

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİRAL MODÜLER AMİNOFENOLLERLE ASİMETRİK KATALİZ

Mustafa Ali TEZEREN

**Danışman
Prof. Dr. Tahir TİLKİ**

**II. Danışman
Doç. Dr. Erkan ERTÜRK**

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ISPARTA - 2020**



© 2020 [Mustafa Ali TEZEREN]

TEZ ONAYI

Mustafa Ali TEZEREN tarafından hazırlanan "**Kiral Modüler Aminofenollerle Asimetrik Kataliz**" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Anabilim Dalı**'nda **DOKTORA TEZİ** olarak başarı ile savunulmuştur.

Danışman

Prof. Dr. Tahir TİLKİ
Süleyman Demirel Üniversitesi

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Mustafa YAVUZ
Süleyman Demirel Üniversitesi

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Abdullah KAPLAN
Süleyman Demirel Üniversitesi

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Fikret KARCI
Pamukkale Üniversitesi

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Emin DURU
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

Enstitü Müdürü

Doç. Dr. Şule Sultan UĞUR

TAAHHÜTNAME

Bu tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını beyan ederim.

Mustafa Ali TEZEREN



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Kiralite.....	1
1.2. Asimetrik sentez.....	3
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	11
2.1. Asimetrik Organokataliz.....	11
2.1.1. Lewis Baz Katalizi.....	15
2.1.2. Lewis Asit Katalizi.....	23
2.1.3. Brønsted Baz Katalizi.....	25
2.1.4. Bronsted Asit Katalizi.....	27
2.1.5. İnter moleküler H-bağı etkileşimler ve Bifonksiyonel Organokataliz.....	30
2.2. Asimetrik Organokatalizde Primer Aminler.....	36
2.2.1. Primer Aminlerin Enamin ve İminyum Katalizi.....	37
2.2.2. Primer amin üzerinden enamin aktivasyonu ile gerçekleşen reaksiyonlar.....	41
2.2.2.1. Aldol Reaksiyonu.....	41
2.2.2.2. Mannich Reaksiyonu.....	45
2.2.2.3. Michael Katılma.....	45
2.2.2.4. Aminasyon.....	49
2.2.3. Primer amin üzerinden imin aktivasyonu ile gerçekleşen reaksiyonlar.....	50
2.2.3.1. Karbon nükleofilleriyle Michael Katılma.....	50
2.2.3.2. Aza-Michael Katılma Reaksiyonu.....	52
2.2.3.3. Diels-Alder Reaksiyonu.....	53
2.2.4. İndirgeme.....	54
2.2.5. Tandem Reaksiyonları.....	55
2.3. Tez Çalışmasının Fikri ve Amacı.....	56
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	59
3.1. Genel Açıklamalar.....	59
3.2. Deneysel Çalışmalar.....	60
3.2.1. İlk Jenarasyon Organokatalizör adaylarının sentezi.....	60
3.2.1.1. Genel Prosedür A: (R)-2-(2-(2-metoksifenil)-1-feniletil)izoinolin-1,3-dion (205a).....	60
3.2.1.2. (R)-2-(2-(3,5-di-tert-bütil-2-metoksifenil)-1-feniletil)izoinolin-1,3-dion (193a):.....	61
3.2.1.3. (R)-2-(2-(2-metoksi-3,5-bis(2-fenilpropan-2-il)fenil)-1-feniletil)isoinolin-1,3-dion (193c):.....	61
3.2.1.4. (R)-2-(2-(1-metoksi-8-fenilnaftalen-2-il)-1-feniletil)isoinolin-1,3-dion (193d):.....	62
3.2.1.5. Genel Prosedür B: (R)-2-(2-metoksifenil)-1-fenilethan-1-amine (206a) ve (R)-2-(2-metoksifenil)-N,N-dimetil-1-feniletanamin (195b).....	62
3.2.1.6. (R)-2-(3,5-di-tert-bütil-2-metoksifenil)-1-fenilethan-1-amin (194a) ve (R)-2-(3,5-di-tert-bütil-2-metoksifenil)-N,N-dimetil-1-feniletanamin (195a):.....	63
3.2.1.7. (R)-2-(2-metoksi-3,5-bis(2-fenilpropan-2-il)fenil)-1-fenilethan-1-amine (194c) ve (R)-2-(2-metoksi-3,5-bis(2-fenilpropan-2-il)fenil)-N,N-dimetil-1-feniletanamin (195c):.....	64
3.2.1.8. Genel Prosedür C: (R)-N-benzil-2-(3,5-di-tert-bütil-2-metoksifenil)-1-feniletanamin (197a).....	65
3.2.1.9. (R)-N-benzil-2-(1-metoksi-8-fenilnaftalen-2-il)-1-fenilethan-1-amin (197d):.....	66
3.2.1.10. (R)-1-(2-(3,5-di-tert-bütil-2-metoksifenil)-1-feniletil)pirolidin (194a).....	67
3.2.1.11. Genel Prosedür D: (R)-2-(2-(dimetilamino)-2-feniletil)fenol (200b):.....	68
3.2.1.12. (R)-N-[2-(3,5-di-tert-bütil-2-hidroksifenil)-1-fenil]etilformamit (199a-1) ve (R)-2-(2-amino-2-feniletil)-4,6-di-tert-bütilfenol (199a).....	68
3.2.1.13. (R)-2,4-di-tert-bütil-6-(2-(dimetilamino)-2-feniletil)fenol (200a):.....	70
3.2.1.14. (R)-2,4-di-tert-bütil-6-(2-fenil-2-(pirolidin-1-il)etil)fenol (201a):.....	70

3.2.1.15. (R)-2-(2-(dimetilamino)-2-feniletil)-4,6-bis(2-fenilpropan-2-il)fenol (200c)	71
3.2.1.16. (R)-2-(2-(benzilamino)-2-feniletil)-4,6-di-tert-bütilfenol (202a):	71
3.2.1.17. (R)-2-(2-(benzilamino)-2-feniletil)-8-fenilnaftalen-1-ol (202d):	72
3.2.1.18. Genel Prosedür E: (R)-N-benzil-2-(3,5-di-tert-butil-2-hidroksifenil)-N,N-dimetil-1-feniletanamonyum bromür	72
3.2.2. İkinci Jenerasyon Organokatalizör Adayların Sentezi	73
3.2.2.1. <i>cis</i> -1-(2-azidosikloheksil)-2-metoksibenzen (203)	73
3.2.2.2. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2-metoksi-3,5-bis(2-fenilpropan-2-il)fenil)-indan-1-azit (229)	74
3.2.2.3. <i>cis</i> -2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin (205a)	74
3.2.2.4. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2-metoksi-3,5-bis(2-fenilpropan-2-il)fenil)-indan-1-amine (221) ve (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2-metoksi-3,5-bis(2-phenylpropan-2-yl)phenyl)-N,N-dimethyl-inden-1-amine (222) sentezi	75
3.2.2.5. (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-Bis(benzoiloksi)butandioik Asit (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2-metoksifenil)-sikloheksil amin tuzu (211)	76
3.2.2.6. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin sentezi (205a)	77
3.2.2.7. (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-Bis(benzoiloksi)butandioik Asit (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin tuzu eldesi	77
3.2.2.8. (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin sentezi (<i>ent</i> -205a)	78
3.2.2.9. (2-Metoksifenil)sikloheksilbenzamid (<i>rac</i> -220)	78
3.2.2.10. Genel Prosedür F: Siklik primer aminden tersiyer amin sentezi: (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2-metoksifenil N,N-dimetilsikloheksan-1-amin'in sentezi (205b)	79
3.2.2.11. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-N-benzil-2-(2-metoksifenil)sikloheksan-1-amine (205c)	80
3.2.2.12. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-Genel Prosedür G: 2-(2-aminosikloheksil)fenol (222a):	80
3.2.2.13. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2-(dimetilamino)sikloheksil)fenol (222b):	81
3.2.2.14. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2-(benzilamino)sikloheksil)fenol (222c):	82
3.2.2.15. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)-4,6-bis(2-fenilpropan-2-il)fenol (200e)	82
3.2.2.16. Genel prosedür H: (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(2-(2-hidroksifenil)sikloheksil)tiyoüre (222e)	83
3.2.2.17. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-N-benzil-2-(2-hidroksifenil)-N,N-dimetilsikloheksan-1-amonyum bromür (222d)	83
3.2.2.18. 1-(1-Cyclohexen-1-yl)-2-methoxybenzene	84
3.2.2.19. 2-(2-metoksifenil)sikloheksan-1-amin (<i>rac</i> -210)	85
3.2.2.20. (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-Bis(benzoiloksi)butandioik asit (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2-metoksifenil)sikloheksilamine tuzu	86
3.2.2.21. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2-Metoksifenil)sikloheksilamin (210a)	86
3.2.2.22. (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-Bis(benzoiloksi)butandioik Asit (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(2-metoksifenil)sikloheksilamine tuzu	87
3.2.2.23. (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(2-Metoksifenil)sikloheksilamin (<i>ent</i> -210a)	87
3.2.2.24. <i>trans</i> -N-2-(2-Metoksifenil)sikloheksilbenzamid (<i>rac</i> -221)	88
3.2.2.25. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2-metoksifenil)-N,N-dimetilsikloheksan-1-amin (210b)	88
3.2.2.26. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-N-benzil-2-(2-metoksifenil)sikloheksan-1-amine (210c):	89
3.2.2.27. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2-aminosikloheksil)fenol (223a):	89
3.2.2.28. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2-(dimetilamino)sikloheksil)fenol (223b):	90
3.2.2.29. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(2-(2-hidroksifenil)sikloheksil)tiyoüre (223e)	90
3.2.3. Enamin katalizli aldol reaksiyonu için genel prosedür: (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)-2-[Hidroksi(4-nitronitrofenil)metil] sikloheksanon (236) ve (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)-2-[Hidroksi(4-nitrofenil)metil] sikloheksanon (237)	91
3.2.3.1. (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)-2-[Hidroksi(fenil)metil]sikloheksanon (241a) and (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)-2-[Hidroksi(fenil)metil]sikloheksanon (242a)	92
3.2.3.2. <i>syn</i> -2-[Hidroksi(4-metoksifenil)metil]sikloheksanon (241b) and <i>anti</i> -2-[Hidroksi(4-metoksifenil)metil]sikloheksanon (242b)	92
3.2.3.3. <i>syn</i> -2-[Hidroksi(4-klorofenil)metil]sikloheksanon (241c) and <i>anti</i> -2-[Hidroksi(4-klorofenil)metil]sikloheksanon (242c)	93
3.2.3.4. (S)-4-Hidroksi-4-(4-nitrofenil)-2-butanon (239)	93
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	94
4.1. Kiral 1,4-aminoalkilfenol türevi (AAP-1) organokatalizör adaylarının sentezi	94
4.2. Tez Çalışmasında Karşılaşılan Güçlükler	104
4.3. Katalitik Aktivite Araştırmaları ve Sonuçları	108

4.3.1. Asimetrik Dönüşüm Sağlanamayan Çalışmalar	108
4.4. Asimetrik Enamin Katalizli Aldol Kondenzasyonu.....	111
4.5. Aldehitlere Enantiyoseçici Dietilçinko katılması	119
4.6. Mutlak Konfigürasyonun Belirlenmesinde Katı-Hal X-Ray Kristalografi Çalışmaları	122
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR	124
KAYNAKLAR.....	125
EKLER.....	136
EK A. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları.....	138
EK B. HPLC Kromatogramları	227
ÖZGEÇMİŞ	231



ÖZET

Doktora Tezi

KİRAL MODÜLER AMİNOFENOLLERLE ASİMETRİK KATALİZ

Mustafa Ali Tezeren

Süleyman Demirel Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Tahir TİLKİ

II. Danışman: Doç. Dr. Erkan ERTÜRK

Katalitik asimetrik sentez stratejileri, yüksek enantiyomerik saflıkta kiral bileşiklerin atom-ekonomik sentezi için en uygun yoldur. Bu alanda organokatalizörlerin kullanımı, 2000'in başından beri asimetrik sentezde artan uygulama alanlarına sahiptir.

Bir kiral ikincil alkolden çıkılarak, enantiyomerik saf 1,4-aminoalkilfenoller (AAP-1'ler) geleneksel organik dönüşümlerden (birinci nesil) faydalanılarak hazırlandı. Ayrıca, *cis*- ve *trans*-2-(2-metoksifenil) sikloheksilaminin etkili sentezi ve bunların dibenzoil tartarik asit ile diastereomerik tuz oluşumu ile yüksek miktarda kiral rezolüsyonları sağlandı. Rezolüsyonu sağlanan öncü yapılardan başlayarak, siklohekzan yapı iskeletine (ikinci nesil) dayanan potansiyel bifonksiyonel organokatalizörler olarak primer, sekonder ve tersiyer amin grubuna sahip çeşitli aminoalkilfenoller (AAP-2'ler) ve kuaterner amonyum tuzu hazırlanmıştır. Enantiyomerlerin mutlak konfigürasyonların belirlenmesi X-ray kristalografisi ile yapılmıştır. Katalizör kütüphanesi organokatalitik veya ligand aktivitesi açısından değerlendirildi.

Birinci nesil AAP'ler benzaldehide katalitik asimetrik dietilçinko katılması reaksiyonunda yüksek aktivite ve enantiyoseçicilik (%95 verim ve %82ee) göstermiştir. Ayrıca, bir primer amin ve bir fenolik hidroksil grubu taşıyan ikinci nesil AAP'lerin, aldol reaksiyonunu yüksek aktivite ve stereo-seçicilik ile katalize (%97'ye varan verim, 90:10 syn/anti diastereomerik oran ve %80'e kadar enantiyomerik fazlalık) edebileceğini gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Organokataliz, Asimetrik kataliz, Aminoalkoller, Aminoalkilfenoller, Aldol reaksiyonu, dietilçinko katılması.

2020, 231 sayfa

ABSTRACT

Ph.D. Thesis

ASYMETRIC CATALYSIS WITH CHIRAL MODULAR AMINOPHENOLS

Mustafa Ali Tezeren

Süleyman Demirel University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Tahir TILKI

Co-Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Erkan ERTÜRK

Catalytic asymmetric synthesis strategies are the most suited pathways for the atom-economical synthesis of chiral compounds in high enantiopurities. The use of organocatalysts in this area has increasing application areas in asymmetric synthesis since the beginning of 2000.

Starting from a chiral secondary alcohol, novel enantiopure 1,4-aminoalkylphenols (AAPs-1) were prepared by exploiting conventional organic transformations (first-generation). Also, effective synthesis of cis- and trans-2-(2-methoxyphenyl)cyclohexylamine as well as their multigram-scale chiral resolution by diastereomeric salt formation with dibenzoyl tartaric acid have been described. Starting from the resolved precursor, diverse aminoalkylphenols (AAPs-2) having primary, secondary, and tertiary amine group as well as a quaternary ammonium phenol have been prepared as potential bifunctional organocatalysts based on the cyclohexane backbone (second-generation). Assignment of absolute configurations to the enantiomers has been made by X-ray crystallography. The catalyst library was screened in terms of organocatalytic or ligand activity.

First-generation AAPs showed high activity and enantioselectivity (95% yield and 82%ee) in the catalytic asymmetric additions of diethylzinc to benzaldehyde. We furthermore showed that second-generation AAPs carrying a primary amine and a phenolic hydroxyl group can catalyze the direct aldol reaction with high activity and stereoselectivity (up to 97% yield, 90:10 syn/anti diastereomeric ratio, and 80% enantiomeric excess).

Keywords: Organocatalysis, Asymmetric catalysis, Aminoalcohols, Aminoalkylphenols, Aldol reaction, diethylzinc addition.

2020, 231 pages

TEŞEKKÜR

İlk ve en içten minnettarlığımı yüksek eğitim ve öğrenimim için bana imkân sağlayan danışmanım Prof.Dr.Tahir Tilki'ye ve ilk günden bugüne kadar gelişimime önemli katkılarıyla eş danışmanım Doç.Dr.Erkan Ertürk'e sunarım.

Her zaman yaptığımız bilimsel tartışmalar ve deneysel çalışmalardaki dayanışma ve önerileri için Ömer Dilek özel bir teşekkürü hak ediyor. Ayrıca deneysel çalışmalarımın son dönemindeki özverili yardımlarından dolayı Tolga Acar Yeşil'e de teşekkür ederim.

Tez çalışmamın gerçekleşmesi için maddi destek sağlayan TÜBİTAK Kimya Biyoloji Araştırma Destek Grubu'na (111T597) şükranlarımı sunarım. Ayrıca tez çalışmalarım boyunca analiz konusunda her türlü desteği sağlayan TÜBİTAK MAM Kimyasal Teknoloji Enstitüsü çalışanlarına ve TÜBİTAK MAM Ulusal Metroloji Enstitüsü NMR personellerine destekleri ve anlayışları için teşekkür ediyorum.

Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne 4072-D1-14 numaralı proje ile tez çalışmalarına sağlamış oldukları maddi desteğe ayrıca teşekkür ederim.

Hayatım boyunca olduğu gibi çalışmalarımın ilk gününden son gününe kadar sorgusuz sualsiz yanımda olduğu için ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen annem Hülya Güngör'e şükranlarımı borçluyum.

Mustafa Ali TEZEREN
ISPARTA, 2020

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Kiral merkez (kiral karbon) için aminoasitlerden örnekler	1
Şekil 1.2. Moleküler konfigürasyondan dolayı oluşan kiral eksene örnek	2
Şekil 1.3. Sarmal kiraliteye sahip moleküller.....	2
Şekil 1.4. Düzlemsel kiraliteye örnekler	3
Şekil 1.5. Bazı β -blocker'ların eutomerleri	4
Şekil 1.6. Distomeri beklenmedik yan etkiye sahip kiral ilaç.....	4
Şekil 1.7. Enantiyomerlerinin biyolojik aktivesi faydalı fakat farklı olan kiral ilaç	4
Şekil 1.8. Doğal ve kolay yollarla ulaşılabilen kiral asitler ve bazlar	5
Şekil 1.9. Kiral resolüsyon ile duloxetine (10) sentezi.....	6
Şekil 1.10. Kinetik ve dinamik kinetik rezolüsyonun ilkeleri	7
Şekil 1.11. Botryolide-E'nin (+)-dietil-L-tartarat'dan sentezi.....	8
Şekil 1.12. Prastoglandinlerin sentezi için kiral ara ürün oksazolidinon türevi 7'nin kiral olarak sentezi	9
Şekil 2.1. α -fenil propiyonik asit esterlerin asimetrik organokatalitik sentezi	11
Şekil 2.2. Proline katalizli aldol reaksiyonu	12
Şekil 2.3. Proline katalizli in situ aldol reaksiyonu.....	12
Şekil 2.4. Alkenlerin Shi epoksidasyonu	13
Şekil 2.5. Tiyoüre içerikli katalizör ile H-bağı kataliziyle strecker reaksiyonu	13
Şekil 2.6. Guanidin türevli katalizör ile H-bağı kataliziyle strecker reaksiyonu	13
Şekil 2.7. L-Proline katalizli moleküller arası aldol reaksiyonu	14
Şekil 2.8. Macmillan tarafından bildirilen organokatalitik Diels-Alder reaksiyonu	14
Şekil 2.9. Lewis baz katalizinin basitçe gösterilişi	15
Şekil 2.10. Lewis baz katalizine amin türevli katalizörler üzerinden gerçekleşen reaksiyonlara örnekler	16
Şekil 2.11. Proline katalizli moleküller arası aldol reaksiyonu için enamin mekanizması	17
Şekil 2.12. Diamin katalizli Michael katılma reaksiyonu	19
Şekil 2.13. Diels-Alder reaksiyonunda iminyum katalizi.....	20
Şekil 2.14. MacMillan'ın indollerin Friedel Crafts alkilasyonu için geliştirdiği katalizörü 53 ...	21
Şekil 2.15. İlk katalitik asimetrik Knoevenagel kondenzasyonu	21
Şekil 2.16. Enders ve grubunun üç bileşenli cascade dönüşümü.....	22
Şekil 2.17. Lewis asit katalizinin basitçe gösterilişi	23
Şekil 2.18. Alkaloid içerikli faz transfer katalizör türleri	24
Şekil 2.19. Maruoka'nın faz transfer katalizörleri	25
Şekil 2.20. Bronsted baz katalizin basitçe gösterilişi	25
Şekil 2.21. Dipeptit katalizörü 72 ile aldehitlere asimetrik hidrojenasyon katılması.....	26
Şekil 2.22. Guanidin türevi 24 katalizli asimetrik Strecker sentezi.....	26
Şekil 2.23. Bronsted asit katalizin basitçe gösterilişi.....	27
Şekil 2.24. Kiral Bronsted asit katalizörlerine örnekler	27

Şekil 2.25. Asimetrik Strecker reaksiyonunda Jacobsen'in katalizörü 81	28
Şekil 2.26. Jacobsen'in katalizörü 81 ile asimetrik Mannich reaksiyonu	28
Şekil 2.27. Jacobsen'in katalizörü 81 ile asimetrik aza-Baylis-Hillman reaksiyonu	28
Şekil 2.28. Kiral diol katalizli 78 Hetero-Diels-Alder reaksiyonu	29
Şekil 2.29. Kiral fosforik asitler 80a ve 80b katalizli Mannich reaksiyonları	30
Şekil 2.30. Cinchonidin katalizli sikloalkanlara (98) aromatik tiyollerin (97) konjuge katılma reaksiyonu	32
Şekil 2.31. α,β -doymamış karbonil bileşiği bir akrilat 101 ile çeşitli aldehitler 73 'ün cinchona alkaloid türevi 100 katalizli asimetrik Baylis-Hillman reaksiyonu	33
Şekil 2.32. Takemoto katalizörü ile asimetrik Michael katılma reaksiyonu	34
Şekil 2.33. Bifonksiyonel organokatalizör 108 ile enantioseçici aza-Morita-Baylis-Hilman reaksiyonu	35
Şekil 2.34. Amin-tiyoüre bifonksiyonel organokatalizörü 111 ile asimetrik MBH reaksiyonu	35
Şekil 2.35. Amin-tiyoüre katalizli MBH reaksiyonu için Wang tarafından önerilen katalitik dönüşüm	36
Şekil 2.36. L-proline (13) primer amino asit (L-Fenilalanin) katalizli Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reaksiyonu	36
Şekil 2.37. İminyum ve Enamin katalizinde primer aminler	38
Şekil 2.38 Amedjkouh'un L-Valin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu	38
Şekil 2.39. Primer tersiyer amin Brønstead Asit katalizörü 118 katalizli aldol reaksiyonu	42
Şekil 2.40. Gong ve çalışma arkadaşlarının asimetrik aldol reaksiyonu için sentezlemiş olduğu organokatalizörler	43
Şekil 2.41. Proline amit türevi organokatalizör 123 'ün asimetrik aldol reaksiyonu için önerilen geçiş halleri	43
Şekil 2.42. Primer aminoasitler ve (S)- β -amino alkollerden sentezlenen 124 ve 125 'in asimetrik aldol reaksiyonu	43
Şekil 2.43. Diyamine 129 katalizli aldol reaksiyonu	44
Şekil 2.44. Cinchona alkaloid türevi primer amin 134 katalizli moleküler-içi aldol reaksiyonu	44
Şekil 2.45. Primer amin-tiyoüre 139 katalizli asimetrik Mannich reaksiyonu	45
Şekil 2.46. Primer amin tiyoüre 143 katalizli α,α -di-sübstitüe aldehitlerin Michael katılma reaksiyonu	46
Şekil 2.47. Primer amin tiyoüre 149 katalizli nitro olefinlere ketonların asimetrik katılma reaksiyonu	47
Şekil 2.48. Kiral sekonder-primer amin bispidin türevi tarafından katalizlenen Michael katılma	48
Şekil 2.49. Primer amin içeren kirale tuz katalizli Michael katılma reaksiyonu	48
Şekil 2.50. Primer amin 163 katalizli malon nitrillere Michael katılması	49
Şekil 2.51. Cinchona türevi primer amin 167 katalizli aromatik ketonların aminasyonu	50
Şekil 2.52. Kiral primer amin tuzu 171 ile indollerin alkilasyonu	51

Şekil 2.53. Kinin türevi primer amin 174 katalizli 1,3-siklik dikarbonil bileşiklerine Michael katılma reaksiyonu	52
Şekil 2.54. Cinchona alkaloid türevi primer amin 174 katalizli Aza-Michael reaksiyonu.....	53
Şekil 2.55. Primer amin için kiral triamin 180 katalizli Diels-Alder reaksiyonu.....	54
Şekil 2.56. Enonların valine-TRIP tuzu katalizli transfer hidrojenasyonu	55
Şekil 2.57. Cinchona alkaloid türevi primer amin katalizli domino Michael-Henry reaksiyonu	56
Şekil 2.58. HAROL ve AAP moleküler yapı iskeletleri ve beklenen katalitik aktivite türleri ...	58
Şekil 4.1. Enantiomerik saf o-2-hidroksialkılanisoller 192 kullanılarak 1,4-aminoalkılanisol 194 türevlerinin sentez stratejisi	94
Şekil 4.2. Enantiomerik saf 1,4-aminoalkılanisol 194 yapı iskeleti için genel türevlendirme reaksiyonları	95
Şekil 4.3. AAP-1 organokatalizör adaylarının sentezi için demetilasyon reaksiyonu.....	95
Şekil 4.4. Kiral kuaternar amonyum tuzlarının sentezi için genel prosedür	96
Şekil 4.5. <i>rac</i> - 205a 'nın rasemik olarak sentezi için uygulanan yöntem	97
Şekil 4.6. Uygun alken üzerinden <i>rac</i> - 210a 'nın sentez yöntemi	97
Şekil 4.7. Rasemik <i>cis</i> -2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin (<i>rac</i> - 205a) için kristallendirme yoluyla kiral rezolüsyon.....	98
Şekil 4.8. Rasemik <i>cis</i> -2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin (<i>rac</i> - 201) için diğer enantiyomerin eldesi.....	99
Şekil 4.9. Rasemik <i>trans</i> -2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin (<i>rac</i> - 210a) için kristallendirme yoluyla kiral rezolüsyon.....	100
Şekil 4.10. Rasemik <i>trans</i> -2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin (<i>rac</i> - 210a) için diğer enantiyomerin eldesi.	101
Şekil 4.11. Sikloheksilamin türevleri <i>rac</i> - 205a ve <i>rac</i> - 210a 'nın kiral HPLC çalışmaları için türevlendirilmesi	102
Şekil 4.12. Sikloheksan iskeletine dayalı AAP-2 türevlerinin demetilasyonu.....	102
Şekil 4.13. Sikloheksan iskeletine dayalı kuaternar amonyum tuzlarının sentezi.....	103
Şekil 4.14. İkinci jenerasyon AAP-2 türevi <i>cis</i> ve <i>trans</i> 222a ve 223a 'nın tiyöre türevi sentezi	103
Şekil 4.15. <i>tert</i> -bütil grubu içeren o-2-hidroksialkılanisol 224 'ün Mitsunobu reaksiyonu için denen yöntemler	105
Şekil 4.16. İndan yapı iskeletine sahip HAROL 226 'nın Mitsunobu reaksiyonuyla eliminasyonu	105
Şekil 4.17. İndan iskeletine dayalı AAP 227a 'nın sentez çalışması	106
Şekil 4.18. Birinci jenerasyon AAP türevi 199a'nın demetilasyon reaksiyonunda karşılaşılan güçlük	107
Şekil 4.19. Walden devrilmesi yaklaşımıyla <i>trans</i> sikloheksil amin türevi <i>rac</i> - 210a 'nın sentezinde karşılaşılan güçlük	107
Şekil 4.20. Sikloheksanon ve <i>p</i> -nitrobenzaldehit ile enantiyoseçici aldol kondenzasyonu ..	111
Şekil 4.21. Aseton ile <i>p</i> -nitrobenzaldehitin asimetrik aldol kondenzasyonu	115

Şekil 4.22. Benzaldehit ve p-anisalaldehitin sikloheksanon ile asimetrik aldol kondenzasyonu	117
Şekil 4.23. AAP 220a katalizli <i>syn</i> -seçici aldol kondenzasyonu için tahmini geçiş durumları	118
Şekil 4.24. Asimetrik katılma reaksiyonlarında ligand olarak kullanılan aminofenol türevleri	119
Şekil 4.25. Birinci jenerasyon AAP katalizli benzaldehide (247) enantioseçici dietil çinko katılması	120
Şekil A. 2. (R)- 193b numaralı moleküle ait ¹ H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl ₃)	138
Şekil A. 3. (R)- 193b numaralı moleküle ait ¹³ C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl ₃)	139
Şekil A. 4. (R)- 192a numaralı moleküle ait ¹ H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl ₃)	140
Şekil A. 5. (R)- 192a numaralı moleküle ait ¹³ C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl ₃)	141
Şekil A. 6. (R)- 193c numaralı moleküle ait ¹ H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl ₃)	142
Şekil A. 7. (R)- 193c numaralı moleküle ait ¹³ C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl ₃)	143
Şekil A. 8. (R)- 193d numaralı moleküle ait ¹³ C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl ₃)	144
Şekil A. 9. (R)- 195b numaralı moleküle ait ¹ H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl ₃)	145
Şekil A. 10. (R)- 195b numaralı moleküle ait ¹³ C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl ₃)	146
Şekil A. 11. (R)- 195a numaralı moleküle ait ¹ H-NMR Spektrumu (500 Mhz, CDCl ₃)	147
Şekil A. 12. (R)- 195a numaralı moleküle ait ¹³ C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl ₃)	148
Şekil A. 13. (R)- 195c numaralı moleküle ait ¹ H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl ₃)	149
Şekil A. 14. (R)- 195c numaralı moleküle ait ¹³ C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl ₃)	150
Şekil A. 15. (R)- 210a numaralı moleküle ait ¹ H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl ₃)	151
Şekil A. 16. (R)- 197a numaralı moleküle ait ¹³ C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl ₃)	152
Şekil A. 17. (R)- 197d numaralı moleküle ait ¹ H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl ₃)	153
Şekil A. 18. (R)- 197d numaralı moleküle ait ¹³ C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl ₃)	154
Şekil A. 19. (R)- 196a numaralı moleküle ait ¹ H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl ₃)	155
Şekil A. 20. (R)- 196a numaralı moleküle ait ¹³ C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl ₃)	156
Şekil A. 21. (R)- 200b numaralı moleküle ait ¹ H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl ₃)	157
Şekil A. 22. (R)- 199a-1 numaralı moleküle ait ¹ H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl ₃)	158
Şekil A. 23. (R)- 199a-1 numaralı moleküle ait ¹³ C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl ₃)	159
Şekil A. 24. (R)- 199a numaralı moleküle ait ¹ H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl ₃)	160
Şekil A. 25. (R)- 199a numaralı moleküle ait ¹³ C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl ₃)	161
Şekil A. 26. (R)- 200a numaralı moleküle ait ¹ H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl ₃)	162
Şekil A. 27. (R)- 200a numaralı moleküle ait ¹³ C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl ₃)	163
Şekil A. 28. (R)- 200c numaralı moleküle ait ¹ H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl ₃)	164
Şekil A. 29. (R)- 200c numaralı moleküle ait ¹³ C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl ₃)	165
Şekil A. 30. (R)- 202a numaralı moleküle ait ¹ H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl ₃)	166
Şekil A. 31. (R)- 202a numaralı moleküle ait ¹³ C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl ₃)	167
Şekil A. 32. (R)- 202d numaralı moleküle ait ¹ H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl ₃)	168
Şekil A. 33. (R)- 202d numaralı moleküle ait ¹³ C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl ₃)	169

Şekil A. 34. (R)-201a numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)	170
Şekil A. 35. (R)-201a numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3) .	171
Şekil A. 36. (R)-198a numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)	172
Şekil A. 37. (R)-198a numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3) .	173
Şekil A. 38. rac-204 numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)	174
Şekil A. 39. rac-204 numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3) ...	175
Şekil A. 40. (1R,2R)-229 numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3).....	176
Şekil A. 41. (1R,2R)-195e numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3) ...	177
Şekil A. 42. (1R,2R)-195e numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)	178
Şekil A. 43. rac-205a numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)	179
Şekil A. 44. rac-205a numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3) .	180
Şekil A. 45. 211 numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)	181
Şekil A. 46. 211 numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)	182
Şekil A. 47. 213 numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)	183
Şekil A. 48. 213 numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)	184
Şekil A. 49. 220 numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (600 Mhz CDCl_3)	185
Şekil A. 50. 220 numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (150 Mhz APT, CDCl_3)	186
Şekil A. 51. 205b numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)	187
Şekil A. 52. 205b numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)	188
Şekil A. 53. 205c numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)	189
Şekil A. 54. 220c numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)	190
Şekil A. 55. (1R,2R)-222a numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3) ...	191
Şekil A. 56. (1R,2R)-222a numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz DMSO)...	192
Şekil A. 57. (1R,2R)-222a numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)	193
Şekil A. 58. (1R,2R)-222b numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3) ...	194
Şekil A. 59. (1R,2R)-222b numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)	195
Şekil A. 60. (1R,2R)-200e numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3) ...	196
Şekil A. 61. (1R,2R)-200e numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)	197
Şekil A. 62. (1R,2R)-222c numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3) ...	198
Şekil A. 63. (1R,2R)-222c numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)	199
Şekil A. 64. (1R,2R)-222e numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3) ...	200
Şekil A. 65. (1R,2R)-222e numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)	201
Şekil A. 66. 222d numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)	202
Şekil A. 67. 222d numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)	203

Şekil A. 68. 207 numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)	204
Şekil A. 69. 207 numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)	205
Şekil A. 70. 208 numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)	206
Şekil A. 71. 208 numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)	207
Şekil A. 72. <i>rac</i> - 210 numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)	208
Şekil A. 73. <i>rac</i> - 210 numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)...	209
Şekil A. 74. 215 numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz d^6 -DMSO)	210
Şekil A. 75. 215 numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz CDCl_3)	211
Şekil A. 76. 217 numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz d^6 -DMSO)	212
Şekil A. 77. 217 numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz CDCl_3)	213
Şekil A. 78. 221 numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (600 Mhz d^6 -DMSO)	214
Şekil A. 79. 221 numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (150 Mhz CDCl_3)	215
Şekil A. 80. 210b numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (600 Mhz CDCl_3)	216
Şekil A. 81. 210b numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (150 Mhz APT, CDCl_3)	217
Şekil A. 82. 210c numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (600 Mhz CDCl_3)	218
Şekil A. 83. 210c numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (150 Mhz APT, CDCl_3)	219
Şekil A. 84. 223a numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (600 Mhz CDCl_3)	220
Şekil A. 85. 223a numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (600 Mhz d^6 -DMSO)	221
Şekil A. 86. 223a numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (150 Mhz APT, CDCl_3)	222
Şekil A. 87. 223b numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (600 Mhz CDCl_3)	223
Şekil A. 88. 223b numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (150 Mhz CDCl_3)	224
Şekil A. 89. 223e numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (150 Mhz APT, CDCl_3)	226
Şekil B. 2. <i>rac</i> - 220 ve 220 numaralı moleküllere ait HPLC kromatogramları	227
Şekil B. 3. <i>rac</i> - 221 ve 221 numaralı moleküllere ait HPLC kromatogramları	228
Şekil B. 4. 236 ve 237 numaralı bileşiklere ait HPLC kromatogramları	229
Şekil B. 5. 239 ve <i>ent</i> - 239 numaralı bileşiklere ait HPLC kromatogramları	230

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1. Kiral primer amino organokatalizörler için seçilmiş örnekler	40
Çizelge 2.2. Kiral iyon çifti primer amin katalizörlerine seçilmiş örnekler	41
Çizelge 2.1. Daha önceki çalışmalarımızda sentezlenen HAROL iskeleti öncüsü kiral anisoller	58
Çizelge 4.1. İlk jenerasyon AAP-1 organokatalizör adayları	96
Çizelge 4.2. İkinci jenerasyon <i>cis</i> -AAP-2 organokatalizör adayları	104
Çizelge 4.3. İkinci jenerasyon <i>trans</i> -AAP-2 organokatalizör adayları	104
Çizelge 4.4. Katalitik aktivitesi araştırılan organokatalizör adayları	108
Çizelge 4.5. Organokatalizör adaylarının katalitik-asimetrik aktivite araştırmaları	109
Çizelge 4.6. Enamin katalizli aldol reaksiyonu üzerinde asimetrik-katalitik aktiviteleri araştırılan organokatalizör adayları	111
Çizelge 4.7. Aldol kondenzasyonu üzerinde organokatalizör adaylarının aktivitesi	112
Çizelge 4.8. Organokatalizör adaylarının aldol kondenzasyonu reaksiyonunda çözücü etkisi	112
Çizelge 4.9. Organokatalizör adaylarının aldol kondenzasyonunda etkinliği ve additif kullanımının etkisi	113
Çizelge 4.10. AAP 222a katalizli aldol kondenzasyonu reaksiyonu için çözücü parametresinin belirlenmesi	113
Çizelge 4.11. AAP 222a katalizli aldol kondenzasyonu reaksiyonu için additif parametresinin belirlenmesi	114
Çizelge 4.12. AAP 222a katalizli aldol kondenzasyonu reaksiyonunda sıcaklık ve additif miktarının etkisi	115
Çizelge 4.13. Aseton ile <i>p</i> -nitrobenzaldehitin aldol kondenzasyonu üzerinde yapılan katalitik-asimetrik aktivite araştırmaları	116
Çizelge 4.14. Sikloheksanon ile <i>p</i> -nitrobenzaldehit ile asimetrik aldol reaksiyonunda TRIBA'nin aktiviteye etkisi.	117
Çizelge 4.15. Benzaldehit ve <i>p</i> -anisaldehitin sikloheksanon ile AAP 222a katalizli asimetrik aldol kondenzasyonu aktivitesi	118
Çizelge 4.16. Benzaldehide dietilçinko katılması reaksiyonunda katalitik aktiviteleri incelenen birinci jenerasyon AAP ligandları	120
Çizelge 4.17. AAP katalizli benzaldehide dietilçinko katılması reaksiyonunda Ti(O ⁱ Pr) ₄ etkisi	121
Çizelge 4.18. Birinci jenerasyon AAP katalizörlerin benzaldehide dietilçinko katılması reaksiyonunda aktiviteleri	121
Çizelge 4.19. AAP 200a ligandının benzaldehide dietilçinko katılması reaksiyonunda çözücü etkisi	121
Çizelge 4.20. <i>cis</i> - 222a (A ve B) ve <i>trans</i> - 223a 'nın (C ve D) X-Ray kristal yapılarının farklı açılardan görünüşü	123

Çizelge 4.22. cis ve trans konfigürasyonların üst üste getirilmiş yapı iskeletleri (A) ve self-assembly şematik gösterimleri (B, C)	123
---	-----



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

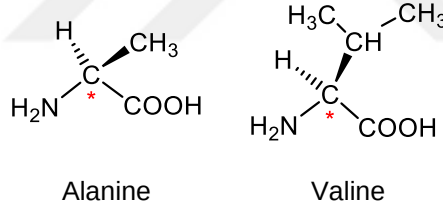
AAP	1,4-diaminoalkil fenol
Ac ₂ O	Asetik anhidrit
AcOH	Asetik Asit
BnBr	Benzil Bromür
br s	Broad singlet
cm ⁻¹	Dalga sayısı birimi
CPME	Siklo pentil metil eter
CSA	Kamfor sülfonik asit
d	Dublet
d ₆ -DMSO	Dötero Dimetilsülfoksit
dak.	Dakika
DBU	Diaza bisiklo undekan
DCC	<i>N,N</i> -Disikloheksilkarbodiimit
DCM	Diklorometan
DEAD	Dietil azodikarboksilat
DIAD	Dizoprpi azodikarboksilat
DKR	Dinamik Kinetik Rezolüsyon
DMAP	4-dimetil aminopiridin
DMF	Dimetilformamit
DPPA	Difenil fosforilazit
Ek	ekivalent
EN	Erime noktası
Et ₂ O	Dietileter
EtOAc	Etil Asetat
EtOH	Etanol
EtSH	Etan tiyol
FT-IR	Fourier Transform Infrared
g	Gün
g.s.	Geri soğuma
GC-MS	Gas chromatography-Mass spectrometry
H ₂ O	Su
HAROL	2-(2-hidroksiaryl)alkol
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HR-MS	High Resolution Mass Spectroscopy
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
Kat	Katalizör
KR	Kinetik Rezolüsyon
M	Molar
m	Multiplet
max	maximum
MeOH	Metanol
MS	Molecular Sieves
N	Normal
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
os.	Oda sıcaklığı
ppm	Kimyasal kayma
<i>p</i> -TsOH	Paratoluensülfonik asit
q	Quartet
s	Singlet
sa.	Saat
t	Triplet
TEA	Trietilamin
TFA	Trifloro asetik asit
TFAA	Trifloro asetik anhidrit
THF	Tetrahidrofuran
TsCl	<i>p</i> -toluensülfonil klorür
$\tilde{\nu}$	Dalga sayısı
Zn	Çinko

1. GİRİŞ

1.1. Kiralite

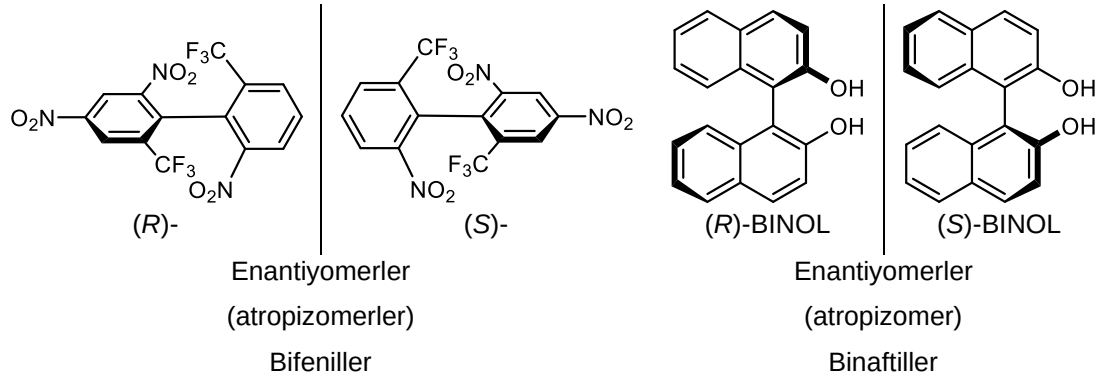
Kiralite basit olarak üst üste çakışamayan bir olgunun terimidir. Bir molekül ayna görüntüsüyle çakışmıyorsa kiraldir. Akiral moleküller ise ayna görüntüleriyle aynı olan moleküller olarak kabul edilir. Ellerimiz kiralitenin evrensel örneğidir. Moleküler kiralite bilimsel alanda, yaşamda ve doğada kilit bir rol oynayan önemli bir unsurdur. Yaşayan organizmalar ve bütün vücudumuzun dizaynı için gerekli olan amino asitler, şekerler, enzimler, peptitler hatta DNA kiraldir (Oguni ve Omi, 1984). Kiral maddeler doğaya ve vücudumuza yayılan önemli bileşikler olmasına rağmen Louis Pasteur'ün 1848'de yapmış olduğu tartarik asidin rezolüsyonu ile enantiyomerlerine ayırdığı ünlü deneyine kadar fark edilmedi (Andersen ve Harding, 1998; Gibson, 1999).

Moleküller içerisinde kiralite kaynağı olarak dört farklı durum olduğu söylenebilir. İlk olarak ve en yaygın olanı bir karbon atomuna dört farklı sübtitüentin bağlı olması durumunda kiral merkezin (kiral karbon) oluşmasıdır (Şekil 1.1). Diğer durumlar ise eksensel kiralite (Şekil 1.2), sarmal kiralite (Şekil 1.3) ve düzlemsel kiralite (Şekil 1.4) olarak bilinmektedir (Nasipuri, 1994).



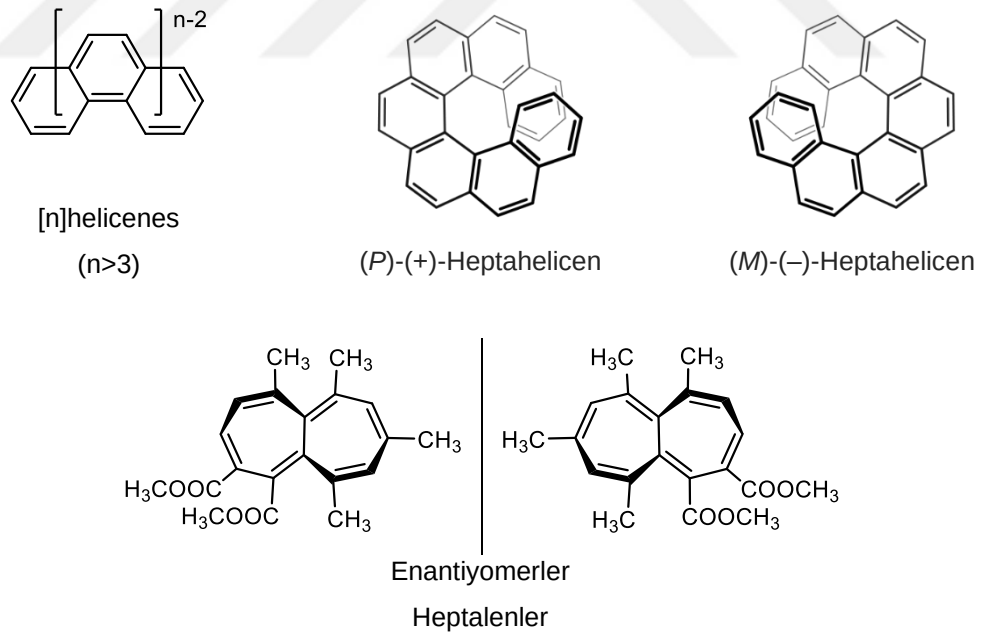
Şekil 1.1. Kiral merkez (kiral karbon) için aminoasitlerden örnekler

Bir molekülün konfigürasyonunda C-C atomları arasında sterik engel gibi nedenlerden dolayı oluşan enerji farklılıkları bağ dönmesini sınırlı hale getirdiğinde bir eksen boyunca kiraliteden bahsedilebilir (Şekil 1.2). Bu gibi yapılara örnek olarak atropizomer özelliği gösteren bifeniller ve binaftillerin yanı sıra allenler, adamantan türevleri ve spiro halka sistemleri verilebilir (Alkorta vd, 2012).



Şekil 1.2. Moleküler konfigürasyondan dolayı oluşan kiral eksene örnek

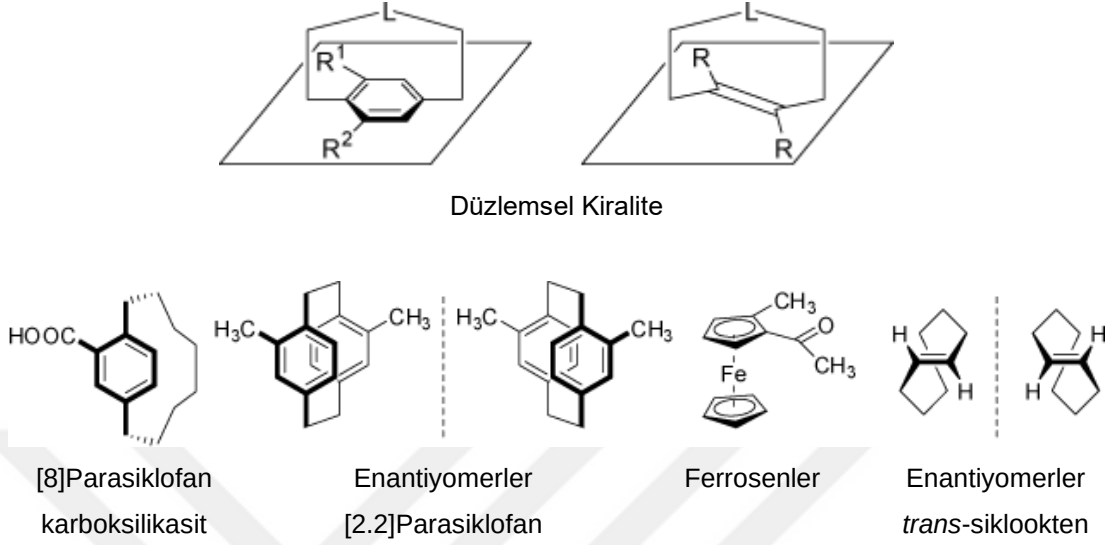
Sarmal kiralite; sarmal yapıya sahip moleküllerde bulunan eksensel kiralitenin farklı bir türüdür. Bu kiraliteye sahip moleküllere örnek olarak “helicene”ler verilebilir. Helicene’ler sterik etkilerinden dolayı düzlemsel konformasyonda bulunmazlar. Bu tür kiraliteye *trans*-siklooktenler ve heptalenler de sahiptir. Heptalenlerin konformasyonu genellikle hızlı bir şekilde birbirlerine dönüşür (Martin, 1974). Bu yüzden büyük hacimli süstitüentler ile bu dönüşüm yavaşlatılarak bu bileşiklerin enantiyomerlerini birbirinden ayırmak mümkündür (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Sarmal kiraliteye sahip moleküller

Son olarak atom grupları ya da halka sistemi belirli bir düzlemde süstitüe gruplarla gerektiği gibi bu düzlemin altındaki ya da üstündeki alanda uzanan bir bağlayıcı zincir ile köprü oluşturabiliyorsa düzlemsel kiraliteden bahsedilebilir. Diğer kiralite türlerinde olduğu gibi burada da bağ dönmelerindeki kısıtlamalardan dolayı konfigürasyon farklılığı kiral bileşikler

meydana getirir. Düzlemsel kiralitenin en yaygın örnekleri siklofanlarda, ferrosenlerde ve alkenlerde görülmektedir (Papakostas vd, 2003). Sarmal kiralite özelliği gösteren *trans*-siklooktenler bu grupta da yer alırlar (Şekil 1.4).



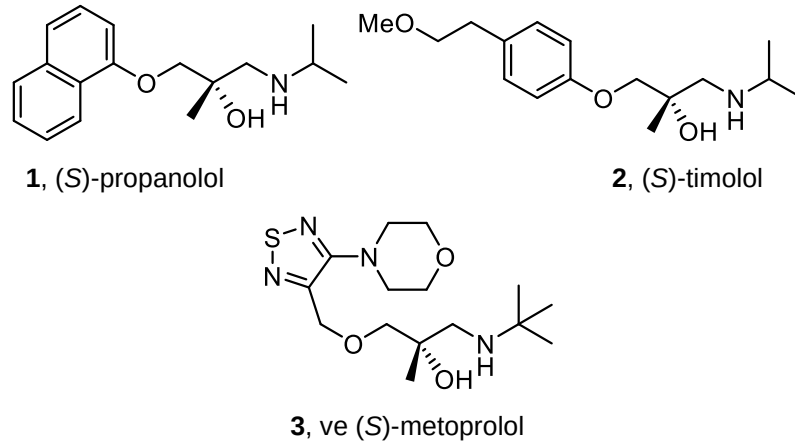
Şekil 1.4. Düzlemsel kiraliteye örnekler

1.2. Asimetrik sentez

Biyolojik sistemlerde, belirli bir rasemik karışımda her iki enantiyomer ilaç olarak uygulandığı zaman aynı etkinliği göstermeyebilir. Yani; belirli bir sistem içinde izomerlerden biri (eutomer) oldukça aktif rol alırken bir diğeri (distomer) yan etki, zehirli bir etki gösterebilir, antagonisti olarak davranabilir. Hatta farklı bir açıdan aktif özellik gösterebilir. Bu yüzden bir kiral ilaç bir biyolojik sistemde rol alırken aşağıdaki olasılıklar mümkündür.

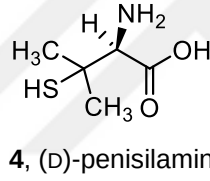
1. Distomer yan etki göstermez.
2. Distomer beklenmedik bir yan etki gösterebilir
3. Her iki izomerin birbirinden bağımsız olarak terapik etkileri olabilir.

İlk durum bunların en yaygın olanıdır. Örneğin, kalp ritim bozukluğu tedavisinde ve özellikle ilk defa kalp krizi geçiren insanların ikinci kalp krizinden korunmaları için kullanılan β -blockerlar olarak da bilinen ilaçlarda bu durum söz konusudur. Bu ilaçların (1-3) neredeyse tamamında (S)-enantiyomeri aktivite gösterirler (Şekil 1.5). Distomerleri ise tamamen ya aktif değildir ya da yan etki gösterirler (Sheldon, 1993).



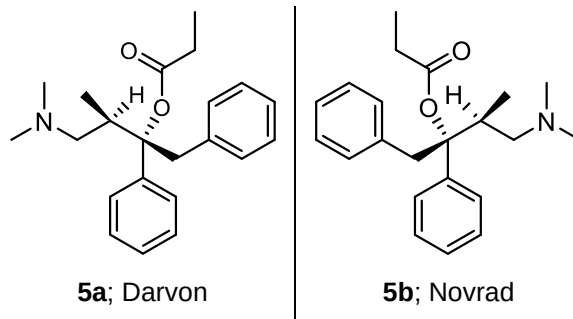
Şekil 1.5. Bazı β -blocker'ların eutomerleri

Eutomerlerin karakteristik özelliklerini taşımayan ciddi yan etkilere sebep olan distomerlere bazı durumlarda karşılaşılmıştır (Şekil 1.6). Örneğin (D)-enantiyomeri eklem iltihabı hastalıklarında, Wilson hastalığında ve ağır metal zehirlenmeleri tedavisinde kullanılan penisilaminin (4) distomeri (L)-izomeri mutajenik özellik gösterir (Wainer, 1993).



Şekil 1.6. Distomeri beklenmedik yan etkiye sahip kiral ilaç

Biyolojik sistemlerde kiral bir ilacın üçüncü davranışına örnek olarak her enantiyomerinin farklı biyolojik aktivitesi bulunan propoksifen verilebilir (Şekil 1.7). D-izomeri (Darvon) **5a** ağrıkesici özellikler gösterirken L-izomeri (Novrad) **5b** öksürük önleyici olarak etki gösterir fakat ağrı kesici etkisi yoktur (Drayer, 1986).



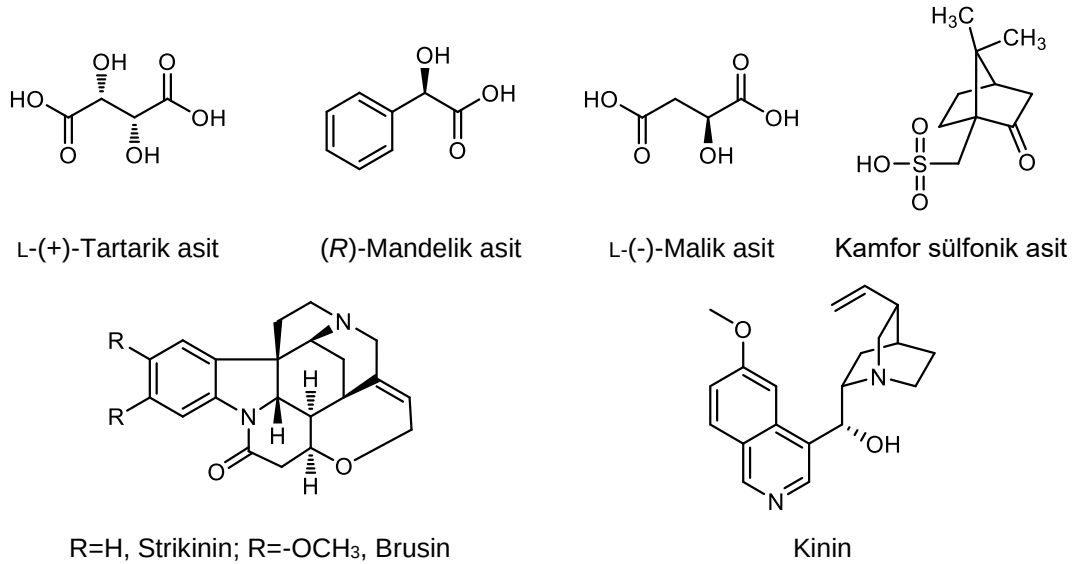
Şekil 1.7. Enantiyomerlerinin biyolojik aktivesi faydalı fakat farklı olan kiral ilaç

Enantiyomerik saf bileşiklerin sentezi tıbbi, zirai, kozmetik ve gıda alanlarında kullanılan kimyasalların ve diğer biyolojik aktif moleküllerin hazırlanmasında kritik bir rol oynar (You vd., 2001). Bu ihtiyaca yanıt olarak son 25 yıl içerisinde çeşitli enantiyomerik saf bileşiklerin sentezi ve uygulamaları yoğun bir şekilde çalışılmıştır.

Asimetrik sentezi; akiral bir substratı enantiyomerik fazlalığı sağlayacak kiral ajanlar (kiral reaktifler, yardımcıları, katalizörler) ile kiral bir bileşiğe dönüştüren reaksiyonlar olarak tanımlamak mümkündür.

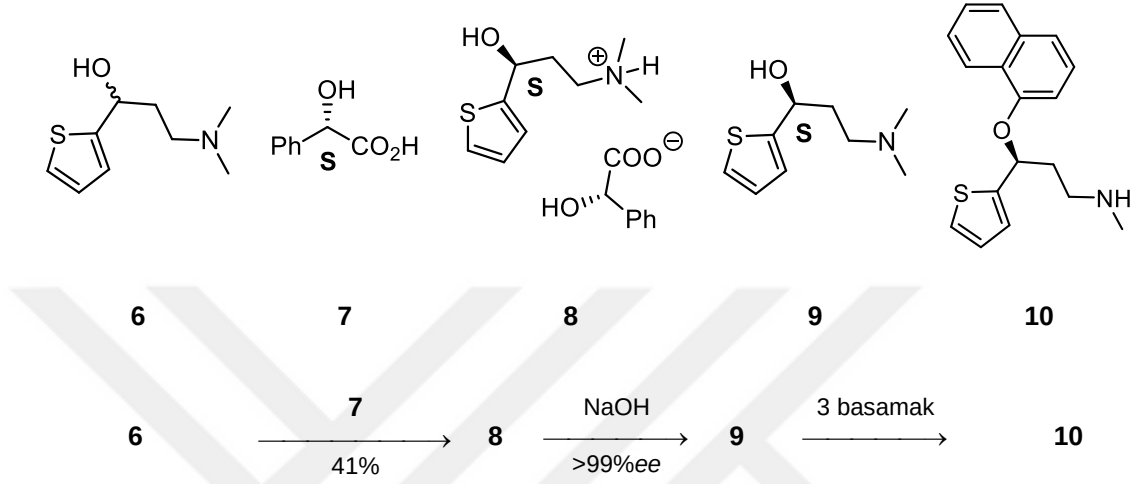
Kimyagerler tarafından kullanılan tartarik asit, abietik asit ve kolesterol gibi bazı doğal enantiyosaf bileşikler olmasına rağmen bilimsel araştırmalar ve endüstriyel talepler için tatmin edici olmamıştır. Sonuç olarak, enantiyosaf bileşikler elde etmek için sayısız metot geliştirilmiştir. Genellikle, bu metotlar yöneme bağlı olarak **kiral kromatografi, diastereomerlerin kristallendirme tekniği kiral rezolüsyon, kinetik rezolüsyon, dinamik kinetik rezolüsyon** ve **asimetrik sentez** olarak kategorize edilebilir.

Kolay ulaşılabilen ve doğal oluşan tartarik asit, mandelik asit, malik asit ve kamfor sülfonik asit gibi doğal kiral asitlerle ya da brusin, strikinin ve kinin gibi kiral bazlarla moleküllerin fiziksel özelliklerinden yararlanarak ayırma metodu olan **kiral rezolüsyon** kimyagerler tarafından sık kullanılan bir metottur (Şekil 1.8). Bu yöntem *rasemik* formdaki ve izomerlerine ayrılmış bileşiklerin hazırlanmasını ve inorganik ya da organik solventlerde kristallendirilme işlemlerini içerir. En belirgin dezavantajı teorik olarak istenen enantiyomerin en fazla %50 verimle elde edilebilmesidir (William, 1991).



Şekil 1.8. Doğal ve kolay yollarla ulaşılabilen kiral asitler ve bazlar

Kristallendirme yoluyla kiral rezolüsyona örnek olarak, Fujima ve arkadaşlarının (2006) depresyon ile ilgili semptomların tedavisinde kullanılan duloxetine'in (**10**) sentezi için yapmış olduğu çalışma verilebilir. Bu çalışmada duloxetine ara ürünü olan ($\pm$)-3-(*N,N*-dimetilamino)-1-(2-thienil)-propan-1-ol'ün (**6**) mandelik asit (**7**) ile diaseteromerik tuzu hazırlanarak kristallendirme çalışmaları sonucunda >99% enantiyosaflıkta ara ürün **9**'u elde etmişlerdir (Şekil 1.9).

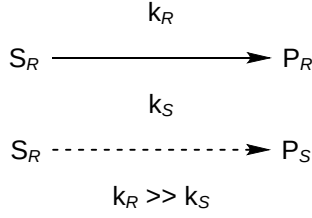


Şekil 1.9. Kiral rezolüsyon ile duloxetine (**10**) sentezi

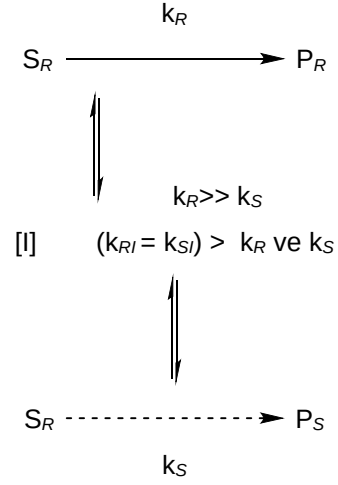
Bu tekniklerde düşük verime ek olarak bileşiklerde kiral merkezlerin sayısı arttıkça stereoizomer sayısı 2^n olarak artacaktır. Bu yüzden moleküllerde kiral merkez sayısı ikiden fazla olduğu zaman çözünürlük teknikleri ile karışımından bir enantiyomerin ayrılması pek pratik değildir.

Enantiyosaf bileşik elde etmekte sıkça kullanılan diğer bir metot **kinetik rezolüsyon (KR)**, enantiyosaf bileşiklerin elde edilmesinde geliştirilen ve kullanılan bir diğer yöntemdir. Diastereomerik geçiş durumu üzerinden katalitik miktarda kullanılan kiral katalizörler yardımıyla ürün enantiyomerlerine dönüşümü P_R ve P_S sırasında substrat enantiyomerlerinin (S_R , S_S) reaksiyon hız oranlarının (k_R , k_S) farklı olmasına dayalı bir yöntemdir (Şekil 1.10; Faber, 2001).

Kinetik Rezolüsyon



Dinamik Kinetik Rezolüsyon



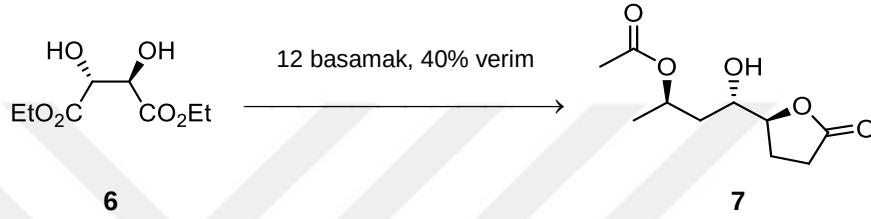
Şekil 1.10. Kinetik ve dinamik kinetik rezolüsyonun ilkeleri

İki enantiyomer aynı anda farklı oranlarda (geri dönüşümsüz şekilde) reaksiyon verdiği için dolay S_R/S_S ve P_R/P_S konsantrasyonları reaksiyon süresince değişir ve sonuç olarak, S ve P'nin enantiyomerik oluşumu dönüşümün bir fonksiyonu olarak ortaya çıkar (Şekil 1.10). Oluşan ürün P_R 'nin geri kazanılması ve rasemik olmayan bir form içerisinde reaksiyona girmeyen substrat enantiyomeri S_S bir kinetik rezolüsyonu (KR) oluşturur. KR'nin etkinliği çoğunlukla seçicilik faktörü s ya da k_{rel} : $s = k_R/k_S$ ile ifade edilir. Rasemik başlangıç bileşenine dayalı maksimum teorik verim sadece %50 olmasına rağmen KR'nin preparatif sentez açısından en ilgi çekici yönü reaksiyona girmeyen substratın enantiyomeri yüksek enantiyo seçicilikle (ee) geri kazanılabilir.

KR' de %50 verimi artırabilmek adına önemli bir adım **dinamik kinetik rezolüsyonun** (DKR) geliştirilmesiyle başarılmıştır. Bu durum akiral ya da prokiral bir geçiş basamağı aracılığıyla S_R ve S_S substrat enantiyomerlerinin in situ olarak ikinci rezolüsyon basamağıyla gerçekleşir (Şekil 1.10). Sonuç olarak daha hızlı reaksiyona giren enantiyomer (S_R) enantiyoseçici reaksiyon esnasında tükenir, S_R/S_S dengesi yavaş reaksiyona giren diğer enantiyomer (S_S) sürekli olarak rasemleşerek yeniden ayarlanır. Bu prosesin statik olmayan bir karakter göstermesi dinamik kinetik rezolüsyon terimini kazanmasına sebep olmuştur. Dinamik olarak reaksiyon ortamında oluşan iki reaksiyonun kinetik dengesi DKR'nin başarılı olması için kritik öneme sahiptir (Pellissier, 2008).

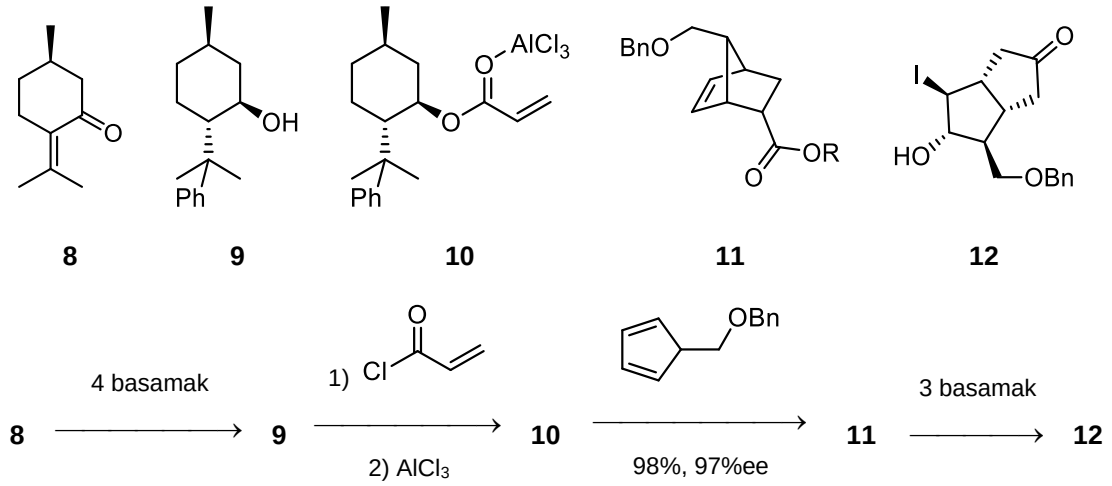
Asimetrik sentez ise enantiyosaf bileşik elde etmek için en avantajlı ve geniş kapsamlı bir yöntemdir. Asimetrik sentezi içeren üç temel yaklaşım bulunur: **kiral havuz sentezi**, **kiral yardımcımlar** ve **asimetrik kataliz**.

Kiral havuz sentezi, kolaylıkla elde edilebilen enantiyosaf bileşiklere (kiral şekerler ya da aminoasitler) benzer kiraliteye sahip olan hedef moleküller için ilgi çekicidir. Ancak, bu yaklaşım stokiometrik oranda doğal kaynaklardan izole edilen ya da oldukça pahalı olan enantiyosaf bir bileşiğin kullanılmasını gerektirir. Ayrıca hedef molekülü elde etmek için uzun ve zor sentez basamakları kimyasal olarak verim kaybına sebep olması kaçınılmaz olabilir. Asimetrik sentezin bu yöntemi için yakın bir zamanda Madabhushi ve arkadaşları (2012) doğal bir ürün olan Botryolide-E'nin (**7**) ucuz ve kolay ulaşılabilen L-(+)-tartarik asitin bir türevi olan (+)-dietil-L-tartarat'dan (**6**) çıkarak kiral ve sentetik olarak sentezini duyurmuşlardır (Şekil 1.11). Ancak uzun sentez basamakları ve ürün verimi bu yöntemin dezavantajlarını göstermektedir (Madabhushi vd, 2012).



Şekil 1.11. Botryolide-E'nin (+)-dietil-L-tartarat'dan sentezi

Diğer bir yöntem olan **kiral yardımcılar**ın kullanılması yine rasemik bir bileşiğe kiralite oluşumu için enantiyosaf bileşikten stokiometrik oranda kullanılmasını gerektirir. Yeni bir stereomerkez oluştuktan sonra kullanılan kiral yardımcı ajan uzaklaştırılmalıdır. Bu yüzden yüksek oranlarda stereoseçicilik sağlanabilmesine rağmen kiral yardımcılarının maliyetine ek olarak fazladan reaksiyon basamaklarının ortaya çıkması da maliyeti artırır. Bu yöntemle Corey ve arkadaşlarının 1975 yılında yapmış olduğu çalışmada kolaylıkla ulaşılabilen bitkilerin ekstraktından elde edilen (+)-pulegone'u (**8**) dört basamakta modifiye ederek (-)-8-fenilmentol (**9**) bileşiğini elde etmişlerdir. Birçok reaksiyon basamağından sonra hayvanların vücudunda önemli görevleri olan yağ asitlerinden enzimatik olarak türeyen lipid bileşenleri olan prastoglandinlerin sentezi için bir ara ürün olan oksazolidinon türevi **12**'yi kiral olarak sentezlediklerini belirtmişlerdir (Şekil 1.12). Ancak bu yöntemin dezavantajı belirtildiği gibi kiral yardımcı ürünün modifiye edilmesi ve daha sonra uzaklaştırılması gibi fazladan reaksiyon basamakları içermektedir (Corey vd., 1975).



Şekil 1.12. Prastoglandinlerin sentezi için kiral ara ürün oksazolidinon türevi 7'nin kiral olarak sentezi

Kiral havuz ve kiral yardımcı yöntemlerine kıyasla **asimetrik kataliz** büyük miktarlarda enantiyomerik saf bir ürünü almak için oldukça az miktarda kiral bir bileşiğin kullanılmasıyla asimetrik reaksiyonu tetikleyebileceği için daha ilgi çekicidir. Belirgin avantajları nedeniyle asimetrik kataliz 2000 yılından günümüze kadar her yıl artan bir şekilde yoğun olarak çalışılmıştır. Özellikle organik sentez literatürüne bakıldığında 2003 yılında geliştirilen ve çalışılan katalizörlerin büyük bir kısmı asimetrik katalizörlerdir (Yang vd., 2009).

Eğer bir kiral katalizör kullanılıyorsa, reaksiyon asimetrik katalitik reaksiyon olarak adlandırılır. Reaksiyon işleyişi genel olarak az miktarda asimetrik kiral katalizörün substrat ya da reaktifle koordine olarak diastereomorfik ara ürünü aktif ve stereoseçici bir ara ürün seçimli bir şekilde oluşturarak kiral ürünün meydana gelmesi ve katalizörün bir sonraki katalitik dönüşüm için serbest kalması olarak tanımlanabilir. Genel olarak kiral katalizörlerin üç farklı türü kullanılır: kiral biyokatalizör, kiral organokatalizör ve kiral organometalik katalizör.

Asimetrik biokataliz izole edilmiş enzimler ya da azaltılmış işlem adımları ve yüksek seçicilikte elde edilen integral hücreler kullanılarak karakterize edilirler (Wang vd., 2008). Çevresel olarak dost olması biokatalizi ilgi çekici yapan diğer bir detaydır. Günümüzde bütün ilaçların yaklaşık olarak %10'u asimetrik biokataliz ile sentezlenmektedir. Ancak talep edilen izole enzimlerin elde edilmesindeki yüksek maliyet ve organik çözücülerin sıklıkla integral hücrelerde toksik olması gibi dezavantajlara da sahiptir (Rudolph vd., 2005).

Sentetik kimyagerler için, yeni sentezler planlanırken sentez basamaklarında öngörülebilir davranışları ile reaktifler ve katalizörler büyük öneme sahiptir. Kiral organometalik katalizörler ise reaksiyon şartları açısından daha toleranslı oldukları için geniş bir uygulama alanına sahiptir. Ayrıca kiral ligandla şelat yapan metal atomları katalitik reaksiyonu başlatmak için substratlarla daha kolay koordine olurlar. Geçiş metali katalizi organik kimyaya katkısını;

2001 yılında kiral katalizli oksidasyon çalışmaları ile K. Barry Sharpless ve kiral katalizli hidrojenasyon çalışmaları ile William R. Knowles ve Ryoji Noyori'e Nobel dlnn verilmesiyle kanıtlamıştır.

Kiral organometalik katalizörler kiral organokatalizrlere göre birkaç dezavantaja sahiptirler. Modern organik kimyada özellikle farmakolojide zararlı ve toksik etkilerinden dolayı metal içeren organokatalizörlerin kullanımından genellikle kaınılma eğilim söz konusudur. Ayrıca havada kararsız olabilmeleri, neme karşı olan hassasiyetleri ve kullanım zorlukları gibi dezavantajlara sahiptirler. Organokatalitik sistemlerde metal ihtiyaı olmadıklarından yeşil kimyaya (green chemistry) katkıda bulunurlar (Blay vd., 2005). Bütün bu katalizörlerin az çok substrat seçiciliği vardır. Sonuç olarak, birbirlerini tamamlayıcı oldukları için bu metotların geliştirilmeye ihtiyaı vardır.

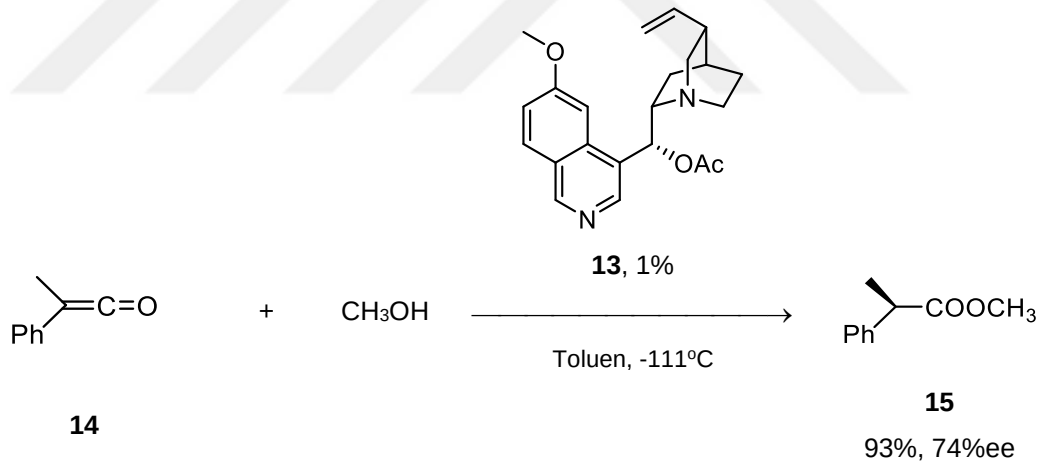


2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Asimetrik Organokataliz

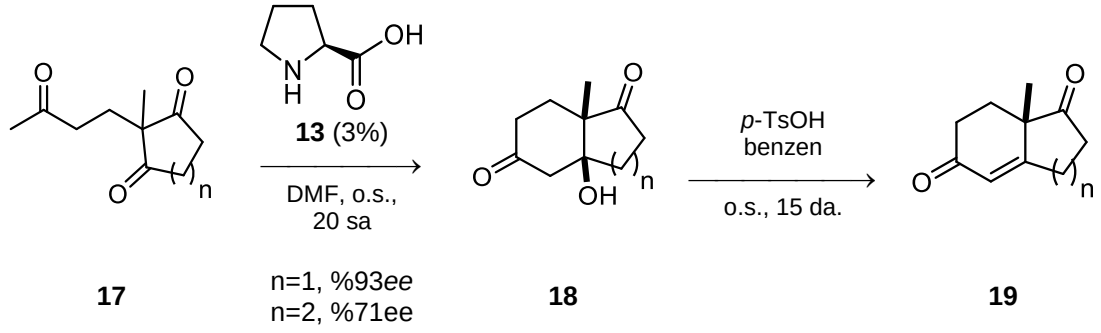
Enantiyomerik saf bir bileşiği elde etmenin nispeten yeni ve etkili sentez yöntemi asimetrik organokataliz olarak adlandırılır. Bu yöntem moleküllerin fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre geliştirilir. Enzimler tarafından katalizlenen biyokatalize kıyasla asimetrik organokataliz metal içermeyen küçük kiral organik katalizörlerle etki eder. Küçük organokatalizörler ve enzimler tarafından gerçekleştirilen asimetrik dönüşümlerde benzerlikler gözlenebilir. Enzimler gibi sentetik olarak ve doğadan elde edilen (doğal bir aminoasit olan proline gibi) organokatalizörler de substratlarla doğrudan etkileşim halinde rol alırlar.

Kimyasal dönüşümlerde organik katalizörler son yüzyıl içerisinde 1990'lara kadar ara sıra kullanılmasına rağmen bu yıldan sonra araştırmalara ilham veren az sayıda makalenin ortaya çıkmasıyla organokataliz alanı doğmuştur demek yanlış olmayacaktır. Bir asimetrik organokatalitik prosesin bildirilen ilk örneği 1960 yılında Pracejus'un aminler ya da alkollerle fenilmetil ketenin (**14**) reaksiyonu için bir katalizör olarak cinchona alkaloid türevi olan asetilkinin **13** gibi optikçe aktif aminlerin kullanmasıyla ortaya çıkmıştır (Pracejus, 1960) (Şekil 2.1).



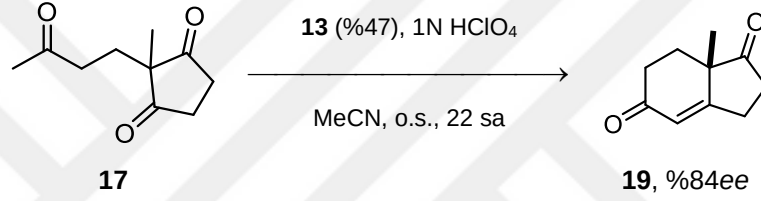
Şekil 2.1. α -fenil propiyonik asit esterlerin asimetrik organokatalitik sentezi

Asimetrik organokataliz alanında en önemli çalışmalardan bir tanesi 1970'li yılların başlarında stereoitlerin sentezi için yeni bir metot geliştirme girişimiyle ortaya çıkmıştır. Birbirinden bağımsız iki endüstriyel grup (L)-prolinin (**16**) çok az bir miktarının asimetrik moleküller arası aldol reaksiyonunu organokatalizör olarak katalizleyebildiğini keşfettiler. Hajos ve Parrish'e göre optikçe aktif bisiklik diketonun **19** sentezi; triketonun **17** proline-katalizli moleküller arası aldol reaksiyonu ve oluşan ürün **18**'in dehidratasyonu ile enantiyoseçici olarak iyi verimlerde gerçekleştirilebilir (Hajos ve Parrish, 1974) (Şekil 2.2).



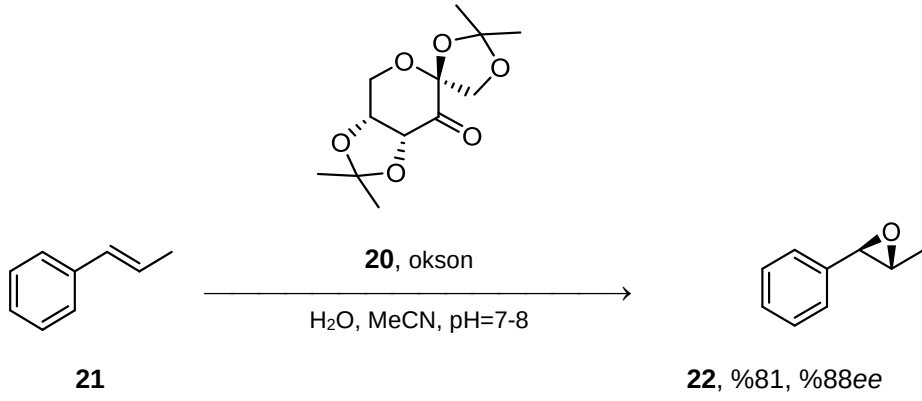
Şekil 2.2. Proline katalizli aldol reaksiyonu

Benzer sonuçlar Eder, Sauer ve Wiechert tarafından aldol kondenzasyon ürünü **19**'u oluşturmak için bir co-katalizör olarak perklorik asit (HClO_4) kullanarak **17**'nin in situ olarak dehidratasyonunu gerçekleştirerek sonuca ulaştırılmıştır (Şekil 2.3; Eder vd., 1971).



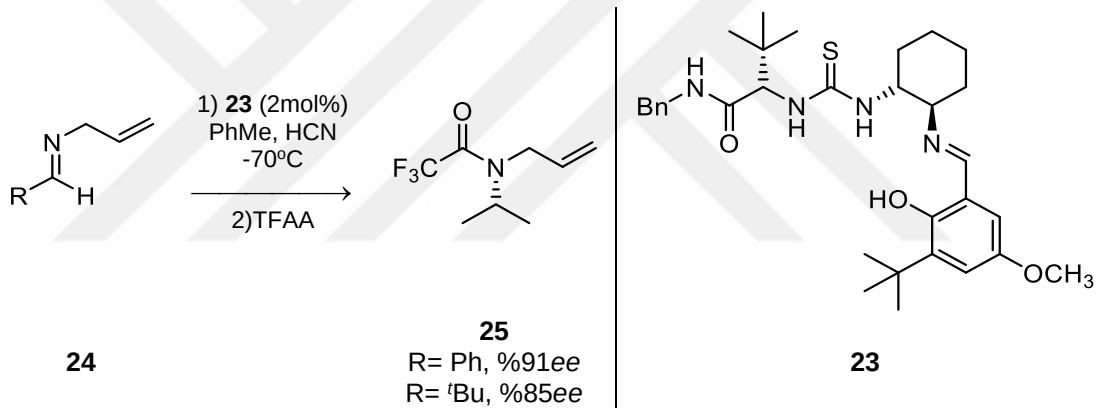
Şekil 2.3. Proline katalizli in situ aldol reaksiyonu

Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiecher reaksiyonu muhtemelen en ünlü küçük organik molekül katalizli asimetrik reaksiyonlardan biridir. Aslında bu reaksiyonu organokatalizör kullanımının potansiyel faydasını bildirmek için değil başarılı kimyasal dönüşümü vurgulamak için yapmışlardır. Bu durum 1990'ların sonlarına doğru değişti. İlk defa kimyasal sentezde önemli bir problemi çözmek adına küçük organokatalizörler kullanılabildiği gösterildi. Örneğin, Yian Shi 1996, Scott Denmark 1997, Dan Yang 1996 yıllarında arkadaşlarıyla basit alkenlerin **21** katalizör olarak kiral okson **20** ile enantiyoseçici epoksidasyonlarını gerçekleştirdiklerini bildirdi (Şekil 2.4).

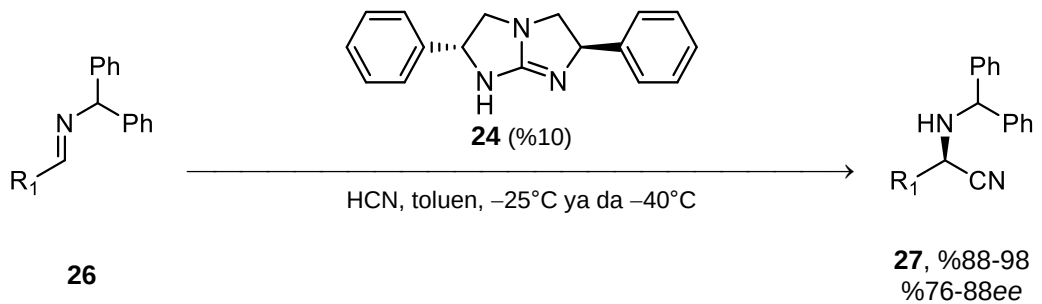


Şekil 2.4. Alkenlerin Shi epoksidasyonu

Bu çalışmalardan kısa bir süre sonra Eric Jacobsen ve grubu tiyoüre içerikli **23** (Şekil 2.5) ve Elias J. Corey guanidin **24** türevi katalizörüyle (Şekil 2.6) H-bağı katalizinin ilk örneğini doğal olmayan aminoasitlerin sentezi için uygulanan asimetrik strecker reaksiyonu üzerinde göstermişlerdir (Jacobsen ve Sigman, 1998; Corey ve Grogan, 1999; Macmillan, 2008).



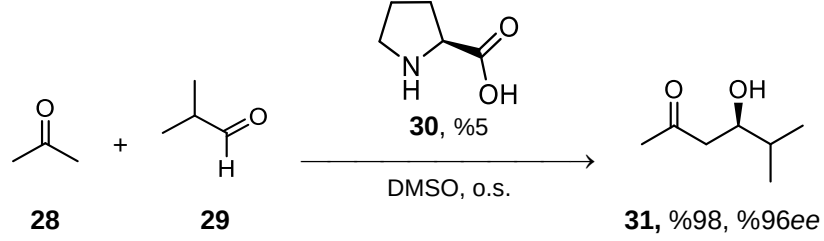
Şekil 2.5. Tiyoüre içerikli katalizör ile H-bağı kataliziyle strecker reaksiyonu



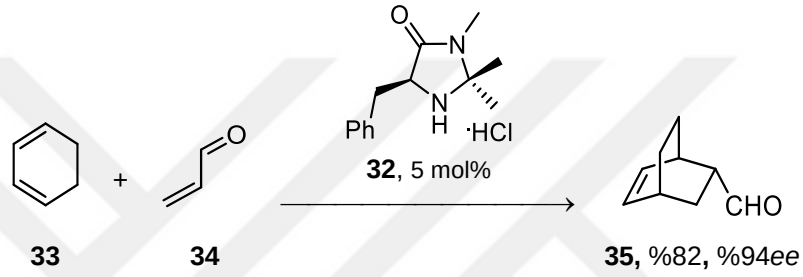
Şekil 2.6. Guanidin türevli katalizör ile H-bağı kataliziyle strecker reaksiyonu

2000 Yılı içerisinde organokataliz alanında neredeyse aynı anda etkileyici iki çalışma bildirildi. Bunlardan biri moleküller arası aldol reaksiyonlarının enamin katalizi (Şekil 2.7) üzerine yapmış oldukları çalışmalarıyla List, Lerner ve Barbas tarafından ve bir diğeri

iminyum katalizli enantioseçici Diels-Alder reaksiyonları üzerine MacMillan grubu (Ahrendt vd., 2000; Şekil 2.8) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmalar organokataliz alanında geniş bir uygulanabilirlik olduğunu göstererek bu alandaki araştırmacıların ilgisini oldukça artırdı.



Şekil 2.7. L-Prolin katalizli moleküller arası aldol reaksiyonu



Şekil 2.8. MacMillan tarafından bildirilen organokatalitik Diels-Alder reaksiyonu

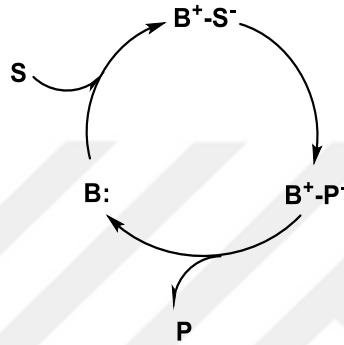
Geçtiğimiz yıllara bakılacak olursa organokatalizin başarısı katalizörün aktivasyonunun, başlatıcı özelliğinin ve reaktivitesinin genel modellerinin belirlenmesi ya da istenilen özelliğe göre oluşturulması çok önemlidir. Substratlarla elektrostatik, Van der Waals ve moleküller arası hidrojen bağı etkileşimleri başlıca reaksiyon etkileşim türleridir. Diğer yandan organokatalizörler bu etkileşim türlerine ek olarak kovalent bağ formlarındaki etkileşimleri de gerçekleştirebilir. Substratlara kovalent bağ ile ya da kovalent bağısız katılma yeteneğini organokatalizörlerin katalitik aktivitesini belirler. Organokatalitik reaksiyonların aktivasyona dayalı modelleri Lewis baz/asit, Bronsted baz/asit ve Lewis (baz ya da asit) + Brönsted (baz ya da asit) ya da kombinasyonlarını sağlayarak bifonksiyonel olarak beş gruba ayrılabilir (Seayad ve List, 2005).

- (1) Lewis Baz Katalizi
- (2) Lewis Asit Katalizi
- (3) Brönsted Baz Katalizi
- (4) Brönsted Asit Katalizi
- (5) H-bağı verici etkileşimler ve Bifonksiyonel Organokataliz

Bu sınıflandırmada 2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloksi (TEMPO) ile radikalik bir geçiş kompleksi üzerinden katalitik olarak alkollerin oksidasyonu gibi bazı sınırlandırmalar göz ardı edilmiştir.

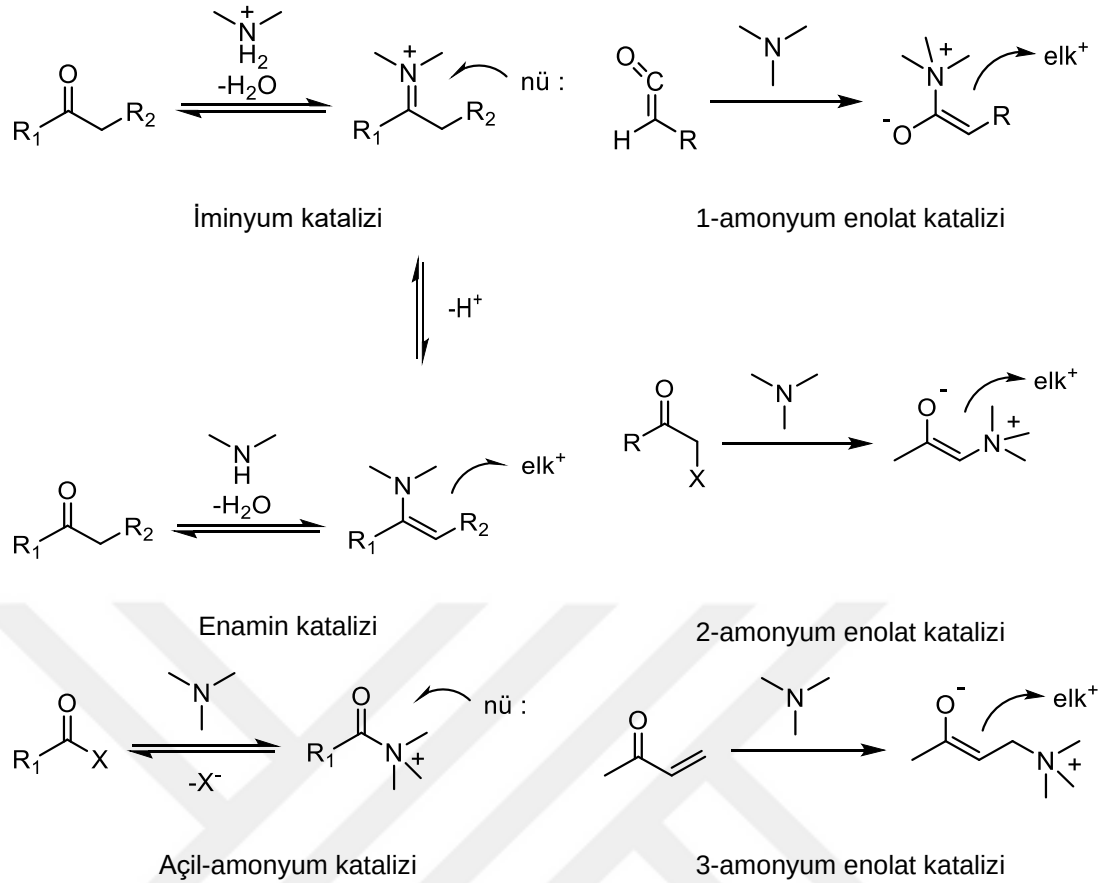
2.1.1. Lewis Baz Katalizi

Lewis bazı özelliği içeren bir organokatalizör (**B:**) için genel katalitik aşamalar Şekil 2.9'da gösterilmiştir. Bu türdeki işleyiş lewis bazın **B:** substrata (**S**) bir nükleofilik katılma sonucu **B⁺-S⁻** etkileşimini gerçekleştirmesiyle başlar. Bu basamakta ayrıca ayrılan bir grubun etkisiyle elektrofile de dönüşebilir. Bu etkileşim bir ara basamak üzerinden reaksiyon gerçekleştirerek **B⁺-P⁻** gibi bir ara ürün oluşturur. Ardından ürünün (**P**) geçiş basamağında ayrılmasıyla katalizör (**B:**) serbest kalır ve katalitik dönüşüm yeniden başlar (Seayad ve List, 2005).



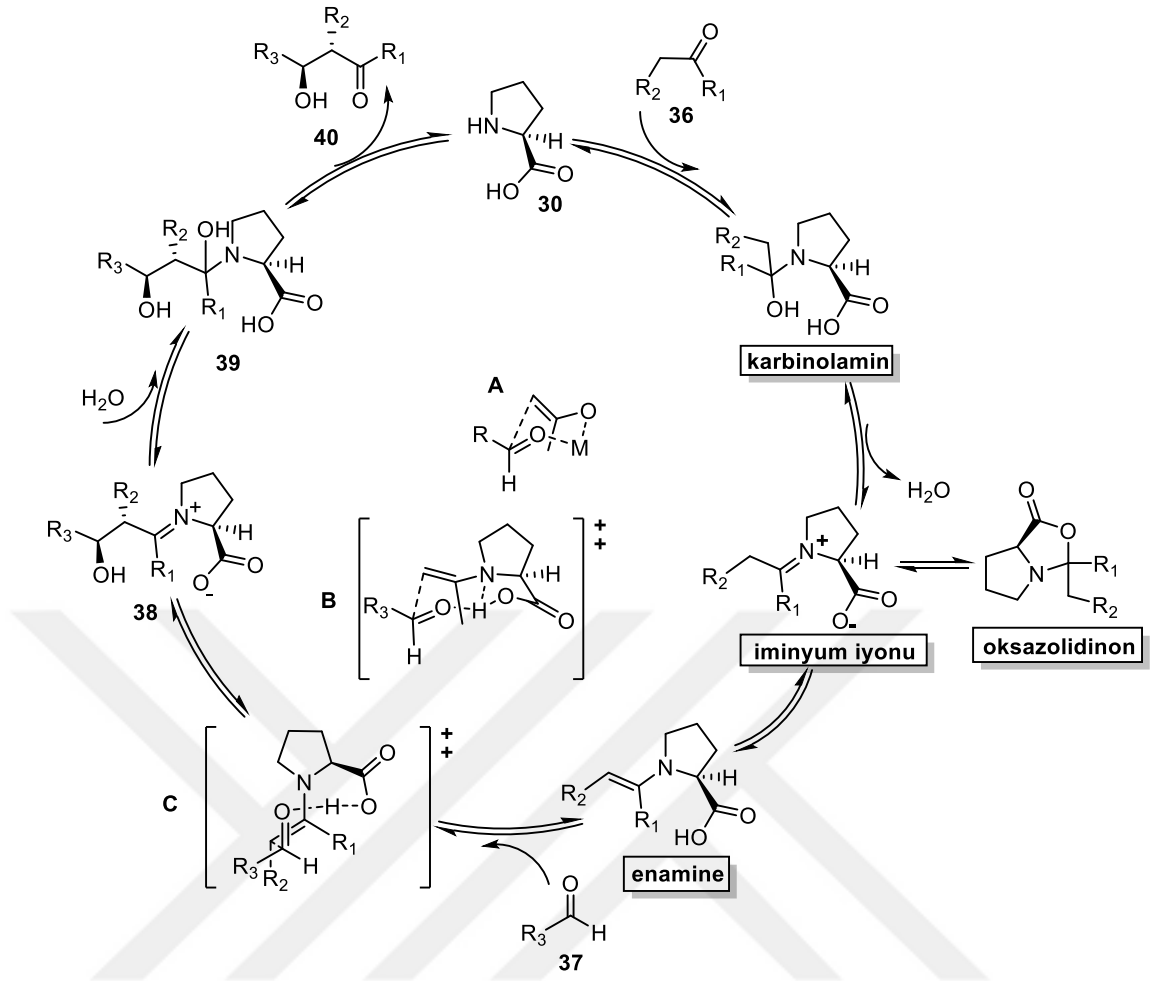
Şekil 2.9. Lewis baz katalizinin basitçe gösterilişi

Organokatalizörlerin çoğu iminyum iyonları, enaminler, açıl amonyum iyonları ve amonyum enolatları gibi substratlara dönüşebilen N-, C-,O-,P- ve S- atomu içerikli lewis bazlarıdır (Seayad ve List, 2005; Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Lewis baz katalizine amin türevli katalizörler üzerinden gerçekleşen reaksiyonlara örnekler

Lewis baz katalizinin en iyi örneklerinden biri tartışmalara sebep olmuş proline-katalizli aldol reaksiyon mekanizmasıdır (Şekil 2.11). Ancak mekanizmanın açıklanmasında başlangıç noktası olarak bir metal ko-katalizörü içermeyen enzimlerin karbinolamin, imin ya da iminyum ve enamin ara ürünleri içeren aldolaz tür-I reaksiyon mekanizmasının işleyişi proline katalizli aldol reaksiyonu için de kabul görmüştür (Heine vd., 2001). Tür-1 aldolazlarda katalitik olarak aktif fonksiyonel grup bir lizin kalıntısının ϵ -amino grubudur ve enzimin türüne bağlı olarak bronsted ko-katalizörleri çok aşamalı reaksiyon mekanizmasında çeşitli proton transferleri için gereklidir. Proline-katalizli versiyonda, katalitik olarak aktif amin; proline'ın pirolidin kısmıdır. Karboksilat yapısının proton transferi için çok amaçlı bronsted ko-katalizör olarak fonksiyon gördüğü söylenebilir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Proline katalizli moleküller arası aldol reaksiyonu için enamin mekanizması

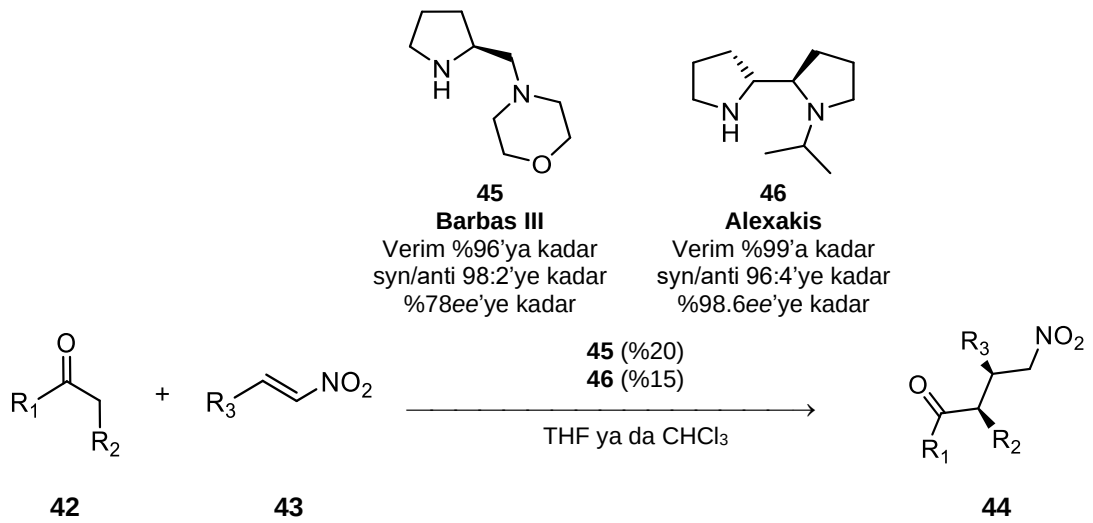
Proline katalizli aldol reaksiyonlarında katalitik dönüşüm bir pozitif iminyum iyonu oluşturmak için bir nükleofilik enamin katalizörü olarak davranan sekonder amin grubu bulunduran pirolidin kısmı (karbinolamin) üzerinden başlar (Bertelsen ve Jorgensen, 2009; Mukherjee vd., 2007; Zotova vd., 2009; Allemann vd., 2004; List, 2004). Sonuç olarak, komşu α -protonunun asidik özelliği enamin formunun oluşumunu sağlar. Yapılan deneysel çalışmalar enamin oluşumunun oksazolidinon ara basamağı üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir (Şekil 2.11, Schmind vd., 2010). Enaminin oluşmasıyla proline'in karboksilik asit kısmı bir Bronsted katalizörü gibi davranarak yüksek enantiyoseçicilikle akseptör **37**'nin karbonil grubuna saldırır. Mekanizmanın enantiyoseçiciliği belirleyen bu ara basamağıyla ilgili geçiş sistemini ilk olarak List ve arkadaşları kinetik, stereokimyasal ve seyreltme deneyleri yaparak, 1952 yılında metal-enolat aldol reaksiyonlarının stereoseçiciliğini başarılı bir şekilde açıklayan Zimmerman-Traxler **A** modelinin, bir metallsiz versiyonunu **B** açıklamışlardır (List ve Barbas, 2000). Bu geçiş sistemi için proline'in sadece enamin katalizörü olarak görev almadığını aynı zamanda Bronsted asit ko-katalizörü gibi davranarak bir N-H bağına içerdiğini söylemişlerdir. Ancak Houk yaptığı kuantum mekaniksel hesaplamalarına dayanarak enaminin azot atomuyla eş zamanlı olarak oluşan bu hidrojen

bağının geçiş sisteminin düşük enerji seviyesine katkıda bulunmadığını söylemişler ve **C** ara basamağını önermişlerdir (Houk, 2001;2004). Reaksiyon mekanizması iminyum iyonunun **38** hidrolizi sonucu aldol ürünü **40**'ın oluşması ve proline'in **30** serbest kalarak yeniden elde edilmesiyle tamamlanır.

Literatürde enamin katalizi adı altında öne çıkan reaksiyonlar;

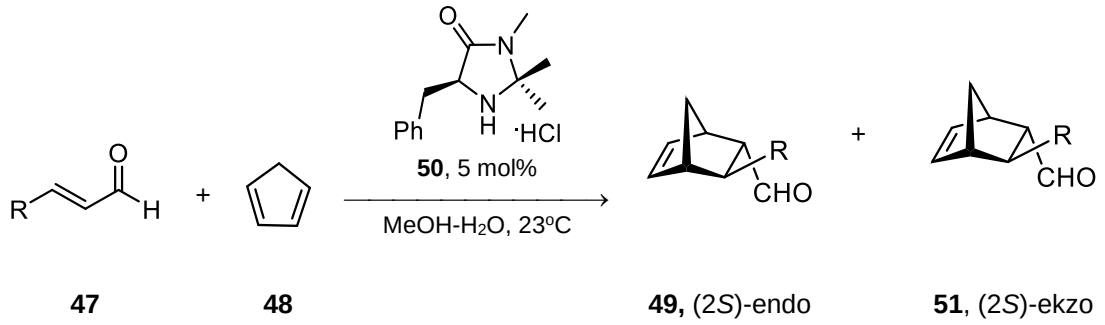
- Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wichert reaksiyonu (Eder vd., 1971)
- List tarafından (S)-prolin kullanılarak ilk organokatalitik üç-bileşenli β -aminoketonların sentezi için Mannich reaksiyonunu bildirilmiştir (List, 2000). Bu gelişmenin ardından Hayashi ve çalışma arkadaşları aldehitlerle one-pot cross-Mannich reaksiyonunu bildirmişlerdir (Hayashi vd., 2003). Bu alanda enantioseçici değerli ürünleri elde etmek için geniş sentetik uygulamasıyla (S)-proline katalizli *N*-boc-iminlerle asetaldehitlerin Mannich reaksiyonu literatürde en önemli çalışmalardan biridir (Yang vd., 2008)
- Organik sentezde bir diğer önemli reaksiyon Michael katılma reaksiyonudur. Enamin katalizi kullanılarak ilk Michael katılma reaksiyonu List tarafından bildirilmiştir. Sikloheksanon ve β -nitrostirenden elde edilen γ -nitro ketonlar yüksek verim ve diyastereoseçici olarak elde edilse de enantiyomerik dönüşüm 61.5:38.5'i geçmemiştir (List vd., 2001). Daha sonra Enders ve Seki solvent olarak DMSO yerine metanol kullanarak bu oranı 88:12'ye yükseltmişlerdir (Enders ve Seki, 2002). Genel olarak (S)-proline katalizli Michael katılma reaksiyonunda enantioseçiciliğin düşük kalması bu alanda yeni katalizörlerin keşfine olan ilgiyi arttırmıştır (Halland vd., 2003).
- Ketonların-aldehitlerin α -türevlendirme reaksiyonları (α -aminasyon (List, 2002; Kumaragurubaran vd., 2002), α -hidroksilasyon (Brown vd., 2003; Hayashi vd., 2004; Borgevig vd., 2004), α -alkilasyon (Vignola ve List, 2004; Fu vd., 2006; Ibrahim ve Cordova, 2006), α -halojenasyon (Brochu vd., 2004; Halland vd., 2004)) olarak bilinir.

Proline üzerinde yapılan bu öncü çalışmalar; araştırmacıların yeni organokatalizörlerin sentezi üzerinden birçok reaksiyon türünde çalışmalar yapmasına sebep olmuştur. Örneğin; (S)-proline katalizli Michael katılma reaksiyonunda alınan önemli sonuçlar Barbas III ve Alexakis tarafından geliştirilen diamin içeren organokatalizörlerle de elde edilmiştir (Betancort ve Barbas III, 2001; Alexakis vd., 2002). Pirolidin içerikli her iki katalizör **45** ve **46** karbonil bileşiklerinin **42** nitroolefinlere **43** katılma reaksiyonunda yüksek verimle ve seteroseçicilikle **44**'ün sentezinde etkilidir (Şekil 2.12).



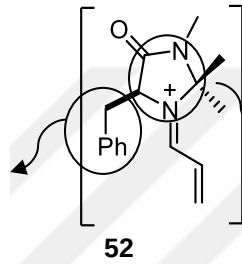
Şekil 2.12. Diamin katalizli Michael katılma reaksiyonu

İlk iminyum katalizi reaksiyonu ise MacMillan ve grubu tarafından bildirilmiştir (Ahrendt vd., 2000, Şekil 2.13). Düşük LUMO enerjisiyle *E*-iminyum ara ürünü **52** doymamış aldehyitlerle **47** diğer ara ürünlere kıyasla yüksek reaktivite gösterir. Çalışmada diene **48** ile Diels-Alder siklokatılma reaksiyonu ürünü **49-50**'yi oldukça başarılı enantioseçicilikle sorunsuz bir şekilde elde ettiklerini belirtmişlerdir (Şekil 2.13). İminyum iyonu ara ürünlerinin karbonil bileşikleriyle yüksek aktivitesinden dolayı [3+2]-siklokatılmalar (Jen vd., 2000; Karlsson vd., 2003; Puglisi vd., 2004), piroller, indoller ve benzenler ile Friedel-Crafts (Paras ve MacMillan, 2001; Austin ve MacMillan, 2002) ve Mukayama-Michael (Brown vd., 2003; Wang vd., 2005) reaksiyonları üzerine birçok çalışma yapılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.



Verim %99'a kadar
Yüksek endo/ekzo oranı
%96ee'ye kadar

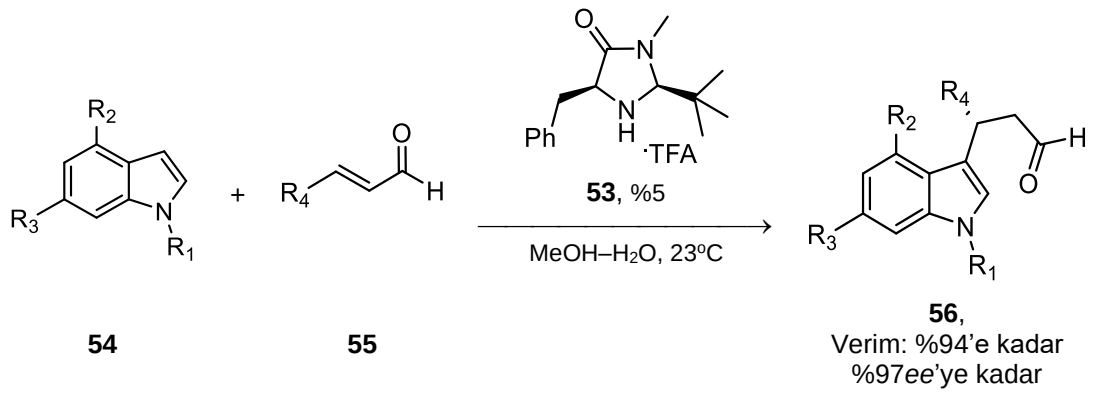
Üst yüz benzil grubundan dolayı engellidir. Bu yüzden dien **48** tek taraflı olarak alt yüzden yaklaşır.



E-iminyum formu dienofil **47** ile geminal dimetil grupları arasındaki etkileşimi azaltır.

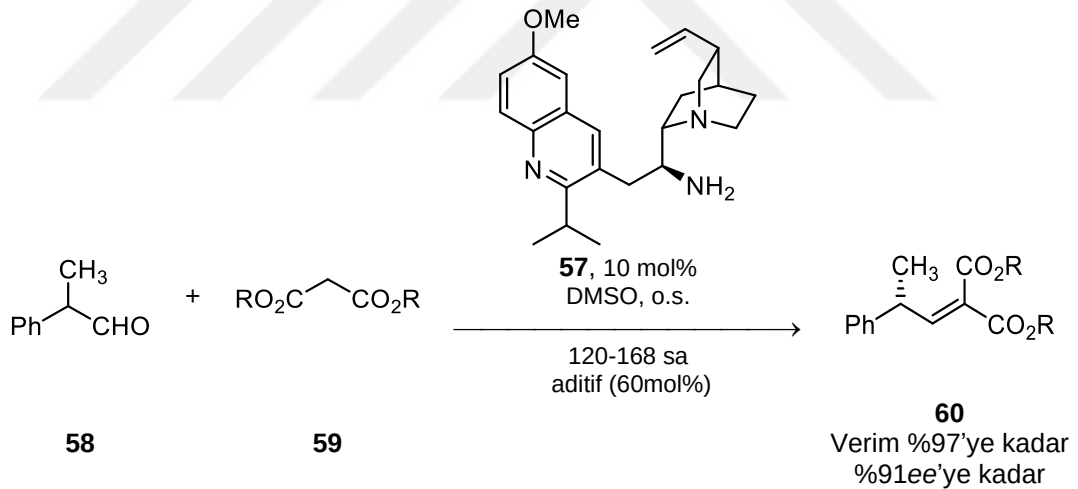
Şekil 2.13. Diels-Alder reaksiyonunda iminyum katalizi

MacMillan ve grubunun bu çalışmasının ardından Friedel-Crafts reaksiyonunda yüksek stereoseçicilikle iminyum aktivasyonu için katalizörlerini geliştirerek organokataliz alanında bir katalizörün sterik ya da elektronik yapısı olarak tasarlanabilir olmasının önemini ispatlamışlardır. Birinci tür olarak belirtilen katalizör **50**'nin indollerin **54** Friedel Crafts alkilasyonunda etkisiz olduğunu söylemişlerdir. Diğer yandan, azot atomunun üzerindeki elektron çiftleri sterik olarak engelli alandan uzak konumlanan ikinci tür imidazolidinon katalizörü **53**'ün iminyum formunun daha tercih edilir olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Bu çalışmalarda çeşitli substratlarla yüksek verim ve enantioseçicilikle alkilenmiş indoller **56** türevlendirmişlerdir (Austin ve MacMillan, 2002; Şekil 2.14). Bu gelişmenin ardından imidazolidinon **53** Mukaiyama-Michael reaksiyonu (Brown vd., 2003), konjuge hidrit indirgeme reaksiyonu (Ouellet vd., 2005) ve hatta organo-cascade reaksiyonları (Huang vd., 2005) için birkaç iminyum ya da enamin türünde dönüşümler için yaygın olarak kullanılabilen bir katalizör olmuştur.



Şekil 2.14. MacMillan'ın indollerin Friedel Crafts alkilasyonu için geliştirdiği katalizörü **53**

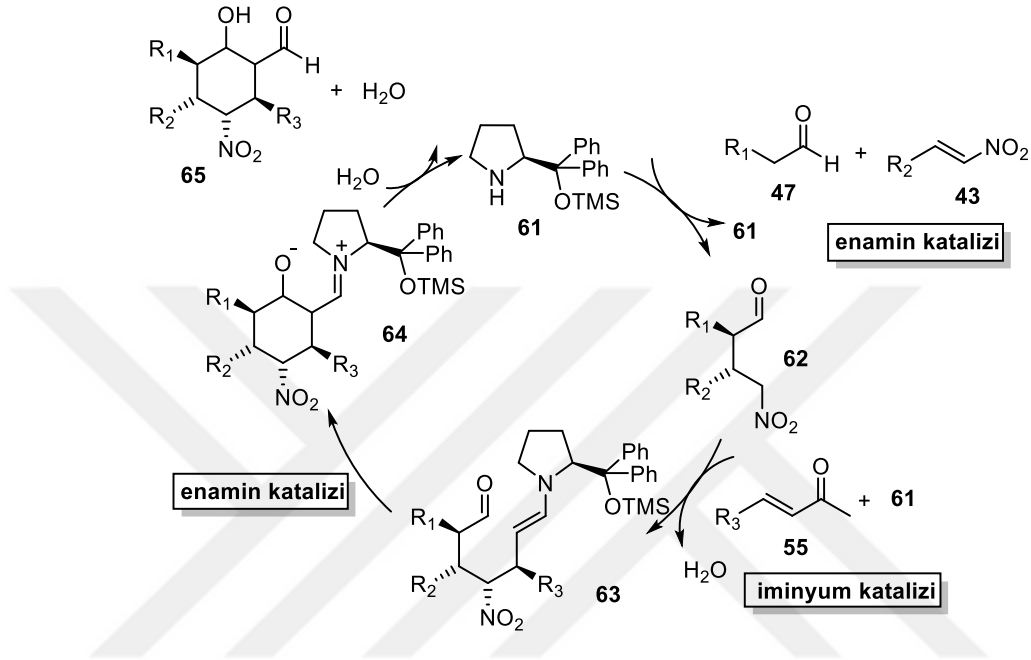
Ondokuzuncu ve yiriminici yüzyılda enamin ve iminyum türünde dönüşümler ile ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen Knoevenagel kondenzasyonunun asimetrik versiyonu son zamanlara kadar bildirilmemiştir. Ancak List ve grubu tarafından kolaylıkla sentezlenebilen cinchona amin katalizörü **57** aditif olarak benzen-1,3,5-trikarboksilik asit kullanılarak rasemik α -türevli aldehitler **58** ve malonatların **59**'un reaksiyonuna uygulanmıştır (Şekil 2.15). Knoevenagel kondenzasyon ürünleri **60**'ın yüksek verimlerle ve 95.5:4.5 enantiyomerik orana kadar elde edildiği belirtilmiştir (Lee vd., 2011).



Şekil 2.15. İlk katalitik asimetrik Knoevenagel kondenzasyonu

Organokataliz aslında şu ana kadar bahsedilen katalitik dönüşümlerde olduğu gibi sadece basit dönüşüm reaksiyonlarında kullanılmamıştır. Enders ve grubu özellikle katalitik asimetrik çok bileşenli domino reaksiyonları alanında öncülük yapan çalışmalarıyla literatürde üst sıralarda yerlerini almışlardır. 2006 yılında gurubun Michael/Michael/Aldol reaksiyon dizisini kullanarak tetra-sübstitüe siklohekzen karbaldehitin sentezini bildirmişlerdir (Şekil 2.16). Jorgensen-Hayashi katalizörü olarak bilinen **61**'in bu üç bileşenli cascade dönüşümünün her bir basamağını katalizleyebildiğini göstermişlerdir. Dönüşümün ilk konjuge katılması lineer aldehit **47** ve nitroolefin **43** arasında gerçekleştiği belirtilmiştir. Ardından hidroliz edilerek

katalizörün serbest kalarak α,β -doymamış aldehit **55** ile bir iminyum iyonu oluşturarak **62** ile bir sonraki Michael katılma reaksiyonunun gerçekleştiği söylenmiştir. Reaksiyon dizisinin son basamağında **63**'ün bir molekül içi aldol reaksiyonu sonucunda **64** gibi enamin katalizi formunda bir ara basamağın oluşması ve hidroliz edilerek suyun eliminasyonu ile yeni dört stereomerkezli 6-karbonlu halkanın **65** oluşması sonucunda katalizörün serbest kalarak katalitik dönüşümün yeniden başladığını söylemişlerdir.



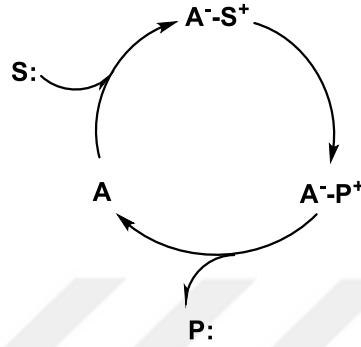
Şekil 2.16. Enders ve grubunun üç bileşenli ardışık dönüşümü (Enders vd., 2004)

Organokataliz için kiral Lewis bazlarının çoğunluğu *N*-merkezli bileşikler olmasına rağmen *C*- (nükleofilik karbenler; Johnson, 2004; Enders ve Balesnsiefer, 2004; Enders ve Kalfass, 2002), *P*- (Vedesj vd., 1996; Zhu vd., 1997; Methot ve Roush, 2004) ve *S*-Lewis bazları (Zanardi vd., 2001; Aggarwal ve Winn, 2004) da kiral organokatalizörler olarak uygulanmaktadır.

Lewis baz katalizi literatürlerine bakıldığında doğal bir aminoasit olan (*S*)-prolin bu alan için temel bir modül olarak kabul edilebilir (Movassaghi ve Jacobsen, 2002). Ancak diğer rasyonel şekilde tasarlanan bileşikler Lewis baz türünde katalizörler olarak literatürde yerlerini almaktadır.

2.1.2. Lewis Asit Katalizi

Lewis asit katalizi (A) nükleofilik substratlarla (S:) etkileşerek $A-S^+$ gibi bir ara ürün oluşturur. Bu ara basamak üzerinden gerçekleşen etkileşim $A-P^+$ ara ürününün oluşmasını sağlar. Dönüşümün son basamağında ürünün oluşmasıyla (P) katalizör yeniden oluşur ve katalitik dönüşüm yeniden başlar (Şekil 2.17).



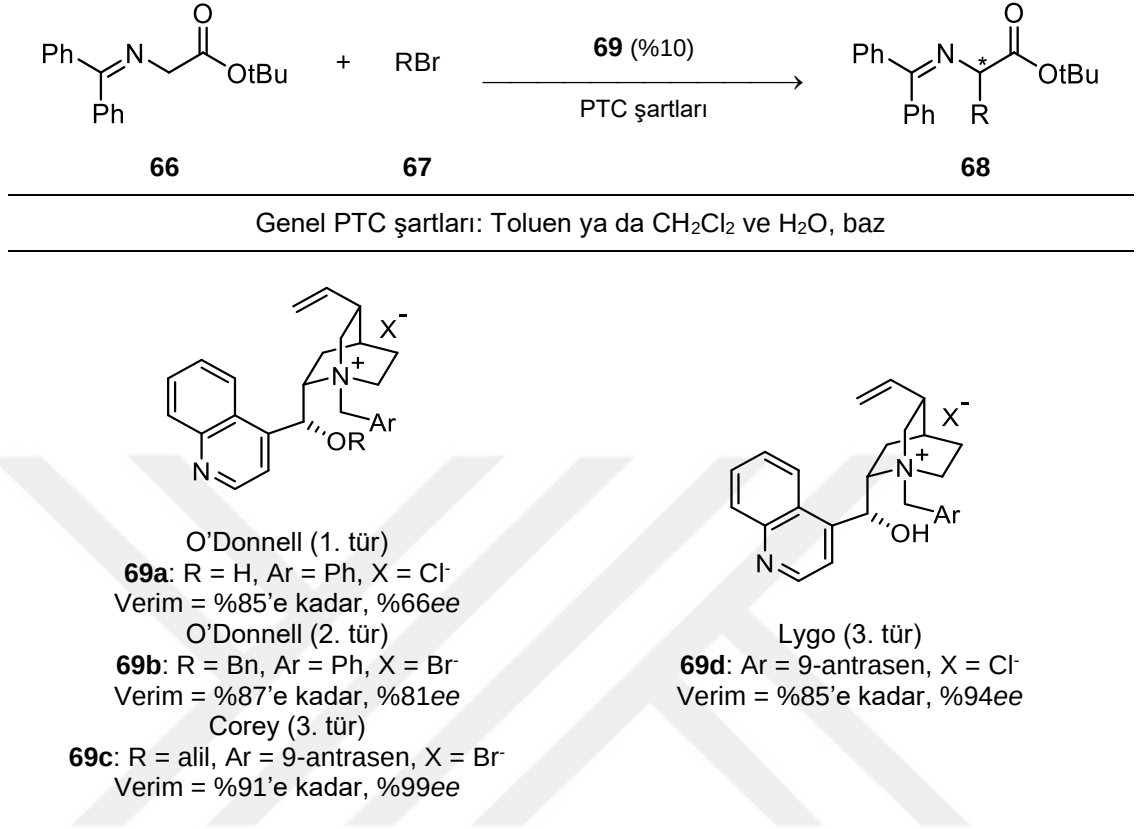
Şekil 2.17. Lewis asit katalizinin basitçe gösterilişi

Genellikle metal içeren katalizörler Lewis asit katalizinin önemli bir bölümünü oluştururlar. Organokatalizör olarak Lewis asit katalizi literatürde boron (Corey, 2002; Yamamoto ve Futatsugi, 2005) ve sililyum (Sereda vd., 2010) iyonları (bir metal ligandı olarak düşünülmese rağmen), karbokatyonlar (Klare ve Oestreich, 2010) ve fosfonyum katyonları (Werner, 2009) katalizleri olarak yer alırlar. Kiral fosfonyum tuzları birkaç asimetrik dönüşüm reaksiyonunda son zamanlarda başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Fakat hidrojen bağı reaksiyon işleyişlerinde önemli bir rol oynadığı için Bronsted asit katalizörü olarak da tartışılabilirler.

Asimetrik organokatalizinin büyük bir çoğunluğunu faz transfer reaksiyonları ile kuaterner amonyum tuzu (R_4N^+) katalizörleri oluşturur. Aslında tamamen süstitüe olmuş amonyum katyonlarıyla faz transfer katalizi Lewis asit katalizine ait değildir. Bu katyonlar boş orbitallerinde bir elektron çiftine sahip olmadıkları için Lewis asidi olarak kabul edilmezler. Buna rağmen burada kısa bir şekilde bahsedilmiştir.

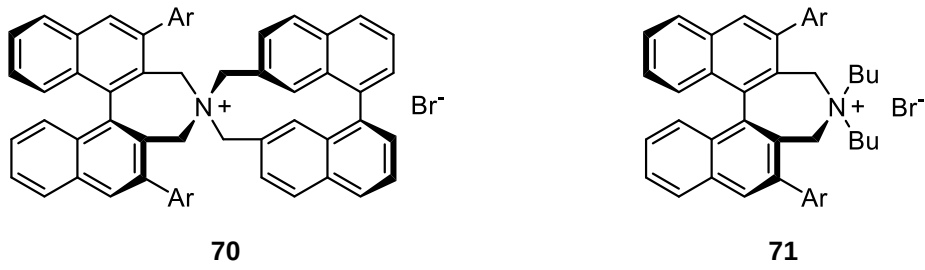
N-benzilcinchoninyum klorit kullanarak indanon türevlerinin ilk asimetrik alkilasyonu 1984'de Merck araştırmacıları tarafından geliştirilmiştir (Dolling vd., 1984). Aynı yaklaşımla α -amino asitlerin ilk uygulanabilir asimetrik sentezi O'Donnel (O'Donnel vd., 1989; 1994), Lygo (Lygo ve Wainwright, 1997) ve Corey (Corey vd., 1997) tarafından bu alan genişletilerek bağımsız bir şekilde bildirilmişlerdir. Çalışmalarında alkaloit içerikli katalizörleri **69**'un yüksek stereoisomerik oranlar ve verimlerle korunmuş α -amino asitleri **68**'i oluşturmak için alkil bromürlerle **67** glisin Schiff bazlarının **66** alkilasyonunda etkinliğini kanıtlamışlardır (Şekil 2.18). Ayrıca **68**'in asidik hidrolizinin serbest amino esterlerini verdiğini ve ürünlerin diğer

konfigürasyonlarının stereoseçiliği etkilenmeden cinchonidin **69**'dan türeyen katalizörler yerine cinchonin alkolitleri kullanılarak elde edilebileceği belirtilmiştir.



Şekil 2.18. Alkaloit içerikli faz transfer katalizör türleri

Maruoka ve Ooi 1999'da yeni geliştirdikleri C₂-simetrik kiral faz transfer katalizörü **70**'i bildirdikten sonra bu alanda öncü oldular (Ooi vd., 1999; Şekil 2.19). Katalizör glisin Schiff bazı alkilasyonunda ve birkaç diğer reaksiyonda üstün aktiviteler göstermiştir. Özellikle reaksiyonlarda dikkat çekici özelliği diğer katalizörlere göre düşük katalizör yüklemesi yapılarak yüksek aktivite göstermesidir. Sadece 1 mol% ile (geleneksel alkaloit içerikli katalizörler için genellikle %10) verim ve stereoseçicilik açısından mükemmel sonuçlar elde etmek için yeterli olmuştur. Bir diğer gelişme aynı grubun geliştirdiği güçlü kuaterner amonyum bromür tuzu **71** ile yapıldı (Kitamura vd., 2005; Şekil 2.19). Düz zincirli alkil gruplarına sahip bu katalizör %0.01-0.05'ye kadar düşük bir katalizör yüklemesiyle bile α-alkil ve α, α-dialkil amino asitleri oluşturmak için **66**'nın alkilasyonunda etkili olmuştur.

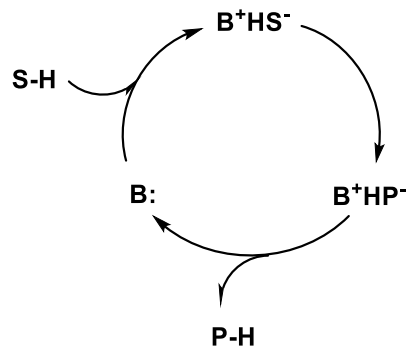


Şekil 2.19. Maruoka'nın faz transfer katalizörleri

Lewis asit katalizinin diğer önemli uygulaması ketonlar ve oksonlardan insitu olarak oluşturulan dioksiran ara basamağı üzerinden yürüyen olefinlerin enantioseçici epoksidasyonunda kullanılan kiral ketonlar ile yapılmıştır (Tu vd., 1996; Wu vd., 2002).

2.1.3. Brønsted Baz Katalizi

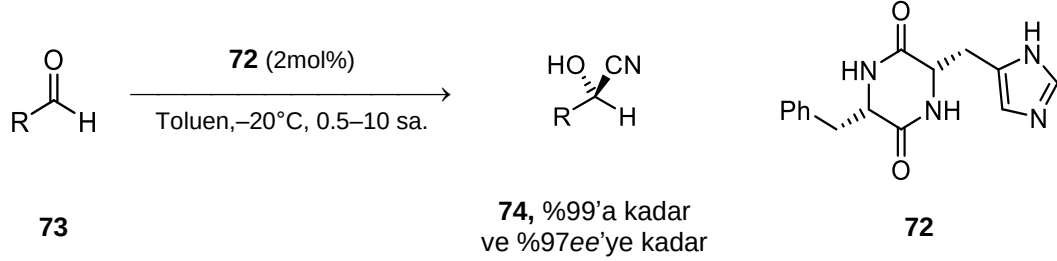
Bir Brønsted bazının IUPAC tanımı bir asitten ya da karşılık gelen bir kimyasal türden hidrojen (proton) alabilme yeteneği olan bir moleküler tür şeklindedir (Muller, 1994). Brønsted baz katalizinde organokatalitik proses substratın (S-H) Brønsted bazı (B:) tarafından kısmi deprotonasyonu (B^+HS^-) ile başlar. Katalitik dönüşüm B^+HS^- ve B^+HP^- ara basamakları üzerinden devam eder. Ürünün oluşmasıyla (P-H) katalizör serbest kalır ve yeniden katalitik dönüşüm başlar (Şekil 2.20). Lewis baz katalizinin aksine Brønsted bazlarla olan reaksiyonlar substrat-katalizör etkileşimli ara basamaklarda kovalent bağ etkileşimi olmayan bir geçiş sistemine dayanır.



Şekil 2.20. Brønsted baz katalizin basitçe gösterilişi

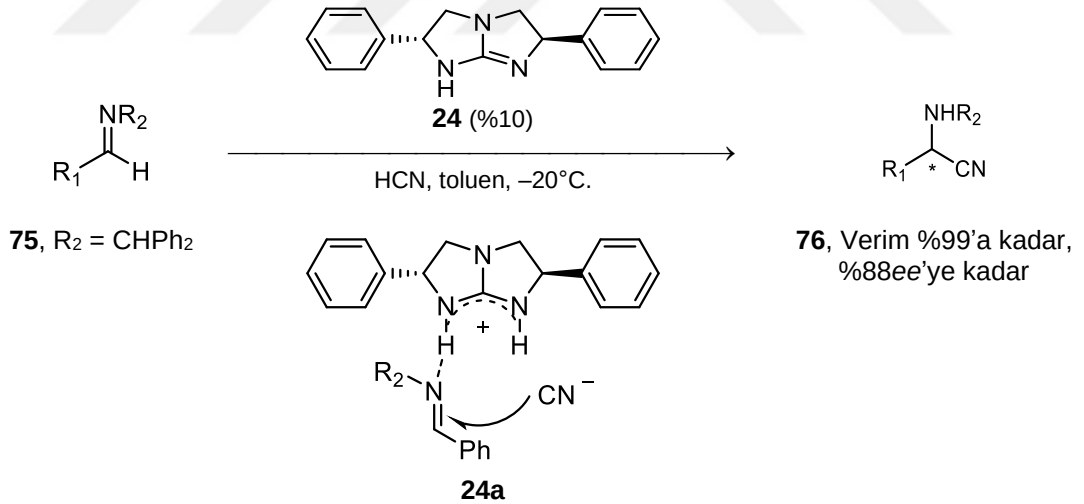
Brønsted baz katalizli reaksiyonun en önemli örneği Strecker reaksiyonları gibi asimetrik hidrosiyantasyon reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyon işleyişinin bir Brønsted bazın hidrojen siyanür ile etkileşerek oluşan siyanür iyonunun kiral katalizörün moleküller arası hidrojen bağı ile karbonil ya da imin grubuna koordine olmasıyla katılma reaksiyonu şeklinde olduğu

bilinmektedir. 1990 yılında Inoue siyanohidrinler **74**'in stereoseçici sentezini bir dipeptit katalizörü **72**'yi kullanarak bildirmiştir. Bu katalizörden sadece 2 mol% kullanarak aldehit türevleri **73**'e hidrojen siyanür katılması reaksiyonunda 98.5:1.5 enantiyomerik orana kadar ve kuantitatif verimlerle ürünleri elde ettiklerini belirtmiştir (Şekil 2.21, Tanaka vd., 1990).



Şekil 2.21. Dipeptit katalizörü **72** ile aldehitlere asimetrik hidrojen siyanür katılması

İminlere hidrojen siyanür katılması α -amino asitlerin elde edilmesinde kullanılan en eski yöntemlerdendir. Corey *N*-benzilhidril iminler **75**'e hidrojen siyanür katılması için guanidin içerikli **24**'ü sentezleyerek Strecker reaksiyonu için çalışmalar yapmıştır (Corey ve Grogan, 1999). Yapılan çalışmalar sonucunda *N*-süstitüe α -amino nitriller **76** yüksek verim ve enantiyomerik oranlarla elde edilmiştir (Şekil 2.22). Yüksek sıcaklıklarda 6N HCl ile muamale edilen ürünlerin karşılık gelen α -amino asitleri verdiği belirtilmiştir (Şekil 2.22).

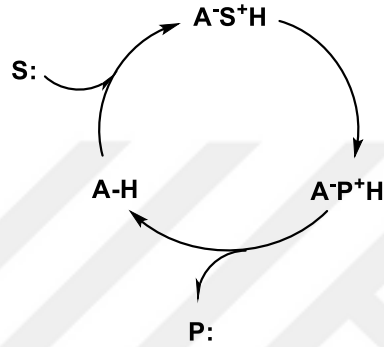


Şekil 2.22. Guanidin türevi **24** katalizli asimetrik Strecker sentezi

Yüksek pK_a değerlerinde kiral guanidinlerin karakteristik özellik olarak uygun substratlarla moleküler arası çift hidrojen bağı etkileşim oluşturması (**24a**) literatürde çoğu asimetrik dönüşüm reaksiyonları için önemli bir katalizör adayı olmalarını sağlamıştır.

2.1.4. Bronsted Asit Katalizi

Bronsted asit katalizi de kovalent bağ etkileşimine dayanmayan bir geçiş sistemi üzerinden gerçekleşir. Bronsted asit katalizi reaksiyonu katalizör ile moleküller arası hidrojen bağı aracılığıyla substratın (S:) kısmi protonasyonu ile başlar. Katalizör ile substrat arasında A^-S^+H gibi bir ara ürün oluşarak $A-P^+H$ ara ürününe dönüşür ve bir eliminasyon reaksiyonu sonucu ürünün (P) meydana gelmesiyle katalizör A-H serbest kalır (2.23). List tarafından literatüre sunulan “asymmetric counterion-directed catalysis (ACDC)” terimi yakın geçmişte herkes tarafından kabul görmüştür (Mayer ve List, 2006).

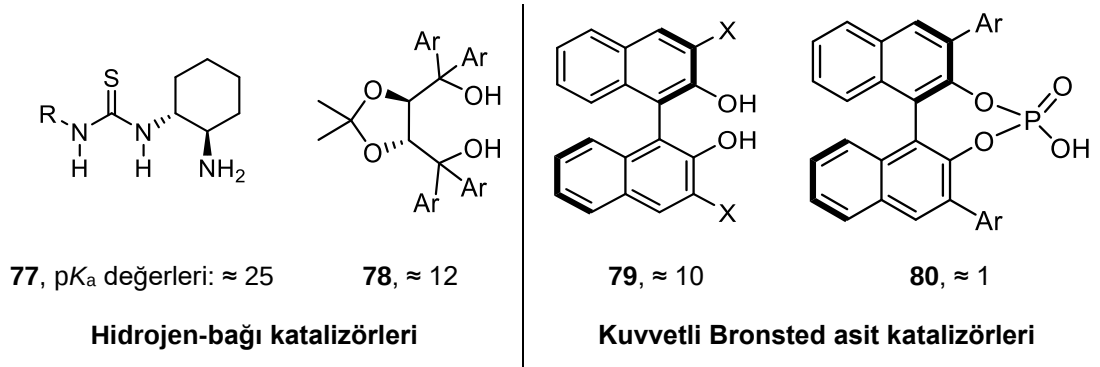


Şekil 2.23. Bronsted asit katalizin basitçe gösterilişi

Literatüre bakıldığında genel olarak kiral Bronsted asit katalizörlerini iki kategoride sınıflandırmak mümkündür:

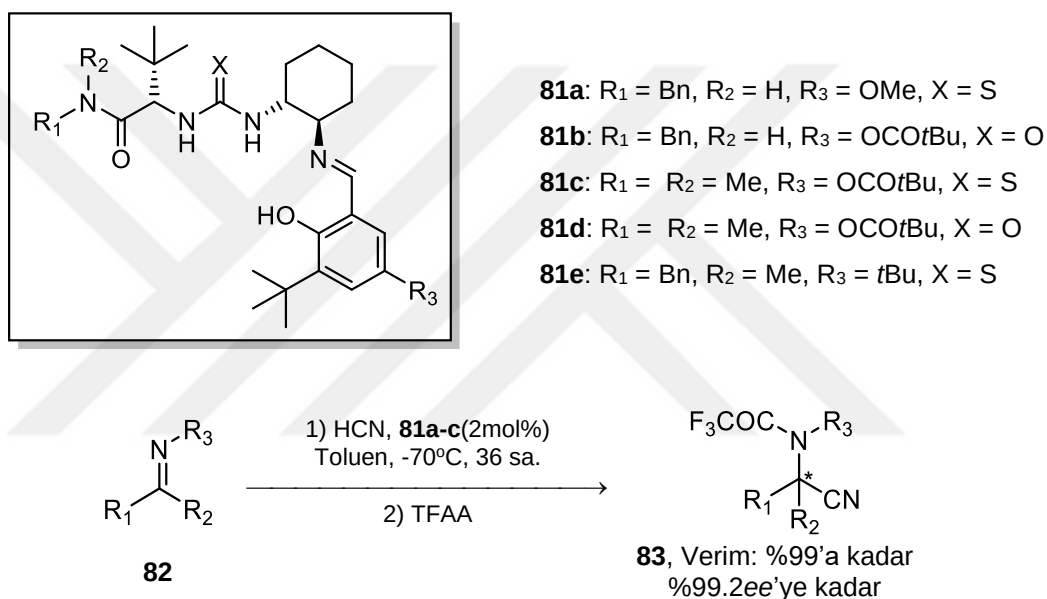
- 1) Zayıf asidik ve bu yüzden hidrojen-bağı katalizörleri olarak kullanılabilen TADDOL türevleri **78** ve tiyoüreler **77** gibi Bronsted asitler
- 2) Kuvvetli asidik özellikleri olan BINOL **79** ve fosforik asit türevi **80** olan Bronsted asitler.

Şekil 2.24' de seçilmiş olan Bronsted asit katalizörlerinin substratları aktive etmek için kısmi protonasyon etkinliklerini kıyaslayabilmek için pK_a değerleri verilmiştir (Philipp vd., 2011).

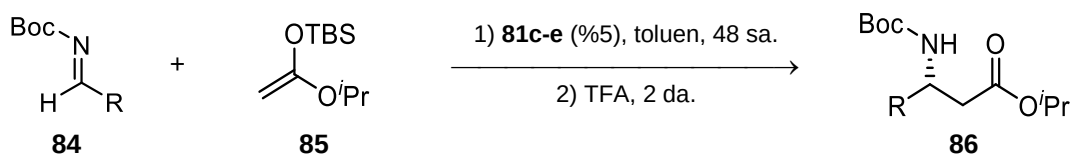


Şekil 2.24. Kiral Bronsted asit katalizörlerine örnekler

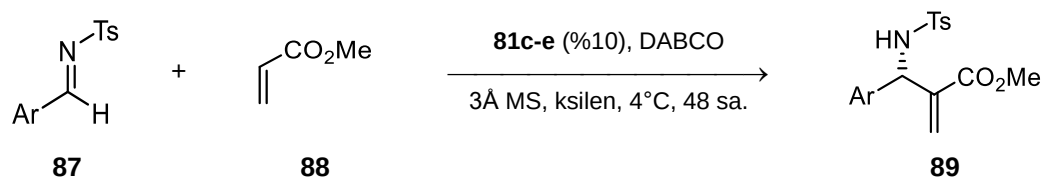
Hidrojen bağı etkileşimiyle elektrofillerin aktivasyonu biyokataliz alanında oldukça etkilidir. Bu tür aktivasyondan ilham alan Jacobsen çift hidrojen bağı etkileşimi oluşturabilen küçük bir molekül sentezleyerek katalitik aktivitesi üzerine çalışmalara yapmıştır. Üre ya da tiyoüre kısımları taşıyan kiral Schiff bazlarının yüksek verimlerle ve mükemmel enantiyomerik oranlarda α -aminonitril **83**'leri oluşturan birçok imin türevi **82**'ye hidrojen siyanür katılmasını katalizlediğini bildirmişlerdir (Şekil 2.25) (Jacobsen ve Sigman, 1998). Ayrıca aynı katalizörle kuaternar α -amino asit türevlerini oluşturmak için ketiminlere asimetrik katılma reaksiyonunu (Vachal ve Jacobsen, 2000) ve Mannich (Şekil 2.26; Wenzel ve Jacobsen, 2002) ya da aza-Baylis-Hillman (Şekil 2.27; Raheem ve Jacobsen, 2005) gibi asimetrik dönüşüm reaksiyonlarını mükemmel sonuçlarla gerçekleştirmişlerdir.



Şekil 2.25. Asimetrik Strecker reaksiyonunda Jacobsen'in katalizörü **81**

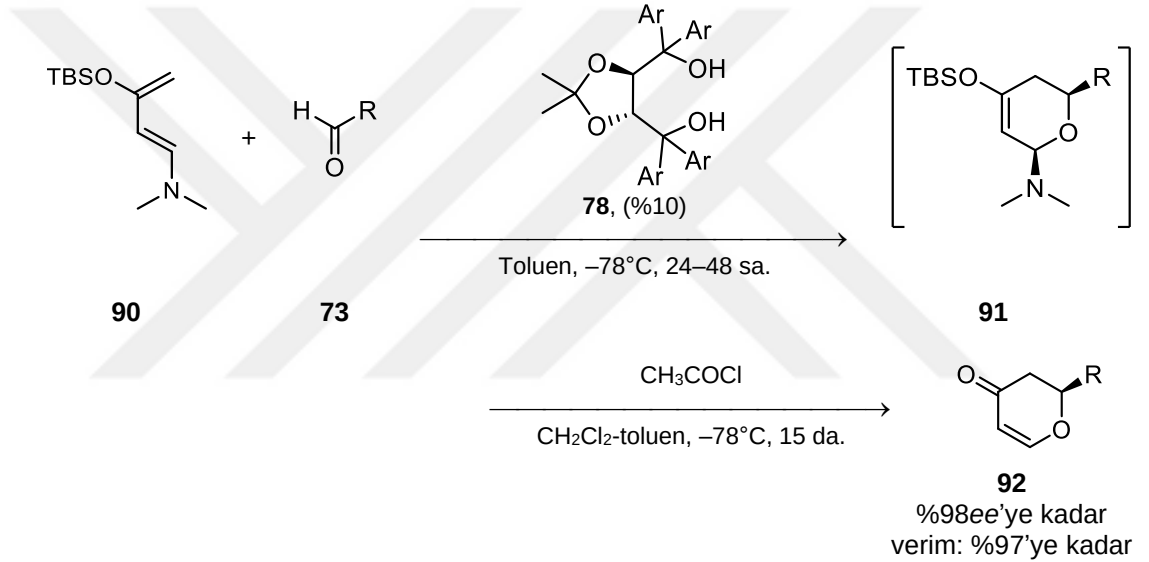


Şekil 2.26. Jacobsen'in katalizörü **81** ile asimetrik Mannich reaksiyonu



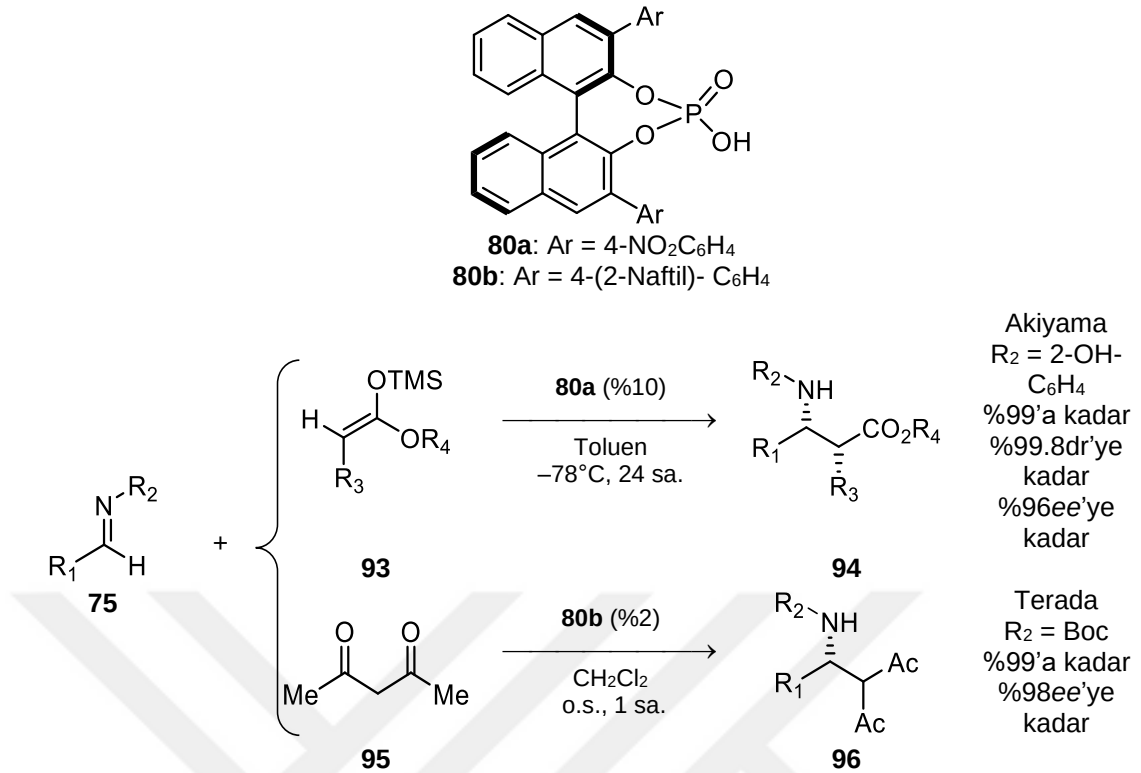
Şekil 2.27. Jacobsen'in katalizörü **81** ile asimetrik aza-Baylis-Hillman reaksiyonu

Bronsted asit katalizinin bir diğer önemli örneği; Seebach tarafından tartarik asitten sentezlenen çok yönlü bir diol olan TADDOL **78**'in asimetrik hetero-Diels-Alder reaksiyonunda kullanılan ilk organokatalizör olarak başarılı şekilde literatürdeki yerini almasıyla öne çıkmıştır (Seebach vd., 2001). Rawal ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada 1-amino-3-siloksi diene (**90**) TADDOL (**78**) varlığında aldehitler **73** ile reaksiyona girdiğinde siklik ara ürün **91**'in oluştuğu ve asetil klorür ile muamele edildiğinde doğrudan dihidropironlar **92**'yi verdiği belirtilmiştir (Şekil 2.28; Huang vd., 2003). TADDOL'ün moleküller arası H-bağı yapabilmesi diğer O-H bağının asitliğini arttırdığı ve aril gruplarının yakınlığı da sterik ve elektronik etkileşimler aracılığıyla substratın yönelimini belirlediği yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır (Taylor ve Jacobsen, 2006). Bu iki özellik (Bronsted asidik ve substratla π - π etkileşimlerini sağlayan aril grupları) daha sonra yapılan çalışmalarda katalizör sentezi için rol model olmuştur.



Şekil 2.28. Kiral diol katalizli **78** Hetero-Diels-Alder reaksiyonu

Bronsted asit katalizi alanında fosforik asitler burada görmüş olduğumuz (tiyo)üreler ve diollerden daha kuvvetli asidik özellik gösterdikleri Şekil 2.24' de belirtilmişti. 2004 yılında Akiyama ve Terada eş zamanlı olarak ilk BINOL içerikli fosforik asit katalizörlü asimetrik sentezi bildirmişlerdir. Her iki çalışmada da β -amino karbonil bileşikleri **94** ve **96** elde etmek için önceden sentezlenmiş **75** gibi iminler ile Mannich reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir (Akiyama vd., 2004; Uruguchi ve Terada, 2004, Şekil 2.29).



Şekil 2.29. Kiral fosforik asitler **80a** ve **80b** katalizli Mannich reaksiyonları

Bu öncü iki çalışmanın ardından BINOL türevli fosforik asitlere benzer birçok reaksiyon geliştirilmiştir. Bu tip katalizörlerin birkaç özelliği etkili bir asimetrik dönüşümün sağlanması adına gerekli olduğu yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır. Konfigürasyon olarak kararlı C₂-simetrik binaftil grupları molekülün kirale omurgasını oluştururlar. Bu omurganın 3,3-pozisyonunda bulunan substitüentler istenilen asimetrik dönüşümler için ideal sterik ve elektronik özellikleri elde edebilmek adına türevlendirilebilir. Çoğu durumda en önemli özelliği katalizöre hem –OH grupları üzerinden hem de 3- pozisyonundan türevlendirme reaksiyonlarıyla kolayca substrat aktivasyonunu sağlayacak bifonksiyonel (genellikle Bronsted asidik+Lewis bazik) özelliğinin kazandırılabilmesidir (Akiyama vd., 2004).

2.1.5. İnter moleküler H-bağı etkileşimler ve Bifonksiyonel Organokataliz

Bu bölüme kadar organokatalizörler dört ayrı başlık altında (Lewis baz, Lewis asit, Brønstead asit, Brønstead baz) genel olarak incelendi. Bu katalizörler, bir substrattan veya bir geçiş halinden elektronları veya protonları alarak ya da vererek katalitik döngülerini başlatırlar. Kısaca; Lewis asit katalizinde temel prensip C=X (X = O, NR₂, CR₂) gibi yapıların aktivasyonunu sağlayarak LUMO enerjisini azaltmak ve C=X bağına nükleofilik katılmanın etkinliğini arttırabilmektir. Brønsted asit katalizi ağırlıklı olarak asetal, ester vb. oluşumu ve/ya da hidroliz reaksiyonları için kullanılmaktadır. Son zamanlarda kirale brønsted asit katalizi bir takım enantioselektif karbon-karbon bağı oluşturma reaksiyonları için organokatalizörlerin

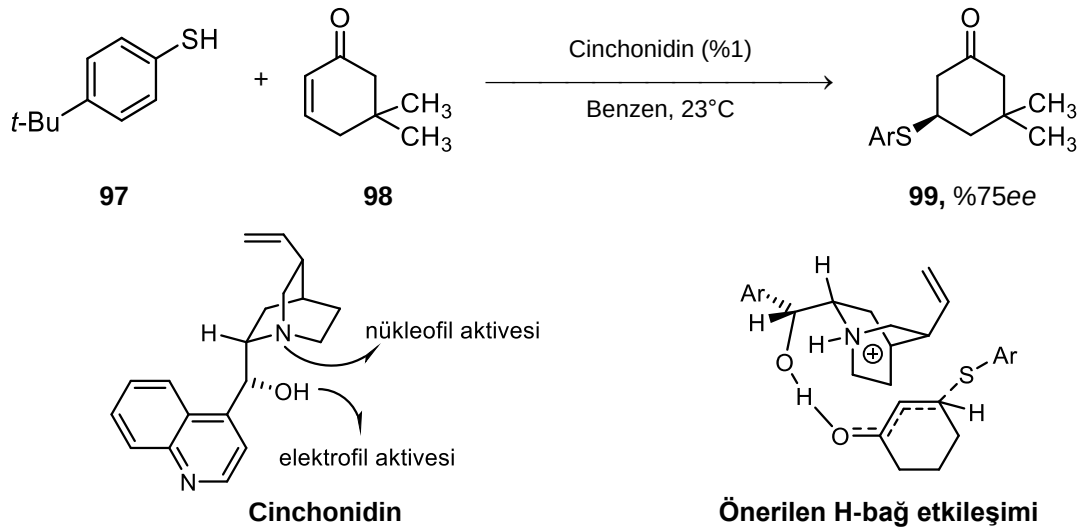
yeni bir sınıfı olarak literatürde yerini almıştır. Kiral brønsted asitler iki grupta sınıflandırılabilir: 1) nötral brønsted asitler; hidrojen bağı katalizörleri olarak adlandırılan tiyoüre ve TADDOL türevleri ve 2) kuvvetli brønsted asitler; BINOL ve fosforik asitler gibi (Şekil 2.24). Lewis asit ile kıyaslandığında brønsted asitler kullanımı kolay ve genellikle oksijene ve suya karşı stabil yani havada kararlıdır ve uzun süre saklanabilirler.

Brønsted bazlar ise ağırlıklı olarak eter, ester vb. oluşumu ve/ya da hidroliz reaksiyonları için kullanılırken organokataliz aminler ve karbenler gibi Lewis baz katalizörleri tarafından oldukça baskındır. Lewis baz katalizi farklı mekanizmalara göre: iminyum katalizi, ammonyum enolat katalizi vb. birkaç türe ayrılabilir (Şekil 2.10)

Organokatalizör tasarımında bu dört tür üzerindeki gelişmelerin ardından, asimetrik senteze olan ilginin devam etmesiyle iki veya daha fazla reaksiyonu teşvik eden işlevselliğe sahip katalizörler geliştirme yönünde eğilimler artmıştır. Bu bölümde H-bağı etkileşimleri ile bifonksiyonel organokatalizörlerin dizaynı ve uygulamaları ile ilgili literatür örneklerine yer verilmiştir.

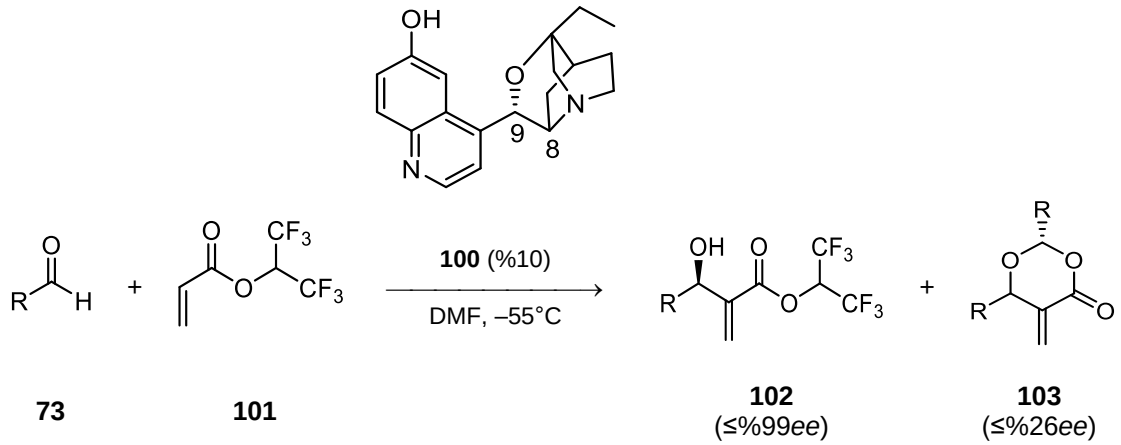
Hem asidik hem de bazik/nükleofilik olarak yapısal özelliği olan organik katalizörler asimetrik katalizin gelişimi için giderek güçlü bir platform oluşturmaktadır. Genel olarak bir bifonksiyonel katalizör karşılıklı etkileşimler aracılığıyla substratları sahip olduğu iki fonksiyonel grup ile aktivite edebilir. Bu yüzden oluşan ara basamağının kontrolünün sağlanması katalitik aktivitenin yükselmesine ve enantiyoseçiciliğin artmasını sağlar.

Bu alanda ilk çalışmalardan bir tanesini Wynberg ve Hiemstra karbonil bileşiklerine enantiyoseçici 1,2- ve 1,4- katılma reaksiyonları için kiral nükleofilik bir katalizör olarak cinchona alkaloidleriyle öncü çalışmalar yapmışlardır. 1981'de, sikloalkanlara (98) aromatik tiyollerin (97) konjuge katılma reaksiyonlarını cinchonidin aktivitesiyle başarılı sayılabilecek enantiyoseçicilikle gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir (Şekil. 2.30). Cinchonidin, sırasıyla siklik enonu ve tiyol kısmını hidroksil ve kuniklidin gruplarıyla aktive ederek bifonksiyonel organokatalizör olarak davrandığını belirtmişlerdir (Hiemstra ve Wynberg, 1981).



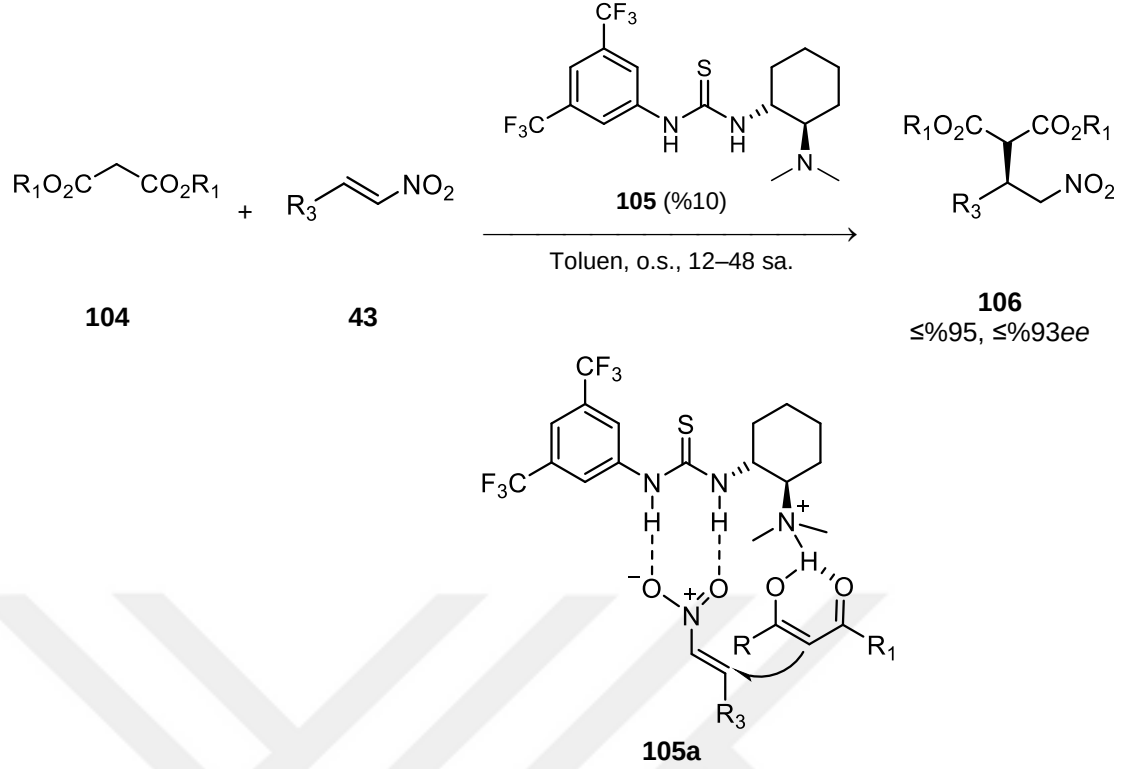
Şekil 2.30. Cinchonidin katalizli sikloalkanlara (**98**) aromatik tiyollerin (**97**) konjuge katılma reaksiyonu

Bu alanda önemli bir diğer çalışmayı Hatakeyama ve çalışma arkadaşlarının doğal bir ürün olan Kinuklidin'in basit bir modifikasyonu ile yeni bir cinchona alkaloidi **100**'ü sentezleyerek yapmışlardır. Bu yeni bifonksiyonel organokatalizörün yüksek enantioseçicilikte ve ortalama verimlerle ($\leq 58\%$, $\leq 99\%$ ee) aldehit türevleriyle (**73**) reaksiyon yeteneği yüksek α,β -doymamış karbonil bileşiği bir akrilat **101** ile imin üzerinden gerçekleşen Baylis-Hillman reaksiyonunu gerçekleştirdiğini göstermişler ve yan ürün olarak oluşan dioksanonlar **103**'de incelemişlerdir. Çalışmada **100**'ün hem kunilin fenolü hem de kuniklidin grubunun geçiş halinin kararlılığında etkin rol aldıklarını önermişlerdir (Şekil 2.31). Ayrıca C8–C9 bağının dönmesini önleyen kafes gibi (cagelike) bir yapı ile birçok etkin katalizör ya da ligandın ortak özelliği olan konformasyonel olarak kararlı olma özelliğinin burada da etkin bir şekilde görüldüğünü belirtmişlerdir (Iwabuchi vd., 1999).



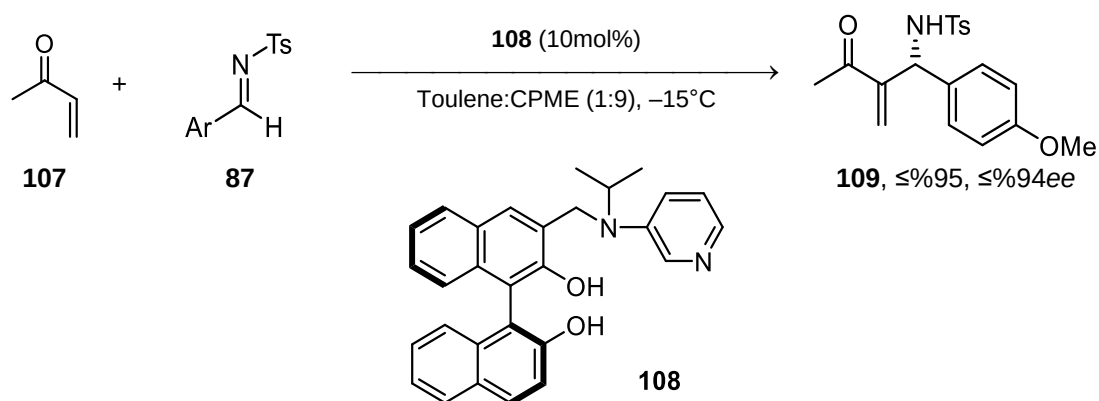
Şekil 2.31. α,β -doymamış karbonil bileşiği bir akrilat **101** ile çeşitli aldehytler **73**'ün cichona alkaloid türevi **100** katalizli asimetrik Baylis-Hillman reaksiyonu

Jacobsen'in üre ve tiyoüre içerikli sentezlemiş olduğu öncü çalışmasından sonra Takemoto nitro olefinler **43**'e malonatlar **104**'e Michael katılma reaksiyonunda etkili katalitik aktivite gösteren tiyoüre içerikli bifonksiyonel organokatalizör **105**'ü bildirmiştir. Çalışmalarında tiyoüre ve tersiyer amino gruplarının hem tatmin edici verimlerde molekülleri elde etmek için hem de yüksek enantiyoseçicilik için katalizörün yapısında bulunması gerektiğini göstermişlerdir (Okino vd., 2003). Takemoto'nun katalizörü bu iki etkin grup sayesinde hem Bronsted asidik (tiyoüre kısmı ile hidrojen bağı verici) hem de Bronsted bazik (tersiyer amino grubu) özellik gösterdiği belirtilmiş ve reaksiyonun katalizör tarafından aktivasyonunun **105a** gibi bir ara basamak üzerinden gerçekleştiğini belirtmişlerdir (Şekil 2.32). Bu geçiş basamağında katalizör -NO₂ grubu **43** ile moleküller arası hidrojen bağı yaparak Michael akseptörü ve aynı zamanda tersiyer amino grubu malonatlar **104**'ü enol türleri üzerinden aktive ettiği gösterilmiştir. Elektron çekici CF₃- grupları N-H protununu daha asidik yaptığı ve böylelikle hidrojen bağı verici karakteristik özelliğin arttığı katalizörün modüler özelliği sayesinde yapılan çalışmalarla ispatlamışlardır. Ayrıca tiyoüre-içerikli katalizörlerin yüksek stereoseçiciliği sağlamasını ve kararlı konfigürasyonlarını polarize olmuş komşu H atomlarının sülfür atomuyla olan etkileşimiyle açıklamışlardır. Bu paradigma hakkında ilk çalışmaların Schreiner tarafından yapıldığı belirtilmiştir (Schreiner, 2003; Schreiner ve Wittkopp, 2002; 2003).



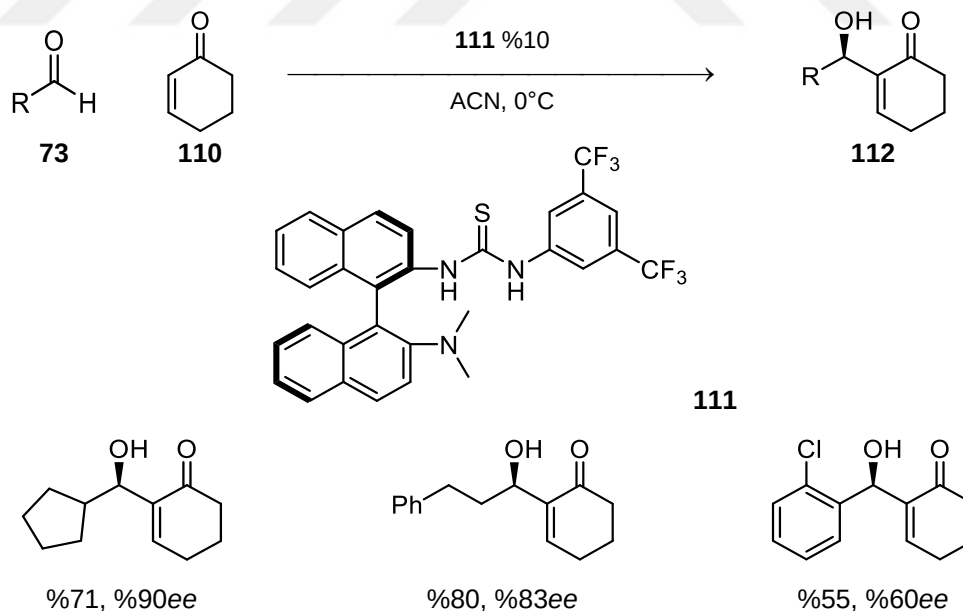
Şekil 2.32. Takemoto katalizörü ile asimetrik Michael katılma reaksiyonu

Bu alanda Matsui ve çalışma arkadaşları lewis baz aktivasyonu olarak 4-dimetilaminopiridin (DMAP) türevi ve H-bağ aktivasyonu yapabilen (S)-BINOL ana iskeleti içeren yeni bir bifoksiyonel katalizör türünü bildirmişlerdir. Çalışmada katalizörün α,β -doymamış karbonil grupları **107**'nin *N*-tosiliminler **87** ile enantiyoseçici aza-Morita-Baylis-Hilman reaksiyonu için tasarlandığı belirtilmiştir (Şekil 2.33). Katalizörde yer alan sübstütüentlerin asit-baz işlevselliklerinin substratı aktivite etmelerinin yanı sıra katalizör yapısının konformasyonunu sabitlediğini söylemişlerdir. Reaksiyonda yüksek enantiyoseçiciliğin sağlanmasının ($\leq \%94\text{ee}$) sübstütüentlerin uyum içinde hareket etmesinin önemli bir rolü olduğu belirtilmiştir (Matsui vd., 2005).

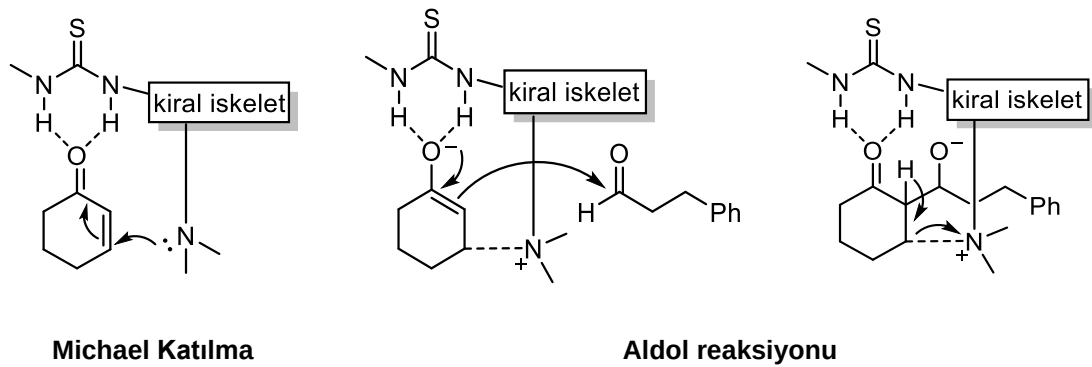


Şekil 2.33. Bifonksiyonel organokatalizör **108** ile enantiyoseçici aza-Morita-Baylis-Hilman reaksiyonu

Wang ve çalışma arkadaşları 2005 yılında asimetrik Morita-Baylis-Hillmann reaksiyonunu katalizleyen kiral amin-tiyüre türevi bifonksiyonel organokatalizörü ile öne çıkan bir çalışma yapmışlardır (Şekil 2.34). Katalitik dönüşümde tiyüre grubunun α , β -doymamış sistemlerde **110** karbonil grubunu etkinleştirmek H-bağ verici aktivasyon ile bir asit görevi gördüğünü ve böylelikle tersiyer aminin substratın β - konumuna Michael katılmasını kolaylaştırdığını önermişlerdir (Şekil 2.1.35). Çalışmada farklı aldehytlerle denemeler yapılmış ve başarılı sayılabilecek sonuçlar elde edilmiştir (Wang vd., 2005).



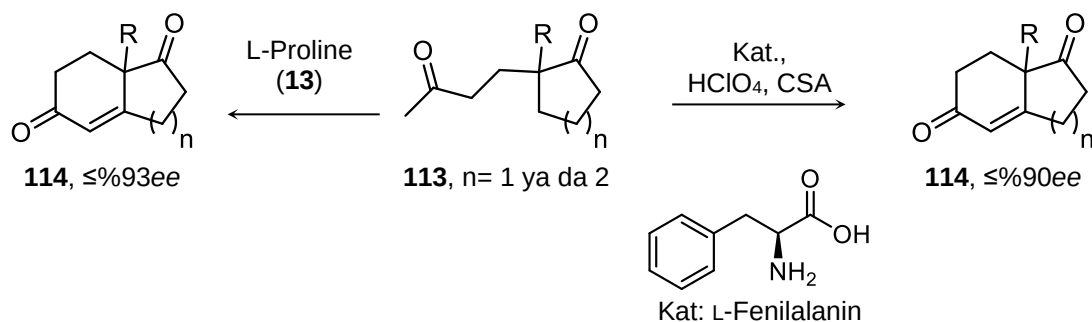
Şekil 2.34. Amin-tiyüre bifonksiyonel organokatalizörü **111** ile asimetrik MBH reaksiyonu



Şekil 2.35. Amin-tiyöre katalizli MBH reaksiyonu için Wang tarafından önerilen katalitik dönüşüm

2.2. Asimetrik Organokatalizde Primer Aminler

Primer aminlerin organokatalizör olarak ilk örneklerinden birinin; 1970'li yıllarda iki endüstriyel grubun yüksek enantiyoseçicilik gösteren enamin ara basamağı üzerinden gerçekleşen proline katalizli intramoleküler aldol reaksiyonu olarak bilinen Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reaksiyonu olduğu bilinmektedir (bkz. Şekil 2.1.2). Genel olarak bu reaksiyon için proline'nın katalizör olarak iyi bir küçük molekül olduğu bilinmesine rağmen, Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reaksiyonunda primer aminoasitlerin katalitik rolü de araştırılmıştır. Eder, Sauer ve Wiechert fenilalaninin oldukça iyi bir katalizör olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca Hajos ve Parrish intramoleküler aldol kondenzasyonunda alternatif katalizör olarak fenilalanini denemişlerdir (Şekil 2.36, Hajos ve Parrish, 1974).



Şekil 2.36. L-proline (13) primer amino asit (L-Fenilalanin) katalizli Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reaksiyonu

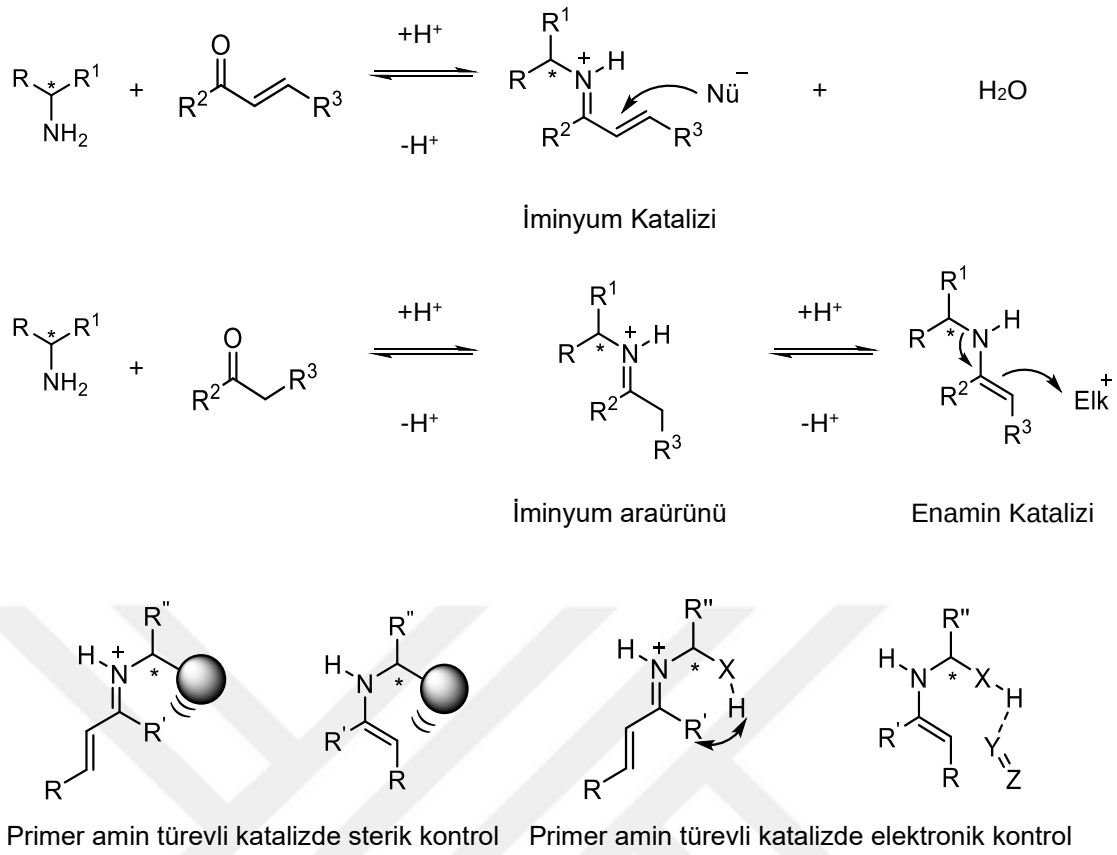
Organokataliz alanında primer aminlerin milat sayılacak bu çalışmaların ardından özellikle organokatalizin yeniden doğuşu olarak kabul edilen 2000 yılında proline ile öncü çalışmalar yapıldığı Bölüm 1.3'te belirtmiştik (bkz. Şekil 1.7 ve 1.8). Bu çalışmaların ardından asimetrik amino katalizi şaşırtıcı bir şekilde ilerledi ve sayısız yeni katalizör ve yeni reaksiyonlar literatürdeki yerlerini hızlıca aldı. Bu hızlıca yükselişte doğal amino asitler, Cinchona alkaloidleri ve diğer şiral aminlerden türetilmiş primer amin katalizörleri asimetrik sentezde kolaylıkla elde edilebilen çok yönlü ve son derece güçlü katalizörler olarak ortaya çıkmıştır.

Sekonder amin üzerinden gerçekleşen dönüşümlerle kıyaslandığında primer amin içeren organokatalizörlerin kullanımının tamamlayıcı ve üstün olduğu sıklıkla literatürde görülmektedir.

2.2.1. Primer Aminlerin Enamin ve İminyum Katalizi

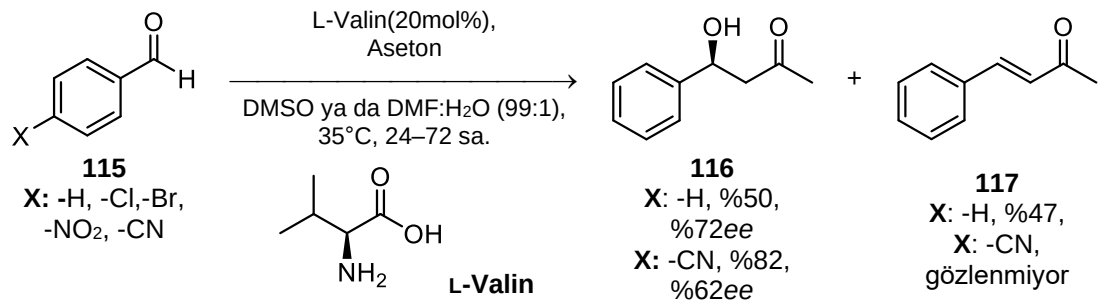
Asimetrik organokataliz alanında amino katalizin önemli bir yeri vardır. Bu alanda amin türevli katalizörlerinin oldukça sık kullanıldığı bir gerçektir. Bu alanda enamin aktivasyonunda bir karbonil grubunun enamin ara ürününe dönüşümü nükleofilin HOMO'sunu artırır ve bir elektrofil ile reaksiyonunu kolaylaştırır. İminyum aktivasyonu ise elektrofilin LUMO'sunu düşürür ve nükleofilik saldırıya duyarlılığını artırır (List vd., 2000).

Pirolidin esaslı organokatalizörlerin, imin ve enamin katalizindeki hızlı büyümesine kıyasla, kiral primer amin katalizli organik reaksiyonlarda çok az ilerleme kaydedilmiştir. 2000'de prolin katalizli moleküller arası aldol reaksiyonları üzerine yapılan ilk yayında, fenilalanin ve valin gibi primer amino asitlerin gerçekleştirilen reaksiyon koşulları altında zayıf katalizörler olduğu gösterilmiştir (List vd., 2000). Sekonder enaminin hiper konjugasyon yoluyla birincil enaminden daha iyi stabilize olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, primer aminlerin intramoleküler aldol reaksiyonlarında iyi bir katalizör olduğu gerçeği uygun bir primer aminden etkili enamin oluşumunun mümkün olduğu basit bir şekilde Şekil 2.37'de göstermişler. Şekil incelendiğinde primer aminin asidik koşullar altında bir karbonil bileşiği ile bir iminyum ara maddesi oluşturması beklendiği ve daha sonra iminyum ara maddesinin bir enamin'e dönüşmesi için enamin aktivasyonunun sağlanması açısından bir ön şartın gerektiği belirtilmiştir. Bu işlemin, iminyumun N-H bağının bölünmesi bir α -proton ayrılmasıyla yarış halinde olduğu için kolayca oluşmayabileceği belirtilmiştir (Xu vd., 2009).



Şekil 2.37. İminyum ve Enamin katalizinde primer aminler

Literatürde amino asitler kullanılarak enamin katalizli öncü çalışmalar amin katalizörlerin belirgin avantajlara sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar arasında 2005 yılında Amedjkouh'un yapmış olduğu çalışma örnek olarak verilebilir. Bu çalışmada L-valinin çeşitli aldehit türevlerinin aseton ile asimetrik aldol reaksiyonunu katalizleyerek eliminasyon ürünü **117**'nin oluşmasına rağmen aldol ürünü **116**'nın makul verimlerde ve enantiyomerik dönüşümlerde elde ettiğini bildirmiştir (Amedjkouh, 2005) (Şekil 2.38).



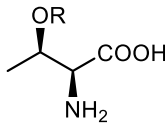
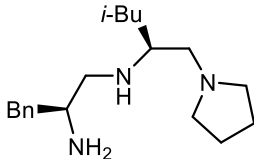
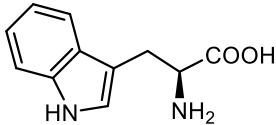
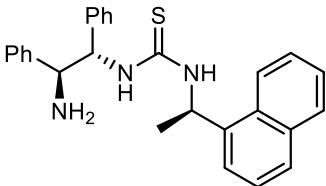
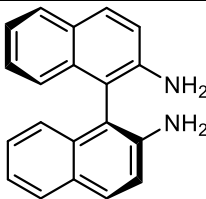
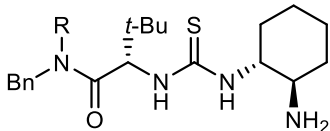
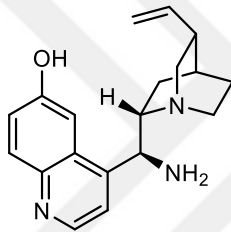
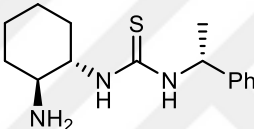
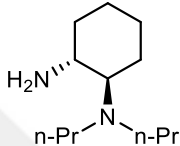
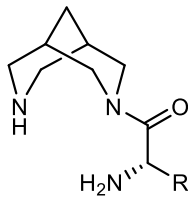
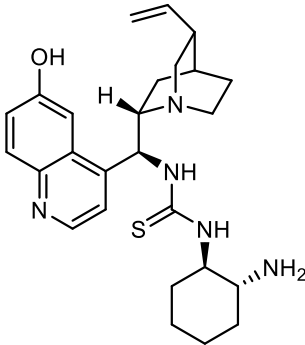
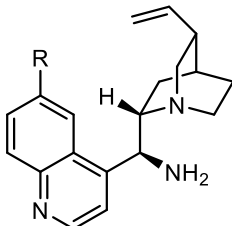
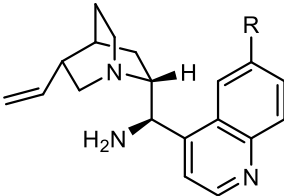
Şekil 2.38 Amedjkouh'un L-Valin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu

Yapılan bu çalışmayla birlikte literatürde sekonder amin esaslı katalizörde alkil grubu yerine azot atomu üzerinde bir hidrojenin varlığı, özellikle keton substratlarında etkin bir katalitik ara maddenin etkili bir şekilde oluşmasını kolaylaştırabileceği ileri sürülmektedir (Amedjkouh,

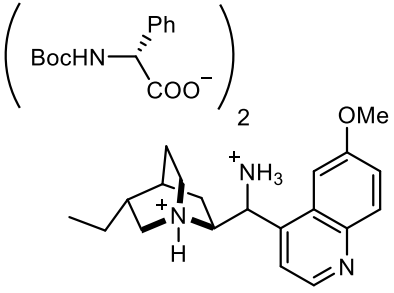
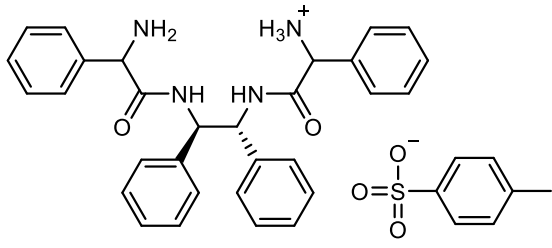
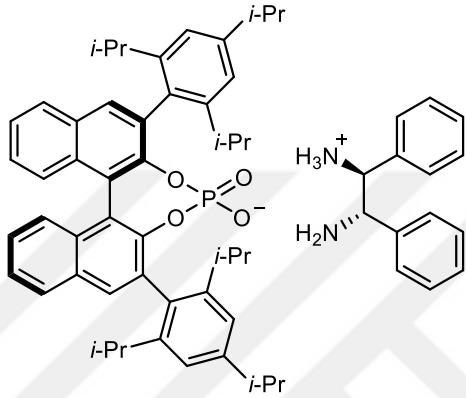
2005). Ayrıca, primer aminde fazladan bulunan N-H grubu, pirolidin esaslı katalizörde elde edilemeyebilecek, reaksiyonun enamin yapısını ve stereoselektifliğini kontrol etmeye yardımcı olabileceği de belirtilmiştir. Bu bildiriler ve bilgilerin öne sürülmesinin ardından literatürde birçok yapısında primer amin bulunduran organokatalizör adayları sentezlenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu katalizörleri şu şekilde sınıflandırılabilir: (1) doğal primer amino asitler ve bunların türevleri; (2) çeşitli kiral diaminlerden türetilen primer aminler; (3) Cinchona alkaloidlerinden türetilen katalizörler (Çizelge 2.1) olarak ve bu alandaki gelişmelerle birlikte ayrı bir çalışma alanı olarak ortaya çıkan (4) kiral iyon çifti primer amin katalizörleridir (Çizelge 2.2).



Çizelge 2.1. Kiral primer amino organokatalizörler için seçilmiş örnekler

		
R= TBS, TBDPS, TIPS ya da <i>t</i> -Bu Lu,2007; Barbas, 2007	Ishihara, 2005	Lu,2006; Barbas, 2007
		
Tsogoeva, 2006	Ishihara, 2006	R= H ya da Me Jacobsen, 2006
		
C-6'-OH-epi-Q-NH ₂ Chen, 2007	Tsogoeva, 2008	Luo ve Cheng, 2007
		
Feng ve Hu, 2008	Liang veYe, 2008	
		
epi-Q-NH₂ , R= OMe epi-CD-NH₂ , R= H	epi-QD-NH₂ , R= OMe epi-C-NH₂ , R= H	
Chen, 2007 ; Deng, 2008 ; List, 2008 ; Zhong, 2008 ; Lu, 2008		

Çizelge 2.2. Kiral iyon çifti primer amin katalizörlerine seçilmiş örnekler

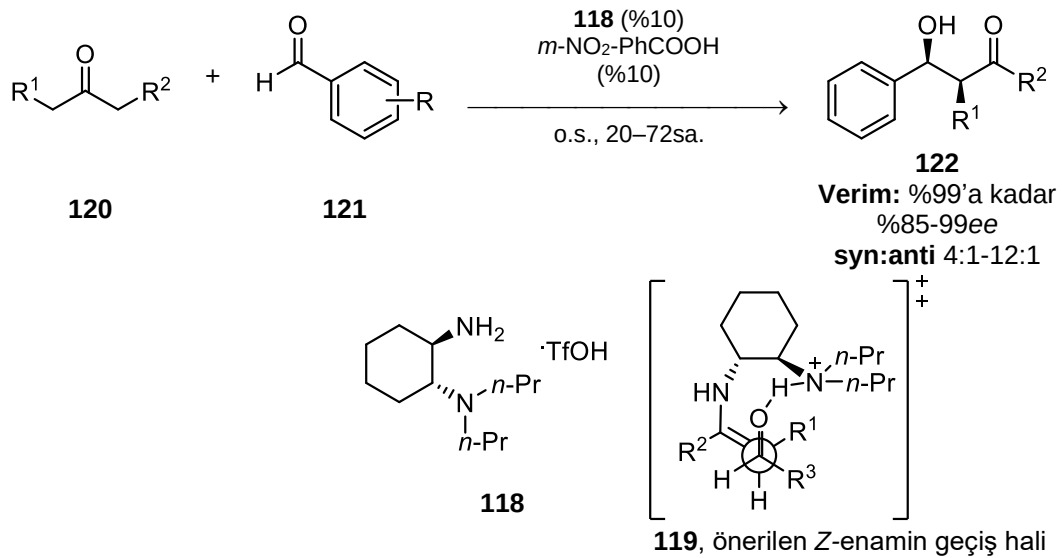
	
Melchiorre, 2007	Feng, 2007
	
List, 2008	

Yukarıdaki tanımlanan dört katalizör tipinin organokatalitik asimetrik reaksiyonlarda literatürde öne çıkan uygulamaları aşağıdaki bölümlerde açıklanmıştır.

2.2.2. Primer amin üzerinden enamin aktivasyonu ile gerçekleşen reaksiyonlar

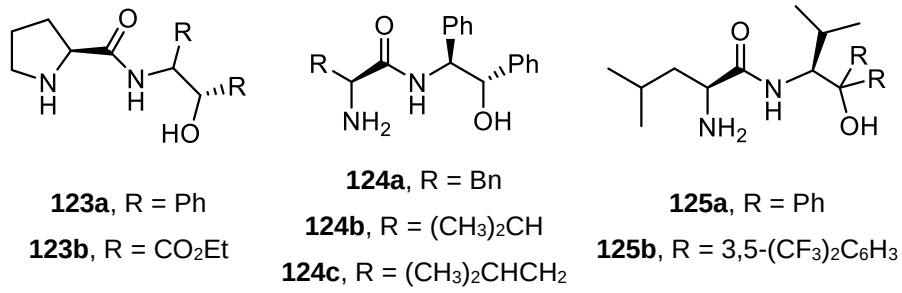
2.2.2.1. Aldol Reaksiyonu

Organokatalizör olarak amino asitlerin bu alanda kullanımının ardından farklı kiral yapısal iskeletlere dayanan primer aminler de enamin katalizinde araştırılma konusu olmuştur. Bu alanda literatürde öne çıkan bir çalışmayı 2007'de Luo ve arkadaşları basit bir kiral primer ve tersiyer amin içeren diamin türevleri sentezleyerek bu organokatalizörlerin asimetrik aldol reaksiyonunu başarılı şekilde katalizlediğini bildirmişlerdir. Katalizörler *trans*-diaminosikloheksan'dan türetilmiş ve en iyi katalizörün **118** olduğunu ve bu sayede *syn*-aldol ürünleri **122**'nin mükemmel enantioselektiflik ve diastereoselektiflikte sentezlendiğini belirtmişlerdir. *Syn*-diastereoseçiciliğin katalizörün bir *Z*-enamin geçiş durumu **119**'u tercih ettiğini göstererek açıklamışlar ve protonlanmış tersiyer aminin aldehit substratlarıyla hidrojen bağ etkileşimi yaparak yönlendirici bir grup olarak görev aldığını belirtmişlerdir (Luo vd, 2007. Şekil 2.39).

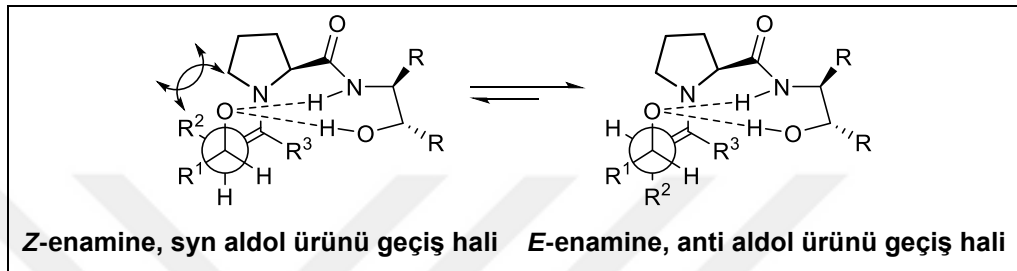


Şekil 2.39. Primer tersiyer amin Brønstead Asit katalizörü **118** katalizli aldol reaksiyonu

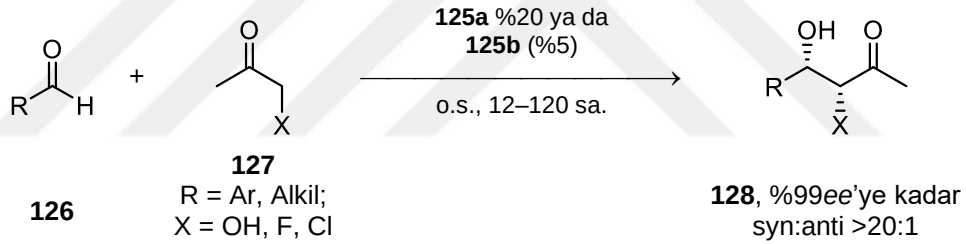
Aynı yıl Gong ve çalışma arkadaşları daha önce yapmış oldukları bir çalışmada pirolin amit türevi kiral **123**'ü sentezlediklerini söyleyerek donör grup olarak bütanonu kullanarak asimetrik aldol reaksiyonunda yüksek diyastereoseçilikle (>99:1) anti-aldol ürünlerini sentezlediklerini söylemişlerdir (Şekil 2.40). Bu çalışmada öne çıkan sonuç enamin ara ürünü geçiş halinin genel olarak Z- konformasyonu tercih etmesi gerekirken pirolidin halkasıyla substrat arasında bir sterik itmenin var olduğunu belirterek E- konformasyonu olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle yüksek diastereoseçilikle anti-aldol ürününü sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.41). Bu çalışmadaki sonuçların ardından sterik itmeyi ortadan kaldırmak için primer amino asitlerden (L-valin ya da lösin) ve (S)- β -amino alkollerden türeyen yeni organokatalizörler **124** ve **125**'i tasarlayarak sentezlemişlerdir (Xu vd., 2007). Bu katalizörlerin aldol reaksiyonunu geniş bir substrat taraması da yaparak 20: 1'e kadar diastereoselektiflik ve %99'a kadar enantiyoseçilikle syn-aldol ürünlerinin oluştuğunu belirtmişlerdir (Şekil 2.42).



Şekil 2.40. Gong ve çalışma arkadaşlarının asimetrik aldol reaksiyonu için sentezlemiş olduğu organokatalizörler

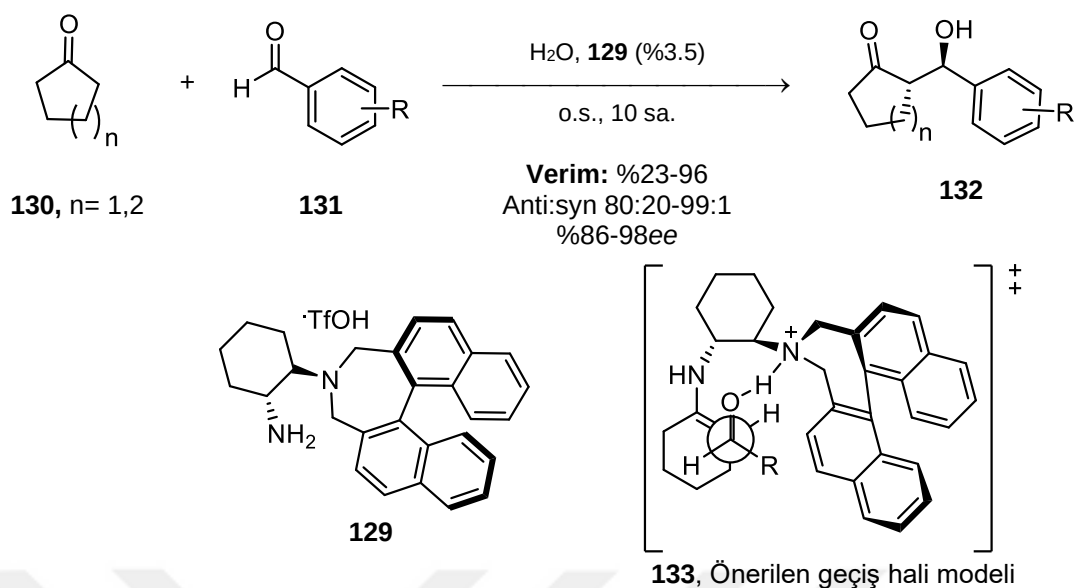


Şekil 2.41. Proline amit türevi organokatalizör **123**'ün asimetrik aldol reaksiyonu için önerilen geçiş halleri



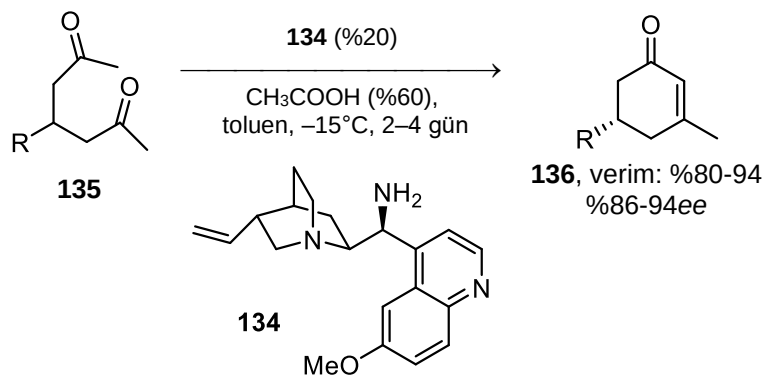
Şekil 2.42. Primer aminoasitler ve (S)- β -amino alkollerden sentezlenen **124** ve **125**'in asimetrik aldol reaksiyonu

Bu alanda bir diğer önemli çalışmayı merkezi ve aksiyal kiral elementleri içeren yeni primer amin katalizörler Shao ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve doğrudan aldol reaksiyonunun etkin başlatıcıları olduğu gösterilmiştir. Aril aldehytlar ile siklik ketonlar arasındaki reaksiyonlar için yüksek diastereoselektivite (80:20 ile 99:1) ve enantiyoselektivite (%86-98ee) ile önemli bir başarı sağlayarak elde ettiklerini bildirmişlerdir. Reaksiyon denemeleri sonucunda elde edilen stereokimyasal sonuçlara dayanarak katalizör **129**'un siklik keton **130** ile oluşturduğu enamin halinin aldehite Si- tarafından reaksiyona girerek majör stereoisomer olarak anti-aldol ürününü elde ettiklerini belirtmişlerdir. Primer amin katalizli bu asimetrik aldol reaksiyonunun **133** geçiş haliyle gerçekleştiğini önermişlerdir (Peng vd., 2008. Şekil 2.43).



Şekil 2.43. Diamine **129** katalizili aldol reaksiyonu

Bu alanda moleküler-içi aldol reaksiyonunda en başarılı çalışmalardan birini List ve çalışma arkadaşları 9-amino-9-deoksiepipikinin'i (**134**) sentezleyerek yapmışlardır. Bu reaksiyonda asit kokatalizör varlığı reaksiyonun hem reaktivite hem de enantioselektifliğini büyük ölçüde etkilemiş ve asetik asitin en iyi sonucu verdiğini göstermişlerdir. Bu çalışmayla, 4-sübstütüe-2,6-heptanedionların **135**'in enantioseçici aldolizasyonlarıyla enantiyomerce zengin 5-sübstütüe-3-metil-2-sikloheksen-1-onları **136**'nın sentezi için uzun süredir devam eden bir soruna çözüm sağlamış oldular (Zhou vd., 2008. Şekil 2.44).

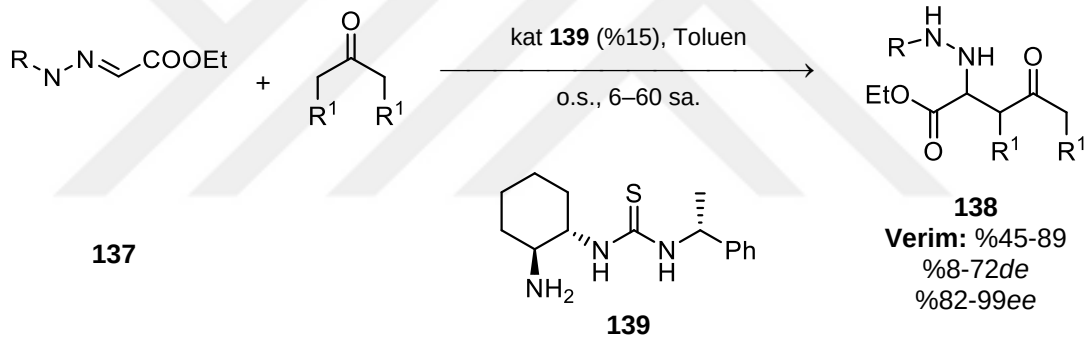


Şekil 2.44. Cinchona alkaloit türevi primer amin **134** katalizli moleküler-içi aldol reaksiyonu

2.2.2.2. Mannich Reaksiyonu

Organik kimyada C-C bağı oluşum reaksiyonları arasında asimetrik Mannich reaksiyonu, optikçe aktif β -amino karbonil bileşikler ve türevlerinin sentezi için sıklıkla uygulanan ve literatürde pek çok primer amin (çoğunlukla kolayca ulaşılabilen aminoasit türevleri) katalizli enantiyoseçici Mannich reaksiyonları bildirilmiştir (İbrahim vd., 2005; Cheng vd., 2007; Dziedzic ve Cordova, 2007).

Bu alanda primer amino asit katalizli çalışmalardan farklı olarak Tsogoeva ve arkadaşları, bir kiral primer amin-tiyoüre katalizörü **139**'un, akseptör olarak α -hidrazonoesterler **137**'yi kullanarak asimetrik Mannich reaksiyonunu başarıyla gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir (Yalalov vd., 2008). Reaksiyonların diastereoseçiciliği orta derecede sonuçlar verse de yüksek enantiyoseçicilik sağladıklarını bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmada primer amin-tiyoüre ile katalizlenen Mannich tipi bir reaksiyonun enol mekanizması üzerinden gerçekleştiğini gösteren ilk çalışmadır (Şekil 2.45).



Şekil 2.45. Primer amin-tiyoüre **139** katalizli asimetrik Mannich reaksiyonu

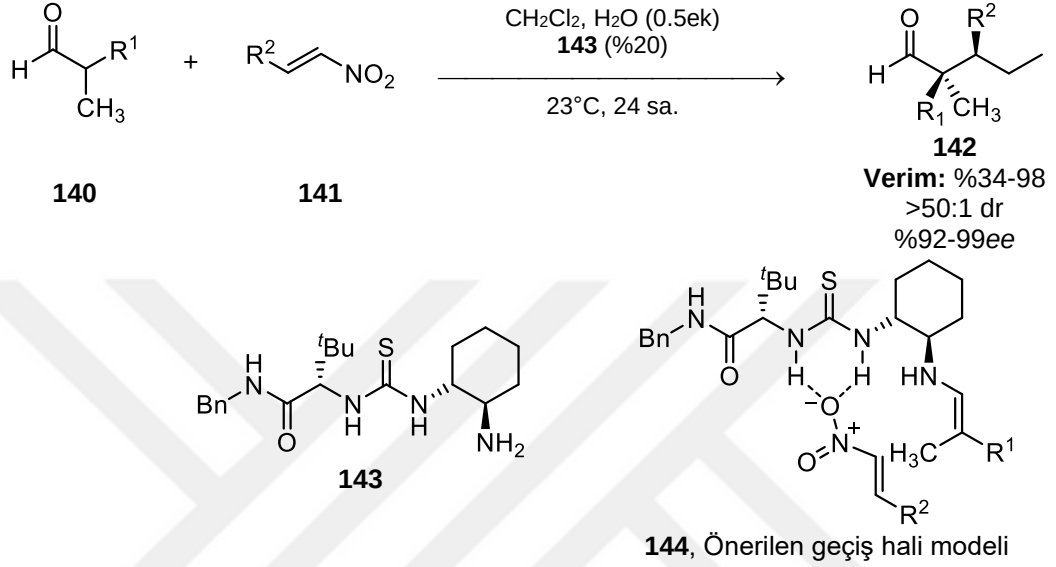
2.2.2.3. Michael Katılma

Michael katılma, organik sentezde nitro olefinlerle aldehit ya da ketonların reaksiyonu sonucu çok yönlü β -fonksiyonel ara ürünlerin eldesi için kullanılan önemli bir karbon-karbon bağı oluşturma reaksiyonudur.

Donör olarak aldehit kullanılan çalışmalar

Michael reaksiyonu, literatürde aldehitlerin sekonder amin ile katalizlenen oldukça başarılı çalışmaları olduğu için bu reaksiyonlarda katalizör olarak primer aminlerin kullanımı çok sınırlı olmuştur. 2006 yılında Jacobsen ve grubu, primer amin-tiyoüre **143**'ü sentezleyerek nitro alkenler **141**'e, α,α -di-sübstitüe aldehitler **140**'ın Michael katılma reaksiyonunu etkili bir şekilde katalize ettiğini ve sentetik olarak çok yönlü nitro aldehit türevi ürünler **142**'nin sentezini orta düzeyde diyastereoseçicilikle ve yüksek enantiyoseçicilikle gerçekleştirdiklerini

bildirmişlerdir (Şekil 2.46). Çalışmada tiyoüre ve nitro grubu arasındaki hidrojen bağ etkileşimi yoluyla enamin ara halinin ve elektrofillerin oluşumu yoluyla nükleofillerin eşzamanlı aktivasyonunun yüksek asimetric indüksiyon sağladığı geçiş hali **144** ile gösterilmiştir. Önerilen bu geçiş hali asimetric katalize bifonksiyonel bir organokatalizörün iki yönlü olarak reaksiyonu katalizlediğini gösteren güçlü bir yaklaşımla katkı sağlamıştır (Lalonde vd., 2006).



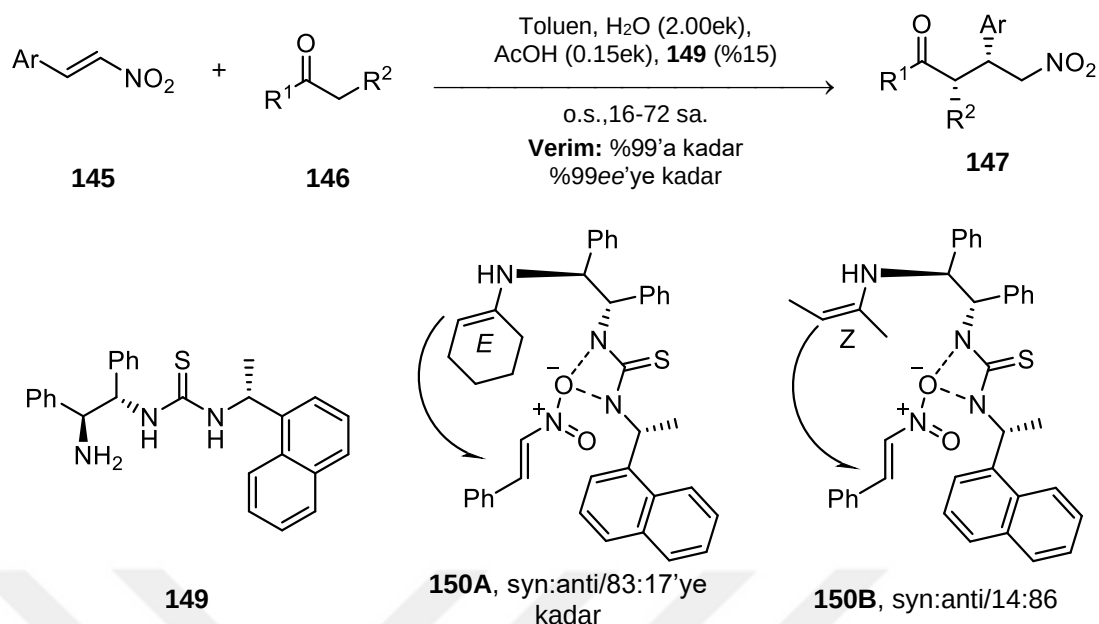
Şekil 2.46. Primer amin tiyoüre **143** katalizli α,α -di-süstitüe aldehyitlerin Michael katılma reaksiyonu

Donör olarak keton kullanılan çalışmalar

Ketonların nitroolefinlere ilk organokatalitik asimetric Michael katılması List ve grubu tarafından 2001'de bildirilmiştir (List, 2001). O zamandan beri, bu organik sentezde sıklıkla kullanılan reaksiyonu araştıran birçok organokatalitik yaklaşım literatürde bildirilmiştir.

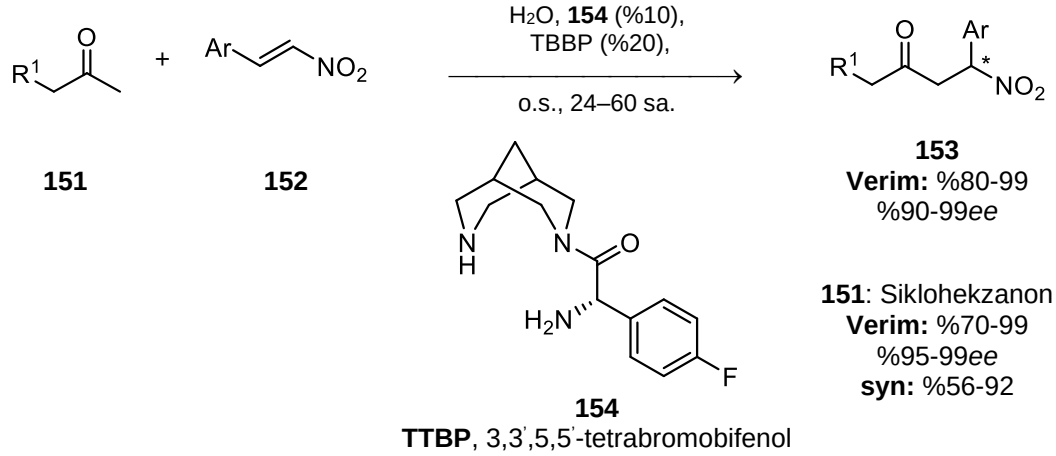
Tsogoeva ve Wei kiral primer amin tiyoüre organokatalizör **149**'un nitro olefinler **145**'e ketonlar **146**'nın asimetric katılma reaksiyonunu hem aseton hem de siklik ketonlar için yüksek verim, diastereoseçilikle (syn:anti/83:17'ye kadar) ve enantiyoseçilikle katalizlediğini gösteren ilk çalışma olmuştur. Çalışmada şaşırtıcı bir şekilde aynı koşullar altında simetric olmayan ketonların (örneğin metil etil keton için) β -nitrostirene katılması çok yüksek enantiseçilikle ve diğer diastereomerin (syn:anti/14:86) oluştuğunun gözlemlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.47, Tsogoeva ve Wei, 2006).

Çalışmada Michael syn-ürünlerinin mutlak konfigürasyonlarını teorik hesaplamalar ve deneysel çalışmalara dayanarak E-enamin oluşumu ara ürünü üzerinden önermişlerdir. Substrat olarak metil etil keton ile diastereoseçiciliğin inversiyonunu ise Z-enamin ara ürünü ile önermişlerdir (Şekil 2.47).



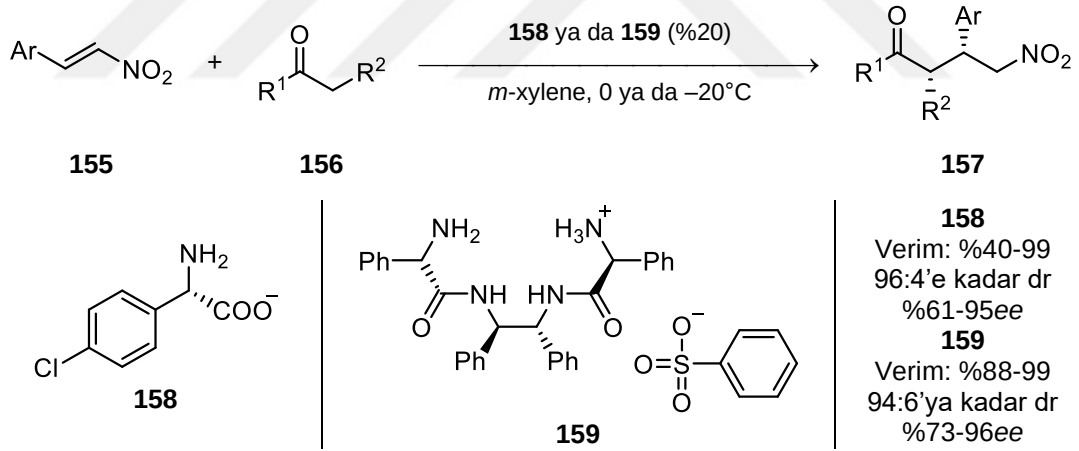
Şekil 2.47. Primer amin tiyoüre **149** katalizli nitro olefinlere ketonların asimetrik katılma reaksiyonu

Feng ve çalışma arkadaşları, ketonların nitroolefinlerle asimetrik Michael reaksiyonu için hem sekonder hem de primer amin grupları içeren yeni bir bispidin türevi organokatalizör tasarladılar. **154** ile katalize edilen nitroolefinlere sikloheksanon veya asetonun asimetrik Michael katılması ürünü basit koşullar altında mükemmel verim, enantiyoseçicilik ve diastereoseçicilik ile elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.48, Yang vd., 2008). Yapılan teorik çalışmalarla 3,3',5,5'-tetrabromobifenolün (TBBP) üzerinde bulunan hidroksi grupların hidrojen atomlarından bir tanesinin molekül-içi hidrojen bağı yapmasına serbest olan diğerinin ise katalizörün sekonder amin grubunu hidrojen bağıyla protonlayarak nitroalkeni aktive ettiği iki farklı *Re*- atak ve iki farklı *Si*- atak hali olmak üzere dört geçiş modeli önerilmişlerdir. Enerjileri bakımından en kararlı olanının en düşük geçiş gali enerjisine sahip *Re*- atak halini önermişler ve *R*-enantiyomerin oluştuğu bildirilmiştir (Yang vd., 2008).



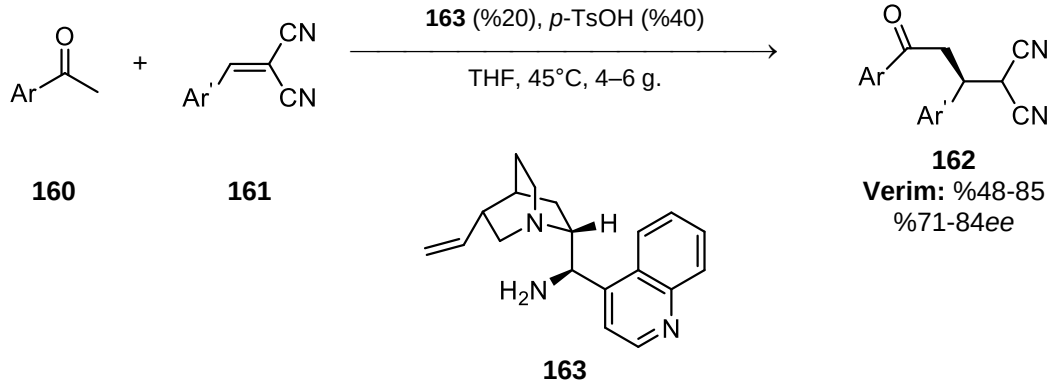
Şekil 2.48. Kiral sekonder-primer amin bispidin türevi tarafından katalizlenen Michael katılma

2007 Yılında Feng ve çalışma arkadaşları kirale olarak fonksiyonelleştirilmiş tuz katalizli ketonların nitroolefinlere asimetrik Michael katılması üzerine detaylı bir çalışma bildirmişlerdir. Hem kirale karboksilat anyon tuzu **158** hem de kirale kuaterner amonyum tuzu **159**'un yüksek aktivite gösteren katalizörler oldukları keşfetmişler ve Michael katılma ürünlerini iyi verimlerle ve yüksek diastereoseçicilikle ve enantioseçicilikle sentezlediklerini belirtmişlerdir (Xiong vd., 2007).



Şekil 2.49. Primer amin içeren kirale tuz katalizli Michael katılma reaksiyonu

Literatürde primer amin ile katalize edilen ketonların Michael katılmasında nitroolefinler dışındaki akseptör substratlar da çalışılmıştır. Chen ve çalışma arkadaşları, cinkinin'den türetilen primer amin katalizörü **163** ile katalizlenen alkiliden malononitrillere aromatik ketonların yeni bir asimetrik Michael katılma reaksiyonunu başarılı şekilde gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir (Yue vd., 2008). Reaksiyonlar nispeten yüksek sıcaklıklarda gerçekleştirilmiş ve bir dizi substrat için oldukça iyi enantioseçicilik sağladıkları belirtilmiştir (Şekil 2.50)

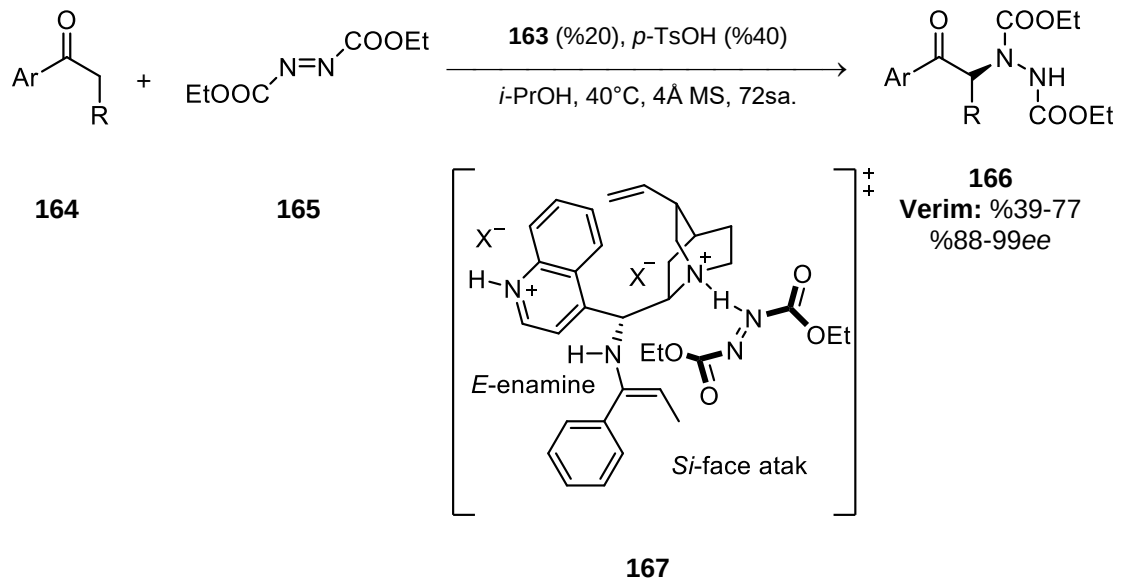


Şekil 2.50. Primer amin **163** katalizli malon nitrillere Michael katılması

2.2.2.4. Aminasyon

Organik kimyada α -pozisyonunda bir azot atom içeren karbonil bileşiklerinin asimetrik olarak indüklenmesi, biyolojik ve farmasötik kimya bilimlerinde büyük önem taşıyan enantiyomerik saf α -amino asitler ve amino alkollerin sentezi için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Aldehitlerin proline türevi α -aminasyonu iyi yapılandırılmış bir yöntemken ketonların asimetrik aminasyonu nadir karşılaşılan reaksiyonlardır.

Bu alanda Chen ve çalışma arkadaşları, 2007 yılında kiral primer aminlerin ketonlar **164**'ün asimetrik aminasyonunu etkili bir şekilde gerçekleştirdiğini gösterdiler. Cinchona alkaloid türevi kiral primer amin **167**'nin aril ketonların dietilazodikarboksilat (**165**) ile aminasyonunu katalizlediğini ve ürünlerin iyi verimlerde ve mükemmel enantiyoseçicilikle elde edildiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.51). Ayrıca reaksiyon için bir asit ko-katalizörünün gerektiğini ve 4Å MS kullanılmasının reaksiyonun hem dönüşümü hem de stereoseçiciliği açısından büyük önem taşıdığı da deneysel çalışmalarla belirtmişlerdir (Liu vd., 2007).



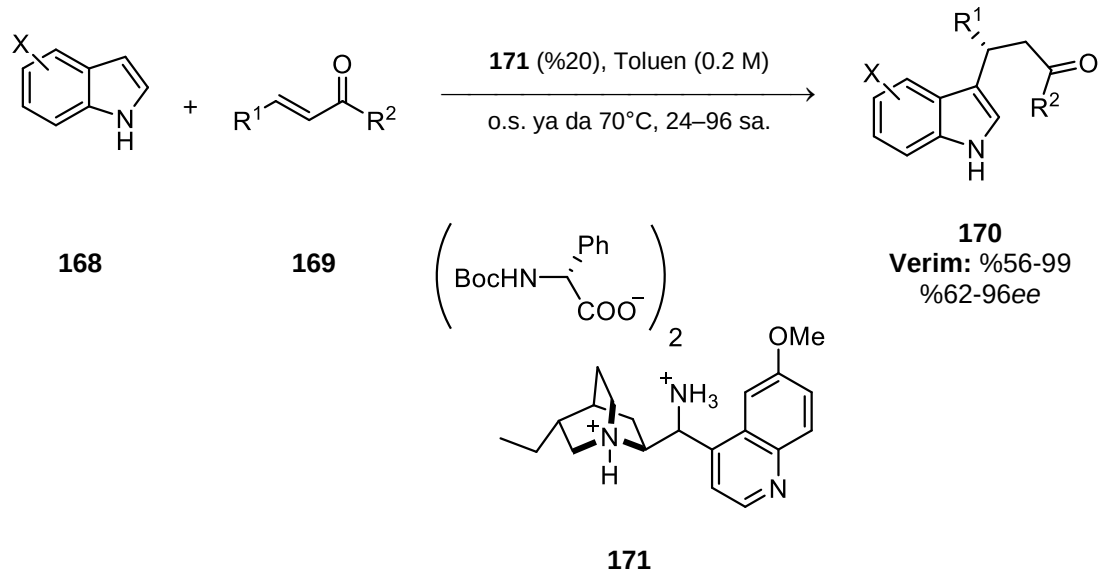
Şekil 2.51. Cinchona türevi primer amin **167** katalizli aromatik ketonların aminasyonu

2.2.3. Primer amin üzerinden imin aktivasyonu ile gerçekleşen reaksiyonlar

2.2.3.1. Karbon nükleofilleriyle Michael Katılma

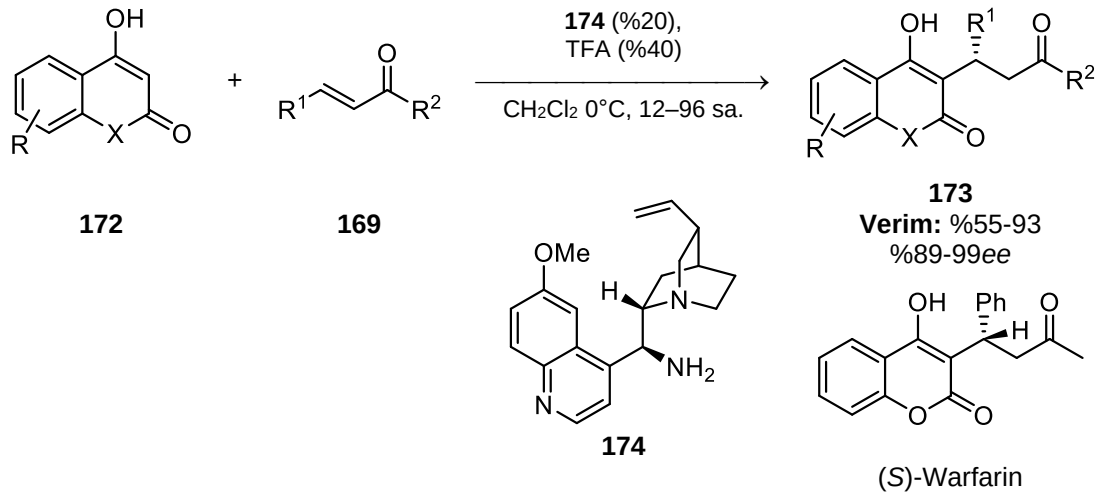
İndol yapısı farmasötik kimyada ve retro sentetik sentezde geniş uygulamaları bulunan önemli bir yapısal motiftir. İndollerin α,β -doymamış karbonil bileşikleriyle Friedel-Crafts alkilasyonu, indol yapısını türetmek için doğrudan ve önemli bir yaklaşımdır. Bu alanda primer aminlerin enon substratlarıyla iminyum mekanizması vasıtasıyla aktivasyonu umut verici bir yaklaşımlar olarak literatürde yerlerini almıştır.

İndollerin Friedel-Crafts alkilasyonunu gerçekleştirmek için Melchiorre ve arkadaşları bir *N*-korumalı primer amino asit ve kolaylıkla temin edilebilen hidrokininin eşleşme reaksiyonu ile yeni bir amin tuzu katalizörü sentezlediklerini bildirmişlerdir. Boc-*D*-fenilglisin ve ko-katalizör olarak hidrokinin ile çalışmalarında (%96 ee'ye kadar) üstün bir katalizör çifti olduğunu ispatlamışlardır (Şekil 2.52). Ayrıca katalizörün TFA tuzunun ise düşük enantioseçicilik gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmada dikkat çeken sonuçlardan birinin de reaksiyonun enantioseçiciliğinin yüksek sıcaklıkta bile aynı kalmasının tespit etmiş olmalarıdır (Bartoli vd., 2007).



Şekil 2.52. Kiral primer amin tuzu **171** ile indollerin alkilasyonu

Bu alanda öne çıkan diğer bir çalışmayı Chen ve çalışma arkadaşları kiral kinin türevi primer amin **174** ile 1,3-dikarbonil bileşiklerinin α,β -doymamış ketonlara Michael katılma reaksiyonunu başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir. **174** ve ko-katalizör olarak TFA kullanarak kalp damar hastalıklarında pıhtılaşmaya karşı kullanılan (S)-warfarin sentezini kolaylıkla yüksek verimde ve %96ee ile elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.53). Ayrıca bir dizi siklik 1,3-dikarbonil bileşiği ve sübstitüe α,β -doymamış keton için mükemmel enantiyoseçicilikler (%89-99ee) elde ederek substrat kapsamının oldukça geniş olduğunu göstermişlerdir. Gözlemlenen yüksek enantiyoseçiciliğin *trans*-iminyum ara maddesinin si-face saldırısından kaynaklandığını da ileri sürmüşlerdir (Xie vd., 2007).

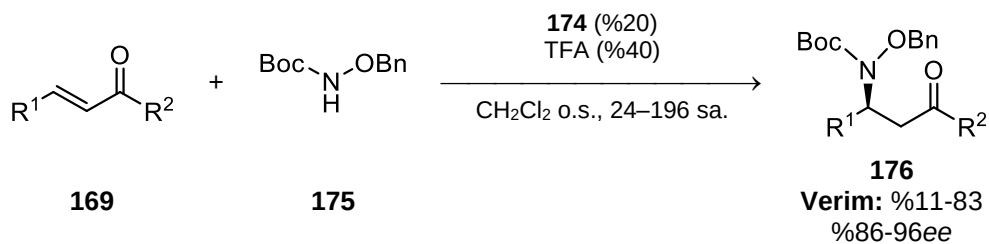


Şekil 2.53. Kinin türevi primer amin **174** katalizli 1,3-siklik dikarbonil bileşiklerine Michael katılma reaksiyonu

2.2.3.2. Aza-Michael Katılma Reaksiyonu

Farmasötik endüstrisi ve doğal ürünlerin sentezi düşünüldüğünde kiral aminler elde edebilmenin organik sentezde büyük bir öneme vardır. Azot atomu içeren nükleofillerin α,β -doymamış karbonil bileşiklerine (aza-Michael) asimetrik katılma reaksiyonu *N*-stereojeniteye ulaşmak için son derece elverişli bir reaksiyondur. Azot atomu içeren nükleofillere Michael katılması, organokatalitik reaksiyonlarda dikkat çekicidir. Çünkü kiral aminler genellikle iminyum oluşumu yoluyla Michael akseptörleri aktive etmek için organokatalizör olarak kullanılabilirler. Bu nedenle, uygun azot atomu içeren nükleofillerinin seçilmesi, kiral primer aminler ile katalize edilen aza-Michael reaksiyonlarının başarısı için önemlidir (Li vd., 2009).

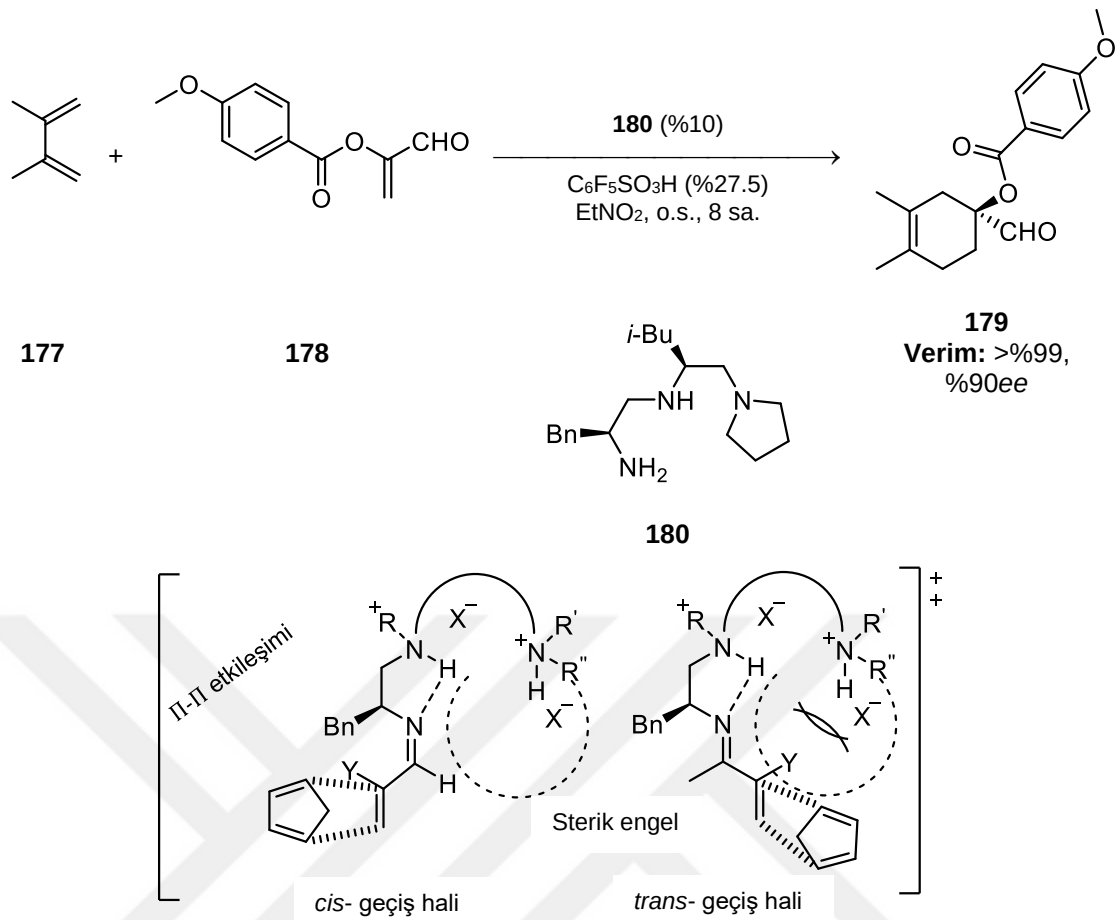
α,β doymamış ketonlar **169**'a asimetrik aza-Michael reaksiyonu ile ilgili en önemli çalışmalardan bir tanesi Lu ve Deng tarafından bildirilmiştir (Lu ve Deng, 2008). Çalışmalarında, Boc- korumalı *N*-benziloksiamin **175**'in geniş bir substrat aralığına sahip enonlarla enantioselektif Michael katılması reaksiyonu için bir Cinchona alkaloid türevi primer amin **174** ve ko-katalizör olarak TFA kullanılmışlardır (Şekil 2.54). Primer-terciyer amin türevi bifonksiyonel organokatalizörün yüksek aktivasyonunu primer amin grubunun iminyum katalizi aracılığıyla asit varlığında enon substratlarını aktive edebilmesiyle ve aynı zamanda terciyer amin içeren quionoklidin grubunun ya serbest bir baz ya da protonlanmış bir formuyla azot atomu bulunduran **175** gibi bir nükleofille hidrojen bağı etkileşimi yapabilmesiyle açıklamışlardır. Böyle bir bifonksiyonel aktivasyonun azot nükleofillerinin enonlarla Michael katılma reaksiyonu için gerekli olan açığı yakalayabildiğini önermişlerdir.



Şekil 2.54. Cinchona alkaloit türevi primer amin **174** katalizli Aza-Michael reaksiyonu

2.2.3.3. Diels-Alder Reaksiyonu

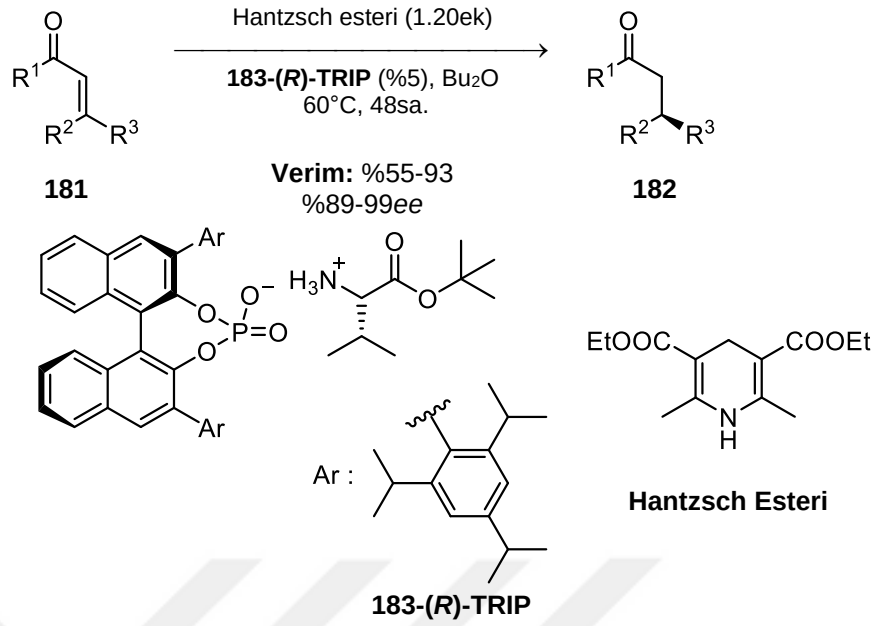
Diels-Alder reaksiyonu şüphesiz organik sentezdeki en önemli reaksiyonlardan biridir. Dienlerin kiral imidazolidinon ile katalize edilen enantioselektif diels-Alder reaksiyonu, ilk olarak MacMillan ve arkadaşları tarafından 2000 yılında bildirilmiştir (Ahrendt vd., 2000). Daha sonra 5-üyelik sekonder amin yapısal motifleri iminyum katalizinde kapsamlı olarak araştırılmıştır. Primer amin katalizli iminyum üzerinden Diels-Alder reaksiyonu ile ilgili ilk çalışmayı Ishihara ve çalışma arkadaşları yapmıştır (Ishihara ve Sakakura, 2014). Çalışmada bir asit ko-katalizörü varlığında α -açiloksi akrolein aktive edilerek bir dien ile reaksiyonu sonucunda ürünleri çok iyi verimlerle ve başarılı sayılabilecek enantioselektiviteyle sentezlediklerini bildirmişlerdir. Örneğin; triamin **180**/asit tarafından katalizlenen **177** gibi bir dien ve **178** gibi bir akroleinin Diels-Alder reaksiyonu kuantitatif verimle ve %90 gibi yüksek bir enantioselektiviteyle ürün verdiği bildirilmiştir. Reaksiyonun stereokimyasal ilerleyişini beş üyelik cis- ya da trans bir halkalı geçiş sistemi ile açıklamışlardır. Önerilen trans- geçiş sisteminde iyon çifti ve $\text{CH}_2=\text{CY}$ arasında sterik engel oluşmasının yanı sıra, cis-TS'deki katalizörün benzil kısmı ve Y substratı arasındaki π - π etkileşimini oluşmasının Diels-Alder reaksiyonunda yüksek stereokontrolün sağlanabildiğini önermişlerdir (Şekil 2.55).



Şekil 2.55. Primer amin için kiral triamin **180** katalizli Diels-Alder reaksiyonu

2.2.4. İndirgeme

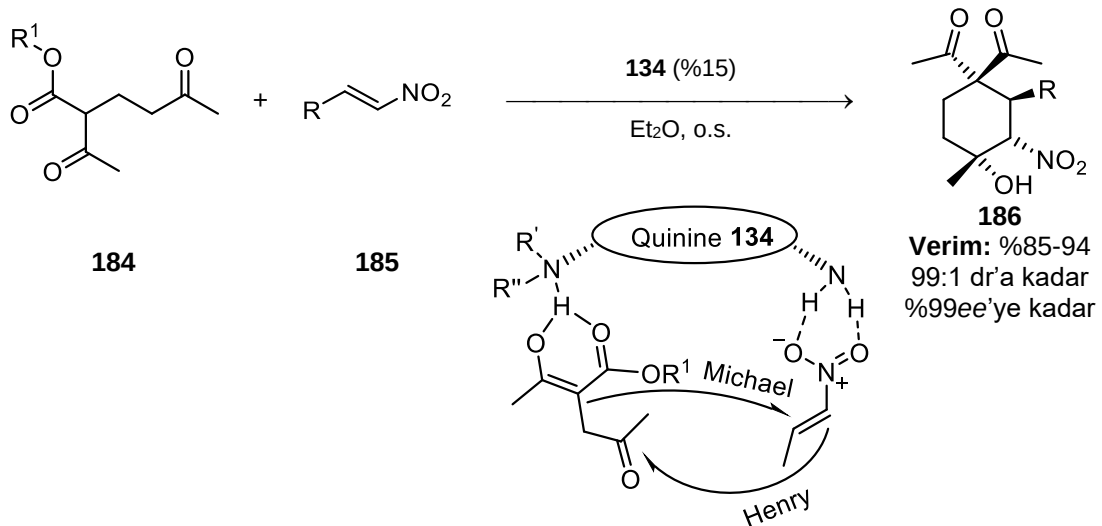
Doğanın nikotinamid adenin dinükleotid indirgemesinden yola çıkarak, Hantzsch esteri kullanarak ilk olarak enantiyoselektif organokatalitik transfer hidrojenasyon reaksiyonları, List ve MacMillan grupları tarafından bağımsız bir şekilde bildirildi (Ouellet vd., 2005; Yang vd., 2005). Bu araştırmalarda, iminyum oluşumu için sekonder amin türevi katalizörler kullanıldı. Fakat keton substratları ile reaksiyon aktivitesinin düşük olduğu gözlemlendi. Mayer ve List bu verilerin ardından asimetrik indüksiyon için asimetrik iyon-çifti katalizi (Asymmetric Counterion Directed Catalysis, ACDC) adıyla yeni bir strateji geliştirdiklerini bildirdiler (Mayer ve List, 2006). Temel olarak çoğu kimyasal reaksiyon yüklü ara geçişler veya geçiş halleri ile ilerlediğinden, farklı kiral katalizörleri birleştirilerek oluşturulan kiral iyon çiftleri ile yüksek stereo seçiciliğin sağlanabileceğini bildirmişlerdir. Bu ön bildirinin ardından Martin ve List ACDC stratejisini başarıyla uygulayarak α , β doymamış ketonların yüksek enantiyoseçici hidrojenasyonunu başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir (Martin ve List, 2006). Çalışmada valin ve bir kiral fosforik asit kombinasyonunun Hantzsch esteri kullanarak enonların transfer hidrojenasyonu için etkili bir katalizör olduğu ispatlanmış ve indirgenme ürünlerini substrat farklılıklarına göre iyi ve mükemmel enantiyoseçiciliklerle elde ettiklerini göstermişlerdir (Şekil 2.56).



Şekil 2.56. Enonların valine-TRIP tuzu katalizli transfer hidrojenasyonu

2.2.5. Tandem Reaksiyonları

Kuaterner stereomerkezlerin asimetrik yapısı, organik sentezin en zorlu alanlarından biri olarak düşünülür ve kuaterner merkezleri içeren molekülleri sentezlemek için etkili stratejiler geliştirmek çok önemlidir (Cozzi vd., 2007). Bu alanda öne çıkan ilk çalışmayı Zhong ve arkadaşları, bir Cinchona alkaloid türevi primer amin katalizörü ile tandem reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. Bir Cinchona alkaloid türevi primer amin ile katalize edilen bir organokatalitik tandem Michael-Henry reaksiyonu planlamışlardır. Bu amaçla bir katalizör kütüphanesi oluşturarak tarama reaksiyonları yapmışlardır. Taranan katalizörler arasında 9-amino-9-deoksiepikinin (**134**) en iyi sonucu verdiği ispatlamışlardır. İki diastereomerin dördüncü merkezi de dahil olmak üzere dört stereojenik merkezli çok fonksiyonlu sikloheksan türevlerini (190), mükemmel enantioselektiflik (97-99%ee) ve diastereoselektiflik (99:1 dr'ye kadar) ile sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 2.57). Zhong ve arkadaşları reaksiyonu mekanistik olarak; **134**'ün yapısında bulunan tersiyer aminin ketoesteri aktive ettiğini ve primer amino grubunun hidrojen bağ etkileşimleriyle nitro grubunu etkin hale getirerek nitroolefinin elektrofiliğini arttırdığını belirtmişlerdir. Bu etkileşimlerle Michael katılması sonucu oluşan karbanyonun karbonil grubuna saldırarak en son Henry ürününe oluştuğunu ileri sürmüşlerdir (Tan vd., 2008).



Şekil 2.57. Cinchona alkaloid türevi primer amin katalizli domino Michael-Henry reaksiyonu

2.3. Tez Çalışmasının Fikri ve Amacı

Katalitik etki tipik olarak, katalizör ve substrat (lar) arasındaki spesifik kovalent ve/veya kovalent olmayan etkileşimler ile oluşan katalizör-substrat (lar) kompleksinin koordinasyonu ve aktivasyonunun nispi stabilizasyonuna bağlıdır. Bu stabilite reaksiyon hızını belirleyen en önemli faktördür. Sonuç olarak katalizörlerin katalizlenmeyen reaksiyona kıyasla istenen dönüşümün sağlanması için substratların enerji bariyerlerini düşürdüklerini söyleyebiliriz.

Kiral katalizörler söz konusu olduğunda ise spesifik substrat koordinasyonu ve geçiş durumu stabilizasyonuna ek olarak, dönüştürülecek olan substrata tercihen bir enantiyomer vererek kiralite transferine (stereo indüksiyon) neden olurlar. Böylece, enantioselektif katalizörler sentetik olarak değerli kimyasal bir reaksiyonu hızlandırarak ve ayrıca stereokimyasal yapısını değiştirerek enantiyosaf yapı taşları veya hedef ürünler (asimetrik kataliz) sağlar.

Asimetrik kataliz alanı, makul koşullar altında ve zaman diliminde, kimyasal dönüşümlerin tamamlanmasını, enantiyosaf ürünlere doğrudan ulaşılmasını, ürün veriminin artırılmasını, substrat kapsamının uzatılabilmesini, yan ürün oluşumunu en aza indirilmesini veya önlenmesini sağlar. Böylelikle kolay bir çalışma alanı ve kısaltılmış reaksiyon süreleri ve düşük reaksiyon sıcaklıkları sayesinde enerji maliyetlerini de düşürür. Sonuç olarak, asimetrik kataliz hem laboratuvarlarda hem de endüstride istenilen kalitede ürünlere kolaylıkla erişim sağlayan karlı ve sürdürülebilir sentetik stratejilerin geliştirilmesinde değerli bir alan olmuştur.

Nükleofil-elektrofil reaksiyonları için elektrofilik substratın aktivasyonu son yirmi yılda metal (iyon) merkezli Lewis asitleri ile ağırlıklı olarak çalışılmış ve çok önemli sonuçlar bildirilmiştir. Fakat metal-iyon iskeletinden kaynaklanan aşırı stokiometrik oranlarda kullanım, soy

metaller nedeniyle yüksek maliyetler, reaksiyon sonucunda atık oluşumu ve ağır metal toksisitesi gibi potansiyel sınırlamalar ve dezavantajlar birçok araştırmacı tarafından kabul görmüştür. Bu nedenlerden dolayı ekonomik ve ekolojik açıdan uygun olmamalarının yanı sıra ilaç ve gıda endüstrisinde kullanımları da pek mümkün değildir. Brønsted-asit katalizi ise metal içermez, ancak genellikle güçlü asidik koşullar altında çalışılır. Bu şartlar asidik protona sahip substratlarda polimerizasyon, epimerizasyon, eliminasyon ve ayrışma reaksiyonları gibi istenmeyen yan reaksiyonlara yol açabilir. Organokataliz alanı ılımlı koşullar altında çalışan, çevresel açıdan zararsız, güçlü ve metal içermeyen bir kataliz stratejisi olarak elektrofilik substratın aktivasyonunda önemli bir alternatif olarak devreye girmektedir.

Literatürde organokataliz konu başlığı altında bir araştırma yapılacak olursa BINOL, TADDOL, fosforik asit ve tiyoüre yapı iskeletlerine dayanan brønsted asit katalizörleri ve ayrıca doğal bileşik sınıflarından türetilen cinchona alkaloitleri, amino asitler ve proline türevi lewis baz katalizörleri tarafından bu alanın domine edildiği görülebilir. Bununla birlikte hem reaktifi hem de substratı aynı anda aktive edebilen genellikle bu yapı iskeletlerinden türetilen bifonksiyonel organokatalizörler son yıllarda büyük önem kazanmıştır.

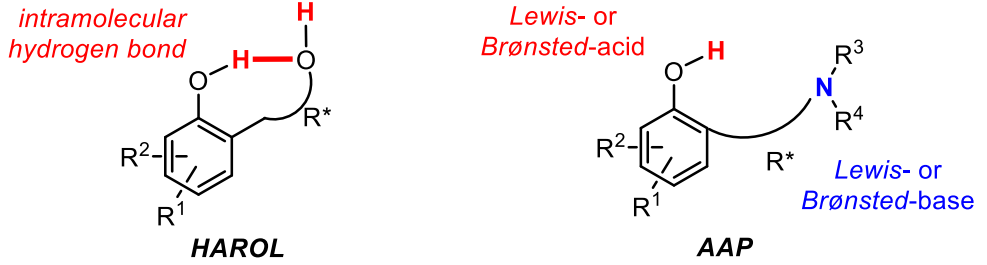
Bir katalizörün spesifik etkisi; yapısı, substratları ve reaksiyon parametreleri (örneğin; çözücü, pH değeri, sıcaklık, stokiometrik oranı) gibi çeşitli faktörlerin karmaşık etkileşimlerine bağlıdır. Bu faktörler genelde katalizör sentezi gerçekleştirilerek reaksiyonlar üzerinde araştırılmasıyla aydınlatılır. Bazı araştırmacılar ise etkinlik yaratmak istedikleri reaksiyon mekanizması üzerinde (tailor-made design) bilgisayar destekli hesaplamalarda molekül içi bağ açıları, moleküller arası bağlanma noktaları ve etkileşimleri tahmin ederek bu faktörleri geliştirirler. Etkili bir kiral indüksiyon sağlamak için de kiral yapısal iskeletin asimetric reaksiyonlarda temel elektronik veya sterik kontrol için seçimi oldukça önem taşımaktadır. Kısaca bir katalizörün verimliliği deneysel ve teorik yaklaşımların sistematik bir kombinasyonunu incelenmesini gerektirir.

Doktora tezi amacı doğrultusunda oluşturulacak katalizör kütüphanesinin temeli üç ana hedefe dayalı olarak belirlenmiştir.

- 1) Literatürde bilinen yapı iskeletleri dışında farklı bir moleküler yapı iskeletine sahip olması.
- 2) Bifonksiyonel katalitik etki gösterebilmesi.
- 3) Yapı iskeletinin sentezi kolay uygulanabilir, büyük ölçekte sentezlenebilir ve türevlendirme çalışmaları için olanak sağlamalı.

Bifonksiyonel organokataliz alanında en dikkat çekici sonuçlar, yapı iskeletinde Lewis veya Brønsted asit özelliği taşıyan fonksiyonel gruplara ek olarak özellikle primer amin içeren katalizörlerle sağlanmıştır. Ayrıca bu alanda primer amin ve fenolik hidroksil grubu taşıyan katalizörler cinchona alkaloit türevlerinin dışında nadir görülmektedir. Bu literatür bilgilerine

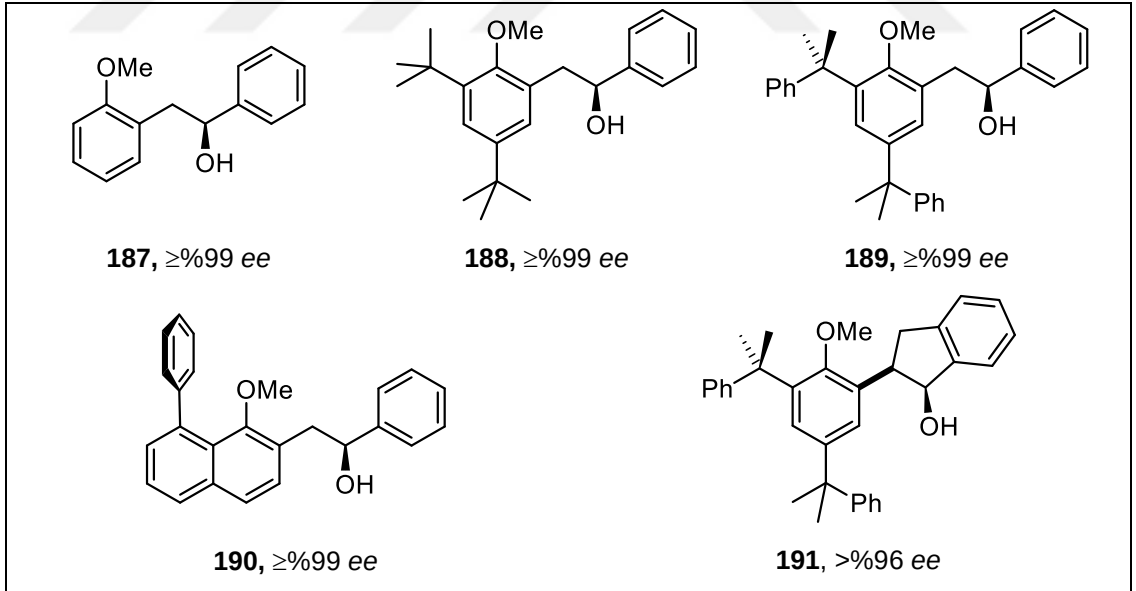
dayanarak yüksek lisans tez çalışmamızda ilk adımları atılan (Tezeren vd., 2012) ve sonrasında ekibimizde yer alan Ömer Dilek'in yapmış olduğu geliştirme çalışmaları (Dilek vd, 2018) ile önemli katalitik aktiviteler gösteren kiral 2-(2-hidroksiaryl)alkol (HAROL) katalizörleri bifonksiyonel organokatalizör kütüphanesinin oluşturulmasında temel yapı taşı olmuştur (Şekil 2.58)..



Şekil 2.58. HAROL ve AAP moleküler yapı iskeletleri ve beklenen katalitik aktivite türleri

Doktora tezi çalışması kapsamında fenol korumalı HAROL yapı iskeletine sahip farklı türevlerden yola çıkılarak 1,4-aminoalkilfenol (AAP-1) türevi kiral bifonksiyonel organokatalizör adaylarının sentezi hedeflenmiştir (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.3. Daha önceki çalışmalarımızda sentezlenen HAROL iskeleti öncüsü kiral anisoller



3. MATERYAL ve YÖNTEM

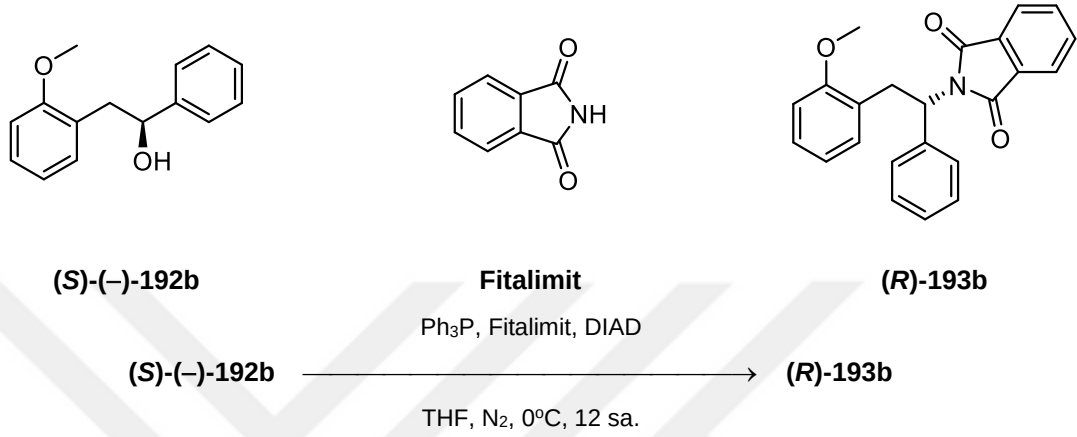
3.1. Genel Açıklamalar

Havaya duyarlı tüm reaksiyonlar, etüvde kurutulmuş cam laboratuvar malzemeleri kullanılarak yüksek saflıkta inert azot (N₂) atmosferi altında gerçekleştirildi. Tüm reaktifler ve çözücüler reaksiyon ortamına gaz geçirmez şırınga ya da kanula tekniği ile N₂ gazı altında aktarılmıştır. Reaksiyonlar, MN GmbH&Co.'dan silika jel SIL G/UV254 ile hazırlanmış olarak satılan ince tabaka kromatografisi (TLC) ile UV ışığı ($\lambda=254$ nm) altında görüntülendi ve/veya EtOH (%10, a/h) içinde fosfomolibidik asit çözeltisi ile boyama yoluyla takip edildi. Kromatografik ayırmalar silika jel (MN-silikajel 60, 230-400 gözenekli) kullanılarak yapıldı. Tüm erime noktaları, BÜCHI Erime Noktası B-540 cihazı vasıtasıyla açık cam kılcal tüp içine aktararak belirlendi. Kızılötesi (FT-IR) spektrumları bir Perkin Elmer Spektrum FT-IR spektrometresinde $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) olarak kaydedildi. Bantlar geniş (br), güçlü (ler), orta (m) ve zayıf (w) olarak karakterize edildi. ¹H ve ¹³C NMR spektrumları 500 MHz veya 600 MHz NMR spektrometresine kaydedildi. Kimyasal kaymalar δ , NMR çözücüsündeki (örneğin; CHCl₃: 7.26) kalıntı protonlarına ve çözücünün karbon rezonansına (CDCl₃: 8 77.00) göre milyonda kısım (ppm) olarak rapor edildi. NMR pik çoklukları; s = tekli, d = çift, t = üçlü, q = dördü, m = çoklu, br = geniş olarak tanımlanmıştır. Kütle spektrumları, Agilent Technologies 6890N Network GC System'den (EI, 70 eV) kütle duyarlı dedektör ile bir gaz kromatografisi üzerinde standart yöntem (kolon: HP-5MSI, 30 m, 0.25 mm ID, 0.25 μ m film kalınlığı; giriş: 300°C (bölünmüş modus); det: 300°C; He, 1 mL / dak (sabit akış modüsü); fırın: 40°C (5 dak), 5°C / dak, 280°C (5 dak)) kullanılarak kaydedildi. Yüksek çözünürlüklü elektrosprey iyonizasyon kütle spektrumları (HR-ESI-MS) bir Bruker micrOTOF-Q üzerinde MeOH ile elde edildi. Spesifik rotasyonlar ([α]) 1.0 dm yol uzunluğuna sahip 1 mL hücre kullanılarak bir Optical Activity Ltd. AA-65 polarimetre üzerinde ölçüldü ve numune konsantrasyonları g/100 mL biriminde verildi. Tetrahidrofuran (THF), dietil eter (Et₂O) ve diglim, kullanılmadan hemen önce azot atmosferi altında sodyum/benzofenon üzerinden damıtıldı. N,N-dimetilformamid (DMF) ve anisol indirgenmiş basınç altında kalsiyum hidrür üzerinden (CaH₂) damıtıldı. Asetonitril (MeCN), diklorometan (DCM), trietilamin (TEA) ve N,N,N',N'-tetrametiletildiamin (TMEDA), N₂ altında CaH₂ üzerinde damıtılarak kurutuldu. Bor triflorür-dietil eter kompleksi (BF₃·OEt₂), ⁿBuLi (heksanda 2.5 M veya 1.7 M çözelti), EtSH, LiAlH₄, PPh₃, NaBH₄, NaBH₃CN, dietil azodikarboksilat (DEAD), difenil fosforil azid (PhO)₂P(O)N₃ ve 2-bromoanisol ticari tedarikçilerden satın alındı ve alındığı gibi kullanıldı. Hidroksilamin-O-sülfonik asit (H₂NOSO₃H, Rathke and Millard, 1978) 2,4,6-triizopropilbenzoik asit (TRIBA, Miller ve Curtin, 1976; Beak and Carter, 1981) ve L-DBTA (Hajmowicz vd., 2011) literatürde verilen prosedürlere göre hazırlandı. Ayrıca bu tez çalışmasında kullanılan HAROL türevleri önceki çalışmalarımızda belirtilen prosedürlere göre hazırlanmıştır (Ertürk vd., 2012; Dilek vd, 2018).

3.2. Deneysel Çalışmalar

3.2.1. İlk Jenarasyon Organokatalizör adaylarının sentezi

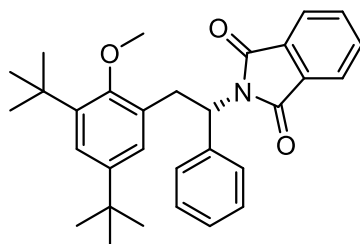
3.2.1.1. Genel Prosedür A: (R)-2-(2-(2-metoksifenil)-1-feniletıl)izoindolin-1,3-dion (205a)



250 mL' lik iki boyunlu bir balon içerisine **(S)-(-)-192b** (1 g, 4.4 mmol, 1.00 ek), trifenilfosfin (Ph_3P , 4.6 g, 17.6 mmol, 4.00 ek) ve ftalimit (PhtNH , 1.94 g, 13.2 mmol, 3.00 ek) eklenerek 15 dakika boyunca evakue işlemi yapıldıktan sonra azot gazı verildikten sonra THF' de (180 mL) özld. Bu karışıma 0°C ' de diizopropil azodikarboksilat (DIAD, 3.5 mL, 17.6 mmol, 4.00 ek) damla damla eklendikten sonra 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon karışımında bulunan THF döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldıktan sonra kalan sarı yağımsı karışıma jel dolgulu kolon kromatografisi (silika jel, Hekzan/ EtOAc , 9:1 (v/v)) uygulanarak istenilen rn **(R)-193b** yağımsı (1.75 g, %75) olarak elde edildi. İTK: $R_f=0.52$ (silika jel, Hekzan/ EtOAc , 8:2). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.61 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.93 (dd, J = 13.5, 10.9 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.9, 5.1 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.33 (m, 1H), 7.34 – 7.41 (m, 2H), 7.60 – 7.68 (m, 4H), 7.72 – 7.78 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (APT, 125 MHz, CDCl_3): δ = 32.4 (CH_3), 54.1 (CH), 55.3 (CH_3), 110.3 (CH), 120.3 (CH), 123.1 (CH), 126.4 (C), 127.7 (C), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 130.8 (CH), 131.8 (C), 133.8 (CH), 139.9 (C), 157.8 (C), 168.3 (C).

3.2.1.2. (R)-2-(2-(3,5-di-tert-bütil-2-metoksifenil)-1-feniletil)izoindolin-1,3-dion (193a):

Genel prosedür A'ya göre THF (400 mL), (**S**)-(-)-**192a** (3,4 g, 10.0 mmol, 1.00 ek),



193a

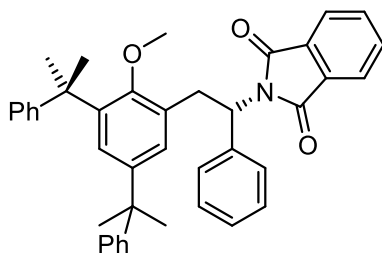
trifenilfosfin (Ph_3P , 10,5 g, 40.0 mmol, 4.00 ek) ve fitalimit (PhtNH , 4.4 g, 30.0 mmol, 3.00 ek) ve diizopropil azodikarboksilat'den (DIAD, 7,9 mL, 8 g, 40.0 mmol, 4.00 ek) çıkılarak genel prosedür ayırma-saflaştırma işlemi yapılmıştır. İstenilen ürün (**R**)-**193a** yağimsı (3.5 g, %75) olarak elde edildi. İTK: $R_f=0.25$ (silika jel, hekzan/EtOAc, 95:5). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz,

CDCl_3): δ 1.07 (s, 9H), 1.26 (s, 9H), 3.50 (dd, J =

13.9, 4.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.98 (dd, J = 13.8, 11.4 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 4H), 7.69 (dd, J = 5.3, 3.1 Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (APT, 125 MHz, CDCl_3): δ 31.0 (CH_3), 31.3 (CH_3), 32.8 (CH_2), 34.2 (C), 35.2 (C), 54.8 (CH_3), 61.8 (CH), 122.8 (CH), 122.9 (CH), 126.4 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 130.8 (C), 132.0 (C), 133.6 (CH) 139.7 (C), 142.0 (C), 145.5 (C), 156.3 (C), 168.0 (C).

3.2.1.3. (R)-2-(2-(2-metoksi-3,5-bis(2-fenilpropan-2-il)fenil)-1-feniletil)isoindolin-1,3-dion (193c)

Genel prosedür A'ya göre THF (400 mL), (**S**)-(-)-**192c** (4.6 g, 10.0 mmol, 1.00 ek),



193c

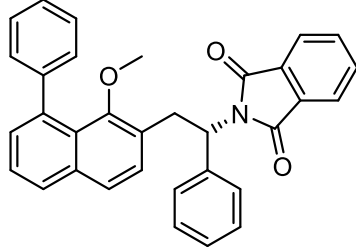
trifenilfosfin (Ph_3P , 10,5 g, 40.0 mmol, 4.00 ek) ve fitalimit (PhtNH , 4.4 g, 30.0 mmol, 3.00 ek) ve diizopropil azodikarboksilat'den (DIAD, 7,9 mL, 8 g, 40.0 mmol, 4.00 ek) çıkılarak genel prosedür ayırma-saflaştırma işlemi yapılmıştır. İstenilen ürün (**R**)-**193c** yağimsı (4.3 g, %72) olarak elde edildi. İTK: $R_f=0.29$ (silika jel, hekzan/EtOAc, 95:5). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz,

CDCl_3): δ 1.273 (s, 3H), 1.464 – 1.525 (m, J = 12.5

Hz, 9H), 3.341 (dd, J = 13.9, 5.0 Hz, 1H), 2.651 (s, 3H), 3.812 (dd, J = 13.8, 11.2 Hz, 1H), 5.657 (dd, J = 11.1, 5.0 Hz, 1H), 7.00 – 7.051 (m, 3H), 6.931 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.060 – 7.272 (m, 11H), 7.301 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.532 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.623 – 7.678 (m, 2H), 7.692 – 7.740 (m, J = 12.4 Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (APT, 125 MHz, CDCl_3): δ 31.0 (CH_3), 31.3 (CH_3), 32.8 (CH_2), 34.2 (C), 35.2 (C), 54.8 (CH_3), 61.8 (CH), 122.8 (CH), 122.9 (CH), 126.4 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 130.8 (C), 132.0 (C), 133.6 (CH) 139.7 (C), 142.0 (C), 145.5 (C), 156.3 (C), 168.0 (C).

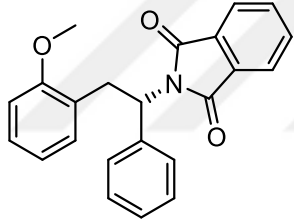
3.2.1.4. (R)-2-(2-(1-metoksi-8-fenilnaftalen-2-il)-1-feniletıl)isoindolin-1,3-dion (193d)

Genel prosedür A'ya göre THF (400 mL), (S)-(-)-190 (1 g, 2.8 mmol, 1.00 ek), trifenilfosfin (Ph₃P, 3 g, 11.2 mmol, 4.00 ek) ve ftalimit (Ph₂NH, 1.25 g, 8.4 mmol, 3.00 ek) ve diizopropil azodikarboksilat'den (DIAD, 2.2 mL, 2.25 g, 8.4 mmol, 4.00 ek) çıkılarak genel prosedür ayırma-saflaştırma işlemi yapılmıştır. İstenilen ürün (R)-193d yağimsı (0.74 g, %55) olarak elde edildi. İTK: R_f=0.31 (silika jel, hekzan/EtOAc, 9:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ= 1.07 (s, 9H), 1.26 (s, 9H), 3.50 (dd, J = 13.9, 4.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.98 (dd, J = 13.8, 11.4 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 4H), 7.69 (dd, J = 5.3, 3.1 Hz, 2H).

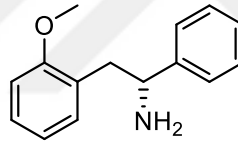


193d

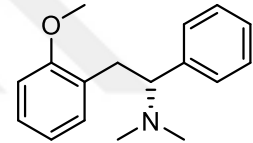
3.2.1.5. Genel Prosedür B: (R)-2-(2-metoksifenil)-1-feniletan-1-amine (206a) ve (R)-2-(2-metoksifenil)-N,N-dimetil-1-feniletanamin (195b)



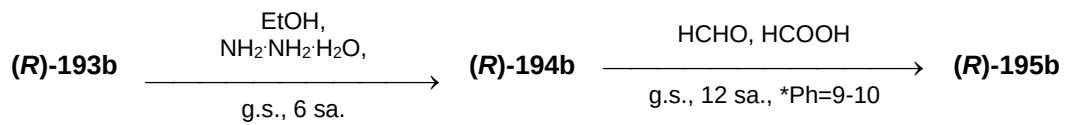
(R)-193b



(R)-194b



(R)-195b

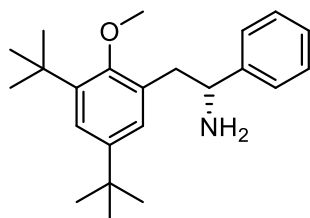


100 mL' lik iki boyunlu bir balon içersine (R)-193b (950 mg, 2.7 mmol, 1.00 ek), eklenerek 15 dakika boyunca evakue işlemi yapıldıktan sonra azot gazı verilerek EtOH' de (40 mL) çözüldü. Bu karışıma NH₂NH₂·H₂O (1,3 mL, 27.0 mmol, 10.00 ek) eklendikten sonra 6 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildikten sonra karışıma 20 mL su eklenerek çöken katı kısım çözüldükten sonra karışımdaki EtOH döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Kalan su fazına DCM (50 mLx3) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra DCM döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırılarak istenilen ürün (R)-194b beyaz katı olarak elde edildi.

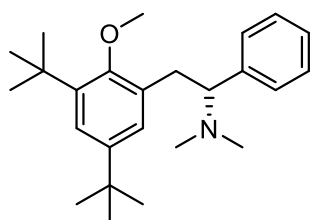
Elde edilen serbest amine herhangi bir ayırma saflaştırma işlemi yapılmadan hemen ((**R**)-**194b**, 500 mg, 2.2 mmol, 1.00 ek) 10 mL' lik bir şilenk tüpüne eklenerek evakue işlemi yapıldıktan sonra azot gazı verilerek üzerine HCOOH (0.9 mL, 2.07 g, 24.0 mmol, 11.00 ek) ve HCHO (360 µL, 4.8 mmol, 2.20 ek) eklendi. Karışım geri soğutucu altında 12 saat boyunca karıştırıldı. İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildikten sonra NaHCO₃ ile pH=9-10 ayarlandıktan sonra DCM (25 mLx3) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra DCM döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen yağimsı karışıma jel dolgulu kolon kromatografisi (silika jel, Hekzan/EtOAc/TEA, 9.5:0.25:0.25 (v/v)) uygulanarak istenilen ürün (**R**)-**195b** yağimsı olarak elde edildi. İTK: R_f=0.17 (silika jel, Hekzan/EtOAc/TEA, 9:1:0.5). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.29 (s, 6H), 2.90 (dd, J = 13.0, 9.7 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 13.0, 4.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 6.68 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.73 – 6.78 (m, 2H), 7.06 – 7.11 (m, 1H), 7.13 – 7.19 (m, 3H), 7.20 – 7.25 (m, 2H). ¹³C-NMR (APT, 125 MHz, CDCl₃): δ = 34.1 (CH₂), 43.1 (CH₃), 55.1 (CH), 70.8 (CH₃), 110.0 (CH), 119.9 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (C), 128.7 (CH), 130.9 (CH), 140.5 (C), 157.4 (C).

3.2.1.6. (**R**)-2-(3,5-di-tert-butil-2-metoksifenil)-1-fenilethan-1-amin (**194a**) ve (**R**)-2-(3,5-di-tert-bütıl-2-metoksifenil)-*N,N*-dimetil-1-feniletanamin (**195a**):

Genel prosedür B'ye göre EtOH (90 mL), (**R**)-**193a** (2,82 g, 6.0 mmol, 1.00 ek), NH₂NH₂·H₂O (2,9 mL, 3 g, 60.0 mmol, 10.00 ek) kullanılarak genel



194a



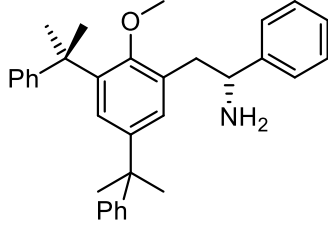
195a

prosedür ayırma-saflaştırma işlemi yapılmıştır. (**R**)-**194a** beyaz katı olarak elde edilmiştir. Elde edilen serbest amine herhangi bir ayırma saflaştırma işlemi yapılmadan kullanılarak ((**R**)-**194a**, 1,4 g, 4.1 mmol, 1.00 ek), HCOOH (1.7 mL, 2.07 g, 45.0 mmol, 11.00 ek) ve HCHO (672 µL, 730 mg, 9.0 mmol, 2.20 ek) çıkılarak istenilen ürün (**R**)-**195a** yağimsı (0.95 g, %64) olarak elde edildi. İTK: R_f=0.22 (Hekzan/EtOAc/TEA, 9.5:0.25:0.25). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.08 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.30 (s, 6H), 2.87 (dd, J = 13.3, 9.9 Hz, 1H), 3.51 (ddd, J = 18.0, 11.6, 4.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 7.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.06 – 7.12 (m, 3H), 7.12 – 7.17 (m, 2H). ¹³C-NMR (APT, 125 MHz, CDCl₃): δ = 31.1 (CH₃), 31.3 (CH₃), 34.2 (C), 35.2 (s), 35.4

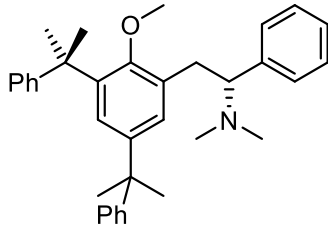
(CH₂), 43.3 (CH₃), 61.6 (CH), 71.3 (CH₃), 121.8 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 131.7 (C), 140.7 (C), 141.3 (CH), 144.8 (C), 155.9 (C).

3.2.1.7. (R)-2-(2-metoksi-3,5-bis(2-fenilpropan-2-il)fenil)-1-fenilethan-1-amine (194c) ve (R)-2-(2-metoksi-3,5-bis(2-fenilpropan-2-il)fenil)-N,N-dimethyl-1-feniletanamin (195c):

Genel prosedür B'ye göre **(R)-193c** (3.6 g, 6.0 mmol, 1.00 ek) ve $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2,9 mL, 3 g, 60.0 mmol, 10.00 ek) çıkılarak genel prosedür ayırma-saflaştırma işlemi yapılmıştır. **(R)-194c** beyaz katı olarak elde edildi. Elde edilen serbest amine herhangi bir ayırma saflaştırma işlemi yapılmadan kullanılarak **((R)-194c**, 1,9 g, 4.1 mmol, 1.00 ek) HCOOH (1.7 mL, 2,07 g, 45.0 mmol, 11.00 ek) ve HCHO (672 μL , 730 mg, 9.0 mmol, 2.20 ek) ile istenilen ürün **(R)-195c** yağlımsı (0.27 g, %79) olarak elde edildi. İTK: $R_f=0.20$ (silika jel, hekzan/EtOAc, 7:3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.36 (s, 9H), 1.42 (d, J = 7.7 Hz, 18H), 1.49 (s, 10H), 2.15 (s, 18H), 2.63 (s, 9H), 2.69 (dd, J = 13.3, 10.6 Hz, 3H), 3.23 (dd, J = 13.4, 4.8 Hz, 3H), 3.40 (dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 3H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 6.98 – 6.90 (m, J = 9.1, 4.4, 1.8 Hz, 15H), 7.12 – 7.00 (m, 22H), 7.19 – 7.13 (m, 13H). ^{13}C -NMR (APT, 125 MHz, CDCl_3): δ = 29.4 (CH₃), 30.7 (CH₃), 30.7 (CH₃), 30.8 (CH₃), 35.3 (CH₂), 42.1 (C), 42.5 (C), 43.2 (CH₃), 59.4 (CH₃), 70.7 (CH), 123.4 (CH), 125.0 (CH), 125.3 (CH), 126.0 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 131.5 (C), 141.8 (C), 144.2 (C), 151.0 (C), 152.1 (C), 155.3 (C).

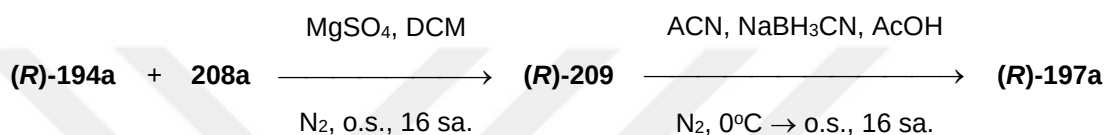
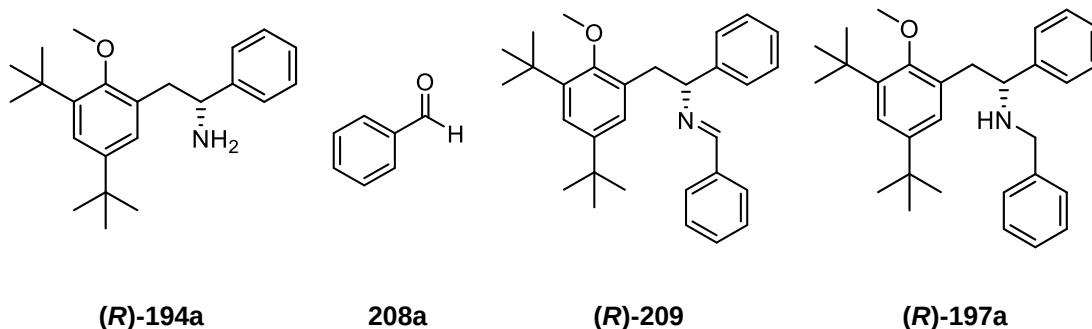


194c



195c

3.2.1.8. Genel Prosedür C: (R)-N-benzil-2-(3,5-di-tert-bütil-2-metoksifenil)-1-feniletanamin (197a)



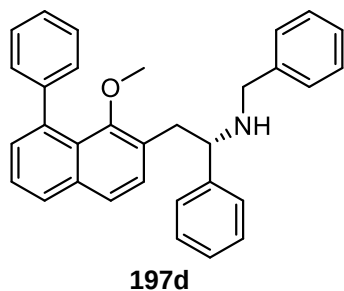
25 mL lik bir Şilenk tüpüne primer amin **(R)-206b** (340 mg, 1.0 mmol, 1.00ek) eklenerek 15 dakika kadar evakue işlemi yapıldıktan sonra sisteme azot gazı verilerek inert atmosfer sağlandıktan sonra DCM (5 mL) eklenerek çözöldü. Bu karışımın üzerine sırasıyla MgSO₄ (240a mg, 2.0 mmol, 2.00 ek) ve benzaldehit (**208a**) (102 µL, 1.0 mmol, 1.00ek) oda sıcaklığında eklenerek 16 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon dönüşümü ince tabaka kromatografisi (**İTK**) kontrol edildikten sonra reaksiyon karışımı direkt olarak indirgenmiş basınçta döner buharlaştırıcıda DCM uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı yağmsı karışım sonucu oluşan ürün imin **(R)-209** silika jelde kararsız olmasından dolayı, direkt olarak istenilen ürün **(R)-197a** ü elde etmek için indirgenmiştir.

25 mL lik bir Şilenk tüpüne alınan **(R)-209** (430 mg, 1.00 mmol, 1.00ek) 15 dakika kadar evakue işlemi yapıldıktan sonra sisteme azot gazı verilerek inert atmosfer sağlandıktan sonra ACN (7 mL) eklenerek çözöldü. Bu karışımın üzerine 0°C' de NaCNBH₃ (125 µL, 2.00 mmol, 2.00ek) eklenerek 15 dakika karıştırıldıktan sonra AcOH (230 µL, 4.0 mmol, 4.00ek) eklenir ve oda sıcaklığında 16 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı %2'lik CH₃OH-DCM (40 mL) ile doyurularak sonlandırıldı. 1 N NaOH (3X30 mL) çözeltisi ile organik faz ekstraksiyon yapıldıktan sonra sulu faz bir kez de DCM (40 mL) ile ekstrakte edilerek organik fazlar birleştirildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. DCM indirgenmiş basınçta döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra kalan yağmsı karışıma silika jel dolgulu kolon kromatografisi (silika jel, Hekzan/EtOAc/TEA, 9:0.8:0.2 (v/v)) uygulanarak istenilen ürün **(R)-197a** beyaz katı (0.34 g, %79) halinde elde edildi. **İTK**: R_f=0.46 (silika jel, Hekzan/EtOAc/TEA, 9:0.8:0.2). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ = 1.27 (s, J = 3.0 Hz, 9H), 1.43 (s, J = 3.1 Hz, 9H), 1.84 (s, 1H), 2.97 (dd, J = 13.9, 5.2 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 13.7, 8.8

Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.02 (dd, $J = 8.6$, 5.2 Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32 – 7.18 (m, 5H), 7.46 – 7.41 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (APT, 125 MHz, CDCl_3): $\delta = 31.2$ (CH_3), 31.5 (CH_3), 34.3 (CH_3), 35.3 (C), 40.5 (C), 51.4 (CH_2), 61.7 (CH_3), 62.7 (CH), 122.5 (CH), 126.2 (CH), 126.6 (CH), 126.9 (CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 131.4 (C), 140.6 (C), 141.9 (C), 144.4 (C), 145.4 (C), 156.2 (C).

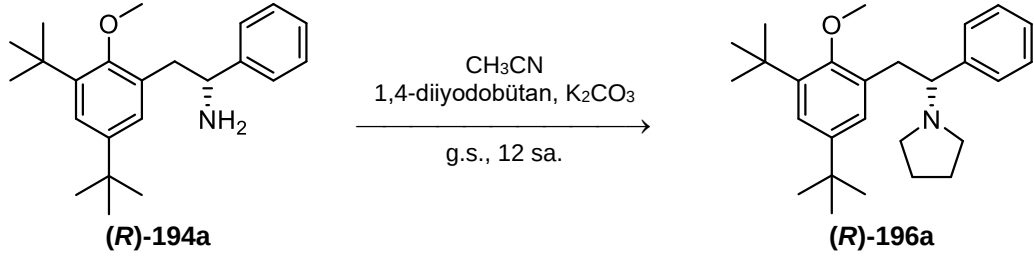
3.2.1.9. (*R*)-*N*-benzil-2-(1-metoksi-8-fenilnaftalen-2-il)-1-fenilethan-1-amin (197d):

Genel prosedür C'ye göre DCM (7.5 mL), (*R*)-**194d** (530 mg, 1.5 mmol, 1.00ek), MgSO_4 (360 mg, 3.0 mmol, 2.00 ek) ve benzaldehit (**208a**) (155 μL , 1.5 mmol, 1.00ek) kullanılarak genel prosedürde olduğu gibi oluşan imine herhangi bir ayırma saflaştırma işlemi yapılmadan ACN (10 mL), NaCNBH_3 (190 μL , 3.00 mmol, 2.00ek) ve AcOH (345 μL , 6.0 mmol, 4.00ek) kullanılarak (*R*)-**197d** (520 mg, %78) renksiz yağimsı (520 mg, %78) olarak elde edildi. İTK: $R_f=0.3$ (silika jel, hekzan/EtOAc, 9:1). ^1H



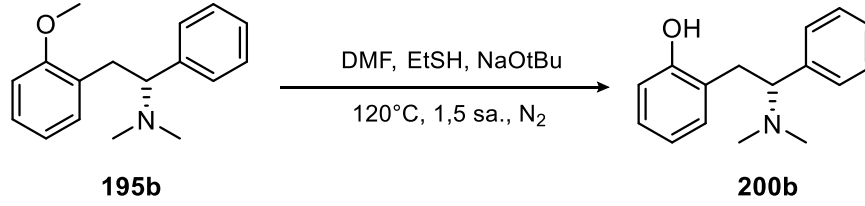
NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.90$ (s, 3H), 2.99 (dd, $J = 13.6$, 5.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 13.5$, 8.3 Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 7.9$, 6.0 Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 – 7.41 (m, 16H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (APT, 200 MHz, CDCl_3): $\delta = 39.3$ (CH_2), 51.6 (CH_2), 61.0 (CH_3), 63.2 (CH), 124.6 (CH), 124.9 (CH), 125.7 (CH), 126.2 (CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 127.5 (C), 128.0 (C), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (C), 129.6 (CH), 130.2 (CH), 135.4 (C), 138.1 (C), 140.7 (C), 143.8 (C), 144.1 (C), 155.0 (C).

3.2.1.10. (R)-1-(2-(3,5-di-tert-bütil-2-metoksifenil)-1-feniletil)pirolidin (194a)



Elde edilen serbest aminin hepsi ((**R**)-**194a**, 1,4 g, 4.1 mmol, 1.00 ek) elde edildikten hemen sonra ve K_2CO_3 (1.3 g, 9.4 mmol, 2.30 ek) 25 mL' lik bir Şılent tüpüne eklenerek evakue işlemi yapıldıktan sonra azot gazı verilerek CH_3CN ' de (25 mL, abs) çözüldü. Karışımın üzerine 1,4-diiodo bütan (540 μL , 1,27 g, 4.1 mmol, 1.00 ek) eklenerek geri soğutucu altında 12 saat boyunca karıştırıldı. İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildikten sonra DCM (50 mL) ve su (50 mL) eklenerek ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra DCM döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen yağimsı karışıma jel dolgulu kolon kromatografisi uygulanarak istenilen ürün (**R**)-**196a** renksiz yağimsı (1.13 g, %70) olarak elde edildi. İTK: $R_f=0.24$ (Hekzan/EtOAc/TEA, 9.5:0.25:0.25). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.07 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 1.78-1.81 (m, 4H), 2.50 (dd, $J = 9.7, 3.9$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.80 (dd, $J = 13.2, 10.3$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 10.3, 4.3$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 13.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.44 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.04 – 7.13 (m, 5H). $^{13}\text{C-NMR}$ (APT, 125 MHz, CDCl_3): δ 22.9 (CH_2), 30.7 (CH_3), 30.8 (CH_3), 33.6 (C), 34.6 (C), 37.9 (CH_2), 52.6 (CH_3), 61.1 (CH), 71.1 (CH_2), 121.2 (CH), 126.0 (CH), 126.7 (CH), 127.2 (CH), 127.6 (CH), 131.0 (C), 140.8 (C), 142.6 (CH), 144.2 (C), 155.5 (C).

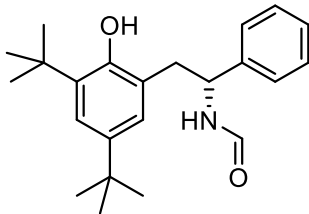
3.2.1.11. Genel Prosedür D: (R)-2-(2-(dimetilamino)-2-feniletıl)fenol (200b):



Önceden etüvde iyice kurutulmuş 25 mL'lik 2 boyunlu balona 15 dakika kadar evakue işlemi yapıldı. Evakue işlemi esnasında balon ısı tabancası ile iyice ısıtıldı ve sisteme evakue işleminden sonra azot gazı verildi. Balon içerisine EtSH (1,2 mL, 994 mg, 16.0 mmol, 8.00 ek) eklendi ve üzerine 10 ml distillenmiş DMF ilave edildi. Ortam sıcaklığı buz banyosu kullanılarak 0 °C'ye getirildi ve balon içerisine NaO^tBu tek porsiyonda (576 mg, 6.0 mmol, 3.00 ek) eklendi ve reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta 10-15 dakika karıştırıldı. Daha sonra balon içerisine **195b** (510 mg, 2.0 mmol, 1.00 ek) bileşiği tek porsiyonda eklendi ve karışım geri soğutucu altında 120 °C de 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon dönüşümü ince tabaka kromatografisi (İTK, silika jel) ile kontrol edildikten sonra, karışım önce oda sıcaklığına getirildi. Daha sonra buz banyosu yardımıyla 0 °C'ye getirildi. Karışımın pH'sı 1 N HCl kullanılarak 9-10 aralığına getirildi. Bu işlemten sonra karışım diklormetan (3x50 mL) ve doyugun NaCl çözeltisi (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Organik faz indirgenmiş basınçta döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra kalan sarı yağimsı karışıma kolon kromatografisi (silika jel, Hekzan/EtOAc/TEA, 8:2:0.5 (v/v)) uygulanarak istenilen ürün **200b** beyaz katı (0.43 g, %89) halinde elde edildi. **En**: 154°C. **İTK**: R_f=0.56 (silika jel,). **FTIR(KBr)**: $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) = 3444 (w), 3041 (w), 2520 (w), 1770 (w), 1609 (w), 1582 (s), 1481 (s), 1420 (w), 1267 (s), 1152 (w), 1039 (w), 993 (w), 915 (w), 841 (w), 782 (s), 704 (s), 606 (s). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ = 2.29 (s, 6H), 2.79 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 15.0, 10.8 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.93 (ddd, J = 12.7, 7.7, 1.2 Hz, 2H), 7.12 – 7.18 (m, 1H), 7.20 – 7.24 (m, 2H), 7.33 – 7.44 (m, 3H), 13.51 (s, 1H).

3.2.1.12. (R)-N-[2-(3,5-di-tert butil-2-hidroksifenil)-1-fenil]etilformamit (199a-1) ve (R)-2-(2-amino-2-feniletıl)-4,6-di-tert-butilfenol (199a)

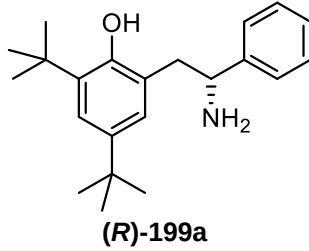
Genel prosedür D'ye göre **(R)-194a** (500 mg, 1.47 mmol, 1.00 ek), EtSH (0,880 mL, 730 mg,



11.8 mmol, 8.00 ek) ve NaO^tBu (423 mg, 4.4 mmol, 3.00 ek) kullanılarak formamit **(R)-199a-1** kolon kromatografisi (silika jel, Hekzan/EtOAc 7:3 (v/v)) ile saflaştırıldıktan sonra beyaz katı (407 mg 1.15 mmol, 78%) olarak elde edildi. **En**: 68–70 °C. TLC: R_f = 0.41 (silika jel; hekzan/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_D^{26} = +28$ (c = 0.5, CHCl₃). **FTIR (KBr)**: $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) =

3297 (br s), 2958 (s), 2869 (m), 1646 (br,s), 1525 (m), 1480 (s), 1362 (s), 1221 (s), 1121 (w), 879 (w), 759 (m), 699 (s). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 1.11 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.65 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 14.0, 9.4 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 14.0, 3.1 Hz, 1H), 4.82 (ddd, J = 8.8, 5.4, 3.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.18–7.21 (m, 2H), 7.29–7.35 (m, 3H), 8.22 (s, 1H). **¹³C-NMR (APT, 125 MHz, CDCl₃):** δ = 29.9 (CH₃), 31.4 (CH₃), 33.9 (C), 34.9 (C), 38.6 (CH₂), 55.6 (CH), 122.4 (C), 122.5 (CH), 125.7 (CH), 127.1 (CH), 128.1 (CH), 128.8 (CH), 135.8 (C), 139.7 (C), 141.1 (C), 151.3 (C), 162.0 (CH). **HRMS:** ([M+H]⁺) için hesaplanan C₂₃H₃₂NO₂: 354.2428, bulunan: 354.2402.

Formamit **(R)-199a-1** (232 mg, 0.66 mmol, 1.00 ek) 3 mL MeOH ile bir vial içerisinde çözüldü. Ardından ayrı bir vialde 3 mL 10% NaOH MeOH

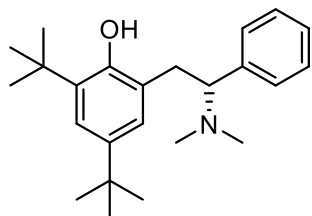


(w/w) çözeltisi reaksiyon vialı içerisinde bulunan çözeltiye eklendi. Elde edilen homojen karışım inert atmosfer altında 2 saat reflaks edildikten sonra oda sıcaklığına getirildi. Reaksiyon karışımından metanol indirgenmiş basınç altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı karışıma yaklaşık 5 mL su eklendi ve ardından %20 HCl (20 mL)

nötrale edildi. Elde edilen homojen karışım Et₂O (2 x 50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrıldı ve kalan sulu fazın pH'ı 0°C'de doymuş NaHCO₃ ile 9'a ayarlandı. Elde edilen bulamaç halindeki çözelti DCM (2 x 50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzülme ve indirgenmiş basınç altında döner buharlaştırıcıda organik uçucular uzaklaştırıldı. **(R)-199a** (193 mg, 0.59 mmol, 90%) bej renge katı halde elde edildi. **En:** 241–242 °C. **TLC:** R_f = 0.55 (silika jel; hekzan/EtOAc/TEA/MeOH, 4:0.5:0.25:0.25). $[\alpha]_D^{21} = -98$ (c = 0.5, CHCl₃). **FTIR (KBr):** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) = 3458 (br), 2955 (s), 1605 (m), 1536 (m), 1479 (s), 1361 (s), 1296 (w), 1194 (s), 1121 (s), 879 (w), 758 (m), 698 (s). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 1.01 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 2.98–3.04 (m, 1H), 3.66 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.03–7.16 (m, 4H), 7.23 (d, J = 6.9 Hz, 2H). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃):** δ = 32.7 (CH₃), 34.0 (CH₃), 36.5 (C), 37.6 (C), yaklaşık 40.0 (CH₂, bu sinyal tespit edilemedi). Fakat, bu sinyal HSQC analizi ile tespit edilmiştir. 59.1 (CH), 125.2 (CH), 129.0 (CH), 130.1 (CH), 131.2 (CH), 131.4 (CH), 139.4 (C), 144.3 (C), 153.5 (C). Ayrıca aromatik karbona ait iki ¹³C sinyali de tespit edilememiştir. **HRMS:** ([M+H]⁺) için hesaplanan C₂₂H₃₂NO: 326.2478, bulunan: 326.2479.

3.2.1.13. (R)-2,4-di-tert-bütil-6-(2-(dimetilamino)-2-feniletil)fenol (200a):

Genel prosedür D'ye göre **(R)-195a** (735 mg, 2.0 mmol, 1.00 ek), EtSH (1,2 mL, 994 mg, 16.0 mmol, 8.00 ek) ve NaO'Bu (576 mg, 6.0 mmol, 3.00 ek)



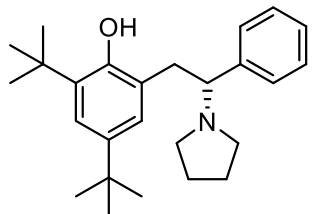
200a

kullanılarak ürün elde edilmiştir. İstenilen ürün **(R)-213b** beyaz katı (0.69 g, %98) halinde elde edildi. **En:** 146 °C. **İTK:** $R_f=0.28$ (silika jel, hekzan/EtOAc, 9:1). **FTIR(KBr):** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) = 3415 (w), 3062 (m), 3029 (m), 2992 (s), 2961 (s), 2871 (s), 2794 (m), 2696 (m), 1960 (w), 1825 (w), 1597 (m), 1448 (s), 1391 (m), 1357 (s), 1294 (s), 1233 (s), 1116 (m), 1039 (m), 998 (m), 883

(m), 780 (m), 704 (s), 595 (m), 520 (w). **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):** δ = 1.25 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 2.26 (s, 6H), 2.73 (d, J = 14,6, 2H), 3.69 (dd, J = 10.5, 14.6, 1H), 3.91 (d, J = 10.4, 1H), 6.82 (d, J = 2.4, 1H), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 3H), 12.67 (s, 1H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (APT, 125 MHz, CDCl_3):** δ = 29.8 (CH_3), 31.7 (CH_3), 34.11 (C), 35.2 (C), 38.1 (CH_2), 40.3 (CH_3), 70.5 (CH), 122.6 (CH), 126.0 (CH), 127.4 (C), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 129.2 (CH), 136.3 (C), 136.8 (C), 140.2 (C), 153.9 (C).

3.2.1.14. (R)-2,4-di-tert-bütil-6-(2-fenil-2-(pirolidin-1-il)etil)fenol (201a):

Genel prosedür D'ye göre **(R)-196a** (760 mg, 2.0 mmol, 1.00 ek), EtSH (1,2 mL, 994 mg, 16.0 mmol, 8.00 ek) ve NaO'Bu (576 mg, 6.0 mmol, 3.00 ek)



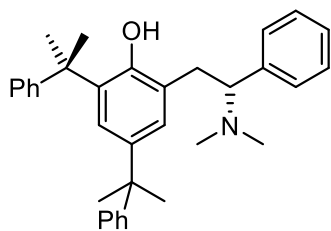
201a

kullanılarak ürün elde edilmiştir. İstenilen ürün **(R)-212b** beyaz katı (0.74 g, %99) halinde elde edildi. **En:** 116°C. **İTK:** $R_f=0.26$ (silika jel, hekzan/EtOAc, 9:1). **FTIR(KBr):** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) = 3430 (w), 3055 (m), 3032 (m), 2950 (s), 2910 (s), 2862 (s), 2482 (m), 2193 (m), 1815 (w), 1596 (m), 1452 (s), 1385 (m), 1358 (m), 1235 (s), 1200 (m), 1099 (m), 949 (m), 861 (m), 764 (m), 705

(s), 590 (m). **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):** δ = 1.23 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.73 (m, 4H), 2.49 (d, J = 7.9, 2H), 2.78 (d, J = 8.4, 2H), 2.84 (d, J = 14.5, 1H), 3.64 (m, 1H), 4.09 (d, J = 9.9, 1H), 6.75 (d, J = 2.3, 1H), 7.17-7.20 (m, 3H), 7.28-7.36 (m, 3H), 12.65 (s, 1H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (APT, 125 MHz, CDCl_3):** δ = 22.7 (CH_2), 29.8 (CH_3), 31.7 (CH_3), 34.0 (C), 35.2 (C), 39.1 (CH_2), 48.4 (CH_2), 67.0 (CH), 122.4 (CH), 126.1 (CH), 127.3 (C), 127.5 (CH), 128.0 (CH), 129.1 (CH), 136.8 (C), 137.5 (CH), 140.2 (C), 153.9 (C).

3.2.1.15. (R)-2-(2-(dimetilamino)-2-feniletil)-4,6-bis(2-fenilpropan-2-il)fenol (200c)

Genel prosedür D'ye göre (R)-195c (492 mg, 1.0 mmol, 1.00 ek), EtSH (0,6 mL, 497 mg , 8.0 mmol, 8.00 ek) ve NaO'Bu (290 mg ,3.0 mmol , 3.00 ek)



200c

kullanılarak ürün elde edilmiştir. İstenilen ürün (R)-200c

beyaz katı (0.43 g, %90) halinde elde edildi. En: 63°C. İTK:

R_f=0.44 (silika jel, Hekzan/EtOAc, 7:3). FTIR(KBr): ν_{max} (cm⁻¹)

= 3436 (w), 2964 (w), 1599 (w), 1493 (s), 1461 (m), 1442 (w),

1360 (w), 1283 (w), 1202 (w), 1030 (w), 764 (w), 699 (s). ¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.56 (d, J = 4.5 Hz, 9H), 1.62 (s,

3H), 1.92 (s, 6H), 2.55 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 14.3, 10.1 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 9.7

Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.11 – 6.98 (m, 6H), 7.29 – 7.11 (m, 13H), 11.89 (s, 1H). ¹³C-NMR

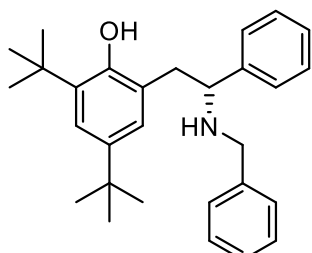
(APT, 125 MHz,CDCl₃): δ = 28.8 (CH₃), 30.5 (CH₃), 31.0 (CH₃), 31.1 (CH₃), 40.6 (CH₃), 42.4

(CH₂), 70.9 (CH), 124.4 (CH), 125.3 (CH), 125.8 (CH), 126.7 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH),

127.9 (CH), 128.0 (C), 129.0 (C), 136.5 (C), 151.4 (C).

3.2.1.16. (R)-2-(2-(benzilamino)-2-feniletil)-4,6-di-tert-bütilfenol (202a):

Genel prosedür D'ye göre (R)-197a (860 mg, 2.0 mmol, 1.00 ek), EtSH (1,2 mL, 994 mg , 16.0 mmol, 8.00 ek) ve NaO'Bu (576 mg ,6.0 mmol , 3.00 ek)



202a

kullanılarak istenilen ürün (R)-202a beyaz katı (0.4 g, %95)

halinde elde edildi. En: 136°C. İTK: R_f=0.6 (silika jel,

Hekzan/EtOAc, 9:1). FTIR(KBr): ν_{max} (cm⁻¹) = 3433 (w), 3295

(s), 2905 (s), 2582 (w), 1598 (w), 1455 (s), 1439 (s), 1360 (s),

1300 (s), 1240a (s), 1201 (s), 1091 (s), 954 (w), 878 (w), 757

(s), 752 (s), 697 (s), 586 (w), 517 (w). ¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃): δ = 1.31 (s, 9H), 1.55 (s, 9H), 2.88 (dd, J = 14.6, 1.0

Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 14.6, 9.8 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 6.85 (s, 1H),

7.26 – 7.41 (m, 9H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H). ¹³C-NMR (APT, 125 MHz,CDCl₃): δ = 29.9

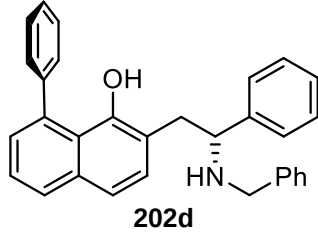
(CH₃), 31.7 (CH₃), 34.1 (C), 35.2 (C), 43.0 (CH₂), 51.8 (CH₂), 64.4 (CH), 122.7 (CH), 126.1

(CH), 126.2 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 137.0 (C),

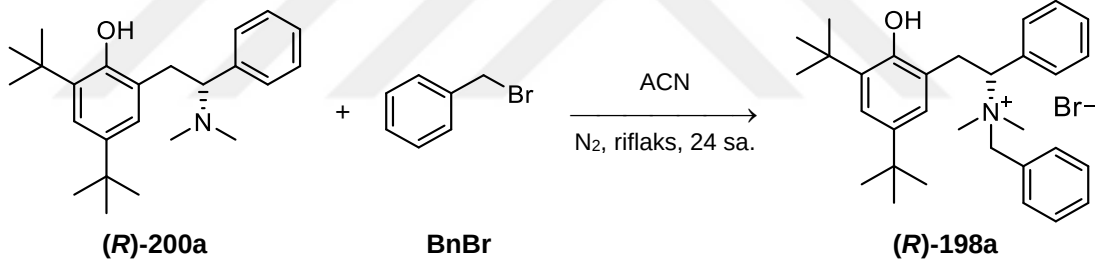
140.7 (C), 153.2 (C).

3.2.1.17. (R)-2-(2-(benzilamino)-2-feniletil)-8-fenilnaftalen-1-ol (202d):

Genel prosedür D'ye göre **(R)-197d** (450 mg, 1.0 mmol, 1.00 ek), EtSH (0.6 mL, 495 mg, 8.0 mmol, 8.00 ek) ve NaO'Bu (290 mg, 3.0 mmol, 3.00 ek) kullanılarak istenilen ürün **(R)-202d** beyaz katı (375 mg, %87) halinde elde edildi. **İTK:** $R_f=0.4$ (silika jel, hekzan/EtOAc, 9:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 2.90 (dd, J = 14.7, 1.7 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 14.7, 9.7 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 – 7.24 (m, 6H), 7.26 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.52 (m, 8H), 7.74 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H). **¹³C-NMR (APT, 125 MHz, CDCl₃):** δ = 42.4 (CH₂), 52.0 (CH₂), 64.5 (CH), 119.2 (CH), 121.0 (CH), 123.7 (C), 124.6 (C), 125.9 (CH), 126.3 (CH), 127.0 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (C), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (C), 135.3 (C), 137.93 (C), 139.3 (C), 143.1 (C), 145.9 (C), 153.9 (C).



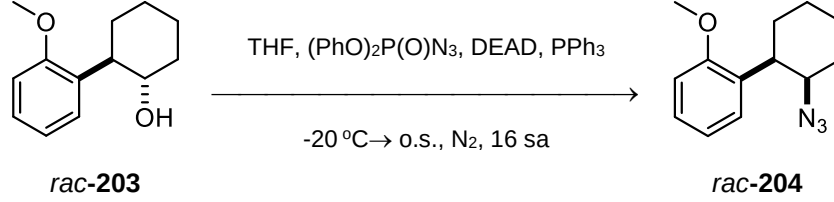
3.2.1.18. Genel Prosedür E: (R)-N-benzil-2-(3,5-di-tert-butil-2-hidroksifenil)-N,N-dimetil-1-feniletan amonyum bromür



50 mL lik 2 boyunlu balona tersiyer amin **(R)-200a** (354 mg, 1 mmol, 1.00ek) eklenerek 15 dakika kadar evakue işlemi yapıldıktan sonra sisteme azot gazı verilerek inert atmosfer sağlandı. Balona 10 mL ACN eklenerek berrak bir çözelti elde edildikten sonra BnBr (**215**, 132 μ L, 1.10 mmol, 1.10ek) eklendi ve 24 saat boyunca reflaks edildi. Reaksiyon dönüşümü İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon karışımı direkt olarak indirgenmiş basınçta döner buharlaştırıcıda ACN uzaklaştırıldı sonra kalan karışıma kolon kromatografisi (silika jel, CHCl₃/MeOH, 9:1 (v/v)) uygulanarak istenilen ürün **(R)-198a** beyaz katı (0.32 g, %72) halinde elde edildi. **En:** 148°C. **İTK:** $R_f=0.44$ (silika jel, CHCl₃/MeOH, 9:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 0.96 (s, 9H), 1.41 (s, 8H), 2.97 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 4.38 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.54 (m, 6H), 7.21 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H). **¹³C-NMR (APT, 125 MHz, CDCl₃):** δ = 30.5 (CH₃), 31.0 (C), 31.2 (CH₃), 34.0 (C), 35.0 (CH₂), 46.8 (CH₃), 47.5 (CH₃), 66.0 (CH₂), 77.8 (CH), 122.6 (CH), 125.8 (C), 125.8 (CH), 127.3 (C), 129.2 (CH), 130.3 (CH), 130.6 (CH), 131.6 (C), 133.5 (CH), 140.6 (C), 143.2 (C), 150.5 (C).

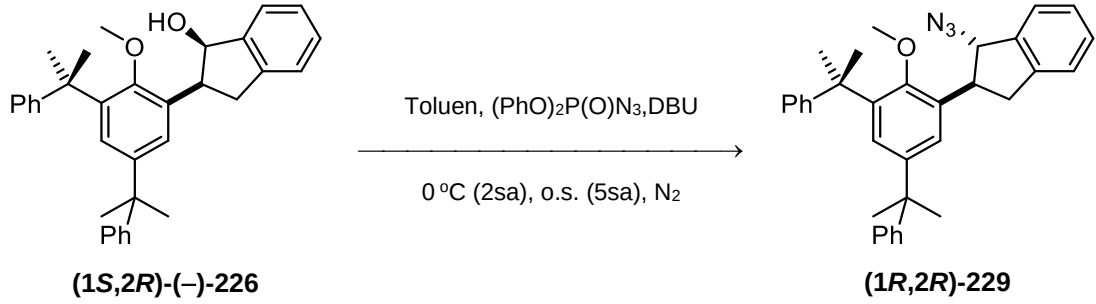
3.2.2. İkinci Jenerasyon Organokatalizör Adayların Sentezi

3.2.2.1. *cis*-1-(2-azidosikloheksil)-2-metoksibenzen (**203**)



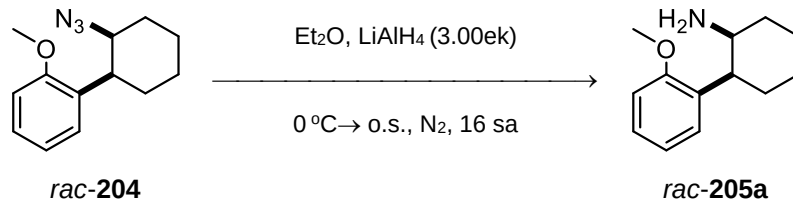
203 (4.125 g, 20.0 mmol, 1.00ek) ve trifenilfosfin (PPh_3 , 7.86 g, 30.0 mmol, 1.50ek) iki boyunlu 250 mL'lik bir balon içerisine eklenerek evakue işlemi uygulandıktan sonra azot gazı verildi. Balona THF (80 mL) eklendikten sonra reaksiyon ortamının sıcaklığı -20°C 'ye getirilerek sırasıyla dietilazodikarboksilat (DEAD, 11.33 g, 11.85 mL, 26.0 mmol, 1.30ek) ve difenilfosforilazit ($(\text{PhO})_2\text{P(O)N}_3$, 8.24 g, 6.45 mL, 30.0 mmol, 1.50ek) eklenerek 16 saat boyunca oda sıcaklığına kadar karıştırıldı. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edildikten sonra döner buharlaştırıcıda indirgenmiş basınçta THF uzaklaştırdı. Kalan yağimsı turuncu karışım silika jel üzerinden (Hekzan:EtOAc/95:5) süzöldükten sonra kolon kromatografisi (silika jel, hekzan) uygulanarak istenilen ürün **204** renksiz yağimsı (3.0 g, %65) olarak elde edildi. **İTK:** $R_f=0.22$ (silika jel, Hekzan). **FTIR(KBr):** ν_{max} (cm^{-1}) = 2935 (s), 2102 (s), 1601 (w), 1492 (s), 1239 (s), 1031 (w), 753 (s). **$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):** δ = 1.36-1.48 (m, 1 H), 1.54-1.61 (m, 3 H), 1.70-1.80 (m, 1 H), 1.87-1.91 (m, 1 H), 1.99-2.06 (m, 2 H), 3.22 (dt, J = 12.9, 2.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (APT, 125 MHz, CDCl_3):** δ = 20.4 (CH_2), 25.0 (CH_2), 26.3 (CH_2), 30.7 (CH_2), 39.5 (CH_3), 55.3 (CH), 62.0 (CH), 109.9 (CH), 120.5 (CH), 127.6 (CH), 128.1 (CH), 131.2 (C) 156.6 (C). **HRMS (ESI):** ($[\text{M}-\text{N}_2+\text{H}]^+$) $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}$ için hesaplanan: 204.1383; bulunan: 204.1403.

3.2.2.2. (1*R*,2*R*)-2-(2-metoksi-3,5-bis(2-fenilpropan-2-il)fenil)-indan-1-azit (229)



Önceden etüvde iyice kurutulmuş 50'mL lik şilenk tüpüne **(1*S*,2*R*)-(-)-226** (1.72 g, 3.6 mmol, 1.00ek) eklenerek 15 dakika kadar evakue işlemi yapıldı. Sisteme evakue işleminden sonra azot gazı verildi. Gaz sızdırmaz şırınga yardımıyla toluen (8 mL) eklenerek çözünme sağlandı. Karışımın sıcaklığı buz banyosu yardımıyla 0 °C'ye getirildi. Ardından sırasıyla DBU (650 µL, 660 mg, 4.3 mmol, 1.20ek) ve DPPA (930 µL, 1.2 g, 4.3 mmol, 1.20ek) damla damla eklenerek bu sıcaklıkta 2 saat ve oda sıcaklığında 5 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon dönüşümü İTK ile takip edildi. Reaksiyon 10 mL su 10 mL %5'lik HCl çözeltisi eklenerek sonlandırıldı. Karışım DCM (25 mLx3) ile ekstrakte edilerek organik faz döner buharkıştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Yağimsı kalıntıya silika jel dolgulu kolon kromatografisi uygulanarak istenilen ürün **(1*R*,2*R*)-229** renksiz yağimsı (0.4 g, %23) olarak elde edildi. İTK: $R_f=0.27$ (silika jel, Hekzan/DCM, 9:1). $^1\text{H-NMR}(500 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta = 1.61$ (s, 3H), 1.63 – 1.70 (m, 9H), 2.70 (s, 3H), 2.85 (dd, $J = 16.0, 8.1$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 16.1, 8.3$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 15.3, 8.1$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.20 – 7.21 (m, 5H), 7.23 – 7.32 (m, 10H).

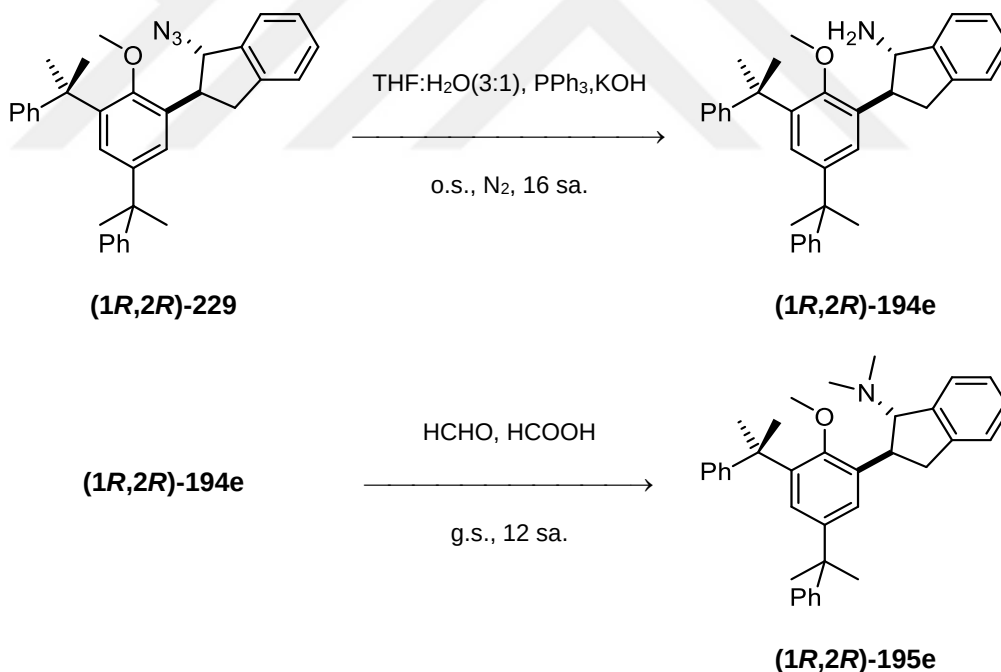
3.2.2.3. *cis*-2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin (205a)



Önceden etüvde iyice kurutulmuş iki boyunlu 500 mL'lik bir balona evakue işlemi yapılarak azot gazı verildikten sonra LiAlH₄ (1.71 g, 45.0 mmol, 3.00ek) eklendi ve üzerine Et₂O (120 mL) gaz sızdırmaz şırınga ile ilave edildi. Reaksiyon ortamının sıcaklığı buz banyosu yardımıyla 0°C'ye getirildi. Aynı bir 250 mL'lik balona eklenen **204** (3.5 g, 15.0 mmol, 1.00ek) Et₂O (120 mL) eklenerek çözüldü ve kanula yardımıyla LiAlH₄ çözeltisi üzerine damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar 16 saat boyunca karıştırıldı. Hazırlanan 250 mL 10 N NaOH çözeltisi üzerine reaksiyon karışımı yavaş yavaş eklenerek sonlandırıldı ve ekstraksiyon yapılarak organik faz alındı. Organik safsızlıkları uzaklaştırmak için amini tuz

halinde su fazına geçirmek için Et₂O fazı %5'lik HCl çözeltisi (3x100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Daha sonra su fazları birleştirilerek Et₂O (1x100 mL) ile tekrar ekstraksiyon yapıldı. Su fazı 4N NaOH çözeltisi ile bazik yapılarak DCM (3x100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra indirgenmiş basınçta döner buharlaştırıcıda Et₂O uzaklaştırıldı. İstenilen ürün **205a** renksiz yağimsı (3.0 g, 98%) olarak elde edildi. **İTK:** R_f=0.36 (Hekzan:EtOAc:TEA:MeOH/8:1,4:0,4:0,2). **FTIR(KBr):** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) = 3440 (br), 3190 (w), 2941 (w), 1736 (s), 1699 (s), 1600 (w), 1529 (w), 1493 (w), 1285 (s), 1244 (s), 1128 (s), 1026 (s), 710 (s). **¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃):** δ = 1.36-1.48 (m, 1 H), 1.54-1.61 (m, 3 H), 1.70-1.80 (m, 1 H), 1.87-1.91 (m, 1 H), 1.99-2.06 (m, 2 H), 3.22 (dt, *J* = 12.9, 2.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H). **¹³C-NMR (APT, 125 MHz, CDCl₃):** δ = 20.4 (t), 25.0 (t), 26.3 (t), 30.7 (t), 39.5 (d), 55.3 (d), 62.0 (d), 109.9 (d), 120.5 (d), 127.6 (d), 128.1 (d), 131.2 (s) 156.6 (s). **HRMS (ESI):** C₁₃H₂₀NO ([M + H]⁺) için hesaplanan 206.1544, bulunan 206.1551.

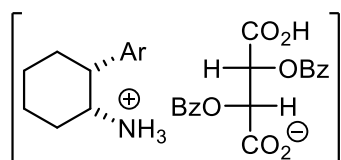
3.2.2.4. (1*R*,2*R*)-2-(2-metoksi-3,5-bis(2-fenilpropan-2-il)fenil-indan-1-amine (**221**) ve (1*R*,2*R*)-2-(2-metoksi-3,5-bis(2-phenylpropan-2-yl)phenyl)-*N,N*-dimethyl-inden-1-amine (**222**) sentezi



üzerinden kurutulduktan sonra indirgenmiş basınçta döner buharlaştırıcıda solvent uzaklaştırıldı. İstenilen ürün **(1R,2R)-194e** renksiz yağımsı (0.25 g, %70) olarak elde edildi. Elde edilen serbest aminin hepsi (0.25 g, 0.525 mmol, 1.00 ek) elde edildikten hemen sonra 10 mL' lik bir şilenk tüpüne eklenerek evakue işlemi yapıldıktan sonra azot gazı verilerek üzerine HCOOH (0.22 mL, 0.5 g, 5.80 mmol, 11.00 ek) ve HCHO (90 µL, 1.20 mmol, 2.20 ek) eklendi. Karışım geri soğutucu altında 12 saat boyunca karıştırıldı. İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildikten sonra NaHCO₃ ile pH=9-10 ayarlandıktan sonra DCM (25 mLx3) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra DCM döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen yağımsı karışım kolon kromatografisi (silika jel, Hekzan:EtOAc:TEA/ 9:0,8:0,2) uygulanarak istenilen ürün **(1R,2R)-195e** renksiz (0.18 g, %75) yağımsı olarak elde edildi. İTK: R_f=0.55 (Hekzan:EtOAc:TEA/ 9:0,8:0,2). ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): δ = 1.53 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.70 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.86 (dd, J = 15.9, 9.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 16.0, 8.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 16.9, 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 – 7.16 (m, 3H), 7.17 – 7.30 (m, 12H). ¹³C-NMR (APT, 125 MHz, CDCl₃): δ = 27.8 (CH₃), 30.9 (CH₃), 31.0 (CH₃), 32.5 (CH₃), 37.0 (CH), 40.4 (CH), 40.7 (CH), 42.4 (CH), 43.0 (CH₂), 46.3 (CH), 60.9 (CH₃), 78.9 (CH), 122.8 (CH), 124.2 (CH), 124.8 (CH), 124.9 (CH), 125.1 (CH), 125.6 (CH), 126.2 (CH), 126.7 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 138.7 (C), 141.7 (C), 142.1 (C), 143.2 (C), 145.2 (C), 151.0 (C), 152.0 (C), 154.8 (C).

3.2.2.5. (2R,3R)-2,3-Bis(benzoiloksi)butandioik Asit (1R,2R)-2-(2-metoksifenil)-sikloheksil amin tuzu (211)

Dibenzoil tartarik asit (L-DBTA, 5.37 g, 15.0 mmol, 1.00ek) H₂O (60 mL) içerisindeki



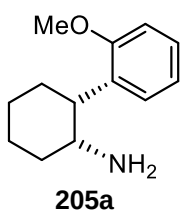
211

süspansiyonu reflaks sıcaklığına ısıtıldı. *rac*-**205a** (3.0 g, 15.0 mmol, 1.00ek) yüksek konstrasyon IPA'da (30 mL) çözülerek damla damla eklendi. Oda sıcaklığına gelene kadar çöken karışım bu sıcaklıkta 2 saat boyunca karıştırıldı. Çöken amonyum tuzu (3.75 g, %45, 90%de) Et₂O (2 x 15mL) ile yıkanarak süzüldü. İkinci

kristallendirme için, diastereomerce zengin tuz **211** IPA (20 mL) içerisinde kaynatılarak çözüldü. Kaynayan IPA çözeltisine çökme gerçekleşene kadar damla damla su (20 mL) eklendi. Oda sıcaklığına getirilen karışım bu sıcaklıkta 2 saat karıştırıldıktan sonra Et₂O (2 x 15mL) ile yıkanarak süzüldü. Amonyum tuzu **211** (3.6 g, %40, >99%) diastereomerik saf olarak elde edildi. En: 118-121 °C. [α]_D²⁸ = -132° (c = 0,5 MeOH). ¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.28-1.53 (m, 4H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.72-1.75 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.95-1.98 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.09-2.17 (qd, J = 13.2, 3.1 Hz, 1H), 3.17-3.20 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.48-3.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.65 (s, 2H), 6.89-6.92 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96-6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 7.61-7.64 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.92-7.97 (m, 4H). ¹³C-NMR (APT, 125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 19.2 (CH₂), 23.8

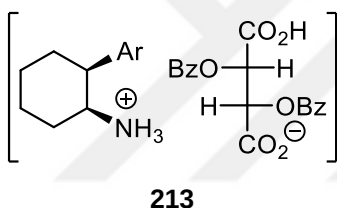
(CH₂), 25.8 (CH₂), 29.6 (CH₂), 38.1 (CH), 49.6 (CH), 55.9 (CH₃), 72.4 (CH), 111.3 (CH), 121.1 (CH), 128.1 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (C), 129.1 (CH), 129.7 (CH), 130.1 (C), 133.8 (C), 157.3 (C), 165.3 (C), 168.3 (C). **HRMS (ESI):** C₃₁H₃₄NO₉ ([M + H]⁺) için hesaplanan 564.2233, bulunan 564.2234.

3.2.2.6. (1*R*,2*R*)-2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin sentezi (205a)



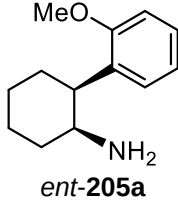
Amonyum tuzu **211** (3.38 g, 6.0 mmol) 4N NaOH çözeltisi (100 mL) ile çözülerek DCM (3 x 100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Organik fazın döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak enantiyomerik saf **205a** (1.224 g, 5.96 mmol, 99%, >99%ee) uçuk sarı yağimsı olarak elde edildi. [α]_D²⁸ = -92 (c = 0.5, CHCl₃).

3.2.2.7. (2*S*,3*S*)-2,3-Bis(benzoiloksi)butandioik Asit (1*S*,2*S*)-2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin tuzu eldesi



211 kristallendirme çalışmalarından geri kalan tüm süzüntü 4N NaOH (100 mL) muamele edilerek DCM (3 x 100 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Organik fazın döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak enantiyomerce zengin *ent*-**205a** (1.7 g, 8.3 mmol, 60%ee) renksiz yağimsı olarak elde edildi. **205a**'nın IPA (16.5 mL) çözeltisi dibenzoil-D-tartarik asitin (D-DBTA, 2.97 g, 8.3 mmol, 1.00 ek) su (33 mL) içerisindeki kaynayan süspansiyonu üzerine damla damla eklenerek berrak bir çözelti elde edildi. Oda sıcaklığına gelene kadar çöken karışım bu sıcaklıkta 2 saat boyunca karıştırıldı. Çöken amonyum tuzu **213** (3.5 g, %41, 93%*de*) Et₂O (2 x 15mL) ile yıkanarak süzüldü. İkinci kristallendirme için, diastereomerce zengin tuz **213** IPA (20 mL) içerisinde kaynatılarak çözüldü. Kaynayan IPA çözeltisine çökme gerçekleşene kadar damla damla su (20 mL) eklendi. Oda sıcaklığına getirilen karışım bu sıcaklıkta 2 saat karıştırıldıktan sonra Et₂O (2 x 15mL) ile yıkanarak süzüldü. Amonyum tuzu **213** (3.38 g, %40, >99%) diastereomerik saf olarak elde edildi. **En:** 119–122 °C. [α]_D²⁸ = +135 (c = 0.5, MeOH). **¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆):** δ = 1.26 – 1.52 (m, 4H), 1.62 (dd, J = 12.3, 9.1 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.13 (qd, J = 13.2, 2.9 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.66 (s, 2H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.28 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 7.63 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 4H). **¹³C-NMR (APT, 125 MHz, DMSO-d₆):** δ = 19.3 (CH₂), 23.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 29.6 (CH₂), 38.1 (CH), 49.6 (CH), 55.9 (CH), 72.7 (CH₃), 111.2 (CH), 121.1 (CH), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (C), 129.1 (CH), 129.7 (CH), 130.2 (C), 133.8 (C), 157.3 (C), 165.4 (C), 168.4 (C).

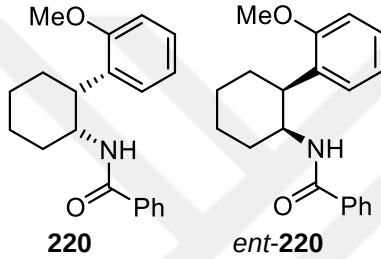
3.2.2.8. (1S,2S)-2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin sentezi (*ent*-205a)



Amonyum tuzu **213** (3.15 g, 5.6 mmol) 4N NaOH çözeltisi (100 mL) ile çözülerek DCM (3 x 100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Organik fazın döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak enantiyomerik saf *ent*-205a (1.14 g, 5.55 mmol, 99%, >99%ee) uçuk sarı yağimsı olarak elde edildi. $[\alpha]_D^{28} = +90$ (c = 0.5, CHCl₃).

3.2.2.9. (2-Metoksifenil)sikloheksilbenzamid (*rac*-220)

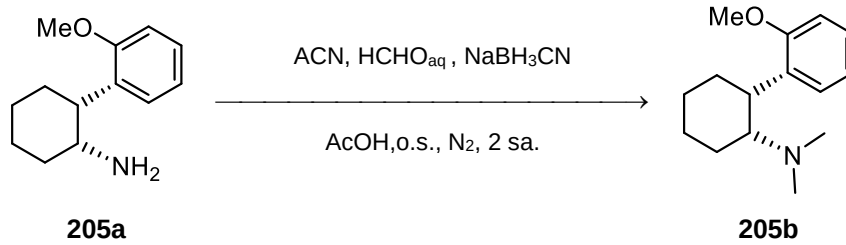
50 mL'lik bir balon içerisine *rac*-205a (205 mg, 1.0 mmol, 1.00 ek) eklenerek DCM (12 mL)



ile çözülerek üzerine 4N NaOH (4 mL) sulu çözeltisi eklendi. Ardından bu karışım üzerine oda sıcaklığında damla damla benzoil klorür (219, 197 mg, 1.4 mmol, 1.40 ek) eklenerek elde edilen iki fazlı reaksiyon karışımı 15 dakika karıştırıldı. Ardından reaksiyon karışımının karıştırma işlemi durdurularak fazların ayrılması beklendi. Karışımda gözlenen sulu faz bir pipet yardımıyla

uzaklaştırıldı. Geriye kalan organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak filtre edildi ve döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak (silikajel, Hekzan/EtOAc, 9:1) istenilen ürün 220 (263 mg (0.85 mmol, 85%) beyaz katı olarak elde edildi. En: 150–151 °C. **İTK**: R_f = 0.15 (silikajel; hexanes/EtOAc, 9:1). **HPLC**: Daicel Chiralpak OD-H (4.60 mm ID × 250 mm column length); n-hexane/iPrOH (85:15), 1.0 mL/min; 254 nm (UV-vis); t_R = 6.2 min (**220**), t_R = 7.3 min (*ent*-220). **FTIR (KBr)**: $\tilde{\nu}_{max}$ (cm⁻¹) = 3429 (s), 3028 (w), 2927 (s), 2873 (m), 2063 (w), 1808 (w), 1641 (s), 1577 (s), 1491 (s), 1439 (m), 1239 (s), 1100 (m), 1034 (m), 922 (m), 832 (m), 756 (s), 512 (m). **¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆)**: δ = 1.38–1.51 (m, 3H), 1.56–1.68 (m, 2H), 1.76–1.85 (m, 2H), 2.30–2.40 (m, 1H), 3.27 (dt, J = 13.7, 3.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.47 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07–7.11 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 9.1 Hz, 1H). **¹³C NMR (APT, 150 MHz, DMSO-d₆)**: δ = 28.4 (CH₂), 29.1 (CH₂), 36.6 (CH₂), 53.6 (CH), 58.4 (CH₃), 113.7 (CH), 123.3 (CH), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 130.1 (CH), 131.1 (CH), 133.8 (CH), 135.1 (C), 138.0 (C), 160.0 (C), 168.2 (C=O). **HRMS (ESI)**: ([M+H]⁺) C₂₀H₂₄NO₂ için hesaplanan: 310.1802; bulunan: 310.1798. Diastereomerik saf tuz **211** ve **213**'ün diastereomerik fazlalıklarının belirlenmesinde bu metot kullanılmıştır. Elde edilen tuzlardan 500 mg (0.89 mmol, 1.00 ek) alınarak DCM (12 mL), 4N NaOH (4 mL) ve benzoil klorür (120 μ L, 1.03 mmol, 1.40 ek) belirtilen miktarlarda reaksiyon karışımı hazırlandı. Ayrılma saflaştırma işlemlerinin ardından benzamid türevleri **220** ya da *ent*-220 (0.60 mmol, 85%) beyaz katı olarak elde edildi.

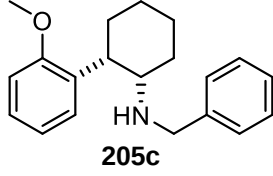
3.2.2.10. Genel Prosedür F: Siklik primer aminden tersiyer amin sentezi: (1*R*,2*R*)-2-(2-metoksifenil)-*N,N*-dimetilsikloheksan-1-amin'in sentezi (205b)



Önceden etüvde iyice kurutulmuş iki boyunlu 25 mL'lik bir Şilenk tüpüne evakue işlemi yapılarak azot gazı verildikten sonra **205a**'nın (410 mg, 2.0 mmol, 1.00 ek) CH₃CN (8 mL) içerisindeki çözeltisine %37'lik sulu formaldehit çözeltisi (745 µL, 10.0 mmol, 5.00 ek) eklenerek 15 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra NaBH₃CN (250 mg, 4.0 mmol, 2.00 ek) eklendi ve oda sıcaklığında 15 dakika daha karıştırıldı. Son olarak AcOH (570 µL, 10.0 mmol, 5.00 ek) eklenerek karışım oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı %2'lik CH₃OH-DCM (40 mL) ile doyurularak sonlandırılır. 1 N NaOH (3X30 mL) çözeltisi ile organik faz ekstraksiyon yapıldıktan sonra sulu faz bir kez de DCM (40 mL) ile ekstrakte edilerek organik fazlar birleştirildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak indirgenmiş basınçta döner buharlaştırıcıda çözücüler uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı yağimsı karışıma kalan sarı yağimsı karışımda bir miktar halka kapanması ürünü olduğundan kolon kromatografisi uygulandı. Kolonda önce Hekzan:EtOAc/9:1 hazırlanarak bu sistemde 750 mL geçirildikten sonra Hekzan:EtOAc:TEA/9:1:0.25 sistemi uygulanarak **205b** renksiz yağimsı (0.392 g, %84) olarak elde edildi. **İTK:** R_f=0.22 (Hekzan:EtOAc:TEA/9:0,8:0,2). $[\alpha]_D^{28} = 6^\circ$ (c = 0,5 CHCl₃). **FTIR(KBr):** ν_{max} (cm⁻¹) = 3430 (br), 2935 (s), 2762 (s), 1599 (s), 1490 (s), 1366 (w), 1341 (w), 1290 (w), 1238 (s), 1109 (w), 1038 (s), 888 (w), 749 (s). **¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃):** δ = 1.34 – 1.47 (m, 2H), 1.47 – 1.56 (m, 1H), 1.58 – 1.66 (m, 1H), 1.75 – 1.90 (m, 2H), 1.92 – 2.03 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 2.43 (dt, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 3.53 (dt, *J* = 6.5, 4.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.84 (dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 6.89 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.15 (td, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H). **¹³C-NMR(APT, 125 MHz, CDCl₃):** δ = 23.0 (CH₂), 24.1 (CH₂), 28.7 (CH₂), 29.4 (CH₂), 36.7 (CH), 44.6 (CH₃), 55.3 (CH₃), 65.7 (CH), 110.2 (CH), 120.0 (CH), 126.4 (CH), 129.8 (CH), 133.2 (C), 157.1 (C). **HRMS (ESI):** C₁₅H₂₄NO ([*M* + *H*]⁺) için hesaplanan 234.1857, bulunan 234.1841.

3.2.2.11. (1*R*,2*R*)-*N*-benzil-2-(2-metoksifenil)sikloheksan-1-amine (205c)

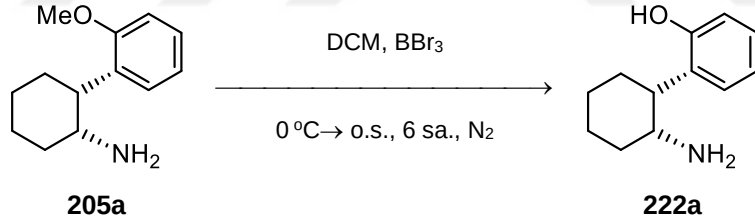
Genel prosedür D'ye göre DCM (10 mL), **205a** (410 mg, 2.0 mmol, 1.00 ek)'dan çıkılarak anh. MgSO₄ (480 mg, 4.0 mmol, 2.00 ek), benzaldehit **240a** (205 µL, 2.0 mmol, 1.00ek), NaBH₃CN (250 mg, 4.0 mmol, 2.00 ek) ve AcOH (460 µL, 8.0 mmol, 4.00 ek) kullanılarak **205c** renksiz yağimsı (540 mg, %91) olarak elde edildi. **İTK:** R_f=0.27 (Hekzan:EtOAc:TEA/9:0,8:0,2). $[\alpha]_D^{28} = -176^\circ$ (c = 0,5 CHCl₃).



FTIR(KBr): $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) = 3436 (br), 2929 (s), 2853 (s), 1599 (w),

1491 (s), 1627 (s), 1289 (w), 1238 (s), 1103 (w), 1030 (s), 786 (w), 753 (s), 698 (s). **¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃):** δ = 1.24 (br, 1H), 1.35 – 1.55 (m, 4H), 1.78 – 1.66 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.14 (qd, *J* = 12.8, 3.5 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.23 (dt, *J* = 13.2, 3.0 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 6.78 – 6.82 (m, 1H), 6.89 – 6.96 (m, 3H), 7.09 – 7.24 (m, 5H). **¹³C-NMR(APT, 125 MHz, CDCl₃):** δ = 20.0 (CH₂), 24.9 (CH₂), 26.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 40.5 (CH), 51.4 (CH₂), 53.2 (CH), 55.1 (CH₃), 110.2 (CH), 120.2 (CH), 126.2 (CH), 126.9 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 132.7 (C), 141.3 (C), 157.1 (C). **HRMS (ESI):** C₂₀H₂₆NO ([M + H]⁺) için hesaplanan 296.2014, bulunan 296.1981.

3.2.2.12. (1*R*,2*R*)-Genel Prosedür G: 2-(2-aminosikloheksil)fenol (222a):

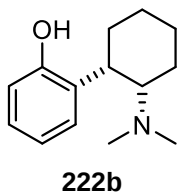


205a (1.03 g, 5.00 mmol, 1.00ek) iki boyunlu 100 mL'lik bir balon içerisine eklenerek evakue işlemi uygulandıktan sonra azot gazı verildi. Balon içerisine gaz sızdırmaz şırıngayla DCM (30 mL) eklendikten sonra buz banyosu yardımıyla reaksiyon ortamının sıcaklığı 0°C' ye getirildi. Bu sıcaklıkta reaksiyon çözeltisi üzerine borontribromür (BBr₃, 1.45 mL, 15.0 mmol, 3.00ek) damla damla eklenerek 30 dakika boyunca karıştırıldı. Buz banyosu uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı 6 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon dönüşümü TLC ile kontrol edildikten sonra reaksiyon karışımı damla damla NaHCO₃ eklenerek sonlandırılır. Elde edilen karışım 2M NaOH çözeltisi ile pH=9-9.5'e getirildikten sonra DCM (3x50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra döner buharlaştırıcıda indirgenmiş basınçta DCM uzaklaştırıldı. Organik safsızlıkları uzaklaştırmak için **222a** Et₂O ile çözülerek %10'luk HCl çözeltisi (3x50 mL) ile ekstraksiyon yapılarak su fazına tuz olarak alındı. Daha sonra su fazları birleştirilerek Et₂O (2x100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Su fazı 4N NaOH çözeltisi ile pH=12'e getirilerek DCM (3x50 mL) ile ekstraksiyon

yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra indirgenmiş basınçta döner buharlaştırıcıda DCM uzaklaştırıldı. İstenilen ürün **223a** beyaz katı (0.94 g, %98) halinde elde edildi. **En**: 153-156 °C. **İTK**: R_f=0.15 (Hekzan:EtOAc:TEA:MeOH/8:1,4:0,4:0,2). $[\alpha]_D^{28} = 36^\circ$ (c = 0,5 CHCl₃). **FTIR(KBr)**: $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) = 3343 (w), 3064 (w), 2931 (s), 2573 (w), 1890 (w), 1597 (s), 1453 (s), 1277 (s), 1247 (s), 1137 (w), 1047 (w), 984 (w), 959 (w), 837 (w), 753 (s), 459 (w). **¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃)**: δ = 1.38-1.60 (m, 6H), 1.62-1.74 (m, 4H), 1.75-1.92 (m, 5H), 2.14-2.22 (ddd, *J* = 26.5, 13.0, 3.7 Hz, 2H), 2.62-2.66 (dt, *J* = 13.0, 3.0 Hz, 2H), 3.45-3.46 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 6.71-6.75 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 6.83-6.85 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 2H), 6.96-6.98 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.08-7.12 (ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.7 Hz, 2H). **¹³C-NMR(APT, 125 MHz, CDCl₃)**: δ = 19.1 (CH₂), 24.9 (CH₂), 26.6 (CH₂), 34.5 (CH₂), 50.4 (CH), 52.0 (CH), 118.7 (CH), 119.1 (CH), 128.2 (CH), 131.03 (C), 131.6 (CH), 156.8(C). **HRMS (ESI)**: C₁₂H₁₈NO ([M + H]⁺) için hesaplanan 192.1388, bulunan 192.1386.

3.2.2.13. (1*R*,2*R*)-2-2-(dimetilamino)sikloheksil)fenol (**222b**):

Genel Prosedür G'ye göre DCM (6 mL), **205b** (234 mg, 1.0 mmol, 1.00ek) ve borontribromür (BBr₃, 290 µL, 3.0 mmol, 3.00ek) kullanılarak istenilen ürün **222b**



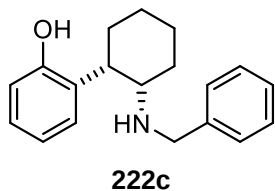
renksiz yağimsı (200 mg, %91) olarak elde edildi. **İTK**: R_f=0.19 (Hekzan:EtOAc:TEA/9:0,8:0,2). $[\alpha]_D^{28} = -10^\circ$ (c = 0,5 CHCl₃).

FTIR(KBr): $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) = 2933 (s), 2600 (br), 1843 (br), 1605 (s), 1472 (s), 1236 (s), 1104 (w), 1029 (s), 974 (s), 881 (s), 834 (w), 752 (s), 563 (w), 526 (w). **¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃)**: δ = 1.32 – 1.43 (m, 1H), 1.44

– 1.51 (m, 1H), 1.52 – 1.66 (m, 2H), 1.72 – 1.82 (m, 2H), 1.83 – 1.91 (m, 1H), 2.27 (ddd, *J* = 7.1, 4.6, 2.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.70 (ddd, *J* = 11.5, 4.7, 3.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 6.77 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.06 – 7.11 (m, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.7, 0.7 Hz, 1H). **¹³C-NMR(APT, 125 MHz, CDCl₃)**: δ = 22.4 (CH₂), 23.5 (CH₂), 26.1 (CH₂), 31.2 (CH₂), 40.5 (CH), 42.5 (CH₃), 68.1 (CH), 118.3 (CH), 118.6 (CH), 127.6 (CH), 127.9 (C), 129.6 (CH), 158.1 (C). **HRMS (ESI)**: C₁₄H₂₂NO ([M + H]⁺) için hesaplanan 220.1701, bulunan 220.1703.

3.2.2.14. (1*R*,2*R*)-2-2-(benzilamino)sikloheksil)fenol (**222c**):

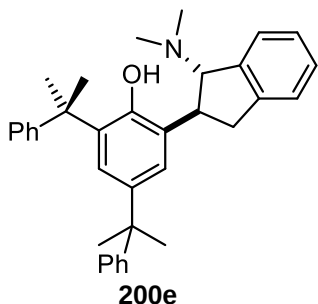
Genel Prosedür G'ye göre DCM (6 mL), **205c'** den (300 mg, 1.0 mmol, 1.00ek) kullanılarak istenilen ürün **222c** renksiz yağmsı (0.210 mg, % 75) olarak



elde edildi. İTK: $R_f=0.29$ (Hekzan:EtOAc:TEA/9:0,8:0,2). $[\alpha]_D^{28} = -94^\circ$ ($c = 0,5$ CHCl₃). ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.32 - 1.50$ (m, 4H), 1.53 – 1.69 (m, 6H), 1.79 – 1.92 (m, 4H), 2.04 – 2.12 (m, 2H), 2.66 (dt, $J = 13.0, 3.0$ Hz, 2H), 3.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.70 – 3.84 (m, 4H), 6.72 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 2H), 6.89 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 2H), 6.96 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 2H), 7.11 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.7$ Hz, 2H), 7.25 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.41 (m, 8H), 13.51 (br, 1H). ¹³C-NMR(APT, 125 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.8$ (CH₂), 25.9 (CH₂), 26.4 (CH₂), 29.6 (CH₂), 51.9 (CH₂), 53.1 (CH₂), 57.4 (CH₂), 118.6 (CH), 118.8 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 130.8 (C), 131.5 (CH), 138.0 (C), 157.3 (C). HRMS (ESI): C₁₉H₂₄NO ($[M + H]^+$) için hesaplanan 282.1857, bulunan 282.1860.

3.2.2.15. (1*R*,2*R*)-2-1-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4,6-bis(2-fenilpropan-2-il)fenol (**200e**)

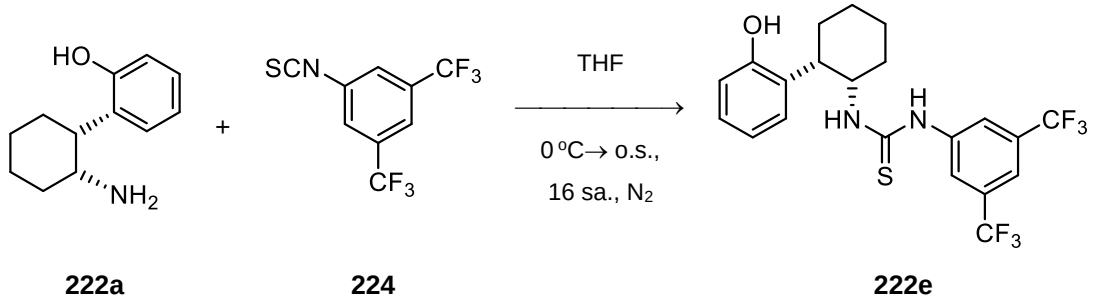
Genel prosedür D'ye göre (**1*R*,2*R***)-**195e** (175 mg, 0.35 mmol, 1.00 ek), EtSH (210 μ L, 175 mg, 2.8 mmol, 8.00 ek) ve NaO^tBu (102 mg, 1.05 mmol, 3.00 ek) kullanılarak istenilen ürün (**1*R*,2*R***)-**222b** uçuk sarı yağmsı (150 mg, %90) halinde elde edildi. İTK: $R_f=0.37$



(Hekzan:EtOAc/ 9:1). ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.61$ (s, 3H), 1.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 9H), 2.26 (s, 6H), 2.65 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 15.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 15.8, 10.7$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 19.2, 9.2$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.98 – 7.31 (m, 16H). ¹³C-NMR (APT, 125 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.3$ (CH₃), 31.1 (CH₃), 31.2 (CH₃), 31.2 (CH), 40.4 (CH),

33.3 (CH₃), 40.9 (CH), 42.7 (CH₂), 44.5 (CH), 77.3 (CH), 122.8 (CH), 124.1 (CH), 124.5 (CH), 125.0 (CH), 125.3 (CH), 125.4 (CH), 125.8 (CH), 125.9 (CH), 126.8 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 128.9 (C), 136.7 (C), 139.2 (C), 139.5 (C), 143.1 (C), 151.5 (C), 152.2 (C), 153.9 (C), 154.8 (C).

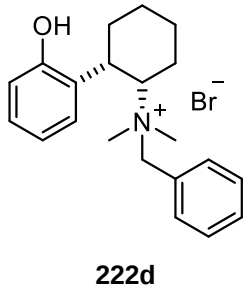
3.2.2.16. Genel prosedür H: (1*R*,2*R*)-1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(2-(2-hidroksifenil)sikloheksil)tiyoüre (222e)



Önceden etüvde iyice kurutulmuş 10 mL'lik bir Şilensk tüpüne evakue işlemi yapılarak azot gazı verildikten sonra **222a**'nın (191 mg, 1.0 mmol, 1.00 ek) THF (1 mL) içerisindeki çözeltisine 3,5-bis(triflorometil)fenil isotiyosiyanat **224** (182 µL, 1.00 mmol, 1.00 ek) oda sıcaklığında damla damla eklenerek bir gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımına direkt olarak kolon kromatografisi (CHCl₃:MeOH:TEA/10:0,2:0,1) uygulanarak istenilen ürün **222e** (360 mg, %78) beyaz köpük (0.36 g, %78) halinde elde edildi. **En**: 95-99°C. **İTK**: $R_f=0.25$ (CHCl₃:MeOH:TEA/10:0,2:0,1). $[\alpha]_D^{28} = -142^\circ$ ($c = 0,5$ CHCl₃). **¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 1.21 - 2.42$ (m, 9H), 3.30 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.03 – 5.17 (br, 1H), 5.51 – 6.23 (br, 1H), 6.28 – 7.24 (m, 6H), 7.28 – 8.51 (m, 4H). **¹³C-NMR(APT, 125 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 25.8$ (CH₂), 40.4 (CH), 54.1 (CH), 115.6 (CH), 119.1 (CH), 121.8 (C), 124.0 (C), 124.5 (CH), 126.2 (C), 128.3 (CH), 129.1 (C), 153.1 (CH). **HRMS (ESI)**: C₂₁H₂₀F₆N₂OSH ([M + H]⁺) için hesaplanan 463.1278, bulunan 463.1260.

3.2.2.17. (1*R*,2*R*)-*N*-benzil-2-(2-hidroksifenil)-*N,N*-dimetilsikloheksan-1-amonyum bromür (222d)

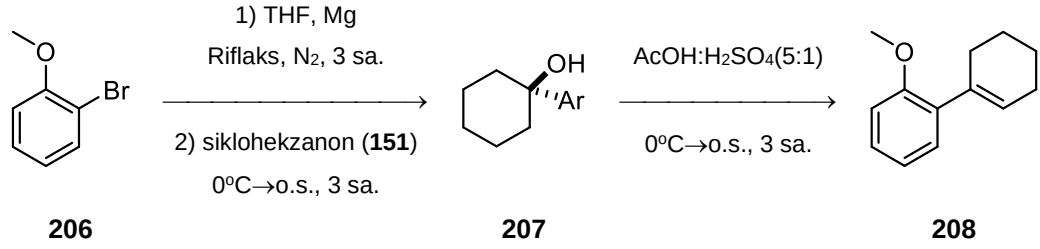
Genel Prosedür E'ye göre ACN (10mL), **222a** (190 mg, 1.0 mmol, 1.00ek) ve benzilbromür



(215, 132 µL, 1.1 mmol 1.00ek) kullanılarak genel ayırma-saflaştırma işlemi uygulanarak istenilen ürün **222d** beyaz katı (0.250 mg, % 65) olarak elde edildi. **En**: 216-219°C. **İTK**: $R_f=0.23$ (CHCl₃:MeOH/9:1). $[\alpha]_D^{28} = 26^\circ$ ($c = 0,5$ MeOH). **FTIR(KBr)**: ν_{max} (cm⁻¹) = 3056 (s), 2937 (s), 2660 (w), 2526 (w), 240a4 (w), 1599 (s), 1498 (s), 1454 (s), 1336 (s), 1262 (s), 1214 (s), 1097 (s), 998 (s), 964 (w), 858 (s), 765 (s), 727 (s), 670 (w), 641 (w), 515 (w). **¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 1.54$ (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.77 – 1.93 (m, 2H), 2.04 – 2.12 (m, 1H), 2.20 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.28 – 2.36 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 4.58 – 4.73 (m, 3H), 4.87 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.81 – 6.88 (m, 1H), 7.14 – 7.20 (m, 1H), 7.26 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.35 (m, 3H), 7.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 9.71 (br, 1H). **¹³C-NMR(APT, 125 MHz, CDCl₃)**: δ

= 19.1 (CH₂), 21.7 (CH₂), 25.5 (CH₂), 29.7 (CH), 32.8 (CH₂), 46.8 (CH₃), 47.8 (CH₃), 65.3 (CH₂), 118.2 (CH), 119.9 (CH), 126.4 (C), 127.3 (C), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 130.3 (CH), 130.3 (CH), 133.3 (CH), 154.4 (s). **HRMS (ESI):** C₂₁H₂₈BrNOH ([M + H]⁺) için hesaplanan 413.1330, bulunan 413.2573.

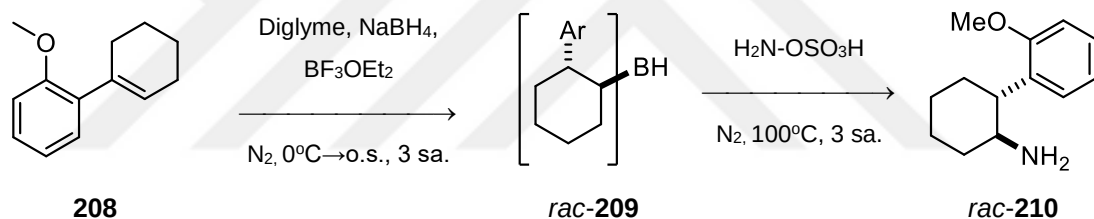
3.2.2.18. 1-(1-Cyclohexen-1-yl)-2-methoxybenzene



Önceden etüvde iyice kurutulmuş 500 mL'lik bir üç boyunlu bir balona geri soğutucu ve 100 mL'lik damlatma hunisi adapte edilerek bir fön yardımıyla yüksek sıcaklıkta evakue işleminin ardından azot gazı verilerek sistemin oda sıcaklığına gelmesi beklendi. İnert atmosfer altında Mg (turnings, 2.92 g, 120.0 mmol, 1.20 ek) balona eklendi ve vakum altında ısı tabancası yardımıyla yüksek sıcaklıkta aktifleştirildi. Daha sonra oda sıcaklığına getirilen balona bir iki parça iyot kristali eklenerek inert atmosfer altında bir miktar ısıtılarak aktifleşmesi sağlandı. Aktifleştirme işlemlerinden sonra balon içerisine THF (60 mL) eklendi. Damlatma hunisine o-bromo-anisol'ün (206, 13.8 mL, 110.0 mmol, 1.10 ek) THF (60 mL) içerisindeki çözeltisi hazırlanarak damla damla bir miktar eklenerek ısı tabancası yardımıyla reaksiyon aktifleştirildi şiddetli bir sıcaklık artışına izin verilmeden eklenmeye devam edildi. Ekleme işleminin ardından 3 saat boyunca riflaks edildi. Oda sıcaklığına getirilen karışıma sikloheksanonun (151, 10.4 mL, 100.0 mmol, 1.00 ek) 50 mL'lik şilenk tüpünde hazırlanan THF (30 mL) çözeltisi 0°C'de getirilen reaksiyon karışımına şırınga yardımıyla damla damla eklendikten sonra 3 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı TLC ile takip edildikten sonra (Hekzan:DCM/7:3) üç saatin sonunda sikloheksanonun tamamen dönüşümünün gözlenmesinin ardından doymuş NH₄Cl_(aq) (200 mL) ile doyuruldu. Reaksiyon karışımından indirgenmiş basınçta döner buharlaştırıcıda THF uzaklaştırıldıktan sonra Et₂O (75 mL X 3) ekstraksiyon yapıldı. Na₂SO₄ üzerinden kurutulan organik fazın çözeltisi uzaklaştırıldıktan sonra kolon kromatografisi (silika jel, Hekzan:EtOAc/9:1) uygulanarak istenilen ürün 207 (19 g, %93) renksiz yağimsı olarak elde edildi. Elde edilen yağimsı karışım (207, 19 g, 92.0 mmol) AcOH (18.5 mL) içerisindeki çözeltisine H₂SO₄ (3.7 mL) damla damla 0°C'de eklendi. Ekleme işleminin ardından oda sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırıldı. Karışım Et₂O:NaHCO_{3(aq)} (600 mL, 1:1) üzerine damla damla eklenerek doyuruldu. Ekstraksiyon ile organik faz alındıktan sonra su fazı Et₂O (150 mL x 2) ile ekstrakte edilerek organik fazlar bir araya getirildikten sonra NaHCO_{3(aq)} (150 mL x 3) ile organik faz çalkalandı. Na₂SO₄ üzerinden kurutulan organik fazın çözeltisi uzaklaştırıldıktan sonra kolon kromatografisi (Hekzan) uygulanarak istenilen ürün 208 (17,3 g, %99) renksiz

yağımsı olarak elde edildi. **207; İTK:** $R_f=0.35$ (Hekzan:EtOAc/9:1). **FTIR(KBr):** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) = 3547 (s), 3445 (s), 2930 (s), 2856 (s), 1599 (s), 1582 (s), 1464 (s), 1390 (s), 1342 (w), 1230 (s), 1179 (s), 1027 (s), 967 (s), 929 (w), 906 (w), 854 (w), 753 (s), 635 (w). **$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):** δ = 1.21 – 1.29 (m, 1H), 1.54 – 1.63 (m, 2H), 1.67 – 1.92 (m, 5H), 1.97 – 2.07 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.92 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.25 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (APT, 125 MHz, CDCl_3):** δ = 22.0 (CH_2), 26.0 (CH_2), 36.7 (CH_2), 55.3 (CH_3), 73.1 (C), 111.4 (CH), 121.0 (CH), 125.8 (CH), 127.9 (CH), 136.5 (C) 157.2 (C). **208; İTK:** $R_f=0.725$ (Hekzan:EtOAc/95:5). **FTIR(KBr):** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) = 2929 (s), 2834 (s), 1597 (w), 1489 (s), 1435 (s), 1246 (s), 1117 (s), 1029 (s), 918 (w), 791 (w), 751 (s), 648 (w). **$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):** δ = 1.68 – 1.79 (m, 4H), 2.18 – 2.23 (m, 2H), 2.35 – 2.39 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.78 (tt, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 8.2, 7.5, 1.8 Hz, 1H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (APT, 125 MHz, CDCl_3):** δ = 21.8 (CH_2), 22.6 (CH_2), 25.2 (CH_2), 28.4 (CH_2), 55.0 (CH_3), 110.3 (CH), 120.1 (CH), 125.7 (CH), 127.2 (CH), 129.1 (CH), 133.4 (C), 137.1 (C), 156.2 (C).

3.2.2.19. 2-(2-metoksifenil)sikloheksan-1-amin (*rac*-210)

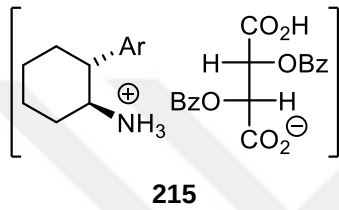


250 mL'lik bir 3 boyunlu bir balona geri soğutucu ve 25 mL'lik damlatma hunisi adapte edilerek ısı tabancası ile ısıtılarak evakue işleminin ardından azot gazı verilerek oda sıcaklığına getirildi. NaBH_4 (2.27 g, 60.0 mmol, 0.40 ek) yeni distillenmiş diglyme (75 mL) içerisindeki çözeltisine **208** (27.9 mL, 150.0 mmol, 1.00 ek) eklendi. BF_3OEt_2 (10.2 mL, 82.5 mmol, 0.55 ek) 0°C 'de damlatma hunisi yardımıyla damla damla 15 dakikalık bir periyotta eklendi. Ekleme işleminden sonra oda sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırıldı. 100 mL'lik Şilenc balonunda $\text{H}_2\text{N-OSO}_3\text{H}$ (18.7 g, 165.0 mmol, 1.10 ek) diglyme (75 mL) içerisindeki çözeltisi kanula yardımıyla reaksiyon karışımına 1 saatlik bir periyotta damla damla eklendi. Ekleme işlemi bittikten sonra karışımın sıcaklığı 100°C 'ye getirilerek 3 saat boyunca karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen karışıma damla damla HCl (%37, 45 mL) eklendi. Reaksiyon karışımı 500 mL su içerisine dökülerek Et_2O (150 mL x 3) ekstakte edildi. Sulu faz; buz banyosu altında 45 g pellet NaOH porsiyonlar halinde eklenerek bazik yapılarak Et_2O (250 mL x 3) ile ekstrakte edildi. Na_2SO_4 üzerinden kurutulan organik fazın çözeltisi döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra kolon kromatografisi (silika jel, Hekzan:EtOAc:TEA:MeOH/8:1,5:0,5:0,25) uygulanarak organik fazla birlikte gelen diglyme uzaklaştırıldı. İstenilen ürün *rac*-**210** uçuk sarı (9.24 g, %30) yağımsı olarak elde edildi. **İTK:**

R_f=0.18 (Hekzan:EtOAc:TEA:MeOH/7.5:1.5:1). **¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃)**: δ = 1.08 (br, 1H), 1.20 – 1.48 (m, 4H), 1.75 – 1.83 (m, 3H), 1.97 – 2.04 (m, 1H), 2.85 (br, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.87 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.94 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 2H). **¹³C-NMR(APT, 125 MHz, CDCl₃)**: δ = 25.9 (CH₂), 26.6 (CH₂), 36.1 (CH₂), 55.5 (CH₃), 110.7 (CH), 120.9 (CH), 126.9 (CH), 133.0 (C), 157.7 (C). **HRMS (ESI)**: C₁₃H₂₀NO ([M + H]⁺) için hesaplanan 206.1544, bulunan 206.1551.

3.2.2.20. (2*R*,3*R*)-2,3-Bis(benzoiloksi)butandioik asit (1*S*,2*R*)-2-(2-metoksifenil)sikloheksilamine tuzu

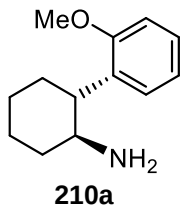
500 mL'lik bir balon içerisindeki *rac*-**210a**'nın (11.1 g, 54.0 mmol, 1.00 ek) EtOAc (150 mL)



ile hazırlanan çözeltisine L-DBTA'nın (19.35 g, 54.0 mmol, 1.00 ek) EtOAc (100 mL) çözeltisi damla damla eklenerek tamamen çözünene kadar 15 dakika karıştırıldı. Ardından döner buharlaştırıcıda EtOAc uzaklaştırıldı. Elde edilen amonyum tuzu karışımı (**215** ve **216**) 500 mL'lik bir balon içerisinde aseton (300 mL) ile süspansiyonu hazırlandı.

Karışım reflaks sıcaklığına ısıtılarak tamamen çözünmesi sağlandı. Berrak bir çözelti elde edildikten sonra karışımın üzerine reflaks sıcaklığında karışım bulanıklaşınca kadar damla damla MeOH (170 mL) eklendi. Karışımın oda sıcaklığına gelmesine izin verilerek çöktürüldü. Oda sıcaklığında iki saat daha karıştırılan karışım vakum altında Et₂O (2 x 15) ile yıkanarak süzülerek diastereomerik saf tuz **215** (10.96 g, 19.44 mmol, %36) elde edildi. **En**: 175-178°C. **[α]_D²⁴**: -64° (c = 0,5 MeOH). **¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO)**: δ = 1.13 – 1.54 (m, 4H), 1.62 – 1.65 (m, 3H), 2.04 (br, 1H), 2.93 (br, 1H), 3.34 – 3.39 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 5.66 (s, 2H), 6.90 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.24 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H). **¹³C-NMR(APT, 125 MHz, d₆-DMSO)**: δ = 27.1 (CH₂), 28.4 (CH₂), 33.8 (CH), 33.9 (CH₂), 55.1 (CH), 58.5 (CH₃), 75.1 (CH), 114.5 (CH), 123.9 (CH), 131.1 (CH), 131.8 (CH), 132.1 (C), 132.3 (CH), 132.8 (C), 136.5 (C), 160.3 (C), 168.0 (C), 170.9 (C), 209.6 (C). **HRMS (ESI)**: C₃₁H₃₄NO₉ ([M + H]⁺) için hesaplanan 564.2233, bulunan 564.2234.

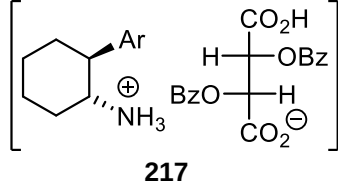
3.2.2.21. (1*S*,2*R*)-2-(2-Metoksifenil)sikloheksilamin (**210a**)



Amonyum tuzu **215** (10.96 g, 19.44 mmol) 4N NaOH çözeltisi (200 mL) ile çözülerek DCM (3 x 150 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Organik fazın döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak enantiyomerik saf **210a** (1.14 g, 5.55 mmol, 99%, >99%ee) uçuk sarı yağimsı olarak elde edildi. **[α]_D²⁸** = +48 (c = 0.5, CHCl₃).

3.2.2.22. (2S,3S)-2,3-Bis(benzoiloksi)butandioik Asit (1R,2S)-2-(2-metoksifenil) sikloheksilamine tuzu

215 kristallendirme çalışmalarından geri kalan tüm süzüntü 4N NaOH (150 mL) muamele

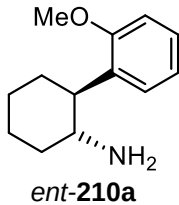


edilerek DCM (3 x 100 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Organik fazın döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak enantiyomerce zengin *ent*-**210a** (7.15 g, 34.8 mmol, 1.00 ek) renksiz yağimsı olarak elde edildi. 250 mL'lik bir balon içerisinde *ent*-**210a**'nın EtOAc (97 mL) ile hazırlanan çözeltisine dibenzoil-D-tartarik

asitin (D-DBTA, 7.15 g, 34.8 mmol, 1.00 ek) EtOAc (97 mL) çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Elde edilen amonyum tuzu karışımı (**217** ve **218**) 500 mL'lik bir balon içerisinde aseton (198 mL) ile süspansiyonu hazırlandı. Karışım riflaks sıcaklığına ısıtılarak tamamen çözünmesi sağlandı. Berrak bir çözelti elde edildikten sonra karışımın üzerine riflaks sıcaklığında karışım bulanıklaşınca kadar damla damla MeOH (130 mL) eklendi. Karışımın oda sıcaklığına gelmesine izin verilerek çöktürüldü. Oda sıcaklığında iki saat daha karıştırılan karışım vakum altında Et₂O (2 x 15) ile yıkanarak süzülerek diastereomerik saf tuz **217** (12.47 g, 22.1 mmol, %41) elde edildi. **En**: 179–180 °C. $[\alpha]_D^{28} = +78$ (c = 0.5, MeOH). **¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆)**: δ = 1.15–1.38 (m, 3H), 1.47 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 10.6 Hz, 4H), 1.77 (s, 1H), 2.04 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.93 (s, 1H), 3.34 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.67 (s, 2H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15–7.24 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 7.94–7.98 (m, 4H), 7.62–7.66 (m, 2H). **¹³C-NMR (APT, 150 MHz, DMSO-d₆)**: δ = 24.5 (CH₂), 25.8 (CH₂), 31.1 (CH), 31.2 (CH₂), 55.8 (CH₃), 72.6 (CH), 111.9 (CH), 121.2 (CH), 128.5 (CH), 129.1 (CH), 129.7 (CH), 130.1 (C), 133.8 (CH), 157.7 (C), 165.4 (C), 168.4 (C). **HRMS (ESI)**: ([M+H]⁺) C₃₁H₃₄NO₉ için hesaplanan: 564.2228; bulunan: 564.2234.

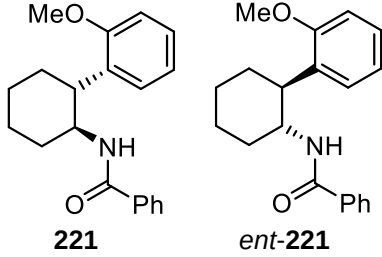
3.2.2.23. (1R,2S)-2-(2-Metoksifenil)sikloheksilamin (*ent*-**210a**)

Amonyum tuzu **217** (12.47 g, 22.1 mmol) 4N NaOH çözeltisi (200 mL) ile çözülerek DCM (3 x 150 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Organik fazın döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak enantiyomerik saf *ent*-**210a** (3.59 g, 21.9 mmol, 99%, >99%ee) uçuk sarı yağimsı olarak elde edildi. $[\alpha]_D^{28} = -44$ (c = 0.5, CHCl₃).



3.2.2.24. *trans*-N-2-(2-Metoksifenil)sikloheksilbenzamid (*rac*-**221**)

rac-**210a**'dan çıkılarak *rac*-**220** sentezinde kullanılan prosedür uygulanarak elde edilmiştir.

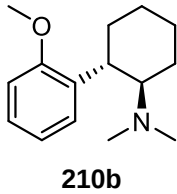


En: 145–146 °C. **İTK:** $R_f = 0.23$ (silika jel; hexanes/EtOAc, 9:1). **HPLC:** Daicel Chiralcel OD-H (4.60 mm ID × 250 mm column length); n-hexane/iPrOH (85:15), 1.0 mL/min; 254 nm (UV-vis); $t_R = 7.4$ min (*ent*-**221**), $t_R = 8.2$ min (**221**). **FTIR (KBr):** $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) = 3345 (m), 3288 (m), 2915 (m), 2833 (w), 1629 (s), 1558 (m), 1492 (s), 1325 (m), 1243 (s), 1098 (m), 1027 (m), 870 (w), 750 (m), 695 (m). **¹H**

NMR(600 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.96$ (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.60–7.55 (m, 2H), 7.44–7.39 (m, 1H), 7.36–7.32 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.09–7.05 (m, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H), 6.80 (td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.22–3.11 (m, 1H), 1.96–1.90 (m, 1H), 1.87–1.75 (m, 2H), 1.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.53–1.25 (m, 4H). **¹³C NMR (APT, 150 MHz, DMSO-d₆):** $\delta = 165.1$ (C=O), 156.9 (C), 134.9 (C), 132.0 (C), 130.7 (CH), 128.0 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 120.2 (CH), 110.5 (CH), 55.3 (CH₃), 50.4 (CH), 33.5 (CH₂), 26.00 (CH₂), 25.3 (CH₂). **HRMS (ESI):** ([M+H]⁺) C₂₀H₂₄NO₂ için hesaplanan: 310.1802; bulunan: 310.1800. Diastereomerik saf tuz **215** ve **217**'nin diastereomerik fazlalıklarının belirlenmesi **211** ve **213**'de uygulanan prosedüre göre gerçekleştirilmiştir.

3.2.2.25. (1*S*,2*R*)-2-(2-metoksifenil)-N,N-dimetilsikloheksan-1-amin (**210b**)

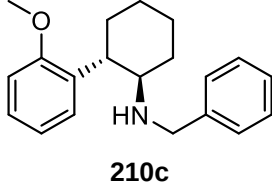
Genel Prosedür F' ye göre **210a**' dan çıkılarak (410 mg, 2.0 mmol, 1.00 ek) üzerine HCOOH (0.825 mL, 1.9 g, 22.0 mmol, 11.00 ek) ve HCHO (330 μ L, 4.4 mmol, 2.20 ek) eklendi. Prosedür ayırma saflaştırma işlemi uygulanarak elde edilen yağimsı karışıma jel dolgulu kolon kromatografisi uygulanarak önce Hekzan:EtOAc/9:1 hazırlanarak bu sistemde 750 mL geçirildikten sonra Hekzan:EtOAc:TEA/8:2:0.25 sistemi uygulandı. Kolondan alınan **210b** renksiz yağimsı (0.392 g, %84) olarak elde edildi. **İTK:** $R_f=0.27$



(Hekzan:EtOAc:TEA/9:0,8:0,25). $[\alpha]_D^{28} = +34$ (c = 0,5 CHCl₃). **FTIR(KBr):** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) = 3430 (br), 2935 (s), 2762 (s), 1599 (s), 1490 (s), 1366 (w), 1341 (w), 1290 (w), 1238 (s), 1109 (w), 1038 (s), 888 (w), 749 (s). **¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 1.25 - 1.41$ (m, 4H), 1.69 – 1.73 (m, 1H), 1.78 – 1.81 (m, 1H), 1.88 – 1.90 (m, 1H), 1.92 – 1.96 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.82 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.12 – 7.16 (m, 1H), δ 7.18 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H). **¹³C-NMR(APT, 125 MHz, CDCl₃):** $\delta = 26.1$ (CH₂), 26.8 (CH₂), 40.2 (CH₃), 55.4 (CH₃), 110.7 (CH), 120.6 (CH), 126.4 (CH), 134.3 (C). **HRMS (ESI):** C₁₅H₂₄NO ([M + H]⁺) için hesaplanan 234.1857, bulunan 234.1851.

3.2.2.26. (1S,2R)-N-benzil-2-(2-metoksifenil)sikloheksan-1-amine (210c):

Genel prosedür C'ya göre DCM (10 mL), **210a** (410 mg, 2.0 mmol, 1.00 ek)'dan çıkılarak



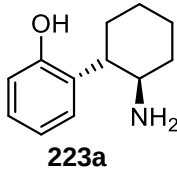
anh. MgSO₄ (480 mg, 4.0 mmol, 2.00 ek), benzaldehit **208a** (205 µL, 2.0 mmol, 1.00ek), NaBH₃CN (250 mg, 4.0 mmol, 2.00 ek) ve AcOH (460 µL, 8.0 mmol, 4.00 ek) kullanılarak **210c** renksiz yağışsı (540 mg, %91) olarak elde edildi. **İTK:** R_f=0.4 (Hekzan:EtOAc:TEA/8:1,6:0,4). $[\alpha]_D^{28} = +38$ (c = 0,5 CHCl₃).

FTIR(KBr): $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) = 3436 (br), 2929 (s), 2853 (s), 1599 (w),

1491 (s), 1627 (s), 1289 (w), 1238 (s), 1103 (w), 1030 (s), 786 (w), 753 (s), 698 (s). **¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃):** δ = 1.25 – 1.40 (m, 4H), 1.71 – 1.79 (m, 2H), 1.80 – 1.84 (m, 1H), 2.22 (dd, J = 12.4, 3.0 Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 3.56 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.74 – 3.78 (m, 4H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.02 – 7.07 (m, 3H), 7.16 – 7.20 (m, 2H), δ 7.21 – 7.25 (m, 2H), **¹³C-NMR(APT, 125 MHz, CDCl₃):** δ = 25.3 (CH₂), 26.6 (CH₂), 32.4 (CH₂), 50.7 (CH₂), 55.4 (CH₃), 110.7 (CH), 120.7 (CH), 126.5 (CH), 127.1 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 132.3 (C), 140.7 (C), 157.7 (C). **HRMS (ESI):** C₂₀H₂₆NO ([M + H]⁺) için hesaplanan 296.2014, bulunan 296.1983.

3.2.2.27. (1S,2R)-2-(2-aminosikloheksil)fenol (223a):

Genel prosedür G'ye göre **210a** (820 mg, 4.0 mmol, 1.00ek), BBr₃ (1.14 mL, 12.00 mmol, 3.00ek) kullanılarak kolon kromatografisi ile (silika jel,



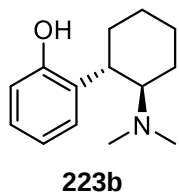
Hekzan:EtOAc:TEA:MeOH/9.75:0.75:0.5:0.25) saflaştırma işlemi uygulanarak istenilen ürün **223a** (500 mg, %65) beyaz katı olarak elde edildi. **En:** 174-178°C. **İTK:** R_f = 0.19 (Hekzan:EtOAc:TEA:MeOH/7.5:1.5:1:0.5). $[\alpha]_D^{24}$: -72° (c = 0,5 CHCl₃).

FTIR(KBr): $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) = 3343 (w), 3064 (w), 2931 (s), 2573 (w), 1890

(w), 1597 (s), 1453 (s), 1277 (s), 1247 (s), 1137 (w), 1047 (w), 984 (w), 959 (w), 837 (w), 753 (s), 459 (w). **¹H-NMR(600 MHz, CDCl₃):** δ = 1.17 – 1.36 (m, 3H), (tt, J = 12.7, 6.2 Hz, 1H), 1.61 – 1.66 (m, 1H), 1.68 – 1.74 (m, 2H), 1.85 – 1.91 (m, 1H), 2.60 – 2.67 (m, 1H), 2.13 – 2.20 (m, 1H), 2.74 (td, J = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 4.32 (br, 2H), 6.75 (ddd, J = 15.0, 7.8, 1.1 Hz, 2H), 6.98 (td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H). **¹H-NMR(600 MHz, d⁶-DMSO):** δ = 1.17 – 1.36 (m, 3H), 1.42 (tt, J = 12.7, 6.2 Hz, 1H), 1.61 – 1.66 (m, 1H), 1.68 – 1.74 (m, 2H), 1.85 – 1.91 (m, 1H), 2.60 – 2.67 (m, 1H), 2.74 (td, J = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 6.75 (ddd, J = 15.0, 7.8, 6.98 1.1 Hz, 2H), 6.98 (td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H). **¹³C-NMR(APT, 200 MHz, CDCl₃):** δ = 25.36 (t), 26.26 (t), 32.12 (t), 35.95 (t), 45.5 (d), 53.95 (d), 115.81 (d), 119.03 (d), 126.48 (d), 126.95 (d), 131.25 (s), 155.82 (s). **HRMS (ESI):** C₁₂H₁₈NO ([M + H]⁺) için hesaplanan 192.1388, bulunan 192.1386.

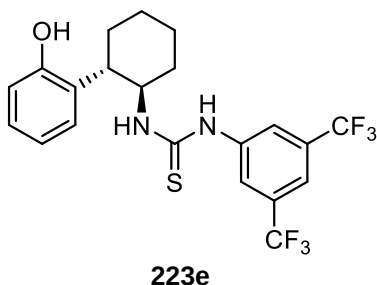
3.2.2.28. (1S,2R)-2-2-(dimetilamino)sikloheksil)fenol (223b):

Genel Prosedür G'ye göre DCM (12 mL), **210b** (465 mg, 2.0 mmol, 1.00ek) ve borontribromür (BBr₃, 580 µL, 6.0 mmol, 3.00ek) kullanılarak istenilen ürün **223b** renksiz yağimsı (310 mg, %71) olarak elde edildi. **İTK:** R_f=0.2 (Hekzan:EtOAc:TEA/8:1,6:0,4). $[\alpha]_D^{28} = -10^\circ$ (c = 0,5 CHCl₃). **FTIR(KBr):** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) = 2933 (s), 2600 (br), 1843 (br), 1605 (s), 1472 (s), 1236 (s), 1104 (w), 1029 (s), 974 (s), 881 (s), 834 (w), 752 (s), 563 (w), 526 (w). **¹H-NMR(600 MHz, CDCl₃):** δ = 1.26 – 1.39 (m, 3H), 1.67 (ddd, J = 25.4, 12.5, 3.5 Hz, 1H), 1.78 – 1.84 (m, 1H), 1.86 – 1.93 (m, 1H), 1.93 – 1.99 (m, 1H), 2.00 – 2.06 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.73 (td, J = 11.1, 3.4 Hz, 1H), 2.87 (td, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 6.79 – 6.83 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 – 7.10 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), **¹³C-NMR(APT, 150 MHz, CDCl₃):** δ = 25.4 (CH₂), 25.4 (CH₂), 26.5 (CH₂), 35.0 (CH₂), 40.5 (CH), 45.4 (CH), 67.9 (CH₃), 118.7 (CH), 119.4 (CH), 127.4 (CH), 129.1 (CH), 131.1 (C), 156.8 (C). **HRMS (ESI):** C₁₄H₂₂NO ([M + H]⁺) için hesaplanan 220.1701, bulunan 220.1703.

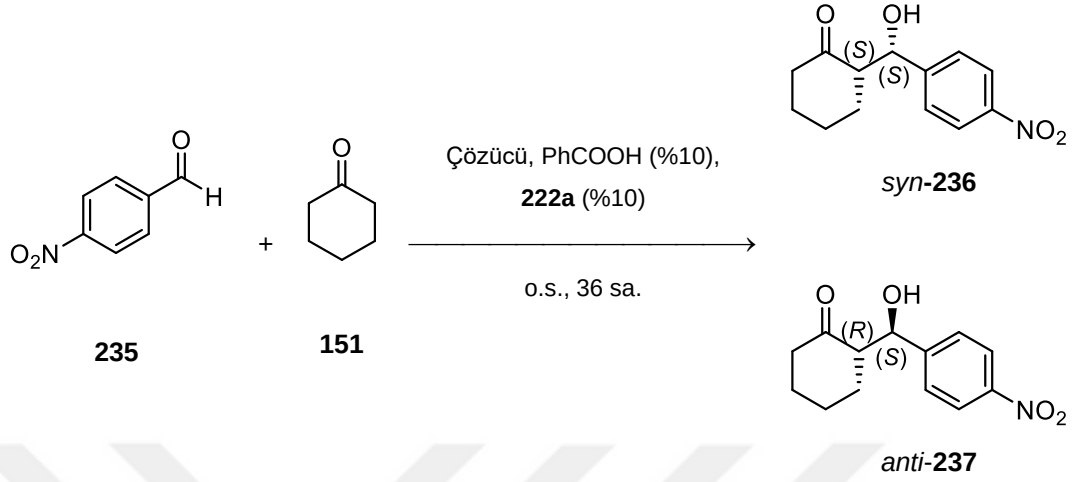


3.2.2.29. (1S,2R)-1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(2-(2-hidroksifenil)sikloheksil)tiyoüre (223e):

Genel prosedür H'ye göre **223a**'dan (191 mg, 1.0 mmol, 1.00 ek) kullanılarak THF (1mL) çözeltisine 3,5-bis(triflorometil)fenil isotiyosiyanat **224** (182 µL, 1.00 mmol, 1.00 ek) eklenerek gerçekleştirildi. Reaksiyon karışımına direkt olarak kolon kromatografisi (CHCl₃:MeOH:TEA/10:0,2:0,1) uygulanarak istenilen ürün **223e** beyaz köpük (0.35 g, %78) halinde elde edildi. **İTK:** R_f=0.27 (CHCl₃:MeOH:TEA/10:0,2:0,1). $[\alpha]_D^{28} = +18$ (c = 0,5 CHCl₃). **¹H-NMR(500 MHz, DMSO):** δ = 1.18 – 1.45 (m, 4H), 1.74 (dd, J = 41.1, 9.7 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.09 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 6.71 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.86 (s, 1H). **¹³C-NMR(APT, 125 MHz, DMSO):** δ = 14.4 (CH), 25.4 (CH₂), 26.3 (CH₂), 31.4 (CH₂), 32.8 (CH₂), 55.4 (CH), 115.5 (CH), 119.4 (CH), 121.6 (CH), 122.7 (C), 124.5 (C), 127.1 (CH), 130.1 (C), 130.5 (C), 130.7 (C), 142.2 (C), 155.3 (C), 179.5 (C). **HRMS (ESI):** C₂₁H₂₀F₆N₂OSH ([M + H]⁺) için hesaplanan 463.1278, bulunan 463.1263.



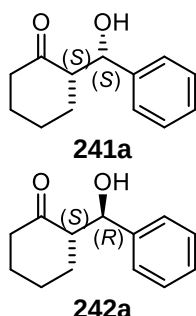
3.2.3. Enamin katalizli aldol reaksiyonu için genel prosedür: (2*S*,1'*S*)-2-[Hidroksi(4-nitrofenil)metil] sikloheksanon (236**) ve (2*S*,1'*R*)-2-[Hidroksi(4-nitrofenil)metil] sikloheksanon (**237**)**



Önceden etüvde iyice kurutulmuş 10 mL'lik şilenk tüpü içerisine *p*-nitrobenzaldehit (**235**, 38 mg, 0.25 mmol, 1.00 ek), benzoik asit (PhCOOH, 3 mg, 0.025 mmol, %10) ve **222a**'nın (4.8 mg, 0.025 mmol, %10) toluen (0.5 mL) içerisindeki çözeltisi üzerine oda sıcaklığında damla damla sikloheksanon (**151**, 210 µL, 2.0 mmol, 8.00ek) eklenerek 36 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyonu karışımına direkt olarak kolon kromatografisi (silika jel, Hekzan/EtOAc, 7:3) uygulanarak anti ve syn ürün birbirinden ayrılmadan syn:anti/70:30 oranlarında uçuk sarı katı (53 mg, %86, syn:anti/64:78%ee) olarak elde edildi. Anti:syn oranları literatürde yer alan çalışmalarla kıyaslanarak ¹H-NMR ya da HPLC analizi sonuçlarına göre hesaplanarak verilmiştir (Mase vd., 2006). **İTK:** R_f= 0.25 (*anti*) 0.34 (*syn*) (silika jel, Hekzan/EtOAc, 7:3). **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** *anti*-**237**: 4.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.3), *syn*-**236**: 5.49 (s, 0.7). **HPLC:** Chiralcel AD-H, n-hexane/iPrOH (80:20), 1 mL/min, 44 bar, 254 nm (UV-VIS). **236**; *t_R* = 15.13 dak.(*ent*-**236**, minör), *t_R* = 16.9 dak.(**236**, majör); **237**; *t_R* = 18.64 dak. (**237**, majör), *t_R* = 24.60 dak. (**237**, minör).

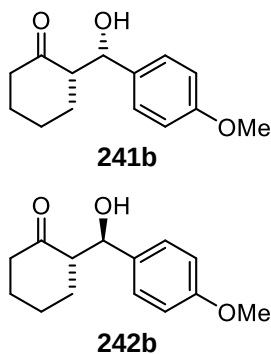
3.2.3.1. (2S,1'S)-2-[Hidroksi(fenil)metil]sikloheksanon (241a) and (2R,1'S)-2-[Hidroksi(fenil)metil]sikloheksanon (242a)

Genel prosedür solventsiz olarak uygulanarak 0.5 mmol benzaldehit (**240a**, 51 µL, 0.5 mmol, 1.00ek), benzoik asit (PhCOOH, 6 mg, 0.05 mmol, %10), **222a** (9.6 mg, 0.05 mmol, %10) ve sikloheksanon (**151**, 210 µL, 2.0 mmol, 4.00ek) 48 saat boyunca karıştırılarak yöntem uygulanmıştır. **241a:242a** ürünleri birbirinden ayrılmadan syn:anti/67:33 oranlarında kolondan alınarak renksiz yağmsı (40 mg, %40, syn:anti/74:84%ee) olarak elde edildi. **İTK:** R_f= 0.20(anti) 0.29 (syn) (silika jel, Hekzan/EtOAc, 7:3). **¹H-NMR(600 MHz, CDCl₃):** **242a:** 4.79 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 0.35), **241a:** 5.39 (t, J = 2.4 Hz, 0.65). **HPLC:** Chiralcel AS-H, n-hexane/iPrOH (80:20), 0.5 mL/min, 44 bar, 254 nm (UV-VIS). **syn;** t_R = 20.61 dak.(**241a**, majör), t_R = 25.54 dak.(*ent*-**241a**, minör), **anti;** t_R = 27.55 dak. (**242a**, minör), t_R = 28.45 dak. (*ent*-**242a**, majör).



3.2.3.2. syn-2-[Hidroksi(4-metoksifenil)metil]sikloheksanon (241b) and anti-2-[Hidroksi(4-metoksifenil)metil]sikloheksanon (242b)

Genel prosedür solventsiz olarak uygulanarak 0.5 mmol *p*-anisaldehyt (**240b**, 60 µL, 0.5 mmol, 1.00ek), benzoik asit (PhCOOH, 6 mg, 0.05 mmol, %10), **223a** (9.6 mg, 0.05 mmol, %10) ve sikloheksanon (**151**, 210 µL, 2.0 mmol, 4.00ek) 48 saat boyunca karıştırılarak yöntem uygulanmıştır. **241b:242b** ürünleri birbirinden ayrılmadan kolondan syn:anti/57:43 oranlarında alınarak uçuk sarı yağmsı (64 mg, %53, syn:anti/52:60%ee) olarak elde edildi. **İTK:** R_f= 0.1(anti) 0.18 (syn) (silika jel, Hekzan/EtOAc, 7:3). **¹H-NMR(600 MHz, CDCl₃):** **242b:** 4.76 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 0.45H), **241b:** 5.35 (t, J = 2.8 Hz, 0.55H). **HPLC:** Chiralcel AD-H, n-hexane/iPrOH (80:20), 1 mL/min, 44 bar, 254 nm (UV-VIS). **syn;** t_R = 25.67 dak.(*ent*-**241b**, minör), t_R = 29.45 dak.(**241b**, majör), **anti;** t_R = 42.36 dak. (**242b**, majör), t_R = 43.77 dak. (*ent*-**242b**, minör).



3.2.3.3. *syn*-2-[Hidroksi(4-klorofenil)metil]sikloheksanon (**241c**) and *anti*-2-[Hidroksi(4-klorofenil)metil]sikloheksanon (**242c**)

Genel prosedür solventsiz olarak uygulanarak 0.5 mmol *p*-klorobenzaldehit (**240c**, 70 mg, 0.5 mmol, 1.00ek), benzoik asit (PhCOOH, 6 mg, 0.05 mmol, %10), **222a** (9.6 mg, 0.05 mmol, %10) ve sikloheksanon (**151**, 210 µL, 2.0 mmol, 4.00ek) 48 saat boyunca karıştırılarak yöntem uygulanmıştır. **241b:242b** ürünleri birbirinden ayrılmadan kolondan *syn:anti*/55:45 oranlarında alınarak uçuk sarı katı (64 mg, %53, *syn:anti*/70:74%*ee*) olarak elde edildi. **İTK**: $R_f = 0.16$ (*anti*) 0.25 (*syn*) (silika jel, Hekzan/EtOAc, 7:3). **¹H-NMR(600 MHz, CDCl₃)**: **242b anti**: 4.76 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 0.45H), **241b syn**: 5.35 (t, $J = 2.8$ Hz, 0.55H). **HPLC**: Chiralcel AD-H, *n*-hexane/*i*PrOH (80:20), 0.5 mL/min, 44 bar, 254 nm (UV-VIS). **syn**; $t_R = 18.3$ dak.(*ent*-**241b**, minör), $t_R = 21.46$ dak.(**241b**, majör),**anti**; $t_R = 28.08$ dak. (**242b**, majör), $t_R = 32.63$ dak. (*ent*-**242b**, minör).

3.2.3.4. (*S*)-4-Hidroksi-4-(4-nitrofenil)-2-butanon (**239**)

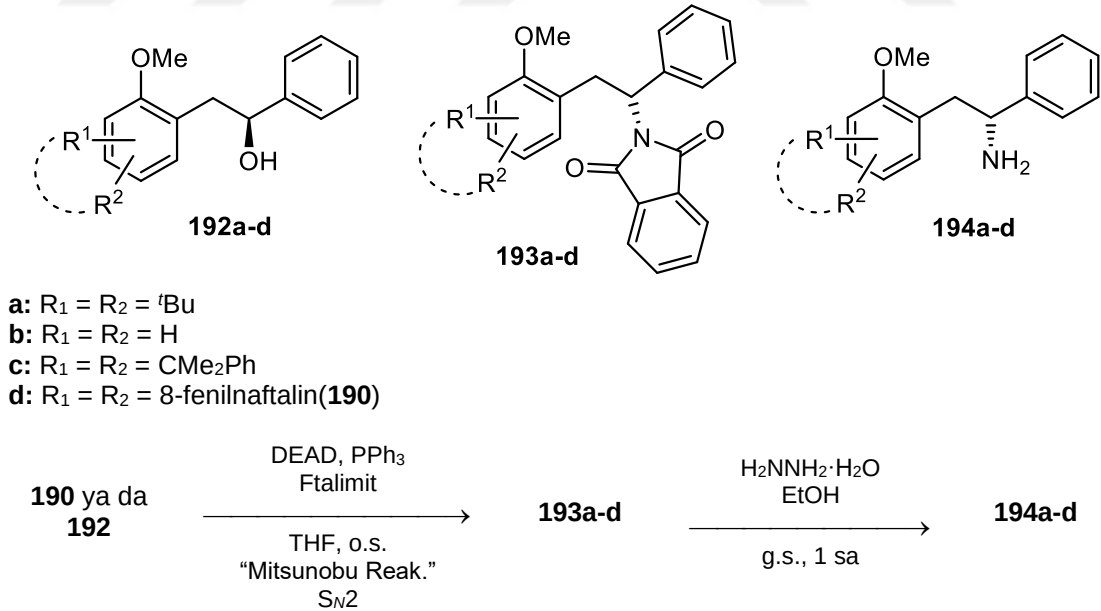
5 mL'lik bir vial içerisine primer amin **205a** (5.1 mg, 25 µmol, 10 mol%) ve 2,4,6-trisopropilbenzoik asit (12.5 mg, 50 µmol, 20 mol%) eklendi ve 0.1 mL toluen eklenerek süspansiyonları hazırlandı. Ardından aseton (150 µL, 118 mg, 2.0 mmol, 8.00 ekuiv) eklenerek homojen bir karışım elde edildi. Reaksiyon karışımı bir soğutucu banyo yardımıyla 0 °C getirildi ve 15 dakika karıştırıldıktan sonra 4-Nitrobenzaldehit (37 mg, 0.25 mmol, 1.00 ek) reaksiyon karışımına eklenerek bu sıcaklıkta 192 saat karıştırıldı. Reaksiyon dönüşümü İTK ile takip edildi. İstenilen ürün **239** (85%, 62%*ee*) kolon kromatografisi (silika jel; hekzan/EtOAc, 6:4) ile elde edildi. **İTK**: $R_f = 0.41$. **HPLC**: Daicel Chiralpak AS-H (4.60 mm ID × 250 mm column length); *n*-hexane/*i*PrOH (85:15), 1.0 mL/min; 254 nm (UV-vis); $t_R = 25.1$ min (*ent*-**239**), $t_R = 32.4$ min (**239**).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Kiral 1,4-aminoalkilfenol türevi (AAP-1) organokatalizör adaylarının sentezi

Tez çalışması için ekibimiz tarafından daha önceki çalışmalarda, Lewis asit katalizi olarak borontriflorür dietileterat ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) varlığında orto-lithioanisoller ile (*R*)-stiren oksit'in regioseçici halka açılması reaksiyonu ve ketonların Pd katalizli α -arilasyonu ile sentezlenen kiral HAROL iskeletinin öncü yapısı kiral anisol türevleri başarılı şekilde sentezlenmiş (Çizelge 2.1, sayfa 58) ve bildirilmiştir (Tezeren vd, 2012; Dilek vd, 2018). Bu kiral *o*-2-hidroksialkılanisol iskeletleri üzerinde AAP-1 türevlerinin sentezi için bir sentez stratejisi oluşturulmuştur.

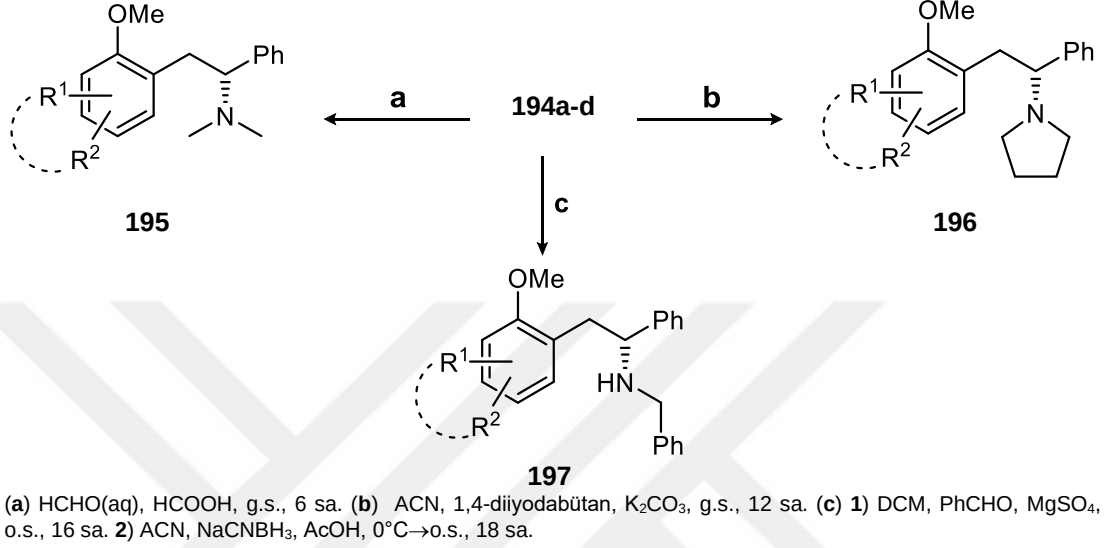
Bu sentez stratejisine göre; öncelikle enantiyomerik saf *o*-2-hidroksialkılanisol türevleri **192**'den *Mitsunobu* reaksiyonu koşullarında nükleofilik reaktif olarak ftalimit kullanılarak (DEAD: Dietil azodikarboksilat, PPh_3 : Trifenilfosfin) Walden devrilmesi ile **193** türevi bileşikler elde edilmiştir. Bu aşamada elde edilen ftalimit türevleri üzerinde enantiyomerik saflıklar kiral bir kolon kullanılarak (CHIRALPAK AD-H) HPLC analizleri yapılarak kontrol edilmiş ve >99% ee olarak gözlenmiştir. Ardından ftalimit türevleri **193**'ün hidrazin hidrat ($\text{H}_2\text{NNH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$) ile aminoliz reaksiyonu sonucunda primer amin türevleri **194** başarılı şekilde sentezlenmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Enantiyomerik saf *o*-2-hidroksialkılanisoller **192** kullanılarak 1,4-aminoalkılanisol **194** türevlerinin sentez stratejisi

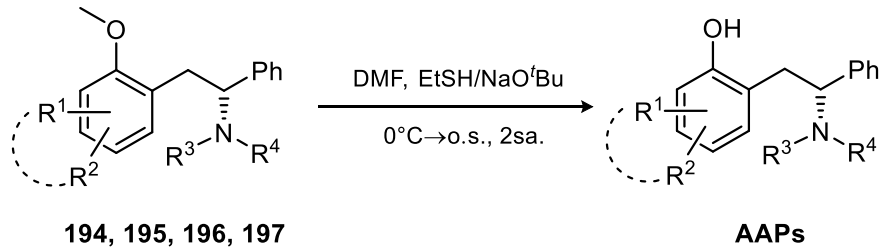
Enantiyomerik saf 1,4-aminoalkılanisol **194** moleküler iskeletlerin türevlendirme çalışmaları için öncelikle formaldehit (HCHO) ve formik asit (HCOOH) kullanılarak (*Eschweiler-Clark* Reaksiyonu) *N,N*-dimetilamino türevleri **195** elde edilmiştir. Ardından benzer şekilde

enantiyomerik saf primer amin türevleri **194** 1,4-diiodobütan ile potasyum karbonat varlığında reaksiyona sokulmasıyla pirolidin türevleri **196** elde edilmiştir. Sekonder amin türevleri **197** ise iki basamakta benzer şekilde kiral primer amin türevleri **194**'den çıkılarak önce benzaldehit (PhCHO) ile reaksiyona sokularak ardından karşılık gelen iminin sodyumsiyano borhidrür ile indirgenmesiyle elde edilmiştir (Şekil 4.2).

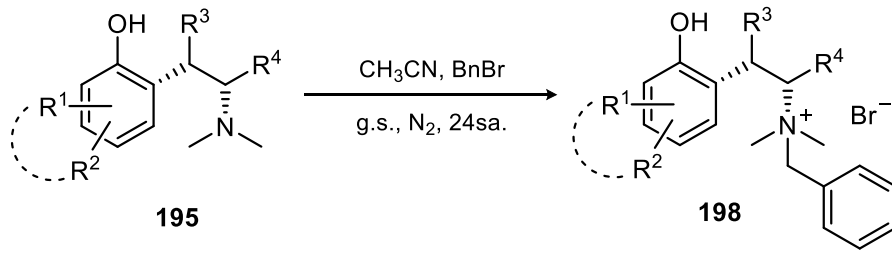


Şekil 4.2. Enantiyomerik saf 1,4-aminoalkilanisol **194** yapı iskeleti için genel türevlendirme reaksiyonları

Son olarak, AAP-1 organokatalizör adaylarının sentezi için enantiyomerik saf 1,4-aminoalkilanisol türevleri **194**, **195**, **196**, **197** etantiyol (EtSH) sodyum tersiyerbütoksit (NaO^tBu) karışımında demetilasyon reaksiyon uygulanmıştır (Şekil 4.3). Kiral kuaterner amonyum tuzları **198** ise elde edilen kiral *N,N*-dimetilamino türevi AAP-1'lerin asetonitril içerisinde yüksek konsantrasyonda çözülerek benzilbromür (PhCH₂Br) ile reaksiyona sokularak elde edilmiştir. (Şekil 4.4).



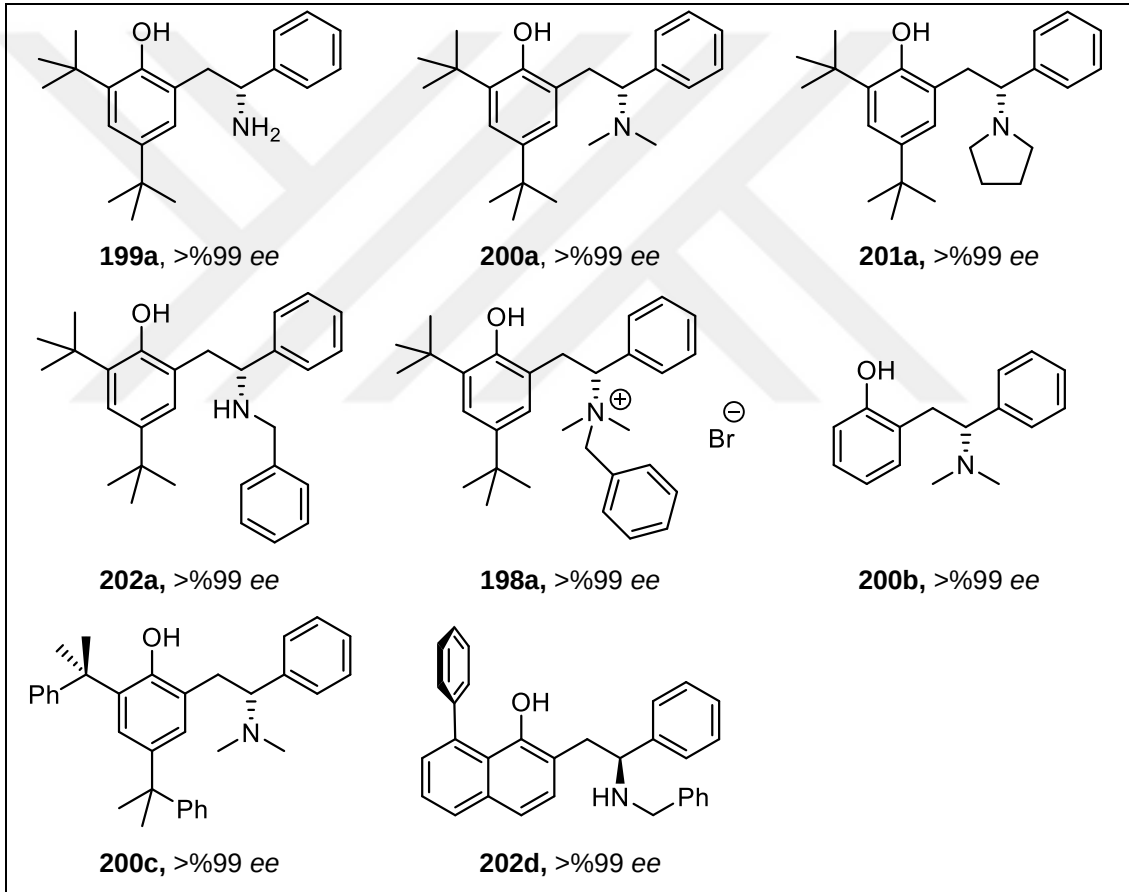
Şekil 4.3. AAP-1 organokatalizör adaylarının sentezi için demetilasyon reaksiyonu



Şekil 4.4. Kiral kuaternar amonyum tuzlarının sentezi için genel prosedür

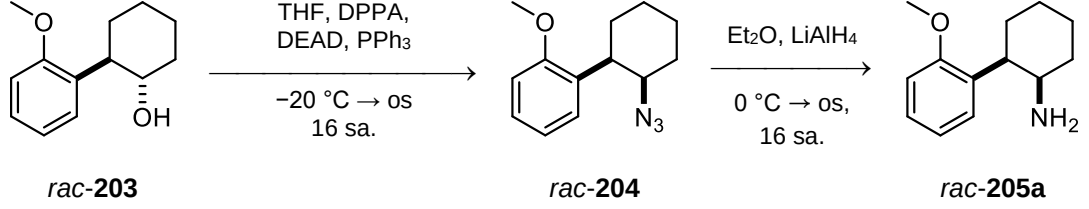
Geliştirilen bu sentez stratejileriyle birinci jenerasyon olarak 10 farklı AAP-1 iskeletine dayanan organokatalizör adayları sentezlenmiştir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. İlk jenerasyon AAP-1 organokatalizör adayları



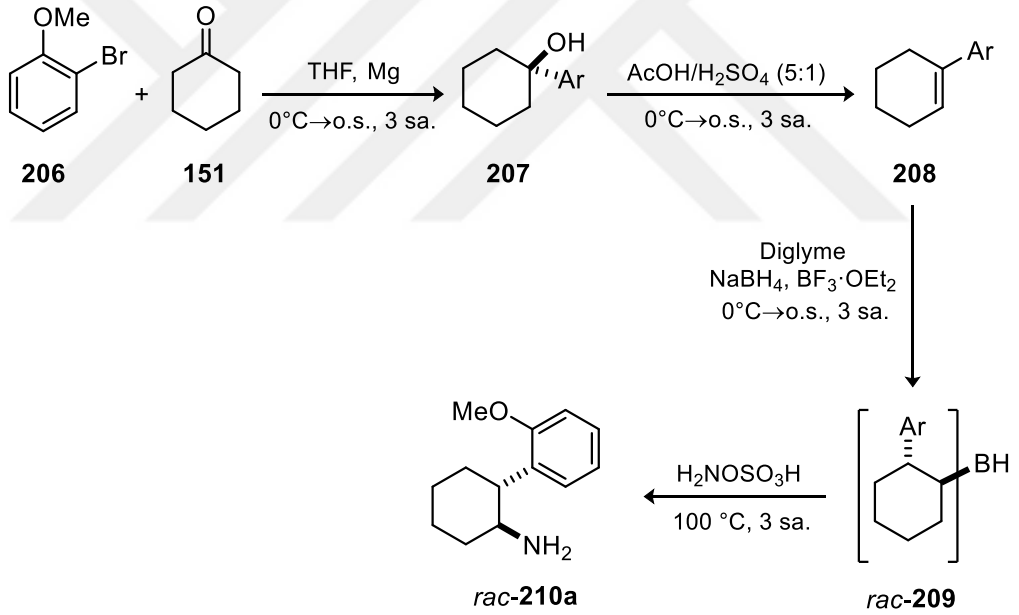
1,4-aminoalkilanisoller **194**'ün kirale olarak sentezine olanak sağlayan genel yöntem ikinci jenerasyon yapı iskeletinin temelini oluşturan sikloheksan iskeletine dayalı *rac*-**203** üzerinde denenmiş fakat başarılı bir sonuç elde edilememiştir. (Bölüm 4.2 Tez Çalışmasında Karşılaşılan Güçlükler). Sikloheksan içeren 1,4-aminoalkil anisollerin *cis*- ve *trans*-konfigürasyonda sentezi için farklı bir sentez stratejisi uygulanmıştır. Bu yöntem temel olarak iki basamaktan oluşmaktadır. Öncelikle *rac*-1,4-hidroksianisol **203**'ün difenilfosforilazit (DPPA) varlığında Mitsunobu reaksiyonu ile azidasyon sonucunda *cis*-2-(2-metoksifenil)-

sikloheksil azit (*rac*-**204**) elde edilmiştir. Ardından elde edilen azit türevi **204**'ün LiAlH₄ ile indirgenme reaksiyonu ile rasemik *cis*-amine **205a** başarılı şekilde sentezlenmiştir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. *rac*-**205a**'nın rasemik olarak sentezi için uygulanan yöntem

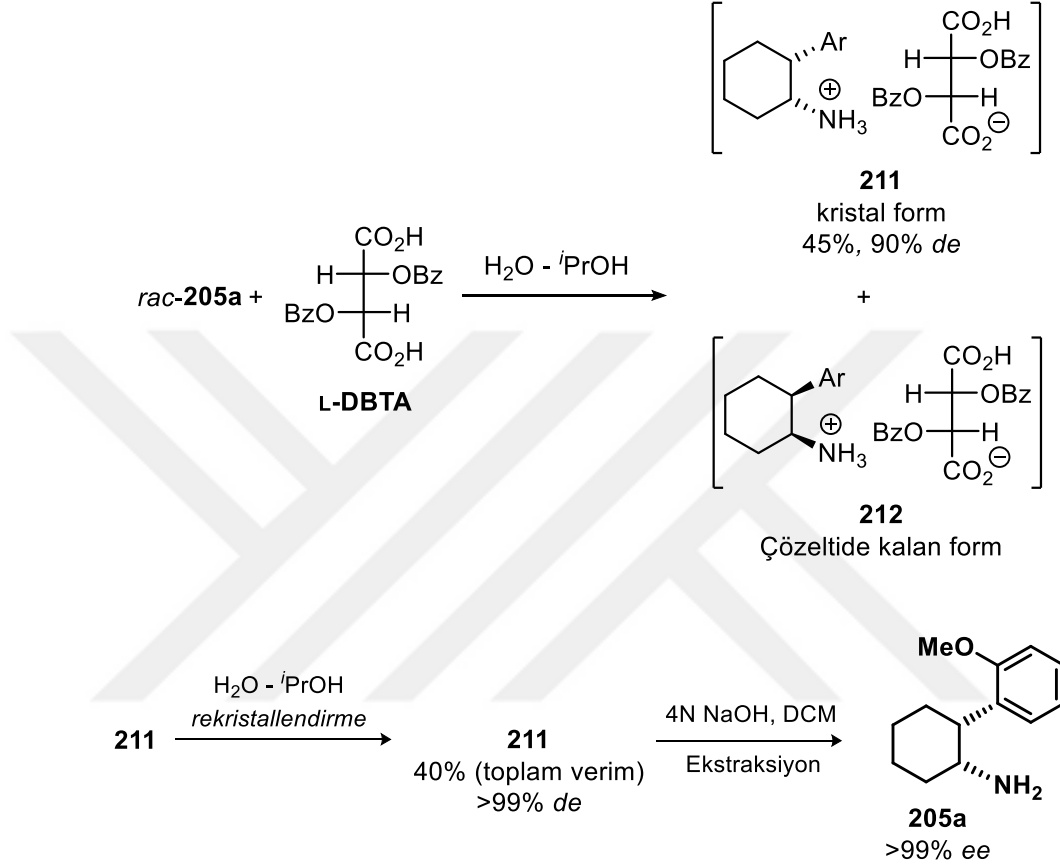
Ayrıca yapılan literatür araştırmaları sonucunda *trans*-2-(2-metoksifenil)sikloheksan-1-amin'in (*rac*-**210a**) sentezi uygun alken **206** üzerinden NaBH₄ ve BF₃·OEt₂ varlığında hidroborasyon reaksiyonu üzerinden hidroksilaminsülfonik asit varlığında elektrofilik aminasyonu ile elde edilebilmiştir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Uygun alken üzerinden *rac*-**210a**'nın sentez yöntemi

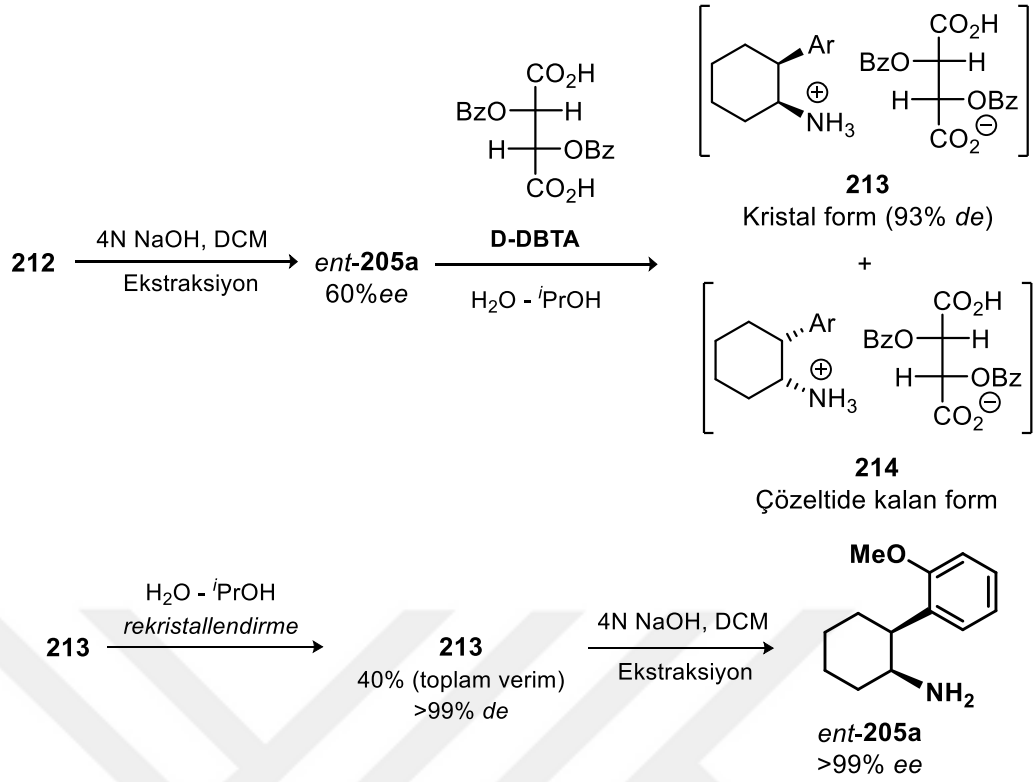
Elde edilen rasemik *cis*- (*rac*-**205a**) ve *trans*-2-(2-metoksifenil)sikloheksan-1-amin'lerin (*rac*-**210a**) kiral olarak eldesi için diastereomerik tuz oluşumu üzerinden kiral rezolüsyon çalışmaları yapılmıştır. Öncelikle *rac*-**205a** üzerinden kiral asit türevleri L-Tartarik asit (L-TA), (R)-(+)-mandelik asit, (1S)-(+)-10-kamforsülfonik asit ve dibenzoil-L-tartarik asit (L-DBTA) ile diastereomerik tuzları elde edilerek farklı solvent sistemleri ile kristallendirme çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda L-DBTA ile elde edilen diastereomerik tuzun IPA içerisinde oluşturulmasıyla co-solvent olarak H₂O kullanarak elde edilen amonyum tartarat tuzu **211** 45% verimle ve 90%de ile oldukça verimli bir şekilde elde edilmiştir. Ardından elde

edilen kristallerin IPA-H₂O solvent sistemi kullanılarak yeniden kristallendirilmesi ile amonyum tartarat tuzu **207** 99%de (toplam verim 40%) ile elde edilmiştir. Elde edilen diastereomerik saf tuzun 4N NaOH ile çözülerek DCM ekstraksiyonu ile enantiyomerik saf **201a** başarılı bir şekilde elde edilmiştir (Şekil 4.7).



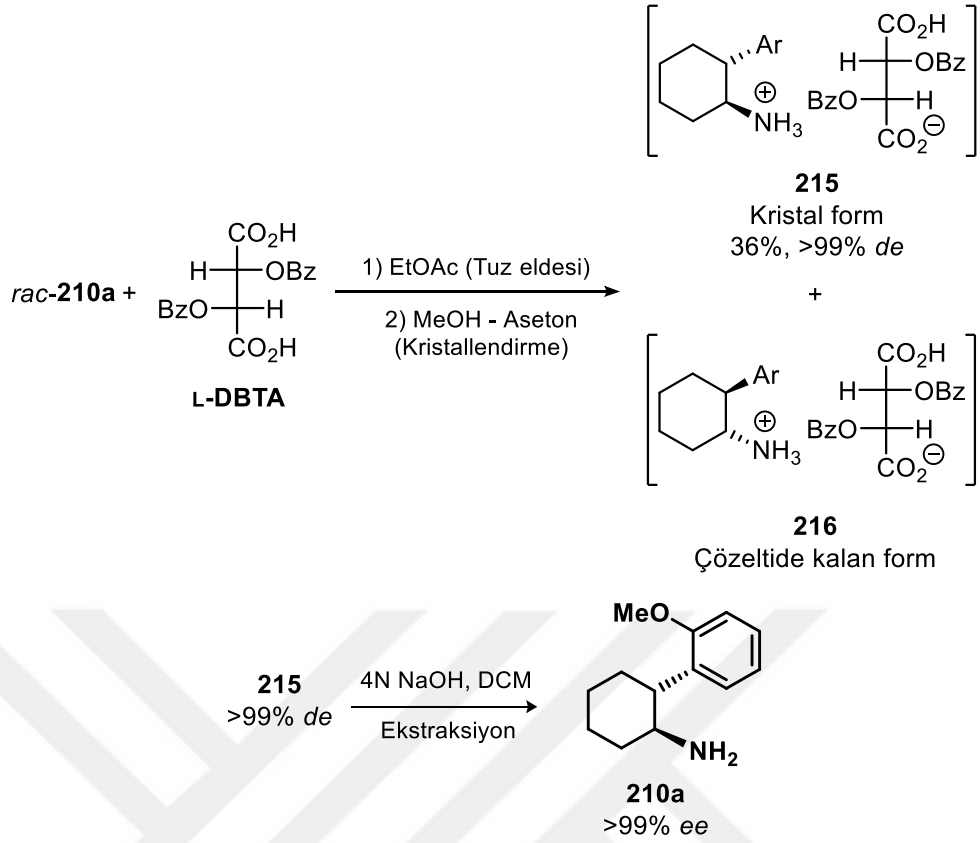
Şekil 4.7. Rasemik *cis*-2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin (**rac-205a**) için kristallendirme yoluyla kiral rezolüsyon.

Enantiyomerik saf olarak **205a**'nın eldesi için yapılan kristallendirme çalışmalarında çözelti kısmında kalan diğer amonyum tartarat tuzu **212** üzerinden diğer enantiyomerin elde edilmesi için kristallendirme çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışma için öncelikle amonyum tartarat tuzu **212** 4N NaOH ile çözülerek DCM ile ekstraksiyon sonucunda *ent*-**205a** enantiyomerce zengin (60%ee) olarak elde edildi. Ardından dibenzoil-D-tartarik asit (D-DBTA) ile *ent*-**205a**'nın amonyum tartarat tuzu aynı solvent sistemi ile (IPA-H₂O) hazırlanarak başarıyla kristallendirilmiştir (**213**, 40%ee, 93%de). Elde edilen diastereomerce zengin amonyum tartarat tuzu **213**'ün yeniden kristallendirilerek diastereomerik saf olarak (>99%de) elde edilmiştir. Ardından 4N NaOH/DCM ekstraksiyonu ile *ent*-**205a** enantiyomerik saf olarak (>99% ee) elde edilmiştir (Şekil 4.8).



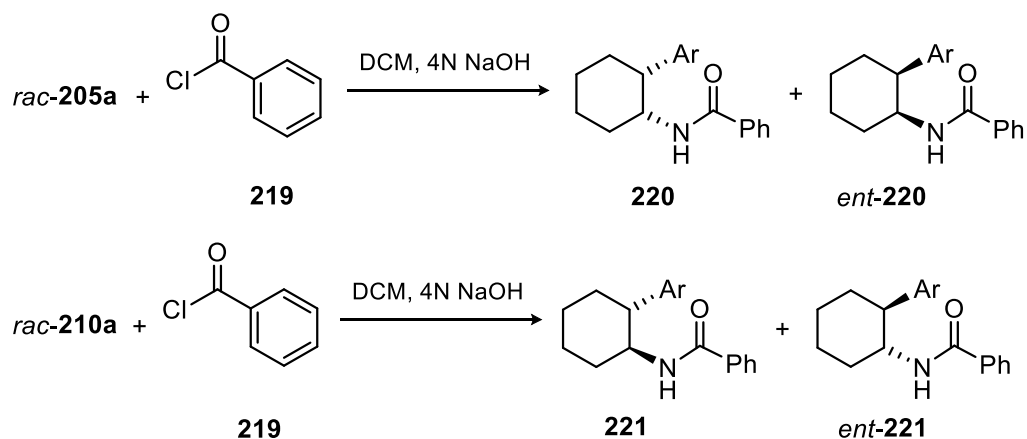
Şekil 4.8. Rasemik *cis*-2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin (**rac-201**) için diğer enantiyomerin eldesi.

Bu başarılı çalışmanın ardından *trans*-2-(2-metoksifenil)sikloheksan-1-amin'in (**rac-206a**) kiral olarak eldesi için de diastereomerik tuz oluşumu üzerinden kiral rezolüsyon çalışmaları yapılmıştır. Diastereomerik tuzların seçici olarak kristallendirilmesi için *cis*- türevde olduğu gibi L-DBTA tuzu oluşumu ve doğrudan kristallendirilmesi üzerinden denemeler yapılmıştır. Fakat uygulanan birçok solvent sisteminden istenilen sonuç elde edilememiştir. Bu yüzden **rac-206a**'nın öncelikle EtOAc içerisinde amonyum tartarat tuzları hazırlanıp süzülerek elde edilmiştir. Elde edilen diastereomer karışımı tuzun seçici kristallendirilmesi için çalışmalar yapılmış ve en başarılı sonuç MeOH-Aseton solvent sistemi elde edilmiştir. Diastereomerik saf amonyum tartarat tuzu **215** (>99%de) kristal halinde elde edildikten sonra 4N NaOH/DCM ekstraksiyonu ile enantiyomerik saf sikloheksan amin **210a**, (>99% ee) elde edilmiştir (Şekil 4.9).



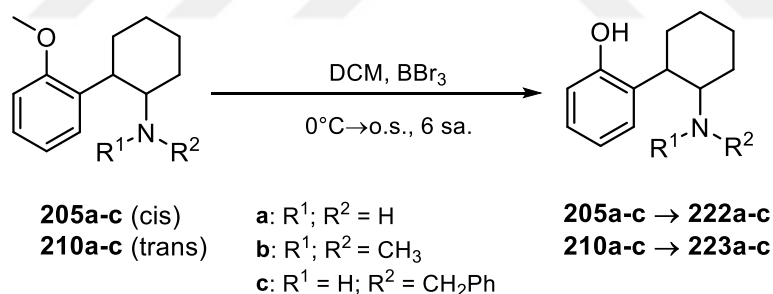
Şekil 4.9. Rasemik *trans*-2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin (*rac*-**210a**) için kristallendirme yoluyla kiral rezolüsyon.

trans-2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin'in (*rac*-**210a**) diğer enantiyomerinin (*ent*-**210a**) aynı yöntemle elde edilmesi için çözeltide kalan amonyum tartarat tuzu **216**'nın 4N NaOH/DCM ekstraksiyonu ile enantiyomerce zengin *ent*-**210a**'nın geri alınması ve yeniden dibenzoiltartarik asitin diğer enantiyomeri D-DBTA ile amonyum tartarat tuzunun hazırlanması (**217** ve **218**), kristallendirilmesi (**217**) ve ekstraksiyon işlemlerinin ardından *ent*-**210a** enantiyomerik saf olarak (41%, >99% ee) başarılı şekilde elde edilmiştir (Şekil 4.10).



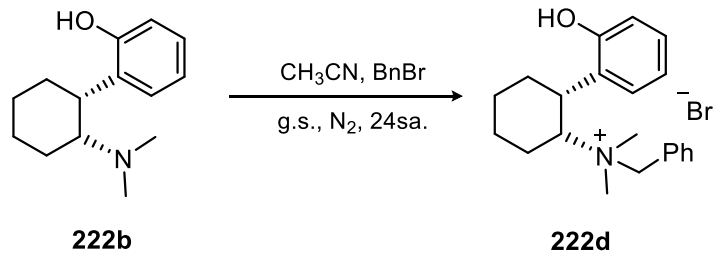
Şekil 4.11. Sikloheksilamin türevleri *rac*-**205a** ve *rac*-**210a**'nın kiral HPLC çalışmaları için türevlendirilmesi

Sikloheksan iskeletine dayalı primer amin cis ve trans izomerlerin kiral rezolüsyon çalışmalarının ardından türevlendirme çalışmaları için Şekil 4.2' de uygulanan genel sentez yöntemleri uygulanmış ve **205b-c** ve **210b-c** türevleri sentezlenmiştir. Organokatalizör adayı olarak AAP-2 iskeletinin sentezine ulaşmak için son basamak genel prosedür demetilasyon yöntemi (Şekil 4.3) sikloheksan yapı iskeleti üzerinde başarılı olmamıştır (Bölüm 4.2. Sentez Stratejilerinde Karşılaşılan Güçlükler). Bu yapı iskeletine sahip AAP-2 türevlerinin sentezi için literatürde sıklıkla kullanılan BBr_3 reaktifi denenmiş ve başarılı olmuştur (Şekil 4.12).



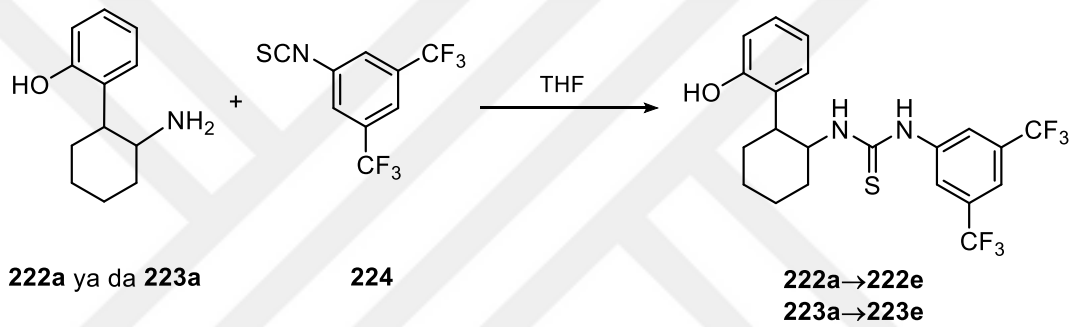
Şekil 4.12. Sikloheksan iskeletine dayalı AAP-2 türevlerinin demetilasyonu

Sikloheksan iskeletine dayalı AAP-2 türevlerinin sentezi kapsamında kiral cis amin **205a**'nın *N,N*-dimetil türevi **222b**'nin sentezinin ardından bu türevin kuaterner amonyum tuzu da **222d** sentezlenmiştir (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Sikloheksan iskeletine dayalı kuaternar amonyum tuzlarının sentezi

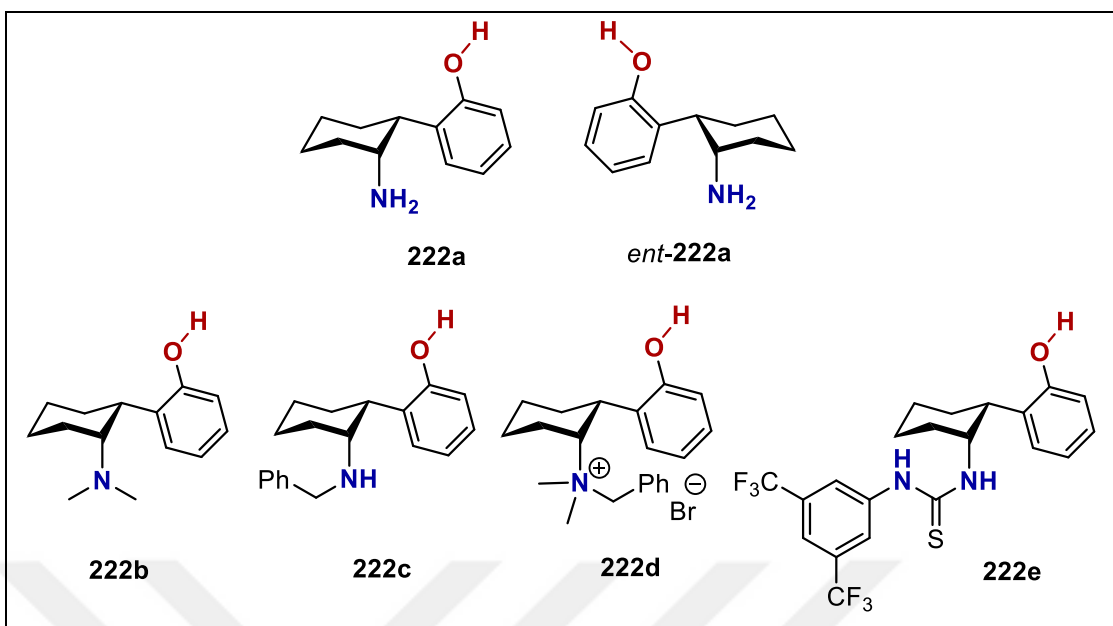
İlk jenerasyon yapı iskeletlerinden farklı olarak sikloheksan iskeletine dayalı ikinci jenerasyon türevlendirme çalışmalarında **222a** ve **223a** üzerinden tiyoüre türevi **222e** ve **223e**, yüksek konsantrasyonda THF içerisinde çözülerek 3,5-bis(triflorometil)fenil isotiyosiyanat ile reaksiyona sokulması ile elde edilmiştir (Şekil 4.14).



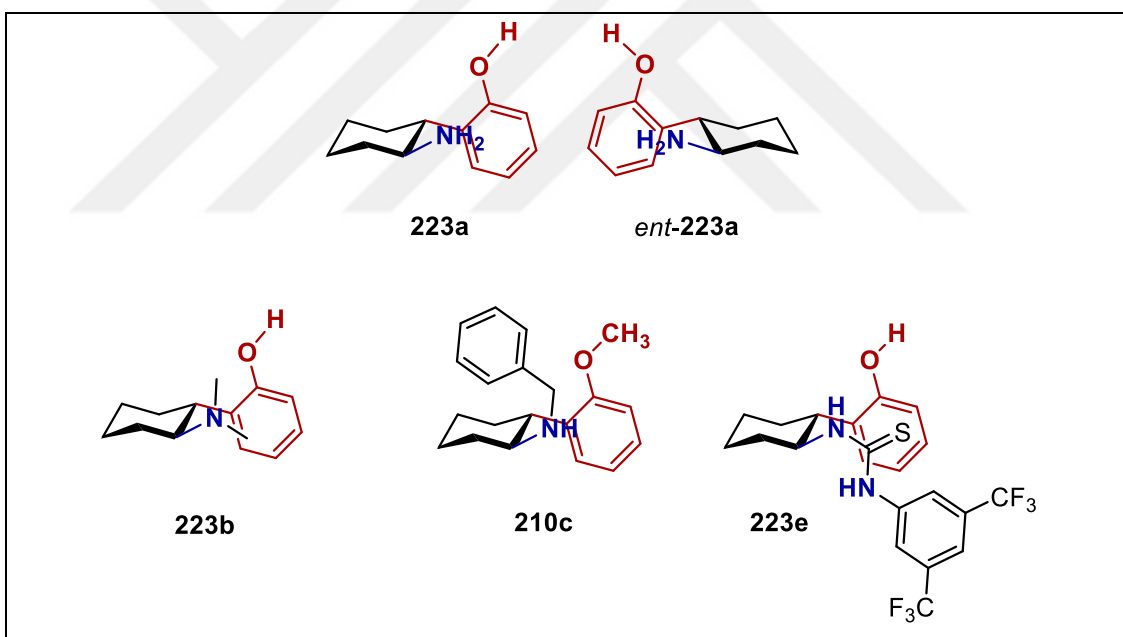
Şekil 4.14. İkinci jenerasyon AAP-2 türevi *cis* ve *trans* **222a** ve **223a**'nın tiyoüre türevi sentezi

İkinci jenerasyon sikloheksan iskeletine dayalı AAP-2 türevleri *cis* ve *trans* izomerleri olarak başarılı bir şekilde sentezlenmiş ve türevlendirme çalışmaları sonucunda bu yapı iskeletini içeren 6 adet *cis* (Çizelge 4.2) ve 5 adet *trans* (Çizelge 4.3) organokatalizör adayı sentezlenmiştir.

Çizelge 4.2. İkinci jenerasyon *cis*-AAP-2 organokatalizör adayları



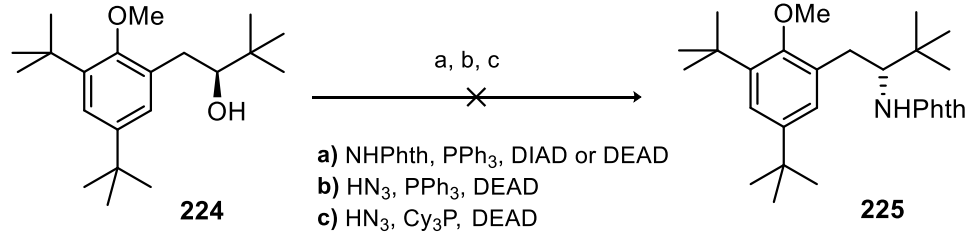
Çizelge 4.3. İkinci jenerasyon *trans*-AAP-2 organokatalizör adayları



4.2. Tez Çalışmasında Karşılaşılan Güçlükler

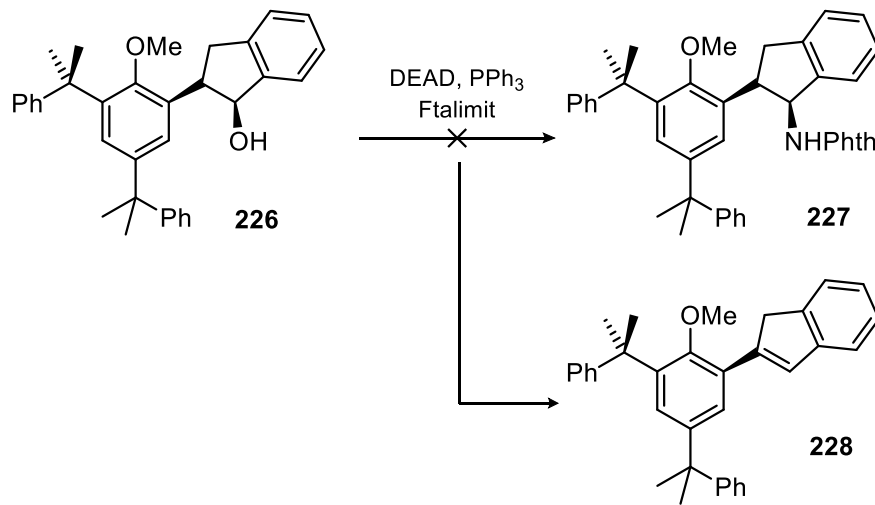
AAP kütüphanesi için gerçekleştirilen türevlendirme çalışmaları için enantiyomerik saf *o*-2-hidroksialkylanisol bileşiği **224**'ye Şekil 3.1'de yer alan genel prosedür uygulanmıştır. Ftalimit ile gerçekleştirilen standart Mitsunobu (bkz. Şekil 4.1) reaksiyonun sonucunda herhangi bir dönüşüm gözlenmemiştir. Bu başarısız denemenin nedeni olarak, *o*-2-hidroksialkylanisol **224**'ün fenil halkası içeren diğer türevlere kıyasla *tert*-bütil grubunun yarattığı sterik engel olarak belirtilebilir. Mitsunobu reaksiyonu için kullanılan reaktiflerin de oldukça sterik yapılı fonksiyonel gruplara sahip olduğu düşünüldüğünde dönüşüm gözlenmemesi diğer bir

sebeptir. Hedeflenen AAP türevinin sentezi için farklı metotlar (fitalimit yerine HN_3 kullanılması ve PPh_3 yerine Cy_3P kullanılması) kullanılarak denenmiş fakat başarılı bir sonuç elde edilememiştir (Şekil 4.15).



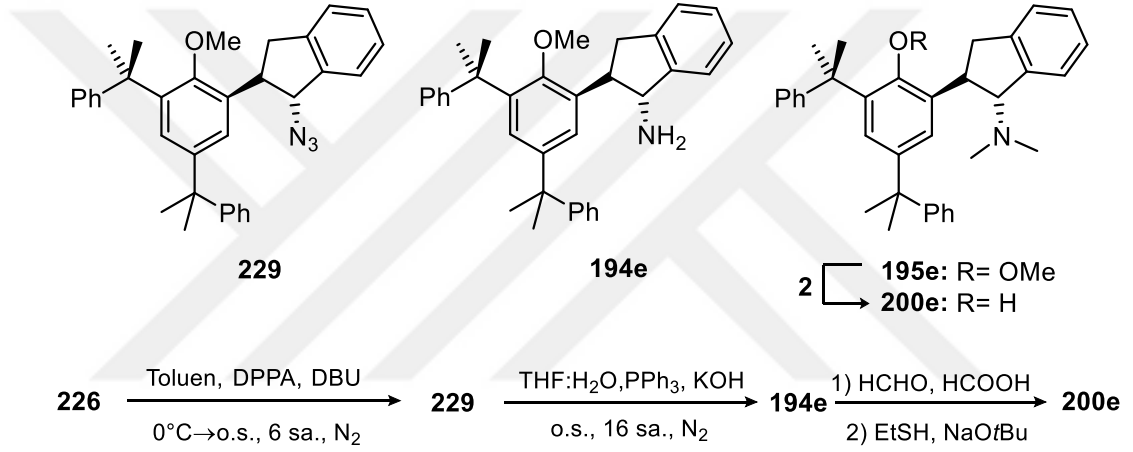
Şekil 4.15. *tert*-bütil grubu içeren *o*-2-hidroksialkylanisol **224**'ün Mitsunobu reaksiyonu için denen yöntemler

Tez kapsamında bifonksiyonel organokatalizör kütüphanesi oluşturulurken türevlendirme çalışmaları için seçilen molekül yapı iskeletlerinde istenen Lewis ya da Brønsted asit-baz kuvvetleri moleküllerin elektronik konfigürasyonları ile doğrudan ilişkili olduğu için tek bir yapı iskeletine bağlı kalarak türevlendirme yapılmamıştır (Bölüm 4.1). Sentez çalışmaları kapsamında birinci jenerasyon olarak fenil halkası içeren (primer amin türevleri **199** gibi, Çizelge 4.2) AAP türevlerinin sentezinin ardından farklı bir elektronik konfigürasyona sahip ve daha önceki çalışmalarımızda önemli organokatalitik aktivite gösteren HAROL yapı iskeletinin fenol korumalı 2-(2-metoksiaril)alkol **226**'dan çıkılarak indan iskeletine dayalı AAP sentez çalışmaları yapılmıştır. **226**'nın AAP yapı iskeletine sentezi için genel prosedür Mitsunobu reaksiyonu (bkz. Şekil 3.1) uygulanmıştır. Fakat yapılan deneme sonucunda elde edilen ürünün analiz sonuçlarına göre, eliminasyon reaksiyonu gerçekleşerek alken türevi **228**'e dönüştüğü gözlenmiştir (Şekil 4.16).



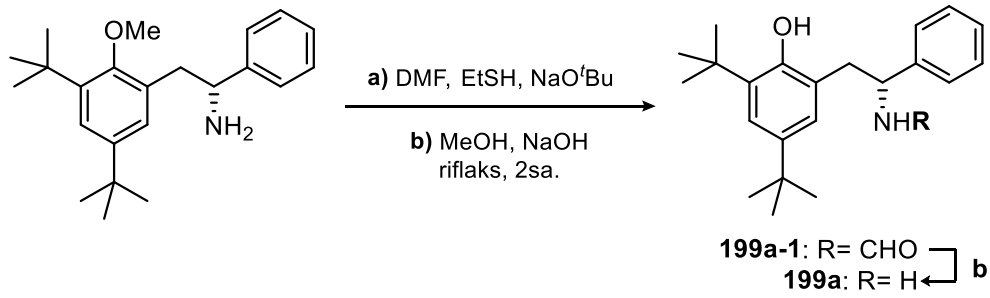
Şekil 4.16. Indan yapı iskeletine sahip HAROL **226**'nın Mitsunobu reaksiyonuyla eliminasyonu

Bu yapı iskeletinin sentezi için Mitsunobu reaksiyonundan vazgeçilerek alkollerin azide dönüştürülmesi ve elde edilen azidin indirgenmesi ya da hidrazin hidrat ile amine dönüştürülmesi düşünülmüştür. Bu sentez stratejisi üzerinden 2-(2-metoksiaril)alkol **226** difenilfosforilazit (DPPA) ve 1,8-diazabisiklo[5,4,0]undek-7-en (DBU) varlığında S_N2 reaksiyonu ile azidasyon reaksiyonu denenmiştir. Ancak reaksiyon veriminin düşük olmasının (**200e**, %23) yanı sıra yapılan analizlere göre reaksiyon karışımında tam bir dönüşüm gerçekleşmeyerek başlangıç maddesi kaldığı (**226**, %31) ve az da olsa yine eliminasyon ürününün (%15) de olduğu belirlenmiştir. Uygulanan reaksiyon stratejisi sentez açısından uygun olmasa da elde edilen karışım hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak elde edilen primer amin türevi **194e** sentezlenmiştir. Ardından genel prosedürler uygulanarak *N,N*-dimetil türevi AAP **200e** sentezlenerek katalitik aktivasyonu incelenmiştir (Şekil 4.17).



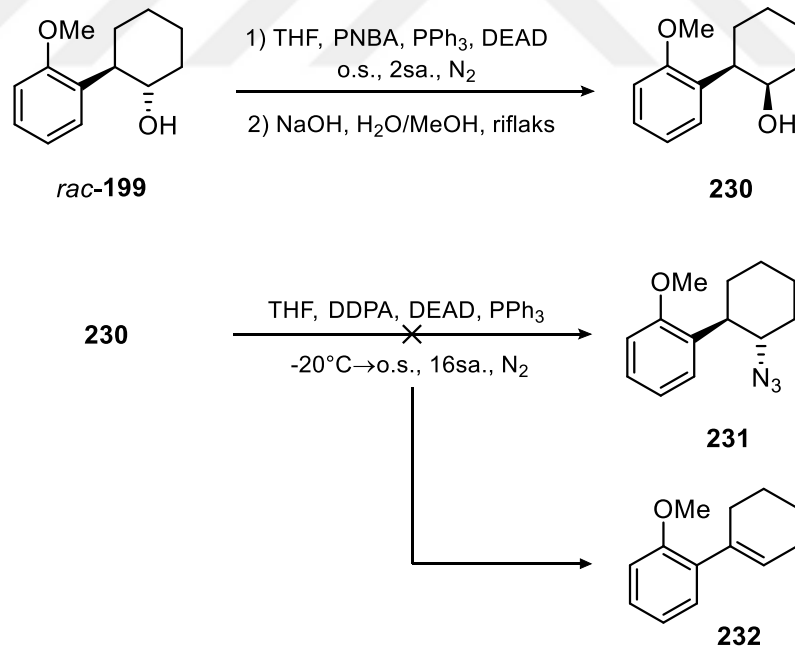
Şekil 4.17. İndan iskeletine dayalı AAP **227a**'nın sentez çalışması

Birinci jenerasyon AAP türevlerinin sentezi için uygulanan genel demetilasyon stratejisi primer amin türevi **194a**'ya uygulandığında formamid türevi **199a-1**'in (% 78) olduğu analiz sonuçlarında gözlenmiştir (Şekil 4.18). Yapılan literatür araştırmalarında primer aminlerin DMF ile baz katalizli formilasyon reaksiyonlarının gerçekleştirilebildiği görülmüştür (Pettit ve Thomas, 1959). Demetilasyon reaksiyonu için literatürde sıklıkla kullanılan BBr_3 yöntemi denendiğinde ise istenilen ürün **199a**'nın elde edilememesinin yanı sıra birçok yan ürün olduğu gözlenmiştir. **194a**'nın NaSEt ile demetilasyonu reaksiyonunda doğrudan **199a**'yı elde etmek için çözücü olarak heksametilfosforamit (HMPA) ve *N*-metil-2-pirolidon (NMP) kullanılarak denemeler yapılmıştır. Bu denemeler sonucunda, HMPA ile gerçekleştirilen reaksiyonda AAP **199a**'nın sadece 28% verimle elde edilirken NMP ortamında gerçekleştirilen reaksiyonda ise **199a** oldukça düşük verimle elde edilebildi. Bu başarısız denemelerin ardından elde edilen **199a-1**'e sabunlaşma reaksiyonu (Şekil 4.18) uygulanarak 90% verim ile primer amin **199a** başarılı şekilde elde edilebilmiştir.



Şekil 4.18. Birinci jenerasyon AAP türevi 199a'nın demetilasyon reaksiyonunda karşılaşılan güçlük

İkinci jenerasyon olarak sentez çalışmaları yapılan sikloheksan iskeletine dayalı AAP türevlerinden *trans*-2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin'in (*rac*-**210a**) sentezi için ilk olarak *cis* yapı iskeletinin başlangıç bileşiği olan *rac*-**203**'ün p-nitrobenzoik asit (PNBA) ile Mitsunobu reaksiyonu sonucunda Walden devrilmesiyle *cis*-2-(2-metoksifenil)sikloheksilalkol **230** başarıyla sentezlenmiştir. Ardından *cis* yapı iskeleti AAP *rac*-**205a**'nın sentezi için uygulanan S_N2 reaksiyonu (DPPA, DEAD, PPh_3) **230** üzerinde Walden devrilmesi mekanizmasıyla *trans* sikloheksil amin türevi *rac*-**210a**'nın elde edilmesi düşünülmüştür. Fakat bu deneme sonucunda elde edilmesi düşünülen azit ürünü **231** yerine eliminasyon reaksiyonu gerçekleşerek alken **232** elde edildiği analiz sonuçlarında gözlenmiştir (Şekil 4.19).



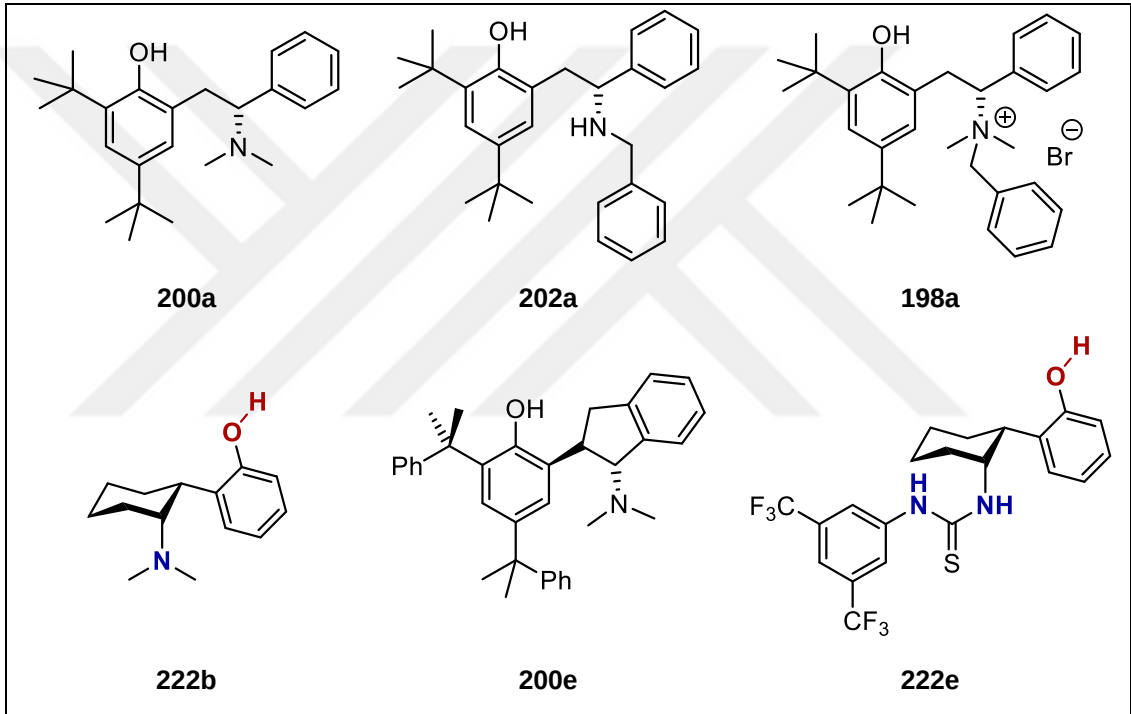
Şekil 4.19. Walden devrilmesi yaklaşımıyla *trans* sikloheksil amin türevi *rac*-**210a**'nın sentezinde karşılaşılan güçlük

4.3. Katalitik Aktivite Araştırmaları ve Sonuçları

4.3.1. Asimetrik Dönüşüm Sağlanamayan Çalışmalar

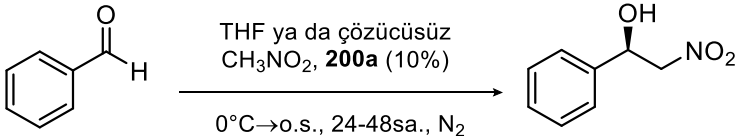
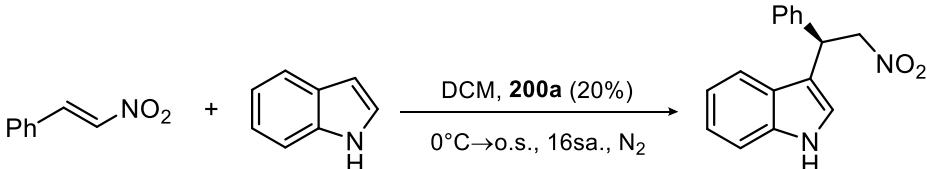
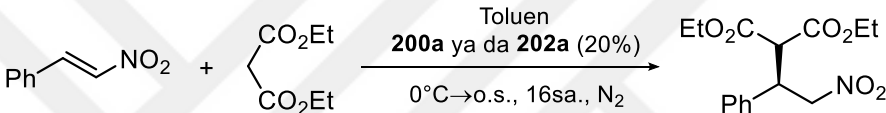
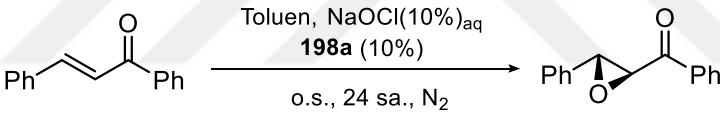
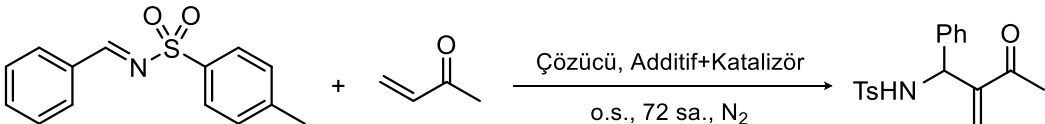
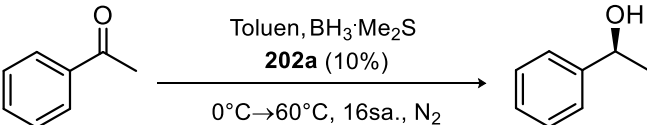
Modüler olarak kiral sentez çalışmalarının ardından organokatalizör kütüphanemiz başarılı bir şekilde oluşturuldu. Elde edilen kiral moleküllerin literatürde temel yapı taşı olmuş reaksiyonlar üzerinde katalitik aktiviteleri araştırıldı. Tez çalışmasında birinci jenerasyon olarak elde edilen organokatalizör adaylarının katalitik aktiviteleri ikinci jenerasyon organokatalizör adaylarının senteziyle paralel olarak gerçekleştirilmiştir. Aşağıdaki tabloda bu dönem içerisinde katalitik aktiviteleri araştırılan adaylar bulunmaktadır (Çizelge 4.4).

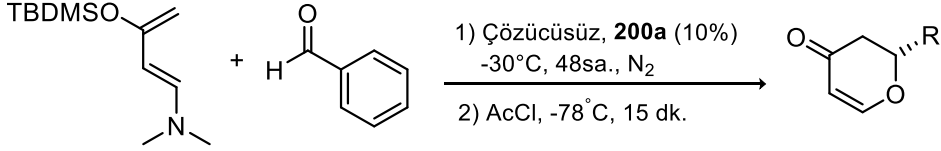
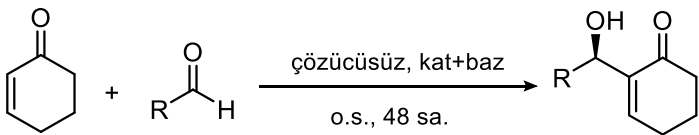
Çizelge 4.4. Katalitik aktivitesi araştırılan organokatalizör adayları



Katalitik aktivite araştırması kapsamında Asimetrik Henry, Asimetrik Friedel-Craft, Asimetrik konjuge katılma, Asimetrik Epoksidasyon, Asimetrik Aza-Morita Boylis Hillman reaksiyonları ve Asimetrik Boran indirgenmesi reaksiyonu. Bu reaksiyon türleri üzerinde kullanılan substratlar, reaksiyon şartları ve organokatalizörler aşağıda bir tablo oluşturularak verilmiş ve sonuçları bildirilmiştir (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Organokatalizör adaylarının katalitik-asimetrik aktivite araştırmaları

Asimetrik Henry Reaksiyonu			
			
Sonuç: Katalitik aktivite gözlenmedi.			
Asimetrik Friedel-Craft Reaksiyonu			
			
Sonuç: Katalitik aktivite gözlenmedi.			
Asimetrik Konjuge Katılma Reaksiyonu			
			
Sonuç: Katalitik aktivite gözlenmedi.			
Asimetrik Epoksidasyon Reaksiyonu			
			
Sonuç: Katalitik aktivite gözlenmedi.			
Asimetrik Aza-Morita Baylis Hillman Reaksiyonu			
			
	Çözücü	Add+Kat (10+10%)	Sonuç
	DCM	202a	Dönüşüm yok
	DCM	PPh ₃ + 202a	"
	Toluen	PPh ₃ +PhCOOH+ 202a	"
	DMF:ACN(1:1)	200a	"
	DMF:ACN(1:1)	222b	"
Ketonların Asimetrik Boran İndirgenmesi			
			
Sonuç: Katalitik aktivite gözlenmedi.			
Asimetrik Hetero-Diels-Alder Reaksiyonu			

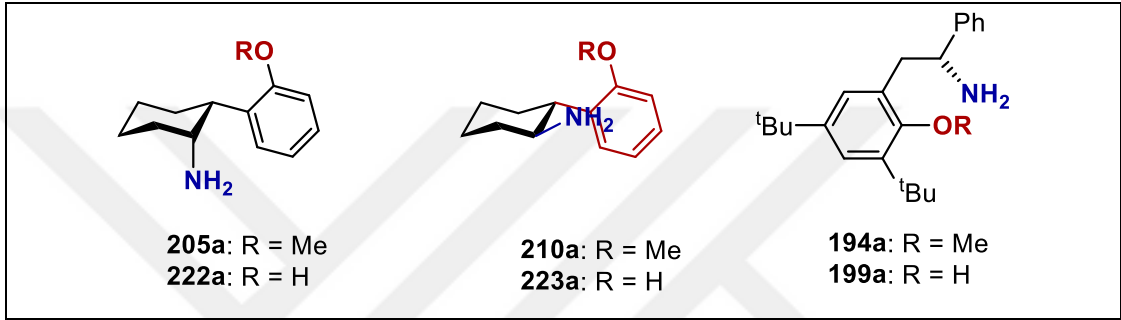
 1) Çözücüsüz, 200a (10%) -30°C, 48sa., N₂ 2) AcCl, -78°C, 15 dk.				
Sonuç: verim: 35%, enantiyomerik oran 51:49				
Asimetrik Morita Baylis Hilmann Reaksiyonu				
 çözücüsüz, kat+baz o.s., 48 sa. 233, R = Ph 234, R = CH₂CH₂Ph				
	Aldehit	Kat+baz (10+10%)	Verim(%)	e.r.
	234	200a	—	—
	234	200e	—	—
	234	222b	—	—
	234	222e+DABCO	—	—
	233	222e+DABCO	52	52:48
	233	222e+DMAP	52	53:47

Tez çalışmasının katalitik aktivite araştırmaları sonucunda özellikle birinci jenerasyon olarak bildirdiğimiz yapı iskeletlerinde (Tablo 4) dikkate değer bir başarı elde edilememiştir. Yalnızca hetero diels alder (HDA) reaksiyonunda tersiyer amin türevi **200a** bir katalitik aktivite göstermiş (35%) fakat herhangi bir enantiyoseçicilik (e.r. 51:49) sağlanamamıştır. Sikloheksan iskeletine dayalı ikinci jenerasyon organokatalizör adaylarından ise tiyoüre türevi **222e** additif olarak bir baz varlığında (DABCO ya da DMAP) benzaldehit (**233**) ile yapılan Morita Baylis Hilmann reaksiyonunda kısmen bir aktivite göstermesine rağmen enantiyoseçicilik sağlanamamıştır (Çizelge 4.5).

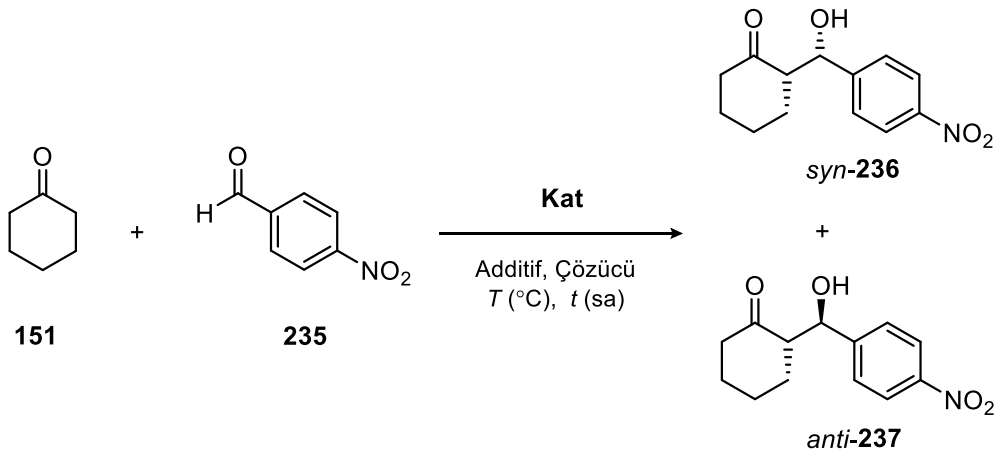
4.4. Asimetrik Enamin Katalizli Aldol Kondenzasyonu

Bu alanda *L*-proline ve primer amin türevi bir çok organokatalizörün yüksek aktivite ve diastereoseçicilik göstermesinden dolayı bu çalışmalar örnek alınarak organokatalizör adaylarımızdan primer amin türevlerinin asimetrik-katalitik aktiviteleri üzerinde optimizasyon çalışmaları gerçekleştirildi. Ayrıca bu adayların fenol halkasının *O*-korumalı türevleri de incelenerek mekanistik olarak katalizör adaylarının davranışları araştırılmak istenmiştir (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Enamin katalizli aldol reaksiyonu üzerinde asimetrik-katalitik aktiviteleri araştırılan organokatalizör adayları



Bu kapsamda öncelikle *p*-nitro-benzaldehitte (**235**, 0.25mmol, 1.00ek) sikloheksanon (**151**, 2.5mmol, 10.00ek) katılması reaksiyonu üzerinde çalışmalar yapılmıştır (Şekil 4.20). Yapılan tüm çalışmalarda verim kolon kromatografisiyle saflaştırma işlemiyle diastereomer fraksiyonları birleştirilerek hesaplanmıştır. Diastereoseçicilik (dr) ve enantiyoseçicilik (ee) ise HPLC ile kiral faz (CHIRALPAK AD-H) çalışılarak belirlenmiştir.



Şekil 4.20. Sikloheksanon ve *p*-nitrobenzaldehit ile enantiyoseçici aldol kondenzasyonu

Aldol kondenzasyonu reaksiyonu üzerinde öncelikle additif kullanmadan çözücüsüz ortamda sikloheksan iskeletine dayalı organokatalizör adayları **222a** ve **223a**'nın yanı sıra *O*-korumalı **205a** ve **210a**'nın aktivitesi incelenmiştir. Yapılan deneyler sonucunda aktivitesi incelenen

adayların Çizelge 4.7’de belirtilen reaksiyon şartlarında verim, dr ve ee bakımından benzer etkinlik göstermişlerdir.

Çizelge 4.7. Aldol kondenzasyonu üzerinde organokatalizör adaylarının aktivitesi

Sıra No	Kat (10%)	Çözücü	Additif	Sıcaklık (T, °C)	Zaman (t, sa.)	Yield (%)	dr (236/237)	ee(%) (236/237)
1	205a	—	—	o.s.	48	29	63:37	16:46
2	222a	—	—	"	"	27	60:40	19:44
3	210a	—	—	"	"	24	59:41	28:58
4	223a	—	—	"	"	32	53:47	20:60

Ön çalışmadan elde edilen umut verici sonuçların ardından en verimli reaksiyon şartlarının belirlenmesi için sistematik bir şekilde reaksiyon parametreleri değiştirilerek denemeler yapılmıştır. Bu amaç doğrultusunda ilk olarak reaksiyonda aynı katalizörler kullanılarak toluen içerisinde tekrarlanmıştır. Yapılan denemeler sonucunda çözücü etkisinin özellikle enantiyoseçiciliği arttırdığı gözlenmiştir (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8. Oganokatalizör adaylarının aldol kondenzasyonu reaksiyonunda çözücü etkisi

Sıra No	Kat (10%)	Additif	Çözücü	Sıcaklık (T, °C)	Zaman (t, sa.)	Yield (%)	dr (236/237)	ee(%) (236/237)
1	205a	—	Toluen	o.s.	72	24	61:39	40:64
2	222a	—	"	"	"	26	64:36	35:60
3	210a	—	"	"	"	35	52:48	16:68
4	223a	—	"	"	"	32	52:48	6:66

Reaksiyon şartlarının optimizasyonu için çözücü olarak toluenin başarılı etkisinin ardından additif olarak aldol kondenzasyonunda sıklıkla kullanılan benzoik asitin (BA) etkisi çözücüsüz ortamda incelenmiştir. Ayrıca bu denemeler sırasında birinci jenerasyonda elde edilen primer amin türevi AAP **199a** ve O-korumalı türevi **194a**’nın aktiviteleri de toluen içerisinde incelenmiştir. Yapılan bu denemeler sonucunda reaksiyon şartlarının alt yapısının belirlenmesi hedeflenmiştir. Çalışmalar sonucunda Çizlge 4.7 ve Çizelge 4.9’da 2 numaralı çalışmalar kıyaslanacak olursa, benzoik asitin reaksiyon verimini bariz bir şekilde arttırmasının yanı sıra özellikle *syn* katılma ürünü **236**’nın enantiyoseçiciliğini önemli derecede yükselttiği gözlenmiştir. Ayrıca yapılan bu denemelerde birinci jenerasyon organokatalizör adaylarından **199a** katalitik aktivite göstermezken O-korumalı türevi **194a**’nın kısmen de olsa bir aktivite göstermesi (Çizelge 4.9; sıra no 5-6); **199a**’nın primer amin ile fenol hidrojeni arasında kuvvetli bir molekül içi H-bağı yaparak Lewis baz özelliğinin ortadan kaldırmıştır. Bu gözlem teoride olan bu hipotezin deneysel olarak da ispatının karşılığı olmuştur.

Çizelge 4.9. Organokatalizör adaylarının aldol kondenzasyonunda etkinliği ve additif kullanımının etkisi

Sıra No	Kat (10%)	Çözücü	Additif	Sıcaklık (T, °C)	Zaman (t, sa.)	Yield (%)	dr (236/237)	ee(%) (236/237)
1	205a	—	BA	o.s.	36	94	63:37	44:44
2	222a	—	"	"	"	84	60:40	54:54
3	210a	—	"	"	"	97	61:39	8:24
4	223a	—	"	"	"	97	62:38	6:6
5	194a	Toluen ^a	"	r.t	24	87	58:42	8:8
6	199a	"	"	"	"	—	—	—

Yapılan bu çalışmalar sonucunda reaksiyon şartlarının altyapısının bir additif kullanılmasını, çözücü içerisinde gerçekleştirilmesini ve organokatalizör olarak siklohekzan iskeletine dayalı *cis* izomer **222a**'nın aktivasyonu ile olması gerektiğini göstermiştir. Bu altyapı belirleme çalışmalarının ardından reaksiyon parametreleri (çözücü, additif ve sıcaklık gibi) sistematik olarak araştırılmıştır. Öncelikle en uygun çözücünün keşfi için paralel çalışmalar yapılarak farklı çözücüler ile denenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, THF'in reaksiyonun stereokimyasına ciddi şekilde etkileyerek *syn* ürüne dönüşümü tercih ederek diastereoseçicilik artırmıştır. Fakat düşük verim ve enantioseçicilik açısından tercih edilebilir değildir. Yapılan tüm denemelere göre verim, dr ve ee açısından **toluen** en iyi sonucu göstermiştir (Çizelge 4.10; sıra no 14).

Çizelge 4.10. AAP **222a** katalizli aldol kondenzasyonu reaksiyonu için çözücü parametresinin belirlenmesi

Reaksiyon şartları: Kat+Additif = 222a (10%)+ BA (10%), T = oda sıcaklığı, t = 36 saat, çözücü 0.5 mL.				
Sıra No	Çözücü	Yield (%)	dr (236/237)	ee(%) (236/237)
1	H ₂ O	90	65:35	38:38
2	brine	92	77:23	46:46
3	Hekzan	97	60:40	48:50
4	DMF	24	70:30	34:14
5	DMSO	16	84:16	58:28
6	THF	24	91:9	46:48
7	Et ₂ O	56	68:32	52:78
8	Diokzan	50	73:27	46:66
9	Diglyme	45	67:33	48:66
10	MeOH	80	66:34	60:34
11	EtOH	77	63:37	50:52
12	ⁱ PrOH	48	60:40	36:64

13	^t BuOH	32	58:42	14:72
14	Toluene	86	70:30	64:78
15	Xylene	90	65:35	50:54
16	1,3,5-Triizopropilbenzen	95	62:38	48:48
17	Benzene	98	61:39	62:64
18	DCM	70	65:35	54:62
19	DCE	90	64:36	56:64

Çözücü parametresinin belirlenmesinin ardından benzoik asit yerine farklı additifler kullanılarak yapılan çalışmalar ile sonuçlar incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre asetik asit (Çizelge 4.11; sıra no 3) ve formik asit (Çizelge 4.11; sıra no 7) kullanılan çalışmalarda sadece benzoik asit (Çizelge 4.11; sıra no 14) ile benzer sonuçlar gözlenmiştir. Diğer additifler ile yapılan çalışmalarda benzoik asit ile kıyaslandığında üstün bir etkinlik gösteren çalışma olmamıştır (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.11. AAP **222a** katalizli aldol kondenzasyonu reaksiyonu için additif parametresinin belirlenmesi

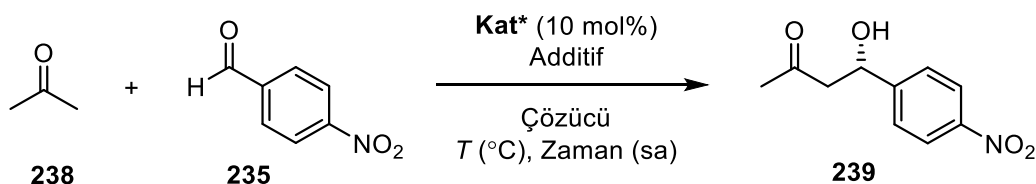
Reaksiyon şartları: Kat = 222a(10%), T = oda sıcaklığı, Toluen 0.25 mL^a ya da 0.5 mL^b.					
Sıra No	Additif (10%)	Zaman (t, sa.)	Yield (%)	dr (236/237)	ee(%) (236/237)
Standart	Benzoik asit^b	36	86	70:30	64:78
1	1M HCl ^b	36	0	—	—
2	<i>p</i> -Nitrobenzoik asit ^b	"	99	57:43	60:64
3	Asetik asit^b	"	36	75:25	62:74
4	<i>p</i> -Nitrofenol ^b	"	32	60:40	22:32
5	Mandelik asit ^b	"	98	56:44	59:60
6	TFA ^b	"	24	46:54	21:28
7	Formik asit^b	"	80	70:30	62:80
8	Kloroasetik asit ^b	"	98	57:43	58:58
9	<i>p</i> -TsOH ^b	"	0	—	—
10	CSA ^b	"	0	—	—
11	Pikrik asit ^b	"	0	—	—
12	8-hidroksikinlin ^b	"	65	64:36	12:34
13	Fitalik asit ^a	57	74	64:36	42:64
14	Salisilik asit ^a	40	90	61:39	46:52
15	Süksinik asit ^a	42	98	60:40	57:60
16	Adipik asit ^a	57	95	58:42	52:54
17	L-DBTA ^a	24	79	56:44	38:54
18	D-DBTA ^a	24	89	55:45	46:54

Gerçekleştirilen asimetrik aldol kondenzasyonu için en iyi reaksiyonu şartlarının belirlenmesi için son olarak reaksiyon ortamının sıcaklık parametresi ve additif miktarı değiştirilerek denemeler yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda reaksiyon sıcaklığının azaltılması ile sadece stereoseçicilikte *syn* ürüne doğru bir tercih yönelimi ve buna paralel olarak *syn* ürünün ee oranında az da olsa bir artış gözlenirken verim açısından özellikle 0°C'de gerçekleştirilen çalışmalarda önemli bir düşüş gerçekleşmiştir (Çizelge 4.12, sıra no 1). 0°C'de yapılan diğer bir çalışmada ise additif miktarı iki katına çıkarılmış fakat sadece verimi kısmen arttırdığı gözlenmiştir (Çizelge 4.12; sıra no 2).

Çizelge 4.12. AAP **222a** katalizli aldol kondenzasyonu reaksiyonunda sıcaklık ve additif miktarının etkisi

Reaksiyon şartları: Kat+Additif = 222a (10%)+ BA (10% ^a ya da 20% ^b), <i>t</i> = 24 saat, Toluen 0.5mL				
Sıra No	Sıcaklık (T, °C)	Yield (%)	dr (236/237)	ee(%) (236/237)
Standart	o.s.	86	70:30	62:80
1	0 ^a	24	73:27	70:80
2	0 ^b	33	75:25	70:80
3	10 ^a	77	70:30	67:80

Sikloheksan iskeletine dayalı **222a** ile aldol kondenzasyonunda elde edilen başarılı sonuçların ardından bu yapı iskeleti ve O-korumalı türevi **205a** kullanılarak aseton (**238**, 2.00mmol, 8.00ek) ve *p*-nitrobenzaldehit (**235**, 0.25mmol, 1.00ek) ile aldol kondenzasyonu üzerinde aktivitesi de incelenmiştir (Şekil 4.21). Yapılan denemelerde verim kolon kromatografisi ile izole edilerek verilmiştir. Enantiyoseçicilik ise HPLC ile kiral faz analizi (CHIRALPAK AS-H) yapılarak belirlenmiştir.



Şekil 4.21. Aseton ile *p*-nitrobenzaldehitin asimetrik aldol kondenzasyonu

Bu reaksiyon üzerinde sikloheksanon substratı ile yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda en iyi aktiviteyi gösteren reaksiyon şartları kullanılarak denemeler yapılmıştır. Katalizör olarak sikloheksan iskeletine dayalı **222a**'nın yanı sıra O-korumalı türevi **205a**'nın da aktivitesi bu reaksiyon üzerinde incelenmiştir. Additif olarak ise benzoik asidin yanı sıra süksinik asit ve triizopropilbenzoik asit (TRIBA) gibi farklı etkinlikler gösterebilecek adaylar incelenmiştir. Çalışmalar sonucunda additif kullanmadan yapılan çalışmalarda herhangi bir

aktivite gözlenmemiştir (Çizelge 4.13; sıra no 1-3). Oda sıcaklığında katalizör olarak **222a** kullanılarak TRIBA varlığında gerçekleştirilen denemelerde TRIBA, süksinik asite göre yüksek enantiyoseçicilik sağlamıştır (Çizelge 4.13; sıra no 4-6). Bu gelişmenin ardından katalizör olarak **222a** ve **205a** kullanılarak TRIBA ile BA'nın reaksiyon aktivitesini incelemek için denemeler yapılmıştır (Çizelge 4.13; 7-12). Reaksiyon sıcaklığı 0°C ye düşürülerek özellikle katalizör olarak O-korumalı **205a** kullanılan çalışmalarda TRIBA ilginç bir şekilde yüksek enantiyoseçicilik sağlamıştır (Çizelge 4.13; sıra no 10-11). Fakat yapılan çalışmalarda elde edilen ürün veriminin oldukça düşük olması büyük bir dezavantaj olarak görülmüştür. Bu yüzden reaksiyon süresi ciddi bir şekilde uzatılarak bir deneme yapılmıştır (Çizelge 4.13; sıra no 12). Bu çalışma sonucunda aynı enantiyoseçicilik ile aldol ürünü yüksek verim ile elde edilebilmiştir.

Çizelge 4.13. Aseton ile *p*-nitrobenzaldehitin aldol kondenzasyonu üzerinde yapılan katalitik-asimetrik aktivite araştırmaları

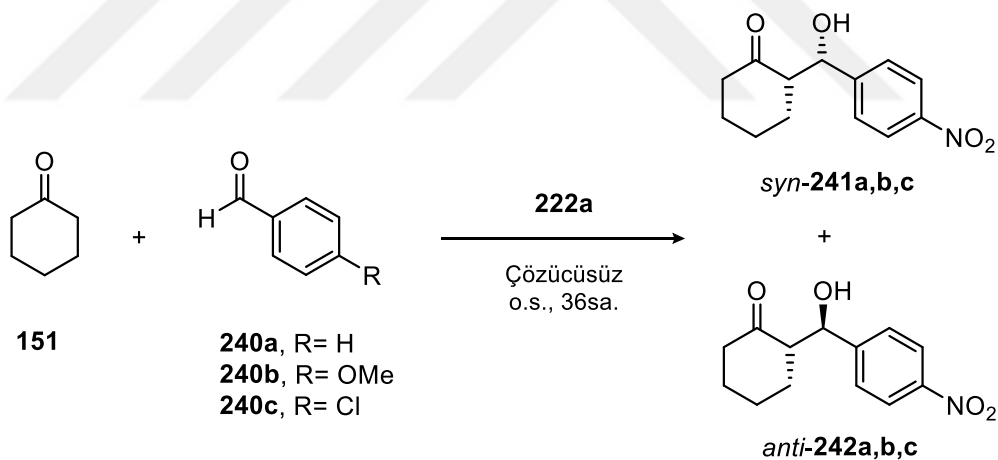
Sıra No	Kat	Additif	Çözücü	T (°C)	Zaman (sa)	Verim (%)	ee (%)
1	205a	—	—	o.s.	48	0	—
2	222a	—	—	"	"	0	—
3	"	—	Toluen (0.25 mL)	"	66	0	—
4	"	Süksinik asit (10 mol%)	"	"	"	65	17
5	"	TRIBA (10 mol%)	—	"	"	42	40
6	"	"	Toluen (0.25 mL)	"	"	21	42
7	"	TRIBA (20 mol%)	Toluen (0.1 mL)	0	"	20	55
8	"	Benzoik asit (20 mol%)	"	"	92	19	52
9	205a	"	"	"	"	23	58
10	"	TRIBA (20 mol%)	"	"	48	15	62
11	"	"	Toluen (0.25 mL)	"	92	10	62
12	"	"	Toluen (0.1 mL)	"	192	85	62

Asimetrik aldol kondenzasyonunda substrat olarak aseton kullanılarak yapılan bu çalışmalarda TRIBA ve **205a** ile elde edilen dikkate değer sonuçların ardından sikloheksanon kullanılarak gerçekleştirilen aldol kondenzasyonu üzerinde etkisi incelenmiştir (Şekil 4.20; Çizelge 4.11 ve Çizelge 4.12). Yapılan çalışmalar TRIBA'nın stereoseçicilik üzerinde bir gelişme sağlamadığını göstermiştir. Ayrıca TRIBA ile katalizör olarak O-korumalı **205a**'nın kullanıldığı çalışmalarda *anti* aldol ürün **237**'nin enantiyoseçiciliğinde kısmen bir artış görülmesine rağmen stereoseçici olarak oluşan *syn* aldol ürünü **236**'nin enantiyoseçiciliğin de ciddi bir azalma gözlenmiştir (Çizelge 4.14).

Çizelge 4.14. Sikloheksanon ile *p*-nitrobenzaldehit ile asimetrik aldol reaksiyonunda TRIBA'nin aktiviteye etkisi.

Sıra No	Kat	Additif	Çözücü	T (°C)	Zaman (sa)	Verim (%)	dr (236/237)	ee (%) (236/237)
Standart	222a	BA (10%)	Toluen (0.5 mL)	o.s.	36	86	70:30	62:80
1	222a	TRIBA 10%	Toluen (0.1 mL)	"	64	88	57:43	52:61
2	205a	"	"	"	"	90	51:49	50:72
Standart	222a	BA	Toluen (0.5 mL)	10	24	77	70:30	67:80
3	222a	TRIBA 10%	Toluen (0.5 mL)	"	64	52	68:32	52:80
4	205a	"	"	"	"	54	50:50	54:86

Asimetrik aldol kondenzasyonu reaksiyonu üzerindeki araştırmalarımızda son olarak sikloheksanon ile aldehit olarak benzaldehit (**240a**), *p*-anisaldehit (**240b**) ve *p*-klorobenzaldehit için kondenzasyon reaksiyon aktiviteleri incelenmiştir (Şekil 4.22).



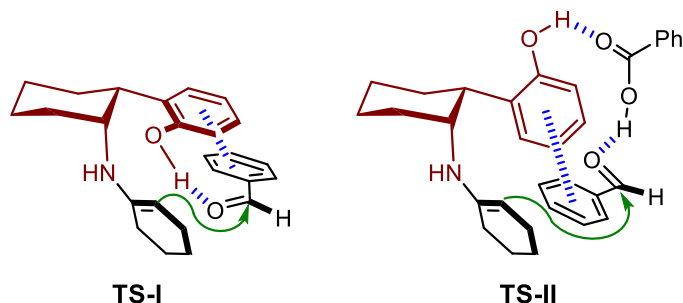
Şekil 4.22. Benzaldehit ve *p*-anisaldehitin sikloheksanon ile asimetrik aldol kondenzasyonu

Elde edilen sonuçlara göre özellikle reaksiyonların düşük verim ile gerçekleşmesi dikkat çekmektedir (Çizelge 4.15). Fakat benzaldehit ile gerçekleştirilen reaksiyon *p*-nitrobenzaldehit ile stereokimyasal olarak ve enantiyoseçicilik açısından benzer sonuçlar vermiştir (Çizelge 4.15; sıra no 1).

Çizelge 4.15. Benzaldehit ve *p*-anisaldehytin sikloheksanon ile AAP **222a** katalizli asimetrik aldol kondenzasyonu aktivitesi

Sıra No	Aldehit	Kat	Additif	Çözücü	Verim (%)	dr (241/242)	ee (%) (241/242)
Standart	235	222a	BA (10%)	Toluen (0.5 mL)	86	70:30	62:80
1	240a	"	"	—	40	67:33	74:84
2	240b	"	"	—	18	57:43	52:60
3	240c	"	"	—	53	55:45	70:74

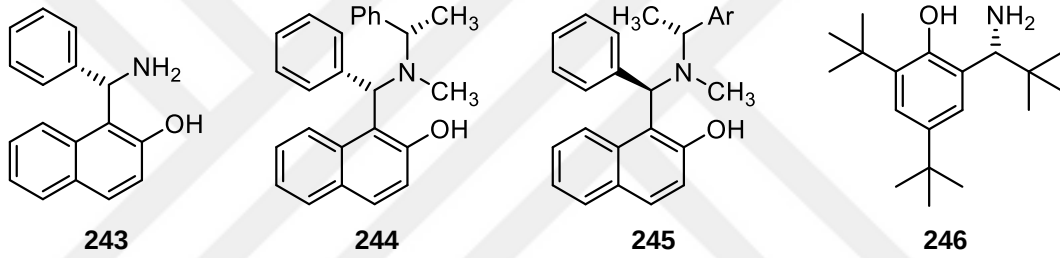
Asimetrik aldol reaksiyonu çalışmamızda son olarak, additif optimizasyonu ve farklı reaktifler ile yapılan denemelerden elde edilen stereokimyasal tercihlere dayanarak bazı geçiş durumları önerilmiştir. Organokatalizör adaylarından aldol kondenzasyonunda en iyi sonuçları veren *cis*-**222a**'nın fenolik hidroksil grubu ile benzaldehitin karbonil grubu oksijeni ile bir hidrojen bağı oluşturarak karbonil grubunun elektrofilik özelliğini aktif hale getirdiği söylenebilir. Ayrıca aromatik halkalar arasında bir π - π etkileşimi gerçekleşerek oluşan molekül içi *H*-bağının kararlılığının sağlandığı söylenebilir (Şekil 4.23, TS-I). Ayrıca yapılan optimizasyon çalışmalarında additif kullanılmasının daha yüksek *sin/anti* oranı ve daha yüksek enantiomerik fazlalıklar gözlemlendiğinden (Çizelge 4.9); geçiş durumuna benzoik asidin katkısı da dikkate alınmalıdır. Bu deneysel sonuçlar benzoik asidin sadece enamin oluşumunu hızlandırarak reaksiyon dönüşümüne ciddi şekilde etki ederek verimi arttırdığını göstermez aynı zamanda geçiş durumunda stereo-belirleme adımlarına da katkısı bulunduğunu gösterir. Bu gözleme dayanarak benzoik asidin moleküller arası çoklu *H*-bağları ile bir bidentate ligand gibi davranarak supramoleküler katalizör oluşturabileceği söylenebilir (Şekil 4.23, TS-II). Ayrıca, *p*-anisaldehydin (**240b**) aldol kondenzasyonunda elde edilen düşük *sin/anti* oranı ve enantiomerik fazlalıklar, **222a** ve *p*-anisaldehydin arasındaki π - π etkileşiminin daha zayıf olmasına bağlanabilir. Bu zayıf etkileşimin nedeni fenol ve *p*-anisaldehytin aromatik halkalarının benzer elektron dağılımına sahip olmaları olabilir.



Şekil 4.23. AAP **222a** katalizli *syn*-seçici aldol kondenzasyonu için tahmini geçiş durumları

4.5. Aldehitlere Enantiyoseçici Dietilçinko katılması

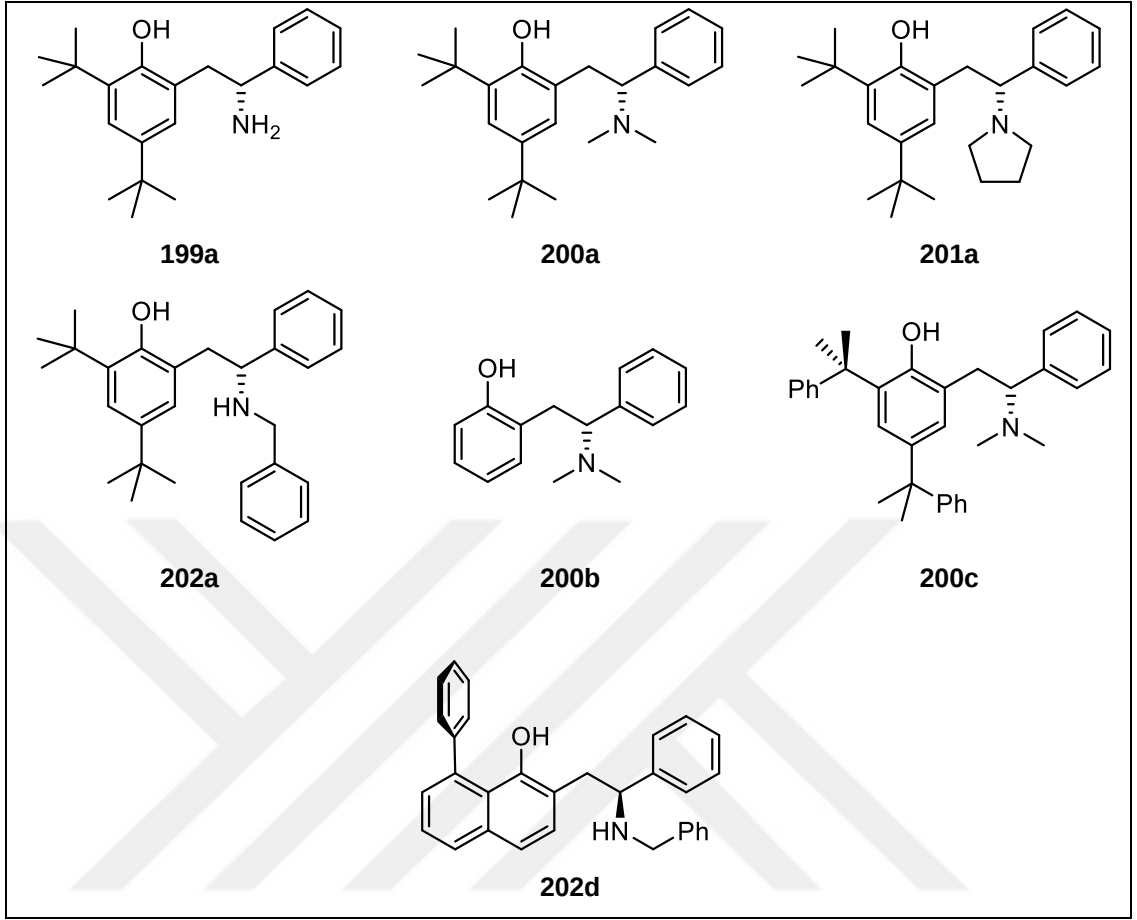
Asimetrik aldol kondenzasyonunda birinci jenerasyon yapı iskeletinin temelini oluşturan AAP **199a**'nın aktivite göstermemesine dayanarak güçlü bir molekül içi *H*-bağına sahip olduğu deneysel olarak da ispatlanmıştı (Bölüm 4.4; Çizelge 4.9; sıra no 5-6). Böylelikle bu yapı iskeletine sahip AAP türevlerinin geçiş metalleriyle koordineli olarak önemli bir katalitik aktivite gösterebilecekleri düşünülmüştür. Ayrıca yapılan literatür araştırmalarında aminofenol (**243**, **244**, **245** ve **246**) türevi kiral bileşiklerin ligand olarak kullanılarak dialkilçinko (R_2Zn), diarilçinko (Ar_2Zn), dialkenilçinko ($(Alkenil)_2Zn$) ve fenilasetilenürçinko organometaliklerinin aldehit ve ketonlara asimetrik katılma reaksiyonlarında başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür (Cardellicchio vd., 2010; Yang vd., 2007; 2009; Szatmari vd., 2008). Özellikle Mario Betti' nin 1900'lu yılların başında sonraları kendi ismiyle anılan reaksiyonla β -naftol türevi Betti bazı (**243**) ve türevleri **244** ve **245** ile yapılan çalışmalar dikkatimiz çekmiştir (Şekil 4.24).



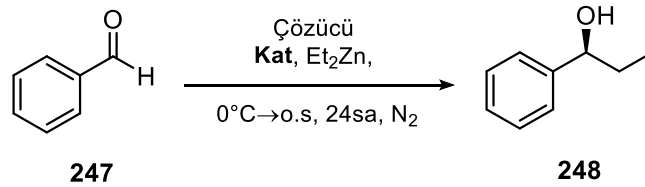
Şekil 4.24. Asimetrik katılma reaksiyonlarında ligand olarak kullanılan aminofenol türevleri

Bu gözlem ve amaç doğrultusunda birinci jenerasyon yapı iskeletine sahip AAP türevlerinin benzaldehide dietil çinko katılması reaksiyonu üzerinde katalitik-asimetrik aktiviteleri araştırılmıştır (Çizelge 4.16).

Çizelge 4.16. Benzaldehide dietilçinko katılması reaksiyonunda katalitik aktiviteleri incelenen birinci jenerasyon AAP ligandları



Bu kapsamda benzaldehide (**247**, 0.5mmol, 1.00ek) dietilçinko (Et_2Zn 1M hekzan içerisinde, 0.9 mmol, 1.80ek) katılma reaksiyonu için belirtilen miktarlarda paralel reaksiyonlar kurularak optimizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.25). Elde edilen ürünler kolon kromatografisi ile saflaştırılarak izole verimleri belirlenmiştir. Enantioseçicilikler ise kiral GC analizi (P-Chirasil-Dex-CB) ile belirlenmiştir.



Şekil 4.25. Birinci jenerasyon AAP katalizli benzaldehide (**247**) enantioseçici dietil çinko katılması

Optimizasyon çalışmaları için öncelikle literatürde bu reaksiyon üzerinde önemli etkileri gözlenen $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 'in katalizör adaylarımızdan **200a** varlığında etkinliği araştırılmıştır. $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ varlığında gerçekleştirilen deneme de verim açısından herhangi bir etki

gözlenmemesinin yanı sıra enantioseçiciliği de engellediği gözlenmiştir (Çizelge 4.17; sıra no 1-2).

Çizelge 4.17. AAP katalizli benzaldehide dietilçinko katılması reaksiyonunda $Ti(O^iPr)_4$ etkisi

Sıra No	Ligand (10%)	Çözücü	$Ti(O^iPr)_4$ (ek)	Verim (%)	ee(%)
1	200a	Et ₂ O	1.5	73	—
2	200a	"	"	70	80(S)

Optimizasyon çalışması için daha sonra Tablo 19'da yer alan katalizör adayları kullanılarak reaksiyon üzerindeki aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre birinci jenerasyon AAP katalizörlerinden tersiyer amin türevleri verim ve enantioseçicilik açısından başarılı sonuçlar vermiştir (Çizelge 4.17; sıra no 2, Çizelge 4.18; sıra no 4-5).

Çizelge 4.18. Birinci jenerasyon AAP katalizörlerin benzaldehide dietilçinko katılması reaksiyonunda aktiviteleri

Sıra No	Ligand (10%)	Çözücü	Verim(%)	ee(%)
Tablo 20; 2	200a	Et ₂ O	70	80(S)
1	201a	"	82	58(S)
2	200c	"	83	65(S)
3	199a	"	77	36(S)
4	200b	"	95	70(R)
5	202a	"	76	74(S)
6	202d	"	72	56(S)

Optimizasyon çalışmasının son aşamasında en iyi aktivite gösteren AAP **200a** ligandı kullanılarak farklı çözücülerde katalitik-asimetrik aktivitesi incelenmiştir. Yapılan denemeler sonucunda hekzan verim ve enantioseçicilik açısından en iyi sonuçları vermiştir (Çizelge 4.19; sıra no 4).

Çizelge 4.19. AAP **200a** ligandının benzaldehide dietilçinko katılması reaksiyonunda çözücü etkisi

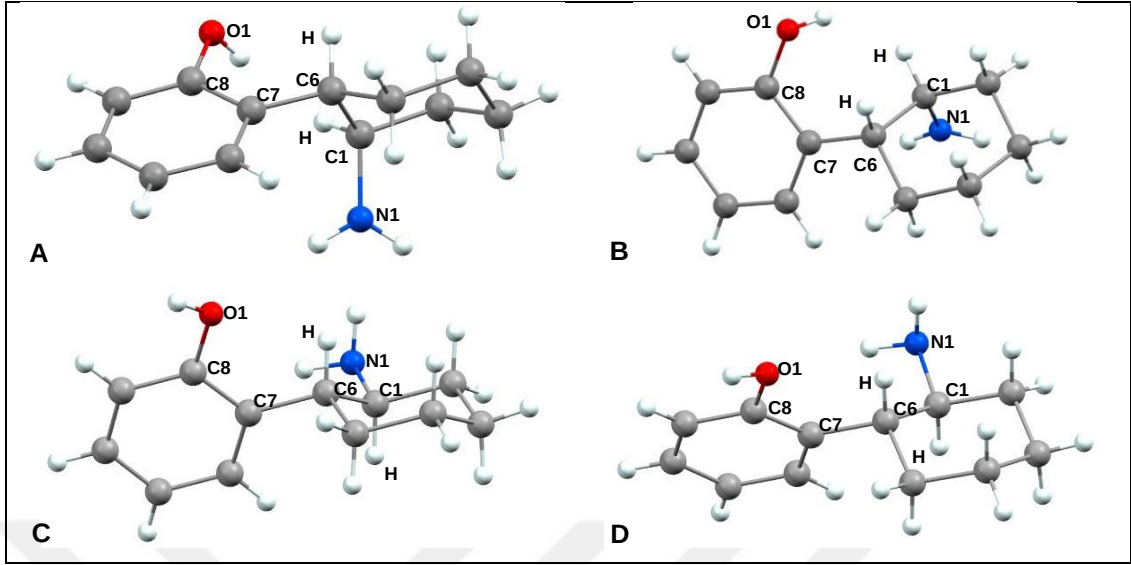
Sıra No	Ligand (10%)	Çözücü	Verim(%)	ee(%)
Standart	200a	Et ₂ O	70	80(S)
1	200a	Toluen	—	—
2	200a	THF	75	16(S)
3	200a	DCM	68	76(S)
4	200a	Hekzan	80	82(S)

Sonuç olarak birinci jenerasyon AAP katalizörlerinin benzaldehide dietilçinko katılması reaksiyonunda ligand olarak değerlendirilmesi başarılı sonuçlar ve gözlemler sağlamıştır. Bu gözlemlerden ligand adaylarının dietilçinko ile koordinasyon sağlayacak yapı iskeletinin özellikleri konusunda bilgiler elde edilmiştir. İlk olarak amin ve hidroksi fonksiyonel grupları çevresinde sterik engelle sahip AAP **201a** ve **202c** ligand olarak değerlendirildiği çalışmalarda düşük enantioseçicilik elde edilmesi koordinasyonun tercihli olduğunu ve sterik engelin önemini göstermektedir. Bu hipotezi destekleyen diğer çalışma; ürün veriminde ve enantioseçicilikte önemli aktivite gösteren birinci jenerasyon AAP katalizörleri içerisinde daha az sterik engel oluşturabilecek fonksiyonel grup taşıyan *N,N*-dimetil türevi **200b** ile yapılan denemelerdir. Reaksiyon verimi açısından en başarılı sonuç benzilik sekonder amin türevi **200b** ligandı ile elde edilmiştir. Benzil grubunun diğer denemelerde olduğu gibi sterik engelin oluşturduğu olumsuz sonucu bu ligand koordinasyonunda avantaj çevirmiştir. Bunun nedeni aldol kondenzasyonu geçiş durumunda olduğu gibi ligandın benzil grubu ile benzaldehit arasında ek bir π - π etkileşimi oluşturmaya bağlanabilir. Fakat sadece bu çalışmalara dayanarak bu reaksiyon üzerinde AAP ligandlarının sterik etkinliği ile katalitik-asimetrik aktivite arasında doğrusal bir bağlantı olduğunu söylemek güçtür. Özellikle stereoseçicilik söz konusu olduğunda katalizör adayı ve reaktifler arasında çok farklı etkileşimler olabilir.

4.6. Mutlak Konfigürasyonun Belirlenmesinde Katı-Hal X-Ray Kristalografi Çalışmaları

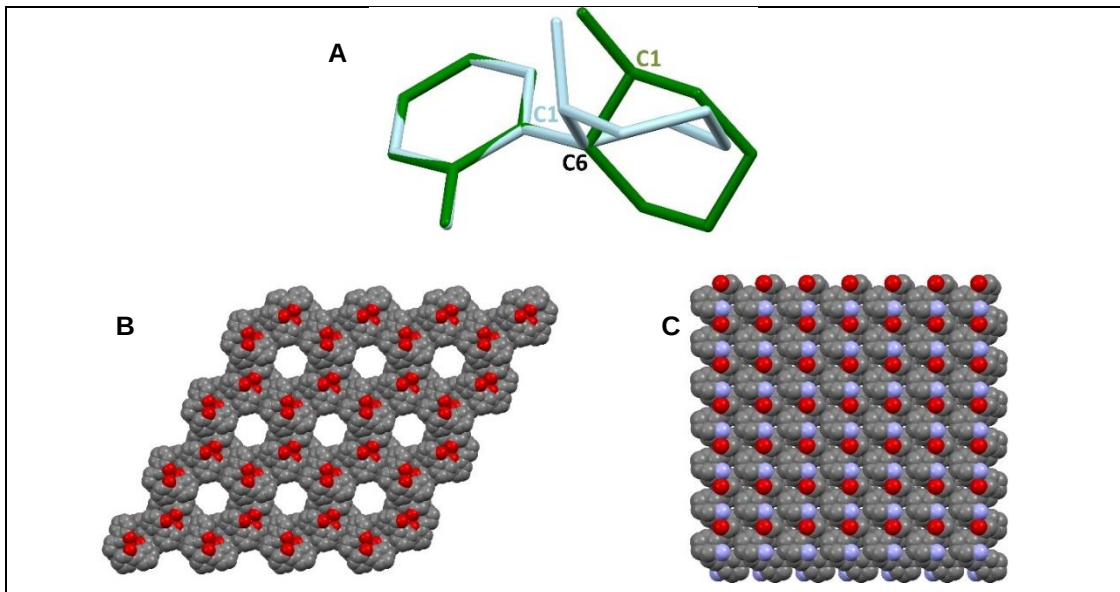
Sikloheksan iskeletine dayalı ikinci jenerasyon organokatalizör AAP yapı iskeletinin temelini oluşturan *cis*-**222a** ve *trans*-**223a**'nın mutlak konfigürasyonlarının belirlenmesi için X-Ray kristalografi çalışması yapılmıştır. *cis*-**222a**'nın uygun kristal hali oda sıcaklığında metanol içerisinde büyütülürken *trans*-**223a** aynı ortam şartlarında benzen içerisinde büyütüldü. Elde edilen kristaller Gebze Teknik Üniversitesi öğretim üyesi Doç.Dr.Yunus Zorlu uzmanlığında X-Ray analizi ile açı ve genlik ölçümleri hesaplanmış ve yorumlanmıştır. Yapılan hesaplamalı analizler sonucunda elektron yoğunluklarına göre *cis*-**222a** hexagonal $P6_1$ uzay grubunda kristallenirken *trans*-**223a**'nın monoclinic $P2_1$ uzay grubunda kristallendiği belirlenmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda X-Ray kristal yapılarına ait farklı açılardan görünüşleri Çizelge 4.20'de paylaşılmıştır.

Çizelge 4.20. *cis*-**222a** (A ve B) ve *trans*-**223a**'nın (C ve D) X-Ray kristal yapılarının farklı açılardan görünüşü



Bağ mesafeleri ve açıları genel benzerlik gösterse de C6–C7 bağı etrafındaki farklılık net bir şekilde görülmektedir (Çizelge 4.20-A). *cis*-**222a** ve *trans*-**223a**'da C1–C6–C7–C8'daki burulma açıları ve sırasıyla $-73.8(9)^\circ$ ve $-142.9(3)^\circ$ 'dir. Bu değerlere dayanarak Çizelge 4.21-A'da *cis* ve *trans* konfigürasyonların üst üste getirilmiş kristal yapıları görünüşü verilerek bu farklılık net bir şekilde gösterilmiştir. Ayrıca *cis* izomerin kendiliğinden düzenlenme (self-assembly) prosesi, *c*-ekseni boyunca petek benzeri altıgen gözenekli bir moleküler ağ sergilerken *trans*-izomerin ise oldukça yoğun paketlenmiş gözeneksiz bir yapı sergilediği belirlenmiştir (Çizelge 4.21-B ve C). Aralarındaki benzerlikleri ve kontrastları vurgulamak için bazı eşdeğer bağ uzunlukları ve açıları deneysel çalışma bölümünde verilmiştir.

Çizelge 4.21. *cis* ve *trans* konfigürasyonların üst üste getirilmiş yapı iskeletleri (A) ve self-assembly şematik gösterimleri (B, C)



5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Tez çalışması kapsamında öncelikle geleneksel organik dönüşümlerden faydalanarak yeni bir yapı iskeletine sahip enantiyomerik saf birinci jenerasyon 1,4-aminoalkilfenoller (AAP-1) başarıyla sentezlendi. Geliştirilen sentez stratejileri sayesinde AAP-1 yapı iskeletine sahip 8 adet organokatalizör adayı elde edilmiştir. Elde edilen türevler ile yapılan organokatalizör adayı olarak yapılan katalitik aktivite araştırmalarında istenen sonuçlar elde edilememiş fakat benzaldehite Et_2Zn katılması reaksiyonunda yüksek aktivite ve enantioseçicilik (%95 verim ve %82ee) göstermektedir. Benzaldehit Et_2Zn katılmasında umut verici bu sonuç, AAP-1'lerin bu tür farklı asimetric dönüşüm reaksiyonlarında önemli bir katalizör adayı olduğunu göstermiştir.

Tez çalışmasının amacı doğrultusunda etkin organokatalizör adaylarının sentezi için hem *cis*- hem de *trans*-2-(2-metoksifenil)sikloheksilamin için rasemik sentez çalışmaları yapıldı. Bu rasemik bileşiklerden kiral olarak ikinci jenerasyon aminoalkilfenollerin (AAP-2'ler) elde edilebilmesi için diastereomerik tuzlarının hazırlanarak kristallendirme yoluyla kiral rezolüsyonları sayesinde enantiyomerik saf olarak yüksek miktarlarda elde edilmesini sağlayan etkin bir yöntem geliştirildi. Elde edilen öncü AAP-2 yapı iskeleti aracılığıyla türevlendirme çalışmaları yapılmış ve siklohekzan yapı iskeletine dayalı fenol türevi primer, sekonder ve tersiyer amin türevlerinin yanı sıra kuaterner amonyum tuzu olarak 11 adet enantiyomerik saf türev etkili bir şekilde sentezlendi. Bu oluşturulan organokatalizör adayları kütüphanesinden öncü primer amin *cis*- ve *trans*- AAP-2'ler aldol reaksiyonunda organokatalizör olarak etkin katalitik aktivite göstermiş (97% verim, *syn:anti* / 90:10; 80%ee) ve oldukça iyi enantioseçiciliğe sahip *syn*-aldol ürünlerini vermiştir. Yapılan literatür araştırmaları doğrultusunda, *syn*-aldol ürününü sağlayan bu seçicilik katalitik sistemlerin nadir görülen örneklerinden biri olduğu söylenebilir (Luo vd., 2007; Gao vd., 2011; Li vd., 2013).

Sonuç olarak, özellikle AAP-2 yapı iskeleti sayesinde aldol reaksiyonu üzerinde elde edilen başarılı katalitik aktivite, stereo ve enantiyoseçicilik, tezin amacına ulaşmasına öncülük etmiştir. Ayrıca tez çalışması boyunca elde edilen bilgiler, gözlemler ve sonuçlar sayesinde grubumuzdan SCI, SSCI ve AHCI tarafından taranan dergilerde üç adet makalesi yayınlandı (Tezeren vd., 2018; Dilek vd., 2018; 2019).

KAYNAKLAR

- Aggarwal, V. K., Winn, C. L., 2004. Catalytic, Asymmetric Sulfur Ylide-Mediated Epoxidation of Carbonyl Compounds: Scope, Selectivity, and Applications in Synthesis. *Accounts Chemical Research*, 37(8), 611–620.
- Ahrendt, K. A., Borths, C. J., MacMillan, D. W. C., 2000. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction. *Journal of The American Chemical Society*, 122(17), 4243–4244.
- Akiyama, T., Itoh, J., Yokota, K., Fuchibe, K., 2004. Enantioselective Mannich-type Reaction Catalyzed by A Chiral Brønsted Acid. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(12), 1566–1568.
- Alexakis, A., Andrey, O., 2002. Diamine-Catalyzed Asymmetric Michael Additions of Aldehydes and Ketones to Nitrostyrene. *Organic Letters*, 4(21), 3611–3614.
- Alkorta, I., Jose, E., Christian R., Nicolas, V., Patrick, P. 2012. Atropisomerism and Axial Chirality in Heteroaromatic Compounds. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 105. 1–188.
- Allemann, C., Gordillo, R., Clemente, F. R., Cheong, P. H., Houk, K. N., 2004. Theory of Asymmetric Organocatalysis of Aldol and Related Reactions: Rationalizations and Predictions. *Accounts Chemical Research*. 37(8), 558–569.
- Amedjkouh, M., 2005. Primary Amine Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reaction Assisted by Water. *Tetrahedron Asymmetry*, 16(8), 1411–1414.
- Andersen, J. C., Harding, M., 1998. The Importance of Nitrogen Substituents in Chiral Amino Thiol Ligands for The Asymmetric Addition of Diethylzinc to Aromatic Aldehydes *Chemical Communications*, 393–394.
- Austin, J. F., MacMillan, D. W. C., 2002. Enantioselective Organocatalytic Indole Alkylations. Design of a New and Highly Effective Chiral Amine for Iminium Catalysis. *Journal of The American Chemical Society*, 124(7), 1172–1173.
- Bartoli, G., Bosco, M., Carlone, A., Pesciaioli, F., Sambri L., Melchiorre, P., 2007. Organocatalytic Asymmetric Friedel–Crafts Alkylation of Indoles with Simple α,β -Unsaturated Ketones. *Organic Letters*, 9(7), 1403–1405.
- Beak, P., Carter, L. G., 1981. Dipole-stabilized Carbanions from Esters: α -oxo Lithiations of 2,6-Substituted Benzoates of Primary Alcohols. *The Journal of Organic Chemistry*, 46(11), 2363–2373.
- Bertelsen, S., Jorgensen, K. A., 2009. Organocatalysis: After The Gold Rush. *Chemical Society Review*, 38(8), 2178–2189.
- Betancort, J. M., Barbas, C. F., 2001. Catalytic Direct Asymmetric Michael Reactions: Taming Naked Aldehyde Donors. *Organic Letters*, 3(23), 3737–3740.
- Blay, G., Fernández, I., Marco-Aleixandre, A., Pedro, J. R., 2005. Chiral Bis(amino alcohol)oxalamides as Ligands for Asymmetric Catalysis. *Ti(IV) Catalyzed*

- Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes. *Tetrahedron Asymmetry*, 16(6), 1207–1213.
- Bøgevig, A., Sundéen, H., Córdova, A., 2004. Direct Catalytic Enantioselective α -Aminoxylation of Ketones: A Stereoselective Synthesis of α -Hydroxy and α,α' -Dihydroxy Ketones. *Angewandte Chemie International Edition*, 116(9), 1129–1132.
- Brochu, M. P., Brown, S. P., MacMillan, D. W. C., 2004. Direct and Enantioselective Organocatalytic α -Chlorination of Aldehydes. *Journal of The American Chemical Society*, 126(13), 4108–4109.
- Brown, S. P., Brochu, M. P., Sinz, C. J., MacMillan, D. W. C., 2003. The Direct and Enantioselective Organocatalytic Alpha-oxidation of Aldehydes. *Journal of The American Chemical Society*, 125(36), 10808–10809.
- Brown, S. P., Goodwin, N. C., MacMillan, D. W. C., 2003. The First Enantioselective Organocatalytic Mukaiyama–Michael Reaction: A Direct Method for the Synthesis of Enantioenriched γ -Butenolide Architecture. *Journal of The American Chemical Society*, 125(5), 1192–1194.
- Cardellicchio, C., Maria, A., Capozzi, M., Francesco, N., 2010 The Betti Base: The Awakening of A Sleeping Beauty. *Tetrahedron:Asymmetry*, 21(5), 507–517.
- Cheng, L., Han, X., Huang, H., Wong M. W., Lu, Y., 2007. Highly diastereoselective and enantioselective direct organocatalytic anti-selective Mannich reactions employing N-tosylimines. *Chemical Communications*, 40, 4143–4145.
- Corey, E. J., Arnett, J. F., Widiger, G. N., 1975. Simple Total Synthesis of (+)-Perhydrohistrionicotoxin. *Journal of The American Chemical Society*, 97(2), 430–431.
- Corey, E. J., Grogan, M. J., 1999. Enantioselective Synthesis of α -Amino Nitriles from N-Benzhydryl Imines and HCN with a Chiral Bicyclic Guanidine as Catalyst. *Organic Letters*, 1(1), 157–160.
- Corey, E. J., Xu, F., Noe, M. C., 1997. A Rational Approach to Catalytic Enantioselective Enolate Alkylation Using a Structurally Rigidified and Defined Chiral Quaternary Ammonium Salt under Phase Transfer Conditions. *Journal of the American Chemical Society*, 119(50), 12414–12415.
- Cozzi, P. G., Hilgraf, R., Zimmermann, N., 2007. Enantioselective Catalytic Formation of Quaternary Stereogenic Centers. *European Journal of Organic Chemistry*, 36, 5969–5994.
- Dilek, Ö., Tezeren, M. A., Tilki, T., and Ertürk, E., 2018. Chiral 2-(2-hydroxyaryl)alcohols (HAROLs) with a 1,4-Diol Scaffold as a New Family of Ligands and Organocatalysts. *Tetrahedron*, 74(2), 268–286.
- Dilek, Ö., Tezeren, M. A., Tilki, T., Ertürk, E., 2019. Chiral 1,4-Aminoalkylphenols for Enantioselective Diethylzinc Addition to Aldehydes. *Turkish Journal of Chemistry*, 43, 612–623.

- Dolling, U. H., Davis, P. E., Grabowski, J. J., 1984. Efficient Catalytic Asymmetric Alkylations. 1. Enantioselective Synthesis of (+)-indacrinone via Chiral Phase-Transfer Catalysis. *Journal of the American Chemical Society*, 106(2), 446–447.
- Drayer, D. E., 1986. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Differences Between Drug Enantiomers in Humans an Overview. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 40(2), 125–133.
- Dziedzic, P., Cordova, A., 2007. Acyclic β -amino Acid Catalyzed Asymmetric anti-Selective Mannich-type Reactions. *Tetrahedron Asymmetry*, 18(9), 1033–1037.
- Eder, U., Sauer, G., Wiechert, R., 1971. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. *Angewandte Chemie International Edition*, 10(7), 496–497.
- Enders, D., Balensiefer, T., 2004. Nucleophilic Carbenes in Asymmetric Organocatalysis. *Accounts of Chemical Research*, 37(8), 534–541.
- Enders, D., Kalfass, U., 2002. Ein effizienter nucleophiler Carben-Katalysator für die asymmetrische Benzoinkondensation. *Angewandte Chemie*, 114(10), 1822–1824.
- Enders, D., Seki, A., 2002. Proline-Catalyzed Enantioselective Michael Additions of Ketones to Nitrostyrene. *Synlett*, 1, 26–28.
- Ertürk, E., Tezeren, M. A., Atalar, T., Tilki, T., 2012. Regioselective Ring-opening of Epoxides with ortho-Lithioanisoles Catalyzed by $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. *Tetrahedron*, 68(32), 6463–6471.
- Faber, K., 2001. Non-Sekuenial Processes for the Transformation of a Racemate into a Single Stereoisomeric Product Proposal for Stereochemical Classification, *Chemistry A European Journal*, 7(23), 5004–5010.
- Fu, A., List, B., Thiel, W., 2006. Density Functional Study of Enantioselectivity in the 2-Methylproline-Catalyzed α -Alkylation of Aldehydes. *The Journal of Organic Chemistry* 2006, 71(1), 320–326.
- Fujima, Y., Ikunaka, M., Inoue, T., Matsumoto, J., 2006. Synthesis of (S)-3-(N-Methylamino)-1-(2-thienyl)propan-1-ol: Revisiting Eli Lilly's Resolution–Racemization–Recycle Synthesis of Duloxetine for Its Robust Processes. *Organic Process Research & Development*, 10(5), 905–913.
- Gao, J., Bai, S., Gao, Q., Liu, Y., Yang, Q., 2011. Acid Controlled Diastereoselectivity in Asymmetric Aldol Reaction of Cycloketones with Aldehydes Using Enamine-based Organocatalysts. *Chemical Communications*, 47, 6716–6718.
- Gibson, C. L., 1999. An L-proline-based β -amino Tertiary Thiol: Synthesis and Use as a Catalyst in The Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes. *Tetrahedron Asymmetry*, 10, 1551–1561.
- Hajmowicz, H., Wisialski, J., Synoradzki, L., 2011. Direct Hydrolysis of O,O'-Dibenzoyltartaric Anhydride - An Alternative Method for Manufacture of the same Acid: Tartaric Acid and Its O-Acyl Derivatives. *Organic Process Research Development*, 15(2), 427–434.

- Hajos, Z. G., Parrish, D. R., 1974. Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry. *Journal of Organic Chemistry*, 12(39), 1615–1621.
- Halland, N., Braunton, A., Bachmann, S., Marigo, M., Jørgensen, K. A., 2004. Direct Organocatalytic Asymmetric α -Chlorination of Aldehydes. *Journal of The American Chemical Society*, 126(15), 4790–4791.
- Halland, N., Hansen, T., Jørgensen, K. A., 2003. Organocatalytic Asymmetric Michael Reaction of Cyclic 1,3-Dicarbonyl Compounds and α,β -Unsaturated Ketones—A Highly Atom-Economic Catalytic One-Step Formation of Optically Active Warfarin Anticoagulant. *Angewandte Chemie International Edition*, 115(40), 5105–5107.
- Hayashi, Y., Tsuboi, W., Shoji, M., Suzuki, N., 2003. Application of High Pressure Induced by Water-Freezing to the Direct Catalytic Asymmetric Three-Component List-Barbas-Mannich Reaction. *Journal of The American Chemical Society*, 125(37), 11208–11209.
- Hayashi, Y., Yamaguchi, J., Sumiya, T., Shoji, M., 2004. Direct Proline-Catalyzed Asymmetric α -Aminoxylation of Ketones. *Angewandte Chemie International Edition*, 116(9), 1132–1135.
- Heine, A., Desantis, G., Luz, J. G., Mitchell, M., Wong, C. H., Wilson, I. A., 2001. Observation of Covalent Intermediates in an Enzyme Mechanism at Atomic Resolution. *Science*, 294 (5541), 369–374.
- Hiemstra, H., Wynberg, H., 1981. Addition of Aromatic Thiols to Conjugated Cycloalkenones, Catalyzed by Chiral β -Hydroxyl Amines. A Mechanistic Study of Homogeneous Catalytic Asymmetric Synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 103(2), 417–430.
- Houk, K. N., 2001. The Origin of Stereoselectivity in Proline-Catalyzed Intramolecular Aldol Reactions. *Journal of The American Chemical Society*, 123(51), 12911–12912.
- Houk, K. N., Allemann, C., Gordillo, R., Clemente, F. R., Cheong, P. H. Y., 2004. Theory of Asymmetric Organocatalysis of Aldol and Related Reactions: Rationalizations and Predictions. *Accounts of Chemical Research*, 37(8), 558–569.
- Huang, Y., Unni, A. K., Thadani, A. N., Rawal, V. H., 2003. Hydrogen Bonding: Single Enantiomers from A Chiral-alcohol Catalyst, *Nature*, 424(6945), 146.
- Huang, Y., Walji, A. M., Larsen, C. H., MacMillan, D. W. C., 2005. Enantioselective Organo-Cascade Catalysis. *The Journal of American Chemical Society*, 127(43), 15051–15053.
- Ibrahim, I., Cordova, A., 2006. Direct Catalytic Intermolecular α -Allylic Alkylation of Aldehydes by Combination of Transition-Metal and Organocatalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, 118(12), 1986–1990.
- Ibrahim, I., Zou, W., Engqvist, M., Xu, Y., Cordova, A., 2005. Acyclic Chiral Amines and Amino Acids as Inexpensive and Readily Tunable Catalysts for the Direct Asymmetric Three-Component Mannich Reaction. *Chemistry A European Journal*, 11(23), 7024–7029.

- Ishihara, K., Sakakura, A. 2014. Hetero-Diels–Alder Reactions. *Comprehensive Organic Synthesis II* (Second Edition), 5, 409–465.
- Iwabuchi, Y., Nakatani, M. Yokoyama, N., Hatakeyama, S., 1999. Chiral Amine-Catalyzed Asymmetric Baylis-Hillman Reactions: A Reliable Route to Highly Enantiomerically Enriched (α -Methylene- β -hydroxy)esters. *Journal of the American Chemical Society*, 121(43), 10219–10220.
- Jen, W. S., Wiener, J. J. M., MacMillan, D. W. C., 2000. New Strategies for Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Journal of The American Chemical Society*, 122(40), 9874–9875.
- Johnson, J. S., 2004. Katalytische Reaktionen von Acylanionen-Äquivalenten. *Angewandte Chemie*, 116(11), 1348–1350.
- Karlsson, S., Hoegberg, H. E., 2003. Organocatalysts Promote Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrones with 1-Cycloalkene-1-carboxaldehydes. *European Journal of The Organic Chemistry*, 15, 2782–2791.
- Kitamura, M., Shirakawa, S., Maruoka, K., 2005. Powerful Chiral Phase-Transfer Catalysts for the Asymmetric Synthesis of α -Alkyl- and α,α -Dialkyl- α -amino Acids. *Angewandte Chemie*, 117(10), 1573–1575.
- Klare, H. K. T., Oestreich, M., 2010. Silylium Ions in Catalysis. *Dalton Transactions*. 39, 9176–9184.
- Kumaragurubaran, N., Juhl, K., Zhuang, W., Bøgevig, A., Jørgensen, K. A., 2002. Direct L-Proline-Catalyzed Asymmetric α -Amination of Ketones. *Journal of The American Chemical Society*, 124(22), 6254–6255.
- Lalonde, M. P., Chen, Y., Jacobsen, E. N., 2006. A Chiral Primary Amine Thiourea Catalyst for The Highly Enantioselective Direct Conjugate Addition of α,α -Disubstituted Aldehydes to Nitroalkenes. *Angewandte Chemie International Edition*, 45(38), 6366–6370.
- Lee, A., Michrowska, A., Sulzer-Mossé, S., List, B., 2011. Die katalytische asymmetrische Knoevenagel-Kondensation. *Angewandte Chemie*, 123(7), 1745–1748.
- Li, L., Gou, S., Liu, F., 2013. Highly Stereoselective anti-Aldol Reactions Catalyzed by Simple Chiral Diamines and Their Unique Application in Configuration Switch of Aldol Products. *Tetrahedron Letters*, 54(47), 6358–6362.
- List, B., 2000. The Direct Catalytic Asymmetric Three-Component Mannich Reaction. *Journal of The American Chemical Society*, 122(38), 9336–9337.
- List, B., 2002. Direct Catalytic Asymmetric α -Amination of Aldehydes. *Journal of The American Chemical Society*, 124(20), 5656–5657.
- List, B., 2004. Enamine Catalysis Is a Powerful Strategy for the Catalytic Generation and Use of Carbanion Ekuivalents. *Accounts Chemical Research*. 37(8), 548–557.
- List, B., Lerner, R.A., Barbas, C. F., 2000. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *Journal of The American Chemical Society*, 122(10), 2395–2396.

- List, B., Pojarliev, P., Martin, H. J., 2001. Efficient Proline-Catalyzed Michael Additions of Unmodified Ketones to Nitro Olefins. *Organic Letters*, 3(16), 2423–2425.
- Liu, T. Y., Cui, H. L., Zhang, Y., Jiang, K., Du, W., He, Z. Q., Chen, Y. C., 2007. Organocatalytic and Highly Enantioselective Direct α -Amination of Aromatic Ketones *Organic Letters*, 9(18), 3671–3674.
- Lu, X., Deng, L., 2008. Asymmetric aza-Michael reactions of α,β -unsaturated ketones with bifunctional organic catalysts. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(40), 7710–7713.
- Luo, S., Xu, H., Li, J., Zhang L., Cheng, J. P., 2007. A Simple Primary–Tertiary Diamine–Brønsted Acid Catalyst for Asymmetric Direct Aldol Reactions of Linear Aliphatic Ketones. *Journal of the American Chemical Society*, 129(11), 3074–3075.
- Lygo, B., Wainwright, P. G., 1997. A New Class of Asymmetric Phase-transfer Catalysts Derived from Cinchona Alkaloids — Application in The Enantioselective Synthesis of α -Amino Acids. *Tetrahedron Letters*, 38(49), 8595–8598.
- MacMillan, D. W. C., 2008. The Advent and Development of Organocatalysis. *Nature*, 455, 304–308.
- Madabhushi, S., Godala, K.R., Beeram, C.R., Chinthala N., 2012. An Efficient Chiral-pool Synthesis of Botryolide-E. *Tetrahedron Letters*, 53(41), 5539–5540.
- Martin, R. H. 1974. The Helicenes. *Angewandte Chemie International Edition*, 13, 649–660
- Martin, N. J. A., List, B., 2006. Highly Enantioselective Transfer Hydrogenation of α,β -Unsaturated Ketones. *Journal of the American Chemical Society*, 128(41), 13368–13369.
- Matsui, K., Takizawa, S., Sasai, H., 2005. Bifunctional Organocatalysts for Enantioselective aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 127(11), 3680–3681.
- Mayer, S., List, B., 2006. Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, 45(25), 4193–4195.
- Mayer, S., List, B., 2006. Asymmetrische Gegenanion-vermittelte Katalyse. *Angewandte Chemie*, 118(25), 4299–4301.
- Methot, J. L., Roush, W. R., 2004. Nucleophilic Phosphine Organocatalysis. *Advanced Synthesis Catalysis*, 346(9-10), 1035–1050.
- Miller, A. R., Curtin, D. Y., 1976. Locked Aryl Rotation in cis-Diarylacenaphthenes, Torsionally Rigid Analogues of cis-1,2-Diarylcyclopentanes. *Journal of the American Chemical Society*, 98(7), 1860–1865.
- Moruoka, K., Ooi, T., 2003. Enantioselective Amino Acid Synthesis by Chiral Phase-Transfer Catalysis. *Chemical Reviews*, 103(8), 3013–3028.
- Movassaghi, M., Jacobsen, E. N., 2002. The Simplest "Enzyme". *Science*, 298(5600), 1904–1905.
- Mukherjee, S., Yang, J. W., Hoffmann, S., List, B., 2007. Asymmetric Enamine Catalysis. *Chemical Review*, 107(12), 547–569.

- Muller, P., 1994. Glossary of Terms Used in Physical Organic Chemistry. *Pure and Applied Chemistry*, 66(5), 1077–1184.
- Nasipuri, D., 1994. *Stereochemistry of Organic Compounds Principles and Applications*, New Age International, 564p, New Delhi.
- O'Donnell, M. J., Bennett, W. D., Wu, S., 1989. The Stereoselective Synthesis of α -Amino acids by Phase-transfer Catalysis. *Journal of the American Chemical Society*, 1989, 111(6), 2353–2355.
- O'Donnell, M. J., Wu, S., Huffman, J. C., 1994. A New Active Catalyst Species for Enantioselective Alkylation by Phase-transfer Catalysis. *Tetrahedron*, 50(15), 4507–4518.
- Oguni, N., Omi, T., 1984. Enantioselective Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde Catalyzed by a Small Amount of Chiral 2-Amino-1-Alcohols. *Tetrahedron Letters*, 25, 2823–2824.
- Okino, T., Hoashi, Y., Takemoto, Y., 2003. Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts. *Journal of the American Chemical Society*, 125(42), 12672–12673.
- Ooi, T., Kameda, M., Maruoka, K., 1999. Molecular Design of a C_2 -Symmetric Chiral Phase-Transfer Catalyst for Practical Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids. *Journal of the American Chemical Society*, 121(27), 6519–6520.
- Ouellet, S. G., Tuttle, J. B., MacMillan, D. W. C., 2005. Enantioselective Organocatalytic Hydride Reduction. *The Journal of American Chemical Society*, 127(1), 32–33.
- Paras, N. A., MacMillan, D. W. C., 2001. New Strategies in Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic Friedel–Crafts Alkylation. *Journal of The American Chemical Society*, 123(18), 4370–4371.
- Papakostas, A., Potts, A., Bagnall, D. M., Prosvirnin, S. L., Coles, H. J., Zheludev, N. I. 2003. Optical Manifestations of Planar Chirality. *Physical Review Letters*, 90 (10), 107404.
- Pellissier, H. 2008. Recent Developments in Dynamic Kinetic Resolution. *Tetrahedron*, 64(8), 1563–1601.
- Peng, F. Z., Shao, Z. H., Pu, X. W., Zhang, H. B., 2008. Highly Diastereo- and Enantioselective Direct Aldol Reactions Promoted by Water-Compatible Organocatalysts Bearing Central and Axial Chiral Elements. *Advanced Synthesis Catalysis*, 350(14-15), 2199–2204.
- Pettit, G. R., Thomas, E. G., 1959. Communications: Formylation of Aromatic Amines with Dimethylformamide. *The Journal of Organic Chemistry*, 24(6), 895–896.
- Philipp, C., Anita G. L., Sonja S. V., Jörg M. N., Albrecht B., AnnMarie C. O. 2011. pKa Values of Chiral Brønsted Acid Catalysts: Phosphoric Acids/Amides, Sulfonyl/Sulfonyl Imides, and Perfluorinated TADDOLs (TEFDDOLs). *Chemistry A European Journal*, 17(31), 8524–8528.

- Praejecus, H., 1960. Asymmetrische Synthesen mit Ketenen, II. Stereospezifische Addition von α -Phenyl-äthylamin an Phenyl-methyl-eten. *Justus Liebigs Annalen Der Chemie*, 634(1), 23–29.
- Praejecus, H., 1960. Organische Katalysatoren, LXI. Asymmetrische Synthesen mit Ketenen, I. Alkaloid-katalysierte asymmetrische Synthesen von α -Phenyl-propionsäureestern. *Justus Liebigs Annalen Der Chemie*, 634(1), 9–22.
- Puglisi, A., Benaglia, M., Cinquini, M., Cozzi, F., Cementano, G., 2004. Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloadditions of Unsaturated Aldehydes Promoted by A Poly(ethylene glycol)-Supported Organic Catalyst. *European Journal of The Organic Chemistry*, 3 567–573.
- Raheem, I. T., Jacobsen, E. N., 2005. Highly Enantioselective Aza-Baylis–Hillman Reactions Catalyzed by Chiral Thiourea Derivatives. *Advanced Synthesis Catalysis*, 347(11-13), 1701–1708.
- Rathke, M. W., Millard, A. A., 1978. Boranes in Fonctionalization of Olefins Amines: 3-Pinanamine. *Organic Synthesis*, 58, 32–35.
- Rudolph, J., Loumann, M., Bolm, C., Dahmen, S., 2005. A High-Throughput Screening Approach for the Determination of Additive Effects in Organozinc Addition Reactions to Aldehydes. *Advanced Synthesis Catalysis*, 347(10), 1361–1368.
- Schmind, M. B., Zeitler, K., Gschwind R. M., 2010. The Elusive Enamine Intermediate in Proline-catalyzed Aldol Reactions: NMR Detection, Formation Pathway, and Stabilization Trends. *Angewandte Chemie International Edition*, 49(29), 4997–5003.
- Schreiner, P. R., 2003. Metal-free Organocatalysis Through Explicit Hydrogen Bonding Interactions. *Chemical Society Reviews*, 32(5), 289–296.
- Schreiner, P. R., Wittkopp, A., 2002. H-Bonding Additives Act Like Lewis Acid Catalysts. *Organic Letters*, 4(2), 217–220.
- Seayad, J., List, B., 2005. Asymmetric Organocatalysis. *Organic Biomolecular Chemistry*, 3(5), 719–724.
- Seebach, D., Beck, A. K., Heckel, A., 2001. TADDOLs, Their Derivatives, and TADDOL Analogues: Versatile Chiral Auxiliaries. *Angewandte Chemie International Edition*, 40(1), 92–138.
- Sereda, O., Tabassum, S., Wilhelm, R., 2010. Lewis Acid Organocatalysts. *Topics in Current Chemistry*, 291, 349–393.
- Sheldon, R. A., 1993. *Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*, 2nd ed., Marcel Dekker Inc., 423p, New York.
- Sigman, M., Jacobsen, E. N., 1998. Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries. *Journal of American Chemical Society*, 120, 4901–4902.
- Szatmári, S., Sillanpää, R., Fülöp, F. 2008. Microwave-assisted, Highly Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aromatic Aldehydes Catalyzed by Chiral Aminonaphthols. *Tetrahedron:Asymmetry*, 19(5), 612–617.

- Tan, B., Chua, P. J., Li, Y., Zhong, G., 2008. Organocatalytic Asymmetric Tandem Michael–Henry Reactions: A Highly Stereoselective Synthesis of Multifunctionalized Cyclohexanes with Two Quaternary Stereocenters. *Organic Letters*, 10(12), 2437–2440.
- Tanaka, K., Mori, A., Inoue, S., 1990. The Cyclic Dipeptide Cyclo[(S)-phenylalanyl-(S)-histidyl] as a Catalyst for Asymmetric Addition of Hydrogen Cyanide to Aldehydes. *The Journal of Organic Chemistry*, 55(1), 181–185.
- Taylor, M. S., Jacobsen, E. N., 2006. Asymmetrische Katalyse Durch Chirale Wasserstoffbrückendonoren. *Angewandte Chemie*, 118(10), 1550–1573.
- Tezeren, M. A., Yeşil, T. A., Zorlu, Y., Tilki, T., Ertürk, E., 2018. Enantiopure cis-and trans-2-(2-aminocyclohexyl)phenols: Effective Preparation, Solid-state Characterization, and Application in Asymmetric Organocatalysis. *European A Journal Organic Chemistry*, 48, 7017–7032.
- Tsogoeva, S.B., Wei, S., 2006. Highly Enantioselective Addition of Ketones to Nitroolefins Catalyzed by New Thiourea–amine Bifunctional Organocatalysts. *Chemical Communications*, 13, 1451–1453.
- Tu, Y., Wang, Z. X., Shi, Y., 1996. An Efficient Asymmetric Epoxidation Method for trans-Olefins Mediated by a Fructose-Derived Ketone. *Journal of The American Chemical Society*, 118(40), 9806–9807.
- Uraguchi, D., Terada, M., 2004. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Direct Mannich Reactions via Electrophilic Activation. *Journal of the American Chemical Society*, 126(17), 5356–5357.
- Vachal, P., Jacobsen, E. N., 2000. Enantioselective Catalytic Addition of HCN to Ketoimines. Catalytic Synthesis of Quaternary Amino Acids. *Organic Letters*, 2(6), 867–870.
- Vedesj, E., Daugulis, O., Diver, S. T., 1996. Enantioselective Acylations Catalyzed by Chiral Phosphines. *The Journal of Organic Chemistry*, 61(2), 430–431.
- Vignola, N., List, B., 2004. Catalytic Asymmetric Intramolecular α -Alkylation of Aldehydes. *Journal of The American Chemical Society*, 126(2), 450–451.
- Wainer, I. W., 1993. *Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology* 2nd ed. Marcel Dekker Inc., 411p, New York.
- Wang J., Li, H., Yu, X., Zu, L., Wang, W., 2005. Chiral Binaphthyl-Derived Amine-Thiourea Organocatalysts-Promoted Asymmetric Morita-Baylis-Hillman Reaction. *Organic Letters*, 7(19), 4293–4296.
- Wang, M.C., Wang, X.D., Ding, X., Liu, Z.K., 2008. Catalytic Asymmetric Aryl Transfer: Highly Enantioselective Preparation of (R)- and (S)-diarylmethanols Catalyzed by The Same Chiral Ferrocenyl Aziridino Alcohol. *Tetrahedron*, 64(11), 2559–2564.
- Wang, W., Li, H., Wang, J., 2005. Enantioselective Organocatalytic Mukaiyama–Michael Addition of Silyl Enol Ethers to α,β -Unsaturated Aldehydes. *Organic Letters*, 7(8), 1637–1639.

- Wenzel, A. G., Jacobsen, E. N., 2002. Asymmetric Catalytic Mannich Reactions Catalyzed by Urea Derivatives: Enantioselective Synthesis of β -Aryl- β -Amino Acids. *Journal of the American Chemical Society*, 124(44), 12964–12965.
- Werner, T., 2009. Phosphonium Salt Organocatalysis. *Advanced Synthesis Catalysis*. 351(10), 1469–1481.
- William H. P. 1991. Resolution of chiral drugs. *Pure Applied Chemistry*. 63(8), 1119–1122.
- Wittkopp, A., Schreiner, P. R., 2003. Metal-Free, Noncovalent Catalysis of Diels–Alder Reactions by Neutral Hydrogen Bond Donors in Organic Solvents and in Water. *Chemistry A European Journal*, 9(2), 407–414.
- Wu, X. Y., She, X., Shi, Y., 2002. Highly Enantioselective Epoxidation of α,β -Unsaturated Esters by Chiral Dioxirane. *Journal of The American Chemical Society*, 124(30), 8792–8793.
- Xie, J. W., Yue, L., Chen, W., Du, W., Zhu, J., Deng, J. G., Chen, Y. C., 2007. Highly Enantioselective Michael Addition of Cyclic 1,3-Dicarbonyl Compounds to α,β -Unsaturated Ketones. *Organic Letters*, 9(3), 413–415.
- Xiong, Y., Wen, Y. H., Wang, F., Gao, B., Liu, X. H., Huang, X., Feng, X. M., 2007. A Chiral Functionalized Salt-Catalyzed Asymmetric Michael Addition of Ketones to Nitroolefins. *Advanced Synthesis Catalysis*. 349(13), 2156–2166.
- Xu L. W., Luo J., Lu Y., 2009. Asymmetric Catalysis with Chiral Primary Amine-based Organocatalysts. *Chemical Communications*, 14, 1807–1821.
- Xu, X. Y., Wang Y. Z., Gong, L. Z., 2007. Design of Organocatalysts for Asymmetric Direct Syn-Aldol Reactions. *Organic Letters*, 9(21), 4247–4249.
- Yalalov, D. A., Tsogoeva, S. B., Shubina, T. E., Martynova I. M., Clark, T., 2008. Evidence for an Enol Mechanism in a Highly Enantioselective Mannich-type Reaction Catalyzed by Primary Amine-Thiourea. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(35), 6624–6628.
- Yamamoto, H., Futatsugi, K., 2005. "Designer Acids": Combined Acid Catalysis for Asymmetric Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(13), 1924–1942.
- Yang, J. W., Chandler, C., Stadler, M., Kampen, D., List, B., 2008. Proline-catalysed Mannich Reactions of Acetaldehyde. *Nature*, 452, 453–455.
- Yang, J. W., Fonseca, M. T. H., Vignola, N., List, B., 2005. Metal-Free, Organocatalytic Asymmetric Transfer Hydrogenation of α,β -Unsaturated Aldehydes. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(1), 108–110.
- Yang, X. F., Hirose, T., Zhang, G.Y., 2009. Catalytic Enantioselective Arylation of Aryl Aldehydes by Chiral Aminophenol Ligands. *Tetrahedron Asymmetry*. 20(4), 415–419.
- Yang, Z., Liu, J., Liu, X., Wang, Z., Feng, X., Su, Z., and Hu, C., 2008. Highly Efficient Amine Organocatalysts Based on Bispidine for the Asymmetric Michael Addition of Ketones to Nitroolefins. *Advanced Synthesis Catalysis*, 350(13), 2001–2006.

- You, J. S., Shao, M. Y., Gau, H. M., 2001. Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes Catalyzed by Titanium (IV) Complexes of *N*-sulfonylated Amino Alcohols with Two Stereogenic Centers. *Tetrahedron Asymmetry*, 12, 2971–2975.
- Yue, L., Du, W., Liu, Y. K., Chen, Y.C., 2008. Organocatalytic Asymmetric Direct Michael Addition of Aromatic Ketones to Alkylidenemalononitriles. *Tetrahedron Letters*, 49(24), 3881–3884.
- Zanardi, J., Lriverend, C., Aubert, D., Julienne, K., Metzner, P., 2001. A Catalytic Cycle for the Asymmetric Synthesis of Epoxides Using Sulfur Ylides. *The Journal of Organic Chemistry*, 66(16), 5620–5623.
- Zhou, J., Wakchaure, V., Kraft, P., List, B., 2008. Primary-amine Catalyzed Enantioselective Intramolecular Aldolizations. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(40), 7656–7658.
- Zhu, G., Chen, Z., Jiang, Q., Xiao, D., Cao, P., Zhang, X., 1997. Asymmetric [3 + 2] Cycloaddition of 2,3-Butadienoates with Electron-Deficient Olefins Catalyzed by Novel Chiral 2,5-Dialkyl-7-phenyl-7-phosphabicyclo[2.2.1]heptanes. *Journal of The American Chemical Society*, 119(16), 3836–3837.
- Zimmerman, H. E., Traxler, M. D., 1952. The Stereochemistry of the Ivanov and Reformatsky Reactions. *Journal of The American Chemical Society*, 79(8), 1920–1923.
- Zotova, N., Broadbelt, L. J., Armstrong, A., Blackmond, D. G., 2009. Kinetic and Mechanistic Studies of Proline-Mediated Direct Intermolecular Aldol Reactions. *Bioorganic. Medicinal Chemistry Letters*, 19(14), 3934–3937.

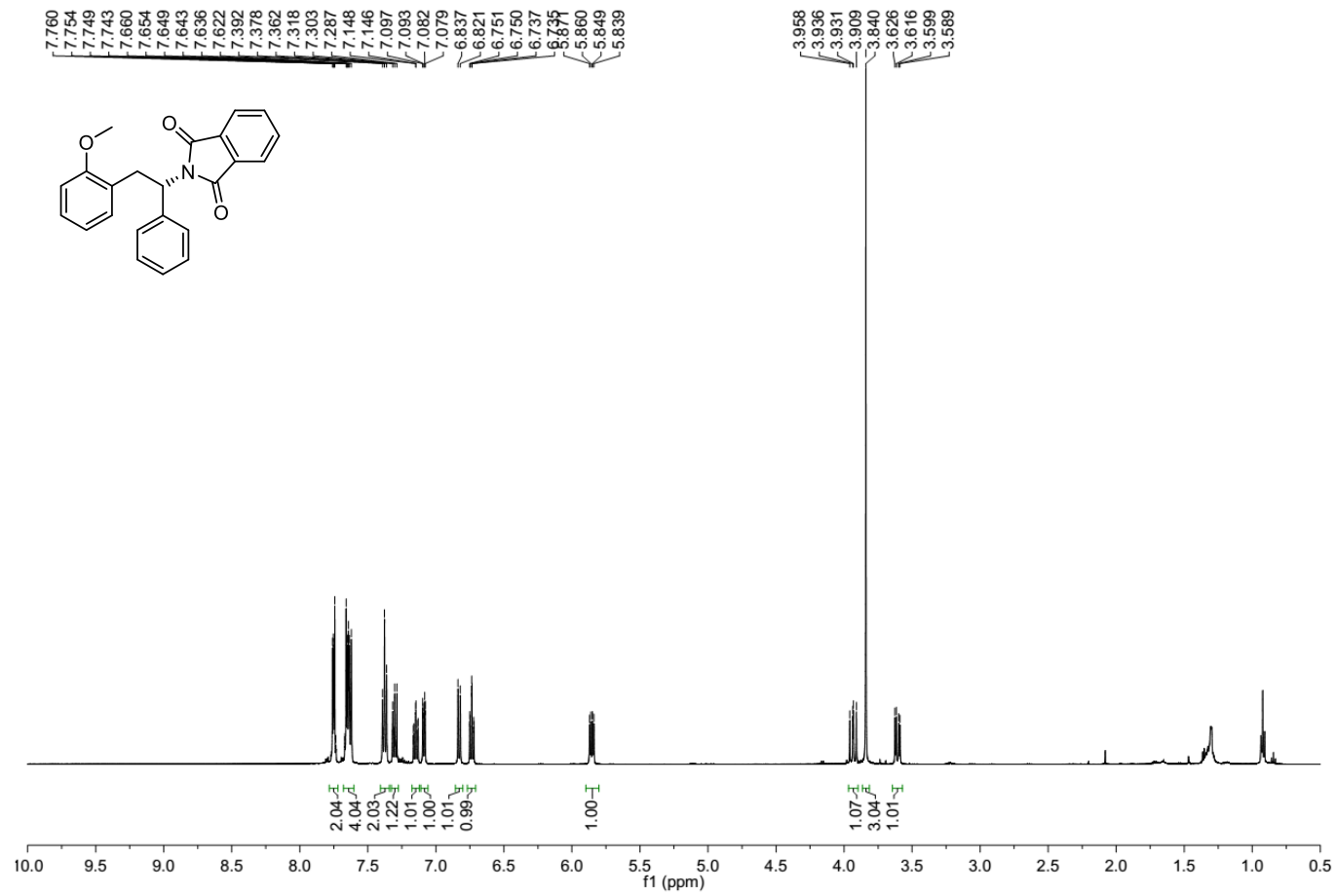
EKLER

EK A. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları

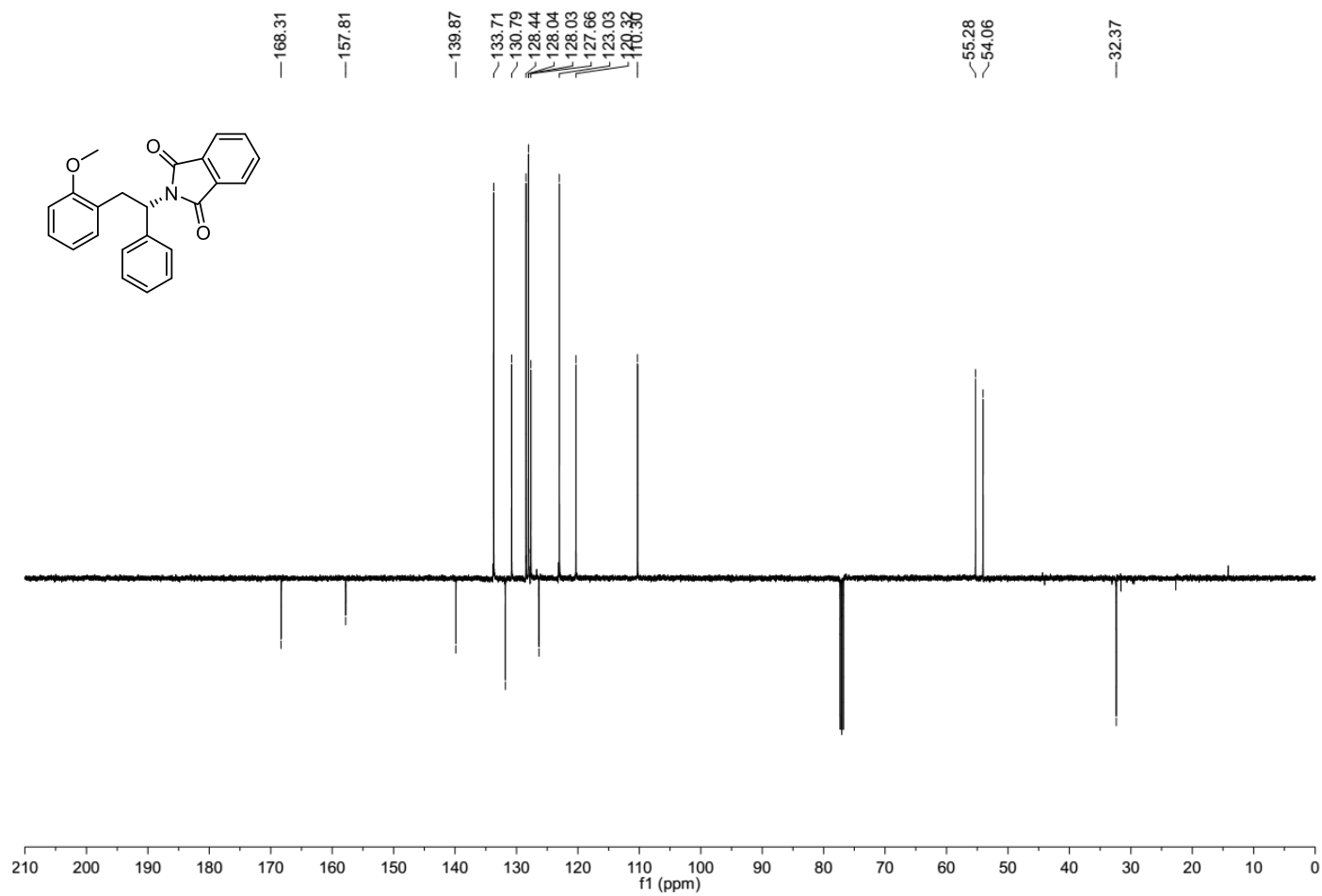
EK B. HPLC Kromatogramları



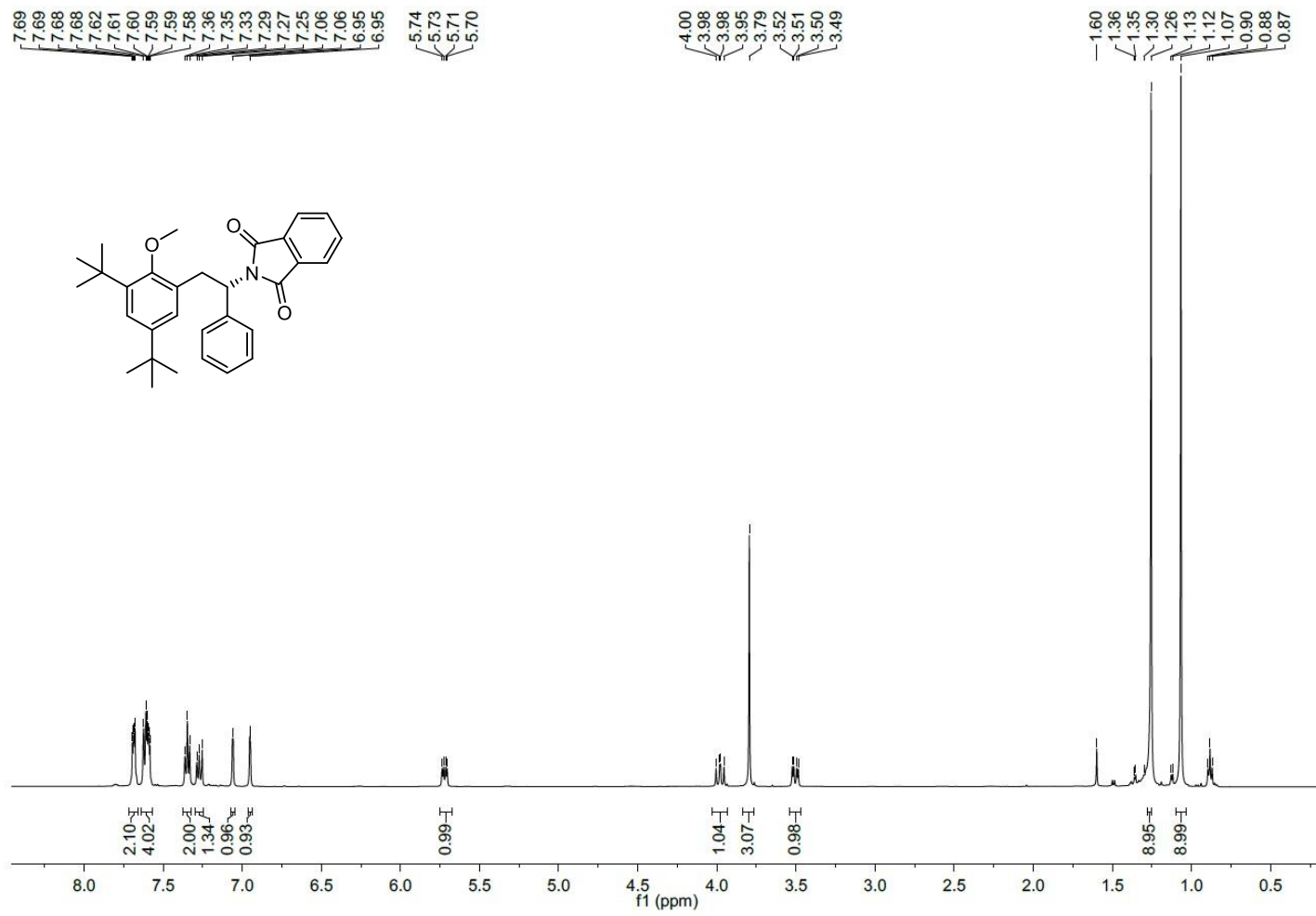
EK A. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları



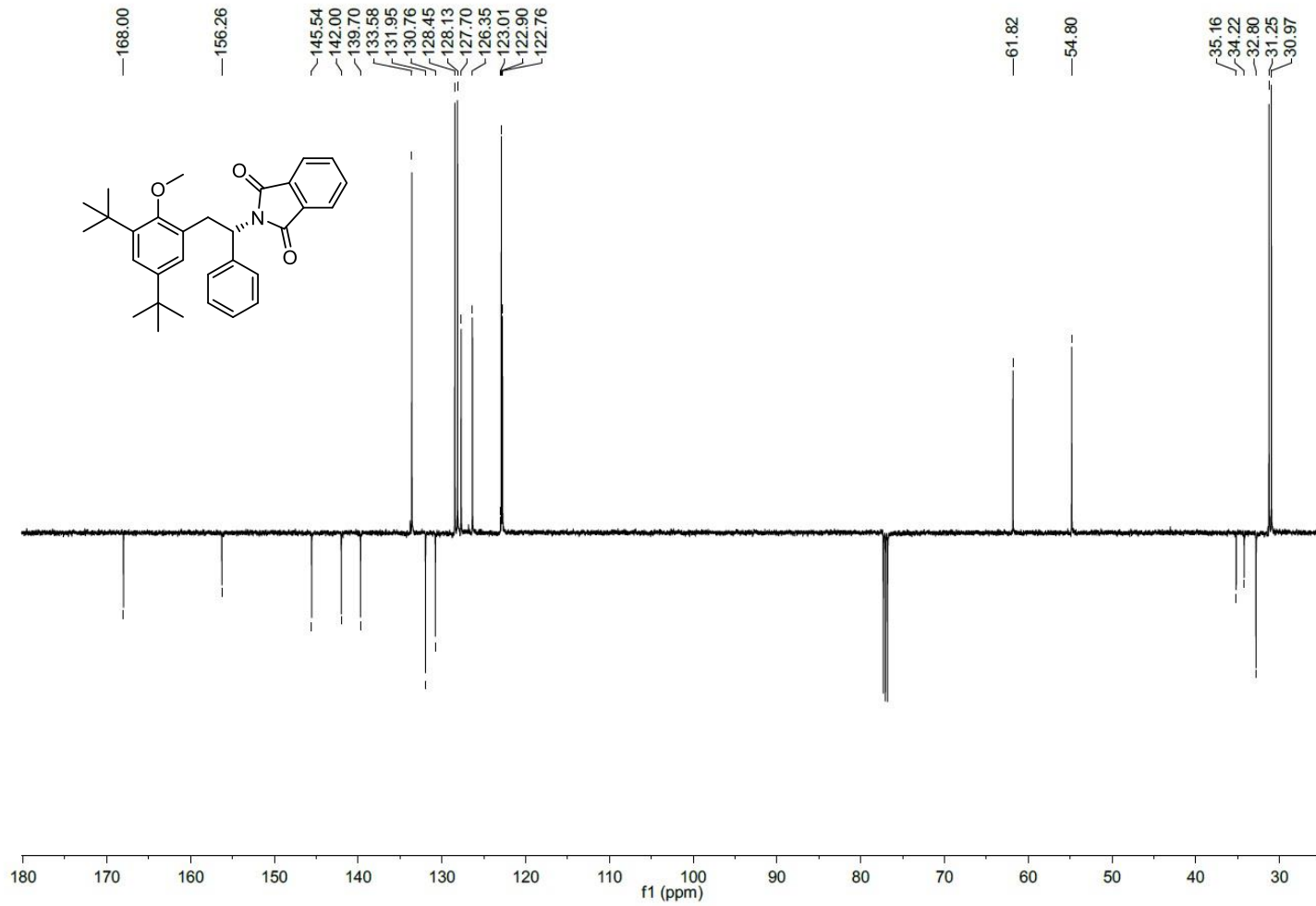
Şekil A. 1. (*R*)-193b numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)



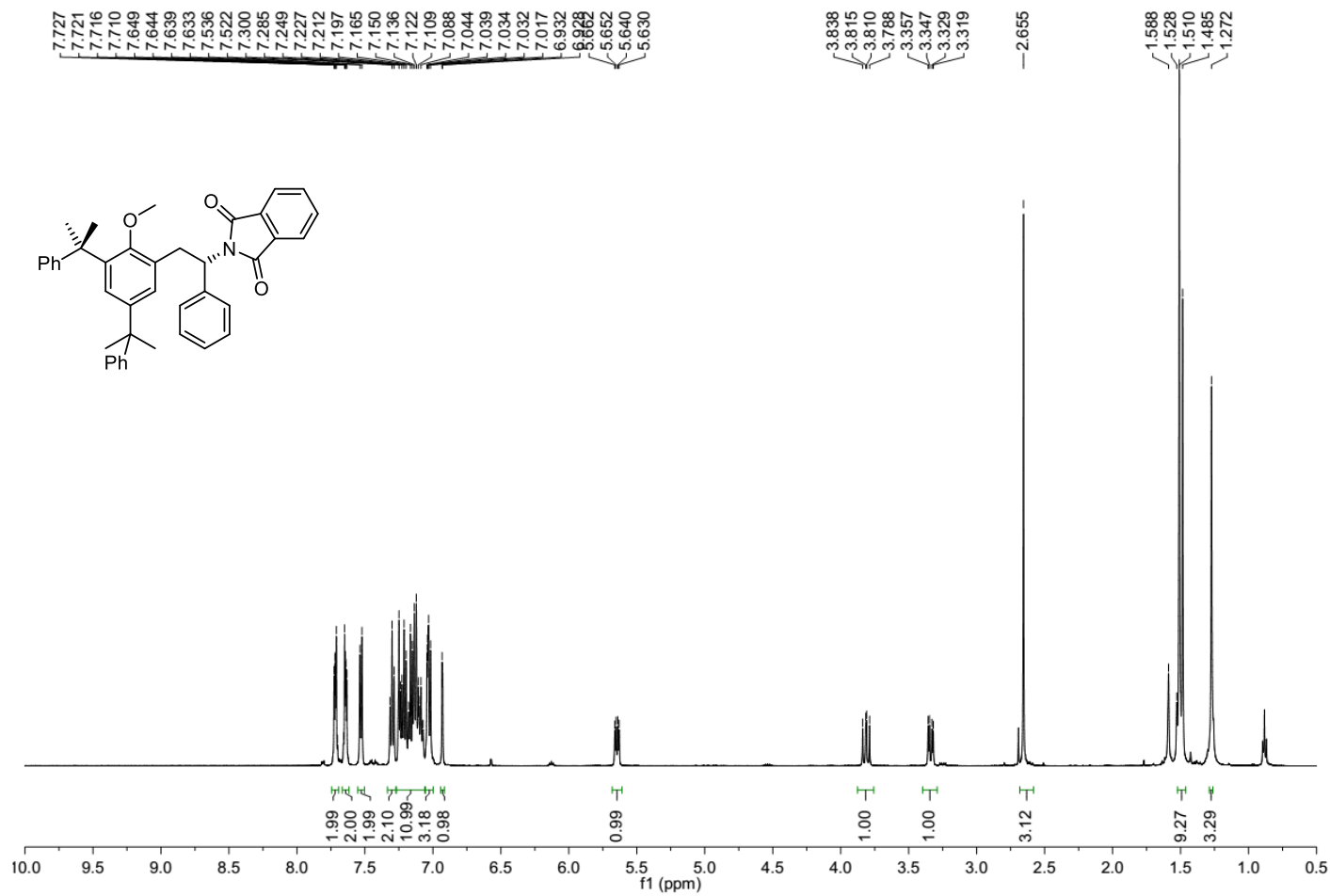
Şekil A. 2. **(R)-193b** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



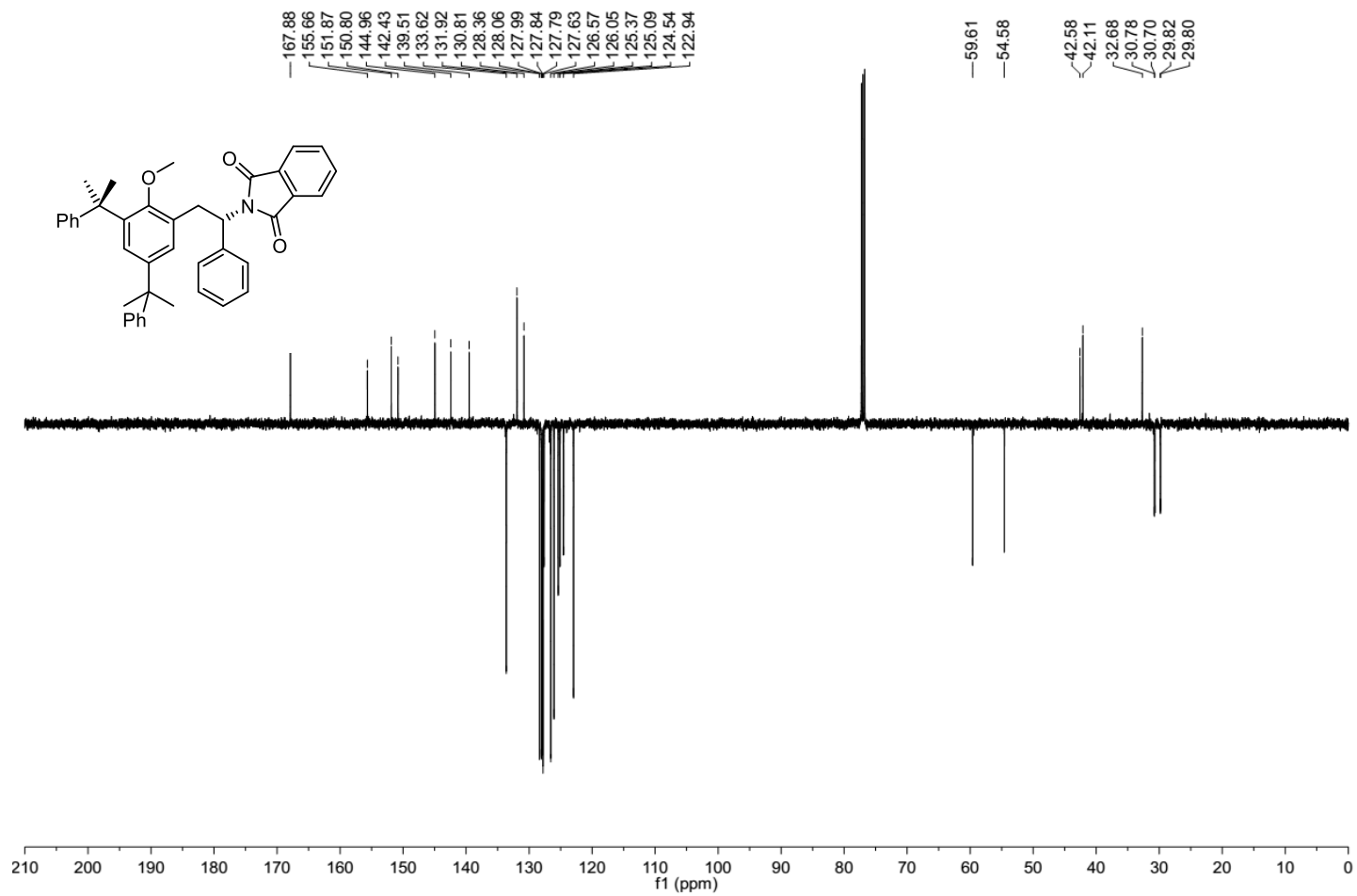
Şekil A. 3. (**R**)-192a numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



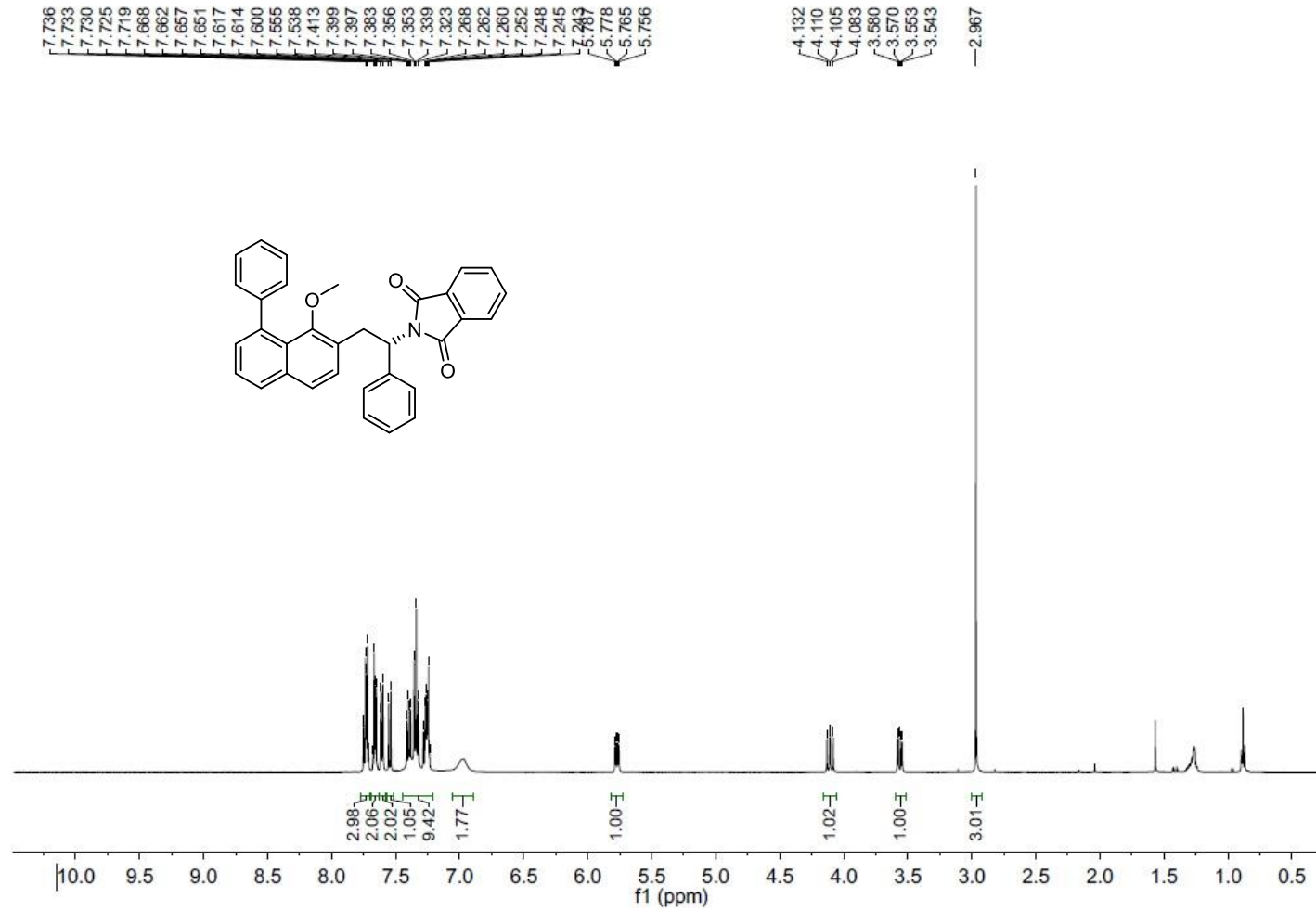
Şekil A. 4. **(R)-192a** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



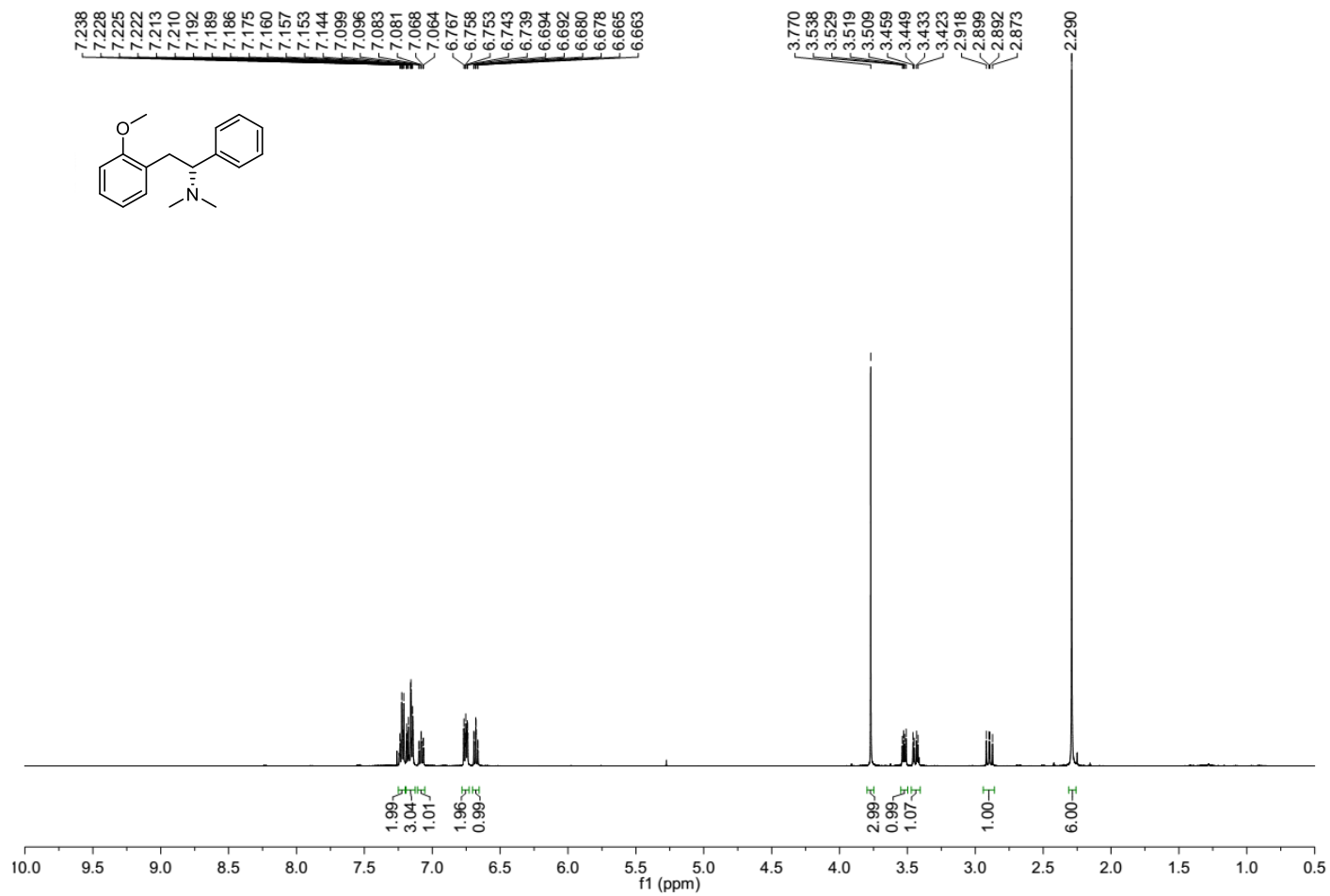
Şekil A. 5. (**R**)-193c numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)



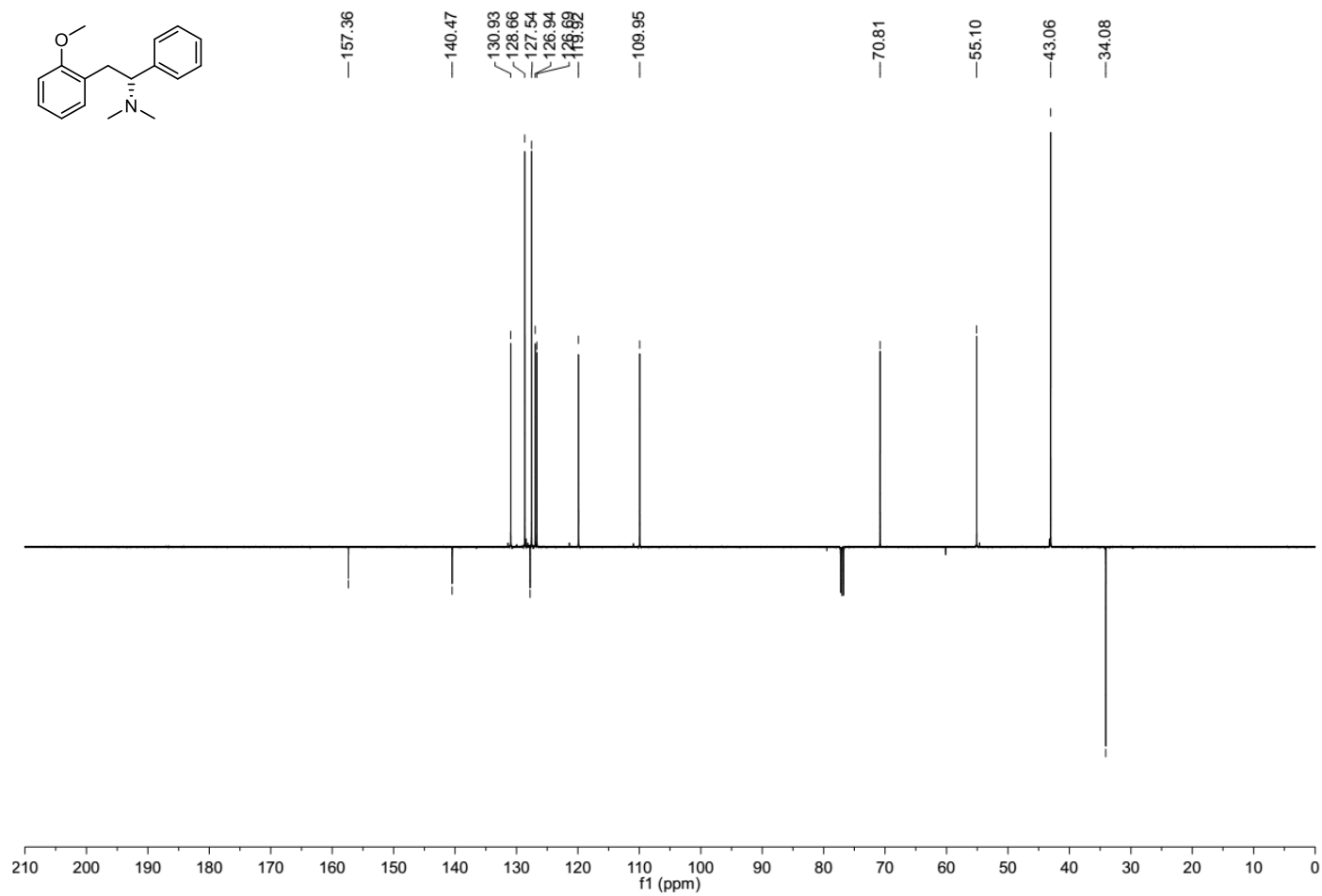
Şekil A. 6. **(R)-193c** numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)



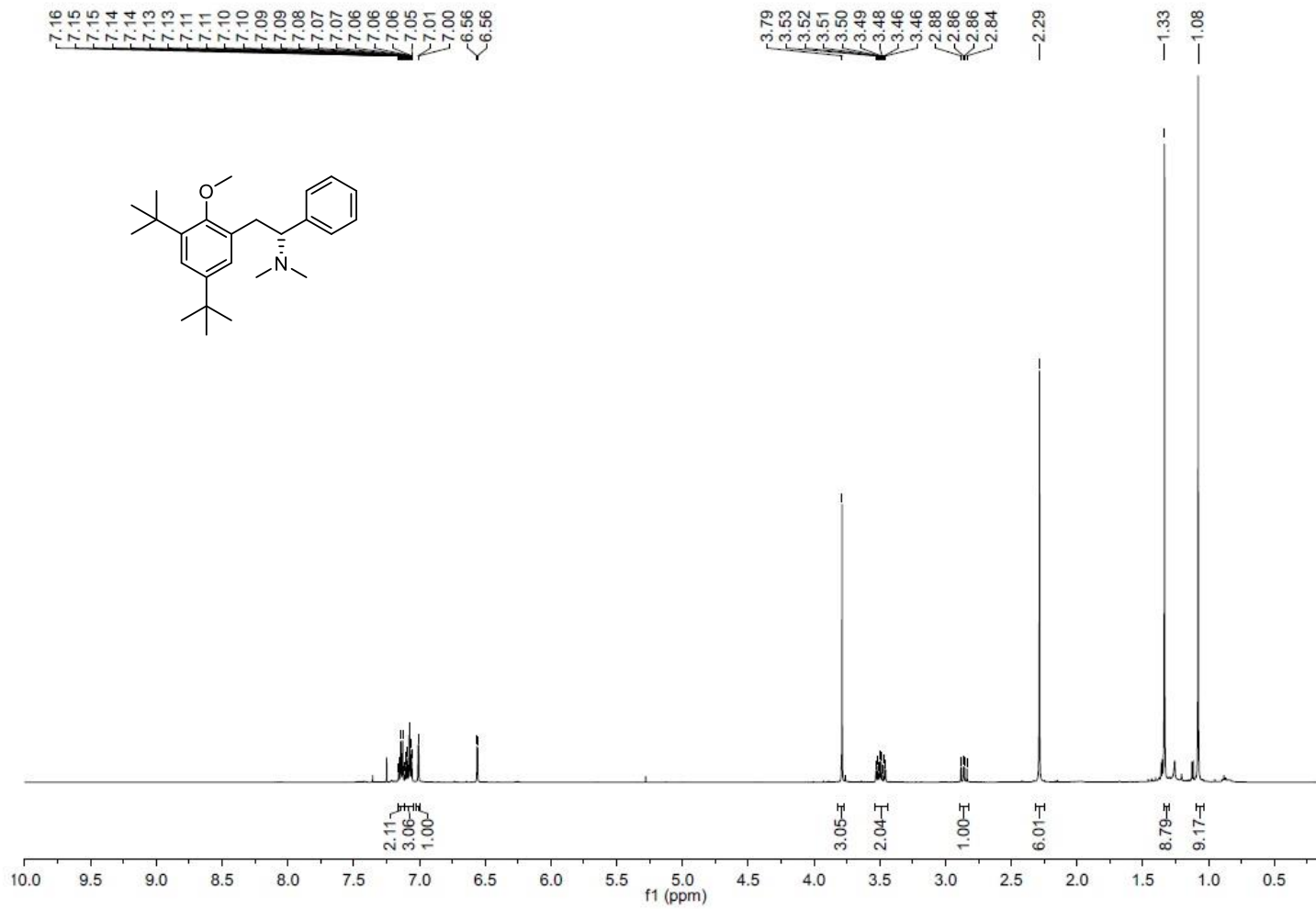
Şekil A. 7. (R)-193d numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



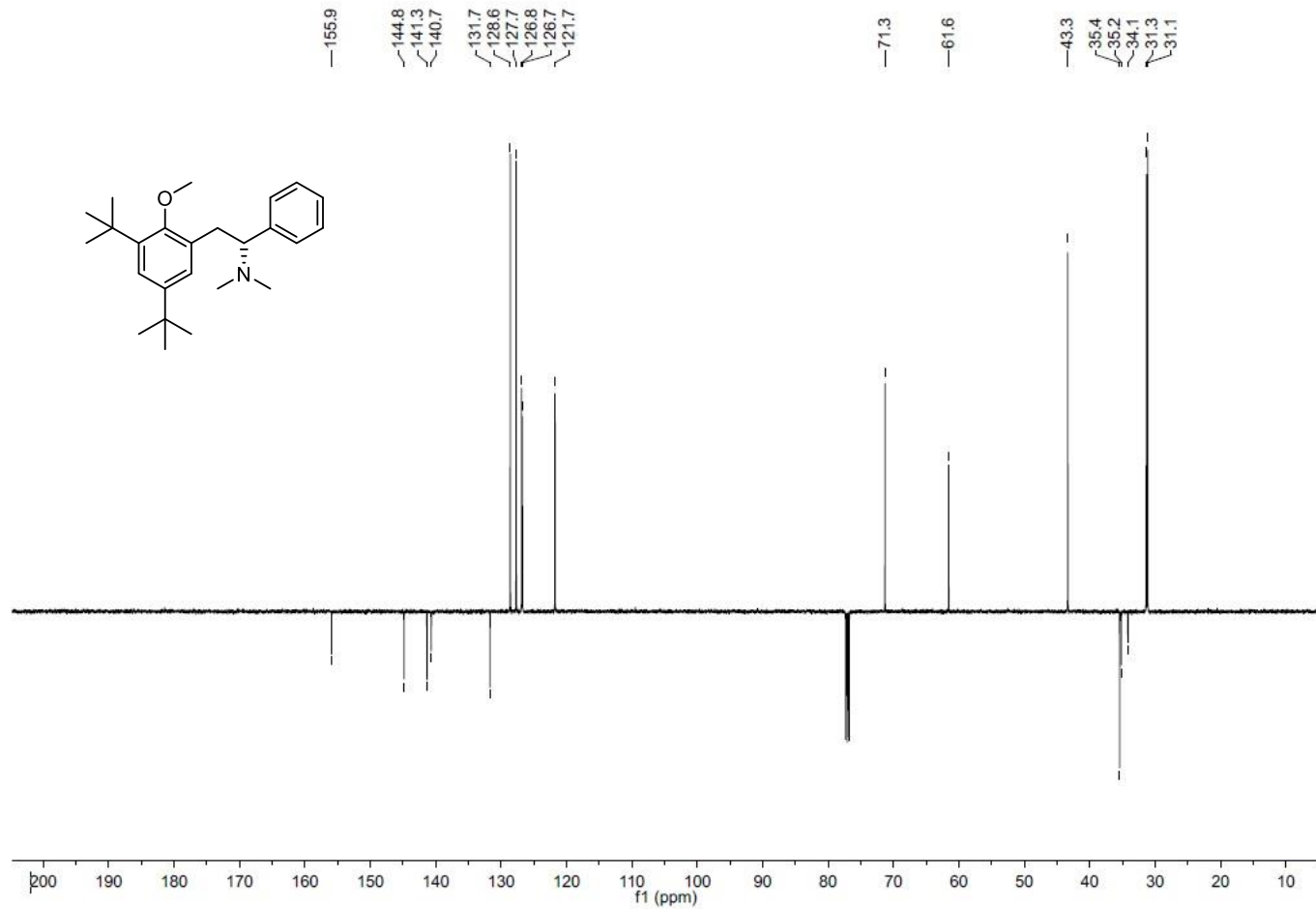
Şekil A. 8. (*R*)-195b numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



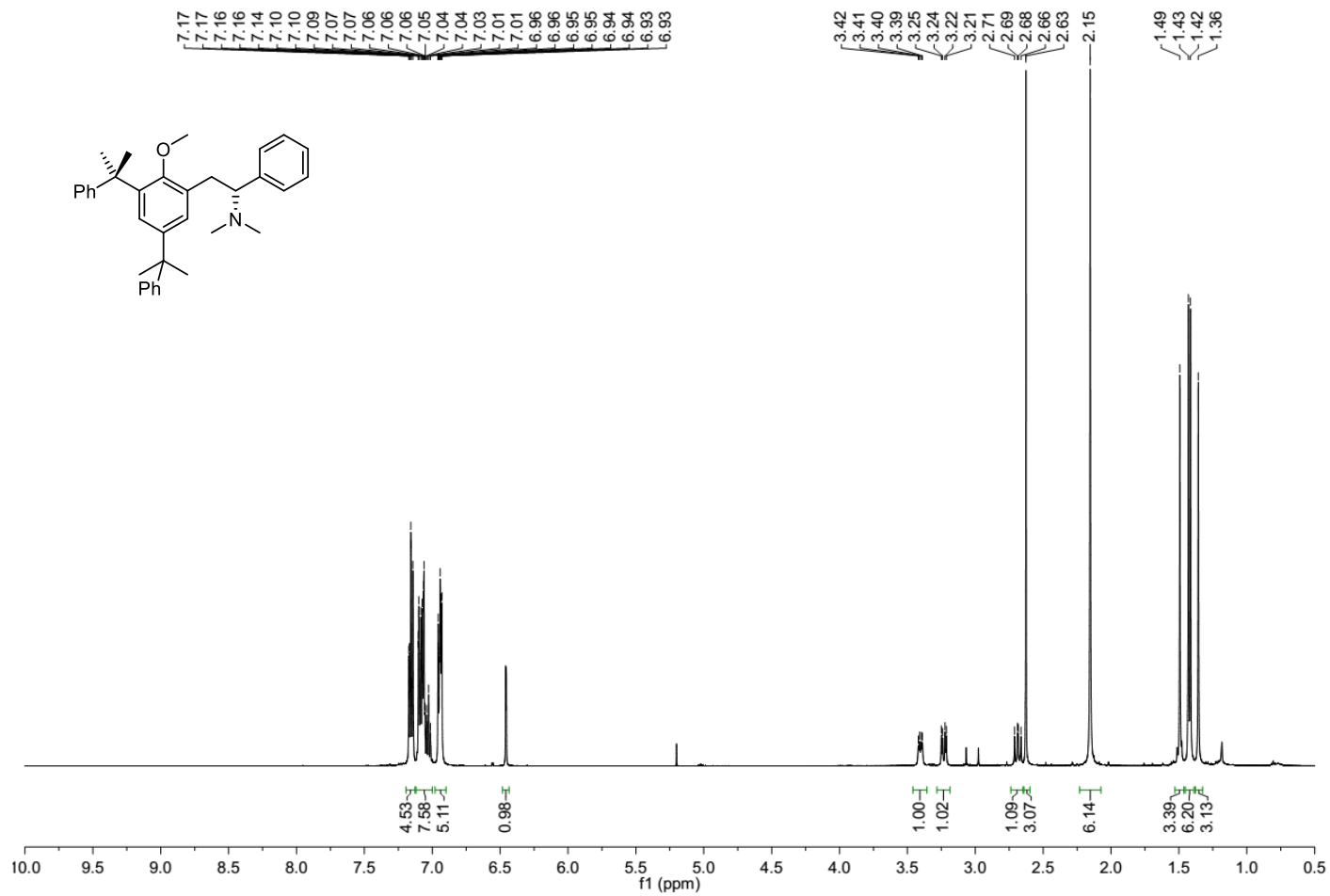
Şekil A. 9. **(R)-195b** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



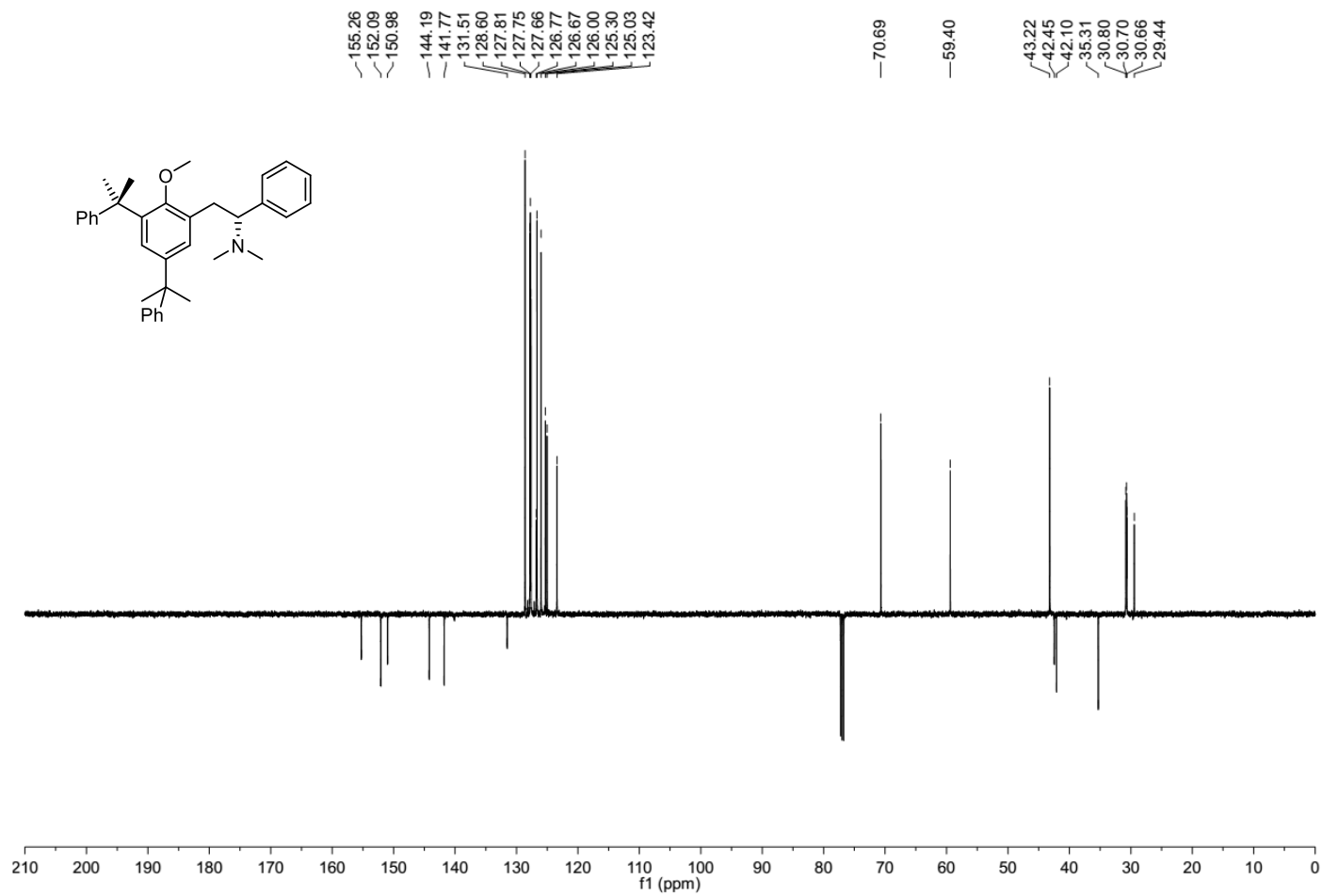
Şekil A. 10. (**R**)-195a numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz, CDCl_3)



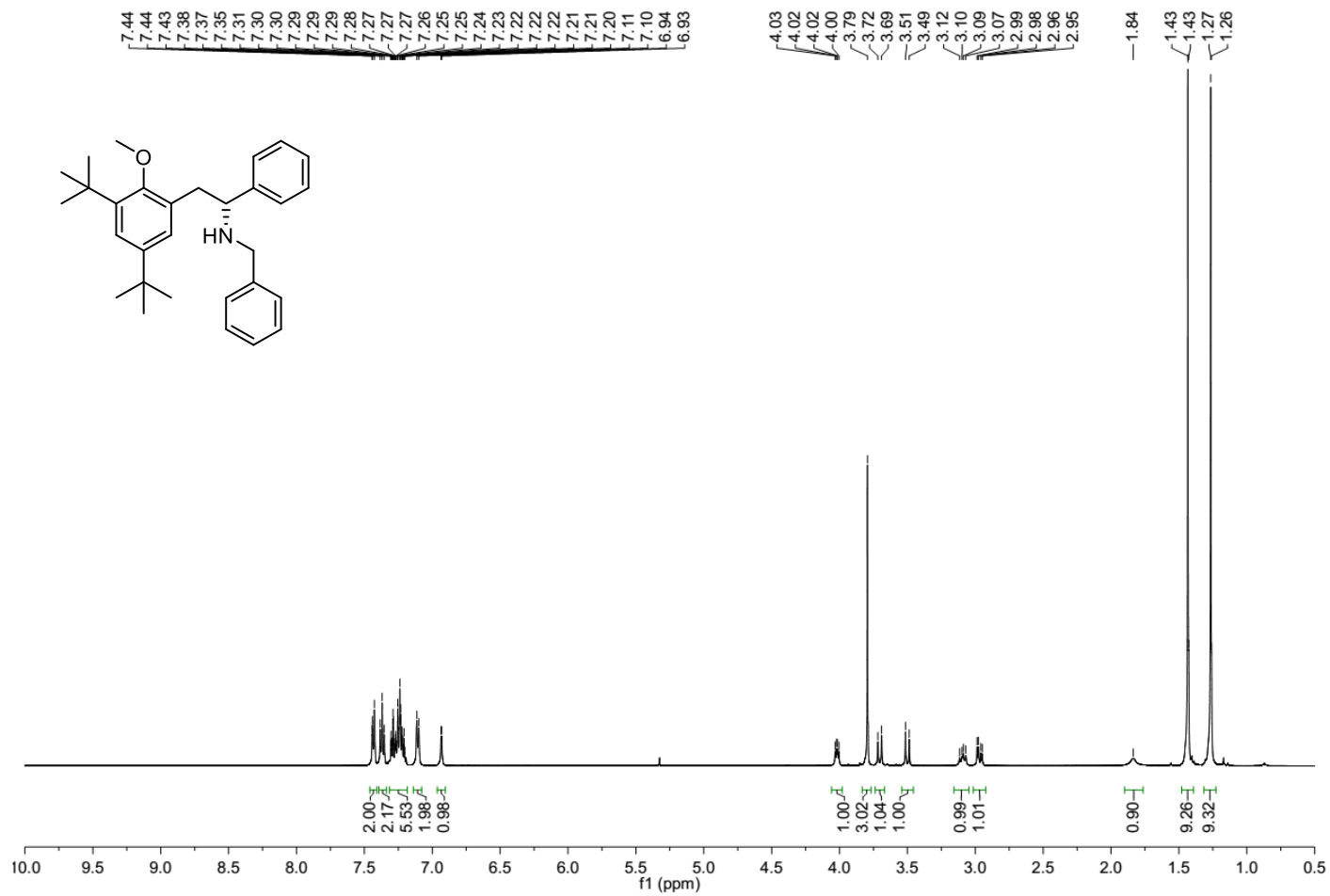
Şekil A. 11. **(R)-195a** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



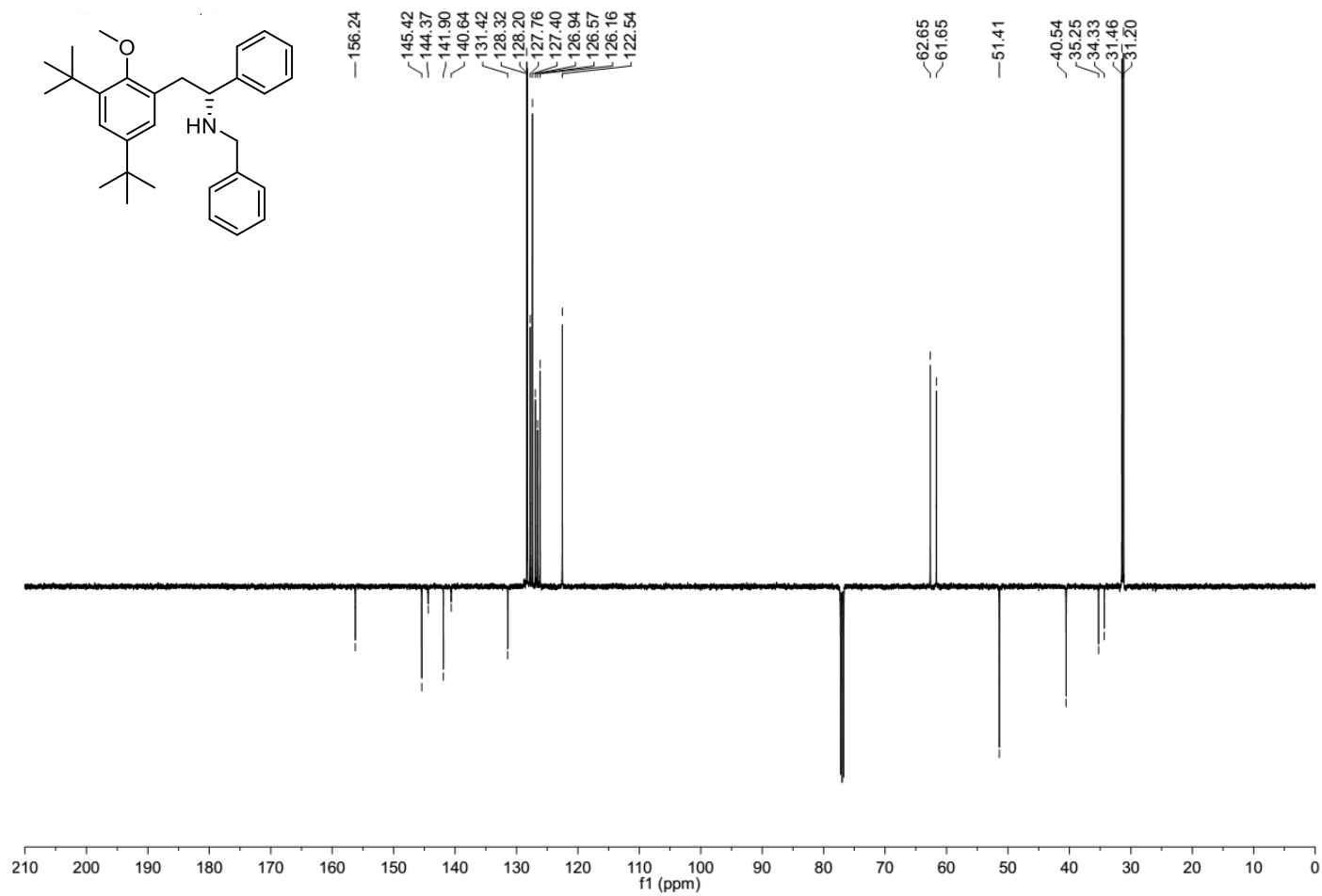
Şekil A. 12. (*R*)-195c numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



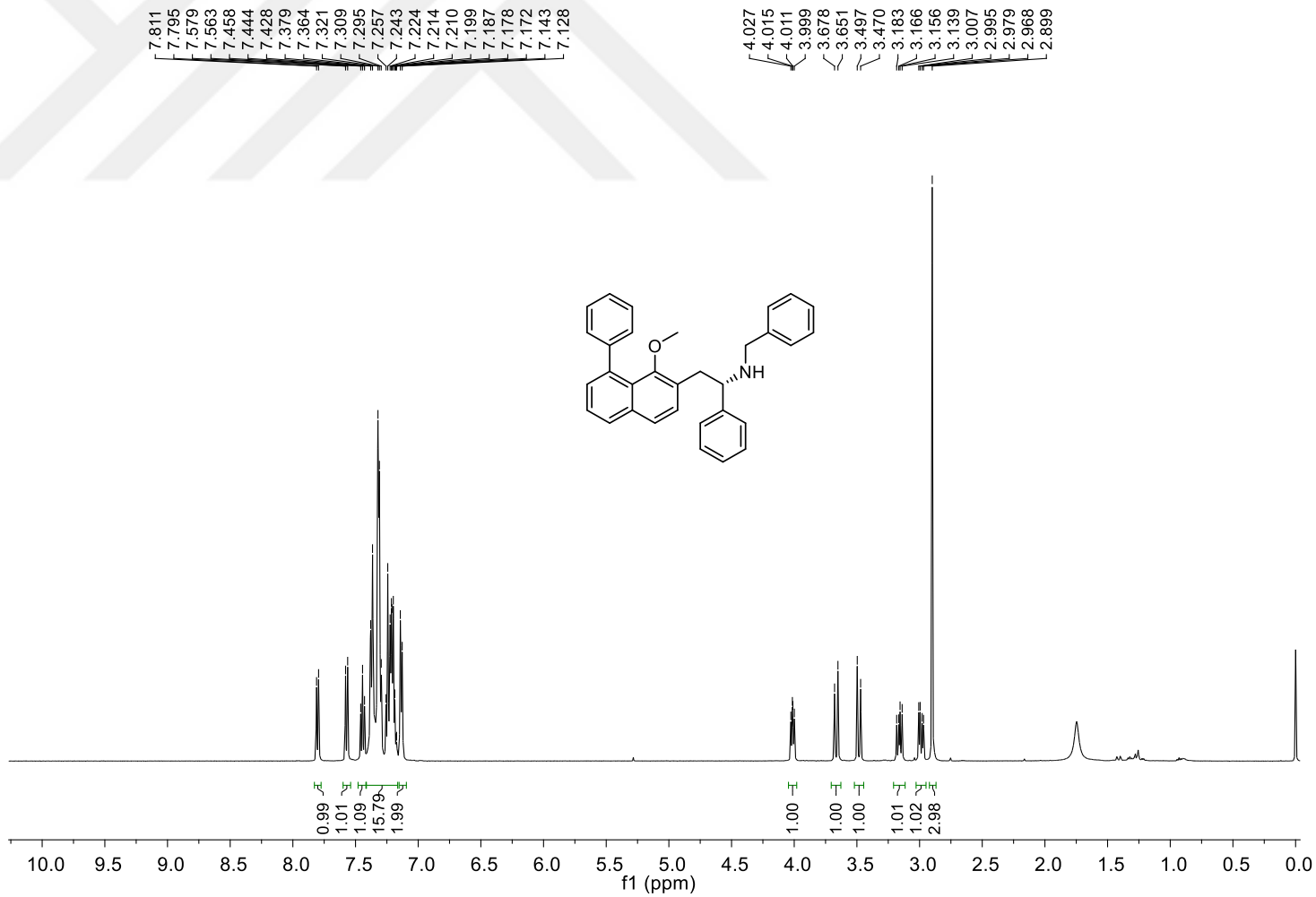
Şekil A. 13. **(R)-195c** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



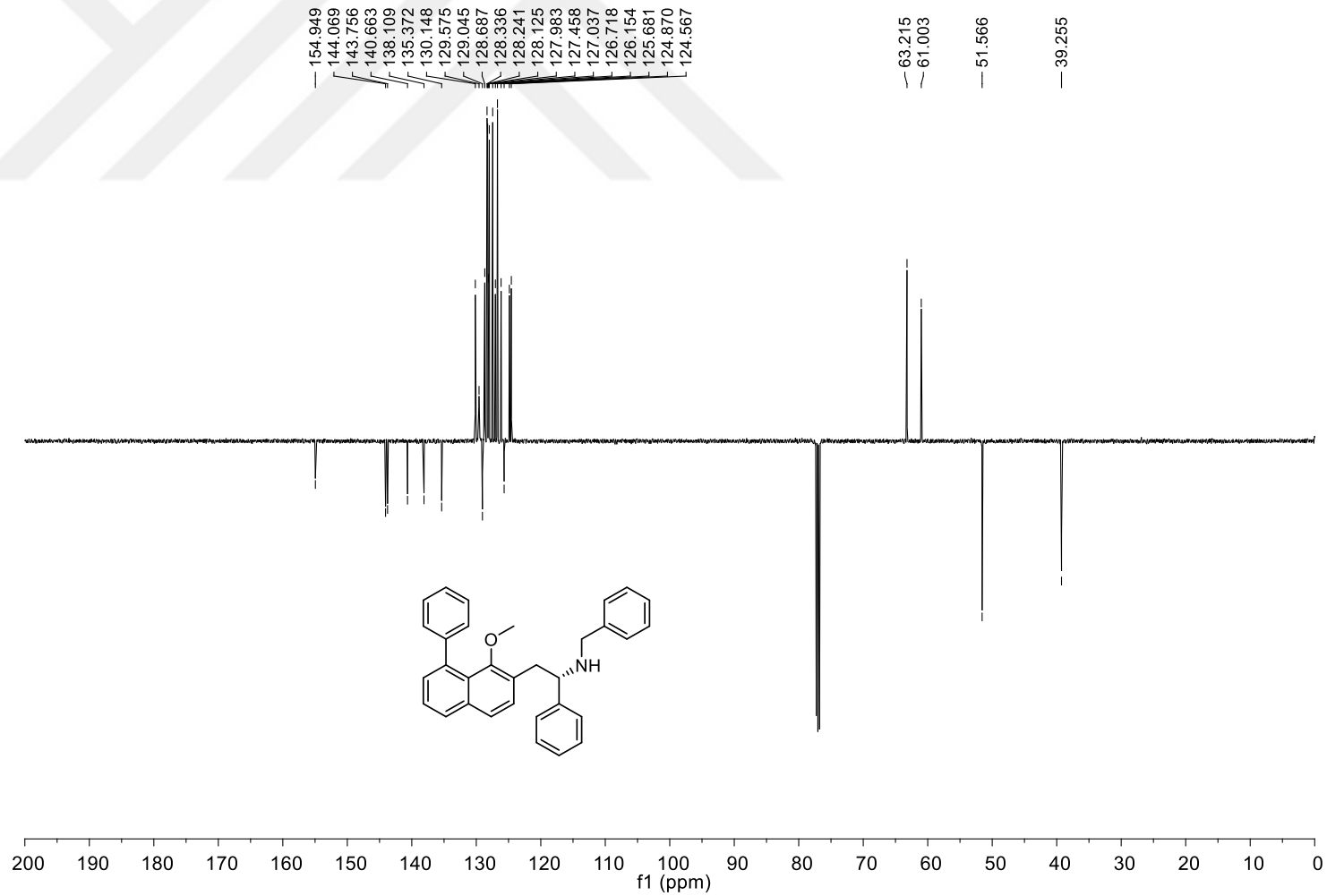
Şekil A. 14. (*R*)-210a numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



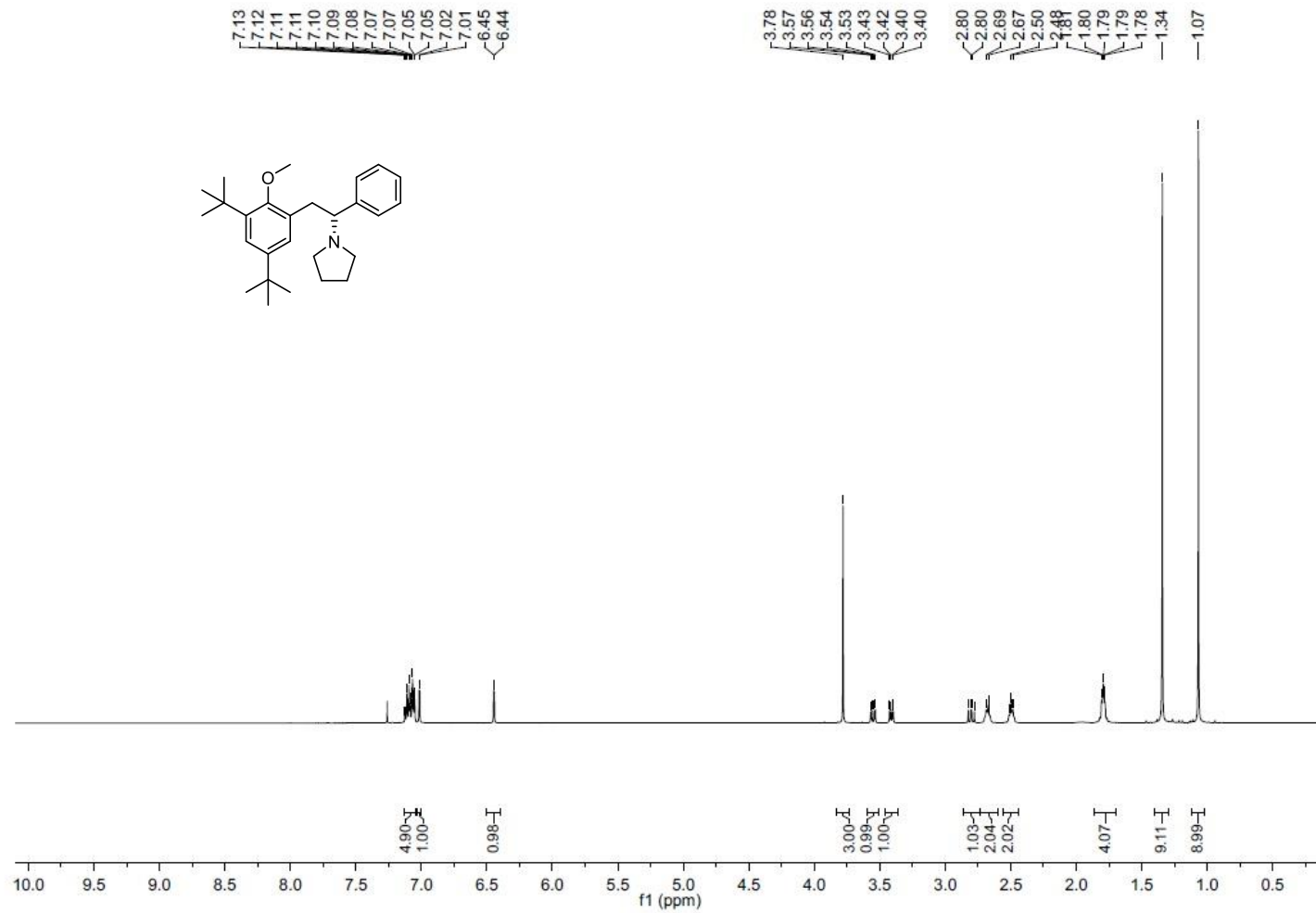
Şekil A. 15. **(R)-197a** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



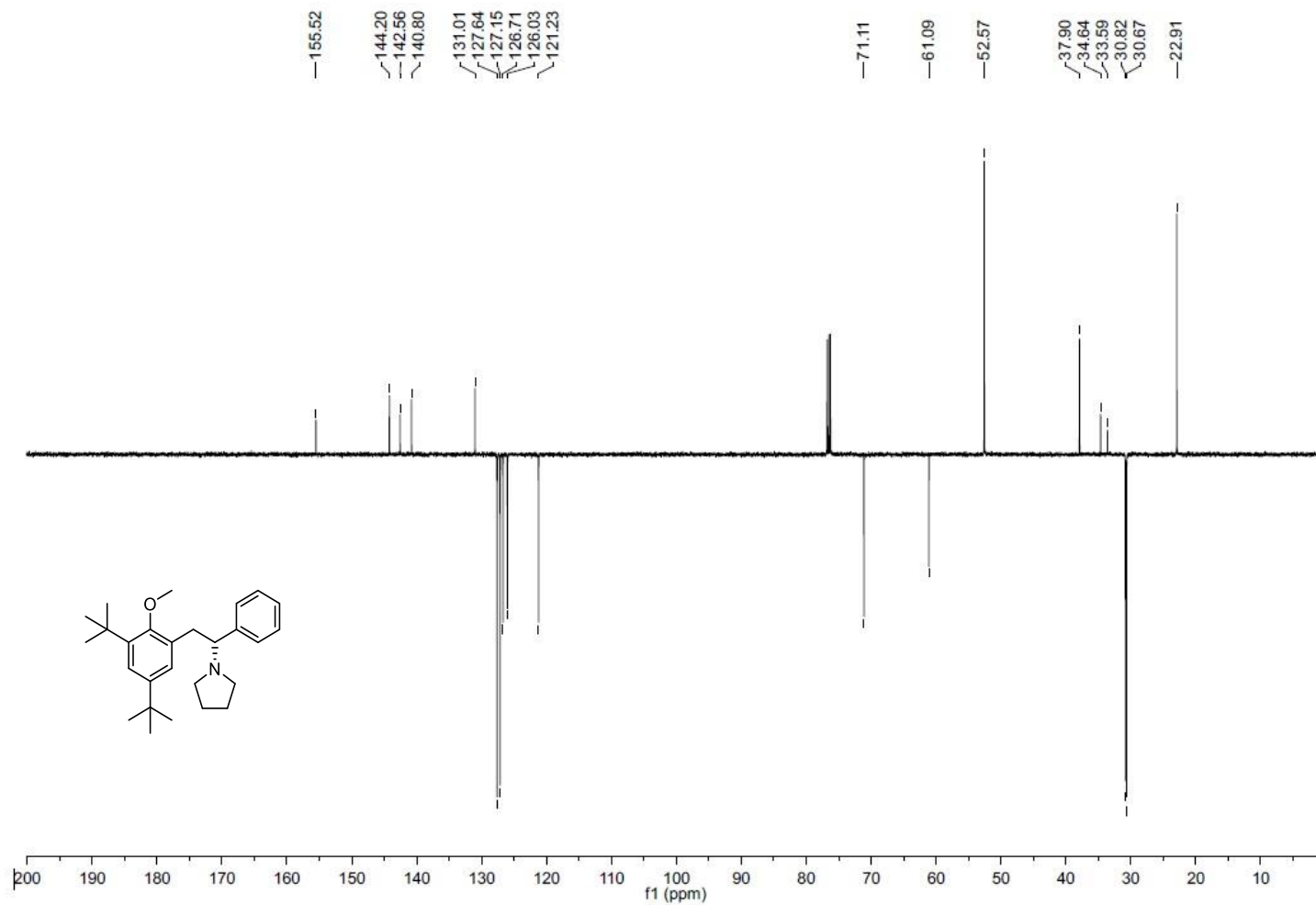
Şekil A. 16. (R)-197d numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



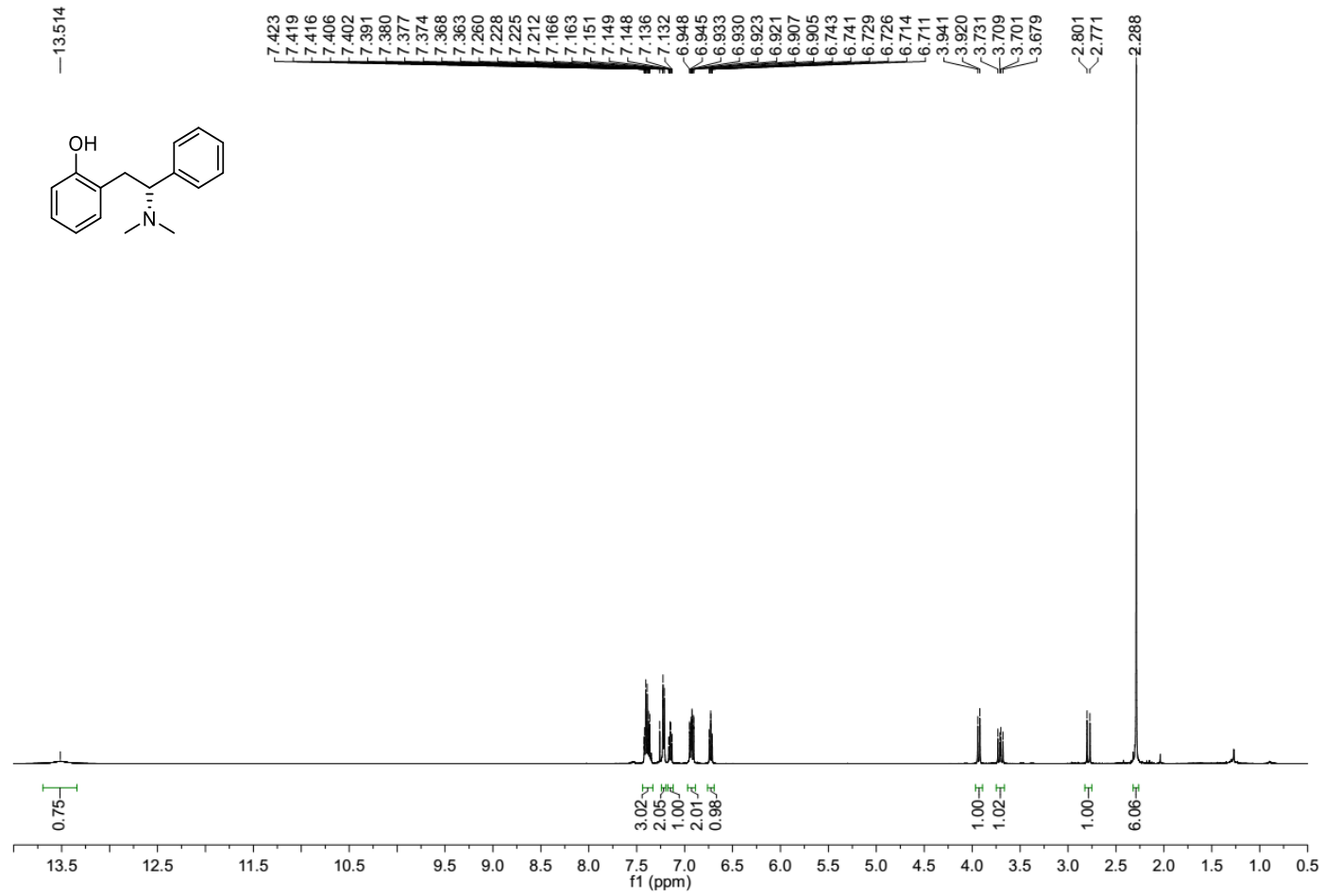
Şekil A. 17. **(R)-197d** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



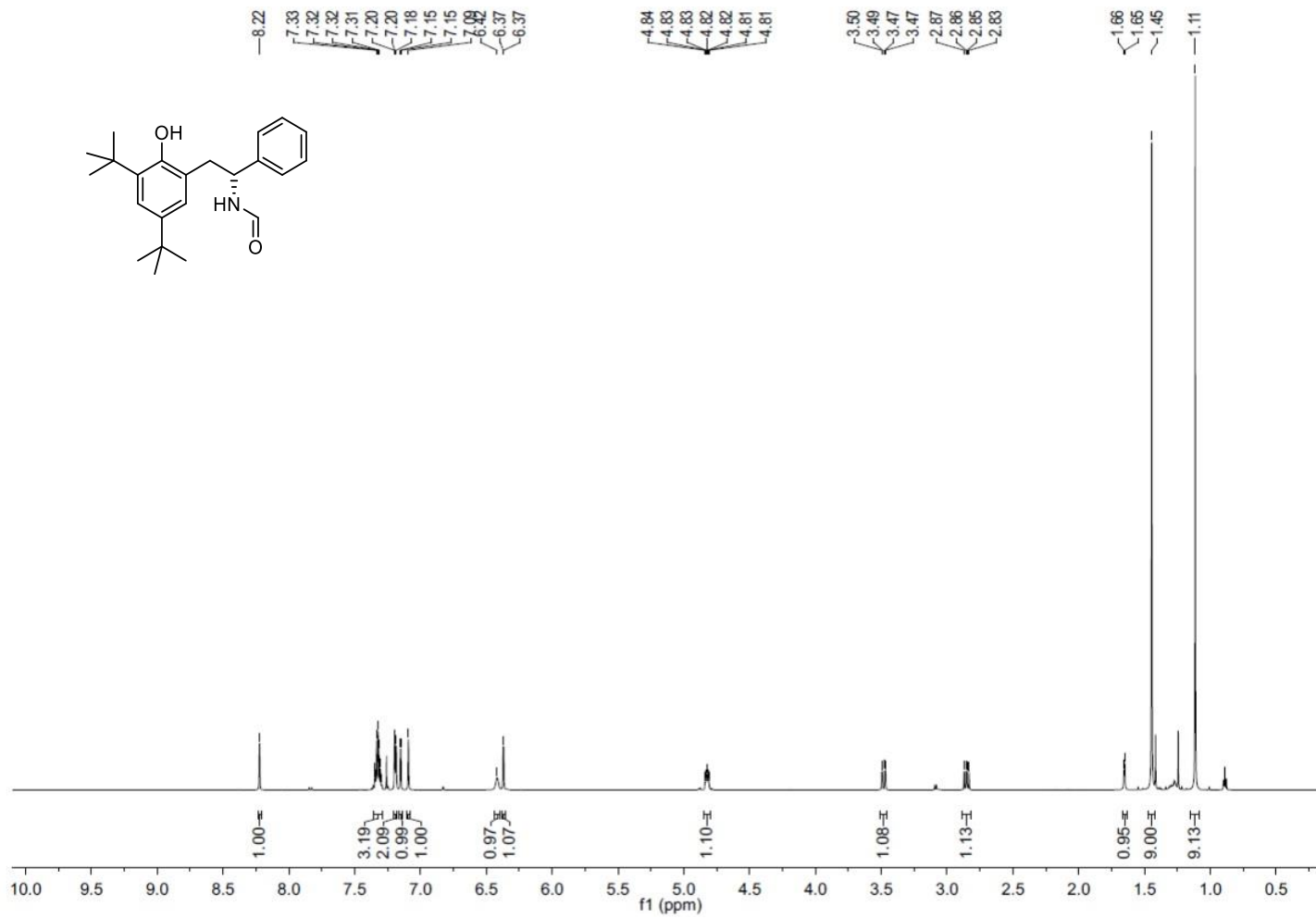
Şekil A. 18. (R)-196a numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)



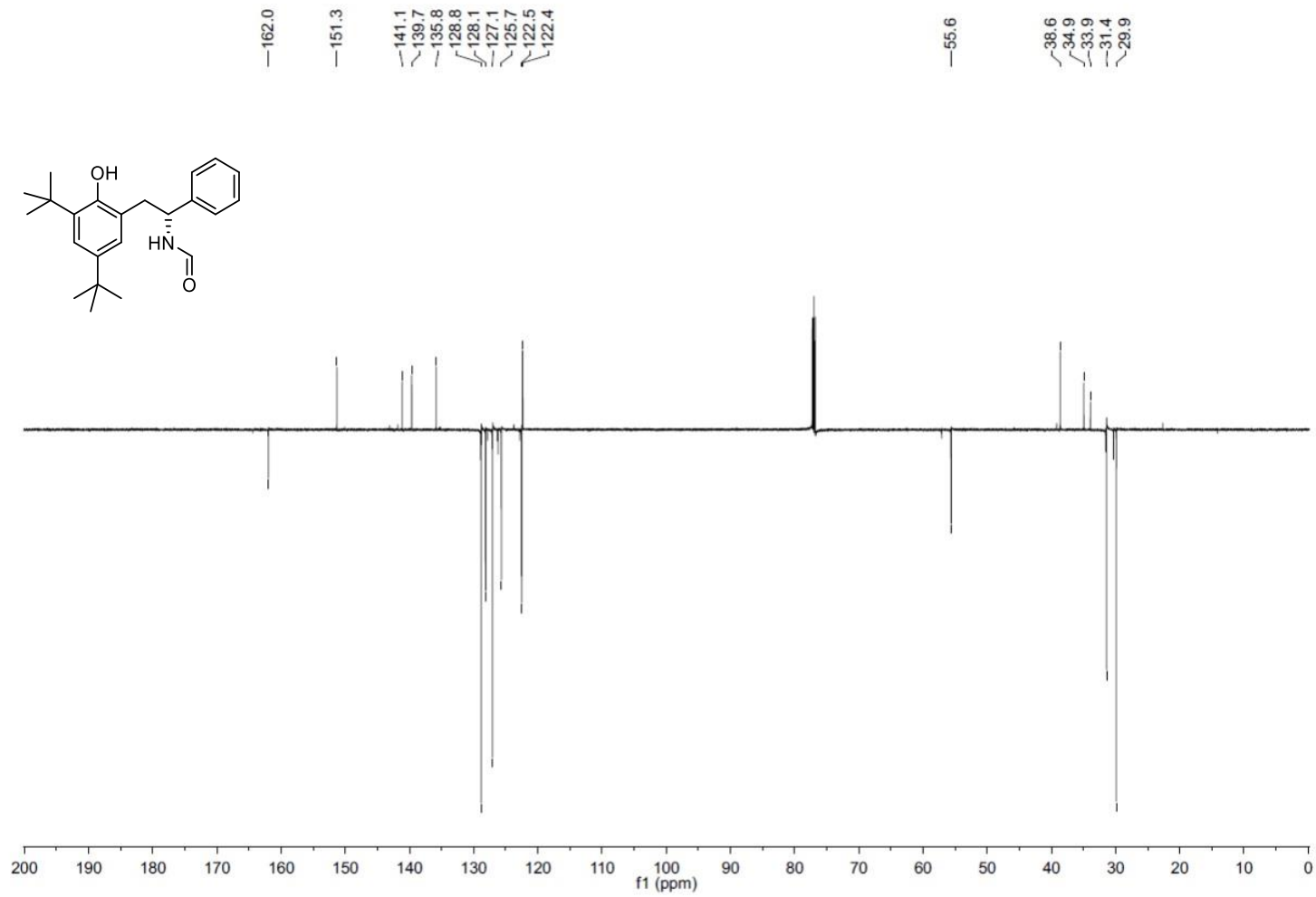
Şekil A. 19. (**R**)-196a numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



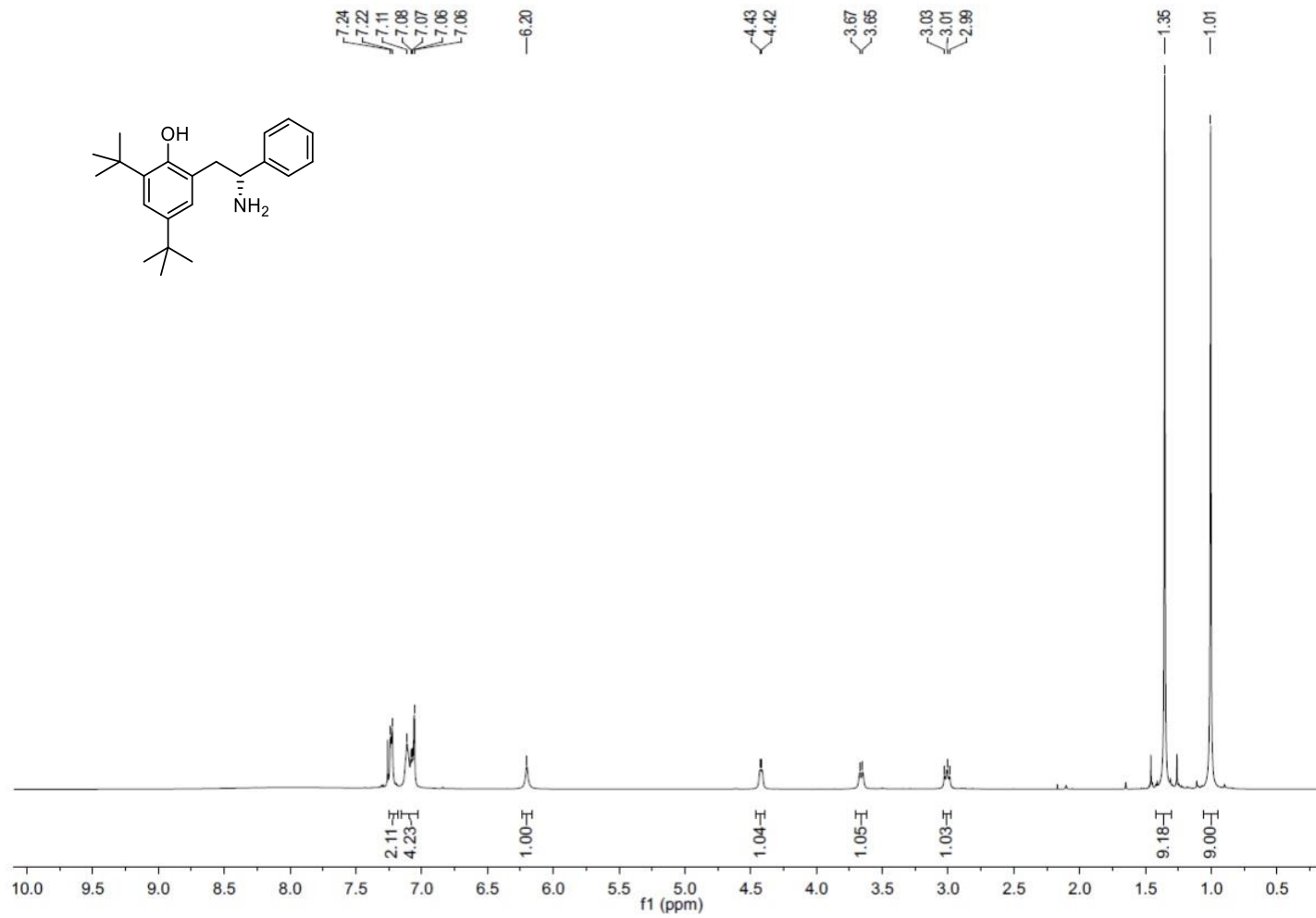
Şekil A. 20. **(R)-200b** numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



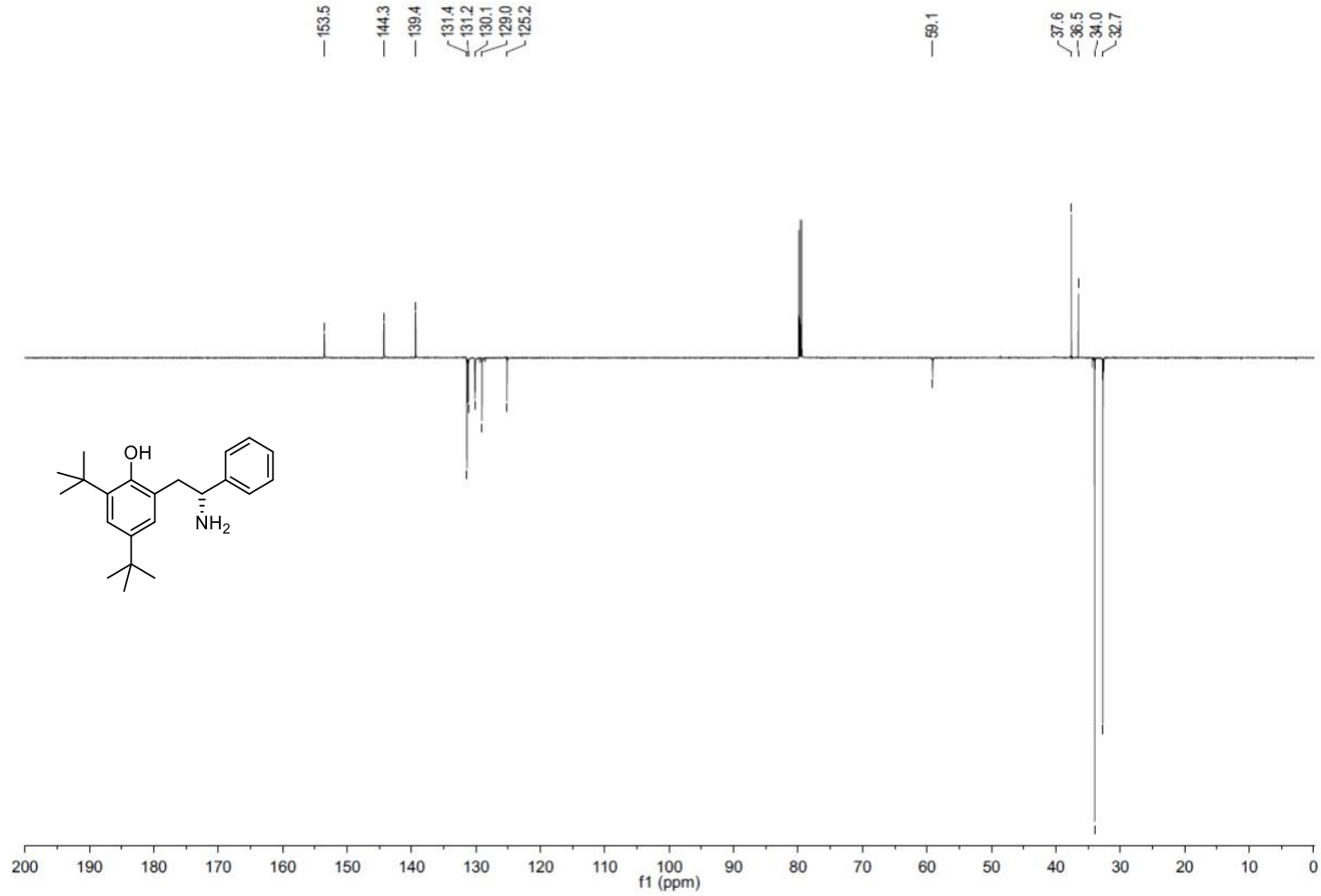
Şekil A. 21. (R)-199a-1 numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



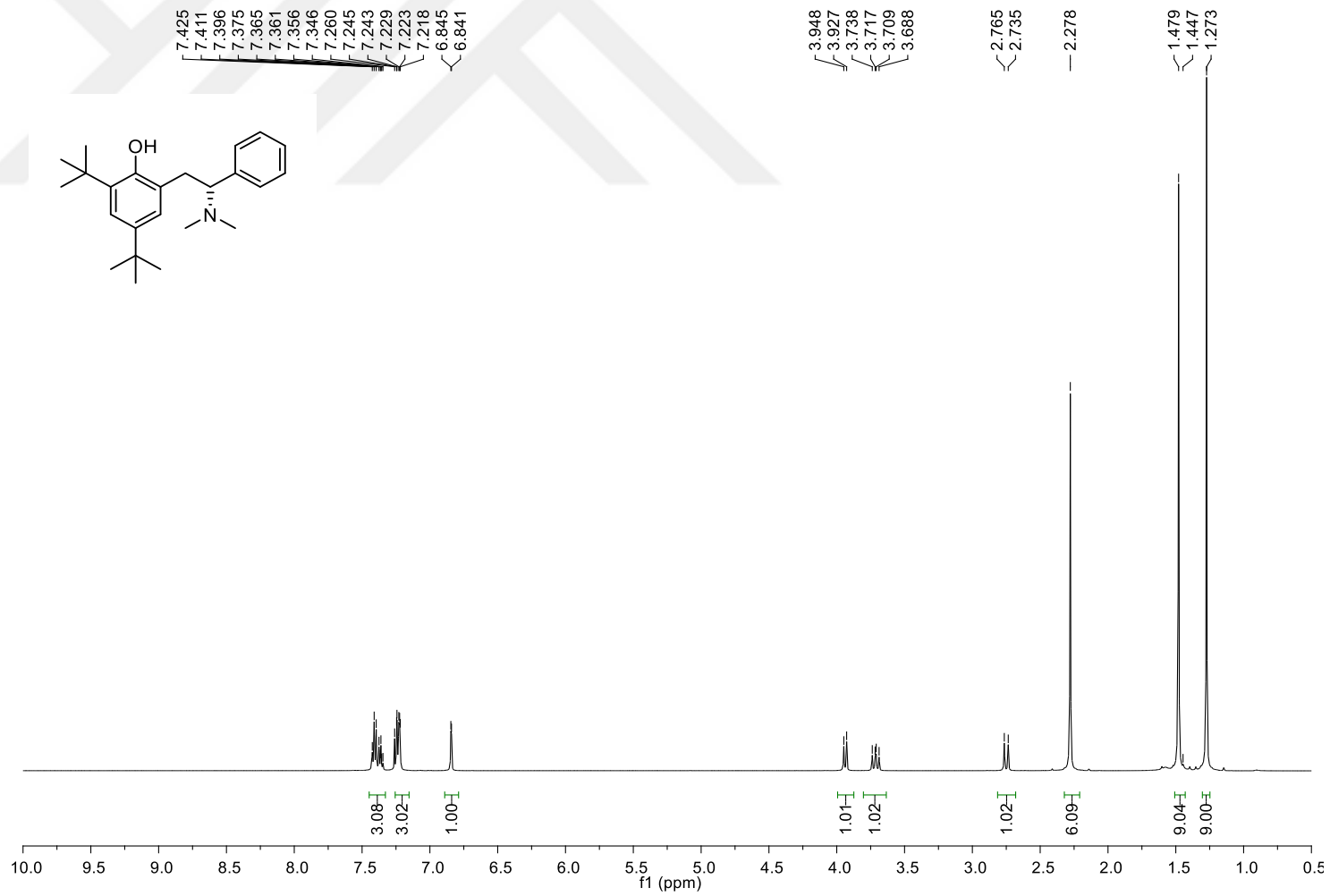
Şekil A. 22. (*R*)-199a-1 numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



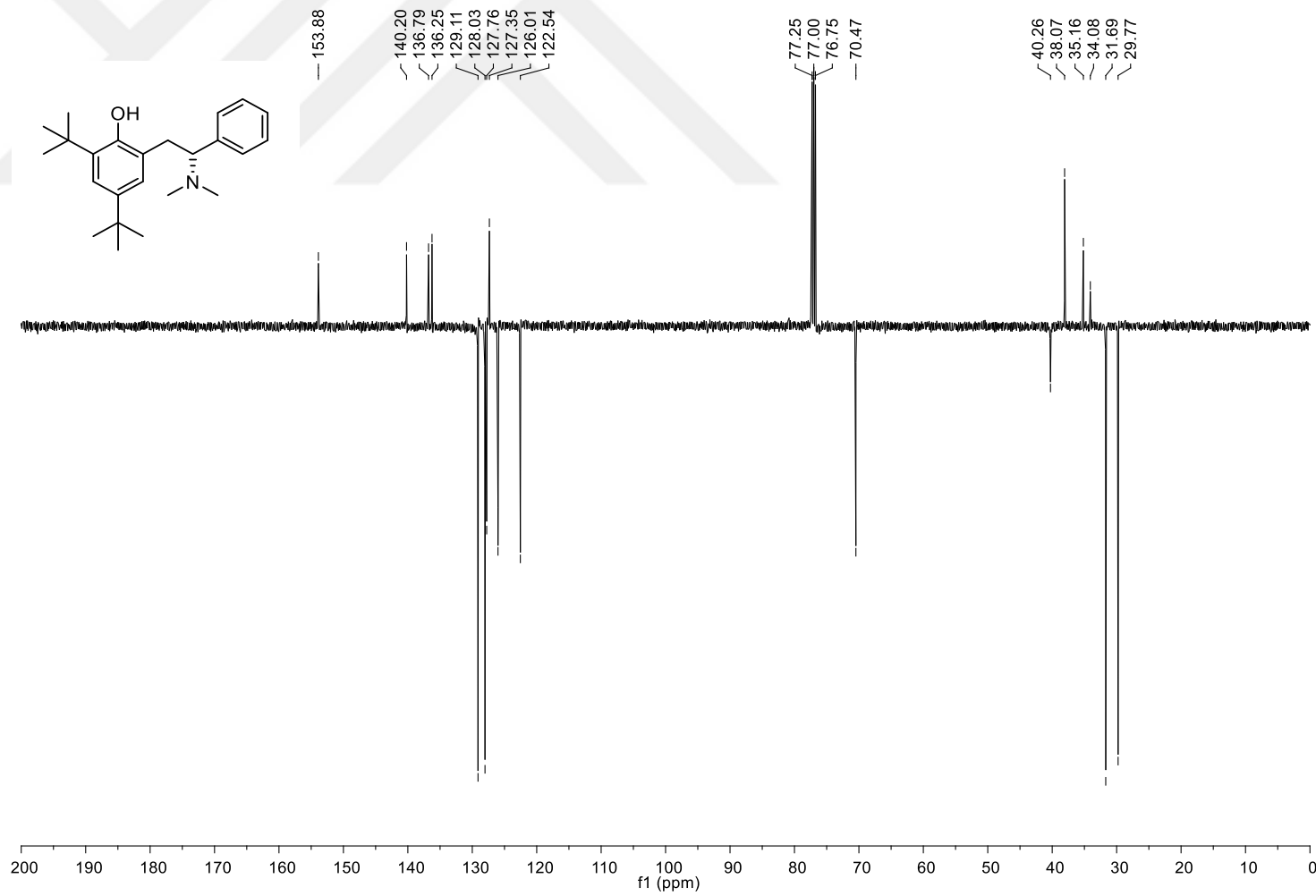
Şekil A. 23. (R)-199a numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



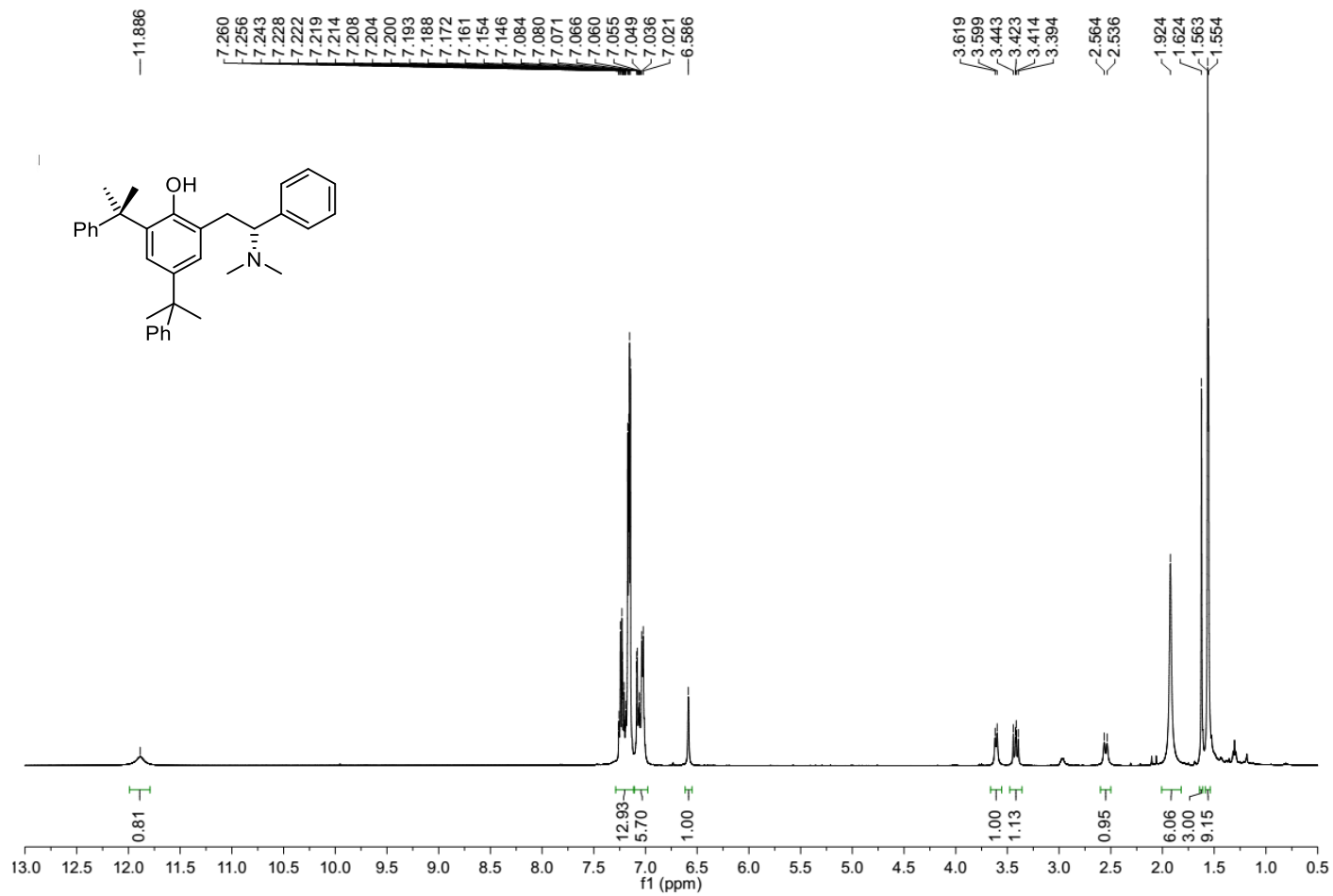
Şekil A. 24. **(R)-199a** numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)



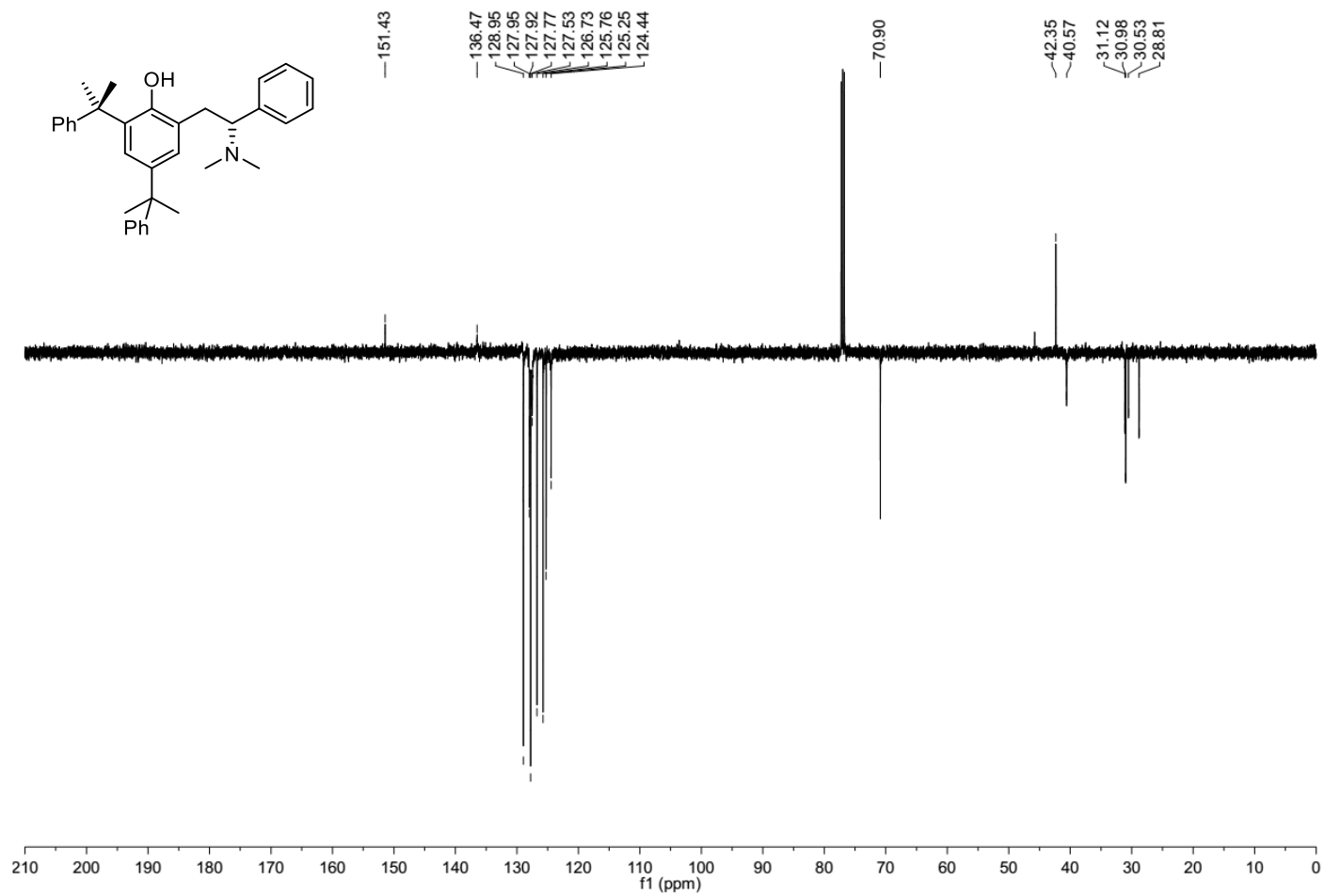
Şekil A. 25. (*R*)-200a numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)



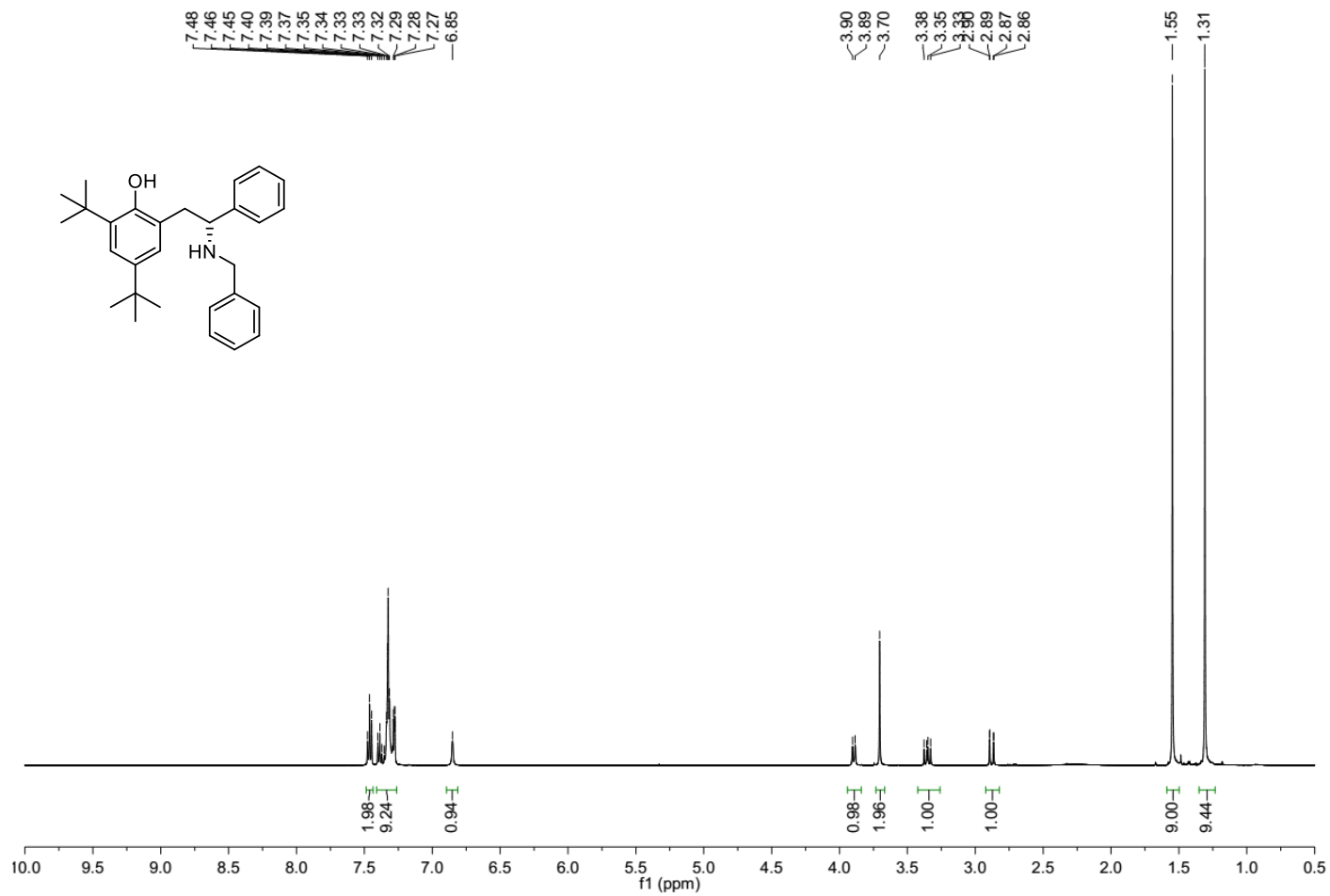
Şekil A. 26. (*R*)-200a numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



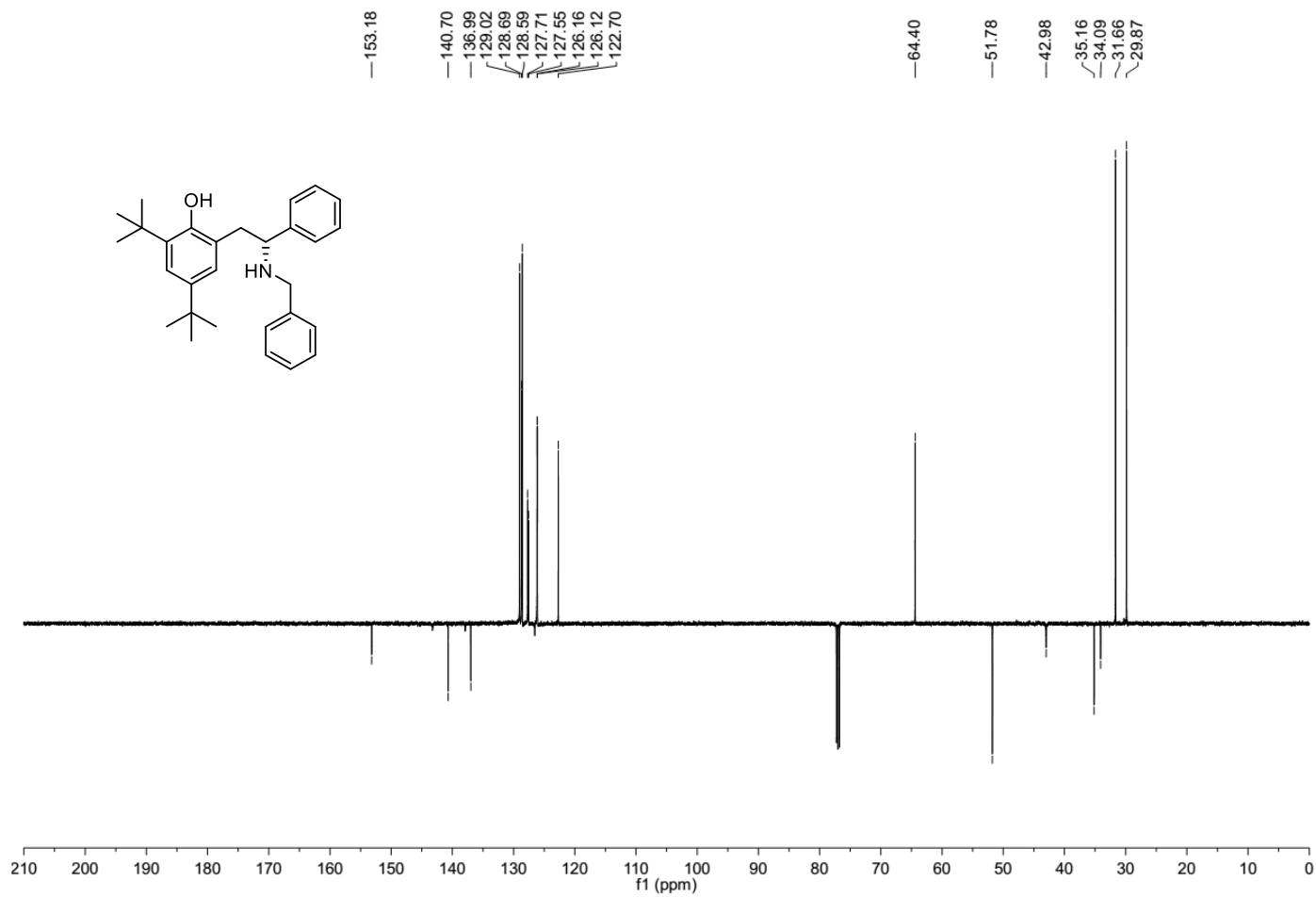
Şekil A. 27. (*R*)-200c numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)



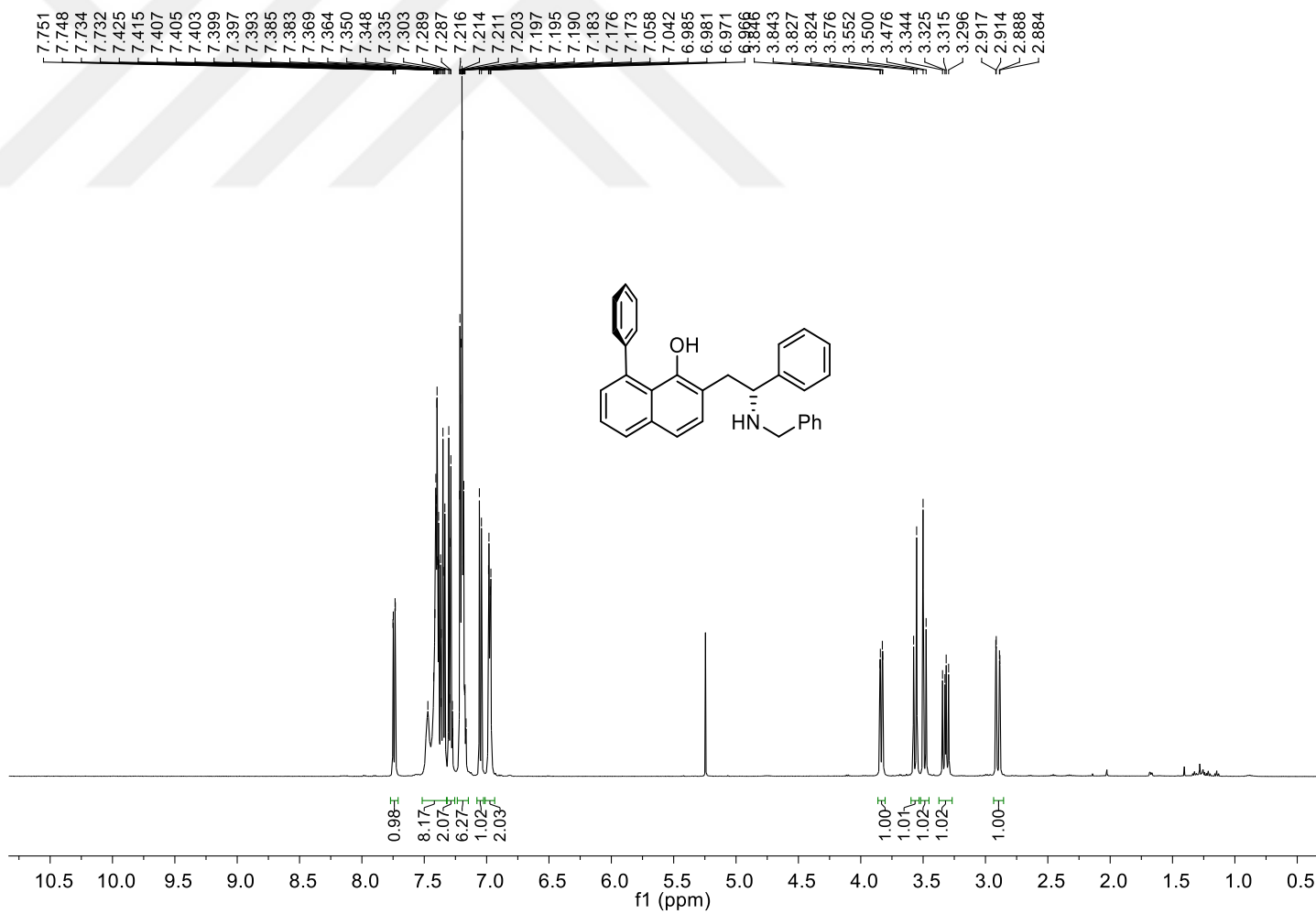
Şekil A. 28. **(R)-200c** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



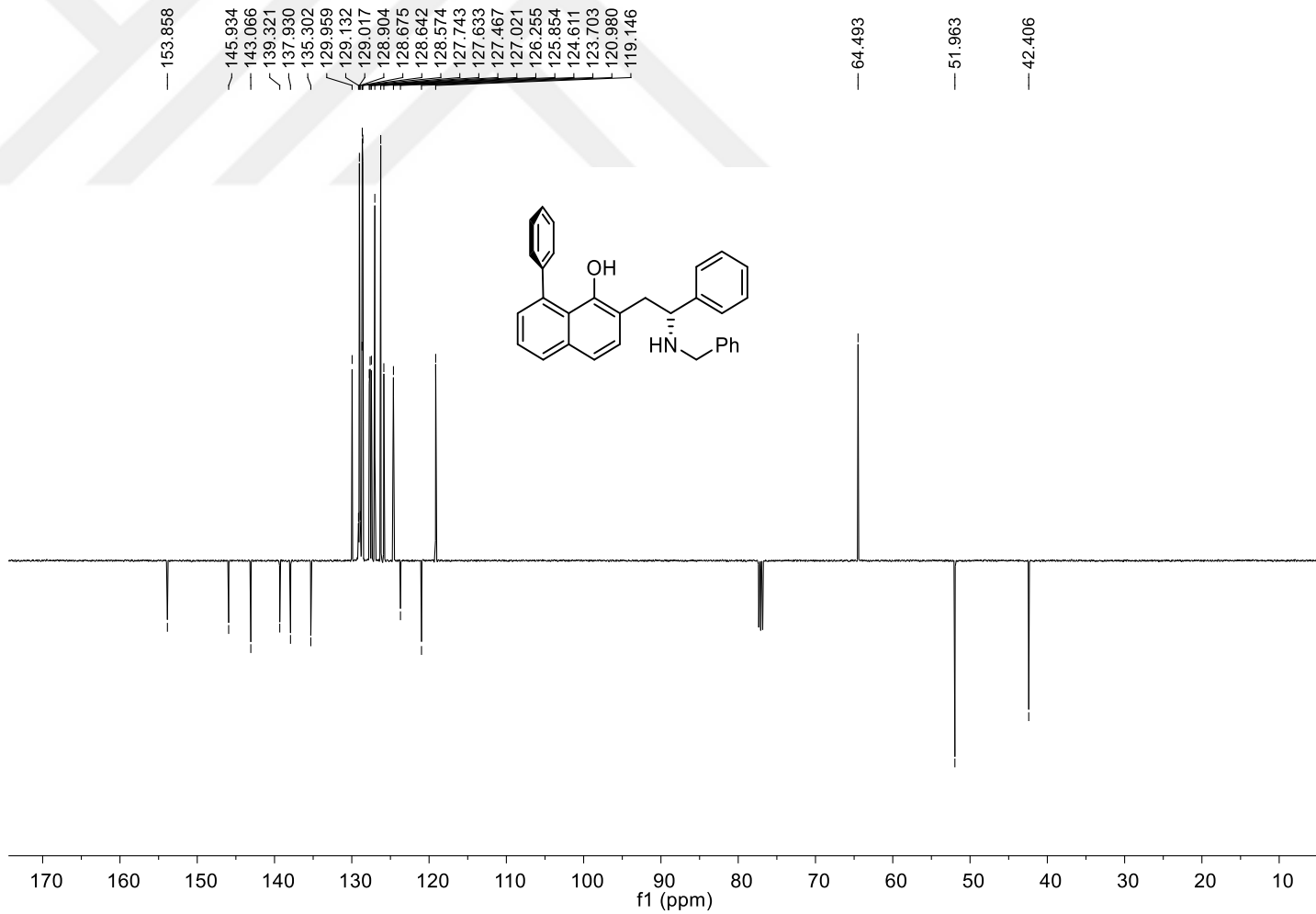
Şekil A. 29. **(R)-202a** numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



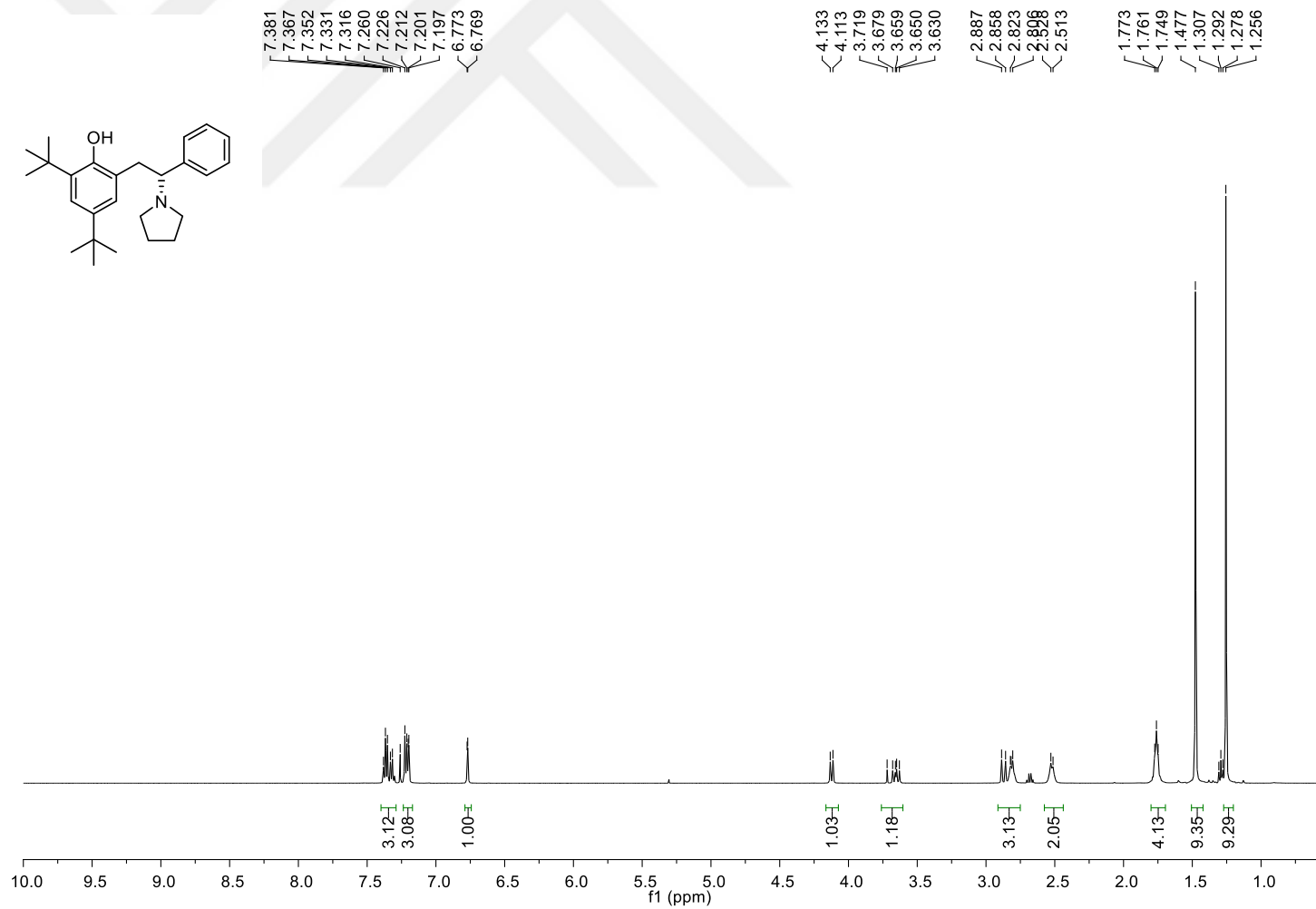
Şekil A. 30. **(R)-202a** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



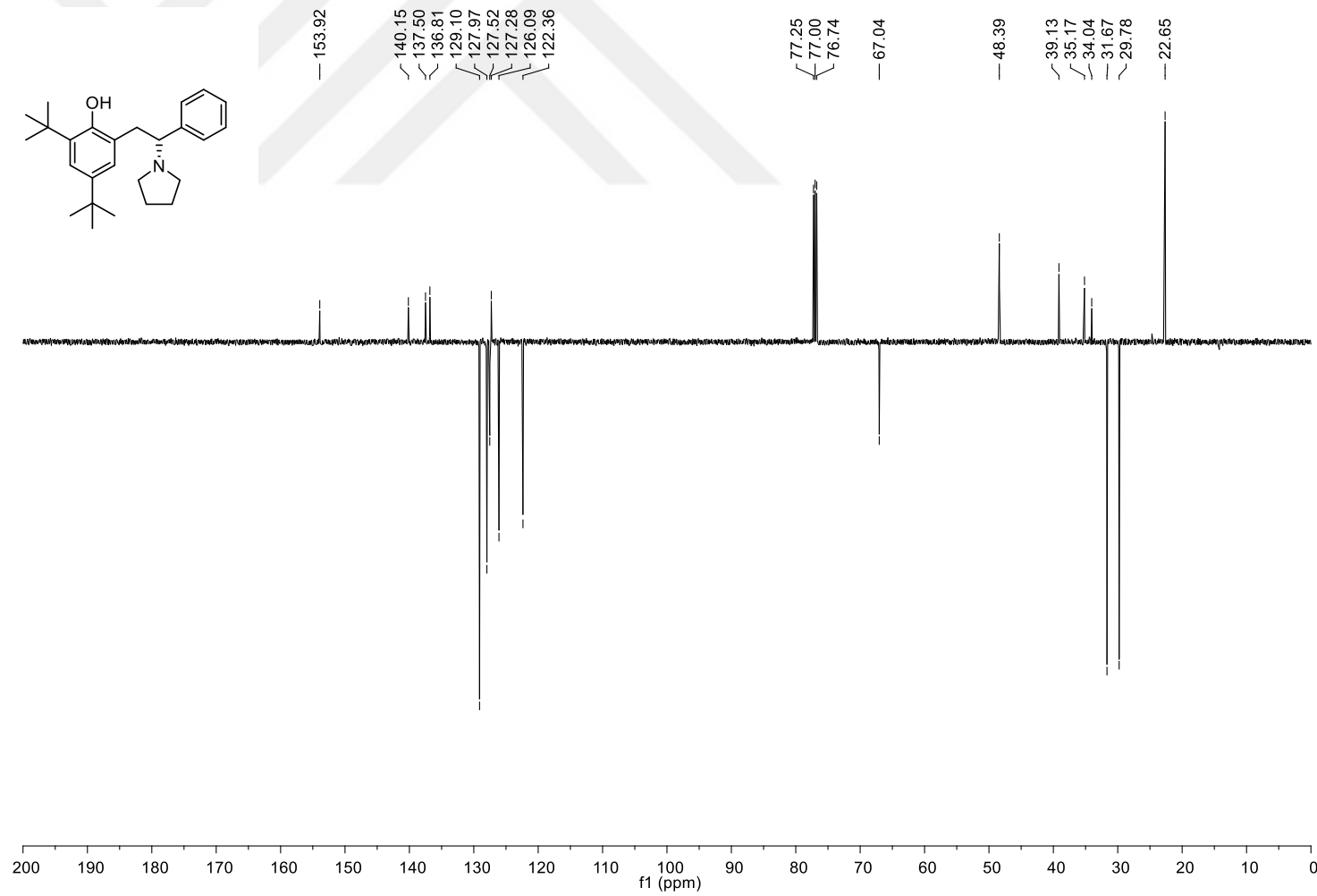
Şekil A. 31. (*R*)-202d numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



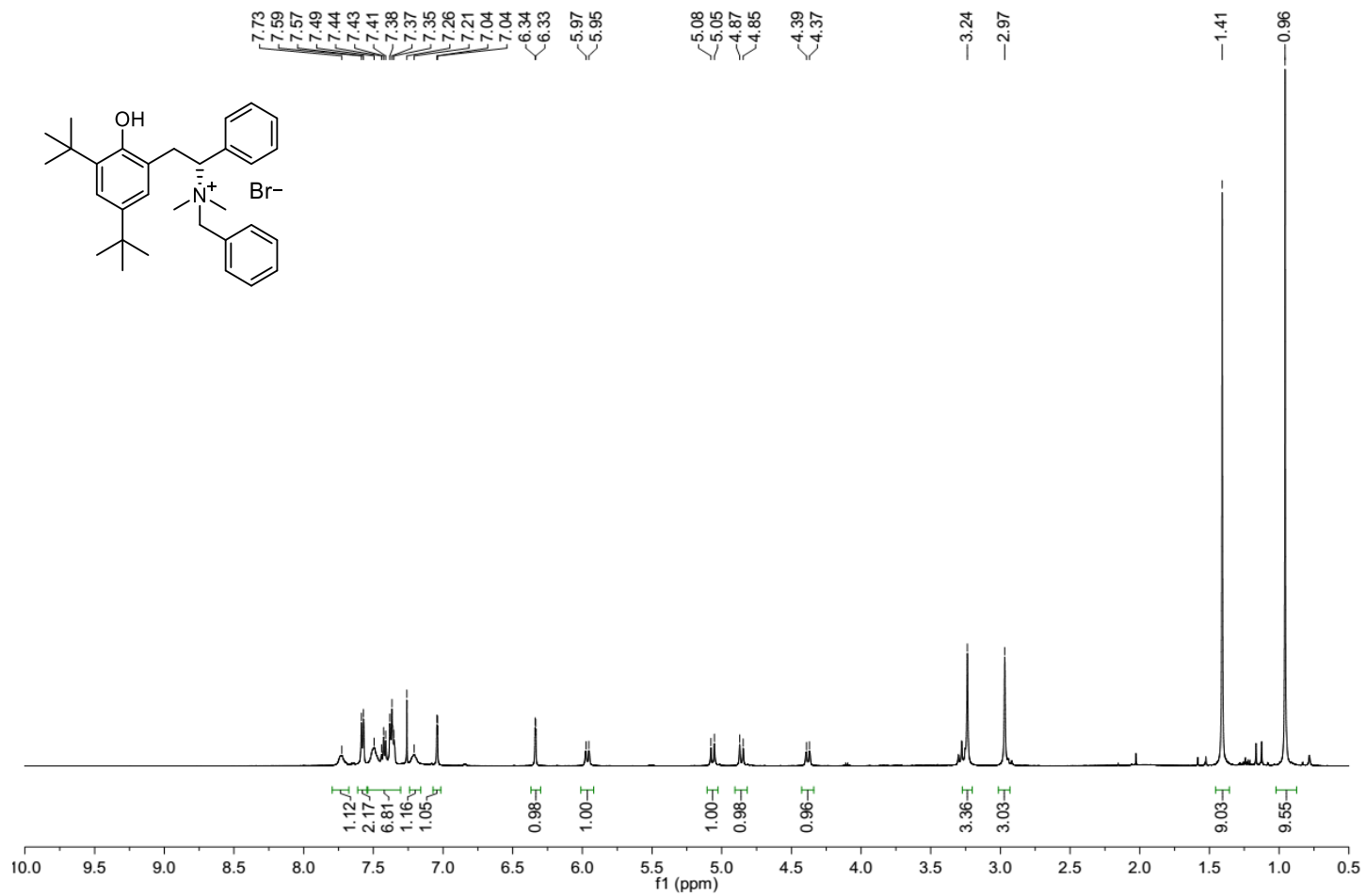
Şekil A. 32. (*R*)-202d numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



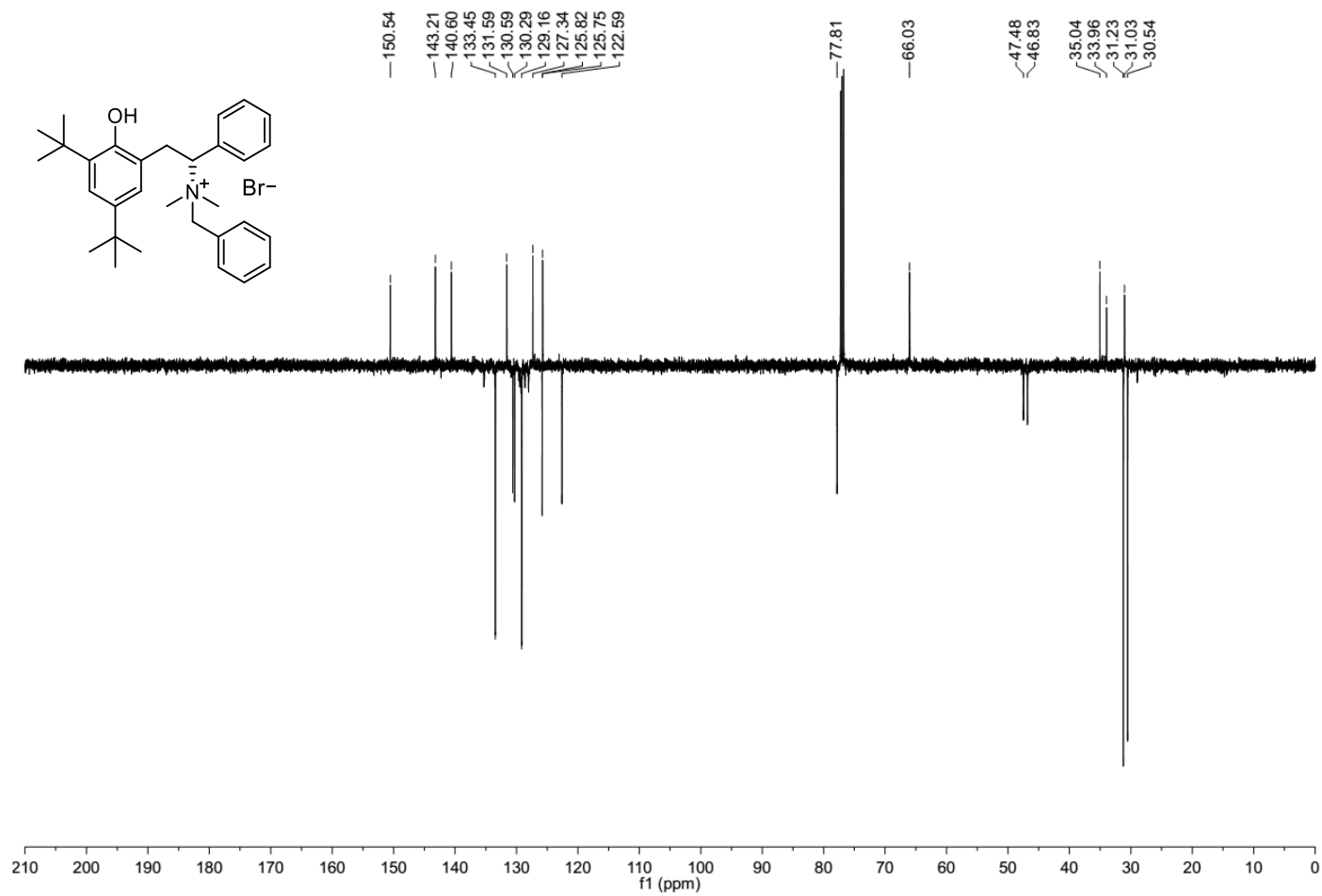
Şekil A. 33. (R)-201a numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



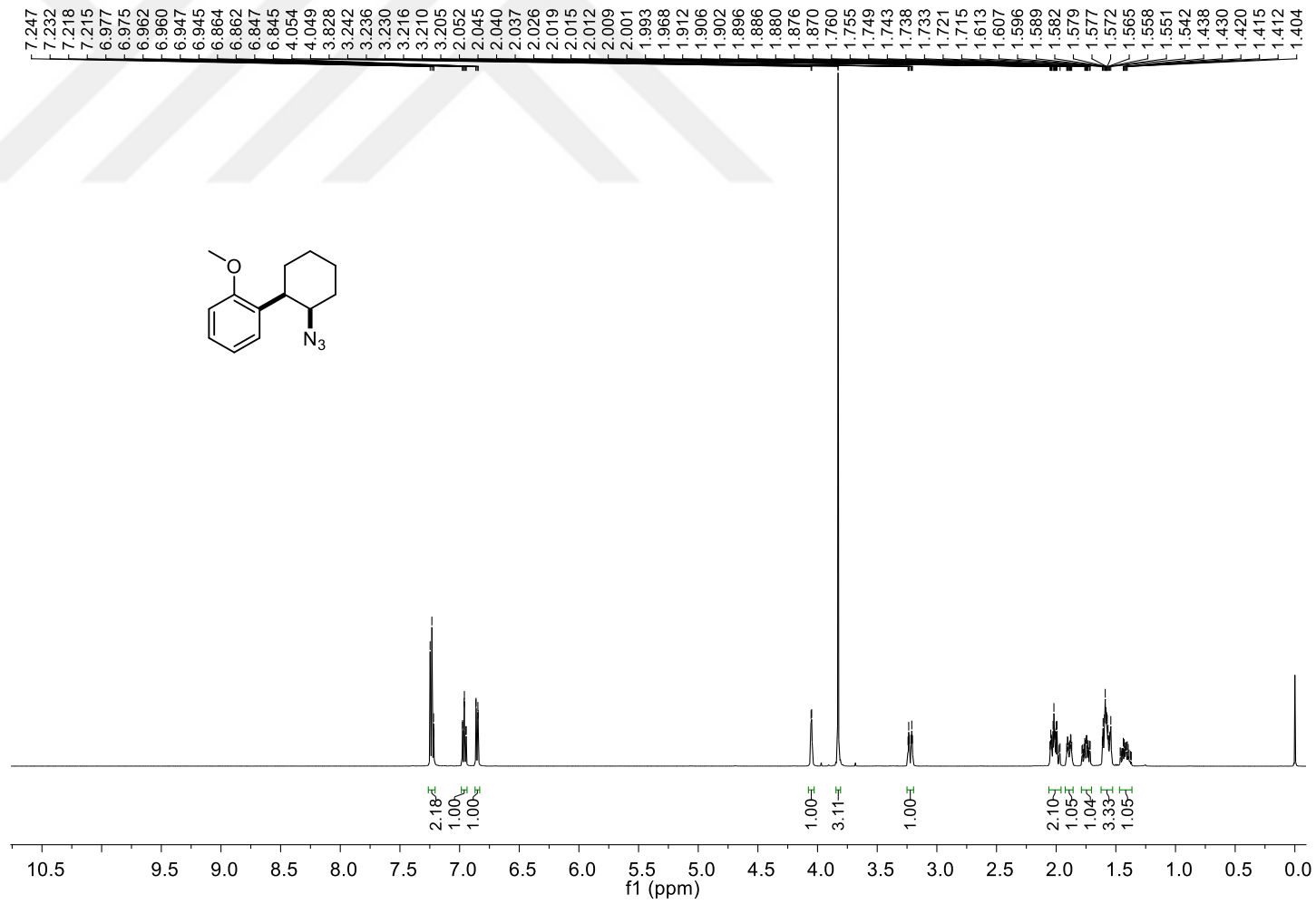
Şekil A. 34. (*R*)-201a numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



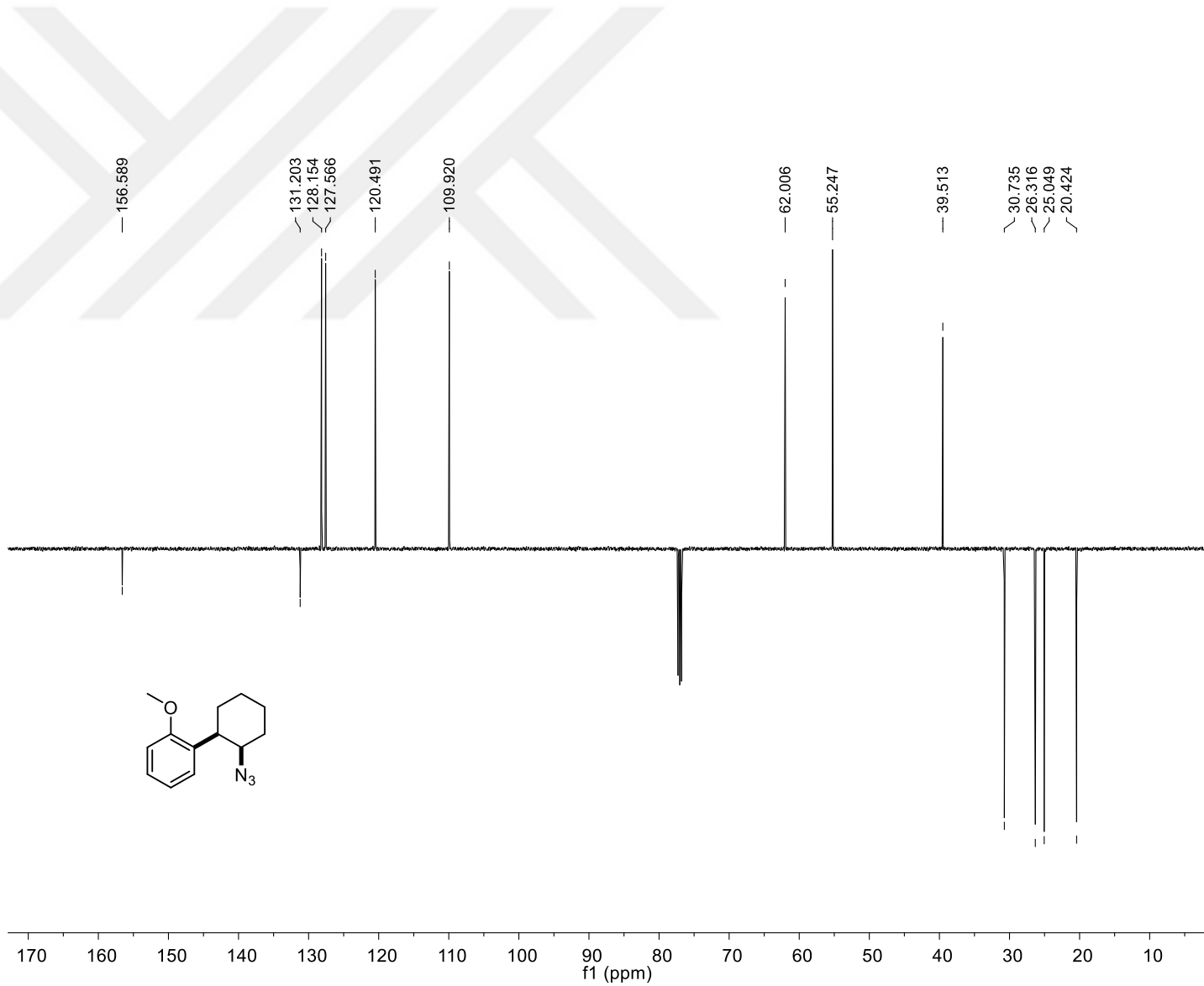
Şekil A. 35. **(R)-198a** numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)



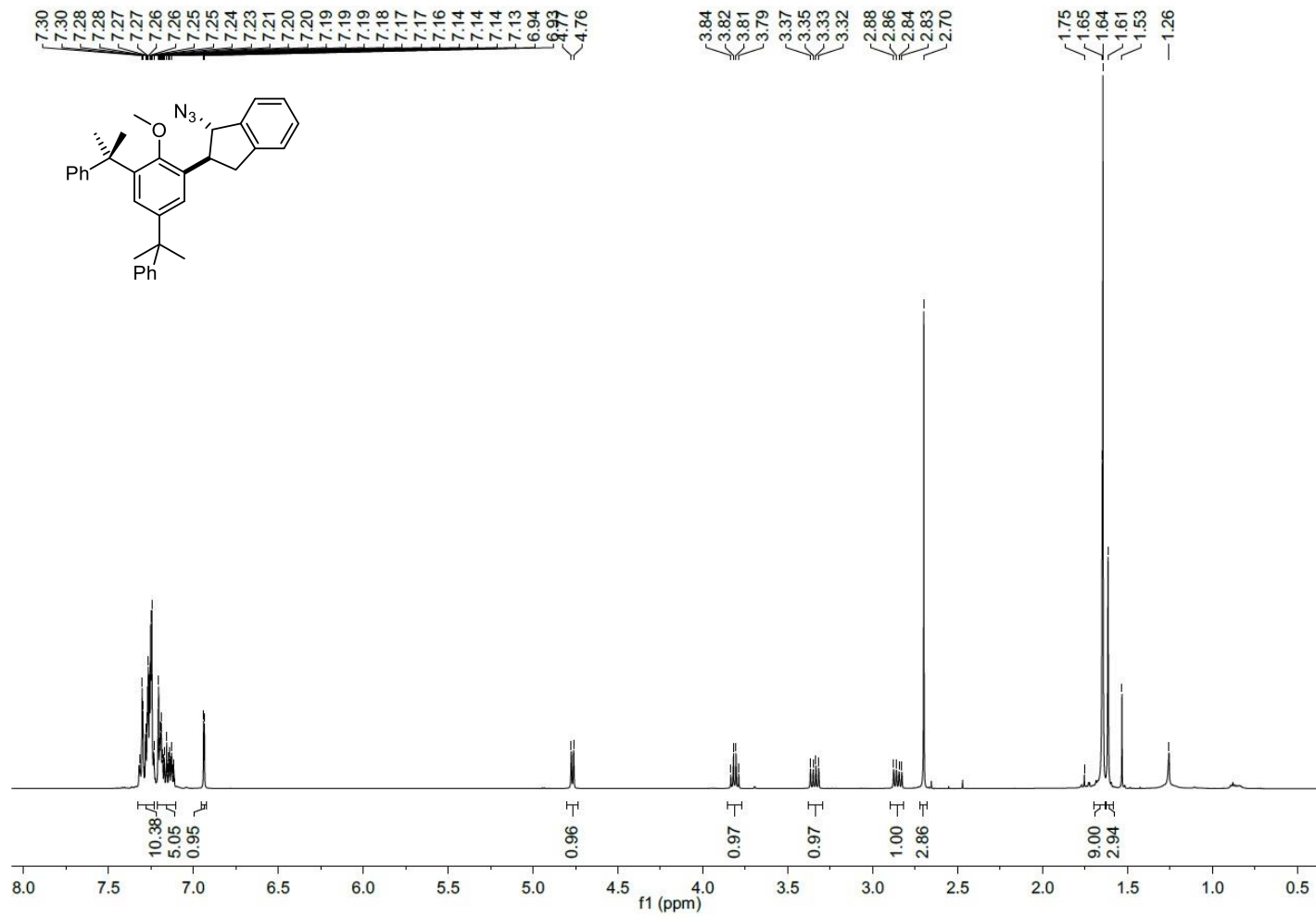
Şekil A. 36. **(R)-198a** numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)



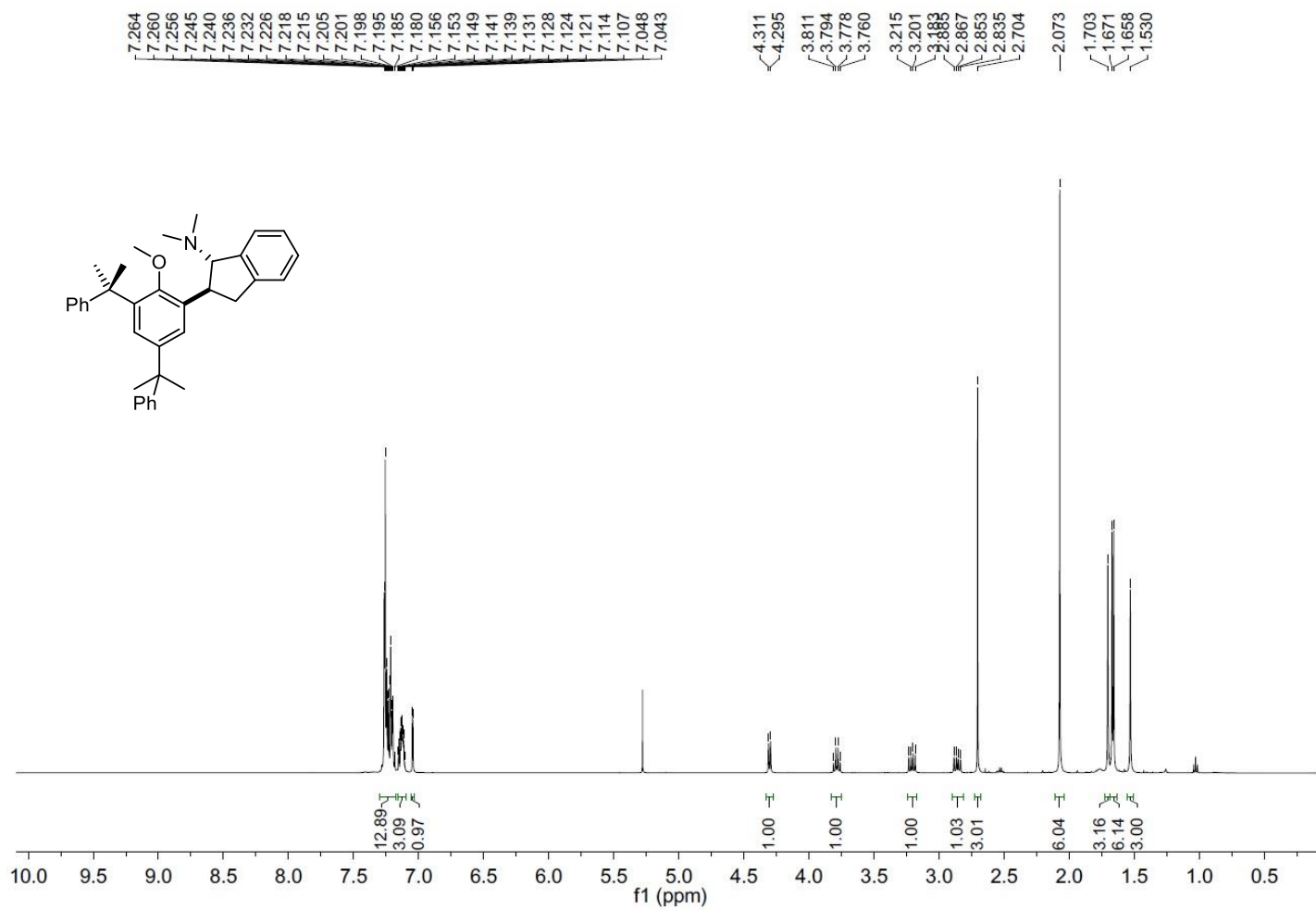
Şekil A. 37. *rac*-204 numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



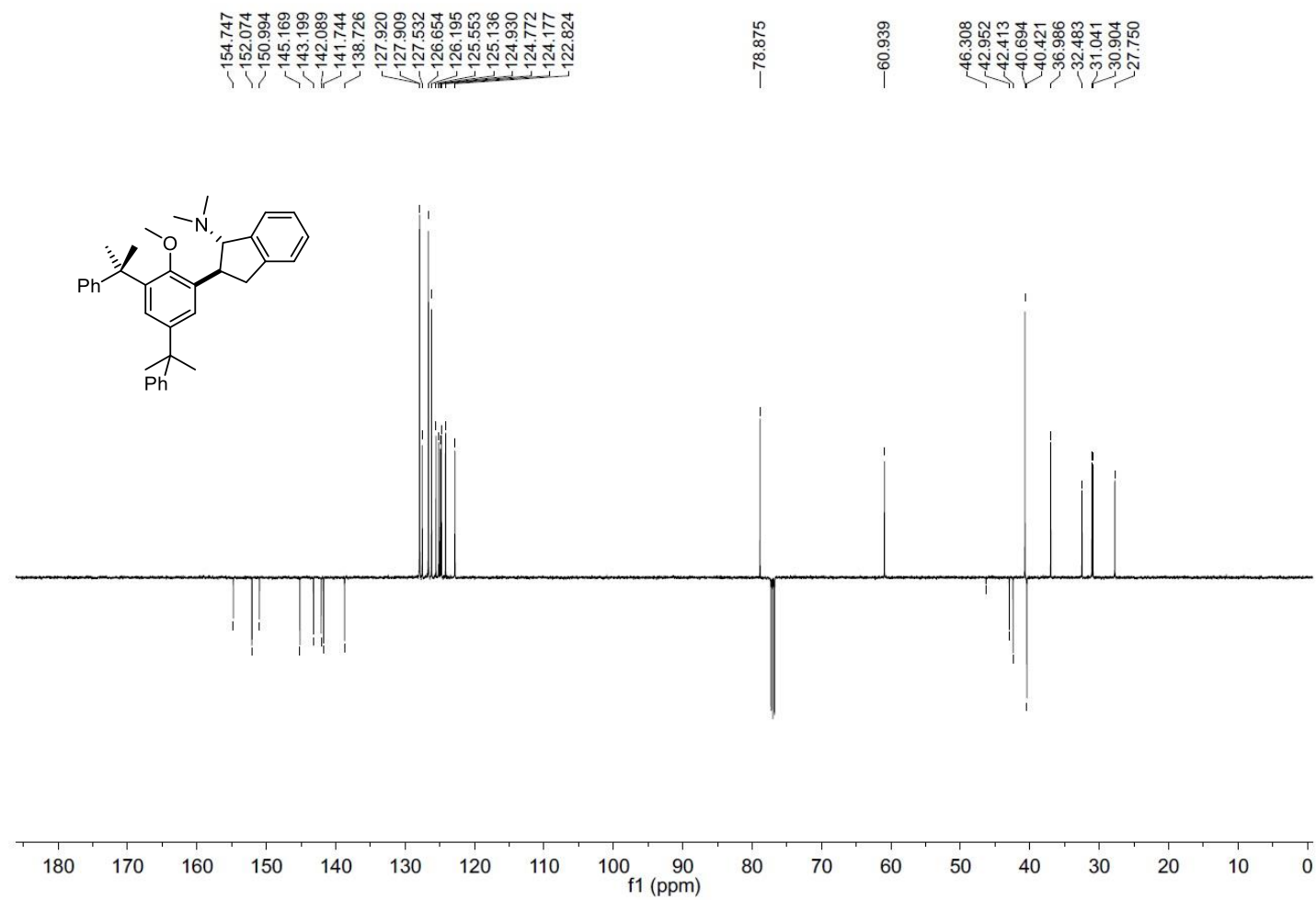
Şekil A. 38. *rac*-**204** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



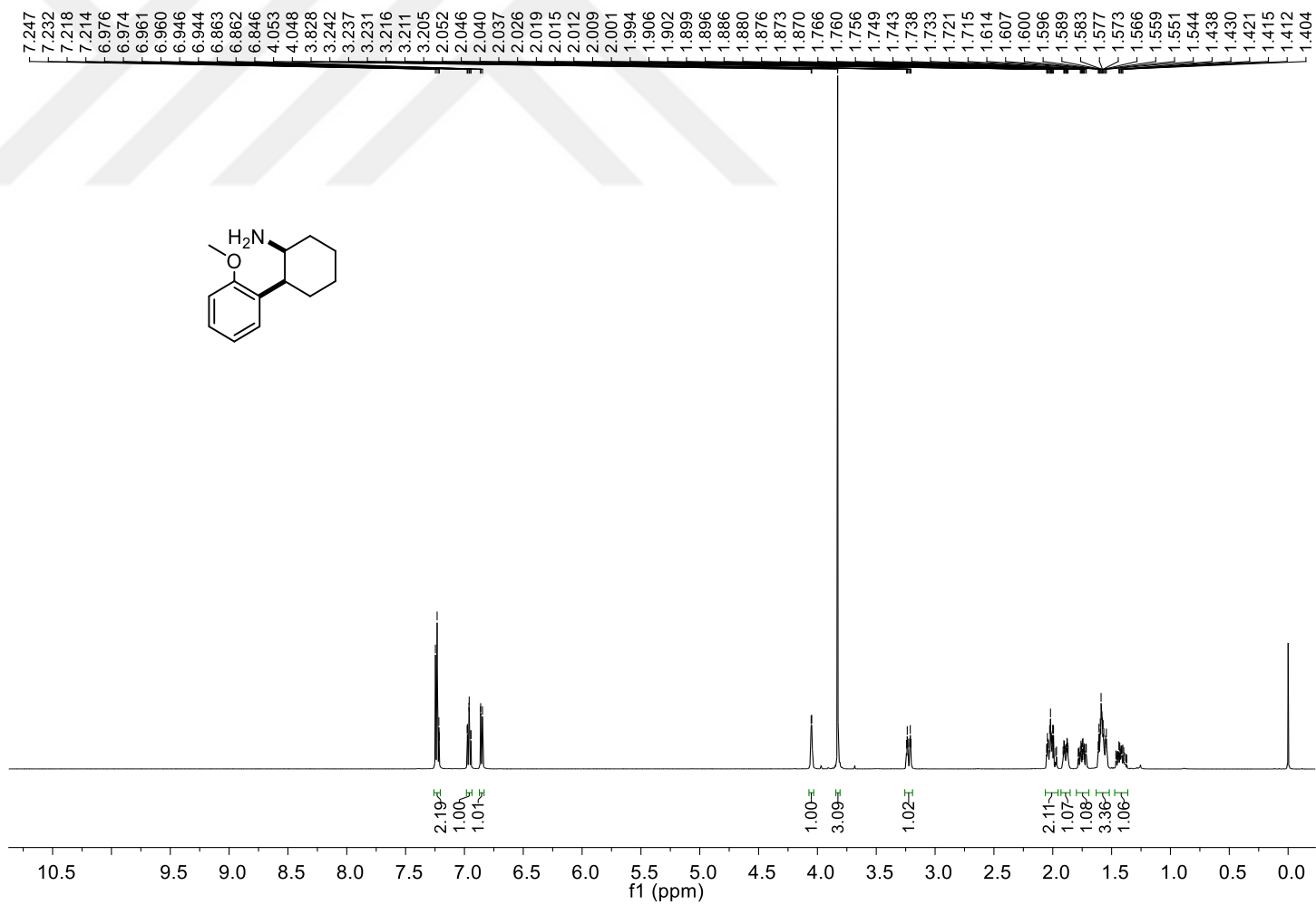
Şekil A. 39. (1R,2R)-229 numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



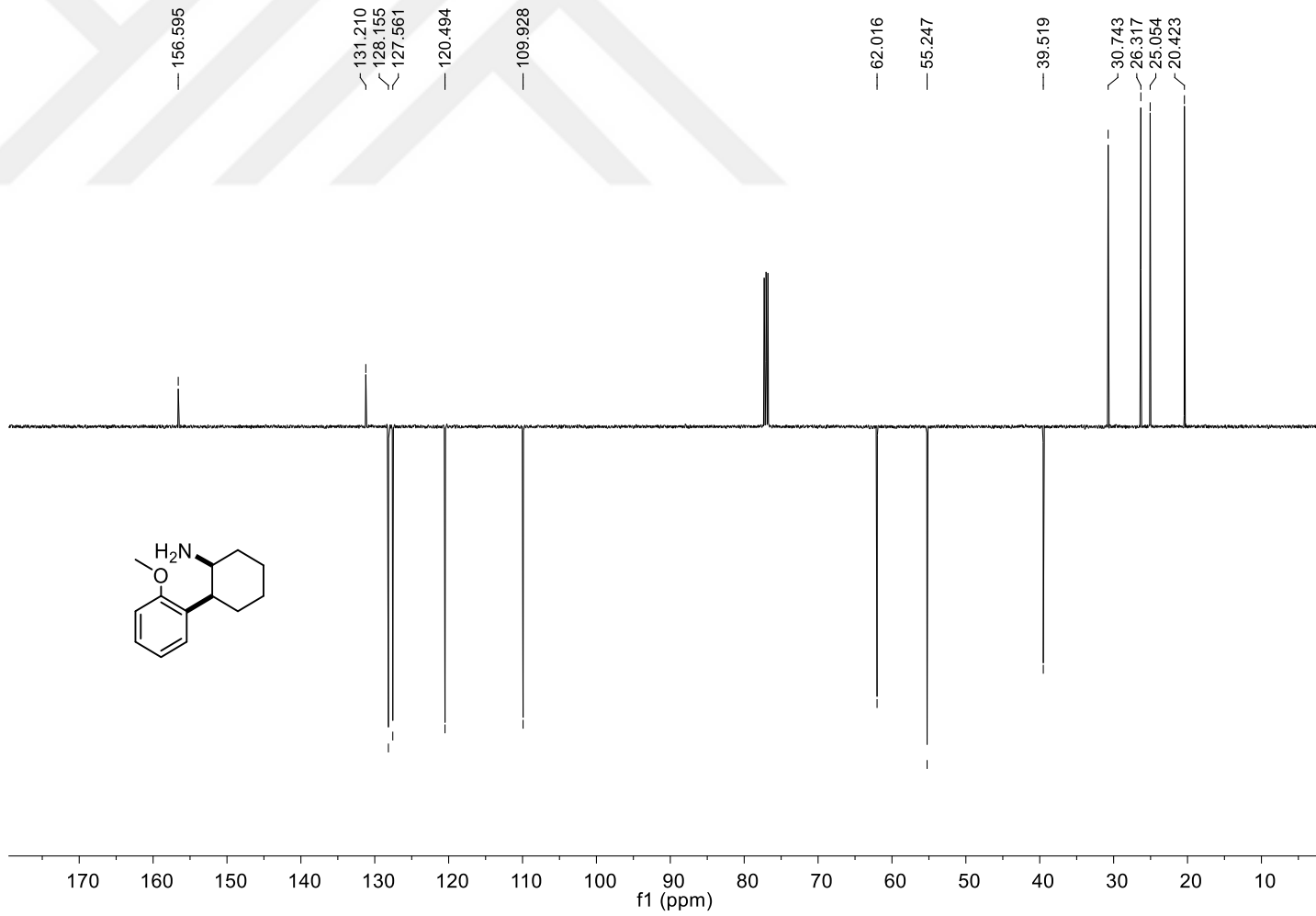
Şekil A. 40. (1R,2R)-195e numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



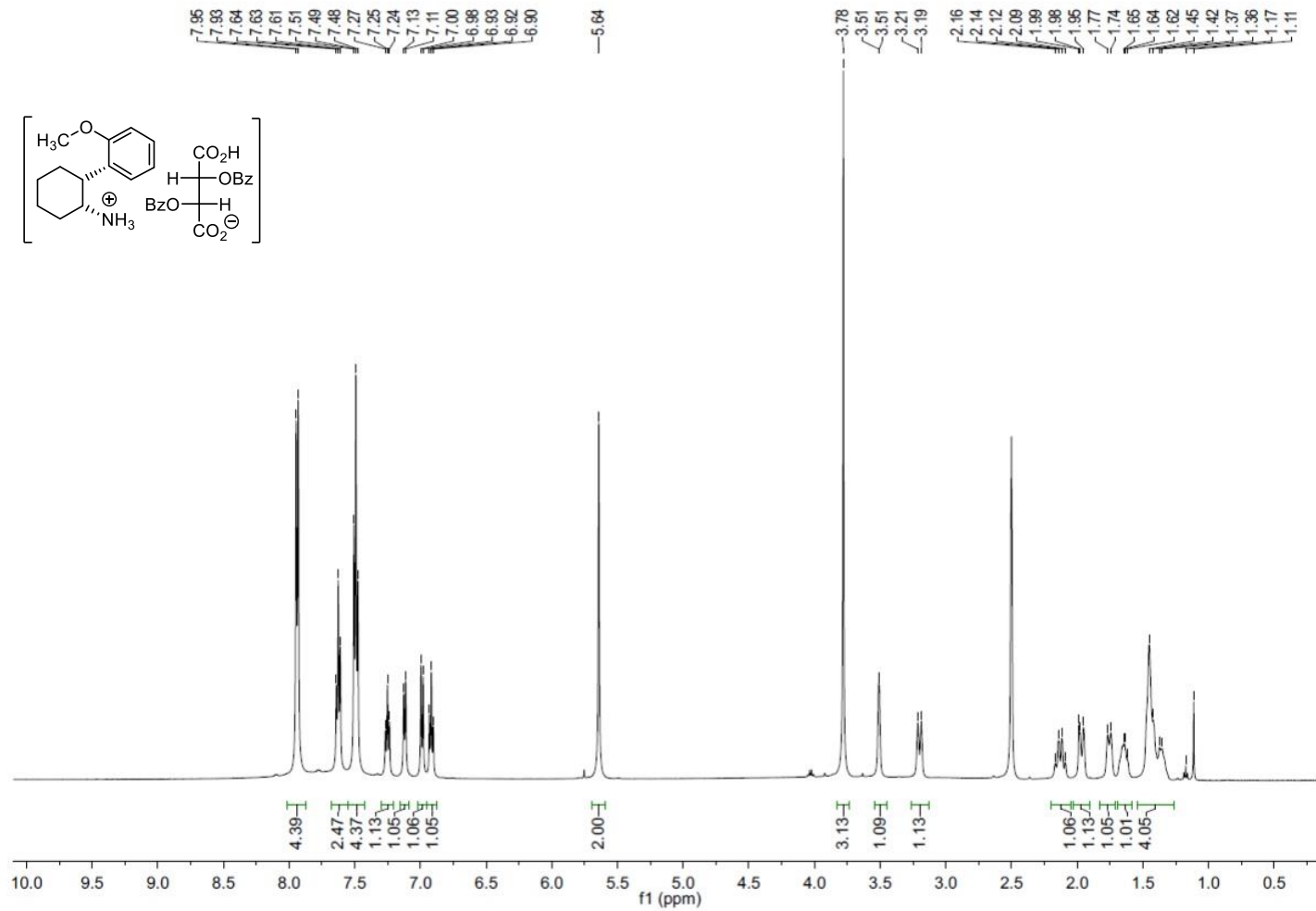
Şekil A. 41. (1R,2R)-195e numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)



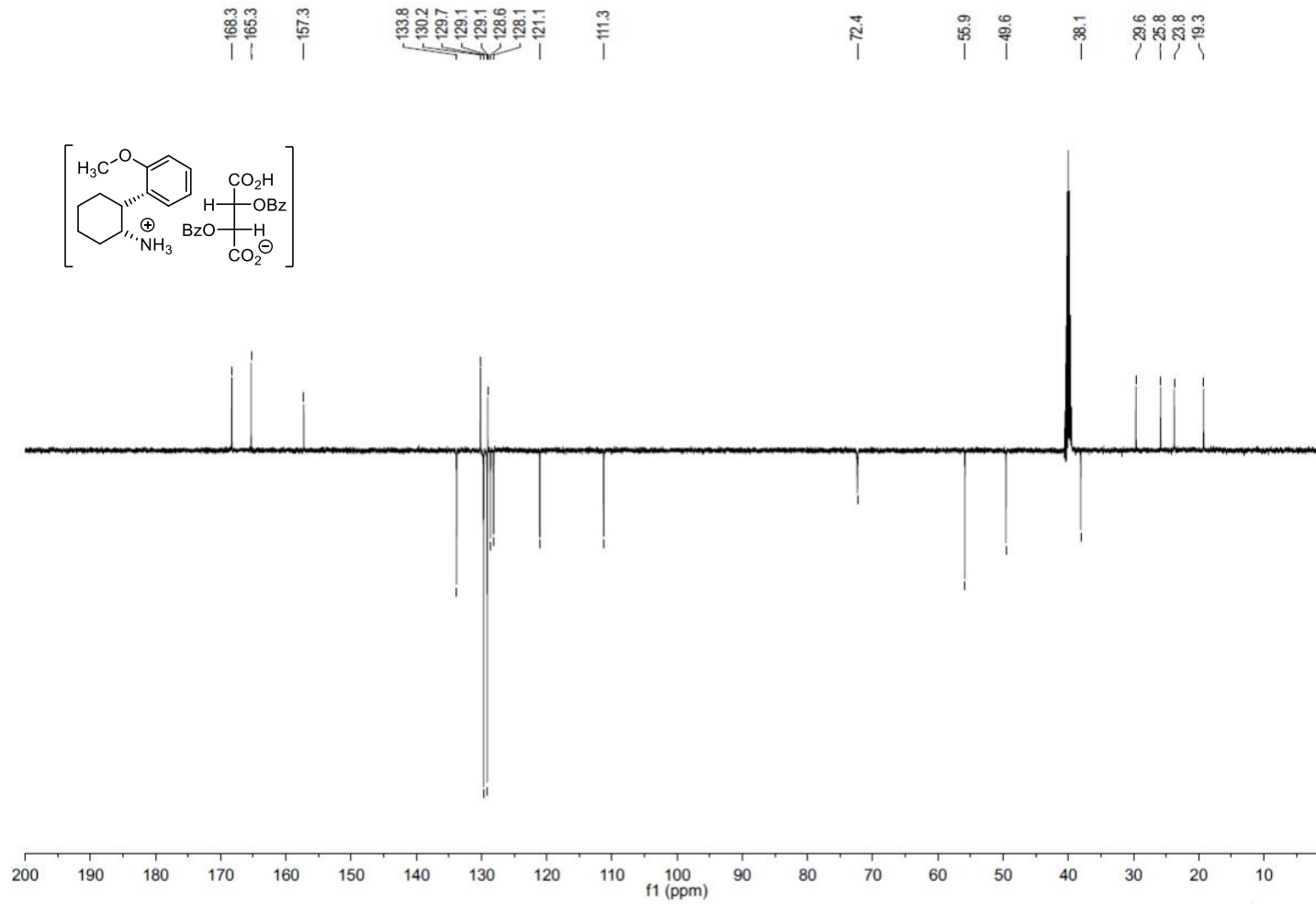
Şekil A. 42. *rac*-205a numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)



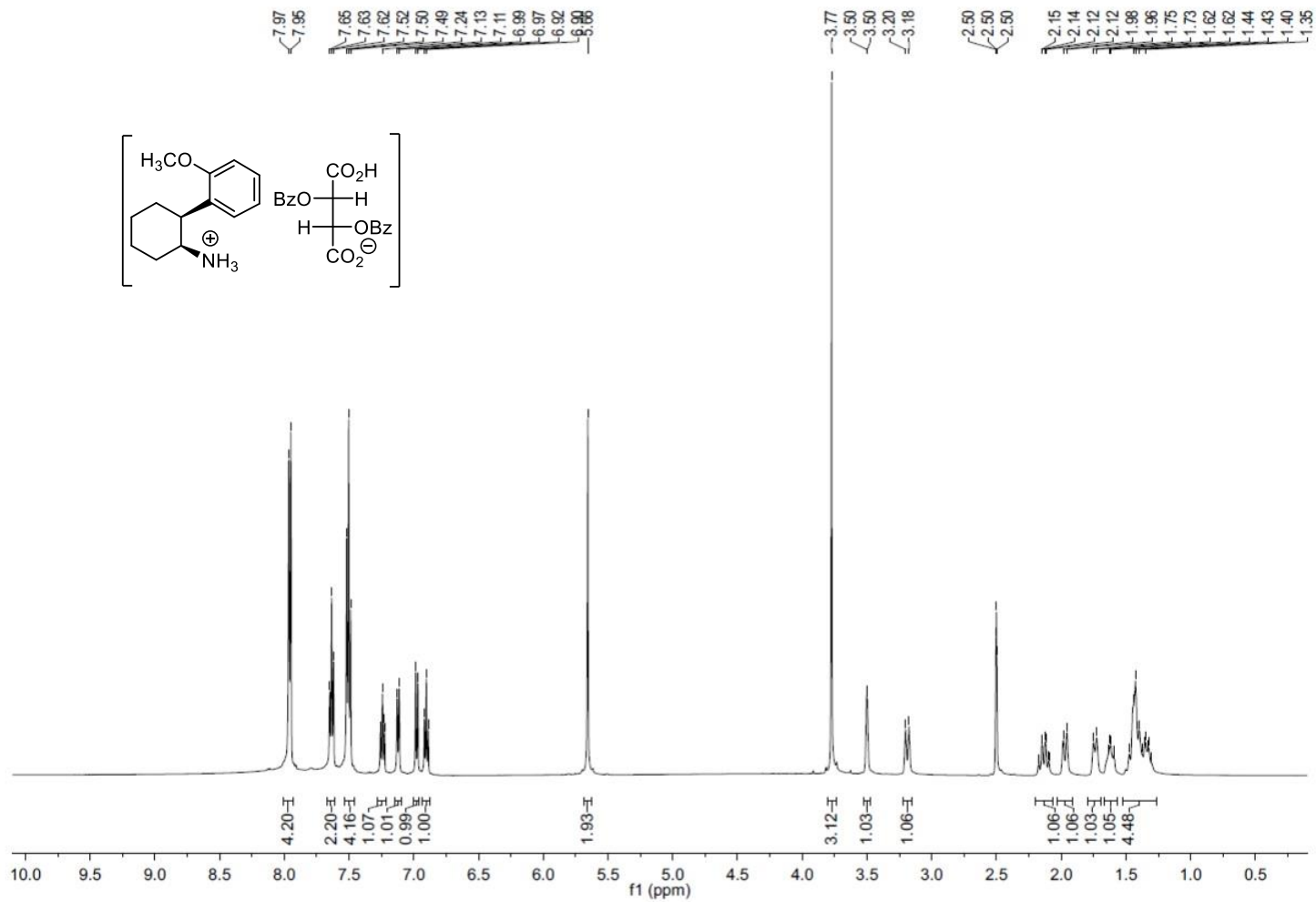
Şekil A. 43. *rac-205a* numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



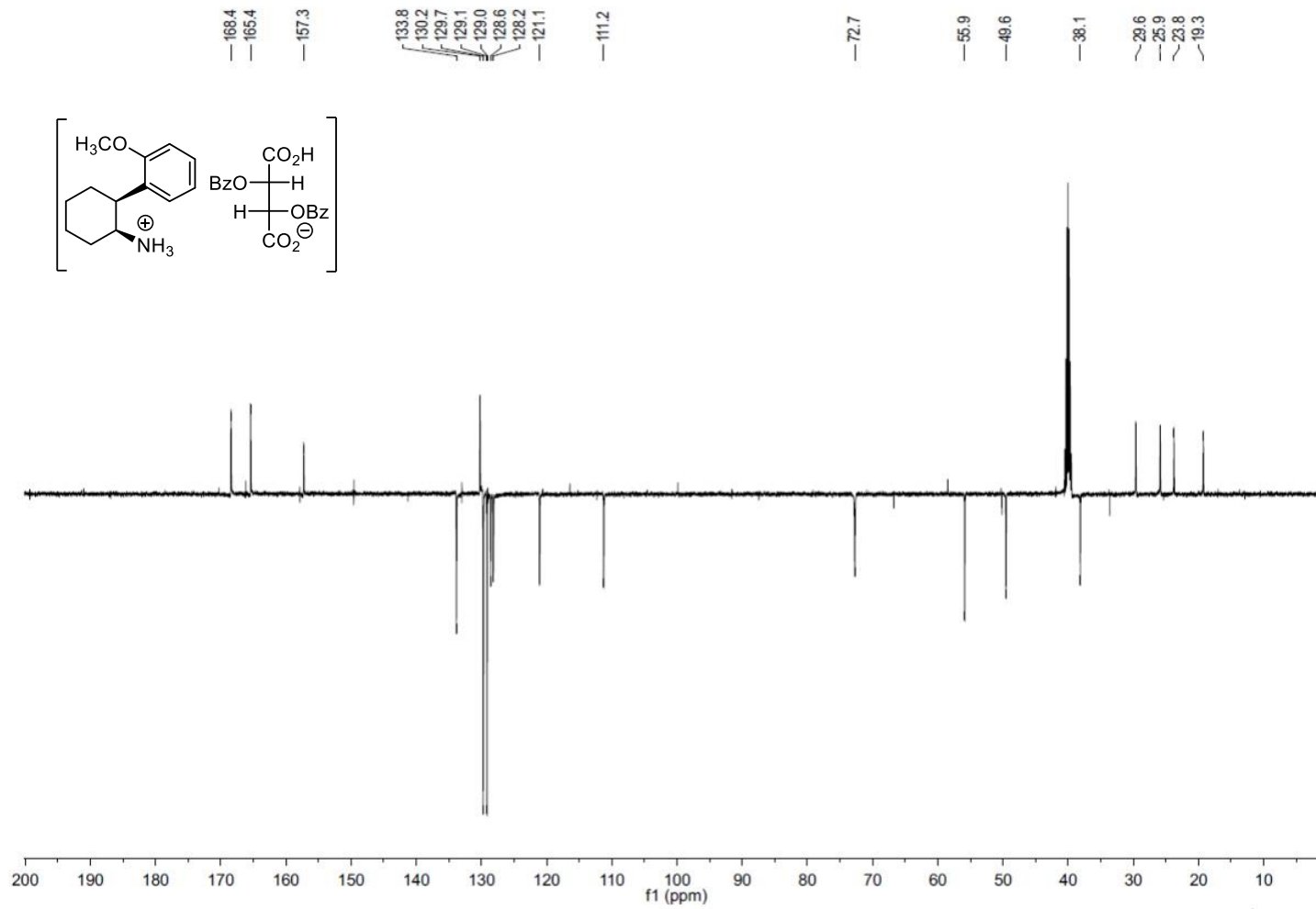
Şekil A. 44. **211** numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



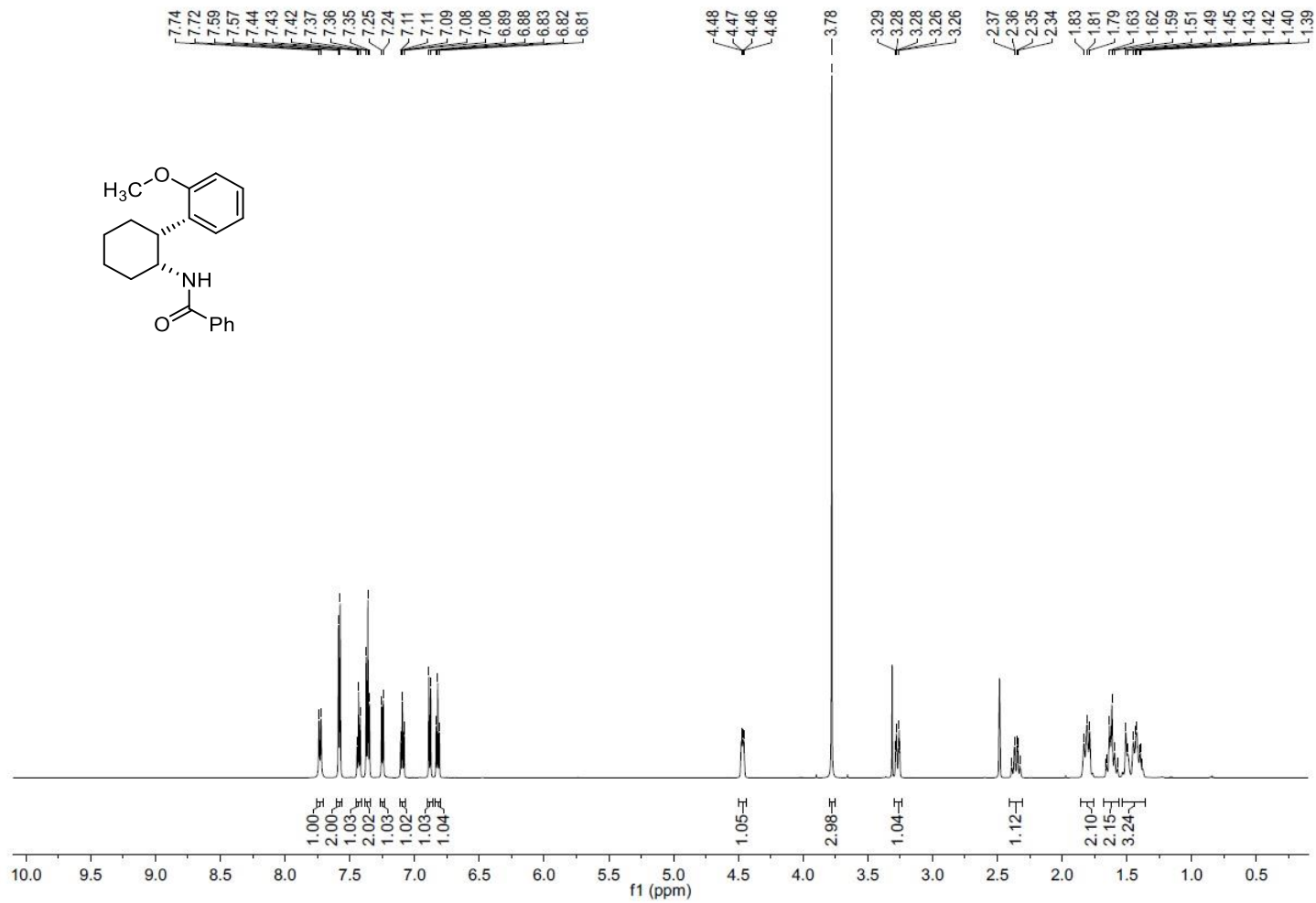
Şekil A. 45. **211** numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)



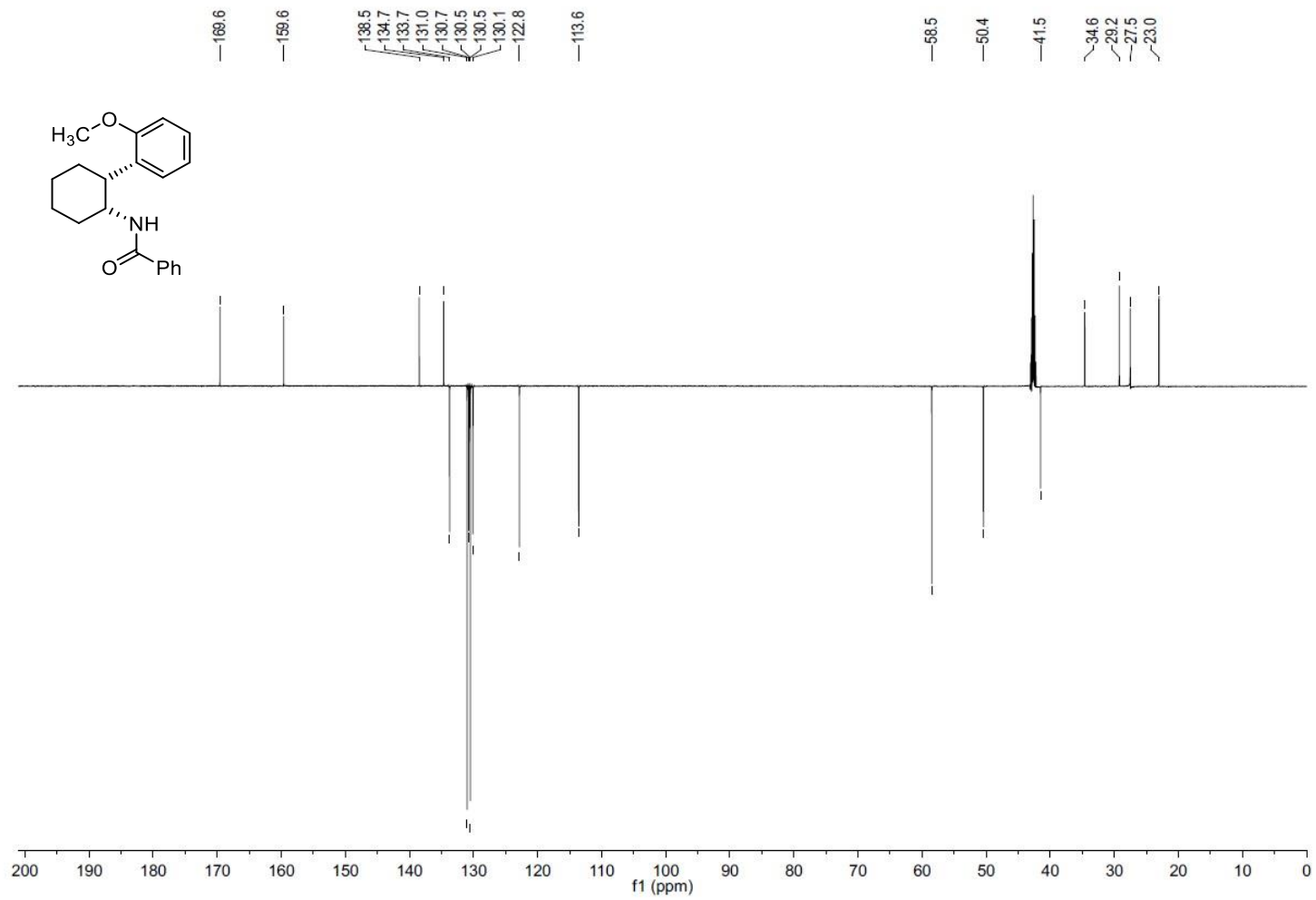
Şekil A. 46. **213** numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



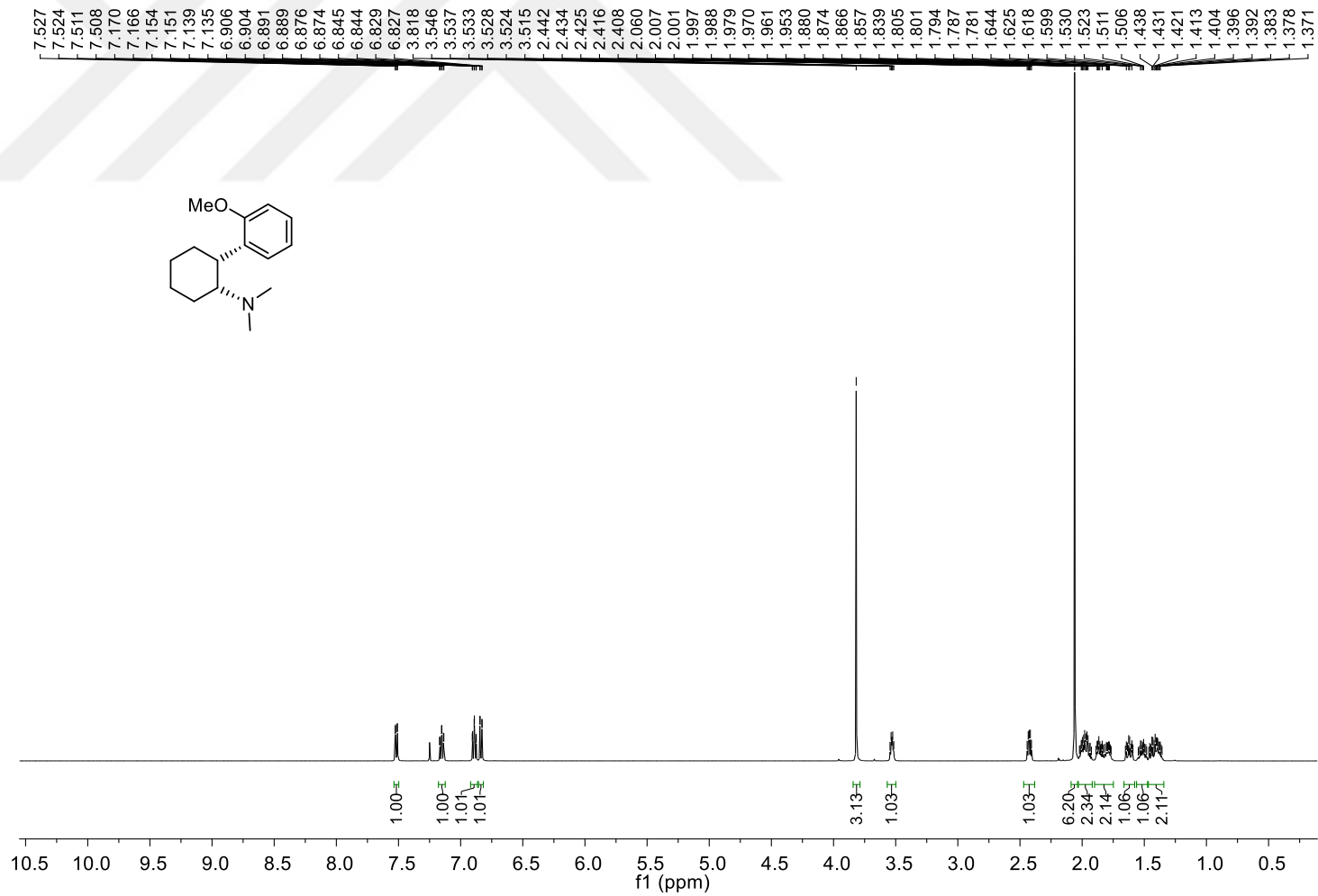
Şekil A. 47. **213** numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)



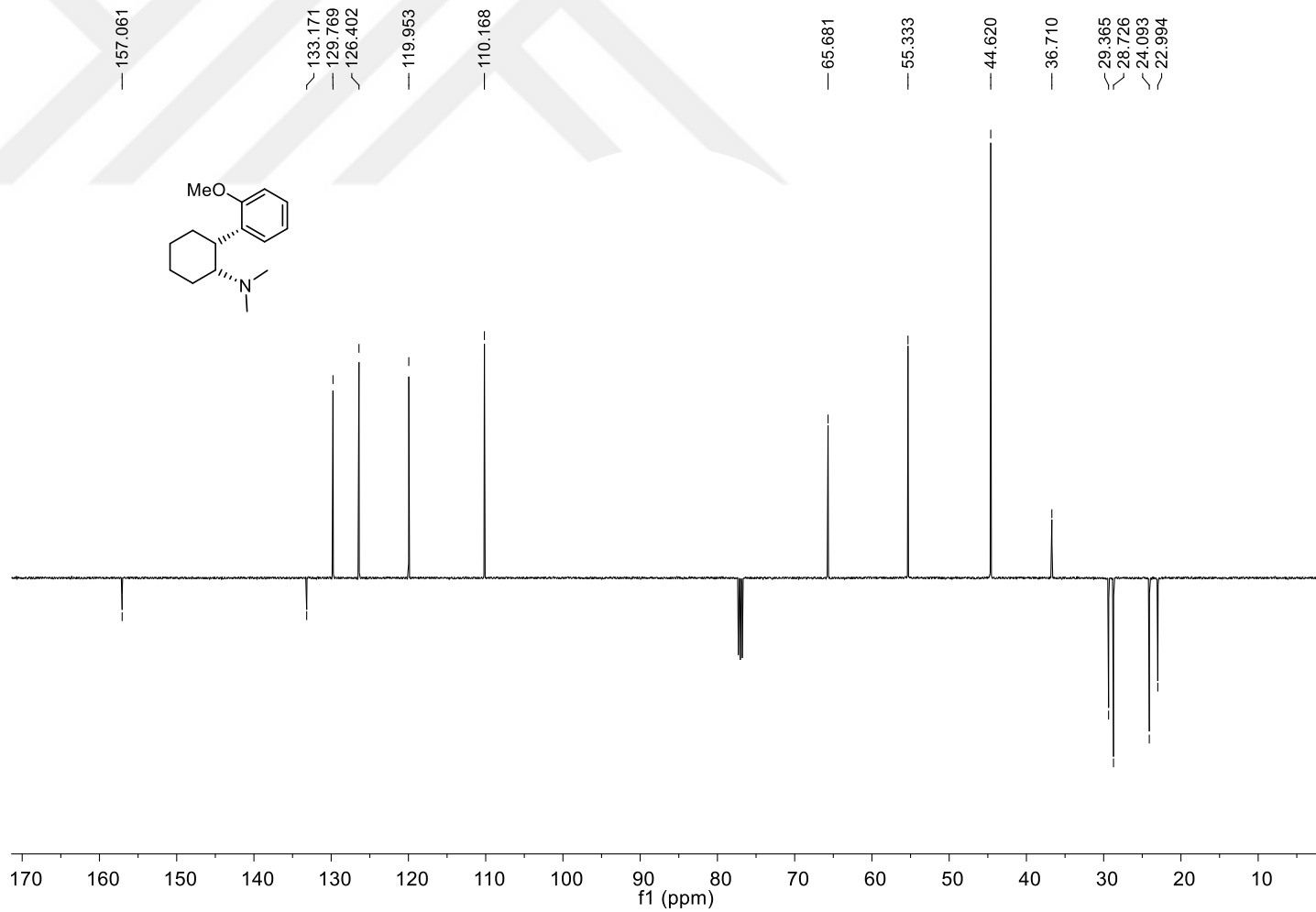
Şekil A. 48. 220 numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (600 Mhz CDCl₃)



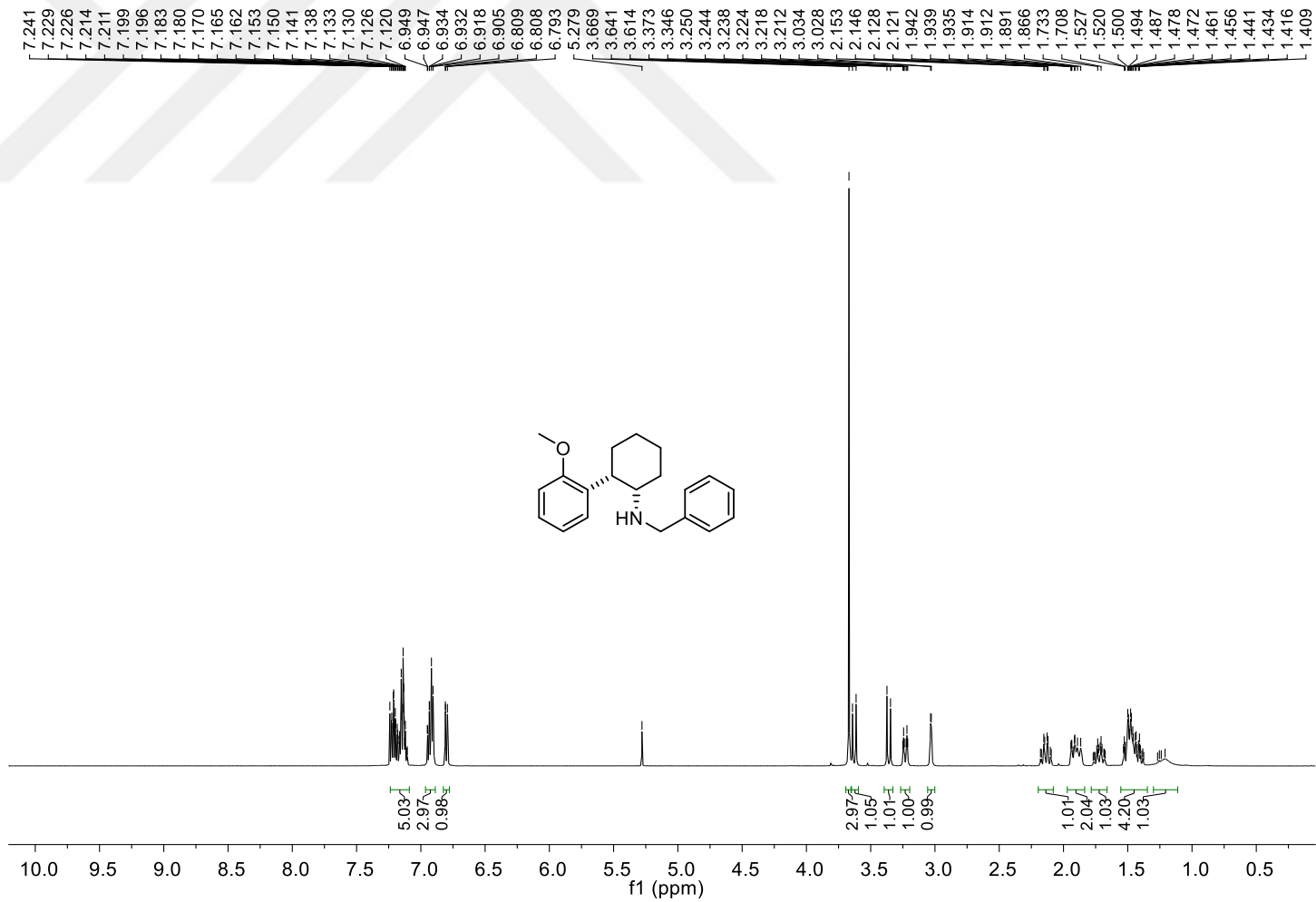
Şekil A. 49. **220** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (150 Mhz APT, CDCl₃)



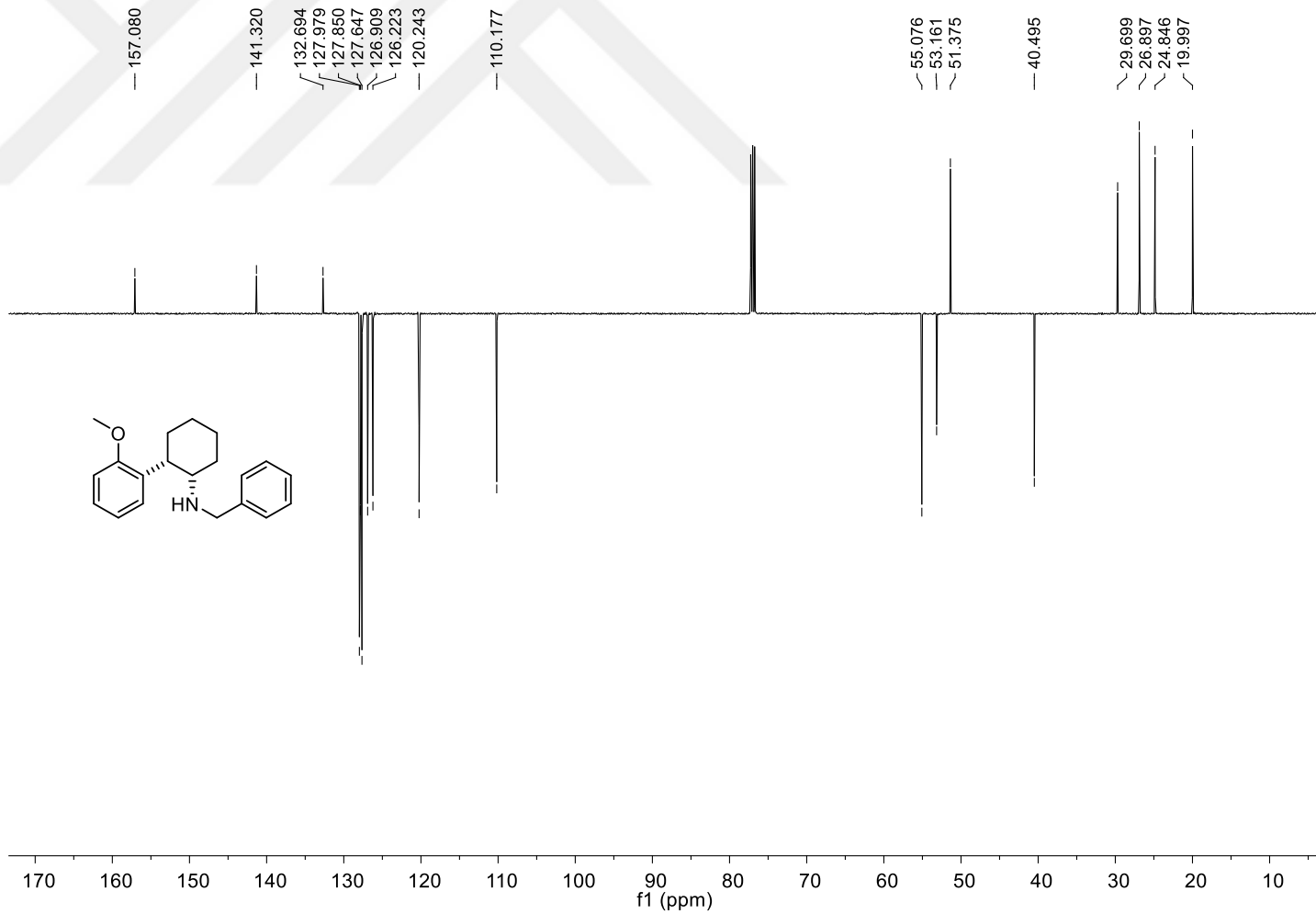
Şekil A. 50. **205b** numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl_3)



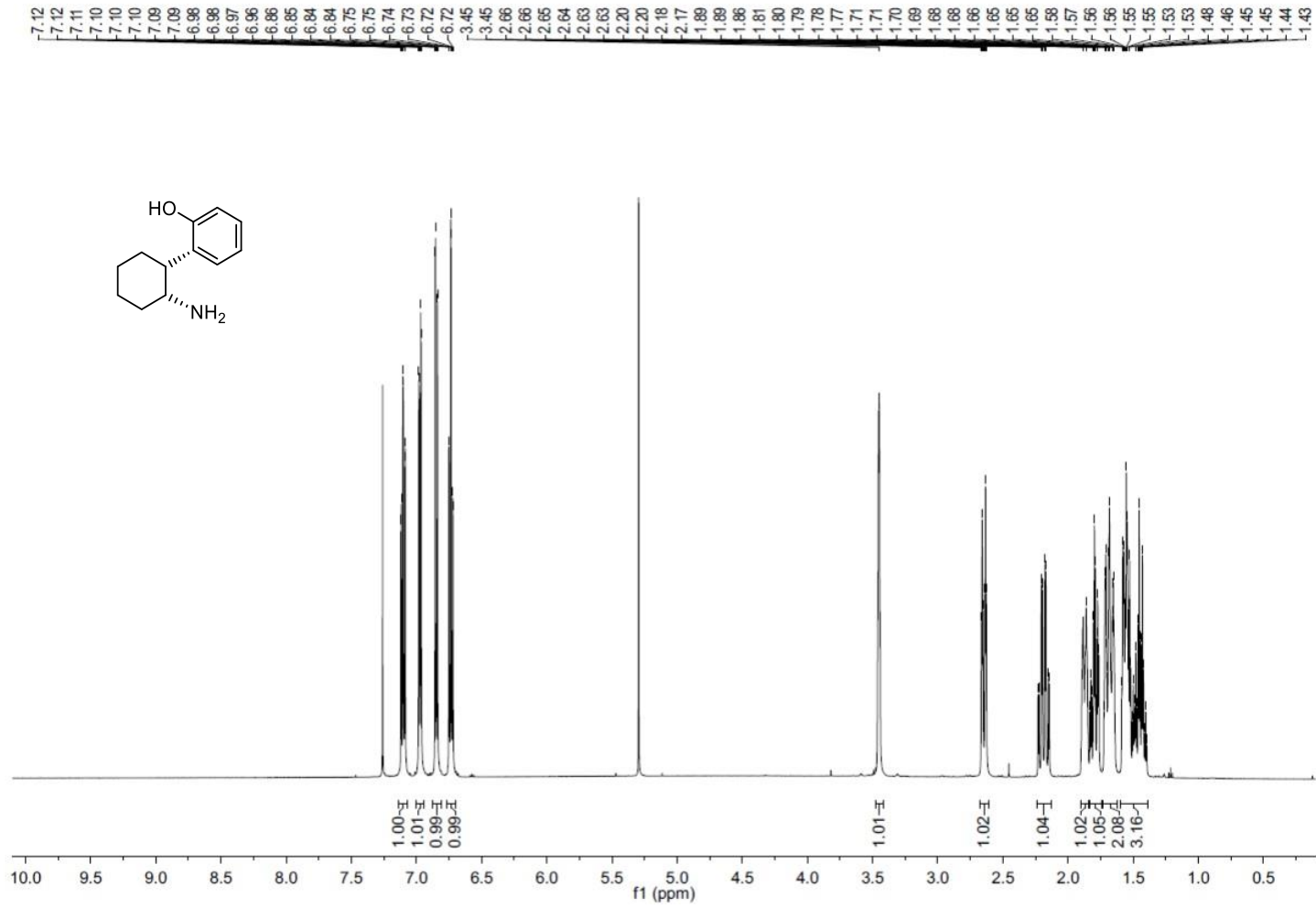
Şekil A. 51. **205b** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



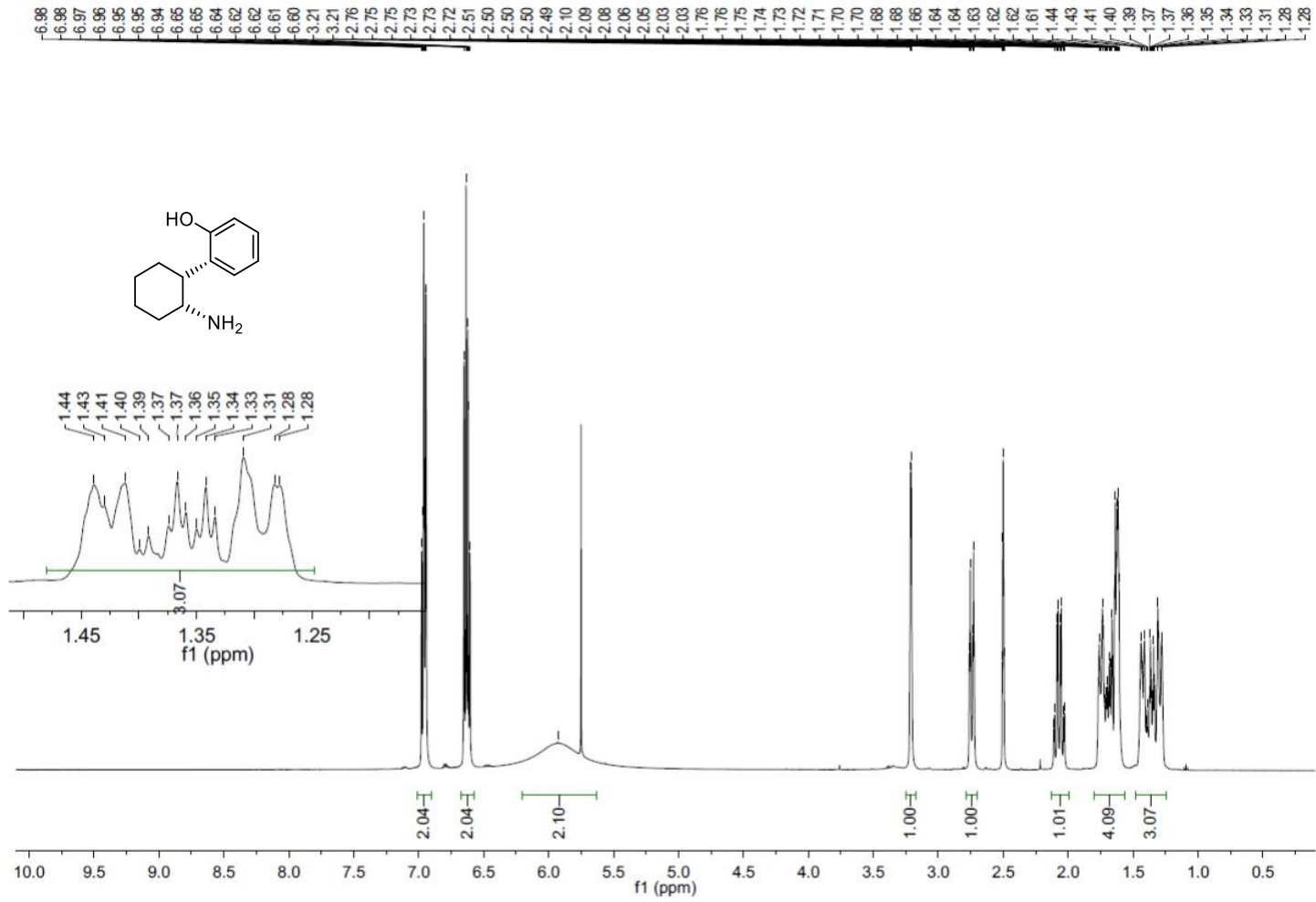
Şekil A. 52. **205c** numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)

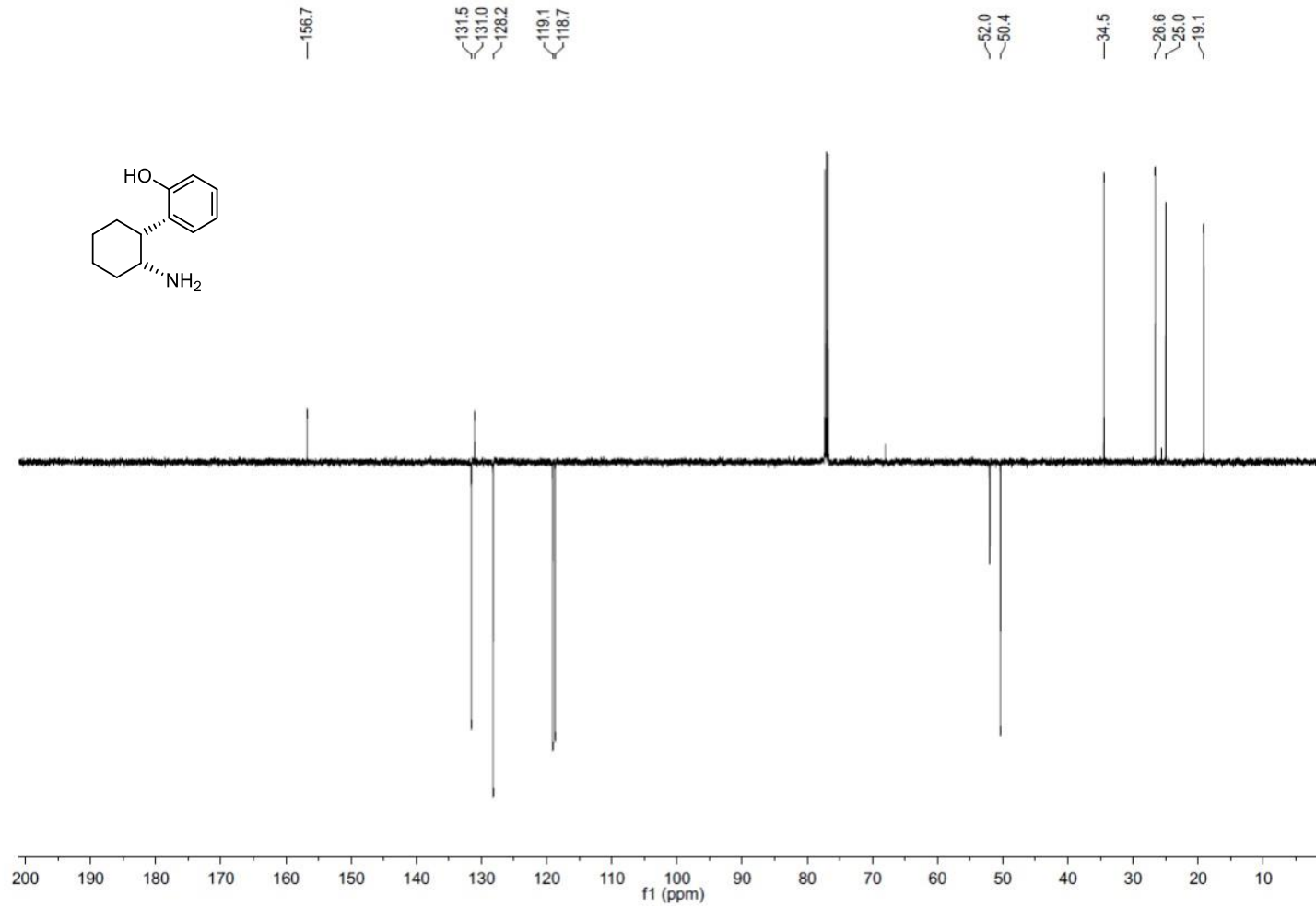


Şekil A. 53. **220c** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)

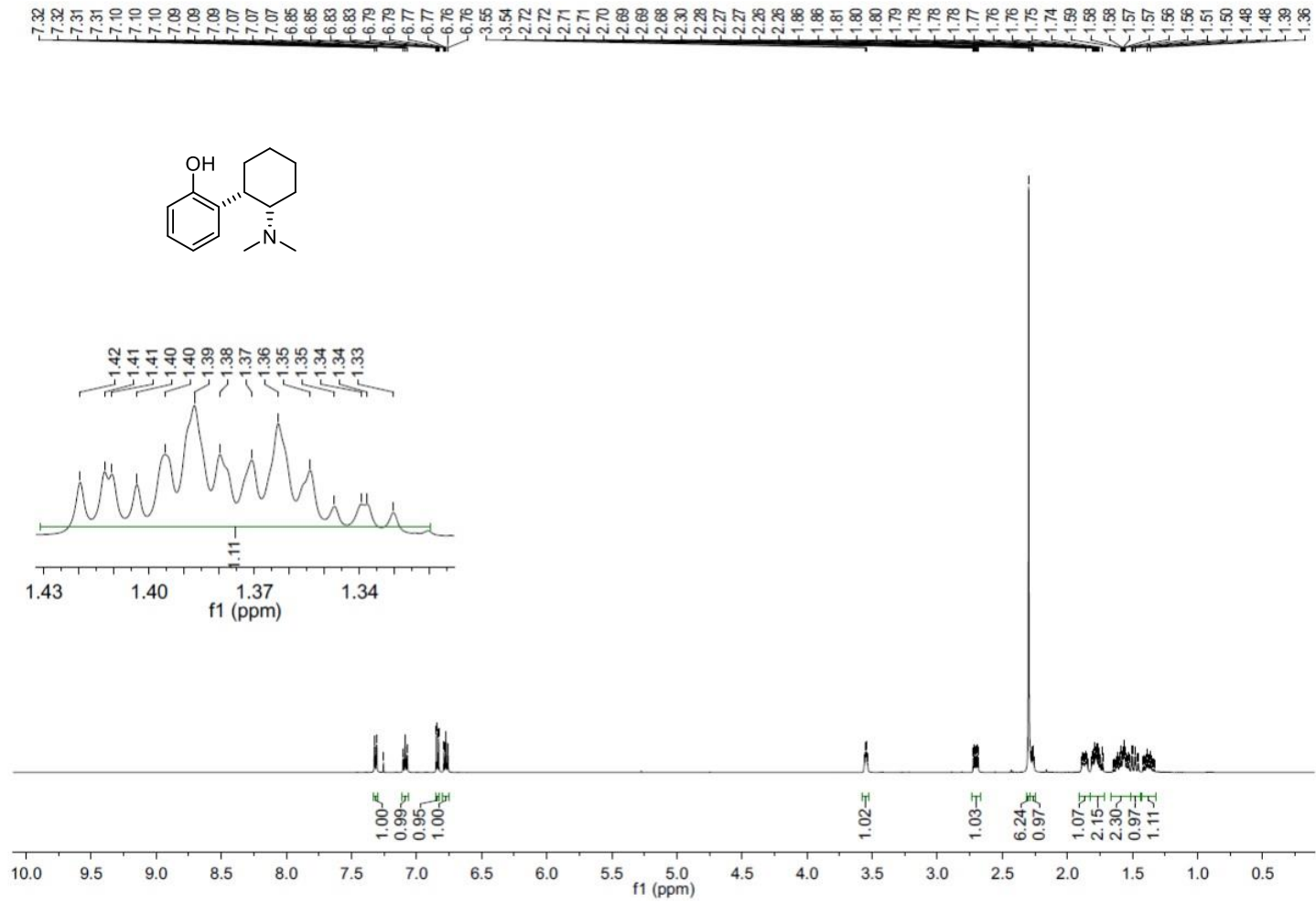


Şekil A. 54. (1R,2R)-222a numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)

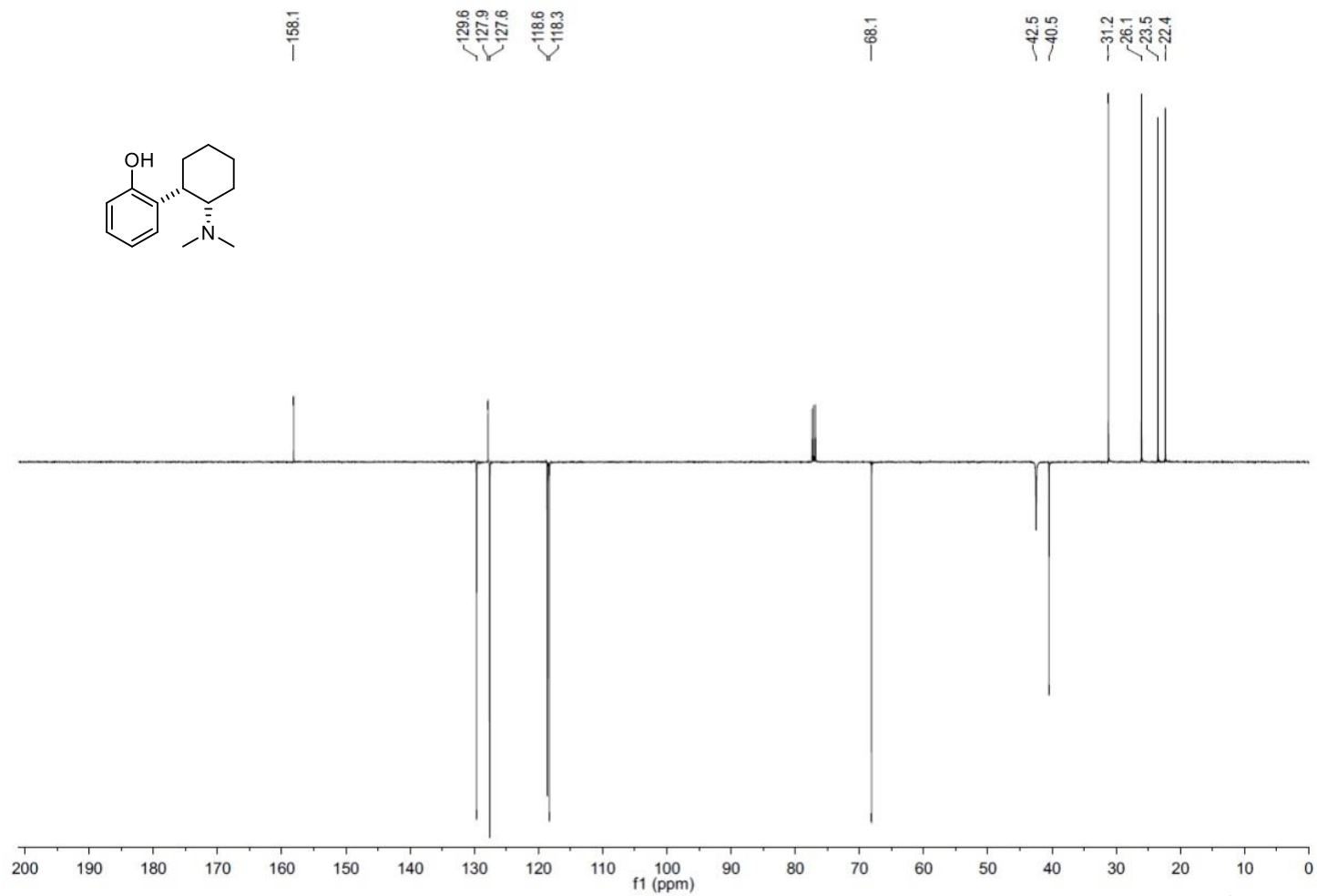




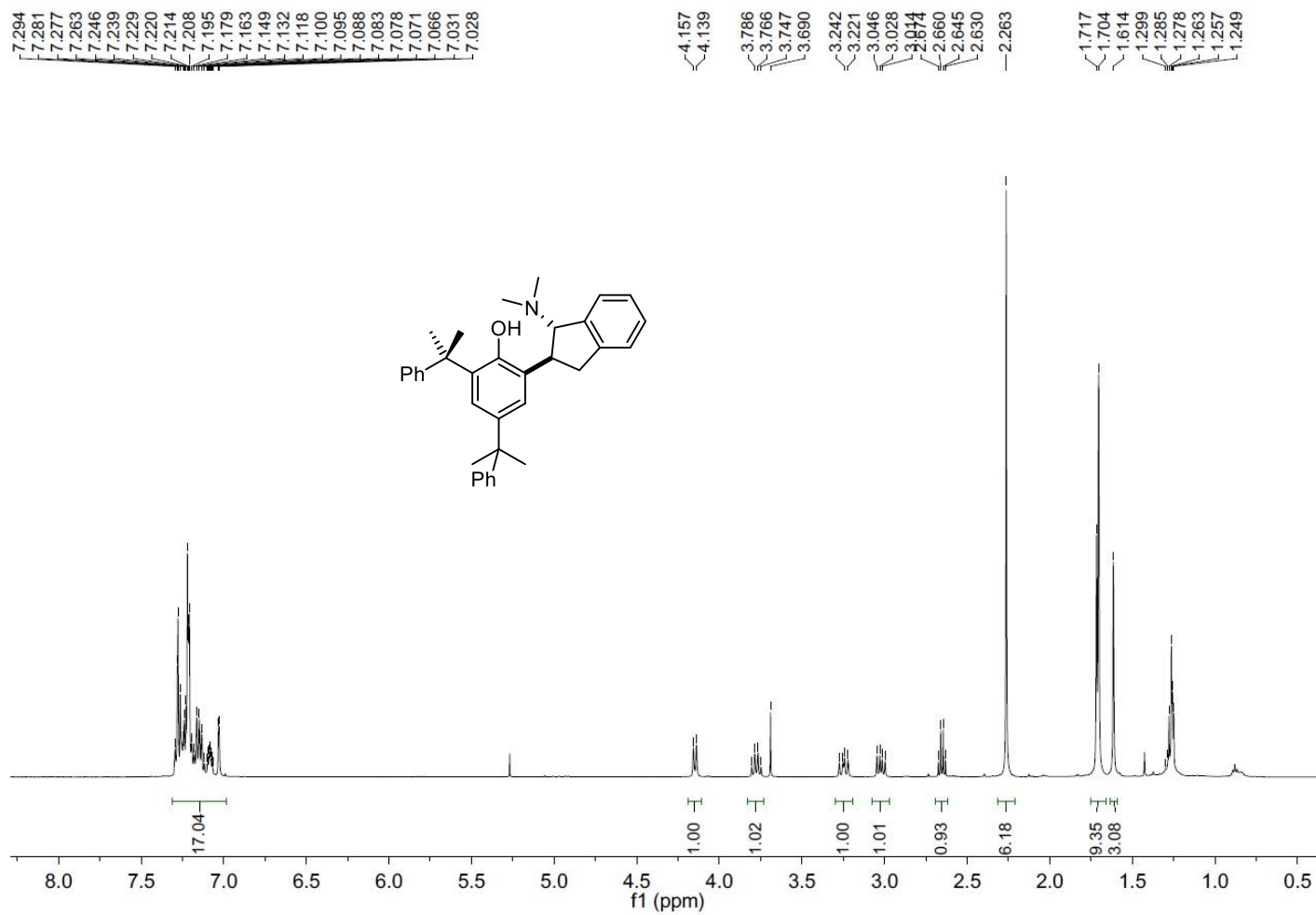
Şekil A. 56. **(1R,2R)-222a** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



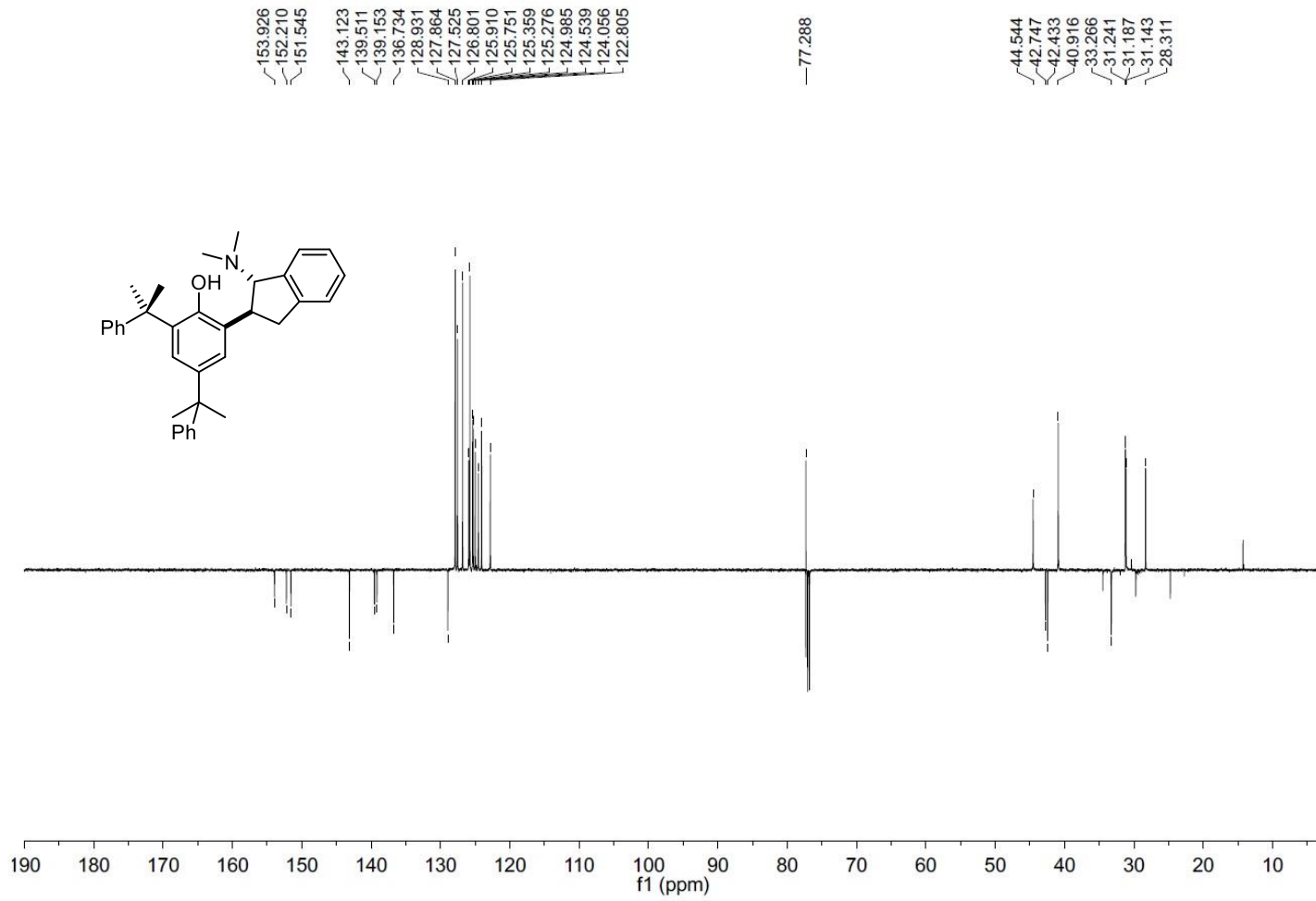
Şekil A. 57. (1R,2R)-222b numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



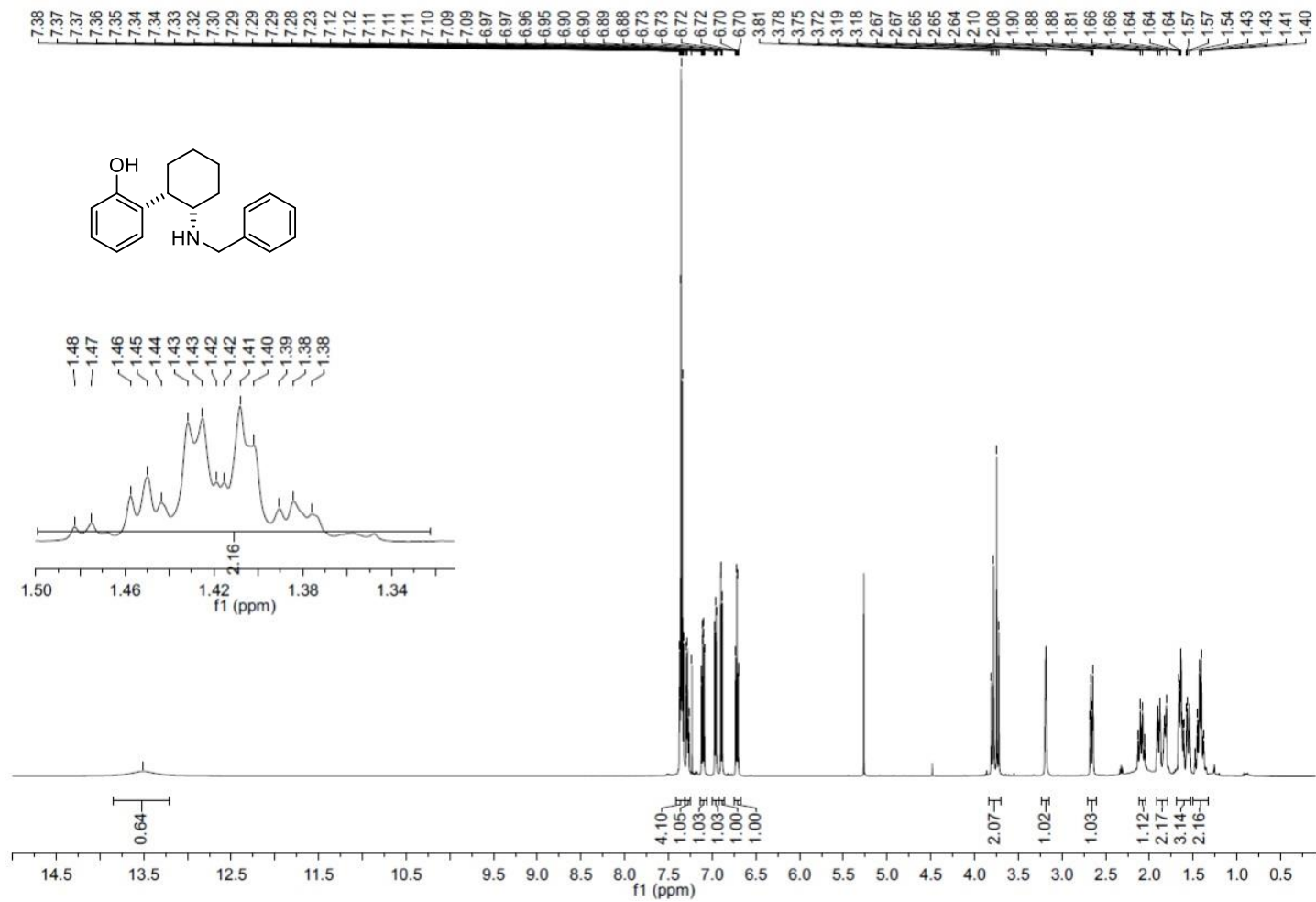
Şekil A. 58. **(1R,2R)-222b** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



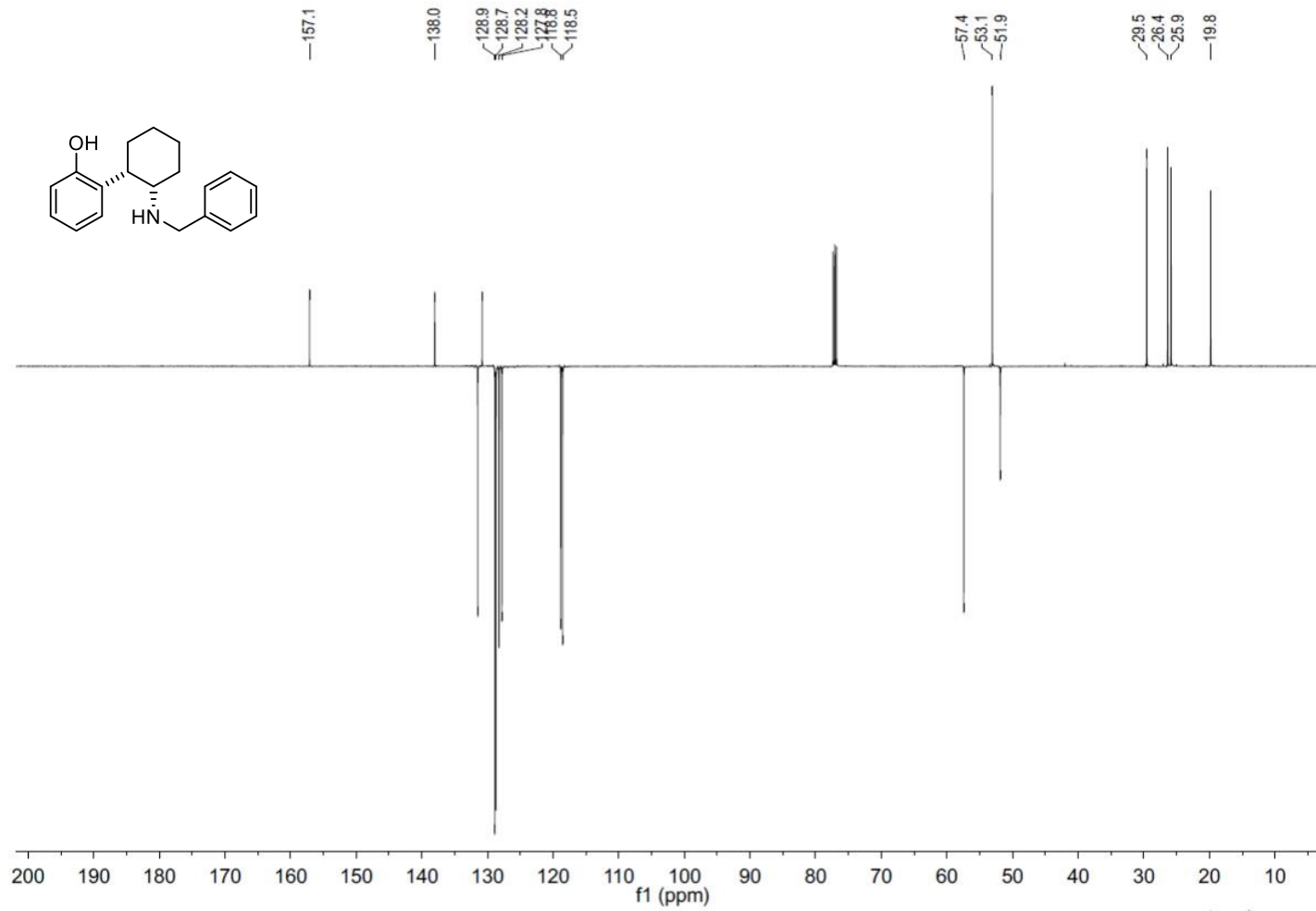
Şekil A. 59. (1R,2R)-200e numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



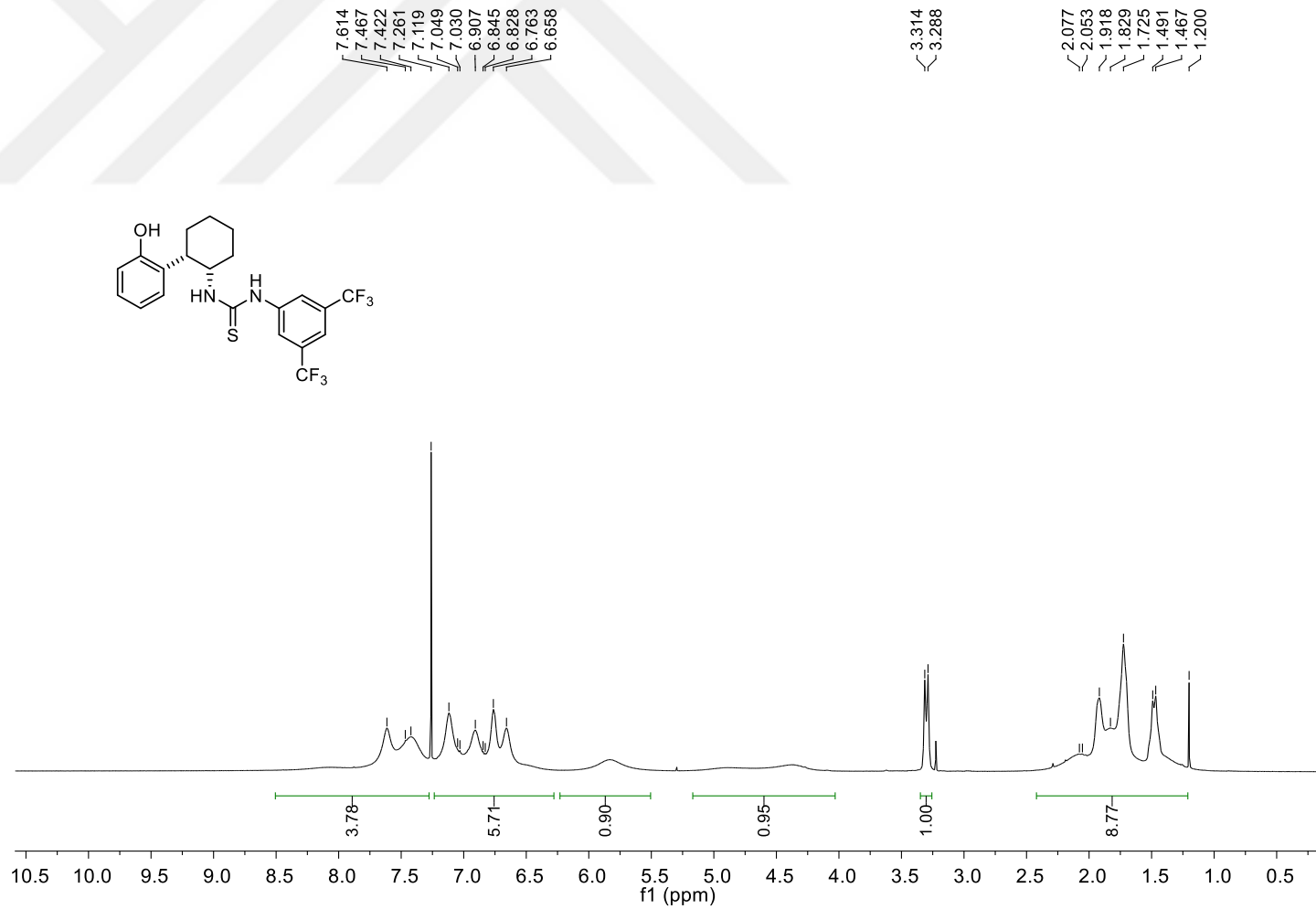
Şekil A. 60. **(1R,2R)-200e** numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)



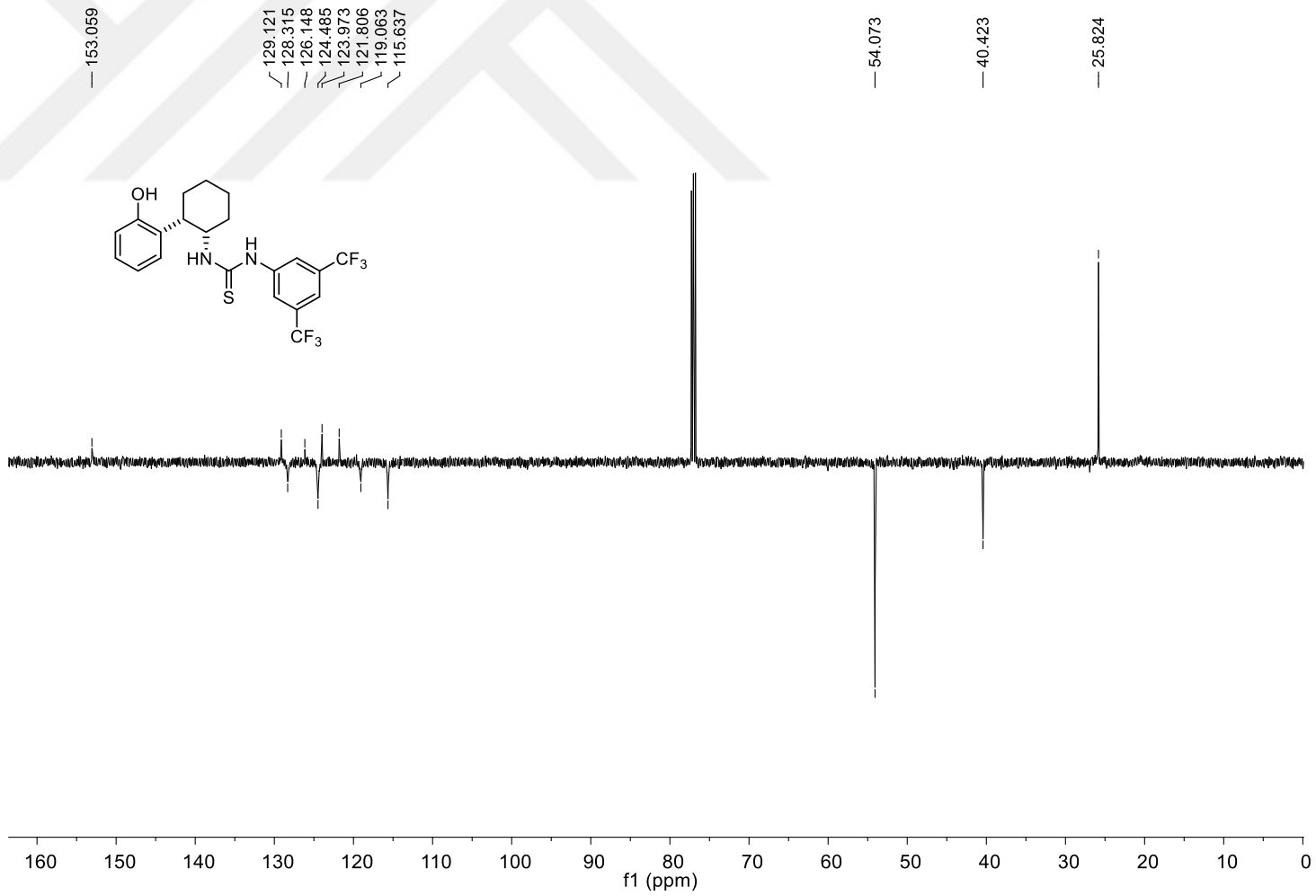
Şekil A. 61. (1R,2R)-222c numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



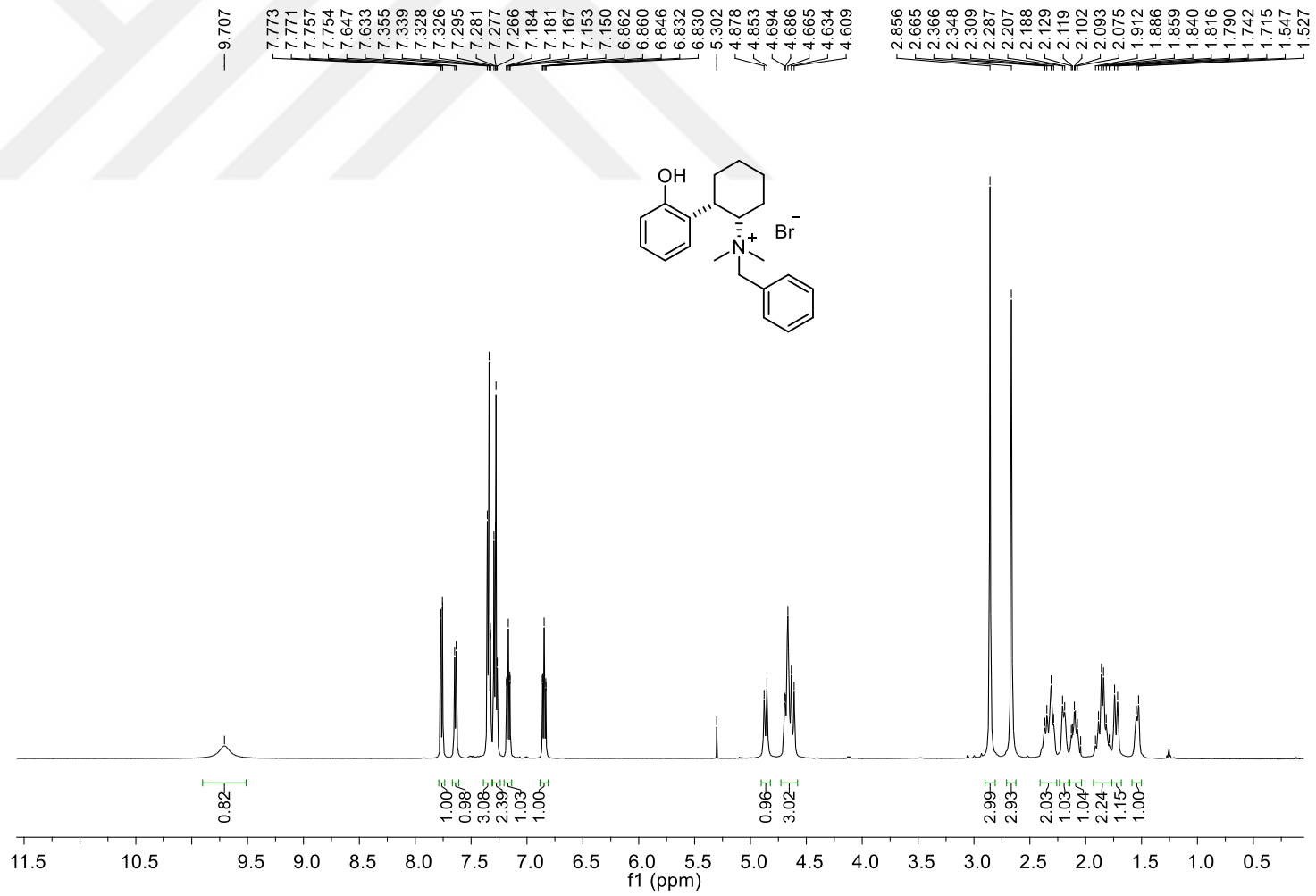
Şekil A. 62. **(1R,2R)-222c** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



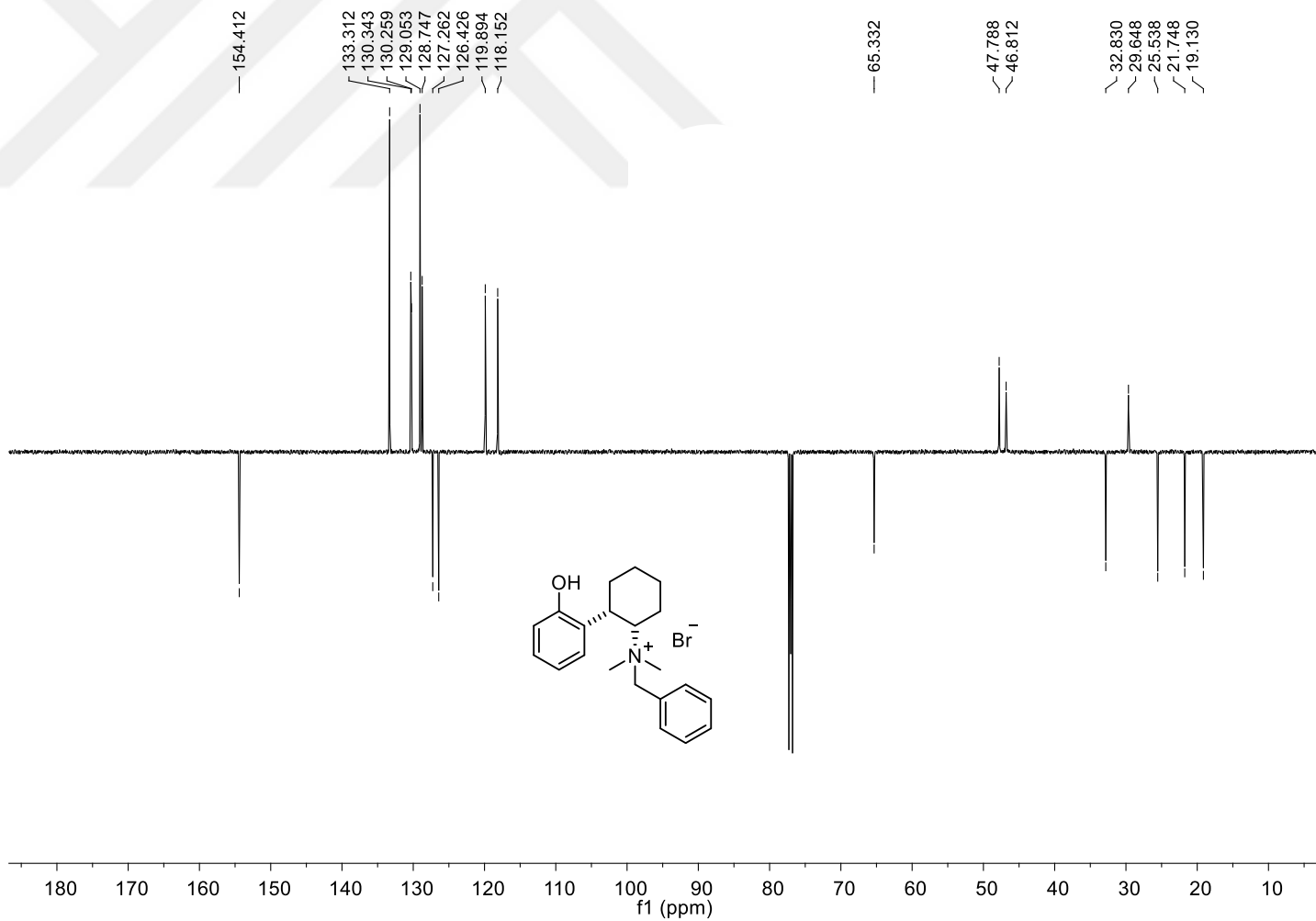
Şekil A. 63. (1R,2R)-222e numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



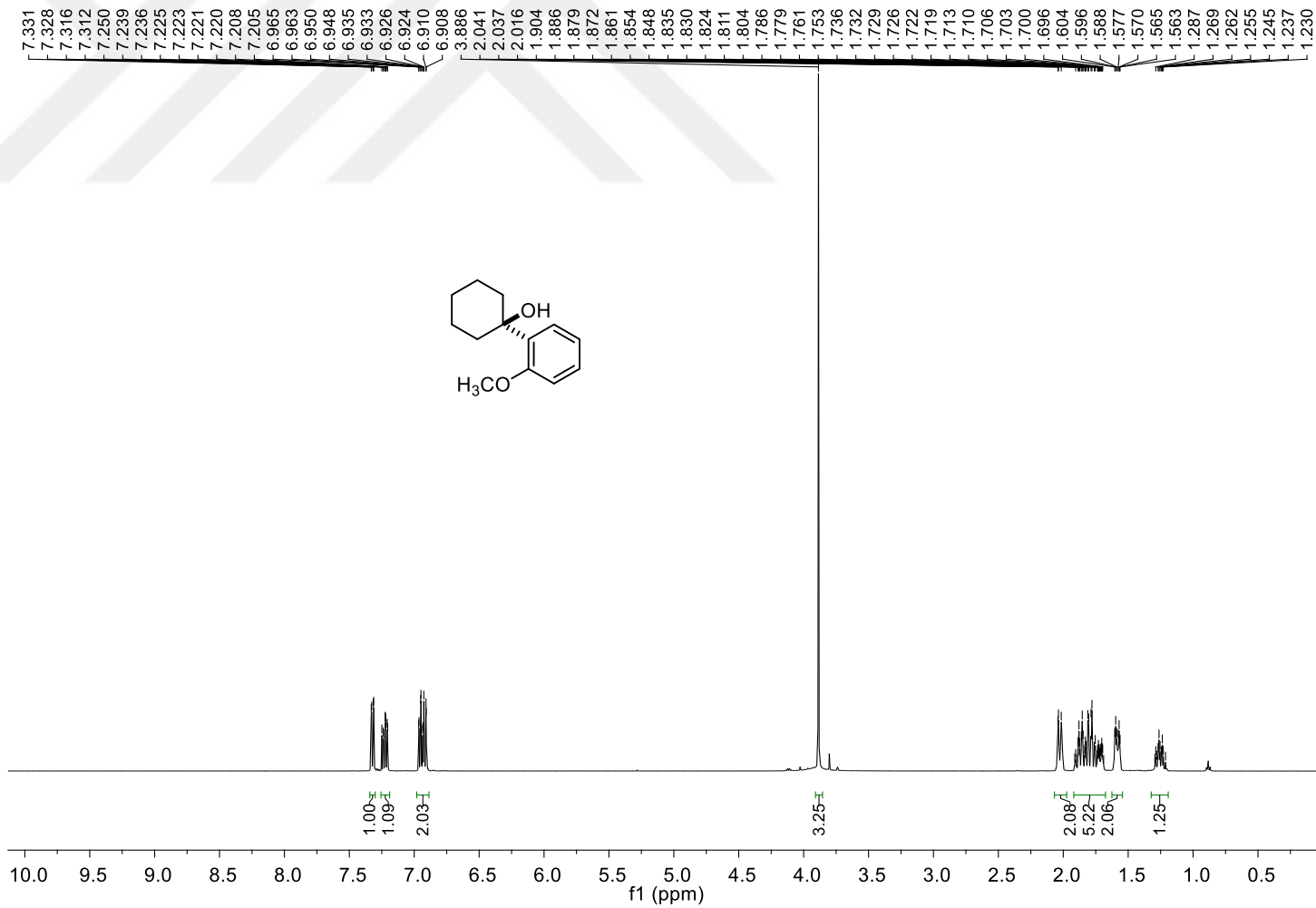
Şekil A. 64. (1R,2R)-222e numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



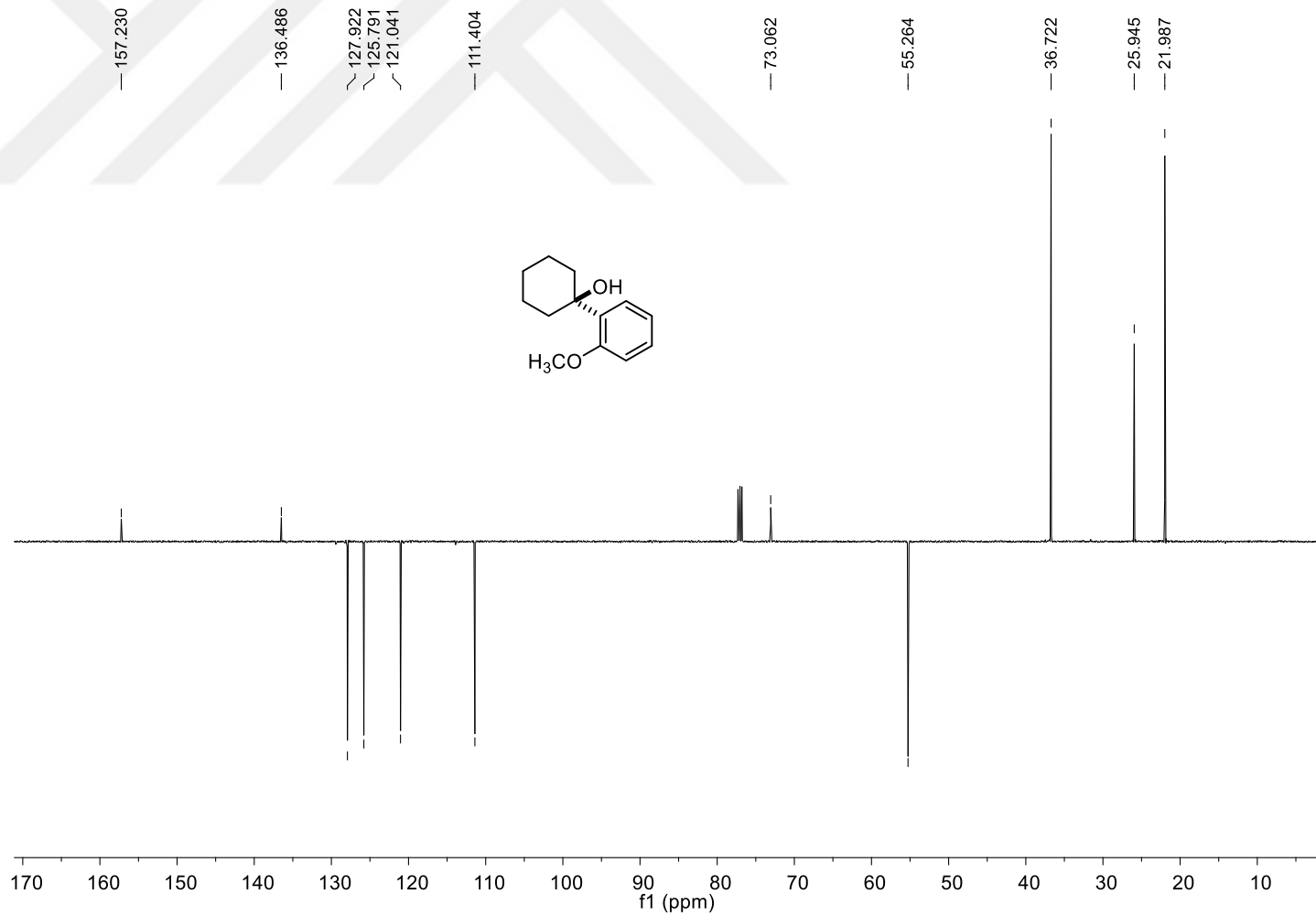
Şekil A. 65.222d numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



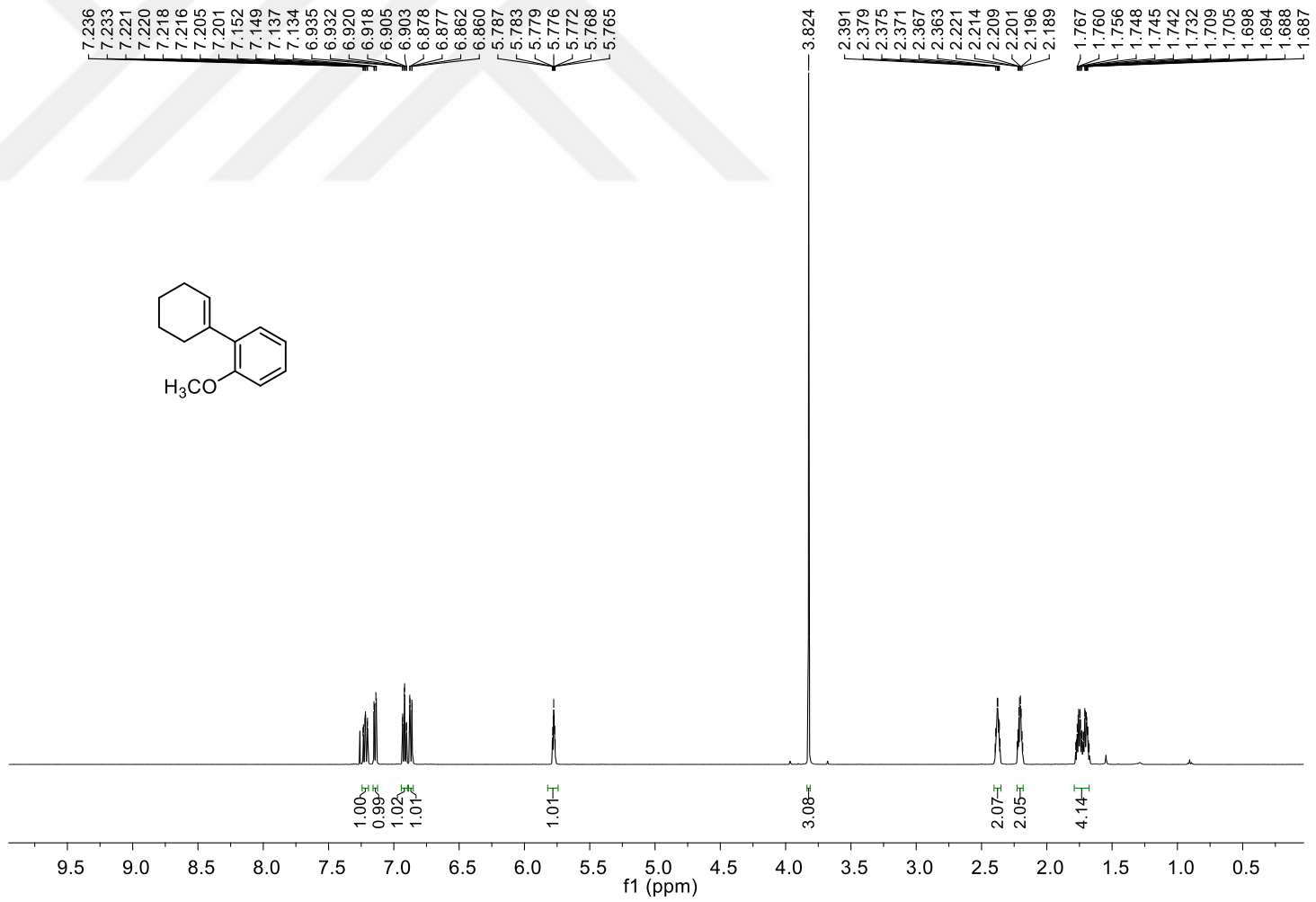
Şekil A. 66. **222d** numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)



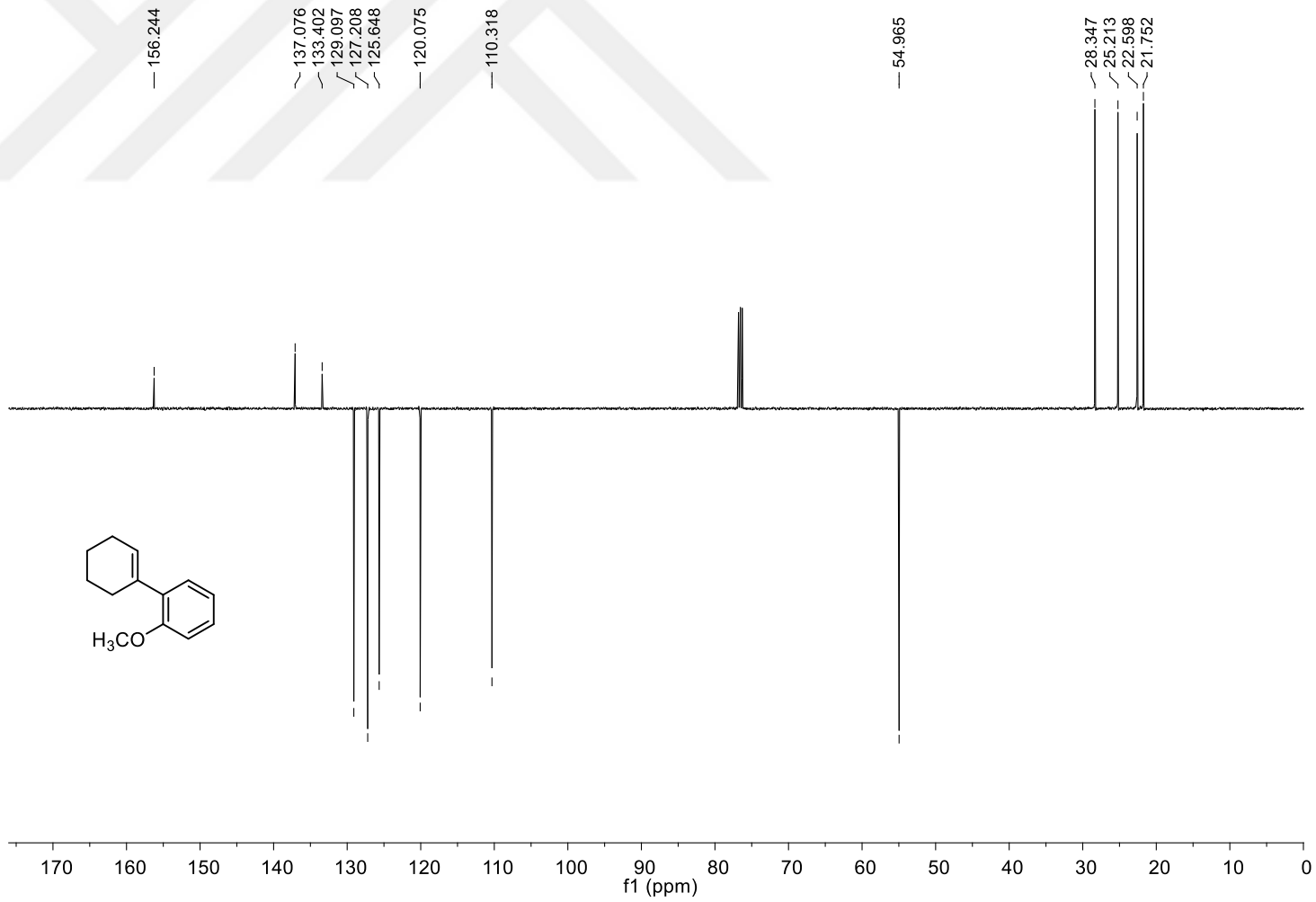
Şekil A. 67. **207** numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



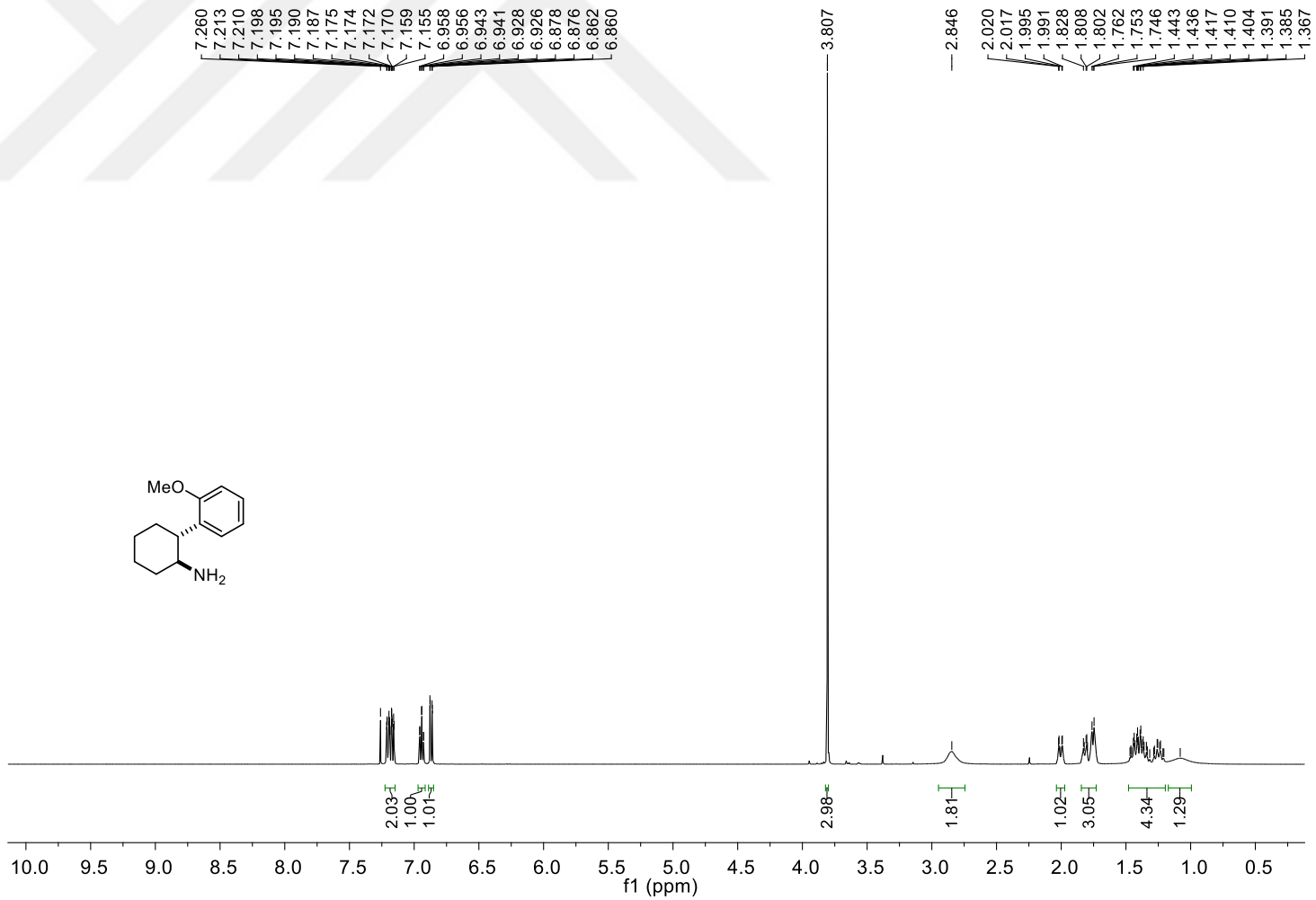
Şekil A. 68. **207** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



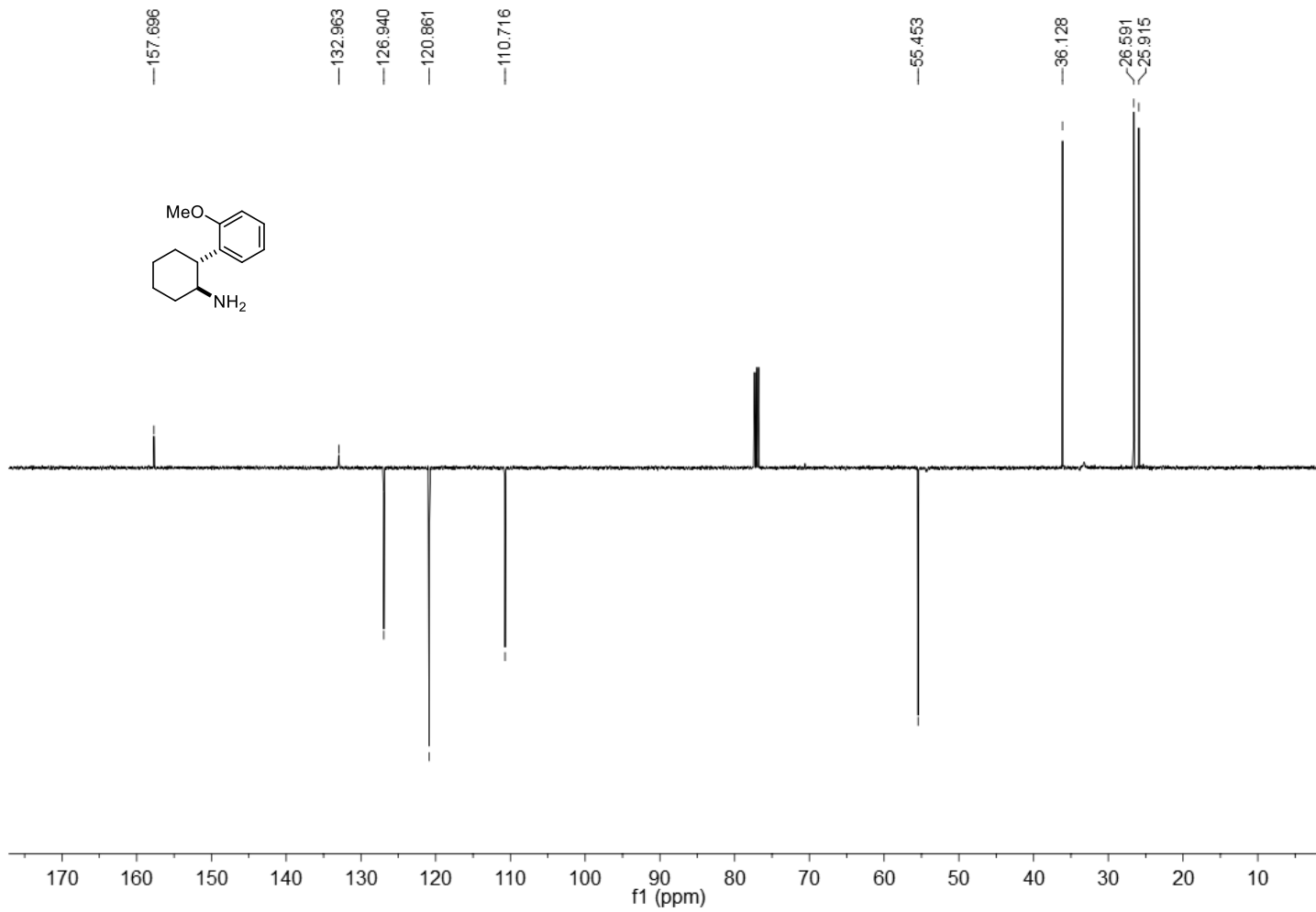
Şekil A. 69. **208** numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



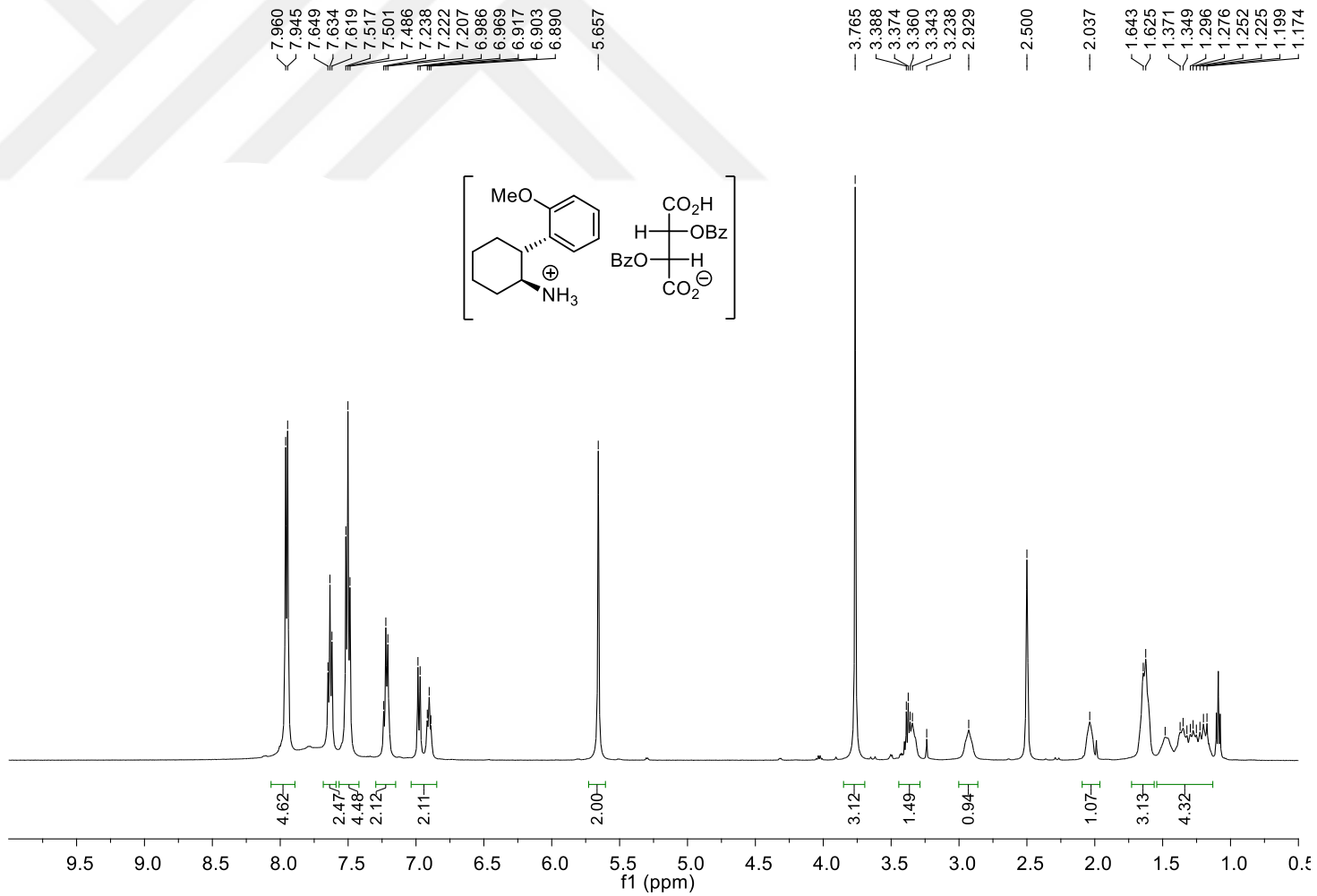
Şekil A. 70. **208** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl₃)



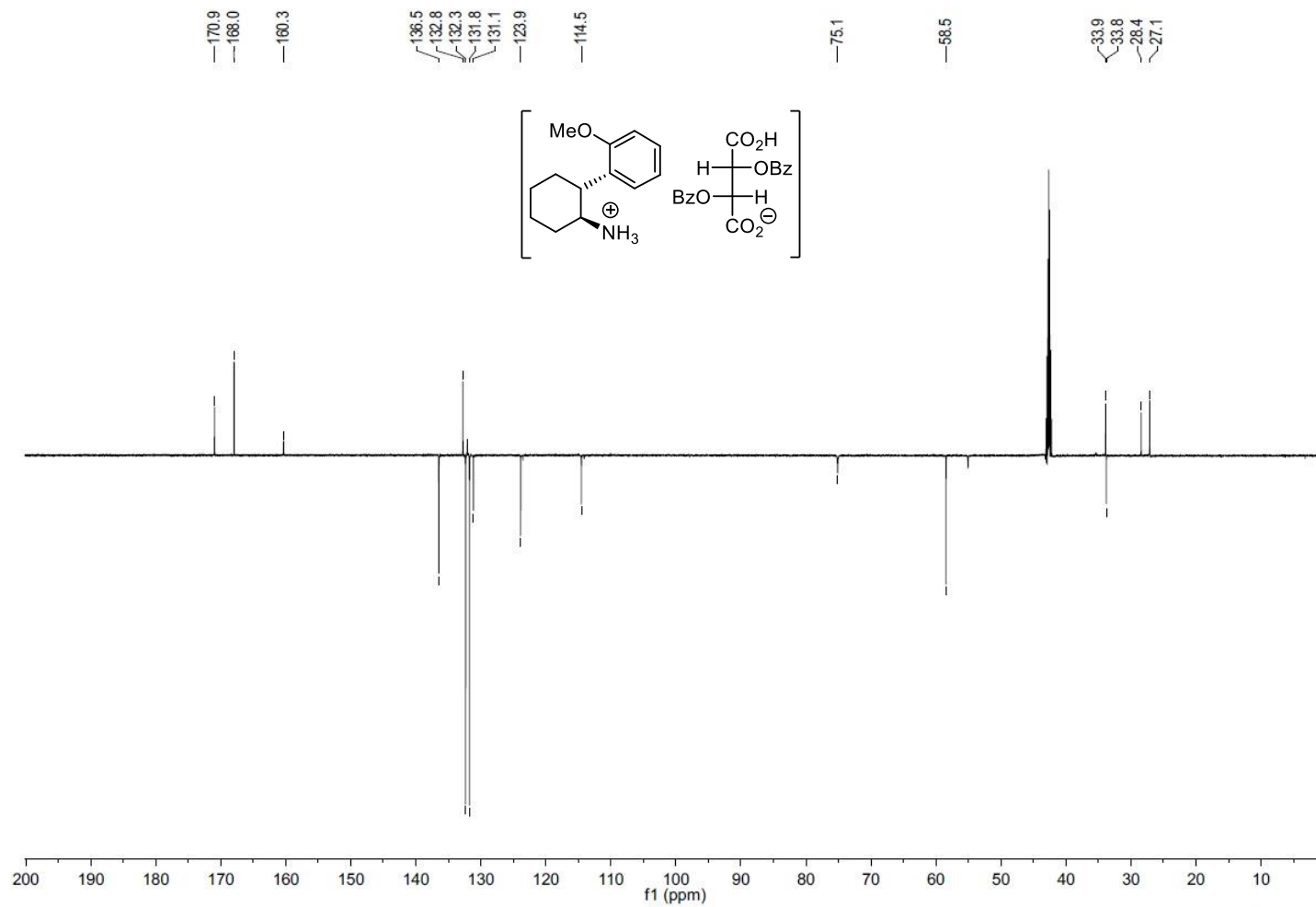
Şekil A. 71. *rac*-**210** numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz CDCl₃)



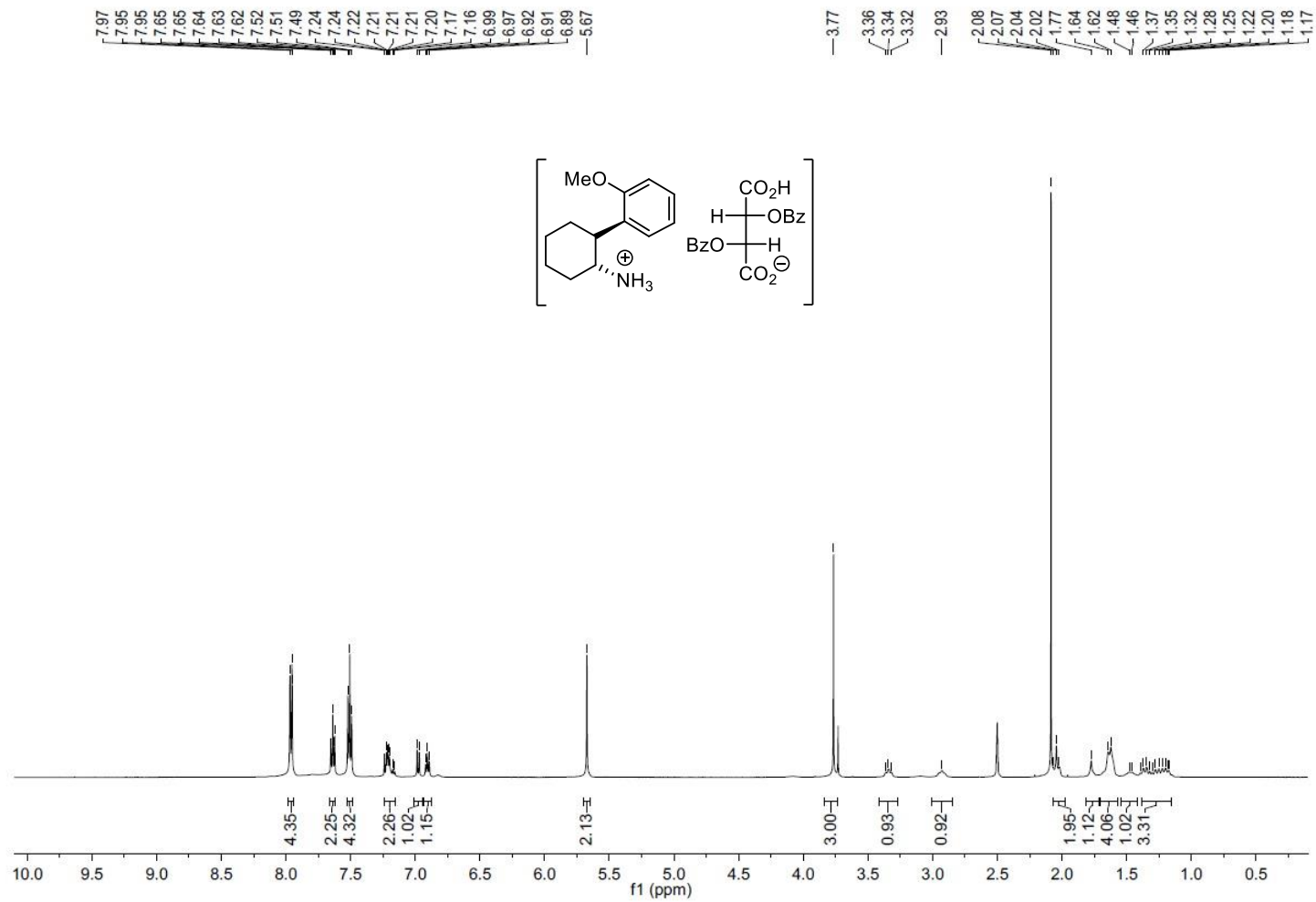
Şekil A. 72. *rac*-**210** numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz APT, CDCl_3)



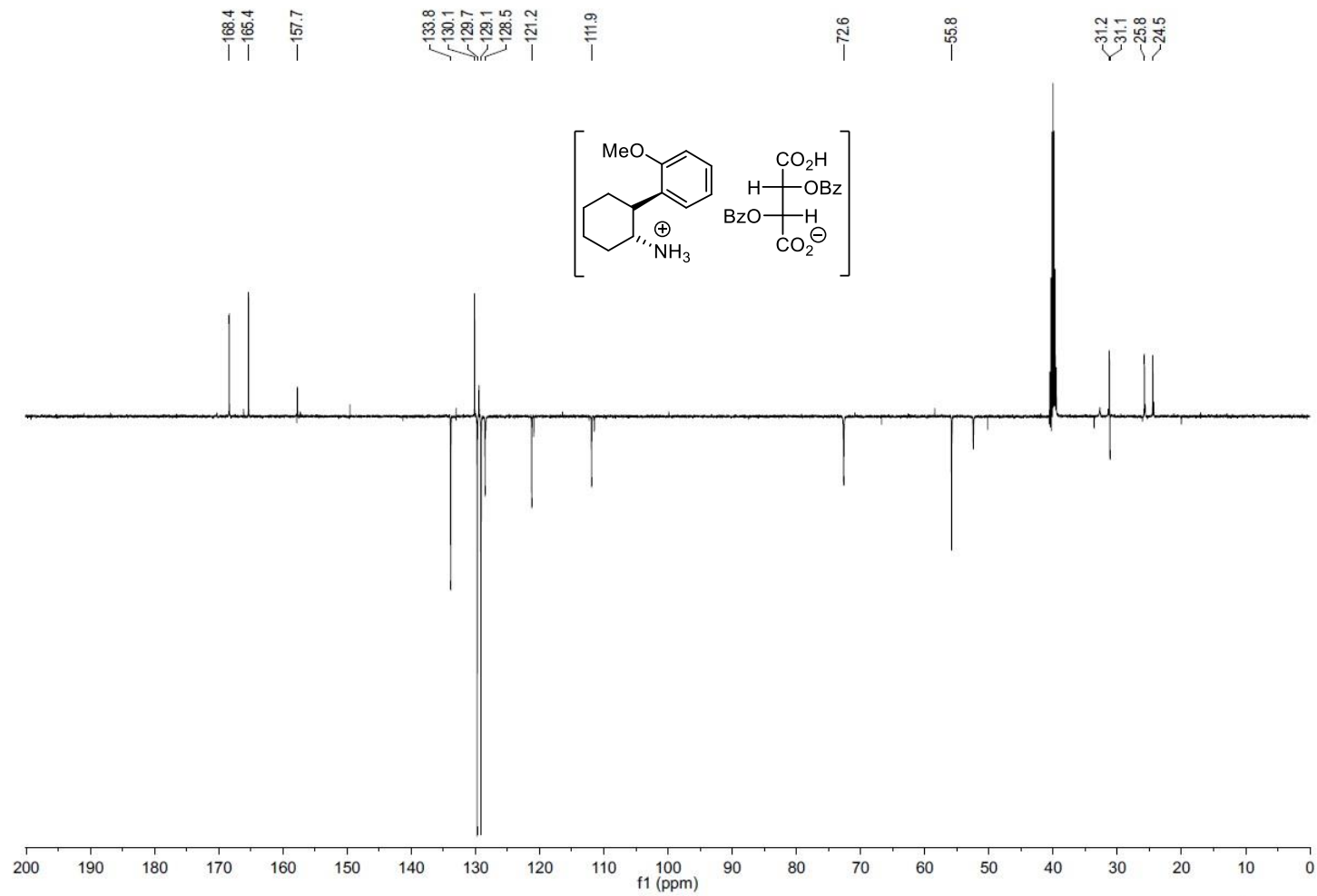
Şekil A. 73. **215** numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz d⁶-DMSO)



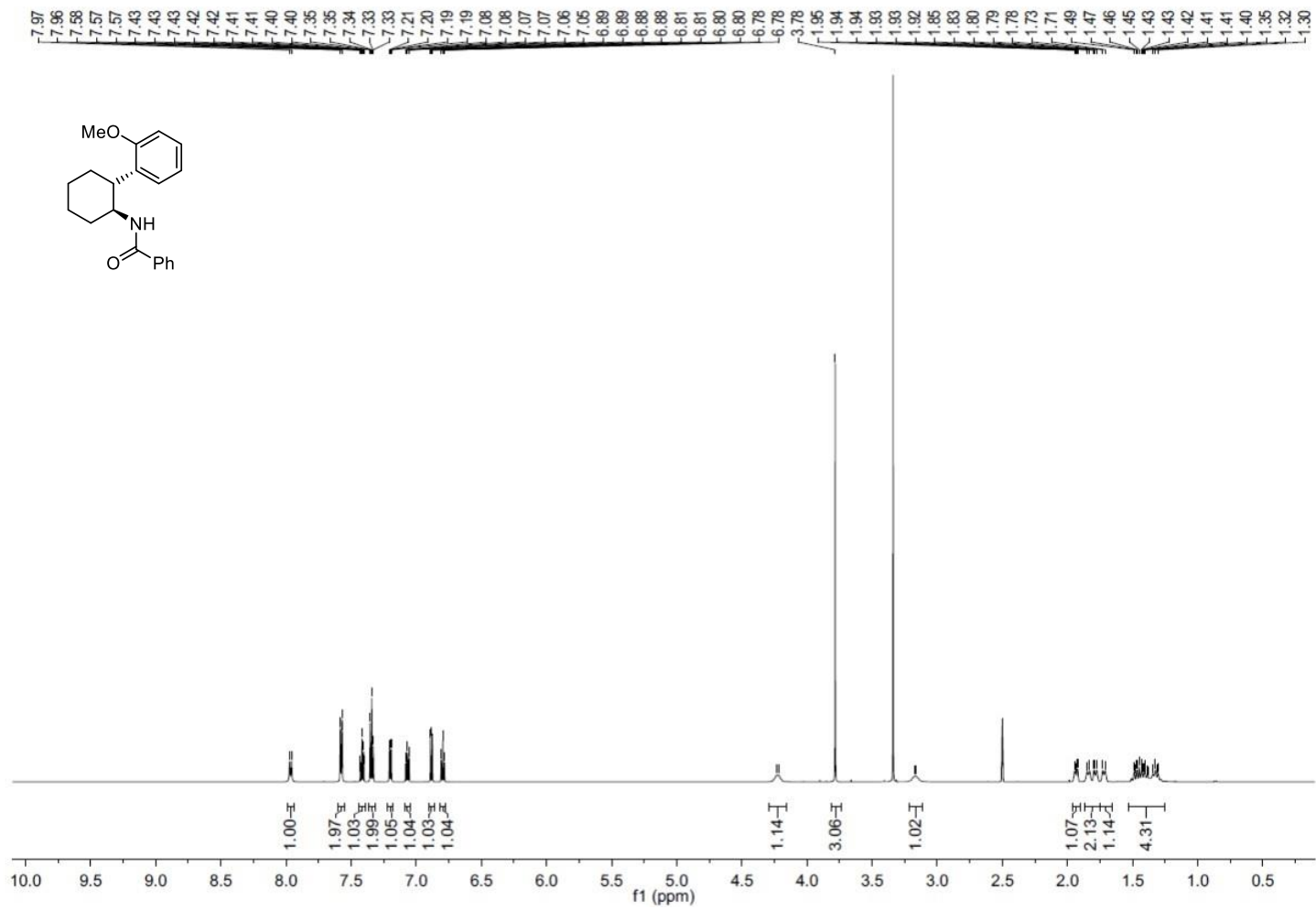
Şekil A. 74. **215** numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz CDCl_3)



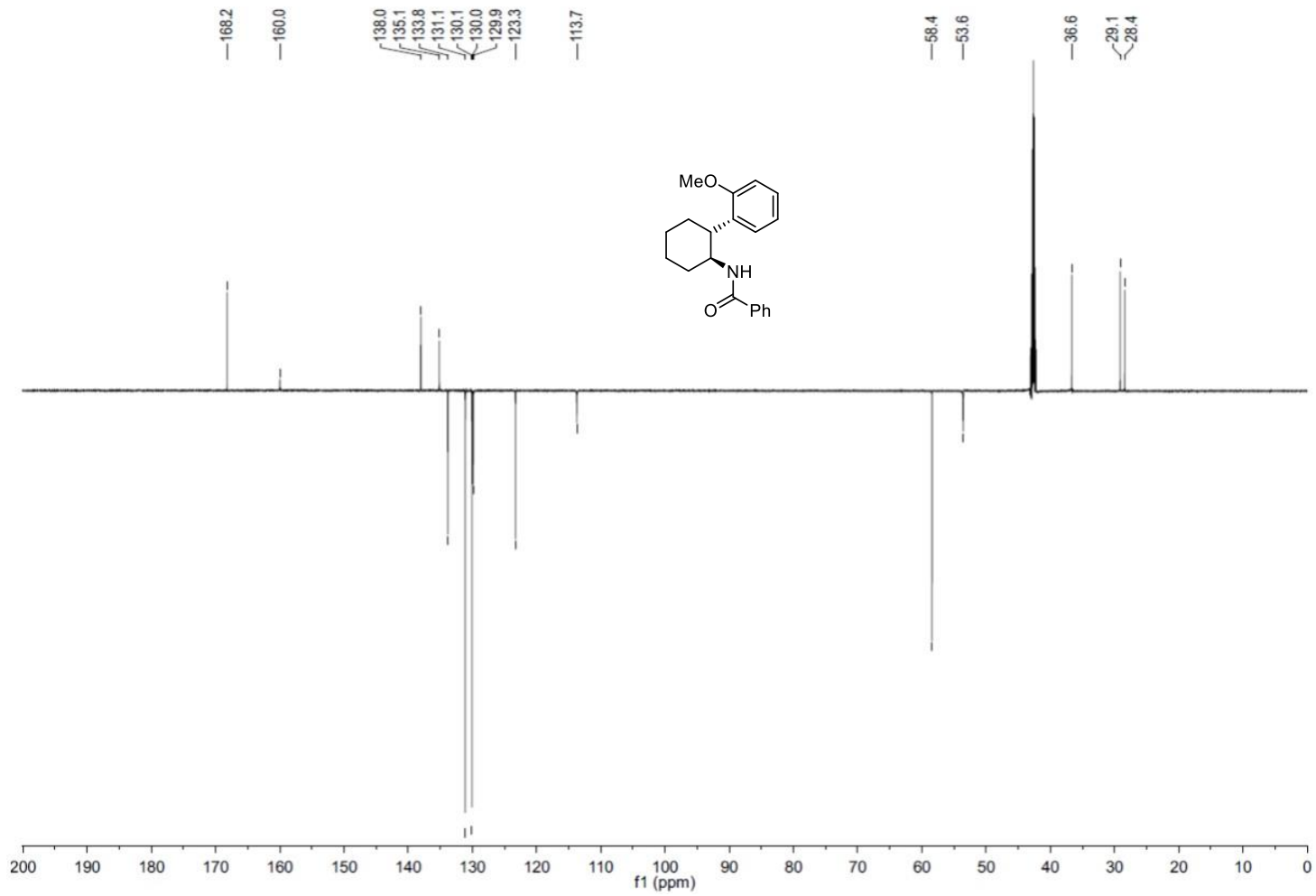
Şekil A. 75. **217** numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (500 Mhz d⁶-DMSO)



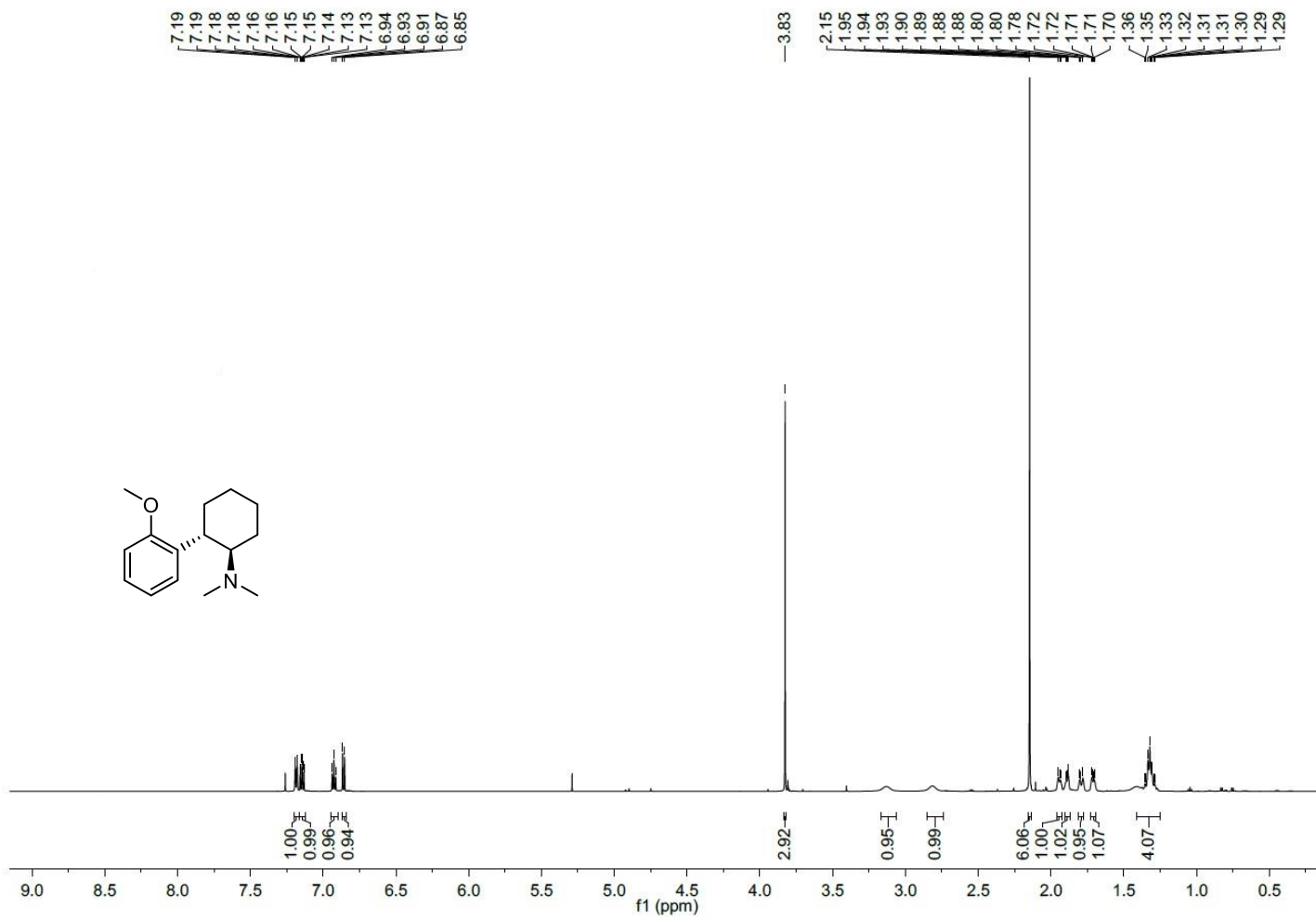
Şekil A. 76. **217** numaralı moleküle ait ^{13}C -NMR Spektrumu (125 Mhz CDCl_3)



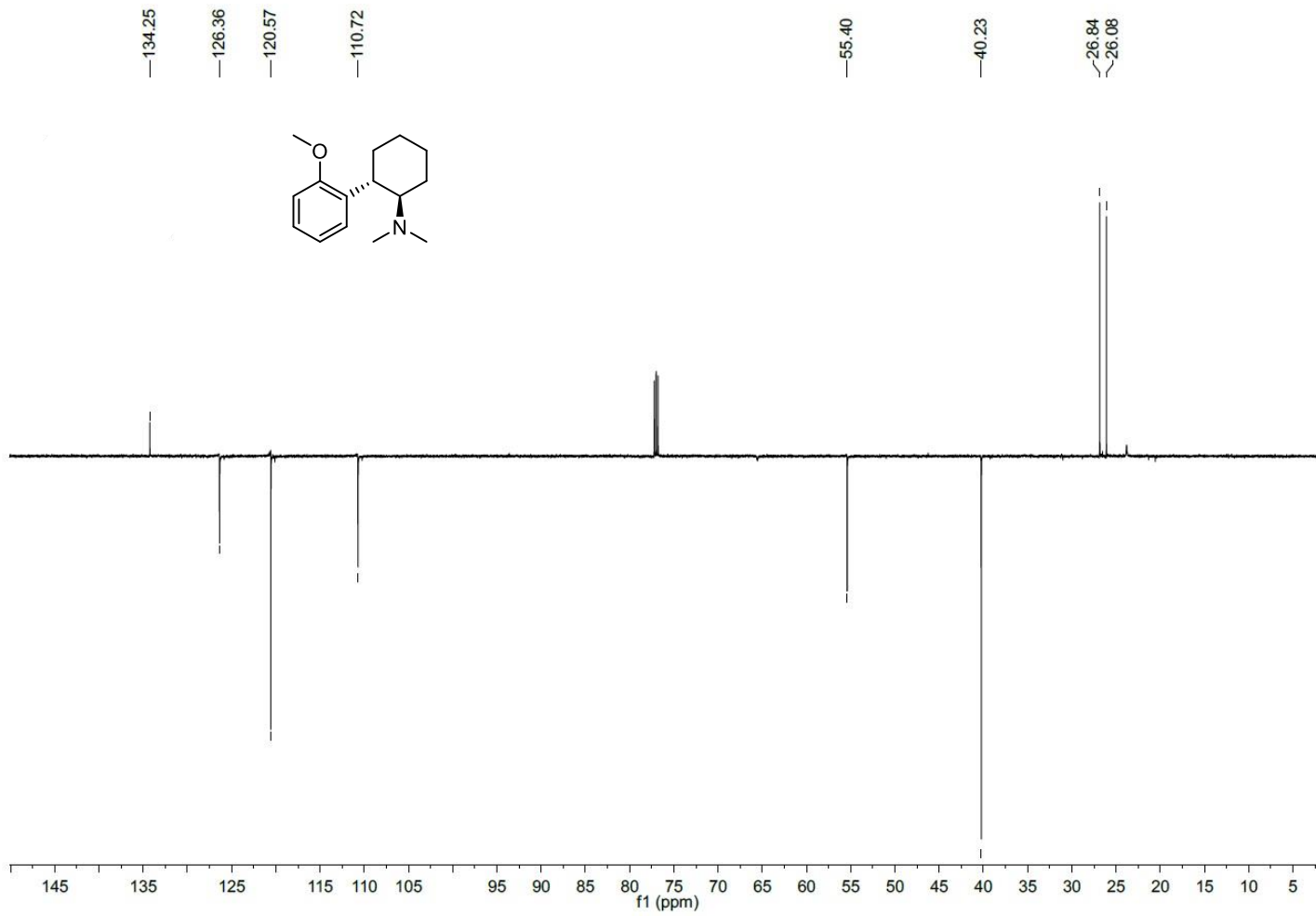
Şekil A. 77. **221** numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (600 Mhz $\text{d}^6\text{-DMSO}$)



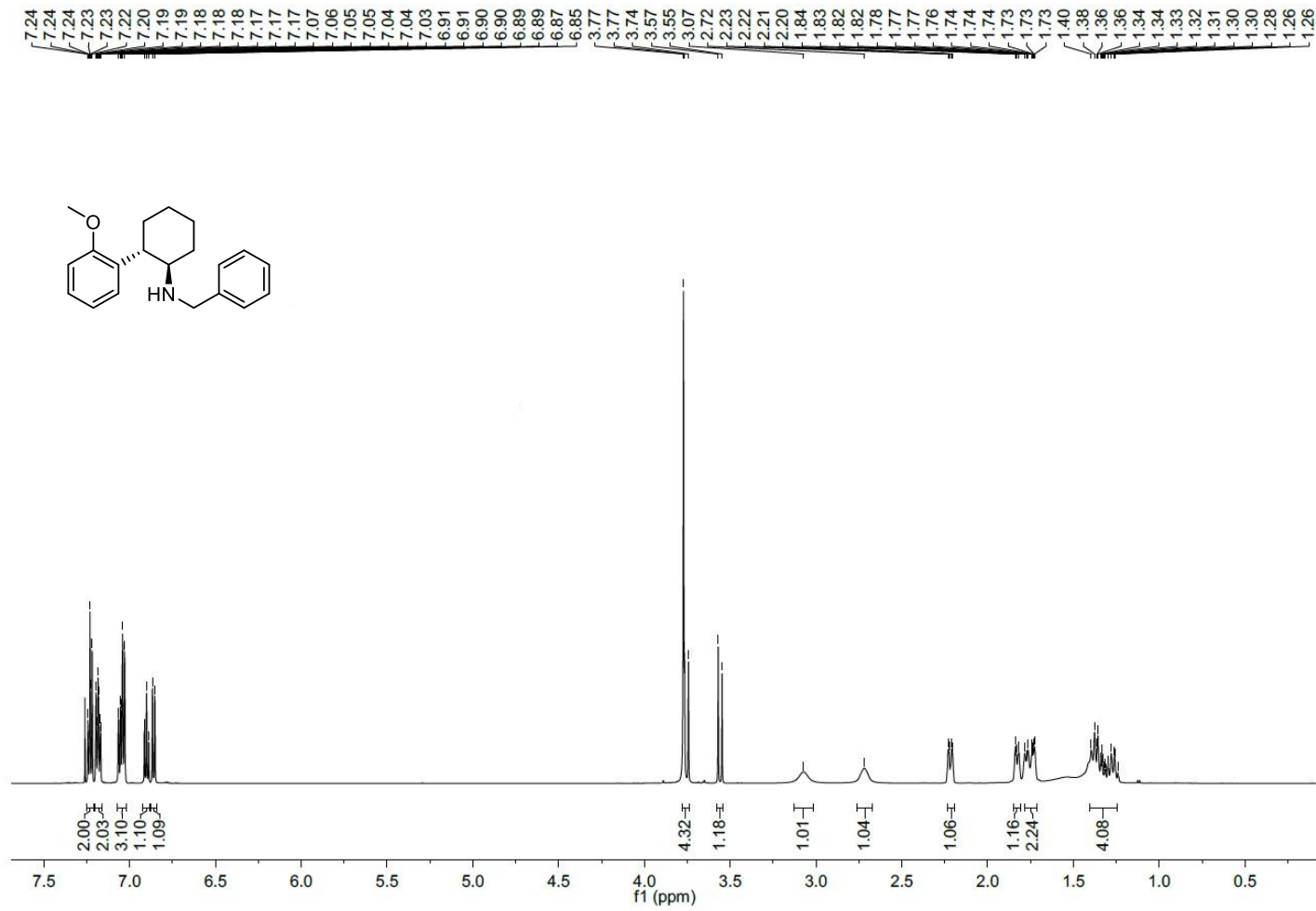
Şekil A. 78. **221** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (150 Mhz CDCl₃)



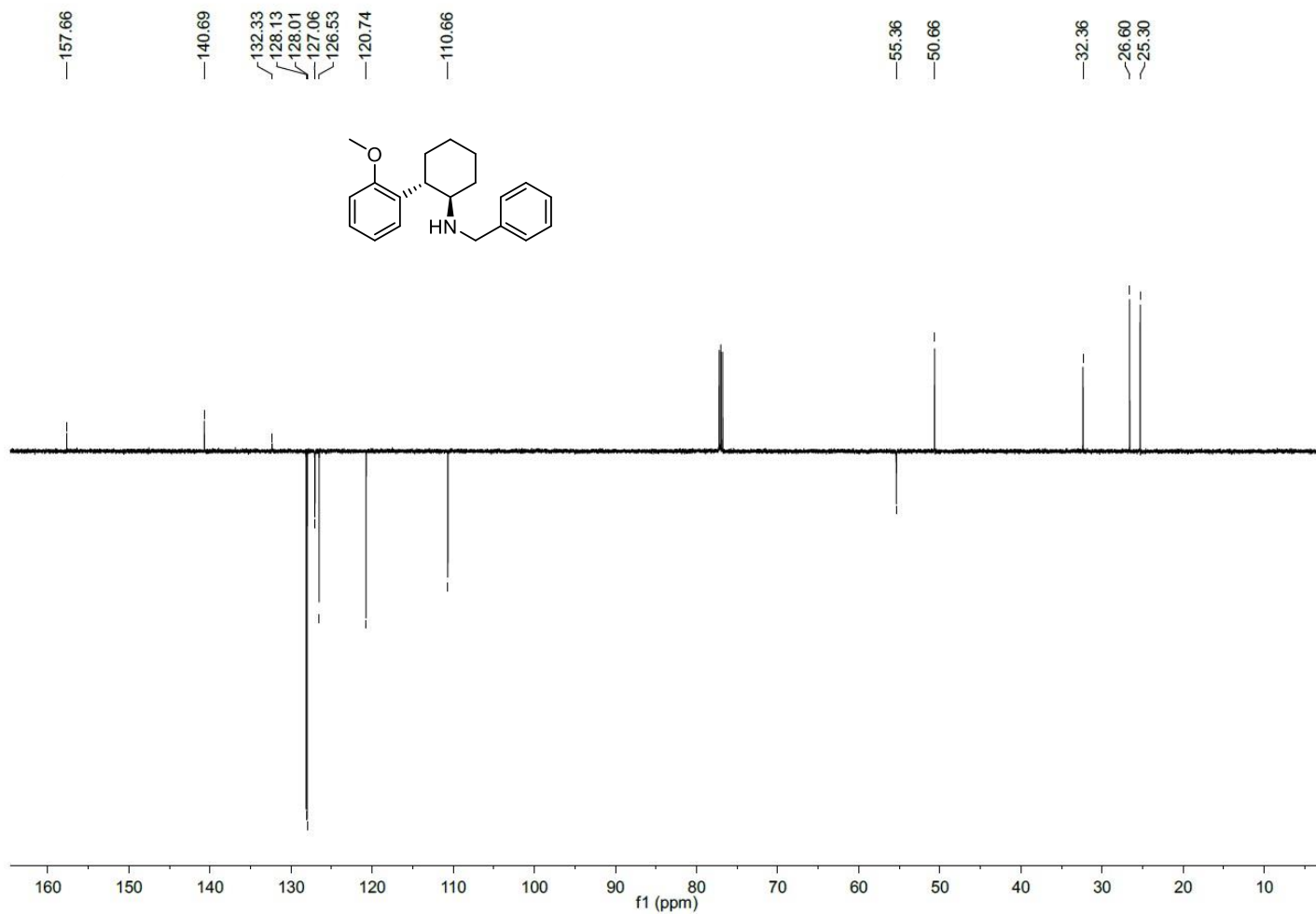
Şekil A. 79. **210b** numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (600 Mhz CDCl₃)



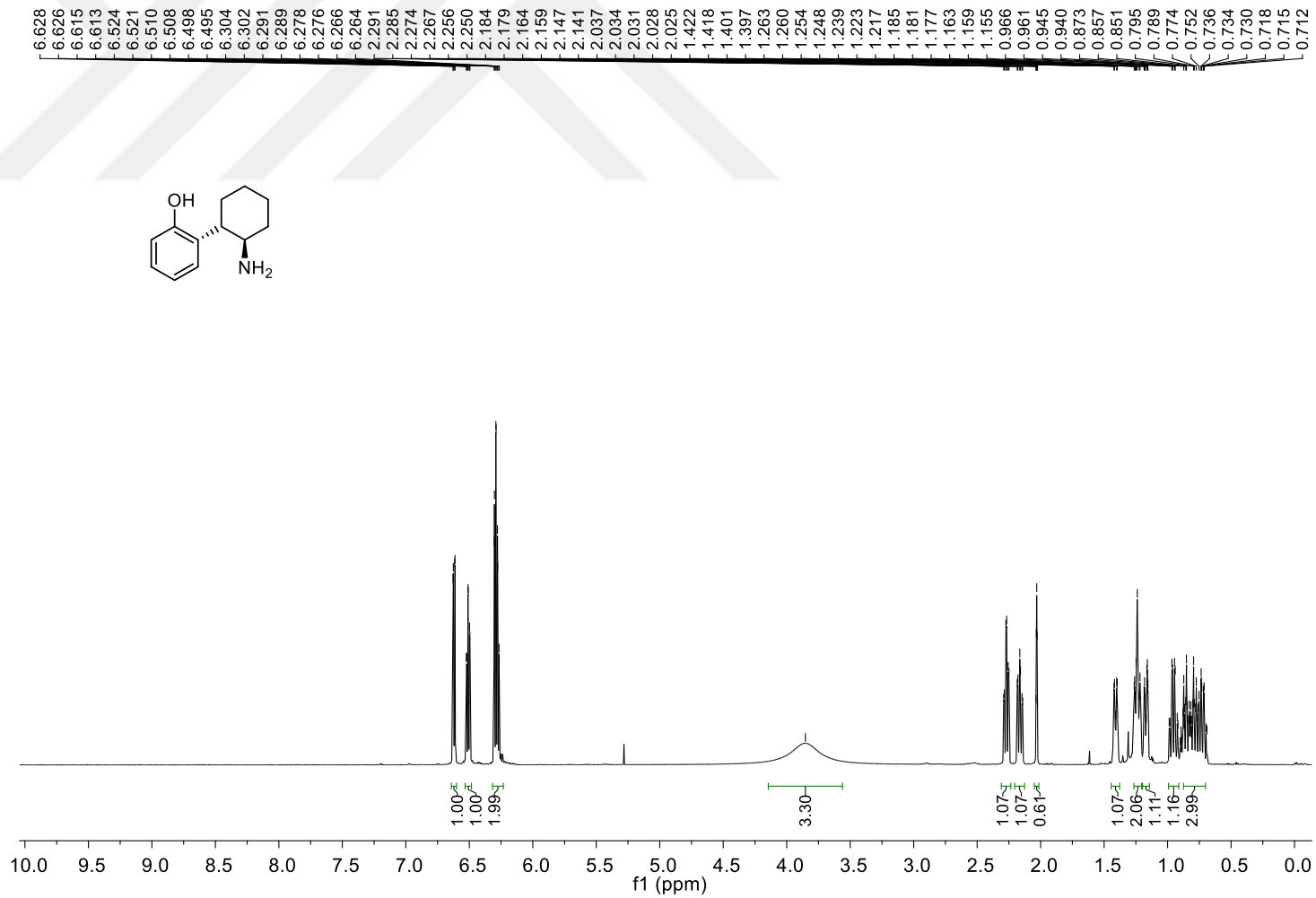
Şekil A. 80. **210b** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (150 Mhz APT, CDCl₃)



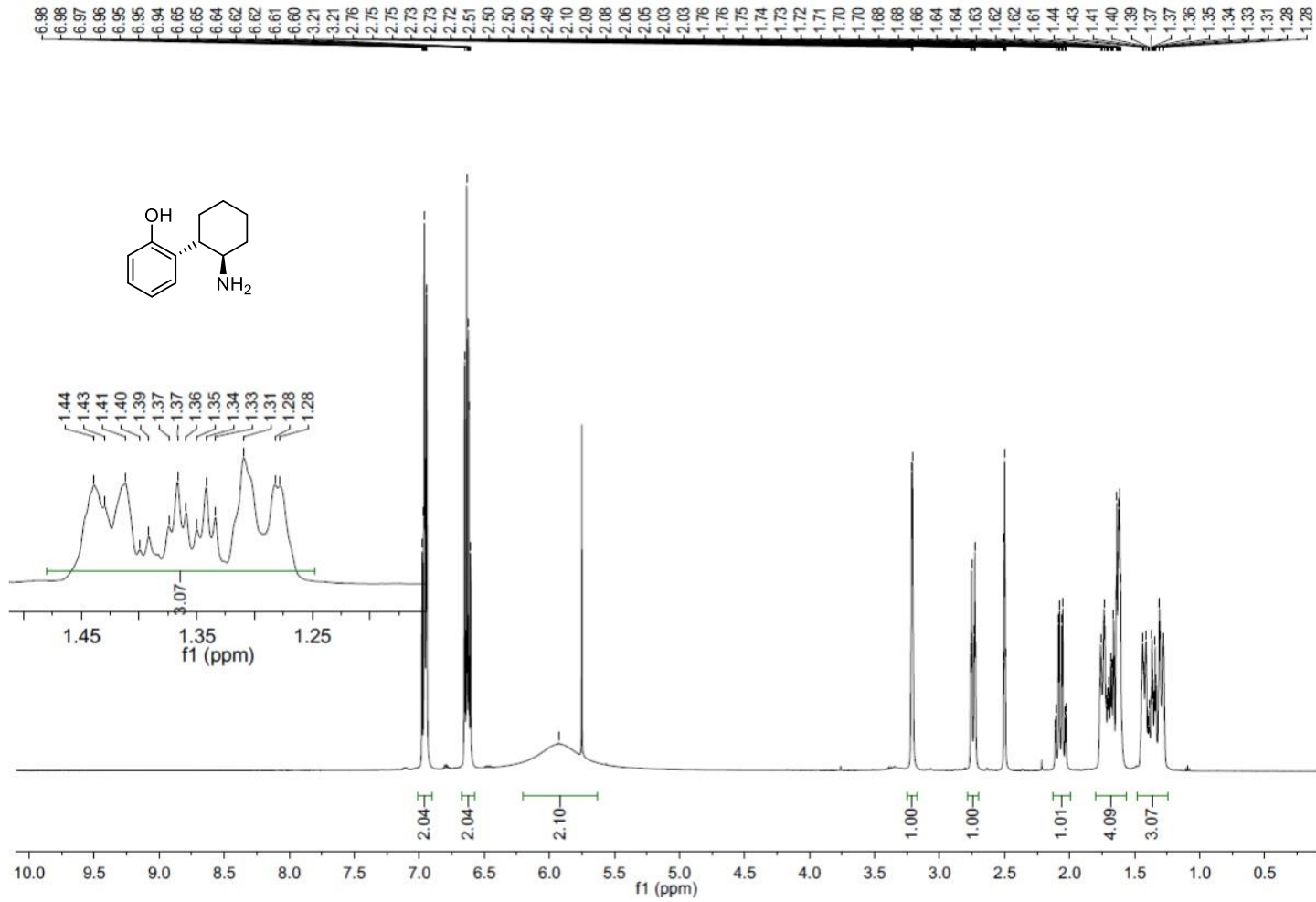
Şekil A. 81. **210c** numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (600 Mhz CDCl₃)



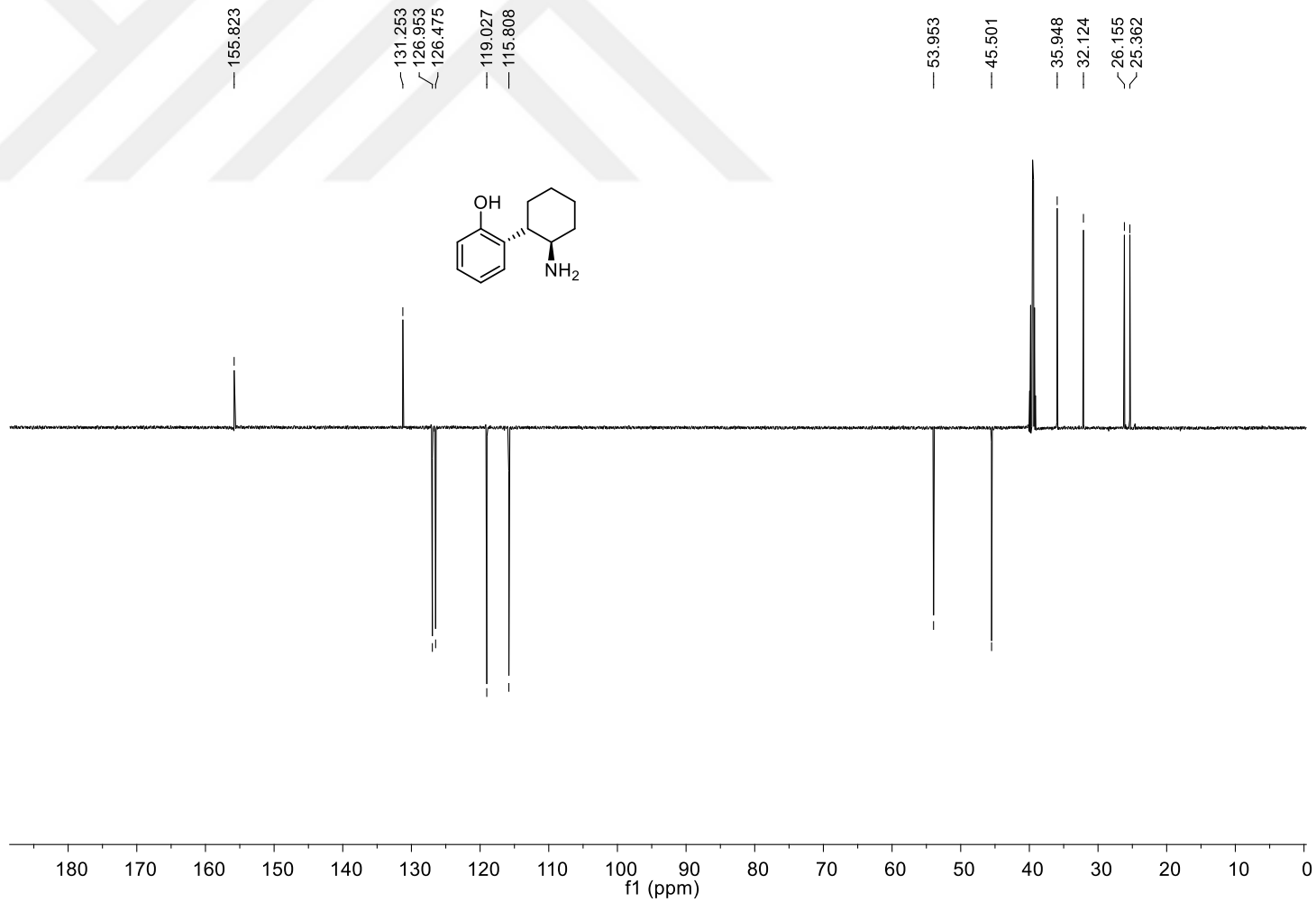
Şekil A. 82. **210c** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (150 Mhz APT, CDCl₃)



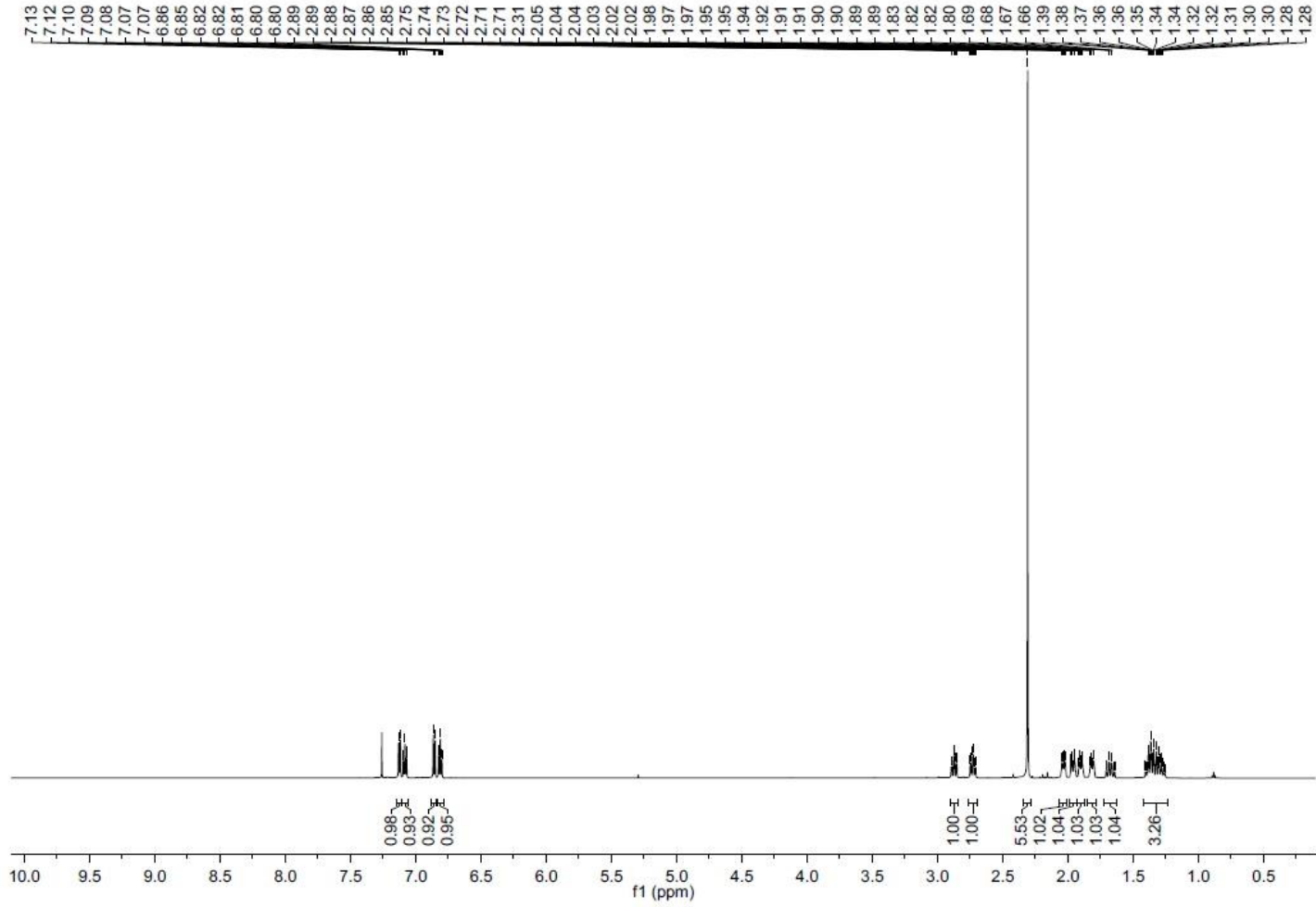
Şekil A. 83. **223a** numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (600 Mhz CDCl_3)



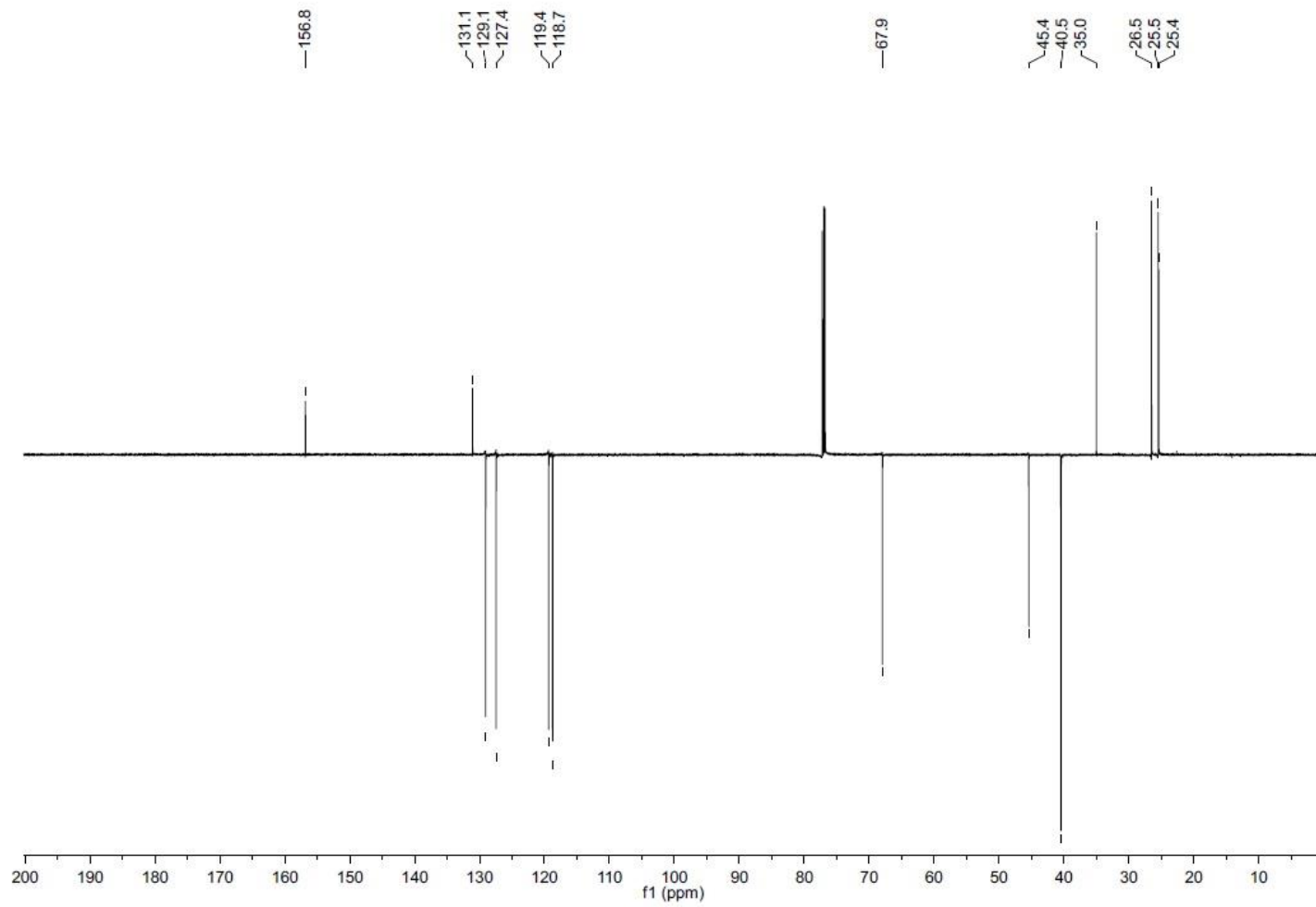
Şekil A. 84. 223a numaralı moleküle ait ¹H-NMR Spektrumu (600 Mhz d⁶-DMSO)



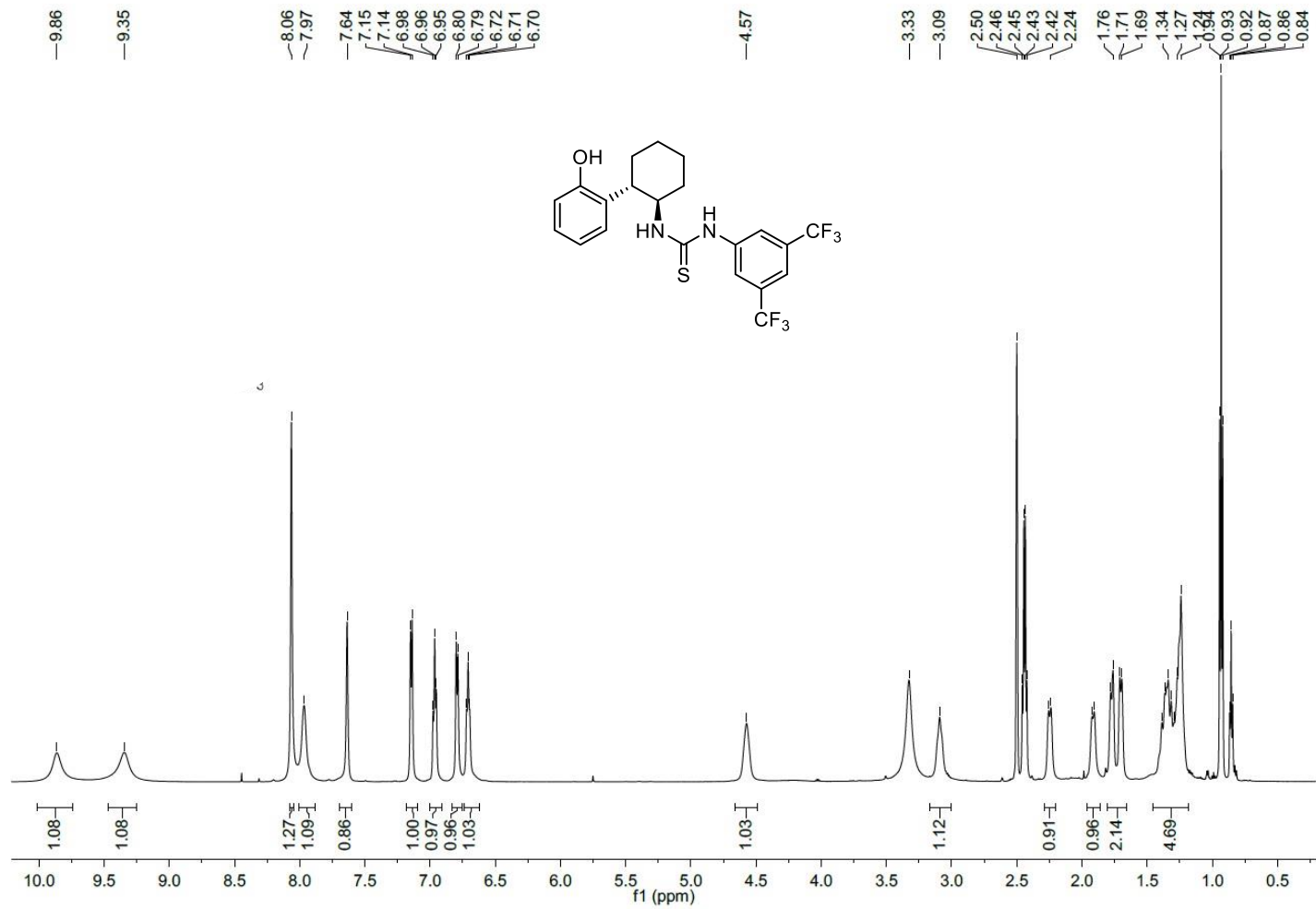
Şekil A. 85. **223a** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (150 Mhz APT, CDCl₃)



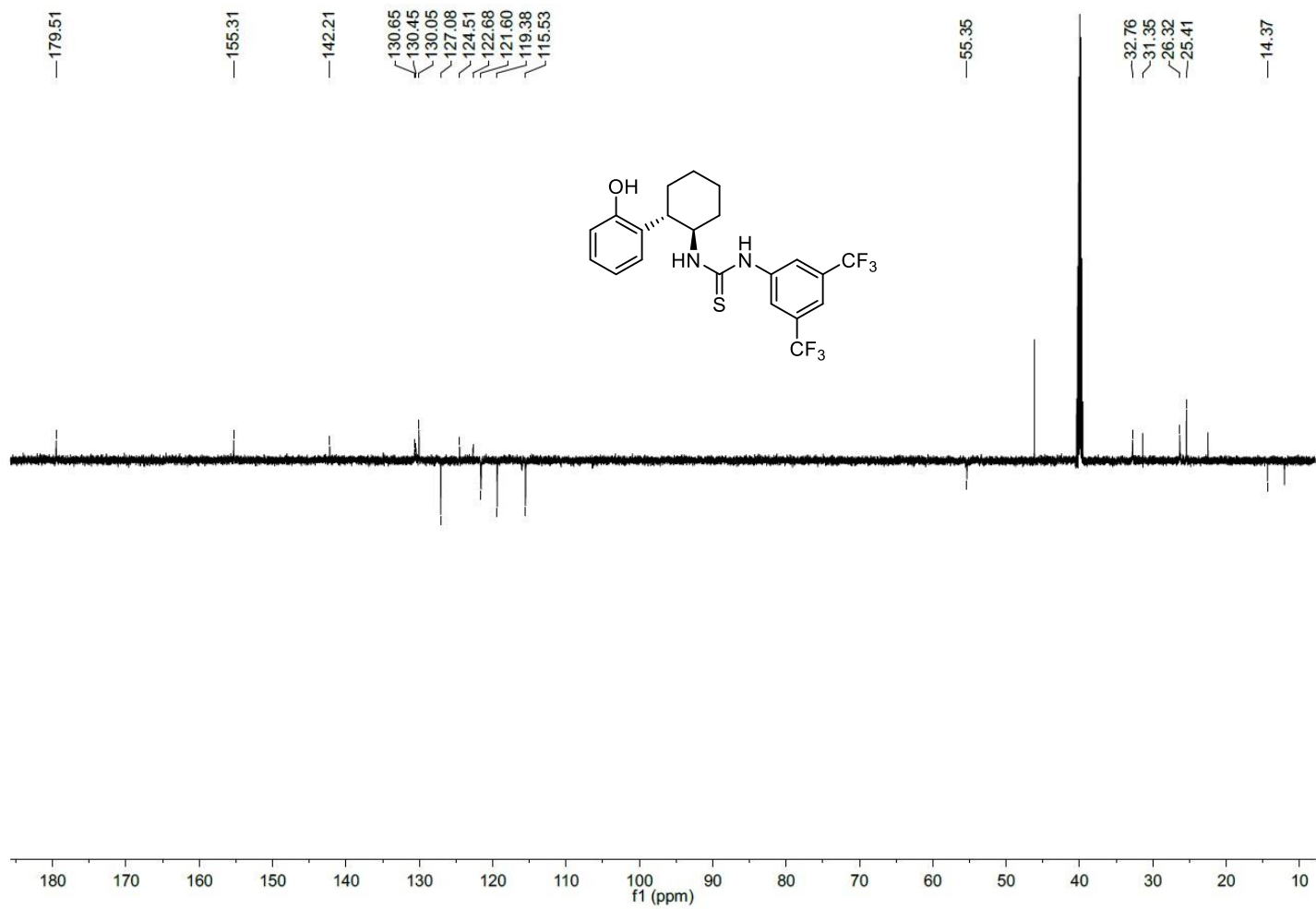
Şekil A. 86. **223b** numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (600 Mhz CDCl_3)



Şekil A. 87. **223b** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (150 Mhz CDCl₃)

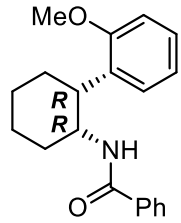


233e numaralı moleküle ait ^1H -NMR Spektrumu (600 Mhz CDCl_3)

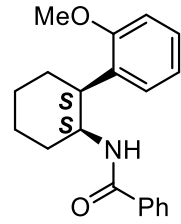


Şekil A. 88. **223e** numaralı moleküle ait ¹³C-NMR Spektrumu (150 Mhz APT, CDCl₃)

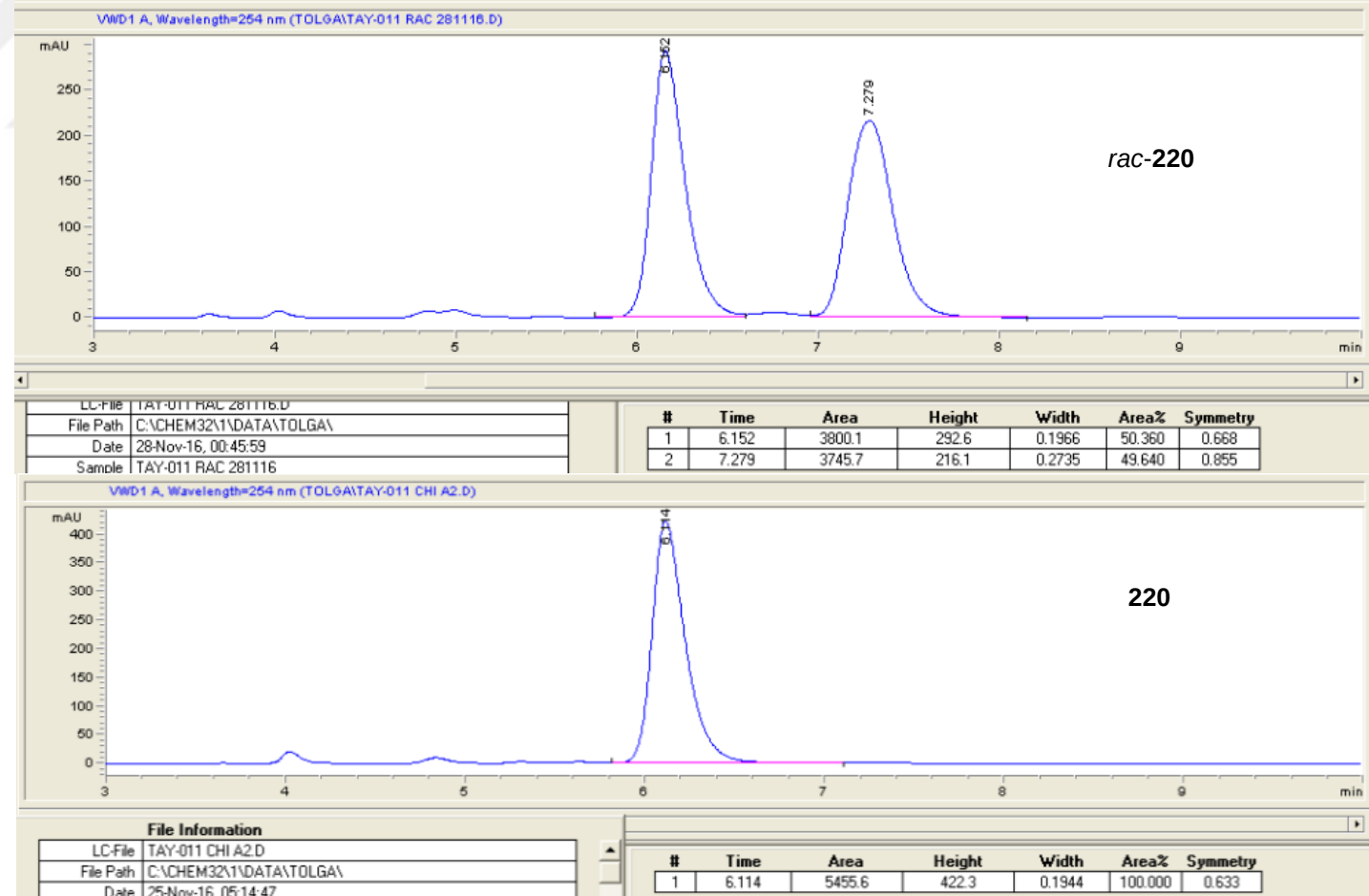
EK B. HPLC Kromatogramları



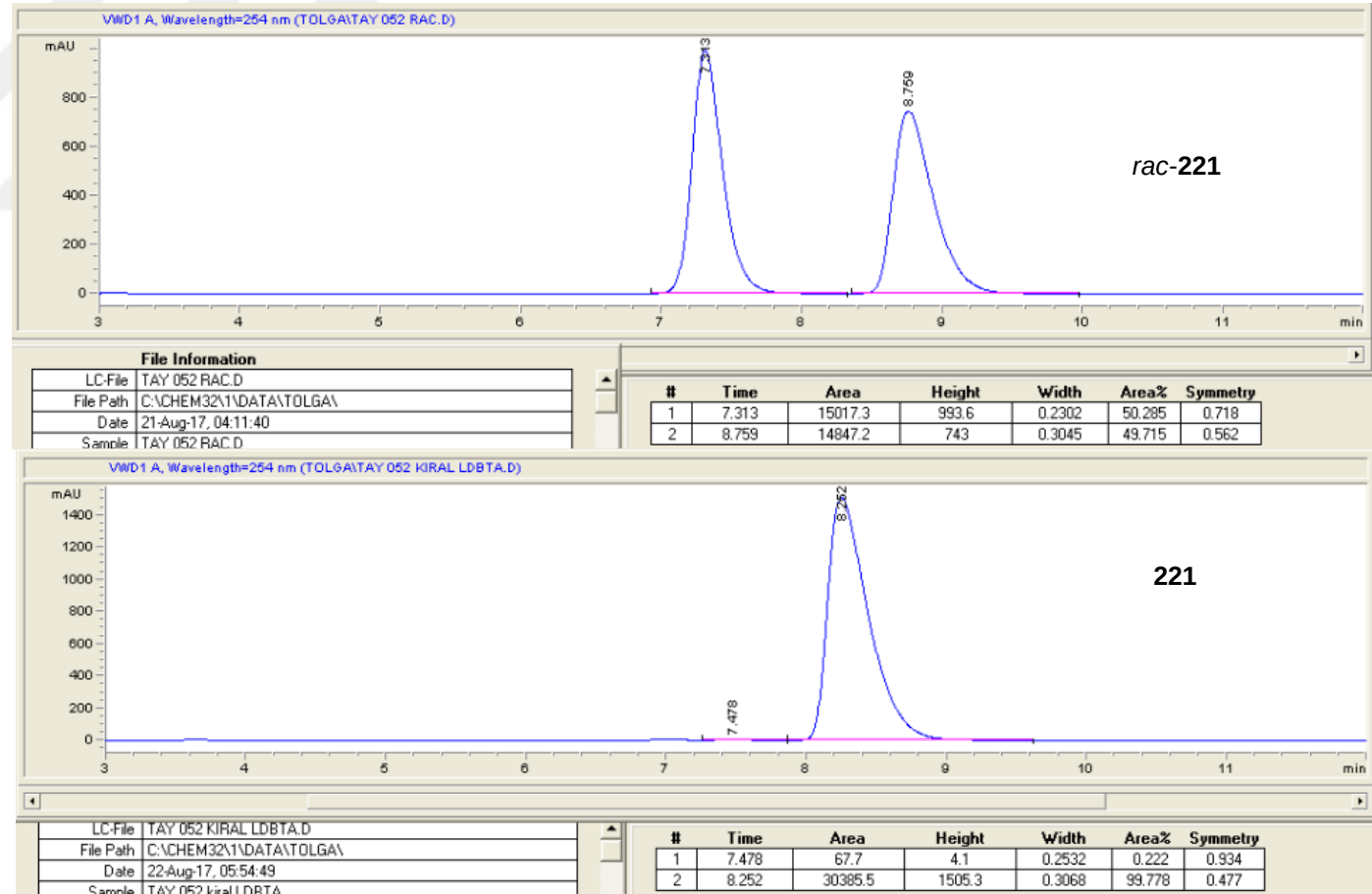
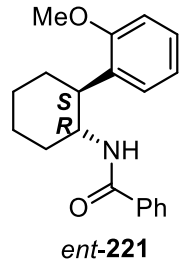
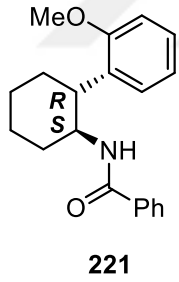
220



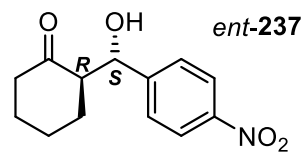
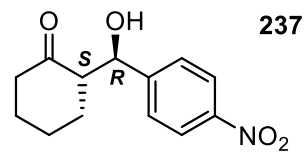
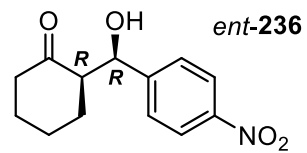
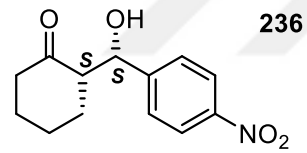
ent-220



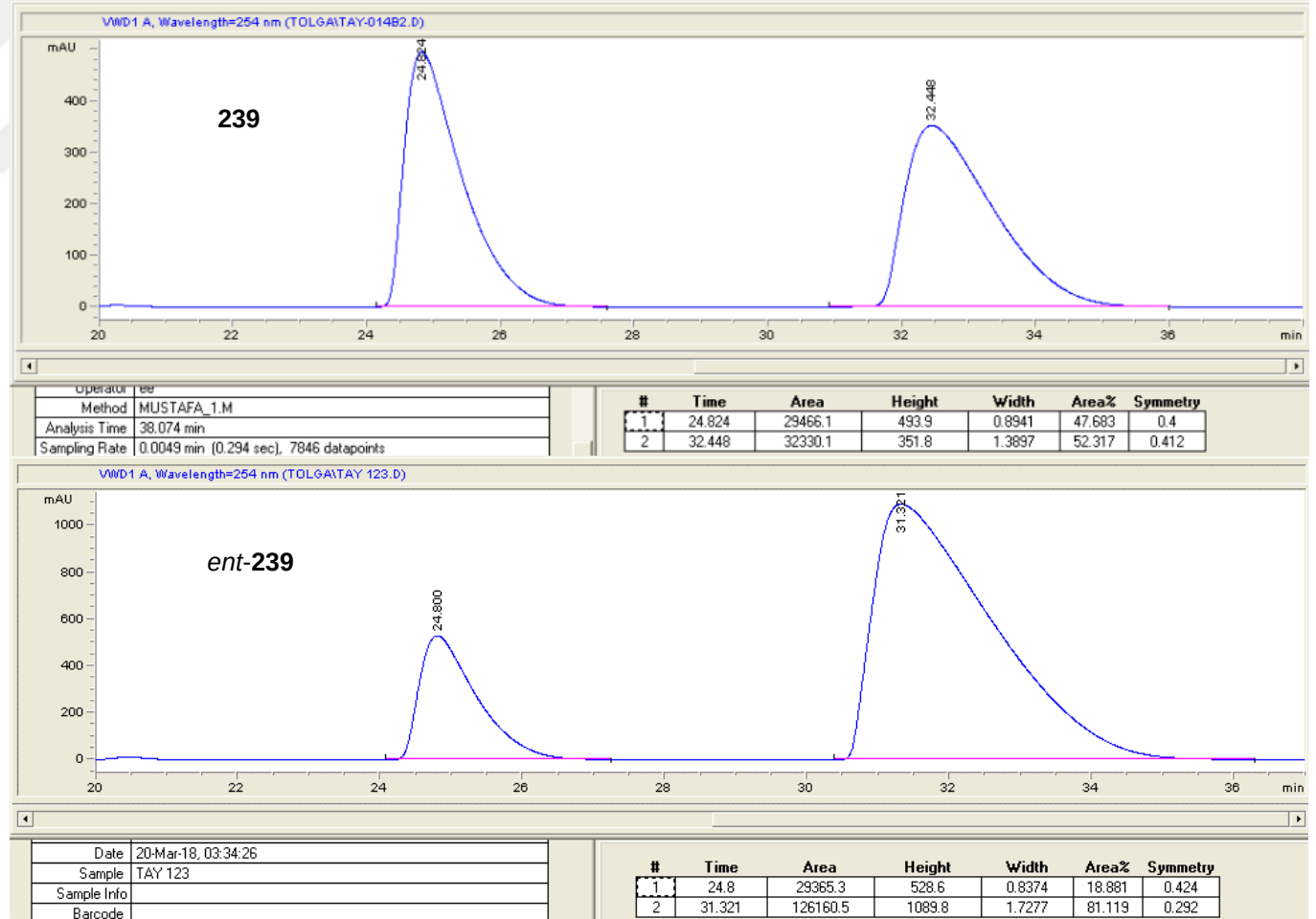
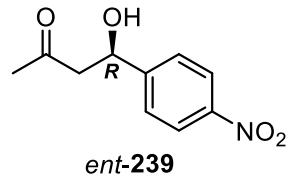
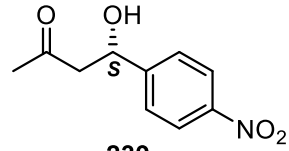
Şekil B. 1. *rac*-220 ve 220 numaralı moleküllere ait HPLC kromatogramları



Şekil B. 2. **rac-221** ve **221** numaralı moleküllere ait HPLC kromatogramları



Şekil B. 3. **236** ve **237** numaralı bileşiklere ait HPLC kromatogramları



Şekil B. 4. **239** ve **ent-239** numaralı bileşiklere ait HPLC kromatogramları

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mustafa Ali TEZEREN
Doğum Yeri ve Yılı : Mersin/Tarsus, 1986
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : mustaphatezeren@gmail.com

Eğitim Durumu

Lise : Mersin Hacı Sabancı Anadolu Lisesi, 2003
Lisans : SDÜ, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya
Yüksek Lisans : SDÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya

Mesleki Deneyim

ULKAR Kimya : 2017-(halen)

Yayınlar

- Dilek, Ö., Tezeren, M. A., Tilki, T., and Ertürk, E., 2018. Chiral 2-(2-hydroxyaryl)alcohols (HAROLs) with a 1,4-Diol Scaffold as a New Family of Ligands and Organocatalysts. *Tetrahedron*, 74(2), 268–286.
- Dilek, Ö., Tezeren, M. A., Tilki, T., Ertürk, E., 2019. Chiral 1,4-Aminoalkylphenols for Enantioselective Diethylzinc Addition to Aldehydes. *Turkish Journal of Chemistry*, 43, 612–623.
- Ertürk, E., Tezeren, M.A., Atalar, T., Tilki, T., 2012. Regioselective Ring-opening of Epoxides with ortho-lithioanisoles Catalyzed by $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. *Tetrahedron*, 68(32), 6463–6471.
- Ertürk, E., Tezeren, M.A., Tilki, T., Erdogan, T., Gören, A.C., 2012. Polymerization of Epoxides Catalyzed by a Mixed-valent Iron Trifluoroacetate $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_6(\text{H}_2\text{O})_3]$. *Polymer International*, 61(5), 795–799.
- Patir, S., Tezeren M. A., Bekir., S., Ertürk, E., 2016. Stereoselective Total Synthesis of (±)-Dasycarpidol and (±)-Dasycarpidone. *Synthesis*, 48(23), 4175–4180.
- Tezeren, M. A., Yeşil, T. A., Zorlu, Y., Tilki, T., Ertürk, E., 2018. Enantiopure cis-and trans-2-(2-aminocyclohexyl)phenols: Effective Preparation, Solid-state Characterization, and Application in Asymmetric Organocatalysis. *European A Journal Organic Chemistry*, 48, 7017–7032.