

**KİRAL ASETAL HİDROPEROKSİTLER:
SENTEZ VE ALLİLİK ALKOL, ENON VE
SÜLFÜRLERİN ASİMETRİK OKSİDASYONU**

Ayşenur YILMAZ

Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

2014

Her hakkı saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OPTİKÇE KİRAL ASETAL HİDROPEROKSİTLER: SENTEZ VE
ALLİLİK ALKOL, ENON VE SÜLFÜRLERİN ASİMETRİK
OKSİDASYONU**

Ayşenur YILMAZ

KİMYA ANABİLİM DALI

**ERZURUM
2014**

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

**KİRAL ASETAL HİDROPEOKSİTLER: SENTEZ VE ALLİLİK AKOL, ENON
VE SÜLFÜRLRİN ASİMETRİK OKSİDASYONU**

Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ danışmanlığında, Ayşenur YILMAZ tarafından hazırlanan bu çalışma **8.5.2014** tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği/oy çokluğu** (.../...) ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza :

Üye : Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ

İmza :

Üye : Doç. Dr. Mesut TAŞKIN

İmza :

Yukarıdaki sonuç;
Enstitü Yönetim Kurulu **15.05.2014** tarih ve **20/637** nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Tübitak projeleri kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: TBAG-111T204

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

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KİRAL ASETAL HİDROPEROKSİTLER: SENTEZ VE ALLİLİK ALKOL, ENON VE SÜRFÜRLERİN ASİMETRİK OKSİDASYONU

Ayşenur YILMAZ

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ

Bu tez çalışması iki bölümden oluşmaktadır. Çalışmanın ilk bölümünde sırasıyla; ticari olarak satın alınan ilgili çıkış bileşiklerinin asetallenmesi, asetallerin rasemik asetal hidroperoksitlere dönüştürülmesi ve rasemik asetal hidroperoksitlerin HRP katalizli enzimatik kinetik ayrılması ile enantiyomerik saf yeni bir sınıf asetal hidroperoksitler hazırlanmıştır. İkinci bölümde, enantiyomerik saf kiral hidroperoksitlerin etkinlik ve stereoseçicilik parametreleri üç model reaksiyon üzerinde test edilmiştir: allilik alkollerin Sharpless asimetrik epoksidasyonu, α,β -doymamış enonların Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ve sülfürlerin Kagan asimetrik sülfoksidasyonu. Bu çalışmadan elde edilen stereokimyasal veriler literatürde bilinen kiral hidroperoksitler ile karşılaştırılmıştır. Allilik alkollerin Sharpless asimetrik epoksidasyonunda ve enonların Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonunda sırasıyla %0-85 ve %0-84 arasında değişen enantiyomerik fazlalık (e.f) değerleri elde edilirken, sülfürlerin Kagan asimetrik oksidasyonunda enantiyomerik fazlalık değerlerinin (e.f) %0-20 olduğu belirlendi.

2014, 217 sayfa

Anahtar Kelimeler: hidroperoksit, kinetik ayrılma, kiral, allilik alkol, epoksi alkol, enon, epoksi keton, stereoseçicilik, sülfür, sülfoksit, sülfon

ABSTRACT

Master Thesis

CHIRAL ACETAL HYDROPEROXIDES: SYNTHESIS AND ASYMMETRIC OXIDATION OF ALLYLIC ALCOHOLS, ENONES AND SULFIDES

Ayşenur YILMAZ

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

Suparvisor: Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ

This study consists of 2 parts. The first part of this study is devoted to the acetalization of commercially available starting material, the transformation of these acetals into racemic acetal hydroperoxides, and the preparation of enantiomerically pure acetal hydroperoxides via the HRP-catalyzed enzymatic kinetic separation from the racemic acetal hydroperoxides, respectively. In the second part, reactivity and stereoselectivity of these enantiomerically pure acetal hydroperoxides were tested in three model reactions: Sharpless asymmetric epoxidation of allylic alcohols, the Weitz-Scheffer asymmetric epoxidation of α,β -unsaturated enones, and the Kagan asymmetric oxidation of sulfides. The stereochemical outcomes obtained from this work were compared with those obtained with other chiral hydroperoxides. Enantioselectivities with e.e values up to 85% were obtained for the Sharpless epoxidation of allylic alcohols and the Weitz-Scheffer epoxidation of enones, while low enantioselectivities (up to 20% e.e) were determined in the Kagan oxidation of sulfides.

2011, 217 pages

Keywords: hydroperoxide, kinetic resolution, chiral, allylic alcohol, epoxy alcohol, enone, epoxy ketone, stereoselectivity, sulfur, sulfoxide, sulfone

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma, TÜBİTAK (TBAG-111T204) tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde Sayın Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ yöneticiliğinde gerçekleştirilmiştir.

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

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

Ortak çalışmalarımız esnasında bilgi ve birikimlerinden her zaman faydalandığım çok değerli hocam Sayın Yrd.Dr.Murat ÇAKICI'ya ve çalışmalarım esnasında çok büyük yardım gördüğüm çalışma arkadaşlarım Sayın Saffet ÇELİK'e, Sayın Erbay KALAY'a ve Sayın Halide Sedef KARAMAN'a desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

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

Ayrıca çalışmalarım esnasında ve tez yazımı süresince gösterdikleri sonsuz destek ve fedakarlıktan dolayı aileme ve Sayın Derya AKTAŞ'a candan teşekkür ederim.

Ayşenur YILMAZ

Nisan, 2014

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Rasemik Karışımın Enantiyomerlerine Ayırıştırılması.....	3
1.2. Asimetrik Sentez.....	5
1.2.1. Kiral havuz yöntemi.....	5
1.2.2. Kiral yardımcımlarla gerçekleştirilen asimetrik sentez.....	6
1.2.3. Enantiyoseçici katalizör.....	6
2. KAYNAK ÖZETİ.....	9
2.1. Allilik Alkollerin Sharpless Asimetrik Epoksidasyonu.....	9
2.1.1. Allilik alkollerin enantiyomerik saf hidroperoksitlerle shaarpless asimetrik epoksidasyonu.....	13
2.2. Jacobsen-Katsuki Epoksidasyonu.....	16
2.3. Shi Epoksidasyonu.....	18
2.4. Weitz-Scheffer Asimetrik Epoksidasyonu.....	19
2.4.1. Optikçe saf hidroperoksit eşliğinde yapılan weitz-scheffer asimetrik epoksidasyonu.....	24
2.4.2. Optikçe saf hidroperoksit eşliğinde yapılan kagan asimetrik sülfoksidasyonu.....	28
2.5. Amaç.....	31
3. METARYAL ve YÖNTEM.....	34
3.1. Enantiyomerik Saf Asetal Hidroperoksitlerin Sentezi.....	34
3.2. Optikçe Aktif Asetal Hidroperoksit (S)-34b-c İle Allilik Alkollerin Sharpless Asimetrik Epoksidasyonu.....	43

3.3. Optikçe Aktif Asetal Hidroperoksitler 34b-c İle Enon 24a-n'nin	
Weitz-Scheffer Asimetrik Epoksidasyonu	61
3.4. Optikçe Aktif Asetal Hidroperoksitler 34b-c İle Sülfür 28a-n'nin Kagan	
Asimetrik Sülfoksidasyonu	75
4. BULGULAR	83
4.1. Kromatografik Ayırmalar	83
4.1.1. Kolon kromatografisi	83
4.1.2. İnce tabaka kromatografisi	83
4.1.3. Kromatatron.....	83
4.2. Spektrumlar	83
4.3. Deneyler	84
4.3.1. Asetal hidroperoksitlerin sentezi	84
4.3.1.a. 1-metoksiisokroman (33b)'nin sentezi	84
4.3.1.b. 1,3-Dihidroizobenzofuran-1-ol (33c)'nin sentezi.....	85
4.3.1.c. 1-Metoksi-1,3-dihidro-2-benzofuran (33e)	86
4.3.1.d. 2-(dimetoksimetin)naftalin (33d)	86
4.3.1.e. <i>rac</i> -1-hidroperoksiizokroman'ın sentezi	87
4.3.1.f. <i>rac</i> -1-hidroperoksi-1,3-dihidroisobenzofuran'ın (<i>rac</i> -31b) sentezi.....	88
4.3.1.g. <i>rac</i> -2-(hidroperoksi(metoksi)metil)naftalin'in (<i>rac</i> -34d) sentezi	89
4.3.1.h. Resemik asetal hidroperoksitlerin kinetik rezolüsyonu.....	90
4.3.2. Allilik alkollerin sentezi	92
4.3.2.a. (<i>E</i>)-2,3-difenilbut-2-en-1ol'un sentezi (12b).....	92
4.3.2.b. (<i>E</i>)-3-fenilbut-2-en-1ol'un sentezi (12d).....	95
4.3.2.c. 3,3-difenilprop-2-en-1-ol'un sentezi (12e)	97
4.3.2.d. 2-fenilprop-2-en-1ol (12f)	98
4.3.2.e. (<i>Z</i>)-3-fenilprop-2-en-1-ol (12h)	99
4.3.2.f. Sikloheks-1-en-1-ilmolanol (12k).....	100
4.3.3. Epoksi alkollerin sentezi	101
4.3.3.a. (2-metil-3-feniloksiran-2-il)metanol (13a).....	101
4.3.3.b. (2,3-difeniloksiran-2-il)metanol (13b)	101
4.3.3.c. (3,3-difeniloksiran-2-il)metanol (13c).....	102
4.3.3.d. (3-metil-3-feniloksiran-2-il)metanol (13d).....	102

4.3.3.e. (2-feniloksiran-2-il)metanol (13f)	103
4.3.3.f. (3-feniloksiran-2-il)metanol (<i>E</i> -13g)	103
4.3.3.g. (3-feniloksiran-2-il)metanol (<i>Z</i> -13h).....	104
4.3.3.h. (3-metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il)oksiran-2-il)metanol (<i>Z</i> -13j).....	104
4.3.4. Epoksi alkollerin benzoat esterlerinin sentezi	104
4.3.4.a. (3-metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il)oksiran-2-il)metilbenzoat (<i>E</i> -14i)	105
4.3.4.b. (3-metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il)oksiran-2-il)metilbenzoat (<i>Z</i> -14j).....	105
4.3.4.c. (3,3-dimetiloksiran-2-il)metil 4-nitrobenzoat (14e)	106
4.3.4.d. 7-oksabisiklo[4.1.0]heptan-1-ilmetil 4-nitrobenzoat (14k)	107
4.3.5. Allilik alkollerin asimetric epoksidasyonu.....	107
4.3.5.a. Allilik alkollerin Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ katalizli asimetric epoksidasyonu	107
4.3.5.b. Allilik alkollerin VO(acac) ₂ katalizli asimetric epoksidasyonu	108
4.3.6. Enonların sentezi	110
4.3.7. (<i>E</i>)-1-fenilbut-2-en-1-on (24i) (Riedrich <i>et al.</i> 2010)	113
4.3.8. Rasemik epoksi ketonların sentezi	115
4.3.8.a. Fenil (3-feniloksiran-2-il)metanon (25b).....	115
4.3.8.b. (3-feniloksiran-2-il)(<i>p</i> -tolil)metanon (25b)	116
4.3.8.c. (4-metoksifenil)(3-feniloksiran-2-il)metanon (25c)	116
4.3.8.d. Fenil (3-(<i>p</i> -tolil)oksiran-2-il)metanon (25d)	117
4.3.8.e. (3-(4-metoksifenil)oksiran-2-il) (fenil) metanon (25e)	117
4.3.8.f. (3-(klorofenil) oksiran-2-il) (fenil) metanon (25f).....	118
4.3.8.g. (3-(bromofenil) oksiran-2-il) (fenil) metanon (25g)	118
4.3.8.h. (3-(4-nitrofenil) oksiran-2-il) (fenil) metanon (25h)	119
4.3.8.i. (3-metiloksiran-2-il) (fenil) metanon (25i)	119
4.3.8.j. (3-(<i>tert</i> -butil) oksiran-2-il) (fenil) metanon (25j).....	120
4.3.8.k. (3-metil-3-feniloksiran-2-il) (fenil) metanon (25k).....	120
4.3.8.l. 7-oksabisiklo [4.1.0] heptan-2-on (25l).....	121
4.3.8.m. 3-metil-2,3-epoksisikloheksanon (25m)	121
4.3.8.n. 1-(7-oksabisiklo[4.1.0]heptan-1-il)etanon (25n).....	122
4.3.9. Enonların asimetric epoksidasyonu.....	122
4.3.10. Sülfoksitlerin sentezi	123
4.3.10.a. Fenilmetilsülfoksit (29a).....	124

4.3.10.b. Feniletilsülfoksit (29b)	124
4.3.10.c. Benzilmetilsülfoksit (29c)	124
4.3.10.d. <i>p</i> -tolilfenilmetilsülfoksit (29d)	125
4.3.10.e. <i>p</i> -tolilfeniletilsülfoksit (29e).....	125
4.3.10.f. <i>p</i> -metoksifenilmetilsülfoksit (29f)	126
4.3.10.g. <i>p</i> -klorfenilmetilsülfoksit (29g)	126
4.3.10.h. <i>p</i> -nitrofenilmetilsülfoksit (29h)	127
4.3.10.i. β -naftilmetilsülfoksit (29i)	127
4.3.11. Sülfürlerin asimetrik sülfoksidasyonu	127
5.TARTIŞMA ve SONUÇ	129
5.1. Allilik Alkollerin Asimetrik Sharpless Epoksidasyonu	129
5.2. Enonların Weitz-Scheffer Asimetrik Epoksidasyonu	132
5.3. Sülfürlerin Asimetrik Sülfoksidasyonu	136
KAYNAKLAR	139
EKLER	144
EK 1.....	144
EK 2.....	183
ÖZGEÇMİŞ	218

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

bs	broad (geniş) singlet
CMHP	kümen hidroperoksit
d	dublet
DCM	diklor metan
dd	dubletin dubleti
ddd	dubletin dubletinin dubleti
dt	dubletin tripleti
ef	enantiyomerik fazlalık
HRMS	yüksek çözünürlüklü kütle spektrometre
HRP	Horseradish Peroxidase
Kd	kütle denkliği
<i>m</i>	meta
m	multiplet
<i>o</i>	orto
<i>p</i>	para
s	singlet
t	triplet
<i>t</i> -Bu	tersiyer butil
<i>t</i> -BuOOH	tersiyer butil hidroperoksit
TFA	trifloro asetik asit
THF	tetrahidrofuran
TLC	ince tabaka kromotografisi (Thin Layer Chromotography)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Ketaminin enantiyomerleri	2
Şekil 1.2. Enantiyomerik saf bileşiklerin hazırlanma yöntemleri.....	2
Şekil 1.3. Rasem 1-fenilmetilamin (2) nin enantiyomerlerine ayrılması.....	3
Şekil 1.4. Asetat 3 'ün lipaz enzimi ile enantiyomerlerine kinetik yarılması.....	4
Şekil 1.5. (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-Safingol'ün (6) kiral havuz yöntemi ile sentezi.....	5
Şekil 1.6. (<i>R</i>)-Ester 8 'in kiral yardımcı yöntemi ile sentezi	6
Şekil 1.7. Katalizörlerin sınıflandırılması.....	7
Şekil 2.1. Alilik alkollerin Sharpless asimetric epoksidasyonu.....	9
Şekil 2.2. Alilik alkollerin Sharpless asimetric epoksidasyonu	10
Şekil 2.3. Sharpless asimetric epoksidasyonu mekanizması	11
Şekil 2.4. Vanadyum katalizörlüğünde alilik alkollerin Sharpless asimetric epoksidasyonu	12
Şekil 2.5. Vanadyum katalizörlüğünde alilik alkollerin Sharpless asimetric epoksidasyonu	12
Şekil 2.6. Alilik alkollerin titanyum katalizörlüğünde optikçe aktif hidroperoksitlerle yapılan Sharpless asimetric epoksidasyonu	13
Şekil 2.7. Alilik alkollerin vanadyum katalizörlüğünde optikçe aktif hidroperoksitlerle yapılan Sharpless asimetric epoksidasyonu	14
Şekil 2.8. Alilik alkollerin titanyum katalizörlüğünde optikçe aktif hidroperoksit 19a-c ile yapılan Sharpless asimetric epoksidasyonu	15
Şekil 2.9. Alilik alkollerin vanadyum katalizörlüğünde 17b ve 17c optikçe aktif hidroperoksitlerle yapılan Sharpless asimetric epoksidasyonu	15
Şekil 2.10. Alilik alkollerin POM-katalizörlüğünde optikçe aktif hidroperoksit 18a ile yapılan asimetric epoksidasyonu	16
Şekil 2.11. Alkenlerin Jacobsen asimetric epoksidasyonu	17
Şekil 2.12. Metal katalizli epoksidasyon mekanizması	18
Şekil 2.13. Dioksiran bileşiğinin oluşum mekanizması.....	18
Şekil 2.14. Shi kiral keton katalizörleri ve alkenlerin asimetric epoksidasyonu.....	19
Şekil 2.15. Enonların Weitz-Scheffer epoksidasyonu	20

Şekil 2.16. Epoksi ketonların çeşitli ürünlere dönüşümü	21
Şekil 2.17. Enonların Julia-Colonna asimetric epoksidasyonu	22
Şekil 2.18. α,β doymamış enonların Enders yöntemiyle Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu	22
Şekil 2.19. α,β -doymamış enonların kiral faz transfer katalizörlüğünde (24) Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu.....	23
Şekil 2.20. α,β -doymamış enon bileşiğinin (R)-BINOL katalizörlüğünde Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu.....	23
Şekil 2.21. α,β -doymamış enon bileşiğinin optikçe aktif hidroperoksitlerle yapılan Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu.....	24
Şekil 2.22. Optikçe aktif hidroperoksit 16b-d ve 19a ile enonların Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu	25
Şekil 2.23. Optikçe aktif hidroperoksit 15a ile enon 24a 'nın Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu	25
Şekil 2.24. Optikçe aktif hidroperoksit 17c ile yapılan Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu	26
Şekil 2.25. Omeprazole ve Esomeprazole bileşiklerinin yapısı.....	27
Şekil 2.26. Sülfür 28d 'nin Modena asimetric sülfoksidasyonu.....	27
Şekil 2.27. Sülfür 28d 'nin Modena asimetric sülfoksidasyonu.....	28
Şekil 2.28. PhIO ₂ ile Kagan asimetric Sülfoksidasyonu.....	28
Şekil 2.29. Optikçe saf hidroperoksit 19a-c ile sülfürlerin Kagan asimetric sülfoksidasyonu	29
Şekil 2.30. Titanyum katalizörlüğünde optikçe saf hidroperoksit 16a ile sülfürlerin Kagan asimetric sülfoksidasyonu.....	29
Şekil 2.31. Kiral hidroperoksit TADOOH (18a) ile yapılan Kagan asimetric sülfoksidasyonu.....	30
Şekil 2.32. Kiral hidroperoksit 17c ile yapılan Kagan asimetric sülfoksidasyonu.....	30
Şekil 2.33. Asimetric oksidasyonlarında kullanılan enantiyomerik saf hidroperoksitler	32
Şekil 2.34. Bu çalışma kapsamında hazırlanan asetal hidroperoksitler	33
Şekil 3.1. Benzaldehit (32a)'nın metanol ile asetal 33a 'ya dönüşümü	34
Şekil 3.2. Asetal 33b 'nin izokroman'dan (32b) sentezi	35

Şekil 3.3. Lakton 32c 'nin DIBAL-H ile indirgenmesi	35
Şekil 3.4. Laktol 33c 'nin iyotmetan ile metilasyonu	35
Şekil 3.5. 2-Naftilaldehit (32d)'nin metanol ile asetal 33c 'ye dönüşümü	36
Şekil 3.6. Asetal 33a 'nın hidrojen peroksit ile AcOH katalizli hidroperoksidasyonu.....	36
Şekil 3.7. Asetal 33b 'nin hidrojen peroksit ile H ₂ SO ₄ katalizli hidroperoksidasyonu ...	36
Şekil 3.8. Asetal hidroperoksit <i>rac</i> - 34c 'nin iki yöntemle hazırlanması	37
Şekil 3.9. Asetal 33d 'nin hidrojen peroksit ile AcOH katalizli hidroperoksidasyonu ...	37
Şekil 3.10. Rasemik asetal hidroperoksitlerin HRP katalizli kinetik ayrımı	38
Şekil 3.11. Laktol (<i>S</i>)- 33b 'için önerilen rasemleşme mekanizması	40
Şekil 4.1. (<i>E</i>)-2,3-difenilbut-2-en-1ol (12b)'nin sentez dizaynı	92
Şekil 4.2. (<i>E</i>)-3-fenilbut-2-en-1ol (12d)'nin sentez dizaynı	95
Şekil 4.3. 3,3-difenilprop-2-en-1-ol (12e)'nin sentez dizaynı.....	97
Şekil 5.1. Enon 24a-h 'in (<i>S</i>)-hidroperoksit ile epoksidasyonunda gözlenen enantiyotopik yüzey seçiciliği	133
Şekil 5.2. Enon 21j 'nin (<i>S</i>)-hidroperoksit ile epoksidasyonunda gözlenen enantiyotopik yüzey seçiciliği	133
Şekil 5.3. Enon 21i 'nin (<i>S</i>)- 34b ve (<i>S</i>)- 34d ile epoksidasyonunda gözlenen enantiyotopik yüzey seçiciliği	134

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Asetal hidroperoksit <i>rac</i> - 34a 'nın guaikol eşliğinde HRP katalizli ayrıştırılması	39
Çizelge 3.2. Asetal hidroperoksit <i>rac</i> - 34b 'nin guaikol eşliğinde HRP katalizli ayrıştırılması	39
Çizelge 3.3. Asetal hidroperoksit <i>rac</i> - 34c 'nin guaikol eşliğinde HRP katalizli ayrıştırılması	41
Çizelge 3.4. Asetal hidroperoksit <i>rac</i> - 34d 'nin guaikol eşliğinde HRP katalizli ayrıştırılması	42
Çizelge 3.5. Sharpless asimetrik epoksidasyonunda kullanılan alilik alkoller (12a–k) ve Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonunda kullanılan α,β -Doymamış Enonlar (24a–n)	42
Çizelge 3.6. Model allilik alkol <i>E</i> - 12a 'nın Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄ varlığında asetale hidroperoksit (<i>S</i>)- 34b ile asimetrik epoksidasyonu.....	44
Çizelge 3.7. Model allilik alkol <i>E</i> - 12a 'nın VO(<i>acac</i>) ₂ varlığında asetale hidroperoksit (<i>S</i>)- 34b ile asimetrik epoksidasyonu.....	45
Çizelge 3.8. Model allilik alkol <i>E</i> - 12a 'nın Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄ varlığında asetale hidroperoksit (<i>S</i>)- 34c ile asimetrik epoksidasyonu	46
Çizelge 3.9. Model allilik alkol <i>E</i> - 12a 'nın VO(<i>acac</i>) ₂ varlığında asetale hidroperoksit (<i>S</i>)- 34c ile asimetrik epoksidasyonu.....	47
Çizelge 3.10. Model allilik alkol <i>E</i> - 12a 'nın Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄ varlığında asetale hidroperoksit (<i>S</i>)- 34d ile asimetrik epoksidasyonu.....	48
Çizelge 3.11. Model allilik alkol <i>E</i> - 12a 'nın VO(<i>acac</i>) ₂ varlığında asetale hidroperoksit (<i>S</i>)- 34d ile asimetrik epoksidasyonu.....	49
Çizelge 3.12. Kiral asetale hidroperoksit 34b-c ile allilik alkol <i>E</i> - 12a 'nın metal katalizli asimetrik epoksidasyonu.....	50
Çizelge 3.13. Kiral asetale hidroperoksit 34b-c ile allilik alkol <i>E</i> - 12b 'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu.....	51
Çizelge 3.14. Kiral asetale hidroperoksit 34b-c ile allilik alkol <i>E</i> - 12c 'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu.....	52

Çizelge 3.15. Kiral asetal hidroperoksit 34b-c ile allilik alkol <i>E-12d</i> 'nin metal katalizli asimetric epoksidasyonu.....	53
Çizelge 3.16. Kiral asetal hidroperoksit 34b-c ile allilik alkol <i>E-12e</i> 'nin metal katalizli asimetric epoksidasyonu.....	54
Çizelge 3.17. Kiral asetal hidroperoksit 34b-c ile allilik alkol <i>E-12f</i> 'nin metal katalizli asimetric epoksidasyonu.....	55
Çizelge 3.18. Kiral asetal hidroperoksit 34b-c ile allilik alkol <i>E-12g</i> 'nin metal katalizli asimetric epoksidasyonu.....	56
Çizelge 3.19. Kiral asetal hidroperoksit 34b-c ile allilik alkol <i>E-12h</i> 'nin metal katalizli asimetric epoksidasyonu.....	57
Çizelge 3.20. Kiral asetal hidroperoksit 34b-c ile allilik alkol <i>E-12i</i> 'nin metal katalizli asimetric epoksidasyonu.....	58
Çizelge 3.21. Kiral asetal hidroperoksit 34b-c ile allilik alkol <i>E-12j</i> 'nin metal katalizli asimetric epoksidasyonu.....	59
Çizelge 3.22. Kiral asetal hidroperoksit 34ab-c ile allilik alkol <i>E-12k</i> 'nin metal katalizli asimetric epoksidasyonu.....	60
Çizelge 3.23. Reaksiyon parametrelerinin taranması	62
Çizelge 3.24. Asetal hidroperoksit (<i>S</i>)- 34b-c için ideal reaksiyon şart taraması.....	64
Çizelge 3.25. Enon 24a 'nın hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu	65
Çizelge 3.26. Enon 24b 'nin hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu	66
Çizelge 3.27. Enon 24c 'nin hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu	67
Çizelge 3.28. Enon 24d 'nin hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu	68
Çizelge 3.29. Enon 24e 'nin hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile asimetric Weitz-Scheffer epoksidasyonu	69
Çizelge 3.30. Enon 24f 'nin hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu	70
Çizelge 3.31. Enon 24g 'nin hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu	70

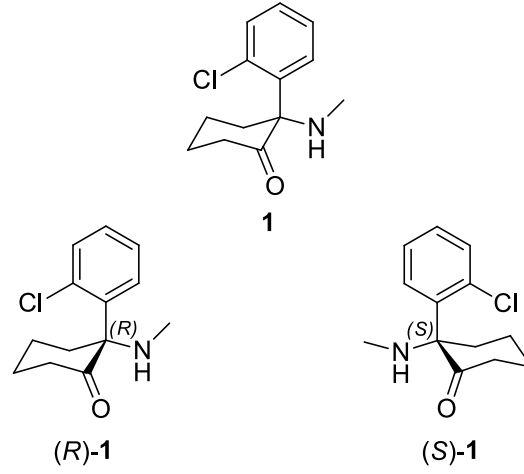
Çizelge 3.32. Enon 24h 'ın hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu	71
Çizelge 3.33. Enon 24i 'nin hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu	72
Çizelge 3.34. Enon 25j 'nin hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu	73
Çizelge 3.35. Enon 24k 'nin hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile asimetric Weitz-Scheffer epoksidasyonu	73
Çizelge 3.36. Enon 24-l-n 'nin hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu	74
Çizelge 3.37. Reaksiyon parametrelerinin taranması	76
Çizelge 3.38. Sülfür 28a 'nin hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile Kagan asimetric sülfoksidasyonu	77
Çizelge 3.39. Sülfür 28b 'nin hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile Kagan asimetric sülfoksidasyonu	78
Çizelge 3.40. Sülfür 28c 'nin hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile Kagan asimetric sülfoksidasyonu	78
Çizelge 3.41. Sülfür 28d 'nin hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile Kagan asimetric sülfoksidasyonu	79
Çizelge 3.42. Sülfür 28e 'nin hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile Kagan asimetric sülfoksidasyonu	80
Çizelge 3.43. Sülfür 28f 'nin hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile Kagan asimetric sülfoksidasyonu	81
Çizelge 3.44. Sülfür 28g 'nin hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile asimetric Kagan sülfoksidasyonu	81
Çizelge 3.45. Sülfür 28h 'ın hidroperoksitler (<i>S</i>)- 34b-c ile Kagan asimetric sülfoksidasyonu	82
Çizelge 5.1. Allilik alkollerin kiral hidroperoksitlerle asimetric epoksidasyonu	130
Çizelge 5.2. Enonların kiral hidroperoksitlerle asimetric epoksidasyonu	135
Çizelge 5.3. Sülfürlerin kiral hidroperoksitlerle asimetric epoksidasyonu	137

1. GİRİŞ

Kiralite kavramı 1846-1848 yıllarında farklı kristal yapısına sahip tartarik asit tuzları karışımının Fransız kimyacı Louis Pasteur tarafından mekanik yollardan ayrılmasıyla ilk kez ortaya çıkmıştır. Pasteur rasemik sodyum amonyum tartarat tuzunun kristal yapısını mikroskop ile incelediğinde iki farklı kristal yapısının olduğunu keşfetti. Bir cımbız ve büyüteç kullanarak iki tip kristali ayırdı ve sulu çözeltilerini hazırlayarak polarimetrede düzlem polarize ışığı çevirme açılarını inceledi. Birinci tip kristal çözeltisinin düzlem polarize ışığı sağa çevirdiğini, ikinci tip kristallerin çözeltisinin ise düzlem polarize ışığı eşit miktarda fakat tam zıt yönde sola çevirdiğini gözlemledi ve bunları optikçe aktif molekül olarak tanımladı.

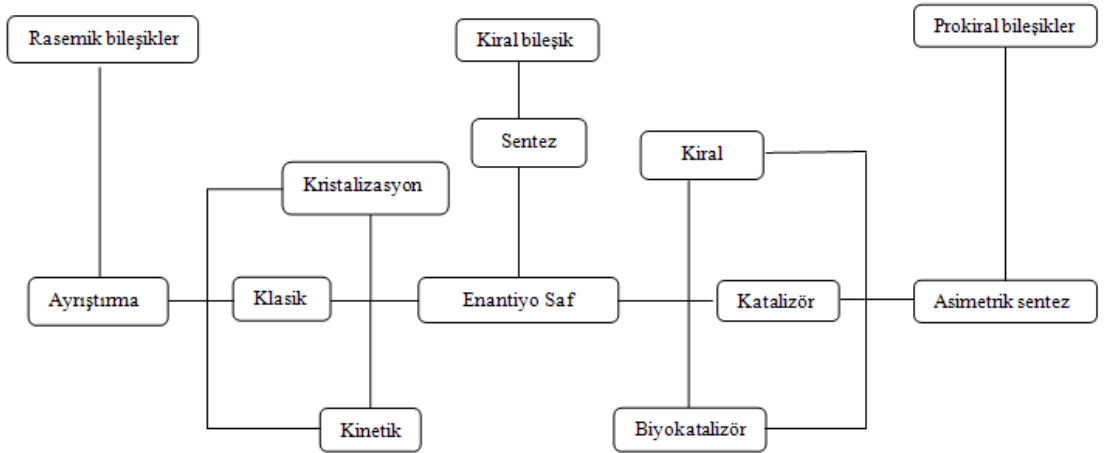
Moleküler yapı ve optikçe aktiflik arasındaki ilişki, 1874 yılında van't Hoff ve Le Bel tarafından açıklandı. Bu teoriye göre optikçe aktiflik, dört farklı grup içeren karbon atomunun tetrahedral geometrisinin neden olduğu asimetriden kaynaklanmaktadır. Böylece van't Hoff ve Le Bel tarafından stereokimyanın temelleri atılmış oldu.

Biyolojik sistemin temel yapıtaşları olan amino asitler, DNA ve şekerler gibi birçok doğal ürün kiral özellik göstermektedir. Kiral bileşikler birbirinin ayna görüntüsü olan bir enantiyomer çifti içermektedir. Doğada bulunan biyolojik aktif moleküllerin birçoğu ve kliniklerde tedavi amaçlı kullanılan ilaçların büyük bir kısmı kiral moleküllerin tek bir enantiyomeri tarafından oluşturulmaktadır. Enantiyomerler aynı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olmalarına rağmen biyolojik aktiviteleri birbirlerinden farklıdır. Örneğin; Ketamin **1** uyuşturucu olarak kullanılan bir maddedir. İlk olarak rasemik formda kullanılmaya başlanan Ketamin (**1**) anestezi sonrası hastalarda halüsinasyon ve zihinsel karışıklara sebep olmuştur. Daha sonra ketamin enantiyomerleri üzerine yapılan biyolojik aktivite çalışmaları ile (*S*)-Ketaminin anestezik olduğu, yan etkilerin oluşumuna ise (*R*) konfigürasyonlu Ketamin enantiyomerinin sebep olduğu anlaşılmış (**Şekil 1.1**).



Şekil 1.1. Ketaminin enantiyomerleri

Enantiyomerik saf kiral moleküllerin ilaç sanayisi başta olmak üzere ziraat, biyoloji ve kimya gibi birçok alanda büyük öneme sahip olmasından dolayı kiral moleküllerin tek enantiyomer halinde hazırlanması için birçok yöntem geliştirilmiştir. Şimdi kısaca bu yöntemleri tartışacağız. Enantiyomerik saf bileşiklerin hazırlanması temel olarak üç farklı yol ile gerçekleştirilebilir (**Şekil 1.2**) (Rouf and Taneja 2014).

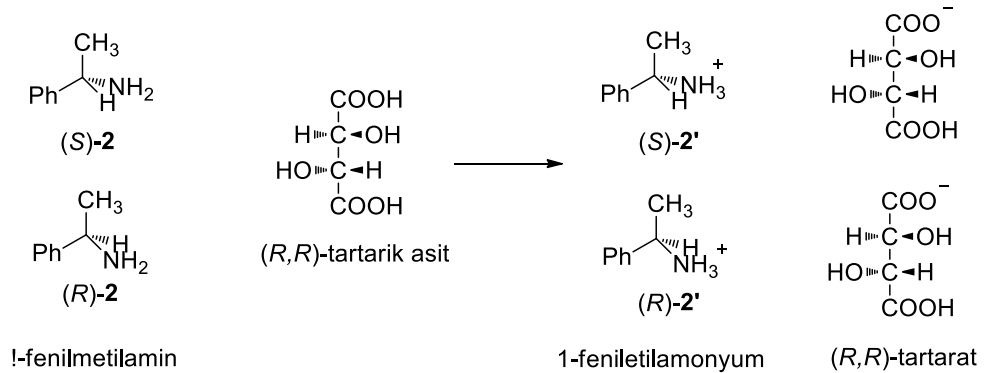


Şekil 1.2. Enantiyomerik saf bileşiklerin hazırlanma yöntemleri

1.1. Rasemik Karışımın Enantiyomerlerine Ayrıştırılması

Rasem karışımı çeşitli yöntemler kullanılarak saf enantiyomerlerine ayrıştırılabilir. Bu ayrıştırılma işlemi; (i) rasem karışımının tercihli kristallendirmeye tabi tutulması ile enantiyomerlerden birinin kristal formda elde edilmesi, (ii) rasem karışımın optikçe saf bir bileşik ile etkileşmesi sonucu oluşan diastereomerlerin fiziksel ve kimyasal bir sürece tabi tutulması ile enantiyomerlerine ayrıştırılması, (iii) enzimatik veya kimyasal kinetik ayırıştırma olmak üzere üç yöntemle yapılabilir.

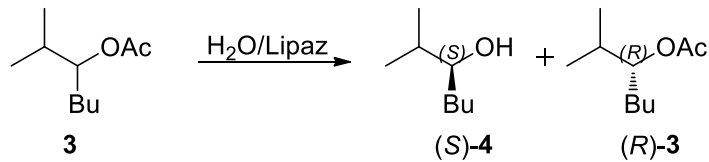
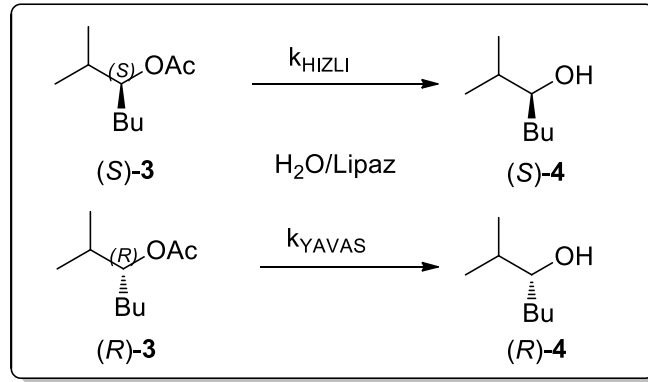
Enantiyomerce saf kristallerin 1:1 oranındaki karışımına konglomerat denir ve rasem karışımlarının %5-10'u konglomerat olarak kristallenmektedir. Buna dayalı olarak tercihli kristallendirme ile bazı rasem karışımları enantiyomerlerine ayrıştırılabilmektedir. Rasem karışımlarının çok az bir kısmı konglomerat şeklinde kristallendiği için bu yöntemin uygulanabilirliği oldukça kısıtlıdır. Diğer bir yöntem ise klasik ayırıştırma yöntemidir. Bu yöntemde rasem karışımının uygun enantiyomerik saf bir bileşik ile kimyasal olarak etkileştirilmesi sonucu oluşan diastereomerlerin fiziksel yöntemlerle birbirinden ayrılması ve akabinde diastereomerlerden enantiyomerlerin geri kazanılmasıdır. Örneğin; 1-metilfenil amin (**2**) enantiyomerik saf (*R,R*)-tartarik asit ile muamele edilerek metilfenilaminin diasteomerik formdaki tuzları (**2'**) elde edilmiştir. Daha sonra bu diasteomerik karışım kristallendirme yöntemi ile birbirlerinden ayrılmış ve ayırım sonrası elde edilen tuzlar asitlendirilerek istenilen 1-metilfenilamin (**2**) bileşiğinin her iki enantiyomerleri saf olarak elde edilmiştir (**Şekil 1.3**).



Şekil 1.3. Rasem 1-phenylethylamin (**2**)'nin enantiyomerlerine ayrılması

Rasemik karışımların enantiyomerlerine ayrıştırılmasında kullanılan diğer bir yöntem ise kinetik ayrıştırma (yarılma) yöntemidir. Kinetik yarılmanın olabilmesi için kullanılan enzim veya mikroorganizma gibi biyokatalizör, kiral asit-baz veya kiral metal kompleksi gibi kemokatalizörün yarılacak bileşiğin her iki enantiyomeri ile farklı hızlarda etkileşmesi gerekir.

Örneğin; rasemik asetat **3** biyokatalizör lipaz enzimi ile kinetik ayrışmaya tabi tutulduğunda (*S*) asetat lipaz enzimi ile daha hızlı reaksiyona girerken (*R*) asetat lipaz enzimi ile daha yavaş reaksiyona girmektedir ve reaksiyon yaklaşık %50 dönüşümde kesildiğinde, sonuç ürününde reaksiyona girmemiş asetat (*R*)-**3** ve hidroliz ürünü alkol (*S*)-**4** ürünü elde edilir. Bu iki ürün kolaylıkla basit kromatografik yollardan birinden ayrılarak asetat (*R*)-**4** asidik veya bazik ortamda hidrolize tabi tutulur ve alkol (*R*)-**4** elde edilir. Bu yöntemde enantiyomerik zenginliğin yüksek olması için dönüşüm %50'de kesilir ve bu nedenle verim %50'yi geçemez (**Şekil 1.4**).



Dönüşüm= %50

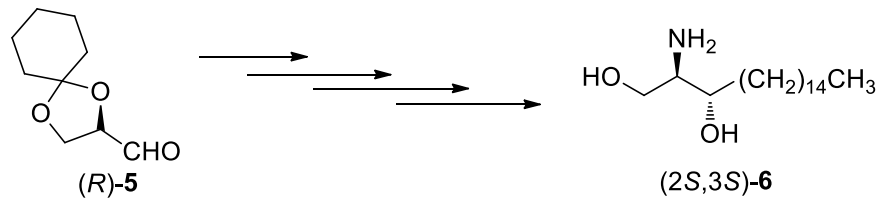
Şekil 1.4. Asetat **3**'ün lipaz enzimi ile enantiyomerlerine kinetik yarılması

1.2. Asimetrik Sentez

Enantiyosaf bileşiklerin hazırlanması için uygulanan diğer bir yöntem asimetrik sentezdir. Asimetrik sentez yöntemi prokiral bir bileşiğin enantiyoseçici olarak kiral bir bileşiğe dönüştürülmesi ya da kiral bir bileşikte diastreoseçici yöntemle yeni bir kiral merkez oluşturma esasına dayanmaktadır. Asimetrik sentez kiral havuz, kiral yardımcı, enantiyoseçici katalizör (biyokatalizör ve organokatalizör) olmak üzere üç yöntemle geliştirilebilir.

1.2.1. Kiral havuz yöntemi

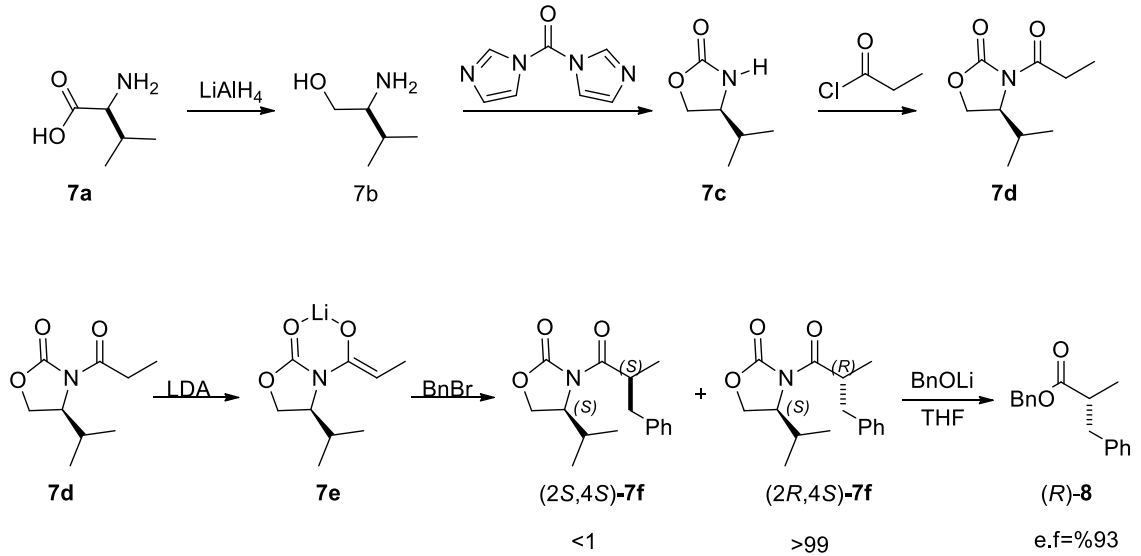
Kiral havuz yöntemi optikçe saf bileşiklerin sentezinde en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Kiral havuz yöntemi, enantiyomerik olarak saf doğal ürünlerden yola çıkarak istenilen hedef ürün enantiyosaf olarak sentezlenir ve bu yöntemde kullanılan başlangıç bileşiğinin stereokimyası hedef ürünün stereokimyasını belirlemektedir. Bu yöntemde kullanılan başlangıç maddelerinin ucuz olmasından dolayı bu yöntem hem akademik hem de endüstriyel amaçlar için sıklıkla tercih edilmektedir. Karbonhidratlar (D-sükroz, D-glikoz, D-sorbitol vb.), aminoasitler (L-glutamik asit, L-prolin, L-fenilalenin vb.), terpenler (α -pinen, β -pinen vb.), alkaloidler (efedrin, kinin vb.) bu amaçla kullanılan önemli optikçe saf başlangıç bileşikleridir. Örneğin; D-mannitol bileşiğinden kolay bir şekilde elde edilen (*R*)-aldehit **5** bileşiğinin çeşitli dönüşümler sonucunda, mutasyona uğramış hücrelerin tedavisinde kullanılan (2*S*,3*S*)-safingol **6** bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. (2*S*,3*S*)-Safingol'ün (**6**) kiral havuz yöntemi ile sentezi

1.2.2. Kiral yardımcımlarla gerçekleştirilen asimetric sentez

Kiral yardımcı bileşikler prokiral çıkış bileşiği ile stokiyometrik oranda tepkimeye sokularak yeni bir kiral ürün oluşturulur. Yeni oluşan kiral molekülde asimetric tepkime gerçekleştirilir ve akabinde kiral yardımcı kimyasal tepkime ile molekülden uzaklaştırılır. Bu yöntemle gerçekleştirilen asimetric sentezin stereokimyasını kiral yardımcı belirler. Örneğin; (*S*)-valin'den (**7a**) türetilen oksazolidon **7c**'nin propanoil klorür ile tepkimesinden hazırlan **7d**'nin LDA ile deprotonlanması ve akabinde benzil bromür ile etkileştirildiğinde, tepkime %99 diastereoseicilik ile sonuçlanmaktadır. Diastereomerler (*2R,4S*)-**7f**'nin saflaştırılması ardından lityum benzilat ile tepkimesi sonucu hedef rn (*R*)-**8** %93 e.f (enantiyomerik fazlalık) değeri ile elde edilmiştir (**şekil 1.6**)

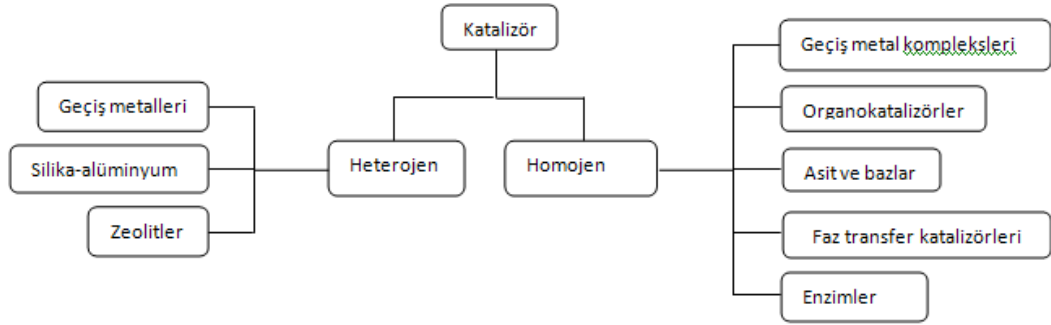


şekil 1.6. (*R*)-Ester **8**'in kiral yardımcı yöntemi ile sentezi

1.2.3. Enantiyoseçici katalizör

Katalizör kontrollü gerçekleştirilen tepkimelerde kullanılan katalizörler homojen ve heterojen olmak üzere iki ana sınıf altında toplanmaktadır (**şekil 1.7**). Heterojen katalizörleri geçiş metalleri, silika-alüminyum ve zeolitler olmak üzere 3 alt gruba

ayrılırlar. Homojen katalizörler ise geçiş metal kompleksleri, organokatalizörler, asit-bazlar, faz transfer katalizörleri ve enzimler olmak üzere beş alt gruba ayrılmaktadır.



Şekil 1.7. Katalizörlerin sınıflandırılması

Heterojen katalizörler kolaylıkla reaksiyon ortamından uzaklaştırılabilirler ve ağır reaksiyon şartlarına dayanıklıdır. Bu nedenle de endüstriyel alanda yaygınlıkla kullanılırlar.

Homojen katalizörler ile yapılan reaksiyonların tekrarlanabilir olması, mekanizmalarının daha kolay anlaşılabilir olması, katalizör özelliklerinin daha kolay modifiye edilmesi ve heterojen katalizörlere nazaran daha yüksek seçicilik sağlanmasından dolayı homojen katalizörler endüstriyel ve sentetik kimyada daha geniş uygulama alanı bulmuştur.

Biyokatalizör olarak kullanılan enzimler kullandıkları reaksiyonlara özgü olmalarından ve yüksek aktivite göstermesinden dolayı kullanılan en etkili homojen katalizör türüdür. Ancak son zamanlarda geçiş metal kompleksleri ile de aynı avantajlar sağlanmış ve birçok asimetrik reaksiyonda uygulama alanı bulmuştur.

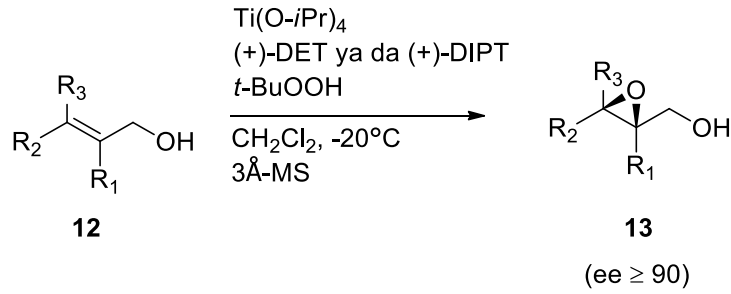
Prokiral bileşiklerden çıkılarak asimetrik C-C, S-O, C-O, C-N bağ oluşumu, hidrojenasyon, oksidasyon ve izomerizasyon gibi çeşitli asimetrik reaksiyonlar literatürde rapor edilmiştir. Bu tepkimeler arasında katalitik asimetrik oksidasyon tepkimeleri bilim camiası tarafından yoğun ilgi görmüş, akademik ve endüstriyel amaçlı

birçok çalışmaya konu olmuştur. Allilik alkollerin Sharpless asimetric epoksidasyonu, alkenlerin Sharpless asimetric dihidroksilenmesi, alkenlerin Jacobsen asimetric epoksidasyonu, enonların Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu ve sülfürlerin Kagan asimetric sülfoksidasyonu gibi tepkimeler klasik asimetric oksidasyon tepkimeleri olarak literatürde yerini almıştır. Şimdi bu tepkiler hakkında genel bilgi vereceğiz.

2. KAYNAK ÖZETİ

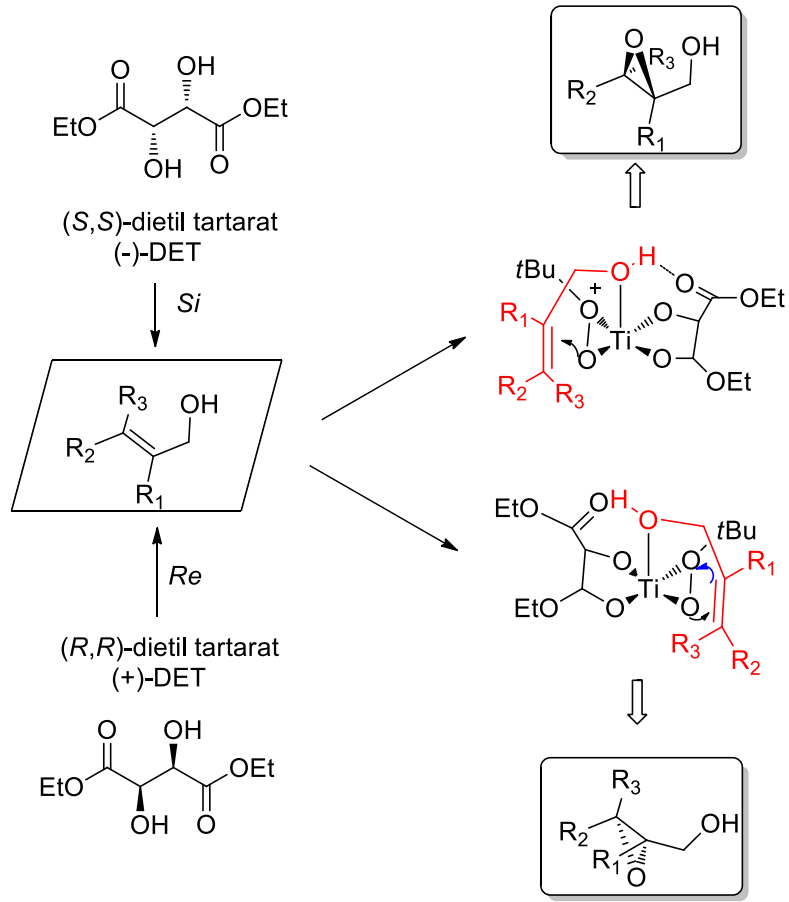
2.1. Allilik Alkollerin Sharpless Asimetrik Epoksidasyonu

Allilik alkollerin ilk başarılı asimetrik epoksidasyon çalışması 1980 yılında Sharpless tarafından rapor edildi. Sharpless, titanyum tetraisopropoksit eşliğinde oksijen kaynağı olarak *t*-butil hidroperoksit, optikçe aktif ligand olarak (+) ya da (-) dietil tartarat kullanarak ilgili allilik alkolün epoksidasyonunu %90'dan büyük enantiyoseçicilikle gerçekleştirmiştir (Şekil 2.1) (Katsuki and Sharpless 1980)



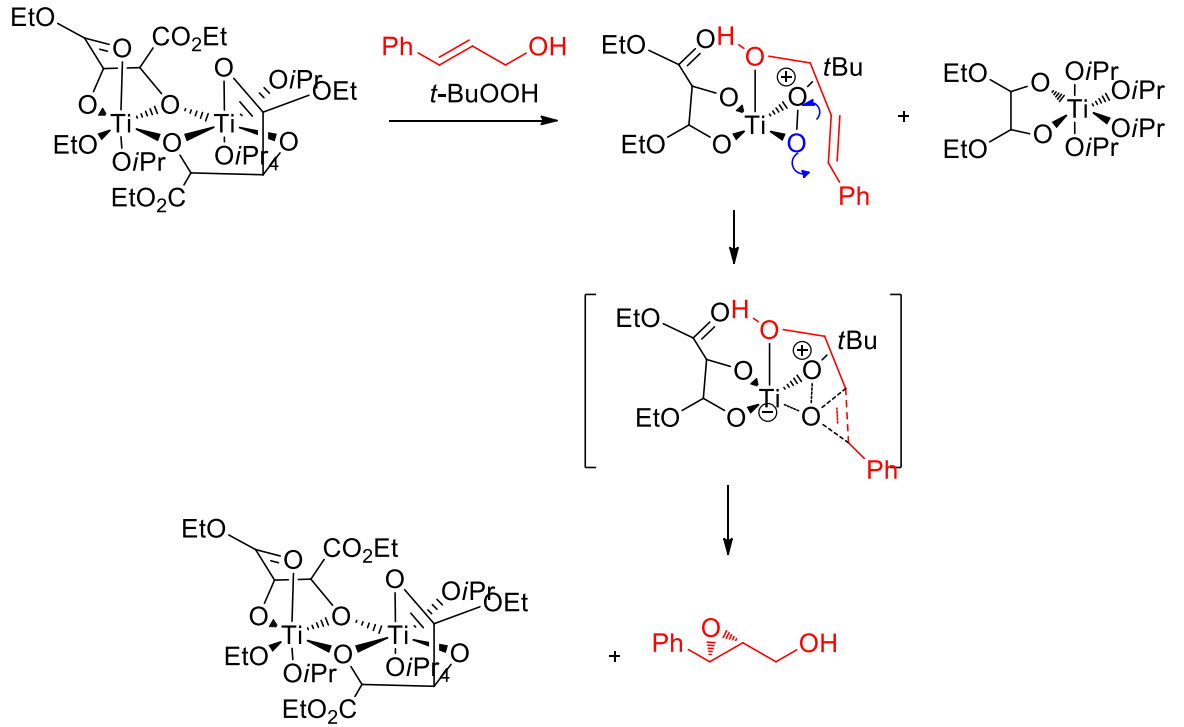
Şekil 2.1. Allilik alkollerin Sharpless asimetrik epoksidasyonu

Allilik alkolün çift bağı enantiyotopik yüzeye sahiptir. Eğer reaksiyon ortamında asimetrik bir çevre oluşturulmazsa, epoksidasyon reaksiyonunda çift bağı *Re* ve *Si* yüzeyine elektrofilik oksijenin eşit oranda atak yapması sonucu enantiyomerler 50:50 oranında oluşur. Sharpless asimetrik epoksidasyonunda optikçe aktif tartarat reaksiyon esnasında titanyuma koordine olarak kiral bir çevre oluşturmaktadır. Kullanılan (+)-DET ile oluşturulan komplekste ise oksijen transferi *Si* yüzeyinden olurken, (-)-DET ile oluşturulan komplekste ise oksijen transferi *Re* yüzeyinden gerçekleşir ve böylece enantiyoseçicilik kullanılan tartarat enantiyomerleri tarafından belirlenir (Şekil 2.2) (Katsuki and Sharpless 1980).



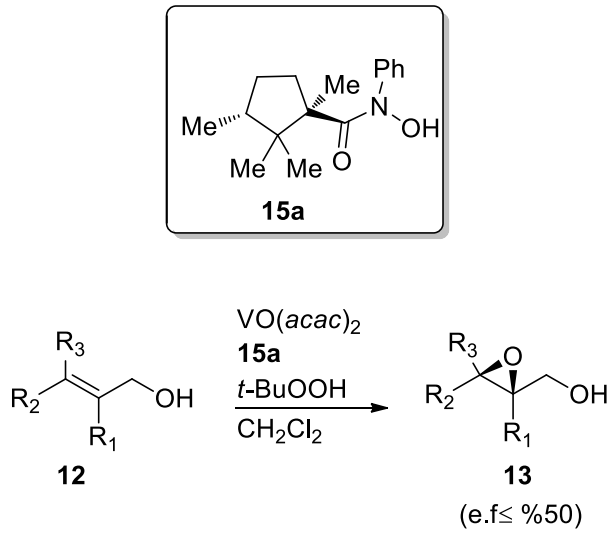
Şekil 2.2. Allilik alkollerin Sharpless asimetric epoksidasyonu

Sharpless asimetric epoksidasyonu için ileri sürülen mekanizma şu şekildedir; ilk kademedede titanyum tetraizopropoksit ve optikçe saf dietil tartarat esteri kompleks oluşturur. Daha sonra *t*-butil hidroperoksit ve allilik alkol bu komplekse katılır ve alkol fonksiyonel grubu ile metal arasında metal alkolat bağı meydana gelir. Daha sonra bu kompleks üzerinden elektrofilik oksijen atomu çift bağa asimetric olarak transfer edilerek enantiyomerik zengin epoksit oluşturulur (**Şekil 2.3**) (Finn and Sharpless 1991).



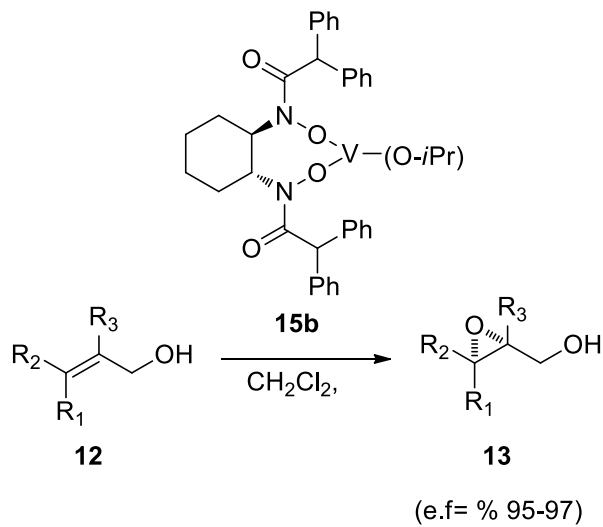
Şekil 2.3. Sharpless asimetrik epoksidasyonu mekanizması

Sharpless asimetrik epoksidasyonu için kullanılan diğer bir metal ise vanadyumdur. Metal kaynağı olarak VO(*acac*)₂, oksidant olarak *t*-butil hidroperoksit ve ligand olarak kiral hidroksamik asit türevi **15a**'nın kullanılması ile gerçekleştirilen allilik alkol epoksidasyonunda %50'ye varan enantiyoseçicilik elde edilmiştir (Şekil 2.4) (Bolm 2003).



Şekil 2.4. Vanadyum katalizörlüğünde allilik alkollerin Sharpless asimetrik epoksidasyonu

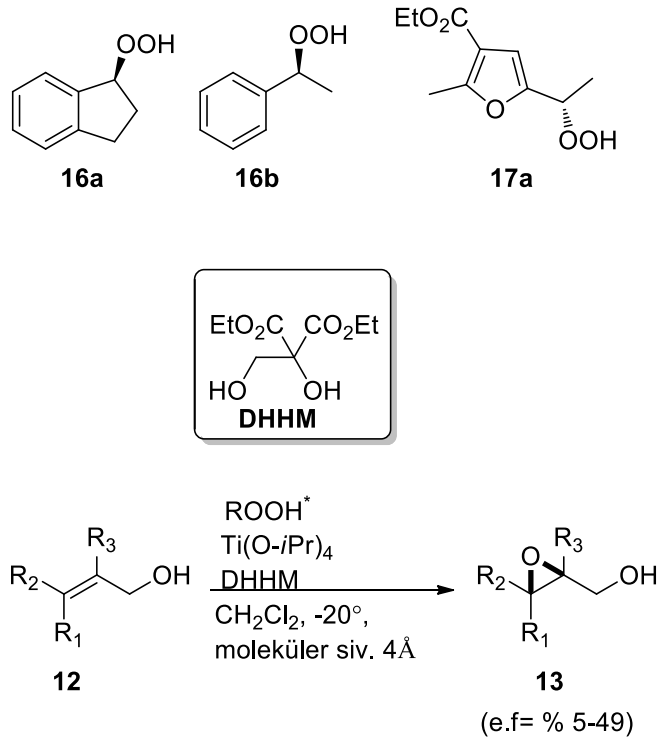
Literatürde allilik alkollerin asimetrik epoksidasyonu için vanadyum katalizörlüğünde kiral hidroksamik türevli ligandlar kullanılarak birçok çalışma yapılmıştır. 2005 yılında Yamamoto ve Hashino geliştirdikleri vanadyum/bishidroksamik asit (**15b**) katalizli sistem ile allilik alkollerin asimetrik epoksidasyonunda %95’den büyük enantiyomerik fazlalık elde edilmiştir (**Şekil 2.5**) (Zhang *et al.* 2005).



Şekil 2.5. Vanadyum katalizörlüğünde allilik alkollerin Sharpless asimetrik epoksidasyonu

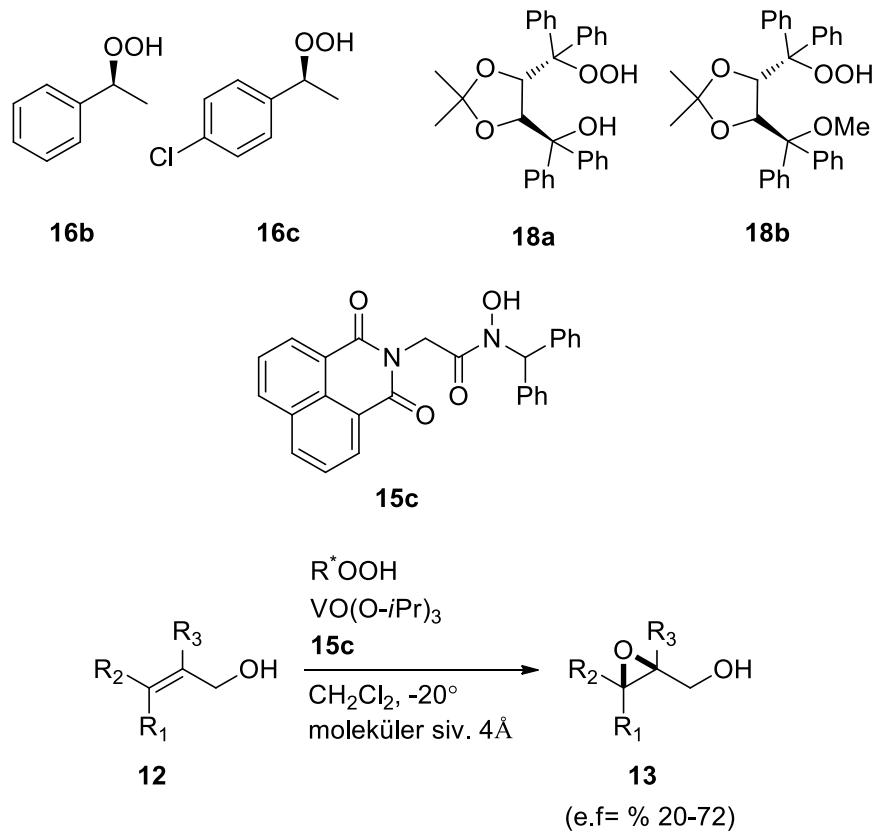
2.1.1. Allilik alkollerin enantiyomerik saf hidroperoksitlerle Sharpless asimetrik epoksidasyonu

Literatürde allilik alkollerin Sharpless asimetrik epoksidasyonu için yapılan diğer bir çalışma ise enantiyomerik saf hidroperoksitlerle yapılan epoksidasyondur. Optikçe saf hidroperoksitler rasemik hidroperoksitlerin enzimatik kinetik yarımla yöntemi ile elde edilebilmektedir. 1996 yılında Adam tarafından optikçe aktif hidroperoksitler kullanılarak titanyum katalizörlüğünde allilik alkollerin asimetrik epoksidasyonu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada optikçe saf hidroperoksit **16a-b** ve **17a**, yardımcı ligand olarak DHHM kullanılmış ve allilik alkollerin Sharpless asimetrik epoksidasyonunda %5-49 arasında değişen enantiyomerik fazlalık elde edilmiştir (**Şekil 2.6**) (Adam and Korb 1997).



Şekil 2.6. Allilik alkollerin titanyum katalizörlüğünde optikçe aktif hidroperoksitlerle yapılan Sharpless asimetrik epoksidasyonu

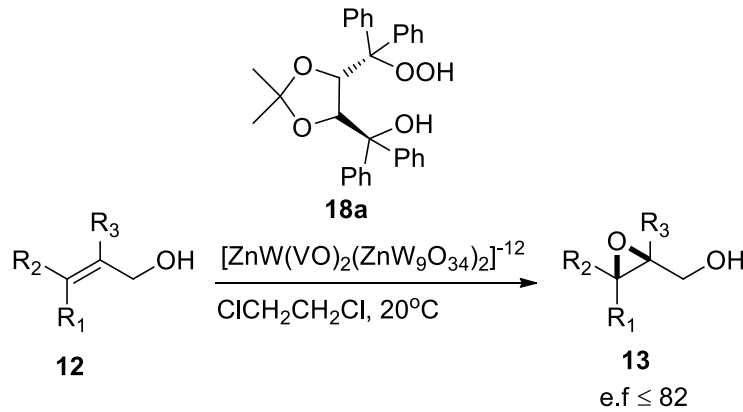
Adam'ın yapmış olduğu diğer bir çalışma ise vanadyum katalizörlüğünde optikçe aktif hidroperoksitler ile allilik alkollerin asimetrik epoksidasyonudur. Bu çalışmasında optikçe aktif hidroperoksit olarak **16b-c** ve **18a-b**, yardımcı ligand olarak akiral hidroksamik asit **15c** kullanmış ve allilik alkollerin asimetrik epoksidasyonunda %20-72 arasında enantiyomerik fazlalık elde etmiştir (**Şekil 2.7**) (Adam *et al.* 2003).



Şekil 2.7. Allilik alkollerin vanadyum katalizörlüğünde optikçe aktif hidroperoksitlerle yapılan Sharpless asimetrik epoksidasyonu

1998 yılında şeker yapısındaki optikçe aktif hidroperoksit **19a-c** kullanılarak, titanyum katalizörlüğünde allilik alkollerin asimetrik epoksidasyonu %5-52 arasında enantiyomerik zenginlikte gerçekleştirilmiştir (**Şekil 2.8**) (Mostowicz *et al.* 1998).

Adam tarafından optikçe aktif hidroperoksitler ile yapılan diğeri bir çalışma ise POM-katalizörü kullanılarak yaptığı allilik alkollerin Sharpless asimetric epoksidasyonudur. Bu çalışmada optikçe aktif hidroperoksit olarak (4*R*,5*R*)-TADOOH (**18a**) kullanıldığında en yüksek enantiyomerik fazlalık %82 olarak belirlenmiştir (**şekil 2.10**) (Adam *et al.* 2003).

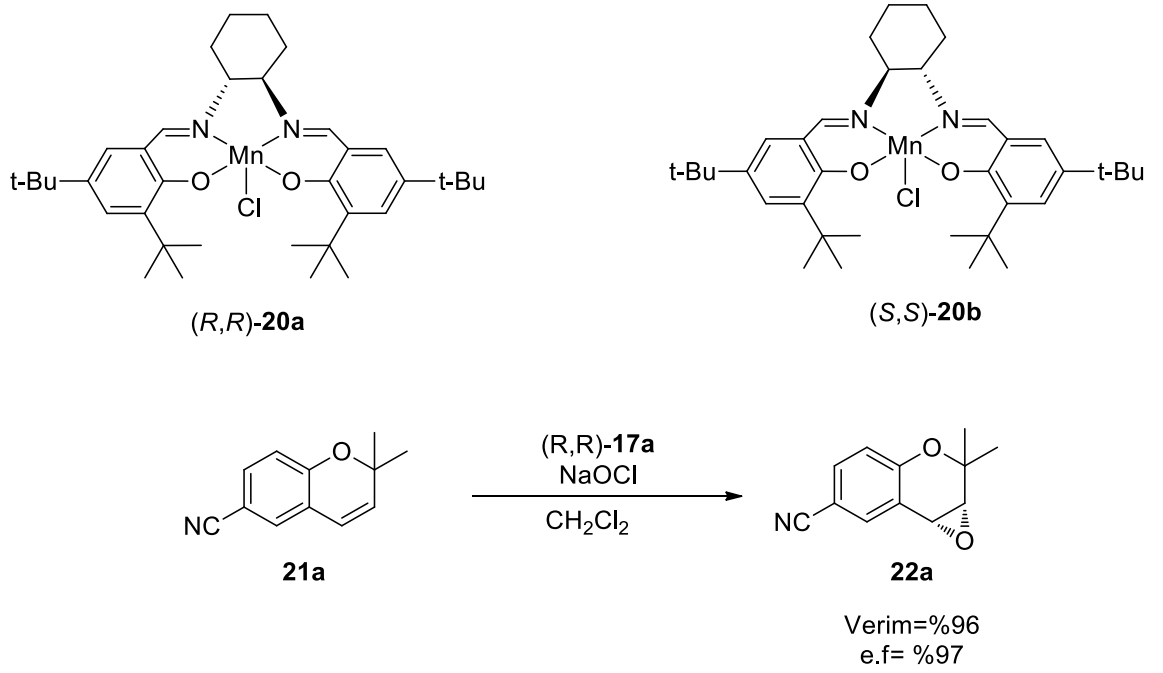


şekil 2.10. Allilik alkollerin POM-katalizörlüğünde optikçe aktif hidroperoksit **18a** ile yapılan asimetric epoksidasyonu

2.2. Jacobsen-Katsuki Epoksidasyonu

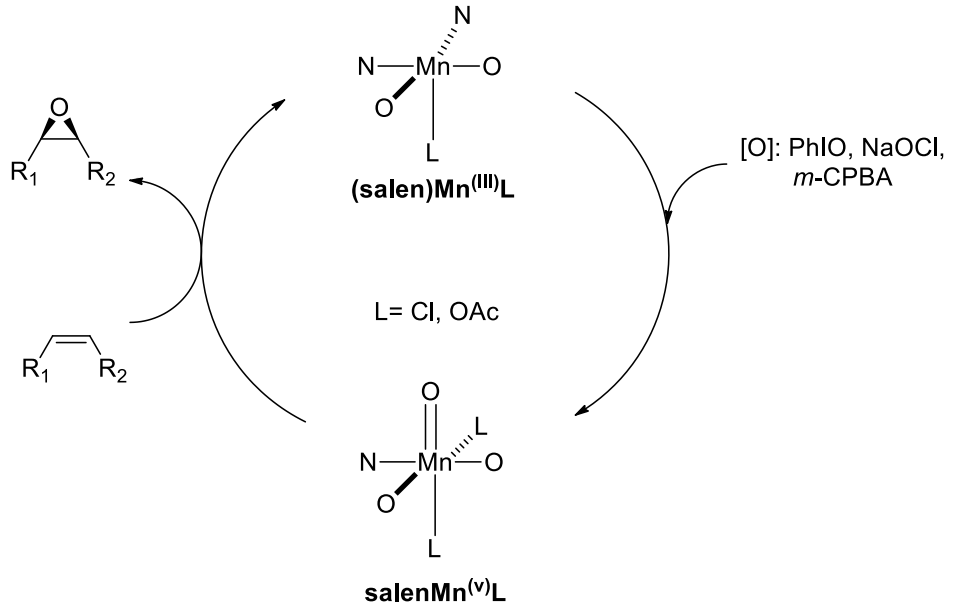
Sharpless epoksidasyon sistemi alkol fonksiyonel grubu ile metal arasında meydana gelen bir metal alkolat bağı üzerinden gerçekteğiği için sadece allilik alkoller ile çalışabilmektedir ve dolayısıyla fonksiyonel olmayan alkenlerin asimetric epoksidasyonunda kullanılamamaktadır (Katsuki and Sharpless 1980).

1990 yılında Jacobsen ve Katsuki birbirlerinden bağımsız olarak geliştirdikleri kiral Mn salen kompleksleri ile fonksiyonel olmayan alkenlerin katalitik asimetric epoksidasyonunu gerçekteştirdi. Jacobsen katalizörlüğünde yapılan epoksidasyonda özellikle siklik ve *cis* alkenlerde yüksek verim ve %90'ın üzerinde enantiyoseçicilik elde edilmiştir (**şekil 2.11**) (Zhang *et al.* 1990)



Şekil 2.11. Alkenlerin Jacobsen asimetrik epoksidasyonu

Jacobsen-Katsuki epoksidasyon mekanizmasında ilk olarak metal kompleks ve oksijen kaynağının etkileşmesi ile metal-okso türü ($\text{salenMn}^{(v)}\text{L}$) meydana gelir. Kararsız ve reaktif olan bu geçiş kompleksi oksijeni alkene transfer ederek epoksiti oluştururken kendisi indirgenerek tekrar $\text{(salen)Mn}^{(III)}\text{L}$ kompleksine döner (**Şekil 2.12**) (Hosoya *et al.* 1991).

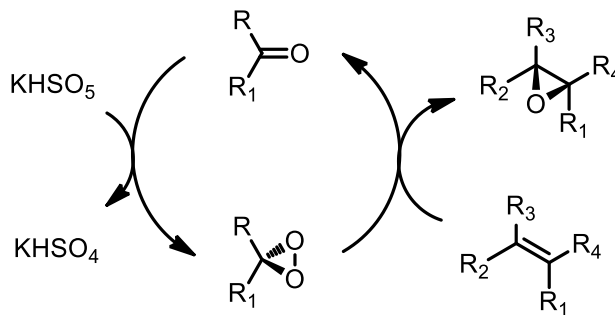


Şekil 2.12. Metal katalizli epoksidasyon mekanizması

Bu yöntem fonksiyonel olmayan alkenlerin asimetrik epoksidasyonu için yapılan ilk çalışma olmasının yanı sıra günümüzde hâlâ kullanılan en kullanışlı ve yaygın epoksidasyon yöntemi olma özelliğini sürdürmektedir (Feichtinger and Plattner 2000)

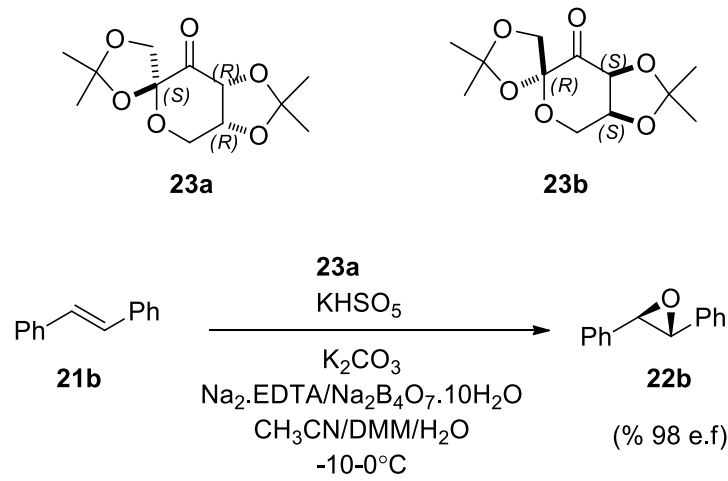
2.3. Shi Epoksidasyonu

Bilinen epoksidasyon yöntemlerinden birisi de, kiral keton bileşiğinin okzon ile muamele edilmesi sonucunda oluşan dioksiranın çift bağa elektrofilik oksijeni transfer etmesi ile gerçekleştirilen epoksidasyondur (**Şekil 2.13**) (Wang *et al.* 1997)



Şekil 2.13. Dioksiran bileşiğinin oluşum mekanizması

1984 yılında R. Curci tarafından ilk kez fonksiyon olmayan alkenlerde kiral keton katalizli asimetrik epoksidasyonunu gerçekleştirdi (Curci *et al.* 1984). Daha sonra 1996 yılında Y. Shi fruktoz türevli keton fonksiyonel grubu içeren yeni bir katalizör geliştirdi (Tu *et al.* 1996). Bu sistem *trans*-disüstitüye ve trisüstitüye olefinlerde yüksek enantiyoseçicilik sağlanırken *cis*-trisüstitüye ve terminal olefinlerde ise daha düşük enantiyoseçicilik sağlanmıştır (**Şekil 2.14**) (Wang *et al.* 1997)



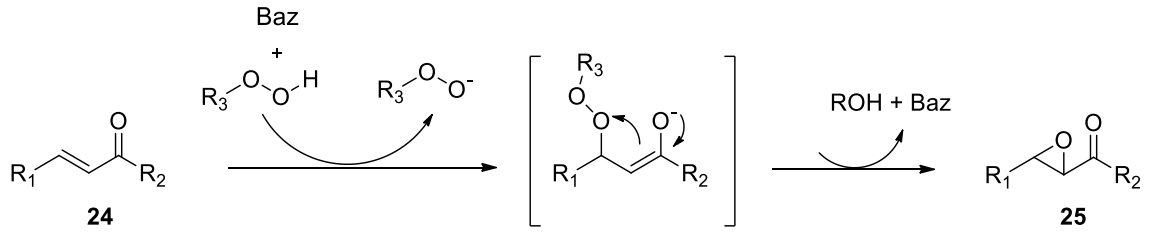
Şekil 2.14. Shi kiral keton katalizörleri ve alkenlerin asimetrik epoksidasyonu

Bu yöntemde reaksiyon ortamının ideal pH'sı yaklaşık 10,5 civarındadır. Bu değer üstündeki pH'da okzon bileşiği çok çabuk bozulmakta, daha düşük pH değerlerinde ise katalizör Bayer-Villiger oksidasyonu üzerinden düzenlenmektedir (Wang *et al.* 1997).

2.4. Weitz-Scheffer Asimetrik Epoksidasyonu

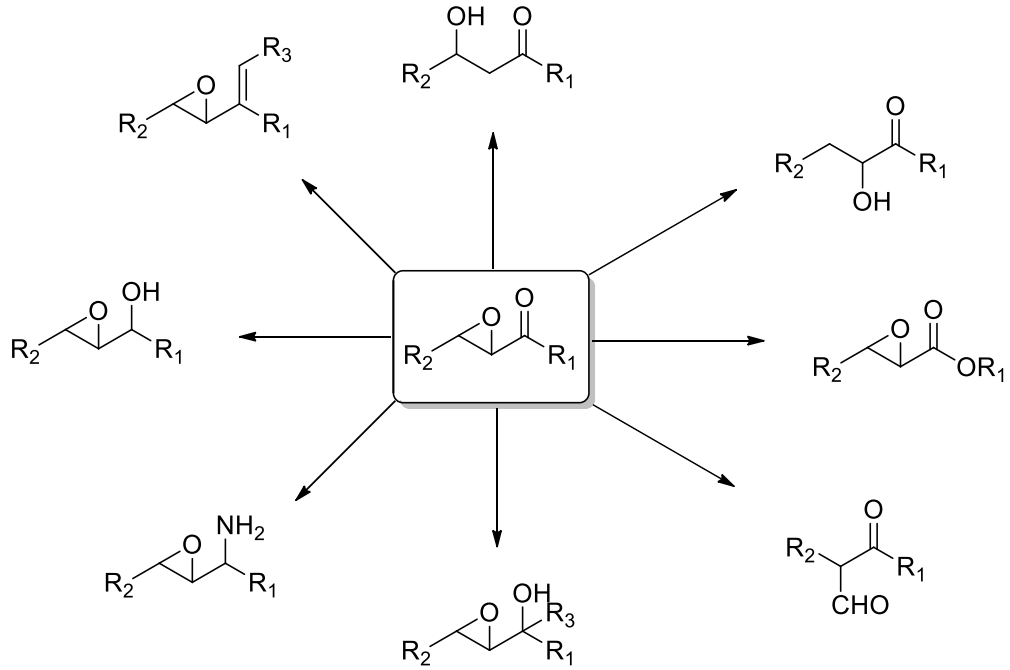
Sharpless-Katsuki ve Jacobsen epoksidasyonları elektrofilik oksidant ve kiral katalizör kullanılarak yapılan yaygın epoksidasyon yöntemleridir. Weitz-Scheffer epoksidasyonu olarak bilinen nükleofilik epoksidasyon yönteminde ise HOO⁻, *t*-BuOO⁻ ve ya NaClO gibi nükleofilik oksidantlar kullanılır ve eş zamanlı olmayan (*non-concerted*) nükleofilik bir mekanizma üzerinden yürür (Helder *et al.* 1976; Wynberg and Greijdanus 1978). Weitz-Scheffer reaksiyonun ilk kademesinde; baz hidroperoksit protonunu kopararak hidroperoksit anyonu oluşturur ve bu anyon enon bileşiğinin çift

bağına konjuge katılmasıyla β -peroksi karbanyon meydana gelir. İkinci kademesinde karbanyon peroksit bağına atak yaparak epoksi ketonu oluşturur (**Şekil 2.15**) (Marsman and Wynberg 1979).



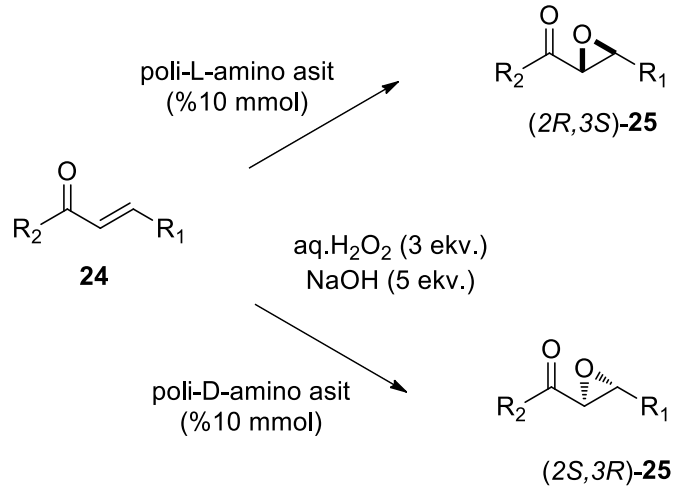
Şekil 2.15. Enonların Weitz-Scheffer epoksidasyonu

Epoksi ketonlar yapılarında hem epoksit hem de keton fonksiyonel grubu içerdiklerinden dolayı sentetik açıdan önemli birçok molekülün sentezinde başlangıç bileşiği olarak kullanılmaktadır. Örneğin; epoksi keton bileşiğinin hidrür veya organometalik reaktiflerle etkileştirilmesinden ikinci ve üçüncü alkoller kolayca hazırlanır. Epoksi ketonun keton fonksiyonel grubunun indirgen aminasyonu, Baeyer-Villiger Oksidasyonu ve Wittig Olefinasyonu gibi reaksiyonlar sorunsuz bir şekilde yürür. Ayrıca, epoksit fonksiyonel grubunun reaksiyon şartlarına bağlı olarak su ile açılması sonucu α veya β -hidroksi keton bileşikleri elde edilir (**Şekil 2.16**) (Lauret 2001).



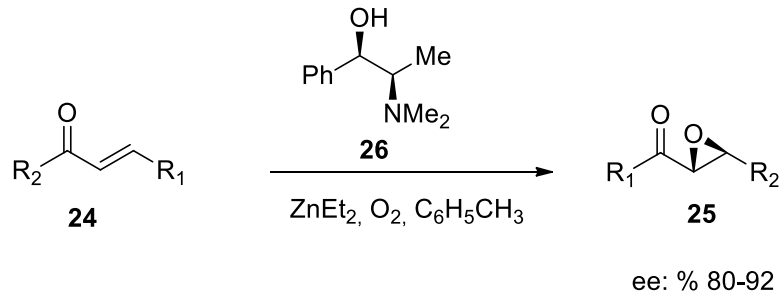
Şekil 2.16. Epoksi ketonların çeşitli ürünlere dönüşümü

Literatürde elektronca fakir α,β -doymamış bileşiklerin asimetric Weitz-Scheffer epoksidasyonu için birçok enantiyoseçici yöntem geliştirilmiştir (Enders, Zhu *et al.* 1997). 1980 yılında Julia-Colonna tarafından geliştirilen yöntem geniş uygulama alanı bulmuştur. Julia-Colonna epoksidasyonu üç fazlı sistemde poli-L-lösin katalizli elektronca fakir olefinlerin asimetric epoksidasyonudur. Bu yöntem, enon içeren organik faz, NaOH ve H_2O_2 'ın çözüldüğü sulu faz ve çözünmeyen poli-L-lösin içeren üçlü faz sisteminden oluşur. Reaksiyon su ve organik fazın arasında çözünmeyen polimer fazda gerçekleşir (Şekil 2.17) (Julia *et al.* 1978; Julia *et al.* 1981; Julia *et al.* 1982; Banfi *et al.* 1984)



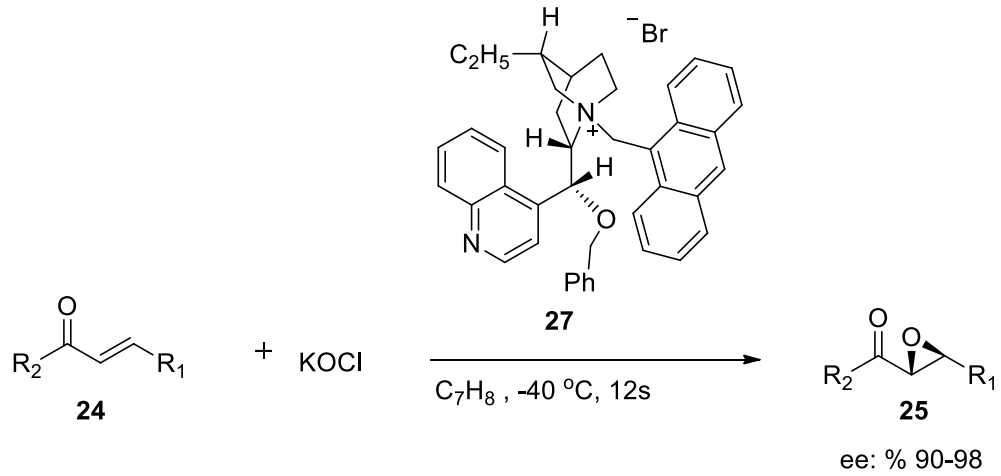
Şekil 2.17. Enonların Julia-Colonna asimetrik epoksidasyonu

1996 yılında Enders ve grubu tarafından α,β - doymamış ketonların asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonu için yeni bir yöntem geliştirildi. Enders geliştirdiği bu yöntemde, dietil çinko varlığında β amino alkol yapısında kiral bir ligand (**23**) ve oksidant olarak moleküler oksijen kullanarak %80-92 arasında enantiyomerik zenginlikte elektronca fakir alkenlerin epoksidasyonunu gerçekleştirmiştir (**Şekil 2.18**) (Enders *et al.* 1996).



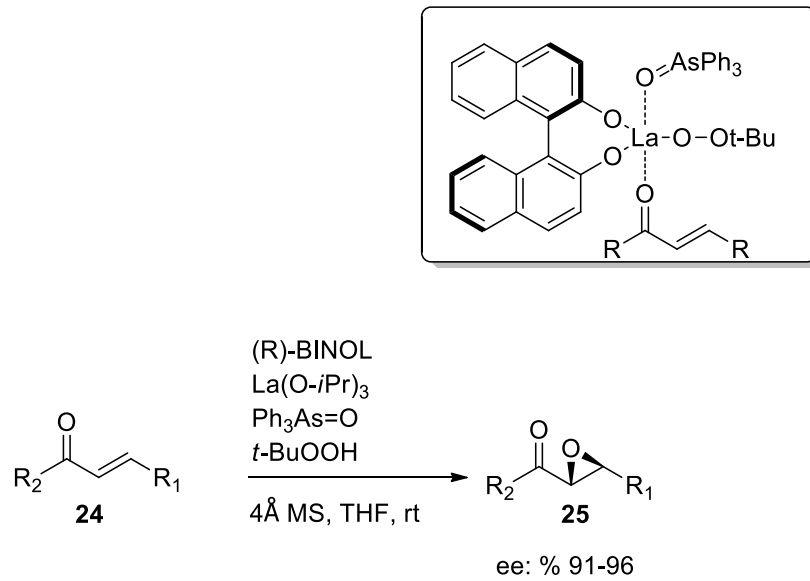
Şekil 2.18. α,β doymamış enonların Enders yöntemiyle Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu

1999 yılında Corey ve Zhang tarafından geliştirilen faz-transfer katalizörleri çeşitli α,β -doymamış ketonların asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonunda başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Bu yöntemle %90'dan büyük enantiyoseçicilikte epoksi keton bileşikleri elde edilmiştir (**Şekil 2.19**) (Corey and Zhang 1999).



Şekil 2.19. α,β -doymamış enonların kiral faz transfer katalizörlüğünde (24) Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu

Literatürde son 20 yıl içerisinde (*R*) ve (*S*)-BINOL ligandlar kullanılarak Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ile ilgili birçok çalışma rapor edilmiştir. 2001 yılında Shibasaki ve gurubu (*R*)-BINOL ligand, $\text{La}(\text{O-}i\text{Pr})_3$ ve oksidant olarak *t*-BuOOH kullanarak *cis* ve *trans* enon bileşiklerinin epoksidasyonunda %90'nın üzerinde enantioseçicilik sağlamıştır (Şekil 2.20) (Nemoto *et al.* 2001).

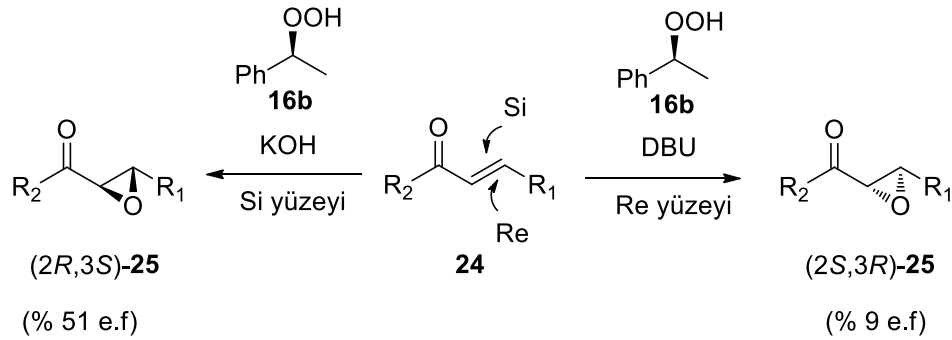


Şekil 2.20. α,β -doymamış enon bileşiğinin (*R*)-BINOL katalizörlüğünde Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu

2.4.1. Optikçe saf hidroperoksit eşliğinde yapılan Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu

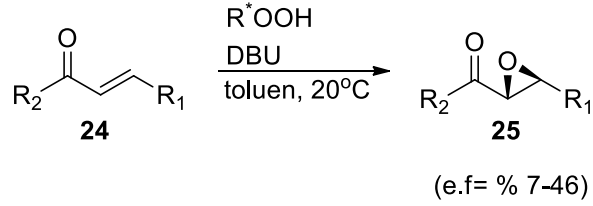
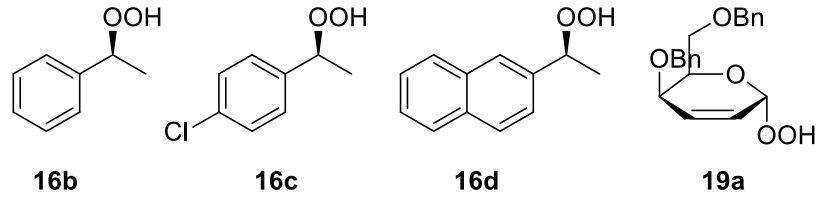
Literatürde elektronca fakir alkenlerin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu için bilinen diğer bir yöntem de optikçe aktif hidroperoksitlerle yapılan epoksidasyondur. Bu optikçe aktif hidroperoksitler sentetik açıdan önemli olan sülfürlerin ve allilik alkollerin asimetrik oksidasyonunda da daha önceden kullanılmıştır (Hamann and Liebscher 2000).

1999 yılında optikçe aktif hidroperoksitler kullanılarak α,β -doymamış enon bileşiklerinin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ilk kez Adam tarafından gerçekleştirildi (**Şekil 2.21**) (Adam *et al.* 2002).



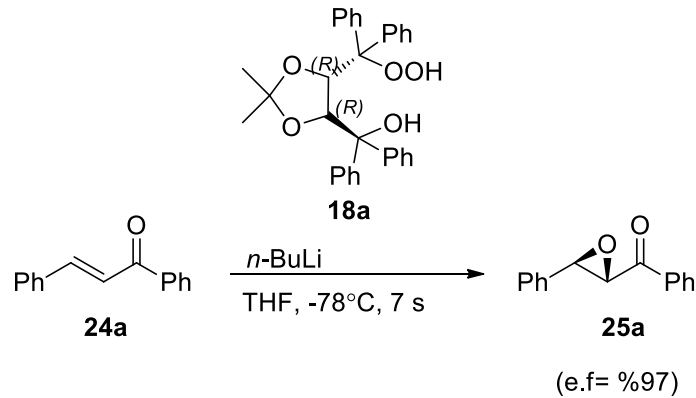
Şekil 2.21. α,β -doymamış enon bileşiğinin optikçe aktif hidroperoksitlerle yapılan Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu

2002 yılında Adam ve gurubu optikçe aktif hidroperoksit **16b-d**, **19a** ve baz olarak DBU kullanarak elektronca fakir alkenlerin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonunda %7-49 arasındaki enantiyomerik fazlalık elde etmiştir (**Şekil 2.22**), (Adam *et al.* 2000; Adam *et al.* 2002)



Şekil 2.22. Optikçe aktif hidroperoksit **16b-d** ve **19a** ile enonların Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu

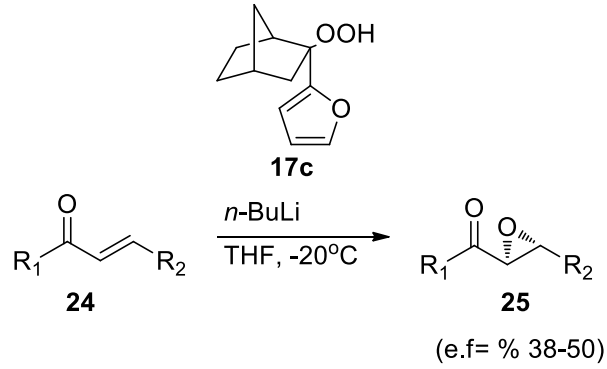
2001 yılında optikçe saf hidroperoksit TADOOH kullanılarak elektronca fakir alkenlerin asimetric epoksidasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada en yüksek enantiyomerik fazlalık baz olarak BuLi, oksidant olarak (4*R*,5*R*)-TADOOH (**18a**) kullanıldığı *trans* kalkonun (**24a**) asimetric epoksidasyonunda elde edilmiştir (**Şekil 2.23**) (Aoki and Seebach 2001).



Şekil 2.23. Optikçe aktif hidroperoksit **18a** ile enon **24a**'nın Weitz-Scheffer asimetric epoksidasyonu

Literatürde optikçe aktif hidroperoksitler kullanılarak yapılan diğer bir çalışma ise Lattanzi ve Scettri'nin (*S*)-norkanfor bileşiğinden türettikleri kiral hidroperoksit **17c**'yi

kullanarak yaptıkları enonların Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonudur. Bu çalışmada %38 ile 50 arasında enantiyomerik fazlalık elde edilmiştir (Şekil 2.24) (Lattanzi *et al.* 2004).

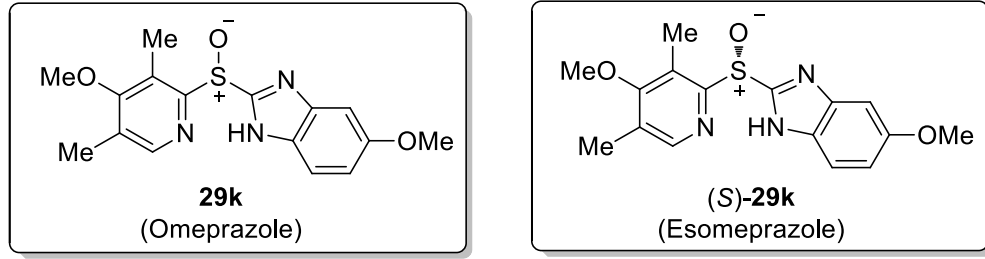


Şekil 2.24. Optikçe aktif hidroperoksit **17c** ile yapılan Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu

2.5. Sülfürlerin Kagan Asimetrik Sülfoksidasyonu

Optikçe aktif sülfoksitler, tıbbi kimya ve farmakolojik açıdan önemli bileşikler arasında yer almaktadır. Ayrıca kiral sülfoksitlerin çeşitli reaksiyonlarda ligand veya organokatalizör olarak kullanılabilmelerinden dolayı asimetrik sülfoksidasyon reaksiyonları son yıllarda ilgi çeken araştırma sahalarından biri olmuştur (Fernandez *et al.* 2007)

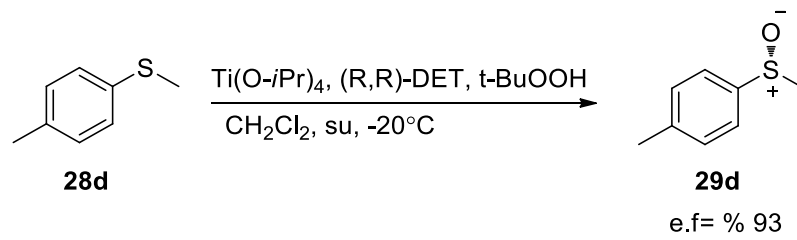
Enantiyomerik saf sülfoksitler, biyolojik aktiviteye sahip bileşikler olmalarından dolayı sentetik organik kimya ve farmakoloji açısından önemli bileşikler arasında yer alırlar. Örneğin; mide ve bağırsak ülseri tedavisinde kullanılan ve 1997 yılında en fazla satışı olan ilaç Omeprazole (**29k**) yapısında sülfoksit grubu içermektedir. Esomaporazol ise Omeprazole'nin (*S*)-enantiyomeridir ve 2000 yılında Nexium adı altında satışı başlamıştır (Şekil 2.25) (Agranat and Caner 1999; O'Mahony *et al.* 2011)



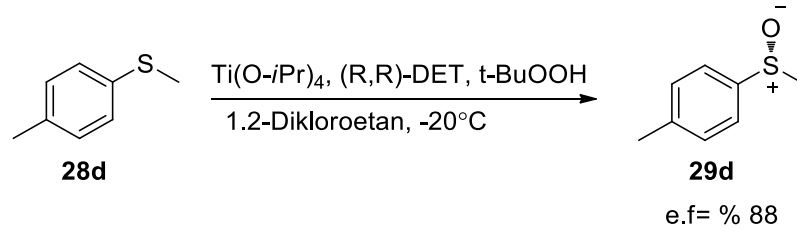
Şekil 2.25. Omeprazole ve Esomeprazole bileşiklerinin yapısı

Literatürde prokiral sülfürlerin asimetrik sentezi ile ilgili birçok çalışma rapor edilmiştir. Kagan ve Modena gurubu tarafından, birbirlerinden bağımsız olarak gerçekleştirilen çalışmalar prokiral sülfürlerin kiral sülfoksitlere dönüşümü için yapılan ilk denemelerden biridir (Mata 1996; O'Mahony *et al.* 2011).

Her iki yöntemde de katalizör olarak titanum, kiral ligand olarak (*R,R*)-dietiltartarat ve oksidant olarak *t*-butilhidroperoksit kullanılmıştır. Kagan yönteminde çözücü olarak su ve metilen klorür karışımı kullanılmıştır (**Şekil 2.25**) (Pitchen and Kagan 1984). Modena yönteminde ise çözücü olarak sadece dikloroetan kullanılmıştır (**Şekil 2.26**) (Difuria, Modena *et al.* 1984). Kagan oksidasyon yönteminde oksidant olarak *t*-butil hidroperoksit yerine kümen hidropeoksit kullanıldığında daha yüksek enantiyoseçicilik elde edilmiştir (Zhao *et al.* 1987).

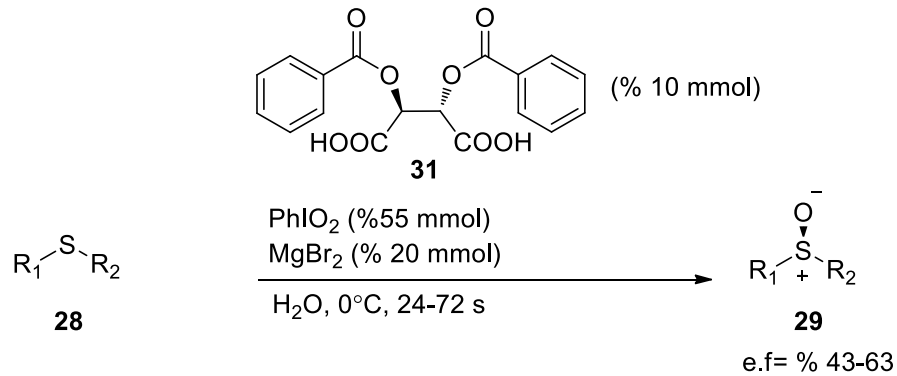


Şekil 2.26. Sülfür **28d**'nin Modena asimetrik sülfoksidasyonu



Şekil 2.27. Sülfür **28d**'nin Modena asimetrik sülfoksidasyonu

2000 yılında Kita ve grubu tarafından oksidant olarak iyodoksil benzen (PhIO_2) kullanılarak yeni bir katalitik asimetrik sülfoksidasyon yöntemi geliştirildi. Bu çalışmada hipervalent iyot reaktifinin katalitik miktarda MgBr_2 ve kiral dibenzoiltartarik asit **31** ile etkileşmesiyle %43-63 arasında değişen enantiyomerik zenginlikte sülfoksitler elde edilmiştir (**Şekil 2.28**) (Tohma *et al.* 2000).

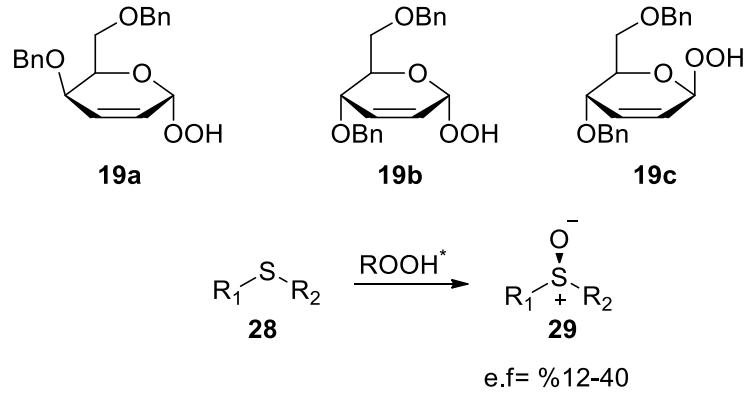


Şekil 2.28. PhIO_2 ile Kagan asimetrik Sülfoksidasyonu

2.4.2. Optikçe saf hidroperoksit eşliğinde yapılan kagan asimetrik sülfoksidasyonu

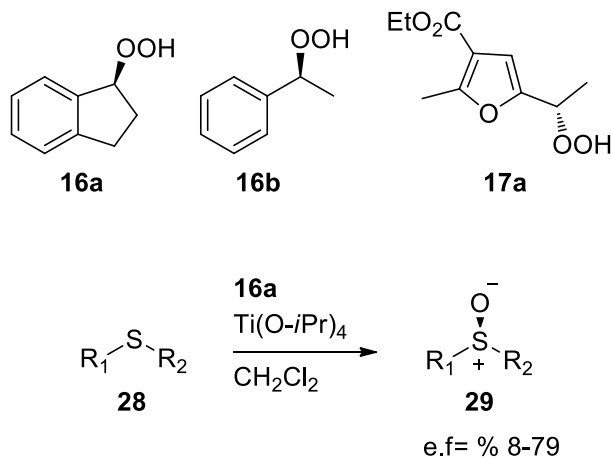
Literatürde sülfürlerin Kagan asimetrik sülfoksidasyonu için çok sayıda yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri de optikçe saf hidroperoksitler kullanılarak yapılan asimetrik sülfoksidasyon reaksiyonudur.

1998 yılında şeker temelli optikçe aktif hidroperoksit **19a-c** kullanılarak, sülfürlerin asimetrik sülfoksidasyonu %12-40 arasında enantiyomerik fazlalıkta gerçekleştirildi (Şekil 2.29) (Hamann *et al.* 1997; Mostowicz *et al.* 1998)



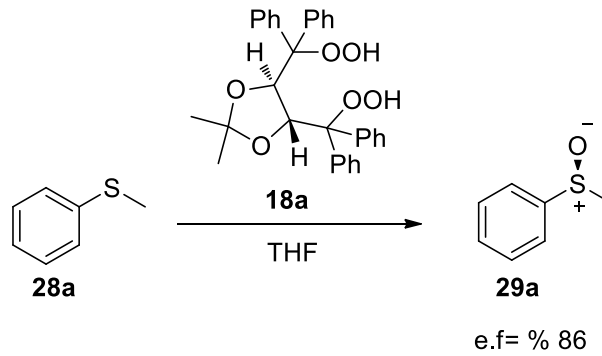
Şekil 2.29. Optikçe saf hidroperoksit **19a-c** ile sülfürlerin Kagan asimetrik sülfoksidasyonu

1998 yılında Adam ve grubu tarafından titanyum katalizörlüğünde optikçe saf hidroperoksit **16a-b** ve **17a** kullanarak sülfürlerin asimetrik oksidasyonu gerçekleştirildi. Bu çalışmada optikçe saf hidroperoksit **16a** kullanıldığında %8-79 arasında değişen enantiyomerik zenginlikte sülfoksitler elde edilmiştir (Şekil 2.30) (Adam *et al.* 1998).



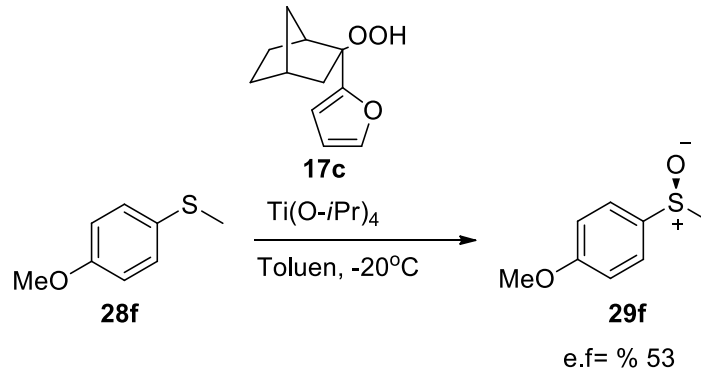
Şekil 2.30. Titanyum katalizörlüğünde optikçe saf hidroperoksit **16a** ile sülfürlerin Kagan asimetrik sülfoksidasyonu

2001 yılında Seebach ve Aoki kirale hidropersit TADOOH (**18a**) ile sülfürlerin asimetrik oksidasyonunu gerçekleştirdiler. Bu kirale hidropersit kullanılarak yapılan asimetrik oksidasyonda yüksek enantiyomerik zenginlikler elde edildi. Bu kirale hidropersitler asimetrik sülfoksidasyon reaksiyonlarının yanı sıra Bayer-Villiger ve asimetrik epoksidasyon gibi reaksiyonlarda da oksidant olarak etkili bir şekilde kullanılmıştır (**Şekil 2.31**) (Aoki and Seebach 2001).



Şekil 2.31. Kirale hidropersit TADOOH (**18a**) ile yapılan Kagan asimetrik sülfoksidasyonu

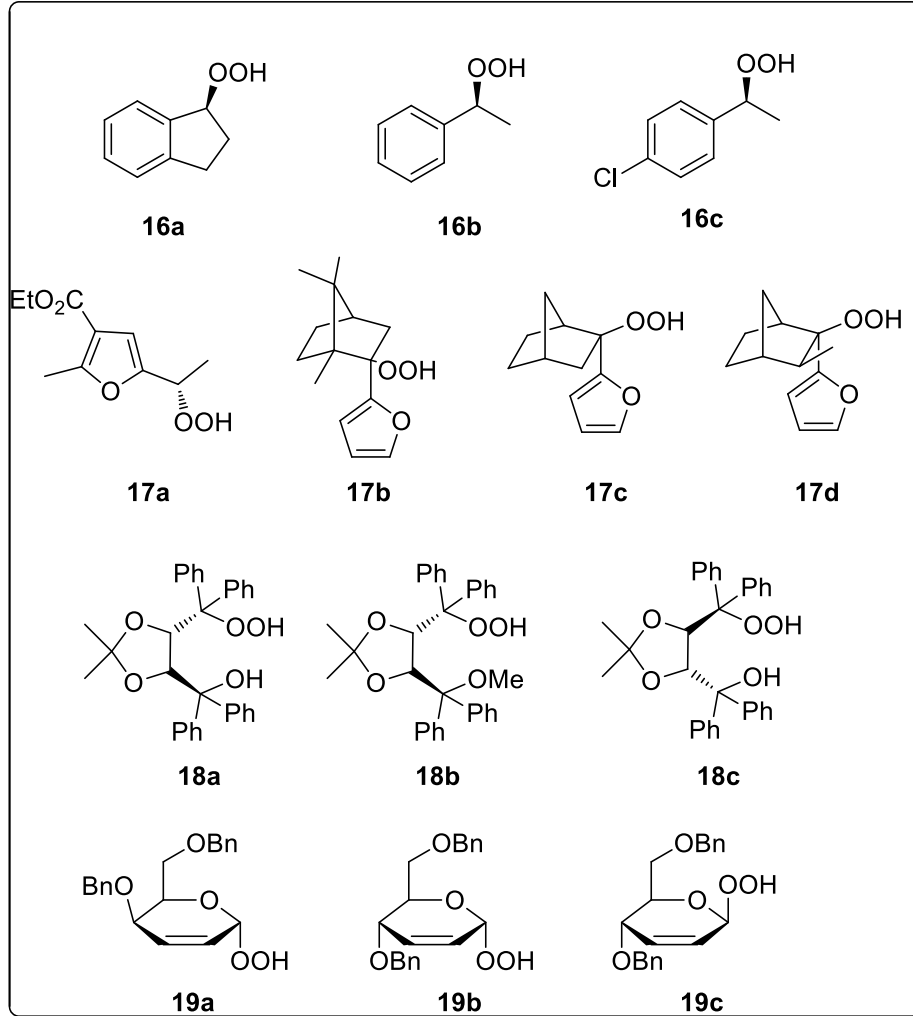
2004 yılında Lattanzi ve Scettri (*S*)-norkanfor bileşiğinden türettikleri kirale hidropersit **17c**'yi kullanarak Kagan asimetrik sülfoksidasyonunu gerçekleştirdiler. Bu çalışmada *para*-metoksi fenil metil sülfür (**28f**)'de en yüksek enantiyomerik fazlalık %53 olarak gözlenmiştir (**Şekil 2.32**) (Lattanzi *et al.* 2004)



Şekil 2.32. Kirale hidropersit **17c** ile yapılan Kagan asimetrik sülfoksidasyonu

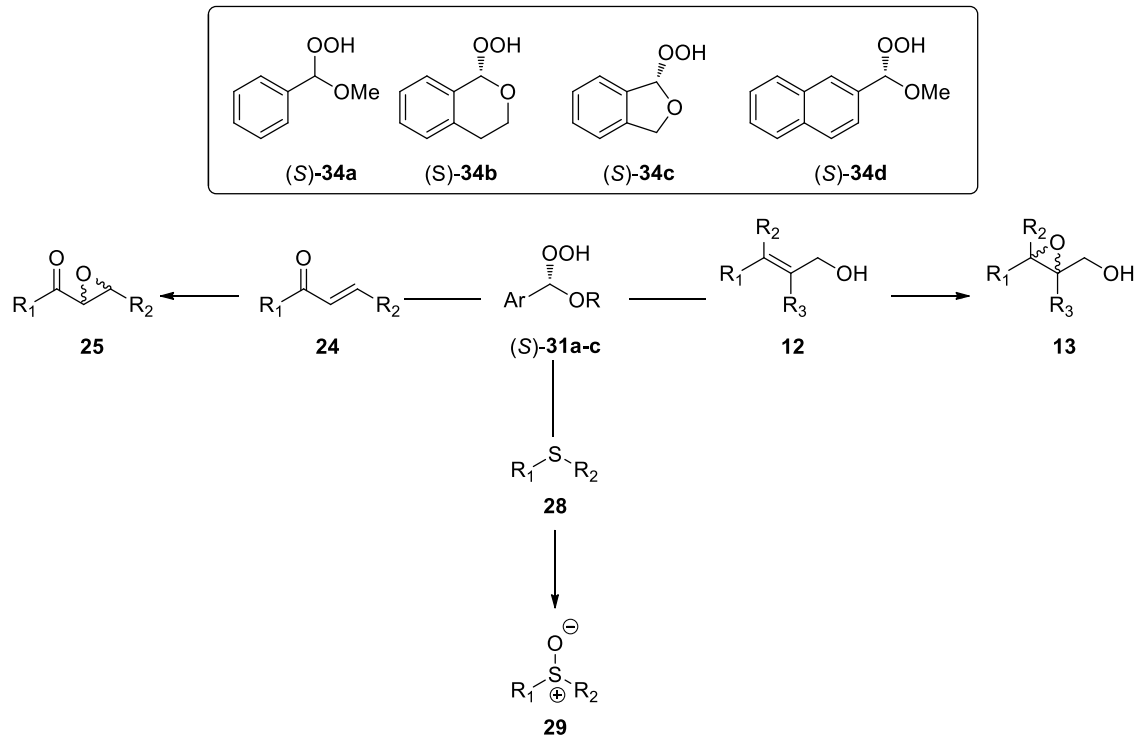
2.5. Amaç

Epoksi alkol, epoksi keton ve sülfoksitler farmokoloji bilimi başta olmak üzere kimya, biyoloji bilimlerinde önemli bileşikler olmalarından dolayı son yıllarda bu bileşiklerin yüksek enantiyomerik saflıkta hazırlanması için çok sayıda enantiyoseçici yöntem geliştirilmiştir. Bu çalışmalardan allilik alkollerin Sharpless-Katsuki asimetrik epoksidasyonu, enonların Julia-Colonna epoksidasyonu ve sülfürlerin Kagan sülfoksidasyonu sentetik yöntemlerin başında gelmektedir. Bu yöntemlerde oksijen kaynağı olarak t-BuOOH veya kümen hidroperoksit gibi organik akiral bir hidroperoksit ve enantiyoseçiciliği sağlamak için kiral yardımcı ligandlar kullanılmıştır. Optikçe saf hidroperoksitler hem kiralite kaynağı hemde oksijen kaynağı olarak işlev görmelerinden dolayı geçiş metal kompleksi-optikçe saf liganda dayalı geleneksel yöntemlere karşı avantaj sağlamaktadır. Son zamanlarda organik hidroperoksitlerin yüksek enantiyomerik saflıkta sentezi ve kiral oksijen kaynağı olarak allilik alkollerin, enonların ve sülfürlerin asimetrik oksidasyonunda uygulanması önemli araştırma sahalarından biri olmuştur. Literatürde optikçe saf hidroperoksit olarak alkil aril hidroperoksitler (**16a**), şeker temelli hidroperoksitler (**19a**) ve TADOOH (**18a**) hidroperoksitleri yaygın olarak kullanılmıştır (**Şekil 2.33**).



Şekil 2.33. Asimetrik oksidasyonlarında kullanılan enantiyomerik saf hidroperoksitler

Bu tez kapsamında yeni bir sınıf optikçe saf asetal hidroperoksitlerin sentezi ve allilik alkoller, enonların ve sülfürlerin asimetrik oksidasyonundaki etkinlerinin araştırılması hedeflenmiştir (Şekil 3.34).



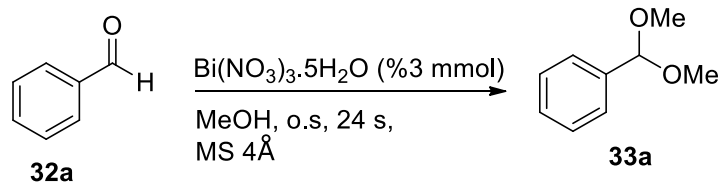
Şekil 2.34. Bu çalışma kapsamında hazırlanan asetal hidroperoksitler

3. METARYAL ve YÖNTEM

Bu tez çalışması dört bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde enantiyomerik saf asetal hidroperoksitlerin sentezi gerçekleştirildi. Diğer bölümlerde ise ilk kez bu çalışma kapsamında sentezlenen asetal hidroperoksitlerin oksidasyon ve enantiyoseçicilik performanslarını belirlemeye yönelik olarak allilik alkollerin asimetrik epoksidasyonu, enonların Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu ve sülfürlerin asimetrik sülfoksidasyonu incelendi.

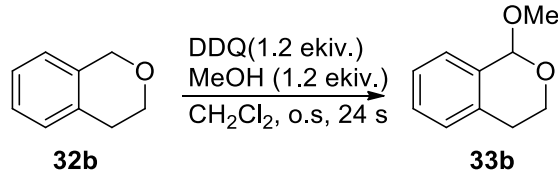
3.1. Enantiyomerik Saf Asetal Hidroperoksitlerin Sentezi

Enantiyomerik saf asetal hidroperoksitlerin sentezi için ilk olarak ilgili çıkış bileşiklerinden çıkılarak asetal bileşikleri elde edildi. Asetal **33a** literatürde rapor edilen yöntemle göre hazırlandı. Benzaldehit **32a** $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ Lewis asit katalizörlüğünde metanol ile etkileştirilmesinden asetal **33a** %90 verimle elde edildi. Elde edilen dimetil asetal **33a**'nın spektroskopik verileri literatürle uyum içerisindedir. Bu reaksiyonun dönüşümü ve verimi metanolün su içeriğine bağlıdır. Asetalleme reaksiyonunda yüksek dönüşüm ve verim elde etmek için MS 4Å (molecular sieves) üzerinden destillenmiş taze metanol kullanıldı (Şekil 3.1.)



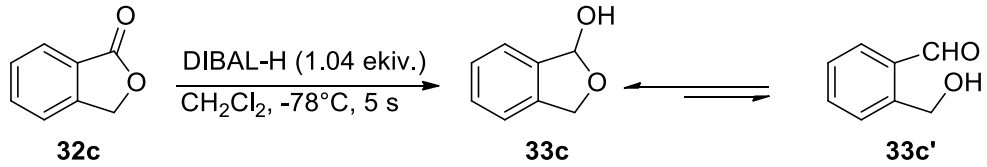
Şekil 3.1. Benzaldehit (**32a**)'nın metanol ile asetal **33a**'ya dönüşümü

İzokroman **32b**'nin diklormetan içerisinde 2,3-diklor-5,6-disiyona-1,4-benzokinon (**DDQ**) ve methanol ile muamele edilmesinden asetal **33b** %78 verimle elde edildi (Şekil 3.2.) (Reisman *et al.* 2008).



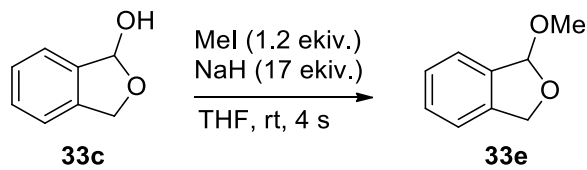
Şekil 3.2. Asetal **33b**'nin izokroman'dan (**32b**) sentezi

İzobenzofuran temelli asetal **33c**'nin sentezi iki basamaklı bir reaksiyon üzerinden gerçekleştirildi. İlk basamakta lakton **32c**'in DIBAL-H ile indirgenmesiyle %90 verimle laktol **33c** elde edildi (Şekil 3.3) (Mikami and Ohmura 2002).



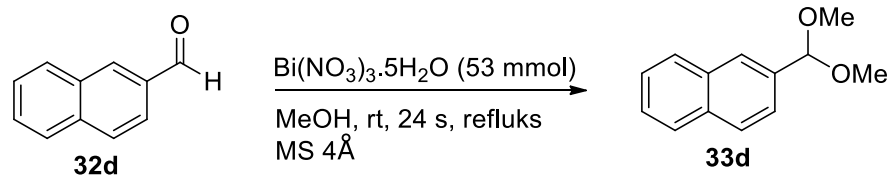
Şekil 3.3. Lakton **32c**'nin DIBAL-H ile indirgenmesi

İkinci basamakta laktol **33c**'nin NaH eşliğinde iyotmetan ile metilasyonu ile hedef asetal **33e** %65 verimle izole edildi (Şekil 3.4) (Mikami and Ohmura 2002)



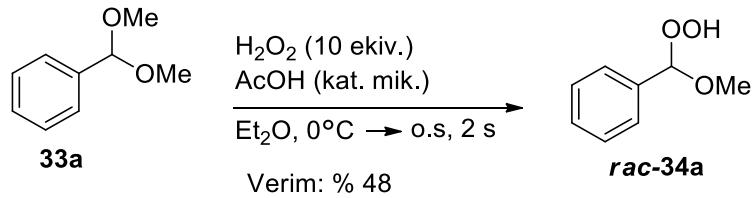
Şekil 3.4. Laktol **33c**'nin iyotmetan ile metilasyonu

2-Naftilaldehit (**32d**) $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ Lewis asit katalizörlüğünde moleküler elek 4Å (molecular sieves) üzerinden destillenmiş metanol ile 80°C'de kaynatılması sonucunda asetal **33d** %75 verimle elde edildi (Şekil 3.5). Elde edilen asetal bileşikleri **33a-e**'nin spektroskopik verileri literatürle uyum içerisindedir (Srivastava *et al.* 2003).



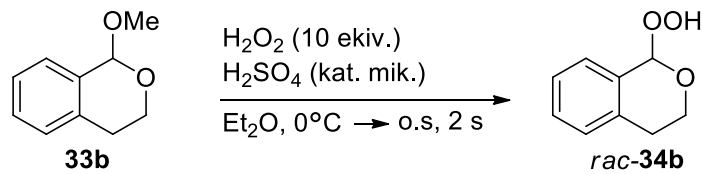
Şekil 3.5. 2-Naftilaldehit (**32d**)’nin metanol ile asetal **33c**’ye dönüşümü

Asetal **33a** hidroperoksidasyonu için; %50’lik hidrojen peroksit çözeltisinden alınan hidrojen peroksit 3x10 mL Et₂O ile ekstrakte edildi ve hidrojen peroksit/Et₂O çözeltisi susuz MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Toplam hacim 2 ml oluncaya kadar hava akımıyla Et₂O uçuruldu. Bu şekilde elde edilen H₂O₂/Et₂O çözeltisinin konsantrasyonunun 8M olduğu iyodometrik titrasyon ile belirlendi. Hazırlanan 8 molarlık bu çözelti üzerine düşük sıcaklıkta sırasıyla asetal **33a** ve katalitik miktarda AcOH ilave edildi ve reaksiyon TLC ve peroksit testi (KI/AcOH) ile takip edildi. Oluşan ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılması sonucu rasemik asetal hidroperoksit *rac*-**34a** %48 verimle izole edildi (**Şekil 3.6**).



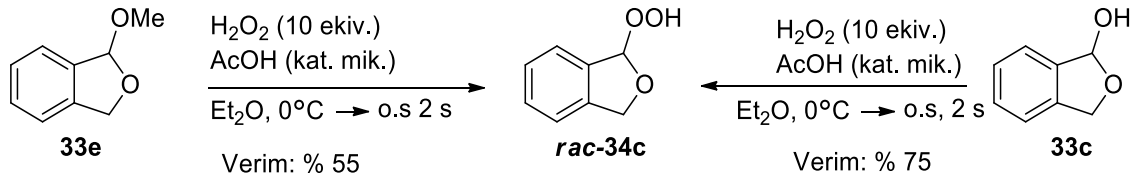
Şekil 3.6. Asetal **33a**’nın hidrojen peroksit ile AcOH katalizli hidroperoksidasyonu

İzokroman türevi asetal **33b**’nin hidrojen peroksitle H₂SO₄ katalizli hidroperoksidasyonundan asetal hidroperoksit *rac*-**34b** %75 verimle elde edildi (**Şekil 3.7**).



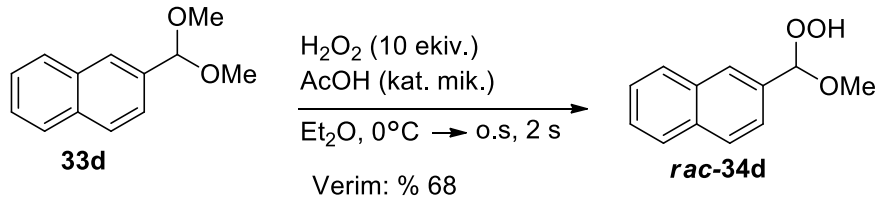
Şekil 3.7. Asetal **33b**’nin hidrojen peroksit ile H₂SO₄ katalizli hidroperoksidasyonu

Asetal hidropersit *rac-34c*'nin sentezi iki yöntemle gerçekleştirildi. Birinci yöntemde asetal **33e**'nin hidrojen peroksitle AcOH katalizli hidropersidasyonu gerçekleştirildi ve %55 verimle *rac-34c* elde edildi. İkinci yöntemde ise laktol **33c** çıkış bileşiği olarak kullanıldı ve *rac-34c* %75 verimle izole edildi. Bu sonuçlar ışığında *rac-34c*'nin sentezi için ikinci yöntem tercih edildi (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. Asetal hidropersit *rac-34c*'nin iki yöntemle hazırlanması

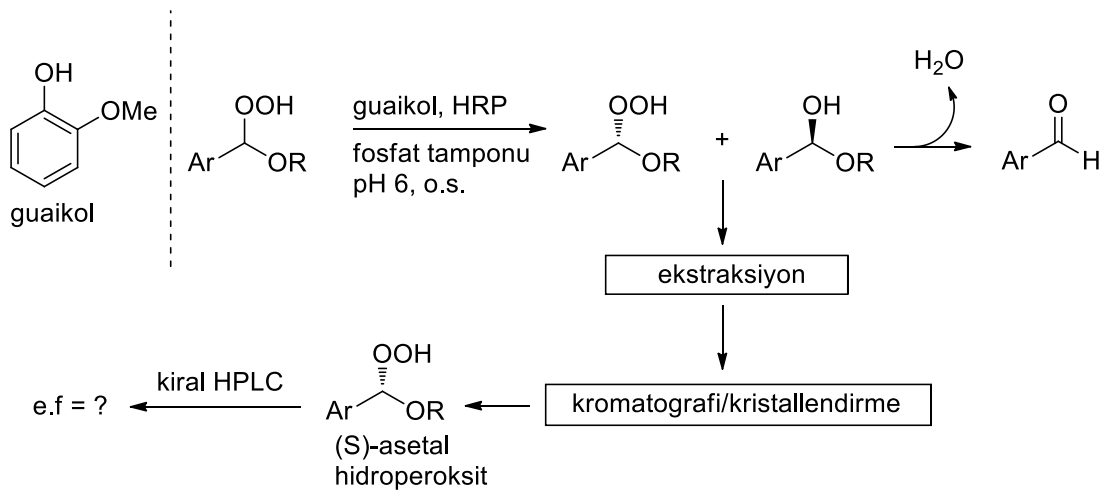
2-Naftilaldehit **32d**'den türetilmiş asetal **33d**'nin hidropersidasyonu için aynı şartlar altında gerçekleştirilerek asetal hidropersit *rac-34d* %68 verimle izole edildi (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Asetal **33d**'nin hidrojen peroksit ile AcOH katalizli hidropersidasyonu

Literatürde bilinmeyen asetal hidropersitlerin yapıları $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve elemental analiz gibi spektroskopik yöntemlerle kanıtlandı. $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında δ 8.18-9.50 ppm arasında gözlenen geniş singlet ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında δ 101-110 ppm arasında gözlenen ^{13}C sinyalleri, asetal yapısını desteklemektedir. Ayrıca elemental analiz sonucu asetal hidropersitler için hesaplanan kapalı formülü doğrulamaktadır. Literatürde bilinmeyen asetal hidropersitlerin enantiyomerlerinin HPLC cihazında alıkonma zamanları kiral kolonlar kullanılarak belirlendi.

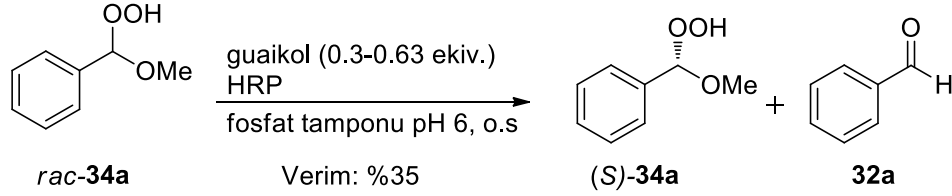
Rasemik asetal hidroperoksit *rac*-**34a-c**'nin sentezi ve yapı analizi tamamlandıktan sonra, enantiyomerik saf asetal hidroperoksit (*S*)-**34a-c**'nin sentezi literatürde bilinen yöntemle göre, rasemik asetal hidroperoksidin HRP (Horseradish Peroxidase) enzimi ve guaikol eşliğinde kinetik ayrımı ile gerçekleştirildi. HRP enzimi ile gerçekleştirilen kinetik ayrımında HRP enziminin *R*-konfigürasyonlu hidroperoksidi *R*-alkole indirgediği ve enantiyomerce zenginleştirilmiş *S*-hidroperoksitin olduğu literatürde bilimektedir (Adam *et al.* 1995). Bu çalışma kapsamında hazırlanan asetal hidroperoksit *rac*-**34a-c** için en uygun kinetik ayırım şartları belirlendi (Şekil 3.10)



Şekil 3.10. Rasemik asetal hidroperoksitlerin HRP katalizli kinetik ayrımı

Asetal hidroperoksit *rac*-**34a**'nin, 0.3–0.63 arasında değişen ekivalent miktarda guaikol eşliğinde gerçekleştirilen kinetik rezolüsyon stereokimyasal verileri Çizelge 3.1'de özetlenmiştir. Bu veriler çözücü, enzim miktarı ve guaikol gibi parametrelerin ideal değerlere ulaşması ile enantiyoseçiciliğin %97'ye kadar yükseldiğini göstermektedir (Çizelge 3.1, deneyler 1–4). Silika jel kolon üzerinden saflaştırılan (*S*)-**34a**'nin enantiyomerik saflığını artırmak için, -25°C 'de çeşitli çözücü sistemlerinde kristallendirme denendi. Ancak sıvı bir bileşik olan (*S*)-**34a**'nın düşük sıcaklıkta tüm kristallendirme işlemleri başarısızlıkla sonuçlandı ve bu nedenle enantiyomerik saf (*S*)-**34a** izole edilemedi.

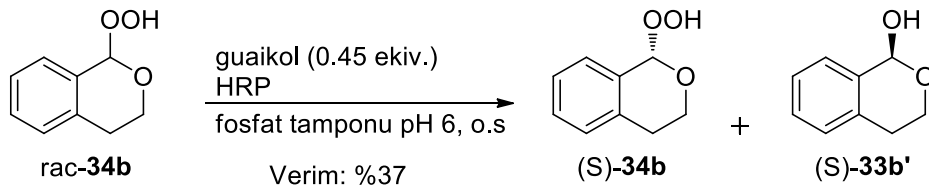
Çizelge 3.1. Asetal hidroperoksit *rac-34a*'nın guaikol eşliğinde HRP katalizli ayrıştırılması



Deney	Ölçek (mmol)	Guaikol (mmol)	HRP (mg)	EtOH (mL)	Tampon (mL)	E.f (%)
1	6.4	3	3.5	8	90	87
2	6.4	3	4	4	150	91
3	3.2	0.4	4	-	90	93
4	2.1	0.63	4	-	35	97

Asetal hidroperoksit *rac-34b*'nin Çizelge 3.2'de verilen şartlar altında kinetik ayrıştırılmasında, (S)-**34b** %98 enantiyoseçicilikle elde edildi. Daha sonra silika jel üzerinden saflaştırılan (S)-**34b** CH₂Cl₂/Hekzan (4:10) ile kristallendirilerek %99.9 enantiyomerik fazlalık değeri ve %37 verim ile elde edildi (**Çizelge 3.2**).

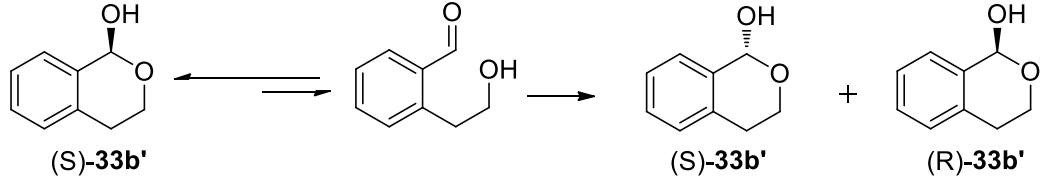
Çizelge 3.2. Asetal hidroperoksit *rac-34b*'nin guaikol eşliğinde HRP katalizli ayrıştırılması



Deney	Ölçek (mmol)	Guaikol (mmol)	HRP (mg)	EtOH (mL)	Tampon (mL)	e.f (%)
1	4.2	1.89	5	0	150	99.9

Rasemik asetal hidroperoksit *rac-34b*'nin guaikol eşliğinde HRP katalizli enzimatik reaksiyonunda enantiyomerce zenginleşmiş asetal hidroperoksit (S)-**34b**'nin yanı sıra

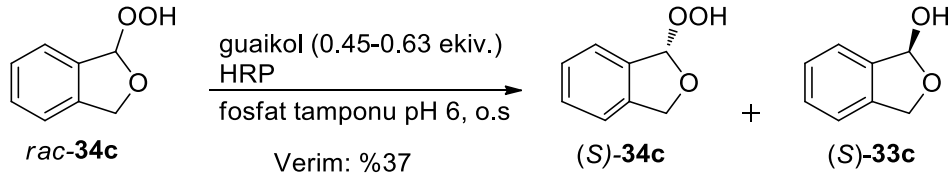
(*R*)-**34b**'nin indirgenmesiyle laktol (*S*)-**33b** oluşmaktadır. Laktol **33b** optikçe aktif olmayıp, rasemik formdadır. Çünkü oluşan laktol (*S*)-**33b** aldehiti ile dengededir, geri dönüşümlü bu reaksiyonda hidroksi grubu aldehit karbonunun *Re* ve *Si* yüzeylerine eşit oranlarla atak yapar ve sonuçta rasemik karışımı oluşur (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. Laktol (*S*)-**33b**'için önerilen rasemleşme mekanizması

Asetal hidroperoksit *rac*-**34c** kinetik ayrıştırılması için ideal şart denemeleri çizelge 3.3'de özetlenmiştir. *rac*-**34c**'nin farklı şartlar altında gerçekleştirilen kinetik ayrıştırılması sonucunda, (*S*)-**34c** %82-98 arasında değişen enantiyomerik fazlalık değerleri ile elde edildi. *rac*-**34c**'nin fosfat tamponunda çok iyi çözünmemesinden dolayı kinetik ayrıştırma sonuçlarının istenilen düzeylerde olmamasına neden oldu. Bu nedenden dolayı *rac*-**34c**'nin kinetik ayrıştırılması değişik oranlardaki fosfat tamponu/EtOH çözeltilisinde gerçekleştirildi. *rac*-**34c**'nin 1:2 oranında fosfat tamponu/EtOH çözeltilisinde gerçekleştirilen kinetik ayrıştırılmasında, (*S*)-**34c**'nin %98 enantiyoseçiciliğe ulaştığı belirlendi. Daha sonra silika jel üzerinden saflaştırılan (*S*)-**34c** diklormetan:petrol eteri (1:4) üzerinden kristallendirilmesi ile %99.9 enantiyomerik fazlalık değeri ile elde edildi. Bu reaksiyonda oluşan laktol (*S*)-**34c** yukarıda açıklanan laktol aldehit dengesinden dolayı rasemik formdadır.

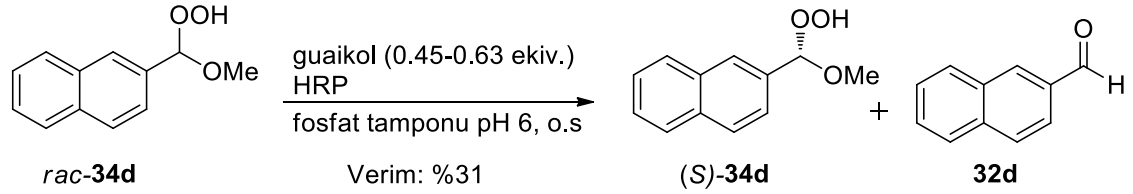
Çizelge 3.3. Asetal hidroperoksit *rac-34c*'nin guaikol eşliğinde HRP katalizli ayrıştırılması



Deney	Ölçek (mmol)	Guaikol (mmol)	HRP (mg)	EtOH (mL)	Tampon (mL)	E.f (%)
1	5.6	0.45	3.5	12	113	82
2	1.4	0.65	3	20	40	86
3	6.5	0.45	6.5	50	130	89
4	6,5	0.45	10	60	120	98

Asetal hidroperoksit *rac-34d*'nin kinetik ayrıştırılmasında ideal reaksiyon şartının belirlenmesi için çeşitli denemeler yapıldı. Bu deneme sonuçları çizelge 3.4'te verilmiştir. Fosfat tamponu/EtOH (2:1) çözeltisinde gerçekleştirilen denemede (*S*)-**34d** %85 enantiyoseçicilikle elde edildi. Daha sonra enzim miktarı artırılırken guaikol miktarı azaltıldı ve enantiyoseçiciliğin %72'ye düştüğü gözlemlendi. Asetal hidroperoksit *rac-34d*'nin enzim ve guaikol miktarları artırılmasıyla gerçekleşen kinetik ayrıştırılmasında, %31 verim ve %99.9 enantiyoseçicilik elde edildi (**Çizelge 3.4, Deney 4**).

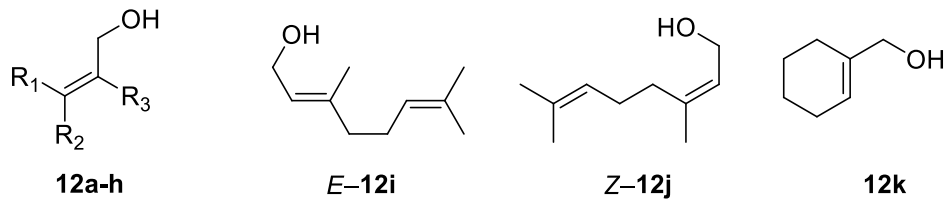
Çizelge 3.4. Asetal hidroperoksit *rac*-**34d**'nin guaikol eşliğinde HRP katalizli ayrıştırılması



Deney	Ölçek (mmol)	Guaikol (mmol)	HRP (mg)	EtOH (mL)	Tampon (mL)	E.f (%)
1	0.7	0.65	2.5	7	15	82
2	2.1	0.45	3	21	45	72
3	1.5	0.63	5	-	32	87
4	1.9	0.63	6.5	20	40	99.9

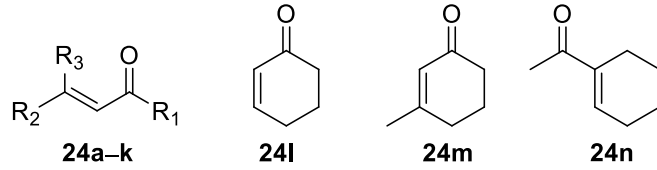
Bunun yanı sıra alilik alkollerin Sharpless epoksidasyonu, enonların Weitz-Scheffer epoksidasyonu reaksiyonlarında substrat olarak kullanılacak olan, ticari olarak satın alınan alilik alkol **12a**, **12e**, **12g**, **12i**, **12j** ve enon **24a**, **24l-m** dışındaki alilik alkol **12b**, **12c**, **12d**, **12f**, **12h**, **12k** ve enon **24b-k** sentezi grubumuz tarafından literatürde bilinen yöntemlere göre gerçekleştirildi (**Çizelge 3.5**).

Çizelge 3.5. Sharpless asimetrik epoksidasyonda kullanılan alilik alkoller (**12a-k**) ve Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonda kullanılan α,β -Doymamış ketonlar (**24a-n**)



Yapı	R ₁	R ₂	R ₃
12a	H	Ph	Me
12b	H	Ph	Ph
12c	Ph	Ph	H
12d	Ph	Me	H
12e	Me	Me	H
12f	H	H	Ph
12g	H	Ph	H
12h	Ph	H	H

Çizelge 3.5 (devam)



Yapı	R ₁	R ₂	R ₃
24a	Ph	Ph	H
24b	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	Ph	H
24c	<i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄	Ph	H
24d	Ph	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	H
24e	Ph	<i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄	H
24f	Ph	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	H
24g	Ph	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	H
24h	Ph	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	H
24i	Ph	Me	H
24j	Ph	<i>t</i> -Bu	H
24k	Ph	Ph	Me

Sentezlenen bu optikçe saf asetal hidroperoksitlerin enantiyoseçicilik performansları allilik alkollerin Sharpless epoksidasyonu, enonların Weitz-Scheffer epoksidasyonu ve sülfürlerin Kagan sülfoksidasyonu olmak üzere üç reaksiyonda incelendi.

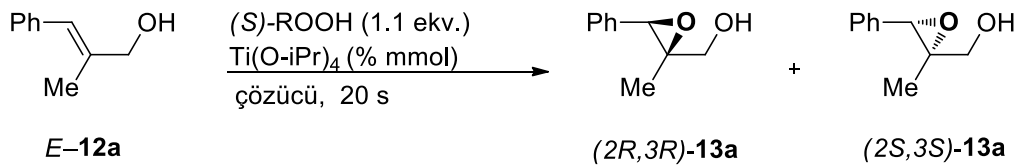
3.2. Optikçe Aktif Asetal Hidroperoksit (*S*)-**34b-c** İle Allilik Alkollerin Sharpless Asimetrik Epoksidasyonu

Sentezlenen optikçe aktif hidroperoksitler (*S*)-**34b-c** VO(acac)₂ veya Ti(O-*i*Pr)₄ katalizli, allilik alkollerin **12a-k** enantiyoseçici epoksidasyonunda kiral oksijen kaynağı olarak kullanılmış ve enantiyoseçicilik değerleri belirlenmiştir. Asimetrik reaksiyonlarda reaksiyon sıcaklığı, reaksiyonda kullanılan çözücü sistemi ve katalizör miktarı gibi parametreler enantiyoseçiciliğe etki eden önemli faktörlerdir. Bu nedenle çalışmanın ilk aşamasında model bir allilik alkol kullanılarak her bir asetal kiral hidroperoksit için ideal reaksiyon şartları belirlendi. Bu amaçla model allilik alkol olarak *E*-**12a** seçildi. Model allilik alkol Ti(O-*i*Pr)₄ veya VO(acac)₂ katalizli epoksidasyonu, 1.1 eşdeğer miktarda (*S*)-asetal hidroperoksit **34b-c** ile -20°C’de çeşitli çözücü sistemlerinde gerçekleştirildi. Reaksiyon sonrası karışım diklormetan (DCM) ile ekstrakte edildi, kurutuldu ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Reaksiyon

dönüşümü iç standart asetofenon kullanılarak $^1\text{H-NMR}$ ile belirlendi. Ham karışımdan epoksit **13a** ince tabaka kromatografisi (TLC) ile saflaştırıldı ve kiral HPLC’de yürütülerek enantiyomerik fazlalık (e.f) değerleri ve enantiyomerlerin kolonda geliş sıraları literatürle karşılaştırılarak aşırı enantiyomerin mutlak konfigürasyonu belirlendi.

Çizelge 3.6’da özetlenen allilik alkol *E-12a*’nın $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ katalizli (*S*)-asetal hidroperoksit **34b** ile yapılan asimetrik epoksidasyon verilerinden reaksiyonun genelde düşük enantiyoseçicilikle yürüdüğü anlaşılmaktadır. Çözücü sisteminin enantiyoseçicilikte çok önemli rol oynamadığı görülmektedir. Buna karşın katalizör miktarının %20 mmol ölçeğe çıkarıldığında enantiyoseçicilikte çok az bir artış olduğu gözlenmiştir (**Çizelge 3.6, Deney 11**).

Çizelge 3.6. Model allilik alkol *E-12a*’nın $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ varlığında asetal hidroperoksit (*S*)-**34b** ile asimetrik epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	k.d ^{a,b} (%)	e.f ^c (%)
1	34b	10	CH_2Cl_2	51	94	10
2	34b	10	$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	46	91	12
3	34b	10	toluen	30	94	6
4	34b	10	Et_2O	-	-	-
5	34b	10	THF	-	-	-
6	34b	10	CH_2Cl_2 -hekzan (1:1)	96	98	2
7	34b	10	CH_2Cl_2 -hekzan (3:1)	58	92	14
8	34b	10	toluen-hekzan (3:1)	92	94	4
9	34b	20	CH_2Cl_2 -hekzan (3:1)	97	98	8
10	34b	15	CH_2Cl_2	74	94	8
11	34b	20	CH_2Cl_2	86	97	16

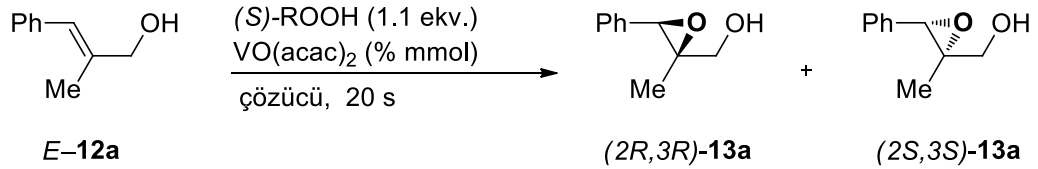
^a İnternal standart asetofenon kullanılarak $^1\text{H NMR}$ spektroskopisi ile belirlendi.

^b Kütle denkliği oluşan ürünün ve reaksiyona girmeyen başlangıç maddesinin toplam mol sayılarının başlangıç maddesinin mol sayısına yüzde orandır; (**13a** (mmol) + reaksiyona girmeyen **12a** (mmol))/**12a** (1,0 mmol) X 100%.

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

Allilik alkol *E*-**12a**'nın VO(acac)₂ katalizörlüğünde (*S*)-**34b** ile gerçekleştirilen asimetric epoksidasyon çalışmaları çizelge 3.7'de özetlenmiştir. Allilik alkol *E*-**12a**'nın Ti(O-*i*Pr)₄ katalizörlüğünde optikçe saf asetal hidroperoksit (*S*)-**34b** ile yapılan çalışmalar göz önüne alınarak bu çalışmada çözücü olarak sadece diklormetan ve değişik oranlarda CH₂Cl₂/hekzan çözücü sistemleri denendi. Reaksiyonun dönüşüm ve enantiyoseçicilik değerleri göz önüne alındığında, en iyi sonuç %10 vanadyum katalizör eşliğinde diklormetanda gerçekleştirilen reaksiyonda elde edildi (**Çizelge 3.7, Deney 1**).

Çizelge 3.7. Model allilik alkol *E*-**12a**'nın VO(acac)₂ varlığında asetal hidroperoksit (*S*)- **34b** ile asimetric epoksidasyonu



deneysel	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	k.d. ^{a,b} (%)	e.f. ^c (%)
1	34b	10	CH ₂ Cl ₂	55	94	18
2	34b	10	CH ₂ Cl ₂ -hekzan (3:1)	60	92	14
3	34b	10	CH ₂ Cl ₂ -hekzan (1:1)	-	-	-
4	34b	5	CH ₂ Cl ₂	38	93	20
5	34b	20	CH ₂ Cl ₂	45	92	10

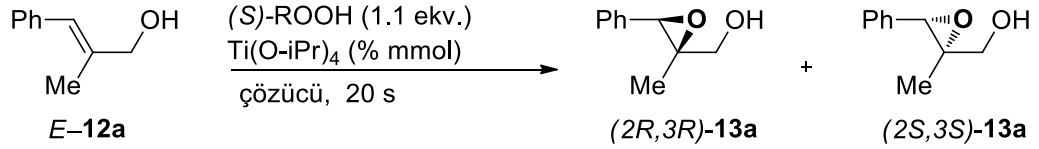
^a İnternal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektroskopisi ile belirlendi.

^b Kütle dengeli oluşan ürünün ve reaksiyona girmeyen başlangıç maddesinin toplam mol sayılarının başlangıç maddesinin mol sayısına yüzde oranıdır; (**13a** (mmol) + reaksiyona girmeyen **12a** (mmol))/**12a** (1,0 mmol) X 100%.

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

Allilik alkol *E*-**12a**'nın titanyum katalizörü eşliğinde (*S*)-**34c** ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda %4-12 arasında enantiyoseçicilik elde edildi (**Çizelge 3.8**). En iyi dönüşüm ve enantiyoseçicik %10 titanyum katalizör eşliğinde (1.1) CH₂Cl₂/hekzan çözücü sisteminde gerçekleştirilen reaksiyonda elde edildi (**Çizelge 3.8, Deney 3**).

Çizelge 3.8. Model allilik alkol *E*-**12a**'nın $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ varlığında asetal hidroperoksit (*S*)-**34c** ile asimetrik epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	k.d ^{a,b} (%)	e.f ^c (%)
1	34c	10	CH_2Cl_2	70	92	8
2	34c	10	toluen	84	91	6
3	34c	10	CH_2Cl_2- hekzan (1:1)	93	98	12
4	34c	10	CH_2Cl_2 - hekzan (3:1)	91	93	10
5	34c	20	CH_2Cl_2 - hekzan (1:1)	71	95	4
6	34c	20	CH_2Cl_2	75	95	8

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

^b Kütle denklığı oluşan ürünün ve reaksiyona girmeyen başlangıç maddesinin toplam mol sayılarının başlangıç maddesinin mol sayısına yüzde oranıdır; (**13a** (mmol) + reaksiyona girmeyen **12a** (mmol))/**12a** (1,0 mmol) X 100%.

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

Allilik alkol *E*-**12a**'nın (*S*)-**34c** ile gerçekleştirilen vanadyum katalizli asimetrik epoksidasyon çalışmaları Çizelge 3.9'da özetlenmiştir. Elde edilen en yüksek enantiyomerik fazlalık değeri (ef %32) katalizör miktarının %10 mmol, çözücü sisteminin 1:1 diklorometan/Hekzan karışımının kullanıldığı reaksiyon şartlarında elde edilmiştir.

Çizelge 3.9. Model allilik alkol *E-12a*'nın VO(*acac*)₂ varlığında asetal hidroperoksit (*S*)- **34c** ile asimetric epoksidasyonu

deneý	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	k.d ^{a,b} (%)	e.f ^c (%)
1	34c	10	CH ₂ Cl ₂	50	93	10
2	34c	10	CH ₂ Cl ₂ - hekzan (3:1)	52	92	8
3	34c	10	CH₂Cl₂- hekzan (1:1)	70	94	32
4	34c	20	CH ₂ Cl ₂ - hekzan (1:1)	78	93	12

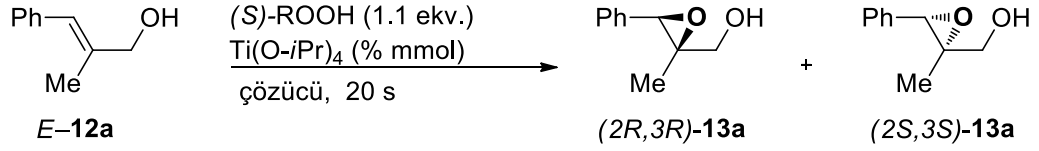
^a Internal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektroskopisi ile belirlendi.

^b Kütle denkliği oluşan ürünün ve reaksiyona girmeyen başlangıç maddesinin toplam mol sayılarının başlangıç maddesinin mol sayısına yüzde oranıdır; (**13a** (mmol) + reaksiyona girmeyen **12a** (mmol))/**12a** (1,0 mmol) X 100%.

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

Allilik alkol *E-12a*'nın titanyum katalizörü eşliğinde asetal hidroperoksit (*S*)-**34d** ile yapılan asimetric epoksidasyon çalışmaları Çizelge 3.10'da özetlenmiştir. Diğer optikçe saf asetal hidroperoksitler de yapıldığı gibi çözücü ve değişik katalizör miktarları ile ideal reaksiyon şart taraması yapıldı (**Çizelge 3.10, Deneý 1-5**). Çözücü olarak diklormetan, %10 mmol katalizör kullanılarak yapılan reaksiyon şartı en iyi yöntem olarak belirlendi.

Çizelge 3.10. Model allilik alkol *E*-**12a**'nın $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ varlığında asetal hidroperoksit (*S*)- **34d** ile asimetrik epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)- ROOH	katalizör	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	k.d ^{a,b} (%)	e.f ^c (%)
1	34d	10	CH_2Cl_2	79	94	13
2	34d	10	CH_2Cl_2 - hekzan	80	92	8
3	34d	10	CH_2Cl_2 - hekzan	88	96	6
4	34d	5	CH_2Cl_2	51	95	4
5	34d	10	CH_2Cl_2	90	94	20

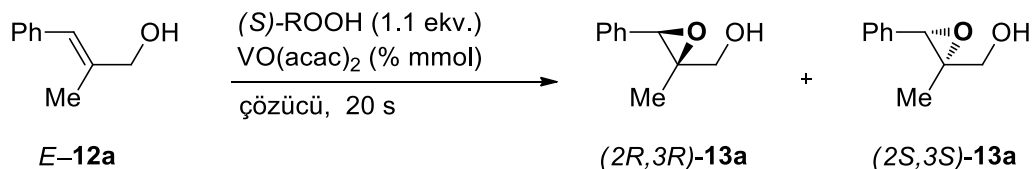
^a İnternal standart asetofenon kullanılarak ^1H NMR spektroskopisi ile belirlendi.

^b Kütle denkliği oluşan ürünün ve reaksiyona girmeyen başlangıç maddesinin toplam mol sayılarının başlangıç maddesinin mol sayısına yüzde oranıdır; (**13a** (mmol) + reaksiyona girmeyen **12a** (mmol))/**12a** (1,0 mmol) X 100%.

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

Allilik alkol *E*-**12a**'nın vanadyum katalizörü eşliğinde (*S*)- **34d** ile yapılan asimetrik epoksidasyon çalışmaları çizelge 3.11'de özetlenmiştir. Farklı çözücü sistemlerinde %8-16 arasında değişen enantiyoseçicilik değerleri elde edilirken katalizör miktarının artırılması ile en yüksek enantiyoseçicilik (e.f %44) elde edilmiştir (**Çizelge 3.11, Deney 5**).

Çizelge 3.11. Model allilik alkol *E*-**12a**'nın VO(*acac*)₂ varlığında asetal hidroperoksit (*S*)-**34d** ile asimetrik epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	k.d ^{a,b} (%)	e.f ^c (%)
1	34d	10	CH ₂ Cl ₂	76	91	14
2	34d	10	CH ₂ Cl ₂ - hekzan	68	92	8
3	34d	10	CH ₂ Cl ₂ - hekzan	70	91	6
4	34d	5	CH ₂ Cl ₂	76	96	20
5	34d	20	CH₂Cl₂	80	91	44

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

^b Kütle denkliği oluşan ürünün ve reaksiyona girmeyen başlangıç maddesinin toplam mol sayılarının başlangıç maddesinin mol sayısına yüzde oranıdır; (**13a** (mmol) + reaksiyona girmeyen **12a** (mmol))/**12a** (1,0 mmol) X 100%.

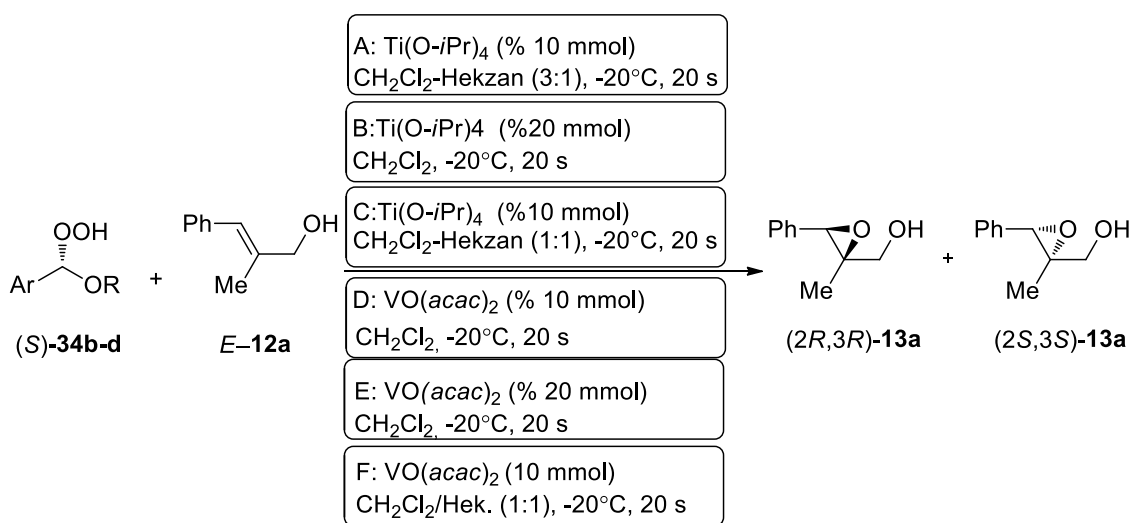
^c Her bir enantiyomerin kiral HPLC kolonunda alıkonma zamanları ile belirlendi.

Her bir kiral asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** için ideal reaksiyon şartlar belirlendikten sonra farklı sterik, elektronik ve stereokimyaya sahip allilik alkollerin asimetrik epoksidasyonu gerçekleştirilerek hidroperoksit ve allilik alkol yapısının reaktivite ve seçicilik üzerine etkileri incelendi.

Allilik alkol *E*-**12a**'nın titanyum ve vanadyum katalizörü eşliğinde kiral asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** ile gerçekleştirilen asimetrik epoksidasyon sonuçları Çizelge 3.12'de verilmiştir. Titanyum katalizli reaksiyonlar %89-93 arasında dönüşümle gerçekleşirken vanadyum katalizli reaksiyonlar daha düşük dönüşümlerle (%58-80) gerçekleşmektedir. Elde edilen enantiyoseçicilik değerleri %12-44 arasında değişmektedir. En yüksek seçicilik (*S*)-**34d**/(VO(*acac*)₂) (ef %44) ve (*S*)-**34c**/(VO(*acac*)₂) (ef %32) sistemlerinde elde edildi. Asetal hidroperoksit (*S*)-**34b** ve (*S*)-**34c**/Ti(O-*i*Pr)₄ ile gerçekleştirilen asimetrik epoksidasyon reaksiyonlarında (2*R*,3*R*) konfigürasyona sahip epoksi alkol **13a** elde edilirken asetal hidroperoksit (*S*)-**34d** ve (*S*)-**34c**/VO(*acac*)₂

ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda zıt konfigürasyona sahip (2*S*,3*S*)-**13a** elde edilmesi katalizör ve asetal hidroperoksit yapısının enantiyotopik *Re* ve *Si* yüzey seçiciliğinde rol oynadığını göstermektedir.

Çizelge 3.12. Kiral asetal hidroperoksit **34b-d** ile allilik alkol *E*-**12a**'nın metal katalizli asimetrik epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	k.d ^a (%)	e.f/konf. ^b (%)
1	34b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	89	97	16/(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
2	34b	VO(<i>acac</i>) ₂	D	58	91	18/(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
3	34c	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	C	93	98	12/(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
4	34c	VO(<i>acac</i>) ₂	F	79	93	32/(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
5	34d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	90	94	18/(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
6	34d	VO(<i>acac</i>) ₂	E	80	91	44/(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)

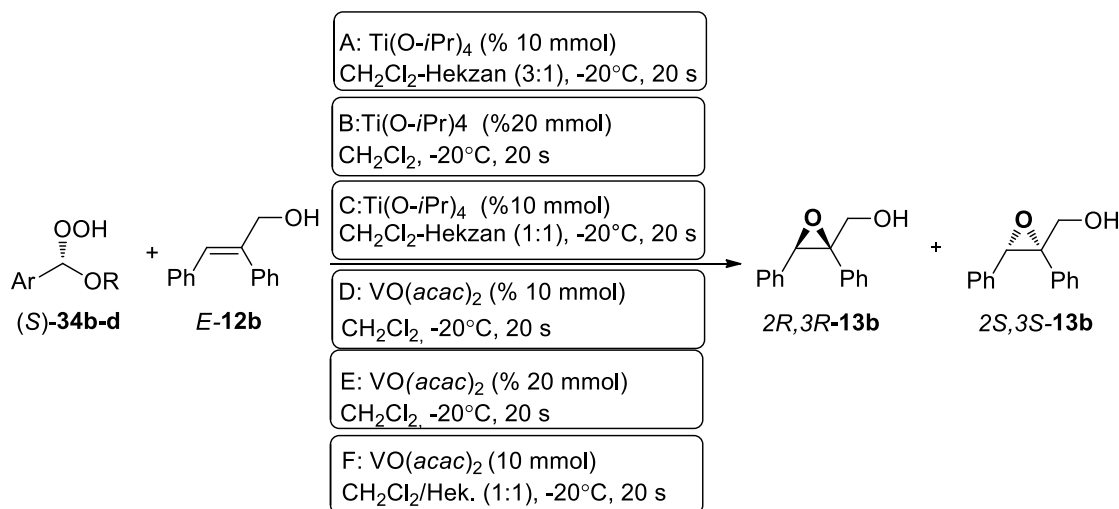
^a İnternal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Allilik alkol **12b**'nin kirale asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** ile metal katalizli asimetrik epoksidasyon sonuçları Çizelge 3.13'de özetlenmiştir. Allilik alkol *E*-**12a**'nın asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-c** ile gerçekleştirilen asimetrik epoksidasyon reaksiyonlarında elde edilen dönüşümler allilik alkol *E*-**12b** için elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir. En yüksek seçicilik (*S*)-**34c**/Ti(O-*i*Pr)₄ (ef %38) sisteminde elde edildi.

Allilik alkol *E-12a* için elde edilen sonuçlara benzer şekilde, asetal hidroperoksit (*S*)-**34b** ve (*S*)-**34c**/Ti(O-*i*Pr)₄ ile gerçekleştirilen reaksiyonda (2*S*,3*S*) konfigürasyona sahip epoksi alkol elde edilirken, asetal hidroperoksit (*S*)-**34d** ve (*S*)-**34c**/VO(*acac*)₂ ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda zıt konfigürasyona sahip (2*R*,3*R*)-**13b** elde edildi.

Çizelge 3.13. Kiral asetal hidroperoksit **34b-d** ile allilik alkol *E-12b*'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	k.d ^a (%)	e.f/konf. ^b (%)
1	34b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	92	96	18/(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
2	34b	VO(<i>acac</i>) ₂	D	62	92	12/(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
3	34c	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	C	90	97	38/(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
4	34c	VO(<i>acac</i>) ₂	F	64	91	10/(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
5	34d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	94	92	20/(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
6	34d	VO(<i>acac</i>) ₂	E	67	91	22/(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)

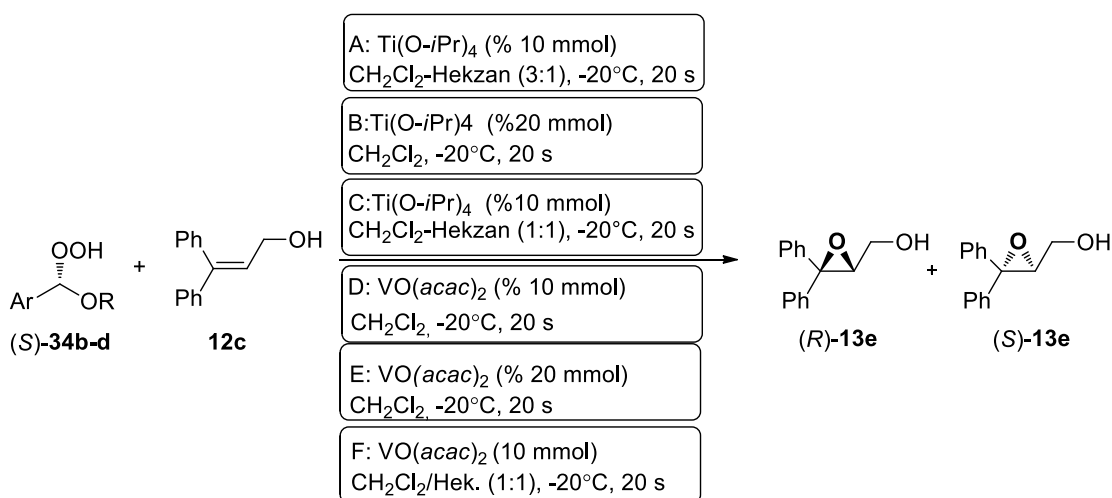
^a Internal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Allilik alkol **12c**'nin asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** ile titanyum katalizli epoksidasyon reaksiyonlarında gözlenen reaktivite değerlerinin vanadyum katalizli reaksiyonlara kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir (**Çizelge 3.14**). Titanyum katalizli epoksidasyon reaksiyonlarının enantiyoseçicilik %30-86 arasında elde edilirken

vanadyum katalizli epoksidasyon reaksiyonunda daha düşük enantiyoseçicilik (%0-10) elde edildi. En yüksek enantiyoseçicilik (*S*)-**34b**/Ti(O-*i*Pr)₄ (ef %86) sisteminde elde edilmiştir.

Çizelge 3.14. Kiral asetal hidroperoksit **34b-d** ile allilik alkol *E*-**12c**'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	k.d ^a (%)	e.f/konf. ^b (%)
1	34b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	92	96	86/(<i>S</i>)
2	34b	VO(<i>acac</i>) ₂	D	60	90	10/(<i>S</i>)
3	34c	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	C	77	94	30/(<i>S</i>)
4	34c	VO(<i>acac</i>) ₂	F	25	93	0
5	34d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	81	93	32/(<i>S</i>)
6	34d	VO(<i>acac</i>) ₂	E	57	91	4/(<i>S</i>)

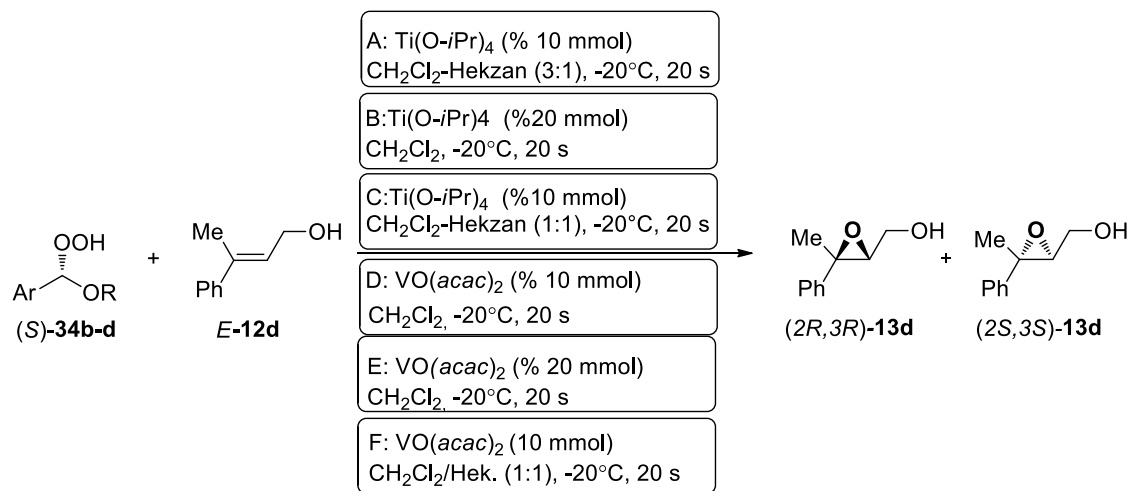
^a Internal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Trans allilik alkol *E*-**12d**'nin asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** ile metal katalizli epoksidasyon reaksiyonunda %70-90 arasında değişen dönüşüm değerleri elde edilmiştir. Bu çalışmada elde edilen en yüksek entiyoseçicilik (*S*)-**34d**/Ti(O-*i*Pr)₄ (ef %42) sisteminde elde edilirken (*S*)-**34b**/VO(*acac*)₂ sistemi ile gerçekleştirilen *E*-**12d**'nin epoksidasyonunda enantiyoseçicilik (ef %0) gözlenememiştir. Tüm

reaksiyonlarda (2*R*,3*R*) konfigürasyonuna sahip epoksi alkol **13d** oluştuğu kiral HPLC analiziyle saptandı.

Çizelge 3.15. Kiral asetal hidroperoksit **34b-d** ile allilik alkol *E*-**12d**'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu

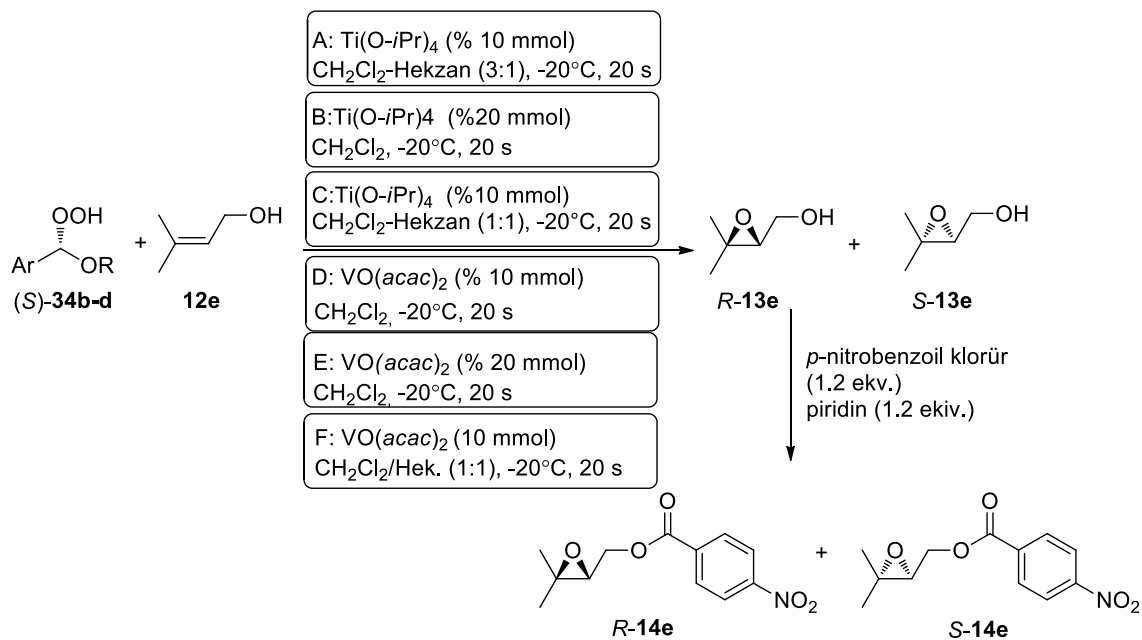


deney	(<i>S</i>)- ROOH	katalizör	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	k.d ^a (%)	e.f/konf. ^b (%)
1	34b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	88	94	20/(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
2	34b	VO(<i>acac</i>) ₂	D	70	92	0
3	34c	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	C	78	91	30/(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
4	34c	VO(<i>acac</i>) ₂	F	92	86	28/(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
5	34d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	86	92	42/(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
6	34d	VO(<i>acac</i>) ₂	E	70	92	14/(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)

Allilik alkol *E*-**12e**'nin titanyum ve vanadyum katalizörü eşliğinde kiral asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** ile gerçekleştirilen asimetrik epoksidasyon sonuçları Çizelge 3.16'da verilmiştir. Allilik alkol **12e**'nin asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** ile epoksidasyonunda gözlenen reaktivitenin allilik alkol **12a-b**'ye nazaran daha fazla olduğu görülmektedir (Çizelge 3.16). Reaksiyonların enantiyoseçicilik değerlerini belirlenmesi için epoksi alkol *p*-nitrobenzoil klorür ile etkileştirildi ve oluşan ester **14e** kiral HPLC'de analiz edildi. En yüksek enantiyoseçicilik (*S*)-**34b**/Ti(O-*i*Pr)₄ (ef %60)

ve (*S*)-**34d**/VO(*acac*)₂ (e.f %64) sistemlerinde elde edildi. Ayrıca tüm reaksiyonlarda (+) enantiyomerin daha fazla oluştuğu kiral dedektör ile belirlendi.

Çizelge 3.16. Kiral asetal hidroperoksit **34b-d** ile alilik alkol *E*-**12e**'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu



deneý	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	reaksiyon şartý	dönüþüm ^a (%)	k.d ^a (%)	e.f/ko nf. ^b (%)
1	34b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	95	97	60/(+)
2	34b	VO(<i>acac</i>) ₂	D	90	96	40/(+)
3	34c	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	C	96	97	36/(+)
4	34c	VO(<i>acac</i>) ₂	F	92	94	64/(+)
5	34d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	87	93	16/(+)
6	34d	VO(<i>acac</i>) ₂	E	81	94	42/(+)

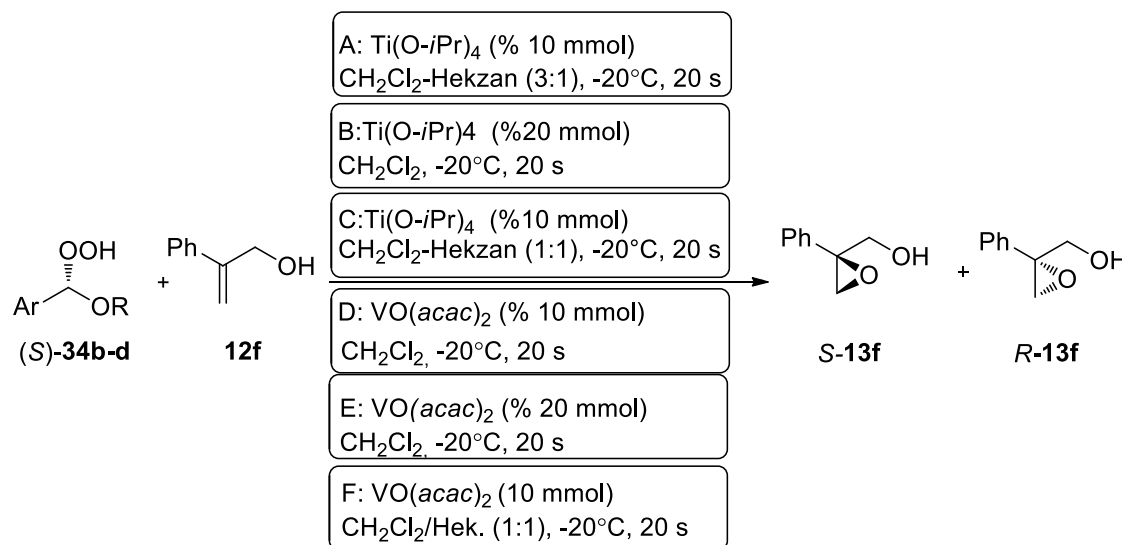
^a Internal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Disübstitüye alilik alkol **12f**'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyon sonuçları Çizelge 3.17'de görülmektedir. Titantum katalizli epoksidasyon reaksiyonlarında %31-66 arasında değişen dönüþüm değerleri elde edilirken vanadyum katalizli epoksidasyon reaksiyonları gerçekteþmedięi tespit edilmiþtir. En yüksek enantiyoseçicilik (*S*-

34d/Ti(O-*i*Pr)₄ (ef %28) sisteminde elde edilmiştir. Reaksiyonlarda *S* konfigürasyonuna sahip epoksi alkol **13f**'nin oluştuğu kiral HPLC analizi ile saptandı.

Çizelge 3.17. Kiral asetal hidroperoksit **34b-d** ile allilik alkol *E*-**12f**'nin metal katalizli asimetrik epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	k.d ^a (%)	e.f/konf. ^b (%)
1	34b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	45	87	8/(<i>S</i>)
2	34b	VO(acac) ₂	D	-	-	-
3	34c	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	C	31	97	6/(<i>S</i>)
4	34c	VO(acac) ₂	F	-	-	-
5	34d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	66	92	28/(<i>S</i>)
6	34d	VO(acac) ₂	E	-	-	-

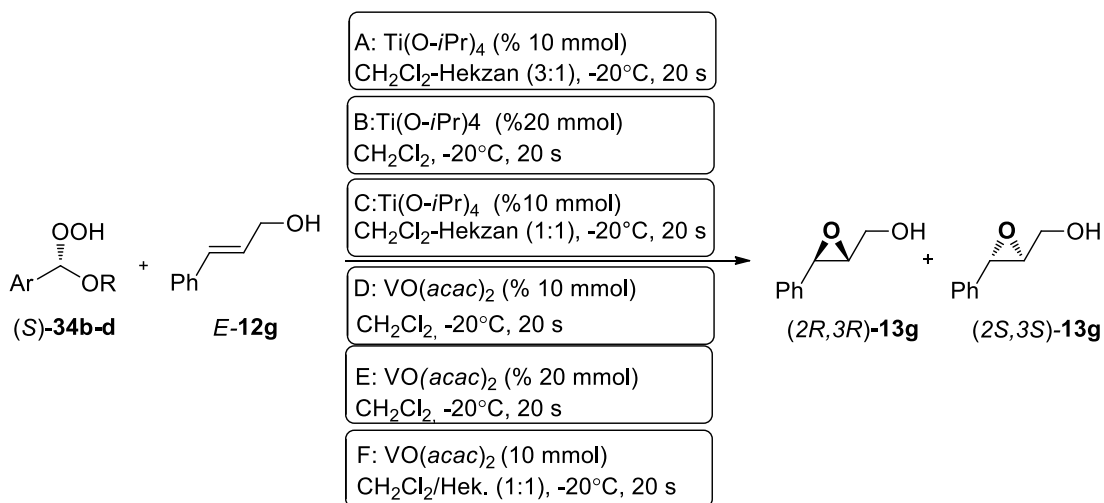
^a İnternal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Disübstitüye allilik alkol *E*-**12g**'nin astal hidroperoksit (*S*)**34b-d** ile metal katalizli asimetrik epoksidasyon sonuçları Çizelge 3.18'de özetlenmiştir. Trisübstitüye allilik alkollere nazaran daha düşük elektron yoğunluğuna sahip disübstitüye allilik alkol *E*-**12g**'nin titanyum katalizli asimetrik epoksidasyonunda daha düşük reaktivite gözlenirken vanadyum katalizli epoksidasyon reaksiyonlarının gerçekleşmediği tesbit

edildi. Elde edilen en yüksek enantioseçicilik (*S*)-**34d**/Ti(O-*i*Pr)₄ (ef %30) sisteminde elde edildi. Asetal hidroperoksit (*S*)-**34b** ve (*S*)-**34d** ile yapılan reaksiyonlarda (2*R*,3*R*) konfigürasyonuna sahip epoksi alkol elde edilirken asetal hidroperoksit (*S*)-**34c** ile yapılan reaksiyonlarda zıt konfigürasyonuna sahip (2*S*,3*S*)- **13g** elde edildi.

Çizelge 3.18. Kiral asetal hidroperoksit **34b-d** ile allilik alkol *E*-**12g**'nin metal katalizli asimetric epoksidasyonu



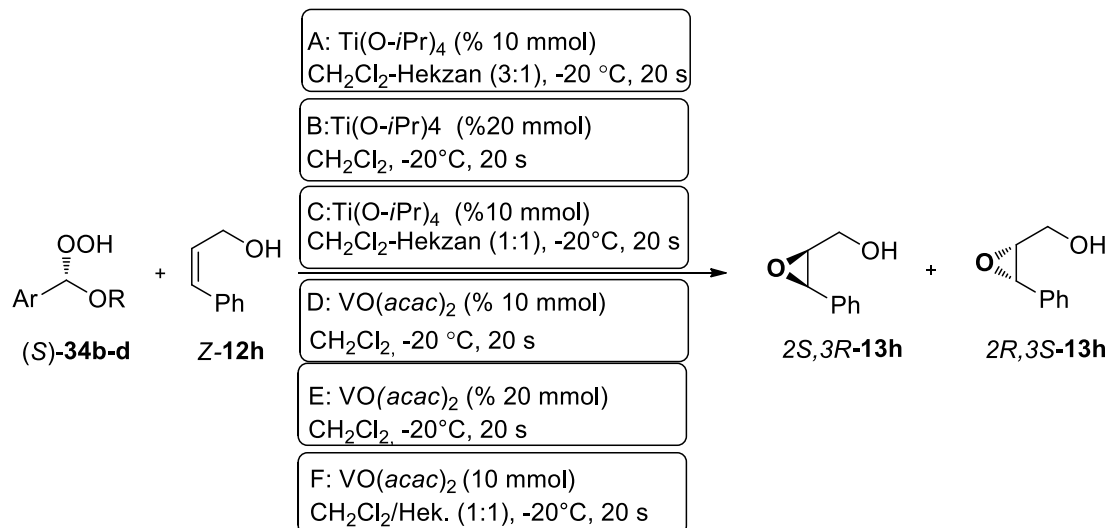
deney	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	k.d ^a (%)	e.f/konf. ^b (%)
1	34b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	75	94	8/(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
2	34b	VO(acac) ₂	D	-	-	-
3	34c	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	C	35	91	4/(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
4	34c	VO(acac) ₂	F	-	-	-
5	34d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	74	91	30/(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
6	34d	VO(acac) ₂	E	-	-	-

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

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Allilik alkol *Z*-**12h**'nin asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** ile gerçekleştirilen asimetric epoksidasyon reaksiyonlarında elde dönüşümler *cis* izomer *E*-**12h** için elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Allilik alkol *Z*-**12h**'nin (*S*)-**34b-c** ile gerçekleştirilen asimetric epoksidasyonunda enantiyo seçicilik gözlenmemiştir.

Çizelge 3.19. Kiral asetal hidroperoksit **34b-d** ile allilik alkol *E-12h*'nin metal katalizliasimetrik epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	k.d ^a (%)	e.f/konf. ^b (%)
1	34b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	70	92	6/(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
2	34b	VO(<i>acac</i>) ₂	D	-	-	-
3	34c	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	C	30	90	0
4	34c	VO(<i>acac</i>) ₂	F	-	-	-
5	34d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	71	93	0
6	34d	VO(<i>acac</i>) ₂	E	-	-	-

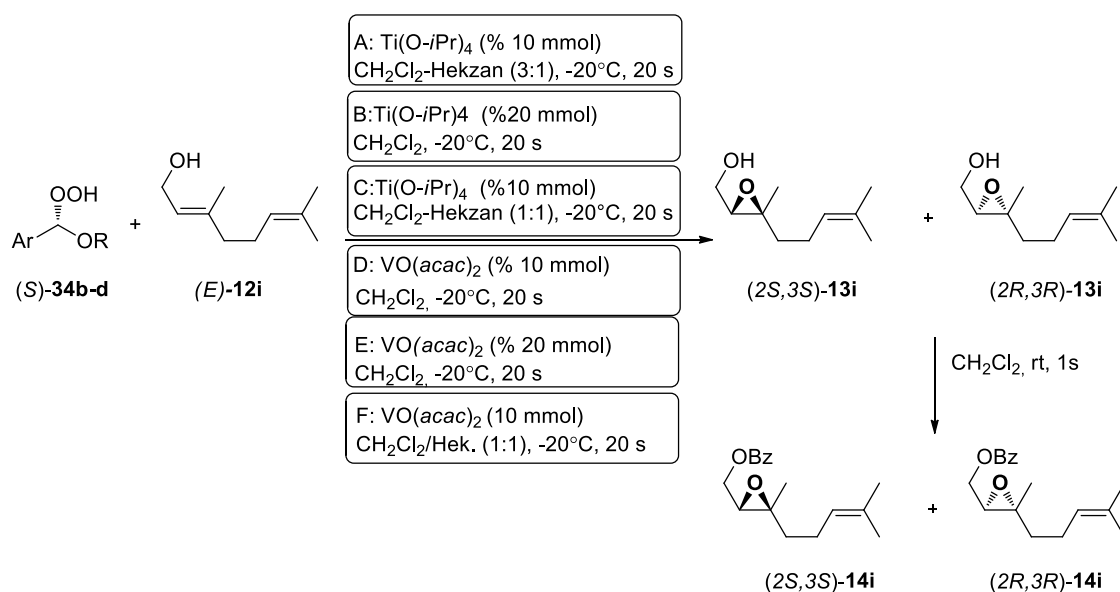
^a İnternal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Allilik alkol *E-12i*'nin titanyum ve vanadyum katalizli kirale asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** ile gerçekleştirilen asimetrik epoksidasyon sonuçları Çizelge 3.20'de verilmiştir. Tüm reaksiyonlar %90-99 arasında değişen yüksek dönüşümler ile gerçekleşmiştir. Nerol ve geraniol bileşikleri yapısında fonksiyonel grup içeren ve içermeyen olmak üzere iki tip çift bağ bulundurmaktadır. Kirale asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** ile gerçekleştirilen asimetrik reaksiyonlarda fonksiyonel grup içeren çift bağın epoksitlendiği, fonksiyonel grup içermeyen çift bağın epoksitlenmediği ¹H-NMR analizi ile belirlenmiştir. Bu sonuç reaksiyonun beklenildiği üzere bölge seçici olarak yürüdüğünü göstermektedir. Epoksi alkol **13i**'nin enantioseçicilik değerini belirlemek

için epoksi alkol **13i** benzoil klorür ile etkileştirilmesiyle benzoat esterine (**14i**) dönüştürüldü ve kiral HPLC’de analiz edildi. Enantiyoseçicilik değeri %32-56 arasında değişmekte olup en yüksek enantiyoseçicilik (*S*)-**34c**/Ti(O-*i*Pr)₄ (ef %56) sisteminde elde edildi. Asetal hidroperoksit (*S*)-**34d** ve (*S*)-**34b**/VO(*acac*)₂ ile gerçekleştirilen epoksidasyon reaksiyonlarında (2*S*,3*S*) konfigürasyona sahip **14i** benzoat esterini elde edilirken asetal hidroperoksit (*S*)-**34c** ve (*S*)-**34b**/Ti(O-*i*Pr)₄ ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda zıt konfigürasyona sahip (2*R*,3*R*)-**14i** elde edildi.

Çizelge 3.20. Kiral asetal hidroperoksit **34b-d** ile allilik alkol *E*-**12i**’nin metal katalizli asimetric epoksidasyonu



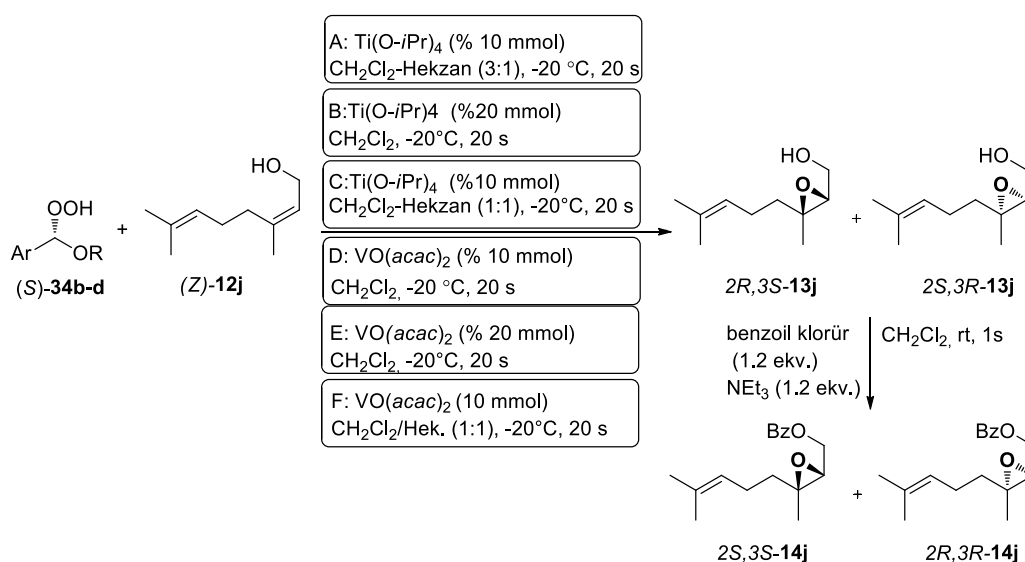
deney	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a	k.d ^a	e.f/konf. ^b
					(%)	(%)
1	34b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	>99	98	52/(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
2	34b	VO(<i>acac</i>) ₂	D	98	99	40/(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
3	34c	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	C	96	97	56/(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
4	34c	VO(<i>acac</i>) ₂	F	90	95	36/(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
5	34d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	>99	96	36/(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
6	34d	VO(<i>acac</i>) ₂	E	98	95	32/(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)

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

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Allilik alkol **Z-12j** asetal hidroperoksit (**S-34b-c**) ile titanyum katalizli epoksidasyon reaksiyonlarında dönüşüm %96-99 arasında iken vanadyum katalizli reaksiyonlarda dönüşüm %88-89 arasında gerçekleşmiştir. Elde edilen enantioseçicilik değeri %24-60 arasında değişirken en yüksek enantioseçicilik (**S-34b**)/Ti(O-*i*Pr)₄ (ef %60) ve (**S-34d**)/Ti(O-*i*Pr)₄ (ef %58) sistemlerinde elde edilmiştir. Tüm reaksiyonlarda (2*R*,3*S*) konfigürasyonuna sahip **14j** bileşiğinin oluştuğu kiral HPLC analiziyle belirlendi.

Çizelge 3.21. Kiral asetal hidroperoksit **34b-d** ile allilik alkol **E-12j**'nin metal katalizli asimetric epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	k.d ^a (%)	e.f/konf. ^b (%)
1	34b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	>99	98	60/(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
2	34b	VO(acac) ₂	D	89	96	42/(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
3	34c	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	C	96	94	58/(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
4	34c	VO(acac) ₂	F	89	97	42/(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
5	34d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	>99	99	24/(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
6	34d	VO(acac) ₂	E	88	95	32/(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)

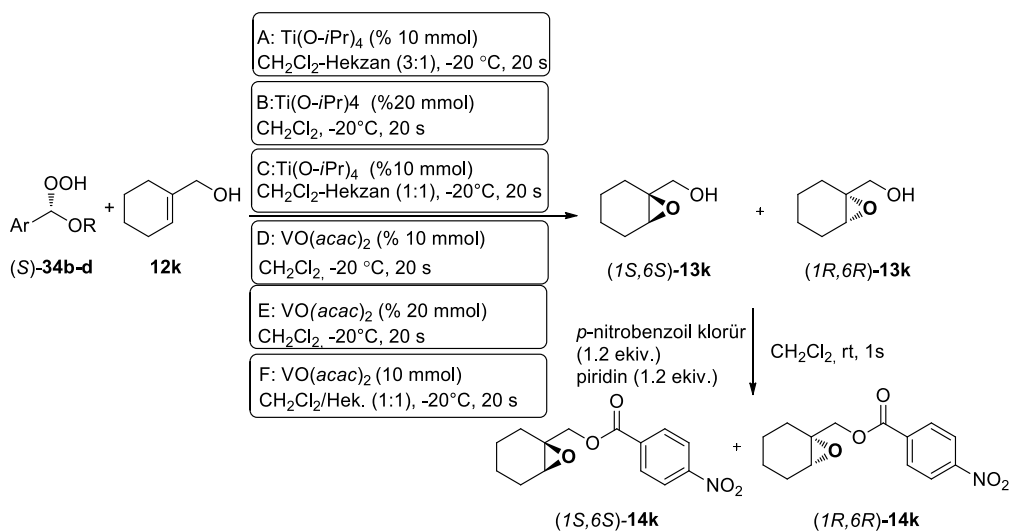
^a İnternal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Halkalı trisübstitüye allilik alkol **12k**'ın asetal hidroperoksit (**S-34b-d**) ile metal katalizli asimetric epoksidasyon sonuçları Çizelge 3.22'de verilmiştir. Allilik alkol **12k**'ın asimetric epoksidasyonunda %82-96 arasında değişen yüksek dönüşümler elde edilmesi

çift bağın elektron yoğunluğunun yüksek olması ile açıklanabilir. Reaksiyonların enantiyomerik fazlalık değerlerini belirlemek için epoksi alkol **13k** *p*-nitro-benzoat esterine (**14k**) dönüştürüldü ve kiral HPLC’de analiz edildi. Titanyum katalizörü eşliğinde asetal hidroperoksit (*S*)-**34b** ile gerçekleştirilen reaksiyonda enantiyoseçicilik gözlenmezken titanyum katalizörlüğünde asetal hidroperoksit (*S*)-**34d** ile gerçekleştirilen reaksiyonda en yüksek enantiyoseçicilik (ef %28) elde edildi. Genel olarak tüm alilik alkoller için titanyum katalizli reaksiyonların reaktivitesinin vanadyum katalizli reaksiyonlara göre daha düşük olduğu Çizelge 3.12-3.22’de görülmektedir. Bu sonuç titanyum katalizli reaksiyonlarda asetal hidropeoksitten çift bağa oksijen atomu transferinin daha kolay bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir.

Çizelge 3.22. Kiral asetal hidroperoksit **34b-d** ile alilik alkol *E*-**12k**’ın metal katalizli asimetric epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	katalizör	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	k.d ^a (%)	e.f/konf. ^b (%)
1	34b	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	94	92	0
2	34b	VO(acac) ₂	D	92	94	20/(-)
3	34c	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	C	91	98	26/(-)
4	34c	VO(acac) ₂	F	86	92	22/(+)
5	34d	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	B	96	95	28/(+)
6	34d	VO(acac) ₂	E	82	91	24/(+)

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

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

3.3. Optikçe Aktif Asetal Hidroperoksitler 34b-c İle Enon 24a-n'in Weitz-Scheffer Asimetrik Epoksidasyonu

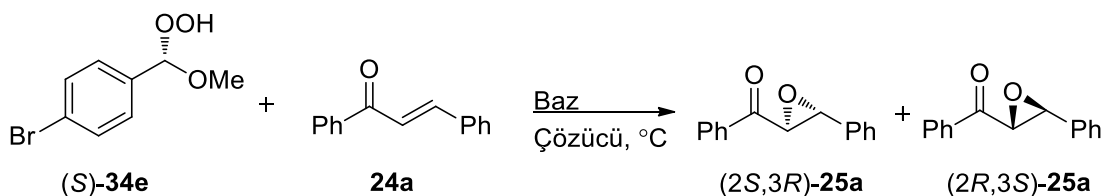
Enonların Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu için ideal reaksiyon şartlarının belirlenmesi amacı ile model enon bileşiği olarak **24a** seçildi. Grubumuz tarafından sentezi gerçekleştirilen asetal hidroperoksit (*S*)-**34e** standart hidroperoksit olarak alındı. Enon **24a**'nın (*S*)-**34e** ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonunda baz, çözücü, konstrasyon ve sıcaklık gibi parametreleri tarandı. Reaksiyon sonrası karışım diklormetan (DCM) ile ekstrakte edildi, kurutuldu ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Reaksiyon dönüşümü iç standart asetofenon kullanılarak ¹H-NMR ile belirlendi. Ham karışımdan epoksit **25a** ince tabaka kromatografisi (TLC) ile saflaştırıldı ve kiral HPLC'de yürütülerek enantiyomerik fazlalık (e.f) değerleri ve enantiyomerlerin kolonda geliş sıraları literatürle karşılaştırılarak aşırı enantiyomerin mutlak konfigürasyonu belirlendi.

Enon **24a**'nın (*S*)-**34e** ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu için baz olarak çeşitli inorganik, organik amin ve organometalik bileşikler tarandı. İnorganik baz ile yapılan Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonunda %0-99 arasında değişen dönüşüm ve %0-76 arasında değişen enantiyomerik fazlalık değerleri elde edildi. Katalitik miktarda NaOH ve çözücü olarak toluen kullanıldığı sistemlerde epoksi keton **25a** %30 e.f değeri %42 dönüşüm ile elde edilirken NaOH miktarı 1.5 eşdeğer miktara yükseltilmesi ve çözücü hacminin artırılması ile epoksi keton **25a** %76 e.f değeri ve %80 dönüşüm ile elde edildi. İnorganik bazlar kullanılarak yapılan Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonunda en yüksek dönüşüm (%80) ve enantiyoseçicilik değeri (e.f %76) deney 12'de verilen şartlar altında NaOH(1.5 ekiv.)/toluen (15mL)/0°C elde edildi.

BuLi ve EtMgBr gibi kuvvetli organometalik bazlar ile yapılan asimetrik epoksidasyon reaksiyonlarında %0-60 arasında değişen dönüşüm değerleri ve %0-34 arasında değişen enantiyoseçicilik değerleri elde edilmiştir. BuLi ve EtMgBr'den nisbeten daha düşük reaktiviteye sahip olan Et₂Zn ile yapılan reaksiyonlarda daha yüksek dönüşüm ve enantiyomerik fazlalık değerleri elde edilmiştir. (*S*)-**34e**/Et₂Zn (2 ekiv.)/1:1

toluen:hekzan sisteminde en yüksek enantiyomerik fazlalık değeri (e.f %86) elde edilmesine rağmen reaksiyonun dönüşümünün düşük olduğu (%28) belirlendi. Literatürde Et_2Zn 'nin reaktivitesinin arttırmak için kullanılan en etkili yöntemlerden biri Et_2Zn 'nin tersiyer aminlerle etkileştimek olduğu bilinmektedir. Bu bilgiden yola çıkarak enon **25a**'nın (*S*)-**34e**/ Et_2Zn /tersiyer amin sistemleri ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu incelendi ve bu sistemde kullanılan tersiyer amin bazının yapısına göre %5-84 arasında değişen dönüşüm ve %28-86 arasında değişen e.f değerleri elde edildi. En yüksek enantiyoseçicilik değeri (e.f %86) 2-aminoetanol ile elde edilirken reaksiyon %29'luk dönüşüm ile gerçekleştiği saptanmıştır.

Çizelge 3.23. Reaksiyon parametrelerinin taranması



deney	baz	(<i>S</i>)- 34e (ekiv.)	çözücü	T(°C)	dönüşüm ^a (%)	e.f/konf. ^b (%)
1	Cs(CO) ₃ (kat.)	1.25	CH ₃ CN	-20	32	8/(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
2	Ca(OH) ₂ (kat.)	1.25	CH ₃ CN	-20	-	-
3	LiOH(kat.)	1.25	CH ₃ CN	-20	30	17/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
4	K ₂ CO ₃ (kat.)	1.25	CH ₃ CN	-20	10	0
5	KOH	1.25	CH ₃ CN	-20	>99	0
6	KOH	1.25	CH ₃ CN	-40	25	0
7	KOH	1.25	toluen	0	70	0
8	NaOH(kat.)	1.25	CH ₃ CN	-40	30	22/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
9	NaOH(kat.)	1.25	CH ₃ CN	0	95	30/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
10	NaOH(kat.)	1.25	toluen	0	42	30/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
11	NaOH(3M)	1.25	toluen	0	22	8/(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
12	NaOH(1.5ekiv.)	1.5	Toluen(15ml)	0	80	76/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
13	NaOH(1.5ekiv.)	1.5	Toluen(30ml)	0	79	70/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
14	HMDS(% 10mmol)	1.25	Toluen	0	-	-
15	DMAP(% 10mmol)	1.25	Toluen	-30	-	-
16	DBU(1.5 ekiv.)	1.5	Toluen(15ml)	0	8	54/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
17	BuLi(% 10mmol)	1.25	THF	-40	10	34/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
18	BuLi(1.25ekiv.)	1.25	THF	-40	60	32/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
19	EtMgBr(% 10mmol)	1.25	THF	-40	-	-
20	EtMgBr(1.25ekiv.)	1.25	THF	-40	10	0
21	Et ₂ Zn(% 10mmol)	1.25	THF	-40	-	-
22	Et ₂ Zn(1.5ekiv.)	1.25	THF	-40	-	-
23	Et ₂ Zn(1.5ekiv.)	1.25	THF	0	30	54/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

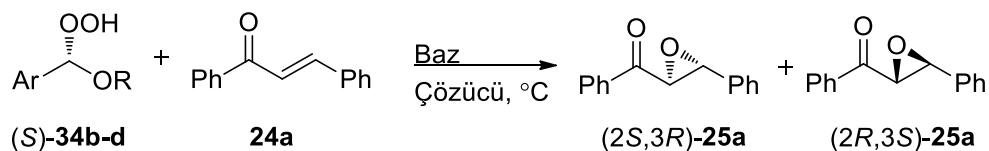
Çizelge 3.23 (devam)

24	Et ₂ Zn(2.0ekiv.)	1.25	THF	0	5	10/(2S,3R)
25	Et ₂ Zn(1.25ekiv.)	1.25	toluen	0	56	56/(2S,3R)
26	Et ₂ Zn(1.25ekiv.)	1,25	<i>o</i> -ksilen	0	60	56/(2S,3R)
27	Et ₂ Zn(3.0ekiv.)	2.0	toluen	0	48	58/(2S,3R)
28	Et ₂ Zn(2.0ekiv.)	1.5	toluen/hekzan (1:1)	0	28	86/(2S,3R)
29	Et ₂ Zn(1.5ekiv.)	1.5	Toluen(15ml)	0	70	36/(2S,3R)
30	Et ₂ Zn(2.0ekiv.)	1.5	toluen/hekzan (1:1) (15ml)	0	>99	20/(2S,3R)
31	Et ₂ Zn(2.0ekiv.)	1.5	toluen/hekzan (1:1) (15ml)	25	65	40/(2S,3R)
32	Et ₂ Zn(1.5ekiv.)/ Pridin(kat.)	1.5	Toluen	0	84	36/(2S,3R)
33	Et ₂ Zn(1.5ekiv.)/ Pridin(kat.)	1.5	Toluen	-20	48	42/(2S,3R)
34	Et ₂ Zn(0.25ekiv.)/ Pridin(0.25ekiv.)	1.5	Toluen	0	17	44/(2S,3R)
35	Et ₂ Zn(1.5ekiv.)/ Pridin(kat.)	1.5	Toluen	0	27	42/(2S,3R)
36	Et ₂ Zn(2.0ekiv.)/ fenantrolin(%10 mmol)	1.5	Toluen	0	12	56/(2S,3R)
37	Et ₂ Zn(2.0ekiv.)/ NEt ₃ (%10 mmol)	1.5	Toluen	0	25	74/(2S,3R)
38	Et ₂ Zn(2.0ekiv.)/ NEt ₃ (%50 mmol)	1.5	Toluen	0	5	84/(2S,3R)
39	Et ₂ Zn(2.0ekiv.)/ N-metil imidazol (%10 mmol)	1.5	Toluen	0	50	28/(2S,3R)
40	Et ₂ Zn(2.0ekiv.)/ 2-aminoetanol (%20 mmol)	1.5	Toluen	0	54	64/(2S,3R)
41	Et ₂ Zn(2.0ekiv.)/ 2-aminoetanol (%50 mmol)	1.5	Toluen	0	29	86/(2S,3R)

Yapılan ideal reaksiyon şart taramalarında enonların Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu için iki yöntem belirlendi. Bunlardan biri inorganik baz kullanıldığı NaOH/toluen/°C diğeri ise tersiyer amin bazı kullanıldığı Et₂Zn/2-aminoetanol/toluen/°C sistemleridir. Bu iki ideal reaksiyon şartlar asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** uygulandığında, asetal hidroperoksit (*S*)-**34b,c** Et₂Zn/2-

aminoetanol/toluen/0°C şartları altında asetal hidroperoksit (*S*)-**34d** ise NaOH/toluen/0°C şartları altında en iyi sonucu verdikleri belirlendi (Çizelge 3.24).

Çizelge 3.24. Asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** için ideal reaksiyon şart taraması



deney	(<i>S</i>)-ROOH	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	verim ^a (%)	verim ^b (%)	e.f/konf. ^c (%)
1	34b	NaOH(1.5ekiv.)	toluen	0°C	40	32/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
2	34b	Et ₂ Zn(2.0ekiv.)/ 2-aminoetano (%50 mmol)	toluen	0°C	45	80/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
3	34b	Et ₂ Zn(3.0ekiv.)/ 2-aminoetano (%20 mmol)	toluen	0°C	65	84/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
4	34c	NaOH(1.5ekiv.)	toluen	0°C	60	60/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
5	34c	Et ₂ Zn(3.0ekiv.)/ 2-aminoetano (%20 mmol)	toluen	0°C	78	66/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
6	34d	NaOH(1.5ekiv.)	toluen	0°C	45	50/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

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

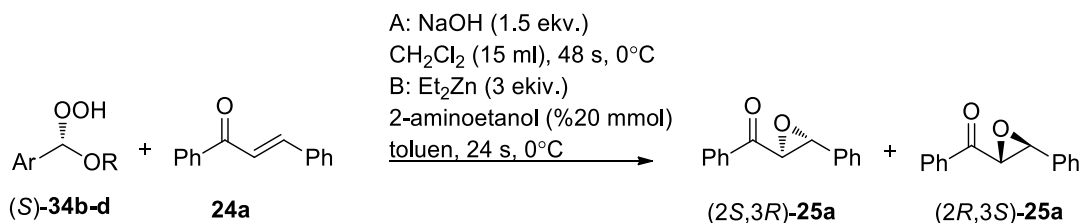
^b İzole verim.

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

İdeal reaksiyon şartlarının belirlenmesinden sonra asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** ile farklı sterik ve elektronik özelliklere sahip enonlar **24a-m** Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonuna tabi tutularak hidroperoksit ve enonların reaktivite ve enantiyoseçicilik üzerine etkileri incelendi. Enon **24a**'nın NaOH ve Et₂Zn eşliğinde (*S*)-**34b-c** ile gerçekleştirilen asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyon reaksiyonu %58-78 arasında değişen dönüşümlerle gerçekleşmiştir. Enantiyoseçicilik değerleri asetal hidroperoksit **34b-c**'nin doğasına bağlı olarak %50-84 arasında değişmektedir. En yüksek enantiyoseçicilik değeri (e.f %84) 6 üyeli siklik ketal yapısı içeren hidroperoksit **24a** ile gerçekleştirilen reaksiyonda elde edilirken 5 üyeli siklik ketal yapısı içeren hidroperoksit **34c**'de enantiyoseçicilik değerinin düştüğü belirlenmiştir. Tüm

denemelerde baskın enantiyomer olarak (2*S*,3*S*)-**25a**'nın oluştuğu kiral HPLC analizi ile saptandı (Çizelge 3.25).

Çizelge 3.25. Enon **24a**'nın hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	verim ^a (%)	verim ^b (%)	e.f/konf. ^c (%)
1	34b	B	65	56	45	84/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
2	34c	B	78	71	66	66/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
3	34d	A	58	55	50	50/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

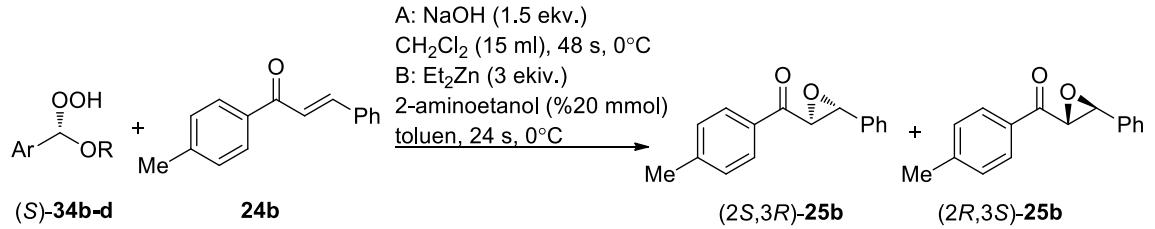
^a Internal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b İzole verim.

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

Enon **24b**'nin asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyon sonuçları Çizelge 3.26'da verilmiştir. Karbonil gurubu ile konjuge olan aromatik halkasındaki metil gurubu halkadaki elektron yoğunluğunu arttırmaktadır. Bu nedenle Çizelde 3.26'da görüldüğü gibi enon **24b**'nin epoksidasyonu enon **24a**'ya nazaran daha düşük dönüşümlerle (%22-60) gerçekleşmektedir. Elde edilen enantiyoseçicilik değerleri %30-80 arasında değişmektedir. En yüksek e.f değeri (%80) hidroperoksi (*S*)-**34b** ile gerçekleştirilen reaksiyonda elde edilirken en düşük e.f değeri (%30) hidroperoksit (*S*)-**34c** ile elde edilmiştir. Tüm denemelerde (2*S*,3*R*) konfigürasyonuna sahip epoksi keton **25b** oluştuğu tesbit edilmiştir.

Çizelge 3.26. Enon **24b**'nin hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu



deneý	(<i>S</i>)-ROOH	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	verim ^a (%)	verim ^b (%)	e.f/konf. ^c (%)
1	34b	B	60	54	50	80/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
2	34c	B	60	56	52	30/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
3	34d	A	22	18	15	62/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

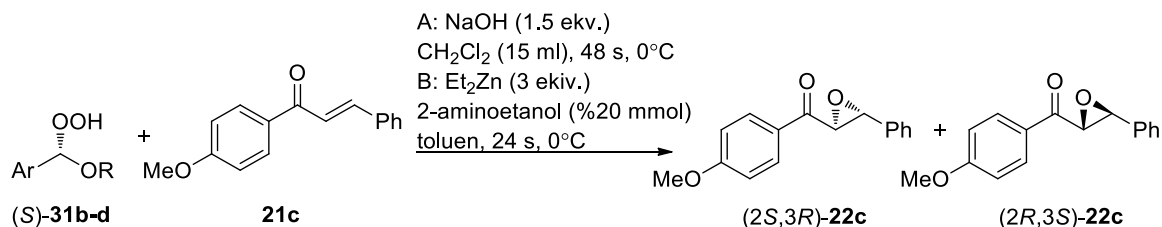
^a Internal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b İzole verim.

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

Enon **24c**'nin asetal hidroperoksi (*S*)-**34b** ve (*S*)-**34d** ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda %16 ve %52 dönüşüm değerleri elde edilirken (*S*)-**34c** ile yapılan reaksiyonda %80 dönüşüm değeri elde edilmiştir. Bu sonuçlar, aromatik halkadaki kuvvetli elektron sağlayıcı metoksi grubunun, hidroperoksidin doğasına bağlı olarak enon **24c**'nin reaktivitesini düşürdüğünü göstermektedir. Enon **24c**'nin epoksidasyonundan elde edilen e.f değerleri %28-72 arasında değişmektedir ve tüm denemelerde baskın enantiyomer olarak (2*S*,3*R*)-**24c**'nin oluştuğu kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Çizelge 3.27. Enon **24c**'nin hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	verim ^a (%)	verim ^b (%)	e.f/konf. ^c (%)
1	34b	B	52	40	37	62/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
2	34c	B	80	77	72	28/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
3	34d	A	16	10	-	72/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

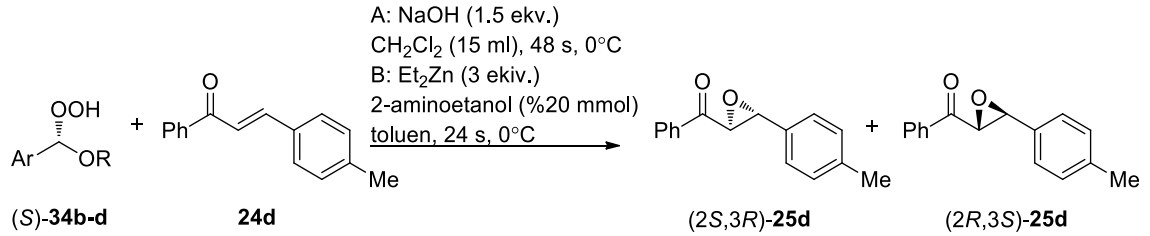
^a Internal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b İzole verim.

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

Para konumunda metil gurubu içeren enon **24d**'nin asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** ile gerçekleştirilen Weitz-Scheffer asimetrik sonuçları Çizelge 3.28'de verilmiştir. Enon **21c**'nin asimetrik epoksidasyonu %38-52 arasında değişen dönüşüm değerleri ile gerçekleşmiştir. Bu gözlenen dönüşüm değerleri enon **24b** için elde edilen dönüşüm değerleri ile kıyaslandığında metil grubunun halka konumuna bağlı olmaksızın enonun reaktivitesini düşürdüğü söylenebilir. Enon **24d** için gözlenen enantiyoseçicilik değerleri %8-20 arasında değişmektedir.

Çizelge 3.28. Enon **24d**'nin hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	verim ^a (%)	verim ^b (%)	e.f/konf. ^c (%)
1	34b	B	43	35	30	8/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
2	34c	B	52	47	45	20/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
3	34d	A	38	35	31	50/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

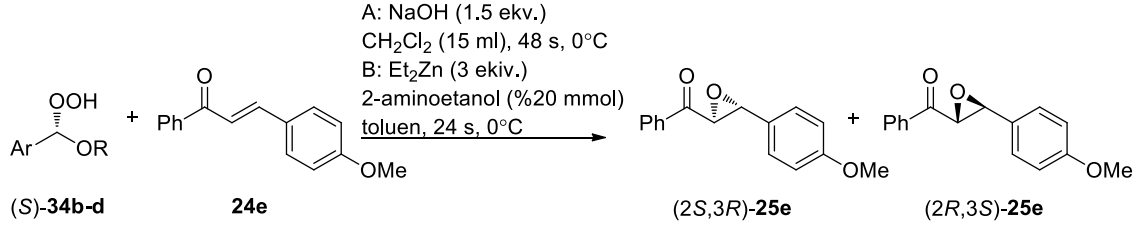
^a İnternal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b İzole verim.

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

Enon **24e**'nin asetal hidropeoksit (*S*)-**34b-d** ile yapılan Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonunda dönüşüm olmadığı ¹H-NMR analizi ile belirlendi. Karbonil grubu ile konjuge olan aromatik halkada metoksi fonksiyonel grubu içeren enon **24c**'nin asimetrik epoksidasyonunda %16-80 arasında değişen dönüşüm değerleri gözlenirken çift bağa konjuge olan aromatik halkada metoksi grubu içeren enon **24e**'de dönüşüm gözlenmemesi kuvvetli elektron sağlayıcı metoksi grubunun halka konumuna bağlı olarak reaktiviteyi önemli ölçüde etkilediği söylenebilir.

Çizelge 3.29. Enon **24e**'nin hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonu



deneý	(<i>S</i>)-ROOH	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	verim ^a (%)	verim ^b (%)	e.f/konf. ^c (%)
1	34b	B	-	-	-	-
2	34c	B	-	-	-	-
3	34d	A	-	-	-	-

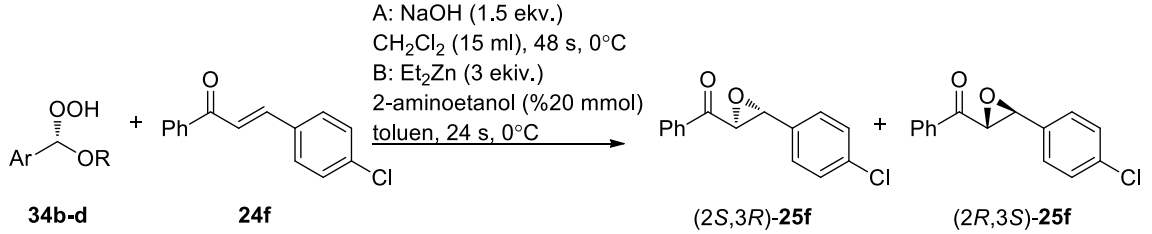
^a Internal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b İzole verim.

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

Para Konumda klor ve brom atomu içeren enonlar **24-f,g**'nin (*S*)-**34-b,c**/Et₂Zn/2-aminoetanol ve (*S*)-**34d**/NaOH sistemleri ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyon sonuçları Çizelge 3.29 ve 3.30'da verilmiştir. Çizelge 3.24-3.28 kıyaslandığında brom ve klor atomu içeren enon **24-f,g** için elde edilen dönüşüm değerleri, metil veya metoksi grubu içeren enon **24-d,e** için elde edilen dönüşüm değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Enon **24f**'nin asimetrik epoksidasyonunda %14-46 arasında değişen enantiyoseçicilik değerleri elde edilirken enon **24g**'nin asimetrik epoksidasyonunda %22-68 arasında değişen enantiyoseçicilik değerleri elde edildi.

Çizelge 3.30. Enon **24f**'nin hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu



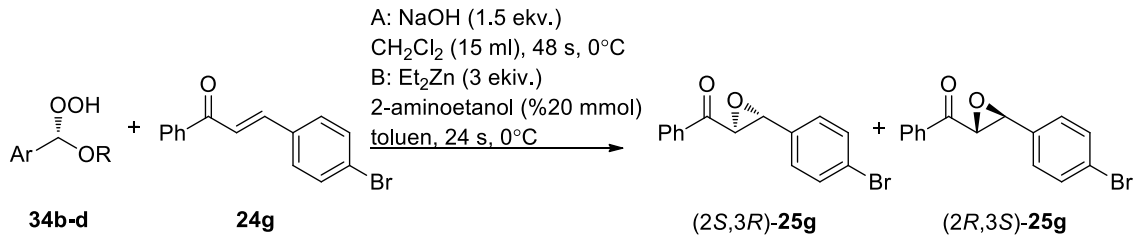
deneý	(<i>S</i>)-ROOH	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	verim ^a (%)	verim ^b (%)	e.f/konf. ^c (%)
1	34b	B	80	75	72	14/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
2	34c	B	85	80	76	32/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
3	34d	A	76	74	70	46/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

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

^b İzole verim.

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

Çizelge 3.31. Enon **24g**'nin hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu



deneý	(<i>S</i>)-ROOH	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	verim ^a (%)	verim ^b (%)	e.f/konf. ^c (%)
1	34b	B	83	80	76	62/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
2	34c	B	90	87	82	22/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
3	34d	A	72	69	63	48/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

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

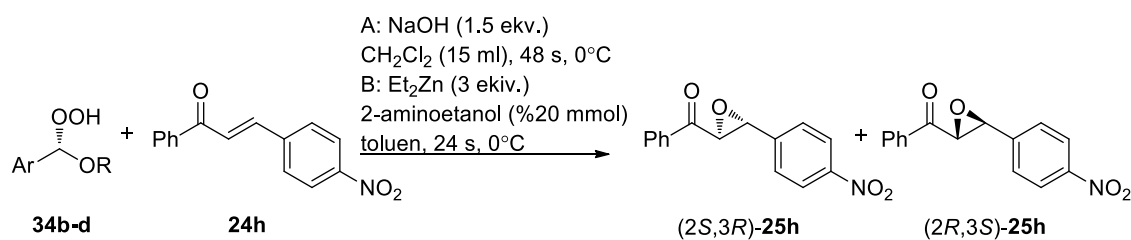
^b İzole verim.

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

Kuvetli elektron çekici nitro grubu içeren enon **24h**'in asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** ile gerçekleştirilen asimetrik epoksidasyon sonuçları Çizelge 3.32'de verilmiştir. Kullanılan hidroperoksitin doğasına bağlı olarak dönüşümler %42-83 arasında, enantiyoseçicilik %16-40 arasında değişmektedir. En yüksek dönüşüm (%83) (*S*)-

34d/NaOH sistemlerinde elde edilirken en düşük dönüşüm değeri (%42) (**S**)-**34a**/Et₂Zn/2-aminoetanol sisteminde elde edilmiştir. Tüm reaksiyonlarda (2*S*,3*R*) konfigürasyona sahip epoksi keton **25h** oluştuğu tesbit edilmiştir.

Çizelge 3.32. Enon **24h**'ın hidroperoksitler (**S**)-**34b-d** ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	verim ^a (%)	verim ^b (%)	e.f/konf. ^c (%)
1	34b	B	42	35	30	40/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
2	34c	B	60	57	50	16/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
3	34d	A	83	78	74	24/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

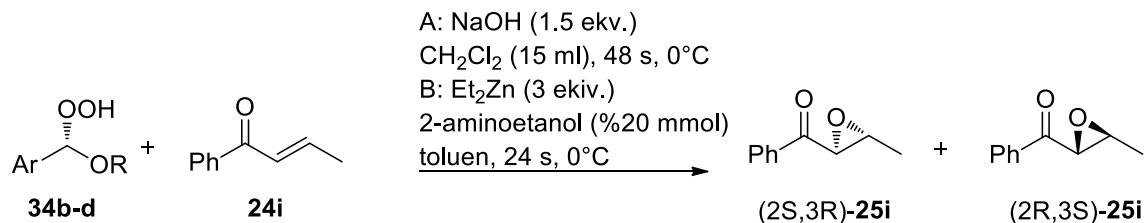
^a Internal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b İzole verim.

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

Çift bağda β-metil grubu içeren enon **24i**'nin hidroperoksit (**S**)-**34b-d** ile gerçekleştirilen asimetrik epoksidasyon sonuçları Çizelge 3.33'de verilmiştir. Enon **24i**'nin asimetrik epoksidasyonunda yukarıdaki enonlara nazaran daha yüksek dönüşüm değerleri elde edilmesi, enon **24i**'nin çift bağının elektrofilik karakterinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Elde edilen enantiyoseçicilik değerleri %16-26 arasında değişmektedir. Asetal hidroperoksit (**S**)-**34b,c** ile gerçekleştirilen reaksiyonda (2*S*,3*R*) konfigürasyonuna sahip epoksi keton **24i** elde edilirken hidroperoksit (**S**)-**34d** ile gerçekleştirilen reaksiyonda (2*S*,3*R*)- **24i** elde edilmiştir. Bu sonuç hidroperoksit (**S**)-**34b-c** ile metil grubu arasındaki sterik itmenin minimum olacak şekilde nükleofilik oksijenin çift bağa *Re* ve *Si* yüzeyden atak yapması ile açıklanabilir.

Çizelge 3.33. Enon **24i**'nin hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	verim ^a (%)	verim ^b (%)	e.f/konf. ^c (%)
1	34b	B	87	80	76	26/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
2	34c	B	92	87	80	16/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
3	34d	A	92	87	84	24/(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

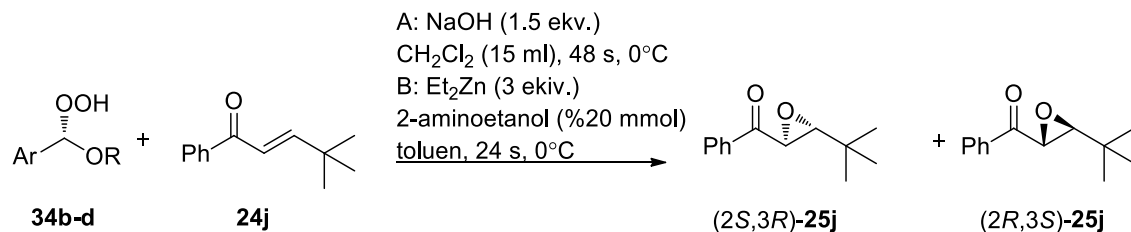
^a Internal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b İzole verim.

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

Çift bağda hacimli β-*t*-butil grubu içeren enon **24j**'nin Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonunda elde edilen dönüşümler %23-50 arasında değişmektedir. *t*-butil grubu metil gurubuna kıyasla daha hacimli olmasından dolayı enon **24j**'nin enon **24i**'ye nazaran daha düşük reaktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Elde edilen enantiyoseçicilik %0-38 arasında değişmektedir. (*S*)-**34c** ile gerçekleştirilen reaksiyonda enantiyoseçicilik gözlenmezken asetal hidroperoksit (*S*)-**34d** ile gerçekleştirilen reaksiyonda en yüksek enantiyoseçicilik (e.f %38) elde edilmiştir. β-aril grubu içeren enon **24a-h**'in epoksidasyonu sonucu (*2S,3R*) konfigürasyona sahip epoksi keton bileşikleri elde edilirken, enon **24j**'nin asimetrik epoksidasyonu sonucunda (*2R,3S*) konfigürasyona sahip epoksi keton **25j** elde edilmiştir. Bu sonuç β-*t*-butil grubunun, nükleofilik oksijen atomunun çift bağa Si yüzeyden atak yapmasını sağladığı ve (*2R,3S*)- **25j**'nin baskın enantiyomer olarak oluşturduğunu göstermektedir.

Çizelge 3.34. Enon **25j**'nin hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu



deneý	(<i>S</i>)-ROOH	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	verim ^a (%)	verim ^b (%)	e.f/konf. ^c (%)
1	34b	B	40	36	30	16/(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
2	34c	B	50	48	43	Rasemik
3	34d	A	23	20	16	38/(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)

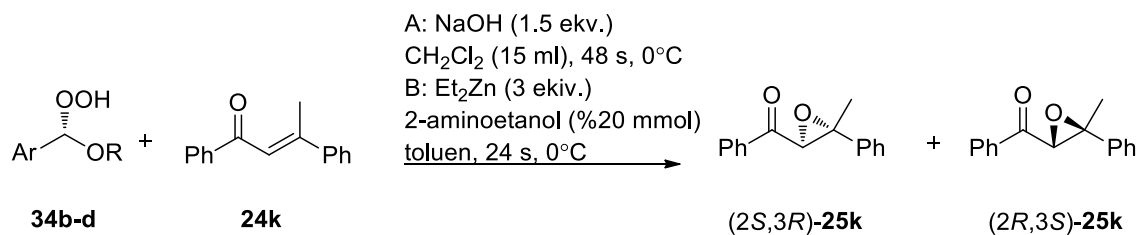
^a Internal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b İzole verim.

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

Çift bağda β-metil ve fenil grupları enon **24k**'nin Weitz-scheffer asimetrik epoksidasyonunun hiçbir şart altında enon **24k**'nin dönüşümü gözlenmemiştir. Enon **24k**'nin çift bağının düşük elektrofilik karaktere sahip olması β-metil ve fenil gruplarının hem sterik hemde elektronik etkileri ile açıklanabilir.

Çizelge 3.35. Enon **24k**'nin hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonu



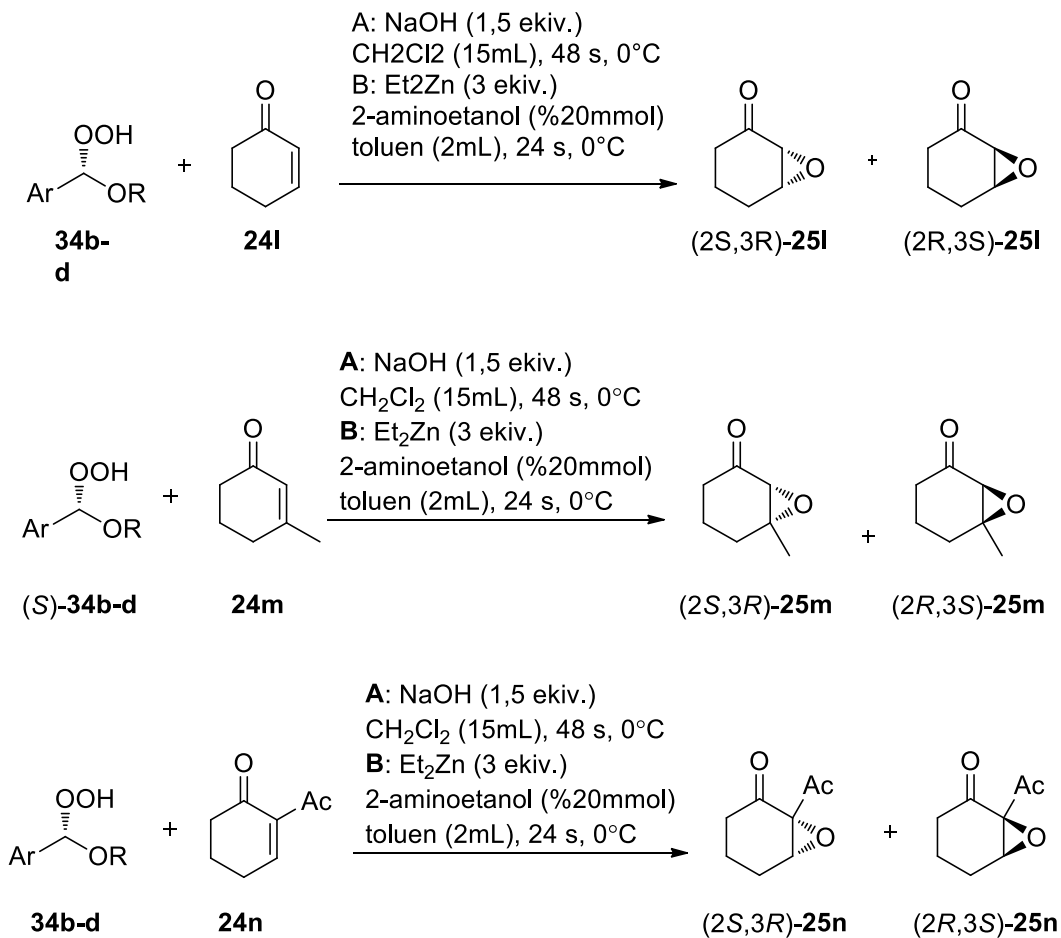
deneý	(<i>S</i>)-ROOH	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	verim ^a (%)	verim ^b (%)	e.f/konf. (%)
1	34b	B	-	-	-	-
2	34c	B	-	-	-	-
3	34d	A	-	-	-	-

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

^b İzole verim.

Halkalı enonlar **24-l-m** ile asimetrik epoksidasyon reaksiyonunun gerçekleşmediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.36. Enon **24-l-n**'nin hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile Weitz-Scheffer asimetrik epoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	reaksiyon şartı	dönüşüm ^a (%)	verim ^a (%)	verim ^b (%)	e.e/konf. (%)
1	34b	B	-	-	-	-
2	34c	B	-	-	-	-
3	34d	A	-	-	-	-

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

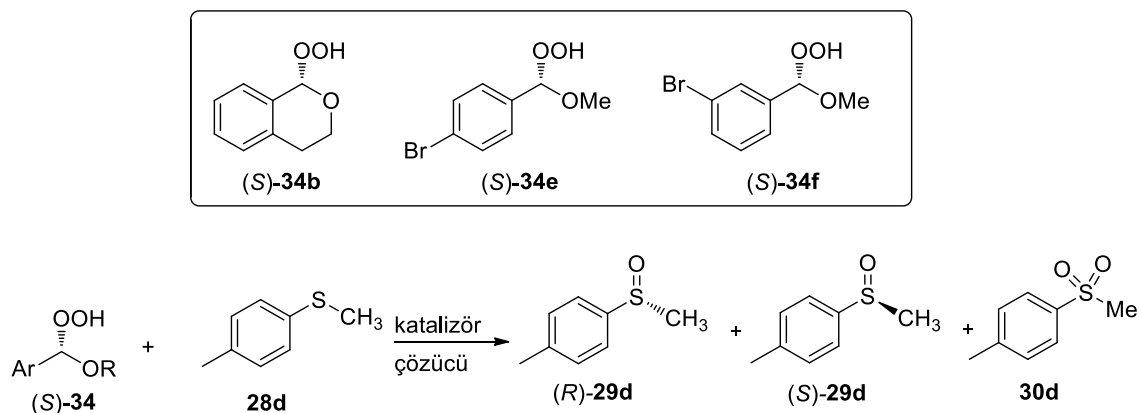
^b İzole verim.

3.4. Optikçe Aktif Asetal Hidroperoksitler 34b-c İle Sülfür 28a-n'nin Kagan Asimetrik Sülfoksidasyonu

Sülfürlerin Kagan asimetrik sülfoksidasyonu için ideal reaksiyon şartlarının belirlenmesi amacıyla model sülfür bileşiği için sülfür **28d**, enantiyomerik saf hidroperoksit olarak (S)-**34b** seçildi. Sülfür **28d**'nin (S)-**34b** ile Kagan asimetrik sülfoksidasyonunda çözücü sistemi, sıcaklık ve katalizör miktarı gibi reaksiyon parametreleri tarandı. Reaksiyon sonrası karışım internal standart asetofenon ilave edildi, diklormetan ile ekstrakte edildi, kurutuldu ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen karışım ¹H NMR spektroskopisi ile analiz edildi ve reaksiyonun dönüşüm, kütle denkliği (kd) ve kemoseçiciliği (sülfoksit/sülfon oranı) hesaplandı. Ham karışımdan sülfoksit **29d**, ince tabaka kromatografisi (TLC) ile saflaştırıldı ve kiral HPLC'de yürütülerek enantiyomerik fazlalık değeri (e.f) ve enantiyomerlerin kiral kolondan geliş sıraları literatürle karşılaştırılarak aşırı enantiyomerin mutlak konfigürasyonu belirlendi.

Sülfür **28d**'nin asetal hidroperoksit (S)-**34b** ile gerçekleştirilen Kagan asimetrik sülfoksidasyon çalışmaları çizelge 3.35'de özetlenmiştir. Model reaksiyonda çözücü olarak kullanılan etanole karşılık, THF kullanıldığında seçicilikte bir artış olduğu belirlendi. Çözücü olarak THF'nin kullanıldığı katalizörsüz sülfoksidasyonunda %14 e.f değeri elde edilirken Ti(O-*i*Pr)₄ katalizli reaksiyon sonucu e.f değerinin %8'e düştüğü gözlemlendi. Ayrıca katalizörsüz sülfoksidasyon reaksiyonu sonucu (S) konfigürasyona sahip sülfoksit **29d** elde edilirken Ti(O-*i*Pr)₄ katalizliğinde gerçekleşen reaksiyonda tam zıt konfigürasyona sahip (*R*)-**29d** elde edilmiştir. Katalizör etkisinin reaksiyonunun enantiyoseçiciliği üzerinde olumsuz etkiye neden olduğu anlaşıldıktan sonra katalizörsüz reaksiyonlarda farklı çözücü sistemleri tarandı. Farklı çözücü olarak toluen ve diklormetan kullanıldığında e.f değerleri sırasıyla %16 ve %20 olarak elde edilmiştir. Bu sonuçlar ışığında, çözücü olarak diklormetan, sıcaklığın -20°C olduğu katalizörsüz yapılan yöntem ideal reaksiyon şartı olarak belirlendi.

Çizelge 3.37. Reaksiyon parametrelerinin taranması



deney	(S)-ROOH (ekv)	Ti(OiPr) ₄ (ekv)	Çözücü	T (°C)	dönüşüm ^a	seçicilik ^a	
						kimyasal 29:30	e.f. ^{b,c} (%)
1	34e (1.25)	-	CH ₂ Cl ₂	22	90	97:3	6 (S)
2	34e (1.25)	-	CH ₂ Cl ₂	-30	53	100:0	0
3	34e (1.25)	-	heksan	22	79	80:20	6 (S)
4	34e (1.25)	-	toluen	22	85	96:4	6 (S)
5 ^d	34e (1.25)	-	toluen	22	90	100:0	0
6	34e (1.25)	0.05	CCl ₄	-20	>99	67:33	6 (S)
7	34e (1.0)	0.05	CH ₂ Cl ₂	-30	75	97:3	0
8	34e (1.02)	VO(acac) ₂	CH ₂ Cl ₂	-30	67	99:1	0
9	34b (1.02)	-	CH ₂ Cl ₂	-20	57	100:0	20 (S)
10	34b (1.02)	-	toluen	-20	60	100:0	16 (S)
11	34b (1.02)	-	THF	-20	45	100:0	16 (S)
12	34b (1.02)	0.05	THF	-20	81	100:0	8 (R)
13	34b (1.02)	0.05	EtOH	0	72	100:0	14 (R)
14	34b (1.02)	-	EtOH	0	46	100:0	14 (S)
15	34f (1.02)	-	CH ₂ Cl ₂	-20	69	100:0	4 (R)
16	34f (1.03)	0.05	CH ₂ Cl ₂	-20	75	82:18	0
17	34f (1.03)	0.075	CH ₂ Cl ₂	-20	80	83:17	0
18	34f (1.03)	0.10	CH ₂ Cl ₂	-20	76	86:14	0
19	34f (1.50)	0.05	CH ₂ Cl ₂	-20	>99	63:37	0
20	34f (1.03)	-	CH ₂ Cl ₂	-60	86	100:0	0
21	34f (1.03)	0.05	CH ₂ Cl ₂	-60	78	75:25	0
22 ^e	34f (1.03)	-	CH ₂ Cl ₂	-20	75	100:0	0
23 ^e	34f (1.03)	0.05	CH ₂ Cl ₂	-20	80	91:9	4 (S)
24	34f (1.03)	-	EtOH	0	87	100:0	6 (R)
25	34f (1.03)	-	EtOAc	-20	-	-	-
26	34f (1.03)	-	C ₂ H ₄ Cl ₂	-20	52	100:0	4 (R)

^a Dönüşüm, verim ve kimyasal seçicilik (**29d:30d**) internal standart difenil metan kullanılarak ¹H-NMR spektrumunda analiz edildi.

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

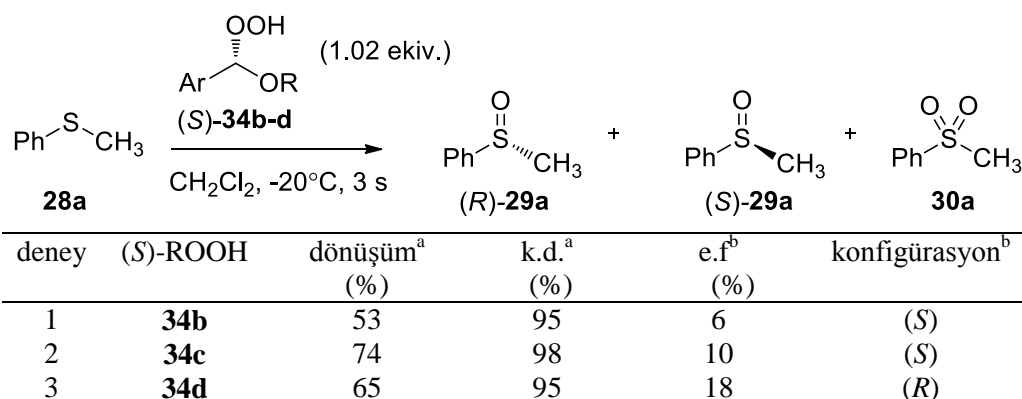
^c Sülfoksit konfigürasyonu literatür verilerine göre belirlendi.

^d Reaksiyon 15 mL toluende gerçekleştirildi.

^e 4Å moleküler elek kullanıldı.

İdeal reaksiyon şartı belirlendikten sonra asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** ile sülfür **28a**'nin asimerik Kagan sülfoksidasyonuna tabi tutarak hidroperoksit ve sülfürlerin oksidasyon performansı ve enantiyoseçicilik üzerine etkileri incelendi. Sülfür **28a**'nın (*S*)-**34b-d** ile asimetrik sülfoksidasyon sonuçları çizelge 3.38'de verilmiştir. Sülfür **28a**'nın sülfoksidasyonunda hidroperoksitin yapısına bağlı olarak dönüşümler %53-74 arasında enantiyoseçicilik değerleri ise %6-18 arasında değişmektedir. En yüksek enantiyoseçicilik (e.f %18) asetal hidroperoksit (*S*)-**34d** ile gerçekleştirilen reaksiyonda elde edilmiştir. Asetal hidroperoksit (*S*)-**34b,c** ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda (*S*) konfigürasyonuna sahip sülfoksit **29a** elde edilirken (*S*)-**34d** ile gerçekleştirilen reaksiyonda tam zıt konfigürasyona sahip (*R*)-**29a** elde edilmiştir. Reaksiyonda sülfon **30a**'nın oluşmadığı H-NMR analizi ile saptandı.

Çizelge 3.38. Sülfür **28a**'nın hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile Kagan asimetrik sülfoksidasyonu



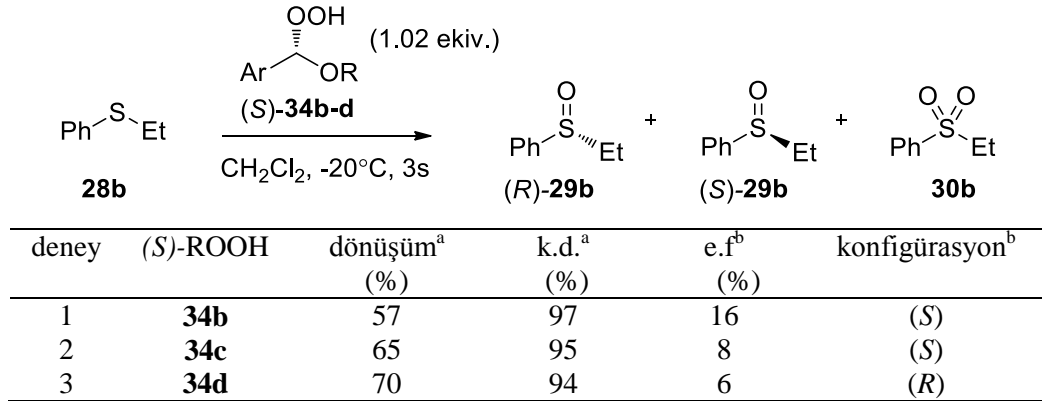
^a Internal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Sülfür **28b**'nin asimetrik sülfoksidasyon sonuçları çizelge 3.39'da verilmiştir. Sülfür **28a**'nın sülfoksidasyonunda elde edilen dönüşüm değerleri ile sülfür **28b** için Çizelge 3.38'de verilen değerler arasında paralellik görülmektedir. Elde edilen en yüksek enantiyoseçicilik (e.f %16) hidroperoksit (*S*)-**34b** ile gerçekleştirilen reaksiyonda elde edilirken en düşük enantiyoseçicilik (e.f %6) (*S*)-**34d** ile gerçekleştirilen reaksiyondan elde edilmiştir. Asetal hidroperoksit (*S*)-**34b** ve (*S*)-**34c** ile gerçekleştirilen asimetrik sülfoksidasyon reaksiyonlarında baskın enantiyomer olarak *S* konfigürasyonlu sülfoksit **29b** oluşurken asetal hidroperoksit (*S*)-**34d** ile gerçekleştirilen reaksiyonda tam zıt

konfigürasyonlu (*R*)-**29b**'nin oluştuğu kiral HPLC analizi ile belirlendi. ¹H-NMR analizi sonucu sülfon **30b**'nin oluşmadığı tesbit edilmiştir.

Çizelge 3.39. Sülfür **28b**'nin hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile Kagan asimetrik sülfoksidasyonu

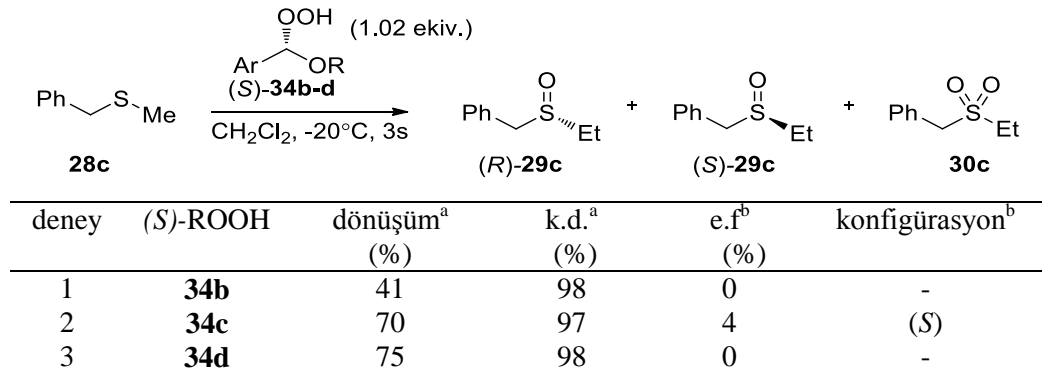


^a İnternal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi

Sülfür **28c**'nin asimerik sülfoksidasyon reaksiyonu %45-75 arasında dönüşüm değerleri ile gerçekleştirilmiştir (**Çizelge 3.40**). Sülfür **28a,b** için elde edilen enantiyoseçicilik değerleri kıyaslandığında benzil grubunun enantiyoseçicikte hiç rol oynamadığı görülmektedir.

Çizelge 3.40. Sülfür **28c**'nin hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile Kagan asimetrik sülfoksidasyonu

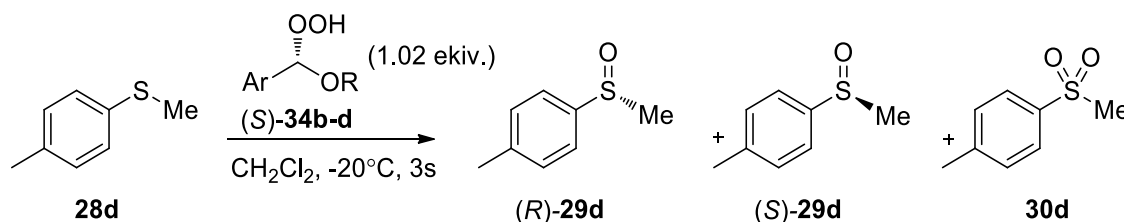


^a İnternal standart asetofenon kullanılarak ¹H NMR spektrumu ile belirlendi.

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi

Sülfür **28d**'nin asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d** ile gerçekleştirilen asimetrik sülfoksidasyonu sonuçları Çizelge 3.41'de verilmiştir. Sülfür **28d**'nin asimetrik sülfoksidasyonu %72-77 arasında değişen dönüşüm değerleri ile gerçekleşmiştir. Sülfür **28a**'nın asimetrik epoksidasyonunda elde edilen e.f değerleri ile aromatik halkada metil içeren sülfür **28d** için elde edilen e.f değerleri kıyaslığında metil grubunu seçicilik üzerine etki sağlamadığı görülmektedir (**Çizelge 3.41**). Tüm deneme reaksiyonlarında (*S*) konfigürasyona sahip sülfoksit **29d**'nin oluştuğu kiral HPLC analizi ile saptandı.

Çizelge 3.41. Sülfür **28d**'nin hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile Kagan asimetrik sülfoksidasyonu



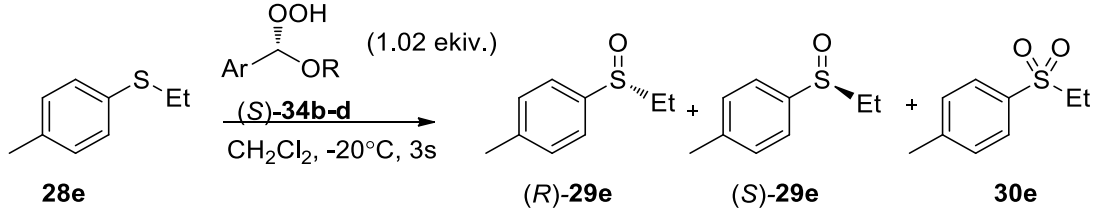
deney	(<i>S</i>)-ROOH	dönüşüm ^a (%)	k.d. ^a (%)	e.f. ^b (%)	konfigürasyon ^b
1	34b	72	95	20	(<i>S</i>)
2	34c	72	97	14	(<i>S</i>)
3	34d	77	96	12	(<i>S</i>)

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

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi

Sülfür **28e**'nin (*S*)-**34b-d** ile gerçekleştirilen asimetrik sülfoksidasyon sonuçları Çizelge 3.42'de verilmiştir. Sülfür **28e**'nin asimetrik sülfoksidasyonu sülfür **28b**'ye nazaran daha yüksek dönüşümlerle (%71-84) gerçekleşmesi elektron sağlatıcı metil grubunun sülfürün reaktivitesi üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Sülfür **28e**'nin (*S*)-**34b-c** ile sülfoksidasyon reaksiyonunda enantiyoseçicilik değerleri %4-8 arasında değişmektedir. Asetal hidroperoksit (*S*)-**34b,d** ile gerçekleştirilen sülfoksidasyon reaksiyonunda (*R*)-konfigürasyonuna sahip sülfoksit **29e** elde edilirken (*S*)-**34c** ile gerçekleştirilen reaksiyonda tam zıt konfigürasyonda (*S*)-**30e** elde edilmiştir.

Çizelge 3.42. Sülfür **28e**'nin hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile Kagan asimetrik sülfoksidasyonu



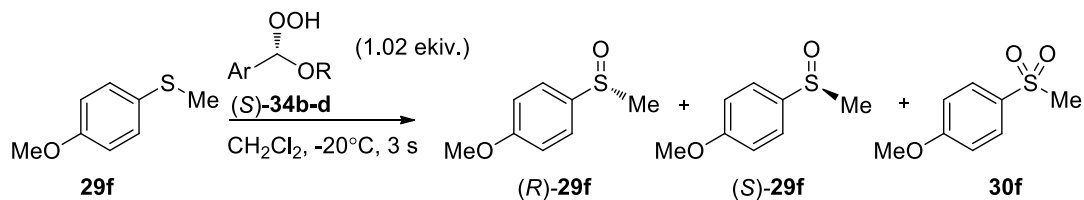
deney	(<i>S</i>)-ROOH	dönüşüm ^a (%)	k.d. ^a (%)	e.f ^b (%)	konfigürasyon ^b
1	34b	80	96	4	(<i>R</i>)
2	34c	84	96	8	(<i>S</i>)
3	34d	71	97	4	(<i>R</i>)

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

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi

Aromatik halkada kuvetli elektron sağlayıcı metoksi gurubu içeren sülfür **28f**'nin (*S*)-**34b-d** ile gerçekleştirilen asimetrik sülfoksidasyon sonuçları Çizelge 3.43'de verilmiştir. Çizelge 3.42'de görüldüğü gibi sülfür **28f**'nin sülfoksidasyonu sülfür **28a**'ya göre daha yüksek dönüşümlerle (%78-95) gerçekleştiği ¹H-NMR analizi ile belirlendi. Bu sonuç elektron sağlayıcı metoksi grubunun sülfürün reaktivitesini arttırdığını göstermektedir. Sülfür **28f**'nin sülfoksidasyon reaksiyonunda enantiyoseçicilik değerleri %6-12 arasında değişmektedir. Hidroperoksit (*S*)-**34d** ile gerçekleştirilen sülfoksidasyon reaksiyonunda *R* konfigürasyona sahip sülfoksit **29f** elde edilirken (*S*)-**34b,c** ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda (*S*)-**29f** elde edilmiştir. ¹H-NMR analizi sonucunda sülfon **30f**'nin oluşmadığı tesbit edilmiştir.

Çizelge 3.43. Sülfür **28f**'nin hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile Kagan asimetric sülfoksidasyonu



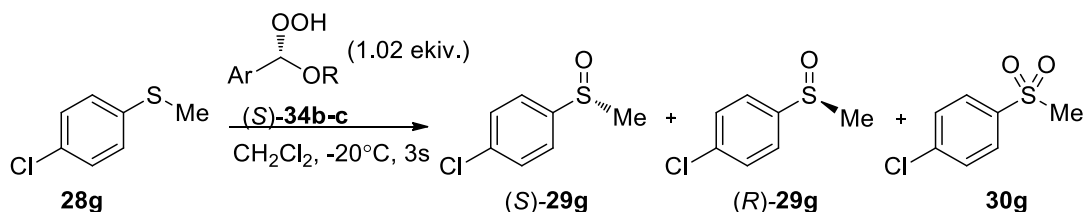
deney	(<i>S</i>)-ROOH	dönüşüm ^a (%)	k.d. ^a (%)	e.f. ^b (%)	konfigürasyon ^b
1	34b	78	96	12	(<i>S</i>)
2	34c	95	95	8	(<i>S</i>)
3	34d	83	95	6	(<i>R</i>)

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

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi

Aromatik halkada para konumunda klor atomu içeren sülfür **28g**'nin (*S*)-**34b-d** ile Kagan asimetric sülfoksidasyon sonuçları Çizelge 3.44'de verilmiştir. Sülfür **28g**'nin sülfoksidasyon reaksiyonlarında elde edilen dönüşümler %41-90 arasında değişmektedir. (*S*)-**34b** ile gerçekleştirilen sülfoksidasyon reaksiyonunda en düşük dönüşüm (%41) elde edilirken en yüksek enantiyoseçicilik değeri (e.f %20) elde edilmiştir.

Çizelge 3.44. Sülfür **28g**'nin hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile asimetric Kagan sülfoksidasyonu



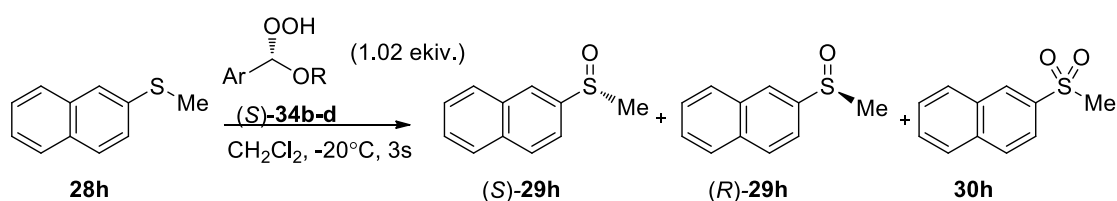
deney	(<i>S</i>)-ROOH	dönüşüm ^a (%)	k.d. ^a (%)	e.f. ^b (%)	konfigürasyon ^b
1	34b	41	95	20	(<i>R</i>)
2	34c	90	96	8	(<i>R</i>)
3	34d	88	96	0	-

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

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi

Sülfür **28h**'ın asimetrik sülfoksidasyon sonuçları Çizelge 3.45'de verilmiştir. Asetal hidroperoksit (*S*)-**34b-d**'nin doğasına bağlı olarak reaksiyon dönüşümleri %46-89 arasında değişmektedir. Asetal hidroperoksit (*S*)-**34d** ile gerçekleştirilen sülfoksidasyon reaksiyonunda enantiyoseçicilik gözlenmezken (*S*)-**34b** ile gerçekleştirilen reaksiyonda en yüksek enantiyoseçicilik (e.f %18) elde edildi. Sülfoksit **29h**'ın (*S*)-**34b-d** ile asimetrik sülfoksidasyonunda sülfon **30h**'ın oluşmadığı ¹H-NMR analizi ile belirlendi.

Çizelge 3.45. Sülfür **28h**'ın hidroperoksitler (*S*)-**34b-d** ile Kagan asimetrik sülfoksidasyonu



deney	(<i>S</i>)-ROOH	dönüşüm ^a (%)	k.d. ^a (%)	e.f. ^b (%)	konfigürasyon ^b
1	34b	46	95	18	(<i>S</i>)
2	34c	89	95	10	(<i>S</i>)
3	34d	75	97	0	-

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

^b Kiral HPLC analizi ile belirlendi

4. BULGULAR

4.1. Kromatografik Ayırmalar

4.1.1. Kolon kromatografisi

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

4.1.2. İnce tabaka kromatografisi

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

4.1.3. Kromatatron

Silika jel 60 PF₂₅₄

4.2. Spektrumlar

¹H-NMR Spektrumları

¹H-NMR Varian 400 MHz Spektrometre

¹H-NMR Bruker 400 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Spektrumları

¹³C-NMR Varian 400 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Bruker 400 MHz Spektrometre

IR Spektrumu

Mattson 1000 FTIR Spektrometre

Kütle Spektrumları

Thermofinnigan Trace GS/Trace DSQ/A1300 (E.I Quadrapole), EI, 70 eV, taşıyıcı gaz Helyum, BPX5 MS kapiler kolon (30 mx 0.25 mm i.d., 0,25 µm).

Elementel Analiz

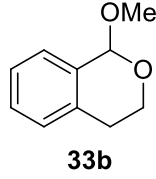
Leco CHNS-932

4.3. Deneyler

4.3.1. Asetal hidroperoksitlerin sentezi

4.3.1.a. 1-metoksiisokroman (33b)'nın sentezi

250mL'lik balonda isokroman (**32a**) (3.75 g, 0.028 mol) 65mL diklormetanda çözüldü ve buz banyosu ile soğutuldu. Daha sonra bu çözeltiliye sırası ile kuru MeOH (1.09gr, 0.034mol) ve DDQ (7.72gr, 0.034 mol) eklenerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındı ve sırasıyla su (20 mL) ve doymuş NH₄Cl (2x30 mL) ile yıkandı. Organik faz susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınç altında (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Renksiz sıvı madde 1-metoksiisokroman (**33b**) silika jel üzerinden hekzan/etilasetat (85:15) saflaştırılarak %78 verimle (3.59 g, 0.022 mol) izole edildi.

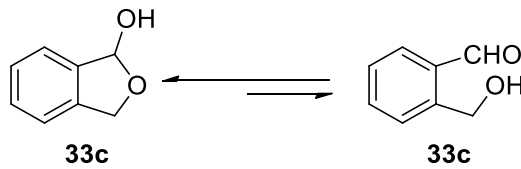


¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.29-7.14 (m, 4H), 5.50 (s, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz; ppm; CDCl₃) δ 134.4, 134.3, 128.7, 128.4, 127.7, 126.6, 98.1, 58.0, 55.6, 28.4 (**EK 1.2**)

4.3.1.b. 1,3-Dihidroizobenzofuran-1-ol (33c)'nin sentezi

100 mL'lik bir balona lakton (**32c**)'nin (590 mg, 4.4 mmol) susuz diklormetanda (20 mL) çözeltisi hazırlandı ve sıvı azot ile -78°C'ye soğutuldu. Daha sonra bu karışım üzerine 4.6 mL DIBAL-H çözeltisi (1M/hekzan, 4.6 mmol) ilave edildi. Karışım 5 saat süreyle -78°C'de karıştırıldıktan sonra sıcaklığının 20°C ye gelmesi sağlandı ve sulu NH₄Cl çözeltisi ile hidroliz edildi, susuz Na₂SO₄ ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı, süzüldü ve çözücü düşük basınç altında (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Renksiz sıvı madde 1,3-dihidroizobenzofuran-1-ol (**33c**) silika jel üzerinden hekzan/etilasetat (70:30) saflaştırılarak %80 verimle (0.48 g, 3.5 mmol) izole edildi.

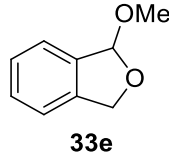


¹H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 10.0 (s, aldehyd-1H), 7.85-7.22 (m, laktol/aldehyd-4H), 6.50 (d, $J=7.9$ Hz, laktol-1H), 5.20 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=12.7$ Hz, laktol-1H), 4.90 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=12.7$ Hz, laktol-1H), 4.80 (d, $J=7.0$ Hz, aldehyd-2H), 4.30 (d, $J=7.9$ Hz, laktol-1H), 3.85 (t, $J=7.0$ Hz, aldehyd-1H)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 63.9, 72.0, 101.9, 121.3, 123.2, 128.0, 128.5, 129.4, 129.9, 134.3, 134.8, 135.7, 139.1, 139.5, 142.7, 195.2 (EK 1.3)

4.3.1.c. 1-Metoksi-1,3-dihidro-2-benzofuran (33e)

100 mL'lik bir balondaki NaH (69 mg, 2.9 mmol) 3 kez susuz hekzan ile yıkandı ve kurutuldu ve üzerine 0°C'de kuru THF (20 mL) ilave edildi. Bu süspansiyona THF'de (2 mL) çözülmüş 1,3-dihidro-2-benzofuran-1-ol (33c) (0.32 g, 2.4 mmol) damla damla ilave edildi. 20 dakika sonra karışımın sıcaklığı 20°C ye getirildi ve üzerine CH₃I (2.55 mL, 41 mmol) ilave edildi, 24 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon buzlu su ilavesi ile sonlandırıldı ve Et₂O (3 x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınç altında (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Renksiz sıvı madde 1-metoksi-1,3-dihidro-2-benzofuran (33e) silika jel üzerinden hekzan/etilasetat (90:10) saflaştırılarak %60 verimle (0.22 g, 1.44 mmol) izole edildi.



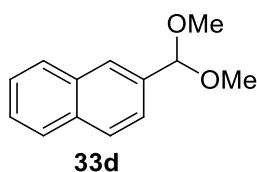
¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.41-7.25 (m, 4H), 6.19 (s, 1H), 5.20 (d, *J*=13.3 Hz, 1H), 5.10 (d, *J*=13.3 Hz), 3.40 (s, 3H)

¹³C-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 140.2, 137.5, 129.4, 127.9, 123.2, 121.2, 107.8, 72.6, 54.5 (EK 1.4)

4.3.1.d. 2-(dimetoksimetin)naftalin (33d)

100 mL'lik bir balonda 2-naftil aldehit (1.56 g, 10 mmol) destillenmiş metanol (25 mL) içerisinde çözüldü. Karışıma Bi(NO₃)₃.5H₂O (145.5 mg, 0.3 mmol) ve MS 4Å ilave

edildi ve reaksiyon karışımı 85°C’de 24 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımı süzgeç kağıdından süzüldü, Et₂OAc ile yıkandı ve çözücü düşük basınç altında (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Açık sarı renkli sıvı madde 2-(dimetoksimetin)naftalin (**33d**) silika jel üzerinden hekzan/etilasetat (98:2) saflaştırılarak %85 verimle (1.72 g, 8.5 mmol) izole edildi.

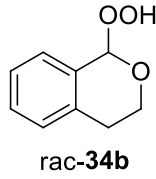


¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.93 (m, 1H), 7.87-7.82 (m, 3H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 3.37 (s, 6H)

¹³C-NMR (100 MHz; ppm; CDCl₃) δ 135.5, 133.5, 133.0, 128.3, 128.1, 127.7, 126.3, 126.1, 126.1, 124.4, 103.2, 52.8 (**EK 1.5**)

4.3.1.e. *rac*-1-hidroperoksiizokroman’ın sentezi

2.0 mL %50’lik H₂O₂ 3 x 10 mL Et₂O ile ekstrakte edildi ve susuz MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözeltinin hacmi 3 mL olana kadar Et₂O hava akımıyla uçuruldu. Daha sonra bu çözelti 1-metoksiisokroman (**33b**) (0.328 g, 2 mmol) üzerine 0°C’de ilave edildi. Karışıma 2 damla H₂SO₄ ilave edildi ve oda sıcaklığına getirilerek 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına su (2x 10 mL) ilave edildi ve diklormetan (15 mL) ile ekstrakte edildi, birleştirilen organik fazlar susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınç altında (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Kalıntı hekzan/etilasetat (95:05) ile kolon kromatografisinde (silika jel) saflaştırıldı. İlk fraksiyonlardan beyaz katı olarak *rac*-1-hidroperoksiizokroman (*rac*-**34b**) %75 verimle (0.249 g, 1.5 mmol) daha sonraki fraksiyonlardan ise asetalin bozulması ile oluşan isokroman-1-ol (**33b**) izole edildi.

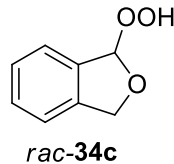


¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 9.50 (bs, 1H), 7.41-7.09 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.64- 2.59 (m, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz; ppm; CDCl₃) δ 135.5, 129.4, 129.3, 128.8, 126.7, 101.1, 58.9, 28. (**EK 1.7**)

4.3.1.f. *rac*-1-hidroperoksi-1,3-dihidroisobenzofuran'ın (*rac*-31b) sentezi

2.0 mL %50' lik H₂O₂ 3x10 mL Et₂O ile ekstrakte edildi ve susuz MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözeltinin hacmi 3 mL olana kadar Et₂O hava akımıyla uçuruldu. Daha sonra bu çözelti 1,3-dihidroizobenzofuran-1-ol (**33c**) (0.273 g, 2 mmol) üzerine 0°C'de ilave edildi. Karışıma 2 damla asetik asit ilave edildi ve oda sıcaklığına getirilerek 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına su (10 mL) ilave edildi ve diklormetan ile ekstrakte edildi, susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınç altında (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Kalıntı hekzan/etilasetat (95:05) kolon kromatografisi (silika jel) ile saflaştırıldı. İlk fraksiyonlardan beyaz katı madde *rac*-1-hidroperoksi-1,3-dihidroisobenzofuran (*rac*-**34c**) %75 verimle (0.228 g, 1.5 mmol), daha sonraki fraksiyonlardan asetalin bozulması ile oluşan 1,3-dihidroizobenzofuran-1-ol (**33c**) izole edildi.

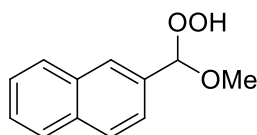


¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 9.11 (bs, 1H), 7.48-7.26 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 5.30 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 5.10 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz; ppm; CDCl₃) δ 140.7, 133.7, 130.3, 128.1, 123.9, 121.3, 110.7, 73.1 (EK 1.8)

4.3.1.g. *rac*-2-(hidroperoksi(metoksi)metil)naftalin'in (*rac*-34d) sentezi

2.0 mL %50'lik H₂O₂ 3x10 mL Et₂O ile ekstrakte edildi ve susuz MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözeltinin hacmi 3 mL olana kadar Et₂O hava akımıyla uçuruldu. Daha sonra bu çözelti 2-(dimetoksimetin)naftalin (**34d**) (0.405 g, 2 mmol) üzerine 0°C'de ilave edildi. Karışımına 2 damla asetik asit ilave edildi ve oda sıcaklığına getirilerek 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına su (10 mL) ilave edildi ve diklormetan ile ekstrakte edildi, susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınç altında (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Kalıntı hekzan/etilasetat (95:05) kolon kromatografisi (silika jel) ile saflaştırıldı. İlk fraksiyonlardan asetalin bozulması ile oluşan 2-naftil aldehit (**32d**), daha sonraki fraksiyonlardan beyaz katı madde *rac*-2-(hidroperoksi(metoksi)metil)naftalin (*rac*-**34d**) %68 verimle (0.277 g, 1.36 mmol) izole edildi.



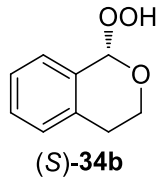
rac-**34d**

¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 8.20 (bs, 1H) 8.01- 7.98 (m, 1H) 7.88-7.84 (m, 3H) 7.59-7.50(m, 3H) 5.90 (s, 1H) 3.70 (s, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz; ppm; CDCl₃) δ 133.9, 133.1, 132.9, 128.5, 128.4, 127.9, 126.8, 126.5, 124.3, 107.8, 56.3 (EK 1.9)

4.3.1.h. Resemik asetal hidroperoksitlerin kinetik rezolüsyonu

Genel Yöntem: 250 mL' lik bir balonda *rac*-asetal uygun çözücü sisteminde çözüldü, 5 dakika karıştırıldı ve üzerine guaikol ve HRP (*Horseradish Peroxidase*) enzimi ilave edildi. (Çizelge 3.1-3.3' de verilen şartlar altında). Yarım saat aralıklarla karışımdan alınan 100 µL' lik kısım diklormetan (3 mL) ile ekstrakte edildi, susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınç altında (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Kalıntı süzme kolandan dietileter/hekzan (1:2) ile süzüldü. Çözücü evaporasyonu sonucu kalan karışım, kiral HPLC'de analiz edilerek reaksiyon ilerleyişi takip edildi. Maksimum enantiyomerik zenginliğe ulaştığında karışım diklormetan (2x 100 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü düşük basınç altında (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Optikçe aktif asetal hidroperoksit kromatografik yöntemler uygulanarak saflaştırıldı.



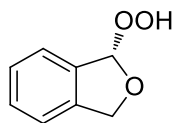
Elemental Analiz : Hesaplanan: C, 65.05; H, 6.07. **Bulunan:** C, 64.67; H, 6.136

E.N.: 64-65°C

HPLC analizi : Kiral OC kolon: Hekzan/ⁱPrOH, (95/5), 1.0 mL/dk, 220 nm, t₁ = 18 dk. t₂ = 19.5 dk. (**EK 2.2**)

[α]_D²⁵ = +21 (c 1, CH₂Cl₂)

Rf: 0.1 (% 10 EtOAc/Hekzan)

**(S)-34c**

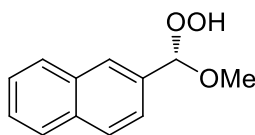
Elemental Analiz : Hesaplanan: C, 63.15; H, 5.30. **Bulunan:** C, 63.48; H, 5.087

E.N.: 60.2-62.3 °C

HPLC analizi: Kiral AS-H kolon: Hekzan/*i*PrOH, (90/10), 1.0 mL/dk., 220 nm, $t_1=17.1$ dk, $t_2=24.1$ dk. (**EK 2.3**)

$[\alpha]_D^{25} = +138$ (c 1, CH₂Cl₂)

Rf: 0.13 (% 10 EtOAc / Hekzan)

**(S)-34d**

Elemental Analiz : Hesaplanan: C, 70.57; H, 5.92. **Bulunan:** C, 70.85; H, 5.74

E.N.: 59.6-57.5 °C

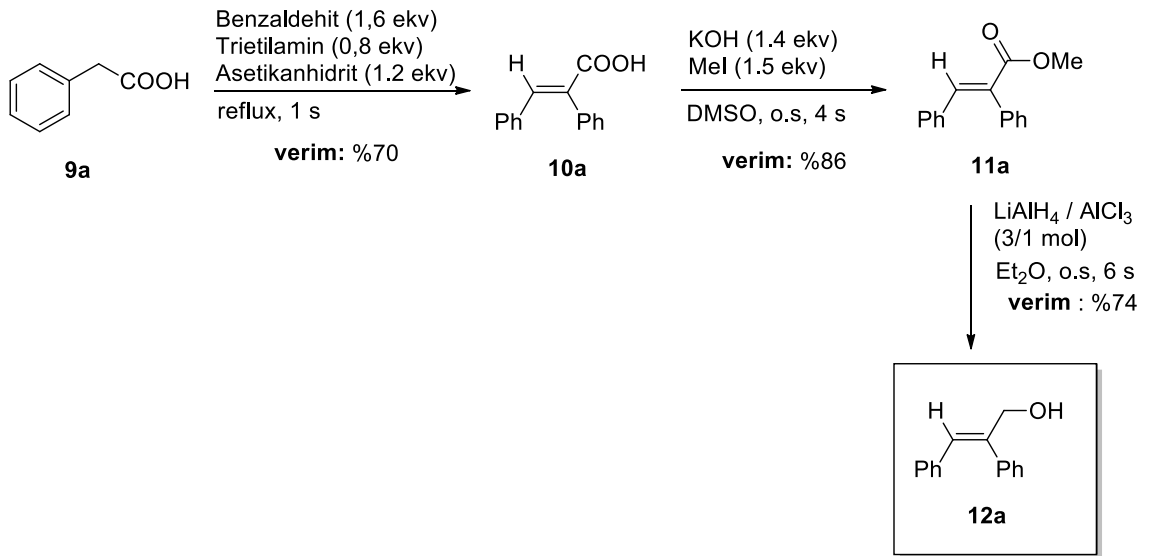
HPLC analizi: Kiral AS-H kolon: Hekzan/*i*PrOH, (95/5), 1.0 mL/dk., 220 nm, $t_1= 16.1$ dk, $t_2=17.5$ dk. (**EK 2.4**)

Rf: 0.15 (% 10 EtOAc / Hekzan)

$[\alpha]_D^{25} = +21$ (c 1, CH₂Cl₂)

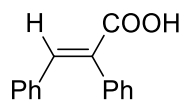
4.3.2. Allilik alkollerin sentezi

4.3.2.a. (*E*)-2,3-difenilbut-2-en-1ol'un sentezi (12b) (Fujihara, Xu *et al.* 2011)



Şekil 4.1. (*E*)-2,3-difenilbut-2-en-1ol (12b)'nin sentez dizaynı

(*E*)-2,3-difenilakrilik asit'in sentezi (10a): 50 mL'lik balona sırası ile 2.5 g fenilasetikasit (9a), 3 mL benzaldehit, 2 mL trietilamin ve 2 mL asetikanhidrit ilave edildi. Karışım yağ banyosunda geri soğutucu altında 35 dakika kaynatıldı. Oluşan sarımsı madde soğutuldu. Reaksiyon karışımına 4 mL derişik hidroklorik asit ilave edildi ve katı bir pasta elde edinceye kadar karıştırıldı. Oluşan katı maddeye tert-butilmetil eter eklendi ve çözüne kadar ısıtıldıktan sonra ayırma hunisine alındı, su (30 mL) ve doygun NH₄Cl 3M KOH (5 mL) çözültisiyle ekstrakte edildi. Organik faz susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzöldü ve çözücü düşük basınç altında (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ekstrakte işlemleri tamamlandıktan sonra koyu renkli eterli çözülti atıldı. Birleştirilen bazık faz 4-5 mL asetik asit ile pH 6'ya kadar asitlendirildi ve süzöldü. Oluşan *E*-asit 10a süzöldü ve %70 verimle (2.80 g) beyaz renkli katı olarak elde edildi. Beyaz katı madde (*E*)-2,3-difenilakrilik asit (10a) %70 verimle (2.80 g, 12.5 mmol) izole edildi.

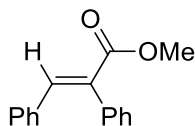
**10a**

¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.96 (s,1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 5H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 173.1, 142.7, 135.5, 134.5, 131.8, 131.1, 130.0, 129.7, 129.0, 128.5, 128.3.

E.N. 174-176 °C.

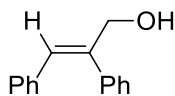
(*E*)-metil 2,3-difenilakrilat'ın sentezi (11a): 100 mL'lik balonda 2,3-diphenylprop-2-en-1ol (**10a**) (1.67 g, 7.4 mmol) ve KOH (582 mg, 10.36 mmol) 25 mL DMSO da çözüldü. Karışım 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımına MeI (698 µL, 11.1 mmol) ilave edilip 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzülde ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Silikajel kolondan diklorometan ile yürütülerek (*E*)-metil 2,3-difenilakrilat (**9a**) %86 verimle (1.5 g, 6.3 mmol) renksiz sıvı olarak elde edildi.

**11a**

¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 3H), 7.26-7.14 (m, 5H), 7.05-7.03 (m, 2H), 3.80 (s, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 168.6, 140.8, 136.1, 134.8, 132.6, 130.9, 130.0, 129.3, 128.9, 128.4, 128.1, 52.7.

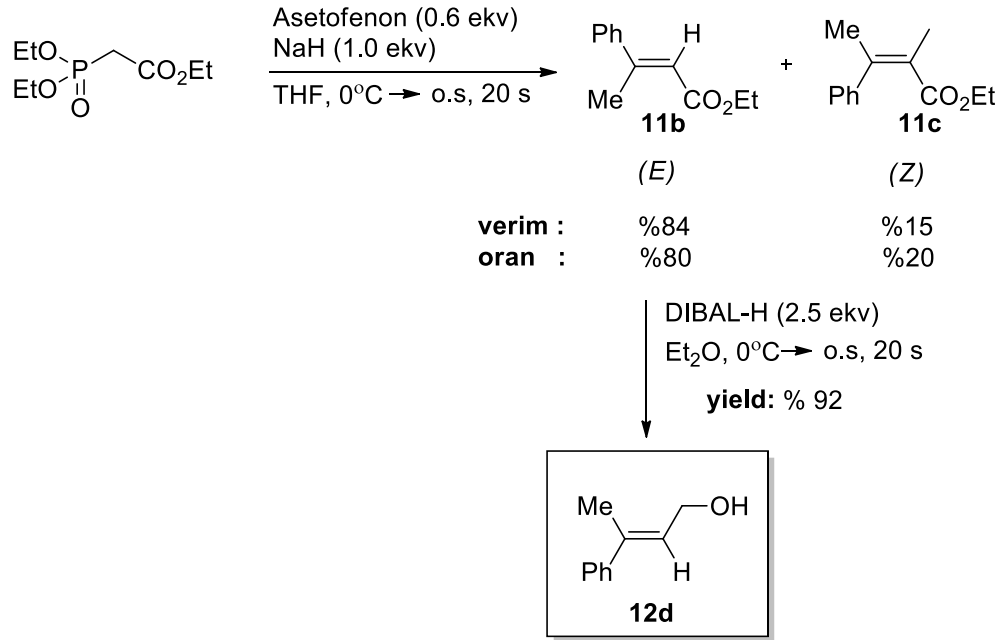
(E)-2,3-difenilbut-2-en-1ol'un sentezi (12a): 100 mL'lik bir balona AlCl_3 (0.312 g, 7 mmol) ve LiAlH_4 (0.4 g, 10.5 mmol) ilave edildi ve azot atmosferi altında 0°C 'de kuru eter içerisinde 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra kuru eterde çözünen (E)-metil 2,3-difenilakrilat (**11a**) (1.760 g, 7.3 mmol) aynı sıcaklıkta şırınga ile damla damla karışıma ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı ve reaksiyon tamamlandıktan sonra tuz buz banyosu ile soğutulan karışıma su ilave edilerek 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı eter (3 x 10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi, Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C , 15 torr) uzaklaştırıldı. Silikajel kolondan diklorometan ile yürütülerek allilik alkol **12a** %74 verimle (1.13 g, 5.4 mmol) beyaz katı olarak elde edildi.

**12a**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.34-7.28 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 3H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.79 (bs, 1H)

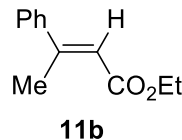
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 141.7, 138.7, 136.6, 129.5, 129.1, 129.0, 128.2, 127.8, 127.1, 126.7, 68.8.

4.3.2.b (*E*)-3-fenilbut-2-en-1ol'un sentezi (**12d**) (Aoki *et al.* 2004)



Şekil 4.2. (*E*)-3-fenilbut-2-en-1ol (**12d**)'nin sentez dizaynı

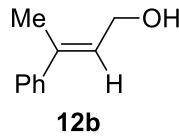
(*E*)- etil 3-fenilbut-2-enoat'ın sentezi (11b): 100 mL'lik bir balonda NaH (69 mg, 2.9 mmol) 3 kez susuz hekzan ile yıkandı ve kurutuldu ve üzerine 0°C'de kuru THF (20 mL) ilave edildi. Bu süspansiyona THF'de (2 mL) çözülmüş trietilfosfonasetat (25 mmol, 5.27 mL) şırınga ile karışıma 30 dakika da damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığına getirildi. Asetofenon (15.6 mmol, 1.82 mL) şırınga ile karışıma 20 dakika da damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon oda sıcaklığında 14 saat karıştırıldı. THF evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra su ilave edildi ve eter (3x20mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon ürünleri silika jel kolonundan hekzan-etilasetat (99:1) ile saflaştırıldı. İlk gelen **11b** bileşiği %84 verimle (2.5 g, 13.1 mmol) sonra gelen **11c** bileşiği verimle elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.44 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 6.12 (s, 1H), 4.19 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 167.1, 155.8, 142.5, 129.2, 128.7, 126.5, 117.4, 60.1, 18.2, 14.6.

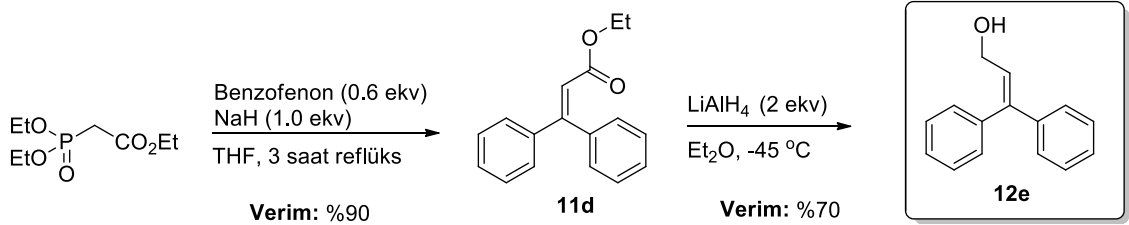
(*E*)-3-fenilbut-2-en-1ol'un sentezi (12b): 100 mL'lik iki boyunlu bir balona **11b** (1.28 g, 6.64 mmol) ilave edildi ve azot atmosferi altında 0°C'de kuru eter içerisinde karıştırıldı. Karışıma DIBAL-H (15 mmol, hekzan içinde 1M çözeltisi, 15 mL) şırınga ile 30 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 20 saat karıştırıldı ve reaksiyon tamamlandıktan sonra tuz buz banyosu ile soğutulan karışıma su ilave edilerek 30 dakika karıştırıldı. Oluşan beyaz katı madde 4M HCl ilavesiyle çözüldü ve iki faz oluştu. Sulu faz eter ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. (*E*)-3-fenilbut-2-en-1ol (**12b**) silika jel üzerinden hekzan/etilasetat (85:15 sonra 60:40) ile saflaştırılarak viskoz madde %92 verimle (1 g, 6.74 mmol) izole edildi.



¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.42-7.36 (m, 2H), 7.34-7.20 (m, 3H), 5.96 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.33 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.75 (bs, 1H)

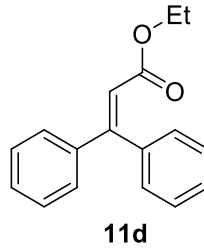
¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 143.1, 138.1, 128.5, 127.5, 126.7, 126.0, 60.2, 16.3.

4.3.2.c. 3,3-difenilprop-2-en-1-ol'un sentezi (12e) (LeTadicBiadatti, *et al.* 1997)



Şekil 4.3. 3,3-difenilprop-2-en-1-ol (12e)'nin sentez dizaynı

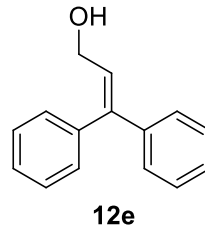
Etil 3,3-difenilakrilat'ın sentezi (11d): 100 mL'lik bir balonda NaH (0.88 g, 22 mmol) 3 kez susuz hekzan ile yıkandı ve kurutuldu ve üzerine 0°C 'de kuru THF (25 mL) ilave edildi. Bu süspansiyona THF'de (8 mL) çözülmüş trietilfosfonasetat (18.5 mmol, 3.9 mL) şırınga ile karışıma 30 dakika da damla damla ilave edildi. Hidrojen gazı çıkışı bittikten sonra reaksiyon karışımı 25 dakika kaynatıldı. Reaksiyonun sıcaklığı 20°C 'ye getirildi ve karışıma benzofenon (10 mmol, 1,82 gr) ilave edildi. Karışım tekrar ısıtılarak 3 saat boyunca kaynatıldı. Reaksiyon sitrik asit çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyon karışım Et_2O ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı. Daha sonra organik faz sırası ile su (2x 15mL) ve doymuş tuz çözeltisi (15mL) ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C , 15 torr) uzaklaştırıldı. Etil 3,3-difenilakrilat (11d) silika jel üzerinden hekzan/etilasetat (99:1) ile saflaştırılarak yağimsı renksiz madde %90 verimle (2.25 g, 8.9 mmol) izole edildi.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.33-7.37 (m, 8H), 7.23-7.25 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.08 (q, $J = 7.13$ Hz, 2H), 1.14 (t, $J = 7.13$ Hz, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 166.3, 156.7, 141.0, 139.2, 129.6, 129.3, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 117.7, 60.3, 14.2

3,3-difenilprop-2-en-1-ol'un sentezi (12e): 100 mL'lik bir balona LiAlH₄ (460 mg, 12 mmol) ilave edildi ve azot atmosferi altında -78°C'de 15 mL kuru eter içerisinde 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra 6 mL kuru eterde çözünen etil 3,3-difenilakrilat (**11d**) (1.5g, 6 mmol) şırınga ile damla damla karışıma ilave edildi. Reaksiyon karışımının sıcaklığı -45°C'ye getirildi ve bu sıcaklıkta 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışıma 7 mL etilasetat ve 7 mL su ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Karışım 2 defa eterde ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. 3,3-difenilprop-2-en-1-ol (**12e**) silika jel üzerinden hekzan/etilasetat (95:5) ile saflaştırılarak beyaz katı madde %70 verimle (0.8 g, 3.8 mmol) izole edildi.



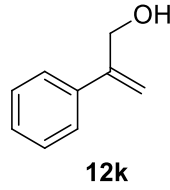
¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.44-7.24 (m,8H), 7.18 (m, 2H), 6.27 (t, *J*=6.8 Hz,1H), 4.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.24 (bs, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 144.2, 142.0, 139.3, 130.0, 128.4, 128.4, 127.9, 127.8, 127.83, 60.8

4.3.2.d. 2-fenilprop-2-en-1-ol (12f)

100 mL'lik iki boyunlu bir balon alınarak içerisine Mg (170 mg, 10 mmol) ilave edildi. Azot atmosferi altında balon 10 dakika ısıtıldı ve tekrar soğutularak oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Balonun içerisine ilk olarak 5 ml THF ve 3 damla etilbromür ilave

edildi. Küçük bir iyot kristali atılarak reaksiyon oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım sağlandıktan sonra 1,5 ml THF içerisinde α -bromositiren (1,22 gr, 6,7 mmol) kontrollü olarak 1 saat içerisinde karışıma ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldıktan sonra bu kez de geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi sağlandıktan sonra tek porsiyon halinde paraformaldehit (300 mg, 10 mmol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 3 ml %20 lik amonyumklorür çözeltisi ile söndürüldü ve Et₂O (3x 10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve sırası ile su (10 mL) ve doymuş tuz çözeltisi (10 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı silika jel kolona yüklendi ve hekzan-etilasetat (90:10) ile yürütüldü. Yağimsı açık sarı madde allilik alkol **12k** %52 verimle elde edildi.



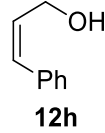
¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.46-7.48 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 3H), 5.49-5.51 (m, 1H), 5.37-5.39 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 1.69 (bs, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 147.2, 138.4, 128.5, 128.0, 126.1, 112.6, 65.0

4.3.2.e. (Z)-3-fenilprop-2-en-1-ol (12h) (Gassman and Carroll 1984)

100 mL'lik bir balona 3-fenilprop-2-in-1-ol (1.32 g, 9.98 mmol) alınarak 25 mL kuru etil asetat da çözüldü. Karışımın üzerine H₂ gazı ortamında Lindlar katalizörü (225 g) ve kinolin (7 mg) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım mavi süzgeç bantıyla süzülüp, süzüntü etil asetat ile yıkandı. Çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı

silika jel kolona yüklendi ve hekzan-etilasetat (90:10 sonra 80:20) ile yürütüldü. Sarımsı, sıvı madde allilik alkol **12j** %80 verimle (1.07 g, 7.98 mmol) elde edildi.

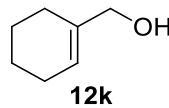


¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.31-7.20 (m, 5H), 6.59 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 5.89-5.83 (m, 1H), 4.43 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.29 (bs, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 136.8, 131.5, 131.1, 129.0, 128.51, 127.5, 59.8

4.3.2.f. Siklohekz-1-en-1-iletanol (**12k**) (Fan *et al.* 2011)

100 mL'lik bir balona AlCl₃ (1 gr, 22.4 mmol) ve LiAlH₄ (1.2 gr, 30 mmol) ilave edildi ve azot atmosferi altında 0°C'de kuru eter içerisinde 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra kuru eterde çözünen metil siklohek-1-enkarboksilat (2.4 g, 20 mmol) aynı sıcaklıkta şırınga ile damla damla karışıma ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı ve reaksiyon tamamlandıktan sonra tuz buz banyosu ile soğutulan karışıma su ilave edilerek 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı eter (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Silikajel kolondan diklorometan ile yürütülerek allilik alkol **12h** %85 verimle (1.9 g, 17 mmol) açık sarı renkli sıvı olarak elde edildi.



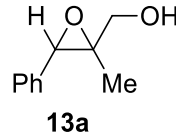
¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 5.6 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.10 (bs, 1H), 1.98-1.97 (m, 4H), 1.62-1.53 (m, 4H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 137.7, 123.0, 67.6, 25.7, 25.1, 22.7, 22.6

4.3.3. Epoksi alkollerin sentezi

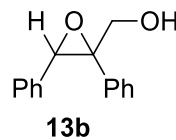
Genel Yöntem 1: 25 mL'lik bir balona alilik alkol (1mmol) ilave edildi ve diklorometanda çözüldü. Daha sonra m-CPBA (1.5 mmol, 258 mg) porsiyon halinde yavaş yavaş karışıma ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 10 mL doymuş Na_2SO_3 çözeltisi karışıma ilave edildi ve 15 dakika karıştırıldı. Sonra reaksiyon karışımı doymuş NaHCO_3 çözeltisi (2x10mL) ile ekstrakte edildi. Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı basit kolon kromatografisine yüklendi ve hekzan-etilasetat (90:10) ile yürütüldü. İlgili epoksi alkol bileşikleri elde edildi.

4.3.3.a. (2-metil-3-feniloksiran-2-il)metanol (13a)



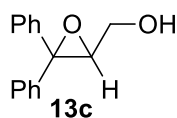
%93 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.25-7.37 (m, 5H), 4.21 (s, 1H), 3.86 (dd, $J=12.4$, 4.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, $J=12.4$, 8.6 Hz, 1H), 2.31 (bs, 1H), 1.09 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 135.8, 128.3, 127.8, 126.6, 65.1, 64.0, 60.4, 13.7; **HPLC analizi:** Chiralcel OD-H kolon: $i\text{PrOH}$ /Hekzan, (10/90), akış hızı: 0.8 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları $2S,3S$ -**13a** = 7.5 dk., $2R,3R$ -**13a** = 9.0 dk. (**EK 1.10**)

4.3.3.b. (2,3-difeniloksiran-2-il)metanol (13b)



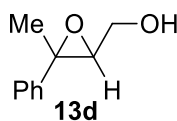
%90 verim, beyaz katı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.26-7.04 (m, 10H), 4.52 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.04 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 134.9, 134.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 126.8, 69.4, 65.0, 60.9; **HPLC analizi:** Chiralcel OD kolon: $^i\text{PrOH}$ /Hekzan, (10 /90), akış hızı: 1 mL/dk, 220 nm, Alıkonma zamanları $2S,3S\text{-13b}$ = 10.5 dk., $2R,3R\text{-13b}$ = 11.7 dk. (**EK 1.11**)

4.3.3.c. (3,3-difeniloksiran-2-il)metanol (13c)



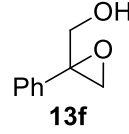
%86 verim, beyaz katı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.27-7.42 (m, 10H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.41-3.47 (m, 1H), 1.62 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 140.1, 136.7, 128.4, 128.4, 128.0, 127.8, 126.8, 66.2, 65.7, 62.1; **HPLC analizi:** Chiralcel OD-H kolon: $^i\text{PrOH}$ /Hekzan, (05/90), akış hızı: 0.5 mL/dk, 210 nm, Alıkonma zamanları $R\text{-13e}$ = 32.8 dk., $S\text{-13e}$ = 35.3 dk. (**EK 1.12**)

4.3.3.d. (3-metil-3-feniloksiran-2-il)metanol (13d)



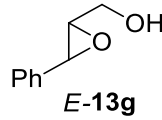
%87 verim, açık sarı sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.40-7.26 (m, 5H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.11 (dd, $J=6.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.71 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 142.2, 128.6, 127.8, 125.3, 66.3, 61.6, 61.1, 18.0; **HPLC analizi:** Chiralcel OD-H kolon: $^i\text{PrOH}$ /Hekzan, (05 /95), akış hızı: 0,4 mL/dk, 210 nm, Alıkonma zamanları $2R,3R\text{-13d}$ = 33.4 dk., $2S,3S\text{-13d}$ = 41.9 dk. (**EK 1.13**)

4.3.3.e. (2-feniloksiran-2-il)metanol (13f)



%88 verim, renksiz sıvı; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.30-7.39 (m, 5H), 4.11 (dd, *J*=12.5, 4.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J*=12.5, 9.0 Hz, 1H), 3.27 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=5.3 Hz, 1H), 2.82 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*=5.3 Hz, 1H), 2.23 (bs, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 137.5, 128.7, 128.3, 126.2, 63.2, 60.7, 52.7; **HPLC analizi:** Chiralcel OD kolon: ⁱPrOH/Hekzan, (10 /90), akış hızı: 1.0 mL/dk, 210 nm, Alıkonma zamanları *S*-**13k** = 8.3 dk., *R*-**13k** = 9.8 dk. (**EK 1.15**)

4.3.3.f. (3-feniloksiran-2-il)metanol (*E*-13g)

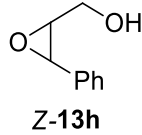


%93 verim, renksiz sıvı; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.38-7.26 (m, 5H), 4.07-4.04 (m, 1H), □3.94 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.24-3.23 (m, 1H), 1.91-1.90 (m, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 136.9, 128.8, 128.6, 126.0, 62.6, 61.4, 55.8; **HPLC analizi:** Chiralcel OD kolon: ⁱPrOH/Hekzan, (10/90), akış hızı: 1 mL/dk, 220 nm, Alıkonma zamanları *2S,3S*-**13i** = 17.3 dk., *2R,3R*-**13i** = 18.9 dk. (**EK 1.16**)

Genel Yöntem 2: 25 mL'lik bir balona ilgili allilik alkol (3 mmol) ilave edildi ve susuz diklorometanda çözüldü. Karışımın üzerine sırasıyla moleküler elek (4Å), Ti(O-*i*Pr)₄ (0,45 mmol, 1,3 g) ve *t*-BuOOH (5,1 mmol, 540 µL) ilave edildi. Karışım 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım önce su ve daha sonra doymuş NaHSO₄ ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı silika jel

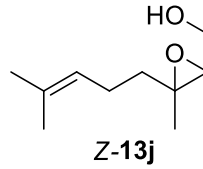
kolona yüklendi ve hekzan-etil asetat (90:10) ile yürütülerek ilgili epoksi alkol **13** saflaştırıldı.

4.3.3.g. (3-feniloksiran-2-il)metanol (**Z-13h**)



%75 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.37-7.30 (m, 5H), 4.20 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 1.63 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 134.9, 128.5, 128.1, 126.4, 60.8, 58.8, 57.3; **HPLC analizi:** Chiralcel OD-H kolon: i PrOH/Hekzan, (10 /90), akış hızı: 0.4 mL/dk, 210 nm, Alıkonma zamanları $2R,3S$ -**13j**=19.4 dk., $2S,3R$ -**13j**=24.2 dk. (**EK 1.17**)

4.3.3.h. (3-metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il)oksiran-2-il)metanol (**Z-13j**)



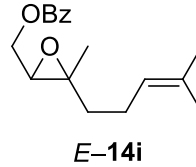
%82 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 5.11-5.07 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 2.96 (dd, $J=6.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.15-2.04 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.51-1.34 (m, 2H), 1.34 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 132.8,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

4.3.4. Epoksi alkollerin benzoat esterlerinin sentezi

Epoksi alkol **E-13i**, **13e** ve **16k** standart epoksidasyon yöntemine göre sentezlenerek ilgili esterine dönüştürüldü ve izole edildi.

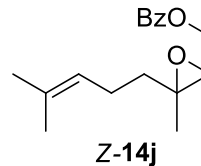
Genel Yöntem 1: 25 mL'lik bir balona ilgili epoksi alkol (1,0 mmol) konuldu ve kloroformda çözüldü. Karışımın üzerine NEt_3 (1,2 mmol, 170 μL) ve benzoil klorür (1,2 mmol, 140 μL) ilave edildi. Karışım 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım önce su ve daha sonra doymuş NaHCO_3 ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı silika jel kolona yüklendi ve hekzan-etilasetat (90:10) ile yürütülerek ilgili ester **14** saflaştırıldı.

4.3.4.a. (3-metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il)oksiran-2-il)metilbenzoat (*E*-14i)



%90 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.07-8.09 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 5.07-5.11 (m, 1H), 4.57 (dd, $J=12.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J=12.1, 6.7$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J=6.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.08-2.14 (m, 2H), 1.47-1.78 (m, 8H), 1.38 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 166.4, 133.1, 132.2, 129.8, 129.7, 128.4, 123.2, 63.9, 60.6, 59.8, 38.3, 25.6, 23.6, 17.6, 16.9; **HPLC analizi:** Chiralcel OB-H kolon: $i\text{PrOH}$ /Hekzan, (0.5 /99.5), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları *2S,3S*-**14i**=12.3 dk., *2R,3R*-**14i**=19.9 dk. (**EK 1.19**)

4.3.4.b. (3-metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il)oksiran-2-il)metilbenzoat (*Z*-14j)

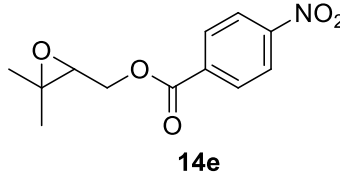


%92 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.07-8.09 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.59 (dd, $J=12.2, 4.2$ Hz, 1H), 4.27

(dd, $J=12.1, 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.14 (dd, $J=6.9, 4.2\text{ Hz}$, 1H), 2.10-2.18 (m, 2H), 1.52-1.74 (m, 8H), 1.38 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 166.6, 133.3, 132.7, 129.9, 129.9, 128.6, 123.3, 63.9, 61.2, 61.0, 33.5, 25.9, 24.3, 22.2, 17.8; **HPLC analizi:** Chiralcel OD-H kolon: $i\text{PrOH/Hekzan}$, (0.5 /99.5), akış hızı: 0.8 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2*S*,3*R*-**14j** = 8.4 dk., 2*R*,3*S*-**14j** = 11.9 dk. (**EK 1.21**)

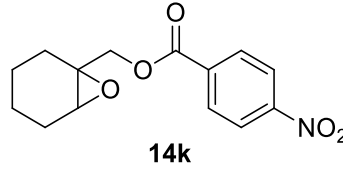
Genel Yöntem 2: 25 mL'lik bir balona ilgili epoksi alkol (1,0 mmol) ilave edildi ve kloroformda çözüldü. Karışımın üzerine katalitik miktarda piridin ve eş değer miktarda *p*-nitrobenzoil klorür (3 mmol, 557 mg) ilave edildi. Karışım 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım önce su ve daha sonra doymuş NaHCO_3 ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon ürünleri silika jel kolona yüklendi ve hekzan-etil asetat (95:5) ile yürütülerek ilgili ester **14** elde edildi.

4.3.4.c. (3,3-dimetiloksiran-2-il)metil 4-nitrobenzoat (**14e**)



%89 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.32-8.30 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 8.27-8.25 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 4.67 (dd, $J=12.2, 3.9\text{Hz}$, 1H), 4.31 (dd, $J=12.2, 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.16 (dd, $J=7.2, 3.9\text{ Hz}$,1H), 1.40 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 164.6, 135.1, 130.9, 123.6, 65.0, 60.3, 58.4, 24.6, 19.1; **HPLC analizi:** Chiralcel AS-H kolon: $i\text{PrOH/Hekzan}$, (05 /95), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları (+)-**14e**= 26.9 dk., (-)-**14e** = 43.7 dk. (**EK 1.14**)

4.3.4.d. 7-oksabisiklo[4.1.0]heptan-1-ilmetil 4-nitrobenzoat (14k)



%95 verim, beyaz katı; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 8.31-8.29 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 8.26-8.24 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 4.56 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=11.9 Hz, 1H), 4.21 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*=11.9 Hz, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 164.6, 135.4, 131.0, 123.8, 69.5, 57.7, 56.8, 25.6, 24.4, 19.8, 19.6; **HPLC analizi:** Chiralcel AS-H kolon: ⁱPrOH/Hekzan, (05/95), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları (+)-**14k**=20.0 dk., (-)-**14k**=26.6 dk. (**EK 1.18**)

4.3.5. Allilik alkollerin asimetrik epoksidasyonu

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

Yöntem A: Argon atmosferi altındaki deney tüpüne 30 mg moleküler elek 4Å ve 0.75 mL CH₂Cl₂/hekzan (3:1) konularak allilik alkol (0,1mmol) ve Ti(O-*i*-Pr)₄ (0,01mmol) çözüldü ve karışım -20°C'ta 20 dakika karıştırıldı. Daha sonra 0.75 mL CH₂Cl₂/hekzan (3:1) çözültisinde çözülmüş (*S*)-asetal hidroperoksit (0,11 mmol) karışıma damla damla ilave edildi ve reaksiyon -20°C'ta toplam 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon 2 mL doymuş amonyum klorür çözültisi ile sonlandırıldı. Reaksiyonun dönüşüm ve verimini hesaplamak için karışıma iç standart asetofenon ilave edildi. Karışım ayırma hunisine alındı, 2 mL CH₂Cl₂ ile seyreltildi, organik faz alınarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, çözücü vakum ayarlı evaporatörde uzaklaştırıldı. ¹H-NMR analizi ile dönüşüm ve verim hesaplanırken, TLC ile saflaştırılan epoksi alkolün kiral HPLC analizi ile enantiyomerik fazlalık değerleri (e.f) belirlendi.

Yöntem B: Argon atmosferi altındaki deney tüpüne 30 mg moleküler elek ve 0.75 mL dikolometanda çözülen allilik alkol (0,1 mmol) ve $Ti(O-i-Pr)_4$ (0,02 mmol) konuldu ve $-20^\circ C$ 'de 20 dakika karıştırıldı. Daha sonra 0.75 mL diklormetanda çözülen (*S*)-asetal hidroperoksit (0,11 mmol) karışıma damla damla ilave edildi ve reaksiyon $-20^\circ C$ 'de toplam 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon 2 mL doygun amonyum klorür çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyonun dönüşüm ve verimini hesaplamak için iç standart asetofenon ilave edildi. Karışım ayırma hunisine alındı, 2 mL CH_2Cl_2 ile seyreltildi, organik faz alınarak Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, çözücü vakum ayarlı evaporatörde uzaklaştırıldı. 1H -NMR analizi ile dönüşüm ve verim hesaplanırken, TLC ile saflaştırılan epoksi alkolün kiral HPLC analizi ile enantiyomerik fazlalık değerleri (e.f) belirlendi.

Yöntem C: Argon atmosferi altındaki deney tüpüne 30 mg moleküler elek 4\AA ve 0.75 mL CH_2Cl_2 /hekzan (1:1) çözünen allilik alkol (0,1 mmol) ve $Ti(O-i-Pr)_4$ (0,01 mmol) konuldu ve $-20^\circ C$ 'de 20 dakika karıştırıldı. Daha sonra 0.75 mL CH_2Cl_2 /hekzan (1:1) çözünen (*S*)-asetal hidroperoksit (0,11 mmol) karışıma damla damla ilave edildi ve reaksiyon $-20^\circ C$ 'de toplam 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon 2 mL doygun amonyum klorür çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyonun dönüşüm ve verimini hesaplamak için iç standart asetofenon ilave edildi. Karışım ayırma hunisine alındı, 2 mL CH_2Cl_2 ile seyreltildi, organik faz alınarak Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, çözücü vakum ayarlı evaporatörde uzaklaştırıldı. 1H -NMR analizi ile dönüşüm ve verim hesaplanırken, TLC ile saflaştırılan epoksi alkolün kiral HPLC analizi ile enantiyomerik fazlalık değerleri (e.f) belirlendi.

4.3.5.b. Allilik alkollerin $VO(acac)_2$ katalizli asimetric epoksidasyonu

Yöntem D: Argon atmosferi altındaki deney tüpüne 30 mg moleküler elek 4\AA ve 0.75 mL dikolometanda çözülen allilik alkol (0,1 mmol) ve $VO(acac)_2$ (0,01 mmol) konuldu ve $-20^\circ C$ 'de 20 dakika karıştırıldı. Daha sonra 0.75 mL diklormetanda çözünen (*S*)-asetal hidroperoksit (0,11 mmol) karışıma damla damla ilave edildi ve reaksiyon $-20^\circ C$ 'de toplam 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon 2 mL doygun amonyum klorür çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyonun dönüşüm ve verimini hesaplamak için iç standart

asetofenon ilave edildi. Karışım ayırma hunisine alındı, 2 mL CH₂Cl₂ ile seyreltildi, organik faz alınarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, çözücü vakum ayarlı evaporatörde uzaklaştırıldı. ¹H-NMR analizi ile dönüşüm ve verim hesaplanırken, TLC ile saflaştırılan epoksi alkolün kiral HPLC analizi ile enantiyomerik fazlalık değerleri (e.f) belirlendi.

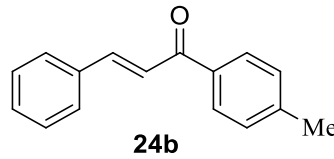
Yöntem E: Argon atmosferi altındaki deney tüpüne 30 mg moleküler elek 4Å ve 0.75 mL dikolometanda çözülen allilik alkol (0,1 mmol) ve VO(acac)₂ (0,02 mmol) konuldu ve -20'de 20 dakika karıştırıldı. Daha sonra 0.75 mL diklormetanda çözülen (*S*)-asetal hidroperoksit (0,11 mmol) karışıma damla damla ilave edildi ve reaksiyon -20°C'de toplam 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon 2 mL doygun amonyum klorür çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyonun dönüşüm ve verimini hesaplamak için iç standart asetofenon ilave edildi. Karışım ayırma hunisine alındı, 2 mL CH₂Cl₂ ile seyreltildi, organik faz alınarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, çözücü vakum ayarlı evaporatörde uzaklaştırıldı. ¹H-NMR analizi ile dönüşüm ve verim hesaplanırken, TLC ile saflaştırılan epoksi alkolün kiral HPLC analizi ile enantiyomerik fazlalık değerleri (e.f) belirlendi.

Yöntem F: Argon atmosferi altındaki deney tüpüne 30 mg moleküler elek 4Å ve 0.75 mL CH₂Cl₂/hekzan (1:1) karışımında çözülen allilik alkol (0,1 mmol) ve VO(acac)₂ (0,02 mmol) ilave edildi ve -20°C'de 20 dakika karıştırıldı. Daha sonra 0.75 mL CH₂Cl₂/hekzan (1:1) karışımında çözülen (*S*)-asetal hidroperoksit (0,11 mmol) karışıma damla damla ilave edildi ve reaksiyon -20°C'de toplam 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon 2 mL doygun amonyum klorür çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyonun dönüşüm ve verimini hesaplamak için iç standart asetofenon ilave edildi. Karışım ayırma hunisine alındı, 2 mL CH₂Cl₂ ile seyreltildi, organik faz alınarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, çözücü vakum ayarlı evaporatörde uzaklaştırıldı. ¹H-NMR analizi ile dönüşüm ve verim hesaplanırken, TLC ile saflaştırılan epoksi alkolün kiral HPLC analizi ile enantiyomerik fazlalık değerleri (e.f) belirlendi.

4.3.6. Enonların sentezi

Genel yöntem: 100 mL'lik bir balonda asetofenon (10 mmol, 1.2 g) 20 mL etanolde çözüldü. Reaksiyon karışımına %10'luk 10 mL NaOH çözeltisi oda sıcaklığında damla damla ilave edildi. Daha sonra ilgili aldehit (10 mmol) ilave edilerek reaksiyon oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra pH 6 oluncaya kadar derişik HCl ilave edildi. Etanol düşük basınçta uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı diklorometan (2x25 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzöldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon ürünü silika jel kolonundan hekzan/etilasetat (95:5) ile saflaştırıldı.

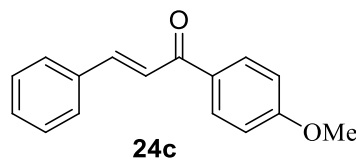
(*E*)-3-fenil-1-(*p*-tolil)prop-2-en-1-on (24b) (Wang and Zeng 2009)



%60 verim, beyaz katı, ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.95 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.81 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.50 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 7.42-7.41 (m, 3H), 7.30 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 190.2, 144.6, 143.9, 135.8, 135.1, 130.6, 129.5, 129.1, 128.9, 128.6, 122.2, 21.9

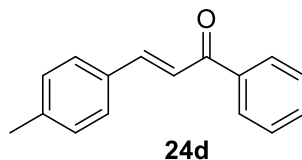
(*E*)-1-(4-metoksifenil)-3-fenilprop-2-en-1-on (24c) (Yadav, Gupta *et al.* 2011)



%80 verim, beyaz katı, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 8.8$ Hz, AX sisteminin A kısmı, 2H), 7.81 (dd, $J=15.7$ Hz, AB sisteminin A kısmı, 1H), 7.55 (dd, $J=15.7$ Hz, AB sisteminin B kısmı 1H), 7.65 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, AX sisteminin X kısmı, 1H), 3.89 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 188.9, 163.6, 144.2, 135.2, 131.3, 131.0, 130.5, 129.1, 128.5, 122.0, 114.0, 55.7

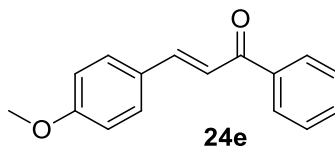
(*E*)-1-fenil-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-on (24d) (Hayat *et al.* 2010)



%80 verim, sarı katı, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.02 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.47-7.60 (m, 6H), 7.23 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.39 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 190.9, 145.2, 141.3, 138.6, 132.9, 132.3, 129.9, 128.8, 128.7, 128.7, 121.3, 21.7

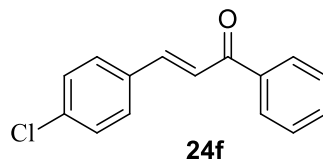
(*E*)-3-(4-metoksifenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (24e) (Hayat *et al.* 2010)



%70 verim, açık sarı katı, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.00-8.02 (m, 2H), 7.92-7.95 (m, 2H), 7.79 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.48-7.61 (m, 5H), 7.42 (d, $J=15.6$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 190.8, 161.9, 144.9, 138.7, 132.8, 130.5, 128.8, 128.6, 127.8, 120.0, 114.6, 55.6

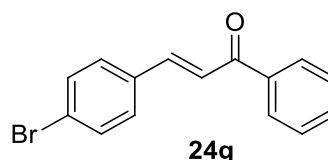
(E)-3-(4-klorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (24f) (Yadav *et al.* 2011)



%80 verim, açık sarı katı, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.03-8.01 (m, 2H), 7.78- (d, $J=15.8$, 1H) , 7.63-7.39 (m,8H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 190.4, 143.5, 138.2, 136.6, 133.5, 133.1, 129.8, 129.4, 128.9, 128.7, 122.6

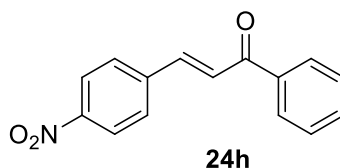
(E)-3-(4-bromofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (24g) (Yadav *et al.* 2011)



%95 verim, sarı katı, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.02 (d, $J=7.2$ Hz,2H), 7.74 (d, $J=15.7$ Hz,1H), 7.49-7.61 (m, 8H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 190.4, 143.6, 138.2, 134.0, 133.2, 132.4, 130.0, 128.9, 128.7, 125.0, 122.7

(E)-3-(4-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (24h) (Wang and Zeng 2009)



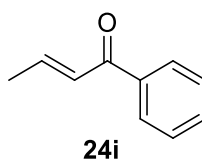
%74 verim, beyaz katı, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.28 (d, $J=8.25$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J=8.25$ Hz, 2H), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.67-7.51 (m, 4H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 189.9, 141.7, 141.3, 137.7, 133.6, 129.2, 129.1, 128.8, 125.9, 124.5

4.3.7. (E)-1-fenilbut-2-en-1-on (24i) (Phillips *et al.* 2010)

100 mL'lik iki boyunlu balona azot atmosferi altında krotonik asit (8.6 g, 0.1 mol) ilave edildi. Daha sonra SOCl_2 (8.75 mL, 0.12 mol) ilave edildi ve karışım 80°C 'de gaz çıkışı bitene kadar kaynatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında soğutuldu. Vakumlu destilasyonla krotonil klorür (7.0 g) %67 verimle elde edildi (30 mbar, 121°C).

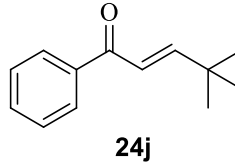
100 mL'lik tek boyunlu balona azot atmosferi altında AlCl_3 (5.5 g, 41.1 mmol) ilave edildi. Daha sonra benzen (20mL) ve krotonil klorür (3.1 mL, 32.1 mmol) şırınga ile reaksiyon ortamına 10 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Reaksiyon 20 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı bir erlene alınıp üzerine 100 mL buz, 100 mL 2M HCl çözeltisi ilave edildikten sonra ayırma hunisinde etil asetat ile ekstrakte edilerek organik faz alındı. Organik faz bu kez de 100 mL, 4M NaOH çözeltisi ile yıkandı ve susuz MgSO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C , 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon ürünleri basit kolon kromatografisine yüklendi ve hekzanda yürütüldü. %85 verimle 4.0 g sarı renkli sıvı **24i** elde edildi.



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

(*E*)-4,4-dimetil-1-fenilpent-2-en-1-on (24j) (Sasaki *et al.* 2003)

100 mL'lik balonda pivaldehit (2,58 g, 30 mmol) ve asetofenon (3,60 g, 30 mmol) 60 ml destillenmiş MeOH içerisinde çözüldü. Karışımın üzerine NaOH (1,20 g, 30 mmol) 6 ml suda çözülerek ilave edildi ve 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. NaOH'in fazlası amonyum klorür ile söndürüldü ve karışım diklorometan (3x75 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. (*E*)-4,4-dimetil-1-fenilpent-2-en-1-on (**24j**) silika jel üzerinden hekzan/etilasetat (99:01) saflaştırılarak sıvı sarı renkte madde %40 verimle (2.26 g, 12 mmol) izole edildi.



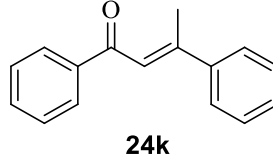
¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.92-7.90 (m, 2H), 7.50 (dt, *J*= 34.1, 7.3 Hz, 3H), 7.06 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=15.7 Hz, 1H), 6.77 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*= 15.7 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 191.8, 159.8, 138.4, 132.8, 128.7, 128.7, 121.2, 34.4, 28.9

(*E*)-1,3-difenilbut-2-en-1-on (21k)

25 mL'lik balona 5 gr asetofenon ve 10.6 gr polifosforik asit ilave edildi ve 6 mL benzende çözülüp geri soğutucu altında 85°C'de 7 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışıma doygun sodyum bikarbonat (20 mL) ilave edildi ve

CH₂Cl₂ (3x15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzöldü ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. (*E*)-1,3-difenilbut-2-en-1-on (**21k**) silika jel üzerinden hekzan/etilasetat (99:01) ile saflaştırılarak sarı viskoz madde %47 (x gr, 19 mmol) verimle izole edildi.

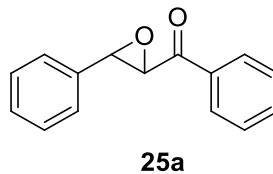


¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.99-8.03 (m, 2H), 7.42-7.60 (m, 8H), 7.19 (s, 1H), 2.62 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 192.0, 155.3, 143.0, 139.5, 132.7, 129.3, 128.8, 128.7, 128.5, 126.7, 122.3, 19.1

4.3.8. Rasemik epoksi ketonların sentezi

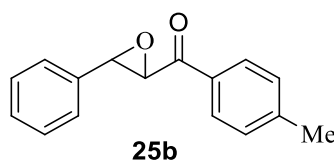
Genel yöntem 1: 10 mL'lik yuvarlak dipli bir balonda diklorometan içerisinde enon **24** (0.5 mmol) çözüldü ve karışımın üzerine *t*-BuOOH (1.5 mmol, 270 µL) ve katalitik miktarda KF.Al₂O₃ ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra KF.Al₂O₃ süzöldü ve kalıntı diklorometan ile yıkandı ve organik fazlar birleştirildi. Organik faz önce su ile daha sonra doymuş NaHSO₃ çözeltisiyle (2 x 10mL) yıkandı, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzöldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı kromatotrona yüklenerek %2 EtOAc/hekzan ile yürütülerek ilgili epoksi keton **25** saflaştırıldı.

4.3.8.a. Fenil (3-feniloksiran-2-il)metanon (**25b**)



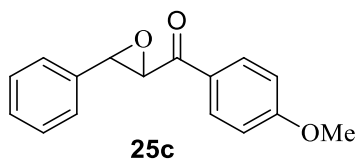
%83 verim, beyaz katı, E.N: 84-85 °C; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 8,0-7,3 (m, 10 H), 4.3 (d, *J*=1.85 Hz,1H), 4.08 (d, *J*=1.71 Hz,1H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 193.3, 135.6, 134.2, 129.3, 129.1, 129.0, 128.5, 126.0, 61.2, 59.6 **HPLC analizi:** Chiralcel OD kolon: ⁱPrOH/hekzan, (5/95), akış hızı: 0.8 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2*S*,3*R*-**25a**=15.5 dk., 2*R*,3*S*-**25a**=16.8 dk.

4.3.8.b. (3-feniloksiran-2-il)(*p*-tolil)metanon (**25b**)



%80 verim, beyaz katı, E.N: 75-77 °C; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.92 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.49-7.26 (m, 7H), 4.29 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.43 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 192.8, 145.3, 135.8, 133.2, 129.8, 129.2, 128.9, 128.7, 126.0, 61.1, 59.5, 22.0; **HPLC analizi:** Chiralcel AS kolon: ⁱPrOH/hekzan, (10/90), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2*S*,3*R*-**25b**=14.3 dk., 2*R*,3*S*-**25b**=31.7 dk. (**EK 1.22**)

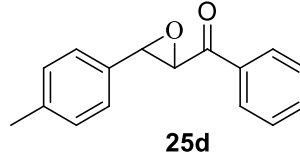
4.3.8.c. (4-metoksifenil)(3-feniloksiran-2-il)metanon (**25c**)



%85 verim, beyaz katı, E.N: 76-78 °C; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 8.03-6.95 (m, 9H), 4.25 (d, *J*=1.8 Hz,1H), 4.07 (d, *J*=1.8 Hz,1H), 3.87 (s,3H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 191.5, 164.4, 135.9, 130.9, 129.1, 128.9, 128.8, 126.0, 114.3, 61.1, 59.3, 55.7; **HPLC analizi:** Chiralcel OD kolon: ⁱPrOH/hekzan, (10/90),

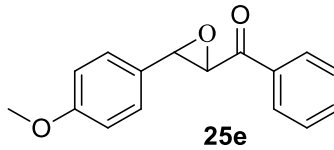
akış hızı: 1 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2*S*,3*R*-**25c**=27.3 dk., 2*R*,3*S*-**25c**=60.0 dk. (EK 1.23)

4.3.8.d. Fenil (3-(*p*-tolil)oksiran-2-il)metanon (25d)

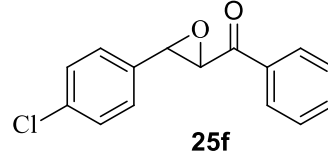


%88 verim, beyaz katı, E.N: 78-81 °C; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 8.00 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.62 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.27 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.30 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 4.04 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 193.4, 139.3, 135.7, 134.2, 132.6, 129.7, 129.1, 128.5, 126.0, 61.3, 59.7, 21.5; HPLC analizi: Chiralcel OD kolon: ⁱPrOH/hekzan, (10/90), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2*S*,3*R*-**25d** = 9.5 dk., 2*R*,3*S*-**25d**= 10.4 dk. (EK 1.24)

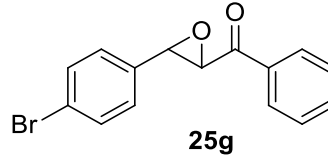
4.3.8.e. (3-(4-metoksifenil)oksiran-2-il) (fenil) metanon (25e)



%70 verim, renksiz sıvı; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 8.01 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.62 (t, *J*=7.4, Hz, 1H), 7.49 (t, *J*=7.6, Hz, 2H), 7.31-7.28 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 6.94-6.92 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 4.30 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.83 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 193.4, 160.5, 135.7, 134.1, 129.0, 128.5, 127.5, 127.4, 114.4, 61.3, 59.6, 55.6; HPLC analizi: Chiralcel OD kolon: ⁱPrOH/hekzan, (05/95), akış hızı: 0.8 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2*S*,3*R*-**25e**=23.4 dk. 2*R*,3*S*-**25e**=52.2 dk. (EK 1.25)

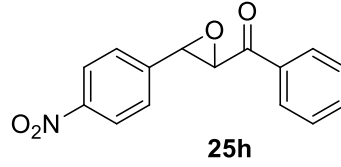
4.3.8.f. (3-(klorofenil) oksiran-2-il) (fenil) metanon (25f)

%90 verim, sarımsı katı, E.N: 52-53°C; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 8.0-7.3 (m, 9H), 4.24 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.06 (d, *J*=1.8 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 192.9, 135.6, 135.1, 134.2, 129.2, 129.1, 128.5, 127.3, 61.1, 58.8; **HPLC analizi:** Chiralcel AS kolon: ⁱPrOH/Hekzan, (10/90), akış hızı: 1 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2*S*,3*R*-**25f**=17.7 dk., 2*R*,3*S*-**25f**=36.8 dk.

4.3.8.g. (3-(bromofenil) oksiran-2-il) (fenil) metanon (25g)

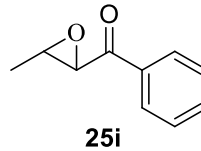
%95 verim, beyaz katı, E.N: 87-89°C; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.99 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.62 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.24 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.25 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 4.04 (d, *J*=1.6 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 192.9, 135.5, 134.8, 134.3, 132.1, 129.1, 128.5, 127.6, 123.3, 61.1, 58.9; **HPLC analizi:** Chiralcel OD-H kolon: ⁱPrOH/hekzan, (10/90), akış hızı: 0.4 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2*S*,3*R*-**25g**=26.2 dk., 2*R*,3*S*-**25g**=27.7 dk. (**EK 1.26**)

4.3.8.h. (3-(4-nitrofenil) oksiran-2-il) (fenil) metanon (25h)



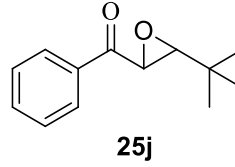
%85 verim, beyaz katı, E.N: 139-140°C; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 8.28 (d, *J*=7.98 Hz, 2H), 8.0 (d, *J*=7.98 Hz, 2H), 7.62-7.68 (m, 1H), 4.29 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 4.21 (d, *J*=1.5 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 192.3, 142.9, 135.3, 134.6, 129.2, 128.6, 126.8, 124.3, 61.1, 58.3; HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon: ⁱPrOH/hekzan, (25/75), akış hızı: 0.5 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2*S*,3*R*-**25h**=23.4 dk., 2*R*,3*S*-**25h**=39.8 dk. (EK 1.27)

4.3.8.i. (3-metiloksiran-2-il) (fenil) metanon (25i)



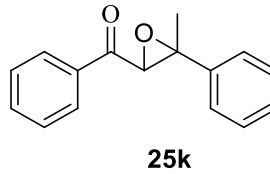
%70 verim, sarı yağimsı; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 8.01-8.26 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.23(m, 1H), 1.52 (d, *J*=4.4, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 194.8, 135.7, 134.0, 129.0, 128.5, 58.5, 56.2, 17.8; HPLC analizi: Chiralcel OD kolon: ⁱPrOH/hekzan, (6/94), akış hızı: 0.8 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2*S*,3*R*-**25i**=11.6 dk., 2*R*,3*S*-**25i**=12.5 dk. (EK 1.28)

4.3.8.i. (3-(*tert*-butil) oksiran-2-il) (fenil) metanon (25j)



%90 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 8.0 (d, $J=8.3$ Hz, 3H), 7.55 (dt, $J=15.3, 7.0$ Hz, 3H), 4.11 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 1.03 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 195.3, 135.7, 134.0, 129.1, 128.3, 67.9, 55.0, 31.6, 26.0; HPLC analizi: Chiralcel OD kolon: $^i\text{PrOH}$ /hekzan, (10/90), akış hızı: 0.4 mL/dk, 254 nm, Alıkonma zamanları 2*S*,3*R*-**25j**=14.3 dk., 2*R*,3*S*-**25j**=17.1 dk. (**EK 1.29**)

4.3.8.j. (3-metil-3-feniloksiran-2-il) (fenil) metanon (25k)

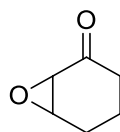


%78 verim, beyaz katı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.99-8.03 (m, 2H), 7.42-7.60 (m, 8H), 4.16 (s, 1H), 1.64 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 193.2, 140.7, 135.8, 134.2, 129.2, 129.0, 128.4, 125.4, 67.1, 29.9; **HPLC analizi:** Chiralcel AS-H kolon: $^i\text{PrOH}$ /hekzan, (10/90), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm; Alıkonma zamanları 2*S*,3*R*-**25k**=9.4 dk., 2*R*,3*S*-**25k**=20.2 dk. (**EK 1.30**)

Genel yöntem 2: 10 mL'lik yuvarlak dipli bir balonda diklorometan içerisinde enon **4** (1.0 mmol) bileşiği çözüldü ve karışımın üzerine *t*-BuOOH (3,0 mmol, 540 μL) ve DBU (7.61 mg, 0,05 mmol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım doymuş NaHSO_3 çözeltisiyle (3 x 10 mL)

yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı kromatotron yüklendi ve %5 EtOAc/hekzan ile ilgili epoksi keton **25** saflaştırıldı.

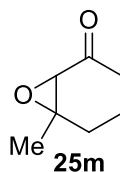
4.3.8.k. 7-oksabisiklo [4.1.0] heptan-2-on (**25l**)



25l

%90 verim, renksiz sıvı; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 3.54-3.58 (m, 1H), 3.22 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 2.54 (dt, *J*=17.6, 4.7 Hz, 1H), 2.23-2.28 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 2H), 1.64-1.71 (m, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 206.2, 56.1, 55.3, 36.6, 23.0, 17.2. **Chiralpak:** GC kolon: Beta Dex 120, 30 m x 0.25 mm, başlangıç kolon sıcaklığı = 80°C (2 dk); ısıtma hızı = 2°C/dk, son sıcaklık = 100°C. *R*-**25l**=26.46 dk; *S*-**25l**=26.95 dk.

4.3.8.l. 3-metil-2,3-epoksisikloheksanon (**25m**)

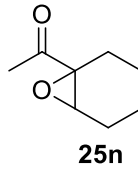


25m

%60 verim, renksiz sıvı; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 3.07 (s, 1H), 2.48 (dt, *J*=17.2, 4.2 Hz, 1H), 2.14-1.82 (m, 4H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.44 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 207.0, 62.6, 62.2, 35.9, 28.5, 22.4, 17.3. **Chiralpak:** GC kolon: Beta Dex 120, 30 m x 0.25 mm, kolon sıcaklığı=100°C. Alıkonma zamanları=21.07 dk; 22.05 dk.

Genel yöntem 3: 50 mL'lik balonda enon **24n** (0.124 gr, 1mmol) 15 mL THF' de çözüldü. Üzerine 900 µl %35'lik H₂O₂ ve 0.05 gr NaOH 1.5 ml suda çözülüp ilave edildi. Reaksiyon iki gün karıştırıldı. Karışım diklormetan ile seyreltildi, ayırma hunusine alında ve sodyum bisülfid çözeltisi ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Madde kromatografik yöntemler uygulanarak saflaştırıldı. Epoksi keton **25n** %70 verim ile elde edildi.

4.3.8.m. 1-(7-oksabisiklo[4.1.0]heptan-1-il)etanon (**25n**)



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

4.3.9. Enonların asimetric epoksidasyonu

Yöntem A: 25 mL'lik yuvarlak dibli balano argon atmosferinde NaOH (0.3 mmol, 12 mg) konuldu ve üzerine 10 mL toluende çözülen (*S*)-asetal hidroperoksit (0.3 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 0°C'ta 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra 5 mL toluende çözülen ilgili enon (0,25 mmol) damla damla reaksiyona ilave edildi ve 0°C'ta 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon 10 mL doymun amonyum klorür çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyonun dönüşüm ve verimini hesaplamak için iç standart asetofenon ilave edildi. Karışım ilk olarak 20 mL etil asetat ile yıkanarak organik faz ayrıldı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve vakum ayarlı evaporatörde çözücü uzaklaştırıldı. ¹H-NMR

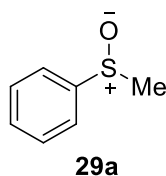
analizi ile dönüşüm ve verim hesaplanırken, TLC ile saflaştırılan epoksiketonun enantiyomerik fazlalık değeri (e.f) kiral HPLC analizi ile belirlendi.

Yöntem B: Deney tüpüne argon atmosferinde (*S*)-asetal hidroperoksit (0,3 mmol) konuldu üzerine 1 mL toluende çözülmüş aminoetanol (0,04 mmol, 2,5mg) ilave edildi. Reaksiyon 0°C’de 5 dakika karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımına Et₂Zn (200 µL) ilave edildi. 15 dakika sonra 1 mL toluende çözülmüş enon (0,25 mmol) damla damla reaksiyona ilave edildi. Reaksiyon karışımına 1 saat aralıkla Et₂Zn (2 x 200µL) ilave edildi ve 0°C’de 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon 10 mL doygun amonyum klorür çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyonun dönüşüm ve verimini hesaplamak için iç standart asetofenon ilave edildi. Karışım ilk olarak 4 mL diklorometan ile yıkanarak organik faz ayrıldı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve vakum ayarlı evoparatörde çözücü uzaklaştırıldı. ¹H-NMR analizi ile dönüşüm ve verim hesaplanırken, TLC ile saflaştırılan epoksiketonun enantiyomerik fazlalık değeri (e.f) kiral HPLC analizi ile belirlendi.

4.3.10. Sülfoksitlerin sentezi

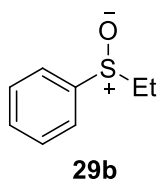
Genel Yöntem: 25 mL’lik bir balona ilgili sülfür bileşiği (2 mmol) konuldu ve etanolde çözüldü. Karışımın üzerine %35’lik H₂O₂ (1,2 mL) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra etanol uzaklaştırıldı ve karışım diklorometan ile çözümlenerek su (2x10 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzülde ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımı silika jel kolona yüklendi ve hekzan-etilasetat (80:20) ile yürütülerek ilgili sülfoksit saflaştırıldı.

4.3.10.a. Fenil metil sülfoksit (29a)



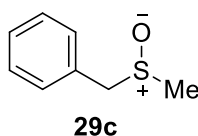
%87 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.63-7.61 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 3H), 2.69 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 145.9, 131.2, 129.6, 123.7, 44.2; **HPLC analizi:** Chiralcel OD-H kolon: $^i\text{PrOH}$ /hekzan, (10/90), akış hızı: 0.5 mL/dk, 220 nm.; Alıkonma zamanları *R*-**29a**=22.3 dk., *S*-**29a**=28.9 dk. (**EK 1.31**)

4.3.10.b. Fenil etil sülfoksit (29b)



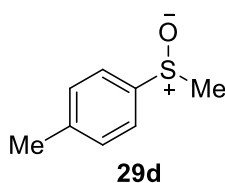
%92 verim, renksiz sıvı; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; ppm; CDCl_3) δ 7.63-7.61 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 3H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 1.20 (t, $J=7.39$, 7.39 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 143.5, 131.1, 129.3, 124.3, 50.5, 6.2; **HPLC analizi:** Chiralcel OD-H kolon: $^i\text{PrOH}$ /hekzan, (10/90), akış hızı: 0.5 mL/dk, 220 nm.; Alıkonma zamanları *R*-**29b**=19.0 dk., *S*-**29b**=24.2 dk. (**EK 1.32**)

4.3.10.c. Benzil metil sülfoksit (29c)



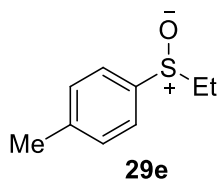
%94 verim, beyaz katı; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 7.25-7.36 (m, 5H), 4.02 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.90 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 130.2, 129.8, 129.2, 128.6, 60.4, 37.5; **HPLC analizi:** Chiralcel OD-H kolon: *i*PrOH/hekzan, (02/98), akış hızı: 1.0 mL/dk, 220 nm.; Alıkonma zamanları *R*-**29c**=65.3 dk., *S*-**29c**=71.4 dk. (**EK 1.33**)

4.3.10.d. 4-metilfenil metil sülfoksit (29d)



%95 verim, renksiz sıvı; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 7.55-7.53 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.35-7.33 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 142.5, 141.5, 130.0, 123.5, 44.0, 21.4; **HPLC analizi:** Chiralcel OD-H kolon: *i*PrOH/hekzan, (10/90), akış hızı: 0.5 mL/dk, 220 nm.; Alıkonma zamanları *R*-**29d**=20.3 dk., *S*-**29d**=22.7 dk. (**EK 1.34**)

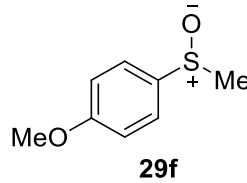
4.3.10.e. 4-etilfenil metil sülfoksit (29e)



%95 verim, açık sarı sıvı; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 7.51-5.49 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.33-7.32 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.71-2.80 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.16-1.20 (m, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 141.3, 140.0, 129.8, 124.2, 50.3, 21.4, 6.0; **HPLC analizi:** Chiralcel

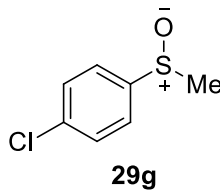
OD kolon: *i*PrOH/hekzan, (05/95), akış hızı: 1.0 mL/dk, 210 nm,; Alıkonma zamanları *R*-**29e**=14.1 dk., *S*-**29e**=16.8 dk. (**EK 1.35**)

4.3.10.f. 4-metoksifenil metil sülfoksit (29f)



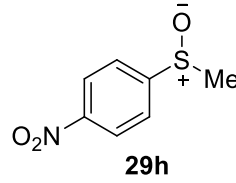
%96 verim, açık sarı sıvı; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.61-7.59 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.02-7.00 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.69 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 162.2, 136.7, 125.7, 115.1, 55.8, 44.2; **HPLC analizi:** Chiralcel OD-H kolon: *i*PrOH/hekzan, (10/90), akış hızı: 0.5 mL/dk, 220 nm,; Alıkonma zamanları *R*-**29f**=31.7 dk., *S*-**29f**=35.8 dk. (**EK 1.36**)

4.3.10.g. 4-klorfenil metil sülfoksit (29g)



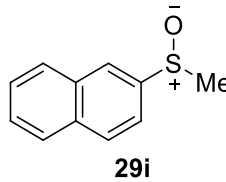
%95 verim, renksiz sıvı; ¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃) δ 7.59-7.57 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.51-7.49 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 2.71 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 144.4, 137.4, 129.8, 125.2, 44.3; **HPLC analizi:** Chiralcel OD-H kolon: *i*PrOH/hekzan, (02/98), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm,; Alıkonma zamanları *R*-**29g**=58.7 dk., *S*-**29g**=62.5 dk. (**EK 1.37**)

4.3.10.h. 4-nitrofenil metil sülfoksit (29h)



%92 verim, beyaz katı; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 8.41-8.39 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.85-7.83 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 2.79 (s, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 153.5, 124.9, 124.7, 44.1, 44.1; **HPLC analizi:** Chiralcel AS kolon: etanol/hekzan, (20/80), akış hızı: 1.0mL/dk, 220 nm; Alıkonma zamanları *R*-**29h**=61.1 dk., *S*-**29h**=79.4 dk. (**EK 1.38**)

4.3.10.i. metil naftalin-2-il sülfoksit (29i)



%90 verim, beyaz katı; **¹H-NMR (400 MHz; ppm; CDCl₃)** δ 8.21(s, 1H), 7.99-7.89 (m, 3H), 7.60-7.57 (m, 3H), 2.79 (s, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃)** δ 142.9, 134.6, 133.1, 129.8, 128.7, 128.2, 128.0, 127.5, 124.2, 119.6, 44.0; **HPLC analizi:** Chiralcel OD-H kolon: *i*PrOH/hekzan, (10/90), akış hızı: 0.5 mL/dk, 220 nm,; Alıkonma zamanları *R*-**29i**=35.5 dk., *S*-**29i**=41.6 dk. (**EK 1.39**)

4.3.11. Sülfürlerin asimetrik sülfoksidasyonu

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

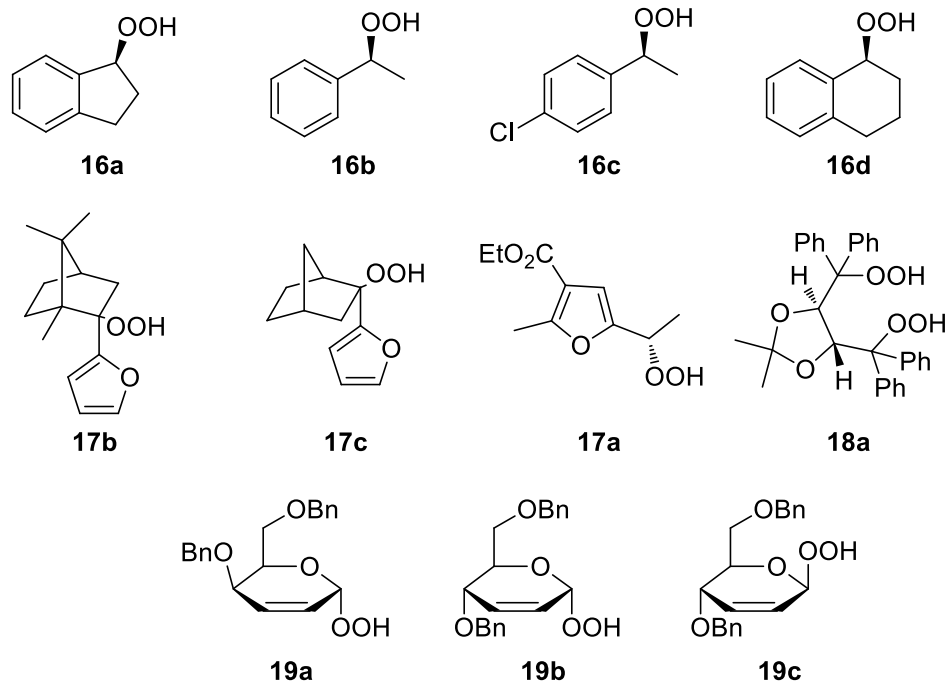
0°C'de 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon 3 mL doygun amonyum klorür çözeltilisi ile sonlandırıldı. Reaksiyonun dönüşüm ve verimini hesaplamak için iç standart asetofenon ilave edildi. Karışım ilk olarak 2 mL diklorometan ile yıkanarak organik faz ayrıldı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve vakum ayarlı evaporatörde çözücü uzaklaştırıldı. ¹H-NMR analizi ile dönüşüm ve verim hesaplanırken, sülfoksitin enantiyomerik fazlalık değeri (e.f) kiral HPLC analizi ile belirlendi.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. Allilik Alkollerin Asimetrik Sharpless Epoksidasyonu

Çeşitli allilik alkollerin titanyum ve vanadyum katalizörlüğünde enantiyomerik saf asetal hidroperoksit (S)-**34b-c** ile asimetrik epoksidasyonu gerçekleştirildi. İlk defa bu çalışma kapsamında hazırlanan yeni bir sınıf oksijen kaynağının reaktivite, kemoseçicilik (alken ve alkol oksidasyonu), bölge seçicilik ve enantiyoseçicilik gibi parametreler üzerindeki etkileri belirlendi.

Allilik alkol **12a-k**'nin titanyum ve vanadyum katalizli asetal hidroperoksit (S)-**34b-c** ile yapılan asimetrik Sharpless epoksidasyonunda elde edilen enantiyoseçicilik değerleri ile literatürde bilinen kiral hidroperoksitlerle elde edilen enantiyoseçicilik değerleri Çizelge 4.1'de karşılaştırıldı. Allilik alkol *E*-**12a**'nin literatürde bilinen kiral hidroperoksitler ile yapılan asimetrik epoksidasyon reaksiyonlarında en yüksek enantiyoseçicilik değerinin (%84) (4*R*, 5*R*)-**18a**/POM ile elde edilmiştir. Bu çalışmada ilgili allilik alkol için daha düşük enantiyoseçicilik değeri (%52) elde edildi. Benzer şekilde allilik alkol *E*-**12b**, *E*-**12g**, *Z*-**12h** ve **12f** 'nın bu çalışma kapsamında geliştirilen asetal hidroperoksitlerle yapılan asimetrik epoksidasyonda elde edilen e.f değerlerinin literatürde bilinen kiral hidroperoksitlerle elde edilen e.f değerlerine nazaran daha düşük olduğu görülmektedir. Allilik alkol **12e**'nin (S)-**34c**/VO(*acac*)₂ ile asimetrik epoksidasyonunda ilgili epoksi alkol %64 enantiyoseçicilikle elde edilirken literatürde bilinen kiral hidroperoksitler ile daha düşük enantiyoseçicilik (e.f %52) elde edildiği görülmektedir. Benzer durum allilik alkol *E*-**12d**, *E*-**12i**, *Z*-**12j** ve **12k**'da geçerli olup, en yüksek e.f değerleri bu çalışmada elde edildi. Allilik alkol **12c**'nin diğer sistemlerle asimetrik epoksidasyonu literatürde rapor edilmemiştir. Bu çalışma kapsamında allilik alkol **12c**'nin (S)-**34b**/Ti(O-*i*Pr)₄ sistemi ile gerçekleştirilen asimetrik epoksidasyonda ilgili epoksi alkol %84 e.f değeri ile elde edildi.

Çizelge 5.1. Allilik alkollerin kiral hidroperoksitlerle asimetrik epoksidasyonu

Allilik alkohol	R* OOH/katalizör	e.f (%)	Konfigurasyon
12a	(<i>S</i>)- 16b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	34 ^a	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	17c /VO(<i>acac</i>) ₂	61 ^b	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	17b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	24 ^b	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 18a /POM	84 ^a	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	(<i>S</i>)- 34d /VO(<i>acac</i>) ₂	44 ^e	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
12b	(<i>S</i>)- 16b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	6 ^a	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	19a / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	12 ^d	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	19b / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	9 ^d	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	19c / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	12 ^d	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 18a /POM	90 ^c	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	(<i>S</i>)- 34d / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	38 ^e	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)

Çizelge 5.1 (devam)

12c	(<i>S</i>)- 34b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	86 ^c	(<i>S</i>)
12d	(<i>S</i>)- 16b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	21 ^a	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
	(<i>S</i>)- 16a /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	9 ^a	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 18a /POM	20 ^c	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	(<i>S</i>)- 34d /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	42 ^e	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
12e	(<i>S</i>)- 16b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	49 ^a	(<i>S</i>)
	(<i>S</i>)- 16a /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	13 ^a	(<i>S</i>)
	(<i>S</i>)- 17a /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	21 ^a	(<i>S</i>)
	19a / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	50 ^d	(<i>R</i>)
	19b / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	52 ^d	(<i>R</i>)
	19c / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	44 ^d	(<i>S</i>)
	17b / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	44 ^b	(<i>R</i>)
	17c / VO(<i>acac</i>) ₂	46 ^b	(<i>S</i>)
	(<i>S</i>)- 34c /VO(<i>acac</i>) ₂	64 ^e	(+)
12f	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 18a /POM	42 ^{d,e,f}	(<i>R</i>)
	(<i>S</i>)- 34d / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	28 ^h	(<i>S</i>)
12g	(<i>S</i>)- 16b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	15 ^a	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	(<i>S</i>)- 16a /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	9 ^a	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
	19a / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	24 ^d	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 18a /POM	50 ^c	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	(<i>S</i>)- 34d / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	30 ^e	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
12h	(<i>S</i>)- 16b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	13 ^a	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
	(<i>S</i>)- 16a /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	11 ^a	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 18a /POM	24 ^c	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
	(<i>S</i>)- 34b / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	8 ^e	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

Çizelge 5.1 (devam)

12i	(<i>S</i>)- 16b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	50 ^a	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
	(<i>S</i>)- 16a /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	10 ^a	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
	17b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	42 ^b	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
	17c / VO(<i>acac</i>) ₂	40 ^b	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 18a /POM	18 ^c	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	(<i>S</i>)- 34d /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	56 ^e	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
12j	17b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	41 ^b	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
	17c / VO(<i>acac</i>) ₂	31 ^b	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
	(<i>S</i>)- 34b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	60 ^e	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
12k	17b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	36 ^b	-
	17c / VO(<i>acac</i>) ₂	45 ^b	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
	(<i>S</i>)- 34d / VO(<i>acac</i>) ₂	54 ^e	(+)

^a (Adam and Korb 1997)

^b (Lattanzi *et al.* 2005) (Lattanzi *et al.* 2003)

^c (Adam *et al.* 2003) (Mostowicz *et al.* 1998; Adam *et al.* 2003)

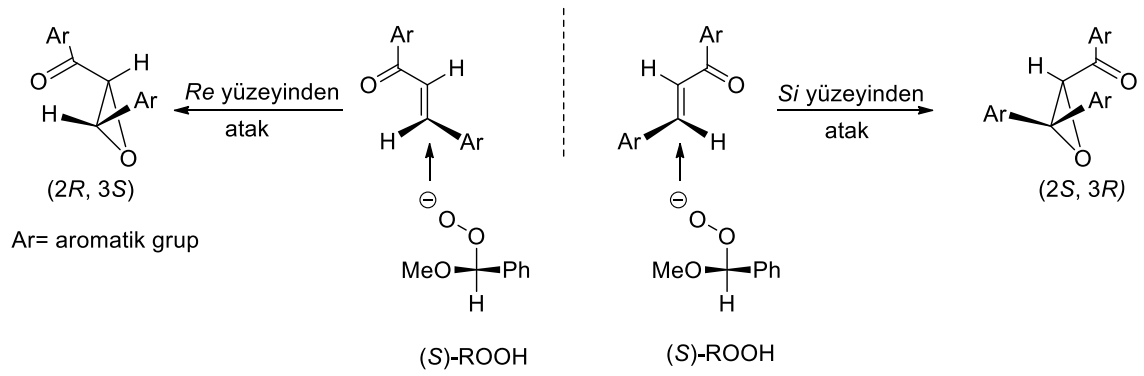
^d (Adam *et al.* 2003)

^e bu çalışma

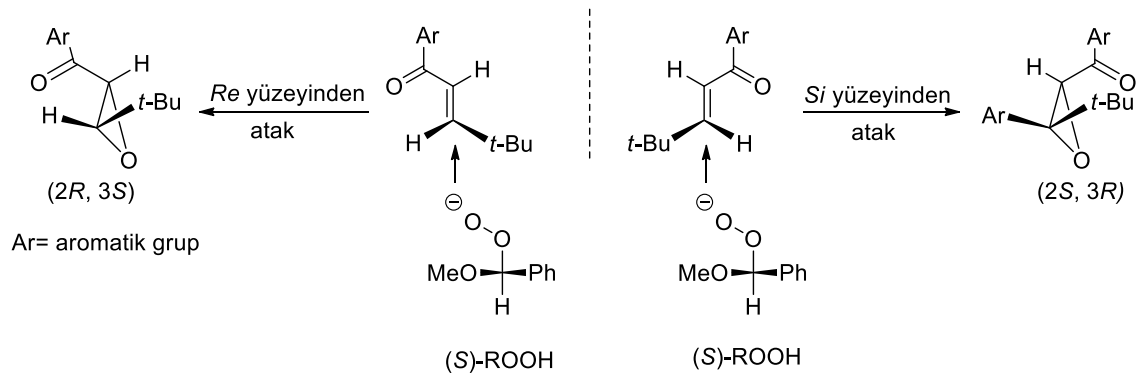
5.2. Enonların Weitz-Scheffer Asimetrik Epoksidasyonu

Farklı sterik, elektronik ve stereokimyasal yapıdaki enon **24a-n**'nin enantiyomerce saf asetal hidroperoksit (*S*)-**34a-c** ile gerçekleştirilen Weitz Scheffer asimetrik epoksidasyonunda hidroperoksit ve enon yapısının reaktivite ve enantiyoseçicilik üzerine etkileri belirlendi. Çizelge 3.10-3.20'de özetlenen stereokimyasal sonuçlar enon yapısının reaksiyonun enantiyoseçicilik değerinin büyüklüğü ve eğilimi üzerine etkisi olduğu kadar hidroperoksit yapısının da bu parametreler üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Aril grupları içeren enon **24a-h**'in (*S*)-**34b-d** ile gerçekleştirilen epoksidasyon reaksiyonlarında (2*S*,3*R*) konfigürasyona sahip epoksi keton **24a-h** baskın enantiyomer olarak oluşurken, *t*-butil grubu içeren enon **25j** için zıt enantiyoseçicilik

eğilimi ile (2*R*,3*S*) epoksi ketonun baskın olarak oluşmaktadır. Enon **24a-h**'nin (*S*)-**34b-d** ile epoksidasyonunda hidroperoksit anyonu enonun *Si* yüzeyinden atak yaparak (2*S*,3*R*) konfigürasyonlu epoksi ketonu oluştururken enon **25j**'nin epoksidasyonunda ise hidroperoksit anyonu enonun *Re* yüzeyinden atak yaparak (2*R*,3*S*) epoksi ketonu oluşturmaktadır.



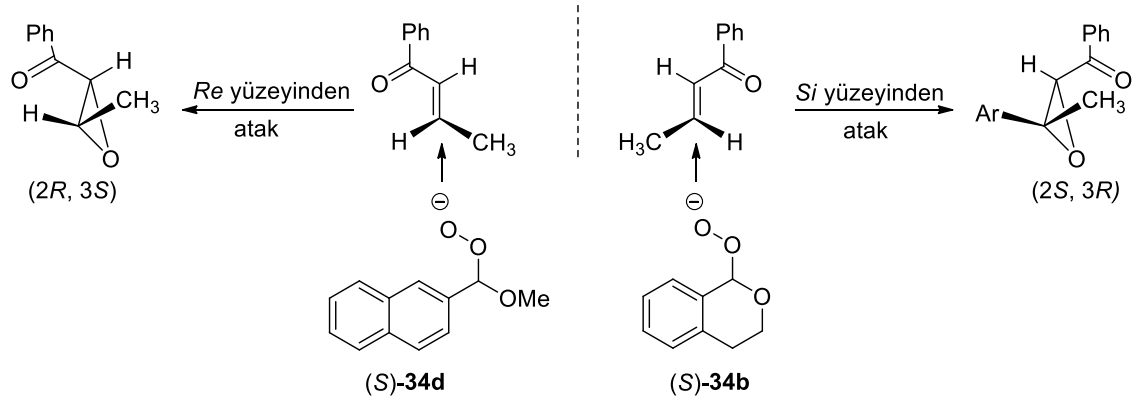
Şekil 5.1. Enon **24a-h**'in (*S*)-hidroperoksit ile epoksidasyonunda gözlenen enantiyotopik yüzey seçiciliği



Şekil 5.2. Enon **21j**'nin (*S*)-hidroperoksit ile epoksidasyonunda gözlenen enantiyotopik yüzey seçiciliği

Çift bağda metil gurubu içeren enon **24i**'nin kiral asetal hidroperoksit (*S*)-**34b** ve (*S*)-**34c** ile gerçekleştirilen asimetric epoksidasyonda hidroperoksit anyonu *Si* yüzeyinden atak yaparak (2*S*,3*R*) konfigürasyona sahip epoksi keton **24i** enantiyomeri oluşurken,

hidroperoksit (*S*)-**34d** ile gerçekleştirilen asimetrik epoksidasyon sonucunda hidroperoksit yapısına bağlı oluşturma hidroperoksit anyonu *Re* yüzeyinden atak yaparak tam olarak zıt konfigürasyonda (*2R,3S*) epoksi ketonun enantiyomerini basın olarak oluşmaktadır.

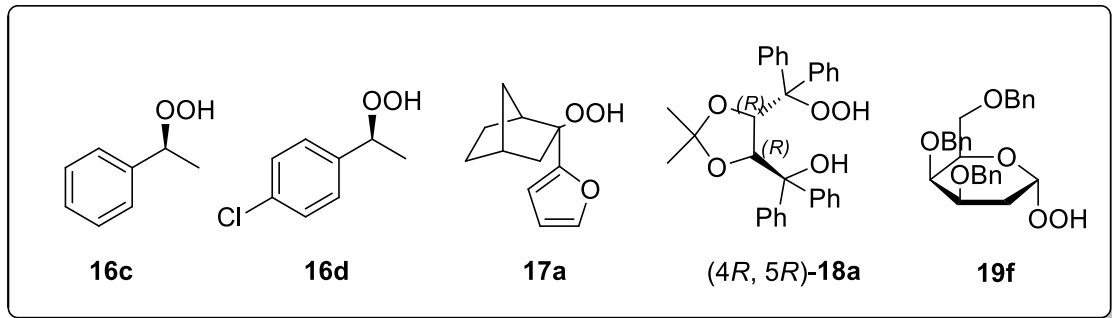


Şekil 5.3. Enon **21i**'nin (*S*)-**34b** ve (*S*)-**34d** ile epoksidasyonunda gözlenen enantiyotopik yüzey seçiciliği

Enon **24a-n**'nin (*S*)-**34b-d** ile yapılan asimetrik Weitz-Scheffer epoksidasyonunda elde edilen enantiyoseçicilik değerleri ile literatürde bilinen kiral hidroperoksitlerle elde edilen enantiyoseçicilik değerleri çizelge 4.2'de karşılaştırıldı. Enon **24a** için en yüksek enantiyoseçicilik değerinin (%97) (*4R,5R*)-**25a** ile elde edildiği literatürde rapor edilmiştir. Bu çalışmada ilgili enon için elde edilen %82 enantiyoseçicilik değeri mevcut sistemin seçiciliğinin iyi düzeyde olduğunu göstermektedir. Enon **24b**'nin (*S*)-**34b**/Et₂Zn/2-aminoetanol ile epoksidasyonundan elde edilen %80 enantiyoseçicilik değeri literatürde bilinen kiral hidroperoksit (*S*)-**19c** ile elde edilen enantiyoseçicilik değerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Benzer durum enon **24c,f** için de geçerli olup en yüksek enantiyoseçicilik değerleri bu çalışma kapsamında geliştirilen hidroperoksitler ile yapılan asimetrik epoksidasyon sonucu elde edilmiştir. Enon **24g**'nin literatürde bilinen hidroperoksitler ile asimetrik epoksidasyonu literatürde rapor edilmemiştir. Bu çalışma kapsamında enon **24g**'nin (*S*)-**34b**/Et₂Zn/2-aminoetanol ile gerçekleştirilen asimetrik epoksidasyonunda en yüksek enantiyoseçicilik değeri (e.f %62) elde edilmiştir. Enon **24d,e** ve **24h-j**'nin bu çalışma kapsamında geliştirilen

hidroperoksitler ile asimetrik Weitz Scheffer epoksidasyonunda elde edilen enantiyoseçicilik değerleri literatürde bilinen hidroperoksitlerle elde edilen enantiyoseçicilik değerlerine nazaran daha düşüktür.

Çizelge 5.2. Enonların kiral hidroperoksitlerle asimetrik epoksidasyonu



Enon	R* OOH	e.f (%)
24a	(<i>S</i>)- 16c	51 ^a
	(<i>S</i>)- 16d	48 ^b
	19f	14 ^c
	17a	49 ^d
	(<i>4R,5R</i>)- 18a	97 ^e
	(<i>S</i>)- 34b /Et ₂ Zn/2-aminoetanol	84 ^f
24b	(<i>S</i>)- 16c	54 ^a
	(<i>S</i>)- 34b /Et ₂ Zn/2-aminoetanol	80 ^f
24c	17a	50 ^d
	(<i>S</i>)- 34d /NaOH	72 ^f
24d	(<i>S</i>)- 16c	54 ^a
	(<i>S</i>)- 34d /NaOH	50 ^f

Çizelge 5.2 (devam)

24e	(<i>S</i>)- 16c	61 ^a
	17a	42 ^d
	(<i>S</i>)- 34b /Et ₂ Zn/2-aminoetanol	- ^f
24f	17a	44 ^d
	(<i>S</i>)- 34d /NaOH	46 ^f
24g	(<i>S</i>)- 34b /Et ₂ Zn/2-aminoetanol	62 ^f
24h	(<i>S</i>)- 16d	72 ^b
	17a	45 ^d
	(<i>S</i>)- 34b /Et ₂ Zn/2-aminoetanol	40 ^f
24i	(<i>S</i>)- 16c	44 ^a
	(<i>S</i>)- 16d	38 ^b
	19f	31 ^c
	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 18a	74 ^e
	(<i>S</i>)- 34b /Et ₂ Zn/2-aminoetanol	26 ^f
24j	(<i>S</i>)- 16c	75 ^a
	(<i>S</i>)- 34d /NaOH	38 ^f

^a (Adam *et al.* 2002) (Adam *et al.* 2000)

^b (Adam *et al.* 2000)

^c (Adam *et al.* 2000)

^e (Lattanzi *et al.* 2004)

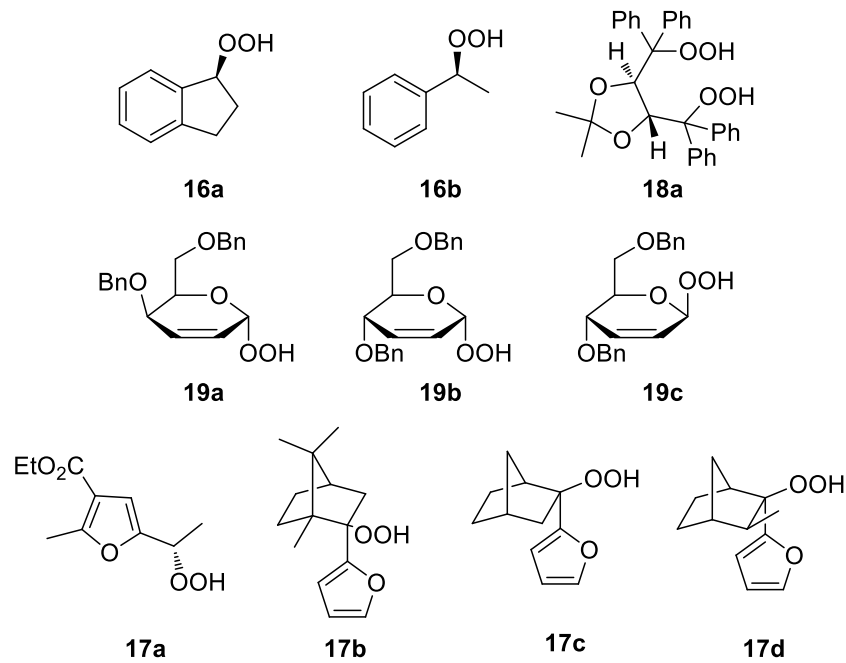
^f bu çalışma

5.3. Sülfürlerin Asimetrik Sülfoksidasyonu

Bu çalışma kapsamında hazırlanan yeni bir sınıf kiral hidroperoksit (*S*)-**34b-c**'nin sülfür **28g-h** ile asimetrik sülfoksidasyonu incelenerek reaksiyonun enantiyoseçiciliği ve sistemin oksidasyon performansı (sülfoksit ve sülfon oranı) belirlendi.

Bu çalışmada sülfürlerin asimetric sülfoksidasyonunda elde edilen enantiyoseçicilik değerleri ile literatüde bilinen kiral hidroperoksitlerle elde edilen enantiyoseçicilik değerleri Çizelge 4.3’de karşılaştırılmalı olarak verilmiştir. Çizelge 4.3’de görüldüğü gibi bu çalışma kapsamında hazırlanan hidroperoksit (*S*)-**34b-c** ile elde edilen enantiyoseçicilik değerleri literatürde bilinen sistemlerde elde edilen enantiyoseçicilik değerlerine nazaran daha düşüktür.

Çizelge 5.3. Sülfürlerin kiral hidroperoksitlerle asimetric sülfoksidasyonu



Sülfür	R* OOH/katalizör	e.f (%)	Konfigürasyon
28a	(<i>S</i>)- 16b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	79 ^a	<i>S</i>
	17b / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	46 ^b	<i>S</i>
	17c / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	38 ^b	<i>R</i>
	17d / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	44 ^b	<i>R</i>
	19a / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	20 ^c	<i>R</i>
	19b / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	18 ^c	<i>R</i>
	19c / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	40 ^c	<i>R</i>
	(<i>S</i>)- 34d	18 ^e	<i>S</i>

Çizelge 5.3 (devam)

28b	17d /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	28 ^b	<i>R</i>
	(<i>S</i>)- 34b	16 ^c	<i>S</i>
28c	(<i>S</i>)- 16b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	8 ^a	<i>S</i>
	17b / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	5 ^b	<i>R</i>
	(<i>S</i>)- 34c	4 ^e	<i>S</i>
28d	(<i>S</i>)- 16b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	79 ^a	<i>S</i>
	17b / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	42 ^b	<i>R</i>
	17c / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	47 ^b	<i>S</i>
	17d / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	44 ^b	<i>R</i>
	19a / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	12 ^c	<i>R</i>
	19b / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	14 ^c	<i>R</i>
	19c / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	15 ^c	<i>R</i>
	(<i>S</i>)- 34b	20 ^e	<i>S</i>
28e	(<i>S</i>)- 16b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	72 ^a	<i>S</i>
	(<i>S</i>)- 34c	8 ^e	<i>S</i>
28f	17b / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	36 ^b	<i>S</i>
	17c / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	53 ^b	<i>R</i>
	17d / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	40 ^b	<i>R</i>
	(<i>S</i>)- 34b	12 ^e	<i>S</i>
28g	17b / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	20 ^b	<i>S</i>
	17c / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	5 ^b	<i>R</i>
	17d / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	30 ^b	<i>R</i>
	(<i>S</i>)- 34b	20 ^e	<i>R</i>
28h	(<i>S</i>)- 16b /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	24 ^a	<i>S</i>
	17d / Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	41 ^b	<i>R</i>
	(<i>S</i>)- 34b	18 ^e	<i>S</i>

^a (Adam *et al.* 1998)^b (Lattanzi *et al.* 2004)^c (Hamann *et al.* 1997) (Mostowicz *et al.* 1998)^d (Aoki and Seebach 2001)^e bu çalışma

KAYNAKLAR

- Adam, W., P. L. Alsters, R. Neumann, C. R. Saha-Moller, D. Seebach, A. K. Beck and R. Zhang (2003). "Chiral hydroperoxides as oxygen source in the catalytic stereoselective epoxidation of allylic alcohols by sandwich-type polyoxometalates: Control of enantioselectivity through a metal-coordinated template." *Journal of Organic Chemistry* **68**(21): 8222-8231.
- Adam, W., P. L. Alsters, R. Neumann, C. R. Saha-Moller, D. Seebach and R. Zhang (2003). "Highly efficient catalytic asymmetric epoxidation of allylic alcohols by an oxovanadium-substituted polyoxometalate with a regenerative TADDOL-derived hydroperoxide." *Organic Letters* **5**(5): 725-728.
- Adam, W., A. K. Beck, A. Pichota, C. R. Saha-Möller, D. Seebach, N. Vogl and R. Zhang (2003). "Control of enantioselectivity through a hydrogen-bonded template in the vanadium(V)-catalyzed epoxidation of allylic alcohols by optically active hydroperoxides." *Tetrahedron: Asymmetry* **14**(10): 1355-1361.
- Adam, W., U. Hoch, M. Lazarus, C. R. Sahamoller and P. Schreier (1995). "Enzyme-Catalyzed Asymmetric-Synthesis - Kinetic Resolution of Racemic Hydroperoxides by Enantioselective Reduction to Alcohols with Horseradish-Peroxidase." *Journal of the American Chemical Society* **117**(48): 11898-11901.
- Adam, W. and M. N. Korb (1997). "The titanium-catalyzed, asymmetric epoxidation of allylic alcohols with optically active hydroperoxides in the presence of achiral diol ligands." *Tetrahedron-Asymmetry* **8**(7): 1131-1142.
- Adam, W., M. N. Korb, K. J. Roschmann and C. R. Saha-Moller (1998). "Titanium-catalyzed, asymmetric sulfoxidation of alkyl aryl sulfides with optically active hydroperoxides." *Journal of Organic Chemistry* **63**(10): 3423-3428.
- Adam, W., P. B. Rao, H. G. Degen, A. Levai, T. Patonay and C. R. Saha-Moller (2002). "Asymmetric Weitz-Scheffer epoxidation of isoflavones with hydroperoxides mediated by optically active phase-transfer catalysts." *Journal of Organic Chemistry* **67**(1): 259-264.
- Adam, W., P. B. Rao, H. G. Degen and C. R. Saha-Moller (2000). "Metal-template effect in the asymmetric Weitz-Scheffer epoxidation of alpha,ss-enones by an optically active hydroperoxide." *Journal of the American Chemical Society* **122**(23): 5654-5655.
- Adam, W., P. B. Rao, H. G. Degen and C. R. Saha-Moller (2002). "Asymmetric Weitz-Scheffer epoxidation of alpha,beta-enones by optically active hydroperoxides: Control of enantioselectivity through metal-coordinated or hydrogen-bonded templates." *European Journal of Organic Chemistry*(4): 630-639.
- Aoki, M., M. Kaneko, S. Izumi, K. Ukai and N. Iwasawa (2004). "Bidentate amidine ligands for nickel(0)-mediated coupling of carbon dioxide with unsaturated hydrocarbons." *Chemical Communications*(22): 2568-2569.
- Aoki, M. and D. Seebach (2001). "Preparation of TADOOH, a hydroperoxide from TADDOL, and use in highly enantioface- and enantiomer-differentiating oxidations." *Helvetica Chimica Acta* **84**(1): 187-207.

- Banfi, S., S. Colonna, H. Molinari, S. Julia and J. Guixer (1984). "Asymmetric Epoxidation of Electron-Poor Olefins .5. Influence on Stereoselectivity of the Structure of Poly-Alpha-Aminoacids Used as Catalysts." Tetrahedron **40**(24): 5207-5211.
- Bolm, C. (2003). "Vanadium-catalyzed asymmetric oxidations." Coordination Chemistry Reviews **237**(1-2): 245-256.
- Corey, E. J. and F. Y. Zhang (1999). "Mechanism and conditions for highly enantioselective epoxidation of alpha,beta-enones using charge-accelerated catalysis by a rigid quaternary ammonium salt." Organic Letters **1**(8): 1287-1290.
- Curci, R., M. Fiorentino and M. R. Serio (1984). "Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Alkenes by Dioxirane Intermediates Generated from Potassium Peroxomonosulphate and Chiral Ketones." Journal of the Chemical Society-Chemical Communications(3): 155-156.
- Difuria, F., G. Modena and R. Seraglia (1984). "Synthesis of Chiral Sulfoxides by Metal-Catalyzed Oxidation with Tert-Butyl Hydroperoxide." Synthesis-Stuttgart(4): 325-326.
- Enders, D., J. Q. Zhu and L. Kramps (1997). "Zinc-mediated asymmetric epoxidation of alpha-enones." Liebigs Annalen-Recueil(6): 1101-1113.
- Enders, D., J. Q. Zhu and G. Raabe (1996). "Asymmetric epoxidation of enones with oxygen in the presence of diethylzinc and (R,R)-N-methylpseudoephedrine." Angewandte Chemie-International Edition in English **35**(15): 1725-1728.
- Fan, S. L., F. Chen and X. G. Zhang (2011). "Direct Palladium-Catalyzed Intermolecular Allylation of Highly Electron-Deficient Polyfluoroarenes." Angewandte Chemie-International Edition **50**(26): 5918-5923.
- Feichtinger, D. and D. A. Plattner (2000). "Oxygen transfer to manganese-salen complexes: an electrospray tandem mass spectrometric study." Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2 **5**: 1023-1028.
- Fernandez, I., V. Valdivia, M. P. Leal and N. Khair (2007). "C-2-Symmetric bisulfoxides as organocatalysts in the allylation of benzoyl hydrazones: Spacer and concentration effects." Organic Letters **9**(11): 2215-2218.
- Finn, M. G. and K. B. Sharpless (1991). "Mechanism of Asymmetric Epoxidation .2. Catalyst Structure." Journal of the American Chemical Society **113**(1): 113-126.
- Fujihara, T., T. H. Xu, K. Semba, J. Terao and Y. Tsuji (2011). "Copper-Catalyzed Hydrocarboxylation of Alkynes Using Carbon Dioxide and Hydrosilanes." Angewandte Chemie-International Edition **50**(2): 523-527.
- Gassman, P. G. and G. T. Carroll (1984). "Photoinitiated Additions of Ketones to Bicyclo[1.1.0]Butanes - the Existence of Diverse Reaction Pathways." Journal of Organic Chemistry **49**(11): 2074-2076.
- Hamann, H. J., E. Hoft, D. Mostowicz, A. Mishnev, Z. UrbanczykLipkowska and M. Chmielewski (1997). "New optically pure sugar hydroperoxides. Synthesis and use for enantioselective oxygen transfer." Tetrahedron **53**(1): 185-192.
- Hamann, H. J. and J. Liebscher (2000). "A novel outcome of the hydroperoxide rearrangement." Journal of Organic Chemistry **65**(6): 1873-1876.
- Hayat, F., A. Salahuddin, S. Umar and A. Azam (2010). "Synthesis, characterization, antiamoebic activity and cytotoxicity of novel series of pyrazoline derivatives

- bearing quinoline tail." European Journal of Medicinal Chemistry **45**(10): 4669-4675.
- Helder, R., J. C. Hummelen, R. W. P. M. Laane, J. S. Wiering and H. Wynberg (1976). "Catalytic Asymmetric Induction in Oxidation Reactions - Synthesis of Optically-Active Epoxides." Tetrahedron Letters(21): 1831-1834.
- Hosoya, N., R. Irie, Y. Ito and T. Katsuki (1991). "Enantioselective Epoxidation of Olefins with Chiral (Salen)Manganese(Iii) Complexes Bearing 4-Methyl-3-[(R)-1-Phenylpropyl]Salicylideneamine as a Constituent." Synlett(10): 691-692.
- Julia, S., A. Ginebreda and J. Guixer (1978). "Phase-Transfer Catalysis Using Chiral Catalysts - Synthesis of Optically-Active 2-Phthalimido-Esters." Journal of the Chemical Society-Chemical Communications(17): 742-743.
- Julia, S., A. Ginebreda, J. Guixer, J. Masana, A. Tomas and S. Colonna (1981). "Phase-Transfer Catalysis Using Chiral Catalysts - Influence of the Structure of the Catalyst on Stereoselectivity .3." Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1(2): 574-577.
- Julia, S., J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata and H. Molinari (1982). "Synthetic Enzymes .2. Catalytic Asymmetric Epoxidation by Means of Polyamino-Acids in a Triphase System." Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1(6): 1317-1324.
- Katsuki, T. and K. B. Sharpless (1980). "The 1st Practical Method for Asymmetric Epoxidation." Journal of the American Chemical Society **102**(18): 5974-5976.
- Lattanzi, A., M. Cocilova, P. Iannece and A. Scettri (2004). "Enantioselective epoxidation of chalcones and naphthoquinones mediated by (+)-norcamphor-derived hydroperoxide." Tetrahedron-Asymmetry **15**(23): 3751-3755.
- Lattanzi, A., P. Iannece and A. Scettri (2004). "Synthesis of a renewable hydroperoxide from (+)-norcamphor: influence of steric modifications of the bicyclic framework on asymmetric sulfoxidation." Tetrahedron-Asymmetry **15**(11): 1779-1785.
- Lattanzi, A., P. Iannece, A. Vicinanza and A. Scettri (2003). "Renewable camphor-derived hydroperoxide: synthesis and use in the asymmetric epoxidation of allylic alcohols." Chemical Communications(12): 1440-1441.
- Lattanzi, A., S. Piccirillo and A. Scettri (2005). "Vanadium-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols Mediated by (+)-Norcamphor-Derived Hydroperoxide." European Journal of Organic Chemistry **2005**(8): 1669-1674.
- Lauret, C. (2001). "Epoxy ketones as versatile building blocks in organic synthesis." Tetrahedron-Asymmetry **12**(17): 2359-2383.
- LeTadicBiadatti, M. H., A. C. CallierDublanche, J. H. Horner, B. QuicletSire, S. Z. Zard and M. Newcomb (1997). "Absolute rate constants for iminyl radical reactions." Journal of Organic Chemistry **62**(3): 559-563.
- Marsman, B. and H. Wynberg (1979). "Absolute-Configuration of Chalcone Epoxide - Chemical Correlation." Journal of Organic Chemistry **44**(13): 2312-2314.
- Mata, E. G. (1996). "Recent advances in the synthesis of sulfoxides from sulfides." Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements **117**: 231-286.
- Mikami, K. and H. Ohmura (2002). "Palladium-catalyzed isobenzofuran generation under neutral conditions via oxidative addition to lactol methyl ether." Organic Letters **4**(20): 3355-3357.

- Mostowicz, D., M. Jurczak, H. J. Hamann, E. Hoft and M. Chmielewski (1998). "Oxidation of glycals with hydrogen peroxide." European Journal of Organic Chemistry(11): 2617-2621.
- Nemoto, T., T. Ohshima and M. Shibasaki (2001). "Catalytic asymmetric synthesis of alpha,beta-epoxy esters, aldehydes, amides, and gamma,delta-epoxy beta-keto esters: Unique reactivity of alpha,beta-unsaturated carboxylic acid imidazolides." Journal of the American Chemical Society **123**(38): 9474-9475.
- O'Mahony, G. E., P. Kelly, S. E. Lawrence and A. R. Maguire (2011). "Synthesis of enantioenriched sulfoxides." Arkivoc: 1-110.
- Phillips, E. M., M. Riedrich and K. A. Scheidt (2010). "N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Conjugate Additions of Alcohols." Journal of the American Chemical Society **132**(38): 13179-13181.
- Pitchen, P. and H. B. Kagan (1984). "An Efficient Asymmetric Oxidation of Sulfides to Sulfoxides." Tetrahedron Letters **25**(10): 1049-1052.
- Reisman, S. E., A. G. Doyle and E. N. Jacobsen (2008). "Enantioselective thiourea-catalyzed additions to oxocarbenium ions." Journal of the American Chemical Society **130**(23): 7198-+.
- Rouf, A. and S. C. Taneja (2014). "Synthesis of Single-enantiomer Bioactive Molecules: A Brief Overview." Chirality **26**(2): 63-78.
- Sasaki, M., S. Dalili and A. K. Yudin (2003). "N-arylation of aziridines." Journal of Organic Chemistry **68**(5): 2045-2047.
- Srivastava, N., S. K. Dasgupta and B. K. Banik (2003). "A remarkable bismuth nitrate-catalyzed protection of carbonyl compounds." Tetrahedron Letters **44**(6): 1191-1193.
- Tohma, H., S. Takizawa, H. Morioka, T. Maegawa and Y. Kita (2000). "Novel catalytic asymmetric sulfoxidation in water using the hypervalent iodine reagent iodoxybenzene." Chemical & Pharmaceutical Bulletin **48**(3): 445-446.
- Tu, Y., Z. X. Wang and Y. Shi (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.
- Wang, H. S. and J. Zeng (2009). "Iodine-catalyzed efficient synthesis of chalcones by grinding under solvent-free conditions." Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie **87**(9): 1209-1212.
- Wang, Z. X., Y. Tu, M. Frohn and Y. Shi (1997). "A dramatic pH effect leads to a catalytic asymmetric epoxidation." Journal of Organic Chemistry **62**(8): 2328-2329.
- Wang, Z. X., Y. Tu, M. Frohn, J. R. Zhang and Y. Shi (1997). "An efficient catalytic asymmetric epoxidation method." Journal of the American Chemical Society **119**(46): 11224-11235.
- Wynberg, H. and B. Greijdanus (1978). "Solvent Effects in Homogeneous Asymmetric Catalysis." Journal of the Chemical Society-Chemical Communications(10): 427-428.
- Yadav, H. L., P. Gupta, R. S. Pawar, P. K. Singour and U. K. Patil (2011). "Synthesis and biological evaluation of anti-inflammatory activity of 1,3 diphenyl propenone derivatives." Medicinal Chemistry Research **20**(4): 461-465.
- Zhang, W., A. Basak, Y. Kosugi, Y. Hoshino and H. Yamamoto (2005). "Enantioselective epoxidation of allylic alcohols by a chiral complex of

- vanadium: an effective controller system and a rational mechanistic model." Angew Chem Int Ed Engl **44**(28): 4389-4391.
- Zhang, W., J. L. Loebach, S. R. Wilson and E. N. Jacobsen (1990). "Enantioselective Epoxidation of Unfunctionalized Olefins Catalyzed by (Salen)Manganese Complexes." Journal of the American Chemical Society **112**(7): 2801-2803.
- Zhao, S. H., O. Samuel and H. B. Kagan (1987). "Asymmetric Oxidation of Sulfides Mediated by Chiral Titanium Complexes - Mechanistic and Synthetic Aspects." Tetrahedron **43**(21): 5135-5144.

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Çankırı'da doğdu. İlköğrenimini İlker Tuncay ilkokulu'ndan sonra lise öğrenimini Çankırı Lisesi'nde tamamladı. 2006 yılında başladığı Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde 2010 yılında mezun oldu. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya alanında Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ'ın grubuna katılarak "Allilik Alkollerin Sharpless asimetric epoksidasyonu,Enonların Weitz-Scheffer Asimetric Epoksidasyonu ve Sülfürlerin Kagan Asimetric Oksidasyonu" konusunda yüksek lisans çalışmalarına başladı.