

T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

$\alpha,\beta$ -DOYMAMIŞ KETONLARA ASİMETRİK ETİL KATILMASI

SAVAŞ POLAT

HAZİRAN 2009

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürünün onayı

05/06/2009

Doç. Dr. Burak BİRGÖREN

**Müdür V.**

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak Kimya Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Zeki ÖKTEM

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumuzu ve Yüksek Lisans tezi olarak bütün gerekliliklerini yerine getirdiğini onaylarız.

Doç. Dr. Adnan BULUT

Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr.Özdemir DOĞAN

\_\_\_\_\_

Doç. Dr. Adnan BULUT

\_\_\_\_\_

Doç. Dr. Sevil ÇETİNKAYA EREN

\_\_\_\_\_

## ÖZET

### $\alpha,\beta$ -DOYMAMIŞ KETONLARA ASİMETRİK ETİL KATILMASI

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Adnan BULUT

Haziran 2009, 81 sayfa

Bu tezde  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonlara kiral P-FAM **63** katalizörlüğünde asimetrik konjuge etil katılması çalışılmıştır. Ürünlerde yüksek verimler ve enantiyoseçicilikler elde edilmiştir. Kiral katalizör P-FAM **63** ve diastereoizomerleri (**61**, **62** ve **64**) sentezlenmiştir. Spektroskopik yöntemler ( $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  nmr, IR, v.b.) kullanılarak bileşiklerin yapıları açıklanmıştır.

Enantiyoseçicilik yüzdeleri kiral kolonlar kullanarak (yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı ile belirlenmiştir. Enantiyosaflıkların ee % 70–91 ve verimlerin % 59–96 aralığında olduğu gözlemlenmiştir. Optimize edilen reaksiyon şartları daha önceki çalışmalara göre yeterince iyidir. 14 tane enon türevine asimetrik etil katılması başarı ile yapılmıştır. Bu çalışma ile asimetrik konjuge katılmalar için yeni bir potansiyel kiral ligand literatüre sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Asimetrik kataliz, konjuge dietilçinko katılması.

## ABSTRACT

### ASYMMETRIC ETHYL ADDITION TO $\alpha,\beta$ -UNSATURATED KETONE COMPOUNDS

POLAT, Savaş

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, M. Sc. Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Adnan BULUT

June 2009, 81 pages

In this thesis, asymmetric conjugate addition of ethyl to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones using chiral P-FAM **63** catalyst was studied. High enantioselectivities and high yields were obtained in the products. Chiral catalyst P-FAM **63** and its diastereoisomers (**61**, **62** and **64**) were synthesized. Spectroscopic methods ( $^1\text{H}$  and,  $^{13}\text{C}$  nmr, Ir etc.) were used to find the structures of the products.

Enantioselectivities were detected by using chiral columns (High Pressure Liquid Chromatography, HPLC). Enantioselectivities (ee) and yields were observed between % 70-91 and % 59-96 respectively. The optimized reaction conditions are good enough with respect to previous works. Asymmetric ethyl addition to 14 enone derivatives was done successfully. As a result of this work, potential new chiral ligand was introduced to the literature for asymmetric conjugate additions.

**Key Words:** Asymmetric catalysis, conjugate diethylzinc addition.

Anneme, Babama ve Ağabeyime

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması esnasında her türlü yardımını esirgemeyen, tez yöneticisi hocam, Sayın Doç. Dr. Adnan BULUT' a, teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım esnasında, bilimsel deney imkanlarını sonuna kadar bizlerin hizmetine veren ve bilimsel konularda daima yardımını gördüğüm hocam Sayın Prof. Dr. Özdemir DOĞAN' a teşekkür ederim.

Tez çalışmamda tecrübelerinden faydalandığım ve yardımını gördüğüm Sayın Dr. Alper işleyene teşekkür ederim.

Tezimin birçok aşamasında yardım gördüğüm arkadaşlarım Serap ERÖKSÜZ, Ayhan ASLAN ve Akın İNCE' ye teşekkür ederim.

Sentezlenen tüm bileşiklerin NMR analizlerinde yardımlarından dolayı Uzman Fatoő DOĞANEL POLAT, Seda M. KARAYILAN ve Zehra UZUNOĐLU'na teşekkür ederim.

Son olarak büyük fedakarlıklarla bana destek olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
SİMGELER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Kiralite.....	1
1.2. Asimetrik Sentez.....	5
1.3. Kiral Ligand Sentezi.....	7
1.4. Enonlara Asimetrik Etil Katılmasında Ferrosen Türevi Ligandlar.....	8
1.5. Enonlara Asimetrik Etil Katılmasında Fosfor Türevi Ligandlar.....	10
1.6. Asimetrik Etil Katılması.....	16
1.7. Konjuge Katılmalarda Önerilen Bazı Uyarılmış Seviyeler.....	16
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	17
2.1. Genel Prosedür.....	18
2.2. Katalitik Asimetrik Etil Katılması.....	18
2.3. Kullanılan Enstrümanlar.....	19
2.4. Kiral Ligand P-FAM Sentezi.....	21
3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	23

3.1. Kiral Ligan P-FAM Kullanılarak Asimetrik Konjuge Katılma Tepkimesi	24
3.2. Bileşiklerin Karakterizasyonu	30
3.2.1. Aziridin Ketonların <b>57</b> ve <b>58</b> Sentezi	30
3.2.2. Tosilli Aziridinli Ketonun <b>59</b> Sentezi ve Karakterizasyonu	31
3.2.3. Fosforlu Aziridinli Ketonların <b>61, 62</b> Sentezi ve Karakterizasyonu	32
3.2.4. Tosilli Aziridinli Ketonun <b>60</b> Sentezi ve Karakterizasyonu	34
3.2.5. Fosforlu Aziridinli Ketonların <b>63, 64</b> Sentezi ve Karakterizasyonu	35
3.3. Katalitik Asimetrik Reaksiyonu için Genel Prosedür	36
3.3.1. Genel Bilgi	36
3.3.2. 1,3-Diphenyl-1-pentan-1-one <b>67a</b> Karakterizasyonu	37
3.3.3. 1-Phenyl-3-p-tolylpentan-1-one <b>67b</b> Karakterizasyonu	38
3.3.4. 3-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)-1-phenylpentan-1-one <b>67c</b> Karakterizasyonu	39
3.3.5. 3-(4-Chlorophenyl)-1-phenylpentan-1-one <b>67d</b> Karakterizasyonu	39
3.3.6. 3-Ferrocenyl-1-phenylpentan-1-one <b>67e</b> Karakterizasyonu	40
3.3.7. 3-(Naphthalen-2-yl)-1-phenylpentan-1-one <b>67f</b> Karakterizasyonu	41
3.3.8. 3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylpentan-1-one <b>67g</b> Karakterizasyonu	41



3.3.9. 3-(3-methoxyphenyl)-1-phenylpentan-1-one <b>67h</b>	
Karakterizasyonu.....	42
3.3.10. 3-(4-bromophenyl)-1-phenylpentan-1-one <b>67i</b>	
Karakterizasyonu .....	43
3.3.11. 3-(Naphthalen-1-yl)-1-phenylpentan-1-one <b>67j</b>	
Karakterizasyonu.....	43
3.3.12. 1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylpentan-1-one <b>67k</b>	
Karakterizasyonu .....	44
3.3.13. 1-(4-chlorophenyl)-3-phenylpentan-1-one <b>67l</b>	
Karakterizasyonu .....	45
3.3.14. 1-(4-bromophenyl)-3-phenylpentan-1-one <b>67m</b>	
Karakterizasyonu.....	45
3.3.15. 1-(3-methoxyphenyl)-3-phenylpentan-1-one <b>67n</b>	
Karakterizasyonu.....	46
4.SONUÇ.....	47
KAYNAKLAR.....	48
EK A .....	51

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge

3.1. Asimetrik etil katılmasında ligand tarama sonuçları.....	25
3.2. Asimetrik konjuge katılması için bakır taraması .....	26
3.3. Asimetrik konjuge katılması için sıcaklık taraması .....	27
3.4. Ligand, bakır miktarı ve çözücü optimizasyonları.....	28
3.5. Çalkon ve türevlerine asimetrik etil katılma sonuçları .....	29

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Şekil

1.1. Bir sol elin ayna görüntüsü bir sağ eldir. Sol ve sağ eller çakışmazlar .....	1
1.2. Doğada kiral yapıya sahip olan canlılar.....	2
1.3. Limonen'nin Enantiyomerleri .....	2
1.4. Karvon'un Enantiyomerleri .....	3
1.5. Talidomit'in Enantiyomerleri .....	4
1.6. İbuprofen'in Enantiyomerleri .....	4
1.7. Metildopa'nın enantiyomerleri .....	5
1.8. Penisilamin'nin Enantiyomerleri .....	5
1.9. Literatürdeki bazı çok kullanılan ligandlar.....	8
1.10. Ferrosen .....	8
1.11. Düzlem (plane) kiral ferrosen türevleri .....	9
1.12. Ferrosen içeren ve enonlara etil katılmasında kiral katalizör olarak kullanılan ferrosen içeren ligandlar.....	9
1.13. Kenjiro ve arkadaşlarının sentezlemiş olduğu kiral ligand.....	10
1.14. Ryo ve Gregory' nin yapmış oldukları kiral ligandlar.....	11
1.15. Yuanchun ve arkadaşlarının sentezlemiş oldukları kiral ligand .....	12
1.16. Mini Shi ve arkadaşlarının asimetrik reaksiyonlar için sentezlemiş kiral Ligandı .....	12
1.17. Fabien ve arkadaşlarının enantioselektif konjuge katılmaları için yapmış oldukları kiral ligandlar .....	13
1.18. Yuanchun ve arkadaşlarının sentezledikleri kiral ligandlar.....	14
1.19. Palomo ve arkadaşlarının sentezledikleri kiral ligandlar .....	14
1.20. Feringa ve arkadaşları tarafından yapılan kiral ligandlar .....	15

1.21. Corey ve arkadaşları tarafından konjuge katılma için önerilen uyarılmış Seviye.....	16
1.22. Önerilen halkalı Uyarılmış Seviye .....	17
1.23. Asimetrik konjuge dietilçinko katılması için önerilen katalitik döngü .....	17
2.1. Ferrosenin akrillenme reaksiyonu .....	20
2.2. Akriloyil ferrosenin mono ve di bromlanması.....	20
2.3. Dibromlu ferrosen türevinin aziridinasyon reaksiyonu .....	21
2.4. Aziridinlerin tosilleme reaksiyonu .....	22
2.5. Fosforlama basamağı .....	22
2.6. P-FAM Ligandlar.....	23

Ek A Bileşiklerin NMR Spektrumları ve HPLC Kromatogramları.....	51
Ek A.1. Bileşik <b>57</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR spektrum .....	51
Ek A.2. Bileşik <b>57</b> 'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	51
Ek A.3. Bileşik <b>59</b> 'un $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	52
Ek A.4. Bileşik <b>59</b> 'un $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	52
Ek A.5. Bileşik <b>61</b> 'in $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	53
Ek A.6. Bileşik <b>61</b> 'in $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	53
Ek A.7. Bileşik <b>61</b> 'in $^{31}\text{P}$ -NMR spektrumu .....	54
Ek A.8. Bileşik <b>62</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	54
Ek A.9. Bileşik <b>62</b> 'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	55
Ek A.10. Bileşik <b>62</b> 'nin $^{31}\text{P}$ -NMR spektrumu .....	55
Ek A.11. Bileşik <b>58</b> 'in $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	56
Ek A.12. Bileşik <b>58</b> 'in $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	56
Ek A.13. Bileşik <b>60</b> 'in $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	57
Ek A.14. Bileşik <b>60</b> 'in $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	57
Ek A.15. Bileşik <b>63</b> 'ün $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	58
Ek A.16. Bileşik <b>63</b> 'ün $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	58
Ek A.17. Bileşik <b>63</b> 'ün $^{31}\text{P}$ -NMR spektrumu .....	59
Ek A.18. Bileşik <b>64</b> 'ün $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	59
Ek A.19. Bileşik <b>64</b> 'ün $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	60
Ek A.20. Bileşik <b>64</b> 'ün $^{31}\text{P}$ -NMR spektrumu .....	60
Ek A.21. Bileşik <b>67a</b> 'nın $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	61
Ek A.22. Bileşik <b>67a</b> 'nın $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	61
Ek A.23. Bileşik <b>67b</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	62
Ek A.24. Bileşik <b>67b</b> 'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	62

Ek A.25. Bileşik <b>67c</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	63
Ek A.26. Bileşik <b>67c</b> 'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	63
Ek A.27. Bileşik <b>67d</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	64
Ek A.28. Bileşik <b>67d</b> 'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	64
Ek A.29. Bileşik <b>67e</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	65
Ek A.30. Bileşik <b>67e</b> 'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	65
Ek A.31. Bileşik <b>67f</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	66
Ek A.32. Bileşik <b>67f</b> 'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	66
Ek A.33. Bileşik <b>67g</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	67
Ek A.34. Bileşik <b>67g</b> 'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	67
Ek A.35. Bileşik <b>67h</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	68
Ek A.36. Bileşik <b>67h</b> 'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	68
Ek A.37. Bileşik <b>67i</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	69
Ek A.38. Bileşik <b>67i</b> 'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	69
Ek A.39. Bileşik <b>67j</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	70
Ek A.40. Bileşik <b>67j</b> 'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	70
Ek A.41. Bileşik <b>67k</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	71
Ek A.42. Bileşik <b>67k</b> 'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	71
Ek A.43. Bileşik <b>67l</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	72
Ek A.44. Bileşik <b>67l</b> 'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	72
Ek A.45. Bileşik <b>67m</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	73
Ek A.46. Bileşik <b>67m</b> 'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	73
Ek A.47. Bileşik <b>67n</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	74
Ek A.48. Bileşik <b>67n</b> 'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	74
Ek A.49. Bileşik <b>67a</b> 'nin HPLC Kromatogramı .....	75

Ek A.50. Bileşik <b>67b</b> 'nin HPLC Kromatogramı.....	75
Ek A.51. Bileşik <b>67c</b> 'nin HPLC Kromatogramı .....	76
Ek A.52. Bileşik <b>67d</b> 'nin HPLC Kromatogramı .....	76
Ek A.53. Bileşik <b>67e</b> 'nin HPLC Kromatogramı .....	77
Ek A.54. Bileşik <b>67f</b> 'nin HPLC Kromatogramı.....	77
Ek A.55. Bileşik <b>67g</b> 'nin HPLC Kromatogramı .....	78
Ek A.56. Bileşik <b>67h</b> 'nin HPLC Kromatogramı.....	78
Ek A.57. Bileşik <b>67i</b> 'nin HPLC Kromatogramı.....	79
Ek A.58. Bileşik <b>67j</b> 'nin HPLC Kromatogramı.....	79
Ek A.59. Bileşik <b>67k</b> 'nin HPLC Kromatogramı.....	80
Ek A.60. Bileşik <b>67l</b> 'nin HPLC Kromatogramı.....	80
Ek A.61. Bileşik <b>67m</b> 'nin HPLC Kromatogramı.....	81
Ek A.62. Bileşik <b>67n</b> 'nin HPLC Kromatogramı.....	81

## SİMGELER DİZİNİ

$\delta$  Kimyasal Kayma

## KISALTMALAR

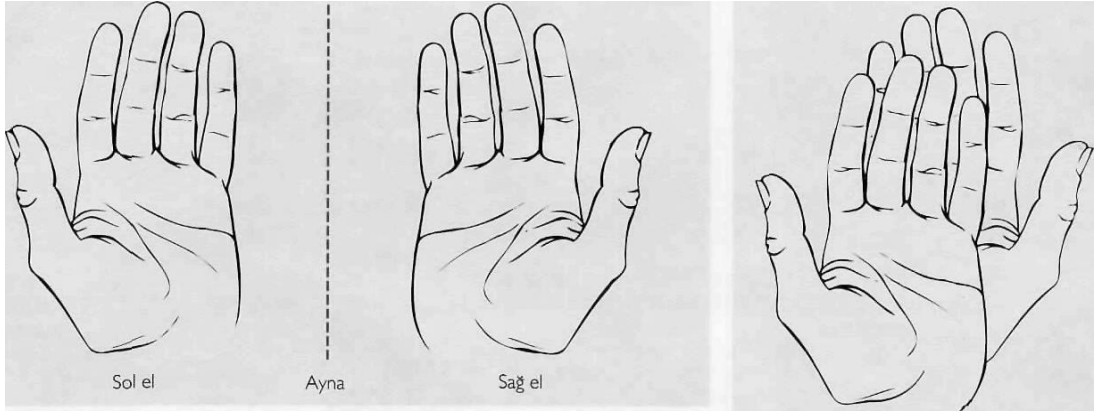
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
HPLC	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
DCM	Diklormetan
Et <sub>2</sub> Zn	Dietylçinko
EtOAc	Etil Asetat
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
Et <sub>3</sub> N	Trietilamin



# 1. GİRİŞ

## 1.1. Kiralite

Simetri elemanı olmayan, yani bir düzleme, merkeze veya değişen bir eksene göre simetrik olmayan moleküldür. Ayrıca kiral molekül, ayna görüntüsü ile aynı olmayan molekül olarak da tanımlanır. Ya da ayna görüntüsü ile çakışmayan bileşikler olarak tanımlanır. Bu iki kiral farklı bileşik birbirlerinin enantiyomeridir. Bir tanesi *R* stereoizomeri diğeri ise *S* stereoizomeridir. Kiral kelimesi “el” anlamındaki Yunanca cheir kelimesinden gelir. Moleküllerde dahil, kiral nesnelerin “el seçiciliğine” sahip olduğu söylenir. Bu moleküller sol elin sağ elle olan ilişkisiyle aynı şekilde birbirleriyle ilişkilidir. Sol elinizi aynada gördüğünüzde, sol elinizin aynadaki görüntüsü bir sağ eldir. Sağ el sol ile üst üste çakışmaz (Şekil 1.1).



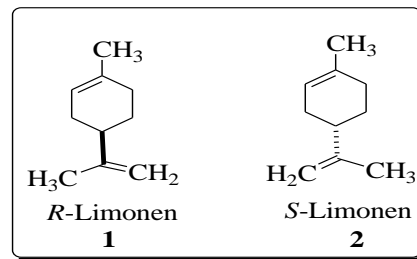
**Şekil 1.1.** Bir sol elin ayna görüntüsü bir sağ eldir. Sol ve sağ eller çakışmazlar

Doğada bulunan birçok canlı ve organik maddeler kiral yapıya sahiptir. Vücudumuzda bulunan aminoasitlerin kiral yapıda olması ve sadece *L*-stereoizomeri olması ilginç bir gerçektir (Şekil 1.2).



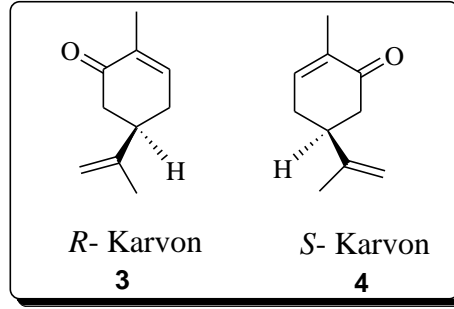
Şekil 1.2. Doğada kiral yapıya sahip olan canlılar

Limonenin bir (*S*) stereoizomeri portakal kokusu verirken (*R*) stereoizomeri limon kokusu verir (Şekil 1.3).



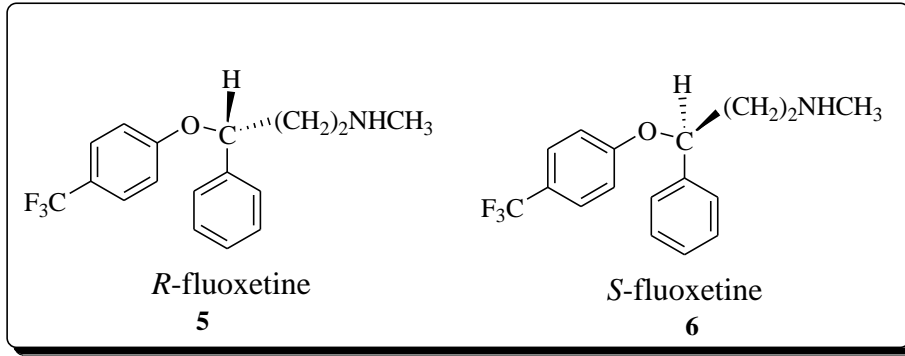
Şekil 1.3. Limonen' nin Enantiyomerleri

Bir başka örnek ise Karvon bileşimidir. Bu bileşimin bir enantiyomeri keraviye (karaman kimyonu) esansı iken, diğeri nane esansıdır (Şekil 1.4).



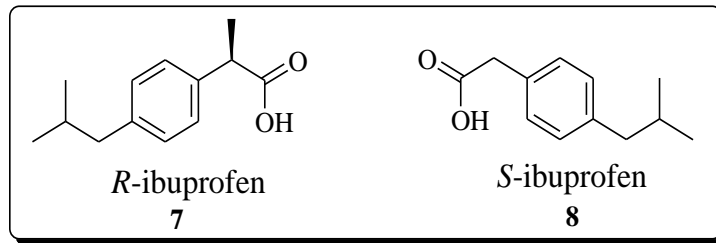
**Şekil 1.4.** Karvon' un Enantiyomerleri

Eski yıllarda ilaçlar direk olarak doğal yollardan elde edilirdi ve doğal ürünler tek bir enantiyomeri içerdiklerinden kullanılan etken madde tek bir enantiyomer olarak alınırdı. Daha sonra sentetik kiral ilaçlar rasemik elde edildi ve diğeri enantiyomerin önemsiz olduğu kabul edildi. Enantiyomerlerin farklı davranış sergilediği keşfedilince kiral ilaçların tek bir enantiyomer olarak üretilmesine ağırlık vermeye başlandı. Talidomit adlı ilaç, 1963'ten önce uzun yıllar hamile kadınlarda sabah bulantılarını yatıştırmak için kullanılırdı. Bu ilacın kullanımını takiben doğan pek çok çocukta doğum kusurlarının olduğu keşfedildi. Daha sonraları talidomidin enantiyomerlerinden birinin sabah bulantılarını tedavi ederken ilaçta eşit miktarda var olan diğeri enantiyomerin doğum kusurlarına neden olduğu bulunmuştur (Şekil 1.5).



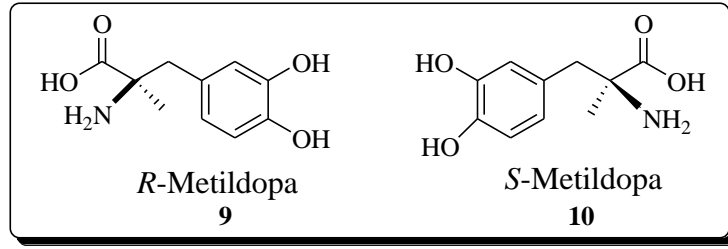
**Şekil 1.5.** Talidomit'in Enantiyomerleri

Bazı ilaçlarda yalnızca bir enantiyomer etkin madde olmasına rağmen yıllardan beri rasemat olarak pazarlanmaktadır. İltihap giderici bir madde olan ibuprofen böyle bir örnektir. İbuprofenin yalnızca (*S*) izomeri etkindir (Şekil 1.6).



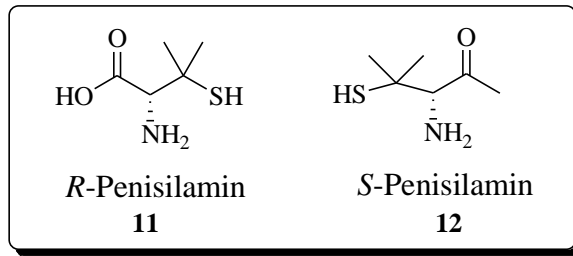
**Şekil 1.6.** İbuprofen'in Enantiyomerleri

Yüksek tansiyona karşı kullanılan bir ilaç olan metildopa da bu etkisinin yalnızca (*S*) izomeri ile gösterir ( Şekil 1.7).



**Şekil 1.7.** Metildopa'nın enantiyomerleri

Penisilaminin (*S*) izomeri primer kronik eklem iltihapları için etkili tedavi edici bir madde olmasına rağmen bileşiğin (*R*) izomerinin herhangi bir tedavi edici etkisi yoktur üstelik son derece zehirli olduğu belirlenmiştir<sup>(1)</sup> (Şekil 1.8).



**Şekil 1.8.** Penisilamin'nin Enantiyomerleri

## 1.2. Asimetrik Sentez

Organik kimyada yeni türevler sentezlemek asıl amaçtır. Bu doğrultuda birçok sentez metodu bulunmuştur. Günümüzde bu sentez metotlarının asimetrik çeşidi neredeyse tamamen yapılmıştır. Ancak bu asimetrik tepkimelerin hepsinde istenilen

enantiyomerik saflık ve verim elde edilememiştir. Ya da kiral ligandın sentezi zordur. Sentezi kolay olan yeni kiral ligand tasarımı literatüre kazandırılması halen önemini bu sebepten dolayı yitirmemiştir. William S. Knowles hidrojenlenme tepkimeleri için kiral katalizörlerin geçiş metalleri ile kullanımının mümkün olduğunu keşfetmiştir. Ryoji Noyori hidrojenleme için kiral katalizörlerinin gelişmesine yol açmıştır. K. Barry Sharpless'da oksidasyon için kiral katalizörlerin gelişmesine katkısı olmuştur. Bu üç bilim adamı asimetrik sentez alanındaki katkılarından dolayı 2001 yılında Nobel Kimya Ödülü'nü paylaşmışlardır.

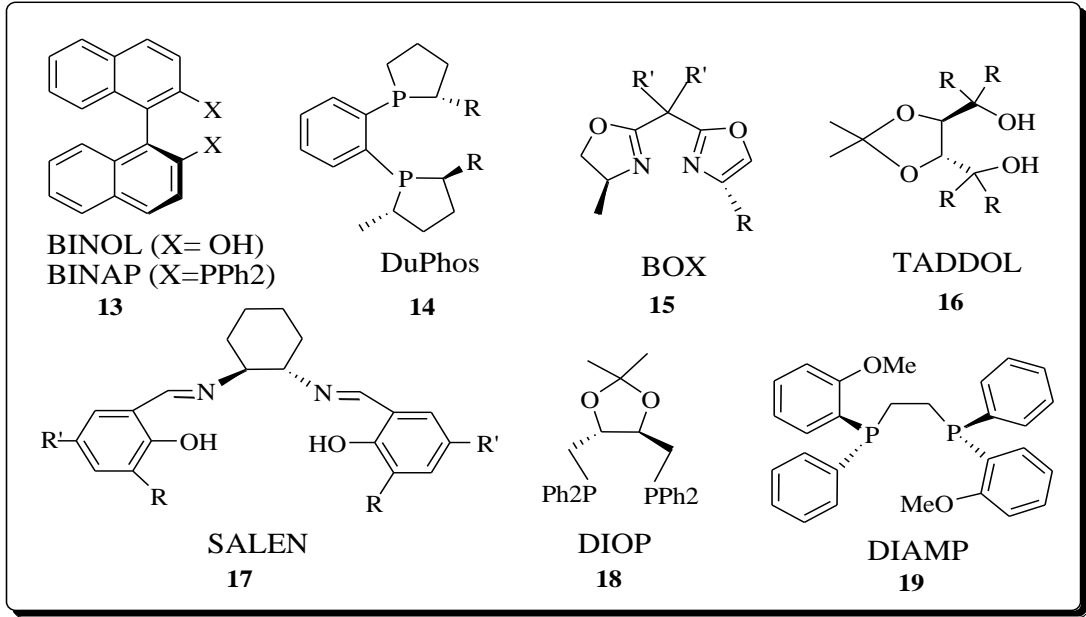
Asimetrik karbon-karbon (C-C) bağı yapmak organik kimyacıların önemli çalışma alanlarından<sup>(2-4)</sup> Karbonlar arasında oluşan bağlar doğada büyük bir başarı ile enantiyoseçici olurken, laboratuvar ortamında bu başarı gözlenmemiştir. Bu başarısızlığı aşabilmek organik kimyacılar açısından çok önemli olmuştur. Enantiyoseçici tepkimelerin önemi, kullanıldıkları alandan kaynaklanmaktadır. Rasemik karışımların, enantiomerlerin göstermiş olduğu aktifliği perdelemesi veya ortadan kaldırması büyük bir problemdir. Çünkü rasemik karışım içeren bileşikler saf stereoizomerlerine kıyasla daha az veya hiçbir biyolojik aktivite göstermemektedir. Rasemik karışım olarak yapılan tepkimelerin neredeyse tamamı enantiyoseçici olarak yapılmaya çalışılmaktadır. Elbette bu tepkimelerin yapımı oldukça zor ve emek isteyen çalışmalardır. Son yıllarda bu amaç doğrultusunda da araştırmacılar tarafından en sık kullanılan yöntemlerin başında kiral ligand kullanımı gelmektedir.<sup>(5)</sup> Bu yöntemde kiral bir ligand ve onun şelat yapmış olduğu bir metal yer almaktadır. Organokatalitik<sup>(6)</sup> yöntemi ise oldukça yeni ve umut veren bir yöntem olsa da bazı problemleri henüz çözülememiştir. Bu konuda geçmişte kullanılan en önemli yöntemler ise rasemik resolüsyon<sup>(7)</sup>, kiral yardımcı (auxiliary)<sup>(8)</sup> ve kiral substratlar<sup>(9)</sup>

olarak söylenebilir. Yukarıda bahsedilen metotların hiçbirisi bütün organik tepkimelerin sonuna da enantiyosaf ürün etme sorununa bir çare olmamıştır. Bazı tepkimelerde başarılı olsalar da genel bir uygulanabilirliği bulunmamaktadır.

### **1.3. Kiral Ligand Sentezi**

Yukarıda belirtilen amaçlar doğrultusunda organikçiler yeni ve başarılı kiral ligandlar sentezlemeye çalışmışlardır. Literatürde bu konuda başarılı örnekler olsa da birçok asimetrik tepkimelerde çalışabilecek iyi ligandlara her zaman ihtiyaç vardır.

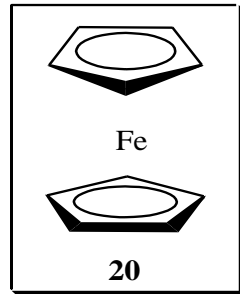
Asimetrik tepkimelerde kullanılacak olan ligandların bir takım özellikleri bulunmalıdır. Bu özelliklerden birincisi belki de en önemlisi yapısının kiral olmasıdır. Kiral gruplar içermesi veya molekülün yapısının toplamda kiral olması gerekmektedir. Fakat bir bileşiğin ligand olabilmesi için kiral gruplar içermesi yeterli değildir. Kiral ligandın metale koordine (şelat) olması gerekmektedir. Ligand sentezinde başarılı olabilmek için sentez yönteminin kısa ve yüksek verimde olması istenilen bir diğer bir özelliktir. Literatürde bulunan birçok iyi ligandın sentezi uzun ve zahmetli olduğu için birçok tepkimede uygulanabilmesi şansını yitirmiştir. Asimetrik tepkimelerde sonunda ligandın tekrar elde edilebilmesi büyük bir avantajdır. Asimetrik tepkimeleri tekrar çalıştırabilmesi ise, iyi bir ligand için istenilen bir özelliktir. Tepkimelerde kullanılma oranı ne kadar düşük ise ligand o derece başarılı olmuş denilebilir. Birçok tepkimeyi çalıştırabilen yüksek enantiyomerik saflık verebilen bazı ligandlar (veya türevleri) literatürde bulunmaktadır. Bu ligandlardan en çok bilinenlerden bazıları Şekil 1.9' da verilmiştir



Şekil 1.9. Literatürdeki çok kullanılan ligandlardan bazıları

#### 1.4. Enonlara Asimetrik Etil Katılmasında Ferrosen Türevi Ligandlar

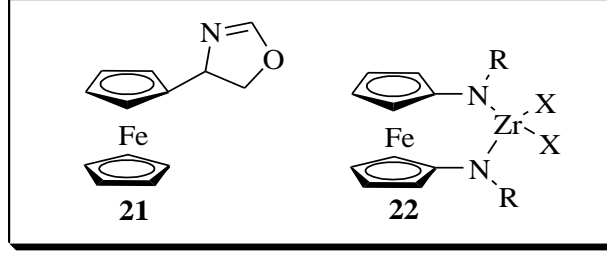
Ferrosen bileşiği doğada bulunmayan sentetik bir organometalik bir bileşiktir. Neredeyse bütün bilim dallarında bir uygulama alanı bulmuştur bir bileşiktir (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. Ferrosen

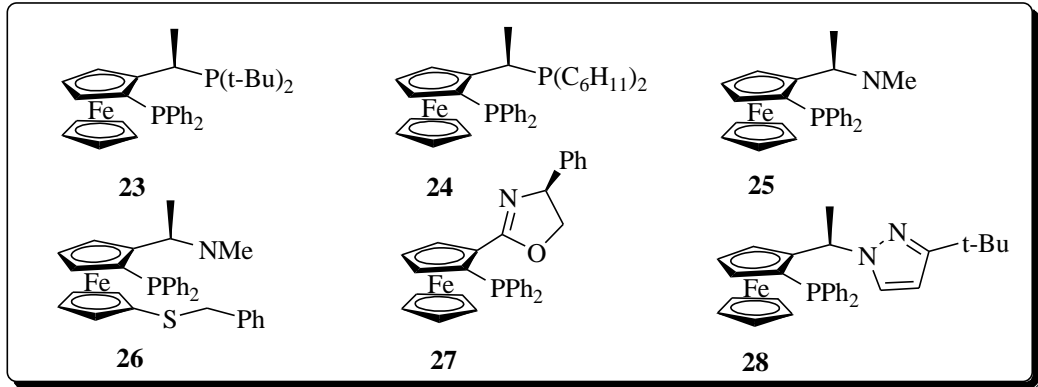


Ferrosen türevleri ligand olarak karşımıza çok sık çıkmaktadır. Bunun belki de bir sebebi ferrosen türevlerinin asimetrik gruplar içermese bile kiral davranabilmesidir. Örnek olarak aşağıdaki ferrosen türevi bileşikler verilebilir.<sup>(10)</sup>



Şekil 1.11. Düzlem (plane) kiral ferrosen türevleri

$\alpha,\beta$ - Doymamış enonlara asimetrik etil katılmasında kullanılan ve ferrosen içeren ligandlar Şekil 1.12’de gösterilmiştir.

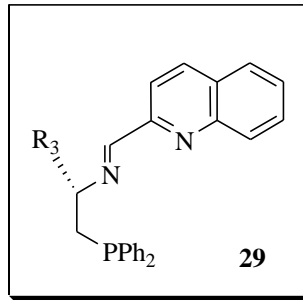


Şekil 1.12. Ferrosen içeren ve enonlara etil katılmasında kiral katalizör olarak kullanılan ferrosen içeren ligandlar

Asimetrik katalizör olarak kullanılan ferrosen türevi ligandların difenilfosfin içerdiği görülmektedir. Fosforlu ligandlar  $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşiklerine alkil katılmasında en çok kullanılan katalizörlerdir. Dietilçinko ile bu ligandlar çok iyi koordine olmuşlardır ve yüksek verimde ve enantiyomerik saflıkta stereoizomerlerin eldesini sağlamışlardır. Özellikle üç dişli fosforlu ligandlar ile çok iyi sonuçlar elde edilmiştir.<sup>(11)</sup> Fosfor bakır oranı 2:1 olduğunda en iyi sonuçlar ortaya çıkmıştır.<sup>(12)</sup>

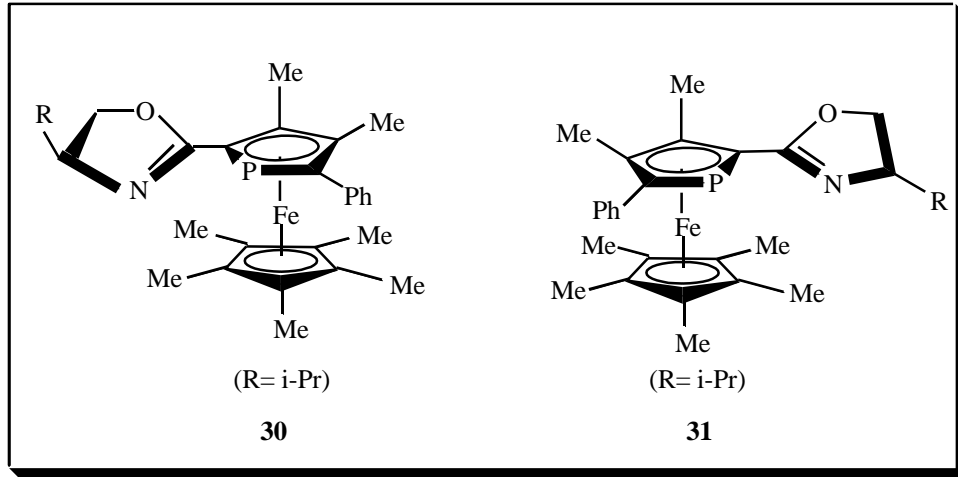
### 1.5. Enonlara Asimetrik Etil Katılmasında Fosfor Türevi Ligandlar

Katalitik döngüde fosforlu ligand bir eşdeğer (equivalent) gerekiyormuş gibi gözüksede yapılan çalışmalarda enonlar ile  $\pi$  kompleksi yapması gereken bir eşdeğer fazladan fosforlu ligand gerekmektedir.<sup>(13)</sup>



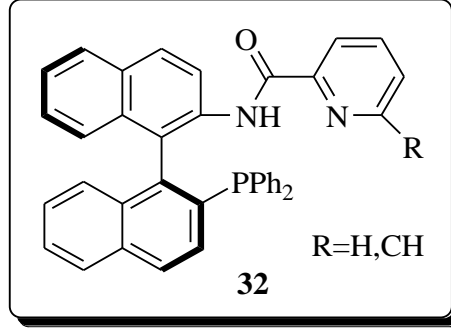
Şekil 1.13. Kenjiro ve arkadaşlarının sentezlemiş olduğu kiral ligand

Kenjiro ve arkadaşları enantioselektif 1,4 dietilçinko katılma tepkimesi için geliştirdikleri ligandlarla yaptıkları optimizasyon çalışmalarında R<sup>3</sup>: i-Pr R<sup>3</sup>: t-Bu olan her iki grupta da yüksek seçicilik elde etmişlerdir. Bakır ve ligand miktarının (0,1mol % Cu(OTf)<sub>2</sub>) ve (0,25 mol % ligand ) düşürülmesine rağmen – 40°C’de 98 % ee gibi yüksek bir değer elde etmişlerdir. Daha önce yapılan çalışmalarda yüksek seçicilik elde etmek için katalizör miktarının 1mol % ve daha fazlasının gerektiği görülmüştür<sup>(14)</sup> (Şekil 1.13).



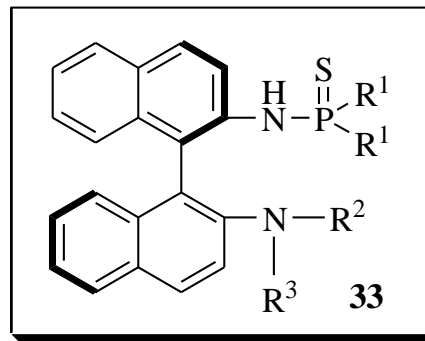
**Şekil 1.14.** Ryo ve Gregory’ nin yapmış oldukları kiral ligandlar

Ryo ve Gregory 1,4 asimetrik Et<sub>2</sub>Zn katılma tepkimesi için yeni kiral ligandlar yapmışlardır.<sup>(15)</sup> Yapılan optimizasyon çalışmalarında ligandların seçiciliğinin artması ile ürünlerinde de yüksek seçicilik ve verimler elde etmişlerdir ve bununla birlikte Cu(OTf) yerine Cu(OTf)<sub>2</sub> kullanılması sonucunda seçiciliğin daha fazla arttığını görmüşlerdir (Şekil 1.14).



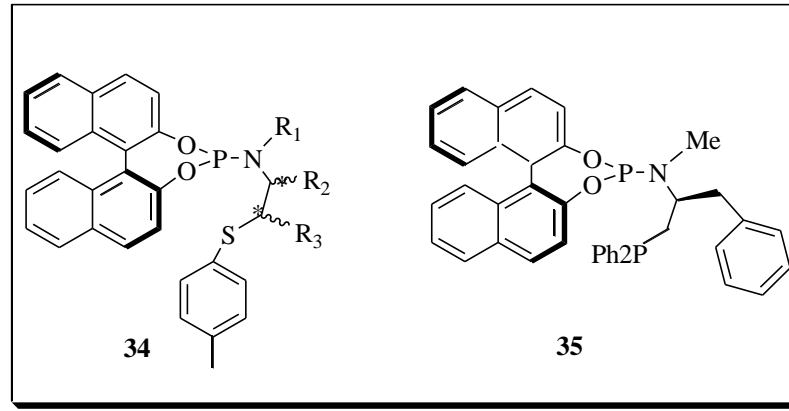
**Şekil 1.15.** Yuanchun ve arkadaşlarının sentezlemiş oldukları kiral ligand

Yapılan bir başka çalışmada Yuanchun Hu ve arkadaşları 1,4 asimetrik etil katılması için geliştirdikleri kiral ligand ile yaptıkları optimizasyon çalışmalarında sıcaklığın  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de toluen çözücüsünde ve  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$  metalini kullanarak yüksek performanslı bir konjuge katılması gerçekleştirmişlerdir. Optimizasyon çalışmasında belirlenen şartlarla çeşitli halkalı enonlara konjuge katılma gerçekleştirmişlerdir ve 97 % ee'lik bir seçicilik elde etmişlerdir<sup>(16)</sup> (Şekil 1.15).



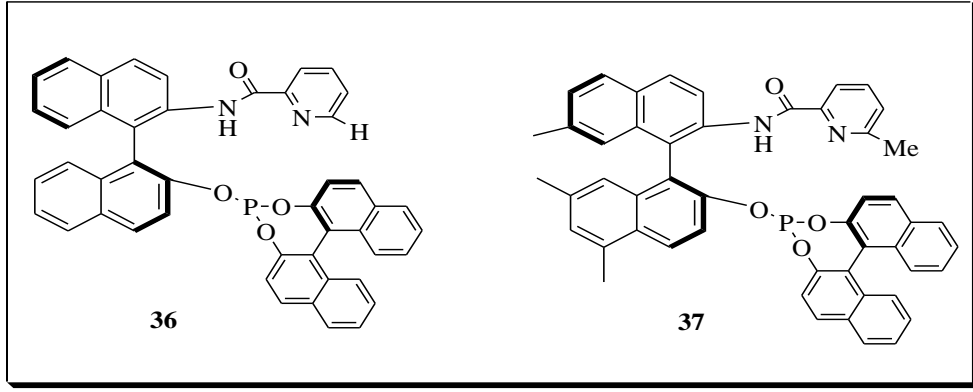
**Şekil 1.16.** Mini Shi ve arkadaşlarının asimetrik tepkimeler için sentezledikleri kiral ligand

Kiral fosforlu ligandlar geniş çapta kullanılmaktadır. Enantioselektif yöntemde başarılı olmuştur ve iyi sonuçlar alınmıştır. Mini Shi ve arkadaşları enantiyoselektif 1,4 Et<sub>2</sub>Zn katılma tepkimesinde kolay kullanabilir, geri kazanılabilen ve tekrar kullanılabilen bir ligand geliştirmişlerdir.<sup>(17)</sup> Yapılan çalışmalarında tepkimenin 20°C ve 0°C, 10–30 dakika koşullarında gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.16).



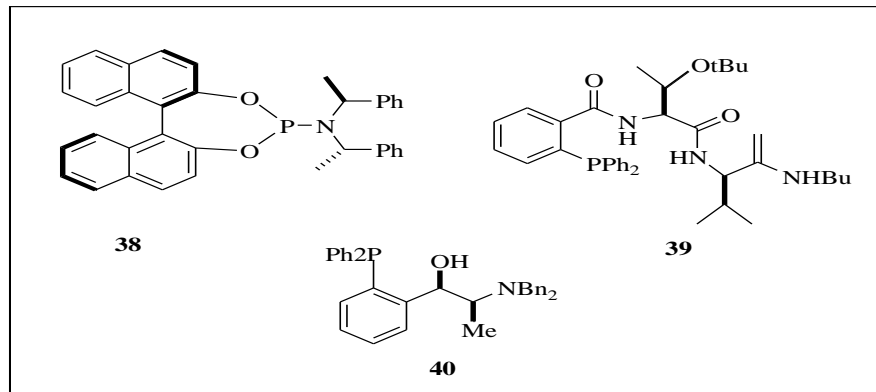
**Şekil 1.17.** Fabien ve arkadaşlarının enantiyoselektif konjuge katılmaları için yapmış oldukları kiral ligandlar

Fabien Boeda ve arkadaşları enantiyoselektif konjuge Et<sub>2</sub>Zn katılması için yeni kiral ligandlar sentezlemişlerdir. Düz ve halkalı enonanların her ikisinde de yüksek seçicilik elde etmişlerdir. Sentezlenen iki dişli kiral fosfor amit ligandları tasarlanması ve sentezi kolay ve beş basamaklı bir yöntem ile elde etmişlerdir. Çalışmalarında 81 % ee gibi yüksek seçicilik elde etmişlerdir<sup>(18)</sup> (Şekil 1.17).



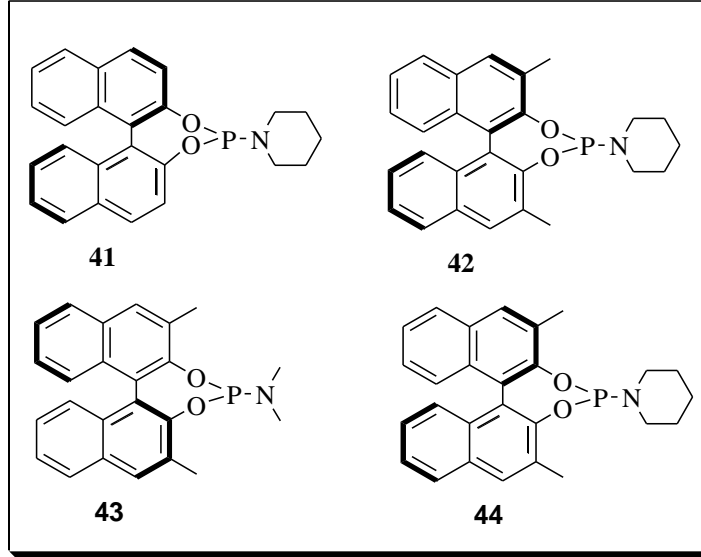
**Şekil 1.18.** Yuanchun ve arkadaşlarının sentezledikleri kiral ligandlar

Asimetrik konjuge katılması için Yuanchun ve arkadaşları<sup>(19)</sup> yaptıkları kiral ligand ile optimizasyon çalışmalarında 0 °C – (-)30 °C sıcaklıklar arasında yapılan taramada en iyi sonucu -20 °C’de almışlardır ve bu sıcaklıkta yapılan çalışmalarda **37** ile çeşitli para durumundaki halkalı enonlarda % 97 bir seçicilik elde etmişlerdir. Ligand **36** ile ise trans-4-aryl-3-buten-2-one için % 97,8 yüksek bir seçicilik elde etmişlerdir. Bu sonuç asimetrik konjuge Et<sub>2</sub>Zn katılmasında trans-4-aryl-3-buten-2-one bileşiği için en iyi elde edilen sonuç olmuştur (Şekil 1.18).



**Şekil 1.19.** Palomo ve arkadaşlarının sentezledikleri kiral ligandlar

Palomo ve arkadaşları  $\alpha$ -Oksy Enonlara oda sıcaklığında yüksek seçicilik ile etil grubu eklenmiştir.<sup>(20)</sup> Kullandıkları ligand kiral bir amino alkoldür. Bu ligand ayrıca fosfor grubunda içermektedir (Şekil 1.19).



**Şekil 1.20.** Feringa ve arkadaşları tarafından yapılan kiral ligandlar

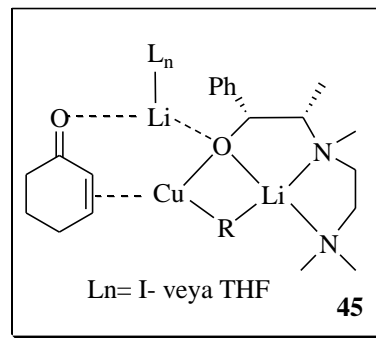
Fosforlu kiral ligandların kullanıldığı bir diğer enonlara asimetrik alkil katılması Feringa ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.<sup>(21)</sup> Bu çalışmada enonlara Grignard bileşiği ile asimetrik etil katılması yapılmıştır. Enantiyoseçiciliğin % 80–90 arası olduğu verimin ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Şekil 1.20).

## 1.6. Asimetrik Etil Katılması

Asimetrik konjuge etil katılmalarında en çok kullanılan Cu(I)<sup>(22-25)</sup> ve Ni(I)<sup>(26-29)</sup> metallere aittir.  $\alpha$ - $\beta$ -Doymamış enonlara asimetrik etil katılması, C-C bağ oluşumunda önemli bir basamaktır. Bu enantioselektif tepkime için birçok kiral ligand kullanılmıştır. Bu konuda literatürde çok fazla olmasa da birkaç derleme (review) çalışmaları bulunmaktadır.<sup>(30-32)</sup>

## 1.7. Konjuge Katılmalarda Önerilen Bazı Uyarılmış Seviyeler (Transition States)

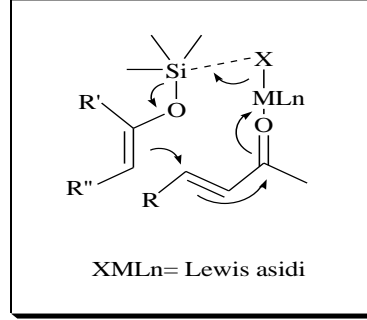
Koordine olan metal; organometalik reaktif, katalizör veya metal iyonları olabilir. Bakır oksitli ligandın ve enon ile oksijene koordine olmuş lityum iyonun Corey ve arkadaşları tarafından<sup>(33)</sup> öngörülen uyarılmış hali Şekil 1.21’ de verilmiştir.



**Şekil 1.21.** Corey ve arkadaşları tarafından konjuge katılma için önerilen uyarılmış seviye

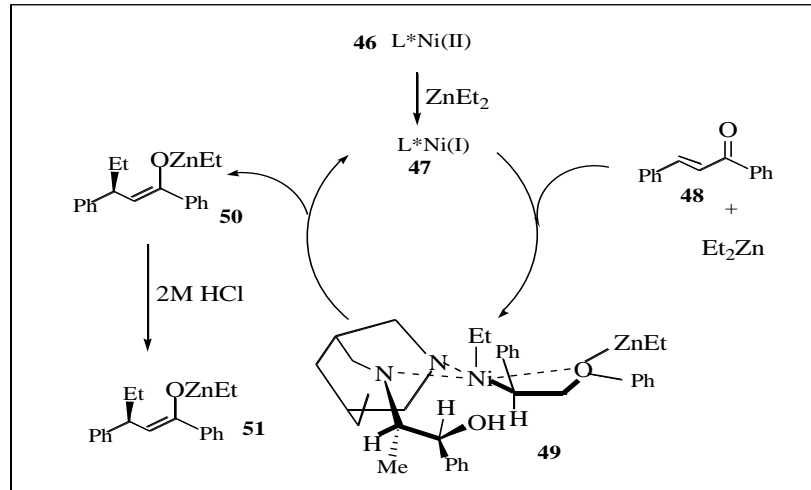


Yüksek seçicilik ile birlikte Micheal katılmasında, halkalı geçiş durumunda Lewis asidi enon ve silisyum-enolatı aktifleştirmede rol oynamaktadır<sup>(34)</sup> (Şekil 1.22).



Şekil 1.22. Önerilen halkalı uyarılmış seviye

Oluşturulan Ni kompleksinin sterik eğilimi değişime (transformation) etkisi vardır.<sup>(35)</sup> Kiral ligand kullanılarak Ni metali ile yapılmış olan asimetric konjuge dietilçinko katılması için önerilen katalitik döngü Şekil 1.23' de verilmiştir.



Şekil 1.23. Asimetric konjuge dietilçinko katılması için önerilen katalitik döngü

## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

### 2.1. Genel Prosedür

Bütün tepkimeler azot veya argon gazı altında gerçekleştirildi. DCE kullanılmadan önce CaCl<sub>2</sub> ilave edilip distillenerek kuru bir şekilde kullanıldı. Elde edilen ürünlerin saflaştırma işlemleri flaş kolon kromatografisi ile silika jel 60 kullanılarak (Merck, 230- 400 mesh ASMT) yapıldı. İTK analizleri 250 µm Silica Gel 60 F254 plakaları ile yapıldı. 254 nm'de UV lambası ile veya renklendiriciler (molibdik asit gibi) kullanılarak İTK' de izlenildi. Enantiyomerik seçicilik (ee) kiral HPLC kolonları kullanılarak kiral sabit faz içeren Daicel Chiralcel AD, Daicel Chiralcel OD-H kolonları ile yapıldı. Hareketli faz olarak i-PrOH- hekzan çözücü sistemi kullanıldı.

### 2.2. Katalitik Asimetrik Etil Katılması

Kiral ligand (5mg, % 2.5) ve bakır triflat (2,17mg, % 1.5) 0,88 mL DCE' da çözülerek, 15 dk. karıştırılmaya bırakıldı. Ayrı bir balonda 1,3-Diphenylprop-2-en-1-one (0,4mmol, 83.4mg) 350µL DCE'de çözülerek bakır-ligand çözeltisi bulunan balona eklendi. Eklemeden sonra sıcaklık -20 °C'a düşürüldü. Daha sonra Et<sub>2</sub>Zn (0,5mL, toluende 1.0M) eklendi ve 3-4 saat karışmaya bırakıldı. Tepkime amonyum klorür çözeltisi ile hidroliz yapılarak sonlandırıldı. Ürün eter ile ekstrakte edildi.

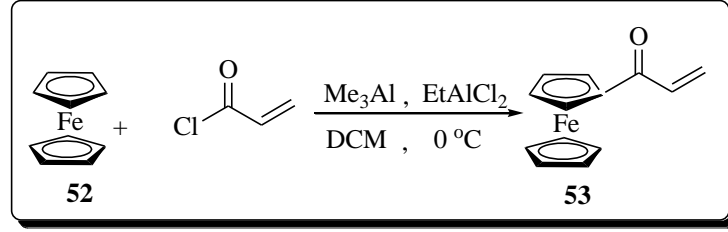
Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Saflaştırma işlemine flaş kolon kromatografisi ile devam edildi. (20:1, hekzan-EtOAc) 83.6 mg ürün (4-fenilhekzanal) elde edildi. Verim 88%.

### 2.3. Kullanılan Enstrümanlar

<sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR numuneleri 1:1 CDCl<sub>3</sub>-CCl<sub>4</sub> çözücüleri kullanılarak hazırlandı. Ölçümler sırasıyla 400 MHz nmr cihazı ile yapıldı. Çevirme açıları 1 dm'lik hücre kullanılarak 5 ölçümün ortalaması alınarak otomatik polarimetre olan Analytical Autopol III ile yapıldı.

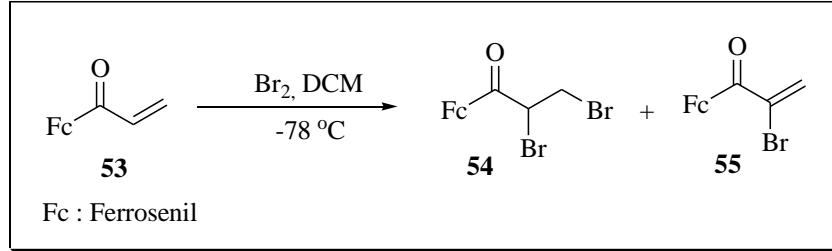
### 2.4. Kiral P-FAM Ligand Sentezi

P-FAM ligandının sentezi 5 basamakta gerçekleşmektedir. İlk basamakta ferrosen ve akriloyil klorürün Friedel-Craft açillemesi ile akriloyil ferrosen **73** bileşiği sentezlenmiştir.<sup>(42)</sup> Katalizör olarak EtAlCl<sub>2</sub> kullanılmıştır. Gurubumuz bu basamakta başarılı bir yöntem kullanarak akriloyil ferrosen bileşiğini % 85–90 verimle sentezlemiştir (Şekil 2.1).



**Şekil 2.1.** Ferrosenin akrillenme tepkimesi

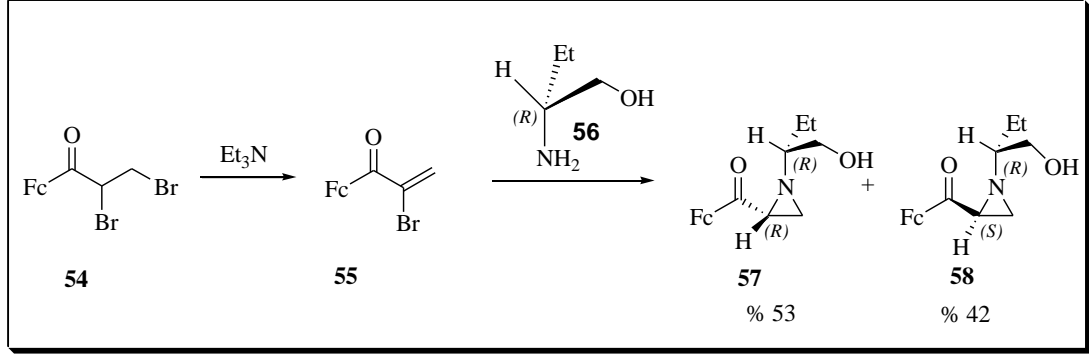
İkinci basamakta akriloyil ferrosenin mono ve dibromo türevleri karışık olarak 98 % verimin üzerinde sentezlenmiştir. Tepkime sonunda herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan flaş kolon kromatografisi ile izole edilmiştir. Bu kolon kromatografisinde hareketli faz olarak kloroform kullanılmıştır (Şekil 2.2).



**Şekil 2.2.** Akriloyil ferrosenin mono ve di bromlanması

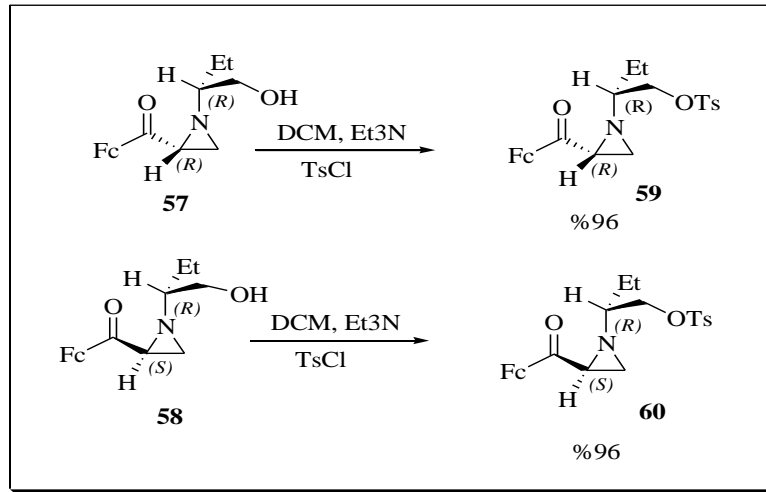
Üçüncü basamak olan aziridinyasyon basamağında FAM ligandının aziridinyasyon basamağının yöntemi uygulanmıştır.<sup>(43)</sup> Dibromlu türevin **54** monobromlu bileşiğe **55** çevrilmesi için trietilamin eklenmiştir. Daha sonra kiral amin olan **56** (*R*)-2-amino-1-bütanol tepkime ortamına eklenmiştir. Bir gece oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra **57** ve **58** nolu ketonlar düşük seçicilikle yaklaşık

her ikisinden de % 53 ve % 42 verimle izole edilmiştir. Bu tepkime literatürde Gabriel-Cromwell tepkimesi olarak bilinmektedir.<sup>(44)</sup> Oluşan ketonlar kolon kromatografisiyle kolay bir şekilde ayrılmıştır (Şekil 2.3).



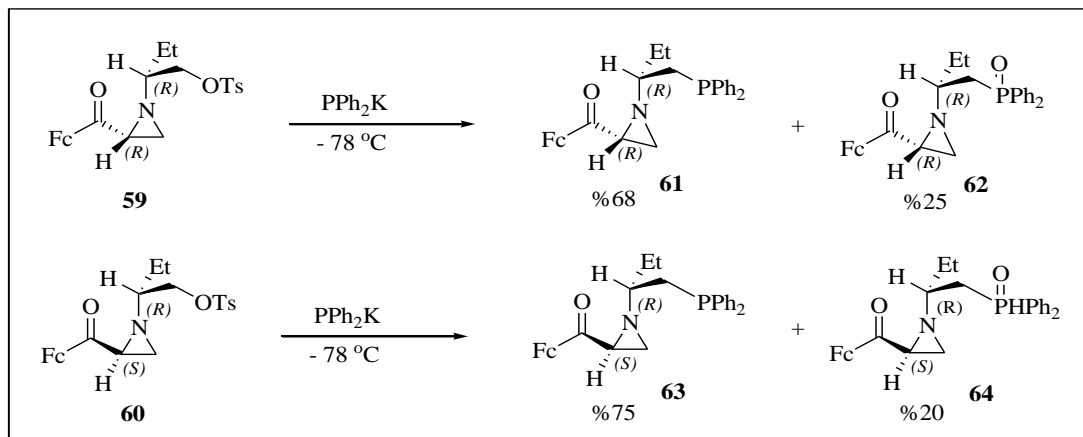
**Şekil 2.3.** Dibromlu ferrosen türevinin aziridinasyon tepkimesi

Dördüncü basamak ketonların her birinin ayrı ayrı tosillendiği basamaktır. Keton **57**'ye trietilamin ve p-toluensulfonil klorür eklenip bir gece oda sıcaklığında karışmaya bırakılarak **59** nolu ürün % 96 gibi yüksek bir verimle elde edilmiştir (Şekil 2.4). Benzer bir tepkime ile keton **58**'den yola çıkılarak tosilli ürün **60** % 96 verimle elde edilmiştir.



**Şekil 2.4.** Aziridinlerin tosilleme tepkimesi

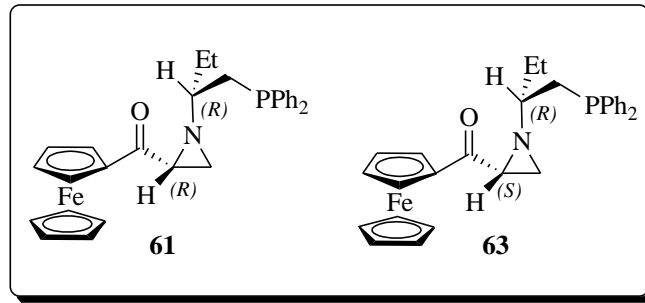
Williams ve çalışma arkadaşları<sup>(45)</sup> tarafından yayınlanmış prosedür uygulanarak, son basamakta tosilli bileşik **59**, potasyumdifenil fosfit ile -78 °C'de tepkimeye sokularak fosfat türevleri **61** ve **62** bileşikleri % 68 ve % 25 verimle elde edilmiştir (Şekil 5). Benzer bir tepkime ile fosfor içeren **63** ve **64** bileşikleri yine % 75 ve % 20 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.5).



**Şekil 2.5.** Fosforlama basamağı

### 3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Bu çalışmada kullanmış olduğumuz kiral katalizör P-FAM grubumuz tarafından geliştirilmiştir (Şekil 3.1).



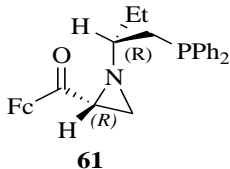
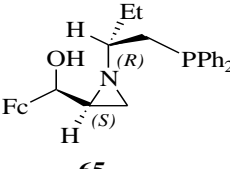
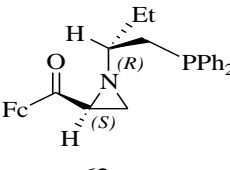
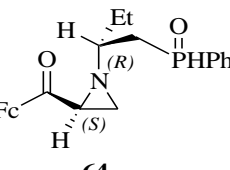
Şekil 3.1. P-FAM Ligandları

Kiral P-FAM ligandları daha önce başarı ile çalışılmış olan ferrosenil aziridinil alkol (FAM) kiral katalizörün türevleridir. FAM ligandı kiral katalizör olarak aldehytlere asimetrik etil katılmasında<sup>(36)</sup>, azometin ilürlerin asimetrik 1,3- dipolar siklo katılmasında<sup>(37)</sup>, aldehytlere asimetrik alkinilleme tepkimesinde<sup>(38)</sup>, aldehytlere asimetrik nitrometan katılmasında<sup>(39)</sup> ve  $\alpha,\beta$ -Doymamış aldehytlere asimetrik komjuge etil katılmasında<sup>(40)</sup> başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Grubumuz fosforlu ligandların bazı metallere daha iyi ligand-metal bağı yapacağını düşünerek FAM ligandının fosforlu türevlerini sentezlemiştir. P-FAM ligandı kiral katalizör olarak ilk defa azometin ilürlerin olefinler ile asimetrik 1,3-dipolar halkasal katılmasında denenmiştir.<sup>(41)</sup> Bu çalışmada yüksek verim ve yüksek enantiyo saflıkta pirol türevleri elde edilmiştir.

### 3.1. Kiral Ligand P-FAM Kullanarak Asimetrik Konjuge Katılma Tepkimesi

Kiral ligand P-FAM türevleri sentezlendikten sonra optimizasyon çalışmalarına geçilmiştir. Çizelge 3.1’de belirtilen şartlarda yapılan asimetrik tepkimeler sonucunda en yüksek enantiyoseçiciliği ve verimi kiral ligand P-FAM **63** vermiştir.

**Çizelge 3.1.** Asimetrik etil katılmasında ligand tarama sonuçları

Sıra	Ligand	% Verim	% ee
1	 <p><b>61</b></p>	66	10
2	 <p><b>65</b></p>	71	14
3	 <p><b>63</b></p>	77	40
4	 <p><b>64</b></p>	51	14



Ligand belli olduktan sonra bakır taraması yapılmıştır. Asimetrik tepkimelerde bakır çeşidi enantiyoseçiciliği önemli miktarlarda etkilemektedir. Yapılan bakır taramasında en iyi sonuç Cu(OTf)<sub>2</sub> ile elde edilmiştir. Yapılan denemeler Çizelge 3.2’de verilmiştir.

**Çizelge 3.2.** Asimetrik konjuge katılması için bakır taraması

Sıra	Ligand	Bakır Tuzu	% Verim	% ee
1		Cu(OTf) <sub>2</sub>	75	50
2		Cu(I)Cl	70	18
3		Cu(II)Cl <sub>2</sub>	70	12
4		Cu(II)(OAc) <sub>2</sub>	70	24
5		Cu(OTf) <sub>2</sub>	75	40
6		Cu(I)Cl	70	14
7		Cu(II)Br <sub>2</sub>	70	12

Asimetrik tepkimelerde enantiyoseçiciliği tepkime hızının etkilediği bilinmektedir. Sıcaklığın artırılması ile de enantiyoseçicilik düşmektedir. Yaptığımız optimizasyon denemelerinde uygun sıcak -20 °C ve -30 °C’ de bulunmuştur. Sıcaklığın fazla düşürülmesi uygulanabilirliği açısından fazla tercih edilmemektedir. Bu nedenle sıcaklığın -20 °C’ de olmasına karar verilmiştir (Çizelge 3.3). Oda

sıcaklığında verim artarken enantiyoseçicilik düşmüştür. Bu ise beklenen bir durumdur.

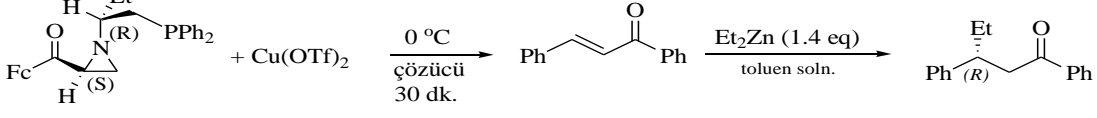
**Çizelge 3.3.** Asimetrik konjuge katılması için sıcaklık taraması

63

Sıra	Temp. (°C)	Zaman	% Verim	% ee
1	-30	2.5 saat	89	88
2	-20	2.5 saat	89	88
3	0	30 dk.	90	86
4	Oda sıcaklığı (~20)	2.5 saat	92	72

Yapılan çözücü taramalarında ise ilk başta toluen ile başlanmış daha sonra toluen ile DCE karışımı ile yapılan asimetrik tepkimelerde iyi sonuçlar elde edilmiş ve DCE oranı arttıkça verimin ve seçiciliğin arttığı görülmüştür. En iyi sonuca ise sadece DCE ile ulaşılmıştır. Bu nedenle çözücünün DCE olmasına karar verilmiştir. Ligand ve bakır oranlarının optimizasyon çalışmalarında bakır ligand oranının 1,5: 2,5 olmasına karar verilmiştir. Bu çalışmalar Çizelge 3.4 'de verilmiştir.

**Çizelge 3.4.** Ligand, bakır miktarı ve çözücü optimizasyonları



63

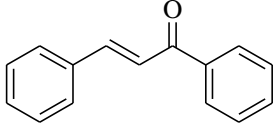
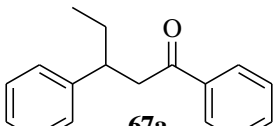
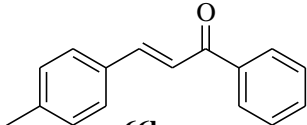
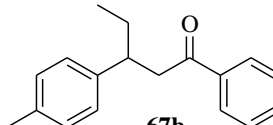
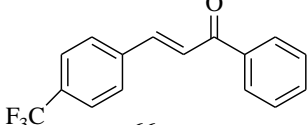
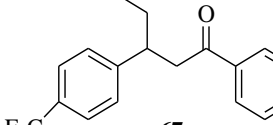
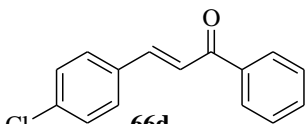
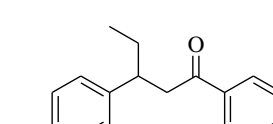
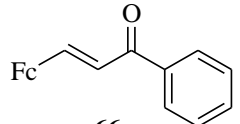
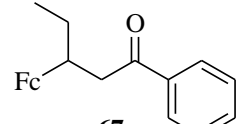
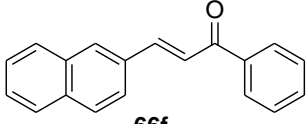
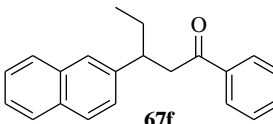
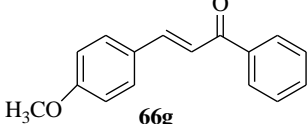
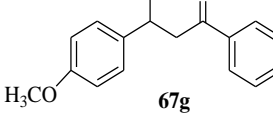
Sıra	% Ligand	% Bakır	Çözücü (v/v)	Sıcaklık (°C)	Zaman (h)	% Verim	% ee
1	12	10	Toluene	-20	4	85	60
2	6	5	Toluene	0	5	68	56
3	6	2.5	Toluene	0	5	49	62
4	6	5	Tol:DCE(2.5/1)	0	4	74	74
5	3.2	2.5	Tol:DCE (2/1)	0	4	73	76
6	3.4	2.5	Tol:DCE(1/2.6)	0	2.5	72	84
7	1.2	0.8	Tol:DCE(4.4/1)	0	2.5	88	60
8	3.2	2.5	Tol:DCE (2/1)	-20	2.5	69	72
9	6.0	2.5	Tol:DCE(2.5/1)	-20	2.5	84	74
10	12.0	10.0	Tol:DCE(3.5/1)	-20	2.5	78	48
11	2.5	1.5	DCE	-20	3-4	89	88

Optimizasyon çalışmaları bitirildikten sonra farklı  $\alpha$ ,  $\beta$ -Doymamış ketonlara P-FAM katalizörlüğünde bakırtriflat varlığında asimetrik etil katılması yapılmıştır. Yüksek verimler ve yüksek enantiyoseçicilikler elde edilmiştir (Çizelge 3.5). Verimler % 59–96 arasında, enantiyoseçicilikler ise % 70–91 arasında olmuştur. Bu sonuçlar bize kiral ligand P-FAM katalizörü ile farklı enonlara asimetrik etil katılması yapılabileceğini göstermiştir.

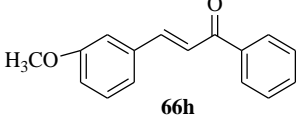
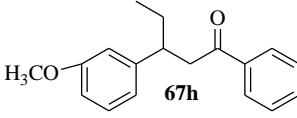
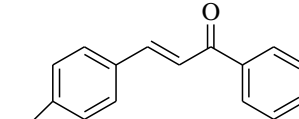
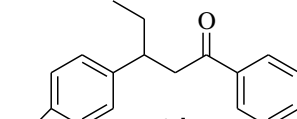
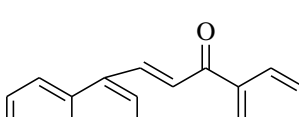
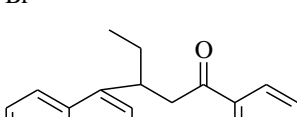
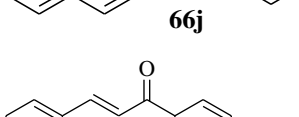
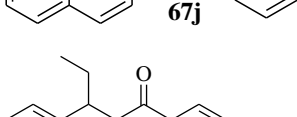
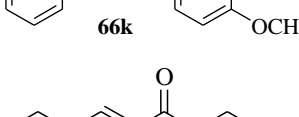
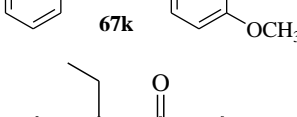
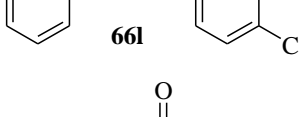
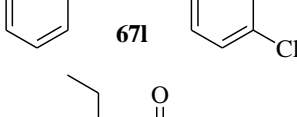
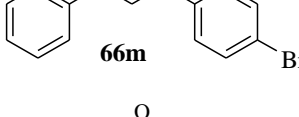
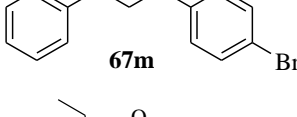
**Çizelge 3.5.** Çalkon ve türevlerine asimetrik etil katılma sonuçları

$\text{82} + \text{Cu(OTf)}_2 \xrightarrow[\text{1,2 DCE}]{\text{R.T 30 dk.}}$ 
 $\xrightarrow[\text{Et}_2\text{Zn (1,4 eq)}]{-20^\circ\text{C}}$

$\%2,5$                        $\% 1,5$

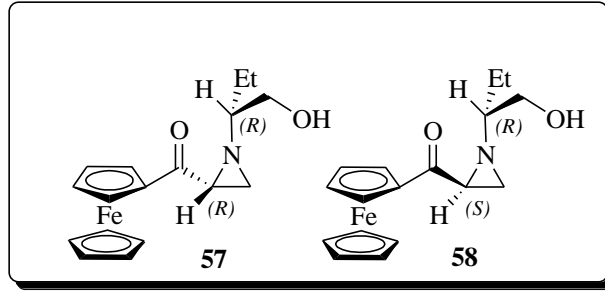
Sıra	Enonlar	Süre (Saat)	% Verim	% ee	Ürün
1	 <b>66a</b>	3-4	89	88	 <b>67a</b>
2	 <b>66b</b>	3-4	79	89	 <b>67b</b>
3	 <b>66c</b>	3-4	96	87	 <b>67c</b>
4	 <b>66d</b>	3-4	88	88	 <b>67d</b>
5	 <b>66e</b>	3-4	83	92	 <b>67e</b>
6	 <b>66f</b>	3-4	59	90	 <b>67f</b>
7	 <b>66g</b>	3-4	91	71	 <b>67g</b>

Çizelge 3.5 devam ediyor

8	 <b>66h</b>	3-4	90	89	 <b>67h</b>
9	 <b>66i</b>	3-4	81	91	 <b>67i</b>
10	 <b>66j</b>	3-4	75	75	 <b>67j</b>
11	 <b>66k</b>	3-4	91	84	 <b>67k</b>
12	 <b>66l</b>	3-4	88	71	 <b>67l</b>
13	 <b>66m</b>	3-4	84	70	 <b>67m</b>
14	 <b>66n</b>	3-4	80	71	 <b>67n</b>

## 3.2. Bileşiklerin Karakterizasyonu

### 3.2.1. Aziridinil Ketonların (57) ve (58) Sentezi ve Karakterizasyonu

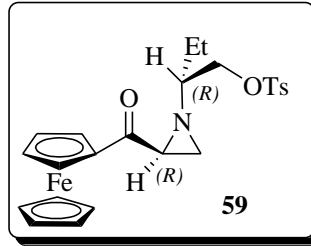


Akriloyl ferrosen **53** (3,5 g, 14.56 mmol) DCM (0,1M) çözücüsü içerisinde yaklaşık ham ürün + çözgen) 1 saat karıştırıldıktan sonra -78 °C’ de Br<sub>2</sub> (33.86 mmol) çözeltisi DCM (29 mL) içerisinde eklendi. Beş dakika sonra İTK kontrolü yapıldı ve başlangıç maddesinin tamamen ürüne dönüştüğü görüldü. Tepkime karışımı direk olarak flaş kolon kromatografisiyle CHCl<sub>3</sub> kullanılarak saflaştırıldı. 5,9g 1,2-Dibromopronionylferrosen **54** % 95 verimle elde edildi. Elde edilen bileşik (2,0g, 5 mmol) DCM’da (0,1M) oda sıcaklığında Et<sub>3</sub>N eklenerek 1 saat karıştırılıp kiral R- (-)-2-amino-1-butanol (0.96 mL, 10 mmol) eklendi ve bir gece karıştırılmaya bırakıldı. Tepkimenin çözücüsü uçurulduktan sonra flaş kolon kromatografisi ile (EtOAc + % 2 Et<sub>3</sub>N) saflaştırıldı. Bu işlem sonunda **57** ve **58** aziridinleri 53 % ve 42 % verimlerle elde edildi.

(**57**) :  $R_f = 0.40$ , EtOAc + 2% Et<sub>3</sub>N; donma noktası: 117–119 °C;  $[\alpha]_D^{22} = -112.5$  ( $c$  0.5, DCM); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.93 (s, 1H, Fc), 4.85 (s, 1H, Fc), 4.52 (s, 2H, Fc), 4.22 (s, 5H, Fc), 3.76 (br, 2H), 2.69 (br, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.22 (br, 1H, OH)

1.77–1.54 (m, 4H), 0.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  199.8, 78.4, 72.5, 72.4, 69.9, 68.9, 64.6, 41.2, 34.2, 24.3, 10.8; IR (neat) cm<sup>-1</sup> 3433, 3120, 2935, 1651, 1462, 1260, 1100, 825. MS-ESI<sup>+</sup>:  $m/z$  327.1 [M+H]<sup>+</sup>. (**58**):  $R_f = 0.21$ , EtOAc + 2% Et<sub>3</sub>N; donma noktası: 76-78 °C;  $[\alpha]_D^{22} = +93.6$  ( $c$  0.5, DCM) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.82 (d,  $J = 12.97$  Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.14 (s, 5H), 3.68 (br, 2H), 2.49 (br, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.14 (br, 1H), 1.81 (br, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.46 (br, 1H), 0.94 (t,  $J = 7.25$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  199.8, 78.4, 72.4, 69.8, 69.7, 69.4, 63.9, 40.0, 35.9, 24.3, 10.6; IR (neat) cm<sup>-1</sup> 3423, 3120, 2924, 1658, 1462, 1258, 1120, 824. MS-ESI<sup>+</sup>:  $m/z$  327.1 [M+H]<sup>+</sup>. Teorik Hesaplanan Elemental Analizler: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>FeNO<sub>2</sub>: C, 62.40; H, 6.47; N, 4.28; Bulunan Elemental Analizler: C, 62.24; H, 6.73; N, 4.25.

### 3.2.2. Tosilli Aziridin Ketonların (**59**) Sentezi ve Karakterizasyonu

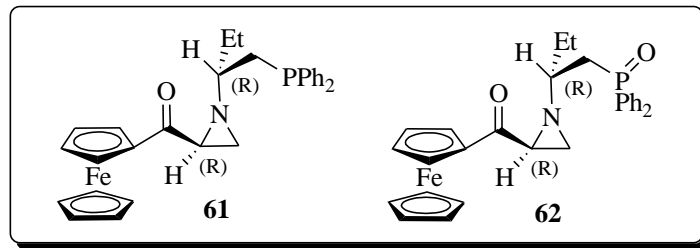


Aziridin **57** (666 mg, 2.04 mmol) DCM (0.5M) çözüldükten sonra oda sıcaklığında Et<sub>3</sub>N (0.43 mL, 3.06 mmol) eklendi. Daha sonra bu karışıma p-toluensulfonil klorid (580 mg, 3.05 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında bir gece karıştırılmaya bırakıldı. İTK kontrolünde başlangıç maddesinin bittiği görüldü. Su (10 mL) ile hidroliz edildikten sonra tepkime karışımı DCM (10 mL x 2 kere) ile

ekstrakte edildi. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu sonra süzüldü ve DCM uçuruldu. Elde edilen karışım 1:2 hekzan-EtOAc çözgen sisteminde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Aziridin **59** (936 mg) % 96 verimle elde edildi.

**59**:  $R_f = 0.46$ , hexane/EtOAc 1:2; donma noktası: 103–104°C;  $[\alpha]_D^{22} = -138.9$  ( $c$  1.0, DCM); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.63 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.20 (s, 5H), 4.14 (dd,  $J = 3.8$  & 10.2 Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J = 7.7$  & 10.0 Hz, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.71 (d,  $J = 6.5$ , 1H), 1.70–1.50 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  199.2, 144.7, 132.7, 129.8, 127.9, 78.7, 72.7, 70.8, 69.8, 69.2, 68.6, 40.5, 33.7, 24.9, 21.6, 10.4; IR (neat) cm<sup>-1</sup> 3120, 2969, 1645, 1455, 1357, 1182, 1261, 1150, 869, 790, 822. MS-ESI<sup>+</sup>:  $m/z$  482.1 [M+H]<sup>+</sup>. Teorik Hesaplanan Elemental Analizler: C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FeNO<sub>4</sub>S: C, 59.88; H, 5.65; N, 2.91; S, 6.66; Bulunan Elemental Analizler: C, 60.02; H, 5.88; N, 2.92; S, 6.66.

### 3.2.3. Fosforlu Aziridin Ketonların (61, 62) Sentezi ve Karakterizasyonu



Bileşik **59** (450 mg, 0.93 mmol ) THF (3 mL, Na-benzofenonda kurutulmuş) de çözünerek -78 °C'ye soğutuldu. Sonra bu sıcaklıkta potasyumdifenilfosfit (2.1

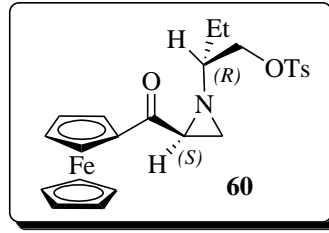


mL, 0.5M toluen içerisinde) yavaş yavaş eklendi. Bir saat sonra İTK de kontrolü yapılarak başlangıç maddesinin bittiği görüldü. Sonra karışım hemen azot altında 5:1 hekzan-EtOAc çözgen sistemi ve flaş kolon kromatografisinde alümüne (nötral) ile saflaştırıldı. Daha sonra çözücü uçuruldu ve saf olarak **61** (348 mg) % 68 verimle elde edilmiştir. Bununla birlikte okside olmuş ürün **62**'de ayrıca izole edilmiştir. Ürün **61** havaya açık bırakıldığında tamamı ürün **62**'e dönüşmektedir.

**61**:  $R_f = 0.73$ , 1:1 hekzan: EtOAc, İTK için plaka önce Et<sub>3</sub>N den geçirilmiştir;  $[\alpha]_D^{22} = 13$  (*c* 0.5, DCM); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 (m, 4H), 7.23 (m, 6H), 4.77 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (s, 5H), 2.32 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.27 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 1.74 (sextet,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.65 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.38 (sextet,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  200.2, 139.0 ( $J_{C,P} = 13.4$  Hz), 138.5 ( $J_{C,P} = 12.2$  Hz), 133.0–132.5 (C<sub>arom</sub>), 128.8–128.3 (C<sub>arom</sub>), 72.5, 71.0, 70.3, 69.05, 40.8, 37.0, 34.6 ( $J_{C,P} = 13.9$  Hz), 28.7, 10.5; <sup>31</sup>P NMR (161.97 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -21.5; IR (neat) cm<sup>-1</sup> 3051, 2967, 1665, 1457, 1255, 913, 745, 697, 823. MS-ESI<sup>+</sup>: m/z 496.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**62**:  $R_f = 0.12$ , 1:1 hekzan: EtOAc, İTK için plaka önce Et<sub>3</sub>N den geçirilmiştir;  $[\alpha]_D^{22} = 21.4$  (*c* 0.35, DCM); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.65 (m, 4H), 7.39 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.05 (s, 5H), 2.96 (dd,  $J = 2.9$  & 3.2 Hz, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.82 (d,  $J = 6.2$ , 1H), 1.62 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 0.81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  200.3, 131.8, 130.6, 128.8, 128.7, 128.6, 72.5, 71.0, 69.8, 68.7, 64.8, 40.1, 37.9, 29.6, 10.4; <sup>31</sup>P NMR (161.97 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  29.07. MS-ESI<sup>+</sup>: m/z 512.1 [M+H]<sup>+</sup>.

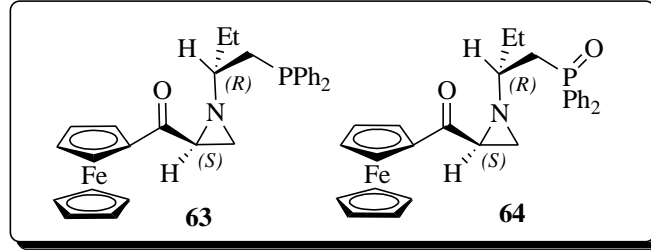
### 3.2.4. Tosilli Aziridin Ketonların (60) Sentezi ve Karakterizasyonu



Aziridin **58** (920 mg, 2.81 mmol) DCM (0.5M) çözüldükten sonra oda sıcaklığında Et<sub>3</sub>N (0.585 mL, 4.22 mmol) eklendi. Daha sonra bu karışıma p-toluensulfonil klorid (802,13 mg, 4.22 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında bir gece karıştırılmaya bırakıldı. İTK kontrolü yapılarak başlangıç maddesinin bittiği görüldü. Sonra tepkime karışımı DCM (15) ve su (15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu sonra süzüldü ve DCM uçuruldu. Elde edilen karışım 1:2 hekzan-EtOAc çözügen sisteminde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

**60**:  $R_f = 0.68$ , 1:2 hekzan-EtOAc;  $[\alpha]_D^{22} = +95.7$  ( $c$  0.98, DCM); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.17 (s, 5H), 4.11 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (bs, 1H), 1.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.83 (pentet,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 1.66–1.55 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  199.4, 144.7, 133.1, 129.9, 128.3, 78.2, 72.5, 71.9, 69.8, 69.4, 68.7, 40.2, 35.6, 24.9, 21.6, 10.0; IR (neat) cm<sup>-1</sup> 2925, 1657, 1460, 1360, 1177, 1259, 1100, 840, 820. MS-ESI<sup>+</sup>:  $m/z$  482.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### 3.2.5. Fosforlu Aziridin Ketonlarının Sentezi (63, 64) ve Karakterizasyonu



Bileşik **60** (856 mg, 1.78 mmol ) THF (5 mL, Na-benzofenonda kurutulmuş) de çözünerek -78 °C'ye soğutuldu. Sonra bu sıcaklıkta potasyumdifenilfosfit (4 mL, 0.5M toluen içerisinde) yavaş yavaş eklendi. Bir saat sonra İTK kontrolü yapılarak başlangıç maddesinin bittiği görüldü. Sonra karışım hemen azot altında 5:1 hekzan-EtOAc çözgen sistemi ile hazırlanmış bazik alimüna flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Daha sonra çözücü uçuruldu ve saf olarak **63** (661 mg) 75 % verimle elde edilmiştir. Bununla birlikte okside olmuş ürün **64**'de ayrıca izole edilmiştir. Ürün **63**havaya açık bırakıldığında tamamı ürün **64**'e dönüşmektedir.

**63**:  $R_f=0.73$ , 1:1 hekzan: EtOAc, İTK için plaka önce Et<sub>3</sub>N'den geçirilmiştir; donma noktası 145–146°C;  $[\alpha]_D^{22} = +45.9$  ( $c$  1.0, DCM); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.45 (m, 4H), 7.34 (m, 6H), 4.84 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.19 (s, 5H), 2.44 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.81 (pentet,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.61 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 1.51 (sextet,  $J = 6.3$ , 1H), 1.01 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201.5, 140.4–140.2 (C<sub>arom</sub>), 134.4–134.0 (C<sub>arom</sub>), 130.2–129.9, 79.7, 73.8, 71.3, 70.9, 70.0 ( $J_{C,P} = 15$  Hz), 43.9, 37.5, 34.7 ( $J_{C,P} = 14$  Hz), 29.8 ( $J_{C,P} = 8$  Hz), 11.3; <sup>31</sup>P NMR (161.97 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -21.9; IR (neat) cm<sup>-1</sup> 3067, 2964, 1656, 1453, 1254, 853, 822, 746, 700. Teorik Hesaplanan Elemental Analizler: C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>FeNOP: C, 70.31; H, 6.10; N, 2.83;

Bulunan Elemental Analizler: C, 70.12; H, 6.08; N, 2.74. MS-ESI<sup>+</sup>: m/z 496.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**64:**  $R_f = 0,35$ , 1:1 hekzan: EtOAc, İTK için plaka önce Et<sub>3</sub>N den geçirilmiştir; 160°C;  $[\alpha]_D^{22} = +75.8$  (c 1.0, DCM); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.86 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.50 (m, 6H), 4.82 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.17 (s, 5H), 2.76–2.59 (m, 3H), 2.15 (septet,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 1.90 (bs, 1H), 1.83 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 1.69 (quintet,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  199.6, 134.6–128.6 (C<sub>arom</sub>), 78.3, 72.5, 69.8, 69.2, 64.5, 43.0, 36.0, 34.3 ( $J_{C,P} = 70$  Hz), 28.9, 9.7; <sup>31</sup>P NMR (161.97 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  28.9; IR (neat) cm<sup>-1</sup> 3070, 2977, 1655, 1448, 1255, 1204, 831, 820, 760, 712. Teorik Hesaplanan Elemental Analizler: C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>FeNO<sub>2</sub>P: C, 68.11; H, 5.91; N, 2.74; Bulunan Elemental Analizler: C, 68.26; H, 6.13; N, 2.72. MS-ESI<sup>+</sup>: m/z 512.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### 3.3. Katalitik Asimetrik Etil Katılma Tepkimesi için Genel Prosedür

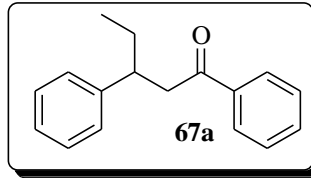
#### 3.3.1. Genel Bilgi

Bütün tepkimeler azot ve argon gazı altında gerçekleştirildi. Cam malzemeler etüvde kurutulduktan sonra kullanıldı. DCE kullanılmadan önce CaCl<sub>2</sub> ilave edilip distillenerek kuru bir şekilde kullanıldı. Elde edilen ürünlerin saflaştırma işlemleri flaş kolon kromatografisi ile silika jel 60 da (Merck, 230- 400 mesh ASMT) yapıldı. İTK analizleri 250  $\mu$ m Silica Gel 60 F254 plakalarıyla yapıldı. 254 nm'de UV

lambası ile İTK' ye bakıldı. Enantiomerik seçicilik (ee) kiral HPLC kullanılarak kiral sabit faz içeren Daicel Chiralcel AD, Daicel Chiralcel OD-H kolonları kullanılarak yapıldı. Hareketli faz olarak i-PrOH- hekzan çözücü sistemi kullanıldı.

Kiral ligand (5mg, % 2,5) ve bakır triflat (2,17mg, % 1,5) 0,88 mL DCE' da çözerek 15dk. karıştırılmaya bırakıldı. Aynı bir balonda enon (0,4mmol, 83,4mg) DCE (350µL)'de çözerek bakır-ligand çözeltisi balona eklendi. Sonra sıcaklık -20 °C' düşürüldü. -20 °C'de Et<sub>2</sub>Zn (0,5mL, toluende 1.0M) eklendi ve 3–4 saat karışmaya bırakıldı. Tepkime amonyum klorür çözeltisi eklenerek sonlandırıldı. Dietileter eklenerek iki faz ayrıştırıldı. Su fazı eterle ekstrakt edildi. Birleştirilen organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Saflaştırma işlemi flaş kolon kromatografisi ile yapıldı (silika jel, 20:1, hekzan-EtOAc).

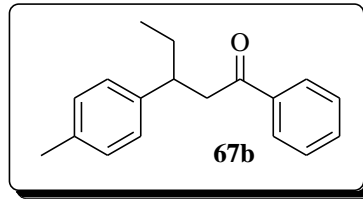
### 3.3.2. 1,3-Diphenyl-1-pentan-1-one (67a) (Çizelge 3.5, Sıra:1 )



İzole verim % 88, HPLC analiziyle (Chiralcel AD kolon 1 mL/dk, 95,5 i-PrOH: hekzan) bulunan ee %.88 Yürüme zamanları 8,5 dk. [ major (*R*) enantiyomeri] ve dk. 7,04 [minor (*S*) enantiyomeri ].  $[\alpha]_D = -1,68$ . Bu sonuç literatürdeki değerle uyumludur.<sup>(39)</sup> <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 300 MHz)  $\delta$ : 0.80 (t, J = 7.5 Hz, Me), 1.61–1,82 (m, 2H), 3.20–3.29 (m, 3H), 7.16–7.31 (m, 5H), 7.40–7.45

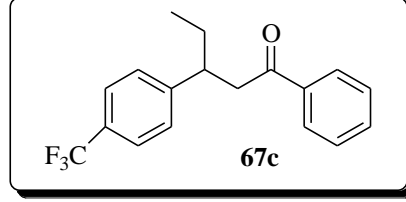
(m, 2H), 7.50–7.56 (m, 1H), 7.89–7.92 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TMS, 75 MHz)  
 $\delta$ : 12.11, 29.21, 42.97, 45.59, 126.25, 127.63, 128.04, 128.39, 128.51, 132.91,  
137.19, 144.64, 199.19

### 3.3.3. 1-Phenyl-3-p-tolylpentan-1-one (67b) (Çizelge 3.5, Sıra: 2 )



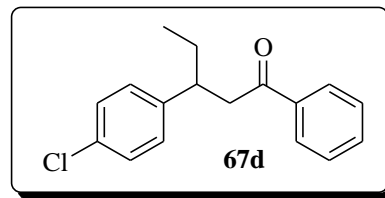
İzole verim % 79, HPLC analiziyle (Chiralcel AD kolon, 1 mL/dk, 95:5 i-PrOH:hekzan) bulunan ee 88 %. Yürüme zamanları 8,9 dk. [ major enantiyomeri ] ve 6,6 dk. [ minor enantiyomeri ].  $[\alpha]_{\text{D}} = -3,81$ . Bu sonuç literatürdeki değerle uyumludur. <sup>(39)</sup>  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,8–7,7 (d,  $J=7.14$ , CH),  $\delta$  7,42–7,39 (t,  $J=7.29$ , 1H, CH),  $\delta$  7,33–7,29 (t,  $J=7.79$ , 2H, CH),  $\delta$  7,00–6,94 (q,  $J=6.05$ , 4H, CH),  $\delta$  3,38–3,33 (q,  $J=7.00$ , 1H, CH),  $\delta$  2,23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  1,72–1,66 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ),  $\delta$  1,56–1,48 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ),  $\delta$  1,13–1,09 (t,  $J=7.00$ , 1H,  $\text{CH}_2$ ),  $\delta$  0,74–0,71 (t,  $J=7.3$ , 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{CCl}_4$ )  $\delta$ : 197.8, 141.5, 137.47, 135.28, 132.47, 129.05, 128.33, 128.05, 127.45.

### 3.3.4. 3-(4-(Trifluoroethyl) phenyl)-1-phenylpentanone (67c) (Çizelge3.5, Sıra:3)



İzole verim 96 %, HPLC analiziyle (Chiralcel AD kolon, 1 mL/dk, 95:5 i-PrOH:hekzan) bulunan ee 82 %. Yürüme zamanları 8,2 dk. [ major enantiyomeri] ve 6.3 dk. [minor enantiyomeri ].  $[\alpha]_D = 7,70$ . Bu sonuç literatürdeki değerle uyumludur. <sup>(39)</sup> <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.92–7.87 (m, 2H), 7.57–7.50 (m, 3H),  $\delta$  7.46–7.40 (m, 2H),  $\delta$  7.37–7.32 (d, J=8 Hz,2H),  $\delta$  3.38–3.24 (m, 3H),  $\delta$  1.88–1.76 (m, 1H),  $\delta$  1.72–1.59 (m, 1H),  $\delta$  0.81 (t, J = 7,4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 198.5, 148.8, 137.0, 133.1, 128.6, 128.0, 127.9, 125.3 (q, J = 38.3 Hz), 45.1,42.6, 29.1, 11.9

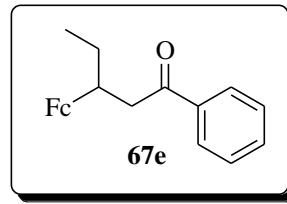
### 3.3.5. 3-(4-Chlorophenyl)-1-phenylpentan-1-one (67d) (Çizelge 3.5, Sıra: 4)



İzole verim 88 %, HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon, 0.5 mL/dk, 98:2 i-PrOH:hekzan) bulunan ee 86 %. Yürüme zamanları 28,4 dk. [ major (R)-

enantiyomeri] ve 26,9 dk. [minor (*S*)-enantiyomeri ].  $[\alpha]_D = 0,61$ . Bu sonuç literatürdeki değerle uyumludur. <sup>(39)</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.92–7.87 (m, 2H),  $\delta$  7.57–7.52 (m, 1H),  $\delta$  7.46–7.40 (m, 2H),  $\delta$  7.27–7.22 (m, 2H),  $\delta$  7.18–7.13 (m, 2H),  $\delta$  3.31–3.18 (m, 3H),  $\delta$  1.83–1.70 (m, 1H),  $\delta$  1.68–1.55 (m, 1H),  $\delta$  0.80 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 198.8, 143.1, 137.1, 133.0, 131.8, 129.0, 128.6, 128.5, 128.0, 45.4, 42.3, 29.2, 12.0.

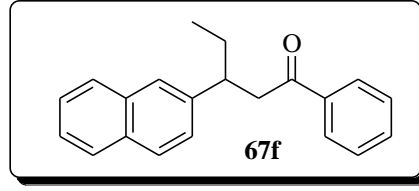
### 3.3.6. 3-Ferrocenyl-1-phenylpentan-1-one (67e) (Çizelge 3.5, Sıra: 5)



İzole verim 83 %, HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon, 1 mL/dk, 98:2 i-PrOH:hekzan) bulunan ee 92 %. Yürüme zamanları 13,8 dk. [ major enantiyomeri] ve 14,7 dk. [minor enantiyomeri ].  $[\alpha]_D = 67$ . Bu sonuç literatürdeki değerle uyumludur. <sup>(39)</sup> <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 20 °C):  $\delta$  8.01–7.97 (m, 2H),  $\delta$  7.60–7.45 (m, 3H),  $\delta$  4.10 (s, 5H),  $\delta$  4.09–4.02(m, 4H),  $\delta$  3.32 (dd,  $3J_{HH} = 16.5$  ve 5.5 Hz, 1H),  $\delta$  3.24 (dd,  $3J_{HH} = 16.2$  ve 7.4 Hz, 1H),  $\delta$  3.18–3.12 (m, 1H), 1.64–1.54 (m, 2H),  $\delta$  0.87 (t,  $3J_{HH} = 7.5$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 20 °C)  $\delta$ : 200, 137,6, 133.2, 128.8, 128.3, 94.2, 68.6, 67.8, 67.3, 67.2, 66.7, 44.4, 35.7, 29.4, 11.9.

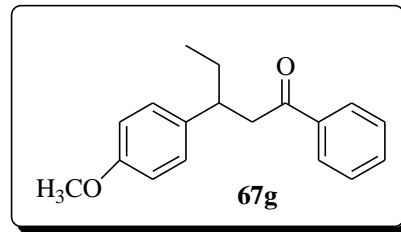


### 3.3.7. 3-(Naphthalen-2-yl)-1-phenylpentan-1-one (67f) (Çizelge 3.5, Sıra: 6)



İzole verim 59 %, HPLC analiziyle (Chiralcel AD kolon, 0.5 mL/dk, 95:5 i-PrOH:hekzan) bulunan ee 90 %. Yürüme zamanları 29.1 dk. [ major enantiyomeri] ve 22,9 dk. [minor enantiyomeri ].  $[\alpha]_D = 9,10$ . Bu sonuç literatürdeki değerle uyumludur. <sup>(39)</sup> <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H),  $\delta$  1.54–1.77 (m, 1H),  $\delta$  1.79-1.91 (m, 1H),  $\delta$  3.21-3.32 (m, 2H),  $\delta$  3.35-3.44 (m, 1H),  $\delta$  7.35-7.42 (m, 4H),  $\delta$  7.47 (t, J = 7.3 Hz, 1H),  $\delta$  7.62 (s, 1H),  $\delta$  7.74 (d, J = 8.2 Hz, 3H),  $\delta$  7.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 12.23, 29.13, 43.06, 45.63, 125.22, 125.84 (2C), 126.24, 127.57, 127.63, 128.06, 128.13, 128.44, 132.42, 132.71, 133.62, 137.38, 142.03, 198.

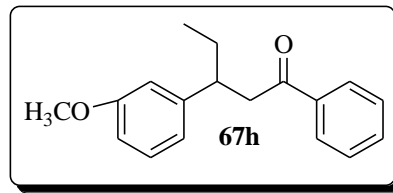
### 3.3.8. 3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylpentan-1-one (67g) (Çizelge 3.5, Sıra: 7)



İzole verim 91 %, HPLC analiziyle (Chiralcel AD kolon, 1 mL/dk, 95:5 i-PrOH:hekzan) bulunan ee 72 %. Yürüme zamanları 13,2 dk. [ major (R)-

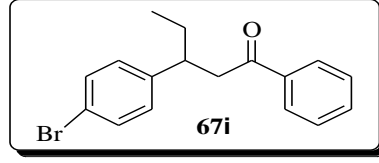
enantiyomeri] ve 9.1 dk. [minor (*S*)-enantiyomeri ].  $[\alpha]_D = -6,44$ . Bu sonuç literatürdeki değerle uyumludur. <sup>(39)</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.91–7.88 (m, 2H),  $\delta$  7.55–7.51 (m, 1H),  $\delta$  7.45–7.41 (m, 2H),  $\delta$  7.16–7.12 (m, 2H),  $\delta$  6.84–6.81 (m, 2H),  $\delta$  3.77 (s, 3H), 3.26–3.15 (m, 3H),  $\delta$  1.81–1.71 (m, 1H),  $\delta$  1.66–1.55 (m, 1H),  $\delta$  0.80 (t,  $j=7.6$ Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 199.38, 158.01, 137.37, 136.71, 132.83, 128.49, 128.06, 113.81, 55.20, 45.84, 42.30, 29.35, 12.05 ppm.

### 3.3.9. 3-(3-methoxyphenyl)-1-phenylpentan-1-one (67h) (Çizelge 3.5, Sıra: 8 )



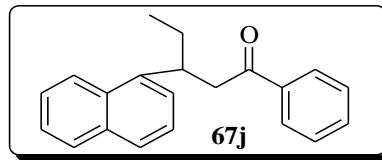
İzole verim 90 %, HPLC analiziyle (Chiralcel AD kolon, 1 mL/dk, 95:5 i-PrOH:hekzan) bulunan ee 89 %. Yürüme zamanları 20,1 dk. [ major (*R*)-enantiyomeri] ve 17 dk. [minor (*S*)-enantiyomeri ].  $[\alpha]_D = 0,78$ . Bu sonuç literatürdeki değerle uyumludur. <sup>(39)</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.92–7.89 (m, 2H),  $\delta$  7.56–7.51 (m, 1H),  $\delta$  7.45–7.41 (m, 2H),  $\delta$  7.23–7.19 (m, 1H),  $\delta$  6.84–6.71 (m, 3H),  $\delta$  3.79 (s, 3H),  $\delta$  3.31–3.18 (m, 3H),  $\delta$  1.82–1.72 (m, 1H),  $\delta$  1.68–1.57 (m, 1H),  $\delta$  0.81 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 199.17, 159.65, 146.44, 137.33, 132.86, 129.33, 128.51, 128.05, 120.06, 113.69, 111.28, 55.12, 45.56, 43.07, 29.12, 12.05 ppm

**3.3.10. 3-(4-bromophenyl)-1-phenylpentan-1-one (67i)** (Çizelge 3.5, Sıra: 9 )



İzole verim 81 %, HPLC analiziyle (Chiralcel AD kolon, 1 mL/dk, 95:5 i-PrOH:hekzan) bulunan ee 90 %. Yürüme zamanları 29 dk. [ major enantiyomeri] ve 23 dk. [minor enantiyomeri ].  $[\alpha]_D = 3,33$ . Bu sonuç literatürdeki değerle uyumludur.  $^{(17)}$   $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TMS, 300 MHz)  $\delta$  0.82 (t, J = 7.2 Hz, Me),  $\delta$  1.62–1.83 (m, 2H),  $\delta$  3.20–3.29 (m, 3H),  $\delta$  7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H),  $\delta$  7.40–7.48 (m, 4H),  $\delta$  7.54–7.59 (m, 1H),  $\delta$  7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TMS, 75 MHz)  $\delta$  12.05, 29.19, 42.33, 45.26, 119.88, 127.98, 128.56, 129.44, 131.42 133.04, 137.01, 143.68, 198.68.

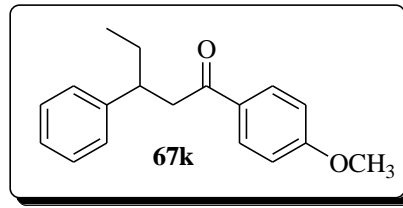
**3.3.11. 3-(Naphthalen-1-yl)-1-phenylpentan-1-one (67j)** (Çizelge 3.5, Sıra: 10 )



İzole verim 75 %, HPLC analiziyle (Chiralcel AD kolon, 1 mL/dk, 95:5 i-PrOH:hekzan) bulunan ee 75 %. Yürüme zamanları 8,9 dk. [ major enantiyomeri] ve

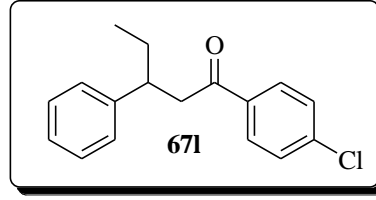
6,6 dk. [minor enantiyomeri ].  $[\alpha]_D = 47$ . Bu sonuç literatürdeki değerle uyumludur. <sup>(39)</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.24 (d, J = 8,3 Hz, 1H),  $\delta$  7.94–7.88 (m, 2H),  $\delta$  7.87–7.82 (m, 1H),  $\delta$  7.71 (d, J = 1.7, 7.3, 1H),  $\delta$  7.55–7.37 (m, 7H),  $\delta$  4.32–4.20 (m, 1H),  $\delta$  3.45–3.31 (m, 2H),  $\delta$  2.00–1.80 (m, 2H),  $\delta$  0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 199.2, 141.0, 137.2, 134.0, 132.9, 132.1, 128.9, 128.5, 128.0, 126.7, 125.9, 125.4, 123.4, 45.4, 28.6, 12.0

### 3.3.12. 1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylpentan-1-one (67k) (Çizelge 3.5, Sıra: 11 )



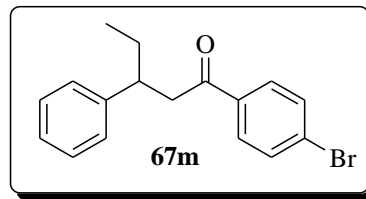
İzole verim 91 %, HPLC analiziyle (Chiralcel AD kolon, 1 mL/dk, 95:5 i-PrOH:hekzan) bulunan ee 84 %. Yürüme zamanları 11,9 dk. [ major enantiyomeri] ve 10.6 dk. [minor enantiyomeri ].  $[\alpha]_D = 5,29$ . Bu sonuç literatürdeki değerle uyumludur. <sup>(17)</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.91–7.87 (m, 2H),  $\delta$  7.30–7.16 (m, 5H),  $\delta$  6.92–6.88 (m, 2H),  $\delta$  3.86 (s, 3H),  $\delta$  3.25–3.17 (m, 3H),  $\delta$  1.81–1.73 (m, 1H),  $\delta$  1.67–1.56 (m, 1H),  $\delta$  0.80 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 197.75, 163.32, 144.81, 130.41, 130.31, 128.34, 127.62, 126.18, 113.63, 55.39, 45.24, 43.21, 29.15, 12.03 ppm

**3.3.13. 1-(4-chlorophenyl)-3-phenylpentan-1-one (67l)** (Çizelge 3.5, Sıra: 12)



İzole verim 88 % , HPLC analiziyle (Chiralcel AD kolon, 1 mL/dk, 95:5 i-PrOH:hekzan) bulunan ee 70 %. Yürüme zamanları 39 dk. [ major enantiyomeri] ve 30,6 dk. [minor enantiyomeri ].  $[\alpha]_D = 0,0053$ . Bu sonuç literatürdeki değerle uyumludur.<sup>(31)</sup>  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85–7.78 (m, 2H),  $\delta$  7.41–7.35 (m, 2H),  $\delta$  7.31–7.14 (m, 5H), 3.30–3.14 (m, 3H),  $\delta$  1.83–1.72 (m, 1H),  $\delta$  1.70–1.58 (m, 1H),  $\delta$  0.80 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 198.0, 144.3, 139.2, 135.5, 129.4, 128.8, 128.4, 127.5, 126.3, 45.5, 43.0, 29.2, 12.0

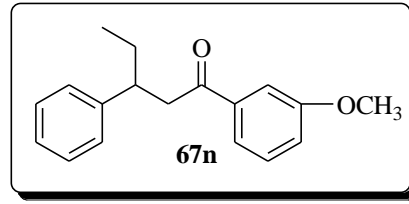
**3.3.14. 1-(4-bromophenyl)-3-phenylpentan-1-one (67m)** (Çizelge 3.5, Sıra: 13)



İzole verim 84 % , HPLC analiziyle (Chiralcel AD kolon, 1 mL/dk, 95:5 i-PrOH:hekzan) bulunan ee 70 %. Yürüme zamanları 42,6 dk. [ major enantiyomeri] ve 33,4 dk. [minor enantiyomeri ].  $[\alpha]_D = 0,0046$ . Bu sonuç literatürdeki değerle

uyumludur.<sup>(46)</sup> <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 300 MHz)  $\delta$  = 0.80 (t, J = 7.2 Hz, Me), 1.62-1.82 (m, 2H), 3.16-3.29 (m, 3H), 7.16-7.32 (m, 5H), 7.57 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 12.9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 75 MHz)  $\delta$  = 12.03, 29.13, 42.92, 45.45, 126.27, 127.50, 127.96, 128.35, 129.50, 131.70, 135.79, 144.28, 198.08

**3.3.15. 1-(3-methoxyphenyl)-3-phenylpentan-1-one (67n)** (Çizelge 3.5, Sıra: 14 )



İzole verim 80 %, HPLC analiziyle (Chiralcel AD kolon, 1 mL/dk, 95:5 i-PrOH:hekzan) bulunan ee 72 %. Yürüme zamanları 32,7 dk. [ major enantiyomeri] ve 29.3 dk. [minor enantiyomeri ].  $[\alpha]_D = -0,0048$ . Bu sonuç literatürdeki değerle uyumludur. <sup>(46)</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.50–7.06 (m, 9H),  $\delta$  3.83 (s, 3H),  $\delta$  3.31–3.21 (m, 3H),  $\delta$  1.83-1.73 (m, 1H),  $\delta$  1.70-1.59 (m, 1H),  $\delta$  0.81 (t, J=7.2Hz,3H)ppm <sup>13</sup>CNMR (100MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 199.04, 159.82, 144.67, 138.71, 129.47, 128.40, 127.63, 126.26, 120.69, 119.41, 112.33, 55.41, 45.72, 43.11,29. 22, 12.05

## SONUÇ

Bu çalışma ile konjuge katılmalar için yeni bir kiral ligand (P-FAM **63**) geliştirilmiştir. Yapılan asimetrik etil katılmalarında ürünlerin stereoizomerik saflığının yüksek olduğu görülmüştür (70–92 %). Ayrıca verimlerin de daha önce yapılan çalışmalar ile mukayese edildiğinde oldukça yüksek olduğu görülmüştür (59–96 %).

Optimizasyon deneylerinde metal tuzları ( $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{CuCl}$  gibi), çözügen, sıcaklık, kiral katalizör ligand miktarı taraması gibi bütün değişkenler literatürdeki çalışmalar dikkate alınarak yapılmıştır. Asimetrik tepkimelerde kullanılan kiral ligand miktarı oldukça önemlidir. Bu çalışmada da 2.5 % ligand miktarı oldukça iyi bir katalizör oranıdır. Tepkimelerde kullanılan metal ( $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ) miktarının da (1.5 %), ligand oranından bile düşük olması katalizörün başarı ile çalıştığını göstermektedir. Ligandımızın tek dezavantajı ikinci kez kullanılamamasıdır. Çünkü hava ile temasında oksitlenmektedir. Genellikle oksitlenme asimetrik tepkimenin flash kolon aşamasında olmaktadır.

Sonuç olarak asimetrik konjuge katılmalar için fosfor, ferrosen, aziridin içeren kiral iyi bir katalizör geliştirilmiştir. Birçok (14 tane)  $\alpha,\beta$ -Doymamış ketonlarda katalizörümüz başarı ile asimetrik etil katılması gerçekleştirmiştir. Diğer konjuge asimetrik katılmalar için potansiyel bir kiral katalizördür.

## KAYNAKLAR

1. G. Solomons, C. Fryhle, Organic Chemistry, John Wiley High Education, New York, 2006.
2. R. Noyori, M. Kitamura, Angew. Chem, Int. Ed. Engl., **30**, 49(1991).
3. K. Soai, S. Niva, Chem. Rev., **92**, 833(1992).
4. L. Pu, H.-B. Yu, Chem. Rev., **101**, 757(2001).
5. E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Comprehensive Asymmetric Catalysis, Springer, Heidelberg, 1999.
6. B. List, Tetrahedron, **58**, 5573(2002).
7. J. Jones, Asymmetric Synthesis, Morrison J.D. Education, Orlando, 1985.
8. G. Helmchen, R. Kongre, J. Weetman, Modern Synthetic Methods, Scheffold R. Education, Berlin, 1986.
9. T. L. Ho, Enantioselective Synthesis Natural Products From Chiral Terpenes, John Wiley, New York, 1992.
10. G. Nicolosi, A. Patti, R. Morrone, M. Piattelli, Tetrahedron: Asymmetry, **5**, 1639(1994).
11. A. Alexakis, J. Vastra, J. Burton, C. Benhaim, P. Mangeney, Tetrahedron Lett., **39**, 7869(1998).
12. A. Alexakis, J. Vastra, J. Burton, C. Benhaim, P. Mangeney, Tetrahedron: Asymmetry, **4**, 2427(1993).
13. G. Delapierre, T. Constantieux, J. M. Brunel, G. Buono, Eur. J. Org. Chem., **107**, 2507(2000).
14. K. Kawamura, H. Fukuzawa, M. Hayashi, Org. Lett., **10**, 3509(2008).
15. R. Shintani, G. C. Fu, Org. Lett., **4**, 3699(2002).
16. Y. Hu, X. Liang, J. Wang, Z. Zheng, X. Hu, J. Org. Chem., **68**, 4542(2003).
17. M. Shi, C.-J. Wang, W. Zhang, Chem. Eur. J., **10**, 5507(2004).

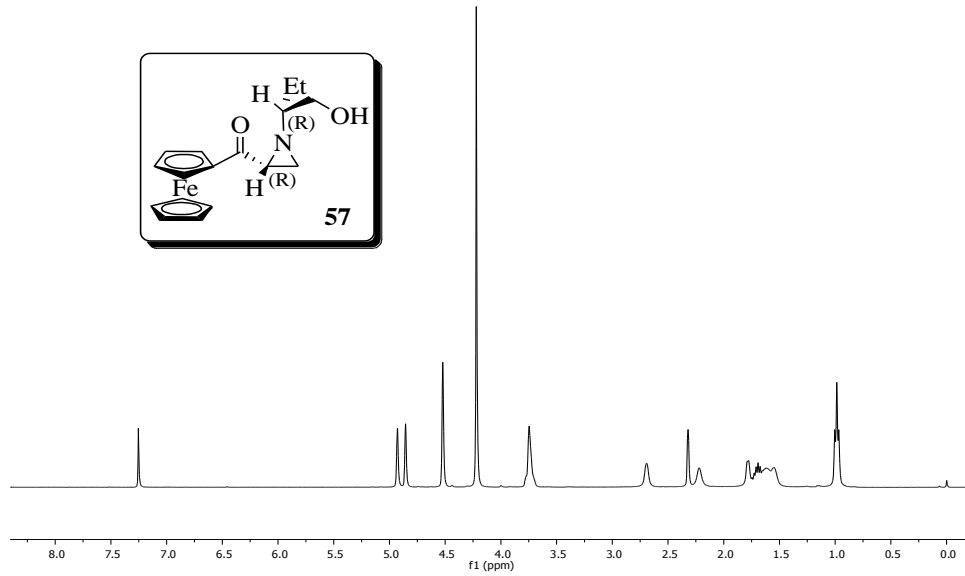


18. F. Boeda, D. Rix, H. Clavier, C. Crevisy, M. Mauduit, *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 2726(2006).
19. Y. Hu, X. Liang, J. Wang, Z. Zheng, X. Hu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 3907(2003).
20. J. M. Garcia, A. Gonzalez, B. G. Kardak, J. M. Odriozola, M. Oiarbide, J. Razkin, C. Palomo, *Chem. Eur. J.*, **14**, 8768(2008)
21. B. Macia, M. A. Fernandez-Ibanez, N. Mrcsic, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 1877(2008).
22. L.-T. Liu, M.-C. Wang, W.-X. Zhao, Y.-L. Zhou, X.-D. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 136(2006).
23. Y. Takahashi, Y. Yamamoto, K. Katagiri, H. Danjo, K. Yamaguchi, T. J. Imamoto, *Org. Chem.*, **70**, 9009(2005).
24. A. Alexakis, D. Polet, S. Rosset, S. March, *J. Org. Chem.*, **69**, 5660(2004).
25. P. Scafato, S. Labano, G. Cunsolo, C. Rosini, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 3873(2003).
26. C. Bolm, M. Ewald, M. Felder, *Chem. Ber.*, **125**, 1205(1992).
27. C. Bolm, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 701(1991).
28. I. Wakimoto, Y. Tomioka, Y. Kawanami, *Tetrahedron*, **58**, 8095(2002).
29. M. Uemura, R. Miyake, K. Nakayama, Y. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 713(1992).
30. N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 1433(1998).
31. A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.*, **12**, 3221(2002).
32. B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.*, **33**, 346(2000).
33. E. J. Corey, R. Naef, f.-J. Hannon, *Am. Chem. Soc.*, **108**, 7114(1986).
34. T. Mukaiyama, M. Tamura, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, 1017(1986).
35. J. Spieler, O. Huttenloch, H. Waldmann, *Eur. J. Org. Chem.*, 391(2000).
36. A. Bulut, A. Aslan, E. C. Izgu, O. Dogan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 1013(2007).

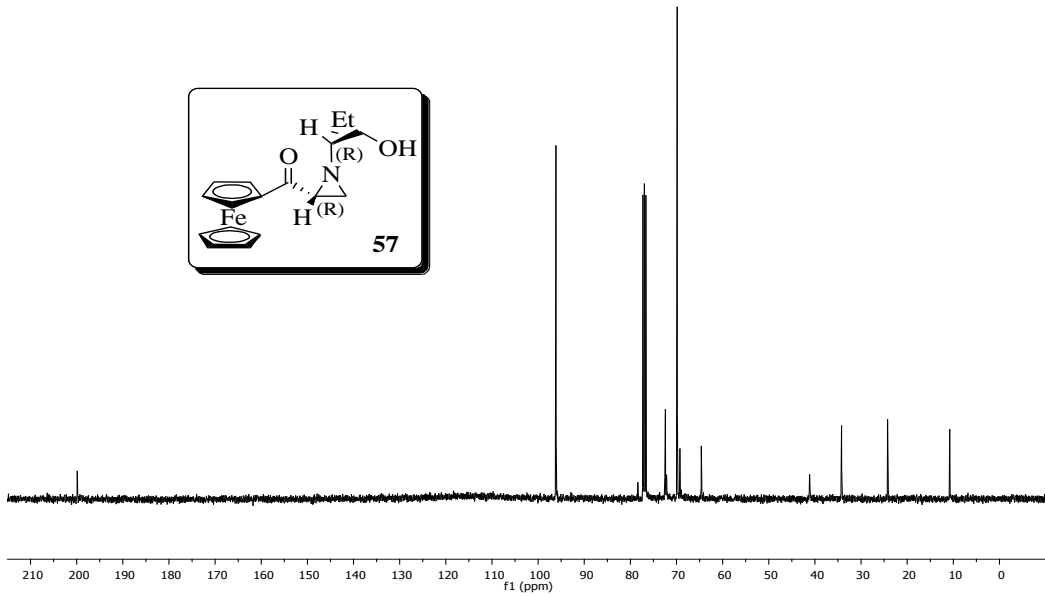
37. O. Dogan, H. Koyuncu, P. Garner, A. Bulut, Wj. Youngs, M. Panzner, *Org. Lett.*, **8**, 4690(2006).
38. H. Koyuncu, O. Dogan, *Org. Lett.*, **9**, 3477(2007).
39. A. Bulut, A. Aslan, O. Dogan, *J. Org. Chem.*, **73**, 7373(2008).
40. A. Isleyen, O. Dogan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 679(2007).
41. S. Eröksüz, Azometin İlürlerin Asimetrik 1,3-Dipolar Halkasal Katılma Tepkimeleri İçin Yeni Bir P-FAM-Gümüş Katalizörü, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Ankara, 2008.
42. O. Dogan, V. Senol, S. Zeytinci, H. Koyuncu, A. Bulut, *I. Organomet. Chem.*, **690**, 430(2005).
43. O. Dogan, S. Zeytinci, A. Bulut, *Synth. Commun.*, **35**, 1067(2005).
44. N.H. Cromwell, R.D. Babson, C.E. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 312(1943)
45. G.-D. Williams, C.-E. Wade, G.-J. Clarkson, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 664(2007).
46. X.-W. Wu, T. Zhang, K. Yuan, X.-L. Hou, *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 2357(2004).

## EK A

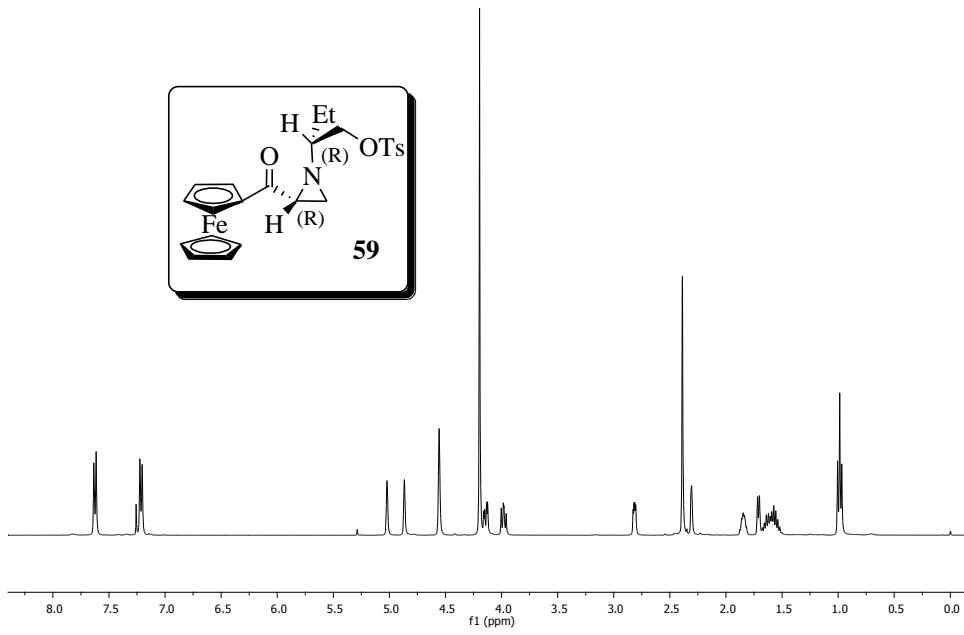
### A- Bileşiklerin NMR Spektrumları ve HPLC Kromatogramları



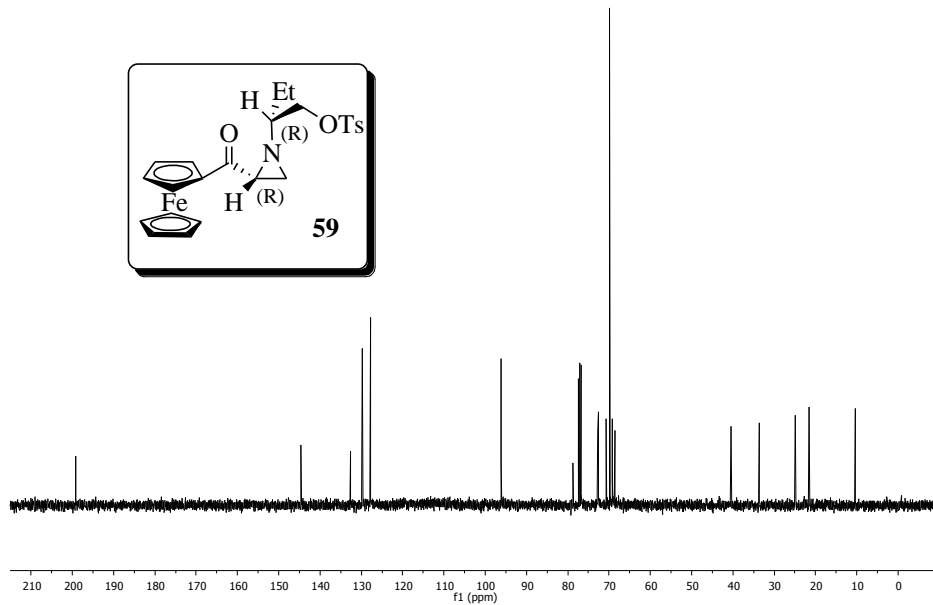
Ek A.1. Bileşik 57'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



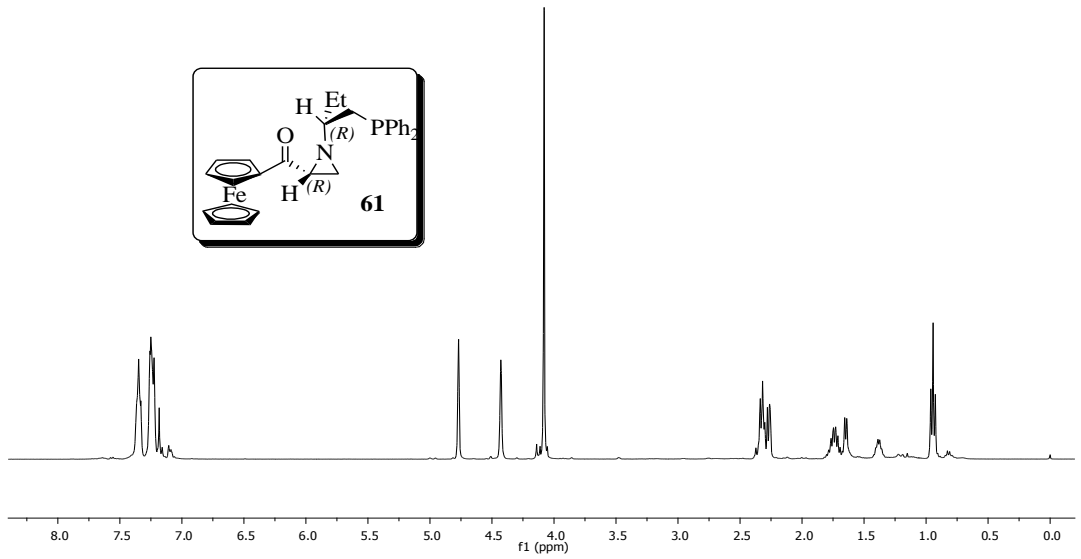
Ek A.2. Bileşik 57'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu



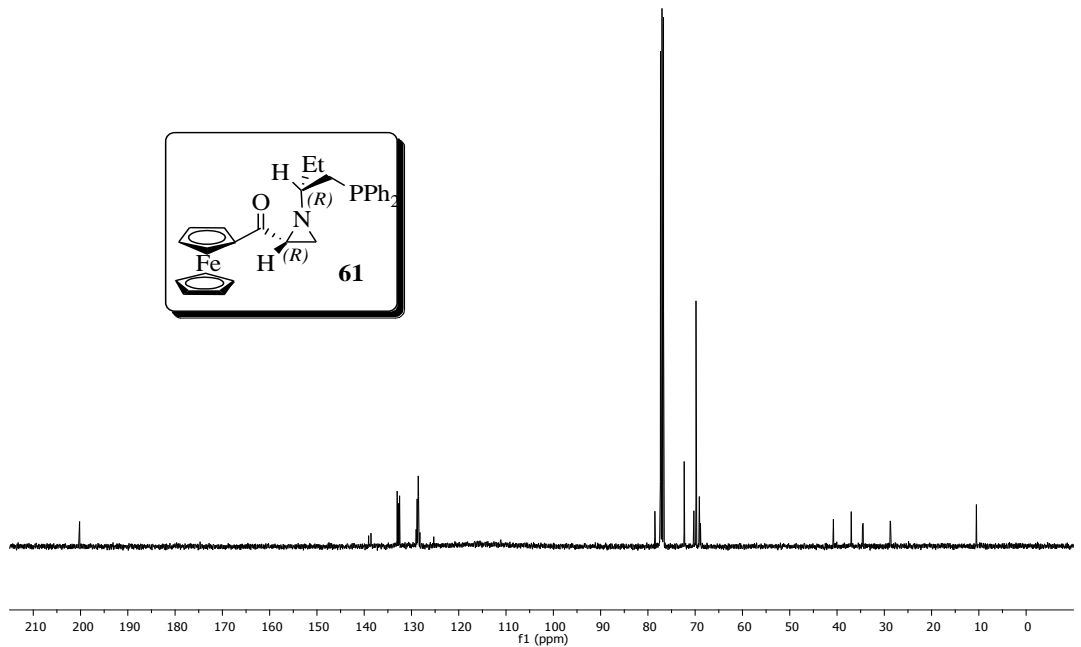
Ek A.3. Bileşik 59'un  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



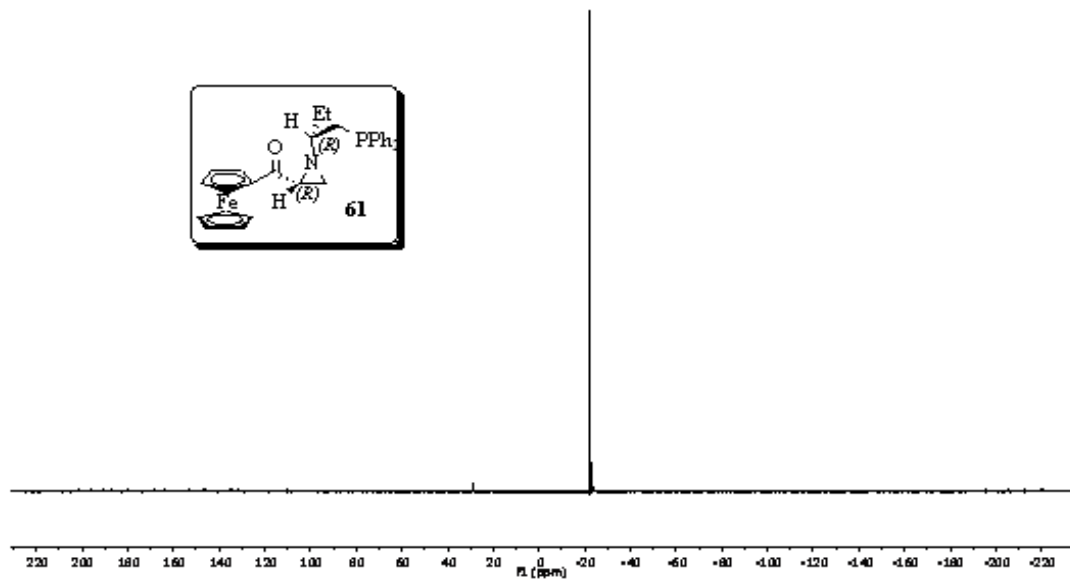
Ek A.4. Bileşik 59'un  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



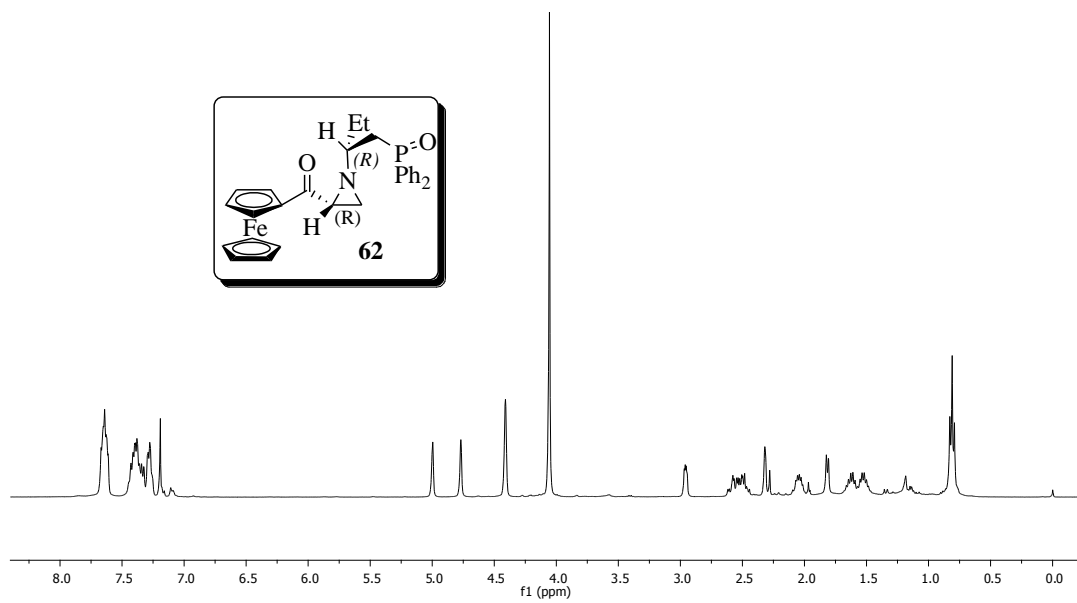
Ek A.5. Bileşik **61**'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



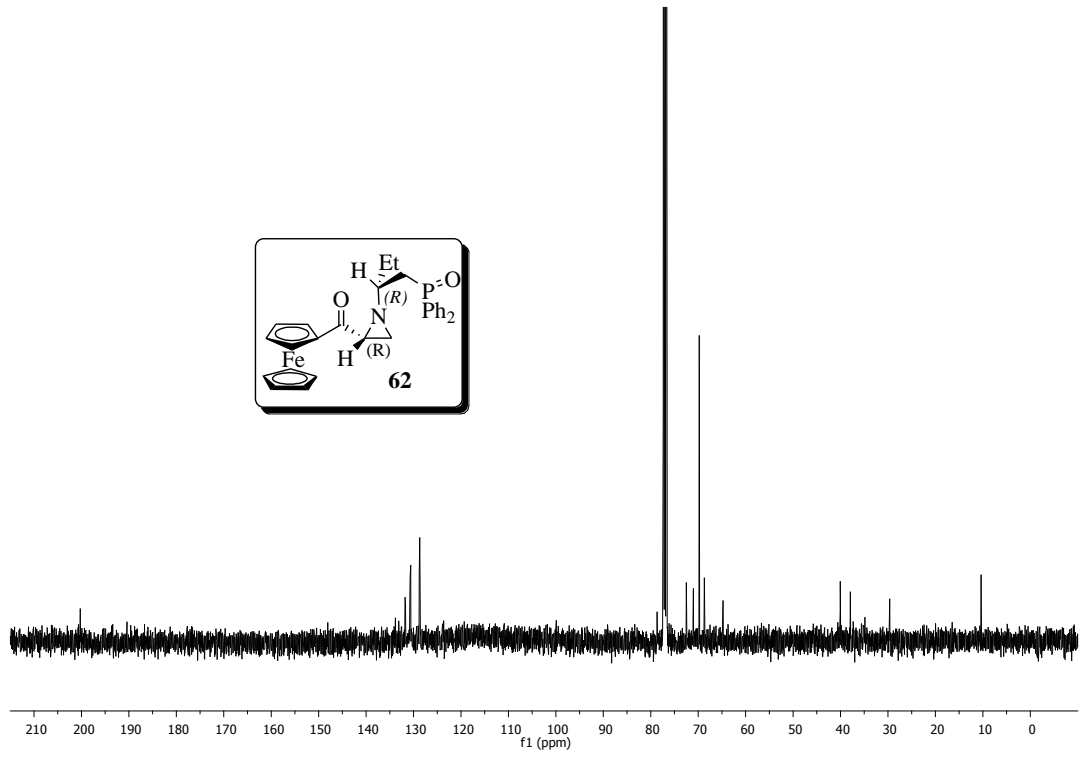
Ek A.6. Bileşik **61**'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



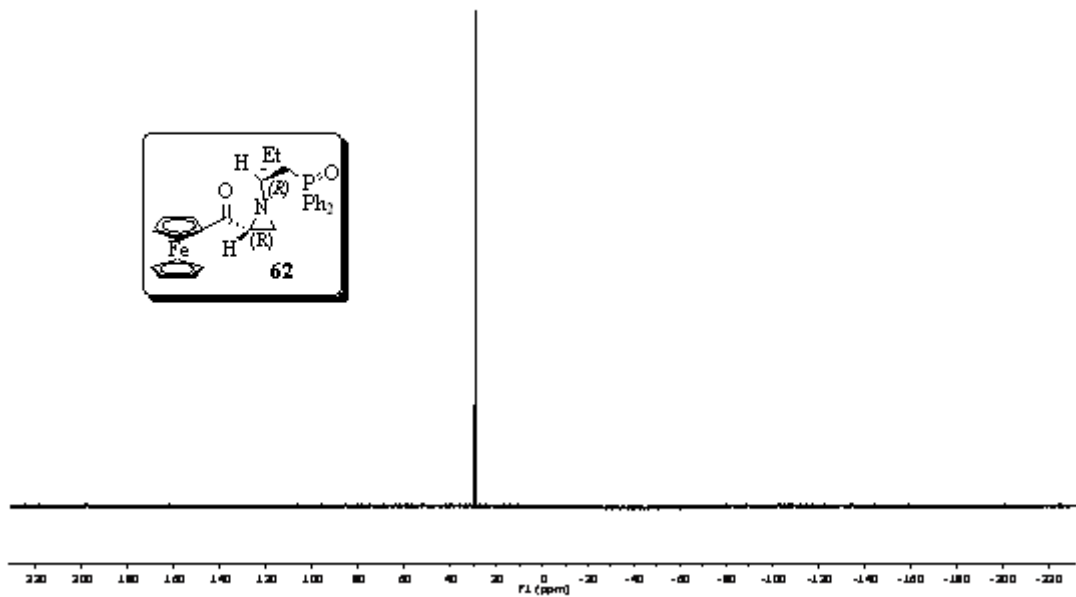
Ek A.7. Bileşik **61**'in  $^{31}\text{P}$ -NMR spektrumu



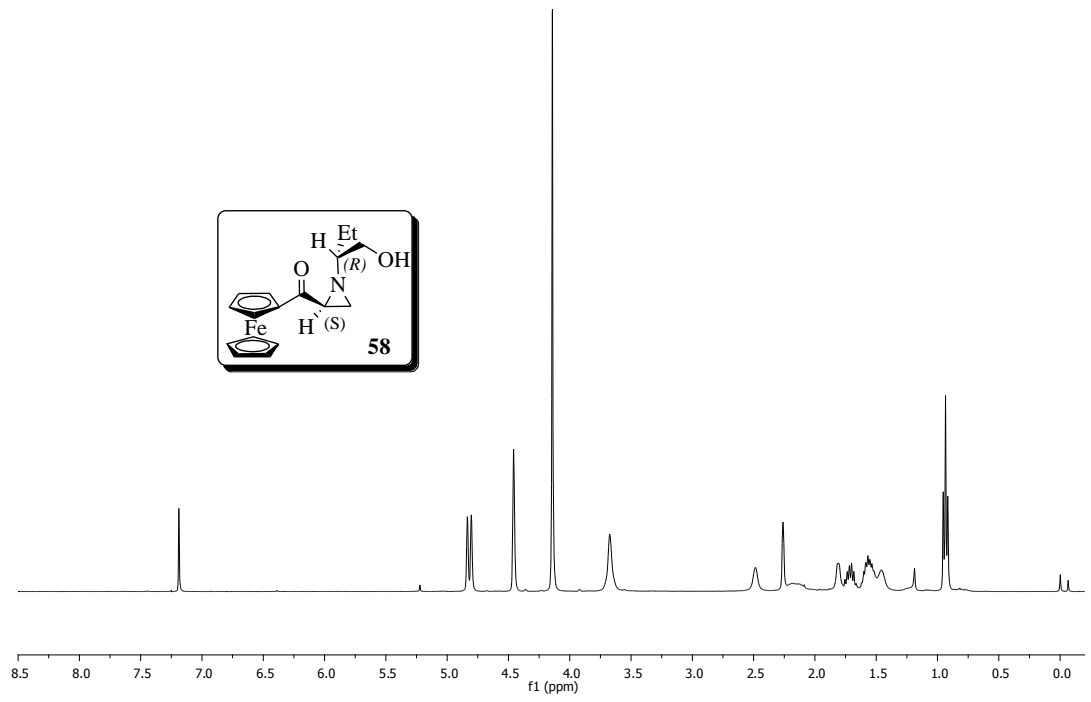
Ek A.8. Bileşik **62**'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



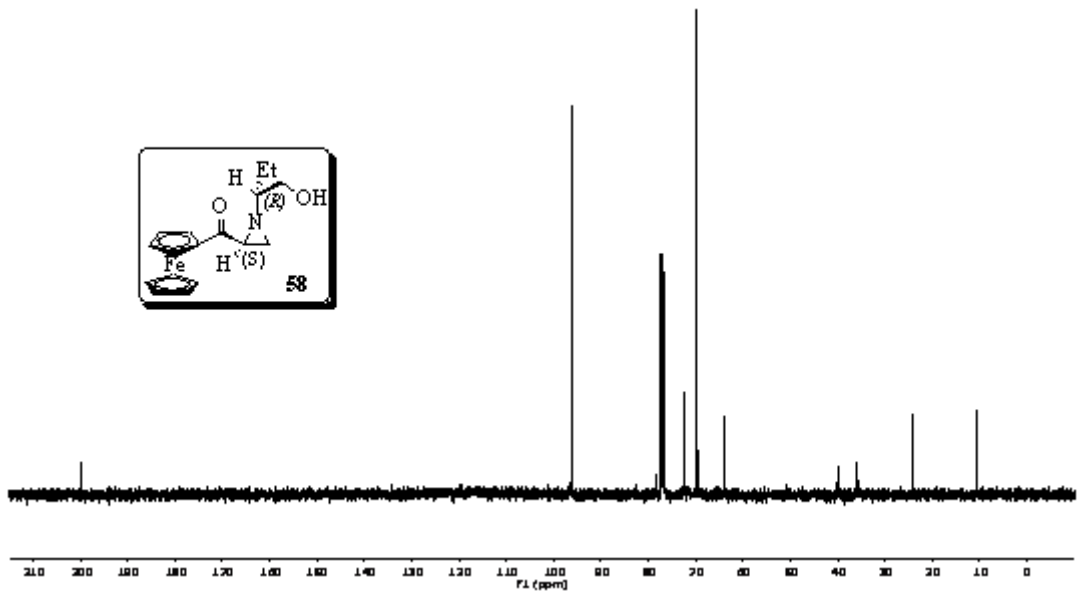
Ek A.9. Bileşik **62**'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



Ek A.10. Bileşik **62**'nin  $^{31}\text{P}$ -NMR spektrumu

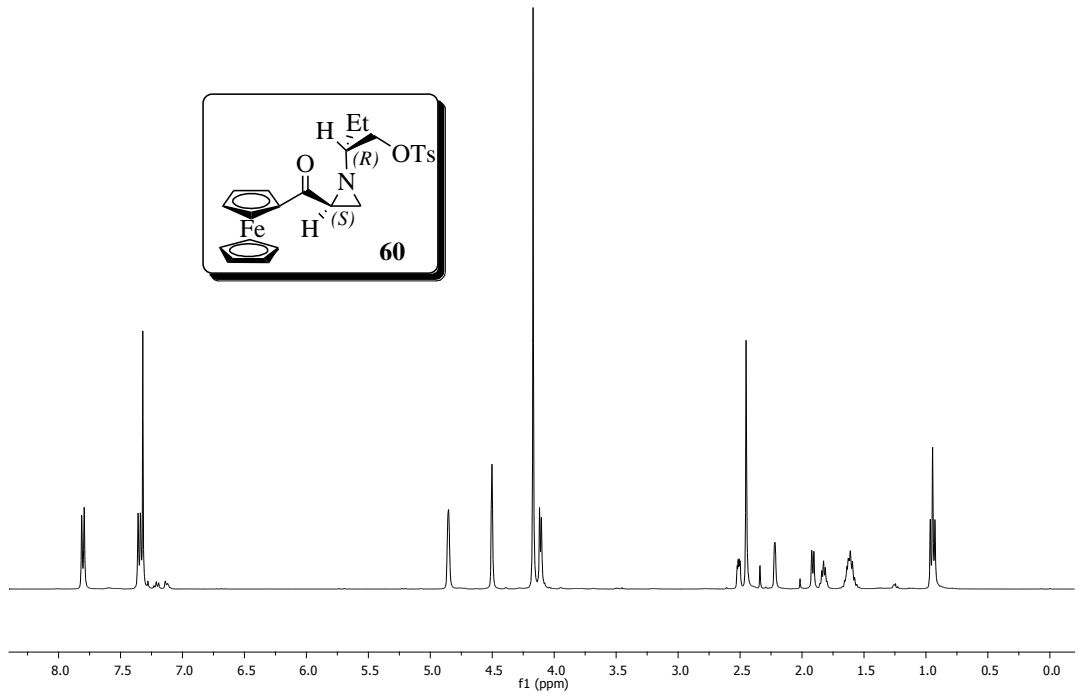


Ek A.11. Bileşik 58'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

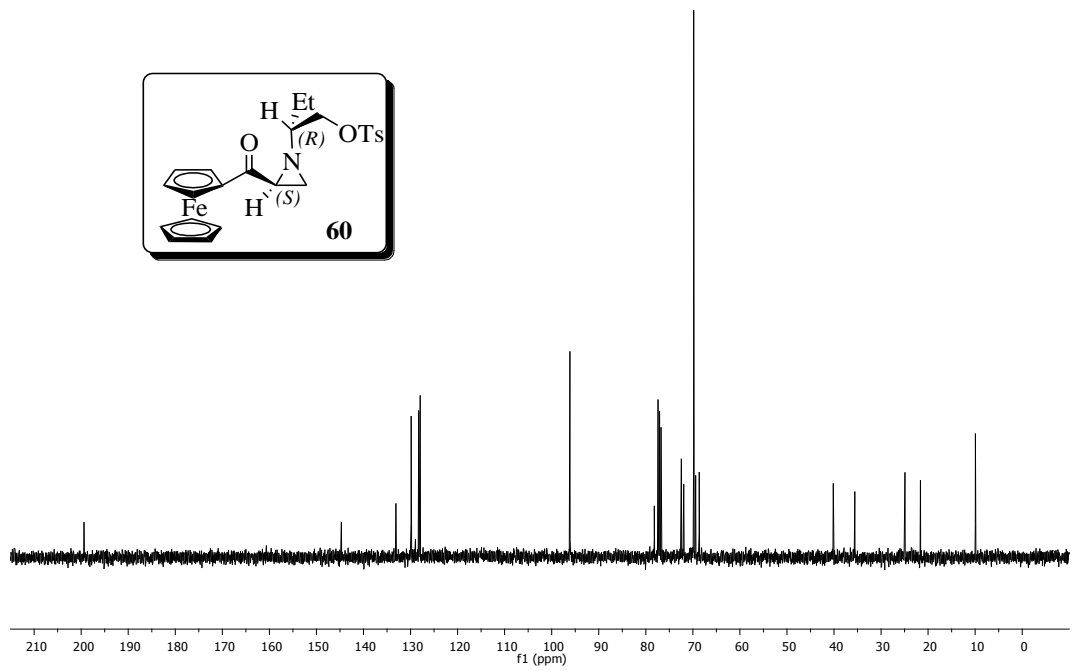


Ek A.12. Bileşik 58'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

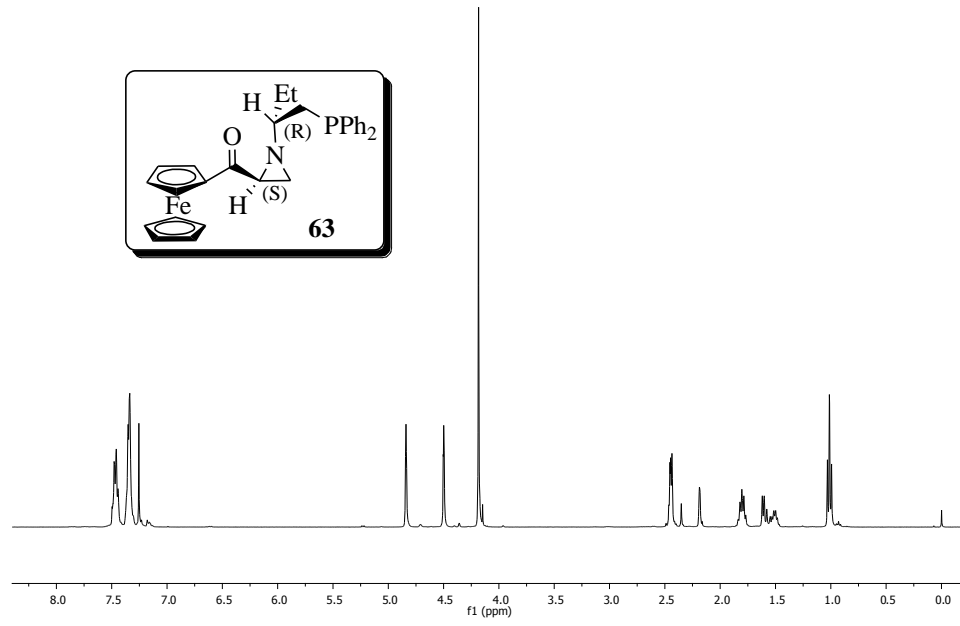




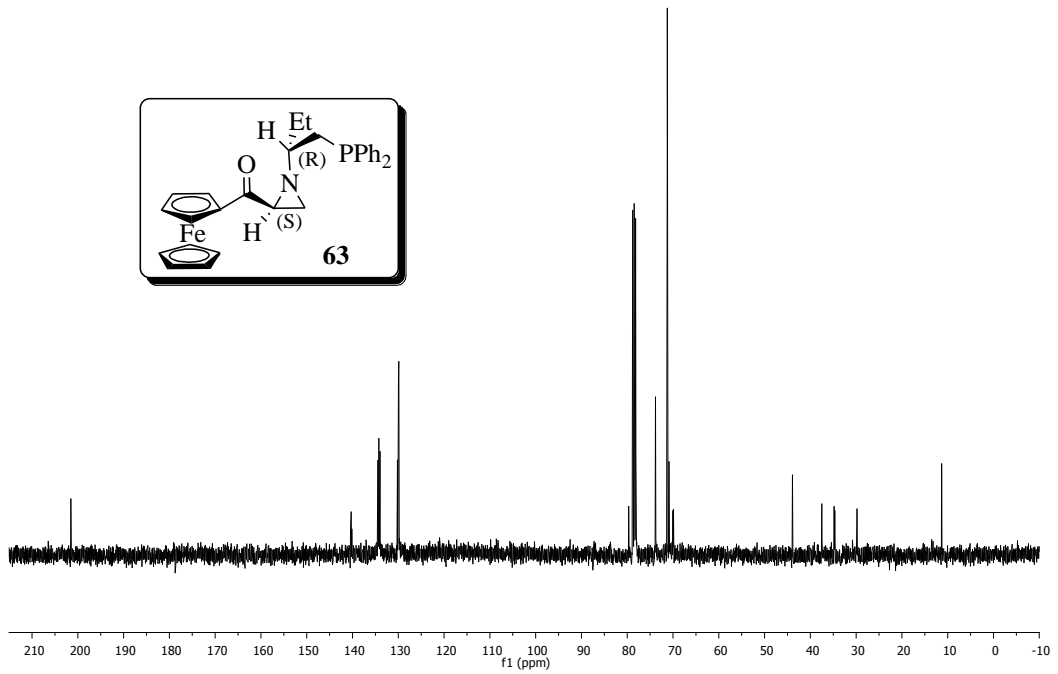
Ek A.13. Bileşik 60'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



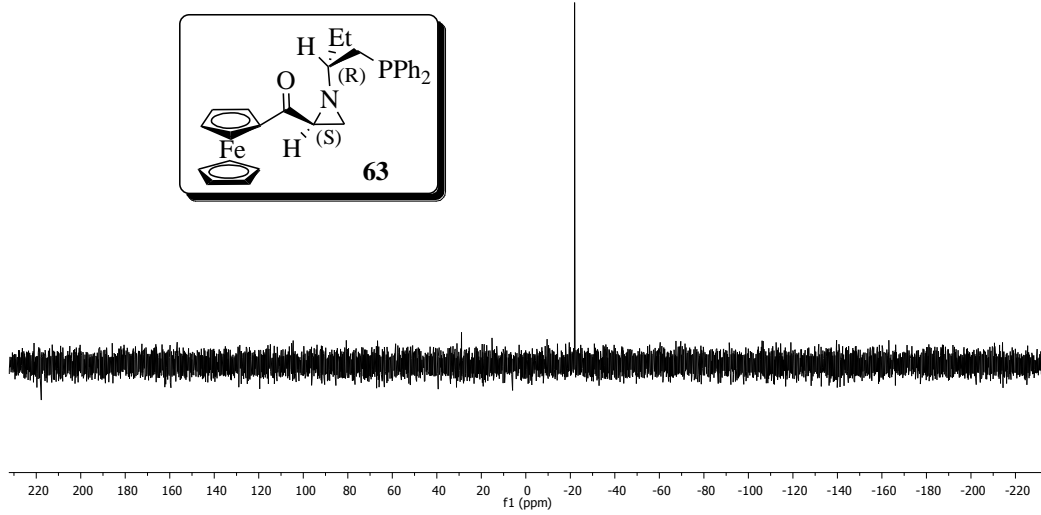
Ek A.14. Bileşik 60'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



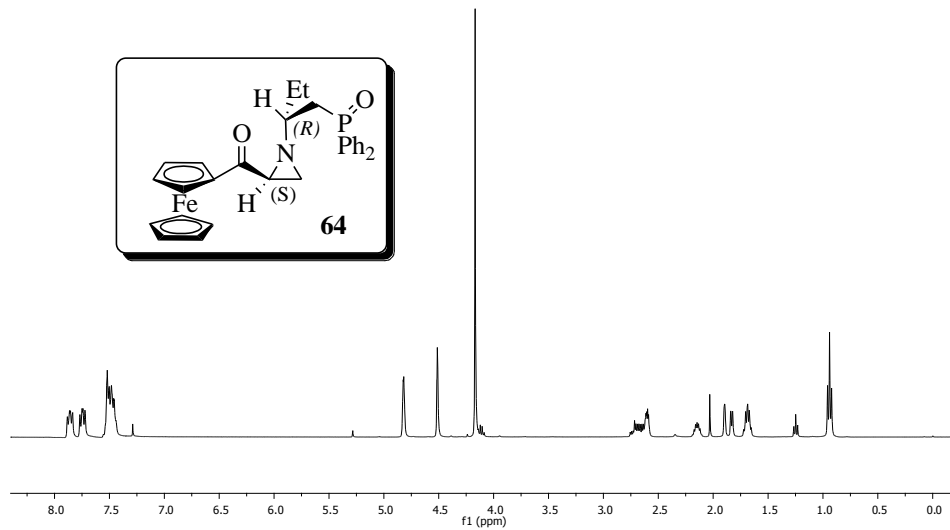
**Ek A.15.** Bileşik **63**'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



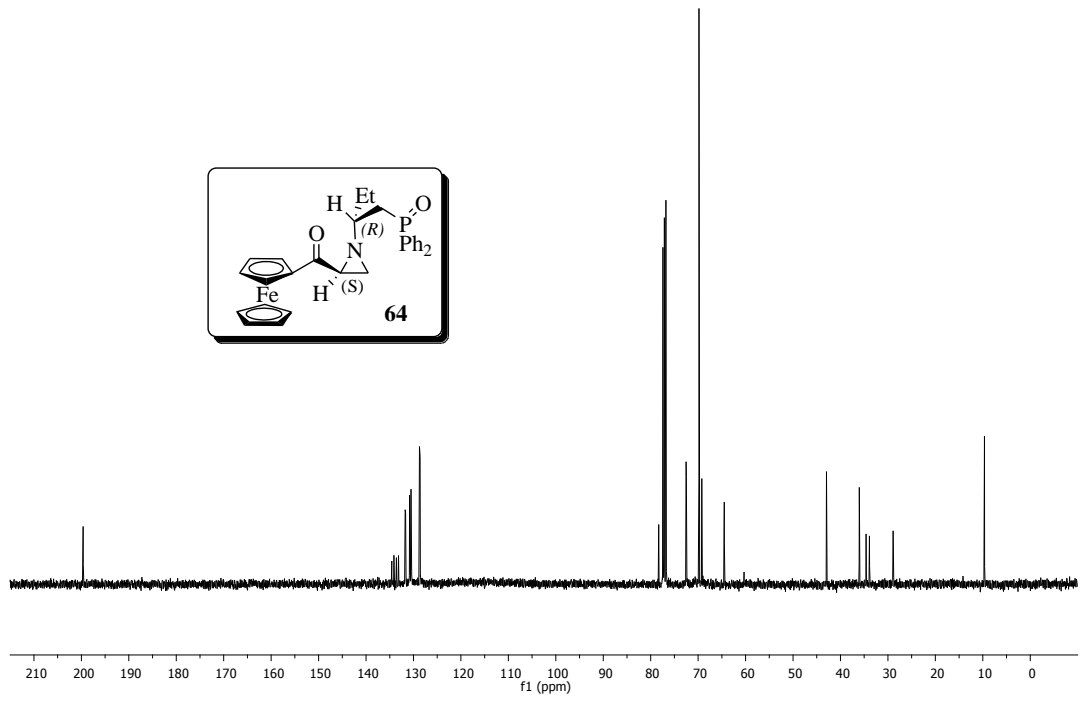
**Ek A.16.** Bileşik **63**'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



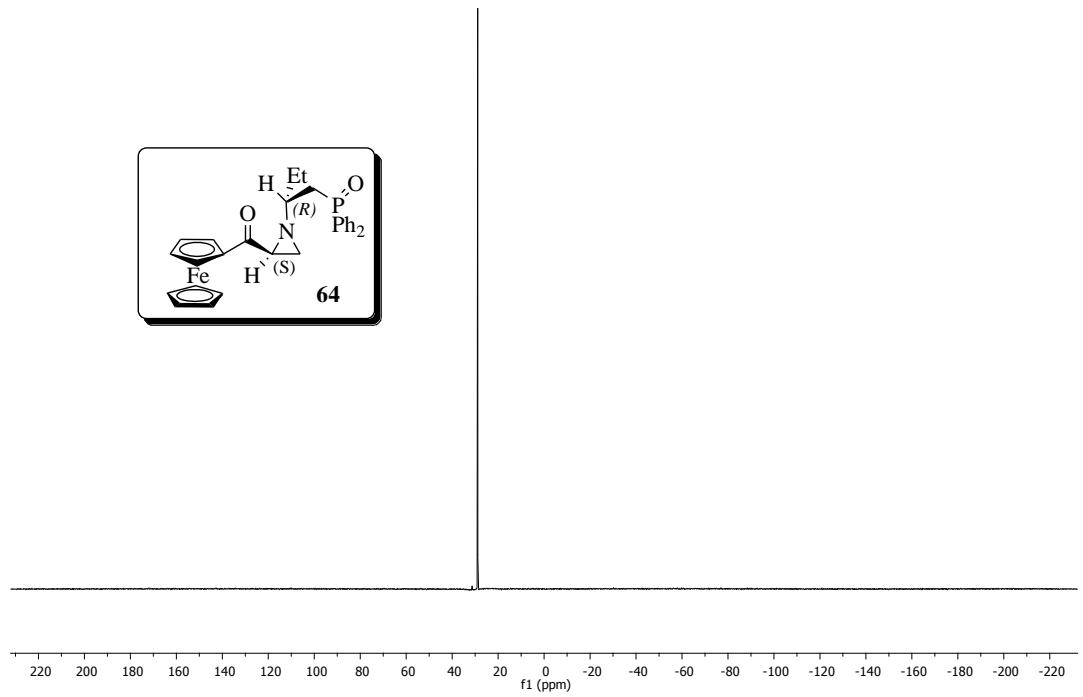
Ek A.17. Bileşik 63'ün  $^{31}\text{P}$ -NMR spektrumu



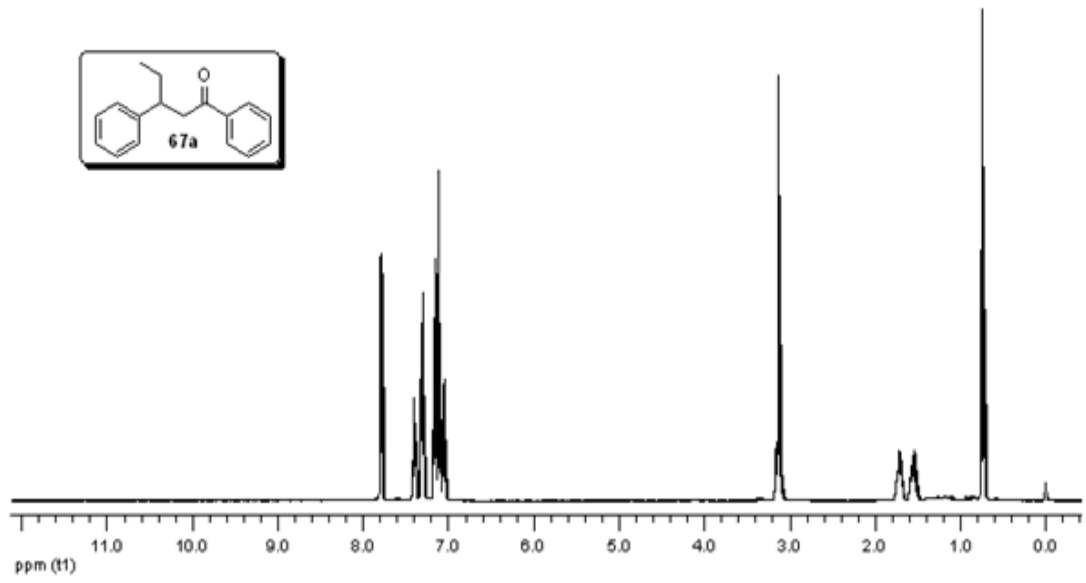
Ek A.18. Bileşik 64'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



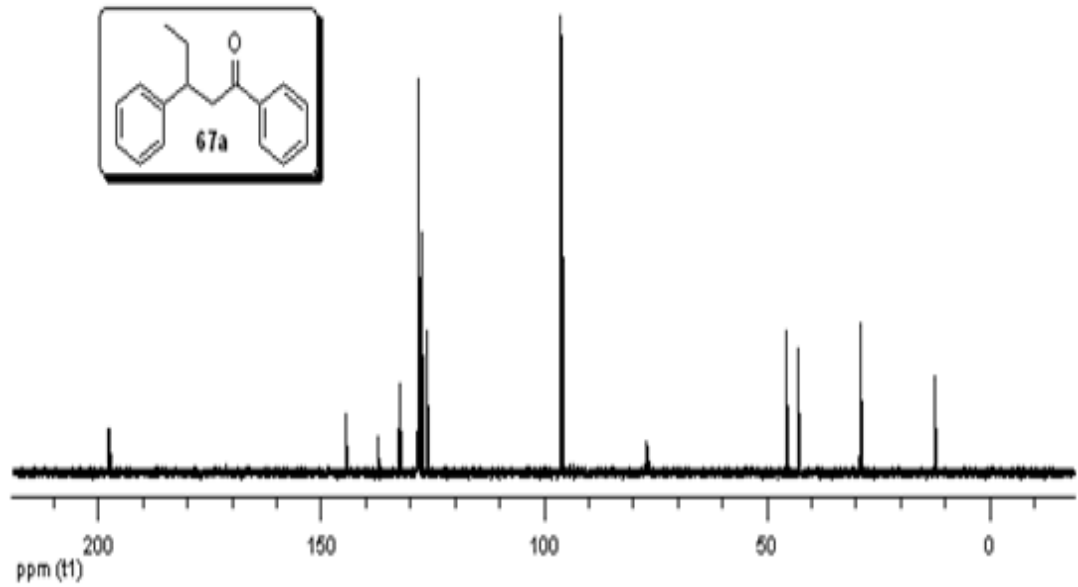
**Ek A.19.** Bileşik **64**'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



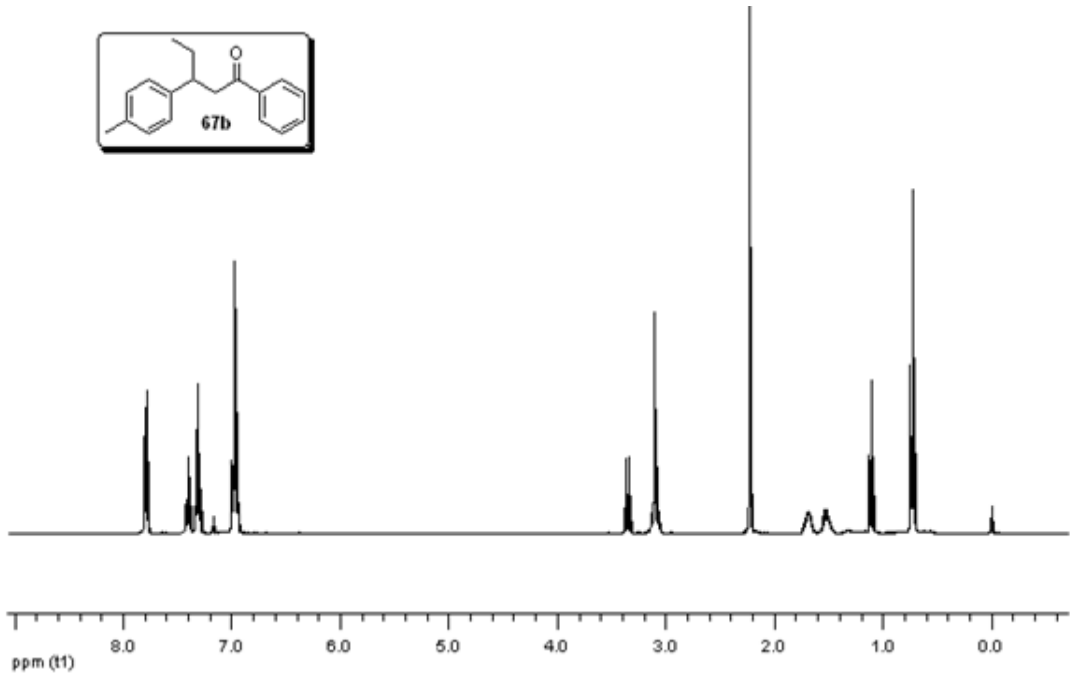
**Ek A.20.** Bileşik **64**'ün  $^{31}\text{P}$ -NMR spektrumu



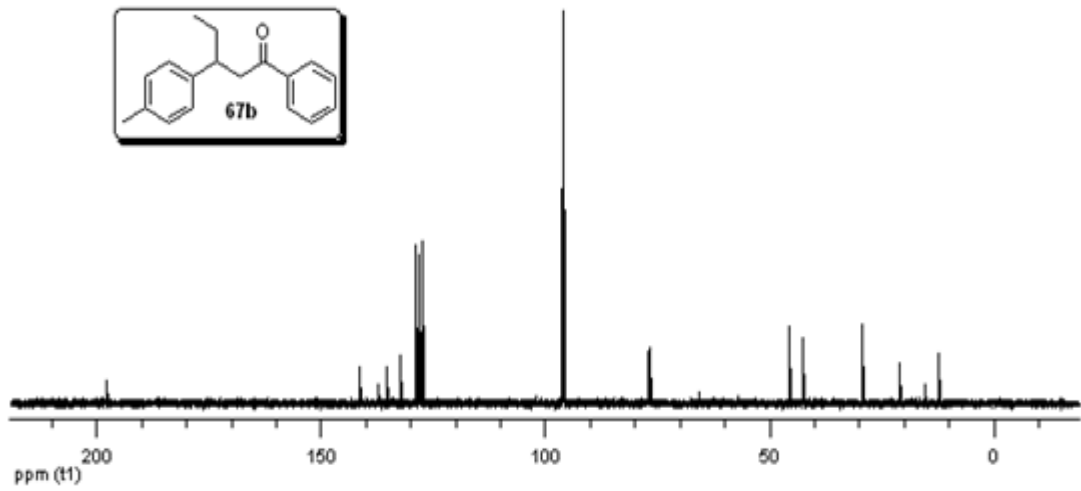
Ek A.21. Bileşik 67a'nın <sup>1</sup>H NMR spektrumu



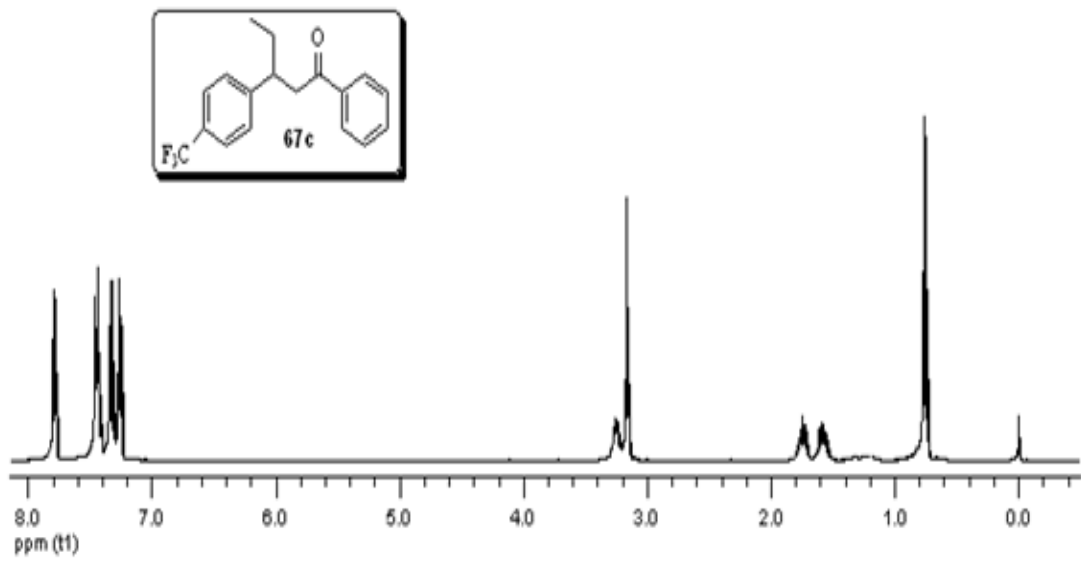
Ek A.22. Bileşik 67a'nın <sup>13</sup>C NMR spektrumu



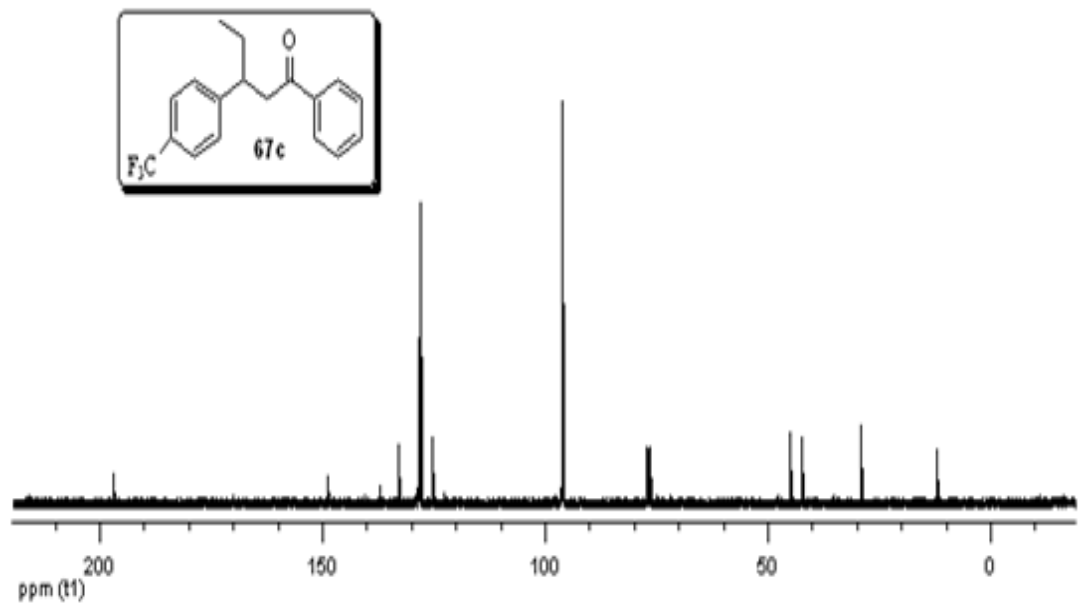
Ek A.23. Bileşik 67b'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



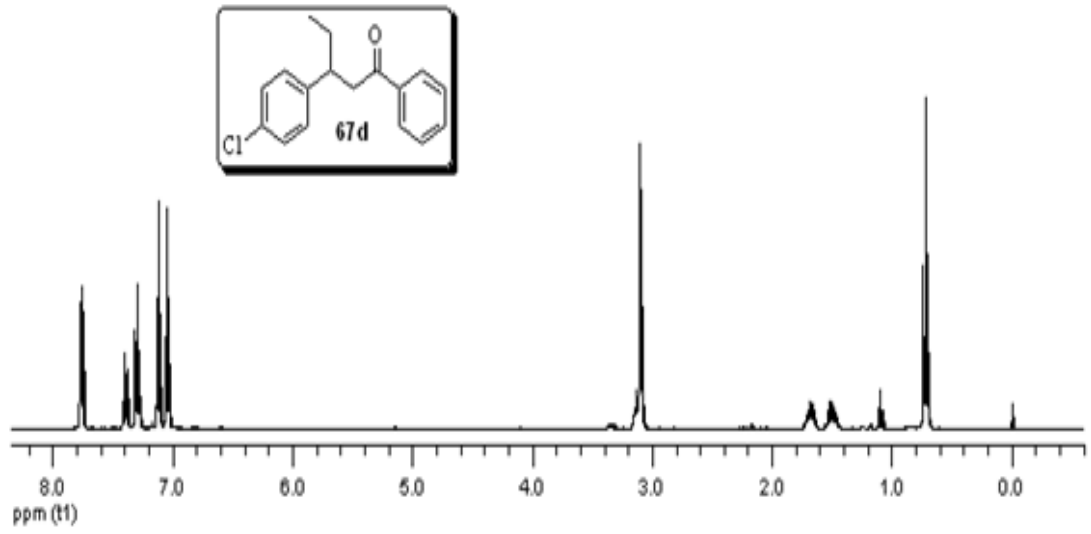
Ek A.24. Bileşik 67b'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu



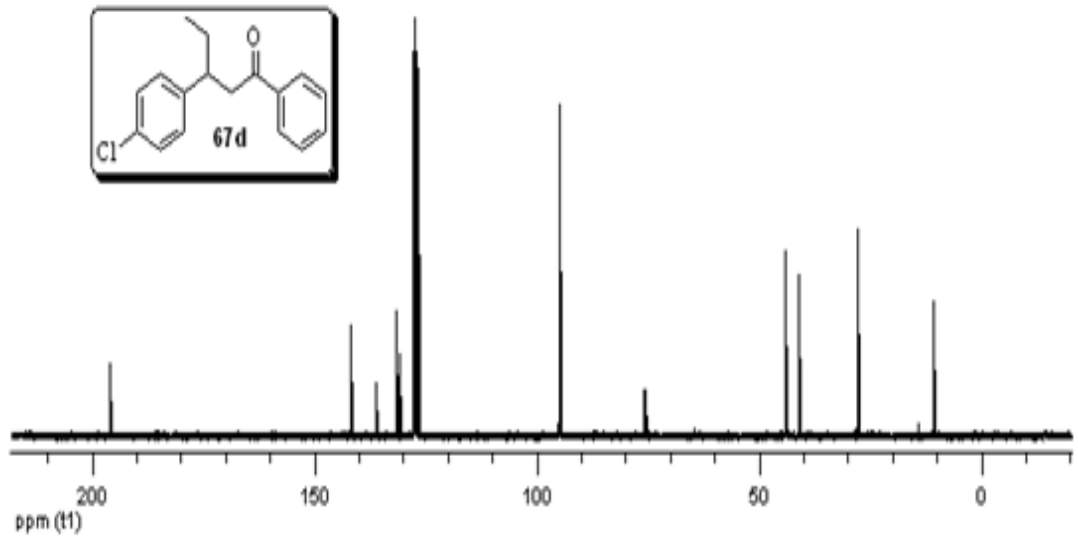
Ek A.25. Bileşik 67c'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Ek A.26. Bileşik 67c'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

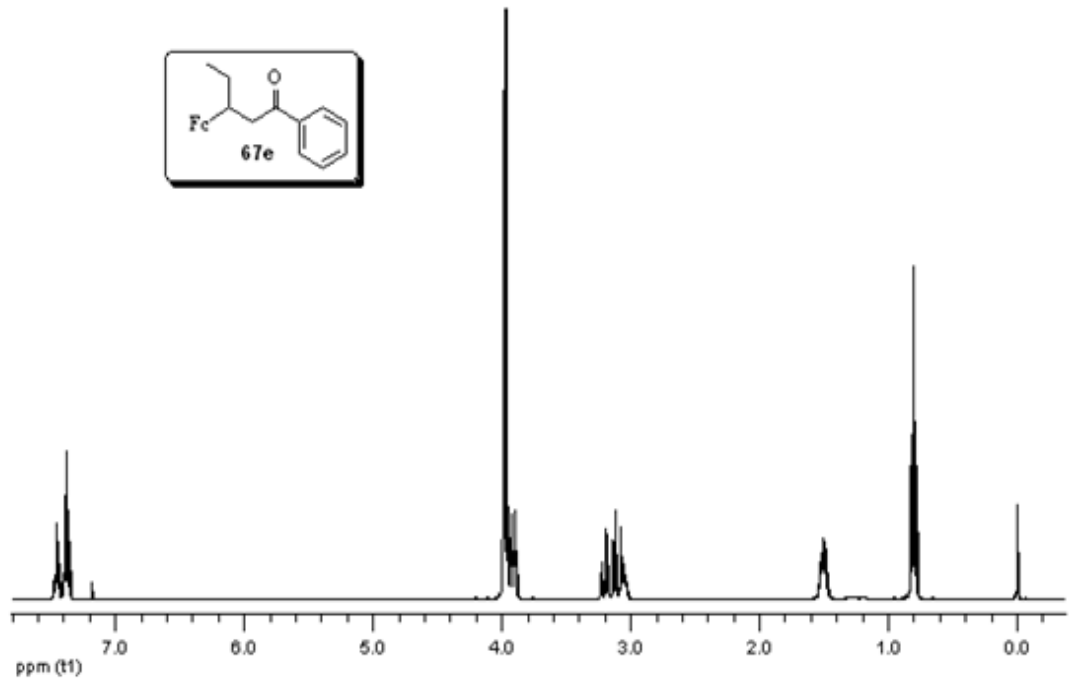


Şekil A.27. Bileşik 67d'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

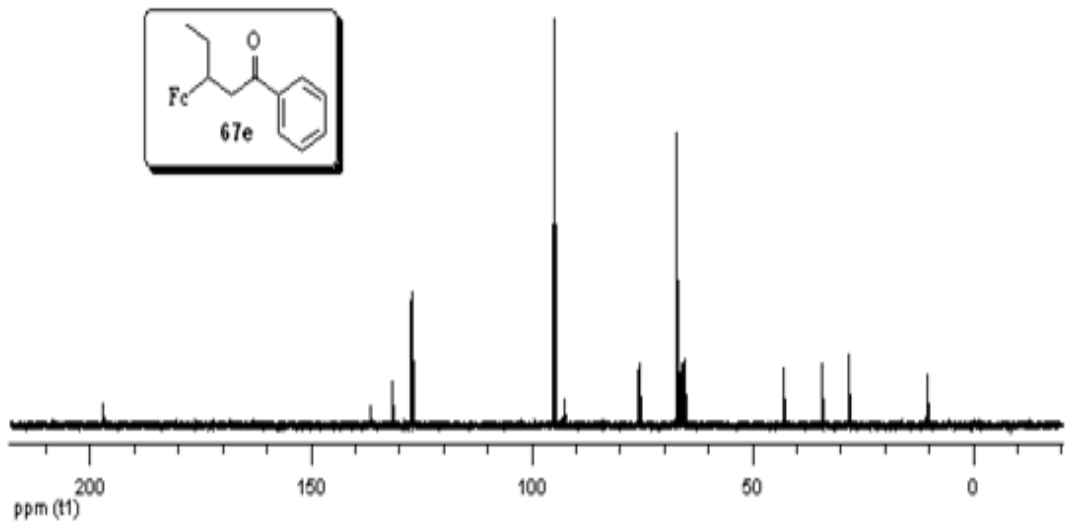


Ek A.28. Bileşik 67d'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

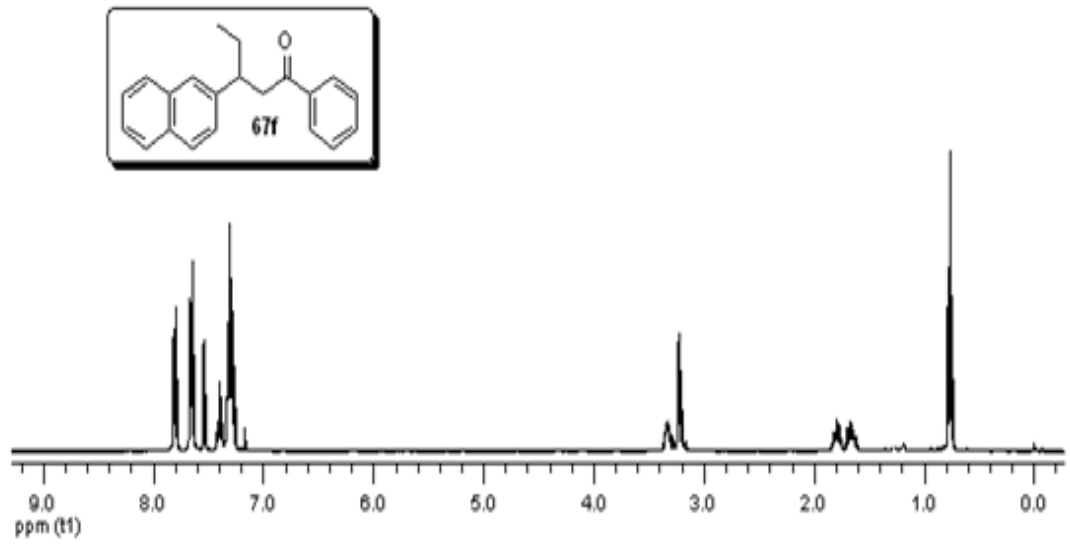




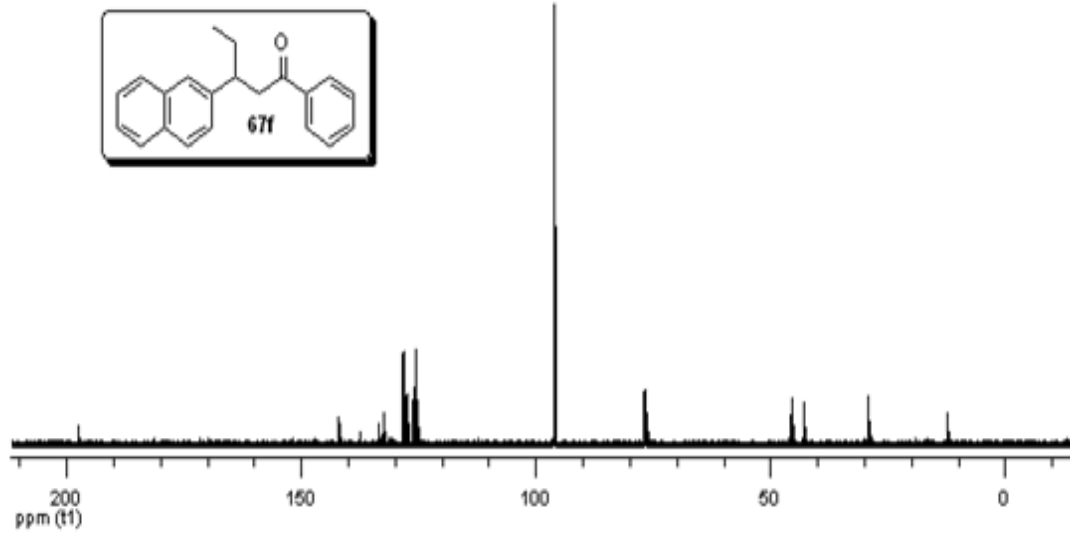
Ek A.29. Bileşik 67e'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



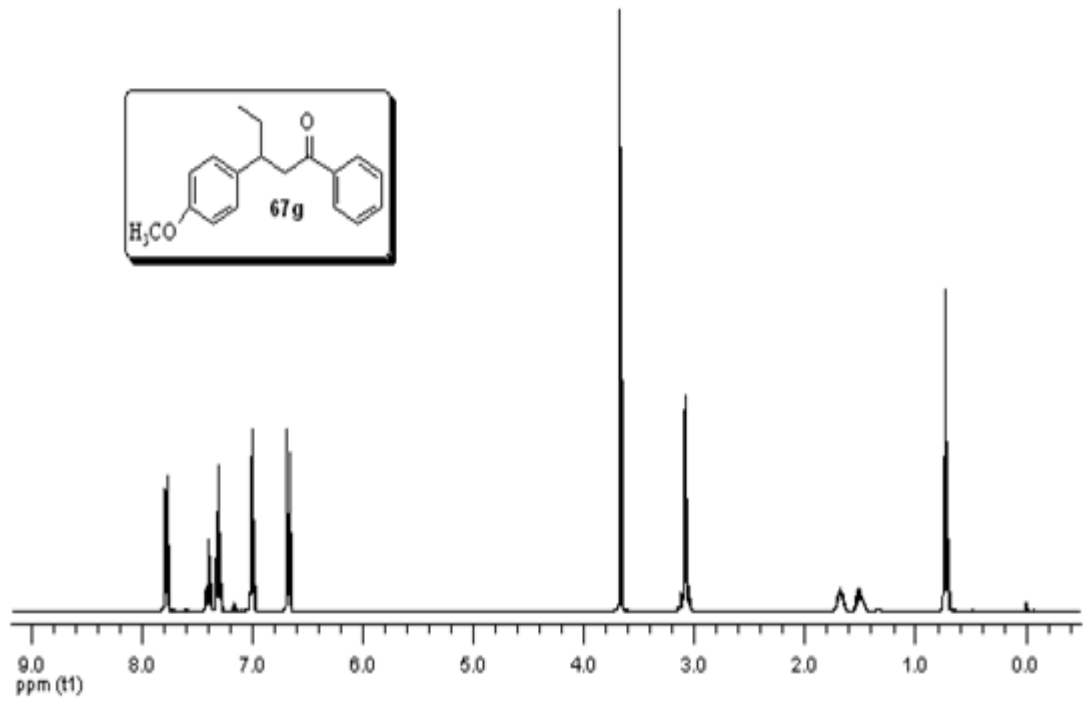
Ek A.30. Bileşik 67e'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu



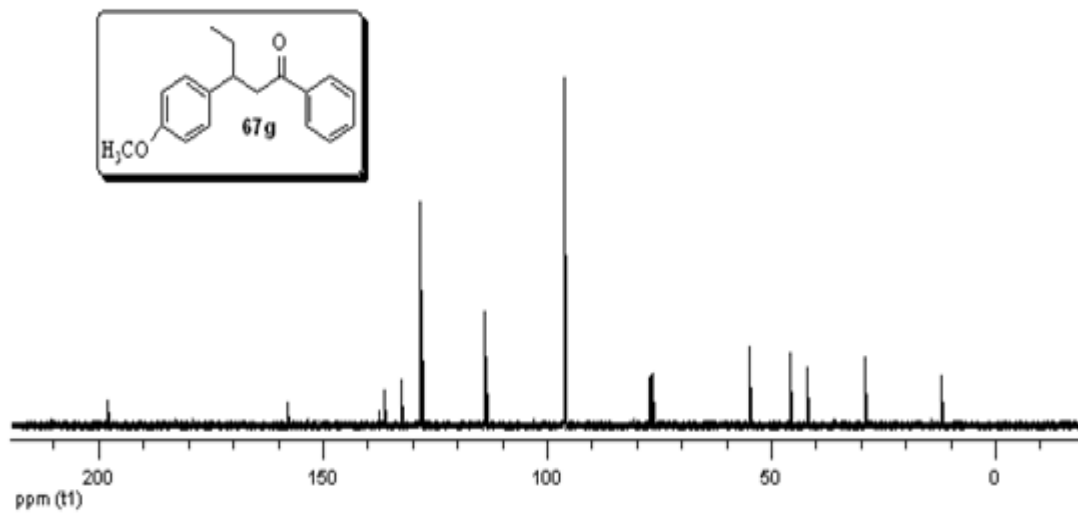
Ek A.31. Bileşik 67f'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



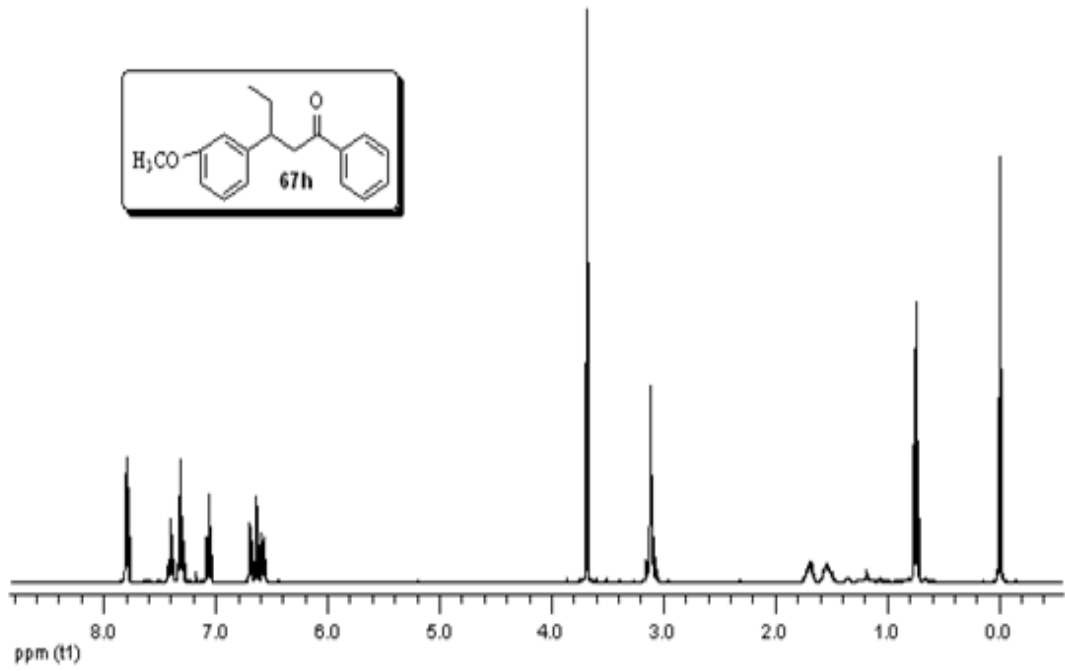
Ek A.32. Bileşik 67f'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu



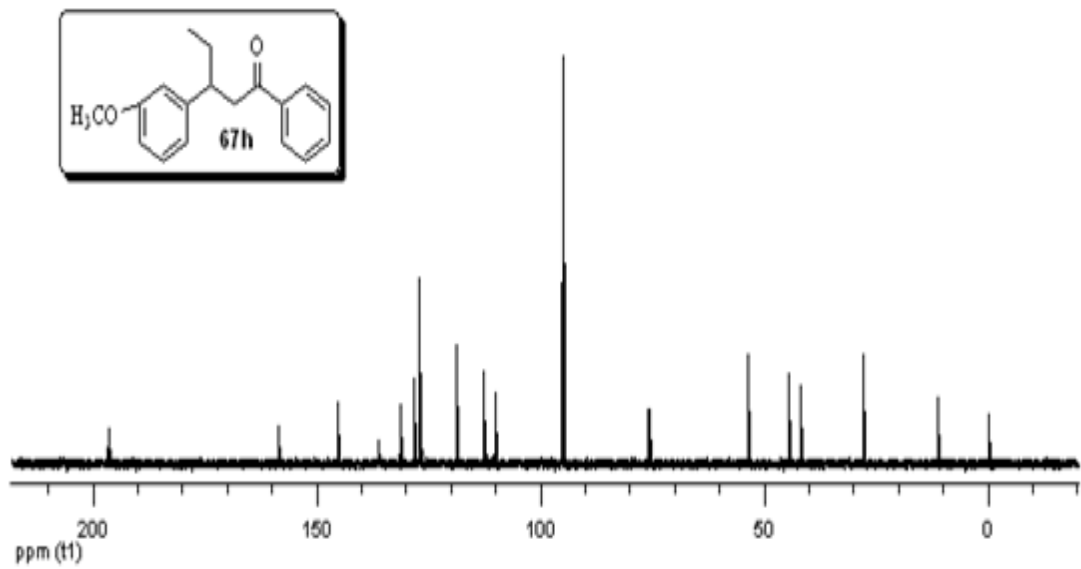
Ek A.33. Bileşik 67g'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



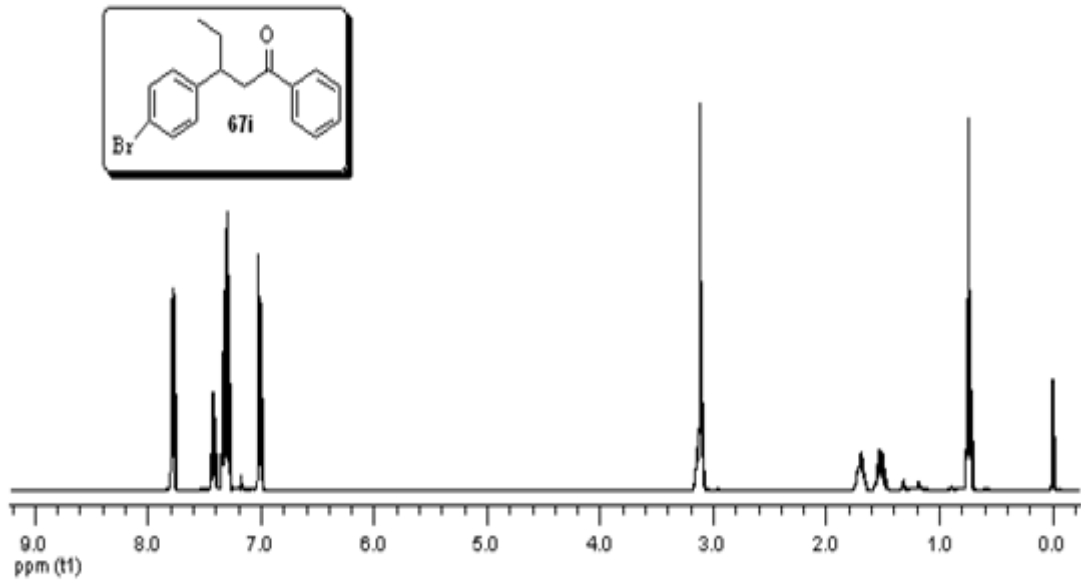
Ek A.34. Bileşik 67g'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu



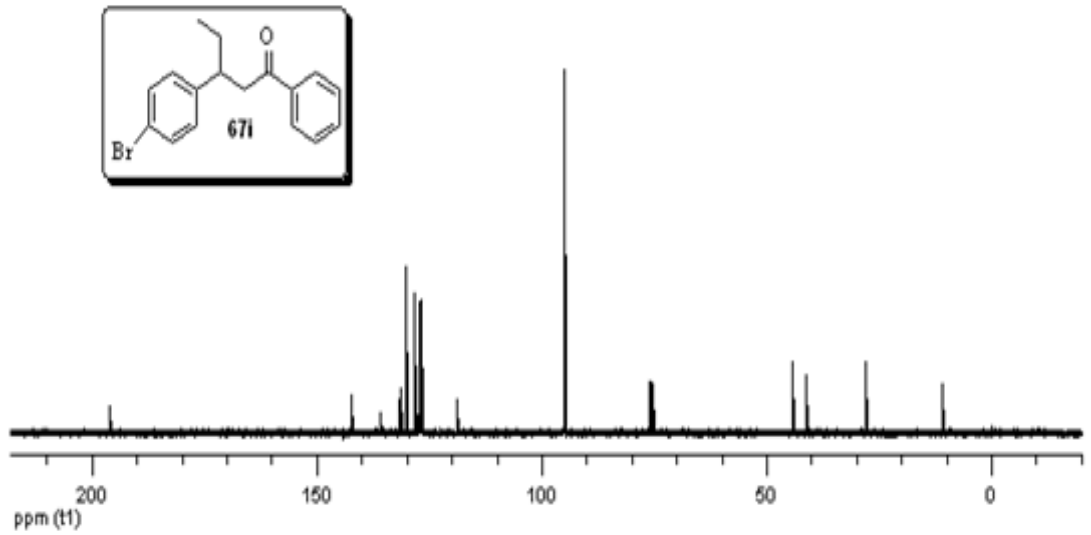
**Ek A.35.** Bileşik **67h**'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



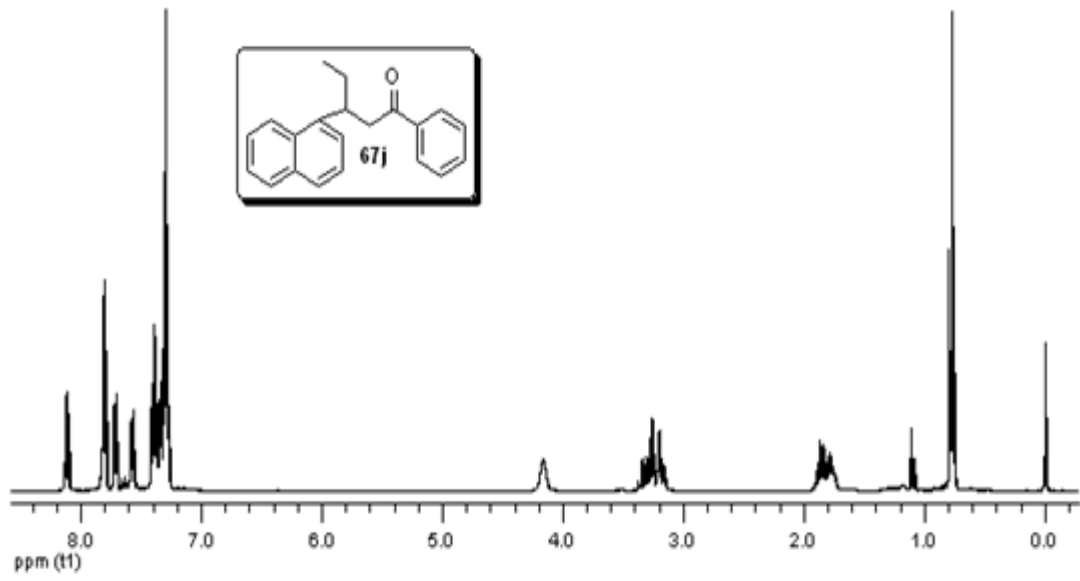
**Ek A.36.** Bileşik **67h**'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



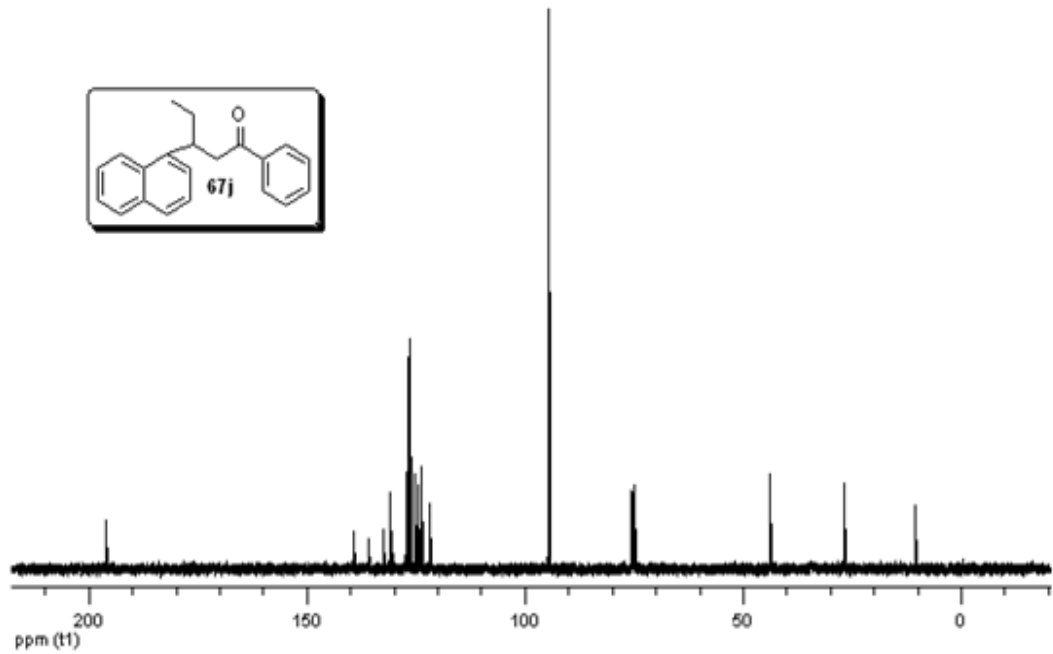
Ek A.37. Bileşik 67i'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



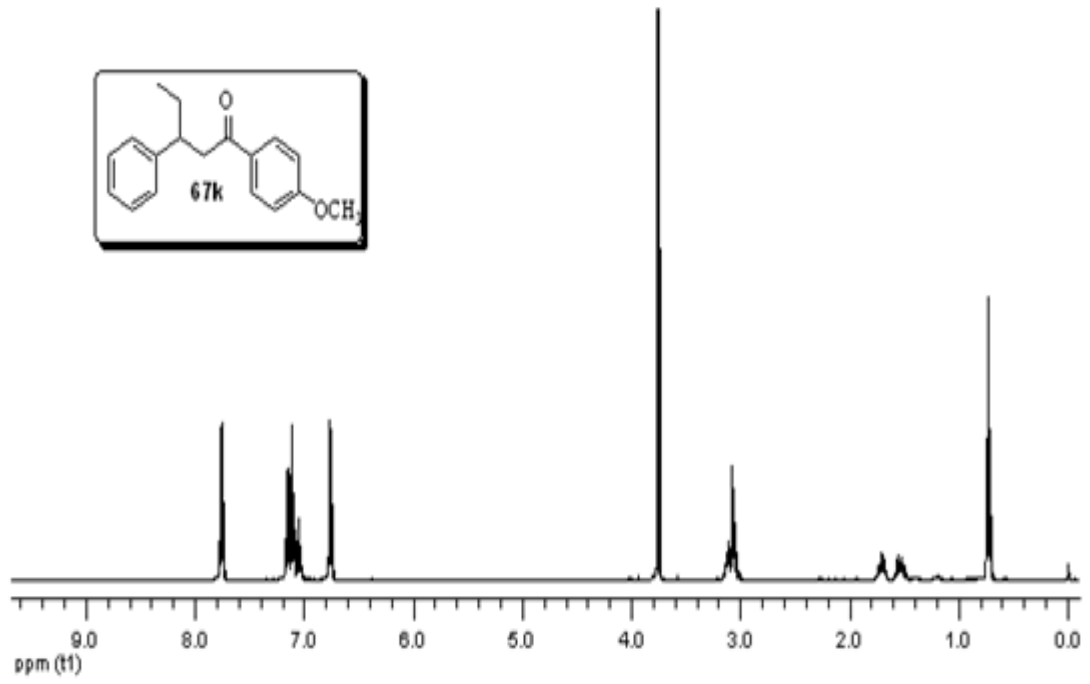
Ek A.38. Bileşik 67i'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu



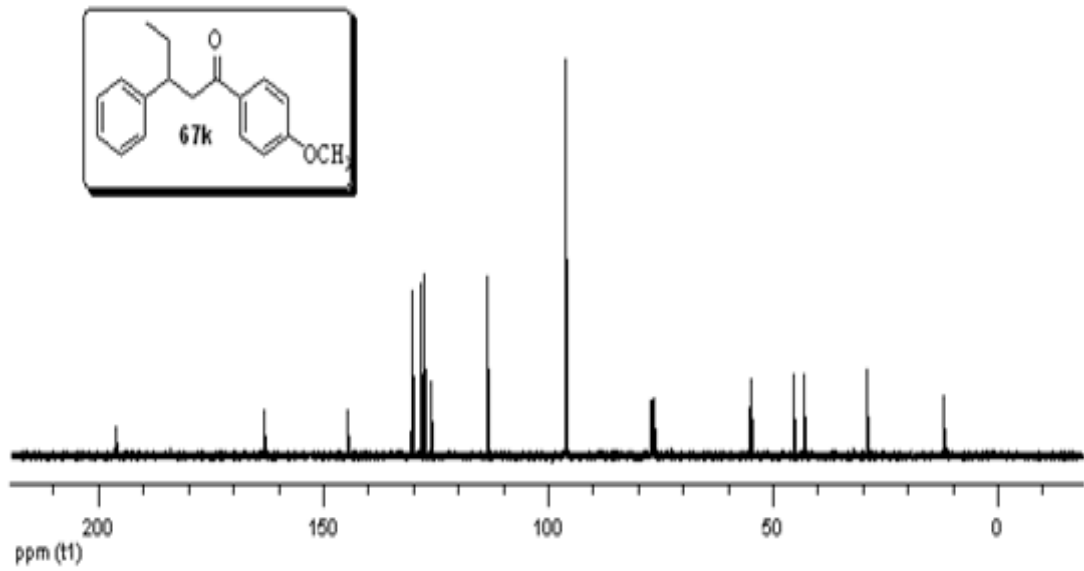
Ek A.39. Bileşik **67j**'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



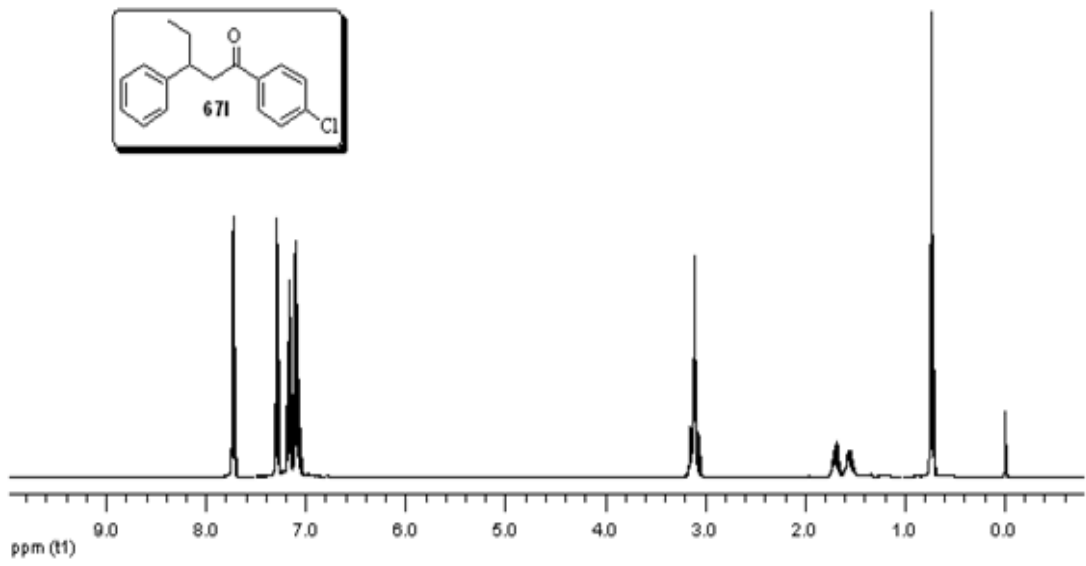
Ek A.40. Bileşik **67j**'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



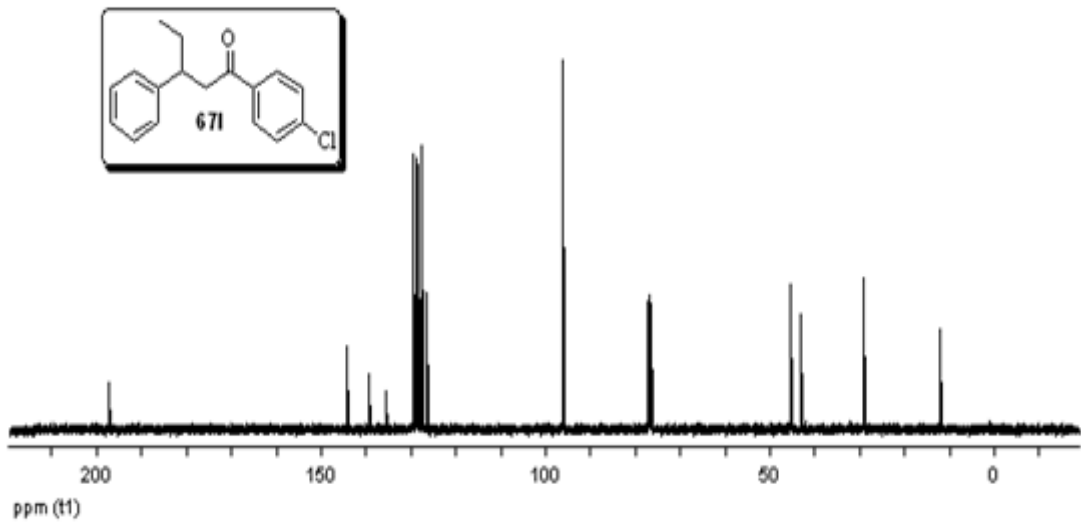
Ek A.41. Bileşik 67k'nın <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Ek A.42. Bileşik 67k'nın <sup>13</sup>C NMR spektrumu

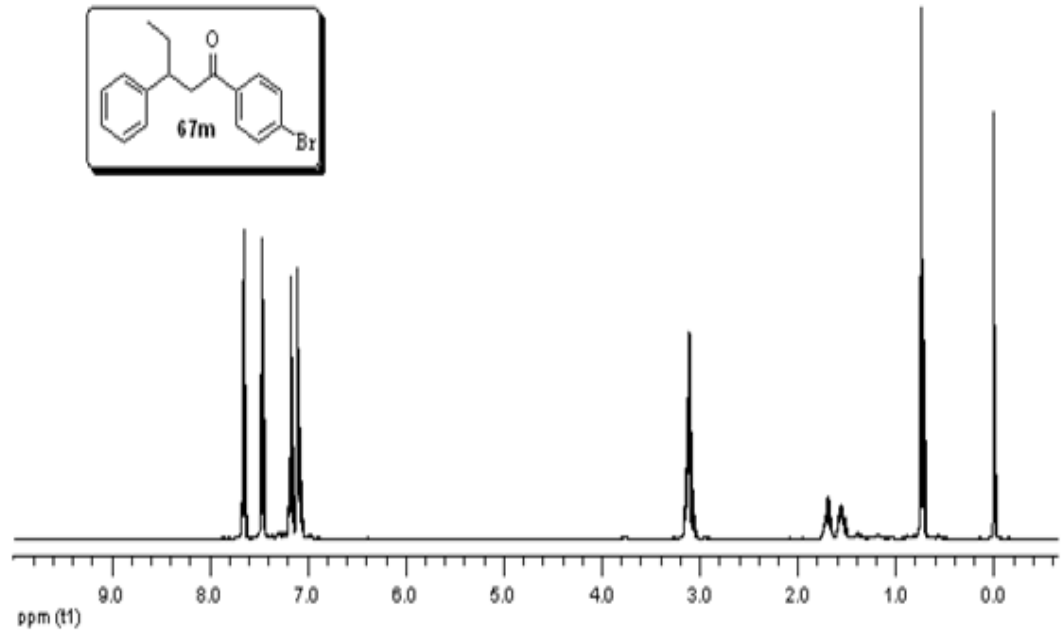


Ek A.43. Bileşik 67I'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

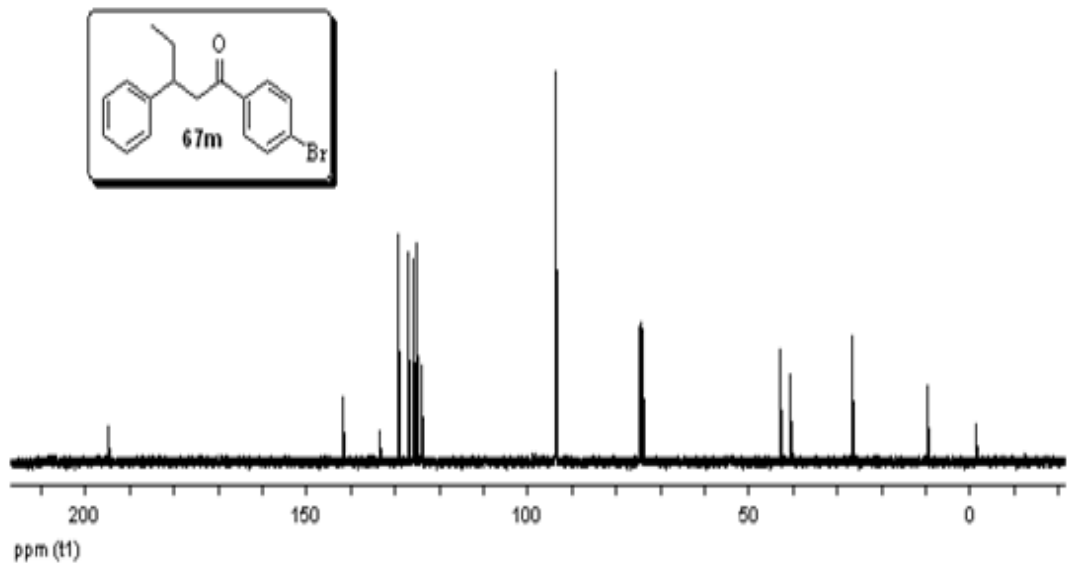


Ek A.44. Bileşik 67I'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

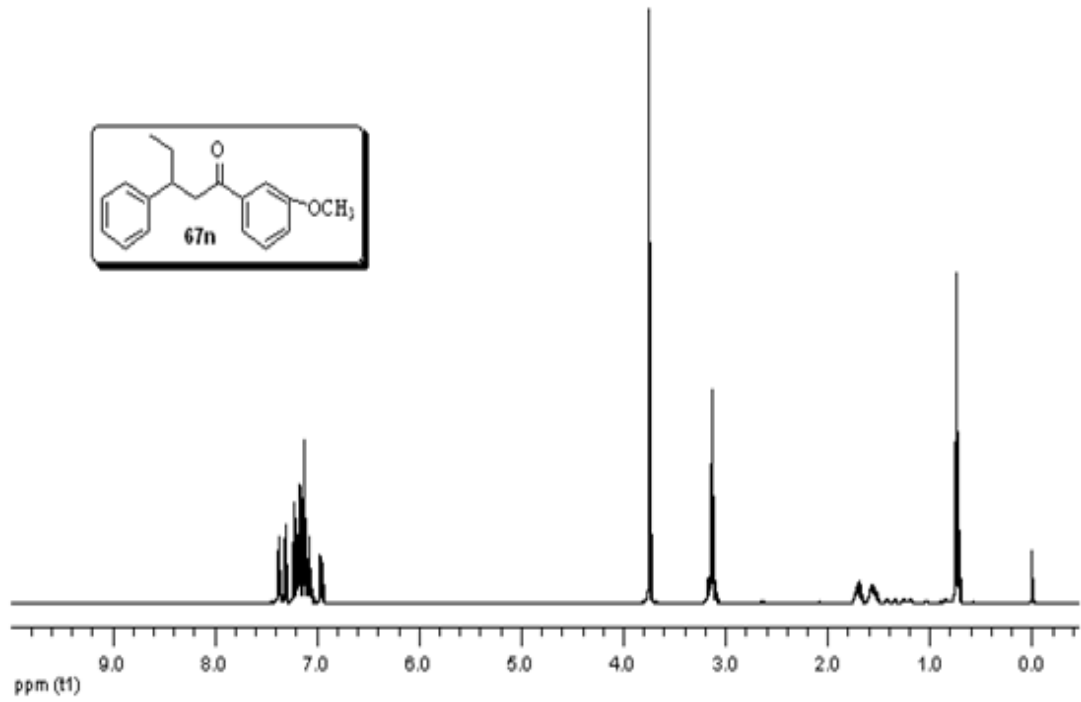




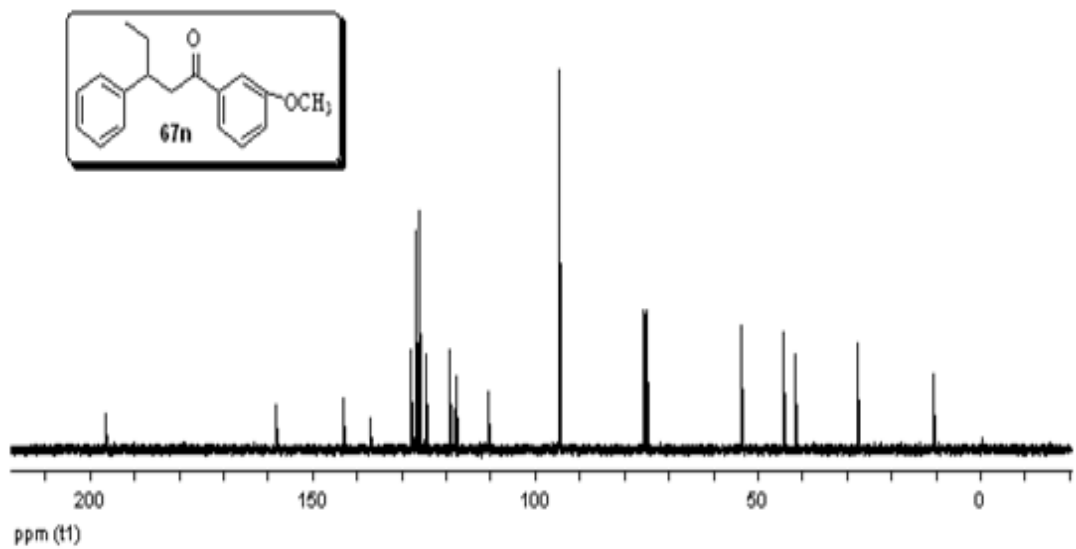
Ek A.45. Bileşik **67m**'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



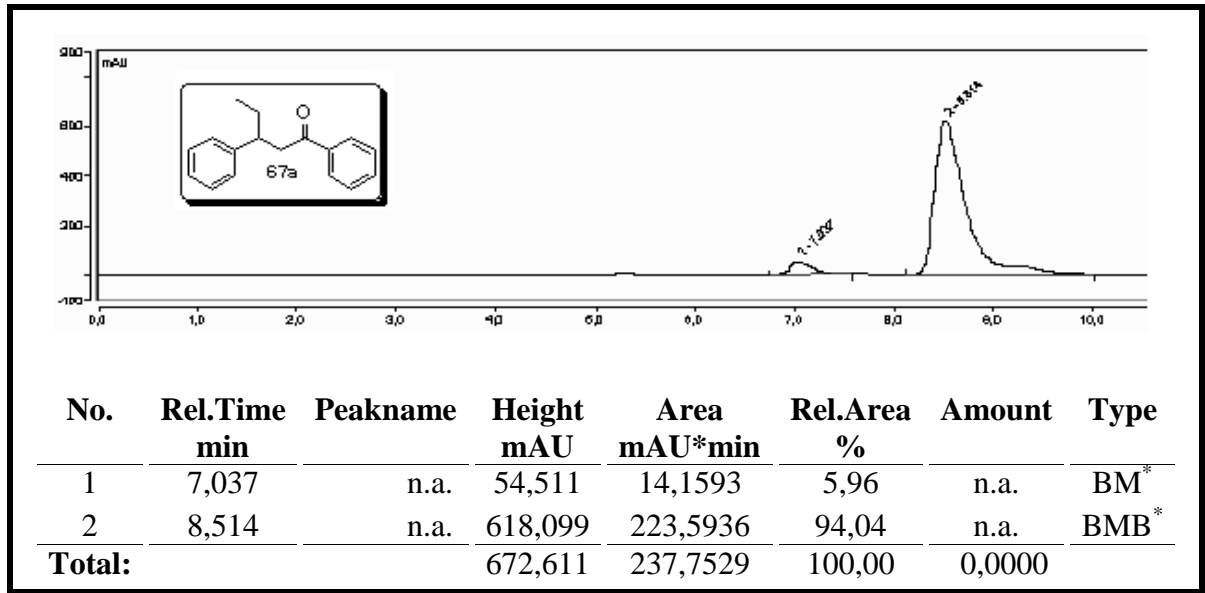
Ek A.46. Bileşik **67m**'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu



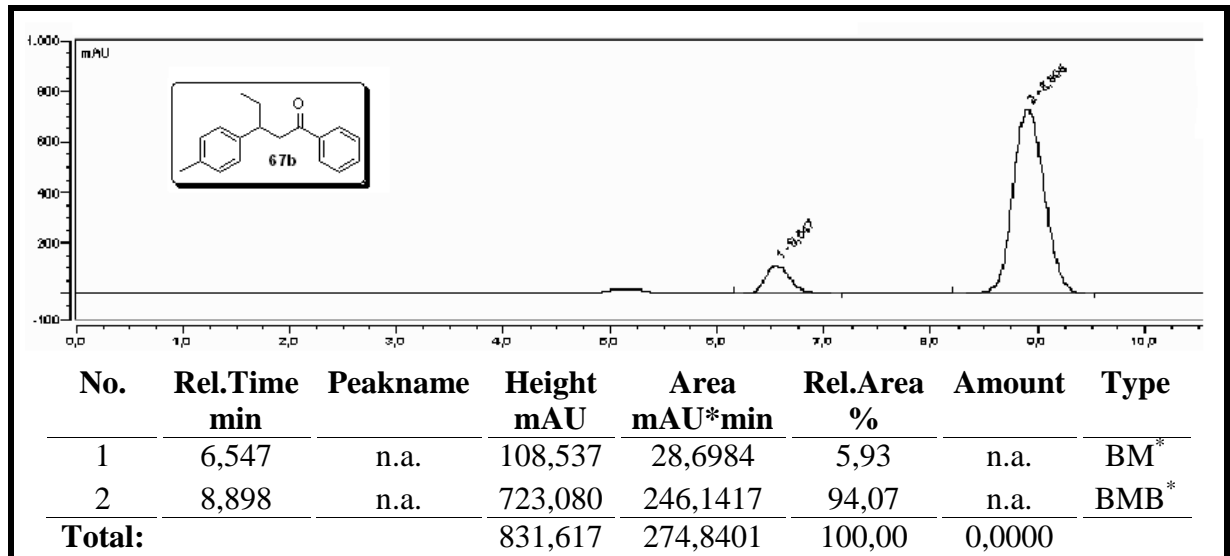
Ek A.47. Bileşik **67n**'in <sup>1</sup>H NMR spektrumu



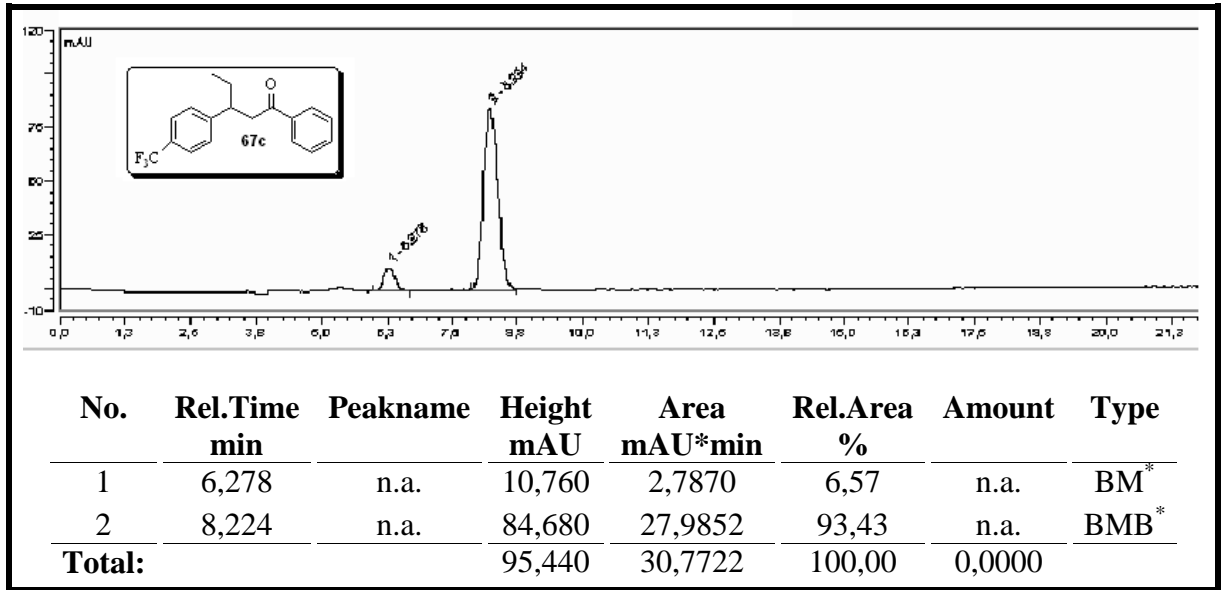
Ek A.48. Bileşik **67n**'in <sup>13</sup>C NMR spektrumu



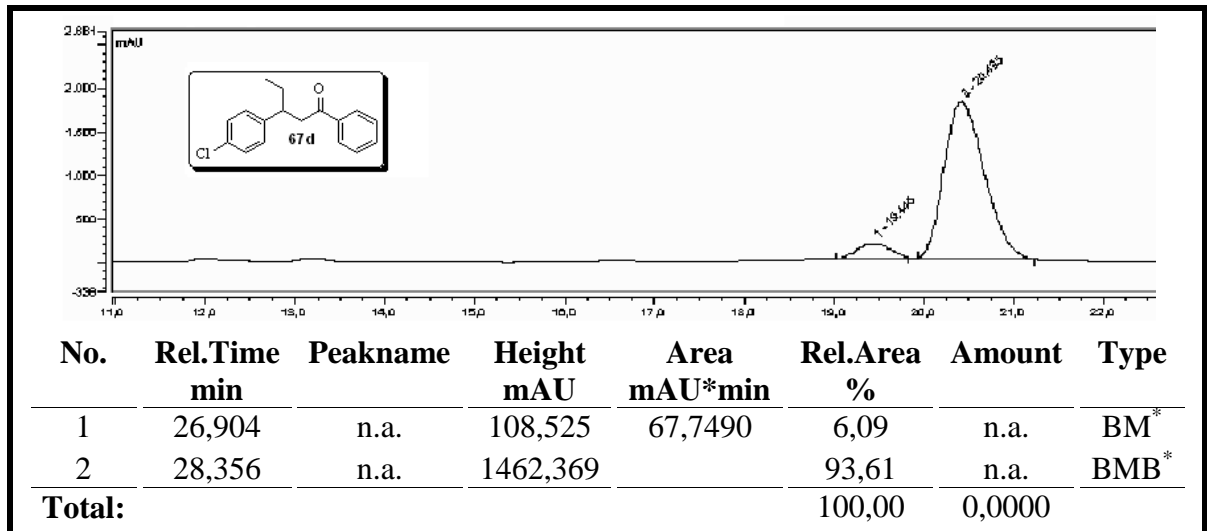
Ek A.49. Bileşik 67a'nın HPLC Kromatogramı



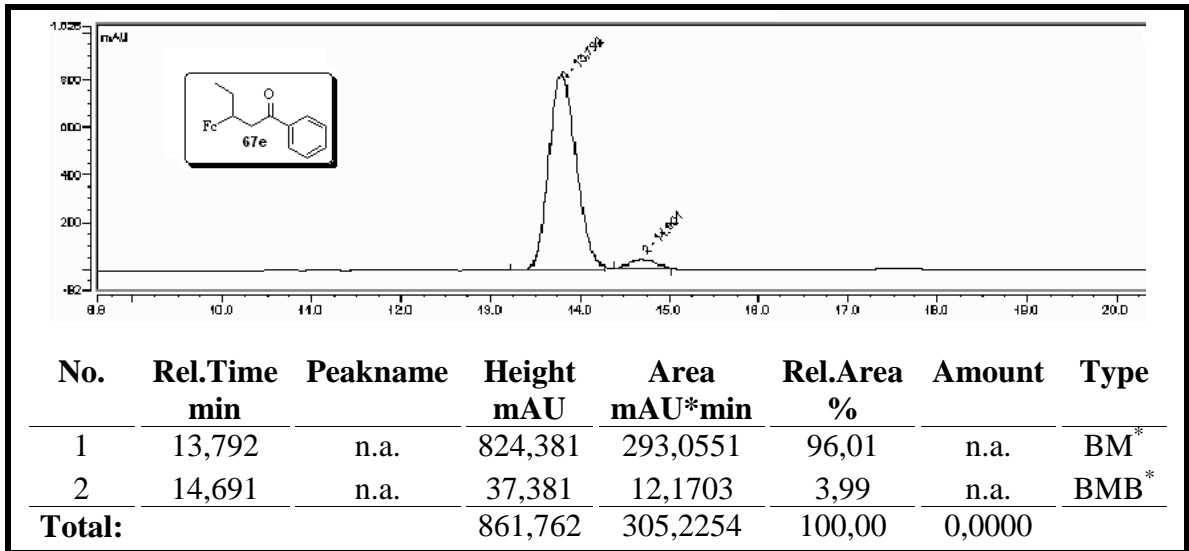
Ek A.50. Bileşik 67b'nin HPLC Kromatogramı



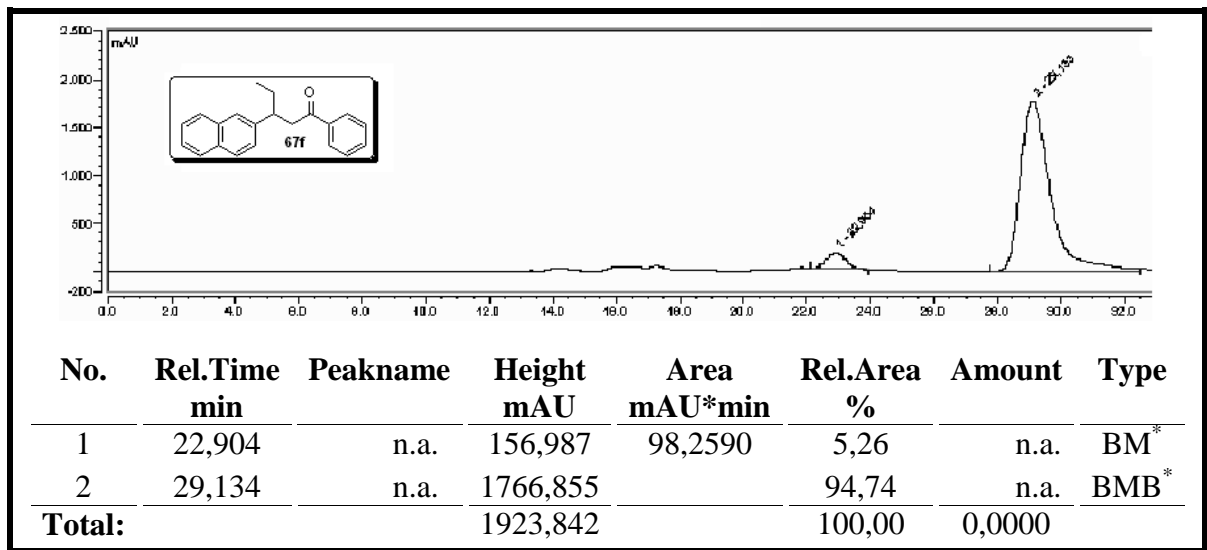
Ek A.51. Bileşik 67c'nin HPLC Kromatogramı



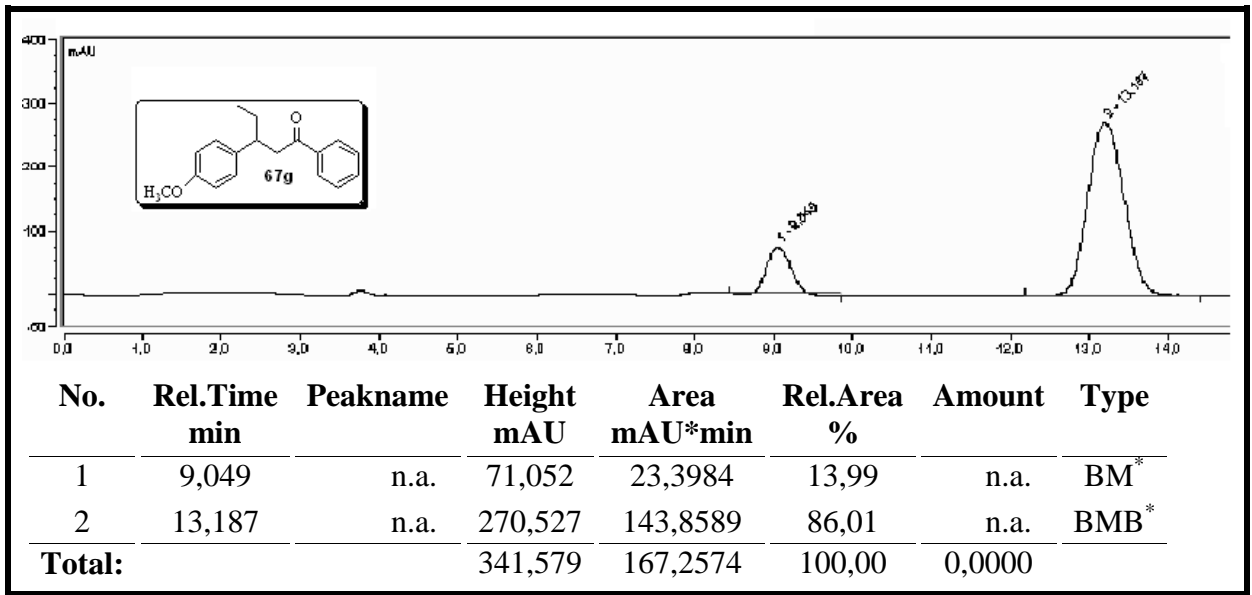
Ek A.52. Bileşik 67d'nin HPLC Kromatogramı



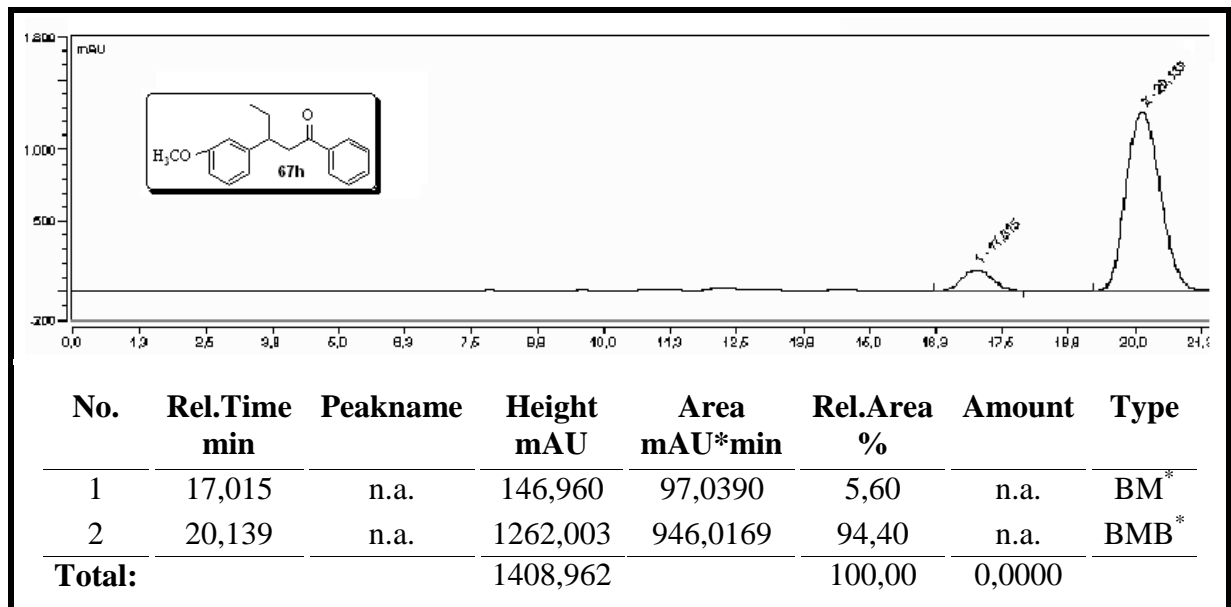
Ek A.53. Bileşik 67e'nin HPLC Kromatogramı



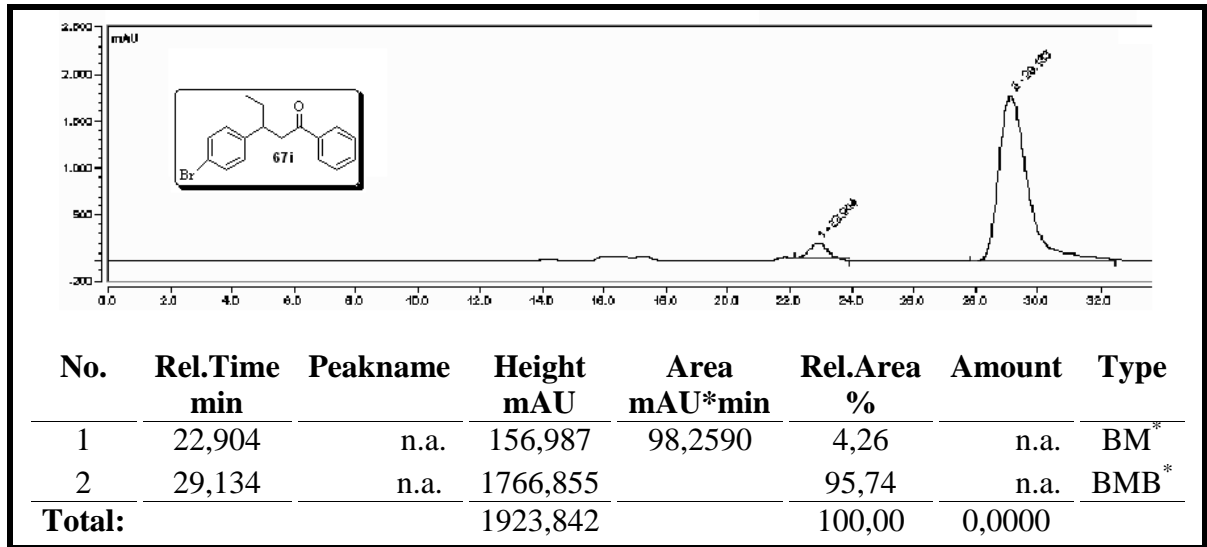
Ek A.54. Bileşik 67f'nin HPLC Kromatogramı



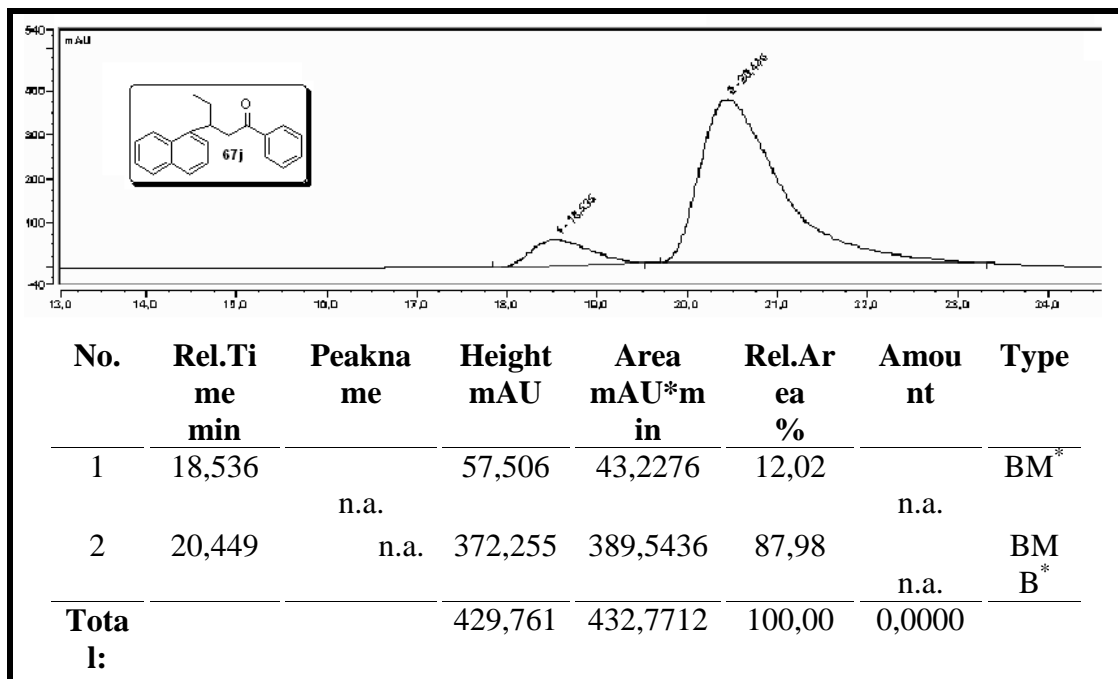
Ek A.55. Bileşik 67g'nin HPLC Kromatogramı



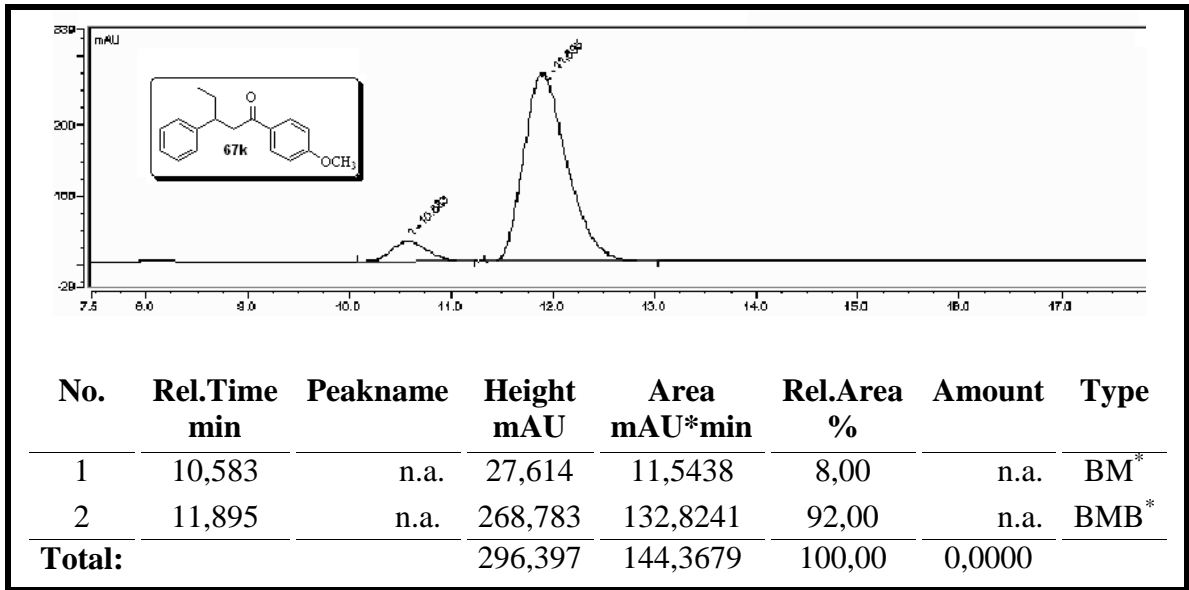
Ek A.56. Bileşik 67h'nin HPLC Kromatogramı



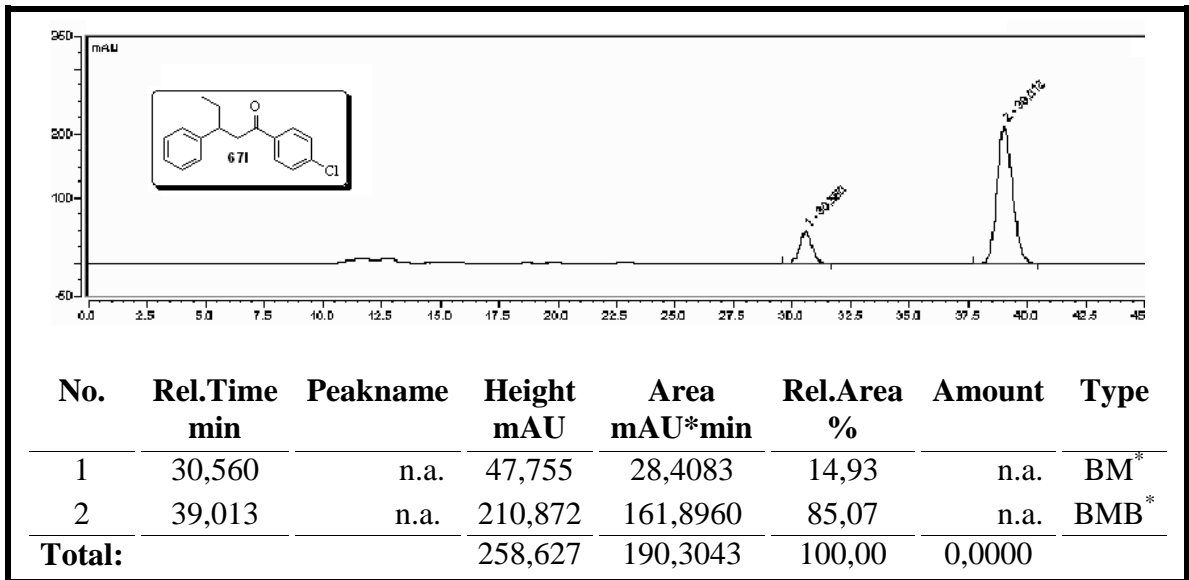
Ek A.57. Bileşik 67i'nin HPLC Kromatogramı



Ek A.58. Bileşik 86j'nin HPLC Kromatogramı

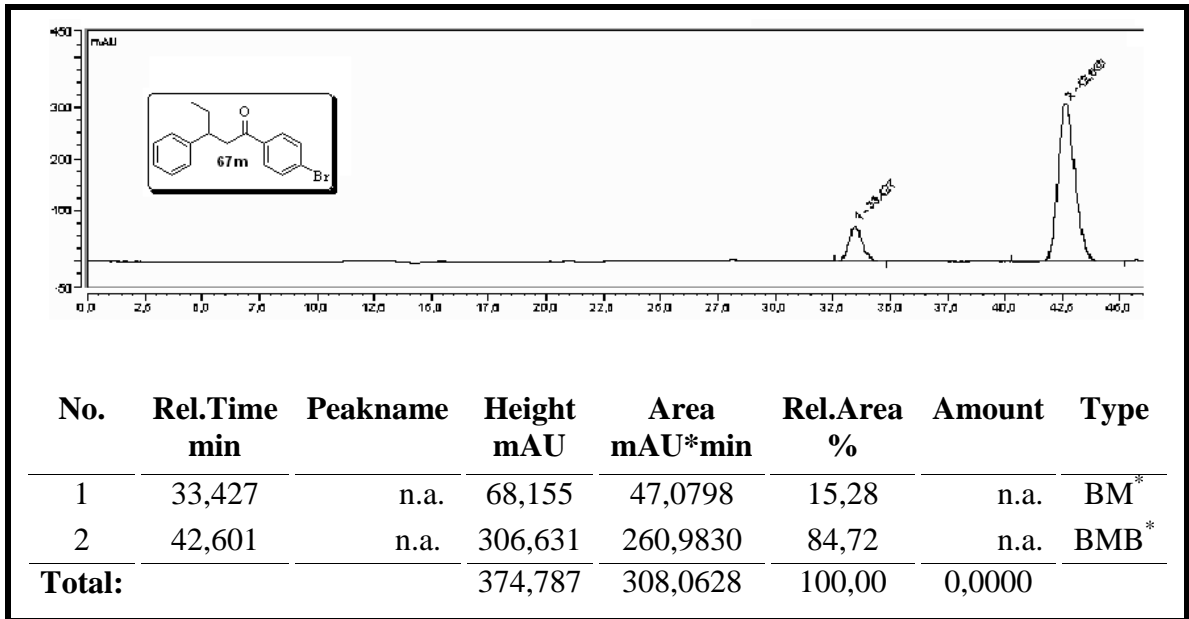


Ek A.59. Bileşik 67k'nin HPLC Kromatogramı

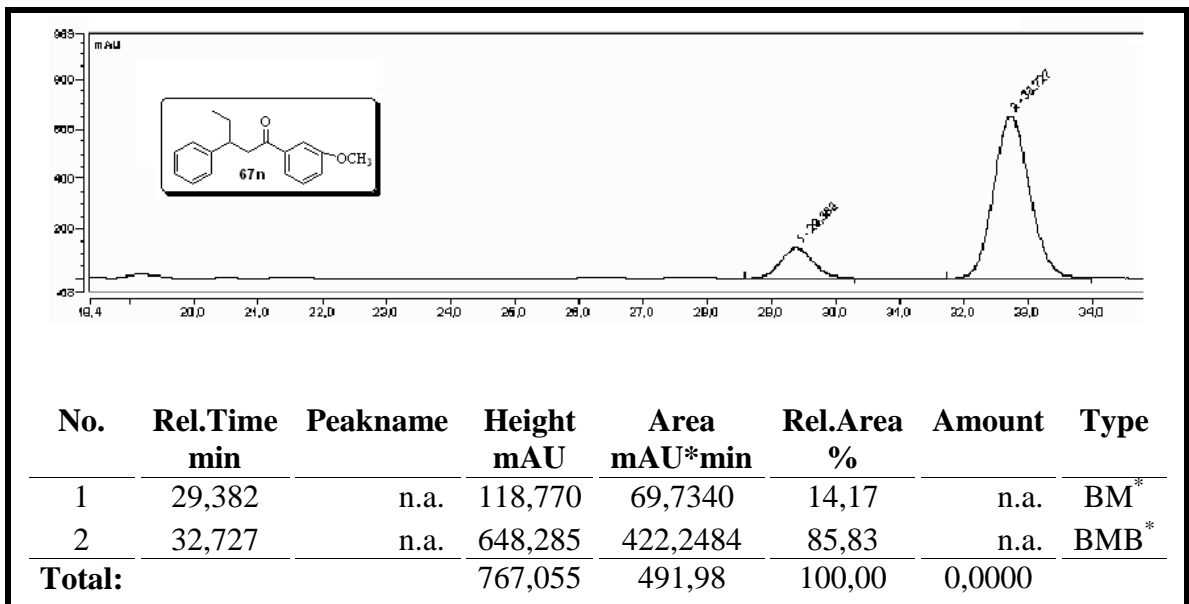


Ek A.60. Bileşik 67l'nin HPLC Kromatogramı





Ek A.61. Bileşik 67m'nin HPLC Kromatogramı



Ek A.62. Bileşik 67n'nin HPLC Kromatogramı