

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ORGANOKATALİTİK ASİMETRİK EPOKSİT
HALKA AÇILMA REAKSİYONLARI**

Tarık ARAL

**DOKTORA TEZİ
(KİMYA ANABİLİM DALI)**

**DİYARBAKIR
MART 2010**

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ORGANOKATALİTİK ASİMETRİK EPOKSİT
HALKA AÇILMA REAKSİYONLARI**

Tarık ARAL

Danışman

Doç. Dr. Mehmet KARAKAPLAN

DOKTORA TEZİ

(KİMYA ANABİLİM DALI)

**DİYARBAKIR
MART 2010**

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Sayın Doç. Dr. Mehmet KARAKAPLAN danışmanlığında yürütülmüştür. Çalışmam boyunca değerli bilgi ve tecrübelerinin yanısıra manevi desteğini esirgemeyen sayın hocama yürekten teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmanın bir kısmını beraber yürüttüğümüz Sayın Doç. Dr. Yılmaz TURGUT hocama her türlü yardım ve desteklerinden ötürü sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabili Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN hocamıza ayrıca teşekkür ederim.

NMR spektrumlarını alma nezaketini gösteren değerli arkadaşım Uzm. Mehmet ÇOLAK'a, yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Devran AK'a ve çalışmalarım süresince aynı laboratuvarı paylaştığım tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca, bana laboratuvar imkânı sunan Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Dekanlığına ve Kimya Bölüm Başkanlığına teşekkür ederim.

Bu çalışmanın bir kısmı TÜRKİYE BİLİMSEL VE TEKNİK ARAŞTIRMA KURUMU (TÜBİTAK) tarafından 107T079 no'lu projeyle, bir kısmı da DİCLE ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KURULU (DÜBAP) tarafından maddi destek sağlanmıştır. Desteklerinden ötürü her iki kuruluşa teşekkür ederim.

Manevi desteği ile daima yanımda olan sevgili eşime sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

I. AMAÇ	i
II. ÖZET	ii
III. SUMMARY	iv
IV. KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ.....	1
1.1. KİRAL AMİNO ALKOLLER	5
1.2. EPOKSİTLERİN ÖNEMİ.....	9
2. ASİMETRİK EPOKSİT HALKA AÇILMASI	16
2.1. Fenol türevi Nükleofillerle Asimetrik Epoksit Halka Açılması	16
2.2. Azot İçeren Nükleofillerle Asimetrik Epoksit Halka Açılması	18
2.3. Karbon İçeren Nükleofillerle Asimetrik Epoksit Halka Açılması.....	24
2.4. Oksijen İçeren Nükleofillerle Epoksit Halka Açılması	30
2.5. Kükürt İçeren Nükleofillerle Epoksit Halka Açılması	35
2.6. Halojen İçeren Nükleofillerle Epoksit Halka Açılması.....	38
3. MATERYAL VE METOT	43
4. BULGULAR.....	48
4.1. (S)-(+)-2-Hidroksipropil- p-toluenesülfonat (IIa).....	48
4.2. (R)-1-[p-Toluensülfonat]-3-fenoksi-2-Propanol (IIb).....	48
4.3. (S)-1-[N-(S)-Feniletil]amino-2-propanol (IIIa).....	49
4.4. (S)-1-[N-(S)-Feniletil]amino-3-fenoksi-2-propanol (IIIb).....	49
4.5. (2S,9S)-4,7-[N-(S)-Feniletil]diaz-2,9-dekandiol (7)	50
4.6. (1S,8S)-3,6-[N-(S)-Feniletil]diaz-1,8-difenoksimetil-1,8-dekandiol (8)	51
4.7. Rasemik 1,2-Diaminosikloheksan'ın Rezolüsyonu (IV) ¹²⁶	51
4.8. (R,R)-N,N'-Dibenzil-1-2-diaminosikloheksan (V) ¹²⁷	52
4.9. (R)-N-Benzil-sikloheksiletil amin (VI).....	52
4.10. N,N'-Dibenzil-N,N'-di[(S)-2-hidroksipropil]-(1R-2R)-diaminosikloheksan (9).....	53
4.11. N,N'-Dibenzil-N-[(S)-1,2-dihidroksipropil]-(1R-2R)-diaminosikloheksan (10).....	53
4.12. 3-[Benzil((R)-1-sikloheksiletil)amino]-(R)-propan-1,2-diol (11)	54
4.13. 2-[Benzil((R)-1-sikloheksiletil)amino]-(S)-1-fenoksietanol (12a) ve 2-[benzil((R)-1-sikloheksiletil)amino]-(R)-fenoksietanol (12b).....	54
4.14. 2-[Benil((R)-1-sikloheksiletil)amino]-(R)-2-feniletanol (13)	55
4.15. ((R)-1-Sikloheksiletil)amino-di[(R)-2-feniletanol] (14).....	56
4.16. Rasemik Glisidolün Fenol Türevleriyle Halka Açma Yöntemi.....	56
5. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	57
6. TABLOLAR	63
Table 5.1. Katalizör 8 ile Glisidol'un Kinetik Rezolüsyonunda Çözücü Optimizasyon	63
Tablo 5.2. Katalizör 1-8 ile Rasemik Glisidol'ün Enantioseçici Halka açılması	64
Tablo 5.3. Katalizör 9-14 ile Rasemik Glisidol'ün Enantioseçici Halka açılması ^a	65
7. SPEKTRUMLAR	66
7.1. (S)-1-[N-(S)- α -Fenil etil]amino-2-propanol IIIa'nın IR, ¹ H ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	67
7.2. (S)-1-[N-(S)-Feniletil]amino-3-fenoksi-2-propanol IIIb'nin IR, ¹ H ve ¹³ C NMR Spektrumları	68
7.3. (2S,9S)-4,7-[N-(S)-Feniletil]diaz-2,9-dekandiol 7'nin IR, ¹ H ve ¹³ C NMR Spektrumları	69

7.4. (1S,8S)-3,6-[N-(S)-Feniletıl]diaz-1,8-difenoksimetil-1,8-dekandiol 8'in IR, ¹ H ve ¹³ C NMR Spektrumları	70
7.5. (R,R)-N,N'-Dibenzil-1-2-diaminosikloheksan (V) 'ın ¹ H ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	71
7.6. (R)-N-Benzil-sikloheksiletılamin (VI) 'ın ¹ H NMR spektrumu.....	72
7.7. N,N'-Dibenzil-N,N'-di[(S)-2-hidroksipropıl]-(1R-2R)-diaminosikloheksan (9) 'ın IR, ¹ H ve ¹³ C NMR	73
7.8. N,N'-Dibenzil-N,N'-di[(S)-2-hidroksipropıl]-(1R-2R)-diaminosikloheksan (9) 'ın HMQC spektrumu	74
7.9. N,N'-Dibenzil-N-[(R)-1,2-dihidroksipropıl]-(1R-2R)-diaminosikloheksan (10) 'ın IR, ¹ H ve ¹³ C NMR	75
7.10. 3-[Benzil((R)-1-sikloheksiletıl)amino]-(S)-propan-1,2-diol (11) 'un IR, ¹ H ve ¹³ C NMR	76
7.11. 2-[Benzil((R)-1-sikloheksiletıl)amino]-(R)-1-fenoksietanol (12a) 'un IR, ¹ H ve ¹³ C NMR	77
7.12. 2-[Benzil((R)-1-sikloheksiletıl)amino]-(R)-1-fenoksietanol (12b) 'un IR, ¹ H ve ¹³ C NMR	78
7.13. 2-[Benzil((R)-1-sikloheksil)amino]-(R)-2-feniletanol (13) 'un IR, ¹ H ve ¹³ C NMR.....	79
7.14. ((R)-1-Sikloheksiletıl)amino-di[(R)-2-feniletanol] (14) 'ın IR, ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları	80

8. HPLC KROMOTOGRAMLARI..... 81

8.1. Katalizör 1 varlığında glisidolun fenol ile halka açılması ürünü	82
8.2. Katalizör 2 varlığında glisidolun fenol ile halka açılması ürünü	82
8.3. Katalizör 3 varlığında glisidolun fenol ile halka açılması ürünü	83
8.4. Katalizör 4 varlığında glisidolun p-metilfenol ile halka açılması ürünü	83
8.5. Katalizör 5 varlığında glisidolun p-metoksifenol ile halka açılması ürünü	84
8.6. Katalizör 8 varlığında glisidolun fenol ile halka açılması ürünü	84
8.7. Katalizör 8 varlığında glisidolun p-metoksifenol ile halka açılması ürünü	85
8.8. Katalizör 9 varlığında glisidolun fenol ile halka açılması ürünü	85
8.9. Katalizör 9 varlığında glisidolun p-metoksifenol ile halka açılması ürünü	86
8.10. Katalizör 12b varlığında glisidolun fenol ile halka açılması ürünü.....	86
8.11. Katalizör 12b varlığında glisidolun p-metoksifenol ile halka açılması ürünü.....	87
8.12. Katalizör 12b varlığında glisidolun p-metilfenol ile halka açılması ürünü.....	87
8.13. Katalizör 13 varlığında glisidolun fenol ile halka açılması ürünü.....	88
8.14. Katalizör 13 varlığında glisidolun p-metoksifenol ile halka açılması ürünü.....	88
8.15. Katalizör 13 varlığında glisidolun p-metilfenol ile halka açılması ürünü.....	89
8.16. Katalizör 14 varlığında glisidolun fenol ile halka açılması ürünü.....	89

9. KAYNAKLAR..... 90

10. ÖZGEÇMİŞ..... 99

I. AMAÇ

Kiral organik bileşiklerin tek enantiyomerik formları veya yüksek enantiyomerik saflıktaki karışımlarının sentezi organik kimyanın ilgi çekici konularından bir tanesidir. Günümüzde asimetrik sentezde organometalik bileşikler, enzimler ve organokatalizörler etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle organokatalizörler, metal içermedikleri ve çevreye toksik etki bırakmadıkları için yeşil kimya alanında önemli yer tutmaktadır.

Bu çalışmada, temini kolay kiral aminlerden yola çıkılarak C₂-simetrik ve simetrik olmayan bir seri amino alkol türevi kiral organokatalizörler sentezlenerek glisidolun fenolik nükleofillerle asimetrik epoksit halka açılma tepkimesinde kullanılması amaçlanmıştır.

Organokatalizli asimetrik epoksit halka açılma tepkimesinin literatürde ilk defa bu çalışma ile gerçekleştirilmiş olup 3-ariloksi-1,2-propandiollerin enantiyoseçici olarak rasemik uç epoksitlerden sentezi büyük bir önem arz etmektedir.

II. ÖZET

Son yıllardaki asimetric organokatalizörlerin büyüleyici gelişmelerine paralel olarak, yeni organokatalizörlerin tasarlanması, sentezi, yeni uygulama alanlarının belirlenmesi veya mevcut sonuçların daha çok geliştirilmesi günümüz araştırmacılarının en önemli uğraş alanlarından bir tanesidir. Organokatalizörlerin uygun pratik uygulamaları için, basit yollardan ve kolay ulaşılabilir başlangıç materyallerden hazırlanabilmeleri önemlidir. C_2 -simetrik bu tür moleküllerin sentezi, enantiyoseçici reaksiyonlarda olası geçiş durumu sayısını azalttıklarından ve bu tür simetrinin avantajlarından dolayı, bu moleküllere özel bir ilgi gösterilmektedir.

Bu çalışma kapsamında toplam onbeş adet kiral amino alkol; fenol, *p*-metoksifenol ve *p*-metilfenolün nükleofilik olarak kullanıldığı glisidolün epoksit halka açılması tepkimesinde asimetric organokatalizör olarak denenmiştir.

Sentezlenen kiral amino alkollerden **1-9** no'lu olanlar C_2 -simetrisine sahipken **10-14** bileşikleri simetrik olmayan bir yapıya sahiptir. **1-6** no'lu amino alkoller bu çalışma kapsamında sentezlenmemiş olup sadece organokatalitik etkileri araştırılmıştır. C_2 -simetrik **7** ve **8** no'lu bileşikler kiral balangıç maddeleri olarak, (*S*)-1,2-propandiol, (*S*)-3-(fenoksi)-1,2-propandiol ve (*S*)-feniletil amin'den yola çıkılarak sırasıyla % 46 ve % 49 verimlerle sentezlenmiştir. Kiral amino alkol **9-10**, (*R,R*)-1,2-diaminosikloheksanın dibenzillenmesini takiben sırasıyla (*S*)-propilenoksit ve (*R*)-glisidol ile tepkimesinden sırasıyla % 99 ve % 33 verimlerle sentezlenmiştir. Simetrik yapıda olmayan **11-13** no'lu kiral amino alkoller, (*R*)-sikloheksiletil aminin benzillenmesini takiben sırasıyla (*S*)-glisidol, rasemik fenil glisidil eter ve (*R*)-stirenoksitin tepkimesinden yüksek verimlerle sentezlenmiştir. (*R*)-sikloheksizletil amin'in iki ekivalent miktarda (*R*)-stiren oksit ile reaksiyonundan amino alkol **14**, % 69 verimle sentezlenmiştir.

Sentezlenen kiral amino alkoller, fenol, *p*-metoksifenol ve *p*-metilfenol ile rasemik glisidolün asimetric epoksit halka açılma tepkimesinde organokatalizör olarak kullanıldı. Enantiyomerik fazlalık oranları HPLC sistemi ile Chiralcell-OD kolon kullanılarak belirlendi. Sentezlenen kiral amino alkoller arasında, fenol ve fenol türevi

nükleofillerle iyi enantiyoseçiciliği katalizör **8** fenol ile % 96 ef, *p*-metoksifenol ile % 77 ef, katalizör **3** de fenol ile % 97 ef enantiyoseçicilik gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Kiral amino alkol, organokatalizör, asimetrik epoksit halka açılması, C_2 -simetri, enantioselektivite

III. SUMMARY

In parallel with fascinating developments of asymmetric organocatalysts in recent years, design and synthesis of new organocatalysts, finding new application fields or improving available results are one of the most important targets of the researchers. It is important to prepare organocatalysts on of the essential requirement in development of these kinds of catalysts is to avoid the number of competing diastereomeric processes. This can be achieved by designing molecules with C_2 -symmetry.

This work involves the synthesis of chiral catalysts derived from amino alcohols and their effect on asymmetric ring opening of glycidol with phenol, *p*-methoxyphenol and *p*-methylphenol as nucleophiles. The synthesis of some of catalysts (**1-6**) we previously reported.

7 and **8** with C_2 -symmetry were synthesized from the reactions of (*S*)-phenylethyl amine, (*S*)-1,2-propane diol and (*S*)-3-(phenoxy)-1,2-propane diol with 46 % and 49 % yields respectively. The synthesis of compounds **9** and **10** were achieved by dibenylation of (*R,R*)-1,2-diaminocyclohexane followed by reacted with (*S*)-propyleneoxide and (*R*)-glycidol with 99 % and 33 % yields respectively. Non-symmetrical amino alcohols **10-13** were synthesized by the reactions of (*R*)-*N*-benzylcyclohexylethyl amine with (*S*)-glycidol, racemic phenyl glycidil ether and (*R*)-styreneoxide in high yields. Compound **14** were synthesized by the reaction of (*R*)-cyclohexylethyl amine with two equivalent amount of (*R*)-styrene oxide in 69 % yield.

Chiral amino alcohols were used as organocatalysts in the asymmetric ring opening of racemic glycidol with phenol, *p*-methoxyphenol and *p*-methylphenol as nucleophiles. Enantioselectivity was determined by HPLC using Chiralcell-OD column. Catalyst **8** showed best selectivity with phenol (ee 96 %) and (ee 77 %) for *p*-methoxyphenol while catalyst **3** and **13** produced a selectivity of 97 % ee and % 64 ee with phenol.

Key Words: synthesis, organocatalyst, epoxide, ring-opening, asymmetric, nucleophilic, phenol, amino alcohol, chiral C_2 -symmetry, enantioselectivity.

IV. KISALTMALAR

HIV	: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
Ef	: Enantiyomerik fazlalık
HKR	: Hidrolitik kinetik rezolüsyon
DEAD	: Dietil azodikarboksilat
TMSN ₃	: Trimetilsilil azid
TMS	: Trimetilsilil
TBDMS	: <i>ter</i> -Butildimetilsilil
DMF	: <i>N,N</i> -dimetilformamit
COT	: Siklooktatetraen
LDA	: Lityumdiizopropil amit
DCM:	: Diklorometan
PE	: Petrol eteri
EA	: Etilasetat
TEA	: Trietilamin
DIPT	: Diizopropiltartarat
DAIB	: (Dimetilamino)izoborenol
TMSCN	: Siyanotrimetilsilan
TIPSCl	: Klorotriizopropilsilan
TBME	: <i>ter</i> -Butil metil eter
DCC	: Disikloheksilkarbodiimid
CAN	: Ceric Ammonium Nitrat (Diamoyum Seryum (IV) Nitrat)
BOB-OH	: Benziloksibutirik asit
Ts-Cl	: <i>p</i> -Toluensülfoniklor

1. GİRİŞ

Gerek akademik gerekse de endüstriyel çalışmalarda olsun, asimeterik sentezin amacı stereokimyasal olarak zenginleştirilmiş bileşikleri en etkin ve pratik şekilde hazırlamaktır. Ancak strateji seçimi nadiren basit olur, çünkü etkinlik ve pratikliğin oranı çok sayıda faktöre bağlı olabilir. Bu faktörler; ölçek, reaktif maliyeti, süre, basamak/işlem sayısı, potansiyel zararlar, atık oluşumu, ürün saflığı, verimlilik ve hatta sentetik kimyacının bilimsel birikimidir. Bu nedenle enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş bir bileşiği hazırlamakta değişik alternatifler göz önüne alınmalıdır. Temel olarak üç farklı yaklaşım vardır¹; bunlar şöyle sıralanabilir:

- *Kiral havuz*; doğada bulunan enantiyosaf başlangıç maddelerinin kullanılması.
- *Rezolüsyon*; enantiyomerlerin kimyasal veya fiziksel olarak ayrıştırılması.
- *Enantiyoseçici kataliz*; kiral reaktif veya katalizör kullanarak akiral başlangıç maddesinden kiral ürün hazırlanması.

Gerekli başlangıç maddesinin doğada bol miktarda bulunması ya da hedefin kendisinin karmaşık bir doğal ürün olması ve laboratuarda sentezinin çok pahalı olması nedeniyle kiral havuzun daha avantajlı olduğu sayısız durum vardır. Ne yazık ki doğadan elde edilen bileşiklerin yapı ve stereokimya yönünden yeterince çeşitli olmamasından dolayı enantiyosoy bileşikler elde etmede rezolüsyon ve asimetric sentez çok önemli stratejiler olmaya devam edecektir.

Optikçe aktif bileşiklerin hazırlanmasında ayırma stratejileri her zaman önemli bir rol oynamaktadır². Ancak, özellikle son zamanlarda bu yaklaşımın yeterince etkin ve verimli olmaması nedeniyle farklı yaklaşımlar geliştirme yönünde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Çünkü her iki enantiyomerin etkin bir şekilde kullanıldığı ender durumlar dışında, ayırma işlemlerinin rasemik başlangıç maddesine göre maksimum verimi % 50'dir. Bu nedenle ayırma işlemleri "ortam ekonomisi"³ yönünden zayıf kalmaktadır.

Son birkaç yılda asimetric sentez alanında muazzam ilerlemeler kaydedilmiş⁴ ve enantiyoseçici katalitik reaksiyonların geliştirilmesine ayrı bir önem verilmiştir⁵.

Enantiyoseçici sentezin avantajları; a) kullanılan reaktif/yardımcı madde/katalizörünün enantiyomer türüne bağlı olarak tek bir enantiyomer ürün elde edilmesi, b) kolaylıkla bulunabilen akiral substratın kullanımı, c) ayırma işlemlerinde açığa çıkan atık miktarının en az olması, olarak sıralanabilir.

Asimetrik bir reaksiyonun pratikliğini etkileyen çeşitli faktörler vardır. İdeal bir enantiyoseçici dönüşümde olması gereken bazı faktörler şöyle sıralanabilir;

- Ürünlerin kantitatif olarak (% 100) elde edilmesi,
- Ürünün % 100 ef (enantiyomerik fazlalık) ile elde edilmesi,
- Başlangıç maddelerinin ucuz olması,
- Reaksiyon sürelerinin kısa olması,
- Kiral katalizör, reaktif ya da yardımcı maddenin ucuz ve kolaylıkla bulunabilir olması,
- Az veya hiç saflaştırma işlemi yapılmadan ürünlerin izole edilmesi,
- Minimum yan ürün ve atık oluşması,
- Reaksiyonun her ölçekte güvenilir bir biçimde uygulanabilir olması,
- Reaksiyonun geniş bir substrat alanına sahip olması, değişik fonksiyonel grup içeren substratların bulunması,
- Reaksiyonu daha iyi gerçekleştiren başka bir yöntemin bulunmaması.

Elbette şimdiye kadar hiçbir reaksiyon bu kriterlerin hepsini birden karşılayamamıştır. Aslında her hangi bir yeni asimetrik reaksiyon sadece ilk iki kriteri karşılamaya yaklaşıp bile çok iyi bir çalışma olduğu ifade edilebilir. Hiçbir enantiyoseçici işlem mükemmel olmadığından, ilgili ürünleri rasemik formda sentezleyen en iyi metotlar ile asimetrik reaksiyonlar karşılaştırılarak bir sonuç çıkarılabilir. Birkaç durumda, örneğin 1,2-dioller, epoksi alkoller ve belirli hidrojenasyon ürünlerinin sentezi gibi reaksiyonlarda asimetrik katalitik metotlar gerçekten enantiyozenginleştirilmiş maddelerin hazırlanması yönünde yararlı olabilir. Ancak çoğu durumda rasematlar elde etmek çok daha kolay ve ucuzdur. Bu nedenle ayırma stratejileri bir asimetrik işleme göre daima dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir⁶.

Ayırma işlemi genel olarak üç sınıfa ayrılır. *Klasik ayırma* işleminde stokimiyometrik miktarda kiral bir ayırıcı madde kullanılır⁷. Bu ayırıcı madde ya kovalent ya da kovalent olmayan bir bağla substrata bağlanarak bir diastereomer çifti oluşturur. Diastereomerler ayrıldıktan sonra ayrı bir kimyasal dönüşüm yoluyla subtrat, ayırıcı maddeden ayrılır. Bu yaklaşım, amin ile karboksilik asitlerde olduğu gibi, tuz oluşan reaksiyonlarda önemlidir⁸. *Kiral kromatografi* bir hareketli faz içinde bulunan enantiyomerleri ayırmak için kiral bir sabit faz kullanılması temeline dayanır ve prensip olarak solvent hacimleri, uzun ayırma süreleri ve kiral kromatografi araçlarının yüksek maliyeti çoğu kez kromatografik ayırmanın yapabileceği ölçek büyüklüğünü sınırlar. *Kinetik ayırma* enantiyozenginleştirilmiş bir başlangıç maddesi karışımı veren ve iki enantiyomerden birinin seçici olarak ayrılmasını sağlayan bir kiral katalizör ya da reaktif kullanma yöntemidir⁹.

İlk olarak keşfedilen organik asimetric katalizör, 1912 yılında Bredig'in alkaloid-katalizli enantiyoseçici siyanohidrin sentezidir¹⁰ 1970'li yıllar bu anlamda dönüm noktası olarak sayılmaktadır. Bu amaçla iki endüstriyel grup, Hajos ve Wiechert basit bir amino asit olan prolini kiral katalizör olarak kullanmak suretiyle ilk defa yüksek enantioseçimli katalitik aldol tepkimesini gerçekleştirdiler.¹¹ Geçen yüzyılın sonlarına doğru asimetric katalizör olarak metal-komplekslerin kullanımı daha yaygın iken son on yıl içinde organokatalizör kullanımına yönelik çalışmaların oransal olarak arttığı yapılan yayın sayılarından anlaşılmaktadır. Kısmen daha basit yapılı organokatalizörlerin yüksek dönüşümlerdeki etkinlikleri ve yüksek enantiyoseçici sonuçlar verdiklerini birçok çalışmada görmek mümkündür. Bu keşif hem akademik hem de endüstrideki organokatalizör alanındaki araştırma aktivitelerine büyük bir ivme kazandırmıştır. Böylece organokatalizörler son yıllarda etkisi kanıtlanmış asimetric metal katalizörlere üstünlük sağlamaya başladı. İlk örnekleri son yıllarda gerçekleştirilmesine karşın, bu sentetik araçların hem endüstriyel alanda hem de araştırma aktivitelerindeki ciddi orandaki artışlarına paralel olarak; enantioseçici organokataliz alanı, araştırmaların ilgi odağı olmaya başlaması henüz çok yenidir. Organokataliz alanındaki bu son gelişmelerle beraber, etkin organometalik ve biyokatalizörler yanında saf organokatalizörlerin kullanımı, kiral yapı taşı (building block) olan bileşiklerin sentezinde organokatalizörleri önemli sentetik araçlar konumuna getirmektedir.

Son yıllarda asimetrik organokataliz alanında, kitaplar¹², makaleler¹³ ve birçok derlemeler¹⁴ yayınlanmıştır. Birçok durumda bu tür küçük moleküller son derece yüksek enantioseçicilik göstermektedir. Bu tür katalizörler, enzim veya diğer biyoorganik katalizörlerden daha kararlı ve daha ucuzdur. Aynı zamanda, bu küçük moleküller organometalik ve biyoorganik analoglara göre katı bir desteğe daha kolay emdirilebilir ve bu şekilde analitik kimyaya şaşırtıcı şekilde adaptasyon gösterir.

Organokatalizörler son on yılda, siklokatılma, Michael katılması, aldol reaksiyonları, nükleofilik yerdeğiştirme ve daha birçok tepkimede mükemmel enantioseçicilik sergildiler¹³. Son birkaç yılda ise yeni organokatalizörler epoksidasyon, imin indirgenmesi veya açillenmesi, aldol kondensasyonları, Mannich-tipi reaksiyonlar, Michael katılması, Azo-Henry ve Baylis-Hillman reaksiyonları ve faz transfer reaksiyonları gibi değişik alanlarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir¹⁵.

Asimetrik sentez alanında, organokatalizör, günümüzde enzimatik katalizör ve organometal katalizörlerle birlikte eşit potansiyele sahip üçüncü yöntem olarak kabul görmektedir. Bu tip katalizörler biyokatalizör ve geçiş metal kompleksleriyle kıyaslandığında ciddi avantajlara sahiptirler. Bunlar; ucuz olmaları, temin edilmelerinin kolay oluşu ve zehirleyici olmamalarıdır. Ayrıca inert atmosfer, düşük sıcaklık ve mutlak çözücü gibi reaksiyon şartları gerektirmedikleri gibi nem ve oksijene karşı inert olmaları da çok önemlidir. Özellikle İlaç gibi ürünlerde organokatalizörlerin metal bulaştırıcı bir dezavantajının olmayışı organokatalizörleri daha ilgi çekici hale getirmektedir.

Organokatalizörler kimyasal reaksiyonları dört farklı şekilde katalizleyebilirler:⁴

- Reaksiyon aktivasyonu katalizörün nükleofil/elektrofil özelliklerine dayananır: Bu aktivasyon türü geleneksel Lewis asit/baz aktivasyonuna benzer.
- Bir reaktif ara ürüne dönüşen organokatalizörler: Kiral katalizör reaksiyonda tükenir ve paralel bir katalitik döngüde yeniden oluşur.
- Faz transfer reaksiyonları: Kiral katalizör, standart organik çözücü ve ikinci faz (organik dönüşümün meydana geldiği yer, bir katı, sıvı vb.) arasında substrat ve aracı faz (shuttle) ile bir host-guest kompleksi oluşturur.

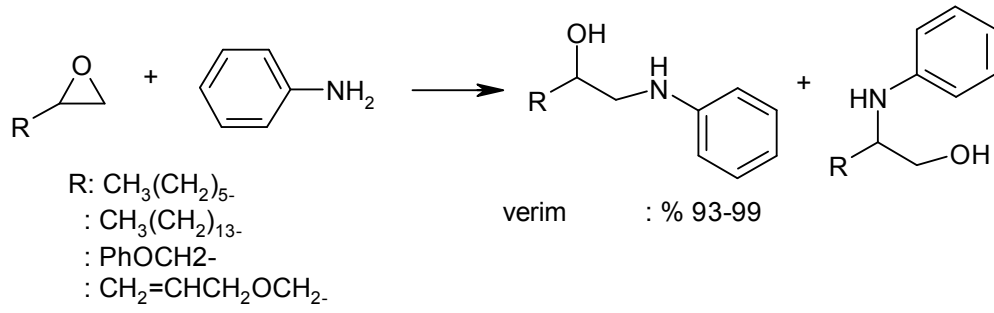
- Moleküler kavite ile asimetrik dönüşümün hızlandırması: Katalizör, substratların büyüklüğüne ve yapısal özelliklerine bağlı olarak seçici davranabilir. Verilen bir reaksiyonun hızlandırılması Lewis asit /baz aktivasyonuna benzerdir olup farklı polar grupların eş zamanlı hareketlerinin bir sonucudur.

1.1. KİRAL AMİNO ALKOLLER

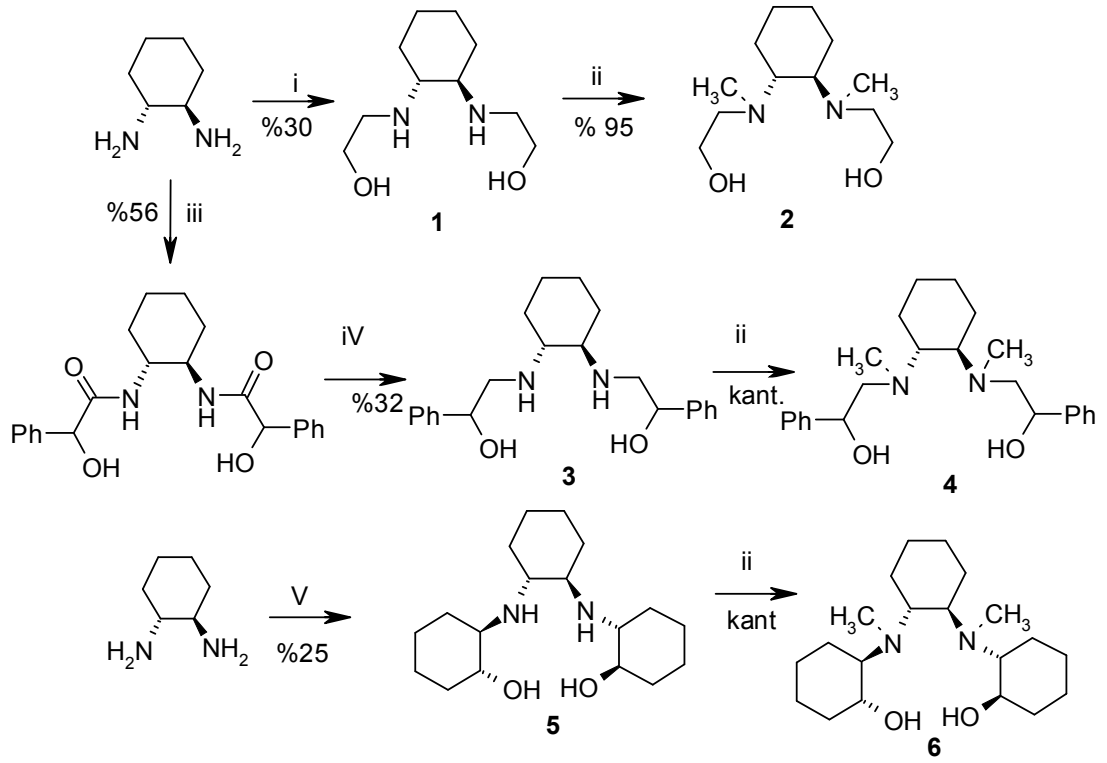
Komşu amino alkol grubu, geniş bir skalaya sahip olan doğal ve sentetik moleküllerin önemli bir yapısal bileşenidir. Bu bileşiklerin stereokimyaları biyolojik aktiviteleri için son derece önemlidir. Örneğin, HIV proteaz inhibitörlerinde oldukça yüksek biyolojik aktivite gösterirler.¹⁶ Kiral amino alkoller sadece biyolojik aktivite göstermeleri bakımından değil, aynı zamanda geniş sentetik uygulamalara sahip olmaları bakımından da modern sentetik organik kimyada önemleri gittikçe artmaktadır¹⁷. Bu yüzden bir enantiomerce zenginleştirilmiş amino alkollerin sentezi yaygın bir şekilde çalışılmaktadır¹⁸.

β -amino alkollerin sentezi için yaygınca kullanılan yöntemlerden biri doğal amino asitlerin NaBH_4 ile indirgenmesidir¹⁹. Ancak sadece amino asitlere bağlı kalınması, farklı ve daha kompleks amino alkollerin sentezlenememesi bu yöntemi sınırlı kılmaktadır. Bu nedenle kimyacılar farklı sentetik metodlar geliştirdiler.

Amino alkollerin sentezi için yıllardır en yaygın olarak kullanılan yöntem bir epoksitin bir amin ile aminolizidir²⁰. Reaksiyonun çok çeşitli katalizörlerle gerçekleşebilmesinin yanı sıra katalizörsüz ortamda da gerçekleşebilmesi ve verimin yüksek olması bu yöntemi oldukça çekici kılmaktadır. Son yıllarda Azizi ve Saidi çeşitli 1,2-epoksitlerin alifatik aminlerle aminolizini sulu ortamda gerçekleştirerek çok sayıda β -amino alkol bileşiklerini mükemmel verimlerle sentezlediler²¹. Bonollo ve grubu çeşitli mezo ve uç epoksitleri aromatik aminlerle katalizörsüz ve çözücüsüz ortamda etkileştirerek yüksek verimlerle bir seri β -amino alkol bileşiklerini sentezlediler²²(Şema 1). Ayrıca, çeşitli metal katalizörleri kullanılarak oda şartlarında epoksitlerin aminolizi yoluyla amino alkol sentezi üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur²³.



Şekil 1: Uç epoksitlerin anilin ile halka açılması yoluyla β-amino alkol sentezi



Şekil 2: (i) 2-Bromoetanol, reflaks, su. (ii) %37 HCNO (20 mol ekivalent), %96 HCOOH (53 mol ekivalent), HCOONa (%10 mol). (iii) (S)-(+)-mandelik asit, DCC, N-hidroksisüksinimid, THF. (iv) Me₂S.BH₃ (6 mol ekivalent), Et₂O.BF₃ (14 mol ekivalent), THF. (v) sikloheksenoksit, EtOH, reflaks (vi) %37 HCHO, %96 HCOOH, HCOONa

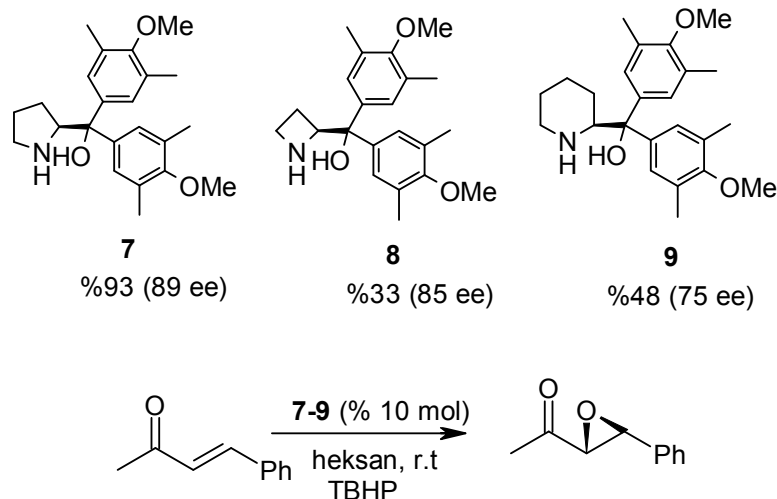
Amino alkollerin sentezlemenin yaygınca kullanılan başka yöntemleri de mevcuttur. Bir amin ile bir halohidrinin veya hidroksi alkil tosilatın nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu yoluyla veya bir amin ile bir karboksilik asit türevinin

amidleşmeini takiben indirgenmesi amino alkol sentezi için yaygınca kullanılan yöntemlerdir²⁴. Reaksiyon verimlerinin düşük olması, çok sayıda yan ürün oluşma ihtimali ve saflaştırma güçlüğü bu yöntemlere olan ilgiyi azaltmaktadır. Cobb ve Marson, bu iki yöntemi de kullanarak (*R,R*)-sikloheksdiamin'den başlayarak bir seri C_2 -simetrik kiral amino alkol bileşiklerini % 20-50 arası verimlerle sentezlediler²⁵ (Şema 2).

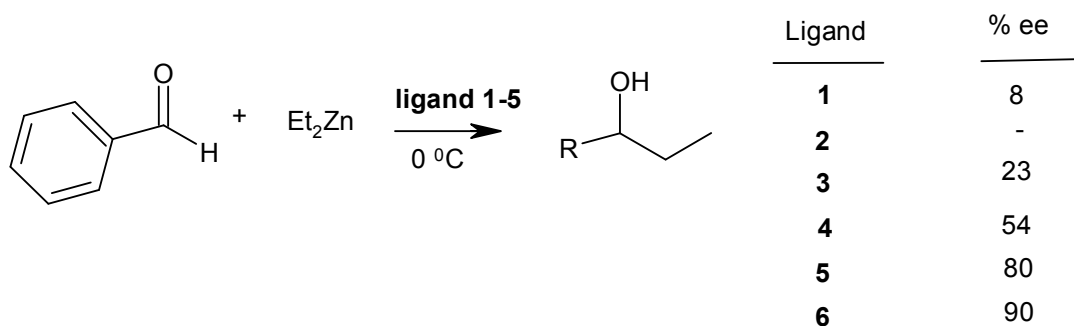
Modern organik kimyada sentezin ana hedefi basit yöntemlerle kolayca elde edilebilir katalizörler geliştirmektir.²⁶ Optikçe aktif bileşikler farmakolojide, koku yayan güzel kokulu aromalar ve sıvı kristallerin sentezi için önemli yapı taşlarıdır. Bu önemli bileşik grubunun bir üyesi de amino alkollerdir. Amino alkoller, asimetrik sentezde²⁷ önemli yardımcı maddeler olmalarının yanısıra biyolojik aktif moleküllerin de yapı taşlarıdır²⁸. Aminoalkoller, kiral ligand²⁹ ve yardımcı ara ligand³⁰ olarak asimetrik sentezde yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

Oguni ve Omi (*S*)-Leusinol³¹, devamında Noyori DAIB³² gibi kiral amino alkollerini kullanarak aldehitlere enantioseçici dietilçinko katılmasında kullanmaları önemli çalışmalar arasında gösterilmektedir. Kiral 1,2-amino alkoller enantioseçici alkilemeye karşı oldukça yüksek katalitik aktivite gösterirken³³, sınırlı sayıda 1,4-amino alkollerin yüksek katalitik aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir.³⁴ Çoğu kiral 1,4-amino alkoller monoterpenlerin, pulegone³⁵, camphor³⁶, fenchone ve limonene³⁷ nin türevlerinin kullanımları sınırlı olmasına rağmen, kiral katalizör olarak başarılı bir şekilde kullanılmışlardır.³⁸ Tanyeli ve grubu norbornen içeren yeni kiral 1,4-amino alkol türevleri sentezlemiş ve enantioseçici olarak aldehitlere dietilçinko katılmasında oldukça yüksek verim ve enantiomerik fazlalık (% 88) değerleri saptamıştır³⁹.

Son zamanlarda özellikle C_2 -simetrik kiral amino alkoller oldukça dikkat çekici hale gelmiş olup bir çok asimetrik reaksiyonda katalizör olarak kullanılmıştır. Bunlar arasında; epoksidasyon reaksiyonları, Diels-Alder reaksiyonları, prokiral ketonların asimetrik indirgenmesi ve diğerleri sayılabilir.⁴⁰ Örneğin, Russo ve Lattanzi, aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi, çeşitli kiral β -amino alkol bileşiklerini sentezleyip α,β -enonların asimetrik epoksidasyonunda organokatalizör olarak kullanarak % 89 ef'ye varan enantiyoseçicilik tespit ettiler⁴¹.

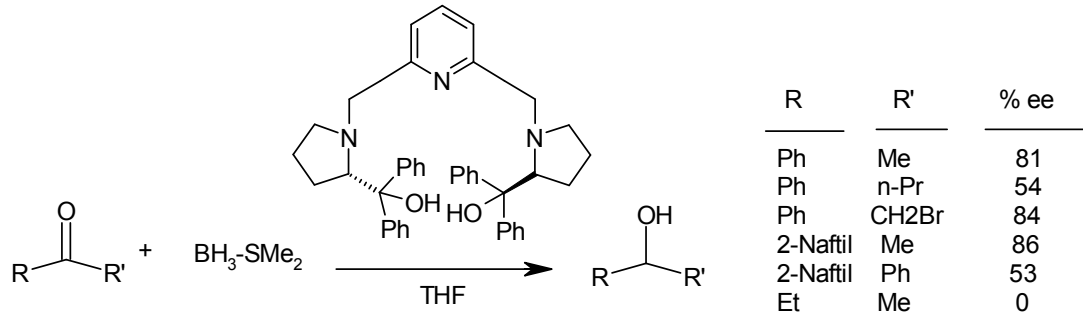


Cobb ve Marson sentezledikleri kiral C_2 -simetrik amino alkoller **1-6** (Şema 2) aldehitlerin dietilçinko katılmasında organokatalizör olarak kullandılar. Yapılan çalışmada % 8–90 ef oranlarında enantioseçicilik gözlenirken tersiyer amin içeren katalizörlerin sekonder amin içerenlere göre daha yüksek enantioseçicilik gösterdiği belirtildi^{25a} (Şema 3).



Şekil 3. Amino alkol **1-6** katalizörlüğünde benzaldehite dietilçinko katılması

C_2 -simetrik ligandların homotopik çevrelerinden dolayı özellikle geçiş halinde birden çok yarışmalı diastereomerik geçiş hali sayısını daha az indirdiği ve enantioseçiciliği arttırdığı bilinmektedir. Örneğin, Du ve çalışma grubu, aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi, prolin türevi C_2 -simetrik ligandı sentezleyip prokiral ketonların asimetrik indirgenmesinde katalizör olarak kullanarak % 0-86 ef oranlarında enantioseçicilik tespit ettiler^{25b}.



1.2. EPOKSİTLERİN ÖNEMİ

Enantiomerik saf ya da enantiomerik zenginleştirilmiş ürün/ürünlerin sentezi hem akademik çevrede hem de endüstride önemli hedeflerden biridir. Asimetrik sentez, prokiral (genellikle sp^2 hibritleşme türüne sahip) bir başlangıç maddesinden bir stereomerkez oluşturarak ya da stereoseçici yerdeğiştirme ile yapılabilir. Asimetrik sentezde, stereospesçici dönüşüm sağlama, etkili, çekici ve güçlü bir araç konumundadır. Genellikle epoksitler uygun alkenlerin yükseltgenmesi ile kolayca elde edilebilirler. Rasemik ve akiral epoksitler basit alken prekürsörlerinden yaygın ve kolayca hazırlanabildikleri için epoksit halka açılması ilgi çekici sentetik bir yöntemdir⁴². Epoksitlerin gergin üç üyeli halkalı olmalarından dolayı, (yüksek termodinamik kuvvetlere sahip, 20 kcal/mol'dan daha büyük)⁴³ epoksitlerin halka açılmasının reaktivitesi, oksijen atomuna koordine olmak üzere bir Lewis asidi kullanılarak artırılabilir. Asimetrik sentezlerde yapılan ön çalışmalarda Lewis asit kullanımı asimetrik epoksit halka açılma reaksiyonunun performansını oldukça artırmaktadır.

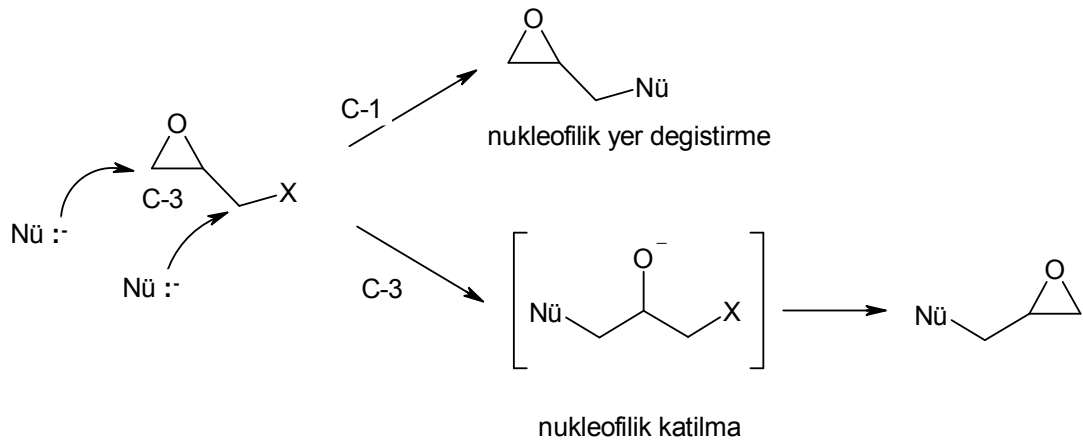
Geniş sentetik uygulamaları ve enantiomerik zenginleştirilmiş epoksitlerin farmakolojik önemlerinden dolayı bu bileşikleri geliştirmek için farklı yaklaşımlar geliştirildi. Biyoaktif maddelerin enantiomerlerinin her birindeki büyük aktivite farkından dolayı biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerde kiralite önemli bir olgudur. Örneğin, ariloksipropanolamin tipi β -blokerlerin (*S*)-izomeri ilaç olarak kullanılırken, diğer taraftan (*R*)-izomer bu etkiyi göstermediği için bu amaçla kullanılmamaktadır.⁴⁴

Enantiosaf ariloksi alkoller, yaygın önemli farmakolojik bileşiklerde anahtar rol almalarının bir sonucu olarak asimetrik sentez için önemli hedeflerdir.⁴⁵ Prensipinde bu

yapı taşları, asimetrik ariloksi ketonların indirgenmesi⁴⁶ veya uç epoksitlerin fenollerle enantioseçici halka açılmasıyla elde edilebilir⁴⁷.

Organik sentezde en çok kullanılan kiral yapı taşlarından (building block) biri epoksitlerdir. Bu nedenle bu bileşiklerin enantiomerik olarak zenginleştirilmiş formlarına yönelik asimetrik katalizörlerin geliştirilmesi için yoğun çabalar harcanmaktadır. Allilik alkollerin Sharpless epoksidasyonu, fonksiyonel olmayan olefinlerin Salen-(Mn) katalizli epoksidasyonu ve fruktoz türevli keton katalizörlerle Shi epoksidasyonu bu amaçla keşfedilmiş önemli bir katalitik yöntemdir.⁴⁸ Bunların yanı sıra, önemli birçok epoksit sınıfının saf veya zenginleştirilmiş enantiyomerik formlarının temini veya sentezinde problemler yaşanmaktadır. Sentetik açıdan bakıldığında bunların en önemlisi uç epoksitlerdir.

Birçok rasemik 3-ariloksi-1,2-propandiol'ler veya türevleri farmakolojik önemlerinin yanında organik sentezde sinton olarak yaygınca kullanılmaktadır⁴⁹. Bu dioller biyolojik aktif bileşikler olan β -blokerlerin (praktolol, atenolol, prapanolol, pentobütol vb.) önemli başlangıç bileşikleridir⁵⁰. Büyük bir ticari talebe sahip β -bloker ilaçların saf enantiyomerleri halinde satılmasını öngören yoğun çabalara rağmen; klasik metotla rezolüsyonun zor olması ve diastereomerlerin ciddi yan etkilerinin olmaması nedeniyle çoğunlukla her iki enantiyomeri içeren karışımları halinde satılmaktadır. Günümüzde gerek ilaçları gerekse de organik bileşikleri saf enantiyomerleri halinde sentezleyecek alternatif yöntemlere artan gereksinimden dolayı, asimetrik sentez büyük bir ilgi uyandırmaktadır.

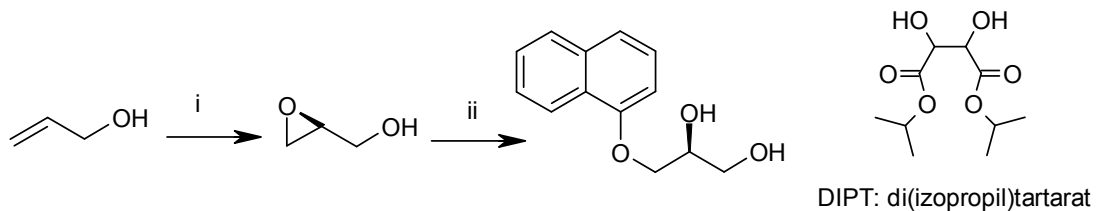


Şekil 4. Uç epoksitin nükleofilik katılma ve nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu.

3-Ariloksi-1,2-propandiol'leri sentezlemenin en basit ve güvenilir bir yolu, özellikle saf enantiyomer halleri gerekli ise, yaygın olarak bir enantiyomerce zengin glisidol veya ilgili üç karbonlu (epiklorhidrin, glisidil tosilat veya nosilatlar vb.) uç epoksit başlangıç maddelerinin fenol ve fenol türevli nükleofillerle etkileştirilmesi ile mümkün olabilmektedir. Bilindiği üzere, epoksit halka açılması reaksiyonunun iki şekilde sonuçlandığı bilinmektedir. Bunlar; nükleofilik katılma ve nükleofilik yerdeğiştirme tepkimeleridir (Şema 4).

Halka açılması reaksiyonu, nükleofilik olarak C-3 ve C-2 yerinden gerçekleşebileceği gibi, yer değiştirme reaksiyonu için X'in iyi bir ayrılan grup olması halinde C-1 yerinden saldırısı ile mümkün olabilmektedir. Glisidol ile yapılan çalışmalarda gerek asidik ve gerekse de bazik ortamlarda nükleofilik katılma şeklinde meydana gelen halka açılması reaksiyonları çoğunlukla C-3 yerinden yer seçici olarak gerçekleşmektedir. Nükleofilik katılmanın yer seçici olduğu bu durumda katılma ile yer değiştirme birbiriyle yarışan tepkimeler olabilmektedir. Sistematik olarak ilk defa bazik ortamda fenol ile C-1 ve C-3 üzerinden yarışan tepkimeler incelendi. Buna göre epiklorhidrin ve glisidil mesilat değişik oranlarda (5/95 – 95/5) nükleofilik katılma ve yer değiştirme ürünleri verirken, glisidil triflat sadece C-1 üzerinden yer değiştirme ürünü verdiği bilinmektedir.⁵¹

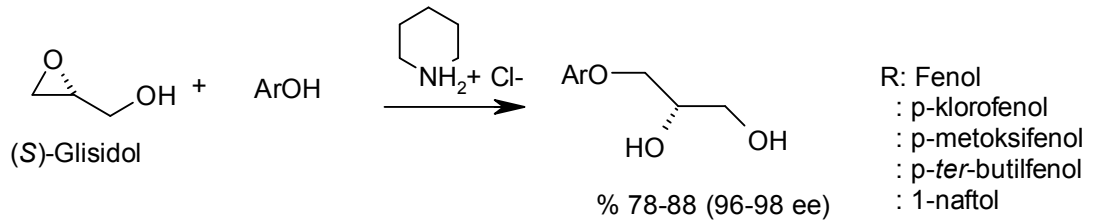
Literatürde rasemik ve kiral α -ariloksialkollerin sentezine yönelik birçok çalışmaya rastlamak mümkündür. Örneğin, çeşitli rasemik 3-ariloksi-1,2-propandioler alkali hidroksi ve alkali alkolatlarla⁵², tersiyer ve kuaterner amonyum tuzlarıyla⁵³ katalizlenen, fenol türevleri ile rasemik glisidolün nükleofilik halka açılması ile sentezlenmiştir. Tersiyer amin ve kuaterner amonyum tuzlarının katalizör olarak kullanıldığı bu çalışmalar verim açısından tatmin edici olmadığı gibi (%60), her iki çalışma da kiral epoksite uygulanmamıştır.



Şekil 5. (i) % 5 Ti(O-i-Pr)₄, % 6 (+)-DIPT, kümen hidroperoksit, 0 °C, 5h. (ii) NphONa, Ti(O-i-Pr)₄, t-BuOH, 25 °C, 10h

Sharpless ve arkadaşları $Ti(O-i-Pr)_4$ kullanarak, mükemmel bir yerel kontrollü tepkime ile allil alkolün Sharpless epoksidasyonu sonucu elde ettikleri kiral glisidolü 1-naftoksi sodyum ile halka açılması sonucu öngörülen kiral diol'ü % 90 enantiyomerik saflıkta elde ettiler (Şekil 5).⁵⁴

(*R*)-Glisidol'ün etanol ortamında trietilamin katalizörlüğünde fenol ve türevi nükleofillerle halka açılması reaksiyonu sonucu yüksek verim ($\geq$ % 90) ve % 87 ef'ye varan enantiyomer fazlalığı değerleri elde edilmiştir.⁵⁵ Bu yöntemde öngörülen diollerin enantiyomerik saflığında bir miktar düşüşle birlikte % 3-4 oranında 1,3-diol yan ürünü gözlemlendiği ifade edilmektedir. Yine (*S*)-glisidol, DMF ortamında sezyum florürün katalitik miktarıyla fenolik nükleofillerle halka açılması reaksiyonu sonucu yüksek verimle ($\geq$ %90) (*S*)-3-aryloksi-1,2-propandiol bileşikler stereokontrollü olarak ($\geq$ % 98.9 ef) sentezlendi.⁵⁶ Ayrıca yine (*S*)-glisidol'un fenollerle halka açılması reaksiyonu sulu ortamda sodyum hidroksit ve piperidinhidroklorür'ün katalitik miktarlarıyla sırasıyla % 60-86 ve % 78-88 arasında değişen verim ve yüksek enantioseçicilikle gerçekleştirilmiştir⁵⁷ (Şekil 6).

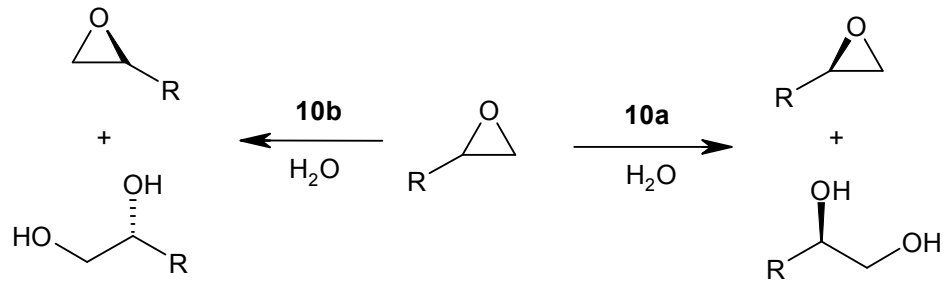


Şekil 6. Piperidinhidroklorür katalizörlüğünde (*S*)-glisidolün fenolik nükleofillerle halka açılması

Yukarıda bahsedildiği gibi biyolojik olarak büyük bir önem arz eden α -aryloksi-alkollerin sentezi için ticari olarak temini mümkün olan pahalı kiral epoksit çıkış maddelerinden ziyade ilgili rasemik epoksitlerin organokatalizör kullanarak enantioseçici olarak halka açma veya kinetik rezolüsyon yöntemleriyle saflaştırılmaları ve sentezlerde kullanımlarına yönelik pratik yöntemler üzerinde önemli gelişmeler sağlanmıştır⁵⁸.

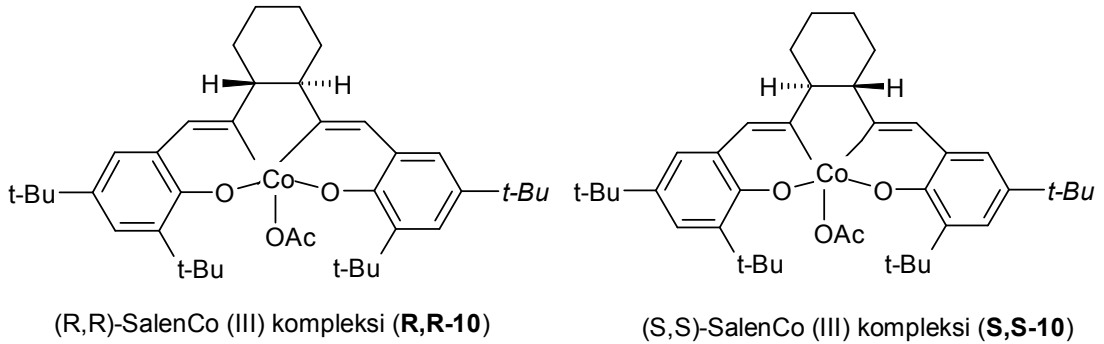
Pratik olarak, kinetik rezolüsyon tekniği uç epoksitlerin yüksek enantiyomerik saflıkta sentezine yönelik bir stratejidir. Birincisi, rasemik uç epoksitler hem ucuz hem de rahatça temin edilebilirler. Bunlar, uç alkenlerin epoksidasyonu ile rahatlıkla sentezlenebilirler. Ayrıca epoksitlerin çoğu resolving reaktifleriyle kararlı tuz veya

kompleks oluşturmadıklarından, klasik rezolüsyon bu nedenle gerçek bir seçenek olmaktan uzaktır. Öte yandan uç epoksitlerin çoğu oda koşullarında sıvı olduklarından, kristalizasyonla enantiomerik zenginleştirilmeleri mümkün değildir. Uç akenlerden, yüksek enantiyomerik saflıkta epoksit sentezleme yöntemleri mevcut olmasına karşın saf enantiyomerik değerde (%100) elde etmek mümkün olmadığından; kinetik rezolüsyon bu anlamda önemli olmaya başlar. Kinetik rezolüsyon yönteminde, rasemik karışımdaki enantiyomerlerden birinin öngörülen ürüne dönüştürülürken substrat olmayan diğer enantiyomer ise saflaştırılmış halde geri kazanılır.



Şekil 7. Uç epoksitlerin hidrolitik kinetik rezolüsyon (HKR).

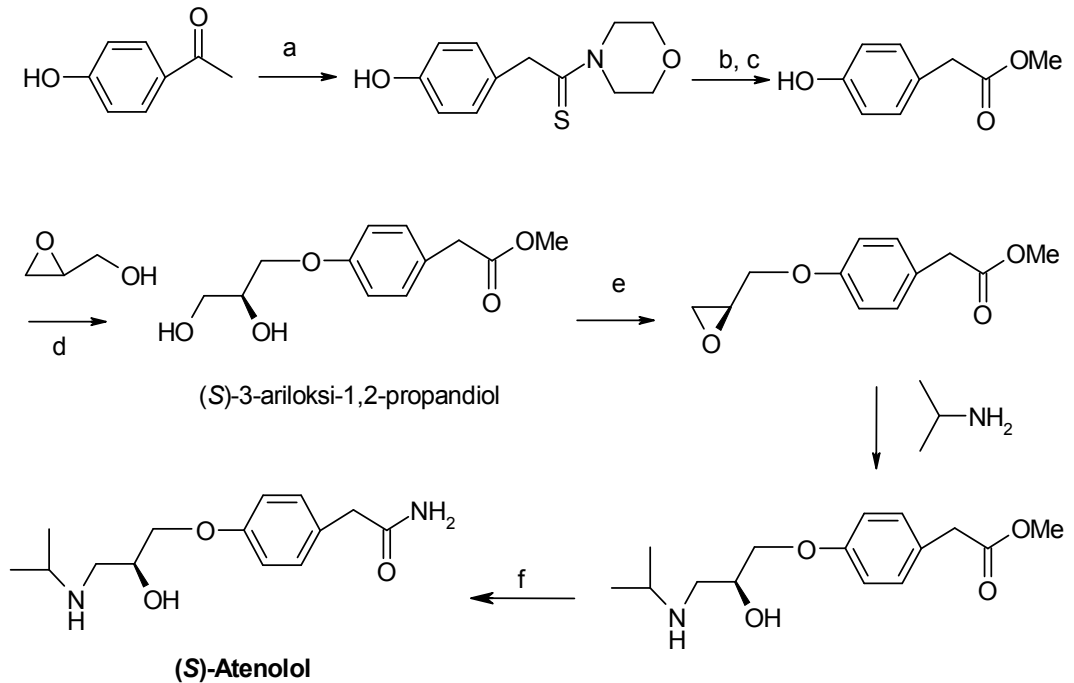
Jacobsen tarafından geliştirilen hidrolitik kinetik rezolüsyon (HKR), epoksitlerin ve ilgili diollerin yüksek enantiyomerik saflıktaki formlarını sentezleyici güçlü bir araç konumundadır (Şekil 7). Sadece çözücü olarak su kullanılan bu yöntemde, kiral Salen-Co(III)-OAc (**R,R-10** ve **S,S-10**) kompleksinin düşük geri dönüşümlülüğüne rağmen uç epoksit ve epoksit kalka açılması ürünü olan 1,2-dioller yüksek bir optik ve dönüşüm verimleriyle eldesine olanak sağlamaktadır.⁵⁹



Bu yöntemin belirgin özellikleri şöyle sıralanabilir;

- Rasemik uç epoksitlerin temininin kolay oluşu,
- Genellikle ucuz olan rasemik uç epoksitlerin çoğuna uygulanabilirliği,
- Teorik verime yakın ve yüksek optik saflıkta ürünler sentezlenebilmesi,
- Ucuz katalizörün düşük kullanım oranı ve az da olsa geri kazanabilirliği,
- Epoksit halka açmada nükleofil olarak suyun kullanılması,
- Reaksiyona girmemiş epoksit ile ürünün kaynama noktası ve polarite farklılıklarından ötürü kolay ayrılabilirlikleri,
- Birçok C-3 oksiran eldesine elverişli bir yöntem olması; örnek olarak propilen oksit, metil glisidat, epiklorhidrin ve 3-kloro-1,2-propandiol verilebilir.

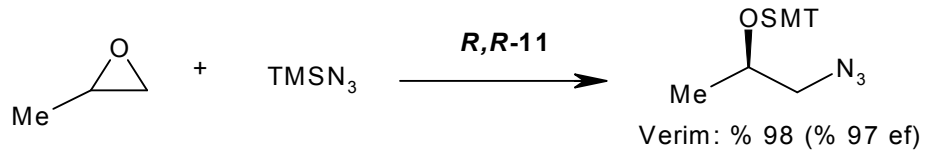
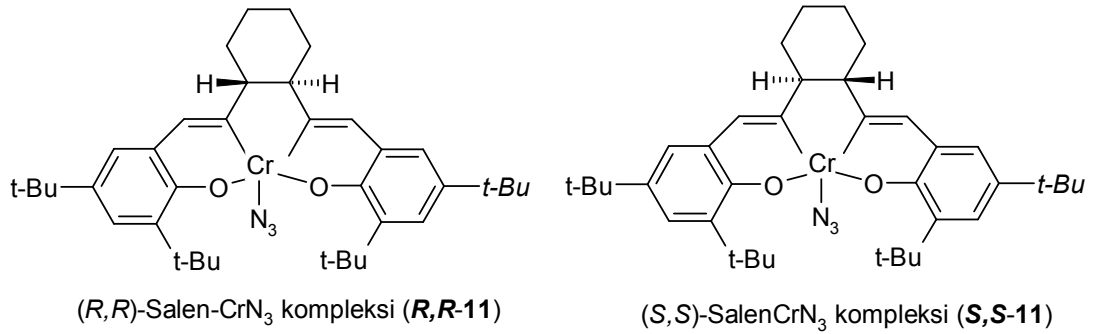
Bu yöntemin bulunması ile sentetik organik kimyacılar, uç epoksitleri için artan bir hızla enantioseçici sentez yöntemleri arayışına yöneldiler. Hidrolitik kinetik rezolüsyon tekniği ile enantiomerleri zenginleştirilmiş epoksitler ile çeşitli dihidrobenzofuranlar (antifungal arthrographol⁶⁰, antikanser megapodiol ve conocarpan⁶¹), çeşitli feromonlar ve yine glisidol eterlerle floroalaninler⁶² ve bunların yanı sıra çok sayıda biyolojik aktif bileşik sentezlendi.⁶³



Şekil 8. HKR yöntemi ile atenolol sentezi. a) Sulfür, morfolin, 100 °C b) EtOH-NaOH, c) MeOH, tiyonil klorür, d) Jacobsen kat. e) (Ph)₃P, DEAD, Benzen f) NH₄OH, MeOH).

HKR tekniği ile sentezlenebilen (*S*)-atenolol'un sentez aşamaları örnek olarak aşağıdaki şemada verilmiştir (Şema 8). Sadece (*S*)-izomerinin hipertansiyon, angina ve post-miyokardial enfarktüs tedavisinde etkinlik gösterdiği ifade edilmektedir. Ancak günümüzde atenolol rasemik formda dünyada en çok satılan beş ilaçtan bir tanesidir.⁶⁴

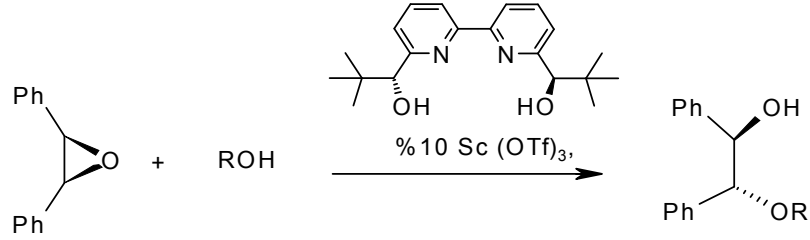
Epoksitlerin kinetik rezolüsyonunda, suyun dışında başka nükleofiller de denenmiştir. Bu amaçla; S_N2 mekanizması üzerinden halka açılması tepkimesi azit⁶⁵, amin⁶⁶, asit⁶⁷, tiyol⁶⁸, selenol⁶⁹, halojenür⁷⁰, siyanür⁷¹ nükleofilleri kullanılarak bir Lewis asit katalizörlüğünde ilgili β-fonksiyonel alkoller iyi ile mükemmel enantiyoseçicilikte sentezlendiler. Nükleofil olarak trimetilsilil azid (TMSN₃) ve salen-(Cr)N₃ kompleksi (*R,R*-11 veya *S,S*-11) kullanıldığında yüksek ef değerlerinde epoksit halka açılması ürünleri sentezlenmiştir. Tam olarak yer seçici olan bu tepkimede; sonuç ürünü olan 1-azido-2-siloksialkan sentetik değeri önemli olan 1,2-amino alkollere dönüştürülebilir olması ayrıca büyük önem arz etmektedir (Şekil 9).⁷²



Şekil 9. *R,R*-11 katalizörlüğünde propilenoksitin TMSN₃ ile enantiyoseçici halka açılması

Ancak, TMSN₃ reaktifinin pahalı oluşu nedeniyle ideal bir rezolüsyon reaktifi olmaktan uzaktır. Bu gelişmelere ilaveten, epoksialkollerin kiral salen-(Co(III))

kompleksi kullanılarak molekül içi nükleofilik rezolüsyonlarına da rastlamak mümkündür.⁷³ Benzer şekilde bazı mezo epoksitlerin skandinyum-bipiridin kompleksi katalizörlüğünde halka açılması tepkimesi çeşitli alkol nükleofilleriyle % 90'dan yüksek enantioseçicilik ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 10).⁷⁴



Şekil 10. Mezo epoksitlerin skandinyum-bipiridin kompleksi katalizörlüğünde halka açılması tepkimesi

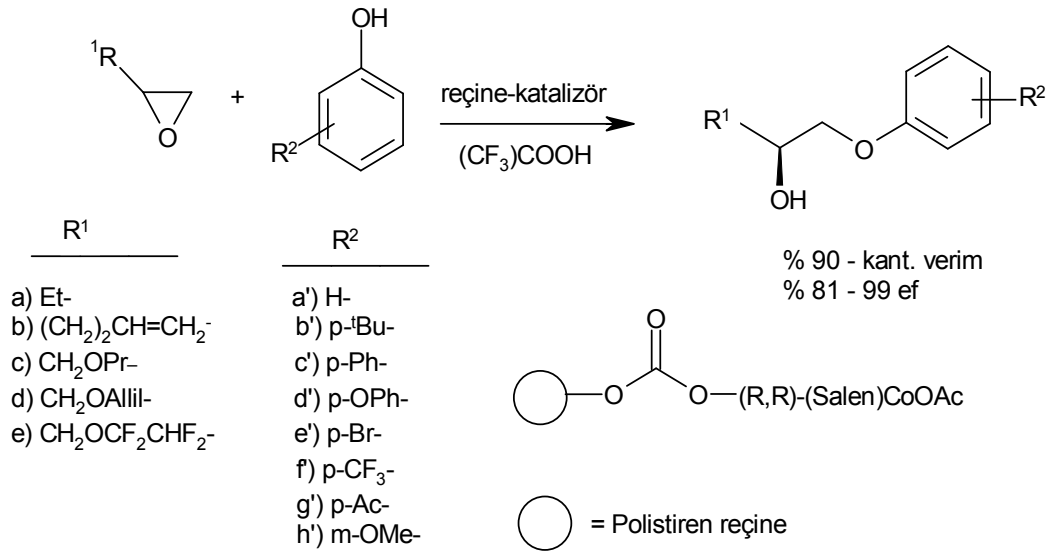
2. ASİMETRİK EPOKSİT HALKA AÇILMASI

2.1. Fenol türevi Nükleofillerle Asimetrik Epoksit Halka Açılması

Fenollerin, uç epoksitlerin kiral salen-(Co(III))-katalizli kinetik rezolüsyonunda oldukça etkin nükleofiller olduğu tespit edilmiştir⁷⁵. Su, uç epoksitlerin kinetik rezolüsyon tekniği ile geri kazanılmasında ilgi çekici bir reaktif konumunda olduğu aşikâr iken, fenollerin uç epoksitlerin halka açılması tepkimelerinde başka yöntemlerle sentezlenmeleri zor olup sentetik olarak önemli olan α -ariloksi-alkollerin sentezinde ise nükleofil konumundadır. α -Ariloksi-alkoller kiral yapı taşları olarak; 3-(ariloksi)-2-hidroksi-*N*-izopropilamin tipi β -adrenerjik blokerlerin (β -blokerler) öncü bileşiklerini oluştururlar. Bunların sadece *S*-enantiomerleri β -adrenerjik aktiviteye sahiptir. Bunlara örnek olarak timolol, propranolol, metoprolol, moprolool, toliprolol, atenolol, betaksolol verilebilir⁷⁶. Örneğin, metoprolol ve betaxololün *S*- enantiomerleri biyolojik aktivite sergilerken *R*-enantiomerlerinin yan etkisi olduğu tespit edilmiştir⁷⁷. Kiral yapı taşı olan kiral uç

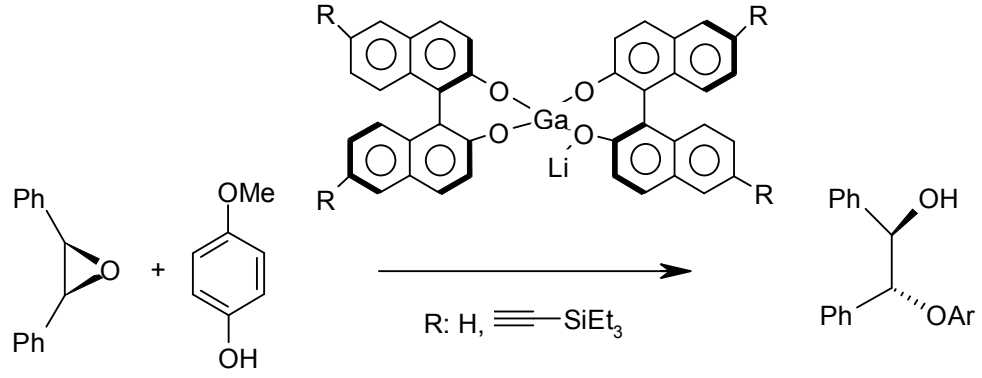
epoksitler, çeşitli β -adrenerjik blokerlerin yanı sıra α_1 - ve α_2 - adrenerjik bloker olarak antihipertansif ve kardiyovasküler düzensizlik amaçlı kullanılan naftopidilde⁷⁸ olduğu gibi çeşitli feromonların da⁷⁹ sentezinde öncü maddelerdir. İlaç uygulamalarında genellikle rasemik karışımları halinde piyasaya sürülmektedir.⁸⁰

Çeşitli uç epoksitler, reçineye tutturulmuş salen-CoOAc katalizliğinde fenolik nükleofillerle asimetrik epoksit halka açılması ürünleri olan α -ariloksialkoller yüksek verim ve yüksek ef (% 81-99) değerlerinde sentezlenmiştir⁷⁵. Bunun yanı sıra, (*R,R*)-salen-Co[OOC(CF₃)] asimetrik katalizörlüğünde çeşitli uç epoksitlerin fenolik kinetik rezolüsyonları yüksek dönüşümlerde ve yüksek ef değerleriyle ilgili kiral alkoller sentezlenmiştir (Şekil 11)⁸¹.



Şekil 11. Çeşitli uç epoksitlerin, reçine-(salen)CoOAc katalizörlüğünde fenolik nükleofillerle asimetrik halka açılması

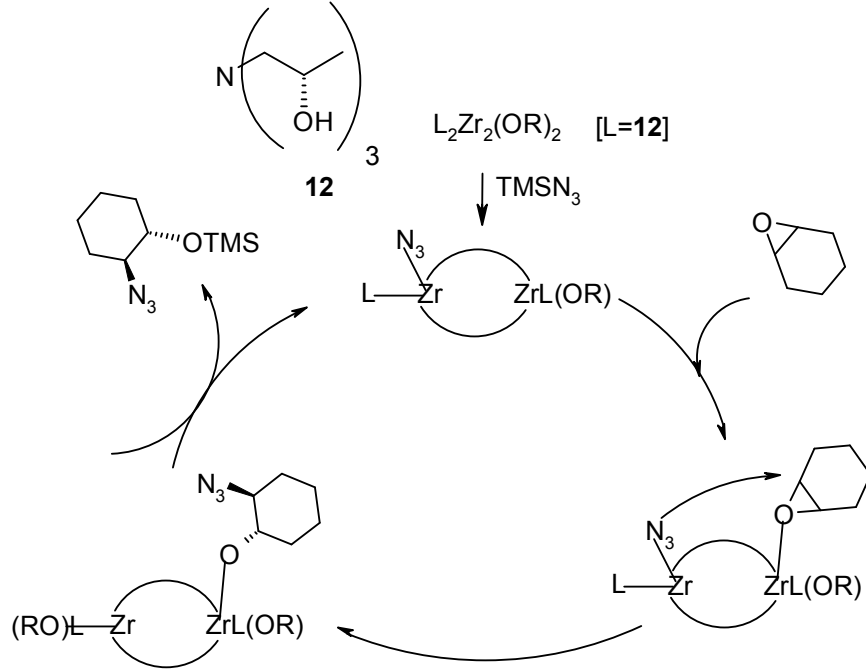
Son on yılda epoksitlerin asimetrik halka açılmasına yönelik katalitik yöntemlerin artışına paralel olarak çeşitli mezo epoksitler, galyum heterobimetallik kompleks katalizörlüğünde *p*-metoksifenol ile asimetrik epoksit halka açılması tepkimeleri enantioselektif olarak gerçekleştirildi (şekil 12).⁸²



Şekil 12. Galyum heterobimetalik kompleks katalizörlüğünde *p*-metoksifenol ile asimetrik epoksit halka açılması tepkimeleri

2.2. Azot İçeren Nükleofillerle Asimetrik Epoksit Halka Açılması

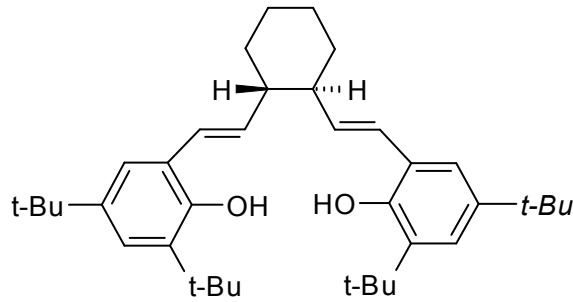
Nugent'in kiral Lewis asidi olarak (+)-(*S,S,S*)-triisopropanolaminin (**12**) Zirkonyum veya titanyum kompleksi ve nükleofil kaynağı olarak da azidotrimetilsilani kullanarak *meso*-epoksidin halka açılması katalitik olarak incelendi. Akabinde azido bileşikler olası azot nükleofilleri arasında yaygın bir şekilde kullanılmaya başlandı.⁸³ Epoksitlere azido grubunun enantioseçici katılmasında zirkonyum-**12** kompleksinin katalitik aktivite üzerindeki etkisi mekanistik olarak araştırıldı.⁸⁴



Şekil 13. Zr-**12** kompleksi katalizörlüğünde epoksitlerin halka açılması için önerilen mekanizma

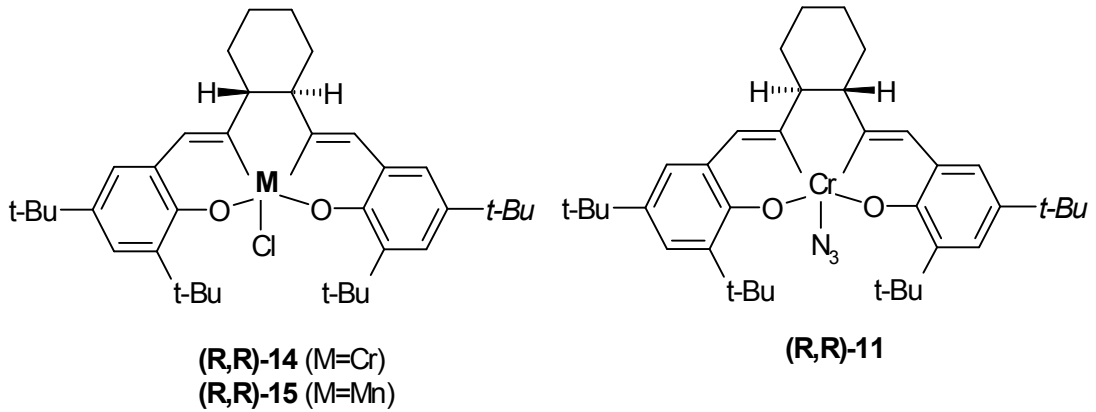
Epoksit ve azit grubunun geçiş durumundaki birlikteliği bimetallik katalizör yapısını gerektiriği, Şekil 13’deki epoksit halka açılması mekanizmasında görölmektedir. Bir alkoksit grubunun azid grubuyla yer değiştirmesiyle aktive edilebilen ve epoksida koordine olabilen dimerik pre-katalist bimetallik sistem gerektirmektedir. Bu yüzden, ancak yeni bir TMSN₃ molekülü ile yerdeğiştirmesinden sonra intramoleküler bağlanmış azid ürünü verir.

Salen-tipi ligand (*R,R*)-**13**, (*R,R*)-sikloheksadiamin ve aromatik aldehit başlangıç maddesinden kolayca hazırlanabilir⁸⁵. (*R,R*)-**13**’ün Farklı metallerle kompleksleri katalitik amaçlar için kullanıldı.

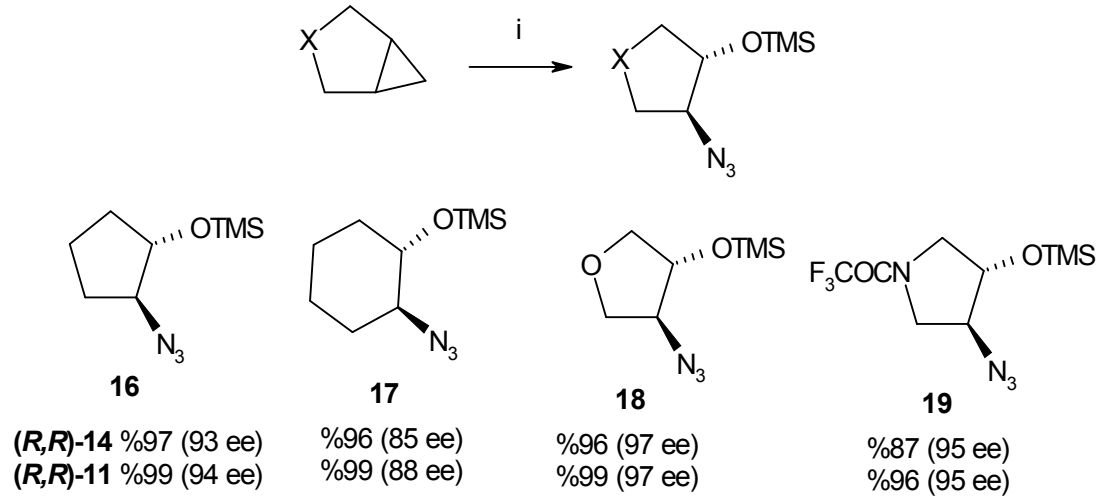


(*R,R*)-**13**

1995 yılında, Jacobsen ve grubu, mangan kompleksi yerine krom kompleksi **14**’ü asimetrik halka açılmasında kiral Lewis asidi olarak kullandılar⁷². Yapılan bu çalışmada katalitik reaksiyonlar eterik çözücüler içinde ve daha az katalizör (% 2 mol) kullanılarak yapılmaya başlandı. Bu maksatla nükleofil kaynağı olarak azidotrimetilsilan kullanılarak *meso*-epoksitin halka açılmasına tabi tutulması sonucu yüksek bir verim ve enantioseçicilikle (siklopentenoksit türevi için ≥% 94 ef) 1,2-azido silil eter elde edildi.

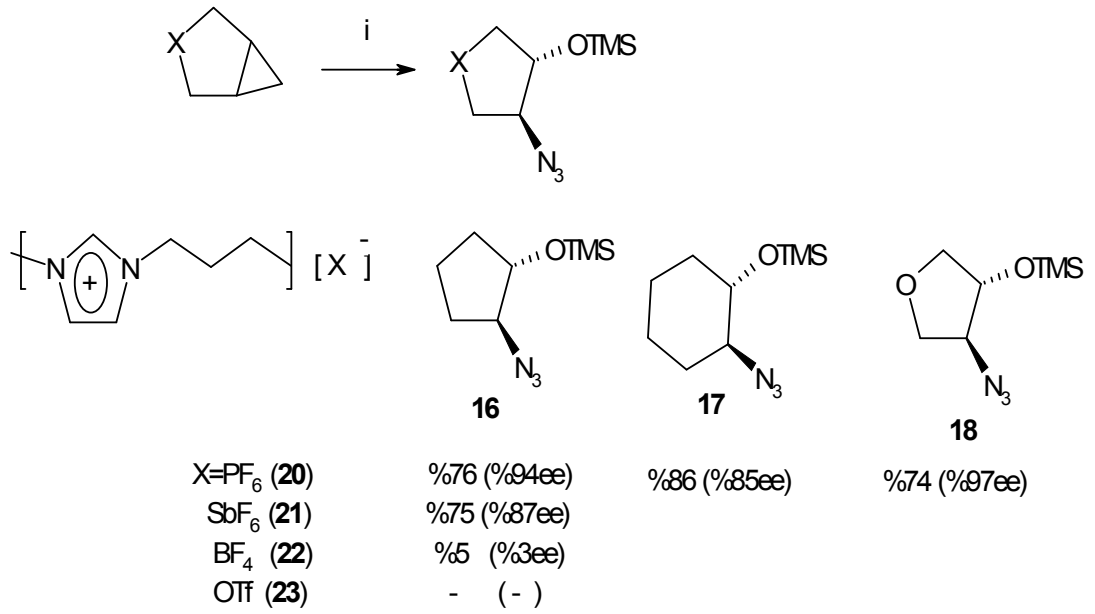


Daha sonra aynı grup, yukarıda bahsedilen yöntemi çözücü ortamda gerçekleştirerek enantioseçicilik ve verim bakımından aynı sonuçları elde ettiler⁸⁶. Oluşan ürünleri vakum destilasyonu gibi basit yöntemlerle reaksiyon karışımından saflaştırılarak ilgili amino alkol türevlerini elde ettiler. Ayrıca, destilasyondan sonraki kalıntıdan kompleksi-**11**'in izole edilip katarize edildiği ve yaklaşık on denemeden fazla kullanmalarına rağmen katalizör aktivitesi kaybolmaksızın halka açmada kullanıldığı belirtildi. Örneğin, bileşik **16-19** (Şekil 14) (***R,R***)-**14** veya (***R,R***)-**11** kompleksleri kullanıldığında epoksit halka açmada çok az bir verim farkı gözlemlendiği ifade edilmiştir.



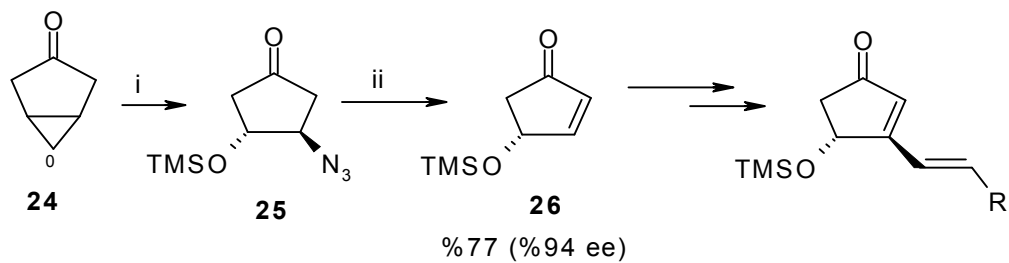
Şekil 14. (***i***)(***R,R***)-**11** veya (***R,R***)-**14** % 2 mol TMSN₃ 25 °C

Nem ve havaya karşı inert olan iyonik likid 1-bütül-3-metil-imidazol tuzları [bnim][x] ortamında krom-salen kompleksi katalizörlüğünde çeşitli epoksitlerin asimetrik halka açılması gerçekleştirilmiştir⁸⁷. İyonik likid [bmim][PF₆] (**20**) içinde % 3 mol oranında (***R,R***)-**11** katalizörü kullanılarak azidotrimetilsilan ile homojen şartlarda yapılan halka açma tepkimesinden yüksek verim ve enantiyoseçicilik elde edildiği ifade edilmektedir⁸⁸ (Şekil 15). Reaksiyon bittikten sonra, iyonik sıvıda süspansiyon halde bulunan kompleks aktivitesi ve enantioselektivitesini kaybetmeden bir birkaç kez kullanılabilecek kadar kararlı olduğu ve heksanla iyonik ortamdan ekstrakte edildiği ifade edilmiştir.



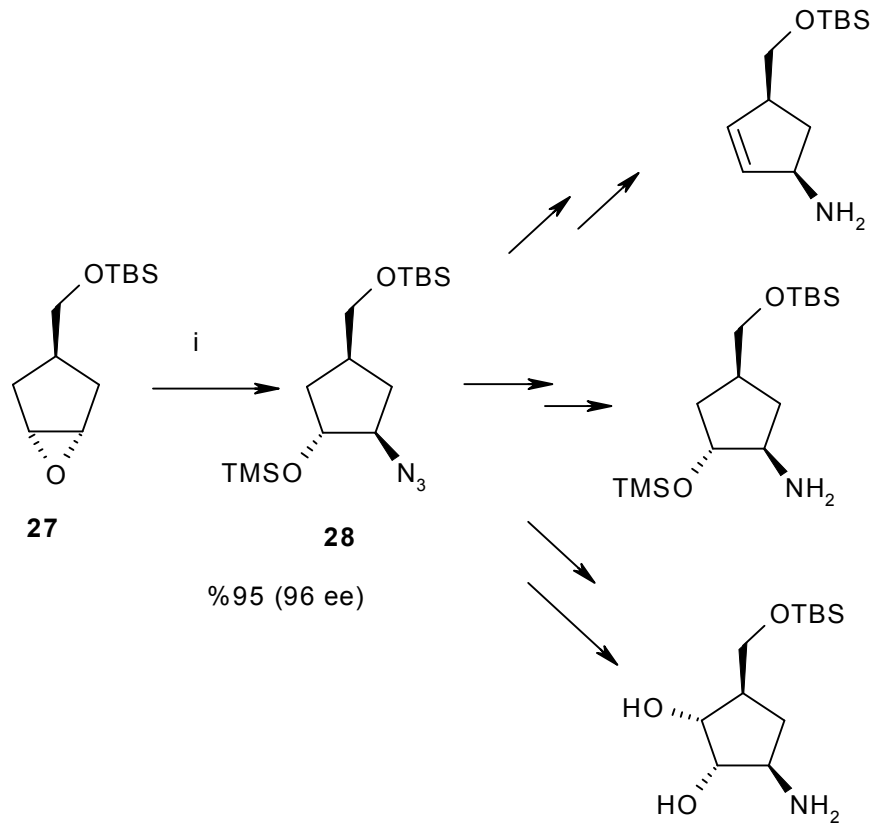
Şekil 15. (i)(R,R)-**11** (%3 mol), TMSN_3 , iyonik likit (**20-23**) 25°C .

Jacobsen, epoksit halka açılmasının zor meydana geldiği [bmim][BF_4] (**22**) veya [bmim][OTf] (**13**) gibi daha hidrofilik iyonik sıvılarda karşıt iyon etkisinin çok önemli olduğunu gösterdi. Salen-Cr kompleks katalizli asimetrik halka açma reaksiyonu, biyolojik aktif moleküllerin yapı taşlarının hazırlanmasında uygulandı. -10°C gibi düşük sıcaklıkta kompleks (*S,S*)-**11** kullanılarak *meso*-epoksit **24**'ün TMSN_3 ile katalitik asimetrik halka açma sonucu oluşan azidosilil eter, bazik alümina ile etkileştirilerek azid uzaklaştırıldı ve O-korunumlu ürün (*R*)-4-hidroksi-2-siklopentenon (**26**) % 77 verim ve % 94 enantiomerik fazlalıkla sentezlendi⁸⁹ (Şekil 16). Noyori Enon **26**'yı prostaglandin sentezinde kullandı.⁹⁰



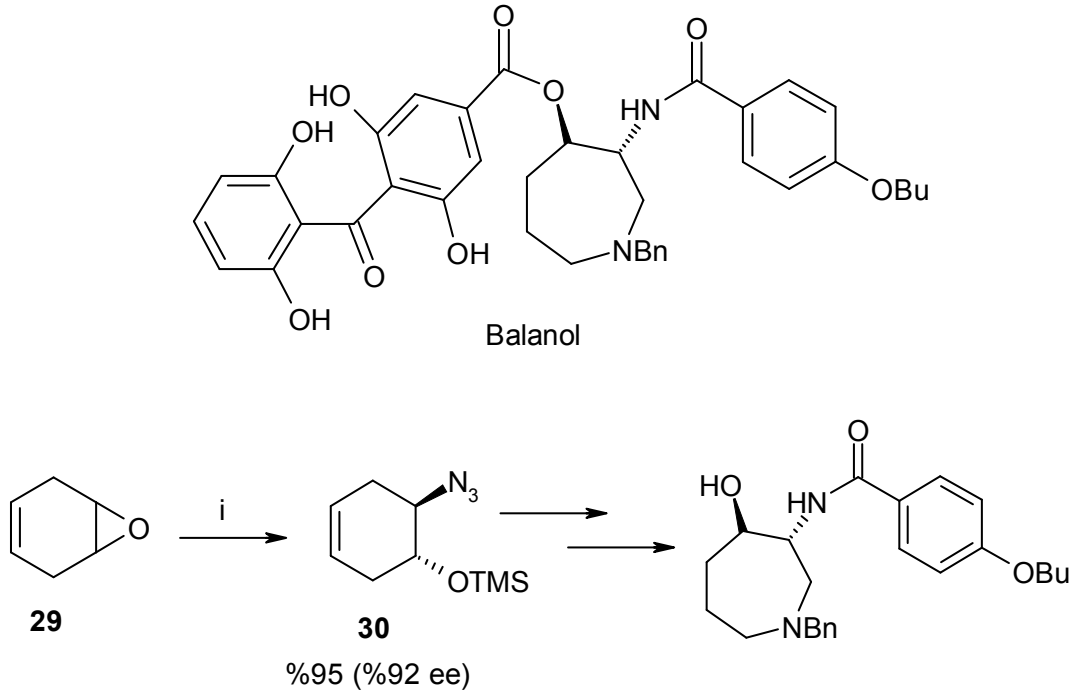
Şekil 16. (i) TMSN_3 , (*S,S*)-**11** (% 2 mol), -10°C ; (ii) Al_2O_3 .

Bileşik **27**'nin asimetrik halka açılması sonucu elde edilen bileşik **28**, karboksilik nükleosit yapı analoglarının hazırlanmasında farklı ara ürünlerin anahtar çıkış maddesidir (Şekil 17). Böylece, TMSN_3 ile kompleks (*S,S*)-**11** ile katalizlenen bileşik **27**'in enantiyoselektif halka açılması sonucu % 95 verim ve % 96 ef ile azido silil eter sentezlendi.



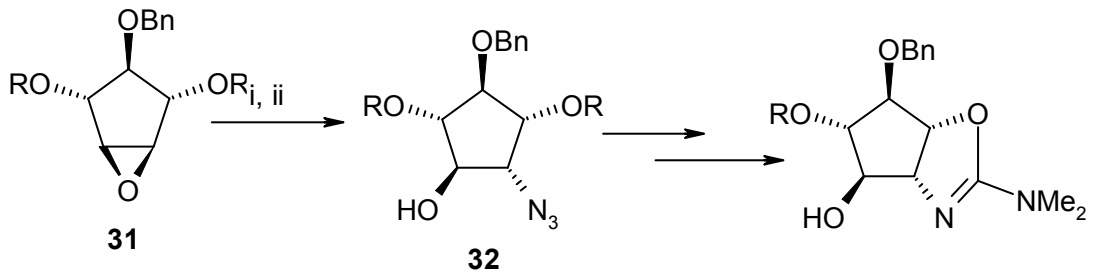
Şekil 17. (i) TMSN_3 , (*S,S*)-**11** (% 7.5 mol), -10°C .

Çözücüsüz ortamda ve (*S,S*)-**11** katalizörü varlığında TMSN_3 ile epoksit **29**'ün asimetrik halka açılması sonucu (% 95 verim ve % 92 ef) azido silil eter **30** sentezlenmiştir (Şekil 18). Hazırlanan bu bileşik, protein kinaz inhibitörü olan balanolun sentezinde kullanıldı.⁹¹



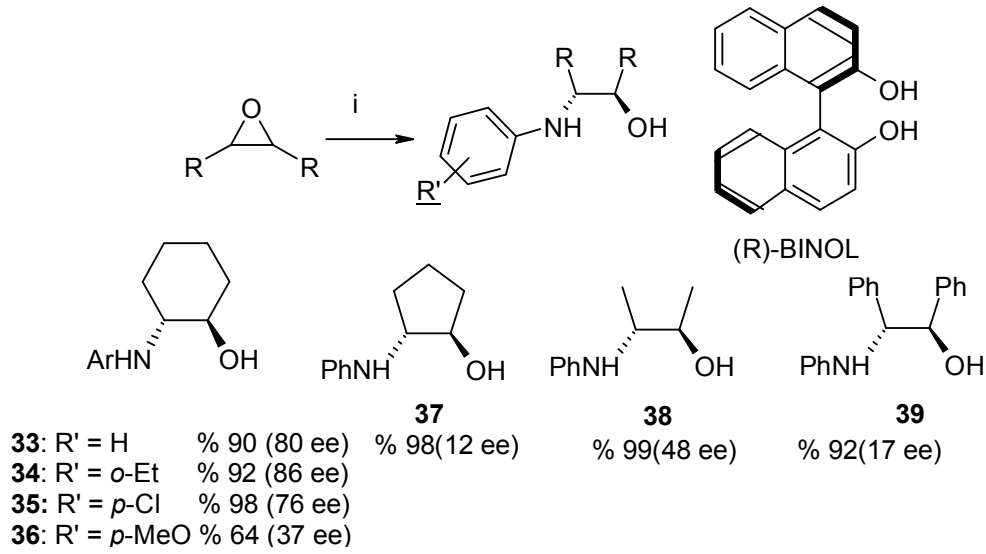
Şekil 18. (i) TMSN₃, (S,S)-11 (% 7.5 mol), -10°C.

Alosamidin türevi kitinaz (chitinase) inhibitörü olarak bilinen alosamizolinin (allosamizoline) sentezi, Cr-(salen) katalizörü varlığında trimetilsilil azid ile asimetrik halka açılması sonucu sentezlenmiştir.⁹² Yüksek fonksiyoneliteye sahip epoksit **31**, eter substitüentlerine bağlı olarak asimetrik halka açılmasında farklı reaktivite gösterdiği bildirilmiştir. Ancak, korunmamış alkol (R=H), asetil (R=Ac) ya da silil eter türevleri (R=TMS, TBDMS) reaksiyon vermezken, benzil (R=Bn) veya veratril (R= Vr) eter ile korunmuş türevleri yüksek bir verim ve enantioseçicilik göstererek uygun azido alkol **32** sentezlenmiştir(Şekil 19). Alkil eter (R=Et) hem verim hem de enantiyo saflık açısından ılımlı sonuçlar verdi. Diğer taraftan, verimi artırmak için katalizör miktarının artırılması (% 20 mol) gerekti.



Şekil 19. (i) TMSN₃, (R,R)-11 (% 20 mol), TBME, 25°C; ii, CSA, MeOH, 0°C.

(*R*)-BINOL ve lantanit tuzlarının komplekslerinden oluşan kiral Lewis asit katalizörü ile sikloheksenoksit halka açılması anilin ve bazı aminlerle gerçekleştirildi.⁹³ En iyi katalizörün, iyi bir verimle ancak orta düzeyde enantioseçicilik (% 30 ef) göstererek β -amino alkol ürününü oluşturan samarium kompleksi olduğu ifade edildi. Ayrıca, epoksitlerin anilin türevleriyle halka açılmasında (*R*)-BINOL'ün yiterbium trifalat kompleksinin daha etkili olduğu belirtildi.(Şekil 20).

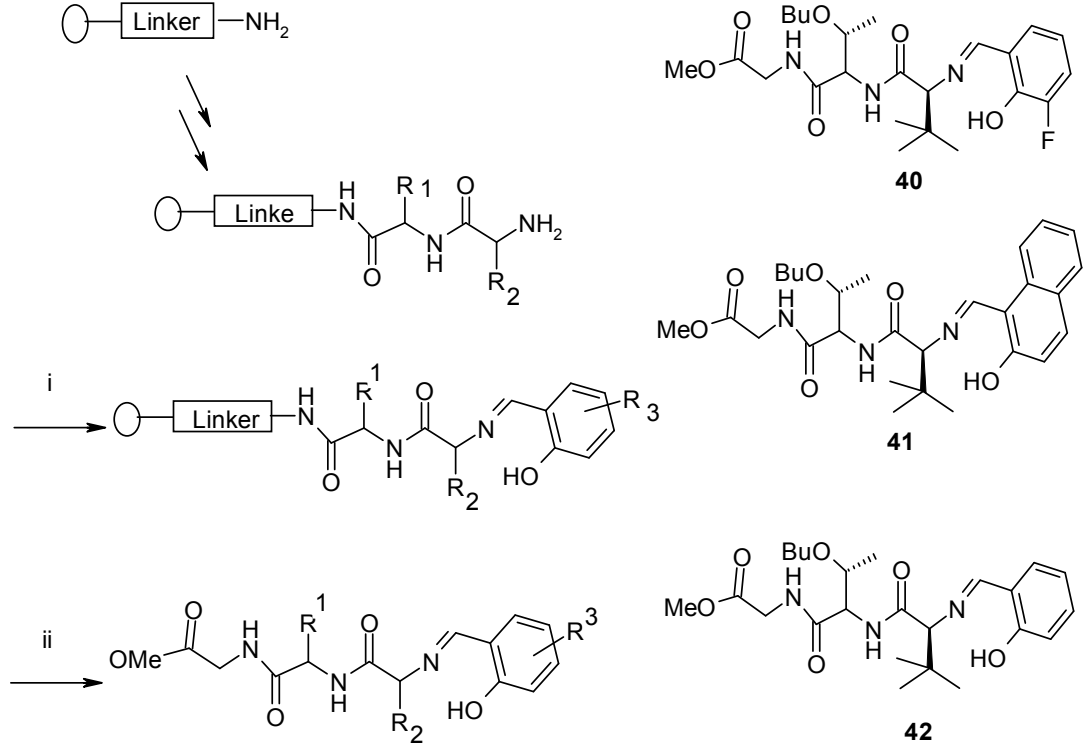


Şekil 20. (i) ArNH₂(1.2 ek.), Yb(OTf)₃ (10 % mol), (*R*)-BINOL (%12 mol), 4 A° MS, toluen, - 78°C.

2.3. Karbon İçeren Nükleofillerle Asimetrik Epoksit Halka Açılması

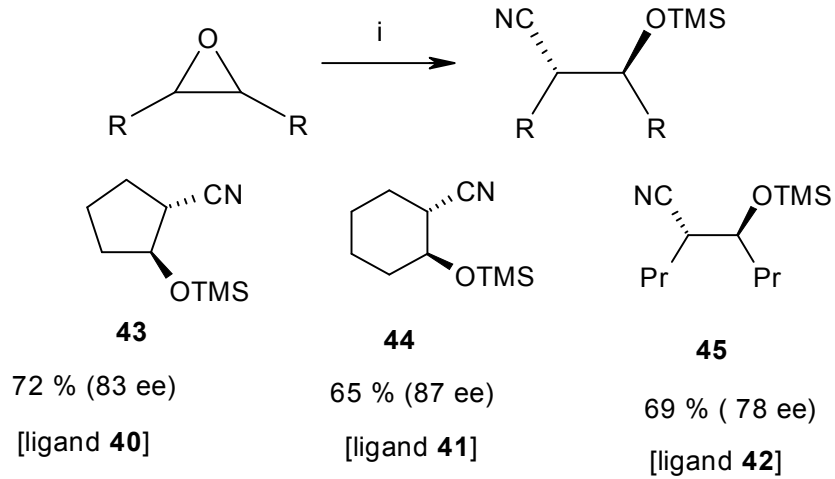
Nükleofil olarak siyanür iyonu, maliyetinin düşük olması ve elde edilen β -siyonhidrinlerin dönüşüm çeşitliliğinden dolayı, epoksit halka açma reaksiyonları için karbon içeren ilgi çekici bir nükleofilkonumundadır. Bu nedenle, titanyum alkoksit-Schiff baz kompleksi tarafından katalizlenen, TMSCN ile epoksit halka açılma reaksiyonları literatürde mevcuttur.⁹⁵ Hoveyda ve çalışma arkadaşları⁹⁶ TMSCN içeren mezo epoksitlerin asimetrik halka açılmasında titanyuma dayalı katalizörlerin keşfine yeni bir katı faz optimizasyon yaklaşımını uygulayarak bu alanda önemli bir aşama kaydetmiştir. **40-42**, ligandları iki amino asit ve bir salisilaldehit türevinden

standart metotlarla katı bir destek üzerinden kolayca hazırlandı. Glisinin uç amino asit olduğu ligandlar daha yüksek seçicilik gösterdiği için bir glisin birimi bağlayıcı olarak kullanıldığı ifade edilmiştir (Şekil 21).



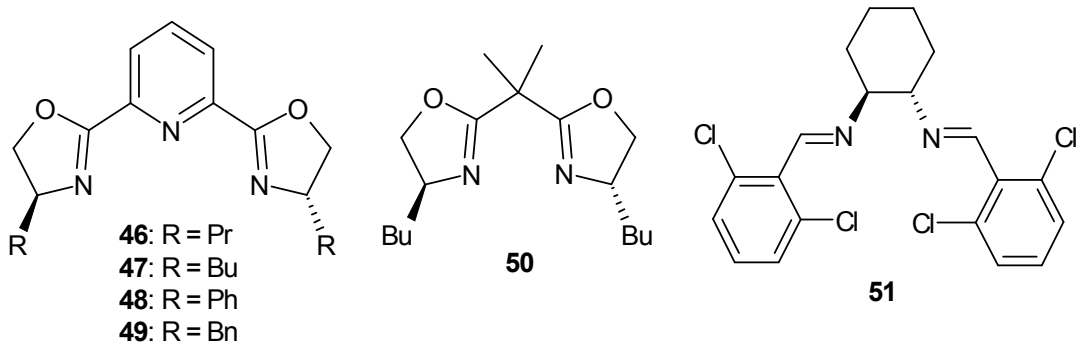
Şekil 21. (i) Salisil aldehit, DMF, 2h; (ii) MeOH, Et₃N, DMF, 60 h.

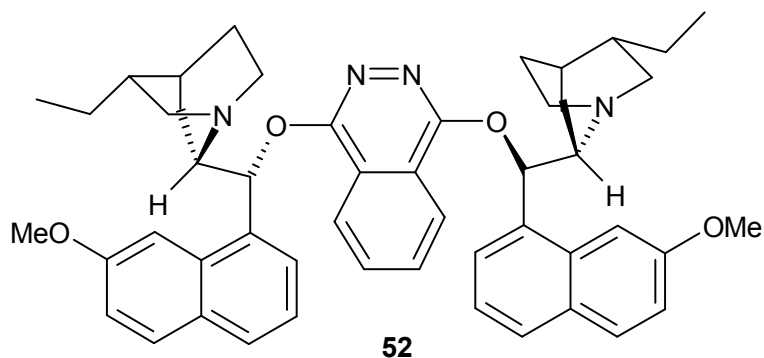
Genel olarak ligandın katı faz üzerine bağlandığı katalizörlü reaksiyon, ligandın çözelti içinde olduğu katalizörlü reaksiyondan daha düşük enantiyoseçicilik gösterdiği ifade edilmektedir. Çözelti içindeki en iyi ligand, katı destek üzerinde de en iyi ligand özelliği göstermektedir. Bu sonuç katı destekten ayırmadan en iyi ligandı bulma araştırmasına uygulanabilir.⁹⁷ Bu çalışmada titanyum katalizli değişik epoksitlerin asimetrik halka açılmasında substrata özgü ligandlar test edilirken tespit edildi. Bu sebeple her bir substrat için ligand optimizasyonu mümkündür (örn. 43-45 no'lu bileşik Şekil 22).



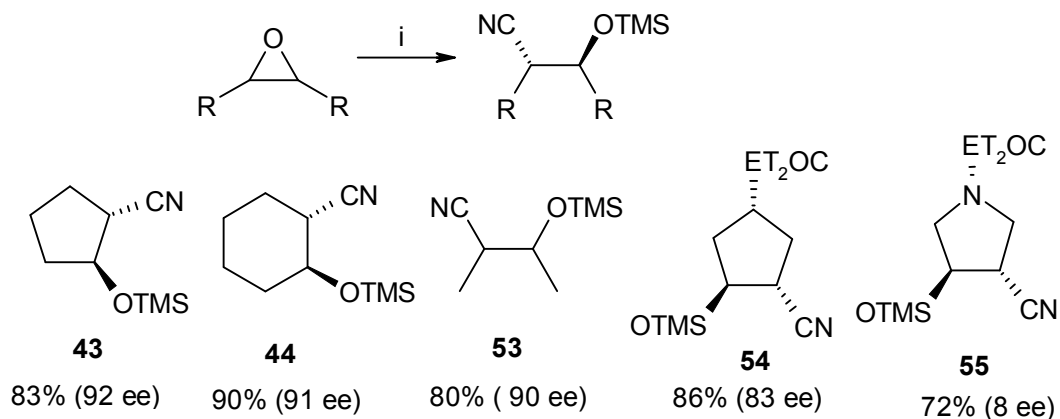
Şekil 22. (i) $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ (20 mol %), **40-42** (20 mol %), 4°C , toluen, 6-20 h.

Lantanit tuzlarının TMSCN gibi nükleofillerle epoksit halka açılmasını etkili bir şekilde katalizlediği bilinmektedir.⁹⁸ Jacobsen ve çalışma arkadaşları asimeterik katalitik tepkimelerde değişik ligandların (**46-52**) YbCl_3 içeren komplekslerini kullandıklarında reaksiyon hızının tüm ligandlar için aynı olduğu ancak sadece Pybox ligandların (**46-49**) enantiyoselektivite sergilediğini (Örneğin ligand **46** ile % 45 ef) gösterdiler. Yiterbium dışındaki (Ce, Pr, Nd, Eu, Dy, Lu) lantanitlerle yapılan çalışmada atom çapı (iyonik yarıçap) ile oluşan ürünün enantiyoseçiciliği arasında bir korelasyonun olduğu gözlemlenmiştir. Sonuçlar, iyonik yarıçap azaldıkça veya atom numarası arttıkça enantiyoseçiciliğin arttığını göstermektedir. Örneğin, oda sıcaklığında ligand **46** kullanıldığında seryum için ef % 0 iken, lutesyum için ef % 51'e çıkmaktadır.



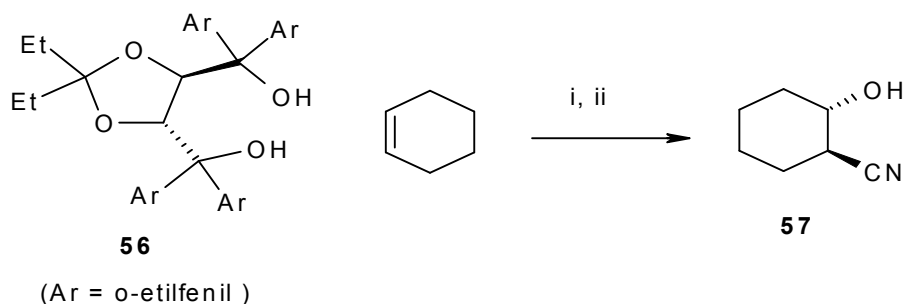


Optimum ligand ve reaksiyon sıcaklığı substrata bağlı olsa da, şekil 23’de görüleceği üzere (**43**, **44** ve **53-55** nolu bileşikler) Yb(Pybox) katalizör kombinasyonu kullanıldığında halka açılması tepkimelerinin iyi bir verim ve enantioseçicilikle sonuçlandığı ifade edilmektedir. Alkil substitüe ligandlar kullanıldığında elde edilen sonuçların aksine, aril substitüe ligand olan **48** ile zıt konfigürasyonlu ürün elde edildi. Mekanizma açısından kinetik çalışmalar katalizöre ikinci dereceden bağlılık gösterdiği ve bu durumun epoksitlere azid katılmasında olduğu gibi bimetalik bir hız belirleyici basamak olduğu düşünülmektedir.



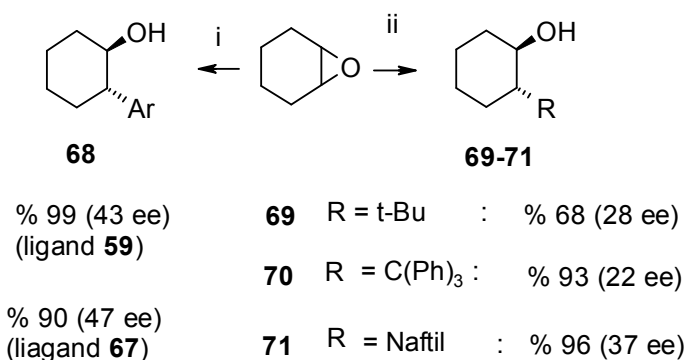
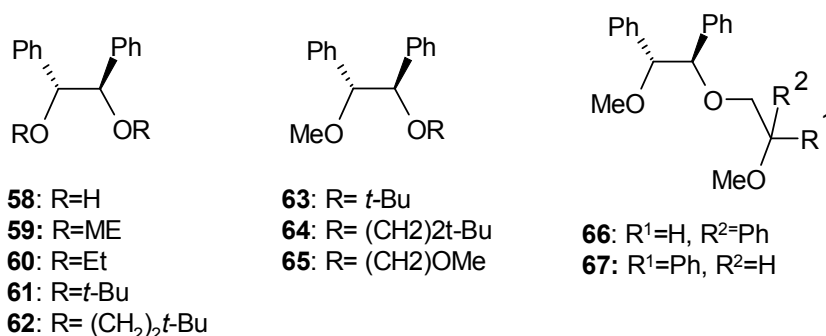
Şekil 23. (i) TMSN (1.2 eq.), YbCl₃ (%10 mol), Pybox ligand (**46-49**)(%12 mol), CHCl₃.

Shibasaki ve çalışma arkadaşları zirkonyum katalizörü kullanarak hem çift bağın epoksidasyonu hem de TMSCN ile halka açılması basamakları içeren bir alkenden doğrudan trans-β-siyanohidrin hazırladılar.⁹⁹ Kiral ligand **56** katalizörü kullanılarak **57** nolu bileşik orta derecede enantioseçicilikle elde edildi (Şekil 24).



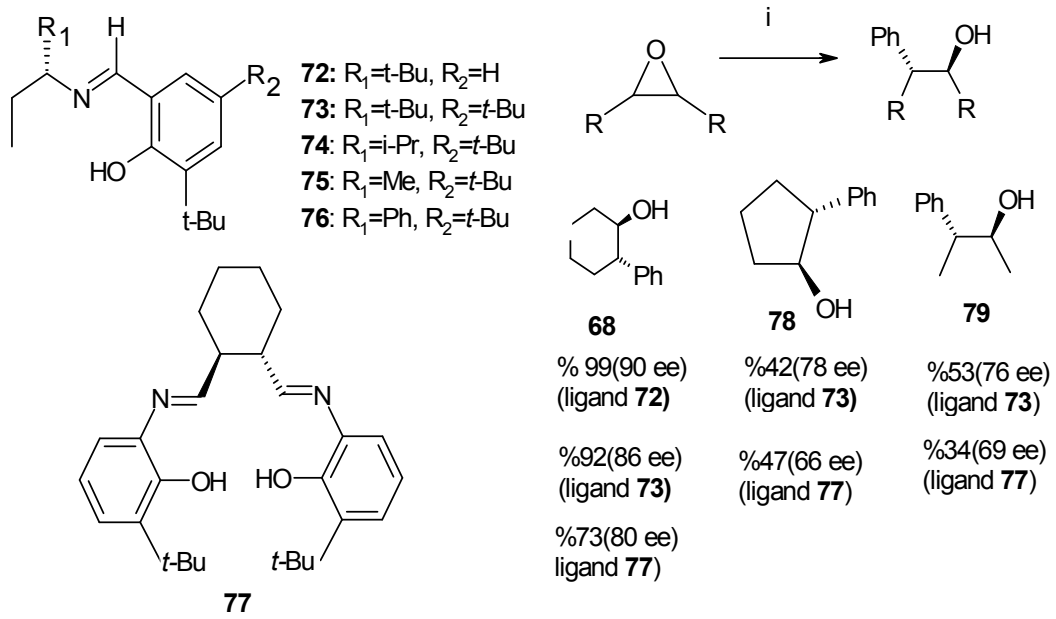
Şekil 24. (i) $\text{Zr}(\text{O}i\text{Bu})_4$, (%20 mol), **56** (%20 mol), H_2O (%20 mol), bis(trimetilsilil)peroxide (2 eq.), TMSCN (2 eq.), $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 50°C , 48 h; (ii) KF, MeOH.

Organometallerin iskelet yapısının etkisi konusunda, Tomioka ve çalışma arkadaşları¹⁰⁰ bir dizi bi- ve tridentat eter türevi ligandları (**58-67**) hazırlayıp bor triflorür gibi bir Lewis asidin varlığında alkil ve aril lityumun sikloheksenoksida katılmasında kullandılar. Birçok reaksiyon şartlarını denedikten sonra ancak orta derecede enantiyoseçicilik elde edebildiler (Şekil 25, bileşik **68-71**).



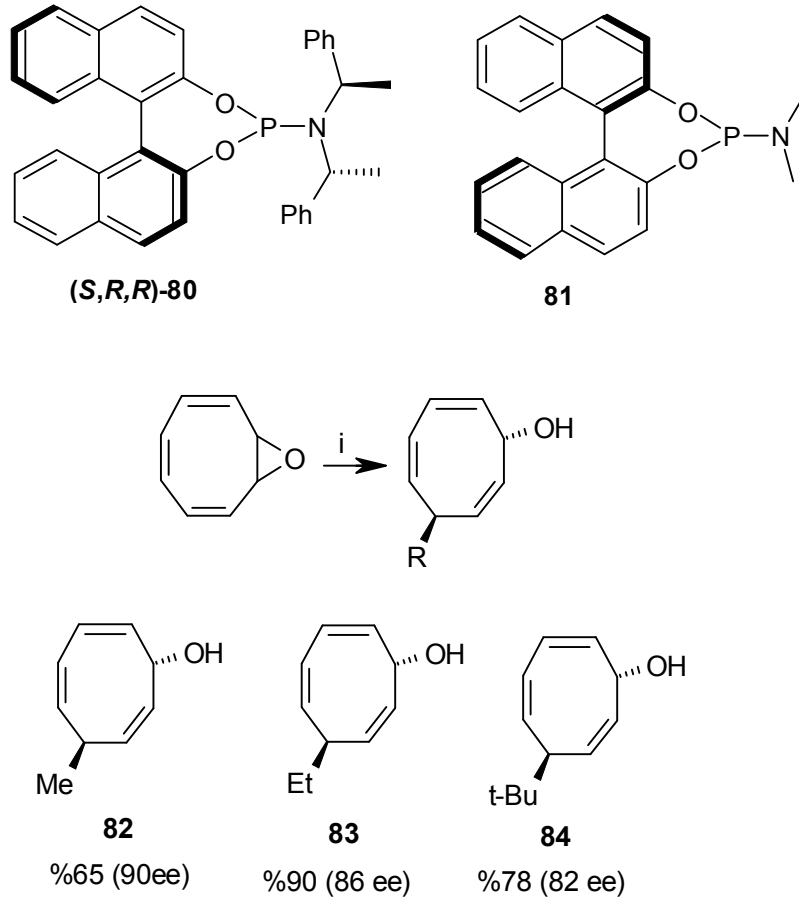
Şekil 25. (i) PhLi, **59** veya **67** $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, -78°C ; (ii) RLi, **57**, $\text{BF}_3 \cdot \text{O}i\text{Bu}_2$, -78°C .

Oguni ve çalışma arkadaşları kiral Schiff bazı ligandlarını (**72** ve **76**) epoksitlerin fenillityum ile asimetrik halka açılmasına tabi tuttuklarında iyi bir enantioseçiciliğe ulaşmak için sadece % 5 mol ligandın gerekli olduğunu ve Lewis asidine gerek olmadığını tespit ettiler.¹⁰¹ Bu nedenle ligand **72** kullanılarak sikloheksenoksida katılma reaksiyonunda % 92 ef ile kantitatif verimle 2-fenilsikloheksanol elde edildi. Diğer epoksitler ligand **73** kullanılarak yapılan epoksit halka açılma reaksiyonunda orta dereceden yüksek enantioseçiciliğe kadar değişik enantioseçicilikler gösterdiği ifade edilmiştir (Şekil 26). Ayrıca salen türü ligand **77** aynı koşullarda hazırlanıp kullanıldığında benzer enantioseçicilik göstermiştir. Yazarlar, bu reaksiyonda lityum alkolatlar ve/veya N-lityum amitlerin gerçek aktif katalizörler olduğunu belirttiler.



Şekil 26. (i) PhLi, **72**, **73** veya **77**, 25°C.

Dialkilçinko bileşiklerinden ve kiral bakır komplekslerinden başlayarak reaksiyon ortamında üretilen organobakır reaktifler siklooktatetraen (COT) mono epoksitin enantioseçici katılma reaksiyonunda kullanıldı.¹⁰² Dialkilçinko reaktifleri fosforamit (*S,R,R*)-**80**¹⁰³ ile birlikte katalitik miktarda bakırtriflat varlığında iyi verim ve enantiyomerik fazlalıkla **82-84** no'lu bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 27).

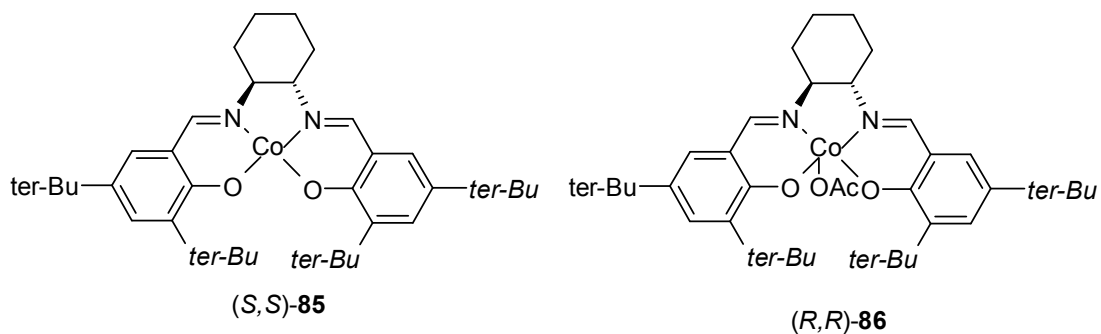


Şekil 27. (i) Zn, Cu(OTf)₂, (S,R,R)-**80**, toluen, -78°C den 0°C.

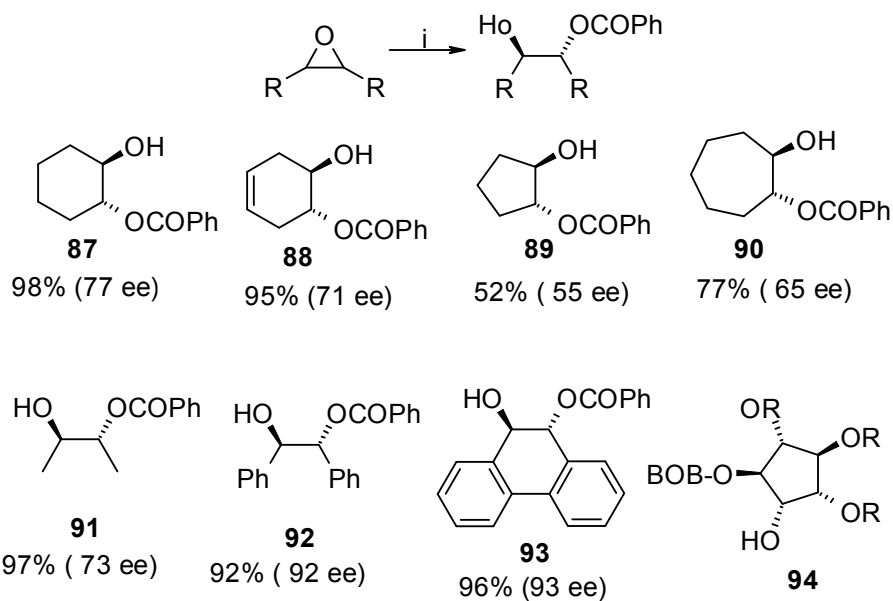
Bu reaksiyon, halka daralması-izomerleşme vermeyen COT-monoepoksinin ilk enantioseçici alkilleme ile halka açılma reaksiyonudur. BINOL türevi fosforamid **81** (% 12 mol) MeMgBr'nin bakır triflat (%6 mol) varlığında sikloheksenoksite katılma reaksiyonunu katalizlediği tespit edilmiştir. Ancak, enantioseçiciliğin düşük (% 15 ef) ve verimin de orta derece (% 45) olduğu ifade edilmektedir.¹⁰⁴

2.4. Oksijen İçeren Nükleofillerle Epoksit Halka Açılması

Akiral epoksitlerin asimeterik halka açılması reaksiyonu neticesinde 1,2-diol türevleri gibi değerli kiral yapı taşları meydana geldiğinden dolayı oksijen içeren nükleofiller ilgi çekici konumda bulunmaktadır. Böylece karboksilik asit türevleri, alkoller veya fenoller gibi nükleofiller değişik monokorunmalı 1,2-dioller oluşturur.

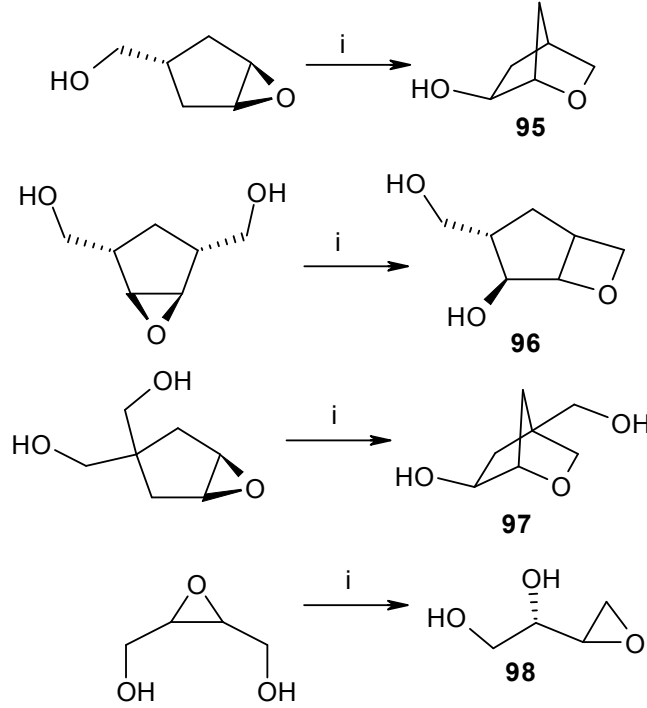


Salen tipi ligand **(S,S)-12**, geçiş metal kompleksleri halinde meso-epoksitlerin asimetrik halka açılma reaksiyonunu katalizlemiştir. Benzoik asit nükleofili kullanılarak **87-93** nolu ürünler elde edildi (Şekil 28)¹⁰⁵. Kullanılan materyaller arasında sadece krom ve kobalt geçiş metalleriyle 1,2-diol mono estere tam bir dönüşüm sağlanmıştır. Co-(II) kompleks-(S,S)-**85**, Cr-(III)-kompleks (S,S)-**13**'den daha yüksek enantioseçicilik göstermiştir (% 43'e karşılık % 68 ef). Ayrıca reaksiyon karışımına tersiyer bir aminin katılması, reaksiyonun hızını, verimini ve enantioseçiciliğini artırdığı ifade edilmektedir. Mekanistik açıdan Co(II) kompleksleri reaksiyonu yürütmek için kullanılabilse de, Co(III) kompleksleri reaktif katalizör olarak görünüyor. Bu metot doğal olarak oluşan glikolipit mimiklerin sentezindeki bir ara ürün olan **94**'ün hazırlanmasında kullanılmıştır.¹⁰⁶ Bu durumda 4-benziloksibutirik asit (BOB-OH), diolün mono-BOB esterini oluşturmak üzere epoksiti açar.



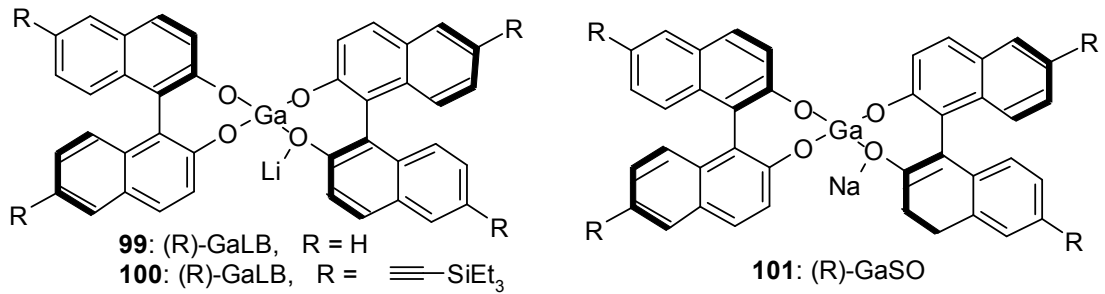
Şekil 28. (i) PhCO_2H , (S,S)-**85**, Pr^i_2NEt .

Salen-Co(III) kompleksiyle katalizlenen ve alkollerin nükleofil olduğu molekül içi bir asimetrik halka açılma reaksiyonu Jacobsen ve çalışma arkadaşları tarafından¹⁰⁷ yapılmıştır. Şekil 29’de gösterilen bazı dönüşümler (**95-98** no’lu bileşiklerin oluşması) katalitik miktarda (*R,R*)-**86** kompleksinin varlığında sağlanmıştır.



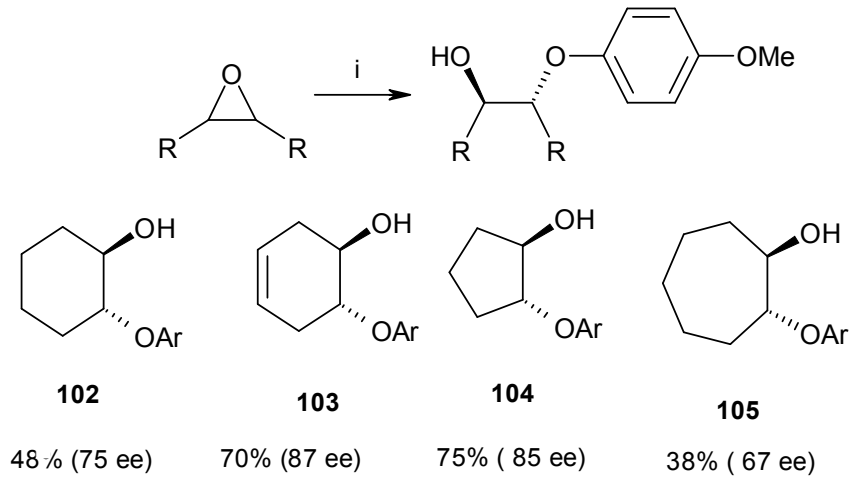
Şema 29. (i) (*R,R*)-**86**, TBME.

Shibaski ve çalışma grubu, 4A^oluk moleküler eleklerle birlikte katalizör olarak Ga-Li-bis(BINOL)(GaLB, **99** ve **100**) komplekslerini kullanarak fenollerle epoksitlerin ilk katalitik aromatik halka açılma reaksiyonunu gerçekleştirdiler.¹⁰⁸



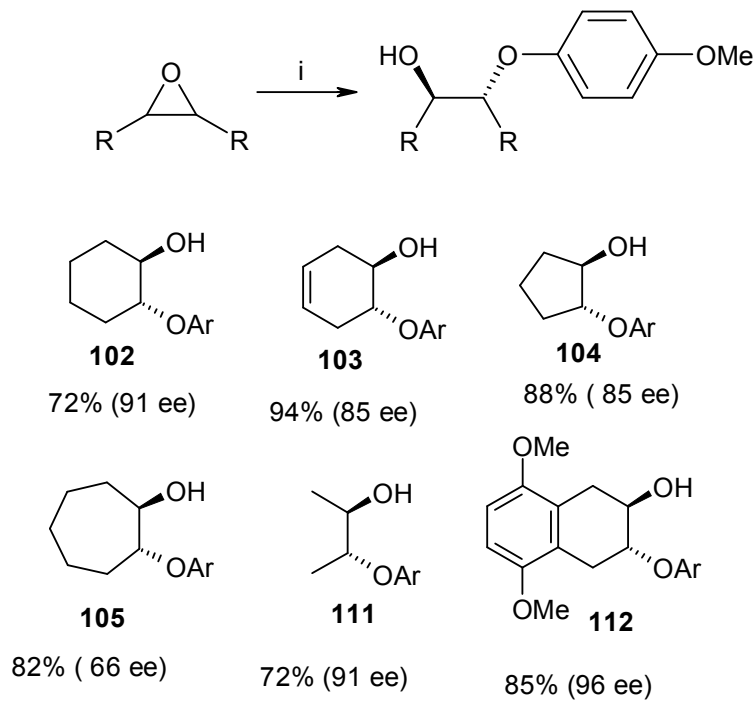
GaLB **99** ile katalizlenen, 4-metoksi fenol ile birçok epoksidin tepkimesinden, mükemmel bir enantiyomerik fazlalık ve orta derecede verimlerle 1,2-diolmono eter

bileşikleri sentezlendi (Şekil 30).¹⁰⁹ GaLB kompleksi **100** kullanılarak hem verim hem de enantiyoseçicilik artsada bu katalitik sistemin ana dezavantajı çok fazla katalizör kullanma (% 20) ihtiyacı ve uzun reaksiyon süreleridir(50 °C, 3-7 gün). Daha etkili bir katalizör bulmak için değişik heterobimetallik Ga kompleksleri denendi. Bunların arasında (R)-GaSO (**101**) kompleksinin, enantiyoseçiciliği orta derecede olsa da katalitik aktivitesinin en yüksek olduğu tespit edilmiştir.

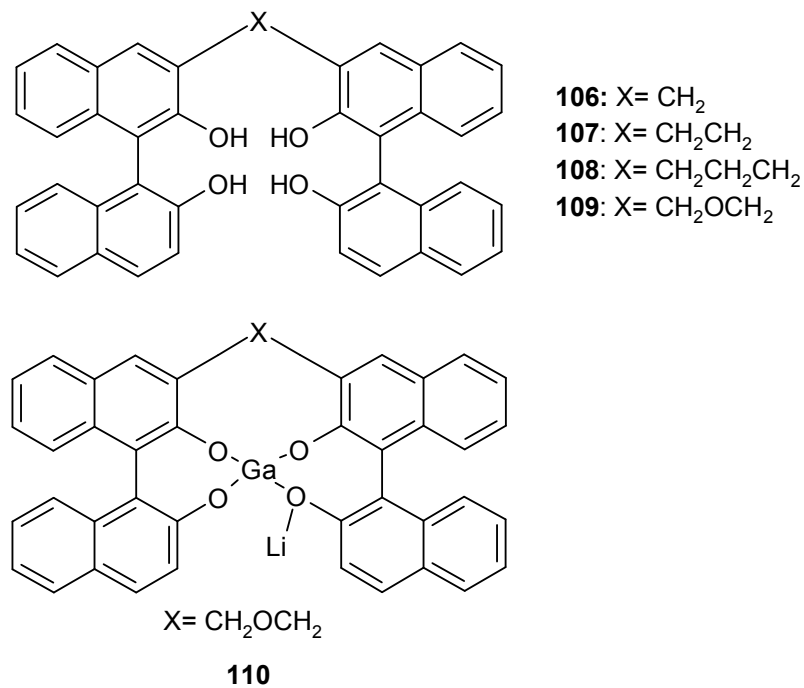


Şema 30.(i) p -CH₃OC₆H₅OH, **99** veya **100** MS 4A⁰, toluen, 50 °C

Shibasaki ve çalışma grubu, aktivite ve seçicilik yönünden daha iyi bir kompleks bulmak için iki BINOL molekülünü birleştirerek **106-109** nolu ligandları hazırladılar.¹¹⁰ **106-108** nolu ligandlardan türetilen galyum kompleksleri muhtemelen BINOL komplekslerinin istenmeyen oligomerik yapıları oluştuğundan dolayı sikloheksen oksidin p -metoksifenol ile enantiyoseçici açılmasında etki göstermediği (düşük verim kötü ef) tespit edilmiştir. Ancak ligand **109** kullanıldığında bağlayıcıdaki oksijen atomunun kompleks oluşumu sırasında galyuma koordine olması istenilen monomerik monomerik Ga-kompleksinin (**110**) oluşmasına katkı sağlar. Yapılan bu çalışmada % 10 oranında **110** no'lu kompleksin katalitik miktarı ile şekil 31'de görüleceği gibi **102-105**, **111**, **112** bileşikleri yüksek verim ve ef ile elde edilmiştir.¹¹¹

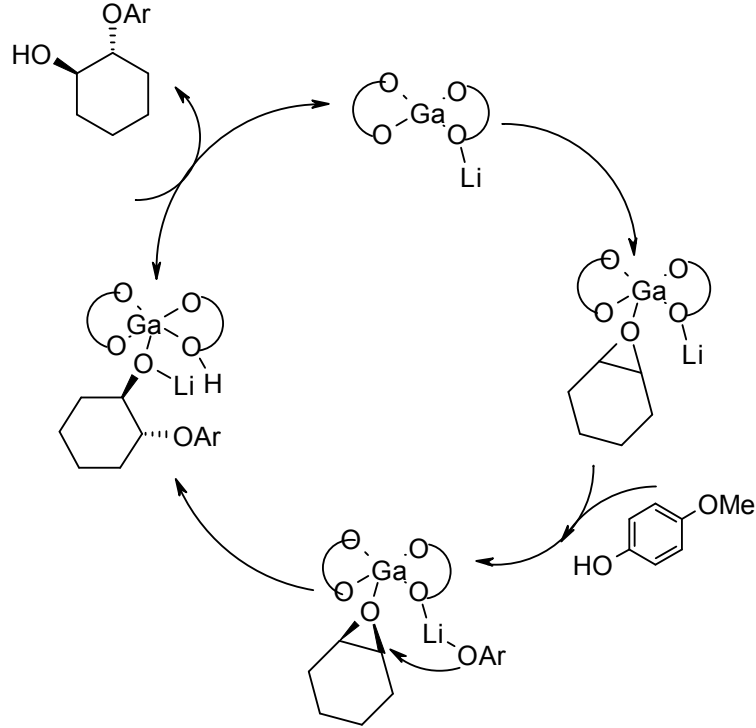


Şema 31: (i) $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_5\text{OH}$, **110**, MS 4A⁰, tolüen



Şekil 31’de gösterilen epoksitlerin asimetrik halka açılması için önerilen katalitik döngü şekil 32’de gösterilmiştir. Böylece bimetalik GaLB kompleksi bir Bronsted bazı olarak davranan, fenolün yönlenmesini aktive eden ve kontrol edebilen

bir lityumbinaftoksit grubu ve epoksidin yönlenmesini kontrol eden bir lewis asidi olarak davranan bir galyum merkezine sahiptir¹¹⁰.



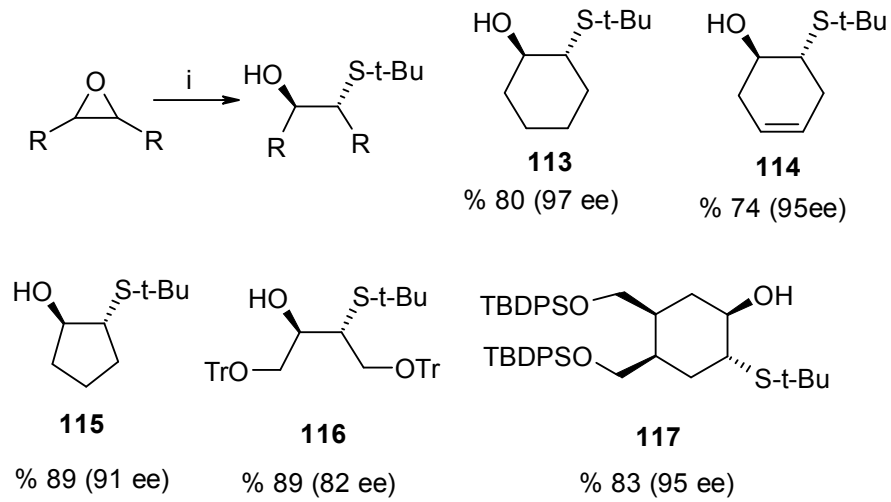
Şekil 32. GaLB tarafından katalizlen epoksitlerin 4-metoksifenol ile asimetrik halka açılması için önerilen katalitik döngü.

2.5. Kükürt İçeren Nükleofillerle Epoksit Halka Açılması

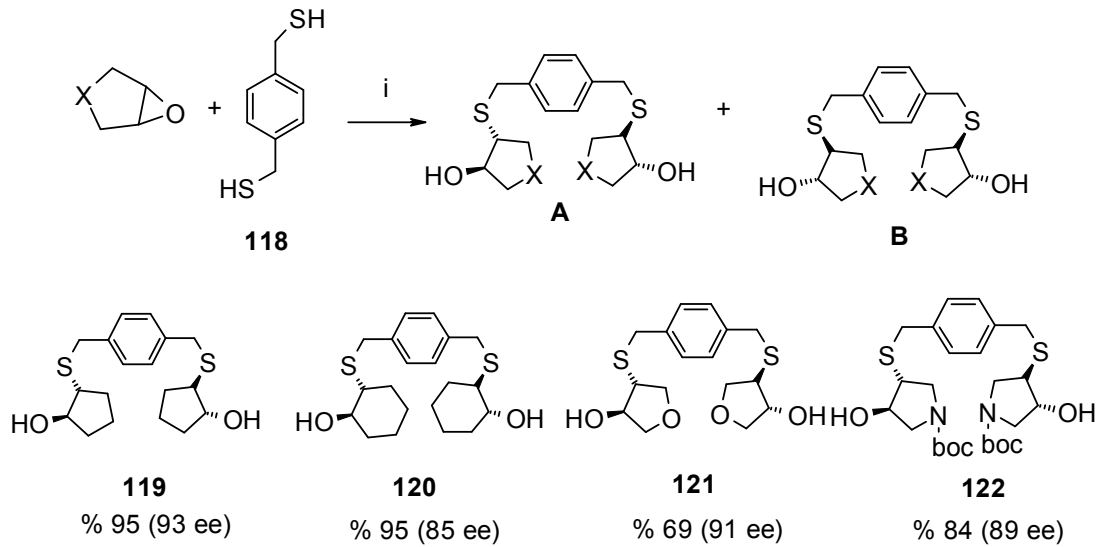
Shibasaki ve çalışma arkadaşları, GaLB **99** katalizörü ile mezo epoksitlerin tiyollerle asimetrik halka açılmasında mükemmel sonuçlar elde ettiler.¹¹² Aslında %10 GaLB katalizör ve 4 Å'lık moleküler elek kullanmanın oda sıcaklığında değişik epoksitlere *ter*-butiltiyol katılmasını katalizlediği tespitinde bulunuldu (Şekil 33). Bu metot bir prostaglandin başlangıç maddesinin hazırlanmasına uygulandı. Katalitik döngüdeki rolü açık olmasa da, moleküler elek reaksiyon hızını arttırdığı ve önerilen çalışma modeli şekil 32'de gösterilenle aynıdır, ancak nükleofil olarak fenol yerine tiyol kullanılmıştır.

GaLB **99** kompleksinin asimetrik epoksit halka açılmasındaki etkinliği nükleofil değişince değişmektedir. Örneğin, benzil tiyolun nükleofil olarak kullanıldığı

sikloheksenoksitin halka açılması reaksiyonları daha düşük enantiyoselektivite (% 40) ile sonuçlanmıştır. Sitokiyometrik miktarda kompleks **99** kullanıldığında ise 2-(benziltiyol)-siklohekzanol % 88 ef ile elde edildi. Jacobsen ve çalışma arkadaşları kompleks (*S,S*)-**14**'ü kullanarak beklenen ürünü iyi bir verimle ama orta derecede enantiyosaflıkta (% 59 ef) elde ettiler.¹¹³ Nükleofil olarak ditiyol **118** kullanıldığında ise seçiciliğin arttığı tespit edilmiştir. Bu katalizörlü halka açılma reaksiyonu bishidroksi sülfürlerin (Şekil 34 **A** ve **B**) bir karışımını vermiştir ve kiral olan **A** formu mezo olan **B**'den ayrıldığı ifade edilmektedir.

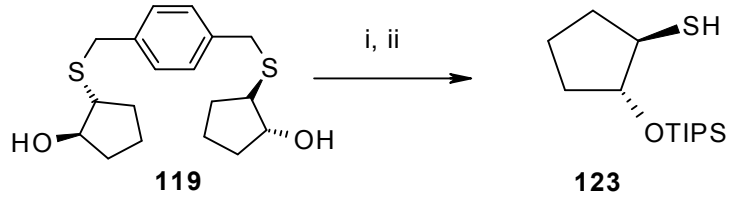


Şekil 33. (i) Bu^tSH , **99**, MS 4A°, toluen, 25°C.

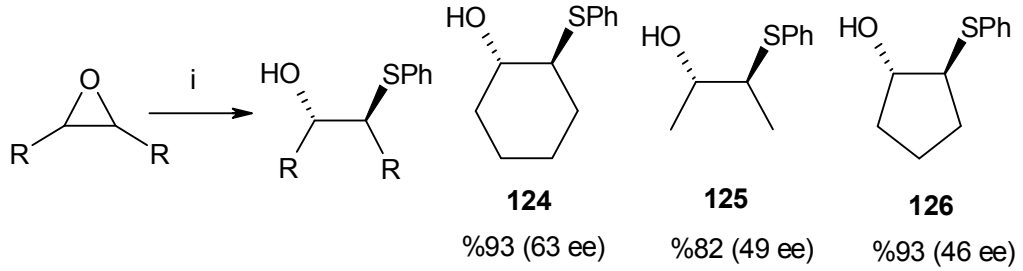


Şekil 34. (i) (*S,S*)-**14**, TBME

Çeşitli mezo epoksitlerin tiyol nükleofilleriyle halka açılmasında salen tipi ligandların $Ti(O-i-Pr)_4$ ile birlikte kullanımlarının etkili olduğu ifade edilmiştir.¹¹⁴ Şekil 34’de kiral ürünlerin (**119-122**) bu yöntemle sentezlendiği ve şekil 35’de görüldüğü gibi β -sililoksitiyollere dönüşümü örneklenmektedir.

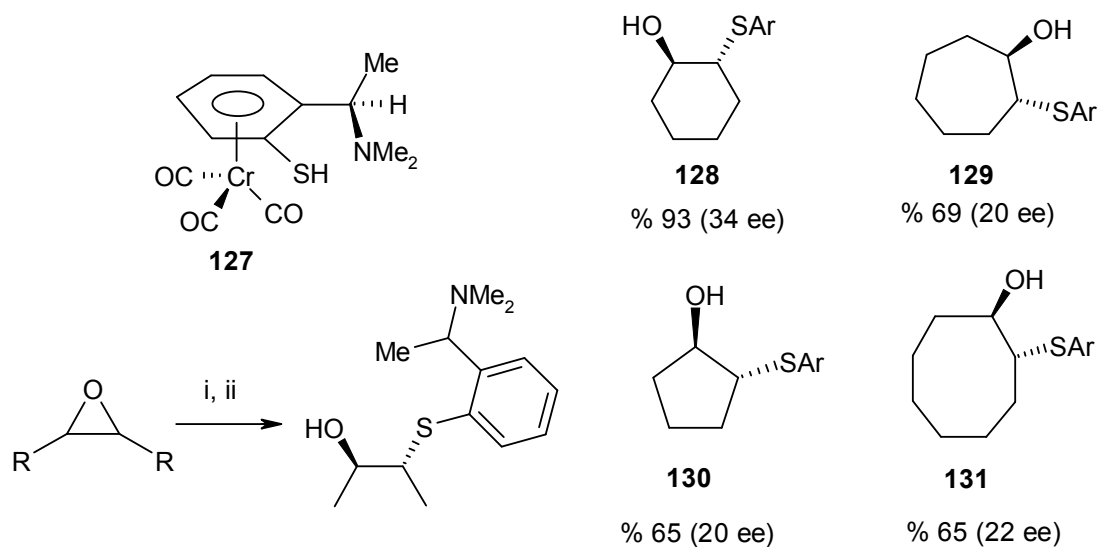


Şekil 35. (i) TIPSCl, imidazol, CH_2Cl_2 ; (ii) Na/NH_3 , THF, $-78^\circ C$



Şekil 36. (i) $PhSH$, $Ti(OPr)_4$, (R,R)-**13**, heksan, $-40^\circ C$.

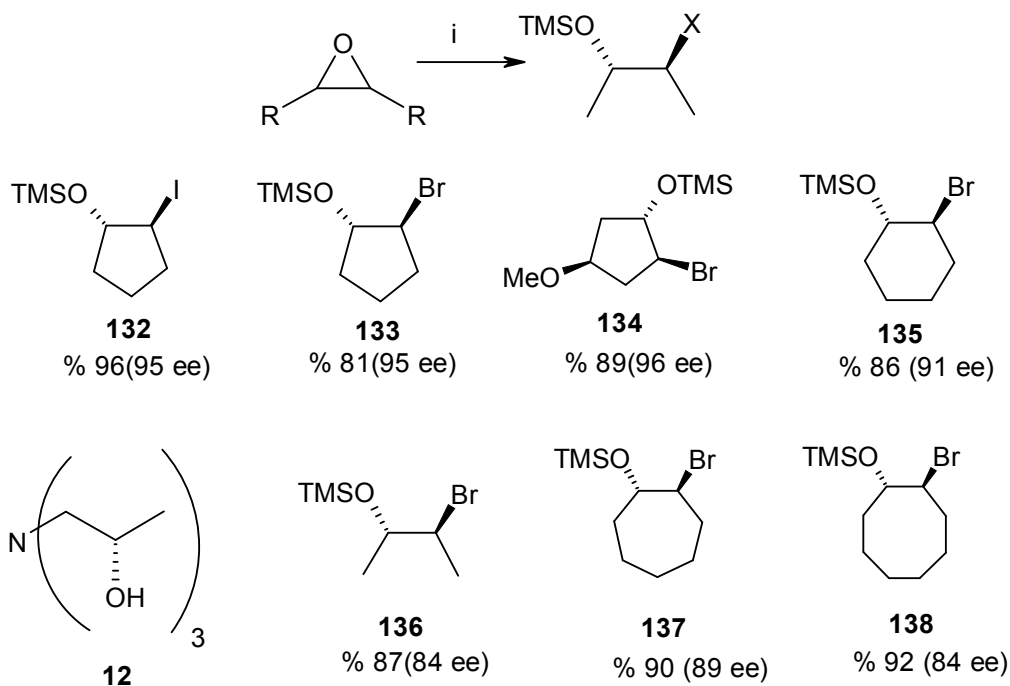
Gerçekten de reaksiyon ortamında oluşan (R,R)-**13**’ün $Ti(IV)$ kompleksi tiyofenol ile değişik epoksitlerin açılmasını sağlayarak β -hidroksisülfürleri iyi bir verim ancak orta derecede ef ile verdiği ifade edilmiştir (Şekil 36). Diğer *p*-substitue tiyofenoller ile sikloheksenoksitin halka açılması reaksiyonunda da benzer verim ve enantiyoseçicilik elde edilmiştir. Diğer yandan benziltiyol, 2-(benziltiyo)-sikloheksanolü sadece % 36 verim ve % 42 ef ile vermiştir. Kiral benzen-tiyolkrom kompleksi **127** akiral epoksitlerle reaksiyon vererek enantiyomerikçe zengin ürünleri oluşturdu.¹¹⁵ Değişik epoksitlerin halka açılma reaksiyonları oda sıcaklığında herhangi bir madde katmadan kiral **127** ile yürütüldü. Krom kısmının oksidadif olarak uzaklaştırılmasından sonra **128–131** no’lu ürünler orta derecede verimler ve düşük optik saflıklarla elde edildi (Şekil 37).



Şekil 37. (i) Ar-SH, 127, CH_2Cl_2 , 25°C , 65 h; (ii) CAN, K_2CO_3 , MeOH, 25°C .

2.6. Halojen İçeren Nükleofillerle Epoksit Halka Açılması

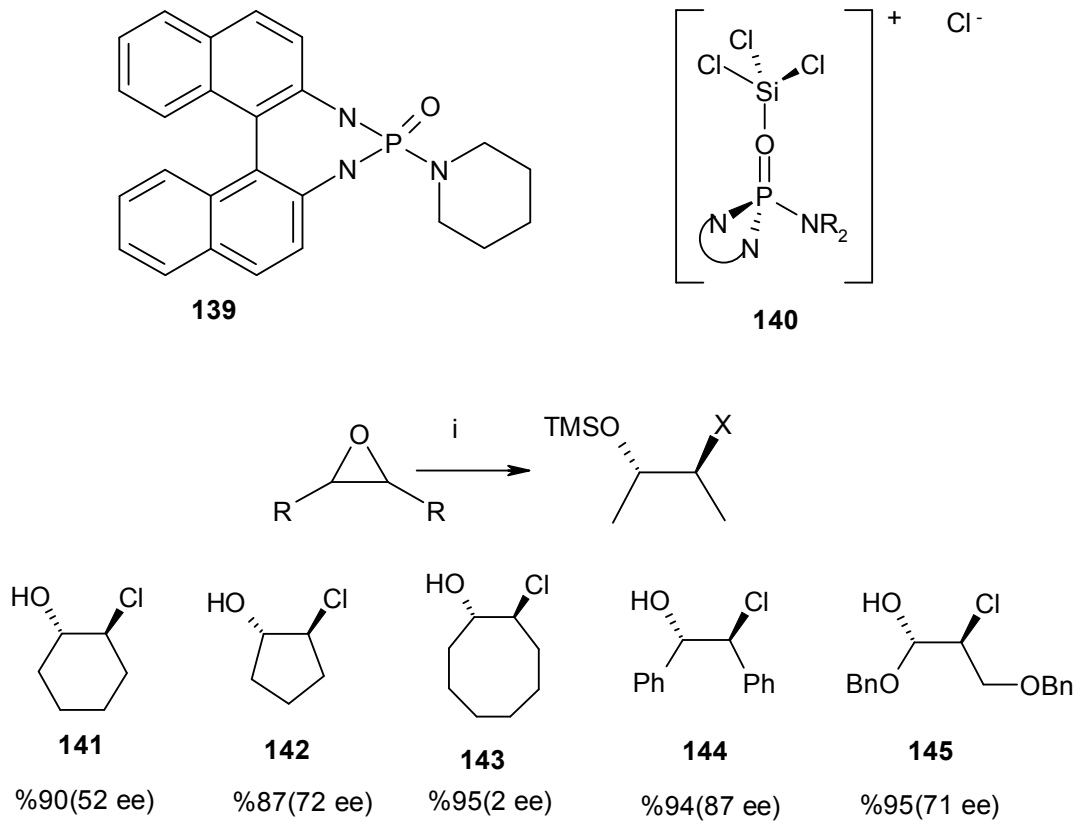
Nugent ve grubu, zirkonyum-12 kompleksini epoksitlerin halojenlerle halka açılma reaksiyonlarına uyguladılar.¹¹⁶



Şekil 38. (i) TMSN_3 , Alil-BR, $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ -12, PhCl, 25°C , 48 h.

Halojen kaynağı olarak alil halojenür ve TMSN_3 kullanılarak değişik epoksitlerin asimetrik halka açılması reaksiyonu ile β -halohidrinler **132-138** yüksek verim ve enantiyoselektivite ile elde edildi (Şekil 38). Bu tepkimede oluşan β -azido-silil eterin oluşmasını engellemek için alil halojenürün aşırısının kullanıldığı ifade edilmiştir.

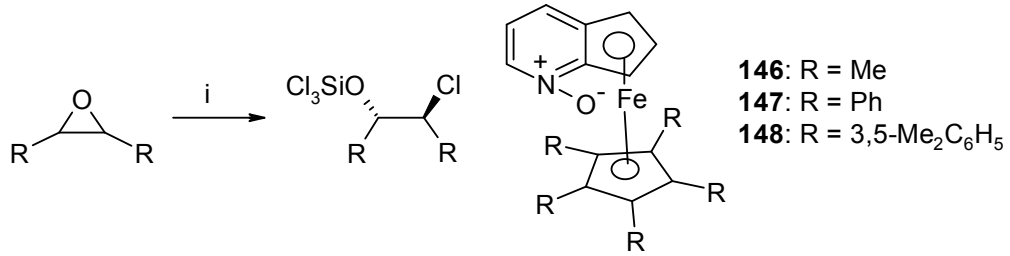
Denmark ve çalışma arkadaşları, enantiyomerce zengin β -klorohidrinleri, epoksitlerden SiCl_4 ve kiral Lewis bazı olarak katalitik miktardaki fosforamid **139**'ten hazırladılar.¹¹⁷ Bu yazarlar SiCl_4 ile fosforamid arasında bir kompleks oluştuğunu ve bu kompleksin oldukça reaktif silisyum katyonu ve bir klorür iyonu içerdiğini (ara ürün **140**) önerdiler. Reaksiyonun enantiyoseçiciliği substrata çok bağlı olsa da klorohidrinler **141-145** mükemmel verimlerle elde edilmiştir (Şekil 39).



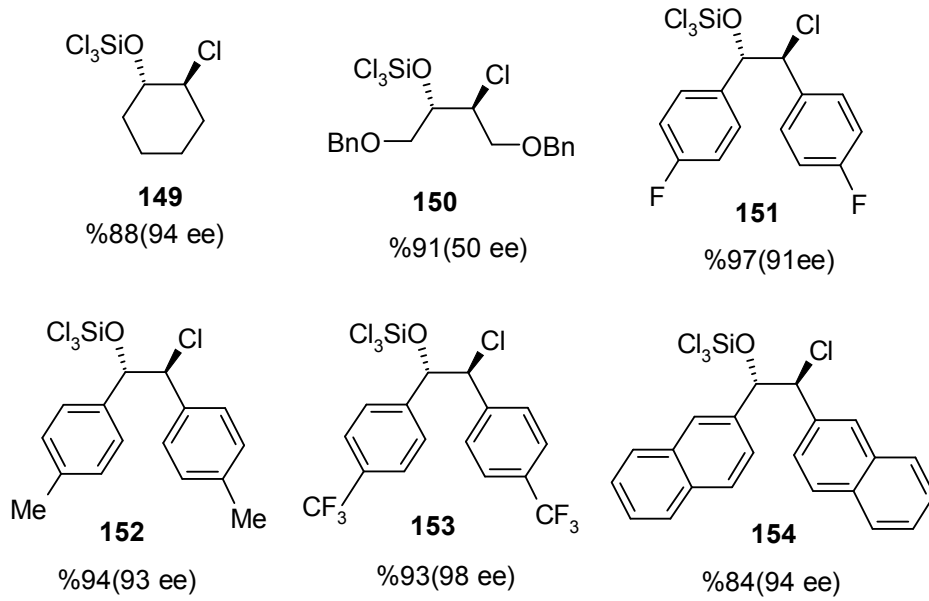
Şekil 39. (i) SiCl_4 , **139**, CH_2Cl_2 , -78°C .

Düzlemsel kiral kompleksler **146-148**, asiklik mezo epoksitlerin SiCl_4 ile desimetrisasyonunda katalizör olarak incelendiler.¹¹⁸ Kompleksin R- grubunun sterik

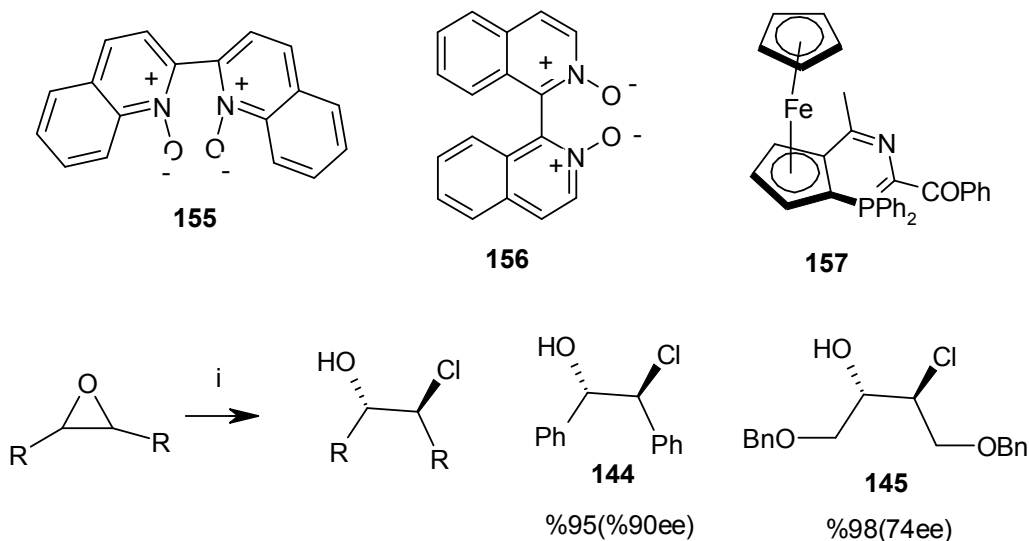
etkisi arttıkça asimetrik halka açılma reaksiyonunun enantiyoseçiciliği arttığından; kompleks **148** bu ailenin en iyisidir. Bu kompleks düşük sıcaklıkta bir çok epoksidin SiCl_4 ile halka açılma reaksiyonunu katalizleyerek **149-154** nolu bileşikler iyi verim ve yüksek stereoseçicilikle sentezlenmiştir (Şekil 40).



Şekil 40. (i) SiCl_4 , **148**, $\text{EtN}(\text{Pr})_2$, CH_2Cl_2 , -78°C .



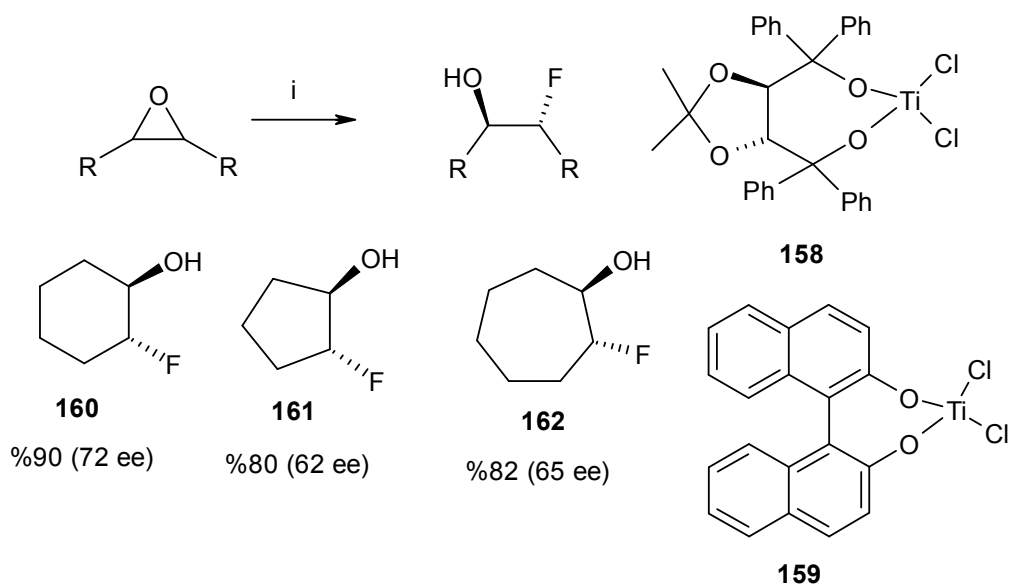
Nakajima ve çalışma arkadaşları, *N*-oksid katalizörle ilgili daha önceki çalışmalara istinaden kiral N,N' -dioksid katalizörler **155** ve **156**'ı SiCl_4 ile epoksid açılması reaksiyonunda denediler¹¹⁹. Yapılan bu çalışmada **156** no'lu katalizörün en iyi sonuçları verdiği ve **144** ve **145** no'lu bileşiklerin iyi kimyasal ve optik verimlerle elde edildiği belirtildi (Şekil 41). Ferrosen kompleks **157** de bu reaksiyonda denendi. Çeşitli substrat ve sıcaklık şartlarında yapılan denemelerin hemen hemen hepsinde rasemik ürünlerin elde edildiği belirtildi.



Şekil 41. (i) SiCl_4 , **156**, $\text{EtN}(\text{Pr})_2$, CH_2Cl_2 , -78°C .

(*R,R*)-tartarata dayalı titanyum kompleksi **158** ya da titanyum (*R*)-BINOL katalizörü **159**, klorür dönürü olarak dilyumtetraklorobakır (Li_2CuCl_4) ya da TMSCl kullanılarak epoksit halka açılmasında kullanıldı. Vijinal klorohidrinleri ya da silil eterleri iyi kimyasal verimlerle ama çok düşük seçicilikle sentezlendi.¹²¹

Flor substitüe organik bileşiklere artan ilgiden dolayı hidroflorlu reaktifler kullanılarak epoksitlerin halka açılma reaksiyonuyla florürlerin enantiyoseçici katılması üzerine çalışmalar yapılmıştır. Orta dereceden iyi dereceye kadar seçicilikler elde etmek için sitokiyometrik ya da sitokiyometrik orana yakın miktarda (%80 mol) kompleks gerekse de krom salen kompleksleri **14** uygun bir katalizör olarak görülmüştür. Sikloheksen oksitin ilk asimetrik halka açılma reaksiyonu DMF içinde bir eşdeğer (*S,S*)-**14** kompleksi varlığında florlama maddesi olarak $\text{KHF}_2/18\text{-Taç-6}$ kullanılarak yapıldı ve (*R,R*)-2-floro-sikloheksanol (**160**) % 82 verim ve % 55 ef ile elde edildi.¹²² Florür kaynağını gümüş florür olarak değiştirmek verimi ve enantiyoseçiciliği artırdığından **160** bileşiği %90 verim ve %72 ef ile izole edilirken¹²³, daha ilginç klorlu yan ürün yeni reaksiyon koşullarında tamamen bastırıldı. Değişik mezo-epoksitler (*S,S*)-**14** tarafından katalizlenen reaksiyona maruz bırakıldığında vijinal florohidrinler yüksek verimler ve orta dereceden iyi dereceye kadar olan seçiciliklerde elde edilmiştir (Şekil 42).¹²⁴

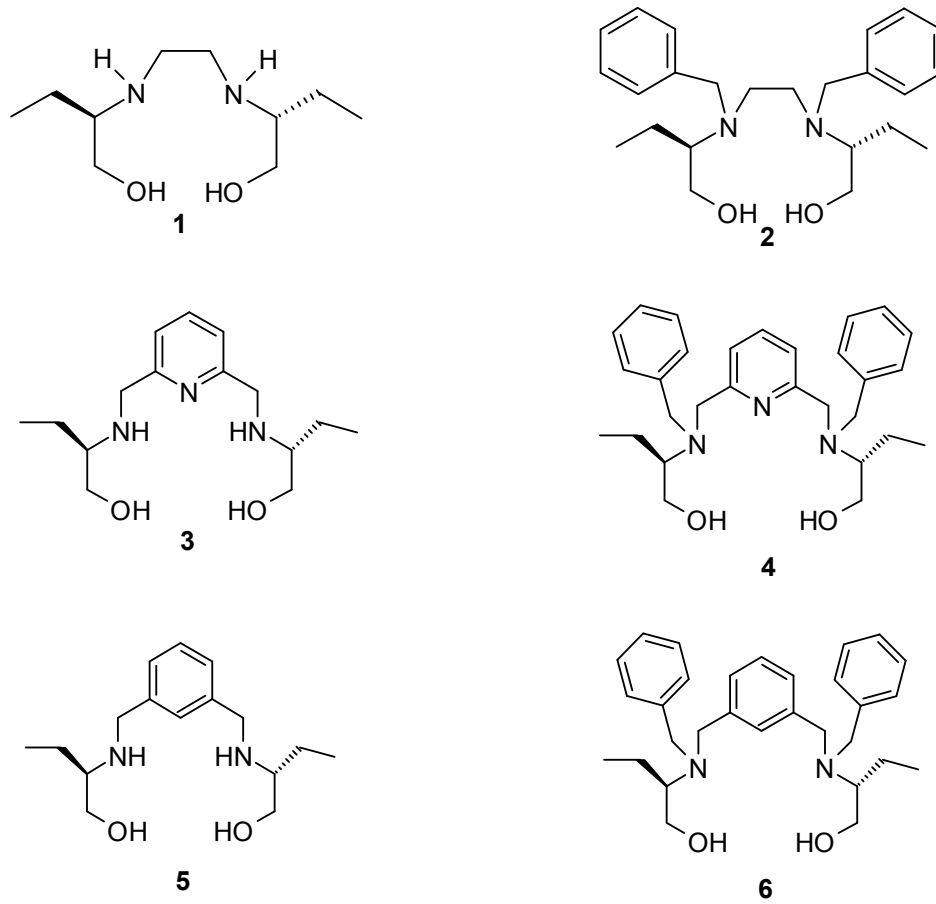


Şekil 42. (i) AgF, (*S,S*)-14, CH₃CN, 50°C.

3. MATERYAL VE METOT

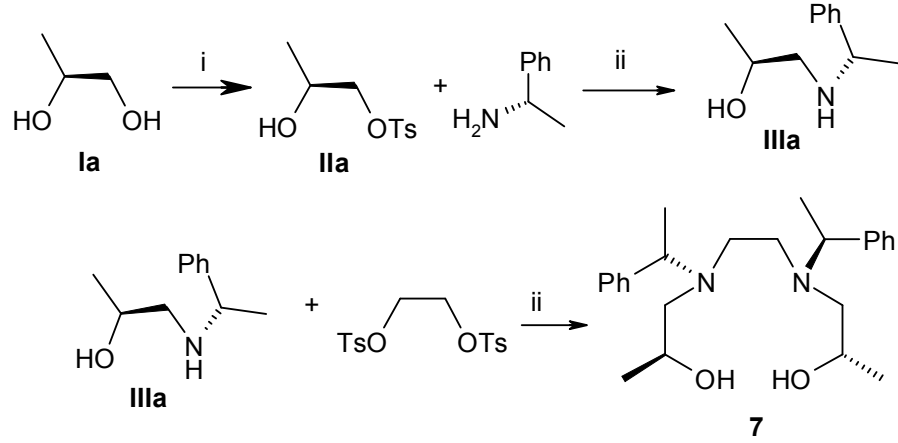
Bu çalışmanın ilk aşamasında, glisidolun fenol ve türevi nükleofillerle enantiyoseçici halka açılması reaksiyonlarında organokatalizör olarak kullanılmak üzere dokuz adet C_2 simetrik, altı adet de simetrik olmayan olmak üzere toplam onbeş adet kiral amino alkol bileşikleri sentezlendi.

C_2 -simetrisine sahip amino alkollerin altısı (**1-6**) daha önceki çalışmamızda grubumuz tarafından sentezlenmiş olup bu çalışma kapsamında organokatalizör olarak kullanıldı (Şekil 3.1).¹²⁵ Diğer üç C_2 simetrik (**7-9**) ve altı adet simetrik olmayan amino alkol (**10-14**) bu çalışma kapsamında sentezlenmiştir.



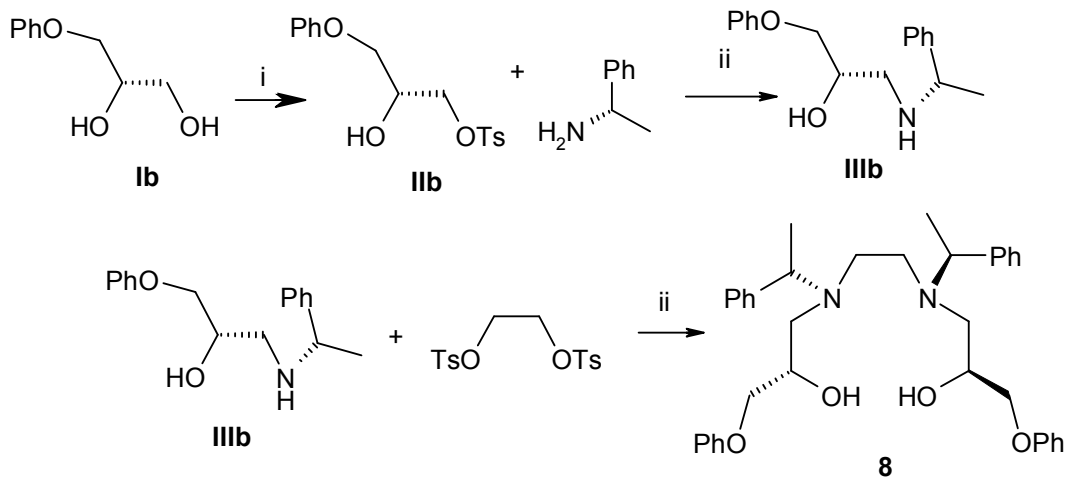
Şekil 3.1. C_2 simetrisine sahip 1-6 no'lu kiral amino alkoller

Katalizör **7**'yi sentezlemek amacıyla (*S*)-1,2-propandiol tosil klorür ile etkileştirilerek **IIa** bileşiği sentezlendi. **IIa** bileşiği (*S*)-feniletil amin ile etkileştirilerek **IIIa** bileşiği, devamında da etilenglikol ditosilat ile etkileştirilerek katalizör **7** sentezlendi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. (i) TsCl, DCM: piridin, -25°C, (ii) Na₂CO₃, 12h, 110°C.

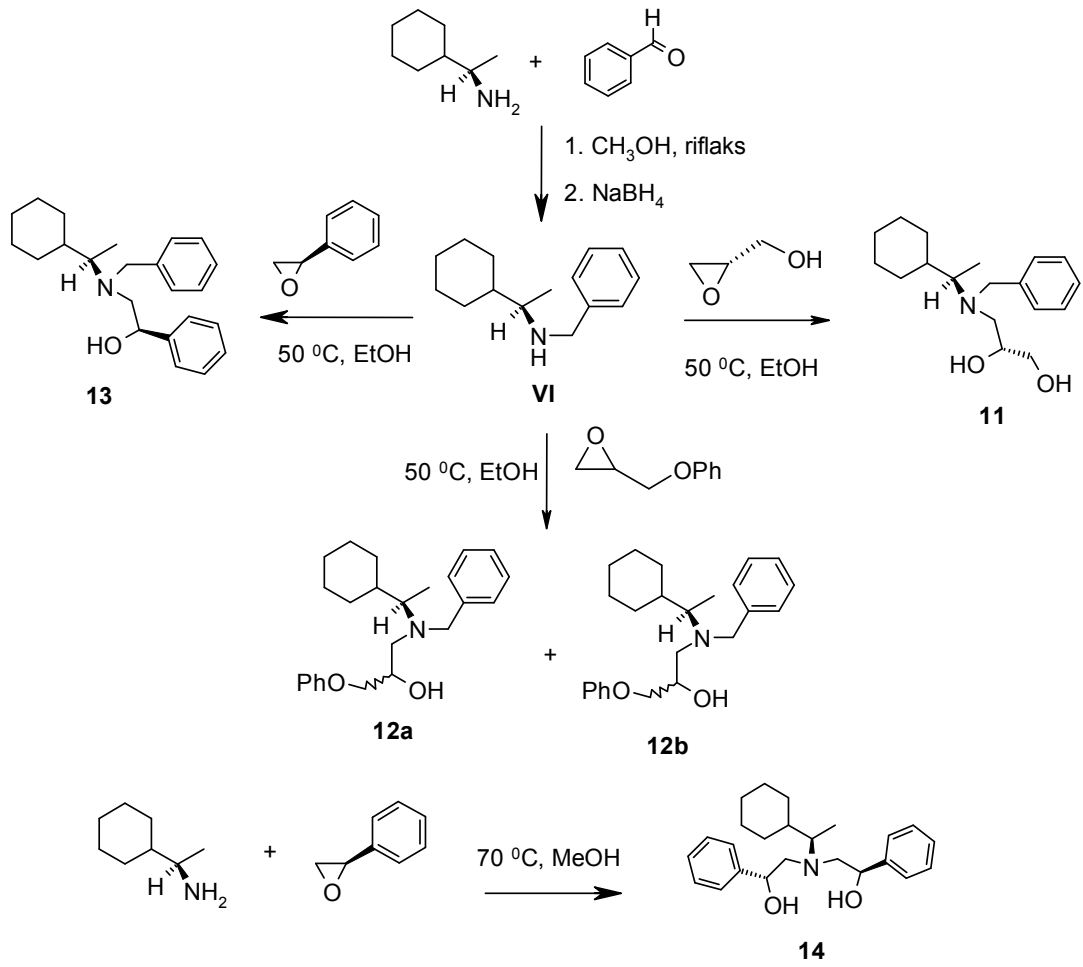
Katalizör **8**'in sentezi için ise (*S*)-3-(fenoksi)-1,2-propandiol⁵⁷ tosil klorür ile etkileştirilerek **IIb** bileşiği, bunun da (*S*)-feniletil amin ile etkileştirilmesinden **IIIb** bileşiği sentezlendi. **IIIb** bileşiği etilenglikol ditosilat ile etkileştirilerek katalizör **8** sentezlendi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. (i) TsCl, DCM: piridin, -25°C, (ii) Na₂CO₃, 12h, 110°C.

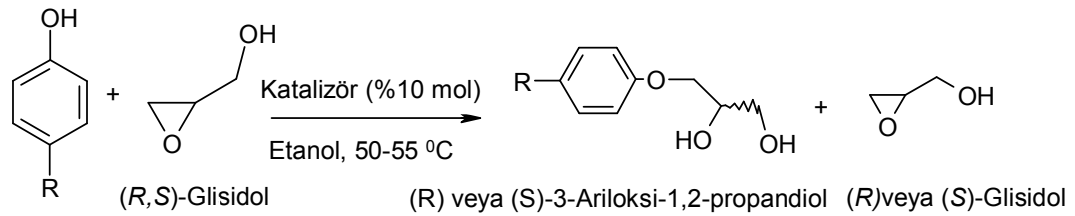
(-/+-)-1,2-diaminosikloheksan + (R,R)-Tartarik asit $\xrightarrow[2. \text{ KOH} / \text{ H}_2\text{O}]{1. \text{ CH}_3\text{CO}_2\text{H} / \text{ H}_2\text{O}}$ **IV** *Trans*-(R,R)-1,2-Diaminosikloheksan

Katalizör **11–14**’ün sentezlenmesi amacıyla (*R*)-sikloheksiletil amin aynı prosedürle¹²⁷ benzillendikten sonra sırasıyla (*S*)-glisidol, (*R*)-stiren oksit ve rasemik fenil glisidil eter ile etkileştirilerek sırasıyla katalizör **11–13** sentezlendi. Diastreomer çifti olan **12a** ve **12b** kolon kromatografisi ile ayrıştırıldı (Şekil 3.6). Öte yandan (*R*)-sikloheksiletilamin 2 ekivalent miktarda (*R*)-stiren oksit ile etkileştirilerek katalizör **14** sentezlendi.



Şekil 3.6. Katalizör 11-14'ün sentezi

Sentezlenen kiral amino alkoller rasemik glisidolün fenol, *p*-metoksifenol ve *p*-metilfenol ile enantiyoseçici halka açılması reaksiyonlarında organokatalizör olarak kullanıldı (Şekil 3.7). Sonuçlar Tablo 5.1, 5.2 ve 5.3'de verilmiştir.

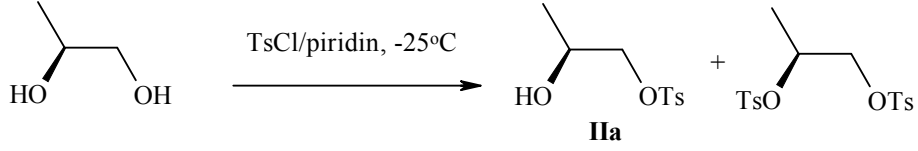


Şekil 3.7. Organokatalitik asimetrik glisidol halka açılması reaksiyonları

Sentezlenen bileşiklerin yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları ile doğrulandı. Kullanılan kimyasallar ve çözücüler Fluka veya Merck firmalarından temin edilmiş olup ayrıca saflaştırılmamıştır. Kolon kromatografisi ve ince tabaka kromatografisi için Silika jel 60 (Merck, 0.040-0.063 mm) ve silika jel / TLC kart (F_{254}) kullanıldı. Element analiz sonuçları CARLO-ERBA 1108 model cihazla, ^1H NMR (400 MHz) ve ^{13}C NMR (100 MHz) BRUKER DPX-400 Yüksek Performanslı Dijital FT-NMR spektrometre ile alındı. Kimyasal kayma (δ) ve kapling sabitleri (J) sırasıyla ppm (parts per million) ve Hertz olarak hesaplandı. IR spektrumları Mattson 1000 FTIR model cihazla alındı. Spesifik çevirme açıları ($[\alpha]_D$) Perkin Elmer 341 model polarimetre kullanılarak ölçüldü. Enantiomerik fazlalıkları (ef) HPLC CHIRALCEL OD kolon (250x 4.60 mm), UV-dedektör, BİORAD 2800 model pompa ile heksan/etanol (90/10) çözücü karışımı kullanılarak tespit edildi.

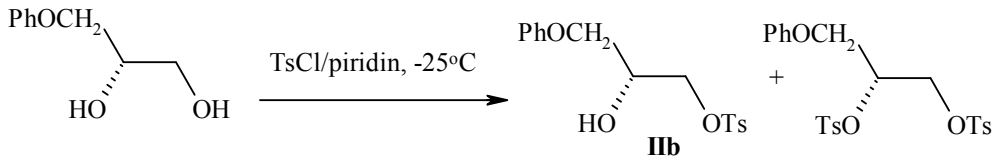
4. BULGULAR

4.1. (S)-(+)-2-Hidroksipropil- *p*-toluenesülfonat (IIa)



(S)-1,2-Propandiol (5.18 g, 68.06 mmol)'ün diklorometan: piridin karışımının (1:1 V/V) -25°C (tuz-buz)'deki çözeltisine, *p*-toluensülfoniklorür'ün (12.97 g, 68.06 mmol) 10 mL DCM içindeki çözeltisi argon atmosferi altında 2 saatte ilave edildi. Karışım aynı sıcaklıkta 4 saat, oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 150 mL DCM ilave edilerek karışım dikkatli bir şekilde buzlu suya döküldü. Karışım sırasıyla 1 N sulu HCl, 75 mL su, doymun NaHCO₃ ile ekstrakte edildikten sonra organik faz tekrar su ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ üzerinde kurutularak çözücü evaporatörde uçuruldu. Ham ürün silika jel dolgulu kolonda toluen/etilasetat (5/1) karışımı kullanılarak elue edildi. Beyaz kristal halindeki ürün 9 g olup verim % 58'dir. E.n. 33-35°C (lit.¹²⁶ 34-35°C), $[\alpha]_D^{25}$ -12.05 (*c* 1, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 1.17 (d, 3H, *J*=7.2 Hz), 2.12(s, 1H), 2.47(s, 3H), 3.84-3.89(m, 1H), 3.99-4.08 (m, 2H), 7.37(d, 2H, *J*=8.0 Hz), 7.82 (d, 2H, *J*=8.0 Hz).

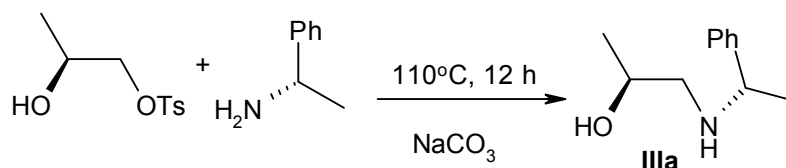
4.2. (R)-1-[(*p*-Toluensülfonat]-3-fenoksi-2-Propanol (IIb)



(S)-3-Fenoksi-1,2-Propandiol (5.00g, 29 mmol), DCM:piridin (1:1 V/V) karışımında çözüldü. *p*-toluensülfoniklorür'ün (5.67 g, 29 mmol) 10 mL DCM içindeki çözeltisi -20°C (tuz-buz)'da 2 saatte ilave edildi. Karışım aynı sıcaklıkta 1 gece, oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldıktan sonra, sırasıyla 50 ml su ve devamında 30 ml 1 N HCl ile ekstrakte edildi. Organik faz tekrar 3x50 mL suyla yıkandı. Organik faz MgSO₄ üzerinde kurutulduktan sonra, çözücü uçuruldu. Karışım silika jel dolgulu kolonda etilasetat/toluen (1/5) karışımı kullanılarak saflaştırıldı. Beyaz kristal halindeki ürün 7 g olup verim % 75'tir. E.n. 83-84°C, $[\alpha]_D^{25}$ -10.00 (*c* 1, MeOH); IR : ν 3560, 3091, 2950, 2860, 1940, 1600, 1560, 1488, 1250, 1265, 1170, 1110, 1038, 980, 938, 847

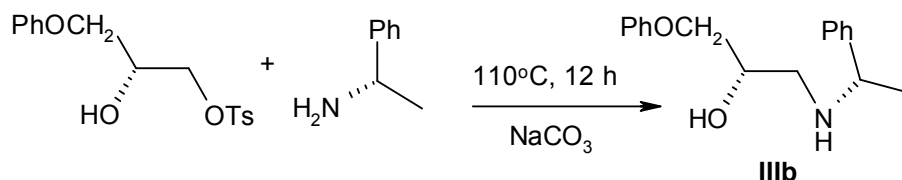
cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 2.50 (s, 3H), 4.16(d, 2H, *J*=4.9 Hz), 4.23-4.29(m, 3H), 6.94(d, 2H, *J*=9.6 Hz), 7.35 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.81(d, 2H, *J*=8.4 Hz), 8.20(d, 2H, *J*=7.8 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 21.54, 68.00, 68.80, 69.80, 114.64, 125.84, 127.94, 129.98, 132.85, 142.33, 145.30, 163.00. C₁₆H₁₈SO₅ için hesaplanan C: 59.63, H: 5.59, S: 9.94 Bulunan C: 59.64, H: 5.60, S: 9.01.

4.3. (S)-1-[N-(S)-Feniletil]amino-2-propanol (IIIa)



(S)-α-Phenylethylamine (18.97 g, 156.52 mmol), (S)-(+)-2-hidroksipropil-*p*-toluensülfonat (IIa) (9.00g, 39.13 mmol) ve Na₂CO₃ (4.77 g, 45 mmol) azot atmosferi altında 110 °C’de 12 saat reflaks edildikten sonra, karışıma 20 ml kloroform ilave edilerek süzüldü. Organik faz su ile yıkandıktan sonra MgSO₄ ile kurutulup süzüldü ve çözücü uçuruldu. Amin fazlası 90-95°C/1 mmHg basınçta, ürün 140-141°C/ 1 mmHg basınçta destillendi. Yağımsı ürün 4.52 g olup verim % 65’tir. [α]_D³⁴ +25.40 (*c* 1, CHCl₃); IR : ν (cm⁻¹) 3364, 2980, 2928, 1651, 1452, 1380, 1138, 1061, 814, 713; ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 1.10(d,3H, *J*= 6 Hz), 1.40(d, 3H, *J*= 6.8 Hz), 2.26(q, 1H, *J*= 4.0 Hz), 2.52(bs, 2H), 2.62(q, 1H, *J*= 3.2 Hz), 3.82(q, 2H, *J*= 6.4 Hz), 7.25-7.38(m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 20.41, 24.46,54.40, 57.68, 65.79, 126,54, 129.09, 128.56, 144.98. C₁₁H₁₇NO için hesaplanan: C: 73.74, H: 9.49, N: 7.82. Bulunan: C: 74.00, H: 9.70, N: 7.80.

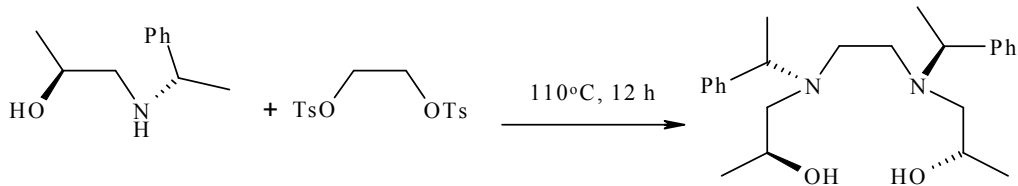
4.4. (S)-1-[N-(S)-Feniletil]amino-3-fenoksi-2-propanol (IIIb)



(S)-α-Feniletilamin(3.75 g, 31.05 mmol), (R)-1-[(*p*-toluensülfonat]-3-fenoksi-2-Propanol (IIb) (2.00g, 6.21 mmol) ve Na₂CO₃ (0.65 g, 6.13 mmol) azot atmosferi altında 110 °C’de 12 saat reflaks edildikten sonra, karışıma 20 ml kloroform ilave edilerek süzüldü. Organik faz su ile yıkandıktan sonra MgSO₄ ile kurutulup süzüldü

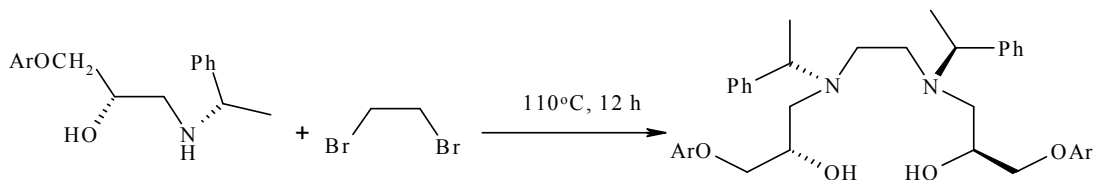
ve çözücü uçuruldu. Amin fazlası 90-95°C/1 mmHg basınçta destillendikten sonra karışım silika jel üzerinden kolon kromatografisi ile EA/n-heksan/TEA (70/50/10) karışımı kullanılarak saflaştırıldı. Sarı renkli yağimsı ürün 1.0 g olup verim % 63'tür. $[\alpha]_D^{34} +35.40$ (c 1.68, CHCl_3); IR : $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3326, 3058, 3031, 2967, 2929, 2877, 1741, 1606, 1587, 1490, 1452, 1375, 1297, 1247, 1170, 1085, 1047, 881, 815, 752, 694; ^1H NMR (CDCl_3) : δ (ppm) 1.41 (d, 3H, $J=6.8$ Hz), 2.61 (q, 1H, $J=7.2$), 2.80 (q, 1H, $J=3.2$), 3.83 (q, 1H, $J=6.4$ Hz), 3.93-4.1 (m, 3H), 6.89-6.99 (m, 3H), 7.28-7.38 (m, 7H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) 24.23, 50.12, 58.74, 68.95, 70.61, 115.65, 121.07, 126.69, 127.15, 128.61, 129.53, 145.15, 158.72. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ için hesaplanan C: 75.27, H:7.75, N: 5.16. Bulunan C:75.25, H:7.59, N: 5.18

4.5. (2S,9S)-4,7-[N-(S)-Feniletil]diaz-2,9-dekandiol (7)



(S)-1-[N-(S)-Feniletil]amino-2-propanol (**IIIa**) (9 g, 50.28 mmol), etilenglikol ditosilat (3.10 g, 8.38 mmol) ve Na_2CO_3 (1.5 g, 14.15 mmol) azot atmosferi altında 110 °C'de 12 saat riflaks edildikten sonra, karışıma 50 mL kloroform ilave edilerek süzöldü. Organik faz su ile yıkandıktan sonra MgSO_4 ile kurutulup süzöldü ve çözücü uçuruldu. (S)-1-[N-(S)-Feniletil]amino-2-propanol fazlası 140°C/ 1 mmHg basınçta destillendikten sonra karışım silika jel dolgu maddesiyle kolon kromatografisi kullanılarak EA/n-heksan/TEA (10/30/2) karışımı kullanılarak saflaştırıldı. Yağimsı ürün 1.50 g olup verim % 46'dır ; $[\alpha]_D^{25} -72.87$ (c 3.4, CHCl_3). IR : ν (cm^{-1}) 3428, 3070, 3031, 2979, 2831, 1740, 1458, 1375, 1075, 841, 710 $^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3) : δ (ppm) 1.12 (d, 6H, $J=6.4$ Hz), 1.48 (d, 6H, $J=7.2$ Hz), 2.10-2.30 (m, 4H), 2.40-2.46(m, 2H), 2.71-2.77(m, 2H), 3.76-3.90 (m, 4H), 4.87 (bs, 2H), 7.18-7.37 (m, 10H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) 18.67, 20.25, 48.70, 58.56, 59.48, 63.57, 127.24, 128.18, 141.08. $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{N}_2$ için hesaplanan C: 75.00, H: 9.37, N: 7.29. Bulunan C: 75.20, H: 9.45, N: 7.18.

4.6. (1*S*,8*S*)-3,6-[N-(*S*)-Feniletil]diaz-1,8-difenoksimetil-1,8-dekandiol (8)



(*S*)-1-[N-(*S*)-α-feniletil]amino-3-fenoksi-2-propanol (**IIIb**) (5.60 g, 20.6 mmol), 1,2-Dibromoetan (1.29 g, 6.90 mmol) ve Na₂CO₃ (1.00 g, 9.40 mmol) azot atmosferi altında 110 °C’de 12 saat riflaks edildikten sonra, karışıma 50 mL kloroform ilave edilerek süzöldü. Organik faz su ile yıkandıktan sonra MgSO₄ ile kurutulup süzöldü ve çözücü uçuruldu. Karışım silika jel dolgulu kolonda EA/PE/TEA (2/12/1) karışımı kullanılarak saflaştırıldı. Yağımsı ürün 1.90 g olup verim % 49’dur. $[\alpha]_D^{34}$ -40.50 (*c* 0.74, CHCl₃); IR : ν (cm⁻¹) 3411, 3070, 3031, 2973, 2935, 2877, 1741, 1697, 1600, 1496, 1452, 1380, 1303, 1247, 1182, 1047, 912, 881, 823, 757 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 1.51(d, 6H, *J*=6.8 Hz), 2.29-2.33 (m, 2H), 2.54-2.58(m, 2H), 2.75-2.85 (m, 4H), 3.90-4.06(m, 8H), 6.93-7.00(m, 5H), 5.19(bs, 2H), 6.92-6.99(m, 6H), 7.23-7.37(m, 14H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 18.23, 48.84, 53.71, 59.65, 66.94, 70.01, 114.62, 120.92, 127.42, 128.32, 129.51, 141.07, 158.85. C₃₆H₄₄O₄N₂ için hesaplanan C: 76.05, H: 7.75, N: 4.93. Bulunan C: 76.10, H: 7.85, N: 4.98.

4.7. Rasemik 1,2-Diaminosikloheksan’ın Rezolösyonu (IV)¹²⁶

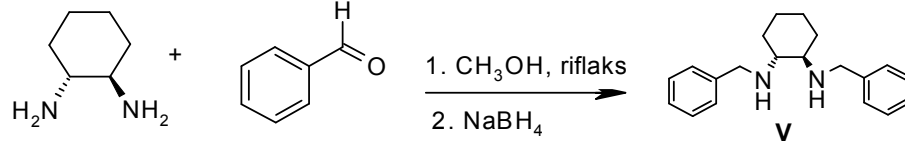
(*R,R*)-(+)-tartarikasitin (6 g, 40 mmol) üzerine 17 ml su ilave edilerek magnetik karıştırıcıda karıştırılarak üzerine (10 ml, 72 mmol) rasemik sikloheksdiamin ve (4.6 ml, 80 mmol) buzlu asetikasit eklendi. Oluşan süspansiyon oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldıktan oluşan (*R,R*)-1,2-siklohekszadiamin-(*R,R*)-tartarat tuzu vakum’da süzöldü. Sırasıyla su ve metanol ile iyice yıkandıktan sonra vakum altında kurutuldu. Beyaz kristal halindeki ürün 7.5 g olup verim % 39’dur. $[\alpha]_D^{20}$: +11.6 (*c* 1, H₂O) [Lit¹²⁶. +11.6, (*c* 1, H₂O)].

Nötralizasyon

(*R,R*)-1,2-siklohekszadiamin-(*R,R*)-tartarat tuzuna (5.0 g, 19 mmol), tamamı çözüünceye kadar minimum miktarda doygun KOH çözeltisi eklenerek karıştırıldı.

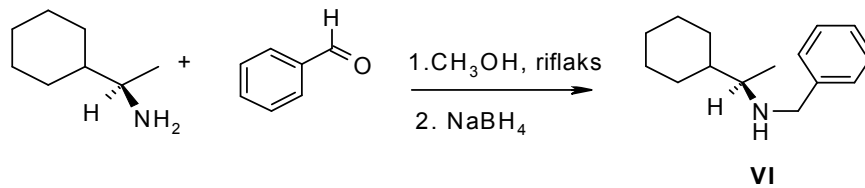
Kloroform (3x50 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO_4 üzerinde kurutulduktan sonra çözücü vakum altında uçurulur. Beyaz kristal halindeki ürün 2.0 g olup verim % 95'dir. $[\alpha]_D^{20}$: -19.8 (c 1, 1 M HCl), $[\text{Lit}^{126}$. -20, (c 1, 1 M HCl).

4.8. (*R,R*)-*N,N'*-Dibenzil-1,2-diaminosikloheksan (V)¹²⁷



(*R,R*)-1,2-sikloheksadiazamin (1.0 g, 8.77 mmol), metanolde (5.0 ml) çözülerek geri soğutucu altında reflaks edildi. Benzaldehit (1.78 ml, 17.54 mmol) 2 dakika içerisinde bitecek şekilde damla damla ilave edildi. Karışım 3 saat reflaks edildikten sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve (700 mg, 18.4 mmol) NaBH_4 azar azar ilave edildi. 2 saat oda sıcaklığında, 15 dakika da reflaks edilerek karıştırıldı. Daha sonra 5 ml su eklenerek, (3x10) ml DCM ile ekstrakte edildi. Organik faza MgSO_4 üzerinde kurutulduktan sonra süzüldü. Çözücü uçuruldu. Visköz sıvı halindeki ürün 2.60 g olup verim % 99'dur. $[\alpha]_D^{20}$: -79.7 (c 2.5, CHCl_3) [Lit^{127} . -80 (c 2.5, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) : δ (ppm) -1.10-1.15 (m, 2H), 1.30-1.36 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 2H), 2.15(bs, 2H), 2.24(d, 2H, $J=13.2$ Hz), 2.36(m, 2H, $J=3.6$), 3.75(d, 2H, $J=13.2$ Hz), 3.98(d, 2H, $J=13.2$ Hz), 7.20-7.50(m, 10H). ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ (ppm) 25.08, 31.56, 50.89, 60.90, 128.19, 126.79, 128.38, 141.01,

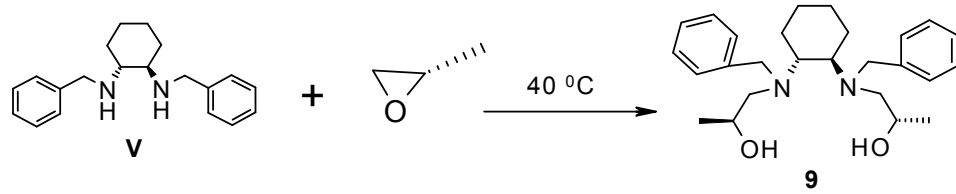
4.9. (*R*)-*N*-Benzil-sikloheksiletıl amin (VI)



(*R*)-Sikloheksiletıl amin (1 ml, 6.82 mmol), metanolde (5.0 ml) çözülerek geri soğutucu altında reflaks edildi. (6.95 ml, 6.82 mmol) benzaldehit 2 dakika içerisinde bitecek şekilde damla damla ilave edildi. Karışım 3 saat reflaks edildikten sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve (350 mg, 9.2 mmol) NaBH_4 azar azar ilave edildi. 2 saat oda sıcaklığında, 15 dakika da reflaks edilerek karıştırıldı. Daha sonra 5 ml su eklenerek, (3x10) ml DCM ile ekstrakte edildi. Organik faza MgSO_4 üzerinde kurutulduktan sonra süzüldü. Çözücü uçuruldu. Visköz sıvı ürün 1.42 g olup verim % 96'dır. ^1H

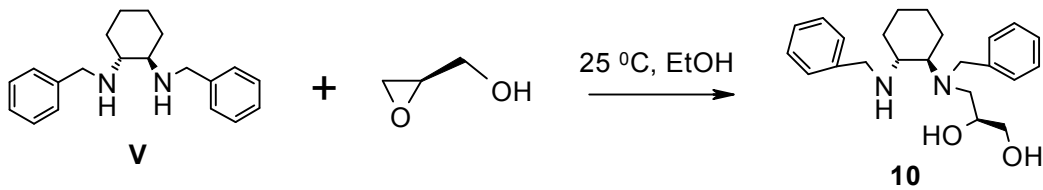
NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 1.09-1.01(m, 5H), 1.14-1.44(m, 4H), 1.71-1.82(m, 6H), 2.51-2.58(m, 1H), 3.75(d, 1H, J=13.2 Hz), 3.89(d, 1H, J=13.2 Hz), 7.29-7.38 (m, 5H).

4.10. N,N'-Dibenzil-N,N'-di[(S)-2-hidroksipropil]-(1R-2R)-diaminosikloheksan (9)



(*R,R*)-N,N'-dibenzil-1-2-sikloheksadiazamin(V) (250 mg, 0.82 mmol), metanolde (3 ml) çözüldü . Üzerine (*S*)-1,2-epoksipropan (118 mg, 2.0 mmol) eklenerek 40 °C'de 1 gün karıştırıldı. 1,2-Epoksipropan'ın fazlası kugelrohr destilasyon cihazında vakum altında destillendi. Viskoz sıvı halindeki ürün 340 mg olup verim % 99'dur. IR : ν (cm⁻¹) 3384, 3031, 2923, 2858, 1953, 1882, 1812, 1745, 1600, 1452, 1296, 1388, 1336, 1253, 1132, 1060, 964, 746. ¹H NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 0.9-1.20(m, 10H), 1.60-1.80(m, 2H), 1.90-2.00(m, 2H), 2.34-2.40(m, 2H), 2.60-2.70(m, 4H), 3.40-3.49(m, 4H), 3.74(d, 2H, J=12.8 Hz), 5.92(bs, 2H), 7.15-7.36 (m, 10H). ¹³CNMR (CDCl₃) : δ (ppm) 21.78, 25.03, 25.97, 56.92, 59.83, 64.31, 65.89, 127.21, 128.23, 129.61, 139.78.

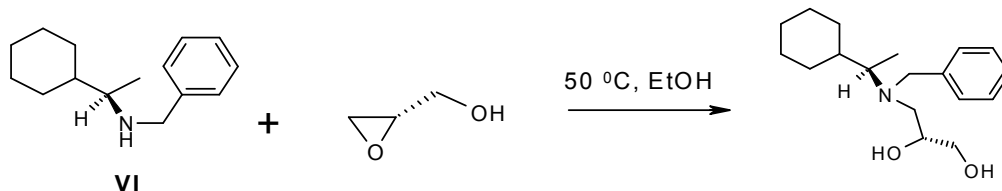
4.11. N,N'-Dibenzil-N-[(S)-1,2-dihidroksipropil]-(1R-2R)-diaminosikloheksan (10)



(*R,R*)-N,N'-dibenzil-1-2-sikloheksadiazamin (V) (500 mg, 1.63 mmol), metanolde (3 ml) çözüldü . Üzerine (241 mg, 3.26 mmol) (*R*)-glisidol eklenerek oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımı silikajel dolgulu kolonda Heksan/EtOH/TEA (6:1:0.5) saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün 200 mg olup verim, % 33'dür. [α]_D²⁰: -61.5 (C 2.5, CHCl₃). IR : ν (cm⁻¹) 3326, 3031, 2933, 2858, 1735, 1452, 1380, 1240, 1105, 1079, 1041, 738. ¹H NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 1.03-1.25(m, 5H), 1.72-2.74(m, 8H),

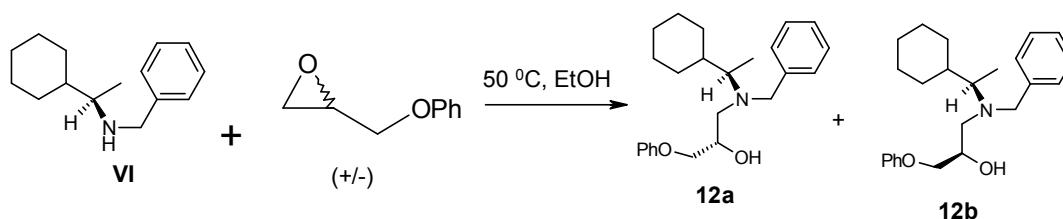
3.37-3.42 (m, 2H), 3.55-3.79 (m, 7H), 7.22-7.35 (m, 10H), ¹³CNMR (CDCl₃) : δ (ppm) 23.52, 25.08, 25.51, 31.66, 48.98, 52.00, 56.93, 62.43, 64.44, 69.28, 128.22, 128.37, 128.44, 128.87, 140.04, 140.10.

4.12. 3-[Benzil((*R*)-1-sikloheksiletil)amino]-(*R*)-propan-1,2-diol (11)



(*R*)-*N*-benzil-sikloheksiletilamin (**VI**) (1.42 g, 6.53 mmol), metanolde (5 ml) çözüldü. Üzerine (518 mg, 7.0 mmol) (*S*)-glisidol eklenerek 50 °C'de 1 gün karıştırıldı. (*S*)-Glisidol'un fazlası kugelrohr destilasyon cihazında vakum altında destillendi. Viskoz sıvı ürün 1.90 mg olup % 99'dur. $[\alpha]_D^{20}$: -30.3 (c 2.5, CHCl₃). IR : $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3370, 3031, 2927, 2844, 1457, 1382, 1079, 1029, 741. ¹H NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 0.92-1.80(m, 2H); 1.01(d, 3H, *J*=6.8 Hz), 1.30-1.10(m, 4H), 1.35-1.45(m, 1H), 1.64-1.75(m, 4H), 2.18(d, 1H, *J*=12.8 Hz), 2.36-2.44(m, 1H), 3.54(d, 2H, *J*=6.8 Hz), 3.29-3.61(m, 5H), 3.78(d, 1H, *J*=13.6 Hz), 7.21-7.30(m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 11.56, 26.33, 26.43, 26.52, 31.52, 30.53, 41.04, 54.57, 54.95, 62.79, 64.78, 69.19, 127.18, 128.42, 129.03, 140.07.

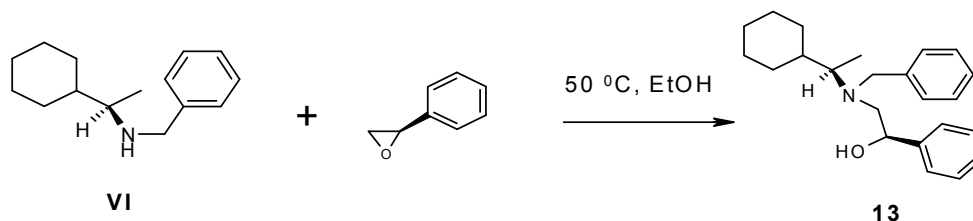
4.13. 2-[Benzil((*R*)-1-sikloheksiletil)amino]-(*S*)-1-fenoksietanol (12a) ve 2-[benzil((*R*)-1-sikloheksiletil)amino]-(*R*)-fenoksietanol (12b)



(*R*)-*N*-benzil-sikloheksiletilamin (**VI**) (2.22 g, 11.75 mmol), metanolde (10 ml) çözüldü. Üzerine (1.9 g, 12.66 mmol) rasemik glisidil fenil eter eklenerek 50 °C'de 1 gün karıştırıldı. Glisidil fenil eterin fazlası kugelrohr destilasyon cihazında vakum altında destillendi. Diastereomer **12a** ve **12b** karışımı silikajel dolgulu kolonda PE/EA/TEA (85:10:5) çözücü sistemi ile ayrıştırıldı. **Bileşik 12a** (**Rf** değeri yüksek); viskoz ürün 2.1 g olup verim % 49'dur. IR : $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3460, 3063, 3030, 2934, 2857,

1600, 1496, 1458, 1380, 1298, 1247, 1047, 752. ^1H NMR (CDCl_3) : δ (ppm) 0.80-0.90(m, 2H), 1.06(d, 3H, $J=6.8$ Hz), 1.11-1.30(m, 3H), 1.30-1.50(m, 1H), 1.65-1.77(m, 4H), 2.24(d, 1H, $J=13.2$ Hz), 2.47-2.70 (m, 3H), 3.40(d, 1H, $J=13.6$ Hz), 3.65(bs, 1H), 3.84-3.89(m, 2H), 3.95-3.99(m, 1H), 4.00-4.10(m, 1H), 6.90-6.99(m, 3H), 7.27-7.39(m, 7H). ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ (ppm) 10.24, 26.21, 26.43, 26.52, 30.69, 31.11, 40.80, 52.36, 54.11, 59.28, 65.84, 70.40, 114.53, 120.83, 127.20, 128.50, 129.17, 129.41, 139.54, 158.83. **Bileşik 12b (Rf değeri düşük)**; viskoz sıvı ürün 2.1 g olup verim % 49'dur. IR : ν (cm^{-1}) 3445, 3063, 3038, 2928, 2857, 1600, 1498, 1456, 1250, 1047, 758. ^1H NMR (CDCl_3) : δ (ppm) 0.80-0.92(m, 2H), 1.06(d, 3H, $J=6.4$ Hz), 1.10-1.30(m, 3H), 1.35-1.50(m, 1H), 1.65-1.77(m, 4H), 2.24(d, 1H, $J=13.2$ Hz), 2.41-2.46(m, 1H), 2.73-2.79(m, 1H), 2.63-2.67(m, 1H), 3.44(d, 1H, $J=13.2$ Hz), 3.74-3.76(m, 2H), 3.80-3.84(m, 1H), 3.93-3.96(m, 1H), 6.08-6.84(m, 2H), 7.26-7.34 (m, 8H), ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ (ppm) 11.24, 26.28, 26.46, 26.56, 30.56, 31.54, 41.09, 54.39, 55.02, 62.49, 67.94, 70.33, 114.41, 120.84, 127.06, 128.36, 129.39, 140.26, 158.70.

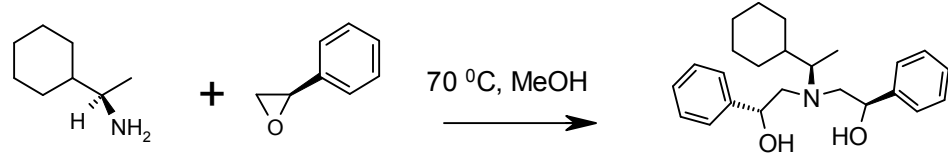
4.14. 2-[Benil((R)-1-sikloheksiletil)amino]-(R)-2-feniletanol (13)



(R)-N-benzil-sikloheksiletilamin (**VI**) (1.30 g, 5.96 mmol), metanolde (5 ml) çözüldü. Üzerine (720, 6.0 mmol) (R)-fenil oksiran eklenerek 50 $^\circ\text{C}$ 'de 1 gün karıştırıldı. (R)-fenil oksiranın fazlası kugelrohr destilasyon cihazında vakum altında destillendi. Ham ürün PE/EA/TEA (85:10:5) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün 1.3 g olup verim % 65'dir. IR : ν (cm^{-1}) 3448, 3070, 3031, 2927, 2850, 1953, 1882, 1810, 1741, 1606, 1496, 1452, 1382, 1336, 1247, 1201, 1066, 1035, 746; ^1H NMR (CDCl_3) : δ (ppm) 0.95-1.04(m, 2H), 1.12(d, 3H, $J=6.4$ Hz), 1.25-1.45(m, 3H), 1.45-1.60(m, 1H), 1.77-1.87(m, 4H), 2.37(d, 1H, $J=12.8$ Hz), 2.57-2.76 (m, 3H), 3.51(d, 1H, $J=13.6$), 4.00(bs, 1H), 4.01(d, 1H, $J=13.6$ Hz), 4.79(dd, 1H, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=3.2$ Hz), 7.34-7.50 (m, 10H), ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ (ppm) 10.21, 26.21, 26.41,

26.50, 30.64, 31.14, 40.73, 54.04, 57.98, 59.02, 69.18, 125.96, 127.19, 127.36, 128.26, 128.48, 129.23, 139.44, 142.45.

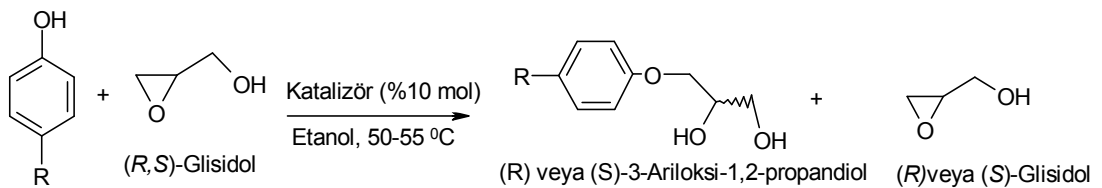
4.15. ((*R*)-1-Sikloheksiletil)amino-di[(*R*)-2-feniletanol] (14)



14

(*R*)- sikloheksiletilamin (500 mg, 3.94 mmol), metanolde (5 ml) çözüldü. Üzerine (1.04 gr, 8.66 mmol) (*R*)-fenil oksiran eklenerek 70 °C'de 1 gün karıştırıldı. (*R*)-fenil oksiranın fazlası kugelrohr destilasyon cihazında vakum altında destillendi. Ham ürün PE/EA/TEA (85:10:5) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün 1 g olup verim % 69'dur. IR : ν (cm⁻¹) 3396, 3062, 3028, 2916, 2851, 2662, 2357, 2336, 1947, 1888, 1732, 1604, 1493, 1447, 1373, 133151242, 1062, 966, 912, 753. ¹H NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 0.96(m, 2H), 1.00(d, 3H, J=6.8), 1.26-1.43(m, 4H), 1.75-1.88(m, 4H), 2.45-2.52(m, 2H), 2.61-2.69(m, 4H), 4.76(dd, 2H, $J_1=4.4$, $J_2=4.0$), 4.97(bs, 2H), 7.32-7.45(m, 10H). ¹³C NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 11.14, 26.38, 26.54, 26.72, 30.85, 31.03, 40.57, 58.45, 61.53, 70.96, 126.06, 127.52, 128.41, 142.72.

4.16. Rasemik Glisidolün Fenol Türevleriyle Halka Açma Yöntemi



Fenol türevi (0.33 mmol) ve rasemik Glisidolün (0.66 mmol) saf etanol (1 mL) içindeki karışımına katalizör (0.033 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 30 dk. karıştırıldı. Daha sonra karışım 50°C'de 12 saat karıştırıldı. Çözücü uçurulduktan sonra epoksit açılması sonucu oluşan 3-ariloksi-1,2-propandiol türevleri ince tabaka kromatografisi (TLC) (EA/n-heksan = 2/1) ile saflaştırıldı. Enantiomerik fazlalıklar HPLC kullanılarak tespit edildi.(Biorad pompa, Daicel® chiralcel OD kolon, UV-dedektör 254 nm, etanol:heksan=10:90, akış hızı, 1 mL/dk)

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Organik sentezde en çok kullanılan kiral yapı taşlarından (building block) biri epoksitler olup stereo-kontrollü karmaşık yapılu organik bileşiklerin sentezinde epoksitler önemli ara ürünlerdir. Bu nedenle bu bileşiklerin enantiyoseçici sentezine yönelik asimetrik katalizörlerin geliştirilmesi için yoğun çalışmalar sergilenmektedir.

Birçok 3-ariloksi-1,2-propandiol veya türevleri farmasötik olarak önemli bileşiklerdir. Bu dioller biyolojik aktif bileşikler olan β -blokerlerin (praktolol, atenolol, prapanolol vb.) önemli başlangıç bileşikleridir. Büyük bir ticari talebe sahip β -bloker ilaçların saf enantiyomerleri halinde satılmasını öngören yoğun çabalara rağmen çoğunlukla her iki enantiyomeri içeren karışımları halinde piyasaya sürülmektedir. Günümüzde gerek ilaçları gerekse de organik bileşikleri saf enantiyomerleri halinde sentezleyecek alternatif yöntemler, artan gereksinimden dolayı büyük bir ilgi uyandırmaktadır.

Son zamanlarda amino alkoller oldukça dikkat çekici olup bir çok asimetrik reaksiyonlarda katalizör olarak kullanılmaktadır. Bunlar arasında; epoksidasyon reaksiyonları, Diels-Alder reaksiyonları, prokiral ketonların asimetrik indirgenmesi, dietilçinko katılması ve diğerleri sayılabilir. Kiral amino alkollerin sadece biyolojik aktif molekül olmaları bakımından değil, aynı zamanda yaygın geniş sentetik uygulamalara sahip olması bakımından da önemli reaktantlardır. Giriş kısmında belirtildiği gibi, epoksit halka açma reaksiyonlarının çoğunda ya metal kompleksi ya da herhangi bir aşamada metal kullanılması sebebiyle bir dezavantaj olarak değerlendirilmektedir.

Bu çalışma genel olarak iki aşamadan meydana gelmektedir; kiral amino alkollerin sentezi ve fenol türevi nükleofillerle glisidolun halka açılması tepkimesinde organokatalizör olarak kullanılması incelenmiştir.

İlk aşamada, altısı daha önceki çalışmamızda (**1-6**), dokuzu ise yeni olmak üzere (**7-14**) toplam onbeş adet kiral amino alkol türevi sentezlendi. Katalizör **1-6** daha önceki çalışmamızda¹²⁵ sentezlenmiş olup, bu çalışmada organokatalizör olarak kullanıldı. Katalizör **7** ve **8**'i sentezlemek amacıyla (*S*)-1,2-propandiol (**Ia**) ve (*S*)-3-ariloksi-1,2-propandiol (**Ib**) monotosillenerek sırasıyla bileşik **IIa** (%58) ve **IIb** (%75) sentezlendi. **IIa** ve **IIb** bileşikleri aşırı (*S*)- α -feniletilamin ile tepkimesinden **IIIa** (% 65) ve **IIIb** (% 63) sentezlenrek bu bileşiklerin etilenglikolditosilat ile etkileştirilmesi

ile etilen köprüsü içeren kiral amino alkol **7** ve **8** % 46 ve % 49 verimlerle elde edildi (Şekil 3.2 ve 3.3).

Katalizör **7** ve **8**'in sentezinin üç basamaklı oluşu ve toplam verimin düşük olması nedeniyle katalizör **9-14**'ün sentezinde farklı bir yöntem izlenmiştir. Bu amaçla kiral amin bileşiklerinin uygun kiral epoksitlerle regioselektif halka açılması tepkimesinden C_2 -simetrik (**9**) ve simetrik olmayan (**10-14**) amino alkollerini sentezlenmiştir.

(*R,R*)-*N,N'*-dibenzil-1,2-diaminosikloheksan, (*S*)-1,2-propilenoksit ile etkileştirilerek kantitatif verimle katalizör **9** sentezlendi. Yine (*R,R*)-*N,N'*-dibenzil-1,2-diaminosikloheksan (**V**)'in (*R*)-glisidol ile oda şartlarında etkileştirilmesi ile kiral merkezinde hidroksimetilen grubu içeren katalizör **10** elde edildi (Şekil 3.5). Öte yandan (*R*)-*N*-benzil-sikloheksizetilamin (**VI**), (*S*)-glisidol ve (*R*)-feniloksiran ile etkileştirilerek sırasıyla % 99 ve % 65 verimlerle katalizör **11** ve **13** sentezlendi. (*R*)-*N*-benzil-sikloheksizetilamin (**VI**) eşdeğer oranda rasemik fenilglisidileter ile etkileştirilerek kantitatif dönüşümle diastereomer karışımı **12a** ve **12b** bileşiklerini sentezlendi. Diastereomerler kolon kromatografisi ile saflaştırılarak % 49 verimlerle **12a** ve **12b** elde edildi. Benzer şekilde, (*R*)-sikloheksizetilamin iki ekivalent (*R*)-feniloksiran ile etkileştirilerek % 69 verimle katalizör **14** sentezlendi (Şekil 3.6).

Katalitik çalışmada, ön görülen 3-ariloksi-1,2-propandiollerin asimetric sentezi için katalizör **8** ile tepkimenin optimum şartları belirlenmeye çalışılmıştır (Tablo 5.1.). Bu amaçla katalizör **8** sırasıyla, toluen, kloroform, asetonitril ve etanol gibi apolar ve polar çözücülerle rasemik glisidolün fenol ile tepkimesinde denendi. Tablo 5.1'de görüldüğü gibi en uygun çözücünün % 75 dönüşüm ve % 96 enantiyomerik fazlalık değerinde dönüşüm sağlayan etanol olduğu görülmektedir.

Bilindiği gibi kinetik çalışmada sıcaklık tüm reaksiyonlarda en önemli parametrelerden biridir. Bu amaçla tüm reaksiyonlar için yapılan ön denemelerde, oda sıcaklığında uzun bir süre zarfında (yaklaşık 7 gün) reaksiyon gerçekleşmezken, 55 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda ise seçiciliğin azaldığı, özellikle 60 °C'nin üzerine çıkıldığında tamamıyla rasemleştirdiği tespit edilmiştir. Yine 40 °C'nin altındaki sıcaklıklarda reaksiyon dönüşümünün gözlenmediği tespit edilmiştir. 40 ve 55 °C arasında dönüşüm açısından önemli derecede fark gözlenirken enantiyoseçicilik açısından önemli oranda bir farkın olmadığı tespit edildi. Bu nedenle, **1** ve **3** no'lu

katalizörlerin *p*-metilfenol ile rasemik glisidolün halka açılmasında en uygun sıcaklığın 40 °C, diğer bileşikler için 50 °C olduğu tespit edildi.

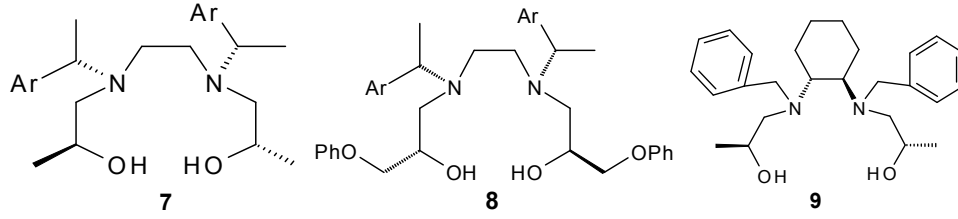
Kullanılan çözücünün miktarının da reaksiyon dönüşümü ve seçicilik üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Çözücüsüz, 1 mL ve 2 mL çözücü ortamında 0.033 mmol fenol ile glisidolün halka açılması denemeleri yapılmıştır. Buna göre katalizör **8** ile çözücüsüz ortamda % 80–90 oranında dönüşüm sağlanırken ürün rasemik karışım olarak elde edildi. 2 mL çözücü ortamında, 50-55 °C’de reaksiyon dönüşümünün olmadığı gözlemlendi. Bu şartlarda reaksiyon dönüşümünün gözlenmesi için 60 °C’nin üzerine çıkılması gerektiği ancak bu sıcaklıkta da rasemik ürünlerin elde edildiği gözlemlendi. Dönüşüm ve enantioseçicilik için en uygun çözücü miktarı 1 mL olarak belirlendi. Bu yüzden tüm reaksiyonlar (0.33 mmol fenol)/(mL etanol) oranı ile gerçekleştirildi.

Aynı reaksiyonda katalizör oranları % 5 ve % 10 alınarak tepkimeler gerçekleştirildiğinde, % 10 katalizör oranının daha iyi sonuç gösterdiği tesbit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada, 50-55 °C (aksi belirtilmedikçe) sıcaklık, % 10 mol katalizör ve (0.33 mmol fenol)/(mL etanol) oranları ile çalışılmıştır.

Uygun reaksiyon koşulları belirlendikten sonra, verilen katalizörler rasemik glisidolün fenol türevi nükleofillerle asimetric halka açılmasında kullanılarak Tablo 5.2 ve 5.3’deki sonuçlar elde edilmiştir. Katalizör **1** ve **2**’nin fenol ve *p*-metilfenol ile glisidol halka açılması ürünü olan 3-ariloksi-1,2-propandioller orta düzeyde verim ve sırasıyla % 70, % 13 civarında enantiyomerik fazlalık ile ele geçmişken *p*-metoksifenol ile rasemik ürün ele geçmiştir. Bu sebeple bu katalizörlerde, aminin sınıfsal farklılığının enantioseçicilik üzerinde etkisinin olmadığı anlaşılmaktadır.

Piridin ünitesi içeren katalizör **5** ve **6** kıyaslandığında, katalizör **6** sadece fenol ile enantioseçicilik gösterirken (% 14 ef), katalizör **5** fenol ile % 97, *p*-metoksi ile % 30 ve *p*-metil fenol ile %14 ef oranında enantioseçicilik göstermektedir. Benzer şekilde, ksilen birimi içeren katalizörlerden (**3**, **4**); **3** no’lu katalizörün **4**’den daha iyi seçicilik gösterdiği tablo 5.2’den anlaşılmaktadır. Aynı substitüent içeren bu katalizörlerden sınıfsal olarak sekonder amin grubu içeren katalizör **3** ve **5**’in tersiyer amin grubu içeren katalizör **4** ve **6**’dan daha seçici sonuçlar verdiği görülmektedir. Ayrıca **1**, **3** ve **5** no’lu katalizörler kıyaslandığında, en iyi seçiciliğin piridin ünitesi içeren **5** no’lu katalizör tarafından sağlandığı görülmektedir. Bu durumda, NH-

grubunun reaksiyonun geçiş hali üzerinde önemli etkisinin olduğu ve ayrıca piridin azotunun da geçiş halinde etkili olduğu sanılmaktadır.



Etilen köprüsü içeren ve C_2 simetrisine sahip katalizörden (7-9) sterojenik merkezde metil grubu içeren katalizör 7 fenol ve *p*-metoksi fenol ile enantiyoseçicilik göstermezken *p*-metil fenol ile yalnızca % 6 ef gibi çok düşük bir seçicilik göstermektedir. Sterojenik merkezde fenoksimetilen grubu içeren katalizör 8 ise fenol ve *p*-metoksifenol ile sırasıyla % 96 ef ve % 77 ef oranlarında seçicilik gösterirken *p*-metilfenol ile ise % 8 ef seçicilik göstermektedir. Kiral merkezde metil grubu bulunan C_2 simetrisine sahip diğer bir bileşik de katalizör 9'dur. 7'den farklı olarak 9'da etilen köprüsü yerine sikloheksil halkası yer almaktadır. Katalizör 9 fenol, *p*-metoksifenol ve *p*-metilfenol ile sırasıyla % 26, %32, %16 ef oranında seçicilik göstermektedir. Bu üç C_2 simetrik katalizör kıyaslandığında, en iyi etkiyi 8, en düşük etkiyi 7 göstermektedir. Bu da, sterojenik alkol forksiyonel grubuna bağlı süstitüentün sterik hacimliliği arttıkça ürünün enantiyoseçiciliğinin arttığı görülmektedir. Etilen köprüleri yerine daha hacimli ve kirale sikloheksil grubun olması da seçiciliği arttıran bir başka etken olduğu görülmektedir. (Tablo 5.2 ve 5.3).

Diğer yandan simetrik olmayan katalizör 10-14 ele alındığında en iyi enantiyoseçiciliği sterojenik merkezde fenil grubu bulunan katalizör 13 gösterirken 10 ve 11 oldukça düşük seçicilik göstermektedir (Tablo 5.3). Katalizör 13 fenol ile % 65, *p*-metoksifenol ile %51 ve *p*-metilfenol ile % 7 ef gösterirken katalizör 10 sadece *p*-metoksifenol ile % 16 ef, katalizör 11 de fenol ile % 22, *p*-metoksifenol ile % 14 gibi düşük seçicilik göstermektedir. Diastereomer bileşikler olan 12a ve 12b'yi kıyasladığımızda 12b'nin daha yüksek seçicilik gösterdiği Tablo 5.3'de görülmektedir. 12a ve 12b diastereomerlerinin yakın değerlerde dönüştürme sağlamasına karşın enantiyoseçicilik açısından farklı sonuçlar vermesinde, muhtemelen 12b'de her iki sterojenik merkeze bağlı süstitüentlerin yönelimleri etkili olmaktadır. Öte yandan, sterojenik merkezde fenil grupları bulunan bir diğer bileşik de katalizör 14'dür. Katalizör 14 *p*-metoksifenol ile % 65, fenol ile % 54 *p*-metilfenol ile % 9 ef

oranlarında enantiyoseçicilik göstermektedir. Bu sonuç, benzer gruplar içeren katalizör 13 ile 14 arasında önemli fark olmadığını göstermektedir.

Tablolar genel olarak değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlara varmak mümkündür;

- Enantiyoseçiciliğin fenolik nükleofillerdeki elektronik faktörlere yüksek oranda bağlı olduğu görülmektedir.
- C_2 simetrik katalizörler simetrik olmayanlara göre daha iyi sonuç göstermektedir.
- 9-14 no'lu katalizörlerde azota bağlı sikloheksan halkası yapısal olarak enantiyoseçiciliğe olumlu etki sağlamamıştır.
- —OH grubu taşıyan sterojenik merkezde fenil ve fenoksimetilen gibi süstitüentlerin olması 8, 12, 13 ve 14 no'lu organokatalizörlerin enantiyoseçiciliğini arttırmakta; bu da sterojenik merkeze bağlı süstitüentin hacimliğinin enantiyoseçicilik üzerinde önemli etkisinin olduğunu göstermektedir.
- C_2 -simetrik yapılarda etilen ve ksilen köprüleri yerine piridin köprüsü bulunması enantiyoseçiciliği arttırmaktadır.

Katalizördeki —OH veya —NH grupları epoksit oksijeni ile hidrojen bağı yaparak epoksidi aktive ederken, bazık özelliğe sahip azot da fenolün asidik protonu ile etkileşere fenolün nükleofilik gücünü arttırmaktadır. Enantiyoselektivitenin nükleofile de bağı olması, nükleofilin de geçiş halinde bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca epoksit ile hidrojen bağı yapan grup (OH veya NH) kiral sterojenik merkeze ne kadar yakın ise enantiyoselektivite o denli yükselmektedir. Hidrojen bağı yapan gruplar ve sterojenik merkezin yeri bakımından katalizörlerin farklılık göstermesi, muhtemelen geçiş halini farklı kılarak enantiyoselektivite üzerinde farklı etki göstermektedir.

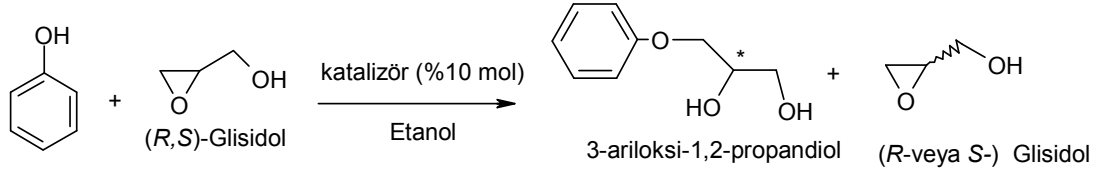
Sonuç olarak, bu çalışmada, çeşitli kiral amino alkol türevleri uygun verimlerle sentezlendi. Hazırlanan kiral amino alkoller fenol ve fenol türevi nükleofillerle rasemik

glisidolün enantiyoseçici halka açılmasında kullanılarak % 35-85 verimler ve % 4-97 enantiyomerik fazlalık elde edilmiştir.

Kiral amino alkoller, giriş bölümünde de ifade edildiği gibi, biyoaktif özelliklerinin yanında dietilçinko katılmalarında, asimetrik epoksidasyonda, Dies-Alder reaksiyonunda ve prokiral karbonil bileşiklerinin indirgenmesinde kullanılmaktadır. Ancak kiral amino alkollerin asimetrik epoksit halka açılması tepkimesinde organokatalitik etkileri henüz yeni bir çalışma konusu oluşturmaktadır. Bu bağlamda yapılan çalışmanın daha gelişkin ve genel uygulanabilirlikleri olacak alkollerin sentezlenmesi bakımından iyi bir başlangıç oluşturduğuna inanılmaktadır. Yapılan çalışmada kullanılan organokatalizörlerin etkinlikleri, giriş bölümünde verilen özellikle salen-Co esaslı organometalik katalizörlerle kıyaslandığında zayıf kalmakta veya katalizörlerin genel olarak uygulanabilirlikleri kısıtlı görünmektedir. Ancak, organokatalizörlerin metal bulaştırıcı etkilerinin olmayışı ve bu çalışmada da 3-ariloksi-1,2-propandiol gibi farmakolojik çıkış maddelerinin elde ediliyor olması itibarı ile önemlidir.

6. TABLOLAR

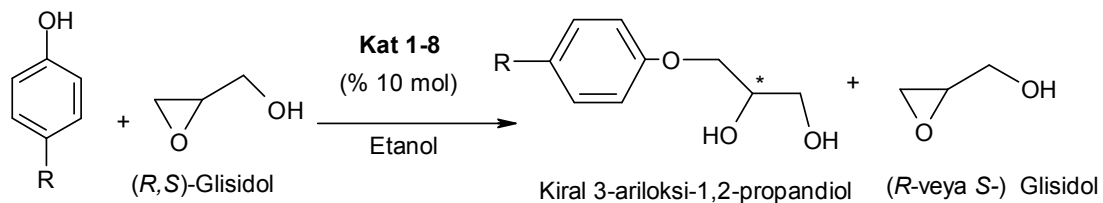
Table 5.1. Katalizör 8 ile Glisidol'un Kinetik Rezolüsyonunda Çözücü Optimizasyon



Çözücü ^a	Verim ^b (%)	Enantiomer fazlalık ^c (%)
Etanol	75	96
Asetonitril	53	94
Kloroform	51	92
Toluen	47	90

a) Tüm reaksiyonlar 50 °C'de gerçekleştirilmiş olup 1 mL çözücü kullanılmıştır. b) İzole edilen ürün. c) HPLC ile Chiralcel OD kolon kullanılarak belirlendi.

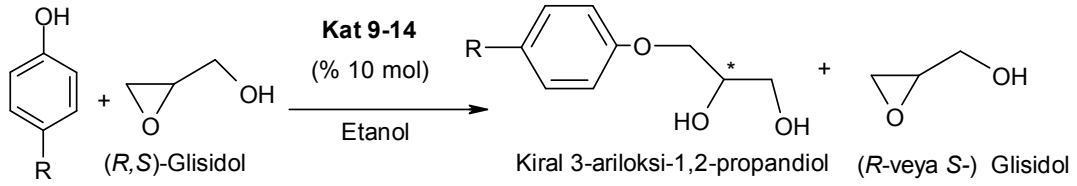
Tablo 5.2. Katalizör 1-8 ile Rasemik Glisidol'ün Enantioseçici Halka açılması^a



Kat. No	Katalizörün Yapısı	Katalizör Konfig.	Nükleofil (R-)	T (°C)	Verim. ^b (%)	Ee ^c (%)	Ürün Konfig. ^d
1		<i>R,R</i>	MeO-	50	69	rasemik	-
			Me-	40	50	14	<i>R</i>
			H-	50	66	70	<i>S</i>
2		<i>R,R</i>	MeO-	50	55	rasemik	-
			Me-	50	40	13	<i>R</i>
			H-	50	55	72	<i>S</i>
3		<i>R,R</i>	MeO-	50	60	57	<i>R</i>
			Me-	50	90	rasemik	-
			H-	50	55	10	<i>R</i>
4		<i>R,R</i>	MeO-	50	50	rasemik	-
			Me-	50	55	rasemik	-
			H-	50	45	4	<i>R</i>
5		<i>R,R</i>	MeO-	50	50	30	-
			Me-	40	35	8	<i>S</i>
			H-	50	55	97	<i>S</i>
6		<i>R,R</i>	MeO-	50	45	rasemik	-
			Me-	50	50	rasemik	-
			H-	50	40	14	<i>R</i>
7		<i>S,S,S,S</i>	MeO-	50	40	rasemik	-
			Me-	50	40	6	<i>S</i>
			H-	50	40	rasemik	-
8		<i>S,S,S,S</i>	MeO-	50	85	77	<i>S</i>
				50	85	6	<i>S</i>
			Me-	40	72	6	<i>S</i>
			H-	50	75	96	<i>S</i>

a) Tüm reaksiyonlar (0.33 mmol substrat)/(mL etanol) oranıyla gerçekleştirilmiş olup reaksiyon süresi 12 saattir. b) Preparatif TLC ile izole edilen ürün. c) Enantiomerik fazlalık Chiralcel OD kolon kullanılarak HPLC ile belirlendi. d) Mutlak konfigürasyonlar bilinen kiral moleküllerin HPLC alıkonma zamanları baz alınarak belirlendi

Tablo 5.3. Katalizör 9-14 ile Rasemik Glisidol'ün Enantioseçici Halka açılması^a

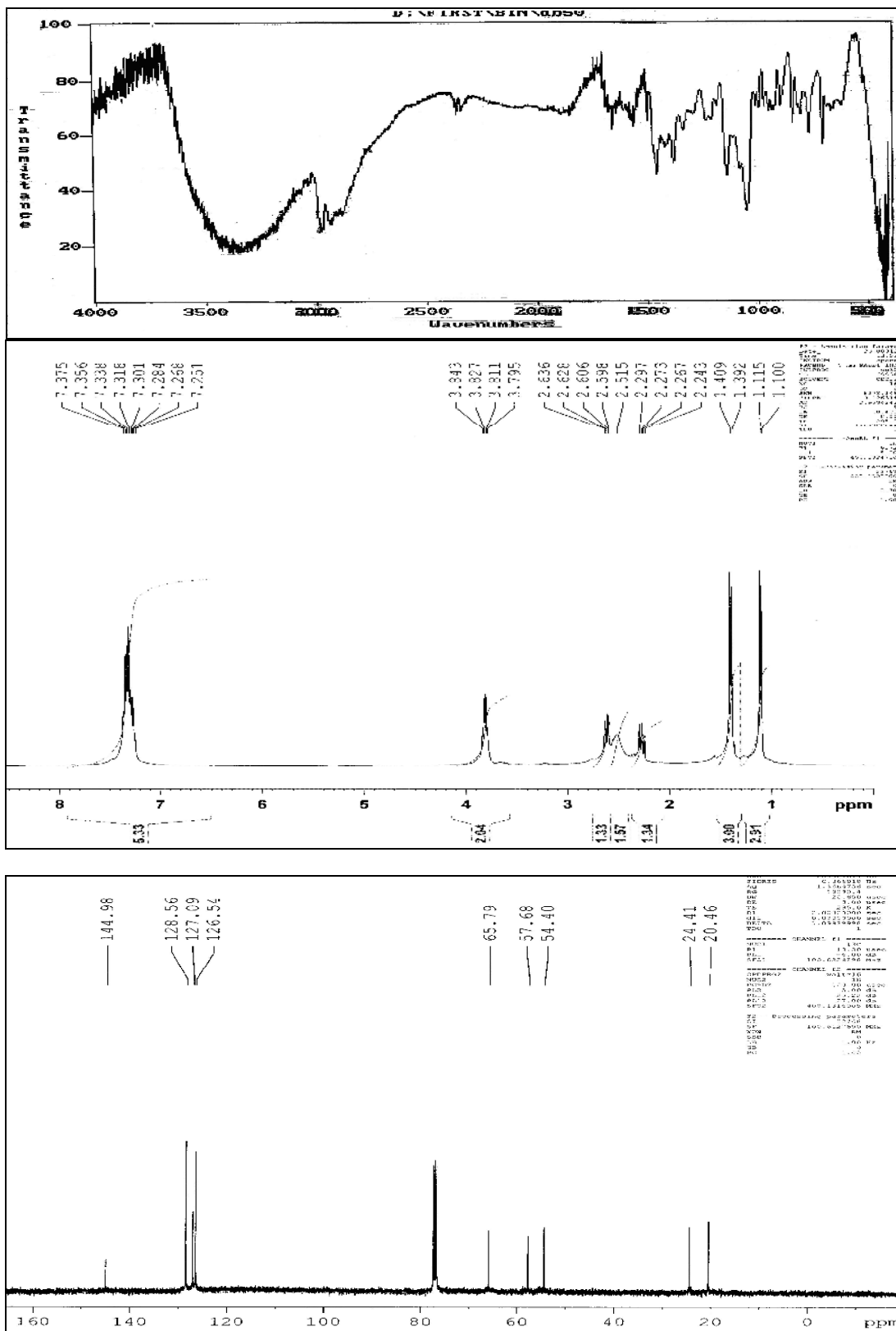


Kat. No	Katalizörün Yapısı	Kat. Konfig.	Nükleofil (R-)	Verim ^b . (%)	Ee ^c (%)	Ürün Konfig. ^d
9		<i>S,R,R,S</i>	MeO-	55	32	<i>S</i>
			Me-	52	16	<i>S</i>
			H-	57	26	<i>S</i>
10		<i>R,R,S</i>	MeO-	40	16	<i>R</i>
			Me-	45	rasemik	-
			H-	36	rasemik	-
11		<i>R,R</i>	MeO-	48	14	<i>R</i>
			Me-	45	rasemik	-
			H-	40	22	<i>R</i>
12a		<i>S,R</i> <i>veya</i> <i>R,R</i>	MeO-	75	20	<i>S</i>
			Me-	68	5	<i>S</i>
			H-	70	10	<i>S</i>
12b		<i>R,R</i> <i>veya</i> <i>S,R</i>	MeO-	80	44	<i>R</i>
			Me-	76	34	<i>R</i>
			H-	66	48	<i>R</i>
13		<i>R,R</i>	MeO-	63	51	<i>S</i>
			Me-	63	7	<i>S</i>
			H-	55	65	<i>S</i>
14		<i>R,R,R</i>	MeO-	45	58	<i>S</i>
			Me-	65	9	<i>S</i>
			H-	55	54	<i>S</i>

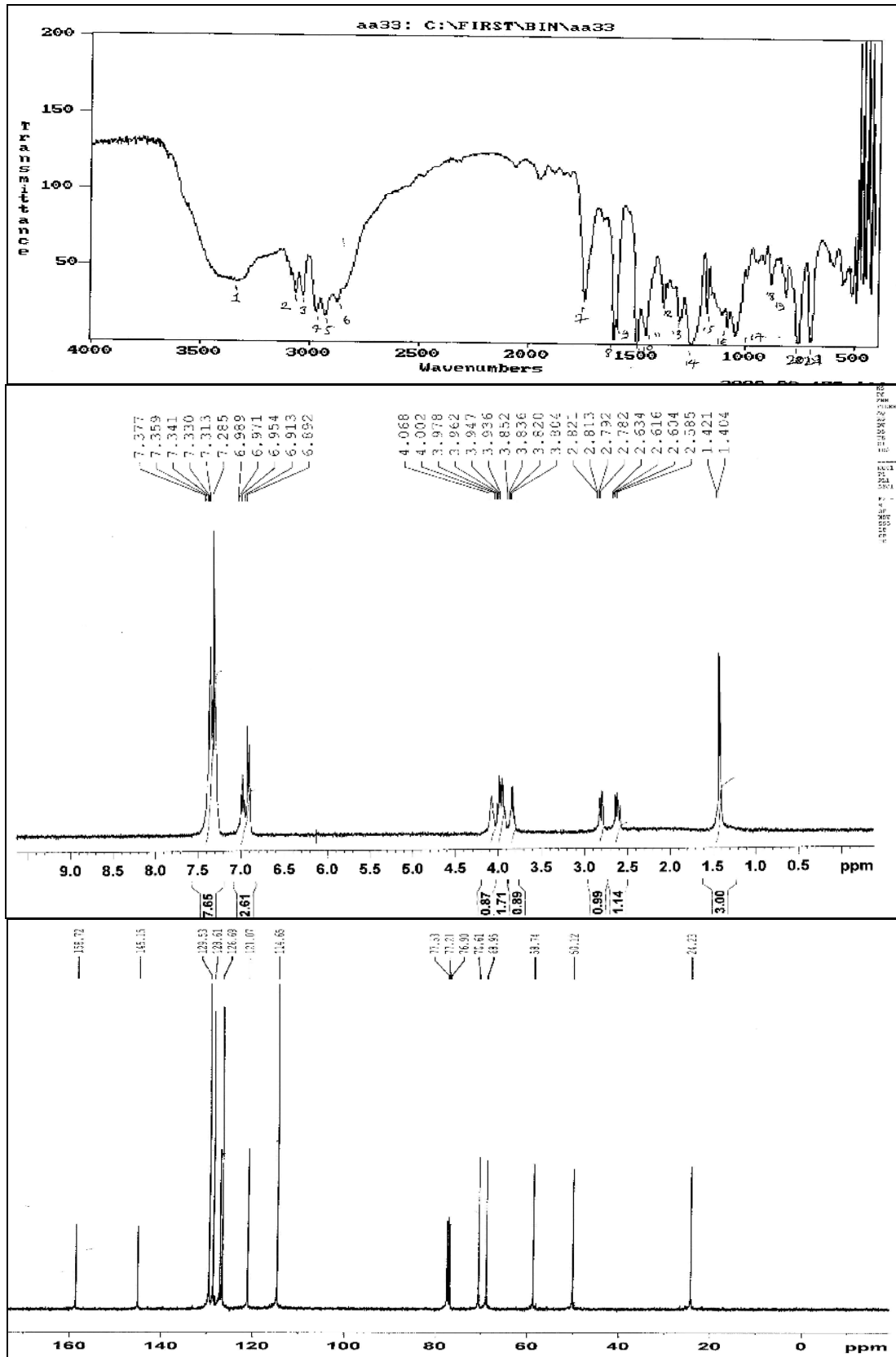
a) Tüm reaksiyonlar (0.33 mmol substrat/mL etanol) oranıyla, 50 °C'de gerçekleştirilmiş olup reaksiyon süresi 12 saattir. b) Preparatif TLC ile izole edilen ürün. c) Enantiomerik fazlalık Chiralcel OD kolon kullanılarak HPLC ile belirlendi. d) Mutlak konfigürasyonlar bilinen kiral moleküllerin HPLC alıkonma zamanları baz alınarak belirlendi

7. SPEKTRUMLAR

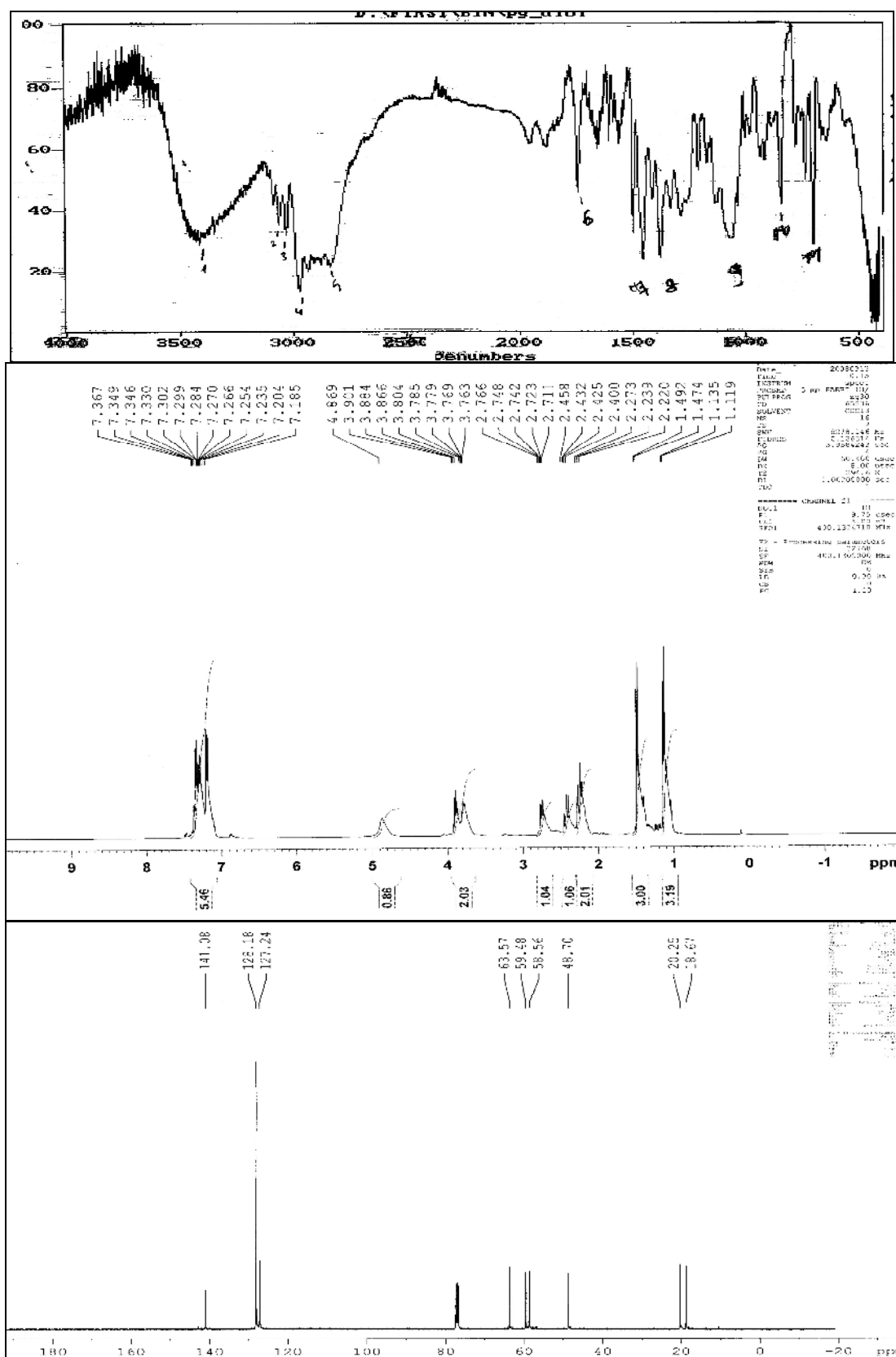
7.1. (S)-1-[N-(S)-Feniletil]amino-2-propanol IIIa'nın IR, ¹H ve ¹³C NMR Spektrumları



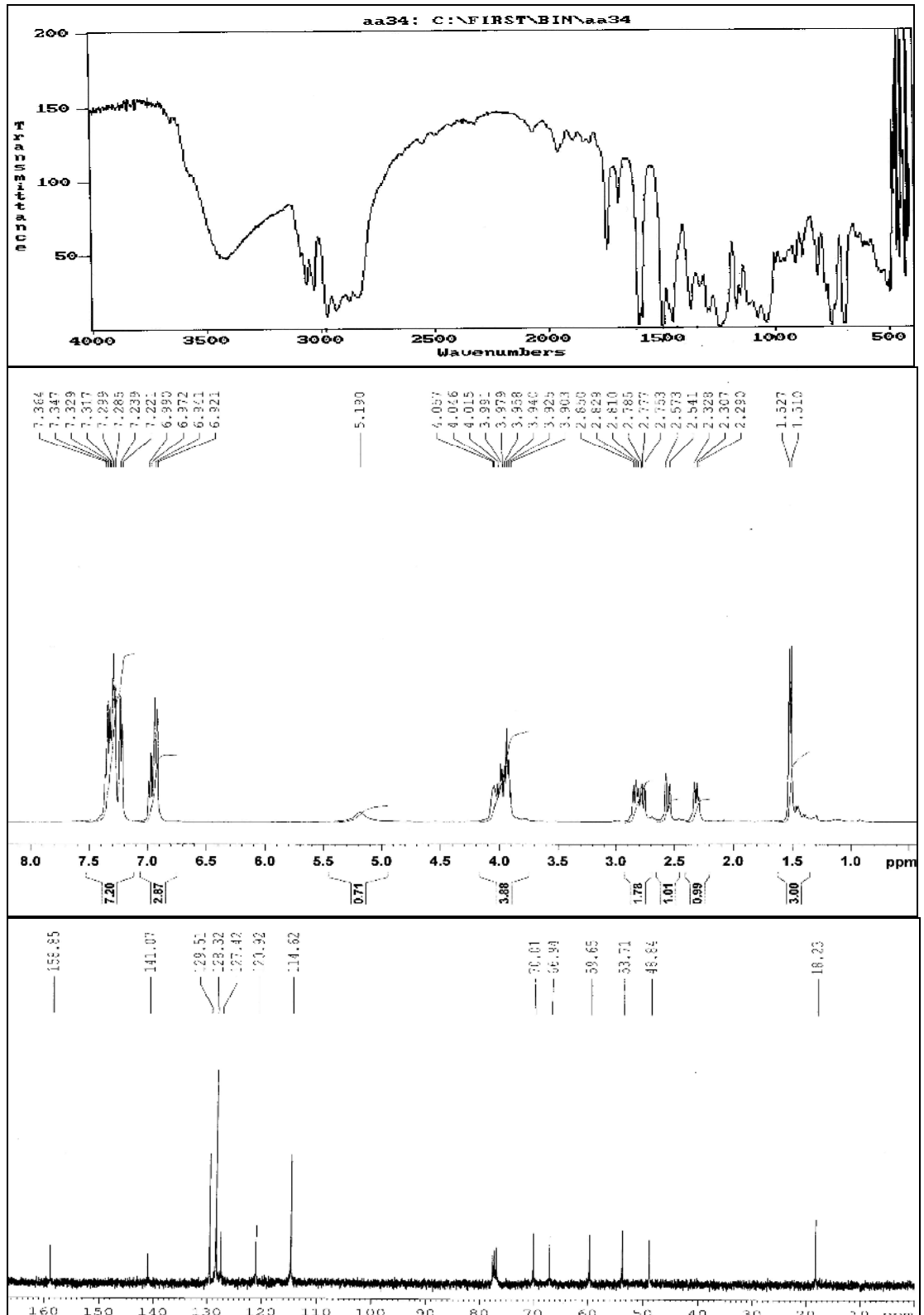
7.2.(S)-1-[N-(S)-Feniletil]amino-3-fenoksi-2-propanol IIIb'nin IR, ¹H ve ¹³C NMR Spektrumları



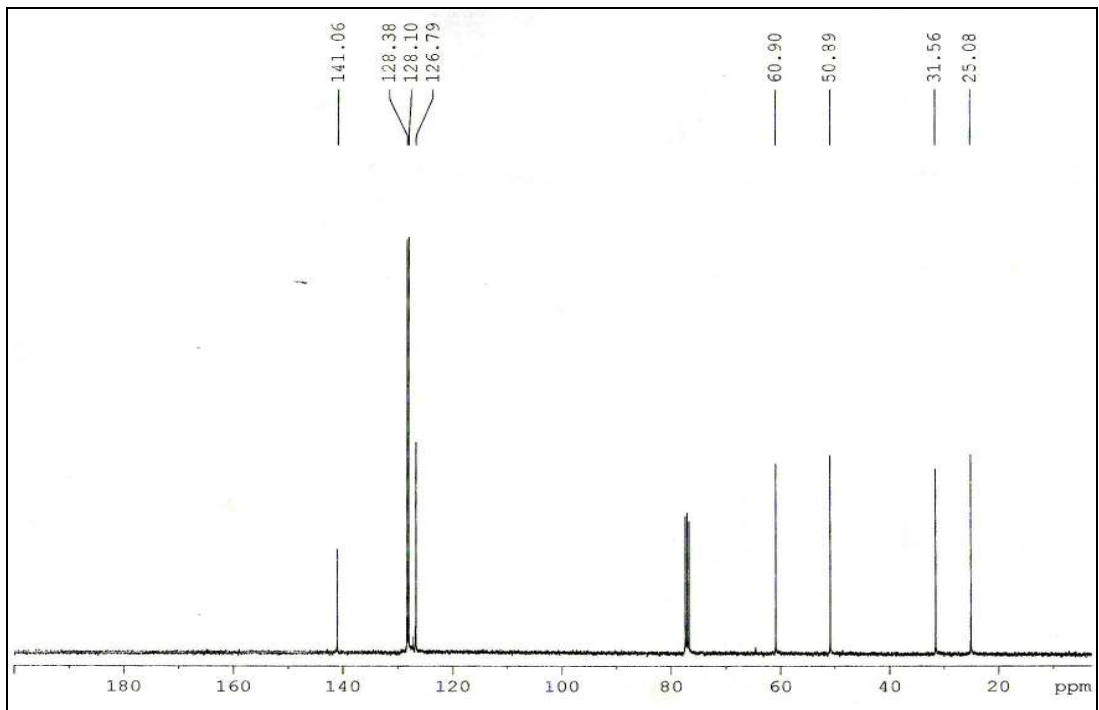
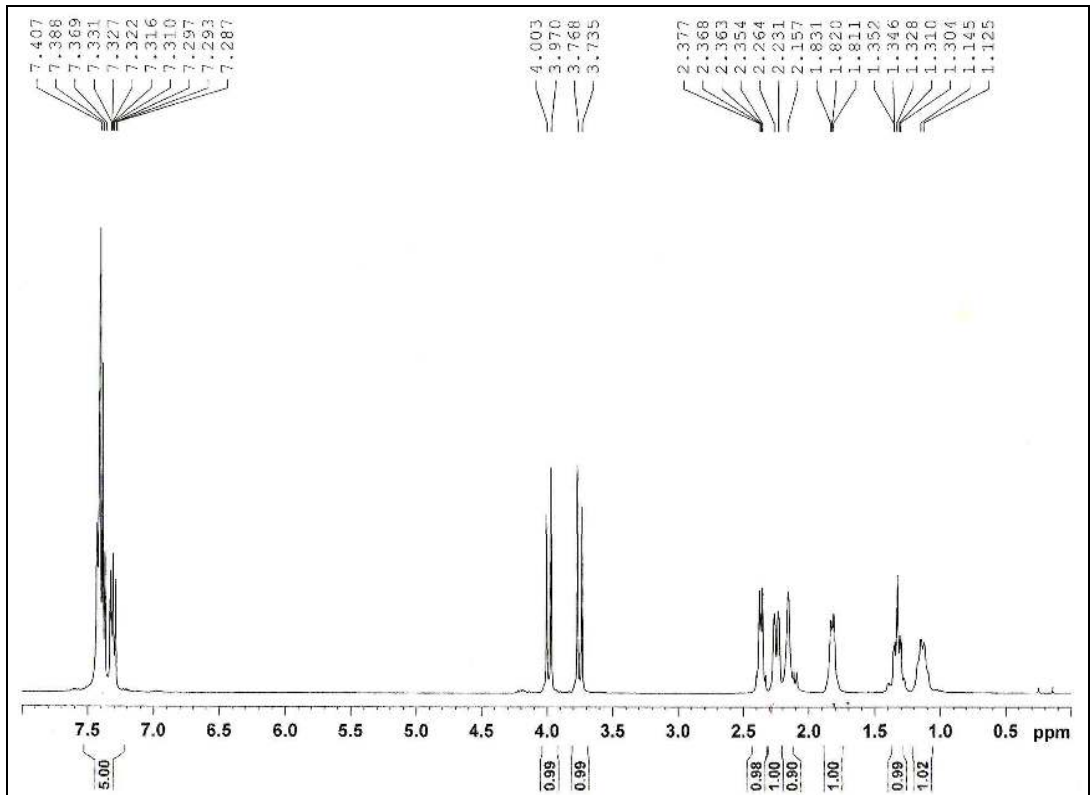
7.3. (2*S*,9*S*)-4,7-[*N*-(*S*)-Feniletil]diaz-2,9-dekandiol 7'nin IR, ¹H ve ¹³C NMR Spektrumları



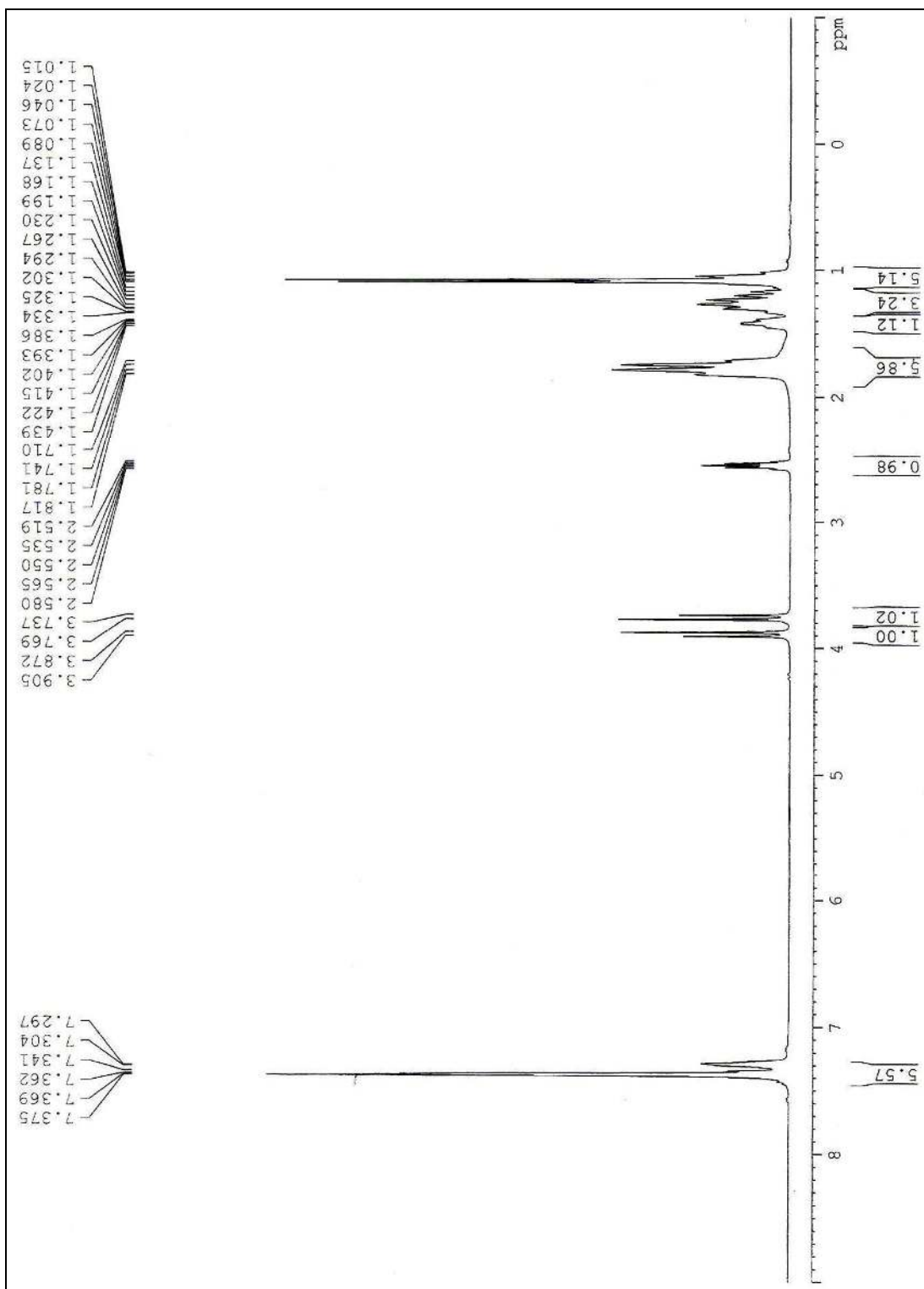
7.4. (1*S*,8*S*)-3,6-[N-(*S*)-Feniletil]diza-1,8-difenoksimetil-1,8-dekandiol 8'in IR, ¹H ve ¹³C NMR Spektrumları



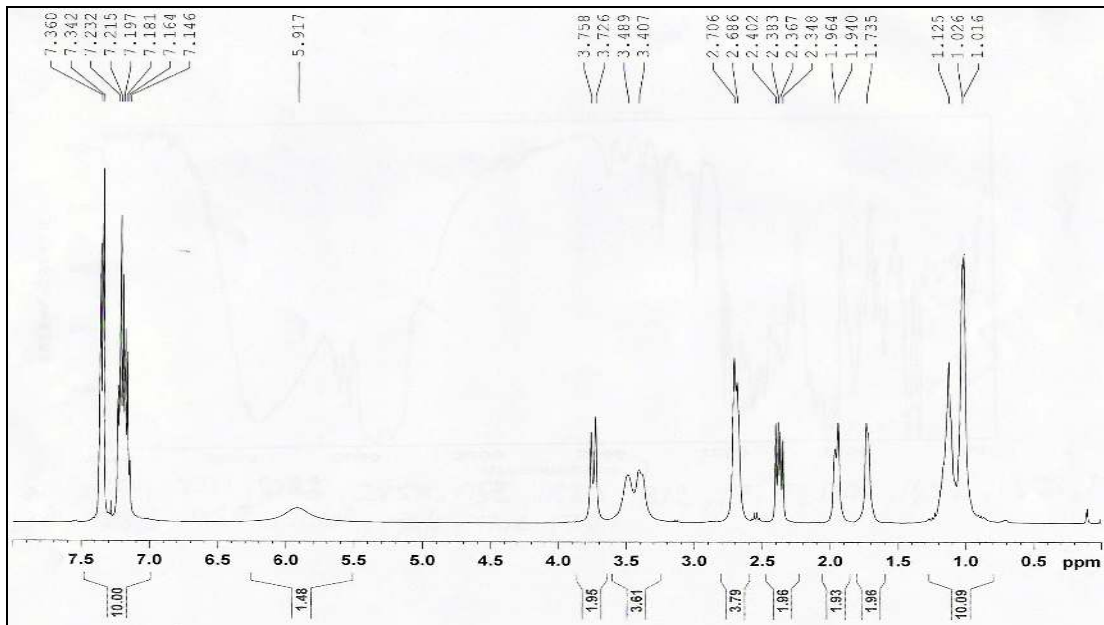
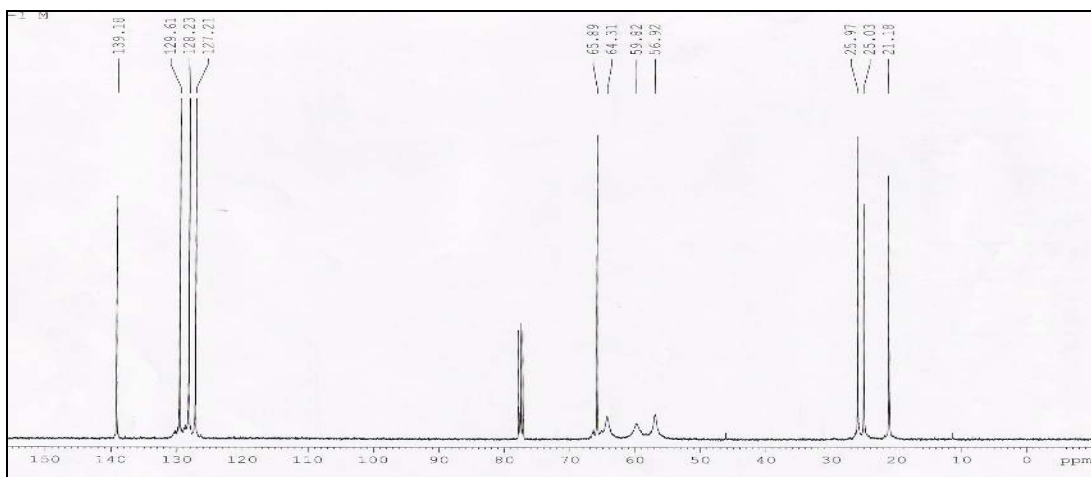
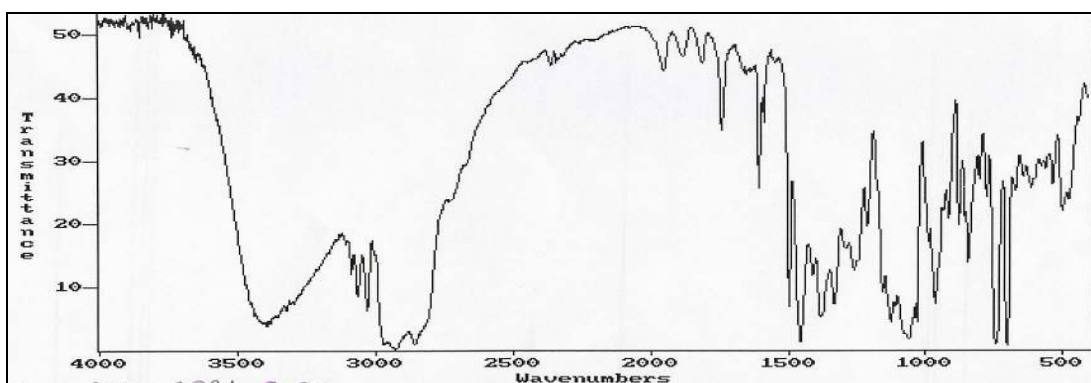
7.5. (R,R)-N,N'-Dibenzil-1-2-diaminosikloheksan (V)'ın ^1H ve ^{13}C NMR Spektrumları



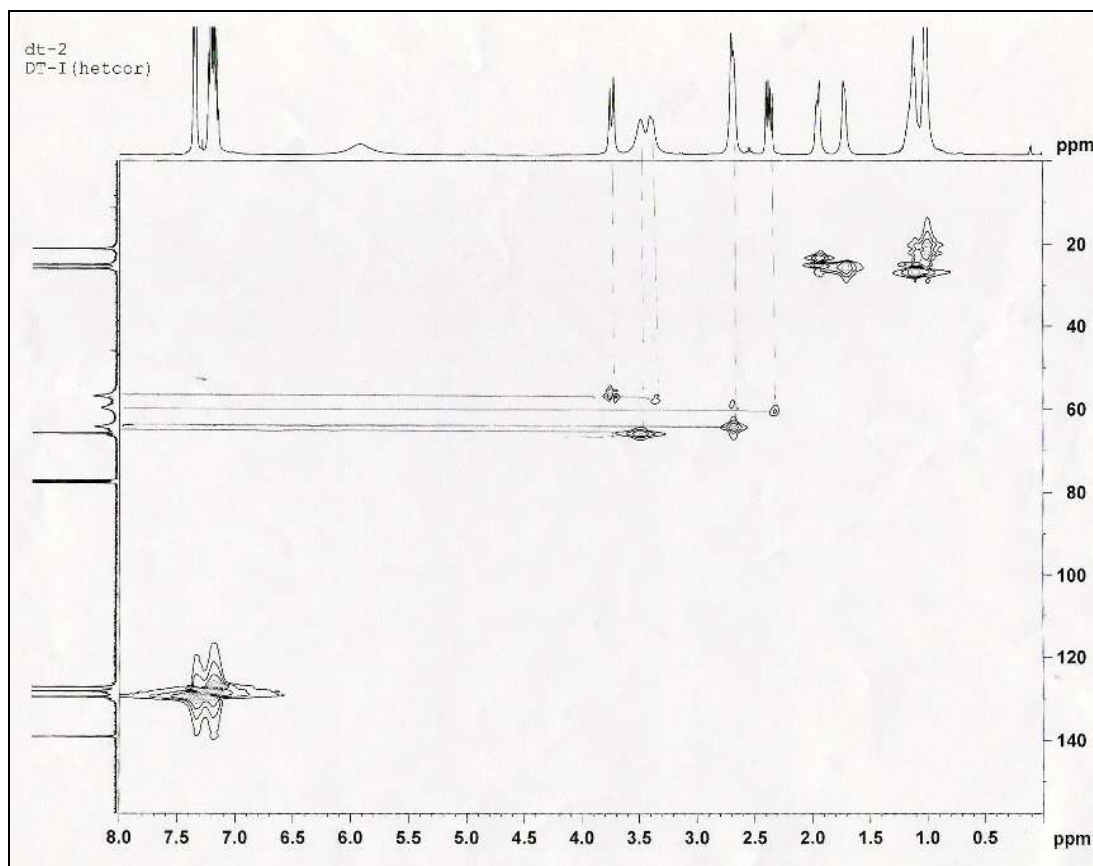
7.6.(*R*)-N-Benzil-siklohekziletil amin (VI)'in ^1H NMR spektrumu



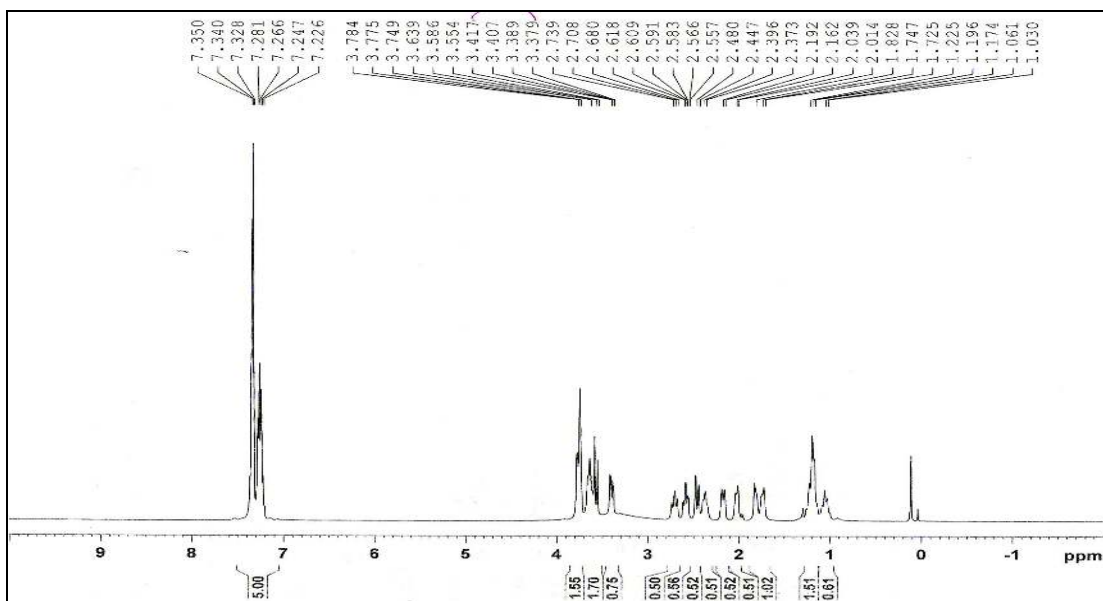
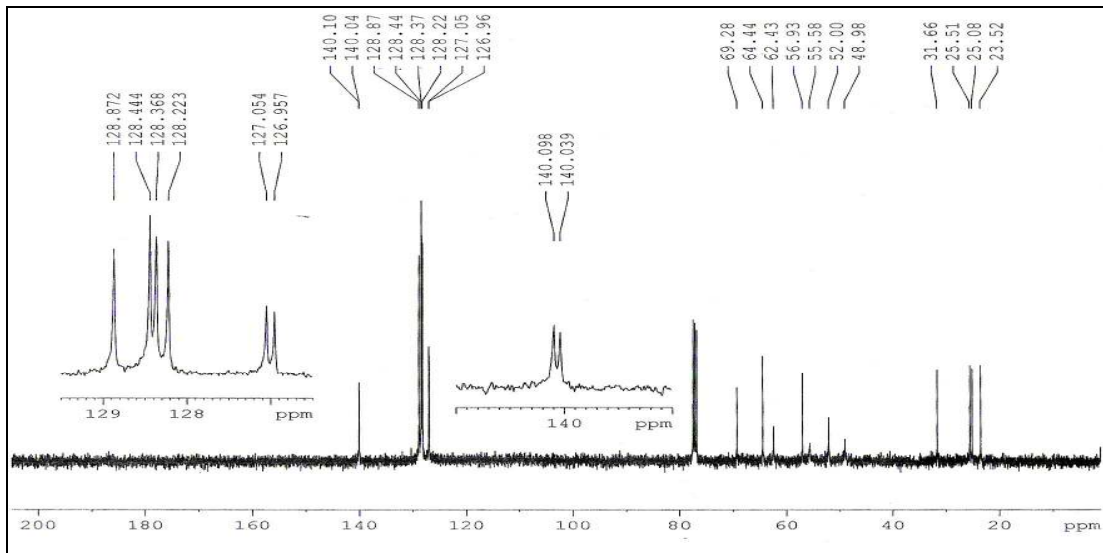
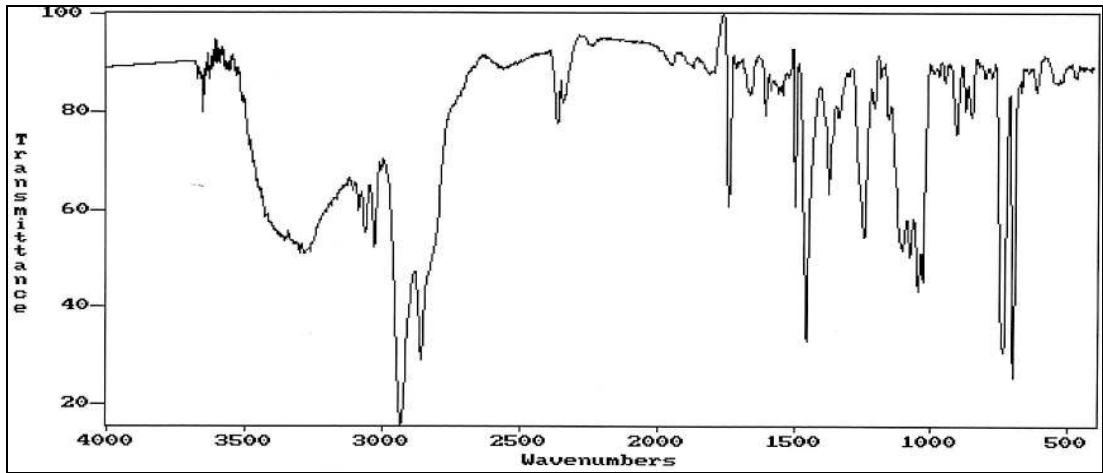
7.7. N,N'-Dibenzil-N,N'-di[(S)-2-hidroksipropil]-(1R-2R)-diaminosikloheksan (9)'ın IR, ^1H ve ^{13}C NMR



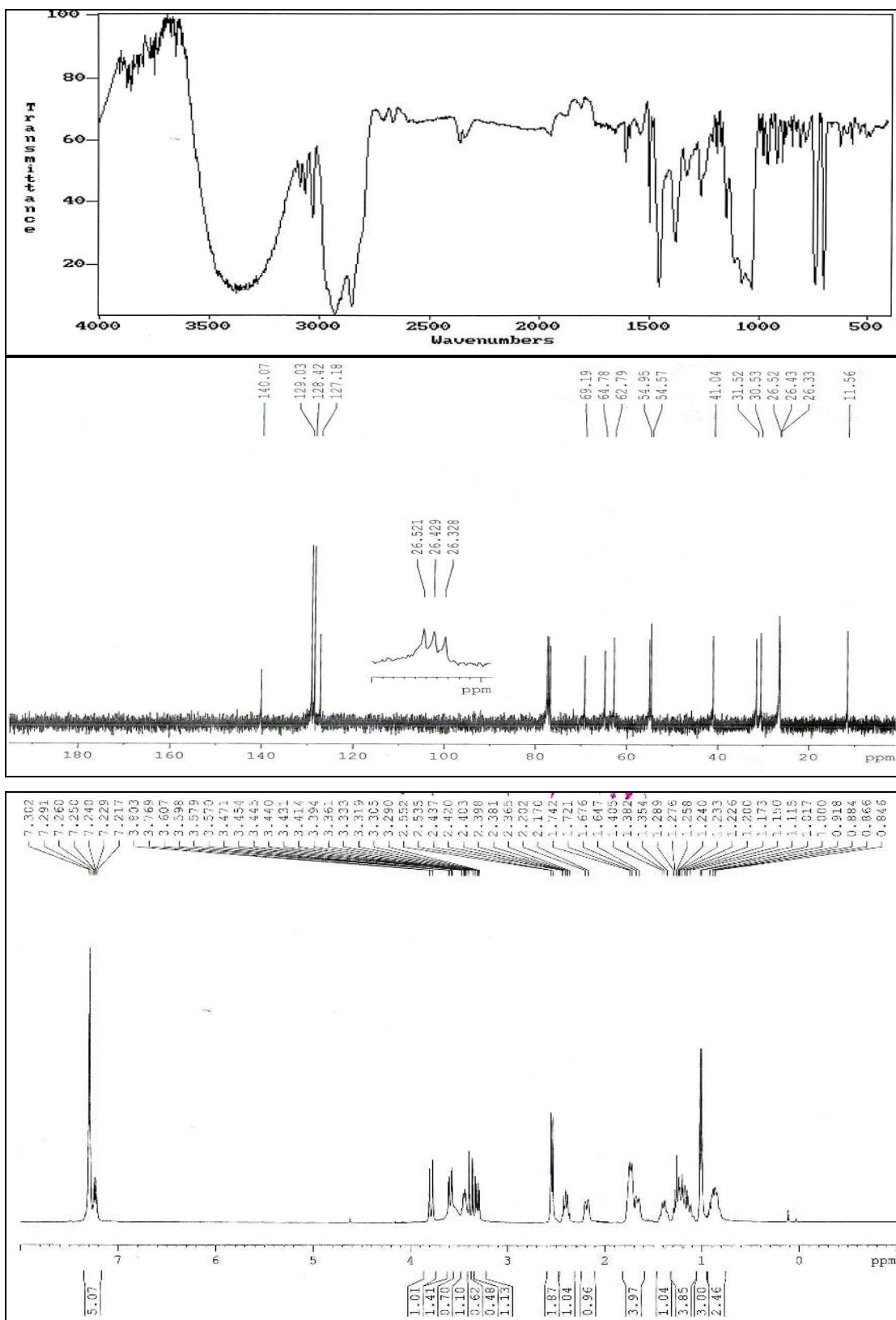
7.8. N,N'-Dibenzil-N,N'-di[(*S*)-2-hidroksipropil]-(1*R*-2*R*)-diaminosikloheksan (9)'in HMQC spektrumu



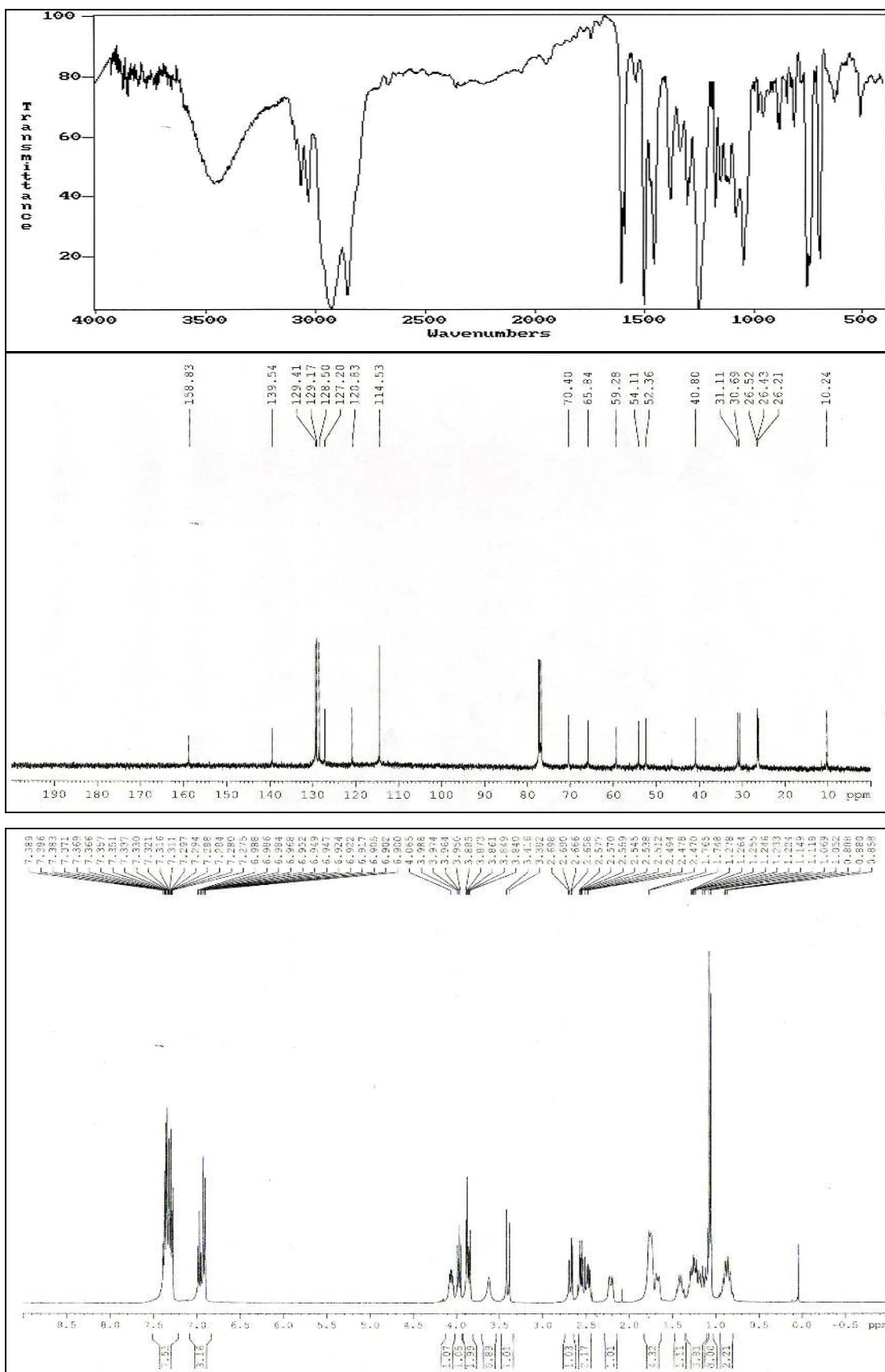
7.9. N,N'-Dibenzil-N-[(R)-1,2-dihidroksipropil]-(1R-2R)-diaminosikloheksan (10)'ın IR, ^1H ve ^{13}C NMR



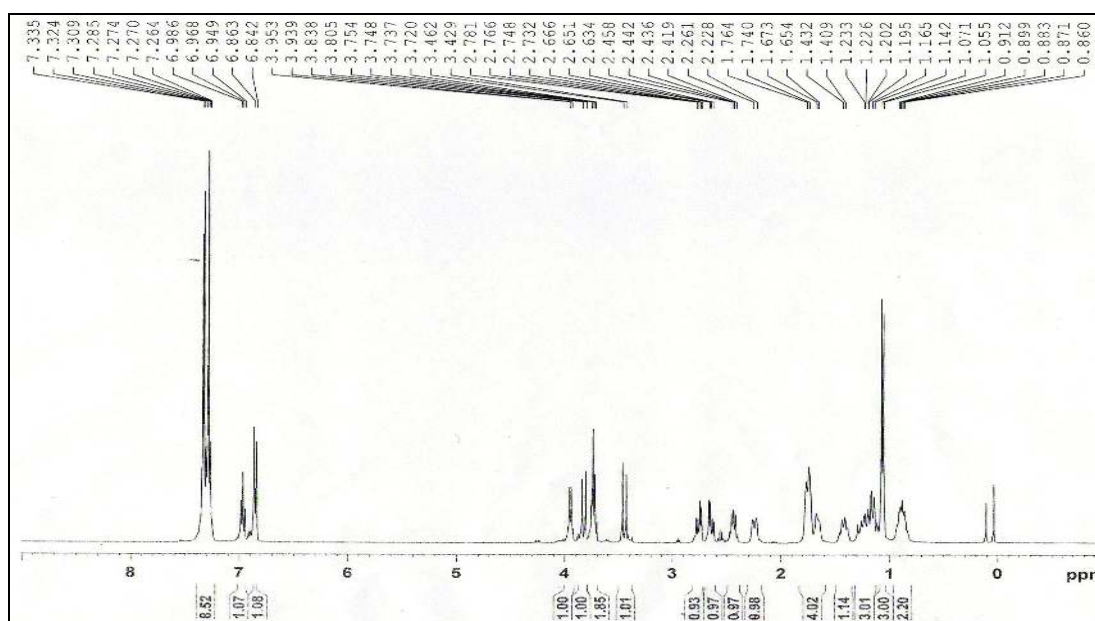
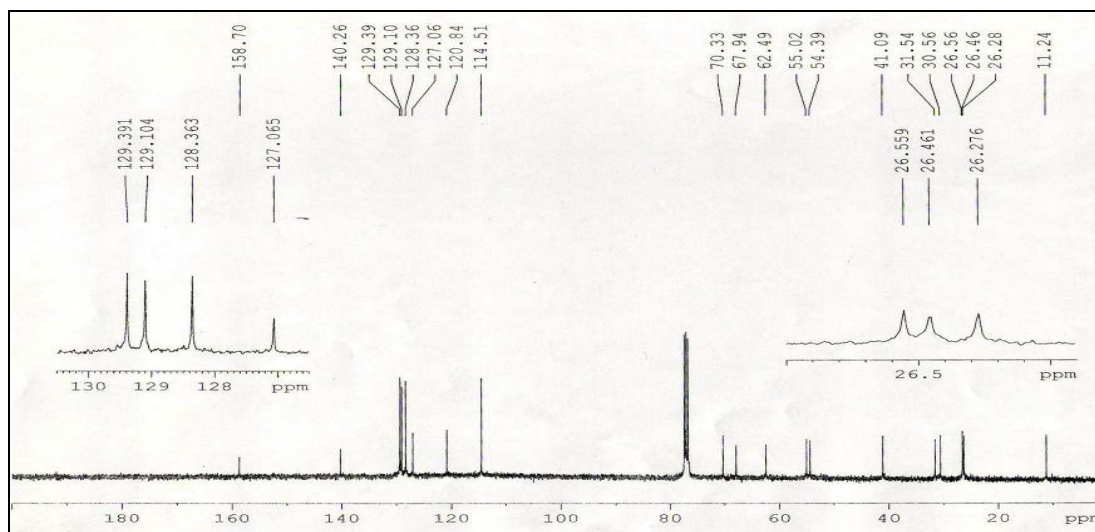
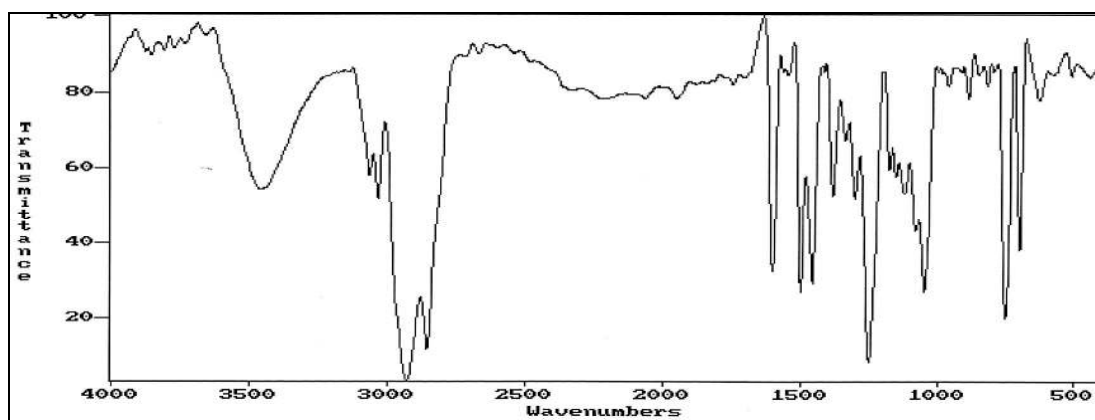
7.10. 3-[Benzil((*R*)-1-sikloheksizetil)amino]-(*S*)-propan-1,2-diol (11)'un IR, ^1H ve ^{13}C NMR



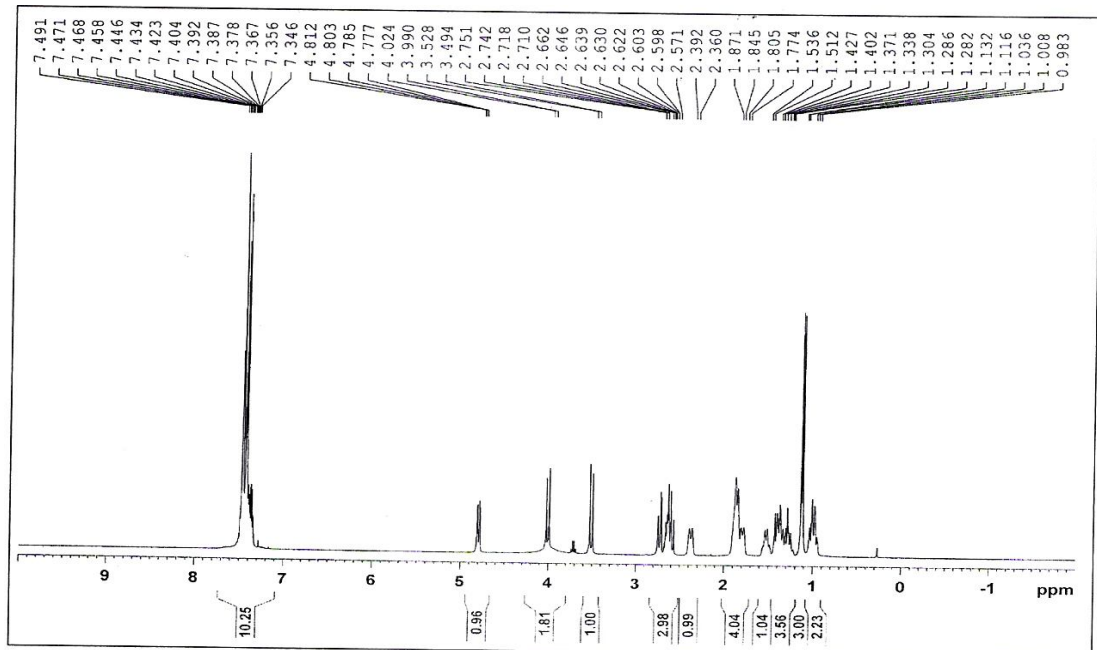
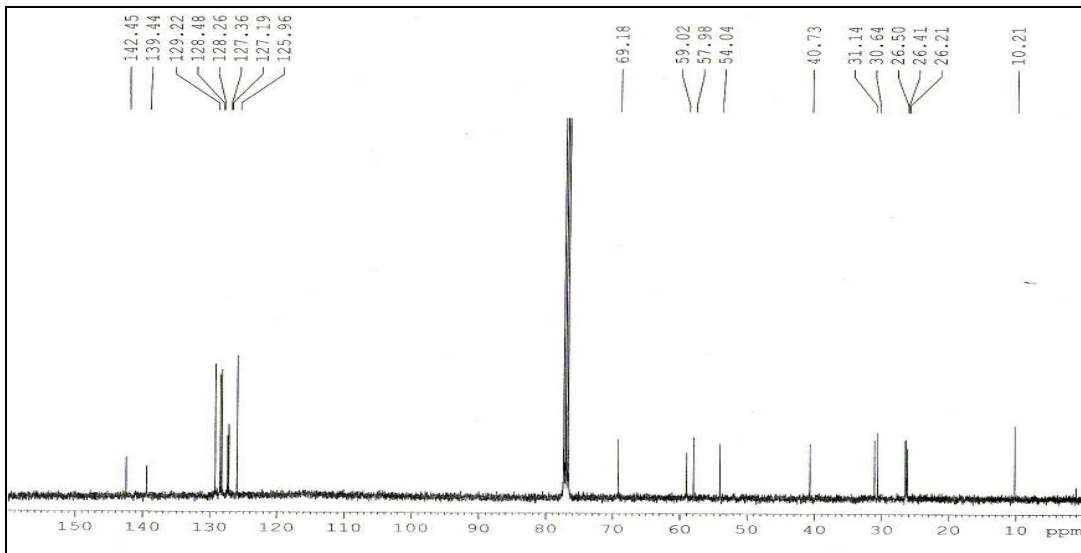
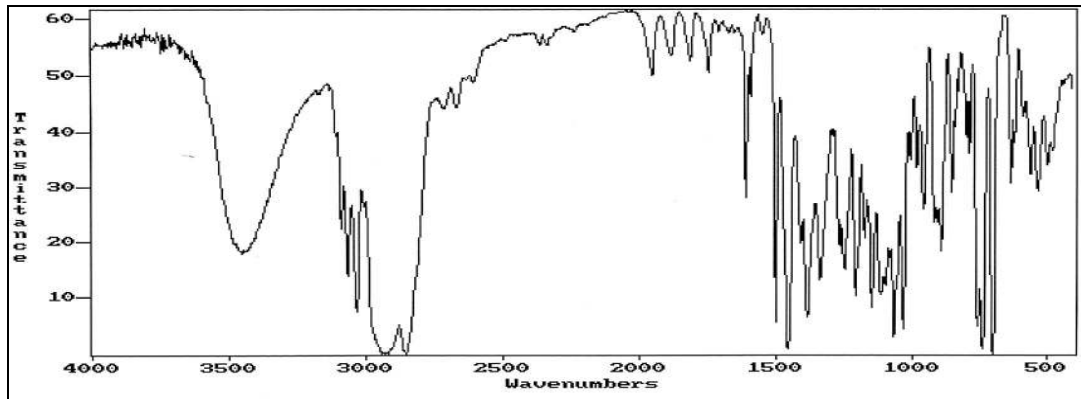
7.11. 2-[Benzil((*R*)-1-sikloheksiletill)amino]-(*R*)-1-fenoksietanol (12a)'un IR, ^1H ve ^{13}C NMR



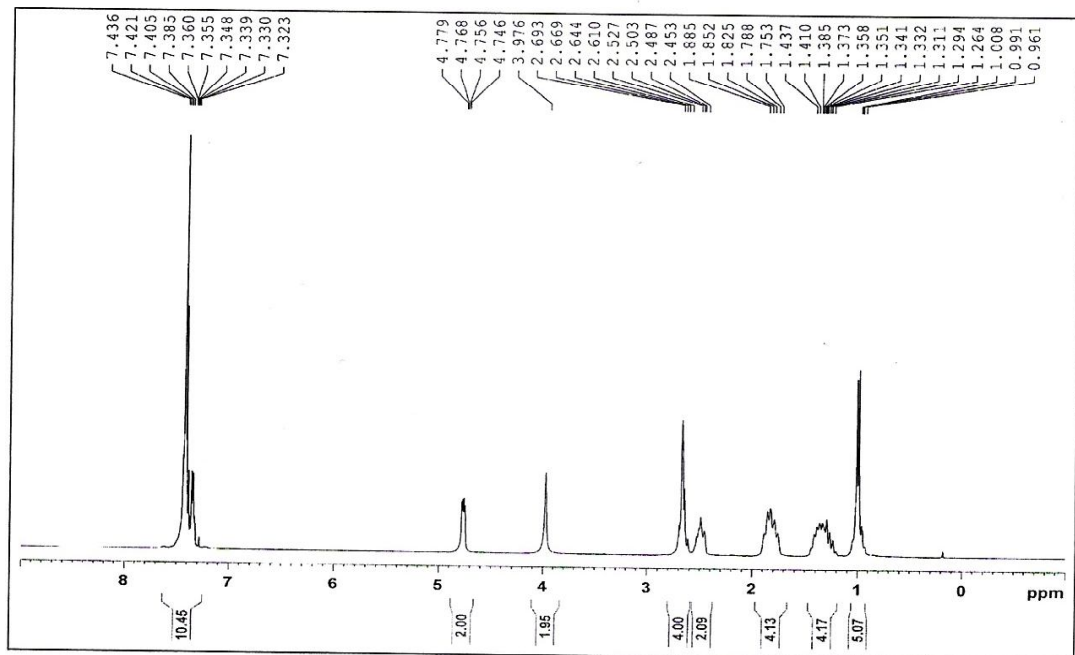
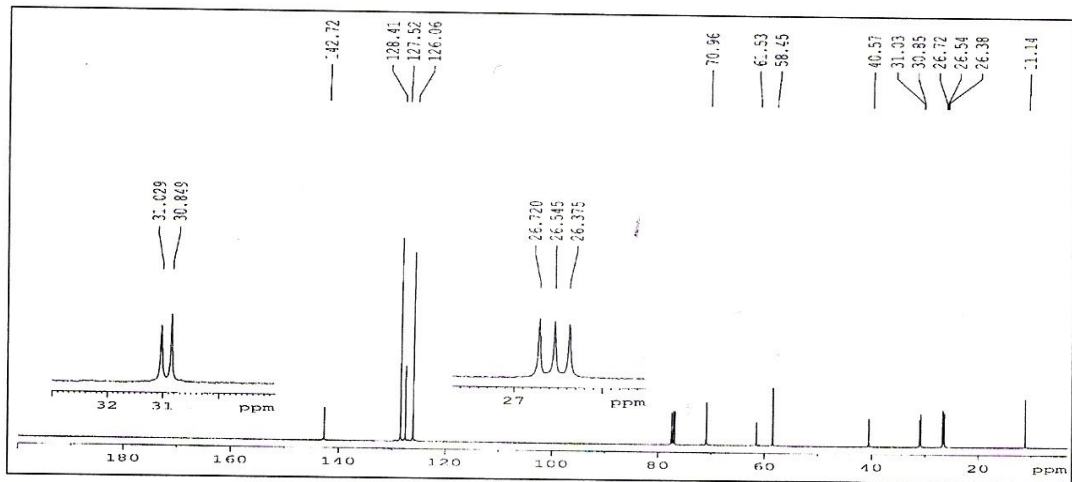
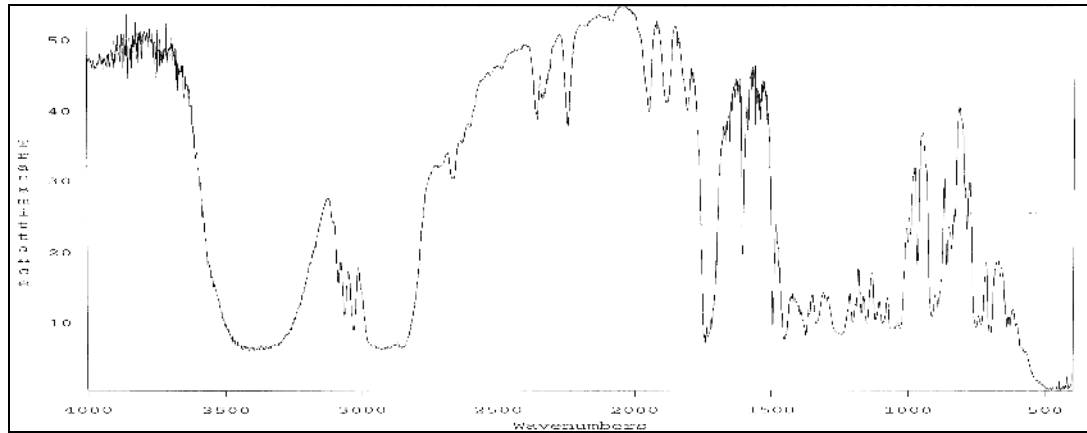
7.12. 2-[Benzil((*R*)-1-sikloheksiletil)amino]-(*R*)-1-fenoksietanol (12b)'un IR, ^1H ve ^{13}C NMR



7.13. 2-[Benzil((*R*)-1-sikloheksil)amino]-(*R*)-2-feniletanol (13)'un IR, ^1H ve ^{13}C NMR

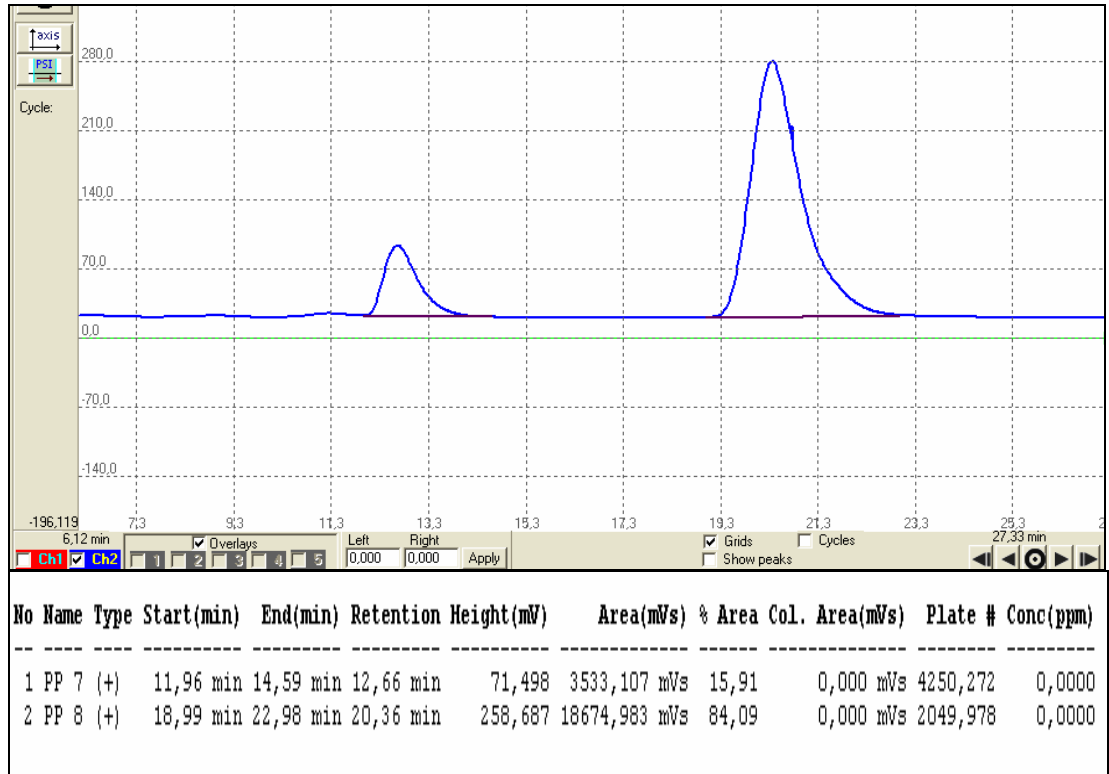


7.14. ((*R*)-1-Sikloheksiletil)amino-di[(*R*)-2-feniletanol] (14)'ın IR, ¹H ve ¹³C NMR spektrumları

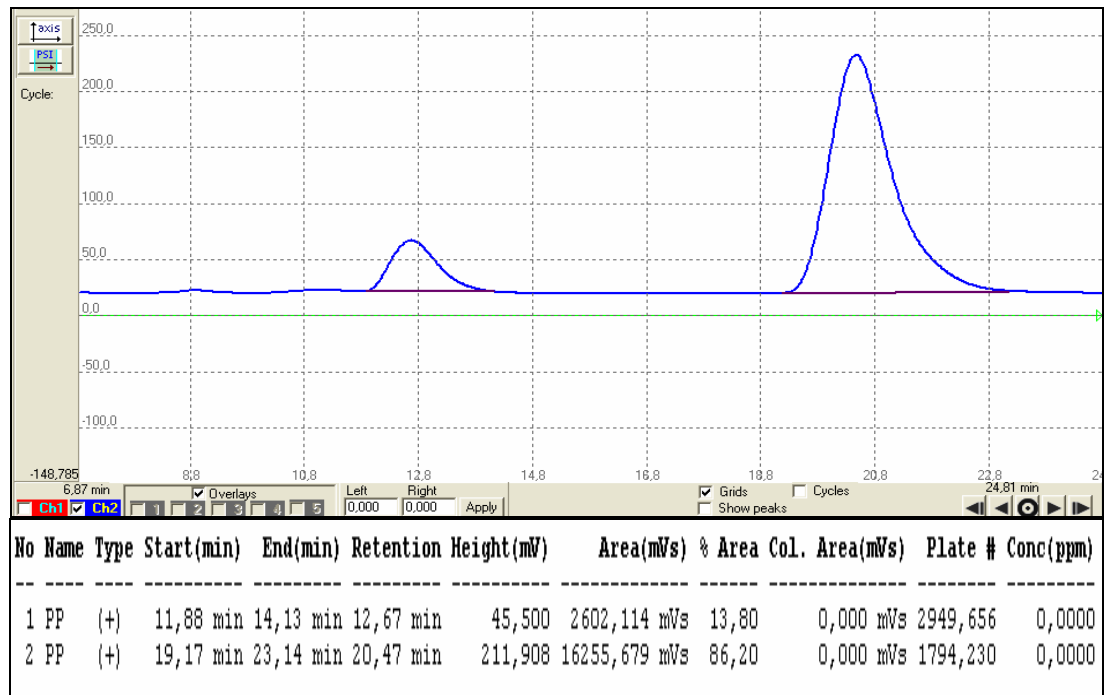


8. HPLC KROMOTOGRAMLARI

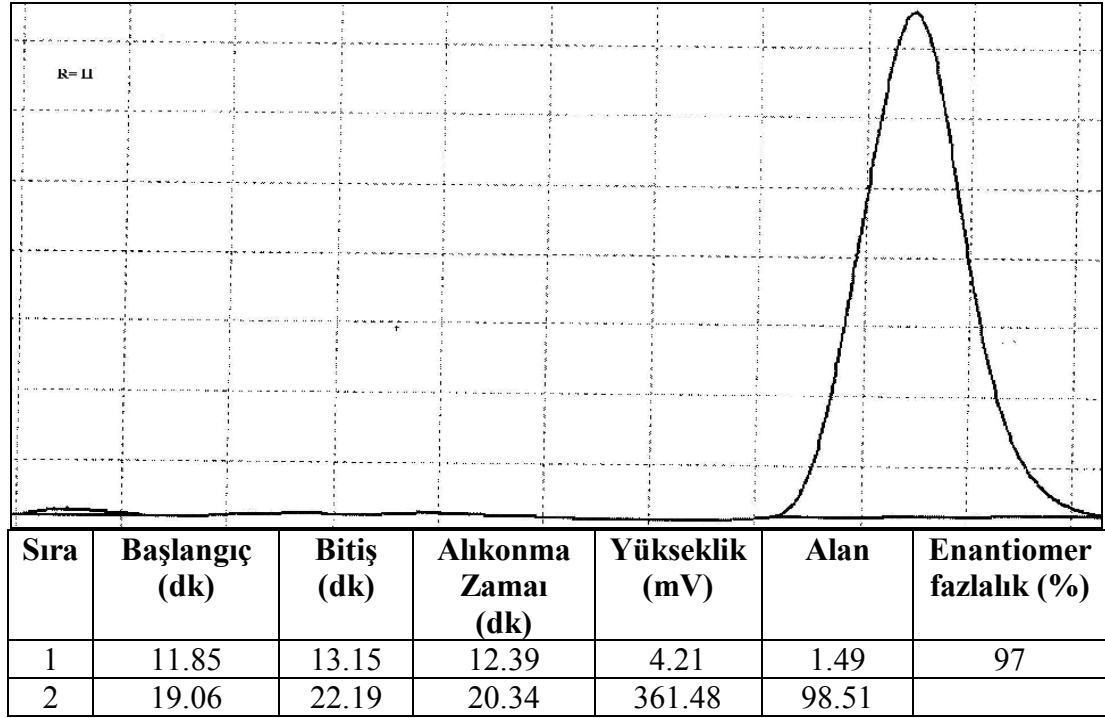
8.1. Katalizör 1 varlığında glisidolun fenol ile halka açılması ürünü



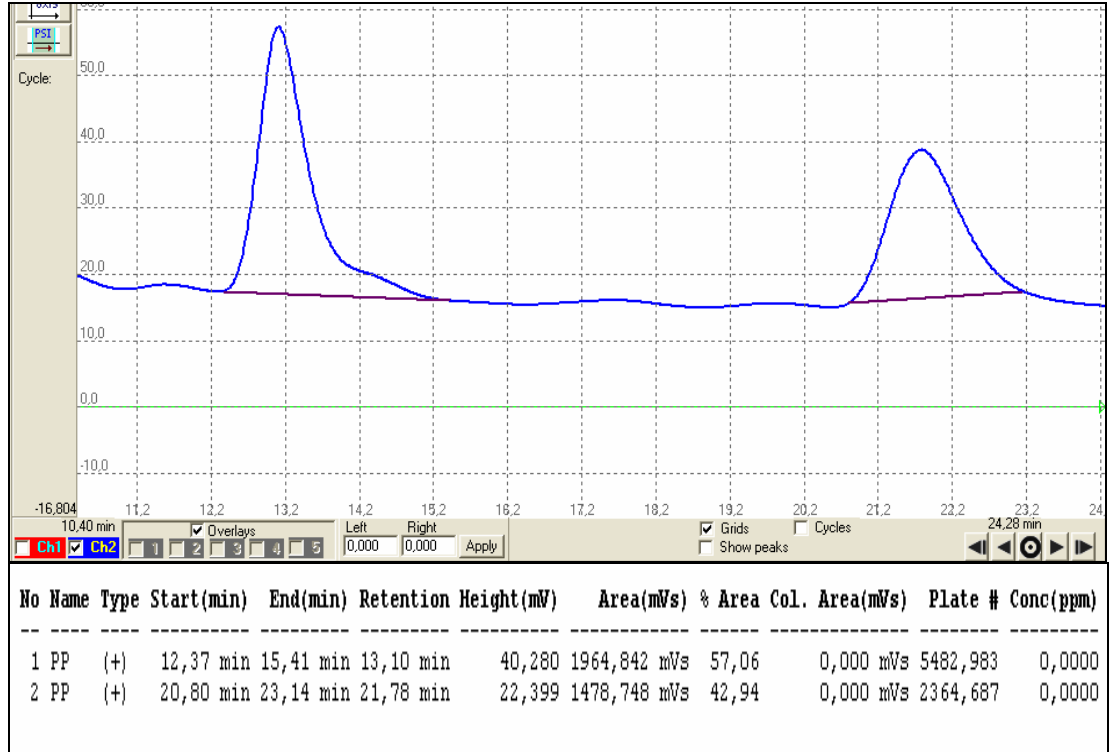
8.2. Katalizör 2 varlığında glisidolun fenol ile halka açılması ürünü



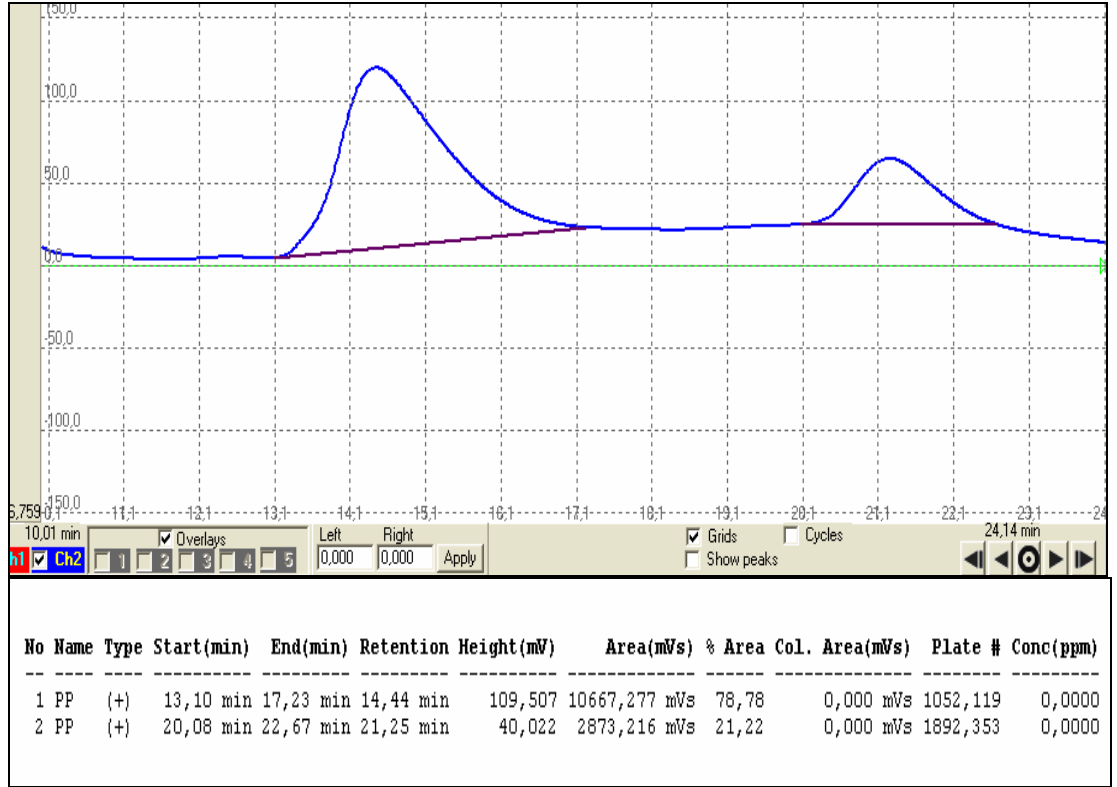
8.3. Katalizör 3 varlığında glisidolun fenol ile halka açılması ürünü



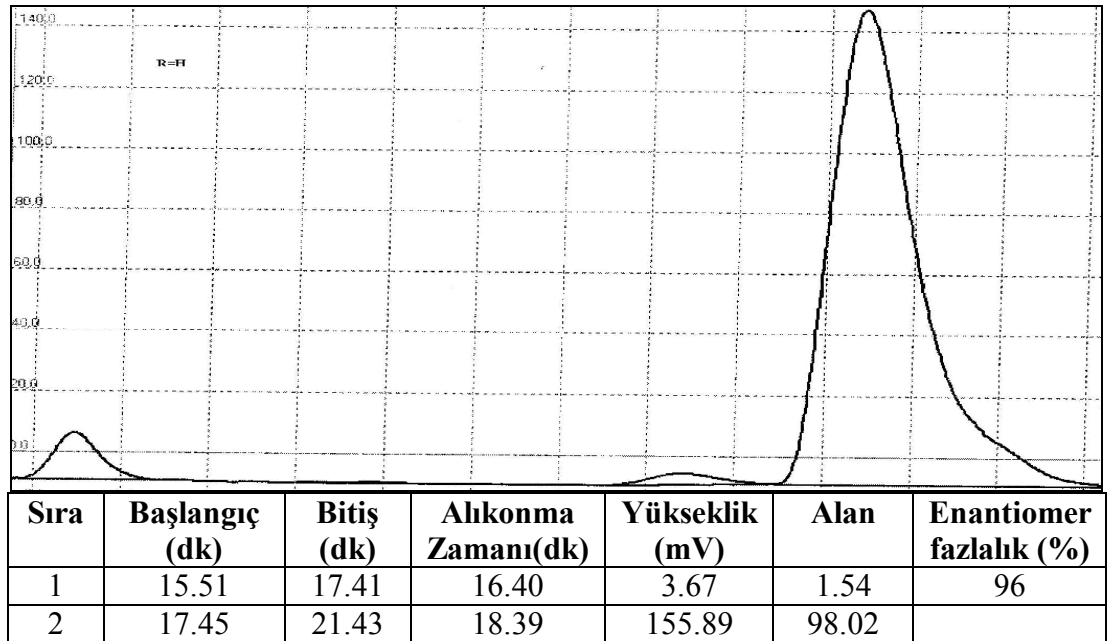
8.4. Katalizör 4 varlığında glisidolun p-metilfenol ile halka açılması ürünü



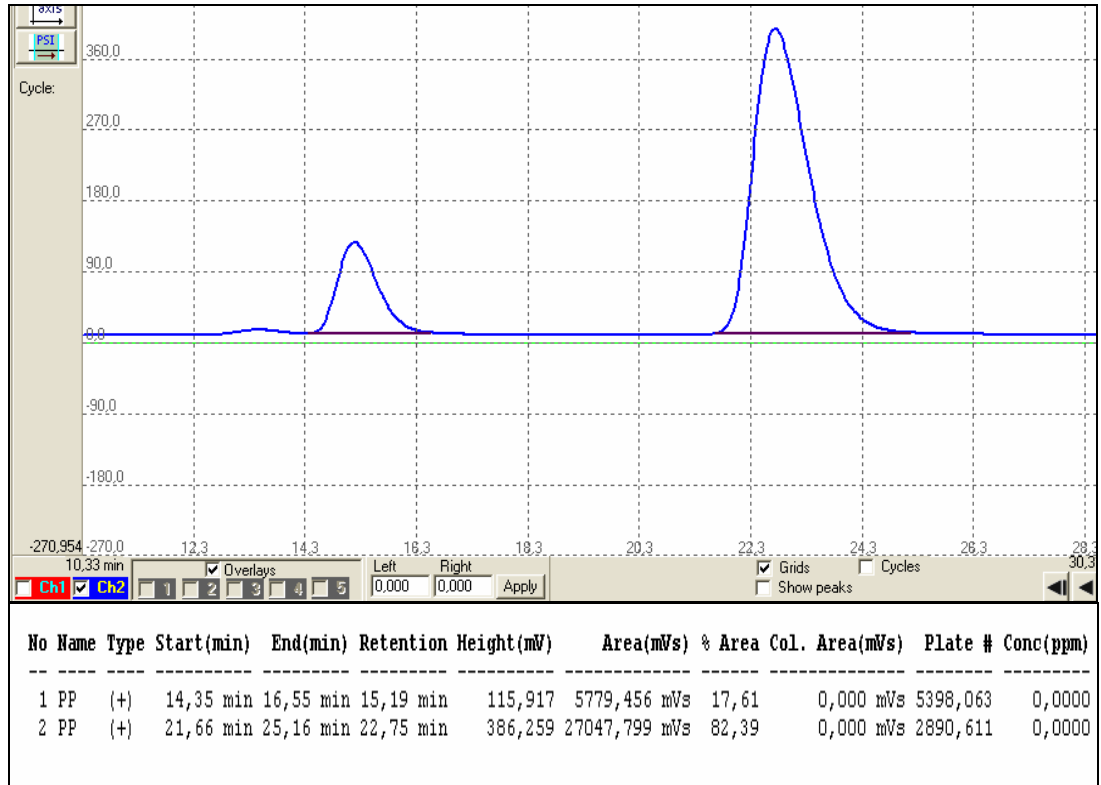
8.5. Katalizör 5 varlığında glisidolun p-metoksifenol ile halka açılması ürünü



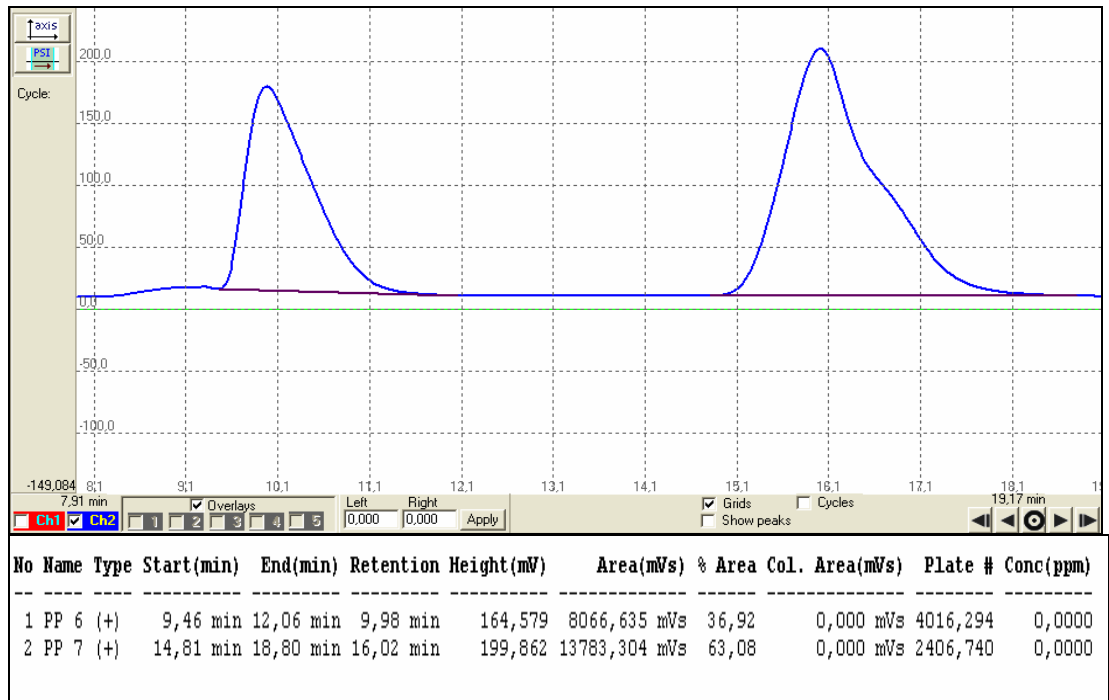
8.6. Katalizör 8 varlığında glisidolun fenol ile halka açılması ürünü



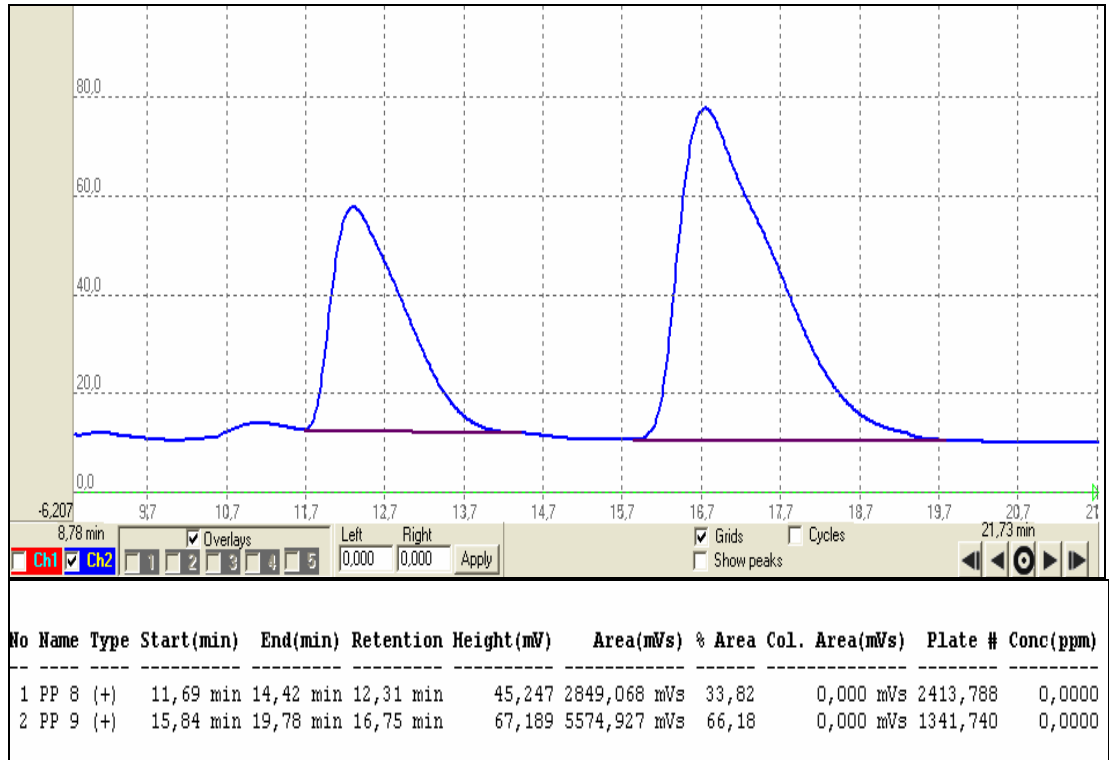
8.7. Katalizör 8 varlığında glisidolun p-metoksifenol ile halka açılması ürünü



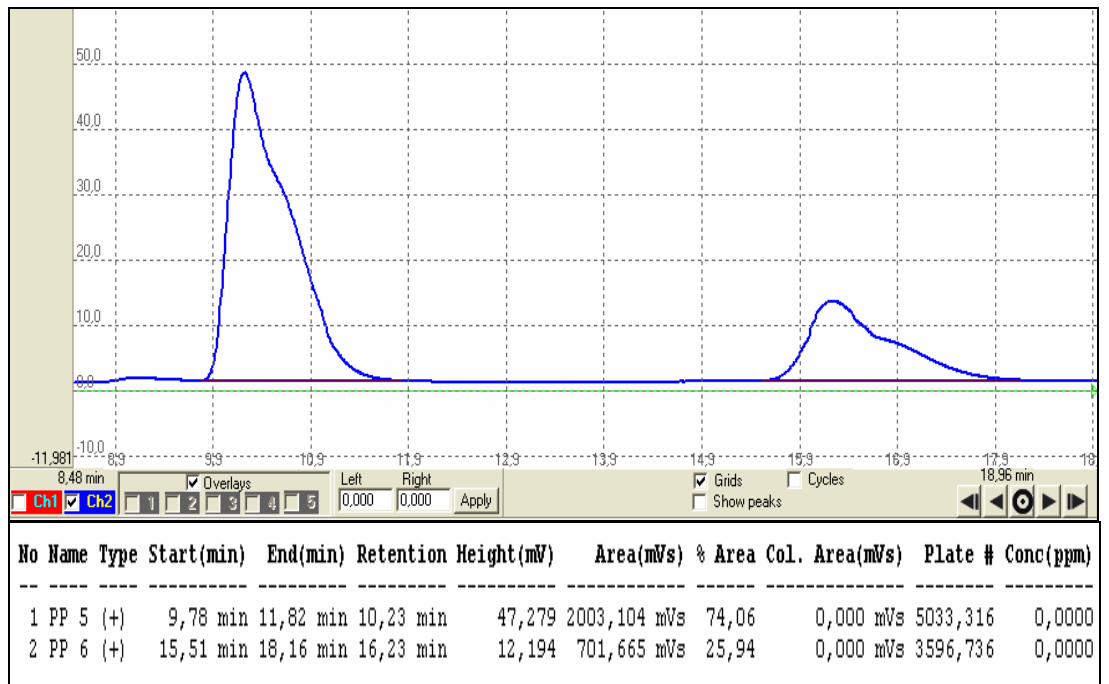
8.8. Katalizör 9 varlığında glisidolun fenol ile halka açılması ürünü



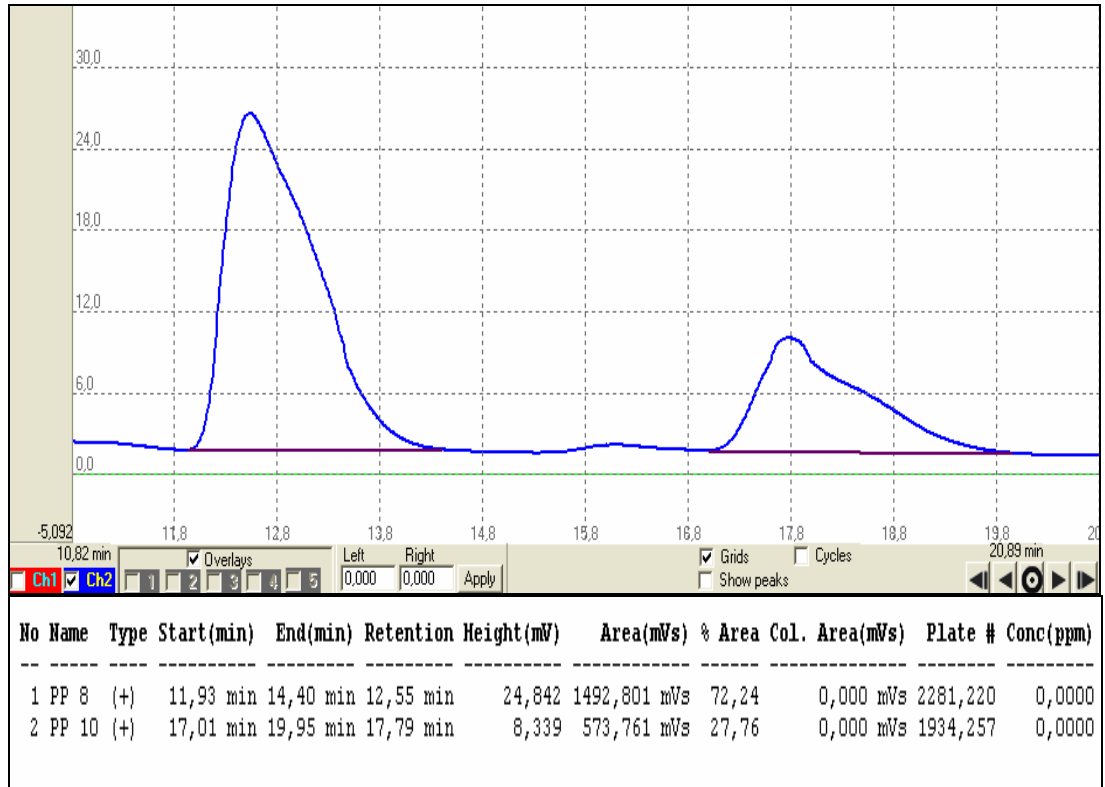
8.9. Katalizör 9 varlığında glisidolun p-metoksifenol ile halka açılması ürünü



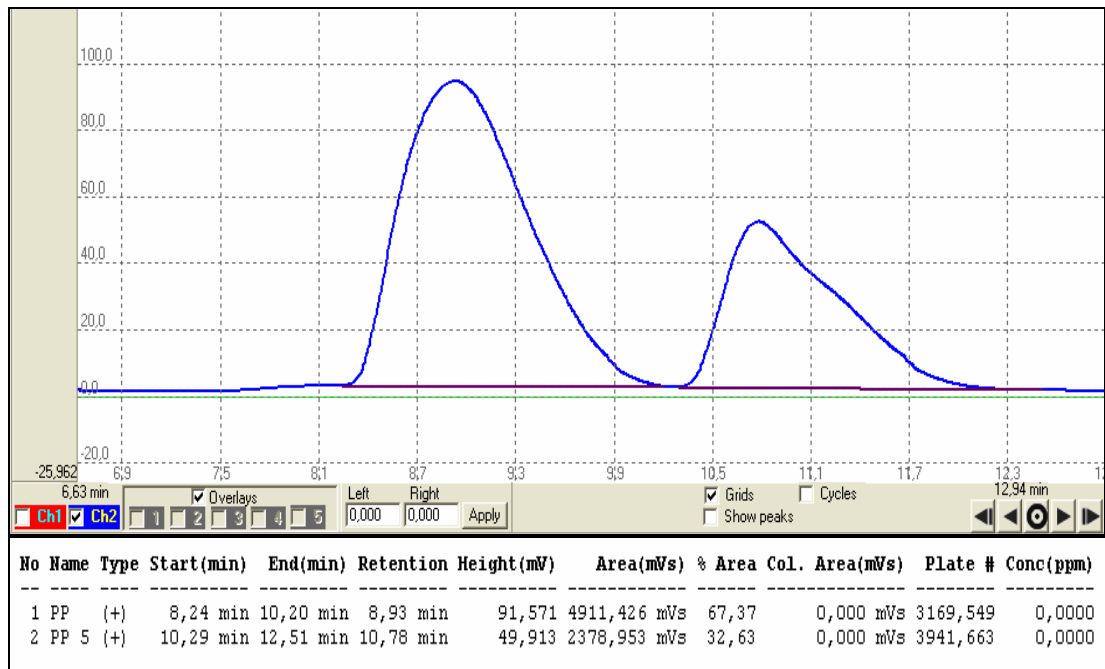
8.10. Katalizör 12b varlığında glisidolun fenol ile halka açılması ürünü



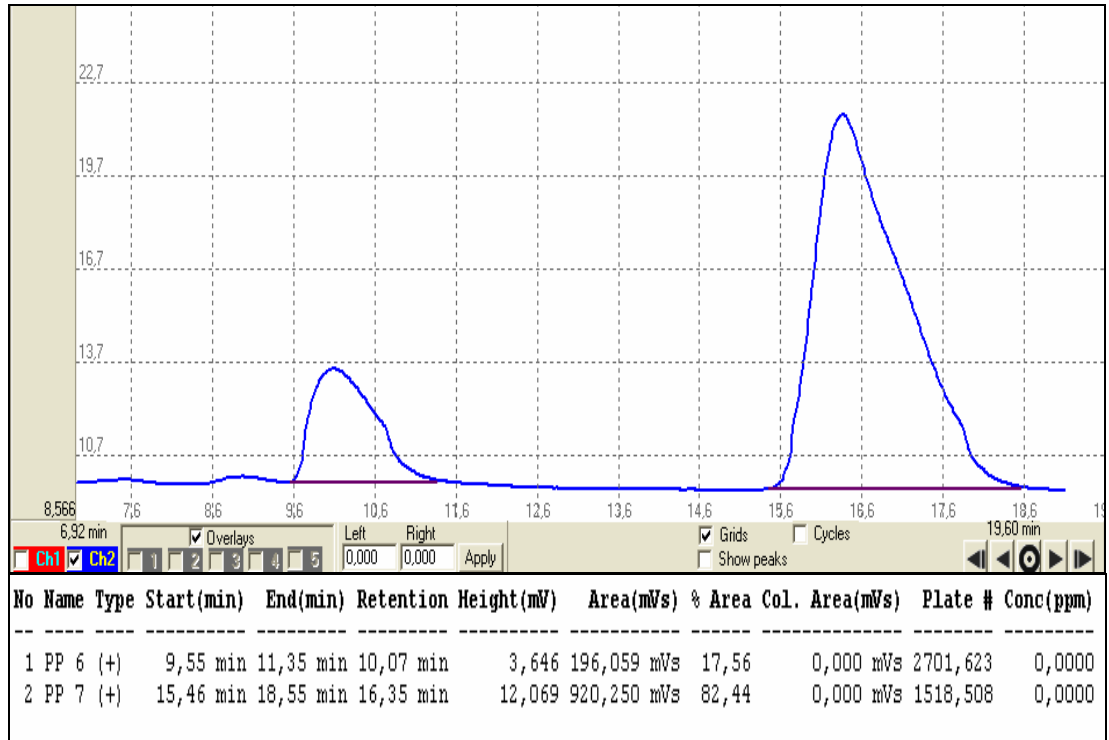
8.11. Katalizör 12b varlığında glisidolun p-metoksifenol ile halka açılması ürünü



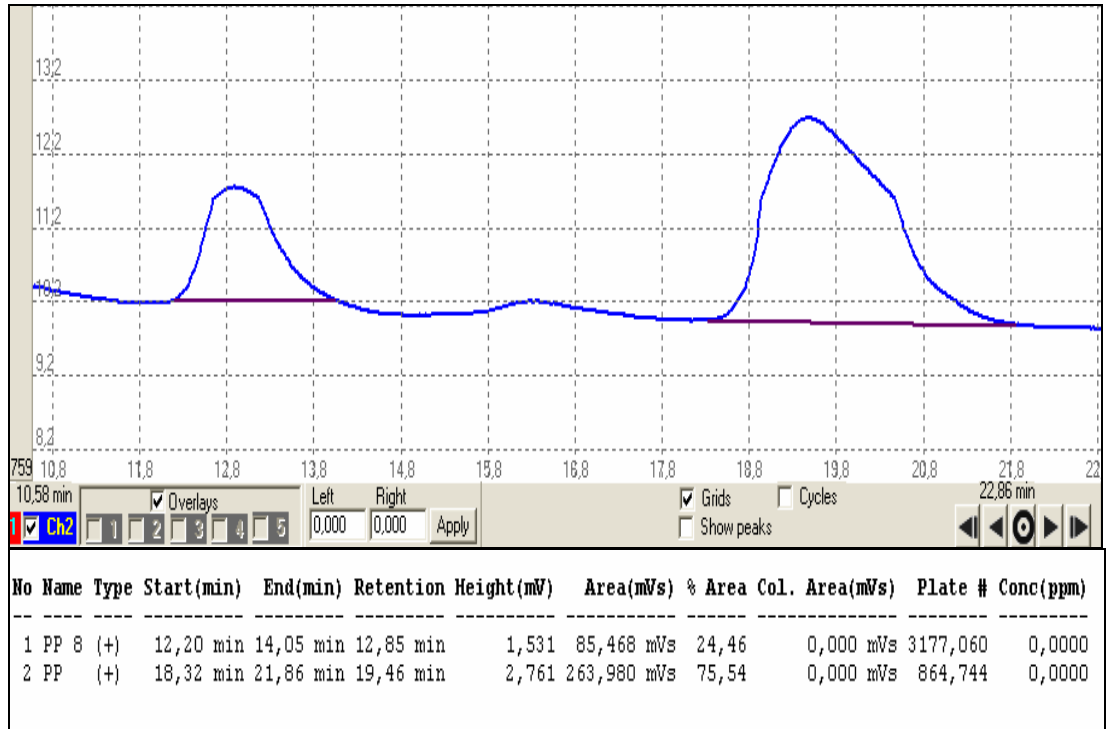
8.12. Katalizör 12b varlığında glisidolun p-metilfenol ile halka açılması ürünü



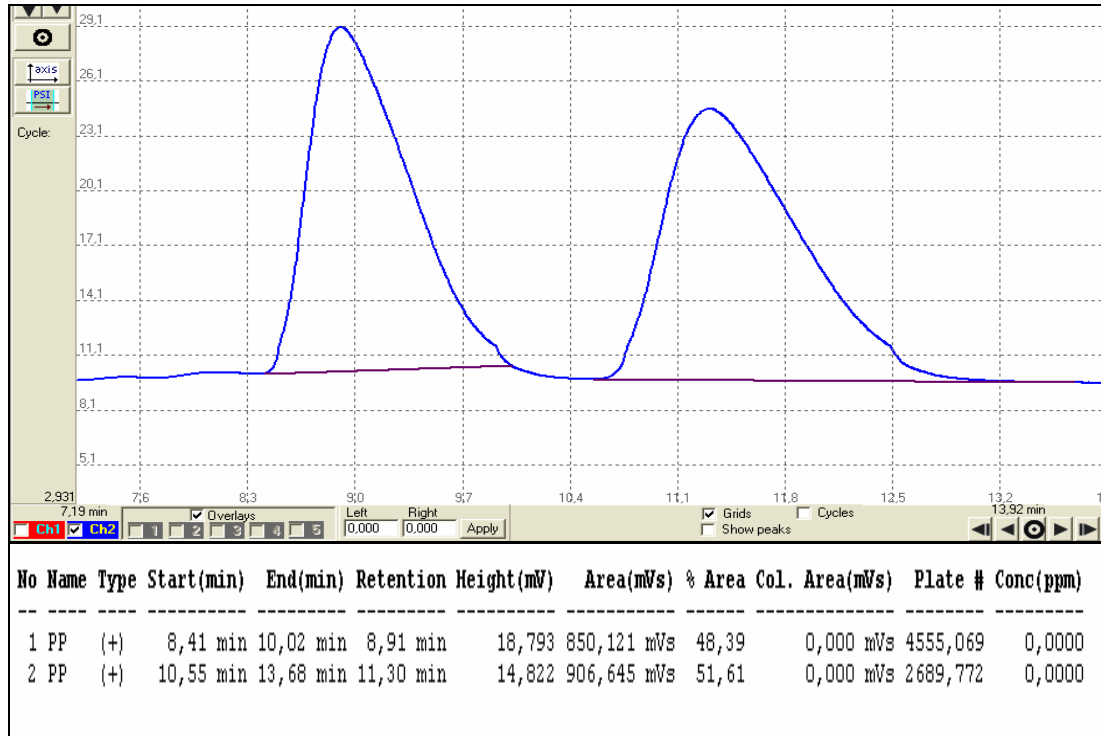
8.13. Katalizör 13 varlığında glisidolun fenol ile halka açılması ürünü



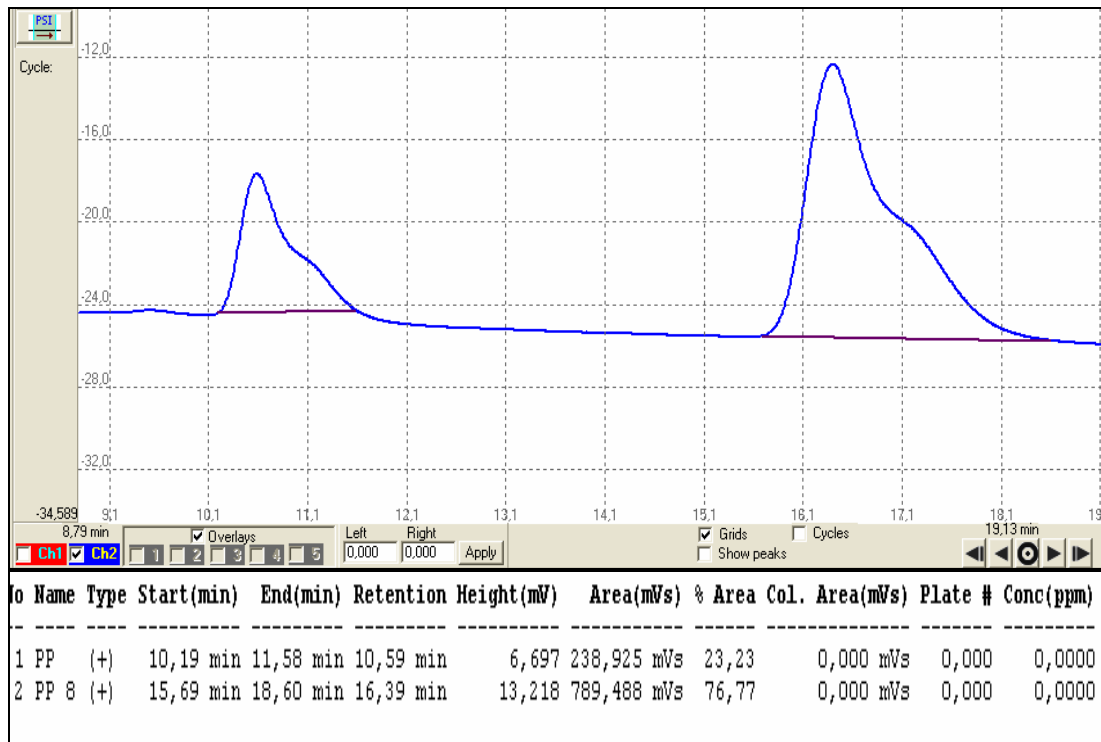
8.14. Katalizör 13 varlığında glisidolun p-metoksifenol ile halka açılması ürünü



8.15. Katalizör 13 varlığında glisidolun p-metilfenol ile halka açılması ürünü



8.16. Katalizör 14 varlığında glisidolun fenol ile halka açılması ürünü



9. KAYNAKLAR

1. Eliel E.L.; Wilen, S. H., L.N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**.
2. (a) Wistuba,D.; Schurig, V. *J. Chromatogr. A* **2000**, 875, 255-276; (b) Collet, A. *Enantiomer* **1999**, 4, 157-172.
3. Trost,B. M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259-281.
4. J Morrison,. D. *Asymmetric Synthesis, Vols. 1-5*, Academic Press, Orlando,**1983-1985**.
5. Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vols. I-III*, Springer, New York, **1999**.
6. Reider, P. J. *Chimia* **1997**, 51, 306-308.
7. Jacques, J.; Collet, A.; Wilen, S. H. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Krieger, Malabar, FL, **1991**.
8. Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Org. Synth.* **1998**, 75, 1-11.
9. Hoveyda, A. H.; Didiuk, M. T. *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 537-574.
10. Dalko, P. I. (Ed.), *Enantioselective Organocatalysis*,Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
11. Pellsier, H.; *Tetrahedron* **2007**, 63, 9267-9331,.
12. Berkesel, A.; Greçger, H.. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**
13. a) *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413–5883, ; b) *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 631 – 847, c) *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1007–1249. d) *Tetrahedron* **2006**, 62, 243 – 502.
14. a) Dalko, P. I.; Moisan, L.; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248–5286.b) Guillena, G.; Raman, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1465–1492. c). Dondoni, A.; Massi, A.; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4716–4739. d) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R.. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1666 – 1688. e). Longbottom, D.A.; Franckevicius, V., Kumarn, S.; Oelke, A. J.; Wascholowski, V.; Ley, S. V. *Aldrichimica Acta* **2008**, 41, 3– 1. f) Vicario, J . L.; Bad, D.; Carrillo, A, L. *Synthesis* **2007**, 2065 – 2092, g) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Discovery Today*, **2007**, 12, 8–27,.
15. Pellissier, H.; *Tetrahedron* **2007**, 63, 9267-9331

16. Senanayake, C. H. *Aldrichemica Acta* **1998**, 31,3–15
17. Corey E. H.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1998**, 37, 1986-2102
18. a) Ruksana, I. K.; Jeya, K. P.; Santosh, A.; Noor-ul, H. K.; Sayed, H. A.; Raksh, V. J. *European Journal of organic Chemistry* **2008**, 18, 3118. b) Martin, M.; Lafollee, B. S.; Gil, R.; Collin, J. *Tetrahedron: Asymm* **2007**, 18, 2598-2605
19. a) Bergmeier, S.C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 256. (b) Rodriguez, M.; Llinares, M.; Doulut, S.; Heitz, A. And Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 923-926. c) Paulina, J.; Regina, K.; Aleksandra, S. K. *Letters in Peptide Science* **2003**,10, 79-82
20. a) Gao, B.; Wen, Y.; Yang, Z.; Huang, X; Liu, X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal* **2008**, 350, 385-390. b) Asit, K. C.; Santosh, R.; Atul, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3597-3599. c) Fu, L. X.; Wu, H. S. *Synthetic Commun.* **1997**, 27, 1677-1683 d) Rosario, T.; Isidro, M. P.; Miguel, Y. *Tetrahedron* **2006**, 1-5,
21. Azizi, M.; Saidi, M. R. *Organic Letters* **2005**, 7, 3649-3651
22. Bonollo, S.; Friguelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Gren Chemistry* **2006**, 8, 960-964
23. Keith, J. M.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal* **2001**, 343, 5-26
24. Bergmeier, S.C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561-2576. (a) Rodriguez, M.; Llinares, M.; Doulut, S.; Heitz, A. and Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 923-926
25. a) Cobb, A. J.; Marson, C. M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1269-? b) Zhang, Y-X.; Du, D-M.; Chen X.; Lü, S-F.; Hua, W-T. *Tetrahedron:Asymmetry* **2004**, 15,177-182
26. Russo, A.; Lattanzi, A. *Eu. J. Org. Chem* **2008**, 2767-2773
27. a) Rogers, G. A.; Parsons, S. M.; Anderson, D. C.; Nilsson, L. M.; Bahr, B. A.; Kornreich, W.D.; Kaufman, R.; Jacobs, R.S.; Kirtman, B. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1217-? b) Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561-? c) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Transition Metals for Organic Synthesis*, (Eds. : Beller, M.; Bolm, C.), Wiley-VCH, Weinheim, , pp 243, **1998**.
28. Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev* **1996**, 96, 835-875
29. (a) Corey, E. J.; Hannon, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5237–5240 (b) Zhang, H.; Xue, F.; Mak, T. C. W.; Chan, K. S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8002–8003 (c) Zhang, H; Chan, K. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1999**, 1, 381–382; (d) Kang, S.-W.; Ko, D.-H.; Kim, K. H.; Ha, D.-C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4517–4519
30. (a) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835–875 (b) Senanayake, C. H. *Aldrichim. Acta*, **1998**, 31, 3–15. (c) Fache, F.; Schulz, E.;

- Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2159–2231 (d) Lait, S. M.; Rankic, D. A.; Keay, B. A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 767–796.
31. Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2823–2824
32. (a) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6071–6072. (b) Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4028–4036 (c) Noyori, R.; Suga, S.; Kaway, K.; Okada, S.; Kitamura, M.; Oguni, N.; Hayashi, N.; Kaneko, T.; Matsuda, Y. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 382, 19–37 (d) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49–69 (e) Kitamura, M.; Suga, S.; Niwa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4832–4842 (f) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6327–6335 (g) Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9800–9809. (h) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, 18, 128–133, (i) Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2008–2022
33. (a) Beliczey, J.; Giffels, G.; Kragl, U.; Wandrey, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1529–1530. (b) Sola, L.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Perkas, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1559–1568 (c) Cho, B. T.; Chun, Y. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1489–1492. (d) Nugent, A. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 1369–1370,
34. (a) Genov, M.; Kostova, K.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1869–1876. (b) Genov, M.; Dimitrov, V.; Ivanova, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3703–3706. (c) Knollmuller, M.; Ferencic, M.; Gärtner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3969–3975. (d) Hanyu, N.; Aoki, T.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2971–2979 (e) Scarpi, D.; Galbo, F. L.; Occhiato, E. G.; Guarna, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1319–1324. (f) Faux, N.; Razafimahefa, D.; Picart-Goetgheluck, S.; Brocard, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1189–1197. (g) Kasashima, Y.; Hanyu, N.; Aoki, T.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Oleo Sci.* **2005**, 54, 495–504. (h) Zhong, J.; Wang, M.; Guo, H.; Yin, M.; Bian, Q.; Wang, M. *Synlett* **2006**, 1667–1670. (i) Martinez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. M.; Ruiz, P. M.; Morillo, C. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 742–749.
35. He, X. C.; Eliel, E. L. *Tetrahedron* **1987**, 43, 4979–4987

36. Goldfuss, B.; Steigelman, M.; Khan, S. I.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 77–82
37. Hanyu, N.; Aoki, T.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4127–4136
38. Steiner, D.; Sethofer, S. D.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1477–1483,.
39. Tanyeli, C., Odabasi, S.; Erdem, M.; Cakır, E.; Keskin, E.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2349–2357,.
40. a) Corey, E.J.; Shibata, S.; Bakshi, R.K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925-7926. b) Kagan, H.B.; Riant, O.; *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007-1019
41. Russo, A.; Lattanzi, A. *Eu. J. Org. Chem.* **2008**, 2767-?
42. a) Rao, A. S. *In Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, Vol. 7, **1991**. b) Saladino, R.; Neri, V.; Pelliccia, A. R.; Mincione, E. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7403-7408,. (c) Yudin, A. K.; Chiang, J. P.; Adolfsson, H.; Coperet, C. *J. Org. Chem* **2001**, 66, 4713-4718 (d) Adolfsson, H.; Converso, A.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3991-3994. (e) Rudolph, J.; Reddy, K. L.; Chiang, J. P.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc* **1997**, 119, 6189-90 (f) Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 169-180
43. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2004-2021
44. Sheldom, R.A. *Chirotechnology*, Marcel Dekker Inc, New York, **1993**.
45. (a) Wright, J. L.; Gregory, T. F.; Heffner, T. G.; MacKenzie, R. G.; Pugsley, T. A.; Meulen, S. V.; Wise, L. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 137-80. (b) Baker, N. R.; Byrne, N. G.; Economides, A. P.; Javeld, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 1045 (c) Kirkup, M. P.; Rizvi, R.; Shankar, B. B.; Dugar, S.; Clader, J.; McCombie, S. W.; Lin, S.; Yumibe, N.; Huie, K.; Heek, M.; Compton, D. S.; Davis, H. R.; McPhail, A. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2069-2072
46. (a) Takahashi, H.; Sakuraba, S.; Takea, H.; Achiwa, K. *J. Am. Chem. Soc* **1990**, 112, 5877-5880 (b) Gooding, O.; Colin, B.; Cooper, G.; Jackson, D. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3681-3786. (c) Yuan, R.; Watanabe, S.; Kuwabata, S.; Yoneyama, H. *J. Org. Chem* **1997**, 62, 2494-99. (d) Kang, S. B.; Ahn, E. J.; Kim, Y.; Kim, Y.

- H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9317-9320. (e) Guanti, G.; Banfi, L.; Narisano, E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 27, 3547-50
47. Lida,.; Yamamoto, N.; Matsunaga, S.; Shigeki, M.; Woo, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, 37, 2223-26
48. Keith, J. M.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 5–26.
49. Kleemann, A.; Engel, J. *Pharmazeutische Wirkstoffe*, Georg Thieme Verlag **1982**.
50. Stinson, S.C. *Chem. Eng. News* **1997**, 2, 28-?
51. Mclure, D.E.; Arison, B. H.; Baldwin, J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3666-68
52. Merk, W.; Wagner, O.P., Werle, P.; Nygren, R.S. *U.S. Patent*, **1983**, 4,390, 732,.
53. British Pat. No. 628497.
54. Caron, M.; Sharpless, K.B. *Org. Chem.* **1985**, 50, 1557-60
55. Chen, J.; Shum, W. *Tetrahedron Lett.* **1995** 36, 2379-82
56. Kitaori, K.; Furukawa, Y.; Yoshimoto, H.; otera, L. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1481-97
57. Karakaplan, M; Turgut, Y.; Hoşgören, H. *Journal of Chemical Research*, **2005**, 41, 41-42.
58. a) Somfai, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2731-2733. b) Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7230-7231. c) Ruble, J. C.; Latham, H. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1492-1493. d) Spivey, A. C.; Fekner, T.; Spey, S. E. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3154-3159
59. Tokunaga, M.; Larrow, J. F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E. N. *Science* **1997**, 277, 936-938.
60. Pfefferle, W.; Anke, H.; Bross, M.; Steffan, B.; Vianden, R.; Steglich, W. *J. Antibiot* **1990**. 43, 648–654
61. a) Jarvis, B. B.; Pena, B. N.; Comezoglu, N. S.; Rao, M. M. *Photochemistry* **1986**, 25, 533-535. b) Achenbach, H.; Usubillaga, A.; Utz, W.; Rodriguez, H. A. *Photochemistry* **1991**, 30, 3753-3757.
62. Floreancig, P.E.; Swalley, S. E.; Trauger, J. W.; Devran, P. B. *J. Am. Chem. Soc* **2000**. 122, 6342-6350
63. Kumar, P.; Naidu, V.; Gupta, P. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2745-2785

64. Bose, D. S.; Narsaiah, A. V. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2005**, 13, 627-630
65. a)Konsler, R. G.; Karl, J.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10780-10781,. b) Adolfson, H.; Moberg, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2023-2031
66. Carree, F.; Gil, R.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7749-7751. b) Jasra, R. V.; Kureshy, R. I.; Singh, S.; Khan, N. H., Abdi, S.H.R.; Suresh, E. *Eur. J. Org. Chem* **2006**, 1303-1309. c) Azoulay, S.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4593–95
67. Jacobsen, E. N.; Kakiuchi, F.; Konsler, R.G.; Larrow, J. F.; tokunaga, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 773–776
68. Wu, J.; Hou, X. L.; Dai, L. X.; Xia, L.J.; Tang, M. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3431-3436
69. Yang, M.; Zhu, C.; yuan, F.; Huang, Y.; Pan, Y. *Org. Lett* **2005**, 7, 1927–1930
70. a)Tokuoka, E.; Kotani, S.; Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Hashimoto, S.; Nagaijama, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2391-2392. b) Haufe, G.; Bruns, S. *Adv. Synth. Catal* **2002**. 344, 165–171.
71. Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1001-4. b) Zhu, C.; Yuan, F.; Gu, W.; Pan, Y. *Chem. Commun.* **2003**, 692–693.
72. a) Martinez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E.N. *J. Am. Chem. Soc* **1995**. 117, 5897-5898. b) Larrow, J. F.; Schaus, S. E.; Jacobsen, E.N. *J. Am. Chem. Soc* **1996**. 118, 7420-21
73. Wu, M. H.; Hansen, K. B.; Jacobsen, E. N. *Angew, Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2012–2014.
74. Tschöp, A.; Marx, A.; Creekanth, A. R.; Schneider, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**. 2318–2327
75. a) Ready, J. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6086–6087. b) Peukert, S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1245-1248,.
76. Pfefferle, W.; Anke, H.; Bross, M.; Steffan, B.; Vianden, R.; Steglich, W. *J. Antibiot* **1990**. 43, 648-654
77. a) Nathanson, J. A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, 245, 94. b) Berrospi, A. R.; Leibowitz, H. M. *Arch. Ophthalmol.* **1982**, 100, 943,.

78. a) Kothakonda, K. K.; Bose, D. S.; *Chem. Lett.* **2004**, 33, 1212-1213. b) Bose, D. S.; Reddy, A. V. N.; Chavhan, S. W. *Synthesis*, **2005**, 14, 2345-2348.
79. Chov, S.; Kitching, W. *Chem. Commun.* **2001**, 1040-1041
80. Muthukrishnan, M.; Garud, D. R.; Joshi, R.R.; Joshi, R. A. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1872-1876
81. Peukert, S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett* **1999**, 1, 1245-1248
82. a) Matsunaga, S.; Das, j.; Roels, J.; Vogl, E. M.; Yamamoto, N.; Iida, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2252- 2260 (b) Hodgson, D. M.; Gibbs, A. R.; Lee, G. P. *Tetrahedron* **1996**, 52, 14361 (c) Jacobsen, . N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421-31
83. (a) Adolfsson, H.; Moberg, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2023-31. (b) Hayashi, M.; Kohmura, K.; Oguni, N. *Synlett* **1991**, 774-76 (c) Yamashita, H. *Chem. Lett.* **1987**, 525-28
84. McClelland, B. W.; Nugent, W. A.; Finn, M. G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6656-66
85. Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Org. Synth.* **1997**, 75, 1-10
86. Scahus, S. E.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4197-99
87. Song, C. E.; Oh, C. R.; Roh, E. J.; Choo, D. J. *Chem. Commun.* **2000**, 1743-44
88. Hansen, K. B.; Leighton, J. L.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10924-25
89. Leighton, J. L.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 389-90
90. (a) Noyori, R.; Suzuki, M. *Chemtracts Org. Chem*, **1990**, 3, 173-196.(b) Lipshutz, B. H.; Wood, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116,11689-702
91. Michea H. W.; Jacobsen E. N.; *Tetrahedron Letters* **1997**, 35 1695-98
92. Kassab, D. J.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1782-83
93. Fu, X.L.; Wu, S.-H. *Synth. Commun* **1997**., 27, 1677-83
94. Hou, X.L; Wu, J. ; Dai, L.X.; Xia, L.J.; Tang, M.H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1747-52
95. Hayashi, M.; Tamura, M.; Oguni, N. *Synlett* **1992**, 663-664
96. Cole, B. M.; Shimizu, K. D.; Krueger, C. A.; Harrity, J. P. A.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **1996**, 35, 1668-71
97. Shimazu, K. D.; Cole, B. M.; Krueger, C. A.; Kuntz, K. W.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 1704-07.

98. (a) Vougioukas, A. E.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett* **1987**, 28, 5513-16. (b) Matsubara, S.; Onishi, H.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett* **1990**, 31, 6209-12
99. Yamasaki, S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1256-57
100. Mizuno, M.; Kanai, M.; Iida, A.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10699-708
101. Oguni, N.; Miyagi, Y.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9023-26
102. Del Moro, F.; Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1971-74
103. Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 346-53
104. Müller, P.; Nury, P.; Bernardinelli, G. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 843-54
105. Jacobsen, E. N.; Kakiuchi, F.; Konsler, R. G.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 773-76
106. Clark, M. A.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9523-26
107. Wu, M. H.; Karl, B. H.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2012-14
108. Iida, T.; Yamamoto, N.; Matsunaga, S.; Woo, H.-G.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2223-26
109. Fukuyama, T.; Laird, A. A.; Hotchkiss, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6291-92
110. Shigeki, M.; Jagattaran, D.; Jochen, R.; Erasmus, M. V.; Noriyoshi, Y.; Takehiko, I.; Kentaro, Y. and Masakatsu S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2252-60
111. Matsunaga, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 3-15
112. Iida, T.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4783-84
113. Wu, M. H.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5252-54
114. Wu, J.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Xia, L.-J.; Tang, M.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3431-34
115. Fukuzawa, S.I.; Kato, H.; Ohtaguchi, M.; Hayashi, Y.; Yamazaki, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, 1, 3059-3063
116. Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7139-40
117. Denmark, S. E.; Barsanti, P. A.; Wong, K.-T.; Stavenger, R. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2428-29
118. Tao, B.; Lo, M. M.-C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 353-54

119. Nakajima, M.; Saito, M.; Uemura, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8827-29
120. Paek, S. H.; Shim, S. C.; Cho, C. S.; Kim, T.J. *Synlett* **2003**, 849-51
121. Bruns, S.; Haufe, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1563-69.
122. Bruns, S.; Haufe, G. *J. Fluorine Chem.* **2000**, 104, 247-54
123. Haufe, G.; Bruns, S.; Runge, M. *J. Fluorine Chem* **2001**, 112, 55-61
124. Zhang, Y.X.; Du, D.M.; Chen X.; Lü, S.F.; Hua, W.T.; *Tetrahedron:Asymmetry* **2004**, 15,177-182
125. Turgut, Y.; Aral, T.; Karakaplan, M.; Deniz, P. and Hoşgören, H. *Synthetic Commun* **2010**. (Baskında)
126. Mucha, P.; Mlostron, G.; Jasinski, M.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, 19, 1600-07
127. Tye, H.; Eldred, C. And Wills M. *Tetrahedron Letters.* **2001**, 43, 155-159

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Tarık ARAL
Doğum Yeri : Hani
Doğum Tarihi : 20.11.1979
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Paşabahçe Ferit İnal Lisesi / İstanbul – 1996

Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü- 2002

Yüksek Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya A.B.D.- 2005

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nde 2007 yılından beri araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.

Yayınları (SCI ve diğer):

1. Synthesis of new chiral crown ethers containing (*p*-methoxyphenoxy)methyl moiety and their chiral recognition ability toward amino acid esters. M. Karakaplan, **T. Aral**; *Tetrahedron: Asymmetry* 16 (2005) 2119–2124
2. The Synthesis and Formation of Complexes between Derivatives of Chiral Aza-18-Crown-6 Ethers and Chiral Primary Organic Ammonium Salts. M. Karakaplan, Y. Turgut, **T. Aral** and H. Hosgoren; *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* (2006) 54, 315–319
3. Synthesis of novel chiral Schiff-base ligands and their application in asymmetric nitro aldol (Henry) reaction. M. Çolak, **T. Aral**, H. Hoşgören and N. Demirel; *Tetrahedron: Asymmetry* 18 (2007) 1129–1133

4. Synthesis and Crystal Structure of Chiral Substituted (*S*)-2-[(4-Methoxyphenoxy) Methyl]-15-Crown-5 Ether with Sodium Perchlorate Complex. N. Doğan, S. Özbey, M. Karakaplan, **T. Aral**. *J. Chem. Crystallogr.* 38 (2008), 943–947
5. Chiral lariat ethers as membrane carriers for chiral amino acids and their sodium and potassium salts. I. Aydın, **T. Aral**, M. Karakaplan, H. Hoşşgören. *Tetrahedron: Asymmetry* 20 (2009) 179-183
6. Synthesis of novel C₂-symmetric chiral crown ethers and investigation of their enantiomeric recognition properties. Y. Turgut, **T. Aral**, H. Hosgoren. *Tetrahedron: Asymmetry* 20 (2009) 2293–2298
7. Synthesis of C₂-symmetric chiral amino alcohols and using as organocatalysts in enantioselective opening of glycidol ring. Y. Turgut, **T. Aral**, M. Karakaplan, P. Deniz, H. Hoşşgören. *Synthetic Commun.* (2010) (Baskıda)