

**CLAISEN DÜZENLENMESİ İLE 2-
SİYANOSİKLOPENTANON'UN
ALKİLASYONU**

Muhammed Fatih POLAT

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Doç. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ
2008
Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**CLAİSEN DÜZENLENMESİ İLE 2-
SİYANOSİKLOPENTANON'UN ALKİLASYONU**

Muhammed Fatih POLAT

KİMYA ANABİLİM DALI

**ERZURUM
2008**

Her hakkı saklıdır

Doç. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ danışmanlığında, **Muhammed Fatih POLAT** tarafından hazırlanan bu çalışma **18/08/2008** tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Yunus KARA

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİGİL

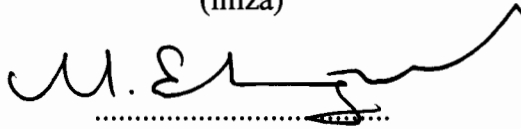
İmza : 

Üye : Doç. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

İmza : 

Yukarıdaki sonucu onaylarım

(imza)



Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Mehmet ERTUGRUL

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

CLAİSEN DÜZENLENMESİ İLE 2-SİYANOSİKLOPENTANON'UN ALKİLASYONU

Muhammed Fatih POLAT

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

Alkilasyon reaksiyonları Organik Kimya'nın en önemli karbon karbon bağı oluşturma reaksiyonlarıdır. Nitrilin küçük hacimli olmasından dolayı, nitril karbanyonlarının alkilasyonu diğer enolat anyonlarına göre avantaja sahiptir. Fakat sikliknitrillerin alkilasyonu zordur. Şimdiye kadar 2-siyanoalkanonların enantiyoselektif alkilasyonu için geliştirilmiş en iyi metot Enders tarafından geliştirilen SAMP/RAMP-hidrazon metodudur. Bu tez çalışmasında Claisen düzenlenmesi ile 2-siyanosiklopentanonun alkilasyonu için yeni bir metot geliştirilmiştir. Ayrıca alkilasyon ile nitrilin bağlı olduğu karbondaki bir kuaterner merkez meydana gelmiştir.

2008, 60 sayfa

Anahtar Kelimeler: Enantiyoselektif, alkilasyon, kuaterner, merkez, Claisen, nitril

ABSTRACT

Master Thesis

THE ALKYLATION OF 2-CYANOCYCLOPENTANONE WITH CLAISEN REARRANGEMENT

Muhammed Fatih POLAT

Atatürk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAS

Alkylation reactions are the most important carbon-carbon bond forming reaction in organic chemistry. The alkylation of nitrile carbanions have an advantage over the other enolate anions because of the small size of nitrile. Otherwise the alkylation of cyclic nitriles are difficult. Up to the present, the best method for enantioselective alkylation of 2-cycloalkanone is SAMP/RAMP-hydrazone methodology developed by Enders. Furthermore; a quaternary center was formed in which nitrile was bonded with carbon.

2008, 60 pages

Keywords: Enantioselective, alkylation, quaternary, center, Claisen, nitrile

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma, TÜBİTAK-106T100 Nolu Bilimsel Araştırma Projesinden sağlanan destekle, Sayın Doç. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ yönetiminde, Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Organik Kimya Bilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Tez çalışmamda her türlü destek, teşvik ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında gösterdikleri sabır ve yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Yunus KARA'ya, Sayın Prof. Dr. Hasan Seçen'e, Sayın Arş. Gör. Serdar BURMAOĞLU'na, Sayın Arş. Gör. Yakup GÜNEŞ'e, Sayın Arş. Gör. Ahmet Afşin KAYA'ya, laboratuvardaki çalışma arkadaşlarıma, aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü elemanlarına ve depo sorumlusu Sayın Fatih Akın'a, NMR spektrumlarının alınmasında ve yorumlanmasında göstermiş oldukları özverili çalışmalarından dolayı Sayın Doç. Dr. Cavit KAZAZ'a, ve Sayın Uzm. Barış ANIL'a,

Çalışmalarımı yakından takip eden ve her türlü desteği sağlayan Erzincan Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Erdoğan BÜYÜKKASAP'a, Erzincan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Sedat YÖRÜK'e, Dekan Yardımcısı Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Dursun Erdem'e ve Erzincan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi elemanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca hayatımın her anında yanımda olan, bütün çalışmalarımda olduğu gibi yine maddi ve manevi hiçbir yardımdan kaçınmayan, desteklerini her an arkamda hissettiğim çok kıymetli aileme şükranlarımı sunarım.

Muhammed Fatih POLAT

Ağustos 2008

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	2
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	19
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	37
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	56
KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ	61

SİMGELER DİZİNİ

(G)	grup
$^{\circ}\text{C}$	santigrat derece
Ac	asetil
ACN	asetonitril
C-C	karbon-karbon bağı
d	dublet
DCM	diklormetan
dd	dubletin dubleti
ddd	dubletin dubletinin dubleti
de	diasteromerik excess
Dibal-H	diisobütillaleminyumhidrür
DMF	dimetilformamit
DMSO	dimetilsülfoksit
dq	dubletin kuarteti
dt	dubletin tripleti
dt	dubletin tripletinin tripleti
EA	etilasetat
ee	enantiyomerik excess
ek	ekivalent
Et	etil
EWG	elektron withdrawing (çekici) grup
Hek	hekzan
HMPA	Hezametilfosforamit
HPLC	High pressure liquid chromatografy (yüksek basınçlı sıvı kromatografisi)
LDA	lityumdiisopropilamit
LiAlH_4	lityumaleminyumhidrür
Li-HMDS	lityum-hezametildisilazit
M	molarite

m	multiplet
Me-CBS	(R)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-1H,3Hpirolo[1,2-c][1,3,2]okzaborol
n-BuLi	n-bütillityum
NMP	N-Metil pirolidon
p	pentet
PCC	piridinyumklorokromat
PDC	piridinyumdiklorokromat
PPh ₃	trifenilfosfin
q	kuartet
s	singlet
S _N 2	bimoleküler nükleofilik süstitüsyon
t	triplet
TBAF	tetrabütillamonyumflorür
TBDMSCl	tersiyerbütildimetilsililklorür
t-Bu	tersiyerbütill
t-BuOK	potasyumtersiyerbütoksit
TFA	triflorasetitasit
THF	tetrahidrofuran
TMEDA	Tetrametiletilediamin
Ts	tosil
α	alfa
β	beta
γ	gama

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Kuaterner karbon merkezi içeren yapıların genel gösterimi	1
Şekil 2.1.	Tersiyer yapıya sahip bir bileşikteki C-C bağının koparılması ile oluşan iki farklı türün gösterimi	3
Şekil 2.2.	Tersiyer bir alkil halojenür ile bir karbanyon arasındaki reaksiyon...	3
Şekil 2.3.	α,β -Doymamış bir sisteme, tersiyer bir karbanyonun katılması	4
Şekil 2.4.	Çift bağa elektrofilin katılmasıyla kuaterner merkezin oluşması	4
Şekil 2.5.	Tersiyer merkezde oluşturulan karbanyonun elektrofil karakterli bileşiklerle reaksiyonu	5
Şekil 2.6.	1+2 ve 2+4 siklokatalımlar	7
Şekil 2.7.	Allil vinil sisteminin gösterimi	8
Şekil 2.8.	Claisen düzenlenmesine uğrayan allil vinil eter bileşiğinin geçiş kompleksleri	9
Şekil 2.9.	Nitril ihtiva eden bileşikler (akrilonitril ve poliakrilonitril).....	
Şekil 2.10.	Parfümeride kullanılan nitril ihtiva eden bazı bileşikler	11
Şekil 2.11.	Nitril grubu içeren bazı doğal ürünler	12
Şekil 2.12.	Nitril içeren bazı bileşiklerden çıkılarak sentezlenen önemli bileşikler	12
Şekil 2.13.	Nitrilin değişik fonksiyonel gruplara dönüşümü	13
Şekil 3.1.	49 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (200 MHz, CDCl_3)	27
Şekil 3.2.	49 Bileşiğinin APT ^{13}C -NMR spektrumu (50 MHz, CDCl_3)	28
Şekil 3.3.	72 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (200 MHz, CDCl_3)	33
Şekil 3.4.	72 Bileşiğinin APT ^{13}C -NMR spektrumu (50 MHz, CDCl_3)	34

ÇİZELGELER DİZİNİ

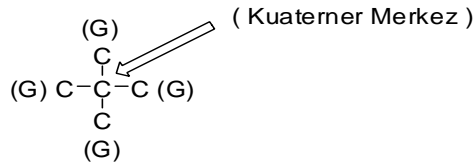
Çizelge 1.1. Alkilasyon şartları	24
----------------------------------------	----

1.GİRİŞ

Nitrillerin alkilasyonu

Organik Kimya'nın ana elementi karbondur. Karbon atomları farklı reaksiyonlar ile birbirlerine bağlanarak yeni C-C bağı oluşturabilirler. Bir molekülün mevcut olan iskeletine bir karbon atomu ilavesi ile yeni bir bileşiğe ulaşılmaktadır. Karbon atomları birbirine tekli, ikili veya üçlü bağlar ile bağlanabilir. Bu yüzden iki karbon atomu arasında bağ oluşturma metotlarını geliştirmek Organik Kimya'nın araştırma alanlarından birini teşkil etmektedir.

Bir karbon atomu tekli bağ ile dört farklı karbon atomuna veya karbon ile bağ yapabilen atomlara bağlanabilir. Bir karbon atomuna dört başka atom veya grup bağlı ise bu karbon kuarterner merkez olarak adlandırılır (Şekil 1. 1).



Şekil 1. 1. Kuarterner karbon merkezi içeren yapıların genel gösterimi

Kompleks yapılı doğal ürünlerde kuarterner merkezlere çok sıklıkla rastlanır. Organik kimyacılar doğal ürün sentezlerinde değişik fonksiyonel grup veya sübstitüentler oluştururlar. Fakat doğal ürün sentezlerinde kuarterner karbon merkezlerinin oluşturulmasında güçlüklerle karşılaşmaktadırlar.

Literatürde yeni C-C bağı oluşumu için çok sayıda yöntem olmasına rağmen, değişik fonksiyonel grupların sübstitüe olduğu kuarterner merkez oluşturma yöntemleri sınırlı sayıdadır.

2. KURAMSAL TEMELLER

Martin'e (Martin, 1979) göre kuaterner merkez oluşturmada karşılaşılan zorlukların genel olarak iki sebebi vardır. Birincisi, istenilen tersiyer karbon atomlarını ihtiva eden uygun ticari bileşiklerin olmaması veya kolaylıkla sentezlenebilen bileşiklere ulaşımın sınırlı olmasıdır. Genellikle birkaç sentetik uygulamadan sonra kuaterner merkezli ana bileşiklere ulaşılabilmesi bu tür bileşiklerin bulunabilirliğini azaltmaktadır. İkincisi ise C-C bağı oluşturmak için kullanılan yöntemlerin kuaterner bir merkez oluşturmak için uygun olmamasıdır (Martin, 1979).

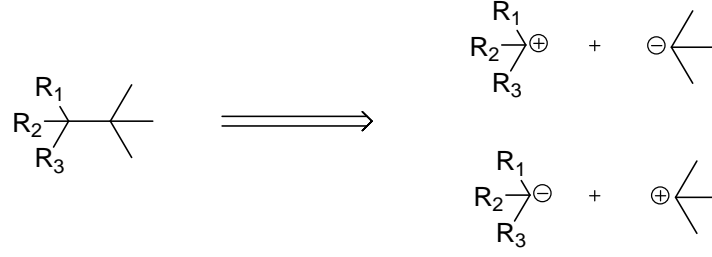
Araştırmacılar kuaterner merkezi oluşturmak için dört ana C-C oluşturma yöntemlerinden birini kullanırlar.

Bilinen kuaterner merkez oluşturma yöntemleri;

- 1) İyonik C-C bağı oluşturma
 - 2) Kenetlenme (coupling) reaksiyonları
 - 3) Siklokatalizma reaksiyonları
 - 4) Düzenlenme reaksiyonları
- olarak sıralanabilir.

İyonik C-C bağı oluşturma metodu

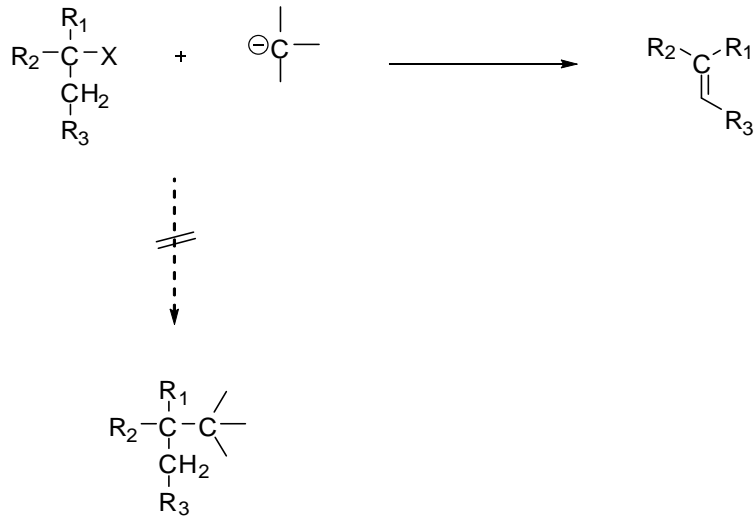
Bir tersiyer yapıya sahip bileşiğin elektrofil veya nükleofil olarak, karbon nükleofili veya elektrofil ile reaksiyonundan kuaterner yapı oluşturulabilir. Bu yapıdaki bir bileşiğin C-C bağının koparıldığı düşünülürse karşımıza iki türlü yapı çıkar. Oluşan bu iki türün birbiri ile reaksiyonundan bir C-C bağı oluşur (Şekil 2. 1).



Şekil 2. 1. Tersiyer yapıya sahip bir bileşikteki C-C bağının koparılması ile oluşan iki farklı türün gösterimi

a) Tersiyer yapıya sahip karbon elektrofilleri ile nükleofiller arasındaki reaksiyonlardan faydalanılan yöntemler

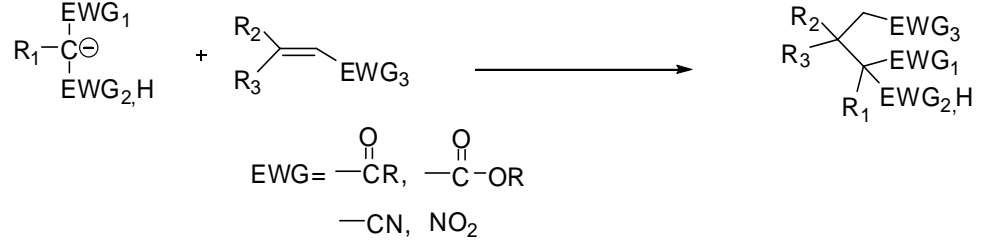
Böyle bir sistemin en basit örneği tersiyer bir alkil halojenür ile karbanyon arasındaki reaksiyondur. Fakat burada S_N2 reaksiyonuyla, halojenürün sübstitüsyon ürününden ziyade eliminasyon ürünü oluşmaktadır (Şekil 2. 2).



Şekil 2. 2. Tersiyer bir alkil halojenür ile bir karbanyon arasındaki reaksiyon

Organik Kimya'da çok iyi bilinen yöntemlerden birisi de karbon nükleofillerinin α,β -doymamış sistemlere katılarak yeni bir C-C bağının oluşturulmasıdır. Bu yöntem ile kuaterner merkez oluşturmak için β pozisyonunda disübitüe α,β -doymamış bir sistem ile karbanyon arasında reaksiyonun gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Fakat burada β -pozisyonunun sterik olarak engelli olması nükleofilin yaklaşımını zorlaştırmaktadır.

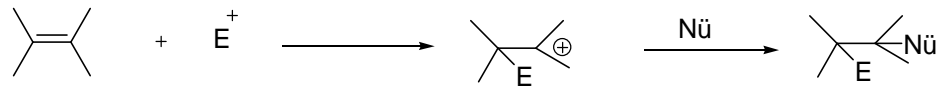
Bu yüzden disüstitüe α,β -doymamış sistemlerde bu şekilde bir reaksiyon olmamakta veya düşük verimde gerçekleşmektedir (Şekil 2. 3).



Şekil 2. 3. α,β -Doymamış bir sisteme, tersiyer bir karbanyonun katılması

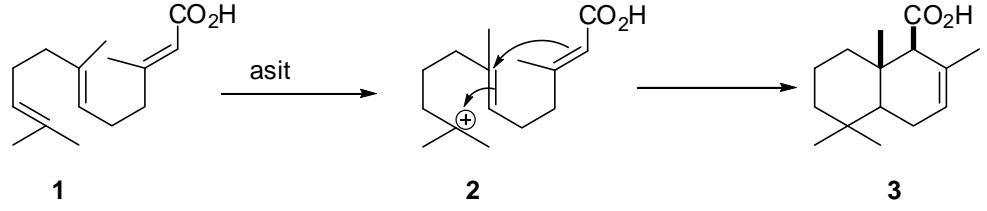
Bu metotta nükleofil olarak enolatlar, EWG taşıyan karbanyonlar, organometalik maddeler ve CN^- iyonu kullanılabilir. Michael akseptörü olarak da EWG taşıyan β -pozisyonunda disüstitüe olmuş α,β -doymamış bileşik kullanılabilir.

Çift bağlara bir elektrofilin (proton veya karbokatyon) katılması, kuaterner merkez oluşturmak için uygulanan yöntemler arasında yer almaktadır.



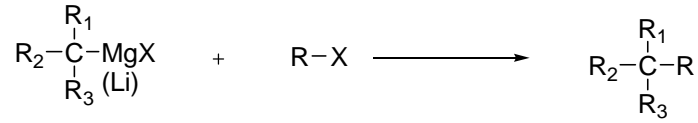
Şekil 2. 4. Çift bağa elektrofilin katılmasıyla kuaterner merkezin oluşması

Çift bağa bir elektrofilin katılması bir elektrofilik merkez oluşturur ve bu merkezlere çeşitli nükleofiller katılabilir (Şekil 2. 4). Bu yöntem kompleks bileşiklerin (özellikle steroid türü) sentezinde sıklıkla uygulanır. **1**'in asit katalizörlüğünde başlatılan reaksiyon sonucunda ara ürün olarak oluşan karbokatyon intramoleküler olarak bir nükleofil tarafından yakalanır ve yeni C-C bağı oluşur (Stadler, 1957).



b) Tersiyer yapıya sahip karbanyonlar ile elektrofiller arasındaki reaksiyonlardan faydalanılan yöntemler

Çok sıklıkla kullanılan farklı bir yöntemde ise, tersiyer merkezlerde oluşturulan karbanyonların (Grignard reaktifleri, enolatlar, enol eterler, enaminler, EWG ile stabilize edilmiş) nükleofil olarak kullanılmasıdır. Alkil halojenürler, epoksitler, α,β -doymamış bileşikler, alkenler, keton ve aldehitler elektrofilik kısmı oluştururlar (Şekil 2. 5).



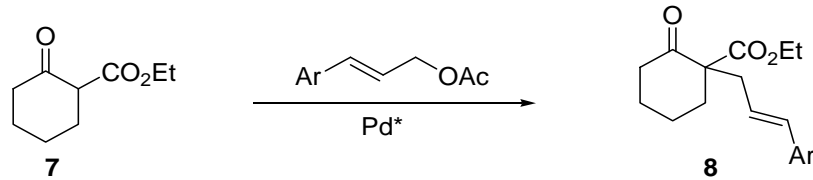
Şekil 2. 5. Tersiyer merkezde oluşturulan karbanyonun elektrofil karakterli bileşiklerle reaksiyonu

Her bir nükleofil ve elektrofil türleri için çok sayıda örnek verilebilir. Bu durumun daha kolay anlaşılması için tersiyer merkezde oluşturulan karbanyonun alkilasyonuna örnek olarak aşağıdaki reaksiyon verilebilir. Etilisobütirat (**5**) -78°C 'de LDA ile muamelesinden oluşan karbanyon, alkil halojenür **4** ile reaksiyona sokularak **6** bileşiği % 94 verimle sentezlenmiştir. Görüldüğü gibi kuaterner merkez içeren bileşik (**6**) elde edilmiştir (O'Neal *et al.* 2005).



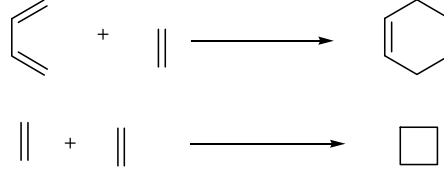
Kenetlenme (coupling) reaksiyonları

Kenetlenme reaksiyonları son yıllarda sentetik organik kimyada C-C bağ oluşturmada sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlara örnek olarak Suziki (Miyaura *et al.* 1979), Sonogashira (Sonogashira *et al.* 1975), Stille (Milstein and Stille, 1978), Heck (Heck and Nolley, 1972) v.s coupling reaksiyonları verilebilir. Örneğin son yıllarda Palladyum katalizörlüğünde, α -pozisyonunda bir EWG içeren sikloheksan türevi (7)'nin enantiyoselektif allilik alkilasyonu ile kuarterner karbon merkezin oluşturulması, yüksek verimle başarılmasına rağmen, reaksiyonun enantiyoselektivitesi düşüktür (Fukuda *et al.* 2007).



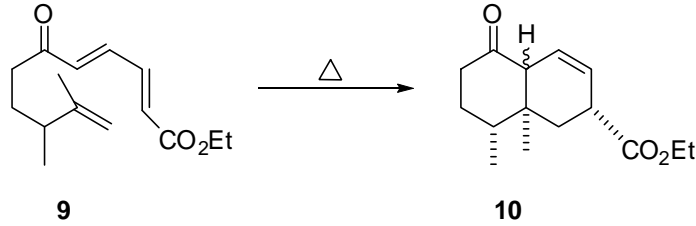
Siklokatılma reaksiyonları

Bu tip reaksiyonlarda öncelikle Diels-Alder ve 2+2 katılmalar akla gelmektedir. Her iki yöntemde de iki yeni C-C bağı oluşmaktadır. Siklokatılma reaksiyonları (1+2, 2+2, 2+4, 3+2 türü) kullanılarak yeni bir C-C bağı ile kuarterner merkez oluşturmak sentezlerde çok yaygın olarak kullanılmaktadır. 1+2 türü (karbenlerin alkenlere katılması) hariç diğer sistemlerde iki yeni C-C bağı meydana gelir (Şekil 2. 6).



Şekil 2. 6. 1+2 ve 2+4 siklokatalımlar

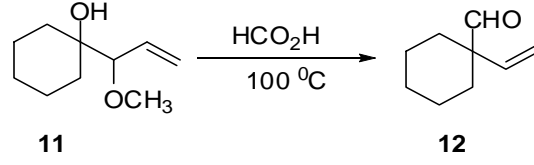
Bu başlık altında birçok örneklendirme yapılabilir. Fakat konunun anlaşılması için intramoleküler Diels-Alder reaksiyonu örnek verilerek daha açık bir şekilde izah edilebilir. **9** bileşiği intramoleküler 2+4 katılma vererek stereoselektif olarak kuaterner karbon merkezi içeren **10** bileşiğine dönüşmektedir (Naef and Ohloff, 1974).



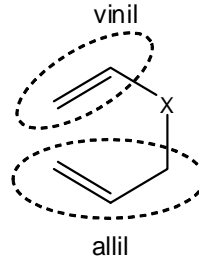
Düzenlenme reaksiyonları

Düzenlenme reaksiyonları ile sentetik organik kimyada kuaterner merkezlerin oluşturulması önemli bir yer tutmaktadır. Düzenlenme reaksiyonları [1.2], [1.3] ve [2.3], [3.3] olmak üzere iki ana başlık altında incelenebilir. [1.2] ve [1.3] Düzenlenme reaksiyonlarında C-C bağlarının sayısında bir değişiklik olmaz iken, [2.3] ve [3.3] düzenlenmeler de ise yeni bir C-C bağı oluşturulur. [1.2] ve [1.3] Düzenlenmelerde gruplar molekül içi kayarak reaksiyon gerçekleşir. [2.3] ve [3.3] ise sigmatropik düzenlenmelerdir.

[1.2] Düzenlenmelere en tipik örnek olarak pinakol türü düzenlenmeler verilebilir. **11**'in formik asit ile muamelesinden vinil grubunun göçmesiyle aldehit **12** % 59 verimle elde edilmiştir. Düzenlenme sonucu molekülde vinil göçü ile kuaterner bir merkez oluşmuştur (Evans *et al.* 1977).

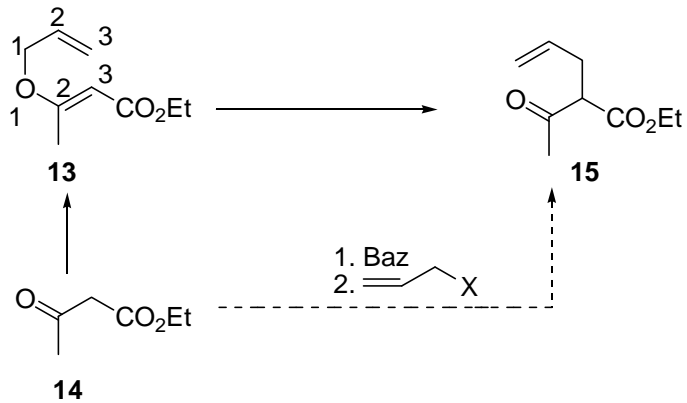


Bu başlık altında incelenmesi gereken bir diğer düzenlenme ise [3.3] sigmatropik düzenlenme reaksiyonudur. Bu reaksiyon iki basit allil ve vinil gruplarının birbirine bağlı olduğu durumlarda vuku bulur.



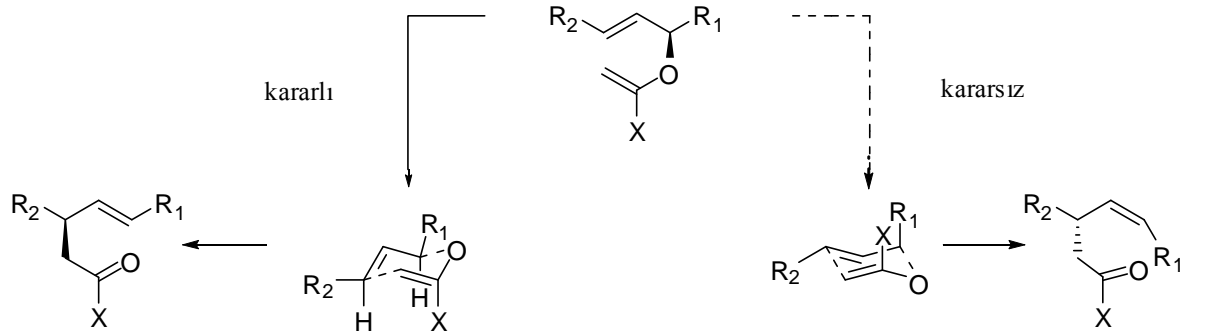
Şekil 2. 7. Allil vinil sisteminin gösterimi

Bu tür sistemler ısıtıldığında moleküler düzenlenme ile yeni bağlar oluşur. Sonuçta vinil ve allil gruplarını birbirine bağlayan atoma göre Cope ($X=\text{CH}_2$) (Cope and Hardy, 1940), Claisen ($X=\text{O}$) (Ziegler, 1977), veya hetero-Claisen ($X=\text{NHR}$, S) olarak adlandırılan reaksiyonlar meydana gelir. Claisen veya hetero-Claisen düzenlenmesinde yeni bir C-C bağı oluşur.



14, O-alkilasyonla (Fleming and Iyer, 2006) uygun şartlar sağlanarak **13** bileşiğine dönüştürülmektedir. Bu bileşiğin (**13**) ısıtılması ile **15** bileşiği elde edilir. Diğer taraftan **14** bileşiği bir bazla muamele edildiğinde kararlı bir karbanyon oluşturur ve bunun da C-alkilasyonu sonucu ketonların alkilasyon ürünü **15** bileşiği elde edilebilir. Dolayısıyla O-alkilasyon ile bir allil vinil eter çiftinin ısıtılması sonucu [3.3] Claisen düzenlenmesiyle yine C-alkilasyonu ürünü **15**'e dönüşmektedir.

Kiral bir allil birimi ihtiva eden allil vinil eter sisteminin düzenlenmesinde kirallik kaybolmaz ve bu kirallik C-C bağına taşınır. Bu gözlenen stereoselektivite diastereomerik koltuk geçiş kompleksleri arasındaki enerji farkına bağlıdır. Bilindiği gibi sikloheksan sistemlerinde büyük gruplar 1,3 diaksiyal etkileşimlerden kurtulmak için ekvatoryal pozisyonu tercih eder. Böylelikle büyük grupların (R_1 ve R_2) her ikisinin de ekvatoryal pozisyonda olması geçiş kompleksinin enerjisinin diğerinden daha düşük olmasına neden olur (Şekil 2. 8).



Şekil 2. 8. Claisen düzenlenmesine uğrayan allil vinil eter bileşiğinin geçiş kompleksleri

Asimetrik Sentez

İnsanoğlunu da içine alan biyolojik dünyaya bakıldığında çoğu organik bileşiğin kiral olduğunu görülür. Kiral merkeze sahip bu tür bileşiklerin sentezi veya sentez metotlarının geliştirilmesi organik kimyacıların çalışma alanlarını oluşturmaktadır.

İlaç endüstrisi kapsamında bakılacak olursa, kiral bir bileşiğin enantiyomerlerinden biri biyolojik aktivite gösterirken, diğer enantiyomer aktivite göstermemekte veya çok toksik olabilmektedir. Bu yüzden organik bileşiklerin asimetric sentezleri önem arz etmektedir. Uygulanan asimetric yöntem ile enantiyomerlerden biri saf olarak elde edilebilir. Bu da araştırmacıların en önemli ilgi alanlarını oluşturur.

Fuji (Fuji, 1993) ve Corey (Corey and Guzman-Perez, 1998), 90'lı yıllara kadar yapılan kuaterner karbon merkezleri içeren moleküllerin asimetric sentez çalışmalarını özetlemişlerdir.

Asimetric sentezlerde genel olarak kiral katalizörler, kiral reaktifler ve kiral havuzlar denilen tabi ürünler (şekerler, aminoasitler) kullanılır. Daha önce bahsedilen C-C bağı oluşturma yöntemleri asimetric sentezlerde başarı ile uygulanmıştır.

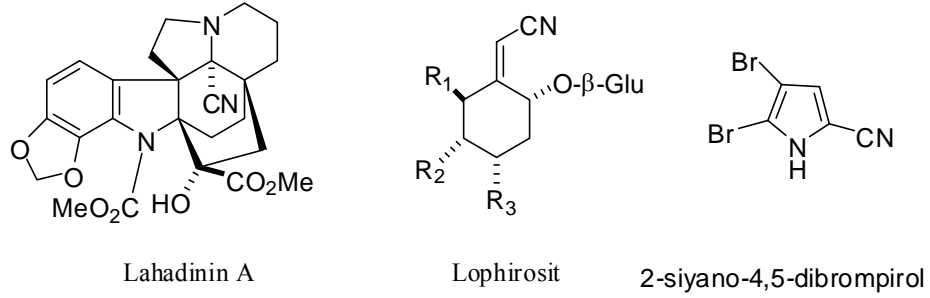
Bir başka asimetric sentez metodu ise rasemik molekülde kiral bir grup (chiral auxiliary) yardımıyla stereomerkez oluşturulmasıdır. Oluşan yapıdaki sterik engellere ve grup yönlendirmelerine bağılı olarak stereoselektif reaksiyon gerçekleştirilir ve bu sayede ikinci stereo merkez elde edilir. Başlangıçta kullanılan yardımcı kiral grubun molekülden uzaklaştırılması ile asimetric sentez gerçekleştirilmiş olur.

Nitrillerin Önemi

Nitril ihtiva eden bileşiklerle günlük hayatta sıklıkla karşılaşmaktadır. Nitril içeren bileşikleri, doğal ürünlerin yapısında, polimerlerde, parfümlerde ve bazı bileşiklerin sentezinde önemli ara bileşikler olarak geniş bir yelpazede gözlemekteyiz.

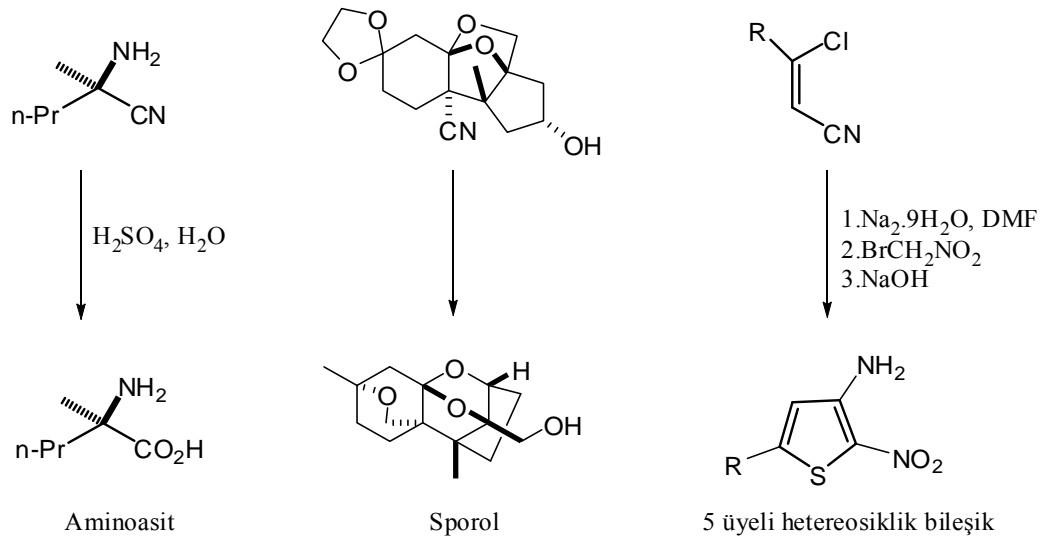
Örneğin akrilonitril bileşikleri bazı polimerlerin çıkış bileşimidir ve polimerleşme sonucu Poliakrilonitril türünde polimerlere dönüşürler. Poliakrilonitril reçineleri, ana bileşeni akrilonitril olan monomer karışımından elde edilirler. Poliakrilonitril polimerleri karbon fiber malzemelerde kullanılmasının yanında, plastik yapımında da kullanılmaktadır (Şekil 2. 9).

kadar, antiplasmodial aktiviteye de sahiptir (Kam and Yoganathan, 1997; Fleming,1999; König *et al.* 1998), (Şekil 2. 11).



Şekil 2. 11. Nitril grubu içeren bazı doğal ürünler

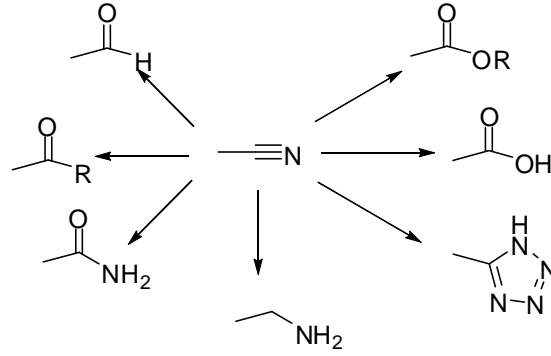
Nitril ihtiva eden bazı bileşikler; aminoasit, sporol ve 5 üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezinde ara bileşikler olarak kullanılırlar (Moretto *et al.* 2000; Ziegler *et al.* 1987; Thomae *et al.* 2008), (Şekil 2. 12).



Şekil 2. 12. Nitril içeren bazı bileşiklerden çıkılarak sentezlenen önemli bileşikler

Nitrilin fonksiyonel grup olarak önemi

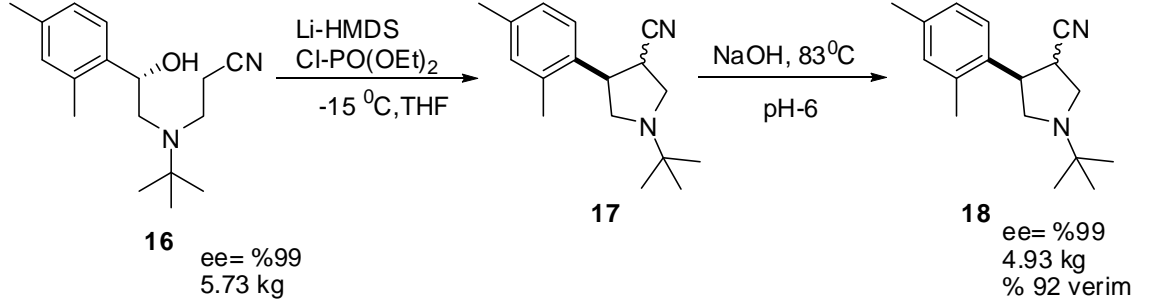
Nitril fonksiyonel grubu sentetik organik kimyada çok önemli yer tutar. Nitril grupları farklı fonksiyonel gruplara kolaylıkla dönüştürülebilir. Ayrıca değişik heterosiklik bileşiklerin sentezinde de kullanılabilirler.



Şekil 2. 13. Nitrilin değişik fonksiyonel gruplara dönüşümü

Nükleofillere karşı aldehit, keton ve esterlere göre daha az reaktiftirler ve bu yüzden karbonil gruplarına nazaran nükleofillerle daha yavaş reaksiyon verirler. Bu özellik sentetik organik kimyada bir avantaj olarak kullanılabilir. Örneğin Merck araştırma laboratuvarlarında ilaç yapımında kullanılan **18** bileşiğini sentezlemek için nitril ihtiva eden **16** bileşiği çıkış bileşiği olarak kullanılmıştır. Çalışmaların kilo ölçeğinde yapılabilmesi ve verimin de yüksek olması oldukça önemlidir. -20 °C'de çıkış bileşiğinin klorodietilfosfonat ile muamele edilmesiyle fosfonat esteri elde edilmiştir. Bu esterin -15 °C'de Li-HMDS bazı ile muamelesinden nitril grubunun bağlı olduğu karbondaki asidik protonun kopması sonucu karbon üzerinde oluşan eksi yükün, fosfat esterini çıkarması sonucu **17** bileşiği elde edilmiştir. **17** bileşiğinin NaOH ile hidrolizi ile istenilen ürün **18** sentezlenmiştir. Aynı zamanda nitril sayesinde α-pozisyonundaki proton asidik karakterde olduğundan Li-HMDS protonu koparmıştır. Ester ihtiva eden farklı çıkış bileşikleriyle denemeler yapılmıştır. Hacimli esterlerle yüksek enantioselektivitedeki ürünlere ulaşılmış, fakat dönüşüm düşük verimlerde kalmıştır. Hacmi küçük olan esterlerde ise enantioselektivitenin düşük olduğu saptanmıştır.

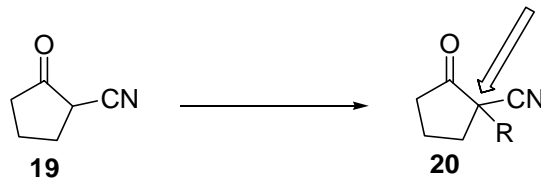
Siklizasyon reaksiyonlarında nükleofilik gücünün oldukça fazla olduğu bilinen nitril anyonu önemli bir avantaj sağlamıştır (Chung *et al.* 2005).



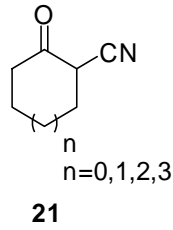
Nitrillerden çıkılarak çeşitli alifatik, aromatik ve alilik mono-to-tetranitril bileşikleri TFA veya AcOH-H₂SO₄ sistemleri kullanılarak tek basamakta selektif bir şekilde ilgili amitlere çevrilebilirler (Moorthy ve Singhal, 2005). Aminlerin nitrillere nükleofilik olarak katılması ile amidinler elde edilebilir (Wang *et al.* 2008). Hidroliz edildiklerinde karboksilik asitleri oluştururlar. Bunlar hem asidik hem de bazik ortamda hidroliz edilebilirler. Hidroliz ılıman şartlarda gerçekleştirilirse amit elde edilebilir. Nitriller hem katalitik hidrojenleme hem de LiAlH₄ ve BH₃ gibi hidrüllü indirgeyiciler ile primer aminleri verirler. Nitrillerden Dibal-H ile aldehitler tek basamakta, Grignard bileşikleriyle de ilgili ketonlar elde edilebilir. Azit (N₃) ile tetrazollere dönüştürülürler (Kamijo *et al.* 2002), (Şekil 2. 13).

Çalışmanın Amacı

Bu çalışmadaki öncelikli hedef, 2-siyanosiklopentanon (**19**)'un alkilasyonunu gerçekleştirmek ve alkilasyon merkezinde kuaterner yapıyı oluşturmaktır.

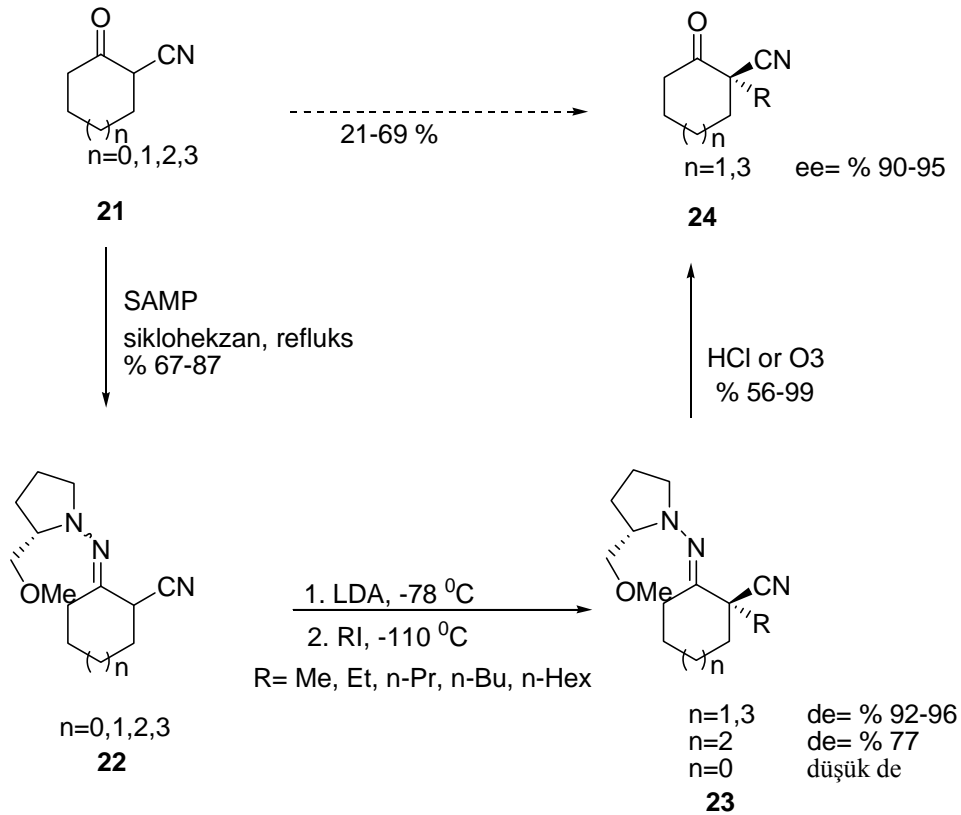


Ayrıca alkilasyonu enantioselektif bir şekilde gerçekleştirerek kuaterner yapıya ulaşmaktır. Daha önce bahsedildiği gibi alkilasyon reaksiyonları C-C bağı oluşturmak için en önemli yöntemlerden biridir (Stowell, 1979). Enolat anyonları ile yapılması mümkün olmayan alkilasyon, nitril anyonu ile hacimli çevrelerde bile stereoselektif olarak yapılabilir. Enolat iyonlarının aksine nitril anyonunun küçük olması hacimli elektrofilik merkezlerde kolaylıkla reaksiyon vererek kuaterner merkezlerin oluşumuna imkan sağlar.



Siklikoksonitril bileşiklerindeki (**21**) iki elektron çekici grup, nitril grubunun bağlı olduğu karbondaki protonun asidik olmasını ve kolaylıkla enolize olabilen bir bileşik haline gelmesini sağlar. Bu tür sistemler C atomundan veya O atomundan alkilasyona uğrayabilirler (Fleming and Iyer, 2006).

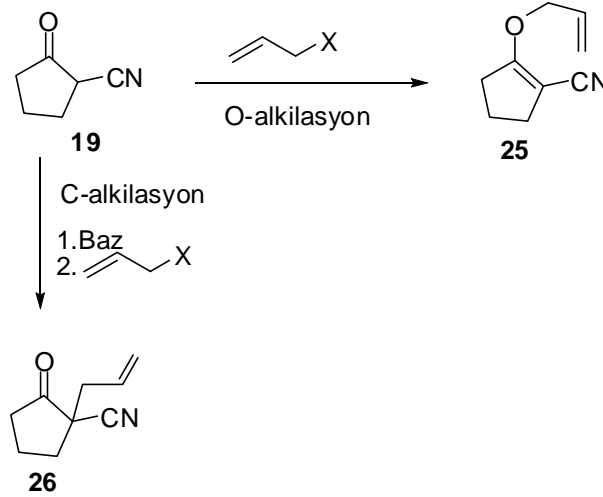
Bu yüzden siklikoksonitrillerde asimetrik kuaterner merkez oluşturmak güçleşmektedir. Literatürde siklikoksonitrillerin alkilasyonu için bilinen en iyi yöntem Enders'in geliştirdiği SAMP/ RAMP metodolojisidir.



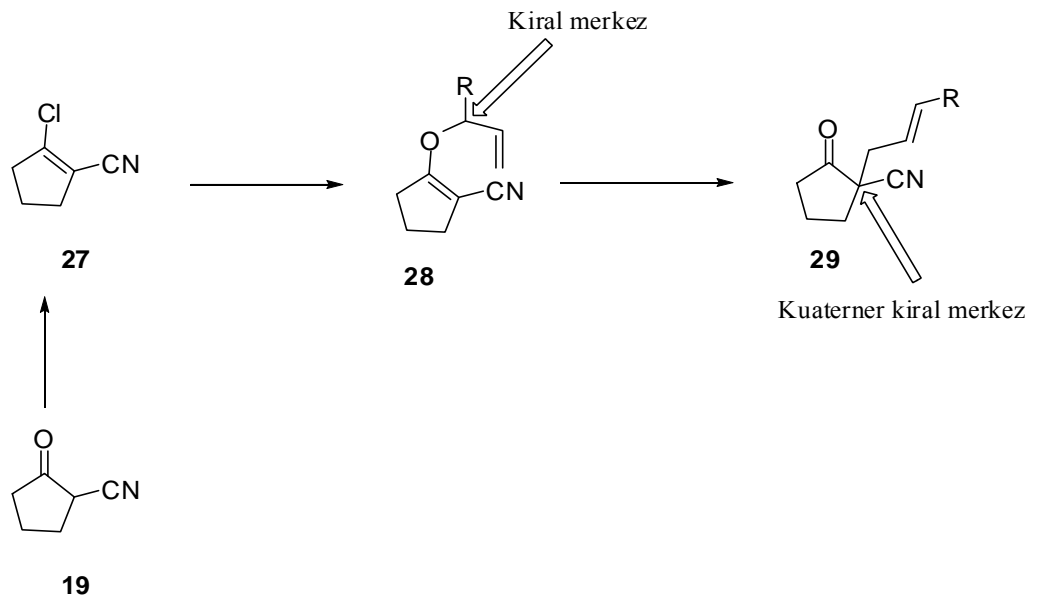
Bu yöntemde (*S*)-(-)-1-Amino-2-(metoksimetil)pirolidin (SAMP) ve (*R*)-(-)-1-Amino-2-(metoksimetil)pirolidin (RAMP) kiral çıkış bileşikler olarak kullanılırlar. Bu aminler siklikoksonitriller ile reaksiyona sokularak ilgili iminler elde edilir. LDA kullanılarak nitrilin bağlı olduğu karbondaki asidik proton koparılır ve enamın oluşur. Oluşan enamın ise alkil halojenür ile muamele edilince diastereoselektif olarak alkilasyon gerçekleşir. Metoksi grubu düzlemin bir yüzünü işgal ettiği için alkil grubunun yaklaşımını engellemektedir. Alkil grubu sterik etkinin daha az olduğu diğer yüzden moleküle bağlanarak diastereoselektif bir şekilde reaksiyon yürümektedir. Diastereoselektivite, 6 ve 8 üyeli alkilasyon ürünlerinde (**23**) yüksek iken 5 ve 7 üyelilerde düşüktür. Oluşan **23** türü bileşikler ise HCl veya O₃ yardımıyla hidroliz edilerek siklikoksonitrillerin alkilasyon ürünü elde edilir. Enders'in geliştirdiği bu metot, 6 ve 8 üyeli siklikoksonitriller ile mükemmel bir şekilde yürürken, 5 ve 7 üyeli sistemler için düşük enantioselektivitede sonuçlanmaktadır (Enders, *et al.* 1993). Dolayısıyla 5 ve 7 üyeli siklikoksonitrillerin alkilasyonu için yeni metotlara ihtiyaç vardır.

Claisen düzenlenmesinin C-C bağı oluşturmak için en uygun yöntemlerden biri olduğu ve kiral bir merkeze sahip allil birimindeki kiralliğin yeni oluşan merkeze yüksek selektivite ile transfer edildiği daha önce gösterildi (Şekil 2. 8).

2-Siyanosiklopentanon (**19**) O-alkilasyon ile allil vinil eter yapısına dönüşeceği görülmektedir. Bu tür sistemler ısıtıldıklarında Claisen düzenlenmesine uğradıkları daha önce bahsedildi.



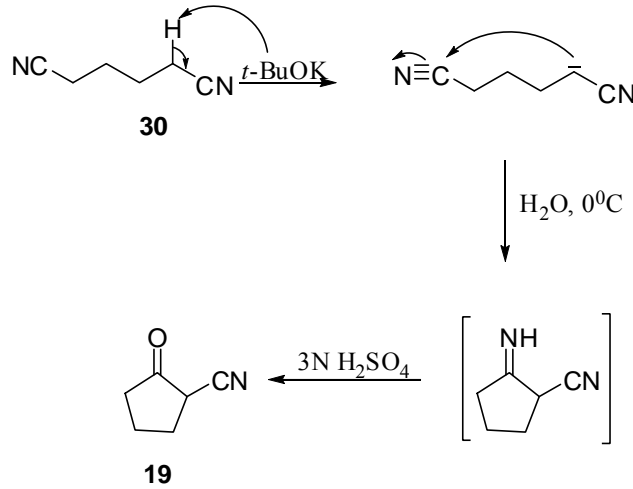
O-alkilasyon ile 2-siyanosiklopentanon (**19**)'un **27** türü bir sisteme dönüştürüldükten sonra allil alkoksit nükleofilleri ile allil-vinil eter sistemi **28**'i vereceği düşünülmektedir. Eğer kullanılan allil alkol kiral ise allil-vinil eter düzenlendiğinde, alkil grubu nitrilin bağlı olduğu merkeze bağlanacak ve molekülde mevcut olan kiralite bu merkeze (**29**) transfer edilecektir. Böylelikle enantiyoselektif bir şekilde kuarterner merkez oluşturulacaktır.



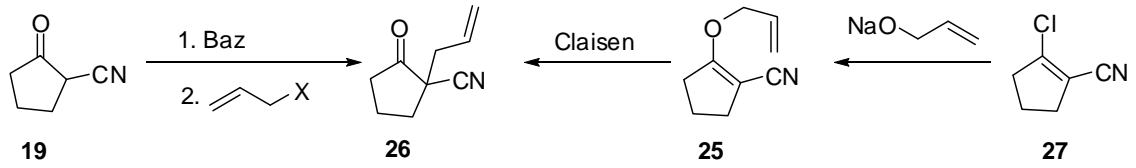
3. MATERYAL ve YÖNTEM

2-siyanosiklopentanon (**19**), çalışmalarımızda çıkış bileşiği olarak kullanıldı. Thorpe-Ziegler reaksiyonu, 5- den 33- karbonlu sikloalkanonların sentezi için uygun bir yöntemdir. Bu metot uygun dinitril bileşikleri kullanılarak yapılmaktadır. *t*-BuOK gibi güçlü bir baz ile, nitril grubunun komşu α -protonu koparıldığında bir karbanyon oluşur ve daha sonra bu anyonun diğer nitril grubuna katılmasıyla reaksiyon son bulur (Liu *et al.* 2003).

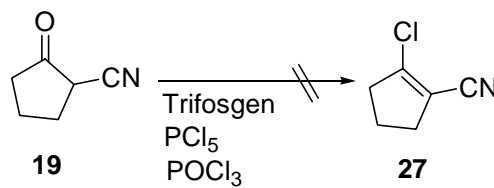
2-siyanosiklopentanon (**19**), adiponitril (**30**)'un THF içerisinde *t*-BuOK ile muamelesinden ara ürün olarak oluşan iminin sülfürik asit ile hidroliz edilmesiyle sentezlendi.



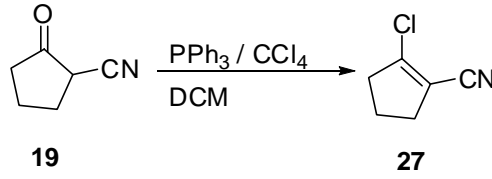
2-siyanosiklopentanon (**19**) ile Claisen düzenlenmesi yapılamayacağı aşıkardır. Bu bileşiğin vinil ve allil ihtiva eden bir sisteme dönüştürülmesi gerekmektedir. Hatta 2-siyanosiklopentanon (**19**)'a takılacak alkil grubu da göz önünde bulundurularak allil-vinil sistemi tasarlanmalıdır. Bu 2-siyanosiklopentanon (**19**)'un bir allil halojenür ile keton arasında O-alkilasyon yapmakla mümkün olabilir. Alternatif olarak 2-siyanosiklopentanon (**19**)'un O-alkilasyon türü ürün verebilecek bir bileşiğe dönüştürülmesi gerekmektedir.



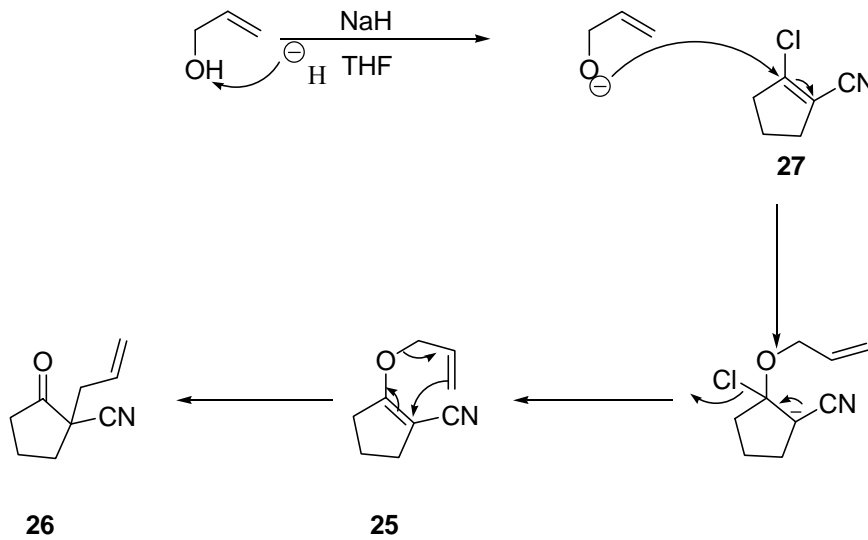
Allil-vinil enol eter bileşiği uygun bir alkoksitin α,β -doymamış nitril bileşiğine katılmasıyla oluşturulabilir. Fakat α,β -doymamış sisteme katılma gerçekleştikten sonra vinil yapısını elde edebilmek için molekülden ayrılan bir grubun da çıkış bileşiğine yerleştirilmesi gerekmektedir. Siyanosiklopentanon (**19**)'u kullanarak böyle bir çıkış bileşiğinin elde edilmesinin gerekli olduğu düşünüldü. Klor burada hem α,β -doymamış sisteme nükleofilin katılmasını kolaylaştırmakta hem de eliminasyon ile ilgili vinil sisteminin oluşmasına sebep olmaktadır. Siyanosikloalkanonların PCl_5 (Cariou *et al.* 1974), POCl_3 veya fosgen ile reaksiyonlarından klorosikloalkenkarbonitril bileşiklerini verdiği bilinmektedir. Siyanosiklopentanon (**19**)'un PCl_5 ile reaksiyonunda istenilen **27** bileşiği elde edilemedi. PCl_5 'in oldukça toksik ve korozif bir madde olması ayrıca yurt dışından özel izinle getirilmesinden dolayı bu metot ile sonuca gidilmeye çalışılmadı. Fosgen zehirli olduğu için denenmedi. Onun yerine trifosgen kullanıldı. Fakat trifosgen ile de reaksiyonun olmadığı görüldü. Nisbeten daha az zararlı olan POCl_3 ile yapılan denemeler de başarısızlıkla sonuçlandı.



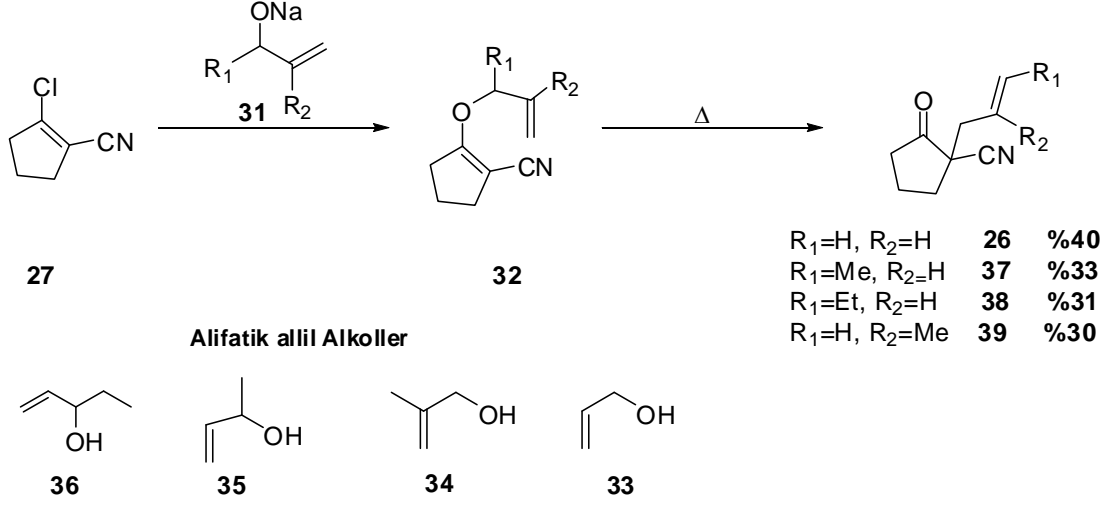
Yukarıdaki metotlara alternatif olarak bazı sikloalkanonların $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ sistemi ile ilgili klorosikloalkenkarbonitrillere başarı ile dönüştürülebildiği bilinmektedir (Kemp and Carter, 1989). **19** Bileşiği $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ ile DCM içerisinde reflüks edilerek **27**'ye dönüştürüldü.



27 bileşiğinin eldesinden sonra en basit allil alkol ile reaksiyon geliştirilmek istendi. Allil alkolün sodyum hidrür ile THF içerisinde muamelesinden alliloksit *in situ* olarak hazırlandı ve bu karışıma argon atmosferinde 2-klorosiklopent-1-en-karbonitril (**27**) ilave edildi. Oluşan enol eter (**25**) karakterize edildi. Daha sonra bu enol eter kapalı bir tüpte etanol içerisinde ısıtılarak Claisen düzenlenmesiyle 2-(alliloksi)siklolopent-1-en-karbonitril (**26**)'ya % 40 verimle dönüştürüldü.



Benzer şekilde diğer alifatik allil alkoller (**34**, **35**, **36**) ile ilgili enol eterler sentezlenip ısıtılarak Claisen düzenlenmesi üzerinden 2-alkil-2-siyanosikloalkanonlar (**37**, **38**, **39**) elde edildi.



Metodoloji çalışmaları için reaksiyon verimi çok önemli bir kriterdir. Reaksiyon veriminin düşük olması yapılan işin yeni bir metot olarak sunulmasını zorlaştırmaktadır. Daha sonraki çalışmalarda iki konuya yoğunlaşıldı. Birincisi reaksiyonların verimini artırmak, ikincisi de yeni allil alkollerle metodun geliştirilmesidir.

Reaksiyonun verimine etki eden başlıca unsurlar tespit edilerek, yapılacak değişikliklerin reaksiyon verimini etkileyeceği düşünüldü. Bu parametreler her allil alkol için çeşitli şekillerde değiştirilerek incelendi.

- a) alkoksit oluşumu
- b) alkoksitin nükleofilik gücü
- c) zaman
- d) bazın oranı
- e) ısı
- f) sterik etki
- g) 2-klorosiklopent-1-enkarbonitrilin elektrofilik karakteri

Birbiri ile uygunluk gösteren denemeler Çizelge 1.1. içerisinde listeler halinde her bir alkol için verilmiştir.

Basit primer alkollerin reaksiyon merkezine sterik etkiden kaynaklanan nükleofilik saldırılarının engellenmesi söz konusu olmamalıdır. Alkoksit oluşumunun alkolün asitliği ile doğru orantılı olduğu aşıkardır. KH, NaH ve n-BuLi gibi bazlar rahatlıkla alkollerden proton koparabilmektedir. Bu bazlar arasında NaH'ün kullanımı en kolay ve en ucuz olanıdır. 0 °C' de alkol NaH ile 3 saat karıştırılarak alkoksit oluşumu sağlandı.

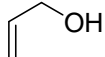
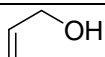

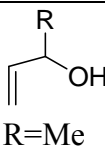
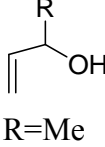
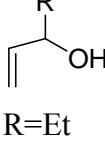
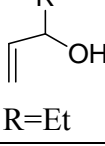
Alkoksitin nükleofilik gücü, aprotik polar solventlerin (HMPA, TMEDA, DMSO, DMF vs.) kullanılması ile alkoksitde karşıt iyonu uzaklaştırarak artırılabilir. *In situ* olarak oluşturulan alkoksitin bulunduğu ortama Crown eter ilavesi de yine karşıt iyonu oksijenden uzaklaştıracağından, nükleofilik gücü artırmaktadır.

HMPA'nın oldukça toksik olmasından dolayı bu solventi katalitik miktarda da olsa insan sağlığı dikkate alınarak kullanılmadı. DMF içerisinde alkoksit hazırlanarak reaksiyon veriminin artırılması denendi. Ham üründen alınan ¹H-NMR spektrumunda ürünle beraber çok fazla istenilmeyen maddelerin de olduğu gözlemlendi.

Allil alkolden NaH ile alkoksit hazırlanırken reaksiyon ortamına 15-Crown-5 ilave edilerek yapılan reaksiyonlarda verim artışı gözlemlendi (Çizelge 1.1).

Alkoksit oluşumu için optimum sürenin 3 saat olduğu ve **37–39** bileşikleri için 6 saat civarında olduğu gözlemlendi. Düzenlenme reaksiyonu için optimum zamanın yaklaşık 20 saat olduğu saptandı.

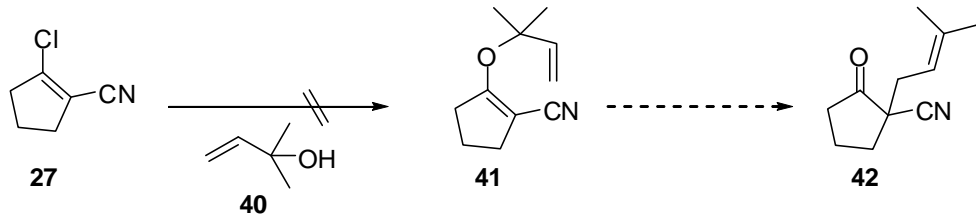
Çizelge 1.1. Alkilasyon şartları

Sıra no	Allil Alkol (ek.)	NaH (ek.)	Süre (alk oksit)	Sıc. ($^{\circ}\text{C}$)	Crown eter (katalitik)	Süre (enol eter)	Sıc. ($^{\circ}\text{C}$)	Oksi-Cope Reak. süresi	Verim (%)
1		1	15 dk	oda sıc.	yok	20 s	oda sıc.	20 s	40
2		1	15 dk	oda sıc.	var	6 s	oda sıc.	20 s	65
3		1	15 dk	oda sıc.	var	6 s	oda sıc.	20 s	75
4	 R=Me	1,5	15 dk	oda sıc.	yok	20 s	oda sıc.	20 s	30
5	 R=Me	1,5	15 dk	oda sıc.	var	6 s	oda sıc.	20 s	55
6	 R=Et	1,5	15 dk	oda sıc.	yok	20 s	oda sıc.	20 s	31
7	 R=Et	1,5	15 dk	oda sıc.	var	3 s	oda sıc.	20 s	62

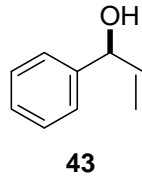
Allil alkol (sıra no 2), meta allil alkol (sıra no 3), 1-büten-3-ol (sıra no 5) ile yapılan reaksiyonlarda verimin Çizelge'de verilenlerden daha da yüksek olacağı tahmin edilmektedir. İlgili alkil ketonların kaynama noktaları düşük olduğundan evaporasyon sırasında ürünlerin uçtuğu bağımsız denemeler sonucunda gözlemlendi.

Daha önce de ifade edildiği gibi çalışmanın amacı, α -pozisyonunda alkilasyon yaparak kuaterner merkez oluşturmak ve bunu enantiyoselektif olarak yapmaktır. Görüldüğü gibi Claisen düzenlenmesi ile siyan grubun bağlı olduğu merkezde alkilasyon

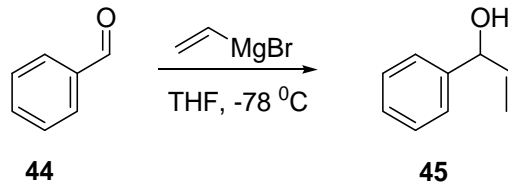
gerçekleştirilebilmektedir. Enantiyosaf allil alkollerin kullanılması durumunda mevcut kiralitenin kuaterner merkeze transfer edileceği aşikardır. Bu aşamada metodumuzun yeni allil alkoller özellikle de enantiyosaf allil alkollerle genişletilme çalışmaları yapıldı. İlk olarak kolay sentezleyeceğimiz ya da satın alabileceğimiz bileşikler üzerine yoğunlaşıldı.



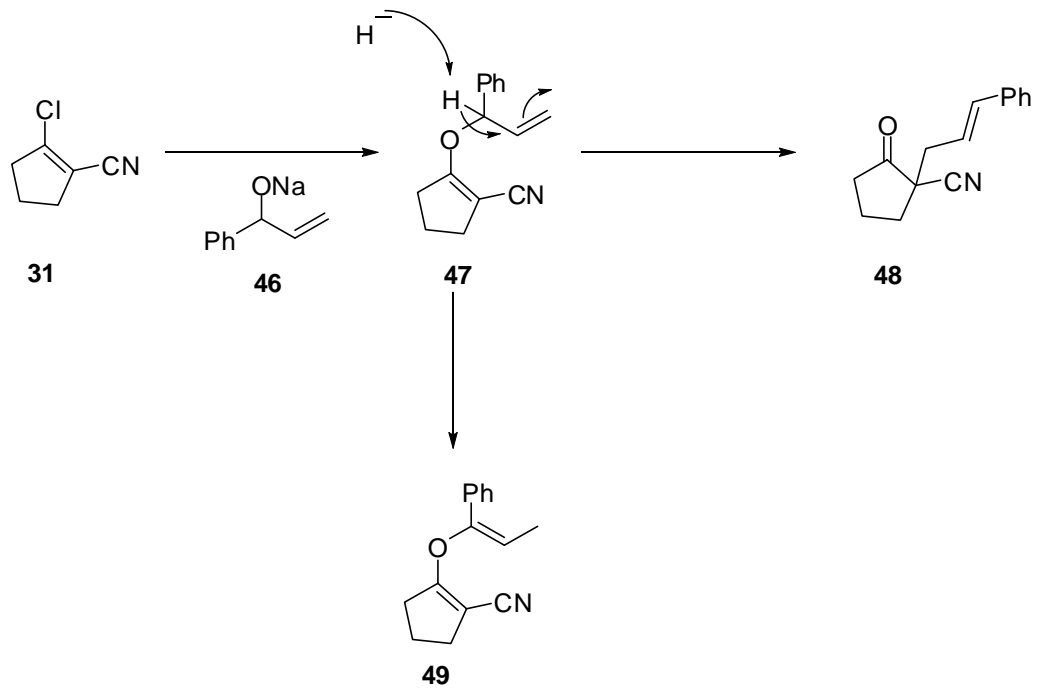
Allil alkol (**40**) ile yapılan alkilasyon çalışmaları başarısızlıkla sonuçlandı. Burada sterik etkinin rol oynadığı düşünülmektedir. Elde edilen alkoksit oldukça hacimlidir ve reaksiyon merkezine yaklaşamamaktadır. Bu sonuç bize hacimli alkoller kullanılarak alkilasyonun gerçekleşmeyeceğini göstermektedir.

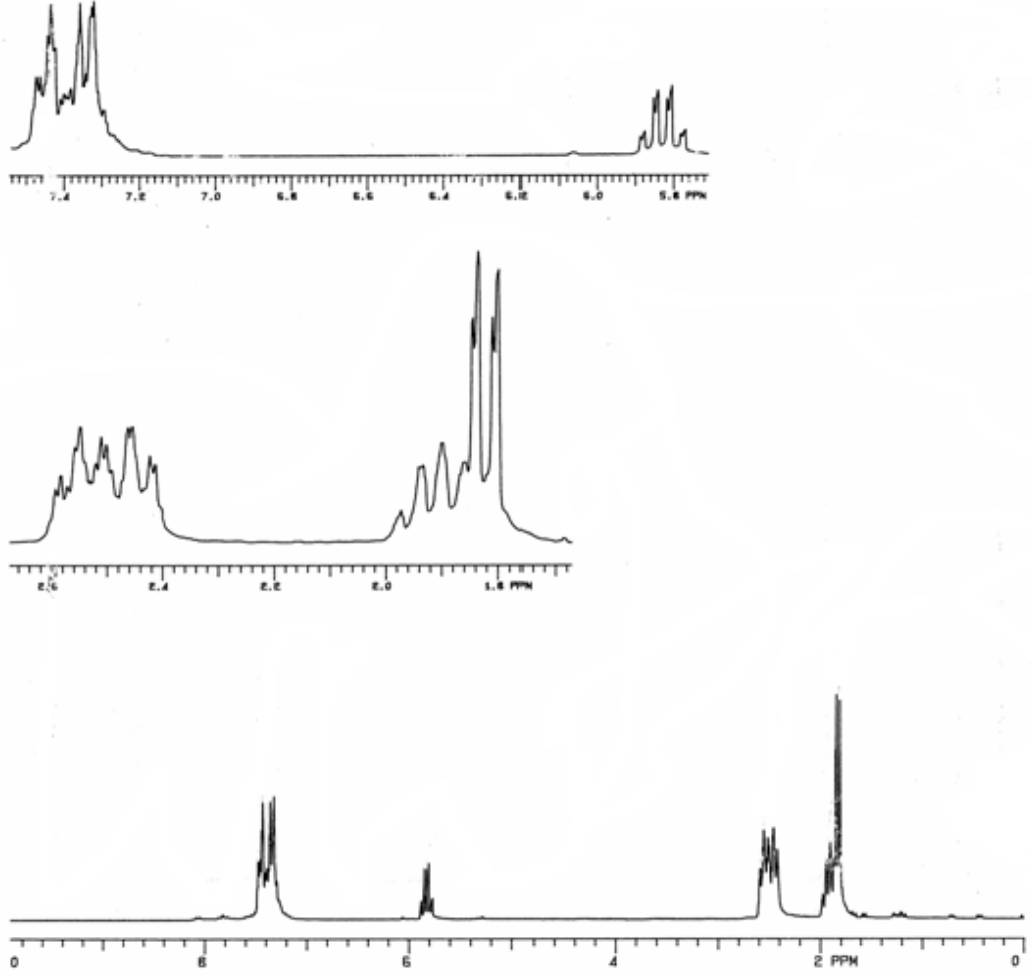


(S)-1-fenilprop-2-en-1-ol (**43**) enantiyosaf olarak satılmaktadır. Enantiyosaf bileşikler genellikle pahalıdır. İlk olarak rasemik bileşikler ile alkilasyon şartlarını optimize ettikten sonra enantiyosaf maddelerin kullanılması planlandı. Benzaldehit (**44**)'ün vinil magnezyum bromür ile -78°C 'de THF içerisindeki reaksiyonundan rasemik allil alkol (**45**) elde edildi.

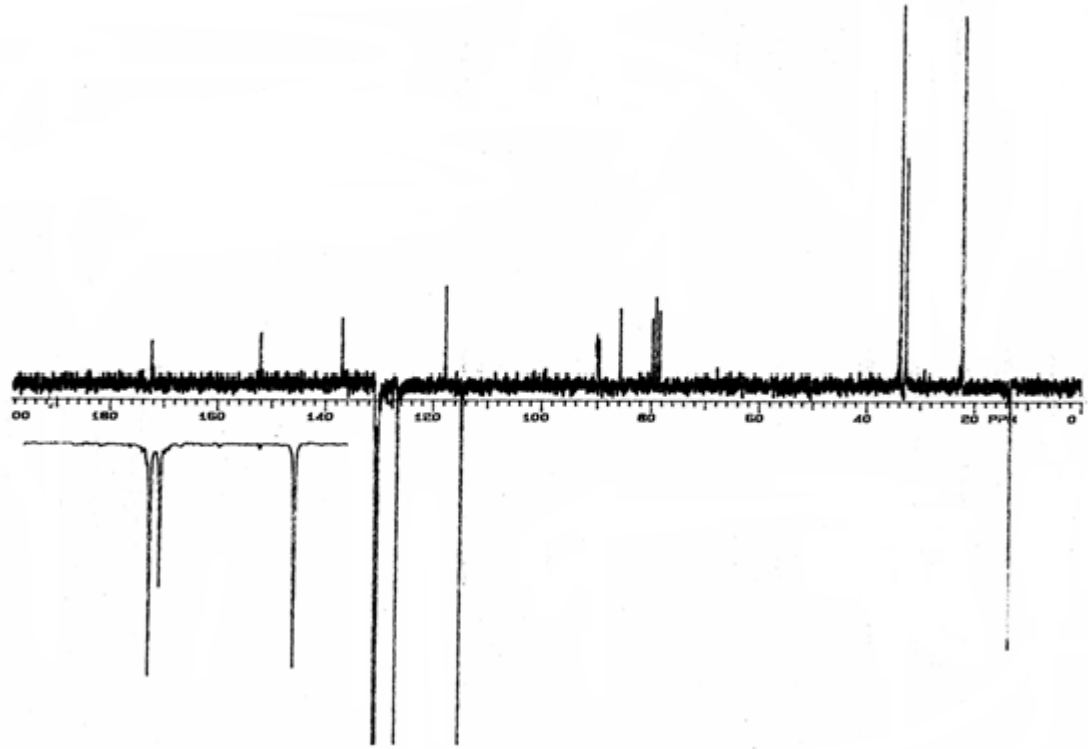


NaH ve 15-Crown-5 ihtiva eden sisteme fenilvinil alkol (**45**) ilave edilerek alkoksit (**46**)'nın *in situ* olarak sentezi gerçekleştirildi ve bu karışıma **27** ilave edilip oda sıcaklığında karıştırıldı. Çok hızlı bir şekilde kısa bir silica gel kolondan süzülerek elde edilen maddeden alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=1.82$ ppm'de bir dublet gözükmemektedir (Şekil 3. 1). Bu bir alifatik metil grubunun varlığına işaret etmemektedir. Ayrıca istenilen katılma ürününde çift bağ bölgesinde üç proton olması gerekirken elde edilen maddede bir proton olması allil sisteminin kaybolduğunu göstermektedir.





Şekil 3. 1. 49 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (200 MHz, CDCl_3)

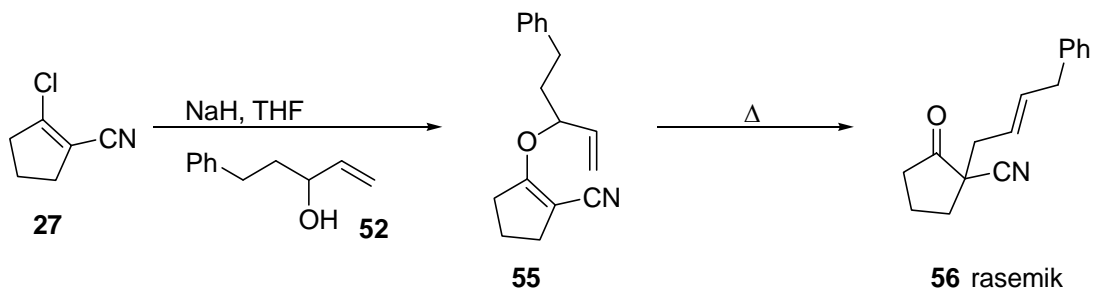
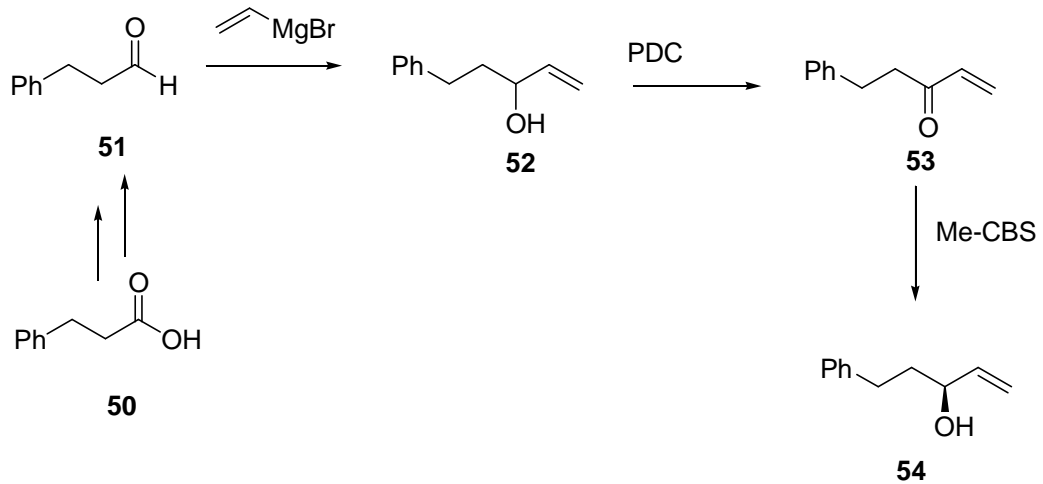


Şekil 3. 2. **49** Bileşiğinin APT ^{13}C -NMR spektrumu (50 MHz, CDCl_3)

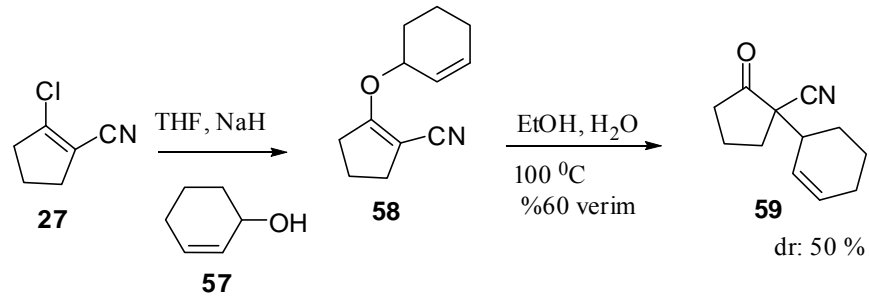
Ayrıca bu maddeden alınan APT ^{13}C -NMR spektrumunda tersiyer fonksiyonel gruba sahip ve alifatik bölgede bir pikin gözlenmesi yapının **49** olduğunu göstermektedir. Bu bileşiğin (**49**) oluşumu şu şekilde izah edilebilir. **47** bileşiğindeki asidik proton NaH ile koparıldıktan sonra oluşan karbanyon tamamen konjuge bir sisteme izomerize olmaktadır. Konjuge bir sistem olan **49**, **47**'den termodinamik olarak daha karalıdır. Rasemik **46** ile yapılan bu çalışmada kiral merkez kaybolmaktadır. Bu yüzden enantiyosaf **43** ile alkilasyon çalışmasının bir faydası olmayacağı düşünülerek denenmedi.

Ticari olarak satılan enantiyosaf allil alkollerin azlığına rağmen kolaylıkla yapılabilecek olan allil alkoller literatürde bilinmektedir. İlk etapta enzimatik olarak sentezlenen (Cordova and Janda, 2001), **54** bileşiğinin çalışma için iyi bir allil alkol türevi olduğunu düşünüldü. Bu bileşik için ilgili ketonun Me-CBS ile muamele edilerek enantiyoselektif olarak sentezleneceği tasarlandı. Daha önce de bahsedildiği gibi Me-CBS ketonların enantiyoselektif indirgenmesinde sıklıkla kullanılan reaktiflerden biridir (Corey *et al.* 1987).

Fenil propiyonik asitten (**50**) başlayarak aldehit **51** elde edildi ve vinil magnezyum bromür ile muamele edilerek rasemik alkol **52**'ye ulaşıldı. **52**'nin **27** ile reaksiyonundan % 60 verimle rasemik **56** bileşiği elde edildi. Rasemik allil alkol **52** PDC ile ilgili ketona **53**'e yükseltgendi. **53** Me-CBS ile enantiyosaf olacağı düşünülen allil alkol **54**'e indirgenildi. Allil alkol **54**'ün enantiyosafılığı, çok değişik kiral kolonlar (OA, OB, OB-H, OC, OD, OD-H, AS) kullanılmasına rağmen belirlenemedi.

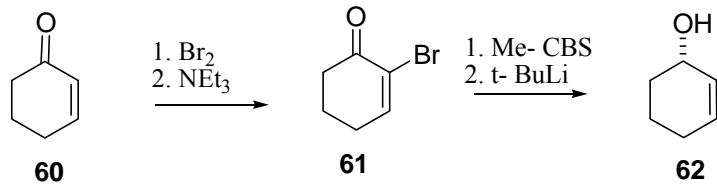


Ticari olarak satılan siklohekzenol (**57**)'yi kullanarak alkilasyondan diastereomerik iki ürün elde edildi. Diastereomerler kolon kromatografisi ile ayrıldı ve karakterize edildi.



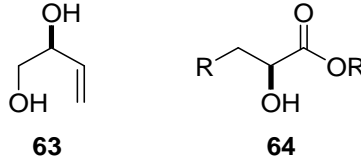
Enantiyosaf siklohekzenol (**62**)'nin sentezi literatürde bilinmektedir (Demay *et al.* 2001). Siklohekzenon (**60**)'ın bromlanması ve daha sonra NEt_3 ile dehidrobrominasyona uğratılması ile **61** elde edildi. Me-CBS ve $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ 'nin oluşturduğu kompleks kullanılarak karbonil grubunun indirgenmesi ile elde edilen alkol, *t*-BuLi ile muamele edilerek brom süstitüenti molekülden uzaklaştırıldı ve **62** elde edildi. Literatürde belirtilen kolon şartlarının uygulanmasına rağmen HPLC ile bu maddenin enantiyosafılığı belirlenemedi.

Enantiyosafılığın belirlenememesinden dolayı bu alkol (**62**) alkilasyonda kullanılmadı. Her iki alkolün (**54**, **62**) $[\alpha]$ değerleri kıyaslanarak enantiyoselektivite belirlenebilirdi. Fakat son yıllarda bu yöntem pek tercih edilmemektedir (Gawley, 2006).



Enantiyosaf allil alkol bulmakta ya da bunların sentezlerinde yaşanan zorluklardan dolayı enantiyosaf allil alkollerin, kiral havuzlardan enantiyoselektif sentezlerde kullanılan bir yöntemle elde edilmeleri amaçlandı. Genel olarak ticari yolla satılan

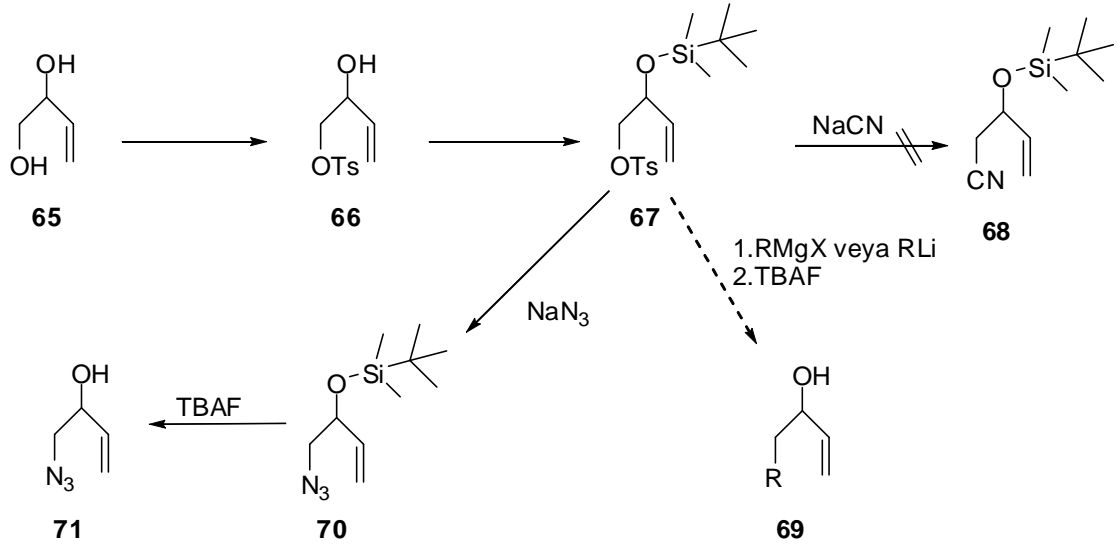
enantiyosaf maddeler bu maksatla kullanılır. En yaygın olarak şekerleri, aminoasitleri ve α -hidroksi asitleri sayabiliriz.



Enantiyosaf allil alkoller en hızlı şekilde çıkış bileşiğinde mevcut olan kiral bir merkeze dokunmadan yapmanın en uygun olacağı düşünüldü. Bunun için de 3-büten-1,2-diol (**63**) ve enantiyosaf α -hidroksi ester (**64**)'ün ilk etapta uygun bileşik olduğu görülmektedir.

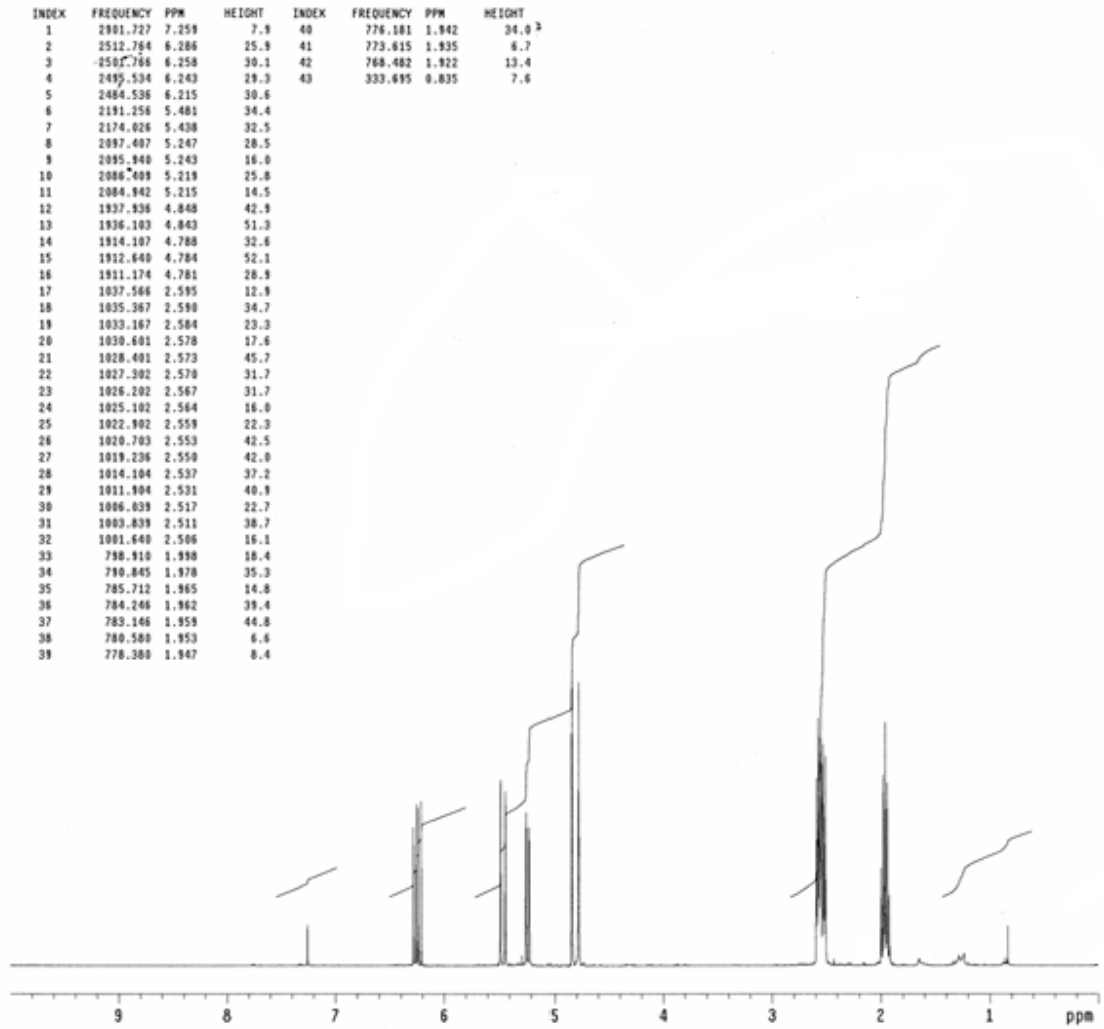
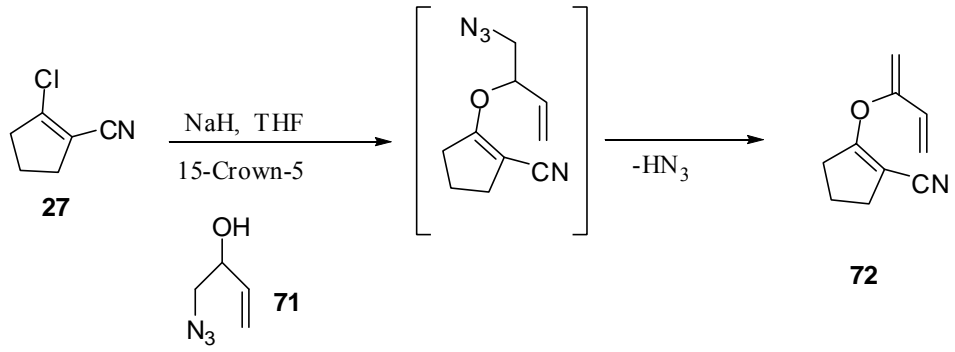
Rasemik 3-büten-1,2-diol (**65**) ve enantiyosaf (*S*)-3-büten-1,2-diol (**63**) ticari olarak satılmaktadır. Fakat bu bileşiğin sentezi D-Mannitol'den başlanarak kolaylıkla yapılabilmektedir. Alkolün primer OH grubu TsCl veya MsCl ile kolay çıkan bir grup haline dönüştürüldükten sonra çeşitli nükleofillerle süstitüe edilebilir.

Bu maksatla 3-büten-1,2-diol (**65**)'in primer -OH grubu TsCl ile kolay çıkan bir grup haline getirildi. NaCN ve NaN₃ kullanılarak -OTs grubu süstitüe edilmeye çalışıldı. Ancak süstitüsyon başarısızlıkla sonuçlandı. İkincil -OH grubunun TBDMSCl ile korunmasının ardından NaCN ve NaN₃ ile DMF, NMP, ACN içerisinde süstitüsyon denemeleri yapıldı. NaCN ile reaksiyondan her denemede değişik ürün dağılımlarının elde edilmesinden dolayı bu tez kapsamında daha fazla bu reaksiyon ile denemeler yapılmadı. NaCN'ün aksine NaN₃ ile NMP içerisinde süstitüsyon kolaylıkla yürümektedir. Değişik nükleofillerle **67** bileşiğinin kolay bir şekilde reaksiyona girebileceği görülmektedir. Grignard bileşikleriyle de daha sonraki çalışmalarımızda bu bileşik reaksiyona sokularak istenilen allil alkoller (**69**) elde edilecektir. Görüldüğü gibi reaksiyon kiral merkezde gerçekleşmemektedir. Yani herhangi bir şekilde rasemizasyon veya enantiyosaflığın azalması söz konusu değildir.

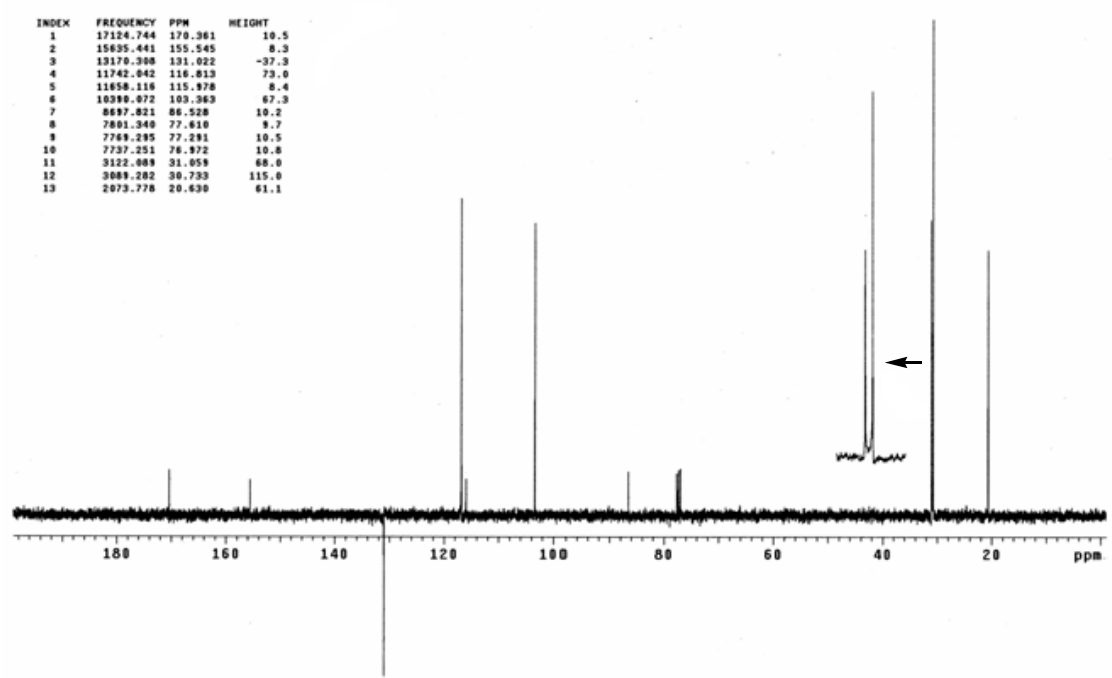


Azit (**71**) bileşiğinin 2-klorosiklopent-1-enkarbonitril (**27**)'ye katılması daha önce optimize ettiğimiz şartlarda gerçekleştirildi. Ham ürün saflaştırıldıktan sonra NMR çalışmalarından **72** yapısında bir bileşik olduğu ve azit grubunun elimine olduğu anlaşıldı. Çünkü ¹H-NMR spektrumunda azitin bağlı olduğu CH₂ protonları ve oksijenin bağlı olduğu proton gözlenmemektedir. Çift bağ bölgesinde δ= 4.84 ppm ve δ= 4.78 ppm'deki piklerin ayrıca APT ¹³C-NMR denemesinden δ= 131.02 ppm'deki CH karbon pikinin gözlenmesi **72** yapısını doğrulamaktadır.

Azit eliminasyonu ile moleküldeki kiral merkezin kaybolmasından dolayı Claisen düzenlenmesi denenmedi. Ayrıca enantiyosaf alkolden başlayarak bu azit bileşiğinin sentez çalışması da yapılmadı.

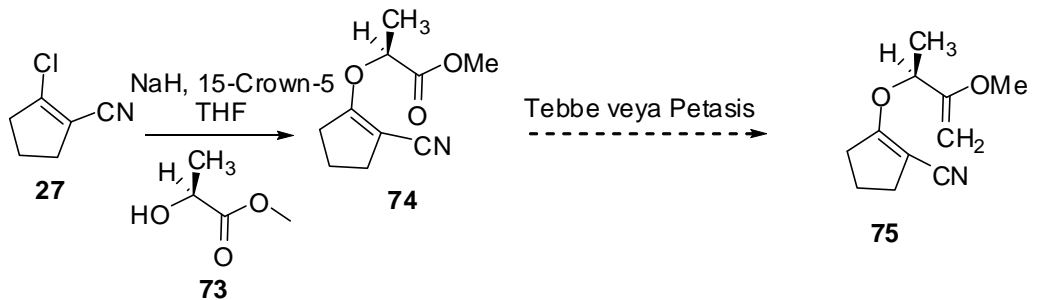


Şekil 3. 3. 72 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (200 MHz, CDCl₃)

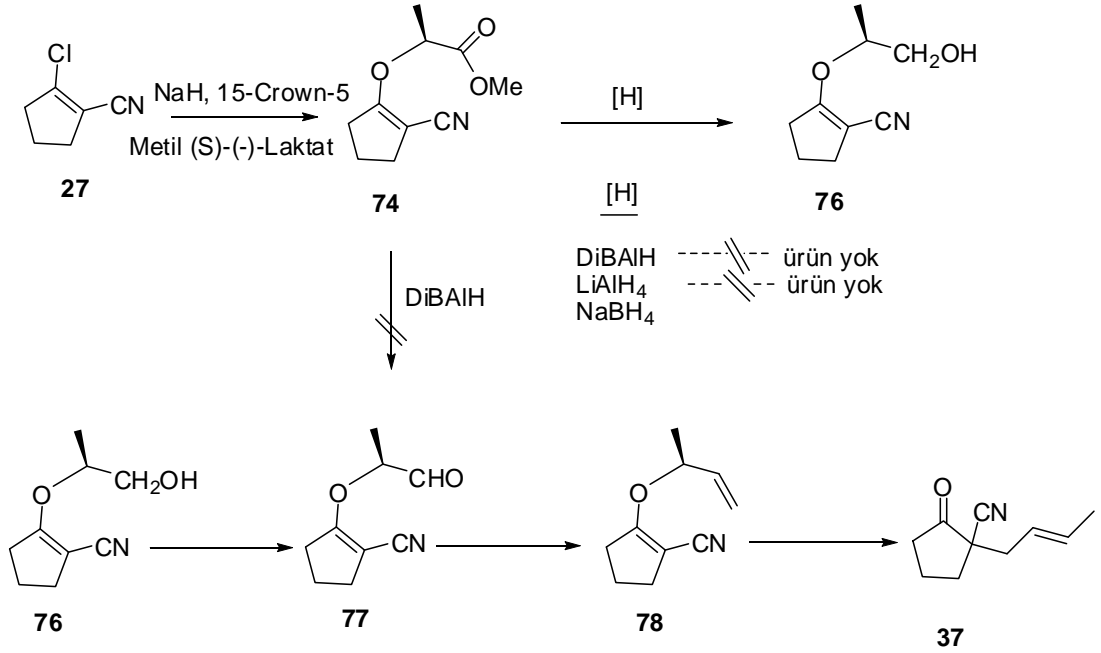


Şekil 3. 4. 72 Bileşiğinin APT ^{13}C -NMR spektrumu (50 MHz, CDCl_3)

Çalışmalarımız kapsamındaki enantioselektif kuarterner merkezde alkilasyon yapılması için yürütülen bir başka çalışma da, uygun kirallil allil α -hidroksi esterlerin kullanımınıdır. Bu amaçla **74** bileşiği ile Tebbe ve Petasis reaktiflerini kullanarak olefinasyon (**75**) denemeleri değişik şartlar (sıcaklık ve süre) uygulanarak denenmiştir. Buradaki amaç olefinasyonu gerçekleştirerek yine bir allil vinil sisteme ulaşmaktır. Fakat bu denemelerden **75** bileşiğine ulaşılamadı. Ayrıca sentezlenen **74** bileşiğinin indirgenmesi durumunda bir alkol, bunun da aldehite yükseltgenmesi ve Wittig reaksiyonu ile allil vinil sistemine ulaşılacağı görülmektedir.



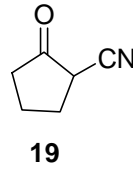
Düşük sıcaklıklarda ester grubunun DibalH ile aldehit **77**'ye indirgenmesi başarılmadı. Yine düşük sıcaklıklarda LiAlH_4 ile indirgeme ise gerçekleşmedi. Reaksiyon oda sıcaklığına yükseltince bu indirgeme gerçekleşmektedir. Bu yüzden ester bileşiği **74** kullanılması kolay ve ucuz olan NaBH_4 ile oda sıcaklığında denendi. Bu aşamada kiralitenin kaybolup kaybolmadığından ziyade indirgenme, oksidasyon ve Wittig reaksiyonu ile sonuca bir an önce ulaşma düşünüldü. PCC ve PDC gibi oksitleyiciler ile alkol **76**'nın oksidasyonu gerçekleşmemektedir. Swern oksidasyonu ile aldehit **77** ve Wittig reaksiyonu ile de olefin **78** elde edildi. Olefin **78** kapalı tüpte EtOH içerisinde ısıtılarak **37** elde edildi. HPLC ile yapılan çalışmalar ürünün rasemik karışımı olduğunu gösterdi. NaBH_4 ile indirgenme veya Wittig reaksiyonu esnasında rasemizasyon olduğu düşünüldü.



Alkilasyon şartlarını optimize etmek ve kiralitenin korunup korunmadığını test etmek için geriye dönülerek indirgeme reaksiyonları yeniden gözden geçirildi. LiAlH_4 , DibalH ve NaBH_4 ile düşük sıcaklıklarda ($-78\text{ }^\circ\text{C}$ ve $-40\text{ }^\circ\text{C}$) yapılan reaksiyonlarda aldehit **77**'ye veya alkol indirgenme ürünü **76**'ya rastlanmadı. NaBH_4 ile oda sıcaklığında yapılan indirgenme sonucu oluşan alkol **76** HPLC ile ayrıldı ve rasem karışım olduğu tespit edildi. Bu sonuçtan indirgenme basamağında rasemizasyonun vuku bulunduğu anlaşıldı.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

2-Oksosiklopentankarbonitril (19)'un sentezi



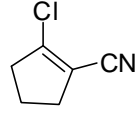
Adiponitrilin (1,00 g, 9,25 mmol) THF (3 mL) içerisindeki çözeltisine 0 °C'de *t*-BuOK'in (1,35 g, 12,02 mmol) yine THF (5 mL) çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0 °C de 1 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirilip 12 saat daha ilave olarak karıştırıldı. Reaksiyon tekrar 0 °C'ye soğutuldu ve 18 mL su ilave edilerek durduruldu. Bu karışım 3x20 mL EA ile ekstrakte edildi. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham madde üzerine 3 N H₂SO₄ (7 mL) ilave edildi ve oda sıcaklığında 1,5 saat karıştırıldı. Bu karışım 2x20 mL EA ile ekstrakte edildi. Organik faz 25 mL doymuş NaHCO₃ ile yıkandı ve MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silica gel kolondan EA/hek. (3:7) ile ayrıldı. 2.00 g, % 78 verimle, sarı renkli sıvı, *R*_f=0.2 (%20 EA/hek.)

¹H -NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3.24 (t, J= 9.4 Hz, 1H), 2.57-1.80 (m, 6H)

¹³C -NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 209.3, 118.7, 41.3, 38.6, 30.5, 23.1

IR (neat, cm⁻¹) 2980, 2957, 2246, 1723, 1454, 1403, 1257, 1114, 928

2-Klorsiklopent-1-enkarbonitril (**27**)'nin sentezi



27

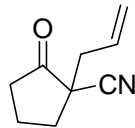
19 (2.00 g, 18.34 mmol), kuru diklormetan (280 mL) ve karbontetraklorür'de (280 mL) çözüldü ve bu çözeltiliye argon atmosferinde PPh₃ (12.02 g, 46.05 mmol) eklendi. Bu reaksiyon karışımı 30 saat reflüks edildi. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı ve ham ürün silika gel kolondan EA/hekzan ile saflaştırıldı. 1,72 g 2-klorsiklopent-1-enkarbonitril (**27**) %73 verimle elde edildi. Renksiz sıvı, $R_f=0.66$ (%20 EA/hek.)

¹H -NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.76–2.60 (m, 4H), 2.17–2.01 (m, 2H)

¹³C -NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 152.0, 116.5, 112.7, 40.5, 35.2, 23.8

IR (neat, cm⁻¹) 2930, 2220, 1622, 1434, 1319, 1107, 941

1-Allil-2-oksosiklopentankarbonitril (**26**)'nin sentezi



26

NaH (56 mg, 2.35 mmol) ve 18-Crown-6'nın (38 mg, 0.16 mmol) kuru THF (8 mL) içerisindeki süspansiyonuna allil alkol (137 mg, 2.35 mmol) ilave edildi ve 15 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldı. **27**'nin (200 mg, 1.567 mmol) kuru THF (4 mL) içerisindeki çözeltisi oda sıcaklığındaki karışıma damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 6 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra dikkatlice 4 ml su ilave edilerek durduruldu.

10 mL doymuş NaCl ilave edildi ve EA (2x50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulup solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. 264 mg ham ürün elde edildi.

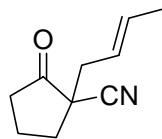
Ham ürün saflaştırılmaksızın kapalı tüpte % 80 etanol/su (10 mL) içerisinde 20 saat 100 °C de (yağ banyosu sıcaklığı) ısıtıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi (2 mm, silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. % 65 verimle 152 mg **26** bileşiği elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, R_f= 0.6 (% 20 EA/hek)

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.85-5.74 (dtt, J=16.8, J=9.0, J=1.5 Hz, 1H), 5.26 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J=16.8 Hz, 1H), 2.64-2.59 (dd, J=13.9, J=7.0Hz, 1H), 2.54-1.96 (m, 7H)

¹³C -NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 209.1, 130.9, 121.2, 119.0, 48.5, 38.1, 36.8, 33.7, 19.4

IR (neat, cm⁻¹) 2982, 2957, 2239, 1755, 1453, 1439, 1419, 1263, 1130, 994

37 Bileşiğinin sentezi



37

NaH (94 mg, 2.35 mmol) ve 18-Crown-6' nın (82 mg, 0.31 mmol) kuru THF (20 mL) içerisindeki suspansiyonuna 3-büten-2-ol (158 mg, 2.19 mmol) ilave edildi ve 15 dakika oda sıcaklıkta karıştırıldı. **27**'nin (200 mg, 1.57 mmol) kuru THF (8 mL) içerisindeki çözeltisi oda sıcaklığındaki karışıma damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 6 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra dikkatlice 5 ml su ilave edilerek durduruldu.

Karışım 20 mL doymuş NaCl ile yıkandı ve Et₂O (2x100 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulduktan sonra solvent evaporatörde uzaklaştırıldı.

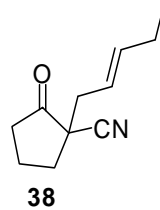
Ham ürün saflaştırılmaksızın kapalı tüpte % 80 etanol/su (10 mL) içerisinde 20 saat 100 °C de (yağ banyosu sıcaklığı) ısıtıldı. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulduktan sonra etanol evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi (4 mm, silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. % 55 verimle 140 mg **37** bileşiği elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, R_f= 0.2 (% 10 EA/hek)

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.68-5.60 (dq, J=15.2, J=4.0 Hz, 1H), 5.3-5.35 (dt, J=15.2, J=6.4 Hz, 1 H), 2.55-2.35 (dd, J=14.0, J=6.8 Hz, 1H), 2.46-2.27 (m, 3H), 2.25-2.19 (dd, J=14.00, J=7.6 Hz, 1H), 2.12-1.91 (m, 3H), 1.6 (d, J=6.4 Hz, 3H)

¹³C -NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 209.5, 132.2, 123.3, 119.3, 48.9, 37.0, 36.8, 33.5, 19.4, 18.2

IR (neat, cm⁻¹) 3031.1, 2971.83, 2945.2, 2857.8, 2235.5, 1755.4, 1452.4, 1437.6, 1404.8, 1149.0, 969.5

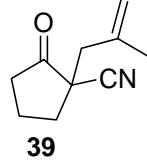
38 Bileşiğinin sentezi



NaH (56 mg, 2.35 mmol) ve 18-Crown-6'nın (29 mg, 0.08 mmol) kuru THF (6 mL) içerisindeki suspansiyonuna 1-penten-3-ol (202 mg, 2.35 mmol) ilave edildi ve 15 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldı. **27**'nin (200 mg, 1.57 mmol) kuru THF (4 mL) içerisindeki çözeltisi 0 °C'deki karışıma damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 3

saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra dikkatlice 2 ml su ilave edilerek durduruldu. Karışım 10 mL doymuş NaCl ile yıkandı ve EA (2x50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulduktan sonra solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün saflaştırılmaksızın kapalı tüpte %80 etanol/su (10 mL) içerisinde 20 saat 100 °C de (yağ banyosu sıcaklığı) ısıtıldı. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulduktan sonra solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi (4 mm, silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. % 62 verimle 171 mg **38** bileşiği elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, R_f= 0.56 (% 20 EA/hek)

39 Bileşiğinin sentezi



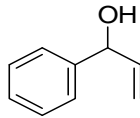
NaH (141 mg, 5.88 mmol) ve 18-Crown-6' nın (207 mg, 0.78 mmol) kuru THF (30 mL) içerisindeki suspansiyonuna β-metallil alkol (424 mg, 5.88 mmol) ilave edildi ve 15 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldı. **27**'nin (500 mg, 3.92 mmol) kuru THF (10 mL) içerisindeki çözeltisi oda sıcaklığındaki karışıma damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 6 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra dikkatlice 5 ml su ilave edilerek durduruldu. 30 mL doymuş NaCl ile yıkandı ve EA (2x250 mL) ve ekstrakte edildi. MgSO₄ üzerinden kurutulan solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün saflaştırılmaksızın kapalı tüpte % 80 etanol/su (30 mL) içerisinde 20 saat 100 °C de (yağ banyosu sıcaklığı) ısıtıldı. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulduktan sonra solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi (4 mm, silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. % 75 verimle 463 mg **39** bileşiği elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, R_f= 0.5 (% 10 EA/hek)

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.98 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 2.60 (d, J=14.4 Hz, 1H), 2.53–2.31 (m, 3H), 2.21 (d, J=14.4 Hz, 1H), 2.13–1.98 (m, 3H), 1.84 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 209.3, 139.5, 119.5, 116.9, 47.9, 41.20, 36.4, 33.9, 23.4, 19.4.

IR (neat, cm^{-1}) 2951.5, 2872.1, 2854.85, 2233.2, 1754.7, 1648.4, 1454.0, 1379.0, 1139.0.

1-Fenilprop-2-en-1-ol (45)'in sentezi

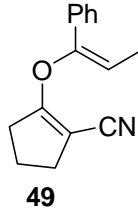


45

Benzaldehit'in (3.00 g, 28.26 mmol) kuru THF (60 mL) içerisindeki $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ye soğutulan çözeltisine argon atmosferinde vinil magnezyum bromür (33.92 mL, 33.92 mmol, 1 M THF çözeltisi) ilave edildi. Reaksiyon kendiliğinden 5 saat boyunca oda sıcaklığına getirildi ve doymuş (20 mL) NH_4Cl çözeltisi ile durduruldu. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra 50 mL doymuş NaCl ile yıkandı. EA (2x150 mL) ile ekstrakte edildi. MgSO_4 üzerinden kurutulan organik fazlar süzöldükten sonra solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silica gel kolondan EA/hek ile saflaştırıldı. % 49 verimle 1.86 g 1-fenilprop-2-en-1-ol elde edildi. Sarı renkli, $R_f=0.56$ (% 20 EA/hek).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.24 (m, 5H), 6.15–5.98 (m, 1H), 5.41–4.70 (m, 3H).

49 Bileşiminin sentezi



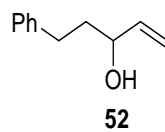
Argon atmosferinde, 0 °C'ye soğutulmuş NaH (112 mg, 4.70 mmol) ve 15-Crown-5'in (138 mg, 0.63 mmol) kuru THF (10 mL) içerisindeki süspansiyonuna 1-fenilprop-2-en-1-ol'ün (420 mg, 3.14 mmol) THF (7 mL) içerisindeki çözeltisi yavaşça ilave edildi. 5 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra **27**'nin (200 mg, 1.57 mmol) THF (8 mL) içerisindeki çözeltisi karışıma damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 40 saat oda sıcaklığında karıştırıldı ve sonra dikkatlice su (2 mL) ilavesi ile reaksiyon durduruldu. EA (2x50 mL) ile ekstrakte edildi, organik faz doymuş NaCl ile yıkandı ve MgSO₄ üzerinden kurutulan solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi (2 mm, silika jel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. % 68 verimle 241 mg **49** bileşiği elde edildi. Sarı renkli sıvı, R_f= 0.5 (% 10 EA/hek).

¹H -NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.46–7.28 (m, 5H), 5.85 (q, J=7.0 Hz, 1H), 2.59–2.41 (m, 4H), 1.97-1.79 (m, 5H).

¹³C -NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 151.2, 136.0, 129.6, 129.4, 125.6, 116.9, 113.8, 84.8, 32.8, 31.8, 21.3, 12.3.

IR (neat, cm⁻¹) 3058.6, 2918.2, 2866.4, 2208.2, 1636.7, 1349.4, 1262.8, 1061.8.

52 Bileşiğinin sentezi



3-Fenil propiyonik asit (10.00 g, 66.58 mmol) ve p-Toluen sülfonik asit (3.79 g, 19.97 mmol) metanolde (300 mL) çözüldü. 18 saat reflüks edildikten sonra solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham madde doymuş NaHCO₃ (2x50 mL) ile yıkandı. EA (2x150 ml) ile ekstrakte edildi. MgSO₄ üzerinden kurutulmuş organik fazlar süzildikten sonra konsantre edildi. Ham ürün silica gel kolondan EA/hek süzülür. 9.81 g Metil 3-fenilpropanoat (Sarı renkli sıvı, R_f= 0.83, % 20 EA/hek) bir sonraki basamakta daha ileri ayırma işlemi yapılmaksızın kullanıldı.

Argon atmosferinde, 0 °C'ye soğutulmuş LiAlH₄'ün (2.71 g, 71.61 mmol) kuru THF (100 mL) içerisindeki suspansiyonuna, metil 3-fenilpropanoatın (9.81 g, 59.68 mmol) THF (50 mL) çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı bir gece oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra EA (5 mL) ve su (25 mL) ile durduruldu. Karışım süzgeç kağıdından süzülür. Süzüntü EA (2x150 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar su (2x50 mL) ile yıkandıktan sonra MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün küçük bir silica gel kolondan EA/hek ile süzülür. % 96 verimle 7.81g 3-fenilpropan-1-ol elde edildi. Açık sarı renkli, R_f= 0.26 (% 20 EA/hek).

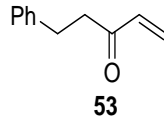
PCC (18.52 g, 85.90 mmol) ve 8.00 g moleküler sieves'in 250 mL DCM'deki suspansiyonu 0 °C'ye soğutuldu. Bu karışıma 3-fenilpropan-1-ol'ün (7.80 g, 57.27 mmol) DCM (25 mL) içerisindeki çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon 4 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 500 mL eter ilave edildi ve florosilden süzülür. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kısa bir silica gel kolondan EA/hek ile süzülür. % 78 verimle 6.00 g 3-fenilpropanal (**51**) elde edildi. Açık sarı renkli, R_f= 0.8 (% 20 EA/hek).

Argon atmosferinde, 3-fenilpropanal'ın (6.00 g, 44.71 mmol) THF (90 mL) içerisindeki -78 °C'ye soğutulmuş çözeltisine vinil magnezyum bromür (53.65 mL, 53.65 mmol, 1 M THF çözeltisi) damla damla ilave edildi. Kendiliğinden oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı 5 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra doygun NH₄Cl çözeltisi ile durduruldu. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı NaCl (50 mL) ile

yıkandı ve EA (2x150 mL) ve ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar $MgSO_4$ üzerinden kurutulup solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün küçük bir silica gel kolondan EA/hek ile süzöldü. % 44 verimle 3.10 g 5-fenilpent-1-en-3-ol (**52**) elde edildi. Açık sarı renkli, $R_f=0.5$ (% 20 EA/hek).

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.15 (m, 5H), 6.06–5.83 (ddd, $J=17.0$, $J=10.4$, $J=6.2$ Hz, 1H), 5.31–5.21 (dt, $J=17.0$, $J=1.3$ Hz, 1H), 5.18–5.12 (dt, $J=10.48$, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.18–4.12 (m, 1H), 2.73 (td, $J=7.4$, $J=3.65$ Hz, 2H), 1.87 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.56 (m, 1H).

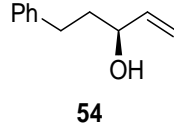
53 Bileşğinin sentezi



0 $^{\circ}C$ 'ye soğutulmuş PDC (8.00 g, 21.26 mmol) ve 2.00 g moleküler sieves'in 200 mL DCM'deki suspansiyonuna, 5-fenilpent-1-en-3-ol'ün (2.30 g, 14.17 mmol) DCM'deki 50 mL çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldıktan sonra 250 mL eter ile seyreltildi ve silica gel kolondan süzöldü. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silica gel kolondan % 10 EA/hek ile saflaştırıldı. %80 verimle 1.82g 5-fenilpent-1-en-3-on (**53**) elde edildi. Açık sarı renkli, $R_f=0.56$ (% 10 EA/hek).

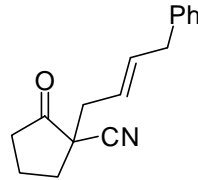
1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.17 (m, 5H), 6.45–6.30 (dd, $J=17.9$, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.27–6.17 (dd, $J=17.9$, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.88–5.81 (dd, $J=9.9$, $J=1.8$ Hz, 1H), 2.95 (s, 4H).

54 Bileşğinin sentezi



Argon atmosferinde Me-CBS'in (0.09 mL, 0.09 mmol, 1 M toluen çözeltisi) THF içerisindeki çözeltisi -15°C 'ye soğutulduktan sonra, 5-fenilpent-1-en-3-on'un (100 mg, 0.624 mmol) THF çözeltisi ve $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (0.18 mL, 0.374 mmol, 2M THF çözeltisi) eş zamanlı olarak ilave edildi. 1 saat boyunca -10°C 'de karıştırıldıktan sonra, reaksiyon metanol (0.4 mL) ilavesi ile durduruldu. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı NaCl (50 mL) ile yıkandı. EA (2x150 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO_4 üzerinden kurutulup solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi (2 mm, silika jel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. % 74 verimle 75 mg (R veya S)- 5-fenilpent-1-en-3-ol (**54**) elde edildi. Renksiz sıvı, $R_f = 0.53$ (% 20 EA/hek).

56 Bileşiminin sentezi



NaH (56 mg, 2.35 mmol) ve 15-Crown-5'in (0.06 mL, 0.31 mmol) kuru THF (6 mL) içerisindeki suspansiyonuna 5-fenilpent-1-en-3-ol (254 mg, 1.57 mmol) ilave edildi ve 5 saat bu sıcaklıkta karıştırıldı. **27'** nin (100 mg, 0.78 mmol) kuru THF (4 mL) içerisindeki çözeltisi 0°C 'deki karışıma damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 40 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra dikkatlice 3 ml su ilave edilerek durduruldu. 10 mL doymuş NaCl ile yıkandı ve EA (2x50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO_4 üzerinden kurutulup, solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi

(2 mm, silika jel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %64 verimle 127 mg enol eter bileşiği elde edildi. Sarı renkli sıvı, $R_f = 0.6$ (% 10 EA/hek).

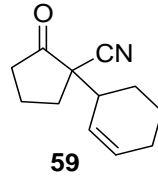
Elde edilen enol eter 10 mL toluen içerisinde $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ de (yağ banyosu sıcaklığı) 48 saat ısıtıldı. Ham ürün radyal kromatografi ile (2 mm, silica gel) saflaştırıldı. %60 verimle 119 mg **56** bileşiği elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f = 0.23$ (% 10 EA/hek).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.16 (m, 5H), 5.72–5.58 (dt, $J=15.3$, $J=6.3$ Hz, 1H), 5.45–5.31 (dt, $J=15.3$, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.72 (t, $J=7.5$, 2H) 2.6-1.87 (m, 8H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 210.0, 142.4, 137.3, 129.5, 129.3, 126.9, 123.8, 120.0, 49.5, 37.7, 37.6, 36.4, 35.1, 34.1, 20.1.

IR (neat, cm^{-1}) 3027.1, 2924.2, 2854.8, 2234.9, 1753.2, 1453.5, 1141.8.

59 Diastereomerik Bileşiğinin Sentezi



Argon atmosferindeki $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutulmuş NaH (113 mg, 4.70 mmol) ve 15-Crown-5'in (0.12 mL, 0.63 mmol) kuru THF içerisindeki süspansiyonuna 2-siklohekzen-1-ol (0.31 mL, 3.14 mmol) ilave edildi ve 4 saat karıştırıldı. **27**'nin (200 mg, 1,567 mmol) THF içerisindeki çözeltisi karışıma damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 44 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra dikkatlice su ilave edilerek reaksiyon durduruldu. EA ile ekstrakte edildi, organik faz doymuş NaCl ile yıkandı ve MgSO_4 üzerinden kurutulan solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen enol eter etanol: su (9:1)

içerisinde 120 °C'de (yağ banyosu sıcaklığı) 48 saat ısıtıldı. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi ile (2 mm, silica gel) saflaştırıldı. ¹H-NMR incelemeleri alkilasyonun 1:1 oranında iki diastereomer verdiğini gösterdi. 180 mg'lık bu karışım radyal kromatografi ile tekrar EA/hek. (% 1) ile saflaştırıldı. İki distereoizomerden oluşan 170 mg'lık (% 57 verim) karışım elde edildi. Diastereomerler birbirinden ayrıldı ve karakterize edildi. Birbirinden ayrılmayan karışım ise ayrıca birleştirildi.

Birinci izomer: 85 mg, açık sarı renkli sıvı, $R_f=0,3$ (%10 EA/hek.).

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.91-5.88 (m, 1H), 5.13 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.87-2.4 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.37-1.97 (m, 8H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.60-1.39 (m, 2H).

¹³C -NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 209.9, 133.0, 124.3, 119.0, 52.9, 39.5, 38.1, 31.1, 26.0, 25.1, 21.6, 19.8.

IR (neat, cm⁻¹) 3026.0, 2938.1, 2838.8, 1133.1, 1755.1, 1685.1, 1450.3, 1404.0.

İkinci izomer: 45 mg, renksiz sıvı, $R_f=0,23$ (%10 EA/hek.).

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.97-5.92 (m, 1H), 5.81 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.18-1.98 (m, 5H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.37-1.23 (m, 1H).

¹³C -NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 209.4, 131.8, 125.2, 119.1, 52.4, 39.4, 37.7, 31.6, 24.9, 24.7, 22.8, 19.5.

IR (neat, cm⁻¹) 3031.7, 2938.2, 2839.5, 2234.6, 1756.0, 1454.6, 1404.

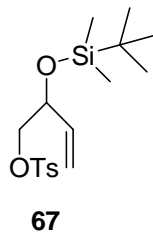
66 Bileşiğinin sentezi



0 °C'deki (±)-3-büten-1,2-diol'ün (1.00 g, 11.35 mmol), kuru DCM (50 mL) içerisindeki çözeltisine, *p*-toluensülfoniklorür (2.15g, 11.35 mmol) ve piridin (5 mL, 61.85 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 22 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 50 mL su ile yıkandı. DCM (2x150 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. % 55 verimle 1.51 g **66** bileşiği elde edildi. Renksiz sıvı, R_f= 0.8 (% 70 EA/hek).

¹H -NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.85-5.68 (ddd, J=17.2, J=10.5, J=5.4 Hz, 1H), 5.43-5.33 (dt, J=17.2, J=1.4 Hz, 1H), 5.29-5.22 (dt, J=10.5, J=1.4 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.12-4.05 (dd, J=10.4, J=3.5 Hz, 1H), 3.97-3.88 (dd, J=10.4, J=7.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

67 Bileşiğinin sentezi

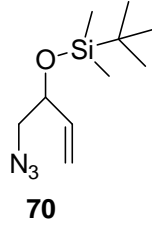


66'nın (445 mg, 1.83 mmol) , 0 °C'de kuru DCM (15 mL) içerisindeki çözeltisine, *t*-bütildimetilsililchlorür (304 mg, 2.02 mmol) ve imidazol (188 mg, 2.75 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 15 mL doymuş NaCl ile yıkandı. DCM (2x50 mL) ile ekstrakte edildi ve MgSO₄ üzerinden kurutulan solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografi (silica gel) ile EA/hek

kullanılarak saflaştırıldı. % 68 verimle **67** (445 mg) bileşiği elde edildi. Renksiz sıvı, $R_f = 0.93$ (% 50 EA/hek).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.80-5.63 (m, 1H), 5.36-5.13 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

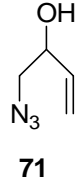
70 Bileşiğinin sentezi



NaN_3 'in (597 mg, 9.18 mmol), kuru DMF (7 mL) içerisindeki çözeltisine, azot atmosferinde **67** bileşiği (1.08 g, 3.06 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 25 saat 75°C 'de karıştırıldıktan sonra doymuş NaCl (4x20 mL) ile yıkandı. EA (100 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO_4 üzerinden kurutuldu ve evaporatörde konsantre edildi. Ham ürün radyal kromatografi (2mm, silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %83 verimle 547 mg **70** bileşiği elde edildi. Renksiz sıvı, $R_f = 0.9$ (% 10 EA/hek).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 5.86-5.74 (ddd, $J=17.6$, $J=10.3$, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.35-5.27 (dt, $J=17.6$, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.21-5.15 (dt, $J=10.4$, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

71 Bileşiğinin sentezi

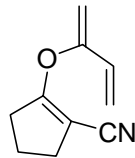


70'in (550 mg, 2.42 mmol), 0 °C'de kuru THF (25 mL) içerisindeki çözeltisine, azot atmosferinde tetrabütülamonyumflorür (2.66 mL, 2.66 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra doymuş NH₄Cl çözeltisi (3 mL) ilave edilerek durduruldu. Doymuş NaCl (25 mL) ile yıkandı. EA (2x75 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve evaporatörde konsantre edildi. Ham ürün radyal kromatografi (2mm, silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. **71** bileşiği %51 verimle (141 mg) elde edildi. Renksiz sıvı, R_f= 0.23 (% 10 EA/hek).

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.89-5.81 (m, 1H), 5.39-5.34 (dt, J=17.2, J=1.3 Hz, 1H), 5.25-5.22 (dt, J=10.6, J=1.3 Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.37-3.33 (dd, J= 12.5, J= 4.3 Hz, 1H), 3.31-3.26 (dd, J= 12.5, J= 7.3 Hz, 1H), 2.50 (brs, 1H).

¹³C -NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.1, 117.4, 72.1, 56.5.

72 Bileşiğinin sentezi



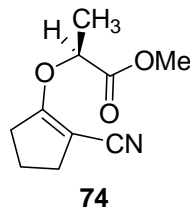
NaH (45 mg, 1.88 mmol) ve 15-Crown-5'in (55 mg, 0.25 mmol) 0 °C'de kuru THF (5 mL) içerisindeki süspansiyonuna allil alkol **71** (141 mg, 1.25 mmol) ilave edildi ve 4 saat bu sıcaklıkta karıştırıldı. 2-klorsiklopent-1-enkarbonitril'in (**27**) (80 mg, 0.62

mmol) kuru THF (5 mL) içerisindeki çözeltisi oda sıcaklığındaki karışıma damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 40 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra dikkatlice 2 ml su ilave edilerek durduruldu. 15 mL doymuş NaCl çözeltisi ile yıkandı ve EA (3x50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve evaporatörde konsantre edildi. Ham ürün radyal kromatografi (2 mm, silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. % 69 verimle 70 mg **72** bileşiği elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, R_f= 0.6 (% 20 EA/hek).

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.29-6.22 (dd, J=17.2, J=11.0 Hz, 1H), 5.46 (d, J=17.2 Hz, 1H), 5.23 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.60-2.51 (m, 4H), 1.96 (p, J= 8.0 Hz, 2H).

¹³C -NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 155.5, 131.0, 116.8, 115.9, 103.4, 86.5, 31.1, 30.7, 20.6.

74 Bileşiğinin sentezi



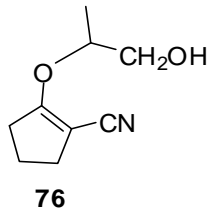
NaH (38.00 mg, 1.566 mmol) ve 15-Crown-5' in (69.00 mg, 0.31 mmol) kuru THF (5 mL) içerisindeki suspansiyonuna Metil (S) - (-)- Laktat (163.00 mg, 1.57 mmol) ilave edildi ve 3.5 saat bu sıcaklıkta karıştırıldı. **27'** nin (100 mg, 0.78 mmol) kuru THF (5 mL) içerisindeki çözeltisi 0 °C'deki karışıma damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 19 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra dikkatlice 5 ml su ilave edilerek durduruldu. 10 mL doymuş NaCl ile yıkandı, EA (2x50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulup, solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. 150 mg ham ürün elde edildi. Ürün kısa bir silica gel kolondan süzülde Ham ürün radyal

kromatografi ile ayrıldı. % 90 verimle 137 mg **74** bileşiği elde edildi. Renksiz sıvı, $R_f=0.33$ (% 20 EA/hek).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 5.10 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.60- 2.44 (m, 4H), 1.92 (p, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.57 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 172.5, 118.6, 82.1, 75.4, 53.7, 34.1, 32.7, 21.1, 19.4.

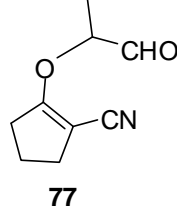
76 Bileşiğinin Sentezi



74'ün (100 mg, 0.51 mmol) 0 $^\circ\text{C}$ 'de MeOH'deki (10 mL) çözeltilisine, NaBH_4 (97 mg, 2.56 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gelirken 18 karıştırıldı. 18 saat sonunda reaksiyon doymuş NH_4Cl (2 mL) ilavesi ile durduruldu ve solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Doymuş NaCl (10 mL) ile yıkandı ve EA (2x50 mL) ile ekstrakte edildi. MgSO_4 üzerinden kurutulan organik faz evaporatörde konsantre edildi. Ham ürün radyal kromatografi (2 mm, silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. % 86 verimle 74 mg **76** bileşiği elde edildi. Renksiz sıvı, $R_f=0.16$ (% 20 EA/hek).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 4.76-4.58 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 2.61-2.47 (m, 4H), 2.27 (brs, 1H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.30 (d, $J=6.2$ Hz, 3H).

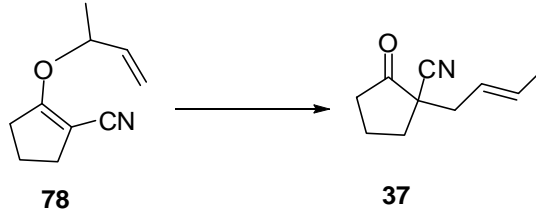
77 Bileşiğinin Sentezi



Azot atmosferinde okzalilklorür'ün (0.45 mL, 0.90 mmol) DCM çözeltisi -78°C 'e soğutuldu ve DMSO (0.06 mL, 0.90 mmol) ilave edildi. **76**'nın (100 mg, 0.60 mmol) DCM içerisindeki çözeltisi bu karışıma ilave edildi. Reaksiyon karışımı -78°C 'de 30 dakika karıştırıldıktan sonra NEt_3 (0.42 mL, 2.99 mmol) ilave edildi. 3 saat -78°C 'de karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirilen karışım 1.5 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımı su (5 mL) ilavesi ile durduruldu, 1N HCl (1 mL) asit çözeltisi ile nötralize edildikten sonra DCM fazı ayrıldı. Organik faz doymuş NaCl çözeltisi ile yıkandı, MgSO_4 üzerinden kurutuldu, evaporatörde konsantre edildi. Kısa bir kolondan hızlıca EA/hek ile süzüldü. % 90 verimle **77** bileşiği elde edildi.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H), 5.10 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.62-2.46 (m, 4H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.50 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

78 ve 37 Bileşiklerinin Sentezi



Azot atmosferinde metiltrifenilfosfonyumiyodürün (219 mg, 0.54 mmol) THF içerisindeki suspansiyonuna, *t*-BuOK'in (60 mg, 0.54 mmol) THF içerisindeki çözeltisi -78°C de damla damla ilave edildi ve 30 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldı. Aldehit (**77**) (90 mg, 0.54 mmol) THF içerisinde reaksiyon karışımına ilave edildi ve 18 saat

karıştırıldı. Reaksiyon karışımı su (10 mL) ilavesi ile durduruldu ve EA (100 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve konsantre edildi. Elde edilen ham ürün kapalı bir tüpte toluen içerisinde $110\text{ }^{\circ}C$ de 18 saat ısıtıldı. Solvent uzaklaştırıldı ve ham ürün radyal kromatografi (2 mm, silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. % 45 verimle 40 mg **37** bileşiği elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f = 0.2$ (% 10 EA/hek).

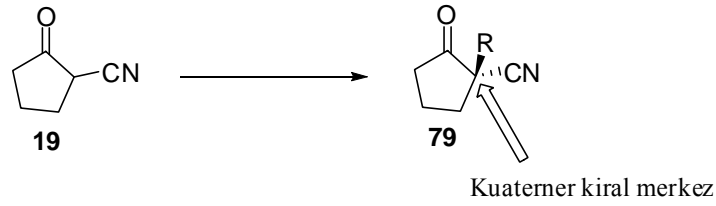
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.68-5.60 (dq, $J=15.2$, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.3-5.35 (dt, $J=15.2$, $J=6.4$ Hz, 1 H), 2.55-2.35 (dd, $J=14.0$, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.46-2.27 (m, 3H), 2.25-2.19 (dd, $J=14.00$, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.12-1.91 (m, 3H), 1.6 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 209.5, 132.2, 123.3, 119.3, 48.9, 37.0, 36.8, 33.5, 19.4, 18.2.

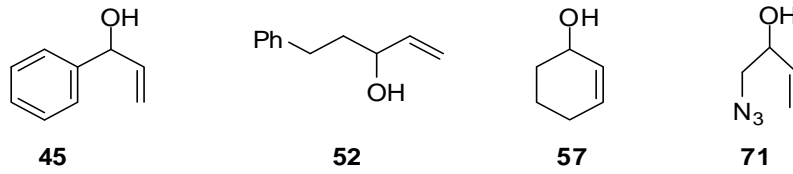
IR (neat, cm^{-1}) 3031.1, 2971.83, 2945.2, 2857.8, 2235.5, 1755.4, 1452.4, 1437.6, 1404.8, 1149.0, 969.5.

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

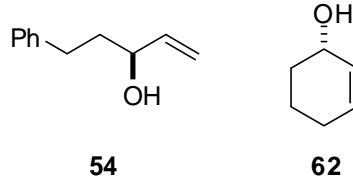
Amacımız 2-siyanosiklopentanon (**19**)’un alkilasyonunu Claisen düzenlenmesi ile gerçekleştirerek nitril grubunun bağlı olduğu karbonda yeni bir C-C bağı oluşturmak ve bu sayede kuaterner merkez elde etmektir. Ayrıca enantiyosaf bileşikler kullanılarak bu alkilasyonu enantioselektif olarak gerçekleştirmektir.



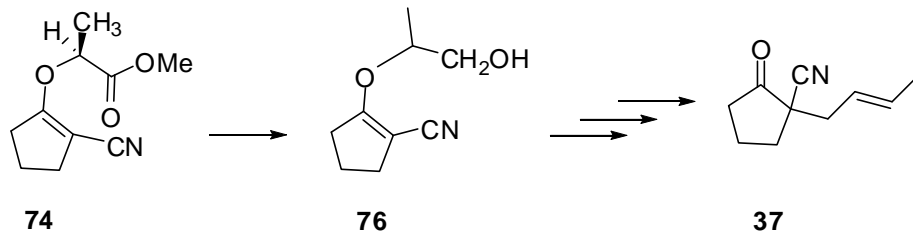
Basit allil alkollerle başlayan alkilasyon denemeleri, rasemik kiral allil alkollerle de başarı şekilde yapıldı. Rasemik allil alkollerle alkilasyon şartları optimize edildikten sonra, hedeflenen şekilde enantiyosaf allil alkollerle alkilasyon denemelerine devam edildi. Ticari olarak satılan bazı enantiyosaf allil alkollerle yapılan denemelerden bir sonuç alınamayınca, farklı enantiyosaf allil alkollerin sentezlenilmesi planlandı.



Rasemik allil alkoller (**45**, **52**, **57**, **71**) ile yapılan alkilasyonlardan alınan sonuçlara göre bu alkollerin enantiyosaf türlerinin sentezine geçildi. **52** ve **57** alkollerinin alkilasyon reaksiyonlarından olumlu sonuç alındı. Fakat sentezlenen enantiyosaf türleri (**54**, **62**) HPLC cihazında çok değişik kiral kolonlar kullanılmasına rağmen enantiyomerler birbirinden ayrılamadı. Dolayısıyla **54** ve **62**’nin alkilasyon çalışmaları yapılamadı. **45** ve **71** ile yapılan alkilasyon reaksiyonlarında ise düzenlenme ürünleri ile karşılaşıldı. Kiralitenin kaybedilmesinden dolayı bu alkollerin enantiyosaf türlerinin sentezi yapılmadı.



α -hidroksi esterlerle yapılan çalışmalarda ise sentezlenen **74** bileşiği ile enantiyoselektif olarak alkilasyon yapılmaya çalışıldı. Sonuç olarak elde edilen alkilasyon ürününün (**37**) enantiyomerik saflığı HPLC cihazında belirlenerek rasemik karışım olduğu tespit edildi. Rasemizasyonun hangi kademede gerçekleştiğini tespit etmek için yapılan çalışmalarda rasemizasyonun **76** bileşiğinin sentezi esnasında vuku bulduğu anlaşıldı.



Bu bilgiler ve veriler ışığında laboratuvarımızda 2-siyanosiklopentanon'un stereoselektif alkilasyonu üzerine çalışmalar değişik allil alkol, allil alkol türü bileşikler ve aminler kullanılarak devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- Cariou, M., Lamant, M., **1974**. Syntheses Beginning with 2-cyanocyclopentanone. Preparation of 1,2-dicyanocyclopentanone. *Sciences Chimiques*, 278(25), 1457-1460.
- Chung, J. Y. L., Cvetovich, R., Amato, J., McWilliams, C., Reamer, R., DiMichele, L., **2005**. Enantioselective Nitrile Anion Cyclization to Substituted Pyrrolidines. A Highly Efficient Synthesis of (3S,4R)-N-*tert*-Butyl-4-Arylpyrrolidine-3-Carboxylic Acid. *J. Org. Chem.*, 70, 3592-3601.
- Cope, A., Hardy, E. M., **1940**. The Introduction of Substituted Vinyl Groups. V. A Rearrangement Involving the Migration of an Allyl Group in a Three-Carbon System. *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 441-444.
- Cordova, A., Janda, K. D., **2001**. A Highly Chemo- and Stereoselective Synthesis of β -Keto Esters via a Polymer-Supported Lipase Catalyzed Transesterification. *J. Org. Chem.*, 66, 1906-1909.
- Corey, E. J., Bakshi, R. K., Shibata, S., Chen, C-P., Singh, V. K., **1987**. A Stable and Easily Prepared Catalyst for the Enantioselective Reduction of Ketones. Application to Multistep Syntheses. *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 7925-7926.
- Corey, E. J., Guzman-Perez, A., **1998**. The Catalytic Enantioselective Construction of Molecules with Quaternary Carbon Stereocenters. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37, 388-401.
- Demay, S., Kotschy, A., Knochel, P., **2001**. Enantioselective Preparation of a Novel Chiral 1,2-Diamine. *Synthesis*, 6, 863-866.
- Enders, D., Zamponi, A., Raabe, G., Runsink, J., **1993**. Enantioselective Synthesis of 2-Alkyl-2-cyanocycloalkanones with a Quaternary Stereogenic Center. *Synthesis*, 725-728.
- Evans, D. A., Sims, C. L., Andrews, G. C., **1977**. Applications of [2,3]-Sigmatropic Rearrangements to Natural Products Synthesis. The Total Synthesis of (\pm)-Bakkenolide-A (Fukinanolide). *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 16, 5453-5461.
- Fleming, F. F., **1999**. Nitrile-Containing Natural Products. *Nat. Prod. Rep.*, 16, 597-606.
- Fleming, F. F., Iyer, P. S., **2006**. Cyclic Oxonitriles: Synergistic Juxtaposition of Ketone and Nitrile Functionalities. *Synthesis*, 6, 893-913.
- Fuji, K., **1993**. Asymmetric Creation of Quaternary Carbon Centers. *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 2037-2066.
- Fukuda, Y., Kondo, K., Aoyama, T., **2007**. Asymmetric Construction of Quaternary Carbon Stereocenter by Pd-Hemilabile Ligand-Catalyzed Allylic Substitution. *Tetrahedron Letters*, 48, 3389-3391.
- Gawley, R. E., **2006**. Do the Terms “% ee” and “% de” Make Sense as Expressions of Stereoisomer Composition or Stereoselectivity?. *71*, 2411-2416.
- Heck, R. F., Nolley, J. P., **1972**. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. *J. Org. Chem.*, 37, 14, 2320-2322.
- Kam, T-S. Yoganathan, K., **1997**. Lahadinines A and B, New Cyano-Substituted Indole Alkaloids from *Kopsia Pauciflora*. *Phytochemistry.*, 46, 4, 785-787.
- Kamijo, S., Jin, T., Yamamoto, Y., **2002**. Palladium-Catalyzed Selective Synthesis of 2-Allyltetrazoles. *J. Org. Chem.*, 67, 7413-7417.

- Kemp, D. S., Carter, J. S., **1989**. Amino Acid Derivatives That Stabilize Secondary Structures of Polypeptides. 4. Practical Synthesis of 4-(Alkylamino)-3-cyano-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-enes (Ben Derivatives) as γ -Turn Templates. *J. Org. Chem.*, 54, 109-115.
- König, G. M., Wright, A. D., Linden, A., **1998**. Antiplasmodial and Cytotoxic Metabolites from the Maltese Sponge *Agelas oroides*. *Planta Med.*, 64, 443-447.
- Liu, H-J., Ly, T. W., Tai, C-L., Wu, J-D., Liang, J-K., Guo, J-C., Tseng, N-W., Shia, K-S., **2003**. A Modified Robinson Annulation Process to α,α -Disubstituted- β , γ -Unsaturated Cyclohexanone System. Application to the Total Synthesis of Nanaimoal. *Tetrahedron*, 59, 1209-1226.
- Martin, S. F., **1979**. Methodology for the Construction of Quaternary Carbon Centers. *Tetrahedron*, 36, 419-460.
- Milstein, D., Stille, J. K., **1978**. A General, Selective, and Facile Method for Ketone Synthesis from Acid Chlorides and Organotin Compounds Catalyzed by Palladium. *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 3636-3638.
- Miyaura, N., Yamada, K., Suzuki, A., **1979**. A New Stereospecific Cross-Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-Alkenylboranes with 1-Alkynyl or 1-Alkynyl Halides. *Tetrahedron Letters*, 20, 36, 3437-3440.
- Moorthy, J. N., Singhal, N., **2005**. Facile and Highly Selective Conversion of Nitriles to Amides via Indirect Acid-Catalyzed Hydration Using TFA or AcOH-H₂SO₄. *J. Org. Chem.*, 70, 1926-1929.
- Moretto, A., Peggion, C., Formaggio, F., Crisma, M., Toniolo, C., Piazza, C., Kaptein, B., Broxterman, Q. B., Ruiz, I., Diaz-De-Villegas, M. D., Galvez, J. A., Cativiela, C., **2000**. Stereoselective Syntheses and Preferred Conformations of Selected Model Peptides. *J. Peptide Res.*, 56 (5), 283-297.
- Naef, F., Ohloff, G., **1974**. Short Stereoselective Total Synthesis of Racemic Patchouli Alcohol. *Helvetica Chimica Acta*, 57 (6), 1868-1870.
- Narula, A. P. S., **2004**. The Search for New Fragrance Ingredients for Functional Perfumery. *Helvetica Chimica Acta*, 1, 1992-2000.
- O'Neal, W. G., Roberts, W. P., Ghosh, I., Jacobi, P. A., **2005**. Studies in Chlorin Chemistry. II. A Versatile Synthesis of Dihydrodipyrins. *J. Org. Chem.*, 70, 7243-7251.
- Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N., **1975**. A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines. *Tetrahedron Letters*, 16, 50, 4467-4470.
- Stadler, P. A., Eschenmoser A., Schinz, H., Stork, G., **1957**. The Steric Mechanism of Acid-Catalyzed Cyclization among Terpenoid Polyene Compds. III. Stereochemistry of Bicycloprenylic Acids. *Helvetica Chimica Acta*, 40, 2191-2198.
- Stowell, J. C., **1979**. Carbanions in Organic Synthesis. 247 pp. Publisher: (John Wiley and Sons, New York, N. Y.) Book Written in English.
- Thomae, D., Dominguez, J. C. R., Kirsch, G., Seck, P., **2008**. One-Pot Synthesis of Substituted 3-Amino-2-Nitrothiophenes and Selenophenes. *Tetrahedron*, 64, 3232-3235.
- Wang, J., Xu, F., Cai, T., Shen, Q., **2008**. Addition of Amines to Nitriles Catalyzed by Ytterbium Amides: An Efficient One-Step Synthesis of Monosubstituted *N*-Arylamidines. *Org. Letters*, 10(3), 445-448.

- Ziegler, F. E., **1977**. Stereo- and Regiochemistry of the Claisen Rearrangement: Applications to Natural Products Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 10, 227-232.
- Ziegler, F. E., Nangia, A., Schulte, G., **1987**. Synthesis of the 1,3-Dioxolane Ring System of the Trichothecenes Sambucinol and Sporol via a Stereoselective Claisen Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 3987-3991.

ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Erzurum'da doğdu. İlköğrenimini Erzurum Atatürk İlkokulu'nda, orta öğrenimini Erzurum Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2001 yılında kayıt yaptırdığı Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünden 2005 yılında birincilikle mezun oldu. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde Organik Kimya Bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2006-2008 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde araştırma görevlisi olarak çalıştı. 2008 yılında Erzincan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi'nde araştırma görevlisi olarak göreve başladı. Halen aynı Üniversite'de görevini sürdürmektedir.