



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

**HOMOKİRAL EPOKSİTLERİN SENTEZLERİ
VE BAZI DOĞAL BİLEŞİKLERİN
TOTAL SENTEZLERİNDEKİ KULLANIMLARI**

Mustafa ER

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

BURSA 2009



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

**HOMOKİRAL EPOKSİTLERİN SENTEZLERİ
VE BAZI DOĞAL BİLEŞİKLERİN
TOTAL SENTEZLERİNDEKİ KULLANIMLARI**

Mustafa ER

**Prof. Dr. Necdet COŞKUN
Danışman**

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

BURSA 2009



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HOMOKİRAL EPOKSİTLERİN SENTEZLERİ
VE BAZI DOĞAL BİLEŞİKLERİN
TOTAL SENTEZLERİNDEKİ KULLANIMLARI

Mustafa ER

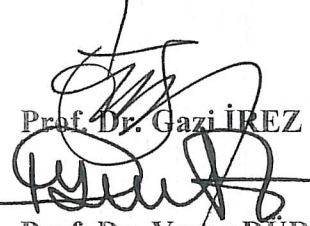
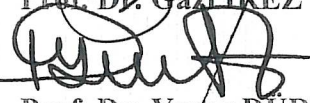
DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

Bu Tez 02.03/2009 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Necati BEŞİRLİ


Prof. Dr. Levent BÜYÜKÜYSAL


Doç. Dr. Mustafa TAVASLI


Prof. Dr. Gazi İREZ

Prof. Dr. Yaşar DÜRÜST

ÖZET

HOMOKİRAL EPOKSİTLERİN SENTEZLERİ VE BAZI DOĞAL BİLEŞİKLERİN TOTAL SENTEZLERİNDEKİ KULLANIMLARI

Bu çalışmada, Darzen koşullarında (-)-mentol kiral yardımcı kullanılarak diastereomerik karışım cis-fenilglisidatlar **2-3a-h** sentezlenerek yapıları ve mutlak konfigürasyonları kanıtlanmıştır. Diastereomerik karışım olan cis-fenilglisidatlardan **2-3a,c,h** kristallendirme yöntemiyle diastereomerlerine ayrıştırılmıştır. **2-3a-h** bileşiklerinin sentezinde süstitüentlerin etkileri incelenmiştir. Reaksiyon karışımında, elektron çeken süstitüentlerin etkisi ile kinetik açıdan **3**, elektron salan grupların varlığında **2** tercih edildiği için daha baskın olduğu ve bu etkilerin Hammett tipi eşitlik $\log(2/3)_X = \rho\sigma_I + \log(2/3)_{X=H}$ ($\rho = -0.35$) ile lineer korelasyonu kanıtlanmıştır.

Homokiral epoksitlerin kullanımı ile taxol yan zincir öncüsü (+)-**8** ve enantiyomeri (-)-**8** sentezlenmiştir. Ritter reaksiyonunda yan ürün olarak oluşan cis-oksazolin karboksilatların **6/7a,h** hidrolizleri sonucunda C-5 karbonunun epimerleşmesi ile (-)-**8** ve (+)-**8** sentezlenmiştir.

Taxol yan zinciri (-)-**17** ve enantiyomeri (+)-**17**, **2a** ve **3a** bileşiklerinin ayrı ayrı kullanılarak veya **2-3a** diastereomerik karışım kullanılarak başarı ile sentezlenmiştir. **11-12a** O-benzoillenmiş azidlerin metanol içinde ve oda sıcaklığında kristallendirilmesi ile diastereosaf **11a** ve **12a** bileşikleri elde edilmiştir. İlk defa azidlerin indirgenmesinde kullanılan TMSCl/Zn sistemi geliştirilmiştir. İndirgenmenin muhtemel mekanizması açıklanmıştır. Cytoxazone enantiyomerlerinden 4-epi (-)-**22** ve 5-epi-cytoxazone (+)-**22** sentezlenmiştir. Taxol yan zincir ve enantiyomerinin imidazolin-3-oksitler üzerinden sentezi için geliştirilen farklı bir yaklaşımın ilk adımı olarak Reformatsky reagentini imidazolin-3-oksitlere katmak suretiyle ilgili **23-26** yapıları başarı ile sentezlenmiştir. Bu arada grubumuz tarafından literatüre kazandırılan imidazolin-3-oksitlerin deoksijenasyonu kantitatif oranlarda gerçekleştirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: arilglisidatlar, Darzen reaksiyonu, taxol yan zinciri, oksazolkarboksilik asit, N-benzoil-(2R,3S)-3-fenilzoserin, Zn-TMSCl indirgenmesi, azidler, Reformatsky reagenti

ABSTRACT**SYNTHESIS OF HOMOCHIRAL EPOXIDES AND THEIR USAGE IN TOTAL SYNTHESIS OF SOME NATURAL COMPOUNDS**

In this study, diastereomeric mixture of cis-phenylglycidates **2-3a-h** was synthesized by using (-) mentol chiral auxiliaries in Darzen conditions and also their structure and absolute configuration were established. **2-3a,c,h** was separated its diastereoisomers from the cis-phenylglycidates diastereomeric mixture over crystallisation. Effect of substituents was examined in the synthesis of **2-3a-h** compounds. In the reaction mixture, because kinetically with the effect of electron withdrawing substituents compound **3** and with the existence of electron donating substituents compound **2** were preferred, effect of substituents becoming more dominant and, the linear correlation of these effects with Hammett type equation ($\log(2/3)_X = \rho\sigma_I + \log(2/3)_{X=H}$) were proven.

Taxol side chain precursor (+)-**8** and its enantiomer (-)-**8** were synthesized by homochiral epoxides. (-)-**8** and (+)-**8** were synthesized with epimerization of C-5 carbon following the hydrolysis of cis-oxazoline carboxylates which were formed from Ritter reaction as by products.

Synthesis of taxol side chain (-)-**17** and its enantiomer (+)-**17** carried on with successfully by using **2a** and **3a** compounds separately or diastereomeric mixture. Diastereopure **11a** and **12a** compounds were obtained with crystallization of **11-12a** O-benzoylated azides in methanol at room temperature. It was the first time using of TMSCl/Zn system for the azide reduction. Probable mechanism of the reduction was elucidated. 4-epi (-)-**22** and 5-epi- Cytoxazone (+)-**22** which were Cytoxazone epimers were synthesized.

As a first step of different approach for the synthesis of taxol side chain and its enantiomer via imidazoline-3-oxides, **23-26** compounds were synthesized successfully by the reaction of Reformatsky reagent with imidazoline-3-oxides. In addition, deoxygenation of imidazoline-3-oxides, which were brought in the literature by our research group, was accomplished in quantitative ratios.

Keywords: arylglycidates, Darzen's reaction, taxol side chain, oxazolecarboxylic acid.

N-benzoyl-(2*R*,3*S*)-3-phenylisoserine, Zn-TMSCl reduction, azides, Reformatsky reagent's

İÇİNDEKİLER	
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	xviii
KISALTMALAR DİZİNİ	xix
FORMÜLLER TABLOSU	xxi
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	
2.1. Homojen ve Heterojen Katalitik Sistemlerde Yapılan Asimetrik Epoksidasyon Çalışmaları	5
2.1.1. Homojen Sistemlerde Yapılan Asimetrik Epoksidasyon	6
2.1.1.1. Sharpless sistemleri ile yapılan asimetrik epoksidasyon	6
2.1.1.1.1. Kiral titanyum katalizörleri	6
2.1.1.1.2. Kiral vanadyum katalizörleri	7
2.1.1.2. Porfirin sistemleri ile yapılan asimetrik epoksidasyon	8
2.1.1.2.1. Demir porfirinler	8
2.1.1.2.2. Rutenyum porfirinler	8
2.1.1.2.3. Mangan porfirinler	9
2.1.1.2.4. Molibden porfirinler	9
2.1.1.3. Salen sistemleri	10
2.1.1.3.1. Mangan ve krom salenler	10
2.1.1.3.2. Kobalt salenler	13
2.1.1.3.3. Paladyum salenler	14
2.1.1.3.4. Rutenyum salenler	14
2.1.1.4. BINOL sistemleri	14
2.1.1.4.1. Lantanyum BINOL'ler	15
2.1.1.4.2. Yiterbiyum BINOL'ler	15
2.1.1.4.3. Gadolinyum ve samaryum BINOL'ler	16
2.1.1.4.4. Kalsiyum BINOL'ler	16
2.1.1.5. Kiral karbonil bileşik sistemleri	17

2.1.1.5.1. Basit kiral ketonlar	17
2.1.1.5.2. Keton türevi polihidrik bileşikler	19
2.1.1.5.3. Kiral aldehitler	19
2.1.1.6. Kiral iminyum tuzları	19
2.1.1.7. Diğer homojen sistemler	20
2.1.1.7.1. Mo-perokso kompleksleri	20
2.1.1.7.2. Lityum kompleksleri	20
2.1.1.7.3. Magnezyum ve çinko kompleksleri	21
2.1.1.7.4. Rutenyum ve metiltrioksorenyum (MTO) kompleksleri	22
2.1.1.7.5. Nikel kompleksleri	22
2.1.1.7.6. Sülfonyum ylidleri	23
2.1.2. Heterojen SistemlerdeYapılan Asimetrik Epoksidasyon Reaksiyonu	24
2.1.2.1. Destek materyalli sharpless sistemleri	24
2.1.2.1.1. Çözünmeyen polimer destekli titanyum kompleksleri	24
2.1.2.1.2. Organik-inorganik hibrid destekli titanyum kompleksleri	24
2.1.2.1.3. Silika destekli kazein-kobalt kompleksleri	24
2.1.2.2. Destek materyalli salen (metal) sistemleri	25
2.1.2.2.1. Polimer destek materyalli salen kompleksleri	25
2.1.2.2.2. Silika destekli salen kompleksleri	25
2.1.2.3. Faz transfer katalizörlü sistemler	26
2.1.2.3.1. Geleneksel faz transfer katalizörleri	26
2.1.2.4. Diğer heterojen sistemler	27
2.1.2.4.1. Destek materyalli BINOL sistemleri	27
2.1.2.4.2. Poliamino asit kataliz sistemleri	28
2.1.3. Darzen Kondenzasyonu	30
2.2. Bazı Doğal Bileşiklerin Total Sentezinde Homokiral Epoksitlerin Kullanımları	41
2.2.1. Fenilzoserin Sentezinde Homokiral Epoksitlerin Kullanımı	41
2.2.1.1. Epoksitler üzerinden yapılan sentezler	41
2.2.1.2. β -Laktam üzerinden yapılan sentezler	55
2.2.1.3. Dihidroksilasyon ve aminohidroksilasyon üzerinden yapılan sentezler	59
2.2.1.4. Diğer reaktifler üzerinden yapılan sentezler	63
2.2.2. Cytosaxone Sentezinde Homokiral Epoksitlerin Kullanımı	73

2.2.3. Diltiazem Sentezinde Homokiral Epoksitlerin Kullanımı	88
2.3. Azidlerin İndirgenme Reaksiyonları	95
2.4. Nitronlara Reformatsky Reagenti ile Katılma Reaksiyonları ve Nitronların Deoksijenasyonu	98
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	100
3.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar	100
3.2. Çalışmada Kullanılan Analitik Saflıktaki Kimyasallar	101
3.3. Çalışmada Sentezlenen Bileşikler	102
3.3.1. Asimetrik Epoksitlerin Sentezleri	102
3.3.2. Homokiral Epoksitlerden Bazı Doğal Bileşiklerin Total Sentezleri	108
3.3.2.1. Fenilizoserin sentezi	108
3.3.2.1.1. Oksazol karboksilik asit yöntemi ile fenilizoserin sentezi	108
3.3.2.1.2. Fenilizoserinin açık zincir üzerinden yapılan sentezi	113
3.3.2.1.2.1. (2-3h) Diastereomerik karışım kullanılarak yapılan sentez	113
3.3.2.1.2.2. a) (3a) Saf diastereomer kullanılarak yapılan sentez	113
b) (3a) Saf diastereomerden tek kap prosedürü kullanılarak yapılan sentez	116
3.3.2.2. Cytosaxone sentezi	119
3.3.3. İmidazolin-3-oksitlerin Kiral Reformatsky Reagentleri İle Reaksiyonları	122
3.3.4. İmidazolin-3-oksitlerin Deoksijenasyonu	125
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	126
4.1. Asimetrik Epoksitlerin Sentezleri ve Cis-diastereoseçicilik Üzerinde Sübstitüent Etkisi	126
4.2. Taxol yan zincir öcüsünün (2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asit) Sentezi	133
4.3. Taxol yan zincirinin ((2R, 3S)-N-benzoil-fenilizoserin) sentezi	138
4.4. Azidlerin TMSCl/Zn Beraberinde İndirgenmeleri	141
4.5. Cytosaxone Sentezine Yönelik Yapılan Çalışmalar	142
4.6. Diltiazem Sentezine Yönelik Yapılan Çalışmalar	144
4.7. İmidazolin-3-oksitlerin Kiral Reformatsky Reagentleri İle Reaksiyonları	146
4.8. İmidazolin-3-oksitlerin Deoksijenasyonu	151
KAYNAKLAR	155

EKLER	176
EK AÇIKLAMALAR	176
1-30 BİLEŞİKLERİNİN FT-IR SPEKTRUMLARI	176
1-30 BİLEŞİKLERİNİN ¹ H-NMR SPEKTRUMLARI	176
1-30 BİLEŞİKLERİNİN ¹³ C-NMR SPEKTRUMLARI	176
TEŞEKKÜR	228
ÖZGEÇMİŞ	229

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Sentezleri planlanan ilgili bileşiklerin formülleri.....	3
Şekil 2.1.1.1.1.1. Allilik alkollerin titanyum katalizli asimetrik epoksidasyonu.....	6
Şekil 2.1.1.1.1.2. Allilik alkollerin titanyum katalizli asimetrik epoksidasyonu.....	6
Şekil 2.1.1.1.1.3 Enallerin indirekt Sharples epoksidasyonu.....	7
Şekil 2.1.1.1.2.1. Allilik alkollerin vanadyum katalizli asimetrik epoksidasyonu.....	7
Şekil 2.1.1.2.1.1. Stiren ve türevlerinin asimetrik epoksidasyonu.....	8
Şekil 2.1.1.2.4.1. Cis-1-propenilfosfonik asitlerin asimetrik epoksidasyonu.....	10
Şekil 2.1.1.3.1.1. Stiren ve cis- β -metilstirenin asimetrik epoksidasyonu.....	11
Şekil 2.1.1.3.1.2. Dihidronaftalenin asimetrik epoksidasyonu.....	12
Şekil 2.1.1.3.1.3. Sharpless-Katsuki asimetrik epoksidasyonu.....	12
Şekil 2.1.1.3.1.4. Kiral epoksiketonların sentezleri.....	13
Şekil 2.1.1.3.1.5. α,β -doymamış aril ketonların magnezyum t-butil peroksit ile epoksidasyonu.....	13
Şekil 2.1.1.4.1.1. α,β -Doymamış karboksilik asit, imidazolit ve basit amitlerin epoksidasyonu.....	15
Şekil 2.1.1.4.2.1. Yiterbiyum binoller katalizörlüğünde asimerik epoksidasyon.....	16
Şekil 2.1.1.5.1.1. Sinamik asit türevlerinin dehidrokolik asit katalizörlüğünde oxone ile epoksidasyonu.....	18
Şekil 2.1.1.5.1.2. 3-keto safra asitinin indüksiyonu ile epoksit oluşum reaksiyonu.....	18
Şekil 2.1.1.7.2.1. α,β -Doymamış karbonil bileşiklerinin epoksidasyonu.....	20
Şekil 2.1.1.7.2.2. Sübstitüe E- veya Z-akrilamidlerden epoksitlerin sentezi.....	21
Şekil 2.1.1.7.2.3. α,β -Doymamış karbonil bileşiklerinin alkil peroksitler ile epoksidasyonu.....	21
Şekil 2.1.1.7.3.1. α,β -Doymamış karbonil bileşiklerinin çinko kompleksleri üzerinden epoksidasyonu.....	22
Şekil 2.1.1.7.6.1. Sülfür ylidleri ile aldehitlerin reaksiyonundan alifatik ve aromatik epoksit sentezleri.....	23
Şekil 2.1.2.3.1.1. Kiral taç eterleri ile chalone'nun enantiyoseçici olarak epoksidasyonu.....	26

Şekil 2.1.2.3.1.2. α,β -Doymamış ketonların Cinchona alkaloidi türevi katalizörlüğünde epoksidasyonu.....	27
Şekil 2.1.2.3.1.3. Enon yapılarının H_2O_2 ile kiral quaterner amonyum tuzları beraberinde epoksidasyonu.....	27
Şekil 2.1.2.4.2.1. α,β -Doymamış ketonların poliamino asit katalizli asimetrik epoksidasyonu.....	28
Şekil 2.1.2.4.2.2. Enonların asimetrik epoksidasyonu.....	28
Şekil 2.1.2.4.2.3. Julia'-Colonna yükseltgenme koşullarında enon yapısının epoksidasyonu.....	29
Şekil 2.1.1.1. O-florbenzaldehit ile etil-2-brombütanoatın Darzen epoksidasyonu.....	30
Şekil 2.1.1.2. Enantiyosaf α,β -epoksi asitlerin sentezi.....	31
Şekil 2.1.1.3. Fenasilklorür ile benzaldehit türevlerinin Darzen kondenzasyonu.....	31
Şekil 2.1.1.4. Trans-(2R,3S) ve (2S,3R)-3-fenilglisidatların Darzen koşullarında sentezleri.....	32
Şekil 2.1.1.5. Darzen koşullarında enantioselektif olarak α,β -epoksi sülfonların sentezleri.....	32
Şekil 2.1.1.6. Katı fazda, immobilize sülfonyum tuzları ile aldehitlerden epoksitlerin sentezi.....	32
Şekil 2.1.1.7. Darzen Koşullarında cis ve trans glisidik asit sentezleri.....	33
Şekil 2.1.1.8. Cis ve trans glisidatların fosfat tamponu içinde PLE ile ayrıştırılmaları.....	33
Şekil 2.1.1.9. Asimetrik epoksitlerin FTK beraberinde haloamidler ve aldehitlerden sentezi.....	34
Şekil 2.1.1.10. Darzen koşullarında gerçekleştirilen epoksidasyon reaksiyonu.....	34
Şekil 2.1.1.11. Heterosübstitüe klorhidrinlerin epoksitlere dönüşüm reaksiyonları.....	34
Şekil 2.1.1.12. İzopropil dikloroasetat ile aldehitlerin Darzen koşullarında reaksiyonu.....	34
Şekil 2.1.1.13. Klorometil fenil sülfonlar ile aldehitler arasında gerçekleşen Asimetrik Darzen reaksiyonu.....	35
Şekil 2.1.1.14. Aldehitler ile metil dikloroasetatın Darzen koşullarında reaksiyonu.....	35
Şekil 2.1.1.15. Metil bromasetatın Darzen koşullarında glisidat türevlerine dönüştürülmesi.....	35
Şekil 2.1.1.16. Kamfor türevi sülfonyum amidler ile aldehitlerin enantioselektif	

Darzen reaksiyonu.....	36
Şekil 2.1.1.17. Aromatik aldehitler ile fenasil klorürün Darzen kondenzasyon reaksiyonu.....	36
Şekil 2.1.1.18. Arilaldehitlerden trans epoksitlerin sentezi.....	36
Şekil 2.1.1.19. Heterohakalı bileşiklerin darzen epoksidasyonu.....	37
Şekil 2.1.1.20. 4-Bromo-but-2-enoik asit metil esterin Darzen epoksidasyonu.....	38
Şekil 2.1.1.21. Darzen koşullarında aril aldehitlerin epoksidasyonu.....	38
Şekil 2.1.1.22. N-(haloasetil)-2-oksazolidinon enolat ile aromatik aldehitlerden trans veya cis epoksi ester sentezleri.....	39
Şekil 2.1.1.23. Tributilstannilkarbammat destekli cis ve trans epoksit sentezleri.....	39
Şekil 2.2.1.1.1. Cis-sinamil alkolden (2R, 3S)-N-benzoil fenilizoserin sentezi.....	41
Şekil 2.2.1.1.2. Trans-metil sinamattan cis-fenilglisidat sentezi.....	42
Şekil 2.2.1.1.3. Fenilizoserinin oksazolidin formunun sentezi.....	42
Şekil 2.2.1.1.4. Etil fenil propiyolattan (2R,3S)-fenilizoserinin total sentezi.....	43
Şekil 2.2.1.1.5. Enonların poli-L-leusin katalizörlüğünde yükseltgenerek epoksi ketonlara daha sonra bu bileşiklerin (2R,3S)-fenilizoserinlere dönüştürülmesi.....	44
Şekil 2.2.1.1.6. Trans-glisidatlardan elde edilen cis-glisidatların N-benzoil fenilizoserine dönüştürülmesi.....	45
Şekil 2.2.1.1.7. N-benzoil fenilizoserin izomerlerinin trans-etil glisidattan sentezleri.....	45
Şekil 2.2.1.1.8. Etil-2-kloro-3-fenil-3-okzopropiyonattan elde edilen cis-metil fenilglisidat ile (2R,3S)-fenilizoserin sentezi.....	46
Şekil 2.2.1.1.9. Syn ve anti-3-kloro-2-hidroksi-3-fenilpropanoattan fenilizoserin izomerlerinin sentezi.....	47
Şekil 2.2.1.1.10. Sinamatlardan (2R,3S) ve (2S,3R)-fenilglisidatların sentezleri.....	48
Şekil 2.2.1.1.11. Taxol yan zincirinin iki farklı viniloğunun L-Arabinoz ve metil 3-fenilglisidat'tan yola çıkılarak sentezi.....	49
Şekil 2.2.1.1.12. (2S,3R)-2,3-dihidroksi-3-fenil-propanoik asit metil esterinden yola çıkarak (2R,3S)-fenilizoserin sentezi.....	50
Şekil 2.2.1.1.13. N-benzoil- ve N-Boc-3-fenilizoserinin fosfonat analoglarının sentezleri.....	50
Şekil 2.2.1.1.14. Metil sinamattan başlayarak ttal taxotere sentezi.....	51

Şekil 2.2.1.1.15. Çeşitli başlangıç maddelerinden yola çıkılarak yapılan Taxol yan zincir total sentezlerine ait % verim değerleri.....	53
Şekil 2.2.1.1.16. Fenilglisidatların lipaz enzimi ile enantiyomerlerine ayrıştırılması.....	53
Şekil 2.2.1.1.17. cis ve trans- α,β -epoksi esterlerinden fenilizoserin sentezi.....	54
Şekil 2.2.1.1.18. Darzen koşullarında asimetrik epoksidasyon ve Ritter reaksiyonu.....	54
Şekil 2.2.1.2.1. Taxol C-13 yan zincirinin β -laktam araürünü üzerinden sentezi.....	55
Şekil 2.2.1.2.2. Lityum enolat ile N-TMS-iminin reaksiyonundan β -laktam sentezi.....	55
Şekil 2.2.1.2.3. N-süstitüe olmamış 3-hidroksi-4-fenil-2-azetidion ve türevlerinin sentezi.....	56
Şekil 2.2.1.2.4. 3-Hidroksi-4-aril-2-azetidion ve türevlerinin sentezleri.....	56
Şekil 2.2.1.2.5. 3-hidroksi-4-fenil β -laktam türevlerinin lipaz katalizörlüğünde enantiyoselektiv transesterifikasyonu ile eldesi.....	57
Şekil 2.2.1.2.6. α -Keto- β -laktam izomerlerinin eldesi ve ayrıştırılması.....	57
Şekil 2.2.1.2.7. cis-Boc-laktamın N-Boc-L-Leusinol den eldesine ait retrosentez şeması.....	58
Şekil 2.2.1.3.1. Metil sinamattan asimetrik dihidroksilleme ile fenilizoserin sentezi.....	59
Şekil 2.2.1.3.2. Dihidroksi sinamik asit ve esterlerinden N-benzoil fenilizoserin sentezi.....	60
Şekil 2.2.1.3.3. Fenilizoserinin 2-sülfür analoglarının sentezleri.....	61
Şekil 2.2.1.3.4. Trans-metil sinamatın asimetrik dihidroksilasyonu ile fenilizoserin sentezi.....	61
Şekil 2.2.1.3.5. cis- ve trans-Oksazolin-5-karboksilatların izopropil trans-sinamatlardan sentezi.....	62
Şekil 2.2.1.4.1. Fenilglisinden (2R,3S)-fenilizoserin sentezi.....	63
Şekil 2.2.1.4.2. (S)-(+)-Fenilglisin üzerinden gerçekleştirilen fenilizoserin sentezi.....	64
Şekil 2.2.1.4.3. Fenilizoserinin tiyoniklorür ile halkalaştırılma reaksiyonları ve ele geçen yapıların Baccatin III ile etkileştirilmeleri.....	65
Şekil 2.2.1.4.4. (2R,3S)-2-Metoksi 3-fenil 3-[(S)-metilbenzilamino] propanoatın sentezi ve bu bileşik üzerinden fenilizoserin sentezi.....	66
Şekil 2.2.1.4.5. (R)-1-fenil-2-propenilaminden (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroksi-3-fenilpropanoik asit metil esteri sentezi.....	67
Şekil 2.2.1.4.6. L-fenilglisinden başlayarak gerçekleştirilen (4S,5R)-2,4-difeniloksazolin-5-karboksilik asit sentezi.....	68
Şekil 2.2.1.4.7. Trans-olefinik diollerden taxol yan zincirinin korunmuş hali olan	

oksazolin karboksilik asit sentezi.....	69
Şekil 2.2.1.4.8. Shibasaki'nin asimetrik Henry reaksiyonu ile lantanyum (R)-binaftol kompleksi katalizörlüğünde gerçekleştirilen fenilizoserin sentezi.....	70
Şekil 2.2.1.4.9. α -kloro- β -keto esterlerin N-benzoil-fenilizoserine dönüştürülmesi.....	70
Şekil 2.2.1.4.10. N-benzoil fenil izoserin metil esterine yönelik Heck reaksiyonu.....	71
Şekil 2.2.1.4.11. Keten asetal ile N-benzoilbenzaldiminden fenilizoserin sentezine yönelik retrosentez şeması.....	71
Şekil 2.2.1.4.12. Nitronlardan (2S, 3S)-N-benzoil ve N-Boc-fenilizoserin sentezi.....	71
Şekil 2.2.1.4.13. Amitlerin stereoseçimli olarak iyodohalkalaşması sonucunda N-benzoil-syn-fenilizoserin sentezi.....	72
Şekil 2.2.2.1. Mannitolden başlayarak (+)-5-epi-Cytoxazone sentezi.....	74
Şekil 2.2.2.2. (4R, 5R)-Cytoxazone'un otal sentezi.....	75
Şekil 2.2.2.3. p-hidroksi-D-fenilglisin den başlayarak (-)-Cytoxazone ve (+)-5-Epi-cytoxazone'un sentezleri.....	77
Şekil 2.2.2.4. (D)-(-)-4-hidroksifenilglisinden yola çıkarak (-)-Cytoxazone ve (+)-epi-Cytoxazone'un sentezleri.....	78
Şekil 2.2.2.5. Allil p-metoksifenilhidroksimat bileşiğinden (+)-Cytoxazone sentezi.....	79
Şekil 2.2.2.6. Etil p-metoksisinamatın asimetrik dihidroksilasyonu ile 4-epi-Cytoxazone sentezi.....	80
Şekil 2.2.2.7. (-)-Cytoxazone sentezine dair retrosenteik planlar.....	80
Şekil 2.2.2.8. (R)-1-(1-naftil)etilaminin Petasis reaksiyonu ile Cytoxazone sentezi.....	81
Şekil 2.2.2.9. Etil p-metoksisinamat bileşiğinin asimetrik dihidroksilasyonu ile (-)-Cytoxazone ve epimerinin sentezi.....	82
Şekil 2.2.2.10. Metil p-metoksisinamat bileşiğinden Sharpless asimetrik aminohidroksilasyon reaksiyonu ile Cytoxazone sentezi.....	83
Şekil 2.2.2.11. Metil p-metoksisinamatın dihidroksilasyonu ile (-)-Cytoxazone sentezi.....	84
Şekil 2.2.2.12. (-)-Cytoxazone total sentezi.....	85
Şekil 2.2.2.13. α -hidroksi keton üzerinden (-)-Cytoxazone sentezinin retrosentez planı.....	86
Şekil 2.2.2.14. CSI ile direk aminasyon yöntemiyle (-)-cytoxazone sentezi.....	86
Şekil 2.2.2.15. 3-Hidroksi- β -laktamlardan (-)-cytoxazone ve stereoizomerlerinin sentezleri.....	87
Şekil 2.2.2.16. (+)-epi-Cytoxazone'nun asimetrik sentezi.....	87

Şekil 2.2.3.1. Diltiazemin chalcone üzerinden sentezi.....	88
Şekil 2.2.3.2. Kiral 2-metilkrotonil imidler üzerinden Diltiazem sentezi.....	89
Şekil 2.2.3.3. 4-kloro-3-metilfenil 3-(4-metoksifenil)glisidatı üzerinden Diltiazem sentezi.....	90
Şekil 2.2.3.4. Diltiazemin trans-fenilglisidatlardan retrosentezi.....	91
Şekil 2.2.3.5. α , α -diklorosililketen asetal ile p-anisaldehydin Mukaiyama aldol reaksiyonu.....	92
Şekil 2.2.3.6. Metil trans-sinamattan metil trans-fenil glisidat sentezi ve Diltiazemin retrosentezi.....	93
Şekil 2.2.3.7. cis-Sinamat esterlerin Salen-Mn(III) kompleksleri katalizörlüğünde yükseltgenmeleri.....	93
Şekil 2.2.3.8. Diltiazem total sentezi.....	94
Şekil 2.3.1. Azidlerin Bu_3SnH -katalizli indirgenmesi.....	95
Şekil 2.3.2. β -D-Glikosilazidlerin tetratıyomolibdat ile indirgenmesi.....	96
Şekil 2.3.3. Aromatik azidlerin tribütılgermanyum hidrit ile aniline indirgenmesi.....	96
Şekil 2.3.4. Fenasil azidlerin elektrokimyasal indirgenmesi.....	96
Şekil 2.3.5. Azidlerin $NaBH_4$ ile katalitik miktarda kalay(IV) 12-benzenditiyolat beraberinde aminlere dönüştürülmesi.....	97
Şekil 2.4.1. 3,4-dihidroizokinolin-N-oksitlerin N-C ikili bağına Reformatsky reagentinin katılması.....	98
Şekil 2.4.2. İminlerin Reformatsky şartlarında β -laktam ve β -aminoesterlere dönüştürülmesi.....	98
Şekil 2.4.3. Nitronların $InCl_3$ ile deoksijenasyonu.....	99
Şekil 2.4.4. N-oksitlerin Ru_3ClxH_2O ile deoksijenasyonu.....	99
Şekil 4.1.1. (2R,3R)- ve (2S,3S)-mentil 3-ariloksiran-2-karboksilatların 2/3a-h. sentezleri.....	126
Şekil 4.1.2. $\log(2/3)$ vs σ_1 değerlerinin grafiği.....	128
Şekil 4.1.3. 2 ve 3. Glisidatların oluşumuna dair muhtemel geçiş halleri.....	129
Şekil 4.2.1. Taksolün yarı sentezinde yaygın olarak kullanılan son basamağı.....	133
Şekil 4.2.2. (2R,3R)-mentil 3-fenilglisidatların 2a,h Taxol yan zincir öncüsüne ve enantiyomerine dönüştürülmesi.....	134
Şekil 4.2.3. (2S,3S)-mentil 3-fenilglisidatın 3a,h enantiyosaf oksazolin karboksilik	

asitlere 8 dönüşümü.....	135
Şekil 4.2.4. (4R,5R)-(4S,5S)-2,4-Difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asit (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metilsikloheksil ester 6/7a hidrolizi.....	136
Şekil 4.2.5. (4R,5R)-(4S,5S)-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asit (-)-Mentil ester 6/7a hidrolizi.....	137
Şekil 4.2.6. (4S,5R)-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asit (-)-Mentil esterin 4a sentezi.....	137
Şekil 4.3.1. Taxol, baccatin III ve taxol yan zincir enantiyomerlerinin yapıları.....	138
Şekil 4.3.2. Taxol yan zincirinin retrosentetik analizi.....	138
Şekil 4.3.3. 2a ve 3a 'dan Taxol yan zincir ve enantiyomerinin sentezi.....	139
Şekil 4.4.1. Azidlerin 12 , 13 Zn-TMSCl ile indirgenmesinin muhtemel mekanizması.....	141
Şekil 4.5.1. 4-epi ve 5-epi-Cytoxazone sentezi.....	142
Şekil 4.6.1. Diltiazem sentezine yönelik retrosentez planı.....	144
Şekil 4.6.2. 2-3f'den Diltiazem sentezine yönelik yapılan çalışmalar.....	144
Şekil 4.6.3. 3-(2-Amino-fenisülfanil)-2-hidroksi-3-(4-metoksi-fenil)-propiyonik asit 2-izopropil-5-metil-sikloheksil esterin enerji minimize edilmiş hali.....	145
Şekil 4.7.1. Fenilizoserin ve enantiyomerinin imidazolidinler üzerinden retrosentez planı.....	147
Şekil 4.7.2. Fenilizoserin ve enantiyomerinin imidazolidin-3-oksitler üzerinden retrosentez planı.....	148
Şekil 4.7.3. Triaril-imidazolin-3-oksitlerden Reformatsky şartlarında triaril-tetrahidro-imidazo[1,5- <i>b</i>]izoksazol-2-on sentezleri.....	148
Şekil 4.8.1. 2,5-dihidro-1H-imidazol türevlerinin karşılık gelen imidazolin-3-oksit bileşiklerinden deoksijenasyon yöntemiyle eldesi.....	151
Şekil 1. (-)- 1 Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	177
Şekil 2. (+)- 1 Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	178
Şekil 3. 2a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	179
Şekil 4. 3a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	180
Şekil 5. 2-3a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	181
Şekil 6. 2-3b Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	182
Şekil 7. 2c Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	183
Şekil 8. 3c Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	184
Şekil 9. 2-3c Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	185

Şekil 10. 2-3d Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	186
Şekil 11. 2-3e Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	187
Şekil 12. 2-3f Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	188
Şekil 13. 2-3g Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	189
Şekil 14. 2h Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	190
Şekil 15. 3h Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	191
Şekil 16. 2-3h Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	192
Şekil 17. 4a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	193
Şekil 18. 5a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	194
Şekil 19. 6a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	195
Şekil 20. 7a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	196
Şekil 21. (+)-8 Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	197
Şekil 22. (-)-8 Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	198
Şekil 23. 4-5a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	199
Şekil 24. 4-5h Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	200
Şekil 25. 6-7a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	201
Şekil 26. 6-7h Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	202
Şekil 27. (±)-8 Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	203
Şekil 28. 9a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	204
Şekil 29. 11a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	205
Şekil 30. 12a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	206
Şekil 31. 13a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	207
Şekil 32. 15a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	208
Şekil 33. (-)-17 Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	209
Şekil 34. (+)-17 Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	210
Şekil 35. 9-10a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	211
Şekil 36. 11-12a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	212
Şekil 37. 13-14a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	213
Şekil 38. 15-16a Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	214
Şekil 39. (±)-17 Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	215
Şekil 40. 11-12h Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	216
Şekil 41. 13-14h Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	217

Şekil 42. 15-16h Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	218
Şekil 43. 9-10f Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	219
Şekil 44. 18-19f Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	220
Şekil 45. 20-21f Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	221
Şekil 46. (±)-22 Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	222
Şekil 47. 23 Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	223
Şekil 48. 24 Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	224
Şekil 49. 25 Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	225
Şekil 50. 26 Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	226
Şekil 51. 27 Bileşiğinin FT-IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	227

TABLolar DİZİNİ

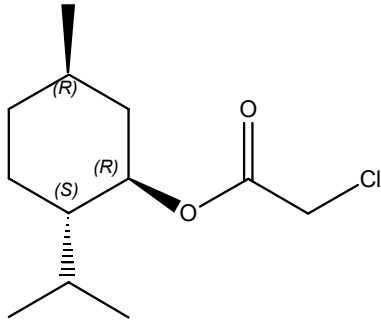
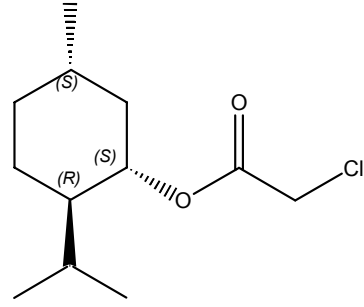
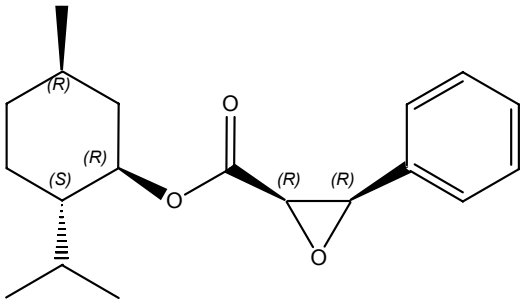
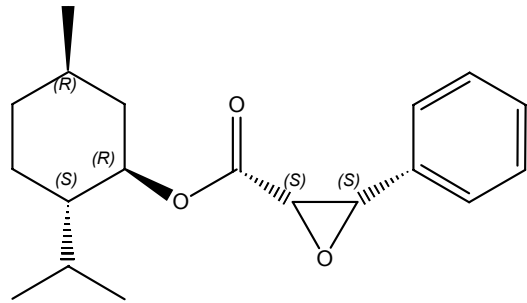
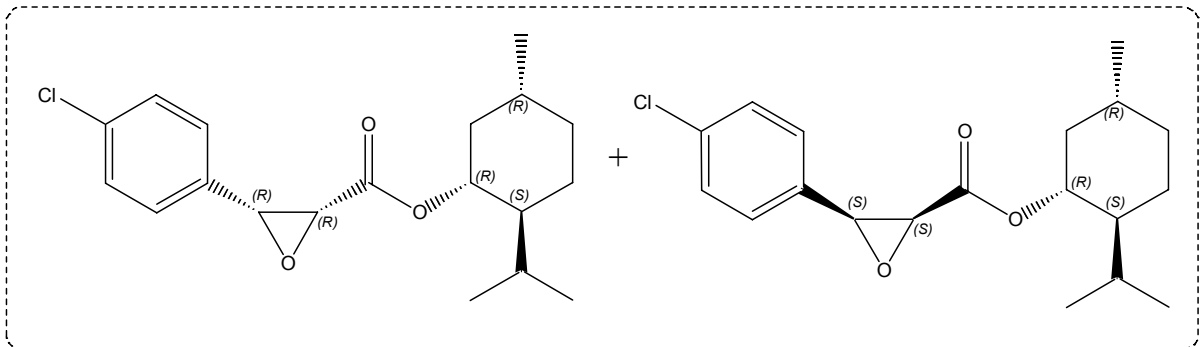
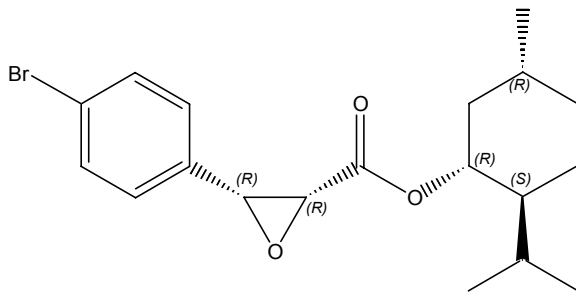
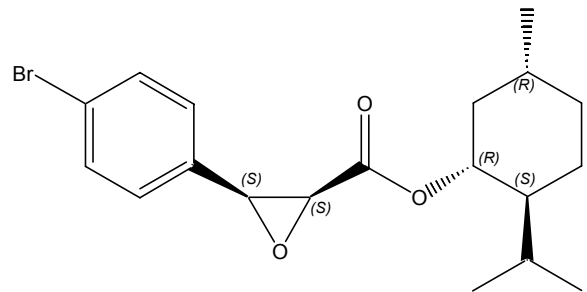
Tablo 2.1.1.1. Darzen Koşullarında Oluşan Epoksitlerin Cis / Trans Oranları.....	30
Tablo 4.1.1. <i>cis</i> diastereomerik karışımların 2a-h ve 3a-h sentezleri.....	127
Tablo 4.1.2. (2R,3R):(2S,3S) 2-3a Diasteromerik Karışımların Oda Sıcaklığında Kristallendirme Yöntemiyle Saflaştırılmaları.....	131
Tablo 4.1.3. (2R,3R):(2S,3S) 2-3a Diasteromerik Karışımların -45 °C’de Kristallendirme Yöntemiyle Saflaştırılmaları.....	131
Tablo 4.2.1. trans ve cis- Mentil-2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilatların sentezleri.....	133
Tablo 4.2.2. (4R,5R)-(4S,5S)-2,4-Difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asit (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metilsikloheksil ester 6/7a hidrolizi.....	136
Tablo 4.7.1. Triaril-tetrahidro-imidazo[1,5- <i>b</i>]izoksazol-2-on Sentezleri.....	149
Tablo 4.7.2. Triaril-tetrahidro-imidazo[1,5- <i>b</i>]izoksazol-2-onların Optikçe Aktiflik Değerleri.....	149
Tablo 4.8.1. 2,5-dihidro-1H-imidazol Türevlerinin Sentezleri.....	151

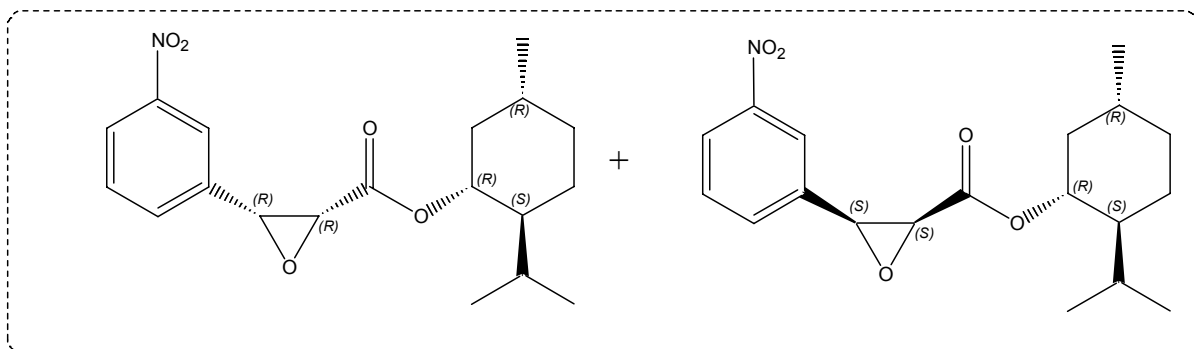
KISALTMALAR DİZİNİ

AE	Asimetrik Epoksidasyon
Bu ₂ BOTf	Dibütilboriltriflat
CAN	Seryum Amonyum Nitrat
CDI	Karbodiimit
DBU	1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DCC	Disiklohekzilkarbodiimid
(DHQ) ₂ PHAL	Hidrokinin 1,4-ftalazindil dieter
DIAD	Diizopropil azodikarboksilat
DIBAL-H	Diizobutilaluminyum hidrür
DIC	Çözünmeyen İnorganik Karbon
DIPEA	N,N'-diizopropiletilamin
DMAP	Dimetilaminopiridin
DME	1,2-Dimetoksietan
DMF	N,N-Dimetilformamid
DQCB	Dihidroquinidin 4-klorobenzoat
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
LDA	Lityum diizopropilamit
MCPBA	meta-Kloroperoksibenzoik Asit
NMO	N-Metilmorfolin-N-Oksit
PLL	poli(L-lisin)
PNBA	p-nitro benzoik asit
PPNO	p-fenilpiridin N-oksit
PTC	Faz Transfer Katalizörü
PTSB	pirüvaldehit bis(N,N'-dibütil tiyosemikarbazon)
TBAB	Tetrabütilamonyum bromür
TBAHS	Tetrabütilamonyum hidrojensülfat
TBAI	Tetrabütilamonyum iyodür
TBDMS	t-Bütildimetilsilil
TBDPSCI	ter-bütildifenilsilil klorür
THAB	Tetrahekzilamonyum bromür

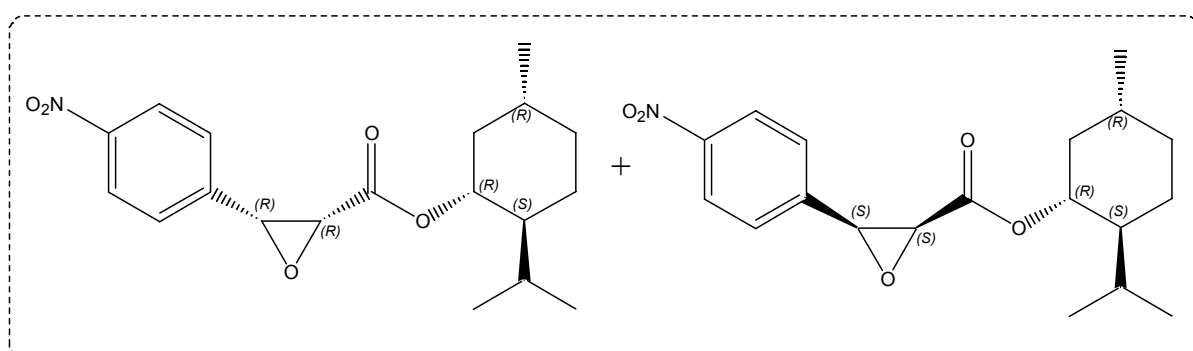
THF	Tetrahidrofuran
TPP	Trifenilfosfin
TsCl	p-Toluen Sülfonil Klorür
UHP	Üre-Hidrojen Peroksit

FORMÜLLER TABLOSU

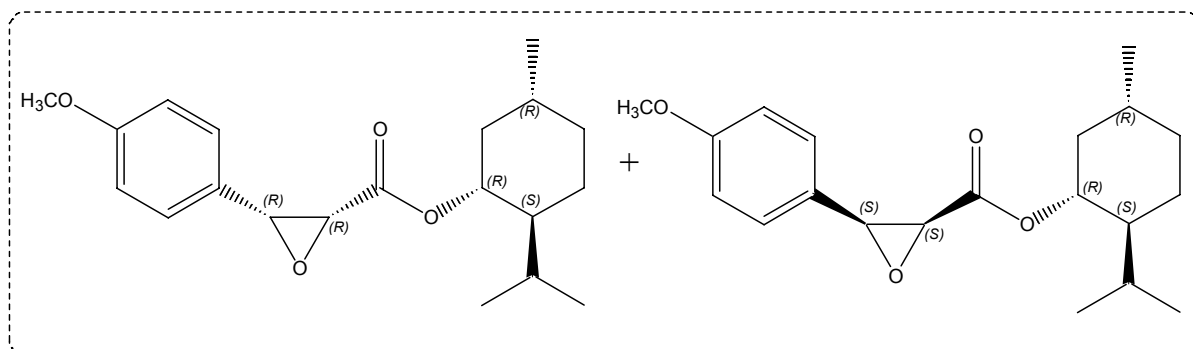
**(-)-1****(+)-1****2a****3a****2-3b****2c****3c**



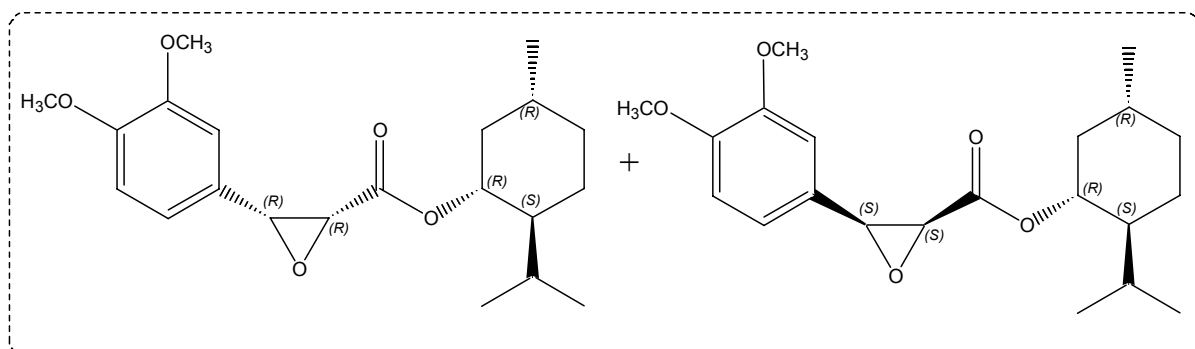
2-3d



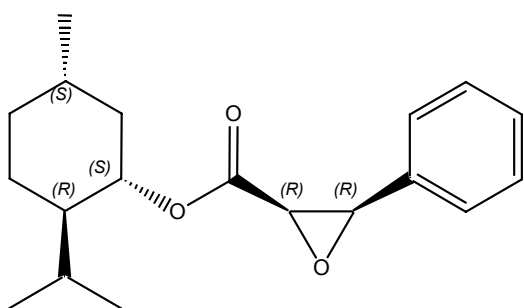
2-3e



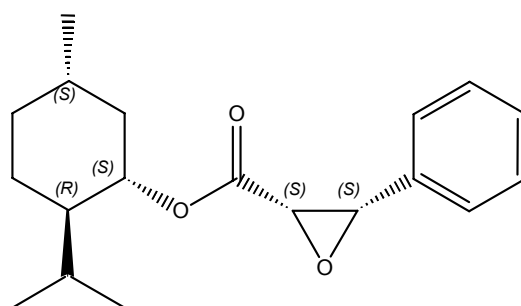
2-3f



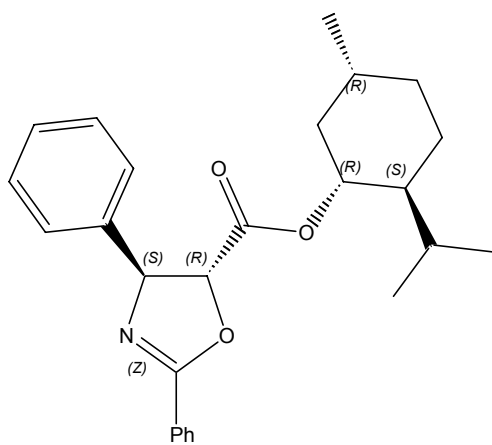
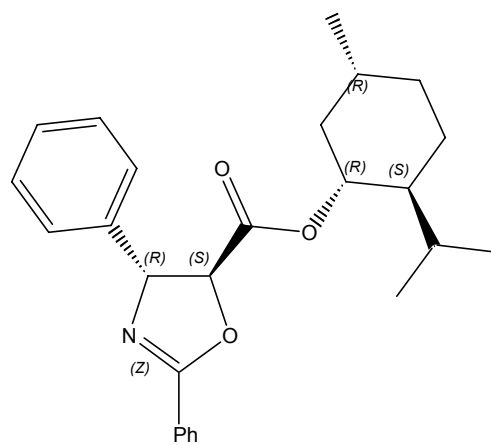
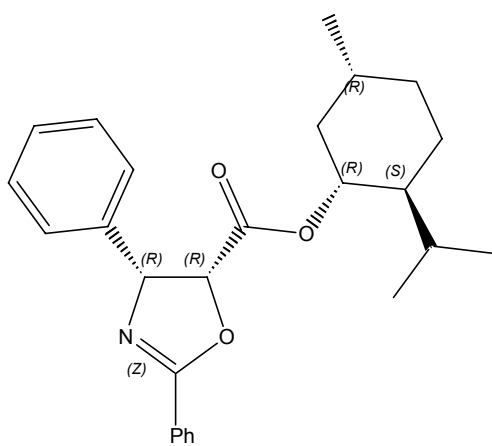
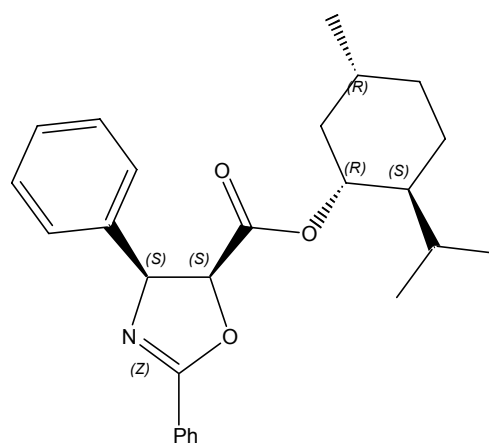
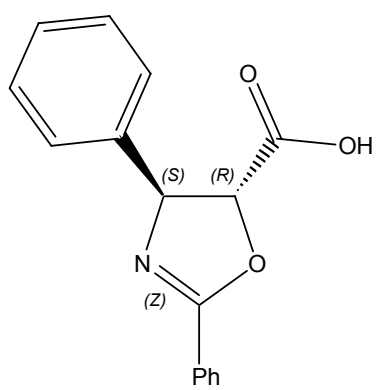
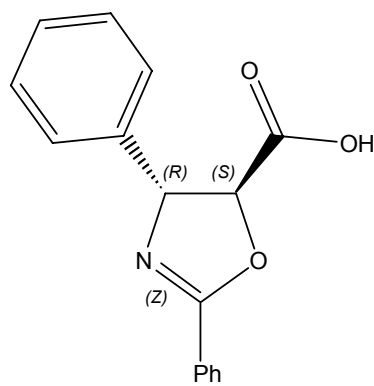
2-3g

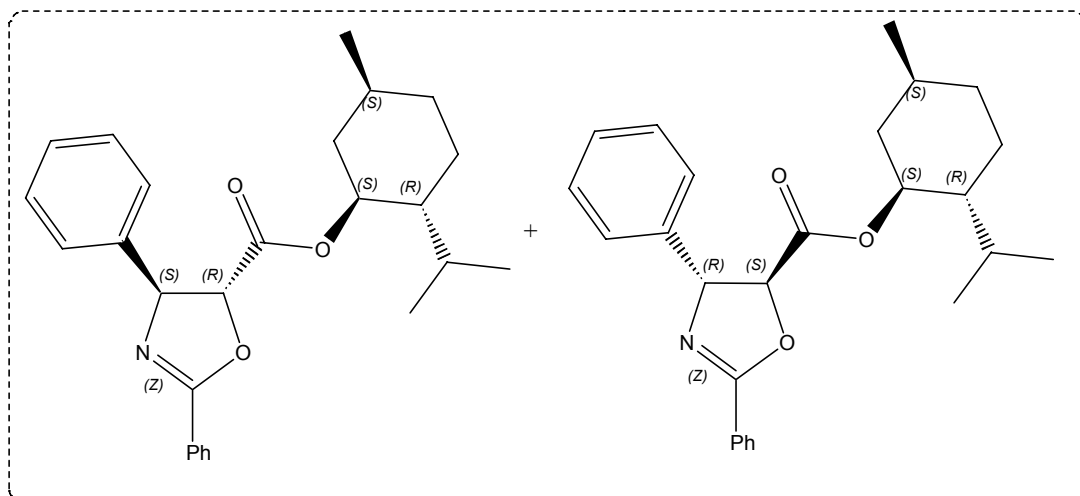


2h

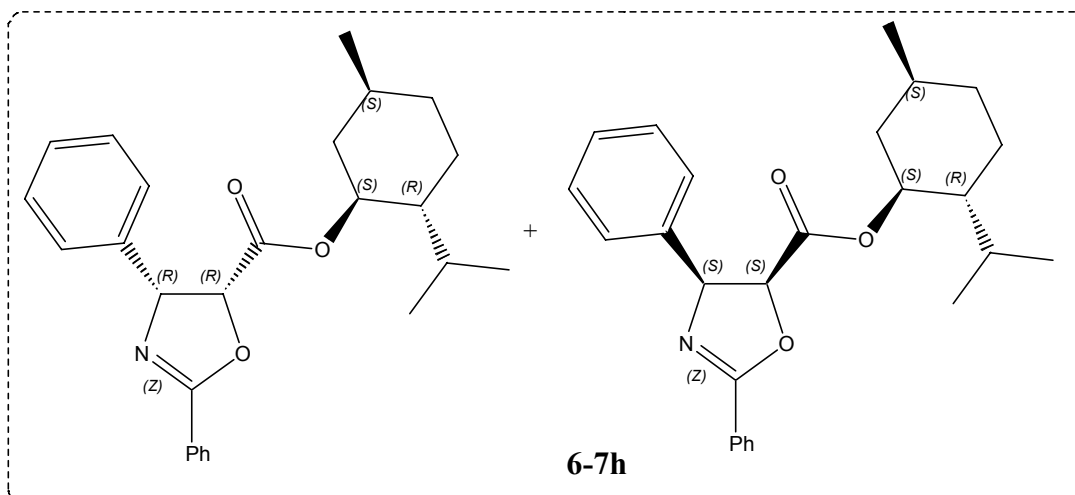


3h

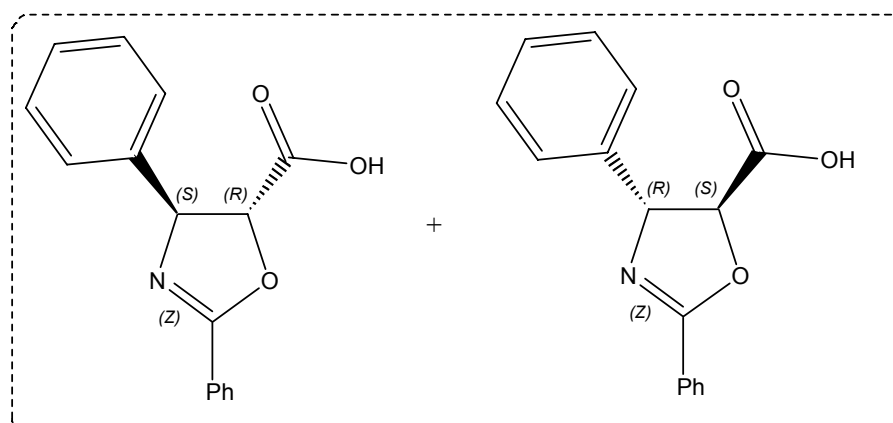
**4a****5a****6a****7a****(+)-8****(-)-8**



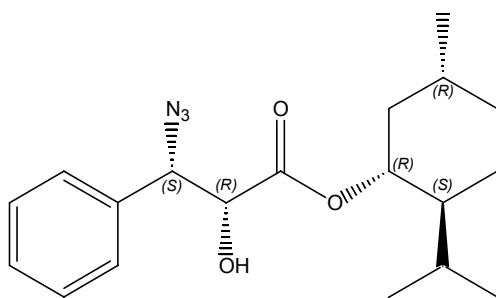
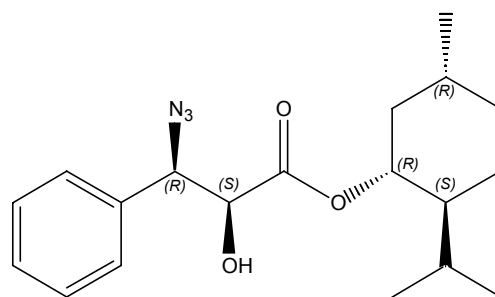
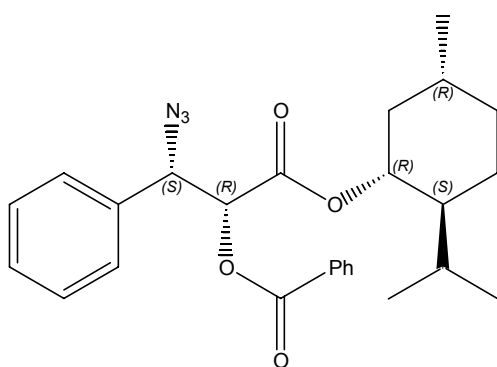
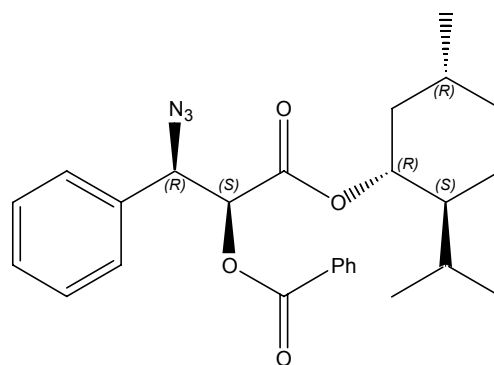
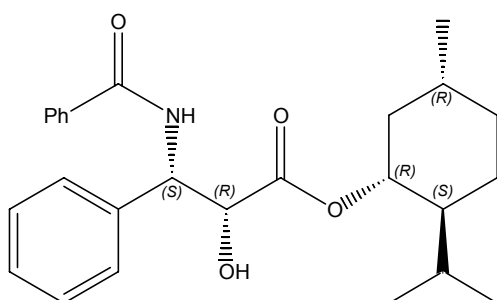
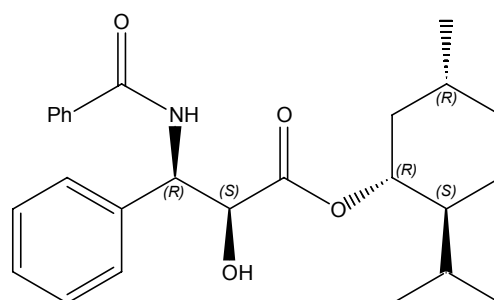
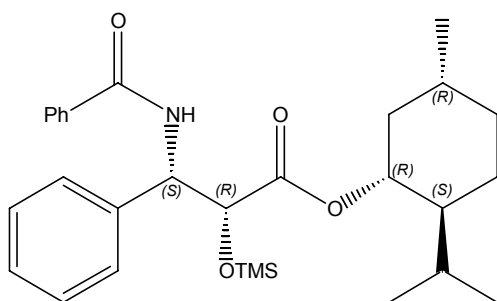
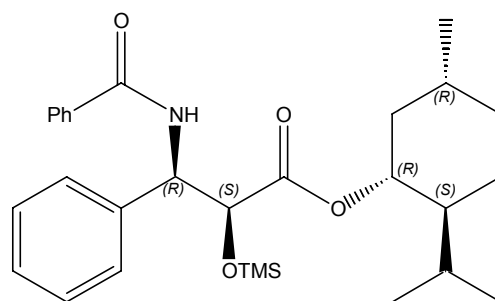
4-5h

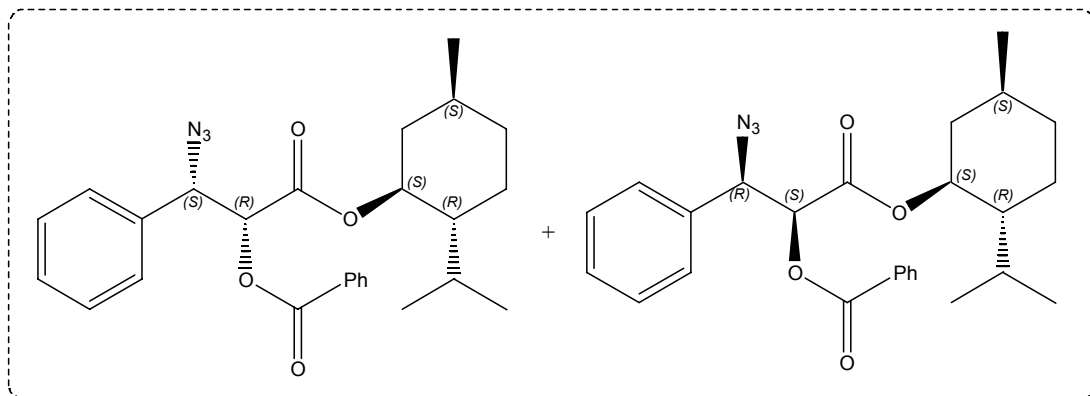
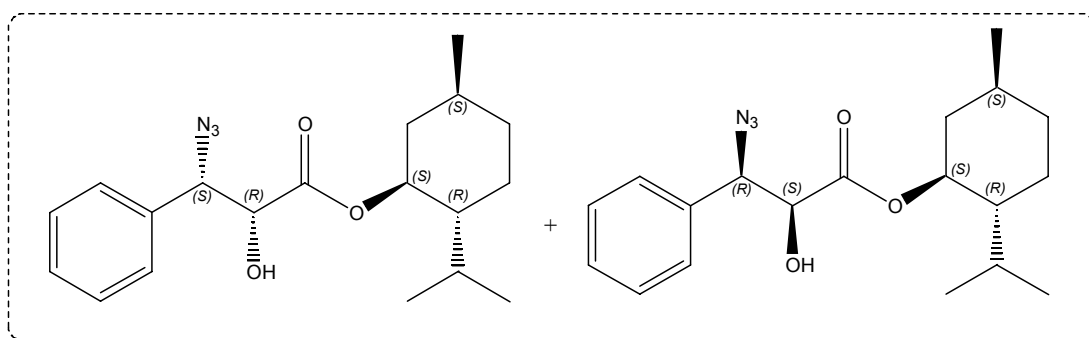
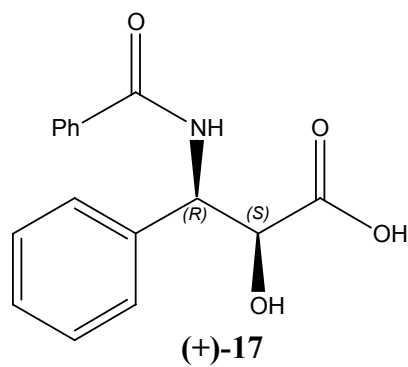
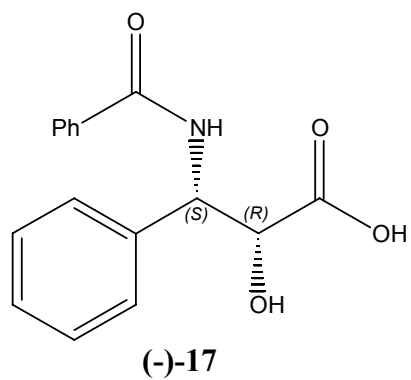


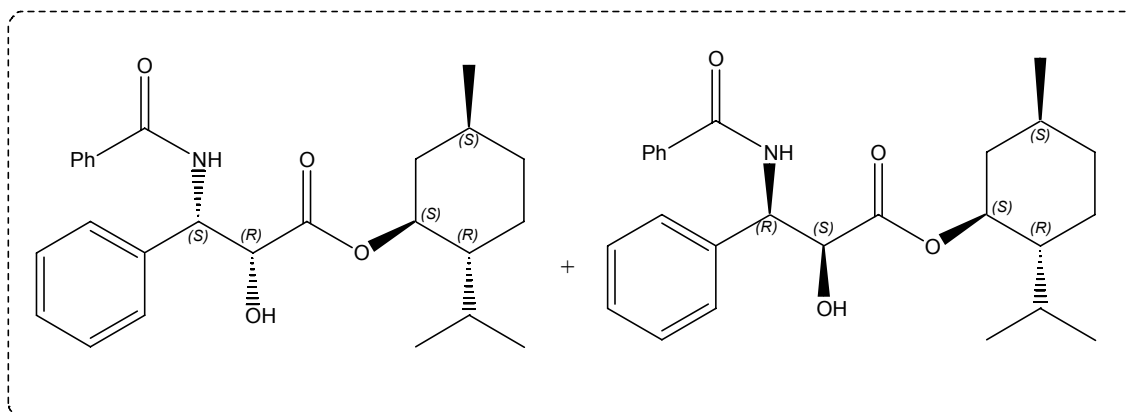
6-7h



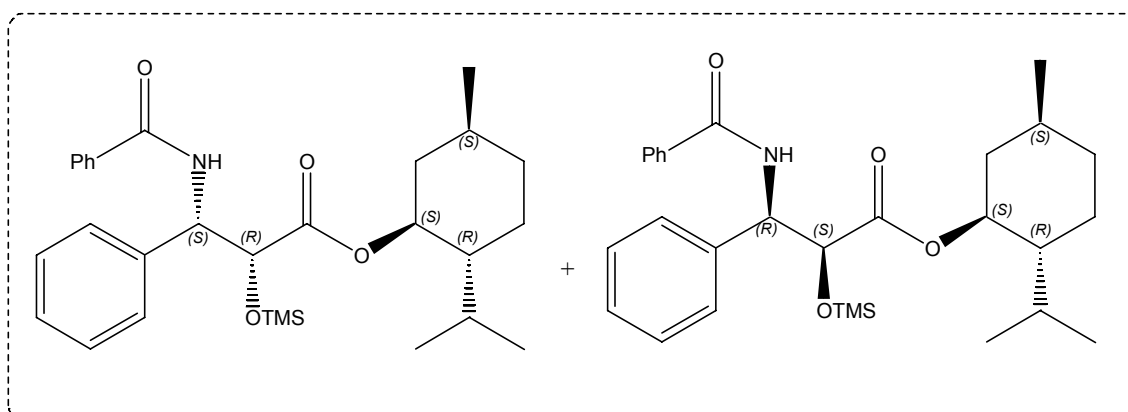
(±)-8

**9a****10a****11a****12a****13a****14a****15a****16a**

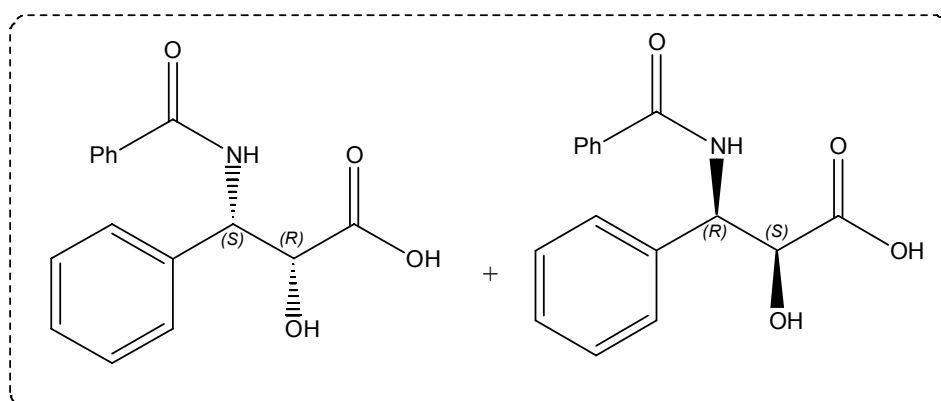




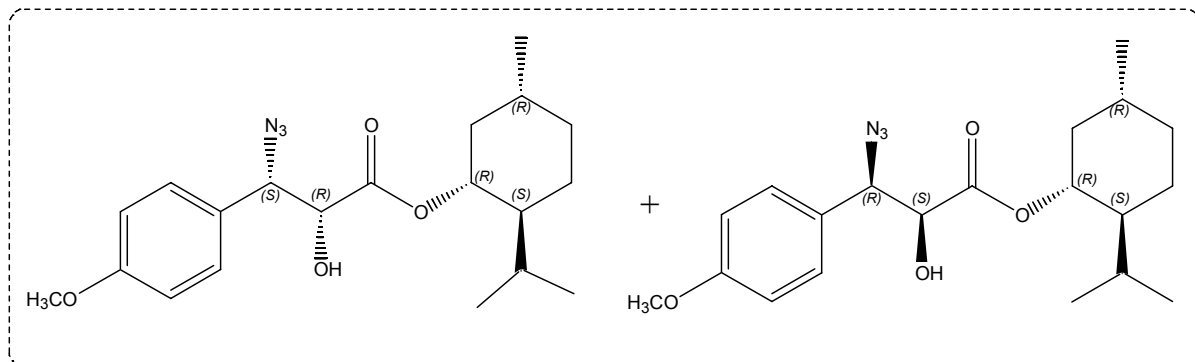
13-14h



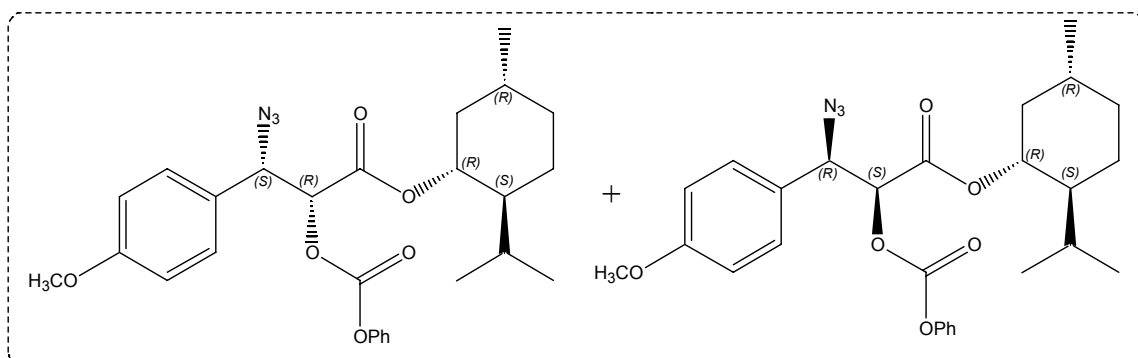
15-16h



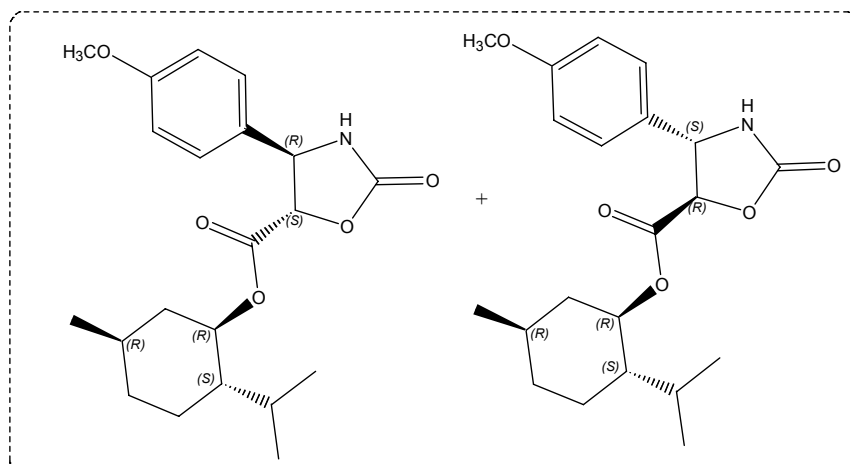
(±)-17



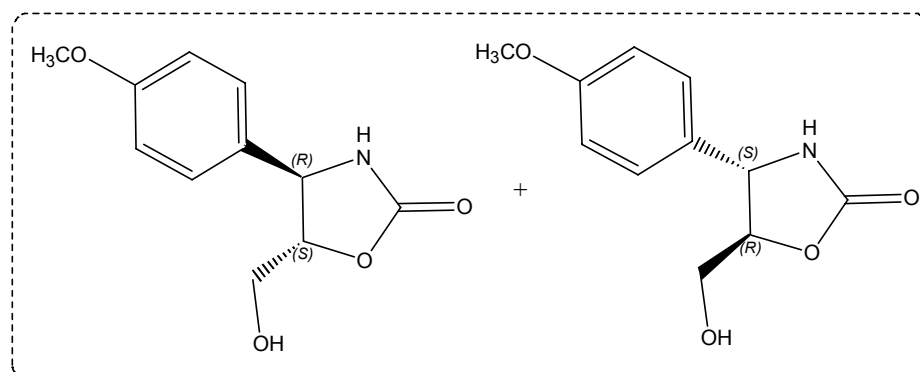
9-10f



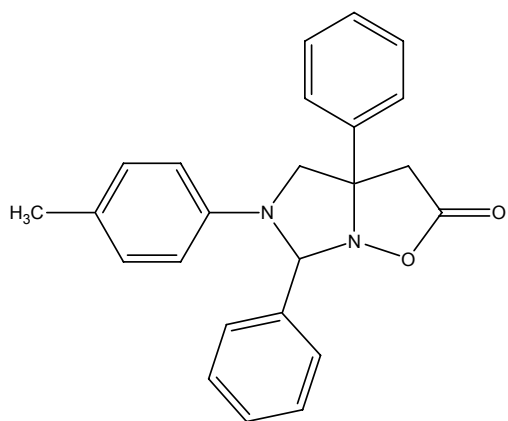
18-19f



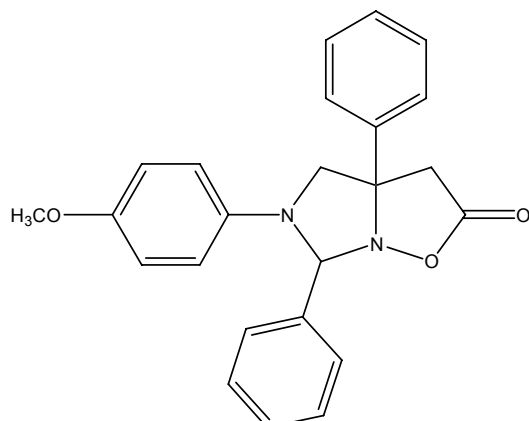
20-21f



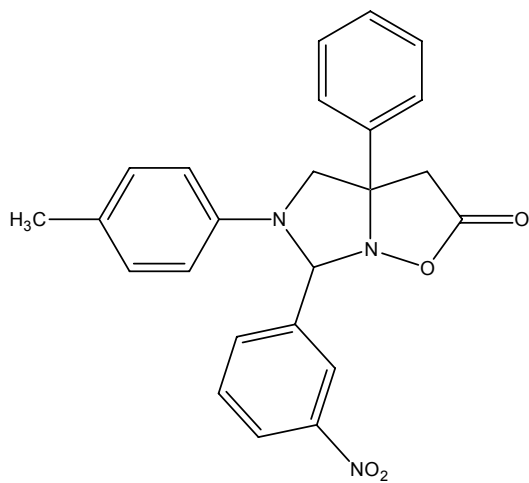
(±)-22



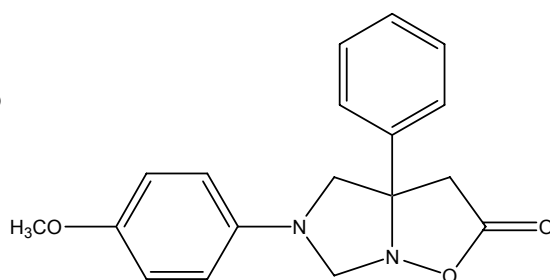
23



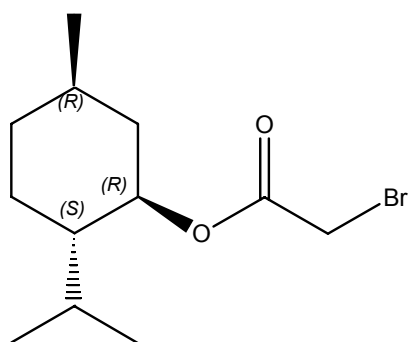
24



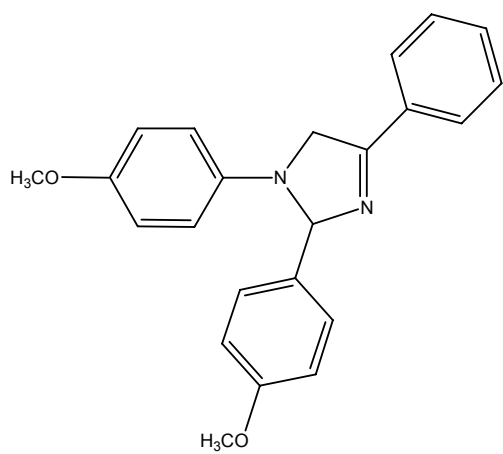
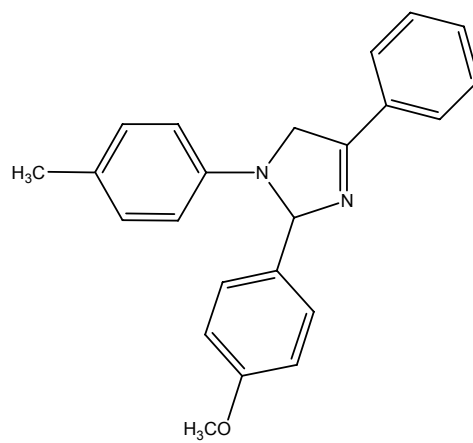
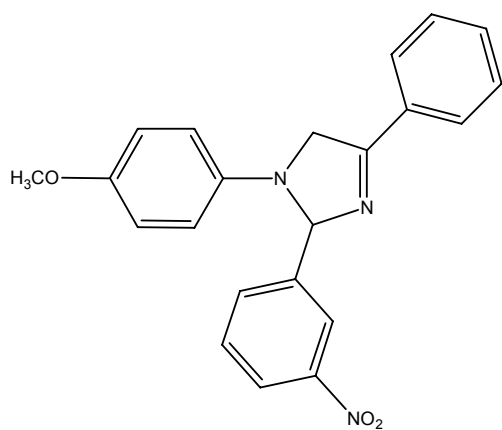
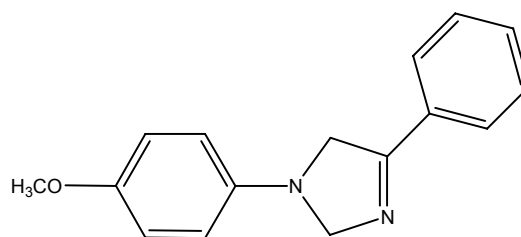
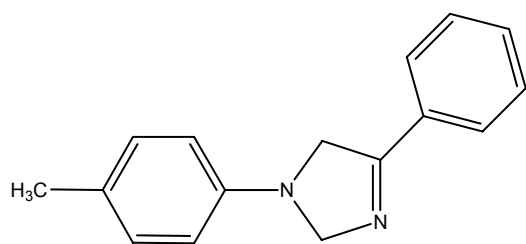
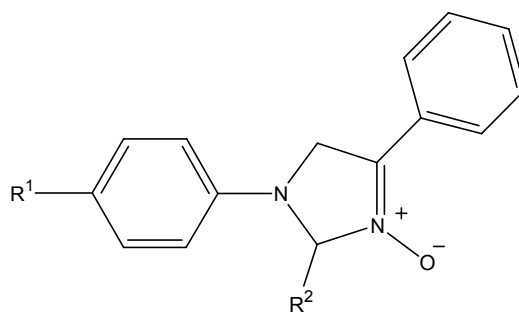
25



26



27

**28****29****30****31****32****33**

1. GİRİŞ

Asimetrik epoksidasyon ile ilgili çalışmalar son yıllarda gittikçe önem kazanmaktadır. Homokiral epoksitlerin total sentezlerde kullanımı bu alanda yapılan çalışmaların yoğunluk kazanmasına neden olmaktadır. Ayrıca çoğu doğal bileşiğin yapısında oksiran halkası bulunmaktadır. İlk asimetrik epoksit sentez çalışmalarına seksenli yılların başlarında Sharpless ve grubu tarafından başlanmıştır. Daha sonra asimetrik epoksitlerin sentezine yönelik çalışmalar araştırmacıları farklı reaktif ve oksidant arayışına itmiştir. Bunun sonucunda ise; oxone, sodyum hipoklorit, iyodozilbenzen, alkil hidroperoksitler, peroksi arilkarboksilik asitler ve ağır metallerin oksitleri asimetrik epoksit oluşum reaksiyonlarında kullanılmıştır. Literatürde bütün bu asimetrik epoksidasyon yöntemlerinin dışında Darzen koşullarında gerçekleştirilen epoksit oluşum reaksiyonu da yer almaktadır.

Bizim sentezlemiş olduğumuz homokiral epoksitler literatürde ki önemli bir boşluğu dolduracaktır. Çünkü literatürü taradığımız zaman gördük ki, asimetrik epoksidasyon çalışmaları ya çok fazla reaktif kullanımı ile gerçekleştiriliyor ya da enantiyomerik, diastereomerik ve cis-trans karışım problemleri yaşanmaktadır. Asimetrik indüksiyon genelde yardımcı kiral ligandlar ile sağlanmaktadır. Ancak bizim yaptığımız asimetrik epoksidasyon çalışmasında ek bir asimetrik indüksiyon yapacak bileşiğe gerek duyulmamaktadır. Çünkü yapıda bulunan (-)-mentol sayesinde asimetrik indüksiyon başarı ile gerçekleştirilmiştir.

Darzen koşullarında gerçekleştirdiğimiz homokiral epoksitler maliyeti çok düşük olan reaktifler ile yüksek verimlerle sentezlenecektir. Yukarıda da belirttiğimiz gibi asimetrik epoksidasyonlar total sentezlerde önemli bir yer tutmaktadır. Buna göre ucuz maliyet ve yüksek verimle sentezlenmiş epoksitlerin kullanımı endüstriyel açıdan da önem taşımaktadır. Çünkü bilinen bazı önemli ilaçlar - ki bunlara örnek olarak fenilizoserin, diltiazem, cytoxazone vb. verilebilir-epoksitler üzerinden sentezlenmektedir. Bu yüzden asimetrik epoksidasyonun ne derece önemli olduğu daha iyi anlaşılmaktadır. Bizim önerdiğimiz sentez şeması uyarınca elde edilen epoksitlerin literatürde iyi bir yere sahip olacağı şimdiden öngörülebilir.

Fenilizoserin Taxol yan zinciri olarak literatürde yerini almıştır. Taxol günümüzde yaygın olarak kullanılan bir kanser ilacıdır. İlk defa 60'lı yıllarda *Taxus brevifolia* türünün kabuklarından izole edilmiştir. Ancak bu türden elde edilen taxol miktarı çok maliyetli olmuştur. Ama bu bitkinin yapraklarında bol miktarda 10-Deasetil baccatin III bulunmaktadır. Buna göre taxolün baccatin kısmı bitkiden izole edilecek, yan zincir olarak belirttiğimiz N-benzoillenmiş (2R,3S)-fenilizoserin ise sentetik yoldan elde edilerek taxol sentezi laboratuvar şartlarında gerçekleştirilecekti. Bu amaçla fenilizoserin sentezine yönelik çalışmalar araştırmacıların yoğun ilgisini çekmiştir. Bugün fenilizoserinin total sentezine yönelik onlarca çalışma bulunmaktadır. Ancak bunların çoğunun total verimi % 10'lar mertebesinde kalmaktadır. Sadece Sharpless asimetric aminohidroksilasyonu ile elde edilen fenilizoserin total sentezinin verimi % 40-60 arasındadır. Bizim gerçekleştireceğimiz fenilizoserin total sentezinin verimi Sharpless asimetric dihidroksilasyonu ile yarışır durumda olacağına inanıyoruz.

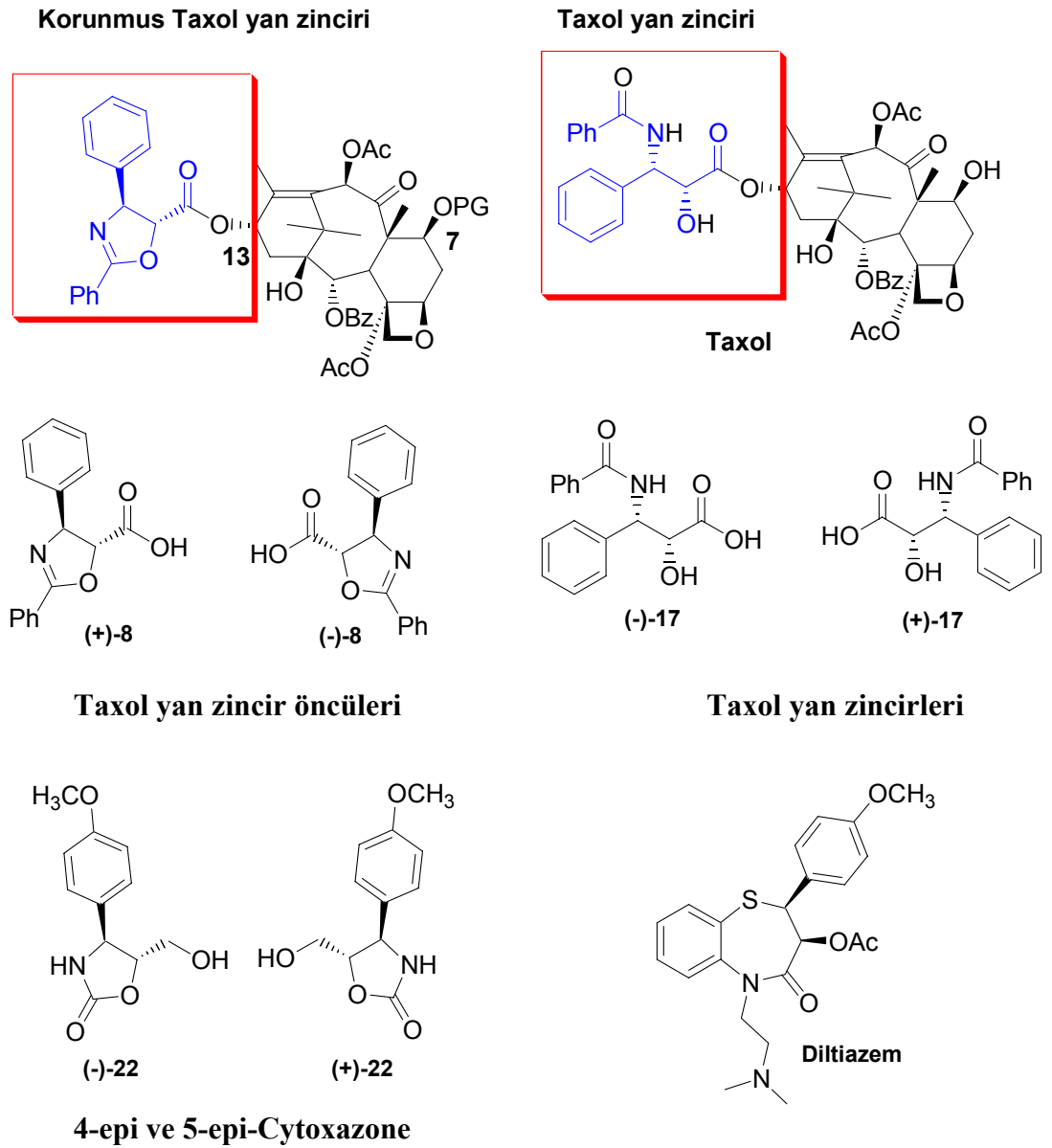
Cytoxazone birkaç yıl önce ilk defa *Streptomyces* türünden izole edilmiş doğal cytokine modülatörüdür. Cytoxazone, rapamycin'e benzer şekilde biyolojik aktiviteye sahip olup immünomodülatör görevi gören doğal bir alkaloid türüdür. Ayrıca Cytoxazone'un dört enantiyomerinde yaklaşık aynı biyoaktiviteye sahip oldukları yapılan testler sonucunda anlaşmıştır.

Diltiazem son yıllarda sık kullanılan bir kalsiyum antagonistidir. Kalsiyum kanal blokörleri, yıllardır özellikle kardiyovasküler sistemin tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Son yıllarda bu grup ilaçların migren, mani vb. hastalıkların tedavisinde de yararlı olabildikleri saptanmıştır(Dengiz ve Banoğlu 2001), (Salihoğlu ve ark. 2003).

Azidlerin indirgenmesi organik sentez yapan araştırmacılar için güncel bir konudur. Literatürde bununla ilgili bir çok yöntem önerilmektedir. Bunlardan bazıları; borhidrür, trifenilfosfin (Staudinger reaksiyonu), benziltriethylamonyum tetratromolibdat, hexametil-disilatiyan, samaryum iyodür, hidroiyodik asit, demir(III) klorür-sodyum iyodür, trimetilsililklorür-sodyum iyodür ve Pd-C katalizörlüğünde katalitik hidrojenleme olarak yer almaktadır. Fenilizoserin sentezinde önemli bir basamak olan azid indirgenmesi % 90 civarında Pd-C üzerinde katalitik hidrojenleme ile yapılmaktadır. Bizim amacımız ve de planlarımız azidlerin indirgenmesi için Pd/C-H₂ yöntemine alternatif olabilecek yeni bir yöntem ortaya koymaktır.

Bu araştırma kapsamında, öncelikle cis-arilglisidatların Darzen koşullarında (-)-mentil haloasetatlar ile sentezleri hedeflenmiştir. Sentezlenen ilgili bileşiklerin cis-diastereoseçiciliğine sübstitüentlerin etkileri incelenecektir. Oluşan diastereomerik karışımın kristallendirme yöntemiyle saflaştırılması araştırılacaktır. Uygun çözücü ve şartlarda diastereomerlerine ayrıştırılan cis-arilglisidatların yapıları ve mutlak konfigürasyonları aydınlatılacaktır.

Elde ettiğimiz (2R,3R)-, (2S,3S)-arilglisidatlar ile başlıca **Fenilizoserin**, **Cytoxazone** ve **Diltiazem** total sentez çalışmaları gerçekleştirilecektir.



Şekil 1.1. Sentezleri planlanan ilgili bileşiklerin formülleri

Bu amaçla yapılan taxol yan zincir öncüsü ve enantiyomerinin sentezleri (2R,3R)-, (2S,3S)-fenilglisidatlardan Ritter reaksiyonu ile sentezlenecektir. Oluşan oksazolin karboksilatların hidrolizleri sonucunda hedef ürünlere ulaşılabilecektir. Taxol yan zinciri ve enantiyomerinin sentezine yönelik çalışmalarda (2R,3R)-, (2S,3S)-fenilglisidatların azidlerle reaksiyonundan elde edilecek bileşikler üzerinden gerçekleştirilecektir. Sentezlenen O-benzoillenmiş azidlerin indirgenmesi için ilk defa kendi geliştireceğimiz bir sistem kullanılacaktır. TMSCl-Zn sisteminde azidlerin indirgenme reaksiyonlarına yönelik muhtemel mekanizma önerilecektir.

Ayrıca Cytoxazone'un enantiyomerlerini ve Diltiazemi (-)-mentil cis-glisidatlardan yola çıkarak sentezlemeyi planlıyoruz.

Daha önce grubumuz tarafından sentezlenen imidazolin-3-oksitler ile (Coşkun ve Asutay, 1997, 1999), (Coşkun ve Sümengen, 1993) Reformatsky reagentinin reaksiyonunu gerçekleştireceğiz. Karşılık gelen tetrahidro-imidazo-izoksazon bileşikleri sentezlenerek yapıları aydınlatılacaktır. İlgili bileşikler daha sonra hedeflenen fenilzoserin sentezine yönelik çalışmalarımızda kullanılacaktır.

Tüm bu sentez planları doğrultusunda gerçekleştireceğimiz asimetric bileşiklerin biyolojik aktivitelerini test ettirip ilaç olarak kullanılabilecek olan bileşikler ilaç sanayinde değerlendirmeyi planlıyoruz. Bugün ülkemizde değeri milyarlarca doları tutan ilaçların büyük bölümü için dışarıya patent ödenmektedir. Bu bağlamda ülke ekonomisine de bir katkı sağlamak ana hedeflerimizdendir. Ayrıca hedeflerimiz dışında oluşacak tüm yeni ve özgün bileşikler karakterize edilerek kimya literatürüne kazandırılacaktır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Homojen ve Heterojen Katalitik Sistemlerde Yapılan Asimetrik Epoksidasyon Çalışmaları

Oksiran ilk kez Wurtz tarafından 1859 yılında elde edilmesine rağmen 1925'lere kadar pek fazla ilgi görmemiştir. Ta ki ticari olarak bulunabilen etilenden etilen klorhidrin elde edilene kadar. Saf klorhidrinin kostik soda ile etkileştirilmesi sonucunda oksiran elde edilmiştir. 1931'de etilenin oksijen ile direk yükseltgenmesi sonucunda oksiran eldesi üzerine patent alınmıştır. Daha sonraki yıllarda epoksitlerin sentezi ve kullanılması üzerine yüzlerce patent ve binlerce makale yayınlanmıştır.

Asimetrik epoksidasyon ile ilgili çalışmalar son yıllarda gittikçe önem kazanmaktadır. Bu alanda yapılan çalışmaların yoğunluk kazanmasının altında yatan ana etken, homokiral epoksitlerin total sentezlerde kullanımının çok yüksek oranlarda olmasıdır. Ayrıca çoğu doğal bileşik yapısında oksiran halkası içermektedir. Bu alanda ilk asimetrik epoksit sentezleri seksenli yılların başlarında Sharpless tarafından geliştirilen yöntem uyarınca gerçekleştirilmiştir. Daha sonra asimetrik epoksitlerin sentezine yönelik çalışmalar araştırmacıları farklı reagent ve oksidant arayışına itmiştir. Bunun sonucunda ise; oxone, sodyum hipoklorit, iyodozilbenzen, alkil hidroperoksitler, peroksi arilkarboksilik asitler, ağır metallerin oksitleri ve darzen koşulları asimetrik epoksit oluşum reaksiyonlarında kullanılmıştır (Ward, 1999).

Son 30 yılın geliştirilen çok önemli tekniklerinden biri olan Sharpless Asimetrik Epoksidasyonu, 2001 yılında Barry Sharpless'in Nobel Ödülü kazanmasına vesile olmuştur. Böylece bu alanda yapılan çalışmalar daha da hız kazanmıştır. Bütün bunların nedeni olarak ise hedef ürün olan asimetrik epoksitlerin farmasötik ürünlerde, özellikle antibiyotikler, sakinleştiriciler vb. gibi ilaçların üretiminde kullanımları gösterilebilir.

Kiral epoksitler enantiyomerik saflıktaki biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde ana bileşen olarak kullanılmaktadır. Katalitik asimetrik epoksidasyon yöntemi ise hem endüstride hem de akademide kiral bileşiklerin sentezi için çok uygun ve faydalı bir tekniktir.

Katalitik Asimetrik Epoksidasyon çalışmalarını önce Homojen ve Heterojen katalitik sistemler olmak üzere iki sınıfta inceleyebiliriz. İki sistemin en önemli farkı homojen sistemlerde reaksiyon karışımının ayrıştırılmasındaki güçlüktür. Pahalı olan katalizörün geri kazanılması noktasında sıkıntı çekilmektedir. Heterojen sistemlerde ise basit bir süzme ile kolayca ayrıştırma yapılabilmektedir (Xia ve ark., 2005).

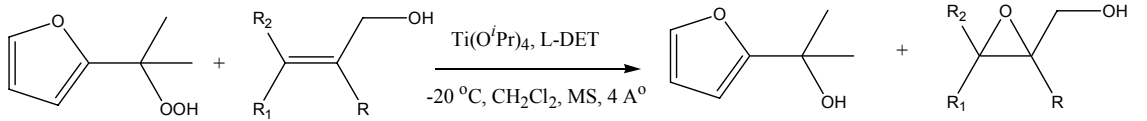
2.1.1. Homojen Sistemlerde Yapılan Asimetrik Epoksidasyon Reaksiyonu

2.1.1.1 Sharpless sistemleri ile yapılan asimetrik epoksidasyon

2.1.1.1.1 Kiral titanyum katalizörleri

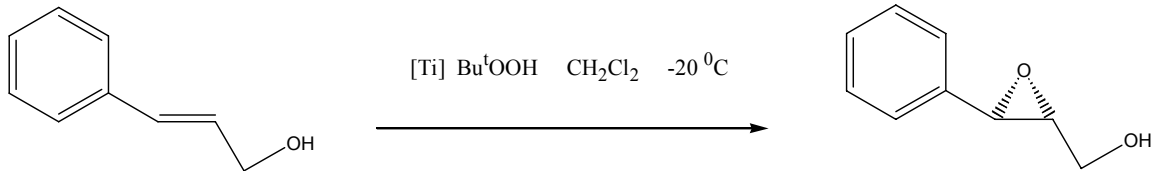
İlk defa Sharpless epoksidasyonu, oksijen vericisi olarak TBHP, asimetrik indüksiyon için optikçe aktif tartarat ve $Ti(O'Pr)_4$ kullanılmıştır. Daha sonra bu yöntem farklı ligant ve yükseltgenler kullanılmak suretiyle modifiye edilmiştir.

Allilik alkollerin tersiyer furilhidroperoksit ile yüksek enantiyomerik saflıkta epoksidasyonu gerçekleştirilmiştir (Lattanzi ve ark., 2002).



Şekil 2.1.1.1.1.1. Allilik alkollerin titanyum katalizli asimetrik epoksidasyonu

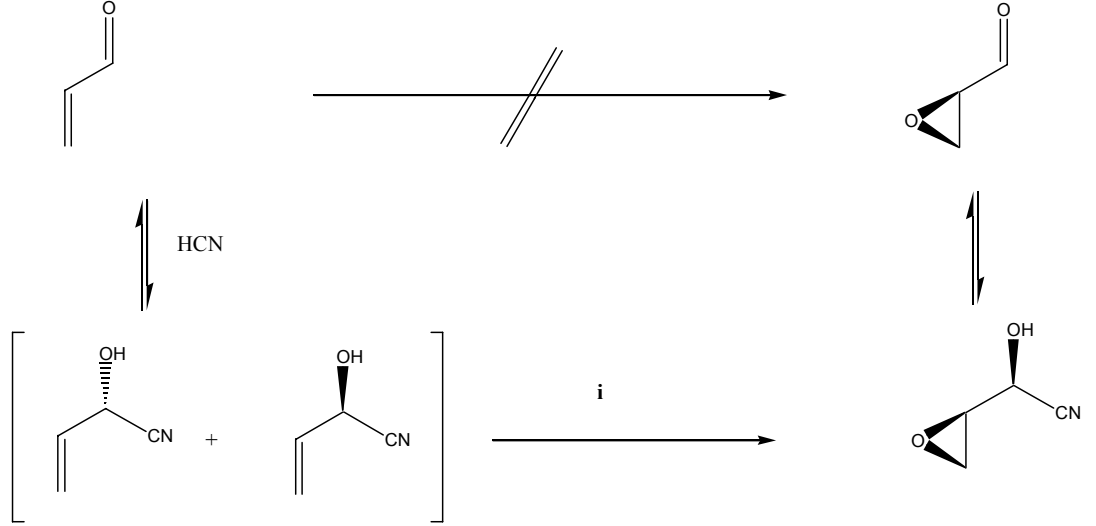
Öncelikle titanyum alkoksit bileşikler sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşikler sinamil alkollerin epoksidasyonunda stereoselektivite ve katalitik aktiviteleri açısından incelenmiştir (Pe' rez ve ark., 2003).



Şekil 2.1.1.1.1.2. Allilik alkollerin titanyum katalizli asimetrik epoksidasyonu

Katalist	Süre (h)	Verim (%)	ee (%)
$[Ti(O'Pr)_2(ODAGP)_2]_2$	5	65	22
$[Ti(O'Pr)_2(ODAGF)_2]_2$	5	60	17

Sharples Kinetik Rezolüsyon (SKR) reaksiyonu ile allilik siyanohidrinlerin epoksidasyonu gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, incelenen enal bileşikleri elektronca fakir oldukları için epoksida dönüştürülemediği ancak ilgili yapıların siyanohidrinlere dönüştürülmesi ile epoksit oluşumu gerçekleştirildiği belirtilmektedir (Black ve ark., 2002).

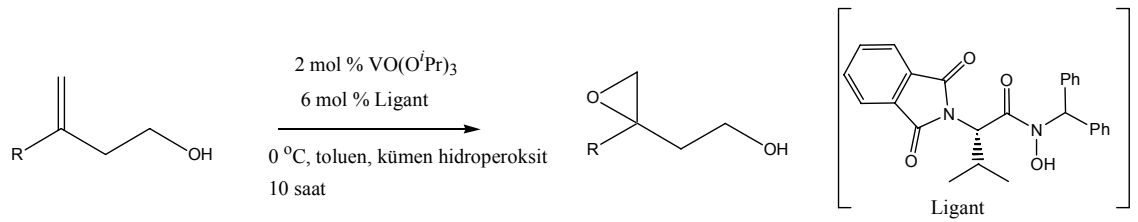


Şekil 2.1.1.1.3 Enallerin indirekt Sharples epoksidasyonu : **i**) 1 eqv. $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, 2 eqv. tBuOOH , CH_2Cl_2 , -16°C , %83, %65 de

(+)-Tanikolitin stereoselektif total sentezinde önemli bir basamak da Sharpless asimetric epoksidasyonudur (Ohgiya ve Nishiyama, 2004).

2.1.1.1.2. Kiral vanadyum katalizörleri

3-monosübstitüe homoallilik alkollerin vanadyum kompleks katalizörlüğünde asimetric epoksidasyonu yüksek enantiyoseçicilikle gerçekleştirilmiştir (Hoshino ve Yamamoto, 2000).

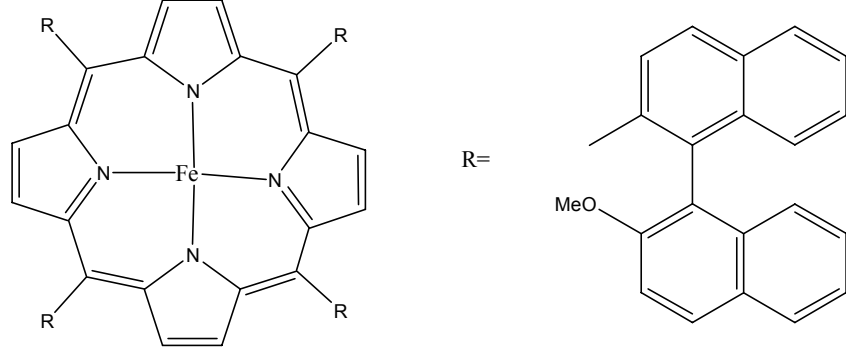


Şekil 2.1.1.1.2.1. Allilik alkollerin vanadyum katalizli asimetric epoksidasyonu

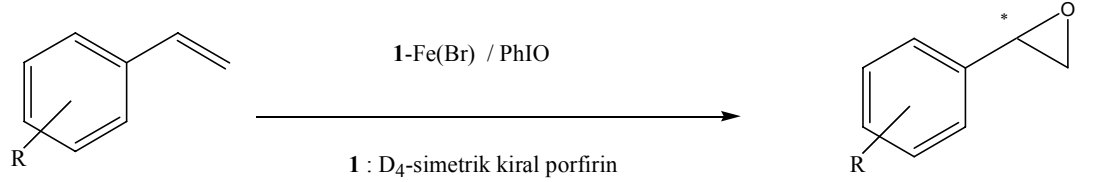
2.1.1.2. Porfirin sistemleri ile yapılan asimetrik epoksidasyon

2.1.1.2.1. Demir porfirinler

Aşağıdaki porfirin halka sistemleri sentezlenerek bunlar stirenin iyodosilbenzen ile asimetrik epoksidasyonunda kullanılmıştır (Reginato ve ark., 2000).



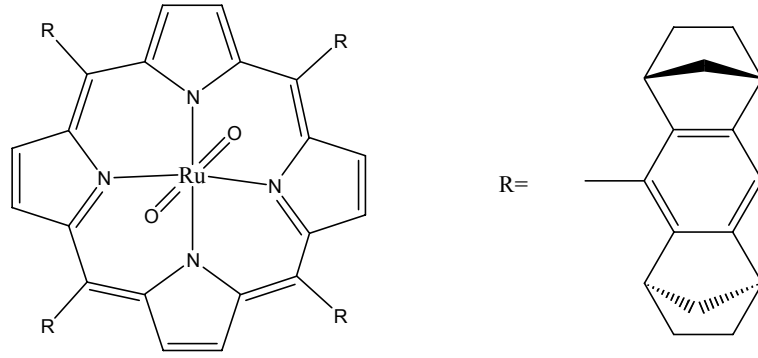
Çeşitli aromatik olefinlerin D_4 -simetrik kiral porfirin ile epoksidasyonu gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada porfirin halkasındaki elektron salıcı ve çekici grupların enantioselektiviteye olan etkisi incelenmiştir. Enantioselektivite, porfirin yapısındaki elektron çekici gruplar tarafından düşürülürken, elektron salıcı gruplar tarafından arttırılmaktadır (Nakagawa ve ark., 2004).



Şekil 2.1.1.2.1.1. Stiren ve türevlerinin asimetrik epoksidasyonu

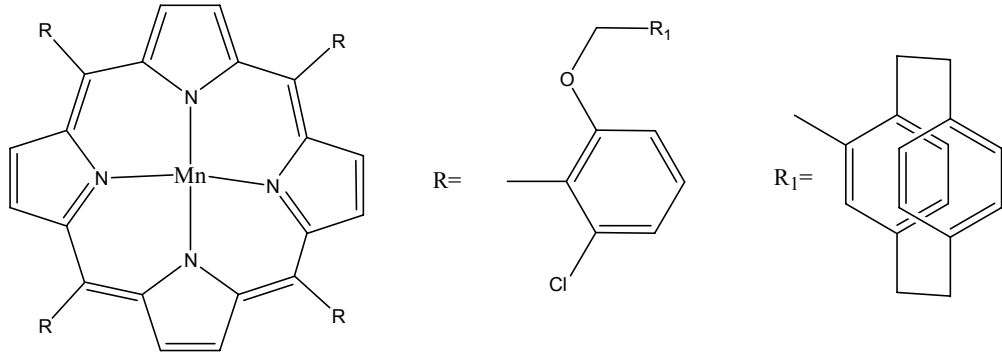
2.1.1.2.2. Rutenyum porfirinler

Tıpkı demir porfirin halka sistemleri gibi Rutenyum porfirin sistemleri sentezlenmiştir. Daha sonra bu kompleks bileşikler farklı alkenlerin çeşitli yükseltgenler ile karşılık gelen epoksitlere dönüşümü sağlanmıştır. Bu sınıfa ait bir örnek aşağıda verilmiştir.



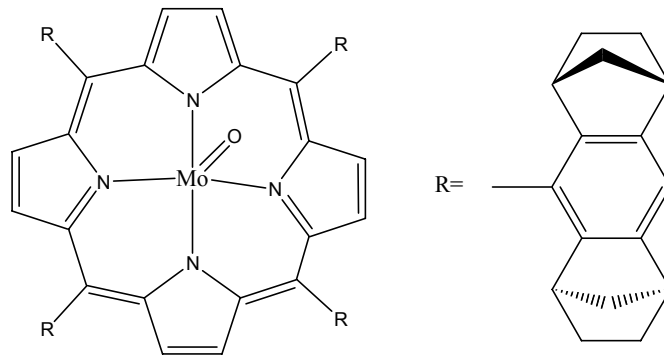
2.1.1.2.3. Mangan porfirinler

Fonksiyonel grubu bulunmayan olefinlerin sulu ortamda NaClO, H₂O₂ ve PhIO oksijen kaynağı olarak kullanılmasıyla karşılık gelen epoksitler aşağıdaki Mn-porfirin sistemi yardımıyla sentezlenmiştir.

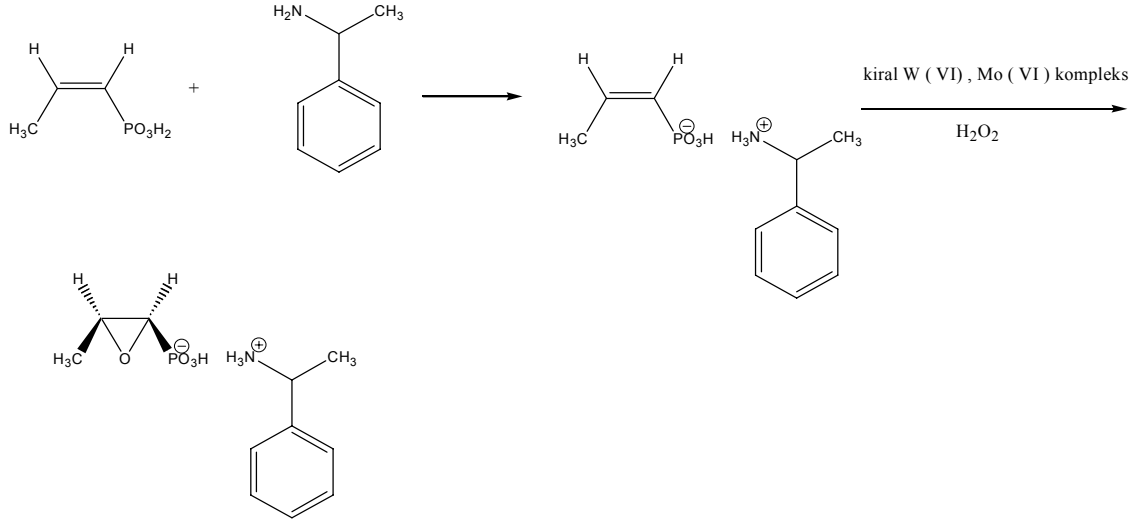


2.1.1.2.4. Molibden porfirinler

Aromatik aklenlerin TBHP ile Molibden kompleksleri beraberinde epoksidasyonu sonucunda % 29 ee değerleri ile karşılık gelen epoksitler sentezlenmiştir. Bu amaçla kullanılan Mo-porfirin sistemi aşağıda verilmiştir.



% 5 mol kiral Tungsten (VI) ve Molibden (VI) kompleksleri varlığında cis-1-propenilfosfonik asitin (CPPA) H₂O₂ ile yükseltgenmesi sonucunda karşılık gelen epoksitler % 40-80 arasında ee ile sentezlenmiştir (Wang ve ark., 2004).



Şekil 2.1.1.2.4.1. Cis-1-propenilfosfonik asitlerin asimetrik epoksidasyonu

2.1.1.3. Salen sistemleri

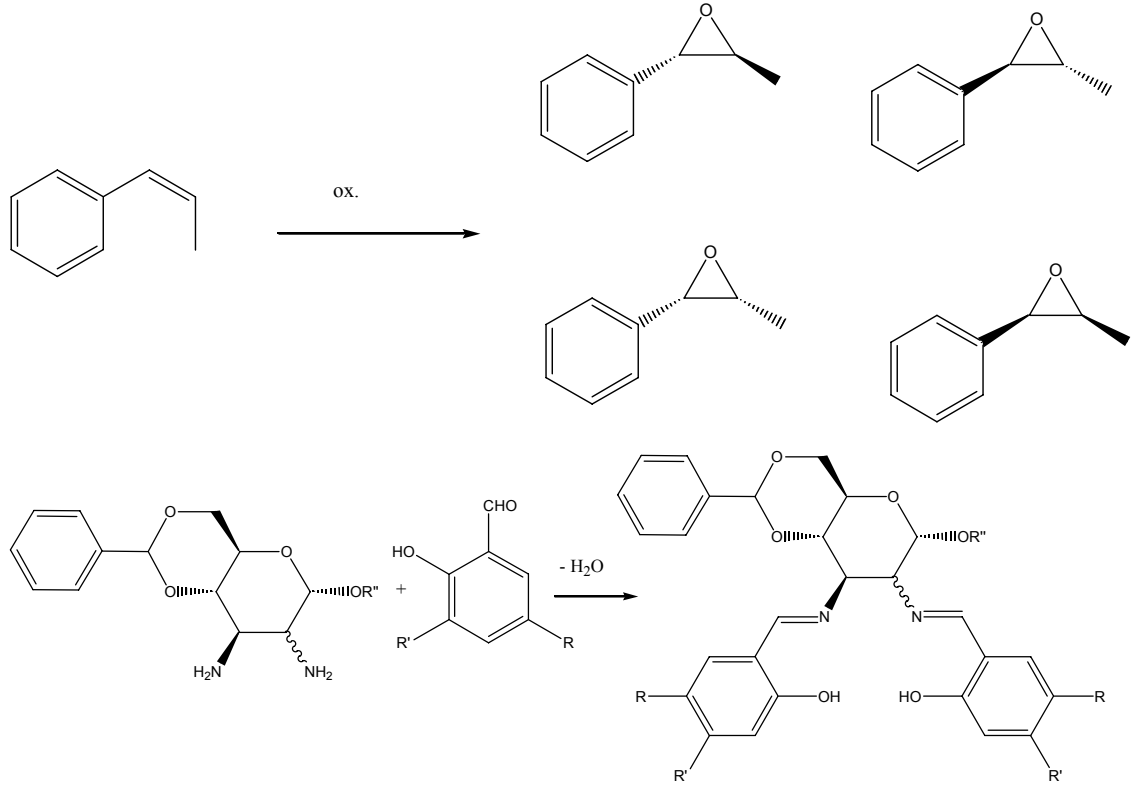
Porfirin sistemlerine alternatif olarak geliştirilen Salen kompleksleri de AE için kullanılabilirliği kanıtlanmış bileşiklerdir. Bu amaçla sentezlenmiş yüzlerce salen kompleksleri şimdiden literatürde yerini almıştır. Salen kompleksleri porfirin sistemlerine göre daha kolay sentezlenebilmektedir. Bunun için kiral diaminler kullanılmaktadır. Daha sonra bu bileşikler farklı metallerin tuzları ile etkileştirilerek kompleksleri oluşturulmaktadır.

Salen kompleksleri katalizörlüğünde yapılan AE reaksiyonlarında oksijen verici olarak NaClO, H₂O₂, PhIO ve Oxone kullanılarak olefinlerin karşılık gelen epoksitlere dönüşümü gerçekleştirilmiştir.

Farklı türden geçiş metalleri ile oluşturulan Salen-komplekslerine aşağıda örnekler verilmiştir.

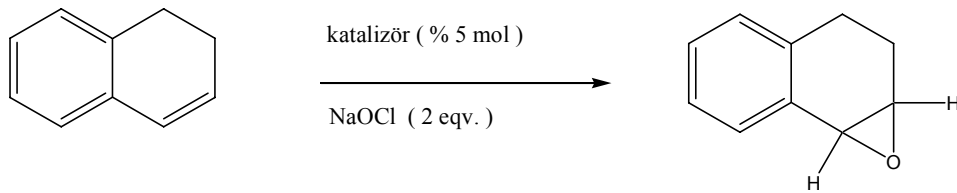
2.1.1.3.1. Mangan ve krom salenler

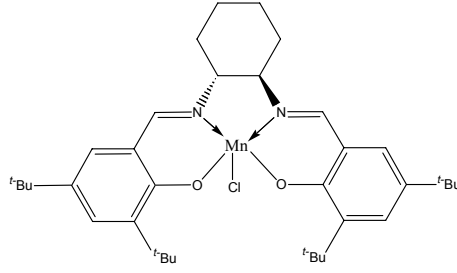
Öncelikle D-glukoz ve D-mannoz türevlerinden yeni salen ligantları sentezlenmiştir. Daha sonra bu kiral ligantlar yardımıyla stiren ve cis- β -metilstiren epoksitlere dönüştürülmüştür (Borriello ve ark., 2004).



Şekil 2.1.1.3.1.1. Stiren ve cis- β -metilstirenin asimetrik epoksidasyonu

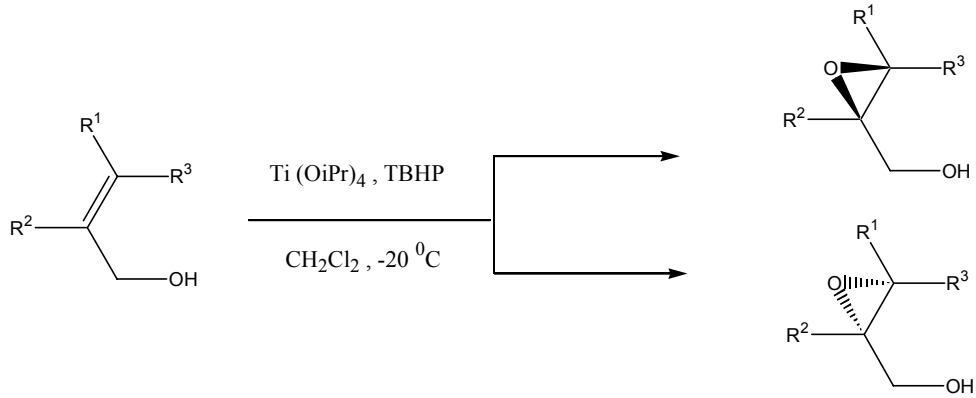
Kiral makrosiklik Mn(III) Salen kompleksleri, iki mol salisilaldehit türevinin alifatik polietilen köprüleri ile bağlanarak daha sonra da 1,2-diamina sikloheksanın katılması ile sentezlenmiştir. Elde edilen ligantların X-ray analizleri yapılmıştır. Farklı sübstitüentler ile oluşturulan tüm ligantlar, dihidronaftalenin asimetrik epoksidasyonunda kullanılmıştır. Reaksiyonda NaOCl, PhIO, n-Bu₄NHSO₅ ve 2,2'-dimetilkromen oksit yükseltgen olarak kullanılmıştır (Martinez ve ark., 2005).





Şekil 2.1.1.3.1.2. Dihidronaftalenin asimetrik epoksidasyonu

Sharpless-Katsuki asimetrik epoksidasyonu (AE) 1980'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Tipik örnekleri allilik alkollerin titanyumtetraizopropoksit beraberliğinde TBHP ile yükseltgenmeleri sonucunda epoksit oluşturulmaktadır. Asimetrik indüklenme reagenti olarak (+)-veya (-)-DET kullanılmaktadır (Bonini ve Righi, 2002).

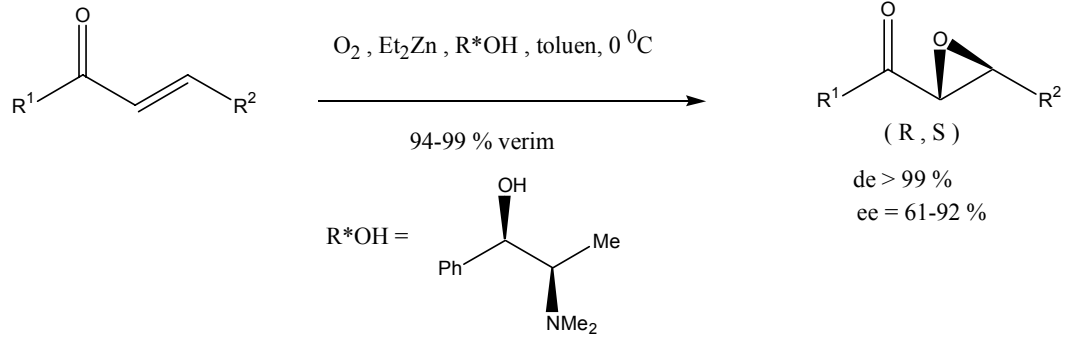


Şekil 2.1.1.3.1.3. Sharpless-Katsuki asimetrik epoksidasyonu

Allilik alkollerin Sharpless-Katsuki asimetrik epoksidasyonundan (AE) yaklaşık on yıl kadar sonra aynı grup asimetrik epoksidasyonu kiral Mn-Salen kompleksleri (Salen-AE) kullanarak gerçekleştirdi.

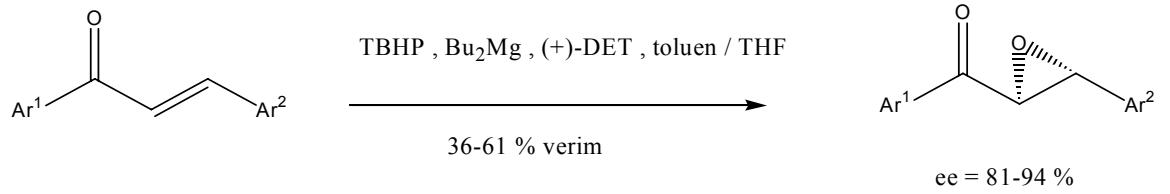
Sharpless-Katsuki Salen-AE'nin bazı sınırlamaları dolayısıyla son zamanlarda farklı asimetrik epoksidasyon metotları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu çalışmaların birinde de kiral dioksiranlar yardımı ile asimetrik epoksidasyon gerçekleştirilmiştir.

Kiral epoksiketonların hazırlanmasında kiral yardımcı olarak (R,R)-N-metilpseodoefedrin oksidant olarak ise O_2/Et_2Zn kullanılmıştır.



Şekil 2.1.1.3.1.4. Kiral epoksiketonların sentezleri

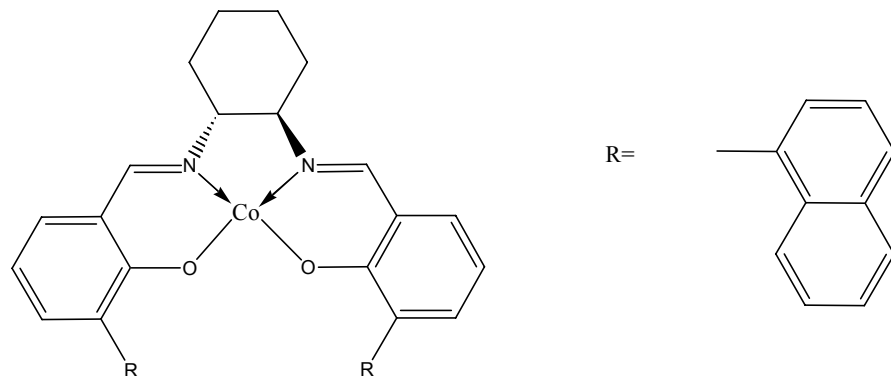
α,β -doymamış aril ketonlar, magnezyum t-butil peroksit ile (+)-DET varlığında diarilepoksiketonlara yükseltgenmiştir.



Şekil 2.1.1.3.1.5. α,β -doymamış aril ketonların magnezyum t-butil peroksit ile epoksidasyonu

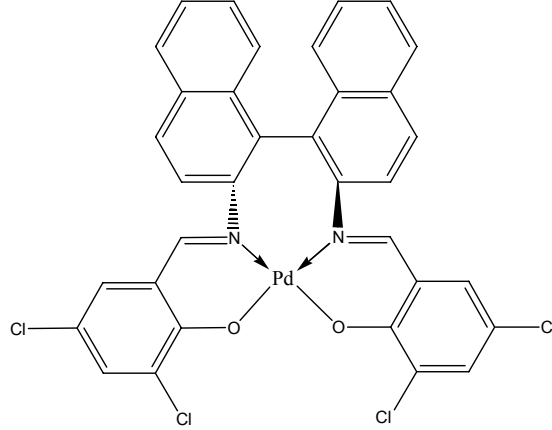
2.1.1.3.2. Kobalt salenler

Fonksiyonel grup içermeyen prokiral olefinlerin yükseltgen olarak O_2 molekülünün kullanıldığı asimetrik epoksidasyonu kirale salen-Co(II) kompleksleri ile gerçekleştirilmiştir.



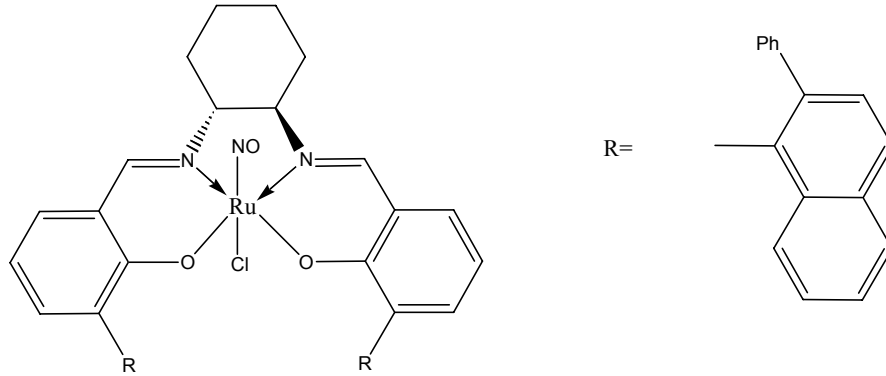
2.1.1.3.3. Paladyum salenler

Literatürde çok çeşitli Pd(II)-komplekslerin sentezleri ve asimetric reaksiyonların uygulamalarında kullanımları yer almaktadır. Bu komplekslere bir örnek aşağıda verilmiştir.



2.1.1.3.4. Rutenyum salenler

Salen sistemlerinin Ru(II)-kompleksleri de asimetric epoksidasyon reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılmıştır.

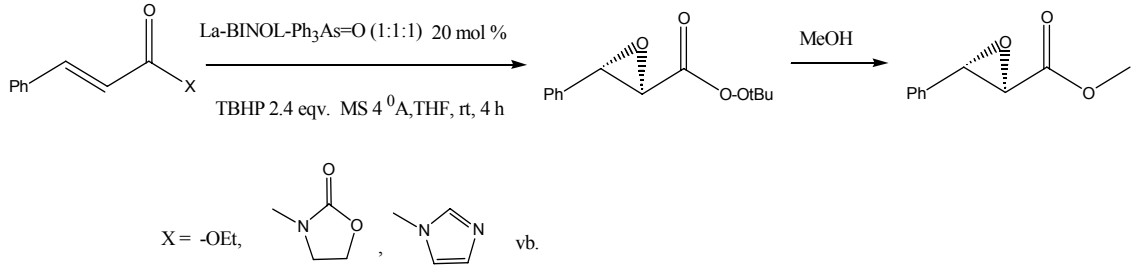


2.1.1.4. BINOL sistemleri

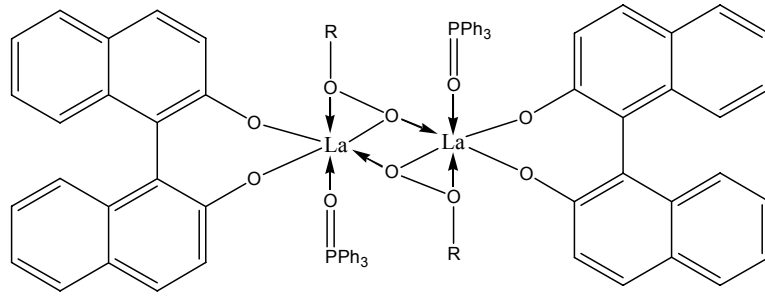
α,β -Doymamış karbonil bileşiklerinin katalitik AE reaksiyonları organik kimyada çok önemli bir yere sahiptir. Bu amaçla ilk defa BINOL bileşikleri sentezlenmiş ve bazı geçiş metalleri ile kompleks oluşturularak epoksidasyon reaksiyonlarında asimetric induksiyon amacıyla kullanılmıştır. Bu konu üzerinde birçok araştırmacı çalışarak yüzlerce farklı BINOL kompleksleri sentezlemişlerdir.

2.1.1.4.1. Lantanyum BINOL'ler

α,β -Doymamış karboksilik asit, imidazolit ve basit amitlerin lantanit BINOL kompleksleri ile katalitik asimetrik epoksidasyonları gerçekleştirilmiştir. En iyi enantioselektiviteye α,β -doymamış amitler ile ulaşılmıştır (Ohshima ve ark., 2003).

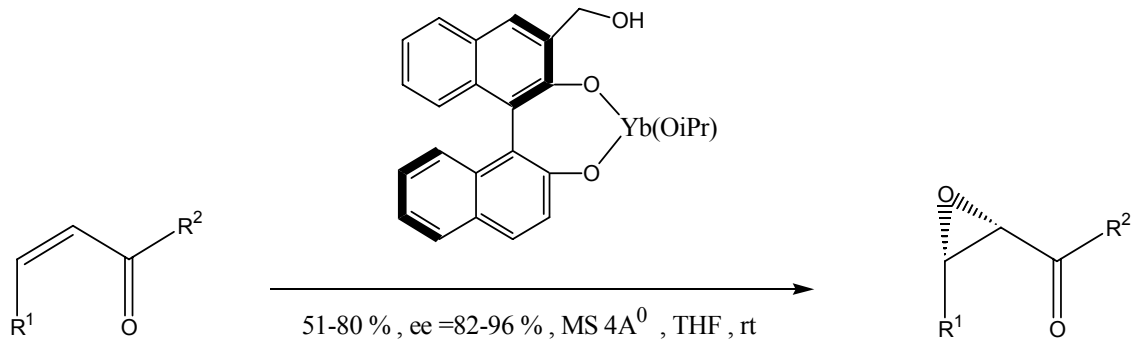


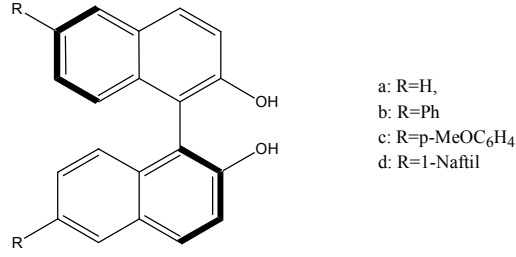
Şekil 2.1.1.4.1.1. α,β -Doymamış karboksilik asit, imidazolit ve basit amitlerin epoksidasyonu



2.1.1.4.2. Ytterbiyum BINOL'ler

α,β -Doymamış ketonların asimetrik epoksidasyonunda Yb-BINOL'ler katalizör olarak kullanılmaktadır.

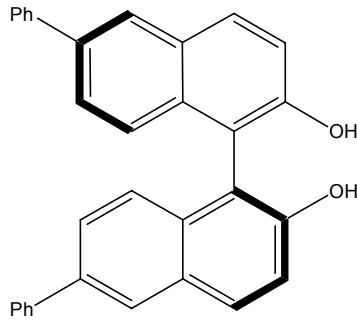




Şekil 2.1.1.4.2.1. Yiterbiyum binoller katalizörlüğünde asimerik epoksidasyon

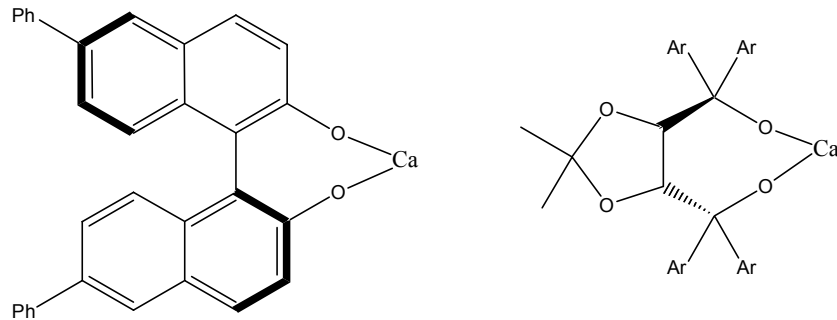
2.1.1.4.3. Gadolinyum ve samaryum BINOL'ler

α,β -Doymamış ketonların asimetrik epoksidasyonunda Gadolinyum ve samaryum BINOL'ler kullanılmıştır. Bu sınıfın bir üyesi aşağıda verilmiştir.



2.1.1.4.4. Kalsiyum BINOL'ler

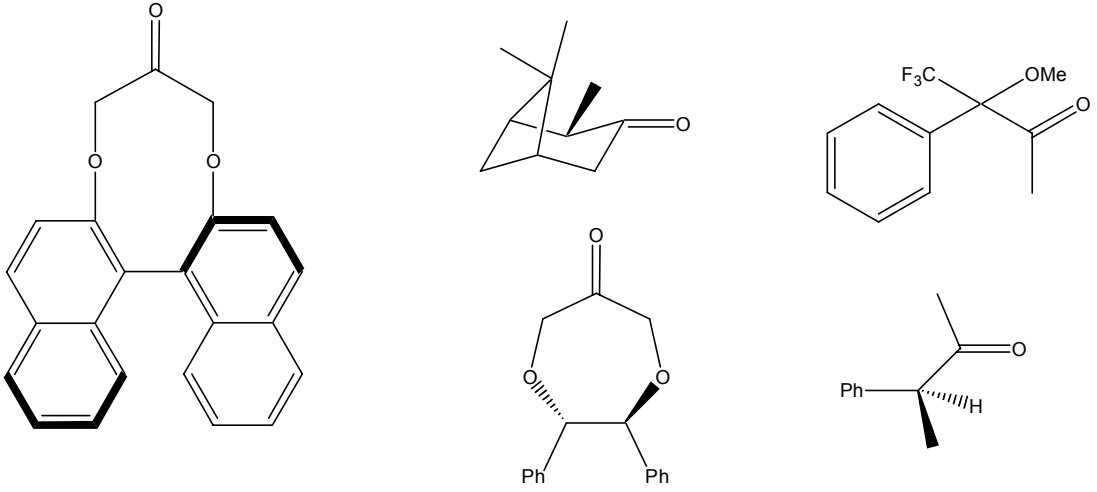
α,β -Doymamış enonların asimetrik epoksidasyonunda çok çeşitli kalsiyum BINOL'ler kullanılmıştır.



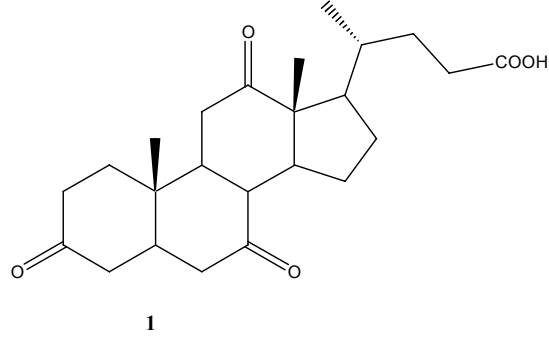
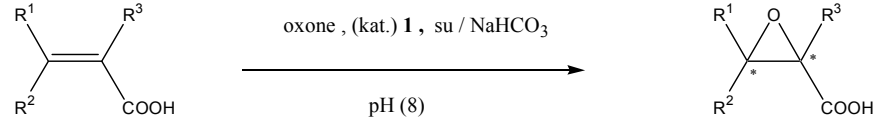
2.1.1.5. Kiral karbonil bileşik sistemleri

2.1.1.5.1. Basit kiral ketonlar

Dioksiranlar, in-situ olarak reaksiyon ortamında ketonların Oxone beraberinde yükseltgenmesi ile oluşturulmaktadır. Aynı ortamda bulunan ilgili olefinlerde oluşan dioksiran sayesinde epokside dönüşmektedir. Bu yöntemle AE reaksiyonu örneklerine literatürde çok sayıda rastlanmaktadır. Literatürde bulunan çalışmalar incelenmek suretiyle aşağıya bu amaçla kullanılan bazı ketonların yapıları verilmiştir.

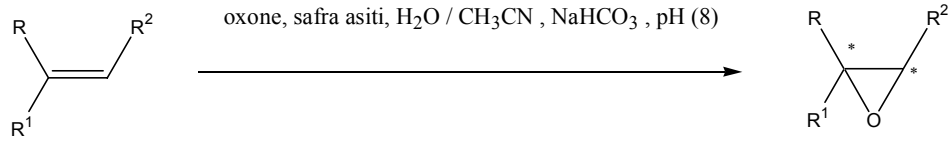


Sinamik asit türevlerinin su-NaHCO₃ içinde optikçe aktif bir keton olan dehidrokolik asit katalizörlüğünde oxone ile yükseltgenmesi sonucunda asimetrik epoksitler sentezlenmiştir (Bortolini ve ark., 2001).



Şekil 2.1.1.5.1.1. Sinamik asit türevlerinin dehidrokolik asit katalizörlüğünde oxone ile epoksidasyonu

Fonksiyonel gruba sahip olmayan alkenler, 3-keto safra asitinin indüksiyonu ile oxone tarafından epoksida başarı ile yükseltgenmiştir (Bortolini ve ark., 2004).



Şekil 2.1.1.5.1.2. 3-keto safra asitinin indüksiyonu ile epoksit oluşum reaksiyonu

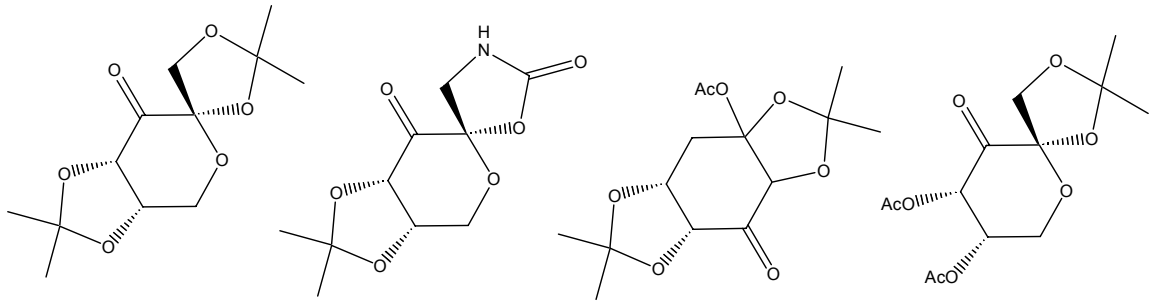
Cis- β -metilstirenlerin asimetric epoksidasyonu N-aril sübstitüe oksazolidin içeren ketonların katalizörlüğünde gerçekleştirilmiştir. Keton katalizörünün ve olefinin içerdiği fenil gruplarının etkileşmesi sonucunda oluşan epksitin enantioselektivitesini arttırmıştır (Shu ve She, 2004).

Olefinlerin organik keton katalizörlüğünde enantiyoselektiv ve diastereoselektiv olarak epoksidasyonu Yang (2004), tarafından geliştirilmiştir. Oxone ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) ve ketondan homojen sulu çözelti sisteminde oluşturulan dioksiranlar olefinlerin epoksidasyonunda kullanılmıştır. Ayrıca kiral ketonlar kullanmak suretiyle trans-olefinlerin ve trisübstitüe olefinlerin epoksidasyon reaksiyonunun enantiyoselektivitesini arttırdıklarını rapor etmektedirler. Kim ve ark.

(1999), Yang Ketonu'nu kullanarak aynı yöntemle olefinlerden epoksit sentezi gerçekleştirmişlerdir.

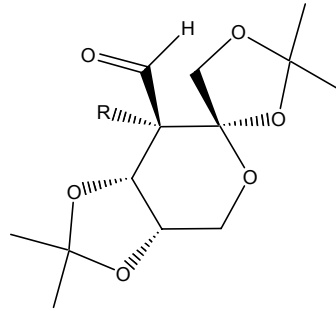
2.1.1.5.2. Keton türevi polihidrik bileşikler

Trans ve trisüstitüe olefinlerin Oxone ile fruktoz türevi keton beraberinde AE reaksiyonu sonucunda yüksek ee değerleri ile epoksitler sentezlenmiştir (Tu ve ark., 1996). Daha sonraki yıllarda yayınlanan çalışmalarda kullanılan keton türevlerinden bazıları aşağıda verilmiştir.



2.1.1.5.3. Kiral aldehytler

Keton dioksiranların yükseltgen olarak yaygın kullanım alanlarının yanı sıra son yıllarda aldehit dioksiranlarda AE reaksiyonlarında kullanılmaya başlanmıştır. Trans olefinlerin AE reaksiyonunda karşımıza kiral aldehit dioksiranlar çıkmaktadır. Bunlardan bir kaçı aşağıda verilmiştir.

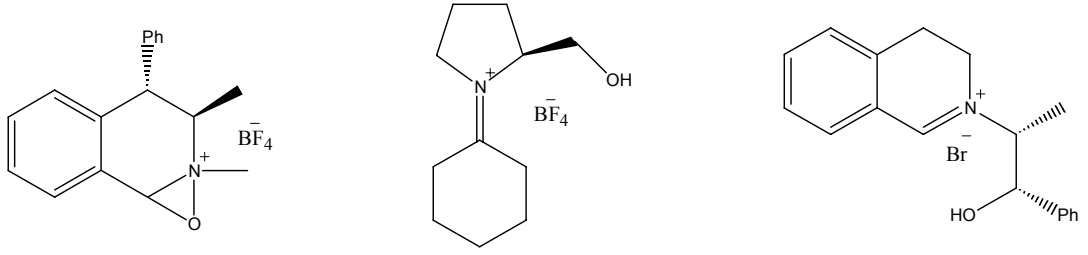


a: R= OBn

b: R= OH

2.1.1.6. Kiral iminyum tuzları

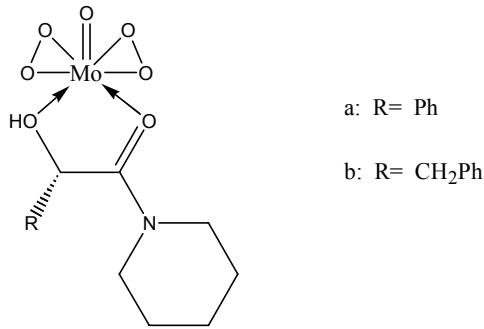
Oksaziridinyum tuzları ilk defa 1976 yılında alkenlere oksijen transfer aracı olarak kullanılmıştır. Daha sonra bu sahada yapılan çalışmalar neticesinde bir seri kiral iminyum tuzları oxone beraberinde epoksidasyon reagenti olarak kullanılmıştır. Bu iminyum tuzlarından bazıları aşağıda gösterilmiştir.



2.1.1.7. Diğer homojen sistemler

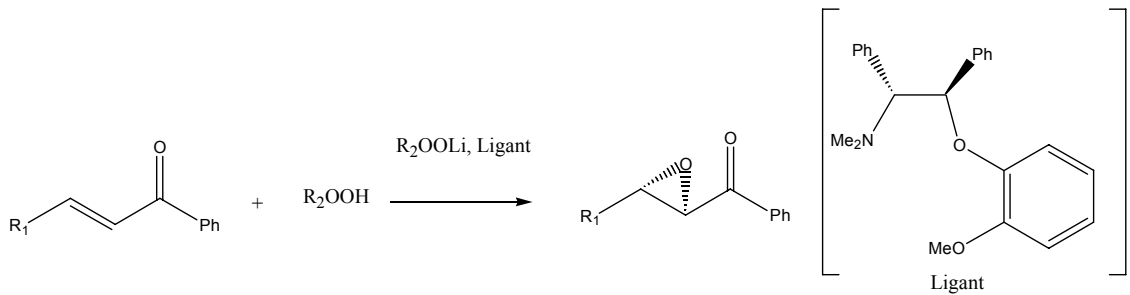
2.1.1.7.1. Mo-perokso kompleksleri

Stiren ve türevlerinin enantiyoselektif epoksidasyon çalışmaları Mo-perokso kompleksleri ile yapılmıştır.



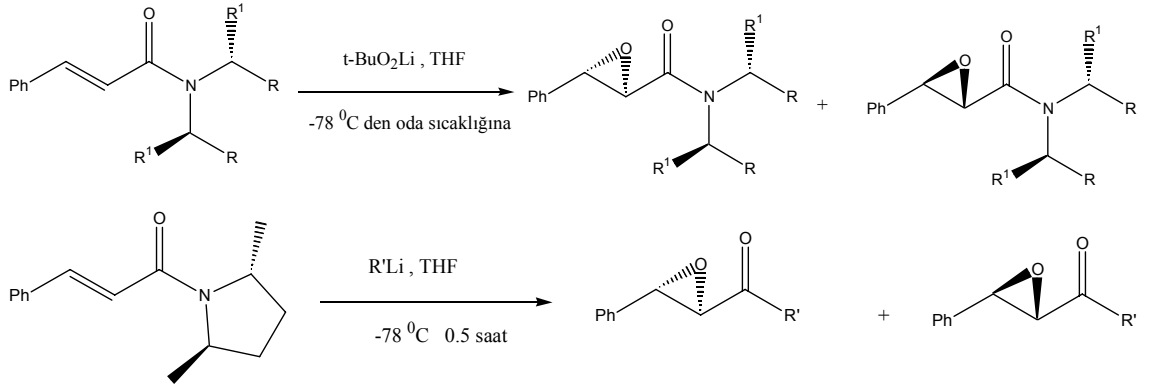
2.1.1.7.2. Lityum kompleksleri

Tanaka ve ark. (2003), α,β -doymamış karbonil bileşiklerini alkilperoksitler ile kiral tridentat amino dieter-lityum peroksit katalizörlüğünde epoksitlerine dönüştürmüşlerdir. Bu dönüşümlere ait ee değerleri %60 civarında tespit edilmiştir.



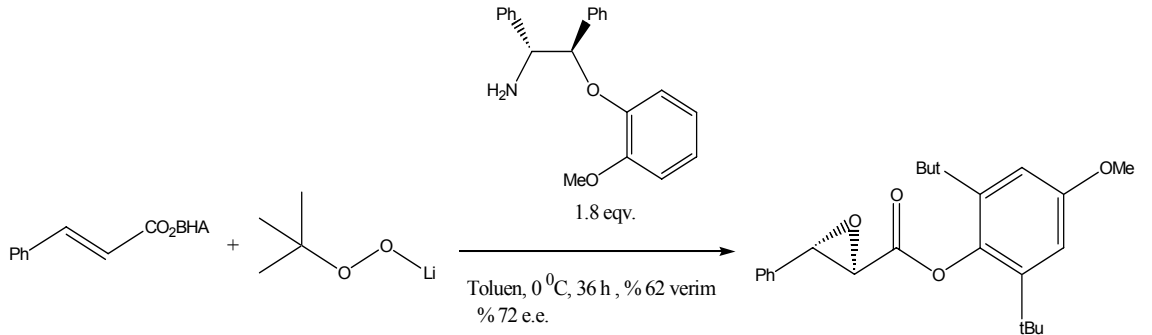
Şekil 2.1.1.7.2.1. α,β -Doymamış karbonil bileşiklerinin epoksidasyonu

Süstitüe E- veya Z-akrilamidlerden t-BuO₂Li ile stereokontrollü olarak epoksitlerin sentezi gerçekleştirilmiştir.. Daha sonra bu bileşikler kolayca α,β -3-epoksiketonlara dönüştürülmüştür (Cohn ve Chen, 1999).



Şekil 2.1.1.7.2.2. Sübstitüe E- veya Z-akrilamidlerden epoksitlerin sentezi

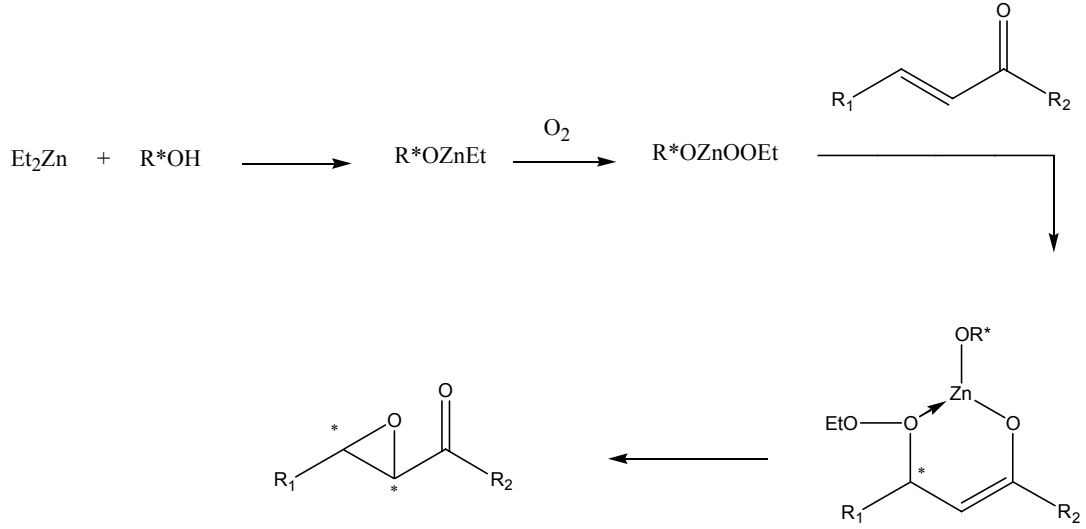
α,β -Doymamış karbonil bileşikleri alkil peroksitler ile tridentat aminodieterlityum peroksit katalizörlüğünde asimetrik epoksidasyona dönüştürülmüştür (Tanaka ve ark., 2003).



Şekil 2.1.1.7.2.3. α,β -Doymamış karbonil bileşiklerinin alkil peroksitler ile epoksidasyonu

2.1.1.7.3. Magnezyum ve çinko kompleksleri

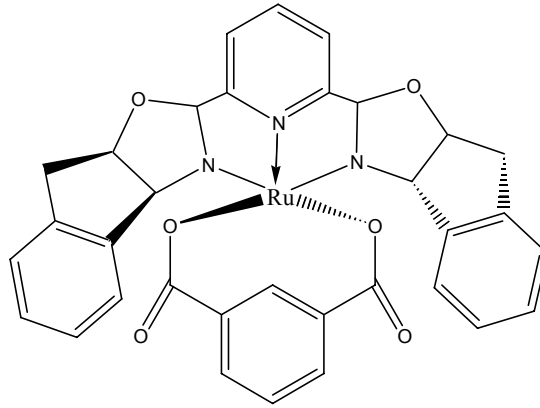
Dietil çinko ile kiral ligantların etkileşmesinden kiral çinko kompleksleri oluşturulmuştur. Bu kompleksler O_2 ile metal peroksitleri vermektedir. Oluşturulan bu metal-peroksitler ile α,β -doymamış ketonların epoksidasyonu gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.1.1.7.3.1. α,β -Doymamış karbonil bileşiklerinin çinko kompleksleri üzerinden epoksidasyonu

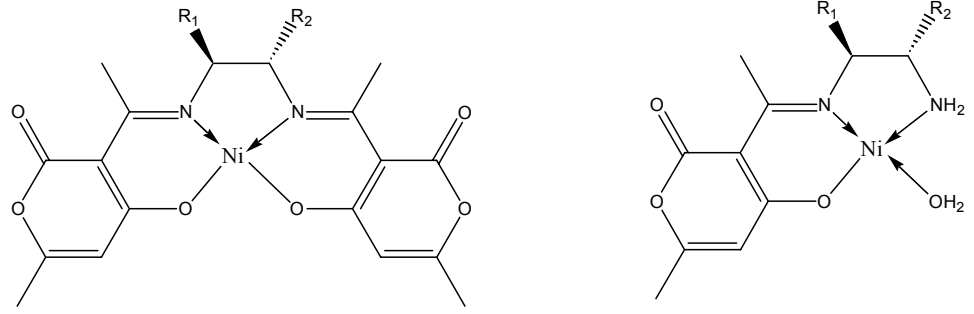
2.1.1.7.4. Rutenyum ve metiltrioksorenyum (MTO) kompleksleri

Olefinlerin TBHP ile epoksidasyonunda kiral yardımcı olarak Ru(III)-kompleksleri kullanılmıştır.



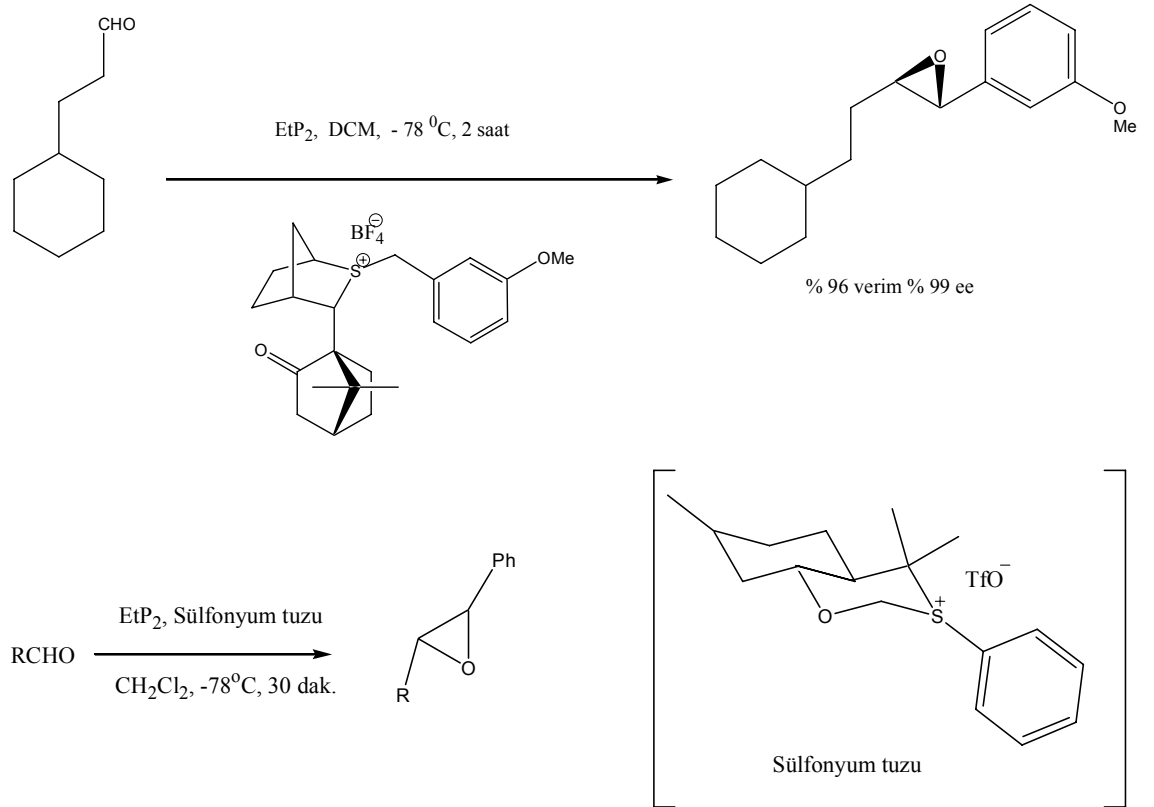
2.1.1.7.5. Nikel kompleksleri

Olefinlerin iyodosilbenzen ile epoksidasyonu Ni(II)-kompleksleri beraberinde gerçekleştirilmiştir.



2.1.1.7.6. Sülfonyum ylidleri

Katalitik ve sitokiyometrik olarak, sülfür ylidleri ile aldehytlerin reaksiyonundan alifatik ve aromatik epoksitler sentezlenmiştir. Daha sonra bu epoksitler mevinik asit analogları ile prelakton B yapılarının total sentezinde kullanılmıştır (Aggarwal ve ark., 2004).



Şekil 2.1.1.7.6.1. Sülfür ylidleri ile aldehytlerin reaksiyonundan alifatik ve aromatik epoksit sentezleri

2.1.2. Heterojen Sistemlerde Yapılan Asimetrik Epoksidasyon Reaksiyonu

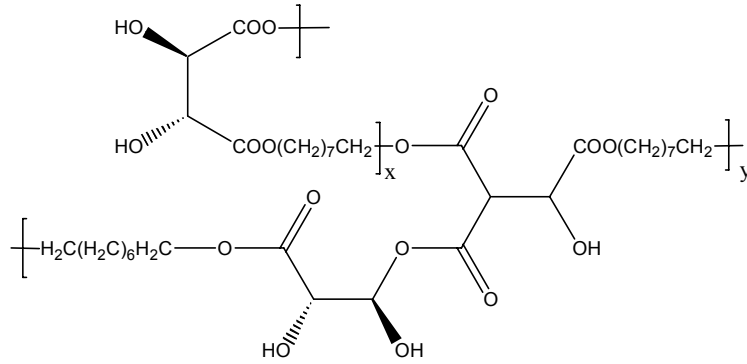
Homojen sistemlerde yapılan asimetrik epoksidasyon çalışmalarında kullanılan geçiş metal komplekslerinin en büyük handikapı çabuk parçalanmalarıdır.

Heterojen sistemlerin homojen sistemlere göre en büyük avantajları ise; a) oluşan ürünün kolayca izole edilebilmesi, b) katalizörlerin defalarca kullanılabilme özelliği, c) herhangi bir parçalanma ihtimalinin olmamasıdır (Xia ve ark., 2005)

2.1.2.1. Destek materyalli Sharpless sistemleri

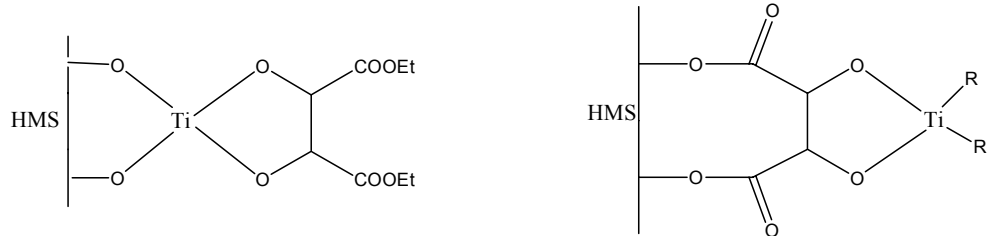
2.1.2.1.1. Çözünmeyen polimer destekli titanyum kompleksleri

Klasik Sharpless AE reaksiyonunda kullanılan L-DET bu reaksiyonda polimerleştirilmek suretiyle destek materyali hazırlanmıştır.



2.1.2.1.2. Organik-inorganik hibrid destekli titanyum kompleksleri

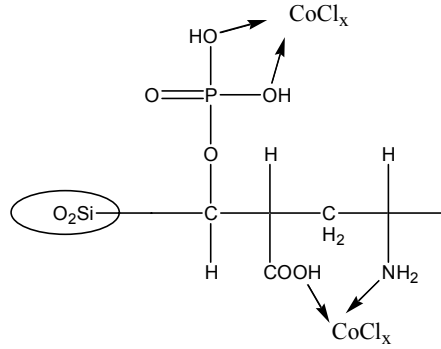
Hekzagonal mezoforus silika destekli titanyum-kompleksleri sentezlenerek heterojen sistemlerde asimetrik epoksidasyon çalışmalarında kullanılmıştır.



2.1.2.1.3. Silika destekli kazein-kobalt kompleksleri

Kazein süttten elde edilen ucuz ve bol bir materyaldir. Az miktarda fosforik asit ile çeşitli amino asitlerin kopolimerleşme ürünleridir. Silika destekli kazein-kobalt

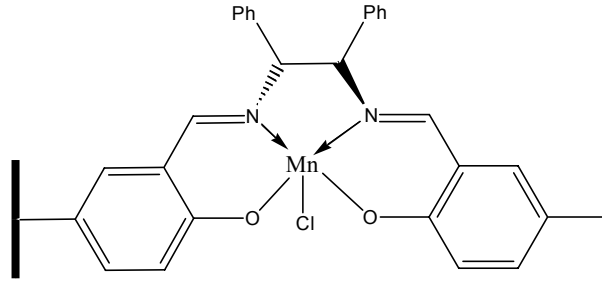
kompleksleri sinamil alkollerin karşılık gelen epoksitlere yükseltgenmesinde katalizör olarak kullanılmıştır.



2.1.2.2. Destek materyalli salen (metal) sistemleri

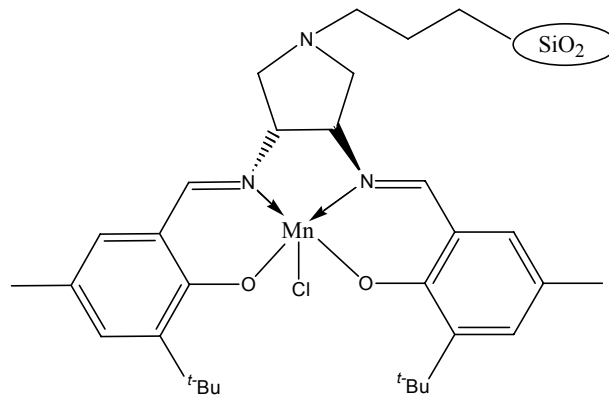
2.1.2.2.1. Polimer destek materyalli salen kompleksleri

Çapraz bağlı polimerik sistemlere bazı Mn-salen komplekslerin bağlanması ile elde edilen heterojen katalizör sistemleri asimetrik epoksidasyon reaksiyonlarında kullanılmıştır.



2.1.2.2.2. Silika destekli salen kompleksleri

Silika jel üzerinde kiral salenMn(III)-kompleksleri tutturulmak suretiyle çeşitli yükseltgenler beraberinde olefinlerin epoksidasyonunda kullanılmıştır.

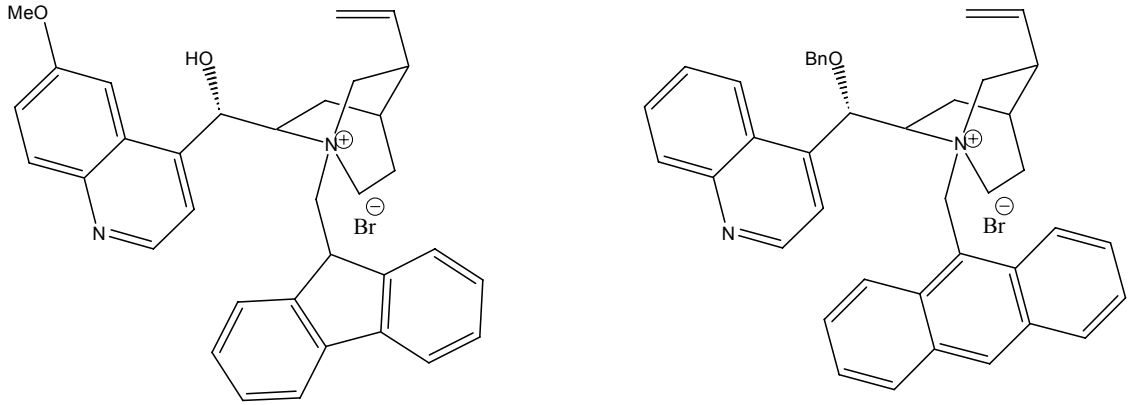


2.1.2.3. Faz transfer katalizörlü sistemler

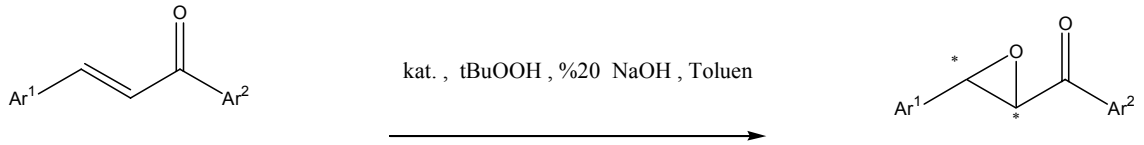
2.1.2.3.1. Geleneksel faz transfer katalizörleri

Literatürde bulabileceğimiz bazı çalışmalarda en-on sistemlerinin farklı yükseltgenler beraberinde ve FTK ile AE reaksiyonu ile karşılık gelen epoksitleri sentezlemişlerdir.

Bu amaçla aşağıda birkaç tanesini vermiş olduğumuz faz transfer katalizörleri kullanılmıştır.

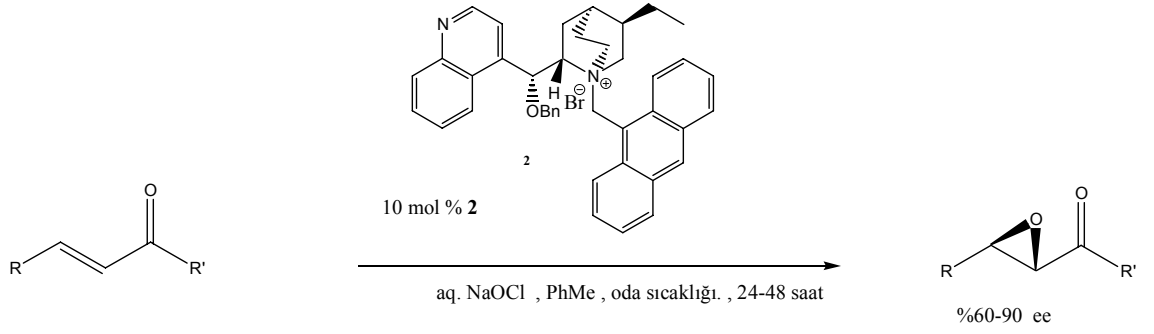


Kiral taç eterleri ile chalcone'nun enantiyoseçici olarak epoksidasyonu gerçekleştirilmiştir. Enantiyoseçicilikte etkili olan kısmın taç eter yapısındaki azot atomunun sübstitüent olarak bulunması gösterilmektedir (Bako ve ark., 2004).



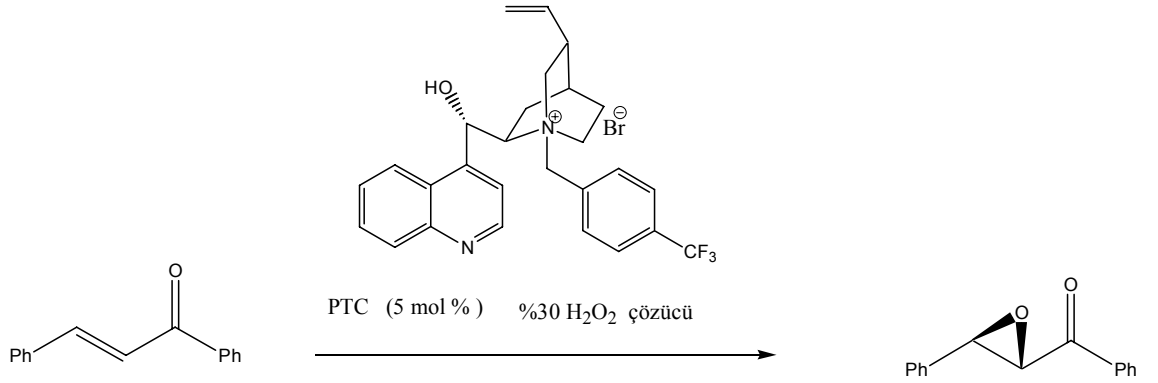
Şekil 2.1.2.3.1.1. Kiral taç eterleri ile chalcone'nun enantiyoseçici olarak epoksidasyonu

α,β -Doymamış ketonların **Cinchona** alkaloidi türevi faz transfer katalizörü beraberliğinde epoksit yükseltgenmeleri enantioselektif olarak sağlanmıştır (Lygo ve To, 2001).



Şekil 2.1.2.3.1.2. α,β -Doymamış ketonların **Cinchona** alkaloidi türevi katalizörlüğünde epoksidasyonu

Enon yapıları %30 luk H_2O_2 ile kiral quaterner amonyum tuzları beraberinde epokside dönüştürülmüştür (Arai ve ark., 2002).

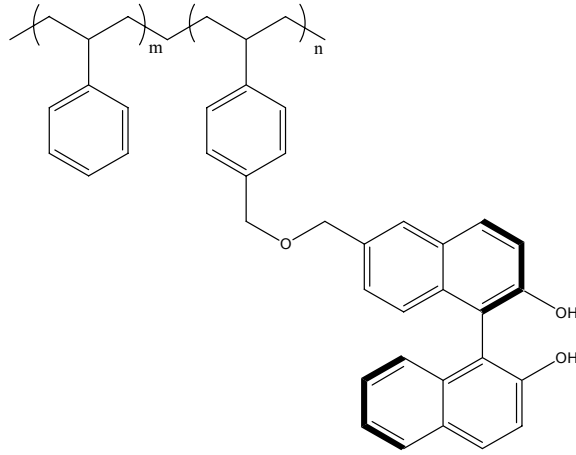


Şekil 2.1.2.3.1.3. Enon yapılarının H_2O_2 ile kiral quaterner amonyum tuzları beraberinde epoksidasyonu

2.1.2.4. Diğer heterojen sistemler

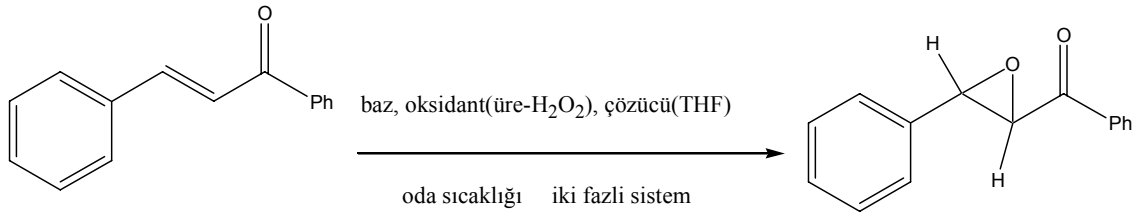
2.1.2.4.1. Destek materyalli BINOL sistemleri

Çözünen veya çözünmeyen polimer destekli kiral BINOL sistemleri asimetric epoksidasyon reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılmaktadır.



2.1.2.4.2. Poliamino asit kataliz sistemleri

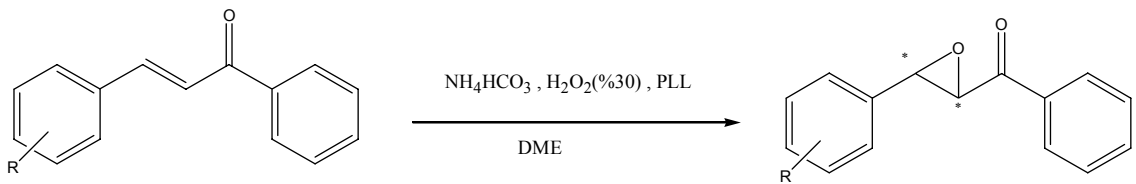
α,β -Doymamış ketonların poliamino asit katalizli asimetrik epoksidasyonu ilk kez Julia' ve Colonna tarafından gerçekleştirilmiştir. (Cappi ve ark. , 1998), α,β -Doymamış ketonların asimetrik epoksidasyonu için farklı katalizörler ve yükseltgen karışımları denemişlerdir.



Reaksiyon Şartları: chalcone (25 mg), THF (0.75 ml), katalist (50 mg), DBU (6 eqv.) ve üre-H₂O₂ (4.8 eqv.). ee kiral HPLC. ile tesbit edilmiştir.

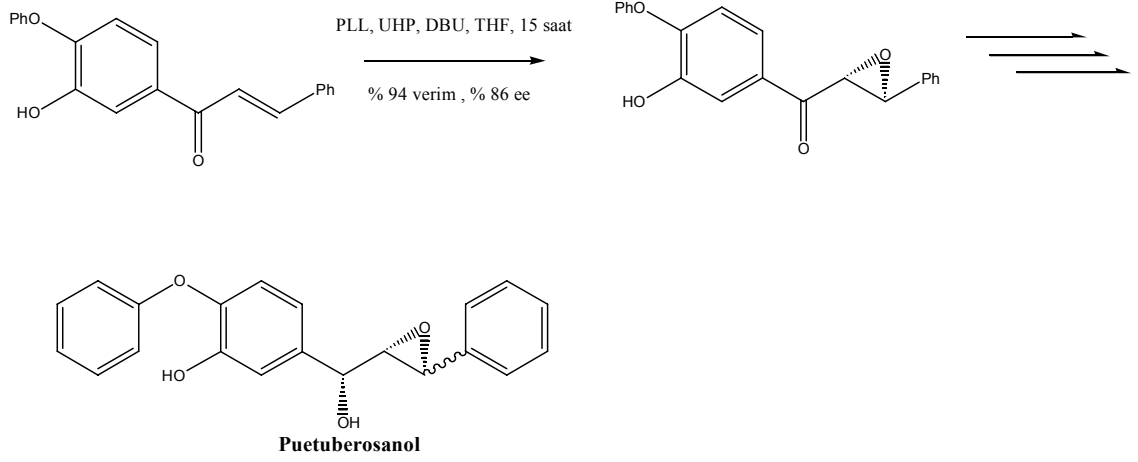
Şekil 2.1.2.4.2.1. α,β -Doymamış ketonların poliamino asit katalizli asimetrik epoksidasyonu

Enonların asimetrik epoksidasyonu, zayıf bazik ortamda hidrojen peroksit ile PLL katalizörü beraberliğinde yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir (Da ve ark., 2003).



Şekil 2.1.2.4.2.2. Enonların asimetrik epoksidasyonu

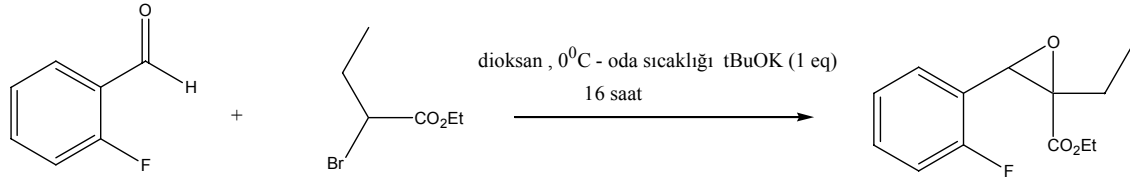
Puetuberosanol total sentezinde önemli bir basamak, Julia'-Colonna yükseltgenme koşullarında enon yapısının epoksidasyonudur (Gillmore ve ark., 2003).



Şekil 2.1.2.4.2.3. Julia'-Colonna yükseltgenme koşullarında enon yapısının epoksidasyonu

2.1.1. Darzen Kondenzasyonu

Efaroxan'ın total sentezinde önemli bir adım da Darzen koşullarında epoksit oluşum reaksiyonu olduğu belirtilmiştir. o-Florobenzaldehit ile etil 2-bromobütanoatın dioksan içerisinde potasyum tersiyer bütoksit varlığında 16 saat karıştırılması sonucunda epoksit sentezlenmiştir (Mayer ve ark., 1999).



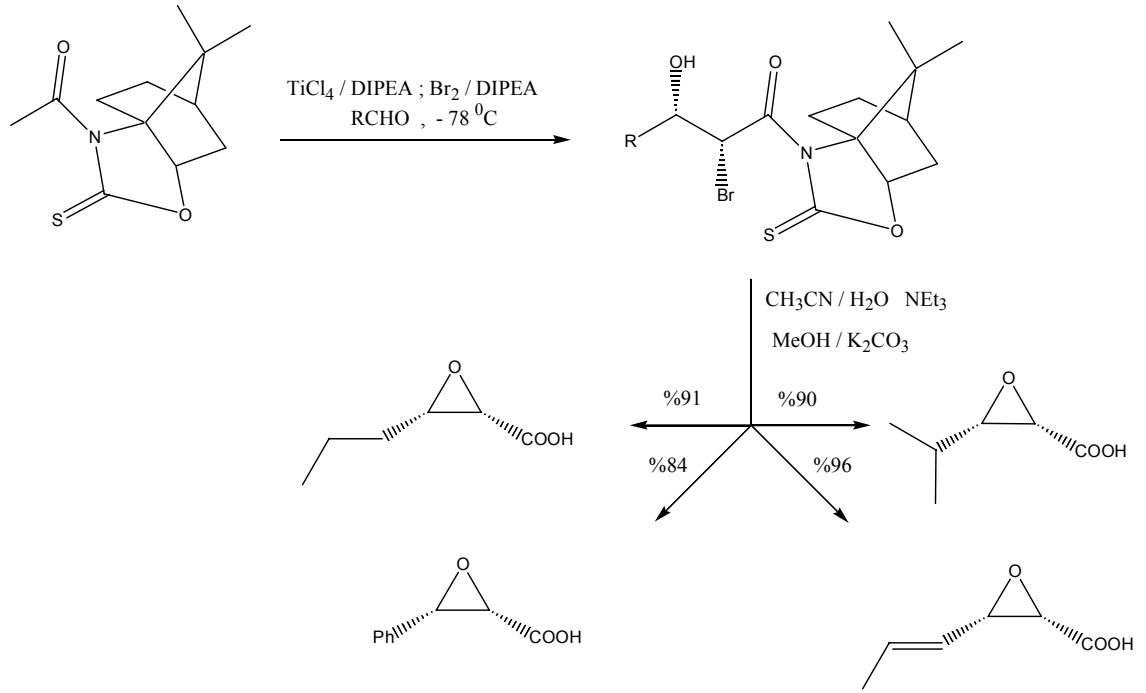
Şekil 2.1.1.1. O-florbenzaldehit ile etil-2-brombütanoatın Darzen epoksidasyonu

Darzen koşullarında sentezlenen epoksitlerin silillenme reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Darzen koşullarında oluşan epoksitlerin cis / trans oranları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Bolourtchian ve ark., 2003).

Tablo 2.1.1.1. Darzen Koşullarında Oluşan Epoksitlerin Cis / Trans Oranları

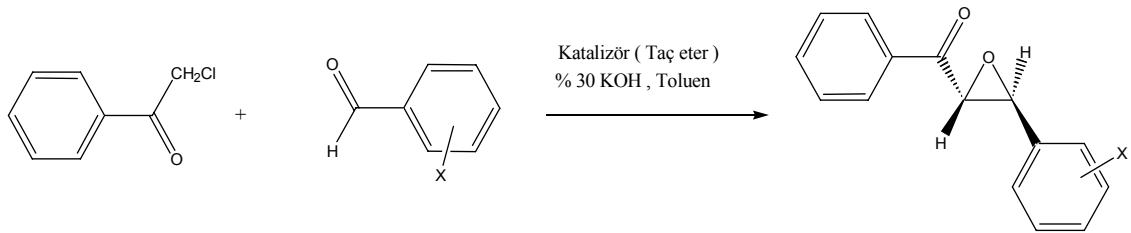
Cis/trans Oranları	43/57	32/68	39/61

Enantiosaf α,β -epoksi asitler modifiye edilmiş Darzen reaksiyonu koşullarında Titanyum beraberinde sentezlenmiştir. (Wang ve ark., 1999).



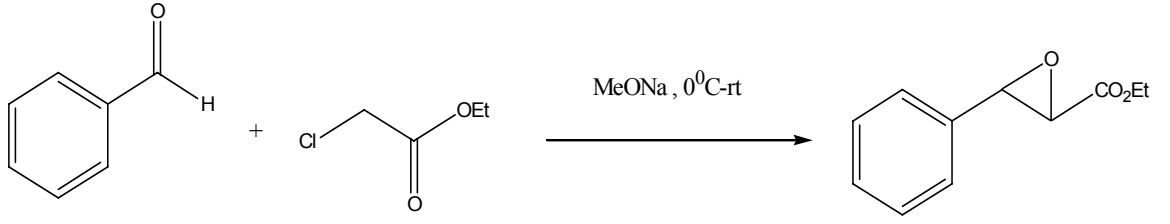
Şekil 2.1.1.2. Enantiyosaf α,β -epoksi asitlerin sentezi

Fenasil klorür ile benzaldehit türevlerinin Darzen koşullarında reaksiyonu sonucunda asimetrik epoksitler oluşturulmuştur. Asimetrik indüksiyonu kendi sentezlemiş oldukları kiral taş eterler ile sağlamışlardır. Ele geçen epoksitlerin mutlak konfigürasyonlarının (2R,3S) olduğu X-ışını difraksiyonu ile kanıtlanmıştır (Bako ve ark., 1998, 1999, 2005).



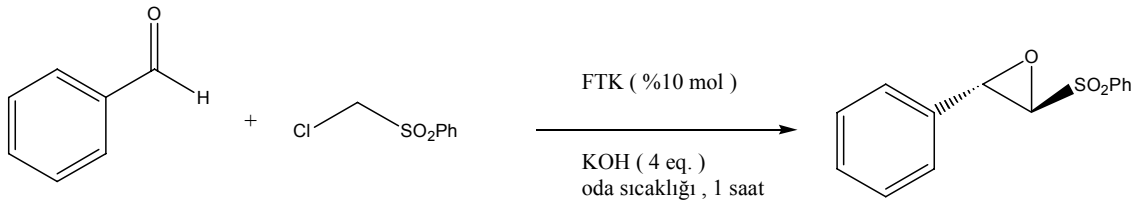
Şekil 2.1.1.3. Fenasilklorür ile benzaldehit türevlerinin Darzen kondenzasyonu

Trans-(2R,3S) ve (2S,3R)-3-fenilglisidatlar Darzen koşullarında benzaldehit ile kloretil asetatın reaksiyonundan sentezlenmiştir. Oluşan trans-epoksit rasemik karışım olarak ele geçmektedir. Daha sonra bu karışım saf olarak enantiomerlerine ayrıştırılmıştır (Pluciflska ve ark., 1997).



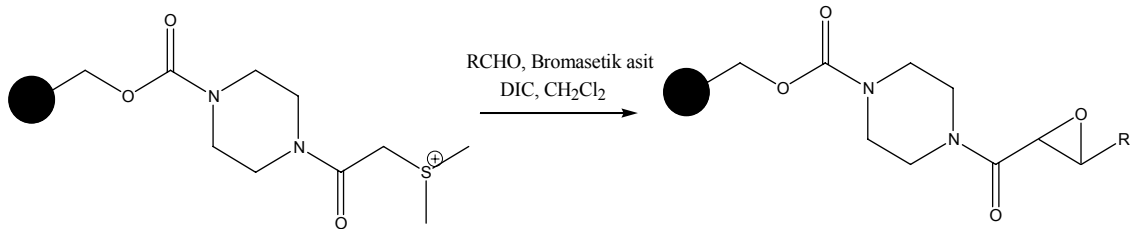
Şekil 2.1.1.4. Trans-(2R,3S) ve (2S,3R)-3-fenilglisidatların Darzen koşullarında Sentezleri

Klorometil fenilsülfon ile benzaldehit türevleri arasında Darzen koşullarında gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda enantioselektif olarak α,β -epoksi sülfonlar sentezlenmiştir (Arai ve ark., 1998).



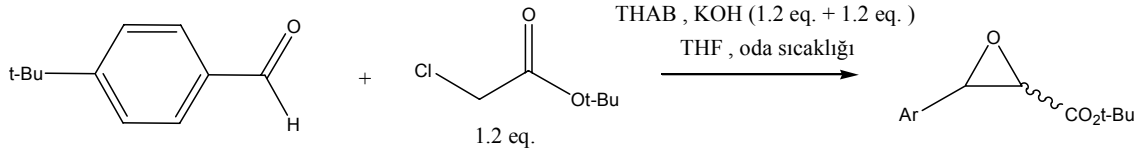
Şekil 2.1.1.5. Darzen koşullarında enantioselektif olarak α,β -epoksi sülfonların Sentezleri

Katı fazda, immobilize sülfonyum tuzları ile aldehitlerin reaksiyonu sonucunda epoksitler sentezlenmiştir. Daha sonra epoksitlerin halka açılma reaksiyonları ile alkoller elde edilmiştir (Peschke ve ark., 2001).



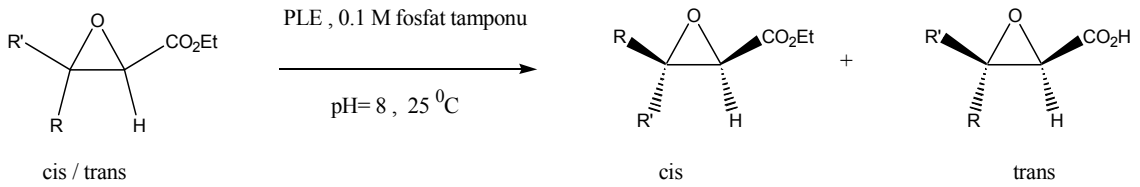
Şekil 2.1.1.6. Katı fazda, immobilize sülfonyum tuzları ile aldehitlerden epoksitlerin sentezi.

α -Klor esterler ve amidlerin aromatik aldehitler ile Darzen koşullarında cis ve trans-glisidik asit türevlerini verdiği tesbit etmişlerdir. Genel olarak reaksiyon sonunda hem cis hemde trans izomerler oluşmaktadır. Reaksiyonlarda faz transfer katalizörü (FTK) olarak quaterner amonyum tuzları kullanılmıştır (Arai ve ark., 2002).



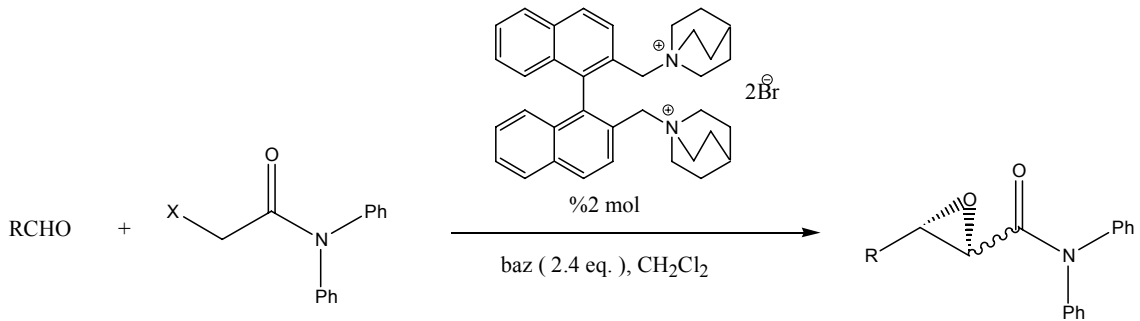
Şekil 2.1.1.7. Darzen Koşullarında cis ve trans glisidik asit sentezleri

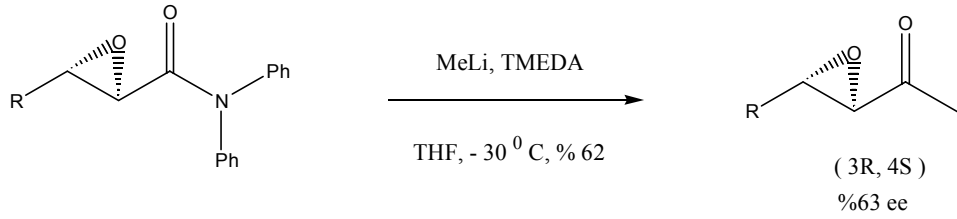
Mamaghani ve ark. (2003), cis ve trans –etil arilglisidatları Darzen koşullarında sentezlemiş ve stereoizomerik karışımı fosfat tamponu içinde PLE ile ayırtmışlardır.



Şekil 2.1.1.8. Cis ve trans glisidatların fosfat tamponu içinde PLE ile ayırtılmaları

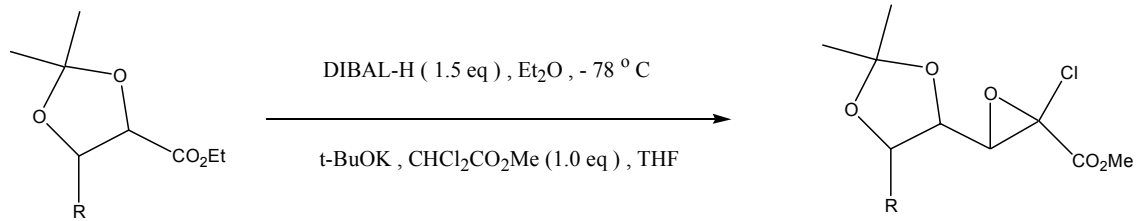
Arai ve ark. (1999, 2004), BINOL'den yeni hazırlanan bis-amonyum tuzlarının faz transfer katalizörü (FTK) olarak etkilerini araştırmışlardır. PTC beraberinde haloamidlerin, aldehitlerle Darzen koşullarında reaksiyonu sonucunda asimetric epoksitler sentezlenmiştir. Daha sonra amit kısmı metil lityum ile uzaklaştırılmıştır.





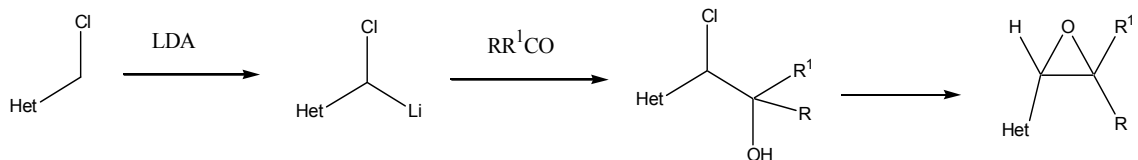
Şekil 2.1.1.9. Asimetrik Epoksitlerin FTK beraberinde Haloamidler ve Aldehitlerden Sentezi

Komiyama ve ark. (2004), 4-kloro-3-hidroksi-2-piron sentezinde önemli bir basamakta Darzen koşullarında gerçekleştirilen epoksidasyon reaksiyonu olduğunu vurgulamışlardır.



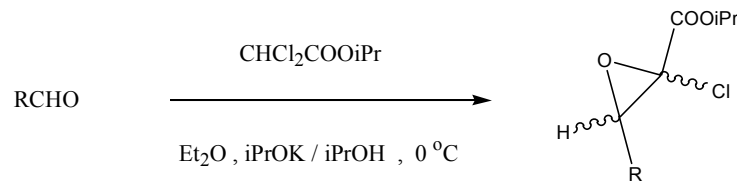
Şekil 2.1.1.10. Darzen koşullarında gerçekleştirilen epoksidasyon reaksiyonu

Florio ve ark. (1999), heterosüstitüe klorhidrinlerin epoksitlere dönüşüm reaksiyonlarını incelemişlerdir.



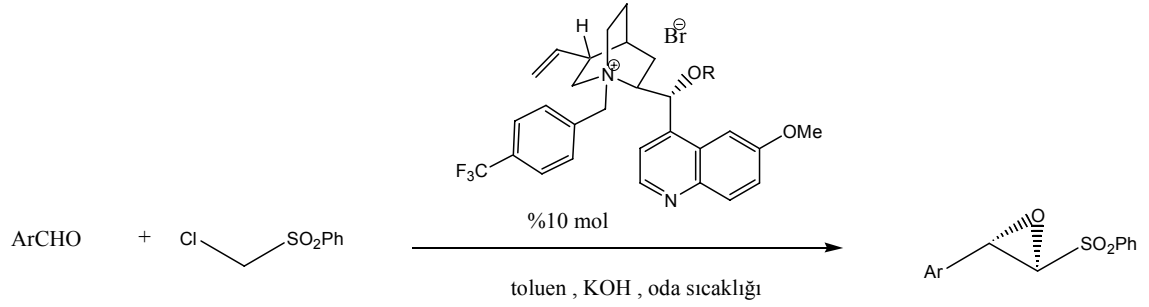
Şekil 2.1.1.11. Heterosüstitüe klorhidrinlerin epoksitlere dönüşüm reaksiyonları.

Grison ve ark. (2001), izopropil dikloroasetat ile aldehitlerin Darzen koşullarında reaksiyonu sonucunda kloroglisidatlar sentezlemişlerdir.



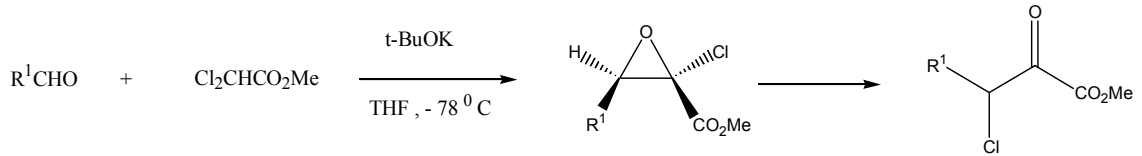
Şekil 2.1.1.12. İzopropil dikloroasetat ile aldehitlerin Darzen koşullarında reaksiyonu

Arai ve Shioiri (2002), klorometil fenil sülfonlar ile aldehitler arasında gerçekleşen Asimetrik Darzen reaksiyonu sonucunda α,β -epoksi sülfonları sentezlemişlerdir.



Şekil 2.1.1.13. Klorometil fenil sülfonlar ile aldehitler arasında gerçekleşen Asimetrik Darzen reaksiyonu

Lin ve ark. (2003), aldehitler ile metil dikloroasetatın Darzen koşullarında reaksiyonu sonucunda α -kloro glisidatları oluşturmuşlardır. Daha sonra bu epoksitlerin Lewis asitleri beraberinde halka açılma reaksiyonları incelenmiştir.



Şekil 2.1.1.14. Aldehitler ile metil dikloroasetatın Darzen koşullarında reaksiyonu

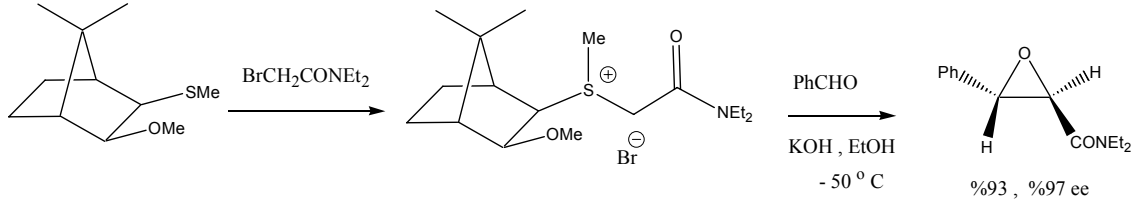
Hirashita ve ark. (2000), metil bromasetatın önce indiyum enolatını oluşturmuş daha sonra Darzen koşullarında glisidat türevlerine dönüştürmüşlerdir.



Şekil 2.1.1.15. Metil bromasetatın Darzen koşullarında glisidat türevlerine dönüştürülmesi

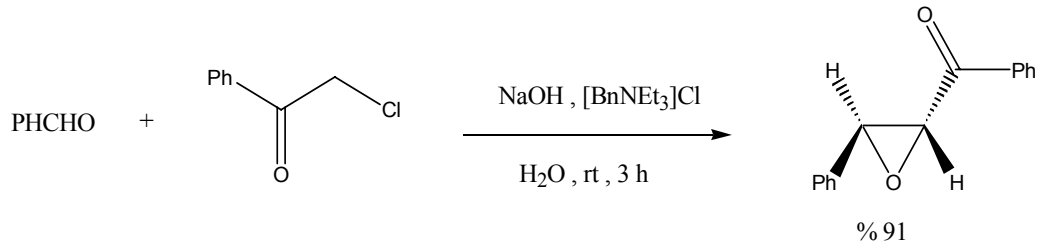
Aggarwal ve ark. (2002), kamfor türevi sülfonyum amidler ile aldehitlerin enantioselektif Darzen reaksiyonu sonucunda glisidik amitlerini sentezlemişlerdir.

Daha sonra bu bileşikleri sentetik açıdan önemi olan diğer bileşiklerin sentezinde çıkış maddesi olarak kullanmışlardır.



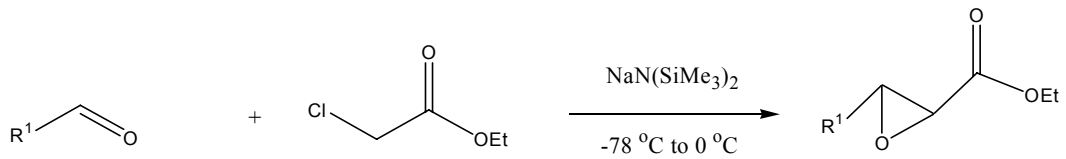
Şekil 2.1.1.16. Kamfor türevi sülfonyum amidler ile aldehytlerin enantioselektiv Darzen reaksiyonu

Shi ve ark. (2003), aromatik aldehytler ile fenasil klorürün Darzen kondenzasyon reaksiyonunu su içinde gerçekleştirmişlerdir.



Şekil 2.1.1.17. Aromatik aldehytler ile fenasil klorürün Darzen kondenzasyon reaksiyonu

Lefker ve ark. (1994), arilaldehytler ile etil klorasetatın reaksiyonu sonucunda trans epoksitler sentezlemişlerdir.



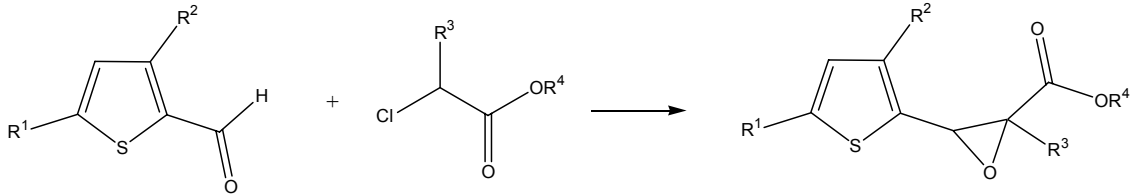
Şekil 2.1.1.18. Arilaldehytlerden trans epoksitlerin sentezi

Kimura ve ark. (1983), Darzen glisidik ester kondenzasyonunu benzaldehitten iki fazlı sistemde ve yüksek sıcaklıklarda susuz potasyum karbonat beraberinde gerçekleştirmişlerdir. Aldehit yerine asetofenon gibi ketonlar kullandıklarında çok düşük verimlerin olduğunu tespit etmişlerdir.

Bergmann ve ark. (1959), etil β -benzoilpropiyonat ile dietil süksinat arasındaki kondenzasyon sonucunda 4-karbetoksi-5-okso-2-fenil-siklopent-1-enil-asetik asit olduğu, sodyum t-pentoksit beraberinde etil klorasetat ile kondenzasyonundan ise dietil 1,2-epoksi-2-feniladipat olduğu tespit edilmiştir. Bu iki bileşiğin tanımlamaları bazı dönüşümler yaparak ve IR spektrumları alınarak gerçekleştirilmiştir.

Zimmerman ve Ahramjian (1960), benzaldehitin etil α -klorfenilasetat ile Darzen kondenzasyonundan baskın olarak etil 2,3-cis-di-fenil-2,3-epoksi propiyonat olduğunu rapor etmişlerdir. Darzen reaksiyonundaki muhtemel ara ürünleri tanımlayarak karben mekanizmasını açıklığa kavuşturmuşlardır. Delillerin aldolizasyon adımının hızlıca gerçekleştiğini, reaksiyonun stereokimyasını halkalaşma adımının belirlediğini belirtmişlerdir.

Dullaghan ve Nord (1952), heterohalkalı bileşiklerin Darzen koşullarındaki reaksiyonlarını incelemişlerdir.



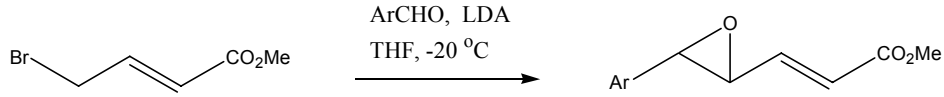
Şekil 2.1.1.19. Heterohalkalı bileşiklerin darzen epoksidasyonu

Kwart ve Kirk (1957), benzaldehit ve kloraseton arasındaki Darzen kondenzasyon reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. Oluşan glisidik ketona ait oksiran halkasındaki düzenlenme trans şeklinde gerçekleşmiştir.

Benzaldehit ile etil klorasetatın baz katalizli kondenzasyonu trans-2,3-epoksi-3-fenilpropanoatı verir. Yan ürün olarak ta trans- α -klorsinamat oluşmaktadır (Field ve Carlile, 1961).

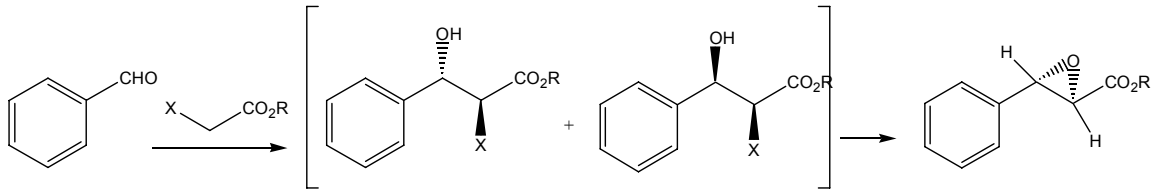
(-)-mentil ve (+)-bornil klorasetatın asetofenon ile reaksiyonu Darzen koşullarında gerçekleştirilmiştir. Daha sonra oluşan yapının indirgenmesi sonucunda optikçe aktif (-)-3-fenil-butan-1,3-diol türevleri sentezlenmiştir (Sisido ve ark., 1961).

Epasarinin total sentezinde Darzen epoksidasyonundan yararlanılmıştır (Aldous ve ark., 2002)



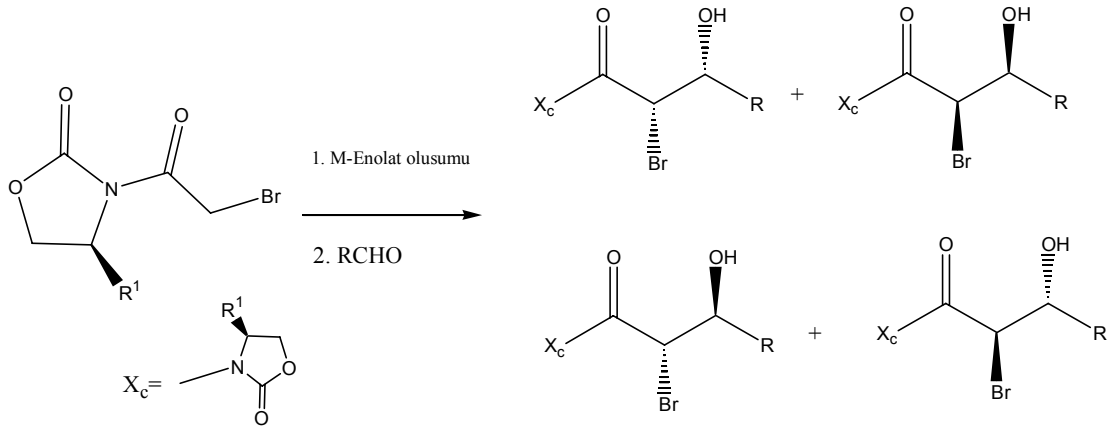
Şekil 2.1.1.20. 4-Bromo-but-2-enoik asit metil esterin Darzen epoksidasyonu

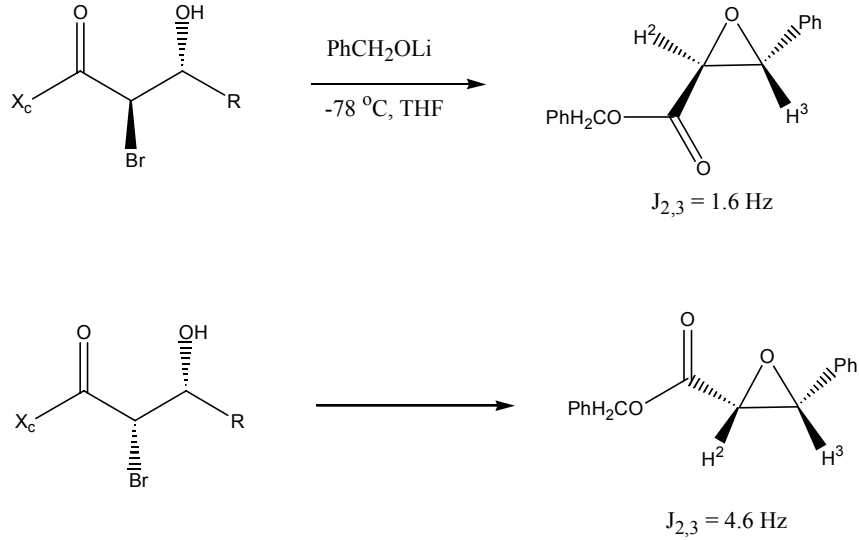
Yliniemela ve ark. (1996), Darzen reaksiyonunun halkalı geçiş halleri üzerine yapılan bir çalışmada fenil glisidatlar sentezlenmiştir.



Şekil 2.1.1.21. Darzen koşullarında aril aldehitlerin epoksidasyonu

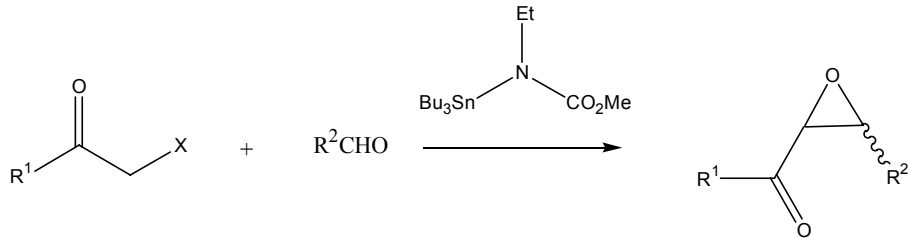
N-(haloasetil)-2-oksazolidinon enolat ile aromatik aldehit arasında gerçekleşen aldol reaksiyonu sonucunda başlıca anti katılma ürünü oluşmaktadır. Daha sonra bu katılma ürünlerinin trans veya cis epoksiester ve epoksiamidlere dönüştürüldüğü rapor edilmiştir (Pridgen ve ark., 1993).





Şekil 2.1.1.22. N-(haloasetil)-2-oksazolidinon enolat ile aromatik aldehytlerden trans veya cis epoksi ester sentezleri

Tibutilstannilkarbamat destekli Darzen koşullarında α -halo ketonlar ile aldehytler arasında gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda cis ve trans epoksitler oluşmuştur. Elde edilen epoksitlerin cis: trans oranları belirlenmiştir. Hacimli gruplara sahip α -halo ketonlar kullanıldığında cis ürün oluşumu öncelikli hale gelmektedir (Shibata ve ark., 1992).



Şekil 2.1.1.23. Tributilstannilkarbamat destekli cis ve trans epoksit sentezleri

Darzen kondenzasyonu glisidik tiyol esterlerin hazırlanmasında kullanılmıştır. Alifatik ketonlar, alifatik ve aromatik aldehytler S-Benzil ve S-ter-butyl tioglisidatların sentezinde kullanılmıştır. 2-bromotiyol esterler karşılık gelen 2-klorotiyol esterlerden daha yüksek verimlerle oluşmaktadır. Bunun nedeni ise 2-klorotiyol ester oluşum esnasında yan ürün olarak α -kloro- β -lakton oluşumudur (Dagli ve ark., 1975), (Dagli ve Wemple, 1974).

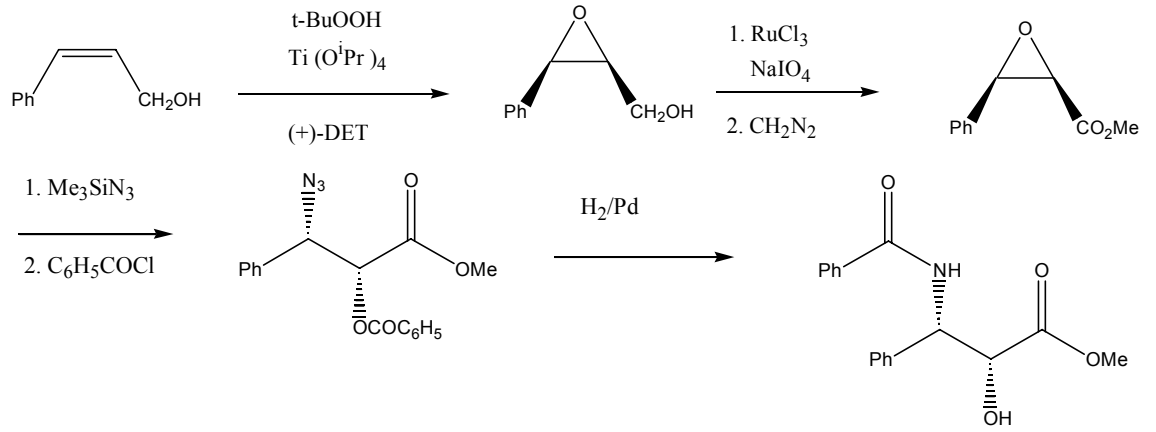
Benzaldehit, asetofenon ve izobutirofenon ile metil, etil, izopropil ve t-butil klorasetat arasındaki Darzen kondenzasyonu gerçekleştirilmiştir. Glisidik esterlerin oluşum mekanizmaları açıklanarak oluşan ürünlerin cis/trans izomer oranları da hesaplanmıştır (Bacheloarn ve Bansal, 1969)

2.2. Bazı Doğal Bileşiklerin Total Sentezinde Homokiral Epoksitlerin Kullanımları

2.2.1. Fenilizoserin Sentezinde Homokiral Epoksitlerin Kullanımı

2.2.1.1. Epoksitler üzerinden yapılan fenilizoserin sentezleri

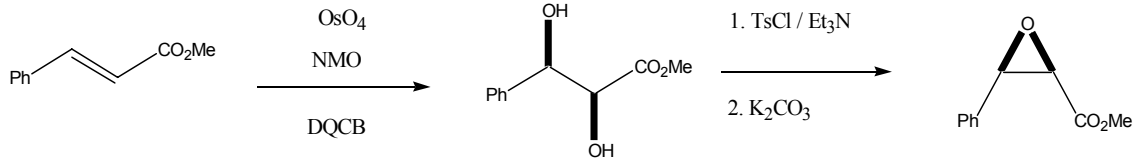
Denis ve ark. (1986), Taxol yan zincirinin asimetrik sentezini ilk defa gerçekleştirmiştir. Onlar Sharpless asimetrik epoksidasyonu ile cis-sinamil alkolü epoksidine dönüştürmüşlerdir. Alkol kısmının yükseltgenmesi ve takiben metilleme sonucunda da metil glisidat sentezlenmiştir. Metil glisidatın azide dönüştürülmesi, benzoillenmesi ve indirgenmesi sonucunda (2R,3S)-fenilizoserin %23 verimle ele geçirilmiştir.



Şekil 2.2.1.1.1. Cis-sinamil alkolden (2R, 3S)-N-benzoil fenilizoserin sentezi

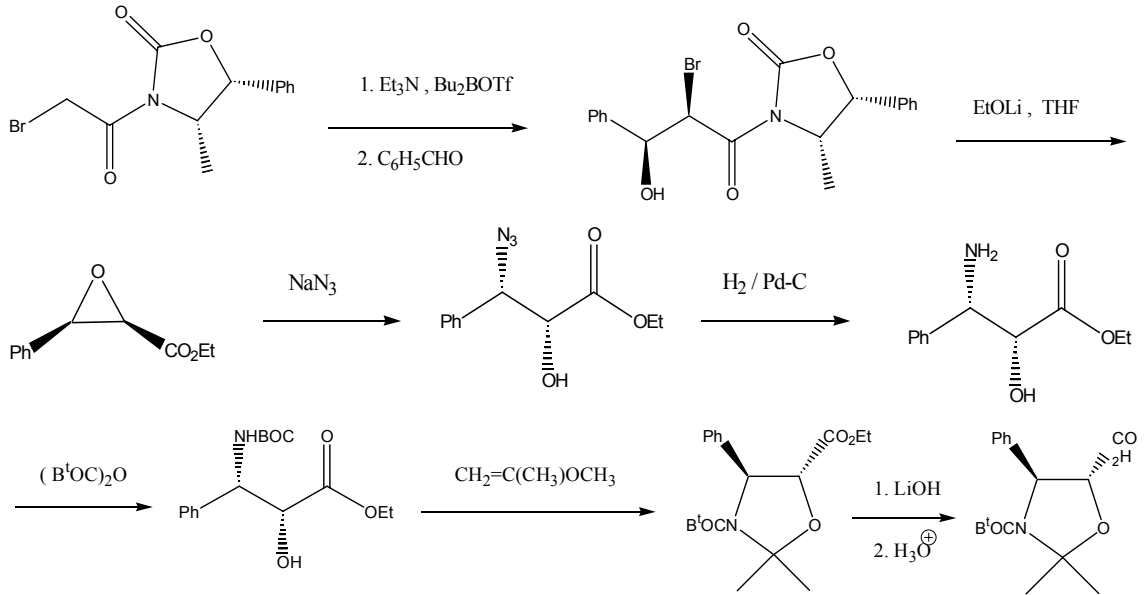
Honig ve ark. (1990), threo-3-azido-2-hidroksi-3-fenilpropiyonik asidin 2-bütanoil esterini lipaz ile ayrıştırmışlardır. Hidroliz olmayan ester; ki o % 35 verimle ve %98 ee ile ele geçmiştir, hidroliz edilerek katalitik hidrojenlenmesi sonucunda (2R, 3S)-fenilizoserin elde edilmiştir.

Denis ve ark. (1990), glisidik ester sentezine yönelik çalışmalar yapmıştır. Bunlardan birinde ticari olarak bulunabilen metil sinamatı Sharpless asimetrik dihidroksilasyon yöntemi ile cis-diole dönüştürmüşlerdir. Bu diolün monotosillenmesi C-2 tosilatı vermektedir. Daha sonra bu bileşik cis-glisidik estere %35 verimle dönüştürülmektedir.



Şekil 2.2.1.1.2. Trans-metil sinamattan cis-fenilglisidat sentezi

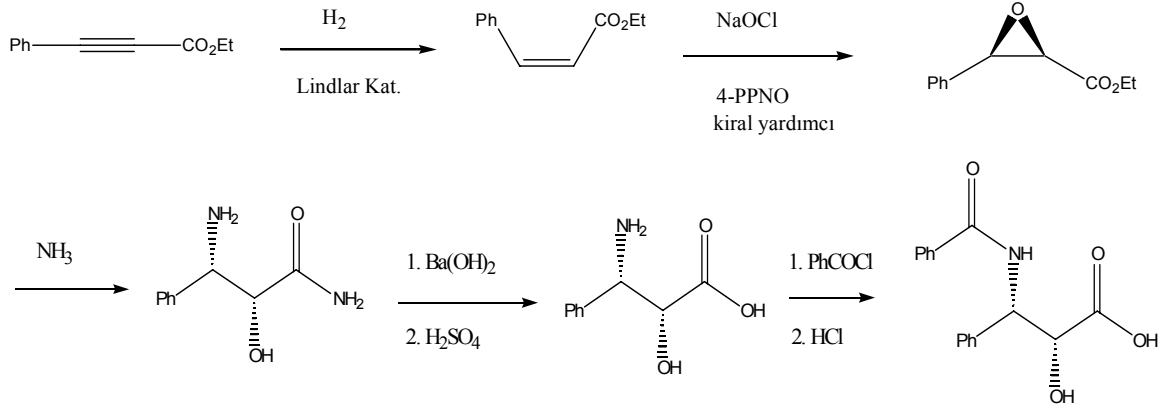
Commercon ve ark. (1992), (4*S*,5*R*)-3-bromoasetil-4-metil-5-fenil-2-oksazolidinon'un boron enolatı ile benzaldehitin kondenzasyonundan ilgili epoksiti sentezlemişlerdir. Daha sonra bu bileşiğin (^tBOC)₂O ile reaksiyonu sonucunda *N*-(^tBuOCO)-β-fenil izoserinat bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşiğin katalitik miktarda piridinyum *para*-toluensülfonat (PTSP) varlığında metoksipropen ile halkalı koruma reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Oluşan korunmuş oksazolidin yapısının etoksi karbonil kısmı hidroliz edilerek asit formuna dönüştürülmüştür. En son aşamada ise bu asitin korunmuş olan Baccatin III ile esterleşme reaksiyonu gerçekleştirilerek Taxotere sentezi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.2.1.1.3. Fenilizoserinin oksazolidin formunun sentezi

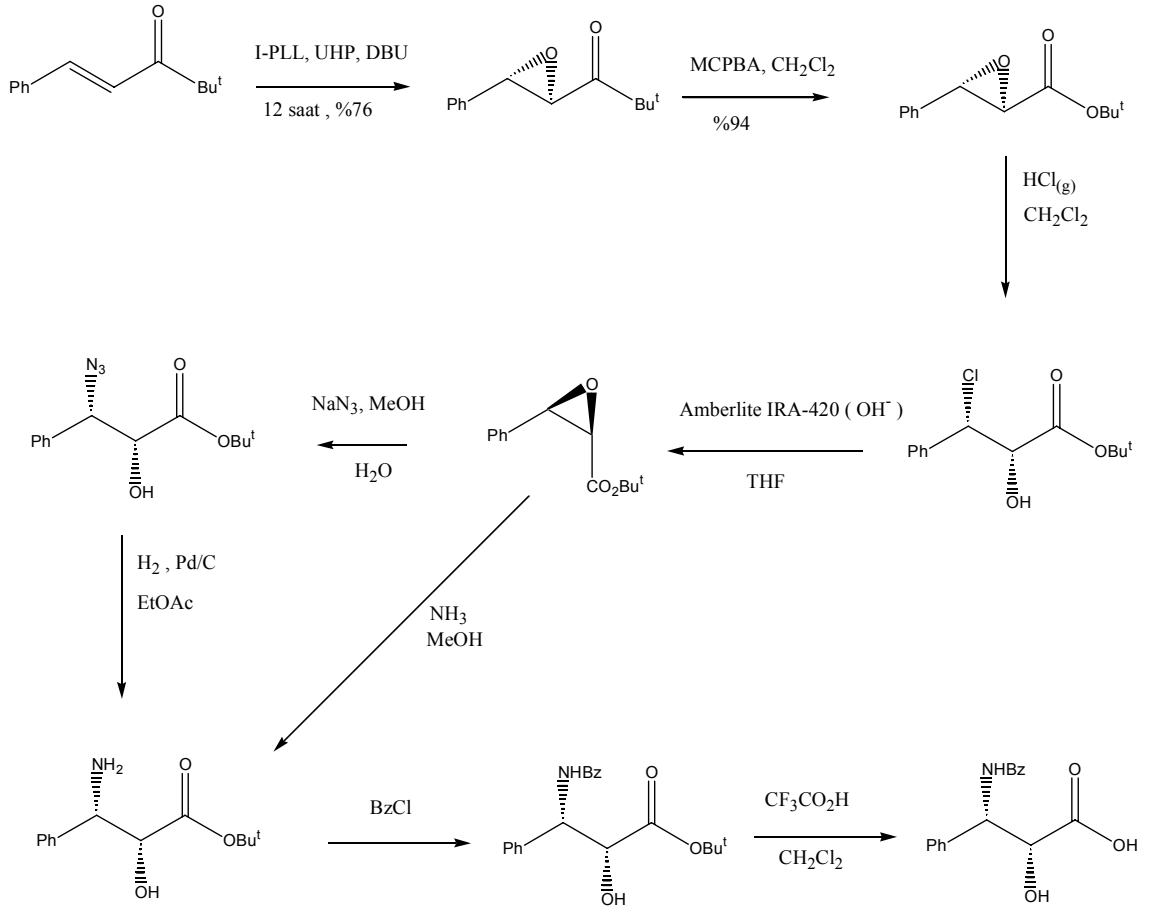
Deng ve Jacobsen (1992), Taxol yan zincirinin enantiyoselektiv sentezine yönelik ticari olarak bulunabilen etil fenil propiyolat tan yola çıkmışlardır. Bu bileşiğin Lindlar katalizörü beraberinde hidrojenasyonu ile cis etil sinamat oluşturulmuştur. Ve cis etil sinamatın bilinen prosedürler ile asimetric ligandlar beraberinde oksidasyonu ile

cis-epoksit oluşturulmuştur. cis-Epoksitin etanol içinde amonyak ile halka açılma reaksiyonu sonucunda 3-fenilzoserinamid sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşiğin sırası ile karboksilli asite hidrolizi ve benzoillenmesi sonucunda (2R,3S)-fenilzoserin total sentezi tamamlanmış olmaktadır.



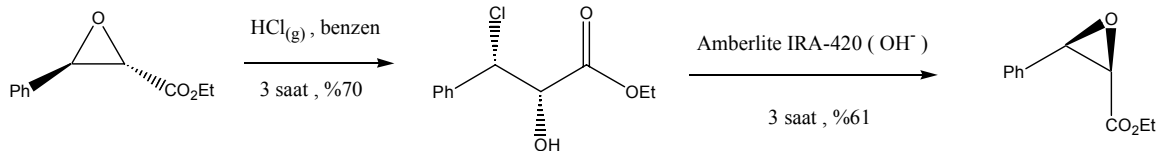
Şekil 2.2.1.1.4. Etil fenil propiyolattan (2R,3S)-fenilzoserinin total sentezi

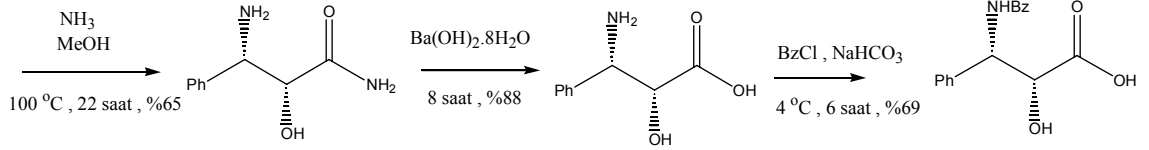
Adger ve ark. (1997), enonları poli-L-leusin katalizörlüğünde UHP ile yükseltgeyerek epoksi ketonları sentezlemişlerdir. İlgili bileşiği MCPBA ile glisidik esterlere dönüştürmüşlerdir. Daha sonra bu bileşikten (2R,3S)-fenilzoserin sentezine yönelik çalışmalar yapmışlardır.



Şekil 2.2.1.1.5. Enonların poli-L-leusin katalizörlüğünde yükseltgenerek epoksi ketonlara daha sonra bu bileşiklerin (2R,3S)-fenilizoserinlere dönüştürülmesi

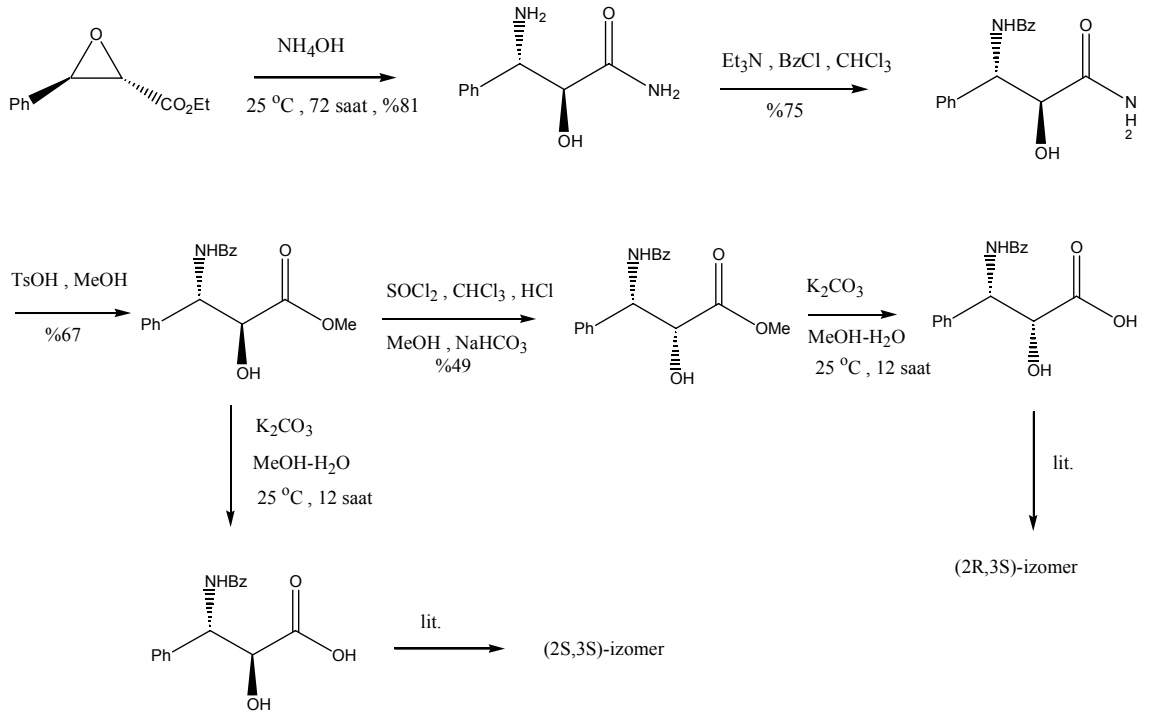
Zhou ve ark. (2001), *trans*-glisidatı literatürde bilinen yönteme göre sentezlemişlerdir. Daha sonra bütün aşamaları literatürde daha önce mevcut olan yöntemler uyarınca fenilizoserin sentezini gerçekleştirmişlerdir. En son aşamada ise elde ettikleri (\pm)-fenilizoserin bileşiğini R-(+)- α -metil benzilamin ile asit baz reaksiyonu sonucunda enantiyomerlerine ayırtmışlardır.





Şekil 2.2.1.1.6. Trans-glisidatlardan elde edilen cis-glisidatların N-benzoil fenilizoserine dönüştürülmesi

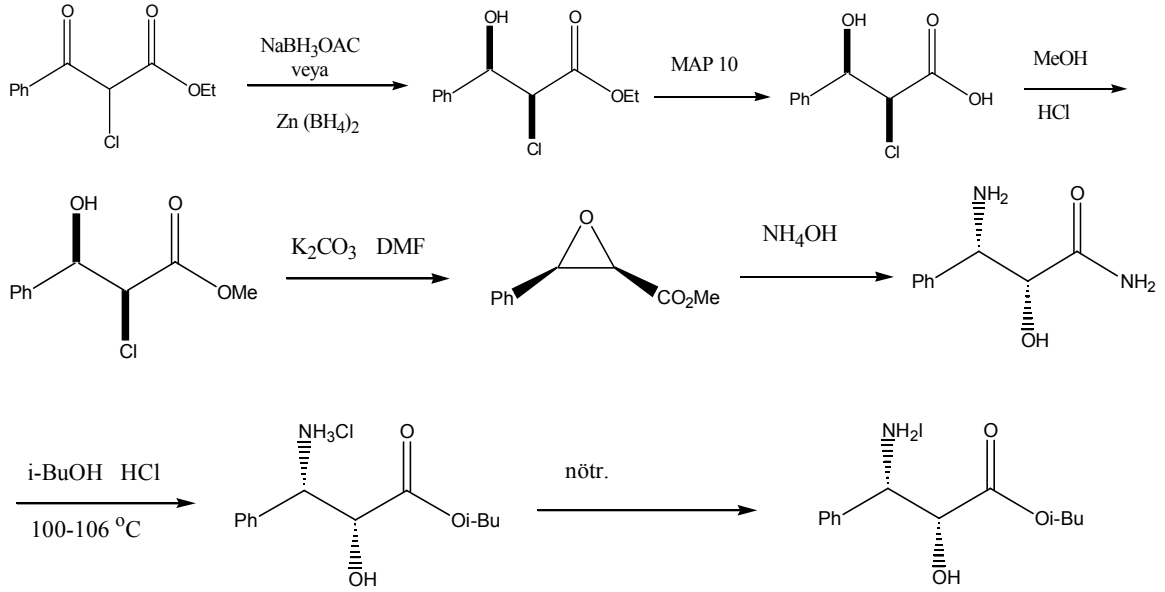
Zhou ve Mei (2003), trans-epoksiti önce amonyum hidroksitle izoserinamidine dönüştürmüşlerdir. İlgili amidin benzoillenmesi ve TsOH-MeOH içinde metil esterine dönüştürülmesi ile (2S,3S)-fenilizoserinin benzoillenmiş halini elde etmişlerdir. Daha sonra C-2'nin konfigürasyonunu bilinen yöntemle değiştirerek % 49 gibi bir verimle (2R,3S)-izomerinin metil esterini sentezlemişlerdir. Başlangıç bileşiği olan trans-etil glisidattan itibaren toplam reaksiyon verimi %17 civarındadır.



Şekil 2.2.1.1.7. N-benzoil fenilizoserin izomerlerinin trans-etil glisidattan sentezleri

Wuts ve ark. (2000), etil-2-kloro-3-fenil-3-oksopropiyonatu borhidrürle indirgemiş ve daha sonra lipaz MAP-10 ile enantiyosaf (2S,3R)-2 kloro 3-hidroksipropiyonik asiti ele geçirmişlerdir. İlgili bileşik metanol ile hidroklorik asit

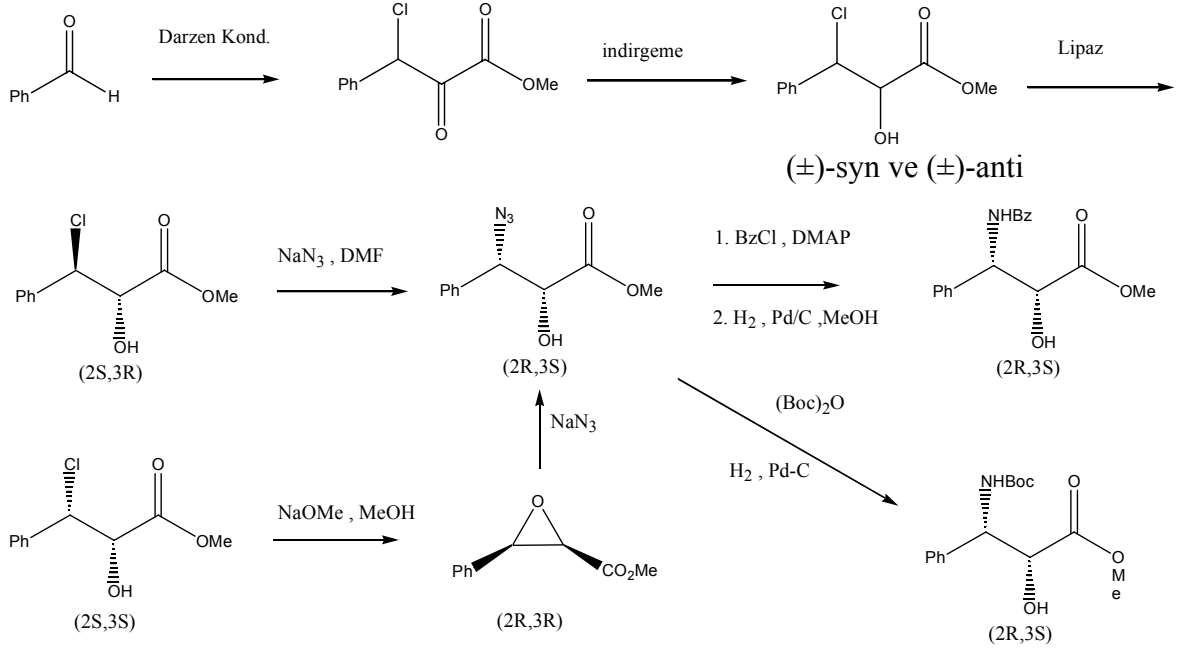
beraberinde esterine dönüştürülmüştür. Bu ester bazik ortamda cis-epoksiti vermek üzere halkalaştırılmıştır. cis-Epoksitin amonyum hidroksit ile halka açılması takiben izobutanol ile esterine dönüştürme son olarak ta nötralizasyon sonucunda (2R,3S)-fenilizoserin sentezlenmiştir.



Şekil 2.2.1.1.8. Etil-2-kloro-3-fenil-3-okzopropiyonattan elde edilen cis-metil fenilglisidat ile (2R,3S)-fenilizoserin sentezi

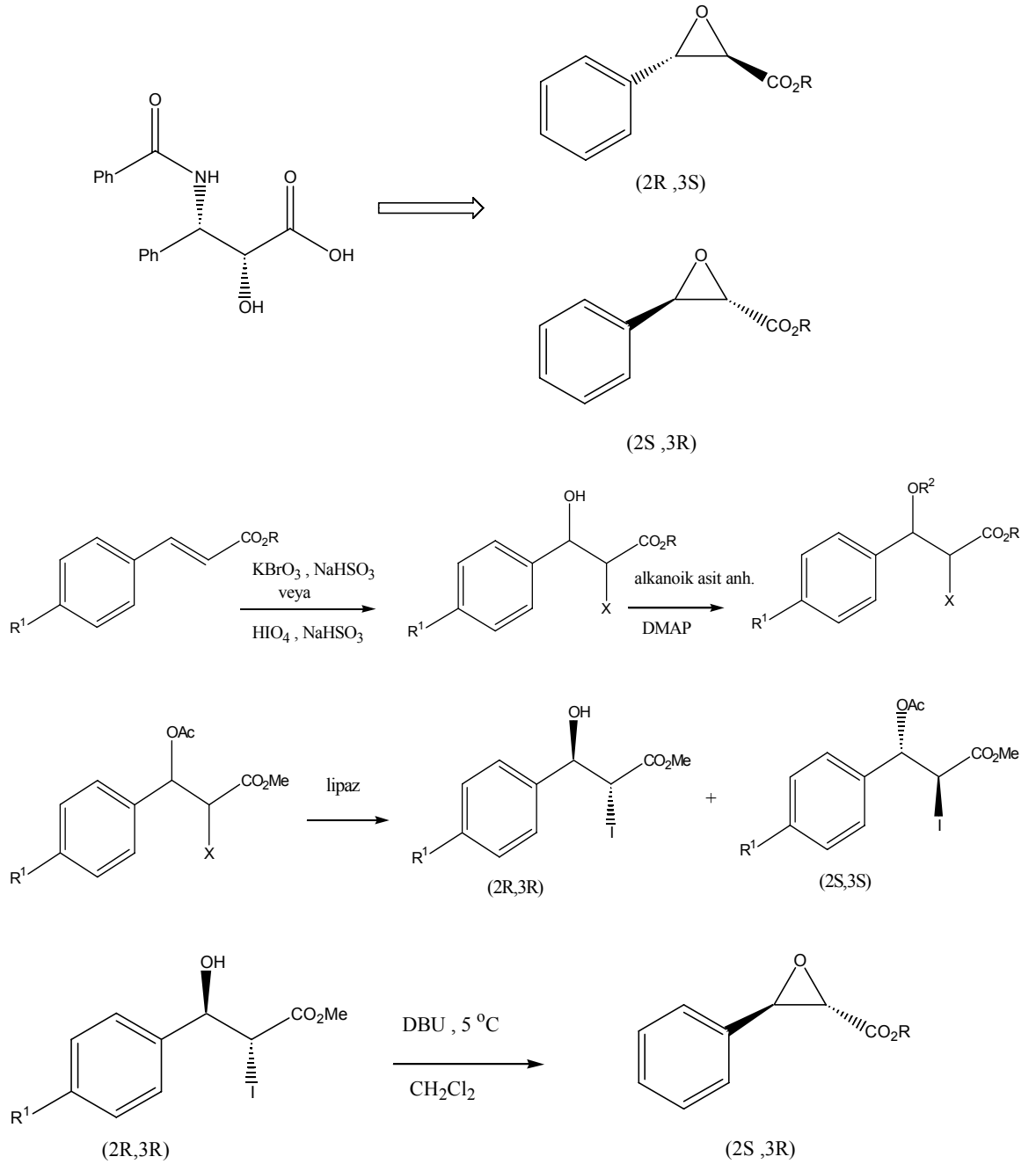
Hamamoto ve ark. (2000), metil-3-kloro-2-okzo-3-fenilpropanoat'ı farklı reagentler ile indirgeyerek syn ve anti-3-kloro-2-hidroksi-3-fenilpropanoat bileşiğini sentezlemişlerdir. İlgili bileşiklerin lipaz enzimi ile ayrıştırılması gerçekleştirilmiştir. Ele geçen dört farklı izomer aşağıdaki reaksiyon şemasında da görüleceği üzere (2R,3S)-fenilizoserin metil esterine dönüştürülmüştür. Dört farklı izomer üzerinden feilizoserin sentezine yönelik % verimler aşağıda verilmiştir.

(2S,3S)-3-kloro-2-hidroksi-3-fenilpropanoat	%4
(2S,3R)-3-kloro-2-hidroksi-3-fenilpropanoat	%16
(2R,3R)-3-kloro-2-hidroksi-3-fenilpropanoat	%8
(2R,3S)-3-kloro-2-hidroksi-3-fenilpropanoat	%13



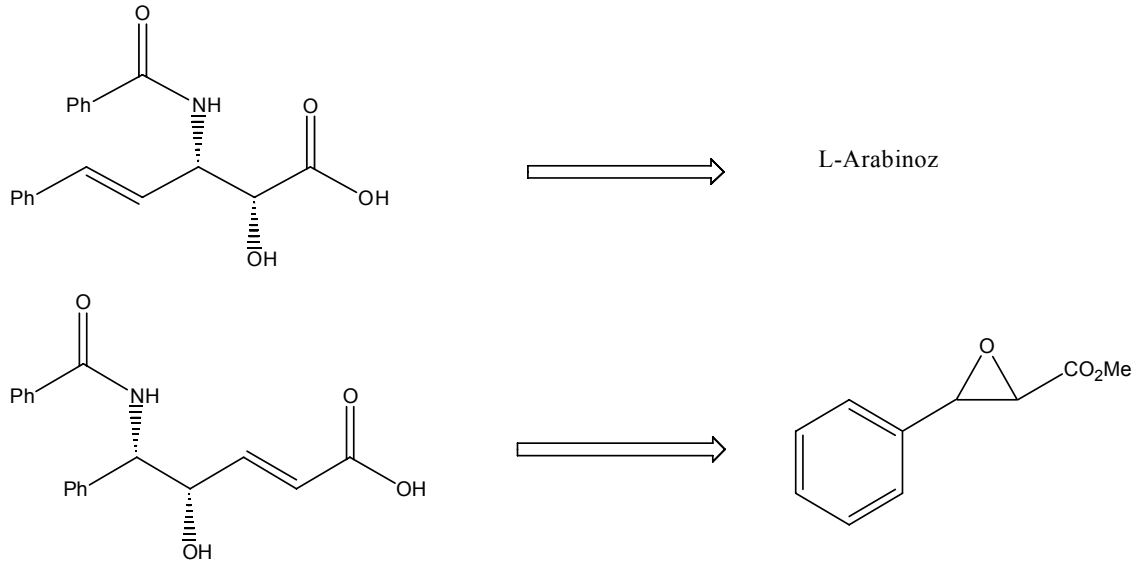
Şekil 2.2.1.1.9. Syn ve anti-3-kloro-2-hidroksi-3-fenilpropanoattan fenilizoserin izomerlerinin sentezi

Anand ve ark. (2004), Taxol yan zinciri olan fenilizoserin ve diltiazem sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan fenilglisidatların sentezlerini sinamatlardan yola çıkarak gerçekleştirmişlerdir. Grup öncelikle ilgili sinamik asit esterlerini halohidrine yükseltmişlerdir. Ele geçen bu bileşiklerin alkol kısmını alkanolik asit anhidritler ile esterleştirmiş ve sonrada lipaz enzimi ile enantiyomerlerine ayırtmışlardır. Son olarak ta her bir enantiyomeri ilgili trans-fenilglisidatlara dönüştürmeyi başarmışlardır. Sinamatlardan başlayarak (2R,3S) ve (2S,3R)-fenilglisidatları yaklaşık olarak %21 verimle sentezlemişlerdir.



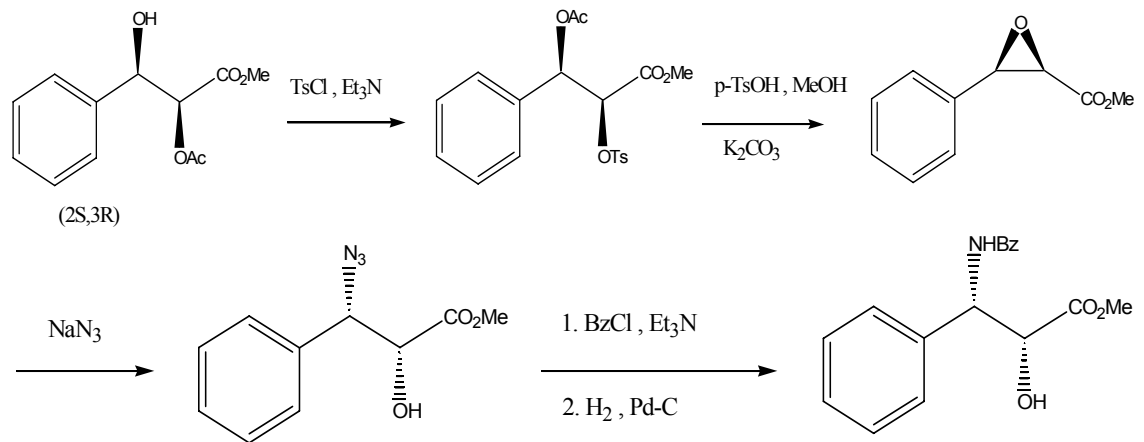
Şekil 2.2.1.1.10. Sinamatlardan (2R,3S) ve (2S,3R)-fenilglisidatların sentezleri

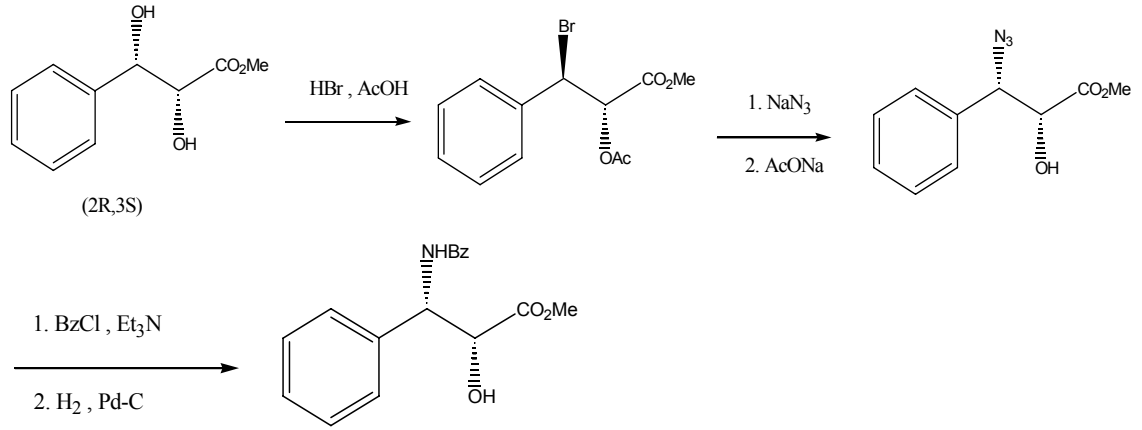
Yadav ve ark. (1997), Taxol yan zincirinin iki farklı viniloğunu L-Arabinoz ve metil 3-fenilglisidat'tan yola çıkarak sentezlemişlerdir.



Şekil 2.2.1.1.11. Taxol yan zincirinin iki farklı viniloğunun L-Arabinoz ve metil 3-fenilglisidat'tan yola çıkılarak sentezi

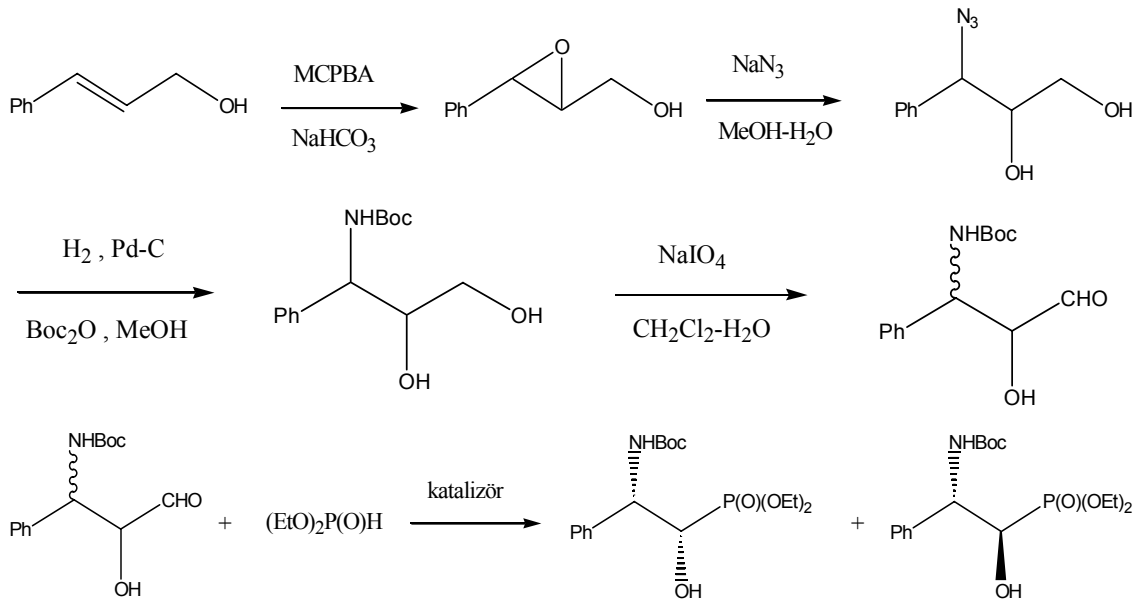
Lee ve Kim (1998), syn-2,3-dihidroksi-3-fenil-propanoik asit metil esterini lipaz enzimi yardımı ile enantiyomerlerine ayırtmışlardır. Daha sonra elde ettikleri (2S,3R) ve (2R,3S)-diolleri ayrı ayrı taxol yan zinciri (2R,3S)-fenilizoserine dönüştürmüşlerdir. (2S,3R)-2,3-dihidroksi-3-fenil-propanoik asit metil esterinden yola çıkarak (2R,3S)-fenilizoserin %32 verimle sentezlenmiştir. (2R,3S)-2,3-dihidroksi-3-fenil-propanoik asit metil esterinden yola çıkarak (2R,3S)-fenilizoserin %29 verimle sentezlenmiştir.





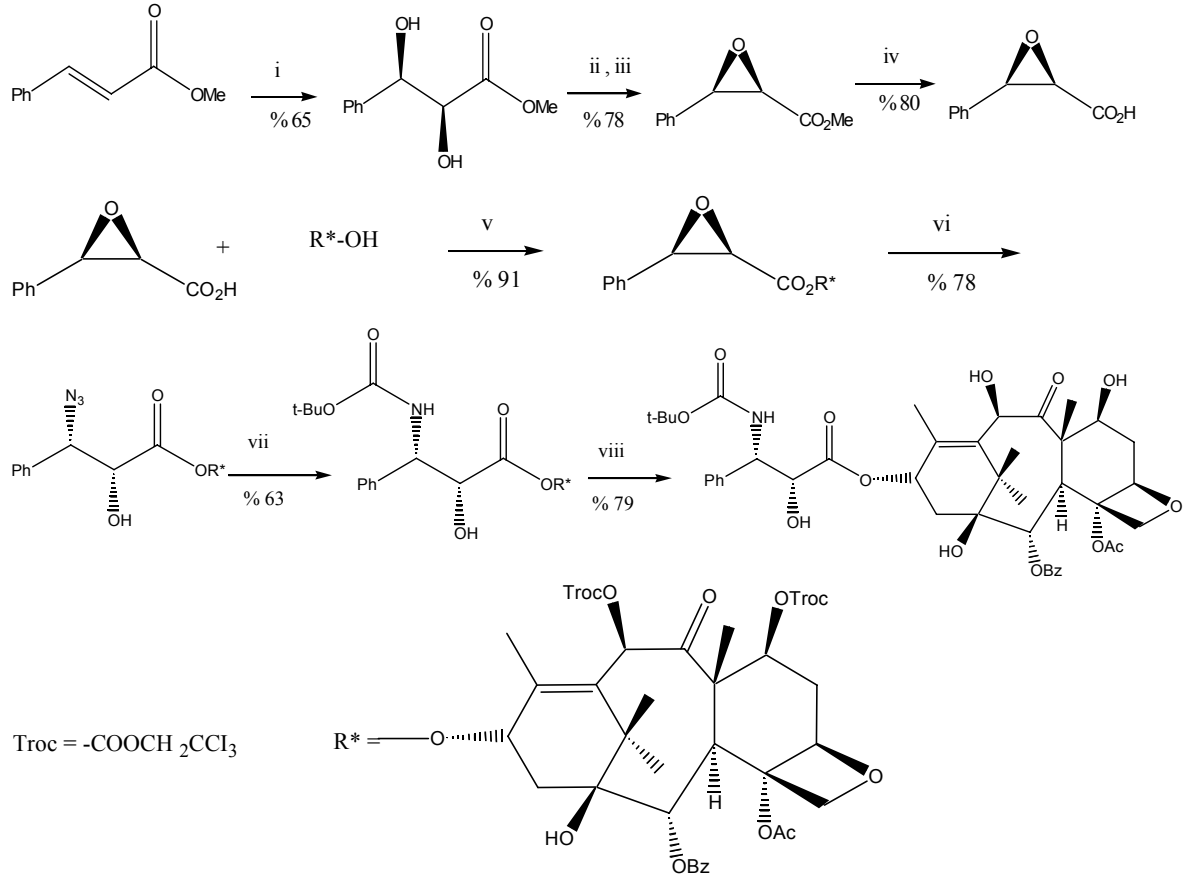
Şekil 2.2.1.1.12. (2S,3R)-2,3-dihidroksi-3-fenil-propanoik asit metil esterinden yola çıkarak (2R,3S)-fenilizoserin sentezi

Wróblewski ve Piotrowska (1998), N-benzoil- ve N-Boc-3-fenilizoserinin fosfonat analoglarını sentezlemişlerdir. Bu amaçla, sinamil alkol MCPBA ile epoksizde dönüştürülmüştür. Daha sonra epoksitin azid ile açılması ve azidin indirgenerek butoksikarbonil ile amidine dönüştürülmesi sağlanmıştır. Bu bileşik sodyum periyodat ile yükseltgenerek N-Boc-fenilglisinal sentezlenmiştir. Son olarak N-Boc-fenilglisinal ile dietilfosfit arasındaki katılma reaksiyonu sonucunda anti ve syn dietil 2-[(ter-butoksikarbonil)amino]-1-hidroksi-2-feniletilfosfonat bileşikleri sentezlenmiştir.



Şekil 2.2.1.1.13. N-benzoil- ve N-Boc-3-fenilizoserinin fosfonat analoglarının sentezleri

Yamaguchi ve ark. (1999), metil sinamattan yola çıkarak cis- ve trans-fenil glisidik asidi sentezlemişlerdir. Glisidik asidi 7,10-bis-O-(2,2,2-trikloroetoksikarbonil)-10-deasetilbaccatin ile DCC, DMAP beraberinde esterleştirmişlerdir. Epoksit halkasının azid ile açılması, takiben indirgeme, ter-butoksi karbonilleme ve hidroliz işlemlerinin sonunda docetaxel (Taxotere) sentezi tamamlanmıştır. Metil sinamat'tan yola çıkarak Taxotere sentezi %14 verimle gerçekleştirilmiştir.

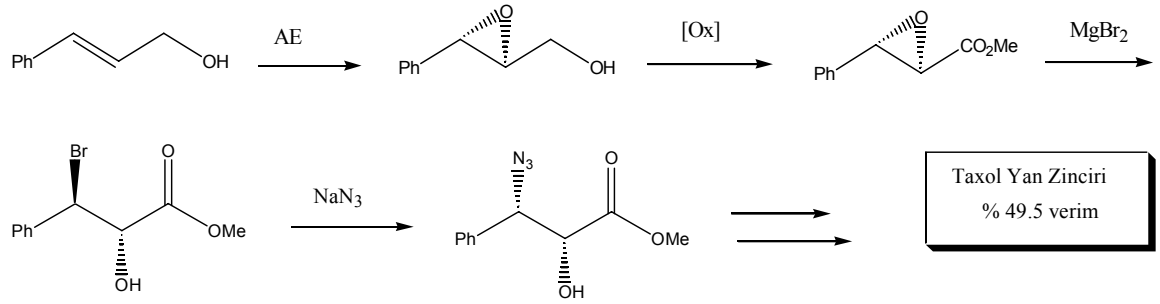


Reagent ve şartlar: (i) AD-mix- β , t-BuOH, H₂O, oda sıcaklığı, 18 saat; (ii) TsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 38 saat; (iii) K₂CO₃, H₂O, DMF, oda sıcaklığı, 24 saat (iv) LiOH, MeOH, H₂O, oda sıcaklığı, 1 saat; (v) DCC, DMAP, toluen, 80 °C, 1 saat; (vi) NaN₃, HCO₂Me, MeOH, H₂O, 50 °C, 40 saat; (vii) PPh₃, Boc₂O, K₂CO₃, CH₂Cl₂, H₂O, oda sıcaklığı, 19 saat; (viii) Zn, AcOH, MeOH, 60 °C, 40 dk

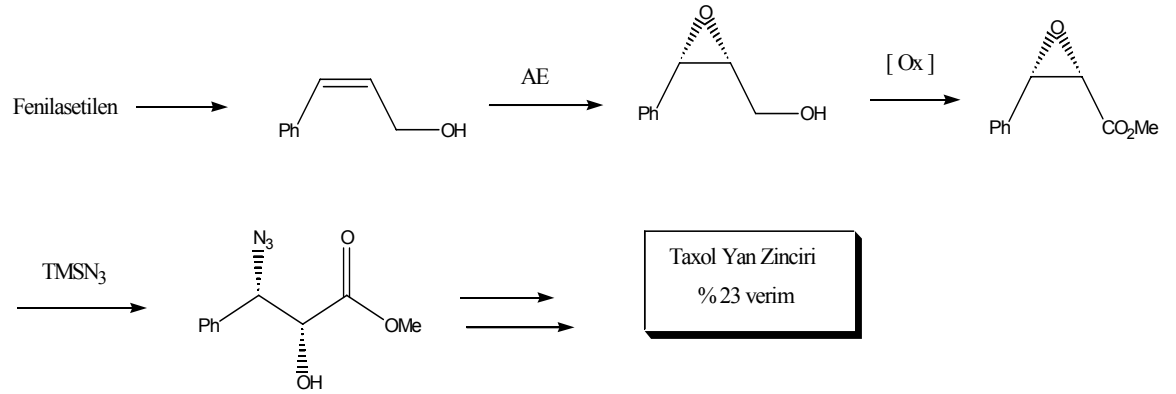
Şekil 2.2.1.1.14. Metil sinamattan başlayarak total taxotere sentezi

Bonini ve Righi (2002), yapmış oldukları derleme çalışmalarında, (2R,3S)-fenilizoserin sentezine yönelik literatürdeki verileri değerlendirmişlerdir. Her bir total sentezin yüzde verimleri çıkarılmıştır.

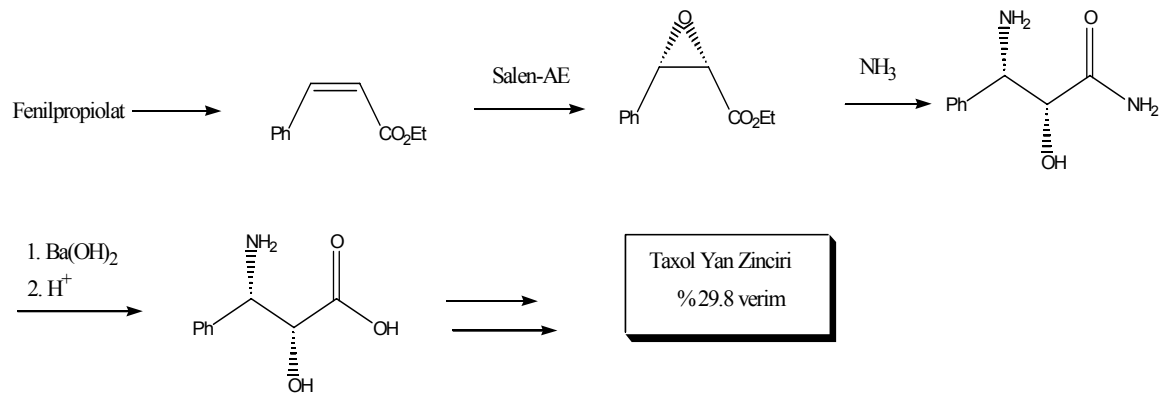
a)



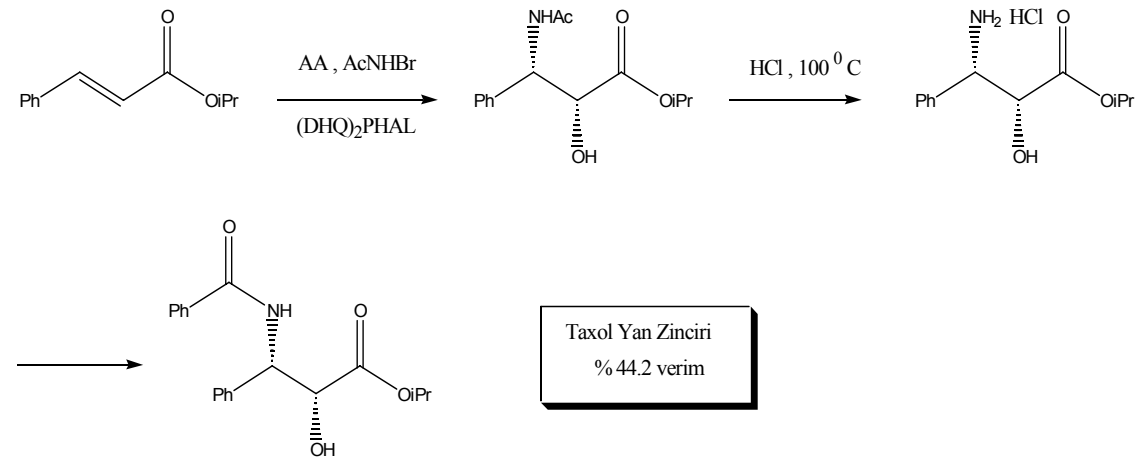
b)



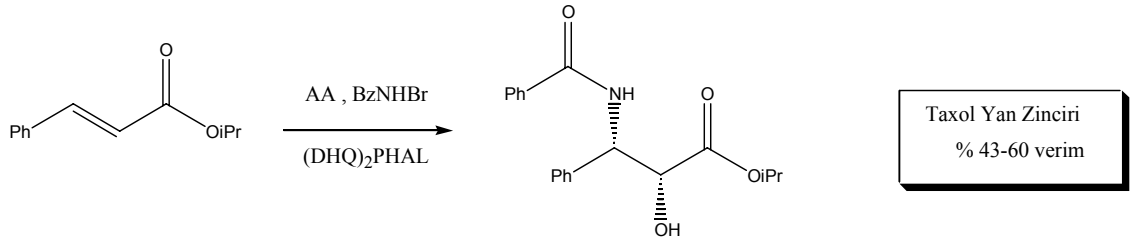
c)



d)

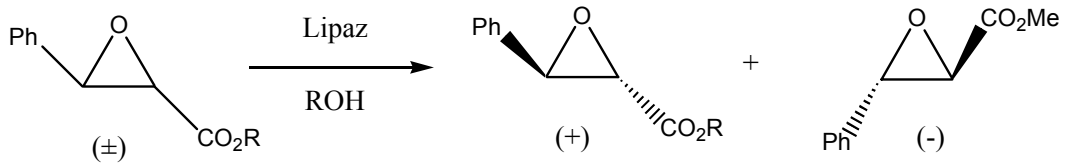


e)



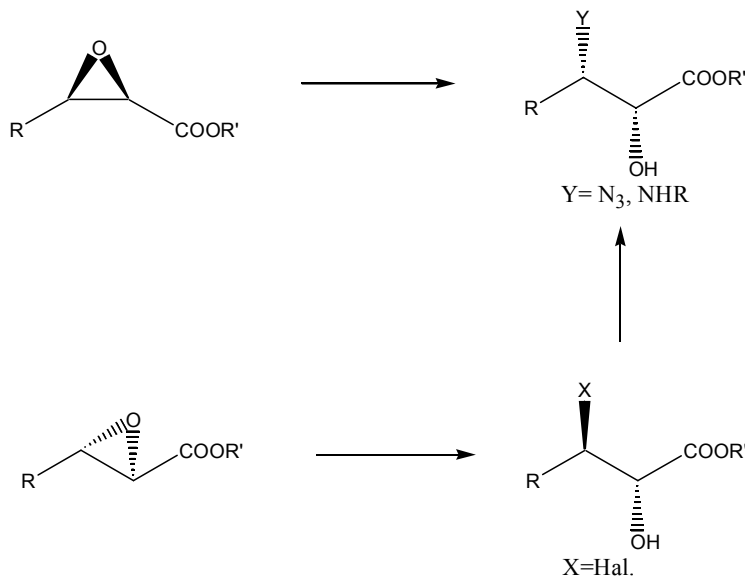
Şekil 2.2.1.1.15. Çeşitli başlangıç maddelerinden yola çıkılarak yapılan Taxol yan zincir total sentezlerine ait % verim değerleri

Gou ve ark. (1993), fenilglisidatların lipaz enzimi ile enantiyomerlerine ayrıştırılması sonucunda her iki trans enantiyomerden de (2R, 3S)-N-benzoilfenilizoserin sentezini gerçekleştirmişlerdir.



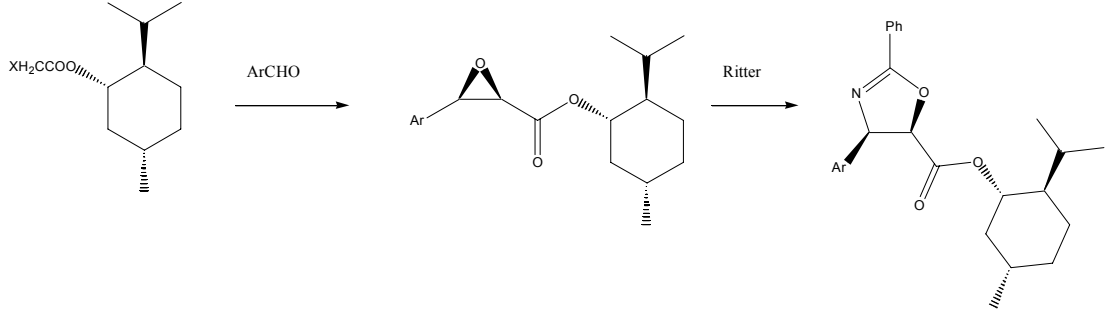
Şekil 2.2.1.1.16. Fenilglisidatların lipaz enzimi ile enantiyomerlerine ayrıştırılması

Righi ve Bonini (1996), α,β -Epoksi esterleri regioselektif olarak 3-konumundan açmak sureti ile karşılık gelen fenilizoserin ve türevlerini sentezlemişlerdir.



Şekil 2.2.1.1.17. cis ve trans- α,β -epoksi esterlerinden fenilizoserin sentezi

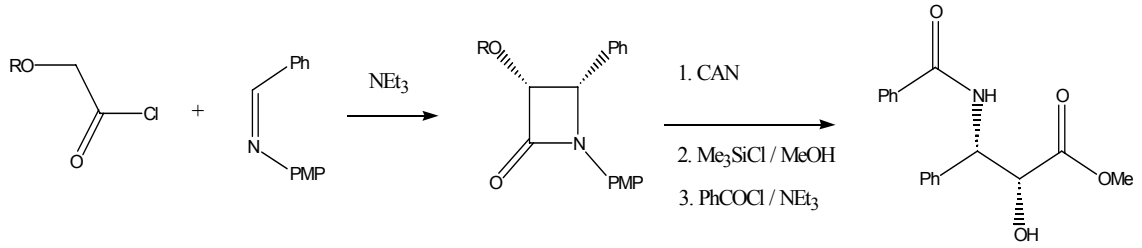
Chanteloup ve ark. (2005), (+)-mentolü kullanarak Darzen koşullarında (2R,3R)-fenilglisidatı sentezlemişlerdir. Daha sonra Ritter koşullarında oksazolin karboksilat sentezini bilinen yöntemlerle gerçekleştirmişlerdir. Ancak Darzen koşullarında yapılan epoksidasyon reaksiyonu için kullanılan klor mentil asetat sadece (+)-mentol kullanılarak oluşturulmuştur. Ayrıca bu çalışmada belirtilen (2R,3R)-fenilglisidat verimi %12 civarındadır.



Şekil 2.2.1.18. Darzen koşullarında asimetrik epoksidasyon ve Ritter reaksiyonu

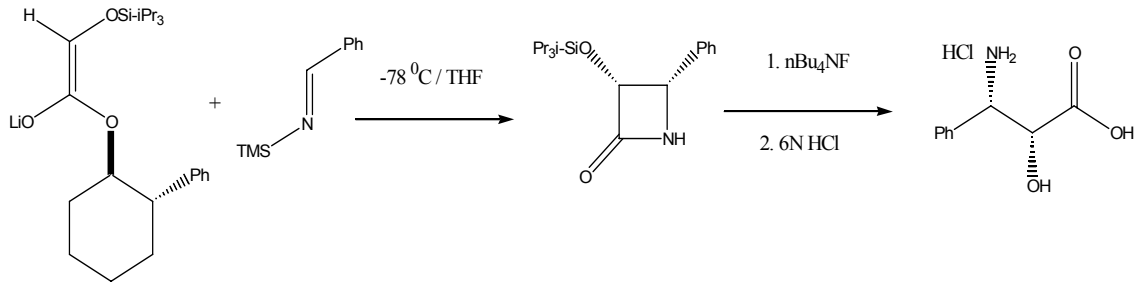
2.2.1.2. β -Laktam üzerinden yapılan fenilzoserin sentezleri

Taxol C-13 yan zinciri sentezi β -laktam araürünü üzerinden de gerçekleştirilmektedir. Bu yola bir örnek; (Palomo ve ark., 1990), alkoksiaçil veya asetiloksiaçil ile iminin reaksiyonundan rasemik cis- β -laktam oluşturulmaktadır. Oluşturulan β -laktam yapısındaki p-metoksifenil (PMP) koruyucu grubu seryum amonyum nitrat (CAN) ile uzaklaştırılmıştır. Daha sonra halka açılır ve benzoillenir. Böylece rasemik Taxol yan zincirinin metil esteri sentezlenmiş olur.



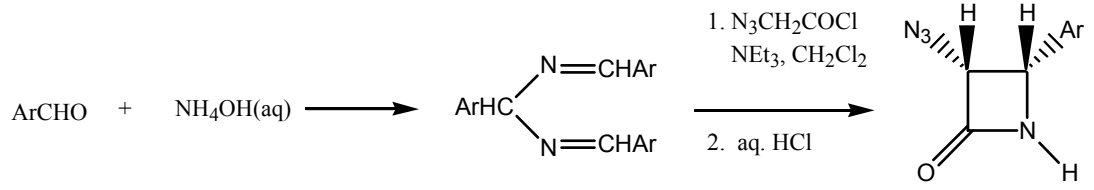
Şekil 2.2.1.2.1. Taxol C-13 yan zincirinin β -laktam araürünü üzerinden sentezi

Ojima ve ark. (1991), lityum enolat ile N-TMS-iminin reaksiyonundan β -laktam sentezlemişlerdir. Daha sonra bu yapının halka açılması ve benzoillenmesi ile yan zincir sentezlenebilmektedir.



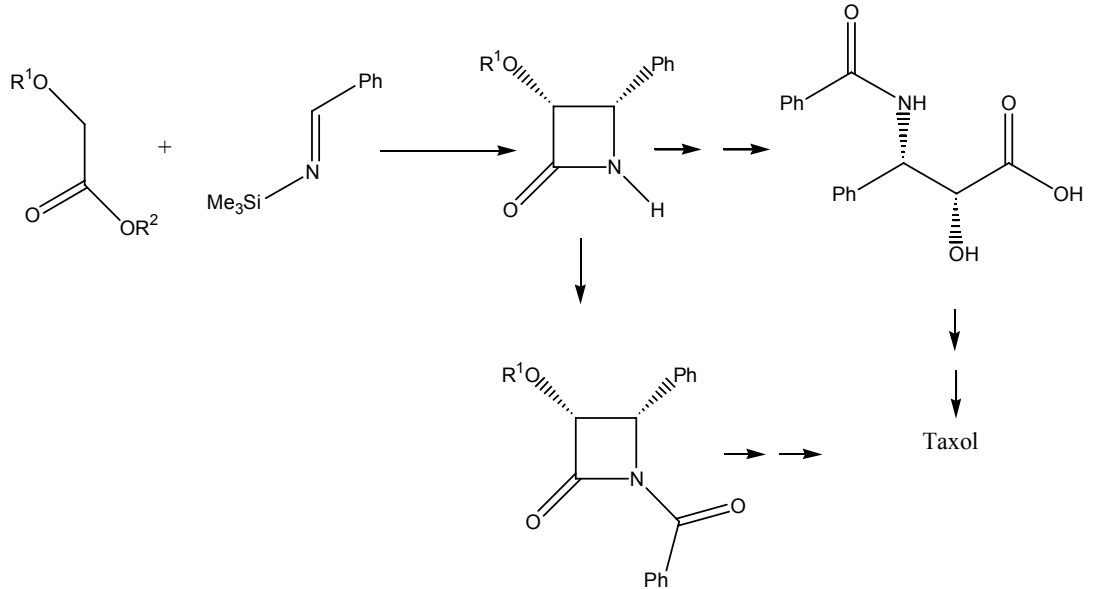
Şekil 2.2.1.2.2. Lityum enolat ile N-TMS-iminin reaksiyonundan β -laktam sentezi

N-süstitüe β -laktamların sentezleri yeni bir yaklaşım olarak sadece su ortamında gerçekleştirilmiştir. Bu metoda göre, Taxolün C-13 yan zincirinin öncüsü olan N-süstitüe olmamış 3-hidroksi-4-fenil-2-azetidionon ve türevleri başarı ile sentezlenmiştir (Park ve ark., 2001).



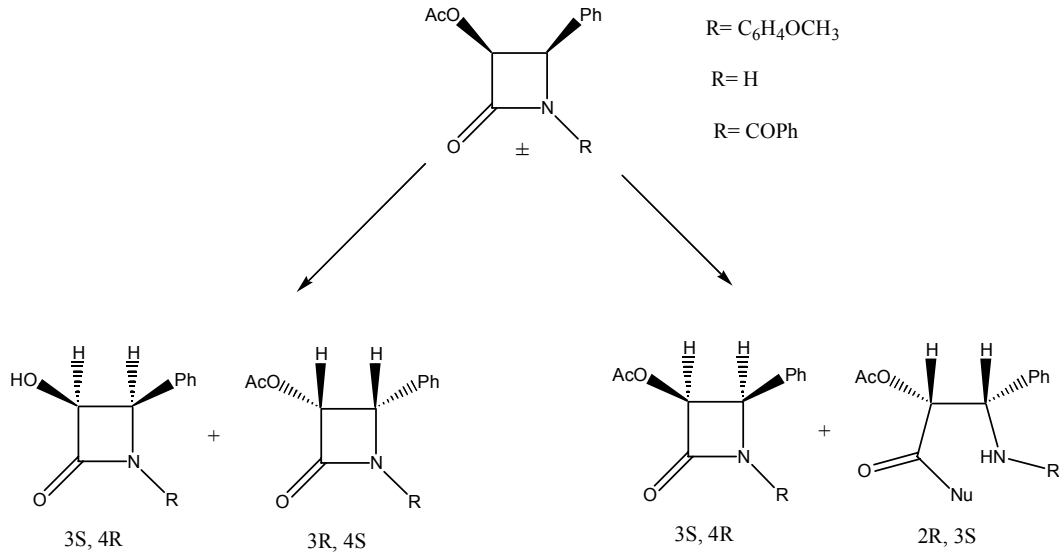
Şekil 2.2.1.2.3. *N*-süstitüe olmamış 3-hidroksi-4-fenil-2-azetidinon ve türevlerinin sentezi

Georg ve ark. (1992), fenilizoserin sentezine yönelik olarak ilk önce ester enolat-imin halkalı kondenzasyon ürünü olarak 3-hidroksi-4-aril-2-azetidinon ve türevlerini sentezlemişlerdir. Daha sonra 2-azetidinonları p-klorobenzoil klorür veya benzoil klorür ile etkileştirerek karşılık gelen *N*-açıl β -laktamları elde etmişlerdir. Son olarak bu bileşiklerin uygun şartlarda halka açılması ile fenilizoserin sentezlenmiştir.



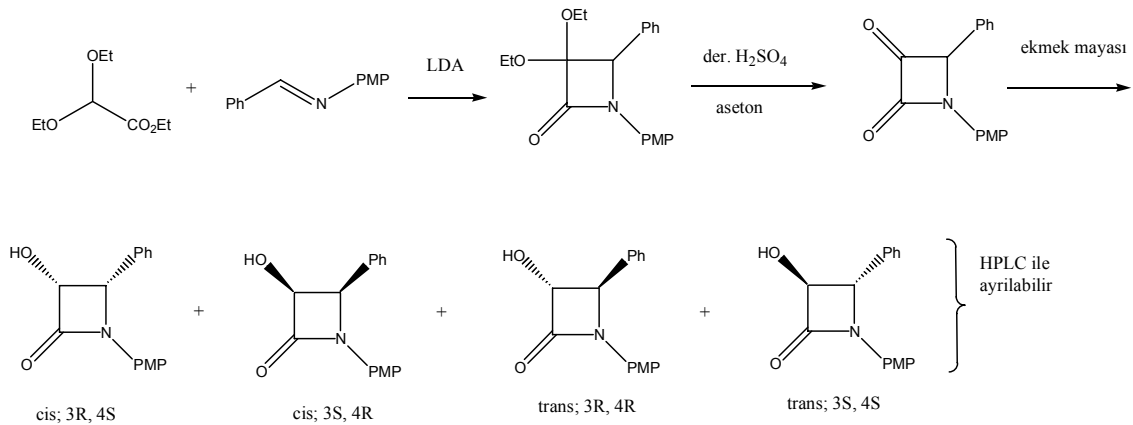
Şekil 2.2.1.2.4. 3-Hidroksi-4-aril-2-azetidinon ve türevlerinin sentezleri

3-Hidroksi-4-fenil β -laktam türevleri bakteriyal lipaz katalizörlüğünde rasemik ester ve alkollerin enantiyoselektif transesterifikasyonu ve hidrolizi ile enantiyomerik saflıkta ele edilmiştir. Bu bileşiklerde taxol yan zinciri olan fenilizoserin sentezinde çok önemli ara ürünlerdir (Brieva ve ark., 1993).



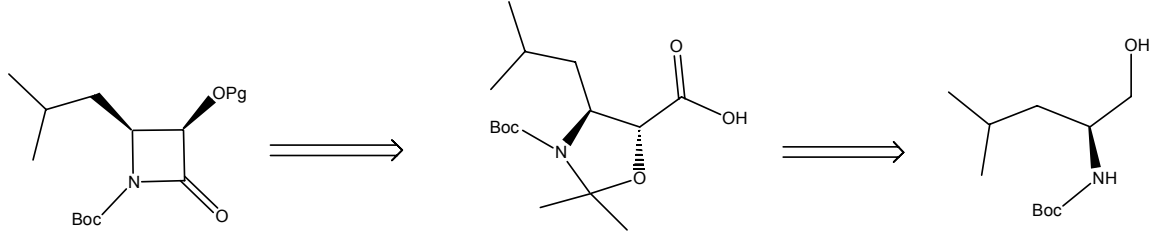
Şekil 2.2.1.2.5. 3-hidroksi-4-fenil β -laktam türevlerinin lipaz katalizörlüğünde enantioselektif transesterifikasyonu ile eldesi

Kayser ve ark. (1999), önce α -keto- β -laktam başarı ile sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşiğin ekme mayası ile indirgenmesi sonucunda oluşan cis ve trans karışımlar HPLC ile ayrıştırılabilmektedir. Ele geçen yapılardan kolayca (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilzoserin sentezlenmiştir. İndirgeme esnasında cis-trans oranlarının değiştirilmesi için yeast moleküllerine uzun zincirli yağ asitleri ilave edilerek indirgeme gerçekleştirilmiştir. Bunun sonucunda trans diastereoizomer daha baskın oluşmuştur.



Şekil 2.2.1.2.6. α -Keto- β -laktam izomerlerinin eldesi ve ayrıştırılması

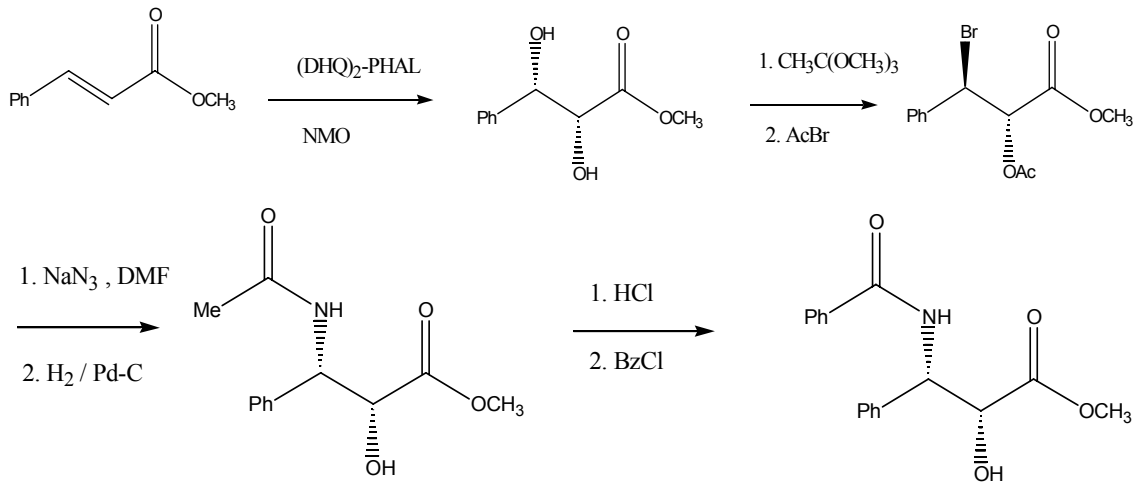
N-Boc-L-Leusinol; öncelikle trans-oksazolin aside daha sonra bu bileşik cis-Boc-laktama yaklaşık %44 verimlerle dönüştürülmüştür. Son olarak laktam yapısı 9-dihidroksi taksan analogu olan ABT-271'e dönüştürülmüştür.



Şekil 2.2.1.2.7. cis-Boc-laktamın N-Boc-L-Leusinol den eldesine ait retrosentez şeması

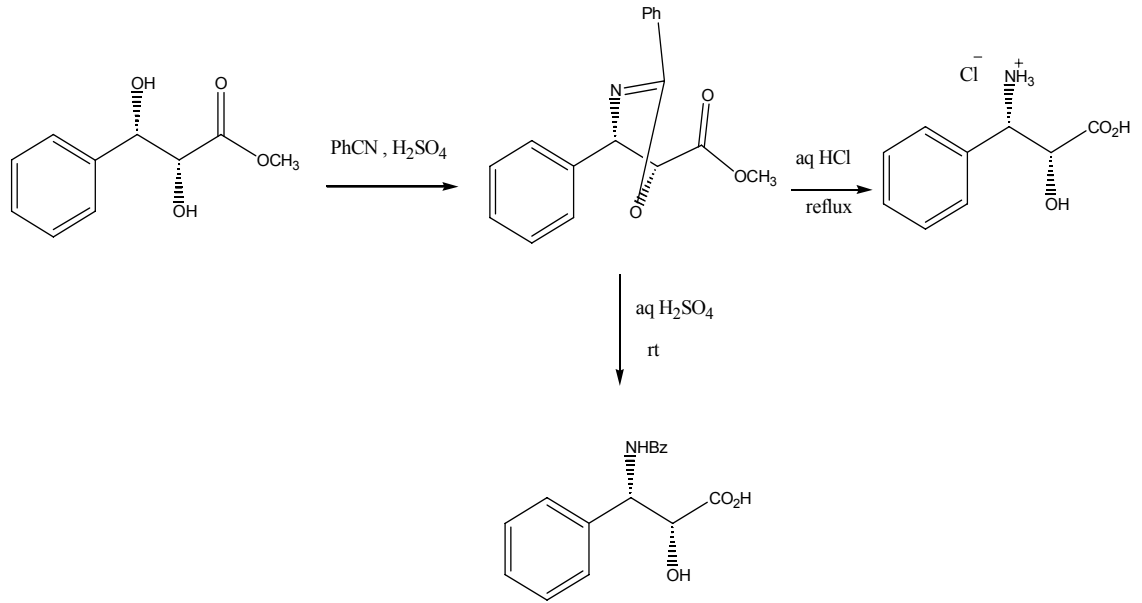
2.2.1.3. Dihidroksilasyon ve aminohidroksilasyon üzerinden yapılan fenilzoserin sentezleri

Sharpless ve ark. (1994), ticari olarak bulunabilen metil sinamatı (DHQ)₂PHAL ligandının varlığında NMO ile asimetrik dihidroksilleyerek (2*R*,3*S*) diolü sentezlemişlerdir. Diol katalitik miktarda p-TsOH ortamında trimetil ortoasetat ile asetoksi brom esterine dönüştürülmüştür. Ester önce azide sonra da katalitik hidrojenleme ile Taxol yan zincirine dönüştürülmüştür.



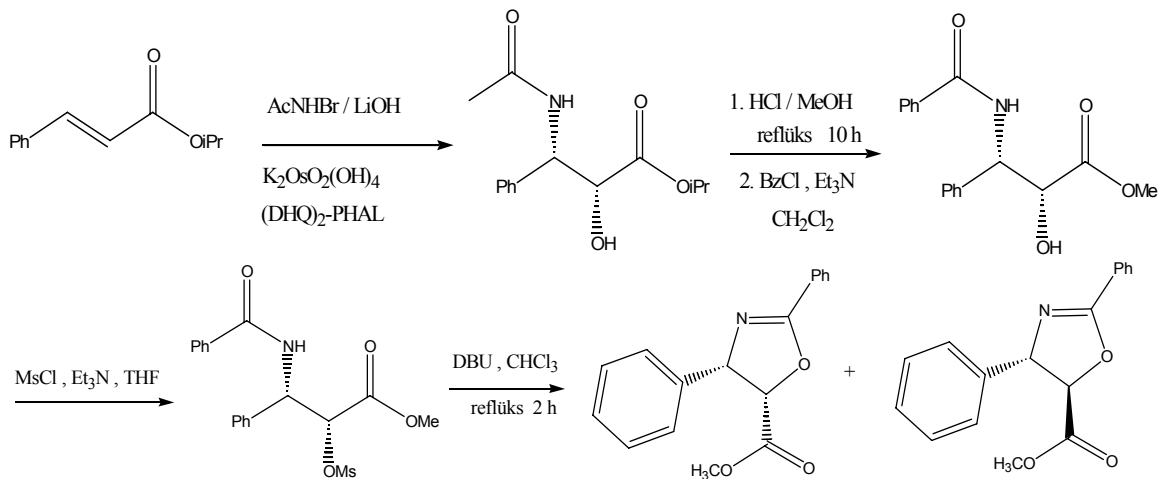
Şekil 2.2.1.3.1. Metil sinamattan asimetrik dihidroksilleme ile fenilzoserin sentezi

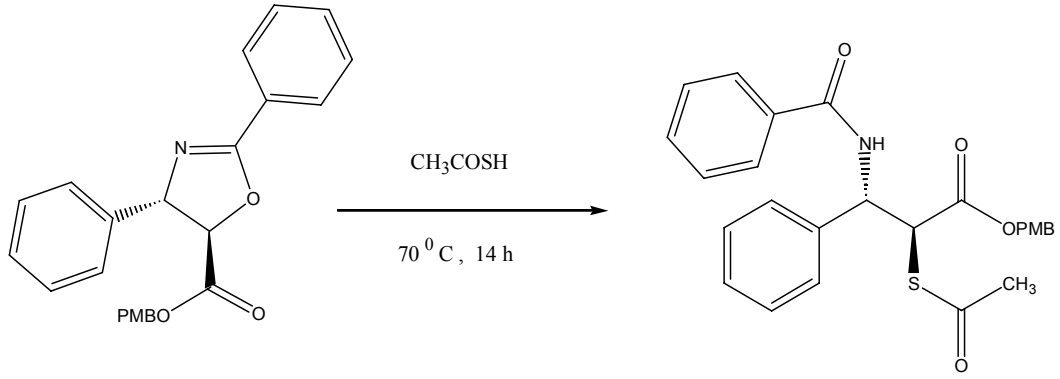
Voronkov ve ark. (2003), dihidroksi sinamik asit ve esterlerini asetonitril veya benzonitrille sülfirik asit beraberinde reaksiyona sokarak syn-β-amino-α-hidroksipropanoik asit türevlerini sentezlemişlerdir. Daha sonra bu bileşiklerin hidrolizi ile fenilzoserin ve türevlerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.2.1.3.2. Dihidroksi sinamik asit ve esterlerinden N-benzoil fenilizoserin sentezi

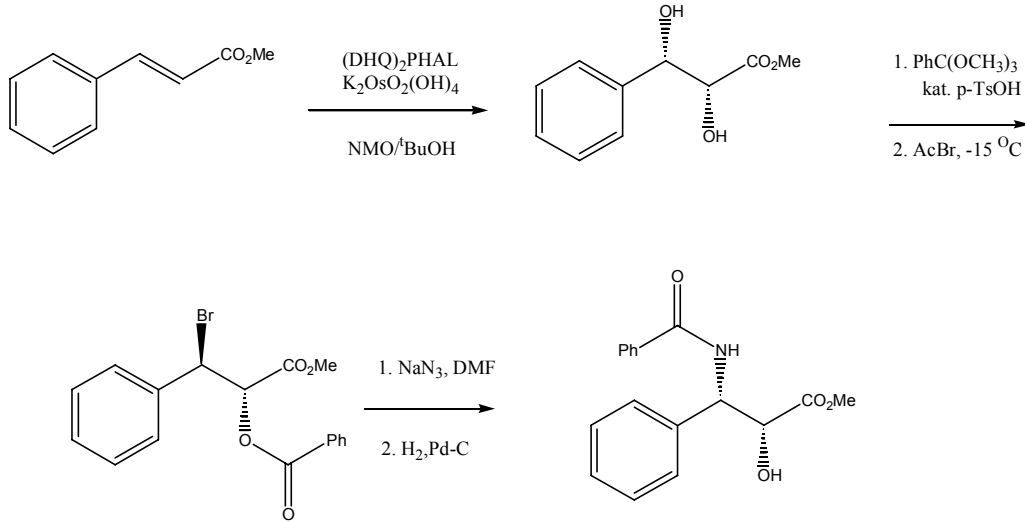
Lee ve ark. (2002), izopropil sinamattan yola çıkarak trans ve cis-oksazolin-5-karboksilat'ları sentezlemişlerdir. Daha sonra bu bileşikleri tiyol asetik asit ve türevleri ile halka açılma reaksiyonu sonucunda taxol yan zinciri Fenilizoserinin 2-sülfür analoglarına dönüştürmüşlerdir.





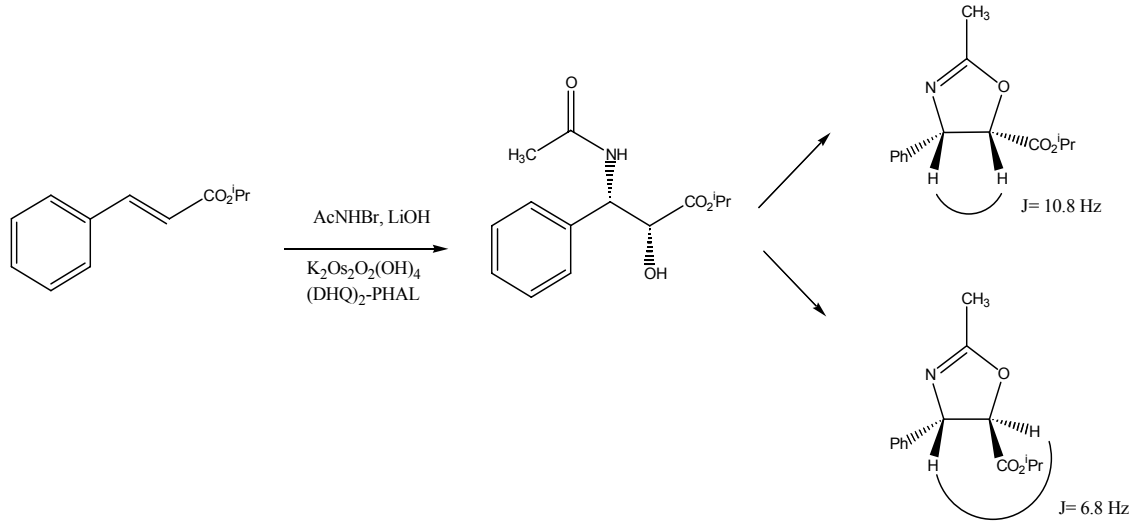
Şekil 2.2.1.3.3. Fenilizoserinin 2-sülfür analoglarının sentezleri

Hu ve Erhardt (1997), trans-metil sinamatın asimetrik dihidroksilasyonu ile ele geçen bileşiğin yukarıdaki sentez şemasına benzer şekilde N-benzoil fenilizoserin sentezine yönelik yapılmış bir çalışmadır. Burada asıl vurgulanan kısım azid indirgemesi esnasında benzoil göçünün de gerçekleşmiş olmasıdır.



Şekil 2.2.1.3.4. Trans-metil sinamatın asimetrik dihidroksilasyonu ile fenilizoserin sentezi

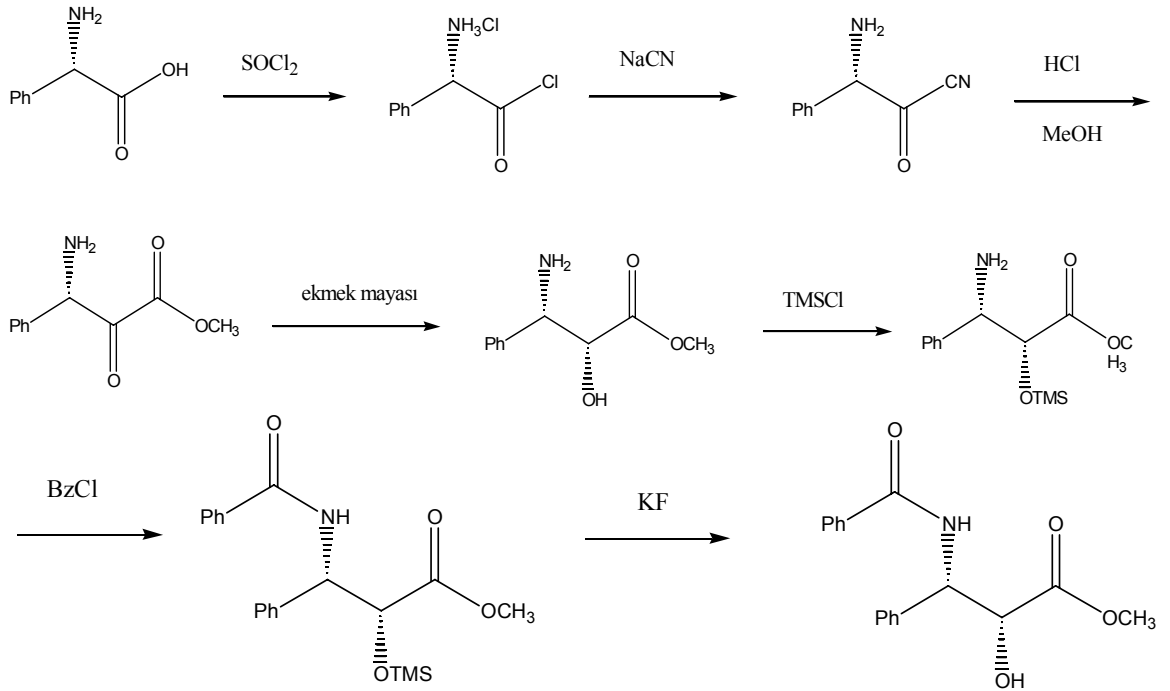
cis- ve trans-Oksazolin-5-karboksilatlar, izopropil trans-sinamatlardan Sharpless amino hidroksilasyon reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Yapılan denemeler ve hesaplamalar sonucunda trans-oksazolinin cis-izomere göre halka açılma reaksiyonlarında daha aktif olduğu tespit edilmiştir (Lee ve ark., 2000).



Şekil 2.2.1.3.5. cis- ve trans-Oksazolin-5-karboksilatların izopropil trans-sinamatlardan sentezi

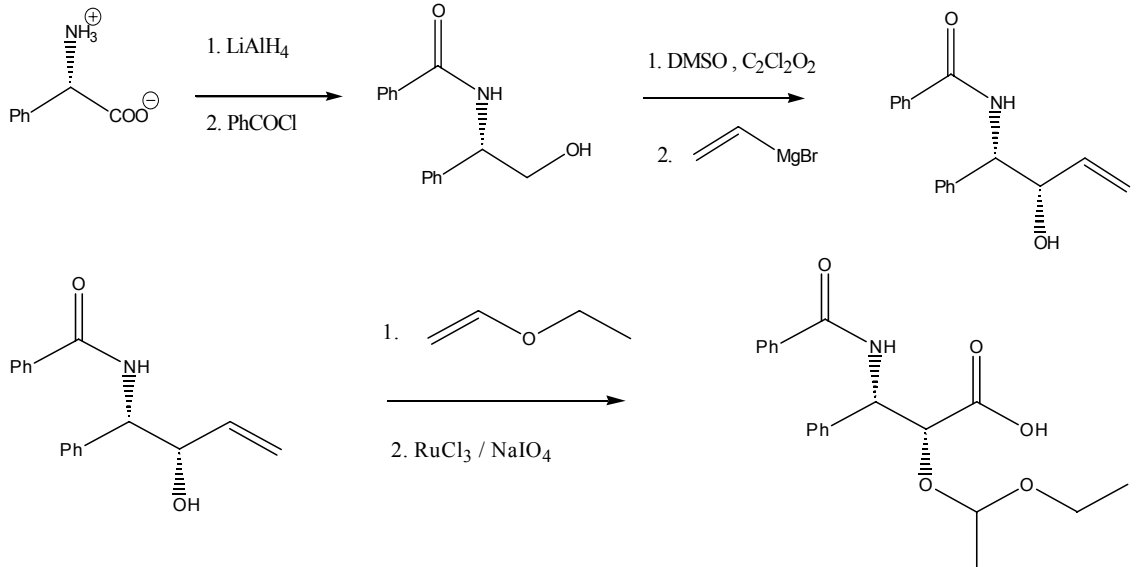
2.2.1.4. Diğer reaktifler üzerinden yapılan sentezler

Kearns ve Kayser (1994), Taxol yan zincirini farklı bir yoldan sentezlemişlerdir. Onlar Fenilglisinden yola çıkarak önce fenilglisidilklorür hidroklorürü sentezlemişler daha sonra bu bileşiği sodyum siyanür ile etkileştirerek nitrile dönüştürmüşlerdir. Nitrilin metanol içinde hidrolizi ile ilgili α -keto ester sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşiğin maya ortamında selektif indirgenmesi sonucunda (2R,3S)-fenilizoserin elde edilmiştir. Amin grubunun benzoillenmesi ile de yan zinciri oluşturan son adım tamamlanmıştır.



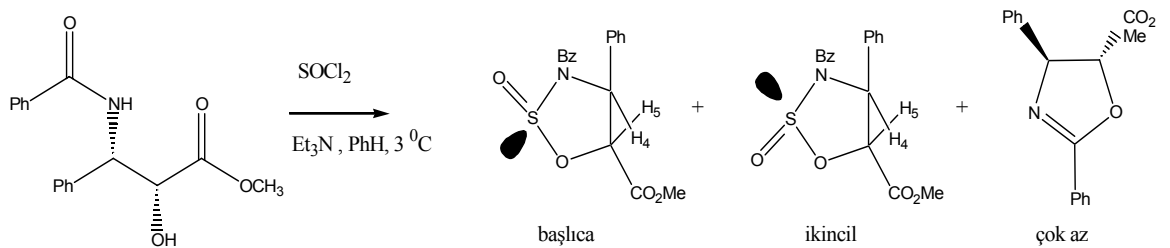
Şekil 2.2.1.4.1. Fenilglisinden (2R,3S)-fenilizoserin sentezi

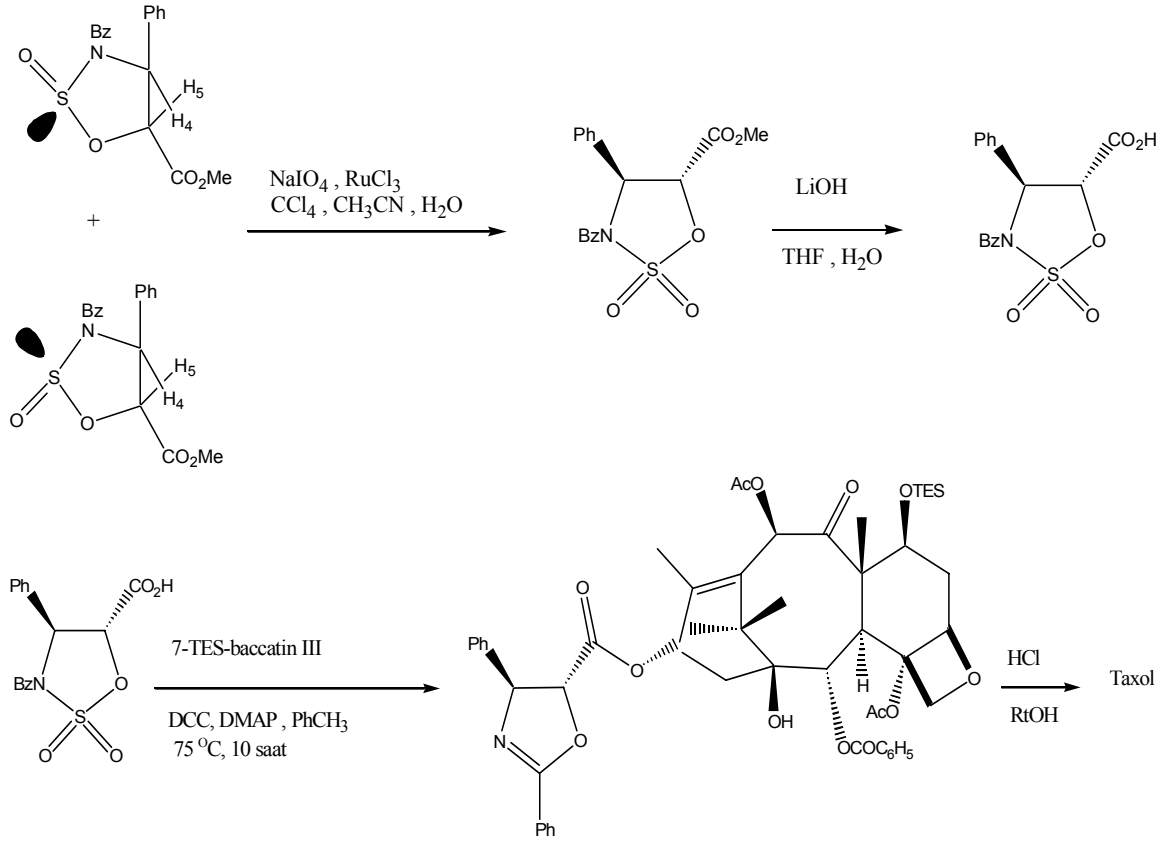
Denis ve ark. (1991), Taxol ve Taxotere yan zincirine yönelik bir diğer çalışmaları ise (S)-(+)-fenilglisin üzerinden gerçekleştirilen fenilizoserin sentezidir. Fenilglisinin indirgenmesi ve benzoillenmesi sonucunda amido alkol oluşmaktadır. Bu alkolün Swern oksidasyon şartlarında yükseltgenmesi ile karşılık gelen aldehit, takiben insitu Grignard reaksiyonu ile de alkol sentezlenmiştir. İlgili alkol ise etil vinil eter ile korunarak yükseltgenmesi sonucunda karşılık gelen Taxotere yan zinciri %34 verimle sentezlenmiştir.



Şekil 2.2.1.4.2. (S)-(+)-Fenilglisin üzerinden gerçekleştirilen fenilizoserin sentezi.

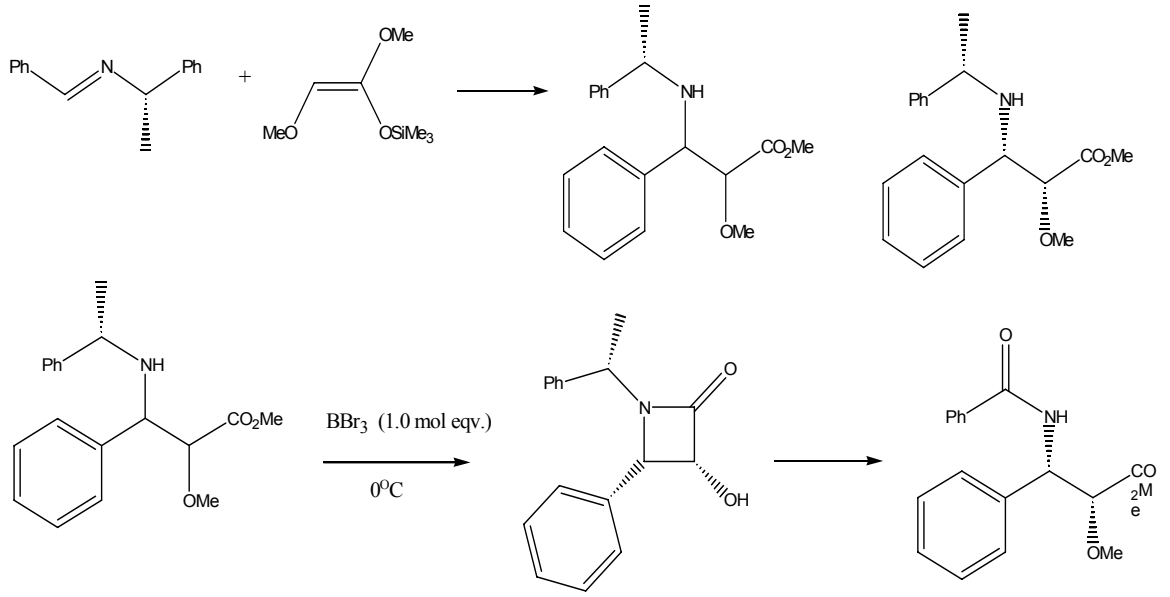
Baloglu ve Kingston (1999), yapmış olduğu çalışmalarda, (2R,3S)-fenilizoserinin 7-TES-baccatin III ile esterleşme reaksiyonlarını incelemiştir. Öncelikle fenil izoserin metil esteri tiyonil klorürle reaksiyona sokulmuştur. Ancak beklenen oksazolin yapısı çok düşük verimle ele geçmiştir. Ana ürün olarak ise beş üyeli heterohalkalı ve birbirinin stereoisomeri olan iki bileşikle karşılaşmıştır. Bu bileşiklerin yükseltgenmesi sonucunda 2,2-diokso-1,2,3-okzatiiazolidin bileşiği ele geçmiştir. Daha sonra bu yapının lityum hidroksit ile ester kısmı hidroliz edilmiş ve 7-TES-baccatin III ile esterleştirilmiştir. Bu aşamada 2,2-diokso-1,2,3-okzatiiazolidin yapısının oksazolidin yapısına dönüştüğü tesbit edilmiştir. Son olarak yapılan hidroliz ile Taxol sentezi tamamlanmıştır.





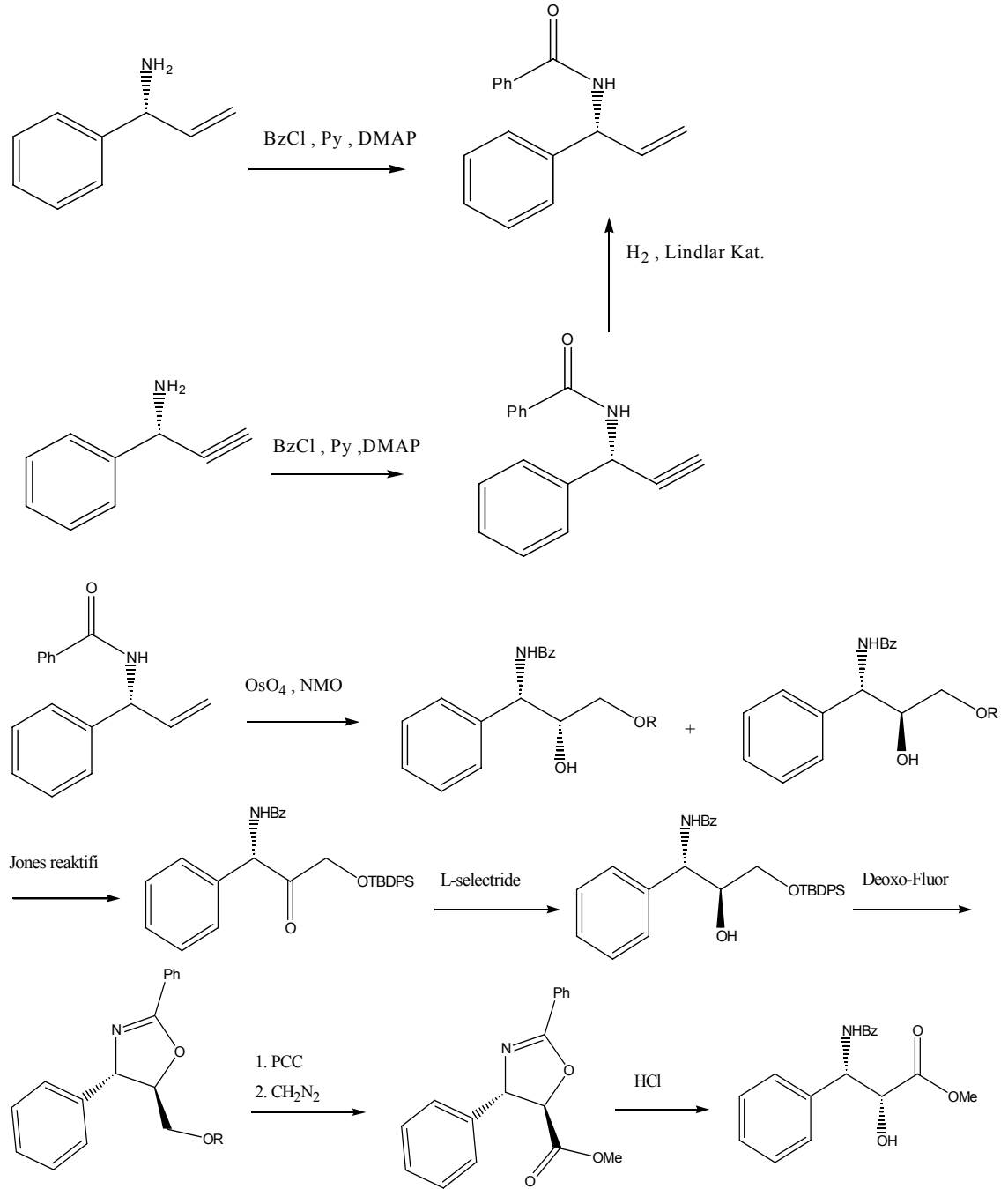
Şekil 2.2.1.4.3. Fenilizoserinin tiyoniklorür ile halkalaştırılma reaksiyonları ve ele geçen yapıların Baccatin III ile etkileştirilmeleri

Ha ve ark. (1998), kiral bir imin olan N-[(S)-metilbenzil]benzaldimin ile Z- α -metoksitrimetilsilil keten asetal in reaksiyonundan (2R,3S)-2-metoksi 3-fenil 3-[(S)-metilbenzilamino] propanoatı sentezlemişlerdir. Daha sonra bu bileşiğin bor tribromür ile demetilasyonu sonucunda azetidin-3-on yapıları sentezlenmiştir. Son olarak ta azetidin-3-on yapılarının hidrolizi ve benzoillenmesi ile (2R,3S)-fenilizoserin sentezi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.2.1.4.4. (2R,3S)-2-Metoksi 3-fenil 3-[(S)-metilbenzilamino] propanoatın sentezi ve bu bileşik üzerinden fenilizoserin sentezi

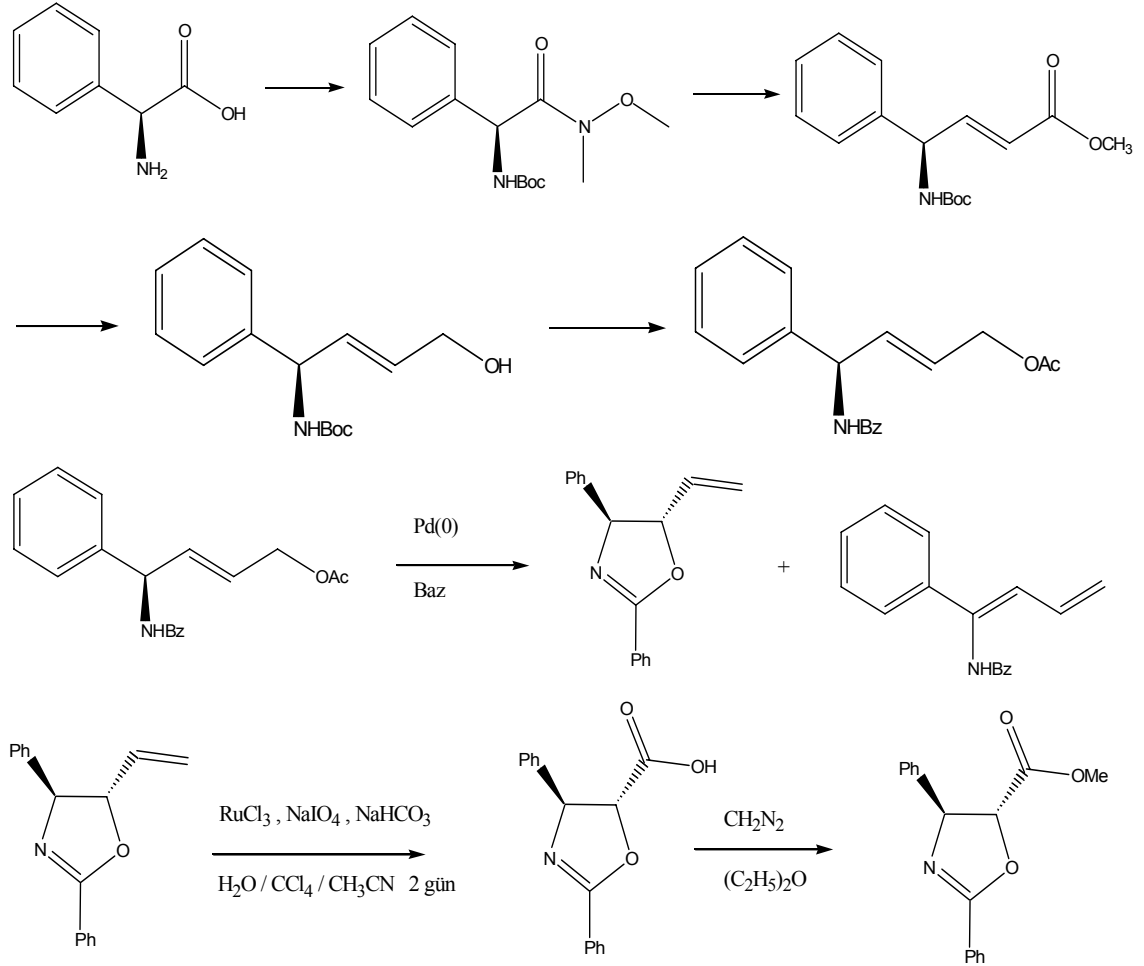
Castagnolo ve ark. (2004), 1-aril-2-propenilaminin rasemik karışımını lipaz enzimi katalizörlüğünde enantiyomerlerine ayırtmışlardır. (R)-1-fenil-2-propenilamin öncelikle osmiyum tetraoksit ve NMO ile diolüne dönüştürülmüştür. Aminin β -konumundaki alkol Jones reaktifi ile yükseltgenmiş sonra L-selectride ile tek enantiyomere ulaşılmıştır. Daha sonra oksazolidin oluşumu takiben korunmuş alkolün yükseltgenmesi ve de diazometan ile esterleşme reaksiyonları sonucunda (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroksi-3-fenilpropanoik asit metil ester sentezlenmiştir.



Şekil 2.2.1.4.5. (R)-1-fenil-2-propenilaminden (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hidroksi-3-fenilpropanoik asit metil esterı sentezi

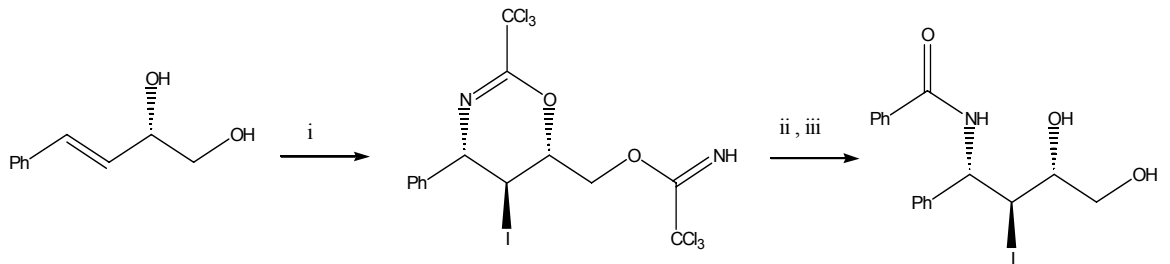
Lee ve ark. (1998), (4S,5R)-2,4-difeniloksazolin-5-karboksilik asidi ticari olarak bulunabilen L-fenilglisin aminoasitten yola çıkarak sentezlemişlerdir. Oksazolin, öncüsü olan bileşiğin Pd katalizörlüğünde halka kapanma reaksiyonu ile oluşturulmuştur. Bilindiği üzere (4S,5R)-2,4-difeniloksazolin-5-karboksilik asit Taxol

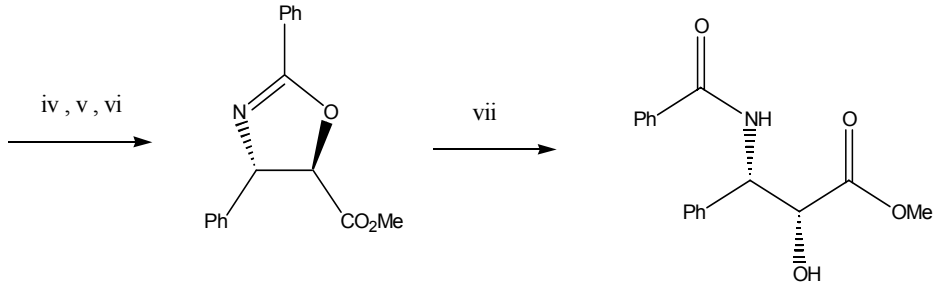
yan zinciri fenilzoserin öncüsüdür. L-fenilglisinden başlayarak gerçekleştirilen (4S,5R)-2,4-difeniloksazolin-5-karboksilik asit sentezi %23 verimle başarılıdır.



Şekil 2.2.1.4.6. L-fenilglisinden başlayarak gerçekleştirilen (4S,5R)-2,4-difeniloksazolin-5-karboksilik asit sentezi

Kang ve ark. (1999), trans-olefinik diollerden Taxol yan zincirinin korunmuş hali olan oksazolin karboksilik asit sentezini başarı ile gerçekleştirmişlerdir.

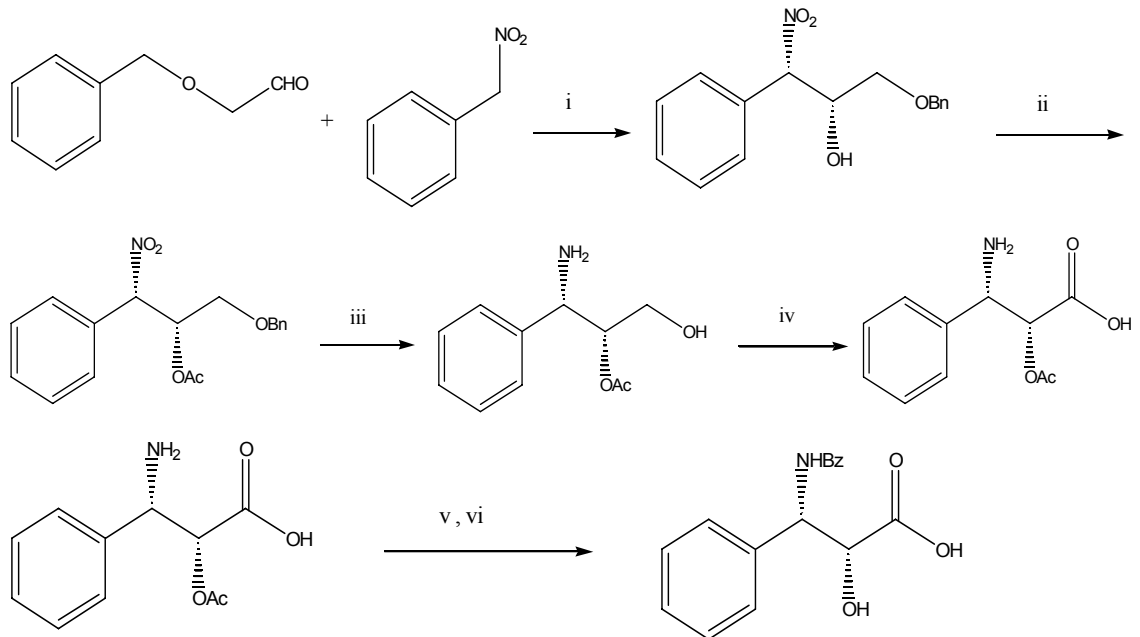




Reagentler : **i)** Cl_3CCN , DBU, MeCN, $-30\text{ }^\circ\text{C}$; **IBr**, K_2CO_3 , $-30\text{ }^\circ\text{C}$ - $10\text{ }^\circ\text{C}$; **ii)** 6N HCl, MeOH, oda sıcaklığı; **iii)** PhCOCl, NaHCO_3 , MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$; **iv)** NaIO_4 , aseton, H_2O , oda sıcaklığı; **v)** NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-metil-2-buten, BuOH, H_2O , oda sıcaklığı; **vi)** CH_2N_2 , MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$; **vii)** AcCl (kat.), MeOH, oda sıcaklığı, H_2O (birkaç damla), reflüks, aq. NaHCO_3 , oda sıcaklığı

Şekil 2.2.1.4.7. Trans-olefinik diollerden taxol yan zincirinin korunmuş hali olan oksazolin karboksilik asit sentezi

Borah ve ark. (2004), Taxol yan zinciri fenilzoserin sentezini Shibasaki'nin asimetrik Henry reaksiyonu ile Lantanyum (R)-binaftol kompleksi katalizörlüğünde gerçekleştirmişlerdir.

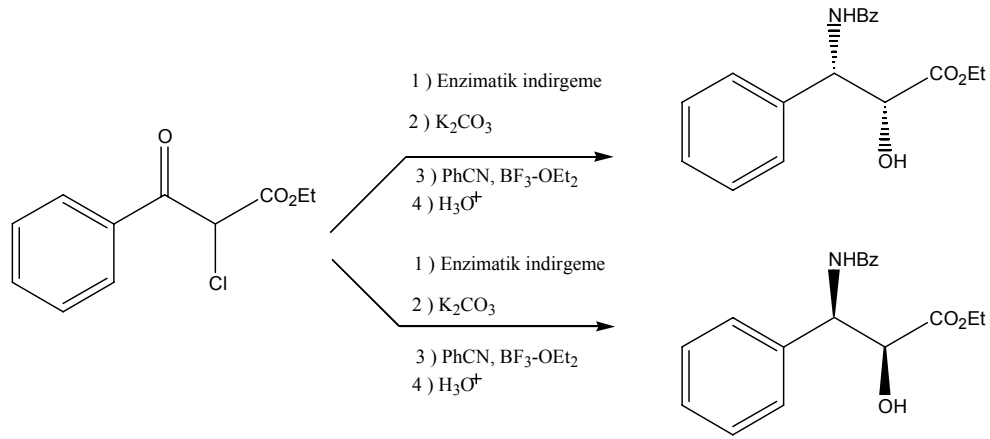


Reagentler ve Şartlar: **(i)** La-(R)-BINOL (%10 mol), THF, $-50\text{ }^\circ\text{C}$ (%80); **(ii)** $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ (%93); **(iii)** %10 Pd/C, EtOH, H_2 , oda sıcaklığı (%80); **(iv)** CrO_3 , glasiyel asetik asit, su, $5\text{ }^\circ\text{C}$ (%82); **(v)** benzoil klorür, Et_3N , $0\text{ }^\circ\text{C}$ (%80); **(vi)** $\text{Et}_2\text{NMe}-\text{H}_2\text{O}$ (%85).

Şekil 2.2.1.4.8. Shibasaki'nin asimetrik Henry reaksiyonu ile lantanyum (R)-binaftol kompleksi katalizörlüğünde gerçekleştirilen fenilzoserin sentezi

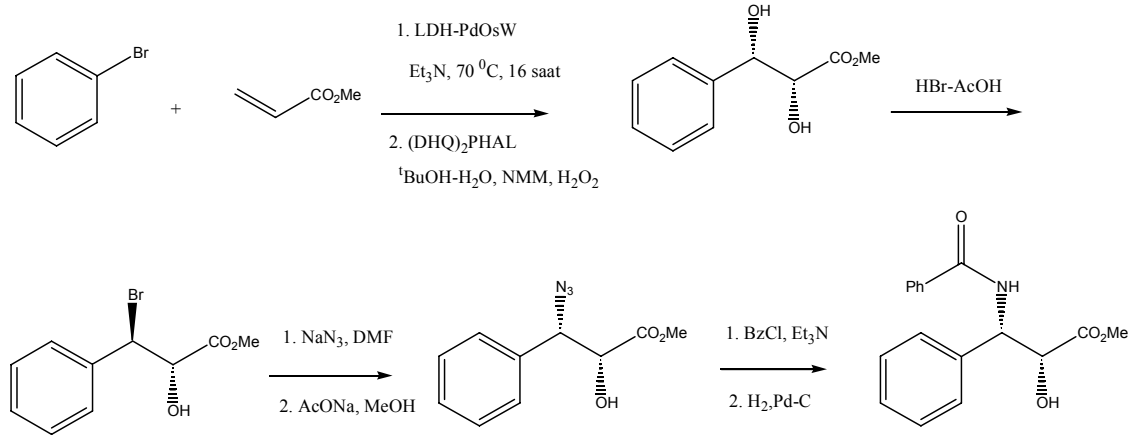
Qi ve ark. (2003, 2004 ve 2004), daha önceki yayınlanmış çalışmalarında sentezlemiş oldukları trans ve cis-oksazolin-5-karboksilatlar üzerinden hidroksil grubunun yerinde tiyol grubu taşıyan Paclitaxel analoglarının sentezleri üzerine çalışmalar yapmışlardır.

Feske ve ark. (2005), α -kloro- β -keto esterleri enzimatik olarak indirgemek suretiyle karşılık gelen N-benzoil fenilizoserin öncülerine dönüştürmüşlerdir. İndirgeme ürünü olan α -kloro- β -hidroksi esterler bazik ortamda oksiran halkasına dönüştürülmüş daha sonra da Ritter koşullarında benzonitril ile muamele edilerek oksazolin halka yapısı oluşturulmuştur.



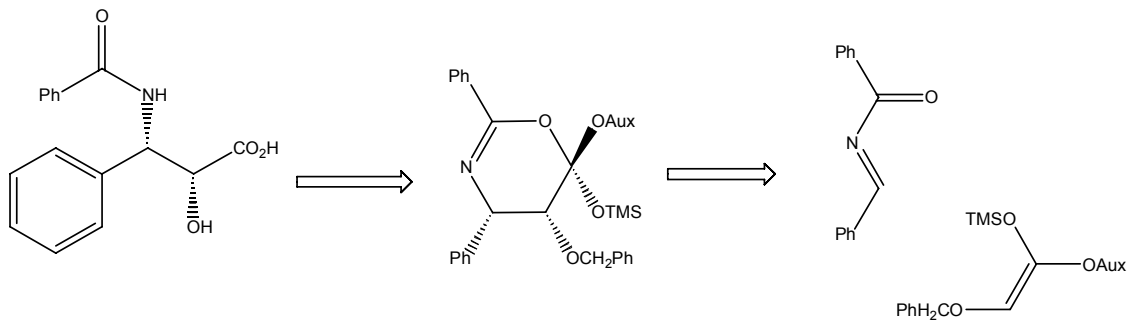
Şekil 2.2.1.4.9. α -kloro- β -keto esterlerin N-benzoil-fenilizoserine dönüştürülmesi

Choudary ve ark. (2003), aril halojenürler ile akrilik asit metil esteri arasında Heck reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Oluşan metil sinamat yapısı izole edilmeksizin H₂O₂ ile NMM beraberinde yükseltgenmiştir. Daha sonra oluşan diol yapısı 3-konumundan Br ile yerdeğiştirme reaksiyonuna tabi tutulmuştur. Halohidrin brom üzerinden azildenmiş, sonra azido alkol benzoillenmiş en son olarak ta Pd katalizörlüğünde katalitik olarak indirgenmiştir. Bu esnada benzoil göçüde gerçekleşerek N-benzoil fenil izoserin metil esteri setezlenmiştir.



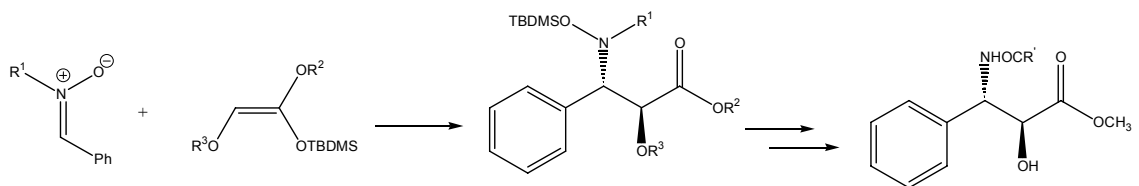
Şekil 2.2.1.4.10. N-benzoil fenil izoserin metil esteri sentezine yönelik Heck reaksiyonu

Swindwell ve Tao (1993), kiral yardımcılarla modifiye edilmiş keten asetal ile N-benzoilbenzaldimin arasında gerçekleştirilen hetero Diels-Alder reaksiyonu sonucunda ele geçen yapının Taxol A-halkasının yan zincir öncüsü olduğu rapor edilmiştir.



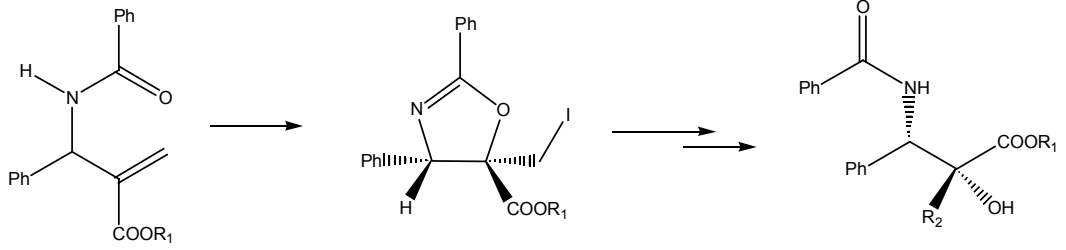
Şekil 2.2.1.4.11. Keten asetal ile N-benzoilbenzaldiminden fenilizoserin sentezine yönelik retrosentez şeması

Jost ve ark. (1997), başlangıç maddesi olarak nitronları kullanmak sureti ile sadece üç adımda enantiyosaf (2S,3S)-N-benzoil ve N-Boc-fenilizoserin sentezini gerçekleştirmişlerdir.



Şekil 2.2.1.4.12. Nitronlardan (2S, 3S)-N-benzoil ve N-Boc-fenilizoserin sentezi

Galeazzi ve ark. (2004), Baylis-Hillman katılmasından elde edilen amitlerin stereoseçimli olarak iyodohalkalaşması sonucunda N-benzoil-syn-fenilizoserin sentezi gerçekleştirilmiştir.

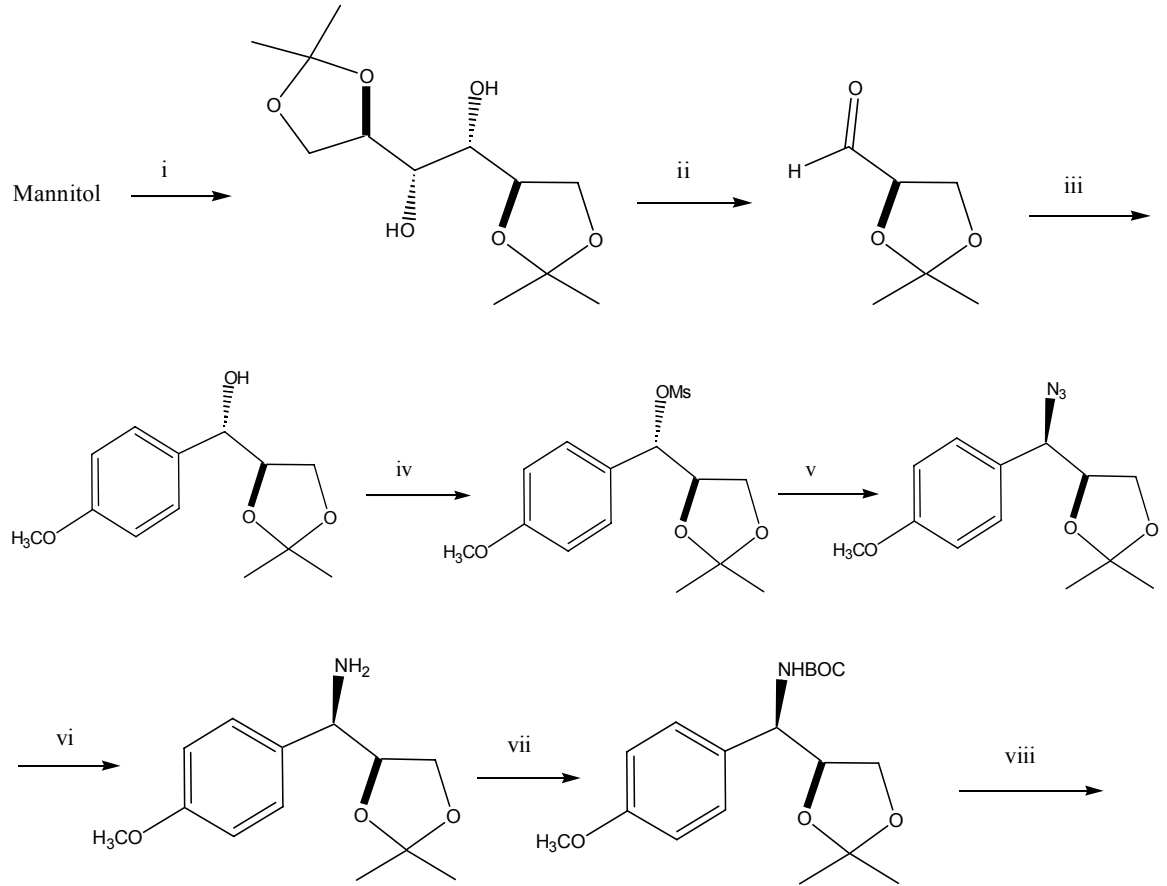


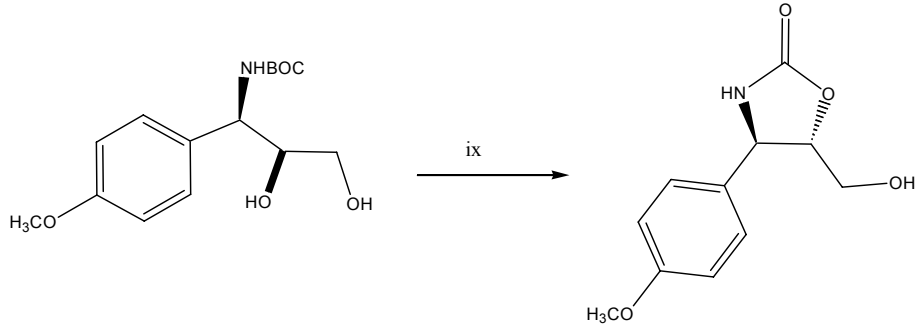
Şekil 2.2.1.4.13. Amitlerin stereoseçimli olarak iyodohalkalaşması sonucunda N-benzoil-syn-fenilizoserin sentezi

2.2.2. Cytoxazone Sentezinde Homokiral Epoksitlerin Kullanımı

Cytoxazone birkaç yıl önce ilk defa *Streptomyces* türünden izole edilmiş doğal cytokine modülatörüdür. Cytoxazone, rapamycin'e benzer şekilde biyolojik aktiviteye sahip olup immünomodülatör görevi gören doğal bir alkaloid türüdür.

Swamy ve ark. (2004), mannitolden başlayarak önce 2,3-O-izopropiliden-D-gliseraldehiti elde etmişlerdir. Daha sonra sırasıyla; Grignard reaksiyonu, mezitil klorür ile koruma, azidine dönüştürme, azidin indirgenmesi, Boc₂O/Et₃N ile koruma, amidodiole indirgeme son olarak ise N-Boc-diolün halkalaşması reaksiyonları ile (+)-5-epi-Cytoxazone sentezi başarı ile gerçekleştirilmiştir.

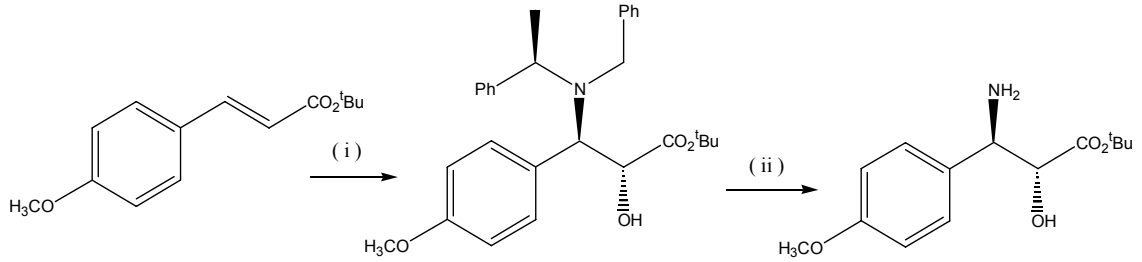




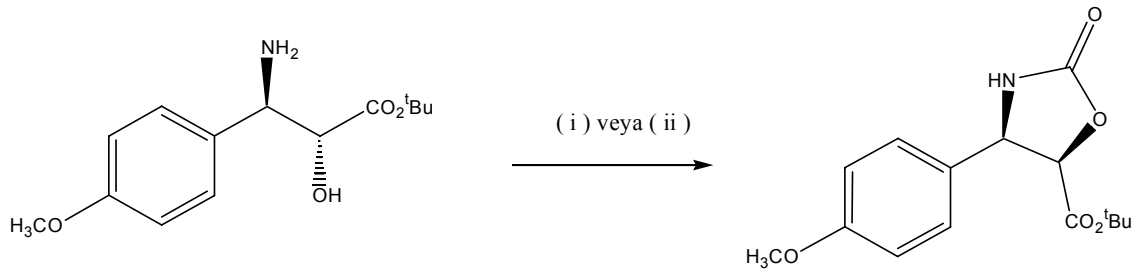
Reagent ve Şartlar: (i) aseton, $ZnCl_2$, oda sıcaklığı; (ii) $NaIO_4/DCM$, aq. $NaHCO_3$; (iii) p-metoksifenil magnezyum bromür/THF; (iv) $MsCl/Et_3N$, DCM; (v) aseton, NaN_3 , reflüks; (vi) LAH/THF; (vii) Boc_2O/Et_3N , DCM; (viii) p-toluensülfonik asit/MeOH, oda sıcaklığı; (ix) NaH/DMF .

Şekil 2.2.2.1. Mannitolden başlayarak (+)-5-epi-Cytoxazone sentezi

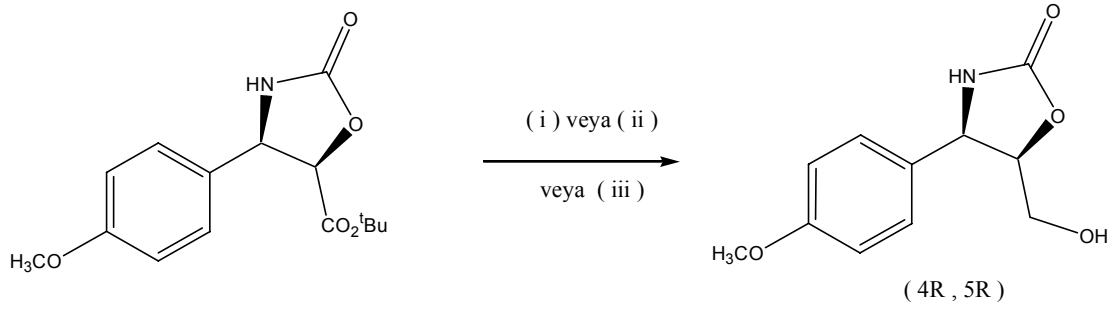
Davies ve ark. (2004), (4R,5R)-Cytoxazone'u dört adımda %61 verimle sentezlemişlerdir. Başlangıç bileşiği olarak ter-butil (E)-3-(p-metoksifenil)prop-2-enoyatı kullanmışlardır. Önce (2R,3R)-aminoalkolü sentezlemişler daha sonra bu bileşiği oksazolidinon halkasını oluşturmak üzere difosgen ile etkileştirmişlerdir. Son olarak ise ester grubunun alkole indirgenmesi ile (4R,5R)-Cytoxazone sentezi tamamlanmıştır.



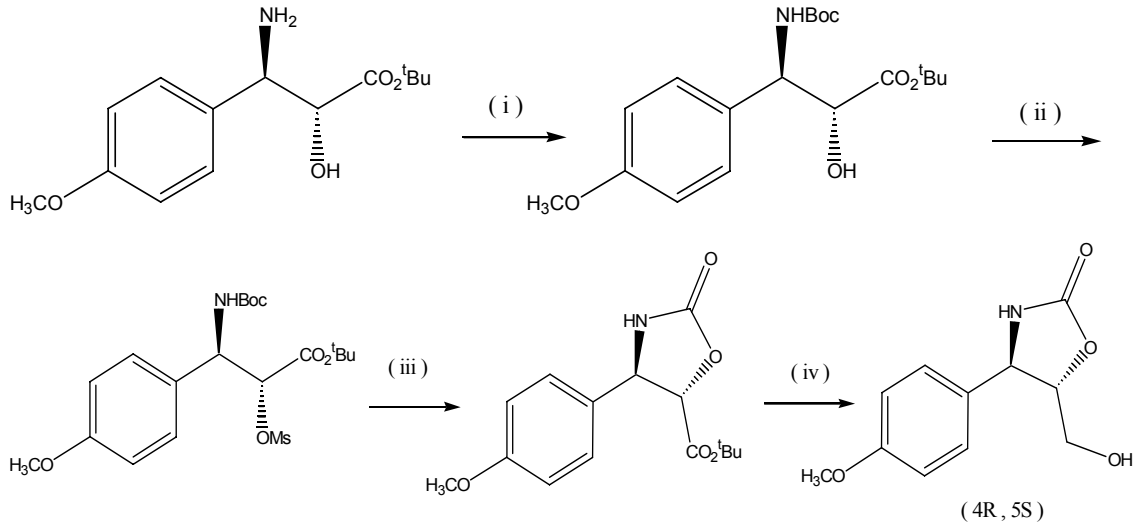
Reagent ve Şartlar: (i). lityum (R)-N-benzil-N- α -metilbenzilamid 3, THF, $-78^\circ C$; (ii). $Pd(OH)_2$ on C, H_2 (5 atm.), MeOH.



Reagent ve Şartlar: (i). CDI, DMAP, THF, oda sıcaklığı; (ii). $Cl_3COCOCl$, aktif karbon, toluen, oda sıcaklığı (1 saat) daha sonra Δ (4 saat).



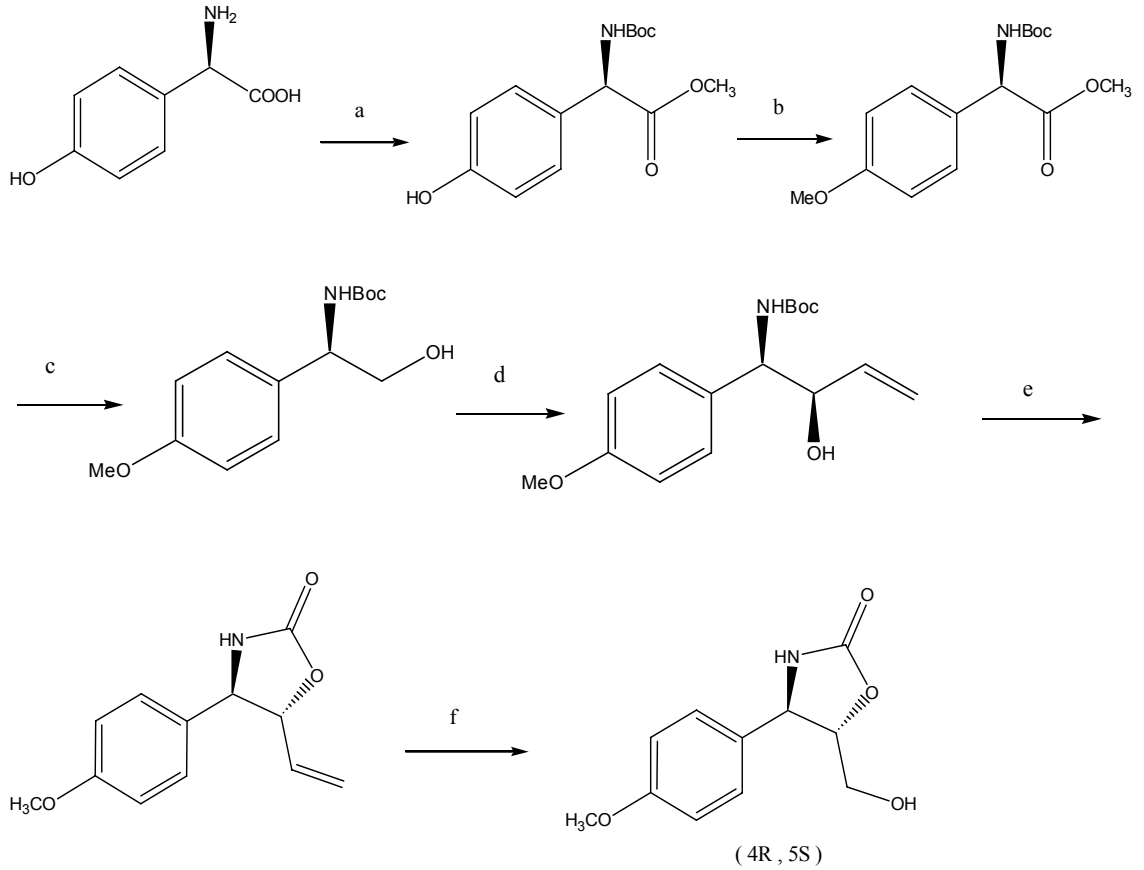
Reagent ve Şartlar: (i). Süperhidrit, THF, 0 °C to rt; (ii). DIBAL-H, DCM, 0 °C to rt; (iii) TFA, DCM, rt, 1 saat; daha sonra ClCO₂Et (1.5 eq.), THF, NEt₃, rt, 2 saat; daha sonra NaBH₄, AcOH, diglim, 0 °C



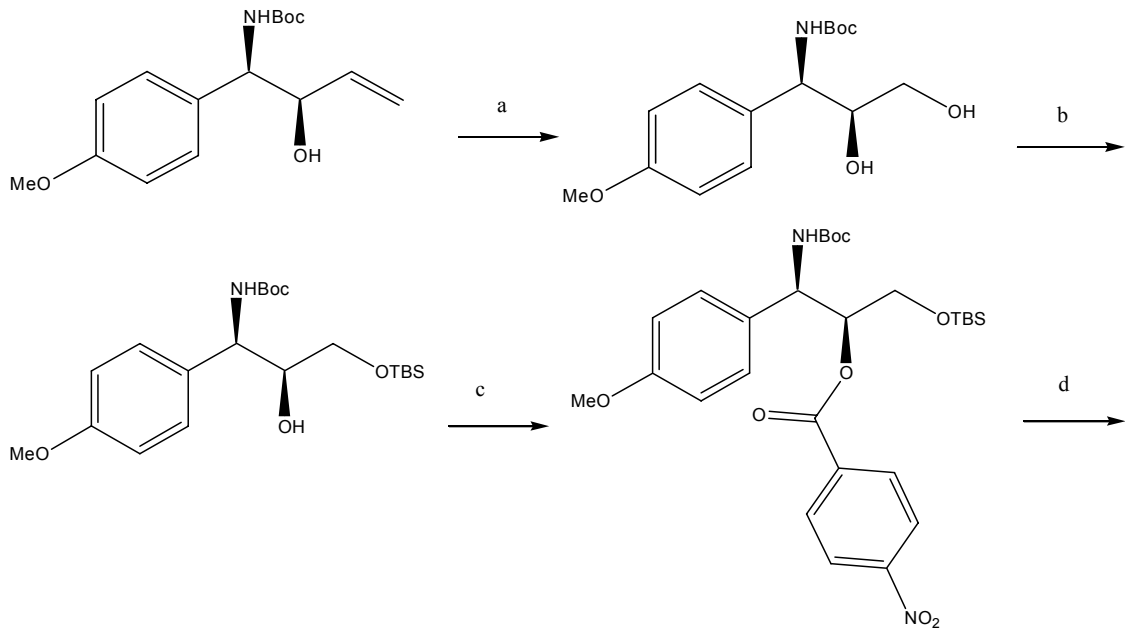
Reagent ve Şartlar (i). Boc₂O, NaHCO₃, MeOH, rt; (ii). MsCl, NEt₃, DCM, 0 °C to rt; (iii). DMF, 60 °C; (iv). Süperhidrit, DCM, 0 °C to rt.

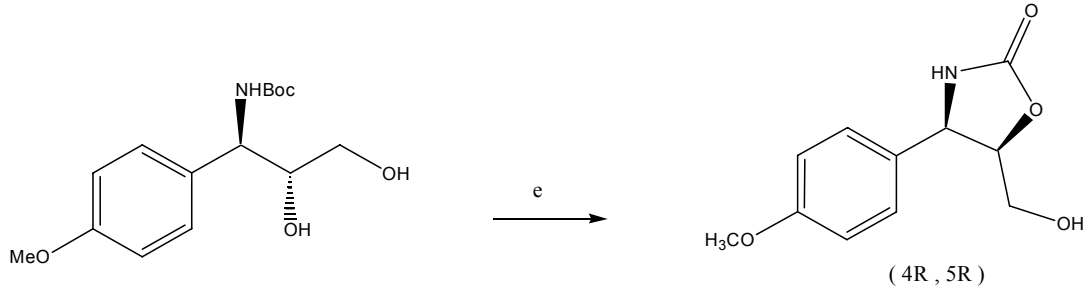
Şekil 2.2.2.2. (4R, 5R)-Cytoxazone'nin total sentezi

Kumar ve ark. (2003), p-hidroksi-D-fenilglisin den başlayarak (-)-Cytoxazone ve (+)-5-Epi-cytoxazone'un sentezlerini gerçekleştirmişlerdir. p-Hidroksi-D-fenilglisin den elde edilen N-Boc aldehide Grignard koşullarında vinilmagnezyum bromürün katılması ile elde edilen vinilik alkolün halkalaştırılması ve takiben ozonolizi ile (-)-Cytoxazone ve (+)-5-Epi-cytoxazone sentezlenmiştir.



Reagent ve Şartlar (a) AcCl/MeOH (Boc)₂O/TEA/THF, %98.2; (b) CH₃I/K₂CO₃/DMF, %99; (c) LiCl/NaBH₄/EtOH/THF, %83.9; (d) DMSO/(COCl)₂/CH₂Cl₂ daha sonra CH₂=CH-MgBr/THF, %60.2; (e) NaH/THF, %97.3; (f) O₃/CH₂Cl₂ daha sonra NaBH₄/MeOH, %76.1.

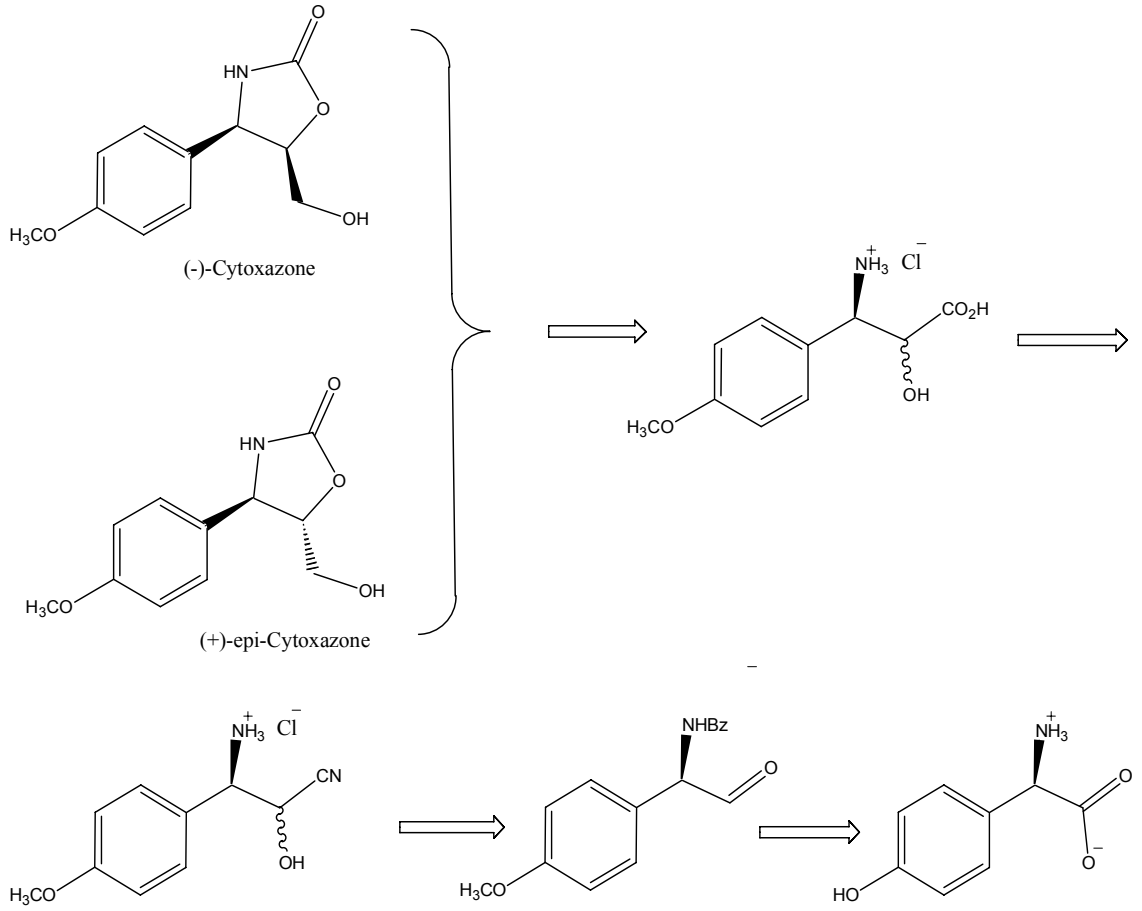




Reagent ve Şartlar (a) O₃, CH₂Cl₂, NaBH₄, MeOH, -78 °C to r.t.; %72.37; **(b)** TBSCl, imidazol, CH₂Cl₂; %83; **(c)** TPP, DIAD, PNBA, THF, %63.5; **(d)** LiOH, THF-H₂O, TBAF, CH₂Cl₂; %88.79; **(e)** NaH, THF, %94.2.

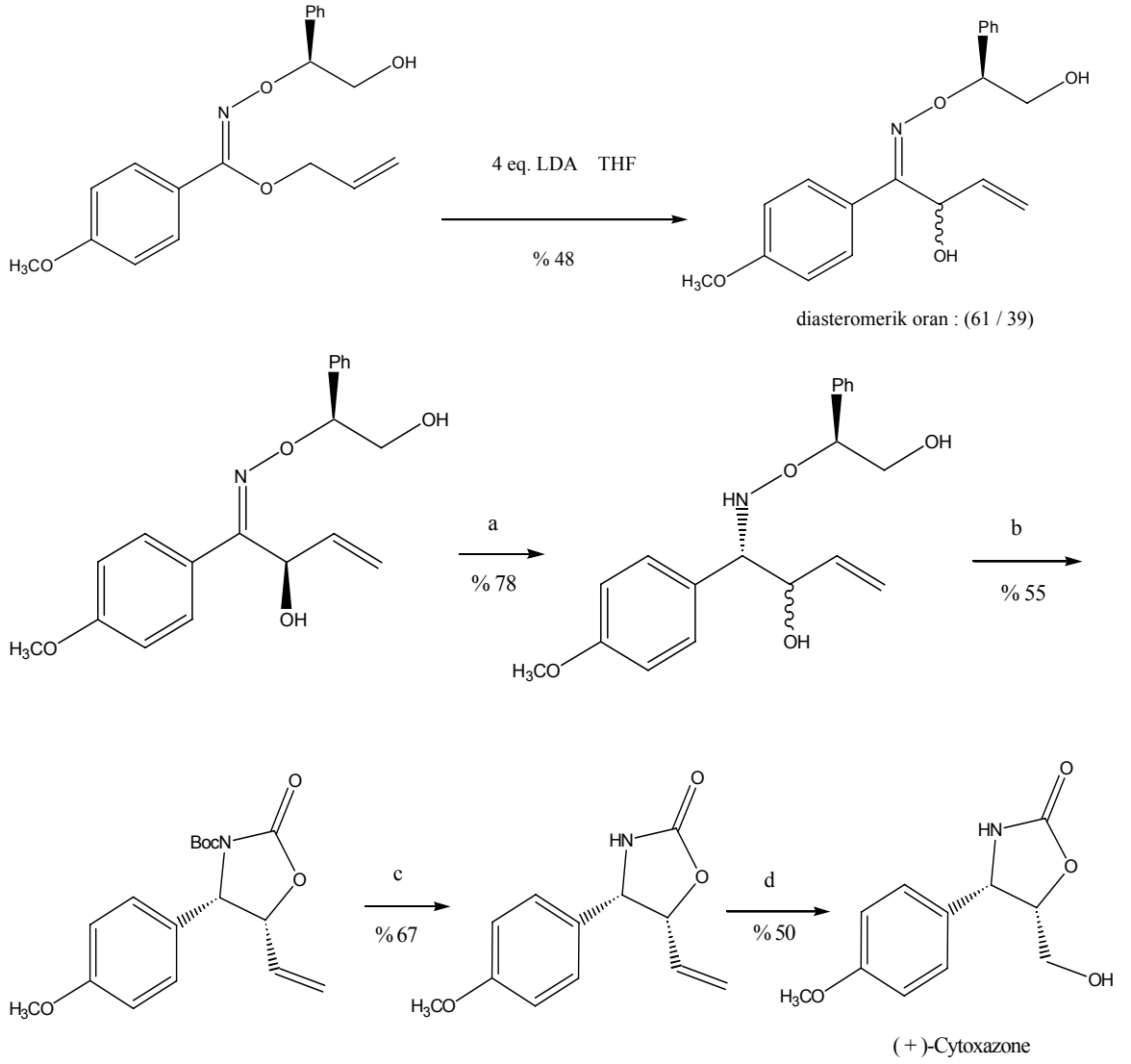
Şekil 2.2.2.3. p-hidroksi-D-fenilglisin den başlayarak (-)-Cytoxazone ve (+)-5-Epi-cytoxazone'un sentezleri

Vujosevic ve ark. (2005), (-)-Cytoxazone ve (+)-epi-Cytoxazone'u (D)-(-)-4-hidroksifenilglisinden yola çıkarak sentezlemişlerdir. (D)-(-)-4-hidroksifenilglisin öncelikle alkole indirgenmiş daha sonra aldehite yükseltgenmiştir. Aldehite nükleofilik siyanürün katılması ve takiben hidrolizi ile amino alkolün enantiyomer çifti ele geçmiştir. Daha sonra her bir enantiyomer trifosgen ile oksazolidinon halkasını vermek üzere etkileştirilmiştir. Son basamakta ise ester fonksiyonel grubunun sodyum borhidrürle alkole indirgenmesi kalmıştır.



Şekil 2.2.2.4. (D)-(-)-4-hidroksifenilglisinden yola çıkarak (-)-Cytoxazone ve (+)-epi-Cytoxazone'un sentezleri.

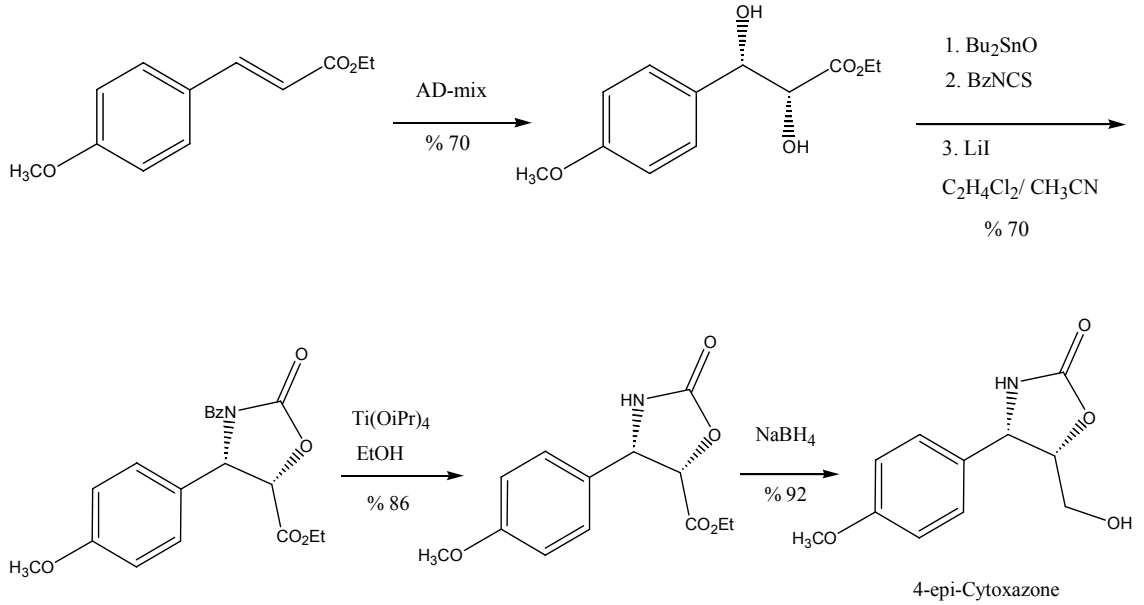
Miyata ve ark. (2004, 2005), allil p-metoksifenilhidroksimat bileşiğini LDA ve kiral yardımcıları beraberinde imino 1,2-Wittig çevrilmesi ile (R)- α -hidroksi oksim etere dönüştürmüşlerdir. Daha sonra imin bağının indirgenmesi ve oksazolidinon halkasının oluşturulması ile (+)-Cytoxazone sentezi gerçekleştirilmiştir. Allil p-metoksifenilhidroksimat bileşiğinden başlayarak (+)-Cytoxazone sentezi %4.2 verimle sentezlenmiştir.



Reagent ve Şartlar: (a) NaBH_3CN , 0 °C; (b) (1) LiAlH_4 , 35 °C, (2) $(\text{Boc})_2\text{O}$, DMAP; (c) TFA; (d) (1) O_3 , -78 °C, (2) NaBH_4 , -78 den 0 °C.

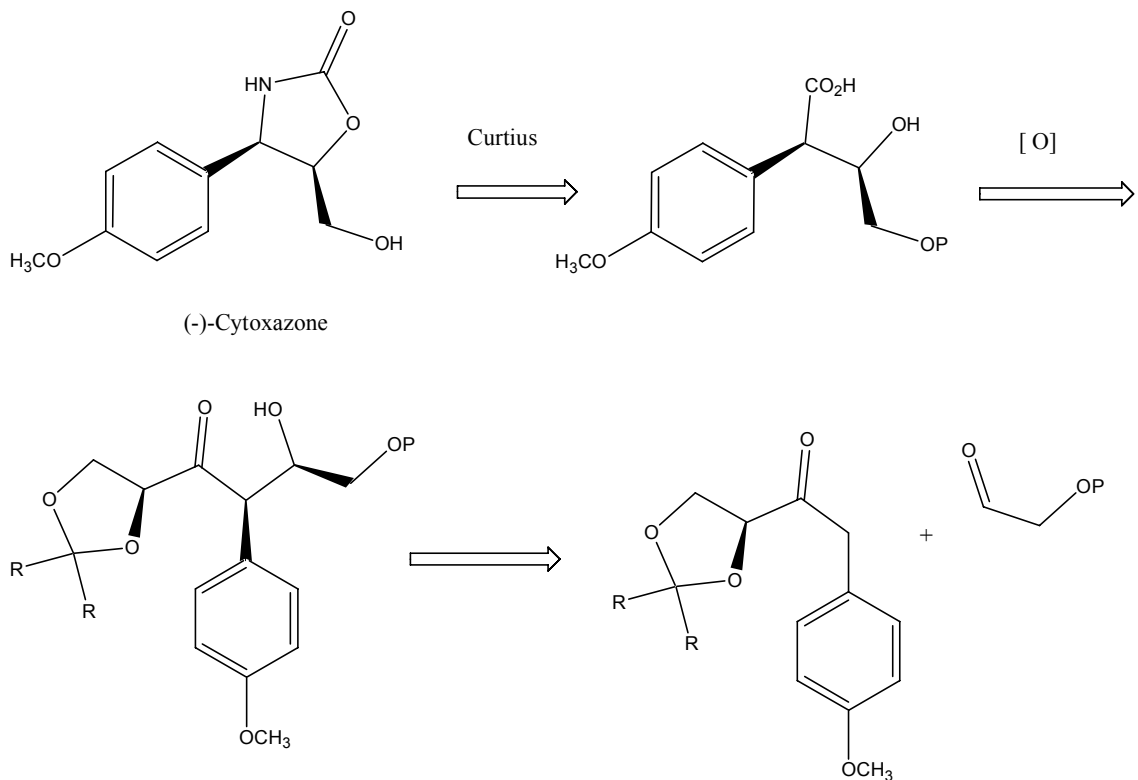
Şekil 2.2.2.5. Alilil p-metoksifenilhidroksimat bileşiğinden (+)-Cytoxazone sentezi

Park ve ark. (2000), 4-epi-Cytoxazone sentezini etil p-metoksisinamat bileşiğinin asimetrik dihidroksilasyonu ile elde edilen diolün siklik iminokarbonata çevrilmesi reaksiyonu sonucunda gerçekleştirmişlerdir. 4-epi-Cytoxazone sentezi %38 verimle sentezlenmiştir.



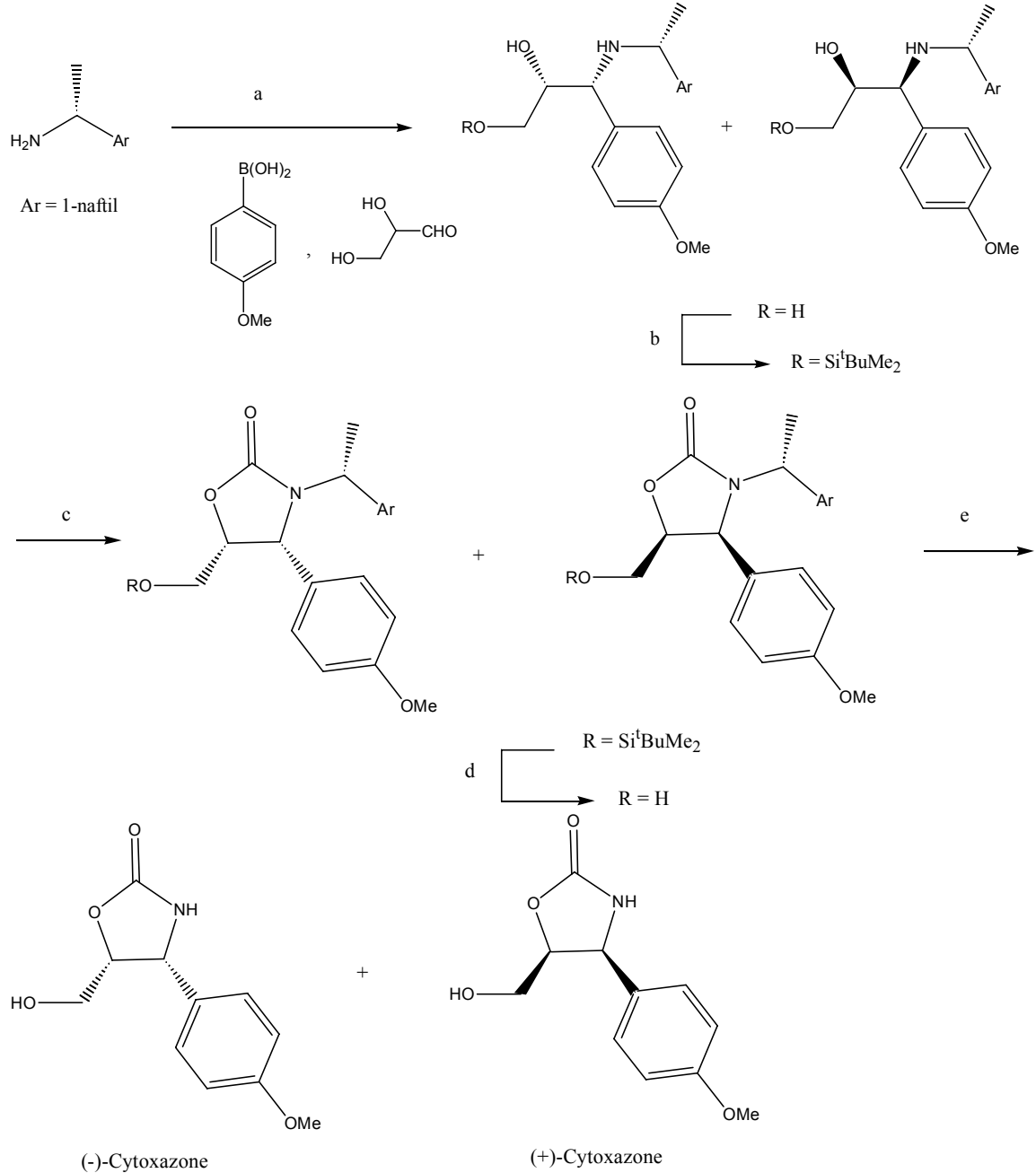
Şekil 2.2.2.6. Etil p-metoksisinamatın asimetrik dihidroksilasyonu ile 4-epi-Cytoxazone sentezi

Carda ve ark. (2002), (-)-Cytoxazone sentezini gerçekleştirirken gerçekleştirdikleri reaksiyonların ilki klorodisikloheksilboran beraberinde kiral ketonun syn-stereoselektif aldol katılması ikincisi ise Curtius çevrilmesidir.



Şekil 2.2.2.7. (-)-Cytoxazone sentezine dair retrosenteik planlar

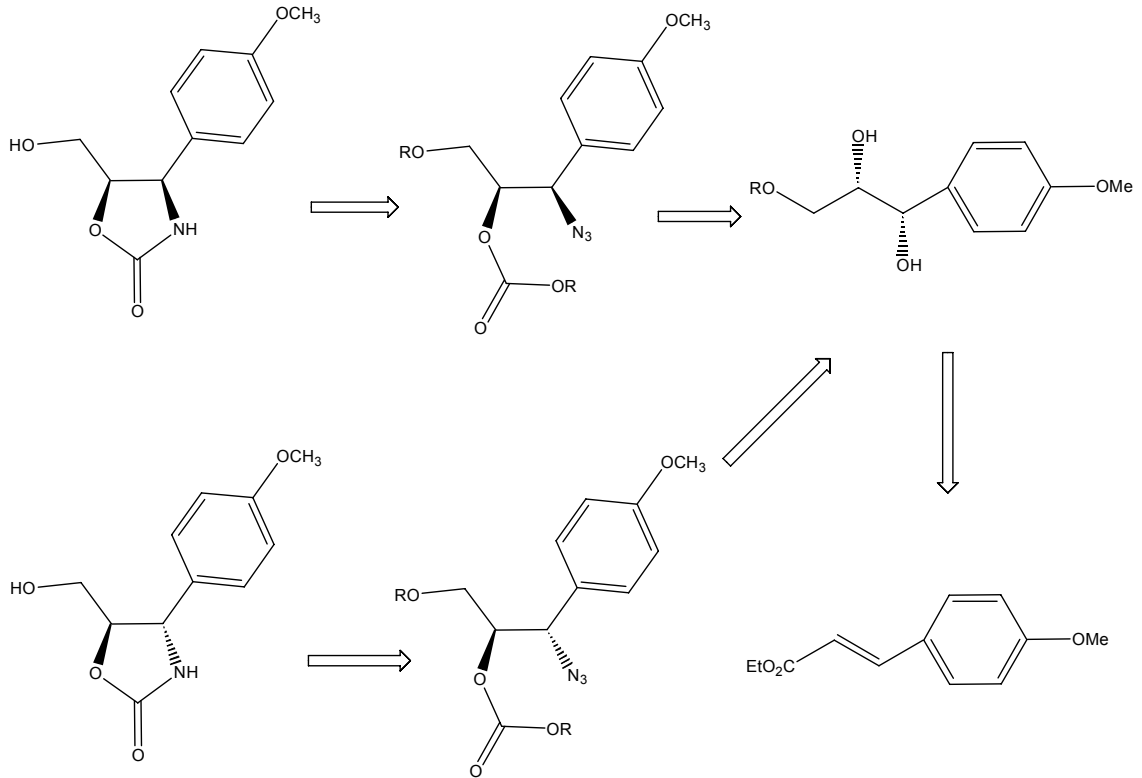
Sugiyama ve ark. (2004), (-)-Cytoxazone ve (+)-Cytoxazone enantiyomer çiftini DL-gliseraldehit, 4-metoksifenilboronik asit ve (R)-1-(1-naftil)etilaminin Petasis reaksiyonu ile sentezlemiştir.



Reagents and conditions: (a) EtOH, reflüks, üç gün (%50); (b) TBDMSCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, oda sıcaklığı, 5 saat; (c) DSC, Et₃N, MeCN, oda sıcaklığı, 6 saat (%66); (d) TBAF, THF, oda sıcaklığı, 63 saat; (e) MsOH, anisol, MeNO₂, 50 °C, 6 saat

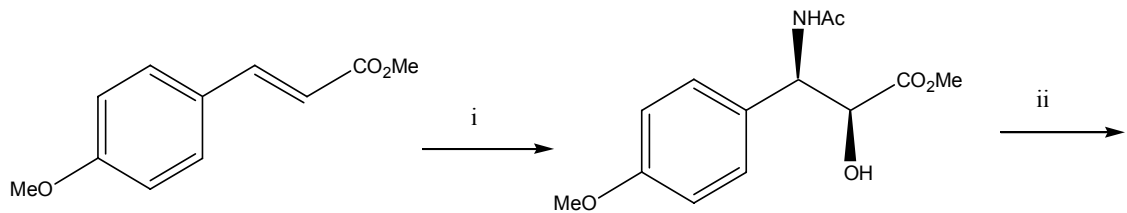
Şekil 2.2.2.8. (R)-1-(1-naftil)etilaminin Petasis reaksiyonu ile Cytoxazone sentezi

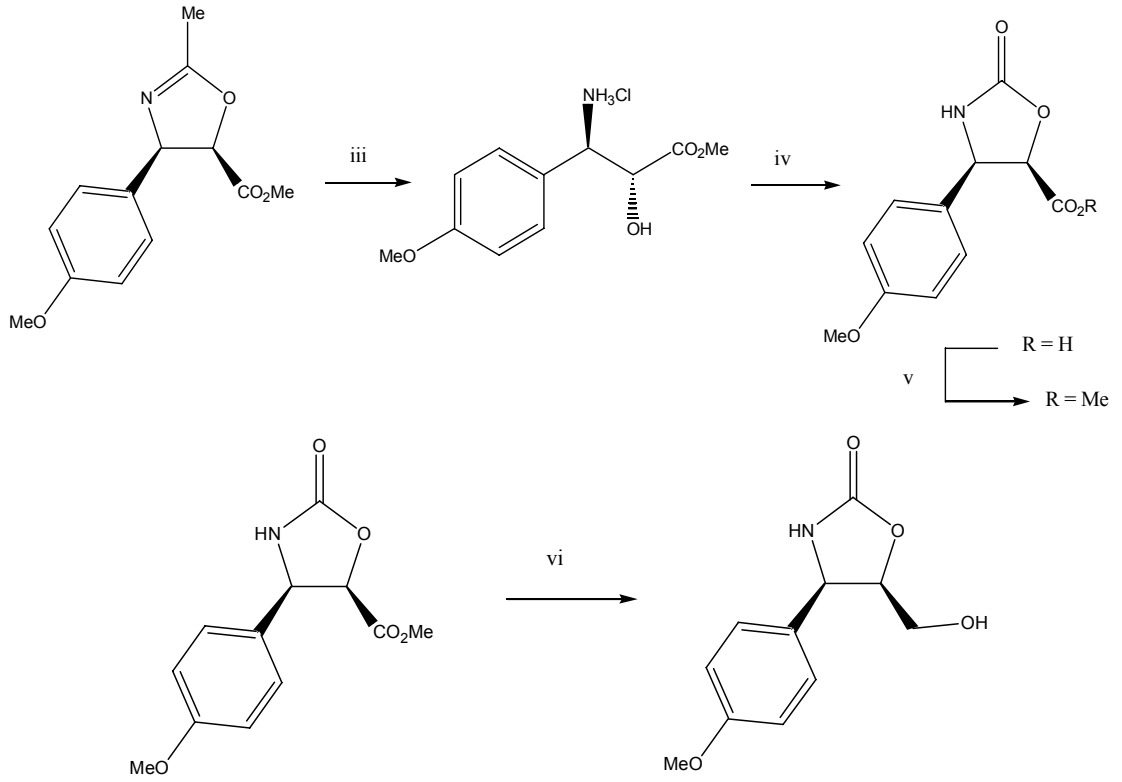
Sakamoto ve ark. (1999), (-)-Cytoxazone ve epimerinin sentezini etil p-metoksisinamat bileşiğinin asimetrik dihidroksilasyonu ile elde edilen diolün azidine dönüştürülmesi ve daha sonra azid karbonat bileşiğinin indirgeyerek halkalaştırılması sonucunda gerçekleştirmişlerdir.



Şekil 2.2.2.9. Etil p-metoksisinamat bileşiğinin asimetrik dihidroksilasyonu ile (-)-Cytoxazone ve epimerinin sentezi

Milicevic ve ark. (2004), metil p-metoksisinamat bileşiğini Sharpless asimetrik aminohidroksilasyon reaksiyonu ile aminoalkole dönüştürmüşlerdir. Aminoalkolün C-2 karbonuna ait konfigürasyonu değiştirmek için önce oksazolin halkası oluşturulmuş daha sonra halka açılmıştır. Daha sonra trifosgen ile oksazolidin oluşumu ve ester grubunun alkole indirgenmesi sonucunda (-)-Cytoxazone sentezlenmiştir.

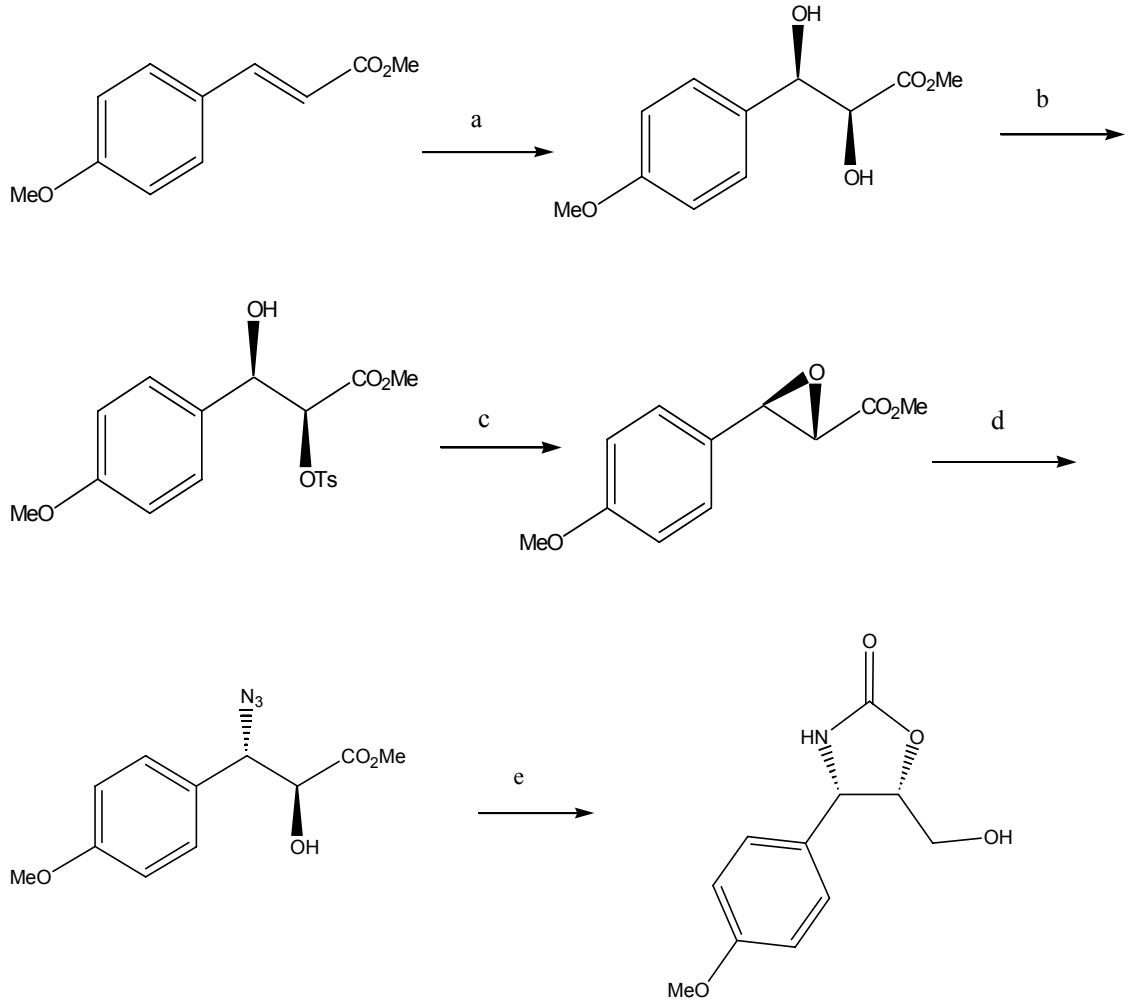




Reagent ve Şartlar: (i) $K_2[OsO_2(OH)_4]$ (%4 mol), BrNHAc, (DHQD)₂PHAL (%1 mol) LiOH-H₂O, t-BuOH, 4 °C, 20 saat, %72; (ii) Tf_2O , DMAP, CH_2Cl_2 , %80; (iii) %12 HCl, Δ , 1.5 saat; (iv) $ClCO_2CCl_3$, NaOH, H₂O, 0 °C; (v) CH_2N_2 , THF, %72; (vi) $NaBH_4$, THF, 0 °C, %75.

Şekil 2.2.2.10. Metil p-metoksisinamat bileşiğinden Sharpless asimetric aminohidroksilasyon reaksiyonu ile Cytosazone sentezi

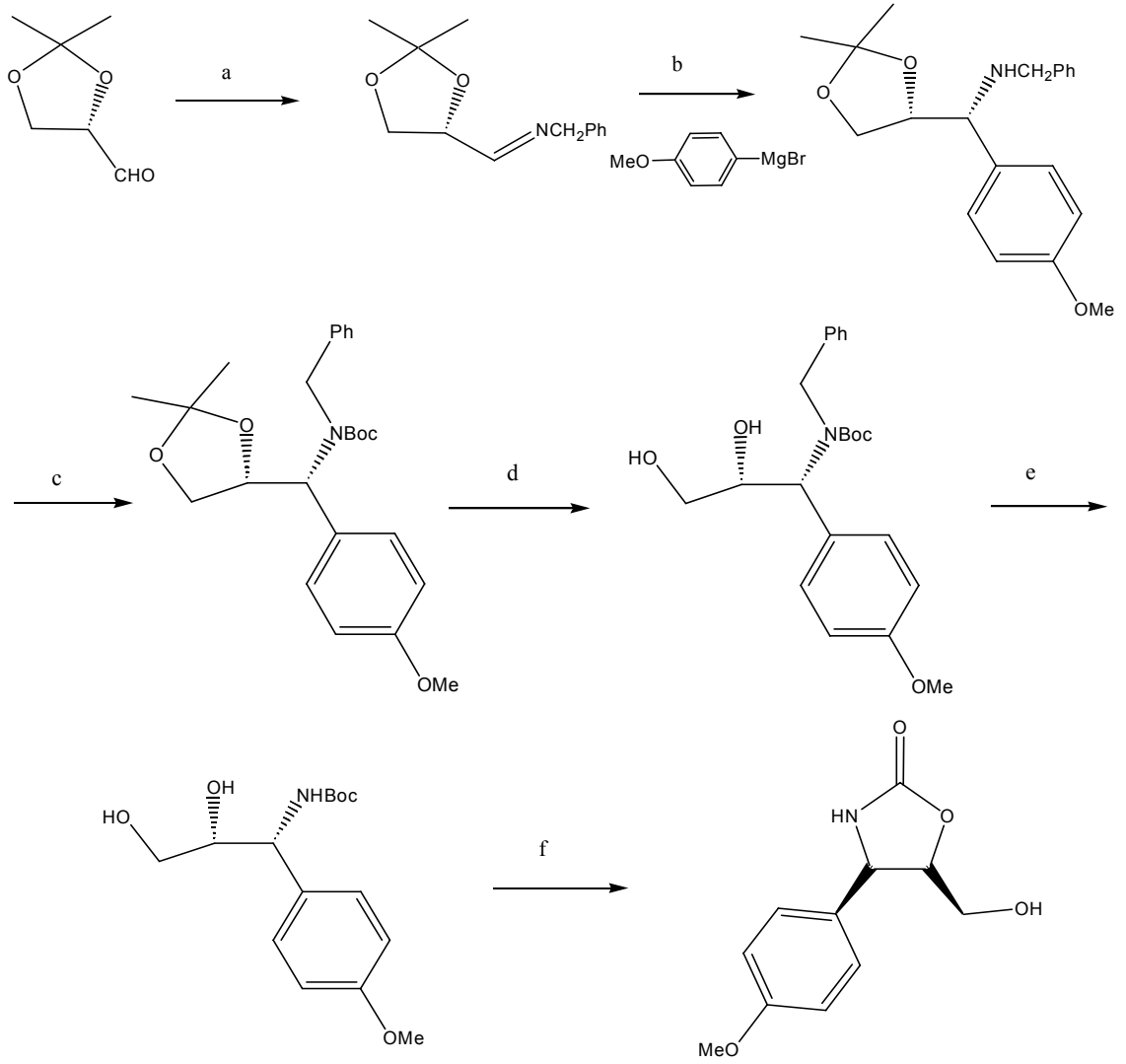
Boruwa ve ark. (2004), metil p-metoksisinamatı osmiyumtetroksit ile dihidroksiline dönüştürmüşlerdir. C-2 karbona bağlı olan hidroksil kısmı tosilat ile korunmuştur. İlgili bileşik zayıf bazik ortamda trans-epoksit bileşiğini vermek üzere halkalaşmıştır. Daha sonra epoksit halkasının azit ile halka açılma reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Son olarak, azido alkolün benzoillenmesi, indirgenmesi ve halkalaştırılması ile (-)-Cytosazone sentezi gerçekleştirilmiştir.



Reagent ve Şartlar: (a) (DHQD)₂PHAL, OsO₄, t-BuOH/H₂O (1:1), 0 °C, 16 saat; (b) TsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 5 °C, 72 saat; (c) K₂CO₃, MeOH, oda sıcaklığı, 12 saat; (d) NaN₃, 4 A⁰ moleküler elek, CH₃CN, oda sıcaklığı, 1.6 saat; (e) (i) PhCOCl, piridin, CH₂Cl₂, (ii) PPh₃, THF/H₂O, 50 °C; (iii) NaBH₄, MeOH, 0 °C

Şekil 2.2.2.11. Metil p-metoksisinamatın dihidroksilasyonu ile (-)-Cytoxazone sentezi

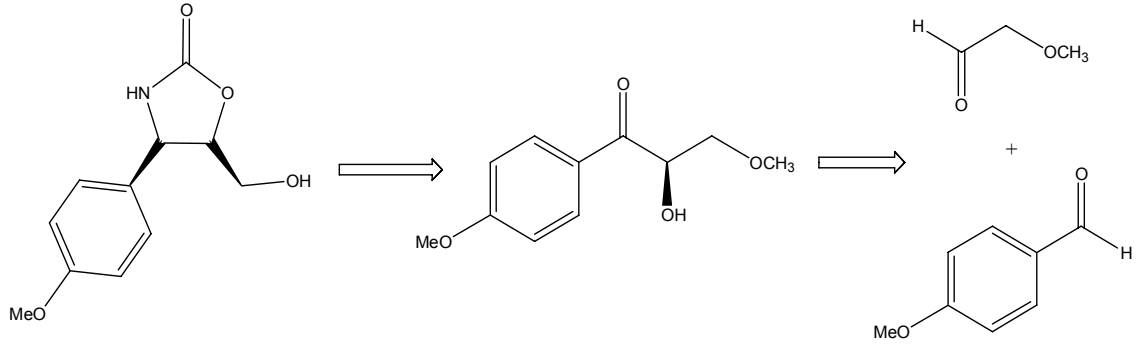
Madhan ve ark. (2001), (S)-2,3-O-izopropiliden gliseraldehid ile benzilaminin reaksiyonundan imin oluşturmuşlardır. Daha sonra imine p-metoksifenilmagnezyumbromürün katılması ve sırasıyla, korumanın kaldırılması, benzilin indirgeme ile uzaklaştırılması ve son olarak ta oksazolidinon halkasının oluşturulması ile (-)-Cytoxazone sentezi tamamlanmıştır.



Reagent ve Şartlar : **a)** PhCH₂NH₂, kuru eter, 0°C, **b)** kuru eter, **c)** (BOC)₂O, Et₃N, kuru etanol
d) PTSA (kat.), metanol, **e)** Pd/C (kat.), der.HCl (bir damla), etanol, **f)** NaH, kuru THF

Şekil 2.2.2.12. (-)-Cytoxazone total sentezi

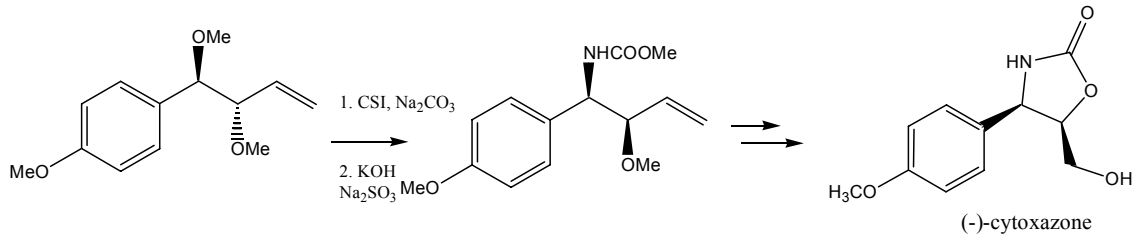
Sukumaran ve Hanefeld (2005), aromatik veya alifatik aldehytlerin C-C bağ oluşum reaksiyonlarını R-selektif enzim olan BAL ile gerçekleştirmişlerdir. Daha sonra oluşan α-hidroksi keton bir seri reaksiyon sonucunda (-)-Cytoxazone'a dönüştürmüşlerdir.



Şekil 2.2.2.13. α -hidroksi keton üzerinden (-)-Cytoxazone sentezinin retrosentez planı

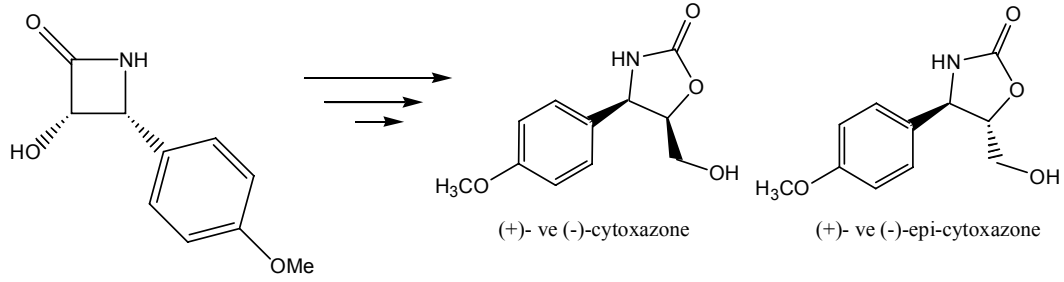
Asano ve ark. (2005), rasemik cytoxazone sentezini beş adımda ve %51 verimle gerçekleştirmişlerdir. Çıkış bileşiği olarak herhangi bir koruyucu grup olmaksızın p-metoksisinamilalkolü kullanmışlardır. Yeni geliştirilen one-pot azidohidroksilasyon prosedürünü $\text{NaN}_3\text{-H}_2\text{O-CH}_3\text{CN}$ kombinasyonu kullanarak gerçekleştirmişlerdir.

Kim ve ark. (2005), p-anisaldehyttten yola çıkarak yedi basamakta %34 verimle (-)-cytoxazone sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada klorosülfonil izosiyanatın diastereoselektif ve regioselektif reaksiyonları incelenmiştir.



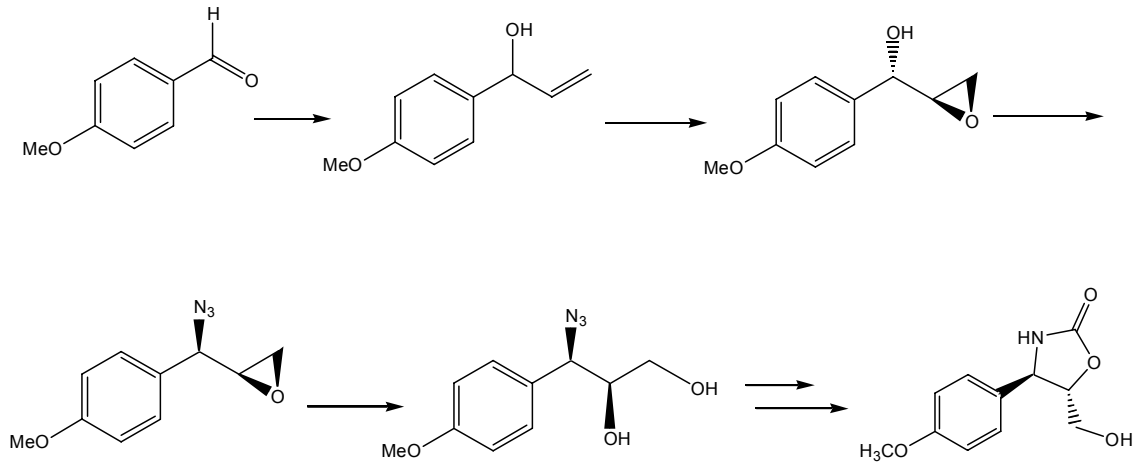
Şekil 2.2.2.14. CSI ile direkt aminasyon yöntemiyle (-)-cytoxazone sentezi

Mishra ve ark. (2007), 3-hidroksi- β -laktamlardan halka açılma izomerizasyon ve halka kapanma yöntemleriyle (-)-cytoxazone ve stereoizomerleri sentezlemişlerdir.



Şekil 2.2.2.15. 3-Hidroksi- β -laktamlardan (-)-cytoxazone ve stereoisomerlerinin sentezleri

Smitha ve Reddy (2006), (+)-epi-cytoxazone sentezini p-anisaldehyttten başlayarak altı basamakta sentezlemiştir. Sentez esnasında Sharpless asimetric epoksidasyonunu ve Mitsunobu reaksiyonunu kullanmıştır.



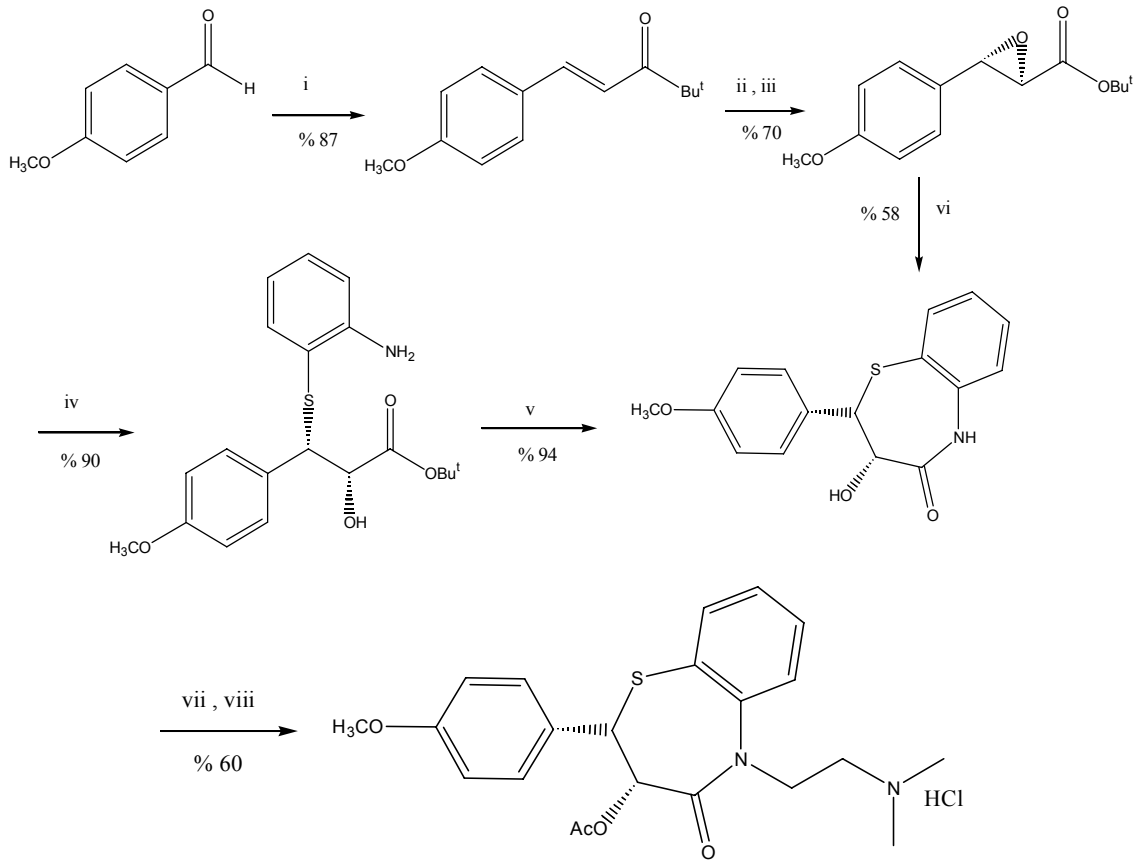
Şekil 2.2.2.16. (+)-epi-Cytoxazone'nun asimetric sentezi

Paraskar ve Sudalai (2006), (-)-cytoxazone ve enantiyomeri (+)-epi-cytoxazone sentezlerini başarı ile gerçekleştirmişlerdir. Öncelikle aril iyodürlerden Heck reaksiyonu ile Aril alil alkoller elde edilmiştir. Daha sonra bu alilik alkollerin Sharpless asimetric epoksidasyonu ile epoksitlere dönüştürülmüştür. Ayrıca L-pirolin katalizli üç bileşenli Mannich reaksiyonu sonucunda elde edilen bileşiklerde cytoxazone ve stereoisomerlerine dönüştürülmüştür.

Kim ve Park (2008), (+)-epi-cytoxazone'u, p-metoksibenzaldehit N-Boc-imin ile aldehitlerin pirolin katalizli Mannich reaksiyonu sonucunda oluşan bileşiklerden itibaren dört basamakta sentezlemiştir.

2.2.3. Diltiazem Sentezinde Homokiral Epoksitlerin Kullanımı

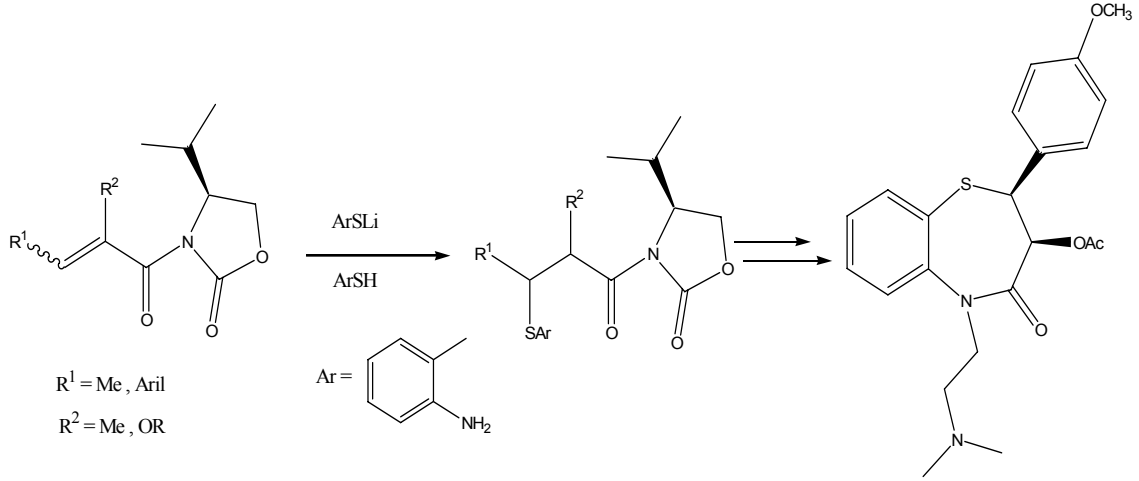
Adger ve ark. (1997), p-metoksibenzaldehyt ile pinakolonun reaksiyonundan chalcone elde etmişlerdir. Bu bileşiği önce epoksidine daha sonra da MCPBA ile ester fonksiyonel grubuna yükseltmişlerdir. Ele geçen ter-butil glisidat 2-amino tiyofenol ile halka açılma reaksiyonu takiben amino grubu ile ester grubunun halkalı amid vermek üzere halkalaşması sonucunda diltiazem sentezlenmiştir.



Reagentler ve Reaksiyon Şartları: i, pinacolone, NaOCH₃, CH₃OH; ii) I-PLL, UHP, DBU, THF, 20 saat; iii) KF, MCPBA, CH₂Cl₂; iv) o-aminotiyofenol, toluen reflüks; v) ksilen reflüks; vi) o-aminothiophenol, mezitilen; vii) 2-(dimetilamino)etil klorür, hidroklorür, K₂CO₃, EtOAc; viii) asetik anhidrit, piridin, DMAP

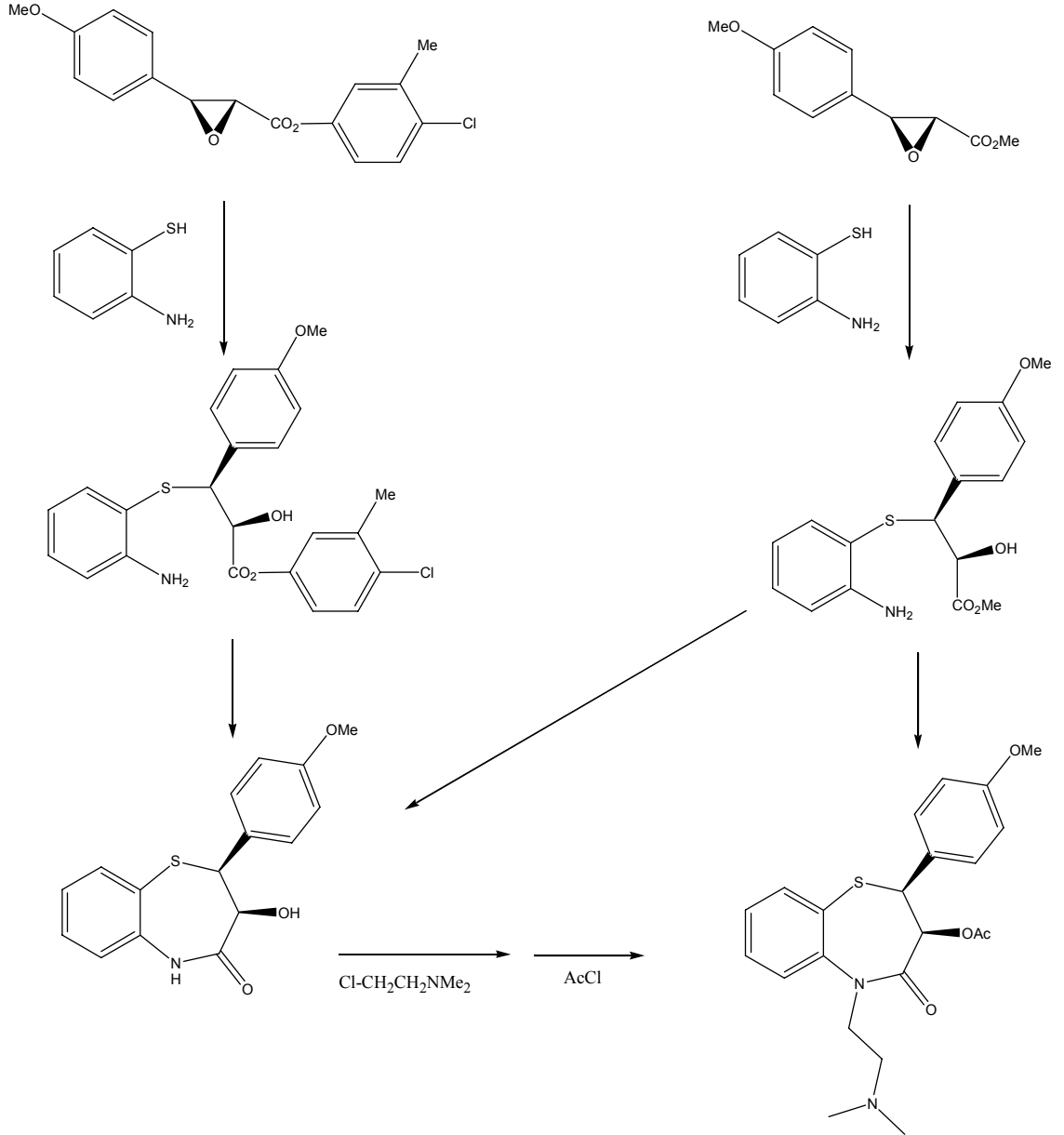
Şekil 2.2.3.1. Diltiazemin chalcone üzerinden sentezi

Miyata ve ark. (1997), kiral E- ve Z-2-metilkrotonil imidlere 2-aminotiyofenolün katılması ve bir seri reaksiyon sonucunda (+)-(2S,3S)-Diltiazemin sentezini başarı ile gerçekleştirmişlerdir.



Şekil 2.2.3.2. Kiral 2-metilkrotonil imidler üzerinden Diltiazem sentezi

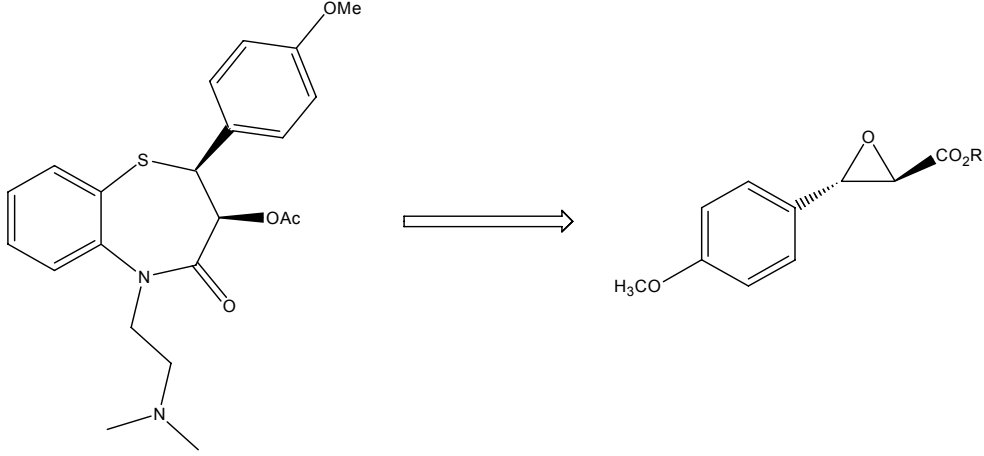
Yamada ve ark. (1998), öncelikle bilinen yöntemler uyarınca metil 3-(4-metoksifenil)glisidatı sentezlemişlerdir. Daha sonra bu bileşiği 4-kloro-3-metilfenil esterine dönüştürmüşlerdir. Burada amaç rasemik karışım halinde bulunan epoksidi kristallendirme yöntemi ile enantiyomerlerine ayırmaktır. Enantiyomerlerine ayrıştırılan epoksit 2-aminotiyofenolle etkileştirilerek diltiazem sentezine geçilmiştir. Daha sonra literatürde belirtilen konfigürasyona ship olan diltiazem sentezi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.2.3.3. 4-kloro-3-metilfenil 3-(4-metoksifenil)glisidatı üzerinden Diltiazem Sentezi

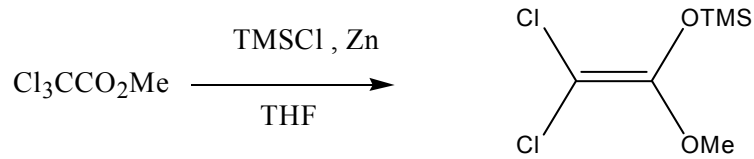
Anand ve ark. (2004), Taxol yan zinciri olan fenilzoserin ve diltiazem sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan fenilglisidatların sentezlerini sinamatlardan yola çıkarak gerçekleştirmişlerdir. Grup öncelikle ilgili sinamik asit esterlerini halohidrine yükseltmişlerdir. Ele geçen bu bileşiklerin alkol kısmını alkanolik asit anhidritler ile esterleştirmiş ve sonrada lipaz enzimi ile enantiyomerlerine ayırtmışlardır. Son olarak ta her bir enantiyomeri ilgili trans-fenilglisidatlara dönüştürmeyi başarmışlardır.

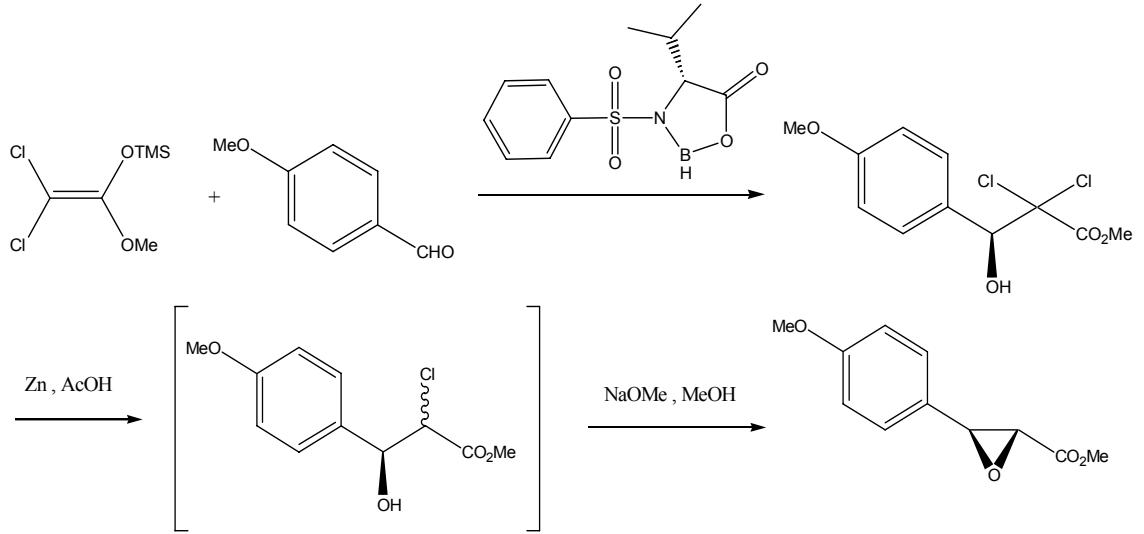
Sinamatlardan başlayarak (2R,3S) ve (2S,3R)-fenilglisidatları yaklaşık olarak %21 verimle sentezlemişlerdir.



Şekil 2.2.3.4. Diltiazemin trans-fenilglisidatlardan retrosentezi

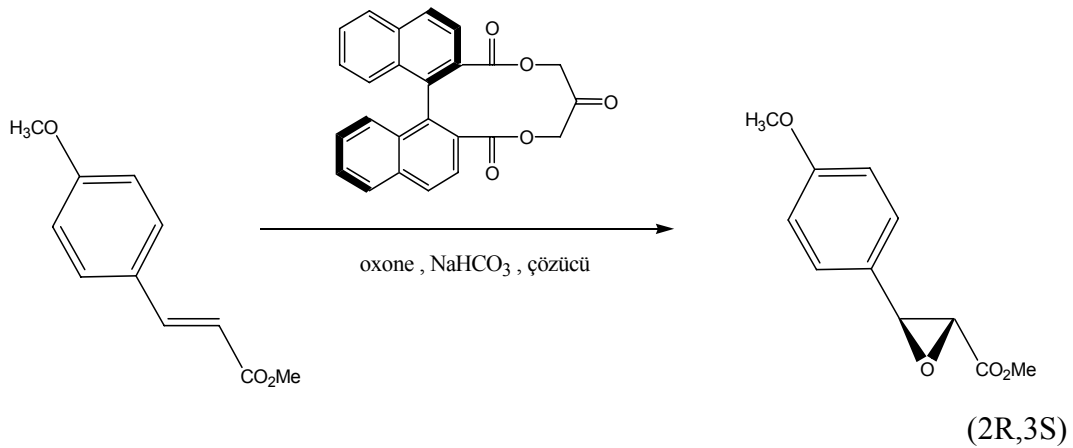
Imashiro ve Kuroda (2001, 2003), metil trikloroasetattan çinko ve TMSCl beraberinde α,α -diklorosililketen asetalı sentezlemişlerdir. α,α -diklorosililketen asetal ile p-anisaldehydin, kiral oksazaborolidin beraberinde Mukaiyama aldol reaksiyonu sonucunda metil (2R,3S)-3-(4-metoksifenil) glisidatı sentezlemişlerdir. Daha sonra bu bileşiğin Diltiazem sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

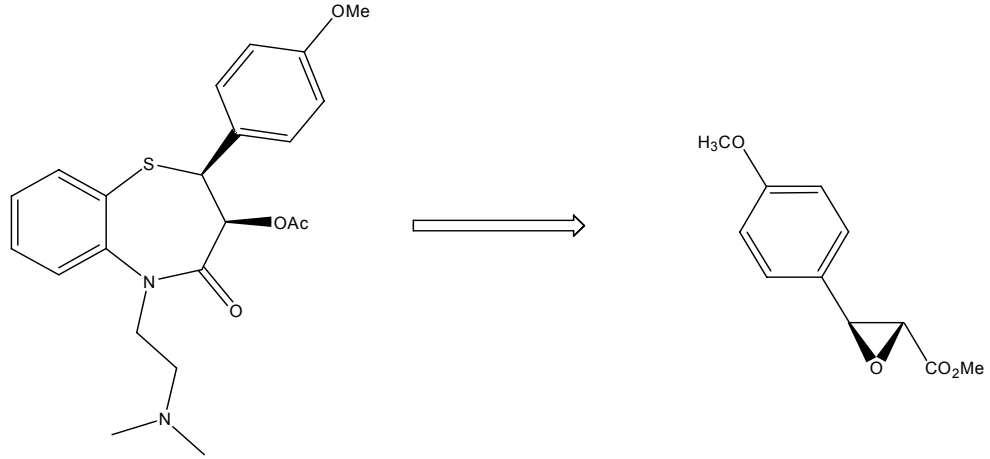




Şekil 2.2.3.5. α , α -diklorosiliketen asetal ile p-anisaldehydin Mukaiyama aldol reaksiyonu

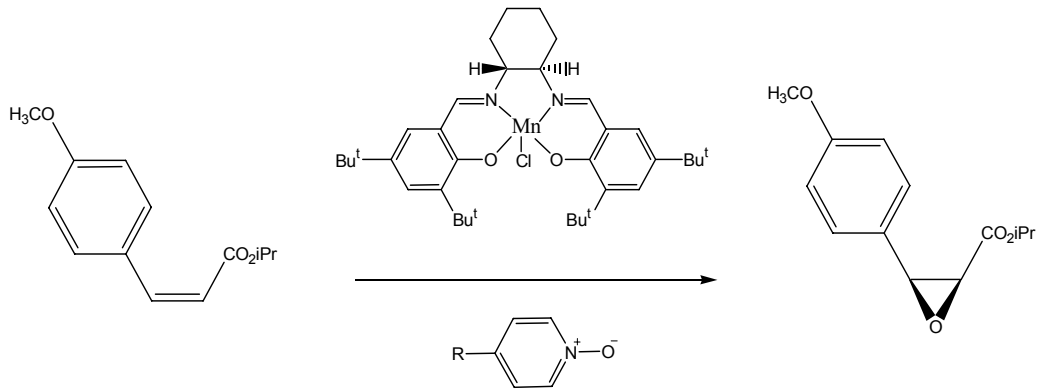
Metil (E)-4-metoksisinamatı ortamda oluşturulan kiral dioksiran ile ve katalitik miktarda 11-üyelik C2-simetrik binaftil keton varlığında metil (2R,3S)-3-(4-metoksifenil)glisidata dönüştürülmüştür. Elde edilen trans epoksidin diltiazem sentezinde kullanıldığından bahsedilmiştir. Epoksit oluşum reaksiyonu için farklı çözücü karışımları denenmiştir. En ideal olarak DME-H₂O içinde 5–27 °C, 27 saat, %74 verim ve %85 ee ayrıca 1,4-dioksan- H₂O içinde 5–27 °C, 42 saat, %95 verim ve %72 ee şartları tespit edilmiştir (Seki ve ark., 2001), (Imashiro ve Seki, 2004), (Furutani ve ark. 2002).





Şekil 2.2.3.6. Metil trans-sinamattan metil trans-fenil glisidat sentezi ve Diltiazemin retrosentezi

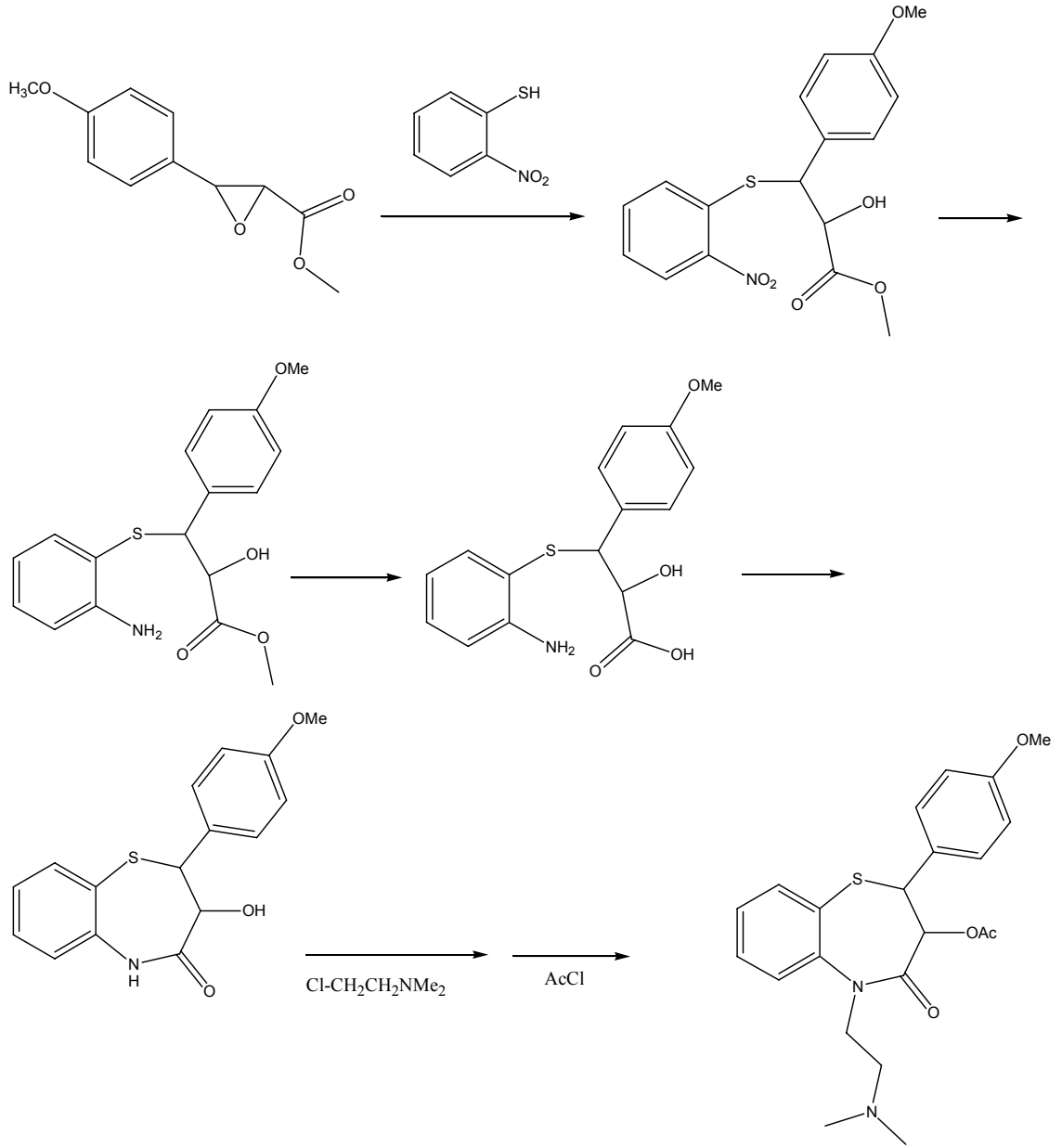
Jacobsen ve ark. (1994), cis-sinamat esterlerin, Salen-Mn(III) kompleksleri katalizörlüğünde yükseltgenmeleri sonucunda enantiyoseçici olarak epoksitleri sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin ise diltiazem sentezine yönelik kullanılabileceğinden bahsetmişlerdir.



Şekil 2.2.3.7. cis-Sinamat esterlerin Salen-Mn(III) kompleksleri katalizörlüğünde yükseltgenmeleri

Ayrıca Diltiazem sentezine yönelik epoksitler dışında, α -alkoksisinamik asit türevlerinden, E-ve Z-2-metilkrotonil imitlerden ve Heck Coupling-N-oksidasyon asimetrik dihidroksilasyon yöntemi ile elde edilen kirale diollerden de yararlanılmaktadır (Miyata ve ark., 1993).

Li ve ark. (1992), Diltiazem total sentezini trans-(4-metoksifenil)glisidattan yola çıkarak gerçekleştirmişlerdir.



Şekil 2.2.3.8. Diltiazem total sentezi

Schwartz ve ark. (1992), rasemik trans-2-fenilsikloheksanol'ün lipaz katalizli kinetik ayrıştırılması ile elde edilen (-)-(1R,2S) enantiyomerinin klor asetilklorür ile reaksiyonu sonucunda klor (1R,2S)-2-fenilsikloheksilasetat sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşiği Darzen koşullarında p-anisaldehyt ile etkileştirerek (1R,2S)-2-fenilsikloheksil (1R,2S)-2-(4-metoksifenil)glisidatı elde etmişlerdir. Sentezlemiş oldukları trans-glisidattan Diltiazemin total sentezini gerçekleştirmişlerdir.

2.3. Azidlerin İndirgenme Reaksiyonları

Azidler; halojenürlerden, sülfonat ve asetatlardan, epoksitlerden, ketallerden, alkollerden, nitro bileşikleri veya nitratlardan, aminler veya hidrazinlerden, azid transferi ile, heterohalkaların parçalanması ile ve oksimlerden elde edilebilmektedir.

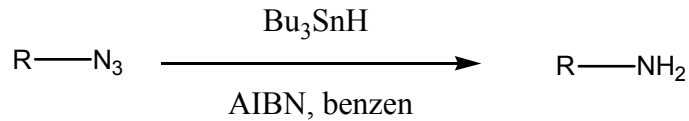
Organik sentezlerde azidler, aminlerin öncüsü olarak geniş bir kullanım alanına sahiptir. Aromatik ve alifatik azido bileşiklerinin indirgenme reaksiyonları sentetik organik kimyada çok önemli bir yer tutmaktadır. Literatürde azidlerin indirgenmesi için kullanılan reagentlerden bazıları; lityum alüminyum hidrür, borhidrür, trifenilfosfin-su (Staudinger reaksiyonu), benziltriethylamonyum tetratıyomolibdat, hexametil-disilatiyan, samaryum iyodür ve Pd-C katalizörlüğünde katalitik hidrojenleme olarak yer almaktadır (Scriven ve Turnbull, 1988).

Kamal ve ark. (1997, 2002, 2002), aromatik azido bileşiklerini hidroiyodik asit beraberinde karşılık gelen aromatik aminlere oda sıcaklığında dönüştürmüşlerdir. Çeşitli azidleri demir(III) klorür ve sodyum iyodür beraberinde karşılık gelen aminlere indirgemişlerdir. Alkil, aril ve aroil azidleri trimetilsililklorür ve sodyum iyodür ile asetonitril içerisinde karşılık gelen aminlere indirgemeyi başarmışlardır.

Peters ve ark. (1999), azid ve hidrazinlerin indirgenmesinde organouranyum komplekslerini kullanmışlardır.

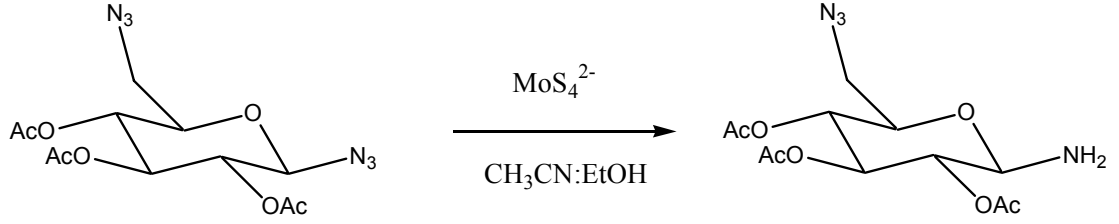
Nyffeler ve ark. (2002), Staudinger reaksiyonun geliştirerek katalitik diazotransfer ve regioselektiv azid indirgenme reaksiyonlarını incelemişlerdir.

Hays ve Fu (1998), azidlerin aminlere dönüştürülmesinde Bu₃SnH-katalizli proses geliştirmişlerdir.



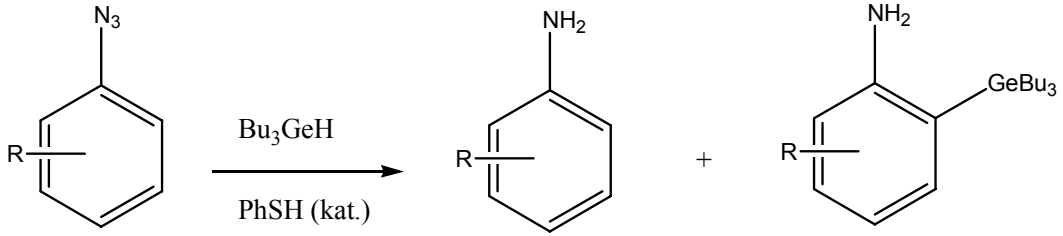
Şekil 2.3.1. Azidlerin Bu₃SnH-katalizli indirgenmesi

Sridhar ve ark (2003), β-D-glikosilazidlerin tetratıyomolibdat ile indirgenmesi sonucunda β-D-glikosilaminler elde edilmiştir. Yapılan indirgeme işleminde C-2 ve C-6'da bulunan azidlerin seçimli olarak sadece birinin amine dönüştüğünü belirtmişlerdir.



Şekil 2.3.2. β -D-Glikosilazidlerin tetratiyomolibdat ile indirgenmesi

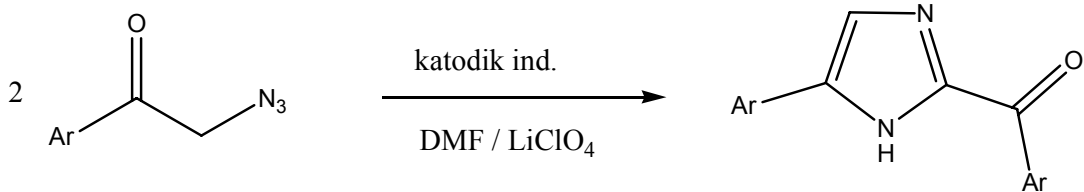
Benati ve ark. (2006), aromatik azidler tribütilgermanyum hidrit ile termal koşullar altında ve radikal inhibitörü varlığında anilin ve 2-germilenmiş türevlerine dönüştürülmüştür.



Şekil 2.3.3. Aromatik azidlerin tribütilgermanyum hidrit ile aniline indirgenmesi

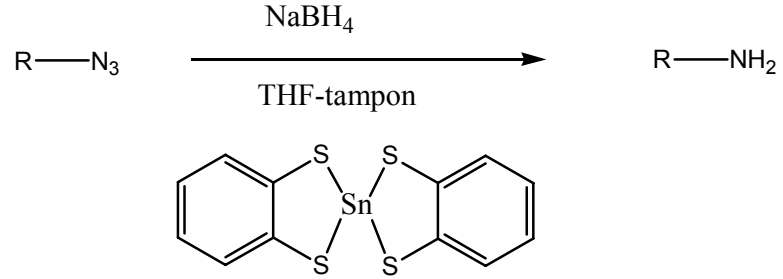
Lee ve Fuchs (1999), azidleri kalay/merkaptan sistemleri ile primer aminlere indirgeyerek ilgili bileşiklerin sentetik uygulamaların gerçekleştirmişlerdir.

Batanero ve ark. (1999), fenasil azidlerin elektrokimyasal indirgenmesi ile 2-aroil-4-arilimidazoller sentezlenmiştir. Azidler civa katotta DMF-LiClO₄ ortamında indirgenmiştir.



Şekil 2.3.4. Fenasil azidlerin elektrokimyasal indirgenmesi

Bosch ve ark. (2000), azidlerin aminlere dönüştürülmesi NaBH_4 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İndirgenme esnasında katalitik miktarda kalay(IV) 12-benzenditiyolat kullanılmıştır. Bu metotla, primer, sekonder, tersiyer, aromatik ve heteroaromatik azidler başarı ile indirgenmiştir.

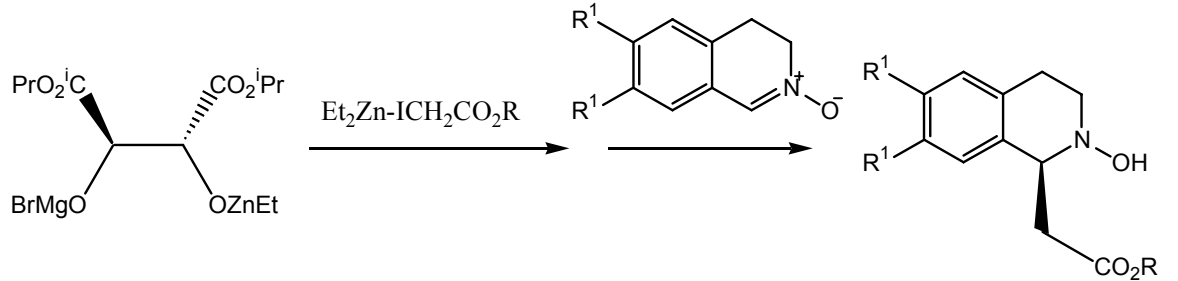


Şekil 2.3.5. Azidlerin NaBH_4 ile katalitik miktarda kalay(IV) 12-benzenditiyolat beraberinde aminlere dönüştürülmesi

2.4. Nitronlara Reformatsky Şartlarında Katılma Reaksiyonları ve Nitronların Deoksijenasyon Reaksiyonları

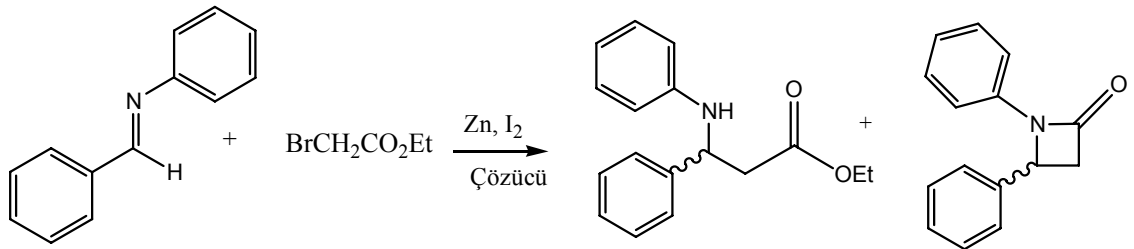
Reformatsky reaksiyonları en genel olarak C-C bağ oluşumu için kullanılan, α -haloasetatların çinko ile reaksiyonundan elde edilen Zn-enolatlarının ikili bağlara katılması şeklinde tanımlanabilir.

Ukaji ve ark. (2000), in-situ olarak dietilçinko ile iyodoasetik asit esterinden hazırlanan Reformatsky reagenti ile 3,4-dihidroizokinolin-N-oksitlerin N-C ikili bağına asimetric katılma reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. Enantiyoseçiciliği sağlama amacı ile ortama diizopropil (R,R)-tartarat ekleyerek (S)-1-sübstitüe-2-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinleri sentezlemişlerdir.



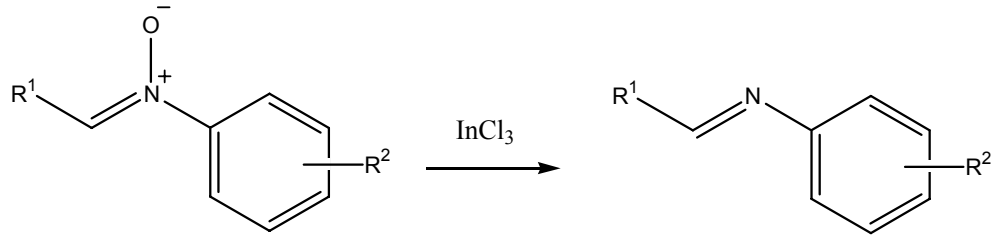
Şekil 2.4.1. 3,4-dihidroizokinolin-N-oksitlerin N-C ikili bağına Reformatsky reagentinin katılması

Ross ve ark. (2004), iminleri reformatsky koşullarında bromoester ve çinko tozu ile reaksiyona tabi tutarak karşılık gelen β -laktam ve β -aminoesterleri sentezlemişlerdir.



Şekil 2.4.2. İminlerin Reformatsky şartlarında β -laktam ve β -aminoesterlere dönüştürülmesi

Ilias ve ark. (2002), N-arilbitron, azoksibenzen ve N-heteroaren N-oksitlerin deoksijenasyon reaksiyonlarını indiyum triklorür ile asetonitril içinde gerçekleştirmişlerdir.

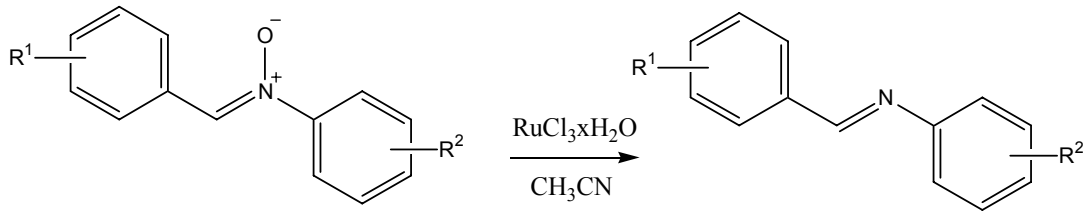


Şekil 2.4.3. Nitronların InCl_3 ile deoksijenasyonu

Yadav ve ark. (2000), aromatik ve alifatik amin N-oksitlerin deoksijenasyon işlemini yüksek verimlerle amonyum klorür beraberliğinde indiyum metali ile gerçekleştirmişlerdir.

Yoo ve ark. (2006), çeşitli amin N-oksitlerin deoksijenasyonunu $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ile etanol içinde gerçekleştirmişlerdir.

Kumar ve ark. (2005), aromatik N-oksitlerin rutenyum (III) klorür ile asetonitril içinde deoksijenasyonu sonucunda karşılık gelen iminler sentezlenmiştir.



Şekil 2.4.4. N-oksitlerin $\text{Ru}_3\text{Cl}_x\text{H}_2\text{O}$ ile deoksijenasyonu

N-oksitlerin deoksijenasyon reaksiyonlarında kullanılan diğer reagentlere örnek olarak; CS_2 (Zipplies ve ark., 1985), ekme mayası- NaOH (Baik ve ark., 1997), TMSLi (Hwu ve ark., 1999), $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ (Attanasi ve ark., 1997) verilebilir.

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

3.1.1. Erime Noktası Cihazı

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

3.1.2. FT-IR Spektrometresi

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

3.1.3. NMR Spektrometresi

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

3.1.4. Elementel Analiz Cihazı

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

3.1.5. Polarimetre Cihazı

Sentezlenen bazı bileşiklerin optikçe aktiflik değerleri Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünde bulunan Type WXG-4 Disk Polarimeter cihazında ölçülmüştür.

3.2. Çalışmada Kullanılan Analitik Saflıktaki Kimyasallar

(+)-Mentol	Aldrich	22,446-4
(-)-Mentol	Sigma-Aldrich	M2780-500G
Asetilklorür	Merck	822252
Benzaldehit	Merck	801756
3-nitrobenzaldehit	Merck	806765
4-metoksibenzaldehit	Merck	822314
4-klorobenzaldehit	Merck	802453
4-nitrobenzaldehit	Merck	806766
3,4-dimetoksibenzaldehit	Merck	808525
4-bromobenzaldehit	Merck	804146
Klor asetilklorür	Merck	802411
Tetrabutilamonyum hidrojensülfat	Aldrich	15,583-7
Tetrabutilamonyum bromür	Fluka	86861
Tetraheksilamonyum bromür	Fluka	87302
Tetrabutilamonyum iyodür	Aldrich	14,077-5
Dimetilaminopiridin	Merck	820499
Tetrahidrofuran	Riedei-de Haën	16212
Benzonitril	Merck	801800
Trimetilsilil klorür	Merck	102333
Sodyum Azid	Merck	106688
Fenil klorformat	Merck	802353
Sodyum borhidrür	Merck	106371
p-Toluidin	Merck	110841
p-Anisidin	Merck	800458
Benzoil klorür	Merck	801804
KOH	Merck	105029
Kloroform	Merck	102431
Etil asetat	Merck	109623
Diklorometan	Merck	106050
Zn	Merck	108789

3.3. Çalışmada Sentezlenen Bileşikler

3.3.1. Asimetrik Epoksitlerin Sentezleri

Genel Prosedür (1):(148.7 mmol 23.2 g) Mentol üzerine (16.8 g 11.8 ml) Klorasetil klorür 30 dakikada damlatılır. Daha sonra reaksiyon 5 saat hafifçe kaynar vaziyette ısıtılır. Oda sıcaklığına kadar soğutulur. 30 ml etil asetat ilave edilerek sırasıyla H₂O-doy.NaHCO₃-H₂O ile yıkanır. Na₂SO₄ ile kurutulur. Organik çözücü uçurulur. Yağımsı ürün buzdolabında bekletilerek kristallendirildi.

Kloro-asetik asit (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metil sikloheksil ester (-)-1

Verim %95 e.n: 39.2-39.9 °C. $[\alpha]_D^{20} = -74$ (c,11.1,CHCl₃) Lit. e.n: 37-38 °C. $[\alpha]_D^{20} = -81.07$ (c,11.62,CHCl₃) (Sisido ve ark., 1961)

FTIR (KBr); 2955; 2928; 2870; 1758; 1735; 1456; 1413; 1371; 1305; 1190; 983; 791; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.77 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.84-0.87 (1H, m), 0.90 (3H, d, J = 6.4 Hz) , 0.92 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.98-1.11 (2H, m), 1.39-1.55 (2H, m), 1.67-1.71 (2H, m), 1.83-1.92 (1H, m), 2.02 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.04 (2H, d, J = 2.0 Hz), 4.77 (1H, dt, J = 11.2; 4.4 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm; 16.29; 20.72; 21.97; 23.40; 26.25; 31.40; 34.12; 40.63; 41.19; 46.96; 76.53; 166.92. Anal. C₁₂H₂₁ClO₂ Hesaplanan: (232.75): C, 61.93; H, 9.09. Bulunan: C, 61.89; H, 9.08

Kloro-asetik asit (1S,2R,5S)-2-izopropil-5-metil sikloheksil ester (+)-1

Verim %96 e.n: 37.4-38.6 °C. $[\alpha]_D^{20} = +78.6$ (c,11.07,CHCl₃) Lit. şurup olarak elde edilmiştir. (Chanteloup ve ark., 2005)

FTIR (KBr); 2953; 2932; 2865; 1759; 1735; 1450; 1417; 1370; 1308; 1198; 980; 795 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.77 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.83-0.87 (1H, m), 0.90 (3H, d, J = 6.4 Hz) , 0.92 (3H, d, J = 6.0 Hz) , 0.98-1.12 (2H, m) , 1.39-1.55 (2H, m) , 1.66-1.72 (2H, m) , 1.83-1.90 (1H, m), 1.99-2.05 (1H, m) , 4.04 (2H, d, J =2.0 Hz) , 4.77 (1H, dt, J =11.2; 4.4 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm; 16.24; 20.72; 21.97; 23.30; 26.17; 31.37; 34.06; 40.57; 41.21; 46.88; 76.51 ; 166.92. Anal. C₁₂H₂₁ClO₂ Hesaplanan: (232.75): C, 61.93; H, 9.09. Bulunan: C, 61.84; H, 9.06

Genel Prosedür((2-3)a-h): (20 mmol) Arilaldehit 30 ml THF içinde çözülür. Üzerine sırayla; (+)- veya (-)-Mentil klorasetat (24 mmol 5.58 g), TBAHS (2 mmol 0.678 g), KOH (26 mmol 1.456 g) ilave edilir. Reaksiyon oda sıcaklığında 5.5 saat karıştırılır, 24 mmol KOH daha ilave edilir ve 19.5 saat daha karıştırılır. Toplam 25 saatin sonunda reaksiyon durdurulur. Reaksiyon karışımına 30 ml etilasetat ilave edilir. Organik faz 30 ml su ile ekstrakte edildikten sonra Na₂SO₄ ile kurutulur ve çözücü uçurulur. Geriye kalan kısım MeOH ile kristallendirilir. Saf diastereomerler **2** ve **3** -45 °C’de asetonitril içinde fraksiyonlu kristallendirme ile elde edildi.

(2R,3R)-3-Feniloksiran-2-karboksilik asid (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester 2a. Verim 3.02 g, %50. e.n: 94.8-95.6 °C. $[\alpha]^{22}_D = -34$ (c, 1.19, CHCl₃). FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1743 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.30 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.66 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.71-0.96 (2H, m), 0.82 (3H, d, J = 6.4), 0.85-0.94 (1H, m), 1.15-1.38 (3H, m), 1.51-1.61 (2H, m), 1.66-1.72 (1H, m), 3.81 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.26 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.53 (1H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz), 7.27-7.33 (3H, m), 7.37-7.40 (2H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 15.7; 20.6; 21.9; 23.0; 25.7; 31.3; 34.0; 40.5; 46.7; 56.2; 57.3; 75.2; 126.6; 128.0; 128.4; 133.0; 165.8. Anal. C₁₉H₂₆O₃ (302.19): Hesaplanan: C, 75.46; H, 8.67. Bulunan: C, 75.59; H, 8.60

(2S,3S)-3-Feniloksiran-2-karboksilik asid (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester 3a. Verim 1.2 g, %20. e.n: 102-103 °C. $[\alpha]^{22}_D = -64$ (c, 1.17, CHCl₃). Lit. X-ışını analizi yapılmıştır (Jian ve Wang, 2005). FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1743 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.61 (3H, d, J = 6.4), 0.75 (3H, d, J = 6.8), 0.71-0.96 (2H, m), 0.77 (3H, d, J = 6.8), 1.15-1.38 (3H, m), 1.44-1.61 (4H, m), 3.83 (1H, d, J = 4.8), 4.26 (1H, d, J = 4.8), 4.57 (1H, dt, J = 10.8, 4.4), 7.25-7.35 (3H, m), 7.38-7.40 (2H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 15.9; 20.8; 21.8; 23.0; 25.7; 31.1; 34.0; 40.3; 46.5; 55.9; 57.2; 75.5; 126.5; 128.0; 128.4; 132.9; 166.2. Anal. C₁₉H₂₆O₃ (302.19): Hesaplanan: C, 75.46; H, 8.67. Bulunan: C, 75.62; H, 8.62

(2R,3R)-ve (2S,3S)-3-(4-Klorofenil)oksiran-2-karboksilik asid (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester 2-3b. Verim 5.45 g, %81. e.n: 94-96 °C. $[\alpha]^{22}_D = -$

41.6 (c, 1.0, CHCl₃). FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1747 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm [0.35 (1.59H, d, J = 6.8 Hz); 0.63 (1.41H, d, J = 6.8 Hz)], [0.68 (1.59H, d, J = 6.8 Hz); 0.79 (1.41H, d, J = 6.8 Hz)], [0.85 (1.59H, d, J = 6.8 Hz); 0.80 (1.41H, d, J = 6.8 Hz)], 0.76-0.98 (2H, m), 1.10-1.46 (4H, m), 1.53-1.63 (2H, m), 1.69-1.74 (1H, m), [3.82 (0.53H, d, J = 4.8 Hz), 3.83 (0.47H, d, J = 4.8 Hz)], 4.24 (1H, d, J = 4.8 Hz), [4.57 (0.53H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz); 4.59 (0.47H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz)], 7.29-7.37 (4H, m) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm [15.9; 16.1], [20.8; 21.0], [22.0; 22.1], [23.2], [25.9; 26.0], [31.4; 31.5], [34.1; 34.2], [40.6; 40.8], [46.8; 46.9], [56.0; 56.4], [56.9], [75.5; 75.9], [128.2; 128.3], [128.4; 128.5], [131.7; 131.8], [134.6], [165.8; 166.3] Anal. C₁₉H₂₅ClO₃ (336.15): Hesaplanan: C, 67.75; H, 7.48. Bulunan: C, 67.69; H, 7.35

(2R,3R)-3-(4-Bromofenil)oksiran-2-karboksilik asid (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester 2c. Verim 0.503 g, %44. E.n: 124-125 °C [α]²³_D = -28 (c, 0.4, CHCl₃). FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1747 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.35 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.68 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.84 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.72-0.95 (2H, m), 1.08-1.40 (4H, m), 1.53-1.62 (2H, m), 1.67-1.73 (1H, m), 3.81 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.21 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.56 (1H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz), 7.27-7.30 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 15.7, 20.6, 21.9, 23.0, 25.7, 31.3, 34.0, 40.6, 46.7, 56.8, 56.7, 75.3, 122.5, 128.3, 131.2, 132.1, 165.5 Anal. C₁₉H₂₅BrO₃ (381.30): Hesaplanan: C, 59.85; H, 6.61. Bulunan: C, 59.73; H, 6.57

(2S,3S)-3-(4-Bromofenil)oksiran-2-karboksilik asid (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester 3c. Verim 0.445 g, %39. E.n: 124-125 °C [α]²³_D = -72 (c, 0.5, CHCl₃). FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1747 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.62 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.64-0.75 (1H, m), 0.79 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.80 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.76-0.98 (2H, m), 1.19-1.47 (4H, m), 1.57-1.63 (2H, m), 3.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.21 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.58 (1H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz), 7.27-7.30 (2H, m), 7.45-7.48 (2H, m) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 15.9, 20.8, 21.8, 23.0, 25.8, 31.2, 33.9, 40.4, 46.6, 55.7, 56.7, 75.7, 122.5, 128.3, 131.2, 132.0, 166.0 Anal. Calcd for C₁₉H₂₅BrO₃ (381.30): C, 59.85; H, 6.61. Bulunan: C, 59.73; H, 6.57

(2R,3R)- ve (2S,3S)-3-(3-Nitrofenil)-oksiran-2-karboksilik asid (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester (2-3d). Verim 3.12 g, %45. E.n: 91.6-92.2 °C. $[\alpha]_D^{23} = -46.4$ (c, 1.0, CHCl₃). FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1749 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm [0.29 (1.39H, d, J = 6.8 Hz); 0.61 (1.61H, d, J = 6.4 Hz)], [0.66 (1.39H, d, J = 6.8 Hz); 0.75 (1.61H, d, J = 7.2 Hz)], [0.81 (1.39H, d, J = 6.8 Hz); 0.77 (1.61H, d, J = 7.2 Hz)], 0.69-0.97 (2H, m), 1.18-1.36 (4H, m), 1.43-1.61 (2H, m), 1.64-1.70 (1H, m), [3.88 (0.46H, d, J = 4.8 Hz), 3.89 (0.54H, d, J = 4.8 Hz)], [4.34 (0.46H, d, J = 4.8 Hz), 4.35 (0.54H, d, J = 4.8 Hz)], [4.53 (0.46H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz); 4.57 (0.54H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz)], 7.51-7.56 (1H, m), 7.77-7.79 (1H, m), 8.16-8.19 (1H, m), 8.30 (1H, d, J = 1.2 Hz) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm [15.9; 16.1], [20.7; 21.0], [22.0; 22.1], [23.2; 23.3], [26.1; 26.2], [31.4; 31.5], [34.0; 34.1], [40.7; 40.8], [46.8; 46.9], [55.8; 56.1], [56.5], [75.9; 76.2], [122.2; 122.3], [123.5; 123.6], [129.4], [133.0; 133.1], [135.4; 135.5], [148.2], [165.5; 165.8] Anal. C₁₉H₂₅NO₅ (347.17): Hesaplanan: C, 65.69; H, 7.25; N, 4.03. Bulunan: C, 65.78; H, 7.28; N, 4.01.

(2R,3R)- ve (2S,3S)-3-(4-nitrofenil)-oksiran-2-karboksilik asid (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester 2-3e. Verim 0.448 g, %43. E.n: 132-134 °C. $[\alpha]_D^{23} = -45$ (c, 0.3, CHCl₃). FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1749 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm [0.29 (1.41H, d, J = 6.8 Hz); 0.63 (1.59H, d, J = 6.8 Hz)], [0.66 (1.41H, d, J = 6.4 Hz); 0.75 (1.59H, d, J = 6.8 Hz)], [0.78 (1.41H, d, J = 6.8 Hz); 0.77 (1.59H, d, J = 7.2 Hz)], 0.69-0.97 (2H, m), 1.18-1.36 (4H, m), 1.43-1.61 (2H, m), 1.67-1.72 (1H, m), [3.89 (0.47H, d, J = 4.8 Hz), 3.89 (0.53H, d, J = 4.4 Hz)], [4.33 (0.47H, d, J = 4.4 Hz), 4.34 (0.53H, d, J = 4.4 Hz)], [4.53 (0.47H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz); 4.57 (0.53H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz)], 7.59-7.63 (2H, m), 8.19-8.23 (2H, m), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm [15.8; 15.9], [20.6; 20.7], [21.8; 22.0], [23.0], [25.8; 25.9], [31.1; 31.3], [33.9; 34.1], [40.5; 40.6], [46.6; 46.7], [55.8; 55.9], [56.4], [75.9; 76.0], [123.2; 123.3], [127.6; 127.8], [140.2; 140.3], [147.9; 148.0], [165.2; 165.5] Anal. C₁₉H₂₅NO₅ (347.17): Hesaplanan: C, 65.69; H, 7.25; N, 4.03. Bulunan: C, 65.72; H, 7.21; N, 4.08.

(2R,3R)- ve (2S,3S)-3-(4-Metoksifenil)-oksiran-2-karboksilik asid (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester (2-3f). Verim 4.78 g, %72. E.n: 65.2-66.1 °C. $[\alpha]_D^{23} = -33$ (c, 1.0, CHCl₃). FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1752 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ ppm [0.34 (1.6H, d, $J = 6.4$ Hz); 0.62 (1.4H, d, $J = 6.8$ Hz)], [0.67 (1.6H, d, $J = 6.4$ Hz); 0.77 (1.4H, d, $J = 6.8$ Hz)], [0.83 (1.6H, d, $J = 6.8$ Hz); 0.78 (1.4H, d, $J = 6.4$ Hz)], 0.74-0.97 (2H, m), 1.16-1.46 (4H, m), 1.56-1.61 (2H, m), 1.70-1.75 (1H, m), [3.77 (0.53H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.79 (0.47H, d, $J = 4.8$ Hz)], 3.78 (3H, s), 4.21 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), [4.55 (0.53H, dt, $J = 10.8, 4.4$ Hz); 4.59 (0.47H, dt, $J = 10.8, 4.4$ Hz)], 6.82-6.87 (2H, m), 7.30-7.33 (2H, m) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm [16.0; 16.2], [20.9; 21.0], [22.1; 22.2], [23.3], [25.9; 26.0], [31.4; 31.5], [34.2; 34.3], [40.7; 40.8], [46.8; 46.9], [55.4; 55.5], [56.2; 56.6], [57.3], [75.3; 75.7], [113.6; 113.7], [125.1; 125.2], [128.0; 128.1], [159.9], [166.2; 166.7] Anal. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (332.20): Hesaplanan: C, 72.26; H, 8.49. Bulunan: C, 72.17; H, 8.38

(2R,3R)-ve (2S,3S)-3-(3,4-Dimetoksifenil)oksiran-2-karboksilik asid (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester (2-3g). Verim 5.00 g, %69. Oil, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -28$ (c, 1.05, CHCl_3) FTIR (KBr); $\nu_{\text{C=O}}$ 1742 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm [0.31 (1.6H, d, $J = 6.8$ Hz); 0.61 (1.4H, d, $J = 7.2$ Hz)], [0.63 (1.6H, d, $J = 7.2$ Hz); 0.77 (1.4H, d, $J = 7.2$ Hz)], [0.84 (1.6H, d, $J = 6.8$ Hz); 0.78 (1.4H, d, $J = 7.2$ Hz)], 0.72-0.95 (2H, m), 1.06-1.48 (4H, m), 1.52-1.62 (2H, m), 1.74-1.79 (1H, m), [3.79 (0.53H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.80 (0.47H, d, $J = 4.8$ Hz)], [3.857 (1.6H, s); 3.86 (1.4H, s)], [3.88 (1.6H, s); 3.89 (1.4H, s)], [4.22 (0.53H, d, $J = 4.8$ Hz); 4.22 (0.47H, d, $J = 4.8$ Hz)], [4.58 (0.53H, dt, $J = 10.8, 4.4$ Hz); 4.60 (0.47H, dt, $J = 10.8, 4.4$ Hz)], [6.82 (0.53H, d, $J = 3.2$ Hz); 6.80 (0.47H, d, $J = 2.8$ Hz)], 6.94-6.97 (2H, m) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm [15.6; 15.9], [20.6; 20.8], [21.8; 21.9], [22.9; 23.0], [25.6; 25.8], [31.2; 31.3], [34.0], [40.5; 40.7], [46.6; 46.8], [55.8], [55.9], [56.6], [57.2], [75.0; 75.5], [109.2; 109.5], [110.5; 110.6], [119.0; 119.1], [125.4; 125.5], [148.7], [149.0; 149.1], [165.9; 166.4] Anal. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (362.46): Hesaplanan: C, 69.59; H, 8.34. Bulunan: C, 69.48; H, 8.28

(2S,3S)-3-Feniloksiran-2-karboksilik asid (1S,2R,5S)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester 2h. Verim 1.84 g, %30.4. E.n: 94.8-95.6 $^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +35$ (c, 1.2, CHCl_3). FTIR (KBr); $\nu_{\text{C=O}}$ 1743 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.30 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.66 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.71-0.96 (2H, m), 0.82 (3H, d, $J = 6.4$), 0.85-0.94 (1H, m), 1.15-1.38 (3H, m), 1.51-1.61 (2H, m), 1.66-1.72 (1H, m), 3.81 (1H, d, $J = 4.8$

Hz), 4.26 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.53 (1H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz), 7.27-7.33 (3H, m), 7.37-7.40 (2H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 15.7; 20.6; 21.9; 23.0; 25.7; 31.3; 34.0; 40.5; 46.7; 56.2; 57.3; 75.2; 126.6; 128.0; 128.4; 133.0; 165.8. Anal. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (302.19): Hesaplanan: C, 75.46; H, 8.67. Bulunan: C, 75.60; H, 8.60

(2R,3R)-3-Feniloksiran-2-karboksilik asid (1S,2R,5S)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester 3h. Verim 1.5 g, %25. E.n: 102-103 °C. $[\alpha]_D^{22} = +63$ (c, 1.35, CHCl_3)
Lit. e.n: 102-103°C (Chanteloup ve ark., 2005).

FTIR (KBr); $\nu_{\text{C=O}}$ 1743 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.61 (3H, d, J = 6.4), 0.75 (3H, d, J = 6.8), 0.71-0.96 (2H, m), 0.77 (3H, d, J = 6.8), 1.15-1.38 (3H, m), 1.44-1.61 (4H, m), 3.83 (1H, d, J = 4.8), 4.26 (1H, d, J = 4.8), 4.57 (1H, dt, J = 10.8, 4.4), 7.25-7.35 (3H, m), 7.38-7.40 (2H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 15.9; 20.8; 21.8; 23.0; 25.7; 31.1; 34.0; 40.3; 46.5; 55.9; 57.2; 75.5; 126.5; 128.0; 128.4; 132.9; 166.2. Anal. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (302.19): Hesaplanan: C, 75.46; H, 8.67. Bulunan: C, 75.55; H, 8.63

3.3.2. Homokiral Epoksitlerden Bazı Doğal Bileşiklerin Total Sentezleri

3.3.2.1. Fenilizoserin sentezi

3.3.2.1.1. Oksazol karboksilik asit yöntemi ile fenilizoserin Sentezi

(+)-mentil-2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilatların diastereomerik karışım olarak sentezleri:

Genel Prosedür (4-5h), (6-7h): (1 mmol 0.302 g) veya **2-3h** 10 ml CH₂Cl₂ içinde çözüldü. Üzerine (5 mmol 0.515 g) benzonitril eklendi. Daha sonra – 78 °C'ye soğutulan karışıma (%50, 0.7 ml) BF₃-Eter kompleksi eklendi. Reaksiyon karışımı N₂ atmosferinde 4 saat bekletildi. 4 saatin sonunda karışıma doymuş 15 ml NaHCO₃ eklendi ve sulu faz 20 ml CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Ele geçen bileşik silikajel dolgulu kolonda elüent olarak EA/PE kullanılarak saflaştırıldı.

(4S,5R)- ve (4R, 5S)-(+)-Mentil-2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilat (4-5h);

Verim 0.227 g, %56. Yağimsı. FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1727 cm⁻¹ Lit. **4h** saf olarak renksiz şurup halinde sentezlenmiştir (Chanteloup ve ark., 2005).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm [0.76 (1.3H, d, J = 6.8 Hz) ; 0.80 (1.7H, d, j = 6.8 Hz)], [0.84 (1.3H, d, J = 6.8 Hz) ; 0.90 (1.7H, d, j = 6.8 Hz)], [0.93 (1.3H, d, J = 6.8 Hz) ; 0.92 (1.7H, d, j = 6.8 Hz)], 0.89-0.93 (1H, m) , 0.98-1.13 (2H, m), 1.39-1.53 (2H, m), 1.68-1.71 (2H, m) ,1.81-1.98 (1H, m), 2.04-2.09 (1H, m), [4.82 (0.44H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz) ; 4.84 (0.56H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz)], [4.87 (0.44H, d, J = 6.4 Hz) ; 4.88 (0.56H, d, J = 6.4 Hz)], 5.39 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.30-7.40 (5H, m), [7.46 (1.13H, t, J = 7.6 Hz) ; 7.46 (0.87H, t, J = 7.6 Hz)], 7.51-7.56 (1H, m), 8.07-8.10 (2H, m) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm [16.34], [20.62; 20.74], [21.96], [23.24; 23.46], [26.30], [31.40], [34.10], [40.63; 40.73], [46.95], [74.75; 74.89], [75.95; 76.01], [83.19; 83.44], [126.50; 126.54], [127.97], [128.32], [128.42], [128.71], [128.83; 128.85], [131.85], [141.28], [164.16; 164.20], [169.72] Anal C₂₆H₃₁NO₃ (405.53) Hesaplanan: C, 77.01; H, 7.71; N, 3.45; Bulunan: 77.16; H, 7.83; N, 3.52.

(4R,5R)- ve (4S, 5S)-(+)-Mentil-2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilat (6-7h).

Verim 0.085 g, %21. Yağimsı. $[\alpha]_D^{22} = +56$ (c, 0.42, CHCl₃) FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1728 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm [0.51 (2.07H, d, J = 6.8 Hz); 0.69 (0.93H, d, J = 6.8 Hz)], [0.75 (2.07H, d, J = 6.8 Hz); 0.68 (0.93H, d, j = 7.2 Hz)], [0.77 (2.07H, d, J = 6.8 Hz); 0.84 (0.93H, d, j = 7.2 Hz)], 0.87-0.96 (2H, m), 1.13-1.44 (4H, m), 1.51-1.58 (2H, m), 1.67-1.76 (1H, m), [4.38 (0.69H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz); 4.41 (0.31H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz)], [5.35 (0.69H, d, J = 10.8 Hz); 5.36 (0.31H, d, J = 10.8 Hz)], [5.73 (0.69H, d, J = 10.8 Hz); 5.70 (0.31H, d, J = 10.8 Hz)], 7.24-7.30 (5H, m), 7.45-7.48 (2H, m), 7.52-7.57 (1H, m), 8.07-8.12 (2H, m) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm [16.22; 16.26], [20.74], [21.72; 21.81], [23.18; 23.26], [25.66; 26.09], [30.97; 31.15], [33.93; 33.97], [39.14; 40.01], [46.44; 46.64], [73.27; 73.53], [75.26; 75.81], [80.73; 81.69], [126.91; 126.98], [128.14; 128.17], [128.33; 128.39], [128.46; 128.49], [128.68], [128.77], [131.87], [136.92; 137.12], [164.44], [167.51; 167.75] Anal C₂₆H₃₁NO₃ (405.53) Hesaplanan: C, 77.01; H, 7.71; N, 3.45; Bulunan: 77.12; H, 7.86; N, 3.49.

***Trans-* ve *cis*-mentil-2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilatların enantiyosaf olarak Sentezleri:**

Genel Prosedür(4a), (5a), (6a), (7a),: (1 mmol 0.302 g) **2a** veya **3a** 10 ml CH₂Cl₂ içinde çözülür. Üzerine (5 mmol 0.515 g) benzonitril eklenir. Daha sonra - 78 °C'ye soğutulan karışıma (%50, 0.7ml) BF₃-Eter kompleksi eklenir. Reaksiyon karışımı N₂ atmosferinde 4 saat bekletilir. 4 saatin sonunda karışım doymuş 15 ml NaHCO₃ ile ekstraksiyon yapılır. Organik kısım Na₂SO₄ ile kurutulur ve çözücü uçurulur. Ele geçen bileşik silikajel dolgululu kolonda saflaştırılmıştır. Elüent olarak EA/PE kullanılmıştır.

(4S,5R)-(-)-Mentil-2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilat (4a) Sentezi; Verim 0.235 g, %58. Yağimsı. FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1727 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.81 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.91 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.92 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.89-0.93 (1H, m), 0.98-1.14 (2H, m), 1.40-1.58 (2H, m), 1.68-1.71 (2H, m), 1.80-2.00 (1H, m), 2.05-2.11 (1H, m), 4.82 (1H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz), 4.88 (1H, d, J = 6.4 Hz), 5.39

(1H, d, J = 6.4 Hz), 7.30-7.40 (5H, m), 7.43-7.45 (2H, m), 7.52-7.54 (1H, m), 8.07-8.10 (2H, m) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 16.2; 20.8; 22.0; 23.2; 26.3; 31.4; 34.0; 40.6; 46.9; 74.9; 76.0; 83.4; 126.6; 126.8; 128.1; 128.5; 128.7; 128.9; 131.9; 141.2; 164.2; 169.7. Anal C₂₆H₃₁NO₃ (405.53) Hesaplanan: C, 77.01; H, 7.71; N, 3.45; Bulunan: 76.85; H, 7.50; N, 3.35.

(4R,5R)-(-)-Mentil-2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilat (6a) Sentezi; Verim 0.14 g, %28. Yağımsı. FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1728 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.51 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.75 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.77 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.88-0.96 (2H, m), 1.14-1.42 (3H, m), 1.51-1.58 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 4.38 (1H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz), 5.35 (1H, d, J = 10.8 Hz), 5.74 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.24-7.30 (5H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.52-7.57 (1H, m), 8.06-8.10 (2H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 16.2; 20.8; 22.0; 23.2; 26.3; 31.4; 34.0; 40.6; 46.9; 74.9; 76.0; 83.4; 126.6; 126.8; 128.1; 128.5; 128.7; 128.9; 131.9; 141.2; 164.2; 169.7. Anal C₂₆H₃₁NO₃ (405.53) Hesaplanan: C, 77.01; H, 7.71; N, 3.45; Bulunan: 77.15; H, 7.85; N, 3.50.

(4R,5S)-(-)-Mentil-2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilat (5a) Sentezi; Verim 0.23 g, %56. Yağımsı. FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1727 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.76 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.85 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.94 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.87-0.93 (1H, m), 0.98-1.13 (2H, m), 1.39-1.57 (2H, m), 1.66-1.72 (2H, m), 1.79-1.87 (1H, m), 2.06-2.11 (1H, m), 4.85 (1H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz), 4.87 (1H, d, J = 6.8), 5.39 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.30-7.40 (5H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 8.08-8.11 (2H, m) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 16.3; 20.7; 22.0; 23.4; 26.3; 31.4; 34.1; 40.7; 46.9; 74.8; 75.9; 83.2; 126.5; 126.9; 128.0; 128.5; 128.7; 128.9; 131.9; 141.3; 164.2; 169.7. Anal C₂₆H₃₁NO₃ (405.53) Hesaplanan: C, 77.01; H, 7.71; N, 3.45; Bulunan: C, 77.17; H, 7.55; N, 3.50.

(4S,5S)-(-)-Mentil-2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilat (7a) sentezi; Verim 0.14 g, %28. Yağımsı. FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1728 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.68 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.69 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.84 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.86-0.96 (2H, m), 1.13-1.43 (3H, m), 1.52-1.59 (2H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 4.40 (1H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz), 5.50 (1H, d, J = 10.8 Hz), 5.69 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.24-7.32 (5H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.52-7.57 (1H, m), 8.09-8.11 (2H, m) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ ppm 16.2; 20.8; 21.7; 23.1; 26.0; 30.9; 33.9; 39.1; 46.6; 73.5; 75.2; 80.7; 126.8; 128.2; 128.4; 128.5; 128.8; 129.2; 131.9; 137.1; 164.6; 167.5. Anal $C_{26}H_{31}NO_3$ (405.53) Hesaplanan: C, 77.01; H, 7.71; N, 3.45; Bulunan: C, 77.10; H, 7.65; N, 3.40.

Enantiyosaf Olan Trans-mentil-2,4-difenil-4,5-dihidroksazol-5-karboksilatların Hidrolizleri:

Genel Prosedür: 1 mmol (**4a**) veya (**5a**) veya (**4-5h**) 5 mmol K_2CO_3 (5 ml su içinde çözülmüş olarak) ile 10 ml metanol içinde oda sıcaklığında 5 saat karıştırarak hidroliz edilir. Önce düşük basınçta deriştirilir. Daha sonra sulu faz diklorometan ile 3x10 ml ile ekstraksiyon yapılır. Sulu faz 1N HCl ile pH 2 olacak şekilde asitlendirilir ve çöken katı süzülür (Chanteloup ve ark., 2005).

(4S, 5R)-2,4-difenil-4,5-dihidroksazol-5-karboksilik asit (+)-8 Sentezi;

(4a) Hidrolizi:

Verim 0.211 g, %79. E.n: 203-204°C; $[\alpha]^{23}_D = +29$ (c, 0.4, $CH_2Cl_2/MeOH$ 1/1). Lit mp 201-202 °C; $[\alpha]^{23}_D = +27.7$ (c, 0.99, $CH_2Cl_2/MeOH$ 1/1) (Chanteloup ve ark., 2005) ve (Yang ve ark., 1998). FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1713 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 4.95 (1H, d, J = 6.2 Hz), 5.37 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.28-7.32 (3H, m), 7.37 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.52 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.58-7.62 (1H, m), 7.97 (2H, d, J = 7.2 Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 74.2; 82.8; 127.1; 128.2; 128.6; 129.2; 129.3 132.6; 142.0; 163.3; 171.9. Anal. $C_{16}H_{13}NO_3$ (267.28): Hesaplanan: C, 71.90; H, 4.90; N, 5.24 Bulunan: C, 71.85; H, 4.88; N, 5.30

(4R, 5S)-2,4-difenil-4,5-dihidroksazol-5-karboksilik asit(-)-8 Sentezi;

(5a) Hidrolizi:

Verim 0.208 g, %78; $[\alpha]^{23}_D = -29$ (c, 0.45, $CH_2Cl_2/MeOH$ 1/1). E.n: 204-205 °C. FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1713 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 4.95 (1H, d, J = 6.2 Hz), 5.37 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.28-7.32 (3H, m), 7.37 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.52 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.58-7.62 (1H, m), 7.97 (2H, d, J = 7.2 Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 74.2; 82.8; 127.1; 128.2; 128.6; 129.2; 129.3 132.6; 142.0; 163.3; 171.9. Anal. $C_{16}H_{13}NO_3$ (267.28): Hesaplanan: C, 71.90; H, 4.90; N, 5.24 Bulunan: C, 71.85; H, 4.88; N, 5.30

Enantiyosaf Olan Trans-mentil-2,4-difenil-4,5-dihidroksazol-5-karboksilatların Hidrolizleri:

Genel Prosedür: 1 mmol (**6a**) veya (**7a**) veya (**6-7h**) 5 mmol K₂CO₃ (5 ml su içinde çözülmüş olarak) ile 10 ml metanol içinde oda sıcaklığında 16 saat karıştırarak hidroliz edilir. Önce düşük basınçta deriştirilir. Daha sonra sulu faz diklorometan ile 3x10 ml ile ekstraksiyon yapılır. Sulu faz 1N HCl ile pH 2 olacak şekilde asitlendirilir ve çöken katı süzülür.

(4R, 5S)-2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asit(-)-8 Sentezi;

(6a) Hidrolizi;

Verim 0.211 g, %79; $[\alpha]^{23}_D = -29$ (c, 0.45, CH₂Cl₂/MeOH 1/1). E.n: 204-205 °C. NMR ve FTIR verileri (**5a**) hidroliz ürünü ile aynıdır.

(4S, 5R)-2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asit(+)-8 Sentezi;

(7a) Hidrolizi;

Verim 0.216 g, %81 e.n: 203-204°C; $[\alpha]^{23}_D = +29$ (c, 0.4, CH₂Cl₂/MeOH 1/1). NMR ve FTIR verileri (**4a**) hidroliz ürünü ile aynıdır. Lit. (Chanteloup ve ark., 2005).

Diastereomerik Karışım Olan Trans ve cis-(+)-mentil-2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilatların Hidrolizleri:

(4S, 5R)- ve (4R,5S)-2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asit(±)-(8) Sentezi;

(4-5h) Hidrolizi:

Verim 0.216 g, %81, renksiz şurup halinde, FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1713 cm⁻¹ ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 4.94(1H, d, J = 6.4), 5.36(1H, d, J = 6.4), 7.29-7.32 (3H, m), 7.34-7.39(2H, m), 7.52 (2H, t, J= 7.2), 7.58-7.62(1H, m), 7.95-7.98(2H, m) ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 74.22; 83.02; 126.96; 127.15; 128.18; 128.60; 129.13; 129.23; 132.50; 142.10; 163.29; 171.94 Anal. C₁₆H₁₃NO₃ (267.28) Hesaplanan: C, 71.90; H, 4.90; N, 5.24 Bulunan: C, 71.76; H, 4.85; N, 5.33

(6-7h) Hidrolizi:

Verim 0.214 g, %82, renksiz şurup halinde, FTIR (KBr); $\nu_{C=O}$ 1713 cm⁻¹ ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 4.94(1H, d, J = 6.4 Hz), 5.36(1H, d, J = 6.4 Hz), 7.29-7.32 (3H, m), 7.34-7.39(2H, m), 7.52 (2H, t, J= 7.2 Hz), 7.58-7.62(1H, m), 7.95-7.98(2H, m) ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 74.22; 83.02; 126.96; 127.15; 128.18; 128.60; 129.13; 129.23; 132.50; 142.10; 163.29; 171.94 Anal. C₁₆H₁₃NO₃ (267.28) Hesaplanan: C, 71.90; H, 4.90; N, 5.24 Bulunan: C, 71.76; H, 4.85; N, 5.33

3.3.2.1.2. Fenilizoserinin açık zincir üzerinden yapılan sentezi

3.3.2.1.2.1. (2-3h) Diastereomerik karışım kullanılarak fenilizoserin sentezi

(2R,3S)-, (2S,3R)-3-azido-1-((1S,2R,5S)-2-izopropil-5-metil-sikloheksiloksi)-1-okso-3-fenilpropan-2-il benzoat (11-12h)

Prosedür : (1 mmol 0.302 g) (2-3h) 9 ml metanol ve 1 ml H₂O içinde çözüldü. 1,5 ml etil format, NaN₃ (10 mmol 0.650 g) reaksiyon balonuna ilave edildi ve reaksiyon karışımı 90 saat 60 °C de karıştırıldı. Reaksiyon oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve 25 ml etil asetat eklendi. Organik faz su ile (3x10 ml) ekstakte edildi, Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. NMR ile % 99.96 saflıkta olduğu tesbit edilerek diğer aşamaya geçildi. Reaksiyon balonuna alınan (9-10h) üzerine (1 mmol, 0.122 g) DMAP ilave edildi ve 10 ml CH₂Cl₂ içinde çözüldü. 0 °C de (1.24 mmol, 0.174 g) benzoilklorür damla damla ortama ilave edildi. Oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı su ile (3x10 ml) ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve çözücü uçurularak yağimsı ürün metanol içinde kristallendirildi.

0.314 g , %70 verim $[\alpha]_D^{23} = -28.6$ (c, 1 CHCl₃) e.n. 124.2-125.4 °C FTIR (v cm⁻¹): 2103, 1738, 1723 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm [0.63 (1.92H, d, J = 7.2 Hz) ; 0.76 (1.08H, d, j = 7.2 Hz)] , [0.74 (1.92H, d, J = 6.8 Hz) ; 0.84 (1.08H, d, j = 6.8 Hz)] , [0.90 (1.92H, d, J = 6.4 Hz) ; 0.88 (1.08H, d, j = 6.4 Hz)] , 0.82-0.88 (1H, m), 0.94-1.07 (1H, m), 1.27-1.74 (6H, m) , 2.03-2.06 (1H, m) , [4.70 (0.64H,dt, J = 10.8, 4.4 Hz), 4.72 (0.36H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz)], [5.15 (0.64H,d, J = 5.2 Hz), 5.13 (0.36H, d, J = 5.2 Hz)], [5.46 (0.64H,d, J = 5.2 Hz), 5.48 (0.36H, d, J = 5.2 Hz)], 7.34-7.49 (7H, m), 7.58-7.62 (1H, m) , 8.07-8.10 (2H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm [15.6; 16.2], [20.7; 20.9], [21.9; 22.0], [22.9; 23.3], [25.5; 26.1], [31.3; 31.4], [34.0; 34.1], [40.1; 40.4], [46.7; 46.9], [65.6; 65.7], [75.5; 75.6], [76.4], [127.7], [127.8], [128.5], [128.9; 129.0], [129.2], [130.0; 130.1], [133.6], [134.6; 134.7], [165.6], [166.9; 167.0] Anal. C₂₆H₃₁N₃O₄ (449.23) Hesaplanan: C, 69.47; H, 6.95; N, 9.35; Bulunan: 69.48; H, 6.98; N, 9.40.

(2R,3S)-, ve (2S,3R)-)-((1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metilsikloheksil) 3-benzamido-3-fenil-2-(trimetilsililoksi) propanoat (15-16h) ve (2R,3S)-, ve (2S,3R)-)-((1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metilsikloheksil) 3-benzamido-3-fenil-2-hidroksi propanoat (13-14h)

Prosedür : Çinko (5mmol, 0.325 g) reaksiyon balonuna alınır ve 10 ml THF içinde çözülür. Üzerine $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ (5 mmol, 0.540 g) ilave edilir. 5 dakika karıştırıldıktan sonra **(11-12h)** (1 mmol, 0.449 g) ilave edilir. Karışım 24 saat reflüks yapılır. Belirtilen süre sonunda reaksiyon kabına 10 ml su eklenir ve etilasetat ile (3x10ml) ekstraksiyon yapılır. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutulur. EA-PE ile Silikajel dolgulu kolondan saflaştırılır. **(15-16h)** (0.317 g , % 64 verim) $[\alpha]_D^{22} = +74$ (c, 0.85 CHCl_3) ve **(13-14h)** (0.068 g , % 16 verim) $[\alpha]_D^{22} = +72$ (c, 1.12 CHCl_3) Total verim %80

(13-14h)

FTIR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3520, 3345, 1725, 1645 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm [0.52 (1.92H, d, J = 7.2 Hz) ; 0.74 (1.08H, d, j = 7.2 Hz)] , [0.77 (1.92H, d, J = 7.2 Hz); 0.88 (1.08H, d, j = 7.2 Hz)] , [0.90 (1.92H, d, J = 6.4 Hz); 0.77 (1.08H, d, j = 6.4 Hz)], 0.82-0.92 (1H, m), 0.94-1.10 (2H, m), 1.39-1.53 (2H, m), 1.63-1.71 (2H, m) , 1.76-1.83 (1H, m) , 1.94-1.99 (1H, m) [4.57 (0.64H,d, J = 2 Hz), 4.63 (0.36H, d, J = 2 Hz)], [4.84 (0.64H,dt, J = 10.8, 4.4 Hz), 4.79 (0.36H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz)], [5.69 (0.64H,dd, J = 8.98, 2 Hz), 5.78 (0.36H, dd, J = 8.98, 2 Hz)], [7.11 (0.64H,d, J = 8.98 Hz), 7.05 (0.36H, d, J = 8.98 Hz)], 7.27-7.38 (3H, m) , 7.41-7.53 (5H, m), 7.76-7.79 (2H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm [15.5; 16.3], [20.6; 20.8], [21.7; 21.9], [22.7; 23.3], [25.6; 26.3], [31.3; 31.5], [33.9; 34.0], [40.1; 40.6], [46.6; 46.8], [54.3; 54.7], [73.2; 73.7], [77.4; 77.5], [126.8; 126.9], [127.0; 127.1], [127.6; 127.7], [128.4], [128.7; 128.8], [131.7], [133.9; 134.1], [138.7; 138.9], [166.3], [172.5; 172.6]

Anal. $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ (423.24) Hesaplanan: C, 73,73; H, 7,85; N, 3,31; Bulunan: C, 73.81; H, 7.88; N, 3.38.

(15-16h)

FTIR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3510, 1728, 1646 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm [-0.13 (3.24H, s,); -0.11(5.76H, s)], [0.56 (1.92H, d, J = 6.8 Hz); 0.68 (1.08H, d, j = 6.8 Hz)], [0.79

(1.92H, d, J = 7.2 Hz) ; 0.81 (1.08H, d, j = 7.2 Hz) , [0.87 (1.92H, d, J = 6.4 Hz) ; 0.80 (1.08H, d, j = 6.4 Hz)] , 0.94-1.04 (2H, m), 1.38-1.48 (2H, m), 1.61-1.68 (3H, m) , 1.77-1.94 (2H, m) , [4.41 (0.64H,d, J = 1.56 Hz), 4.42 (0.36H, d, J = 1.56 Hz)], [4.79 (0.64H,dt, J = 10.8, 4.4 Hz), 4.75 (0.36H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz)], [5.57 (0.64H,dd, J = 8.19, 1.56 Hz), 5.62 (0.36H, dd, J = 8.19, 1.56 Hz)], 7.20 (1H, d, j = 8.19 Hz), 7.30-7.37 (4H, m), 7.42-7.53 (3H, m), 7.79-7.82 (2H, m) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.76, [15.6; 16.1], [20.5; 20.8], [21.8; 21.9], [22.7; 23.3], [25.7; 26.2], [31.4; 31.4], [34.0; 34.1], [40.3; 40.8], [46.7; 46.9], [56.0; 56.3], [75.1; 75.3], [75.6; 75.8], [126.7; 126.8], [127.1; 127.2], [127.5], [128.3], [128.5; 128.6], [131.5], [134.3; 134.4], [139.4], [166.4], [170.8; 170.9] Anal. C₂₉H₄₁NO₄Si (495.28) Hesaplanan: C, 70,26; H, 8,34; N, 2,83; Bulunan: C, 70.35; H, 8.38; N, 2.91

(2R, 3S)- ve (2S, 3R)-3-(benzamido)-2-hidroksi-3-fenilpropanoik asit (±)-17

Prosedür : (1 mmol 0.495 g) **(13-14h)** veya **(15-16h)** 10 ml THF içinde çözülür. Üzerine sırayla; TBAHS (0.1 mmol 0.0339 g), KOH (1 mmol 0.056 g) ilave edilir. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır. 24 saatin sonunda reaksiyon durdurulur. Üzerine 15 ml su ilave edilir. Etilasetat ile 3x10 ml ekstraksiyon yapılır. Daha sonra su fazı seyreltik HCl ile asitlendirilerek eter ile 3x10 ml çekilir. Na₂SO₄ ile kurutulur ve çözücü uçurulur. Geriye kalan kısım MeOH ile kristallendirilir.

(0.185 g , %65 verim) $[\alpha]_D^{22} = +34.5$ (c, 0.58 EtOH) Mp. 182.6-184.8 °C Lit. (Zefirova ve ark., 2007).

FTIR (ν cm⁻¹): 3523, 3350, 1707, 1641 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.31 (2H, brs) , 4.36 (1H, d, j= 4.29 Hz) , 5.45 (1H, dd, j = 8.98 , 4.29 Hz) , 7.23 (1H, d, j = 7.6 Hz), 7.30 (2H, t, j = 7.6 Hz), 7.38 (2H, d, j = 7.6 Hz), 7.44-7.56 (3H, m), 7.83 (2H, d, j = 7.2 Hz) , 8.56 (1H, d, j= 8.98 Hz) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 56.3; 74.0; 127.4; 127.6; 127.8; 128.5; 128.8; 131.8; 134.8; 140.7; 166.5; 173.9 Anal. C₁₆H₁₅NO₄ (285.10) Hesaplanan: C, 67,36; H, 5,30; N, 4,91; Bulunan: 67.40; H, 5.38; N, 4.99

3.3.2.1.2.2. a) (2a) Saf diastereomer kullanılarak yapılan fenilizoserin sentezi

(2R,3S)-3-azido-2-hidroksi-3-fenilpropiyonik asit (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester (9a)

Verim, 0.317g, %92, yağimsı, Lit. $[\alpha]_D^{20} = +115.6$ (c, 1.0, CHCl₃) (Zhang ve ark., 2007)

FTIR (KBr); ν_{OH} 3483, ν_{N_3} 2106, $\nu_{C=O}$ 1731 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.79 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.93 (6H, d, J = 6.8 Hz), 0.87-0.91 (1H, m), 0.97-1.13 (2H, m), 1.42-1.54 (2H, m), 1.69-1.74 (2H, m), 1.79-1.86 (1H, m), 2.02-2.07 (1H, m), 3.12 (1H, d, J = 6.8 Hz, C2-OH), 4.33 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz, C2-H), 4.86 (1H, d, J = 2.8 Hz, C3-H), 4.84 (1H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz, C1-H), 7.35-7.44 (3H, m), 7.47-7.50 (2H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 15.6; 20.9; 22.0; 22.9; 26.1; 31.4; 34.1; 40.7; 46.9; 67.1; 73.8; 77.1; 128.0; 128.7; 128.8; 135.6; 171.6. Anal. C₁₉H₂₇N₃O₃ (345.21) Hesaplanan: C, 66,06; H, 7,88; N, 12,16; Bulunan: C,66.08; H, 7.92; N, 12.20.

(2R,3S)-3-azido-1-((1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksiloksi)-1-okso-3-fenilpropan-2-il benzoat (11a)

e.n. 134-135 °C; $[\alpha]_D^{23} = +102$ (c, 1.8, CHCl₃). FTIR (KBr); ν_{N_3} 2103, $\nu_{C=O}$ 1737, 1723 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.63 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.73 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.79-0.88 (1H, m), 0.90 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.94-1.07 (2H, m), 1.28-1.35 (1H, m), 1.40-1.53 (2H, m) 1.59-1.67 (2H, m) 2.02-2.07 (1H, m), 4.69 (1H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz), 5.15 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.45 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.35-7.41 (3H, m), 7.43-7.49 (4H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 8.07-8.09 (2H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 15.6; 20.8; 21.9; 22.8; 25.5; 31.4; 34.1; 40.4; 46.6; 65.6; 75.6; 76.6; 127.7; 128.5; 128.9; 129.0; 129.1; 130.0; 133.6; 134.6; 165.6; 166.9. Anal. C₂₆H₃₁N₃O₄ (449.23) Hesaplanan: C, 69.47; H, 6.95; N, 9.35; Bulunan: C, 69.46; H, 6.97; N, 9.38.

(2R,3S)-((1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metilsikloheksil) 3-benzamido-2-hidroksi-3-fenilpropanoat (13a) yağimsı, verim, 0.102 g, %24. $[\alpha]_D^{22} = -78$ (c, 0.5, CHCl₃) Lit. (Holton, 1993).

FTIR (neat): ν_{OH} 3520, ν_{NH} 3345, $\nu_{\text{C=O}}$ 1714, 1644 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.52 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.76 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.91 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.82-0.92 (1H, m), 0.94-1.10 (2H, m), 1.39-1.50 (2H, m), 1.63-1.71 (2H, m), 1.76-1.83 (1H, m), 1.94-1.99 (1H, m), 3.33 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, C2-OH), 4.57 (1H, dd, $J = 3.2, 2.0$ Hz, C2-H), 4.84 (1H, dt, $J = 10.8, 4.4$ Hz, C1-H), 5.69 (1H, dd, $J = 8.98, 2.0$ Hz, C3-H), 7.11 (1H, d, $J = 8.98$ Hz, NH), 7.27-7.31 (1H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.42-7.46 (4H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.76-7.79 (2H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 15.4; 20.8; 21.9; 22.7; 25.6; 29.7; 31.5; 34.0; 40.7; 46.7; 54.7; 73.8; 126.8; 127.1; 127.8; 128.5; 128.6; 131.7; 133.9; 138.9; 166.4; 172.5. Anal. $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ (423.24) Hesaplanan: C, 73,73; H, 7,85; N, 3,31; Bulunan: C, 73.78; H, 7.81; N, 3.35.

(2R,3S)-((1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metilsikloheksil) 3-benzamido-2-

(trimetilsililoksi)-3-fenilpropanoat (15a) Yağımsı, Verim, 0.287 g, %58, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -76$ (c, 0.3, CHCl_3).

FTIR (KBr): ν_{NH} 3346, $\nu_{\text{C=O}}$ 1728, 1645 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -0.13 (9H, s, TMS), 0.57 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.80 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.87 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.84-0.90 (1H, m), 0.95-1.04 (2H, m), 1.38-1.48 (2H, m), 1.63-1.68 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 4.41 (1H, d, $J = 1.56$ Hz, C2-H), 4.80 (1H, dt, $J = 10.8, 4.4$ Hz, C1-H), 5.57 (1H, dd, $J = 8.19, 1.56$ Hz, C3-H), 7.20 (1H, d, $J = 8.19$ Hz, NH), 7.23-7.28 (1H, m), 7.30-7.38 (4H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.80-7.82 (2H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm -0.7; 15.6; 20.9; 22.0; 22.8; 25.7; 31.4; 34.1; 40.9; 46.9; 56.3; 75.3; 75.6; 126.7; 127.2; 127.5; 128.3; 128.5; 131.6; 134.3; 139.4; 166.4; 170.9. Anal $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Si}$ (495.28) Hesaplanan: C, 70,26; H, 8,34; N, 2,83; Bulunan: C, 70.35; H, 8.38; N, 2.91.

(2R, 3S)-3-benzamido-2-hidroksi-3-fenilpropanoik asit (Taxol yan zinciri) (-)-17

(13a)'dan, verim 0.193 g, %68. E.n. 176-178 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -33.3$ (c, 0.32, EtOH). Lit. e.n. 176–178 $^{\circ}\text{C}$ ve $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -38.6$ (c 1.07, EtOH), (Adger ve ark., 1997). Lit. e.n. 167–169 $^{\circ}\text{C}$ ve $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -37.8$ (c 0.9, EtOH) (Zhou ve ark., 2001), (Gou ve ark., 1993).

(15a)'dan, verim 0.185 g, %65, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -33.3$ (c, 0.32, EtOH). E.n. 176-178 $^{\circ}\text{C}$.

FTIR (KBr); ν_{OH} 3523, ν_{NH} 3350, $\nu_{\text{C=O}}$ 1707, 1641 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3.31 (2H, brs), 4.36 (1H, d, $J = 4.29$ Hz), 5.45 (1H, dd, $J = 8.98, 4.29$ Hz),

7.21-7.24 (1H, m), 7.30 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.38-7.39 (2H, m), 7.46-7.54 (3H, m), 7.81-7.84 (2H, m), 8.56 (1H, d, J = 8.98 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 56.3; 74.0; 127.4; 127.6; 127.8; 128.5; 128.8; 131.8; 134.8; 140.7; 166.5; 173.9 Anal. C₁₆H₁₅NO₄ (285.10) Hesaplanan: C, 67.36; H, 5.30; N, 4.91; Bulunan: C, 67.38; H, 5.32; N, 4.98.

b) (3a) Saf diastereomerden tek kap prosedürü kullanılarak yapılan sentez

(2S,3R)-3-azido-1-((1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksiloksi)-1-okso-3-fenilpropan-2-il benzoat (12a)

¹H NMR ile kontrolünde %90 saflıkta olduğu tespit edilmiştir. E.n. 131-132 °C ; [α]²³_D = -124 (c, 0.3, CHCl₃). FTIR (KBr); ν_{N3} 2103, ν_{C=O} 1737, 1723 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.76 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.84 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.88 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.80-0.88 (1H, m), 0.94-1.08 (2H, m), 1.27-1.36 (1H, m), 1.41-1.54(2H, m) 1.60-1.68(2H, m) 2.01-2.07(1H, m), 4.70 (1H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz), 5.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.47 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.34-7.41(3H, m), 7.43-7.49(4H, m), 7.58-7.62(1H, m), 8.07-8.10 (2H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 16.2; 20.7; 21.9; 23.2; 26.1; 31.3; 34.0; 40.0; 46.8; 65.7; 75.5; 76.3; 127.8; 128.5; 128.9; 129.0; 129.1; 130.0; 133.5; 134.7; 165.5; 167.0 Anal. C₂₆H₃₁N₃O₄ (449.23) Hesaplanan: C, 69.47; H, 6.95; N, 9.35; Bulunan: C, 69.42; H, 6.92; N, 9.42.

Tek Kap Prosedürüne Göre (2S, 3R)-3-benzamido-2-hidroksi-3-fenilpropanoik asit (Taxol yan zinciri enantiyomeri) (+)-17

Verim, 0.371 g, %69.5, e.n. 179-181 °C. [α]²⁰_D = +38.8 (c, 0.73, EtOH). FTIR (KBr); ν_{OH} 3523, ν_{NH} 3350, ν_{C=O} 1707, 1641 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.31 (2H, brs) , 4.36 (1H, d, J = 4.3 Hz), 5.45 (1H, dd, J = 9.0; 4.3 Hz) , 7.21-7.24 (1H, m), 7.30 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.38-7.39 (2H, m), 7.46-7.54 (3H, m), 7.81-7.84 (2H, m), 8.56 (1H, d, J = 9.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 56.3; 74.0; 127.4; 127.6; 127.8; 128.5; 128.8; 131.8; 134.8; 140.7; 166.5; 173.9 Anal. C₁₆H₁₅NO₄ (285.10) Hesaplanan: C, 67.36; H, 5.30; N, 4.91; Bulunan: C, 67.40; H, 5.35; N, 4.93.

3.3.2.2. Cytoxazone sentezi

(2R,3S)-(2S,3R)-3-Azido-2-hidroksi-3-(4-metoksi-fenil)-propiyonik asid (1R, 2S, 5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester (9-10f)

Prosedür: (1 mmol 0.332 g) **(2-3f)** 9 ml metanol ve 1 ml H₂O içinde çözülür. Üzerine 1.5 ml etil format, (10 mmol 0.650 g) NaN₃ reaksiyon balonuna ilave edilir. Reaksiyon karışımı 40 saat 60 °C de karıştırılır. Reaksiyon oda sıcaklığına kadar soğutulur ve 25 ml etilasetat eklenir. Su ile (3x10 ml) ekstraksiyon yapılır. Etil asetat fazı Na₂SO₄ ile kurutulur ve çözücü uçurulur. NMR ile %99 saflıkta olduğu tespit edilmiştir.

(9-10f)

Verim, 0.356 g, %95. FTIR (KBr); 3480; 2953; 2929; 2868; 2101; 1727; 1611; 1512; 1245; 1033; 828 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm [0.78 (1.65H, d, J = 7.2 Hz); 0.76 (1.35H, d, j = 7.2 Hz)], [0.92 (1.65H, d, J = 7.2 Hz); 0.90 (1.35H, d, j = 6.8 Hz)], [0.93 (1.65H, d, J = 6.8 Hz); 0.92 (1.35H, d, J = 6.8 Hz)], 0.87-0.94 (1H, m), 0.96-1.13 (2H, m), 1.38-1.56 (2H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 1.78-1.87 (1H, m), 1.95-2.08 (1H, m), [3.15(0.45H, d, J = 6.4 Hz), 3.13 (0.55H, d, J = 6.4 Hz)], 3.83 (3H, s), [4.34 (0.45H, dd, J = 6.4 , 2.8 Hz); 4.29 (0.55H, d, J = 6.4 , 2.8 Hz)], [4.80 (0.55H, d, J = 2.8 Hz); 4.76 (0.45H, d, J = 2.8 Hz)], 4.80-4.87 (1H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.40-7.44 (2H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm [15.6; 16.2], [20.7; 21.0], [22.0], [22.9; 23.3], [26.0; 26.3], [31.3; 31.4], [34.1], [40.5; 40.7], [46.8; 46.9], [55.2; 55.3], [66.6; 66.7], [73.8; 74.0], [76.9; 77.1], [114.0; 114.1], [127.6; 127.7], [129.3; 129.4], [159.9], [171.6; 171.7 Anal. C₂₀H₂₉N₃O₄ (375.22) Hesaplanan: C, 63.98; H, 7.79; N, 11.19; Bulunan: C, 63.90; H, 7.88; N, 10.87

(2R,3S)-(2S,3R)-3-Azido-3-(4-metoksi-fenil)-2-fenoksikarboniloksi-propiyonik asid (1R, 2S, 5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester (18-19f)

Prosedür: Yağimsı madde **(9-10f)** reaksiyon kabına alınır ve üzerine (1 mmol, 0.079 g) piridin ilave edilir. 10 ml CH₂Cl₂ içinde çözülür. 0 °C de (1.24 mmol, 0.194 g) fenil klor format damla damla ortama ilave edilir. Reaksiyon oda sıcaklığında 5 saat karıştırılır. Daha sonra reaksiyon karışımı su ile (3x10 ml) ekstraksiyon yapılır.

Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutulur. Çözücü uçurulur ve metanol içinde kristallendirilir.

(18-19f)

Verim, 0.465 g, %94, FTIR (KBr); 2955; 2921; 2868; 2104; 1766; 1728; 1610; 1513; 1233; 1209; 1025; 731 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm [0.65 (1.65H, d, J = 6.8 Hz); 0.74 (1.35H, d, J = 6.8 Hz)], [0.82 (1.65H, d, J = 6.8 Hz); 0.86 (1.35H, d, J = 6.4 Hz)], [0.88 (1.65H, d, J = 7.2 Hz); 0.90 (1.35H, d, J = 6.8 Hz)], 0.85-0.94 (1H, m), 0.95-1.08 (1H, m), 1.33-1.92 (6H, m), 2.03-2.05 (1H, m), [3.83 (1.35H, s); 3.84 (1.65H, s)], 4.72-4.81 (1H, m), [5.04 (0.55H, d, J = 5.2 Hz), 5.07 (0.45H, d, J = 5.2 Hz)], [5.11 (0.55H, d, J = 5.2 Hz), 5.12 (0.45H, d, J = 5.2 Hz)], 6.93-6.96 (2H, m), 7.14-7.17 (2H, m), 7.16-7.30 (2H, m), 7.34-7.43 (3H, m) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm [15.5; 16.1], [20.7; 20.9], [21.9; 22.0], [22.8; 23.2], [25.6; 26.0], [31.3; 32.0], [34.0], [40.2; 40.4], [46.7; 46.9], [55.3], [64.9; 65.0], [76.6; 76.9], [78.2; 78.3], [114.3; 114.4], [120.8; 120.9], [125.9; 126.0], [127.3; 127.4], [129.3; 129.4], [129.5; 129.6], [150.9; 151.0], [152.7; 152.8], [160.2; 160.3], [166.4; 166.5]] Anal. $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$ (495.24) Hesaplanan: C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48; Bulunan: C, 65.32; H, 6.64; N, 8.37

(4S,5R)-(4R,5S)-4-(4-Metoksi-fenil)-2-okso-oksazolidin-5-karboksilik asid (1R, 2S, 5R)-2-izopropil-5-metil-sikloheksil ester (20-21f)

Prosedür: (5mmol, 0.325 g) Çinko reaksiyon balonuna alınır ve 10 ml THF içinde çözülür. Üzerine(5 mmol, 0.540 g) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ ilave edilir. 5 dakika karıştırıldıktan sonra (1 mmol, 0.495 g) **(18-19f)** ilave edilir. Karışım 5 saat reflüks yapılır. Belirtilen süre sonunda reaksiyon kabına 10 ml su eklenir ve etilasetat ile (3x10ml) ekstraksiyon yapılır. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutulur. EA-PE ile silikajel dolgulu kolondan saflaştırılır.

(20-21f)

Verim, 0.307 g, %82, e.n: 104-106 °C. FTIR (KBr); 3265; 3155; 2955; 2931; 2869; 1796; 1765; 1612; 1515; 1249; 1081; 830 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm [0.76 (1.35H, d, J = 7.2 Hz); 0.78 (1.65H, d, J = 6.8 Hz)], [0.88 (1.35H, d, J = 7.2 Hz); 0.90 (1.65H, d, J = 6.8 Hz)], [0.92 (1.35H, d, J = 6.4 Hz); 0.93 (1.65H, d, J = 6.4 Hz)], 0.83-

0.94 (1H, m), 0.97-1.12 (1H, m), 1.40-1.59 (2H, m), 1.69-1.73 (2H, m), 1.72-1.88 (1H, m), 2.01-2.05 (1H, m), [3.82 (1.65H, s); 3.83 (1.35H, s)], [4.70 (0.45H, d, J = 4.4 Hz), 4.71 (0.55H, d, J = 4.4 Hz)], [4.82 (0.55H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz), 4.85 (0.45H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz)], [4.87 (0.55H, d, J = 4.4 Hz), 4.88 (0.45H, d, J = 4.4 Hz)], 5.95 (1H, brd, s), 6.92-6.96 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm [16.1; 16.2], [20.7; 20.8], [21.9; 22.0], [23.1; 23.3], [26.1; 26.2], [31.4], [33.9; 34.0], [40.5; 40.6], [46.7; 46.8], [55.4], [58.9; 59.0], [76.6; 76.7], [80.7; 80.8], [114.6], [127.3; 127.4], [130.6; 130.7], [157.7], [160.1; 160.2], [167.9; 168.0] Anal. C₂₁H₂₉NO₅ (375.20) Hesaplanan: C, 67.18; H, 7.79; N, 3.73; Bulunan: C, 67.56; H, 7.88; N, 3.87.

(4S,5R)-(4R,5S)-5-Hidroksimetil-4-(4-metoksi-fenil)-okzazolidin-2-on (±)-22

Prosedür: (1mmol, 0.375 g) (20-21f) reaksiyon balonuna alınır ve 10 ml MeOH içinde çözülür. Üzerine(2 mmol, 0.076 g) NaBH₄ ilave edilir. 0 °C'de reaksiyon tamamlanana kadar karıştırılır(40 saat). Belirtilen süre sonunda reaksiyon kabına 10 ml su eklenir ve etilasetat ile (3x10ml) ekstraksiyon yapılır. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutulur. EA-PE ile silikajel dolgulu kolondan saflaştırılır.

(±)-22

Verim, 0.149 g, % 67, e.n: 91-93 °C. FTIR (KBr); 3242; 2956; 2913; 2868; 1745; 1514; 1251; 1023; 831 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.51-3.56 (1H, m), 3.64-3.67 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.11-4.14 (1H, m), 4.60 (1H, d, J= 6.8 Hz), 5.22 (1H, t, J = 5.6), 6.57 (1H, brd, s), 6.93-6.97 (2H, m), 7.24-7.27 (2H, m) ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 55.6; 56.6; 61.4; 84.7; 114.6; 127.9; 130.3; 158.7; 159.5 Anal. C₁₁H₁₃NO₄ (223.08) Hesaplanan: C, 59.19; H, 5.87; N, 6.27; Bulunan: C, 59.15; H, 5.81; N, 6.21.

D₂O-exchange spektrumunda: 5.22 ppm ve 6.57 ppm deki pikler kaybolmuştur.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.69-3.73 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.94-3.97 (1H, m), 4.37-4.40 (1H, m), 4.84 (1H, d, J= 6.8 Hz), 6.91-6.95 (2H, m), 7.27-7.31 (2H, m)

3.3.3. İmidazolin-3-oksitlerin Kiral Reformatsky Reagentleri İle Reaksiyonları

Genel Prosedür : Reaksiyon balonuna sırası ile, (2.5 mmol, 0.163 g) Zn ve (2.5 mmol, 0.692 g) (-)mentil bromasetat 3 ml THF içinde çözülerek eklenir. Karışım yaklaşık 20 dakika kadar ısıtıldıktan sonra koyu-yeşil renk oluşur oluşmaz 1 mmol imidazolin-3-oksit **33** direkt katı olarak balona eklenir. 5 dakika sonra 7 ml THF daha ilave edilir ve 4 saat reflüks yapılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulur ve çözücüsü uçurulur. Geriye kalan kısım silikajel dolgululu kolondan (EA-PE) ile saflaştırılır (EA:PE 1:100-20:80). Gerekirse ele geçen kısım etanolde kristallendirilir.

3a,6-Difenil-5-p-tolil-tetrahidro-imidazo[1,5-b]izoksazol-on (23) Sentezi:

Bileşik genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Verim %52, 0.192 g, en.: 122-123 °C $[\alpha]_D^{20} = + 127$ (c, 0.21, CHCl₃)

IR (v cm⁻¹): 3065, 3032, 2930, 2832, 1785, 1619, 1521, 1361, 1317, 1199, 1020, 906, 804, 743, 694 ¹HNMR 2.24 (3H, s), 3.11 (1H, d, J = 17.2 Hz), 3.19 (1H, d, J = 17.2 Hz), 3.98 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.53 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.96 (1H, s), 6.44 (2H, d, J = 8 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8 Hz), 7.08-7.16 (8H, m), 7.24-7.26 (2H, m) ¹³CNMR 20.3; 45.4; 56.2; 76.2; 86.5; 113.2; 125.8; 127.6; 128.0; 128.1; 128.3; 129.9; 136.6; 138.4; 172.0 Anal. C₂₄H₂₂N₂O₂ (370.44) için Hesaplanan: C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56 Bulunan: C, 77.78; H, 6.02; N, 7.62

5-(4-Metoksi-fenil)-3a,6-Difenil-tetrahidro-imidazo[1,5-b]izoksazol-on (24)

Sentezi:

Bileşik genel prosedüre göre sentezlenmiştir.

Verim %50, 0.193 g, en.: 119-120 (°C), $[\alpha]_D^{20} = + 107$ (c, 0.14, CHCl₃)

IR (v cm⁻¹): 3060, 3000, 2933, 2832, 1789, 1558, 1541, 1513, 1286, 1246, 1196, 1034, 821, 747, 697 ¹HNMR 3.12 (1H, d, J = 17.2 Hz), 3.20 (1H, d, J = 17.2 Hz), 3.73 (3H, s), 3.95 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.51 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.91 (1H, s), 6.48 (2H, m), 6.79 (2H, m), 7.11-7.17 (8H, m), 7.25-7.27 (2H, m) ¹³CNMR 45.2; 55.7; 56.6; 76.1; 86.9; 114.3; 114.9; 125.8; 127.6; 128.0; 128.1; 128.3; 136.8; 138.4; 139.8; 152.6; 172.0 Anal. C₂₄H₂₂N₂O₃ (386.44) için Hesaplanan: C, 74.59; H, 5.74; N, 7.25 Bulunan: C, 74.48; H, 5.80; N, 7.32

6-(3-Nitro-fenil)-3a-fenil-5-p-tolil-tetrahidro-imidazo[1,5-b]izoksazol-on (25)**Sentezi:**

Bileşik genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Verim %56, 0.232 g, en.: 75-77 (°C), $[\alpha]_D^{20} = +115$ (c, 0.13, CHCl₃)

IR (v cm⁻¹): 3064, 3031, 2924, 2859, 1790, 1582, 1559, 1529, 1349, 1203, 1022, 806, 737, 699 ¹HNMR 2.25 (3H, s), 3.17 (2H, s), 3.95 (1H, d, J = 10 Hz), 4.67 (1H, d, J = 10 Hz), 5.96 (1H, s), 6.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08-7.12 (3H, m), 7.29-7.31 (3H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.94-7.98 (2H, m) ¹³CNMR 20.3; 45.1; 55.2; 76.4; 85.4; 113.3; 122.8; 123.2; 125.9; 128.4; 128.5; 128.6; 129.0; 130.1; 133.7; 136.9; 139.3; 142.9; 147.9; 171.3 Anal. C₂₄H₂₁N₃O₄ (415.44) için Hesaplanan: C, 69.39; H, 5.10; N, 10.11 Bulunan: C, 69.27; H, 5.18; N, 10.01

5-(3-Metoksi-fenil)-3a-fenil-tetrahidro-imidazo[1,5-b]izoksazol-on (26) Sentezi:

Bileşik genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Verim %48, 0.149 g, yağimsı $[\alpha]_D^{20} = +91$ (c, 0.35, CHCl₃)

IR (v cm⁻¹): 3056, 2929, 2832, 1778, 1511, 1462, 1368, 1238, 1178, 1028, 906, 815, 760, 699 ¹HNMR 3.22 (1H, d, J = 17.6 Hz), 3.31 (1H, d, J = 17.6 Hz), 3.70 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.86 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.42 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.55-6.59 (2H, m), 6.83-6.86 (2H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.47-7.50 (2H, m) ¹³CNMR 44.3; 55.7; 58.1; 73.9; 76.5; 114.6; 115.1; 125.3; 128.4; 129.1; 139.7; 140.0; 152.9; 172.8 Anal. C₁₈H₁₈N₂O₃ (310.35) için Hesaplanan: C, 69.66; H, 5.85; N, 9.03 Bulunan: C, 69.52; H, 5.76; N, 9.08

Bromo-asetik asit (1R, 2S, 5R)-2-izopropil-5-metil sikloheksil ester(27)

Prosedür (30): İki boyunlu reaksiyon balonunda(63.99 mmol, 10 g) (-)-Mentol 20 ml CH₂Cl₂ içinde çözülür. Üzerine (63.99 mmol, 5.2 ml) piridin ilave edilir. Damlatma hunisine alınan (16.11 g, 6.97 ml) bromasetil bromür 30 dakikada mentol üzerine damlatılır.

Daha sonra reaksiyon 5 saat hafifçe kaynar vaziyette ısıtılır. Oda sıcaklığına kadar soğutulur ve sırasıyla H₂O-doy.NaHCO₃-H₂O ile yıkanır. Na₂SO₄ ile kurutulur. Organik çözücü uçurulur. Verim %97, 17.2 g Literatürde daha önce sentezlenmiş (Emura ve ark., 2006).

FTIR (KBr); 2955; 2928; 2870; 1758; 1735; 1456; 1413; 1371; 1305; 1190; 983; 791;
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.76 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.82-0.86 (1H, m), 0.89
(3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.91 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.97-1.10 (2H, m), 1.38-1.54 (2H, m),
1.65-1.71 (2H, m), 1.86-1.94 (1H, m), 1.98-2.03 (1H, m), 3.80 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.72
(1H, dt, $J = 11; 4.4$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm; 16.2; 20.7; 22.0; 23.3;
26.0; 26.3; 31.4; 34.1; 40.4; 46.9; 76.4; 166.9

3.3.4. İmidazolin-3-oksitlerin Deoksijenasyonu

2,5-dihidro-1*H*-imidazol ; 28, 29, 30, 31, 32

Genel Prosedür : 5 mmol Zn reaksiyon balonuna alınır. Üzerine 10 ml THF ve 5 mmol TMSCl eklenir. Karışım ısıtılarak 5 dakika karıştırılır. Karışım üzerine 1 mmol nitron eklenir. 2 saat reflüks yapılır. Çözücü uçurulur. Geriye kalan kısım eter veya kloroform (15 ml) içinde çözülerek 3x10 ml su ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve çözücü uçurulur. Kalan kısım etanolde kristallendirilir.

1,2-Bis-(4-Metoksi-fenil)-4-fenil-2,5-dihidro-1*H*-imidazol (28)

Verim %100, 0.358 g, en: 152-153 (°C), Lit. en: 153-154 (°C) (Çoşkun ve ark., 2006).

2-(4-Metoksi-fenil)-4-fenil-1-p-tolil-2,5-dihidro-1*H*-imidazol (29)

Verim %100, 0.342 g, en: 176-177 (°C), Lit. en: 175-177 (°C) (Çoşkun ve ark., 2006).

1-(4-Metoksi-fenil)-2-(3-nitro-fenil)-4-fenil-2,5-dihidro-1*H*-imidazol (30)

Verim %100, 0.373 g, en: 184-186 (°C), Lit. en: 183-185 (°C) (Çoşkun ve ark., 2006).

1-(4-Metoksi-fenil)-4-fenil-2,5-dihidro-1*H*-imidazol (31)

Verim %100, 0.252 g, en: 127-128 (°C), Lit. en: 128-129 (°C) (Çoşkun ve ark., 2006).

4-Fenil-1-p-tolil-2,5-dihidro-1*H*-imidazol (32)

Verim %100, 0.236 g, en: 117-119 (°C), Lit. en: 118-120 (°C) (Çoşkun ve ark., 2006).

İlgili bileşiklerin NMR, IR ve elementel analiz sonuçları (Çoşkun ve ark., 2006) belirtilen makaledeki değerler ile karşılaştırılmıştır.

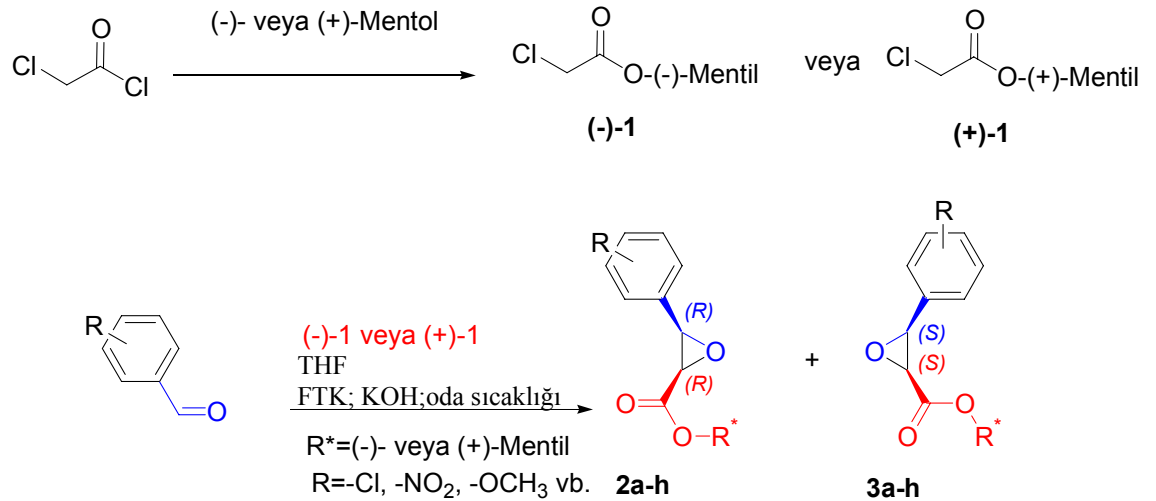
4. TARTIŞMA VE SONUÇ

4.1. Asimetrik Epoksitlerin Sentezleri ve cis-Diastereoseçicilik Üzerinde Sübstitüent Etkisi

(Chanteloup ve ark., 2005) yapmış oldukları çalışmada (+)-mentölü kullanmak suretiyle sadece **3h** bileşiğini yaklaşık %12 verimle sentezlemişlerdir. Bu çalışmada bizim amacımız (-)-mentol kullanmak suretiyle karşılık gelen **2-3a-g** bileşiklerinin sentezlerini gerçekleştirmek olmuştur.

Hedef ürünler olan fenilizoserin, cytoxazone ve diltiazemin ticari olarak kullanılan ilaçlar olduğu gözönünde bulundurulursa, (+)-mentol yerine kat kat daha ucuz olan (-)-mentolün kullanılması ekonomik olarak çok büyük avantajlar sağlayacaktır.

Ticari olarak bulunabilen (-) ve (+)-mentol'ün klorasetil klorür ile etkileştirilmesi sonucunda kantitatif olarak karşılık gelen mentil klorasetatlar (-)-**1** ve (+)-**1** sentezlendi. Daha sonra bu bileşikler benzaldehit ve türevleri ile THF içinde KOH ve TBAHS varlığında oda sıcaklığında reaksiyona sokuldu. Reaksiyon karışımı su:etil asetat ile ekstrakte edilip, organik faz kurutularak çözücüsü uçurulduktan sonra metil alkol içinde cis-glisidatlar kolayca kristallendirildi.



Şekil 4.1.1. (2R,3R)- ve (2S,3S)-mentil 3-ariloksiran-2-karboksilatların **2/3a-h** sentezleri

Faz transfer katalizörü olarak TBAHS (Tetrabutil amonyum hidrojensülfat) yerine, TBAB (Tetrabutil amonyum bromür), TBAI (Tetrabutil amonyum iyodür) ve

THAB (Tetrahekzil amonyum bromür) kullanılması diastereomerik oranları değiştirmemiştir.

Reaksiyon oda sıcaklığı dışında; -78 °C de yapıldığında kondenzasyonun gerçekleşmediği, 0 °C de ise verim ve oranların değişmediği yapılan deneysel çalışmalar sonucunda kanıtlanmıştır.

Bileşiklere ait karbonil gerilmeleri 1743 cm⁻¹ civarında gözlenmiştir. ¹H NMR spektrumlarında ise 4.26 ve 3.82 ppm de her bir glisidik protonlara ait iki dublet piki gözlenmiştir. Bu iki dubletlere ait eşleşme sabitleri yaklaşık olarak 4.8 Hz civarındadır. Bu da bize yapıların cis konumda olduğunun en büyük kanıtıdır. Literatürden edinilen bilgilere göre cis-glisidatlara ait eşleşme sabitleri 4.8 ppm, trans-glisidatların ise 2 ppm civarındadır.

Glisidatların cis konfigürasyonunda olduğu ayrıca NOESY 1D deneyleri ile de kanıtlanmıştır.

Tablo 4.1.1.'deki **d-e** aldehytlerindeki negatif indüktif etki (elektron çeken grup) dolayısıyla verimler diğerlerine oranla daha düşüktür.

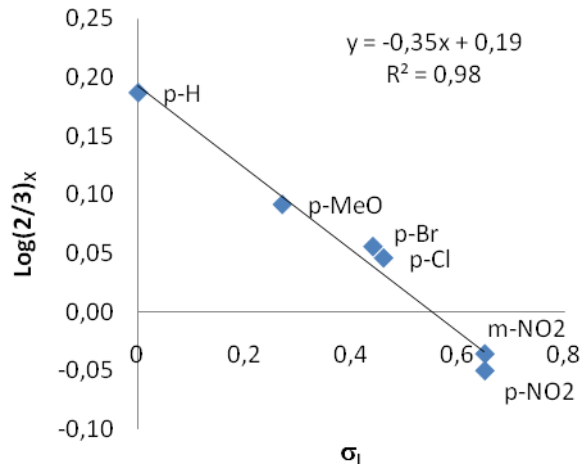
Tablo 4.1.1. *cis* diastereomerik karışımların **2a-h** ve **3a-h** sentezleri

2-3	Ar	R*	2	3	2 : 3 ^a
a	Ph	(-)-mentil	47 ^b	31	1 : 0.65 ^c
b	4-ClC ₆ H ₄	(-)-mentil	43	38	1 : 0.89
c	4-BrC ₆ H ₄	(-)-mentil	44	39	1 : 0.89
d	3-NO ₂ C ₆ H ₄	(-)-mentil	21	24	0.87 : 1
e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	(-)-mentil	20	23	0.89 : 1
f	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	(-)-mentil	40	32	1 : 0.80
g	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	(-)-mentil	37	32	1 : 0.87
h	Ph	(+)-mentil	28	44	0.65 : 1

^a Konfigürasyonların belirlenmesinde, daha önceden mutlak konfigürasyonu bilinen **2h** ve **3a** temel alınarak karşılaştırmalar yapılmıştır. ^b Reaksiyon PTC (faz transfer katalizörü) olmaksızın yapıldığında glisidik asit oluşuyor; Benzaldehit eter içinde mentil klorasetat ile t-BuO⁻ varlığında -78 °C de etkileştirilirse oluşan cis ve trans ürünlerin oranı 1:1.5 olmaktadır. ^c Oranlar üç deneyin ortalamasıdır, standart sapma aralığı 0.01-0.02.

Diastereomerik oranlar (2:3) ^1H NMR ile C-2H pikinin integral alanlarının hesabı ile bulunmuştur. $\log(2/3)_X = \rho\sigma_I + \log(2/3)_{X=H}$ ve $\rho = -0.35$ olduğu eşitliğe göre süstitüentlerin σ_I sabiti ile lineer korelasyon bulunmuştur.

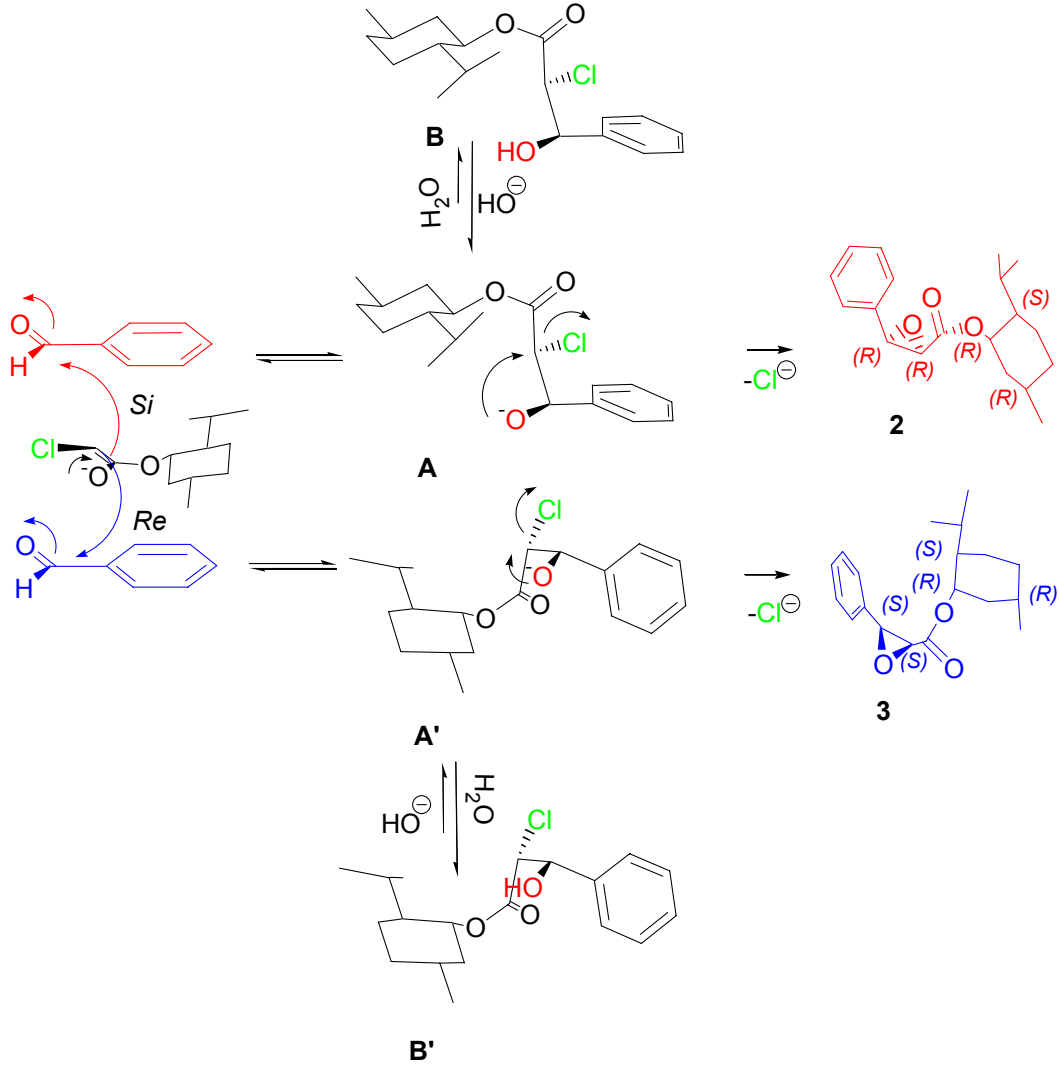
Son zamanlarda grubumuzun yapmış olduğu bir çalışmada (E)- ve (Z)-metil 4-hidroksi-2-((N-(aril)formamido)metil)-5-okso-2-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirol-3-karboksilatların oranındaki süstitüent etkisi incelenmiş ve burada diastereomerik oranı N-aromatik halkadaki süstitüentlerin σ_I sabitleri tarafından kontrol edildiği anlaşılmıştır (Coşkun ve Çetin, 2009).



Şekil 4.1.2. $\log(2/3)$ vs σ_I değerlerinin grafiği

Böylece bu çalışmada biz, Darzen reaksiyonlarında (-)- ve (+)-mentollerin kiral yardımcı olarak potansiyellerini ve de kullanılan aldehitlerdeki süstitüentlerin indüktif etkilerinin limitlerini araştırmış oluyoruz.

Arilglisidatlardaki süstitüent etkilerin Hammett tipi eşitlik uyarınca lineer çıkması Şekil 4.1.3.'de ki diastereomerik karışımın muhtemel oluşum mekanizmasını ileri sürmemize imkan sağlamıştır.



Şekil 4.1.3. 2 ve 3. Glisidatların oluşumuna dair muhtemel geçiş halleri

Enolatın aldehite Si yüzünden saldırması ile karşılık gelen halohidrinin konjuge bazı **A** oluşmaktadır. Oluşan bu **A** yapısı halohidrin **B** ile denge halindedir. Şayet enolat aldehite Re yüzünden saldırırsa, karşılık gelen halohidrinin konjuge bazı **A'** oluşacaktır ki buda halohidrin **B'** ile denge halindedir. Biz; **A** yapısındaki, sterik açıdan çok kalabalık olan alkoksit oksijen atomunun daha zor protonlanarak **B** yi verdiğini ve böylece elektron salan grupların **2** yapısına halka kapanmasını öncelikli olarak tercih ettiklerini varsayıyoruz. Diğer taraftan, sterik açıdan daha az kalabalık

olan **A'** yapısındaki alkoksit oksijen atomu elektron salan etkiler sonucunda halka kapanma ile oluşacak **3** bileşiği yerine protonlanarak oluşan **B'** yapısını tercih etmektedir.

Böylece reaksiyon karışımında, elektron çeken süstitüentlerin etkisi ile kinetik açıdan **3**, elektron salan grupların varlığında **2** tercih edildiği için daha baskın oluşmaktadır.

2a ve **3a** bileşiklerinin model çalışmaları sonucunda görüldü ki **2a**, sikloheksanın koltuk konformasyonunda bütün süstitüentlerini ekvatoryal olarak düzenleyebilmesinden dolayı en kararlı yapıdır. **3a** bileşiğinin enerji minimize edilmiş modelinde aynı süstitüentlerin konumları aksiyal olarak düzenlenmektedir.

(Jian ve Wang, 2005) sentezlemiş oldukları **3a** bileşiğinin X-ışını analizini yapmak suretiyle mutlak konfigürasyonunu belirlemişlerdir. (2R,3R)-(-)-mentil glisidatın, ¹H NMR spektrumunda yüksek alana kaymış mentil hidrojenine ait dublet pikin kimyasal kayma değeri 0.30 ppm civarında çıkması cis-(-)-mentil glisidatların karakteristik farkıdır. Çünkü aynı hidrojene ait değer (2S,3S)-(-)-mentil glisidat için 0.61 ppm civarındadır. Bu söylediklerimizin tam tersi cis-(+)-mentil glisidatlar için de geçerlidir. Yani, 0.61 ppm deki pik (2R,3R)-(+)-mentil glisidata ait iken, 0.30 ppm deki pik (2S,3S)-(-)-mentil glisidata aittir.

Mutlak konfigürasyonla bilinen bileşiklere dönüştürmek sureti ile kıyaslanarak onaylanmıştır.

İlk etapta ele geçen diastereoizomerlerin saflaştırılması için uygun çözücü seçimi yapılmıştır. Bu amaçla; etil asetat, metanol, etanol, asetonitril, petrol eteri, dietileter gibi çözücüler denenmiştir. Sonuçta en uygun çözücü olarak asetonitril tespit edilmiştir. Bu amaca uygun olarak aşağıdaki Tablo 4.1.2.'de verilen denemeler gerçekleştirilmiştir.

Darzen epoksidasyonu ile elde edilen (2R,3R):(2S,3S) **2-3a** diastereomerik karışım her defasında 60:40 oranı muhafaza edilerek sentezlenmiştir. Aşağıda Tablo 4.1.2. ve Tablo 4.1.3.'de verilen denemeler sonucunda; bu iki diastereomerin 60:40 oranında kararlı bir kristal örgüsü yaptığı ve bu dengenin bozulması halinde ancak saf diastereomerler ele geçirebileceği anlaşılmıştır.

Tablo 4.1.2.'de verilen denemeler asetonitril:su karışımı ile yapıldığı için az da olsa maddeyi geri kazanma esnasında kayıplar olabilmektedir.

Oda sıcaklığında ve asetonitril:su karışımında yapılan denemeler için genel prosedür: Karışım önce belirtilen miktardaki asetonitril içinde yaklaşık 70 °C'deki su banyosunda çözülür. Üzerine Tablo 4.1.2.'deki belirtilen oranlarda su eklenir. Daha sonra çözelti sarsılmadan oda sıcaklığında bekletilir. Oluşan kristaller süzülerek kurutulur ve ¹H NMR ile oran tespiti yapılır.

Tablo 4.1.2. (2R,3R):(2S,3S) **2-3a** Diasteromerik Karışımların Oda Sıcaklığında Kristallendirme Yöntemiyle Saflaştırılmaları

Başlangıç Oranı (2R,3R):(2S,3S) (%)	Asetonitril:Su Oranı (ml)	Ele geçen kristal % olarak	Ele geçen kristal (2R,3R):(2S,3S) (%)	Kristallenme İçin Geçen Süre (saat)
60:40	10:2	15	97:3	2
60:40	10:3	25	96:4	2
60:40	10:4	30	85:15	2
85:15	12.6:3.8	47	99:1	2
40:60	11:2.2	13	0:100	4
20:80	10:2.6	48	0.4:99.6	5

Not: Her aşamada başlangıç madde miktarı sabit tutularak 1 g alınmıştır.

Tablo 4.1.2.'de yapılan denemelerde su olması nedeniyle madde kaybının olduğunu belirtmiştik. Bu kayıpları önlemek amacıyla kristallendirme işlemini -45 °C'de sadece asetonitril içinde yapmayı hedefledik. Bu amaçla aşağıda Tablo 4.1.3.'de verilen denemeleri gerçekleştirdik. Bu yöntemle de saflaştırma yapılabildiğini tespit ettik. Hem de artık hiçbir madde kaybı olmaksızın ham olarak ele geçen darzen ürününü diastereomerlerine ayırabiliyorduk.

Tablo 4.1.3. (2R,3R):(2S,3S) **2-3a** Diasteromerik Karışımların -45 °C'de Kristallendirme Yöntemiyle Saflaştırılmaları

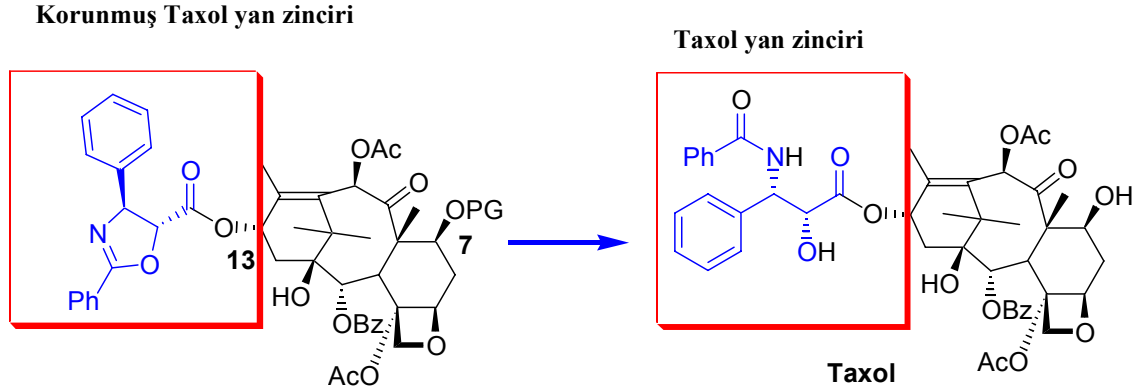
Başlangıç Oranı (2R,3R):(2S,3S) (%)	Asetonitril (ml)	Ele geçen kristal % olarak	Ele geçen kristal (2R,3R):(2S,3S) (%)	Kristallenme İçin Geçen Süre (dk)
60:40	10.8	35	68:32	30
52:48	11.5	30	76:24	30
70:30	13	20	97:3	45

55:45	14	10	4:96	45
50:50	14	37	12:88	45

Not: Her aşamada başlangıç madde miktarı sabit tutularak 1 g alınmıştır.

Yeni hazırlanan cis-3-arılgısidatların mutlak konfigürasyonlarının kanıtı için, bilinen (4S,5R)-2,4,-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asit (+)-**8** (Taxol yan zincir öncüsü) ve onun enantiyomeri (-)-**8**'a dönüştürülmüştür.

4.2. Taxol Yan Zincir Öncüsü (+)-8 ve Enantiyomerinin (-)-8 Sentezi



Şekil 4.2.1. Taksolün yarı sentezinde yaygın olarak kullanılan son basamağı

2a,h ve **3a,h** fenil glisidatlar benzonitril ile (Ritter reaksiyonu) bir asit varlığında ve aşağıda Tablo 4.2.1. de belirtilen reaksiyon şartlarında her bir bileşik ayrı ayrı etkileştirilerek karşılık gelen **4/6** ve **5/7** karışımları sentezlendi (Şekil 4.2.2. ve Şekil 4.2.3.).

Literatürde (Chanteloup ve ark., 2005) **4h** ve **(+)-8** bileşiklerinin olması **4a**, **6a**, **5a** ve **7a** bileşiklerinin karakterizasyonunda bize yardımcı oldu.

Reaksiyon, epoksit halkasına benzonitrilin zıt yönden saldırısı ile ilerlediğinde **4/5** trans-oksazolinleri vermektedir. Yarış halinde olan bir diğer ürün ise epoksit halkasının konfigürasyonunun korunması ile oluşan **6/7** cis-oksazolinlerdir. %85 H₃PO₄ en iyi trans:cis oranını sağlayan asit olurken, %72 HClO₄ asit seçilirse cis-oksazol oluşumu daha tercihli olmaktadır.

Tablo 4.2.1. trans ve cis- Mentil-2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilatların sentezleri

Asit ^a	Reaksiyon Sıcaklığı (°C)	Dönüşüm (%)	<i>trans:cis</i>
%50 BF ₃ -eter/CH ₂ Cl ₂	-78	100	2:1 ^b
%50 BF ₃ -eter	Oda sıcaklığı	100	2:1
CF ₃ CO ₂ H	Oda sıcaklığı	100	2:1
%98 H ₂ SO ₄	Oda sıcaklığı	100	2.6:1
%85 H ₃ PO ₄	Oda sıcaklığı	100	4:1

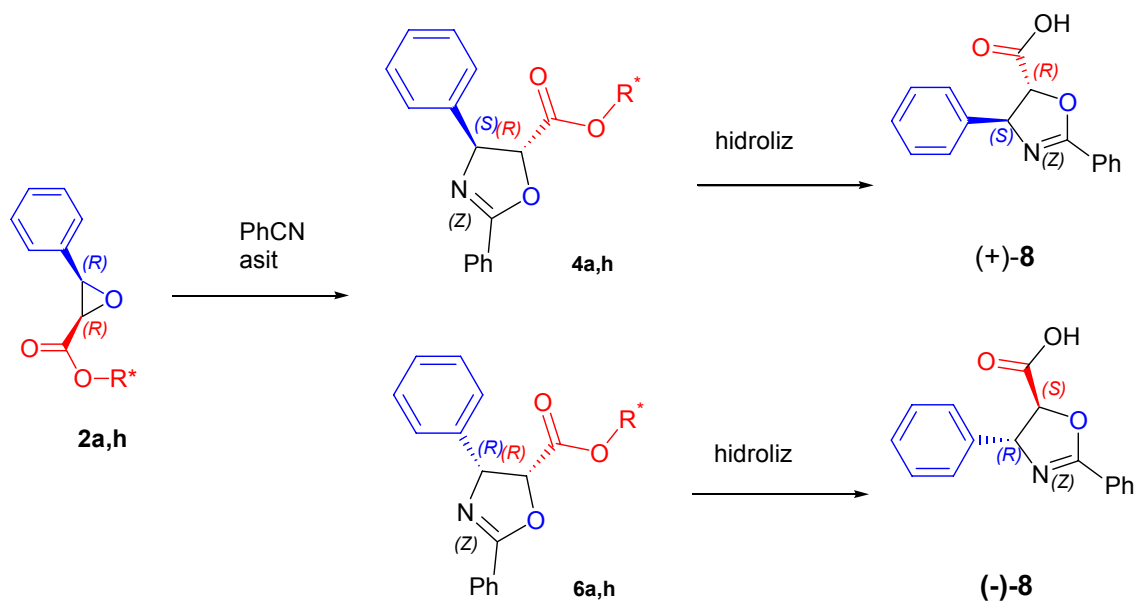
MeSO ₃ H	Oda sıcaklığı	100	2.4:1
CF ₃ SO ₃ H	Oda sıcaklığı	100	2.4:1
%72 HClO ₄	Oda sıcaklığı	100	1.9:1
%60 HClO ₄	Oda sıcaklığı	80	2.1:1
%40 HClO ₄	Oda sıcaklığı	54	3:1
%20 HClO ₄	Oda sıcaklığı	46	1.7:1

^a Rasemat karışım **2-3a,h** (0.3 mmol), benzonitrile (1 mL) ve asit (0.2 mL) oda sıcaklığında 4 saat bırakıldı. ^bKarışım oranı ve diğer oranlar ¹H NMR spektroskopisi ile hesaplandı.

HClO₄ içinde **2/3a,h**'ın dönüşüm oranı asitin konsantrasyonu ile doğru orantılı artmaktadır. En yüksek *trans* diastereomer oluşumu %40 konsantrasyonda HClO₄ asit kullanılırsa gerçekleşmektedir.

Enantiyosaf (2*R*,3*R*)-mentil 3-fenilglisidatlar **2a,h** (Şekil 4.2.2.) BF₃-eter beraberinde -78 °C'de ve CH₂Cl₂ içinde benzonitril ile etkileştirildiğinde *trans* mentil 2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilatlar **4a,h** ve *cis* mentil 2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilatlar **6a,h** oluşmaktadır.

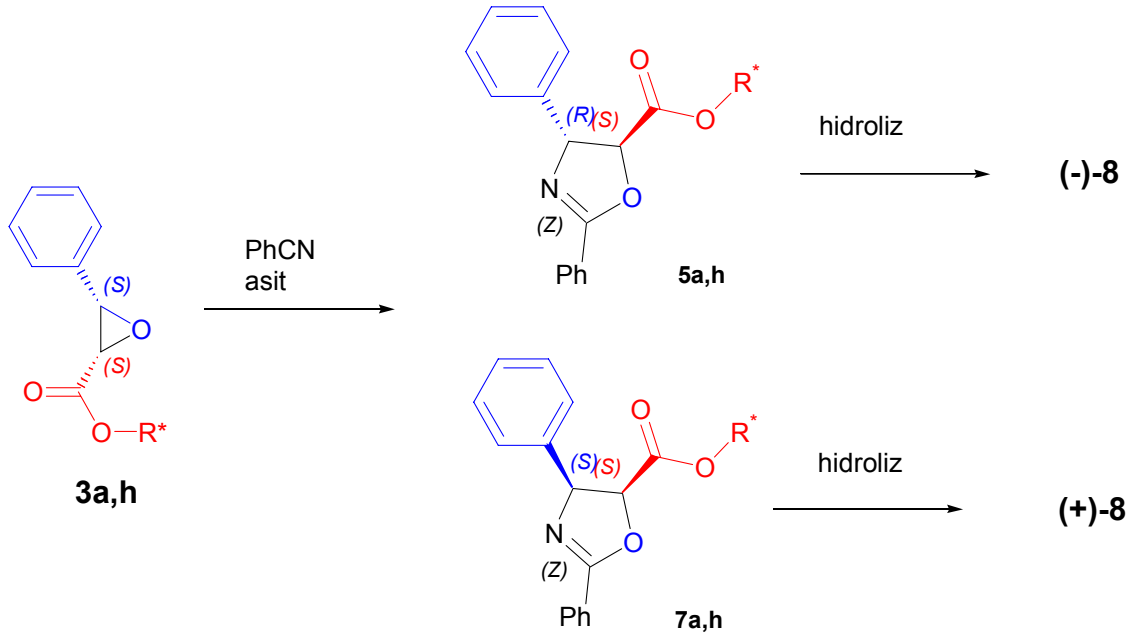
4a,h'ın hidrolizi taxol yan zincir öncüsü olan (4*S*,5*R*)-2,4-dienil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asit (+)-**8**'i, **6a,h**'ın hidrolizi ise taxol yan zincir öncüsünün enantiyomeri olan (4*R*,5*S*)-2,4-dienil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asit (-)-**8**'i vermektedir.



Şekil 4.2.2. (2R,3R)-mentil 3-fenilglisidatların **2a,h** Taxol yan zincir öncüsüne ve enantiyomerine dönüştürülmesi

Enantiyosaf (2S,3S)-mentil 3-fenilglisidatlar **3a,h** (Şekil 4.2.3.) BF_3 -eter beraberinde $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 'de ve CH_2Cl_2 içinde benzonitril ile etkileştirildiğinde *trans* mentil 2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilatlar **5a,h** ve *cis* mentil 2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilatlar **7a,h** oluşmaktadır.

7a,h'ın hidrolizi taxol yan zincir öncüsü olan (4S,5R)-2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asit (+)-**8**'i, **5a,h**'ın hidrolizi ise taxol yan zincir öncüsünün enantiyomeri olan (4R,5S)-2,4-difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asit (-)-**8**'i vermektedir.



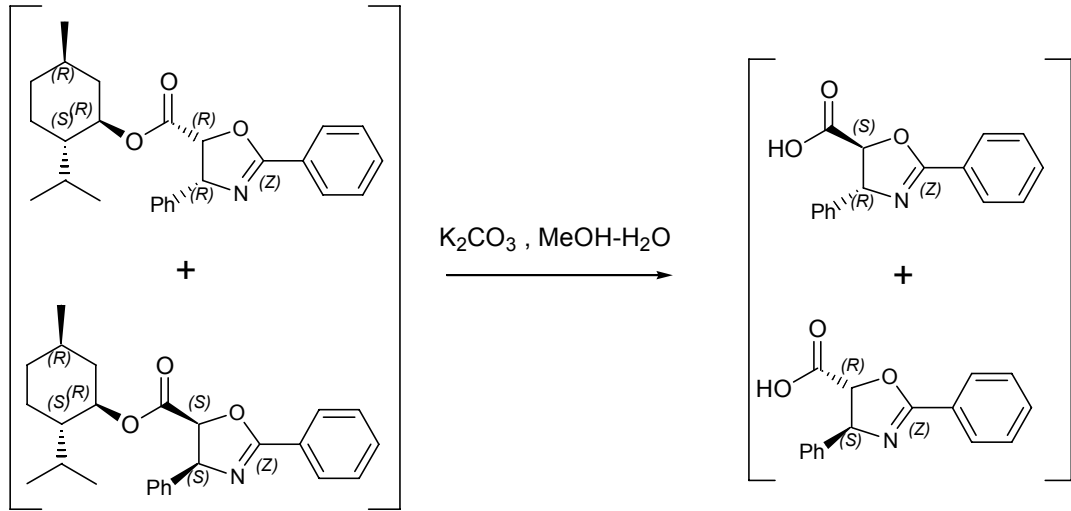
Şekil 4.2.3. (2S,3S)-mentil 3-fenilglisidatın **3a,h** enantiyosaf oksazolin karboksilik asitlere **8**. dönüşümü

Böylece her halukarda ele geçecek olan oksazolin karboksilatları kullanarak Taxol yan zincir öncüsünü (+)-**8** ve onun enantiyomerini (-)-**8** sentezlemek mümkün olabilmektedir.

(4R,5R)-(4S,5S)-2,4-Difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asitlerin **6/7a,h** bazik ortamda hidrolizi C-5'in epimerleşmesi sonucu ortamda sadece trans-oksazol-5-karboksilik asitleri verdiği yapılan ^1H NMR deneyleri ile kanıtlanmıştır.

Bu deneyi yapmaktaki asıl amacımız, (4R,5R) veya (4S,5S)-oksazol karboksilatların karışım içerisinde hidrolizleri esnasında herhangi birinin tamamen tükenmesi ile diastereomerik saflaştırma yapabilmektir. Ancak hidroliz grafiğinde de görüldüğü üzere hidroliz; oluşum hızlarına bağlı olarak eş zamanlı gerçekleşmektedir.

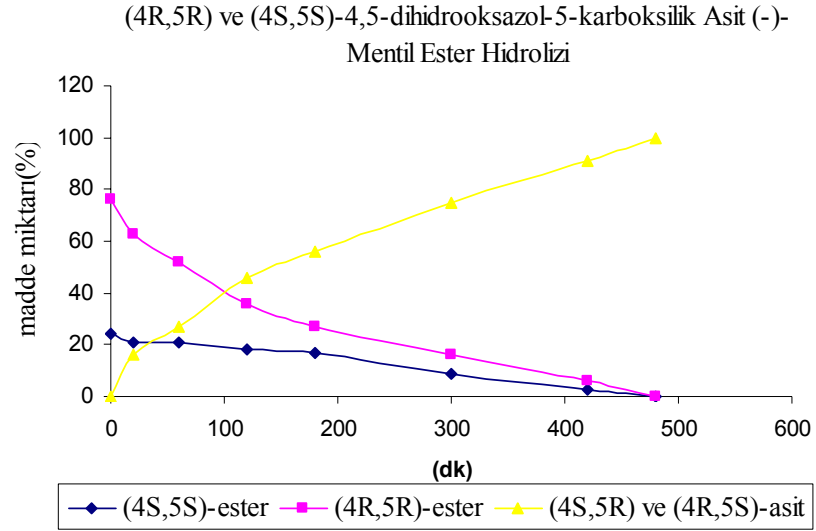
Tablo 4.2.2. de verilen değerler hidrolizin ^1H NMR ile takibi sonucunda elde edilerek grafiğe geçirilmiştir.



Şekil 4.2.4. (4R,5R)-(4S,5S)-2,4-Difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asit (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metilsikloheksil ester **6/7a** hidrolizi

Tablo 4.2.2. (4R,5R)-(4S,5S)-2,4-Difenil-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asit (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metilsikloheksil ester **6/7a** hidrolizi

Zaman(dk)	(4S,5S)-ester	(4R,5R)-ester	(4S,5R)ve(4R,5S)-asit
0	24	76	0
20	21	63	16
60	21	52	27
120	18	36	46
180	17	27	56
300	9	16	75
420	3	6	91
480	0	0	100

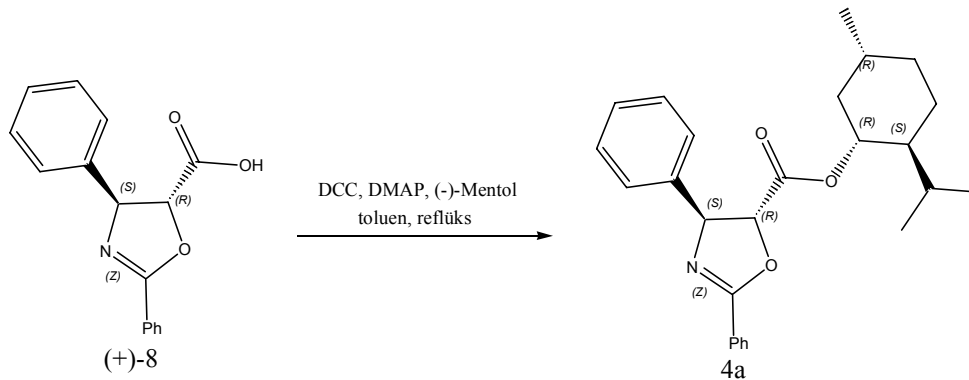


Şekil 4.2.5. (4R,5R)-(4S,5S)-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asit (-)-Mentil ester **6/7a** hidrolizi

6/7a,h bileşiklerinin sadece C-5 pozisyonundan epimerleşmesi sayesinde cis-mentil glisidat enantiyomerlerinin hepsinden uygun kullanılmaları neticesinde taxol yan zincir sentezi gerçekleştirilebilmektedir.

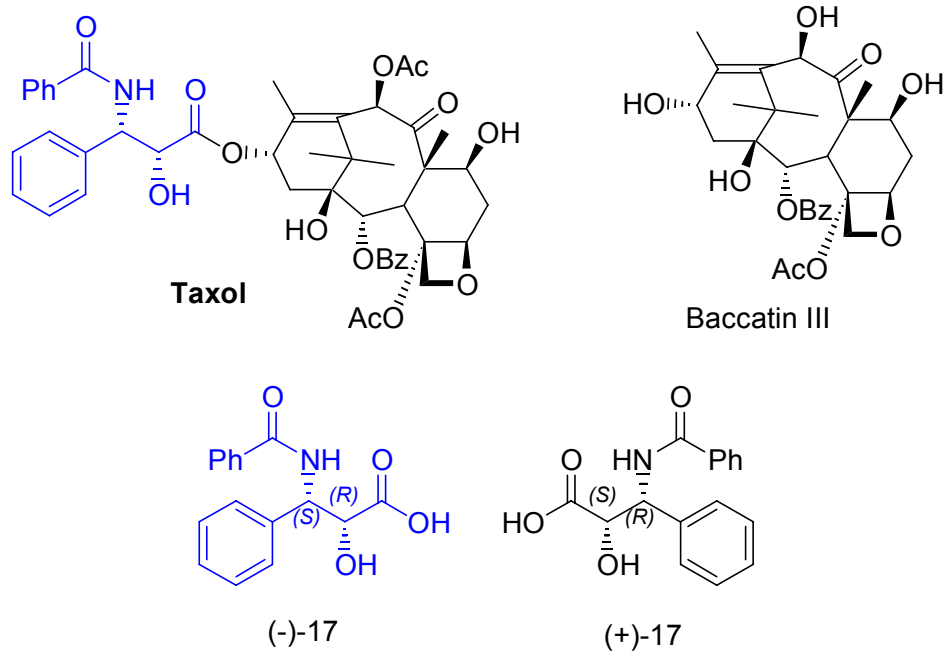
Enantiyomerlerin ve asitlerin Tablo 4.2.1.'den uygun kombinasyonları ile tercih edilen ürünün veriminin optimizasyonu sağlanabilmektedir.

Taxol yan zincir öncüsü (+)-**8**, DCC ve DMAP beraberinde (-)-mentol ile toluen içinde etkileştirildiğinde elde edilen bileşiğin ¹H NMR verileri Şekil 4.2.2.'deki reaksiyona göre elde edilen **4a** bileşiği ile tamamen aynıdır.

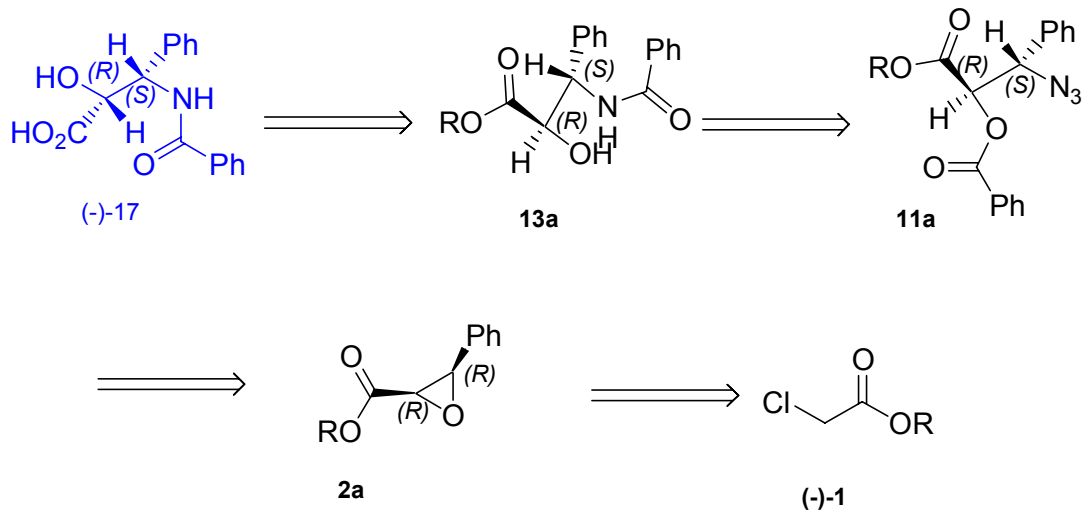


Şekil 4.2.6. (4S,5R)-4,5-dihidrooksazol-5-karboksilik asit (-)-Mentil esterinin **4a** sentezi

4.3. Taxol Yan Zinciri (-)-17 ve Enantiyomerinin (+)-17 Sentezi



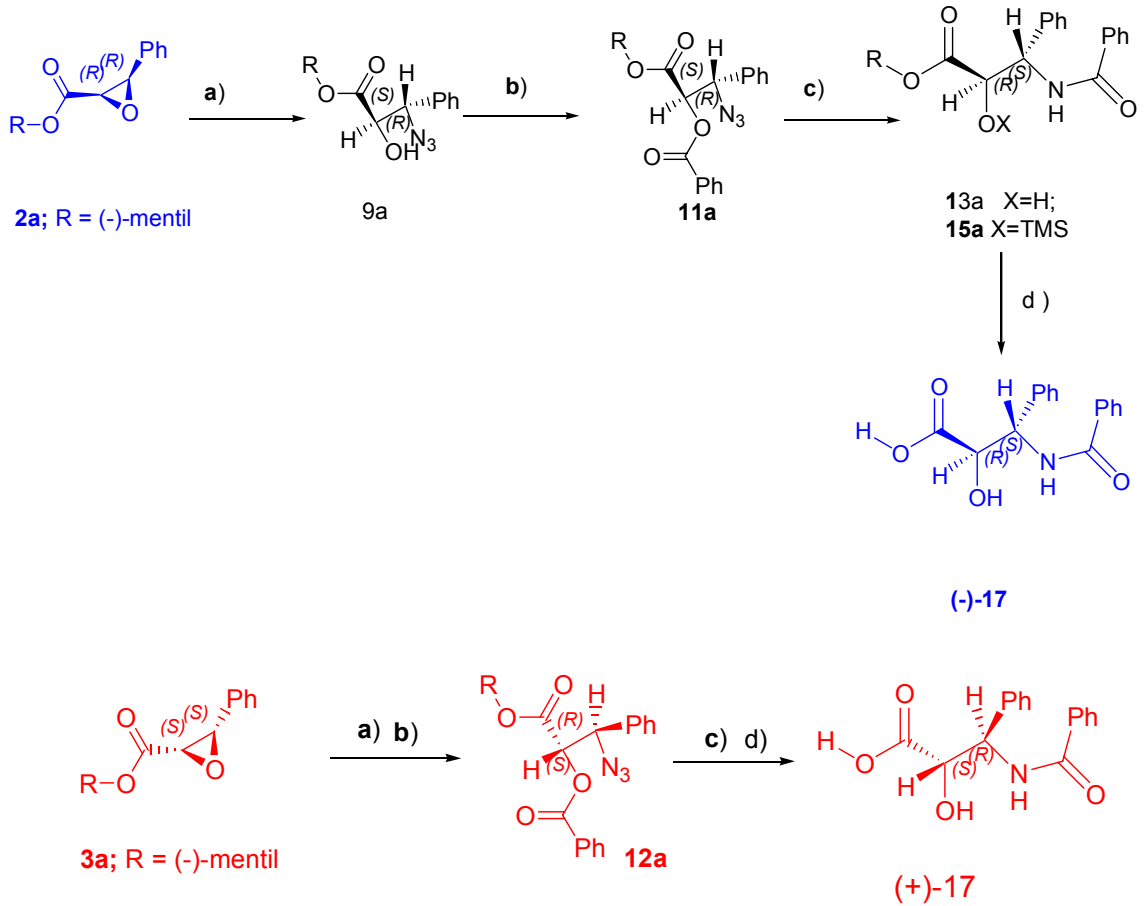
Şekil 4.3.1. Taxol, baccatin III ve taxol yan zincir enantiyomerlerinin yapıları



Şekil 4.3.2. Taxol yan zincirinin retrosentetik analizi; R= (-)-mentil

Taxol yan zincirin sentezine dair retrosentetik planımız Şekil 4.3.2.'de tarif edilmiştir. Taxol yan zinciri (-)-17, azidin **11a** indirgenmesi ile oluşturulan mentil esterinin **13a** hidrolizi sonucunda elde edilmiştir.

Mentil glisidatın **2a**, önce azitlenmesi ile azido alkole **9a**, sonra benzoillenmesi sonucunda benzoillenmiş azid **11a** oluşturulmuştur.



Reagent ve şartlar: (a) NaN_3 , DMF-etilformat, 60°C , 90 saat (b) DMAP, benzoil klorür, CH_2Cl_2 , oda sıcaklığı; 2 saat, (c) 5eq Zn-TMSCl, THF, reflüks, 24 saat (d) KOH, TBAHS, THF, oda sıcaklığı, 24 saat.

Şekil 4.3.3. 2a ve 3a'dan Taxol yan zincir ve enantiyomerinin sentezi

Bileşik **11a**, 5 eq Zn ve Me_3SiCl ile THF içinde 24 saat reflüks edildiğinde; (-)-mentil-3-benzamido-2-hidroksi-3-fenilpropanoat **13a** ve (-)-mentil-3-benzamido-3-fenil-2-(trimetilsililoksi)propanoat **15a** karışımı oluşur. Oluşan **13a** ve **15a**, KOH ile THF içinde ve faz transfer katalizörü beraberinde etkileştirildiğinde karşılık gelen saf enantiyomer (2R, 3S)-3-benzamido-2-hidroksi-3-fenilpropanoik asiti (-)-**17** verir.

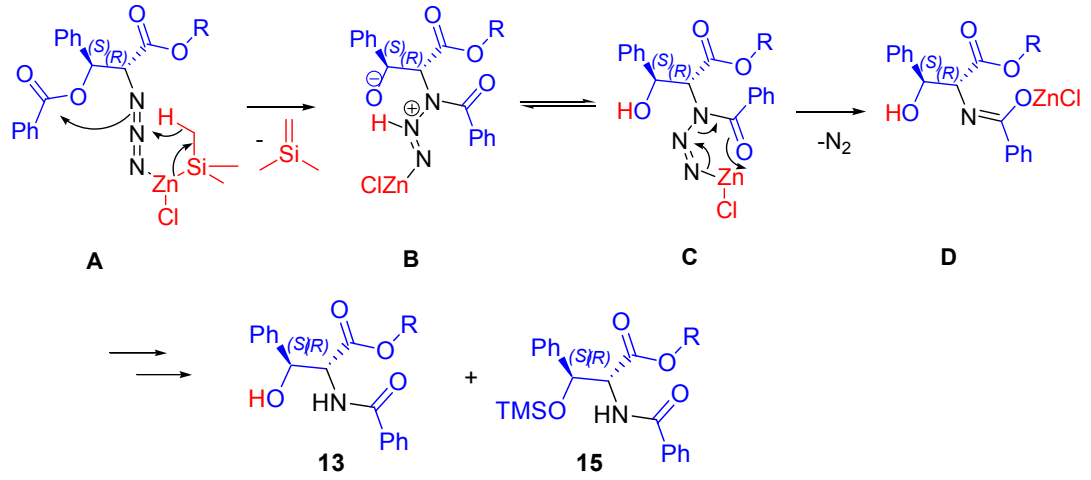
Taxol yan zinciri (-)-**17** ve enantiyomerinin (+)-**17** sentezleri için uygun olacağını düşündüğümüz ve sentetik açıdan önem arzeden bir diğer çalışmamızda; fenilglisidatların **2-3a** (60/40) karışımları one-pot prosedürle önce NaN_3 ile etkileştirilmiş, sonra benzoillenmiştir. Oluşan **11-12a** bileşikleri oda sıcaklığında

metanol içinde kristallenmeye alınmıştır. **11a** ve **12a** saf olarak ayrı ayrı kristallendirilmiştir.

Ele geçen **11a** ve **12a** bileşikleri iki adımda karşılık gelen (-)-**17** ve (+)-**17** bileşiklerine yüksek verimlerle dönüştürülebilmektedir.

Ayrıca (-)-**17** ve (+)-**17**, Şekil 4.3.3.'te gösterildiği gibi kristallendirme yöntemiyle ayrıştırılan diastereosaf **2a** veya **3a** bileşiklerinden yola çıkılarak sentezleri de ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir.

4.4. Azidlerin TMSCl/Zn Beraberinde İndirgenmeleri



Şekil 4.4.1. Azidlerin **11**, **12** Zn-TMSCl ile indirgenmesinin muhtemel mekanizması

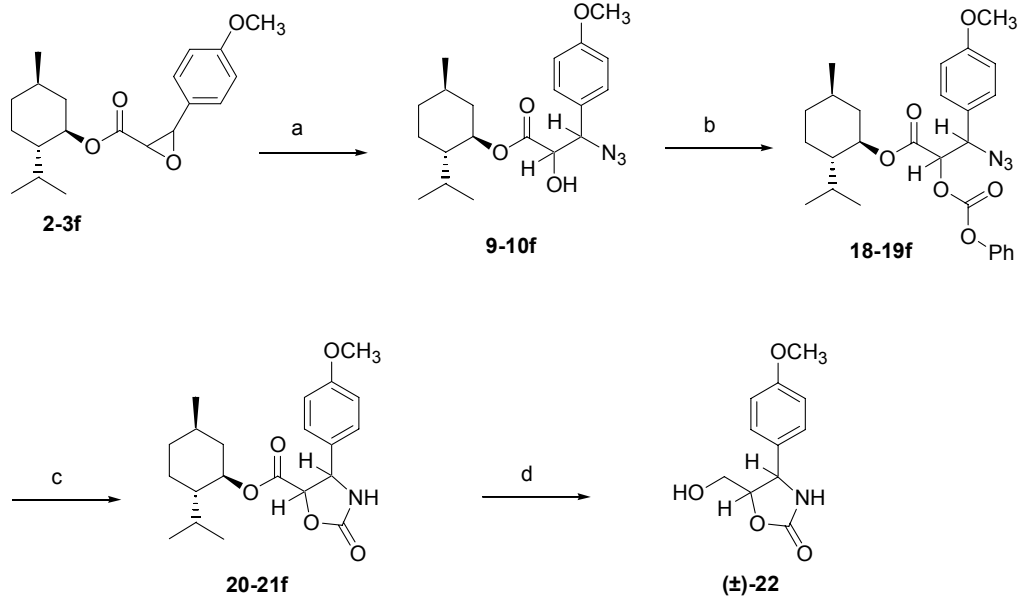
11a'nın **13a** ve **15a** bileşiklerine olası dönüşüm mekanizması Şekil 4.4.1.'de açıklanmıştır. Öncelikle, TMSCl'deki silisyuma Zn tarafından tek elektron transferi ile ClZnSiMe₃ oluşmaktadır. Uç azot tarafından metal atomu ile azidin **11a** oluşturduğu koordinasyon neticesinde **A** ara ürünü oluşur. **A** ara ürünü oluşur oluşmaz eş zamanlı olarak dimetil(metilen)silan elimine edilerek **B** yapısı oluşur. **B** ile **C** arasında oluşabilecek muhtemel bir denge sonrası **C** yapısı altı üyeli geçiş hali üzerinden N₂ elimine ederek **D** yapısı oluşmaktadır. Son olarak ortamda bulunan aşırı TMSCl ile hidroksil grubunun silillenmesi sonucu **15a** yapısı, bu yapının hidrolizi ile silillenmemiş olan **13a** bileşiği elde edilmiş olur.

Böylece, (-)-mentil haloasetat ile benzaldehitin cis diastereoselektif asimetrik Darzen kondenzasyonundan elde edilen bu bileşikler taxol yan zinciri ve enantiyomerlerinin sentezinde kullanılabilir.

İlk defa, Zn-TMSCl sisteminde azidlerin yüksek verimlerle indirgenmesi tarafımızdan sağlanmıştır.

Bu indirgenme ile oluşan **13a** ve **15a** bileşiklerinin KOH ile THF içinde ve faz transfer katalizörü (TBAHS) eşliğinde hidrolizi sonucunda karşılık gelen enantiyosaf taxol yan zinciri ve enantiyomeri yüksek verimlerle elde edilmiştir.

4.5. Cytoxazone Sentezine Yönelik Yapılan Çalışmalar



Reagent ve Şartlar: (a) NaN_3 , MeOH-Su, etilformat, 60°C , 40 saat (b) Fenil klorformat, piridin, oda sıcaklığı, CH_2Cl_2 , 5 saat (c) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$, Zn, THF, reflux, 5 saat; (d) NaBH_4 , MeOH, 0°C , 40 saat

Şekil 4.5.1. 4-epi ve 5-epi-Cytoxazone sentezi

Literatürde Cytoxazone sentezine yönelik çok sayıda yapılmış çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmalar incelendiğinde görülmektedir ki glisidatlar üzerinden yapılan sentezlerin yaklaşık %90'ı trans-glisidat kullanımı ile gerçekleşmektedir. Bizim Cytoxazone sentezine yönelik çalışmalarımız cis-glisidatlardan yola çıkarak gerçekleştirilmektedir.

Bölüm 4.1'de anlatılmış olan **2-3a** diastereomerik karışımın kristallendirme yöntemiyle diastereomerlerine ayrıştırılması gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla **2-3f** diastereomerik karışım benzer koşullarda kristallendirmeye tabi tutuldu. Ancak yapılan bütün denemeler sonucunda saf diastereomer yerine karışım şeklinde kristallenme gerçekleştiğinden dolayı ayrıştırma yapılamadı.

2-3f diastereomerik karışım öncelikle NaN_3 ile MeOH-Su içinde 60°C 'de etkileştirilerek karşılık gelen **9-10f**'ye dönüştürülmüştür. Daha sonra **9-10f**, fenil klorformat ile piridin beraberinde CH_2Cl_2 içinde **18-19f** bileşiğine dönüştürülmüştür. Bu aşamada **11-12a** karışımında yaptığımız gibi metanol içinde diastereomerlerine

ayrıştırmak için kristallendirmeye bıraktık. Ancak her türlü denemeler sonucunda kristallenme gerçekleşmedi. Sentezlenen **18-19f** bileşiği tarafımızdan geliştirilmiş olan Zn-TMSCl sisteminde azidlerin indirgenmesi reaksiyonuna tabi tutularak karşılık gelen **20-21f** karışımına dönüştürülmüştür.

Son aşamada ise **20-21f** karışımının NaBH₄ ile metanol içinde indirgenmesi sonucunda 4-epi-(4S,5R)-cytoxazone (-)-**22** ve 5-epi-(4R,5S)-cytoxazone (+)-**22** karışım olarak sentezlenmiştir.

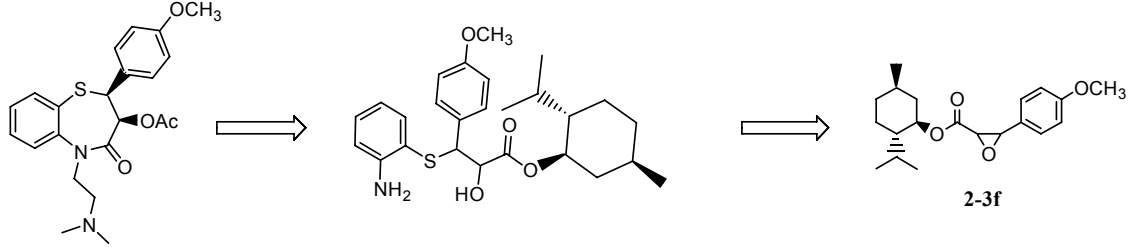
Kristallenme tekniği ile ayrıştırılamayan (\pm)-**22** enantiyomerik karışım farklı tekniklerle ayrıştırılabilir. Veya bir önce aşamadaki **20-21f** diastereomerik karışım uygun koşullarda kiral kolonlu preparatif HPLC ile veya enzimler ile ayrıştırılabilir.

Aslında (Carter ve ark., 2003) yapmış oldukları bir çalışmada, cytoxazone'un bütün stereoisomerlerinin eşdeğer biyoaktiviteye sahip olduklarını kanıtlamışlardır. Dolayısıyla saf enantiyomer yerine rasemik karışımlarında kullanılabileceğini önermişlerdir.

Son bir kaç yılda çıkan bazı çalışmalarda cytoxazone sentezi direk rasem şekliyle gerçekleştirilmektedir. Bütün bunlar bizim sentezlemiş olduğumuz rasemik karışımında saflaştırılmaksızın kullanılabileceğinin birer kanıtıdır.

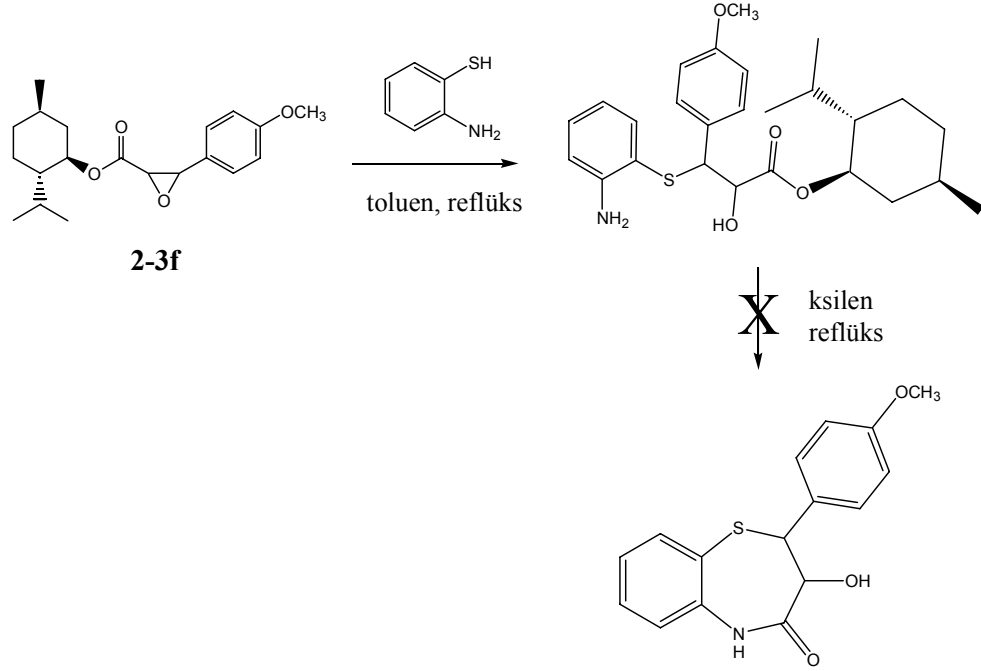
4.6. Diltiazem Sentezine Yönelik Yapılan Çalışmalar

Tez önerisinde sentezlemeyi planladığımız Diltiazemin cis-fenilglisidatlardan yola çıkılarak yapılacak retrosentez şeması aşağıda verilmiştir.

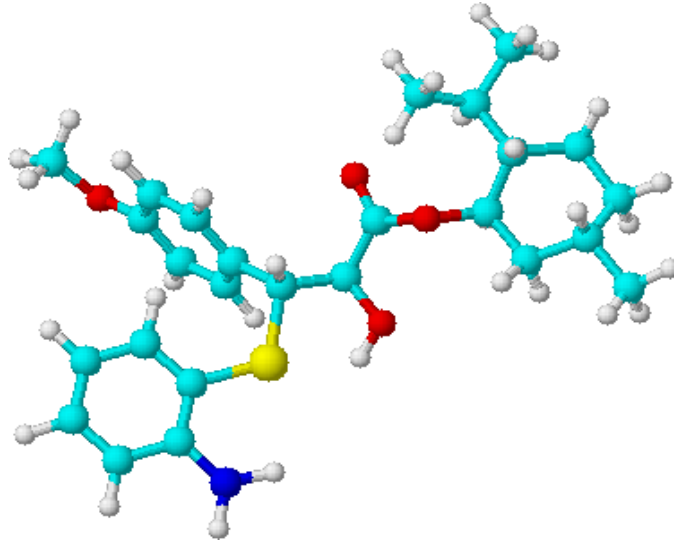


Şekil 4.6.1. Diltiazem sentezine yönelik retrosentez plan

Diltiazem, literatürde trans-fenilglisidatlardan yola çıkılarak sentezlenmiştir. Bizde yaptığımız planlar neticesinde sentezlemiş olduğumuz cis-fenilglisidatlardan **2-3f** yola çıkarak Diltiazemi sentezlemeyi amaçladık. Öncelikle **2-3f** karışımı diastereomerlerine ayırıştırmak için **2-3a,h** benzeri denemeler yaptık. Ancak diastereomerik karışımı saflaştırma konusunda başarı sağlanamadı. Bu durumda Diltiazem sentezine diastereomerik karışım ile başlandı. İlk önce Şekil 4.6.2'deki reaksiyon **2-3f** ile 2-aminotiyofenol arasında literatür bilgileri ışığında gerçekleştirildi. İzole edilmeksizin, halkalaşma ürünü olan 3-Hidroksi-2-(4-metoksi-fenil)-2,3-dihidro-5H-benzo[*b*][1,4]tiyazepin-4-on bileşiğinin oluşumuna dair şartlar hazırlanarak reaksiyon devam ettirildi. Ancak defalarca yapılan denemeler sonucunda halkalaşmanın gerçekleşmediği gözlemlendi. Reaksiyon ortamında 3-(2-Amino-fenisülfanil)-2-hidroksi-3-(4-metoksi-fenil)-propiyonik asit 2-izopropil-5-metil-sikloheksil esterinin varlığı ^1H NMR spektroskopisi ile tespit edildi.



Şekil 4.6.2. 2-3f'den Diltiazem sentezine yönelik yapılan çalışmalar



Şekil 4.6.3. 3-(2-Amino-fenisülfanil)-2-hidroksi-3-(4-metoksi-fenil)-propiyonik asit 2-izopropil-5-metil-sikloheksil esterin enerji minimize edilmiş hali

Tiyazepin-4-on halkasının oluşmamasının altında yatan neden muhtemelen mentil grubunun sterik engelinden dolayı Şekil 4.6.3. halkalaşma basamağında sıkıntı çıkmasıdır. Şayet bu durum bir şekilde aşılmış olsa bile, diastereomerik karışım ile başlanan sentez sonucunda ele geçecek olan enantiyomerik karışımın herhangi bir sentetik değeri olmayacağından dolayı Diltiazem sentezine yönelik çalışmalar sonlandırıldı.

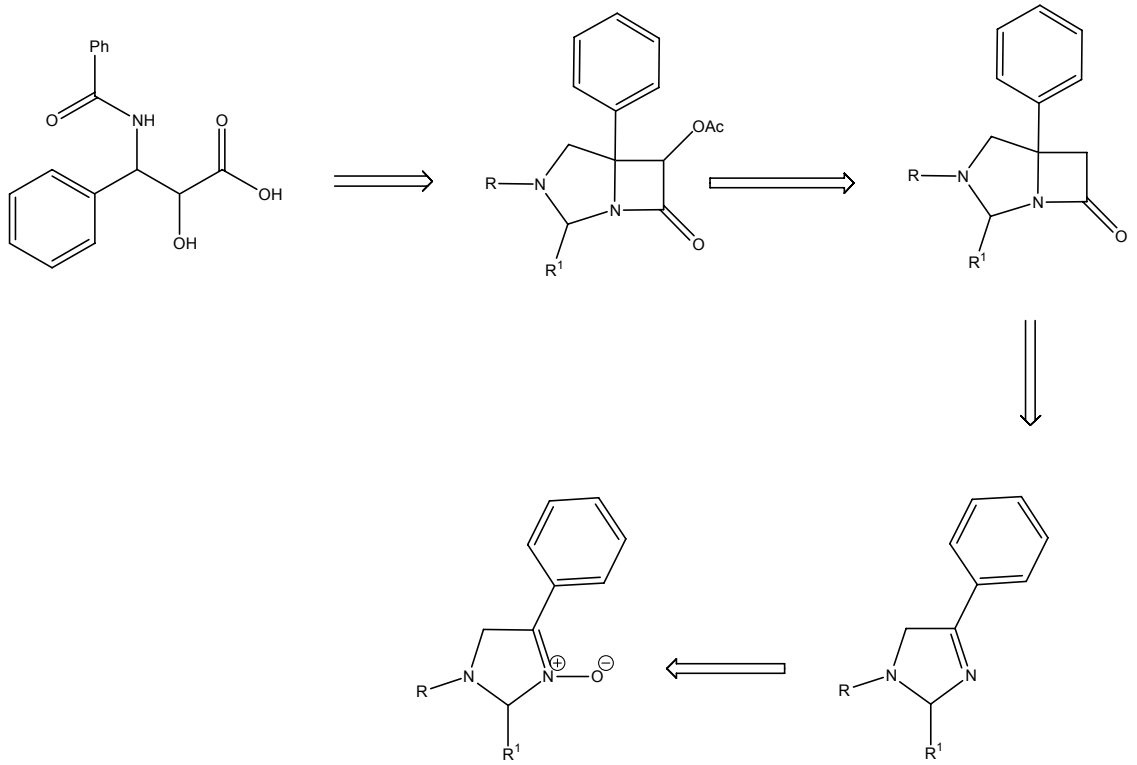
4.7. İmidazolin-3-Oksitlerin Kiral Reformatsky Reagentleri ile Reaksiyonları

Triaril-imidazolin-3-oksitlerden Reformatsky Şartlarında Triaril-tetrahidro-imidazo[1,5-*b*]izoksazol-2-on Sentezleri:

Daha önceki yıllarda yapmış olduğumuz bir çalışmada, imidazolin-3-oksitlerin DMAD ile katılma ürünlerini Reformatsky reagenti ile etkileştirerek karşılık gelen transesterifikasyon ürünlerini sentezlemiştik (Coşkun ve Er, 2003).

Transesterifikasyon ile sonuçlanan bu reaksiyonda ki asıl hedefimiz (C=C) bağına Reformatsky reagentini katarak sitrik ve izositrik asit sentezlerini gerçekleştirmektir. Aynı mantıkla imidazolin-3-oksitleri Zn/BrCH₂CO₂Et ile etkileştirdiğimizde katılma yerine deoksijenasyon ürünü olan imidazolidinler ele geçmiştir.

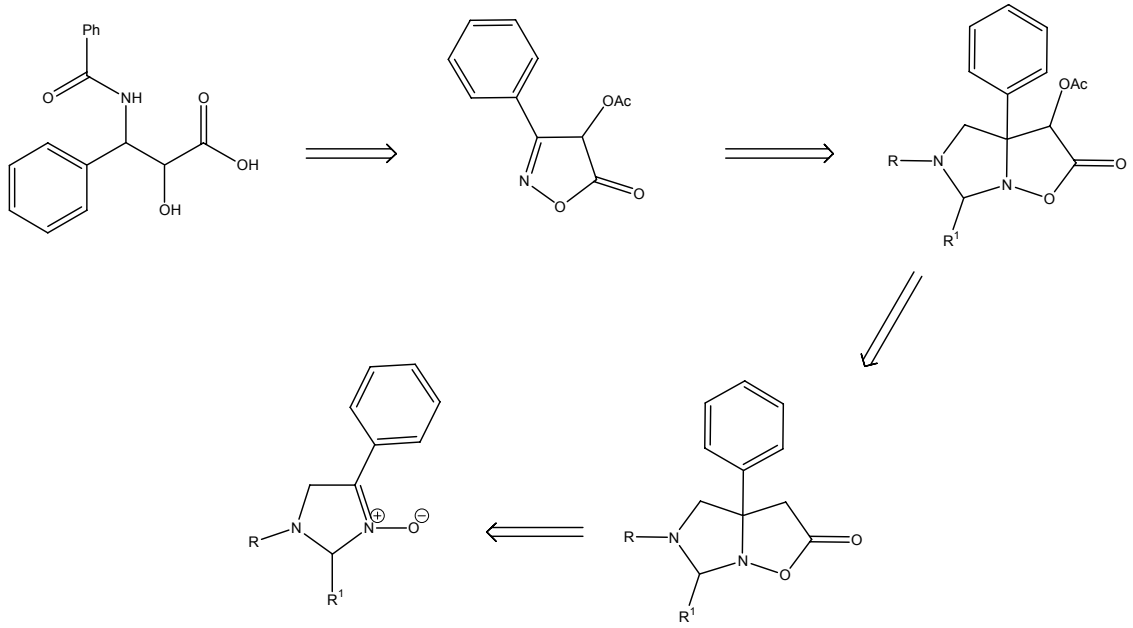
Taxol yan zinciri ve enantiyomerlerinin sentezlerine yönelik farklı bir çalışmanın retrosentez planı Şekil 4.7.1.'de görülmektedir. Bu plan çerçevesinde başlangıç bileşiği olarak kullanmayı düşündüğümüz daha önceki yıllarda grubumuz tarafından ilk defa sentezleri gerçekleştirilen Triaril-imidazolin-3-oksitler bilinen prosedürlere göre sentezlenmiştir (Coşkun ve Asutay, 1997, 1999).



Şekil 4.7.1. Fenilizoserin ve enantiyomerinin imidazolidinler üzerinden retrosentez planı

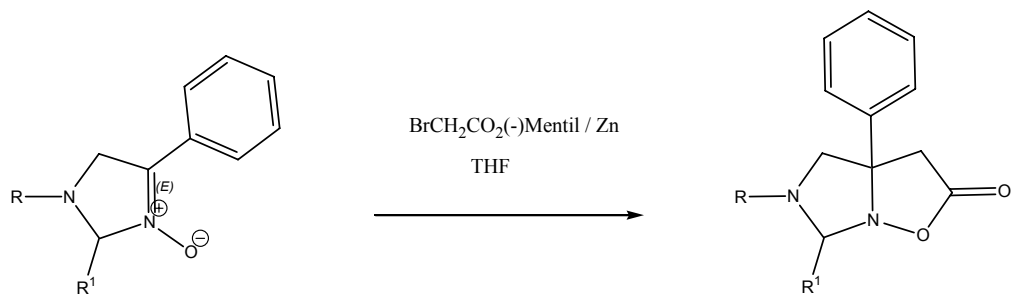
Şekil 4.7.1.'de vermiş olduğumuz retrosentez planı çerçevesinde imidazolin-3-oksitler karşılık gelen deoksijenasyon ürünleri olan imidazolidinlere bölüm 4.8.'de ayrıntılı anlatacağımız yöntem uyarınca dönüştürülmüştür. Elde edilen imidazolidinler reformatsky reagenti ile etkileştirildiğinde (C=N) bağına herhangi bir katılma gerçekleşmediği görülmüştür.

Bu olumsuz deneysel aşama sonrasında tez önerisinde verilmiş olan retrosentez planında küçük bir değişiklik yapılarak Şekil 4.7.2.'deki şekle dönüştürülmüştür.



Şekil 4.7.2. Fenilizoserin ve enantiyomerinin imidazolidin-3-oksitler üzerinden retrosentez planı

Yeni oluşturulan plan çerçevesinde imidazolin-3-oksitler **33** ile Reformatsky reagentini etkileştirdik. Bu amaçla Zn/BrCH₂CO₂Et yerine literatürde bilinen yöntemler uyarınca sentezlenen BrCH₂CO₂(-)-mentil (**27**) bileşiğini Zn beraberinde kullanmaya karar verdik. Yapılan deneyler sonucunda artık deoksijenasyon yerine katılma gerçekleştiğini tesbit ettik.



Şekil 4.7.3. Triaril-imidazolin-3-oksitlerden Reformatsky şartlarında triaril-tetrahidro-imidazo[1,5-*b*]izoksazol-2-on sentezleri

THF içerisinde (-)-mentil bromasetat **27** ile metalik çinkonun etkileştirilmesi sonucunda ele geçen koyu-yeşil renkli organoçinko bileşiği oluşturulduktan sonra

İmidazolin-3-oksitlerin **33** ortama ilavesi ile **23-26** bileşikleri yaklaşık %50 civarındaki verimlerle sentezlenmiştir.

23-26 bileşiklerinin yapılarındaki izoksazolidinon halkasının yerine β -laktam halkası olup olmadığı konusunda karar verebilmek için bazı denemeler yaptık.

Bu amaçla önce reaksiyon takibi esnasında ortamda imidazolidin oluşup oluşmadığını kontrol ettik. Şayet imidazolidin oluşsaydı yapının β -laktam olabileceği yönünde kuşkularımız artacaktı. Reaksiyon esnasında imidazolidin yapısına yani nitronların deoksijenasyon ürünlerine rastlanmadı. Buna ek olarak bölüm 4.8'de açıkladığımız prosedürler gereğince imidazolidin oluşturuldu ve ilgili bileşikler Zn/BrCH₂CO₂(-)-mentil (**27**) ile THF içinde ile etkileştirildi. Beklenen β -laktam oluşumuna dair herhangi bir gelişme kaydedilmedi.

Son olarak yapılan elementel analiz sonuçları da yapının β -laktam yerine izoksazolidinon halkası içerdiğini yani nitron oksijeninin yapıda mevcut olduğunu kanıtlar vaziyettedir.

Ele geçen **23-26** bileşiklerinin fiziksel ve spektral özellikleri Tablo 4.7.1. ve 4.7.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.7.1. Triaril-tetrahidro-imidazo[1,5-*b*]izoksazol-2-on Sentezleri

	R	R¹	Verim(%)	En.(°C)	IR_(C=O)
23	4-MeC ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅	52	122-123	1785
24	4-MeOC ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅	50	119-120	1789
25	4-MeC ₆ H ₄ -	3-NO ₂ C ₆ H ₄	56	75-77	1790
26	4-MeOC ₆ H ₄ -	H-	48	oil	1778

Tablo 4.7.2. Triaril-tetrahidro-imidazo[1,5-*b*]izoksazol-2-onların Optikçe Aktiflik Değerleri

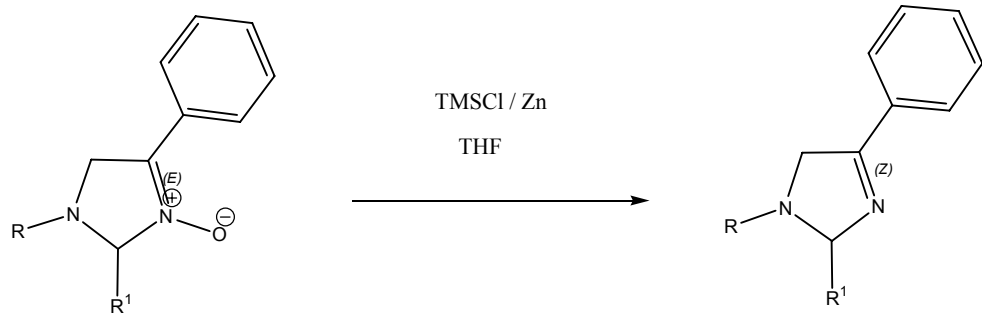
	R	R¹	[α]_D²⁴
23	4-MeC ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅	+127 (c, 0.21; CHCl ₃)
24	4-MeOC ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅	+107 (c, 0.14; CHCl ₃)
25	4-MeC ₆ H ₄ -	3-NO ₂ C ₆ H ₄	+115 (c, 0.13; CHCl ₃)
26	4-MeOC ₆ H ₄ -	H-	+91 (c, 0.35; CHCl ₃)

İleri ki çalışmalarımızda **23–26** bileşiklerinin uygun yükseltgenlerle izoksazolidinon halkasının açillenmesi, takiben imidazolidin halkasının uzaklaştırılması sonucunda taxol yan zincir öncüsü sentezlenmiş olacaktır.

4.8. İmidazolin-3-Oksitlerin Deoksijenasyonu

2,5-dihidro-1H-imidazol Türevlerinin Karşılık Gelen İmidazolin-3-oksit Bileşiklerinden Deoksijenasyon Yöntemiyle Eldesi:

Bölüm 4.7’de bahsedildiği gibi imidazolin-3-oksitleri **33** Zn/BrCH₂CO₂Et ile etkileştirdiğimizde katılma yerine deoksijenasyon ürünü olan imidazolinler ele geçmiştir. Daha sonra deoksijenasyon işleminde, Reformatsky reagentinin hazırlanmasındaki zorlukları göz önünde bulundurarak daha pratik ve yüksek verimlerle sonuçlanabilecek reagent arayışına yöneldik. Bu amaçla ilk defa azidlerin indirgenmesinde tarafımızdan kullanılan TMSCl/Zn sistemini denedik.



Şekil 4.8.1. 2,5-dihidro-1H-imidazol türevlerinin karşılık gelen imidazolin-3-oksit bileşiklerinden deoksijenasyon yöntemiyle eldesi.

Genel olarak nitronların deoksijenasyonu literatürde çok farklı reagentler ile yapılmaktadır. Bunlardan bazıları, sülfür, sodyum hidrojentellür, tributilkalayhidrür, Pd/C, tetrahidromolibdat ve Zn-AlCl₃ olarak verilebilir.

Bölüm 4.7’de açıklandığı gibi imidazolin-3-oksitler sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşikler, 5 eq Zn-TMSCl beraberinde THF içinde ısıtılması sonucunda 2 saat zarfında kantitatif olarak karşılık gelen 2,5-dihidro-1H-imidazol ve türevlerine **28-32** başarı ile dönüştürülmüştür.

Tablo 4.8.1. 2,5-dihidro-1H-imidazol Türevlerinin Sentezleri

	R	R ¹	Verim(%)	En.(°C)
28	4-MeOC ₆ H ₄ -	4-MeOC ₆ H ₄ -	100	153-154
29	4-MeC ₆ H ₄ -	4-MeOC ₆ H ₄ -	100	175-177
30	4-MeOC ₆ H ₄ -	3-NO ₂ C ₆ H ₄ -	100	183-185
31	4-MeOC ₆ H ₄ -	H-	100	128-129
32	4-MeC ₆ H ₄ -	H-	100	118-120

Grubumuzun daha önceki yıllarda yayınlamış olduğu bir çalışmada; **31-35** bileşikleri, nitronların maleimidler ile oluşturulan katılma ürünlerinden sekonder aminler ile halka açılma reaksiyonu sonucunda sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (Coşkun ve ark., 2006).

İlgili bileşiklerin NMR, FT-IR ve elementel analiz sonuçları belirtilen makaledeki değerler ile karşılaştırılarak doğruluğu kanıtlanmıştır.

Sonuç olarak;

*Darzen koşullarında (-)-mentol kiral yardımcı kullanılarak diastereomerik karışım cis-fenilglisidatlar **2-3a-h** sentezlenmiştir.

*Diastereomerik karışım olan cis-fenilglisidatlardan **2-3a,c,h** kristallendirme yöntemiyle diastereomerlerine ayrıştırılmıştır.

***2-3a-h** bileşiklerinin sentezinde sübstitüentlerin etkileri incelenmiştir. cis-Fenilglisidatların sentezinde arilaldehitlerdeki elektron salan grupların (2R,3R) oluşumunu artırdığı, elektron çeken grupların ise (2S,3S) oluşumunu arttırdığı ve bu etkilerin Hammett tipi eşitlik $\log(2/3)X = r_{SI} + \log(2/3)X=H$ ($r = -0.35$) ile lineer korelasyonu kanıtlanmıştır.

*Homokiral epoksitlerin kullanımı ile taxol yan zincir öncüsü (+)-**8** ve enantiyomeri (-)-**8** sentezlenmiştir.

*Ritter reaksiyonunda yan ürün olarak oluşan cis-oksazolin karboksilatların **6/7a,h** hidrolizleri sonucunda C-5 karbonunun epimerleşmesi ile (-)-**8** ve (+)-**8** sentezlenmiştir.

***11-12a** O-benzoillenmiş azidlerin metanol içinde ve oda sıcaklığında kristallendirilmesi ile diastereosaf **11a** ve **12a** bileşikleri elde edilmiştir.

*İlk defa azidlerin indirgenmesinde kullanılan TMSCl/Zn sistemi geliştirilmiştir.

*Taxol yan zinciri (-)-**17** ve enantiyomeri (+)-**17**, 2a ve 3a bileşiklerinin ayrı ayrı kullanılarak veya 2-3a diastereomerik karışım kullanılarak başarı ile sentezlenmiştir.

*Cytosaxone enantiyomerlerinden 4-epi (-)-**22** ve 5-epi-cytosaxone (+)-**22** sentezlenmiştir.

*Taxol yan zincir ve enantiyomerinin imidazolin-3-oksitler **33** üzerinden sentezi için geliştirilen farklı bir yaklaşımın ilk adımı olarak Reformatsky reagentini imidazolin-3-

oksitlere **33** katmak suretiyle ilgili **23-26** yapıları başarı ile sentezlenmiştir. Bu arada grubumuz tarafından literatüre kazandırılan imidazolin-3-oksitlerin deoksijenasyonu TMSCl/Zn sisteminde kantitatif oranlarda gerçekleştirilmiştir.

*Endüstriyel ve akademik öneme sahip olan cis-fenil glisidatlar tarafımızdan başarı ile sentezlenip yapıları ve mutlak konfigürasyonları kanıtlanmıştır.

KAYNAKLAR

ADGER, B. M., V. B. JAMES, S. BERGERON, M. W. CAPPI, B. E. FLOWERDEW, M. P. JACKSON, R. MCCAGUE, T. C. NUGENT and S. M. ROBERTS. 1997. Improved procedure for Julia–Colonna asymmetric epoxidation of α,β -unsaturated ketones: total synthesis of diltiazem and TaxolTM side-chain, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1, 3501-3507.

AGGARWAL, V. K., I. BAE and H. Y. LEE. 2004. Application of sulfur ylide mediated epoxidations in the asymmetric synthesis of β -hydroxy- δ -lactones. Synthesis of a mevinic acid analogue and (+)-prelactone B, *Tetrahedron*, 60, 9725–9733.

AGGARWAL, V. K., G. HYND, W. PICOUL, J. L. VASSE. 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, 34, 9964-9965.

ALDOUS, D. J., A. J. DALENÇON and P. G. STEEL. 2002. A Short Synthesis of (\pm)-Epiasarinin, *Organic Lett.*, 4, 7, 1159-1162.

ANAND, N., M. KAPOOR, S. KOUL, S. C. TANEJA, R. L. SHARMA and G. N. QAZI. 2004. Chemoenzymatic approach to optically active phenylglycidates: resolution of bromo- and iodohydrins, *Tetrahedron Asymmetry*, 15, 3131–3138.

ARAI, S., H. TSUGE, M. OKU, M. MIURA and T. SHIOIRI. 2002. Catalytic asymmetric epoxidation of enones under phase-transfer catalyzed conditions *Tetrahedron*, 58, 1623-1630.

ARAI, S. and T. SHIOIRI. 2002. Asymmetric Darzens reaction utilizing chloromethyl phenyl sulfone under phase-transfer catalyzed conditions, *Tetrahedron*, 58, 1407-1413.

ARAI, S., Y. SHIRAI, T. ISHIDA and T. SHIOIRI. 1999. Phase-Transfer-Catalyzed Asymmetric Darzens Reaction, *Tetrahedron*, 55, 6375-6386.

ARAI, S., K. TOKUMARU and T. AOYAMA. 2004. Phase-transfer-catalyzed asymmetric Darzens reaction using a new chiral ammonium salt, *Tetrahedron Lett.*, 45, 1845–1848.

ARAI, S., T. ISHIDA and T. SHIOIRI. 1998. Asymmetric Synthesis of α,β -Epoxy sulfones Under Phase-Transfer Catalyzed Darzens Reaction, *Tetrahedron Lett.*, 39, 8299-8302.

ARAI, S., Y. SUZUKI, K. TOKUMARU and T. SHIOIRI. 2002. Diastereoselective Darzens reactions of α -chloroesters, amides and nitriles with aromatic aldehydes under phase-transfer catalyzed conditions, *Tetrahedron Lett.*, 43, 833–836.

ASANO, M., C. NAGASAWA, M. SUZUKI, S. NISHIYAMA and T. SUGAI. 2005. Short-Step and Scalable Synthesis of (\pm)-Cytosaxone, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 69, 1, 145-148.

ATTANASI, O. A., P. FILIPPONE and C. FIORUCCI. 1997. Synthesis and Reactions of Some Nitron Derivatives, *Tetrahedron*, 53, 4, 1467-1480.

BACHELOARN F. W. and D R. K. BANSAL. 1969. The Darzens Glycidic Ester Condensation, *J. Org. Chem.*, 34, 11, 3600-3604.

BAIK, W., D. I. KIM, S. KOO, J. U. RHEE, S. H. SHIN and B. H. KIM. 1997. Microbial Deoxygenation of N-Oxides with Baker's Yeast-NaOH, *Tetrahedron Lett.*, 38, 5, 845-848.

BAKO, P., K. VIZVARDI, S. TOPPET, E. V. D. EYEKEN, G. J. HOORNAERT and L. TOKE. 1998. Synthesis, Extraction Ability and Application in Asymmetric Synthesis of Azacrown Ethers Derived from D-glucose, *Tetrahedron*, 54, 14975-14988.

BAKO, P., E. CZINEGE, T. BAKO, M. CZUGLER and L. TOKE. 1999. Asymmetric C–C bond forming reactions with chiral crown catalysts derived from D-glucose and D-galactose, *Tetrahedron Asymmetry*, 10, 4539–4551.

BAKO, P., A. MAKO, G. KEGLEVICH, M. KUBINYI and K. PAL. 2005. Synthesis of D-mannose-based azacrown ethers and their application in enantioselective reactions, *Tetrahedron Asymmetry*, 16, 1861–1871.

BAKO, B., P. BAKO, G. KEGLEVICH, P. BOMBICZ, M. KUBINYI, K. PAL, S. BODOR, A. MAKO and L. TOKE. 2004. Phase-transfer catalyzed asymmetric epoxidation of chalcones using chiral crown ethers derived from D-glucose, D-galactose, and D-mannitol, *Tetrahedron Asymmetry*, 15, 1589–1595.

BALOGLU, E. and D. G. I. KINGSTON. 1999. A New Semisynthesis of Paclitaxel from Baccatin III, *J. Nat. Prod.*, 62, 1068-1071.

BATANRO, B., J. ESCUDERO and F. BARBA. 1999. Cathodic Reduction of Phenacyl Azides, *Organic Lett.*, 1, 10, 1521-1522.

BENATI, L., G. BENCIVENNI, R. LEARDINI, M. MINOZZI, D. NANNI, R. SCIALPI, P. SPAGNOLO and G. ZANARDI. 2006. Radical Reduction of Aromatic Azides to Amines with Tributylgermanium Hydride, *J. Org. Chem.*, 71, 434-437.

BERGMANN, E. D., S. YAROSLAVSKY and H. W. FEILCHENFELD. 1959. Experiments in the 4-Arylcycloalk-2-en-1-one Series. II. The Stobbe and Darzens Reactions of Ethyl β -Benzoylpropionate, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 11, 2775-2778.

BLACK, P. J., K. JENKINS and J. M. J. WILLIAMS. 2002. Catalytic electronic activation: indirect Sharpless asymmetric epoxidation of enals, *Tetrahedron: Asymmetry*, 13, 317–323.

BOLOURTCHIAN, M., M. MAMAGHANI and A. BADRIAN. 2003. Studies on the Silylation Reaction of α,β -Epoxy Esters Synthesized by Darzen's Condensation Reaction, *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 178, 2545–2550.

BONINI, C. and G. RIGHI. 2002. A critical outlook and comparison of enantioselective oxidation methodologies of olefins, *Tetrahedron*, 58, 4981-5021.

BORAH, J. C., S. GOGOI, J. BORUWA, B. KALITA and N. C. BARUA. 2004. A highly efficient synthesis of the C-13 side-chain of taxol using Shibasaki's asymmetric Henry reaction, *Tetrahedron Lett.*, 45, 3689-3691.

BORRIELLO, C., R. D. LITTO, A. PANUNZI and F. RUFFO. 2004. Mn(III) complexes of chiral *_salen_* type ligands derived from carbohydrates in the asymmetric epoxidation of styrenes, *Tetrahedron Asymmetry*, 15, 681-686.

BORUWA, J., J. C. BORAH, B. KALITA and N. C. BARUA. 2004. Highly regioselective ring opening of epoxides using NaN_3 : a short and efficient synthesis of (-)-cytoxazone, *Tetrahedron Lett.*, 45, 7355-7358.

BORTOLINI, O., G. FANTIN, M. FOGAGNOLO and L. MARIB. 2004. Control of the enantioselectivity by keto bile acid derivatives in the epoxidation of alkenes with Oxone, *Tetrahedron Asymmetry*, 15, 3831-3833.

BORTOLINI, O., M. FOGAGNOLO, G. FANTIN, S. MAIETTI and A. MEDICI. 2001. Asymmetric epoxidation of cinnamic acid derivatives using dioxiranes generated in situ from dehydrocholic acid, *Tetrahedron Asymmetry*, 12, 1113-1115.

BOSCH, I., A. M. COSTA, M. MARTIN, F. URPI and J. VILARRASA. 2000. Reduction of Azides to Amines Mediated by Tin Bis(1,2-benzenedithiolate), *Organic Lett.*, 2, 3, 397-399.

BRIVEA, R., J. Z. CRICH and C. J. SIH. 1993. Chemoenzymatic Synthesis of the C-13 Side Chain of Taxol: Optically-Active 3-Hydroxy-4-phenyl β -Lactam Derivatives, *J. Org. Chem.*, 58, 1068-1075.

CAPPI, M. W., W. P. CHEN, R. W. FLOOD, Y. W. LIAO, S. M. ROBERTS, J. SKIDMORE, J. A. SMITH and N. M. WILLIMSON. 1998. New procedures for the Julia-Colonna asymmetric epoxidation: synthesis of (+)-clausenamide, *Chem. Commun.*, 1159-1160.

CARDA, M., F. GONZA'LEZ, R. SA'NCHEZ and J. A. MARCO. 2002. Stereoselective synthesis of (-)-cytoxazone, *Tetrahedron Asymmetry*, 13, 1005-1010.

CASTAGNOLO, D., S. ARMAROLI, F. CORELLI and M. BOTTA. 2004. Enantioselective synthesis of 1-aryl-2-propenylamines: a new approach to a stereoselective synthesis of the Taxol[®] side chain, *Tetrahedron Asymmetry*, 15, 941-949.

CHANTELOUP, L., B. CHAUVEAU, C. CORBIN, R. DHAL, S. L. GUEN, A. LAMY, A. LEZE, J. P. ROBIN. 2005. Intermediates for the hemisynthesis of taxanes and preparation processes therefor, Pub. No.: US 2005/0222089 A1, Pub. Date: Oct. 6.

CHOUDARY, B. M., N. S. CHOWDARI, S. MADHI and M. L. KANTAM. 2003. A Trifunctional Catalyst for One-Pot Synthesis of Chiral Diols via Heck Coupling-N-Oxidation-Asymmetric Dihydroxylation: Application for the Synthesis of Diltiazem and Taxol Side Chain, *J. Org. Chem.*, 68, 1736-1746.

COHN, O. M. and Y. CHEN. 1999. A Rapid, Simple Route to Homochiral α,β -3-Epoxyketones, *Tetrahedron Lett.*, 40, 6069-6072.

COMMERÇON, A., D. BEZARD, F. BERNARD, J. D. BOURZAT. 1992. Improved Protection and Esterification of a Precursor of The Taxotere and Taxol Side Chains, *Tetrahedron Lett.*, 33, 36, 5185-5188.

COŞKUN, N. and D. SÜMENGEN. 1993. New Methods for the Synthesis of Imidazolin-N-oxides, *Synthetic Communications*, 23, 1699-1706.

COŞKUN, N. and O. ASUTAY. 1997. A Novel Synthesis of 1,4-Diaryl and 1,2,4-Triaryl- Δ^3 -imidazoline-3-oxides, *Chim. Acta Turc.*, 25, 69-72.

COŞKUN, N. and O. ASUTAY. 1999. Convenient Synthesis of 1,4-Diaryl and 1,2,4-Triaryl- Δ^3 -imidazoline-3-oxides, *Chim. Acta Turc.*, 27, 1.

COŞKUN, N. and M. ER. 2003. Efficient and chemoselective alkylbromoacetate-Zn mediated transesterification method, *Tetrahedron*, 59, 3481-3485.

COŞKUN, N. and M. ÇETİN. 2009. Rearrangements of tetrahydroimidazo[1,5-b]isoxazole-2,3-dicarboxylates to pyrrolo[1,2-e]imidazol-6-ols, precursors of 2,5-dihydro-1H-pyrrole derivatives, *Tetrahedron*, 65, 648–658.

DA C. S., J. WEI, S. L. DONG, Z. Q. Xin, D. X. LIU, Z. Q. XU and R. WANG. 2003. Highly Catalytic Enantioselective Epoxidation of Enones with Weak Base Bicarbonate and Hydrogen Peroxide *Synthetic Communications*, 33, 16, 2787–2792.

DAGLI, D. J., P. S. YU and J. WEMPLE. 1975. Darzens Synthesis of Glycidic Thiol Esters. Formation of a β -Lactone By-product, *J. Org. Chem.*, 40, 22, 3173-3178.

DAGLI D. J. and J. WEMPLE. 1974. The Darzens Synthesis of Glycidic Thiol Esters, *J. Org. Chem.*, 39, 19, 2938-2939.

DAVIES, S. G., D. G. HUGHES, R. L. NICHOLSON, A. D. SMITH and A. J. WRIGHT. 2004. Asymmetric synthesis of (4R,5R)-cytoxazone and (4R,5S)-epi-cytoxazone, *Org. Biomol. Chem.*, 2, 1549–1553.

DENG, L., E. N. A. JACOBSEN. 1992. Practical, Highly Enantioselective Synthesis Of The Taxol Side Chain via Asymmetric Catalysis, *J. Org. Chem.*, 57, 4320-4323.

DENIS, J. N., A. CORREA, A. E. GREENE. 1990. An Improved Synthesis of The Taxol Side Chain and Of RP56976, *J. Org. Chem.*, 55, 1957-1959.

DENIS, J. N., A. CORREA, A. E. GREENE. 1991. Direct, Highly Efficient Synthesis from (S)-(+)-phenylglycine of The Taxol and Taxotere Side Chains, *J. Org. Chem.*, 56, 6939-6942.

DENIS, J. N., A. E. GREENE, A. A. SERRA, M. J. LUCHE. 1986. An Efficient, Enantioselective Synthesis of The Taxol Side Chain, *J. Org. Chem.*, 51, 46-50.

DENGİZ G. Ö. ve N. BANOĞLU.2001. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 11, 82-89.

DULLAGHAN, M. E. and F. F. NORD. 1952. Studies on the Chemistry of Heterocyclics. XXI. The DarzensReaction, *J. Org. Chem.*, 17, 9, 1183-1186.

EMURA, T., T. ESAKI, K. TACHIBANA and M. SHIMIZU. 2006.

Efficient Asymmetric Synthesis of Novel Gastrin Receptor Antagonist AG-041R via Highly Stereoselective Alkylation of Oxindole Enolates, *J. Org. Chem.*, 71 (22), 8559-8564.

FESKE, B. D., I. A. KALUZNA and J. D. STEWART. 2005. Enantiodivergent, Biocatalytic Routes to Both Taxol Side Chain Antipodes, *J. Org. Chem.*, 70, 9654-9657.

FIELD, L. and C. G. CARLILE. 1961. Small-Ring Heterocyclic Compounds. I. Aldehydes in the Darzens Synthesis of Glycidic Esteres, *J. Org. Chem.*, 26, 9, 3170-3176.

FLORIO, S., L. TROISI, V. CAPRIATI, G. COLETTAT. 1999. Heterosubstituted Chlorohydrins: Knoevenagel Reaction versus Epoxide Formation, *Tetrahedron*, 55, 9859-9866.

FURUTANI, T., R. IMASHIRO, M. HATSUDA and M. SEKI. 2002. A Practical Procedure for the Large-Scale Preparation of Methyl (2R,3S)-3-(4-Methoxyphenyl)glycidate, a Key Intermediate for Diltiazem, *J. Org. Chem.*, 67, 13, 4599-4601.

GALEAZZI, R., G. MARTELLI, G. MOBBILI, M. ORENA and S. RINALDI. 2004. Stereoselective Iodocyclization of 3-Acylamino-2-methylene Alkanoates: Synthesis of Analogues of N-Benzoyl-syn-phenylisoserine, *Organic Lett.*, 6, 15, 2571-2574.

GEORG, G. I., Z. S. CHERUVALLATH, R. H. HIMES, M. R. MEJILLANO and C. T. BURKE. 1992. Synthesis of Biologically Active Taxol Analogues with Modified Phenylisoserine Side Chains, *J. Med. Chem.*, 35, 4230-4237.

GILLMORE, A., C. LAURET and S. M. ROBERTS. 2003. A route to the structure proposed for puetuberosanol and approaches to the natural products marshrin and phebalosin, *Tetrahedron*, 59, 4363-4375.

GOU, D. M., Y. C. LIU and C. S. CHEN. 1993. A Practical Chemoenzymatic Synthesis of the Taxol C-13 Side Chain N-Benzoyl-(2R,3S)-3-phenylisoserine, *J. Org. Chem.*, 58, 1287-1289.

GRISON, C., F. COUTROT and P. COUTROT. 2001. Synthesis of new glycosyl-aminoacid derivatives for glycopeptide chemistry, *Tetrahedron*, 57, 6215-6227.

HA, H. J., G. S. PARK, Y. G. AHN, G. S. LEE. 1998. Practical Synthesis of Taxol Side Chain, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 1619-1622.

HAMAMOTO, H., V. A. MAMEDOV, M. KITAMOTO, N. HAYASHI and S. TSUBOI. 2000. Chemoenzymatic synthesis of the C-13 side chain of paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere), *Tetrahedron Asymmetry*, 11, 4485-4497.

HAYS, D. S. and G. C. FU. 1998. Development of Bu_3SnH -Catalyzed Processes: Efficient Reduction of Azides to Amines, *J. Org. Chem.*, 63, 2796-2797.

HIRASHITA, T., K. KINOSHITA, H. YAMAMURO, M. KAWAI, S. ARAKI. 2000. A facile preparation of indium enolates and their Reformatsky- and Darzens-type reactions, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 5, 825-828.

HOLTON, R. A. 1993. Preparation of Substituted Isoleucine esters using Metal Alkoxides and β -lactams, *Int. Appl. Pub. Under The Patent Co. Treaty (PCT)*, WO 93/06079

HONIG, H., P. S. WASSERTHAL, H. WEBER. 1990. Chemo-enzymatic Synthesis of All Isomeric 3-Phenylserines and -isoleucines, *Tetrahedron*, 46, 3841-3850

HOSHINO, Y. and H. YAMAMATO. 2000. Novel α -Amino Acid-Based Hydroxamic Acid Ligands for Vanadium-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 10452-10453.

HU, Z. and P. W. ERHARDT. 1997. Utilization of a Benzoyl Migration To Effect an Expedient Synthesis of the Paclitaxel C-13 Side Chain, *Organic Process Research Development*, 1, 387-390.

HWU, J. R., W. N. TSENG, H. V. PATEL, F. F. WONG, D. N. HORNG, B. R. LIAW and L. C. LIN. 1999. Mono-deoxygenation of Nitroalkanes, Nitrones, and Heterocyclic N-Oxides by Hexamethyldisilane through 1,2-Elimination: Concept of "Counterattack Reagent", *J. Org. Chem.*, 64, 2211-2218.

ILIAS, M., D. C. BARMAN, D. PRAJAPATI and J. S. SANDHU. 2002. An indium mediated efficient chemoselective deoxygenation of N-oxides and nitrones, *Tetrahedron Lett.*, 43, 1877-1879.

IMASHIRO, R., and T. KURODA. 2001. Asymmetric synthesis of methyl (2R,3S)-3-(4-methoxyphenyl) glycidate, a key intermediate of diltiazem, via Mukaiyama aldol reaction, *Tetrahedron Lett.*, 42, 1313-1315.

IMASHIRO, R., and T. KURODA. 2003. Highly Enantioselective Mukaiyama Aldol Reaction of α,α -Dichloro Ketene Silyl Acetal: An Efficient Synthesis of a Key Intermediate for Diltiazem, *J. Org. Chem.*, 68, 3, 974-979.

IMASHIRO, R. and M. SEKI. 2004. A Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Glycidic Acid Derivatives through Chiral Dioxirane-Mediated Catalytic Asymmetric Epoxidation of Cinnamic Acid Derivatives, *J. Org. Chem.*, 69, 12, 4216-4226.

JACOBSEN, E. N., L. DENG, Y. FURUKAWA and L. E. MARTINEZ. 1994. Enantioselective catalytic epoxidation of cinnamate esters, *Tetrahedron*, 50, 15, 4323-4334.

JIAN, S. Z. and Y. G. WANG. 2005. (1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl (2S,3S)-3-phenyloxirane-2-carboxylate, *Acta Cryst.*, E61, o1135-o1136

JOST, S., Y. GIMBERT and A. E. GREENE. 1997. Totally Stereocontrolled Nitron-Ketene Acetal Based Synthesis of (2S,3S)-N-Benzoyl- and N-Boc-phenylisoserine, *J. Org. Chem.*, 62, 6672-6677.

KAMAL, A., K. V. RAMANA, H. B. ANKATI and A. V. RAMANA. 2002. Mild and efficient reduction of azides to amines: synthesis of fused [2,1-*b*]quinazolinones, *Tetrahedron Lett.*, 43, 6861-6863.

KAMAL, A., N. V. RAO and E. LAXMAN. 1997. Iodotrimethylsilane: A Mild and Efficient Reagent for the Reduction of Azides to Amines, *Tetrahedron Lett.*, 38, 6945-6948.

KAMAL, A., P. S. M. M. REDDY and D. R. REDDY. 2002. Simple and facile reduction of azides to amines: synthesis of DNA interactive pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepines, *Tetrahedron Lett.*, 43, 6629-6631.

KANG, S. H., C. M. KIM and J. H. YOUN.1999. An Enantiocontrolled Synthesis of the Masked Taxol C-13 Side Chain, Oxazoline Carboxylic Acid, *Tetrahedron Lett.*, 40, 3581-3582.

KAYSER, M. M., M. D. MIHOILOVIC, J. KEARNS, A. FEICHT and J. D. STEWART. 1999. Baker's Yeast-Mediated Reductions of α -Keto Esters and an α -Keto- β -Lactam. Two Routes to the Paclitaxel Side Chain, *J. Org. Chem.*, 64, 6603-6608.

KEARNS, J., M. M. KAYSER. 1994. Application Of Yeast-catalyzed Reductions To Synthesis Of (2R,3S)-phenylisoserine, *Tetrahedron Lett.*, 35, 2845-2848.

KIM, Y. H., K. C. LEE, D. Y. CHI, S. LEE and C. E. SONG. 1999. Design and Synthesis of Binaphthol-Derived Chiral Ketone Catalysts for Dioxirane-Mediated Asymmetric Epoxidation of Olefins, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 20, 7, 831-834.

KIM, S. G. and T. H. PARK. 2008. An efficient synthesis of (+)-epi-cytoxazone via asymmetric organocatalysis, *Tetrahedron Asymmetry*, 19, 1626–1629.

KIM, J. D., I. S. KIM, C. H. JIN, O. P. ZEE and Y. H. JUNG. 2005. Regioselective and Diastereoselective Amination with Use of Chlorosulfonyl Isocyanate: A Short and Efficient Synthesis of (-)-Cyttoxazone, *Organic Lett.*, 7, 18, 4025-4028.

KIMURA, C., K. KASHIWAYA, K. MURAI and H. KATADA. 1983. Darzens Glycidic Ester Condensation of Benzaldehyde in Solid-Liquid Two-Phase System, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, 22, 118-120.

KOMIYAMA, T., Y. TAKAGUCHI and S. TSUBOI. 2004. Novel synthesis of 4-chloro-3-hydroxy-2-pyrone by the reaction of acetonide protected 4,5-dihydroxy-2-chloroglycidic ester with magnesium chloride, *Tetrahedron Lett.*, 45, 6299–6301.

KUMAR, A. R., G. BHASKAR, A. MADHAN and B. V. RAO. 2003. Stereoselective Synthesis of (-)-Cytosazone and (+)-5-Epi-cytosazone, *Synthetic Communications*, 33, 16, 2907–2916.

KUMAR, S., A. SAINI and J. S. SANDHU. 2005. A general method for the deoxygenation of aromatic N-oxides using $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, *Tetrahedron Lett.*, 46, 8737-8739.

KWART, H. and L. G. KIRK. 1957. Steric Considerations in Base Catalyzed Condensation; The Darzens Reaction, *J. Org. Chem.*, 22, 2, 116-120.

LATTANZI, A., P. IANNECE and A. SCETTRI. 2002. Catalytic asymmetric epoxidation of allylic alcohols using a renewable hydroperoxide, *Tetrahedron Lett.*, 43, 5629–5631.

LEE, D. and M. J. KIM. 1998. Lipase-Catalyzed Transesterification as a Practical Route to Homochiral syn-1,2-Diols. The Synthesis of the Taxol Side Chain, *Tetrahedron Lett.*, 39, 2163-2166.

LEE, K. Y., Y. H. KIM, M. S. PARK and W. H. HAM. 1998. A Highly Stereocontrolled Asymmetric Synthesis of the Taxol C-13 side chain; (4S, 5R)-2,4-Diphenyloxazoline-5-carboxylic acid, *Tetrahedron Lett.*, 39, 8129-8132.

LEE, J. W. and P. L. FUCHS. 1999. Reduction of Azides to Primary Amines in Substrates Bearing Labile Ester Functionality. Synthesis of a PEG-Solubilized, “Y”-Shaped Iminodiacetic Acid Reagent for Preparation of Folate-Tethered Drugs, *Organic Lett.*, 1, 2, 179-181.

LEE, S. H., X. QI, J. YOON, K. NAKAMURA and Y. S. LEE. 2002. Preparation of β -amino- α -mercapto acids and amides: stereocontrolled syntheses of 2'-sulfur analogues of the taxol C-13 side chain, both syn and anti S-acetyl-N-benzoyl-3-phenylisoserine, *Tetrahedron*, 58, 2777-2787.

LEE, S. H., J. YOON, K. NAKAMURO and Y. S. LEE. 2000. Efficient Syntheses and Ring-Opening Reactions of trans- and cis-Oxazoline-5-carboxylates, *Organic Lett.*, 2, 9, 1243-1246.

LEFKER, B. A., W. A. HADA and P. J. MCRARRY. 1994. An efficient synthesis of enantiomerically enriched aryllactic esters, *Tetrahedron Lett.*, 35, 29, 5205-5208.

LI, R., P. S. FARMER, M. XIE, M. A. QUILLIAM, S. PLEASANCE, S. E. HOWLWTT and P. K. F. YEUNG. 1992. Synthesis, Characterization, and Ca²⁺ Antagonistic Activity of Diltiazem Metabolites, *Journal of Medicinal Chemistry*, 35, 17, 324-325.

LIN, J. R., A. T. GUBAIDULLIN, V. A. MAMEDOV and S. TSUBOI. 2003. Nucleophilic addition reaction of aromatic compounds with α -chloroglycidates in the presence of Lewis acid, *Tetrahedron*, 59, 1781–1790.

LYGO, B. and D. C. M. TO. 2001. Improved procedure for the room temperature asymmetric phase-transfer mediated epoxidation of α,β -unsaturated ketones, *Tetrahedron Lett.*, 42, 1343–1346.

MADHAN, A., A. R. KUMAR and B. V. RAO. 2001. Stereoselective synthesis of (-)-cytoxazone, *Tetrahedron Asymmetry*, 12, 2009–2011.

MAMAGHANI, M., K. TABATABAEIAN, A. GHANADZADEH and F. HABIBI. 2003. An efficient enzymatic method for the separation of stereoisomeric cis and trans-glycidic esters synthesised via Darzen's condensation reactions, *Tetrahedron Lett.*, 44, 4775–4777.

MARTINEZ, A., C. HEMMERT, H. GORNITZKA, B. MEUNIER. 2005. Synthesis and activity of macrocyclized chiral Mn(III)–Schiff-base epoxidation catalysts, *Journal of Organometallic Chemistry*, 690, 2163–2171.

MAYER, P., P. BRUNEL, T. IMBERT. 1999. A new Efficient Synthesis of Efaroxan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, 3021-3022.

MILICEVIC, S., R. MATOVIĆ and R. N. SAICIC. 2004. Stereoselective synthesis of (-)-cytoxazone and (+)-epi-cytoxazone, *Tetrahedron Lett.*, 45, 955–957.

MISHRA, R. K., C. M. COATES, K. D. REVELL and E. TUROS. 2007. Synthesis of 2-Oxazolidinones from β -Lactams: Stereospecific Total Synthesis of (-)-Cytoxazone and All of Its Stereoisomers, *Organic Lett.*, 9, 4, 575-578.

MIYATA, O., J. HASHIMOTO, R. IBA and T. NAITO. 2005. Preparation of optically active α -hydroxy oxime ether by diastereoselective imino 1,2-Wittig rearrangement of hydroximates and its application to synthesis of (+)-cytoxazone, *Tetrahedron Lett.*, 46, 4015–4018.

MIYATA, O., T. KOIZUMI, H. ASAI, R. IBA and T. NAITO. 2004. Imino 1,2-Wittig rearrangement of hydroximates and its application to synthesis of cytoxazone, *Tetrahedron*, 60, 3893–3914.

MIYATA, O., T. SHINADA, I. NINOMIYA and T. NAITO. 1997. Asymmetric Construction of Two Contiguous Stereocenters by Diastereoface Differentiating Addition Reaction of Thiols to Chiral Imides: Formal Synthesis of (+)-Diltiazem, *Tetrahedron*, 53, 7, 2421-2438.

MIYATA, O., T. SHINADA, T. NAITO, I. NINOMIYA, T. DATE and K. OKAMURA. 1993. Stereoselective addition of 2-aminothiophenol to α -alkoxycinnamic acid derivatives alternative synthesis of (\pm)-diltiazem, *Tetrahedron*, 49, 36, 8119-8128.

NAKAGAWA, H., Y. SEI, K. YAMAGUCHI, T. NAGANO and T. HIGUCHI. 2004. Electronic effects on enantioselectivity in epoxidation catalyzed by D₄-symmetric chiral porphyrins, *Tetrahedron Asymmetry*, 15, 3861–3867.

NYFFELER, P. T., C. H. LIANG, K. M. KOELLER and C. H. WONG. 2002. The Chemistry of Amine-Azide Interconversion: Catalytic Diazotransfer and Regioselective Azide Reduction, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 10773-10778.

OHGIYA, T. and S. NISHIYAMA. 2004. Total synthesis of (+)-tanikolide, a toxic and antifungal δ -lactone, utilizing bromoalkene intermediates conveniently synthesized from vicinal dibromoalkane by regioselective elimination, *Tetrahedron Lett.*, 45, 8273–8275.

OHSHIMA, T., T. NEMOTO, S. TOSAKI, H. KAKEI, V. GNANADESIKAN and M. SIBASAKI. 2003. Catalytic asymmetric epoxidation of α,β -unsaturated carboxylic acid imidazolides and amides by lanthanide–BINOL complexes, *Tetrahedron*, 59, 10485–10497.

OJIMA, I., I. HABUS, M. ZHAO, G. I. GEORG, L. R. JAYASINGHE. 1991. Efficient and Practical Asymmetric Synthesis of The Taxol C-13 Side Chain, N-Benzoyl-(2R,3S)-3-phenylisoserine, and Its Analogues via Chiral 3-hydroxy-4-aryl- β -lactams Through Chiral Ester Enolate-imine Cyclocondensation, *J. Org. Chem.*, 56, 1681-1683.

PALOMO, C., A. ARRIETA, F. P. COSSIO, J. M. AIZPURUA, A. MIELGO, N. AURREKOETXEA. 1990. Highly Stereoselective Synthesis of α -hydroxy β -amino Acids Through β -lactams: Application To The Synthesis of The Taxol and Bestatin Side Chains and Related Systems, *Tetrahedron Lett.*, 31, 6429-6432.

PARASKAR, A. S. and A. SUDALAI. 2006. Enantioselective synthesis of (-)-cytoxazone and (+)-epicytoxazone, novel cytokine modulators via Sharpless asymmetric epoxidation and L-proline catalyzed Mannich reaction, *Tetrahedron*, 62, 5756–5762.

PARK, S. H., S. Y. LEE and A. K. BOSE. 2001. An Efficient and Eco-friendly Approach to ^{15}N -Unsubstituted β -Lactams: ^{15}N -Labeled Synthons for Taxol and Its Analogs, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 22, 5, 493-498.

PARK, J. N., S. Y. KO and H. Y. KOH. 2000. Synthetic applications of the cyclic iminocarbonate rearrangement: enantioselective syntheses of chloramphenicol and 4-epi-cytoxazone, *Tetrahedron Lett.*, 41, 5553-5556.

PESCHKE, B., J. G. BUNDGAARD and J. BREINHOLT. 2001. Synthesis of amino alcohols on solid support via sulfonium-ion mediated Darzens reaction, *Tetrahedron Lett.*, 42, 5127-5130.

PE'REZ, Y., I. D. HIERRO, M. FAJARDO and A. OTERO. 2003. Synthesis and structure of titanium alkoxide complexes with bulky ligands derived from natural products Asymmetric epoxidation of cinnamyl alcohol *Journal of Organometallic Chemistry*, 679, 220-228.

PETERS, R. G., B. P. WARNER and C. J. BURNS. 1999. The Catalytic Reduction of Azides and Hydrazines Using High-Valent Organouranium Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 5585-5586.

PLUCIFLSKA, K., F. KASPRZYKOWSKI and E. KOZIAN. 1997. Synthesis of Enantiomerically Pure Forms of Trans-3-Phenylglycidic Acid, *Tetrahedron Lett.*, 38, 5, 861-864.

PRIDGEN, L. N., A. F. A. MAGID, I. LANTOS, S. SHILCRAT and D. S. EGGLESTONT 1993. Chelation Control in Metal-Assisted Aldol Addition Reactions of α -Halogenated Imide Enolates Leading to Predominantly Anti Stereoselectivity. An Example of a Stereocontrolled Darzens Reaction, *J. Org. Chem.*, 58, 5107-5117.

QI, X., S. H. LEE, J. YON and Y. S. LEE. 2003. Synthesis of novel taxoid analogue containing sulfur group on C-13 side-chain: 2'-deoxy-2'-epi-mercaptopaclitaxel, *Tetrahedron*, 59, 7409-7412.

QI, X., S. H. LEE, J. YON and Y. S. LEE. 2004. Synthesis of novel thiol surrogate of Taxol[®]: 2'-deoxy-2'-mercaptopaclitaxel, *Tetrahedron*, 60, 3599-3603.

QI, X., S. H. LEE, J. YON and Y. S. LEE. 2004. Synthesis of novel thiol taxoids based on the 7,10-di-(2,2,2-trichloroethyloxycarbonyl)-10-deacetylbaccatin III: both the syn and anti 10-deacetyl-20-deoxy-20-mercaptopaclitaxels, *Tetrahedron*, 60, 4133–4138.

REGINATO, G., L. D. BARI, P. SALVADORI, R. GUILARD. 2000. Chiral Atropisomeric Metalloporphyrins in the Enantioselective Styrene Epoxidation, *Eur. J. Org. Chem.*, 7, 1165-1171.

RIGHI, G. and G. R. C. BONINI. 1996. Stereoselective Preparation of Syn α -Hydroxy- β -amino Ester Units via Regioselective Opening of $\alpha\beta$ -Epoxy Esters: Enantioselective Synthesis of Taxol C-13 Side Chain and Cyclohexylnorstatine, *J. Org. Chem.*, 61, 3557-3560.

ROSS, N. A., R. R. MACGREGOR and R. A. BARTSCH. 2004. Synthesis of β -lactams and β -aminoesters via high intensity ultrasound-promoted Reformatsky reactions, *Tetrahedron*, 60, 2035–2041.

SAKAMOTO, Y., A. SHIRAISHI, J. SEONHEE and T. NAKATA. 1999. Stereoselective syntheses of cytoxazone, a novel cytokine modulator, and its stereoisomers, *Tetrahedron Lett.*, 40, 4203-4206.

SALIHOĞLU, Z., Ş. DEMİROLUK, S. KARACA, G. ÇAĞLAR ve Y. DEMİRARAN. 2003. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 34, 164-166.

SCHWARTZ, A., P. B. MADAN, E. MOHACSI, J. P. O'BRIEN, L. J. TODARO and D. L. COFFEN. 1992. Enantioselective Synthesis of Calcium Channel Blockers of the Diltiazem Group, *J. Org. Chem.*, 57, 3, 851-856.

SCRIVEN, E. F. V. and K. TURNBULL. 1988. Azides: Their Preparation and Synthetic Uses, *Chem. Rev.*, 88, 2, 297-368.

SEKI, M., T. FURUTANI, R. IMASHIRO, T. KURODA, T. YAMANAKA, N. HARADA, H. ARAKAWA, M. KUSAMA and T. HASHIYAMA 2001. A novel synthesis of a key intermediate for diltiazem, *Tetrahedron Lett.*, 42, 8201–8205.

SHARPLESS, K. B., Z. M. WANG, H. C. KOLB. 1994. Large-scale and Highly Enantioselective Synthesis of The Taxol C-13 Side Chain Through Asymmetric dihydroxylation, *J. Org. Chem.*, 59, 5104-5105.

SHI, D. Q., S. ZHANG, Q. Y. ZHUANG, X. S. WANG, S. J. TU, H. W. HU.2003. Clean synthesis in water: Darzens condensation reaction of aromatic aldehydes with phenacyl chloride, *Chinese J. Chem.*, 21, 6, 680-682.

SHIBATA, I., H. YAMASAKI, A. BABA and H. MATSUDA. 1992. A Novel Darzens-Type Reaction Promoted by Tributylstannylcarbamate, *J. Org. Chem.*, 57, 6909-6914.

SHU, L. and Y. SHI. 2004. Asymmetric epoxidation of cis- β -methylstyrenes catalyzed by N-aryl substituted oxazolidinone-containing ketones. A beneficial substituent effect, *Tetrahedron Lett.*, 45, 8115–8117.

SISIDO, K., O. NAKANISHI and H. NOZAKI. 1961. Partial Asymmetric Synthesis in the Darzens Reaction, *J. Org. Chem.*, 26, 12, 4878-4881.

SMITHA, G. and C. S. REDDY. 2006. Asymmetric Synthesis of (+)-epi-Cytosazone, *Synthetic Communications*, 36, 1795-1800.

SRIDHAR, P. R., K. R. PRABHU and S. CHANDRASEKARAN. 2003. Selective Reduction of Anomeric Azides to Amines with Tetrathiomolybdate: Synthesis of β -D-Glycosylamines, *J. Org. Chem.*, 68, 5261-5264.

SUGIYAMA, S., S. ARAI and K. ISHII. 2004. Short synthesis of both enantiomers of cytosazone using the Petasis reaction, *Tetrahedron Asymmetry*, 15, 3149–3153.

SUKUMARAN, J. and U. HAEFELD. 2005. Enantioselective C–C bond synthesis catalysed by enzymes, *Chemical Society Reviews*, 6, 530-542.

SWAMY, N. R., P. KRISHNAIAH, N. S. REDDY and Y. VENKATESWARLU. 2004. A Novel Stereoselective Total Synthesis of (+)-5-epi-Cytosaxone, *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 23, 4, 217–222.

SWINDELL, C. S. and M. TAO. 1993. Chiral Auxiliary-Mediated Asymmetric Induction in a Thermal Inverse Electron Demand Hetero-Diels-Alder Reaction. Enantioselective Synthesis of the Taxol A-Ring Side Chain, *J. Org. Chem.*, 58, 5889-5891.

TANAKA, Y., K. NISHIMURA and K. TOMIOKA. 2003. Chiral ligand-controlled catalytic asymmetric epoxidation of α,β -unsaturated carbonyl compounds with peroxide, *Tetrahedron*, 59, 4549–4556.

TU, Y., Z. X. WANG, Y. SHI. 1996. An Efficient Asymmetric Epoxidation Method for trans-Olefins Mediated by a Fructose-Derived Ketone, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 9806-9807.

UKAJI, Y., Y. YOSHIDA and K. INOMATA. 2000. Asymmetric addition of a Reformatsky-type reagent to 3,4-dihydroisoquinoline N-oxides, *Tetrahedron Asymmetry*, 11, 733–736.

VORONKOV, M. V., A. V. GONTCHAROV and Z. M. WANG. 2003. Improved large-scale synthesis of phenylisoserine and the taxol C-13 side chain, *Tetrahedron Lett.*, 44, 407–409.

VUJOSEVIC, Z. T., G. PETROVIC, B. RAKIC, R. MATOVIC, R. N. SAICIC. 2005. Synthesis of (-)-Cytosaxone and (+)-epi-Cytosaxone: The Chiral Pool Approach, *Synthetic Communications*, 35, 435–447.

WANG, Y. C., C. L. LI, H. L. TSENG, S. C. CHUANG and T. H. YAN. 1999. An efficient method for the synthesis of enantiopure cis- α,β -epoxy acids, *Tetrahedron Asymmetry*, 10, 3249–3251.

WANG, X. Y., H. C. SHI, C. SUN and Z. G. ZHANG. 2004. Asymmetric epoxidation of cis-1-propenylphosphonic acid (CPPA) catalyzed by chiral tungsten(VI) and molybdenum(VI) complexes, *Tetrahedron*, 60, 10993–10998.

WARD, M. W. 1999. Heterocyclic chemistry, *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B*, 95, 157-182.

WROBLEWSKI, A. E. and D. G. PIOTROWSKA. 1998. Phosphonate analogs of N-benzoyl- and N-Boc-3-phenylisoserine the Taxol C-13 side chain, *Tetrahedron*, 54, 8123-8132.

WUTS, P. G. M., R. L. GU and J. M. NORTHUIS. 2000. Synthesis of (2R,3S)-isobutyl phenylisoserinate the Taxol[®] side chain from ethyl benzoylacetate, *Tetrahedron Asymmetry*, 11, 2117-2123.

XIA, Q. H., H. Q. GE, C. P. YE, Z. M. LIU, K. X. SU. 2005. Advances in Homogeneous and Heterogeneous Catalytic Asymmetric Epoxidation, *Chem. Rev.*, 105, 1603-1662

YADAV, J. S., B. V. S. REDDY and M. M. REDDY. 2000. Indium-mediated deoxygenation of amine-N-oxides in aqueous media, *Tetrahedron Lett.*, 41, 2663-2665.

YADAV, J. S., S. CHANDRASEKHAR and P. K. SUMAL. 1997. First and Stereoflexible Synthesis of Vinylogous Taxol Side Chains, *Tetrahedron Lett.*, 38, 50, 8765-8768.

YAMADA, S. I., K. MORIMATSU, R. YOSHIOKA, Y. OZAKI and H. SEKO. 1998. First practical resolution of a 3-(4-methoxyphenyl)glycidic acid ester by preferential crystallization and synthesis of diltiazem, *Tetrahedron Asymmetry*, 9, 1713–1721.

YAMAGUCHI, T., N. HARADA, K. OZAKI, M. HAYASHI, H. ARAKAWA and T. HASHIYAMA. 1999. Synthesis of Taxoids 4. Novel and Versatile Methods for Preparation of New Taxoids by Employing cis- or trans-Phenyl Glycidic Acid, *Tetrahedron*, 55, 1005-1016.

YANG, D. 2004. Ketone-Catalyzed Asymmetric Epoxidation Reactions, *Acc. Chem. Res.*, 37, 497-505.

YANG, Y. L. A., H. C. HSIEN, A. H. GAU, T. T. HSIEN. 1998. Synthesis of (4S, 5R) -2, 4-diphenyl-5-carboxy-oxazoline derivative as taxol side-chain precursor, USA Patent, WO 94-14787

YLINIEMELA, A., G. BRUNOW, J. FLUGGE and O. TELEMEN. 1996. A Cyclic Transition State for the Darzen Reaction, *J. Org. Chem.*, 61, 6723-6726.

YOO, B. W., J. W. CHOI and C. M. YOON. 2006. A facile and efficient deoxygenation of amine-N-oxides with Mo(CO)₆, *Tetrahedron Lett.*, 47, 125-126.

ZHANG, S. X. SUN, P., LIU, W., HE, Y., JIN, L., JING. 2007. Recyclable and reusable Cinchona alkaloid derivative ligand used for synthesis of paclitaxel and docetaxel C13 side chains, (Fourth Military Medicinal Universty, PLA, Peop. Rep. China). *Faming Zhuanli Shenging Gongkai Shuomingshu*, 12pp, CODEN: CNXXEV CN 101029049

ZEFIROVA, O. N., E. V. NURIEVA, V. N. NURIEV, S. A. KUZNETSOV, D. G. WEISS, R. T. TLEGENOV, N. V. ZYK and N. S. ZEFIROV. 2007. Synthesis of Compounds with Potential Antitumor Activity:IV. Modification of Lupinine and Menthol by the Taxol Amino Acid Moiety, *Moscow University Chemistry Bulletin*, 62, 5, 261-263.

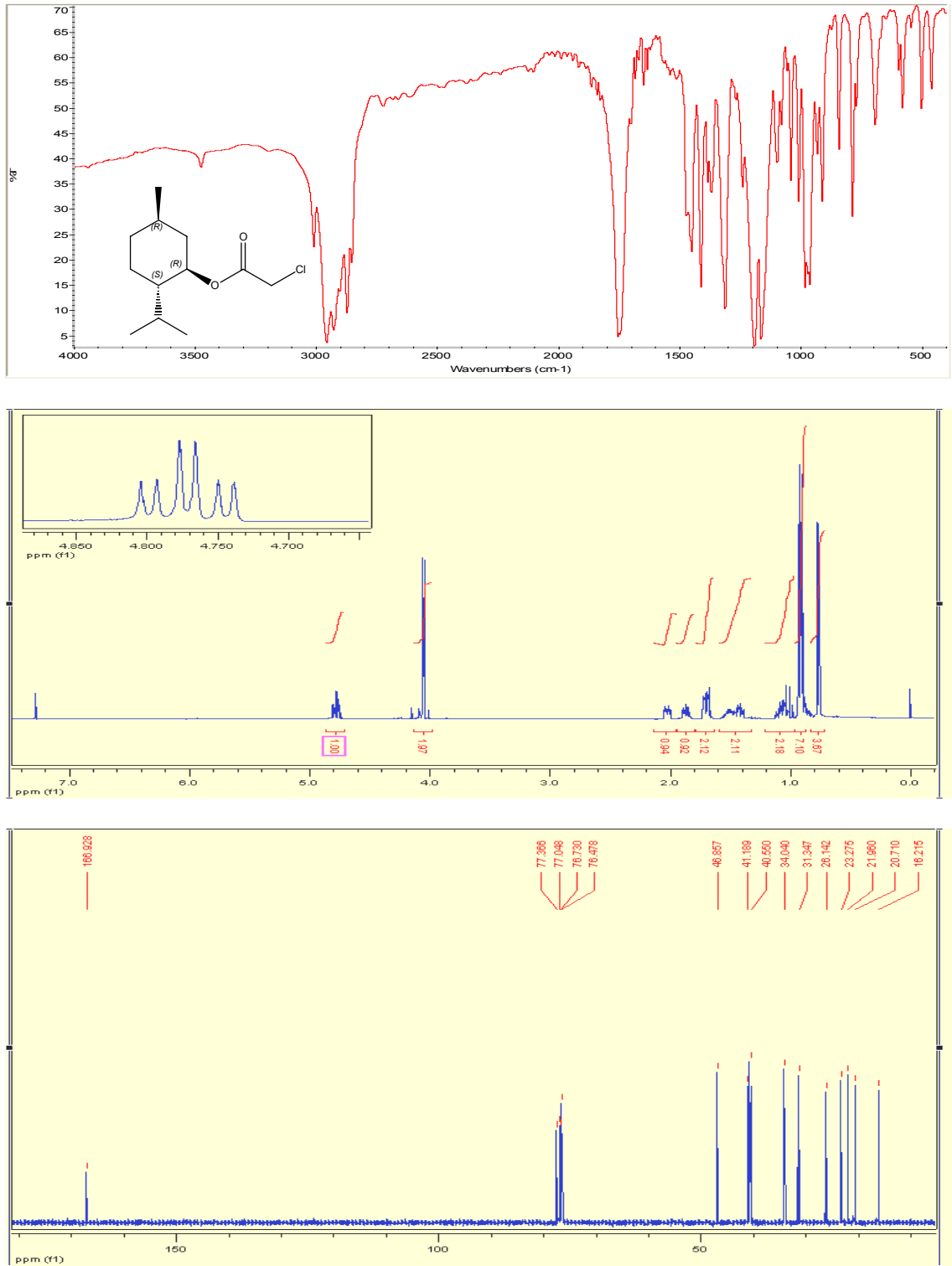
ZHOU, Z., X. MEI. 2003. A Practical and Stereoselective Synthesis of Taxol Side Chain, *Synthetic Communications*, 33, 5, 723-728.

ZHOU, Z., X. MEI, J. CHANG and D. FENG. 2001. A Practical And Efficent Synthesis Of Taxol C-13 Side Chain, *Synthetic Communications*, 31, 23, 3609-3615.

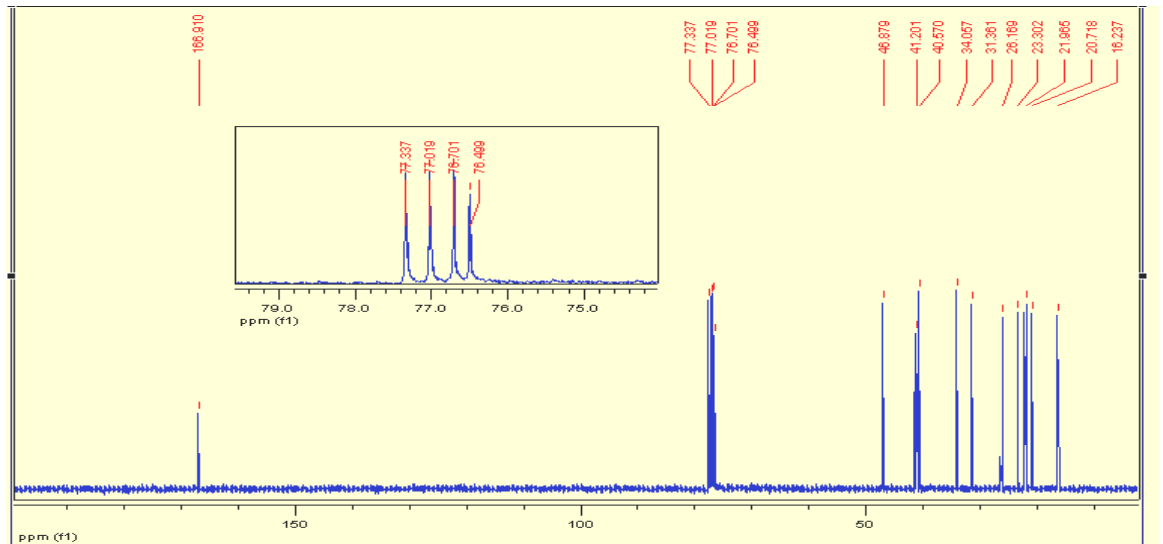
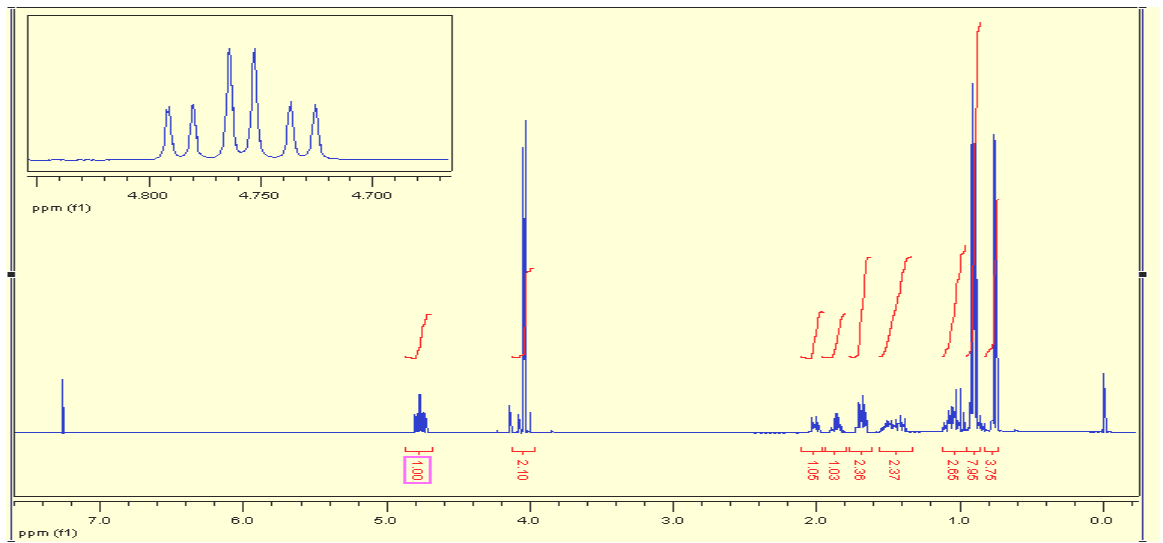
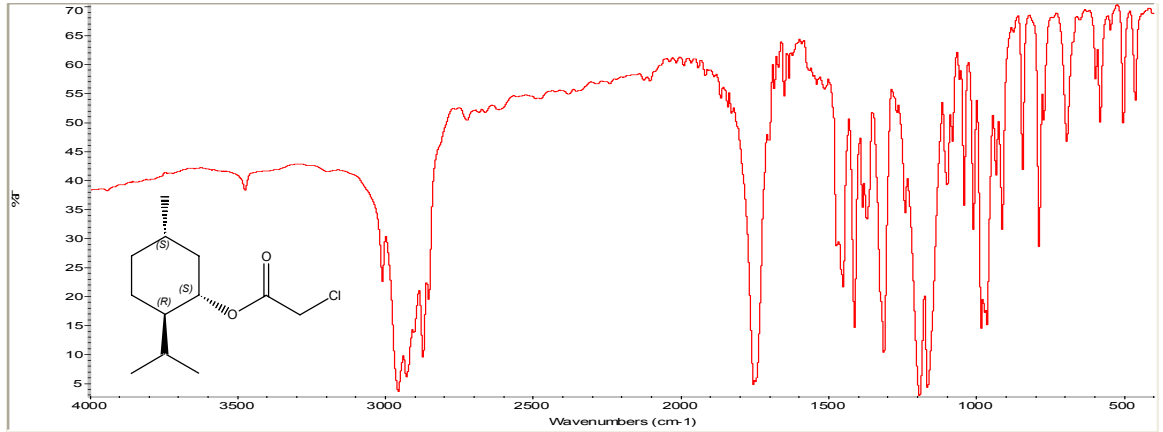
ZIMMERMAN, H. E. and L. AHRAMJIAN. 1960. Overlap Control of Organic Reactions. III. The Stereochemistry of the Darzens Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 20, 5459-5466.

ZIPPLIES, M. F., M. J. D. VOS and T. C. BRUICE. 1985. The Formation of Thiiranes from Olefins in the Course of the Deoxygenation of Tertiary Amine N-Oxides by Carbon Disulfide, *J. Org. Chem.*, 50, 3228-3230.

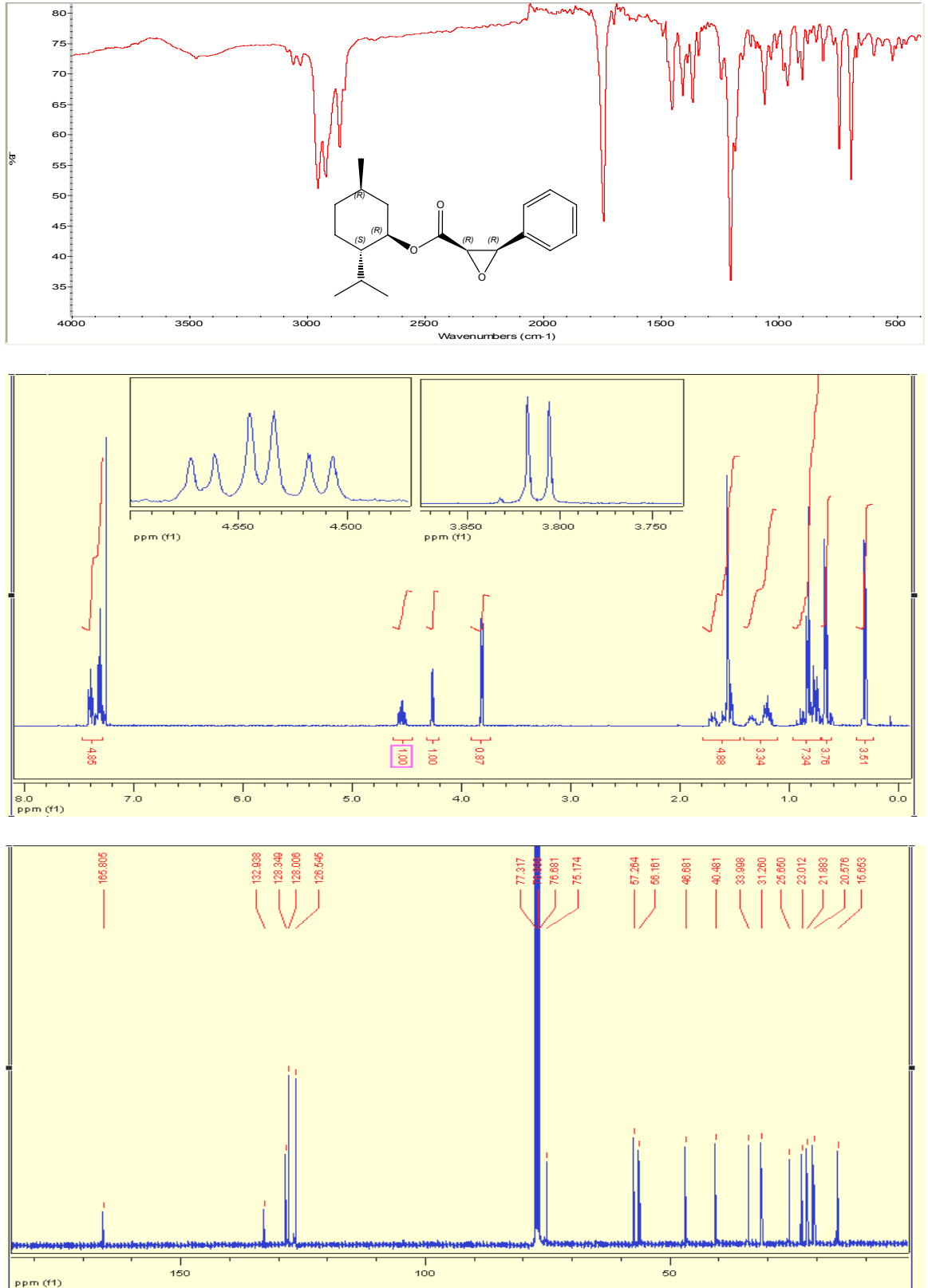
EK AÇIKLAMALAR
1-30 BİLEŞİKLERİNİN
FT-IR SPEKTRUMLARI,
¹H NMR SPEKTRUMLARI,
¹³C NMR SPEKTRUMLARI



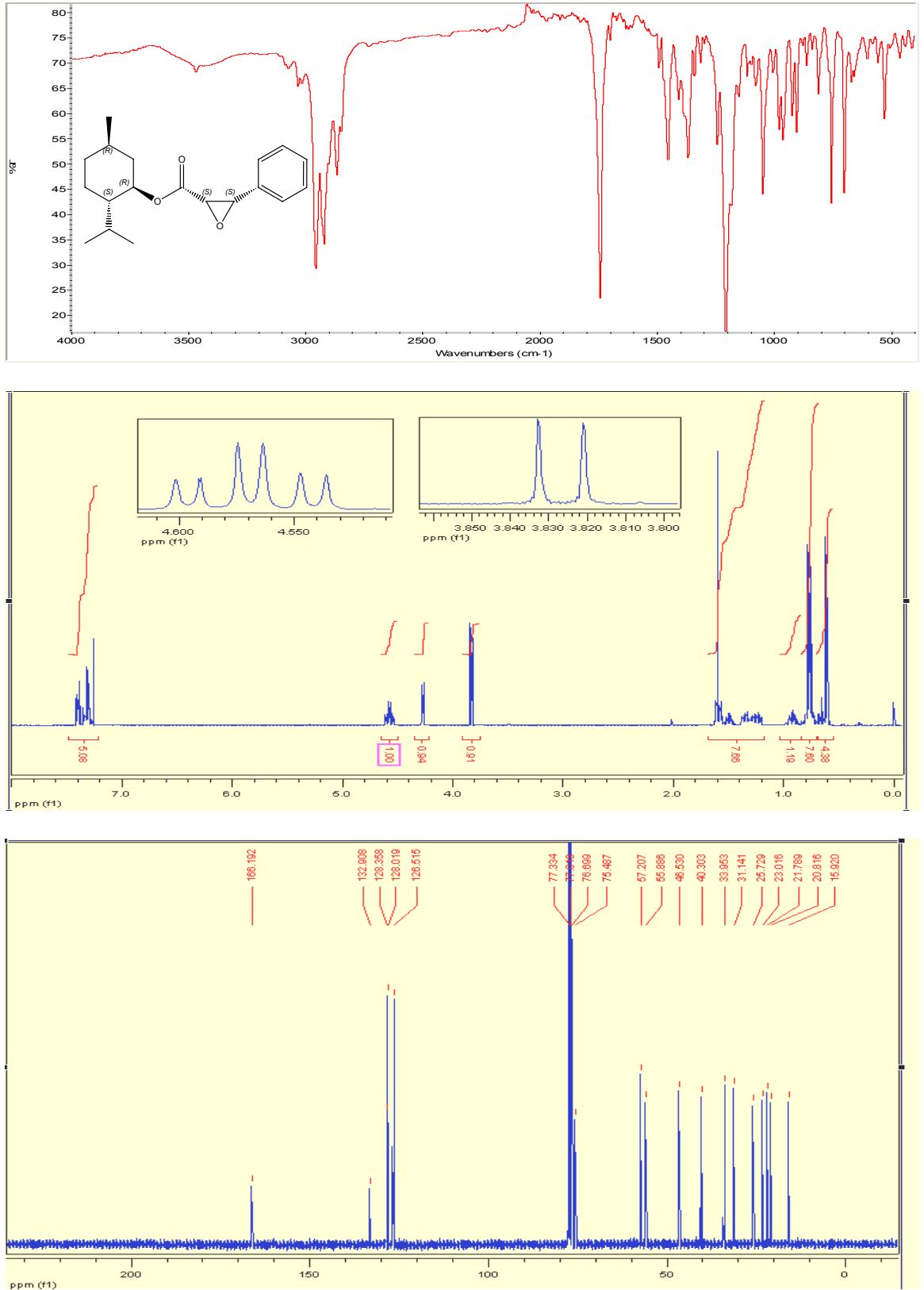
Şekil 1. (-)-1 Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



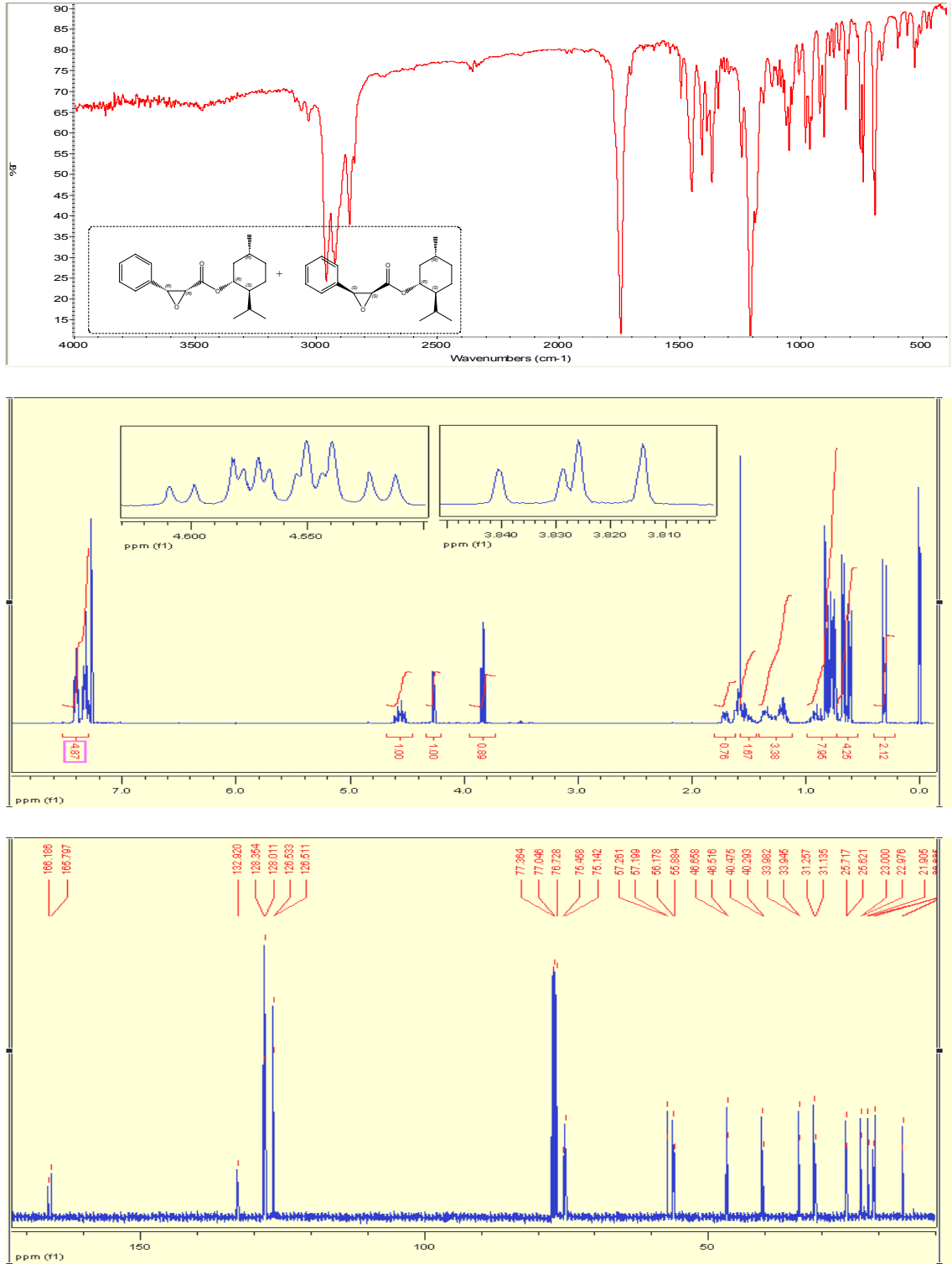
Şekil 2. (+)-1 Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



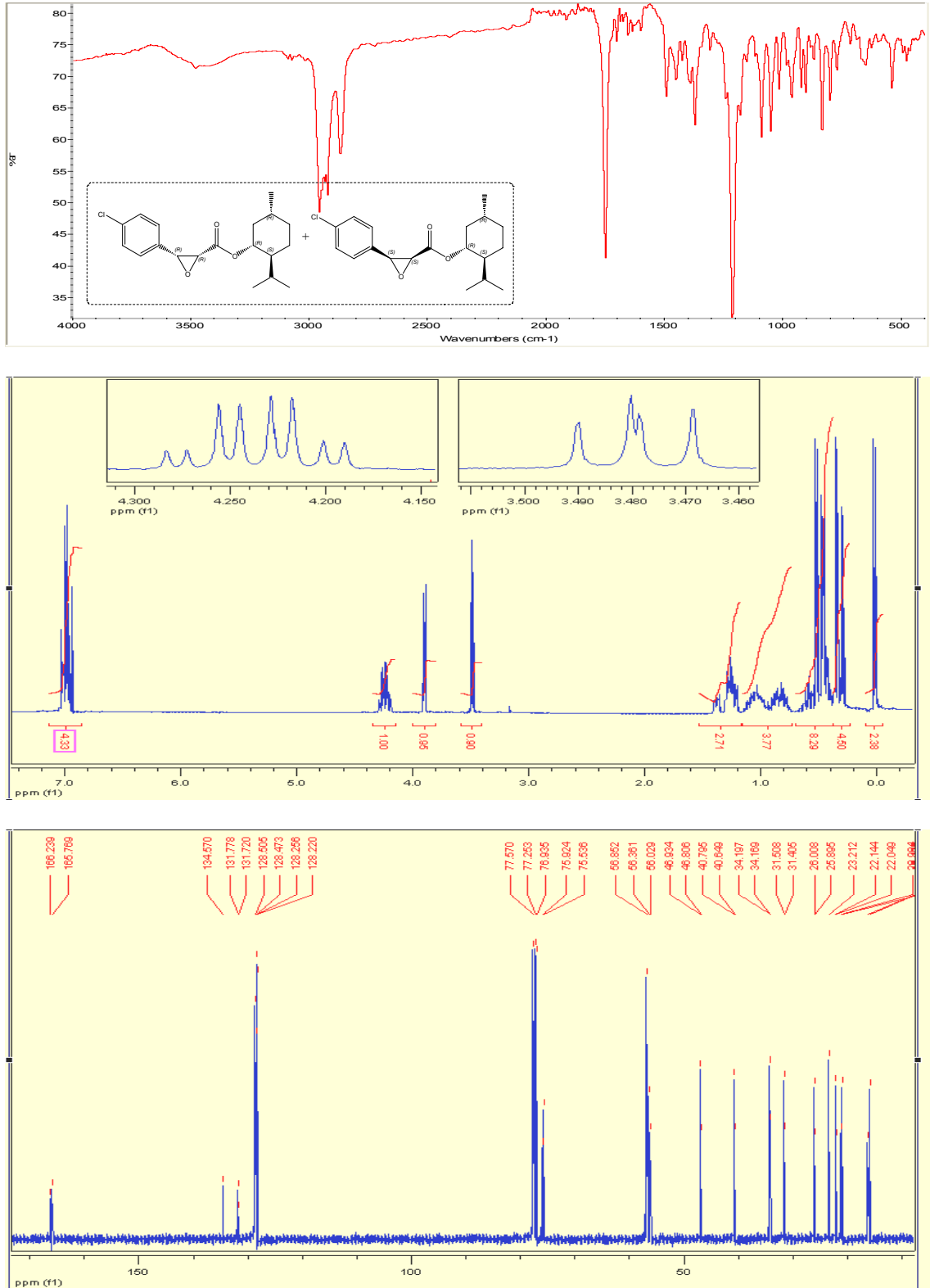
Şekil 3. 2a Bileşiğinin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



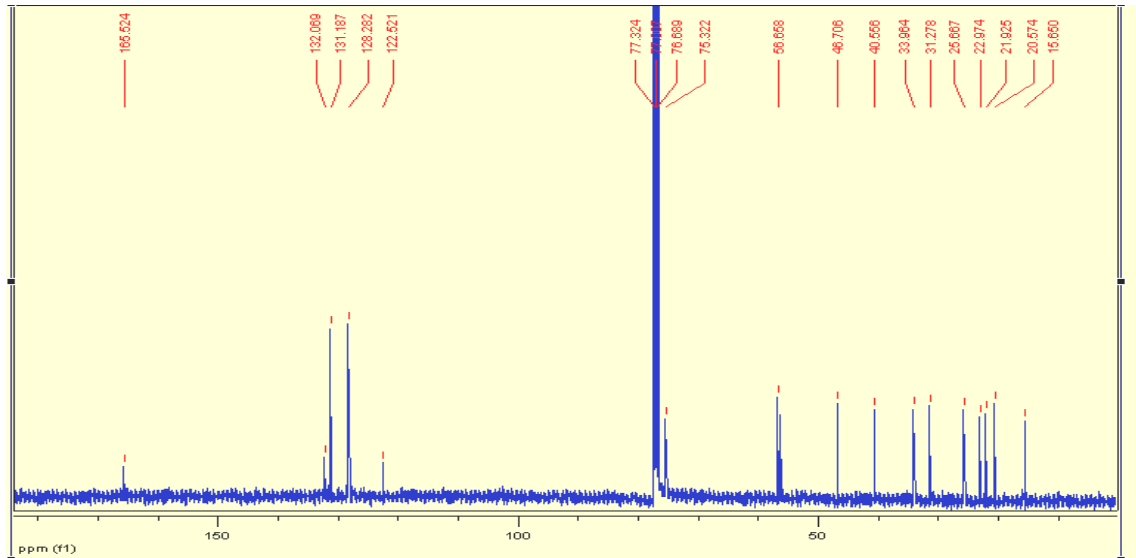
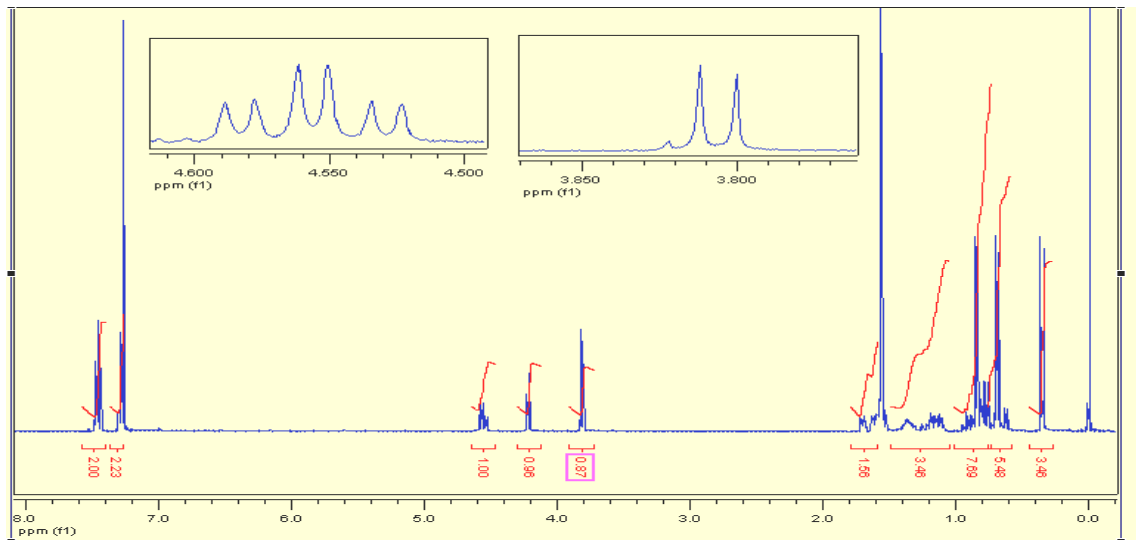
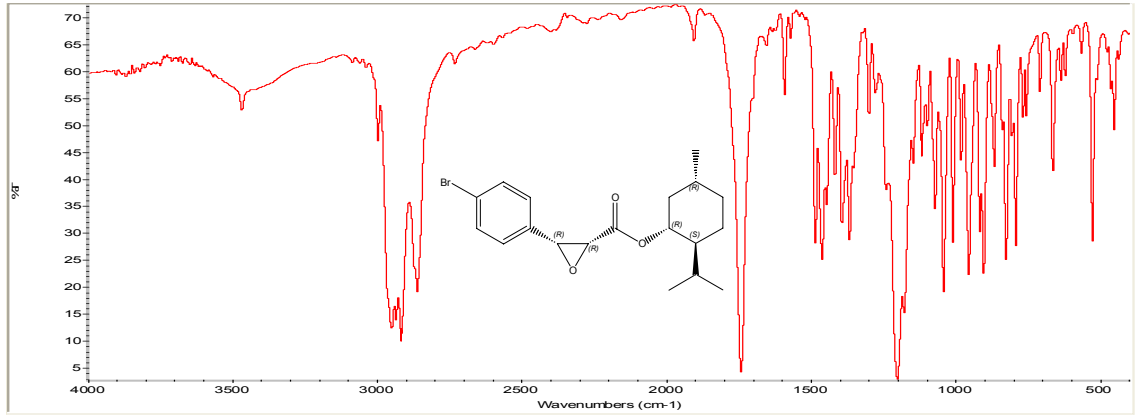
Şekil 4. 3a Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



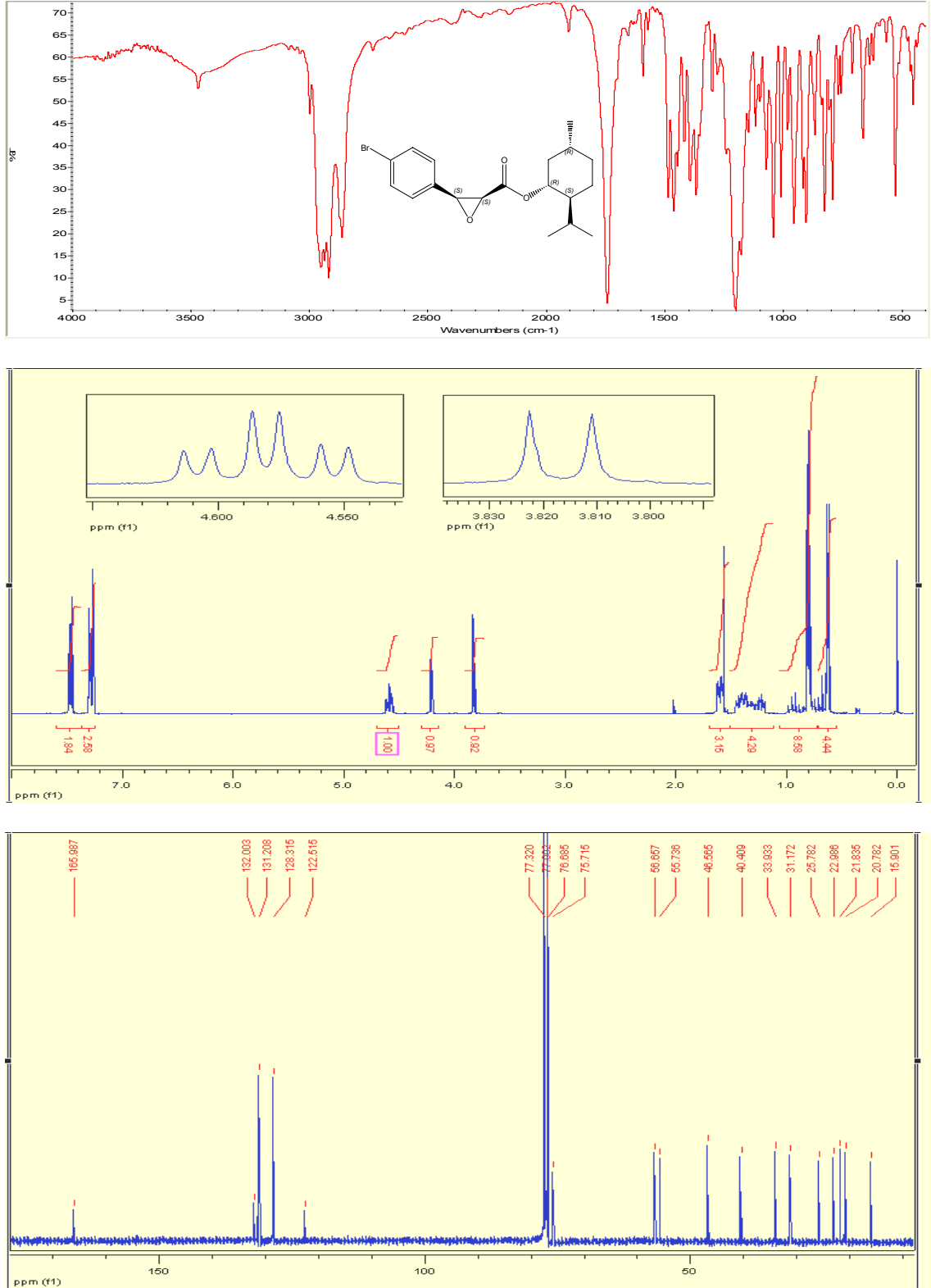
Şekil 5. 2-3a Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



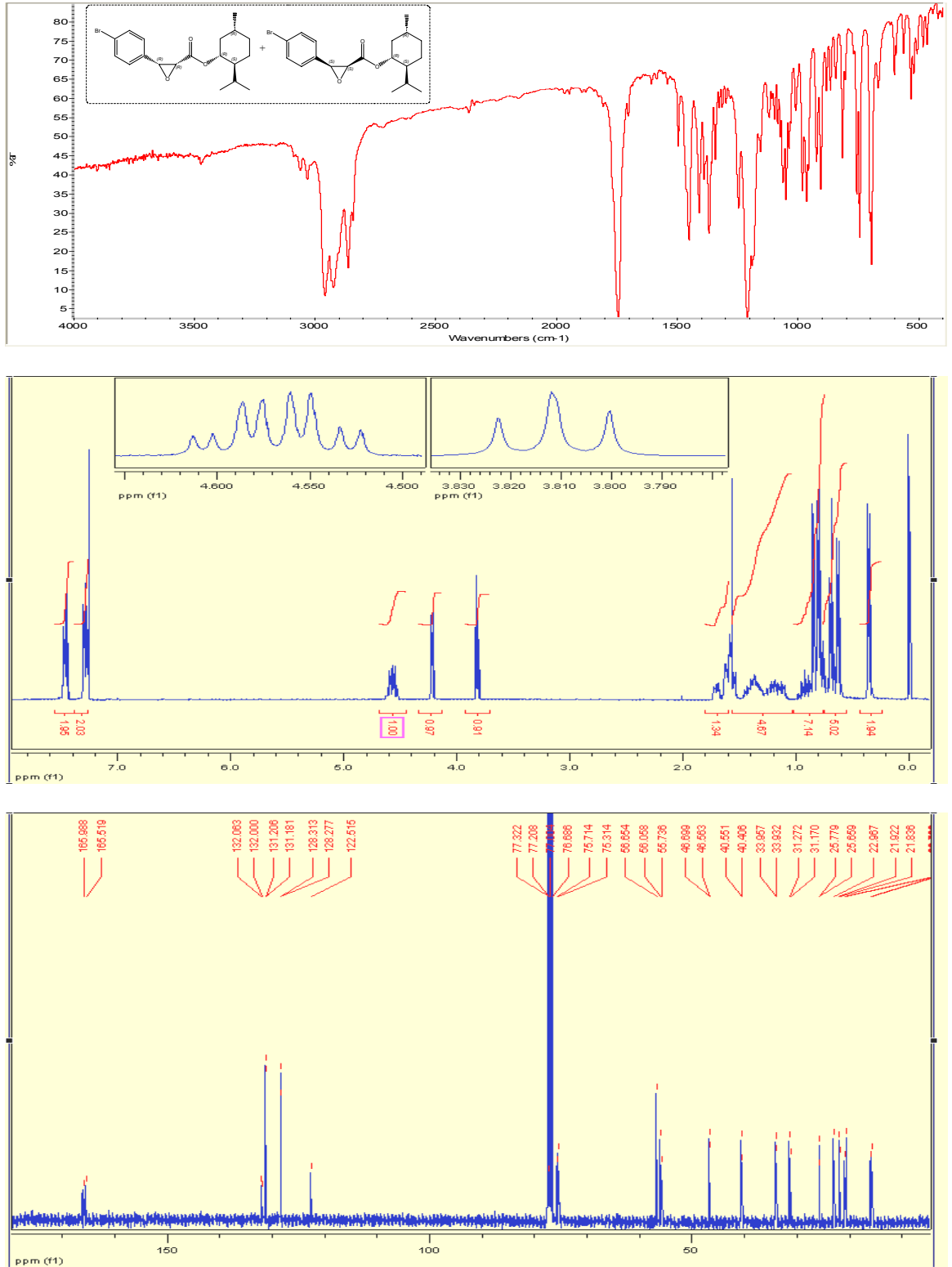
Şekil 6. 2-3b Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



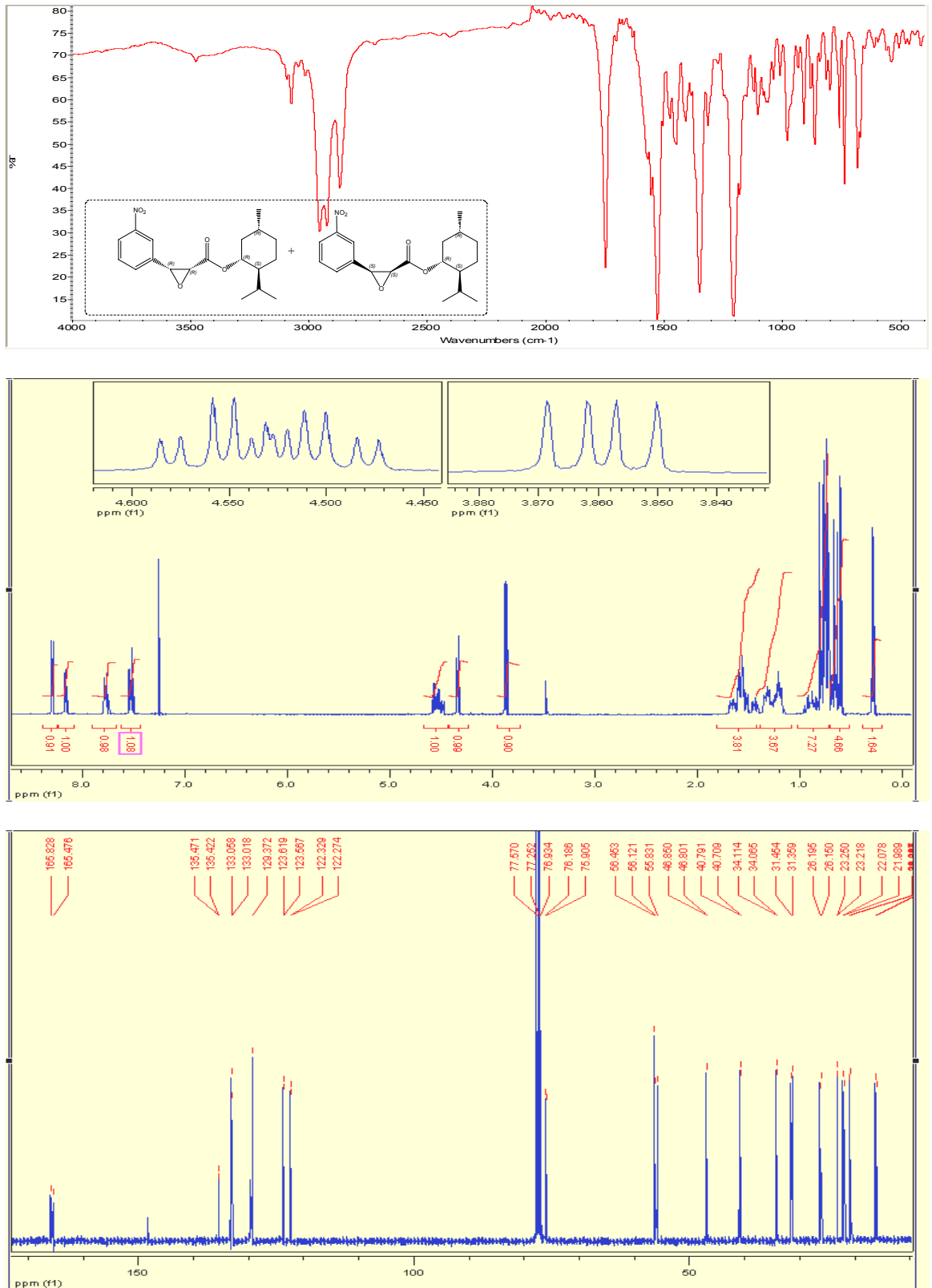
Şekil 7. 2c Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



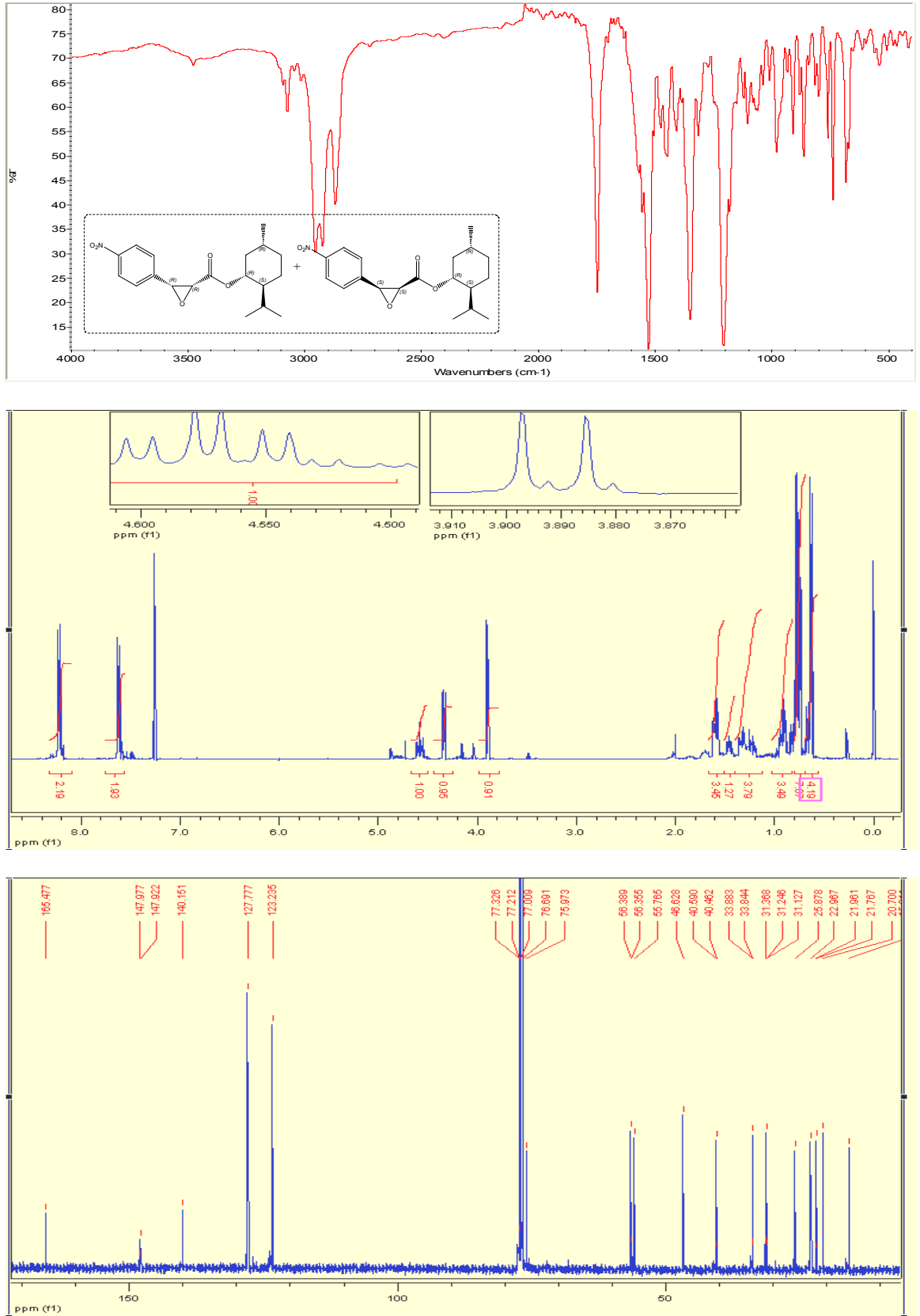
Şekil 8. 3c Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



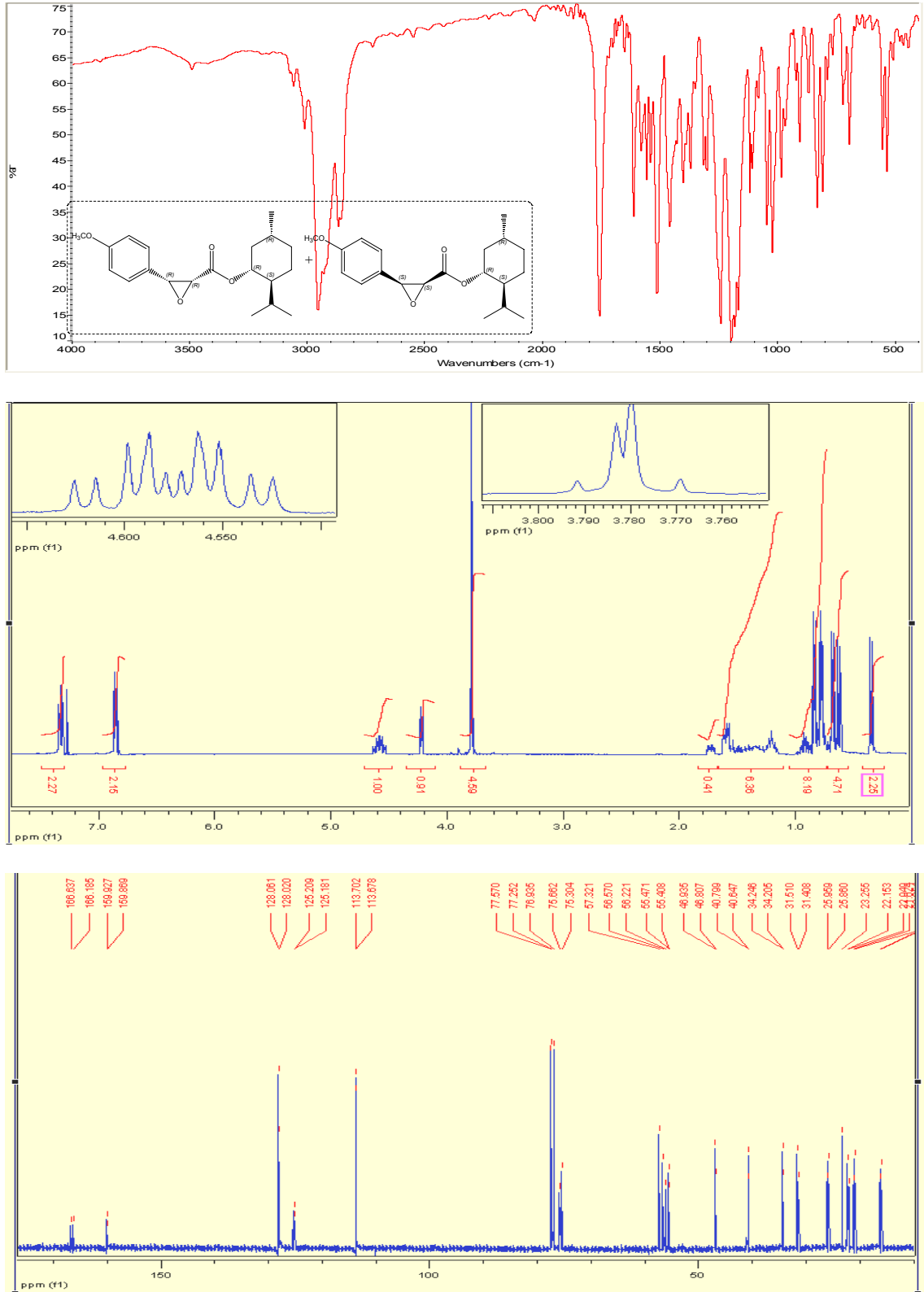
Şekil 9. 2-3c Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



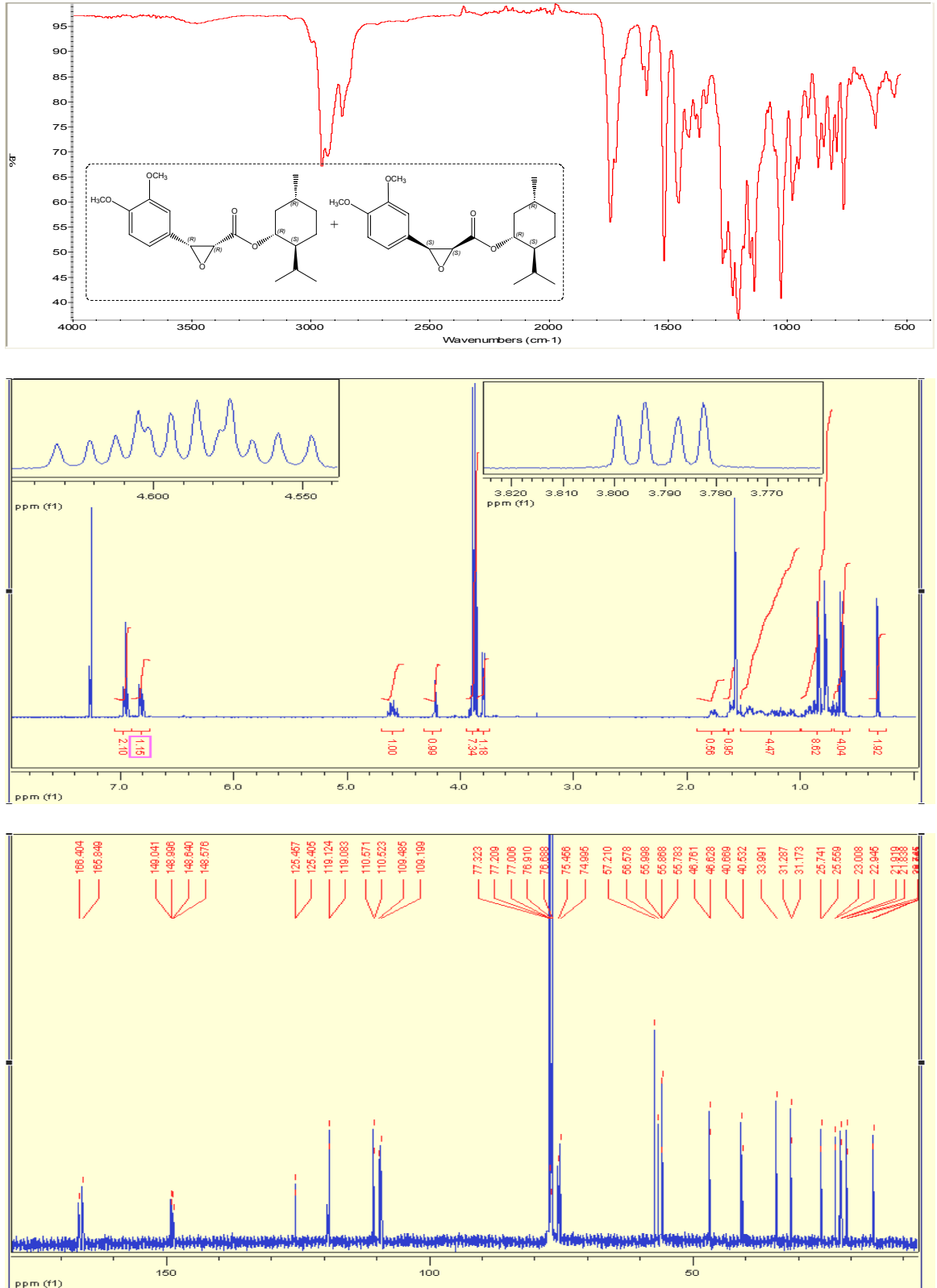
Şekil 10. 2-3d Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



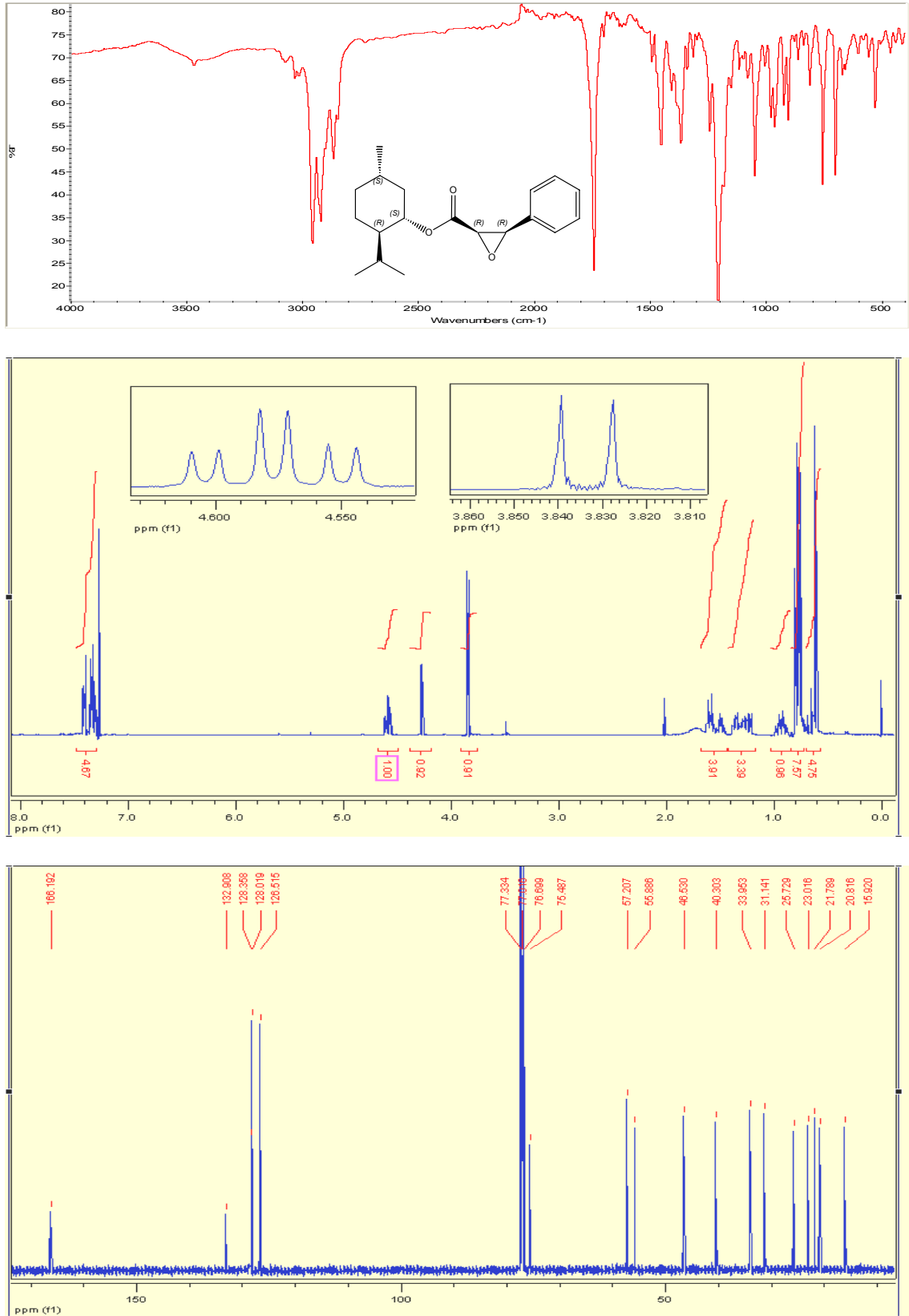
Şekil 11. 2-3e Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



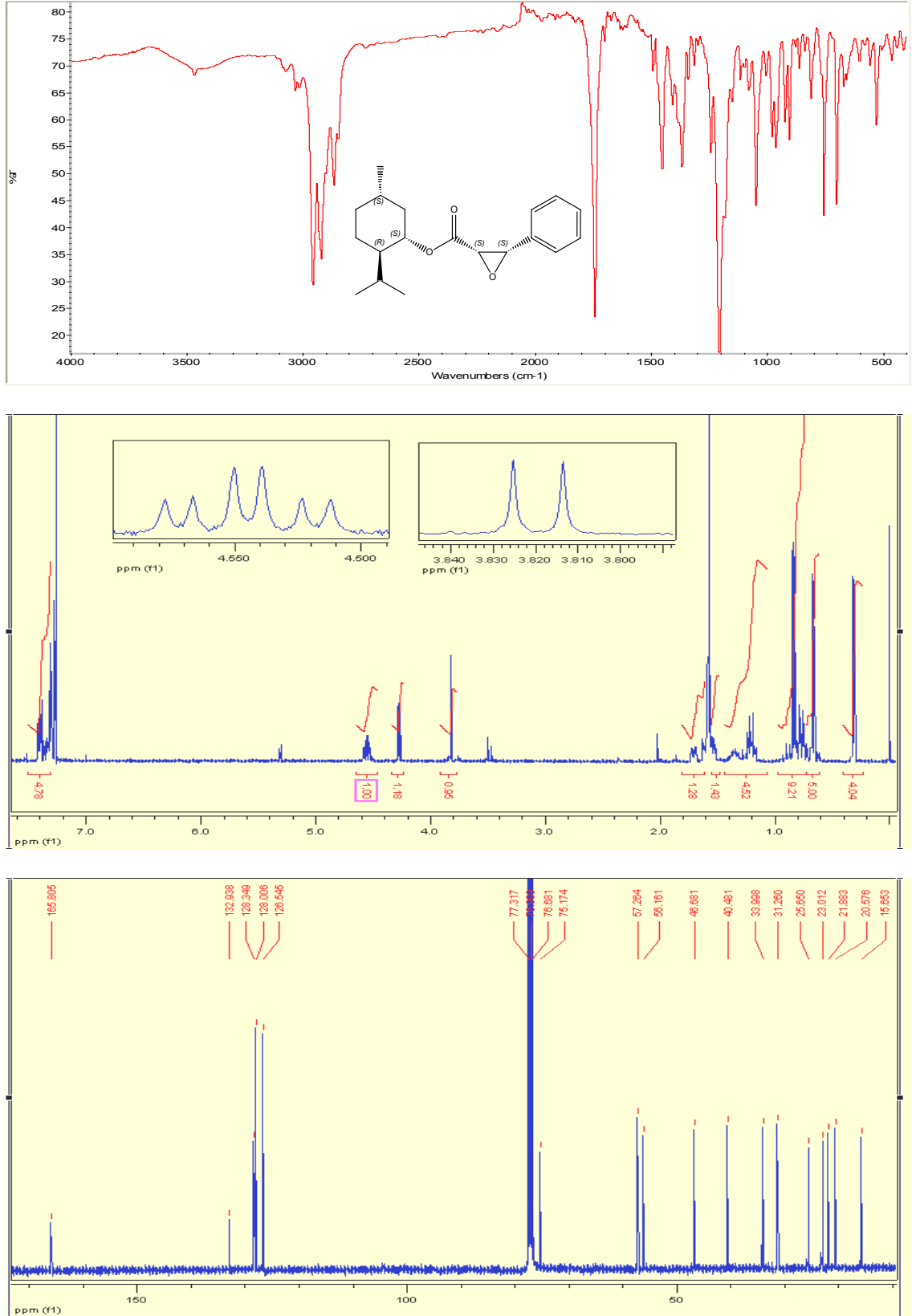
Şekil 12. 2-3f Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



Şekil 13. 2-3g Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



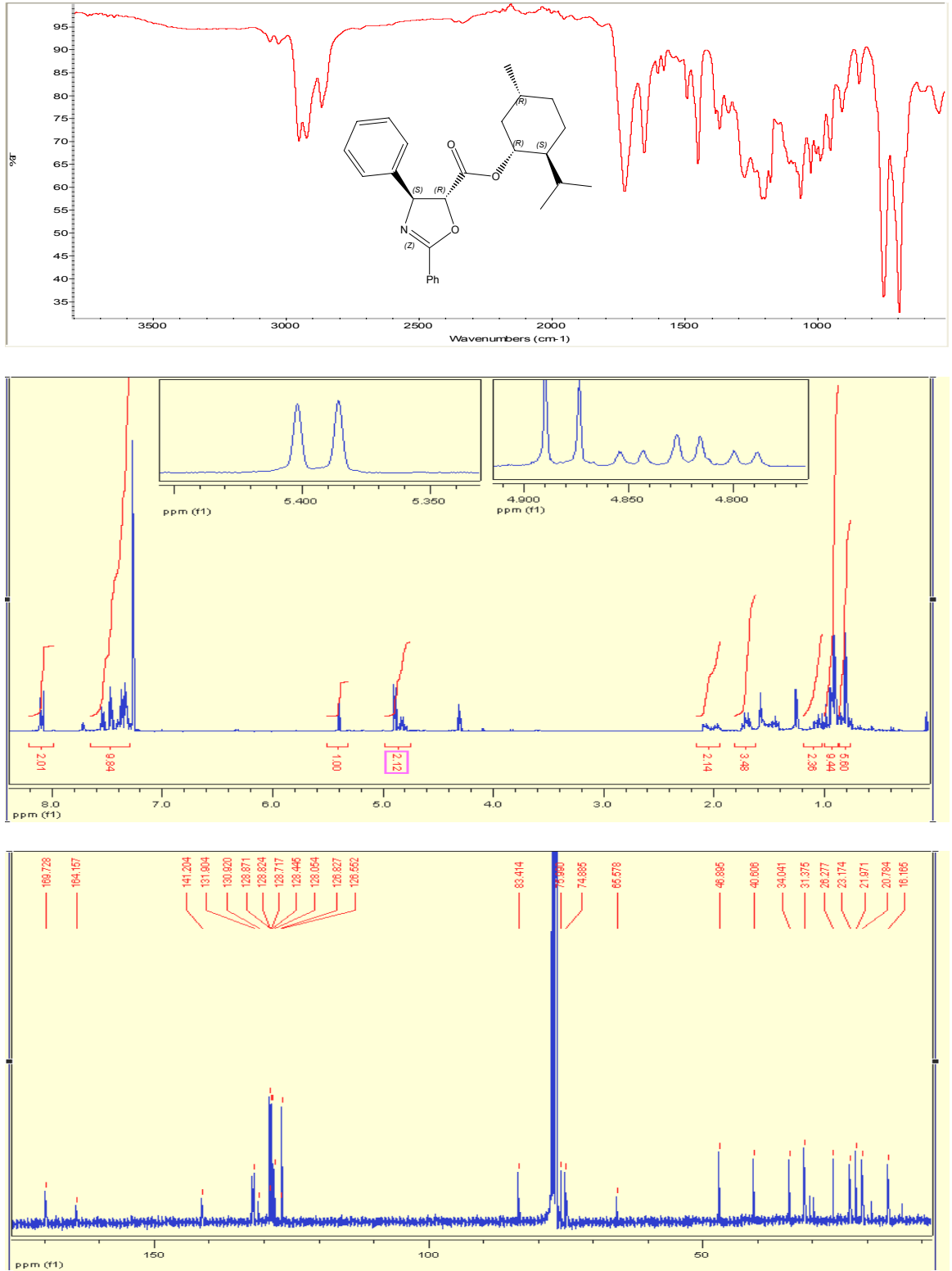
Şekil 14. 2h Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



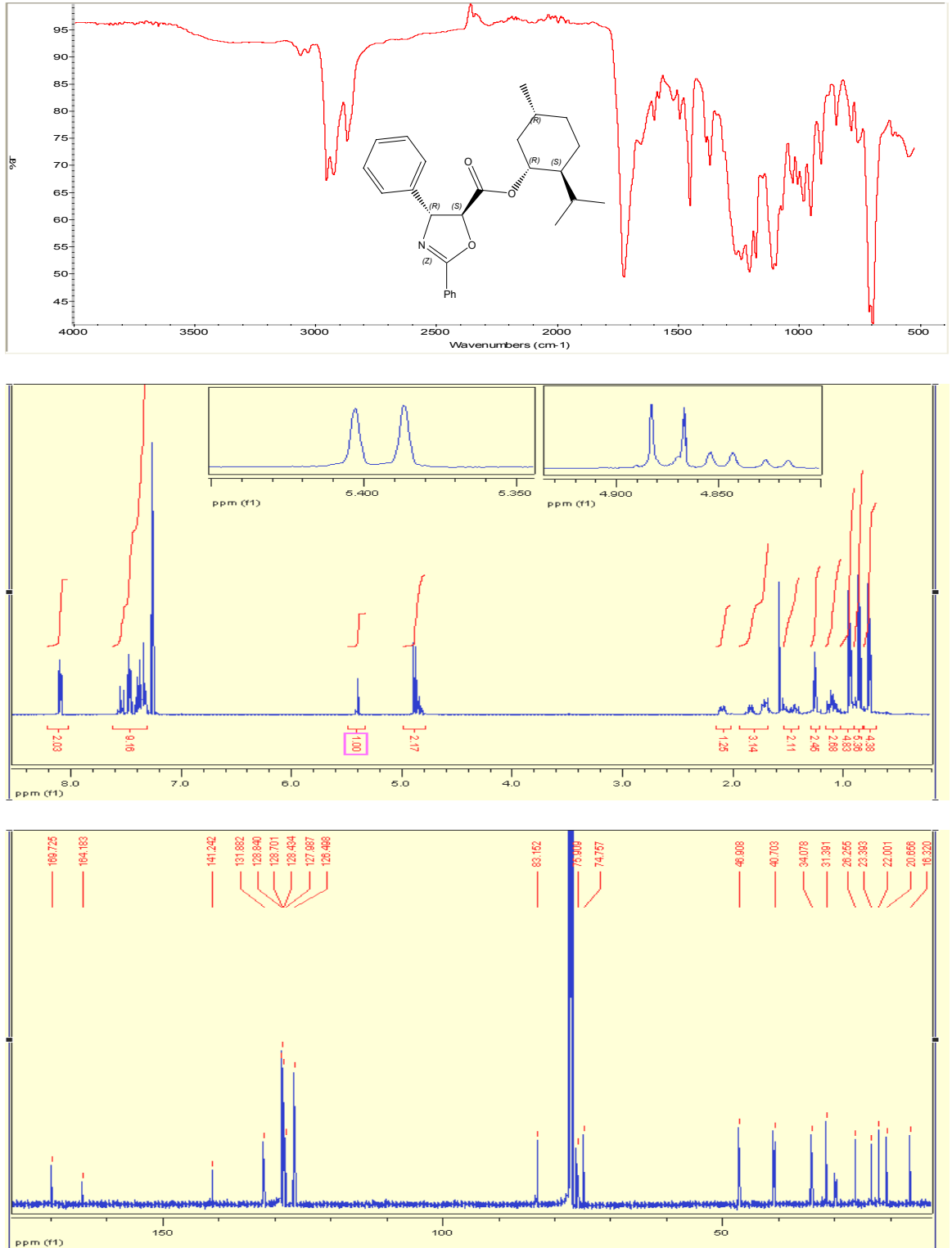
Şekil 15. **3h** Bileşiğinin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



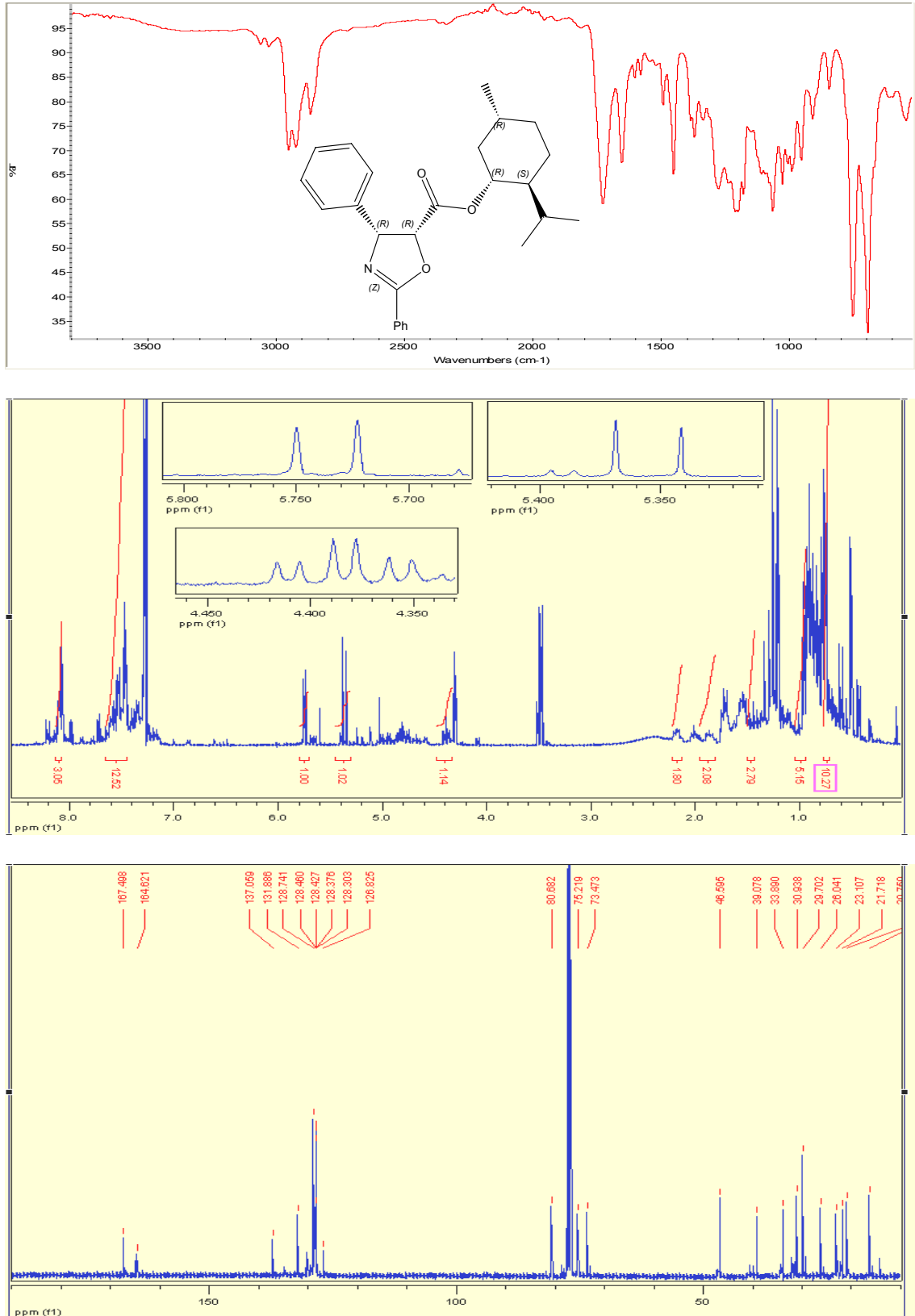
Şekil 16. 2-3h Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



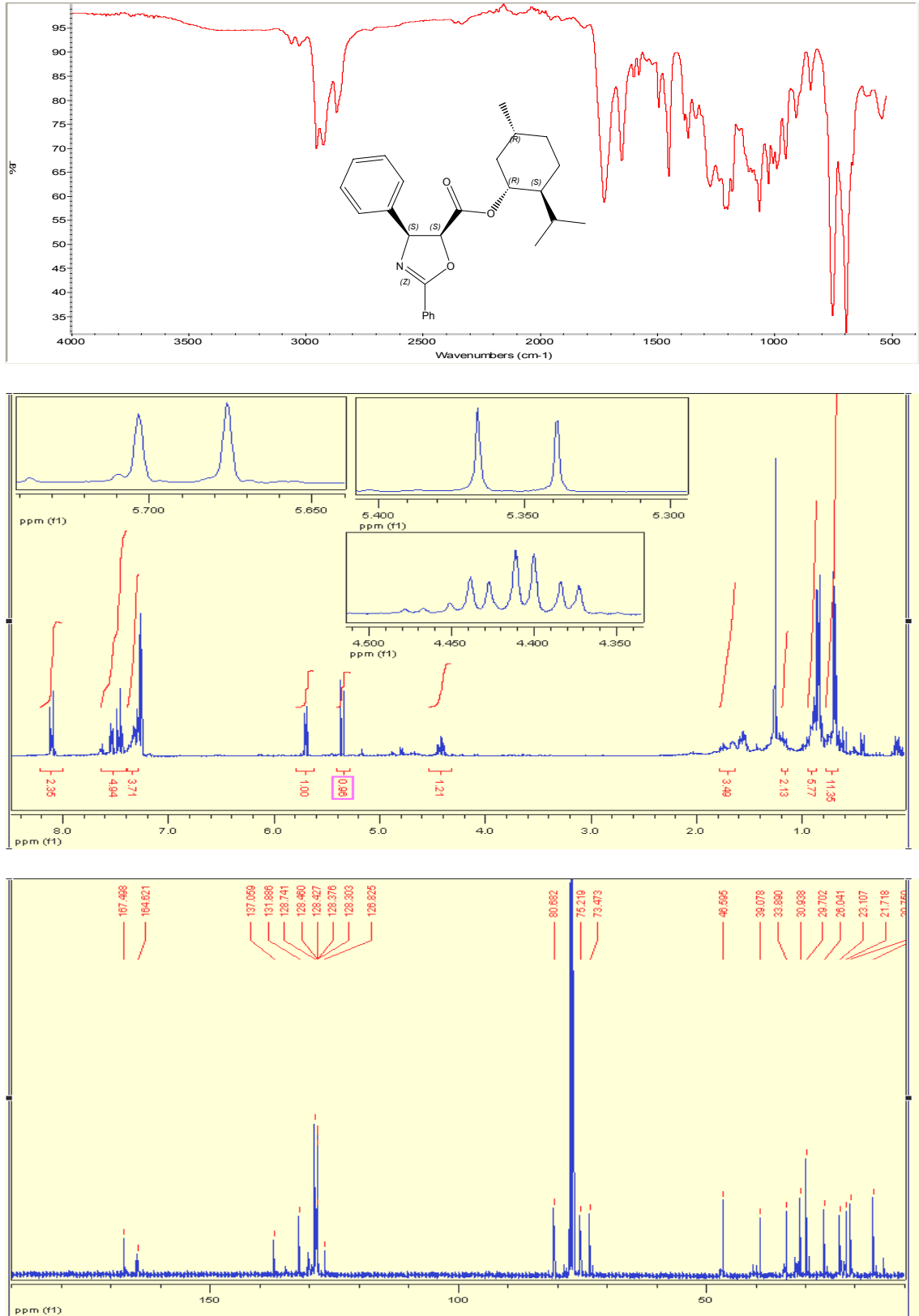
Şekil 17. 4a Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



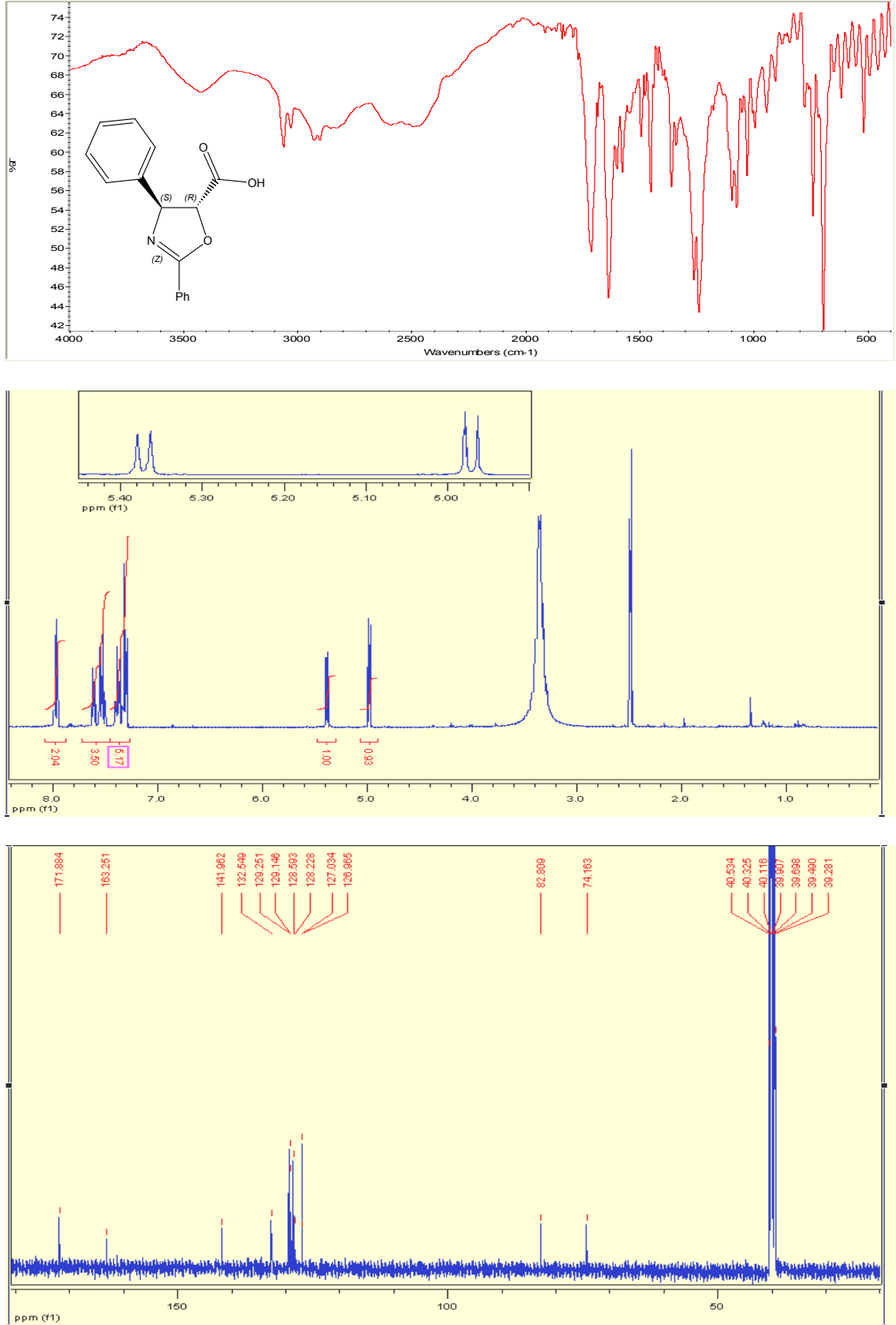
Şekil 18. 5a Bileşiğinin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



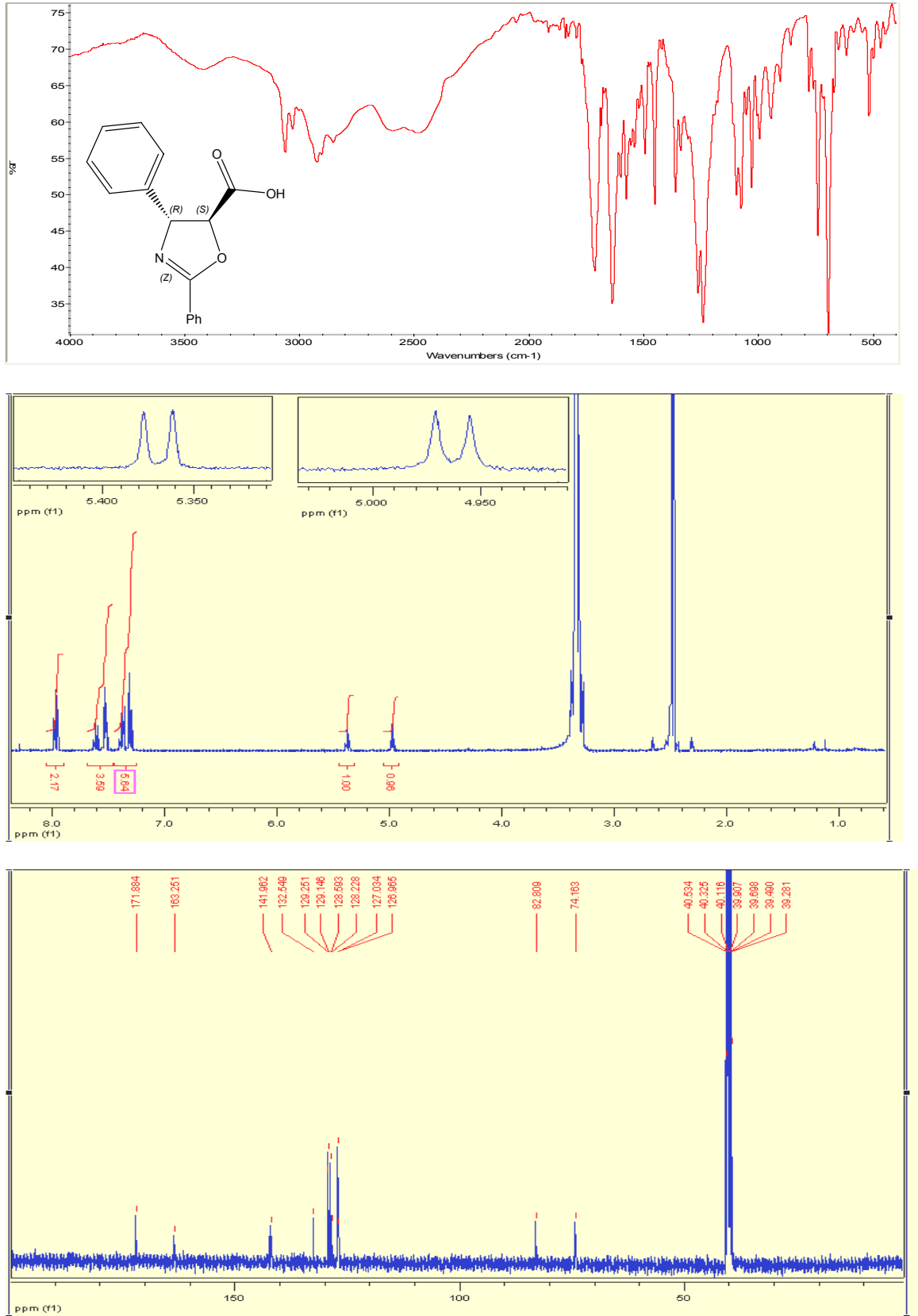
Şekil 19. 6a Bileşiğinin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



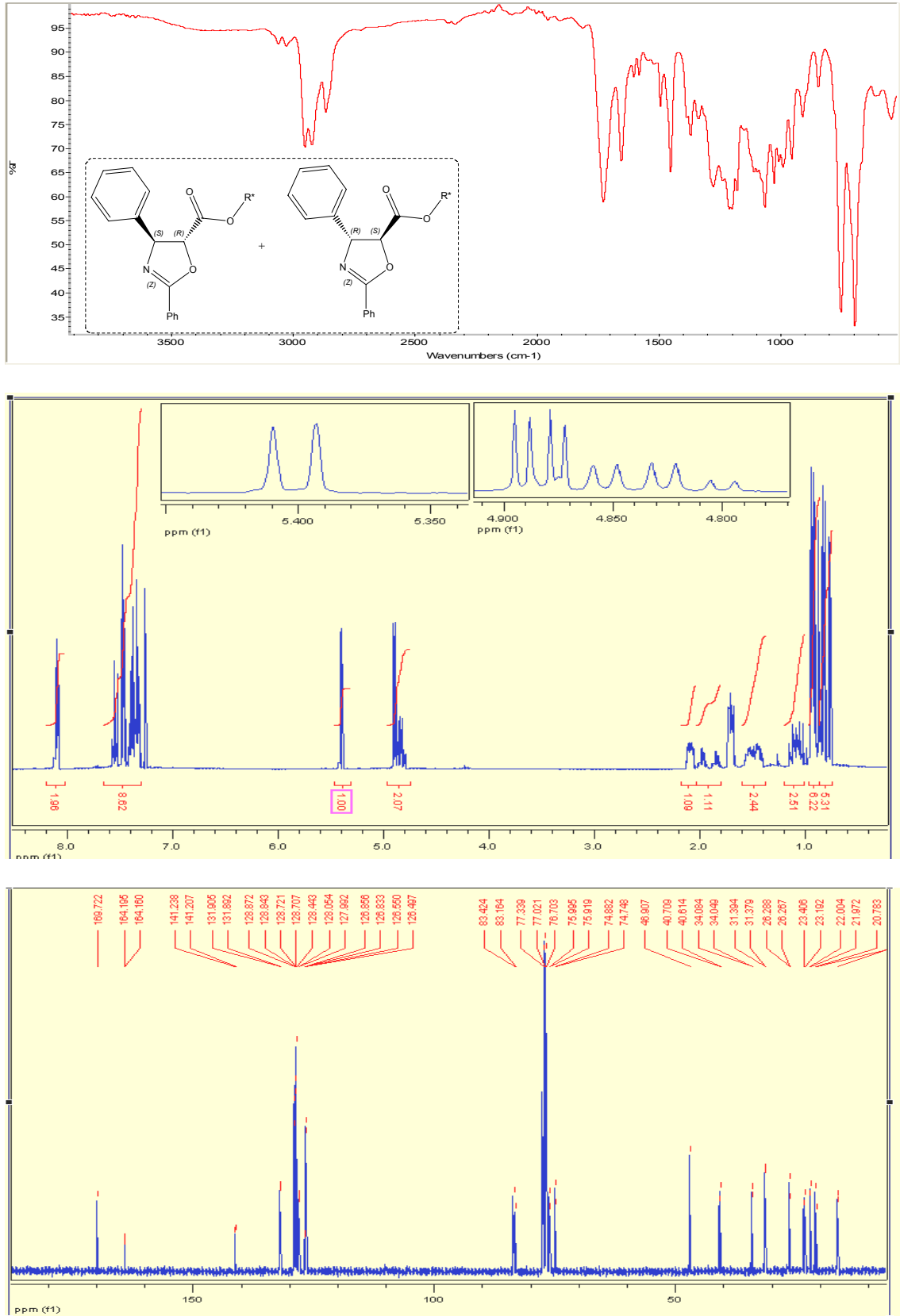
Şekil 20. 7a Bileşiğinin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



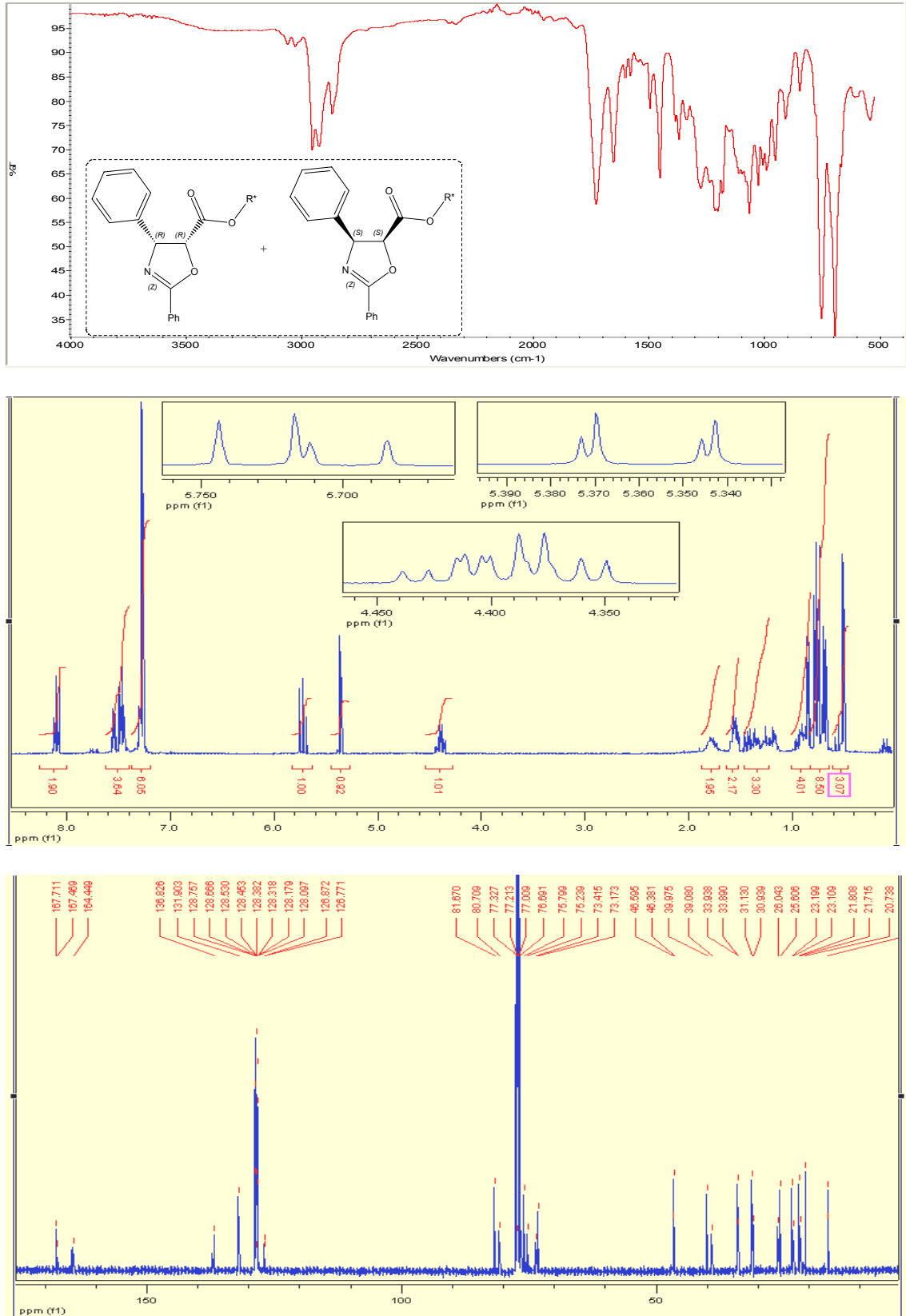
Şekil 21. (+)-8 Bileşiğinin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



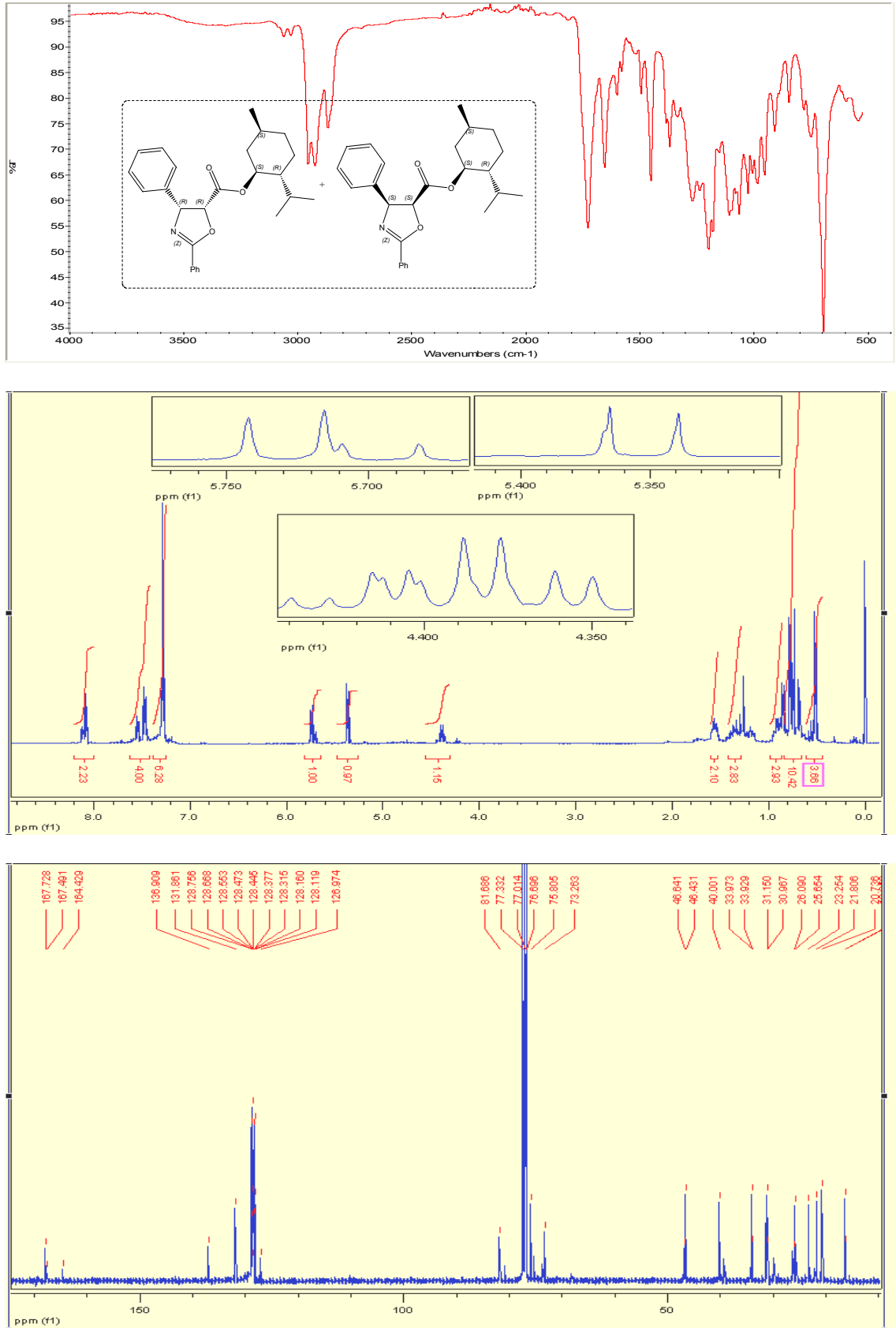
Şekil 22. (-)-8 Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



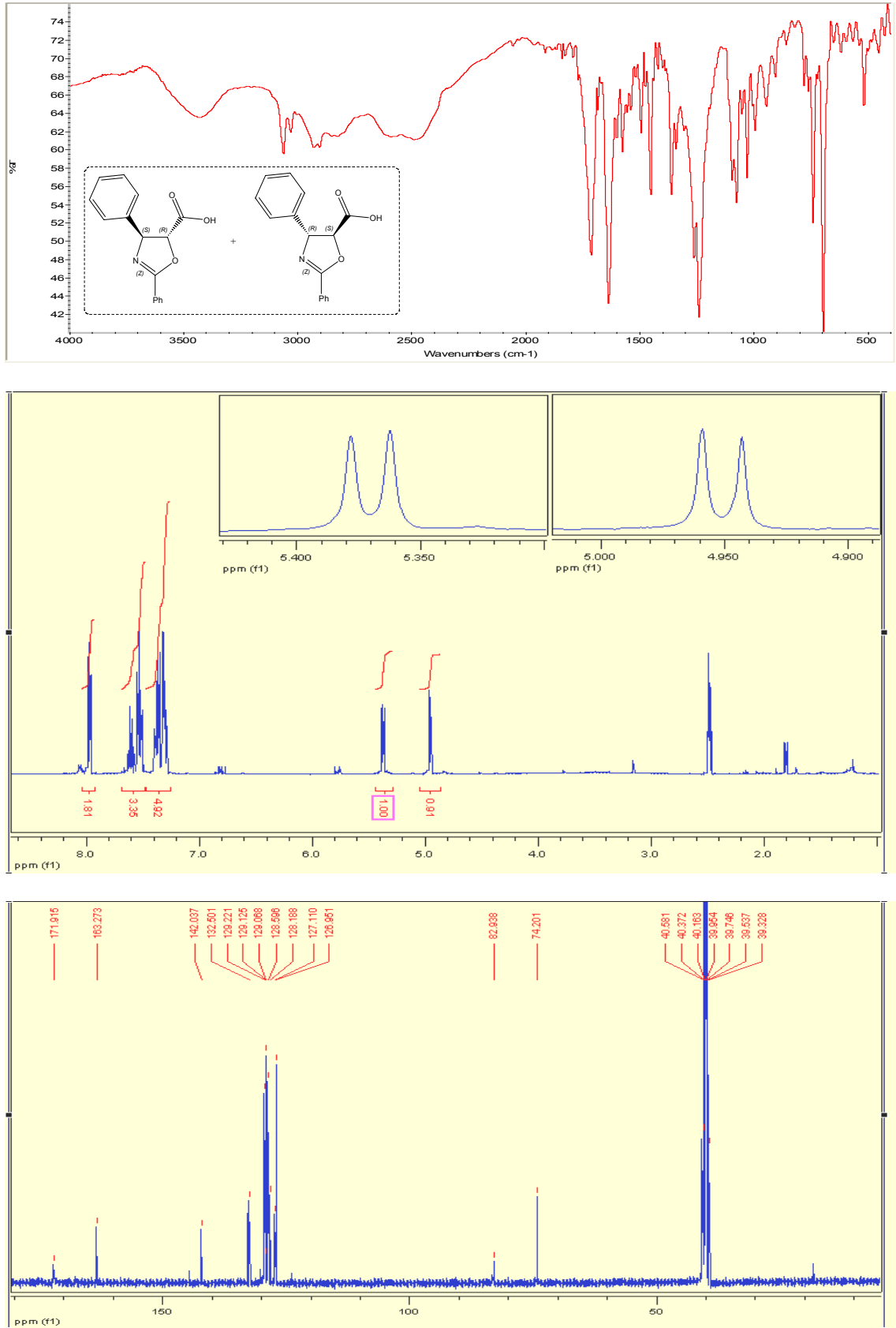
Şekil 23. 4-5a Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



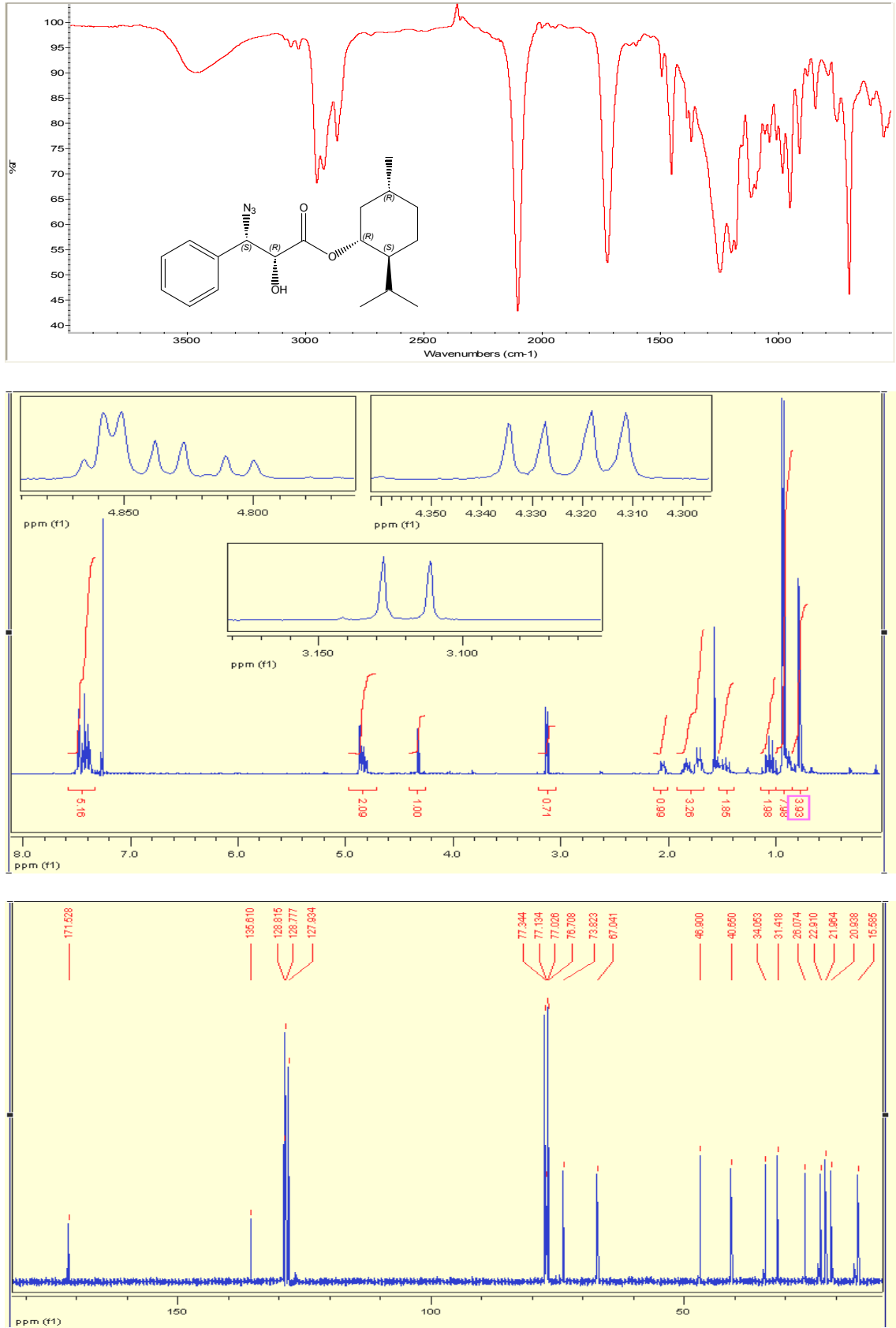
Şekil 25. 6-7a Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



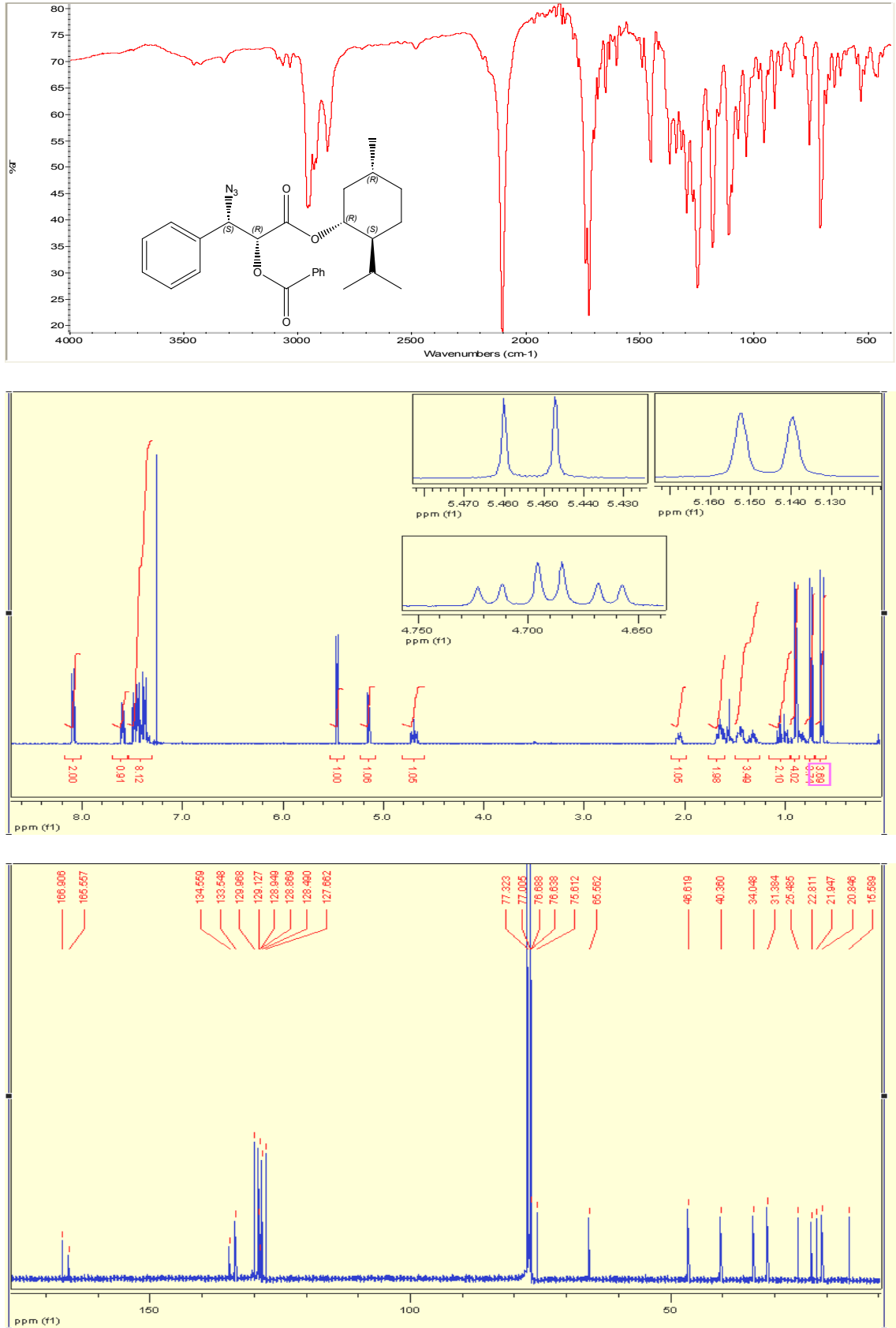
Şekil 26. 6-7h Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



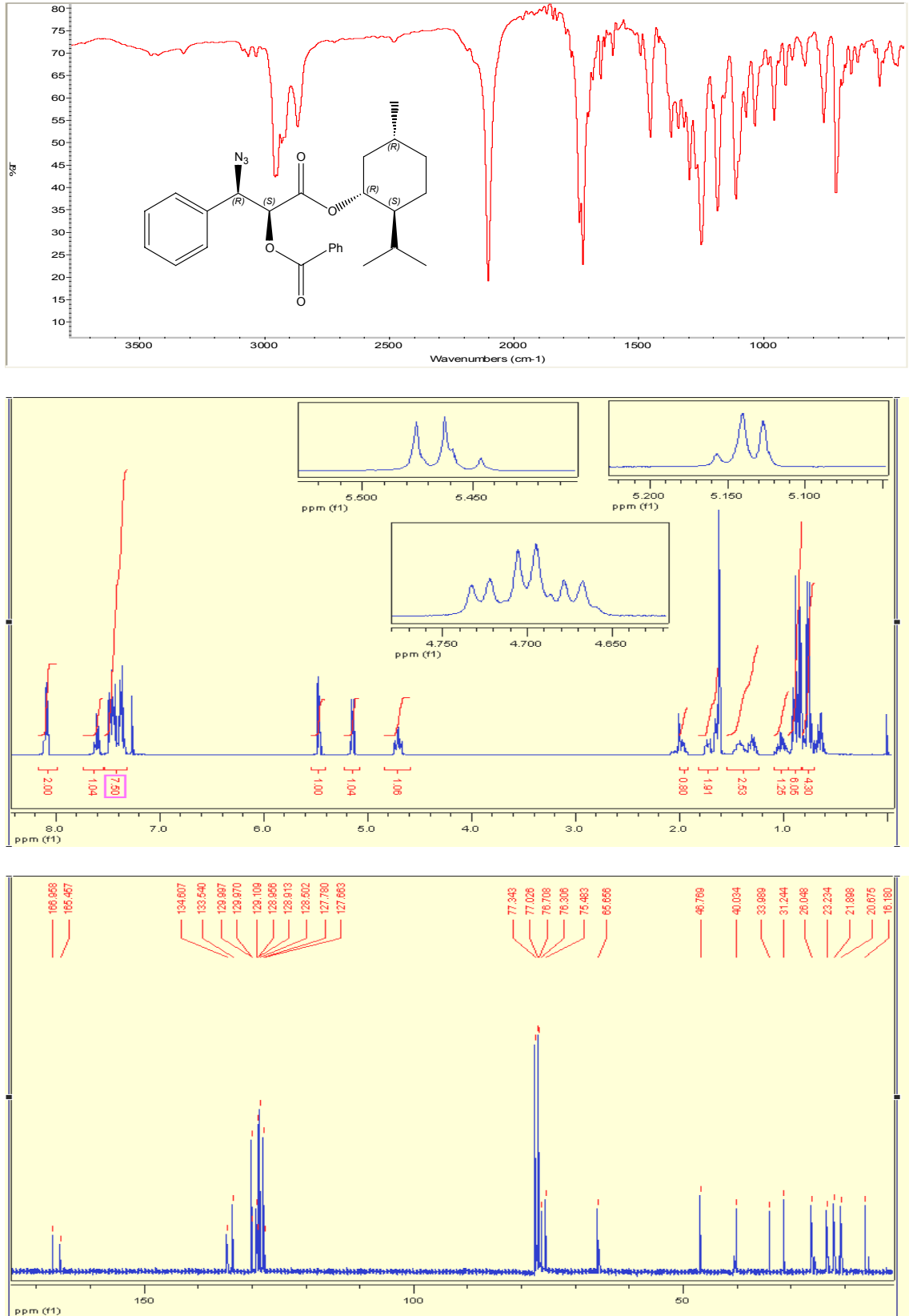
Şekil 27. (±)-8 Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



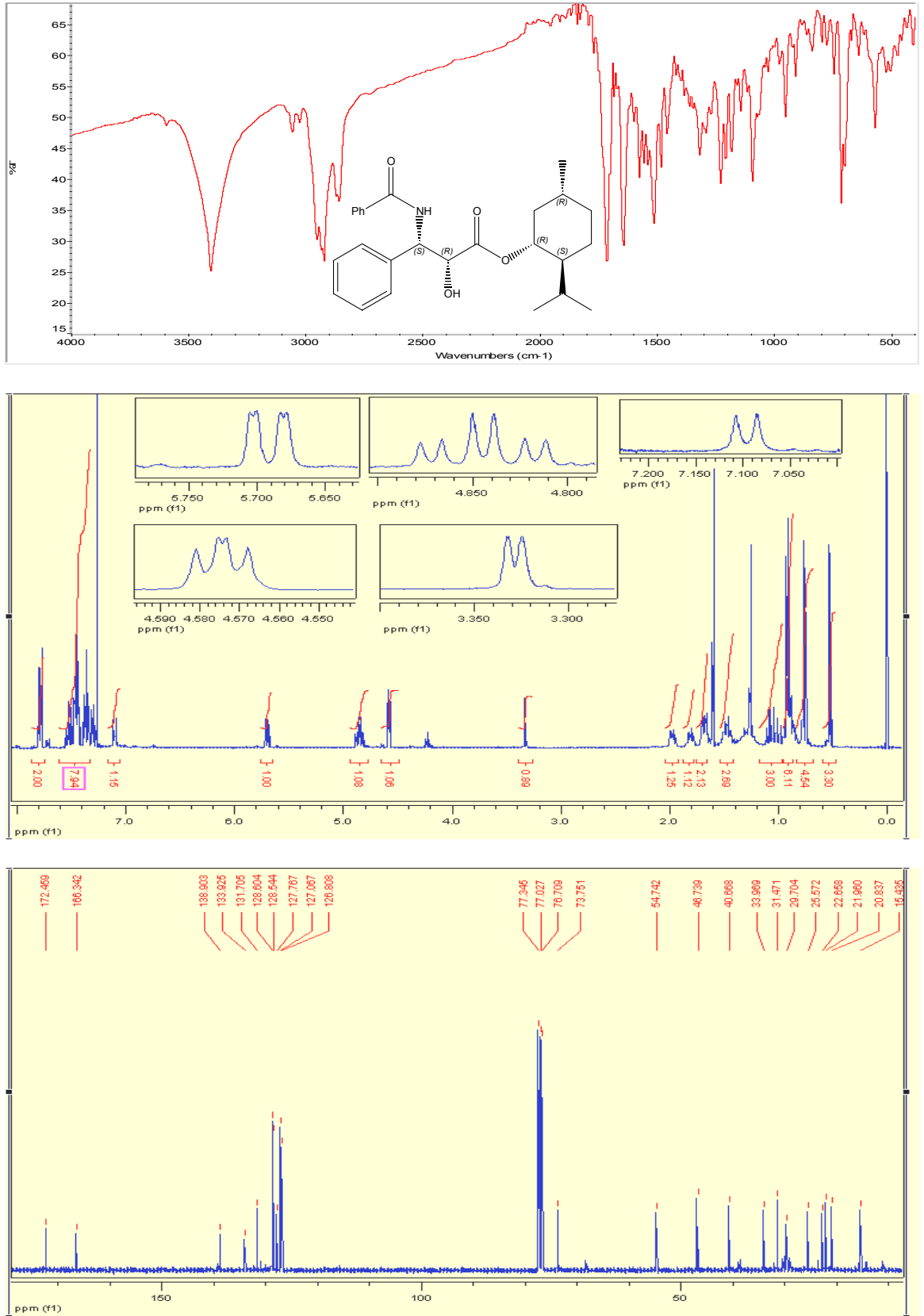
Şekil 28. 9a Bileşiğinin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



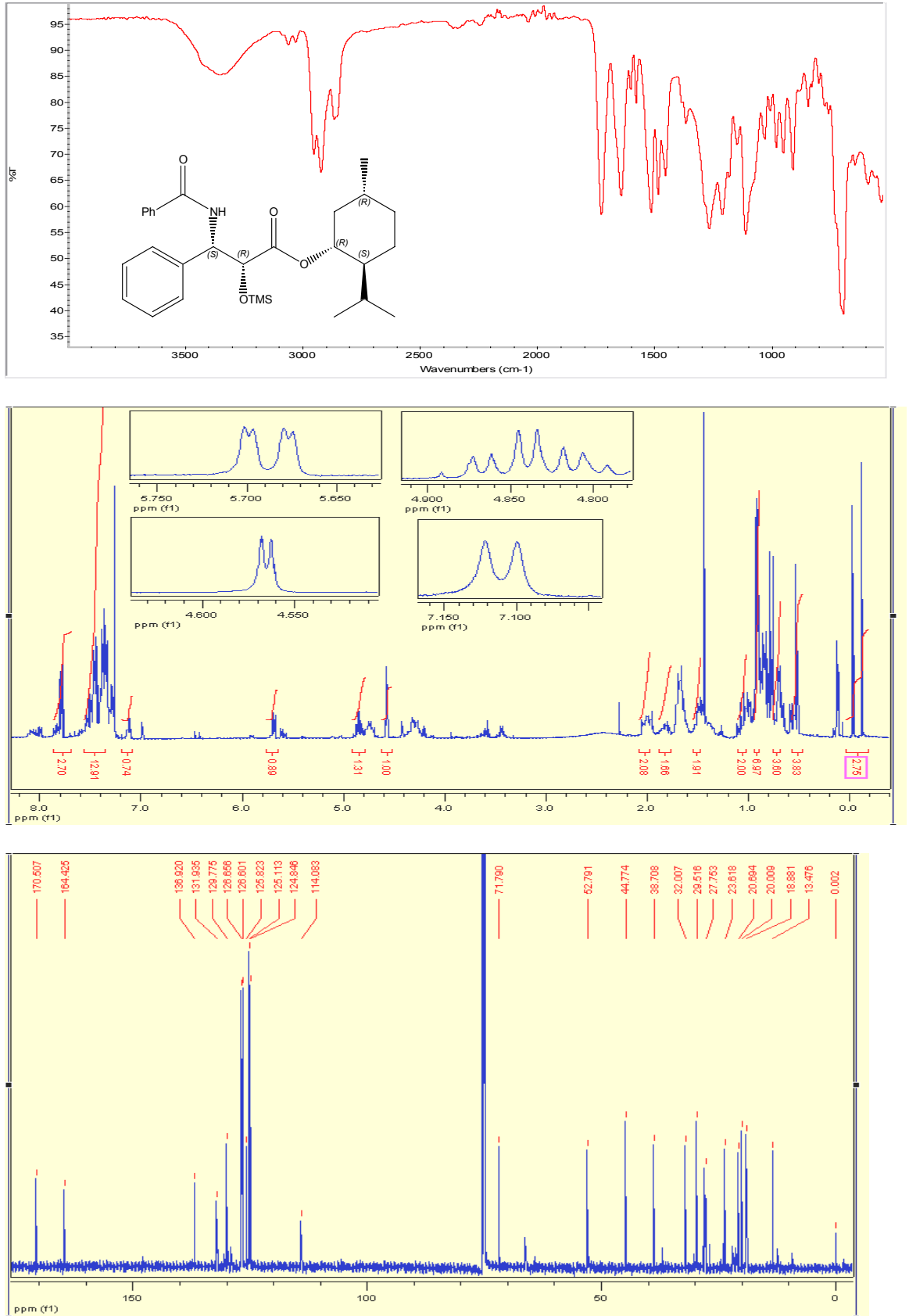
Şekil 29. 11a Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



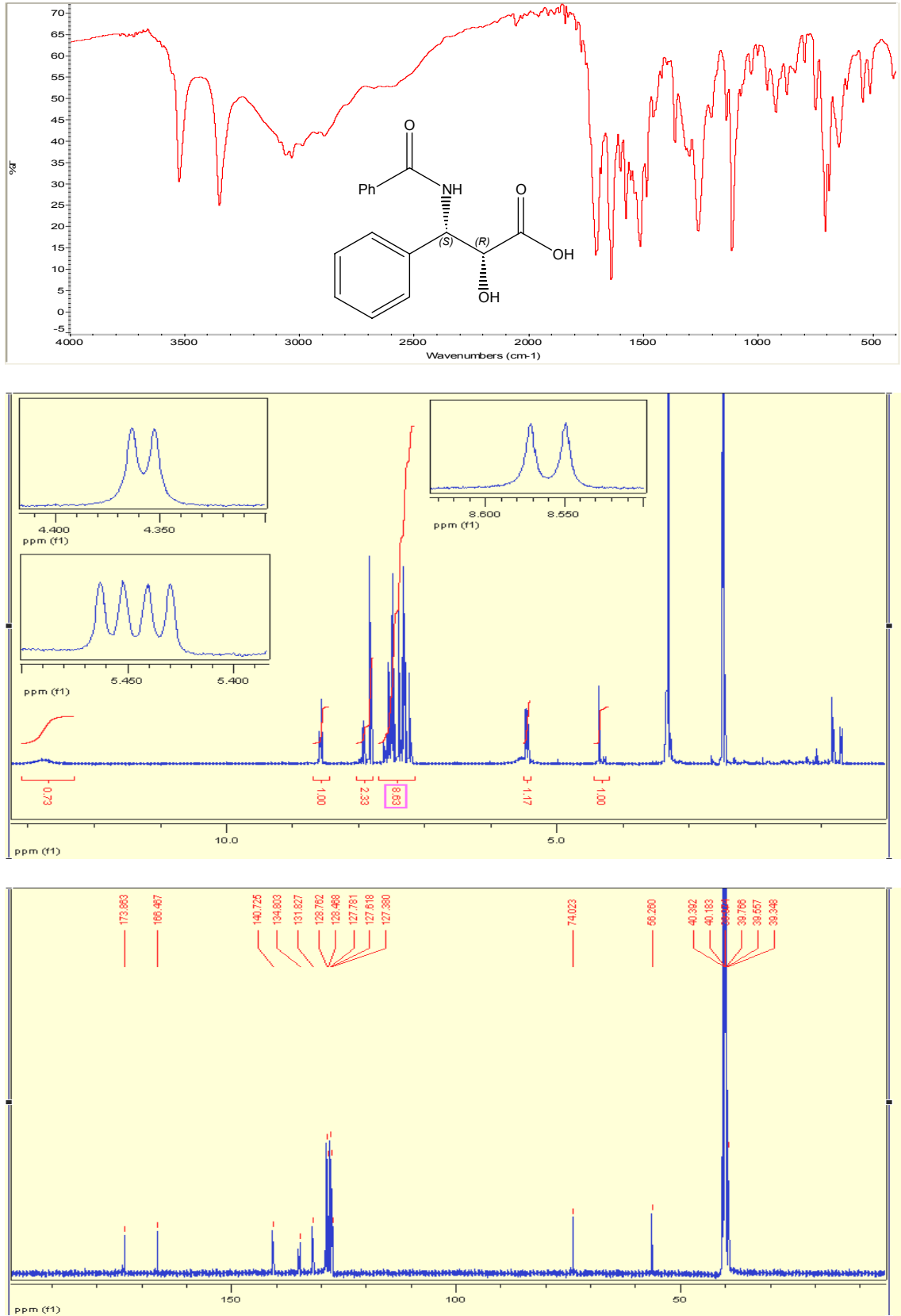
Şekil 30. 12a Bileşiğinin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



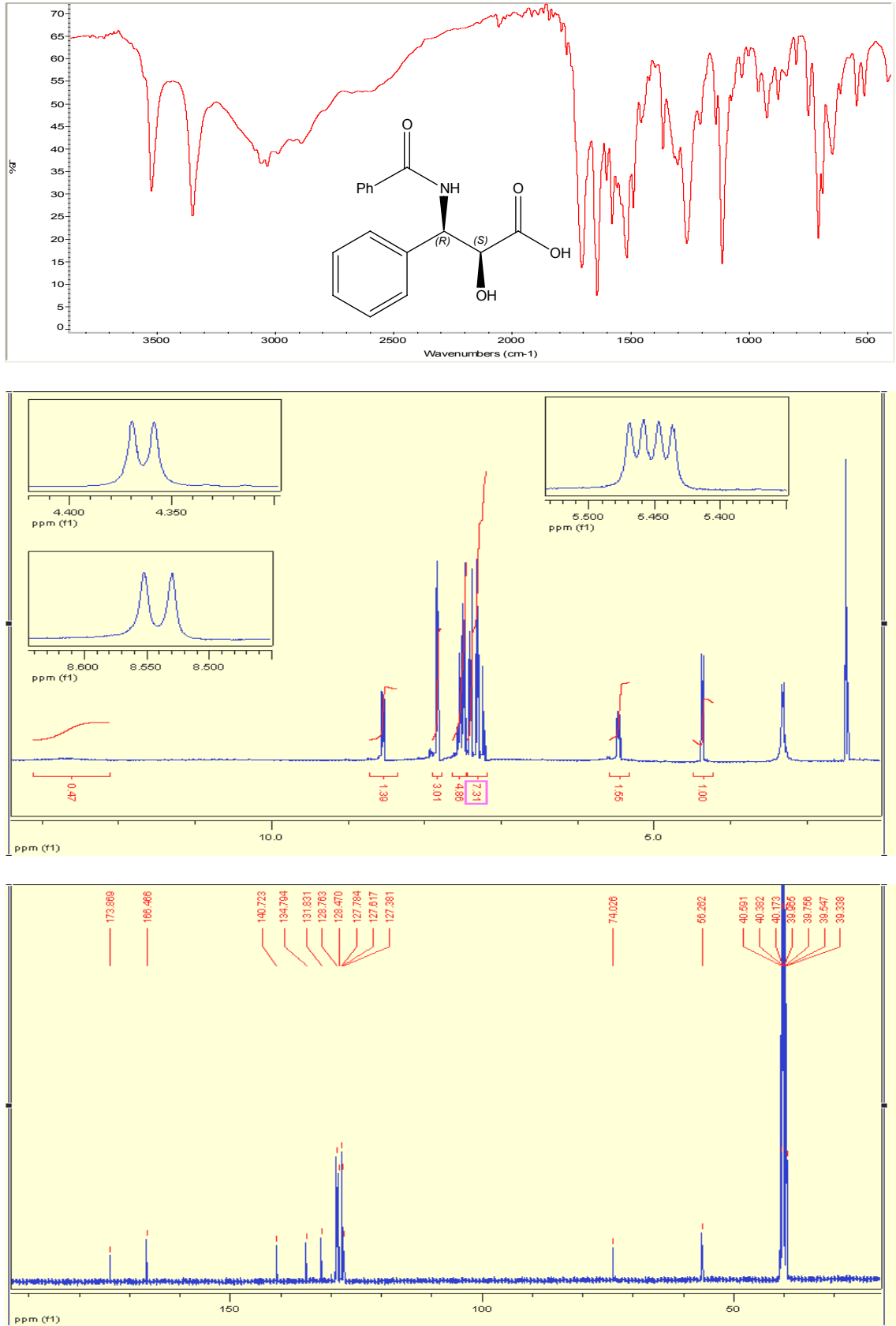
Şekil 31. 13a Bileşiğinin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



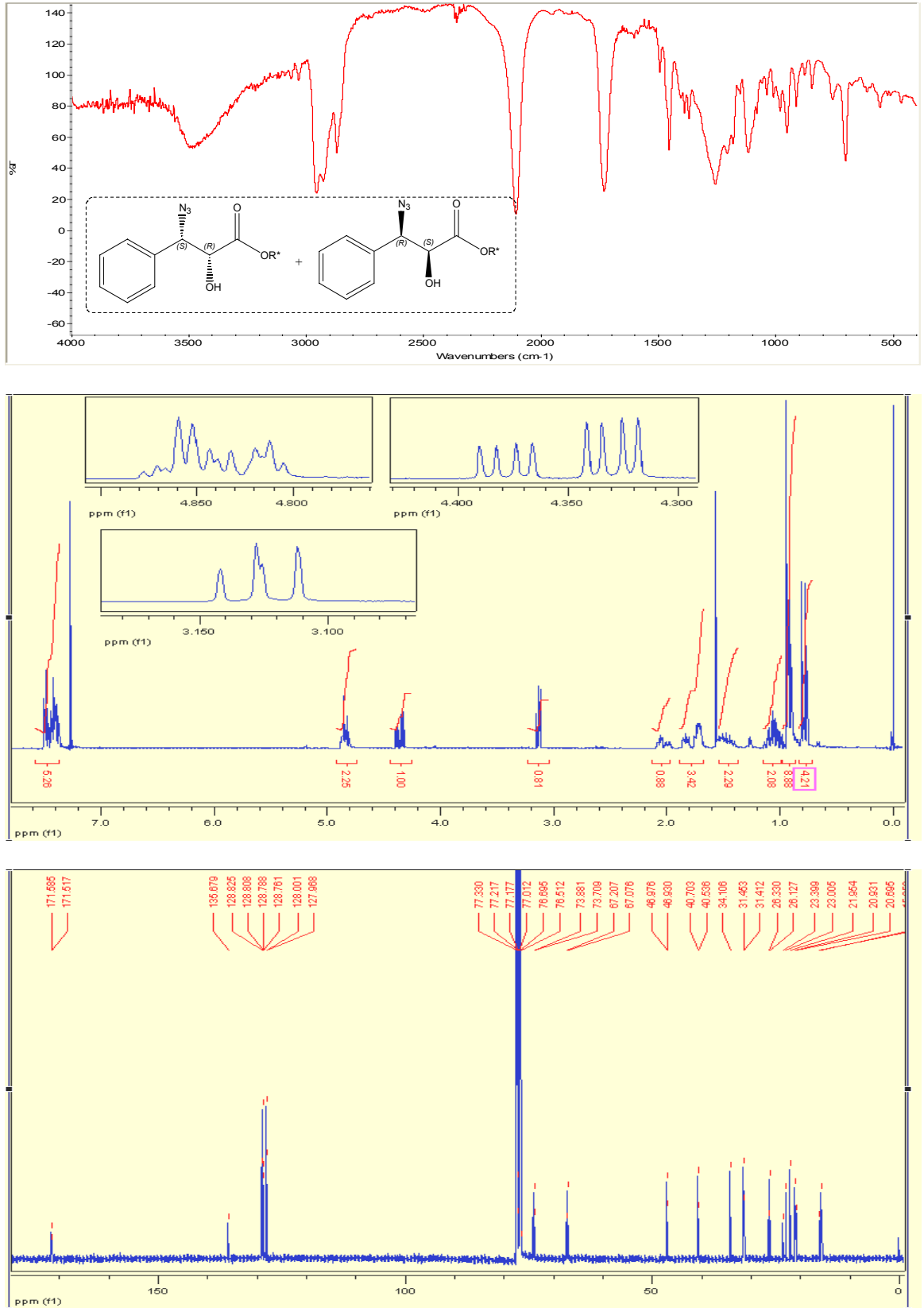
Şekil 32. 15a Bileşiğinin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



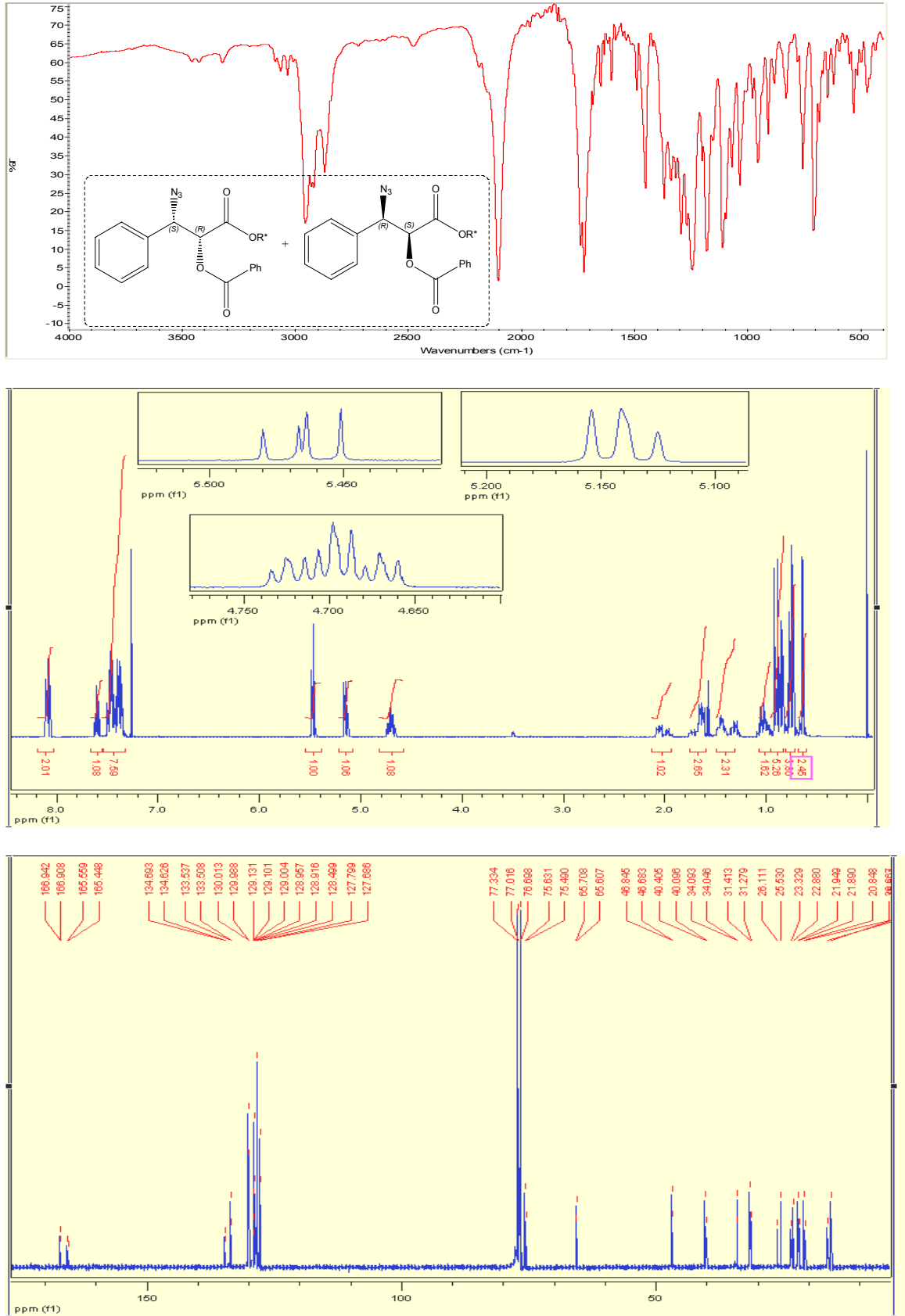
Şekil 33. (-)-17 Bileşiğinin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



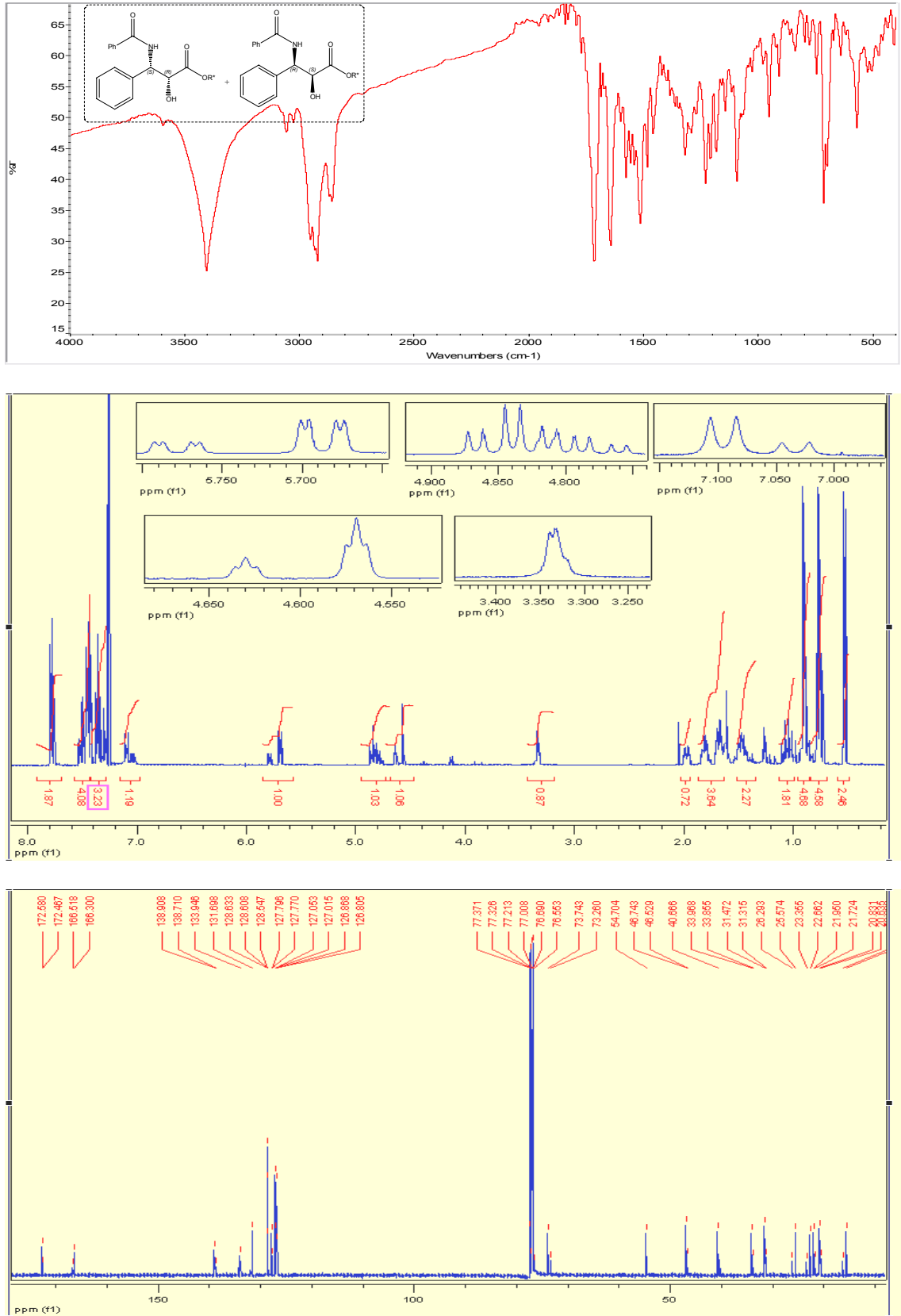
Şekil 34. (+)-17 Bileşiğinin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



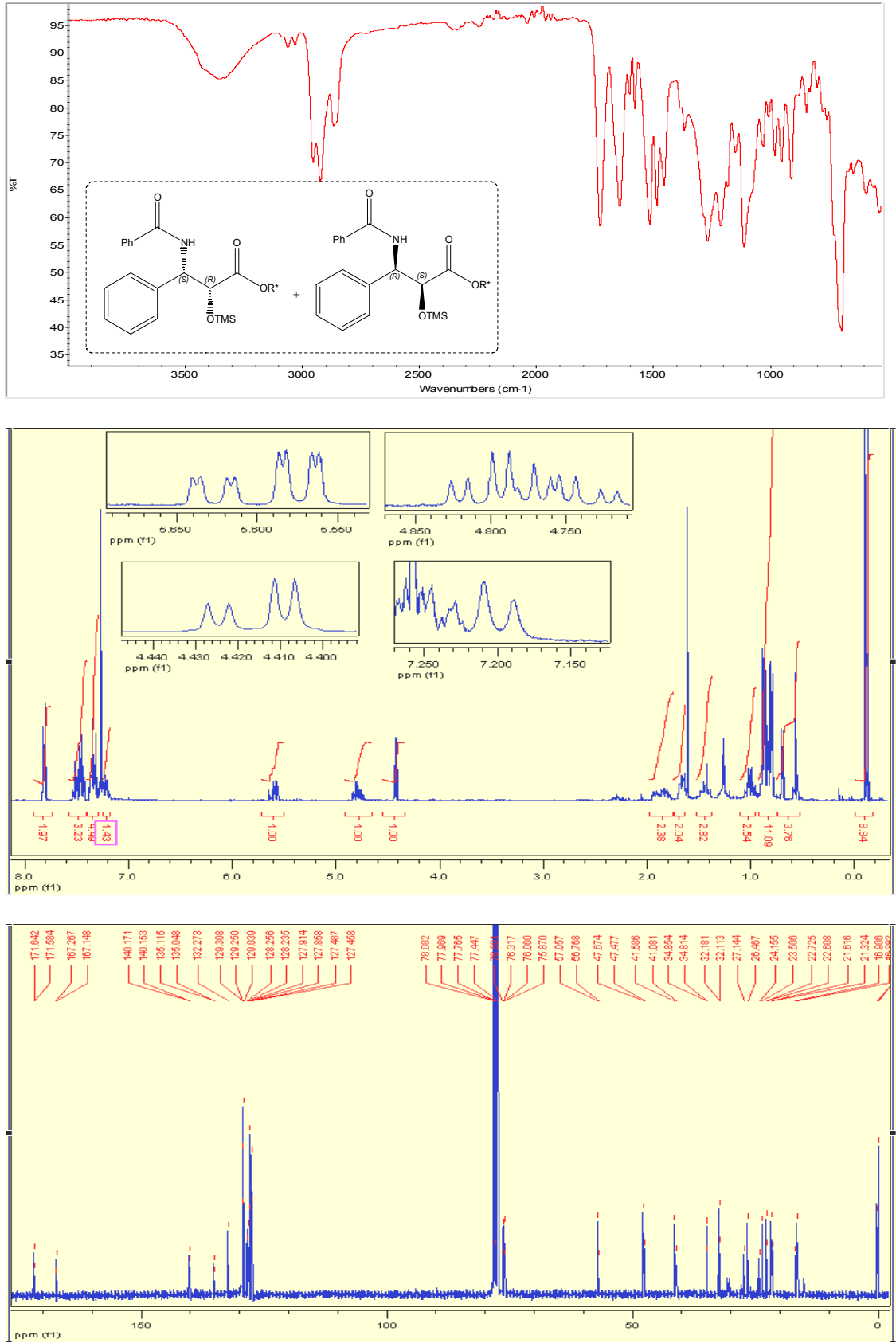
Şekil 35. 9-10a Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



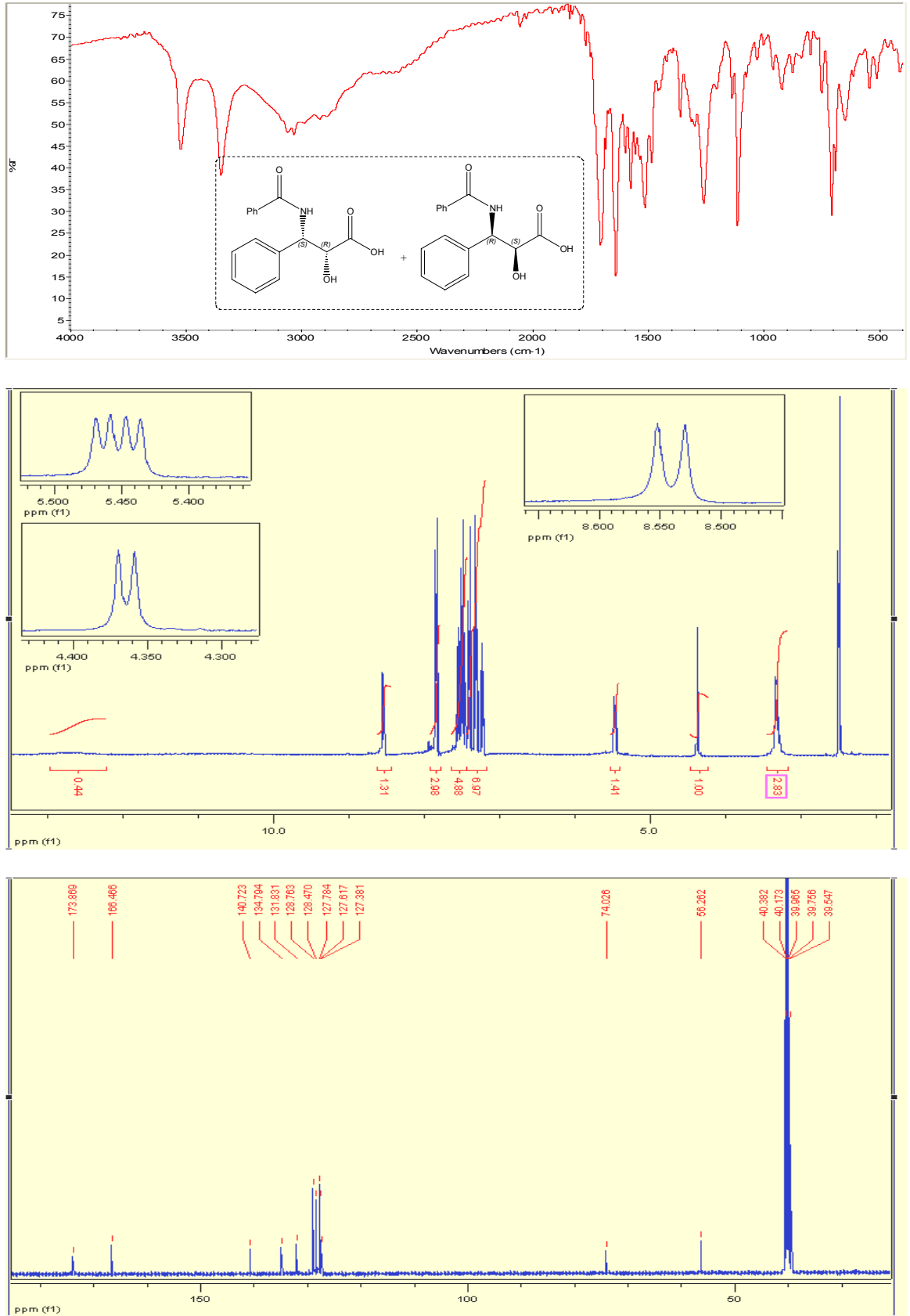
Şekil 36. 11-12a Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



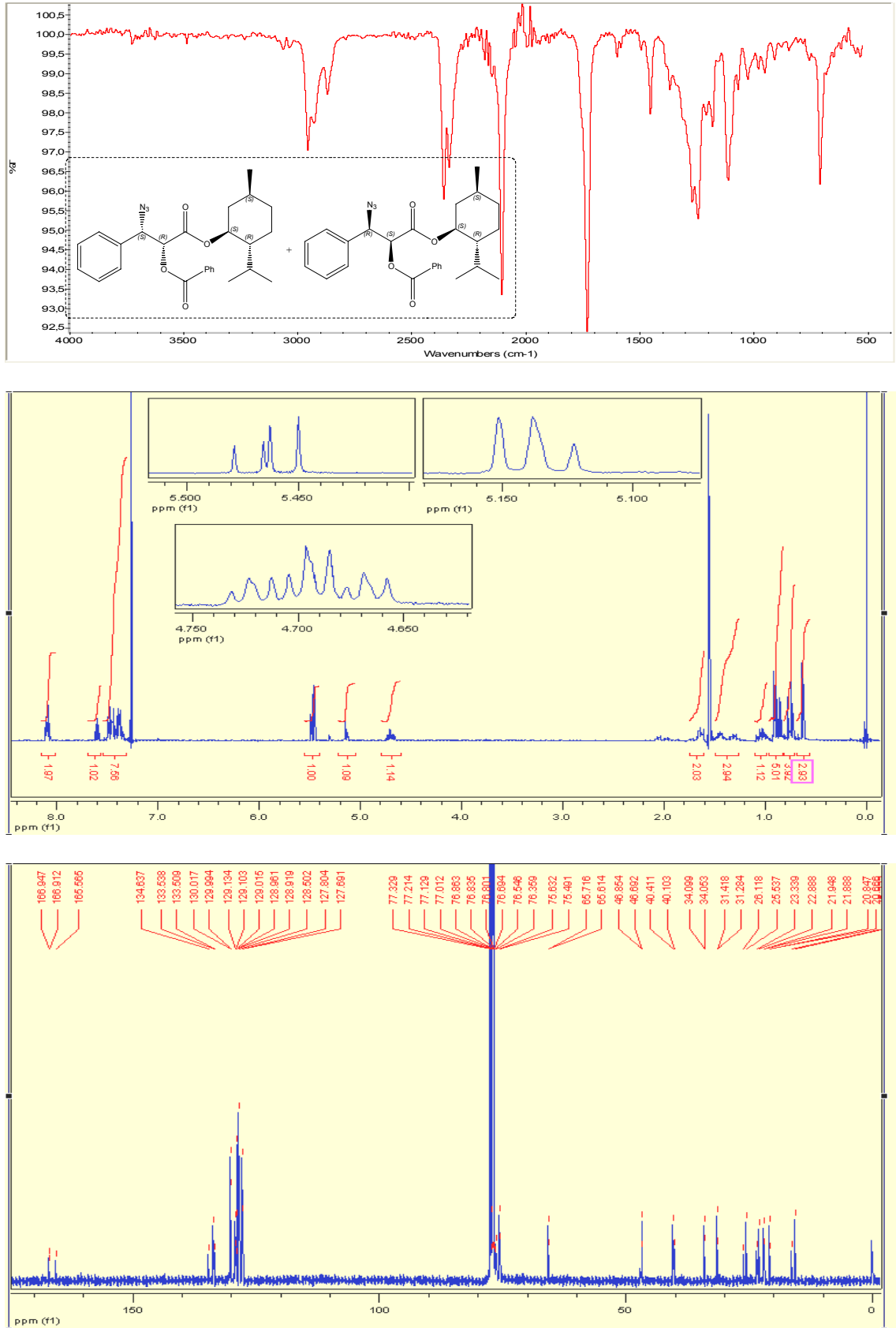
Şekil 37. 13-14a Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



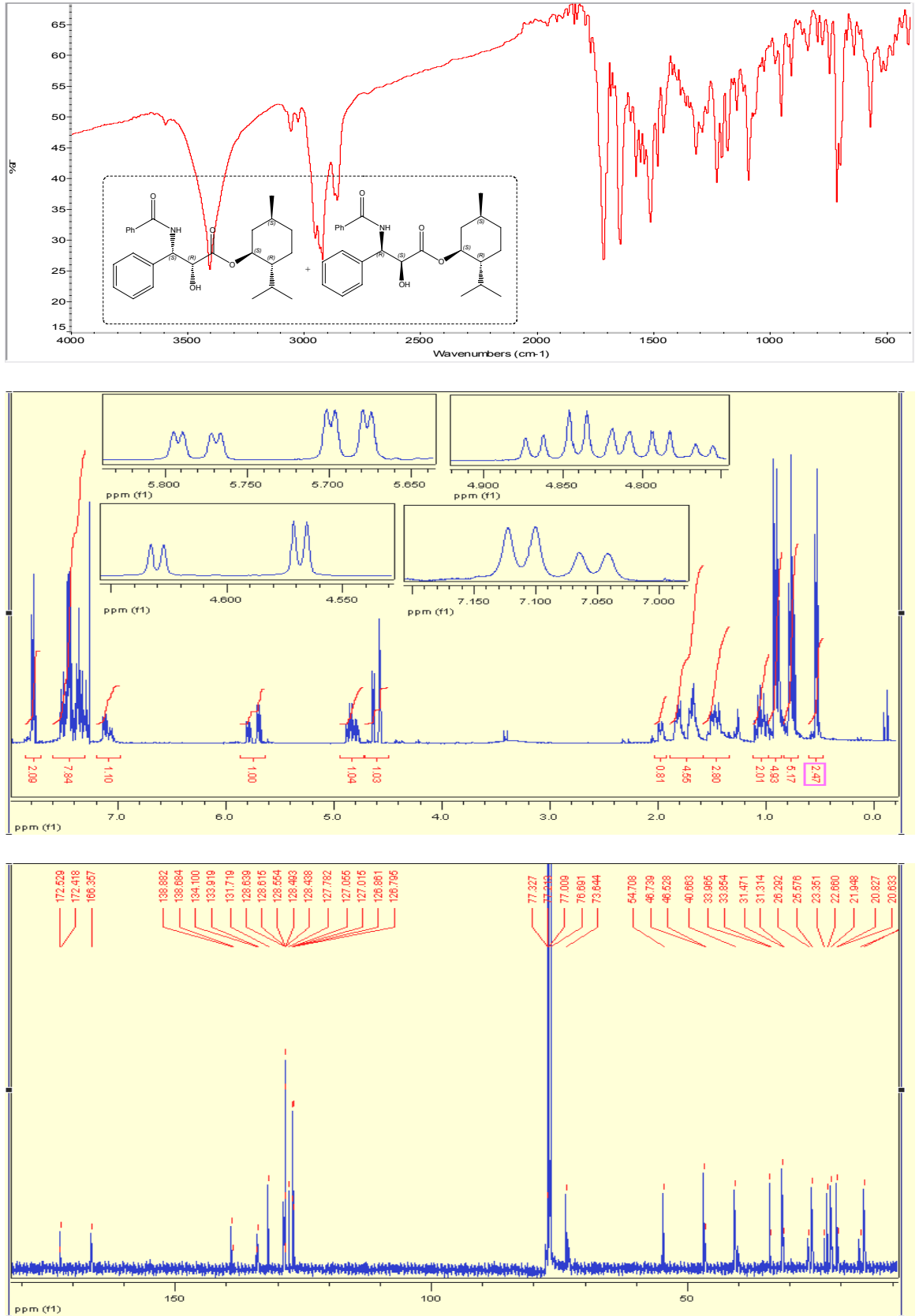
Şekil 38. 15-16a Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



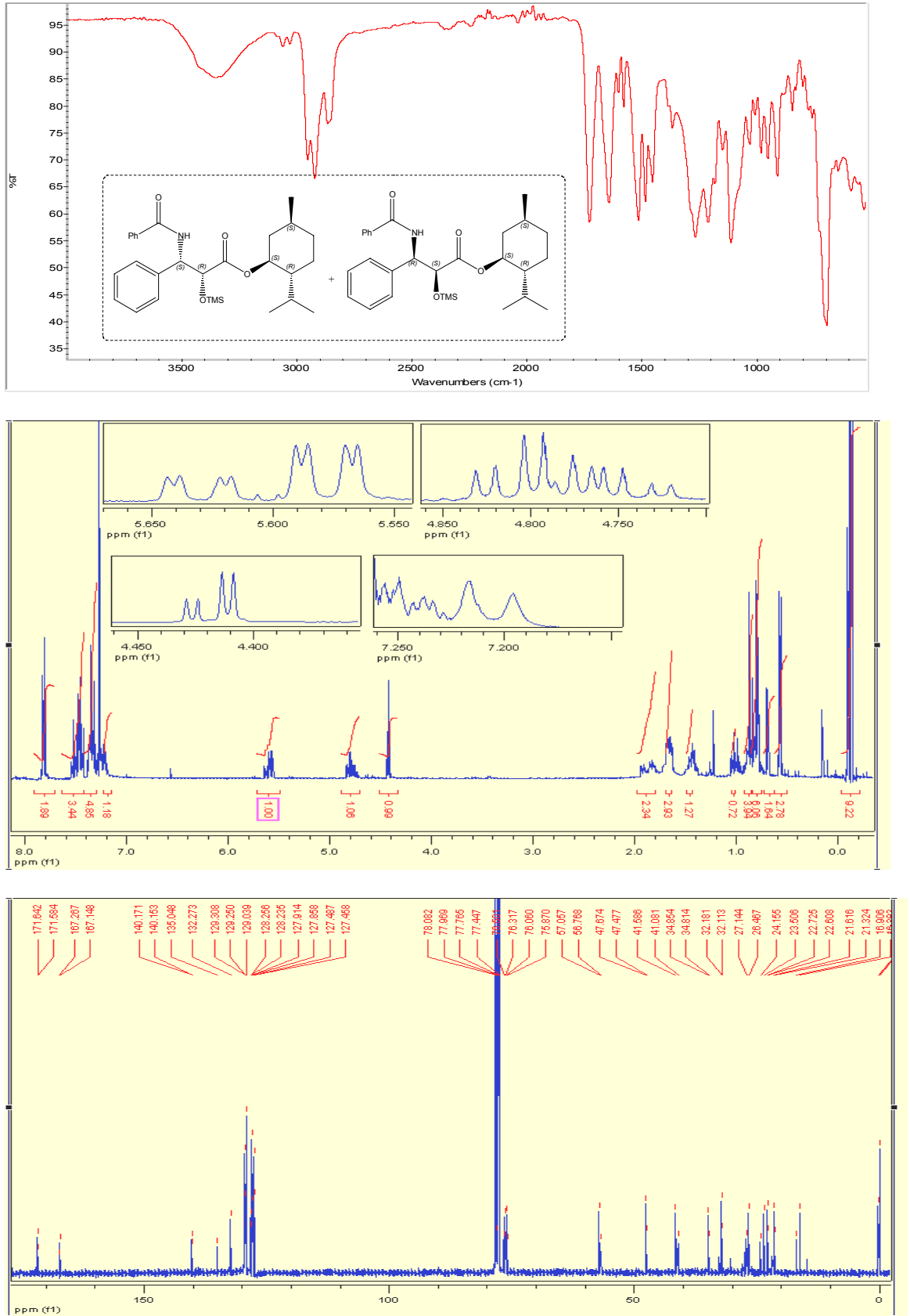
Şekil 39. (±)-17 Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



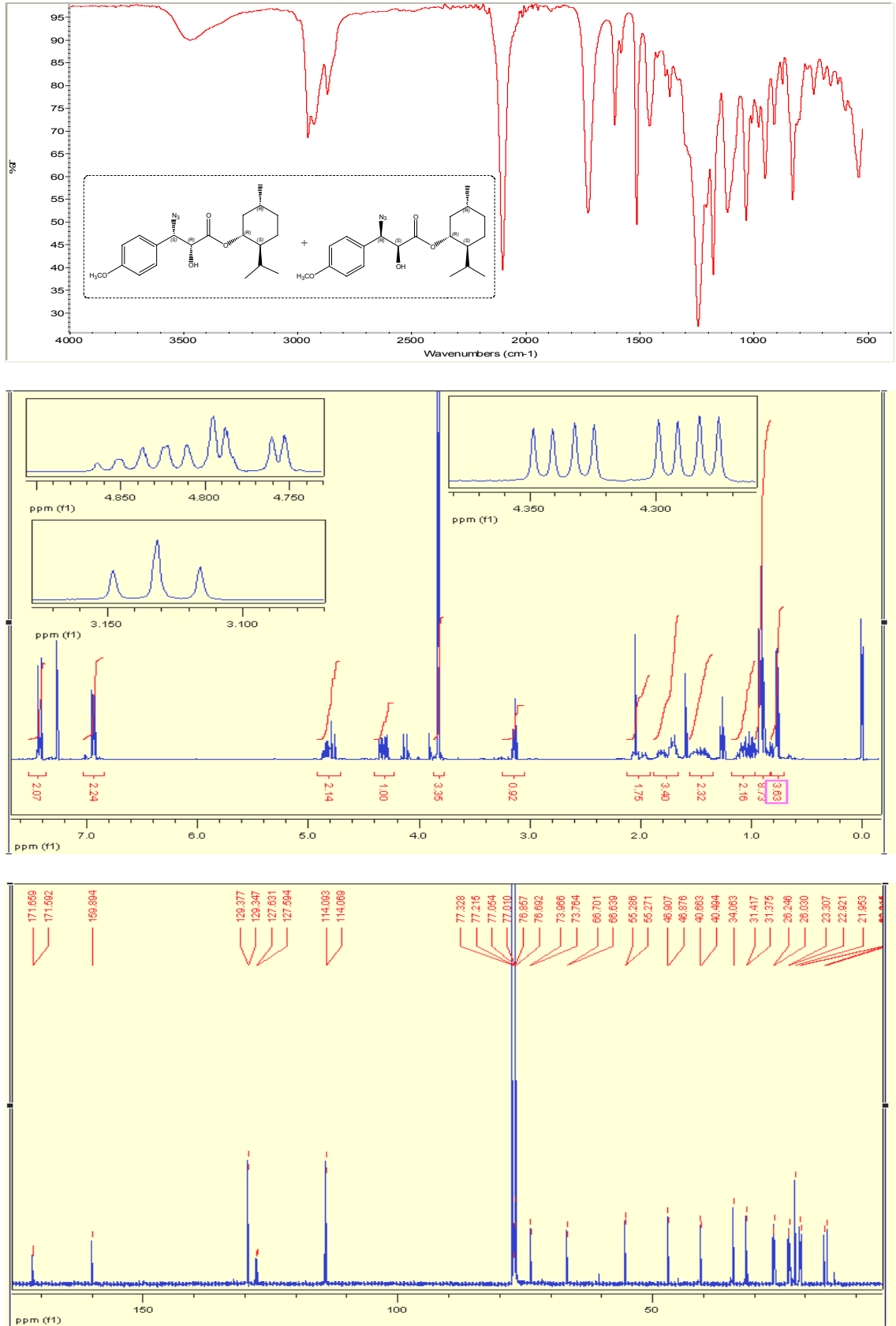
Şekil 40. 11-12h Bileşiğinin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



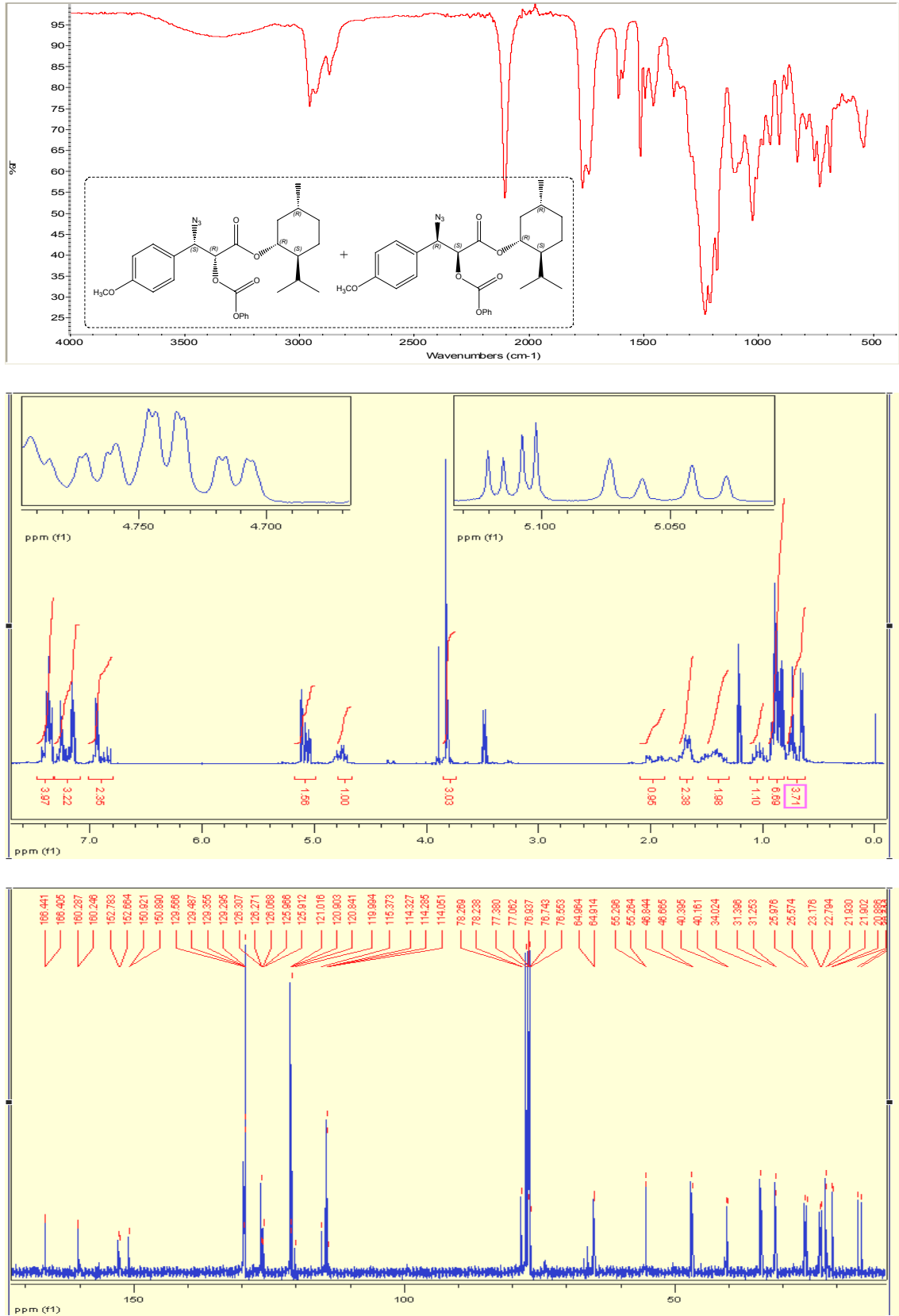
Şekil 41. 13-14h Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



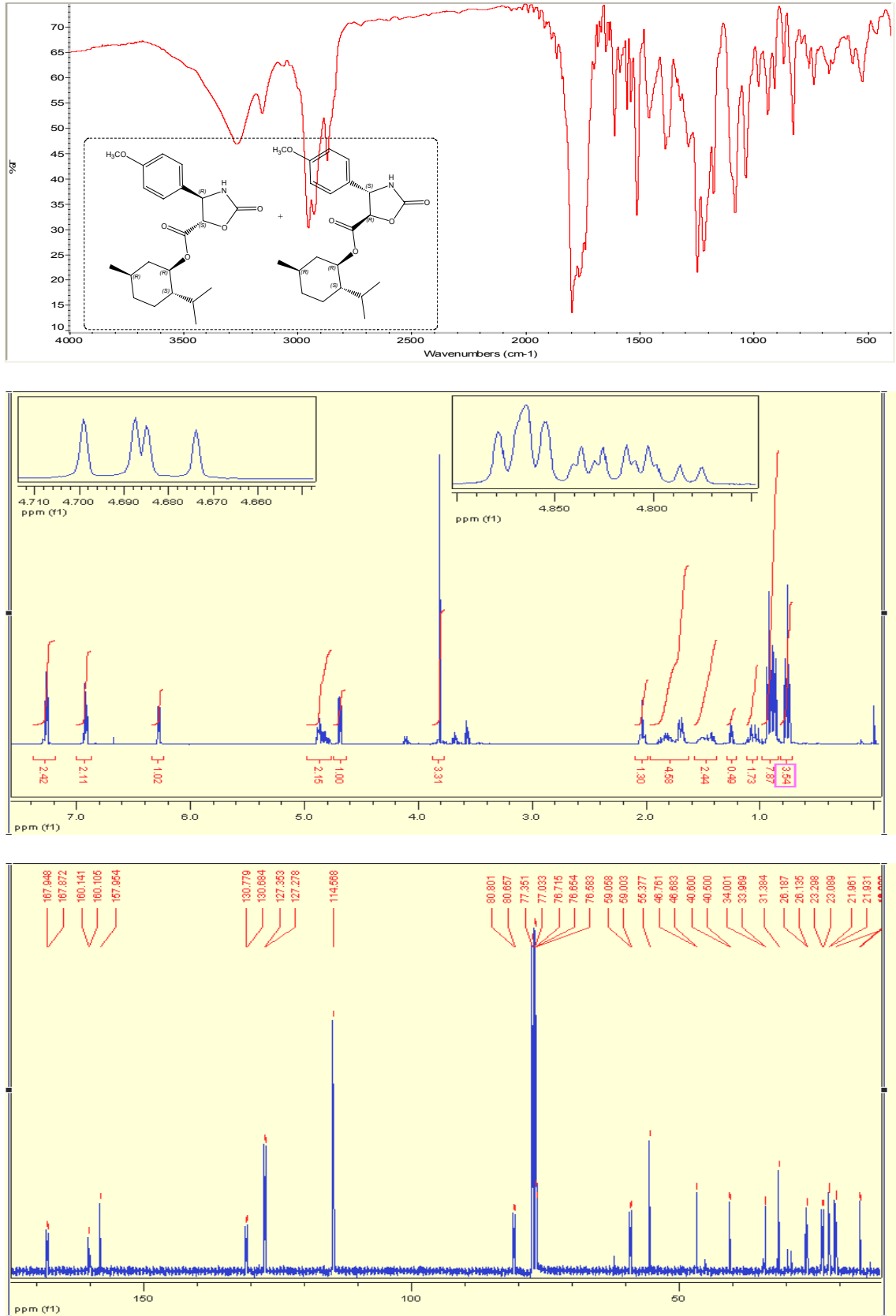
Şekil 42. 15-16h Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



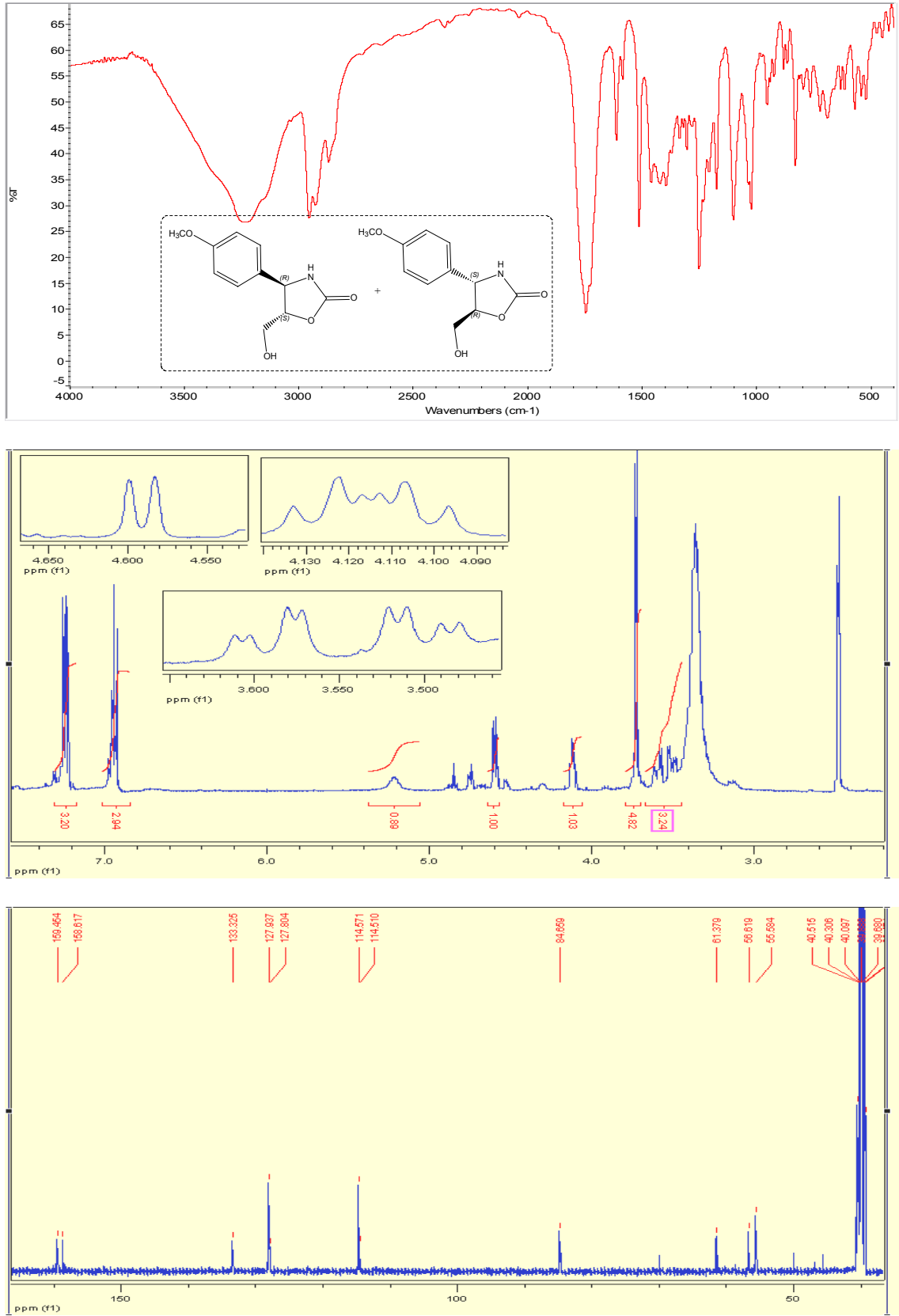
Şekil 43. 9-10f Bileşiğinin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



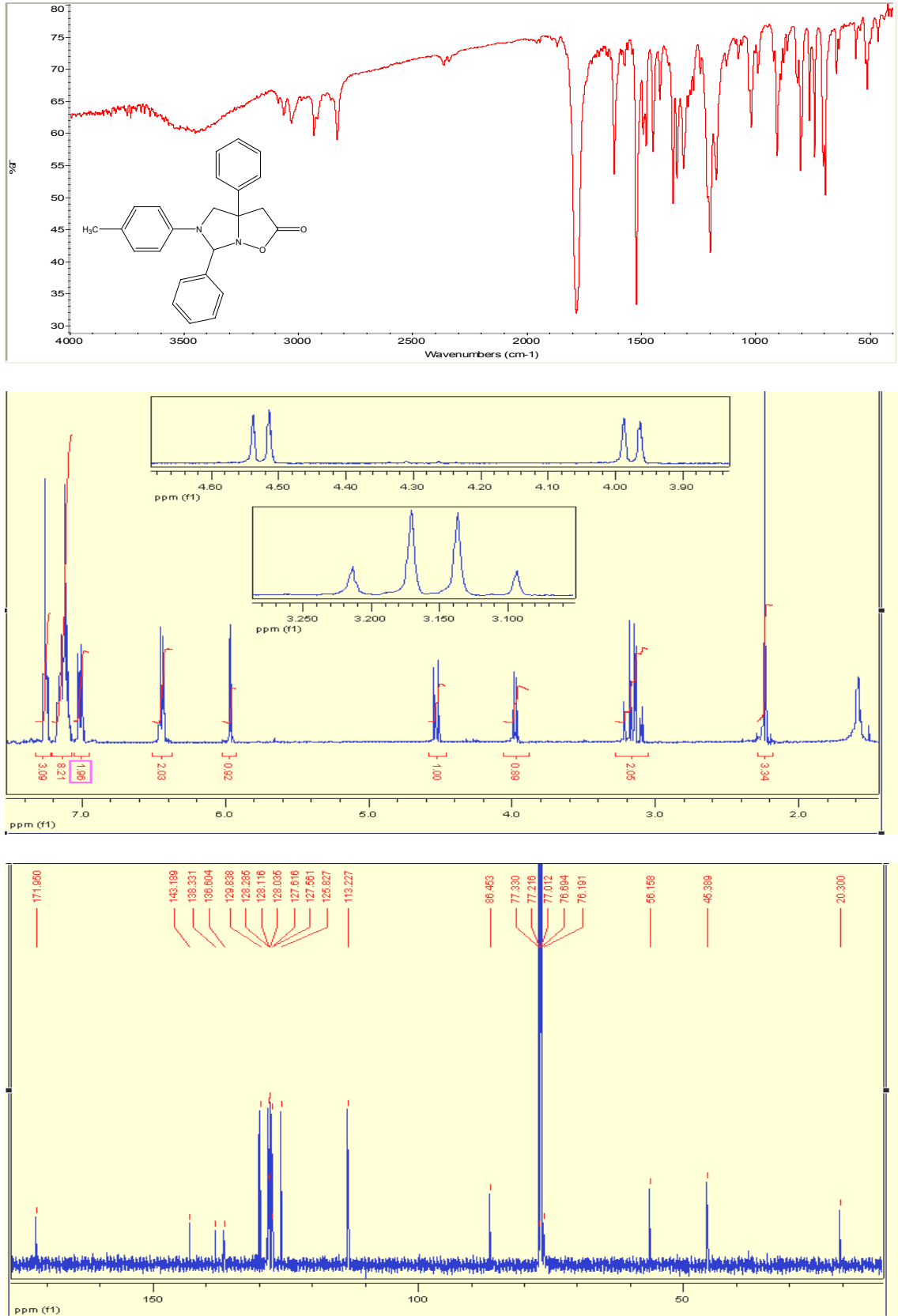
Şekil 44. 18-19f Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



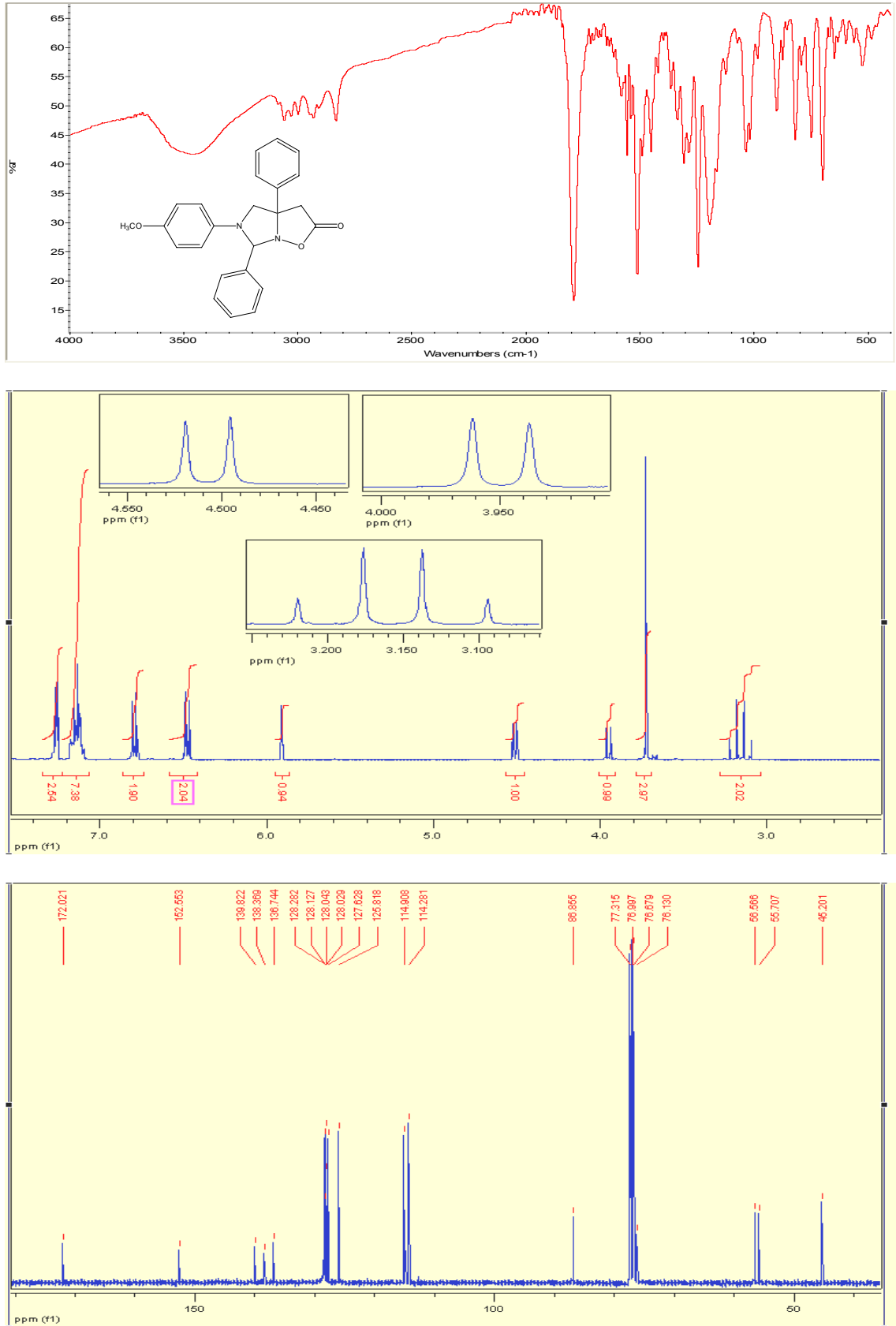
Şekil 45. 20-21f Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



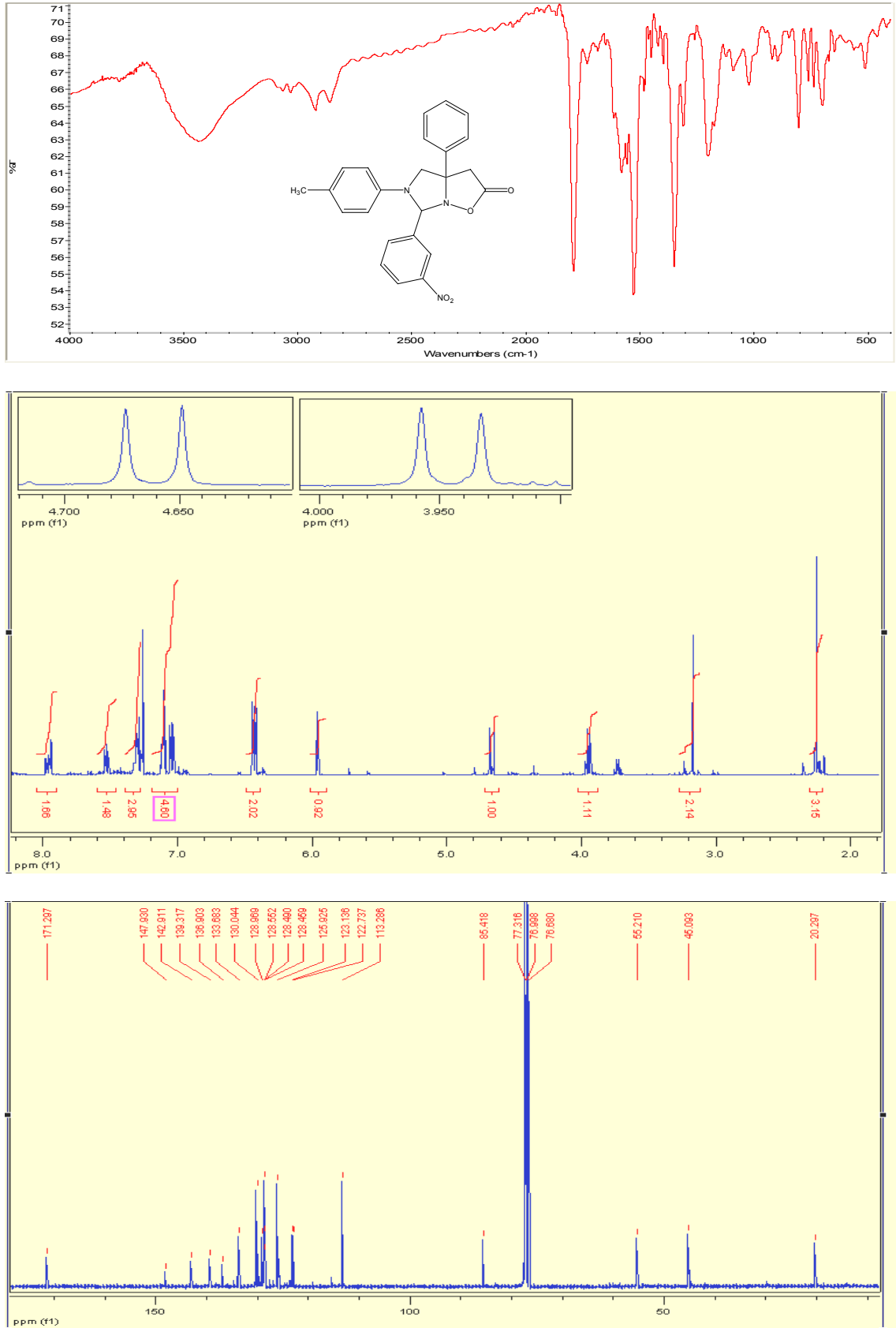
Şekil 46. (±)-22 Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



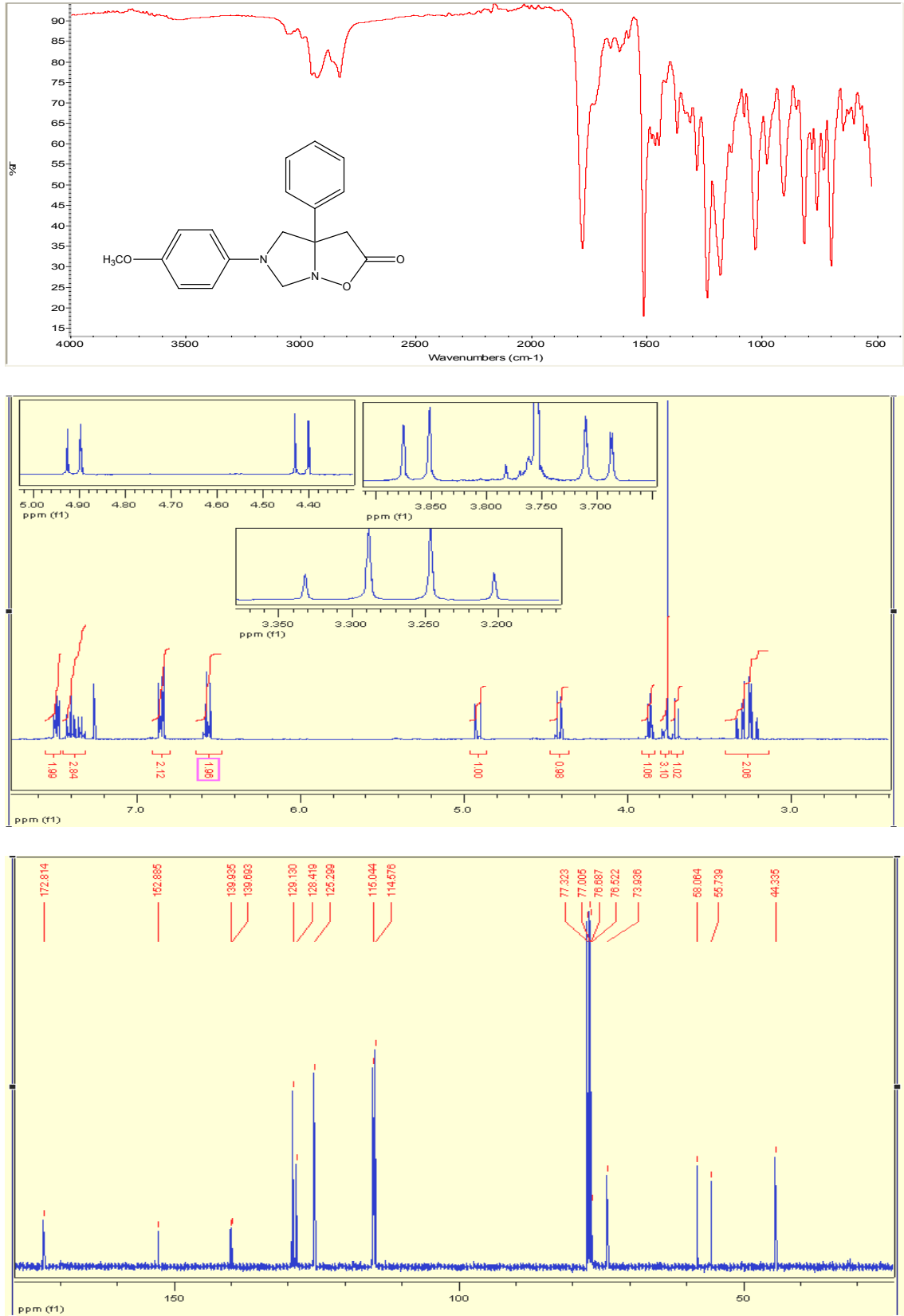
Şekil 47. 23 Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



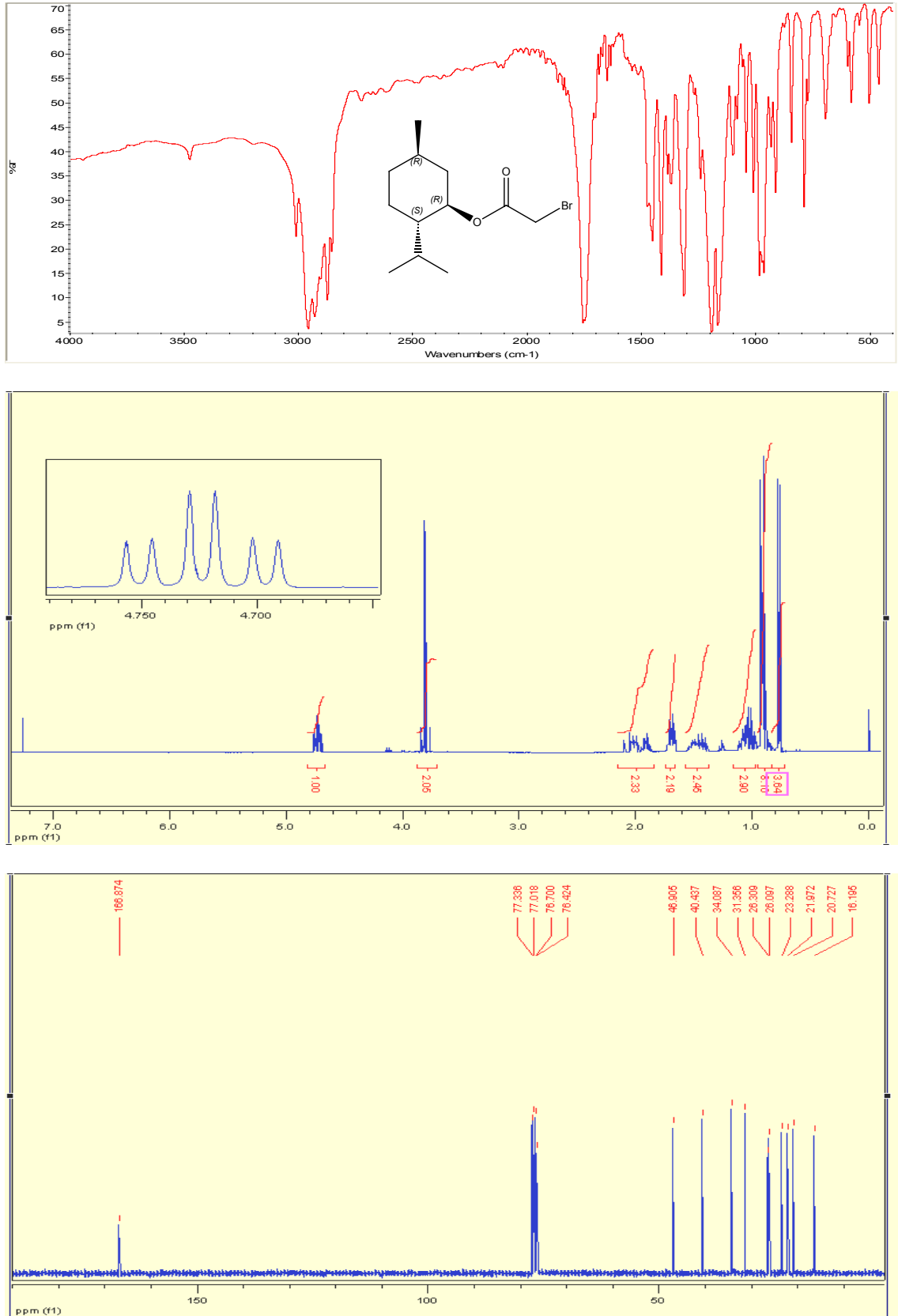
Şekil 48. 24 Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



Şekil 49. 25 Bileşiğinin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



Şekil 50. 26 Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



Şekil 51. 27 Bileşiğinin FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları

TEŞEKKÜR

Bu tezin danışmanlığını üstlenen ve araştırma boyunca yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Necdet COŞKUN'a; çalışmalarım sırasında desteğini her zaman hissettiğim Yrd. Doç. Dr. Nevin ARIKAN ÖLMEZ'e; birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma; doktora çalışmalarımda gerekli bazı kimyasalların tedarikinde yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Oktay ASUTAY'a ve bu çalışmanın tamamlanabilmesi için gerekli maddi desteği sağlayan Uludağ Üniversitesi Araştırma Fonu Yönetim Kurulu'na teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmanın tamamlanması esnasında bir an olsun desteğini esirgemeyen hoşgörü ve sabır timsali eşime ve de biricik kızıma teőekkürü bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Isparta-Yalvaç'ta doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Yalvaç'ta tamamladı. Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 1998 yılında mezun oldu. 1999 yılında aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı. 2002 yılında "İzositrik ve Sitrik Asitlerin Kimyasal Yoldan Sentezi" konulu yüksek lisans tezini tamamladı. Halen Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır. Evli ve bir kızı vardır.