



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ARİL GLİSİDATLARIN ASİMETRİK SENTEZLERİ VE ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ**

Ayşe ŞİRİN

Prof. Dr. Mustafa TAVASLI

(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

BURSA-2011

Her Hakkı Saklıdır

TEZ ONAYI

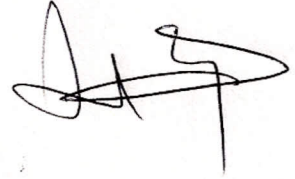
Ayşe ŞİRİN tarafından hazırlanan “Ariil Glisidatların Asimetrik Sentezleri ve Özelliklerinin İncelenmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki juri tarafından oy birliği ile Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Mustafa TAVASLI

Başkan : Prof. Dr. Necdet COŞKUN

Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı

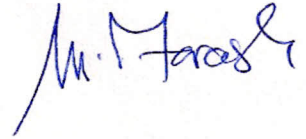
İmza



Üye : Prof. Dr. Mustafa TAVASLI

Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı

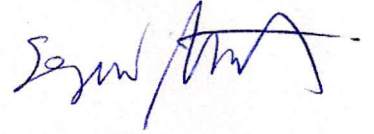
İmza



Üye : Prof. Dr. Sezai TÜRKEL

Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Biyoloji Anabilim Dalı

İmza



Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Kadri ARSLAN

Enstitü Müdürü

.././.....

U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

02/12/2011

İmza



Adı ve Soyadı

Ayşe ŞİRİN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ARİL GLİSİDATLARIN ASİMETRİK SENTEZLERİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Ayşe ŞİRİN

Uludağ Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Mustafa TAVASLI

Darzen reaksiyonunda, kiral yardımcıları [(-)-mentol, exo-norborneol] yada ligantlar [kiral tuzlar: (-)/(+)-5; kiral amidler: (S)-4 ve (S)-6] kullanılarak elektron salıcı yada çekici aril grupları içeren 3-arilglisidik ester türevleri cis konfigürasyonunda stereoseçici olarak sentezlendi. Ham ürün karışımı ¹H NMR'ı ile analiz edildi. Diastereoizomerik cis ürün oranı [(R,R)/(S,S)] mentil grubundaki izopropil metillerinin (0.31 ve 0.61 ppm'deki) veya epoksi halkasındaki metin protonlarının (3.81 ve 3.83 ppm) integrasyon oranlarından belirlendi.

Darzen reaksiyonunda kiral yardımcı olarak kullanılan (-)-mentol'ün exo-norborneol'e göre biraz daha iyi kiral yardımcı olduğu tespit edildi [(R,R)-7b-c/(S,S)-8b-c; 63:37]. Diğer taraftan bu çalışmada kullanılan kiral ligantların kiral yardımcıların tersi etki gösterdiği gözlemlendi [(R,R)-7b-c/(S,S)-8b-c; 35:65].

Anahtar Kelimeler : Darzen glisidik ester kondenzasyonu, glisidik esterler, kiral yardımcı, kiral ligant **2011 xvi + 54 sayfa.**

ABSTRACT

MSc Thesis

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF ARYL GLYCIDATES AND OBSERVING THEIR CHARACTERISTICS

Ayşe ŞİRİN

Uludağ University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor : Prof. Dr. Mustafa TAVASLI

Using Darzens reaction, 3-arylglycidic ester derivatives containig electron withdrawing or electron donating aryl groups were synthesized stereospecifically in cis configuration by using chiral auxiliaries [(-)-mentol, exo-norborneol] or chiral ligands [chiral salts: (-)/(+)-5; chiral amides: (S)-4 and (S)-6]. The crude product was analyzed by ¹H NMR. cis-Diastereoisomeric product ratio [(R,R)/(S,S)] was determined from integration areas by using isopropyl methyls of mentyl group (at 0.31 ve 0.61 ppm) or methine protons of epoxy ring (at 3.81 ve 3.83 ppm).

It was established that the chiral auxilary (-)-mentol is a little good auxilary than exo-norborneol [(R,R)-7b-c/(S,S)-8b-c; 63:37]. On the other hand the chiral ligands explored in this study were shown opposite effect to the chiral auxiliaries [(R,R)-7b-c/(S,S)-8b-c; 35:65].

Key words : Darzens glycidic ester condensation, glycidic esters, chiral auxiliary, chiral ligand 2011 xvi + 54 page

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca deneysel çalışmalarında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her türlü desteğini gördüğüm hocam Sayın Prof. Dr. Necdet Coşkun'a; tez yazım aşamasında her konuda fikir ve görüşlerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Mustafa Tavashlı'ya; yüksek lisans eğitimim sırasında desteğini esirgemeyen ve bana yol gösteren Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Necati Beşirli'ye saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim süresince tez çalışmalarını yürüttüğüm Organik Kimya Araştırma laboratuvarındaki hocalarım Dr. Meliha Çetin, Arş. Gör. Yeliz Faturacı'ya ve birlikte çalıştığım tüm laboratuvar arkadaşlarıma; ayrıca UV-Vis ve FT-IR ölçümlerinin alınmasında yardımını esirgemeyen Dr. Hasene Mutlu ve Araş. Gör. Tülay Çam'a yardımlarından ve katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Hayatımın her evresinde yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, aldığım her kararda arkamda olan annem, babam ve canım kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

Lisans döneminden beri yanımda olan desteğini, sabrını ve sevgisini hiç esirgemeyen ve bundan sonra hayatımın iyi kötü her anında yanımda olacağına inandığım sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

Ayşe ŞİRİN

02/12/2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
FORMÜLLER TABLOSU.....	xi
1.GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	2
2.1. Darzen Glisidik Ester Kondenzasyonu.....	2
2.2. Darzen Reaksiyonunun Mekanizması.....	3
2.3. Kiral Yardımcı Varlığında Darzen Reaksiyonu.....	5
2.4. Kiral Reaktif Varlığında Darzen Reaksiyonu.....	9
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	12
3.1. Materyal.....	12
3.1.1. Çalışmada kullanılan cihazlar.....	12
3.1.2. Çalışmada kullanılan analitik saflıktaki kimyasallar.....	13
3.2. Yöntem.....	14
3.2.1. Çalışmada sentezlenen bileşikler.....	14
3.2.1.1. Haloasetil klorür sentezleri.....	14
3.2.2.2. Asimetrik epoksitlerin sentezleri.....	16
3.2.3. Kiral piridinyum tuzlarının sentezleri.....	17
3.2.4. Kiral amidlerin sentezleri.....	18
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	26
5. SONUÇ.....	33
EKLER.....	34
EK 1 1-10 BİLEŞİKLERİNİN FT-IR SPEKTRUMLARI.....	34
EK 2 1-10 BİLEŞİKLERİNİN ¹ H-NMR SPEKTRUMLARI.....	34
EK 3 1-10 BİLEŞİKLERİNİN ¹³ C-NMR SPEKTRUMLARI.....	34
KAYNAKLAR.....	52

ÖZGEÇMİŞ..... 54

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar	Açıklama
Ph	Fenil
NAPH	Naftalin
p-Tol	p-tolil
iPr	İzopropil
Bn	Benzil
Me	Metil
Et	Etil
NMP	N-Metilpirolidon
DMF	N,N-Dimetilformamid
TMS	Trimetilsilil
TBS	Ter-bütildimetilsilil
t-Bu	tert-bütül
DBU	1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans

ŞEKİLLER DİZİNİ

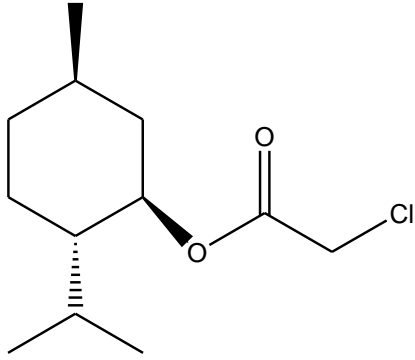
	Sayfa
Şekil 2.1.1. Erlenmayer tarafından gerçekleştirilen glisidik ester sentezi.....	2
Şekil 2.1.2. Glisidik esterin birkaç basamakta diltiazeme dönüştürülmesi.....	2
Şekil 2.1.3. Darzen glisidik ester kondenzasyonu.....	3
Şekil 2.2.1. Darzen reaksiyonu ile (Z)-enolatlardan rasemik cis glisidik ester oluşumu.....	4
Şekil 2.3.1. Darzen reaksiyonunda kullanılan farklı kiral yardımcıları.....	5
Şekil 2.3.2. Darzen reaksiyonu ile trans-glisidik esterlerin (a ve b) oluşması.....	5
Şekil 2.3.3. (-)-8-fenilmentil α -klorasetatın asimetric Darzen reaksiyonunda kiral yardımcı olarak kullanılması.....	6
Şekil 2.3.4. 2-Oksazolidinonların Darzen reaksiyonunda kiral yardımcı olarak kullanılması.....	7
Şekil 2.3.5. İndalinden türetilmiş kiral sülfonamidlerin Darzen reaksiyonunda kiral yardımcı olarak kullanılması.....	8
Şekil 2.4.1. Darzen reaksiyonunda kullanılan farklı kiral reaktifler.....	9
Şekil 2.4.2. Darzen reaksiyonunda kiral bromoboranın kiral reaktif kullanılması.....	9
Şekil 2.4.3. Darzen reaksiyonunda kiral oksaborolidinonları kiral reaktif olarak kullanılması.....	10
Şekil 2.4.4. Gem-dihidroksiperoksitlerin Darzen reaksiyonunda kiral yardımcı olarak kullanılması.....	11
Şekil 4.1. (-)-Mentil ve exo-norbornil haloasetatların sentezleri.....	27
Şekil 4.2. (S)-2-kloro-N-(1-feniletıl)asetamid [(S)-4] 'in sentezi.....	27
Şekil 4.3. (-)/(+)-2-izopropil-5-metilsikloheksil-2-asetatbromür piridinyum tuzu sentezi.....	28

Şekil 4.4. N ¹ ,N ³ ,N ⁵ -tris((S)-1-feniletil)benzen-1,3,5-trikarboksiamid [(S)-6]'in Sentezi.....	28
Şekil 4.5. (2R-3R)- ve (2S-3S)-mentil 3-amiloksiran-2-karboksilat (7a-g ve 8a-g) sentezleri.....	29
Şekil 4.6. (2R-3R)- ve (2S-3S)- exo-norbornil 3-amiloksiran-2-karboksilat (9a-g ve 10a-g) sentezleri.....	30
Şekil 1. (-)-1Bileşiğinin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu.....	35
Şekil 2. (-)-2Bileşiğinin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu.....	36
Şekil 3. (+)-2 Bileşiğinin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu.....	37
Şekil 4. 3 Bileşiğinin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu.....	38
Şekil 5. (-)-5 Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu.....	39
Şekil 6. (+)-5 Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu.....	40
Şekil 7. (S)-6 Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumu.....	41
Şekil 8. 7a-8a Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	42
Şekil 9. 7b-8b Bileşiğinin FT-IR ve ¹ H NMR Spektrumları.....	43
Şekil 10. 7c-8c Bileşiğinin FT-IR ve ¹ H NMR Spektrumları.....	44
Şekil 11. 7d-8d Bileşiğinin FT-IR ve ¹ H NMR Spektrumları.....	45
Şekil 12. 7e-8e Bileşiğinin FT-IR ve ¹ H NMR Spektrumları.....	46
Şekil 13. 7f-8f Bileşiğinin FT-IR ve ¹ H NMR Spektrumları.....	47
Şekil 14. 7g-8g Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	48
Şekil 15. 9a-10a Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	48
Şekil 16. 9b-10b Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	49
Şekil 17. 9c-10c Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	49
Şekil 18. 9d-10d Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	50
Şekil 19. 9e-10e Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	50
Şekil 20. 9f-10f Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	51
Şekil 21. 9g-10g Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	51

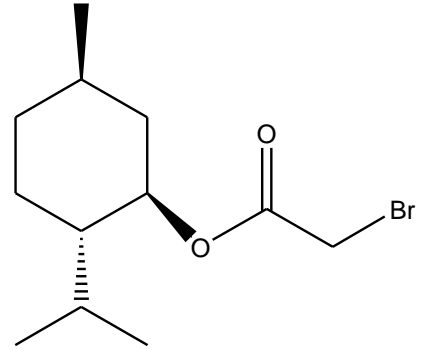
ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.3.1. (-)-8-fenilmentil α -klorasetatın asimetrik Darzen kiral reaksiyonunda yardımcı olarak kullanılması ile elde edilen <i>diastereo-</i> (<i>anti:sin</i>) ve <i>enantiyo-(ee)</i> seçicilik.....	6
Çizelge 2.4.1. Kiral bromoboranın kiral reaktif olarak kullanılması ile elde edilen <i>Diastereo-</i> (<i>anti:sin</i>) ve <i>enantiyo-</i> (<i>ee</i>) seçicilik.....	11
Çizelge 4.1.(-)-Mentil klorasetat (-)-1 kullanılarak elde edilen arilglisidik ester diastereoizomer (7a-g ve 8a-g) oranları.....	31
Çizelge 4.2. Exo-norborneol kiral yardımcısı ile elde edilen diastereoizomerik ürün oranları (9a-g ve 10a-g) ¹ H NMR ile belirlenmesi.....	32
Çizelge 4.3. Kiral tuzlar (-)-5 varlığında (-)-1 ve 3 kullanılarak sırasıyla elde edilen aril glisidat ester diastereoizomer (7a-f:8a-f; 9a-f ve 10a-f) oranları.....	32

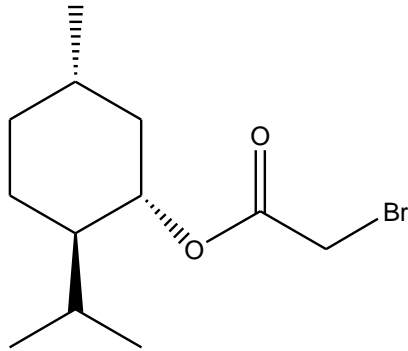
FORMÜLLER TABLOSU



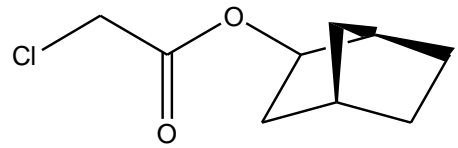
(-)-1



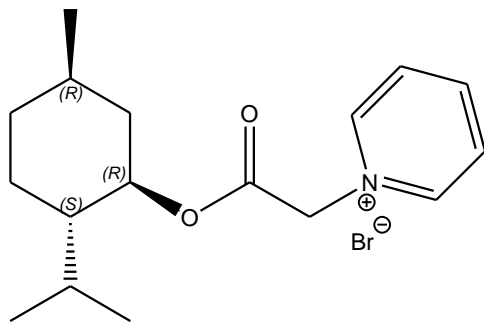
(-)-2



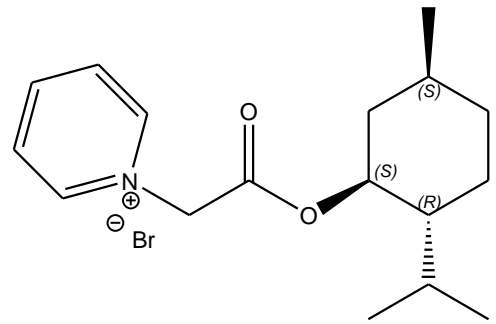
(+)-2



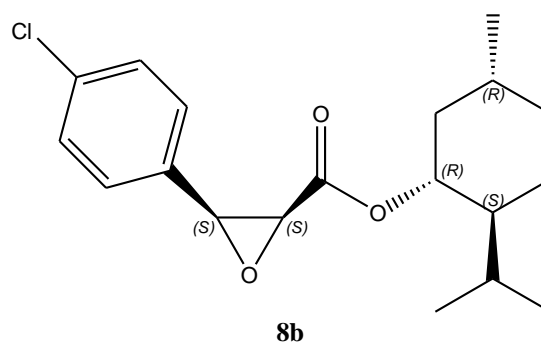
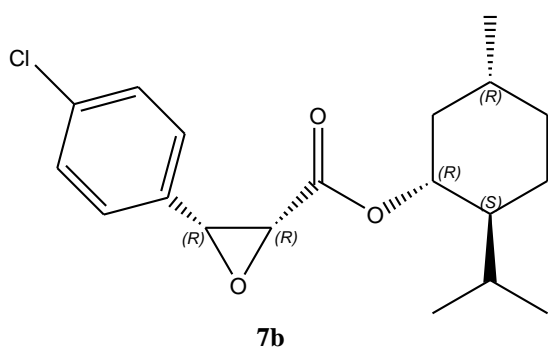
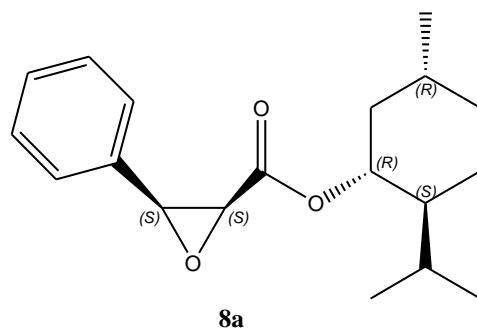
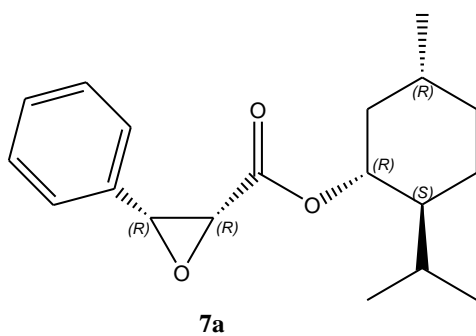
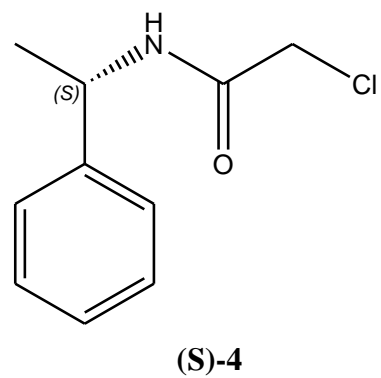
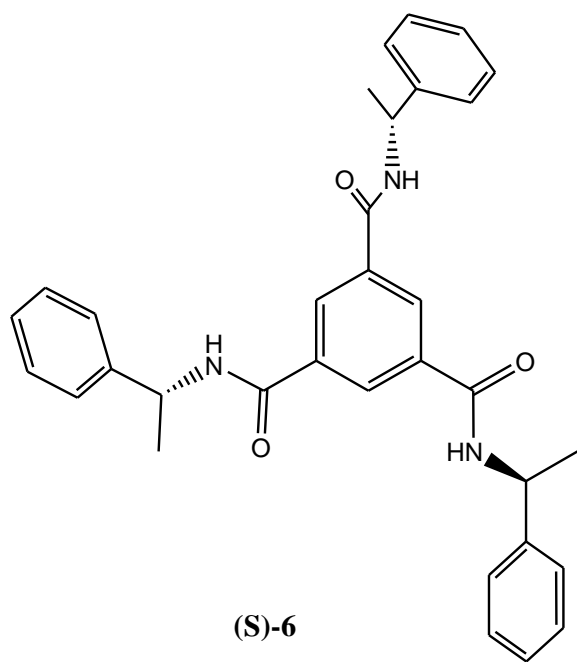
3

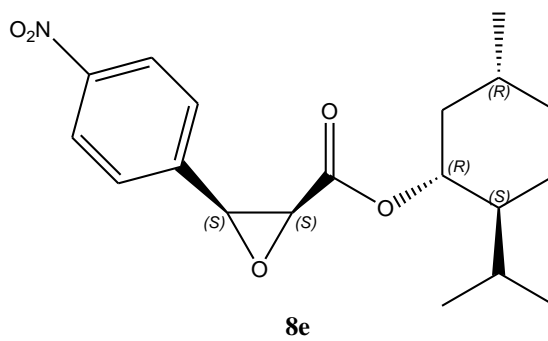
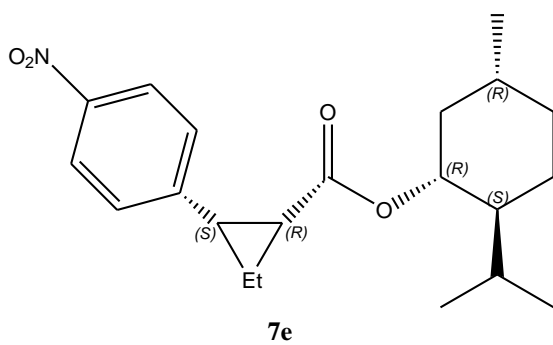
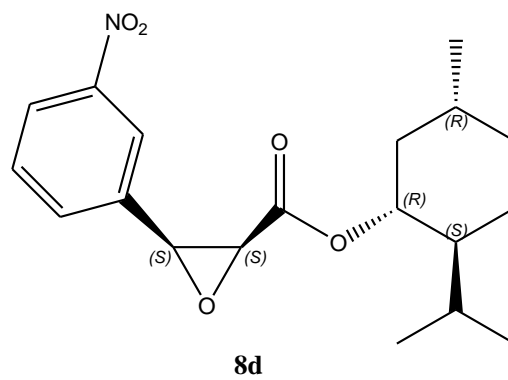
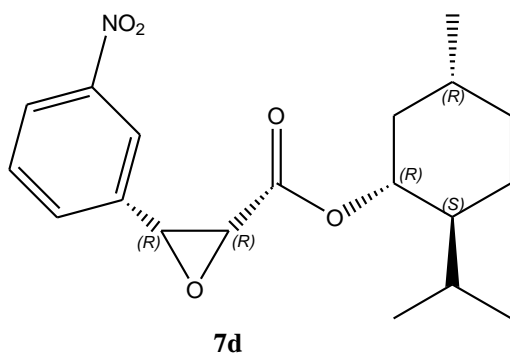
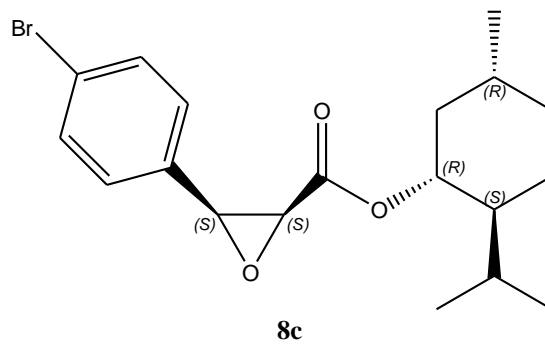
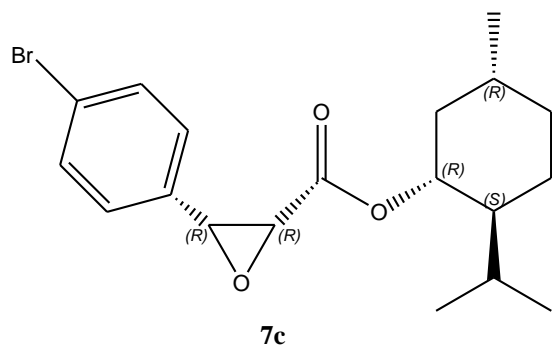


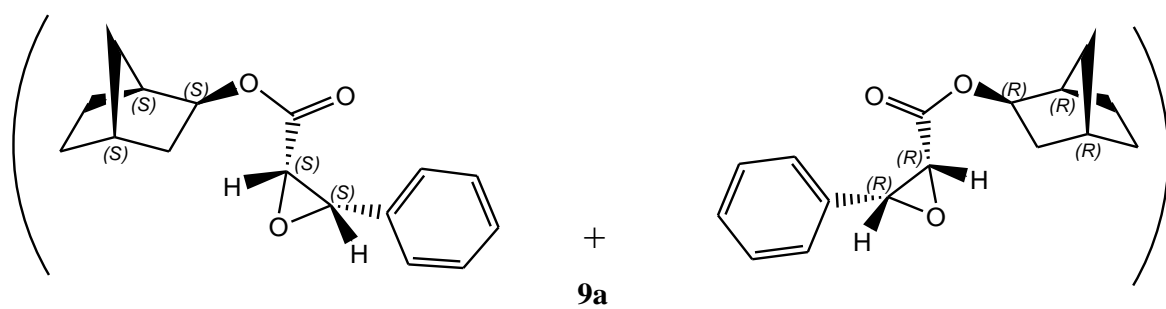
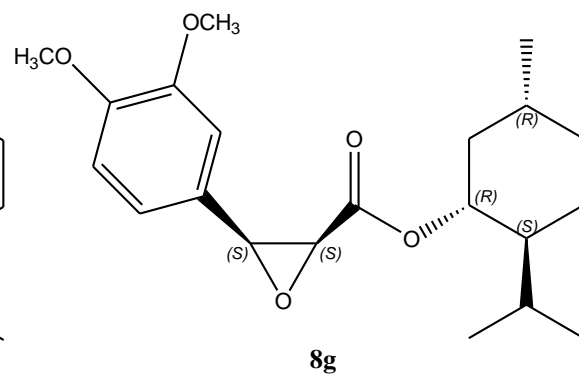
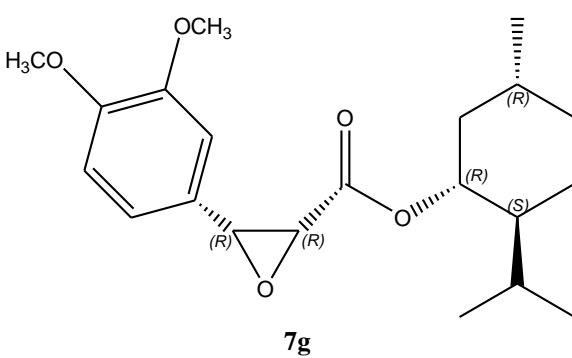
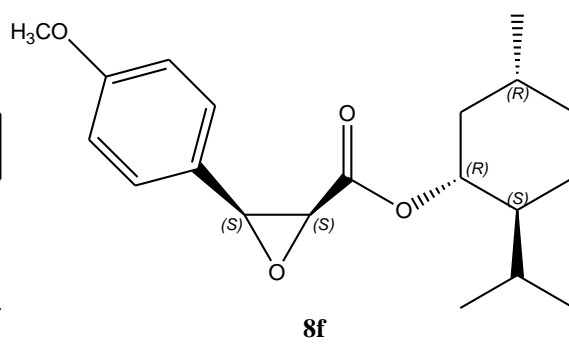
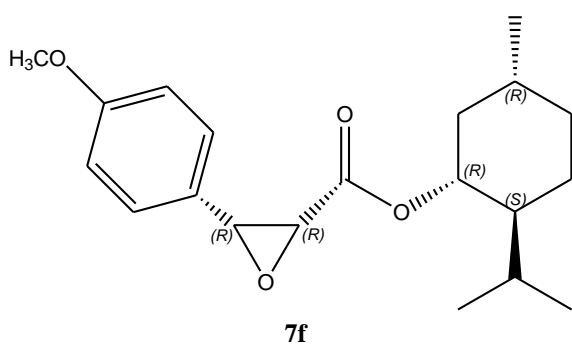
(-)-5

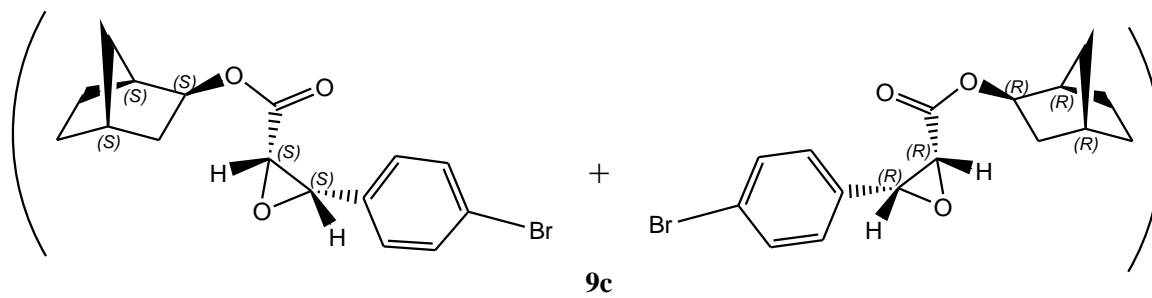
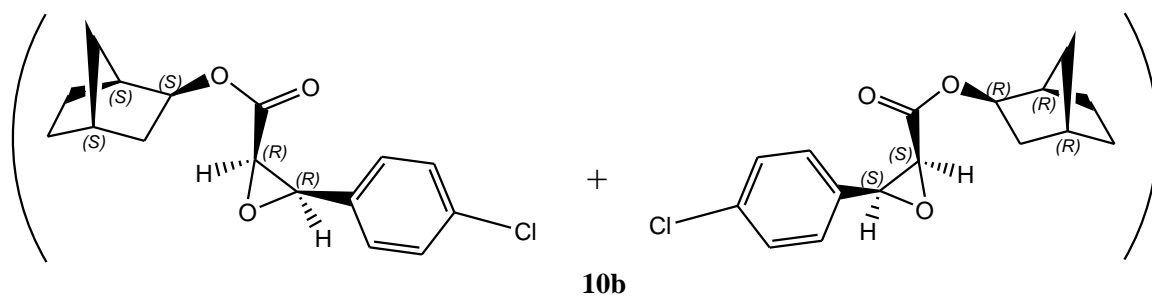
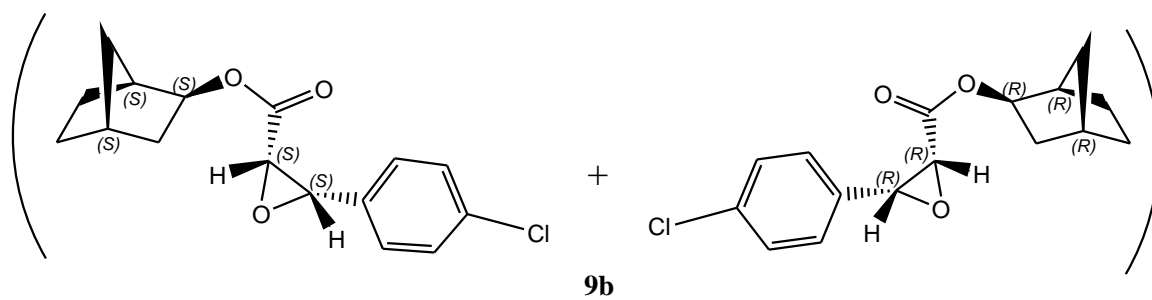
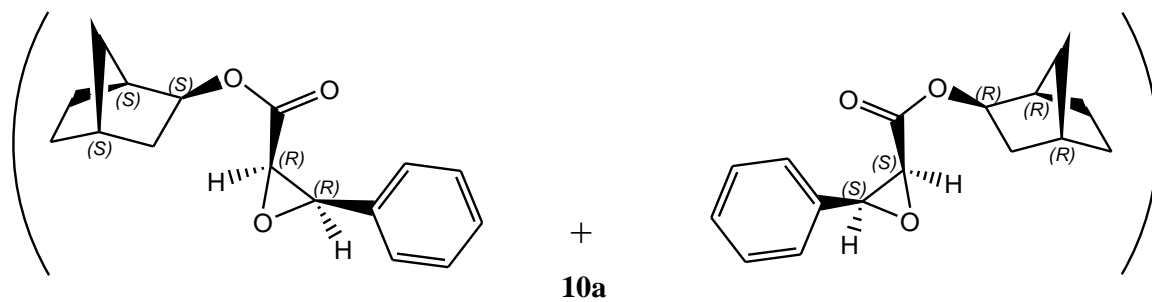


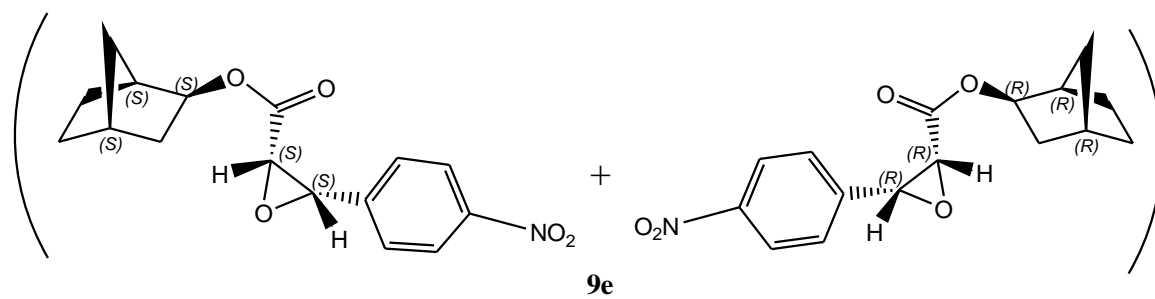
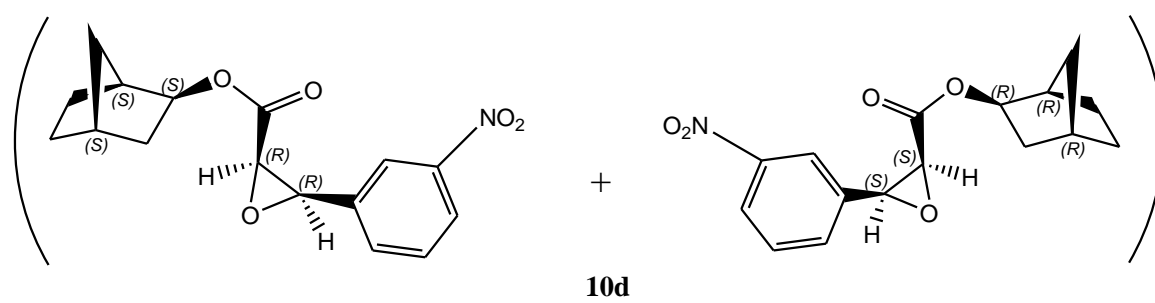
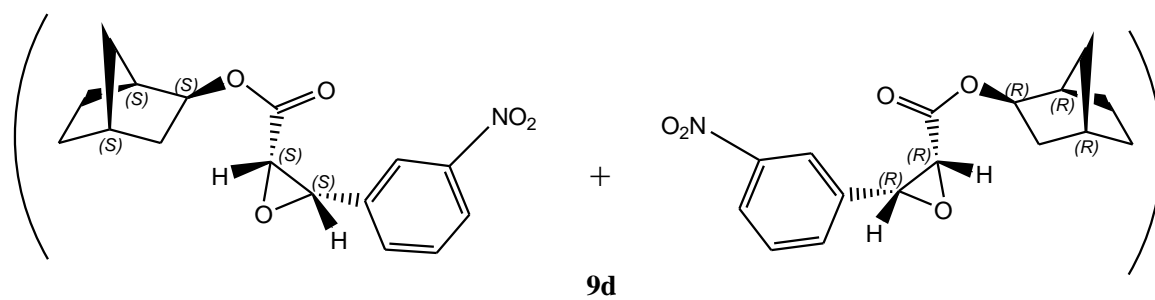
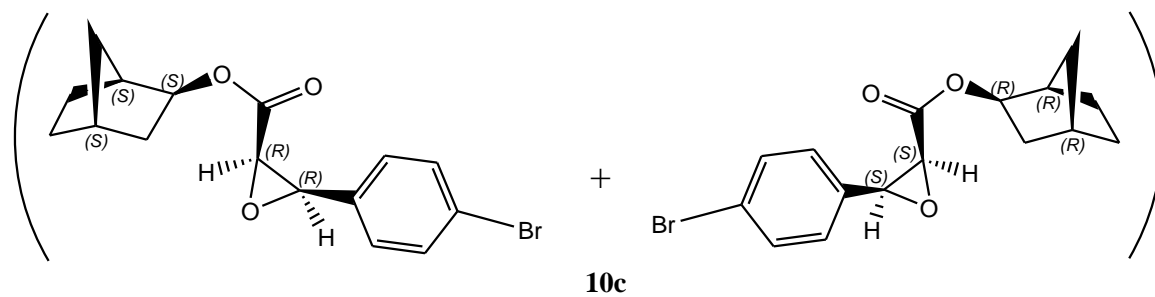
(+)-5

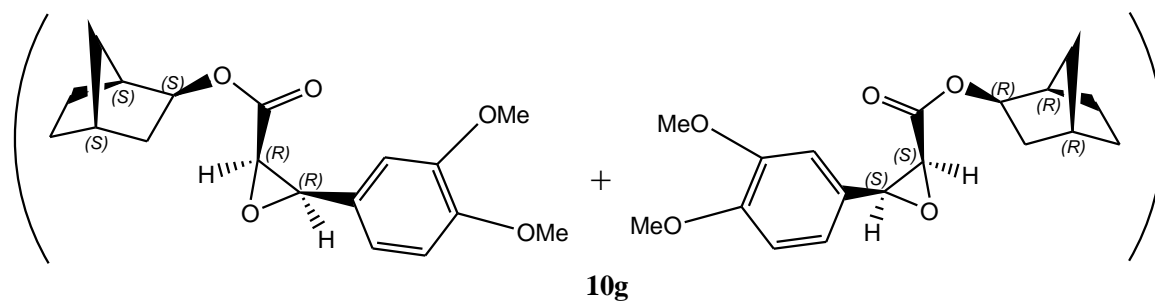
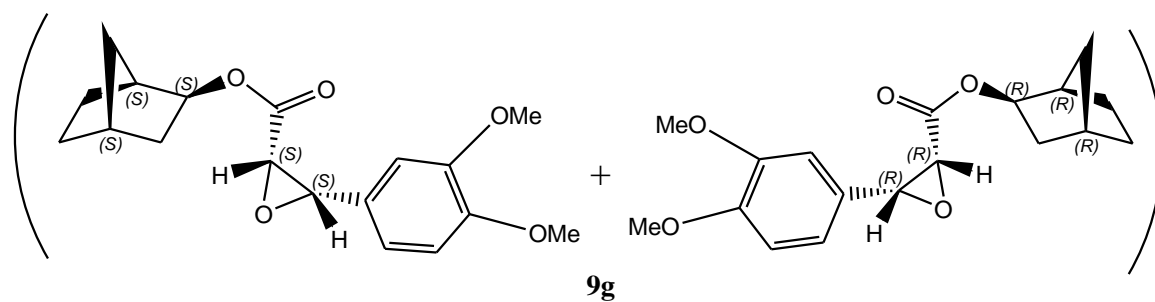
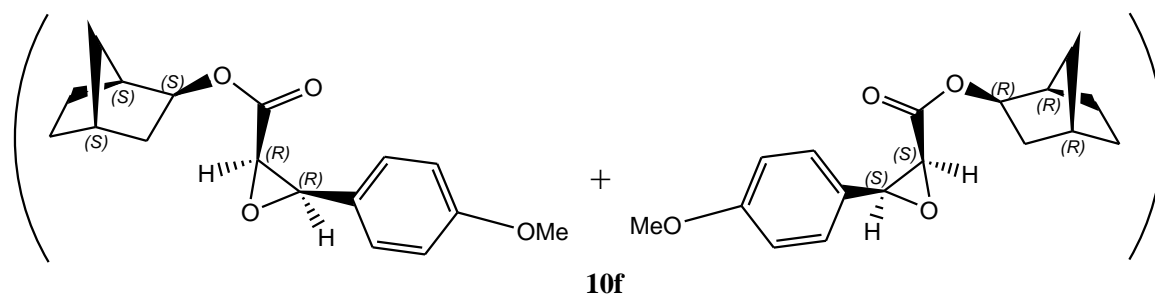
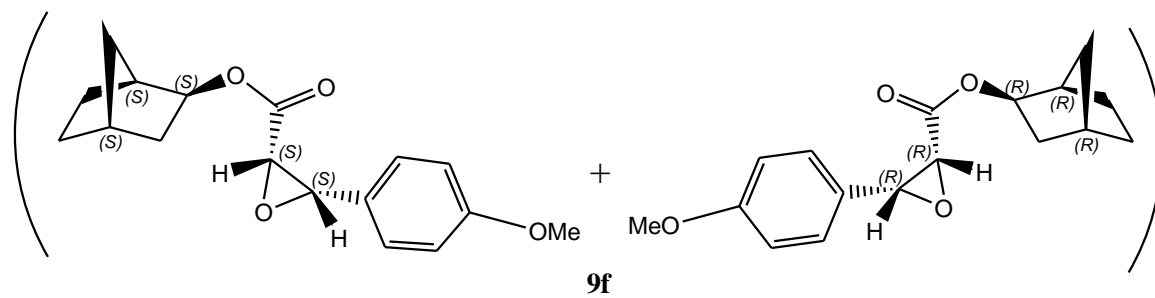
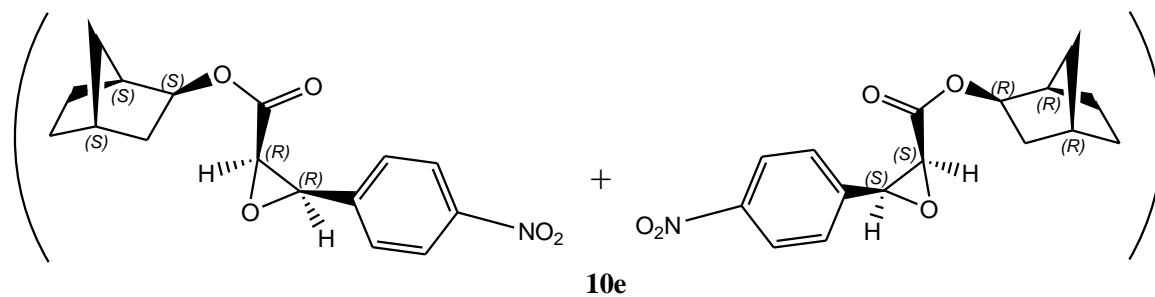












1. GİRİŞ

Asimetrik epoksidasyon ile ilgili çalışmalar son yıllarda gittikçe önem kazanmıştır. Bunun en önemli nedeni homokiral epoksitlerin biyolojik aktivitesi olan önemli bileşiklerin total sentezinde kullanılmasıdır.

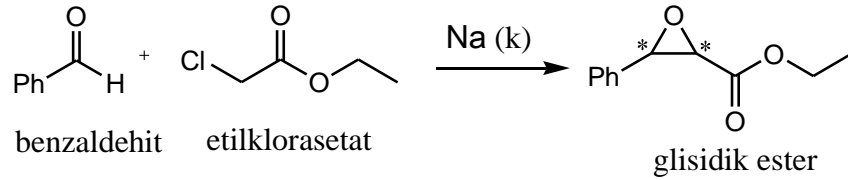
İlk asimetrik epoksit sentez çalışmaları seksenli yılların başlarında Sharpless ve grubu tarafından yapılmıştır. Daha sonra asimetrik epoksitlerin sentezine yönelik çalışmalar araştırmacıları farklı reaktif ve oksidant arayışına itmiştir. Fenilizoserin, diltiazem, cytoxazone gibi bilinen bazı önemli ilaçlar epoksitler üzerinden sentezlenmektedir.

Bu araştırma kapsamında, öncelikle (-)/(+)-mentil ve exo-norbornil haloasetatların sentezleri hedeflenmiştir. Daha sonra Darzen reaksiyonunda kiral ligant olarak kullanmak amacıyla kiral piridinyum tuzları [(-)/(+)-5] ve kiral amidlerin [(S)-4] ve [(S)-6] sentezlenip Darzen reaksiyonundaki diastereosecicilik üzerindeki etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir. Darzen reaksiyonu ile kiral ligantlar varlığında cis-arilglisidatların sentezleri ve oluşan diastereoizomerik oranlar üzerindeki etkilerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

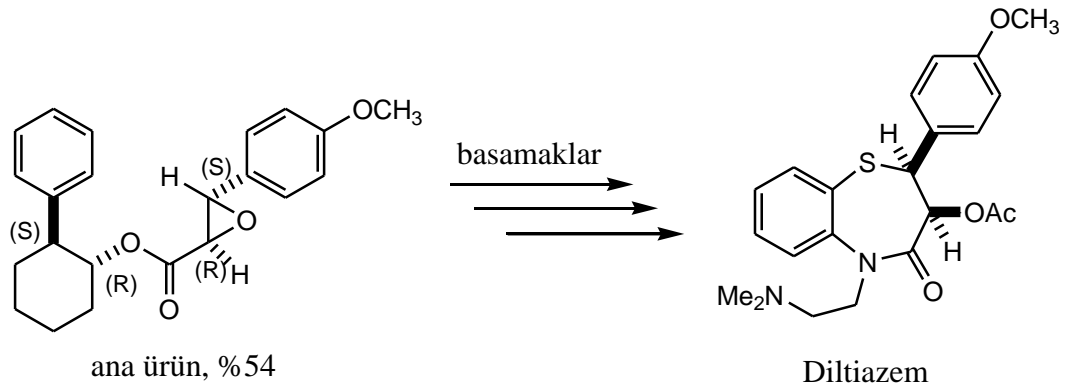
2.1. Darzen Glisidik Ester Kondenzasyonu

α,β -Epoksi esterler glisidik esterler olarak bilinir ve yapılarında bir veya daha fazla kiral karbon içerirler. Glisidik esterler ilk defa 1982’de Erlenmayer tarafından benzaldehitin etil klorasetat ile sodyum metali varlığında kondenzasyonu ile sentezlenmiştir (Şekil 2.1.1). 1900’lerin başlarında Darzen bu reaksiyonu geliştirerek genelleştirmiş ve sodyum etoksitin çok etkili bir kondenzasyon reaktifi olduğunu bulmuştur.



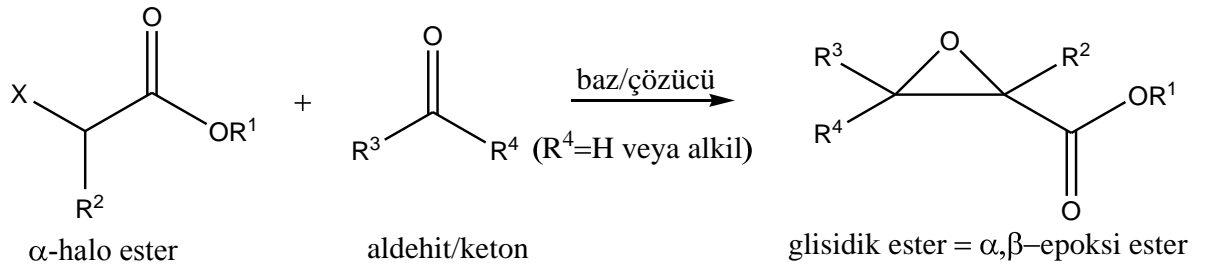
Şekil 2.1.1. Erlenmayer tarafından gerçekleştirilen glisidik ester sentezi

A. Schwartz ve ark. (1992) Darzen kondenzasyonundan yola çıkarak kalsiyum kanal blokeri olarak kullanılan diltiazemi sentezlemişlerdir (Şekil 2.1.2). A. Schwartz ve ark. p-anisaldehytin enantiyosaf α -kloroester ile kondenzasyonundan diastereomer çifti elde etmişlerdir. Ana ürün, reaksiyon karışımından doğrudan ve enantiyosaf olarak % 54 verimle elde edilmiştir. Daha sonra bu ana glisidik esterden birkaç basamakta diltiazem sentezlenmiştir.



Şekil 2.1.2. Glisidik esterin birkaç basamakta diltiazeme dönüştürülmesi

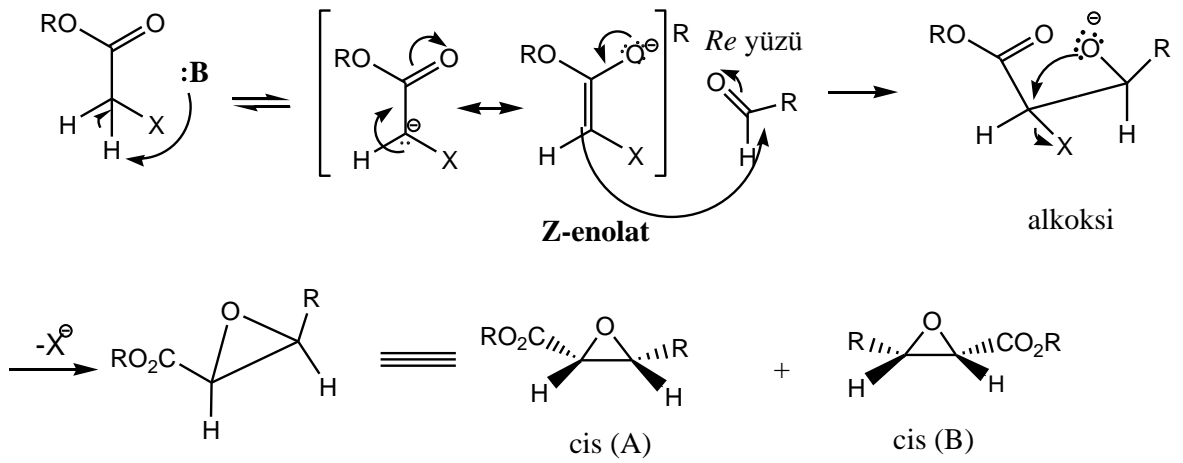
Genel olarak α,β -epoksi esterler (glisidik esterler) bazik koşullar altında aldehit/keton ile α -haloesterlerin kondenzasyonu sonucu elde edilirler ve bu reaksiyon *Darzen glisidik ester kondenzasyonu* olarak bilinir (Şekil 2.1.3). Ancak α -haloester yerine α -halo sülfonlar/nitriller/ketiminler/thioesterler/amidler kullanıldığı da rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalar kuvvetli baz olarak sodyum etoksit, sodyum amid, N-etil-N-(tribütilstannil)karbamat gibi bazların da kullanılabilceğini göstermiştir. α -Kloro esterler bromo veya iyodo esterlere göre daha çok tercih edilirler.



Şekil 2.1.3. Darzen glisidik ester kondenzasyonu

2.2. Darzen Reaksiyonunun Mekanizması

Darzen reaksiyonunun ilk basamağı alkil α -kloroasetatların bazlar (:B) ile asit-baz reaksiyonu sonucu (E)- yada (Z)- enolat oluşturması ile başlar. Eğer alkil kiral atom içeriyorsa, enolat kiral yapıda olur ve enolatın iki yüzü diastereotopiktir. Oluşan (E)-/(Z)-enolat aldehitin engeli az olan karbonil karbonuna *Re* veya *Si* yüzlerinden katılarak alkoksi ürünler oluşturur. (E)-enolatlar *anti* katılma ürünü verirken, (Z)-enolatlar da *sin* katılma ürününü verir. Oluşan alkoksi ürünler molekül içi $\text{S}_{\text{N}}2$ reaksiyonu vererek *cis/trans* epoksit halkasını oluşturur. Böylece sırasıyla (E)- enolattan *trans* glisidik esterler, (Z)- enolattan *cis* glisidik esterler oluşur (Şekil 2.2.1). Darzen reaksiyonunun stereokimyasal sonucu olarak genellikle kararlı yapıya sahip *trans* glisidik ester oluşur. Bununla birlikte çözücü, baz ve sübtitüent gibi faktörlerin değiştirilmesi ile *cis* veya *trans* diastereomerlerden herhangi biri oluşabilir. Ürünün stereokimyası geçiş halindeki enolat geometrisi ve sterik gereklilikler tarafından belirlenir.

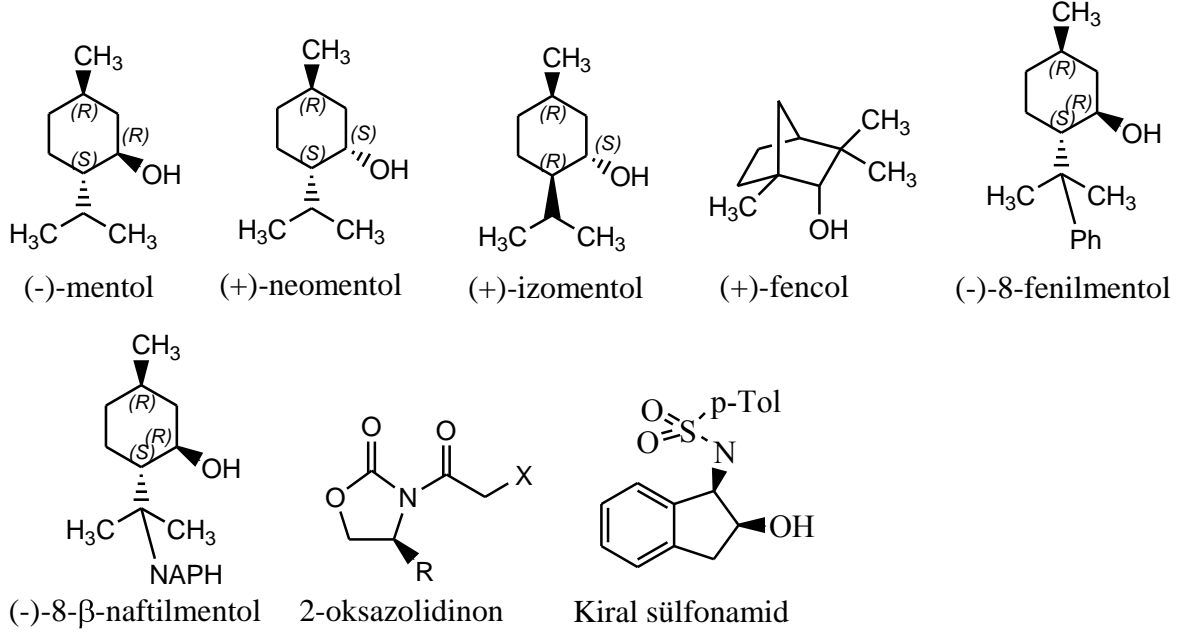


Glisidik esterler

Şekil 2.2.1. Darzen reaksiyonu ile (Z)-enolatlardan rasemik cis glisidik ester oluşumu

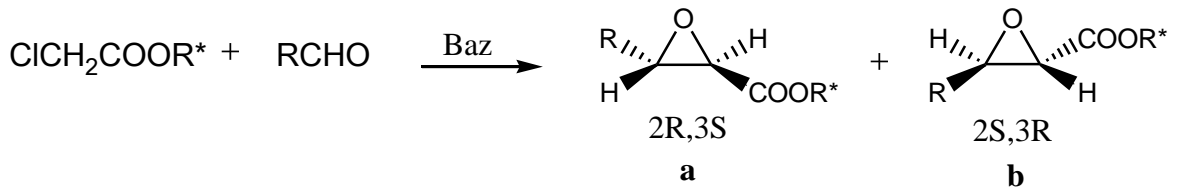
2.3. Kiral Yardımcı Varlığında Darzen Reaksiyonu

Kiral yardımcıları:



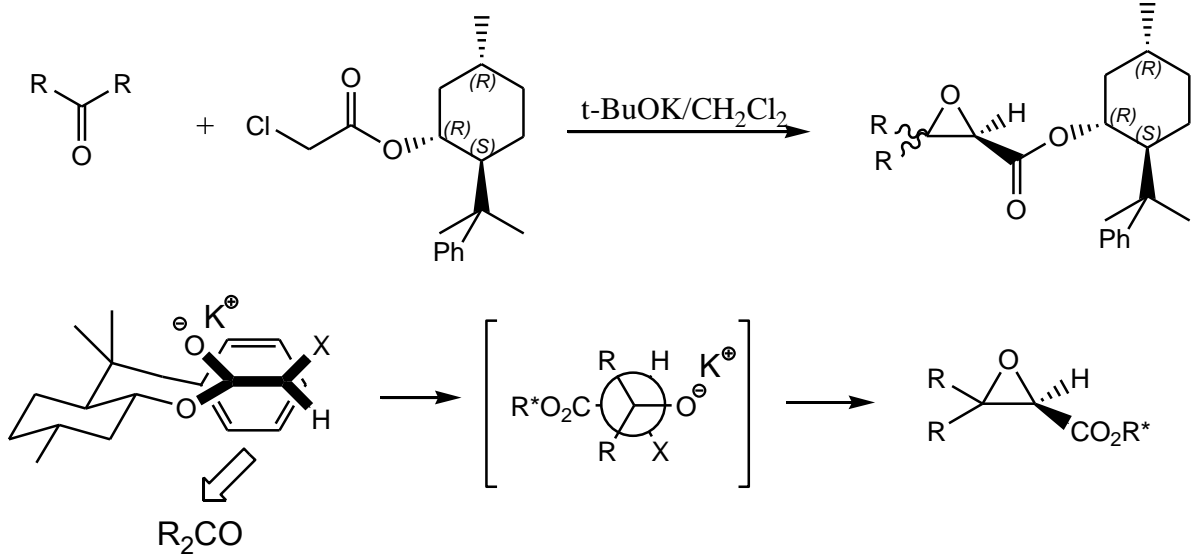
Şekil 2.3.1. Darzen reaksiyonunda kullanılan farklı kiral yardımcıları

G. B. Huang ve ark. (1998) Darzen reaksiyonunda farklı kiral alkollerini [(-)-mentol, (+)-neomentol, (+)-izomentol, (+)-fencol, (-)-8-fenilmentol ve (-)-8-naftilmentol] kiral yardımcı olarak kullanmışlardır (Şekil 2.3.2). Kloroasetil klorür ile kiral alkollerin piridin içerisindeki reaksiyonu sonucu kiral α -kloroasetatlar elde edilmiştir. Daha sonra α -kloroasetatlar, benzaldehit ile sodyum hidrür varlığında reaksiyona sokularak trans glisidik ester (a+b) elde edilmiştir. Enantioseçiciliğin kullanılan kiral yardımcılarıya bağlı olarak % 5 ile % 99 arasında değiştiği, ürün konfigürasyonlarının 2R,3S (2 ve 3 hariç) olduğu rapor edilmiştir.



Şekil 2.3.2. Darzen reaksiyonu ile trans-glisidik esterlerin (a ve b) oluşması

Ohkata ve ark. (1996) Darzen reaksiyonunda kiral (-)-8-fenilmentol'ü kiral yardımcı olarak kullanmışlardır (Şekil 2.3.4, Çizelge 2.3.1). Kiral yardımcı ile kloroasetil klorürün reaksiyonu sonucu (-)-8-fenilmentil α -kloroasetatlar elde edilmiştir. Elde edilen kiral asetatlar, farklı ketonlar ile t-BuOK ve çözücü varlığında reaksiyona sokularak glisidik esterler elde edilmiştir.



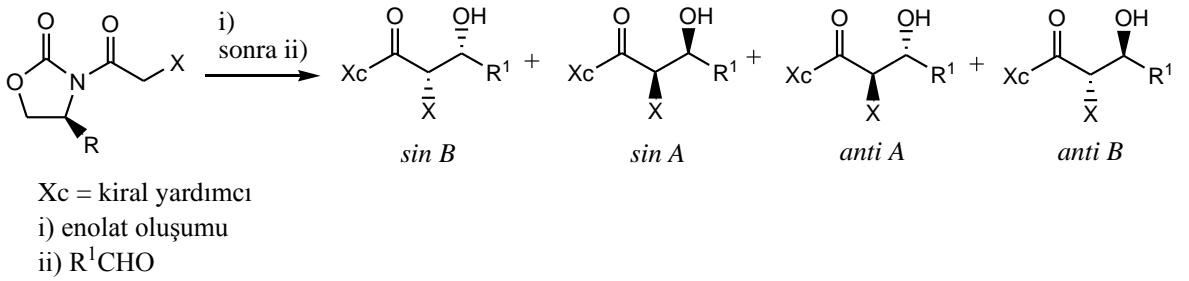
Şekil 2.3.3. (-)-8-fenilmentil α -kloroasetatın asimetrik Darzen reaksiyonunda kiral yardımcı olarak kullanılması

Çizelge 2.3.1. (-)-8-Fenilmentil α -kloroasetatın asimetrik Darzen reaksiyonunda kiral yardımcı olarak kullanılması ile elde edilen *diastereo-* (*anti:sin*) ve *enantiyo-* (*ee*) seçicilik

Satır	R ₂ CO	X	Verim (%)	<i>cis:trans</i>	<i>de (cis)</i> %	<i>de (trans)</i> %
1	asetofenon	Br	56	5.6:1	>95	21
2	propiofenon	Br	43	4.2:1	>95	>95
3	sikloheksanon	Cl	45	-	96	-
4	aseton	Cl	64	-	87	-
5	benzofenon	Cl	45	-	77	-
6	benzaldehit	Cl	90	2.8:1	38	33

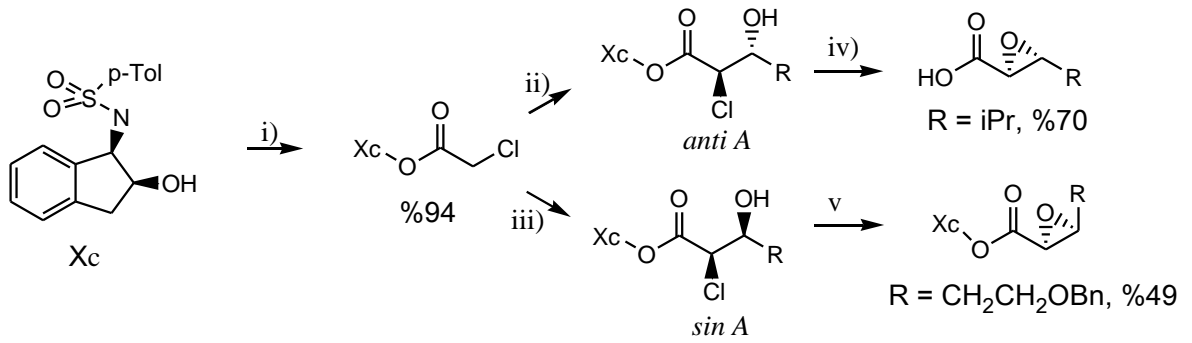
Elde edilen yüksek enantiyo seçicilik (Z)-enolatının *Re-Si* yüz seçiciliği ile yorumlanmıştır. Fenil halkası p-p etkileşimleri ile enolatı stabilize eder ve *Re* korunur. Bundan dolayı keton tercihli olarak *Si* yüzünden yaklaşır.

Prigden ve ark. 2-oksazolidinonların Darzen reaksiyonunda kiral yardımcı olarak kullanımını araştırmışlardır (Şekil 2.3.5). Hem alifatik hem de aromatik aldehytler çeşitli metal enolatlar [kalay(II), kalay(IV), çinko, lityum, titanyum ve bor] ile muamele edilmiştir. Bor enolatların varlığında *sin* katılma ürünü yüksek diastereo- ve enantiyo-seçicilikle elde edilmiştir.



Şekil 2.3.4. 2-Oksazolidinonların Darzen reaksiyonunda kiral yardımcı olarak kullanılması

Ghosh ve ark. (2004) kiral sülfonamidleri Darzen reaksiyonunda kiral yardımcı olarak kullanmışlardır (Şekil 2.3.6). Farklı aldehytlerle titanyum enolat kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Ürün olarak sadece *anti A* ve *sin A* oluşmuştur. İlginç olarak benzaldehytin yardımcı maddeler varlığındaki reaksiyonu *anti* seçicilikle yardımcı maddeler olmadığında reaksiyonu *sin* seçicilikle sonuçlanmıştır.



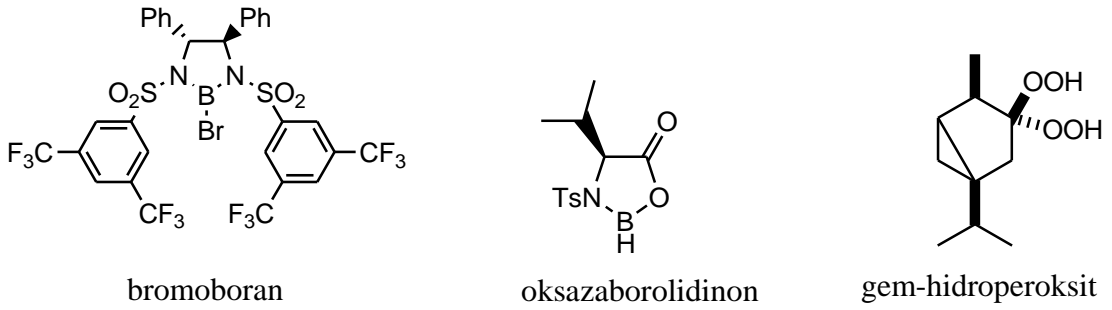
i) ClCH₂COCl, piridin; CH₂Cl₂, 0°C; ii) TiCl₄, iPr₂NEt, sonra RCHO, TiCl₄, MeCN veya NMP, CH₂Cl₂, -78°C, 2h; iii) TiCl₄, iPr₂NEt, sonra RCHO, TiCl₄, CH₂Cl₂, -78°C, 2h; iv) K₂CO₃, MeOH; v) K₂CO₃ (çöz), DMF.

Şekil 2.3.5. İndalinden türetilmiş kiral sülfonamidlerin Darzen reaksiyonunda kiral yardımcı olarak kullanılması

2.4. Kiral Reaktif Varlığında Darzen Reaksiyonu

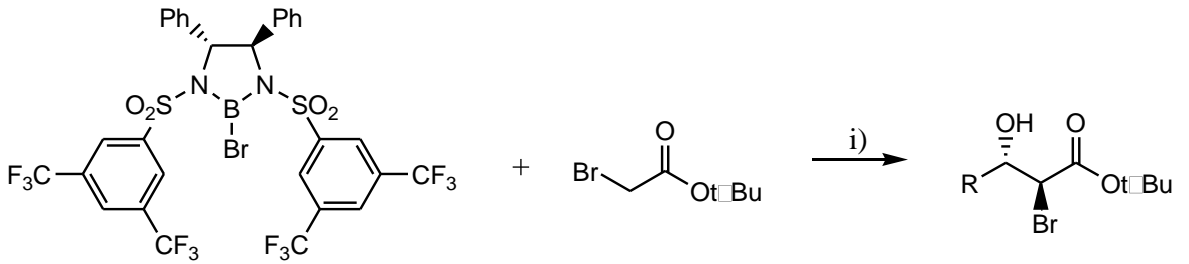
Darzen reaksiyonunda kiral reaktiflerin kullanılması bağlanma ve ayrılma gibi fazladan reaksiyona gereksinim duyulmaması ve geri kazanılıp tekrar kullanılmasının mümkün olması nedeniyle daha avantajlıdır.

Kiral reaktifler:



Şekil 2.4.1. Darzen reaksiyonunda kullanılan farklı kiral reaktifler

Corey (1991) kiral bromoborani Darzen reaksiyonunda kiral reaktif olarak kullanmıştır (Şekil 2.4.2, Çizelge 2.4.1). Bu amaçla tersiyer-bütül bromasetatların aromatik, alifatik ve α,β -doymamış aldehitlere katılması kiral bromoboran kullanılarak sağlanmış ve haloalkoller yüksek enantiyo- ve diastereoseçicikle elde edilmiştir.



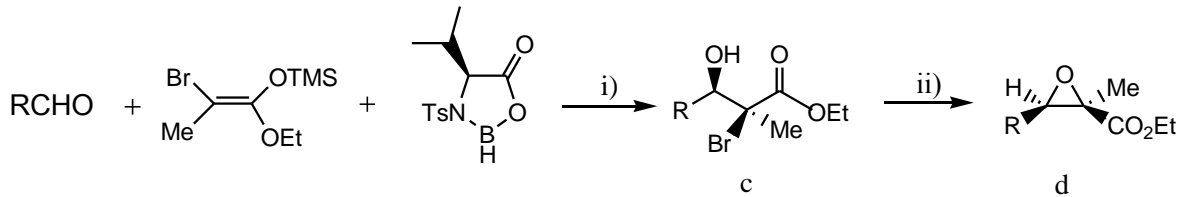
i) Et₃N, -78°C, 1:2 toluen/hekzan; sonra RCHO, -78°C.

Şekil 2.4.2. Darzen reaksiyonunda kiral bromoboranın kiral reaktif olarak kullanılması

Çizelge 2.4.1. Kiral bromoboranın kiral reaktif olarak kullanılması ile elde edilen *diastereo-* (*anti:sin*) ve *enantiyo-* (*ee*) seçicilik

Satır	Aldehitteki R grubu	Verim (%)	<i>anti:sin</i>	<i>ee</i> (%)
1	Ph	94	91:9	98
2	(E)-PhCH=CH	96	99:1	98
3	PhCH ₂ CH ₂	72	95:5	91
4	sikloheksil	65	98:2	91

Kiyooka ve ark. Darzen reaksiyonunda kiral oksaborolidinonları kiral reaktif olarak kullanmışlardır (Şekil 2.4.3). Bromometil keten ve silil asetal, kiral oksaborolidinonlar varlığında reaksiyona sokularak kiral haloalkoller (c) yüksek *diastereo-* ve *enantiyo-* seçicilikle elde edilmiştir. Daha sonra elde edilen kiral haloalkoller sodyum epoksit ile muamele edilerek trisübstitüe aril veya alkil metil epoksiesterlere (d) dönüştürülmüştür (Çizelge 2.4.2).



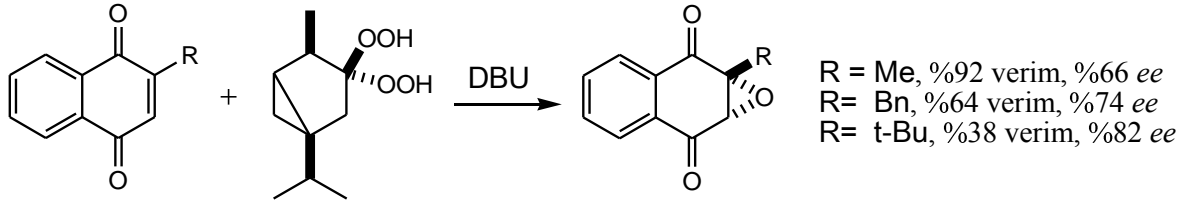
i) CH₂Cl₂, -78°C, 15 h; ii) NaOEt, EtOH, rt, 2 h.

Şekil 2.4.3. Darzen reaksiyonunda kiral oksazaborolidinonları kiral reaktif olarak kullanılması

Çizelge 2.4.2. Kiral oksazaborolidinonların Darzen reaksiyonunda kiral reaktif olarak kullanılması ile elde edilen stereoseçicilik

Satır	Aldehitteki R grubu	Verim c (%)	anti:sin	ee (%)	Verim d (%)
1	Ph	82	7:1	95	87
2	<i>i</i> -Ph	68	16:1	97	74
3	PhCH ₂ CH ₂	80	9:1	96	81
4	<i>n</i> -Pr	85	10:1	98	78
5	TBSOCH ₂ CH ₂	87	15:1	95	93

A. Bunge ve ark. (2009) Darzen reaksiyonunda gem-dihidroperoksitleri kiral yardımcı olarak kullanmışlardır (Şekil 2.4.4). Bu amaçla naftoquinonlar gem-dihidroksiperoksit ile muamele edilerek hedeflenen epoksitler yüksek verim ve orta enantiyo seçicilik ile elde edilmiştir.



Şekil 2.4.4. Gem-hidroperoksitlerin Darzen reaksiyonunda kiral yardımcı olarak kullanılması

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1 Çalışmada kullanılan cihazlar

- **Erime Noktası Cihazı**

Sentezlenen katı bileşiklerin erime noktalarına Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünde bulunan Electrothermal Digital erime noktası cihazı ile bakılmıştır.

- **FT-IR Spektrometresi**

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünde bulunan Thermo-Nicolet 6700 FTIR spektrometresinde kaydedilmiştir.

- **NMR Spektrometresi**

Sentezlenen bileşiklerin 1D ve 2D NMR spektrumları Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünde bulunan Varian Mercury Plus 400 MHz NMR spektrometresinde kaydedilmiştir.

- **Elementel Analiz Cihazı**

Sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünde bulunan EuroEA 3000 CHNS Elementel Analiz cihazında yapılmıştır.

3.1.2. Çalışmada kullanılan analitik saflıktaki kimyasallar

• Exo-norborneol	Aldrich	179590
• (+)-Mentol	Aldrich	22,446-4
• (-)-Mentol	Sigma-Aldrich	M2780-500G
• Klor asetilklorür	Merck	802411
• Benzaldehit	Merck	801756
• 4-klorobenzaldehit	Merck	802453
• 4-bromobenzaldehit	Merck	804146
• 3-nitrobenzaldehyt	Merck	806765
• 4-nitrobenzaldehyt	Merck	806766
• 4-metoksibenzaldehit	Merck	822314
• 3,4-dimetoksibenzaldehit	Merck	808525
• Tetrabutilamonyum hidrojen sülfat	Aldrich	15,583-7
• Tetrahidrofuran	Riedel-de Haën	16212
• KOH	Merck	105029
• Kloroform	Merck	102431
• Diklorometan	Merck	106050
• Etil asetat	Merck	109623
• (S)-(-)- α -Methylbenzylamine	Aldrich	15568
• Triethylamine	Sigma-Aldrich	T0886
• 1,3,5-Benzenetricarbonyl trichloride	Aldrich	147532

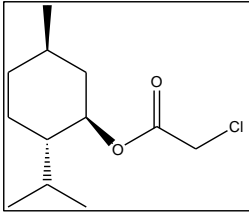
3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışmada Sentezlenen Bileşikler

3.2.1.1. Haloasetil klorür sentezleri

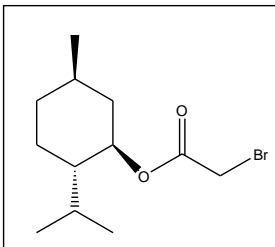
Genel Prosedür (1, 2): Exo-norborneol veya mentol (1.2 eşdeğer) üzerine haloasetil klorür (1.0 eşdeğer) yavaş yavaş (30 dakikada) damlatıldı. Reaksiyon karışımı sıcak su banyosunda geri soğutucu altında 5 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımına etil asetat (10 ml) ilave edilerek organik faz sırasıyla H₂O-doy.NaHCO₃-H₂O ile yıkandı ve Na₂SO₄ ile kurutuldu. Organik çözücü döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ürün saf olarak elde edildi ve diğer reaksiyonlarda kullanıldı.

(1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metilsikloheksil 2-klorasetat (-)-1



(-)-mentol (148.7 mmol 23.2 g) üzerine kloroasetil klorür (150 mmol 16.9 g) eklenerek yağimsı ürün elde edildi. Ürün buzdolabında kendiliğinden kristalledi (26.9303g). Verim %78. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.77 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.80-0.86 (1H, m), 0.90 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.92 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.98-1.12 (2H, m), 1.39-1.53 (2H, m), 1.66-1.71 (2H, m), 1.83-1.90 (1H, m), 2.02 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.04 (2H, d, J = 1.6 Hz), 4.77 (1H, dt, J = 10.8; 4.4 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm; 16.3; 20.7; 21.9; 23.3; 26.2; 31.4; 34.1; 40.6; 41.2; 46.9; 76.5; 166.9.

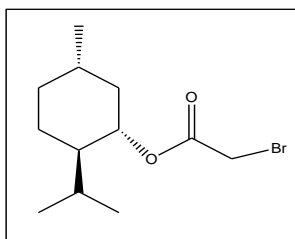
(1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metilsikloheksil 2-bromasetat (-)-2



(-)-mentol (148.7 mmol 23.2 g) üzerine bromoasetil klorür (150 mmol 30.279 g) eklenerek yağimsı ürün elde edildi. (26.9303g). Verim %74 (41.7826 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.77 (3H, d, J = 4.8 Hz), 0.80-0.87 (1H, m), 0.90 (3H, d, J = 5.2 Hz).

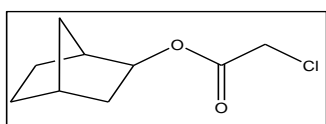
0.92 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.98-1.08 (2H, m), 1.40-1.52 (2H, m), 1.67-1.71 (2H, m), 1.89-1.93 (1H, m), 2.01 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.81 (2H, d, J = 2.4 Hz), 4.74 (1H, dt, J = 10.8; 4.4 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm; 16.2; 20.7; 21.9; 23.3; 26.1; 31.4; 34.1; 40.4; 41.9; 46.9; 76.4; 166.9.

(1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metilsikloheksil 2-bromasetat (+)-2



(+)-mentol (30.07 mmol 4.69 g) üzerine bromoasetil klorür (30.26 mmol 6.20 g) eklenerek yağimsı ürün elde edildi. Verim %79 (6.5636g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.77 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.82-0.87 (1H, m), 0.90 (3H, d, J = 5.2 Hz), 0.92 (3H, d, J = 5.2 Hz), 0.99-1.13 (2H, m), 1.39-1.53 (2H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 1.87-1.99 (1H, m), 2.01 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.81 (2H, d, J = 2.4 Hz), 4.73 (1H, dt, J = 10.8; 4.4 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm; 16.2; 20.7; 21.9; 23.3; 26.1; 26.3; 31.4; 34.1; 40.4; 46.9; 76.4; 166.9.

bisiklo[2.2.1]heptan-2-il 2-klorasetat 3



exo-norborneol (50 mmol 5.61 g) üzerine kloroasetil klorür (50.44 mmol 5.70 g) eklenerek sarı yağimsı ürün (8.9727 g) elde edildi. Verim % 95. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.07-1.21 (3H, m), 1.41-1.59 (4H, m), 1.76 (1H, dq, J = 7.2, 2.4 Hz), 0.93.312 (1H, t, J = 3.6 Hz), 2.34 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.04 (2H, s), 4.70 (1H, d, J = 7.2 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm; 24.1; 28.0; 35.2; 35.3; 39.4; 41.2; 41.4; 79.6; 166.9.

3.2.2.2. Asimetrik epoksitlerin sentezleri

Genel Prosedür A [7-8(a-g); 9-10(a-g)]: Arilaldehit (1 eşdeğer) THF (18.5 eşdeğer) içinde çözüldü. Üzerine sırayla; (-)-Mentil/exo-norbornil haloasetat (1.2 eşdeğer) , TBAHS (0.1 eşdeğer) , KOH (1.3 eşdeğer) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5.5 saat karıştırıldı, daha sonra bir miktar daha KOH (1.2 eşdeğer) ilave edilerek karışım 19.5 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımına etilasetat ilave edilerek organik faz su ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Geriye kalan yağimsı kısım MeOH ile çöktürülerek ürün karışım halinde elde edildi. ¹H NMR spektroskopisinden epoksi yada mentoldeki metil protonlarına ait pikler kullanılarak diastereomer oranları belirlendi.

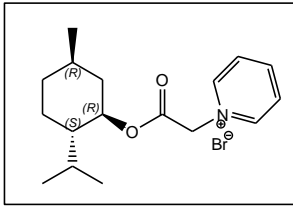
Genel Prosedür B [7-8(a-f); 9-10(a-f)]: Arilaldehit (1 eşdeğer) THF (18.5 eşdeğer) içinde çözüldü. Üzerine sırayla; (-)-Mentil/exo-norbornil haloasetat (1.2 eşdeğer) , TBAHS (0.1 eşdeğer) , kiral piridinyum bromür tuzu [(-)-8 veya (+)-8] (10 %) KOH (1.3 eşdeğer) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5.5 saat karıştırıldı, daha sonra bir miktar daha KOH (1.2 eşdeğer) ilave edilerek karışım 19.5 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımına etilasetat ilave edilerek organik faz su ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Geriye kalan yağimsı kısım MeOH ile çöktürülerek ürün karışım halinde elde edildi.

Genel Prosedür C [7-8(a); 9-10(a)]: Arilaldehit (1 eşdeğer) THF (18.5 eşdeğer) içinde çözüldü. Üzerine sırayla; (-)-Mentil/exo-norbornil haloasetat (1.2 eşdeğer) , TBAHS (0.1 eşdeğer) , kiral amid (**5** veya **6**) (10 %), KOH (1.3 eşdeğer) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5.5 saat karıştırıldı, daha sonra bir miktar daha KOH (1.2 eşdeğer) ilave edilerek karışım 19.5 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımına etilasetat ilave edilerek organik faz su ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Geriye kalan yağimsı kısım MeOH ile çöktürülerek ürün karışım halinde elde edildi.

3.2.3. Kiral piridinyum tuzlarının sentezleri

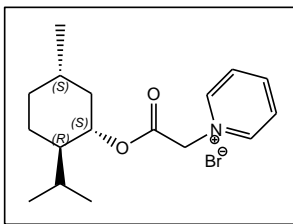
Genel rosedür (4): Piridin (2.47 mmol 0.20 g) (-)-mentil bromasetatın (7.42 mmol 2.06g) toluen (8.2 ml) içerisindeki çözeltisi üzerine eklendi ve reaksiyon 90° C de 1 saat karıştırıldı. Oluşan beyaz katı süzülerek alındı ve vakum etüvünde kurutularak ürün [(-)-8 ve (+)-8] saf olarak elde edildi.

(1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metilsikloheksil 2-asetatbromo piridinyum tuzu [(-)-4]:



Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi. Verim 790 mg, %90. e.n.: 172.2-173.4 °C. FTIR (KBr); $\nu_{O=C}$: 1740.6. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.75 (3H, d, J = 7.2), 0.91 (3H, d, J = 4.0), 0.93 (3H, d, J = 3.2), 1.02-1.14 (2H, m), 1.68-1.73 (2H, m), 1.84-1.90 (3H, m), 2.04 (1H, d, J = 12.0), 4.8 (1H, dt, J = 10.4, 4.4), 6.21 (2H, q, J = 28.0), 8.09 (2H, t, J = 7.6), 8.53 (1H, t, J = 8.0), 9.36 (2H, d, J = 5.6). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm; 16.1; 20.9; 21.989; 23.1; 25.9; 31.4; 33.9; 40.6; 46.8; 61.3; 78.2; 127.7; 146.2; 146.6; 165.2.

(1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metilsikloheksil 2-asetatbromo piridinyum tuzu [(+)-4]:

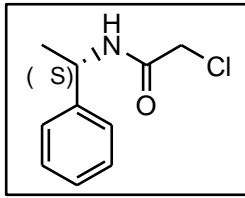


Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi. Verim 384 mg, %72. e.n.: 173-176 °C. FTIR (KBr); $\nu_{O=C}$: 1740.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.75 (3H, d, J = 7.2), 0.90-0.93 (6H, m), 1.00-1.14 (2H, m), 1.67-1.72 (2H, m), 1.87-1.91 (3H, m), 2.04 (1H, d, J = 12.0), 4.79 (1H, dt, J = 10.4, 4.4), 6.22 (2H, q, J = 28.0), 8.11 (2H, t, J = 7.6), 8.57 (1H, t, J = 8.0), 9.37 (2H, d, J = 5.6). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm; 16.1; 20.9; 21.9; 23.1; 26.0 ; 31.4; 33.9; 40.6; 46.6; 61.3; 78.3; 127.7; 146.2; 146.7; 165.3.

3.2.4. Kiral amidlerin sentezleri

Prosedür [(S)-4]: (S)-(-)-Feniletilamin (2 mmol 0.24 g) ve trietilamin (2 mmol 0.20 g) 5 ml kloroform içinde çözüldü. Üzerine kloroasetil klorür (2 mmol 0.23 g) eklendi. Reaksiyon soğuk su banyosunda 1,5 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımının üzerine sırasıyla sey.NaHCO₃-sey.HCl-H₂O ilave edilerek kloroformla ekstrakte edildildi ve organik çözücü uçuruldu. Oluşan kirli beyaz katı vakum etüvünde kurutuldu.

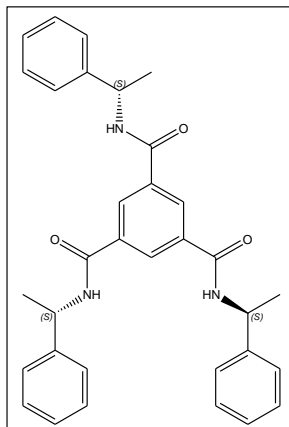
2-Kloro-N-(1-feniletil)asetamid [(S)-4]:



Verim 0.39g, %97. e.n.: 98.6-100.1 FTIR (KBr); $\nu_{O=C}$: 1730.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.54 (3H, d, J = 6.8), 4.06 (2H, d J = 4.8), 5.14 (3H, p), 6.79 (1H, s), 7.26-7.39 (5H, m).

Prosedür [(S)-6]: (S)-(-)-Feniletilamin (3 mmol, 0.36 g) ve trietilamin (3 mmol, 0.30 g) 5 ml kloroform içinde çözüldü. Üzerine yavaş yavaş (20 dakikada) trikarbonil klorür (1 mmol, 0.27 g) damlatıldı. Reaksiyon 15 °C de 1 saat karıştırıldı. Organik çözücü uçuruldu. Geriye kalan yağimsi kısım buzlu su üzerine ilave edildi. Sulu faz ayrıldıktan sonra etanol eklenerek ürün katılaştırıldı. Oluşan beyaz katı süzülerek ürün saf olarak elde edildi.

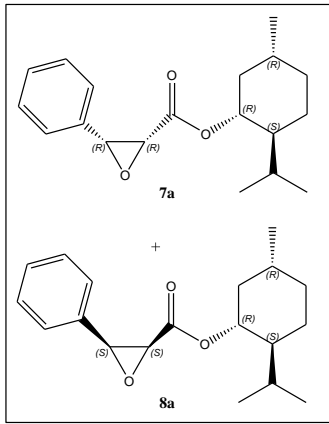
N¹,N³,N⁵-tris((S)-1-feniletil)benzen-1,3,5-trikarboksamid [(S)-6]:



Verim 0.34g, %66. e.n.: 350-352.7 °C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.47 (9H, d, J = 6.8), 5.16 (3H, t), 7.19 (3H, t), 7.3 (6H, t), 7.37 (2H, d, J = 7.2), 8.43 (3H, s), 9.13 (3H, d, J = 7.6). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm; 22.6; 49.2; 126.6; 127.1; 128.7; 129.4; 135.4; 145.2; 165.4.

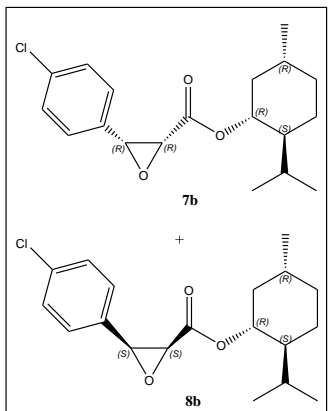
Metod A'ya göre sentezlenen bileşikler:

(2R,3R) ve (2S,3S)--3-Feniloksiran-2-karboksilik asit (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metilsikloheksil ester (7a+8a).



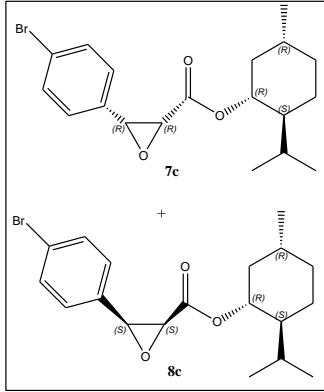
Bileşikler metod A'ya göre sentezlendi. Benzaldehit (0.833 mmol, 88.4 mg), THF (1.25 ml), (-)-mentil klorasetat (1 mmol, 232.4 mg), TBAHS (0.083 mmol, 28.3 mg), KOH (2.08 mmol, 116.8 mg). Ham ürün açık sarı katı olarak elde edildi. ¹H NMR spektrumundan 4a:5a oranı metil piklerinden (0.31 ppm, 0.61 ppm) 56:44 olarak belirlendi. Verim 138.3 mg, %45. e.n: 91-96 °C. FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ = 1743 cm^{-1} . ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.31 (3H, d, J = 7.2 Hz); 0.61 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.71-1.80 (30H, m), 3.81 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.26 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.27 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.42-4.47 (1H, m), 7.29-7.65 (8H, m).

(2R,3R)-ve (2S,3S)-3-(4-Klorofenil)oksiran-2-karboksilik asid (1R,2S,5R)-2- izopropil-5-metil-sikloheksil ester (7b+8b).



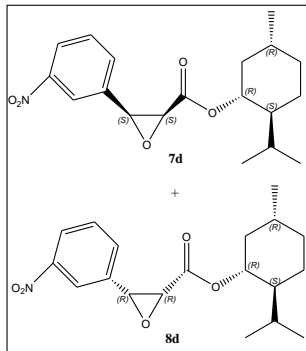
Bileşikler metod A'ya göre sentezlendi. 4-klorobenzaldehit (0.833 mmol, 117.1 mg), THF (1.25 ml), (-)-mentil klorasetat (1mmol, 232.4 mg), TBAHS (0.083 mmol, 28.3 mg), KOH (2.08 mmol, 116.8 mg) eklendi. Ham ürün açık sarı katı olarak elde edildi. ¹H NMR spektrumundan 4b:5b oranı metil piklerinden (0.31 ppm, 0.62 ppm) 63:37 olarak belirlendi. Verim 307 mg, %80. e.n: 68-70 °C. FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ = 1744 cm^{-1} . ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm [0.31 (3H, d, J = 7.2 Hz); 0.62 (3H, d, J = 6.8 Hz)], 0.67-1.74 (30H, m), [3.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 3.83 (1H, d, J = 4.8 Hz)], 4.27 (2H, dd, J = 4.0 Hz), [4.57 (1H, dt, J = 10.8, 4.8 Hz); 4.59 (1H, dt, J = 10.8, 4.8 Hz)], 7.29-7.35 (8H, m).

(2R,3R)- ve (2S,3S)-3-(4-Bromofenil)oksiran-2-karboksilik asid (1R,2S,5R)-2-izopropil-5metil-sikloheksil ester (7c+8c).



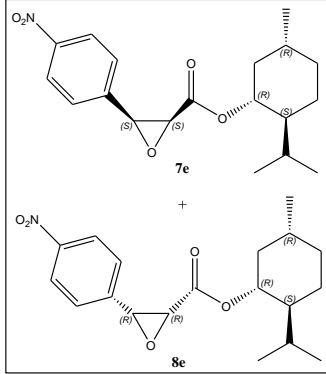
Bileşikler metod A'ya göre sentezlendi. 4-bromobenzaldehit (0.833 mmol, 154.1 mg) THF (1.25 ml), (-)-mentil klorasetat (1mmol, 232.4 mg), TBAHS (0.083 mmol, 28.3 mg), KOH (2.08 mmol, 116.8 mg). Ham ürün sarı katı olarak elde edildi. ¹H NMR spektrumundan 4c:5c oranı metil piklerinden (0.35 ppm, 0.68 ppm) 63:37 olarak belirlendi. Verim 211 mg, %56. E.n: 91-96 °C. FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ = 1743 cm^{-1} . ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm [0.35 (3H, d, J = 7.2 Hz); 0.68 (3H, d, J = 6.8 Hz)], [0.67-1.73 (30H, m), [3.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 3.83 (1H, d, J = 4.8 Hz)], 4.23 (2H, dd, J = 4.0 Hz), [4.56 (1H, dt, J = 12.8, 4.8 Hz); 4.58 (1H, dt, J = 12.8, 4.8 Hz)], 7.22-7.4 (8H, m).

(2R,3R)- ve (2S,3S)-3-(3-Nitrofenil)-oksiran-2-karboksilik asid (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester (7d+8d).



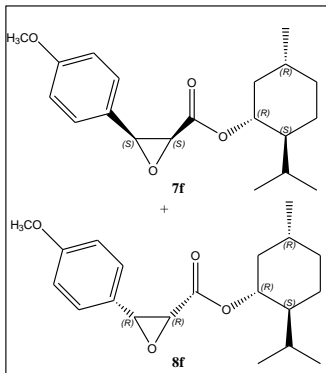
Bileşikler metod A'ya göre sentezlendi. 3-nitrobenzaldehit (0.833 mmol, 125.9 mg) THF (1.25 ml) , (-) -mentil klorasetat (1mmol, 232.4 mg), TBAHS (0.083 mmol, 28.3 mg), KOH (2.08 mmol, 116.8 mg) eklendi. Ham ürün açık beyaz-sarı katı olarak elde edildi. ¹H NMR spektrumundan 4d:5d oranı metil piklerinden (0.29 ppm, 0.62 ppm) 50:50 olarak belirlendi. Verim 224 mg, %68. E.n: 89-91 °C. FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ = 1746 cm^{-1} . ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm [0.29 (1.5H, d, J = 6.4 Hz); 0.62 (3H, d, J = 6.8 Hz)], 1.66-1.72 (30H, m), [3.88 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.89 (1H, d, J = 4.4 Hz)], [4.34 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.35 (1H, d, J = 4.4 Hz)] , [4.53 (1H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz); 4.57 (1H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz)], 7.49-7.57 (2H, m), 7.69-7.80 (2H, m), 8.11-8.31 (2H, m).

(2R,3R)- ve (2S,3S)-3-(4-nitrofenil)-oksiran-2-karboksilik asid (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester (7e+8e).



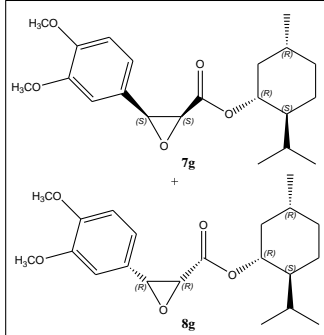
Bileşikler metod A'ya göre sentezlendi. 4-nitrobenzaldehit (0.833 mmol, 125.9 mg) THF (1.25 ml), (-)-mentil klorasetat (1mmol, 232.4 mg), TBAHS (0.083 mmol, 28.3 mg), KOH (2.08 mmol, 116.8 mg) eklendi. Ham ürün koyu sarı katı olarak elde edildi. ¹H NMR spektrumundan 4e:5e oranı metil piklerinden (0.29 ppm, 0.62 ppm) 550:50 olarak belirlendi. Verim 224 mg, %68. E.n: 140-142 °C. FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ = 1743 cm^{-1} . ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm [0.29 (3H, d, J = 6.4 Hz); 0.62 (3H, d, J = 6.8 Hz)], [0.67-1.70 (30H, m), [3.88 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.89 (1H, d, J = 4.4 Hz)], [4.34 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.35 (1H, d, J = 4.4 Hz)] , [4.53 (1H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz); 4.57 (0.57H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz)], 7.53-7.63 (8H, m), 8.14-8.26 (8H, m), 8.28 (4H, s).

(2R,3R)- ve (2S,3S)-3-(4-Metoksifenil)-oksiran-2-karboksilik asid (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester (7f+8f).



Bileşikler metod A'ya göre sentezlendi. 4-metoksibenzaldehit (0.833 mmol, 113.4 mg) THF (1.25 ml), (-)-mentil klorasetat (1mmol, 232.4 mg), TBAHS (0.083 mmol, 28.3 mg), KOH (2.08 mmol, 116.8 mg) eklendi. Ham ürün açık kahverengi yağimsı olarak elde edildi. ¹H NMR spektrumundan 4f:5f oranı metil piklerinden (0.34 ppm, 0.62 ppm) 56:44 olarak belirlendi. Verim 217 mg, %66. E.n: 49-54 °C. FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ = 1753 cm^{-1} . ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm [0.34 (3H, d, J = 6.8 Hz); 0.62 (3H, d, J = 6.8 Hz)], 0.67 -1.76 (30H, m), [3.77 (1H, d, J = 4.8 Hz), 3.79 (1H, d, J = 4.8 Hz)], 3.78 (3H, s), 4.21(2H, d, J = 4.8 Hz), [4.55 (1H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz); 4.59 (1H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz)], 6.84-6.87 (4H, m) , 7.31-7.34 (4H, m)

(2R,3R)- ve (2S,3S)-3-(3,4-Dimetoksifenil)-oksiran-2-karboksilik asid (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester (7g+8g).



Bileşikler metod A'ya göre sentezlendi. 3,4-dimetoksibenzaldehit (0.833 mmol, 138.4 mg) THF (1.25 ml), (-) -mentil klorasetat (1mmol, 232.4 mg), TBAHS (0.083 mmol, 28.3 mg), KOH (2.08 mmol, 116.8 mg) eklendi. Ham ürün açık kahverengi yağimsı olarak elde edildi. ¹H NMR spektrumundan 4g:5g oranı metil piklerinden (0.31 ppm, 0.62 ppm) 61:39 olarak belirlendi. Verim 249 mg, %68. Nemli.

FTIR (KBr); $\nu_{C=O} = 1744 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm [0.31 (3H, d, J = 7.2 Hz); 0.62 (3H, d, J = 7.2 Hz)], [0.63-1.78 (30H, m), [3.79 (1H, d, J = 4.8 Hz), 3.80 (1H, d, J = 4.8 Hz)], 3.86-3.89 (9H, m), [4.21-4.23 (2H, m), [4.58 (0.53H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz), ; 4.60 (0.47H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz)], [6.81 (1H, d, J = 3.6 Hz); 6.80 (1H, d, J = 2.8 Hz)], 6.94-7.0 (4H, m).

(2R,3R)- ve (2S,3S)-bisiklo[2.2.1]heptan-2-il 3-feniloksiran-2-carboksilat (9a+10a).

Bileşikler metod A'ya göre sentezlendi. Benzaldehit (2.5 mmol, 265.3 mg), THF (3.75 ml), (-) -mentil klorasetat (3 mmol, 565.7 mg), TBAHS (0.25 mmol, 84.9 mg), KOH (6.25 mmol, 350 mg). Ham ürün yağimsı olarak elde edildi. ¹H NMR spektrumundan 4h:5h oranı epoksi piklerinden (3.790 ppm, 3.794 ppm) 57:43 olarak belirlendi. Verim 645.6 mg, %81. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.97-1.68 (16H, m), 2.14 (2H, d, J=3.6 Hz), 2.24 (2H, m), 3.790 (1H, d, J = 4.8 Hz), 3.794 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.25 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.26 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.45 (2H, t), 7.27-7.58 (10H, m).

(2R,3R)- ve (2S,3S)- (bisiklo[2.2.1]heptan-2-il 3-(4-clorofenil)oxiran-2-karboksilat (9b+10b).

Bileşikler metod A'ya göre sentezlendi. 4-klorobenzaldehit (2.5 mmol, 351.4 mg), THF (3.75 ml), (-)-mentil klorasetat (3 mmol, 565.7 mg), TBAHS (0.25 mmol, 84.9 mg), KOH (6.25 mmol, 350 mg). Ham ürün açık sarı katı olarak elde edildi. ¹H NMR spektrumundan 4i:5i oranı epoksi piklerinden (3.781 ppm, 3.784 ppm) 56:44 olarak belirlendi. Verim 511.9 mg, %70. e.n: 70-73 °C. FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ = 1745 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.97-1.68 (16H, m), 2.14 (2H, d, J=3.6 Hz), 2.24 (2H, m), 3.781 (1H, d, J = 4.8 Hz), 3.784 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.21 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.22 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.47 (2H, t), 7.27-7.54 (10H, m).

(2R,3R)- ve (2S,3S)- (bisiklo[2.2.1]heptan-2-il 3-(4-bromofenil)oxiran-2-carboksilat (9c+10c).

Bileşikler metod A'ya göre sentezlendi. 4-bromobenzaldehit (2.5 mmol, 462.6 mg), THF (3.75 ml), (-)-mentil klorasetat (3 mmol, 565.7 mg), TBAHS (0.25 mmol, 84.9 mg), KOH (6.25 mmol, 350 mg). Ham ürün açık sarı katı olarak elde edildi. ¹H NMR spektrumundan 4j:5j oranı epoksi piklerinden (3.781 ppm, 3.783 ppm) 51:49 olarak belirlendi. Verim 519.9 mg, %70. E.n: 74-76 °C. FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ = 1745 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.96-1.68 (16H, m), 2.14 (2H, d, J= 4.0 Hz), 2.25 (2H, s), 3.781 (1H, d, J = 4.8 Hz), 3.783 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.20 (2H, t), 4.47 (2H, t), 7.28-7.50 (10H,m).

(2R,3R)- ve (2S,3S)- (bisiklo[2.2.1]heptan-2-il 3-(3-nitrofenil)oxiran-2-carboksilat (9d+10d).

Bileşikler metod A'ya göre sentezlendi. 3-nitrobenzaldehit (2.5 mmol, 377.8 mg), THF (3.75 ml), (-)-mentil klorasetat (3 mmol, 565.7 mg), TBAHS (0.25 mmol, 84.9 mg), KOH (6.25 mmol, 350 mg). Ham ürün nemli katı (krem kıvamında) olarak elde edildi. ¹H NMR

spektrumundan 4k:5k oranı epoksi piklerinden (3.854 ppm, 3.857 ppm) 50:50 olarak belirlendi. Verim 669 mg, %88. FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ = 1620 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.94-1.68 (16H, m), 2.14 (2H, d, J=3.6 Hz), 2.25 (2H, s), 3.854 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.857 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.333 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.339 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.45 (2H, t), 7.48-7.8.52 (10H,m).

(2R,3R)- ve (2S,3S)- (bisiklo[2.2.1]heptan-2-il 3-(4-nitrofenil)oxiran-2-carboksilat (9e+10e).

Bileşikler metod A'ya göre sentezlendi. 4-nitrobenzaldehit (2.5 mmol, 377.8 mg), THF (3.75 ml), (-)-mentil klorasetat (3 mmol, 565.7 mg), TBAHS (0.25 mmol, 84.9 mg), KOH (6.25 mmol, 350 mg). Ham ürün nemli katı (krem kıvamında) olarak elde edildi. ^1H NMR spektrumundan 4l:5l oranı epoksi piklerinden (3.854 ppm, 3.857 ppm) 49:51 olarak belirlendi. Verim 555 mg, %73. FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ = 1743 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.94-1.68 (16H, m), 2.14 (2H, d, J=3.6 Hz), 2.25 (2H, s), 3.854 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.857 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.333 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.339 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.45 (2H, t), 7.48-7.8.52 (10H,m).

(2R,3R)- ve (2S,3S)- (bisiklo[2.2.1]heptan-2-il 3-(4-metoksifenil)oxiran-2-carboksilat (9f+10f).

Bileşikler metod A'ya göre sentezlendi. 4-metoksibenzaldehit (2.5 mmol, 340.4 mg), THF (3.75 ml), (-)-mentil klorasetat (3 mmol, 565.7 mg), TBAHS (0.25 mmol, 84.9 mg), KOH (6.25 mmol, 350 mg). Ham ürün yağimsı olarak elde edildi. ^1H NMR spektrumundan 4m:5m oranı epoksi piklerinden (3.751 ppm, 3.755 ppm) 51:49 olarak belirlendi. Verim 588.9 mg, %82. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.97-1.68 (16H, m), 2.14 (2H, d, J=4.0 Hz), 2.25 (2H, s), 3.751 (1H, d, J = 4.8 Hz), 3.751 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.20 (2H, t), 4.48 (2H, t), 6.83-6.87 (6H, m), 7.32 (4H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (2H, d J = 8.8 Hz), 7.84-7.86 (4H, m).

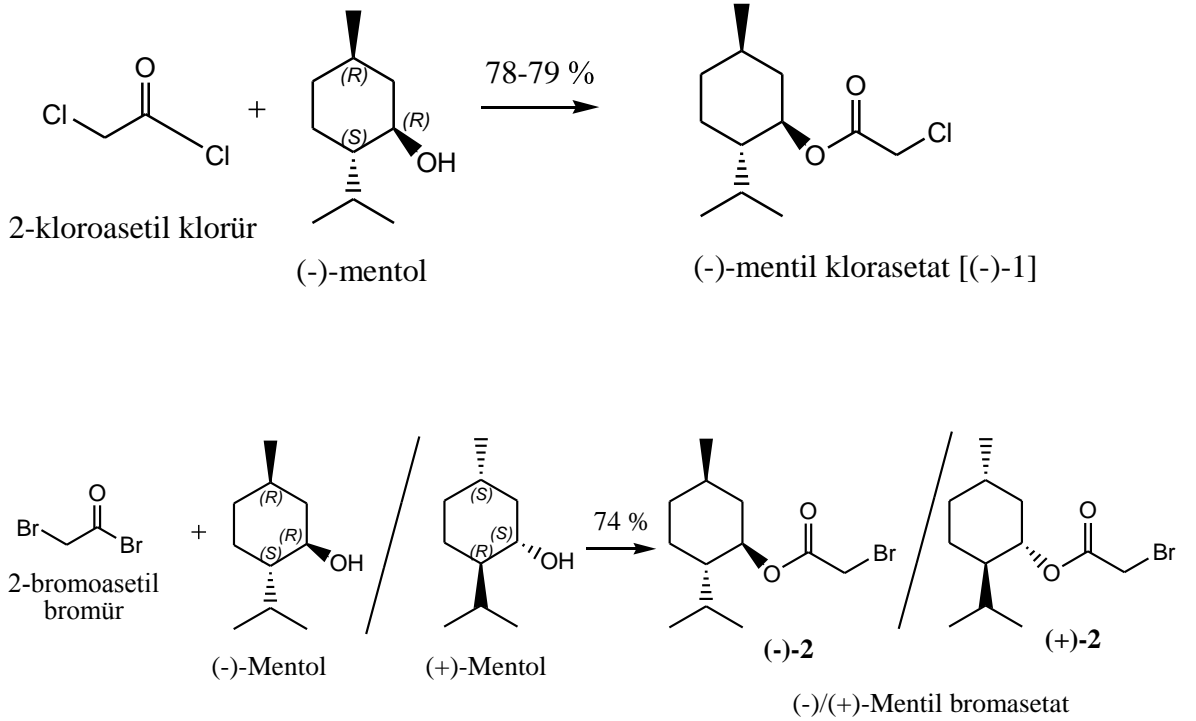
2R,3R)- ve (2S,3S)- (bisiklo[2.2.1]heptan-2-il 3-(3,4-dimetoksifenil)oxiran-2-karboksilat (9g+10g).

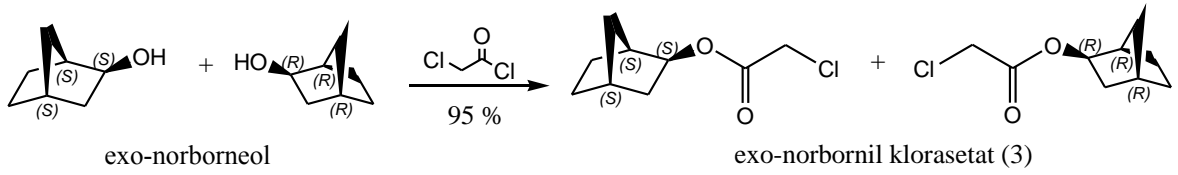
Bileşikler metod A'ya göre sentezlendi. 3,4-dimetoksibenzaldehit (2.5 mmol, 415.5 mg), THF (3.75 ml), (-)-mentil klorasetat (3 mmol, 565.7 mg), TBAHS (0.25 mmol, 84.9 mg), KOH (6.25 mmol, 350 mg). Ham ürün yağimsı olarak elde edildi. ¹H NMR spektrumundan 4n:5n oranı epoksi piklerinden (3.74-3.77 ppm (2H, m)) belirlenemedi. Verim 249 mg, %68. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.98-1.68 (16H, m), 2.14 (2H, d, J = 3.6 Hz), 2.25 (2H, s), 3.74-3.77 (2H, m), 4.21 (2H, t), 4.48 (2H, t), 6.81-6.84 (6H, m), 6.95-7.00 (6H, m), 7.42 (4H, d, J = 2.0 Hz), 7.46 (2H, d, J = 2.0 Hz), 7.48 (4H, d, J = 1.6).

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada kiral yardımcılar [mentol, exo-norborneol, amid (S)-4]] yada ligantlar [kiral tuzlar, (-)/(+)-5, amid (S)-6] (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2) kullanarak elektron salıcı yada çekici aril gruplar içeren 3-arilglisidik ester türevlerinin stereoseçici olarak sentezlenmesi hedeflendi.

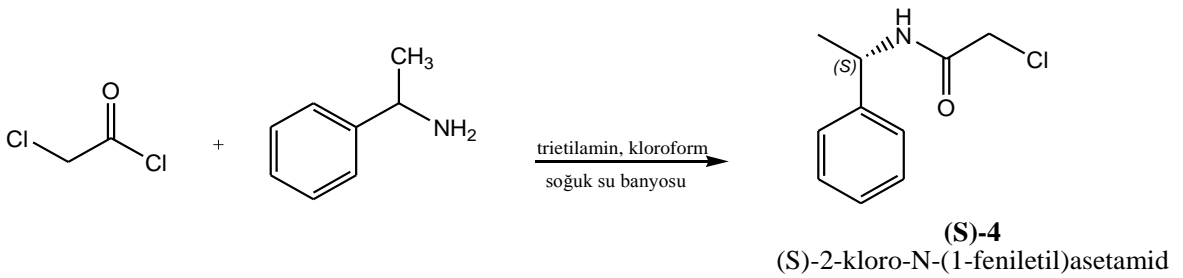
Bu amaçla öncelikle (-)/(+)-mentol yada exo-norborneol kiral yardımcısı içeren esterler [(-)-1 ve 3] ve amid [(S)-4] hazırlandı. (-)-1 grubumuz tarafından (Coşkun ve Er, 2009) rapor edilen prosedür takip edilerek haloasetil klorürlerin yüksek sıcaklıkta (95-100 °C'de) (-)/(+)-mentol ile reaksiyona sokulması ile yüksek verimle (78-79 %) elde edildi. (-)-Mentil klor asetat ile yapılan reaksiyon exo-norborneol kiral yardımcısı için de aynı prosedür takip edilerek kullanılarak aynı koşullarda tekrar edildi (Şekil 4.1)





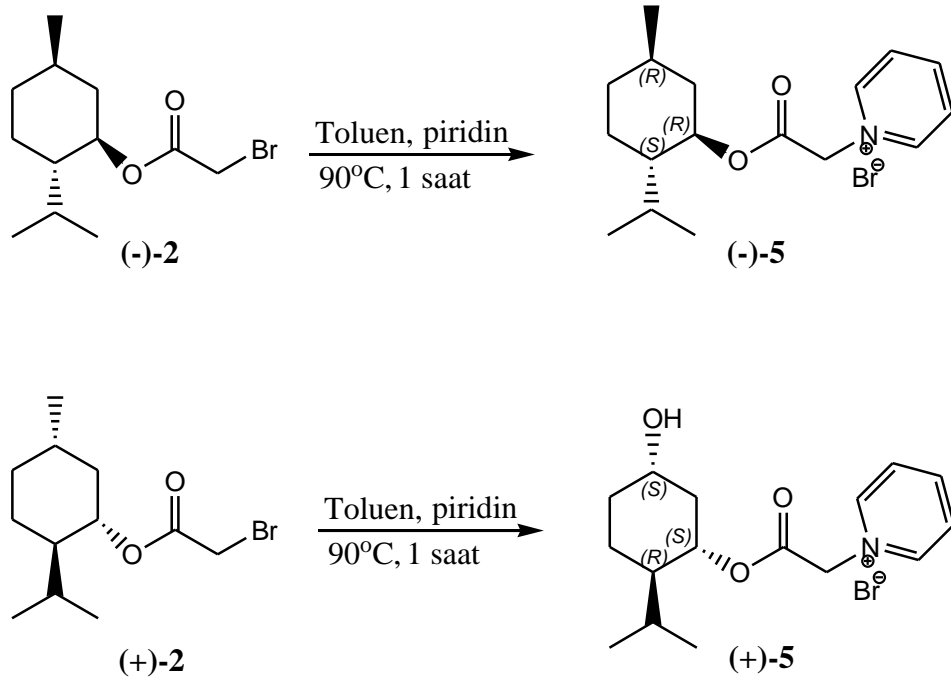
Şekil 4.1. (-)-Mentil ve exo-norbornil haloasetatların sentezleri

Kiral amid (S)-4; (S)-(-)-feniletilaminin kloroasetilklorür ile trietilamin varlığında kloroform içinde reaksiyona sokularak elde edildi (Şekil 4.2).



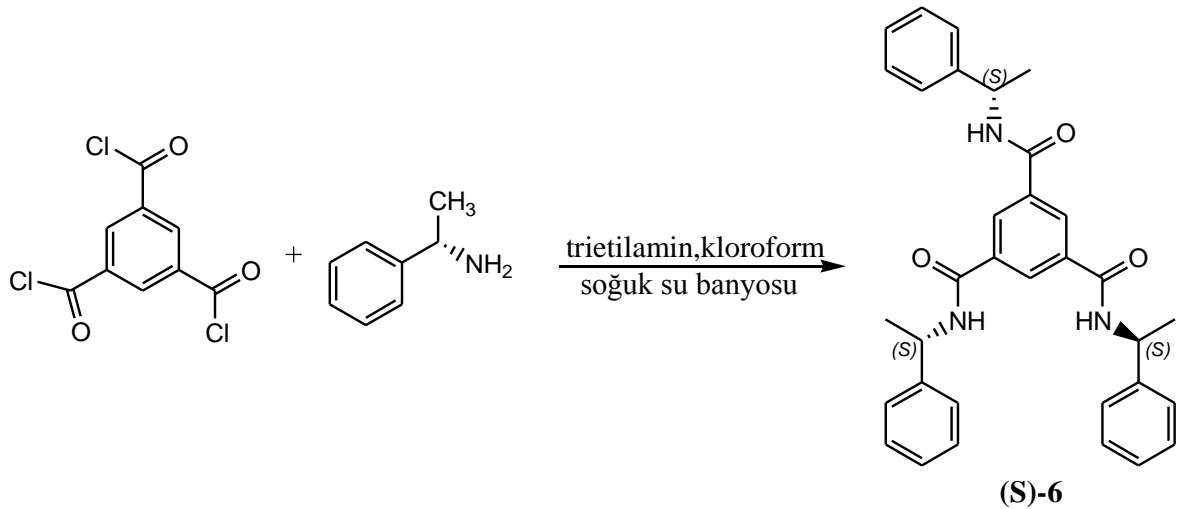
Şekil 4.2. (S)-2-kloro-N-(1-feniletil)asetamid [(S)-4] 'in sentezi

Daha sonra kiral ligantlar [(-)/(+)-5 ve (S)-6] hazırlandı. Kiral piridinyum tuzları [(-)/(+)-5] aşağıdaki reaksiyonlar takip edilerek hazırlandı. Bunun için önce (-)/(+)-mentol bromoasetil bromür ile yüksek sıcaklıkta (95-100 °C'de) reaksiyona sokularak yüksek verimle (74-79 %) (-)/(+)-2'ye dönüştürüldü. Daha sonra sentezlenen 2 no'lu bileşik toluen içinde piridin ile reaksiyona sokularak [(-)/(+)-5] elde edildi (Şekil 4.3). Sentezlenen asimetric piridinyum bromürler asimetric epoksidasyon sırasında faz transfer katalizörü işlevinin olup olmadığının araştırılması için TBAHS yerine kullanıldı fakat reaksiyonun gerçekleşmediği gözlemlendi.



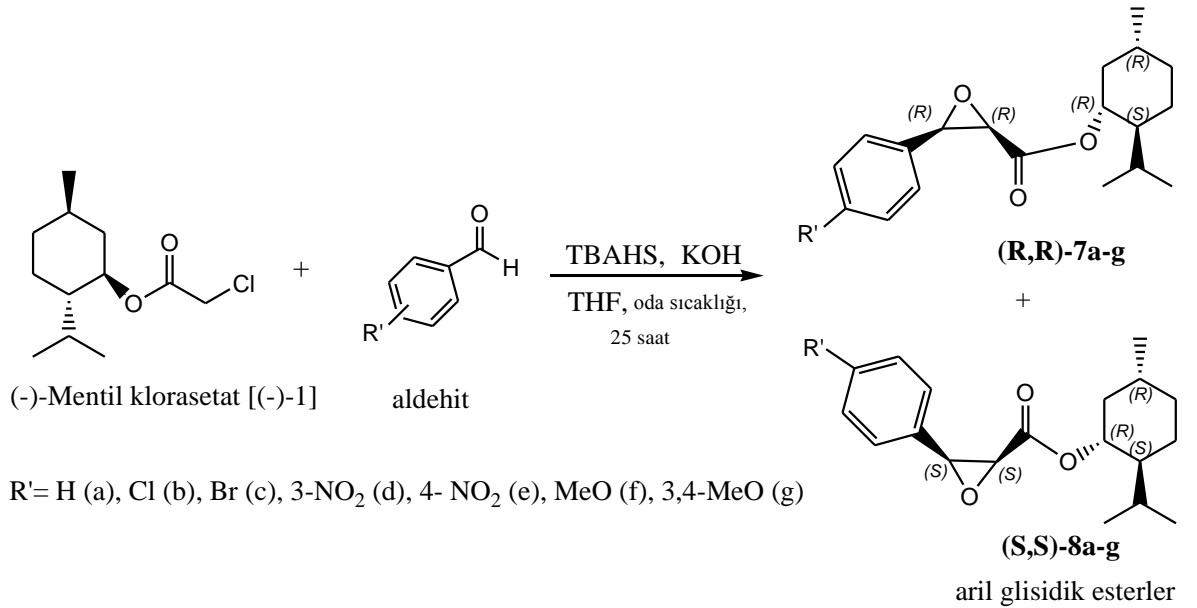
Şekil 4.3. (-)/(+)-2-izopropil-5-metilsikloheksil-2-asetatbromür piridinyum tuzu sentezi

Kiral amidlerden (S)-(6); (S)-(-)-feniletilaminin 1,3,5-benzentrikarbonilchlorür ile trietilamin varlığında kloroform içinde reaksiyonundan kolayca yüksek verimle sentezlendi (Şekil 4.4).



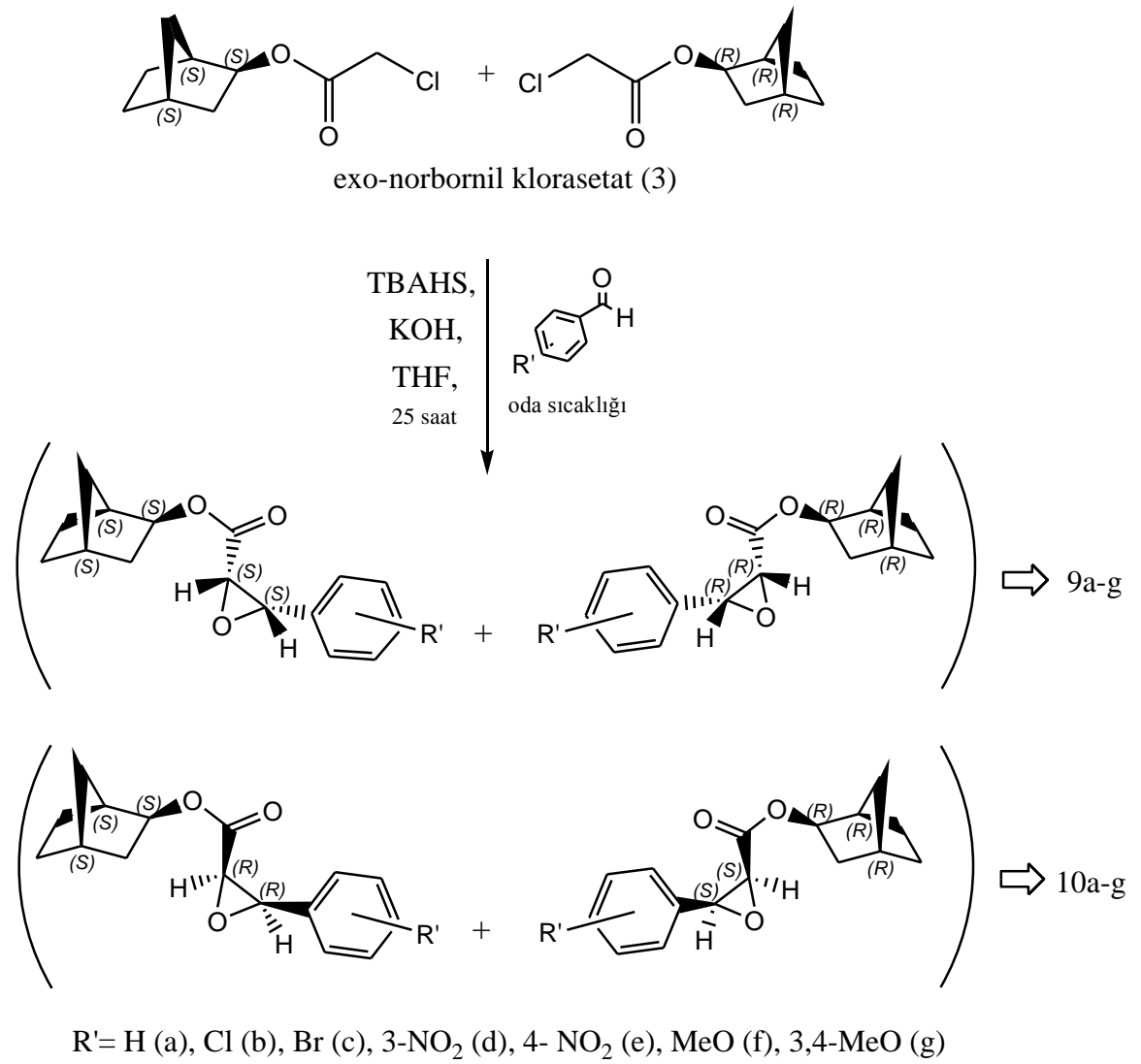
Şekil 4.4. N¹,N³,N⁵-tris((S)-1-feniletil)benzen-1,3,5-trikarboksiamid [(S)-6]' in sentezi

Elde edilen halo asetatlar [(-)-1 ve 3] elektron salıcı yada çekici gruplar içeren aromatik aldehit türevleri (R'-Ar-CHO) ile faz transfer katalizörü (TBAHS) ve KOH varlığında THF içinde oda sıcaklığında reaksiyona sokularak hedef ürünler olan (2R-3R)- ve (2S-3S)-mentil 3-arilglisidik ester (7a-g ve 8a-g)'ye dönüştürüldü (Şekil 4.5). Bu reaksiyonlar Coşkun ve Er (2009) tarafından daha önce rapor edildi. Ham ürün karışımı ¹H NMR'ı ile analiz edildi. Diastereoizomerik ürün oranı [(R,R)-7/(S,S)-8] mentil grubundaki izopropil metillerinin (0.31 ve 0.61 ppm'deki) veya epoksi halkasındaki metin protonlarının (3.81 ve 3.83 ppm) integrasyon oranlarından belirlendi (Çizelge 4.1). Aldehit grubuna bağlı inductif etki ile elektron çeken, rezonans yolu ile de elektron salıcı özelliği olan halojen gruplarının 7b-c/8b-c oranını birazcık artırdığı (63:37) gözlemlendi. Sonuçların Coşkun ve Er (2009) daha önce rapor edilenlerle uyumlu olduğu görüldü.



Şekil 4.5. (2R-3R)- ve (2S-3S)-mentil 3-ariloksiran-2-karboksilat (7a-g ve 8a-g) sentezleri

Yukarıdaki reaksiyon exo-norborneol kiral yardımcısı kullanılarak aynı koşullarda tekrar edildi (Şekil 4.6). Reaksiyon sonucu oluşan diastereoizomerik ürün (9 ve 10) oranları ¹H NMR'i ile epoksi halkasındaki metin protonlarının (4.30 ve 3.80 ppm) integrasyon oranlarından belirlendi (Çizelge 4.2).



Şekil 4.6. (2R-3R)- ve (2S-3S)- exo-norbornil 3-aryl oksiran-2-karboksilat (9a-g ve 10a-g) sentezleri

Çizelge 4.1. (-)-Mentil klorasetat (-)-1 kullanılarak elde edilen arilglisidik ester diastereoizomer (7a-g ve 8a-g) oranları

4-5	R'	7a-g:8a-g oranları*	Verim %
a	H	56:44 (60:40)**	75
b	4-Cl	63:37 (52:48)	80
c	4-Br	63:37 (52:48)	76
d	3-NO ₂	50:50 (46:54)	68
e	4-NO ₂	50:50 (47:53)	70
f	4-MeO	56:44 (55:45)	66
g	3,4-MeO	61:39 (53:47)	68

*(0.61 ve 0.31 ppm'deki izopropil metillerin ¹H NMR integrasyonlarından belirlendi). **Parantez içindeki oranlar COŞKUN ve ER (2009) tarafından rapor edilen değerlerdir.

Çizelge 4.2. Exo-norborneol kiral yardımcısı ile elde edilen diastereoizomerik ürün oranları (9a-g ve 10a-g) ¹H NMR ile belirlenmesi

6-7	R'	Diastereoizomerik oranlar	Verim %
a	H	57:43	81
b	4-Cl	56:44	70
c	4-Br	51:49	70
d	3-NO ₂	50:50	88
e	4-NO ₂	49:51	73
f	4-MeO	51:49	82
g	3,4-MeO	59:41	80

Daha sonra (-)-mentol ve exo-norborneol kiral yardımcısı içeren esterler ile benzaldehit, TBAHS, KOH, kiral tuzlar (-)-5 varlığında THF içinde oda sıcaklığında reaksiyona sokularak hedef ürünler olan (2R-3R)- ve (2S-3S)-mentil 3-ariloksiran-2-karboksilat [7-8(a-f) ve 9-10(a-f)]'ye dönüştürüldü. Elde edilen diastereoizomerik oranlar Çizelge 4.3'te özetlendi.

Çizelge 4.3. Kiral tuzlar (-)-5 varlığında (-)-1 ve 3 kullanılarak sırasıyla elde edilen aril glisidat ester diastereoizomer (7a-f:8a-f; 9a-f ve 10a-f) oranları

7-8, 9-10	R'	7a-f:8a-f oranları	Verim %	9a-f ve 10a-f oranları	Verim %
a	H	32:68	92	60:40	67
b	4-Cl	48:52	60	48:52	75
c	4-Br	35:65	71	57:43	60
e	4-NO ₂	-(sadece trans ürün oluşuyor)	-	57:43	71
f	4-MeO	-(sadece trans ürün oluşuyor)	-	48:52	62

- : Hedeflenen ürün oluşmadı.

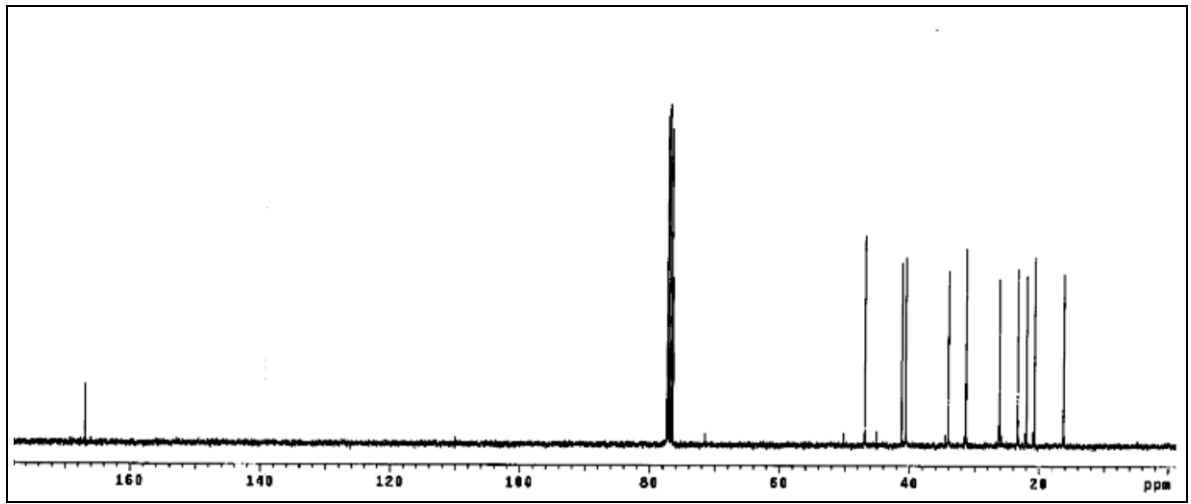
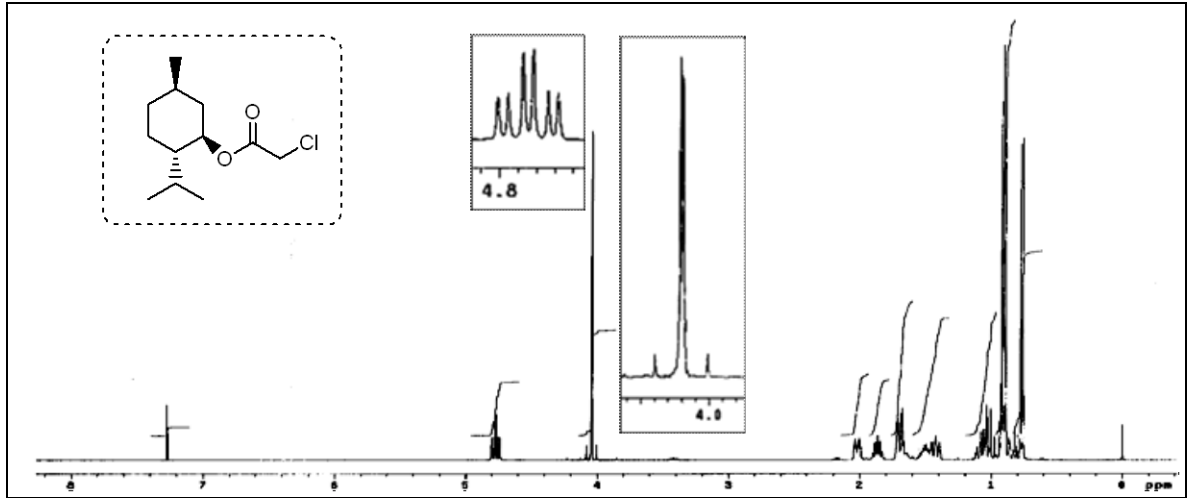
Glisidik ester reaksiyonu kiral amid (S)-6 varlığında (-)-1'in benzaldehit ile reaksiyonu tekrar edildi. Hedeflenen cis-glisidik esterler % 77 verimle elde edildi. Diastereoizomerik ürünlerin (R,R)/(S,S):43/57 oranında oluştuğu ¹H NMR ile belirlendi. Bu kiral amidin [(S)-6] kiral piridinyum tuzlarının yaptığı gibi (S,S) enantiyomerinin oranını artırdığı tespit edildi.

5. SONUÇ

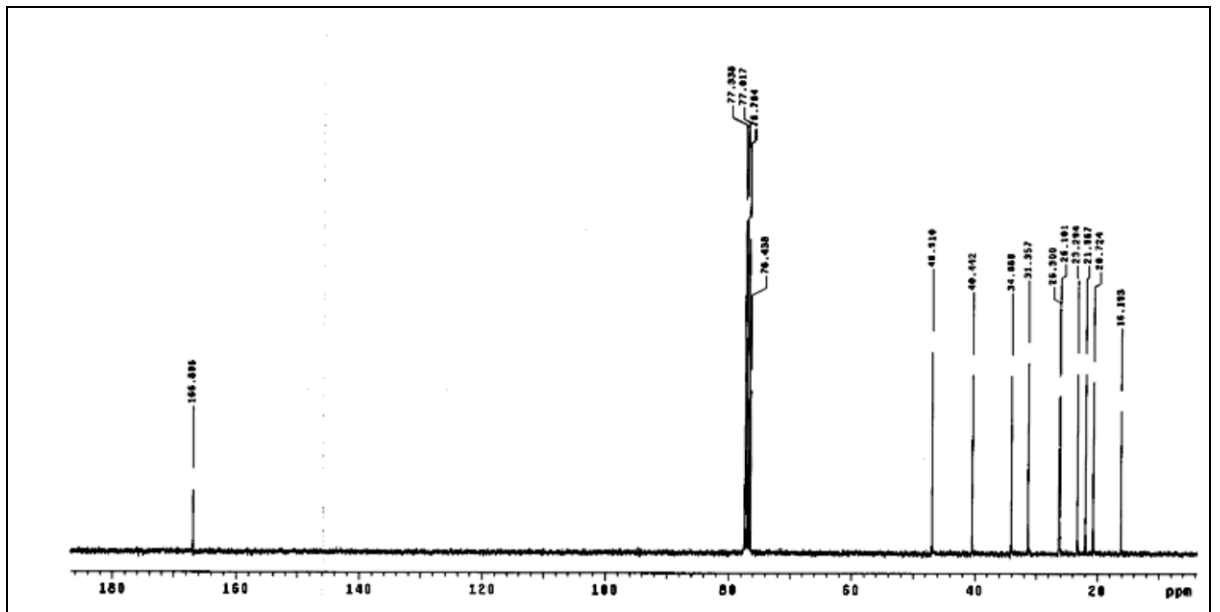
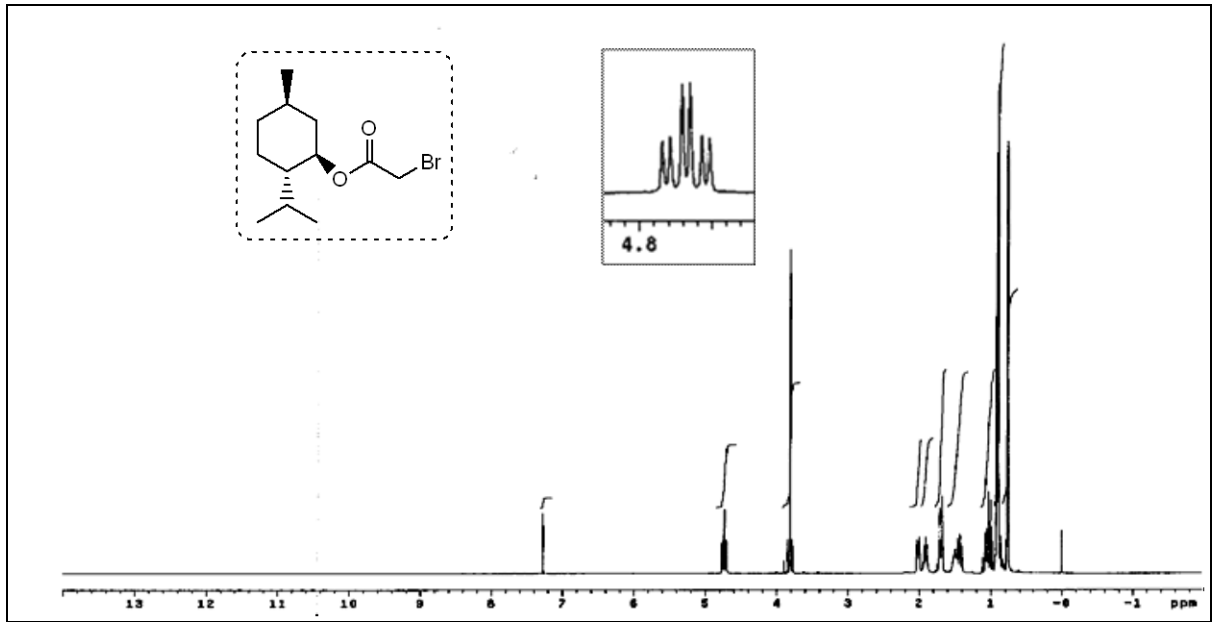
Sonuç olarak;

- Darzen reaksiyonunda kiral ligant olarak kullanılmak üzere (-)/(+)-5 ve (S)-6 yüksek verimle sentezlendi.
- (-)-Mentol, exo-norborneol ve klorasetamid [(S)-4] Darzen reaksiyonunda kiral yardımcı olarak kullanılarak diastereomerik karışım cis-fenilglisidatlar sentezlendi.
- Darzen reaksiyonunda kiral yardımcı olarak (-)-mentol kullanıldığında oluşan ürün oranlarının, benzaldehitin fenil halkasındaki elektron çeken veya elektron salan süstitüentlere bağlı olarak [(R,R):(S,S) oranlarının 63:37 ile 50:50 arasında] değiştiği ve elektron çeken süstitüentlerde (R,R):(S,S) oranının arttığı tespit edildi.
- Rasemik karışım exo-norborneol kiral yardımcısı varlığında gerçekleştirilen Darzen reaksiyonu sonucu iki enantiyomer çiftinin elde edildiği ve bu enantiyomer çiftlerinin birbirine göre oranlarının aldehitteki elektron çeken yada elektron salan süstitüentlerden bağımsız olarak yaklaşık 50:50 olduğu ¹H NMR ile belirlendi.
- Kiral ligant olarak kullanılan piridinyum tuzlarının [(-)/(+)-4] ve kiral amid [(S)-6] Darzen reaksiyonunda S,S izomerinin oranını arttırdığı gözlemlendi.
- Böylece bu çalışmada biz, Darzen reaksiyonlarında (-)-mentol, exo-norborneol ve klorasetamidin [(S)-4] kiral yardımcı olarak; kiral piridinyum tuzlarının [(-)/(+)-5] ve kiral amid [(S)-6]'nın kiral ligant olarak potansiyellerini araştırdık.

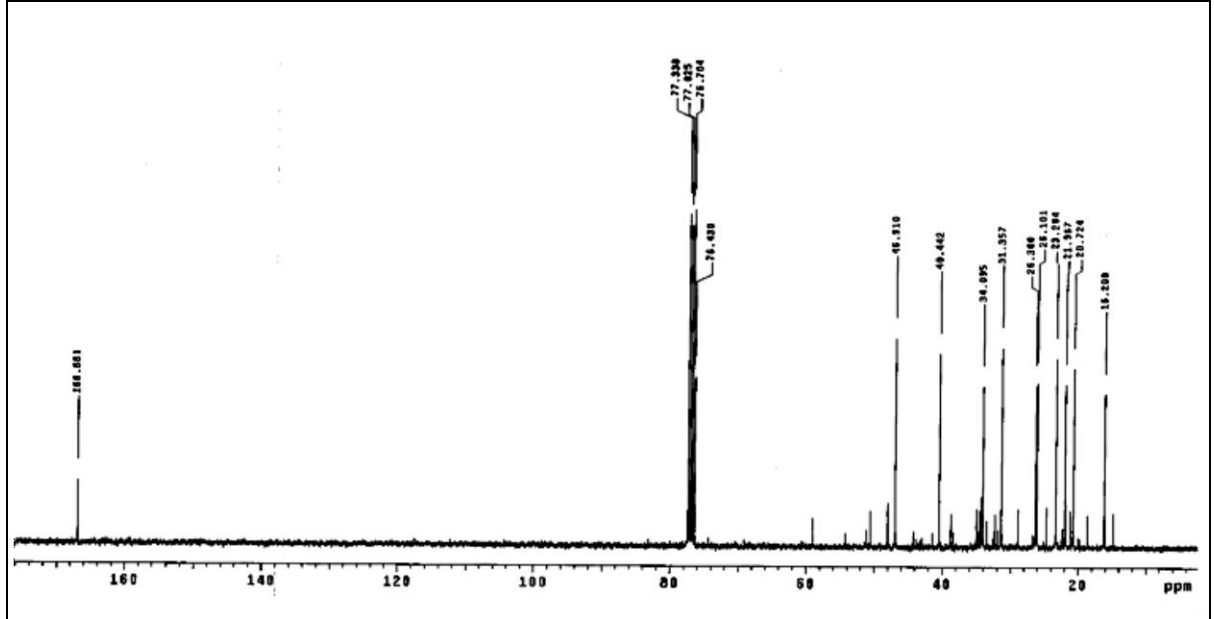
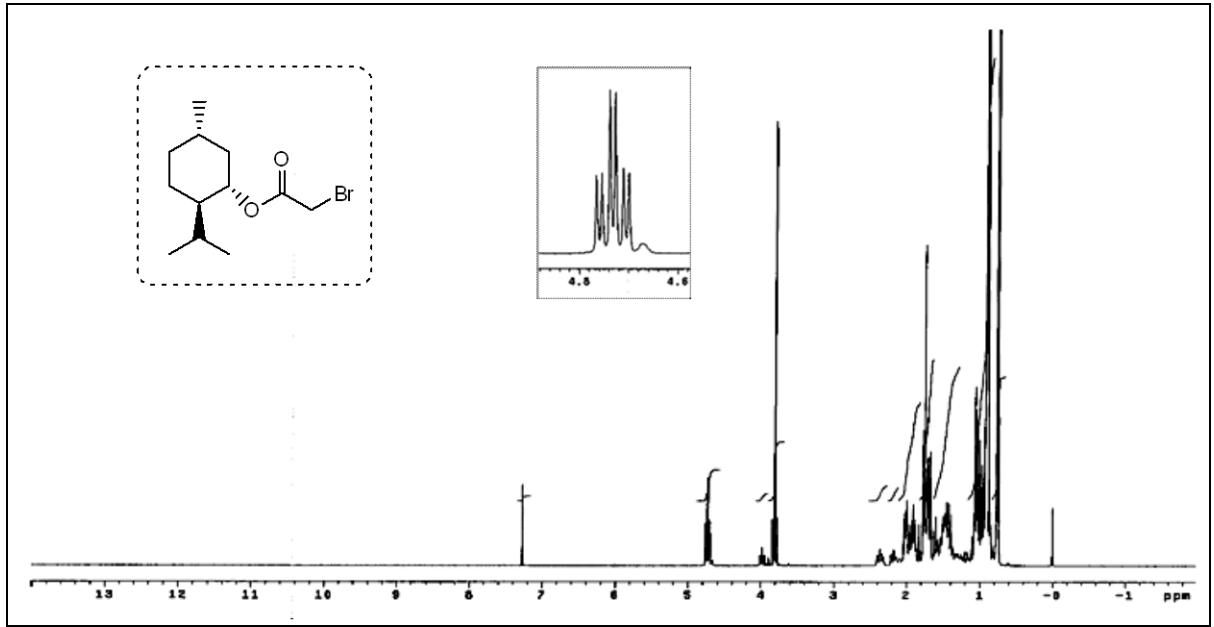
EK AÇIKLAMALAR
1-10 BİLEŞİKLERİNİN
FT-IR SPEKTRUMLARI,
¹H NMR SPEKTRUMLARI,
¹³C NMR SPEKTRUMLARI



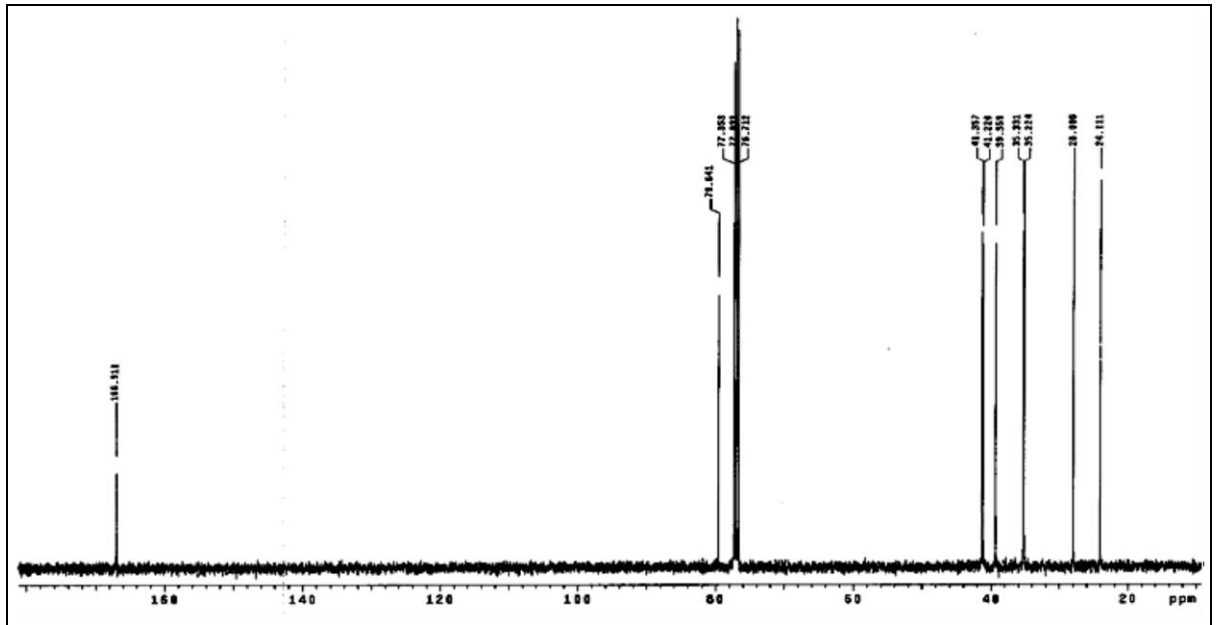
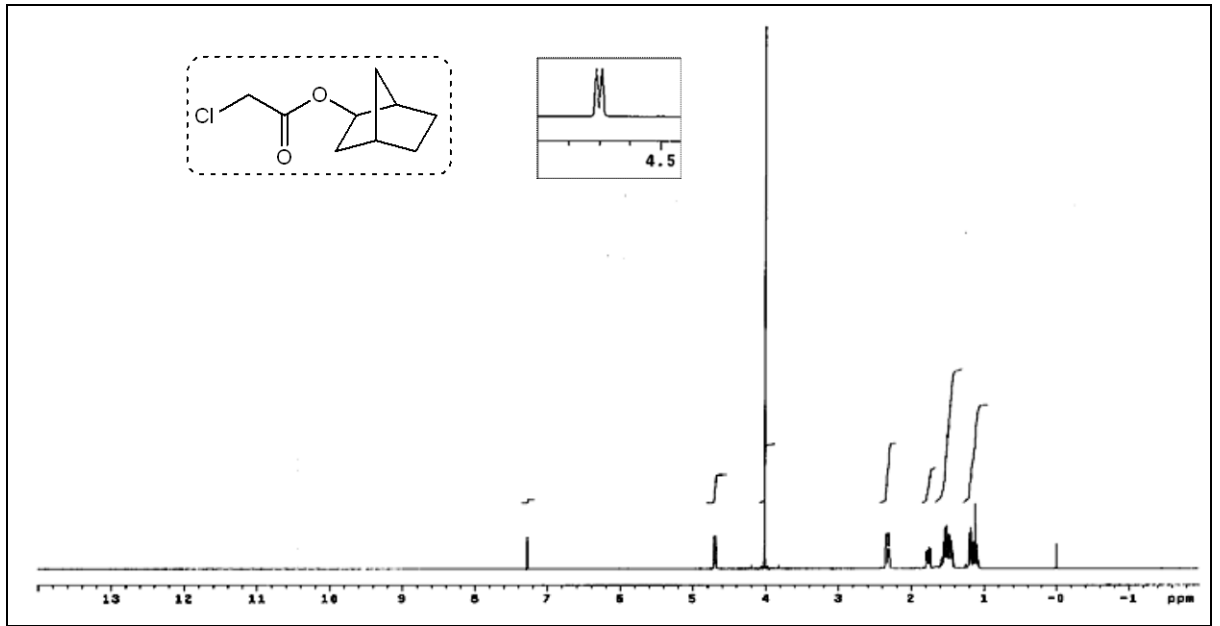
Şekil 1. (-)-1Bileşiginin ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumu



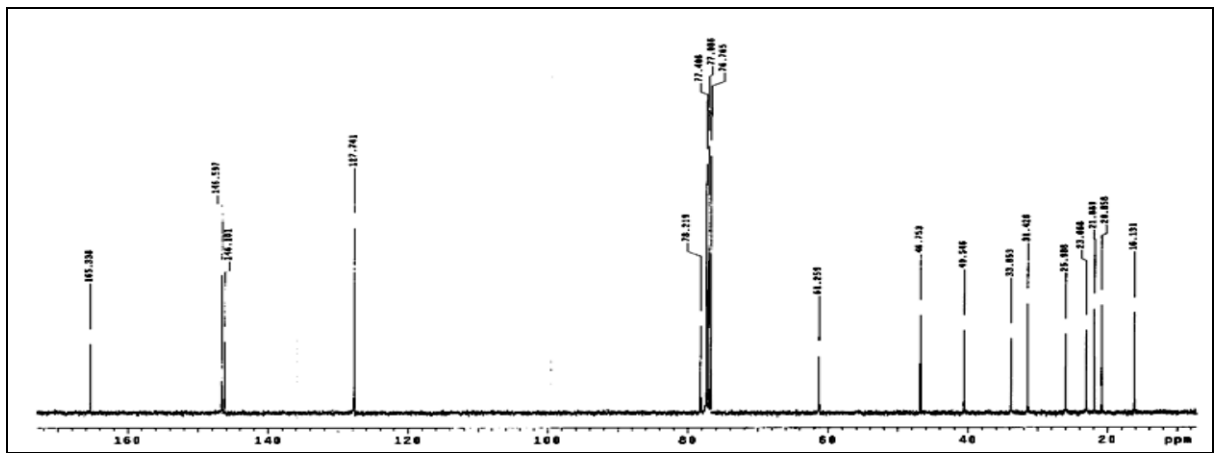
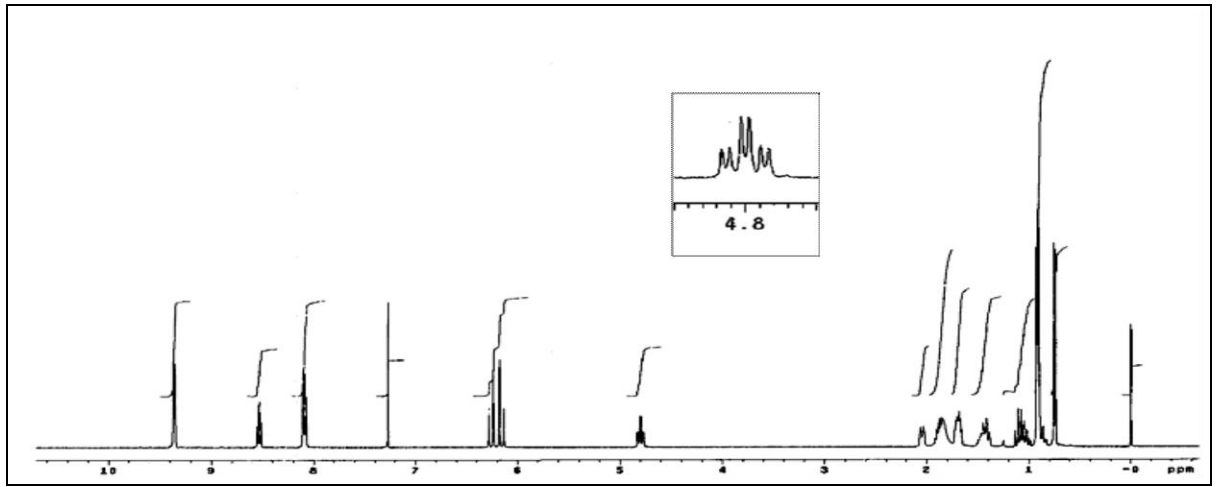
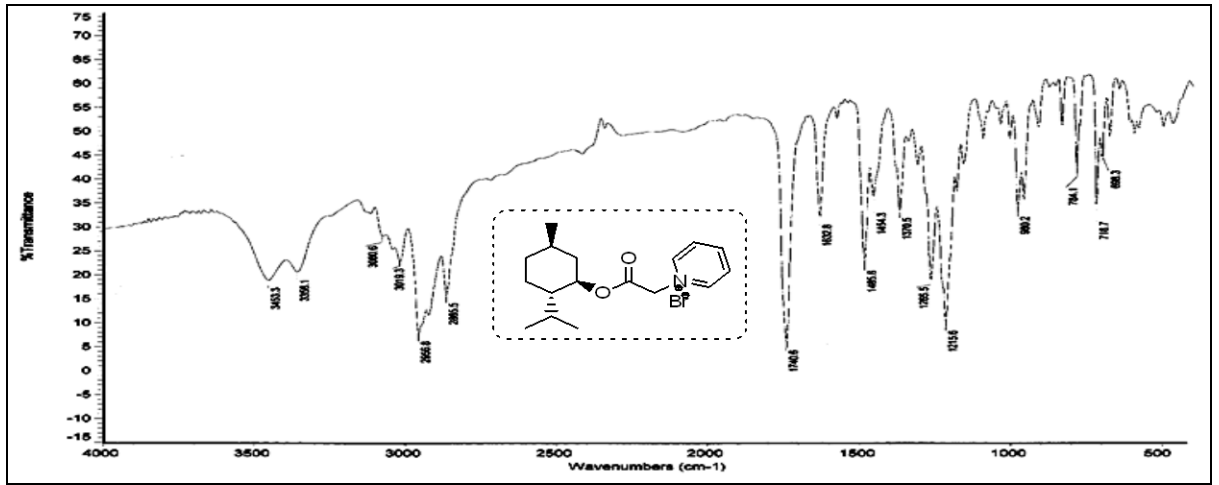
Şekil 2. (-)-2Bileşinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumu



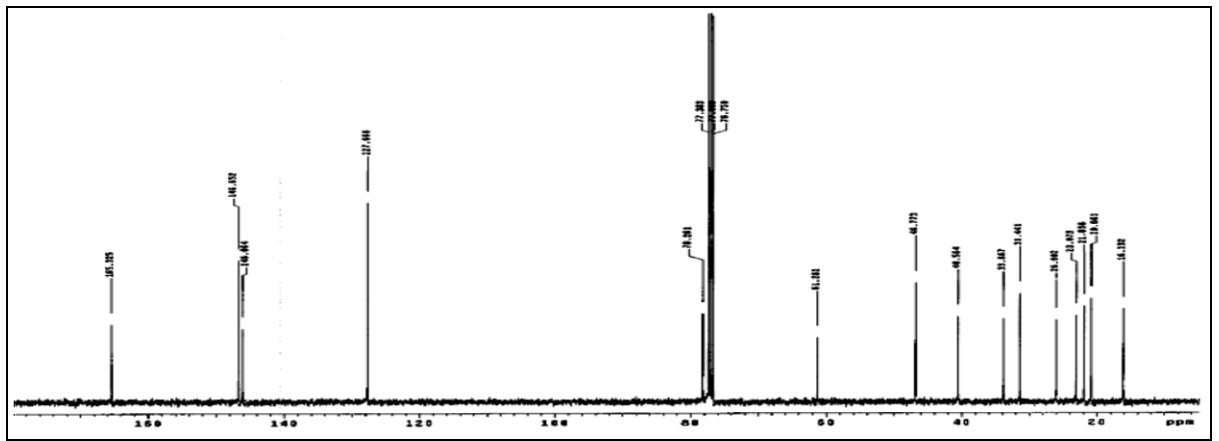
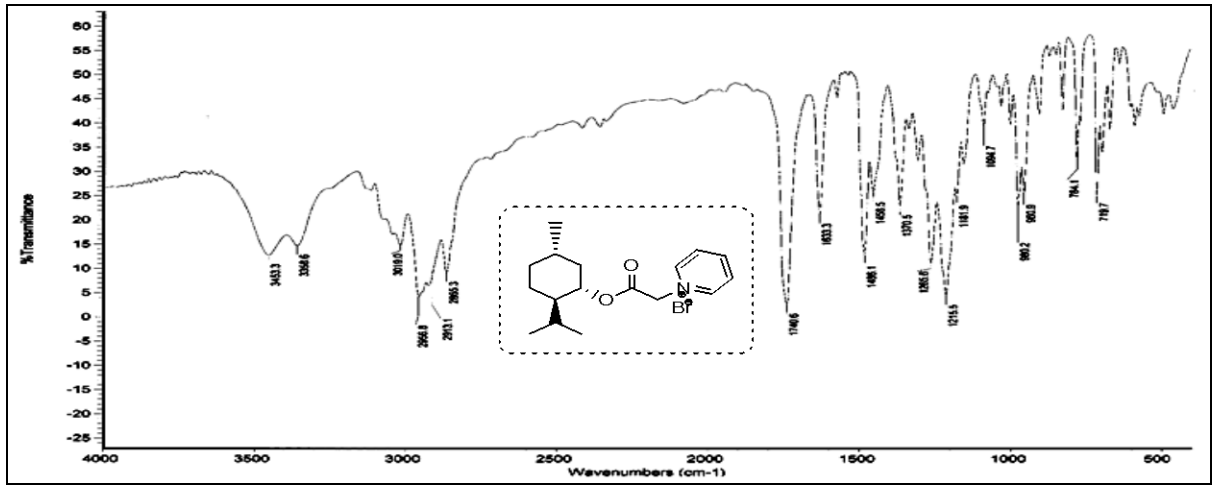
Şekil 3. (+)-2 Bileşiğinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumu



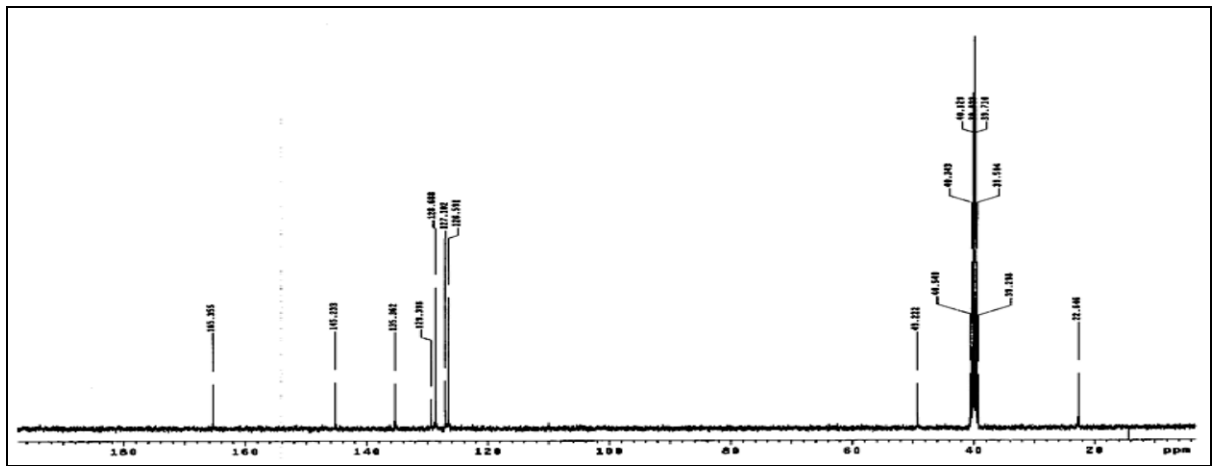
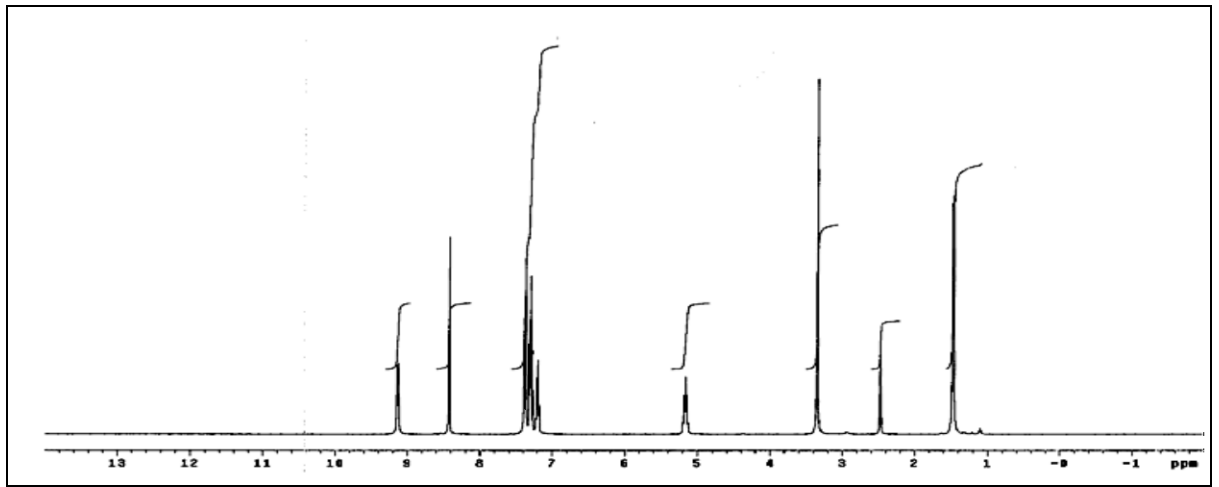
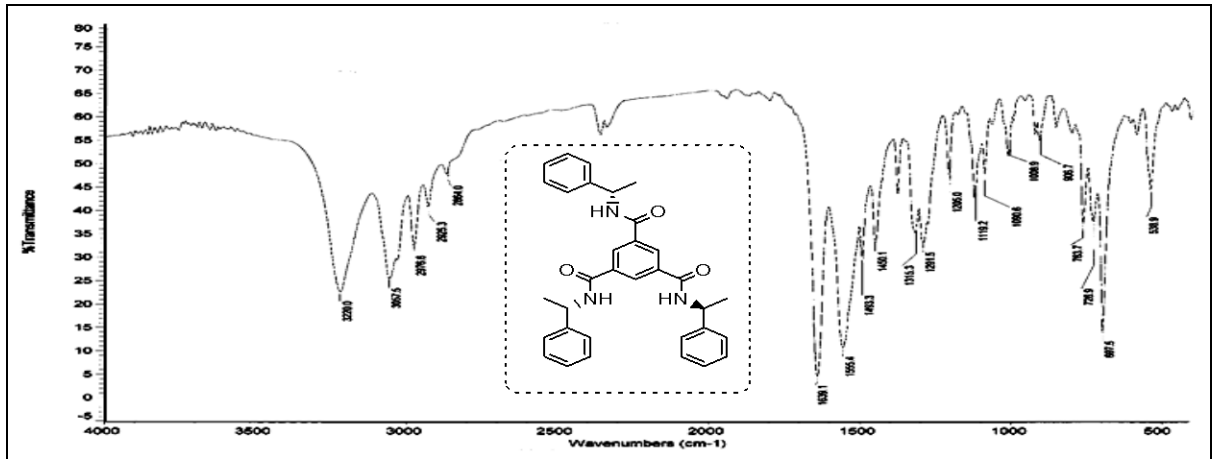
Şekil 4. 3 Bileşiğinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5. (-)-5 Bileşinin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumu

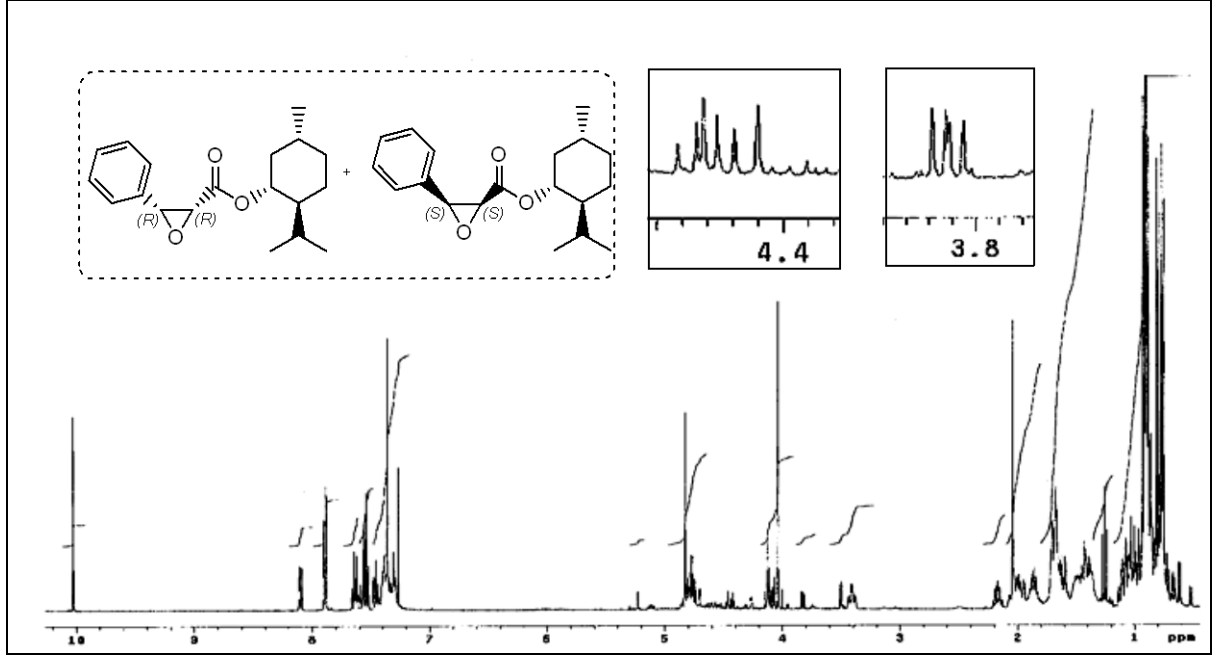


Şekil 6. (+)-5 Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumu

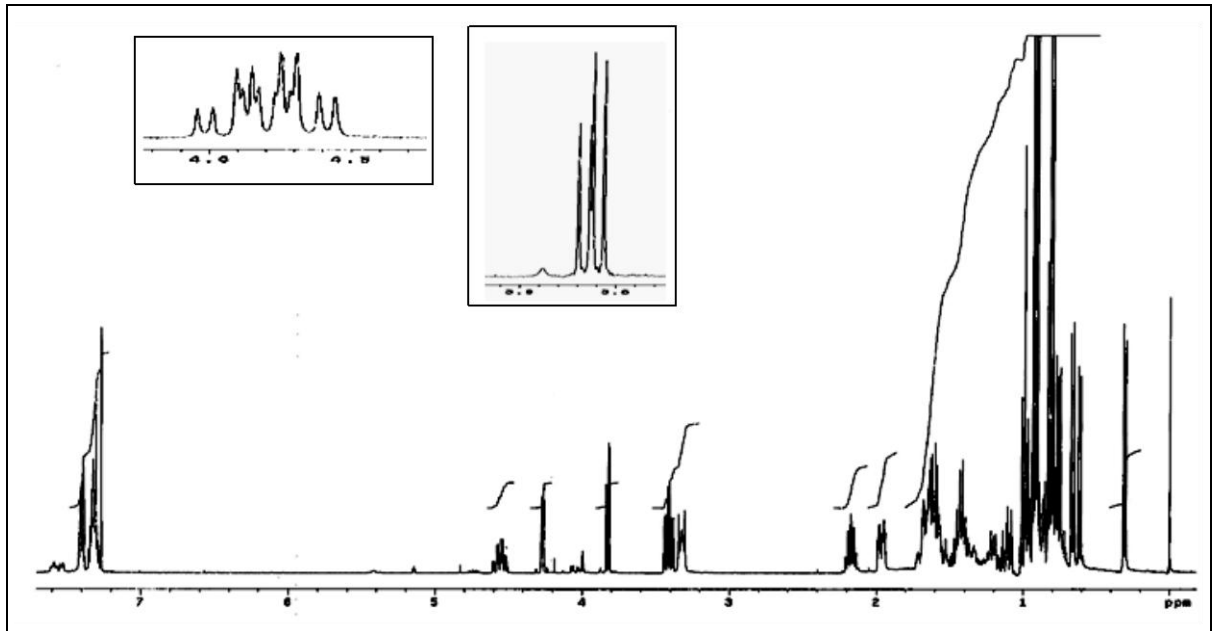
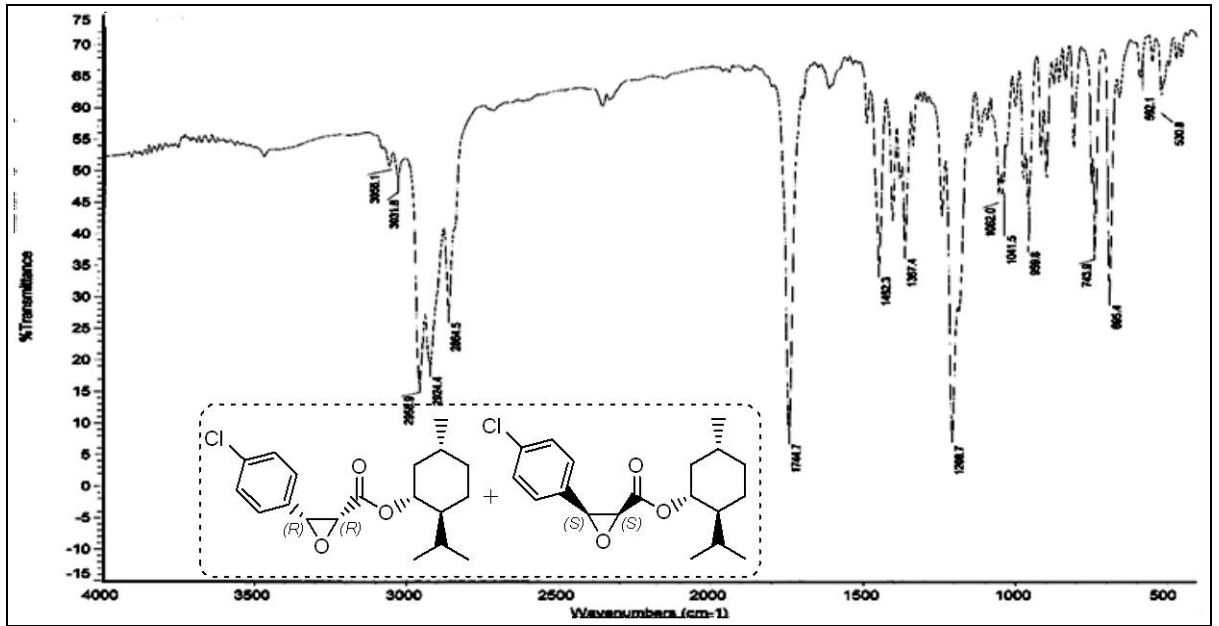


Şekil 7. (S)-6 Bileşiğinin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumu

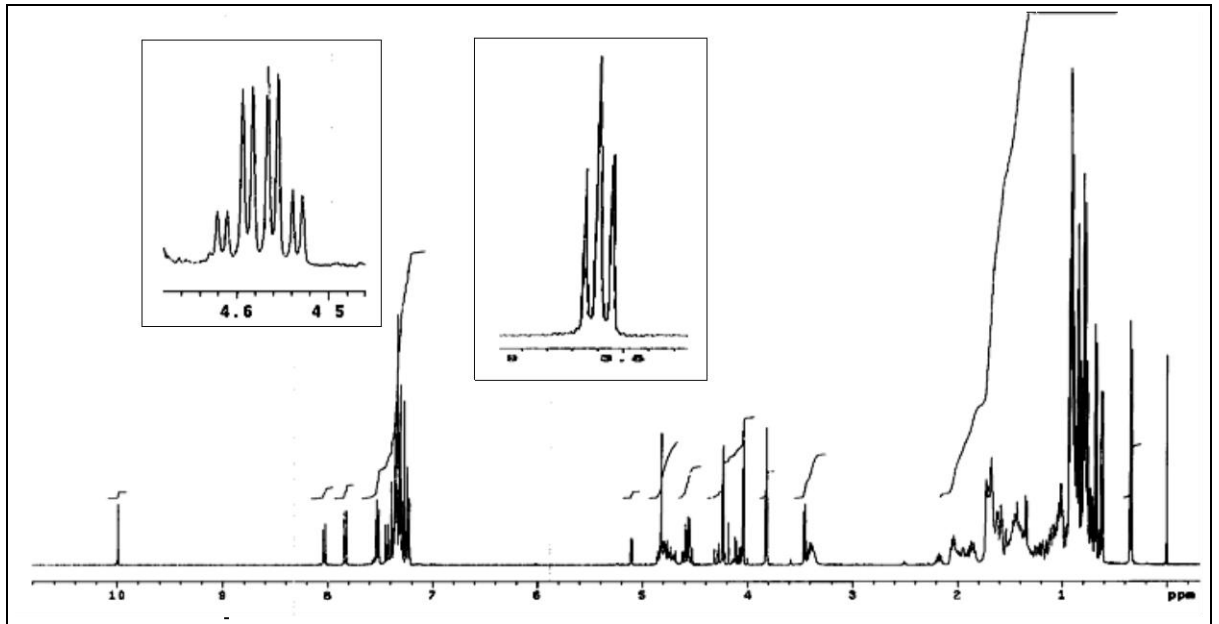
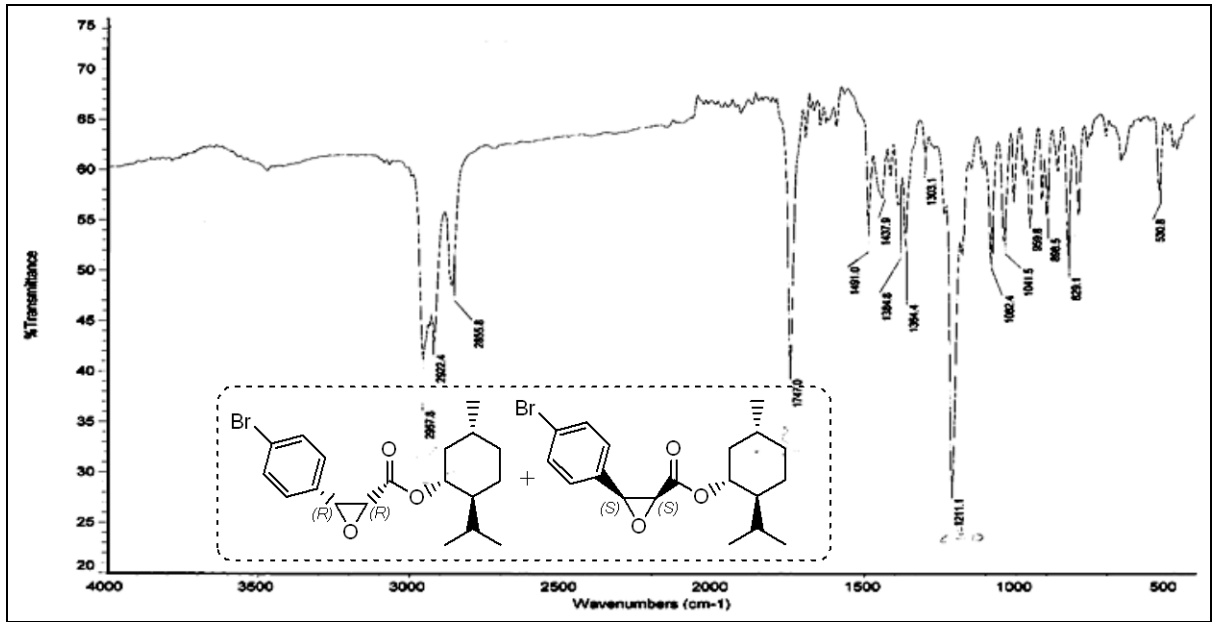
Metod A'ye göre sentezlenen glisidatların FT-IR ve ¹H NMR spektrumları:



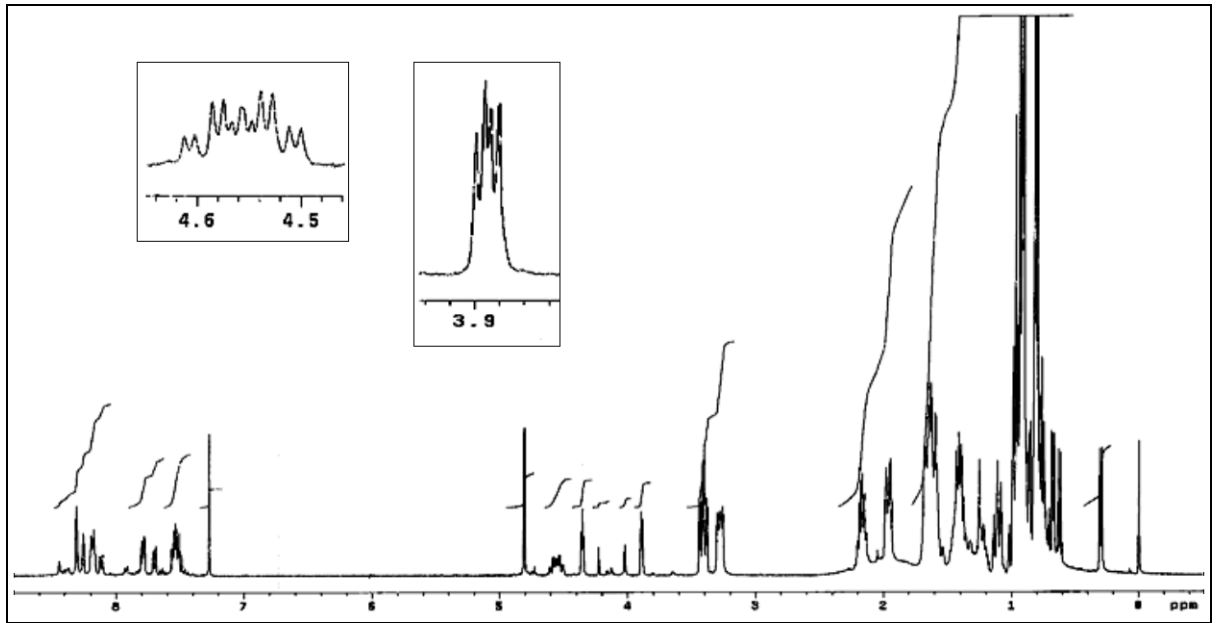
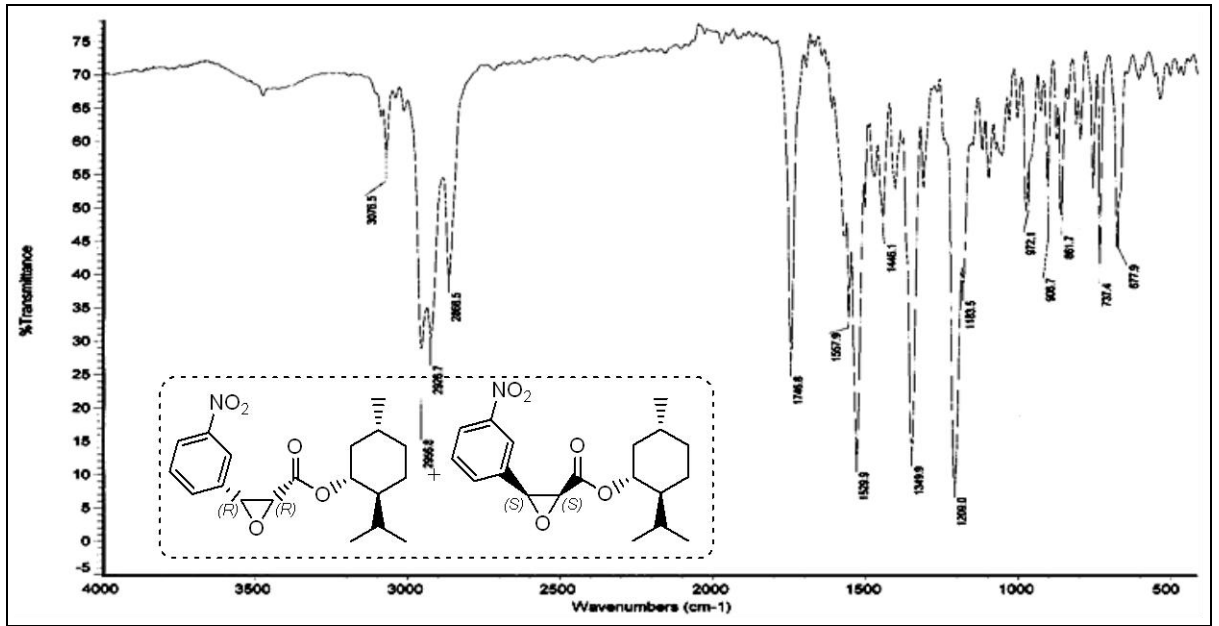
Şekil 8. 7a-8a Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



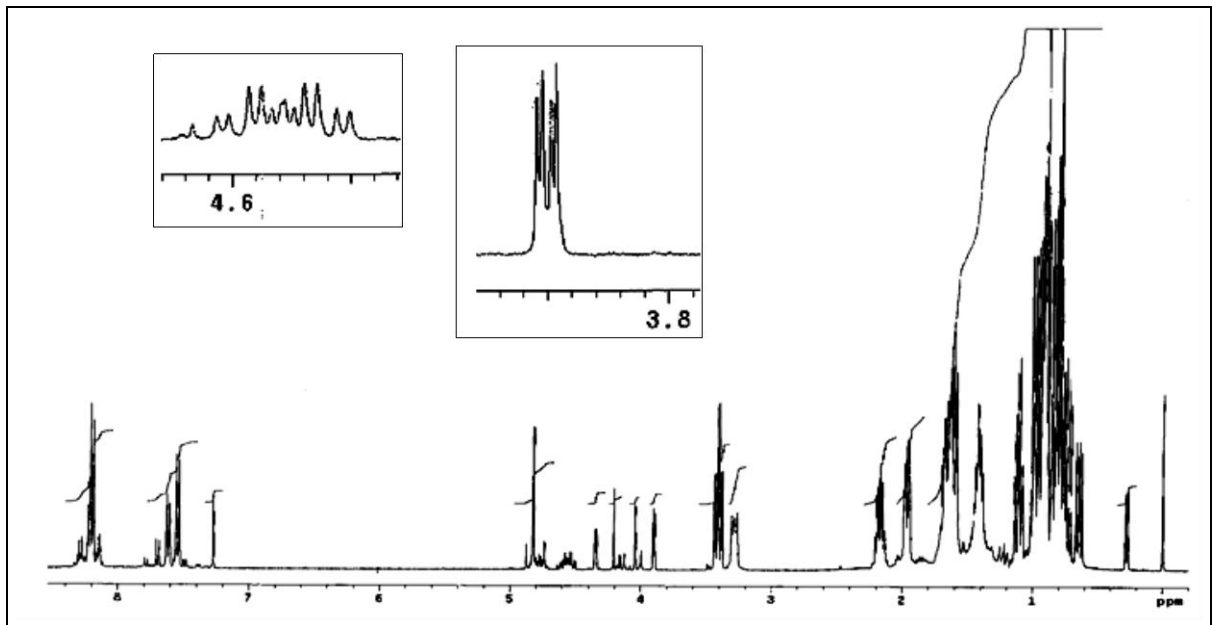
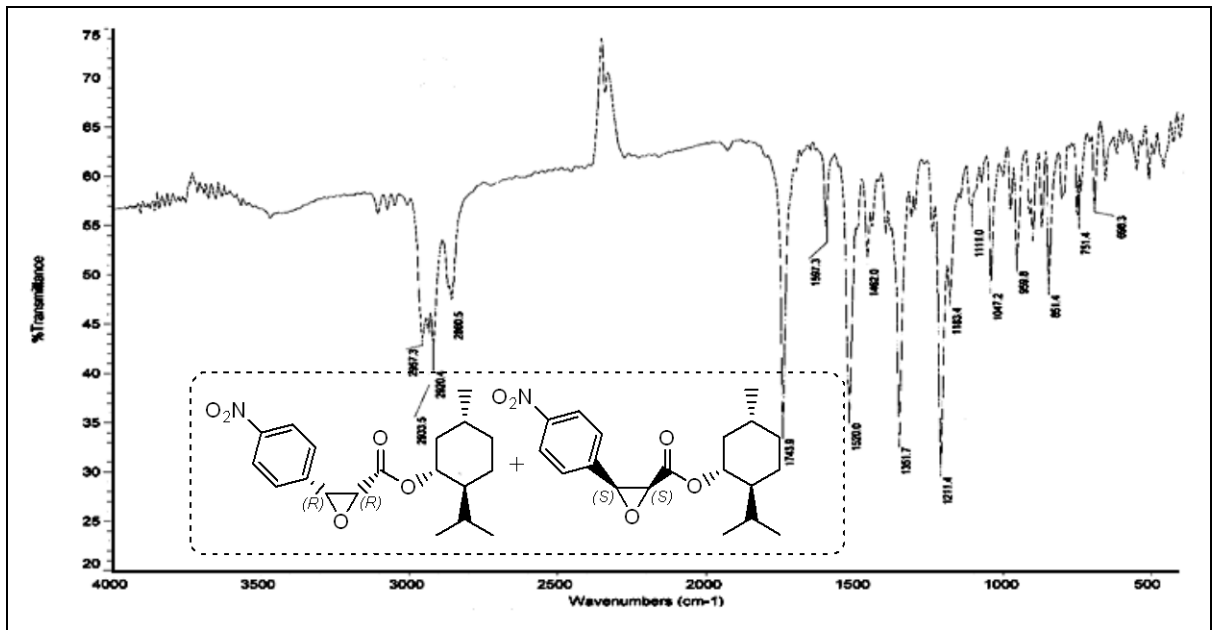
Şekil 9. 7b-8b Bileşiğinin FT-IR ve ¹H NMR Spektrumları



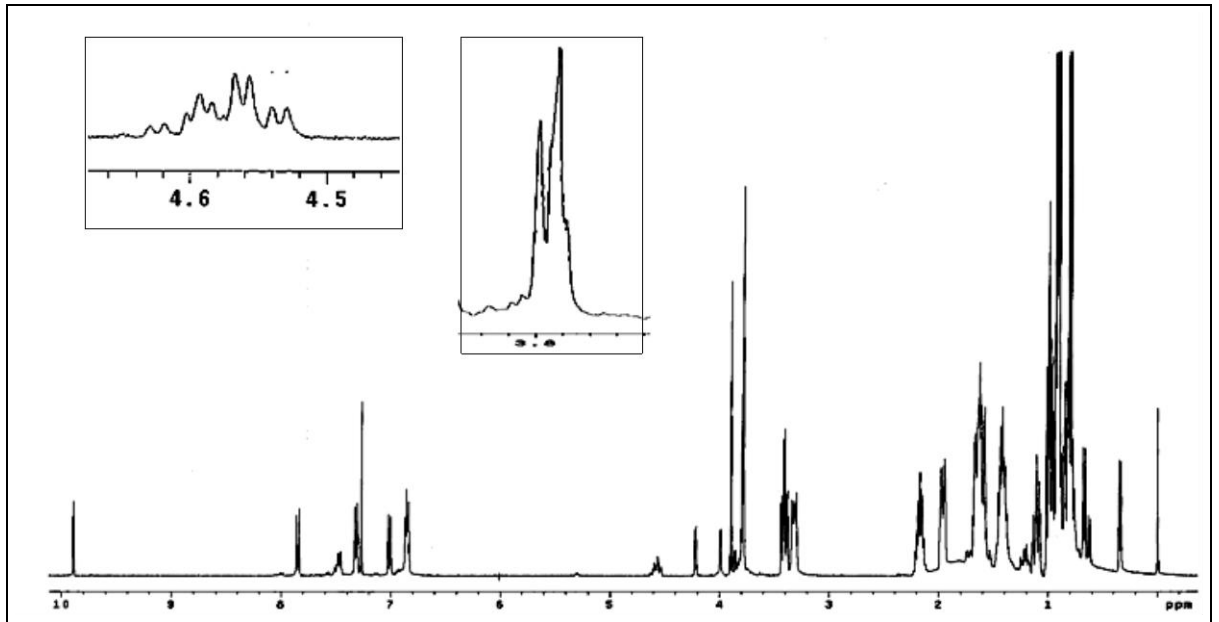
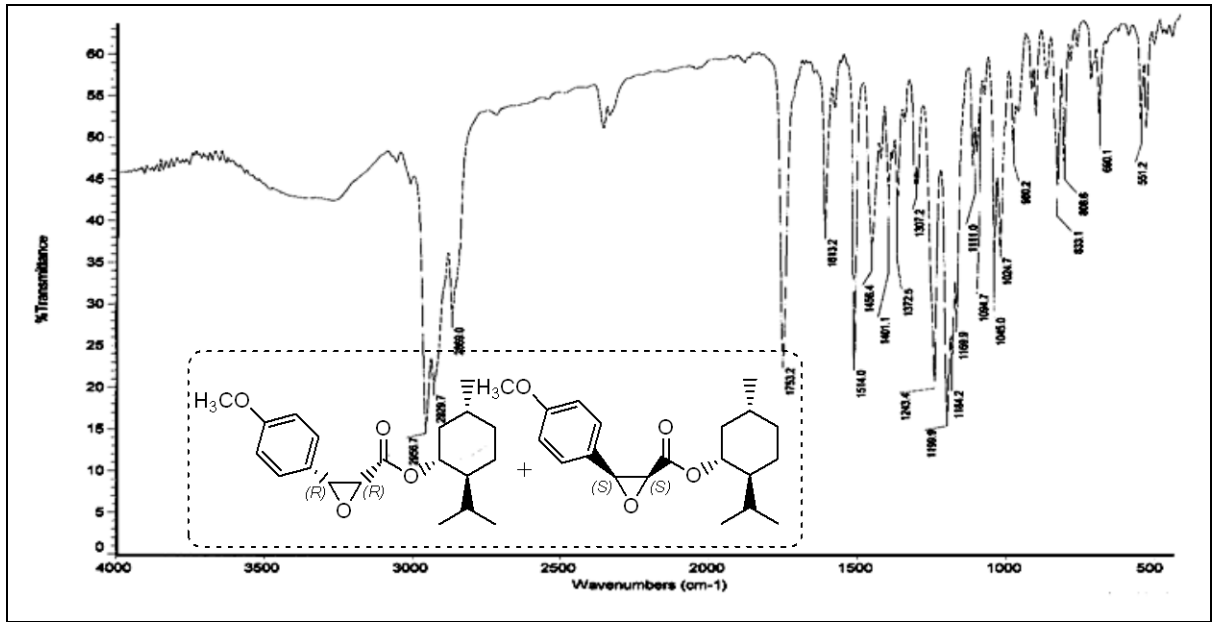
Şekil 10. 7c-8c Bileşiğinin FT-IR ve ¹H NMR Spektrumları



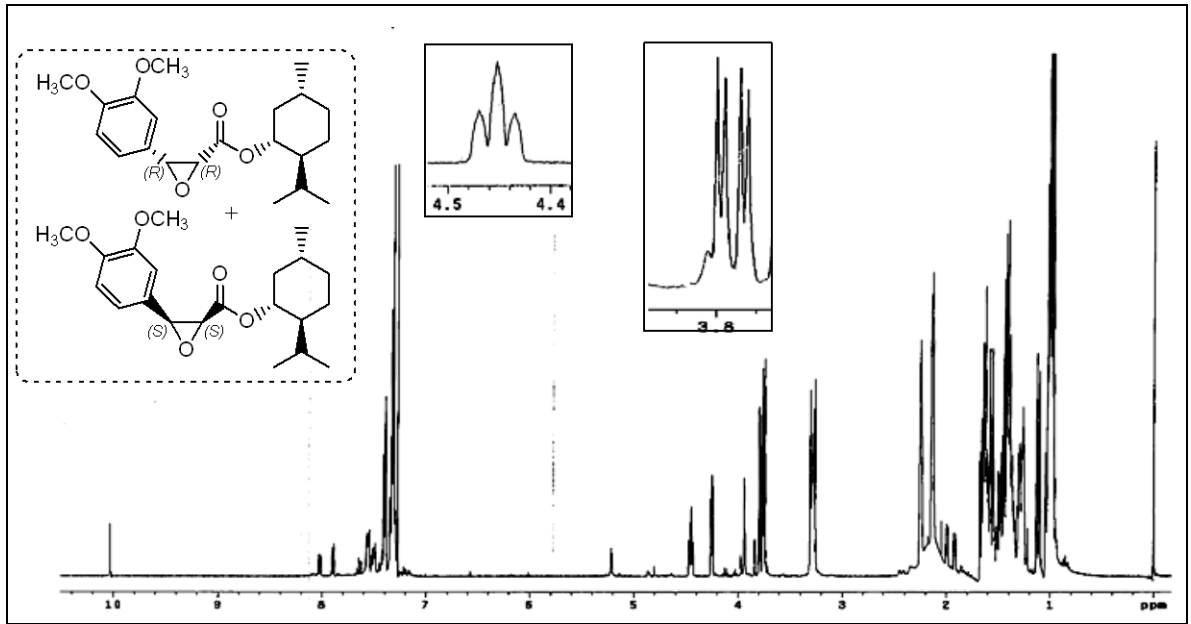
Şekil 11. 7d-8d Bileşiğinin FT-IR ve ¹H NMR Spektrumları



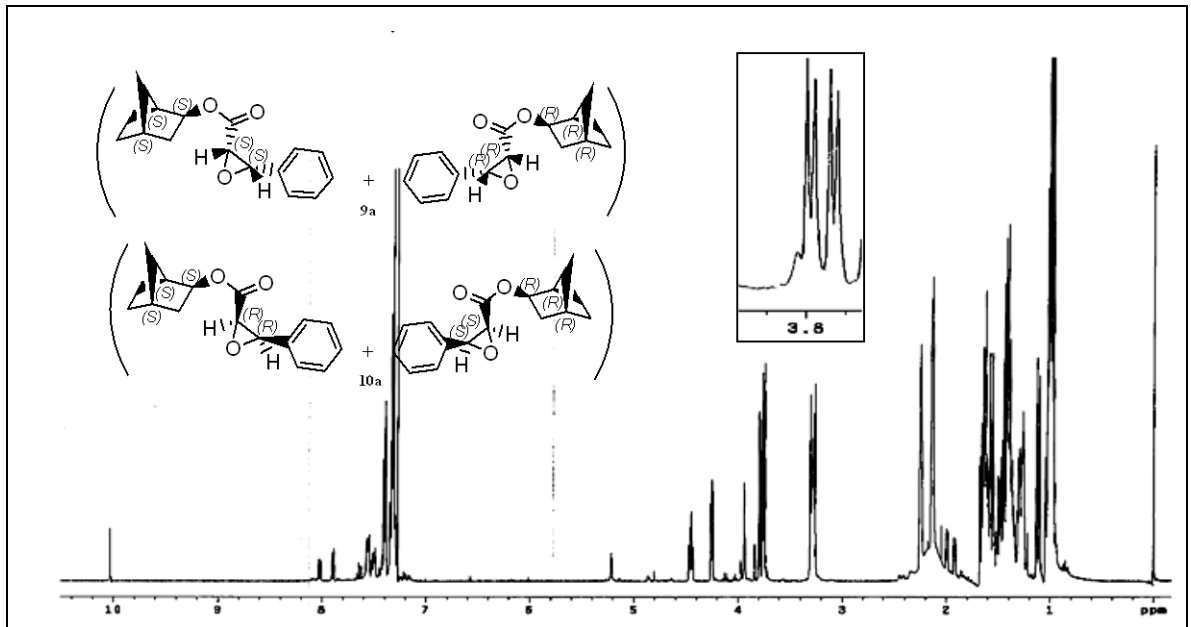
Şekil 12. 7e-8e Bileşiğinin FT-IR ve ¹H NMR Spektrumları



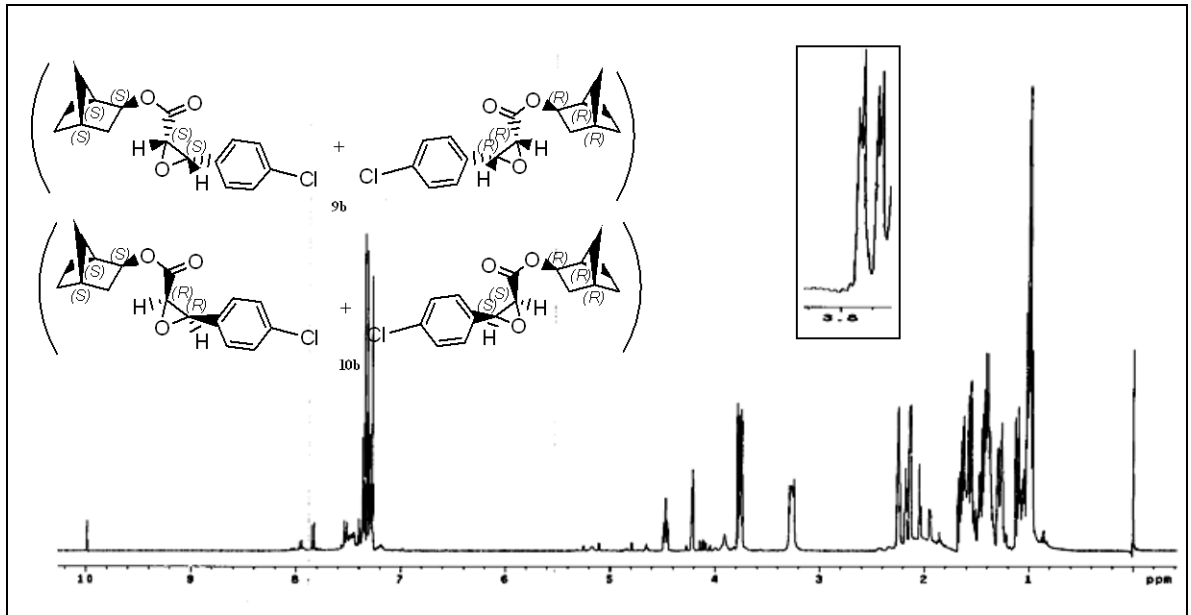
Şekil 13. 7f-8f Bileşiğinin FT-IR ve ¹H NMR Spektrumları



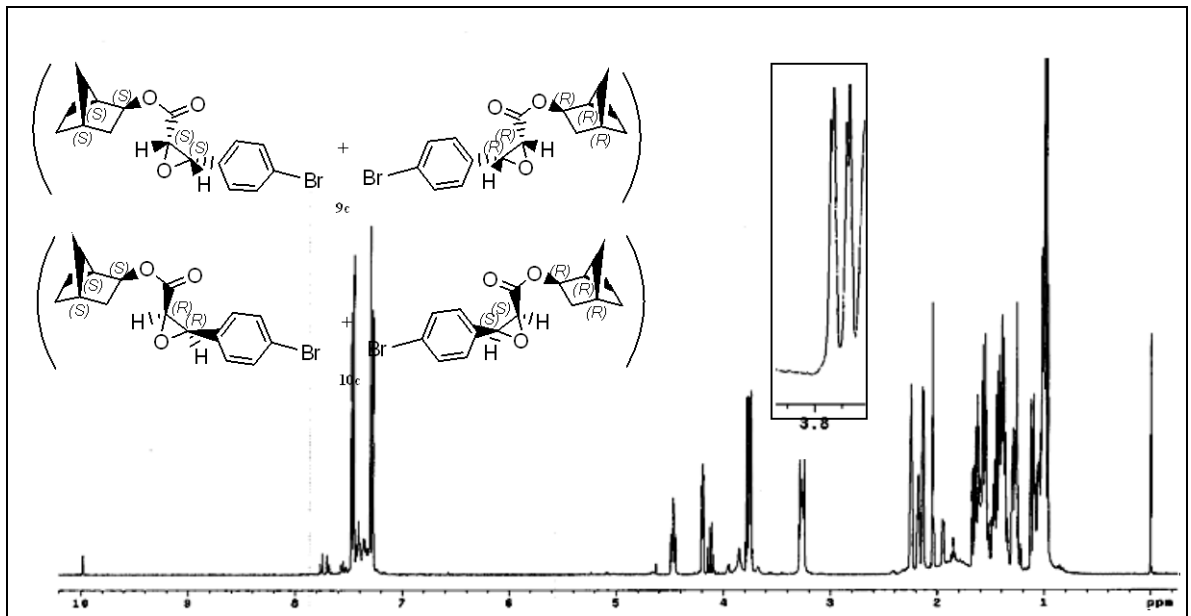
Şekil 14. 7g-8g Bileşiminin ^1H NMR Spektrumu



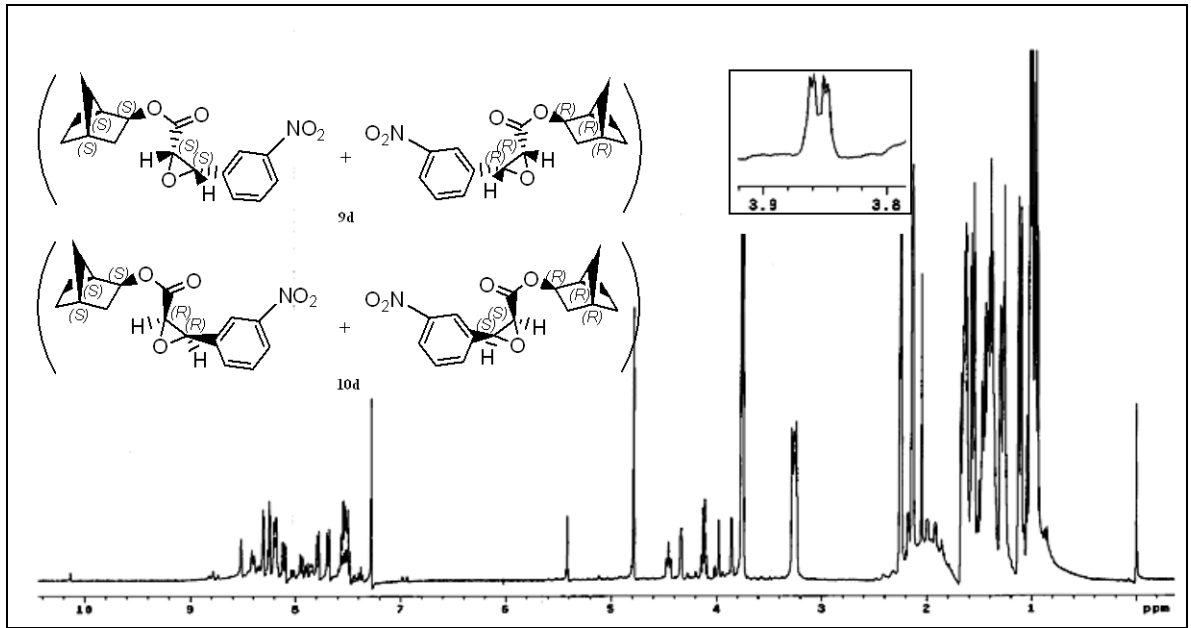
Şekil 15. 9a-10a Bileşiminin ^1H NMR Spektrumu



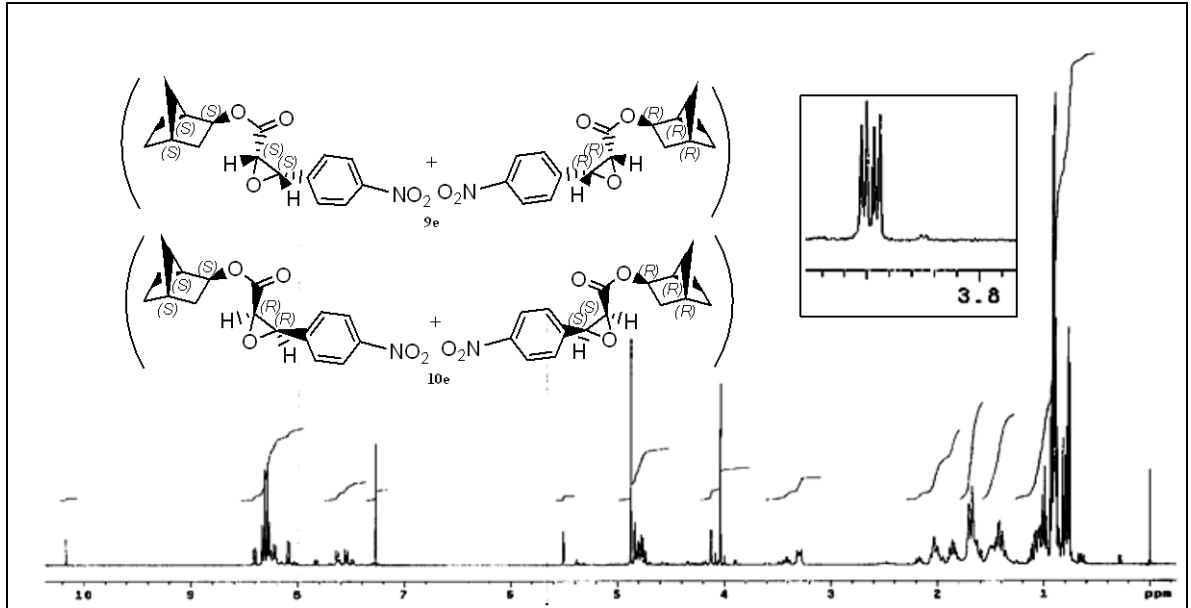
Şekil 16. 9b-10b Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



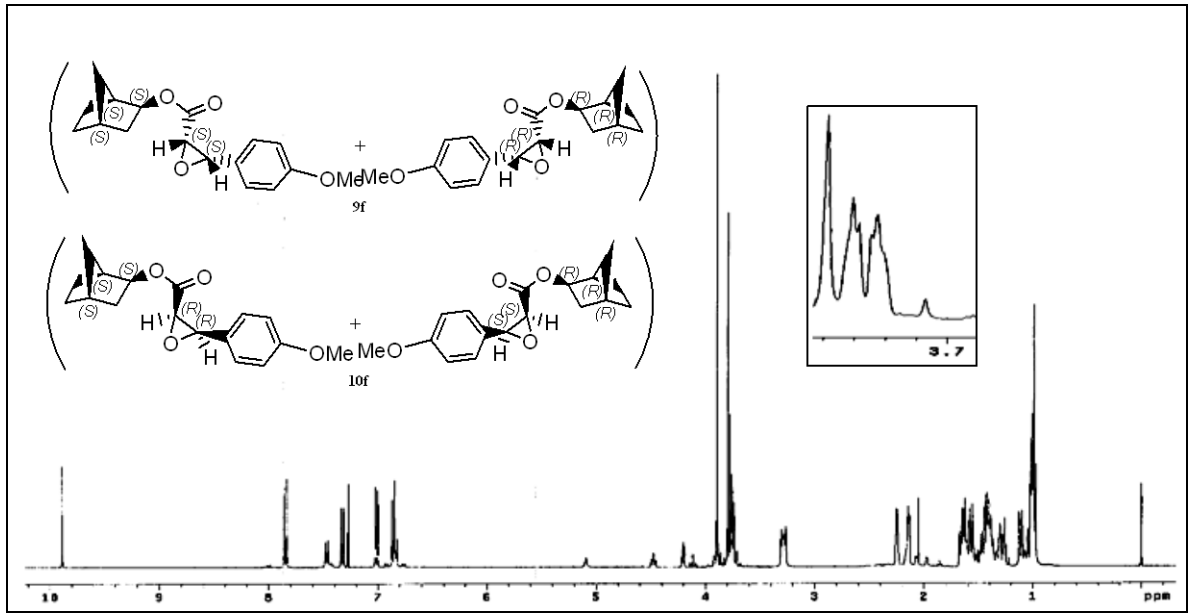
Şekil 17. 9c-10c Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



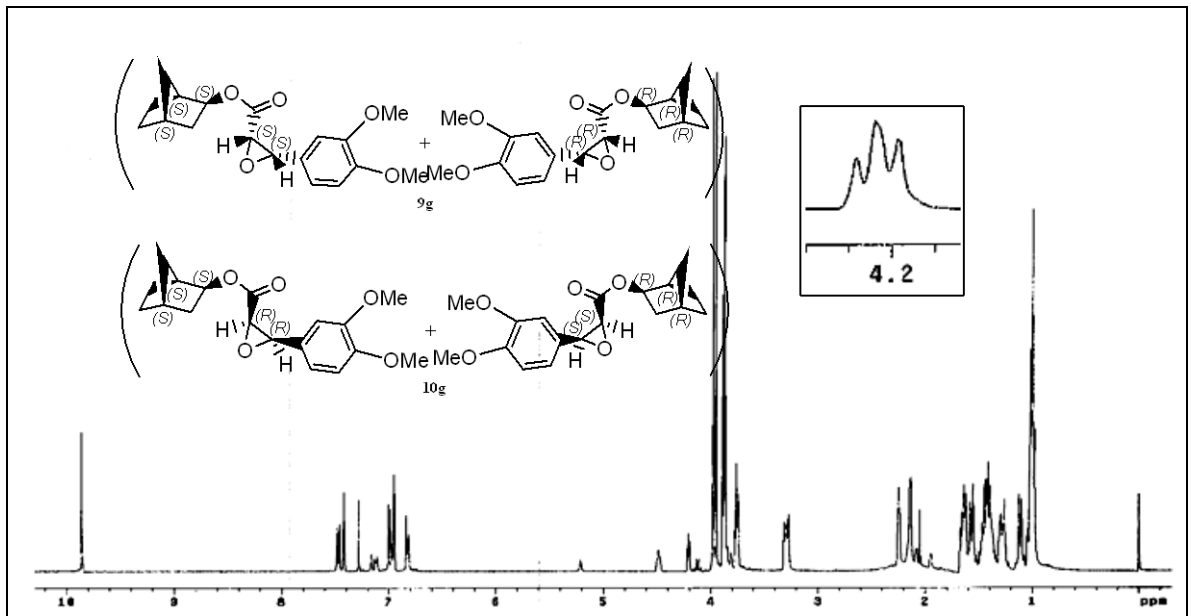
Şekil 18. 9d-10d Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 29. 9e-10e Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 20. 9f-10f Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 21. 9g-10g Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

KAYNAKLAR

- Abdel-Magid, A., Prigden, L. N., Eggleston, D. S., Lantos, I., 1986.** Metal-assisted aldol condensation of chiral α -halogenated imide enolates: a stereocontrolled chiral epoxide synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 4595-4602.
- Aggarwal, V. K., Hynd, G., Picoul, W., Vasse, J.-L., 2002.** Highly Enantioselective Darzens Reaction of a Camphor-Derived Sulfonium Amide to Give Glycidic Amides and Their Applications in Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 9964-9965.
- Arai, S., Shioiri, T., 2002.** Asymmetric Darzens reaction utilizing chloromethyl phenyl sulfone under phase-transfer catalyzed conditions. *Tetrahedron*, 58, 1407-1413.
- Arai, S., Suzuki, Y., Tokumaru, K., Shioiri, T., 2002.** Diastereoselective Darzens reactions of α -chloro esters, amides and nitriles with aromatic aldehydes under phase-transfer catalyzed conditions. *Tetrahedron Lett.*, 43, 833-836.
- Bunge, A., Hamann, H.-J., McCalmont E., Liebscher, J., 2009.** Enantioselective epoxidation of 2-substituted 1,4-naphthoquinones using gem-dihydroperoxide. *Tetrahedron Lett.*, 50, 4629-4632.
- Claisen, L., 1905.** Application of sodium amide in a few transformations. *Ber.*, 38, 693-694.
- Corey, E. J., Choi, S., 1991.** Highly enantioselective routes to darzens and acetate aldol products from achiral aldehydes and *t*-butyl bromoacetate. *Tetrahedron Lett.*, 32, 2857-2860.
- Coşkun, N., Er, M., 2009.** *cis*-(-)-Menthyl phenylglycidates in the asymmetric synthesis of taxol side chain. *Arkivoc*, (xii) 153-160.
- Dagli, D. J., Yu, P. S., Wemple, J., 1975.** Darzens synthesis of glycidic thiol esters. Formation of a β -lactone by-product. *J. Org. Chem.*, 40, 3173-3178.
- Darzens, G., 1911.** New Method of Preparing Glycidic Esters. *Compt. rend.*, 151, 883-884.
- Erlenmeyer, E., 1892.** Phenyl-*oc*-oxypropionic acid and phenyl-*ap*-propionic acid. *Liebigs Ann. Chem.*, 271, 137-163.
- Ghosh, A. K., Kim, J.-H., 2004.** Stereoselective Chloroacetate Aldol Reactions: Syntheses of Acetate Aldol Equivalents and Darzens Glycidic Esters. *Org. Lett.*, 6, 2725-2728.
- Huang, G. B., Cao, G. F., Wu, K. M., Huang, L., 1999.** Intramolecular Induction of Asymmetric Darzen's Condensation of Aldehydes with Chiral α -Chloroacetates. *Chinese Chemical Letters Vol. 10*, No. 6, 441-442.

- Ohkata, K., Kimura, J., Shinohara, Y., Takagi, R., Yoshkazu, H., 1996.** Asymmetric darzens condensation of ketones with α -chloroacetates by means of (-)-8-phenylmenthyl auxiliary. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2411-2412.
- Pridgen, L. N., Abdel-Magid, A., Lantos, I., Shilcrat, S., Eggleston, D. S., 1993.** Chelation control in metal-assisted aldol addition reactions of α -N-halogenated imide enolates leading to predominantly anti stereoselectivity. An example of a stereocontrolled Darzens reaction *J. Org. Chem.*, 58, 5107-5117.
- Schwartz, A., Madan, P. B., Mohacsi, E., O'Brien, J. P., Todaro, L. J., Coffen, D. L., 1992.** Enantioselective synthesis of calcium channel blockers of the diltiazem group. *J. Org. Chem.*, 57, 851-856.
- Shibata, I., Yamasaki, H., Baba, A., Matsuda, H., 1990.** Stereoselective synthesis of α,β -epoxy ketones by the Darzen's reaction with methyl Nethyl-N-(tributylstannyl)carbamate. *Synlett*, 490-492.
- Stork, G., Worrall, W. S., Pappas, J. J., 1960.** Synthesis and reactions of glycidonitriles. Transformation into α -haloacyl compounds and aminoalcohols. *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 4315-4323.
- Sulmon, P., De Kimpe, N., Schamp, N., Declercq, J. P., Tinant, B., 1988.** A novel Darzens-type condensation using α -chloro ketimines. *J. Org.Chem.*, 53, 4457-4462.
- Takagi, R., Kimura, J., Ohba, Y., Takezono, K., Hiraga, Y., Kojima, S., Ohkata, K., 1998.** Asymmetric induction in Darzens condensation by means of (-)-8-phenylmenthyl and (-) menthyl auxiliaries. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 689-698.
- Vogt, P. F., Tavares, D. F., 1969.** α,β -Epoxy sulfones. Darzens condensation with α -halosulfones. *Can. J. Chem.*, 47, 2875-2881.
- Yliniemela, A., Brunow, G., Flugge, J., Teleman, O. A., 1996.** Cyclic Transition State for the Darzens Reaction. *J. Org. Chem.*, 61, 6723-6726.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ayşe Şirin
Doğum yeri ve Tarihi : Kırcaali / 30.08.1983
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Bursa Kız Lisesi
Lisans : Hacettepe Üniversitesi
Yüksek Lisans : Uludağ Üniversitesi

Çalıştığı Kurum Kurumlar ve Yıl : -
İletişim (e-posta) : ayse_sirin@hotmail.com
Yayımları : -