

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ KİRAL İMİN KATALİZÖRLERİ İLE BENZALDEHİTE ASİMETRİK
DİETİLÇİNKO KATILMASI

Kübra ONAR

KASIM 2014

Kimya Anabilim Dalında KÜBRA ONAR tarafından hazırlanan YENİ KİRAL İMİN KATALİZÖRLERİ İLE BENZALDEHİTE ASİMETRİK DİETİLÇİNKO KATILMASI adlı Yüksek Lisans Tezinin Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumu ve tezin **Yüksek Lisans Tezi** olarak bütün gereklilikleri yerine getirdiğini onaylarım.

Prof. Dr. Adnan BULUT
Danışman

Jüri Üyeleri

Yrd. Doç. Dr Haydar ALTINOK

Prof. Dr. Adnan BULUT

Doç. Dr. Mustafa TOMBUL

...../...../.....

Bu tez ile Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onaylamıştır.

Doç. Dr. Erdem Kamil YILDIRIM
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Sevgili Aileme ...

ÖZET

YENİ KİRAL İMİN KATALİZÖRLERİ İLE BENZALDEHİTE ASİMETRİK DİETİLÇİNKO KATILMASI

ONAR, Kübra

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Adnan BULUT

Kasım 2014, 63 sayfa

Bu yüksek lisans tez çalışmasında yeni kiral Schiff bazı katalizörler sentezlenmiştir. Yapıları ^{13}C ve ^1H NMR spektrumlarına göre aydınlatılmıştır. Elde edilen yeni kiral katalizörler benzaldehite dietilçinko katılmasında denenmiştir. Verimler orta seviyede iken stereoseçicilikler düşük çıkmıştır. Enantiyoseçicilikler, kiral HPLC ile ölçülmüştür. Ürünler flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır ve izole verimler verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İmin Bileşikleri, Asimetrik Sentez, Schiff Bazı, Dietilçinko

ABSTRACT

ASYMMETRIC DIETHYLZINC ADDITION TO BENZALDEHYDE USING NEW CHIRAL IMINE CATALYSTS

ONAR, Kübra

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Science

Department of Chemistry, Master of Science Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Adnan BULUT

November 2014, 63 pages

In this thesis novel chiral Schiff base catalysts have been synthesized. Their structures were identified by means of ^{13}C and ^1H NMR spectroscopy. Novel chiral catalysts obtained have been tested in the diethylzinc addition to benzaldehyde. The yields are moderate whereas the enantioselectivities are fairly low. Enantioselectivities were determined by chiral HPLC. Products were purified using flash column chromatography and the isolated yields were given.

Key Words: Imine Compounds, Asymmetric Synthesis, Schiff Bases, Diethylzinc

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması esnasında hiçbir yardımını esirgemeyen ve biz genç araştırmacılara büyük destek olan, bilimsel deney imkânlarını sonuna kadar bizlerin hizmetine veren, tez yöneticisi hocam, Sayın Prof. Dr. Adnan BULUT' a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım esnasında, bilimsel konularda daima yardımını gördüğüm hocam Sayın Prof. Dr. Sevil ÇETİNKAYA' ya, Sayın Doç. Dr. Mustafa TOMBUL' a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Haydar ALTINOK' a teşekkür ederim.

Bu tezin yapılmasına destek veren hocalarıma lisans ve yüksek lisans eğitimi sırasında bilgilerini benimle paylaşan Kırıkkale Üniversitesi Kimya Bölümü hocalarıma ve Kimya Bölümüne teşekkür ederim.

Tezimin birçok aşamasında yardımlarını gördüğüm Arş. Gör. Özer IŐILAR ve Cansu ÖZKARA'ya teşekkür ederim.

Bana birçok konuda olduğu gibi, tezimi hazırlamam esnasında da yardımlarını esirgemeyen, kuzenim Őeyma ONAR'a teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen babam Vahti ONAR'a teşekkür ederim.

Son olarakta söz ve tavsiyeleri ile hayatımda yol almama her zaman büyük fedakârlıklarla destek olan, kıymetli annem Semra ONAR'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ	1
1.1 Kiralite	1
1.2 Enantiyomerik Seçicilik	2
1.3 Rasemik Karışım	2
1.4 Kiral Tanıma	3
1.5 HPLC Metotları.....	3
1.6 GC Metotları	4
1.7 NMR Metotları.....	4
1.8 İlaçlarda Stereokimya.....	5
1.9 Doğada Asimetrik Yapılar	6
1.10 Kiral Karbona Sahip Olmadan Kiral Olan Moleküller.....	6
1.11 Asimetrik Sentez	7
1.12 Asimetrik Yöntem	10
1.13 Prokiral Bileşikler	11
1.14 Biyoteknik Metotlar	12
1.15 Kiral Havuz.....	12
1.16 Kimyasal Metotlar	12

1.16.1 Kiral Substratlar.....	12
1.16.2 Kiral Ortam	13
1.16.3 Kiral Reaktifler	13
1.16.4 Kiral Yardımcılar.....	13
1.17 Rasemiklerin Ayrıştırılması.....	14
1.17.1 Kinetik Ayrıştırma	14
1.17.2 Diastereomerik Tuz Oluşumu	15
1.18 Kiral Ligand Sentezi.....	16
1.19 İminlerin Sentezi	17
1.20 İminlerin Asimetrik Reaksiyonları.....	19
1.21 İmin Katalizörünün Kullanıldığı Diğer Çalışmalar.....	23
2. MATERYAL VE YÖNTEM	31
2.1 Genel Yöntem	31
2.2 Kiral İmin Katalizörlerinin Eldesi İçin Genel Yöntem	31
2.3 Kiral İmin Katalizörün Dietilçinko Katılması İçin Genel Yöntem.....	31
3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	32
3.1 (S)-1-fenil-N-ferrosenilidenetanamin.....	37
3.2 (R)-1-fenil-N-ferrocenilidenetanamin	37
3.3 (S)-1-(naftalen-2-yl)-N-ferrocenilidenetanamin	38
3.4 (R)-1-(naftalen-2-yl)-N-ferrocenilidenetanamin.....	39
3.5 Trans-N,N-Bis(ferroseniliden)-1',2'-sikloheksandiamin	39
3.6 Trans-N,N-Bis(2-hidroksibenziliden)-1',2'-sikloheksandiamin	40
3.7 (R)-2-(ferrosen-2-il-metilen)amino)bütan-1-ol.....	41
3.8 Rasemik Karışım.....	41
3.9 1-Fenilpropan-1-ol (70)	42
3.10 1-Fenilpropan-1-ol (71)	42
4. SONUÇ.....	43

KAYNAKLAR	44
EK-1	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 Kiralite.....	1
1.2 Tiroksin ve Nikotin yapıları	3
1.3 Mosher Reaktifi	4
1.4 Talidomit kiral bileşiğinin yapısı ve farmakolojik etkileri.....	5
1.5 Kiral karbona sahip olmayıp kiral olan moleküller	6
1. 6 Limonen molekülünün enantiyomer yapısı	7
1.7 Kanser tedavisinde kullanılan PDMP bileşiği	8
1.8 Astım ve bronşit gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan Efedrin bileşiği	8
1.9 Parkinson hastalarının tedavisinde kullanılan DOPA bileşiği.....	9
1.10 Atrolaktik asidin asimetrik sentezi.....	9
1.11 Asimetrik katalizleme çeşitleri	10
1.12 Kiral bileşiklerin elde edilme metotları.....	11
1.13 Kiral havuzlu bileşikler	12
1.14 Mandelik asitin kinetik çözünürlük reaksiyonu.....	15
1.15 Literatürdeki ligandlardan bazıları.....	16
1.16 İmin oluşum mekanizması.....	17
1.17 İmin eldesi reaksiyonu.....	17
1.18 İminlerin basamaklı genel oluşum mekanizması.....	18
1.19 Asimetrik hidrojenleme reaksiyonu	19
1.20 İminlerin hidrojenlenmesinde kullanılan bazı ligandlar.....	20
1.21 İminlere hidrojen ekleme reaksiyonu	20
1.22 İmin bileşiklerine NaBH ₃ CN ilavesi.....	20
1.23 İminlere asimetrik nitrometan katılması.....	21
1.24 Nef reaksiyonu	21

1.25 Aza-Henry reaksiyonunda kullanılan ligandlar	22
1.26 İminlere asimetrik propargil katılması	22
1.27 İminlere propargil katılmasında kullanılan katalizör örneği	22
1.28 İmin bileşiklerinin hidrolizi	23
1.29 İminlere asimetrik etil katılması	23
1.30 Efedrin türevi imin katalizörü.....	24
1.31 40 numaralı İmin katalizörünün kullanıldığı reaksiyon	24
1.32 Dietilçinko katılmasında kullanılan katalizör	24
1.33 41 numaralı Katalizör ile aldehite dietilçinko katılma reaksiyonu	25
1.34 Non-efedrinden türetilmiş imin katalizörü	25
1.35 Kiral Hidrazin sentezi.....	25
1.36 β -hidroksalsilhidrazon katalizörü.....	26
1.37 Kiral imin ligandı	26
1.38 β -imino α -perfloroalkilalkol türevi	27
1.39 Kiral ligand sentezi	27
1.40 İmin Katalizörü	28
1.41 Mezo-epoksitlerin asimetrik halka açılma reaksiyonu.....	28
1.42 Asimetrik katılma reaksiyonunda kullanılan imin katalizörü.....	28
1.43 Aldehitlere trialkil galyumun katılma reaksiyonu	29
1.44 Schiff bazı-ligand	29
1.45 Dimetilsilil siyanürün asimetrik katılma reaksiyonu	29
3.1 Benzaldehite kirale organokatalitik dietilçinko katılması.....	33
3.2 (S)-1-fenil-N-ferrosenilidenetanamin bileşiği	37
3.3 (R)-1-fenil-N-ferrocenilidenetanamin bileşiği.....	37
3.4 (S)-1-(naftalen-2-yl)-N-ferrocenilidenetanamin bileşiği.....	38
3.5 (R)-1-(naftalen-2-yl)-N-ferrocenilidenetanamin bileşiği	39
3.6 Trans-N,N-Bis(ferroseniliden)-1',2'-sikloheksandiamin bileşiği.....	39

3.7 Trans-N,N-Bis(2-hidroksibenziliden)-1',2'-sikloheksandiamin bileşigi.....	40
3.8 (R)-2-(ferrosen-2-il-metilen)amino)bütan-1-ol bileşigi	41
3.9 Rasemik karışım.....	41
3.10 1-Fenilpropan-1-ol (70) bileşigi.....	42
3.11 1-Fenilpropan-1-ol (71) bileşigi.....	42

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>ÇİZELGE</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 Literatürdeki katalizörlerin Ee değerleri	30
3.1 Katalizör Taraması.....	32
3.2 Ürün taraması.....	35
3.3 Aldehitlere organokatalitik asimetrik dietilçinko katılması.	36

KISALTMALAR

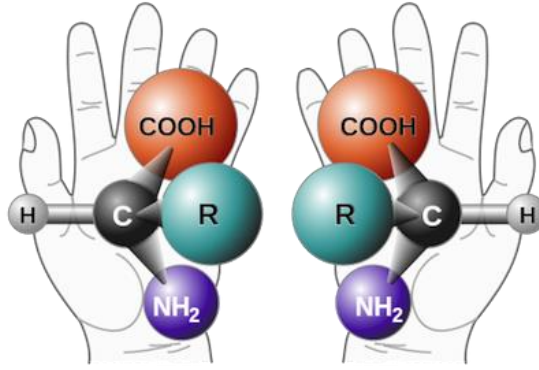
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi)
GC	Gaz Kromatografisi
Et ₂ Zn	Dietilçinko
Ts	p-Toluensulfonil
Ee	Enantiomeric Excess (Enantiyomerik Safılık)
DIOP	(((4R,5R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane- 4,5diyl)bis(methylene))bis(diphenylphos- phine
PDMP	N-((1S,2R)-2-hydroxy-3-morpholino-1- phenylpropan-2-yl)decanamide
DOPA	(S)-3-amino-4-(3,4- dihydroxyphenyl)butanoicacid
DuPHOS	1,2-bis((2S,5S)-2,5-dimethylphospholan- 1-yl)benzene
BDPP	(2S, 4S)-pentane-2,4- diylbis(diphenylphosphine)
BPPM	(2R,4S)-tert-butyl-2,4- bis(diphenylphosphino)pyrrolidine-1- carboxylate
KG	Kontrol Grubu

1. GİRİŞ

1.1 Kiralite

Bir nesnenin ayna görüntüsü nesnenin kendisinden farklı ise bu nesne kirallığe sahiptir. Kiralite bir düzleme, merkeze göre simetrik olmayan moleküldür. [1] Genel olarak dört farklı atom ya da grubun bağlı olduğu karbon içeren moleküller kiral molekül olarak adlandırılır.

Bu bileşikler birbirinin enantiyomeridir. Biri R stereoizomeri iken diğeri S stereoizomeridir. Kiralite; ‘el seçiciliği’ sağ elin sol ele uymamasıdır. [2] Sağ el ve sol el ya da sağ ayak sol ayak birbirine çok benzediği halde birbirinin aynı değildir. Sol elimizi aynanın önüne tuttuğumuzda ayna görüntüsü sağ elimizdir ve sağ ile sol elimizi üst üste getirdiğimizde çakışmazlar. Ayna görüntüsü ile üst üste çakışmayan nesnelere ya da moleküller kiraldir. Parmakların karşılıklı duruşlarından dolayı, iki eli çevirerek üst üste getirmek mümkün değildir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1 Kiralite

Ayna görüntüsü ile üst üste çakışan nesne kiral olmayıp akiraldir. [3] Bir akiral nesne ya da molekül kendi ayna görüntüsü ile aynıdır. Kiralite olgusu canlı sistemlerde yaygındır. Aminoasitler, nükleik asitler, lipitler, karbonhidratlar, metabolik ara bileşikler ve diğere birçok biyomolekül kiraldir. Ayna görüntülerinin farklı olması ve bu farklılıkların moleküllerin elde edilmesinde kullanılmasına kiral seçicilik adı

verilir. Kiral tanıma ya da kiral seçicilik, canlı sistemlerdeki kiral alıcıların veya kimyasal bileşiklerin bir kiral molekülün, enantiyomerlerinden biri ile seçici olarak etkileşmesidir.

1.2 Enantiyomerik Seçicilik

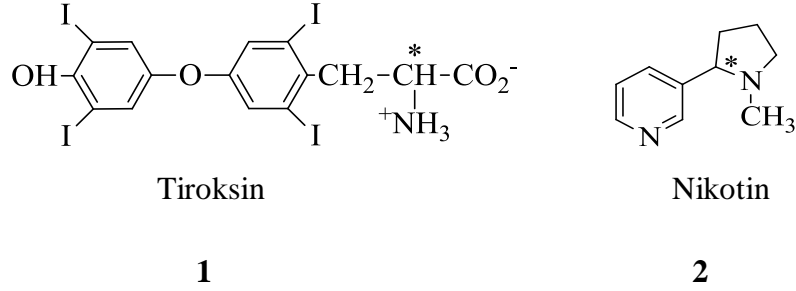
Günümüzde enantiyomerik olarak saf bileşiklerin elde edilmesi ilaç endüstrisi başta olmak üzere, zirai kimyasallar (insektisit, herbisit, fungusit), gıda ve parfüm endüstrisi için oldukça önemlidir. [4] Kiral organik bileşikler büyük önem taşımaktadır. Kimyacılar saf bileşik sentezlemek için değişik yöntemler geliştirmişlerdir. Organik bileşiklerin saf olarak sentezlenebilmesi için asimetrik reaksiyonlar geliştirilmiştir. Asimetrik sentez yönteminin amacı; enantiyomerler açısından birbirine karşı seçici olan doğal bileşiklerin tek enantiyomer seçimine ulaşmaktır. Bu bileşikleri doğadan saf olarak elde etmenin maliyeti yüksek bir işlem olması nedeniyle laboratuvar ortamında saf halde elde etmeyi içermektedir. [5]

1.3 Rasemik Karışım

Enantiyomerlerin eşit miktardaki karışımına rasemat denir ve herhangi bir optik çevirme göstermez. [6] Çünkü her bir enantiyomerin polarize ışık düzlemini pozitif ve negatif yönde çevirmeleri birbirini yok eder. Simgeleme (\pm) veya (d, l) şeklinde olabilir ve bu simgeler sadece çevirme yönünü belirler. Rasemik bileşik basit bir karışım değildir. Çünkü enantiyomerlerin polarize ışığa karşı davranışları dışında diğer özellikleri aynıdır.[7] Bu sebepten moleküller arasında daha farklı bir etkileşme vardır; bu nedenle rasemik bileşiğin enantiyomerlerine ayrılması basit karışımların ayrılmasından daha güçtür. Sıvı veya gaz halinde rasemik şekli ile optikçe aktif şekiller arasında fark yoktur, yoğunluk, kaynama noktası, ışık kırma indisi, UV, NMR, IR gibi spektroskopik özellikler birbirinin aynıdır. Bir kimyasal reaksiyonda asimetrik bir karbon atomu oluşuyorsa pek çok durumda oluşan ürün rasemik şeklidir. [8]

1.4 Kiral Tanıma

Bazı kiral alıcıların veya kimyasal bileşiklerin, bir kiral molekülün enantiyomerlerinden biri ile seçici olarak etkileştiği bir işlemdir. Özellikle bazı biyolojik etkileşimlerde kiral tanıma çok yüksek bir seviyede gözlenir. Örneğin; (-)-nikotin (+)-nikotinden daha zehirlidir, (+)-adrenalin kan damarlarını sıkıştırmada (-)-adrenalininden daha aktiftir. (-)-Tiroksin tiroit bezleri tarafından üretilen ve metabolizmayı hızlandırarak heyecanlanmaya ve kilo kaybına neden olan bir hormondur. Onun enantiyomeri olan (+)-tiroksinde bu özelliklerin hiçbirisi yoktur. Fakat bu hormon kandaki kolesterol seviyesini düşürmek üzere bazen kalp hastalarına verilir. [9]



Şekil 1.2 Tiroksin ve Nikotin yapıları

(Kiral karbon atomları yıldız ile gösterilmiştir)

1.5 HPLC Metotları

Enantiyomerlerin aynı adsorpsiyon özelliklerine sahip olmasından dolayı akiral adsorbentler üzerinde doğrudan kromatografik ayırma yöntemleri uygulanması uygun değildir. Ayırma farklı özelliklere sahip diastereomerlerin oluşumu ile gerçekleştirilebilir. Bu iki yolla olur; ilki akiral kolonda ayrılabilen diastereomerlerin oluşumuna yol açan kiral türevlendirme reaktifi ile örneğin türevlendirilmesidir. İkincisi ise kiral mobil faz ilavesi (CMPA) ya da kiral durgun faz halinde kiral seçici (CSP) ile enantiyomerlerin etkileşimi sağlanarak geçici diastereomerlerin oluşturulmasıdır. [10]

1.6 GC Metotları

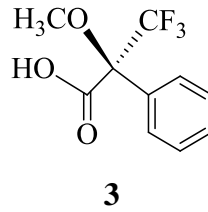
Bozulma olmaksızın kolaylıkla buharlaşabilen bileşikler için CSP üzerinde gaz kromatografi yöntemi enantiyomerik saflığı belirlemek için doğru ve güvenilir bir metottur. Bu teknik hızlı geliştirilmiş basit, hızlı, tekrarlanabilir ve duyarlı bir metot olması bakımından avantajlıdır. Enantiyomerlerin gaz kromatografisi ile ayrılmasında kullanılan CSP üç sınıfa ayrılabilir;

1. HPLC belirlemede kullanıldığı şekle benzer ligand fazları.
2. Amino asit türevleri
3. Cam ya da silika yüzeyine kaplanmış siklodekstrin türevleri

Özellikle siklodekstrin türevlerinin kullanımı artan bir önem kazanmıştır. 25-250 °C sıcaklık aralığında kullanılabilir polar ve polar olmayan çeşitli bileşikler için yüksek duyarlılık sergiler.

1.7 NMR Metotları

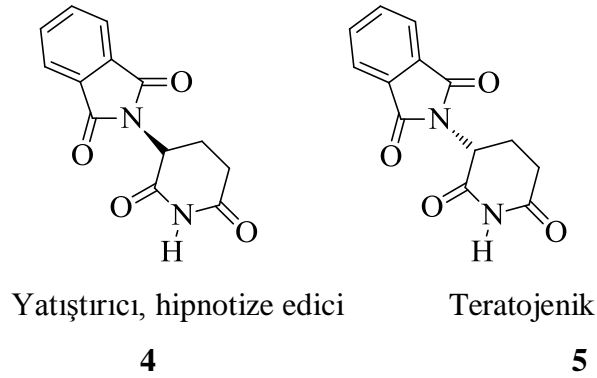
Son yıllarda kiral HPLC ve GLC'nin artan önemine rağmen, NMR enantiyomerik saflık belirlemek için yaygın olarak kullanılan bir metottur. Optik olarak saf reaktif ile tepkime gerçekleştirilerek enantiyomerik karışım diastereomer karışıma dönüştürülür. Mosher reaktifi bu amaç için sıklıkla kullanılır. [11]



Şekil 1.3 Mosher Reaktifi

1.8 İlaçlarda Stereokimya

İlaç kimyası endüstride büyük öneme sahiptir. Vücut için faydalı ilaçlar enantiyomerik halde bulunmaktadır. Enantiyomerlerden birisi ilaç aktifliğinde etki göstermektedir. Enantiyomerler farklı davranış gösterdikleri için tek enantiyomer olarak üretilmeleri gerekmektedir. [12] Talidomit adlı ilaç hamile bayanlarda sakinleştirici ve mide bulantısı için kullanılmıştır. Bu ilacın kullanımı sonucu doğan bebeklerin çoğunda doğum kusurlarının olduğu keşfedilmiş ve daha sonra ilacın bir enantiyomerinin sakinleştirici ve mide bulantılarını önleyici etkisi varken, diğer enantiyomerin doğum kusurlarına neden olduğu belirlenmiştir. [13] Rasemik karışım halinde bulunan ilacın (S)-enantiyomerinin doğum sonrasında çocukların kemik gelişiminde bozukluklara neden olduğu görülmüştür.



Şekil 1.4 Talidomit kiral bileşiğinin yapısı ve farmakolojik etkileri

Kiral ilaçların stereoseçici farmakokinetiklerinin ve farmakodinamiğinin sonuçları, sadece bilimsel bir gerçek olarak kalmamakla beraber, pratik tedavi yöntemlerine, sağlık bakımlarına, eczacılık ve psikiyatri uygulamalarına kadar geniş bir etkiye sahiptir. Stereomerik olarak saf, "homokiral" ilaçların, ilaç piyasasını canlandırması, eczacıların, tedavi yöntemi uygulamalarında kiralitenin de göz önünde bulundurulması konusunda eğitim görmeleri gerektiği fikrini desteklemektedir. [14]

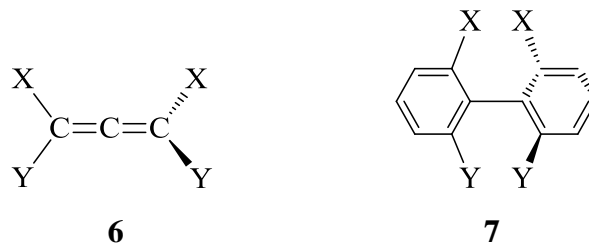
Homokiral ve rasemik ilaçlar arasındaki seçimler net olarak belirlenmiş değil bu nedenle, tedavi yöntemlerini teftiş eden kurulların, plan ve yöntemlerini bu konuya göre belirlemeye başlamaları gerekmektedir.

1.9 Doğada Asimetrik Yapılar

Kiral özelliğin en belirgin örnekleri canlılarda görülmektedir. İnsanlar ve hayvanlar bir simetriye göre yaratılmıştır. Kalp vücudun sol tarafında yer alırken, karaciğer sağ tarafta yer alır. Bitkilerde de simetriye dayalı asimetrik yapılar görülür. Çadır çiçeği sağa doğru kıvrılarak heliks yapı oluşturur, hanımeli bitkisi ise sola doğru heliks meydana getirir. Moleküllerde görülen kiral özellik L-enantiyomerik (sol) ve D-enantiyomerik (sağ) olmak üzere ikiye ayrılır. Canlılarda genetik bilgiyi kodlayan nükleik asitlerin yapısında da kiral özellik gösteren D-formunda şekerler kullanılır. Enzimler temel yapısı proteinlerden oluşan katalizörlerdir. Aktif yapının oluşmasında L-formundaki aminoasitler büyük öneme sahiptir. İnsan vücudunu oluşturan önemli moleküllerin (DNA ve proteinler) kiral yapıda oldukları için, insanlar farklı aminoasit ve şeker enantiyomerlerine duyarlıdır.

1.10 Kiral Karbona Sahip Olmadan Kiral Olan Moleküller

Kiral bir molekülün ayna görüntüsü ve kendi görüntüsü üst üste çakışmaz. Kiral karbonu olmadığı halde optikçe aktiflik gösteren moleküller (Şekil 1. 5) bulunmaktadır. Bu moleküllere en güzel örnek allenlerdir. Allenler $C=C=C$ yapısındadırlar. Allenlerin optikçe aktiflik göstermelerini yapıda bulunan pi bağları sağlamaktadır. Optikçe aktiflik gösteren diğer bir örnek ise bifenil molekülleridir.

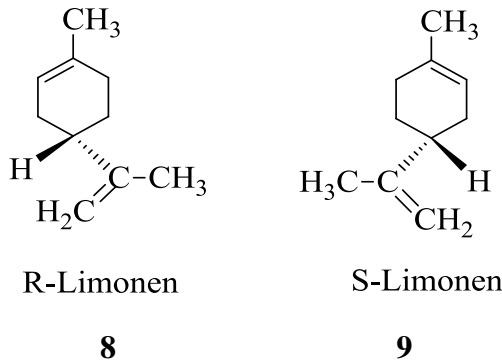


Şekil 1.5 Kiral karbona sahip olmayıp kiral olan moleküller

1.11 Asimetrik Sentez

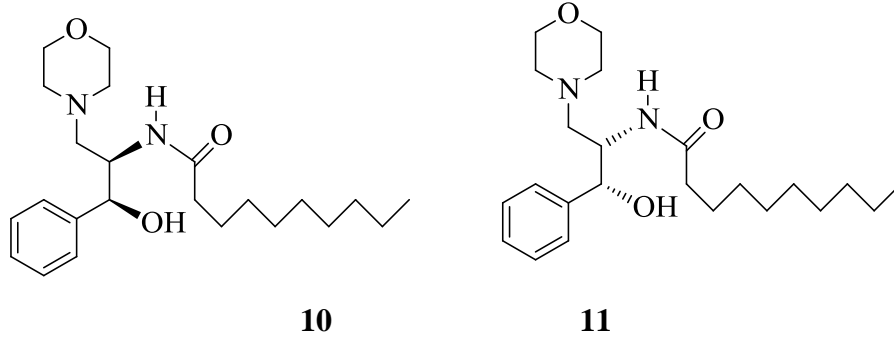
Biyokimya, organik kimya gibi alanlarda enantiyomerik olarak saf olan tarım ilaçları ve farmasötik maddeler büyük öneme sahiptir. [15] Enantiyomerik saf madde elde etmek için iki farklı yöntem vardır. Bunlardan ilki rasemik bir karışımdan enantiyomerlerin ayrılmasıdır. Yöntem geniş bir kullanım alanına sahip olup kiral çözümlenme olarak adlandırılır. Ancak bu yöntem kullanılarak istenilen maddenin yalnızca %50'si elde edilebilmektedir. [16] İkinci yöntem ise enantiyoseçici sentez, kiral sentez ya da stereoseçici sentez olarak adlandırılabilen asimetrik sentezdir. Pro-kiral merkez içeren bir molekülden enantiyomerik olarak saf maddenin elde edildiği sentezdir. Kiralite, kiral bir yardımcı kullanılarak, kiral bir merkez yakınındaki asimetrisinin iç indüksiyonundan ya da kiral bir katalizör kullanılarak elde edilebilir. Kiral katalizörün az miktarda kullanımında dahi istenen maddenin enantiyomerik olarak saf ve yüksek verimde elde edilebilmesinden dolayı, ikinci yöntemin avantajları daha fazladır. [17]

Enantiyomerlerin ayna görüntüleri aynı fiziksel özelliklere sahipken, onları önemli yapan farklı fizyolojik özellikleridir. Birçok bileşiğin biyolojik aktivitesi moleküler konfigürasyonları ile ilgilidir. [18] Molekülün stereokimyasına göre, insan vücudundaki farklı alıcıların etkileşimi ile farklı tedavi edici etkilere sahip olurlar. Örneğin Limonen (Şekil 1. 6) molekülünün iki enantiyomerinin farklı kokusu vardır. R-Limonen (8) portakal gibi kokarken, S-Limonen (9) limon gibi kokmaktadır. [19]

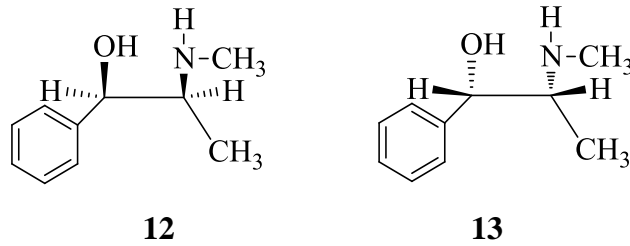


Şekil 1. 6 Limonen molekülünün enantiyomer yapısı

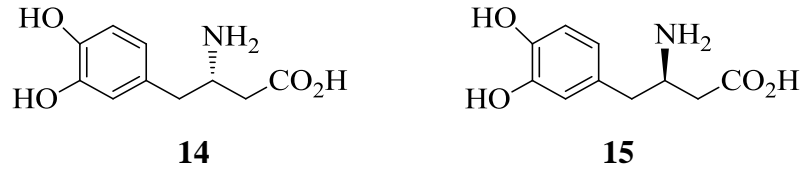
İlaç sanayisinde asimetrik sentez vazgeçilmez bir öneme sahiptir. İnsan vücudu enzimler, alıcılar, DNA ve RNA gibi kiral moleküller içermektedir. Bunların kiral ilaçlar ile etkileşimi sonucu alıcılar ve enzimler için metabolizma, boşaltım, potansiyel ve seçicilik gibi farklı etkilenmeler gösterir. İlaç sanayi, rasemik karışımdaki tek enantiyomer kullanım üstünlüğünün farkındadır. Bu nedenle asimetrik sentez üzerine yoğun araştırmalar vardır. İlaçlarda enantiyomerlerden biri istenen aktiviteye sahipken, diğer enantiyomer farklı ve çoğu zaman zararlı farmakolojik özelliklere sahiptir. Rasemik karışımlarda enantiyomerler çok farklı etkiler gösterebilmektedir. İstenen aktiviteyi sağlamada aktif olmayan enantiyomer ciddi yan etkiler gösterirken, bir arada bulunan iki enantiyomer birbirlerinden bağımsız olarak farklı tedavi etkisine sahip olabilmekte ya da her iki enantiyomerin bir arada bulunması tedavi için avantaj sağlayabilmektedir. [20] Bugün farklı farmakolojik etkiler gösteren kiral ilaçların PDMP (Şekil 1. 7), efedrin [21] (Şekil 1. 8), DOPA [22] (Şekil 1. 9) gibi bilinen örnekleri tek enantiyomer yapı içermektedir.



Şekil 1.7 Kanser tedavisinde kullanılan PDMP bileşiği



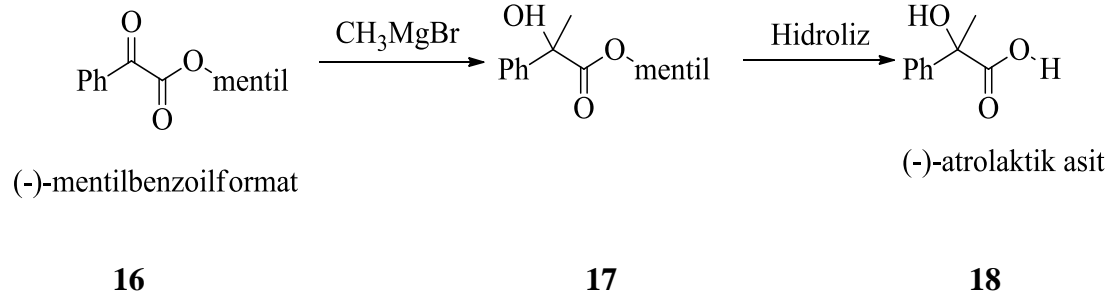
Şekil 1.8 Astım ve bronşit gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan Efedrin bileşiği



Şekil 1.9 Parkinson hastalarının tedavisinde kullanılan DOPA bileşiği

1858’de amonyum tartarat çözeltisinin kinetik kararlılığını inceleyen Louiss Pasteur rasemik karışımlardan enantiyomerlerin ilk ayrılma deneyini gerçekleştirmiştir. Penicillium glauca mikroorganizmasında var olan d-enantiyomerlerin daha hızlı bir şekilde yok edilebileceğini gözlemlemiştir. İlk kez yaşayan sistemlerde katalizör görevinde enzimlerin var olduğu düşünülmüştür.

Fisher’in asimetrik senteze katkılarını inceleyen McKenzie 1906 yılında yeni keşfedilen Grignard reaktifini kullanarak optikçe aktif atrolaktik asiti (Şekil 1.10) sentezledi.



Şekil 1.10 Atrolaktik asidin asimetrik sentezi

Zamanla, optikçe aktif bileşikler üzerinde yapılan çalışmalar önem kazandı. Rasemik karışımların kararlılığından ziyade reaksiyonu hızlandırmak için bileşiklerin kullanılması yaygın olmaya başladı. Optikçe aktiflik sağladığı kabul edilen enzimler, sentetik, çözüner geçiş metal kompleksleri katalizör olarak kullanıldı. Daha sonra asimetrik sentez için küçük organik moleküllerin kullanılması ilgi çekici bir fikir olmaya başladı. [23]

Asimetrik sentez; metal katalizleme, biyokatalizleme ve organokatalizleme (Şekil 1.11) olmak üzere üçe ayrılır.

1.12 Asimetrik Yöntem



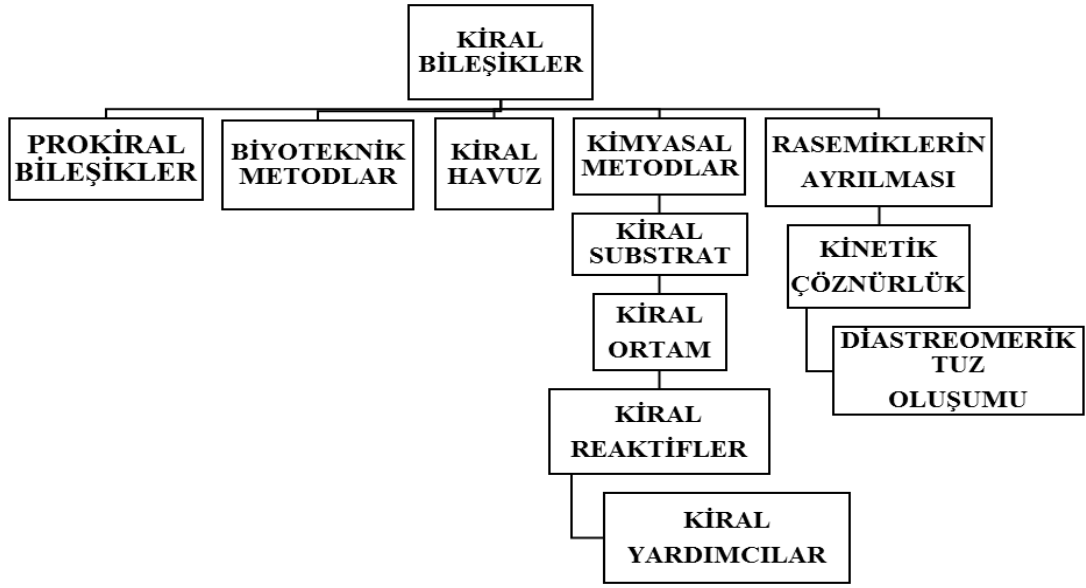
Şekil 1.11 Asimetrik katalizleme çeşitleri

Bir geçiş metaline kiral bir ligandın bağlanması temeline dayanan geçiş-metal katalizleme yöntemine organometalik katalizleme de denilebilir. Paladyum, çinko, lityum ve bakır yöntemde kullanılan en yaygın metallerdir. [24] Organomagnezyum bileşiği, dietilmagnezyum, (Et₂Mg) ve Grignard reaktifleri yüksek verim, enantiyoseçicilik sağlar. Yüksek enantiyoseçiciliğe sahip geçiş metal katalizörlerinin kullanım alanı çok geniştir. Ancak ağır metal kirliliği gibi dezavantajları bulunmaktadır. [25]

Biyokatalizlemede organik reaksiyonların hızlanması için enzimler ve proteinler gibi doğal moleküller kullanılmaktadır. Biyokatalizörler yardımı ile iki yoldan enantiyomer bileşikler elde edilebilmektedir. İlki rasemik karışımların kinetik rezolüsyonudur. Rasemik bileşiklerin kinetik rezolüsyonunda en çok kullanılan enzim lipaz enzimidir. Pasteur'un araştırmasına göre; enzim ya da mikroorganizma varlığında bir enantiyomerin oluşumu ya da yıkımı daha hızlı gerçekleşmektedir. İkinci yol ise, kiral bir molekül kullanılarak substrata kiraliteyi doğrudan tanıtmaktır. Örneğin; ekmek mayası enantiyoseçici ketonların indirgenmesinde yaygın olarak kullanılan bir biyokatalizördür. [26] Biyokatalizörlerin organik reaksiyonlarda

kullanılmasını yaygın hale getiren pek çok avantajları vardır. [27] Yüksek enantioseçiciliğe sahip olmaları, toksik olmayan, çevreye dost, doğal maddeler olmaları özellikleri arasında sayılabilir. Dezavantajları ise kapsamları sınırlı substrata sahip olmalarıdır.

Organokatalizleme ise diğer yöntemlere göre daha zor ve son yıllarda büyük önem kazanmış olan asimetrik sentezdir.



Şekil 1.12 Kiral bileşiklerin elde edilme metotları

1.13 Prokiral Bileşikler

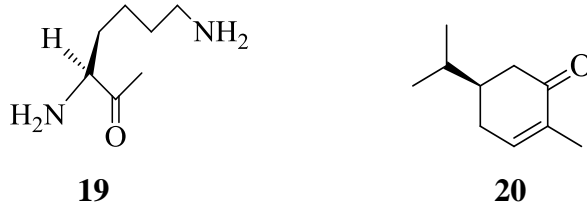
Stereokimyada, yerdeğiştirme ile kirale molekül verebilen bileşiklere prokiral denir. [28] Ancak bu, bileşiğin kirale olduğunu göstermez. Herhangi bir tepkimenin de kirale bileşik oluşturacağı anlamına gelmez. Bileşik yapısında bulunan tek bir grubun yer değiştirmesiyle kirale hale gelebilir. [29] Bu işlem aynı zamanda asimetrik sentez olarak kabul edilir. Ketonlar kirale olmayan bileşiklere örnektir, asimetrik senteze tabi tutulurlarsa kirale bileşikler elde edilebilir. [30]

1.14 Biyoteknik Metotlar

Prokiral maddelerden enantiomerik olarak zengin maddeler; enzimler veya hücre kültürleri kullanılarak biyolojik yöntemler yardımı ile elde edilebilir. [31]

1.15 Kiral Havuz

Kiral havuz yöntemi, enantiyomerik saf bileşiklerin ürün sentezi için başlangıç malzemesi olarak kullanılır. Yöntem ekonomik olup, izolasyon maliyeti bakımından bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bu moleküller konfigürasyon dönüşümü ya da kiralite transferi gibi kimyasal yöntemler ile sentetik ürünlere dönüştürülürler. [32] Aminoasit ve karbonhidratlar kiral havuz maddelerine örnek olarak verilebilir (Şekil 1.13).



Şekil 1.13 Kiral havuzlu bileşikler

1.16 Kimyasal Metotlar

Yöntemde reaktifler, substratlar, kiral katalizörler veya kiral yardımcıları kullanılarak enantiyomerik olarak saf maddeler elde edilmektedir.

1.16.1 Kiral Substratlar

Kiral substratlardan yola çıkılarak stereoseçimli sentez metodu, kiral başlangıç substratı veya kiral çevre kullanılarak akiral bileşiklerle gerçekleştirilmektedir. Kiral

merkezli bileşikler kiral başlangıç maddelerinden elde edilebilmektedir. Ancak, yöntem doğal maddelerin elde edilmesi ve onların ayrıştırılmasının ekonomik olmaması gibi bir olumsuz duruma sahiptir. [33]

1.16.2 Kiral Ortam

Kiral çözücüler ve katkı maddeleri kullanılarak reaksiyon ortamı kiral yapılabilir. Ancak çok başarılı bir yöntem olmamakla beraber uygulanabilirliği düşüktür. [34]

1.16.3 Kiral Reaktifler

Enantiyomerik olarak zengin madde, kiral bir reaktif ile prokiral bir substratın reaksiyonu sonucu elde edilebilir. Kiral reaktifler stokiyometrik miktarlarda kullanılmalıdır. Bu reaktiflerin fonksiyonel grup karakterleri ve eklenmeleri açısından seçici olmaları gerekir. [35]

1.16.4 Kiral Yardımcılar

Kullanılabilir doğal ürünlerin elde edilmesi ekonomik olmadığı için, bir takım kiral olmayan maddelere bağlanabilen kiral gruplar geliştirilmiştir. Bu gruplar yardımıyla reaksiyonlar diastereoseçicilikle yönlendirilecek bir seçicilik durumunun oluşumunu mümkün kılar. Kiral yardımcı metodu kiral yardımcıların yerleştirilmesi ve çıkarılması olmak üzere iki aşamada olur. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, reaksiyon ortamından izole edilen kiral yardımcıları tekrar kullanılabilir. [36-37]

1.17 Rasemiklerin Ayrıştırılması

Asimetrik sentezdeki etkileyici gelişmelere rağmen, saf enantiyomerlerin endüstriyel sentezi için başlıca yöntem rasemiklerin rezolüsyonudur. Rezolüsyon, bir rasemik karışımın enantiyomerlerine ayrılması işlemidir. [38]

İlk rezolüsyon 1848'de Pasteur tarafından, rasem sodyum amonyum tartarat çözeltisinin 27°C'den daha düşük bir sıcaklıkta yavaş buharlaştırılarak kristallendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Pasteur, burda oluşan büyük kristallerin bir kısmının diğerlerinin ayna görüntüsü olduğunu fark etmiştir. Aynı türden olanları toplayarak suda çözdüğünde ise birinin polarize ışığı sağa diğerinin ise sola çevirdiğini görmüştür. Böylece istenen enantiyomer istenmeyen enantiyomerinden ayrılır. [39]

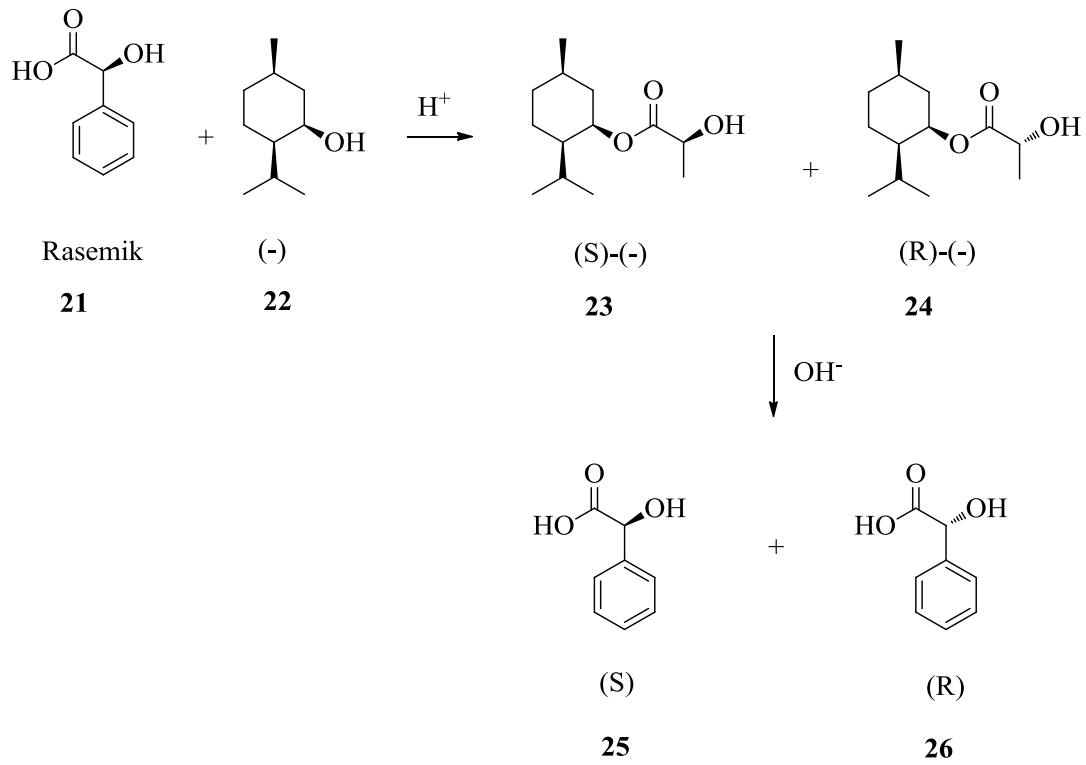
Rezolüsyonun birçok uygulama alanı vardır. Bunlardan bir tanesi ise ilaç sanayidir. İlaç olarak kullanılacak bileşiğin sadece bir enantiyomeri etkindir, diğer enantiyomerin ilaç etkinliği yoktur veya çok azdır. Böyle bir bileşik kimyasal yöntemlerle sentezlendiğinde çoğunlukla rasem şeklinde elde edilir, sonrasında ise rasemik bileşiğin rezolüsyonu yapılarak etkin enantiyomer elde edilir. Asimetrik sentez yöntemi ile enantiyomerlerin saf olarak üretimi ile ilgili büyük gelişmeler olmasına rağmen endüstriyel sentezlerde yaygın olarak kullanılan yöntem rasematların rezolüsyonudur. [40]

Yöntemin özelliği; molekülün diğer bir kiral molekülle reaksiyona girebilecek fonksiyonel gruba sahip olması ve yeni bir diastereomer oluşturabilmesidir. [41] Ayrıştırma için iki yöntem kullanılır.

1.17.1 Kinetik Ayrıştırma

Bu yöntemin başarısı bir kiral ajan varlığında iki enantiyomerin farklı hızlarda reaksiyon vermesine bağlıdır. Bu kiral varlık, bir biyokatalizör (enzim veya mikroorganizma) ya da bir kemokatalizör (kiral metal kompleksi, kiral asit veya baz)

olabilir. Kinetik rezolüsyon rasemik karışımdaki enantiyomerlerden birinin diğerinden daha hızlı ürüne dönüşmesi olarak tanımlanabilir. Reaksiyon devam ederse, başlangıç maddesinin enantiyomerik fazlalığı artar ancak, kiral ürünün enantiyomerik fazlalığı düşer. Rasemik bileşiklerin kinetik rezolüsyonunda en çok kullanılan enzim lipaz enzimidir. Lipazlar esterleşme, transesterleşme ve hidroliz tepkimelerini katalizlerler. Bu enzimler geniş aralıktaki substratları yüksek enantiyoseçicilikle kabul ederler. Kinetik çözünürlük ilk olarak 1899'da Marckwald ve McKenzie rasemik mandelik asit kiral (-) mentol ile bir esterleşme reaksiyonunda denenmiştir [42-43] (Şekil 1.14).



Şekil 1.14 Mandelik asitin kinetik çözünürlük reaksiyonu

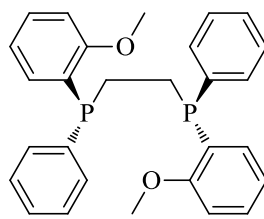
1.17.2 Diastereomerik Tuz Oluşumu

Eğer karışım rasemik halde ise tercihli kristalizasyon yoluyla ayrılamaz. Bu durumda diastereomer kristalizasyon yöntemi kullanılabilir. Bu yöntemin öncülüğünü 1854'te Louis Pasteur yapmıştır. Su ya da etanol içindeki rasemik karışım çözeltisi saf bir

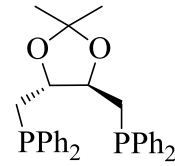
enantiyomer (çözücü ajan) ile reaksiyona girer ve diastereomerik bir tuz karışımı oluşur. Böylece diastereomerik karışım kristalizasyon yoluyla ayrılabilir. Bu yöntemde rasemik karışımın enantiyomerleri önce farklı fiziksel özelliklere sahip diastereomer türevlerine dönüştürülür. Diastereomerleri oluşturan ve oluşan diastereomerleri tekrar enantiyomerlerine dönüştüren tepkimeler basit asit-baz tepkimeleridir. Genellikle optikçe aktif bir baz ile rasemik bir asit tepkimeye girer ve diastereomerik tuzlar oluşur. Bu yöntem kiral amin ve karboksilik asitlerin rezolüsyonunda yaygın olarak kullanılır. [44]

1.18 Kiral Ligand Sentezi

Asimetrik sentezlerde kullanılan ligandların yapılarının kiral olması, kiral gruplar içermesi ya da molekülün yapısının toplamda kiral olması gerekir. Ancak bir bileşiğin ligand olması için kiral gruplar içermesi yeterli değildir. [45] Kiral ligandın metale koordine olması gerekmektedir. Ligand sentezinde yöntemin kısa ve yüksek verimde olması istenilen bir özelliktir. Literatürde yer alan ligand sentezleri uzun ve zahmetli olmaları nedeniyle tepkimelerde kullanılabilme olasılıklarını kaybetmişlerdir. Asimetrik sentezlerin en büyük avantajı işlem sonunda ligandın tekrar elde edilebilmesidir. Asimetrik tepkimelerde tekrar kullanılabilmesi ise iyi bir ligand için istenilen bir özelliktir. Literatürde birçok tepkimede kullanılan, yüksek enantiyomerik saflık verebilen ligandlar vardır (Şekil 1.15).



27



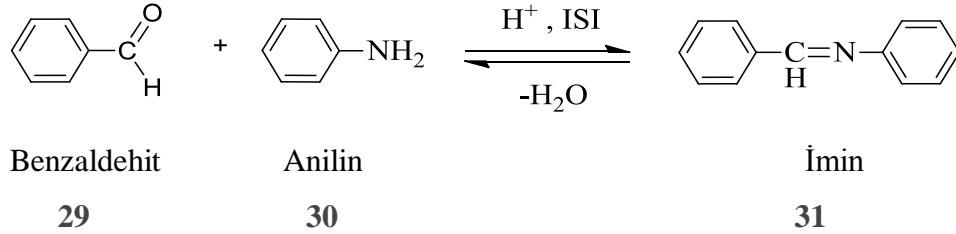
DIOP

28

Şekil 1.15 Literatürdeki ligandlardan bazıları

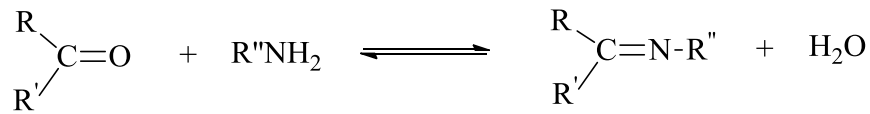
1.19 İminlerin Sentezi

İmin bileşikleri, oldukça geniş kullanım alanına sahip olmakla birlikte; antibiyotik, antialerjik, antiflojistik (iltihabı azaltan), antitümör ajanları gibi bazı önemli ilaçların sentezinde başlangıç maddesi olarak da kullanılmaktadır. [46] İminler (Schiff Bazları) ilk defa 1869 yılında Alman kimyager H. Schiff tarafından sentezlenmiştir. Amonyak ile elde edilen iminler dayanıklı değildir ve bekletildiğinde polimerleşirler. [47] Ancak amonyak yerine birincil aminler kullanıldığında daha dayanıklı olan süstitüe iminler meydana gelir (Şekil 1.16). Aromatik aldehitler (benzaldehit gibi) ya da aril aminler (anilin gibi) daha dayanıklı iminleri oluştururlar, fakat diğer aldehit, keton ve birincil aminler de kullanılabilirler.



Şekil 1.16 İmin oluşum mekanizması

Karbonil bileşiklerinin primer aminlerle kondenzasyon reaksiyonları sonucunda imin bileşikleri elde edilir (Şekil 1.17).

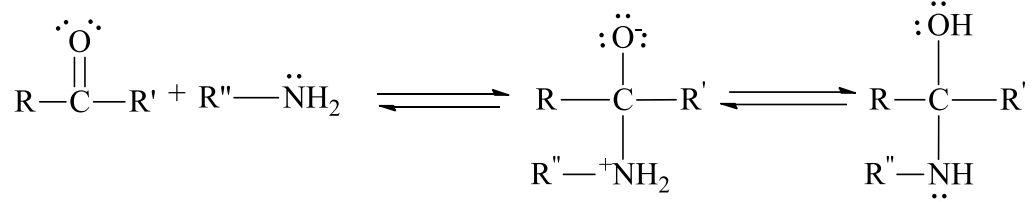


Şekil 1.17 İmin eldesi reaksiyonu

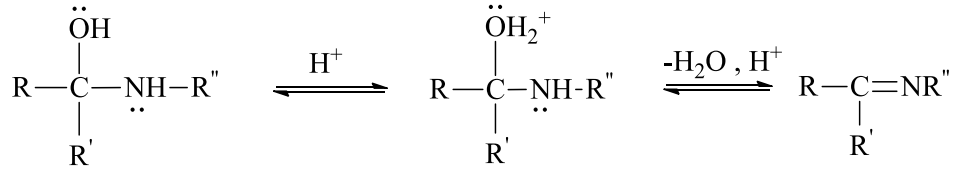
İmin oluşumunun mekanizması, iki basamaklı bir işlemdir (Şekil 1.18). İlk basamak, nükleofilik aminin kısmi pozitif yük taşıyan karbonil karbonuna katılması, sonra

azotun bir proton kaybetmesi ve oksijene bir proton bağlanmasıdır. Tepkimede ikinci basamak, protonlanmış OH grubunun su olarak ayrılmasıdır. [48]

Birinci Basamak



İkinci Basamak



Şekil 1.18 İminlerin basamaklı genel oluşum mekanizması

Asidik alfa hidrojenli bir karbonil bileşiği (keton) tautomer denen iki formda bulunur. İki yapının birbirine göre farkı yalnızca çift bağın ve alfa hidrojenin yerinden kaynaklanmaktadır. Basit bir ketonun iki tautomerisi vardır. Bunlar keto ve enol tautomer diye bilinir. Geçiş metalleri ile farklı verici gruplara sahip ligandların meydana getirdiği kompleks bileşiklerin yapı ve özelliklerinin incelenmesi bilim ve teknikte gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Günlük hayatımızda değişik yapı ve uygulama şekliyle karşımıza çıkmakta olan bu bileşikler geniş ve çok yönlü kullanım alanlarına sahiptir. [49]

İmin vermek hususunda ketonlar aldehitlerden daha az reaktiftirler. Asit katalizi kullanarak yüksek reaksiyon sıcaklığına ve çok uzun reaksiyon süresinde teşekkül eden suyun uzaklaştırılmasıyla iyi verimle Schiff bazları elde edilebilir.

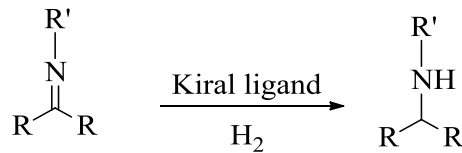
İmin eldesi reaksiyonu tersinir bir reaksiyondur. Le Chatelier ilkesine uyarak iminlere su eklenilmesi halinde karbonil bileşiklerine geri dönmektedir. Bu reaksiyonlarda Lewis asidi ve Bronsted asidi gibi katalizörler kullanılmaktadır. İminler (Schiff bazları) yaygın olarak çeşitli alanlarda kullanılırlar.

İminler boyalarda pigment, organik sentezlerde ara madde ve polimer sabitleyici olarak kullanılır. İmin kompleksleri aynı zamanda biyolojik aktivite özellik gösterirler. Bu özellikler antifungal, antibakteriyal, antimalarial, antiproliferatif, antiinflamatuvar, antiviral ve antipiretik 'dir.

İminler nemin olmadığı ortamlarda saklanmalıdır. Yoksa havadaki nem ile etkileşerek kısa sürede tekrar karbonil bileşiklerine dönebilirler. İmin bileşikleri karbonil bileşikleri gibi belli bir polariteye sahiptir. Belli bir dipol momentine sahiptir. İmin bileşiklerinin polarlığı azot atomunun oksijen atomundan daha az elektronegatif olması sebebi ile karbonil bileşiklerinden düşüktür. Bu imin bileşiklerine nükleofilik katılmalarının karbonil bileşiklerine oranla daha güç olacağı anlamına gelmektedir. [50]

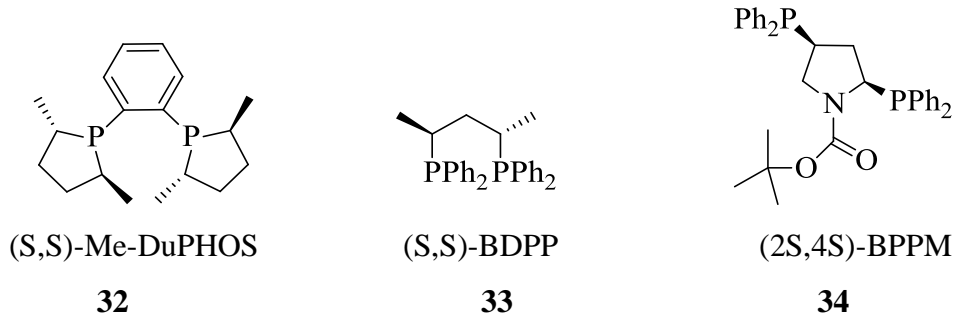
1.20 İminlerin Asimetrik Reaksiyonları

İminlerden başka bileşiklere geçmek mümkündür. Karbonil bileşiklerine yapılan indirgenme reaksiyonlarının ve nükleofilik katılmalarının benzerleri iminlere asimetrik olarak uygulanabilmektedir. İminlerin asimetrik katılma reaksiyonları zor gerçekleşmektedir. İminlerin asimetrik indirgenmesi sonucunda primer veya sekonder aminler elde edilmektedir. [51]



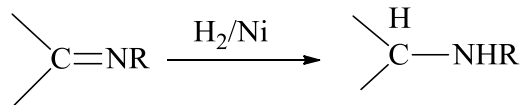
Şekil 1.19 Asimetrik hidrojenleme reaksiyonu

Reaksiyonlarda yüksek verimler ve enantioseçicilikler elde edilmiştir.



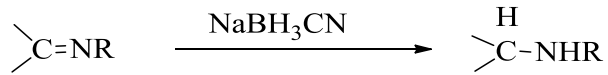
Şekil 1.20 İminlerin hidrojenlenmesinde kullanılan bazı ligandlar

İmin bileşiklerine nikel katalizörlüğünde hidrojen eklenmesi sonucu ikincil aminler oluşur (Şekil 1.21).



Şekil 1.21 İminlere hidrojen ekleme reaksiyonu

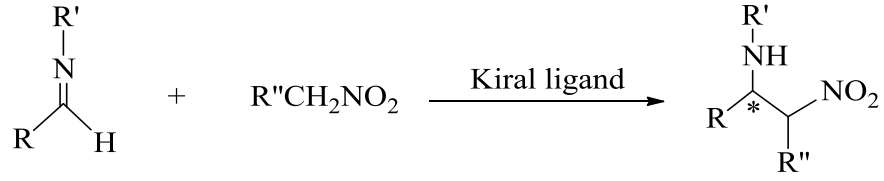
İmin bileşiklerine metal hidrür olan sodyum siyanoborhidrür (NaBH_3CN) eklenince imin indirgenir ve ikincil amin oluşur.



Şekil 1.22 İmin bileşiklerine NaBH_3CN ilavesi

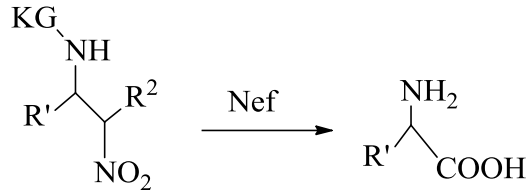
İminlerin diğer önemli asimetrik reaksiyonu nükleofilik katılma reaksiyonudur. Asimetrik olarak iminlere kiral ligand varlığında birçok nükleofil katılabilir. Bu

nükleofiller (RLi, R₂Zn, RMgX), nitro alkil bileşikleri, propargil türevleri verilebilir (Şekil 1.23).



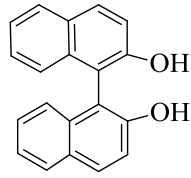
Şekil 1.23 İminlere asimetrik nitrometan katılması

Ürünün komşu karbonlarında amin ve nitro grubu yer alan kiral bileşikler bu reaksiyon ile elde edilir. Hidrojenleme reaksiyonları 1,2-amino bileşikleri ile kolayca elde edilebilir. İminlere asimetrik nükleofilik katılma reaksiyonlarından birisi de Aza-Henry reaksiyonudur. [52] Aza-Henry reaksiyonunda oluşan ürün Nef reaksiyonu ile kiral aminoasitlere dönüştürülebilir (Şekil 1.24)



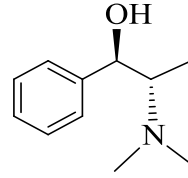
Şekil 1.24 Nef reaksiyonu

Enantiyoseçici Aza-Henry reaksiyonunda kullanılan ligandlara binol [53] ve efedrin örnek verilebilir (Şekil 1.25).



Binol

35

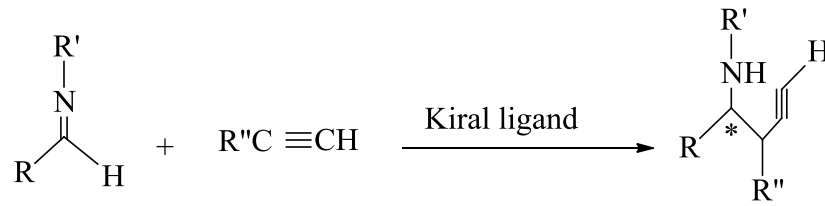


Efedrin

36

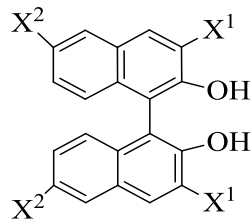
Şekil 1.25 Aza-Henry reaksiyonunda kullanılan ligandlar

İminlerden yeni kiral türevler elde etmek için kiral ligand kullanılarak iminlere asetilen türevleri eklenmiştir (Şekil 1.26).



Şekil 1.26 İminlere asimetrik propargil katılması

Reaksiyon sonucu oluşan kiral ürünün karbonlar arasında içermiş olduğu üçlü bağ olması ile yeni türevlere geçiş daha kolay olmaktadır.

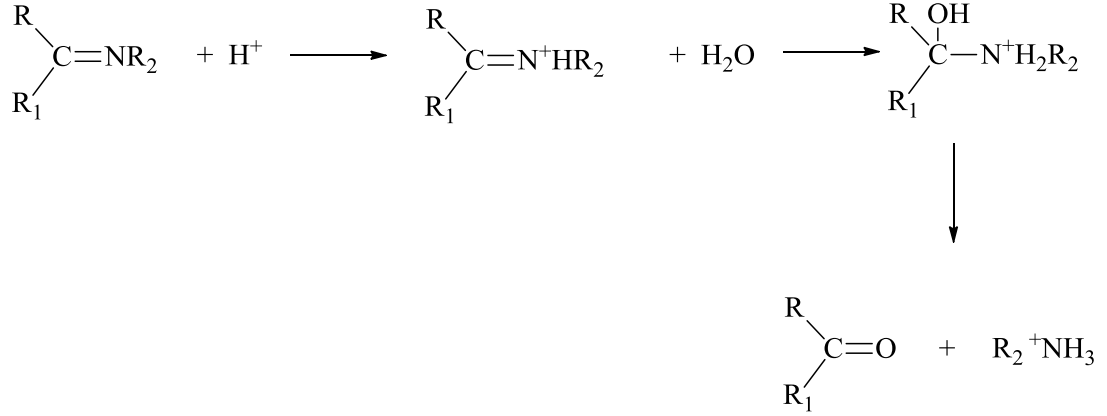


Binol Türevi

37

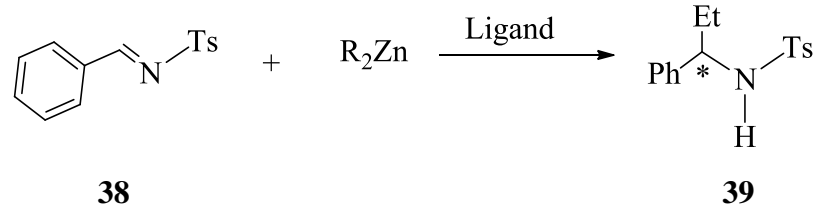
Şekil 1.27 İminlere propargil katılmasında kullanılan katalizör örneği

Bu kiral ligandlar %97 'ye varan enantiyoseçicilikle elde edilmiştir. İmin bileşikleri asidik ortamda hidroliz edildiklerinde karbonil grubu ve amonyum iyonu oluşur (Şekil 1.28).



Şekil 1.28 İmin bileşiklerinin hidrolizi

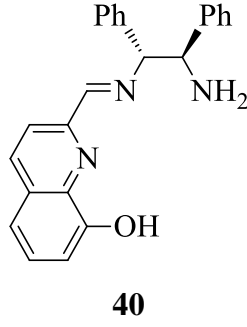
İminlere uygulanan alkil katılma reaksiyonu asimetrik bir nükleofilik katılma reaksiyonudur. Nükleofilik katılma reaksiyonlarında organometalik bileşikler kullanılmaktadır.



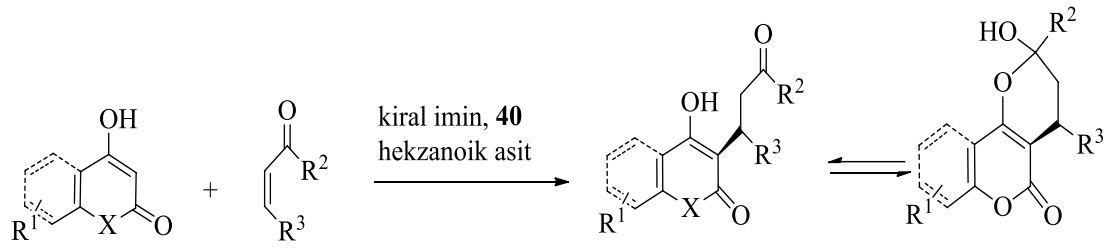
Şekil 1.29 İminlere asimetrik etil katılması

1.21 İmin Katalizörünün Kullanıldığı Diğer Çalışmalar

Efedrin türevi imin katalizörü polisiklik kumarin elde etme reaksiyonunda kullanılmıştır (Şekil 1.30). [54]

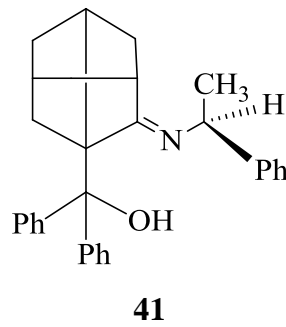


Şekil 1.30 Efedrin türevi imin katalizörü

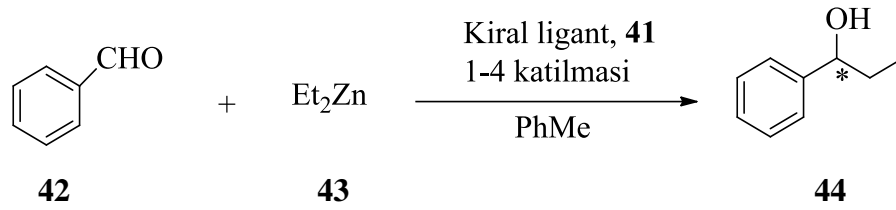


Şekil 1.31 40 numaralı İmin katalizörünün kullanıldığı reaksiyon

Kiral hidrazon ve imin ligandları aldehitlere dietilçinkonun enantiyoselektif katılma tepkimesinde kullanılmıştır (Şekil 1.32). [55]

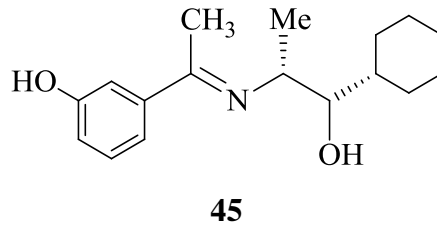


Şekil 1.32 Dietilçinko katılmasında kullanılan katalizör



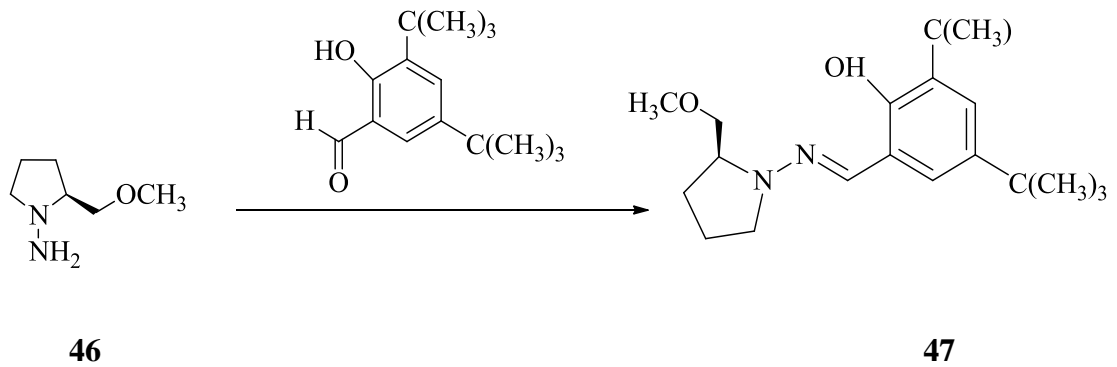
Şekil 1.33 41 numaralı Katalizör ile aldehite dietilçinko katılma reaksiyonu

(1S,2R)-non-efedrinden türetilmiş iminler aldehitlere dietilçinko katılma reaksiyonunda katalizör olarak kullanılmıştır (Şekil 1.34). [56]



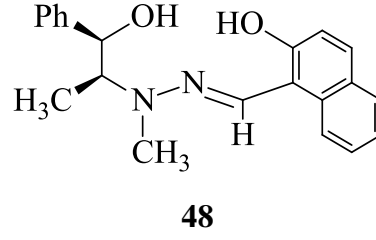
Şekil 1.34 Non-efedrinden türetilmiş imin katalizörü

Kiral non-rasemik β -hidroksi β -metoksisalisilhidrazin katalizörleri aldehitlere dietilçinkonun katalitik asimetric katılmasında kullanılmıştır (Şekil 1.35). [57]



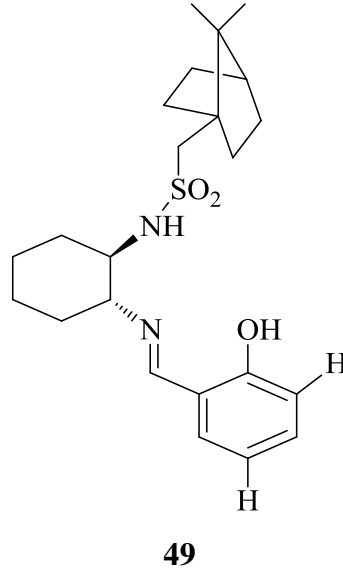
Şekil 1.35 Kiral Hidrazin sentezi

Kiral non-rasemik β -hidroksisalsilhidrazon katalizörleri aldehitlere asimetrik dietilçinko katılma reaksiyonlarında kullanılır (Şekil 1.36). [58]



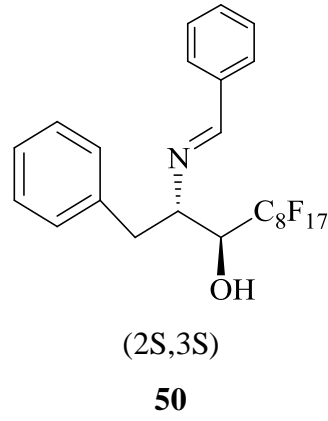
Şekil 1.36 β -hidroksisalsilhidrazon katalizörü

Yeni Schiff bazı konfor sülfonil amit ligandı aldehitlere organoçinko reaktiflerinin asimetrik katılma reaksiyonunda kullanılır (Şekil 1.37). [59]



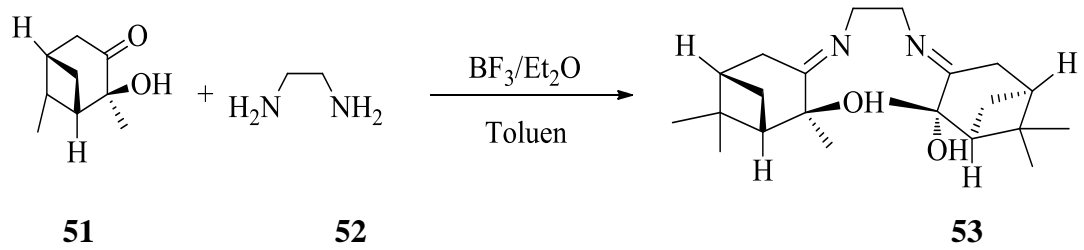
Şekil 1.37 Kiral imin ligandı

Kiral β -imino α -perfloroalkilpropanol türevleri aldehitlerin alkilasyonunda katalizör olarak kullanılmıştır (Şekil 1.38). [60]



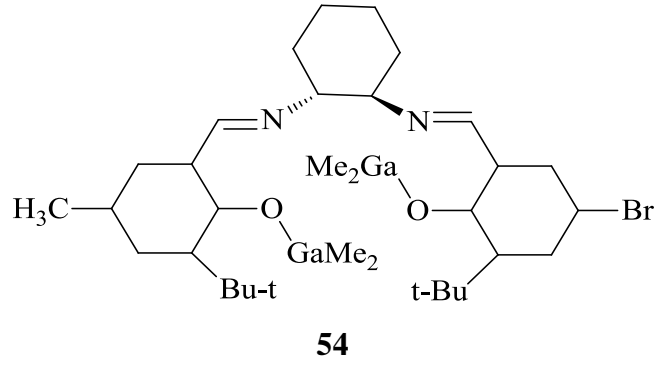
Şekil 1.38 β -imino α -perfloroalkilalkol türevi

Kiral C_2 -simetrik imino alkoller aril aldehytlerin dietilçinko ile katalitik asimetric katılma reaksiyonunda kullanılır (Şekil 1.39). [61]

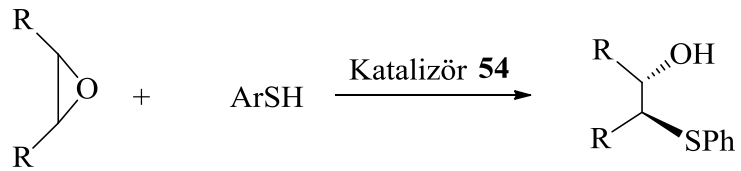


Şekil 1.39 Kiral ligand sentezi

İmin katalizörleri hetero bimetalik Ti-Ga-Salen sisteminde ArSH katalizi ile meso-epoksitlerin halka açılma reaksiyonunda kullanılır (Şekil 1.40). [62]

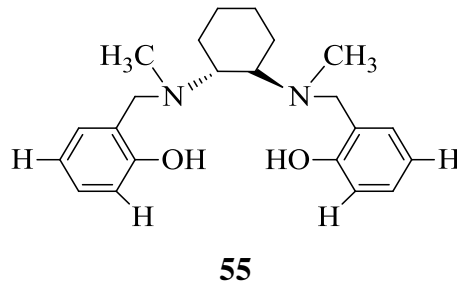


Şekil 1.40 İmin Katalizörü

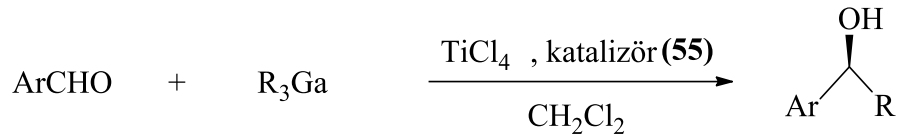


Şekil 1.41 Mezo-epoksitlerin asimetrik halka açılma reaksiyonu

İmin katalizörleri kiral titanyum katalizörleri tarafından gerçekleştirilen aldehytlerin katalizinde organogalyumun asimetrik katılma reaksiyonunda kullanılırlar (Şekil 1.38). [63]

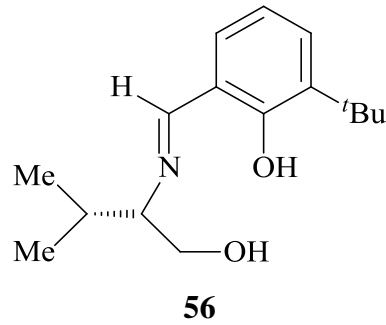


Şekil 1.42 Asimetrik katılma reaksiyonunda kullanılan imin katalizörü

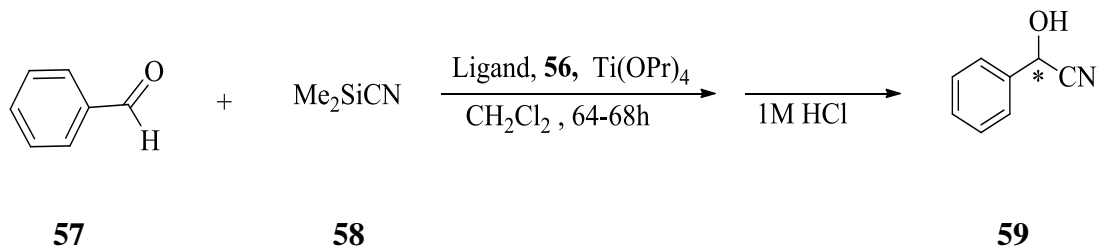


Şekil 1.43 Aldehitlere trialkil galyumun katılma reaksiyonu

2-ferrosenil-2-amino alkollerden türetilen salisil aldehit Schiff bazları: Yeni kiral ligandlar aldehitlerin titanyum katalizindeki siyonasyonunda katalizör olarak kullanılır (Şekil 1.39). [64]



Şekil 1.44 Schiff bazı-ligand



Şekil 1.45 Dimetilsilil siyanürün asimetrik katılma reaksiyonu

Çizelge 1.1 Literatürdeki katalizörlerin Ee değerleri [54-64]

KATALİZÖR	VERİM	Ee
	(%)	(%)
40	94	97
41	99	67
42	59	16
44	94	56
45	74	88
46	90	88
47	97	43
50	71	99
51	98	70
52	80	20
53	80	75:25

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Genel Yöntem

Asimetrik katılma sonucunda elde edilen ürünlerin saflaştırılması kolon kromatografisi ile silica gel 60 ve alumina kullanılarak, ince tabaka kromatografisi analizleri 250 µm silica gel 60 F254 plakaları kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen ürünlerin ince tabakadan gözlemlene işlemleri 254 mm 'de UV lambası kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Enantiyomerik seçicilikler kiral HPLC kolonları kullanılarak belirlenmiştir. ¹H ve ¹³C NMR numuneleri 1:1 CDCl₃-CCl₄ çözücülerini kullanılarak hazırlanmıştır. Ölçümler Bruker Spectrospin Avance DPX-400 NMR cihazıyla 400 MHz'de yapılmıştır.

2.2 Kiral İmin Katalizörlerinin Eldesi İçin Genel Yöntem

Isı tabancası ile kurutulmuş balona 500 mg ferrosenkarboksaldehit (0.00234 mol), 0.303 ml S-(-)- α -metilbenzilamin (0.00234 mol) ve 15 ml etanol sırasıyla eklendi. 160 °C sıcaklık altında 2.5 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda çözücü düşük basınç altında dönerli buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. 0,77 g ürün elde edildi (99 % verim).

2.3 Kiral İmin Katalizörün Dietilçinko Katılması İçin Genel Yöntem

10 ml toluen içinde 0.823 g katalizör çözeltisinden 0.5 mL (0.017mmol) iki boyunlu balona azot altında alındı. 0.2 mL toluen ve 1.1 mL dietilçinko (1.1 mmol) eklendikten sonra, 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra 0.05 mL benzaldehit (0.55 mmol) ilave edildi ve 19 saat karıştırıldı. [65] Bu süre sonunda 5 mL saf su eklenerek reaksiyon sonlandırıldı ve etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Flash kolon kromatografisi (10: 1, hekzan: etil asetat) ile ürün saflaştırıldı. Çözücü düşük basınç altında dönerli buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. 0.096 g ürün 99% verim ile elde edildi.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

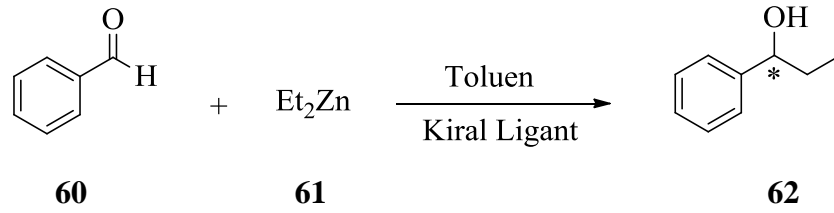
Aldehitlere enantiyoseçici dietilçinko katılmasında 7 farklı kiral katalizör taranmıştır. (Çizelge 3.1). Sentezlenmiş olan kiral ligantlar asimetrik çalışmada kullanılmıştır. Bu kiral türevler organokatalitik olarak benzaldehite dietilçinko katılmasında katalizör olarak test edilmiştir.

Çizelge 3.1 Katalizör Taraması

KOD	LİGAND	ÇÖZÜCÜ	SICAKLIK (°C)	SÜRE (Saat)	VERİM (%)
63	(S)-1-fenil-ferrosenilidenetanamin	Etanol	160	2.5	99
64	(R)-1-fenil-ferrosenilidenetanamin	Etanol	160	3.0	99
65	(S)-1-(naftalen-2-yl)-N-ferroseniletanamin	Etanol	160	2.5	95
66	(R)-1-(naftalen-2-yl)-N-ferroseniletanamin	Etanol	160	3.5	85
67	Trans-N,N-Bis(ferroseniliden)-1',2'-sikloheksandiamin	Etanol	160	3.0	49
68	Trans-N,N-Bis(2-hidroksibenziliden)-1',2'-sikloheksandiamin	Etanol	160	2.5	99
69	(R)-2-(ferrosen-2-yl-metilen)amino-bütan-1-ol	Etanol	160	2.5	95

Karbonil bileşiklerine ya da iminlere asimetrik katılma reaksiyonlarında en fazla çalışılan reaksiyonlardan birisi dietilçinko katılmasıdır. Dietilçinko katılma reaksiyonunun en çok kullanılmasında büyük etken çinko elementinin iyi bir lewis asidi olması ve ligantlarla şelat oluşturabilmesidir. Dietilçinko, Grignard bileşikleri kadar kuvvetli nükleofil olmaması nedeniyle asimetrik reaksiyonlarda fazlaca kullanılmaktadır.

Çalışmada yapılan iminlere dietilçinko katılma denemelerinde **63**, **64**, **65**, **66**, **67**, **68**, **69** kiral ligandları kullanılmıştır.



Şekil 3.1 Benzaldehite kiral organokatalitik dietilçinko katılması.

İminlere asimetrik etil katılması Şekil 3.1’ de gösterilmiştir. Bu reaksiyon oda sıcaklığında ve azot gazı altında gerçekleştirilmiştir. Çözücü olarak toluen kullanılmıştır. İlk denemelerde verimin iyi olmaması sonucunda sonraki denemelerde kuru toluen kullanılmış verim yükseltilmiştir. Bunun sonucunda ürün **70** elde edilmiştir. Reaksiyonlarda başlangıç maddesi olan benzaldehitin tamamen ürüne dönüştürülemediği ¹H-NMR spektrumlarından belirlenmiştir.

Yapılan ilk denemelerde ince tabaka kromatografisi (7: 1, hekzan: etilasetat) ürünlerin (**70**, **71**) bir saat içinde büyük bir kısmının oluştuğunu göstermiştir. Ancak ürünün tamamen oluşmasını sağlamak için bir gece karıştırılmıştır. Elde edilen ürün ön saflaştırma işlemlerinden sonra kolon kromatografisi (7: 1, hekzan: etilasetat) ile saf bir şekilde elde edilmiştir. İzole verimleri **63**’da % 6.25, **64**’de %30, **65**’de % 18.75 **66**’da %24.26, **67**’de %44.12, **68**’de %10.13 olduğu gözlenmiştir. Ürünlerin karakterizasyonunda ¹H ve ¹³C-NMR cihazı kullanılmıştır.

Kiral ligandın (**63**) $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ 8.14'de görülen pik imin hidrojenine aittir. δ 7.24'teki pik 5H içeren fenil hidrojenlerine aittir. Elde edilen kiral ligand ferrosen içermektedir. Ferrosen iki ayrı halkalı yapı arasında Fe elementi içeren sandviç bir bileşiktir. Ferrosen hidrojenleri farklı pikler vermektedir. Bu açıklamaya göre δ 4.64, δ 4.57 ppm'de gözlemlenen pikler tekli ferrosen hidrojenlerini göstermektedir. δ 4.35 1H piki kiral H'i, δ 4.28'deki pik ferrosene ait olan iki H atomunu göstermektedir. δ 4.07'daki çoklu pik, süstitüe olmayan ferrosenin 5 hidrojenine aittir. δ 1.50' de gözlemlenen pik 3H'e sahip metil hidrojenine aittir. ^1H NMR spektrumu ile elde edilen katalizörlerin literatüre uygun olduğu gözlemlenmiştir. Spektrumda δ 9-10 değerlerinde pik gözlemlenmemesi başlangıç maddesinin tamamen kiral katalizöre dönüştüğünü göstermektedir.

^{13}C NMR spektrumları bize yapıda kaç çeşit karbon atomu olduğunu göstermektedir. Kiral katalizör **63**'te 158.44, 126.88, 125.226, 68.161, 67.665, 66.997, 22.883'da gözlemlenen pikler yapıdaki 7 farklı C atomunu göstermektedir.

Ürün **70** $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ise δ 9.850 de gözlemlenen pik aldehit hidrojenine ait olup başlangıç maddesinin üründe az da olsa bulunduğunu göstermektedir. δ 7.20'daki pik 5H içeren fenil hidrojenlerini, δ 4.509'da 1H içeren kiral H piki olup, 1.944 ppm'deki pik 1H içeren ve değişkenlik gösteren hidroksil hidrojenini, δ 1.780-1.649'daki pik CH_2 grubunun hidrojenini, δ 0.873' deki pik ise 3H içeren metil gurubuna ait olduğu gözlemlenmiştir.

Son olarak ürünlere (**70**, **71**) HPLC analizi yapılmış ve enantiyoseçicilikler belirlenmiştir. Yürütücü faz olarak hekzan içinde %2 i-PrOH kullanılmıştır. Bu analizde öncelikle literatürde var olan rasemik karışımın HPLC analizi yapılmıştır. Daha sonra ürünlerin (**70**, **71**) kromatogramları alınarak rasemik karışımındaki pikler ile aynı alıkonma zamanına ait olanların literatüre uygun olup olmadığı belirlenmiştir. Kiral katalizörlerden **65**, **66** bileşikleriyle ürün elde edilebilmiştir. Ancak saflaştırma işlemleri sonrasında **63**, **64**, **67**, **68** ve **69** numaralı katalizörlerle yapılan dietilçinko katılmalarında enantiyomerlerin ayrılma işlemi gerçekleştirilemediği HPLC spektrumlarından anlaşılmıştır. Ürünlerin ilk HPLC analizleri sonucunda ortamda istenmeyen bir madde daha olduğu gözlemlenmiş ve

ürünler yeniden kloroform ile kolon kromatografisi üzerinden saflaştırılmıştır. İkinci denemede başarılı olunmuş ve **70, 71** ürünleri saf olarak elde edilmiştir. Piklerin alıkonma zamanları ve kapladıkları alanlar yardımı ile ee değerleri belirlenmiştir. (Çizelge 3.2)

Çizelge 3. 2 Ürün taraması

KOD	MOLARİTE	ÇÖZÜCÜ	SICAKLIK (°C)	SÜRE (Saat)	VERİM (%)	Ee (%)
70	0.3	Toluen	Oda Sıcaklığı	17.5	18.75	60.16
71	0.3	Toluen	Oda Sıcaklığı	17.0	24.26	91.31

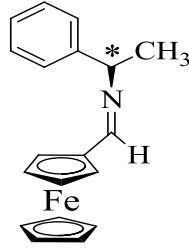
Kiral katalizör taramalarındaki sonuçları incelediğimiz zaman reaksiyon için uygun olmayan katalizörlerin olduğu anlaşılmıştır. Yapılan denemelerin yalnızca ikisinde sonuca ulaşılabilmiş, diğer dört katalizör çalışmamıştır. Sonuca ulaşılan ürünlerde yüksek verimler elde edilemezken enantiyoseçicilikleri iyi derecede sonuç vermiştir.

65, 66 kiral katalizörleri ile gerçekleştirilen denemelerde ilk defa dikkate değer ee değerleri bulunması nedeni ile çalışmalarda ağırlık bu iki katalizör üzerinde yoğunlaşmıştır. (Çizelge 3.3)

Çizelge 3.3 Aldehitlere organokatalitik asimetrik dietilçinko katılması.

KOD	LİGAND	BENZALDEHİT	DİETİLÇİNKO	VERİM	E_c
		(mmol)	(mmol)	(%)	(%)
63	(S)-1-fenil-ferrosenilidenetanamin	2.2	4.4	6.25	-
64	(R)-1-fenil-ferrosenilidenetanamin	2.2	4.4	30	-
65	(S)-1-(naftalen-2-yl)-N-ferroseniletanamin	2.2	4.4	18.75	60.16
66	(R)-1-(naftalen-2-yl)-N-ferroseniletanamin	2.2	4.4	24.26	91.34
67	Trans-N,N-Bis(ferroseniliden)-1',2'-sikloheksandiamin	1.1	0.55	44.12	-
68	Trans-N,N-Bis(2-hidroksibenziliden)-1',2'-sikloheksandiamin	2.2	4.4	3.31	-
69	(R)-2-(ferrosen-2-yl-metilen)amino-bütan-1-ol	2.2	4.4	-	-

3.1 (S)-1-fenil-N-ferrosenilidenetanamin [66]

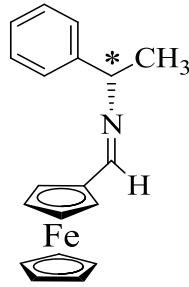


63

Şekil 3.2 (S)-1-fenil-N-ferrosenilidenetanamin bileşiği

İzole verim %99. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.138 (s,1H), imin H, 7.24 (m,5H), fenil H, 4.64 (s,1H), Fc H, 4.57 (s,1H), Fc H, 4.35 (q, J=6.6 Hz, 1H), kiral H, 4.28 (d, J=1.4 Hz, 2H), Fc H, 4.07 (m, 5H), Fc H, 1.50 (d, J=6.6 Hz, 3H), metil H. ^{13}C NMR: 158.44, 126.88, 125.226, 69.007, 68.161, 67.665, 66.997, 22.883

3.2 (R)-1-fenil-N-ferrocenilidenetanamin



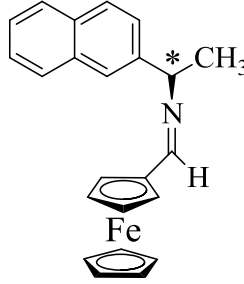
64

Şekil 3.3 (R)-1-fenil-N-ferrocenilidenetanamin bileşiği

İzole verim 99 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s,1H), imin H, 7.24 (m, 5H) fenil H, 4.64 (d, J=1.2, 1H), Fc H, 4.57 (m,1H), Fc H, 4.35 (q, J=6.6Hz, 1H), kiral H,

4.28 (dd, J=3.5- 2.2, 2H), Fc H, 4.06 (m,5H), Fc H, 1.50 (d, J=8.0, 3H) metil H. ¹³C NMR: 159.613, 128.38, 126.577, 70.339, 69.447, 68.985, 68.315, 24.326

3.3 (S)-1-(naftalen-2-yl)-N-ferrocenilidenetanamin

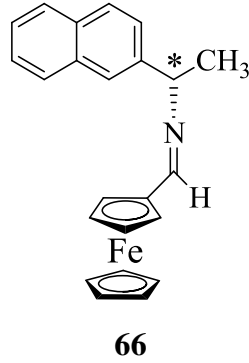


65

Şekil 3.4 (S)-1-(naftalen-2-yl)-N-ferrocenilidenetanamin bileşiği

İzole verim 95 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.200, (s, 1H), imin H, 7.75 (t, 4H), naptıl H, 7.40 (ddd, J=19.0, 14.7, 7.9 Hz, 3H), naptıl H, 4.68 (s, 1H), Fc H, 4.59 (s, 1H), Fc H, 4.52 (q, 1H), kiral H, 4.30 (s, 1H), Fc H, 4.06 (s, 5H), Fc H, 1.18 (s, 3H), metil H. ¹³C NMR: 141.288, 132.033, 126.454, 126.338, 126.092, 124.403, 123.927, 123.867, 123.225, 68.940, 68.864, 68.126, 67.891, 67.480, 66.787, 22.730.

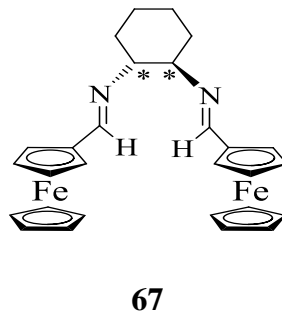
3.4 (R)-1-(naftalen-2-yl)-N-ferrocenilidenetanamin



Şekil 3.5 (R)-1-(naftalen-2-yl)-N-ferrocenilidenetanamin bileşiği

İzole verim 85 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.271 (s, 1H), imin H, 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), naptıl H, 7.47 (ddd, $J=18.7, 7.9, 6.4$ Hz, 3H), naptıl H, 4.751 (s, 1H), Fc H, 4.66 (s, 1H), Fc H, 4.59 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), kiral H, 4.37 (s, 2H), Fc H, 4.13 (s, 5H), Fc H, 1.251 (s, 3H), metil H. ^{13}C NMR: 158.38, 141.47, 131.84, 130.903, 126.49, 126.38, 126.140, 124.446, 123.967, 123.917, 123.280, 68.97, 67.95, 67.527, 66.839, 22.655.

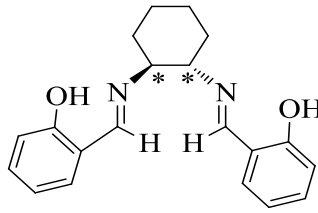
3.5 Trans-N,N-Bis(ferroseniliden)-1',2'-sikloheksandiamin [67]



Şekil 3.6 Trans-N,N-Bis(ferroseniliden)-1',2'-sikloheksandiamin bileşiği

İzole verim 49 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s,2H), imin H, 4.52 (s,2H), Fc H, 4.43 (s,2H), Fc H, 4.19 (d, $J=10.7$, 4H), Fc H, 3.96 (s,10H), Fc H, 4.08 (dd, $J=15.8$, 2H), kiral H, 1.754-1.654 (m, 10H), sikloheksan H. ^{13}C NMR: 157.917, 78.241, 72.288, 67.710, 66.590, 66.220, 65.720, 31.311, 22.182.

3.6 Trans-N,N-Bis(2-hidroksibenziliden)-1',2'-sikloheksandiamin

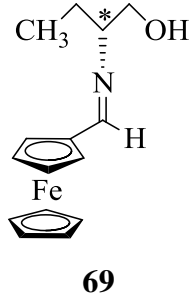


68

Şekil 3.7 Trans-N,N-Bis(2-hidroksibenziliden)-1',2'-sikloheksandiamin bileşiği

İzole verim 95%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.172 (s, 2H), imin H, 7.464-6.707 (m, 10H), fenil H, 5.598 (s, 2H), hidroksil H, 3.88 (s, 2H), kiral H, 1.837-1.199 (m, 10H), sikloheksan H. ^{13}C NMR: 165.043, 132.160, 131.588, 118.548, 116.799, 72.724, 61.421, 33.034, 24.398, 15.043.

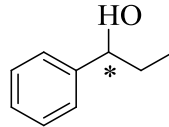
3.7 (R)-2-(ferrosen-2-il-metilen)amino)bütan-1-ol



Şekil 3.8 (R)-2-(ferrosen-2-il-metilen)amino)bütan-1-ol bileşiği

İzole verim 95 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.058 (s, 1H), imin H, 7.163 (s, 1H), hidroksil H, 4.652 (s, 1H), Fc H, 4.465 (s, 1H), Fc H, 4.030 (d, J=10.7, Hz, 2H), Fc H, 4.106 (m, 5H), Fc H, 3.613 (m, 2H), CH₂ H, 2.981 (s, 1H), kiral H, 2.286 (s, 1H), CH H, 1.482 (m, 2H), CH₂ H, 0.837 (d, J=7.4 Hz, 3H), metil H. ¹³C NMR: 74.830, 70.590, 70.413, 69.660, 69.020, 67.898, 65.989, 29.754, 24.780, 11.008.

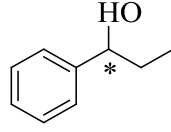
3.8 Rasemik Karışım



Şekil 3.9 Rasemik karışım

İzole verim 98%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.209, (m, 5H), fenil H, 4.537, (s, 1H), kiral H, 1.811, (t, 1H) hidroksil H, 1.770-1.624 (m, 2H), CH₂ H, 0.844 (t, 3H), metil H. ¹³C NMR 144.602, 128.202, 127.420, 125.796, 75.867, 31.838, 9.918.

3.9 1-Fenilpropan-1-ol (70)

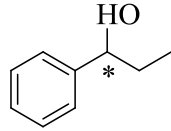


70

Şekil 3.10 1-Fenilpropan-1-ol (70) bileşiği

İzole verim 18.75 % . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.850, (d, 1H) aldehit H, 7.20 (s, 5H), fenil H, 4.509 (s, 1H), kiral H, 1.944 (m, 1H), hidroksil H, 1.780-1.649 (m, 2H) CH_2 H, 0.873(t, 3H), metil H. ^{13}C NMR: 144.999, 128.306, 127.306, 125.984, 76.004, 73.216, 69.669, 31.898, 10.549

3.10 1-Fenilpropan-1-ol (71)



71

Şekil 3.11 1-Fenilpropan-1-ol (71) bileşiği

İzole verim 24.26 % . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.856, (s,1H) aldehit H, 7.198 (m, 5H), fenil H, 4.503 (s,1H), kiral H, 2.010 (s, 1H) hidroksil H, 1.776-1.645 (m, 2H) CH_2 H, 0.834 (m, 3H) metil H. ^{13}C NMR: 144.616, 128.390, 127.467, 125.990, 75.946, 73.342, 69.824, 32.245, 10.147.

4. SONUÇ

İminlere asimetrik katılma reaksiyonları son zamanlarda ürünlerin kiral olarak elde edilmesi, bu ürünlerin yüksek enantioseçicilik ve verimde sentezlenmesi büyük önem kazanmıştır. Bu tez çalışmasında çeşitli kiral katalizörler sentezlenmiş ve asimetrik katılma reaksiyonunda denenmiştir. Sentezlenen kiral katalizörler spektroskopik olarak tanımlanmıştır. Daha sonra bu ligandlar benzaldehite asimetrik dietilçinko katılmasında kullanılmıştır. Katılma sonrası elde edilen kiral alkoller HPLC spektrumları tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda elde edilen verimler orta seviyede iken, enantioseçicilikler yüksek seviyede elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Fessenden, J.R. Organik Kimya. Güneş Kitabevi, 2001.
- [2] Stefan, R.I., Nejem, R.M., Van Staden, J.F., Abaul Enein, H.Y., Talonta, 2004.
- [3] Atkins, P., Overton, T., Rourke, J., Armstrong, F., Shriver and Atkins, Inorganic Chemistry, Oxford University, 2009.
- [4] Sheldon, R.A., Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds, 1993.
- [5] Tunalı, N.K., Özkar, S., Anorganik Kimya, Gazi Kitabevi, 2009.
- [6] Clayden, J., Organic Chemistry, Oxford University Press, Oxford, 2000.
- [7] Lübben, S., Martens, J., Roder, B., Dtsch. Apo. Ztg., 1992.
- [8] Tüzün, C., Stereokimya, Ankara, 1994.
- [9] Özelcanat, Ç., Yeni Tıp Schiff Bazları ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Ç.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. Ankara, 2008.
- [10] Erdik, E., Stereoskopik Yöntemler, Gazi Kitabevi, 1998.
- [11] Ölmez, H., Yılmaz, V.T., Anorganik Kimya Temel Kavramlar, Furkan Kitabevi, İstanbul, 1998.
- [12] Maier, N.M., Franca, P., Lindner, W., Separation of enantiomers: needs, challenges, perspectives, J. Chromatogr., A, 906, 3-33, 2001.

- [13] Gilman, A., Goodman, L.S., Chemotherapy of Neoplastic Diseases, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th edition, Pergamon Press, 1240, 1306, 1991.
- [14] Ölgen, S., Bıçak, I., Nebioğlu, D., Angiogenesis ve Kanser Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar, Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi, 2012.
- [15] Kabasakal, Z., Bifunctional 2-Aminodiamap/Thiourea Catalysis Enantioselective Michael Addition of Thioacetic Acid to Trans-Beta-Nitrostyrenes, 2013.
- [16] Porter, W.H., Pure Appl. Chem., 63, 1119, 1991.
- [17] Zhang, X., Asymmetric Catalysis, C&EN, March, 26, 142, 2001.
- [18] Koskinen, A., Asymmetric Synthesis of Natural Products, John Wiley&Sons Inc., New York, 28, 1998.
- [19] Leitereg, T.J., Guadagni, D.G., Harris, J., Mon, T.R., Teranishi, R.J., Agric. Food Chem, 19,785, 1971.
- [20] McConathy, T.J., Owens, M.J., Stereochemistry in Drug Action, Prim Care Companion J. Clin Psychiatry, 5, 70, 2003.
- [21] Uzara et. Al. Fungal Biotechnology in Agricultural, Food and Environmental Applications, 2001.
- [22] Simuni, T., Stern, M.B., Drugs & Aging, 14, 399, 1999.
- [23] Carey, F.A., Organic Chemistry, McGrawHill, 2000.
- [24] Aiken, J.D., Finke, R.G., J. Mol. Catal. A: Chem., 145, 1, 1999.

- [25] Vandenberg, E.J., Woods, F., Wilmington, Del. US Patent No: 3, 760, 001, 1973.
- [26] Inoue, T., Hosomi, K., Anaki, M., Nishide, K., Node, M., *Tetrahedron: Asymmetry*, 6, 31, 1995.
- [27] Santaniello, E., Ferrabosch, P., Grisente, P., Manzocchi, A. *Chem. Rev.* 92, 1071, 1992.
- [28] Singh, V.K., *Synthesis-Stuttgart*, 7, 605, 1992.
- [29] Hamilton, R.J., Bergens, S.H., Direct of The Metal-Ligand Bifunctional Addition Step in an Enantioselective Ketone Hydrogenation, *J. Am. Chem. Soc.* 130, 11979, 2008.
- [30] Averil, R.F., Broman, R.R., *Inorganic Chemistry*, 17, 1978.
- [31] Yao-Guang Liu, High-efficiency thermal asymmetric interlaced PCR for amplification of unknown flanking sequences, *Yuanling Chem., Biotechniques*, 43(5): 649-656, 2007.
- [32] Klar, U., Röhr, B., Kuczynski, F., Schwede, W., Berger, M., Skuballa, W., Buchmann, B., Efficient chiral pool synthesis of the C1-C6 fragment of epothilones, *synthesis*, 2, 301-305, 2005.
- [33] Eliel, L.E., Wilen, H.S., *The Stereochemistry of Organic Compounds* Wiley-Interscience, 1994.
- [34] Ding, J., Desikan, V., Han, X., Xiao, T.L., Ding, R., Jenks, W.S., Armstrong, D.W. *Org.Lett.* 7, 2, 2005.
- [35] Noyori, R., *Science*, 248, 1194, 1990.

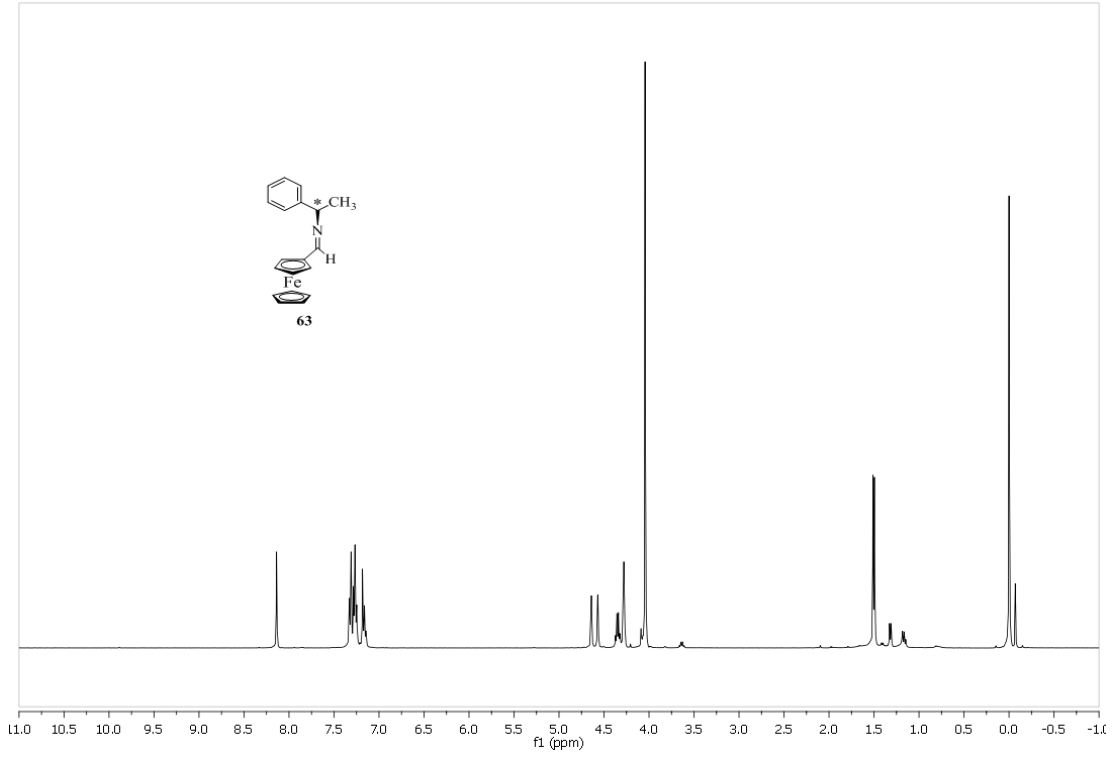
- [36] Garner, P., Doğan, Ö., Youngs, WJ., Kennedy, VO., Protasiewicz, J., Zaniwski, R., *Tetrahedron*, 57, 1119, 2001.
- [37] Yılmaz, M.K., Güzel, B., Yeni Bınap Türevi Ligand ve Rutenyum Komplekslerinin Sentezi, Katalitik Etkinliklerinin İncelenmesi, Ç.Ü.Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi, Cilt 27-4, 2012.
- [38] Atkins, R., Brfwer, G., Kokto, E., Mockler, G.M., Sinn, E., *İnorganic Chemistry*, 1985.
- [39] Harold, Z.E., A Mechanical Resolution of dl-Methadone Base, *J. Am. Soc.* 77(10): 2910, 1955.
- [40] Karadeniz, F., Rasemik 1-fenil-1-propanolün Lipaz Katalizli Enantioseçimli Esterleşme Tepkimesiyle Kinetik Resolüsyonu, Ankara Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, 2007.
- [41] Ghanem, A., Abaul Enein H.Y., *Tetrahedron: Asymmetry* 15, 3331, 2004.
- [42] Kagon, H.B., Fiaud, J.C. *Top. Stereochem.* 18, 249, 1988.
- [43] Jason, B.C., Renato, T.S., Gary, J.B., Spontaneous Enzymatically Mediated Dynamic Kinetic Resolution of 8-Amino-5,6,7,8-tetrahydroquinoline, *J. Org. Chem.*, 72(2): 669-671, 2007.
- [44] Kozma, D., *Optical Resolution VIA Diastereomeric Salt Formation*, Crc Press, 2001.
- [45] Robert, E.G., Jeffiey, A., *Principles of Asymmetric Synthesis*, Tetrahedron, 14, Pergaman, 1996.

- [46] Shi, M., Chen, L.H., Chiral Phosphine Lewis Bases Catalyzed Asymmetric Aza-Baylis-Hillman Reaction of N-Sulfonated Imines with Activated Olefins, *J. Am. Chem. Soc.* 127, 3790, LICQ, 2005.
- [47] Nevil, V.S., Thomas, W.J.T., Wilson, B., *The Organistry of Nitrogen*, 1942.
- [48] Karaca, F., Yeni Tıp Asimetrik Schiff Bazları ve Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2010.
- [49] Skoog, D.A., Holler, F.J., Nieman, T.A., *Principles of Instrumental Analysis*, Enstrümantal Analiz İlkeleri, Bilim Yayıncılık, 1.Baskı, s.366, 768-777, 1998.
- [50] Milenkoviç, A., Fache, F., Faure, R., Activated Imines and Aminol Derivatives: Potential Precursors of β -Amino Acids, *Synthetic Communications*, 29, 1535- 1546, 1999.
- [51] Blay, G., Monleon, A., Pedro, R.J., Recent Developments in Asymmetric Alkynylation of Imines, *Curr. Org. Chem.*, 13, 1498-1539, 2009.
- [52] Palomo, C., Oiarbide, M., Halder, R., Laso, A., Lopez, R., Enantioselective Aza-Henry Reactions Assisted by ZnII and N-methylephedrin, *Angew. Chem. Int. Ed.* 45(1): 117-120, 2006.
- [53] Yomada, Ken-Ichi, Harwood, J.S., Gröger, H., Shibasaki, M., The first catalytic asymmetric nitro-Mannich-type reaction promoted by a new heterobimetallic complex, *Angew. Chem. Int. Ed.* 38(23): 3504-3506, 1999.
- [54] Zhu, X., Lin, A., Shi, Y., Guo, J., Zhu, C., Cheng, Y., Enantioselective Synthesis of Polycyclic Coumarin Derivatives Catalyzed by an in Situ Formed Primary Amine –Imine Catalyst, *Org. Lett.*, Vol.3, No.16, 4382- 4385, 2011.

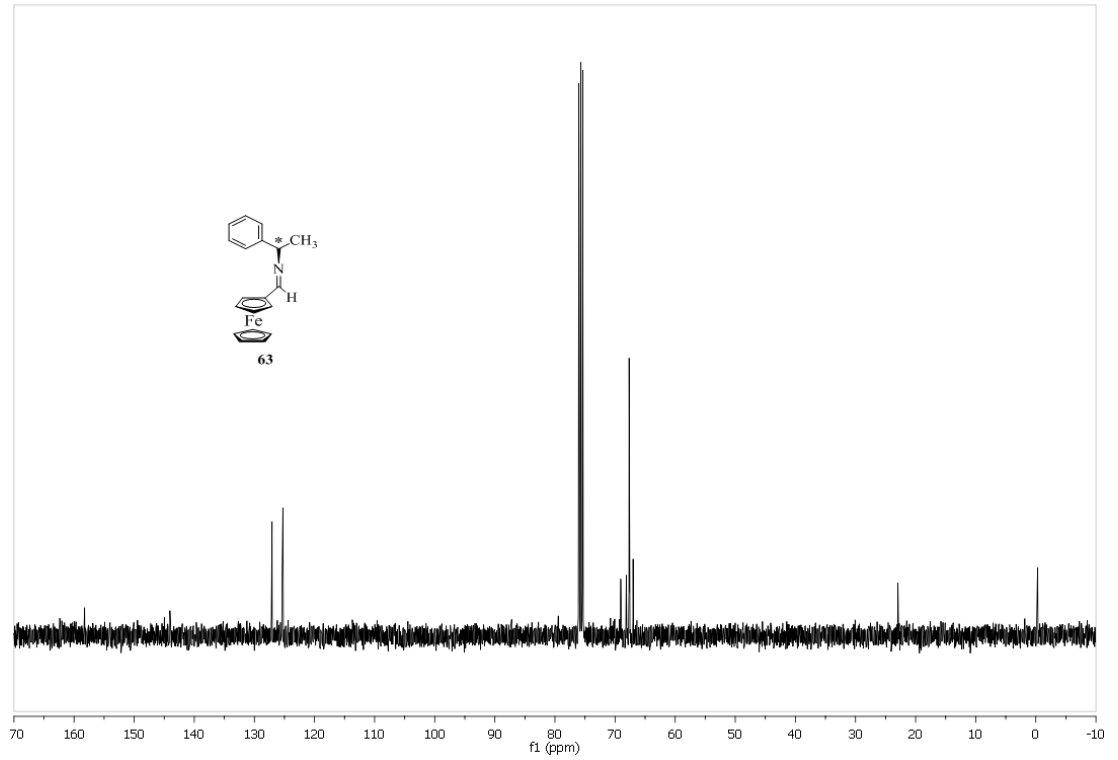
- [55] Mino, T., Suzuki, A., Yamashita, M., Narita, S., Shirae, Y., Sakamoto, M., Fujita, M., Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes in the presence of chiral hydrazone and imine ligands, *J. Organomet. Chem.*, 691, 4297-4303, 2006.
- [56] Jaworska, M., Laczowski, K.Z., Welniak, M., Welke, M., Wojtczak, A., Imines derived from (1S,2R)-nonaphedrine as catalysts in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes, *Appl. Catal., A*, 357, 150-158, 2009.
- [57] Banerjee, S., Ferrence, G.M., Hitchcock, S.R., Catalytic asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes via chiral, non-racemic β -hydroxy and β -methoxy salicylhydrazone catalysts, *Tetrahedron: Asymmetry*, 21, 837-845, 2010.
- [58] Parrot II, R.W., Dore, D.D., Chandrashekar, S.P., Benthey, J.T., Morgan, B.S., Hitchcock, S.R., Enantioselective diethylzinc addition to aldehydes via chiral, non-racemic β -hydroxysalicylhydrazone catalysts, *Tetrahedron: Asymmetry*, 19, 607-611, 2008.
- [59] Sun, J., Pan, X., Dai, Z., Zhu, C., Synthesis of new Schiff base-camphorsulfonyl amide ligands and in situ screening in the asymmetric addition of organozinc reagents to aldehydes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 19, 2451-2457, 2008.
- [60] Omote, M., Eto, Y., Tarui, A., Satu, K., Ando, A., Enantioselective alkynylation of aldehydes with chiral β -imino α -perfluoroalkylpropanol derivatives, *Tetrahedron: Asymmetry*, 20, 602-604, 2008.
- [61] Salehi, P., Dabiri, M., Kozehgary, G., Baghbanzadeh, M., An efficient method for catalytic enantioselective addition of diethylzinc to aryl aldehydes by a C₂-symmetric chiral imino alcohol, *Tetrahedron: Asymmetry*, 20, 2609-2611, 2009.

- [62] Sun, J., Juan, F., Yang, M., Pan, Y., Zhu, C., Enantioselective ring-opening reaction of meso-epoxides with ArSH catalyzed by heterobimetallic Ti-Ga-Salen system, *Tetrahedron Letters*, 50, 548-551, 2009.
- [63] Dai, Z., Zhu, C., Yang, M., Zheng, Y., Pan, Y., The first asymmetric addition of organogallium to aldehydes catalyzed by chiral titanium catalysts, *Tetrahedron: Asymmetry*, 16, 605-608, 2005.
- [64] Moreno, R.M., Rasol, M., Moyano, A., Salicylaldehyde Schiff bases derived from 2-ferrocenyl-2-amino alcohols, Part 1: New chiral ligands for the titanium-catalyzed enantioselective cyanation of aldehydes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 17, 1089-1103, 2006.
- [65] Bulut, A., Aslan, A., Izgü, E.Ç., Doğan, Ö., Catalytic enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes using aziridine based chiral ligands, *Tetrahedron: Asymmetry*, 18, 1013-1016, 2007.
- [66] Wang, H.X., Wu, H.F., Gao, R.Q., Yang, X.L., Wan, L., Zhang, W.Q., Rong, J., Synthesis, characterization of cyclopalladated ferrocenylamines possessing both central and planar chirality: The crystal structure of (R_C, R_N, R_P) - σ -Pd $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{-Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CHCH}_3\text{C}_6\text{H}_5)]\text{Cl}(\text{PPh}_3) \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$, *Inorg. Chem. Commun.*, 9 (2006) 1235-1238.
- [67] Öztürk, G., Çolak, M., Demirel, N., Solvent-Free Synthesis of Chiral Schiff-Base Ligands Based on Ferrocene under Microve Irradiation and Application Enantioselective Nitroaldol (Henry) Reaction, *Chirality*, 23:374-378 (2011).

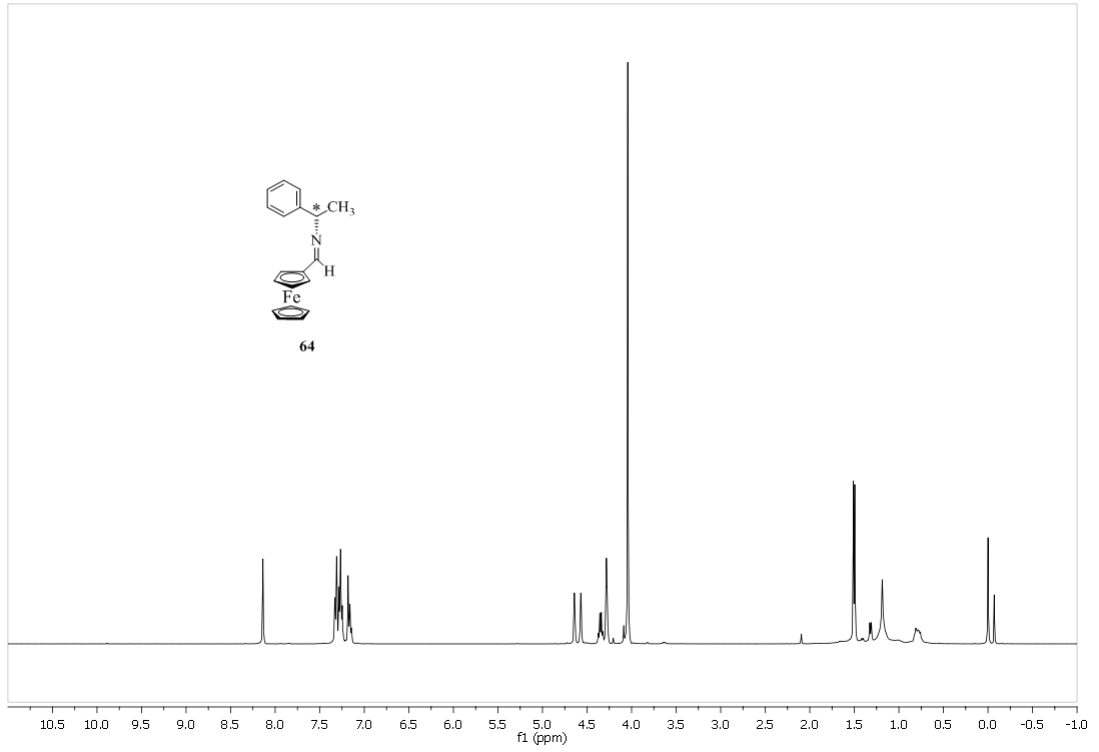
EK-1



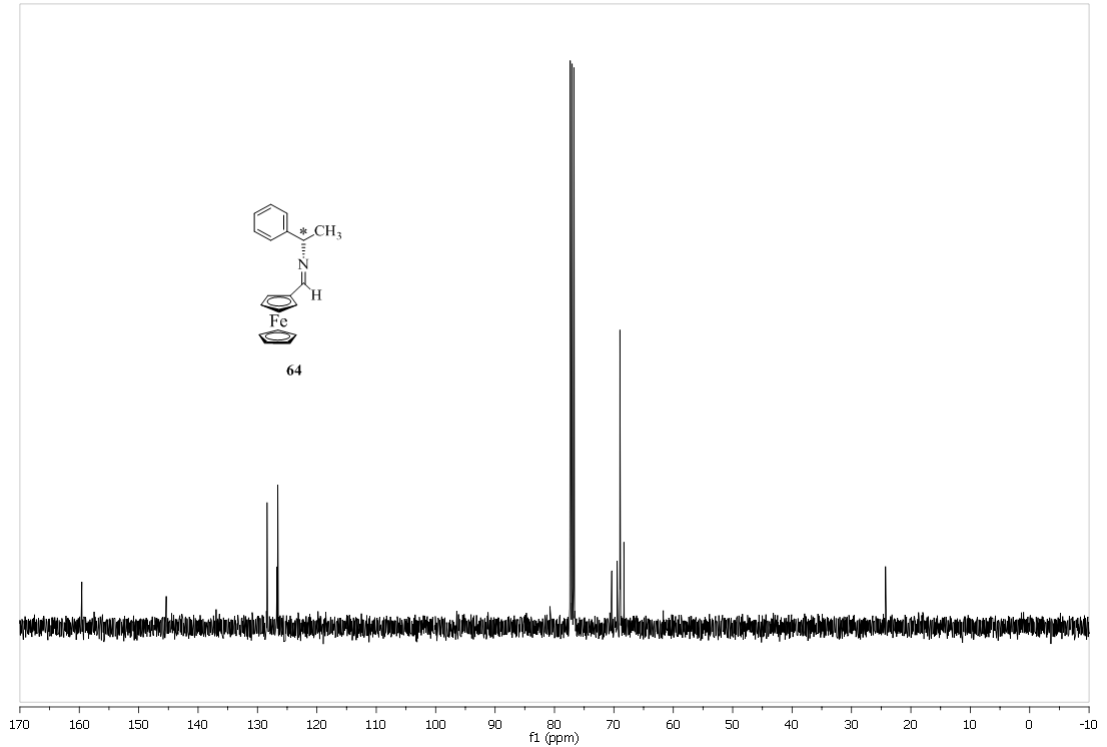
Şekil Ek 1.1 63 nolu bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu



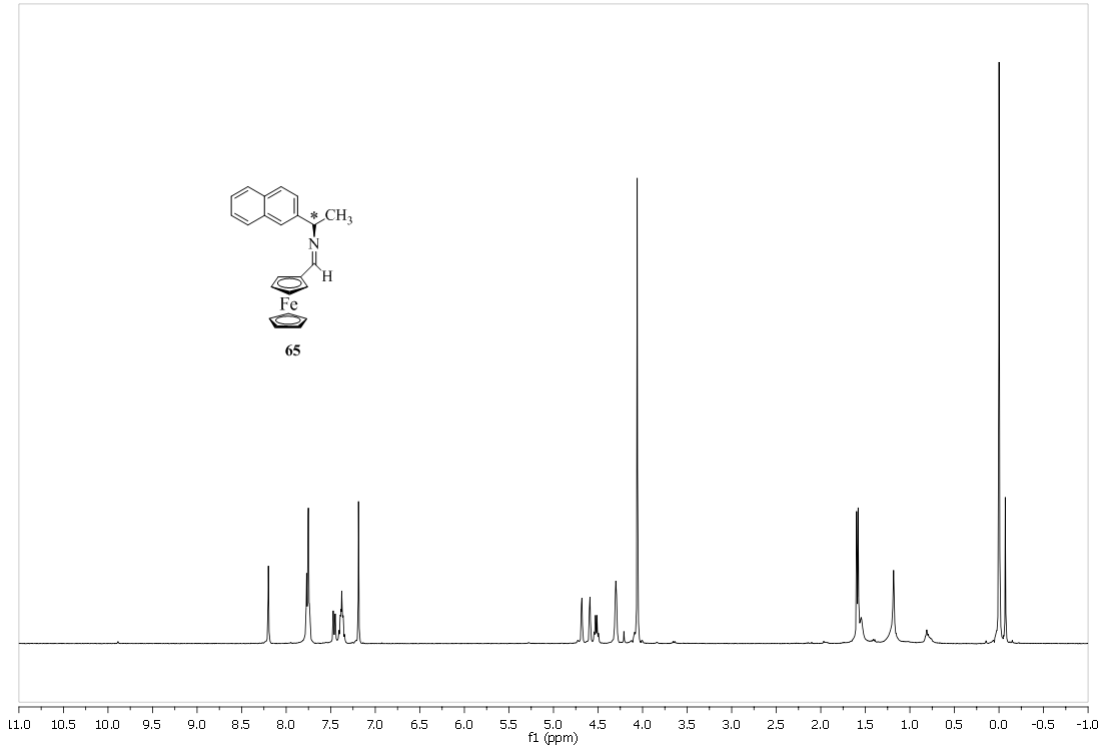
Şekil Ek 1.2 63 nolu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



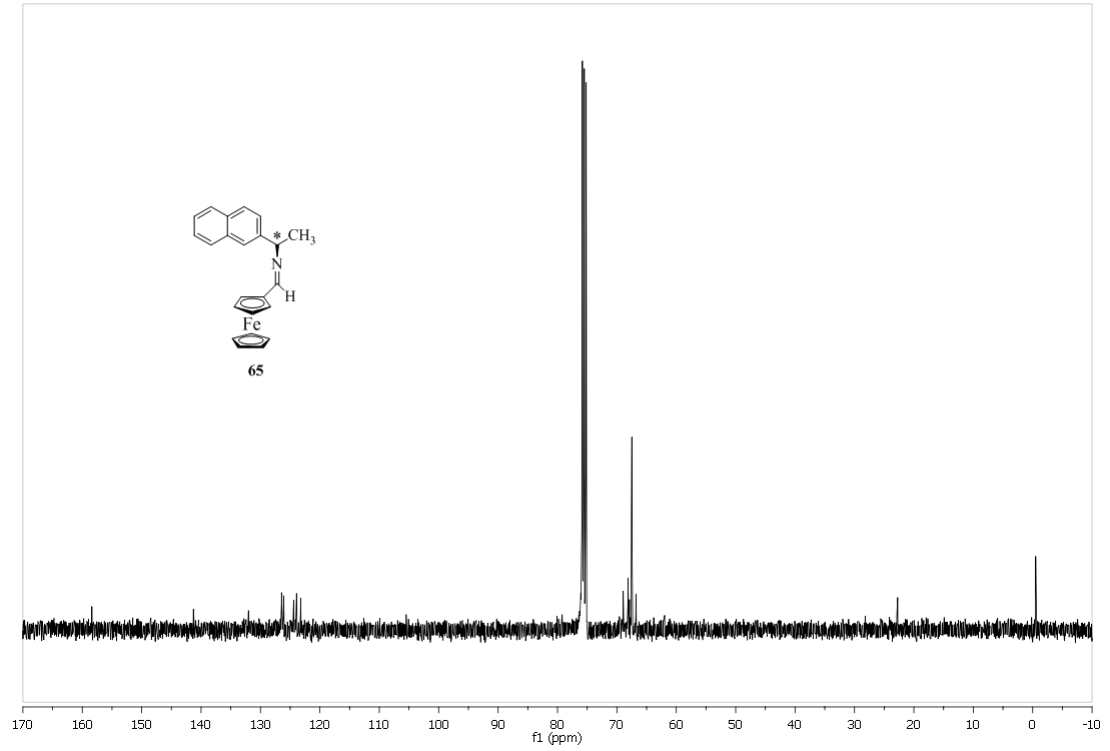
Şekil Ek 1.3 64 nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu



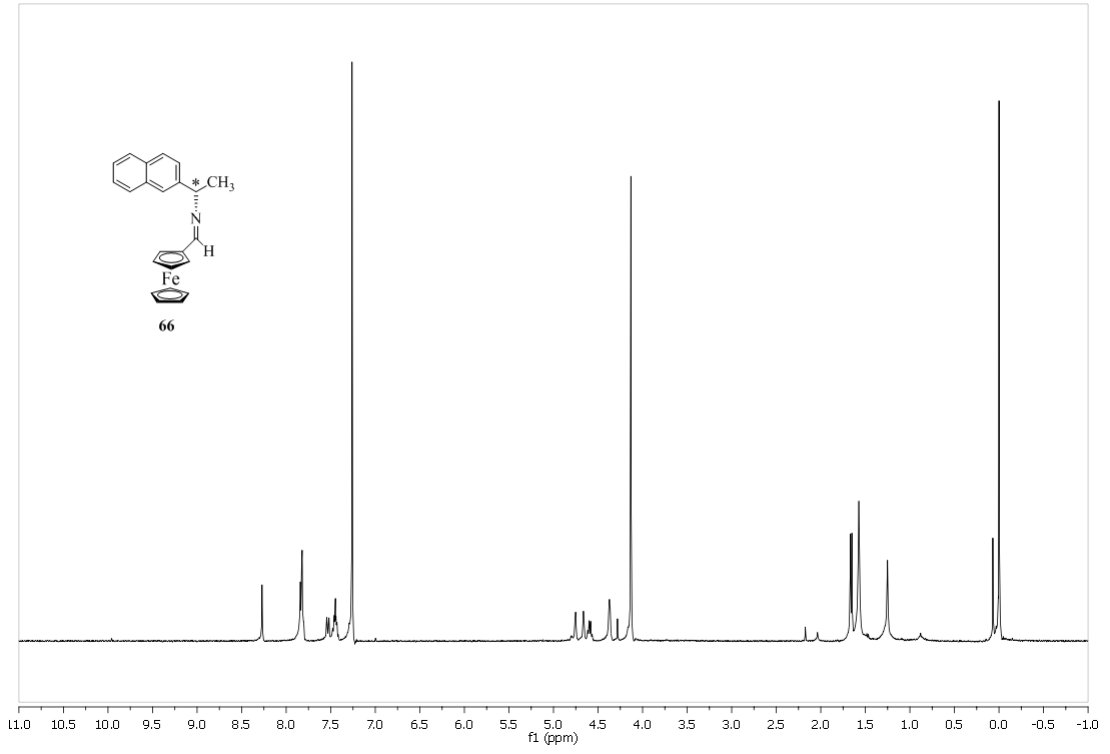
Şekil Ek 1.4 64 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



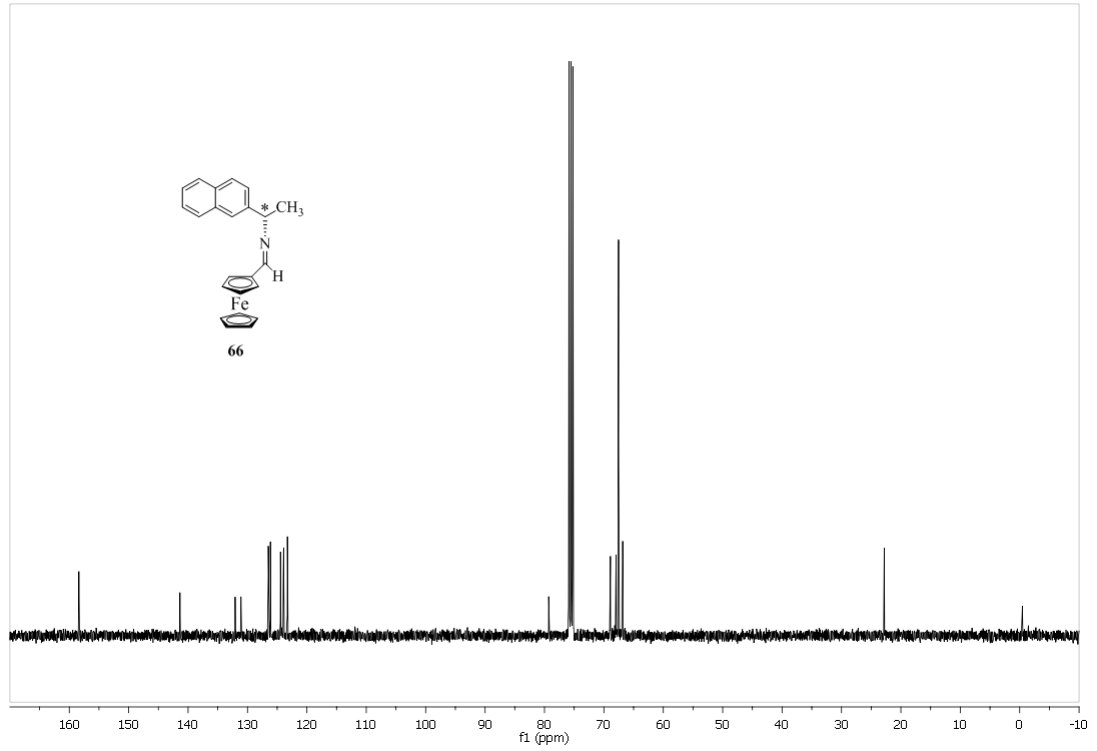
Şekil Ek 1.5 65 nolu bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu



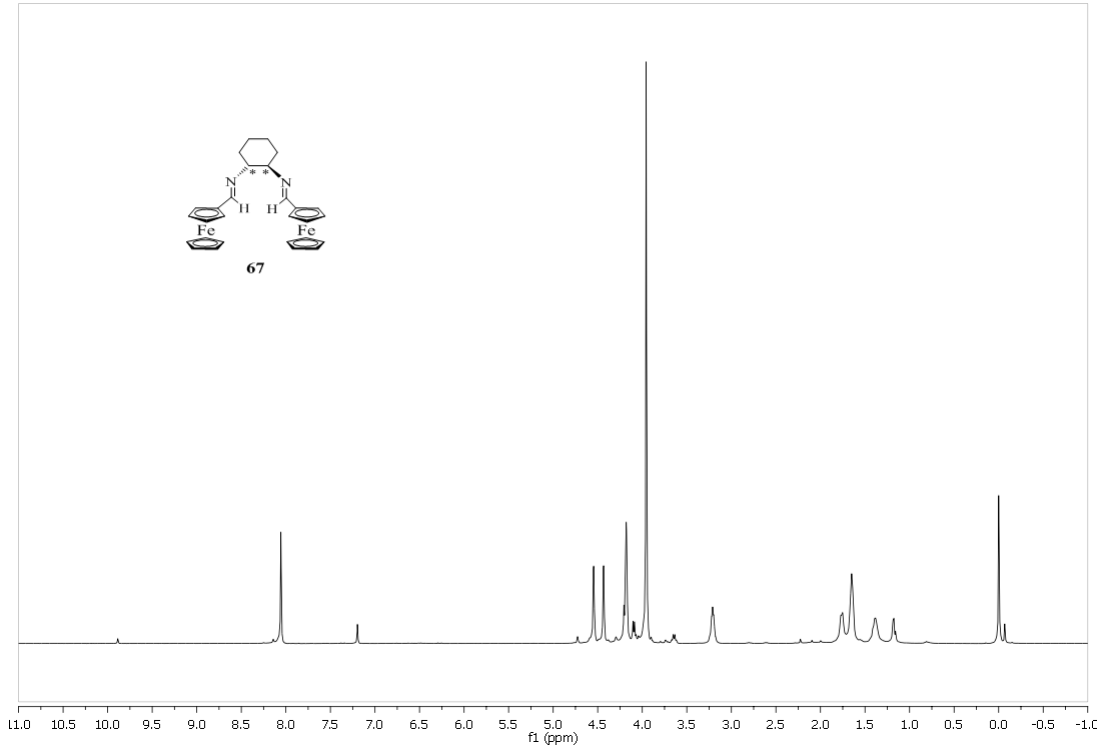
Şekil Ek 1.6 65 nolu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



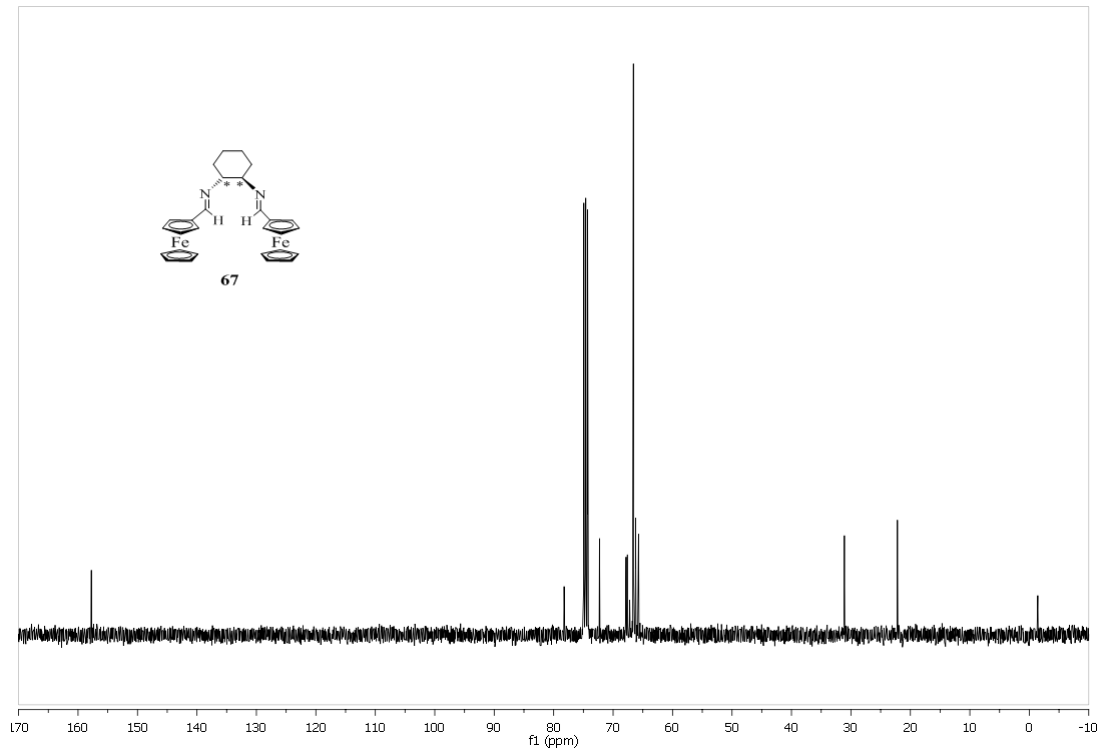
Şekil Ek 1.7 66 nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



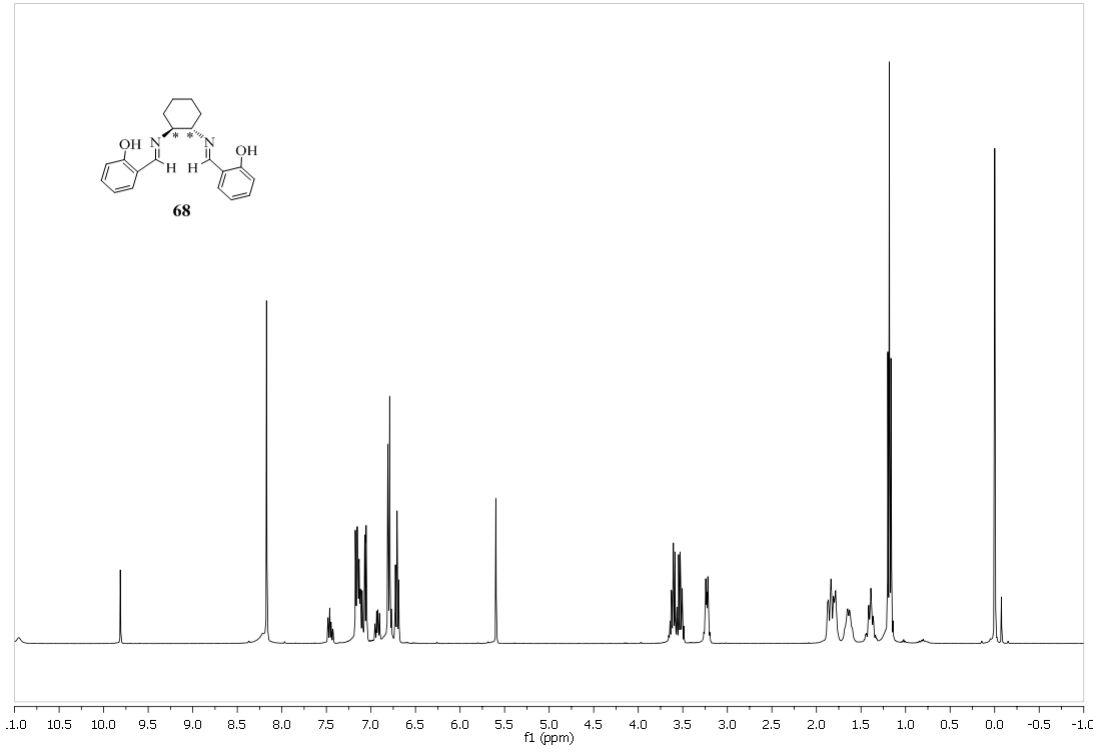
Şekil Ek 1.8 66 nolu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



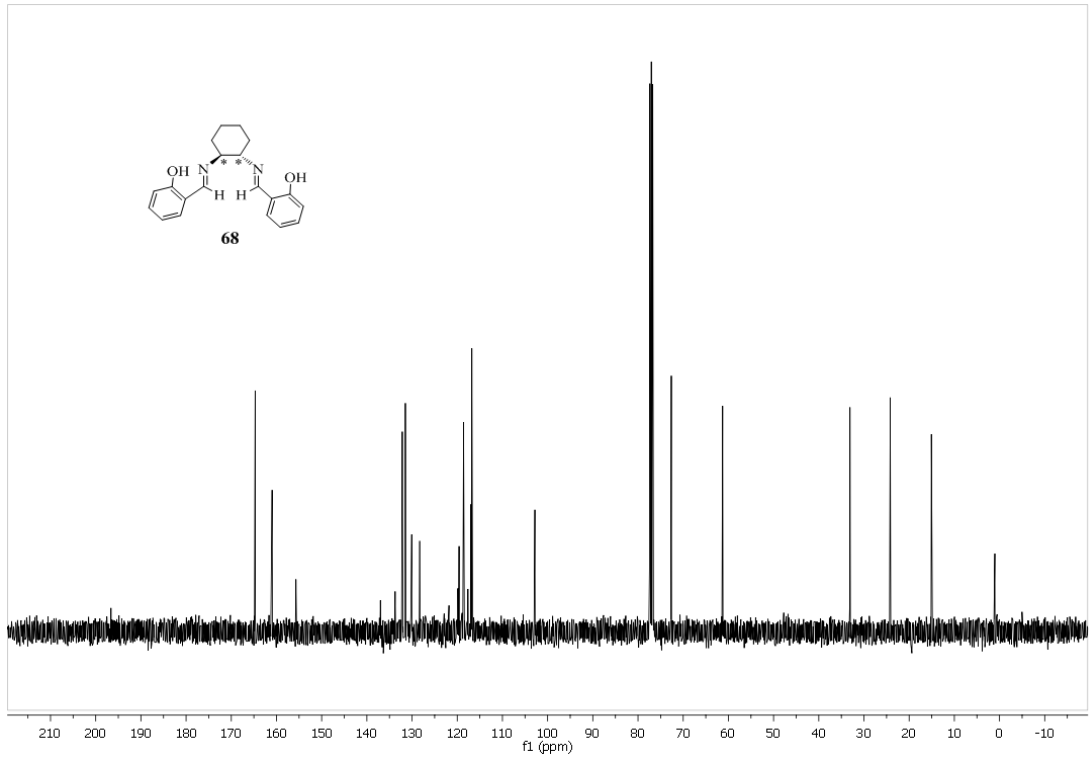
Şekil Ek 1.9 67 nolu bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu



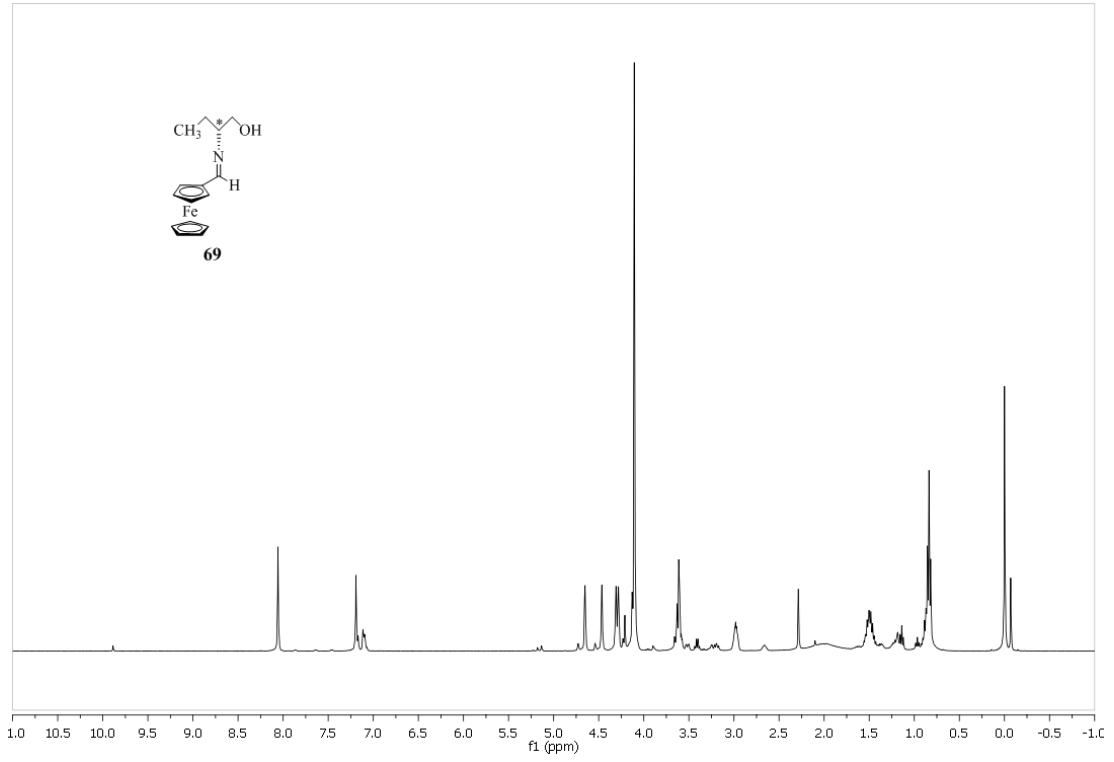
Şekil Ek 1.10 67 nolu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



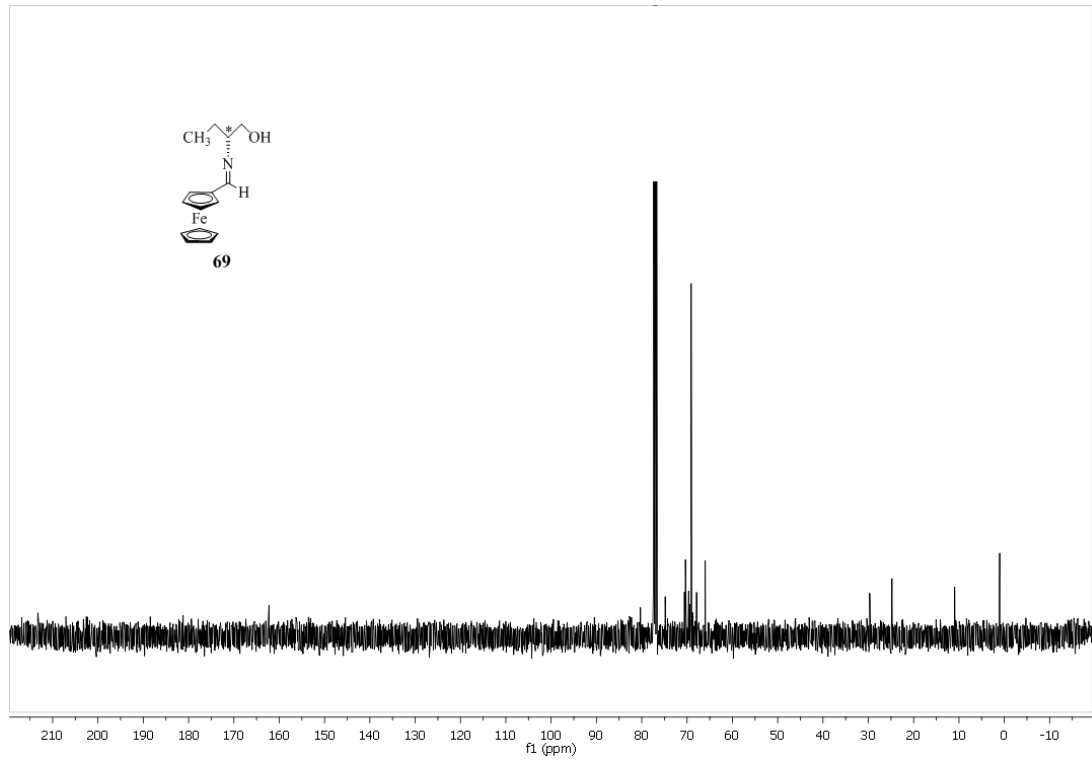
Şekil Ek 1.11 68 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



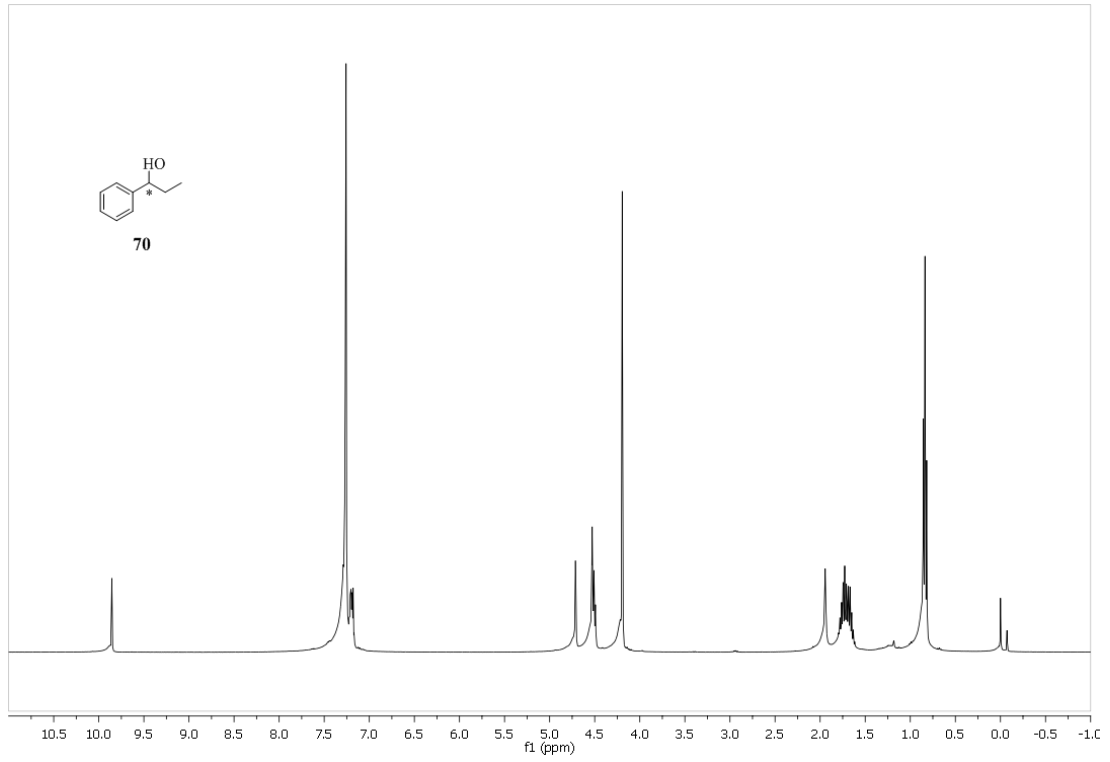
Şekil Ek 1.12 68 nolu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



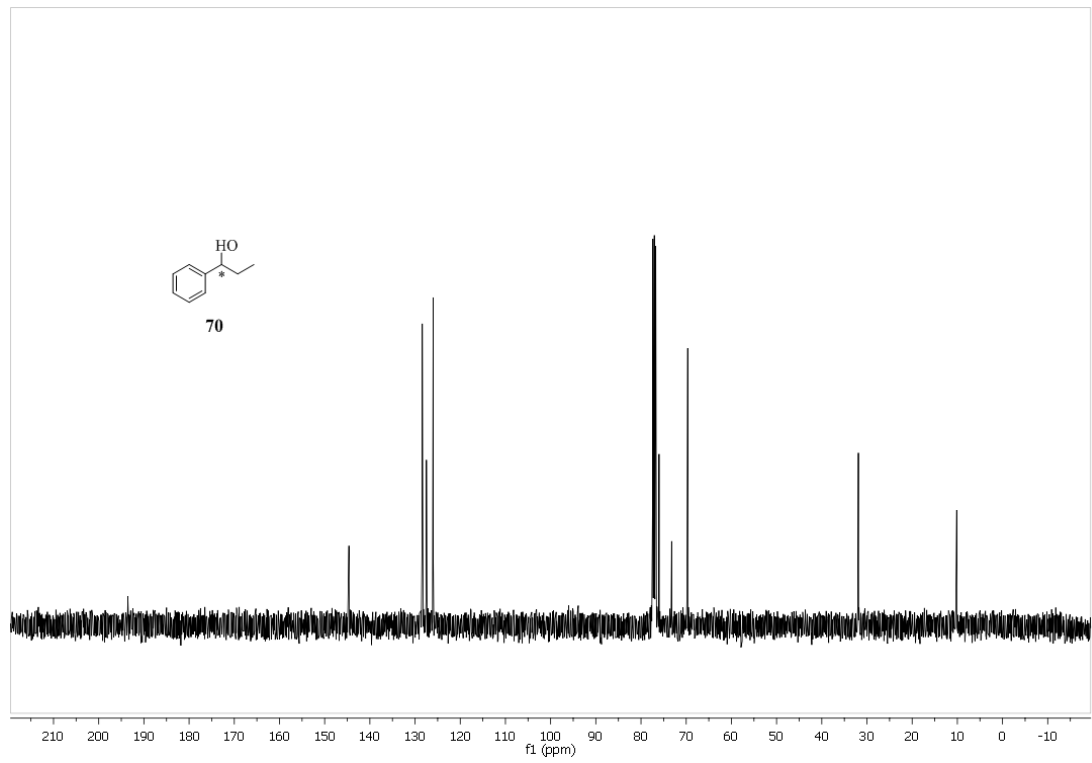
Şekil Ek 1.13 69 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



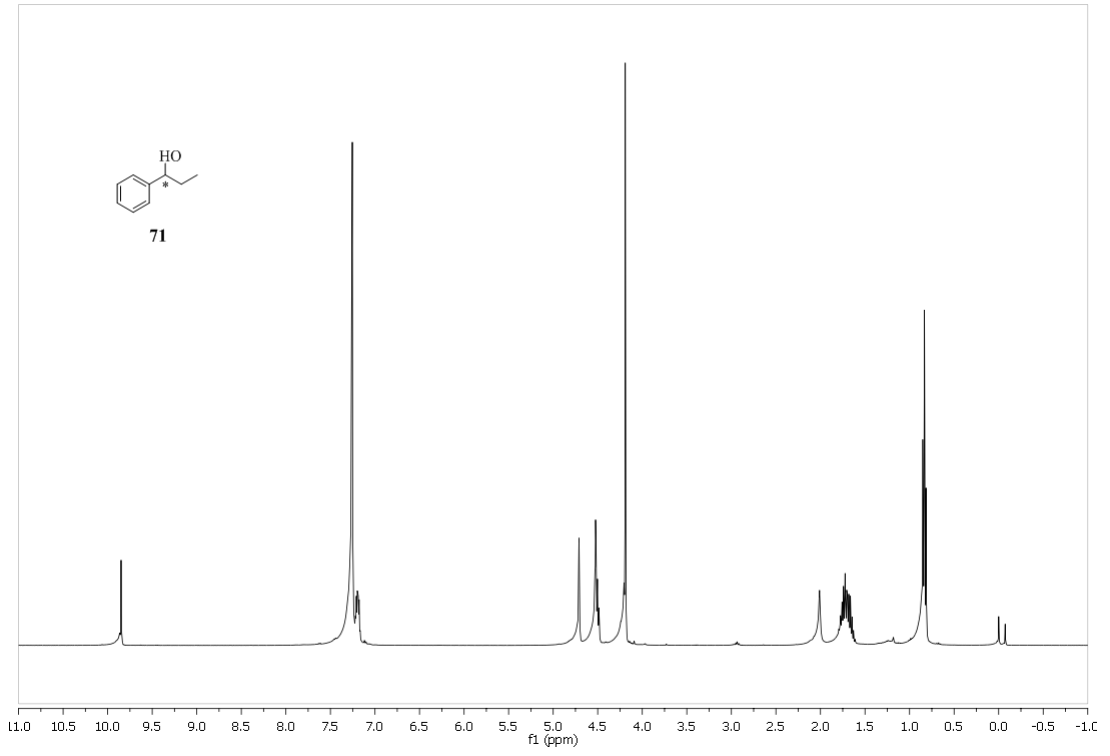
Şekil Ek 1.14 69 nolu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



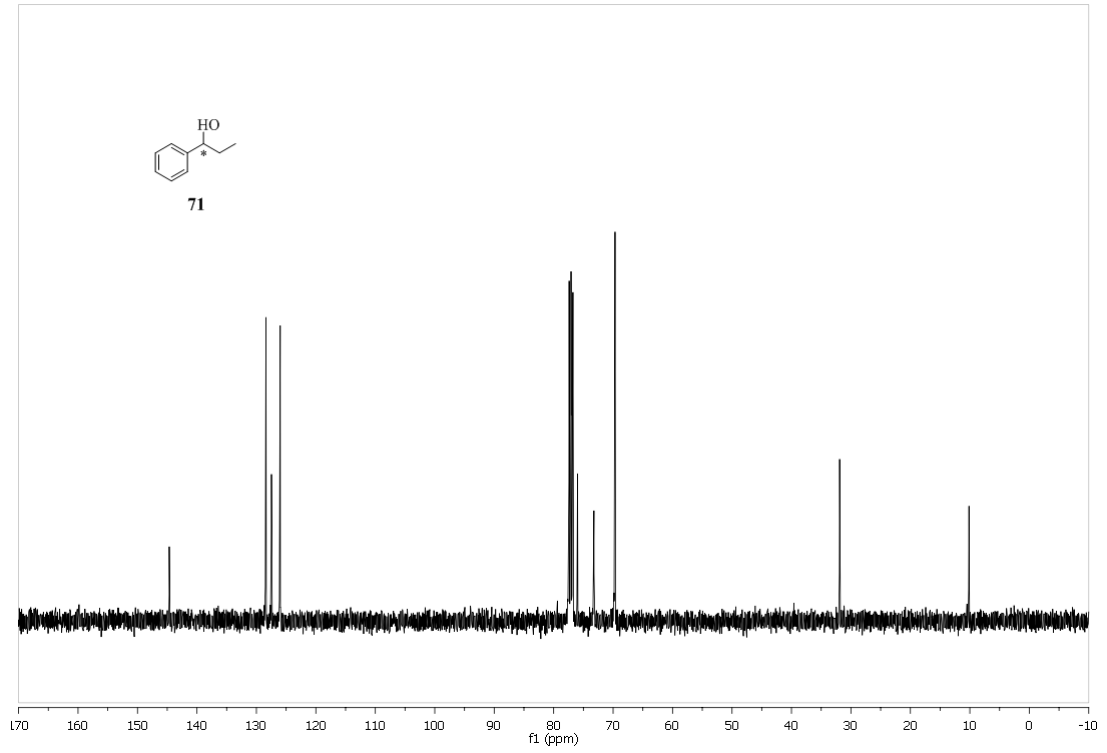
Şekil Ek 1.15 70 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



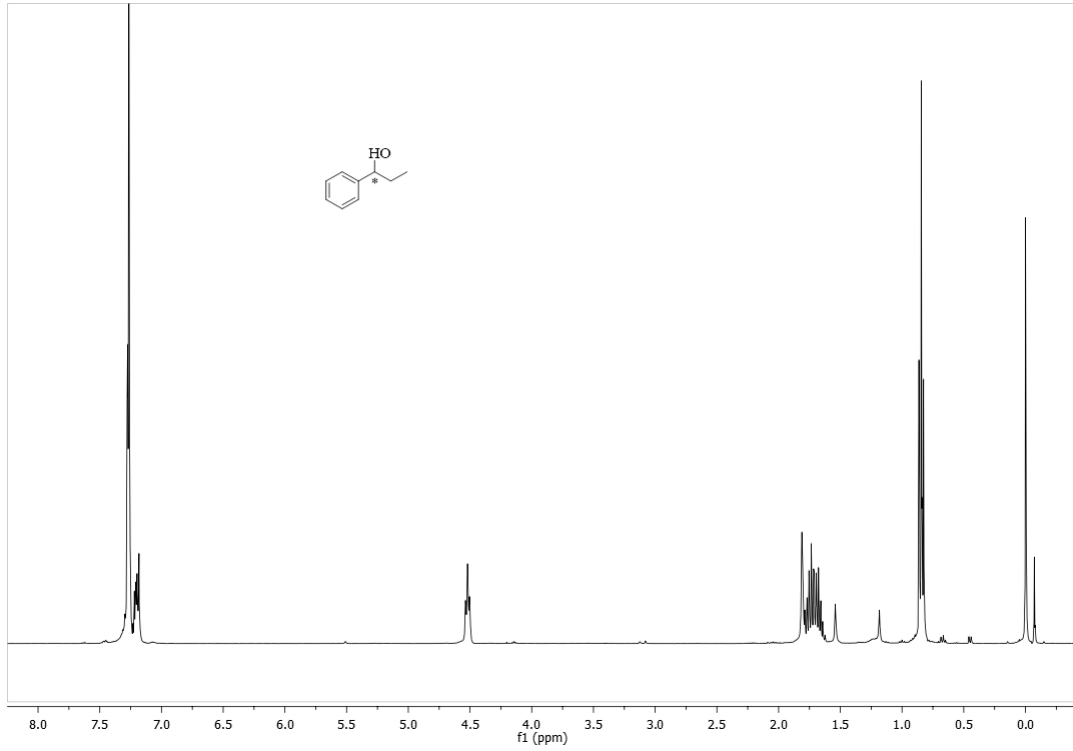
Şekil Ek 1.16 70 nolu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



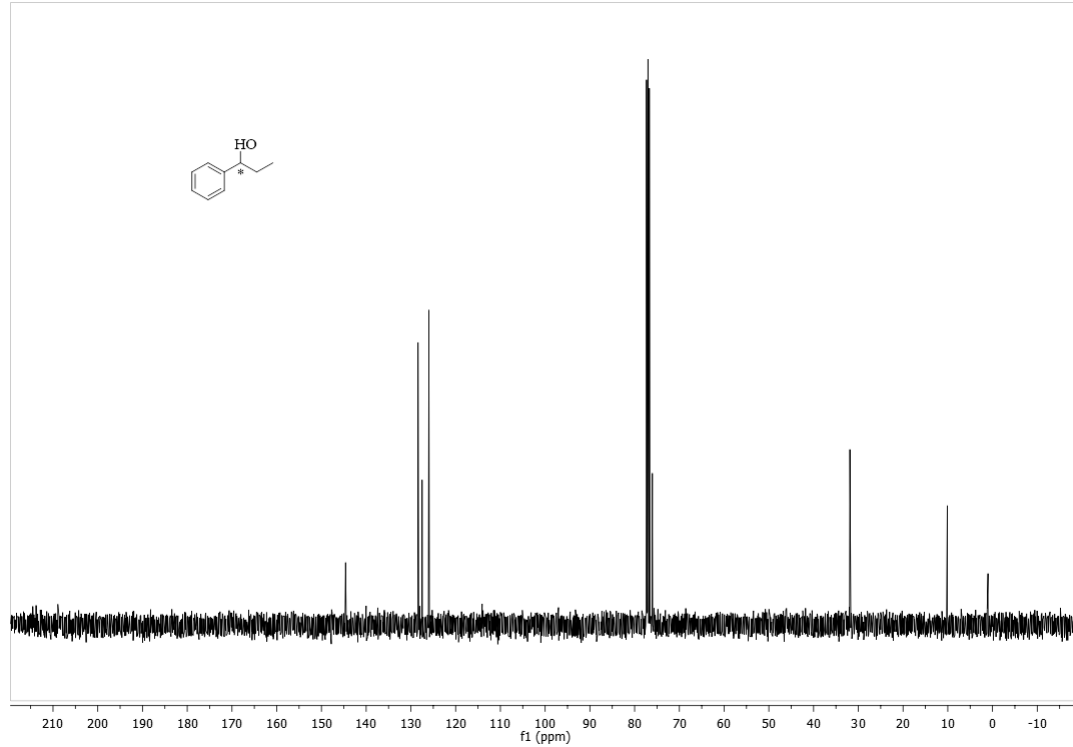
Şekil Ek 1.17 71 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



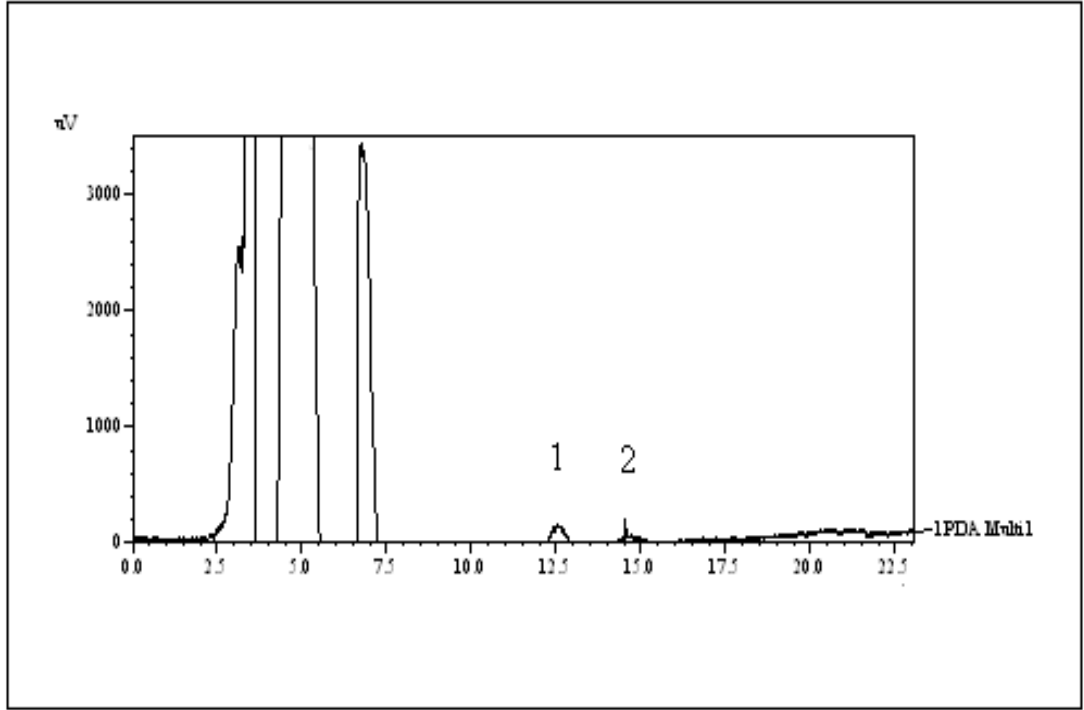
Şekil Ek 1.18 71 nolu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



Şekil Ek 1.19 70-71 nolu bileşiklerin rasemik ^1H NMR Spektrumu

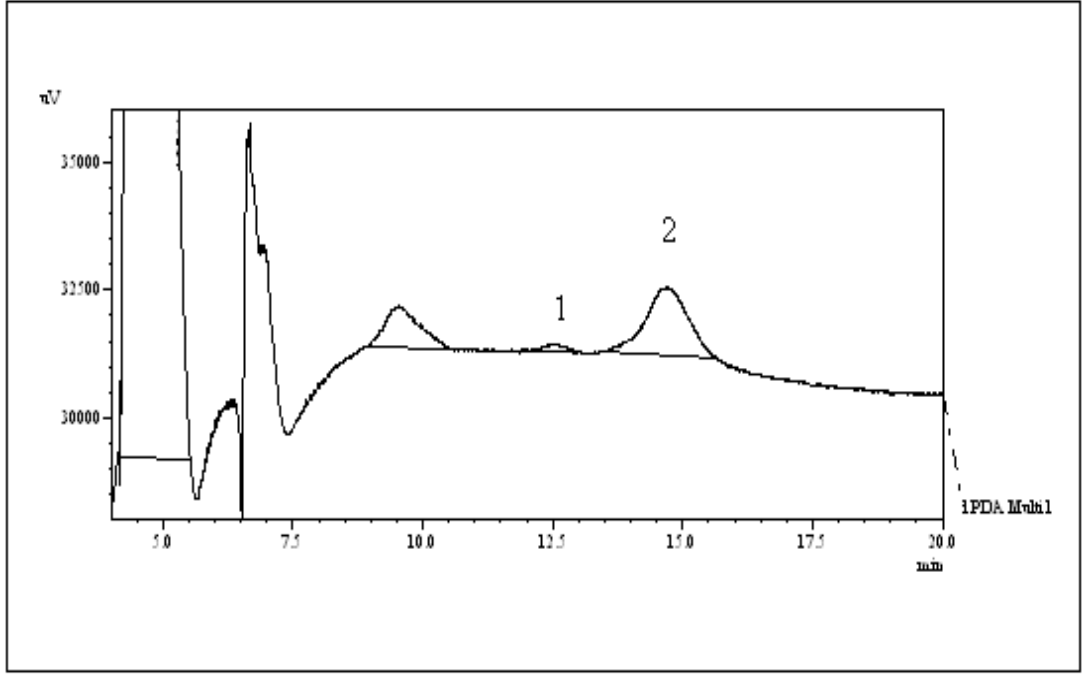


Şekil Ek 1.20 70-71 nolu bileşikleri rasemik ^{13}C NMR Spektrumu



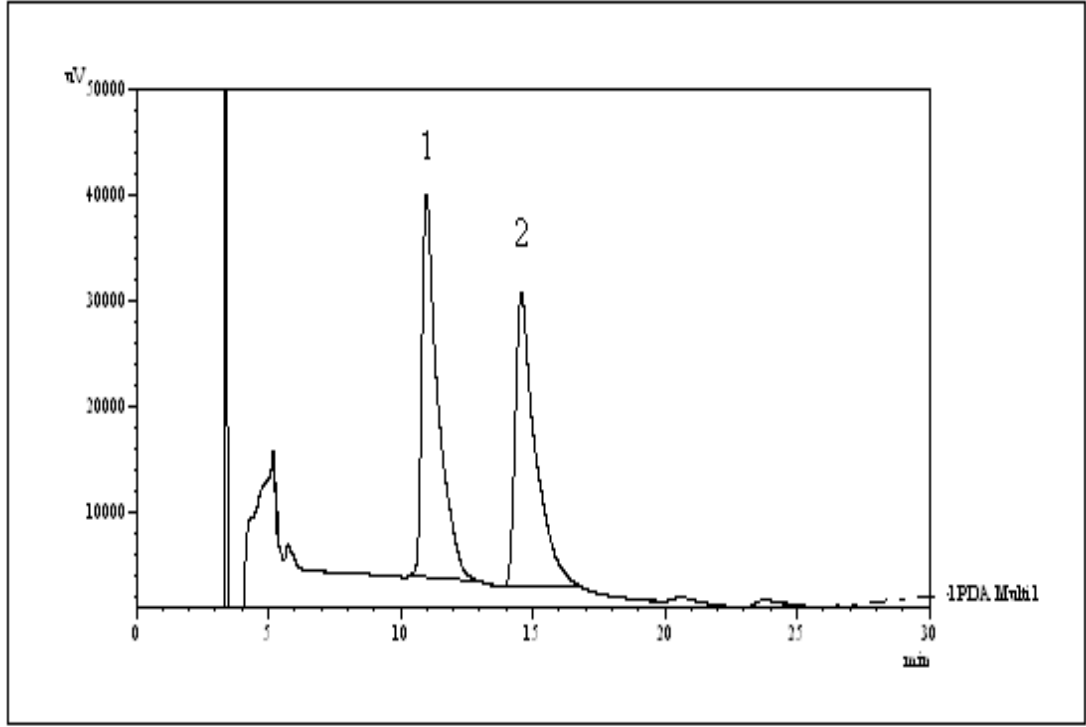
NO	Ref. Time (min)	Height (mAU)	Ref. Area (%)
1	12.510	13462	80
2	14.547	3347	20

Şekil Ek 1.21 70 nolu bileşğin HPLC Kromatogramı



NO	Ref. Time (min)	Height (mAU)	Ref. Area (%)
1	12.510	3627	4.52
2	14.696	76576	95.48

Şekil Ek 1.22 71 nolu bileşiğin HPLC Kromatogramı



NO	Ref. Time (min)	Height (mAU)	Ref. Area (%)
1	10.989	1526793	50.876
2	14.578	1474640	49.11

Şekil Ek 1.23 70-71 nolu bileşiklerin rasemik HPLC Kromatogramı