklık parametreleri değiştirilmesine rağmen, kiral sentezi yüksek verimlerle ve %100 enantiyomerik fazlalık ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilen bis(benzoksazol) tipi (S_p, S_p) -**133** ve (S_p, S_p) -**136** ligandları ile yapılan denemelerde kullanılan çeşitli metal triflatlar arasında herhangi bir koordinasyonun gözlenemiyor olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilen bis(benzoksazol) tipi (S_p, S_p) -**133** ve (S_p, S_p) -**136** ligandları asimetrik Mukaiyama aldol reaksiyonunda herhangi bir seçicilik göstermemiş olsada literatüre tamamen yeni düzlemsel kiral [2.2]parasiklofan (**12**) ihtiva eden bis(benzoksazol) tipi 2 yeni kiral ligand olarak (S_p, S_p) -**133** ve (S_p, S_p) -**136** ailesi kazandırılmıştır. Sentezlenen bu ligand türlerinin çeşitli metal triflatların ve çeşitli silil enol eterlerin kullanımı ile gerçekleştirilen asimetrik Mukaiyama aldol

reaksiyonları için uygun bir katalitik sistem olmadığı görülsede daha önce de belirtildiği gibi çok geniş bir yelpazede asimetrik reaksiyon için kullanılabilme potansiyeline sahiptir. Bu tez kapsamında bu ligandlar sentezlenmiş olup çalışma ilerleyen süreçte genişletilerek sistemin farklı türdeki asimetrik reaksiyonlarda kullanımları test edilecektir. Yine ara basamaklarda oluşan amid ve imin türlerinin de asimetrik reaksiyonları katalizleme potansiyelleri mevcut olup hâlihazırdaki eldeki imkânlar dâhilinde test edilmeleri düşünülmektedir. Böylece bu çalışmanın genişleyerek yeni araştırma çalışmalarının hayata geçirilmesi için imkân doğacaktır.



KAYNAKLAR

- Arroniz, C., Escolano, C., 2012. "Strategies for the Synthesis of Enantiopure Compounds Focused on Organocatalysis", *Recent Advances in Pharmaceutical Sciences II*, 115-134.
- Belokon, Y., Moscalenko, M., Ikonnikov, N., Yashkina, L., Antonov, D., Vorontsov, E., & Rozenberg, V., 1997. Asymmetric trimethylsilylcyanation of benzaldehyde catalyzed by (salen) Ti (IV) complexes derived from (R)-and/or (S)-4-hydroxy-5-formyl [2.2] paracyclophane and diamines. *Tetrahedron: Asymmetry*, 8 (19), 3245-3250.
- Bolm, C., & Kühn, T., 2000. Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols Using Vanadium Complexes of (N)-Hydroxy-[2.2] paracyclophane-4-carboxylic Amides. *Synlett*, 2000 (06), 899-901.
- Bolm, C., & Whelligan, D. K., 2006. The Synthesis of Pseudo-Geminal, Pseudo-Ortho and Ortho Hydroxy-oxazolanyl [2.2] paracyclophanes for Use as Ligands in Asymmetric Catalysis. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 348 (15), 2093-2100.
- Cipiciani, A.; Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Ruzziconi, R. 2002. "Asymmetric Diels-Alder, Michael, and Aldol reactions using a planar chiral 1,3-oxazol-2(3H)-one derived from (R)-(+)-4-hydroxy-[2.2]paracyclophane", *J Org Chem*, 67, 2665-2670.
- Corey, E. J., Imai, N., & Zhang, H. Y., 1991. Designed catalyst for enantioselective Diels-Alder addition from a C2-symmetric chiral bis (oxazoline)-iron (III) complex. *Journal of the American Chemical Society*, 113 (2), 728-729.
- 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.
- Dahmen, S., & Bräse, S., 2001. [2, 2] Paracyclophane-Based N, O-Ligands in Alkenylzinc Additions to Aldehydes. *Organic letters*, 3 (25), 4119-4122.
- Dahmen, S., & Bräse, S., 2002. The asymmetric dialkylzinc addition to imines catalyzed by [2.2] paracyclophane-based N, O-ligands. *Journal of the American Chemical Society*, 124 (21), 5940-5941.
- Desimoni, G., Faita, G., & Quadrelli, P., 2003. Pyridine-2, 6-bis (oxazolines), helpful ligands for asymmetric catalysts. *Chemical reviews*, 103 (8), 3119-3154.
- Desimoni, G., Faita, G., & Jørgensen, K. A., 2006a. C 2-symmetric chiral bis (oxazoline) ligands in asymmetric catalysis. *Chemical reviews*, 106 (9), 3561-3651.
- Desimoni, G., Faita, G., & Jørgensen, K. A., 2011. Update 1 of: C 2-Symmetric Chiral Bis (oxazoline) Ligands in Asymmetric Catalysis. *Chemical reviews*, 111 (11), PR284-PR437.
- Desimoni, G.; Faita, G.; Piccinini, F.; Toscanini, M., 2006b. "Enantioselective Mukaiyama-aldol reaction of pyruvates and 1-phenyl-1-trimethylsilyloxyethene catalyzed by lanthanide/pybox complexes", *Eur J Org Chem*, 5228-5230.

- Evans, D. A., MacMillan, D. W., & Campos, K. R., 1997. C 2-Symmetric Tin (II) Complexes as Chiral Lewis Acids. Catalytic Enantioselective Anti Aldol Additions of Enolsilanes to Glyoxylate and Pyruvate Esters. *Journal of the American Chemical Society*, 119 (44), 10859-10860.
- Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Kozlowski, M. C.; Tregay, S. W., 1999a. "C-2-symmetric copper(II) complexes as chiral Lewis acids. Scope and mechanism of the catalytic enantioselective aldol additions of enolsilanes to pyruvate esters", *J Am Chem Soc*, 121, 686-699
- Evans, D. A., Kozlowski, M. C., Murry, J. A., Burgey, C. S., Campos, K. R., Connell, B. T., & Staples, R. J., 1999b. C 2-symmetric copper (II) complexes as chiral Lewis acids. Scope and mechanism of catalytic enantioselective aldol additions of enolsilanes to (benzyloxy) acetaldehyde. *Journal of the American Chemical Society*, 121 (4), 669-685.
- Evans, D. A., MacMillan, D. W., & Campos, K. R., 1997. C 2-Symmetric Tin (II) Complexes as Chiral Lewis Acids. Catalytic Enantioselective Anti Aldol Additions of Enolsilanes to Glyoxylate and Pyruvate Esters. *Journal of the American Chemical Society*, 119 (44), 10859-10860.
- Fang, J.; Ren, J.; Wang, Z. W. 2008. "Sc(OTf)(3)-catalyzed smooth tandem [3+2] cycloaddition/ring opening of donor-acceptor cyclopropane 1,1-diesters with enol silyl ethers", *Tetrahedron Lett*, 49, 6659-6662.
- Fraile, J. M.; Garcia, J. I.; Mayoral, J. A., 2008. "Recent advances in the immobilization of chiral catalysts containing bis(oxazolines) and related ligands", *Coordination Chemistry Reviews*, 252, 624-646
- Friedmann, C. J.; Ay, S.; Brase, S. 2010. "Improved Synthesis of Enantiopure 4-Hydroxy[2.2]paracyclophane", *J Org Chem*, 75, 4612-4614
- Frumpp, J. A., 1971. Oxazolines. Their preparation, reactions, and applications. *Chemical Reviews*, 71 (5), 483-505.
- Ghosh, A. K., Mathivanan, P., & Cappiello, J., 1998. C 2-Symmetric chiral bis(oxazoline)-metal complexes in catalytic asymmetric synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry*, 9 (1), 1-45.
- Gibson, S. E., & Knight, J. D., 2003. [2.2] Paracyclophane derivatives in asymmetric catalysis. *Organic & biomolecular chemistry*, 1 (8), 1256-1269.
- Gokhale, A. S., Minidis, A. B., & Pfaltz, A., 1995. Enantioselective allylic oxidation catalyzed by chiral bisoxazoline-copper complexes. *Tetrahedron letters*, 36 (11), 1831-1834.
- Gossage, R. A., 2011. Pincer oxazolines: emerging tools in coordination chemistry and catalysis—where to next?. *Dalton Transactions*, 40 (35), 8755-8759.
- Hansen, K. B., Finney, N. S., & Jacobsen, E. N., 1995. Carbenoid transfer to imines: a new asymmetric catalytic synthesis of aziridines. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34 (6), 676-678.
- Hopf, H., 2012. Guest Editorial:[2.2] Paracyclophane—After 60 Years, Stronger Than Ever. *Israel Journal of Chemistry*, 52 (1-2), 18-19.
- Jankowska, J.; Mlynarski, J. 2006b. "Zn(pybox)-complex-catalyzed asymmetric aqueous Mukaiyama-aldol reactions", *J. Org. Chem.*, 71, 1317-1321
- Jankowska, J., Paradowska, J., & Mlynarski, J., 2006a. A chiral iron (II)-pybox catalyst stable in aqueous media. Asymmetric Mukaiyama-aldol reaction. *Tetrahedron letters*, 47 (30), 5281-5284.

- Li, H. J., Tian, H. Y., Wu, Y. C., Chen, Y. J., Liu, L.; Wang, D., Li, C. J. 2005. "Aqueous asymmetric Mukaiyama aldol reaction catalyzed by chiral gallium Lewis acid with trost-type semi-crown ligands", *Adv. Synth. Catal.*, 347, 1247-1256.
- Lin, G., Li, Y., Chan, A. S. C., 2001. Principles and Applications of Asymmetric Synthesis. John Wiley & Sons, Inc., 525.
- Lowenthal, R. E., Abiko, A., & Masamune, S., 1990. Asymmetric catalytic cyclopropanation of olefins: bis-oxazoline copper complexes. *Tetrahedron Letters*, 31 (42), 6005-6008.
- Masterson, D. S., Hobbs, T. L., & Glatzhofer, D. T., 1999. Catalytic enantioselective cyclopropanation of olefins using N-salicylidene-4-amino [2.2] paracyclophane as an asymmetric ligand. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 145 (1), 75-81.
- McManus, H. A., & Guiry, P. J., 2004. Recent developments in the application of oxazoline-containing ligands in asymmetric catalysis. *Chemical reviews*, 104 (9), 4151-4202.
- Mlynarski, J., & Baś, S., 2014. Catalytic asymmetric aldol reactions in aqueous media—a 5 year update. *Chemical Society Reviews*, 43 (2), 577-587.
- Mlynarski, J., & Jankowska, J., 2005. Asymmetric Mukaiyama-Aldol Reaction in Aqueous Media Promoted by Zinc-Based Chiral Lewis Acids. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 347 (4), 521-525.
- Mukaiyama, T., Narasaka, K., & Banno, K., 1973. New aldol type reaction. *Chemistry Letters*, 2 (9), 1011-1014.
- Narayanan, S. V., 2005. *Syntheses of Functionalized [2.2] Paracyclophanes—Structure and Reactivity Studies* (Doctoral dissertation, Ph. D. Thesis, TU Braunschweig, Germany, The present publication is largely based on this Ph. D. Thesis).
- Nishiyama, H.; Sakaguchi, H.; Nakamura, T.; Horihata, M.; Kondo, M.; Itoh, K., 1989. "Chiral and C-2-Symmetrical Bis(Oxazolinylypyridine)Rhodium(III) Complexes - Effective Catalysts for Asymmetric Hydrosilylation of Ketones", *Organometallics*, 8, 846-848.
- Odabaş, S., 2007. *Asymmetric Synthesis of N-aryl Substituted Chiral 1, 4-Amino Alcohol Derivatives and Applications in Various Asymmetric Transformation Reactions* (Doctoral dissertation, Middle East Technical University).
- Pye, P. J.; Rossen, K.; Reamer, R. A.; Tsou, N. N.; Volante, R. P.; Reider, P. J. 1997. "A New Planar Chiral Bisphosphine Ligand for Asymmetric Catalysis: Highly Enantioselective Hydrogenations under Mild Conditions", *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 6207-6208.
- Pye, P. J., Rossen, K., Reamer, R. A., Volante, R. P., & Reider, P. J., 1998. [2.2] PHANEPHOS-Ruthenium (II) complexes: Highly active asymmetric catalysts for the hydrogenation of β -ketoesters. *Tetrahedron letters*, 39 (25), 4441-4444.
- Rowlands, G. J., 2008. The synthesis of enantiomerically pure [2.2] paracyclophane derivatives. *Organic & biomolecular chemistry*, 6 (9), 1527-1534.
- Schulz, M., & Christoffers, J., 2013. Synthesis of Functionalized Pyridine-2, 6-bis(imidazolines) by Ring Transformation of 4-(Aminomethyl) oxazoline Derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013 (33), 7624-7630.

- Solomons, G., Fryhle, C., 2002. Organik Kimya, Okay, G., Yıldırım, Y., Yedinci Basımdan Çeviri, Literatür yayıncılık, İstanbul, Türkiye, 223.
- Vetter, A. H., & Berkessel, A., 1998. Schiff-base ligands carrying two elements of chirality: Matched-mismatched effects in the vanadium-catalyzed sulfoxidation of thioethers with hydrogen peroxide. *Tetrahedron letters*, 39 (13), 1741-1744.
- Walshe, J.M., 2003. "The Story of Penicillamine: a Difficult Birth", *Movement Disorders*, 18 (3), 853-859.
- Wu, X. W., Hou, X. L., Dai, L. X., Tao, J., Cao, B. X., & Sun, J., 2001. Synthesis of Novel N, O-planar chiral [2, 2] paracyclophane ligands and their application as catalysts in the addition of diethylzinc to aldehydes. *Tetrahedron: Asymmetry*, 12 (4), 529-532.
- Wu, X. W., Zhang, T. Z., Yuan, K., & Hou, X. L., 2004. Regulation of the flexibility of planar chiral [2.2] paracyclophane ligands and its significant impact on enantioselectivity in asymmetric reactions of diethylzinc with carbonyl compounds. *Tetrahedron: Asymmetry*, 15 (15), 2357-2365.
- Zhao, J. F., Tan, B. H., & Loh, T. P., 2011. In (III)-pybox complex catalyzed enantioselective Mukaiyama aldol reactions between polymeric or hydrated glyoxylates and enolsilanes derived from aryl ketones. *Chemical Science*, 2 (2), 349-352.

ÖZGEÇMİŞ

18 Ocak 1989 yılında Erzurum'da doğdu. İlköğretimini Aliravi İlkokulu'nda tamamladıktan sonra ortaöğretimini Başöğretmen İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimini İstanbul Menkul Kıymetler Borsası (İ.M.K.B) Lisesi'nde tamamladı. 2009 yılında başladığı Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2013 yılında mezun oldu. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya alanında Doç. Dr. Murat ÇAKICI'nın grubuna katılarak, 2017 yılında Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı bünyesinde yüksek lisans çalışmalarını tamamladı.