



**YENİ NESİL KİRAL YÜKSELTGEYİCİLER:
KİRAL ASETAL HİDROPEROKSİTLERİN
SENTEZİ VE ASİMETRİK OKSİDASYONDA
UYGULAMALARI**

Erbay KALAY

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ

2016

Her hakkı saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**YENİ NESİL KİRAL YÜKSELTGEYİCİLER: KİRAL ASETAL
HİDROPEROKSİTLERİN SENTEZİ VE ASİMETRİK
OKSİDASYONDA UYGULAMALARI**

Erbay KALAY

**KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM
2016**

Her hakkı saklıdır



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



TEZ ONAY FORMU

**YENİ NESİL KİRAL YÜKSELTGEYİCİLER: KİRAL ASETAL
HİDROPEROKSİTLERİN SENTEZİ VE ASİMETRİK OKSİDASYONDA
UYGULAMALARI**

Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ danışmanlığında, Erbay KALAY tarafından hazırlanan bu çalışma 05/04/2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı – Organik Kimya Bilim Dalı’nda Doktora Tezi olarak **oybirliği/oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza :

Üye : Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİĞİL

İmza :

Üye : Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ

İmza :

Üye : Prof. Dr. Esvet AKBAŞ

İmza :

Üye : Doç. Dr. Yasemin ÜNVER

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 05.05.2016 tarih ve 19. / ... 25 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ertan YILDIRIM
Enstitü Müdürü

Bu çalışma TÜBİTAK 1001 projeleri kapsamında desteklenmiştir
Proje No:111T204

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

ÖZET

Doktora Tezi

YENİ NESİL KİRAL YÜKSELTGEYİCİLER: KİRAL ASETAL HİDROPEROKSİTLERİN SENTEZİ VE ASİMETRİK OKSİDASYONDA UYGULAMALARI

Erbay KALAY

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

Danışman: Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ

Hem akademi hem de endüstride yüksek sentetik öneme sahip epoksi alkol, epoksi keton ve sülfoksit gibi bileşiklerin enantiyomerik zenginlikte hazırlanması için genel olarak kiral bir yardımcı eşliğinde *tert*-butil hidroperoksit ve kümen hidroperoksit gibi akiral organik yükseltgeyiciler kullanılmıştır. Bu geleneksel yöntemlere alternatif olarak son zamanlarda kiral organik hidroperoksitler kullanarak gerçekleştirilen asimetrik oksidasyon önemli araştırma konusu olmuştur. Bu çalışmada, yeni nesil kiral asetal hidroperoksitlerin enantiyomerik saflıkta sentezi gerçekleştirildi ve prokiral allilik alkollerin, enonların ve sülfürlerin asimetrik oksidasyonunda etkinlikleri incelendi. Çalışmanın ilk kısmında rasemik asetal hidroperoksitler, ticari olarak satın alınan uygun aldehitin metanolle asetallenmesi ve akabinde asetallerin asidik ortamda hidrojen peroksitle perasetallenmesi ile iki kademede sentezlendi. Daha sonra rasemik asetal hidroperoksitler *Horseradish peroxidase* (HRP) enzimi ile kinetik ayırma tabi tutularak *S* enantiyomer %99,9 enantiyomerik fazlalıkla hazırlandı. Çalışmanın ikinci kısmında prokiral allilik alkollerin, enonların ve sülfürlerin asimetrik oksidasyonu gibi üç model tepkime için çözücü, sıcaklık, katalizör miktarı ve konsantrasyon gibi parametreler araştırılarak tepkime için en ideal şartlar belirlendi. İdeal tepkime şartları altında, allilik alkollerin titanyum ve vanadyum katalizli epoksidasyonunda epoksi alkoller %52'ye varan enantiyoseçicilikle elde edildi. Enonların epoksidasyonunda epoksi ketonlar %85'e varan enantiyoseçicilikle izole edildi. Sülfürlerin asimetrik oksidasyonunda kayda değer bir seçicilik görülmemiştir.

2016, 274 sayfa

Anahtar Kelimeler: Asetal hidroperoksit, kinetik ayırım, allilik alkol, enon, sülfür, asimetrik oksidasyon, enantiyoseçicilik, epoksi alkol, epoksi keton, sülfoksit

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

NEW GENERATION OF CHIRAL OXIDANTS: SYNTHESIS AND EVALUATION OF CHIRAL ACETAL HYDROPEROXIDES IN ASYMMETRIC OXIDATION

Erbay KALAY

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

Supervisor: Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ

In order to prepare enantiomerically enriched epoxy alcohols, epoxy ketones and sulfoxides, which are of great synthetic value, both in academia and industry, achiral organic hydroperoxides (ROOH) such as *tert*-butyl hydroperoxide and cumene hydroperoxide are generally used in the presence of a chiral auxiliary. Asymmetric oxidations by using chiral organic hydroperoxides, an alternative to traditional methodologies, have become an important topic of research in recent years. In this study, synthesis of a new generation of enantiomerically pure chiral acetal hydroperoxides was developed and examined their efficacy in the asymmetric oxidation of prochiral allylic alcohols, enones and sulfides. In the first part of study, racemic acetal hydroperoxides were prepared via a two-step reaction sequence of acetalization of commercially available appropriate aldehyde with methanol followed by peracetalization with hydrogen peroxide in acidic medium. Then, the racemic acetal hydroperoxides were subjected to (HRP) catalyzed kinetic resolution to yield (*S*)-acetal hydroperoxide with 99.9% ee. In the second part of study, reaction conditions such as solvent, temperature, catalyst loading, and concentration were optimized for the three model reactions such as asymmetric oxidation of prochiral allylic alcohols, enones, and sulfides. Under optimized conditions, epoxy alcohols were obtained with enantioselectivities up to 52% ee in the titanium or vanadium catalyzed-epoxidation of allylic alcohols. Epoxy ketones were isolated with enantioselectivities up to 85% ee in the epoxidation of enones. Insignificant enantioselectivities were obtained with asymmetric oxidation prochiral sulfides.

2016, 274 pages

Keywords: Acetal hydroperoxide, kinetic resolution, allylic alcohol, enone, sulfide, asymmetric oxidation, enantioselectivity, epoxy alcohol, epoxy ketone, sulfoxide

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu eser, TÜBİTAK (TBAG-111T204) tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde Sayın Prof. Dr. Hamdullah **KILIÇ** yöneticiliğinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden her zaman faydalandığım çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hamdullah **KILIÇ**'a derin minnat ve şükranlarımı sunarım.

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

Tez izleme jürilerinde görev alan Sayın Prof. Dr. Hasan **SEÇEN**'e ve Sayın Prof. Dr. Yavuz **TAŞKESENLİGİL**'e değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim.

NMR spektrumlarının alınmasında gösterdikleri özveriden dolayı Sayın Doç. Dr. Cavit **KAZAZ**'a, Sayın Uzm. Barış **ANIL**'a ve Sayın Uzm. Murat **ACAR**'a, elemental analizlerin alınmasında yardımcı olan Sayın Uzm. Ufuk **ATMACA**'ya teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında bilgi birikimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Murat **ÇAKICI**'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Engin **ŞAHİN**'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa **ÇATIR**'a, çalışmalarım esnasında çok büyük yardım gördüğüm çalışma arkadaşlarım Sayın Halide Sedef **ÖZDEMİR**'e, Sayın Saffet **ÇELİK**'e, Sayın Ayşenur **YILMAZ**'a ve aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm Kimya Bölümü öğretim üye ve elemanlarına teşekkür ederim.

Bu eserin tamamlanmasında bana gösterdiği anlayış ve desteğinden dolayı eşim **Meynur**'a ve aileme candan teşekkür ederim.

Erbay KALAY

Mart, 2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Kiralitenin Önemi ve Stereoizomerlerin Ayrımı.....	4
1.2. Asimetrik Sentez	9
1.3. Kiral Havuz Yöntemi	10
1.4. Asimetrik Sentezde Genel Yöntemler	11
1.4.1. Kimyasal yöntemler	12
1.4.2. Kiral reaktifler	12
1.4.3. Kiral yardımcıları	13
1.4.4. Kiral katalizör	14
1.4.5. Biyoteknolojik yöntemler.....	15
1.4.5.a. Kinetik ayırım.....	16
1.4.5.b. Dinamik kinetik ayırım.....	18
1.5. Tercihli Kristallendirme ve Diastereomerik Kristallendirme.....	19
2. KAYNAK ÖZETLERİ	21
2.1. Asimetrik katalitik hidrojenasyon reaksiyonları	21
2.2. Asimetrik oksidasyon	24
2.2.1. Olefinlerin asimetrik dihidroksilasyonu	24
2.2.2. Asimetrik epoksidasyon	25
2.2.2.a. Jacobsen-Katsuki epoksidasyonu	25
2.2.2.b. Alkenlerin dioksiran temelli epoksidasyonları.....	28
2.2.2.c. Allilik alkollerin Sharpless-Katsuki epoksidasyonu.....	31
2.2.2.d. Enonların Weitz-Scheffer epoksidasyonu	37
2.2.3. Sülfürlerin asimetrik Kagan oksidasyonu	44

2.3. Optikçe Aktif Hidroperoksitlerin Sentezi ve Asimetrik Sentezlerde	
Uygulamaları	47
2.3.1. Optikçe aktif sekonder aril alkil hidroperoksitlerin sentezi	48
2.3.2. Optikçe aktif anomerik hidroperoksitlerin hazırlanması	49
2.3.3. Optikçe Saf TADOOH hidroperoksitlerin hazırlanması	50
2.3.4. Optikçe saf kamfor-türevi hidroperoksitlerin hazırlanması	51
2.3.5. Kiral hidroperoksitlerle allilik alkollerin enantiyoseçici epoksidasyonu	52
2.3.6. Kiral hidroperoksitlerle enonların asimetrik nükleofilik epoksidasyonu	55
2.3.7. Kiral hidroperoksitlerle sülfürlerin enantiyoseçici sülfoksidasyonu	57
2.4. Amaç	59
3. MATERYAL ve YÖNTEM	62
3.1. Aromatik Aldehitlerin Metanol İle Asetallenmesi	63
3.2. Asetallerin Hidroperoksidasyonu: Rasemik Asetal Hidroperoksitlerin	
Sentezi	63
3.3. Rasemik Asetal Hidroperoksitlerin Peroksidaz Katalizli Kinetik Ayrımı:	
Enantiyomerik Saf (S)-Asetal Hidroperoksitlerin Sentezi	68
3.4. Optikçe saf Asetal Hidroperoksitler İle Allilik Alkollerin Sharpless	
Asimetrik Epoksidasyonu	73
3.4.1. Allilik alkollerin asimetrik epoksidasyonunda ideal şartların belirlenmesi	74
3.4.2. Allilik alkollerin ideal şartlar altında sharpless asimetrik epoksidasyonu	77
3.5. Optikçe Saf Asetal Hidroperoksitler İle Enonların Weitz-Scheffer Asimetrik	
Epoksidasyonu	88
3.5.1. Enonların asimetrik epoksidasyonunda ideal şartların belirlenmesi	89
3.5.2. Enonların ideal şartlar altında weitz-scheffer asimetrik epoksidasyonu	93
3.6. Optikçe Saf Asetal Hidroperoksitler İle Sülfürlerin Asimetrik	
Sülfoksidasyonu	103
3.6.1. Sülfürlerin asimetrik sülfoksidasyonunda ideal şartların belirlenmesi	104
3.6.2. Sülfürlerin ideal şartlar altında asimetrik sülfoksidasyonu	106
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	113
4.1. Kromatografik Ayırmalar	113
4.2. Spektrumlar	113
4.3. Deneyler	114

4.3.1. Allilik alkollerin sentezi	114
4.3.1.a. 3,3-Difenilprop-2-en-1-ol (53g).....	114
4.3.1.b. (E)-3-Fenilbut-2-en-1-ol (53f)	116
4.3.1.c. (E)-2,3-Difenilbut-2-en-1-ol (53e).....	118
4.3.1.d. (Z)-3-Fenilprop-2-en-1-ol (Z-53c)	120
4.3.1.e. 2-Fenilprop-2-en-1-ol (53h).....	121
4.3.1.f. Sikloheks-1-en-1-ilmetanol (53i).....	122
4.3.2. Epoksi alkollerin sentezi	123
4.3.2.a. (3,3-difeniloksiran-2-il)metanol (54g).....	123
4.3.2.b. (3-Metil-3-feniloksiran-2-il)metanol	124
4.3.2.c. (2,3-Difeniloksiran-2-il)metanol	124
4.3.2.d. (2-Metil-3-feniloksiran-2-il)metanol (54d)	125
4.3.2.e. (3-Feniloksiran-2-il)metanol (E-54c)	125
4.3.2.f. (2-Feniloksiran-2-il)metanol (54h)	126
4.3.2.g. (3-Metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il)oksiran-2-il)metanol (Z-54b)	126
4.3.2.h. (3-Feniloksiran-2-il)metanol (Z-54c)	127
4.3.3. Epoksi alkollerin benzoat esterlerinin sentezi	127
4.3.3.a. (3-Metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il)oksiran-2-il)metilbenzoat (Z-89a)	128
4.3.3.b. (3-Metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il)oksiran-2-il)metilbenzoat (E-89a).....	128
4.3.3.c. (3,3-Dimetiloksiran-2-il)metil 4-nitrobenzoat (89b)	129
4.3.3.d. 7-Oksabisiklo[4.1.0]heptan-1-ilmetil 4-nitrobenzoat (89c)	129
4.3.4. Allilik alkollerin asimetric epoksidasyonu.....	130
4.3.4.a. Allilik alkollerin $Ti(O-i-Pr)_4$ katalizli asimetric epoksidasyonu	130
4.3.4.b. Allilik alkollerin $VO(acac)_2$ katalizli asimetric epoksidasyonu	130
4.3.5. Enonların sentezi	131
4.3.5.a (E)-1-Fenilbut-2-en-1-on (60b)	131
4.3.5.b(E)-4,4-Dimetil-1-fenilpent-2-en-1-on (60c).....	132
4.3.5.c. (E)-1,3-Difenilbut-2-en-1-on (60l)	133
4.3.5.d. (E)-1-Fenil-3-(p-tolil)prop-2-en-1-on (60d).....	134
4.3.5.e. (E)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (60e)	135
4.3.5.f. (E)-3-(4-Klorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (60f).....	135
4.3.5.g. (E)-3-(4-Bromofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (60g).....	135

4.3.5.h. (E)-3-(4-Nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (60h).....	136
4.3.5.i. (E)-3-Fenil-1-(<i>p</i> -tolil)prop-2-en-1-on (60i).....	136
4.3.5.k. (E)-1-(4-Metoksifenil)-3-fenilprop-2-en-1-on (60k).....	137
4.3.6. Rasemik epoksi ketonların sentezi	137
4.3.6.a. Fenil(3-feniloksiran-2-il)metanon (61a).....	137
4.3.6.b. (3-Metiloksiran-2-il)(fenil)metanon (61b)	138
4.3.6.c. (3-(<i>tert</i> -Butil)oksiran-2-il)(fenil)metanon (61c).....	138
4.3.6.d. Fenil(3-(<i>p</i> -tolil)oksiran-2-il)metanon (61d)	139
4.3.6.e. (3-(4-Metoksifenil)oksiran-2-il)(fenil)metanon (61e).....	139
4.3.6.f. (3-(Klorofenil)oksiran-2-il)(fenil)metanon (61f).....	140
4.3.6.g. (3-(Bromofenil)oksiran-2-il)(fenil)metanon (61g).....	140
4.3.6.h. (3-(4-Nitrofenil)oksiran-2-il)(fenil)metanon (61h)	141
4.3.6.i. (3-Feniloksiran-2-il)(<i>p</i> -tolil)metanon (61i)	141
4.3.6.k. (4-Metoksifenil)(3-feniloksiran-2-il)metanon (61k)	142
4.3.6.l. (3-Metil-3-feniloksiran-2-il)(fenil)metanon (61l)	142
4.3.6.m. 7-Oksabisiklo[4.1.0]heptan-2-on (61m).....	143
4.3.6.n. 3-Metil-2,3-epoksisikloheksanon (61n)	143
4.3.6.o. 1-(7-Oksabisiklo[4.1.0]heptan-1-il)etanon (61o).....	144
4.3.7. Enonların asimetrik epoksidasyonu.....	144
4.3.8. Sülfürlerin sentezi.....	145
4.3.8.a Etil(<i>p</i> -tolil)fenilsülfür (74e).....	145
4.3.9. Sülfoksitlerin sentezi	146
4.3.9.a. Fenilmetilsülfoksit (75a).....	146
4.3.9.b. Feniletilsülfoksit (75b)	147
4.3.9.c. Benzilmetilsülfoksit (75c)	147
4.3.9.d. <i>p</i> -Tolilmetilsülfoksit (75d)	148
4.3.9.e. <i>p</i> -Toliletilsülfoksit (75e).....	148
4.3.9.f. <i>p</i> -Metoksifenilmetilsülfoksit (75f).....	149
4.3.9.g. <i>p</i> -Klorfenilmetilsülfoksit (75g)	149
4.3.9.h. <i>p</i> -Nitrofenilmetilsülfoksit (75h)	150
4.3.9.i. β -Naftilmetilsülfoksit (75i)	150
4.3.10. Sülfürlerin asimetrik sülfoksidasyonu	150

4.3.11. Asetal bileşiklerinin sentezi.....	151
4.3.11.a. 1-Klor-3-(dimetoksimetil)benzen (88a)	151
4.3.11.b. 1-(Dimetoksimetil)-3-metilbenzen (88b)	152
4.3.11.c. 3-(Dimetoksimetil)bifenil (88c)	152
4.3.11.d. 1-(Dimetoksimetil)-3-nitrobenzen (88d)	152
4.3.12. Rasemik asetal hidroperoksitlerin sentezi	153
4.3.13. Rasemik asetal hidroperoksitlerin kinetik ayrımı.....	153
4.3.13.a. (S)-1-Klor-3-(hidroperoksi(metoksi)metil)benzen (86a).....	154
4.3.13.b. (S)-1-(Hidroperoksi(metoksi)metil-3-metilbenzen (86b).....	154
4.3.13.c. (S)-3-(Hidroperoksi(metoksi)metil)-1,1'-bifenil (86c).....	155
4.3.13.d. (S)-1-(Dimetoksimetil)-3-nitrobenzen (86d)	155
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	156
KAYNAKLAR	167
EKLER.....	177
EK 1.....	177
EK 2.....	239
ÖZGEÇMİŞ	275

KISALTMALAR DİZİNİ

Ac	asetil
Acac	asetilasetonat
Bn	benzil
Bz	benzoat
bs	broad (geniş) singlet
d	dublet
dd	dubletin dubleti
dt	dubletin tripleti
DMAP	4-dimetilaminopiridin
ee	enantiyomerik fazlalık (zenginlik)
Et	etil
HMDS	hekzametildisilazan
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HRP	Horseradish Peroxidase
Kd	kütle denkliği
<i>m</i>	<i>meta</i>
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -klor perbenzoik asit
Me	metil
m	multiplet
<i>o</i>	<i>orto</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PTSA	<i>para</i> -tolüen sülfonik asit
<i>rac</i>	rasemik
s	singlet
t	triplet
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butil
<i>t</i> -BuOOH	<i>tert</i> -butil hidroperoksit
THF	tetrahidrofuran
TLC	İnce tabaka kromatoğrafisi (Thin Layer Chromotography)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Kiral bir molekülün Chan-Ingold-Prelog sistemine göre adlandırılması	3
Şekil 1.2. 2-İzobutil malonik asit mono amid'in enantiyomerlerinin zıt yönde optik çevirme açıları	4
Şekil 1.3. Laktik asidin ayna görüntüsü	5
Şekil 1.4. (R)-Talidomid ve (S)-talidomid (8)'in yapıları	6
Şekil 1.5. (R)-Ketamin ve (S)-ketamin 9 'un yapıları	6
Şekil 1.6. L-DOPA 10 bileşiğinin yapısı	7
Şekil 1.7. Biyolojik olarak aktif bazı moleküllerin enantiyomerlerinin yapıları ve farmakolojik etkileri	8
Şekil 1.8. Optikçe saf bileşiklerin elde edilme yöntemleri	10
Şekil 1.9. α,β -Disüstitüye- β -amino asit bileşikleri syn- 25 ve anti- 25 'in kiral havuz yöntemiyle sentezi	11
Şekil 1.10. Kiral reaktif kullanarak ketonların enantiyoseçici indirgenmesi	12
Şekil 1.11. (-)-Frontalin (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 35 'in kiral yardımcı 8-fenil mentol 31 'den sentezi	13
Şekil 1.12. Literatürde bilinen bazı önemli kiral yardımcıları	14
Şekil 1.13. Bazı önemli kiral ligandlar	15
Şekil 1.14. Prokiral ketonların alkol dehidrogenaz enzimiyle enantiyoseçici indirgenmesi	16
Şekil 1.15. Enzimatik kinetik ayrımın şematik gösterimi	17
Şekil 1.16. Sekonder alkoller 36a-d 'nin lipaz enzimiyle kinetik ayrımı	17
Şekil 1.17. Dinamik kinetik ayrımın şematik gösterimi	18
Şekil 1.18. Sekonder alkol <i>rac</i> - 38 'in dinamik kinetik ayrımı ile (S)- 40 'in sentezi	19
Şekil 1.19. <i>rac</i> - 41 'in Diastereomerik tuzlarına dönüştürülerek enantiyomerleri (S)- 41 ve (R)- 41 'e ayrılması	20
Şekil 2.1. Asimetrik hidrojenasyon mekanizması	21
Şekil 2.2. Asimetrik hidrojenasyonda kullanılan fosfor ligandlarının ilk örnekleri	23
Şekil 2.3. Naproksen sentezi	23
Şekil 2.4. Olefinlerin AD-mix- α ve AD-mix- β ile <i>cis</i> dihidroksilasyonu	25
Şekil 2.5. Olefinlerin Jacobsen epoksidasyonu	26

Şekil 2.6. Jacobsen katalizörünün farklı substratlardaki enantiyoseçiciliği	27
Şekil 2.7. Antihipertansif bileşik (S,R)-48a ve (S,R)-48b'nin sentezi	28
Şekil 2.8. Alkenlerin dioksiran ile epoksidasyonu	29
Şekil 2.9. Olefinlerin Shi katalizörü 49 ile asimetrik epoksidasyonu.....	30
Şekil 2.10. Olefinlerin Yang katalizörüyle asimetrik epoksidasyonu.....	30
Şekil 2.11. Allilik alkollerin Sharpless asimetrik epoksidasyonu	31
Şekil 2.12. Sharpless-Katsuki epoksidasyonu mekanizması	34
Şekil 2.13. Antitümör Homocamptothecin 56'nin sentezi	36
Şekil 2.14. (-)-tomoxetine 58a ve (-)-fluoxetine 58b'nin sentezi.....	37
Şekil 2.15. Weitz-Scheffer epoksidasyon mekanizması	37
Şekil 2.16. Epoksi ketonların tek kademeli transformasyonları	38
Şekil 2.17. Asimetrik Julia-Colonna epoksidasyonu	42
Şekil 2.18. Diltiazem 68'in sentezi	43
Şekil 2.19. Taksol yan zinciri 73'ün sentezi	44
Şekil 2.20. Ti/DET kompleksleri varlığında sülfoksidasyon.....	45
Şekil 2.21. Ti/DET sisteminin endüstriyel uygulamaları.....	45
Şekil 2.22. Asimetrik oksidasyonda literatürde kullanılan enantiyomerik saf hidroperoksitler	48
Şekil 2.23. Rasemik sekonder hidroperoksitlerin HRP katalizli kinetik ayrımı	49
Şekil 2.24. Anomerik hidroperoksitlerin glikozitlerden sentezi	50
Şekil 2.25. Optikçe saf TADOOH 78a-c'nin sentezi	51
Şekil 2.26. Kamfor türevi ekzo-79a-b'nin sentezi	52
Şekil 2.27. Sentezlenmesi hedeflenen optikçe aktif asetal hidroperoksitler (S)-86a-d ..	60
Şekil 2.28. Optikçe aktif asetal hidroperoksitlerle gerçekleştirilecek asimetrik oksidasyonlar.....	61
Şekil 3.1. Optikçe saf asetal hidroperoksitlerin (S)-86a-d sentez dizaynı	62
Şekil 3.2. Asetal 88e'nin %50 H ₂ O ₂ çözeltisi ile hidroperoksidasyonu	64
Şekil 3.3. Asetal 88e'nin konsantre H ₂ O ₂ çözeltisi ile hidroperoksidasyonu	65
Şekil 3.4. Asetal 88e'nin konsantre H ₂ O ₂ /PTSA sistemi ile hidroperoksidasyonu	65
Şekil 3.5. Asetal 88e'nin konsantre H ₂ O ₂ /AcOH sistemi ile hidroperoksidasyonu	66
Şekil 3.6. Rasemik asetal hidroperoksitlerin HRP katalizli kinetik ayrımı	69
Şekil 3.7. Sharpless epoksidasyonunda kullanılan allilik alkoller 53a-i	74

Şekil 4.1. Allilik alkol 53g 'nin sentezi	114
Şekil 4.2. Allilik alkol 53f 'nin sentezi	116
Şekil 4.3. Allilik alkol 53e 'nin sentezi	118
Şekil 4.4. Allilik alkol Z-53c 'nin sentezi	120
Şekil 4.5. Allilik alkol 53h 'nin sentezi	121
Şekil 4.6. Allilik alkol 53i 'nin sentezi	122
Şekil 4.7. Enon 60b 'nin sentezi	131
Şekil 4.8. Enon 60c 'nin sentezi	132
Şekil 4.9. Enon 60l 'nin sentezi	133
Şekil 4.10. Sülfür 74e 'nin sentezi	145
Şekil 5.1. Titanyum peroksi kompleksiyle allilik alkollerin epoksidasyonunda ligand değişimi	160
Şekil 5.2. Titanyum katalizli epoksidasyonda önerilen katalitik döngü	161
Şekil 5.3. Vanadyum katalizli epoksidasyonda önerilen katalitik döngü	161
Şekil 5.4. Aril sübstitüye enonun (S)- 86 ile epoksidasyonunda gözlenen enantiyotopik yüzey seçiciliği	165
Şekil 5.5. Alkil sübstitüye enonun (S)- 86 ile epoksidasyonunda gözlenen enantiyotopik yüzey seçiciliği	166

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Allilik alkollerin Sharpless asimetric epoksidasyonu.....	32
Çizelge 2.2. Vanadyum katalizli allilik alkollerin asimetric epoksidasyonu	35
Çizelge 2.3. Dialkil (<i>E</i>)-enonlar Lantanit/BINOL sistemleri ile epoksidasyonu.....	39
Çizelge 2.4. Magnezyum tartarat katalizörleri ile dialkil (<i>E</i>)-enonların enantiyoseçimli epoksidasyon reaksiyonu	40
Çizelge 2.5. Çinko peroksit sistemleri kullanarak α,β -doymamış ketonların enantiyoseçimli epoksidasyon reaksiyonu	40
Çizelge 2.6. Faz transfer katalizörleri kullanarak enonların enantiyoseçimli epoksidasyon reaksiyonu.....	41
Çizelge 2.7. PhIO_2 oksidantı ile sülfürlerin oksidasyonu	46
Çizelge 2.8. Optikçe aktif hidroperoksitlerle allilik alkollerin enantiyoseçici epoksidasyonu	53
Çizelge 2.9. Enonların optikçe saf hidroperoksitlerle enantiyoseçici epoksidasyonu	56
Çizelge 2.10. Sülfürlerin optikçe saf hidroperoksitlerle enantiyoseçici oksidasyonu	58
Çizelge 3.1. Aromatik aldehit 87a-d 'nin metanol ile asetal 88a-d 'ye dönüşümü	63
Çizelge 3.2. Asetallerin konsantre $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$ sistemi ile hidroperoksidasyonu	67
Çizelge 3.3. Asetal hidroperoksit <i>rac</i> - 86a 'nın HRP katalizli kinetik ayrımı	70
Çizelge 3.4. Asetal hidroperoksit <i>rac</i> - 86b 'nin HRP katalizli kinetik ayrımı	71
Çizelge 3.5. Asetal hidroperoksit <i>rac</i> - 86c 'nin HRP katalizli kinetik ayrımı.....	72
Çizelge 3.6. Asetal hidroperoksit <i>rac</i> - 86d 'nin HRP katalizli kinetik ayrımı	73
Çizelge 3.7. Allilik alkol <i>E</i> - 53d 'nin asetal hidroperoksit (<i>S</i>)- 86a,e ile $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ katalizli asimetric epoksidasyonu	75
Çizelge 3.8. Allilik alkol <i>E</i> - 53d 'nin asetal hidroperoksit (<i>S</i>)- 86a,e ile $\text{VO}(\text{acac})_2$ katalizli asimetric epoksidasyonu	76
Çizelge 3.9. Kiral asetal hidroperoksit (<i>S</i>)- 86a,b,d ile allilik alkol 53a 'nın metal katalizli asimetric epoksidasyonu	78
Çizelge 3.10. Kiral asetal hidroperoksit (<i>S</i>)- 86a,b,d ile allilik alkol <i>E</i> - 53b 'nin metal katalizli asimetric epoksidasyonu.....	79

Çizelge 3.11. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86a,b,d ile allilik alkol Z-53b'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu.....	80
Çizelge 3.12. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86a,b,d ile allilik alkol E-53c'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu.....	81
Çizelge 3.13. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86a,b,d ile allilik alkol Z-53c'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu.....	82
Çizelge 3.14. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86a,b,d ile allilik alkol 53d'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu.....	83
Çizelge 3.15. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86a,b,d ile allilik alkol 53e'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu.....	84
Çizelge 3.16. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86a,b,d ile allilik alkol 53f'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu.....	85
Çizelge 3.17. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86a,b,d ile allilik alkol 53g'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu.....	86
Çizelge 3.19. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86a,b,d ile allilik alkol 53i'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu.....	88
Çizelge 3.20. Kiral yükseltgeyici (S)- 86e ile inorganik baz eşliğinde enonların asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonu için ideal şartların taranması...	90
Çizelge 3.21. Kiral yükseltgeyici (S)- 86e ile organik amin baz eşliğinde enonların asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonu için ideal şartların taranması...	91
Çizelge 3.22. Kiral yükseltgeyici (S)- 86e ile organometalik baz eşliğinde enonların asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonu için ideal şartların taranması...	92
Çizelge 3.23. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile enon 60a 'nın Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ^a	94
Çizelge 3.24. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile enon 60b 'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ^a	95
Çizelge 3.25. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile enon 60c 'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ^a	96
Çizelge 3.26. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile enon 60d 'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ^a	96
Çizelge 3.27. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile enon 60e 'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ^a	97

Çizelge 3.28. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile enon 60f 'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ^a	98
Çizelge 3.29. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile enon 60g 'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ^a	98
Çizelge 3.30. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile enon 60h 'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ^a	99
Çizelge 3.31. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile enon 60i 'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ^a	100
Çizelge 3.32. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile enon 60k 'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ^a	101
Çizelge 3.33. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile enon 60l 'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ^a	101
Çizelge 3.34. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile enon 60m 'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ^a	102
Çizelge 3.35. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile enon 60n 'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ^a	102
Çizelge 3.36. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile enon 60o 'nun Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ^a	103
Çizelge 3.37. Sülfürlerin asimetrik sülfoksidasyonu için ideal şartların taranması.....	105
Çizelge 3.38. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile sülfür 74a 'nın asimetrik sülfoksidasyonu ^a	107
Çizelge 3.39. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile sülfür 74b 'nin asimetrik sülfoksidasyonu ^a	107
Çizelge 3.40. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile sülfür 74c 'nin asimetrik sülfoksidasyonu ^a	108
Çizelge 3.41. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile sülfür 74d 'nin asimetrik sülfoksidasyonu ^a	109
Çizelge 3.42. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile sülfür 74e 'nin asimetrik sülfoksidasyonu ^a	109
Çizelge 3.43. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile sülfür 74f 'nin asimetrik sülfoksidasyonu ^a	110

Çizelge 3.44. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile sülfür 74g 'nin asimetrik sülfoksidasyonu ^a	111
Çizelge 3.45. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile sülfür 74h 'nin asimetrik sülfoksidasyonu ^a	111
Çizelge 3.46. Kiral asetal hidroperoksit (S)- 86 ile sülfür 74i 'nin asimetrik sülfoksidasyonu ^a	112
Çizelge 5.1. Allilik alkollerin enantiyomerik olarak saf hidroperoksitlerle epoksidasyonu	157
Çizelge 5.2. Enonların enantiyomerik olarak saf hidroperoksitlerle epoksidasyonu....	163

1. GİRİŞ

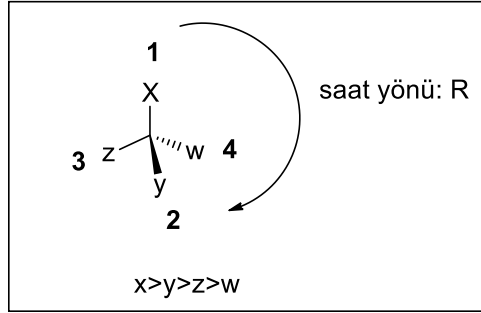
Kiral moleküllerin üç boyutlu davranışlarıyla ilgilenen stereokimya son yıllarda modern organik kimyada önemli araştırma sahalarından biri olmuştur. Stereokimyanın gelişimi 19.yy'ın ilk yıllarına dayanır. 1808'de kuvars kristallerle çalışan Fransız fizikçi Malus kuvars kristallerin polarize ışığı çevirdiğini gözlemledi. 1812'de Fransız fizikçi Biot, kuvars kristallerin levhanın kalınlığıyla orantılı olarak belli bir açıyla polarize ışık düzlemini çevirdiğini belirledi. Kuvars kristallerin sağ ve sol biçimleri polarize ışık düzlemini farklı yönlerde döndürdüğünü ileri sürdü. Biot daha sonra bu gözlemlerini 1812'de saf organik sıvılar ve çözeltilerle genişletti (Lin *et al.* 2001).

1848'de Fransız kimyacı Louis Pasteur tartarik asidin farklı kristal yapısına sahip amonyum tuzlarını mekanik yollarla ayırmasıyla kiralite kavramı ortaya çıkmıştır ve bu keşfinden dolayı günümüzde bilim adamları tarafından Louis Pasteur stereokimya alanının kurucusu olarak sayılır. (+)-Tartarik asit şarap yapımında oluşan yan ürünlerden birisidir. Pasteur şarap tesisinden kendisinden rasemik tartarik asitin (+) formunu elde etti. Daha sonra araştırmalarına rasemik tartarik asit amonyum tuzlarının sulu çözeltilerini yavaş bir şekilde uçurarak büyük kristalleri oluşturmasıyla devam etti. Bu amonyum tuzlarının kristal yapısını mikroskop ile incelemeye başladığında iki farklı kristal yapısını keşfetti. Bir cımbız ve büyüteç kullanarak iki tip kristali ayırdı. Bunlardan birinin daha önceleri keşfedilen (+)-tartarik asitin amonyum tuzunun kristal yapısıyla özdeş olduğunu belirledi. Sonra bu iki tip kristalin çözeltilerini hazırlayarak polarize ışık düzlemi çevirme açısını inceledi. Birinci tip kristal çözeltisi düzlem polarize ışığı sağa çevirdi ve (+)-tartarik asitin kristal çözeltisiyle özdeş olduğunu belirledi. İkinci tip kristal çözeltisi ise düzlem polarize ışığı eşit miktarda fakat tam zıt yönde sola çevirdi. Pasteur bu nedenle farklı tartarik asit tuz kristallerin neden olduğu düzlem polarize ışık çevirme açısının dönmesiyle önemli bir sonuç çıkardı. (+) ve (-) Tartarik asitleri üç boyutlu bir cisim olarak düşündü. Bu tartarik asit tuzlarının simetrik olmadığını ve bunları optikçe aktif molekül olarak tanımladı.

Stereokimyanın gerçek doğuşu 1874'de J. H. Van't Hoff ve J. A. Le Bel adlı bilim adamlarının birkaç ay arayla birbirlerinden bağımsız olarak yayınlanan çalışmalarına dayanır. Her iki bilim adamı atomların üç boyutlu yönlendiklerini ifade ettiler. Bir karbon atomuna bağlanan dört bağın tetrahedral geometrisi, moleküllerin özellikleri ve dört bağın uzaysal dizilişleri arasında bir korelasyon olduğunu ifade ettiler. Van't Hoff ve Le Bel karbonun tetrahedral geometrisinin moleküler asimetriye ve optikçe aktifliğe sebep olduğunu ileri sürdüler.

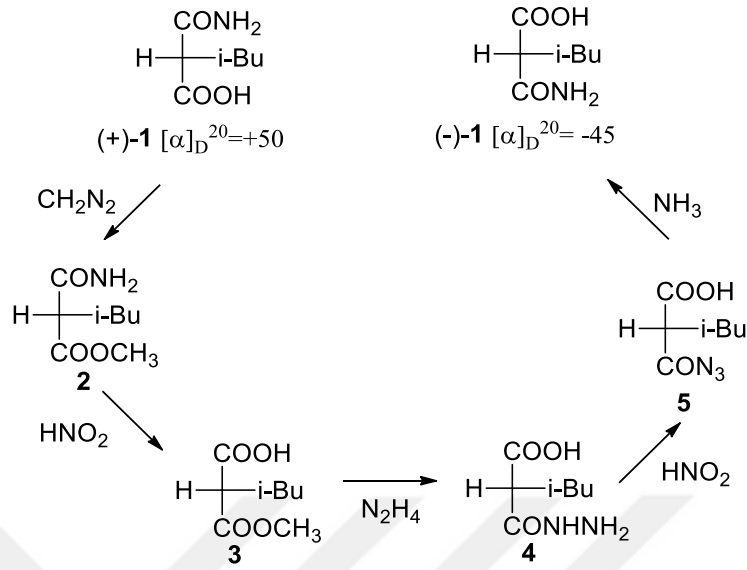
19.yy. da bu bilim adamlarının yaptığı çalışmalar kiraliteyi anlamada yardımcı oldular. Kiral moleküllerin iki enantiyomeri polarize ışık düzlemini eşit miktarda çevirir. Fakat yönleri farklıdır. Polarize ışık düzlemini saat yönünde çeviren enantiyomere dextrorotatory molekül adı verilir. (+) İşaretiyle veya “*d*” harfiyle gösterilir. Polarize ışık düzlemini saat yönünün tersine çeviren enantiyomere levorotatory adı verilir ve (-) işareti veya “*l*” harfiyle simgelenir. Günümüzde artık “*d*” ve “*l*” kullanılmamaktadır. Bunun yerine Chan-Ingold-Prelog'un geliştirdiği “*R*” ve “*S*” sistemi kullanılmaktadır.

Chan-Ingold-Prelog sistemine göre asimetrik karbon atomuna bağlı gruplardan oksidasyon basamağı yüksek olan gruptan daha düşük olan gruba doğru numaralandırılır. Oksidasyon basamağı düşük olan grup arkada olmak şartıyla asimetrik karbona bağlı olan grupların uzaysal dizilimi saat yönünde ise asimetrik merkez (*R*) konfigürasyonlu olarak tanımlanır. Uzaysal dizilim saat yönünün tersi ise asimetrik merkez (*S*) konfigürasyonlu olarak tanımlanır. **Şekil 1.1**'de verilen molekülde asimetrik merkeze bağlı grupların oksidasyon basamağı $x > y > z > w$ şeklinde olduğundan büyükten küçüğe doğru numaralandığında uzaysal dizilim saat yönünde olduğundan asimetrik merkez “(*R*) konfigürasyonundadır” denir.



Şekil 1.1. Kiral bir molekülün Chan-Ingold-Prelog sistemine göre adlandırılması

Şekil 1.2'de Fischer 3 boyutlu yapıları verilen molekülün enantiyomerlerinin aynı büyüklükte spesifik dönme açıları vardır. Fakat farklı yönlerdedir. Bu durum ilk kez Emil Fischer tarafından 2-izobutil malonik asit mono amid bileşiğinin bir dizi reaksiyonları deneysel olarak gösterilmiştir. **Şekil 1.2'**de gösterildiği gibi (+)-**1** yapısında bulunan karboksilik asit grubunun diazometan ile esterleşmesi sonucu **2** bileşiği elde edildi. **2** bileşiği nitroz asit ile etkileşmesiyle amid fonksiyonel grubu karboksilik asit **3'e** dönüştürüldü. **3'ün** yapısında bulunan ester grubuna hidrazinin nükleofilik atak etmesiyle **4** elde edildi. Daha sonra **4'ün** nitroz asit ile etkileştirilip amonyak ile muamele edilmesiyle diğer enantiyomer (-)-**1** elde edildi. Bu tasarımdan da görüldüğü gibi bu iki bileşik birbirinin ayna görüntüsüdür. Fischer'in deneysel sonuçları bize bu iki bileşiğin spesifik çevirme açılarının yaklaşık olarak aynı ve zıt yönde polarize ışık düzlemini çevirdiğini gösterir.

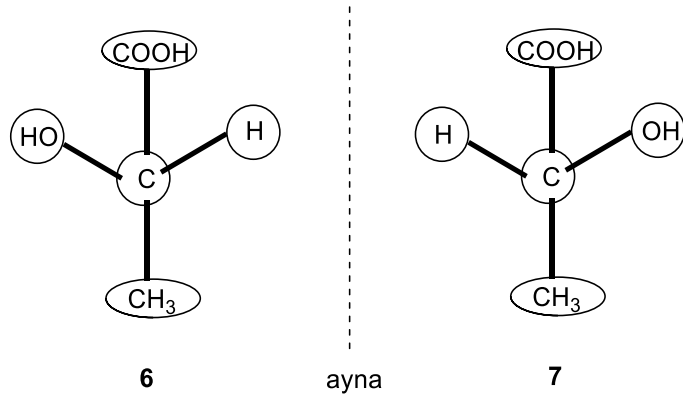


Şekil 1.2. 2-İzobutil malonik asit mono amid'in enantiyomerlerinin zıt yönde optik çevirme açıları

Kiral bileşiklerin *dextrorotatory* ve *levorotatory* enantiyomerlerinin ya da diğer bir deyişle *R* ve *S*'nin eşit molar miktarda karışımı rasemik karışım veya rasemat olarak adlandırılır. Rasematlar optikçe aktif değildir. Çünkü iki enantiyomer eşit miktarda ve birbirlerine göre zıt çevirme açlarına sahip olduğundan polarize ışık düzlemini çevirmez. Bir rasemik karışım molekülün adından önce *rac*- ön eki veya ($\pm$) ön eki getirilerek gösterilir.

1.1. Kiralitenin Önemi ve Stereoizomerlerin Ayrımı

Kiralite çoğu üç boyutlu cisimlerin temel özelliğidir. Eğer bir cismin ayna görüntüsü kendisiyle çakışmıyorsa o cisim kiraldir. Böyle bir durum moleküler boyutta ele alınırsa enantiyomer denen iki stereoizomerden bahsedilir. Basit bir örnek verecek olursak; laktik asit molekülünün iki enantiyomeri vardır. **Şekil 1.3**'de gösterilen **6** ve **7** birbirinin ayna görüntüsü ve üst üste getirildiğinde çakışmamaktadır.



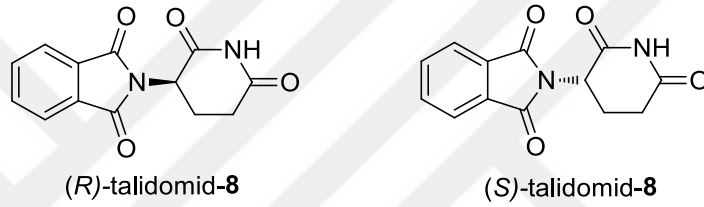
Şekil 1.3. Laktik asidin ayna görüntüsü

Enantiyomerler **6** ve **7**'nin kimyasal ve fiziksel özellikleri aynıdır. Erime noktası, çözünürlük, kromatografik geliş zamanları, IR spektrumları ve NMR spektrumları aynıdır. Kiral bileşikler akiral bileşiklerden ayıran önemli bir özellik vardır. Akiral bileşikler polarize ışık düzlemini çeviremezken, enantiyomerler polarize ışık düzlemini çevirdiğinden optikçe aktiftirler. Optik çevirme enantiyomerik bileşik ve polarize ışık arasındaki etkileşimin sonucu olarak yorumlanabilir. Bu yüzden, polarize ışık düzlemini saat yönünde çeviren enantiyomer **7** (+)-laktik asit olarak ifade edilir. Aynı şartlar altında polarize ışık düzlemini eşit ve zıt yönde çeviren enantiyomer **6** (-)-laktik asit olarak ifade edilir.

Canlı sistemlerin yapısında bulunan reseptörler gibi biyolojik makromoleküllerin çoğu tek bir enantiyomer halindedir ve bunlar kiral bileşiklerin enantiyomerleriyle farklı tepkiler verirler. Bunun sonucu olarak her bir enantiyomer farklı etkilere yol açabilir.

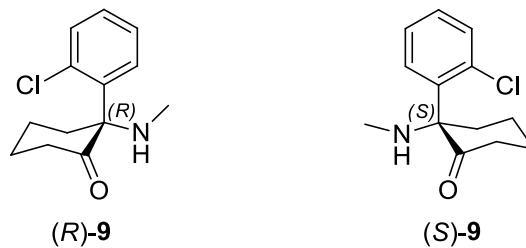
İnsan enzimleri ve hücre yüzey reseptörleri kiraldır. Bir rasemik ilacın iki enantiyomeri absorplanabilir, aktive edilebilir veya çok farklı yollarda indirgenebilir. İki enantiyomer farklı türde aktivite gösterir. Örneğin; bir enantiyomer tedavi edici etki gösterirken, diğer enantiyomer etkisiz olabilir veya zehirleyici etki bile gösterebilir (Lin *et al.* 2001).

Her bir enantiyomerin farklı biyolojik etki gösterdiğine çok çarpıcı bir örnek verecek olursak, 1959-1962 yılları arasında Avrupa’da yatıştırıcı ve mide bulantısı önleyici ilaç olarak kullanılan talidomid-**8** verilebilir. Önceleri rasemik olarak pazarlanan talidomid enantiyomerleri üzerine yapılan çalışmalar (*R*)-talidomid (**8**)’in kusmaya karşı etkin enantiyomer olduğu, (*S*)-talidomid (**8**)’in ise anne karnındaki çocuğun gelişiminde önemli fizyolojik kusurlara neden olan enantiyomer olduğu saptanmıştır. Enantiyomerik saf (*S*)-talidomid (**8**)’in hızlı bir şekilde rasemleştiği belirlenmiş ve bu nedenle de talidomid (**8**)’in hamile bayanlarda kullanımı yasaklanmıştır.



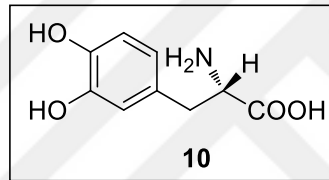
Şekil 1.4. (*R*)-Talidomid ve (*S*)-talidomid (**8**)’in yapıları

Rasemat şeklinde uygulanmasından dolayı istenmeyen yan etkiler gösteren diğer bir örnek ise ketamindir. Ketamin **9**, anestezik ve analjezik olarak hastalara verilen bir maddedir. Rasemat formda enjekte edildiği zaman anestezi sonrası hastalarda halusinasyon ve zihinsel karışıklıklar gözlenmiştir. Enantiyomerlerinin biyolojik olarak özellikleri incelendiğinde *S*-(+)-**9**’un anestezik olduğu, *R*-(-)-**9**’un ise yan etkilere sebep olduğu görülmüştür (**Şekil 1.5**).



Şekil 1.5. (*R*)-Ketamin ve (*S*)-ketamin **9**’un yapıları

Enantiyomerlerin farklı davranış göstermelerine ilginç bir örnek Parkinson hastalığında kullanılan *L*-DOPA'dır. Aktif ilaç **10**'dan karbondioksit çıkışıyla oluşan akiral bileşik dopamindir. Dopamin rasemik formda hastalıklı yere ulaşmak için gerekli kan-beyin bariyeri geçemediği için öncü ilaç olarak **10** verilir. Enzim katalizli karbondioksit çıkışıyla ilaç aktif formunda tutulur. *L*-DOPA dekarboksilaz enzimi spesifik olarak DOPA'nın stereoizomerlerini ayırır ve sadece **10** bileşiğinin *L*-enantiyomerinden karbondioksit çıkarır. Bu yüzden saf *L*-formunda DOPA'nın verilmesi gereklidir. Diğer taraftan, enzimler tarafından insan vücudundan atılamayan *D*-DOPA'nın birikmesi tehlikeli olabilir. Günümüzde *L*-DOPA asimetrik katalitik hidrojenasyonla endüstriyel skalada üretilmektedir (Lin *et al.* 2001).

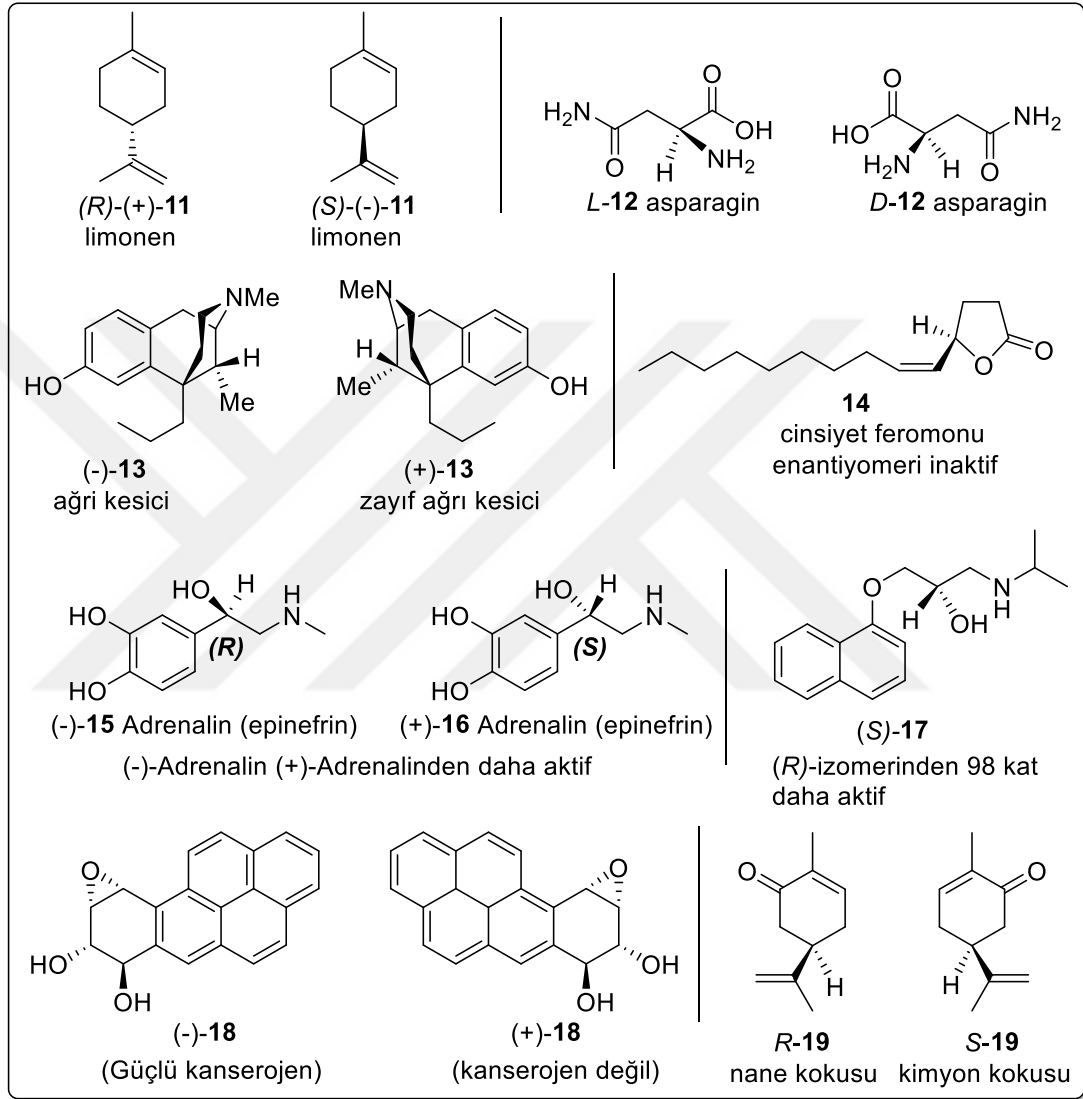


Şekil 1.6. *L*-DOPA **10** bileşiğinin yapısı

Yukarıdaki örneklerden de görüldüğü gibi stereoizomerik ayırım biyolojik sistemlerde çok dikkat çekicidir. Bu nedenden dolayı kiralite merkez kavram olarak tanımlanır. Eğer kiral bileşiklerin biyolojik aktivitelerini düşünürsek, genelde enantiyomerlerin dört farklı davranışları vardır. (1) Sadece bir enantiyomer istenilen biyolojik aktiviteye sahipken, diğer enantiyomer önemli bir biyolojik aktivite göstermez. (2) Her iki enantiyomer de aynı veya yaklaşık olarak aynı biyolojik aktiviteye sahip olabilir. (3) Enantiyomerler kantitatif olarak farklı aktivite gösterebilir ve (4) iki enantiyomer de farklı türde biyolojik aktiviteye sahip olabilir.

Şekil 1.7'de enantiyomerlerin davranışlarındaki farklılıklarla ilgili bir takım örnekler verilmiştir. Listelenen enantiyomerler farklı koku ve tada sahiptirler. Bunlardan da önemlisi farmakolojik olarak çok farklı özellikler sergilerler. Örneğin; *D*-**12**-asparaginin tatlı bir tadı vardır. Ancak doğal *L*-**12**-asparagin acıdır. (*S*)-(+)-**19** karvonun kimyon

kokusu vardır. Ancak (*R*)-**19** izomeri yeşil nane gibi kokar. (*R*)- **11** limonen portakal kokusundayken, (*S*)-**11** izomeri limon kokusundadır (Clayden *et al.* 2001).



Şekil 1.7. Biyolojik olarak aktif bazı moleküllerin enantiyomerlerinin yapıları ve farmakolojik etkileri

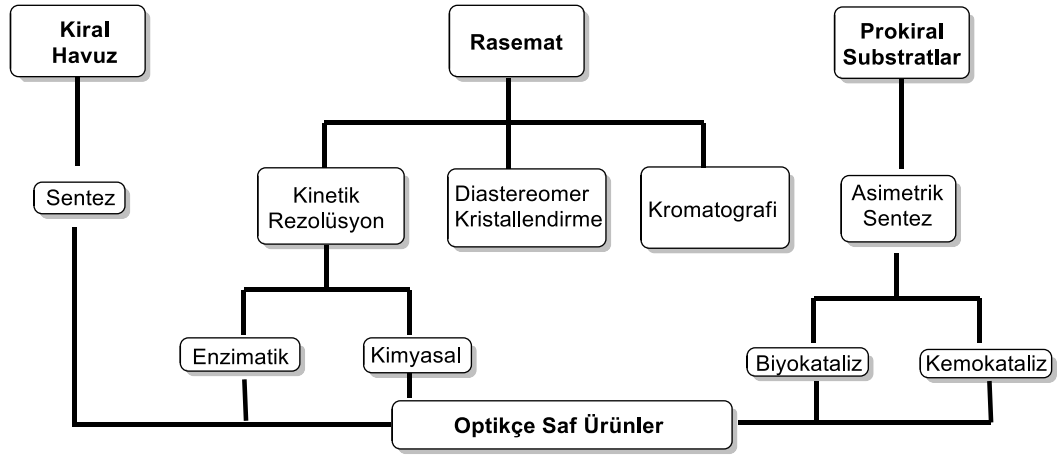
Bazen inaktif izomer aktif izomere engel olabilir ve önemli bir şekilde aktivitesini düşürür. Örneğin; Japon böceklerin cinsiyet feromonu (*R*)-**14** enantiyomeri %2 (*S*)-**14** enantiyomeriyle kirli olduğu zaman karışım optikçe saf feromondan üç kat daha az aktif olduğu tespit edildi (Lin *et al.* 2001).

Enantiyomerlerin yukarıda bahsedilen farklı etkilerinden dolayı A.B.D. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa Komisyonu 1992 yılında tescilli ilaç ürünleri için rasemik karışım halinde piyasalarda bulunan bütün ilaçlarda var olan her iki enantiyomerin tanımlanmasını ve etkinliklerinin araştırılmasını istemiştir. Böylece son yıllarda ilaçların rasemat halinde üretimine izin verilmemiştir.

Enantiyomerlerin bu şekilde farklı davranışlar göstermesi akademik ve endüstriyel olarak önemli kiral bileşiklerin sentezi için çok sayıda enantiyoseçici yöntemler geliştirilmesine yol açtı. Bunun sonucu olarak, asimetrik sentez sahasında çok önemli çalışmalar gerçekleştiren K. Barry Sharpless, William S. Knowles ve Ryoji Noyori 2001 yılında kimya da Nobel ödülü ile onurlandırılmıştır. Bu ödül asimetrik sentezin önemini onaylayan bir belge olarak tarihteki yerini almıştır.

1.2. Asimetrik Sentez

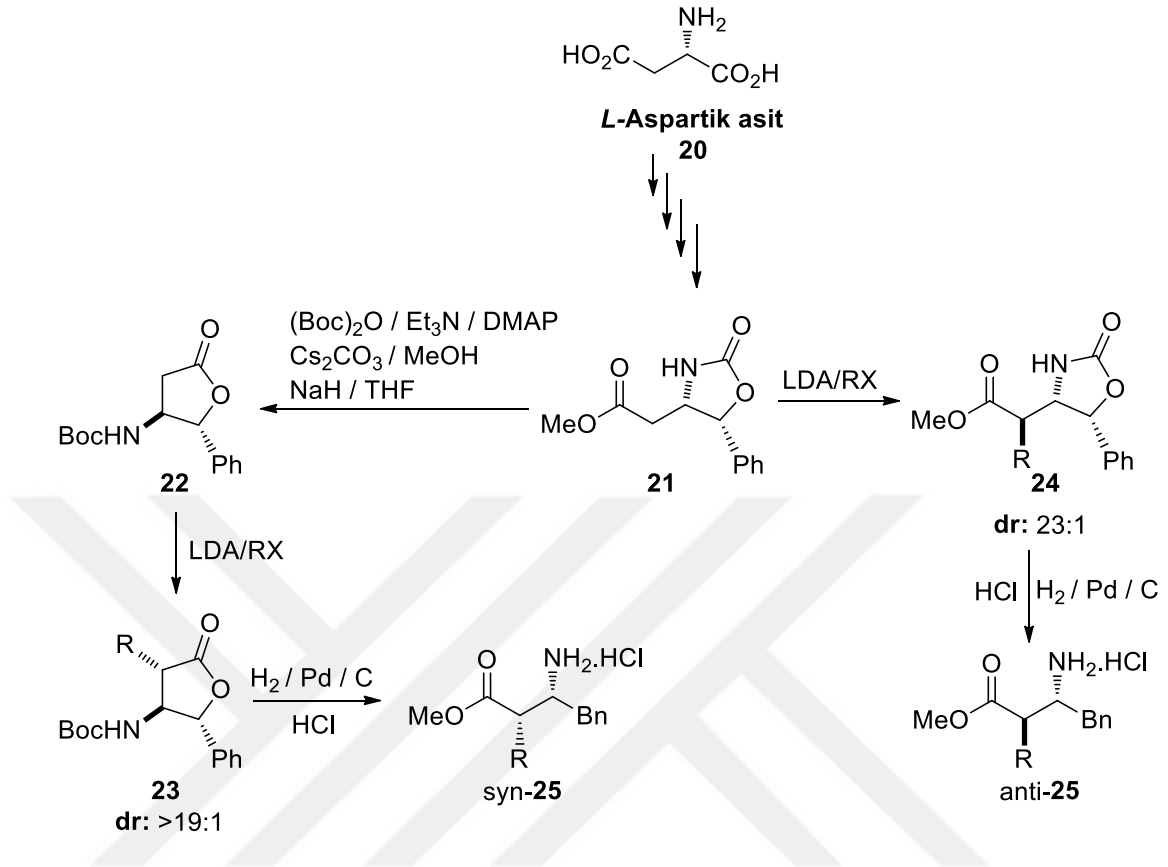
Doğada bulunan biyolojik aktif bileşiklerin birçoğu ve klinikte tedavi amaçlı kullanılan ilaçların önemli bir kısmı optikçe saf moleküllerin tek bir enantiyomeri halinde oluşturulmaktadır. Bu durum; yeni kiral bileşiklerin, kiral katalizörlerin güçlü ve hızlı büyümesine yol açtı. Enantiyomerik olarak saf bileşikler elde etmek için temel olarak üç yöntem geliştirilmiştir. Bu bileşikler kiral havuzdan, prokiral substratdan veya rasemik karışımdan elde edilebilir. Optikçe saf bileşiklerin bu üç yöntemle sentezi şematik olarak **Şekil 1.8**'de gösterilmiştir (Crosby 1991; Kotha 1994; Ghanem and Aboul-Enein 2004).



Şekil 1.8. Optiğe saf bileşiklerin elde edilme yöntemleri

1.3. Kiral Havuz Yöntemi

Kiral havuz yöntemi enantiyomerik olarak saf bileşiklerin sentezi için en kolay yaklaşımdır. Bu yaklaşıma göre enantiyomerik olarak saf doğal ürünlerden yola çıkarak istenilen hedef molekül enantiyosaf olarak sentezlenir. Kiral havuz yönteminde başlangıç materyalinin stereokimyası hedef molekülün stereokimyasını belirlemektedir. Başlangıç materyali olarak karbonhidratlar (*D*-sukroz, *D*-glukoz, *D*-sorbitol vb.) terpenler (α -pinen, β -pinen, (-)-1-mentol vb.), aminoasitler (*L*-glutamik asit, *L*-prolin, *L*-fenil alanin vb.) ve alkaloidler (efedrin, kinidin) gibi nispeten ucuz optiğe saf bileşikler kullanılır. Bu yöntemin maliyetinin düşük olmasından dolayı hem akademik hem de endüstriyel amaçlar için sıklıkla tercih edilmektedir (Clayden *et al.* 2001; Rouf and Taneja 2014). Örneğin; doğal ürün *L*-Aspartik asidin çeşitli dönüşümler sonrası ilaçlarda ve doğal ürünlerde önemli biyolojik etkilere sahip olan α,β -disüstitüye- β -amino asit bileşikleri *syn*-25 ve *anti*-25'in kiral havuz yöntemiyle sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.9) (Seki *et al.* 2000).



Şekil 1.9. α,β -Disübstitüye- β -amino asit bileşikleri *syn*-25 ve *anti*-25'in kiral havuz yöntemiyle sentezi

1.4. Asimetrik Sentezde Genel Yöntemler

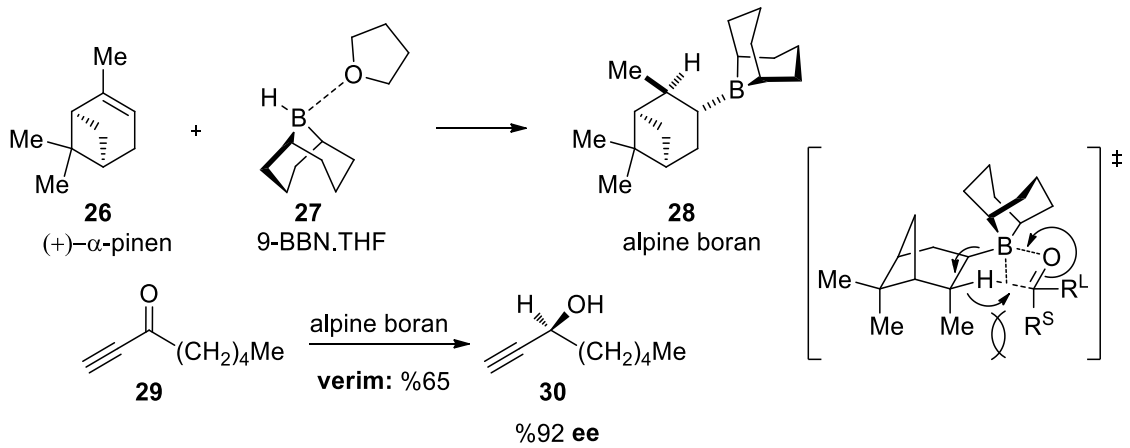
Enantiyoseçimli sentez yapmak için sistemdeki bileşenlerden en az biri kiral olmalıdır. Asimetrik sentez sonuç ürüne bağlanmayan kiral reaktiflerin, yardımcılarn ve katalizörlerin kiral bir çevre oluşturarak prokiral substratların kiral bir ürüne stereoseçici dönüşümü olarak açıklanır. Akiral substratdan kiral bileşik elde etmek için temel olarak iki yöntem vardır. Bu yöntemler kimyasal ve biyoteknolojik yöntemlerdir (Ager and East 1996).

1.4.1. Kimyasal yöntemler

Optikçe saf bileşikleri sentezlemek için kimyacılar reaktif kontrollü (kiral reaktif, kiral katalizör) veya substrat kontrollü (kiral substrat, kiral yardımcıları) reaksiyon şartlarını kullanırlar (Atkinson 1995; Corey *et al.* 1989).

1.4.2. Kiral reaktifler

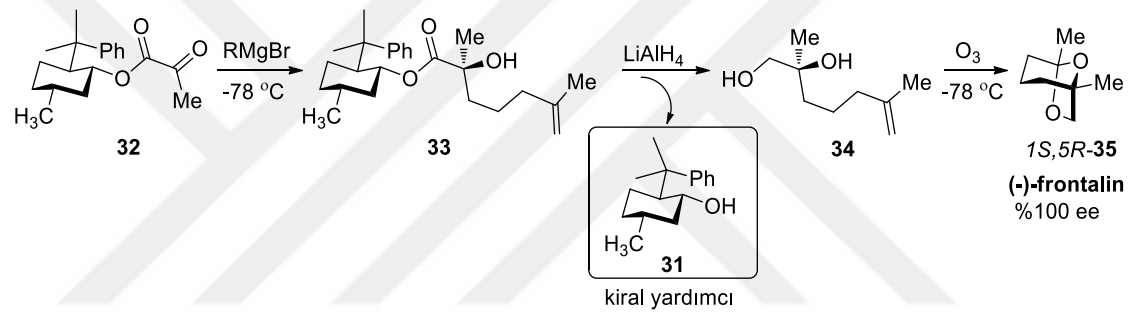
Bu yaklaşımda enantiyomerik olarak saf bileşikleri elde etmek için prokiral substrat kiral bir reaktifle muamele edilir ve kiral reaktif reaksiyon ortamında stokiyometrik olarak kullanılır (Noyori 1990). Literatürde kiral reaktif kullanarak akiral bileşiklerin enantiyoseçici reaksiyonuyla ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bir tanesinde akiral keton bileşiğinin enantiyoseçici olarak indirgenmesinde kiral reaktif olarak (+)- α -pinen **26**'dan hazırlanan alpin boran **28** bileşiği kullanıldı. Sonuç ürün alkol **30** %92 enantiyomerik fazlalıkta elde edildi (Şekil 1.10) (Midland *et al.* 1980; Midland and McLoughlin 1984; Midland *et al.* 1984).



Şekil 1.10. Kiral reaktif kullanarak ketonların enantiyoseçici indirgenmesi

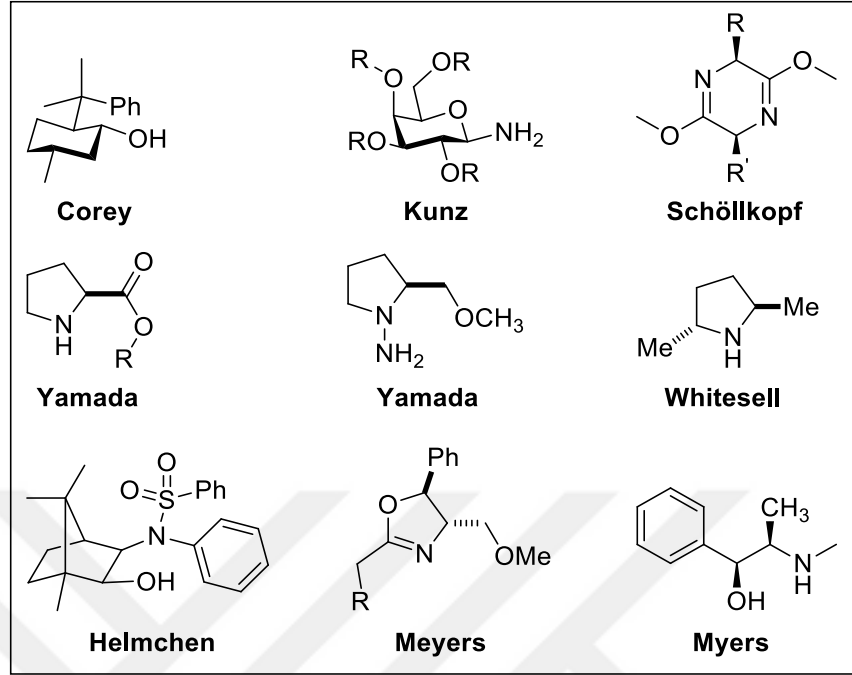
1.4.3. Kiral yardımcılar

Kimyasal ya da biyolojik kiral yardımcılar stereoseçici reaksiyon oluşturmak için kullanılır. Genel olarak amino asit gibi doğal ürünlerden türetilen enantiyo saf bileşikler kimyasal kiral yardımcı olarak kullanılır. Kiral yardımcıların kiral kısmı kovalent olarak kiral olmayan substrata bağlanır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kiral yardımcı reaksiyon ortamından uzaklaştırıldığında optikçe saf maddeler elde edilir ve genel olarak bu tür optikçe saf bileşikler yaklaşık olarak %100 enantiyomerik saflıkta elde edilir.



Şekil 1.11. (-)-Frontalin (1S,5R)-35'in kiral yardımcı 8-fenil mentol 31'den sentezi

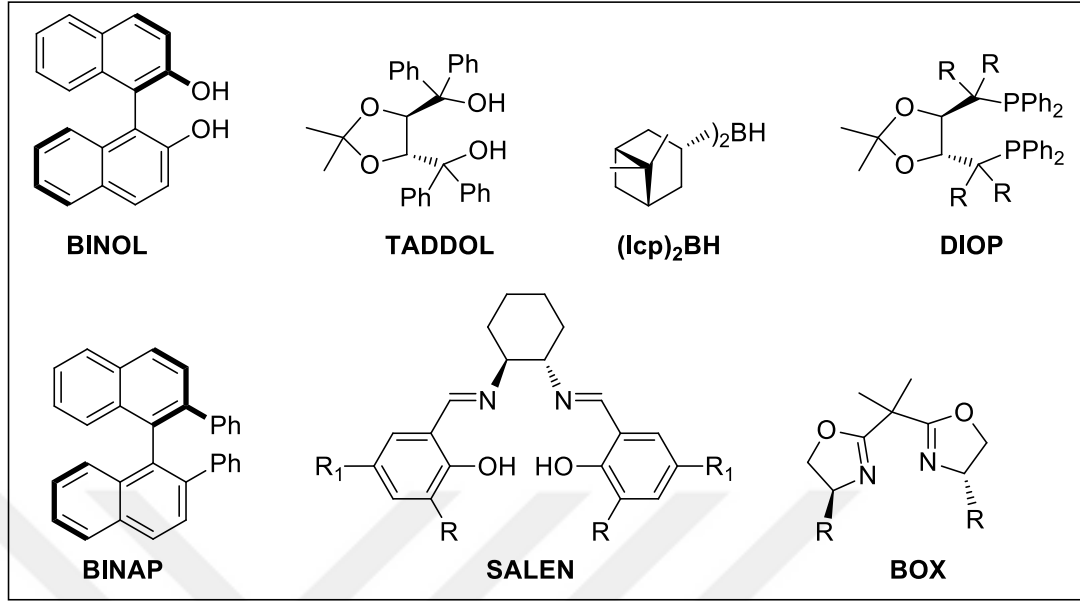
Kiral yardımcıların reaksiyonlarda kullanımına örnek verecek olursak; böcek türleri arasındaki kimyasal iletişim sisteminde uçucu sinyal olarak önemli rol oynayan trisiklik molekül (1S,5R)-(-)-frontalin 35'in sentezinde kiral yardımcı olarak 8-fenil mentol kullanılmıştır. Reaksiyon sonucunda 8-fenil mentol 31 geri kazanılmış ve frontalin 35 bileşiğinin biyolojik aktif enantiyomer (1S,5R)-35 enantiyoseçimli olarak elde edilmiştir (Whitesell and Buchanan 1986) (Şekil 1.11). Bilim adamları son yıllarda bir takım kiral yardımcıları geliştirmiş ve stereoseçici reaksiyonlarda uygulamalarını göstermiştir. Literatürde bilinen bazı önemli kiral yardımcıları Şekil 1.12'de gösterilmiştir.



Şekil 1.12. Literatürde bilinen bazı önemli kiral yardımcıları

1.4.4. Kiral katalizör

Kiral katalizör kullanımında iki diastereomerik geçiş basamağı vardır. En düşük enerjili geçiş basamağıyla oluşan ürünlerden biri fazla miktarda oluşur. Genel olarak geçiş metal katalizörleri kullanılır. Bu katalizörlerin avantajları vardır. Metal atom etrafındaki ligandlar değiştirilerek katalizörün özellikleriyle uyumlu olur. **Şekil 1.13**'te bazı önemli kiral katalizör örnekleri verilmiştir.

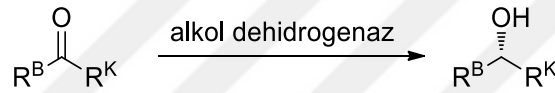


Şekil 1.13. Bazı önemli kiral ligandlar

1.4.5. Biyoteknolojik yöntemler

İnsanlar binlerce yıldır enzimleri bira, şarap, sirke, peynir gibi gıda maddelerini üretmek ve muhafaza etmek için kullandılar. 1848 yılında Louis Pasteur *penicillium glaucum* küf kültürüyle rasemik tartarik asit amonyum tuzunu muamele etti. (+)-tartarik asidin tükendiğini ve (-)-tartarik asitin zenginleştiğini gözlemledi. Bu çalışma bugün hem akademide hem de endüstride çok sık kullanılan enzim katalizli kinetik rezolüsyonun (ayırım) öncüsü olarak düşünülebilir. Bu nedenle bu çalışma biyokatalizör alanında önemli bir kilometre taşı olarak tarihdeki yerini aldı. Daha sonra Louis Pasteur'ün çalışmalarını Emil Fischer'in 1894 yılındaki stereoseçici enzim katalizörlerin anahtar kilit hipoteziyle doruğa ulaşan karbonhidrat çalışmaları takip etti (Reetz 2013). Daha sonra, Linus Pauling'in enzim katalizli reaksiyonlarda geçiş basamağının kararlılığı hipotezi Emil Fischer'in hipotezini genişletmiştir. Biyokatalizör alanındaki bu gelişmelerin geçmişten günümüze olan etkisi halen daha sürmektedir. Enzimler epeyce spesifik olmasından dolayı enantiyomerik olarak saf bileşiklerin eldesinde pratik ve güçlüdür. Enzimler kiral moleküllerdir. Emil Fischer'in anahtar-kilit modeli hipotezi enzimlerin temel prensibidir. Bu kurala göre sadece enantiyomerlerden biri oluşur

(Wong and Whitesides 1994). Kimyasal yöntemlerden ayrı olarak enzimler, hücre kültürleri ve mikroorganizmalar gibi biyolojik transformasyonlar maddelerle kiral tarzda etkileştiğinden dolayı enantiyoseçici birçok reaksiyon geliştirilmiştir. Vladimir Prelog, 1950 yılında ketonların (B: büyük, K: küçük) stereoseçici indirgenmesinde mikrobiyal türlerin kullanımı üzerine yeni ufuklar açan ve daha sonra Prelog kuralına da neden olan çalışmalarına başladı. Bu çalışmada alkol dehidrogenaz enzimi izole edildi, yapısal olarak karakterize edildi ve prokiral ketonların asimetrik indirgenmesinde *in vitro* olarak başarılı bir şekilde kullanıldı (**Şekil 1.14**).



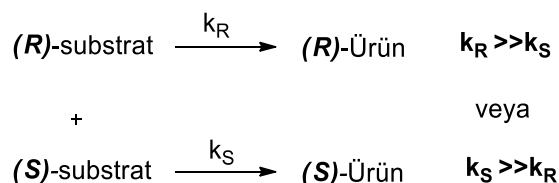
Şekil 1.14. Prokiral ketonların alkol dehidrogenaz enzimiyle enantiyoseçici indirgenmesi

Şekil 1.14'de gösterilen keton bileşiklerin alkol dehidrogenaz enzimiyle indirgenmesinde yüksek enantiyoseçicilik göstermesinden dolayı günümüzde Prelog ve anti Prelog alkol dehidrogenaz şeklinde ticari olarak da satılmaktadır.

1.4.5.a. Kinetik ayırım

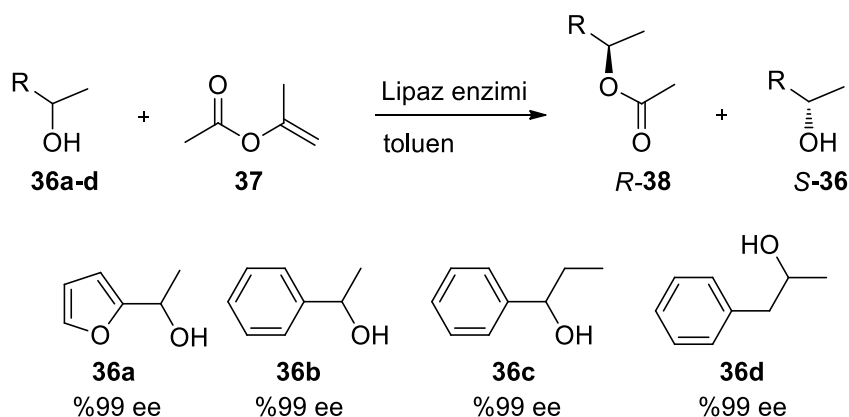
Enantiyomerik saf organik bileşiklerin hazırlanması için en önemli yöntemlerden biri rasemik karışımın enzimatik ve kimyasal metotlarla kinetik ayırımıdır. Kinetik ayırım enantiyomer veya enantiyomer kompleksleri arasındaki reaktivite farklılığına dayanır. Yani kullanılan kiral katalizör veya kiral reaktif'in her iki enantiyomerle de farklı hızlarda etkileşmesi gerekir. Diastereomerik geçiş basamaklarında önemli derecede enerji farklılığı olmak zorundadır. Kiral katalizör olarak biyokatalizör (enzim veya mikroorganizma) veya kemokatalizör (kiral asit, kiral baz veya kiral metal kompleksi bile) kullanılabilir. Ayrıca enantiyomerik zenginliğin de yüksek olması için dönüşüm %50'de kesilir ve bu yüzden teorik olarak verim %50'yi geçmez. Bu durum yöntemin

ilgi çekiciliğini azaltmaktadır (**Şekil 1.15**) (Ghanem and Schurig 2003; Ghanem and Schurig 2003).



Şekil 1.15. Enzimatik kinetik ayırımın şematik gösterimi

Enzimatik kinetik ayırım ile ilgili çok sayıda çalışma örnek verilebilir. Örneğin, organik sentezlerdeki önemlerinden dolayı sekonder alkoller, lipaz katalizli kinetik ayırmalarda şimdiye kadar çok sık kullanılan hedef moleküllerdir. Sekonder bir alkol lipaz enzimi varlığında asetatlama reaktifi ile kinetik ayırtırmaya tabi tutulduğunda enantiyomerlerden sadece *R* formu daha hızlı bir şekilde asetatlanırken, *S* formu daha yavaş reaksiyona girmektedir. **Şekil 1.16**'da yapıları gösterilen bir takım sekonder alkolün tolüen içerisinde lipaz katalizli trans esterleşmesi gerçekleştirilmiş ve sonuç ürün *R* asetat %99 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir. Aynı şekilde reaksiyona girmeyen *S* alkolde %99 enantiyomerik fazlalıkla geri kazanılmıştır (**Şekil 1.16**).



Şekil 1.16. Sekonder alkoller **36a-d**'nin lipaz enzimiyle kinetik ayırımı

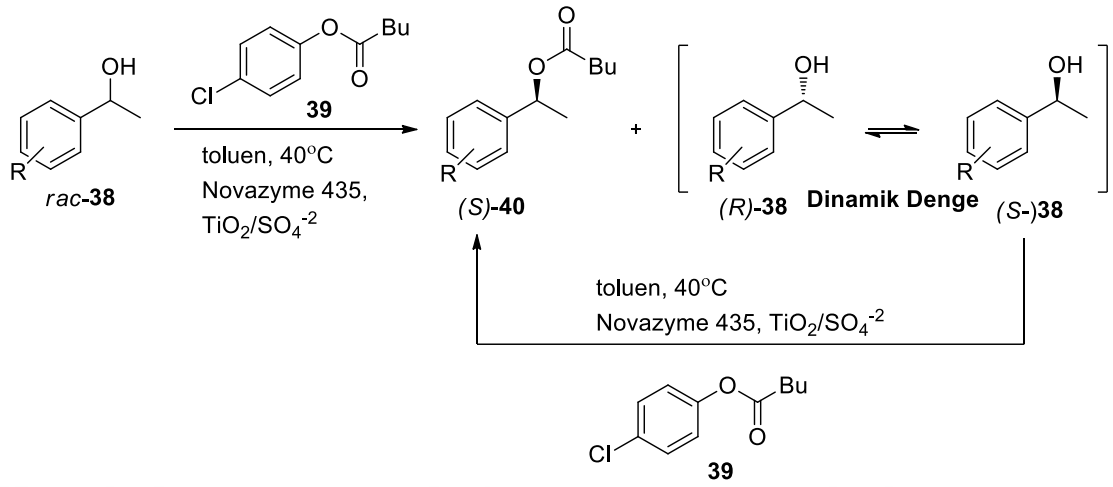
1.4.5.b. Dinamik kinetik ayırım

Dinamik kinetik ayırımı enantiyomerler birbirleriyle dinamik denge halindedir. Bu denge reaksiyon ortamındaki katalizör ile sağlanmaktadır. Enzim ile katalizör bir enantiyomeri ürüne dönüştürmeye başladığında reaksiyon ortamında miktarı azalan enantiyomer Le-Chatelier prensibine göre reaksiyona girmeyen enantiyomerle dengeye gelir. Reaksiyona girmeyen enantiyomer reaksiyona giren enantiyomere dönüşecektir. Bu dönüşüm reaksiyon ortamında substrat bitene kadar devam edecektir ve teorik olarak verim %99,9 olacaktır (Şekil 1.17).



Şekil 1.17. Dinamik kinetik ayırımın şematik gösterimi

Dinamik kinetik ayırımla ilgili literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde sekonder aromatik alkollerin yeni ve etkili dinamik kinetik ayırımı Xu *et al.* (2013) tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemde rasemleştirme katalizörü olarak katı süper asit $\text{TiO}_2/\text{SO}_4^{-2}$ kullanıldı. Lipaz Novozyme 435 ile $\text{TiO}_2/\text{SO}_4^{-2}$ bir arada kullanıldığı zaman çok iyi biyoyumluluk gözlemlendi ve bu sayede dinamik dengedeki (R)-**38** reaksiyon ortamında bitene kadar (S)-**38**'e dönüşür. (S)-**38** bileşiği asetatlama reaktifi **39** ile reaksiyona girerek hedef ürün aromatik asetat (S)-**40**'ı (>%99) optikçe saflıkta ve kimyasal olarak iyi verimle oluşturmaktadır (Şekil 1.18).

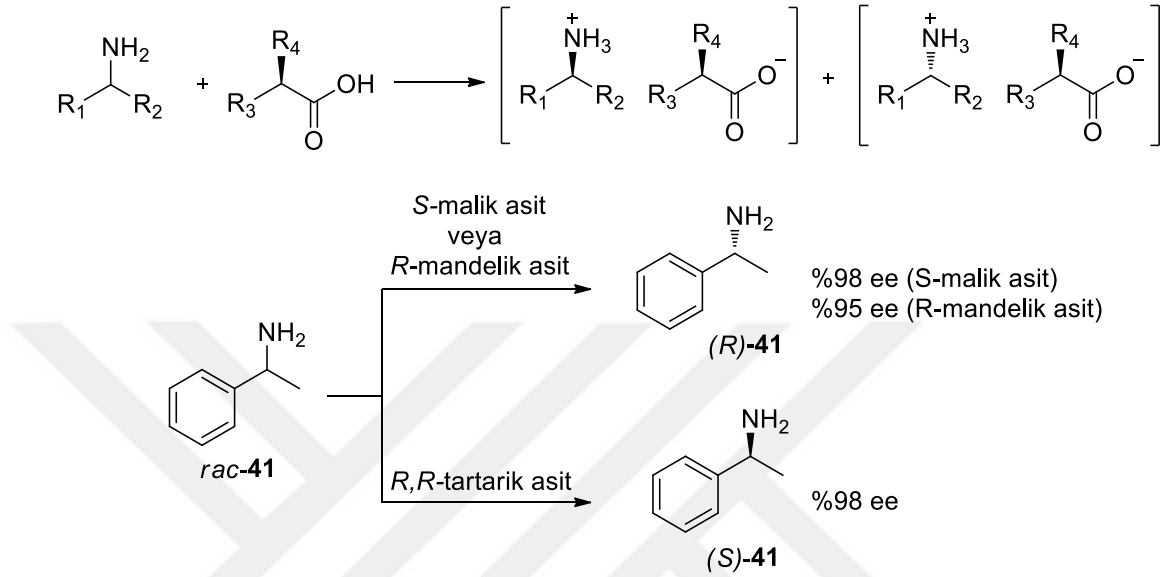


Şekil 1.18. Sekonder alkol *rac*-**38**'in dinamik kinetik ayrımı ile (*S*)-**40**'ın sentezi

1.5. Tercihli Kristallendirme ve Diastereomerik Kristallendirme

Tercihli kristallendirme enantiyomerik olarak saf bileşiklerin sentezi için etkili ve ucuz bir yöntemdir. Bu metodun uygulanması için olmazsa olmaz şart iki enantiyomer karışımının konglomerat olarak kristallenmesidir. Konglomerat, homokiral kristallerin bir karışımıdır. Literatüre göre, kiral bileşiklerin %5-10'u bu konglomerat özelliği gösterir (Rodrigo *et al.* 2004). Rasemik karışımların tercihli kristallendirme ile enantiyomerlerine ayrılmasındaki zorluklarından dolayı bu yöntemin uygulanabilirliği kısıtlıdır. Başka bir yöntem ise diastereomerik ayrıştırma yöntemidir. Bu yöntemde, rasem karışımının uygun optikçe saf bir bileşikle kimyasal tepkimesi sonucu diastereomerlerine dönüştürülerek ayırım gerçekleştirilir. Diastereomerlerin fiziksel özellikleri birbirinden farklı olduğu için kolon kromatografisiyle veya kristallendirmeyele birbirinden ayrılır. Bu yöntem daha çok rasemik aminler, karboksilik asitler ve alkoller için uygulanır. Örneğin, rasemik amin bileşiği optikçe saf tartarik asit formuyla tepkimeye sokulduğunda diastereomer tuzları oluşur ve kristallendirmeyele iki diastereomer tuzu birbirinden ayrılır. Daha sonra hidroliz edilerek enantiyomerler optikçe saf bir şekilde geri kazanılır. Örneğin; 1-feniletilamin *rac*-**41**'in (*R*)-**41** veya (*S*)-**41** formu optikçe saf karboksilik asitler (*S*-malik asit, *R*-mandelik asit veya *R,R*-tartarik asit) ile muamele edilerek endüstriyel ölçüde diastereomer tuzları elde edilmiştir.

Kristallendirme sonrası yüksek saflıkta elde edilen amin tuzlarının bazla etkileştirilmesi sonucu amin **41** enantiyo saf bir şekilde elde edilir (Şekil 1.19) (Breuer *et al.* 2004).

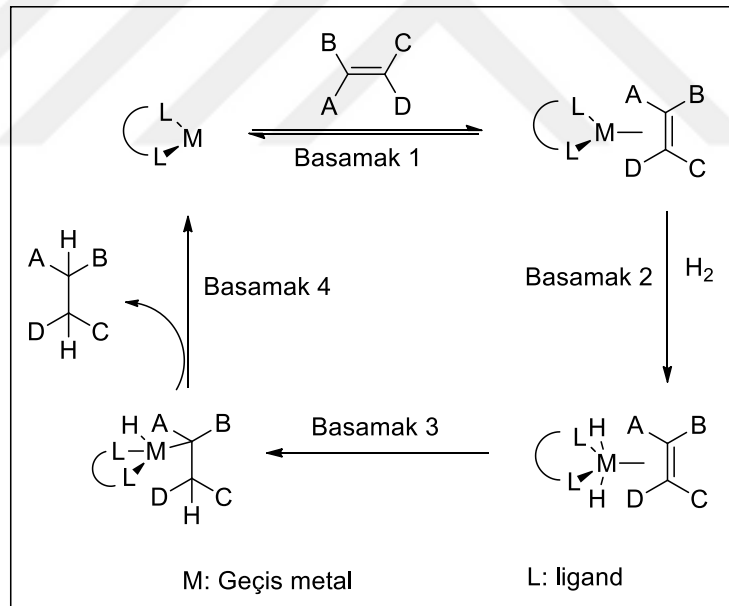


Şekil 1.19. *rac-41*'in Diastereomerik tuzlarına dönüştürülerek enantiyomerleri (S)-**41** ve (R)-**41**'e ayrılması

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Asimetrik katalitik hidrojenasyon reaksiyonları

Dihidrojen (H_2) kimyada en önemli moleküllerden birisidir. Moleküler hidrojen katalizör yokluğunda kararlı olup (bağ enerjisi 104 kcal/mol) organik bileşiklerle reaksiyona girmez. Geçiş metalleri veya kompleksleri varlığında H_2 molekülü aktif duruma getirilir. Hidrojen, geçiş metalleriyle aktif duruma getirildiği zaman metal merkezinden doymamış organik bileşiklere transfer edilir. Olefinlere ($C=C$), ketonlara ($C=O$), aldehitlere ($C=O$) ve iminlere ($C=N$) asimetrik hidrojenasyon uygulanabilir. Olefinlere hidrojen katılması mekanizması **Şekil 2.1**'de gösterilmiştir.

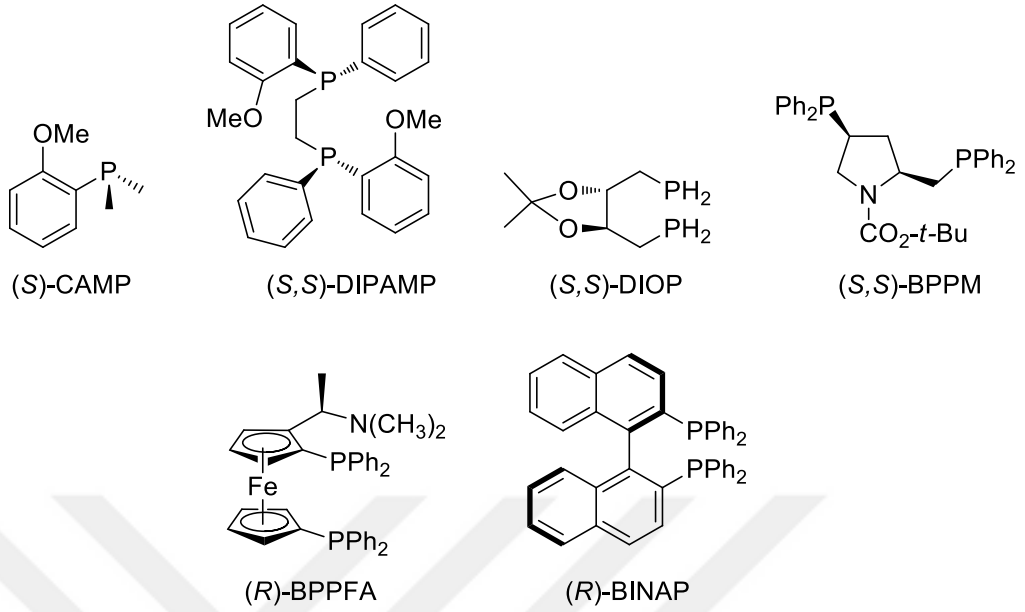


Şekil 2.1. Asimetrik hidrojenasyon mekanizması

Reaksiyon mekanizmasında, metal kompleksi ilk olarak substrata bağlanarak bir ara ürün oluşturur. İkinci basamakta moleküler hidrojen komplekse oksidatif olarak bağlanır. Daha sonra hidrojen atomu substrata transfer edilir. İkinci hidrojen atomunun substrata transfer edilmesiyle metal kompleksi üründen ayrılır ve tekrar döngü devam

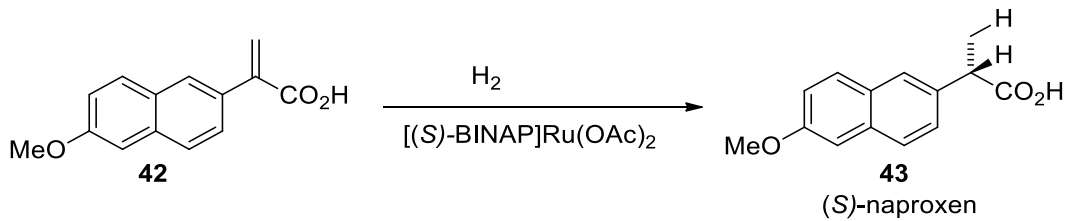
eder (**Şekil 2.1**) (Noyori 1994). Metal hidrürlerin reaktivitesi ligandın elektronik ve sterik özelliklerinin yanı sıra merkezde bulunan metale de bağlıdır. Metale bağlı ligand optikçe aktif olduğunda metal hidrür kiral özellik gösterir ve bu yüzden asimetrik hidrojenasyon yeteneğine sahip olur.

1965 yılında Wilkinson, homojen katalizör $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ bileşiğini geliştirdi. Bu katalizörün hidrojenasyon reaksiyonlarında ılıman şartlar altında yüksek aktivite gösterdiğini gözlemledi (Lin *et al.* 2001). Bu keşifden sonra 1968 yılında homojen asimetrik hidrojenasyonun ilk başarılı örnekleri birbirinden bağımsız şekilde Knowles *et al.* (1970) ve Horner and Siegel (1971) tarafından yayınlandı. Wilkinson katalizörü benzeri $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)(n\text{-C}_3\text{H}_7)(\text{CH}_3)$ gibi kiral tersiyer fosfinler sentezlemişler ve olefinlerin hidrojenasyonunda katalizör olarak uyguladıklarında enantiyomerik fazlalık %3-15 arasında değişmiştir. Daha sonra bu alanda önemli gelişmeler yaşanmıştır. Kagan ve Dang kiral C_2 simetrik difosfin DIOP bileşiğini optikçe saf tartarik asitden sentezledi (Dang and Kagan 1971; Kagan and Dang 1972). DIOP-Rh(I) kompleksleri oluşturarak reaksiyon ortamında hidrojen molekülüyle muamele edip α -(açılamino)akrilik asidin enantiyoseçici hidrojenasyonunda bu katalizörün etkinliğini araştırdı ve %80'e kadar enantiyomerik fazlalıkla ilgili amino asit türevi bileşiği elde etti. Rh-katalizli asimetrik katalitik hidrojenasyon reaksiyonunun başarılı ticari uygulamaları da vardır. *L*-DOPA'nın sentezinde prokiral enamidlerin enantiyoseçici indirgenmesinde yüksek aktivite göstermesi, asimetrik katalitik hidrojenasyonu popüler araştırma konusu yapmıştır (Knowles 1983). Bu öncü çalışmalar bu alanda çok sayıda fosfor merkezli ligandın gelişmesine yol açmıştır. Knowless ve Sabacky'nin CAMP ve DIPAMP ligandı (Knowles *et al.* 1972; Knowles *et al.* 1972; Vineyard *et al.* 1977) Kumada'nın ferrosen ligandı BPPFA (Hayashi *et al.* 1976; Hayashi *et al.* 1976), Achima'nın BPPM ligandı (Achiwa 1976) ve çok sayıda türevleri geliştirilmiş DIOP benzeri ligandlar bu alanda ilk kullanılan ligandlar olarak öne çıkmaktadır (**Şekil 2.2**).



Şekil 2.2. Asimetrik hidrojenasyonda kullanılan fosfor ligandlarının ilk örnekleri

Bu çalışmalardan birkaç yıl sonra Noyori'nin kiral ligand olarak geliştirdiği binafil türevleri, BINAP ligandını bu alanda önemli bir kilometre taşı yapmıştır (Miyashita *et al.* 1980). Olefinlerin ve ketonların daha sonrada Ru-katalizli iminlerin enantioselektif indirgenmesinde olağanüstü yüksek sonuçlar vermiştir. Bu sonuçlar optikçe saf BINAP ligandının endüstriyel olarak uygulamalarını da geliştirmiştir. Örneğin, ağrı kesici ilaç naproksen **43**'ün sentezinde ilgili α,β -doymamış asit bileşiği **42**'nin yüksek enantioselektiflikte [(S)-BINAP]Ru(OAc)₂ katalizli hidrojenasyonu sonucu endüstride başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (Şekil 2.3).



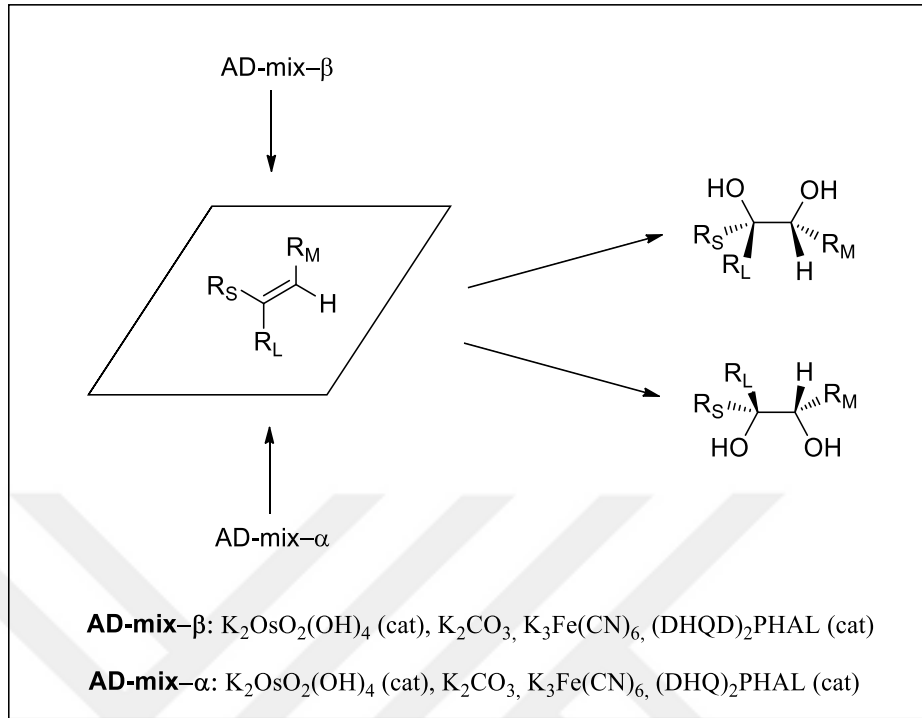
Şekil 2.3. Naproksen sentezi

2.2. Asimetrik oksidasyon

Organik bileşiklerin asimetrik epoksidasyonu, dihidroksilasyonu, aziridinasyonu, aminohidroksilasyonu, sülfoksidasyonu gibi asimetrik oksidasyon reaksiyonları literatürde geniş bir yer almaktadır. Bu reaksiyonlar çok önemli bileşiklerin enantiyosaf formda hazırlanmalarını mümkün kılar.

2.2.1. Olefinlerin asimetrik dihidroksilasyonu

Olefinlerin asimetrik *cis*-dihidroksilasyonu 1980 yılında ilk kez Hentges and Sharpless (1980) tarafından gerçekleştirildi. Hentges ve Sharpless, piridin gibi nükleofilik ligandların osmiyum (VI) ester oluşum oranını hızlandırdığını göz önüne alarak *l*-2-(2-mentil)-piridin bileşiğini kiral ligand olarak kullandı. Bu yolla düşük enantiyomerik fazlalıkta (%3-18 ee) dioller elde ettiler. Enantiyomerik zenginliğin düşük çıkmasını osmiyum tetraoksit kiral piridin komplekslerinin kararsızlığına dayandırdılar. Daha sonra Sharpless *et al.* (1992) doğal ürün kınakına alkaloidleri alkaloidler kinin ve kinidin bileşiklerini türevlendirerek dihidrokinin (DHQ) ve dihidrokinidin (DHQD) bileşiklerini sentezlediler. Bu bileşikler osmiyum tetraoksitle sıkı bağlandığından kararlı olduğunu gözlemlediler. Oksidant olarak $K_2OsO_2(OH)_4$ ve ikinci oksidant olarak potasyum ferrisiyanür kullanarak AD-mix- α ve AD-mix- β karışımlarını oluşturdular. AD-mix- α seçici olarak bir enantiyomeri, AD-mix- β diğer enantiyomeri yüksek verim ve enantiyomerik fazlalıkta oluşturduğunu gözlemlediler (**Şekil 2.4**). Bu karışım günümüzde de ticari olarak paket halinde satılmaktadır. Sentetik uygulaması çok olduğundan araştırma laboratuvarlarında çok sık kullanılmaktadır.



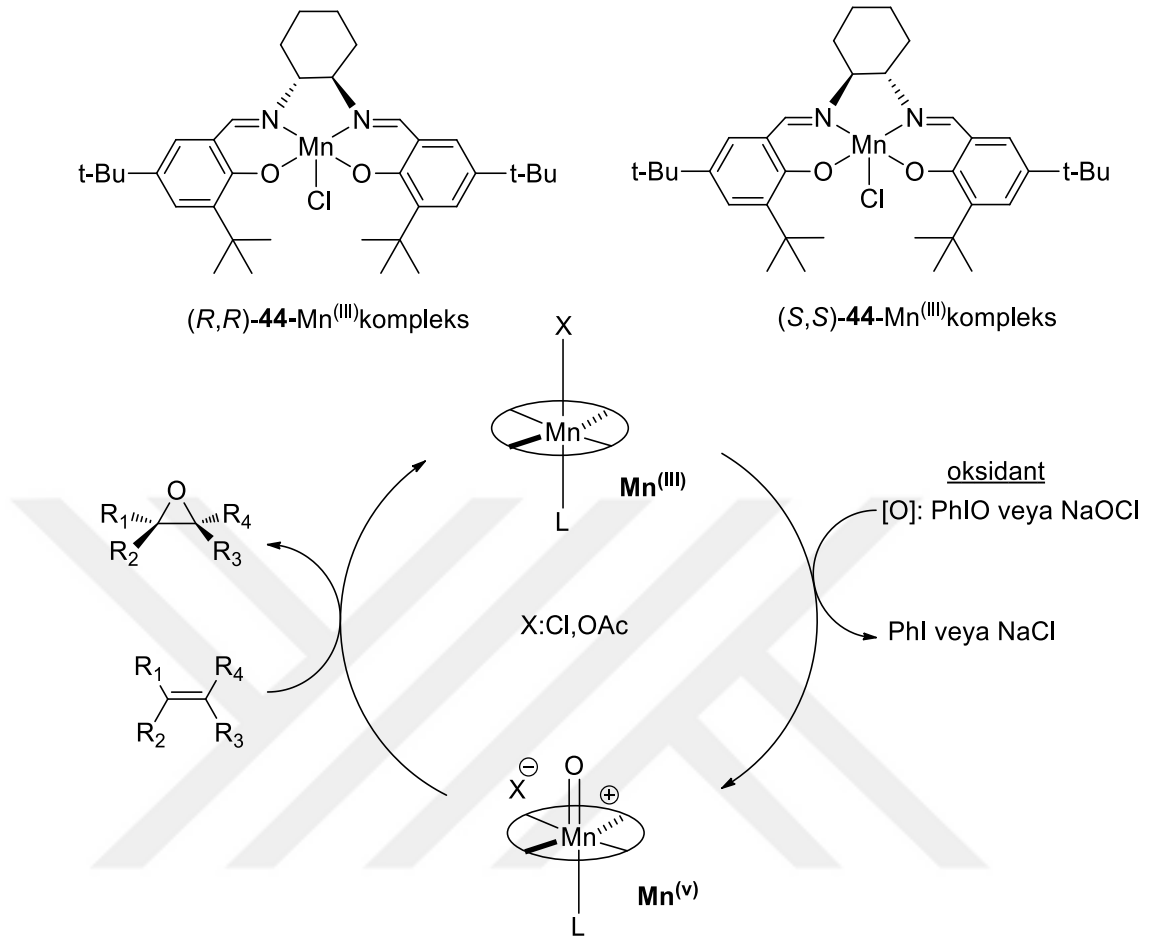
Şekil 2.4. Olefinlerin AD-mix- α ve AD-mix- β ile *cis* dihidroksilasyonu

2.2.2. Asimetrik epoksidasyon

Optikçe saf epoksi alkoller, epoksi ketonlar ve fonksiyonel grup içermeyen epoksitler enantiyomerik olarak saf farmasotik bileşiklerin üretiminde önemli ara ürünler olduklarından, son yıllarda bunları sentezlemek için enantiyoseçici birçok yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan öne çıkanları; olefinlerin salen-mangan katalizli Jacobsen-Katsuki epoksidasyonu, allilik alkollerin titanyum veya vanadyum katalizli Sharpless-Katsuki epoksidasyonu, enonların nükleofilik Weitz-Scheffer epoksidasyonudur.

2.2.2.a. Jacobsen-Katsuki epoksidasyonu

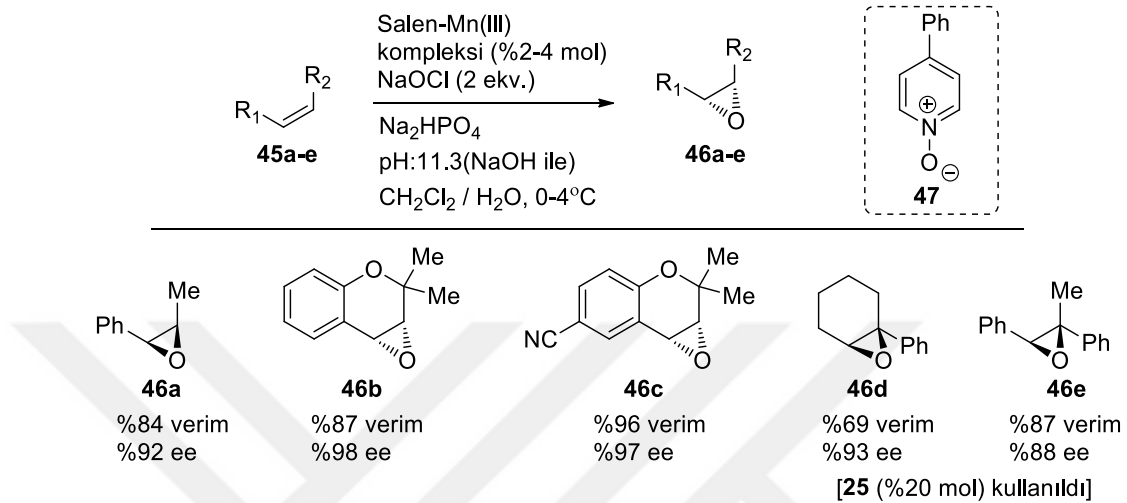
Kiral salen-Mn(III) kompleksleri **44** tarafından katalizlenen fonksiyonel olmayan olefinlerin enantiyoseçimli epoksidasyonları ilk kez birbirinden bağımsız şekilde Zhang *et al.* (1990) ve Irie *et al.* (1991) tarafından yayınlandı (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Olefinlerin Jacobsen epoksidasyonu

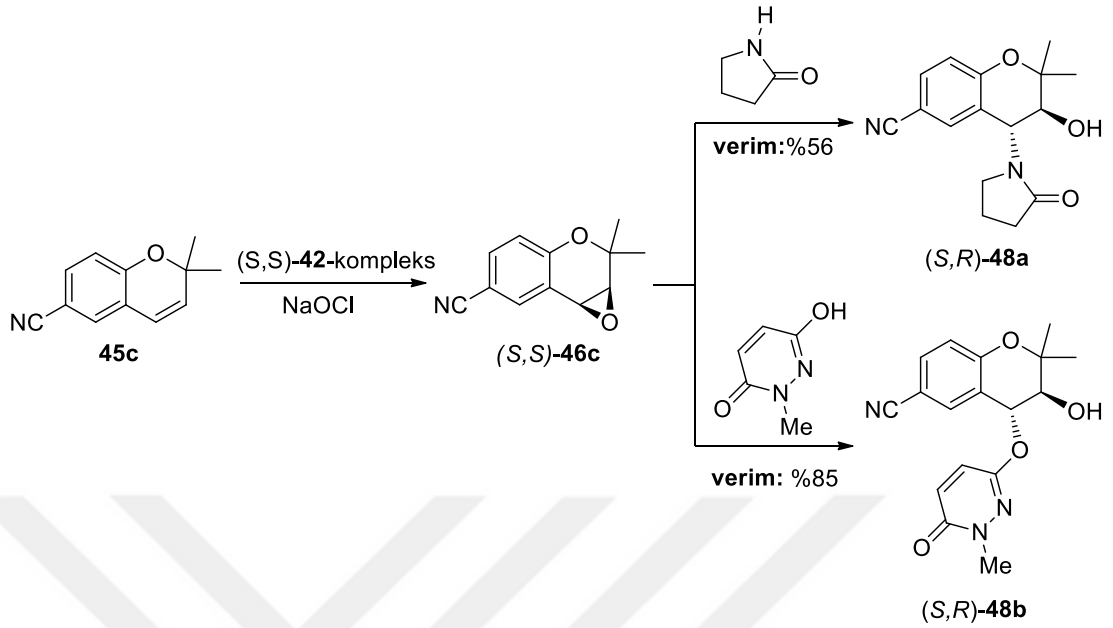
Şekil 2.5’de gösterilen Jacobsen katalizörü olarak da ifade edilen salen-Mn(III) kompleksi **44** daha çok *cis* olefinlere uygulanır. Burada oksijen transferi oksomangan ara ürünü üzerinden gerçekleşir. En yaygın kullanılan oksidantlar organik çözücude iyodosil benzen veya sulu ortamda sodyum hipoklorittir. Hidrojen peroksit aşırı miktarda sulu ortamda oksidant olarak kullanılabilir. Katalizörün miktarı kullanılan alkenin miktarının %15’ini geçmez. Elektronca fakir olefinlerde de çalışır. Fakat daha yüksek katalizör miktarı ve daha uzun reaksiyon zamanı gerektirmektedir. Jacobsen katalizörü **44** ile gerçekleştirilen epoksidasyonlarda genel olarak enantiyoseçicilik yüksektir. Verim ise %60 ile %80 arasında değişmektedir. Şekil 2.6’da bu yöntemle epoksitlenen substratlar **45a-c** için gözlenen seçicilik değerleri verilmiştir. Ayrıca siklik **45d** ve trisüstitüye alken **45e**’nin epoksidasyonunda ise enantiyoseçiciliği artırmak için

4-fenilpiridin-N-oksit **47** kullanılmıştır (Jacobsen *et al.* 1991; Brandes and Jacobsen 1994; Brandes and Jacobsen 1995).



Şekil 2.6. Jacobsen katalizörünün farklı substratlardaki enantioseçiciliği

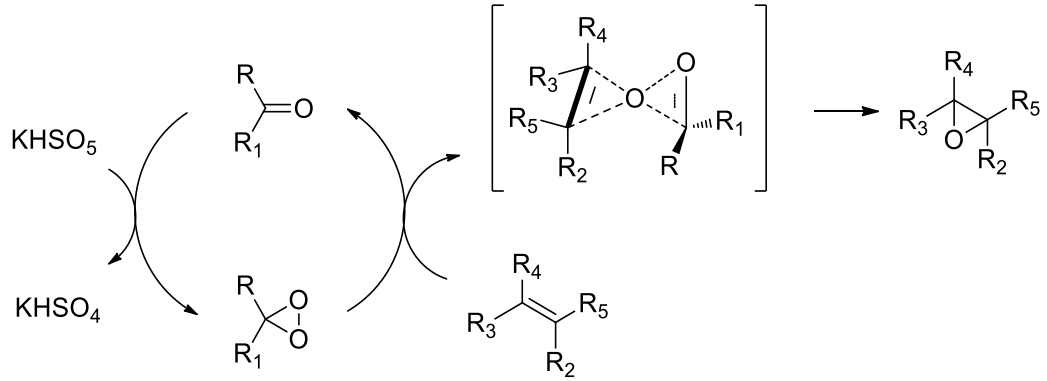
Jacobsen-Katsuki epoksidasyonunun endüstriyel uygulamasına örnek olarak kan basıncının düşmesine yardımcı olan iki antihipertansif madde (*S,R*)-**48a** ve (*S,R*)-**48b**'nin sentezi verilebilir. Bu sentezde başlangıç maddesi olarak kullanılan yüksek enantiyomerik saflıktaki ilgili epoksit bileşiği, siklik alken **45c**'nin (*S,S*)-salen-Mn(III) kompleksi **44** ve oksijen kaynağı NaOCl ile Jacobsen-Katsuki epoksidasyonu sonucu üretilmektedir. Daha sonra enantiyomerik olarak saf **46c** bileşiğinin epoksit açılması sonucu hedef ürünün sentezi gerçekleştirilmektedir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Antihipertansif bileşik (S,R)-48a ve (S,R)-48b'nin sentezi

2.2.2.b. Alkenlerin dioksiran temelli epoksidasyonları

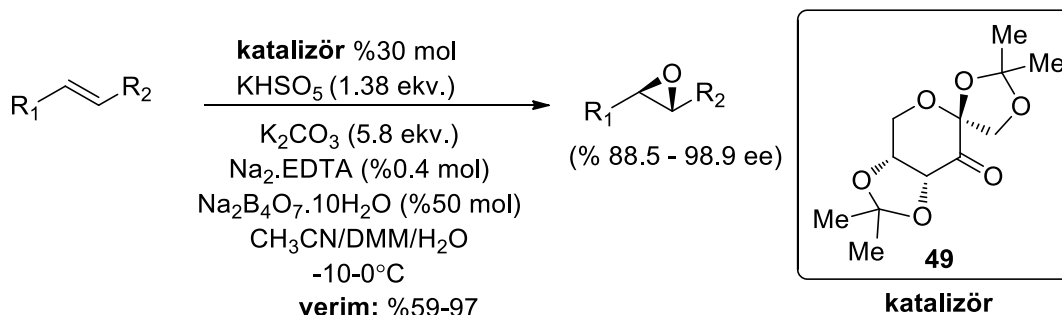
Fonksiyonel grup içermeyen alkenlerin epoksidasyonu için bilinen en etkili yöntemlerden birisi de dioksiran temelli epoksidasyondur. Bu epoksidasyonda **Şekil 2.8**'de gösterildiği gibi katalitik bir döngü vardır. Buna göre okzon yani potasyum monopersülfat reaksiyon ortamında bulunan keton ile etkileştiğinde ketonu dioksirana yükseltirken, kendisi de potasyum bisülfata indirgenir. Reaksiyon esnasında oluşan dioksiran çok aktif bir tür olduğundan alken gibi substratlara kolaylıkla oksijen transfer eder. Bu sebeple reaksiyon ortamında bulunan alkeni epoksitletirken, kendisi de ketona dönüşür ve katalitik döngü devam eder. Elektronca zengin alken, elektronca fakir olandan daha hızlı reaksiyona girer (**Şekil 2.8**) (Curci *et al.* 1980; Curci *et al.* 1984).



Şekil 2.8. Alkenlerin dioksiran ile epoksidasyonu

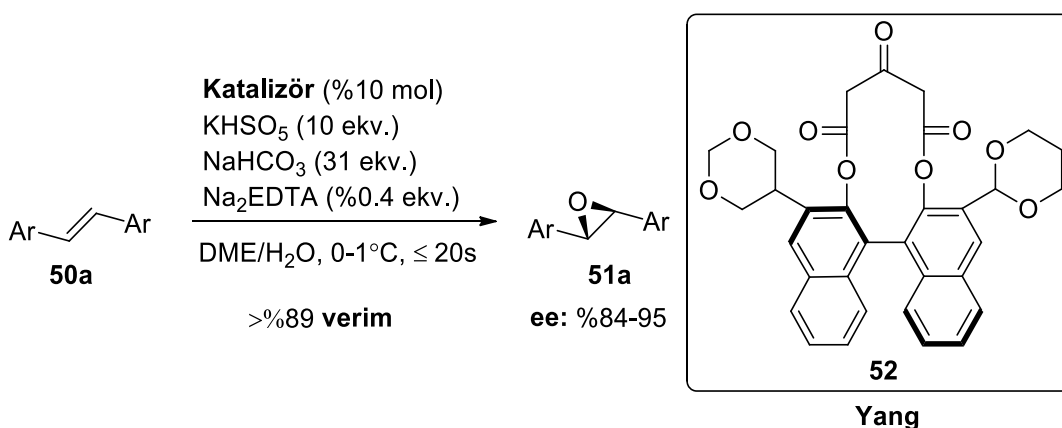
Reaksiyon ortamında üretilen dioksiranlarla yapılan epoksidasyonda pH çok önemli faktördür. Yüksek pH'da okzonun bozunması hızlı gerçekleşir ve Baeyer-Villiger ürünü ester bileşiği elde edilir. Bu tip reaksiyonlar genellikle pH 7-8 arasında gerçekleşir. Dioksiran temelli epoksidasyonun asimetrik indüksiyonlarında literatürde rapor edilmiştir. Asimetrik indüksiyonunda optikçe saf keton bileşikleri kullanılmıştır. Reaksiyon esnasında dioksiran bileşikleri enantiyomerik olarak saf bir şekilde oluşturulmuştur. Bu yöntemle yüksek enantiyomerik fazlalıkta epoksit ürünleri oluşturulmuştur.

Wang *et al.* (1997) fruktoz türevi katalizör **49** geliştirmiştir. Katalizör **49**'u kullanarak trans olefinlerin ve trisüstitüye olefinlerin epoksidasyonunda yüksek enantiyomerik fazlalık ile epoksit ürünü elde etmiştir. Reaksiyonun spiro geçiş basamağıyla ilerlediğini ve oluşan epoksitin stereokimyasının öngörülebileceğini rapor ettiler (**Şekil 2.9**).



Şekil 2.9. Olefinlerin Shi katalizörü **49** ile asimetric epoksidasyonu

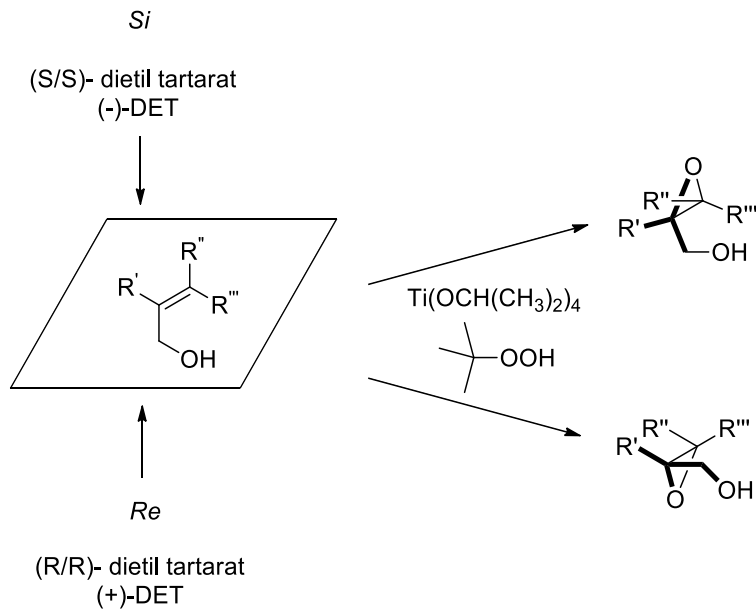
Yang *et al.* (1998) C₂ simetrik keton bileşiği **52**'nin trisüstitüye olefinlerin ve trans olefinlerin katalitik epoksidasyonu için potansiyelini göstermiştir. %71-95 arasında değişen enantiyomerik fazlalıkla epoksit ürünü elde etmiştir. *cis*-Disüstitüye, 1,1-disüstitüye ve uç olefinlerde çok düşük enantiyomerik fazlalık gösterir. Katalizörün reaksiyon sonrasında etkinliğini ve asimetric indüksiyonunu kaybetmeksizin geri kazanıldığını ve yeniden kullanıldığını rapor etti. Ayrıca O¹⁸ etiketli deneylerle kiral keton katalizli epoksidasyon reaksiyonlarında dioksiranın ara ürün olarak oluştuğunu ispat etti (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Olefinlerin Yang katalizörüyle asimetric epoksidasyonu

2.2.2.c. Allilik alkollerin Sharpless-Katsuki epoksidasyonu

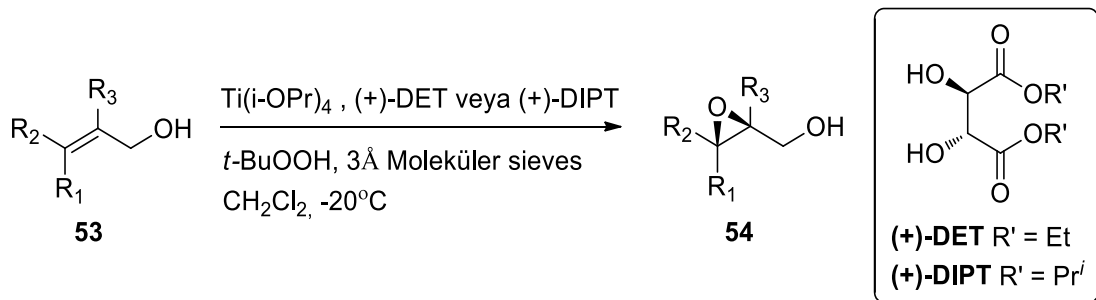
Allilik alkollerin asimetrik epoksidasyonu sentetik organik kimyada öne çıkan araştırma alanlarından biri olmuştur. İlk asimetrik örneği oksijen kaynağı olarak kümen hidroperoksit veya *tert*-butil hidroperoksit varlığında kiral amino alkol-molibden (Mo) kompleksleri (Yamada *et al.* 1977) ve kiral hidroksamik asit-vanadyum(V) kompleksleri (Michaelson *et al.* 1977) kullanılarak gerçekleştirildi. Geraniol **E-53b** bileşiğinin epoksidasyonunda enantiyomerik fazlalık %33 iken, 2-fenil sinnamil alkol **53c**'de %50 idi. Daha sonra pirolinden türetilen hidrosamik asit, VO(acac)₂ ile etkileştirilip kullanıldığında 2-fenil sinnamil alkolde enantiyomerik fazlalık %80'e yükseldi. 1980 yılında ilk başarılı asimetrik epoksidasyon çalışması Nobel ödüllü bilim adamı Sharpless tarafından yayınlandı. Sharpless çalışmasında katalizör olarak titanyum (IV) izopropoksit Ti(O-*i*Pr)₄, optikçe aktif ligand olarak (+) veya (-)-dietil tartarat (DET) ve oksijen kaynağı olarak *tert*-butil hidroperoksit kullanmıştır. Bu yöntemle, çeşitli primer allilik alkoller %90'un üzerinde enantiyomerik fazlalıkta (ee) ve %70-90 arasında değişen kimyasal verimde epoksitlenmişlerdir. (Şekil 2.11) (Katsuki and Sharpless 1980).



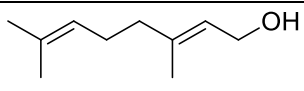
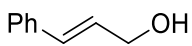
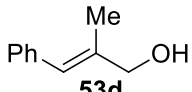
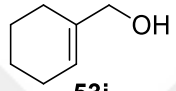
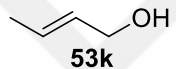
Şekil 2.11. Allilik alkollerin Sharpless asimetrik epoksidasyonu

Sharpless-Katsuki epoksidasyon reaksiyonu birinci ve ikinci allilik alkollerin π yüzeylerinden birine (*Re* veya *Si*) tercihli saldırması sonucu 2,3-epoksi alkollerini sentezlemek için kullanılan enantioseçimli reaksiyondur. Fonksiyonel grup içermeyen olefinlerin epoksidasyonunda kullanılmaz. Uygulanabileceği moleküller allilik alkoller ile sınırlıdır. Çünkü allilik alkolün hidroksil grubu hem reaksiyon hızının artması hem de asimetric indüksiyon için şarttır. Hedef epoksitin stereokimyası reaksiyonda kullanılan optikçe aktif tartarat diester enantiyomerleriyle belirlenir. Bu da şu şekilde açıklanmaktadır. (+)-Dietil tartarat (DET) enantiyomeri reaksiyon ortamında Ti ile koordine olarak kiral bir kompleks oluşturur. Kümen hidroperoksit veya TBHP (*t*-butil hidroperoksit) eşliğinde bu kompleks üzerinden oksijen transferi allilik alkolün *Re* yüzeyinden gerçekleşirken, (-)-DET ile oluşturulan komplekste ise oksijen transferi allilik alkolün *Si* yüzeyinden gerçekleşir. Moleküler elek varlığında da allilik alkollerin katalitik asimetric epoksidasyonu gerçekleştirildi. Moleküler elek 3Å veya 4Å (zeolitler) kullanmaksızın gerçekleşen reaksiyonda $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ 'in %5-10 molü özellikle asimetric epoksit için zor substrat olarak düşünülen krotal alkol **53k**, sinnamil alkol *E*-**53c** gibi bileşiklerde genelde düşük dönüşüm ve düşük enantioseçiciliğe yol açarken, moleküler elek varlığında yüksek dönüşüm ve yüksek enantioseçicilik gözlemlendi. **Çizelge 2.1**'de bazı substratlarda gözlenen enantioseçicilik verilmiştir (Gao *et al.* 1987; Hanson and Sharpless 1986).

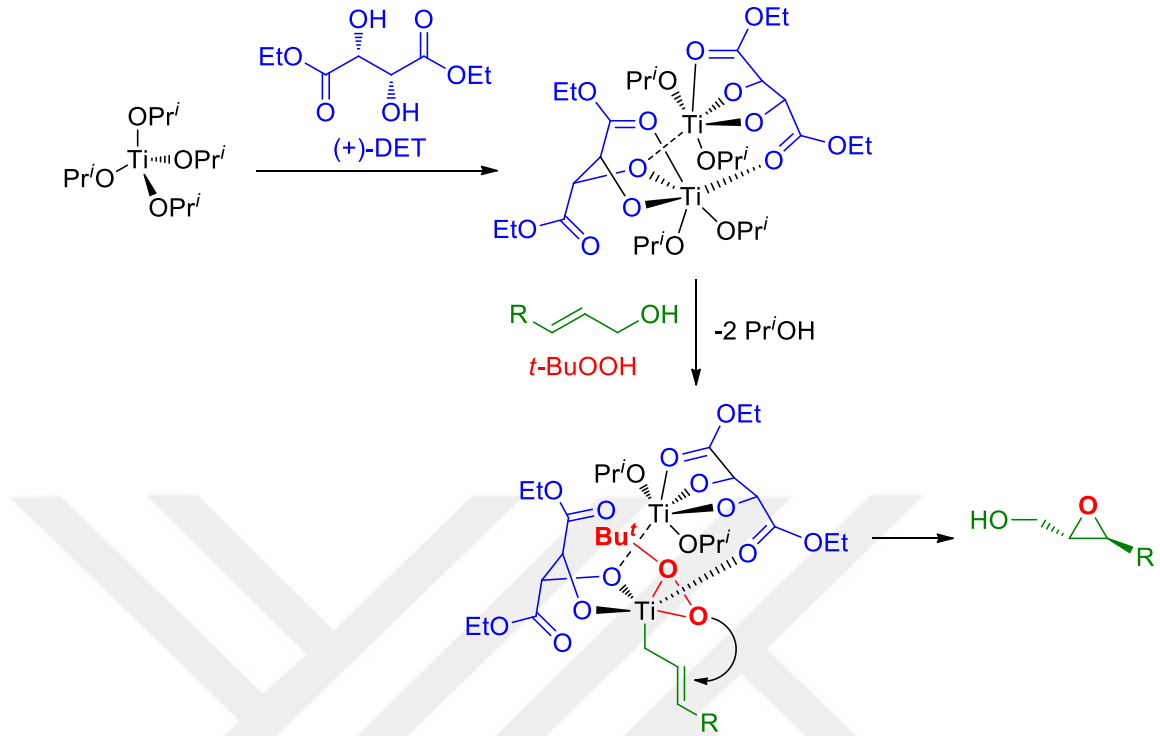
Çizelge 2.1. Allilik alkollerin Sharpless asimetric epoksidasyonu



Çizelge 2.1. (devam)

Substrat	Ligand	Verim (%)	ee (%)
 E-53b	(+)-DET	95	91
 E-53c	(+)-DIPT	89	>98
 53d	(+)-DIPT	79	>98
 53i	(+)-DET	77	93
 53k	(+)-DIPT	70	91

Finn and Sharpless (1991) ileri sürdüğü mekanizmaya göre ilk olarak optikçe saf ligand dietil tartarat ve titanyum tetraizopropoksit $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ dimerik bir kompleks oluşturur. Molekül ağırlığı ölçümü, infrared spektrumu, ^1H , ^{13}C , ^{17}O -NMR spektrum analizlerinin hepsiyle çözelti fazında böyle bir dinükleer yapının baskın olduğunu önerdi (Şekil 2.12). Daha sonra bu komplekse *t*-butil hidroperoksit ve alilik alkol koordine olur ve metal alkolat bağı oluşturur. Alkil peroksitin $\text{Ti}(\text{IV})$ merkezine çift dişli koordinasyonu ile elektrofilik olarak aktifleşir. Elektrofilik oksijen olefinik bağa bu kompleks üzerinden transfer edilir. Enantioseçicilik, $\text{Ti}(\text{IV})$ merkezine bağlı kiral ligandlar üzerinden kontrol edilir.



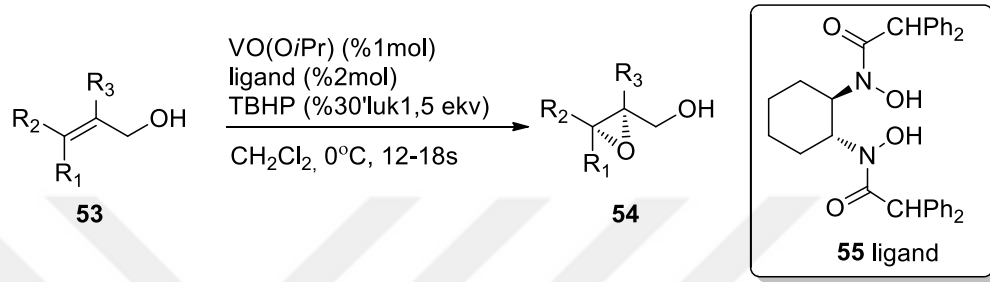
Şekil 2.12. Sharpless-Katsuki epoksidasyonu mekanizması

Sharpless epoksidasyonu beş önemli nedenden dolayı başarılıdır. Birincisi, epoksitler kolaylıkla diollere, amino alkollere veya eterlere dönüştürülürler. Bu yüzden kiral epoksitlerin oluşumu doğal ürünlerin sentezinde çok önemli adımdır. İkincisi, Sharpless epoksidasyonu çoğu primer ve sekonder allilik alkollerle reaksiyona girer. Üçüncüsü, Sharpless epoksidasyonun ürünleri çoğunlukla %90'dan büyük enantiyomerik fazlalığa sahiptir (**Çizelge 2.1**). Dördüncüsü, Sharpless epoksidasyon ürünleri Sharpless epoksidasyon modeli kullanılarak belirlenebilir. Beşincisi, Sharpless epoksidasyon reaktantları ticari olarak mevcuttur ve nispeten ucuzdur (Trost and Fleming 1991).

Vanadyum katalizörlüğünde kiral ligand **55** kullanarak allilik alkollerin asimetric epoksidasyonu için yeni bir katalitik yöntem geliştirildi. Bu yöntemde oksidant olarak *tert*-butil hidroperoksit (*t*-BuOOH) kullanılmıştır. İdeal şartlarda çeşitli allilik alkollerin enantiyoseçimli epoksidasyonu gerçekleştirilmiştir. Siklik **53i**, disüstitüye **53c**, **53l**, trisüstitüye **53e** gibi allilik alkollerin vanadyum katalizli epoksidasyonunda elde edilen stereokimyasal sonuçlar **Çizelge 2.2**'de özetlenmiştir. Bu sonuçlar ışığında vanadyum

katalizörünün de Sharpless epoksidasyonunda reaktivite gösterdiği ve reaksiyonların yüksek enantiyoseçicilikle yürüdüğü anlaşılmaktadır (**Çizelge 2.2**) (Zhang and Yamamoto 2007).

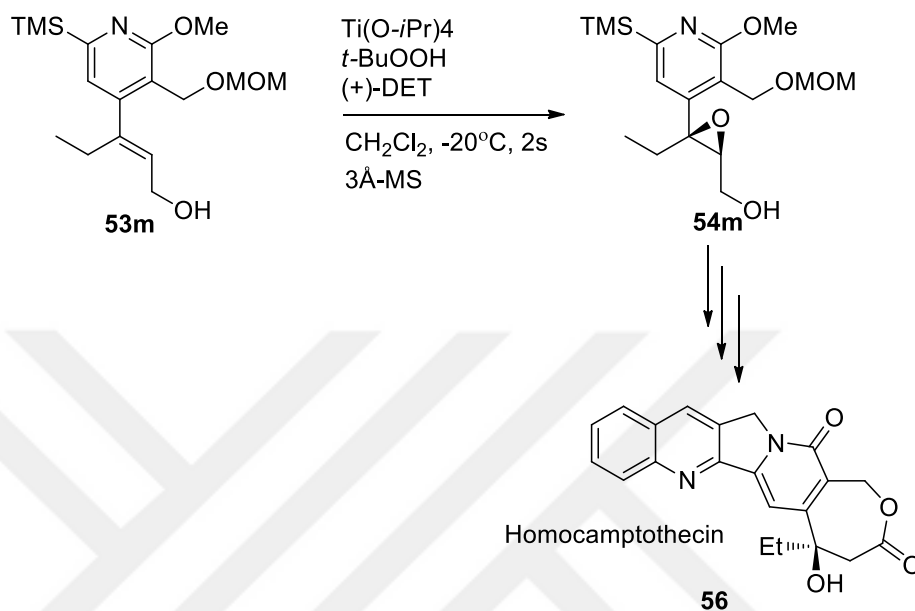
Çizelge 2.2. Vanadyum katalizli allilik alkollerin asimetrik epoksidasyonu



Ürün	Verim	ee (%)
 54c	55	94
 54e	93	94
 54l	58	92
 54i	84	92

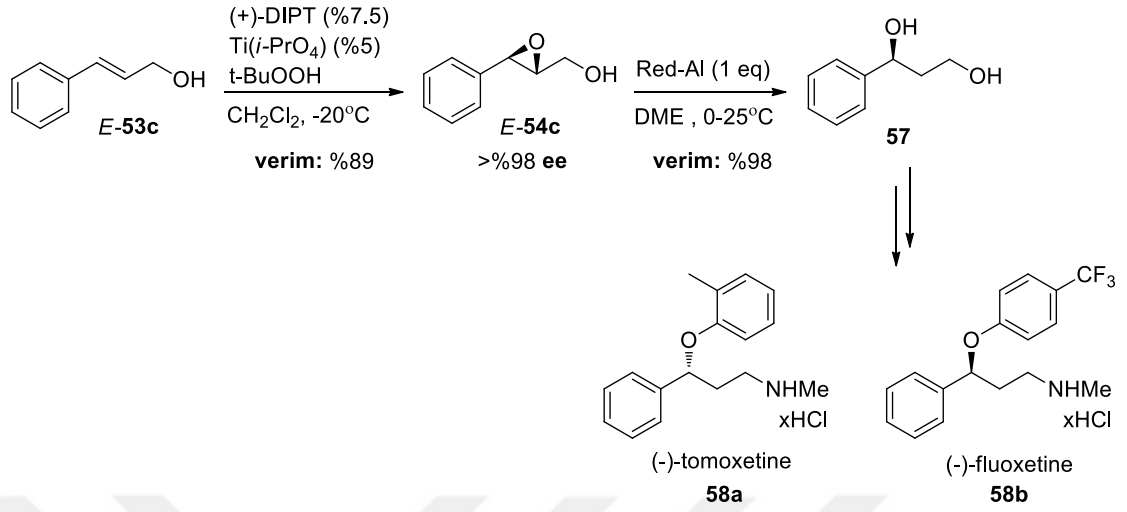
Allilik alkollerin asimetrik Sharpless epoksidasyonu hem akademik hem de endüstriyel ölçekteki sentezlerde yaygın kullanım alanı bulmuştur. Asimetrik Sharpless epoksidasyonunun endüstriyel açıdan uygulamasına örnek olarak antitümör özellik gösteren *homocamptothecin* **56**'nın sentezi verilebilir. Bu sentezde başlangıç maddesi olarak kullanılan ilgili allilik alkol **53m** $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$, (+)-DET ve oksijen kaynağı olarak *t*-butil hidroperoksit (*t*-BuOOH) eşliğinde Sharpless-Katsuki epoksidasyonu ile

enantiyomerik olarak saf epoksi alkol **54m** üretilmektedir (**Şekil 2.13**) (Tangirala *et al.* 2006).



Şekil 2.13. Antitümör Homocamptothecin **56**'nın sentezi

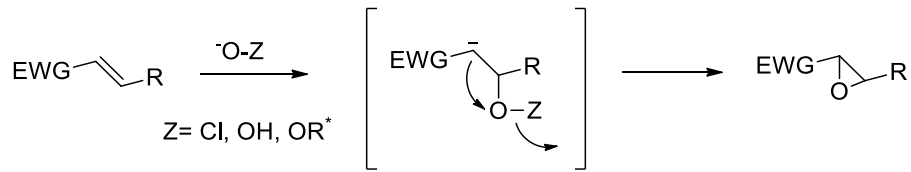
Sharpless epoksidasyonunun endüstriyel uygulama alanına bir başka örnek; piyasada antidepresan olarak satılan $(-)\text{-tomoxetine}$ **58a** ve $(-)\text{-fluoxetine}$ **58b** adlı ilaçların sentezinin ilk kademesi sinamil alkol $E\text{-53c}$ 'nin asimetrik Sharpless epoksidasyonu ile gerçekleştirilmektedir. %98 enantiyomerik fazlalıkla ve %89 verimle ilgili epoksi alkol $E\text{-54c}$ 'nin elde edildiği rapor edildi (**Şekil 2.14**). Bu ilaçların sentezinin ilk kademesinde $(-)\text{-DIPT}$ kullanarak da her iki bileşiğin $(+)\text{-enantiyomerleri}$ sentezlenmiştir (Gao and Sharpless 1988).



Şekil 2.14. (-)-tomoxetine **58a** ve (-)-fluoxetine **58b**'nin sentezi

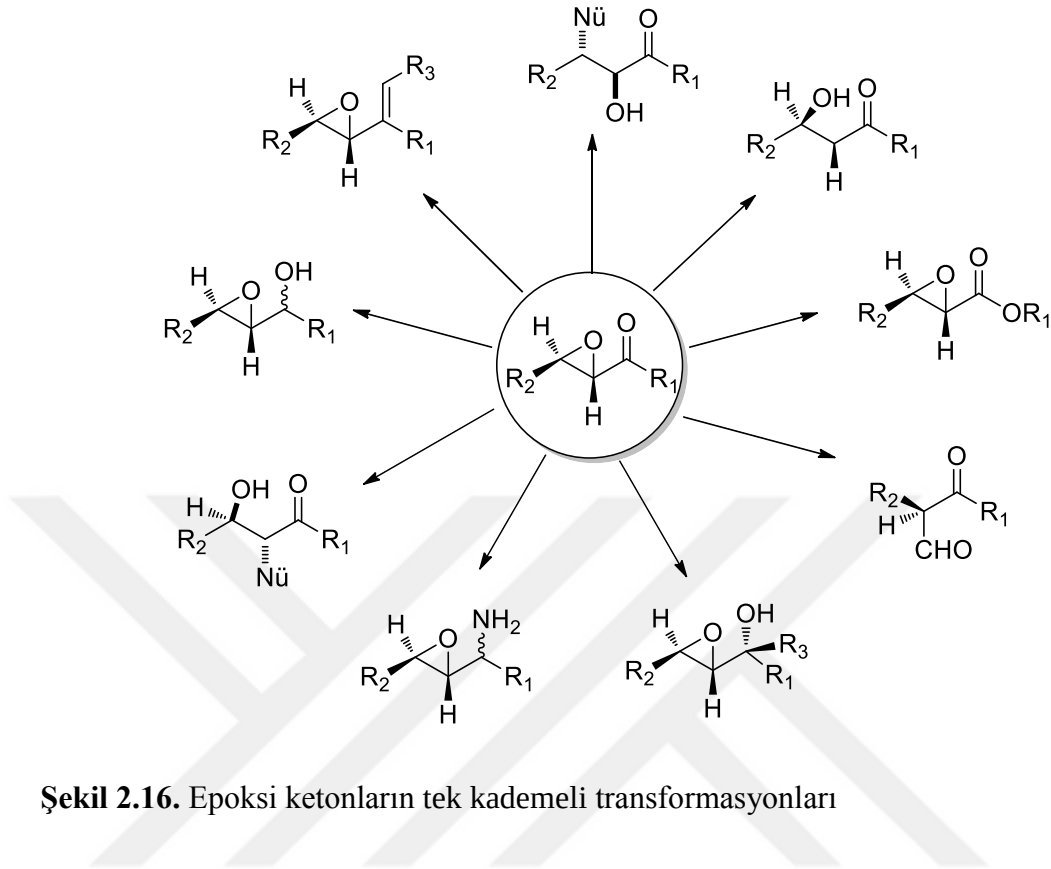
2.2.2.d. Enonların Weitz-Scheffer epoksidasyonu

Asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonu, elektronca fakir alkenlerin epoksidasyonu için kullanılan bir protokoldür (Porter and Skidmore 2000). Weitz-Scheffer reaksiyonun ilk kademesinde bazik şartlar altında hidrojen peroksit anyonunun çift bağa konjuge katılmasıyla karbonyon meydana gelir. İkinci kademesinde ise karbonyonun iyi ayrılan gruba sahip hidroperoksite atak yaparak epoksi ketonu oluşturur (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. Weitz-Scheffer epoksidasyon mekanizması

Epoksi ketonlar yapılarında bulunan keton ve epoksit fonksiyonel gruplarından dolayı sentetik açıdan önemli bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılır.



Şekil 2.16. Epoksi ketonların tek kademeli transformasyonları

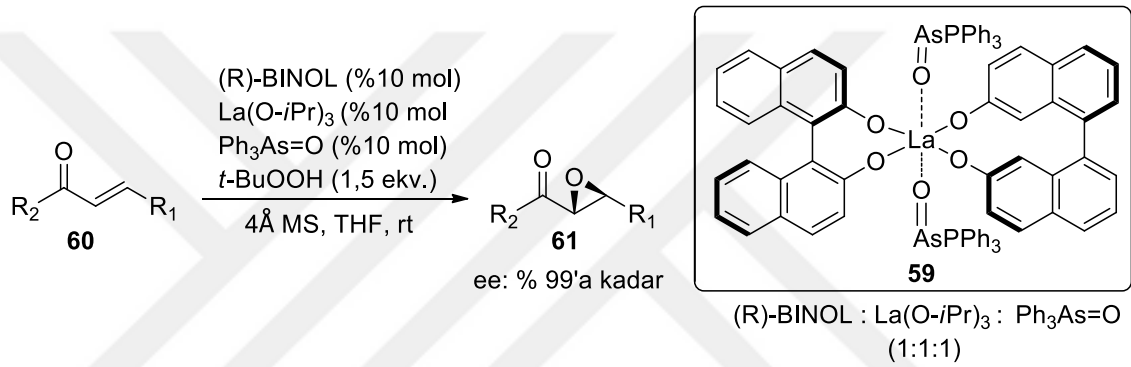
Şekil 2.16'dan anlaşılabileceği gibi epoksi keton bileşiğinin epoksit fonksiyonel grubunun hidrür veya organometalik reaktiflerle etkileştirilmesinden ikincil veya üçüncül alkoller kolaylıkla sentezlenebilir. Keton fonksiyonel grubunun Wittig reaksiyonu, indirgen aminasyonu ve Baeyer-Villiger oksidasyonu ile bir kademede seçici dönüşümleri sorunsuz bir şekilde yürür (Lauret 2001).

Optikçe saf epoksi ketonların prokiral enonlardan hazırlanması için literatürde çok sayıda yöntem geliştirilmiştir. Şimdi bu epoksi ketonların asimetrik sentezi için akademik ve endüstriyel uygulamalarda ön plana çıkan yöntemleri tartışacağız.

Noyori ve grubunun BINOL yapılarını keşfetmesinden sonra, Shibasaki ve grubu optikçe saf BINOL'ü enonların asimetrik nükleofilik epoksidasyonunda kiral indükleyici olarak kullanmışlardır. Lantanit alkoksit $\text{La}(\text{O}-i\text{Pr})_3$, (R)-BINOL ligandının trifenilsarin oksit ile kombinasyonu sonucu (1:1:1) Çizelge 2.3'te gösterilen kompleks 59'un oluştuğu X-ray ile aydınlatılmıştır. Oksidant $t\text{-BuOOH}$ ve enon 60 bileşiğinin bu

kompleks molekülle koordine olması sonucu yüksek oranda seçicilik sağlanmıştır. Bu katalitik yöntemle trans enonlar **60a,c,p-s** %99'a kadar kimyasal verim ve %99'dan fazla enantiyomerik fazlalıkla epoksitlenmiştir. Bu yöntem ile α,β -doymamış keton, aldehit ester ve amid bileşiklerinin epoksidasyon ürünleri yüksek enantiyomerik saflıkta ve iyi verimlerde elde edilmiştir (**Çizelge 2.3**) (Nemoto *et al.* 2001; Nemoto *et al.* 2001).

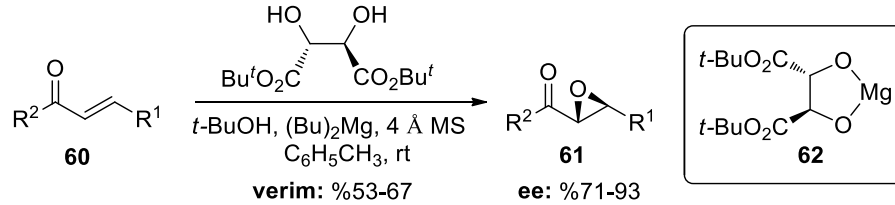
Çizelge 2.3. Dialkil (*E*)-enonlar Lantanit/BINOL sistemleri ile epoksidasyonu



	R ₁	R ₂	Verim	ee (%)
61a	Ph	Ph	99	96
61c	Ph	<i>t</i> -Bu	94	98
61p	Pr ⁱ	Ph	95	94
61r	Ph	Me	92	>99
61s	C ₅ H ₁₁	Me	96	92

Dialkil (*E*)-enon bileşikleri Lantanit/BINOL sistemleri ile yüksek enantiyomerik saflıkta epoksitlendiği gibi magnezyum tartarat katalizörleri kullanılarak da başarılı bir şekilde epoksitlenmiştir. Ticari olarak satılan di-*tert*-butil tartarat heptan içerisindeki dibutilmagnezyum çözeltisine katılmasıyla öncü katalizör magnezyum tartarat **62** hazırlandı. Çözücü uzaklaştırılıp, kurutulduktan sonra amorf materyal olarak elde edilen **62** alifatik enonların asimetrik epoksidasyonunda kiral ligand olarak kullanıldığında çok iyi sonuçlar alındı. Özellikle uzun zincirli alifatik enonlar **60s** ve **60t** için %90'ın üzerinde enantiyoseçicilik saptandı (**Çizelge 2.4**) (Jacques *et al.* 2001).

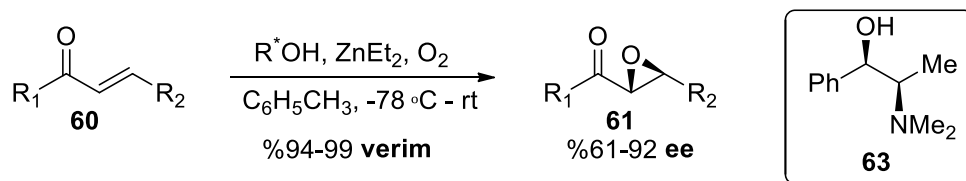
Çizelge 2.4. Magnezyum tartarat katalizörleri ile dialkil (*E*)-enonların enantiyoseçimli epoksidasyon reaksiyonu



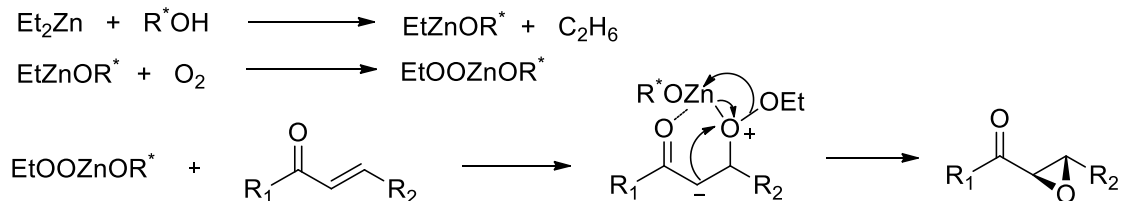
	R₁	R₂	Verim	ee (%)
61s	C ₅ H ₁₁	CH ₃	59	93
61t	C ₄ H ₉	CH ₃	53	91
61u	CH ₃	C ₂ H ₅	67	71

Enders *et al.* (1996) enonların dietil çinko ve (*R,R*)-N-metilpseudoephedrin **63** varlığında O₂ ile enantiyoseçimli epoksidasyonunu gerçekleştirerek α,β -epoksi ketonları iyi verimlerde (%94-99) elde etmeyi başardılar. Olefinler **60b**, **60ü-v**'de olduğu gibi olefine bağlı grup alifatik olduğunda seçicilik yüksek iken, aril gibi hacimli gruplar bağlı olduğunda (**60a**; **R=Ph**) seçicilik %61'e düşmüştür (Çizelge 2.5).

Çizelge 2.5. Çinko peroksit sistemleri kullanarak α,β -doymamış ketonların enantiyoseçimli epoksidasyon reaksiyonu



Mekanizma:



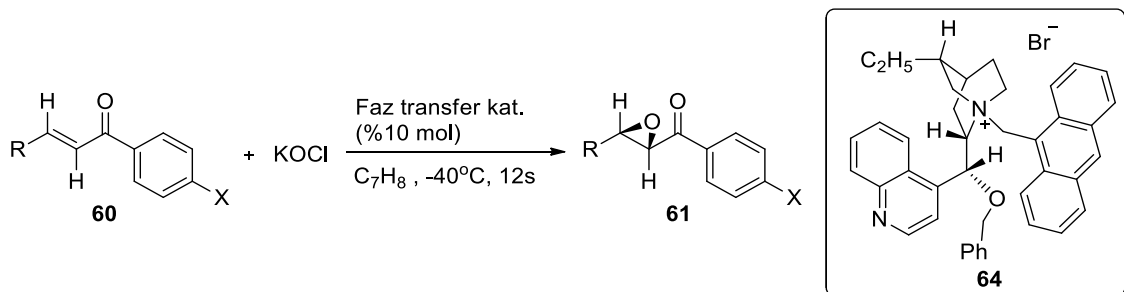
	R₁	R₂	Verim	ee (%)
61a	Ph	Ph	94	61
61b	Ph	Me	96	85

Çizelge 2.5. (devam)

61ü	Ph	<i>i</i> -Pr	97	92
61v	Ph	Et	99	91

Bu epoksidasyon “tek kap” reaksiyon olarak gerçekleştiğinden **Çizelge 2.5**’de gösterildiği gibi ilerlediği öngörülmüştür. Buna göre ilk olarak dietil çinko kiral alkol bileşiğiyle etkileşerek etan gazı çıkışı sonucu etil çinko alkoksit oluşmaktadır. Alkoksit ligandındaki ikinci etil grubunun süstitüsüyonu çok yavaştır. Bu yüzden oksijen molekülü çinko atomu ve etil grubu arasında kalan Zn-C bağına insersiyon olur. Bunun sonucunda kiral olarak oluşan alkoksi(etilperoksi)çinko bileşiği reaksiyonun gidişatını belirler (**Çizelge 2.5**)(Enders *et al.* 1996).

Corey and Zhang (1999) tarafından geliştirilen faz transfer katalizörü rijit kuaterner amonyum tuzu **64** çeşitli α,β -enonların enantiyoseçimli nükleofilik epoksidasyonu için başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Bu yöntemle %91’den %98’e kadar enantiyomerik saflıkta çeşitli epoksi keton **61** bileşikleri elde edildi. Epoksidasyon reaksiyonunda yüksek enantiyoseçicilik rijit kiral katyon tarafından kontrol edilmektedir. Ayrıca enon bileşiğindeki karbonil karbonunda fenil gruplarının varlığı enantiyoseçicilik için önemlidir (**Çizelge 2.6**).

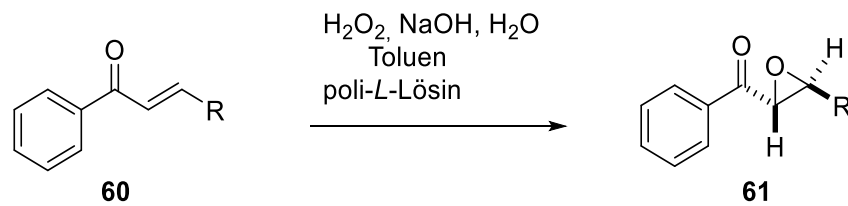
Çizelge 2.6. Faz transfer katalizörleri kullanarak enonların enantiyoseçimli epoksidasyon reaksiyonu

	R	X	ee (%)	Verim	$[\alpha]_D^{23}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$
61a	C ₆ H ₅	H	93	96	+229
61d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	94	70	+242

Çizelge 2.6. (devam)

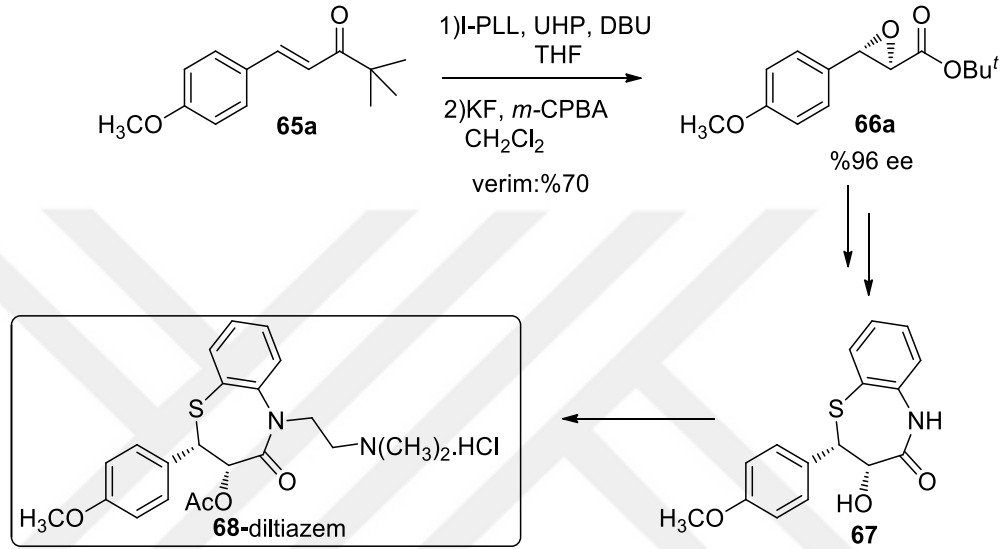
61e	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	95	70	+221
61f	4-Cl-C ₆ H ₄	H	92	94	+250
61h	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	94	90	+236
61y	C ₆ H ₅	F	98	93	+213
61z	4-Cl-C ₆ H ₄	F	98.5	94	+227

Stobart *et al.* (1980) ve Julia *et al.* (1982) tarafından geliştirilen enantioseçici yöntem geniş uygulama alanı bulmuştur. Julia-Colonna epoksidasyonu üç fazlı sistemde elektronca fakir olefinlerin asimetrik poli-lösin katalizli nükleofilik epoksidasyonudur. Üç fazlı sistemde enonlar organik fazda çözünür. Genellikle tolüen ve karbon tetraklorür kullanılır. Alkali hidrojen peroksit oksidantı sulu fazda çözünür ve reaksiyon iki fazın arasındaki çözünmeyen polimer fazda gerçekleşir (**Şekil 2.17**)(Flood *et al.* 2001). Ilıman şartlar altında gerçekleştiğinden endüstriyel ölçeklerde kullanılır ve sentetik kullanımı oldukça fazladır. Reaksiyon ortamında oluşan hidroperoksit anyonu poli aminoasit yapısında bulunan bir seri NH atomlarıyla hidrojen bağı yaparak kararlı kılınır ve olefine o şekilde atak eder. Atak etmesi sonucu oluşan enolat bileşiğinde amino asitle hidrojen bağı yapar. Halka kapanması olefinin bir yüzeyi kapalı olduğu için diğer taraftan olacağından enantioseçicilik bu reaksiyonda oldukça yüksektir (Kelly and Roberts 2004).

**Şekil 2.17.** Asimetrik Julia-Colonna epoksidasyonu

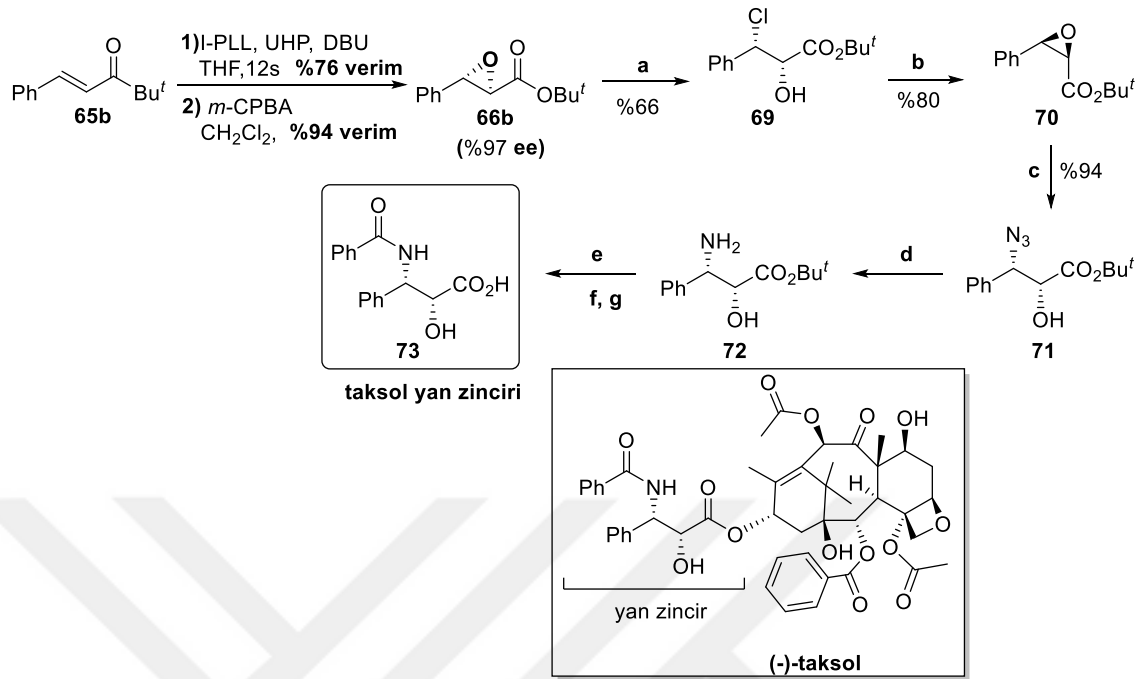
Kuvvetli kan basıncı düşürücü ilaç (2S,3S)-(+)-*cis*-diltiazem **68** çoğu sentezin odak noktası olmuştur. Bu ilacın sentezinde başlangıç maddesi enon **65a** *p*-anisaldehitin pinakolon (3,3-dimetilbütan-2-on) ile Aldol kodenzasyonu sonucu elde edilir. Enon

bileşğinin asimetrik Julia-Colonna epoksidasyonu sonucu epoksit **66a** %96 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir. Sonuç olarak, birkaç kademe sonra toplamda %36 verimle (2*S*,3*S*)-(+)-*cis*-diltiazem **68** elde edilmiştir (Şekil 2.18) (Adger *et al.* 1997).



Şekil 2.18. Diltiazem **68**'in sentezi

Kanser hastalıklarının tedavisinde kullanılan taksolün yan zinciri fenilizoserin **73**'ün sentezi Şekil 2.19'da gösterilmiştir. Sentezin ilk kademesi enon **65b**'nin Julia-Colonna epoksidasyonudur. %76 verim ve %93 enantiyomerik fazlalıkta elde edilen epoksi keton **66b**'nin yeniden kristallenmesi sonucu enantiyomerik fazlalık değeri %97'ye ulaşmıştır. Daha sonra epoksi ketonun Baeyer-Villiger oksidasyonu, epoksit açılması ve birkaç kademe sonrası fenilizoserin **73**'ün sentezi sorunsuz bir şekilde gerçekleştirildi (Şekil 2.19) (Adger *et al.* 1997).

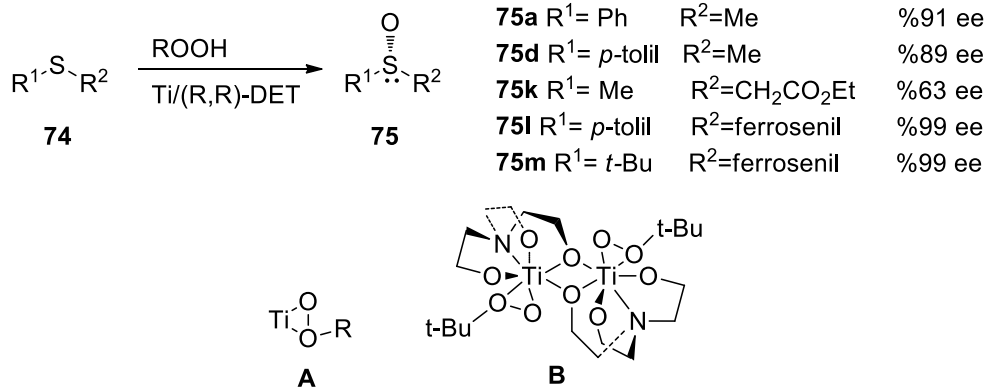


Şekil 2.19. Taksol yan zinciri 73'ün sentezi

a, HCl (g), CH₂Cl₂; **b**, Amberlite IRA-420 (OH), THF; **c**, NaN₃, MeOH, H₂O; **d**, H₂, Pd/C, EtOAc; **e**, NH₃, MeOH; **f**, benzoil klorür, **g**, trifloroasetik asit, CH₂Cl₂

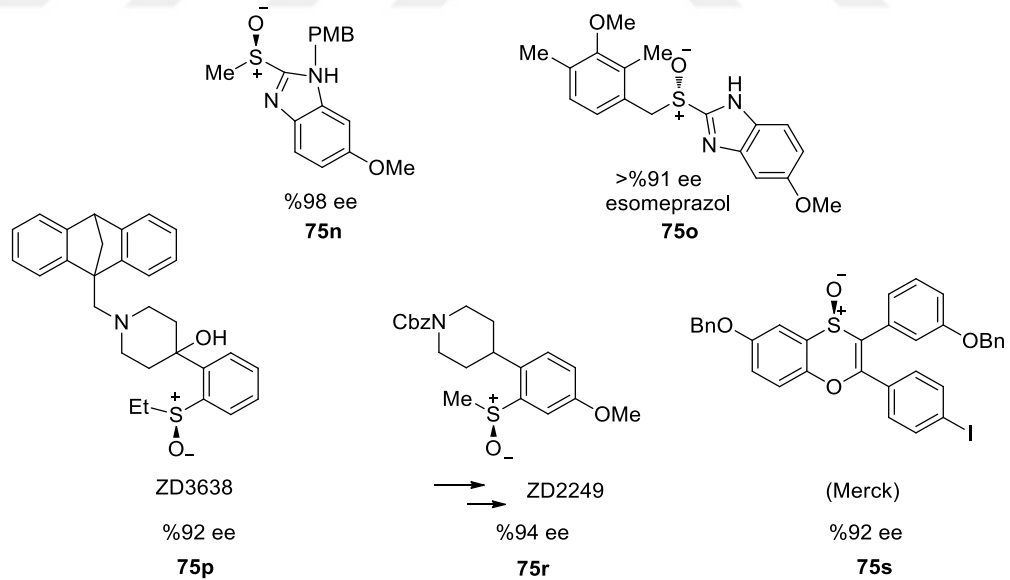
2.2.3. Sülfürlerin asimetrik Kagan oksidasyonu

Optikçe aktif sülfoksitler, farmakolojik ürünlerin asimetrik sentezinde kiral yardımcı ve yapı taşı olarak kullanılır. Bu yüzden enantioseçimli sentezi bugün hala önemlidir (Carreno 1995). Allilik alkollerin asimetrik Sharpless epoksidasyonunda kullanılan katalizör 1986 yılında Kagan ve Modena grubu tarafından sülfürlerin enantioseçimli oksidasyonda uygulamaları için modifiye edildi. Kagan ve grubu *t*-butil hidroperoksit ile (*R,R*)-dietil tartarat (DET), su (1:2:1) ve Ti(Oi-Pr)₄ den hazırlanan bir titanyum kompleksi kullandı (Pitchen and Kagan 1984; Pitchen *et al.* 1984). Reaksiyon -22°C'de diklorometanda gerçekleştirildi. Başlangıçta titanyum kompleksi stokiometrik miktarda alındı. Fakat daha sonra yöntem %10-50 mol stokiometrik miktarla tasarlandı (Zhao *et al.* 1990). *t*-Butil hidroperoksitin yerine kümen hidroperoksit kullanılması da sülfoksitlerin enantiyomerik fazlalığında genel olarak gelişmeye neden oldu (Zhao *et al.* 1987). Buna karşılık, Modena ve grubu da Ti(Oi-Pr)₄/(*R,R*)-(DET)=1:4 kombinasyonuyla biraz farklı titanyum sistemleri kullandı (Difuria *et al.* 1984).



Şekil 2.20. Ti/DET kompleksleri varlığında sülfoksidasyon

Sülfürlerin asimetrik Kagan oksidasyonu stokiyometrik miktarda titanyum kompleksleri ve kümen hidroperoksit ile ferrosenil *p*-tolil sülfoksit veya metil *p*-tolil-sülfoksit **75l**'de %99'dan fazla enantiyomerik fazlalıkla elde edildi (**Şekil 2.20**) (Diter *et al.* 1994; Brunel *et al.* 1995).



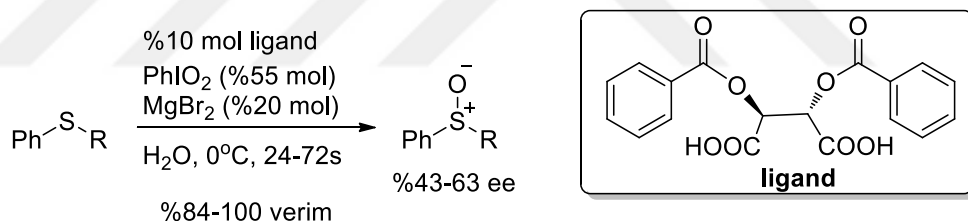
Şekil 2.21. Ti/DET sisteminin endüstriyel uygulamaları

Kagan oksidasyonu, ilginç endüstriyel sülfoksitlerin sentezi için ya ara ürün ya da ürün olarak oldukça büyük ölçekte kullanılmıştır. Kagan oksidasyonu ile elde edilen bazı

bileşikler **75n-s** **Şekil 2.21**'de verilmiştir (Pitchen *et al.* 1994; Hogan *et al.* 2002; Bowden *et al.* 2004). Kagan asimetrik sülfoksidasyonunun endüstriyel uygulamasını gösteren önemli örneklerden biri de esomeprazol **75o**'dur. Cotton *et al.* (2000) tarafından kilogram ölçeğe *N,N*-diizopropiletilaminin titanyum katalizörüne (%4 mol) katılmasıyla sentezlenen esomeprazole **75o** *Nexium* adı altında pazarlanmaktadır (**Şekil 2.21**).

Tohma *et al.* (2000) oksidant olarak iyodoksil benzen (PhIO_2) kullanarak yeni katalitik sülfoksidasyon yöntemi geliştirdi. Buna göre hipervalent iyot PhIO_2 reaktifinin katalitik miktarda MgBr ve (+)-dibenzoiltartarik asit ile etkileşmesiyle kantitatif verimlerde sülfoksit ürünleri **75t-y** oluşmuştur. Enantiyomerik zenginlikleri ise %43 ile %63 arasında değişmektedir (**Çizelge 2.7**).

Çizelge 2.7. PhIO_2 oksidantı ile sülfürlerin oksidasyonu

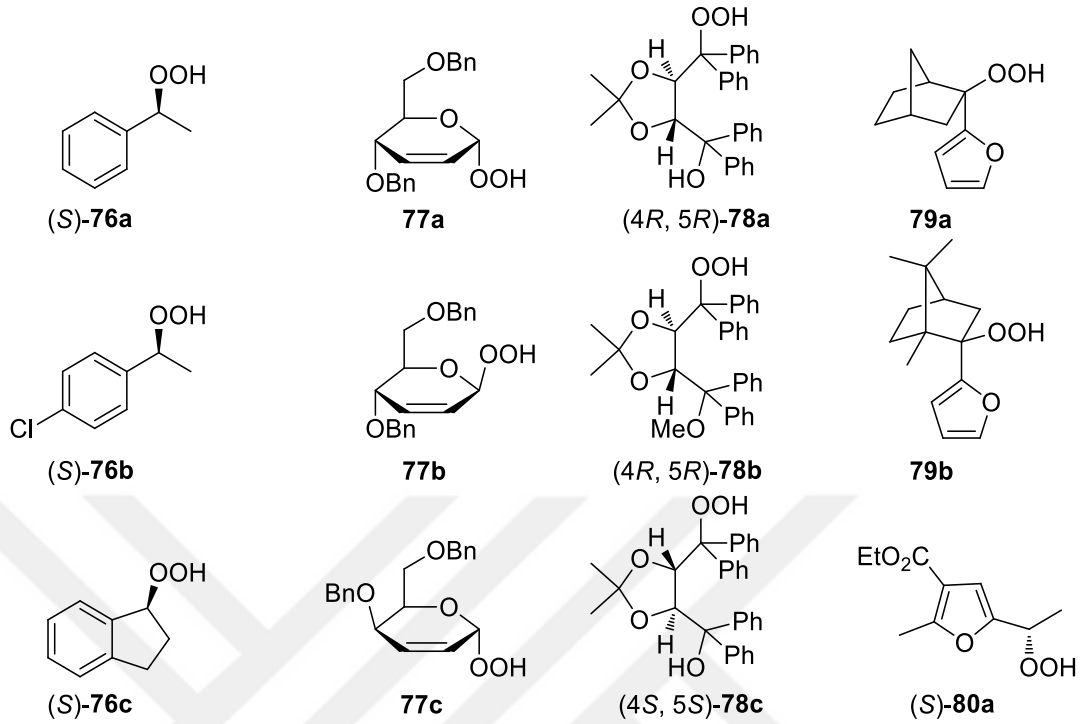


	Ar	R	Verim	ee (%)
75t	3-MePh	Me	100	63
75u	4-CNPh	Me	97	56
75v	Ph	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	100	43
75y	4-MeOPh	Me	84	63

2.3. Optikçe Aktif Hidroperoksitlerin Sentezi ve Asimetrik Sentezlerde Uygulamaları

Optikçe saf ligand-katalizör ve akiral peroksit temelli oksidasyon sistemleri kullanarak yüksek enantiyomerik saflıkta epoksit, epoksi alkol, epoksi keton ve sülfoksitlerin hazırlanmasına yönelik geleneksel çalışmalardan yukarıda bahsettik. Bunlara alternatif olarak katalizör-optikçe saf hidroperoksit temelli oksidasyon sistemleri de geliştirilmiştir. Böyle hidroperoksitlerin yüksek enantiyomerik saflıkta sentezi ve organik substratların katalitik asimetrik oksidasyonundaki uygulamaları sentetik organik kimyada son yıllarda popüler bir araştırma konusu olmuştur. Eğer epoksidasyonda optikçe saf hidroperoksitler kullanılırsa sadece oksijen transfer etmez aynı zamanda kiral yardımcılara gereksinim duyulmaksızın kiralite kaynağı olarak da davranır. Literatürde bu amaçla çeşitli yöntemlerle elde edilen optikçe saf organik peroksitler **76a-c**, **77a-c**, **78a-c**, **79a-b** ve **80a**'nın yapıları **Şekil 2.22**'de yer almaktadır. Allilik alkollerin titanyum ve vanadyum katalizli Sharpless epoksidasyonu, enonların nükleofilik epoksidasyonu ve sülfürlerin asimetrik oksidasyonu söz konusu bileşikler için öne çıkan sentetik yöntemlerdir (**Şekil 2.22**). (Adam and Korb 1997; Mostowicz *et al.* 1998; Adam *et al.* 1998; Adam *et al.* 2000; Aoki and Seebach 2001; Adam *et al.* 2002; Adam *et al.* 2003; Lattanzi *et al.* 2003; Lattanzi *et al.* 2004; Lattanzi *et al.* 2004; Lattanzi *et al.* 2004; Lattanzi *et al.* 2005).

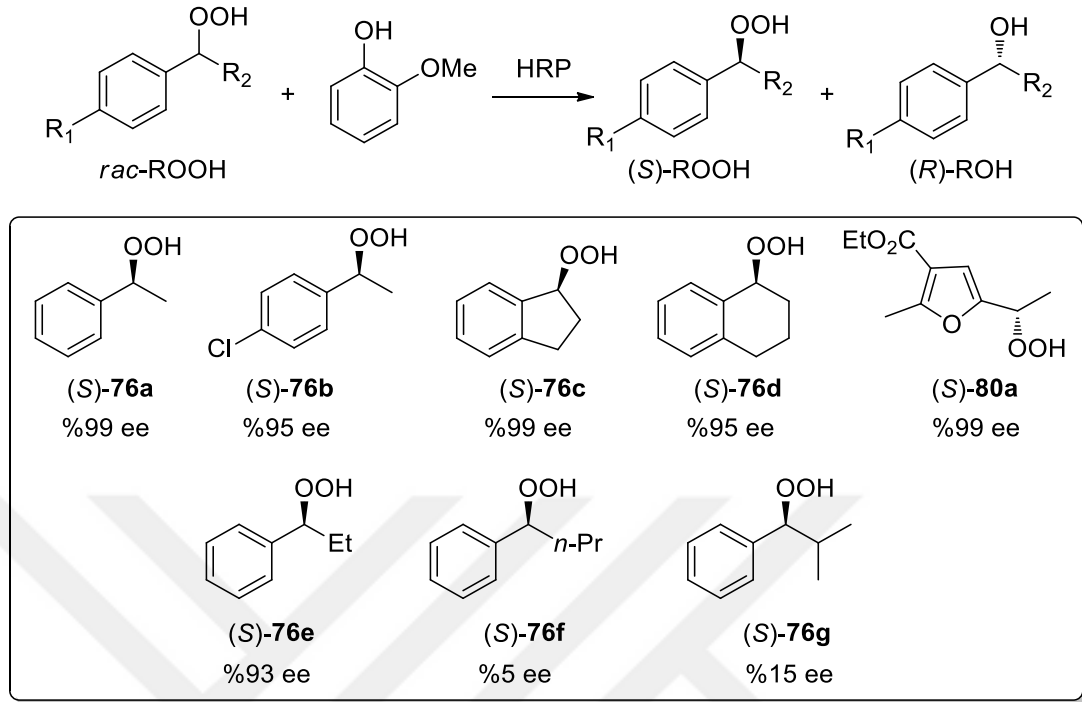
Substratın ve optikçe saf organik peroksitin yapısına bağlı olarak asimetrik oksidasyonlarda %5-97 arasında seçicilik gösterilmiştir. Şimdi söz konusu bileşiklerin nasıl hazırlandığını ve asimetrik oksidasyondaki reaktivitesini ve seçiciliğini tartışacağız.



Şekil 2.22. Asimetrik oksidasyonda literatürde kullanılan enantiyomerik saf hidroperoksitler

2.3.1. Optikçe aktif sekonder aril alkil hidroperoksitlerin sentezi

Sekonder aril alkil hidroperoksitleri yüksek enantiyomerik saflıkta hazırlamak için kimyasal ve biyokatalizör katalizli kinetik ayırım yöntemleri geliştirilmiştir. Şimdiye kadar enzim kullanmadan yapılan kinetik ayırımlarda sekonder aril alkil hidroperoksitler enantiyomerik olarak saf bir şekilde elde edilememiştir. Bu konuda en etkili yöntem karatırp peroksidaz (*Horseradish peroxidase*) katalizli kinetik ayırımdır. HRP enzimi elektron verici guaiakol eşliğinde rasemik sekonder hidroperoksitin *R*-konfigürasyonlu stereoizomerini enantiyoseçici olarak (*R*)-alkole indirgerken, (*S*)-stereoizomer kinetik ayırım şartlarında enantiyomerik olarak zenginleşmektedir. Bu şartlar altında maximum verim %50'dir. Rasemik hidroperoksitlerin HRP katalizli indirgenmesinin enantiyoseçiciliği ve reaktivitesi stereojenik merkeze komşu grupların sterik etkisine bağlı olup, elektronik etkenler de önemli bir rol oynar.

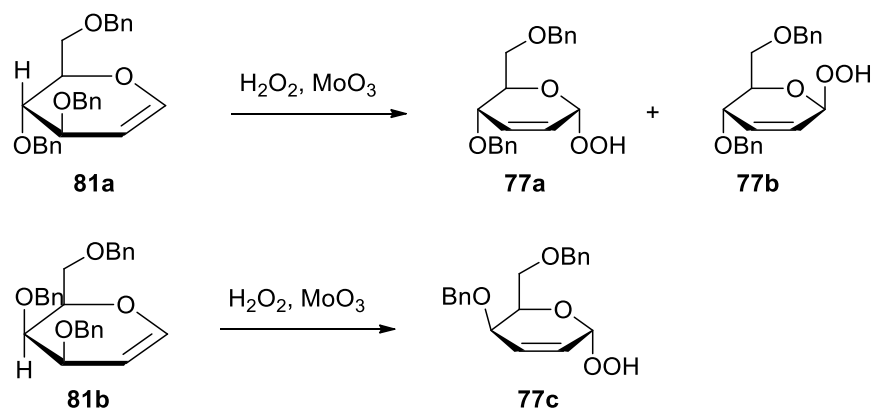


Şekil 2.23. Rasemik sekonder hidroperoksitlerin HRP katalizli kinetik ayrımı

HRP katalizli kinetik ayırmada elde edilen sonuçlar ışığında alkil grubundaki dallanma arttıkça enantioseçicilik azalmaktadır. Alifatik zincir ne kadar küçük olursa enzim tarafından o kadar tanınır. Dolayısıyla stereojenik merkeze komşu gruplardan aril grubunun büyük, alkil grubunun küçük olmasıyla yüksek enantiyomerik fazlalık görülür. Sekonder yerine tersiyer hidroperoksitlerle gerçekleştirilen kinetik ayırmada ise reaksiyon gözlenmemiştir (Şekil 2.23) (Adam *et al.* 1993; Adam *et al.* 1995).

2.3.2. Optikçe aktif anomerik hidroperoksitlerin hazırlanması

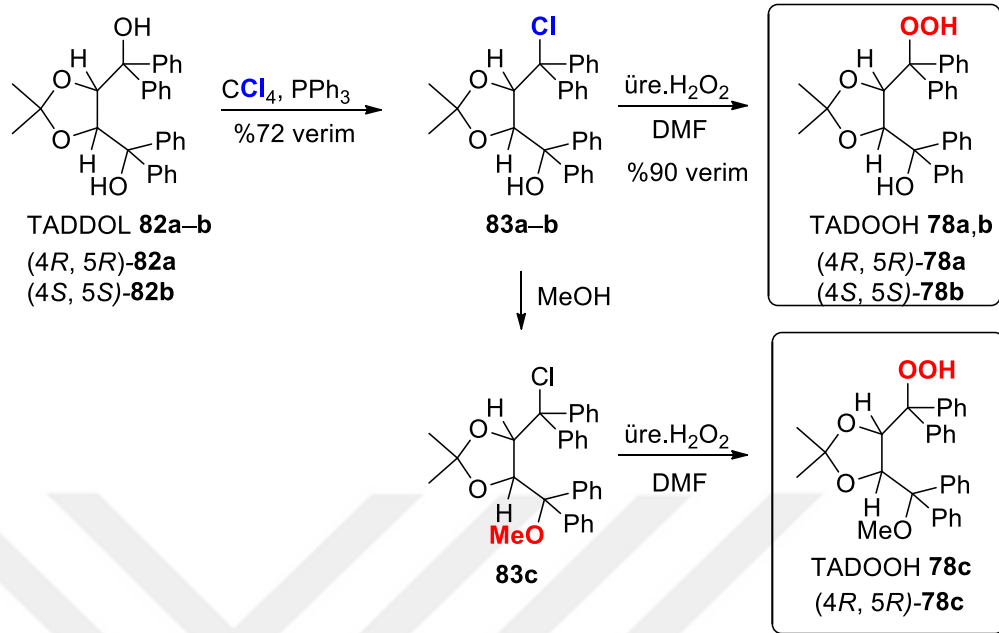
Chmielewski *et al.* (1987); Hamann *et al.* (1997); Mostowicz *et al.* (1998) tarafından siklik allilik asetaller **81a-b**'nin molibdenyum trioksit katalizörü varlığında hidrojen peroksitle oksidasyonu sonucu anomerik bir seri hidroperoksit **77a-c**'nin sentezi rapor edildi (Şekil 2.24).



Şekil 2.24. Anomerik hidroperoksitlerin glikozitlerden sentezi

2.3.3. Optikçe Saf TADOOH hidroperoksitlerin hazırlanması

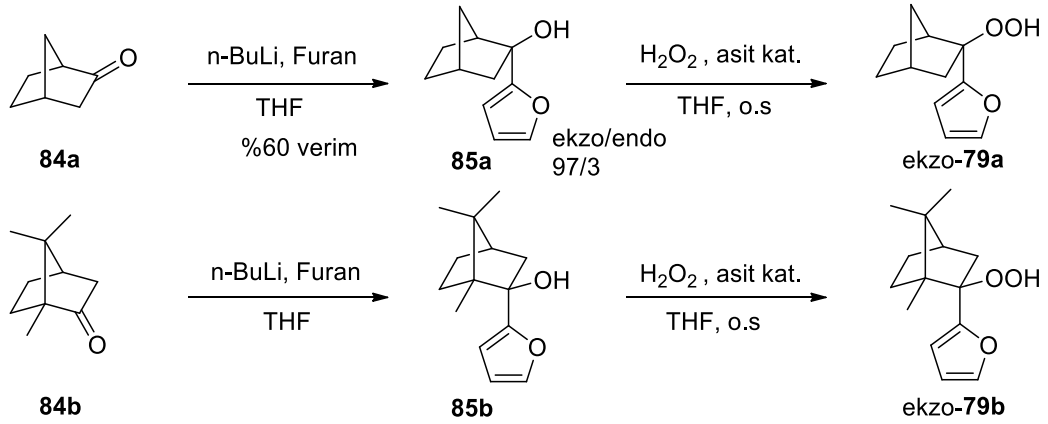
Aoki and Seebach (2001) tarafından TADOOH olarak da bilinen tersiyer yapıda hidroperoksitler ilk kez literatüre kazandırıldı. Bu yeni hidroperoksitler $(4R,5R)$ -**78a** ve $(4S,5S)$ -**78b** başlangıç maddesi $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioksolan-4,5-dimetanol (TADDOL)'ün optikçe saf formları $(4R,5R)$ -**82a** ve $(4S,5S)$ -**82b**'nin iki kademe reaksiyonu sonrası sırasıyla elde edilir (**Şekil 2.25**). Bu iki kademelik reaksiyonda ilk olarak TADDOL'ün OH fonksiyonel grubu $\text{S}_{\text{N}}1$ mekanizması üzerinden yer değiştirme reaksiyonu vermeye meyilli olduğundan SOCl_2 ile etkileştirildiğinden her iki OH grubu Cl ile yer değiştirme tepkimesi verdi. Başka bir yöntemle Appel reaksiyonu şartlarında CCl_4 ve PPh_3 ile etkileştirdiğinde mono klor ürünü **83a-b** %72 izole verimde sentezlenmektedir. Daha sonra DMF içinde 50°C 'de üre. H_2O_2 kompleksi ile etkileştirildiğinde %90 verimlerde ilgili TADOOH bileşikleri $(4R,5R)$ -**78a** ve $(4S,5S)$ -**78b** elde edilmektedir (Sun *et al.* 2009). $(4R,5R)$ -**83a** mono klor bileşiği metanol ve akabinde üre. H_2O_2 kompleksi ile etkileştirildiğinde $(4R,5R)$ -**78c** bileşiğinin de sentezi gerçekleştirilmektedir (**Şekil 2.25**) (Adam *et al.* 2003c).



Şekil 2.25. Optikçe saf TADOOH 78a-c'nin sentezi

2.3.4. Optikçe saf kamfor-türevi hidroperoksitlerin hazırlanması

Lattanzi *et al.* (2003) ve Lattanzi *et al.* (2004) kamfor türevi hidroperoksitleri doğal ürünler (+)-norkamfor (**84a**) ve (1R)-(+)-kamfor (**84b**)'den başlayarak iki kademede sentezini gerçekleştirmiştir. Reaksiyonun birinci basamağında doğal ürün **84a** THF içinde 2-furil lityum ile muamele edildiğinde iyi verimde ekzo-furil alkol **85a** (ekzo/endo 97/3) elde edildi. Diastereomerik alkol karışımı asit ile muamele edildiğinde oluşan karbokasyon reaksiyon ortamında Wagner-Meerwein ve Nametkin düzenlenmeleri gerçekleşmez. Çünkü karbokasyon furan süstitüenti tarafından kararlı kılınmaktadır. Hidrojen peroksit karbokasyona sadece ekzo yüzeyinden atak ederek reaksiyon sonrasında kromatografik ayırım yapmaksızın sadece ekzo-79a elde edilmiştir. Aynı yöntemle ekzo-79b'nin de sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.26).



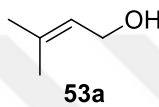
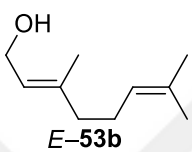
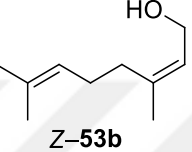
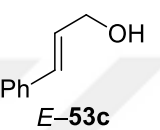
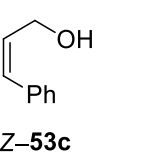
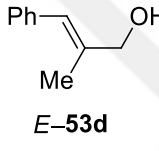
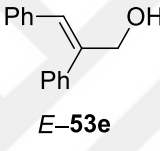
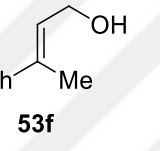
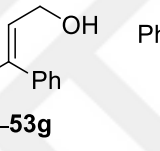
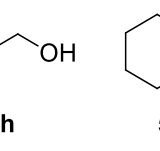
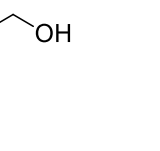
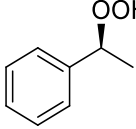
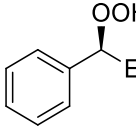
Şekil 2.26. Kamfor türevi *ekzo-79a-b*'nin sentezi

2.3.5. Kiral hidroperoksitlerle allilik alkollerin enantiyoseçici epoksidasyonu

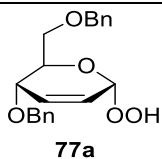
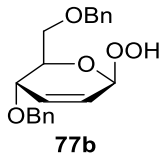
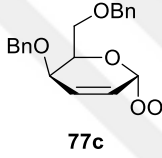
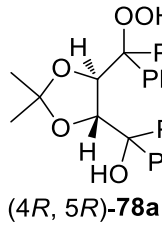
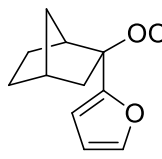
Allilik alkoller **53a-i**'nin katalizör eşliğinde optikçe aktif hidroperoksitlerle enantiyoseçici epoksidasyonu ile ilgili stereokimyasal sonuçlar **Çizelge 2.8**'de özetlenmiştir. Bu reaksiyonda kullanılan katalizör, allilik alkol ve optikçe saf hidroperoksitin yapısının kimyasal verimde ve enantiyoseçicilikte etkin bir rol oynadığı belirlenmiştir. Adam and Korb (1997) tarafından sekonder hidroperoksit (*S*)-**76a** ve (*S*)-**76e**'nin akiral diol ligand dietil 2-hidroksi-2-hidroksimetilmalonat (DHHM) varlığında Ti(O-*i*-Pr)₄ katalizli epoksidasyonda allilik alkolün yapısına bağlı olarak %50'ye kadar bir enantiyomerik fazlalık gözlenmiştir. Lattanzi *et al.* (2003, 2005) tarafından norkamfor türevi hidroperoksit ekzo-**79a** ve ekzo-**79b** varlığında VO(acac)₂ ve Ti(O-*i*-Pr)₄ katalizörleri eşliğinde gerçekleştirilen epoksidasyonlarda ise sekonder hidroperoksite göre daha iyi enantiyoseçicilik gözlenmiştir. Mostowicz *et al.* (1998) tarafından şeker hidroperoksitler **77a**, **77b** ve **77c** kullanarak iki farklı allilik alkolün epoksidasyonu gerçekleştirildi ve disüstitüye allilik alkolde seçicilik çok düşük iken, trisüstitüye allilik alkolde ise makul derecededir. Adam *et al.* (2003a, 2003b, 2003c) tarafından TADDOL türevi hidroperoksit TADOOH (*4R,5R*)-**78a** kullanarak hem vanadyum(V)-katalizli hem de oksovanadyum(IV)-süstitüye polioksometalat (POM) katalizli allilik alkollerin asimetrik epoksidasyonu gerçekleştirilmiştir. Vanadyum(V)-katalizli asimetrik epoksidasyonda %72'ye kadar enantiyomerik fazlalık elde edilmiştir.

POM-katalizli epoksidasyonda ise %84'e kadar dikkate değer bir enantiyoseçicilik gözlenmiştir (Çizelge 2.8).

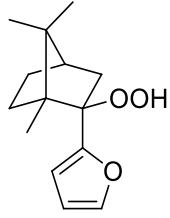
Çizelge 2.8. Optikçe aktif hidroperoksitlerle allilik alkollerin enantiyoseçici epoksidasyonu

$R^*OOH + \begin{array}{c} R_1 \\ \\ R_2 - C = C - OH \\ \\ R_3 \end{array} \xrightarrow[\text{çözücü}]{\text{Katalizör}} \begin{array}{c} R_1 \\ \\ R_2 - C \begin{array}{c} \diagup O \diagdown \\ \diagdown \end{array} - C - OH \\ \\ R_3 \end{array} + \begin{array}{c} R_1 \\ \\ R_2 - C \begin{array}{c} \diagup O \diagdown \\ \diagup \end{array} - C - OH \\ \\ R_3 \end{array}$					
 53a  E-53b  Z-53b  E-53c  Z-53c					
 E-53d  E-53e  53f  E-53g  53h  53i					
R*OOH	a.alkol 53	katalizör	ee (%)	Konfg	Referans
 (S)-76a	53a	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ /DHHM	49	(S)	Adam and Korb 1997
	E-53b	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ /DHHM	43	(S,S)	
	E-53c	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	15	(R,R)	
	Z-53c	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ /DHHM	14	(S,R)	
	53d	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ /DHHM	34	(R,R)	
	53e	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ /DHHM	4	(R,R)	
 (S)-76e	53f	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ /DHHM	21	(S,S)	Adam and Korb 1997
	53a	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ /DHHM	45	(S)	
	E-53b	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ /DHHM	50	(S,S)	
	E-53c	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	12	(R,R)	
	Z-53c	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ /DHHM	13	(S,R)	
	53d	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ /DHHM	34	(R,R)	
	53e	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ /DHHM	6	(R,R)	
	53f	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ /DHHM	15	(S,S)	

Çizelge 2.8. (devam)

 77a	53a	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	52	(<i>R</i>)	Mostowicz <i>et al.</i> 1998
	<i>E</i> -53c	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	9	(<i>R,S</i>)	
 77b	53a	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	44	(<i>S</i>)	Mostowicz <i>et al.</i> 1998
	<i>E</i> -53c	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	12	(<i>S,R</i>)	
 77c	53a	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	50	(<i>R</i>)	Mostowicz <i>et al.</i> 1998
	<i>E</i> -53c	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	12	(<i>R,S</i>)	
 (4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-78a	<i>E</i> -53b	POM	18	(<i>R,R</i>)	Adam <i>et al.</i> 2003a; 2003b; 2003c
	<i>E</i> -53c	POM	50	(<i>R,R</i>)	
	<i>E</i> -53c	VO(O ^{<i>i</i>} -Pr) ₃	52	(<i>S,S</i>)	
	<i>Z</i> -53c	POM	24	(<i>R,S</i>)	
	<i>Z</i> -53c	VO(O ^{<i>i</i>} -Pr) ₃	41	(<i>R,S</i>)	
	53d	POM	84	(<i>R,R</i>)	
	53d	VO(O ^{<i>i</i>} -Pr) ₃	67	(<i>R,R</i>)	
	53e	POM	82	(<i>R,R</i>)	
	53e	VO(O ^{<i>i</i>} -Pr) ₃	72	(<i>R,R</i>)	
	53h	POM	42	(<i>R</i>)	
 ekzo-79a	53a	VO(acac) ₂	44	(<i>R</i>)	Lattanzi <i>et al.</i> 2005
	<i>E</i> -53b	VO(acac) ₂	40	(<i>R,R</i>)	
	<i>Z</i> -53b	VO(acac) ₂	41	(<i>R,S</i>)	
	53d	VO(acac) ₂	61	(<i>R,R</i>)	
	53e	VO(acac) ₂	44	(<i>R,R</i>)	
	53i	VO(acac) ₂	45	(<i>R,R</i>)	

Çizelge 2.8. (devam)

	53a	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	46	(<i>S,S</i>)	Lattanzi <i>et al.</i> 2003
	<i>E</i> - 53b	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	42	(<i>S,S</i>)	
	<i>Z</i> - 53b	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	31	(<i>S,R</i>)	
	53d	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	24	(<i>R,R</i>)	
ekzo- 79b	53i	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	36	(<i>R</i>)	

Bu sonuçlar ışığında optikçe aktif hidroperoksitler arasında TADOOH (4*R*,5*R*)-**78a**'nın allilik alkollerin asimetrik epoksidasyonunda yüksek etkinlik gösterdiği anlaşılmaktadır (Çizelge 2.8).

2.3.6. Kiral hidroperoksitlerle enonların asimetrik nükleofilik epoksidasyonu

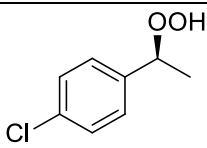
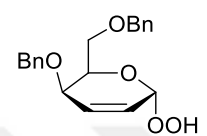
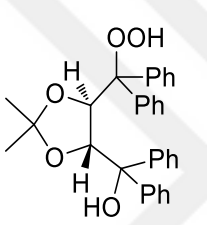
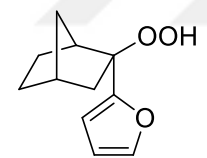
Enon **60a-o**'nın çeşitli optikçe aktif hidroperoksitlerle organik veya inorganik baz eşliğinde gerçekleştirilen Weitz-Scheffer epoksidasyon sonuçları Çizelge 2.9'da özetlenmiştir. Adam *et al.* (2000, 2002) tarafından sentezi gerçekleştirilen sekonder hidroperoksit (*S*)-**76a** ve (*S*)-**76b** kullanarak enonların KOH ve DBU bazları eşliğinde nükleofilik epoksidasyonu gerçekleştirilmiştir. Sonuç ürün epoksi ketonlar yüksek kimyasal verimde ve %75'e varan enantiyomerik zenginlikle elde edilmiştir. Adam *et al.* (2000, 2002) tarafından şeker türevi hidroperoksit **77c** kullanıldığında ise kimyasal verimin yüksek olduğu ve enantiyomerik zenginliğin düşük olduğu gözlemlendi. Lattanzi *et al.* (2004a) tarafından enonların asimetrik nükleofilik epoksidasyonu BuLi bazı eşliğinde norkamfor türevi hidroperoksit ekzo-**79a** varlığında gerçekleştirildiğinde %42-49 arasında değişen enantiyomerik fazlalıkta ilgili epoksi keton bileşiği elde edildi. Aoki and Seebach (2001) tarafından ideal şartlar altında TADOOH (4*R*,5*R*)-**78a** kullanarak **60a** ve siklik enonlar **60m-o**'nun asimetrik epoksidasyonu gerçekleştirilmiştir. **60a**'nın epoksidasyonunda sonuç ürün epoksi keton %80 verimde ve %97 enantiyomerik fazlalıkta elde edilmiştir. Siklik enonlar **60m-o**'nın

epoksidasyonunda ise enonun yapısına bağlı olarak %10-82 arasında değişen enantiyoseçicilikle elde edilmiştir (**Çizelge 2.9**).

Çizelge 2.9. Enonların optikçe saf hidroperoksitlerle enantiyoseçici epoksidasyonu

$\text{R}^*\text{OOH} + \text{R}_2\text{C}=\text{C}(\text{R}_3)\text{C}(=\text{O})\text{R}_1 \xrightarrow[\text{çözücü}]{\text{Baz}} \text{Epoksit 61a-o}$						
 60a 60b 60c 60d 60e 60f 60g 60h 60i 60k 60l 60m 60n 60o						
R*OOH	enon 60	Baz	Epoksit 61 (%)		Konfg.	Referans
			verim	ee		
 (S)-76a	60a	KOH	99	51	S;R	Adam <i>et al.</i> 2000; 2002
	60a	DBU	98	40	R,S	
	60b	KOH	99	44	S;R	
	60b	DBU	98	25	R,S	
	60c	KOH	95	75	S;R	
	60d	KOH	97	57	S;R	
	60e	KOH	96	61	S;R	
	60h	KOH	98	42	S;R	
	60i	KOH	98	54	S;R	
	60k	KOH	97	53	S;R	
	60l	DBU	86	54	R,S	

Çizelge 2.9. (devam)

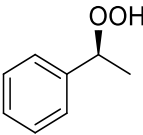
 (S)-76b	60a	KOH	95	48	S,R	
	60a	DBU	96	44	R,S	Adam <i>et al.</i> 2000;
	60b	KOH	96	40	S,R	2002
	60b	DBU	96	34	R,S	
 77c	60a	KOH	91	14	S,R	
	60a	DBU	92	43	R,S	Adam <i>et al.</i> 2000;
	60b	KOH	92	31	S,R	2002
	60b	DBU	91	31	R,S	
 (4R, 5R)-78a	60a	BuLi	80	97	S,R	
	60m	BuLi		10	R,R	Aoki and Seebach
	60n	BuLi		82	-	2001
	60o	BuLi		40	-	
 ekzo-79a	60a	BuLi	86	49	R,S	
	60e	BuLi	30	42	R,S	Lattanzi <i>et al.</i>
	60f	BuLi	80	44	R,S	2004a
	60h	BuLi	98	45	R,S	

2.3.7. Kiral hidroperoksitlerle sülfürlerin enantiyoseçici sülfoksidasyonu

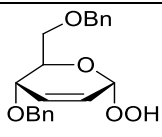
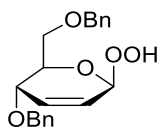
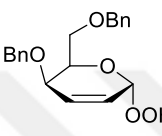
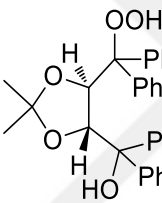
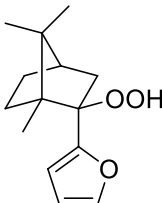
Optikçe aktif hidroperoksitlerin etkinliği ve kapsamı sülfürlerin enantiyoseçici oksidasyonunda da test edildi. Bu reaksiyonda elde edilen stereokimyasal sonuçlar Çizelge 2.10'da verilmiştir. Bu reaksiyon kullanılan hidroperoksitin reaktivitesine göre katalizörlü veya katalizörsüz olarak gerçekleştirilir. Bu oksidasyon sonucunda sülfoksit oluşmaktadır. Katalizörün ve hidroperoksitin reaktivitesine bağlı olarak reaksiyon ortamında sülfon bileşikler de oluşmaktadır. Sülfoksit/sülfon arasındaki oran kimyasal seçicilik olarak değerlendirilmektedir. Burada kimyasal seçicilikle alakalı sonuçlar verilmemiştir. Daha çok enantiyoseçicilik üzerinde durulmuştur. Adam *et al.* (1998)

tarafından sekonder hidroperoksit (S)-**76a** sülfoksidasyon reaksiyonunda oksidant olarak kullanıldı. $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ katalizörü eşliğinde tercihli olarak (S) konfigürasyonlu sülfoksitler %79'a kadar ulaşan enantioseçicilikle elde edilmiştir. Mostowicz *et al.* (1998) tarafından hazırlanan şeker türevi hidroperoksit **77a-c** ile $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ katalizörü varlığında gerçekleşen sülfoksidasyonda düşük enantioseçicilikle sülfoksit elde edilmiştir. Aoki and Seebach (2001) tarafından TADOOH (4*R*,5*R*)-**78a** katalizör kullanmadan fenil metil sülfür **74a**'nın enantioseçici oksidasyonunda test edildi. İdeal şartlar altında %86 enantiyomerik fazlalıkla (S) konfigürasyonlu sülfoksit bileşiği elde edilmiştir. Lattanzi *et al.* (2003) tarafından $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ katalizörü varlığında norkamfor türevi hidroperoksit (-)-ekzo-**79b** kullanarak asimetrik bir sülfoksidasyon yöntemi yayınlanmıştır. Bu yöntemde tercihli olarak (S) konfigürasyonuna sahip %47'ye varan enantiyomerik fazlalıkta sülfoksit bileşikler oluşmaktadır (Çizelge 2.10).

Çizelge 2.10. Sülfürlerin optikçe saf hidroperoksitlerle enantioseçici oksidasyonu

$\text{R}^*\text{OOH} + \text{R}_1\text{-S-R}_2 \xrightarrow[\text{çözücü}]{\text{Katalizör}} \text{R}_1\text{-S}^+\text{R}_2\text{-O}^-$					
$\text{R}^*\text{OOH} + \text{R}_1\text{-S-R}_2 \xrightarrow[\text{çözücü}]{\text{Katalizör}} \text{R}_1\text{-S}^+\text{R}_2\text{-O}^-$					
Ph-S-Me 74a	Ph-S-Et 74b	Bn-S-Me 74c	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ -S-Me 74d	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ -S-Et 74e	
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ -S-Me 74f	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ -S-Me 74g	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ -S-Me 74h	β-naftil-S-Me 74i		
R*OOH	Sülfür 74	Katalizör	ee (%)	Konfg	Referans
 (S)- 76a	74a	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	79	S	Adam <i>et al.</i> 1998
	74c	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	8	S	
	74d	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	71	S	
	74e	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	72	S	
	74f	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	31	S	
	74h	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	15	S	

Çizelge 2.10. (devam)

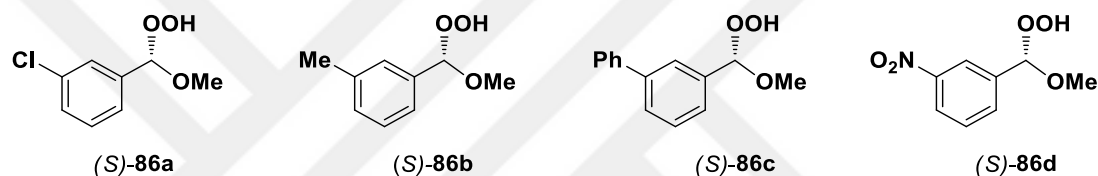
	74a	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	18	<i>R</i>	
	74d	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	14	<i>R</i>	
77a					
	74a	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	40	<i>S</i>	Mostowicz <i>et al.</i> 1998
	74d	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	15	<i>S</i>	
77b					
	74a	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	20	<i>R</i>	
	74d	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	12	<i>R</i>	
77c					
	74a	-	86	<i>S</i>	Aoki and Seebach 2001
(4R, 5R)-78a					
	74a	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	46	<i>S</i>	Lattanzi <i>et al.</i> 2003
	74c	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	5	<i>R</i>	
	74d	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	47	<i>S</i>	
	74f	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	36	<i>S</i>	
ekzo-79b	74g	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	20	<i>S</i>	

2.4. Amaç

Son yıllarda hem oksijen kaynağı hem de kiralite kaynağı olarak kullanılan kiral oksidantların uygulamalarından yukarıda kısaca bahsettik. Bu bağlamda çeşitli sınıf optikçe aktif hidroperoksitlerin hazırlanması ve asimetric oksidasyonlarda etkinlikleri ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, optikçe aktif asetal hidroperoksitlerin

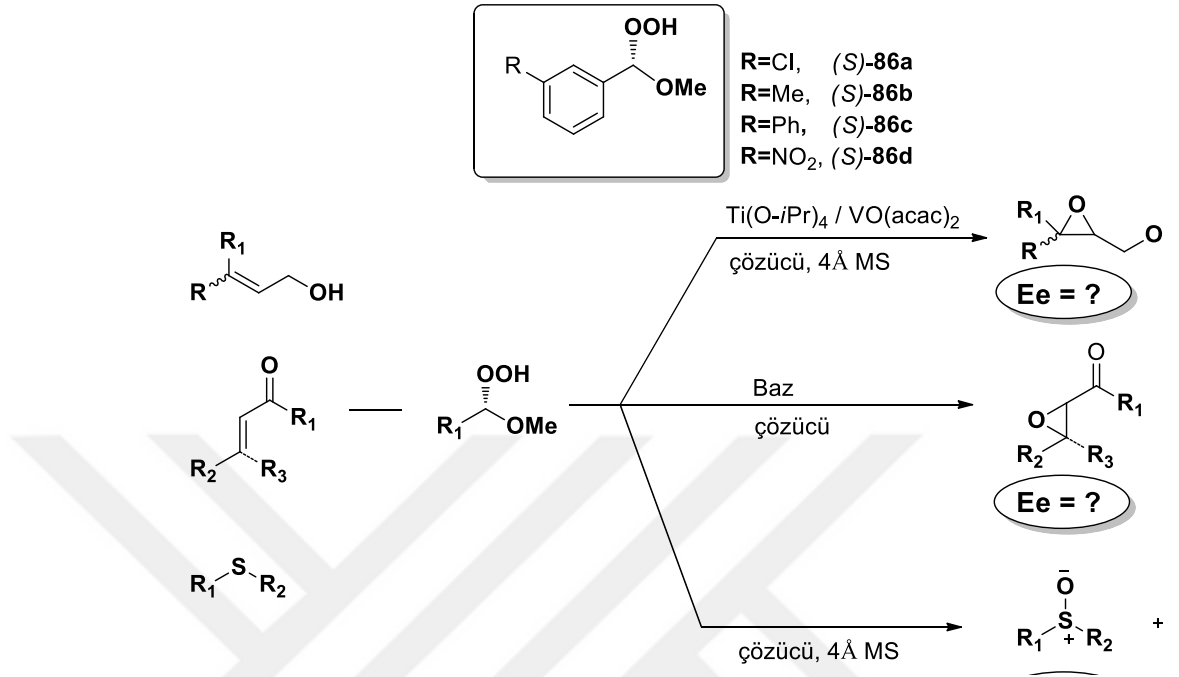
sentezi ve temel reaksiyonlarda asimetric uygulamaları ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bunun nedeni kiral asetal hidroperoksitlerin sentezi ile ilgili yöntem literatürde bulunmamasıdır.

Bu tez kapsamında yeni nesil optikçe aktif asetal hidroperoksit (S)-**86a-d**'nin sentezini gerçekleştirerek endüstriyel ve akademik açıdan yüksek sentetik öneme sahip üç temel reaksiyon; allilik alkollerin asimetric epoksidasyonunda, enonların nükleofilik epoksidasyonunda ve sülfürlerin asimetric sülfoksidasyonunda kiral oksijen kaynağı olarak test edilmesi hedeflenmektedir (Şekil 2.27).



Şekil 2.27. Sentezlenmesi hedeflenen optikçe aktif asetal hidroperoksitler (S)-**86a-d**

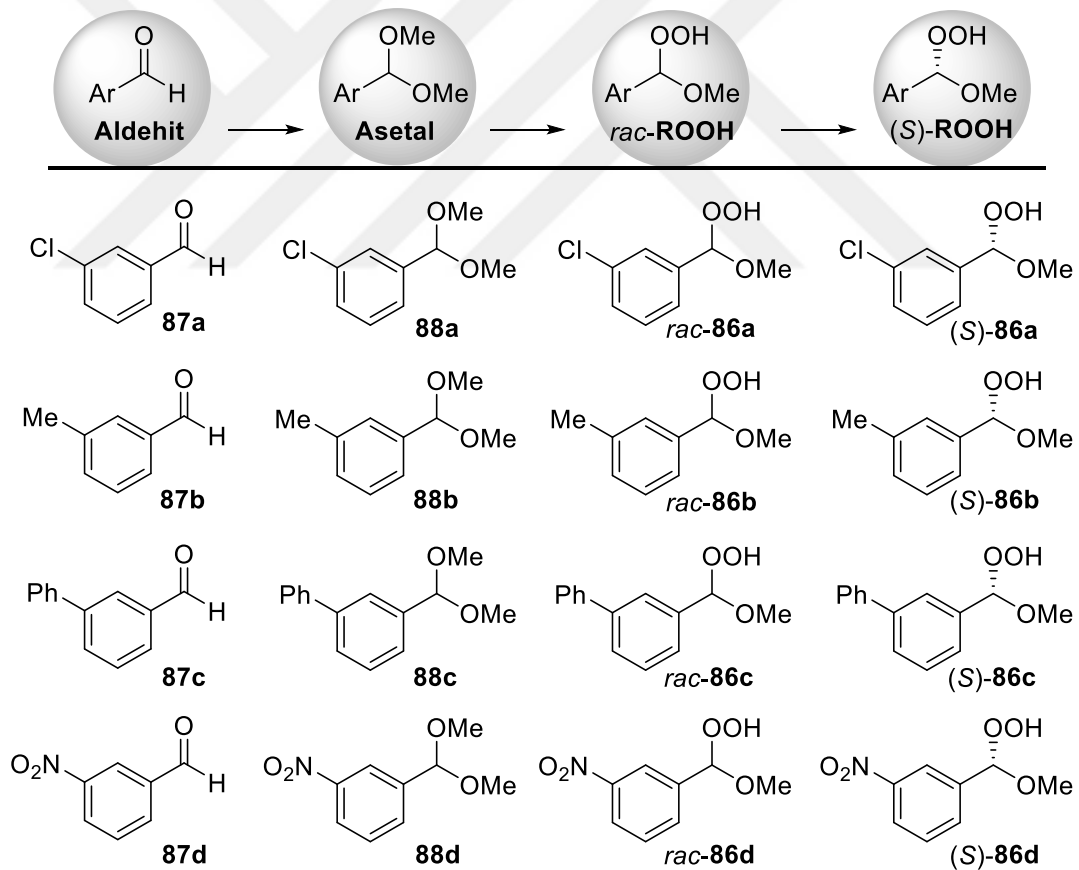
Bu amaç doğrultusunda sentezlenmesi hedeflenen optikçe saf asetal hidroperoksitler (S)-**86a-d** ile organik peroksit kütüphanesinin geliştirilmesini ve hidroperoksit yapısı ile enantiyoseçicilik arasındaki ilişkiyi anlamamıza yardımcı olacaktır. Ayrıca asetal hidroperoksitlerin bu reaksiyonlardaki reaktivitesi ve kapsamı incelenecektir. Bu asimetric reaksiyonlar sonucunda elde edilen epoksi keton **54**, epoksi alkol **61** ve sülfoksit **74**'ün farmakoloji, kimya ve biyoloji alanında önemlerinden dolayı yüksek enantiyomerik saflıkta sentezi bu alanlara önemli katkıda bulunulacaktır (Şekil 2.28).



Şekil 2.28. Optikçe aktif asetal hidroperoksitlerle gerçekleştirilecek asimetrik oksidasyonlar

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Doktora tezi olarak sunulan bu çalışma 4 aşamadan oluşmaktadır. **Şekil 3.1**'de gösterilen sentez şemasına göre önce rasemik asetal hidroperoksitlerin hazırlanması ve akabinde bu hidroperoksitlerin enzim katalizli kinetik ayrımı gerçekleştirilerek yeni bir sınıf optikçe saf asetal hidroperoksitler (**(S)**-**86a-d**) hazırlanacaktır. Daha sonraki aşamalarda optikçe saf asetal hidroperoksitlerin oksidant olarak uygulamalarına yönelik olarak; allilik alkollerin epoksidasyonu, enonların epoksidasyonu ve sülfürlerin oksidasyonu tartışılacaktır.

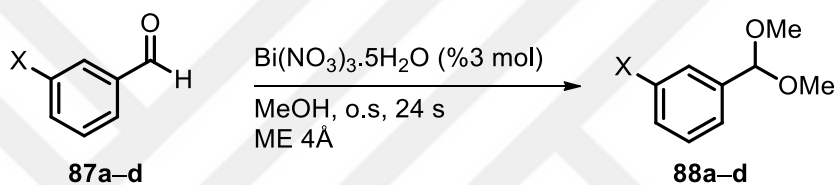


Şekil 3.1. Optikçe saf asetal hidroperoksitlerin (**(S)**-**86a-d**) sentez dizaynı

3.1. Aromatik Aldehitlerin Metanol İle Asetallenmesi

Aromatik aldehitler **87a–d**'nin Lewis asit $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ ve moleküler elek 4Å (molecular sieves) varlığında oda sıcaklığında kuru metanol ile reaksiyonundan ilgili dimetil asetaller **88a–d** %70-90 arasında değişen verimlerle elde edildi (Gemal and Luche 1979). Elde edilen dimetil asetaller **88a–d**'nin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR gibi spektroskopik verilerin yanında fiziksel özellikler de literatür ile uyum içerisindedir. (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Aromatik aldehit **87a–d**'nin metanol ile asetal **88a–d**'ye dönüşümü



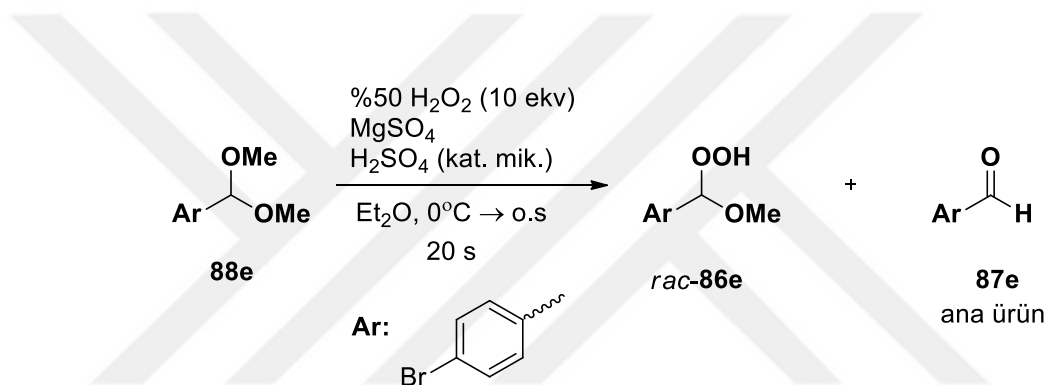
aldehit 87	X	asetal 88	verim (%) ^a
87a	Cl	88a	70
87b	Me	88b	87
87c	Ph	88c	70
87d	NO_2	88d	90

^a İzole edilen verim.

3.2. Asetallerin Hidroperoksidasyonu: Rasemik Asetal Hidroperoksitlerin Sentezi

Asetallerin asetal hidroperoksitlere dönüşümü ile ilgili ilk olarak ideal reaksiyon şartlarının belirlenmesi gerekir. Bu amaçla grubumuz tarafından sentezi gerçekleştirilen asetal **88e**'nin asetal hidroperoksit *rac*-**86e**'ye dönüşümü model reaksiyon olarak seçildi. Yüksek dönüşüm ve verimlerde asetal hidroperoksit elde etmek için laboratuvarında uygulanması gerekenlerden birincisi, ticari olarak %30-50 arasında değişen konsantrasyonlarda satılan hidrojen peroksit (H_2O_2) çözeltisinin konsantrasyonunun artırılması gerekir. İkincisi, katalitik miktarda asit kullanılmasıdır. Bu amaç için ilk denemede 0°C 'de susuz MgSO_4 üzerinden kurutulmuş %50'lik hidrojen peroksit çözeltisinin konsantrasyonu artırıldı. Daha sonra konsantrasyonu artırılmış

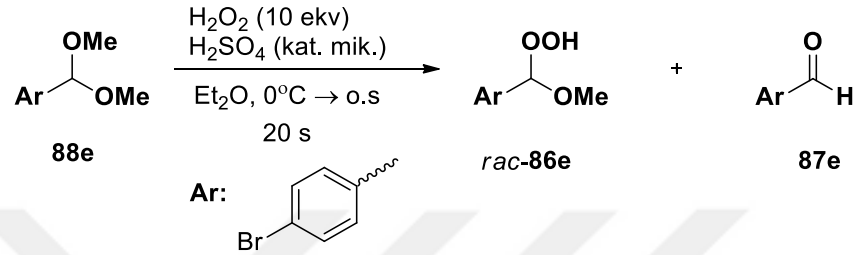
hidrojen peroksit çözeltisi üzerine, düşük sıcaklıkta sırasıyla dietil eterde çözünmüş asetal **88e** ve katalitik miktarda H_2SO_4 ilave edildi, reaksiyonun ilerleyişi TLC ve peroksit (KI/AcOH) testi ile takip edildi. Asetal **88e**'nin reaksiyon ortamında tükendiği TLC ile belirlendikten sonra ham karışım üzerine su ilave edildi ve karışım diklor metan ile ekstrakte edilerek ürün(ler) organik faza alındı. Na_2SO_4 ile kurutulup, süzülen organik fazın çözücüsü düşük basınç altında buharlaştırıldı ve ham karışım ^1H -NMR ile analiz edildi. Bu analiz neticesinde asetal **88e**'nin mevcut reaksiyon şartlarında yüksek oranda aldehit **87e**'ye dönüştüğü ve düşük oranda asetal hidroperoksit *rac*-**86e**'nin yanı sıra bazı yan ürünlerin oluştuğu saptandı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Asetal **88e**'nin %50 H_2O_2 çözeltisi ile hidroperoksidasyonu

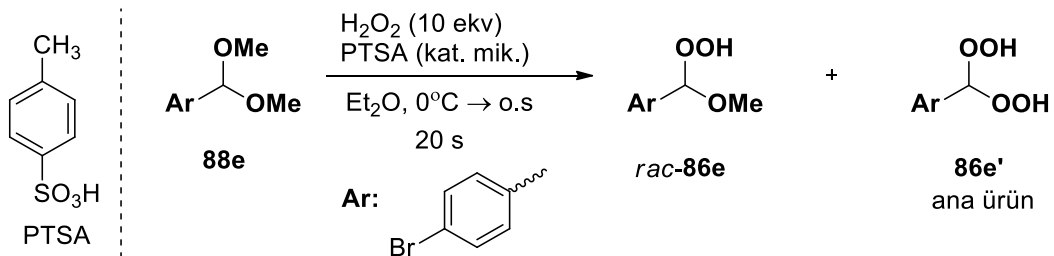
Şekil 3.2'de verilen model reaksiyonda, dimetil asetal **88e**'nin yüksek oranda aldehit **87e**'ye dönüşümü hidrojen peroksit çözeltisindeki suyun konsantrasyonunun istenilen seviyeden daha yüksek olduğuna işaret etmektedir. Düşük sıcaklıkta $MgSO_4$ ile kurutulan %50'lik hidrojen peroksit çözeltisi bu dönüşüm için yeterli gelmemektedir. Bu problemi aşmak için 1 mmol asetale karşılık %50'lik hidrojen peroksit çözeltisinden 1 mL alınarak dietil eter (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Toplam hacim yaklaşık olarak 2 mL olana kadar hava akımıyla çözücü dietil eter çeker ocakta uçuruldu. Bu şekilde elde edilen H_2O_2/Et_2O çözeltisinin konsantrasyonunun 8 M olduğu iyodometrik titrasyon ($Na_2S_2O_3$ -KI-%1HCl) ile belirlendi. 8 M'lık H_2O_2/Et_2O çözeltisi, reaksiyon kabında bulunan asetal **88e** üzerine pipet yardımıyla yavaş yavaş damlatıldı. Daha sonra üzerine katalitik miktarda H_2SO_4 ilave edildi. Reaksiyonun ilerleyişi TLC ve peroksit testi (KI/AcOH) ile

takip edildi. Reaksiyonda çıkış bileşiğinin tükenmesinin ardından ekstraksiyon işlemleri yapıldı ve karışımın $^1\text{H-NMR}$ analizi gerçekleştirildi. Bu analiz neticesinde, reaksiyon ortamında aldehit **87e**'nin düşük oranda oluştuğu ve hedef ürün **86e**'nin yanı sıra karmaşık ürünlerinde oluştuğu saptanmıştır (**Şekil 3.3**).



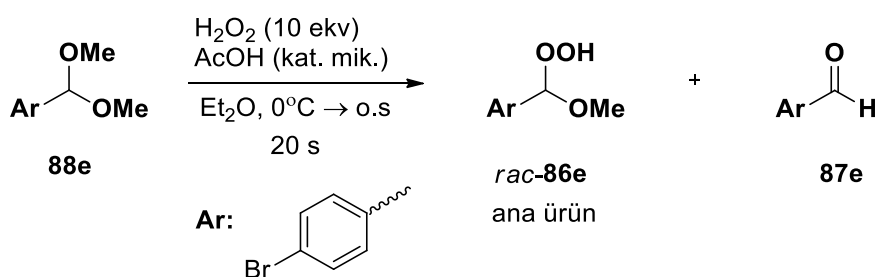
Şekil 3.3. Asetal **88e**'nin konsantre H_2O_2 çözeltisi ile hidroperoksidasyonu

Dimetil asetal **88e**'nin reaksiyon şartlarında yüksek oranda aldehit **87e**'ye dönüşümüne ilişkin problem aşılmış olmasına rağmen, makul verimlerde asetal hidroperoksit *rac*-**86e** oluşumuna yönelik ilerleme kaydedilemedi. Bu nedenle verimin artırılması için diğer parametrelerin değiştirilmesi ile ilgili çalışmalar gerçekleştirildi. Bu reaksiyonda katalitik miktarda katalizör olarak kullanılan asidin cinsi ve miktarı önemlidir. Bu amaçla bundan sonraki denemelerde farklı asitler kullanılmıştır. **Şekil 3.4**'de gösterilen denemede derişik sülfürik asit yerine *p*-tolüensülfonik asit (PTSA) kullanıldı. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından $^1\text{H-NMR}$ analizlerinden, reaksiyonda ana ürün olarak geminal hidroperoksit **86e**'nin oluştuğu belirlendi (**Şekil 3.4**).



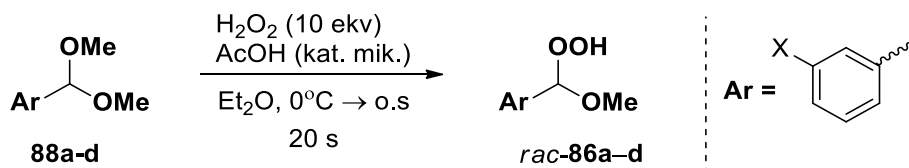
Şekil 3.4. Asetal **88e**'nin konsantre H_2O_2 /PTSA sistemi ile hidroperoksidasyonu

Bundan önce yapılan denemelerde katalizör olarak kullanılan sülfürik asit ve *p*-tolüensülfonik asit gibi kuvvetli asitler varlığında peroksidasyon reaksiyonunun kontrolsüz ilerlediği sonuçlardan anlaşılmaktadır. Reaksiyonun daha kontrollü ilerlemesi için daha zayıf asitlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla *p*-tolüensülfonik aside nispeten daha zayıf bir asit olan asetik asit (AcOH) kullanarak asetal **88e**'nin asetal hidroperoksit *rac*-**86e**'ye dönüşüm çalışmalarına devam edildi. Asetik asit (AcOH) varlığında gerçekleştirilen reaksiyonun tamamlanmasının ardından, ekstrasyon işlemleri gerçekleştirilip ham ürünün ¹H-NMR ile analizi yapıldı. Bu analiz sonucunda, ana ürün olarak hedef ürün asetal peroksit ve yan ürün olarak da sadece asetal **88e**'nin hidroliz ürünü aldehit **87e** olduğu belirlendi. Bu reaksiyonda yan ürün olarak oluşan aldehit **87e** kabul edilebilir sınırlar içerisinde oluşmaktadır. Ham karışım silika jel üzerinden kolon kromatografisiyle saflaştırıldı ve *rac*-**86e** %50 verim ile izole edildi. Hem başlangıç bileşiği asetal **88e**'nin hem de asetal hidroperoksit *rac*-**86e**'nin asidik ortamda bozunmaya yatkın oldukları gerçeği göz önüne alındığında, %50 izole verimin makul bir sonuç olduğu söylenebilir (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Asetal **88e**'nin konsantre H₂O₂/AcOH sistemi ile hidroperoksidasyonu

Tüm bu denemelerden sonra, asetal **88e**'nin asetal hidroperoksit *rac*-**86e**'ye dönüşümü için Şekil 3.5'de gösterilen şartlar ideal reaksiyon şartları olarak belirlendi. İdeal şartlar altında meta sübstitüye benzaldehit temelli asetallerin **88a-d** ilgili rasemik asetal hidroperoksitlere *rac*-**86a-d** dönüşümü gerçekleştirildi. Bu asetallerin hidroperoksidasyon sonuçları Çizelge 3.2'de özetlenmiştir. Asetal hidroperoksitler *rac*-**86a-d** %41-72 arasında değişen verimlerle elde edilmişlerdir.

Çizelge 3.2. Asetallerin konsantre H₂O₂/AcOH sistemi ile hidroperoksidasyonu

asetal 88	X	<i>rac</i> - 86	verim (%) ^a
88a	Cl	86a	52
88b	Me	86b	56
88c	Ph	86c	49
88d	NO ₂	86d	41

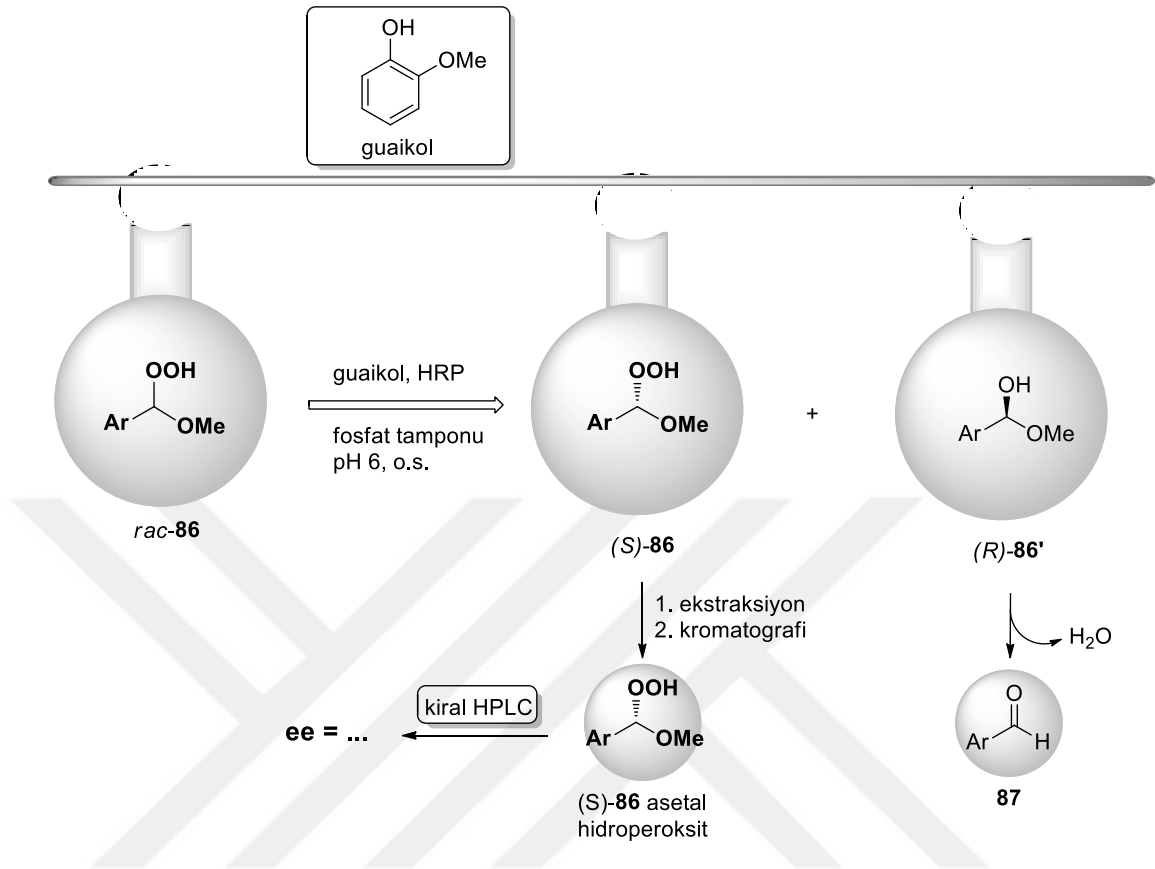
^a Kolon kromatografisi sonucu izole edilen verim.

Çizelge 3.2'de yapıları gösterilen rasemik asetal hidroperoksitler *rac*-**86a-d**'nin hem spektroskopik hem de kimyasal verilere göre yapı analizleri gerçekleştirildi. Spektroskopik analizleri doğrultusunda ilk olarak yapıların saf ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları irdelendi. ¹H-NMR spektrumlarında spesifik olarak δ 8.18-8.51 ppm arasında gözlenen geniş singlet, yapıda hidroperoksit fonksiyonel grubunun varlığını desteklerken, ¹³C-NMR spektrumlarında δ 106-108 ppm arasında gözlenen ¹³C sinyalleri de asetal yapısını desteklemektedir. Aromatik ve metoksi protonlarının yapı ile uyum içerisinde oldukları spektrumlarda görülmektedir. İkinci olarak elemental analizleri incelendiğinde, asetal hidroperoksitlerin elemental analizleri de hesaplanan kapalı formülleri doğrulamaktadır. Kimyasal olarak da asetal hidroperoksit yapısı test edildi. Buna göre asetal hidroperoksitler asetik asitli ortamda KI çözeltisi üzerine damlatıldı. Bu etkileşme sonucu indirgenme olayı gerçekleşmektedir. Bu indirgenme sonucunda elementel iyod'un (I₂) açığa çıkması (koyu kahve renk) ve ilgili aldehitin oluşması asetal hidroperoksit yapısını kimyasal olarak da doğrulamaktadır. Yapıları aydınlatılan rasemik asetal hidroperoksitin her bir enantiyomeri (+) ve (-)'nin alıkonma zamanları kiral HPLC kolonu kullanılarak kayıt altına alındı.

3.3. Rasemik Asetal Hidroperoksitlerin Peroksidaz Katalizli Kinetik Ayrımı: Enantiyomerik Saf (S)-Asetal Hidroperoksitlerin Sentezi

4 Adet *rac*-asetal hidroperoksit *rac*-**86a-d**'nin sentez ve yapı çözümleri ile ilgili çalışmalar başarılı bir şekilde tamamlandı. Çalışmalarımızı bundan sonra enantiyomerik olarak saf aset al hidroperoksitlerin hazırlanması üzerine yoğunlaştırdık. Rasemik hidroperoksitlerden enantiyomerik saf hidroperoksitlerin büyük ölçekte hazırlanması ile alakalı literatürde peroksidaz katalizli enzimatik kinetik ayrımlar ön plana çıkmaktadır. Buna örnek olarak kaynak ve özetleri bölümünde tartıştığımız rasemik hidroperoksitlerin HRP(*Horseradish Peroxidase*) enzimi ile elektron verici guaikol eşliğinde kinetik ayrımı verilebilir (Adam *et al.* 1995). Adam ve grubu HRP enziminin kinetik ayırım şartları altında enantiyoseçici olarak (*R*) konfigürasyonlu hidroperoksiti ilgili (*R*) alkole indirgediğini ve böylece (*S*) konfigürasyonlu hidroperoksitin reaksiyon ortamında enantiyomerik olarak zenginleştiğini literatürde rapor etmiştir. Bu çalışma kapsamında bu yöntem referans alınarak, *rac*-asetal hidroperoksitlerden enantiyomerik saf aset al hidroperoksitler hazırlandı. Bu kinetik ayırım ile ilgili yapmış olduğumuz çalışmalardan elde ettiğimiz verileri şimdi detaylarıyla birlikte açıklayacağız.

Rasemik aset al hidroperoksitlerin fosfat tamponunda (pH 6) guaiakol eşliğinde HRP katalizli enzimatik kinetik ayrımı sonucu enantiyoseçici olarak (*R*)-asetal hidroperoksit indirgenmektedir. Bu indirgenme sonucunda oluşan geminal diolden (hidrat) suyun ayrılması ile aldehit elde edilmektedir. Ayrıca reaksiyon ortamında enantiyomerce zenginleşmiş (*S*)-asetal hidroperoksit oluşmaktadır. Reaksiyon ilerlemesi her yarım saatte reaksiyondan numune alınarak kiral HPLC ile takip edildi. Asetal hidroperoksit ee değeri maksimum değere ulaştığında reaksiyon karışımı ekstrakte edilerek reaksiyon durduruldu. (*S*)-Asetal hidroperoksit karışımı kromatografik yöntemle saflaştırılıp, ee değeri kiral HPLC ile belirlendi (Şekil 3.6).

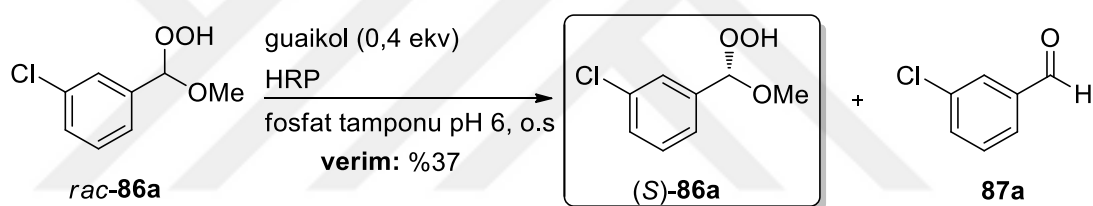


Şekil 3.6. Rasemik asetal hidroperoksitlerin HRP katalizli kinetik ayrımı

Asetal hidroperoksit *rac*-86a'nın HRP katalizli kinetik ayrımı için yapılan çalışmalar **Çizelge 3.3**'te özetlenmiştir. Buna göre 0,5 mmol ölçekte fosfat tamponunda gerçekleştirilen kinetik ayırım şartlarında enantiyomerik fazlalık maksimum olarak %92'ye ulaştığı ve zamanla sabit kaldığı kiral HPLC ile belirlendi. Silika jel kolon üzerinden saflaştırıldığında ee değerinde küçük bir düşüş gözlenmektedir (**deney 1**). Bu sonuç bize rasemik asetal hidroperoksitin fosfat tamponunda çok iyi çözünmediğini ve ee değerinin istenilen düzeye ulaşmadığını göstermektedir. Ayrıca (*S*)-86a'nın silika jel kolonda kararlı olmadığını ee'nin bu yüzden düştüğü anlaşılmaktadır. Bundan dolayı ikinci denemede deney ve saflaştırma parametrelerinde değişiklik yapıldı. *rac*-86a'nın 1,75 mmol ölçekte fosfat tamponu/EtOH çözeltisinde gerçekleştirilen kinetik ayırımında enantiyomerik fazlalıkta %8'lik bir artış gözlenmiş ve ee değerinin (>%99,9)'a ulaştığı tespit edildi (**deney 2**). Bu sonuç *rac*-86a'nın sadece fosfat tamponunda çok iyi çözünmediği tezini doğrulamaktadır. (*S*)-86a'nın (>%99,9) saflaştırma esnasında kısmi

rasemleşmesini önlemek amacıyla kolon kromatografisi NEt_3 ile nötrleştirilmiş silika jel üzerinden yapıldı. İzolasyon sonucu (S)-**86a**'nın başlangıç enantiyomerik fazlalılığının (>%99 ee) korunduğu belirlendi. Aynı şartlar altında *rac*-**86a**'nın daha büyük ölçekte de kinetik ayrımları ve saflaştırılmaları gerçekleştirildi ve olumlu sonuçlar alındı (**deney 3**). (S)-**86a**'nın saflaştırılmasında kullanılan dolgu maddesi değiştirilerek de saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. NEt_3 ile nötrleştirilmiş silika jel yerine nötral Al_2O_3 kolon dolgu maddesi kullanıldığında (S)-**86a**'nın başlangıç enantiyomerik zenginliğinin (>%99 ee) korunduğu belirlendi (**deney 4**). *rac*-**86a** için belirlenen uygun kinetik ayırım şartları altında (S)-**86a** %37 verimle ve enantiyomerik saf olarak izole edilmiştir (**Çizelge 3.3**).

Çizelge 3.3. Asetal hidroperoksit *rac*-**86a**'nın HRP katalizli kinetik ayırımı



Deney	Ölçek (mmol)	HRP (mg)	EtOH (mL)	Tampon (mL)	ee ^{a,b} %	ee ^{a,c} %	Saflaştırma
1	0,5	2	0	15	92	90	Silika jel
2	1,75	3	2	52,5	99,9	99,9	Silika jel + NEt_3
3	3,0	5	2	90	99,9	99,9	Silika jel + NEt_3
4	0,5	2	2	15	99,9	99,9	Al_2O_3

^aEnantiyomerik zenginlik (%ee) AS-H kolonda HPLC ile belirlendi.

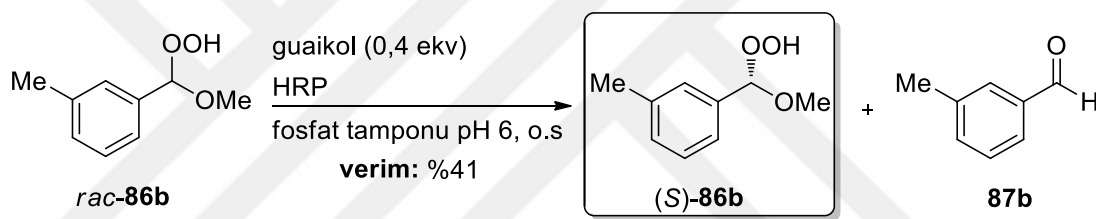
^bKinetik ayırım sonrası ölçülen ee.

^cİzolasyon sonrası ölçülen ee.

Asetal hidroperoksit *rac*-**86b**'nin kinetik ayırım çalışmalarında elde edilen veriler **Çizelge 3.4**'de özetlenmiştir. 0,6 mmol ölçekte fosfat tamponunda kinetik ayırımı gerçekleştirilen *rac*-**86b**'nin ee değeri %99'a ulaştığı anda reaksiyon karışımı bir organik çözücü ile ekstrakte edilerek durduruldu ve ham ürün silika jel kolona yüklendi. Kolon kromatografisi sonrası izole edilen (S)-**86b**'nin ee değerinin %92'ye düştüğü gözlemlendi (**deney 1**). (S)-**86a**'da olduğu gibi (S)-**86b**'nin de silika jele duyarlı olduğu

saptandı. Bu nedenle deney ve izolasyon şartlarında değişiklik yapıldı. *rac*-**86b**'nin 2,0 mmol ölçekte fosfat tamponu/EtOH çözeltisinde gerçekleştirilen kinetik ayrımı maksimum seçicilikle (>%99,9 ee) sonuçlandı (**deney 2**). (S)-**86b**'nin izolasyonu NEt₃ ile nötralleştirilmiş silika jel üzerinden yapıldığında başlangıç ee değerinin %96'ya düştüğü belirlendi. Kolon dolgu maddesi nötral Al₂O₃ değiştirilip bunun üzerinden gerçekleştirildiğinde, (S)-**86b**'nin rasemleşmediği saptanmıştır. Bunun sonucunda (S)-**86b**'nin başlangıç ee değerini (>%99 ee) koruduğu belirlendi (**deney 3**). *rac*-**86b** için belirlenen ideal kinetik ayırım şartları altında (S)-**86b** başarılı bir şekilde %41 verimle izole edilmiştir (**Çizelge 3.4**).

Çizelge 3.4. Asetal hidroperoksit *rac*-**86b**'nin HRP katalizli kinetik ayrımı



Deney	Ölçek (mmol)	HRP (mg)	EtOH (mL)	Tampon (mL)	ee ^{a,b} %	ee ^{a,c} %	Saflaştırma
1	0,6	2	0	18	99	92	Silika jel
2	2,0	3	2	60	99,9	96	Silika jel + NEt ₃
3	2,0	5	2	60	99,9	99,9	Al ₂ O ₃

^aEnantiyomerik zenginlik (%ee) AS-H kolonda HPLC ile belirlendi.

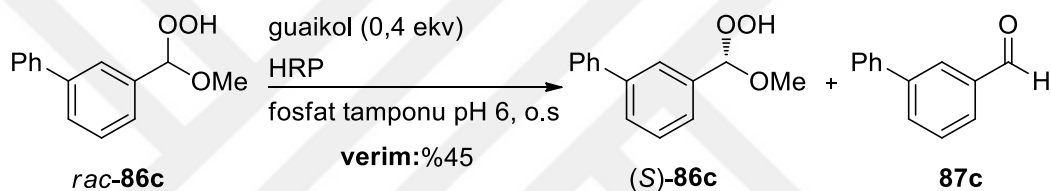
^bKinetik ayırım sonrası ölçülen ee.

^cKromatografi sonrası gözlenen ee.

Asetal hidroperoksit *rac*-**86c**'nin kinetik ayırım sonuçları **Çizelge 3.5**'de verilmiştir. *rac*-**86c**'nin 0,3 mmol ölçekte fosfat tamponu içerisinde gerçekleştirilen kinetik ayırımında (S)-**86c**'nin enantiyomerik fazlalığı %95 olarak kiral HPLC'de belirlendi ve zamanla ee değerinin sabit kaldığı tespit edildi. Reaksiyon diklormetan ile ekstrakte edilip sonlandırıldıktan sonra kalıntı silika jel kolona yüklenerek saflaştırıldı. Kolon kromatografisi sonucu izole edilen (S)-**86c**'nin kiral HPLC'de analizinde yüksek oranda rasemleştiği ve ee değerinin %77'ye düştüğü tespit edildi (**deney 1**). Aynı deneme 0,55 mmol ölçekte fosfat tamponu/EtOH çözeltisinde gerçekleştirildiğinde, (S)-**86c** için

>%99,9 ee değerine ulaşıldı. Bu ee değerine sahip (S)-**86c**, NEt_3 ile nötralleştirilmiş silika jel üzerinden saflaştırılıp, kiral HPLC’de analiz edildiğinde başlangıç ee değerinin %96’ya düştüğü saptandı (**deney 2**). (S)-**86c**’nin nötral Al_2O_3 üzerinden yapılan saflaştırılmasında başlangıç ee değerini (>%99) koruduğu tespit edildi (**deney 3**). İdeal kinetik ayırım şartlarında (S)-**86c** %45 verimle izole edilmiştir. Ancak izole edilen (S)-**86c**’nin düşük sıcaklıkta dahi kararlı olmadığı ve zamanla rasemleşerek ee değerinin %92’ye düştüğü tespit edildi. Muhafaza edilmesindeki zorluklardan dolayı enantiyomerik saf formda elde edilemedi. (**Çizelge 3.5**).

Çizelge 3.5. Asetal hidroperoksit *rac*-**86c**’nin HRP katalizli kinetik ayrımı

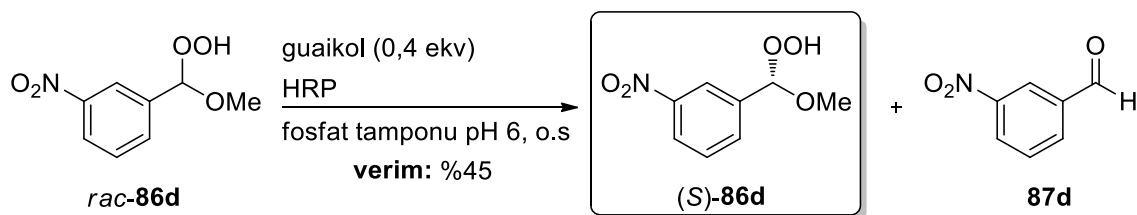


Deney	Ölçek (mmol)	HRP (mg)	EtOH (mL)	Tampon (mL)	ee ^{a,b} %	ee ^{a,c} %	Saflaştırma
1	0,3	2	-	9	95	77	Silika jel
2	0,55	2	4	16,5	99,9	96	Silika jel + NEt_3
3	0,5	2	4	15	99,9	99,9	Al_2O_3

^a Enantiyomerik zenginlik (%ee) AS-H kolonda HPLC ile belirlendi.

^b Kinetik ayırım sonrası ölçülen ee. ^c Kromatografik saflaştırma sonrası gözlenen ee.

(S)-**86c**’nin enantiyomerik saf formda elde edilememesinden sonra yapısında aromatik halkada elektron çekici nitro grubu içeren *rac*-**86d**’nin kinetik ayrımı gerçekleştirildi. Kinetik ayırım sonucu elde edilen veriler **Çizelge 3.6**’da verilmiştir. Asetal hidroperoksitler (S)-**86a-c** için fosfat tamponu/EtOH çözeltisi ile elde edilen yüksek enantiyomerik zenginlikten dolayı *rac*-**86d**’nin aynı şartlar altında kinetik ayrımları gerçekleştirildi. Bunun sonucunda enantiyomerik fazlalık >%99 ee değerine ulaştı. Maksimum değere ulaştığı anda reaksiyon ekstrasyon ile durduruldu ve (S)-**86d** nötral Al_2O_3 üzerinden izole edildi. Saflaştırma sonrası >%99 ee değerini koruduğu tespit edildi. (S)-**86d** uygun kinetik ayırım şartları altında %45 verimle izole edilmiştir (**Çizelge 3.6**).

Çizelge 3.6. Asetal hidroperoksit *rac*-**86d**'nin HRP katalizli kinetik ayrımı

Deney	Ölçek (mmol)	HRP (mg)	EtOH (mL)	Tampon (mL)	ee ^{a,b} %	ee ^{a,c} %	Saflaştırma
1	0,65	2	2	19	99,9	99,9	Al ₂ O ₃

^aEnantiyomerik zenginlik (%ee) AS-H kolonda HPLC ile belirlendi.

^bKinetik ayırım sonrası ölçülen ee.

^cKromatografi sonrası ölçülen ee.

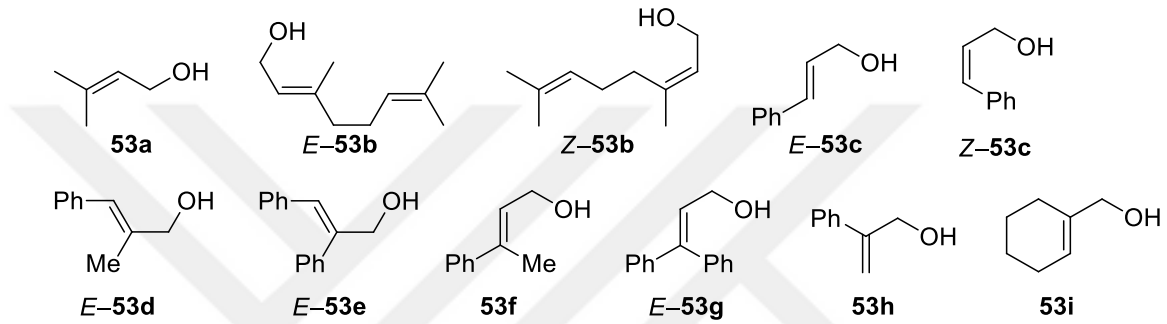
Her bir rasemik asetal hidroperoksit **86a**, **86b** ve **86d**'nin enantiyoseçici reaksiyonlarda oksidant olarak kullanılmak üzere makro ölçekte (15-20 mmol) kinetik ayrımları da sorunsuz bir şekilde gerçekleştirildi. Saflaştırma sonrası her bir asetal hidroperoksit >%99 ee değeri ile izole edildi. Hazırlanan asetal hidroperoksitler (S)-**86a,b,d** oda sıcaklığında uzun süre kararlı olmadığından dolayı -25°C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

Bu tez kapsamında hazırlanan kiral asetal hidroperoksitler literatürde bilinmemektedir. Bu nedenle kiral asetal hidroperoksitler için ölçülen çevirme açısı işareti ile mutlak konfigürasyon arasında bir bağlantı kurulamaz. Ancak HRP enziminin (R)-konfigürasyonlu hidroperokside ilgisinin yüksek olduğu göz önüne alınarak enantiyomerce zengin asetal hidroperoksidin bağlı konfigürasyonun (S) olduğu söylenebilir.

3.4. Optikçe saf Asetal Hidroperoksitler İle Allilik Alkollerin Sharpless Asimetrik Epoksidasyonu

Asimetrik Sharpless epoksidasyonunda substrat olarak kullanılacak farklı elektronik ve sterik etkilere sahip allilik alkollerin bir kısmı *E*-**53b**, *Z*-**53b**, *E*-**53c** ve *Z*-**53c** ticari

olarak satın alındı. Diğer allilik alkoller **53a**, **53d-i** grubumuz tarafından literatürde bilinen yöntemle göre laboratuvarında sentezlendi (**Şekil 3.7**). Allilik alkoller **53a-i**'nin rasemik epoksidasyonları gerçekleştirilerek gerçek rasemik örnekler HPLC'de kiral kolonda yürütüldü, (+) ve (-) enantiyomerlerin alıkonma zamanları belirlendi. Şimdi (S)-asetal hidroperoksitler (S)-**86a,b,d** ile allilik alkoller **53a-i**'nin asimetrik epoksidasyonlarından elde edilen sonuçları tartışacağız.



Şekil 3.7. Sharpless epoksidasyonunda kullanılan allilik alkoller **53a-i**

3.4.1. Allilik alkollerin asimetrik epoksidasyonunda ideal şartların belirlenmesi

Asimetrik bir reaksiyonda çözücü türü, polarite, sıcaklık gibi parametreler çok önemli rol oynadığı için ilk olarak ideal reaksiyon şartlarının belirlenmesi gerekir. İdeal asimetrik epoksidasyon şartlarının belirlenmesi için model allilik alkol olarak **E-53d** seçildi. Model allilik alkol **E-53d**'nin -20°C 'de $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ veya $\text{VO}(\text{acac})_2$ katalizli epoksidasyonu 1,1 eşdeğer miktarda (S)-asetal hidroperoksit kullanılarak çeşitli çözücü sistemlerinde gerçekleştirildi. Reaksiyon ilerleyişi TLC ve peroksit testi (KI/AcOH) ile takip edildi. Reaksiyon ortamında (S)-asetal hidroperoksidin tükenmesine müteakip reaksiyon sulu NH_4Cl çözeltisi ilavesi ile durduruldu, ortama iç standart asetofenon ilave edildi. Daha sonra karışım diklormetan ile ekstrakte edildi ve MgSO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücünün düşük basınç altında uzaklaştırılmasıyla elde edilen kalıntının ^1H NMR ile analizi gerçekleştirildi. Reaksiyonun iç standarta karşılık dönüşüm ve kütle denkliği (kd) değerleri hesaplandı. Hedef ürün epoksi alkol **54d** karışımdan İTK (ince tabaka kromatografisi) ile saflaştırıldı ve kiral HPLC'de yürütülerek enantiyomerik

fazlalık (ee) değeri analiz edildi. Şimdi ideal reaksiyon şartlarının belirlenmesi için yapılan çalışmalardan bahsedeceğiz.

Allilik alkol *E*-53d'nin (S)-asetal hidroperoksit **86a,e** ile titanyum katalizli epoksidasyonu çözücü cinsi ve polariteye bağlı olarak %64-99 arasında değişen dönüşümlerle gerçekleşmiştir (**Çizelge 3.7**). En yüksek dönüşüm (%89) ve enantiyoseçicilik (%44) 3:1 oranında CH₂Cl₂-hekzan çözücü sistemi ile elde edildi (**deney 8**). Titanyum miktarı %5'e düşürüldüğünde veya %20'ye artırıldığında ee değerinin düştüğü saptandı (**deneyler 10-12**). Bu sonuçlar ışığında katalizör Ti(O-*i*Pr)₄ eşliğinde (S)-asetal hidroperoksit **86a,e** ile gerçekleştirilen epoksidasyonda ideal reaksiyon şartı olarak 8 ve 9. deneylerdeki reaksiyon şartları bir sonraki uygulamalar için kayıt altına alındı.

Çizelge 3.7. Allilik alkol *E*-53d'nin asetal hidroperoksit (S)-**86a,e** ile Ti(O-*i*Pr)₄ katalizli asimetrik epoksidasyonu

(S)-**86a** (S)-**86e**

E-53d $\xrightarrow[\text{çözücü, 20 s}]{\text{R}^*\text{OOH (1,1 ekv.)}, \text{Ti(O-}i\text{Pr)}_4 \text{ (%mmol)}}$ (2*R*,3*R*)-**54d** + (2*S*,3*S*)-**54d**

deney	(S)- ROOH	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄ (%)	Sıcaklık (°C)	çözücü	dönüşüm ^a (%)	kd ^{a,b} (%)	ee ^c (%)
1	86a	10	-20	CH ₂ Cl ₂	90	94	38
2	86e	10	-20	CH ₂ Cl ₂	93	93	28
3	86a	10	-20	tolüen	85	95	32
4	86e	10	-20	tolüen	64	92	18
5	86e	10	-20	C ₂ H ₄ Cl ₂	88	97	8
6	86e	10	-20	CHCl ₃	68	90	16

Çizelge 3.7. (devam)

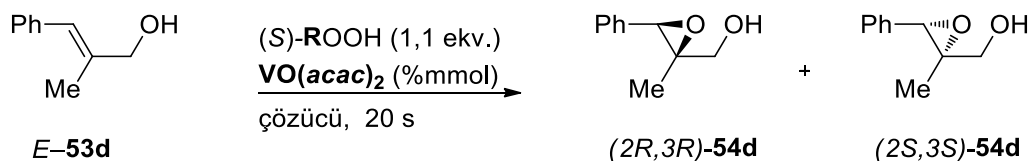
7	86a	10	-20	CH ₂ Cl ₂ -hekzan (1:1)	85	95	40
8	86a	10	-20	CH₂Cl₂-hekzan (3:1)	89	99	44
9	86e	10	-20	CH ₂ Cl ₂ -hekzan (3:1)	99	98	30
10	86e	5	-20	CH ₂ Cl ₂ -hekzan (3:1)	80	92	6
11	86a	20	-20	CH ₂ Cl ₂ -hekzan (3:1)	85	98	40
12	86e	20	-20	CH ₂ Cl ₂ -hekzan (3:1)	95	95	26

^a İç standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektroskopisi ile belirlendi.

^b Kütle dengliği oluşan ürünün ve reaksiyona girmeyen başlangıç maddesinin toplam mol sayılarının başlangıç maddesinin mol sayısına yüzde oranıdır.

^c Her bir enantiyomerin kiral HPLC kolonunda alıkonma zamanları ile belirlendi.

Allilik alkol *E*-53d'nin (S)-asetal hidroperoksit **86a,e** ile vanadyum katalizli epoksidasyonunda çeşitli çözücülerde gözlenen reaktivite ve ee değerleri **Çizelge 3.8**'de verilmiştir. Allilik alkol *E*-53d dönüşümü %61-88 arasında değişmektedir. Titanyum katalizli epoksidasyonlarda yüksek dönüşümler gözlenirken vanadyum katalizli epoksidasyonlarda dönüşümler nispeten düşüktür. Buna karşın vanadyum katalizli epoksidasyonda daha yüksek enantiyoseçicilik değerleri elde edildi. (S)-Asetal hidroperoksit **86a,e** ile diklor metanda gerçekleştirilen reaksiyonlarda sırasıyla %42 ve %52 ee değerleri elde edildi (**deneyler 1 ve 2**). Vanadyum miktarının artırılması ile ee değerinin %32'ye düştüğü belirlendi (**deney 9**). Bu sonuçlar ışığında ideal reaksiyon şartı olarak 1. deneydeki reaksiyon şartları vanadyum katalizli uygulamalar için kayıt altına alındı (**Çizelge 3.8**).

Çizelge 3.8. Allilik alkol *E*-53d'nin asetal hidroperoksit (S)-**86a,e** ile VO(acac)₂ katalizli asimetrik epoksidasyonu

Çizelge 3.8. (devam)

deney	(S)- ROOH	VO(<i>acac</i>) ₂ (%)	sıcaklık (°C)	çözücü	dönüşüm ^a (%)	kd ^{a,b} (%)	ee ^c (%)
1	86a	10	-20	CH₂Cl₂	85	95	42
2	86e	10	-20	CH₂Cl₂	75	93	52
3	86a	10	-20	tolüen	66	92	34
4	86e	10	-20	tolüen	64	90	40
5	86e	10	-20	C ₂ H ₄ Cl ₂	70	90	46
6	86e	10	-20	<i>o</i> -ksilen	61	90	44
7	86a	10	-20	CH ₂ Cl ₂ - hekzan (1:1)	88	96	38
8	86e	10	-20	CH ₂ Cl ₂ - hekzan (1:1)	75	94	30
9	86a	15	-20	CH ₂ Cl ₂	88	99	32

^a İç standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektroskopisi ile belirlendi.

^b Kütle dengliği oluşan ürünün ve reaksiyona girmeyen başlangıç maddesinin toplam mol sayılarının başlangıç maddesinin mol sayısına yüzde oranıdır.

^c Her bir enantiyomerin kiral HPLC kolonunda alıkonma zamanları ile belirlendi.

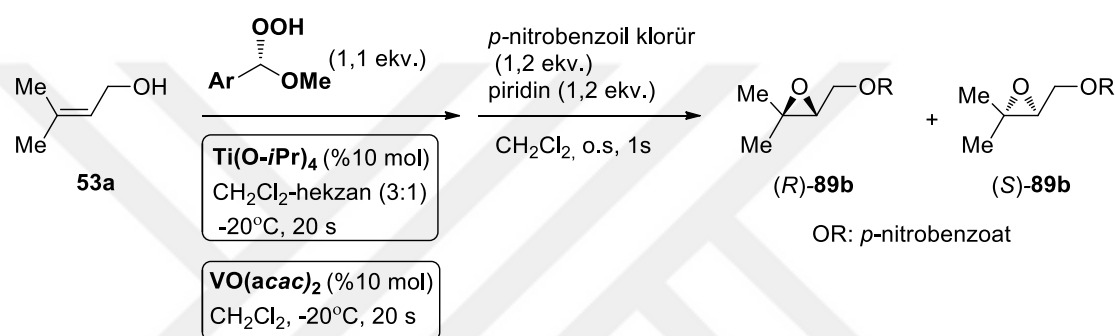
3.4.2. Allilik alkollerin ideal şartlar altında sharpless asimetrik epoksidasyonu

Asimetrik Sharpless epoksidasyonunda model substrat **E-53d** referans alınarak titanyum ve vanadyum katalizli ideal şartlarının belirlenmesinin ardından şimdi farklı sterik ve elektronik etkiye sahip allilik alkollerde kiral asetal hidroperoksitlerin performansları incelenecektir.

Geminal disüstitüye allilik alkol **53a**'nın asetal hidroperoksit **86** ile titanyum katalizli epoksidasyon reaksiyonlarının vanadyum katalizli reaksiyonlara nazaran daha yüksek dönüşümlerle gerçekleştiği belirlendi (**Çizelge 3.9**). Asetal hidroperoksit **86** ile titanyum katalizli reaksiyonlarda en düşük dönüşüm %55 iken vanadyum katalizli reaksiyonlarda ise %51'dir (**deney 5,6**). Geminal disüstitüye allilik alkol **53a**'nın epoksidasyonunda en yüksek dönüşümler (%89 ve %95) titanyum-asetal hidroperoksitler **86a,b** sistemi ile sağlandı (**deneyler 1 ve 3**). Reaksiyonların enantiyoseçicilik değerini belirlemek için

epoksi alkol **54a** piridin eşliğinde *p*-nitrobenzoil klorür ile etkileştirilip ilgili ester **89b**'ye dönüştürüldü. Oluşan ester TLC'de saflaştırılıp kiral HPLC'de analiz edildi. Bu analizler neticesinde enantiyoseçicilik değerleri %10-24 arasında değiştiği saptandı. Tüm reaksiyonlarda (+) enantiyomerin daha fazla oranda olduğu kiral dedektör ile belirlendi.

Çizelge 3.9. Kiral asetal hidroperoksit (**S**)-**86a,b,d** ile allilik alkol **53a**'nın metal katalizli asimetric epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	dönüşüm ^a (%)	kd ^a (%)	ee ^b (%)	konfigürasyon ^b
1	86a	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$	95	86	10	(+)
2	86a	$\text{VO}(\text{acac})_2$	86	85	18	(+)
3	86b	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$	89	92	24	(+)
4	86b	$\text{VO}(\text{acac})_2$	75	90	18	(+)
5	86d	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$	55	93	14	(+)
6	86d	$\text{VO}(\text{acac})_2$	51	91	14	(+)

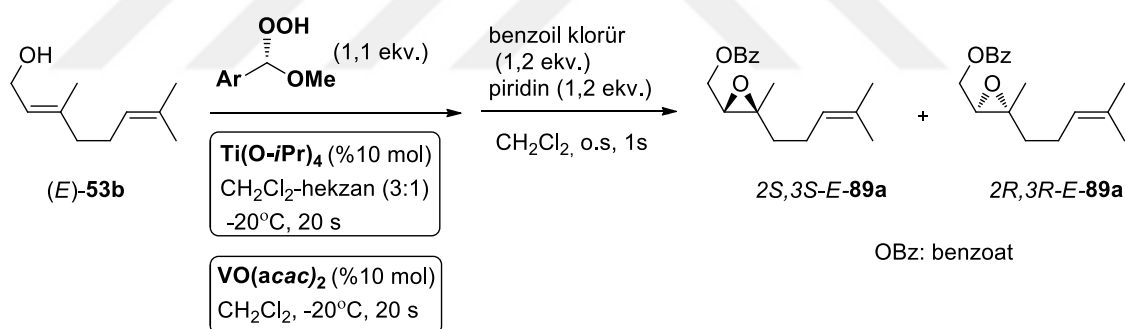
^a İç standart asetofenon kullanılarak ^1H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Allilik alkol *E*-**53b**'nin metal katalizli asetal hidroperoksit **86** ile asimetric epoksidasyon sonuçları **Çizelge 3.10**'da özetlenmiştir. Reaksiyonların kütle dengliği %90-96 arasında değişmektedir. Titanyum katalizli epoksidasyonlarda >%99 civarında dönüşüm gözlenirken, vanadyum katalizli reaksiyonlarda ise dönüşüm %84, %85 ler civarındadır. Epoksidasyon beklenildiği üzere bölge seçici olarak allilik alkole komşu

çift bağda gerçekleşerek tek bir yapı izomeri *E-54b*'yi oluşturmaktadır. Epoksi alkol *E-54b*'nin ee değerini belirlemek için *E-54b* NEt_3 bazı eşliğinde benzoil klorür ile benzoat esteri *E-89b*'ye dönüştürüldü. Daha sonra kiral HPLC'de analiz edildi ve enantiyomerlerin alıkonma zamanları literatür ile kıyaslanarak epoksi alkol *E-54b*'nin mutlak konfigürasyonu belirlendi. Buna göre asetal hidroperoksit **86a,b**/ $\text{VO}(\text{acac})_2/\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ sistemleri ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda *2R,3R* konfigürasyonlu epoksi alkol *E-54b* oluşurken, **86d**/ $\text{VO}(\text{acac})_2/\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ sistemlerinde ise *2S,3S* konfigürasyonlu epoksi alkol *E-54b* oluşmaktadır. Enantiyoseçicilik değeri %20-52 arasında değişmektedir. **86a** ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda diğer hidroperoksitlere göre daha yüksek enantiyoseçicilik saptanmıştır. **86a**/ $\text{VO}(\text{acac})_2$ sistemi ile en yüksek değer (ee %52) elde edildi (Çizelge 3.10; deney 2).

Çizelge 3.10. Kiral asetal hidroperoksit (*S*)-**86a,b,d** ile allilik alkol *E-53b*'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu

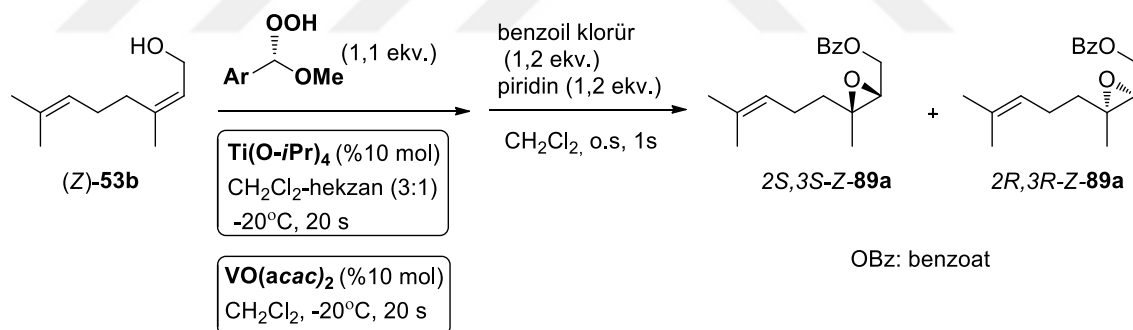


deney	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	dönüşüm ^a (%)	kd ^a (%)	ee ^b (%)	konfigürasyon ^b
1	86a	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$	>99	95	48	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
2	86a	$\text{VO}(\text{acac})_2$	85	96	52	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
3	86b	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$	>99	93	26	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
4	86b	$\text{VO}(\text{acac})_2$	84	90	22	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
5	86d	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$	>99	90	20	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>
6	86d	$\text{VO}(\text{acac})_2$	84	92	20	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>

^a İç standart asetofenon kullanılarak ^1H NMR spektrumu ile belirlendi. ^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Allilik alkol **Z-53b** ve *E-53*'nin asimetrik epoksidasyon reaksiyonlarından elde edilen sonuçlar benzerlik göstermektedir. Bu iki allilik alkolün epoksidasyonu yüksek dönüşümlerle gerçekleşmektedir. Dönüşüm %84-99 arasında değişmekte olup en yüksek dönüşüm (%99) titanyum katalizli reaksiyonlarda elde edildi. Enantioseçicilik değerini belirlemek için epoksit **54b** NEt₃ bazı eşliğinde benzoil klorür ile benzoat esteri **Z-89b**'ye dönüştürüldü ve kiral HPLC'de analiz edildi. Enantioseçicilikler %12-52 arasında değişmekte olup, en düşük seçicilik değeri asetal hidroperoksit **86b** ve **86d** ile elde edilirken, en yüksek seçicilikler **86a** ile sağlandı. **86a**/Ti(O-*i*Pr)₄ sistemi ile en yüksek seçicilik (%52) elde edildi (**deney 1**). Asetal hidroperoksit **86a** ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda oluşan epoksi alkol **Z-54b**'nin mutlak konfigürasyonunun 2*S*,3*R* olduğu belirlendi. Bunun aksine asetal hidroperoksit **86b** ve **86d** 2*R*,3*S* konfigürasyonlu **Z-54b**'yi vermektedir (**Çizelge 3.11**).

Çizelge 3.11. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86a,b,d** ile allilik alkol **Z-53b**'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu

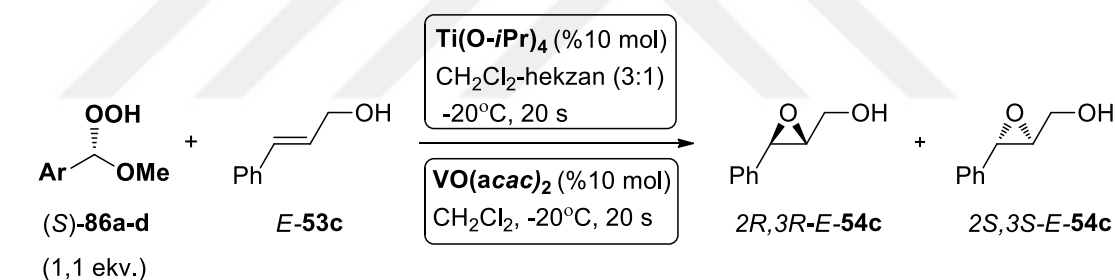


deney	(S)-ROOH	katalizör	dönüşüm ^a (%)	kd ^a (%)	ee ^b (%)	konfigürasyon ^b
1	86a	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	>99	95	52	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
2	86a	VO(acac) ₂	87	96	36	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
3	86b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	>99	96	10	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>
4	86b	VO(acac) ₂	85	92	10	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>
5	86d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	>99	90	12	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>
6	86d	VO(acac) ₂	84	92	12	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>

^a İç standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi. ^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Visinal disüstitüye allilik alkol *E*-53c'nin ideal şartlar altında gerçekleştirilen asimetrik epoksidasyon sonuçları **Çizelge 3.12**'de görülmektedir. Bu tip allilik alkoller trisüstitüye allilik alkollere nazaran daha düşük elektron yoğunluğuna sahip olduğundan reaksiyon dönüşümlerinin daha düşük olması beklenir. Buna göre allilik alkol *E*-53c için elde edilen dönüşümler %0-88 arasında değişmektedir. Vanadyum katalizli asetal hidroperoksit **86b** eşliğinde yapılan epoksidasyon reaksiyonunun gerçekleşmediği tespit edildi (**deney 4**). Epoksit **54c**'nin alıkonma zamanları literatür verileri ile karşılaştırılarak 2*R*,3*R* konfigürasyonlu stereoizomerin baskın stereoizomer olarak olduğu belirlendi. En yüksek enantiyoseçicilik (%44) vanadyum katalizli asetal hidroperoksit **86a** ile gerçekleştirilen epoksidasyonda elde edildi (**Çizelge 3.12**; **deney 2**).

Çizelge 3.12. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86a,b,d** ile allilik alkol *E*-53c'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu



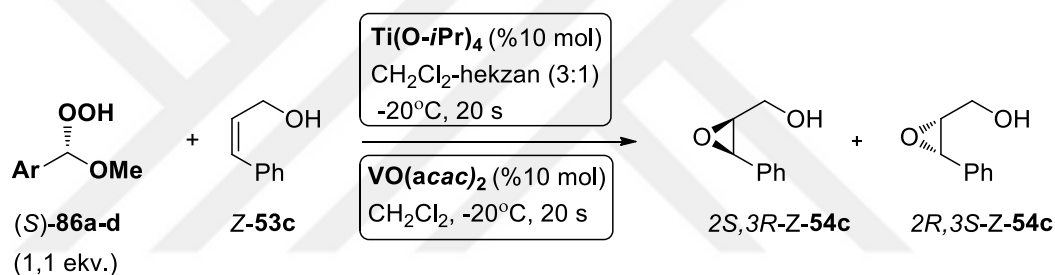
deney	(S)-ROOH	katalizör	dönüşüm ^a (%)	kd ^a (%)	ee ^b (%)	konfigürasyon ^b
1	86a	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$	88	91	30	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
2	86a	$\text{VO}(\text{acac})_2$	77	93	44	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
3	86b	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$	86	94	28	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
4	86b	$\text{VO}(\text{acac})_2$	RG ^c	-	-	-
5	86d	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$	77	96	26	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
6	86d	$\text{VO}(\text{acac})_2$	78	96	30	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>

^a İç standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi. ^c Reaksiyon gerçekleşmedi.

Visinal disüstitüye allilik alkol Z-53c için **Çizelge 3.13**'de özetlenen verilerinden görüleceği üzere hem titanyum hem de vanadyum katalizli epoksidasyonlar yüksek dönüşümlerle (%70-87) gerçekleşmiştir. Asetal hidroperoksitin yapısına bağlı olarak %10-34 arasında değişen ee değerleri elde edilmiştir. En yüksek ee değeri (%34) asetal hidroperoksit **86a**/Ti(O-*i*Pr)₄ sistemi ile elde edildi (**deney 1**). Çift bağ enantiotopik yüzey seçiciliğinde hem asetal hidroperoksit yapısının hem de metalin cinsinin belirleyici bir rol oynadığı elde edilen stereokimyasal verilerden anlaşılmaktadır (**deney 1 ve 2**; **5 ve 6**).

Çizelge 3.13. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86a,b,d** ile allilik alkol Z-53c'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu



deney	(S)-ROOH	katalizör	dönüşüm ^a (%)	kd ^a (%)	ee ^b (%)	konfigürasyon ^b
1	86a	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	87	95	34	2S,3R
2	86a	VO(acac) ₂	79	95	10	2R,3S
3	86b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	86	94	26	2R,3S
4	86b	VO(acac) ₂	82	93	16	2R,3S
5	86d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	74	95	30	2S,3R
6	86d	VO(acac) ₂	70	92	30	2R,3S

^a İç standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

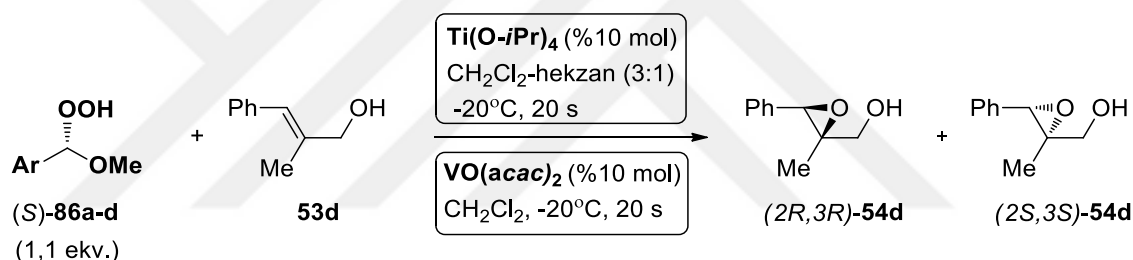
^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

^c Reaksiyon gerçekleşmedi.

Trisüstitüye allilik alkol **53d**'nin titanyum ve vanadyum katalizörü eşliğinde kiral asetal hidroperoksit **86a,b,d** ile gerçekleştirilen asimetrik epoksidasyon sonuçları **Çizelge 3.14**'de verilmiştir. **Çizelge 3.14**'de görüldüğü gibi titanyum katalizli

reaksiyonlarda vanadyum katalizli reaksiyonlara göre asetal hidroperoksitten çift bağa oksijen atomu transferi daha etkin bir şekilde gerçekleşmektedir. Titanyum katalizli reaksiyonlarda %72-90 arasında dönüşüm gerçekleşirken vanadyum katalizli reaksiyonlarda ise %68-83 arasında gerçekleşmektedir. Tüm reaksiyonların kütle dengesinin (>%90) yüksek olduğu görülmektedir. Bir genelleme yapıldığında en yüksek enantiyoseçicilik değerleri (%42,44) **86a** oksidantı kullanılarak elde edilmiştir (**deney 1 ve 2**). Bu sonuçlardan **86a**'nın diğer oksidantlara göre daha seçici olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca, asetal hidroperoksit **86a,b,d** ile gerçekleştirilen tüm sistemlerde (2*R*,3*R*) konfigürasyonlu ürünün oluştuğu saptanmıştır (**Çizelge 3.14; deney 1-6**).

Çizelge 3.14. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86a,b,d** ile allilik alkol **53d**'nin metal katalizli asimetric epoksidasyonu



deney	(S)-ROOH	katalizör	dönüşüm ^a (%)	kd ^a (%)	ee ^b (%)	konfigürasyon ^b
1	86a	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$	90	96	44	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
2	86a	$\text{VO}(\text{acac})_2$	80	95	42	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
3	86b	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$	87	92	38	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
4	86b	$\text{VO}(\text{acac})_2$	83	90	20	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
5	86d	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$	72	91	10	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
6	86d	$\text{VO}(\text{acac})_2$	68	97	30	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>

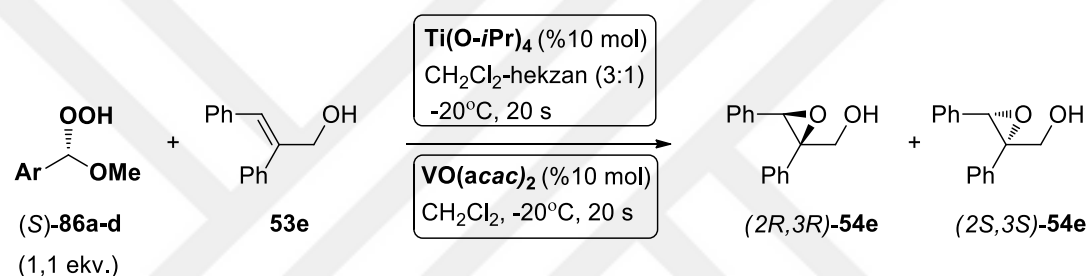
^a İç standart asetofenon kullanılarak ^1H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Diğer trisubstitüye allilik alkol **53e**'nin asetal hidroperoksit **86a,b,d**/ $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ veya $\text{VO}(\text{acac})_2$ sistemi ile gerçekleştirilen epoksidasyon sonuçları **Çizelge 3.15**'de verilmiştir. Sonuçlar analiz edildiğinde **53e**'nin allilik alkol **53d**'ye göre reaktif olduğu

anlaşılmaktadır. Epoksidasyonlar yüksek kütle denklğinde (%92-98) gerçekleşmiştir. Asetal hidroperoksitlerin enantiyoseçicilikteki performanslarına bakıldığında **86a**/Ti(O-*i*Pr)₄ sistemi ile orta derecede enantiyoseçicilik (%40) gözlenirken (**deney 1**), diğer asetal hidroperoksitlerle gerçekleştirilen sistemlerde daha düşük ee değerleri gözlemlendi. Asimetrik epoksidasyonların hepsinde (2*R*,3*R*) konfigürasyonlu epoksi alkol **54e** daha yüksek oranda oluşmaktadır (**Çizelge 3.15**).

Çizelge 3.15. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86a,b,d** ile allilik alkol **53e**'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu



deney	(S)-ROOH	katalizör	dönüşüm ^a (%)	kd ^a (%)	ee ^b (%)	konfigürasyon ^b
1	86a	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	95	96	40	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
2	86a	VO(acac) ₂	82	92	26	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
3	86b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	92	93	28	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
4	86b	VO(acac) ₂	89	92	16	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
5	86d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	76	95	20	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
6	86d	VO(acac) ₂	80	98	26	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>

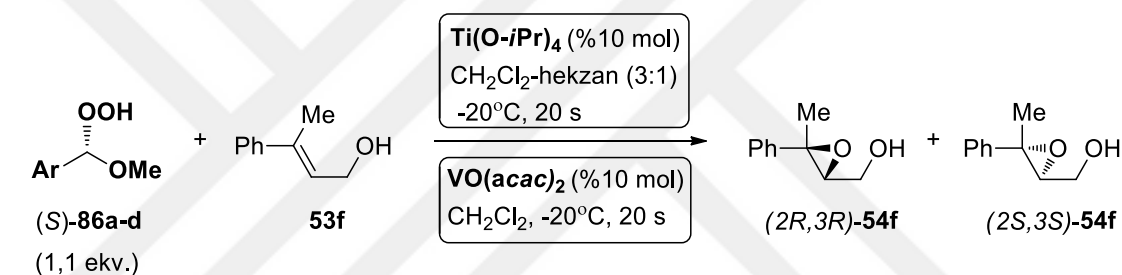
^a İç standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

trans Allilik alkol **53f**'nin asetal hidroperoksit **86a,b,d** varlığında hem titanyum hemde vanadyum katalizli epoksidasyon sonuçları **Çizelge 3.16**'da görülmektedir. Allilik alkol **53f**'nin dönüşümleri kullanılan metal katalizörün ve asetal hidroperoksitin yapısına bağlı olarak %72-91 arasında değişmektedir. Enantiyoseçicilik değerleri (%10-40) allilik alkol **53e** ile elde edilen değerlerle benzerlik göstermektedir. Asetal hidroperoksit

86a/VO(acac)₂ sistemi ile düşük enantioseçicilik gözlenirken (**deney 2**), en yüksek enantioseçicilik değeri (ee %40) **86b**/Ti(O-*i*Pr)₄ sistemi ile elde edildi (**deney 3**). Reaksiyonlarda asetal hidroperoksit ve katalizör yapısının *Re* ve *Si* yüzey seçiciliğinde önemli rol oynadığı sonuçlardan anlaşılmaktadır. Genelde (2*R*,3*R*) konfigürasyonlu epoksi alkol **54f** baskın oranda oluşurken, **86d**/Ti(O-*i*Pr)₄ sistemi ile 2*S*,3*S* konfigürasyonlu stereoisomerin baskın olarak oluştuğu kiral HPLC analizi ile belirlendi (**Çizelge 3.16**).

Çizelge 3.16. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86a,b,d** ile allilik alkol **53f**'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu



deney	(S)- ROOH	katalizör	dönüşüm ^a (%)	kd ^a (%)	ee ^b (%)	konfigürasyon ^b
1	86a	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	91	92	20	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
2	86a	VO(acac) ₂	76	90	10	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
3	86b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	82	95	40	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
4	86b	VO(acac) ₂	76	91	34	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
5	86d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	72	90	20	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>
6	86d	VO(acac) ₂	78	94	26	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>

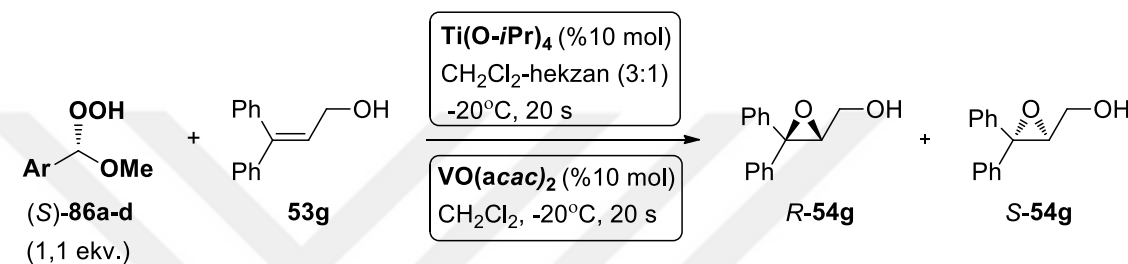
^a İç standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Allilik alkol **53g**'nin asetal hidroperoksit **86** ile metal katalizli epoksidasyon sonuçları **Çizelge 3.17**'de özetlenmiştir. Allilik alkol **53g** için ölçülen dönüşüm değerleri %40-92 arasında değişmekte olup en düşük değer (%40) **86d**/VO(acac)₂ sistemi ile elde edilmiştir (**deney 6**). Bu allilik alkol için önemsiz derecede ee değerleri gözlenmiştir.

Epoksi alkol S-**54g** **86a**/Ti(O-*i*Pr)₄ sistemi ile %14 (**deney 1**) ve **86b**/Ti(O-*i*Pr)₄ sistemi ile %22 enantiyoseçicilikle izole edildi (**deney 3**). Bu sonuçlar allilik alkol **53g**'nin enantiyotopik yüzeylerine oksijen transfer edilirken muhtemel geçiş komplekslerinin enerjileri arasında önemli bir fark olmadığı değerlendirilmektedir.

Çizelge 3.17. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86a,b,d** ile allilik alkol **53g**'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu



deney	(S)-ROOH	katalizör	dönüşüm ^a (%)	kd ^a (%)	ee ^b (%)	konfigürasyon ^b
1	86a	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	92	95	14	S
2	86a	VO(acac) ₂	78	94	0	-
3	86b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	87	90	22	S
4	86b	VO(acac) ₂	79	91	0	-
5	86d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	73	96	0	-
6	86d	VO(acac) ₂	40	90	0	-

^a İç standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Geminal disüstitüye allilik alkol **53h**'nin asimetrik epoksidasyon sonuçları **Çizelge 3.18**'de görülmektedir. Reaksiyon dönüşümü %76-90 arasında değiştiği ¹H-NMR spektroskopisi ile belirlendi. Titanyum katalizli sistemlerin reaktivitesi vanadyum katalizli sistemlere göre daha yüksek olduğu belirlendi. İnce tabaka kromatografisiyle saflaştırılan epoksi alkol **54h**'nin kirial HPLC analizinde her bir enantiyomerinin oranları belirlendi. Buna göre elde edilen enantiyoseçicilik değerleri %0-24 arasında değişmekte olup en yüksek %24 ee değeri asetal hidroperoksit **86a,b**/ Ti(O-*i*Pr)₄ ve **86d**/

VO(acac)₂ sistemleriyle elde edildi (**deney 1, 3 ve 6**). Seçicilik çok düşük olmakla birlikte reaksiyonlarda genellikle (S) konfigürasyonlu epoksi alkol **54h** baskın stereoizomer olarak oluşmaktadır (**Çizelge 3.18**).

Çizelge 3.18. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86a,b,d** ile allilik alkol **53h**'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu

deney	(S)-ROOH	katalizör	dönüşüm ^a (%)	kd ^a (%)	ee ^b (%)	konfigürasyon ^b
1	86a	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	90	93	24	S
2	86a	VO(acac) ₂	79	93	0	-
3	86b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	85	92	24	S
4	86b	VO(acac) ₂	80	90	8	R
5	86d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	78	98	8	S
6	86d	VO(acac) ₂	76	91	24	S

^a İç standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

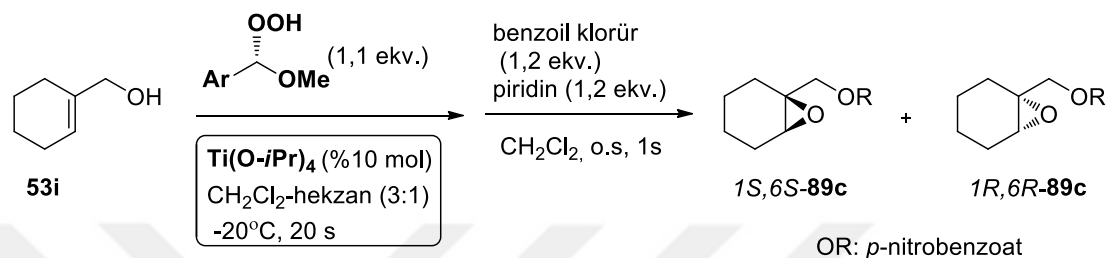
^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

^c Reaksiyon gerçekleşmedi.

Siklik trisüstitüye allilik alkol **53i**'nin ideal reaksiyon şartları altında asetal hidroperoksit **86** ile Ti(O-*i*Pr)₄ ve VO(acac)₂ katalizli epoksidasyon sonuçları **Çizelge 3.19**'da verilmiştir. **86a** ve **86b** ile gerçekleşen asimetrik epoksidasyonlarda yüksek dönüşüm sağlanırken **86d** ile düşük dönüşümler elde edildi. Epoksi alkol **54i**'nin ee değerini belirlemek için epoksi alkol **54i** *p*-nitro benzoil klorür ve piridin eşliğinde *p*-nitrobenzoat esteri **89c**'ye dönüştürüldü, kirial HPLC'de analiz edildi ve %10-42 arasında değişen ee değerleri bulundu. Vanadyum katalizli **86b** ile gerçekleştirilen

epoksidasyonda en yüksek enantiyoseçicilik değeri %42'dir (**deney 4**). Tüm denemelerde (+) izomer **54i**'nin baskın stereoizomer olduğu saptandı (**Çizelge 3.19**).

Çizelge 3.19. Kiral asetal hidroperoksit (**S**)-**86a,b,d** ile allilik alkol **53i**'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	dönüşüm ^a (%)	kd ^a (%)	ee ^b (%)	konfigürasyon ^b
1	86a	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	96	84	18	(+)
2	86a	VO(acac) ₂	84	85	10	(+)
3	86b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	87	91	28	(+)
4	86b	VO(acac) ₂	79	90	42	(+)
5	86d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	42	93	18	(+)
6	86d	VO(acac) ₂	40	90	18	(+)

^a İç standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

3.5. Optikçe Saf Asetal Hidroperoksitler İle Enonların Weitz-Scheffer Asimetrik Epoksidasyonu

Enantiyomerik saf asetal hidroperoksitler (**S**)-**86** ile allilik alkollerin epoksidasyonunda elde edilen sonuçları reaktivite (% dönüşüm) ve enantiyoseçicilik (ee) açısından açıkladık. Şimdi bu enantiyomerik saf asetal hidroperoksitlerin enonların nükleofilik epoksidasyonundaki performansları tartışılacaktır. Nükleofik epoksidasyonda substrat olarak kullanılacak enon **60a-I**'nin sentezi literatürde rapor edilen yöntemlere grubumuz

tarafından gerçekleştirildi. Ticari olarak satın alınan **60m-o** ile birlikte tüm enonların akiral epoksidasyonu gerçekleştirilerek ilgili epoksitlerin rasemik örnekleri **61a-o** hazırlandı. Daha sonra her bir rasemik enon kiral HPLC veya GC’de yürütülerek enantiyomerlerinin geliş zamanları belirlendi. Asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonu ideal reaksiyon şartlarının belirlenmesi için model substrat olarak enon **60a**, enantiyomerik saf hidroperoksit olarak (S)-**86e** seçildi.

3.5.1. Enonların asimetrik epoksidasyonunda ideal şartların belirlenmesi

İdeal reaksiyon şartları olarak çözücü cinsi, baz, konsantrasyon ve sıcaklık gibi parametreler tarandı. Her bir denemede reaksiyonunun tamamlanmasının ardından ham karışım organik çözücü ile ekstrakte edildi, kurutuldu ve çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Kalıntıya iç standart asetofenon ilave ederek reaksiyon dönüşümleri ^1H NMR ile belirlendi. Oluşan epoksi keton **61a** ince tabaka kromatografisi (TLC) ile saflaştırıldı ve kiral HPLC’de analiz edildi. Enantiyomerlerin geliş zamanları literatürle karşılaştırılarak baskın enantiyomerin mutlak konfigürasyonu belirlendi. Tüm yapılan denemelerde elde edilen sonuçlar **Çizelge 3.20**’de gösterilmiştir.

Enon **60a**’nın, (S)-**86e** ile asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonu için yapılan denemelerde çeşitli bazlar kullanıldı. Bu bazlar çeşitli inorganik, organik amin ve organometalik bazlardır. İnorganik bazlarla gerçekleştirilen Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyon reaksiyonlarında dönüşüm %0-99 arasında değişirken, enantiyoseçicilik %0-76 arasında değişmektedir (**Çizelge 3.20; deneyler 1–13**). $\text{Ca}(\text{OH})_2$ de hiç dönüşüm gözlenmezken, Cs_2CO_3 , K_2CO_3 ve LiOH gibi bazlarda ise dönüşümün düşük olduğu belirlendi. Bu bazlarla elde edilen enantiyoseçicilik değerleri ise ihmal edilecek derecededir. İnorganik bazlar arasında en yüksek dönüşüm KOH ile elde edilirken (**deney 5**), hiç enantiyoseçicilik saptanmamıştır. NaOH ile gerçekleştirilen epoksidasyonlarda %30-95 arasında değişen dönüşüm ve %30-76 arasında değişen ee değerleri elde edildi. Katalitik miktarda NaOH ile tolüende gerçekleştirilen reaksiyonda (**deney 10**) epoksit **61a** %30 ee değeri ile elde edilirken, NaOH miktarının 1,5 eşdeğer miktara yükseltilmesi ve çözücü hacminin artırılması ile epoksit **61a** %80 dönüşümde

%76 ee değeri ile elde edildi (**deney 12**). Konsantrasyonun enantioseçiciliği önemli derecede etkilediği bu deneyde anlaşılmaktadır. Elde edilen stereokimyasal veriler oksijen transferinin enonun genellikle *Re* yüzeyinden gerçekleşerek epoksi keton (2*S*,3*R*)-**61a**'yı oluşturduğunu göstermektedir.

Çizelge 3.20. Kiral yükseltgeyici (S)-**86e** ile inorganik baz eşliğinde enonların asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonu için ideal şartların taranması

deney	baz	(S)- 86e (ekv)	çözücü türü	(°C)	dönüşüm (%)	ee (%)/ konfg.
1	Cs(CO ₃) ₂ (kat.)	1,25	CH ₃ CN	-20	32	8/(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
2	Ca(OH) ₂ (kat.)	1,25	CH ₃ CN	-20	-	-
3	LiOH (kat.)	1,25	CH ₃ CN	-20	30	17/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
4	K ₂ CO ₃ (kat.)	1,25	CH ₃ CN	-20	10	0
5	KOH (kat.)	1,25	CH ₃ CN	-20	>%99	0
6	KOH (kat.)	1,25	CH ₃ CN	-40	25	0
7	KOH (kat.)	1,25	tolüen	0	70	0
8	NaOH (kat.)	1,25	CH ₃ CN	-40	30	22/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
9	NaOH (kat.)	1,25	CH ₃ CN	0	95	30/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
10	NaOH (kat.)	1,25	tolüen	0	42	30/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
11	NaOH (3M)	1,25	tolüen	0	22	8/(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
12^a	NaOH (1.5 ekv)	1,5	tolüen	0	80	76/(2<i>S</i>,3<i>R</i>)
13^b	NaOH (1.5 ekv)	1,5	tolüen	0	79	70/(2<i>S</i>,3<i>R</i>)

^a Epoksidasyon 15 mL tolüen içerisinde gerçekleştirildi. ^b Epoksidasyon 30 mL tolüen içerisinde gerçekleştirildi.

Organik amin baz katalizli gerçekleştirilen asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonlarda farklı sonuçlar alınmıştır (**Çizelge 3.21; deney 1-3**). Hekzametildisilazan (HMDS) ve dimetilaminopiridin (DMAP) ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda dönüşüm

gözlenmezken, 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonda epoksit **61a** %8 dönüşümde %54 ee değeri ile elde edilmiştir.

Çizelge 3.21. Kiral yükseltgeyici (S)-**86e** ile organik amin baz eşliğinde enonların asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonu için ideal şartların taranması

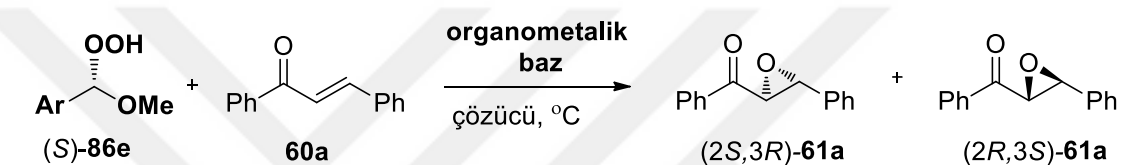


deney	baz	(S)-86e (ekv)	çözücü türü	(°C)	dönüşüm (%)	ee (%) / konfg.
1	HMDS (%10 mmol)	1,25	tolüen	0	-	-
2	DMAP (%10 mmol)	1,25	tolüen	-30	-	-
3	DBU (1,5 ekv.)	1,5	tolüen	0	8	54/(2S,3R)

BuLi ve EtMgBr gibi kuvvetli organometalik bazlar eşliğinde de çeşitli denemeler gerçekleştirilmiştir (**Çizelge 3.22**). Bu bazlarla reaksiyon dönüşümü ve enantiyoseçicilik gibi iki parametre için tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir (**deneyler 1-4**). Örneğin EtMgBr ile çok düşük dönüşümler gözlemlenmiştir. BuLi ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda ise %60 dönüşüm ve %34 ee değeri elde edilmiştir. Daha sonra BuLi ve EtMgBr'ye ilaveten Et₂Zn ile denemeler gerçekleştirildi. Farklı çözücü ve sıcaklıklarda gerçekleştirilen reaksiyonlarda daha yüksek dönüşüm ve ee değerleri elde edildi (**deneyler 5-25**). Et₂Zn ile düşük sıcaklıkta (-40°C) gerçekleştirilen reaksiyonlarda epoksit **61a** oluşumu gözlenmedi (**deneyler 5-6**). Sıcaklığın artırılması, çözücü ve konsantrasyonun değiştirilmesi olumlu sonuçlanarak enon %5-99 arasında değişen dönüşümlerle ürüne dönüşmüştür. Buna göre en yüksek dönüşüm (%99) 1:1 oranında tolüen:hekzan çözücü çiftiyle elde edilmiştir (**deney 14**). En yüksek ee değeri (%86) konsantrasyonun artırılması ile tolüen:hekzan çözücü sistemi ile gerçekleştirilen reaksiyonda elde edildi (**deney 12**). Buna karşın reaksiyon dönüşümü %28'e düştü. Reaksiyon dönüşümünün düşük olması Et₂Zn'nin reaktivitesinin düşük olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Et₂Zn'nin tersiyer aminlerle etkileştirildiğinde reaktivitesinin önemli derecede arttığı literatürde bilinmektedir. Buradan hareketle enon

60a'nın (*S*)-**86e**/Et₂Zn/tersiyer amin sistemleri ile epoksidasyonu incelendi. Reaksiyon dönüşümleri %5-84 arasında değişirken, ee değeri %28-86 arasında değişmektedir. Elde edilen sonuçlar dönüşüm ve seçicilik arasındaki ilişkinin ters orantılı olduğunu gösterdi. Örneğin, en yüksek dönüşüm (%84) Et₂Zn/piridin ile gerçekleştirilirken, enantiyoseçicilik %36'dır (**deney 16**). En yüksek enantiyoseçicilik değeri (%86) Et₂Zn/2-aminoetanol ile elde edilirken, dönüşüm ise %29'dur (**deney 25**).

Çizelge 3.22. Kiral yükseltgeyici (*S*)-**86e** ile organometalik baz eşliğinde enonların asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonu için ideal şartların taranması



deney	baz	(<i>S</i>)- 86e (ekv)	çözücü türü	(°C)	dönüşüm (%)	ee (%)/ konfg.
1	BuLi (%10 mmol)	1,25	THF	-40	10	34/(<i>2S,3R</i>)
2	BuLi (1,25 ekv.)	1,25	THF	-40	60	32/(<i>2S,3R</i>)
3	EtMgBr (%10 mmol)	1,25	THF	-40	-	-
4	EtMgBr (1,25 ekv.)	1,25	THF	-40	10	0
5	Et ₂ Zn (%10 mmol)	1,25.	THF	-40	-	-
6	Et ₂ Zn (1,5 ekv.)	1,25	THF	-40	-	-
7	Et ₂ Zn (1,5 ekv.)	1,25	THF	0	30	54/(<i>2S,3R</i>)
8	Et ₂ Zn (2,0 ekv.)	1,25	THF	0	5	10/(<i>2S,3R</i>)
9	Et ₂ Zn (1,25 ekv.)	1,25	tolüen	0	56	56/(<i>2S,3R</i>)
10	Et ₂ Zn (1,25 ekv.)	1,25	<i>o</i> -ksilen	0	60	56/(<i>2S,3R</i>)
11	Et ₂ Zn (3,0 ekv.)	2,0	tolüen	0	48	58/(<i>2S,3R</i>)
12 ^b	Et ₂ Zn (2,0 ekv.)	1,5	tolüen-hek.	0	28	86/(<i>2S,3R</i>)
13 ^a	Et ₂ Zn (1,5 ekv.)	1,5	tolüen	0	70	36/(<i>2S,3R</i>)
14 ^b	Et ₂ Zn (2,0 ekv.)	1,5	tolüen-hek.	0	>99	20/(<i>2S,3R</i>)
15 ^b	Et ₂ Zn (2,0 ekv.)	1,5	tolüen-hek.	25	65	40/(<i>2S,3R</i>)
16	Et ₂ Zn (1,5 ekv.)/ piridin (kat.)	1,5	tolüen	0	84	36/(<i>2S,3R</i>)

Çizelge 3.22. (devam)

17	Et ₂ Zn (1,5 ekv.)/ piridin (kat.)	1,5	tolüen	-20	48	42/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
18	Et ₂ Zn (0,25 ekv.)/ piridin (0,25 ekv.)	1,5	tolüen	0	17	44/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
19	Et ₂ Zn (1,5 ekv.)/ lutidin (katalitik)	1,5	tolüen	0	27	42/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
20	Et ₂ Zn (2,0 ekv.) / fenantrolin (%10 mmol)	1,5	tolüen	0	12	56/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
21	Et ₂ Zn (2,0 ekv.)/ NEt ₃ (%10 mmol)	1,5	tolüen	0	25	74/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
22	Et ₂ Zn (2,0 ekv.)/ NEt ₃ (%50 mmol)	1,5	tolüen	0	5	84/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
23	Et ₂ Zn (2,0 ekv.)/ <i>N</i> -metil imidazol (%10 mmol)	1,5	tolüen	0	50	28/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
24	Et ₂ Zn (2,0 ekv.)/ 2-aminoetanol (%20 mmol)	1,5	tolüen	0	54	64/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
25	Et ₂ Zn (2,0 ekv.)/ 2-aminoetanol (%50 mmol)	1,5	tolüen	0	29	86/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

^a Epoksidasyon 15 mL tolüende gerçekleştirildi. ^b Epoksidasyon 15 mL tolüen:hekzan çözücü çiftinde gerçekleştirildi.

Yukarıda detaylarıyla açıklanan ideal reaksiyon şart taramalarından enonların asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonu için (*S*)-**86**/NaOH/tolüen/0°C yöntemi en uygun sistem olarak belirlenmiştir.

3.5.2. Enonların ideal şartlar altında weitz-scheffer asimetrik epoksidasyonu

Enon **60a** model enon alınarak ideal reaksiyon şartlarının belirlenmesinden sonra optikçe saf asetal hidroperoksitler (*S*)-**86a,b,d** ile enon **60a-o**'nun Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonları reaktivite (enon dönüşümü) ve enantiyoseçicilik açısından incelendi. Enon **60a**'nın NaOH katalizli (*S*)-**86** ile gerçekleştirilen Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyon sonuçları **Çizelge 3.23**'de verilmiştir. Asetal hidroperoksitin

aromatik halkasının meta pozisyonundaki grubun doğasına bağlı olarak dönüşümler %40-88 arasında değişmektedir. *Meta* pozisyonundaki grubun mezomerik veya indüktif olarak elektron çekme-sağlama yeteneği, enon **60a**'nın ürün **61a**'ya dönüşümünde belirleyici role sahiptir. Örneğin *meta* pozisyonunda klor ve metil grubu içeren hidroperoksit (S)-**86a-b** ile sırasıyla %85 ve %88 (**deney 1 ve 2**) dönüşüm elde edilirken, nitro grubu içeren (S)-**86d** ile düşük dönüşümde (%40) (**deney 3**) gerçekleşti. Bu verilerden nitro grubu gibi kuvvetli elektron çekici grubun, hidroperoksit protonunun baz ile koparılması sonucu oluşan hidroperoksit anyonunun reaktivitesini düşürerek enonun elektrofilik çift bağına etkin bir şekilde atak yapmasını engellediği düşünülmektedir. Enantiyomerik fazlalık değerleri %10-70 arasında değişkenlik göstermektedir. 3 farklı hidroperoksit ile yapılan denemelerde baskın enantiyomer olarak (2*S*,3*R*)-**61a**'nın oluştuğu tespit edildi. Aromatik halkada metil grubu içeren hidroperoksit (S)-**86b**'nin enantiyoseçicilik üzerinde olumsuz bir etkisinin olduğu net olarak görülmektedir (**deney 2**). Aromatik halkadaki nitro veya klor grubunun enantiyoseçiciliği olumlu yönde etkilemektedir.

Çizelge 3.23. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile enon **60a**'nın Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu^a

deney	(S)-ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	izole verim (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	85	80	76	50	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
2	86b	88	86	81	10	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
3	86d	40	38	36	70	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

^a Tüm reaksiyonlar 0,2 mmol enon **60a** ve 1,5 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak 0°C'de gerçekleştirildi.

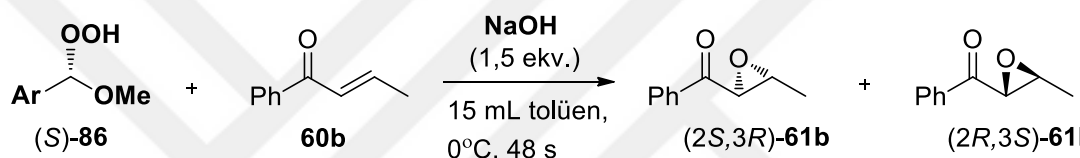
^b Reaksiyonun dönüşümü ve **61a**'nın verimi, iç standart bromoform eşliğinde ¹H NMR analizi ile belirlendi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (OD kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Çift bağda β -metil grubu içeren enon **60b**'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu sonucu elde edilen veriler **Çizelge 3.24**'de görülmektedir. Reaksiyon dönüşümlerinden enon **60b**'nin reaktivitesinin oldukça yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Bu durum enon **60b** çift bağının elektrofilik karakterinin daha yüksek olması ile açıklanabilir. Reaktivitedeki artışa karşın enantiyoseçicilik (%0-26) önemli derecede düşmektedir. Bu sonuç hidroperoksit (S)-**86** ile metil grubu arasındaki sterik itmenin minimum olması ile açıklanabilir (**Çizelge 3.24**).

Çizelge 3.24. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile enon **60b**'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu^a

						
deney	(S)-ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	izole verim (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	>99	96	84	26	(2R,3S)
2	86b	>99	84	32	26	(2R,3S)
3	86d	70	66	64	0	-

^a Tüm reaksiyonlar 0,2 mmol enon **60b** ve 1,5 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak 0°C de gerçekleştirildi.

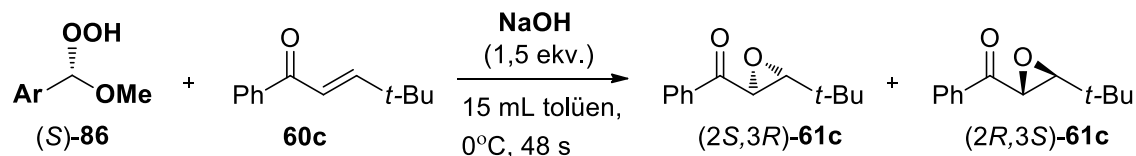
^b Reaksiyonun dönüşümü ve **61b**'nin verimi, iç standart bromoform eşliğinde ¹H NMR analizi ile belirlendi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (OD kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Çift bağda β -*t*-butil gibi hacimli bir grup içeren enon **60c**'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu gerçekleştirildi. Epoksidasyon sonuçları **Çizelge 3.25**'de özetlenmiştir. Asetal hidroperoksitler ile elde edilen dönüşümler %10-40 arasında değişmektedir. Enon **60c**'nin düşük reaktiviteye sahip olması *t*-butil grubunun hacimli olması ile oksidantın yaklaşamamasıyla açıklanabilir. Enon **60c** kullanılan hidroperoksitin yapısına bağlı olarak %64'e varan enantiyoseçicilikle epoksitlenmektedir (**deney 1 ve 2**). Enon **60c**'nin epoksidasyonundan elde edilen stereokimyasal veriler reaksiyon ortamında NaOH ile oluşan nükleofilik hidroperoksitin çift bağa *Si* yüzeyinden atak etmesi sonucu (2R,3S)-**61c**'nin baskın enantiyomer olarak oluştuğunu göstermektedir (**Çizelge 3.25**).

Çizelge 3.25. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile enon **60c**'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu^a



deney	(S)-ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	izole verim (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	40	35	32	64	(2R,3S)
2	86b	17	14	12	64	(2R,3S)
3	86d	10	7	-	58	(2R,3S)

^a Tüm reaksiyonlar 0,2 mmol enon **60c** ve 1,5 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak 0°C de gerçekleştirildi.

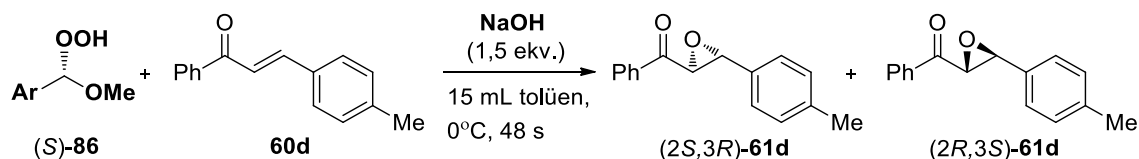
^b Reaksiyonun dönüşümü ve **61c**'nin verimi, iç standart bromoform eşliğinde ¹H NMR analizi ile belirlendi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (OD kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Çift bağa konjuge aromatik halkada indüktif olarak elektron verici metil grubunun bağlı enon **60d**'nin (S)-**86** ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyon sonuçları **Çizelge 3.26**'da verilmiştir. Kullanılan hidroperoksitin doğasına bağlı olarak dönüşümler %32-55 arasında değişmektedir. Dönüşümün düşük olması enon yapısındaki çift bağın düşük elektrofilik karaktere sahip olmasıyla açıklanabilir. Bu dönüşümlerde elde edilen epoksit **61d** için gözlenen enantiyoseçicilik değerleri %26-74 arasında değişmekte olup, HPLC analizleri literatürle kıyaslandığında epoksi keton (2S,3R)-**61d**'nin baskın enantiyomer olarak oluştuğu belirlendi (**Çizelge 3.26**).

Çizelge 3.26. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile enon **60d**'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu^a



Çizelge 3.26. (devam)

deney	(S)- ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	izole verim (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	55	52	49	74	(2S,3R)
2	86b	50	44	42	26	(2S,3R)
3	86d	32	30	30	68	(2S,3R)

^a Tüm reaksiyonlar 0,2 mmol enon **60d** ve 1,5 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak 0°C de gerçekleştirildi.

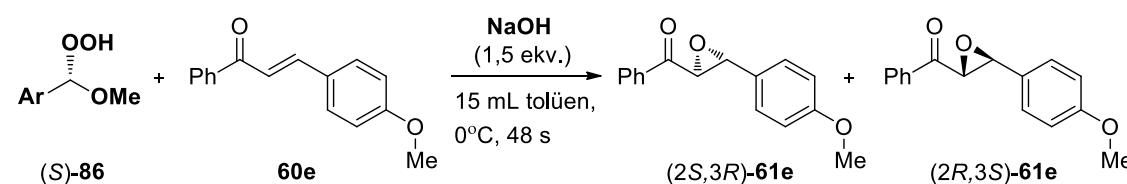
^b Reaksiyonun dönüşümü ve **61d**'nin verimi, iç standart bromoform eşliğinde ¹H NMR analizi ile belirlendi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (OD kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Aromatik halkada para konumunda metoksi grubu içeren enon **60e**'nin (S)-**86**/NaOH sistemi ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyon sonuçları Çizelge 3.27'de verilmiştir. Mezomerik olarak elektron sağlayıcı metoksi grubunun enon **60e**'nin reaktivitesini önemli ölçüde etkilediği söylenebilir. En yüksek ee değerleri (S)-**86a** ve (S)-**86b** için sırasıyla %78 ve %70 iken (**deney 1 ve 3**), en düşük ee değeri (%18) (S)-**86d** ile gerçekleştirilen epoksidasyonda (**deney 2**) gözlemlendi. Tüm denemelerde 2S,3R konfigürasyonlu epoksi keton **61e**'nin baskın enantiyomer olarak oluştuğu belirlendi.

Çizelge 3.27. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile enon **60e**'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu^a



deney	(S)- ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	izole verim (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	55	51	47	78	(2S,3R)
2	86b	48	42	40	18	(2S,3R)
3	86d	28	25	23	70	(2S,3R)

^a Tüm reaksiyonlar 0,2 mmol enon **60e** ve 1,5 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak 0°C de gerçekleştirildi.

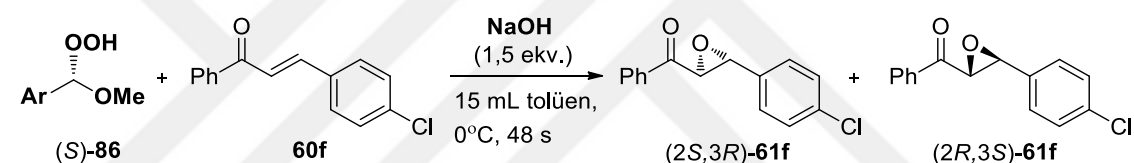
^b Reaksiyonun dönüşümü ve **61e**'nin verimi, iç standart bromoform eşliğinde ¹H NMR analizi ile belirlendi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (OD kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Çift bağa konjuge aromatik halkanın *para* konumda benzer kimyasal reaktivite gösteren klor veya brom atomu içeren enonlar **60f-g**'nin (S)-**86** ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyon sonuçları sırasıyla **Çizelge 3.28** ve **Çizelge 3.29**'da verilmiştir. Klor süstitüye enon **60f** için %48-90 arasında değişen dönüşüm gözlenirken, brom süstitüye enon **60g** de %35-98 arasında değişen dönüşüm değerleri elde edilmiştir. Her iki enon için en yüksek ee değeri (S)-**86d** ile elde edilirken, en düşük ee değerleri (S)-**86b** ile elde edilmiştir. Hem klor süstitüye hem de brom süstitüye enonlar **60f,g**'nin epoksidasyonu çift bağın *Re* yüzeyinden gerçekleşerek 2*S*,3*R* konfigürasyonlu **61f,g**'yi oluşturmaktadır.

Çizelge 3.28. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile enon **60f**'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu^a



deney	(S)- ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	izole verim (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	60	57	55	56	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
2	86b	90	87	84	14	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
3	86d	48	42	41	82	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

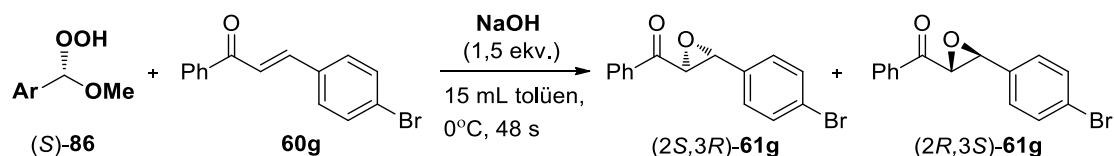
^a Tüm reaksiyonlar 0,2 mmol enon **60f** ve 1,5 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak 0°C de gerçekleştirildi.

^b Reaksiyonun dönüşümü ve **61f**'nin verimi, iç standart bromoform eşliğinde ¹H NMR analizi ile belirlendi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (AS kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Çizelge 3.29. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile enon **60g**'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu^a



Çizelge 3.29. (devam)

deney	(S)- ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	izole verim (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	75	70	67	68	(2S,3R)
2	86b	98	94	90	8	(2S,3R)
3	86d	35	32	31	76	(2S,3R)

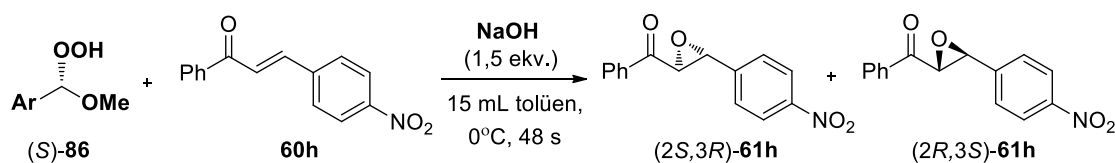
^a Tüm reaksiyonlar 0,2 mmol enon **60g** ve 1,5 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak 0°C de gerçekleştirildi.

^b Reaksiyonun dönüşümü ve **61g**'nin verimi, iç standart bromoform eşliğinde ¹H NMR analizi ile belirlendi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (OD-H kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Enon **60h**'nin **Çizelge 3.30**'da verilen Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyon sonuçları elektron çekici nitro grubunun enonun reaktivitesini önemli derecede artırdığını göstermektedir. Örneğin hidroperoksit (S)-**86a,b** ile elde edilen dönüşüm %99'dan fazladır. Gözlenen enantiyoseçicilik değerleri (%0-64) arasındadır. En yüksek enantiyoseçicilik (%64) hidroperoksit (S)-**86a** ile elde edildi (**deney 1**). Buna karşın en düşük seçicilik (S)-**86b** ile gerçekleştirilen epoksidasyondan elde edildi.

Çizelge 3.30. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile enon **60h**'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu^a

deney	(S)- ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	izole verim (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	>99	95	71	64	(2S,3R)
2	86b	>99	95	91	0	(2S,3R)
3	86d	76	70	61	40	(2S,3R)

^a Asimetrik epoksidasyon 0,2 mmol ölçekte enon **60h** ve 1,5 eşdeğer miktarda (S)-**86** ile gerçekleştirildi.

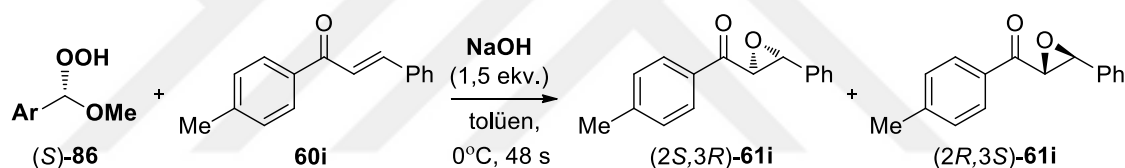
^b Epoksidasyonun dönüşümü ve **61h**'nin verimi, iç standart bromoform eşliğinde ¹H NMR analizi ile belirlendi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (OD-H kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Yukarıda çift bağa konjuge sübstütientlerin epoksidasyon üzerindeki etkilerini açıkladık. Şimdi karbonil grubu ile konjuge grupların reaktivite ve enantiyoseçiciliğe etkisini tartışacağız. *p*-Metilfenil sübstütüye enon **60i**'nin NaOH/(S)-**86** sistemi ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyon sonuçları **Çizelge 3.31**'de özetlenmiştir. Sonuçlardan görüleceği üzere *p*-metilfenil grubu enonun reaktivitesini düşürmüştür. Reaksiyonlar orta derece dönüşümlerle gerçekleşmesine karşın enantiyoseçicilik değeri %78'e kadar ulaşmaktadır. En yüksek ee değeri (%78) (**deney 3**) hidroperoksit (S)-**86d** ile elde edilirken, en düşük ee değeri (%32) hidroperoksit (S)-**86b** ile elde edildi (**deney 2**). Diğer enonlarda olduğu şablon etkisi bu reaksiyonda işlemekte ve neticede (2*S*,3*R*) konfigürasyonlu epoksit **61i** baskın olarak oluşmaktadır (**Çizelge 3.31**).

Çizelge 3.31. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile enon **60i**'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu^a



deney	(S)-ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	izole verim (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	62	60	59	72	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
2	86b	50	47	45	32	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
3	86d	28	25	21	78	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

^a Tüm reaksiyonlar 0,2 mmol enon **60i** ve 1,5 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak 0°C de gerçekleştirildi.

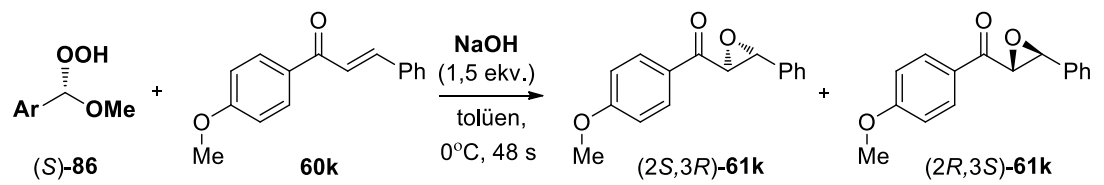
^b Reaksiyonun dönüşümü ve **61i**'nin verimi, iç standart bromoform eşliğinde ¹H NMR analizi ile belirlendi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (AS kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Enon **60k**'nın (S)-**86** ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyon sonuçları **Çizelge 3.32**'de özetlenmiştir. Enon **60k** için gözlenen dönüşümler enon **60i** ile elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Enon **60k**'nın dönüşümü %22-55, epoksi keton **61k**'nin ee değerleri %32-86 arasında değişmektedir (**Çizelge 3.32**).

Çizelge 3.32. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile enon **60k**'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu^a

						
deney	(S)-ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	izole verim (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a ^e	55	54	50	80	(2S,3R)
2	86b ^e	40	38	34	32	(2S,3R)
3	86d ^e	22	21	19	86	(2S,3R)

^a Tüm reaksiyonlar 0,2 mmol enon **60k** ve 1,5 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak 0°C de gerçekleştirildi.

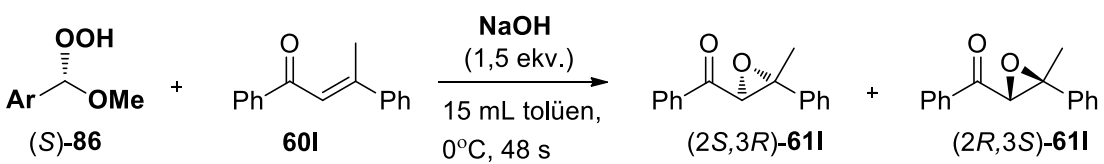
^b Reaksiyonun dönüşümü ve **61k**'nin verimi, iç standart bromoform eşliğinde ¹H NMR analizi ile belirlendi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (AS kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Enon çift bağının sterik ve elektronik yapısındaki değişikliklerin ne şekilde asimetrik epoksidasyonu etkilediğini anlamak amacıyla β-metil ve fenil grupları içeren enon **60l**'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu incelendi. Tüm denemelerde epoksi keton **61l** gözlenmedi (Çizelge 3.33). Bu durum enon **60l** çift bağının düşük elektrofilik karaktere ve yüksek sterik engelle sahip olması ile açıklanabilir.

Çizelge 3.33. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile enon **60l**'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu^a

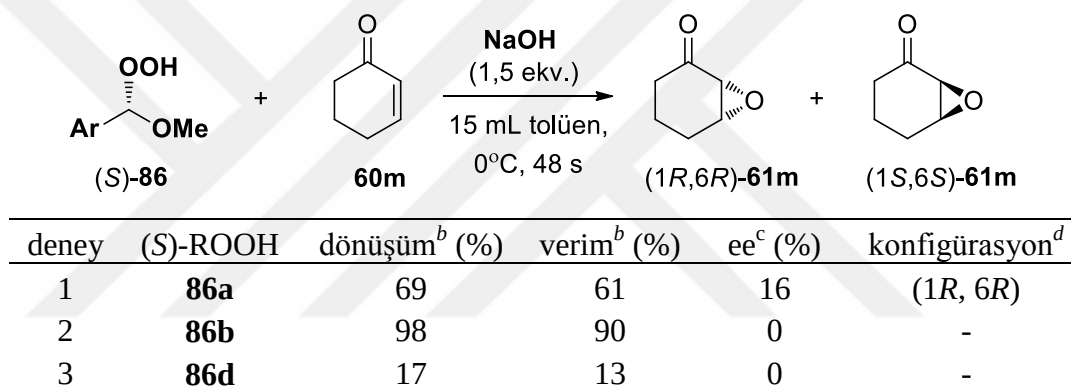
						
deney	(S)-ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	izole verim (%)	ee (%)	konfigürasyon
1	86a	-	-	-	-	-
2	86b	-	-	-	-	-
3	86d	-	-	-	-	-

^a Tüm reaksiyonlar 0,2 mmol enon **60l** ve 1,5 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak 0°C de gerçekleştirildi.

^b Reaksiyonun dönüşümü iç standart bromoform eşliğinde ¹H NMR analizi ile belirlendi.

Halkalı enonlar **60m-o**'nun (*S*)-**86** ile ideal reaksiyon şartları altında Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyon sonuçları sırasıyla **Çizelge 3.34-3.36**'da verilmiştir. Enon **60m**'nin epoksidasyonunda gözlenen dönüşümler %17-98 arasında değişmekte olup, sadece (*S*)-**86a** ile elde edilen epoksi keton **61m**'de %16 enantiyoseçicilik değeri gözlenmiştir (**Çizelge 3.34**). Enon **60n**'nin epoksidasyonu %15-47 arasında gerçekleşmiş ve enantiyoseçicilik gözlenmemiştir (**Çizelge 3.35**). Enon **60o** ile yapılan tüm denemelerde ise dönüşüm gözlenmemiştir (**Çizelge 3.36**).

Çizelge 3.34. Kiral asetal hidroperoksit (*S*)-**86** ile enon **60m**'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu^a



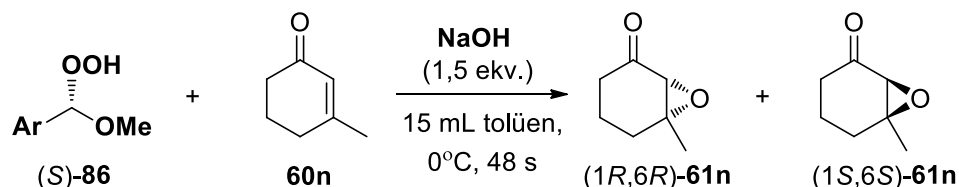
^a Tüm reaksiyonlar 0,2 mmol enon **60m** ve 1,5 eşdeğer miktarda (*S*)-**86** kullanılarak 0°C de gerçekleştirildi.

^b Reaksiyonun dönüşümü ve **61m**'nin verimi, iç standart bromoform eşliğinde ¹H NMR analizi ile belirlendi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral GC (β -DEX) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Çizelge 3.35. Kiral asetal hidroperoksit (*S*)-**86** ile enon **60n**'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu^a



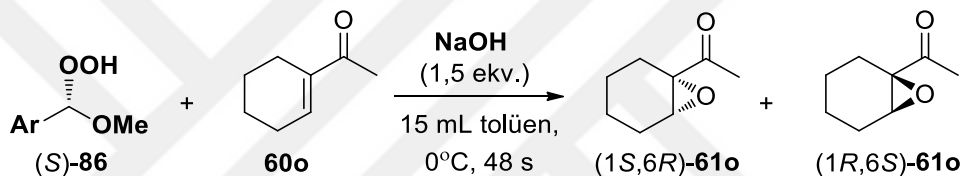
Çizelge 3.35. (devam)

deney	(S)-ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	ee ^c (%)
1	86a	35	26	0
2	86b	47	41	0
3	86d	15	10	0

^a Tüm reaksiyonlar 0,2 mmol enon **60n** ve 1,5 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak 0°C de gerçekleştirildi.

^b Reaksiyonun dönüşümü ve **61n**'nin verimi, iç standart bromoform eşliğinde ¹H NMR analizi ile belirlendi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral GC (β-DEX) analizi ile belirlendi.

Çizelge 3.36. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile enon **60o**'nun Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu^a

deney	(S)-ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim (%)	ee (%)
1	86a	-	-	-
2	86b	-	-	-
3	86d	-	-	-

^a Tüm reaksiyonlar 0,2 mmol enon **60o** ve 1,5 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak 0°C de gerçekleştirildi.

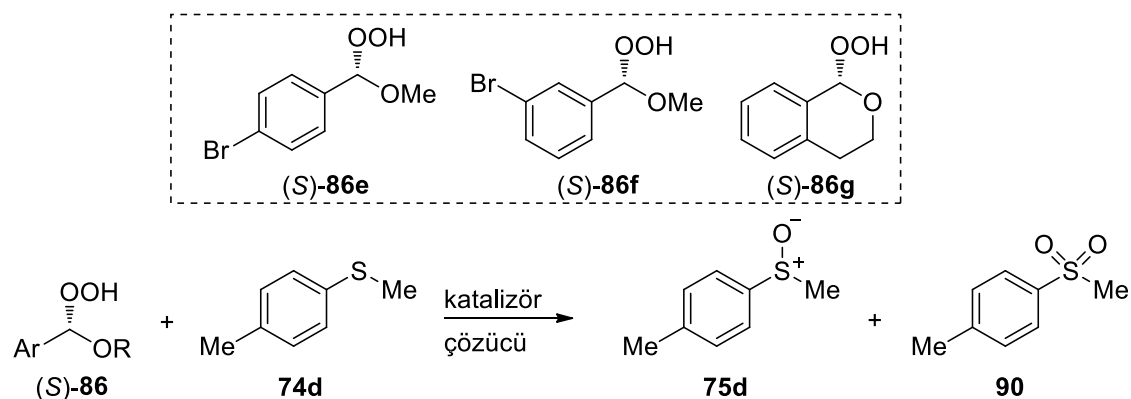
^b Reaksiyonun dönüşümü iç standart bromoform eşliğinde ¹H NMR analizi ile belirlendi.

3.6. Optikçe Saf Asetal Hidroperoksitler İle Sülfürlerin Asimetrik Sülfoksidasyonu

Asimetrik sülfoksidasyon çalışmalarını gerçekleştirmeden önce grubumuz tarafından sülfürler **74a-i**'nin rasemik sülfoksidasyonu gerçekleştirildi. Elde edilen rasemik sülfoksit **75a-i**'nin kiral HPLC'de yürütülerek enantiyomerlerinin geliş zamanları belirlendi. Bu bölümde ilk olarak asimetrik sülfoksidasyon için ideal şartların belirlenmesine yönelik çalışmaları tanıtacağız. Daha sonra ideal şartlar altında optikçe saf hidroperoksitler (S)-**86** ile gerçekleştirilen asimetrik sülfoksidasyon sonuçlarını tartışacağız.

3.6.1. Sülfürlerin asimetrik sülfoksidasyonunda ideal şartların belirlenmesi

İdeal asimetrik sülfoksidasyon şartlarını belirlemek için hidroperoksit miktarı, katalizör, çözücü, sıcaklık, sülfür konsantrasyonu, kimyasal ve stereoseçicilik gibi parametreler incelendi. Bu amaçla **74d** model sülfür bileşiği seçildi ve grubumuz tarafından sentezleri gerçekleştirilen optikçe saf asetal hidroperoksitler (S)-**86e-g** ile çeşitli şartlarda asimetrik sülfoksidasyon reaksiyonları incelendi. Bu incelemelerden elde edilen sonuçlar **Çizelge 3.37**'de verilmiştir. Sıcaklık, çözücü ve katalizör miktarı gibi parametreler değiştirilerek bir seri tarama reaksiyonları gerçekleştirildi. Bu parametrelere bağlı olarak %46-99 arasında değişen dönüşümler elde edilmiştir. Kimyasal seçicilikte ise (sülfoksit **75d**:sülfon **90**) aynı şartlar altında farklı çözücülerde değişkenlik görülmesine rağmen, genel olarak yüksek sonuçlar görülmüştür (**deneyler 1-8**). Bu değişkenlikler diklormetanda %94 (**deney 1**) tolüende %92 (**deney 4**), sülfoksit lehine iken, hekzanda bu oran %60 (**deney 3**) olarak görülmektedir. Reaksiyon ortamında enantiyomerik saf hidroperoksitin eşdeğer miktarı 1,02'ye düşürüldüğünde kimyasal seçicilik %100'e varmaktadır. Katalizör kullanarak da sülfoksidasyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Katalizör olarak $Ti(OiPr)_4$ ve $VO(acac)_2$ kullanıldı. Titanyum katalizörü varlığında dönüşüm %99'dan fazla iken, kimyasal seçicilik bariz bir şekilde düşmüştür. Vanadyum katalizörü varlığında ise tam tersi bir durum söz konusudur. Reaksiyon dönüşümü düşerken, kimyasal seçicilik artmıştır. Asimetrik sülfoksidasyon reaksiyonlarını stereoseçicilik açısından incelediğimizde birçok durumda stereoseçicilik gözlenmezken, yapılan tüm denemelerde %0-6 arasında değişen ee değerlerinde reaksiyonların yürüdüğü görülmektedir (**deneyler 1-8**). Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde **deney 9** şartları bir sonraki çalışmalar için en uygun şartlar olduğu sonucuna varıldı.

Çizelge 3.37. Sülfürlerin asimetrik sülfoksidasyonu için ideal şartların taranması

deney	(S)-ROOH (ekv)	Ti(OiPr) ₄ (ekv)	çözücü	T (°C)	dönüşüm ^a	seçicilik ^a	
						kimyasal 75d:90	ee ^{b,c} (%)
1	86e (1.25)	-	CH ₂ Cl ₂	22	90	97:3	6 (S)
2	86e (1.25)	-	CH ₂ Cl ₂	-30	53	100:0	0
3	86e (1.25)	-	hekzan	22	79	80:20	6 (S)
4	86e (1.25)	-	tolüen	22	85	96:4	6 (S)
5 ^d	86e (1.25)	-	tolüen	22	90	100:0	0
6	86e (1.25)	0.05	CCl ₄	-20	>99	67:33	6 (S)
7	86e (1.0)	0.05	CH ₂ Cl ₂	-30	75	97:3	0
8	86e (1.02)	VO(acac)	CH ₂ Cl ₂	-30	67	99:1	0
9	86g (1.02)	-	CH ₂ Cl ₂	-20	57	100:0	20(S)
10	86g (1.02)	-	tolüen	-20	60	100:0	16 (S)
11	86g (1.02)	-	THF	-20	45	100:0	16 (S)
12	86g (1.02)	0.05	THF	-20	81	100:0	8 (R)
13	86g (1.02)	0.05	EtOH	0	72	100:0	14 (R)
14	86g (1.02)	-	EtOH	0	46	100:0	14 (S)
15	86f (1.02)	-	CH ₂ Cl ₂	-20	69	100:0	4 (R)
16	86f (1.03)	0.05	CH ₂ Cl ₂	-20	75	82:18	0
17	86f (1.03)	0.075	CH ₂ Cl ₂	-20	80	83:17	0
18	86f (1.03)	0.10	CH ₂ Cl ₂	-20	76	86:14	0

Çizelge 3.37. (devam)

19	86f (1.50)	0.05	CH ₂ Cl ₂	-20	>99	63:37	0
20	86f (1.03)	-	CH ₂ Cl ₂	-60	86	100:0	0
21	86f (1.03)	0.05	CH ₂ Cl ₂	-60	78	75:25	0
22 ^e	86f (1.03)	-	CH ₂ Cl ₂	-20	75	100:0	0
23 ^e	86f (1.03)	0.05	CH ₂ Cl ₂	-20	80	91:9	4 (S)
24	86f (1.03)	-	EtOH	0	87	100:0	6 (R)
25	86f (1.03)	-	EtOAc	-20	-	-	-
26	86f (1.03)	-	C ₂ H ₄ Cl ₂	-20	52	100:0	4 (R)

^a Dönüşüm, verim ve kimyasal seçicilik (**75d:90**) iç standart difenil metan kullanılarak ¹H-NMR spektrumunda analiz edildi.

^b Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (OD-H kolon) analizi ile belirlendi.

^c Sülfoksit konfigürasyonu literatür verilerine göre belirlendi.

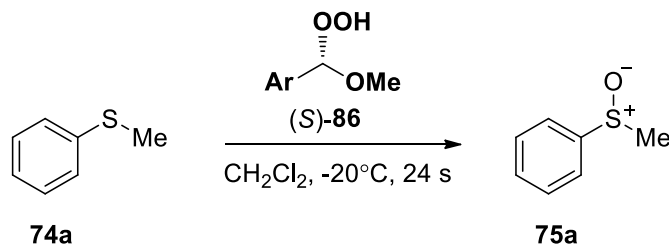
^d Reaksiyon 15 mL tolüende gerçekleştirildi.

^e 4Å moleküler elek kullanıldı.

3.6.2. Sülfürlerin ideal şartlar altında asimetrik sülfoksidasyonu

Asetal hidroperoksit (S)-**86**'nın asimetrik sülfoksidasyonunda performansını belirlemek amacıyla bir seri sülfür bileşiğinin ideal şartlar altında sülfoksidasyonu incelendi. Asetal hidroperoksit (S)-**86**'nın sülfür **74a** ile sülfoksidasyon sonuçları **Çizelge 3.38**'de verilmiştir. Sülfür **74a**'nın %62-66 arasında değişen dönüşümlerle sülfoksit **75a**'ya dönüştüğü belirlendi. Tüm denemelerde yüksek kütle dengliği gözlenmesinin aksine düşük enantiyoseçicilik gözlenmiştir. Tüm sülfoksidasyonlarda (R)-konfigürasyonlu sülfoksit olduğu kiral HPLC ile belirlendi.

Çizelge 3.38. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile sülfür **74a**'nın asimetrik sülfoksidasyonu^a



deney	(S)-ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	kd ^b (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	62	58	96	14	(R)
2	86b	66	63	97	10	(R)
3	86d	65	61	96	10	(R)

^a Tüm reaksiyonlar 0,25 mmol sülfür **74a** ve 1,02 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak gerçekleştirildi.

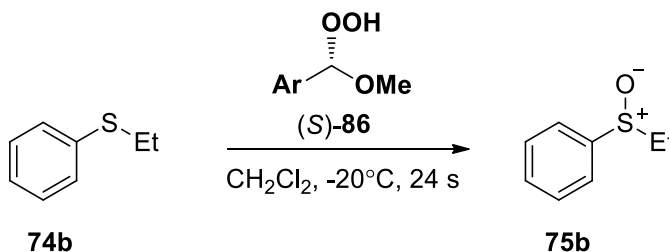
^b Dönüşüm, verim ve kd (kütle dengesi) iç standart asetofenon kullanılarak ¹H-NMR spektrumunda analiz edildi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (OD-H kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Sülfür **74a**'ya nazaran daha siterik hacimli ve elektronca zengin sülfür **74b**'nin (S)-**86** ile asimetrik sülfoksidasyon sonuçları **Çizelge 3.39**'da verilmiştir. **Çizelge 3.39**'da görüldüğü üzere dönüşüm ve enantioseçicilikte dikkate değer bir değişimin olmadığı görülmektedir.

Çizelge 3.39. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile sülfür **74b**'nin asimetrik sülfoksidasyonu^a



deney	(S)-ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	kd ^b (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	68	65	97	12	(R)

Çizelge 3.39. (devam)

2	86b	63	60	97	10	(R)
3	86d	73	71	98	10	(R)

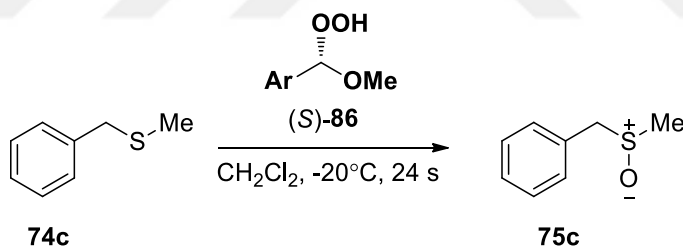
^a Tüm reaksiyonlar 0,25 mmol sülfür **74b** ve 1,02 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak gerçekleştirildi.

^b Dönüşüm, verim ve kd (kütle dengesi) iç standart asetofenon kullanılarak ¹H-NMR spektrumunda analiz edildi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (OD-H kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Buna karşın, benzil ve metil sübstitüye sülfür **74c**'nin asimetrik sülfoksidasyonlarında daha yüksek dönüşümler elde edildi. Ancak bu substrat için de enantiyoseçicilik açısından olumlu bir sonuç alınamadı. Ulaşılan en yüksek ee değeri %8'dir (**Çizelge 3.40**). Bu sonuçlar kükürt atomuna bağlı alkil grubunun enantiyoseçicilikte önemli bir rol oynamadığını göstermektedir.

Çizelge 3.40. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile sülfür **74c**'nin asimetrik sülfoksidasyonu^a

deney	(S)-ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	kd ^b (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	82	79	97	0	
2	86b	95	91	96	0	
3	86d	71	67	96	8	(R)

^a Tüm reaksiyonlar 0,25 mmol sülfür **74c** ve 1,02 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak gerçekleştirildi.

^b Dönüşüm, verim ve kd (kütle dengesi) iç standart asetofenon kullanılarak ¹H-NMR spektrumunda analiz edildi.

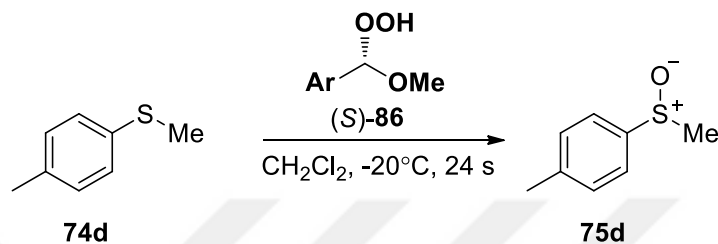
^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (OD-H kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Yukarıda verilen örneklerde kükürt atomuna bağlı alkil gruplarının stereoseçiciliğe etkisi incelendi. Şimdi aromatik halkanın stereoseçiciliğe etkisini tartışacağız. *p*-Metil

sülfür **74d**'nin asimetrik sülfoksidasyon sonuçları **Çizelge 3.41**'de görülmektedir. Elde edilen sonuçlar metil grubunun aromatik halkanın *para* konumuna yerleştirilmesi enantiyoseçicikte önemli rol oynamadığını göstermektedir.

Çizelge 3.41. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile sülfür **74d**'nin asimetrik sülfoksidasyonu^a



deney	(S)-ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	kd ^b (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	65	64	99	10	(R)
2	86b	78	76	98	8	(R)
3	86d	56	54	98	10	(R)

^a Tüm reaksiyonlar 0,25 mmol sülfür **74d** ve 1,02 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak gerçekleştirildi.

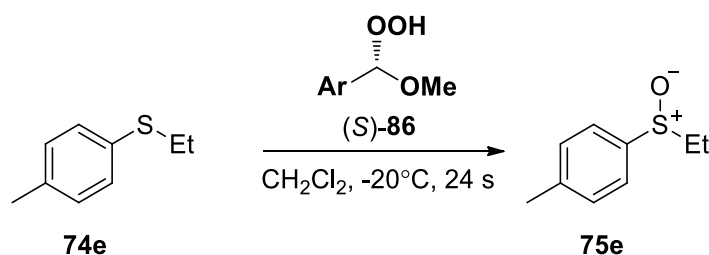
^b Dönüşüm, verim ve kd (kütle dengesi) iç standart asetofenon kullanılarak ¹H-NMR spektrumunda analiz edildi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (OD-H kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Bu sefer aril grubunu sabit tutarak kükürt atomuna bağlı metil grubunu daha uzun zincir etil grubu ile yer değiştirerek toplamsal etkiyi inceledik. Sülfür **74e** için **Çizelge 3.42**'de verilen sonuçlardan görüleceği üzere hem aril hem de alkil grubun değiştirilmesi enantiyoseçicilikte olumlu bir etki yapmamaktadır.

Çizelge 3.42. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile sülfür **74e**'nin asimetrik sülfoksidasyonu^a



Çizelge 3.42. (devam)

deney	(S)-ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	kd ^b (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	76	73	97	0	
2	86b	63	58	95	6	(R)
3	86d	65	64	99	0	

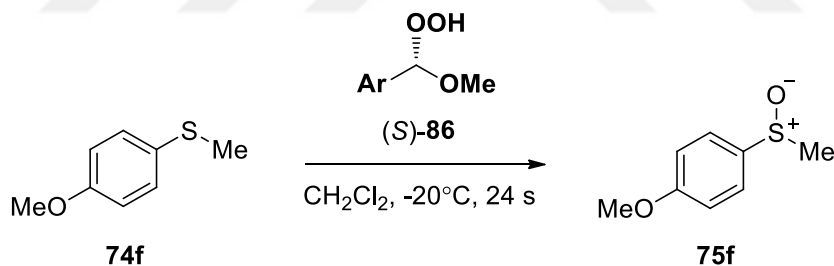
^a Tüm reaksiyonlar 0,25 mmol sülfür **74e** ve 1,02 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak gerçekleştirildi.

^b Dönüşüm, verim ve kd (kütle dengesi) iç standart asetofenon kullanılarak ¹H-NMR spektrumunda analiz edildi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (OD-H kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Elektron yoğunluğu yüksek aromatik halkanın etkisi sülfür **74f** üzerinde test edildi (**Çizelge 3.43**). Elde edilen stereokimyasal sonuçlar elektronca zengin aromatik halkanın stereoseçicilikte önemli bir rol oynamadığını göstermektedir (%4-12 ee).

Çizelge 3.43. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile sülfür **74f**'nin asimetrik sülfoksidasyonu^a

deney	(S)-ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	kd ^b (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	71	68	97	12	(R)
2	86b	47	45	98	4	(R)
3	86d	66	64	98	8	(R)

^a Tüm reaksiyonlar 0,25 mmol sülfür **74f** ve 1,02 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak gerçekleştirildi.

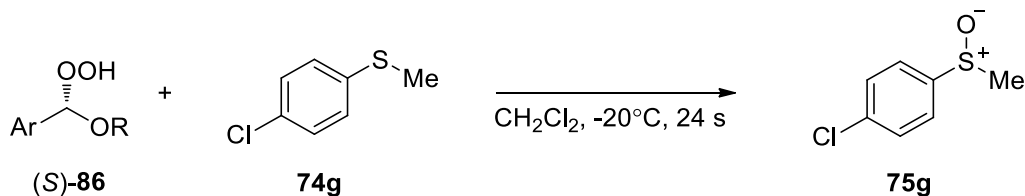
^b Dönüşüm, verim ve kd (kütle dengesi) iç standart asetofenon kullanılarak ¹H-NMR spektrumunda analiz edildi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (OD-H kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Benzer sonuçlar *p*-klor fenil grubu içeren sülfür **74g** için de gözlenmiş olup, ee değerleri %0-12 arasında değişmektedir (**Çizelge 3.44**).

Çizelge 3.44. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile sülfür **74g**'nin asimetrik sülfoksidasyonu^a



deney	(S)-ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	kd ^b (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	62	60	98	0	
2	86b	48	45	97	12	(R)
3	86d	63	58	95	4	(R)

^a Tüm reaksiyonlar 0,25 mmol sülfür **74g** ve 1,02 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak gerçekleştirildi.

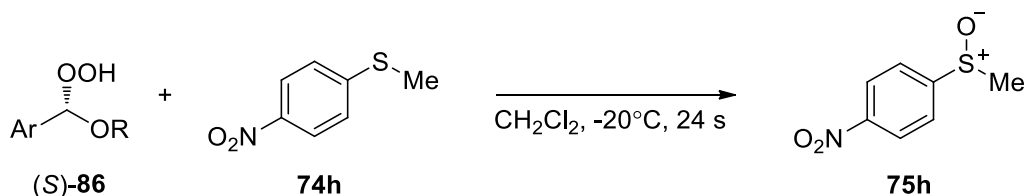
^b Dönüşüm, verim ve kd (kütle dengesi) iç standart asetofenon kullanılarak ¹H-NMR spektrumunda analiz edildi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (OB-H kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Yukarıda verilen reaksiyonlarda fenil halkasının *para* konumundaki elektron sağlayıcı grubun enantiyoseçicilik üzerine etkisi özetlendi. Elektron çekici grubun enantiyoseçicilik üzerine etkisini belirlemek için sülfür **74h**'nin asimetrik sülfoksidasyonu incelendi. **Çizelge 3.45**'de verilen ee değerleri elektronca zengin sülfür bileşikleri ile kıyaslandığında stereoseçicilik önemli derecede değişmezken, reaktivite dikkate değer biçimde düşmüştür. Nitekim %20-23 arasında dönüşümler gözlenmiştir.

Çizelge 3.45. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile sülfür **74h**'nin asimetrik sülfoksidasyonu^a



deney	(S)-ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	kd ^b (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	21	19	98	4	(R)

Çizelge 3.45. (devam)

2	86b	20	16	96	0	-
3	86d	23	19	96	6	(R)

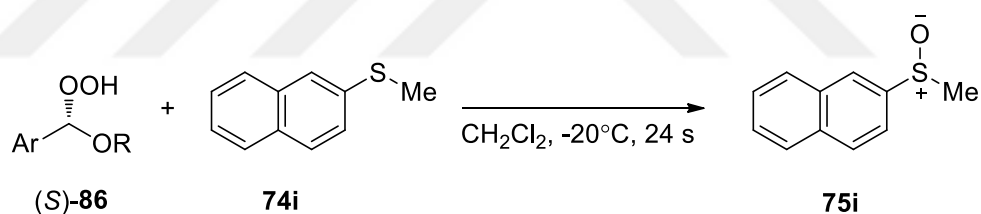
^a Tüm reaksiyonlar 0,25 mmol sülfür **74h** ve 1,02 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak gerçekleştirildi.

^b Dönüşüm, verim ve kd (kütle dengesi) iç standart asetofenon kullanılarak ¹H-NMR spektrumunda analiz edildi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (AS kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Aromatik halka büyüklüğünün stereoseçicilikte etkisi sülfür **74i** üzerinde incelendi (Çizelge 3.46). Stereokimyasal sonuçlar incelendiğinde, %0-8 arasında değişen ee değerlerinin aromatik halka büyüklüğünün stereoseçiciliği ihmal edilecek derecede etkilediğini göstermektedir.

Çizelge 3.46. Kiral asetal hidroperoksit (S)-**86** ile sülfür **74i**'nin asimetrik sülfoksidasyonu^a

deney	(S)-ROOH	dönüşüm ^b (%)	verim ^b (%)	kd ^b (%)	ee ^c (%)	konfigürasyon ^d
1	86a	60	58	98	0	
2	86b	63	61	98	0	
3	86d	68	64	96	8	(R)

^a Tüm reaksiyonlar 0,25 mmol sülfür **74i** ve 1,02 eşdeğer miktarda (S)-**86** kullanılarak gerçekleştirildi.

^b Dönüşüm, verim ve kd (kütle dengesi) iç standart asetofenon kullanılarak ¹H-NMR spektrumunda analiz edildi.

^c Enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC (OD-H kolon) analizi ile belirlendi.

^d Enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıralarının literatürdeki verilerle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Kromatografik Ayırmalar

4.1.1. Kolon kromatografisi

Silika jel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

4.1.2. İnce tabaka kromatografisi

Silika jel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

4.1.3. Kromatatron

Silika jel 60 PF₂₅₄

4.2. Spektrumlar

¹H-NMR Spektrumları

¹H-NMR Varian 400 MHz Spektrofotometre

¹H-NMR Bruker 400 MHz Spektrofotometre

¹³C-NMR Spektrumları

¹³C NMR Bruker 100 MHz spektrofotometre

¹³C NMR Varian 100 MHz spektrofotometre

IR Spektrumu

Mattson 1000 FTIR Spektrometre

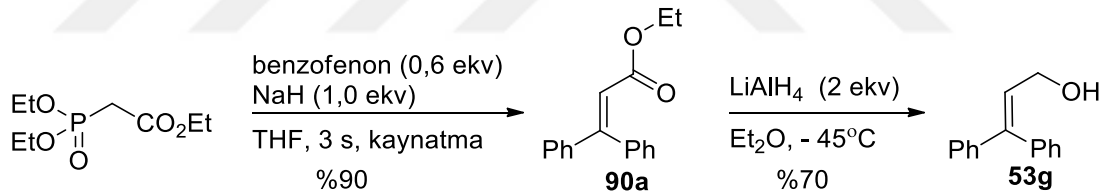
Elementel Analiz

Leco CHNS-932

4.3. Deneyler

4.3.1. Allilik alkollerin sentezi

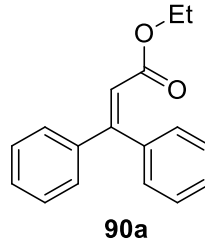
4.3.1.a. 3,3-Difenilprop-2-en-1-ol (53g) (LeTadicBiadatti *et al.* 1997)



Şekil 4.1. Allilik alkol 53g'nin sentezi

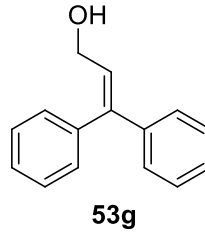
Etil 3,3-difenilakrilat (90a): 100 mL'lik iki boyunlu bir balona NaH (22 mmol, 0,88 g) alınarak 3 defa hekzanda yıkandı ve vakum ayarlı evaporatörde kurutuldu. Daha sonra azot atmosferi altında balona 25 mL THF ilave edilerek karıştırıldı ve üzerine 8,5 mL THF içerisinde çözünmüş trietilfosfon asetat (3,9 mL) ilave edilerek hidrojen gazı çıkışı tamamlanıncaya kadar karışım karıştırıldı. Karışım 25 dakika kaynatıldı, oda sıcaklığına soğutuldu ve üzerine benzofenon (10 mmol, 1,82 g) ilave edildi. Oluşan karışım 3 saat boyunca kaynatıldı ve reaksiyon sitrik asit çözeltisi ile sonlandırıldı. Karışım ilk olarak dietil eter ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı. Organik faz daha sonra 2 defa su ve 1 defa doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü

vakum ayarlı evoparatörde uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı silika jel kolona yüklendi ve EtOAc/hekzan (98:2) ile yürütüldü. Ester **90a** yağimsı renksiz madde (2,25 g, %90) olarak elde edildi.



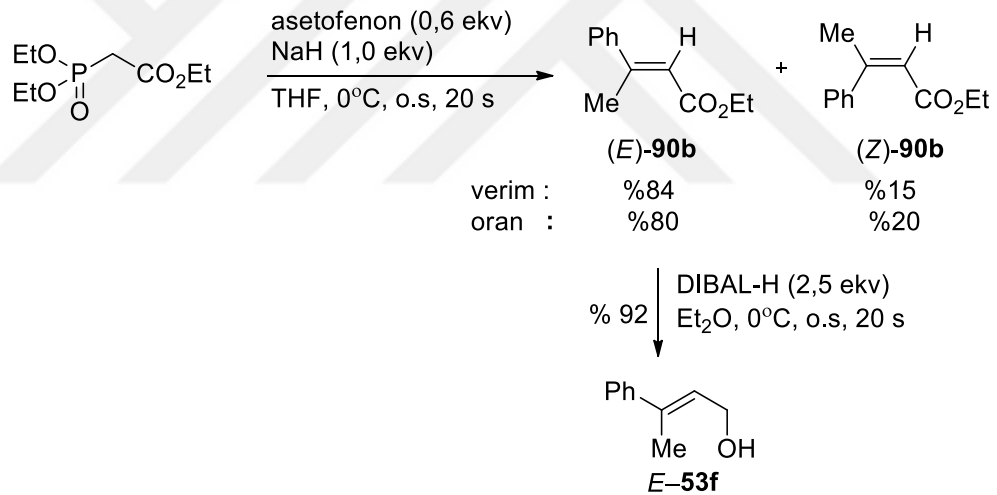
¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.33-7.37 (m, 8H), 7.23-7.25 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.08 (q, *J*=7.13 Hz, 2H), 1.14 (t, *J*=7.13 Hz, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 166.3, 156.7, 141.0, 139.2, 129.6, 129.3, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 117.7, 60.3, 14.2. (Ek 1.15)

3,3-Difenilprop-2-en-1-ol (53g): 100 mL'lik iki boyunlu bir balona LiAlH₄ (460 mg, 12 mmol) konularak 18 mL kuru eterde bulamaç haline getirildi. Azot atmosferi altında karışım -75°C'de soğutulurak ester **90a** (1,5 g, 6 mmol) 6 mL kuru eter içerisinde reaksiyon ortamına ilave edildi. Karışımın -45°C'e ısınmasına izin verilerek bu sıcaklıkta 15 dakika bekletildi. Daha sonra karışıma 7 mL etil asetat ve 7 mL su ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Karışım eter (2 x 25 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi. Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı silika jel kolona yüklendi ve hekzan-etil asetat (95:5) ile yürütüldü. Allilik alkol **53g** beyaz katı (0,8 g, %70) olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.44-7.24 (m, 8H), 7.18 (m, 2H), 6.27 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.24 (bs, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 144.2, 142.0, 139.3, 130.0, 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 127.8, 60.8. (**Ek 1.16**)

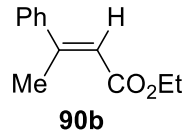
4.3.1.b. (*E*)-3-Fenilbut-2-en-1-ol (**53f**) (Martin *et al.* 2001)



Şekil 4.2. Allilik alkol **53f**'nin sentezi

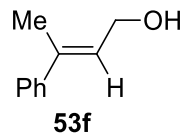
(*E*)-Etil 3-fenilbut-2-enoat (*E*-90b): 100 mL'lik iki boyunlu bir balona NaH (23,4 mmol, 0,93 g, %60 mineral dispersiyon) ilave edildi ve 3 defa hekzan ile yıkandıktan sonra vakum altında kurutuldu. Azot atmosferi altında kuru THF (20 mL) balona ilave edildikten sonra sistem buz banyosu vasıtasıyla soğutuldu. Trietilfosfon asetat (25 mmol, 5,27 mL) şırınga ile karışıma 30 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığına getirildi. Asetofenon (15,6 mmol) şırınga ile karışıma 20 dakikada damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon oda

sıcaklığında 14 saat karıştırıldı. THF evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra karışıma su ilave edildi ve eter (3 x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz doymuş tuz çözeltisiyle yıkandı, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı silika jel kolona yüklendi ve hekzan-etil asetat (99:1) ile yürütüldü. İlk fraksiyonlardan ester **90b** (2,5 g, %84) elde edildi.



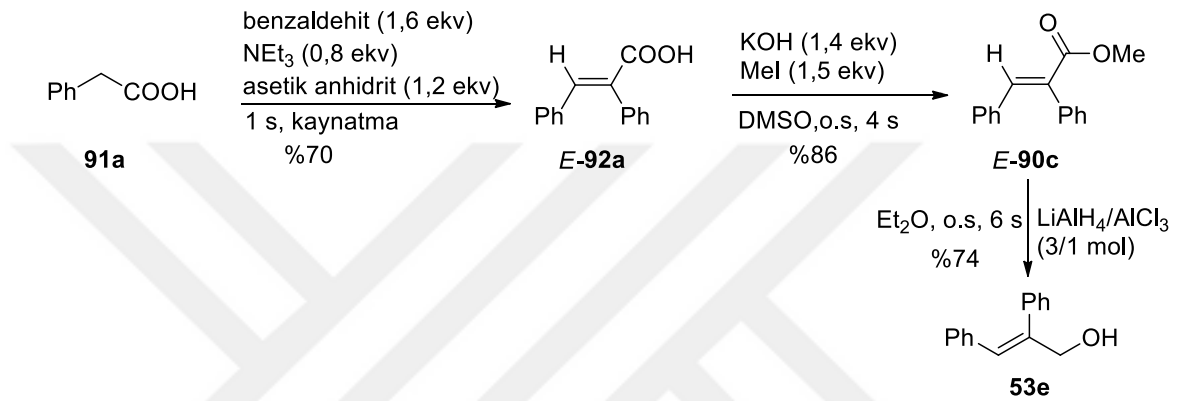
¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.44 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 6.12 (s, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 167.1, 155.8, 142.5, 129.2, 128.7, 126.5, 117.4, 60.1, 18.2, 14.6 (**Ek 1.13**).

(*E*)-3-Fenilbut-2-en-1-ol (53f): 100 mL'lik iki boyunlu bir balona *E*-**90b** (1,278 g, 6,64 mmol) ilave edildi ve azot atmosferi altında 0°C'de kuru eter içerisinde karıştırıldı. Karışıma DIBAL-H (15 mmol, 1M hekzan çözeltisi, 15 mL) şırınga ile 30 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra buz banyosuyla yeniden soğutularak doymuş tuz çözeltisi ile sonlandırıldı. Oluşan beyaz katı madde 4M HCl ilavesiyle çözöldü ve eter (2x25 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi. Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzöldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon ürünleri silika jel kolona yüklendi ve hekzan-etil asetat (85:15 sonra 60:40) ile yürütöldü. Allilik alkol **53f** (1,0 g, %92) renksiz yağimsı olarak elde edildi.



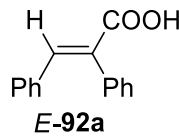
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.42-7.36 (m, 2H), 7.34-7.20 (m, 3H), 5.96 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J= 6.0$ Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.75 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 143.1, 138.1, 128.5, 127.5, 126.7, 126.0, 60.2, 16.3 (**Ek 1.14**).

4.3.1.c. (*E*)-2,3-Difenilbut-2-en-1ol (**53e**) (Fujihara *et al.* 2011)



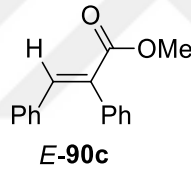
Şekil 4.3. Allilik alkol **53e**'nin sentezi

(*E*)-2,3-Difenilakrilik asit (92a**):** 50 mL'lik bir balona 2,5 g fenilasetik asit **91a**, 3 mL benzaldehit, 2 mL trietilamin ve 2 mL asetikanhidrit sırası ile ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında 35 dakika kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Karışıma 4 mL derişik hidroklorik asit ilave edildi ve katı bir pasta elde edinceye kadar karıştırıldı. Oluşan katı madde sıcak *tert*-butilmetil eterde çözüldü ve karışım ayırma hunisine alındı. Karışım ilk olarak su ile yıkandı, daha sonra 5 mL 3M KOH çözeltisiyle yıkandı. Bu işlemin ardından koyu renkli eter çözeltisi atıldı. Sulu bazik faz 4-5 mL asetik asit ile asitlendirildi. Oluşan asit **E-92a** süzüldü ve kurutularak %70 verimle (2.80 g) beyaz renkli katı olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 5H), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 173.1, 142.7, 135.5, 134.5, 131.8, 131.1, 130.0, 129.7, 129.0, 128.5, 128.3 (**Ek 1.10**)

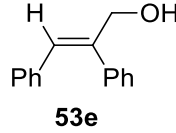
(E)-Metil 2,3-difenilakrilat (E-90c): 100 mL'lik bir balona asit **E-92a** (1,67 g, 7,4 mmol) ve katı KOH (582 mg, 10,36 mmol) konuldu ve DMSO'da çözüldü. Karışım 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra MeI (698 μ L, 11,1 mmol) çözeltiye ilave edildi ve karışım 1 saat oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım CH₂Cl₂ (3 x 25 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Kalıntı silika jel kolona yüklendi ve diklorometan ile yürütüldü. Ester **E-90c** %86 verimle (1,5 g) renksiz sıvı olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 3H), 7.26-7.14 (m, 5H), 7.05-7.03 (m, 2H), 3.80 (s, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 168.6, 140.8, 136.1, 134.8, 132.6, 130.9, 130.0, 129.3, 128.9, 128.4, 128.1, 52.7 (**Ek 1.11**).

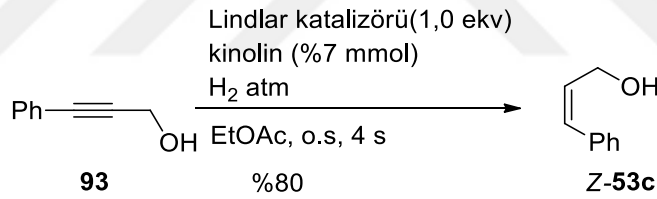
(E)-2,3-Difenilbut-2-en-1ol (53e): 50 mL kuru eter içeren 100 mL'lik bir balona azot atmosferi altında AlCl₃ (311,5 mg, 7 mmol) ve LiAlH₄ (399 mg, 10,5 mmol) konuldu ve 0°C'de 15 dakika karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına ısıtıldı ve ilave olarak 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra kuru eterde çözünmüş ester **E-90c** (1,760 g, 7,3 mmol) aynı sıcaklıkta şırınga ile damla damla karışıma ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 6 saat süreyle karıştırıldı ve reaksiyonun tamamlanmasına müteakip karışım tuz-buz banyosu ile soğutuldu. Karışıma dikkatli bir şekilde su ilave edilerek 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı eter (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta

(10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Silika jel kolondan diklorometan ile yürütülen **53e** %74 verimle beyaz katı olarak elde edildi.



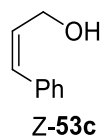
¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.34-7.28 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 3H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.79 (bs, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 141.7, 138.7, 136.6, 129.5, 129.1, 129.0, 128.2, 127.8, 127.1, 126.7, 68.8 (Ek 1.12).

4.3.1.d. (Z)-3-Fenilprop-2-en-1-ol (Z-53c) (Fan *et al.* 2011)



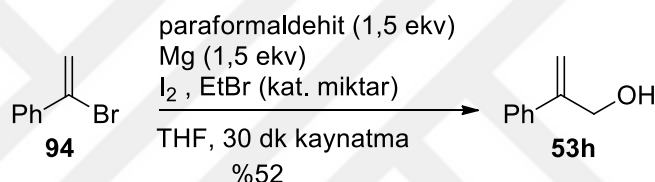
Şekil 4.4. Allilik alkol Z-53c'nin sentezi

Yöntem: 100 mL'lik bir balona **93** (1,32 g) alınarak 25 mL kuru etil asetat içerisinde çözüldü. H₂ gazı atmosferinde bulunan karışımın üzerine Lindlar katalizörü (225 mg) ve kinolin (7 mg) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım mavi süzgeç kâğıdı üzerinden süzülüp, kalıntı etil asetat ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon ürünleri silika jel kolona yüklendi ve hekzan-etil asetat (80:10 sonra 80:20) ile yürütüldü. Sarımsı, sıvı madde %80 verimle elde edildi.



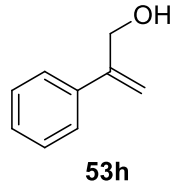
¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.31-7.20 (m, 5H), 6.59 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 5.89-5.83 (m, 1H), 4.43 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.29 (bs, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 136.8, 131.5, 131.1, 129.0, 128.51, 127.5, 59.8 (**Ek 1.9**).

4.3.1.e. 2-Fenilprop-2-en-1ol (53h) (Gassman and Harrington 1984)



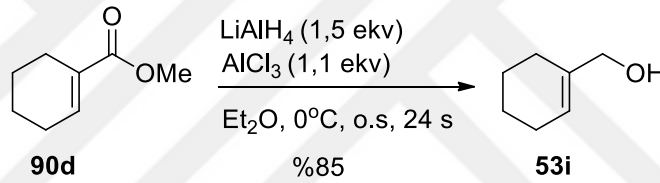
Şekil 4.5. Allilik alkol **53h**'nin sentezi

Yöntem: 100 mL'lik iki boyunlu bir balon alınarak içerisine Mg (170 mg, 10 mmol) konuldu. Azot atmosferi altında balon 10 dakika ısıtıldı ve tekrar soğutulurak oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Balonuna ilk olarak 5 mL THF ve 3 damla etil bromür ilave edildi. Küçük bir iyot kristali atılarak reaksiyon oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra 1,5 ml THF içerisinde α-bromositiren (**94**) (1,22 g, 6,7 mmol) kontrollü olarak 1 saat içerisinde karışıma ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldıktan sonra geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi sağlandıktan sonra tek porsiyon halinde paraformaldehit (300 mg, 10 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon 3 mL %20'lik NH₄Cl çözeltisi ile sonlandırıldı. Karışım dietil eter (2x25 mL) ile ekstrakte edildi, organik faz NaCl çözeltisi ile yıkandı, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen madde silika jel kolon üzerinden saflaştırıldı. Allilik alkol **53h** %52 verimle sarı renkli kristal olarak izole edildi.



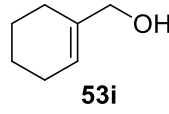
¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.49-7.46 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 3H), 5.51-5.49 (m, 1H), 5.39-5.37 (m, 1H), 4.57 (quasi d, *J*=4.8 Hz, 2H), 1.69 (bs, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 147.2, 138.4, 128.5, 128.0, 126.1, 112.6, 65.0 (**Ek 1.17**).

4.3.1.f. Sikloheks-1-en-1-ilmetanol (53i) (Fox *et al.* 2007)



Şekil 4.6. Allilik alkol **53i**'nin sentezi

Yöntem: 100 mL'lik bir balona AlCl₃ (1 g, 22,4 mmol) ve LiAlH₄ (1,2 g, 30 mmol) ilave edildi ve azot atmosferi altında 0°C'de kuru eter içerisinde 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra kuru eterde çözülmüş ester **90d** (2,4 g, 20 mmol) aynı sıcaklıkta şırınga ile damla damla karışıma ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı ve reaksiyon tamamlandıktan sonra tuz buz banyosu ile soğutulan karışıma dikkatli bir şekilde su ilave edilerek 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı dietil eter (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Silika jel kolondan diklorometan ile saflaştırılan allilik alkol **53i** (1,9 g, %85) açık sarı renkte sıvı olarak elde edildi.

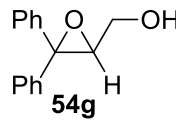


¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 5.6 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.1 (bs, 1H), 1.98-1.97 (m, 4H), 1.62-1.53 (m, 4H). **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 137.7, 123.0, 67.6, 25.7, 25.1, 22.7, 22.6 (**Ek 1.18**).

4.3.2. Epoksi alkollerin sentezi

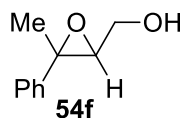
Genel Yöntem 1 (Balamurugan *et al.* 2011): 25 mL'lik bir balona allilik alkol **53** (1mmol) ilave edildi ve diklorometanda çözündü. Daha sonra *m*-CPBA (1,5 mmol, 258 mg) porsiyonlar halinde yavaş yavaş karışıma ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 10 mL doymuş Na₂SO₃ çözeltisi karışıma ilave edildi ve 15 dakika karıştırıldı. Karışım ayırma hunisine alınarak doymuş NaHCO₃ çözeltisi (2 x 10mL) ile yıkandı, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı silika jel kolona yüklendi ve hekzan-etil asetat (90:10) ile yürütülerek ilgili epoksi alkol **54** elde edildi.

4.3.2.a. (3,3-difeniloksiran-2-il)metanol (**54g**) (Novikov and Lacour 2010)



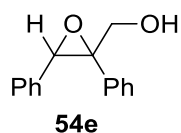
%86 verim, renksiz sıvı; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 7.27-7.42 (m, 10H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.41-3.47 (m, 1H), 1.62 (bs, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 140.1, 136.7, 128.4, 128.4, 128.0, 127.8, 126.8, 66.2, 65.7, 62.1 (**Ek 1.29**); **HPLC analizi:** Kiral OD-H kolon: *i*PrOH/Hekzan, (05/90), akış hızı: 0.5 mL/dk, 210 nm, Alıkonma zamanları *R*-**54g**=32.8 dk., *S*-**54g**=35.3 dk. (**Ek 2.40-2.41**)

4.3.2.b. (3-Metil-3-feniloksiran-2-il)metanol (54f) (Adam and Korb 1997; Adam *et al.* 2003a; Zhang *et al.* 2005)



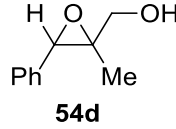
%87 verim, açık sarı sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.40-7.26 (m, 5H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.11 (dd, $J=6.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.71 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 142.2, 128.6, 127.8, 125.3, 66.3, 61.6, 61.1, 18.0 (**Ek 1.28**); **HPLC analizi:** Kiral OD-H kolon: $i\text{PrOH/Hekzan}$, (05 /95), akış hızı: 0,4 mL/dk, 210 nm, Alıkonma zamanları $2R,3R\text{-}54f$ =33.4 dk., $2S,3S\text{-}54f$ =41.9 dk. (**Ek 2.38-2.39**)

4.3.2.c. (2,3-Difeniloksiran-2-il)metanol (54e) (Adam and Korb 1997; Adam *et al.* 2003a)



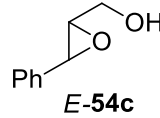
%90 verim, beyaz katı; **E.N:** 74-75°C (lit. 74-75°C (Malkov *et al.* 2009)) ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.26-7.04 (m, 10H), 4.52 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.04 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 134.9, 134.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 126.8, 69.4, 65.0, 60.9 (**Ek 1.27**); **HPLC analizi:** Kiral OD kolon: $i\text{PrOH/Hekzan}$, (10 /90), akış hızı: 1 mL/dk, 220 nm, Alıkonma zamanları $2S,3S\text{-}54e$ =10.5 dk., $2R,3R\text{-}54e$ =11.7 dk. (**Ek 2.36-2.37**)

4.3.2.d (2-Metil-3-feniloksiran-2-il)metanol (54d) (Li and Borhan 2008)



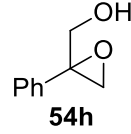
%93 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.25-7.37 (m, 5H), 4.21 (s, 1H), 3.86 (dd, $J=12.4$, 4.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, $J=12.4$, 8.6 Hz, 1H), 2.31 (bs, 1H), 1.09 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 135.8, 128.3, 127.8, 126.6, 65.1, 64.0, 60.4, 13.7 (Ek 1.26); HPLC analizi: Kiral OD-H kolon: $i\text{PrOH}$ /Hekzan, (10/90), akış hızı: 0.8 mL/dk, 254 nm, Alikonma zamanları 2S,3S-54d=7.5 dk., 2R,3R-54d=9.0 dk. (Ek 2.34-2.35)

4.3.2.e. (3-Feniloksiran-2-il)metanol (E-54c) (Adam and Korb 1997; Adam *et al.* 2003b)



%93 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.38-7.26 (m, 5H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.24-3.23 (m, 1H), 1.91-1.90 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 136.9, 128.8, 128.6, 126.0, 62.6, 61.4, 55.8 (Ek 1.24); HPLC analizi: Kiral OD kolon: $i\text{PrOH}$ /Hekzan, (10/90), akış hızı: 1 mL/dk, 220 nm, Alikonma zamanları 2S,3S-54c=17.3 dk., 2R,3R-54c=18.9 dk. (Ek 2.30)

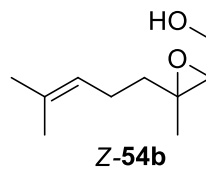
4.3.2.f. (2-Feniloksiran-2-il)metanol (54h) (Adam *et al.* 2003b; Adam *et al.* 2003c)



%88 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.30-7.39 (m, 5H), 4.11 (dd, $J=12.5$, 4.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, $J=12.5$, 9.0 Hz, 1H), 3.27 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=5.3$ Hz, 1H), 2.82 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=5.3$ Hz, 1H), 2.23 (bs, 1H) (Ek 1.30); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 137.5, 128.7, 128.3, 126.2, 63.2, 60.7, 52.7; **HPLC analizi:** Kiral OD kolon: $i\text{PrOH}$ /Hekzan, (10 /90), akış hızı: 1.0 mL/dk, 210 nm, Alıkonma zamanları S-**54h**=8.3 dk., R-**54h**=9.8 dk. (Ek 2.42-2.43)

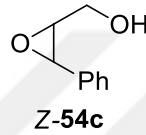
Genel Yöntem 2 (Gao *et al.* 1987): 25 mL'lik bir balona ilgili allilik alkol **53** (3 mmol) ilave edildi ve susuz diklorometanda çözüldü. Karışımın üzerine sırasıyla moleküler elek ($4\text{\AA}$), $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ (0,45 mmol, 1,3 g) ve $t\text{-BuOOH}$ (5,1 mmol, 540 μL) ilave edildi. Karışım 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım önce su ve daha sonra doymuş NaHSO_3 ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C , 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı silika jel kolona yüklendi ve hekzan-etil asetat (90:10) ile yürütülerek ilgili epoksi alkol **54** saflaştırıldı.

4.3.2.g. (3-Metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il)oksiran-2-il)metanol (Z-54b) (Wang and Yamamoto 2014)



%82 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 5.11-5.07 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 2.96 (dd, $J = 6.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.15-2.04 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.51-1.34 (m, 2H), 1.34 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 132.8, 123.5, 64.4, 61.8, 61.5, 33.4, 25.9, 24.4, 22.4, 17.9. (Ek 1.19)

4.3.2.h. (3-Feniloksiran-2-il)metanol (Z-54c) (Li and Borhan 2008)



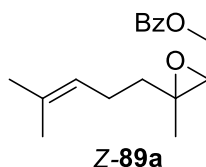
%75 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.37-7.30 (m, 5H), 4.20 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 1.63 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 134.9, 128.5, 128.1, 126.4, 60.8, 58.8, 57.3 (Ek 1.25); HPLC analizi: Kiral OD-H kolon: i PrOH/Hekzan, (10 /90), akış hızı: 0.4 mL/dk, 210 nm, Alıkonma zamanları 2R,3S-54c=19.4 dk., 2S,3R-54c=24.2 dk. (Ek 2.32-2.33)

4.3.3. Epoksi alkollerin benzoat esterlerinin sentezi

Epoksi alkol 54a, E-54b, Z-54b ve 54i standart epoksidasyon yöntemine göre sentezlenerek ilgili esterine dönüştürüldü ve izole edildi.

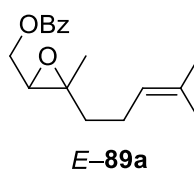
Genel Yöntem 1: 25 mL'lik bir balona ilgili epoksi alkol 54 (1,0 mmol) konuldu ve kloroformda çözüldü. Karışımın üzerine NEt_3 (1,2 mmol, 170 μL) ve benzoil klorür (1,2 mmol, 140 μL) ilave edildi. Karışım 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım önce su ve daha sonra doymuş NaHCO_3 ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı silika jel kolona yüklendi ve hekzan-etilasetat (90:10) ile yürütülerek ilgili ester 89 saflaştırıldı.

4.3.3.a. (3-Metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il)oksiran-2-il)metilbenzoat (Z-89a) (Egami *et al.* 2010)



%92 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.07-8.09 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.59 (dd, $J=12.2, 4.2$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J=12.1, 7.1$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J=6.9, 4.2$ Hz, 1H), 2.10-2.18 (m, 2H), 1.52-1.74 (m, 8H), 1.38 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 166.6, 133.3, 132.7, 129.9, 129.9, 128.6, 123.3, 63.9, 61.2, 61.0, 33.5, 25.9, 24.3, 22.2, 17.8 (**Ek 1.20**); **HPLC analizi:** Kiral OD-H kolon: $^i\text{PrOH}$ /Hekzan, (0.5 /99.5), akış hızı: 0.8 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2S,3R-Z-89a=8.4 dk., 2R,3S-Z-89a=11.9 dk. (**Ek 2.44-2.45**)

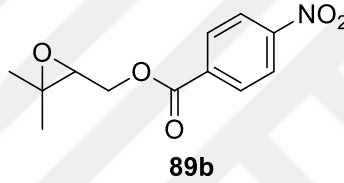
4.3.3.b. (3-Metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il)oksiran-2-il)metilbenzoat (E-89a) (Egami *et al.* 2010)



%90 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.07-8.09 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 5.07-5.11 (m, 1H), 4.57 (dd, $J=12.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J=12.1, 6.7$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J=6.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.08-2.14 (m, 2H), 1.47-1.78 (m, 8H), 1.38 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 166.4, 133.1, 132.2, 129.8, 129.7, 128.4, 123.2, 63.9, 60.6, 59.8, 38.3, 25.6, 23.6, 17.6, 16.9 (**Ek 1.21**); **HPLC analizi:** Kiral OB-H kolon: $^i\text{PrOH}$ /Hekzan, (0.5 /99.5), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2S,3S-E-89a=12.3 dk., 2R,3R-E-89a=19.9 dk. (**Ek 2.46-2.47**)

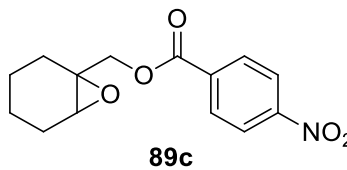
Genel Yöntem 2: 25 mL’lik bir balona ilgili epoksi alkol **54** (1,0 mmol) ilave edildi ve kloroformda çözüldü. Karışımın üzerine katalitik miktarda piridin ve eş değer miktarda *p*-nitrobenzoil klorür (3 mmol, 557 mg) ilave edildi. Karışım 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım önce su ve daha sonra doymuş NaHCO₃ ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon ürünleri silika jel kolona yüklendi ve hekzan-etil asetat (95:5) ile yürütülerek ilgili ester **89** elde edildi.

4.3.3.c. (3,3-Dimetiloksiran-2-il)metil 4-nitrobenzoat (**89b**)



%89 verim, renksiz sıvı; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 8.32-8.30 (AA’BB’ sisteminin AA’ kısmı, 2H), 8.27-8.25 (AA’BB’ sisteminin BB’ kısmı, 2H), 4.67 (dd, *J* = 12.2, 3.9Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 12.2, 7.2Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 7.2, 3.9 Hz, 1H), 1.40 (s, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 164.6, 135.1, 130.9, 123.6, 65.0, 60.3, 58.4, 24.6, 19.1 (Ek 1.22); HPLC analizi: Kiral AS-H kolon: *i*PrOH/Hekzan, (05 /95), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları (+)-**89b**=26.9 dk., (-)-**89b**=43.7 dk. (Ek 2.48)

4.3.3.d. 7-Oksabisiklo[4.1.0]heptan-1-ilmetil 4-nitrobenzoat (**89c**)



%95 verim, beyaz katı; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 8.31-8.29 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 8.26-8.24 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 4.56 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.21 (d, AB sisteminin B kısmı, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 164.6, 135.4, 131.0, 123.8, 69.5, 57.7, 56.8, 25.6, 24.4, 19.8, 19.6 (**Ek 1.23**); **HPLC analizi:** Kiral AS-H kolon: ⁱPrOH/Hekzan, (05/95), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları (+)-**89c**=20.0 dk., (-)-**89c**=26.6 dk. (**Ek 2.49-2.50**)

4.3.4. Allilik alkollerin asimetrik epoksidasyonu

4.3.4.a. Allilik alkollerin Ti(O-*i*-Pr)₄ katalizli asimetrik epoksidasyonu

Yöntem: Argon atmosferi altındaki deney tüpüne 30 mg moleküler elek 4Å ve 0,75 mL CH₂Cl₂/hekzan (3:1) konularak allilik alkol **53** (0,1 mmol) ve Ti(O-*i*-Pr)₄ (0,01 mmol) çözüldü ve karışım -20°C'de 20 dakika karıştırıldı. Daha sonra 0,75 mL CH₂Cl₂/hekzan (3:1) çözeltisinde çözünmüş (S)-asetal hidroperoksit **86** (0,11 mmol) karışıma damla damla ilave edildi ve reaksiyon -20°C'de toplam 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon 2 mL doymuş amonyum klorür çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyonun dönüşüm ve verimini hesaplamak için karışıma iç standart asetofenon ilave edildi. Karışım ayırma hunisine alındı, 2 mL CH₂Cl₂ ile seyreltildi, organik faz alınarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, çözücü vakum ayarlı evaporatörde uzaklaştırıldı. ¹H-NMR analizi ile dönüşüm ve verim hesaplanırken, TLC ile saflaştırılan epoksi alkol **54**'ün kiral HPLC analizi ile enantiyomerik fazlalık değerleri (e.e) belirlendi.

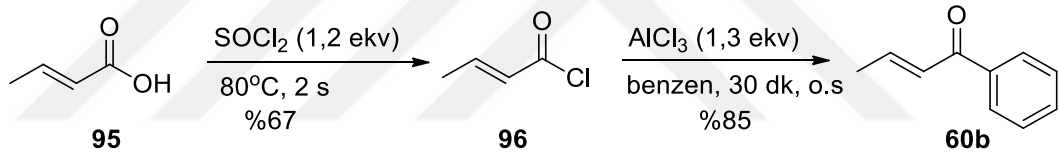
4.3.4.b. Allilik alkollerin VO(acac)₂ katalizli asimetrik epoksidasyonu

Yöntem: Argon atmosferi altındaki deney tüpüne 30 mg moleküler elek 4Å ve 0,75 mL diklormetanda çözülen allilik alkol **53** (0,1 mmol) ve VO(acac)₂ (0,01 mmol) konuldu ve -20°C'de 20 dakika karıştırıldı. Daha sonra 0,75 mL diklormetanda çözülen (S)-

asetal hidroperoksit **86** (0,11 mmol) karışıma damla damla ilave edildi ve reaksiyon -20°C’de toplam 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon 2 mL doymuş amonyum klorür çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyonun dönüşüm ve verimini hesaplamak için iç standart asetofenon ilave edildi. Karışım ayırma hunisine alındı, 2 mL CH₂Cl₂ ile seyreltildi, organik faz alınarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, çözücü vakum ayarlı evaporatörde uzaklaştırıldı. ¹H-NMR analizi ile dönüşüm ve verim hesaplanırken, TLC ile saflaştırılan epoksi alkol **54**’ün kiral HPLC analizi ile enantiyomerik fazlalık değerleri (e.e) belirlendi.

4.3.5. Enonların sentezi

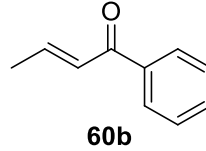
4.3.5.a (E)-1-Fenilbut-2-en-1-on (**60b**) (Phillips *et al.* 2010)



Şekil 4.7. Enon **60b**’nin sentezi

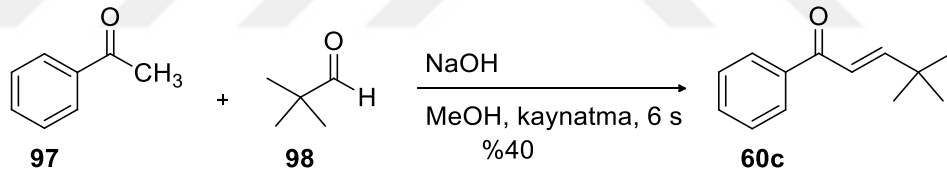
Yöntem: 100 mL’lik iki boyunlu balona azot atmosferi altında krotonik asit (**95**) (8,6 g, 0,1 mol) ilave edildi. Daha sonra reaksiyon kabına SOCl₂ (8,75 mL, 0,12 mol) ilave edildi ve karışım 80°C’de gaz çıkışı bitene kadar kaynatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu. Vakumlu destilasyonla krotonil klorür (**96**) (7,0 g) %67 verimle elde edildi (30 mbar, 121°C). 100 mL’lik tek boyunlu balona azot atmosferi altında AlCl₃ (5,5 g, 41,1 mmol) konuldu. Daha sonra benzen (20 mL) ve krotonil klorür (3,1 mL, 32,1 mmol) şırınga ile reaksiyon ortamına 10 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Reaksiyon 20 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı bir erlene alınıp üzerine 100 mL buz, 100 mL 2M HCl çözeltisi ilave edildikten sonra ayırma hunisinde etil asetat ile ekstrakte edilerek organik faz alındı. Organik faz, 100 mL 4M NaOH çözeltisi ile yıkandı ve susuz MgSO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C,

15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı silika jel kolona yüklendi ve hekzanla yürütüldü. %85 verimle 4,0 g **60b** açık sarı renkli sıvı olarak elde edildi.



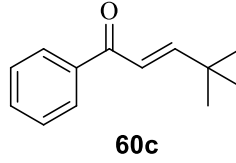
¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.93-7.92 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.08 (dq, $J=15.3$ Hz, 1H), 6.91 (dq, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.00 (dd, $J=6.9$ Hz, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 190.9, 145.1, 137.9, 132.6, 128.5 (2x), 127.5, 18.6 (Ek 1.31).

4.3.5.b(E)-4,4-Dimetil-1-fenilpent-2-en-1-on (**60c**) (Sasaki *et al.* 2003)



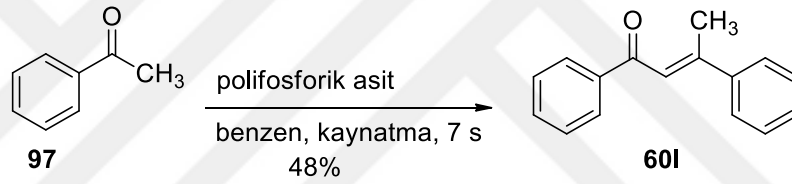
Şekil 4.8. Enon **60c**'nin sentezi

Yöntem: 100 mL'lik balonda pivaldehit (**98**) (2,58 g, 30 mmol) ve asetofenon (**97**) (3,60 g, 30 mmol) 60 mL destillenmiş MeOH içerisinde çözüldü. Karışımın üzerine NaOH (1,20 g, 30 mmol) 6 mL suda çözülerek ilave edildi ve sonuç karışım 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. NaOH'in fazlası amonyum klorür ile nötralleştirildi ve karışım diklorometan ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı silika jel kolona yüklenerek hekzan/EtOAc (99:1) ile yürütüldü. Sıvı sarı renkli **60c** %40 verimle elde edildi.



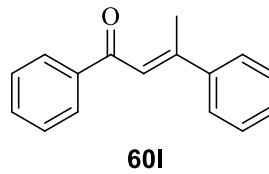
¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.92-7.90 (m, 2H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.06 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=15.7$ Hz, 1H), 6.77 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=15.7$ Hz, 1H), 1.15 (s, 9H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 191.8, 159.8, 138.4, 132.8, 128.7, 128.7, 121.2, 34.4, 28.9 (Ek 1.32).

4.3.5.c. (E)-1,3-Difenilbut-2-en-1-on (60l)



Şekil 4.9. Enon **60l**'nin sentezi

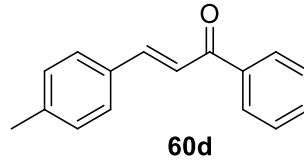
Yöntem: 25 mL'lik balona 5 g asetofenon (**97**) ve 10,6 g polifosforik asit ilave edildi ve 6 mL benzende çözülüp geri soğutucu altında 7 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım ayırma hunisine alındı, sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkandı ve metilen klorür ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı silika jel kolona yüklendi ve hekzan-eter (99:1) ile yürütüldü. Sarı renkli viskoz **60l** %47 verimle elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.99-8.03 (m, 2H), 7.42-7.60 (m, 8H), 7.19 (s, 1H), 2.62 (s, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 192.0, 155.3, 143.0, 139.5, 132.7, 129.3, 128.8, 128.7, 128.5, 126.7, 122.3, 19.1 (**Ek 1.40**).

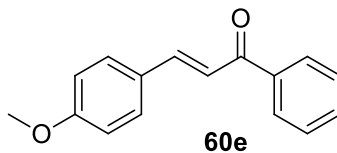
Genel yöntem (Yadav *et al.* 2011; Gezegen *et al.* 2010): 100 mL'lik yuvarlak dipli bir balona 20 mL etanol ve asetofenon (**97**) (10 mmol, 1,2 g) alındı. Reaksiyon karışımına %10'luk 10 mL NaOH çözeltisi oda sıcaklığında damla damla ilave edildi. Daha sonra ilgili aldehit (10 mmol) ilave edilerek reaksiyon oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra pH 6 oluncaya kadar derişik HCl ilave edildi. Çözücü etanol düşük basınçta uzaklaştırıldıktan sonra karışım diklormetan (2 x 25 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzöldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı silika jel kolona yüklendi ve hekzan/etil asetat (95:05) ile yürütölerek ilgili enon **60** elde edildi.

4.3.5.d. (*E*)-1-Fenil-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-on (**60d**) (Unoh *et al.* 2013)



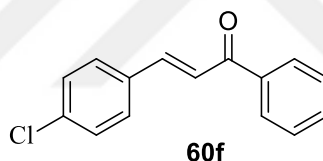
%80 verim, sarı katı, E.N: 93-95°C (lit. 90-91°C); **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 8.02 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.80 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 7.47-7.60 (m, 6H), 7.23 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 190.9, 145.2, 141.3, 138.6, 132.9, 132.3, 129.9, 128.8, 128.7, 128.7, 121.3, 21.7 (**Ek 1.33**).

4.3.5.e. (E)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (60e) (Ashtekar *et al.* 2011)



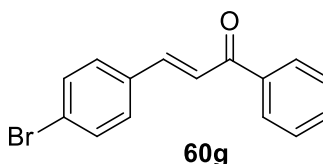
%70 verim, açık sarı katı, E.N: 72-74°C (lit. 78°C); ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 8.00-8.02 (m, 2H), 7.92-7.95 (m, 2H), 7.79 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 7.48-7.61 (m, 5H), 7.42 (d, *J*=15.6 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 190.8, 161.9, 144.9, 138.7, 132.8, 130.5, 128.8, 128.6, 127.8, 120.0, 114.6, 55.6 (Ek 1.34).

4.3.5.f. (E)-3-(4-Klorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (60f) (Gezegen *et al.* 2010)



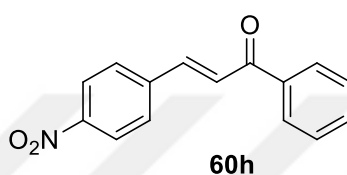
%80 verim, açık sarı katı, E.N: 110-112°C (lit. 116-118°C; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 8.03-8.01 (m, 2H), 7.78- (d, *J*=15.8, 1H) , 7.63-7.39 (m,8H).¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 190.4, 143.5, 138.2, 136.6, 133.5, 133.1, 129.8, 129.4, 128.9, 128.7, 122.6 (Ek 1.35).

4.3.5.g. (E)-3-(4-Bromofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (60g) (Ashtekar *et al.* 2011)



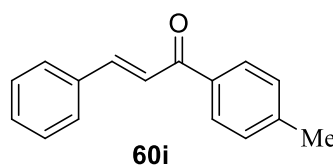
%95 verim, sarı katı, E.N: 125-127°C (lit. 125°C); ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 8.02 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 7.49-7.61 (m, 8H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 190.4, 143.6, 138.2, 134.0, 133.2, 132.4, 130.0, 128.9, 128.7, 125.0, 122.7 (Ek 1.36).

4.3.5.h. (E)-3-(4-Nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (60h) (Begum *et al.* 2011)



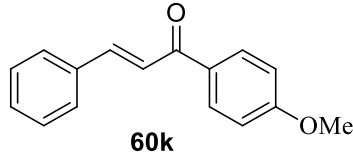
%74 verim, beyaz katı, E.N: 164-165°C (lit. 164-165°C); ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 8.28 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 8.04 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.67-7.51 (m, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 189.9, 141.7, 141.3, 137.7, 133.6, 129.2, 129.1, 128.8, 125.9, 124.5 (Ek 1.37).

4.3.5.i. (E)-3-Fenil-1-(p-tolil)prop-2-en-1-on (60i) (Wu *et al.* 2010)



%60 verim, beyaz katı, E.N: 48-50°C (lit. 48-50°C); ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.95 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.81 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.5 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 7.42-7.41 (m, 3H), 7.3 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 2.4 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 190.2, 144.6, 143.9, 135.8, 135.1, 130.6, 129.5, 129.1, 128.9, 128.6, 122.2, 21.9 (Ek 1.38).

4.3.5.k. (E)-1-(4-Metoksifenil)-3-fenilprop-2-en-1-on (60k) (Wu *et al.* 2010)

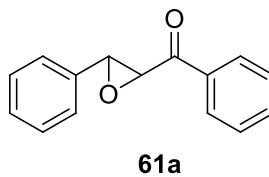


%80 verim, beyaz katı, E.N: 102-104°C (lit. 102-104°C); ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 8.05 (d, *J*=8.8 Hz, AX sisteminin A kısmı, 2H), 7.81 (dd, *J*=15.7 Hz, AB sisteminin A kısmı, 1H), 7.55 (dd, *J*=15.7 Hz, AB sisteminin B kısmı 1H), 7.65 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 6.99 (d, *J*=8.8 Hz, AX sisteminin X kısmı, 1H), 3.89 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 188.9, 163.6, 144.2, 135.2, 131.3, 131.0, 130.5, 129.1, 128.5, 122.0, 114.0, 55.7 (Ek 1.39).

4.3.6. Rasemik epoksi ketonların sentezi

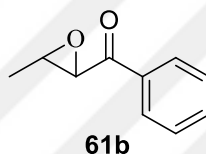
Genel yöntem 1: 10 mL'lik yuvarlak dipli bir balonda diklormetan içerisinde enon **60** (0,5 mmol) çözüldü ve karışımın üzerine *t*-BuOOH (1,5 mmol, 270 µL) ve katalitik miktarda KF.Al₂O₃ ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra KF.Al₂O₃ süzüldü ve kalıntı diklormetan ile yıkandı ve organik fazlar birleştirildi. Organik faz önce su ile daha sonra doymuş NaHSO₃ çözeltisiyle (2 x 10 mL) yıkandı, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı kromatotrone yüklenerek %2 EtOAc/hekzan ile yürütülerek ilgili epoksi keton **61** saflaştırıldı.

4.3.6.a. Fenil(3-feniloksiran-2-il)metanon (61a) (Adam *et al.* 2000)



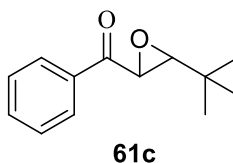
%83 verim, beyaz katı, E.N: 84-85°C (lit. 84-85°C (Konduru and Ahmed 2013)); **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 8,0-7,3 (m, 10 H), 4.3 (d, *J*=1.78 Hz,1H), 4.08 (d, *J*=1.78 Hz,1H) ; **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 193.3, 135.6, 134.2, 129.3, 129.1, 129.0, 128.5, 126.0, 61.2, 59.6 (**Ek 1.41**); **HPLC analizi:** Kiral OD kolon: *i*PrOH/hekzan, (5/95), akış hızı: 0.8 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2*S*,3*R*-**61a**=15.5 dk., 2*R*,3*S*-**61a**=16.8 dk. (**Ek 2.9-2.10**)

4.3.6.b. (3-Metiloksiran-2-il)(fenil)metanon (**61b**) (Nagano *et al.* 2010)



%70 verim, sarı yağimsı; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 8.01-8.26 (m, 2H), 7.64-6.61 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.23(qd, *J*=5.14, *J*=1.81 Hz, 1H), 1.52 (d, *J*=4.4 Hz, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 194.8, 135.7, 134.0, 129.0, 128.5, 58.5, 56.2, 17.8 (**Ek 1.42**); **HPLC analizi:** Kiral OD kolon: *i*PrOH/hekzan, (6/94), akış hızı: 0.8 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2*S*,3*R*-**61b**=11.6 dk., 2*R*,3*S*-**61b**=12.5 dk. (**Ek 2.11-2.12**)

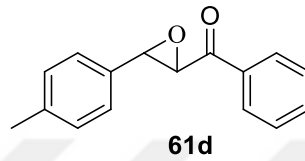
4.3.6.c. (3-(*tert*-Butil)oksiran-2-il)(fenil)metanon (**61c**) (Minatti and Dotz 2006)



%90 verim, renksiz sıvı; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 8.0 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.55 (dt, *J* = 15.3, 7.0 Hz, 3H), 4.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 195.3, 135.7, 134.0, 129.1,

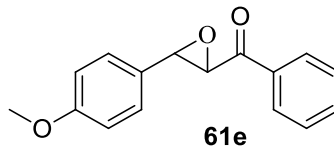
128.3, 67.9, 55.0, 31.6, 26.0 (**Ek 1.43**); **HPLC analizi:** Kiral OD kolon: *i*PrOH/hekzan, (10/90), akış hızı: 0.4 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2S,3R-**61c**=14.3 dk., 2R,3S-**61c**=17.1 dk. (**Ek 2.13-2.14**)

4.3.6.d. Fenil(3-(*p*-tolil)oksiran-2-il)metanon (61d**)** (Wu *et al.* 2009)



%88 verim, beyaz katı, E.N: 78-81°C (lit. 78-80°C (Azarifar and Khosravi 2010)); **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 8.00 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.62 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.27 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.30 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 4.04 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 193.4, 139.3, 135.7, 134.2, 132.6, 129.7, 129.1, 128.5, 126.0, 61.3, 59.7, 21.5 (**Ek 1.44**); **HPLC analizi:** Kiral OD kolon: *i*PrOH/hekzan, (10/90), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2S,3R-**61d**=9.5 dk., 2R,3S-**61d**=10.4 dk. (**Ek 2.15-2.16**)

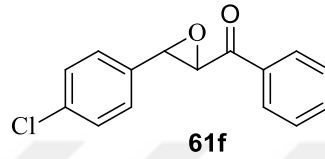
4.3.6.e. (3-(4-Metoksifenil)oksiran-2-il)(fenil)metanon (61e**)** (Nagano *et al.* 2010)



%70 verim, renksiz sıvı; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 8.01 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.62 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.31-7.28 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 6.94-6.92 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 4.30 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 4.02 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 193.4, 160.5,

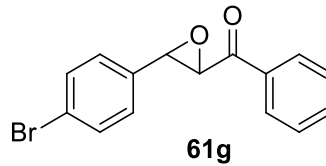
135.7, 134.1, 129.0, 128.5, 127.5, 127.4, 114.4, 61.3, 59.6, 55.6 (**Ek 1.45**); **HPLC analizi:** Kiral OD kolon: ⁱPrOH/hekzan, (05/95), akış hızı: 0.8 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2S,3R-**61e**=23.4 dk. 2R,3S-**61e**=52.2 dk. (**Ek 2.17-2.18**)

4.3.6.f. (3-(Klorofenil)oksiran-2-il)(fenil)metanon (61f) (Nagano *et al.* 2010)



%90 verim, sarımsı katı, E.N: 52-53°C (lit. 50-51°C (Konduru and Ahmed 2013)) ; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 8.0-7.3 (m, 9H), 4.24 (d, *J*=1.8 Hz,1H), 4.06 (d, *J*=1.8 Hz,1H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 192.9, 135.6, 135.1, 134.2, 129.2, 129.1, 128.5, 127.3, 61.1, 58.8 (**Ek 1.46**); **HPLC analizi:** Kiral AS kolon: ⁱPrOH/Hekzan, (10/90), akış hızı: 1 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2S,3R-**61f**=17.7 dk., 2R,3S-**61f**=36.8 dk. (**Ek 2.19-2.20**)

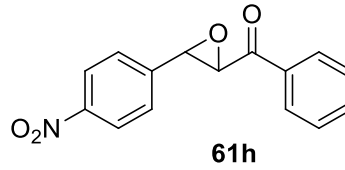
4.3.6.g. (3-(Bromofenil)oksiran-2-il)(fenil)metanon (61g) (Minatti and Dotz 2006)



%95 verim, beyaz katı, E.N: 87-89°C (lit. 88-90°C (Moorthy *et al.* 2009)) ; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 7.99 (d, *J*=8.4 Hz,2H), 7.62 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.24 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.25 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 4.04 (d, *J*=1.6 Hz, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 192.9, 135.5, 134.8, 134.3, 132.1, 129.1, 128.5, 127.6, 123.3, 61.1, 58.9 (**Ek 1.47**); **HPLC analizi:** Kiral OD-H kolon: ⁱPrOH/hekzan, (10/90),

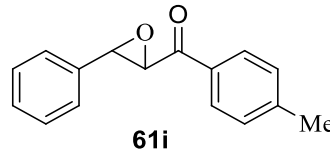
akış hızı: 0.4 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2S,3R-**61g**=26.2 dk., 2R,3S-**61g**=27.7 dk. (Ek 2.21-2.22)

4.3.6.h. (3-(4-Nitrofenil)oksiran-2-il)(fenil)metanon (61h) (Minatti and Dotz 2006)



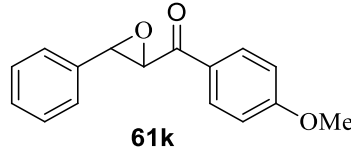
%85 verim, beyaz katı, E.N: 139-140°C (lit. 140-141°C (Moorthy *et al.* 2009)) ; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 8.28 (d, *J*=7.98 Hz, 2H), 8.0 (d, *J*=7.98 Hz, 2H), 7.62-7.68 (m, 1H), 4.29 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 4.21 (d, *J*=1.5 Hz, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 192.3, 142.9, 135.3, 134.6, 129.2, 128.6, 126.8, 124.3, 61.1, 58.3 (Ek 1.48); **HPLC analizi:** Kiral OD-H kolon: ⁱPrOH/hekzan, (25/75), akış hızı: 0.5 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2S,3R-**61h**=23.4 dk., 2R,3S-**61h**=39.8 dk. (Ek 2.23-2.24)

4.3.6.i. (3-Feniloksiran-2-il)(p-tolil)metanon (61i) (Wu *et al.* 2009)



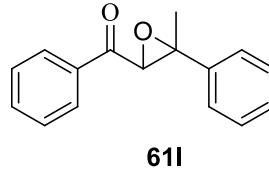
%80 verim, beyaz katı, E.N: 75-77°C (lit. 75-78°C (Lakouraj *et al.* 2001)); **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 7.92 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.49-7.26 (m, 7H), 4.29 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.43 (s, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 192.8, 145.3, 135.8, 133.2, 129.8, 129.2, 128.9, 128.7, 126.0, 61.1, 59.5, 22.0 (Ek 1.49); **HPLC analizi:** Kiral AS kolon: ⁱPrOH/hekzan, (10/90), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2S,3R-**61i**=14.3 dk., 2R,3S-**61i**=31.7 dk. (Ek 2.25-2.26)

4.3.6.k. (4-Metoksifenil)(3-feniloksiran-2-il)metanon (61k) (Wang *et al.* 2012)



%85 verim, beyaz katı, E.N: 76-78°C (lit. 77-78°C (Choudary *et al.* 2004)); **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 8.03-6.95 (m, 9H), 4.25 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 191.5, 164.4, 135.9, 130.9, 129.1, 128.9, 128.8, 126.0, 114.3, 61.1, 59.3, 55.7 (**Ek 1.50**); **HPLC analizi:** Kiral OD kolon: *i*PrOH/hekzan, (10/90), akış hızı: 1 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2S,3R-**61k**=27.3 dk., 2R,3S-**61k**=60.0 dk. (**Ek 2.27-2.28**)

4.3.6.l. (3-Metil-3-feniloksiran-2-il)(fenil)metanon (61l) (Nishikawa and Yamamoto 2011)

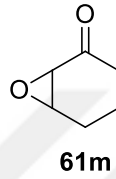


%78 verim, beyaz katı; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 7.99-8.03 (m, 2H), 7.42-7.60 (m, 8H), 4.16 (s, 1H), 1.64 (s, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 193.2, 140.7, 135.8, 134.2, 129.2, 129.0, 128.4, 125.4, 67.1, 29.9 (**Ek 1.51**); **HPLC analizi:** Kiral AS-H kolon: *i*PrOH/hekzan, (10/90), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2S,3R-**61l**=9.4 dk., 2R,3S-**61l**=20.2 dk. (**Ek 2.29**)

Genel yöntem 2: 10 mL'lik yuvarlak dipli bir balonda diklormetan içerisinde enon **60** (1,0 mmol) bileşiği çözüldü ve karışımın üzerine *t*-BuOOH (3,0 mmol, 540 µL) ve DBU (7,61 mg, 0,05 mmol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı.

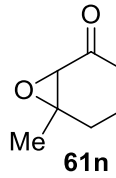
Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım doymuş NaHSO_3 çözeltisiyle (3 x 10 mL) yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C , 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı kromatotron yüklendi ve %5 EtOAc/hekzan ile ilgili epoksi keton **61** saflaştırıldı.

4.3.6.m. 7-Oksabisiklo[4.1.0]heptan-2-on (61m) (Aoki and Seebach 2001)



%90 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 3.54-3.58 (m, 1H), 3.22 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 2.54 (dt, $J=17.6$, 4.7 Hz, 1H), 2.23-2.28 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 2H), 1.64-1.71 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 206.2, 56.1, 55.3, 36.6, 23.0, 17.2 (**Ek 1.52**); **Chiralpak**: GC kolon: Beta Dex 120, 30 m x 0.25 mm, başlangıç kolon sıcaklığı= 80°C (2 dk); ısıtma hızı= $2^\circ\text{C}/\text{dk}$, son sıcaklık= 100°C . R -**61m**=26.46 dk; S -**61m**=26.95 dk. (**Ek 2.69-2.70**)

4.3.6.n. 3-Metil-2,3-epoksisikloheksanon (61n) (Aoki and Seebach 2001)

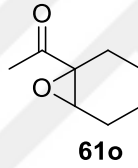


%60 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 3.07 (s, 1H), 2.48 (dt, $J=17.2$, 4.2 Hz, 1H), 2.14-1.82 (m, 4H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.44 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 207.0, 62.6, 62.2, 35.9, 28.5, 22.4, 17.3 (**Ek 1.53**);

Chiralpak: GC kolon: Beta Dex 120, 30 m x 0.25 mm, kolon sıcaklığı=100°C. Alıkonma zamanları = 21.07 dk; 22.05 dk. (**Ek 2.71-2.72**)

Genel yöntem 3: 50 mL'lik balonda enon **60o** (0.124 g, 1mmol) 15 mL THF'de çözüldü. Üzerine 900 µl %35'lik H₂O₂ ve 0,05 g NaOH 1.5 mL suda çözülüp ilave edildi. Reaksiyon iki gün karıştırıldı. Karışım diklorometan ile seyreltildi, ayırma hunisine alındı ve sodyum bisülfite çözeltisi ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Madde kromatografik yöntemler uygulanarak saflaştırıldı. Epoksi keton **61o** %70 verim ile elde edildi.

4.3.6.o. 1-(7-Oksabisiklo[4.1.0]heptan-1-il)etanon (**61o**) (Aoki and Seebach 2001)



%80 verim, renksiz sıvı; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 3.30- 3.29 (m, 1H), 2.54 (dt, *J*=15.1, 6.1 Hz, 1H), 2.08-2.04 (m, 4H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.35-1.22 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 208.6, 63.1, 57.0, 24.4, 23.4, 22.2, 19.4, 18.9. **Chiralpak:** GC kolon: Beta Dex 120, 30 m x 0.25 mm, başlangıç kolon sıcaklığı=80°C (10 dk); ısıtma hızı=2°C /dk, son sıcaklık =150°C. Alıkonma zamanları = 20.60 dk; 21.60 dk.

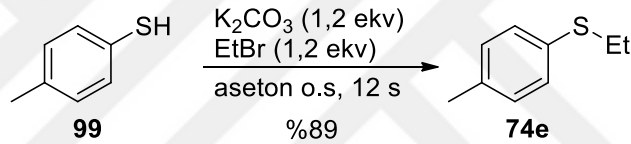
4.3.7. Enonların asimetrik epoksidasyonu

Yöntem: 25 mL'lik yuvarlak dipli balona argon atmosferinde NaOH (0,3 mmol, 12 mg) konuldu ve üzerine 10 mL tolüende çözülen (*S*)-asetal hidroperoksit **86** (0,3 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 0°C'de 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra 5 mL tolüende çözülen ilgili enon **60** (0,25 mmol) damla damla reaksiyona ilave edildi ve 0°C'de 20 saat karıştırıldı.

Reaksiyon 10 mL doymuş amonyum klorür çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyonun dönüşüm ve verimini hesaplamak için iç standart asetofenon ilave edildi. Karışım ilk olarak 20 mL etil asetat ile yıkanarak organik faz ayrıldı. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu ve vakum ayarlı evaporatörde çözücü uzaklaştırıldı. $^1\text{H-NMR}$ analizi ile dönüşüm ve verim hesaplanırken, TLC ile saflaştırılan epoksi keton **61**'in enantiyomerik fazlalık değeri (e.e) kiral HPLC analizi ile belirlendi.

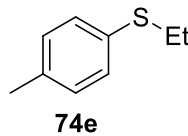
4.3.8. Sülfürlerin sentezi

4.3.8.a Etil(p-tolil)fenilsülfür (74e) (Blakemore and Burge 2007)



Şekil 4.10. Sülfür **74e**'nin sentezi

Yöntem: 250 mL'lik bir balona *p*-tiyokresol (**99**) (10 g, 80,5 mmol) alınarak 100 mL asetonda çözüldü ve potasyum karbonat (12,91 g, 88,55 mmol) ilave edilip karıştırıldı. Karışımın üzerine damla damla etil bromür (10,43 g, 95,72 mmol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve kalıntı 100 mL etil asetat ile çözülerek ayırma hunisine alındı, %5'lik NaOH (2 x 50 mL) çözeltisi ile yıkandı. Su fazı dietil eter (2 x 50 mL) ile ekstrakte edildi, Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Kromatografik saflaştırma yöntemleri uygulanmadan yağimsı renksiz sülfür **74e** (10,9 g, %89) elde edildi.

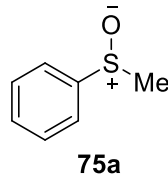


¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.28-7.26 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.13-7.11 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 2.92 (q, *J*=7.34 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.31 (t, *J*=7.64 Hz, 3H).; **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 136.1, 132.9, 130.1, 129.8, 28.6, 21.2, 14.7

4.3.9. Sülfoksitlerin sentezi

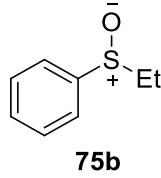
Genel Yöntem: 25 mL'lik bir balona ilgili sülfür **74** (2 mmol) konuldu ve etanolde çözüldü. Karışımın üzerine %35'lik H₂O₂ (1,2 mL) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra etanol uzaklaştırıldı ve karışım diklorometan ile çözülerek su (2 x 10 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı silika jel kolona yüklendi ve hekzan-etilasetat (80:20) ile yürütülerek ilgili sülfoksit **75** saflaştırıldı.

4.3.9.a. Fenilmetilsülfoksit (**75a**) (Adam *et al.* 1999)



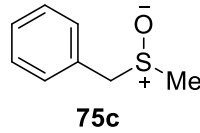
%87 verim, renksiz sıvı; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 7.63-7.61 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 3H), 2.69 (s, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 145.9, 131.2, 129.6, 123.7, 44.2 (**Ek 1.54**); **HPLC analizi:** Kiral OD-H kolon: *i*PrOH/hekzan, (10/90), akış hızı: 0.5 mL/dk, 220 nm, Alıkonma zamanları *R*-**75a**=22.3 dk., *S*-**75a**=28.9 dk. (**Ek 2.51-2.52**)

4.3.9.b. Feniletilsülfoksit (75b) (O'Mahony *et al.* 2012)



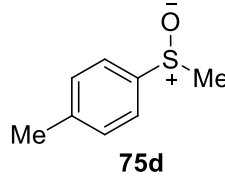
%92 verim, renksiz sıvı; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 7.63-7.61 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 3H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 1.20 (t, *J*=7.39 Hz, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 143.5, 131.1, 129.3, 124.3, 50.5, 6.2 (**Ek 1.55**); **HPLC analizi:** Kiral OD-H kolon: *i*PrOH/hekzan, (10/90), akış hızı: 0.5 mL/dk, 220 nm, Alıkonma zamanları *R*-**75b**=19.0 dk., *S*-**75b**=24.2 dk. (**Ek 2.53-2.54**)

4.3.9.c. Benzilmetilsülfoksit (75c) (Adam *et al.* 1999)



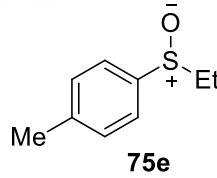
%94 verim, beyaz katı; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 7.25-7.36 (m, 5H), 4.02 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=12.8 Hz, 1H), 3.90 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*=12.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 130.3, 129.9, 129.2, 128.7, 60.5, 37.5 (**Ek 1.56**); **HPLC analizi:** Kiral OD-H kolon: *i*PrOH/hekzan, (02/98), akış hızı: 1.0 mL/dk, 220 nm, Alıkonma zamanları *R*-**75c**=65.3 dk., *S*-**75c** =71.4 dk. (**Ek 2.55-2.56**)

4.3.9.d. *p*-Tolilmetilsülfoksit (75d) (Adam *et al.* 1999)



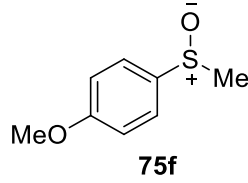
%95 verim, renksiz sıvı; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 7.55-7.53 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.35-7.33 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 142.5, 141.5, 130.1, 123.5, 44.0, 21.4 (**Ek 1.57**); **HPLC analizi:** Kiral OD-H kolon: *i*PrOH/hekzan, (10/90), akış hızı: 0.5 mL/dk, 220 nm, Alıkonma zamanları *R*-75d=20.3 dk., *S*-75d=22.7 dk. (**Ek 2.57-2.58**)

4.3.9.e. *p*-Toliletilsülfoksit (75e) (Adam *et al.* 1999)



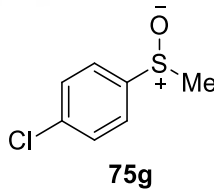
%95 verim, açık sarı sıvı; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 7.51-5.49 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.33-7.32 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.71-2.80 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.16-1.20 (m, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 141.4, 140.0, 129.8, 124.2, 50.3, 21.4, 6.0 (**Ek 1.58**); **HPLC analizi:** Kiral OD kolon: *i*PrOH/hekzan, (05/95), akış hızı: 1.0 mL/dk, 210 nm, Alıkonma zamanları *R*-75e=14.1 dk., *S*-75e=16.8 dk. (**Ek 2.59-2.60**)

4.3.9.f. *p*-Metoksifenilmetilsülfoksit (75f) (Adam *et al.* 1999)



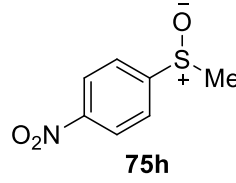
%96 verim, açık sarı sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.59-7.57 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.02-7.00 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.69 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 162.2, 136.7, 125.7, 115.1, 55.8, 44.2 (**Ek 1.59**); **HPLC analizi:** Kiral OD-H kolon: *i*PrOH/hekzan, (10/90), akış hızı: 0.5 mL/dk, 220 nm, Alıkonma zamanları *R*-75f=31.7 dk., *S*-75f=35.8 dk. (**Ek 2.61-2.62**)

4.3.9.g. *p*-Klorfenilmetilsülfoksit (75g) (Liao *et al.* 2012)



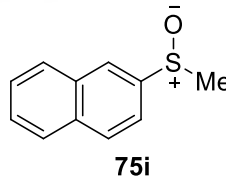
%95 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.60-7.57 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.51-7.49 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 2.71 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 144.4, 137.5, 129.9, 125.2, 44.3 (**Ek 1.60**); **HPLC analizi:** Kiral OD-H kolon: *i*PrOH/hekzan, (02/98), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları *R*-75g=58.7 dk., *S*-75g=62.5 dk. (**Ek 2.63-2.64**)

4.3.9.h. *p*-Nitrofenilmetilsülfoksit (**75h**) (Adam *et al.* 1999)



%92 verim, beyaz katı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.41-8.39 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.85-7.83 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 2.79 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 153.5, 149.8, 124.9, 124.7, 44.1 (Ek 1.61); **HPLC analizi:** Kiral AS kolon: etanol/hekzan, (20/80), akış hızı: 1.0mL/dk, 220 nm, Alıkonma zamanları *R*-**75h**=61.1 dk., *S*-**75h**=79.4 dk. (Ek 2.65-2.66)

4.3.9.i. β -Naftilmetilsülfoksit (**75i**) (Adam *et al.* 1999)



%90 verim, beyaz katı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.21(s, 1H), 7.99-7.89 (m, 3H), 7.60-7.57 (m, 3H), 2.79 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 142.9, 134.6, 133.1, 129.8, 128.7, 128.3, 128.0, 127.6, 124.3, 119.7, 44.0 (Ek 1.62); **HPLC analizi:** Kiral OD-H kolon: *i*PrOH/hekzan, (10/90), akış hızı: 0.5 mL/dk, 220 nm, Alıkonma zamanları *R*-**75i**=35.5 dk., *S*-**75i**=41.6 dk. (Ek 2.67-2.68)

4.3.10. Sülfürlerin asimetrik sülfoksidasyonu

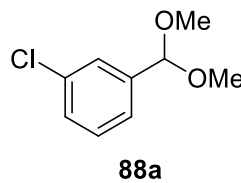
Genel Yöntem: Deney tüpüne (*S*)-asetal hidroperoksit **86** (0,25mmol) konuldu ve üzerine 2 mL diklormetanda çözülen ilgili sülfür **74** (0,25mmol) ilave edildi. Reaksiyon

0°C’de 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon 3 mL doymuş amonyum klorür çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyonun dönüşüm ve verimini hesaplamak için iç standart asetofenon ilave edildi. Karışım ilk olarak 2 mL diklormetan ile yıkanarak organik faz ayrıldı. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu ve vakum ayarlı evaporatörde çözücü uzaklaştırıldı. ^1H -NMR analizi ile dönüşüm ve verim hesaplanırken, sülfoksit **75**’in enantiyomerik fazlalık değeri (ee) kiral HPLC analizi ile belirlendi.

4.3.11. Asetal bileşiklerinin sentezi

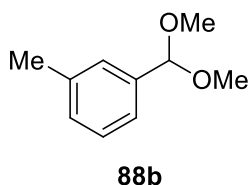
Genel Yöntem (Gemal and Luche 1979): 100 mL’lik bir balonda, aldehit **87** (10 mmol) 25 mL taze destillenmiş metanol içerisinde çözündü. Karışıma $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,3 mmol, 145,5 mg) ve moleküler elek $4\text{\AA}$ ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Kalıntı hekzan-etil asetat (98:02) ile kolon kromatografisi (silika jel) üzerinden saflaştırıldı. İlk fraksiyonlardan reaksiyona girmemiş aldehit **87**, daha sonraki fraksiyonlardan ilgili asetal **88** izole edildi.

4.3.11.a. 1-Klor-3-(dimetoksimetil)benzen (**88a**) (Wang *et al.* 2010)



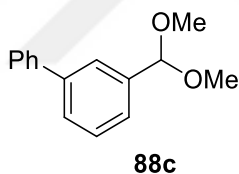
%70 verim, renksiz sıvı; ^1H -NMR (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.46-7.29 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 3.32 (s, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 140.4, 134.5, 129.7, 128.8, 127.2, 125.1, 102.3, 52.9 (Ek 1.1).

4.3.11.b. 1-(Dimetoksimetil)-3-metilbenzen (88b) (Tateiwa *et al.* 1995; Tateiwa *et al.* 1995)



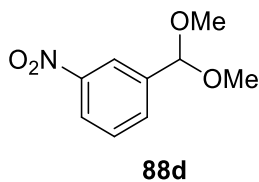
%87 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.27-7.15 (m, 4H), 5.35 (s, 1H), 3.34 (s, 6H), 2.37 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 138.2, 138.1, 129.4, 128.3, 127.5, 124.0, 103.6, 53.0, 21.7 (Ek 1.2).

4.3.11.c. 3-(Dimetoksimetil)bifenil (88c)



%70 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.70-7.35 (m, 9H), 5.46 (s, 1H), 3.37 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 141.4, 141.2, 138.8, 128.9, 128.8, 127.6, 127.4, 127.4, 125.9, 125.7, 103.4, 53.0 (Ek 1.3).

4.3.11.d. 1-(Dimetoksimetil)-3-nitrobenzen (88d)



%90 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.33 (m, 1H), 8.20-8.17 (m, 1H), 7.79 (qd, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.54 (qt, $J=7.9$ Hz 1H), 5.47 (s, 1H), 3.34 (s, 6H). (qd=quasi doublet; qt=quasi triplet); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 140.6, 133.1, 129.4, 123.6, 122.3 (2x), 101.7, 52.9 (Ek 1.4).

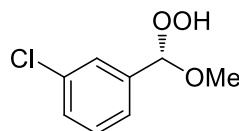
4.3.12. Rasemik asetal hidroperoksitlerin sentezi

Genel Yöntem: 2,0 mL %50'lik H_2O_2 sulu çözeltisi, 3x10 mL Et_2O ile ekstrakte edildi ve susuz MgSO_4 üzerinden kurutuldu. Çözeltinin hacmi 3 mL olana kadar Et_2O hava akımıyla uçuruldu. Daha sonra $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Et}_2\text{O}$ çözeltisi asetal **88** (2,0 mmol) üzerine 0°C 'de ilave edildi. Karışıma 2 damla asetik asit ilave edildi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilerek 20 saat karıştırıldı. Karışıma su (5 mL) ilave edildi ve diklorometan ile (2x10 mL) ekstrakte edildi, susuz NaSO_4 ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C , 15 torr) uzaklaştırıldı. Kalıntı hekzan-etil asetat (90:10) ile kolon kromatografisi (silika jel) ile saflaştırıldı. İlk fraksiyonlardan asetalin bozunmasıyla oluşan aldehit **87**, daha sonraki fraksiyonlardan ilgili rasemik asetal hidroperoksit **86** izole edildi.

4.3.13. Rasemik asetal hidroperoksitlerin kinetik ayrımı

Genel Yöntem: Dibi yuvarlak bir balonda *rac*-asetal hidroperoksit *rac*-**86** uygun çözücü sisteminde çözüldü, 5 dakika karıştırıldı ve üzerine guaikol ilave edildi (Çizelge 1.12-1.15'de verilen şartlar). Reaksiyon HRP enzimi ilavesiyle başlatıldı ve yarım saatlik aralıklarla karışımdan alınan 100 μL 'lik kısım diklorometan (3 mL) ile ekstrakte edildi, susuz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Çözücü evaporasyonu sonucu kalan karışım, kiral HPLC'de analiz edilerek reaksiyon ilerleyişi takip edildi. Maksimum enantiyomerik zenginliğe ulaşıldığında karışım CH_2Cl_2 (2x25 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü düşük basınçta (10°C , 15 torr) uzaklaştırıldı. Optikçe aktif asetal hidroperoksit (*S*)-**86** kromatografik yöntemler uygulanarak saflaştırıldı.

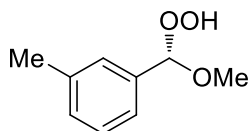
4.3.13.a. (S)-1-Klor-3-(hidroperoksi(metoksi)metil)benzen (86a)



(S)-86a

Renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 7.50-7.30 (m, 4H), 5.69 (s, 1H), 3.62 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 137.7, 134.6, 129.9, 129.6, 127.4, 125.3, 106.8, 56.5 (Ek 1.5); HPLC analizi: Kiral AS-H kolon: i PrOH/hekzan, (05/95), akış hızı: 1.0 mL/dk, 220 nm, Alıkonma zamanları S-86a=10.5 dk., R-86a=11.6 dk; Elemental Analiz: Hesaplanan: C, 50.94; H, 4.8. Bulunan: C, 50.93; H, 4.98; $[\alpha]_D^{25} = +9.6$ (c 1, CH_2Cl_2) (Ek 2.1-2.2).

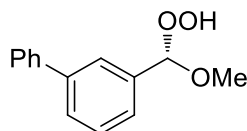
4.3.13.b. (S)-1-(Hidroperoksi(metoksi)metil-3-metilbenzen (86b)



(S)-86b

Renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.51 (bs, 1H), 7.30-7.18 (m, 4H), 5.71 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 138.4, 135.4, 130.3, 128.5, 127.7, 124.2, 108.0, 56.3, 21.6 (Ek 1.6); HPLC analizi: Kiral AS-H kolon: i PrOH/hekzan, (05/95), akış hızı: 1.0 mL/dk, 220 nm, Alıkonma zamanları S-86b=9.7 dk., R-86b=11.2 dk; Elemental Analiz: Hesaplanan: C, 64.27; H, 7.19. Bulunan: C, 64.02; H, 7.11; $[\alpha]_D^{25} = +7.2$ (c 1, CH_2Cl_2) (Ek 2.3-2.4).

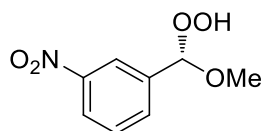
4.3.13.c. (S)-3-(Hidroperoksi(metoksi)metil)-1,1'-bifenil (86c)



(S)-86c

Renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.26 (bs, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62-7.34 (m, 8H), 5.80 (s, 1H), 3.64 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 141.7, 140.9, 136.2, 129.1, 129.0, 128.3, 127.7, 127.4, 126.1, 126.0, 107.8, 56.4 (Ek 1.7); **HPLC analizi:** Kiral AS-H kolon: *i*PrOH/hekzan, (05/95), akış hızı: 1.0 mL/dk, 220 nm, Alıkonma zamanları *S*-86c=14.6 dk., *R*-86c=16.9 dk; **Elemental Analiz:** **Hesaplanan:** C, 73.03; H, 6.13. **Bulunan:** C, 72.79; H, 6.44; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +15$ (c 1, CH_2Cl_2) (Ek 2.5-2.6).

4.3.13.d. (S)-1-(Dimetoksimetil)-3-nitrobenzen (86d)



(S)-86d

Renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.37 (m, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.69 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 148.2, 138.0, 133.1, 129.4, 124.0, 122.3, 105.9, 56.7 (Ek 1.8); **HPLC analizi:** Kiral AS-H kolon: *i*PrOH/hekzan, (05/95), akış hızı: 1.0 mL/dk, 220 nm, Alıkonma zamanları *S*-86d=25.0 dk., *R*-86d=26.7 dk; **Elemental Analiz:** **Hesaplanan:** C, 48.25; H, 4.55. **Bulunan:** C, 48.24, H, 4.27; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +11$ (c 1, CH_2Cl_2) (Ek 2.7-2.8).

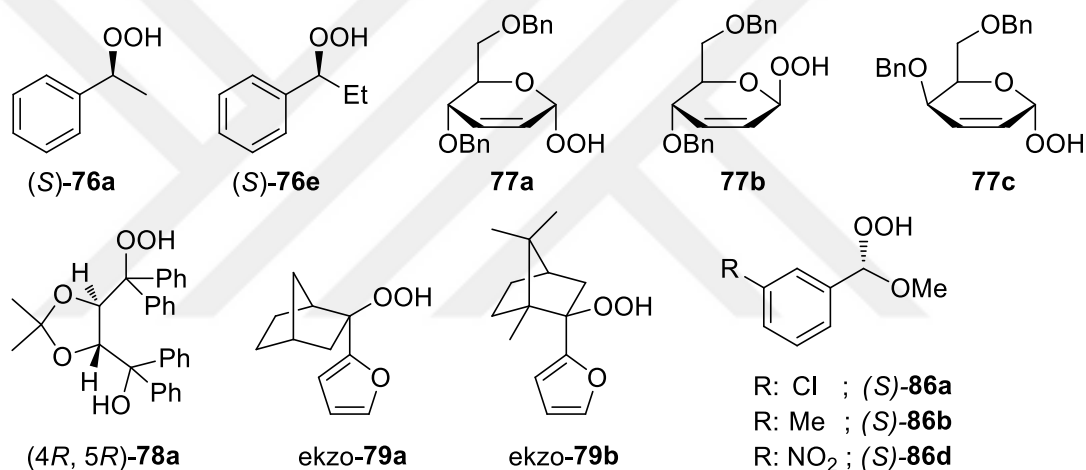
5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tez kapsamında kiral yükseltgeyici olarak 4 adet asetal hidroperoksit **86a,b,dHRP** katalizli kinetik ayırımla ilgili rasemik karışımlardan hazırlanmıştır. Asetal hidroperoksitler (S)-**86a**, (S)-**86b** ve (S)-**86d** enantiyomerik saf düzeyde izole edilmiştir. Bu kiral yükseltgeyiciler üç temel reaksiyonda etkinlik, bölge seçicilik, kimyasal seçicilik ve enantiyoseçicilik açısından test edilmiştir.

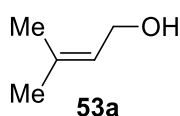
Enantiyomerik olarak saf asetal hidroperoksitler ile allilik alkollerin titanyum ve vanadyum katalizli epoksidasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen stereokimyasal sonuçlar literatürdeki diğer kiral hidroperoksit sistemleri ile elde edilen sonuçlar **Çizelge 5.1**'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Allilik alkol **53a**'nın kiral yükseltgeyiciler ile gerçekleştirilen epoksidasyonunda en yüksek enantiyomerik fazlalık (%52) **77a**/Ti(O-*i*-Pr)₄ sistemi ile elde edilmiştir (Mostowicz *et al.* 1998). Bu tez kapsamında hazırlanan kiral asetal hidroperoksitler (S)-**86a,b,d** ile bu allilik alkol için en düşük enantiyoseçicilik (%24) gözlenmiştir. *E*-**53b**, *Z*-**53b**'nin epoksidasyonunda ilgili epoksi alkoller en yüksek %52 enantiyomerik fazlalıkla sırasıyla (S)-**86a**/VO(acac)₂ ve (S)-**86a**/Ti(O-*i*-Pr)₄ sistemleri ile elde edildi. Asetal hidroperoksitler bu reaksiyonda beklenildiği gibi çok yüksek bölge seçicilik göstermiştir. Allilik alkol **53f** nin epoksidasyonunda genel olarak düşük enantiyoseçicilik gözlenmiştir. **86b**/Ti(O-*i*-Pr)₄ sistemi ile %40 gibi bir enantiyomerik fazlalıkla diğerlerine nazaran iyi sonuç vermiştir. *E*-**53c** ve *Z*-**53c** gibi disübstitüye allilik alkollerin epoksidasyonunda (4*R*, 5*R*)-**78a**/POM sistemi ile %50 ve %41 değerlerinde sonuçlar elde edilmiştir (Adam *et al.* 2003a; 2003b; 2003c). Asetal hidroperoksitler ile kıyasladığımızda deneysel hata aralığında benzer sonuçlar elde edilmiştir. (S)-**76a**/Ti(O-*i*-Pr)₄ sistemi ile gerçekleştirildiğinde ise çok düşük etkinlik göstermiştir. Benzer durumlar **53d** ve **53e**'nin Sharpless epoksidasyonunda gözlenmiş olup, en yüksek enantiyomerik fazlalık (%82, %84) (4*R*, 5*R*)-**78a**/POM sistemi elde edilmiştir. **53g** nin enantiyomerik saf asetal hidroperoksitler ile asimetrik epoksidasyonu yalnız asetal hidroperoksit/katalizör sistemleri ile gerçekleştirildi. Bunun sonucunda düşük enantiyoseçicilik gözlenmiştir. Geminal

disüstitüye alilik alkol'ün (4*R*, 5*R*)-**78a**/POM sistemi ile asimetrik epoksidasyonunda %42 seçicilik gözlemlendi. Asetal hidroperoksit **86a,b**/Ti(O-*i*-Pr)₄ sistemi ile gerçekleştirildiğinde ise benzer şekilde düşük enantiyoseçicilik (%24) gözlenmiştir. Halkalı allilik alkol **53i**'nin kiral yükseltgeyicilerle Sharpless epoksidasyonu sonucu %36-45 arasında enantiyoseçicilikle oksijen transfer edilmiştir. Asetal hidroperoksit **86b**/VO(acac)₂ sistemi ile bu değerler arasında %42 gibi bir enantiyomerik fazlalıkla epoksi alkol elde edilmiştir.

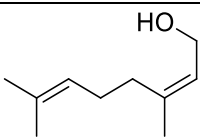
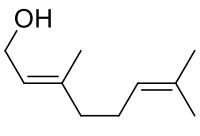
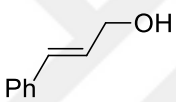
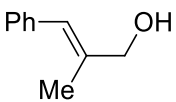
Çizelge 5.1. Allilik alkollerin enantiyomerik olarak saf hidroperoksitlerle epoksidasyonu



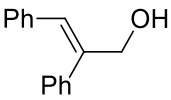
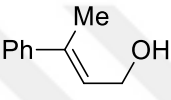
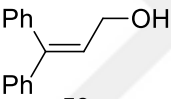
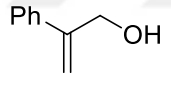
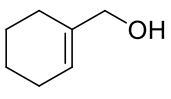
allilik alkol	R*OOH/katalizör	ee (%)	konfigürasyon
	(S)- 76a /Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	49	(S)
	(S)- 76e /Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	45	(S)
	77a / Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	52	(R)
	77b / Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	44	(S)
	77c / Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	50	(R)
	79a /VO(acac) ₂	44	(R)
	79b /Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	46	(S)
	86b / Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	24	(+)



Çizelge 5.1. (devam)

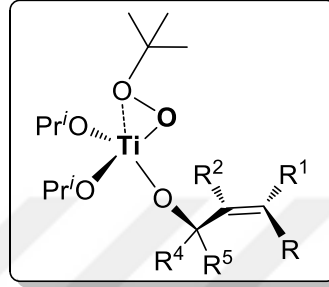
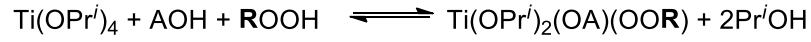
 (Z)-53b	79a/VO(acac)₂	31	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
	79b/Ti(O-<i>i</i>-Pr)₄	41	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
	(S)-86a/Ti(O-<i>i</i>-Pr)₄	52	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
 (E)-53b	(S)-76a/Ti(O-<i>i</i>-Pr)₄	43	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
	(S)-76e/Ti(O-<i>i</i>-Pr)₄	50	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
	79a/VO(acac)₂	40	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	79b/Ti(O-<i>i</i>-Pr)₄	42	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
	(4<i>R</i>, 5<i>R</i>)-78a/POM	18	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	(S)-86a/ VO(acac)₂	52	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
 E-53c	(S)-76a/Ti(O-<i>i</i>-Pr)₄	15	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	(S)-76e/Ti(O-<i>i</i>-Pr)₄	12	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	(S)-77c/Ti(O-<i>i</i>-Pr)₄	12	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
	(4<i>R</i>, 5<i>R</i>)-78a/POM	50	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	86a/VO(acac)₂	44	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
 Z-53c	(S)-76a/Ti(O-<i>i</i>-Pr)₄	14	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
	(S)-76e/Ti(O-<i>i</i>-Pr)₄	13	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
	(4<i>R</i>, 5<i>R</i>)-78a/POM	24	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
	(4<i>R</i>, 5<i>R</i>)-78a/VO(O^{<i>i</i>}-Pr)₃	41	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
	86a/ Ti(O-<i>i</i>-Pr)₄	34	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
 E-53d	(S)-76a/Ti(O-<i>i</i>-Pr)₄	34	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	79a/VO(acac)₂	61	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	79b/Ti(O-<i>i</i>-Pr)₄	24	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	(4<i>R</i>, 5<i>R</i>)-78a/POM	84	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	86a/Ti(O-<i>i</i>-Pr)₄	44	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)

Çizelge 5.1. (devam)

	(S)- 76a /Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	4	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
 E-53e	(S)- 76e /Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	6	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	79a / VO(acac) ₂	44	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	(4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)- 78a /POM	82	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	(4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)- 78a /VO(O ^{<i>i</i>} -Pr) ₃	72	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	86a /Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	40	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
 53f	(S)- 76a /Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	21	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
	(S)- 76e /Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	15	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
	(4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)- 78a /POM	20	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	86b /Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	40	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
 53g	(S)- 86b /Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	22	(<i>S</i>)
 53h	(4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)- 78a /POM	42	(<i>R</i>)
	86a,b /Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	24	(<i>S</i>)
 53i	79a /VO(acac) ₂	45	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	79b / Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	36	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	86b /VO(acac) ₂	42	(+)

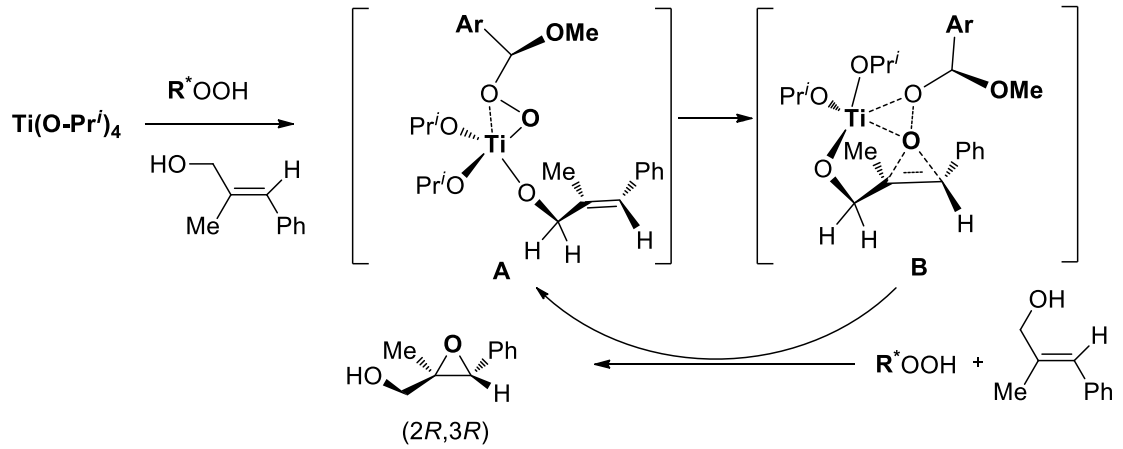
Çizelge 5.1’de karşılaştırmalı olarak gösterilen verilerden farklı sterik ve elektronik özelliklere sahip allilik alkollerin ve kiral yükseltgeyicilerin yapısının reaktivite ve enantiyoseçicilik gibi parametrelerin büyüklüğü ve eğilimi üzerine etkileri oldukları sonucuna varıldı. Bu çalışmada enantiyomerik saf olarak geliştirilen asetal hidroperoksitlerle gerçekleştirilen asimetrik epoksidasyon nasıl bir geçiş basamağı üzerinden gerçekleşiyor? Bu sorunun cevabını araştırdığımızda Woodard ve arkadaşlarının 1991 yılında asimetrik epoksidasyon mekanizması üzerine yapmış oldukları kinetik çalışmalara göre Şekil 5.1’de gösterilen geçiş kompleksi oluşmaktadır.

Bu geçiş kompleksi Ti(IV) metalinin hızlı bir şekilde izopropoksit ligandlarını *tert*-butil hidroperoksit ve allilik alkol ile yer değiştirme reaksiyonu sonucu gerçekleşmektedir (Woodard *et al.* 1991)(**şekil 5.1**).



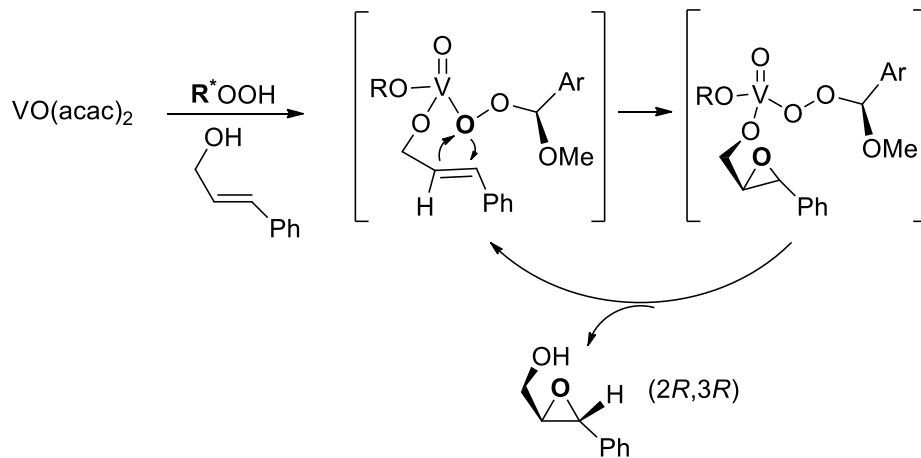
şekil 5.1. Titanyum peroksi kompleksiyle allilik alkollerin epoksidasyonunda ligand değişimi

Bu çalışmada da benzer şekilde yer değiştirme reaksiyonu üzerinden bir katalitik dng önerilmiştir. Buna göre asetal hidroperoksit, $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ ve allilik alkol birlikte koordine olarak kompleks molekül **A'** yı oluşturur. Bu koordinasyon sonucu aktiveştirilen oksijen elektrofilik karakter kazanır. Daha sonra elektrofilik oksijen atomu allilik alkolün çift bağına transfer olarak epoksi alkol oluşturur (**şekil 5.2**). Oluşan epoksi alkolün konfigürasyonunu geçiş basamağındaki elektrofilik oksijenin allilik alkol çift bağının enantiotopik π yüzeylerine yaklaşırken titanyuma koordine olan grupların sterik etkileri belirler. Allilik alkol *E*-**53d**'nin asimetrik epoksidasyonunda (2*R*,3*R*) konfigürasyonlu epoksi alkol tercihli olarak oluşmaktadır. Bunun nedeni *Si* yüzeyinden oksijen transferinde hidroperoksitin ve allilik alkolün hacimli gruplarının sterik itmesi *re* yüzeyindeki sterik itmelere göre minumum olduğu söylenebilir. Sonuç olarak (2*R*,3*R*) konfigürasyonlu epoksi alkol baskın olarak oluşmaktadır.



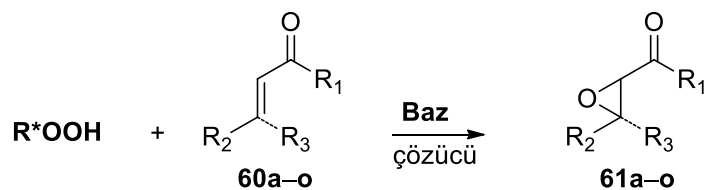
Şekil 5.2. Titanyum katalizli epoksidasyonda önerilen katalitik döngü

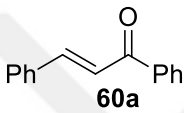
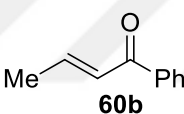
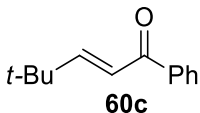
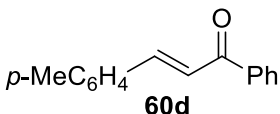
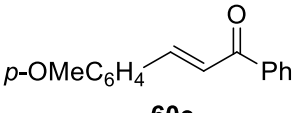
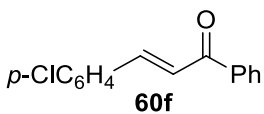
Vanadyum katalizli *E-53b* ve *E-53c*'nin epoksidasyonu titanyum katalizli epoksidasyona göre daha yüksek enantiyoseçicilik gözlenmiştir. %52'ye kadar bir enantiyoseçicilik gözlenmiştir. Vanadyum katalizli epoksidasyon **Şekil 5.3**'de önerilen bir katalitik döngüde ilerlemektedir. $\text{VO}(\text{acac})_2$ ilk olarak hidroperoksit ve allilik alkolle koordine olarak bir kompleks molekül oluşturur. Oluşan vanadyum perokso kompleksi sterik itmelerin minimize olduğu taraftan allilik alkolün çift bağına yaklaşılarak oksijen transfer eder. Bu şekilde katalitik döngü devam eder. **Şekil 5.3**'teki geçiş basamağı üzerinden tercihli olarak 2*R*,3*R* konfigürasyonlu epoksi alkol ürünü baskın enantiyomer olarak oluşmaktadır.



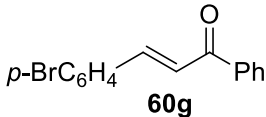
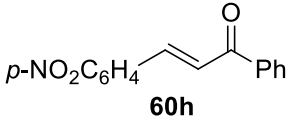
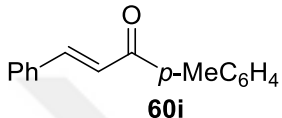
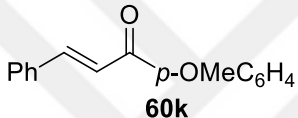
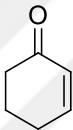
Şekil 5.3. Vanadyum katalizli epoksidasyonda önerilen katalitik döngü

Enonların asetal hidroperoksitler (S)-**86a,b,d** ile asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonu sonucu elde edilen enantiyoseçicilik değerleri literatürde bilinen kiral hidroperoksitlerle elde edilen enantiyoseçicilik değerleri **Çizelge 5.2**'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Enon **60a** için en yüksek enantiyoseçicilik değeri (%97) kiral yükseltgeyici (4*R*, 5*R*)-**78a** kullanarak elde edilmiştir. Asetal hidroperoksit/NaOH sistemi ile görülen %70 enantiyoseçicilik değeri diğer sistemlere göre iyi düzeyde olduğunu göstermektedir. Buna karşın enon **60b**'nin epoksidasyonunda substratın enantiyotopik *Re* ve *Si* yüzeylerine kiral asetal hidroperoksit anyonunun yaklaşımında sterik olarak pek fark olmadığından dolayı en düşük enantiyoseçicilik görülmüştür. Enon **60b**'ye nazaran sterik olarak daha hacimli *tert*-butil grubu bağlı olan **60c**'nin epoksidasyonunda stereokimyasal olarak daha iyi sonuçlar gözlenmiştir. (S)-**76a** ile %75 enantiyoseçicilik gözlenirken, (S)-**86a,b** ile %64 enantiyomerik seçicilik gözlenmiştir. Çift bağa komşu aromatik halkada elektron çekici ve elektron verici gruplar bağlı olduğunda (S)-**86a**/NaOH sistemi ile yüksek enantiyomerik fazlalıkta ilgili epoksi keton bileşikleri sentezlenmiştir. Elektron çekici nitro grubunun bağlı olduğu **60h**'nin epoksidasyonunda elektron sağlayıcı grupların bağlı olduğu enonlara göre daha düşük enantiyoseçicilik görülmüştür. Elektronik etkenlerin enantiyoseçicilikteki etkisi bu örneklerden görülmektedir. Keton fonksiyonel grubuna komşu aromatik halkaya bağlı elektron verici gruplara sahip enonlar **60i** ve **60k**'nin epoksidasyonunda da elektronik ve sterik etkilere bağlı olarak yüksek enantiyoseçicilik gözlenmiştir. Literatürde bilinen kiral yükseltgeyici (S)-**76a** kullanarak gerçekleştirilen epoksidasyonla kıyasladığımızda (S)-**86d**/NaOH sistemi ile daha iyi sonuçlar gözlenmiştir. Epoksi keton **60k** da %93:7 oranlarda enantiyomer arasında bir ayrım olduğu saptanmıştır. Halkalı enonların asimetrik epoksidasyonunda ise çok düşük seçicilikle oksijen transfer edilmiştir. Sonuç olarak enon **60d-k**'nin asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonunda literatürde bilinen oksidanlara nazaran bu çalışma kapsamında geliştirilen kiral oksidanlar daha yüksek enantiyoseçicilik göstermiştir. Enon **60a-c**'nin asimetrik epoksidasyonunda ise daha düşük enantiyoseçicilik göstermiştir.

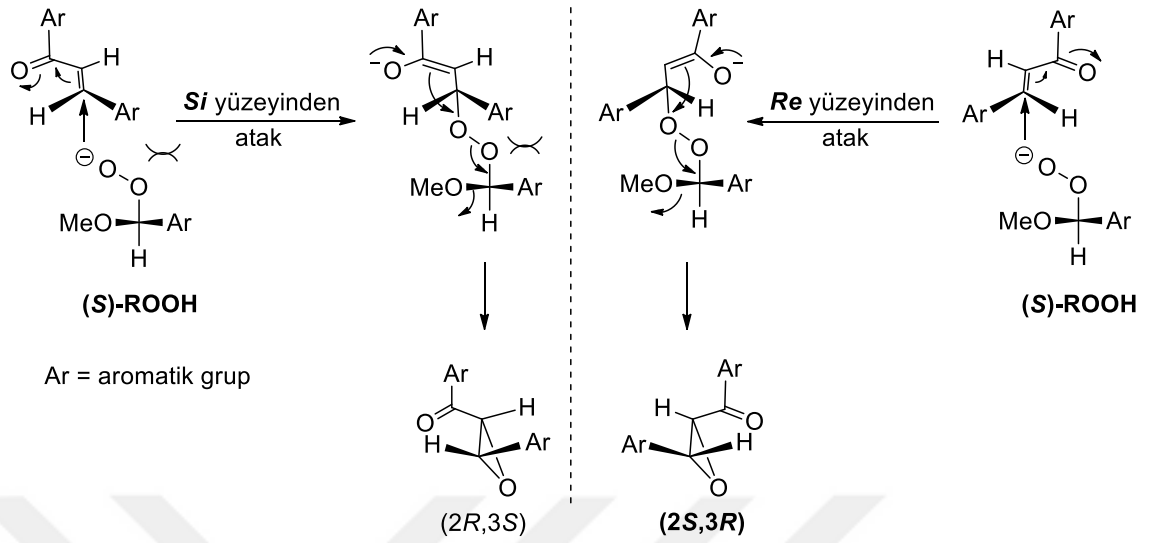
Çizelge 5.2. Enonların enantiyomerik olarak saf hidroperoksitlerle epoksidasyonu

enon	R*OOH	ee (%)	referans ^a
 60a	(S)-76a	51	
	(S)-76b	48	
	77c	43	
	ekzo-79a	49	
	(4R, 5R)-78a	97	
	(S)-86d/NaOH	70	bu çalışma
 60b	(S)-76a	44	
	(S)-76b	40	
	77c	31	
	(4R, 5R)-78a	74	
	(S)-86a,b/NaOH	26	bu çalışma
 60c	(S)-76a	75	
	(S)-86a,b/NaOH	64	bu çalışma
 60d	(S)-76a	57	
	(S)-86a/NaOH	74	bu çalışma
 60e	(S)-76a	61	
	ekzo-79a	42	
	(S)-86a/NaOH	78	bu çalışma
 60f	ekzo-79a	44	
	(S)-86d/NaOH	82	bu çalışma

Çizelge 5.2. (devam)

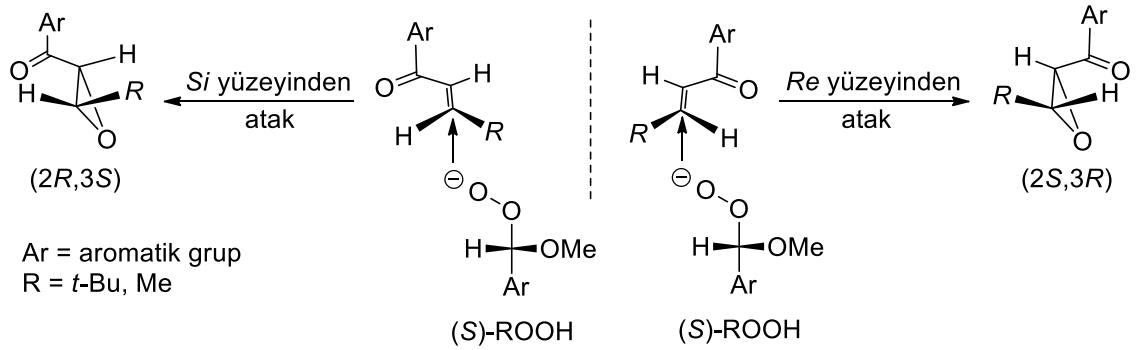
 60g	(S)- 86d /NaOH	76	bu çalışma
 60h	(S)- 76b	72	
	ekzo- 79a	45	
	(S)- 86a /NaOH	64	bu çalışma
 60i	(S)- 76a	54	
	(S)- 86d /NaOH	78	bu çalışma
 60k	(S)- 76a	53	
	(S)- 86d /NaOH	86	bu çalışma
 60m	(4R, 5R)- 78a	10	
	(S)- 86a /NaOH	16	bu çalışma

Enon **60**'ın enantiyomerik saf asetal hidroperoksit (S)-**86a,b,d** ile NaOH varlığında Weitz Scheffer epoksidasyonunda elde edilen sonuçlar bize enon ve hidroperoksit yapısının reaksiyon stereokimyasında etkili olduğunu göstermektedir. Enon iskelet yapısının çift bağ tarafında aromatik grup içeren **60a** ve **60d-l** ile gerçekleştirilen asimetrik epoksidasyonda (2S,3R) konfigürasyona sahip epoksi keton baskın enantiyomer olarak oluşmaktadır. Aril grupları içeren bu enon bileşiklerine hidroperoksit anyonu sterik itmelerin minimum olduğu Si yüzeyinden tercihli olarak atak ederek baskın enantiyomer olarak (2S,3R) konfigürasyonlu ürünü oluşturmaktadır. Buna karşın, hidroperoksit anyonu çift bağın re yüzeyinden yaklaştığında aril grupları sterik olarak birbirini itmesi sonucu düşük oranda bu yüzeyden oksijen transferi olmuştur ve enantiyoseçicilik değerleri bu tip enonlarda yüksek görülmüştür (Şekil 5.4).



Şekil 5.4. Aril sübstitüye enonun (S)-**86** ile epoksidasyonunda gözlenen enantiyotopik yüzey seçiciliği

Çift bağ tarafında *t*-Bu ve metil gibi alkil gruplarına sahip enon **60b** ve **60c**'nin asetal hidroperoksitler ile gerçekleştirilen asimetrik epoksidasyonunda aril sübstitüye epoksi ketonlardan farklı olarak zıt konfigürasyonlu epoksi keton oluşmaktadır. Çift bağın enantiyotopik π yüzeylerine asetal hidroperoksit anyonu **Şekil 5.5**'de gösterildiği gibi atak ettiği düşünülmektedir. Önerilen mekanizmaya göre *Si* yüzeyinden oksijen transferi sterik açıdan *Re* yüzeyine göre daha kolay olmaktadır. Bunun sonucunda (2*R*,3*S*) konfigürasyonlu ürün baskın olarak oluşmaktadır. Ayrıca **60c**'nin asimetrik epoksidasyonunda yüksek enantiyoseçicilik değeri elde edilirken, **60b** de düşük enantiyoseçicilik gözlenmiştir. Bunun nedeni olarak *t*-Bu grubunun metil grubuna göre hacim olarak daha büyük olması ve sterik etkisinin daha büyük olması söylenebilir (**Şekil 5.5**). Sonuç olarak enon **60a-m**'nin asetal hidroperoksitler (S)-**86a,b,d** ile asimetrik epoksidasyonunda elde edilen stereokimyasal sonuçlar incelendiğinde çift bağa komşu aril sübstitüye enonlarda alkil sübstitüye enonlara göre daha yüksek enantiyoseçicik gözlenmiştir.



Şekil 5.5. Alkil sübstitüye enonun (*S*)-**86** ile epoksidasyonunda gözlenen enantiotopik yüzey seçiciliği

Yeni sınıf kiral yükseltgeyiciler (*S*)-**86** ile sülfürlerin asimetrik oksidasyonu düşük enantioseçicilikle yürüdüğü tespit edilmiştir. Bunun sebebi olarak sülfürlerin enantiotopik yüzeylerine oksijen transferinde yüzeyler arasında sterik açıdan fark oluşturabilecek bir durumun olmadığı düşünülebilir. Literatürde bilinen kiral yükseltgeyiciler ile gerçekleştirilen sülfoksidasyonlarda sülfür ve hidroperoksitin doğasına bağlı olarak %79'a varan bir enantioseçicilik gözlenmiştir. Stereokimyasal sonuçlar karşılaştırıldığında asetal hidroperoksitler (*S*)-**86** ile gerçekleştirilen sülfoksidasyonda daha yüksek kimyasal seçicilik gözlenmesine rağmen, daha düşük enantioseçicilikle sülfoksit elde edilmiştir. Sülfür **74**'e bağlı aromatik halkadaki para sübstitüye bileşiklerin asimetrik oksidasyonu incelenmiştir. Orto ve meta sübstitüye sülfürlerin asimetrik oksidasyonunda sterik etkiler daha fazla ön plana çıkacağından stereokimyasal sonuçlar daha farklı olabilir.

Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde allilik alkollerin asimetrik epoksidasyonunda, enonların nükleofilik asimetrik epoksidasyonunda ve sülfürlerin asimetrik sülfoksidasyonunda hem substratın hem de kiral yükseltgeyicinin yapısı reaksiyon stereokimyasında çok önemli rol oynadığı anlaşılmaktadır. Sentezini geliştirdiğimiz yeni nesil asetal hidroperoksitler asimetrik sülfoksidasyon hariç iyi sayılabilecek düzeyde performans göstermiştir.

KAYNAKLAR

- Achiwa, K., 1976. Asymmetric Hydrogenation with New Chiral Functionalized Bisphosphine-Rhodium Complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 98 (25), 8265-8266.
- Adam, W., Alsters, P. L., Neumann, R., Saha-Moller, C. R., Seebach, D., Beck, A. K., Zhang, R., 2003a. Chiral Hydroperoxides as Oxygen Source in the Catalytic Stereoselective Epoxidation of Allylic Alcohols by Sandwich-type Polyoxometalates: Control of Enantioselectivity through a Metal-Coordinated Template. *Journal of Organic Chemistry*, 68 (21), 8222-8231.
- Adam, W., Alsters, P. L., Neumann, R., Saha-Moller, C. R., Seebach, D., Zhang, R., 2003b. Highly Efficient Catalytic Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols by an Oxovanadium-Substituted Polyoxometalate with a Regenerative TADDOL-derived Hydroperoxide. *Organic Letters*, 5 (5), 725-728.
- Adam, W., Beek, A. K., Pichota, A., Saha-Moller, C. R., Seebach, D., Vogl, N., Zhang, R., 2003c. Control of Enantioselectivity through a Hydrogen-Bonded Template in the Vanadium(V)-Catalyzed Epoxidation of Allylic Alcohols by Optically Active Hydroperoxides. *Tetrahedron:Asymmetry*, 14 (10), 1355-1361.
- Adam, W., Hoch, U., Lazarus, M., Sahamoller, C. R., Schreier, P., 1995. Enzyme-Catalyzed Asymmetric-Synthesis - Kinetic Resolution of Racemic Hydroperoxides by Enantioselective Reduction to Alcohols with Horseradish-Peroxidase. *Journal of the American Chemical Society*, 117 (48), 11898-11901.
- Adam, W., Hoch, U., Sahamoller, C. R., Schreier, P., 1993. Enzyme-Catalyzed Asymmetric-Synthesis - Kinetic Resolution of Chiral Hydroperoxides by Enantioselective Reduction to Alcohols with Horseradish-Peroxidase. *Angewandte Chemie-International Edition*, 32 (12), 1737-1739.
- Adam, W., Korb, M. N., Roschmann, K. J., Saha-Moller, C. R., 1998. Titanium-Catalyzed, Asymmetric Sulfoxidation of Alkyl Aryl Sulfides with Optically Active Hydroperoxides. *Journal of Organic Chemistry*, 63 (10), 3423-3428.
- Adam, W., Mock-Knoblauch, C., Saha-Moller, C. R., 1999. Asymmetric Synthesis with the Enzyme Coprinus Peroxidase: Kinetic Resolution of Chiral Hydroperoxides and Enantioselective Sulfoxidation. *Journal of Organic Chemistry*, 64 (13), 4834-4839.
- Adam, W., Rao, P. B., Degen, H. G., Saha-Moller, C. R., 2000. Metal-Template Effect in the Asymmetric Weitz-Scheffer Epoxidation of Alpha,Beta-Enones by an Optically Active Hydroperoxide. *Journal of the American Chemical Society*, 122 (23), 5654-5655.
- Adam, W., Rao, P. B., Degen, H. G., Saha-Moller, C. R., 2002. Asymmetric Weitz-Scheffer Epoxidation of Alpha,Beta-Enones by Optically Active Hydroperoxides: Control of Enantioselectivity through Metal-Coordinated or Hydrogen-Bonded Templates. *European Journal of Organic Chemistry*, (4), 630-639.

- Adam, W., Korb, M. N., 1997. The Titanium-Catalyzed, Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols with Optically Active Hydroperoxides in the Presence of Achiral Diol Ligands. *Tetrahedron:Asymmetry*, 8 (7), 1131-1142.
- Adger, B. M., Barkley, J. V., Bergeron, S., Cappi, M. W., Flowerdew, B. E., Jackson, M. P., McCague, R., Nugent, T. C., Roberts, S. M., 1997. Improved Procedure for Julia-Colonna Asymmetric Epoxidation of Alpha,Beta-Unsaturated Ketones: Total Synthesis of Diltiazem and Taxol (TM) Side-Chain. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 1*, (23), 3501-3507.
- Ager, D. J., East, M. J., 1996. *Asymmetric Synthetic Methodology*. CRC Press, 483.
- Aoki, M., Seebach, D., 2001. Preparation of TADOOH, a Hydroperoxide from TADDOL, and Use in Highly Enantioface- and Enantiomer-differentiating Oxidations. *Helvetica Chimica Acta*, 84 (1), 187-207.
- Ashtekar, K. D., Staples, R. J., Borhan, B., 2011. Development of a Formal Catalytic Asymmetric [4+2] Addition of Ethyl-2,3-butadienoate with Acyclic Enones. *Organic Letters*, 13 (21), 5732-5735.
- Atkinson, R. S., 1995. *Stereoselective Synthesis*. John Wiley & Sons, Inc., 529.
- Azarifar, D., Khosravi, K., 2010. Facile Epoxidation of Alpha,Beta-Unsaturated Ketones with trans-3,5-Dihydroperoxy-3,5-dimethyl-1,2-dioxolane as an Efficient Oxidant. *Synlett*, (18), 2755-2758.
- Balamurugan, R., Kothapalli, R. B., Thota, G. K., 2011. Gold-Catalysed Activation of Epoxides: Application in the Synthesis of Bicyclic Ketals. *European Journal of Organic Chemistry*, (8), 1557-1569.
- Begum, N. A., Roy, N., Laskar, R. A., Roy, K., 2011. Mosquito Larvicidal Studies of Some Chalcone Analogues and Their Derived Products: Structure-Activity Relationship Analysis. *Medicinal Chemistry Research*, 20 (2), 184-191.
- Blakemore, P. R., Burge, M. S., 2007. Iterative Stereospecific Reagent-Controlled Homologation of Pinacol Boronates by Enantioenriched Alpha-Chloroalkyllithium Reagents. *Journal of the American Chemical Society*, 129 (11), 3068-3069.
- Bowden, S. A., Burke, J. N., Gray, F., McKown, S., Moseley, J. D., Moss, W. O., Murray, P. M., Welham, M. J., Young, M. J., 2004. A New Approach to Rapid Parallel Development of Four Neurakinin Antagonists. Part 4. Synthesis of ZD2249 Methoxy Sulfoxide. *Organic Process Research & Development*, 8 (1), 33-44.
- Brandes, B. D., Jacobsen, E. N., 1994. Highly Enantioselective, Catalytic Epoxidation of Trisubstituted Olefins. *Journal of Organic Chemistry*, 59 (16), 4378-4380.
- Brandes, B. D., Jacobsen, E. N., 1995. Enantioselective Catalytic Epoxidation of Tetrasubstituted Olefins. *Tetrahedron Letters*, 36 (29), 5123-5126.
- Breuer, M., Ditrich, K., Habicher, T., Hauer, B., Kessler, M., Sturmer, R., Zelinski, T., 2004. Industrial Methods for the Production of Optically Active Intermediates. *Angewandte Chemie-International Edition*, 43 (7), 788-824.
- Brunel, J. M., Diter, P., Duetsch, M., Kagan, H. B., 1995. Highly Enantioselective Oxidation of Sulfides Mediated by a Chiral Titanium Complex. *Journal of Organic Chemistry*, 60 (24), 8086-8088.
- Carreno, M. C., 1995. Applications of Sulfoxides to Asymmetric-Synthesis of Biologically-Active Compounds. *Chemical Reviews*, 95 (6), 1717-1760.

- Chmielewski, M., Jurczak, J., Maciejewski, S., 1987. Stable, Enantiomerically Pure Hydroperoxides Derived from Sugars. *Carbohydrate Research*, 165 (1), 111-115.
- Choudary, B. M., Kantam, M. L., Ranganath, K. V. S., Mahendar, K., Sreedhar, B., 2004. Bifunctional Nanocrystalline MgO for Chiral Epoxy Ketones via Claisen-Schmidt Condensation-Asymmetric Epoxidation Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 126 (11), 3396-3397.
- Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., Wothers, P., 2001. *Organic Chemistry*. Oxford University Press, 1485.
- Corey, E. J., Chen, C. P., Reichard, G. A., 1989. (+)-1(S),5(R),8(S)-8-Phenyl-2-Azabicyclo[3.3.0]Octan-8-ol N,O-Methylboronate (2) and Its Enantiomer, Chiral Chemzymes Which Serve as Catalysts for Their Own Enantioselective Synthesis. *Tetrahedron Letters*, 30 (41), 5547-5550.
- Corey, E. J., Zhang, F. Y., 1999. Mechanism and Conditions for Highly Enantioselective Epoxidation of Alpha,Beta-Enones Using Charge-Accelerated Catalysis by a Rigid Quaternary Ammonium Salt. *Organic Letters*, 1 (8), 1287-1290.
- Cotton, H., Elebring, T., Larsson, M., Li, L., Sorensen, H., Von Unge, S., 2000. Asymmetric Synthesis of Esomeprazole. *Tetrahedron:Asymmetry*, 11 (18), 3819-3825.
- Crosby, J., 1991. Synthesis of Optically-Active Compounds - a Large-Scale Perspective. *Tetrahedron*, 47 (27), 4789-4846.
- Curci, R., Fiorentino, M., Troisi, L., Edwards, J. O., Pater, R. H., 1980. Epoxidation of Alkenes by Dioxirane Intermediates Generated in the Reaction of Potassium Caroate with Ketones. *Journal of Organic Chemistry*, 45 (23), 4758-4760.
- Curci, R., Fiorentino, M., Serio, M. R., 1984. Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Alkenes by Dioxirane Intermediates Generated from Potassium Peroxomonosulphate and Chiral Ketones. *Journal of the Chemical Society Chemical Communications*, (3), 155-156.
- Dang, T. P., Kagan, H. B., 1971. Asymmetric Synthesis of Hydratropic Acid and Amino-Acids by Homogeneous Catalytic Hydrogenation. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, (10), 481.
- Difuria, F., Modena, G., Seraglia, R., 1984. Synthesis of Chiral Sulfoxides by Metal-Catalyzed Oxidation with Tert-Butyl Hydroperoxide. *Synthesis-Stuttgart*, (4), 325-326.
- Diter, P., Samuel, O., Taudien, S., Kagan, H. B., 1994. Highly Enantioselective Oxidation of Ferrocenyl Sulfides. *Tetrahedron:Asymmetry*, 5 (4), 549-552.
- Egami, H., Oguma, T., Katsuki, T., 2010. Oxidation Catalysis of Nb(salan) Complexes: Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols Using Aqueous Hydrogen Peroxide as an Oxidant. *Journal of the American Chemical Society*, 132 (16), 5886-5895.
- Enders, D., Zhu, J. Q., Raabe, G., 1996. Asymmetric Epoxidation of Enones with Oxygen in the Presence of Diethylzinc and (R,R)-N-methylpseudoephedrine. *Angewandte Chemie-International Edition*, 35 (15), 1725-1728.
- Fan, S. L., Chen, F., Zhang, X. G., 2011. Direct Palladium-Catalyzed Intermolecular Allylation of Highly Electron-Deficient Polyfluoroarenes. *Angewandte Chemie-International Edition*, 50 (26), 5918-5923.

- Finn, M. G., Sharpless, K. B., 1991. Mechanism of Asymmetric Epoxidation. 2. Catalyst Structure. *Journal of the American Chemical Society*, 113 (1), 113-126.
- Flood, R. W., Geller, T. P., Petty, S. A., Roberts, S. M., Skidmore, J., Volk, M., 2001. Efficient Asymmetric Epoxidation of Alpha,Beta-Unsaturated Ketones Using a Soluble Triblock Polyethylene Glycol-Polyamino Acid Catalyst. *Organic Letters*, 3 (5), 683-686.
- Fox, R. J., Lalic, G., Bergman, R. G., 2007. Regio- and Stereospecific Formation of Protected Allylic Alcohols via Zirconium-mediated S(N)₂ Substitution of Allylic Chlorides. *Journal of the American Chemical Society*, 129 (46), 14144-14145.
- Fujihara, T., Xu, T. H., Semba, K., Terao, J., Tsuji, Y., 2011. Copper-Catalyzed Hydrocarboxylation of Alkynes Using Carbon Dioxide and Hydrosilanes. *Angewandte Chemie-International Edition*, 50 (2), 523-527.
- Gao, Y., Hanson, R. M., Klunder, J. M., Ko, S. Y., Masamune, H., Sharpless, K. B., 1987. Catalytic Asymmetric Epoxidation and Kinetic Resolution - Modified Procedures Including Insitu Derivatization. *Journal of the American Chemical Society*, 109 (19), 5765-5780.
- Gao, Y., Sharpless, K. B., 1988. Asymmetric-Synthesis of Both Enantiomers of Tomoxetine and Fluoxetine - Selective Reduction of 2,3-Epoxybenzyl Alcohol with Red-Al. *Journal of Organic Chemistry*, 53 (17), 4081-4084.
- Gassman, P. G., Harrington, C. K., 1984. Effect of the Alpha-Trifluoromethyl Moiety on the Solvolysis of Allylic Sulfonates. *Journal of Organic Chemistry*, 49 (12), 2258-2273.
- Gemal, A. L., Luche, J. L., 1979. Lanthanoids in Organic-Synthesis .4. Selective Ketalization and Reduction of Carbonyl Groups. *Journal of Organic Chemistry*, 44 (23), 4187-4189.
- Gezegen, H., Dingil, A., Ceylan, M., 2010. Three-Step Synthesis of 2,4-Diaryl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 47 (5), 1017-1024.
- Ghanem, A., Aboul-Enein, H. Y., 2004. Lipase-Mediated Chiral Resolution of Racemates in Organic Solvents. *Tetrahedron:Asymmetry*, 15 (21), 3331-3351.
- Ghanem, A., Schurig, V., 2003. Entrapment of Pseudomonas Cepacia Lipase with Peracetylated beta-Cyclodextrin in Sol-gel: Application to the Kinetic Resolution of Secondary Alcohols. *Tetrahedron:Asymmetry*, 14 (17), 2547-2555.
- Ghanem, A., Schurig, V., 2003. Lipase-catalyzed Access to Enantiomerically Pure (R)- and (S)-trans-4-phenyl-3-butene-2-ol. *Tetrahedron:Asymmetry*, 14 (1), 57-62.
- Hamann, H. J., Hoft, E., Mostowicz, D., Mishnev, A., UrbanczykLipkowska, Z., Chmielewski, M., 1997. New Optically Pure Sugar Hydroperoxides. Synthesis and Use for Enantioselective Oxygen Transfer. *Tetrahedron*, 53 (1), 185-192.
- Hanson, R. M., Sharpless, K. B., 1986. Procedure for the Catalytic Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols in the Presence of Molecular-Sieves. *Journal of Organic Chemistry*, 51 (10), 1922-1925.
- Hayashi, T., Mise, T., Mitachi, S., Yamamoto, K., Kumada, M., 1976. Asymmetric Hydrogenation Catalyzed by a Chiral Ferrocenylphosphine-Rhodium Complex. *Tetrahedron Letters*, (14), 1133-1134.

- Hayashi, T., Mise, T., Kumada, M., 1976. Chiral (Hydroxyalkylferrocenyl)Phosphine Ligand - Highly Stereoselective Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Prochiral Carbonyl-Compounds. *Tetrahedron Letters*, (48), 4351-4354.
- Hentges, S. G., Sharpless, K. B., 1980. Asymmetric Induction in the Reaction of Osmium-Tetroxide with Olefins. *Journal of the American Chemical Society*, 102 (12), 4263-4265.
- Hogan, P. J., Hopes, P. A., Moss, W. O., Robinson, G. E., Patel, I., 2002. Asymmetric Sulfoxidation of an Aryl Ethyl Sulfide: Modification of Kagan Procedure to Provide a Viable Manufacturing Process. *Organic Process Research & Development*, 6 (3), 225-229.
- Horner, L., Siegel, H., 1971. Investigations on Hydrogen Transfer. Influence of Ligands in Tertiary Phosphines on Rate of Hydrogenation of Olefines with Rhodium Complexes in Homogenous Solution. *Liebigs Ann Chem*, 751 (Sep), 135.
- Irie, R., Noda, K., Ito, Y., Matsumoto, N., Katsuki, T., 1991. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins Using Chiral (Salen)Manganese(III) Complexes. *Tetrahedron:Asymmetry*, 2 (7), 481-494.
- Jacobsen, E. N., Zhang, W., Guler, M. L., 1991. Electronic Tuning of Asymmetric Catalysts. *Journal of the American Chemical Society*, 113 (17), 6703-6704.
- Jacques, O., Richards, S. J., Jackson, R. F. W., 2001. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Aliphatic Enones Using Tartrate-derived Magnesium Alkoxides. *Chemical Communications*, (24), 2712-2713.
- Julia, S., Guixer, J., Masana, J., Rocas, J., Colonna, S., Annuziata, R., Molinari, H., 1982. Synthetic Enzymes .2. Catalytic Asymmetric Epoxidation by Means of Polyamino-Acids in a Triphase System. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 1*, (6), 1317-1324.
- Kagan, H. B., Dang, T. P., 1972. Asymmetric Catalytic Reduction with Transition-Metal Complexes. 1. Catalytic System of Rhodium(I) with (-)-2,3-O-Isopropylidene-2,3-Dihydroxy-1,4-Bis(Diphenylphosphino)Butane - New Chiral Diphosphine. *Journal of the American Chemical Society*, 94 (18), 6429-6433.
- Katsuki, T., Sharpless, K. B., 1980. The 1st Practical Method for Asymmetric Epoxidation. *Journal of the American Chemical Society*, 102 (18), 5974-5976.
- Kelly, D. R., Roberts, S. M., 2004. The Mechanism of Polyleucine Catalysed Asymmetric Epoxidation. *Chemical Communications*, (18), 2018-2020.
- Knowles, W. S., 1983. Asymmetric Hydrogenation. *Accounts of Chemical Research*, 16 (3), 106-112.
- Knowles, W. S., Sabacky, M. J., Vineyard, B. D., 1970. Catalytic Asymmetric Hydrogenation Using Soluble, Optically Active Phosphine Complexes. *Ann New York Academic Science*, 172 (9), 232-237.
- Knowles, W. S., Vineyard, B. D., Sabacky, M. J., 1972. Asymmetric Hydrogenation Yields Alpha-Amino Acids. *Chemical Technology*, (Oct), 590.
- Knowles, W. S., Vineyard, B. D., Sabacky, M. J., 1972. Catalytic Asymmetric Hydrogenation. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (1), 10-11.
- Konduru, N. K., Ahmed, N., 2013. Regioselective Opening of Chalcone Epoxides with Nitrogen Heterocycles Using Indium(III) Chloride as an Efficient Catalyst. *Synthetic Communications*, 43 (15), 2008-2018.

- Kotha, S., 1994. Opportunities in Asymmetric-Synthesis - an Industrial Prospect. *Tetrahedron*, 50 (12), 3639-3662.
- Lakouraj, M. M., Movassagh, B., Bahrami, K., 2001. Mild and Convenient Epoxidation of α,β -Unsaturated Ketones by Amberlyst A-26 Supported Hydroperoxide. *Synthetic Communications*, 31 (8), 1237-1242.
- Lattanzi, A., Iannece, P., Vicinanza, A., Scettri, A., 2003. Renewable Camphor-derived Hydroperoxide: Synthesis and Use in the Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols. *Chemical Communications*, (12), 1440-1441.
- Lattanzi, A., Cocilova, M., Iannece, P., Scettri, A., 2004a. Enantioselective Epoxidation of Chalcones and Naphthoquinones Mediated by (+)-Norcamphor-derived Hydroperoxide. *Tetrahedron:Asymmetry*, 15 (23), 3751-3755.
- Lattanzi, A., Iannece, P., Scettri, A., 2004b. Enantioselective Sulfoxidation Mediated by Renewable Camphor-derived Hydroperoxides. *Tetrahedron:Asymmetry*, 15 (3), 413-418.
- Lattanzi, A., Iannece, P., Scettri, A., 2004c. Synthesis of a Renewable Hydroperoxide from (+)-Norcamphor: Influence of Steric Modifications of the Bicyclic Framework on Asymmetric Sulfoxidation. *Tetrahedron:Asymmetry*, 15 (11), 1779-1785.
- Lattanzi, A., Piccirillo, S., Scettri, A., 2005. Vanadium-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols Mediated by (+)-Norcamphor-derived Hydroperoxide. *European Journal of Organic Chemistry*, (8), 1669-1674.
- Lauret, C., 2001. Epoxy Ketones as Versatile Building Blocks in Organic Synthesis. *Tetrahedron:Asymmetry*, 12 (17), 2359-2383.
- LeTadicBiadatti, M. H., CallierDublanche, A. C., Horner, J. H., QuicletSire, B., Zard, S. Z., Newcomb, M., 1997. Absolute Rate Constants for Iminyl Radical Reactions. *Journal of Organic Chemistry*, 62 (3), 559-563.
- Li, X. Y., Borhan, B., 2008. Prompt Determination of Absolute Configuration for Epoxy Alcohols via Exciton Chirality Protocol. *Journal of the American Chemical Society*, 130 (48), 16126-16127.
- Liao, S. H., Coric, I., Wang, Q. G., List, B., 2012. Activation of H_2O_2 by Chiral Confined Bronsted Acids: A Highly Enantioselective Catalytic Sulfoxidation. *Journal of the American Chemical Society*, 134 (26), 10765-10768.
- Lin, G., Li, Y., Chan, A. S. C., 2001. Principles and Applications of Asymmetric Synthesis. John Wiley & Sons, Inc., 525.
- Malkov, A. V., Czemerys, L., Malyshev, D. A., 2009. Vanadium-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols in Water. *Journal of Organic Chemistry*, 74 (9), 3350-3355.
- Martin, R., Islas, G., Moyano, A., Pericas, M. A., Riera, A., 2001. A New Method for the Enantioselective Synthesis of N-Boc- α,α -Disubstituted α -Amino Acids. *Tetrahedron*, 57 (30), 6367-6374.
- Michaelson, R. C., Palermo, R. E., Sharpless, K. B., 1977. Chiral Hydroxamic Acids as Ligands in Vanadium Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols by Tert-Butyl Hydroperoxide. *Journal of the American Chemical Society*, 99 (6), 1990-1992.
- Midland, M. M., McDowell, D. C., Hatch, R. L., Tramontano, A., 1980. Reduction of α,β -Acetylenic Ketones with β -3-Pinanyl-9-Borabicyclo[3.3.1]Nonane

- High Asymmetric Induction in Aliphatic Systems. *Journal of the American Chemical Society*, 102 (2), 867-869.
- Midland, M. M., Tramontano, A., Kazubski, A., Graham, R. S., Tsai, D. J. S., Cardin, D. B., 1984. Asymmetric Reductions of Propargyl Ketones - an Effective Approach to the Synthesis of Optically-Active Compounds. *Tetrahedron*, 40 (8), 1371-1380.
- Midland, M. M., Mcloughlin, J. I., 1984. Asymmetric Reduction of Prochiral Ketones with β -3-Pinanyl-9-Borabicyclo[3.3.1]Nonane in Efficiencies Approaching 100-Percent- Simultaneous Rate Enhancement and Side Reaction Suppression Via the Use of Elevated Pressures. *Journal of Organic Chemistry*, 49 (7), 1316-1317.
- Minatti, A., Dotz, K. H., 2006. Enantioselective Epoxidation of Alpha,Beta-Enones by Electrophilic Activation with a BINOL-zinc Catalyst. *European Journal of Organic Chemistry*, (1), 268-276.
- Miyashita, A., Yasuda, A., Takaya, H., Toriumi, K., Ito, T., Souchi, T., Noyori, R., 1980. Synthesis of 2,2'-Bis(Diphenylphosphino)-1,1'-Binaphthyl (Binap), an Atropisomeric Chiral Bis(Triaryl)Phosphine, and Its Use in the Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Alpha-(Acylamino)Acrylic Acids. *Journal of the American Chemical Society*, 102 (27), 7932-7934.
- Moorthy, J. N., Senapati, K., Kumar, S., 2009. IBX-I⁻² Redox Couple for Facile Generation of IOH and I⁺: Expedient Protocol for Iodohydroxylation of Olefins and Iodination of Aromatics. *Journal of Organic Chemistry*, 74 (16), 6287-6290.
- Mostowicz, D., Jurczak, M., Hamann, H. J., Hoft, E., Chmielewski, M., 1998. Oxidation of Glycals with Hydrogen Peroxide. *European Journal of Organic Chemistry*, (11), 2617-2621.
- Nagano, M., Doi, M., Kurihara, M., Suemune, H., Tanaka, M., 2010. Stabilized alpha-Helix-Catalyzed Enantioselective Epoxidation of Alpha,Beta-Unsaturated Ketones. *Organic Letters*, 12 (15), 3564-3566.
- Nemoto, T., Ohshima, T., Yamaguchi, K., Shibasaki, M., 2001. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Enones Using La-BINOL-Triphenylarsine Oxide Complex: Structural Determination of the Asymmetric Catalyst. *Journal of the American Chemical Society*, 123 (12), 2725-2732.
- Nemoto, T., Ohshima, T., Shibasaki, M., 2001. Catalytic Asymmetric Synthesis of Alpha,Beta-Epoxy Esters, Aldehydes, Amides, and Gamma,Delta-Epoxy Beta-Keto Esters: Unique Reactivity of Alpha,Beta-Unsaturated Carboxylic Acid Imidazolides. *Journal of the American Chemical Society*, 123 (38), 9474-9475.
- Nishikawa, Y., Yamamoto, H., 2011. Iron-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Beta,Beta-Disubstituted Enones. *Journal of the American Chemical Society*, 133 (22), 8432-8435.
- Novikov, R., Lacour, J., 2010. Enantioselective Iminium-Catalyzed Epoxidation of Hindered Trisubstituted Allylic Alcohols. *Tetrahedron:Asymmetry*, 21 (11-12), 1611-1618.
- Noyori, R., 1990. Chiral Metal-Complexes as Discriminating Molecular Catalysts. *Science*, 248 (4960), 1194-1199.
- Noyori, R., 1994. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, 378.
- O'Mahony, G. E., Ford, A., Maguire, A. R., 2012. Copper-Catalyzed Asymmetric Oxidation of Sulfides. *Journal of Organic Chemistry*, 77 (7), 3288-3296.

- Phillips, E. M., Riedrich, M., Scheidt, K. A., 2010. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Conjugate Additions of Alcohols. *Journal of the American Chemical Society*, 132 (38), 13179-13181.
- Pitchen, P., Dunach, E., Deshmukh, M. N., Kagan, H. B., 1984. An Efficient Asymmetric Oxidation of Sulfides to Sulfoxides. *Journal of the American Chemical Society*, 106 (26), 8188-8193.
- Pitchen, P., France, C. J., Mcfarlane, I. M., Newton, C. G., Thompson, D. M., 1994. Large-Scale Asymmetric-Synthesis of a Biologically-Active Sulfoxide. *Tetrahedron Letters*, 35 (3), 485-488.
- Pitchen, P., Kagan, H. B., 1984. An Efficient Asymmetric Oxidation of Sulfides to Sulfoxides. *Tetrahedron Letters*, 25 (10), 1049-1052.
- Porter, M. J., Skidmore, J., 2000. Asymmetric Epoxidation of Electron-Deficient Olefins. *Chemical Communications*, (14), 1215-1225.
- Reetz, M. T., 2013. Biocatalysis in Organic Chemistry and Biotechnology: Past, Present, and Future. *Journal of the American Chemical Society*, 135 (34), 12480-12496.
- Rodrigo, A. A., Lorenz, H., Seidel-Morgenstern, A., 2004. Online Monitoring of Preferential Crystallization of Enantiomers. *Chirality*, 16 (8), 499-508.
- Rouf, A., Taneja, S. C., 2014. Synthesis of Single-Enantiomer Bioactive Molecules: A Brief Overview. *Chirality*, 26 (2), 63-78.
- Sasaki, M., Dalili, S., Yudin, A. K., 2003. N-arylation of Aziridines. *Journal of Organic Chemistry*, 68 (5), 2045-2047.
- Seki, M., Shimizu, T., Matsumoto, K., 2000. Stereoselective synthesis of beta-benzyl-alpha-alkyl-beta-amino acids from L-aspartic acid. *Journal of Organic Chemistry*, 65 (5), 1298-1304.
- Sharpless, K. B., Amberg, W., Bennani, Y. L., Crispino, G. A., Hartung, J., Jeong, K. S., Kwong, H. L., Morikawa, K., Wang, Z. M., Xu, D. Q., Zhang, X. L., 1992. The Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation - a New Ligand Class and a Process Improvement. *Journal of Organic Chemistry*, 57 (10), 2768-2771.
- Stobart, S. R., Dixon, K. R., Eadie, D. T., Atwood, J. L., Zaworotko, M. D., 1980. Transition-Metal Complexes with Pyrazolyl Bridging Ligands between Very Different Metal Centers. *Angewandte Chemie-International Edition*, 19 (11), 931-932.
- Sun, B. F., Hong, R., Kang, Y. B., Deng, L., 2009. Asymmetric Total Synthesis of (-)-Plicatic Acid via a Highly Enantioselective and Diastereoselective Nucleophilic Epoxidation of Acyclic Trisubstituted Olefins. *Journal of the American Chemical Society*, 131 (30), 10384-10385.
- Tangirala, R. S., Antony, S., Agama, K., Pommier, Y., Anderson, B. D., Bevins, R., Curran, D. P., 2006. Synthesis and Biological Assays of E-ring Analogs of Camptothecin and Homocamptothecin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (18), 6202-6212.
- Tateiwa, J. I., Horiuchi, H., Uemura, S., 1995. Ce⁺³-Exchanged Montmorillonite (Ce⁺³-Mont) as a Useful Substrate-Selective Acetalization Catalyst. *Journal of Organic Chemistry*, 60 (13), 4039-4043.

- Tohma, H., Takizawa, S., Morioka, H., Maegawa, T., Kita, Y., 2000. Novel Catalytic Asymmetric Sulfoxidation in Water Using the Hypervalent Iodine Reagent Iodoxybenzene. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 48 (3), 445-446.
- Trost, B. M., Fleming, I., 1991. *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon Press: New York., 7, 389-436.
- Unoh, Y., Hirano, K., Satoh, T., Miura, M., 2013. Palladium-Catalyzed Decarboxylative Arylation of Benzoylacrylic Acids toward the Synthesis of Chalcones. *Journal of Organic Chemistry*, 78 (10), 5096-5102.
- Vineyard, B. D., Knowles, W. S., Sabacky, M. J., Bachman, G. L., Weinkauff, D. J., 1977. Asymmetric Hydrogenation - Rhodium Chiral Bisphosphine Catalyst. *Journal of the American Chemical Society*, 99 (18), 5946-5952.
- Wang, B., Wang, S. F., Xia, C. G., Sun, W., 2012. Highly Enantioselective Epoxidation of Multisubstituted Enones Catalyzed by Non-Heme Iron Catalysts. *Chemistry-A European Journal*, 18 (24), 7332-7335.
- Wang, C., Yamamoto, H., 2014. Tungsten-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Allylic and Homoallylic Alcohols with Hydrogen Peroxide. *Journal of the American Chemical Society*, 136 (4), 1222-1225.
- Wang, W., Cha, X. X., Reiner, J., Gao, Y., Qiao, H. L., Shen, J. X., Chang, J. B., 2010. Synthesis and Biological Activity of n-Butylphthalide Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (5), 1941-1946.
- Wang, Z. X., Tu, Y., Frohn, M., Zhang, J. R., Shi, Y., 1997. An Efficient Catalytic Asymmetric Epoxidation Method. *Journal of the American Chemical Society*, 119 (46), 11224-11235.
- Whitesell, J. K., Buchanan, C. M., 1986. Synthesis of (-) and (+)-Frontalin. *Journal of Organic Chemistry*, 51 (26), 5443-5445.
- Wong, C. H., Whitesides, G. M., 1994. *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*. Academic Press, 370.
- Woodard, S. S., Finn, M. G., Sharpless, K. B., 1991. Mechanism of Asymmetric Epoxidation .1. Kinetics. *Journal of the American Chemical Society*, 113 (1), 106-113.
- Wu, M., Wang, B., Wang, S. F., Xia, C. G., Sun, W., 2009. Asymmetric Epoxidation of Olefins with Chiral Bioinspired Manganese Complexes. *Organic Letters*, 11 (16), 3622-3625.
- Wu, X. F., Neumann, H., Spannenberg, A., Schulz, T., Jiao, H. J., Beller, M., 2010. Development of a General Palladium-Catalyzed Carbonylative Heck Reaction of Aryl Halides. *Journal of the American Chemical Society*, 132 (41), 14596-14602.
- Xu, G., Wang, L., Chen, Y. J., Cheng, Y. M., Wu, J. P., Yang, L. R., 2013. Highly Efficient Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Aromatic Alcohols Using a Low-Cost Solid Super Acid as a Racemization Catalyst. *Tetrahedron Letters*, 54 (37), 5026-5030.
- Yadav, H. L., Gupta, P., Pawar, R. S., Singour, P. K., Patil, U. K., 2011. Synthesis and Biological Evaluation of Anti-inflammatory Activity of 1,3-Diphenylpropenone Derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 20 (4), 461-465.
- Yamada, S. I., Mashiko, T., Terashima, S., 1977. (Acetylacetonato)[(-)-N-Alkylphedrinato]Dioxomolybdenum, A New Class of Chiral Chelate

- Complexes Which Catalyze Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohol. *Journal of the American Chemical Society*, 99 (6), 1988-1990.
- Yang, D., Wong, M. K., Yip, Y. C., Wang, X. C., Tang, M. W., Zheng, J. H., Cheung, K. K., 1998. Design and Synthesis of Chiral Ketones for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins. *Journal of the American Chemical Society*, 120 (24), 5943-5952.
- Zhang, W., Basak, A., Kosugi, Y., Hoshino, Y., Yamamoto, H., 2005. Enantioselective Epoxidation of Allylic Alcohols by a Chiral Complex of Vanadium: An Effective Controller System and a Rational Mechanistic Model. *Angewandte Chemie-International Edition*, 44 (28), 4389-4391.
- Zhang, W., Loebach, J. L., Wilson, S. R., Jacobsen, E. N., 1990. Enantioselective Epoxidation of Unfunctionalized Olefins Catalyzed by (Salen)Manganese Complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 112 (7), 2801-2803.
- Zhang, W., Yamamoto, H., 2007. Vanadium-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Homoallylic Alcohols. *Journal of the American Chemical Society*, 129 (16), 5298-5298.
- Zhao, S. H., Samuel, O., Kagan, H. B., 1987. Asymmetric Oxidation of Sulfides Mediated by Chiral Titanium Complexes - Mechanistic and Synthetic Aspects. *Tetrahedron*, 43 (21), 5135-5144.
- Zhao, S. H., Samuel, O., Kagan, H. B., 1990. Enantioselective Oxidation of a Sulfide - (S)-(-)-Methyl p-Tolyl Sulfoxide-(Benzene, 1-Methyl-4-(Methylsulfinyl), (S)). *Organic Synthesis*, 68, 49-55.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Ordu’da doğdu. İlköğrenimini Fatih İlkokulu’nda tamamladıktan sonra ortaöğrenimini Cumhuriyet İlköğretim okulu’nda, lise öğrenimini Bafra Kızılırmak Lisesi’nde tamamladı. 2004 yılında başladığı Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nde 2008 yılında mezun oldu. 2009 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya alanında Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ’ın grubuna katılarak “Hidrojen Peroksitin Metiltrioksorenyum/İyodoaren Sistemi ile Disproporsinasyonu: Singlet Oksijenin Organik Ortamda Üretimi ve Olefinlerin Peroksidasyonu” konusunda yüksek lisans çalışmalarına başladı ve 2011 yılında bilim uzmanı olarak mezun oldu. Aynı yıl başladığı doktora çalışmalarını 2015 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Bilim Dalı’nda tamamladı. Erbay KALAY’ın yüksek lisans ve Doktora döneminde SCI kapsamında yayınlanmış bir (1) bilimsel makalesi bulunmaktadır (EK-5).

Aralık 2013 tarihinden itibaren Kafkas Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Uzman olarak çalışmaktadır.