

**T.C.**  
**AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ KİRAL NORBORNADİEN**  
**BİS(OKSAZOLİN) BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

**Emine MEMİŞ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**KİMYA ANABİLİM DALI**

**KIRŞEHİR 2012**

**T.C.**  
**AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ KİRAL NORBORNADİEN**  
**BİS(OKSAZOLİN) BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

**Emine MEMİŞ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**KİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN**  
**Yrd. Doç. Dr. Betül KARATAŞ**

**KIRŞEHİR 2012**

**Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne**

Bu çalışma jürimiz tarafından ..... ORGANİK KİMYA .....Anabilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS TEZİ / DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan .....(İmza)

Akademik Ünvanı, Adı-Soyadı

Prof. Dr. Metin BALCI

Üye.....(İmza)

Akademik Ünvanı, Adı-Soyadı

Prof. Dr. Nadir DEMİREL

Üye.....(İmza)

Akademik Ünvanı, Adı-Soyadı

Yrd. Doç. Dr. Betül KARATAŞ

Üye.....(İmza)

Akademik Ünvanı, Adı-Soyadı

Üye.....(İmza)

Akademik Ünvan, Adı-Soyadı

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../20..

(İmza Yeri)

Akademik Ünvan, Adı-Soyadı

Enstitü Müdürü

YENİ KİRAL NORBORNADİEN  
BİS(OKSAZOLİN) BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Emine MEMİŞ

Son yıllarda, C<sub>2</sub>-simetrisine sahip bis(oksazolin) ligandları birçok farklı asimetric dönüşümü gerçekleştirerek kiral ligand olarak ne kadar etkili olduklarını ispatlamışlardır. Bu çalışmada, rijit, bisiklik yapıda ve nispeten kolay, birkaç basamakta sentezlenebilen, metallere yedili şelat oluşturabilen norbornadien bis(oksazolin) ligandları **55a-d** ve **56**'nın sentezi amaçlanmıştır. Bu ligandların sentezini gerçekleştirebilmek için 2,3-dikarbometoksinorbonadien **57** başlangıç molekülü olarak seçilmiştir. Bu bileşiğin hidrolizi, daha sonra da klorlanması ile diaçil klorür **58** elde edilmiştir. Diaçil klorü **58**'in farklı kiral  $\beta$ -amino alkoller **63a-d** ve **64** ile tepkimesi sonucu bis(hidroksiamid)ler **59a-d** ve **60** onların da halkalaşmasıyla hedeflenen bis(oksazolin) bileşikleri **55a-d** ve **56** %35–85 verimle elde edilmiştir.

SYNTHESIS OF NEW CHIRAL NORBORNADIENE  
BIS(OXAZOLINE) COMPOUNDS

Emine MEMİŞ

In recent years,  $C_2$ -symmetric bis(oxazoline) ligands have been proven to be effective chiral ligands as they perform a variety of asymmetric transformations. In this study, it was aimed to synthesize rigid, bicyclic, norbornadiene bis(oxazoline) ligands **55a–d** and **56** which can be synthesized rather easily in several steps and form seven-membered metal-chelate. To achieve the synthesis of these ligands 2,3-dicarbometoksinorbonadiene **57** was chosen as the starting molecule. This compound was hydrolyzed and then chlorinated to obtain diacyl chloride **58**. Diacyl chloride **58** was reacted with chiral  $\beta$ -amino alcohols **63a–d** and **64** to give bis(hydroxyamides) **59a–d** and **60**; cyclization of these amides resulted in the synthesis of the targeted bis(oxazoline) compounds **55a–d** and **56** with 35–85% yields.

## ÖNSÖZ

Yüksek lisans çalışmam boyunca maddi ve manevi her konuda desteğini, fikirlerini, deneyimlerini esirgemeyen ve bu tezin meydana gelmesinde en büyük pay sahibi olan danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Betül KARATAŞ'a teşekkür ederim.

Çalışmalarında deneyimlerinden ve laboratuvar imkanlarından faydalandığım Prof. Dr. Metin BALCI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Yardım ve desteklerinden dolayı SYNTHOR araştırma grubuna ve özellikle Öğr. Gör. Dr. Dilem DOĞAN'a, Arş. Gör. Yasemin ALTUN'a ve Melek Sermin ÖZER'e teşekkür ederim.

Maddi ve manevi fedakarlıkları ile bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan ve akademik çalışmalarım süresince her konuda destek olan çok değerli annem, babam ve bütün kardeşlerime şükranlarımı sunarım.

Bu tezin gerçekleşmesinde maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZ .....	i
ABSTRACT .....	ii
ÖNSÖZ .....	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ .....	iv
TABLolar DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
KISALTMALAR .....	xiii
1. GİRİŞ .....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI .....	2
2.1. OKSAZOLİN LİGANDLARI.....	2
2.2. BİS(OKSAZOLİN) LİGANDLARI.....	3
2.2.1. Yedili Metal Şelat Oluşturan Ligandların Asimetrik Sentez Uygulamaları .....	6
3. MATERYAL VE METOD .....	
3.1. GENEL .....	18
3.2. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN YAPILIŞI ve ANALİZİ.....	18
3.2.1. Dimetil bisiklo[2.2.1] hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat ( <b>57</b> )'nin Sentezi	18
3.2.2. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilik Asit ( <b>61</b> )'in Sentezi.....	19
3.2.3. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarbonil Diklorür ( <b>58</b> )'in Sentezi .....	19
3.2.4. $\beta$ -Amino Alkollerin Sentezi için Genel Yöntem.....	20
3.2.4.1. ( <i>S</i> )-2-Amino-3-fenil-propan-1-ol ( <i>L</i> -Fenilalaninol) ( <b>63b</b> )'nin Sentezi..	20
3.2.4.2. ( <i>S</i> )-2-Amino-3-metilbütan-1-ol ( <i>L</i> -Valinol) ( <b>63c</b> )'nin Sentezi.....	21
3.2.4.3. ( <i>S</i> )-2-Amino-3,3-dimetilbütan-1-ol (( <i>S</i> )-ter-Leusinol) ( <b>63d</b> )'nin Sentezi . .....	21
3.2.5. Bis(hidroksiamit)lerin Sentezi için Genel Yöntem.....	22

3.2.5.1. $N^2, N^3$ -bis((S)-2-hidroksi-1-feniletıl)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksiamit ( <b>59a</b> )'nın Sentezi.....	22
3.2.5.2. $N^2, N^3$ -bis((S)-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksiamit ( <b>59b</b> )'nin Sentezi .....	23
3.2.5.3. $N^2, N^3$ -bis((S)-1-hidroksi-3-metillbütan-2-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-di-karboksiamit ( <b>59c</b> )'nin Sentezi .....	23
3.2.5.4. $N^2, N^3$ -bis((S)-1-hidroksi-3,3-dimetilbütan-2-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksiamit ( <b>59d</b> )'nin Sentezi .....	24
3.2.5.5. $N^2, N^3$ -Bis((1S,2R)-2-hidroksi-1,2-difeniletıl)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-di-karboksiamit ( <b>60</b> )'ın Sentezi .....	25
3.2.6. Bis(oksazolin) Bileşiklerinin Sentezi İçin Genel Yöntem .....	26
3.2.6.1. Bis((S)-4'-fenil-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien ( <b>55a</b> ) 'nın Sentezi.....	26
3.2.6.2.2,3-Bis((S)-4-benzil-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien ( <b>55b</b> )'nin Sentezi.....	27
3.2.6.3.2,3-Bis((S)-4'-isopropyl-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien ( <b>55c</b> )'nin Sentezi.....	27
3.2.6.4. 2,3-Bis((S)-4'-ter-bütıl-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien ( <b>55d</b> )'nin Sentezi.....	28
3.2.6.5.2,3-Bis((4R,5S)-4',5'-difenil-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien ( <b>56</b> ) Sentezi.....	28
4. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	30
4.1. BİS(Oksazolin) BİLEŞİKLERİNİN SENTEZ PLANI .....	30
4.2. DİESTER <b>57</b> 'nin SENTEZİ .....	31
4.3. DİAÇİL KLORÜR <b>58</b> 'in SENTEZİ.....	32
4.4. $\alpha$ -AMİNO ASİTLERİN İNDİRGENMESİYLE $\beta$ -AMİNO ALKOLLERİN SENTEZİ .....	33
4.5. BİS(HİDROKSİAMİT)LER <b>59</b> ve <b>60</b> 'ın SENTEZİ .....	34



4.6. BİS(OKSAZOLİN) BİLEŞİKLERİ <b>55a–d</b> ve <b>56</b> 'nın SENTEZİ.....	36
5. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	39
6. KAYNAKLAR .....	42
EKLER.....	46

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Tablo 2.1:</b> Oksazolin ligandlarının koordine oldukları geçiş metalleri.....	2
---	---

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Şekil-2.1:</b> Oksazolin ve bis(oksazolin) ligandları <b>1</b> ve <b>2</b> .....	2
<b>Şekil-2.2:</b> Oksazolin ligandlarının farklı asimetrik reaksiyonlardaki uygulamaları .....	2
<b>Şekil-2.3:</b> Altılı metal şelat oluşturan bis(oksazolin) ligandları <b>3–6</b> .....	3
<b>Şekil-2.4:</b> Beşli ve yedili metal şelat oluşturan bis(oksazolin) ligandları <b>7</b> ve <b>8</b> .....	4
<b>Şekil-2.5:</b> Beşli, altılı ve yedili metal-şelat oluşturan ligandlardaki süstitüentlerin metal merkeze uzaklıkları .....	4
<b>Şekil-2.6:</b> Stirenin bakır-katalizli asimetrik siklopropanasyonu .....	5
<b>Şekil-2.7:</b> <i>L</i> - ve <i>D</i> -Tartarik asit esterlerinden bis(oksazolin) ligandları <b>11</b> ve <b>12</b> 'nin sentezi.....	6
<b>Şekil-2.8:</b> Stirenin bakır katalizli asimetrik siklopropanasyonu ( $L^* = \mathbf{12d}$ ve $\mathbf{16a}$ ) ...	7
<b>Şekil-2.9:</b> Stirenin bakır-katalizli asimetrik aziridinasyonu ( $L^* = \mathbf{12d}$ ve $\mathbf{16a}$ ) .....	7
<b>Şekil-2.10:</b> Asetofenonun rodyum-katalizli asimetrik hidrosilillenmesi ( $L^* = \mathbf{11a-c}$ ve $\mathbf{12b-e}$ ) .....	8
<b>Şekil-2.11:</b> Bis(oksazolin) ligandları <b>17a–b</b> ve <b>18a–c</b> 'nin yapıları .....	8
<b>Şekil-2.12:</b> Diasteromerik ligandlar <b>17a</b> ve <b>17b</b> 'nin sentezi.....	9
<b>Şekil-2.13:</b> Metal-katalizli asimetrik Diels-Alder reaksiyonu ( $L^* = \mathbf{17a-ve 18a-c}$ , $M = \text{Mg, Zn, Cu}$ ) .....	10
<b>Şekil-2.14:</b> ( <i>S,S</i> )-Sikloheksandikarboksilik Asitten ( <b>25</b> ) Ligand <b>23</b> 'ün sentezi .....	11
<b>Şekil-2.15:</b> Paladyum-katalizli asimetrik halkalaşma-karbonilleme tepkimesi ( $L^* = \mathbf{3a-d}$ , $\mathbf{11c}$ , $\mathbf{23}$ ve $\mathbf{24}$ ) .....	11
<b>Şekil-2.16:</b> $\gamma$ -Hidroksi- <i>cis</i> -alkenlerin <b>33</b> civa-katalizli asimetrik halkalaşması ve	

kullanılan ligandlar <b>16, 30, 31</b> ve <b>32</b> 'nin yapıları .....	12
<b>Şekil-2.17:</b> Bis(oksazolin) ligandları <b>35a–d</b> 'nin sentezi .....	12
<b>Şekil-2.18:</b> Kalkon <b>38</b> ve 2-siklohekzenona ( <b>40</b> ) bakır-katalizli asimetrik dietilçinko katılma tepkimesi ( $L^* = 35a–d$ ) .....	13
<b>Şekil-2.19:</b> Kalkonun <b>43</b> bakır-katalizli asimetrik aziridinasyonu ( $L^* = 23, 24, 42$ ) .....	13
<b>Şekil-2.20:</b> Bis(oksazolin) ligandları <b>45a–d, 46, 47, 48</b> ve <b>49</b> 'un yapıları .....	14
<b>Şekil-2.21:</b> 1,4-Bis(oksazolin) ligandları <b>46</b> ve <b>47</b> 'nin sentezi .....	15
<b>Şekil-2.22:</b> Asimetrik Diels-Alder tepkimesi ( $L^* = 45–49, M = Cu, Zn$ ) .....	15
<b>Şekil-2.23:</b> Stirenin bakır-katalizli asimetrik siklopropanasyonu ( $L^* = 45–49$ ).....	16
<b>Şekil-2.24:</b> Norbornadien bis(oksazolin) ligandları <b>55a–d</b> ve <b>56</b> 'nın yapıları.....	17
<b>Şekil-4.1:</b> Bis(oksazolin) bileşikleri <b>55a–d</b> ve <b>56</b> 'nın diester <b>57</b> 'den sentez planı	30
<b>Şekil-4.2:</b> Bis(oksazolin) bileşikleri <b>55a–d</b> ve <b>56</b> 'nın açıl klorür <b>58</b> 'den sentez planı .....	31
<b>Şekil-4.3:</b> Diester <b>57</b> 'nin sentezi .....	32
<b>Şekil-4.4:</b> Diasit <b>61</b> ve diaçil klorür <b>58</b> 'in sentezi .....	33
<b>Şekil-4.5:</b> $\alpha$ -Amino asitler <b>62b–d</b> 'nin indirgenmesiyle $\beta$ -amino alkoller <b>63b–d</b> 'nin sentezi .....	33
<b>Şekil-4.6:</b> Bis(hidroksiamid)ler <b>59a–d</b> ve <b>60</b> 'ın diaçil klorür <b>58</b> ve $\beta$ -amino alkoller <b>63a–d</b> ve <b>64</b> 'den sentezi .....	34
<b>Şekil-4.7:</b> Oksazolin halkasını oluşturmak için kullanılabilecek yöntemler .....	36
<b>Şekil-4.8:</b> Oksazolin halkasının oluşum mekanizması .....	37
<b>Şekil-5.1:</b> Bakır-katalizli asimetrik nitroaldol tepkimeleri ( $L^* = 55a–d$ ve <b>56</b> ) .....	40
<b>Şekil-5.2:</b> Enonlara bakır katalizli asimetrik dietilçinko katılma tepkimeleri ( $L^* = 55a–d$ ve <b>56</b> ) .....	40

<b>Şekil-E1:</b> Bileşik <b>57</b> için $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	46
<b>Şekil-E2:</b> Bileşik <b>57</b> için $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	46
<b>Şekil-E3:</b> Bileşik <b>61</b> için $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu (DMSO- $d_6$ ) .....	47
<b>Şekil-E4:</b> Bileşik <b>61</b> için $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	47
<b>Şekil-E5:</b> Bileşik <b>58</b> için $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	48
<b>Şekil-E6:</b> Bileşik <b>58</b> için $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	48
<b>Şekil-E7:</b> Bileşik <b>63b</b> için $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	49
<b>Şekil-E8:</b> Bileşik <b>63b</b> için $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	49
<b>Şekil-E9:</b> Bileşik <b>63c</b> için $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu.....	50
<b>Şekil-E10:</b> Bileşik <b>63c</b> için $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu.....	50
<b>Şekil-E11:</b> Bileşik <b>63d</b> için $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	51
<b>Şekil-E12:</b> Bileşik <b>63d</b> için $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	51
<b>Şekil-E13:</b> Bileşik <b>59a</b> için $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	52
<b>Şekil-E14:</b> Bileşik <b>59a</b> için $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	52
<b>Şekil-E15:</b> Bileşik <b>59a</b> için COSY-NMR Spektrumu .....	53
<b>Şekil-E16:</b> Bileşik <b>59b</b> için $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	54
<b>Şekil-E17:</b> Bileşik <b>59b</b> için $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	54
<b>Şekil-E18:</b> Bileşik <b>59c</b> için $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu.....	55
<b>Şekil-E19:</b> Bileşik <b>59c</b> için $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu.....	55
<b>Şekil-E20:</b> Bileşik <b>59d</b> için $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	56
<b>Şekil-E21:</b> Bileşik <b>59d</b> için $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	56
<b>Şekil-E22:</b> Bileşik <b>60</b> için $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	57

<b>Şekil-E23:</b> Bileşik <b>60</b> için $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	57
<b>Şekil-E24:</b> Bileşik <b>55a</b> için $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	58
<b>Şekil-E25:</b> Bileşik <b>55a</b> için $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	58
<b>Şekil-E26:</b> Bileşik <b>55a</b> için DEPT-90 $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	59
<b>Şekil-E27:</b> Bileşik <b>55a</b> için DEPT-135 $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	59
<b>Şekil-E28:</b> Bileşik <b>55a</b> için COSY-NMR Spektrumu .....	60
<b>Şekil-E29:</b> Bileşik <b>55a</b> için HMQC-NMR Spektrumu.....	60
<b>Şekil-E30:</b> Bileşik <b>55a</b> için HMBC-NMR Spektrumu.....	61
<b>Şekil-E31:</b> Bileşik <b>55b</b> için $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	62
<b>Şekil-E32:</b> Bileşik <b>55b</b> için $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	62
<b>Şekil-E33:</b> Bileşik <b>55c</b> için $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu.....	63
<b>Şekil-E34:</b> Bileşik <b>55c</b> için $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu.....	63
<b>Şekil-E35:</b> Bileşik <b>55d</b> için $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	64
<b>Şekil-E36:</b> Bileşik <b>55d</b> için $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	64
<b>Şekil-E37:</b> Bileşik <b>56</b> için $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	65
<b>Şekil-E38:</b> Bileşik <b>56</b> için $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	65
<b>Şekil-E39:</b> Bileşik <b>59a</b> için IR Spektrumu .....	66
<b>Şekil-E40:</b> Bileşik <b>59b</b> için IR Spektrumu.....	66
<b>Şekil-E41:</b> Bileşik <b>59c</b> için IR Spektrumu .....	67
<b>Şekil-E42:</b> Bileşik <b>59d</b> için IR Spektrumu.....	67
<b>Şekil-E43:</b> Bileşik <b>60</b> için IR Spektrumu .....	68

## KISALTMALAR

**DMF:** Dimetilformamid

**DMSO:** Dimetil sülfoksit

**THF:** Tetrahidrofur

**TMS:** Tetrametilsilan

**Ee:** Enantiyomerik fazlalık

**L:** Ligand

**g:** gram

**mg :** miligram

**mmol:** milimol

**mL:** mililitre

**ppm:** milyonda parça

**NMR:** Nükleer Manyetik Rezonans

**IR:** Kızılötesi spektroskopisi

**TLC:** İnce Tabaka Kromatografisi

**COSY:** Homonükleer Korrelasyon Spektroskopisi

**HMQC:** Heteronükleer Korrelasyon Spektroskopisi

**HMBC:** Uzun mesafe proton ve karbon etkileşmelerinin korrelasyonu

## 1. GİRİŞ

Asimetrik sentez, organik kimyanın önemli çalışma konularından biridir. Son yıllarda, kiral moleküllerin ilaç sanayi başta olmak üzere, ziraat, biyoloji ve kimya gibi birçok alanda kullanılması, yeni, özgün yapıların tasarımına, sentezine ve uygulamalarına olan ihtiyacı artırmıştır.

Kiral moleküllerin sentezi için başlıca beş farklı yöntem vardır. Bunlar: Kiral bir reaktifin veya kiral yardımcının kullanılması, enzim veya kiral bir katalizörün kullanılması ve son olarak da kinetik rezolüsyon ile kiral moleküllerin elde edilmesidir. Günümüzde asimetrik sentez yöntemlerinden en yaygın kiral katalizör kullanılmasıdır. Bu yöntem sayesinde çok az miktarda kiral katalizör kullanarak büyük miktarlarda optikçe aktif ürünler sentezlenebilmektedir. Bu katalizörlerin çoğu, kiral organik ligand içeren metal komplekslerdir. Bunlar, sterik veya elektronik olarak reaksiyonu kontrol ederek sadece (veya çoğunlukla) bir stereoizomerin oluşumunu sağlarlar.

Son yıllarda,  $C_2$ -simetrisine sahip bis(oksazolin) ligandları birçok farklı asimetrik dönüşümü gerçekleştirerek kiral ligand olarak ne kadar etkili olduklarını ispatlamışlardır. Siklopropanasyon, en-reaksiyonları, Diels-Alder, aldol reaksiyonları, allilik yer değiştirme, hidrosililleme ve konjuge katılma gibi tepkimeler bu dönüşümlerden bazılarıdır.

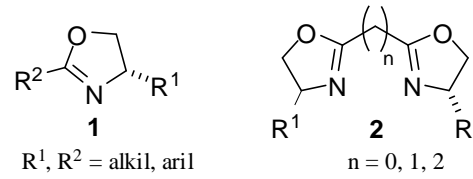
Günümüzde de yüksek potansiyele sahip olmalarından dolayı, daha etkili, süper ligandlar elde etmek amacıyla farklı iskelet yapılı, çok sayıda bis(oksazolin) ligandı sentezlenmektedir. Bu ligandlardan en yaygın olanı beşli, altılı ve yedili metal şelat oluşturan ligandlardır. Bunlardan beşli ve altılı metal şelat oluşturan ligandların literatürdeki uygulamaları oldukça fazla olmasına rağmen yedili metal şelat oluşturan ligandların asimetrik tepkimelerdeki kullanımı hala sınırlıdır. Bu çalışmada metallerle yedili şelat oluşturan, yeni, kiral norbornadien iskelet yapısına sahip bis(oksazolin) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.



## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Metal-katalizli asimetrik sentez sayesinde çok az miktarda kiral katalizör kullanarak büyük miktarlarda optikçe aktif ürünlerin sentezi gerçekleştirilmektedir.<sup>1</sup> Bu katalizörlerin çoğu kiral organik ligand içeren metal komplekslerdir. Bunlar, sterik veya elektronik olarak reaksiyonu kontrol ederek sadece (veya çoğunlukla) tek bir stereoizomerin oluşumunu sağlarlar.<sup>2</sup>

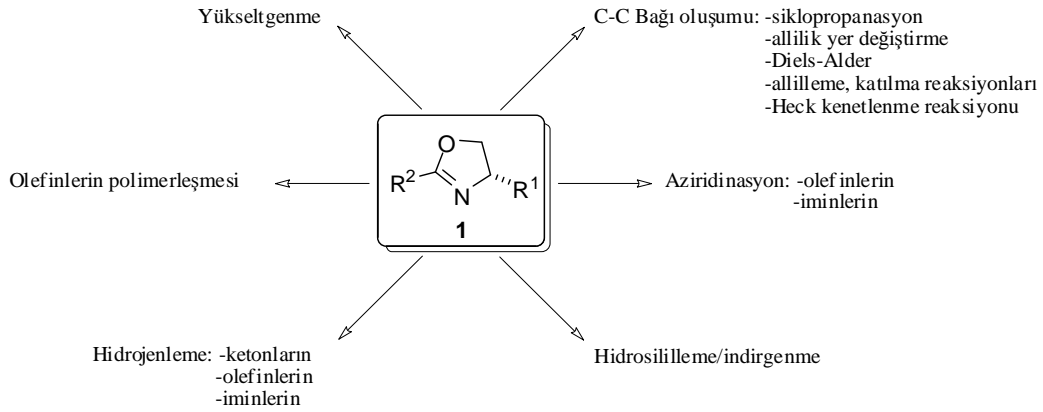
Son yıllarda, yapısında bir veya iki oksazolin grubu içeren kiral bileşikler **1** ve **2**, metal-katalizli asimetrik tepkimelerde kiral ligand olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Şekil-2.1). Bu ligandlar, doğal amino asitlerden ve sentetik amino alkollerden kolayca hazırlanabilmektedir. Bunun yanında, oksazolin halkasının kararlı oluşu, reaksiyon hızının, veriminin ve kimyasal seçiciliğinin kontrol edilebilmesi, asimetrik ligand kullanılarak stereoseçiciliğin de sağlanabilmesi, bu ligandların kullanımını yaygınlaştırmıştır.<sup>3</sup>



Şekil-2.1. Oksazolin ve bis(oksazolin) ligandları **1** ve **2**

### 2.1.OKSAZOLİN LİGANDLARI

1986 yılından günümüze oksazolin grubu içeren ligandlar<sup>4</sup> **1** asimetrik reaksiyonlarda kiral katalizör olarak kullanılmaktadır. İlk olarak diollerin monofenillenmesinde<sup>5</sup> ve daha sonra da ketonların hidrosilillenmesinde<sup>6</sup> kullanılmış ve bu alanda yapılan çalışmalar sonucunda kısa zamanda optikçe aktif, en az bir oksazolin grubu içeren, yeni ligandların sentezi gerçekleştirilmiş ve pek çok farklı metal-katalizli asimetrik reaksiyonda kullanılmışlardır. Oksazolinlerin hidrolize ve yükseltgenmeye karşı kararlı oluşu da farklı asimetrik reaksiyonlarda uygulama alanı bulmasını sağlamıştır (Şekil-2.2).<sup>4b</sup>



**Şekil-2.2.** Oksazolin ligandlarının farklı asimetric reaksiyonlardaki uygulamaları.<sup>4b</sup>

Ayrıca oksazolin ligandlarının donör olarak geçiş metallere pek çoğu ile kompleks oluşturabildiği bilinmektedir (Tablo-2.1).<sup>4b</sup>

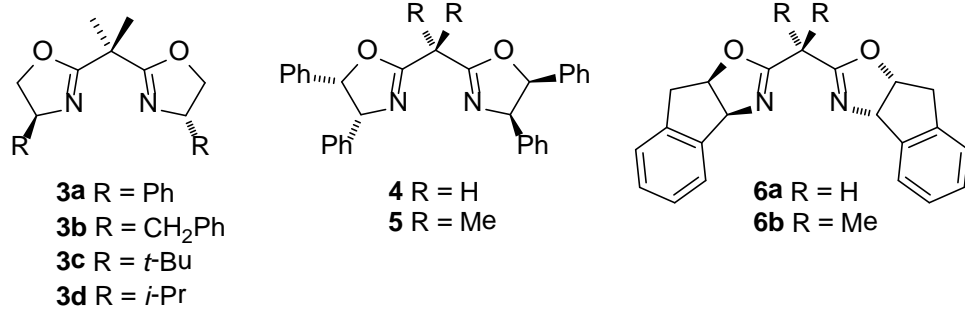
**Tablo-2.1** Oksazolin ligandları koyu, italik yazılı geçiş metallere koordine olabilirler.<sup>4b</sup>

<i>Ti</i>	<i>V</i>	Cr	<i>Mn</i>	<i>Fe</i>	<i>Co</i>	<i>Ni</i>	<i>Cu</i>	<i>Zn</i>
<i>Zr</i>	Nb	<i>Mo</i>	Tc	<i>Ru</i>	<i>Rh</i>	Pd	Ag	Cd
<i>Hf</i>	Ta	<i>W</i>	<i>Re</i>	Os	<i>Ir</i>	<i>Pt</i>	<i>Au</i>	Hg

## 2.2. BİS(Oksazolin) LİGANDLARI

İki oksazolin grubunun aynı molekülde yer almasıyla oluşan bis(oksazolin) ligandlarının ilk sentezi oksazolinlere paralel olarak 1986 yılında gerçekleştirilmiştir. Bis(oksazolin) ligandlarındaki C<sub>2</sub>-simetri ekseninin varlığı belirli bir reaksiyonda olası geçiş durum sayısını en aza indirir ve kiral merkezler kuvvetli bir yönlendirme ile azot yakınında yer alır.<sup>7</sup> Böylece belirli bir asimetric işlem sırasında optimizasyonu sağlayabilmektedir. 1990'ların başından beri, çok etkin, enansiyoseçici karbon-karbon bağı oluşturan reaksiyonlarda, örneğin aziridinasyon, hidrosililleme, yükseltgenme ve indirgenme reaksiyonlarında bis(oksazolin)-metal kompleksleri kullanılmıştır. Bu ligandlar oksazolin halkaları arasındaki C-C bağı sayısına göre sınıflandırılır. Keşfinden bugüne en yaygın olarak kullanılan bis(oksazolin)ler **3-6** iki oksazolin halkası arasında bir karbon atomu bulunduran

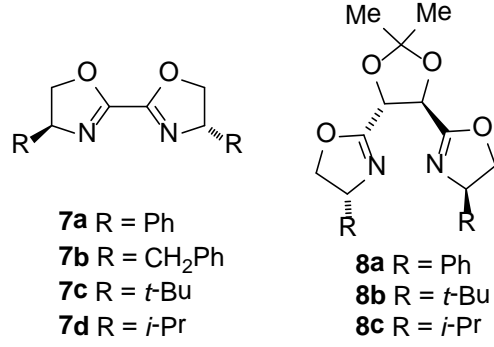
ligandlardır ve kısaca BOX-ligandları olarak adlandırılırlar (Şekil-2.3). Bu ligandlar metallerle altılı metal şelat oluştururlar ve halkadaki süstitüentler metal merkezine yakındır.



**Şekil-2.3.** Altılı metal şelat oluşturan bis(oksazolin) ligandları **3–6**.

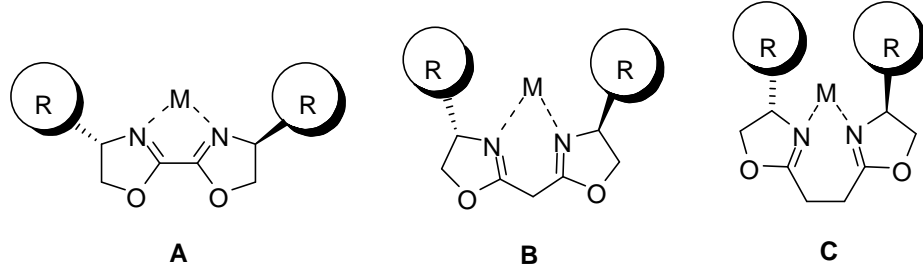
BOX-ligandları, asimetrik alillik yer değiştirme (Pfaltz 1995<sup>8</sup>), alillik yükseltgenme (Pfaltz 1995,<sup>9</sup> Andrus 1995<sup>10</sup>), olefinlerin (Evans 1993<sup>11</sup>) ve iminlerin (Jacobsen 1995<sup>12</sup>) aziridinasyonu, siklopropanasyon (Masamune 1990,<sup>13</sup> Pfaltz 1991,<sup>14</sup> Evans 1991,<sup>15</sup> Shibasaki 1996<sup>16</sup>), Diels-Alder reaksiyonu (Corey 1991,<sup>17</sup> Evans 1993,<sup>18</sup> Ghosh 1996,<sup>19</sup>), hetero Diels-Alder reaksiyonu (Jorgensen 1995,<sup>20</sup> Ghosh 1996<sup>21</sup>), serbest radikalik katılmalar (Porter 1995,<sup>22</sup> Sibi 1996<sup>23</sup>), Mukaiyama aldol reaksiyonu (Evans 1996<sup>24</sup>), ve aldehit (Corey 1993<sup>25</sup>)ve iminlere (Denmark 1994<sup>26</sup>) nükleofilik katılma tepkimelerinde kullanılmışlardır.

Beşli metal şelat oluşturan bis(oksazolin) ligandları **7a–d** ise asimetrik hidrosililleme (Helmchen 1991<sup>27</sup>) ve hidrojenleme (Pfaltz 1991<sup>14</sup>) tepkimelerinde uygulanmışlardır. Bis(oksazolin) ligandları **8a–c** yedili metal şelat oluşturan ligandlara örnektir. Bu ligandlar da özellikle asimetrik siklopropanasyon (Andersson 1996,<sup>28</sup> Knight 1996<sup>29</sup>), aziridinasyon (Knight 1996<sup>29</sup>) tepkimelerinde kullanılmışlardır (Şekil-2.4).



**Şekil-2.4.** Beşli ve yedili metal şelat oluşturan bis(oksazolin) ligandları **7** ve **8**.

Bir asimetrik tepkimede, kullanılan metal ve bis(oksazolin) ligandına bağlı sübstitüentlerin seçiminin yanı sıra metal merkez etrafındaki sübstitüentlerin düzeninin kontrol edilmesi açısından oluşan şelatın büyüklüğü tek bir stereoizomerin oluşabilmesi için önemlidir. Bidentat beşli bis(oksazolin) şelat **A**'dan altılı şelat **B**'ye gidildikçe alkil grupları metal-iyona daha fazla yaklaşmaktadır ve bu yakınlık yedili metal şelat **C** için daha da etkili olmaktadır (Şekil-2.5).<sup>28b</sup> Ayrıca oksazolin halkası üzerindeki yumuşak ve sert donör grupların bir arada kullanılmasıyla tasarlanan bis(oksazolin) şelatların daha etkili olduğu bilinmektedir.<sup>30</sup>

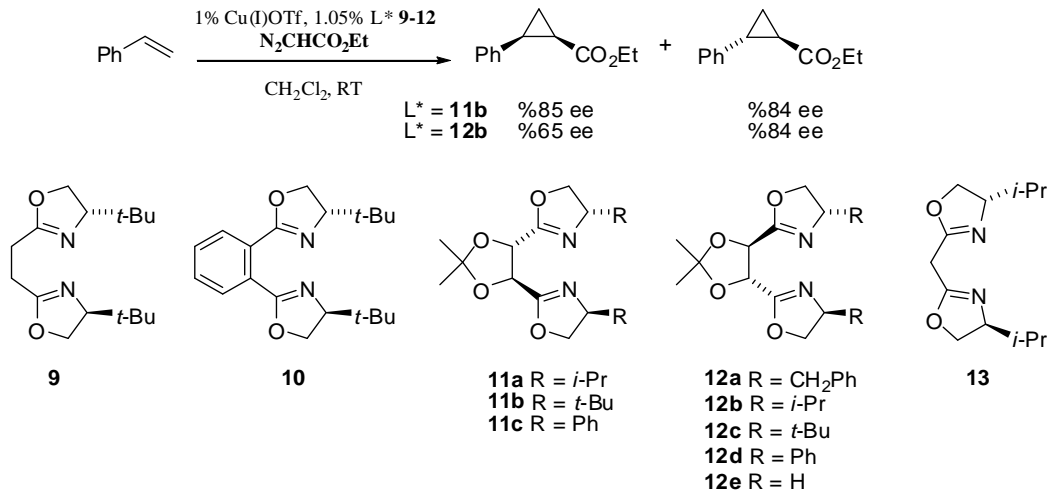


**Şekil-2.5.** Beşli, altılı ve yedili metal-şelat oluşturan ligandlardaki sübstitüentlerin metal merkezine olan uzaklıkları (R = alkil, aril)<sup>28b</sup>

Bilinen bis(oksazolin)ler arasında en yaygın olanlar beşli ve altılı metal şelat oluşturabilenlerdir. Buna karşın, yedili şelat meydana getiren bis(oksazolin) ligandlarının sentezi ve uygulamaları ise hala sınırlıdır.

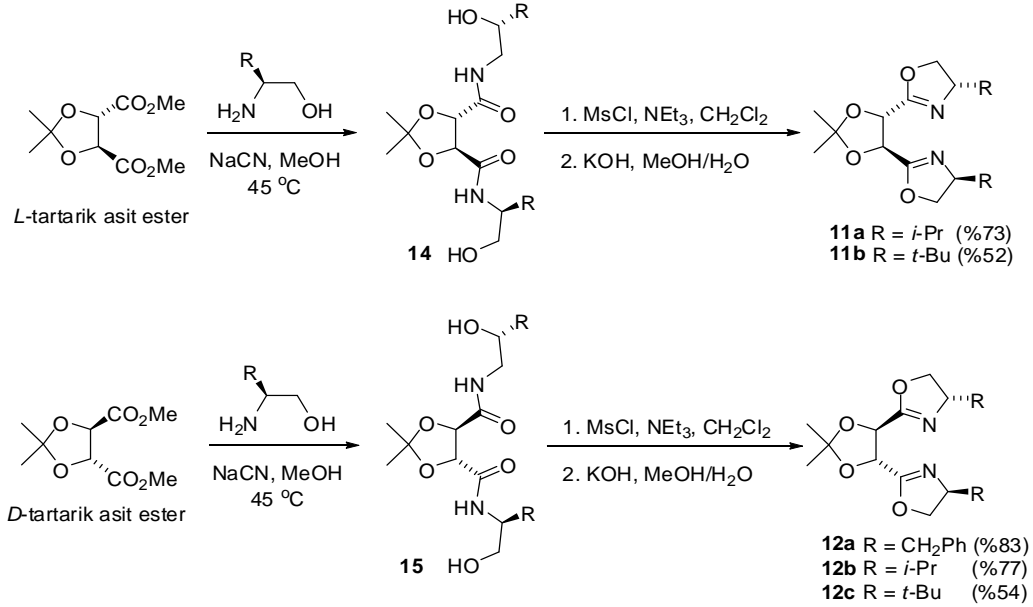
## 2.2.1. Yedili Metal Şelat Oluşturan Ligandların Asimetrik Sentez Uygulamaları

1996 yılında, Andersson ve grubu<sup>28</sup> tarafından yapılan çalışmalarda 1,4-bis(oksazolinler) **9**, **10**, **11a–b** ve **12a–c**, stirenin bakır-katalizli asimetrik siklopropanasyonu reaksiyonunda kullanılmışlardır (Şekil-2.6). Bakırla kompleks oluşturduklarında yedili metal şelat oluşturan bu ligandlar aslında birbirinden farklı özelliklere sahiptirler. Esnek etan yapısı içeren ligand **9**, daha rijit ve düzlemsel yapısıyla orto-süstitüe benzen halkasına sahip ligand **10**, rijit ve siklik 1,3-dioksolan yapısı içeren ligandlar **11a–b** ve **12a–c** bakır-katalizli stirene etil diazoasetat katılması tepkimesinde birbirleriyle karşılaştırılmışlardır. Yapılan denemelerin sonucunda bu tepkime için en seçici ligandların ekstra iki stereomerkeze sahip 1,3-dioksolan yapısına sahip **11b** (*trans:cis* dr = 70:30; *cis* %85 ee, *trans* %84 ee) ve **12b** (*trans:cis* dr = 70:30; *cis* %65 ee, *trans* %84 ee) ligandları olduğu bulunmuştur. Bunun yanı sıra, bu tepkime ile yedili şelat oluşturan ligandların gerekliliği de ortaya çıkmıştır. Çünkü ligand **9** %59 ee ile *trans* siklopropan oluştururken aynı tepkime literatürdeki sonuçlarla karşılaştırıldığında beşli şelat oluşturabilen ligand **7d** %3 ee (Şekil-2.4), altılı şelat oluşturabilen ligand **13** ise %13–46 ee vermiştir (Şekil-2.6).



Şekil-2.6. Stirenin bakır-katalizli asimetrik siklopropanasyonu (L\* = **9**, **10**, **11a–b** ve **12a–c**)

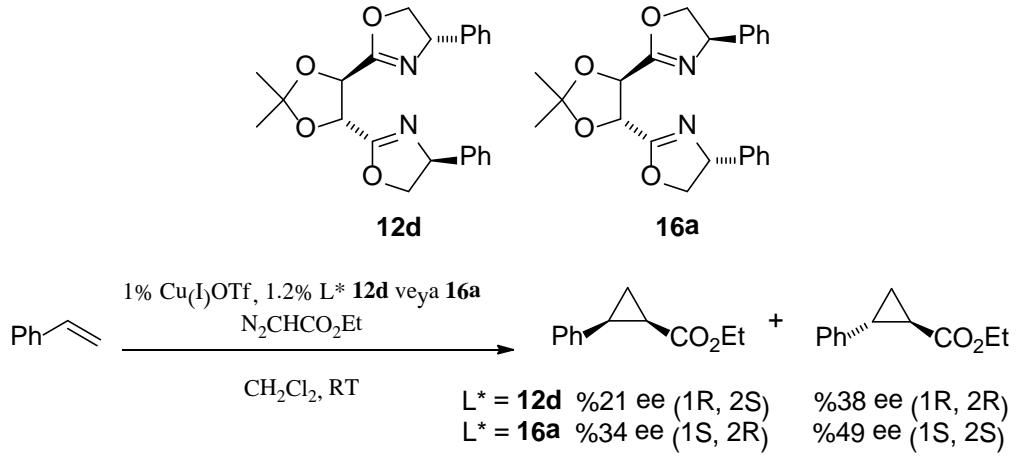
Siklopropanasyon tepkimesinde kullanılan bis(oksazolin) ligandlarından **11** ve **12**'nin sentezi *D*- ve *L*-tartarik asit esterlerinden gerçekleştirilmiştir (Şekil-2.7). Bis(hidroksiamid)ler **14** ve **15** NaCN-katalizli nötral ortamda elde edilerek Denmark'ın<sup>31</sup> reaksiyon koşullarında halkalaştırılarak bis(oksazolin)ler **11** ve **12** nispeten yüksek verimlerle elde edilmiştir.



**Şekil-2.7.** *L*- ve *D*-tartarik asit esterlerden bis(oksazolin) ligandları **11** ve **12**'nin sentezi

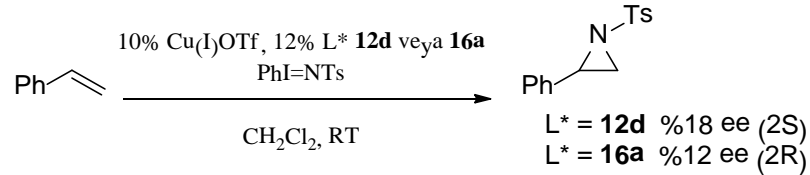
Aynı yıl, Knight ve grubu,<sup>29a</sup> Andersson'ın çalışmalarından bağımsız olarak bis(oksazolin) ligandları **12d** ve **16a**'yı sentezleyerek bu ligandları olefinlerin bakır-katalizli asimetrik siklopropanasyon ve aziridinyasyon tepkimelerinde kullanmışlardır (Şekil-2.8). Siklopropanasyon tepkimesi Andersson'un sonuçlarıyla karşılaştırıldığında her iki ligand (**12d** ve **16a**) kullanıldığında da oluşan ürünlerin birbirine oranının (*trans*:*cis*) daha yüksek olmasına karşın (**12d** *trans*:*cis* 80:20; **16a** *trans*:*cis* 79:21) daha düşük enantiyomerik fazlalığa sahip *cis* ve *trans* ürünler oluştuğu gözlenmiştir (*trans* ürün: **12d** %38 ee; **16a** %49 ee). Bu çalışmada stereoseçiciliğin düşük olması, ligandlardaki sterik engeli olmayan, düzlemsel fenil gruplarından kaynaklanmış olabilir. Knight ve grubu, bir sonraki çalışmalarında<sup>29b</sup> ligandlara nispeten daha hacimli izopropil ve *tersiyer*-bütil grupları bağlayarak

asimetrik siklopropanasyon tepkimesinde daha yüksek enantiyomerik fazlalığa ulaşmışlardır.



**Şekil-2.8.** Stirenin bakır katalizli asimetrik siklopropanasyonu ( $\text{L}^* = \mathbf{12d}$  ve  $\mathbf{16a}$ )

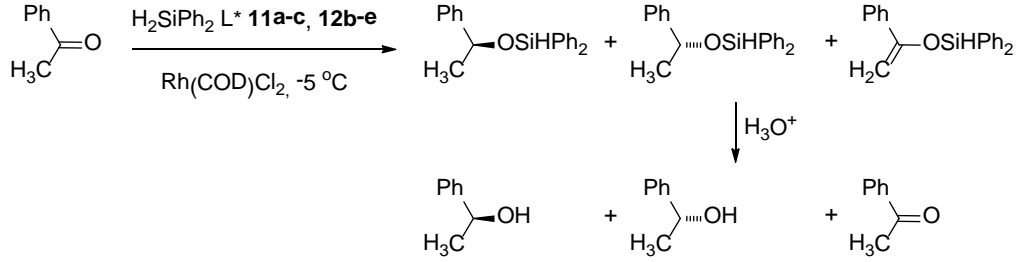
Bu ligandların stirenin bakır-katalizli aziridinyasyon tepkimesinde kullanılmasıyla da çok parlak sonuçlara ulaşılammıştır. Elde edilen aziridinlerin enantiyomerik saflığı ligand **12d** için %18 ee, ligand **16a** için ise %12 ee bulunmuştur (Şekil-2.9).



**Şekil-2.9.** Stirenin bakır-katalizli asimetrik aziridinyasyonu ( $\text{L}^* = \mathbf{12d}$  ve  $\mathbf{16a}$ )

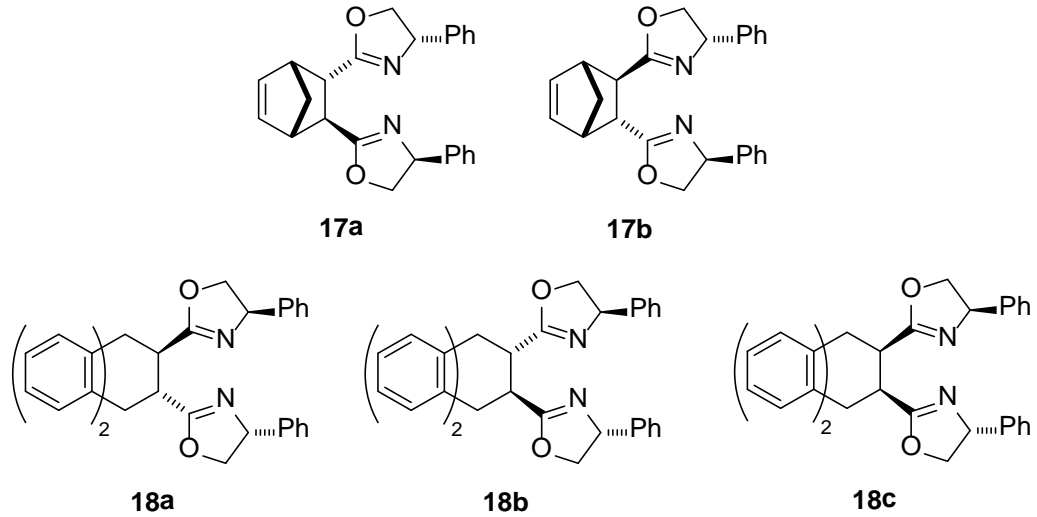
Yine aynı yıl, diğer çalışmalardan bağımsız olarak Ikeda ve grubu<sup>32</sup> 1,3-dioksalan iskeletine sahip bisoksazolin ligandlarını **11a–c** ve **12b–e** (Şekil-2.6) sentezleyerek bu ligandları asetofenonun rodyum-katalizli asimetrik hidrosililleme tepkimesinde kullanmışlardır (Şekil-2.10). Düşük sıcaklıkta ve  $\text{CCl}_4$  içerisinde gerçekleştirilen tepkimede önce  $\text{H}_2\text{SiPh}_2$  kullanarak hidrosililleme yapılmış ve oluşan ürünler asitle muamele edilerek optikçe aktif alkol ve asetofenon elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre sadece *R* konfigürasyonuna sahip alkoller elde edilmiştir. Bu da göstermektedir ki reaksiyonda stereokimiyayı belirleyen amino alkolden türetilmiş oksazolin halkasıdır. Oksazolin halkasında herhangi bir

stereomerkeze sahip olmayan ligand **12e** (R = H) ile gerçekleştirilen tepkime sonucunda yine aynı konfigürasyonlu alkol elde edilmiştir. Burada ise stereokimiyayı belirleyen iki stereomerkeze sahip 1,3-dioksalan halkası olmuştur ancak reaksiyon düşük bir enantioseçicilikle sonuçlanmıştır (%12 ee). Yapılan denemelerde en iyi sonuç ligand **12c** (R = *t*-Bu) ile elde edilmiştir (%84 verim, %65 ee).



**Şekil-2.10.** Asetofenonun rodyum-katalizli asimetrik hidrosilillenmesi  
(L\* = **11a-c** ve **12b-e**)

Takacs ve grubu,<sup>33</sup> bisiklik iskeletine sahip 1,4-bis(oksazolin) ligandları **17a-b** ve **18a-c**'nin sentezini gerçekleştirerek bu ligandları metal-katalizli asimetrik Diels-Alder reaksiyonunda kullanmışlardır (Şekil-2.11).

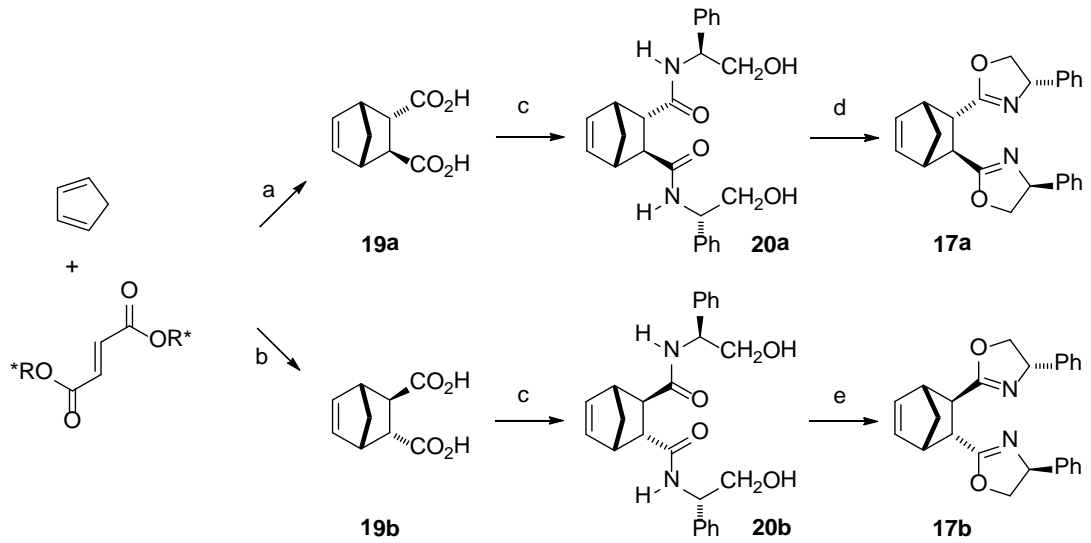


**Şekil-2.11.** Bis(oksazolin) ligandları **17a-b** ve **18a-c**'nin yapıları

Ligandlar **17a-b**'nin sentezinde bisiklik iskeletindeki stereomerkezler *L*- ve *D*-dimentil fumaratın siklopentadien ile Lewis asit katalizli Diels-Alder reaksiyonu



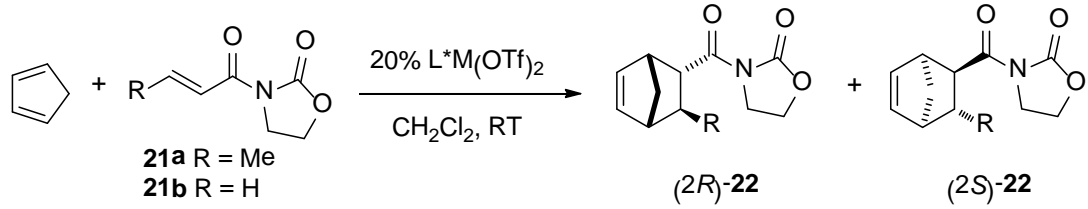
sonucu elde edilmiştir (Şekil-2.12). Esterin hidroliziyle dikarboksilik asitler **19a–b**, bunların da optikçe aktif amino alkol (*S*)-fenilglisinol ile tepkimesi sonucu bis(hidroksiamid)ler **20a–b** sentezlenmiştir. Son olarak da iki farklı yöntemle bis(hidroksiamidler)in bis(oksazolin)ler **17a–b**'ye dönüşümü gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte 1,4-bis(oksazolin)lerin **18a–b** sentezi de benzer bir yöntemle gerçekleştirilmiş ancak bis(hidroksiamid) oluşumu sırasında epimerleşme sonucu ligand **18a** ve **18b**'nin yanı sıra az miktarda ligand **18c** de elde edilmiştir.



**Şekil-2.12:** Diastereomerik ligandlar **17a** ve **17b**'nin sentezi. Reaksiyon koşulları: a) (1) *L*-Dimetil fumarat, Et<sub>2</sub>AlCl, siklopentadien, toluen, (2) NaOH, 3:1 MeOH:H<sub>2</sub>O, ısı; b) (1) *D*-Dimetil fumarat, Et<sub>2</sub>AlCl, siklopentadien, toluen; (2) NaOH, 5:2 EtOH:H<sub>2</sub>O, ısı; c) (1) *N*-metilmorfolin, *t*-BuOC(O)Cl, THF, –78 °C, (2) (*S*)-Fenilglisinol; d) PPh<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub>, NEt<sub>3</sub>, asetonitril, RT; e) (1) SOCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, (2) NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C.

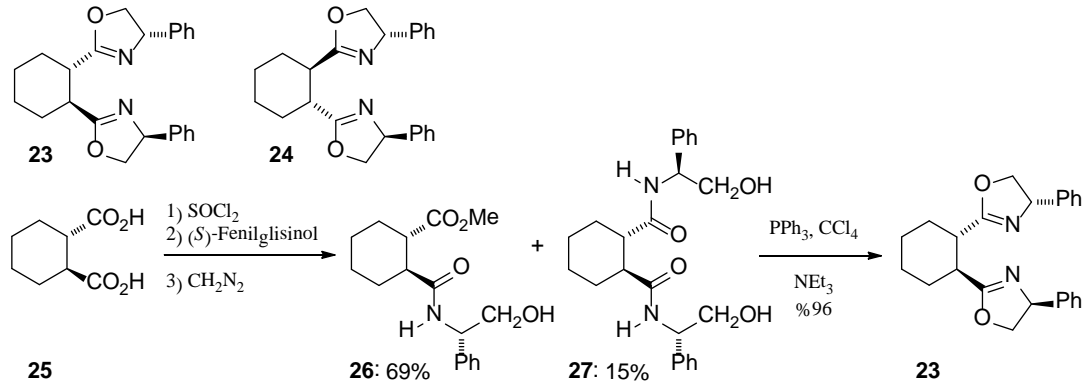
Bisiklik ligandlar **17a–b** ve **18a–c** daha önce de belirtildiği gibi metal-katalizli (M=Mg, Zn, Cu) asimetrik Diels-Alder reaksiyonunda kullanılmak amacıyla sentezlenmişlerdir (Şekil-2.13). Model reaksiyon olarak siklopentadienin krotonil oksazolidinon **21a–b** ile oda sıcaklığındaki tepkimesini değişik metal tuzları [Mg(OTf)<sub>2</sub>, Zn(OTf)<sub>2</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>] kullanarak incelemişlerdir. Mg(OTf)<sub>2</sub> ile yapılan denemelerde reaksiyonun yavaş ve enantiyoseçiciliğin de oldukça düşük olduğu belirlenirken (%10–22 ee (*S*)-**22a**), Zn(OTf)<sub>2</sub> ve Cu(OTf)<sub>2</sub> kullanıldığında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ligand **17a** çinko-katalizli tepkimede en yüksek

enantiyoseçiciliğe sahipken (%78 ee (*S*)-**22a**, %76 ee (*S*)-**22b**) aynı ligandın bakır-katalizli tepkimesinde daha düşük enantiyomerik fazlalıkla (%34 ee) Diels-Alder ürünü (*S*)-**22a** elde edilmiştir. Bahsi geçen ikinci tepkimede ise en iyi ligandın **17b** olduğu bulunmuştur (%88 ee (*S*)-**22a**) Diastereomerik ligandlar **18a–c** arasında, bu tepkime için en yüksek enantiyoseçicilik gösteren beklenmedik şekilde meso-ligand **18c** olmuştur. Çinko- ve bakır-katalizli tepkimelerde sırasıyla %74 ee ve %72 ee ile (*R*)-**22a** elde edilmiştir. Nedeni bilinmemekle birlikte ligandlar **17a–b** *R* konfigürasyonuna sahip Diels-Alder ürünü verirken ligandlar **18a–c**'nin öncekilerin tersine *S* konfigürasyonlu ürünler oluşturduğu belirtilmiştir.



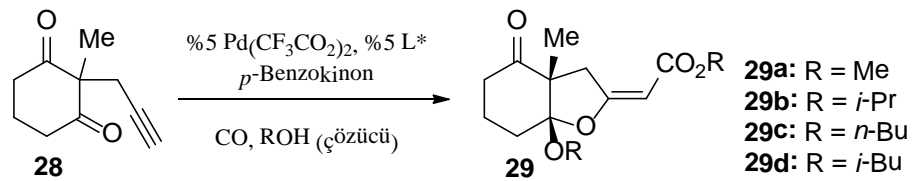
**Şekil-2.13.** Metal-katalizli asimetrik Diels-Alder reaksiyonu ( $\text{L}^* = \mathbf{17a-b}$  ve  $\mathbf{18a-c}$ ,  $\text{M} = \text{Mg, Zn, Cu}$ )

Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda da Akita ve Kato<sup>34</sup> ilk defa *trans*-sikloheksan iskeletine sahip 1,4-bis(oksazolin) ligandları **23** ve **24**'ün sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil-2.14). Optikçe aktif (*S,S*)-sikloheksandikarboksilik asit (**25**) (*S*)-fenilglisinol ile kondense edilmiş daha sonra da esterleşme tepkimesi sonucunda mono(hidroksiamit) **26** (%69) ve bis(hidroksiamid) **27** (%15) bileşikleri elde edilmiştir. Son olarak da bis(hidroksiamid) **27**  $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4/\text{NEt}_3$  ile muamele edilerek %96 verimle hedeflenen bis(oksazolin) ligandı **23** sentezlenmiştir. Ayrıca bu ligand, mono(hidroksiamit) **26** kullanılarak da birkaç basamak sonucunda elde edilmiştir. Ligand **24** de benzer bir yöntemle (*R,R*)-sikloheksandikarboksilik asitten başlanarak sentezlenmiştir.



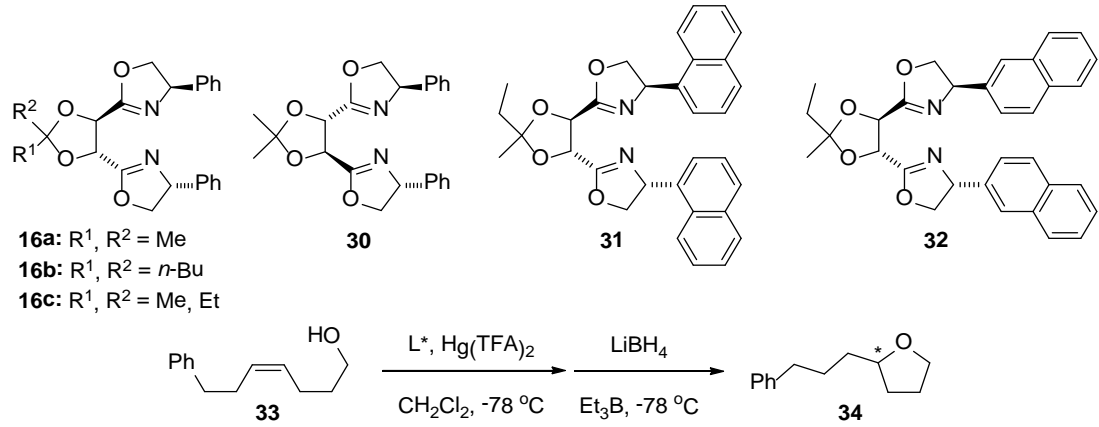
**Şekil-2.14.** (*S,S*)-Sikloheksandikarboksilik asitten (**25**) ligand **23**'ün sentezi.

Elde edilen ligandlar **23** ve **24**, ilk kez 2-propalcil-1,3-dionun (**28**) paladyum-katalizli asimetrik halkalaşma-karbonilleme tepkimesinde kullanılmışlardır (Şekil-2.15). Aslında bu reaksiyon çok farklı bis(oksazolin)ler (1,3-Box ligandları **3a–d**, 1,3-dioksalan iskelet yapıları ligand **11c**) ile de denenmiş olmasına rağmen en yüksek enantiyoseçiciliği ligand **23** göstermiştir [(*R*)-**29d**, %54 verim, %59 ee, *i*-BuOH, 0 °C]. Aynı tepkimede ligand **24** ise çok daha az seçici olmuştur [(*R*)-**29d**, %11 ee].



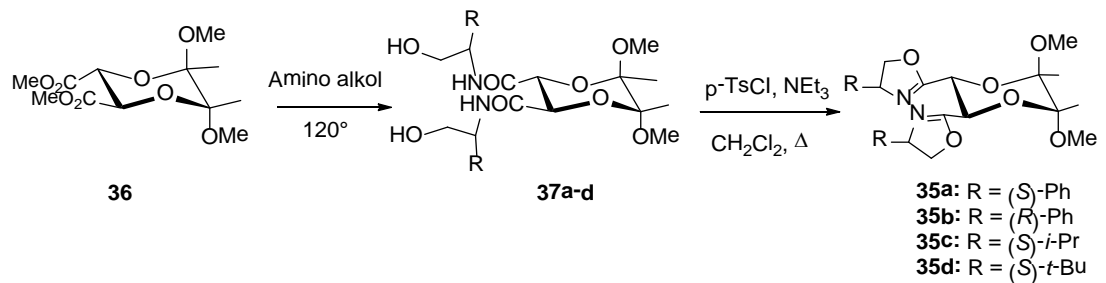
**Şekil-2.15.** Paladyum-katalizli asimetrik halkalaşma-karbonilleme tepkimesi (L\* = **3a–d**, **11c**, **23** ve **24**)

Kang ve grubu<sup>35</sup> tarafından yapılan bir çalışmada ise 1,3-dioksalan iskelet yapıları 1,4-bis(oksazolin) ligandları **16**, **30**, **31** ve **32**  $\gamma$ -hidroksi-*cis*-alkenlerin **33** civa-katalizli asimetrik halkalaşması tepkimesinde kullanılmışlardır (Şekil-2.16). Bu ligandlar arasında en düşük enantiyoseçiciliği ligand **30** [(*R*)-**34**, %26 ee] gösterirken ligand **16a–c** çok daha yüksek enantiyomerik fazlalığa neden olmuştur [(*R*)-**34**, %76–82 ee]. Bundan daha iyi sonuçlar metil etil ketal koruyucu gruba sahip 4-naftilbis(oksazolin)ler **31** ve **32** ile yapılan tepkimelerde elde edilmiştir (sırasıyla %74 ee ve %90 ee). Halkalaşma K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve MeOH eşliğinde gerçekleştirildiğinde ise ligand **30**'un oldukça yüksek (%95 ee) bir enantiyoseçiciliğe çıktığı görülmüştür.



**Şekil-2.16.**  $\gamma$ -Hidroksi-*cis*-alkenlerin **33** civa-katalizli asimetric halkalaşması ve kullanılan ligandlar **16**, **30**, **31** ve **32**'nin yapıları

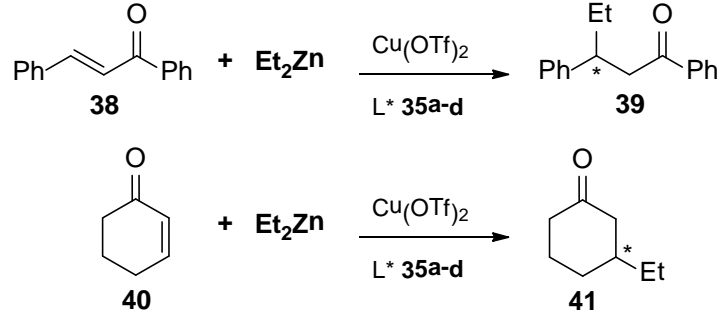
Barros ve grubu<sup>36</sup> tarafından sentezi gerçekleştirilen bis(oksazolin) ligandları **35a–d**, bakır-katalizli asimetric Michael katılma tepkimesinde kullanılmışlardır (Şekil-2.17). Bu ligandlar **35a–d** sentezlenirken önceki tepkimelerden farklı olarak bis(hidroksiamit)ler **37a–d**, *p*-TsCl ve aşırı miktarda trietilamin içerisinde, ısıtılarak elde edilmişlerdir.



**Şekil-2.17.** Bis(oksazolin) ligandları **35a–d**'nin sentezi

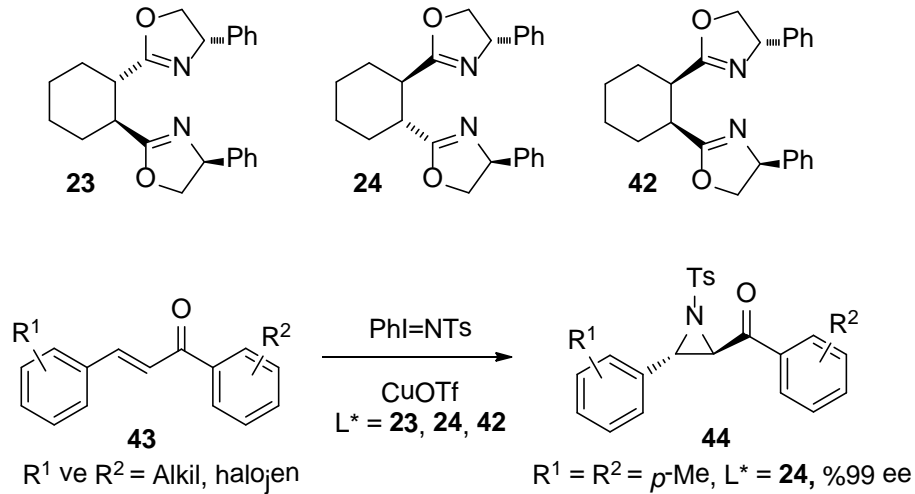
Bu ligandlar **35a–d**, enonlara bakır-katalizli dietilçinko katılma tepkimesinde kullanılmışlardır. Substrat olarak da asiklik ve siklik enonlara örnek olması açısından sırasıyla kalkon **38** ve 2-siklohekzenon (**40**) denenmiştir (Şekil-2.18). Kalkon **38**'e dietilçinko asimetric katılma tepkimesinde en yüksek enantiyoseçiciliği ligand **35a** [R = (*S*)-Ph, (*S*)-**39**, %46–47 ee] gösterirken ligand **35b** (R = (*R*)-Ph) ise en düşük enantiyomerik fazlalığa neden olmuştur [(*R*)-**39**, %3 ee]. Daha sonra gerçekleştirilen

2-siklohekzenona (**40**) dietilçinko katılma tepkimesinde de yine ligand **35a** en yüksek enantiyoseçiciliği göstermiştir [(*S*)-**41**, %53 ee] (Şekil-2.18).



Şekil-2.18 Kalkon **38** ve 2-siklohekzenona (**40**) bakır-katalizli asimetrik dietilçinko katılma tepkimesi ( $L^* = 35a-d$ )

Aynı yıl, Xu ve grubu<sup>37</sup> tarafından yapılan bir çalışmada ise sikloheksan iskeletine sahip 1,4-bis(oksazolin) ligandları **23**, **24** ve **42** sentezlenerek bu ligandlar kalkonların **43** asimetrik aziridinyasyonunda kullanılmışlardır (Şekil-2.19).

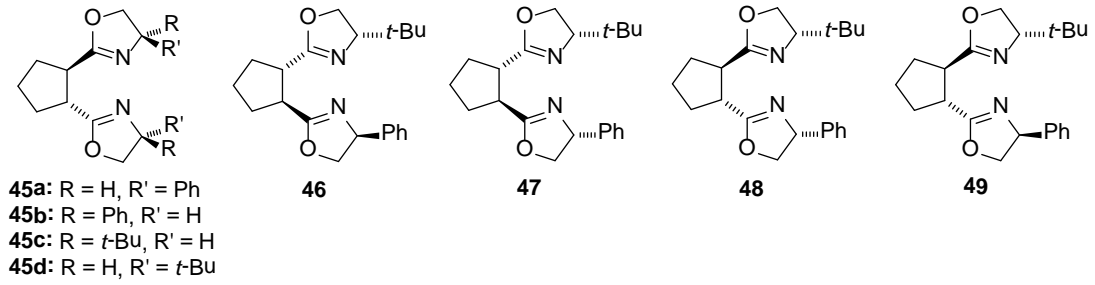


Şekil-2.19. Kalkonun **43** bakır-katalizli asimetrik aziridinyasyonu ( $L^* = 23, 24, 42$ )

Ligandlar **23**, **24** ve **42**, CuOTf ve nitren kaynağı olarak PhI=NTs kullanılan aziridinyasyon tepkimelerinde %80–99 enantiyomerik fazlalığa sahip ürünler **44** elde edilmiştir. Ligandlar arasında en yüksek enantiyoseçiciliği ise ligand **24** göstermiştir ( $R^1 = R^2 = p\text{-Me}$ , >%99 ee, %50 verim;  $R^1 = H$ ,  $R^2 = p\text{-Me}$ , >%99 ee, %71 verim). Karşılaştırmak amacıyla Evans'ın altılı şelat oluşturan BOX-ligandı **3a** (Şekil-2.3) da

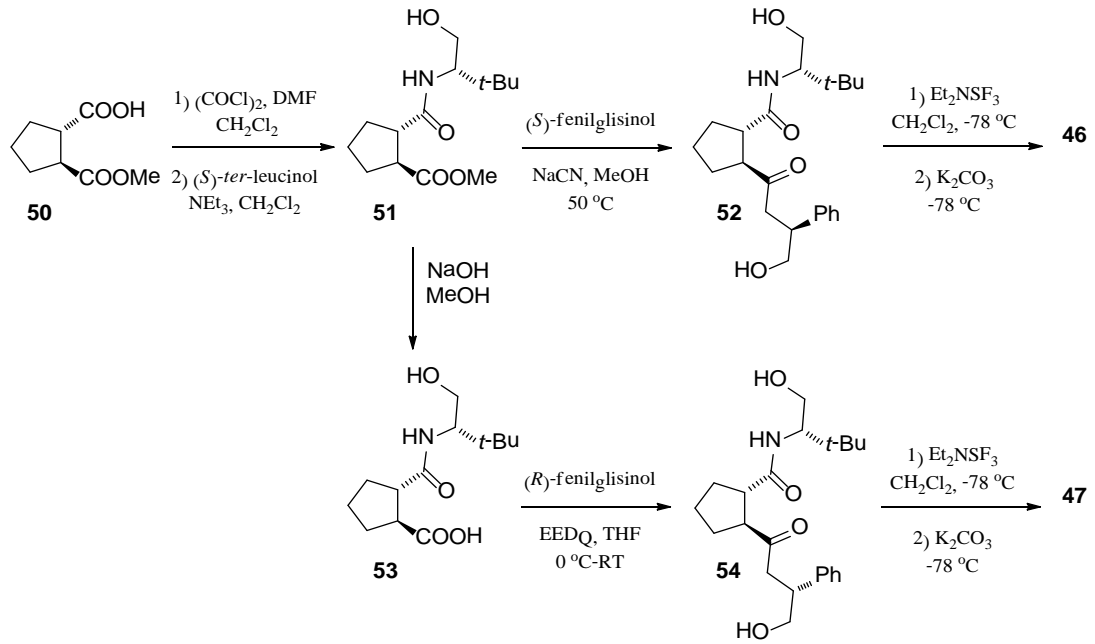
aziridinyasyon tepkimesinde kullanılarak yüksek enantiyomerik fazlılığa sahip ürün elde edilmiştir (%86 ee). Ancak aynı şartlar altında ligand **22** %91 ee değerine sahip ürün oluşturarak bu tepkime için daha seçici bir ligand olmuştur.

Son yıllarda, Bolm ve grubu<sup>38</sup> tarafından yapılan bir çalışmada ise siklopentan iskeletine sahip 1,4-bis(oksazolin) ligandları **45–49**'un sentezi tasarlanarak bu ligandlar çeşitli asimetrik reaksiyonlarda kullanılmışlardır.



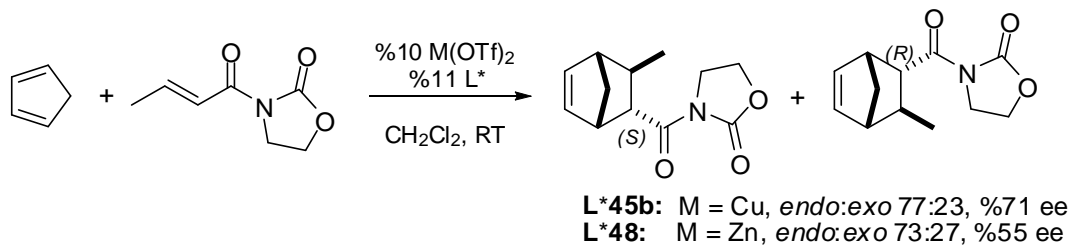
**Şekil-2.20.** Bis(oksazolin) ligandları **45a–d**, **46**, **47**, **48** ve **49**'un yapıları

Ligand **46** ve **47**'nin sentezleri Şekil-2.21'de gösterilmiştir. Bu ligandların özelliği her bir oksazolin halkasının farklı bir sübstitüente (*t*-Bu ve Ph) sahip olmasıdır. İlk olarak asit ve ester gruplarına sahip bileşik **50**, okzalil klorür ve daha sonra da (*S*)-*ter*-leusinol ile muamele edilerek **51**, bu molekülün de NaCN-katalizli (*S*)-fenilglisinol ile tepkimesi sonucu **52**, onun da halkalaşması ile ligand **46** elde edilmiştir. Ligand **47**'nin sentezinde ise farklı bir yöntem kullanılarak molekül **51**'deki ester grubu hidroliz edilerek bileşik **53** sentezlenmiştir. Bir sonraki basamakta peptit bağı oluşturabilen bir reaktif EEDQ (1-etoksikarbonil-2-etoksi-1,2-dihidrokinolin) kullanılmış ve (*R*)-fenilglisinol ile tepkimeye girerek bis(hidroksiamit) **54**, onun da halkalaşması sonucu ligand **47** elde edilmiştir.



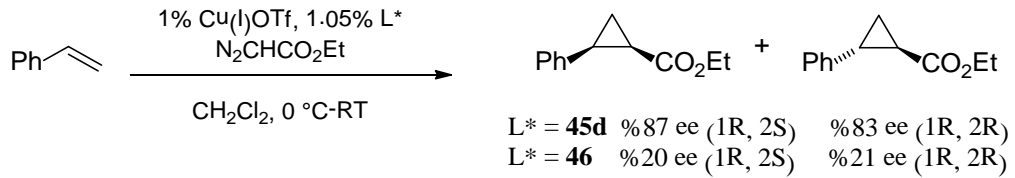
Şekil-2.21. 1,4-Bis(oksazolin) ligandları **46** ve **47**'nin sentezi

Son olarak sentezlenen ligandlar **45–49** asimetrik Diels-Alder, hetero-Diels-Alder, hidrojen transferi ve siklopropanasyon tepkimelerinde kullanılmışlardır. Bakır-katalizli hetero Diels-Alder ve rutenyum-katalizli hidrojen transferi tepkimelerinde bu ligandlar düşük enantiyoseçicilik göstermişlerdir. Buna karşın, asimetrik Diels-Alder tepkimesinde ligand **45b** bakır- ve çinko-katalizli denemelerin her ikisinde de %71 ee ile en yüksek enantiyoseçiciliği göstermiştir (Şekil-2.22). Farklı sübstitüentlere sahip ligandlar **46–49** ise ancak daha düşük enantiyomerik fazlalığa neden olmuşlardır (Bakır-katalizli %16–23 ee; çinko-katalizli %0–55 ee). Bu ligandlar arasında da en iyi sonucu çinko-katalizli tepkimede ligand **48** vermiştir (%55 ee).



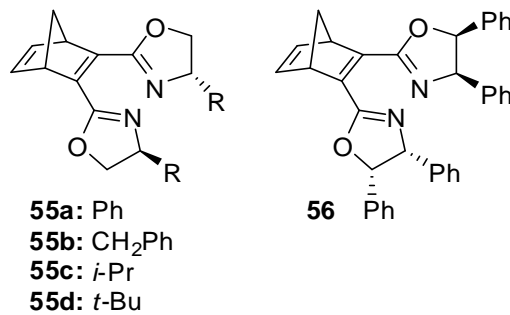
Şekil-2.22. Asimetrik Diels-Alder tepkimesi (L\* = **45–49**, M = Cu, Zn)

Stirenin bakır katalizli asimetrik siklopropanasyonu tepkimesinde kullanılan ligandlar **45a–c**, **46–47** çok düşük stereoseçicilik gösterirken (%0–26 ee) ligand **45d** *cis* ve *trans* ürünleri %87 ve %83 enantiyomerik fazlalık ile bu tepkime için en etkili ligand olduğunu göstermiştir (Şekil-2.23). Tüm bu reaksiyonların sonucunda, karışık sübstitüentli ligandlar **46–49** ise tahmin edilenin aksine diğer ligandlardan **45a–d** daha düşük stereoseçiciliğe neden olmuştur.



**Şekil-2.23.** Stirenin bakır-katalizli asimetrik siklopropanasyonu ( $\text{L}^* = \mathbf{45–49}$ )

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, yedili şelat oluşturan bis(oksazolin) ligandlarının sentezi ve asimetrik reaksiyonlardaki uygulamaları sınırlı kalmıştır. Bazen, bu tip ligandlar, beşli ve altılı şelat oluşturan ligandlara göre daha fazla stereoseçicilik göstermektedir. Bu çalışmada, daha önce literatürde sentezi gerçekleştirilmemiş norbornadien yapılı, metale bağlandığında yedili şelat oluşturabilen kiral bis(oksazolin) ligandları **55a–d** ve **56**'nın sentezi hedeflenmiştir.



**Şekil-2.24.** Norbornadien bis(oksazolin) ligandları **55a–d** ve **56**'nın yapıları



### 3. MATERYAL VE METOD

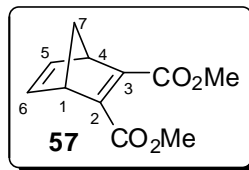
#### 3.1. GENEL

$^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları *Bruker* Instrument Avance Series-Spectrospin DPX-400 Ultra Shield cihazı ile içerisinde referans miktarda TMS bulunan  $\text{CDCl}_3$  ve  $\text{DMSO-d}_6$  çözücülerini kullanılarak alınmıştır.  $^1\text{H-NMR}$  sinyalleri kimyasal kayma  $\delta$  (ppm), yarımla [singlet (s), dublet (d), dubletin dubleti (dd), triplet (t), kvartet (q), multipl (m) ve broad (br.)], yarımla sabiti  $J$  (Hz) ve integrasyon olarak verilmiştir.  $^{13}\text{C-NMR}$  için kimyasal kayma değerleri yazılmıştır.  $^1\text{H-NMR}$ 'ında  $\text{CHCl}_3$   $\delta = 7.24$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ 'ında  $\text{CDCl}_3$   $\delta = 77.23$  referans alınmıştır. İnfrared spektrumları *Matson* 1000 FT-IR spektrometre ve *Vertex* 70 FT-IR spektrometrelerde ölçülüp bant genişlikleri  $\text{cm}^{-1}$  olarak rapor edilmiştir. Kolon kromatografisi için *Merck* marka (0.063-0.200 mm) silika jel kullanılmıştır. İnce tabaka kromatografisi (TLC) için *Merck* marka 0.25 mm silika jel ile kaplı 20x20 cm çapındaki alüminyum tabakalar kullanılmıştır.

Deneilerde kullanılan saf çözücüler (diklorometan, etilasetat, *n*-hekzan vb.) ve kiral amino asitler *Merck*'ten, amino alkoller **63a** ve **64** ise *Sigma-Aldrich*'ten satın alınmıştır. Diklorometan ve trietilamin  $\text{CaH}_2$  ile kurutulmuştur. Kolon kromatografisi için kullanılan teknik çözücüler *Birpa*'dan temin edilmiş ve kullanılmadan önce destillenmiştir.

#### 3.2. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN YAPILIŞI ve ANALİZİ

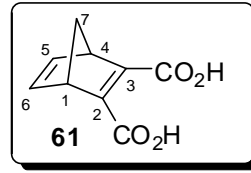
**3.2.1. Dimetil bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat (57)'nin Sentezi:**<sup>39</sup> Disiklopentadienin ısıyla parçalanması sonucu taze olarak elde edilen siklopentadien (9.46 g, 143.3 mmol) bir reaksiyon balonuna alınarak üzerine destile dimetilasetilen dikarboksilat (20.37 g, 143.3 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon su banyosu ile soğutularak  $45^\circ\text{C}$  sıcaklığı geçmeyecek şekilde 3 saat karıştırıldı ve kantitatif verim ile diester **57** (29.8 g, %100, açık sarı sıvı) elde edildi.



**57:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.83 (br. s, 2H, 5-H, 6-H), 3.86 (br. s, 2H, 1-H, 4-H), 3.70 (d,  $J = 1.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (dd, AB sisteminin A kısmı,  $J = 6.7$ , 1.4 Hz, 1H, 7- $\text{H}_A$ ), 2.02 (dd, AB sisteminin B kısmı,  $J = 6.7$ , 1.3 Hz, 1H, 7- $\text{H}_B$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.4, 152.5, 142.4, 73.0, 53.5, 52.0.

### 3.2.2. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilik Asit (**61**)'in Sentezi:

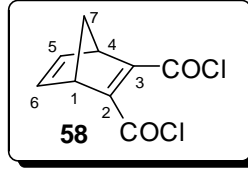
Diester **57** (13.8 g, 66.3 mmol) THF (200 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine metanol (100 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (13 mL) ve %10 KOH (metanol çözeltisi) (111 mL, 198.8 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 50–60 °C sıcaklıkta geri soğutucu altında 3 saat ısıtıldı. Reaksiyon bitiminde çözücü uzaklaştırılarak kalan katı  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) içerisinde çözüldü. Oluşan çözelti asidik olana kadar üzerine derişik HCl (1M) ilave edildi ve etil asetat (3 x 200 mL) ile ekstrakte edildi. Elde edilen organik faz  $\text{MgSO}_4$  ile kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırılarak diasit **61** (9.87 g, %83, beyaz katı) elde edildi.



**61:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 9.86 (br. s, 2H, OH), 6.93 (br. t,  $J = 1.8$  Hz, 2H, 5-H, 6-H), 3.89 (br. t,  $J = 1.8$  Hz, 2H, 1-H, 4-H), 2.15 (d, AB sisteminin A kısmı,  $J = 6.8$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_A$ ), 1.96 (d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 6.8$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_B$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 166.1, 153.3, 142.4, 72.3, 53.1.

### 3.2.3. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarbonil Diklorür (**58**)'in

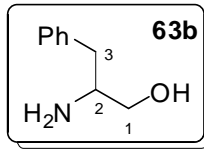
**Sentezi:**<sup>40</sup> Diasit **61**'in (7.07 g, 39.2 mmol) diklorometan (250 mL) ile oluşturduğu süspansiyon 0 °C'ye soğutularak üzerine önce DMF (0.4 mL, 5.1 mmol) sonra da okzalil klorür (10.1 mL, 117.7 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı berrak bir çözelti oluncaya kadar aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra geriye kalan yağimsı ürün hekzan ile birkaç defa yıkandı. Son olarak hekzan da uzaklaştırılarak elde edilen diaçil klorür **58** yağlı vakum pompası ile destillenerek (k.n. 88°C) saflaştırıldı (7.59 g, %79, açık sarı sıvı).



**58:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.97 (br. s, 2H, 5-H, 6-H), 4.05 (br. s, 2H, 1-H, 4-H), 2.33 (br. d, AB sisteminin A kısmı,  $J = 7.4$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_A$ ), 2.16 (br. d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 7.4$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_B$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 163.0, 156.9, 142.2, 72.0, 55.1.

**3.2.4.  $\beta$ -Amino Alkollerin Sentezi için Genel Yöntem:**<sup>41</sup> Sodyum bor hidrürün (15.0 mmol) THF çözeltisi (20 mL) 0°C sıcaklıkta karıştırılırken reaksiyon ortamına  $\alpha$ -amino asit (1.0 g, 6.0 mmol) eklendi; daha sonra da iyotun (6.0 mmol) THF (20 mL) çözeltisi 30 dakika içinde damla damla ilave edilirken hidrojen gazı çıkışına da neden oldu. İyot ilavesi ve gaz çıkışı tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 18 saat geri soğutucu altında kaynatıldı; daha sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Berrak bir çözelti oluşuncaya kadar reaksiyon ortamına yavaş yavaş ve dikkatlice MeOH ilave edildi. Reaksiyon 30 dakika karıştırıldı ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Kalan kısım, KOH çözeltisinin (%20, 15 mL) ilave edilmesi ile çözüldü. Karışım 4 saat oda sıcaklığında karıştırıldı ve dietil eter (3x50 mL) ile ekstrakte edildi. Elde edilen organik faz  $\text{MgSO}_4$  üzerinden kurutuldu. Son olarak çözücünün uzaklaştırılmasıyla hedeflenen  $\beta$ -amino alkol elde edildi. Daha fazla saflaştırılmadan diğer reaksiyonlar için kullanıldı.

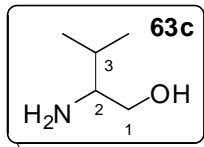
**3.2.4.1. (*S*)-2-Amino-3-fenil-propan-1-ol (*L*-Fenilalaninol) (**63b**)'nin Sentezi:** Sodyum bor hidrür (0.6 g, 15.0 mmol), (*S*)-2-amino-3-fenilpropanoik asit (**62b**) (1.0 g, 6.0 mmol) ve iyot (1.7 g, 6.0 mmol) yukarıdaki genel yöntem ile reaksiyona sokularak (*S*)-2-amino-3-fenil-propan-1-ol (**63b**) (0.80 g, %88, beyaz katı) elde edildi.



**63b:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.35–7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.27–7.21 (m, 3H, Ar-H), 3.66 (dd, AB sisteminin A kısmı,  $J = 10.6, 3.9$  Hz, 1H, 1- $\text{H}_\text{A}$ ), 3.41 (dd, AB sisteminin B kısmı,  $J = 10.6, 7.2$  Hz, 1H, 1- $\text{H}_\text{B}$ ), 3.18–3.12 (m, 1H, 2-H), 2.82 (dd, AB sisteminin A kısmı,  $J = 13.5, 5.2$  Hz, 1H, 3- $\text{H}_\text{A}$ ), 2.55 (dd, AB sisteminin B kısmı,  $J = 13.5, 8.6$  Hz, 1H, 3- $\text{H}_\text{B}$ ), 1.83 (br. s, 3H,  $\text{NH}_2, \text{OH}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 138.9, 129.4, 128.8, 126.6, 66.7, 54.4, 41.2.

#### 3.2.4.2. (S)-2-Amino-3-metilbütan-1-ol (L-Valinol) (63c)'nin Sentezi:

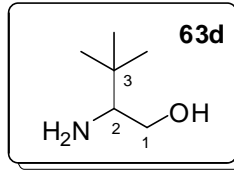
Sodyum bor hidrür (0.8 g, 20.0 mmol), (S)-2-amino-3-metilbütanoik asit (**62c**) (1.0 g, 8.5 mmol) ve iyot (2.1 g, 8.5 mmol) yukarıdaki genel yöntem ile reaksiyona sokularak (S)-2-amino-3-metilbütan-1-ol (**63c**) elde edildi (498 mg, %57, renksiz yağ).



**63c:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.61 (dd, AB sisteminin A kısmı,  $J = 10.6, 3.8$  Hz, 1H, 1- $\text{H}_\text{A}$ ), 3.27 (dd, AB sisteminin B kısmı,  $J = 10.6, 8.8$  Hz, 1H, 1- $\text{H}_\text{B}$ ), 2.55–2.51 (m, 1H, 2-H), 2.14 (br. s, 3H,  $\text{NH}_2, \text{OH}$ ) 1.60–1.48 (m, 1H, 3-H), 0.89 (d,  $J = 5.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.87 (d,  $J = 5.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 65.0, 58.7, 31.7, 19.5, 18.6.

#### 3.2.4.3. (S)-2-Amino-3,3-dimetilbütan-1-ol ((S)-ter-Leusinol) (63d)'nin

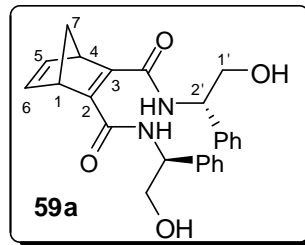
**Sentezi:** Sodyum bor hidrür (0.7 g, 18.3 mmol), (S)-2-amino-3,3-dimetilbütanoik asit (**62d**) (1.0 g, 7.6 mmol) ve iyot (1.9 g, 7.6 mmol) yukarıdaki genel yöntem ile reaksiyona sokularak (S)-2-amino-3,3-dimetilbütan-1-ol (**63d**) (0.76 g, 85%, renksiz yağ) elde edildi.



**63d:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.68 (dd,  $J = 10.3, 3.5$  Hz, 1H, 1-H), 3.22 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H, 1-H), 2.94 (br. s, 3H,  $\text{NH}_2$ , OH), 2.52 (dd,  $J = 10.3, 3.5$  Hz, 1H, 2-H), 0.86 [s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ];  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 62.5, 61.9, 33.3, 26.5.

**3.2.5. Bis(hidroksiamit)lerin Sentezi için Genel Yöntem:**<sup>42</sup>  $\beta$ -Amino alkol (10.0 mmol) diklorometan (25 mL) içerisinde  $0^\circ\text{C}$  sıcaklıkta çözünerek üzerine trietilamin (25 mmol) ilave edildi. Daha sonra aynı sıcaklıkta reaksiyon ortamına diaçil klorür **58**'in (5.0 mmol) diklormetan (5 mL) çözeltisi damla damla eklendi. Buz banyosu uzaklaştırılarak reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1/2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı sırasıyla HCl (1N, 8 mL),  $\text{NaHCO}_3$  çözeltileri (8 mL) ve  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz  $\text{MgSO}_4$  üzerinden kurutuldu. Çözücünün vakum altında uzaklaştırılmasıyla bis(hidroksiamit) elde edildi.

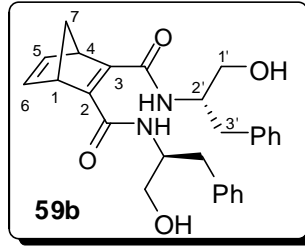
**3.2.5.1.  $N^2, N^3$ -bis((S)-2-hidroksi-1-feniletıl)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksiamit (59a)'nın Sentezi:** (S)-2-amino-2-feniletanol (**63a**) (1.37 g, 10.0 mmol), trietilamin (3.48 mL, 25 mmol) ve diaçil klorür **58** (1.09 g, 5.0 mmol) yukarıdaki yöntem ile reaksiyona sokularak bileşik **59a** (1.77 g, 85%,  $R_f = 0.30$  etil asetat:metanol = 99:1, beyaz katı e.n:  $79-80^\circ\text{C}$ ) sentezlendi.



**59a:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.62 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, NH), 8.32 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, NH), 7.34–7.26 (m, 10H, Ar-H), 6.95–6.91 (m, 2H, 5-H, 6-H), 5.16–5.12 (m, 2H, 2'-H), 4.02 (br. s, 2H, 1-H, 4-H), 3.89–3.86 (m, 4H, 1'-H), 2.16 (d, AB

sisteminin A kısmı,  $J = 6.6$  Hz, 1H, 7- $H_A$ ), 2.03 (d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 6.6$  Hz, 1H, 7- $H_B$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.2 [165.1], 154.4 [153.3], 142.6 [142.0], 138.9 [138.9], 129.0 [129.0], 128.0 [128.0], 127.0, 71.4 [71.4], 66.5 [66.2], 56.3 [56.1], 54.6, [54.5]; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3305 (OH), 1596 (aromatik C=C), 1495 (C=O); HRMS ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ ) için hesaplanan: 419.1965; bulunan: 419.2005 [ $M+H$ ] $^+$ .

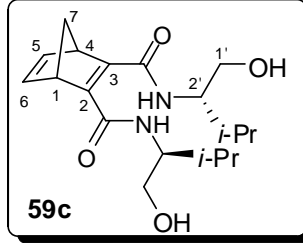
**3.2.5.2.  $N^2, N^3$ -bis((*S*)-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksiamit (59b)'nin Sentezi:** (*S*)-2-amino-3-fenil-propan-1-ol (63b) (0.21 g, 1.8 mmol), trietilamin (0.63 mL, 4.5 mmol) ve diaçil klorür 58 (0.20 g, 0.9 mmol) yukarıdaki yöntem ile reaksiyona sokularak bileşik 59b (0.26 g, %65,  $R_f = 0.33$  etil asetat:metanol = 99:1, beyaz katı, e.n: 52–53°C) sentezlendi.



**59b:**  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.09 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, NH), 7.87 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, NH), 7.30–7.18 (m, 10H, Ar-H), 6.83 (br. s, 2H, 5-H, 6-H), 4.22–4.18 (m, 2H, 2'-H), 3.88 (s, 1H, 1-H), 3.84 (s, 1H, 4-H), 3.68 (dt AB sisteminin A kısmı,  $J = 11.2, 3.2$  Hz, 2H, 3'-H), 3.57 (ddd, AB sisteminin B kısmı,  $J = 11.2, 5.3, 1.8$  Hz, 2H, 3'-H), 2.89 (dd,  $J = 7.2, 4.9$  Hz, 4H, 1'-H), 2.07 (d, AB sisteminin A kısmı,  $J = 6.8$  Hz, 1H, 7- $H_A$ ), 1.96 (d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 6.8$  Hz, 1H, 7- $H_B$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.3 [165.1], 153.9 [153.3], 142.5 [141.9], 137.9 [137.9], 71.2, 64.4 [64.2], 54.4 [53.6] 37.6; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3308 (OH), 1593 (aromatik C=C), 1523 (C=O); HRMS ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ ) için hesaplanan: 447.2278; bulunan: 447.2308 [ $M+H$ ] $^+$ .

**3.2.5.3.  $N^2, N^3$ -bis((*S*)-1-hidroksi-3-metillbütan-2-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-di-karboksiamit (59c)'nin Sentezi:** (*S*)-2-amino-3-metillbütan-1-ol (63c) (0.09 g, 0.92 mmol), trietilamin (0.32 mL, 2.3 mmol) ve diaçil klorür 58 (0.10

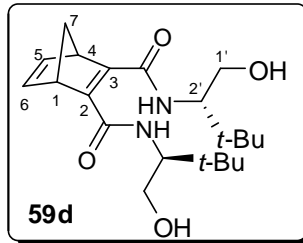
g, 0.46 mmol) yukarıdaki yöntem ile reaksiyona sokularak bileşik **59c** (0.10 g, %64,  $R_f = 0.22$  etil asetat:metanol = 99:1, beyaz katı, e.n: 86–87°C) elde edildi.



**59c:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.04 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, NH), 7.79 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, NH), 6.94–6.90 (m, 2H, 5-H, 6-H), 3.98 (br. s, 2H, 1-H, 4-H), 3.81–3.75 (m, 2H, 2'-H), 3.72–3.62 (m, 4H, 1'-H), 2.15 (d, AB sisteminin A kısmı,  $J = 7.0$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_A$ ), 2.00 (d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 7.0$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_B$ ), 1.91 (dt,  $J = 13.8, 6.8$  Hz, 2H, 3'-H), 0.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (dd,  $J = 9.2, 6.8$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.9 [165.7], 153.9 [153.2], 142.6 [142.1], 71.3, 64.1 [63.9], 57.8 [57.8], 54.5, 29.4 [29.4], 19.7 [19.7], 19.1 [19.0]; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3268 (OH), 1574 (aromatik C=O); HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): m/z ( $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ ) için hesaplanan: 351.2278; bulunan: 351.2298 [ $M+\text{H}$ ] $^+$ .

#### 3.2.5.4. $N^2, N^3$ -bis((*S*)-1-hidroksi-3,3-dimetilbütan-2-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksiamit (**59d**)'nin Sentezi:

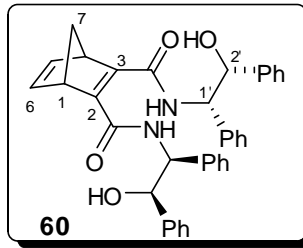
(*S*)-2-amino-3,3-dimetilbütan-1-ol (**63d**) (0.10 g, 0.92 mmol), trietilamin (0.32 mL, 2.3 mmol) ve diaçil klorür **58** (0.10 g, 0.46 mmol) yukarıdaki yöntem ile reaksiyona sokularak bileşik **59d** (0.13 g, %80,  $R_f = 0.12$  etil asetat:metanol = 99:1, beyaz katı, e.n: 185–186°C) sentezlendi.



**59d:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.90 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, NH), 7.62 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, NH), 6.97–6.95 (m, AB sisteminin A kısmı, 1H, 5-H) 6.93–6.92 (m, AB

sisteminin B kısmı, 1H, 6-H), 3.99 (br. s, 2H, 1-H, 4-H), 3.90–3.81 (m, 4H, 2'-H, 1'-H), 3.60–3.54 (m, 2H, 1'-H), 2.18 (d, AB sisteminin A kısmı,  $J = 6.8$  Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 2.02 (d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 6.8$  Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>), 0.96 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.95 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 166.4 [166.0], 153.7 [153.1], 142.8 [142.0], 71.2, 63.3 [63.3], 60.3 [60.3], 54.6 [54.5], 33.9 [33.8], 27.2; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3246(OH), 1539 (aromatik C=O); HRMS (ESI<sup>+</sup>): m/z (C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) için hesaplanan: 379.2591; bulunan: 379.2620 [M+H]<sup>+</sup>.

**3.2.5.5. N<sup>2</sup>,N<sup>3</sup>-Bis((1S,2R)-2-hidroksi-1,2-difeniletıl)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien -2,3-di-karboksiamit (60)'ın Sentezi:** (1S,2R)-2-amino-1,2-difeniletanol (**64**) (1.06 g, 4.98 mmol), trietilamin (1.70 mL, 12.45 mmol) ve diaçil klorür **58** (0.54 g, 2.49 mmol) yukarıdaki yöntem ile reaksiyona sokularak bileşik **60** (1.0 g, %75, R<sub>f</sub> = 0.71 etil asetat:n-hekzan = 3:1, beyaz katı, e.n: 97–98°C) sentezlendi..



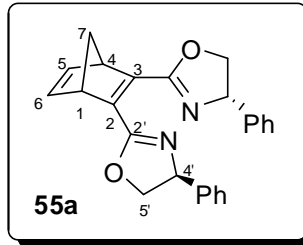
**60:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, NH), 8.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, NH), 7.23–7.15 (m, 11H, Ar-H), 7.07–6.98 (m, 9H, Ar-H) 6.93 (dd, AB sisteminin A kısmı,  $J = 4.7, 3.2$  Hz, 1H, 5-H<sub>A</sub>), 6.89 (dd, AB sisteminin B kısmı,  $J = 4.7, 3.2$  Hz, 1H, 6-H<sub>A</sub>), 5.35–5.30 (m, 2H, 1'-H), 5.12 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, 2'-H), 5.08 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, 2'-H) 3.99 (br. s, 1H, 1-H), 3.94 (br. s, 1H, 4-H) 2.11 (d, AB sisteminin A kısmı,  $J = 6.8$  Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 2.00 (d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 6.8$  Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 164.4, 154.4 [153.1], 142.5 [142.0], 140.0 [139.9], 137.2 [136.9], 128.3, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 126.7 [126.7], 71.2, 60.0 [59.6], 54.4 [54.3], 53.6; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3303 (OH), 1596 (aromatik C=C); HRMS (ESI<sup>+</sup>): m/z (C<sub>37</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) için hesaplanan: 571.2591; bulunan: 571.2624 [M+H]<sup>+</sup>.



### 3.2.6. Bis(oksazolin) Bileşiklerinin Sentezi İçin Genel Yöntem:<sup>31</sup>

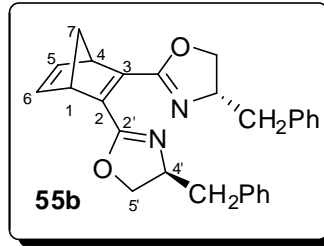
Bis(hidroksiamit) (0.24 mmol) diklorometan (2 mL) içerisinde çözünerek 0 °C sıcaklığa soğutuldu. Bu çözeltinin üzerine trietilamin (0.15 mL, 1.1 mmol) ilave edildi. Daha sonra da MsCl'nin (60 mg, 0.53 mmol) diklorometan (1 mL) çözeltisi reaksiyon ortamına damlatıldı. Reaksiyon karışımı 1 saat 0 °C'de, 1 saat de oda sıcaklığında karıştırıldı. Son olarak da 40 °C'de 18 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra karışım ilk olarak NH<sub>4</sub>Cl (4 mL), daha sonra doymuş NaHCO<sub>3</sub> (4 mL) çözeltisi ve son olarak da H<sub>2</sub>O (3 x 5 mL) ile ekstrakt edildi. Organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırılarak hedeflenen bis(oksazolin) bileşiği elde edildi.

**3.2.6.1. Bis((S)-4'-fenil-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien (55a)'nın Sentezi:** Bis(hidroksiamit) **59a** (102 mg, 0.24 mmol), trietilamin (0.15 mL, 1.1 mmol) ve MsCl (60 mg, 0.53 mmol) yukarıdaki yöntem ile reaksiyona sokularak bileşik **55a** (38 mg, 40%, R<sub>f</sub> = 0.42, etil asetat: *n*-hekzan = 1:1, sarı yağ) elde edildi.



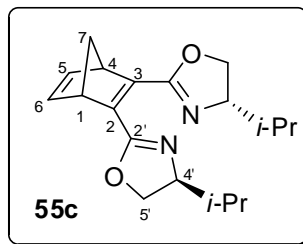
**55a:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.35–7.24 (m, 10H, Ph), 6.97 (br. t, *J* = 2.0 Hz, 2H, 5-H, 6-H), 5.30 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, 4'-H), 5.27 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, 4'-H), 4.70 (dd, *J* = 8.4, 10.2 Hz, 1H, 5'-H), 4.67 (dd, *J* = 8.4, 10.2, 1H, 5'-H), 4.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, 5'-H), 4.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, 5'-H), 4.12 (br. t, *J* = 1.6 Hz, 2H, 1-H, 4-H), 2.35 (d, AB sisteminin A kısmı, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 2.08 (dt, AB sisteminin B kısmı, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.8 [162.8], 147.2 [147.1], 142.6 [142.6], 142.3 [142.2], 128.8, 127.7, 127.0 [127.0], 75.0, 72.0, 70.1, 55.3 [55.3].

**3.2.6.2. 2,3-Bis((S)-4-benzil-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien (55b)'nin Sentezi:** Bis(hidroksiamit) **59b** (100 mg, 0.22 mmol), trietilamin (0.14 mL, 0.98 mmol) ve MsCl (55 mg, 0.48 mmol) yukarıdaki yöntem ile reaksiyona sokularak bileşik **55b** (49 mg, %54,  $R_f = 0.56$ , etil asetat: *n*-hekzan 2:1, sarı yağ) elde edildi.



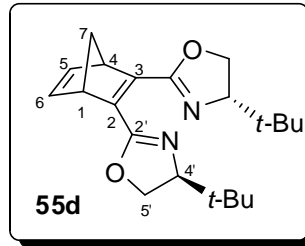
**55b:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.36–7.32 (m, 5H, Ar-H), 7.27–7.26 (m, 5H, Ar-H), 6.99 (br. s, 2H, 5-H, 6-H), 4.58–4.47 (m, 2H, 4'-H), 4.28 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H, 5'-H), 4.24 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H, 5'-H), 4.12–4.04 (m, 4H, 5'-H, 1-H, 4-H), 3.28–3.20 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.75–2.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.32 (dd, AB sisteminin A kısmı,  $J = 1.5, 6.8$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_A$ ), 2.10 (dd, AB sisteminin B kısmı,  $J = 1.5, 6.8$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_B$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162.0 [162.0], 147.0 [146.7], 142.5 [142.5], 138.1 [138.0] 129.4 [129.4], 128.7 [128.7], 126.7, 72.0 [71.8] 71.9, 67.9 [67.8], 55.3 [55.1], 41.8 [41.7].

**3.2.6.3. 2,3-Bis((S)-4'-isopropyl-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien (55c)'nin Sentezi:** Bis(hidroksiamit) **59c** (86 mg, 0.25 mmol), trietilamin (0.16 mL, 1.09 mmol) ve MsCl (62.5 mg, 0.55 mmol) yukarıdaki yöntem ile reaksiyona sokularak bileşik **55c** (39 mg, 50%,  $R_f = 0.74$ , etil asetat: *n*-hekzan 2:1, koyu sarı yağ) elde edildi.



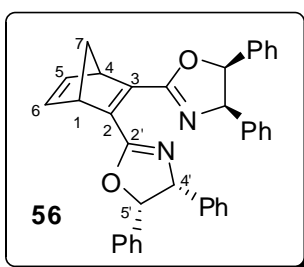
**55c:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.93–6.91 (m, AB sisteminin A kısmı, 1H, 5-H), 6.90–6.88 (m, AB sisteminin B kısmı, 1H, 6-H), 4.30–4.21 (m, 2H, 4'-H), 4.02–3.93 (m, 6H, 5'-H, 1-H, 4-H), 2.25 (br. d, AB sisteminin A kısmı,  $J = 6.7$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_\text{A}$ ), 2.00 (br. d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 6.7$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_\text{B}$ ), 1.85–1.74 (m, 2H,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.85 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 161.5 [161.4], 146.8 [146.7], 142.7 [142.6], 72.7 [72.7] 71.9, 70.1, 55.3 [55.2], 32.9 [32.8], 19.2 [19.1], 18.3 [18.2].

**3.2.6.4. 2,3-Bis((S)-4'-ter-bütül-4',5'-dihidroksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien (55d)'nin Sentezi:** Bis(hidroksiamit) **59d** (100 mg, 0.26 mmol), trietilamin (0.16 mL, 1.16 mmol) ve MsCl (66 mg, 0.58 mmol) yukarıdaki yöntem ile reaksiyona sokularak bileşik **55d** (76 mg, 85%,  $R_f = 0.48$ , etil asetat: *n*-hekzan 2:1, sarı yağ) elde edildi.



**55d:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.92–6.90 (m, AB sisteminin A kısmı, 1H, 5-H), 6.87–6.85 (m, AB sisteminin B kısmı, 1H, 6-H), 4.23–4.16 (m, 2H, 4'-H), 4.06 (t, 1H, 5'-H), 4.05–4.00 (m, 2H, 5'-H, 1-H), 3.95–3.90 (m, 3H, 5'-H, 4-H), 2.24 (d, AB sisteminin A kısmı,  $J = 6.6$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_\text{A}$ ), 1.98 (d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 6.6$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_\text{B}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 161.4 [161.2], 146.7 [146.6], 142.8 [142.5], 76.4 [76.2] 71.9, 68.8 [68.7], 55.2 [55.1], 34.3 [34.1], 26.1 [26.1].

**3.2.6.5.2,3-Bis((4R,5S)-4',5'-difenil-4',5'-dihidroksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien (56) Sentezi:** Bis(hidroksiamit) **60** (200 mg, 0.35 mmol), trietilamin (0.21 mL, 1.54 mmol) ve MsCl (88 mg, 0.77 mmol) yukarıdaki yöntem ile reaksiyona sokularak bileşik **56** (66 mg, %35,  $R_f = 0.42$ , etil asetat: *n*-hekzan 1:3, koyu sarı yağ) elde edildi.

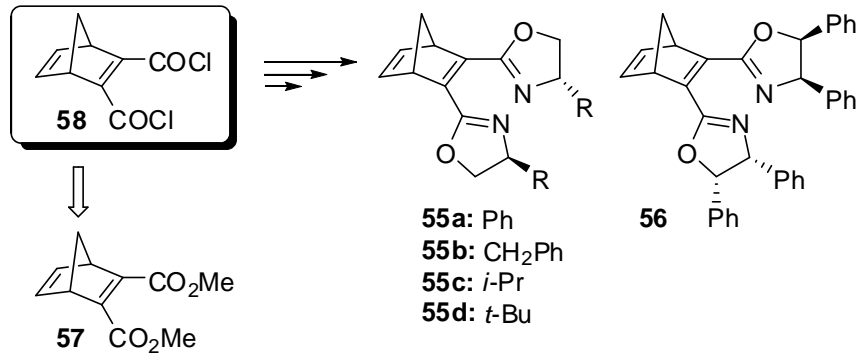


**56:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.23–7.21 (m, 20H, Ar-H), 7.05 (br. d,  $J = 1.6$  Hz, 2H, 5-H, 6-H), 5.29 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, 4'-H), 5.24 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, 4'-H), 5.09 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, 5'-H), 5.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, 5'-H), 4.23 (br. s, 2H, 1-H, 4-H), 2.48 (d, AB sistemini A kısmı,  $J = 6.6$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_\text{A}$ ), 2.17 (d, AB sistemini B kısmı,  $J = 6.6$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_\text{B}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162.4 [162.4], 147.6 [147.4], 142.9 [142.7], 141.8 [141.7], 140.2 [140.2], 128.9 [128.9], 128.5 [128.4], 127.9 [127.9], 127.1 [127.1], 126.1 [126.0], 89.6, 79.0, 72.3, 55.6 [55.6].

## 4. BULGULAR ve TARTIŞMA

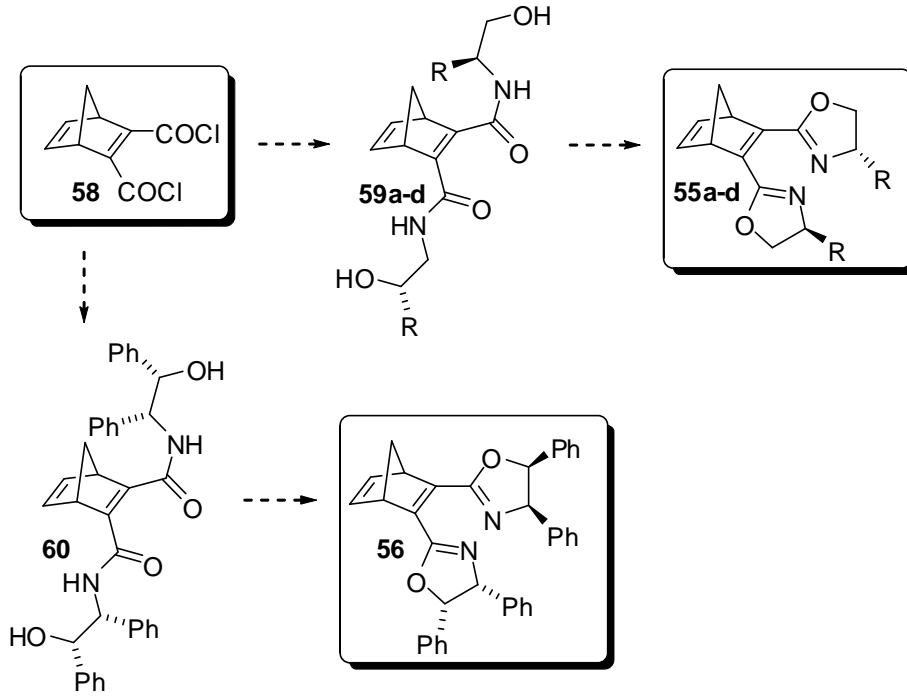
### 4.1. BİS(OKSAZOLİN) BİLEŞİKLERİNİN SENTEZ PLANI

Bu çalışmanın ana düşüncesi, literatürde sentezi ve uygulaması nispeten az olan yedili şelat oluşturabilen yeni kiral bis(oksazolin) bileşiklerinin sentezlenmesidir. Bu bileşikler daha sonraki çalışmalarda ise metal-katalizli asimetric tepkimelerde kiral ligand olarak kullanılacaktır. Bu amaçla, istenilen büyüklükte şelat oluşturabilen, rijit, bisiklik yapıya sahip ve nispeten kolay, birkaç basamakta sentezlenebilen norbornadien iskelet yapıları bis(oksazolin) ligandları **55a–d** ve **56**'nın sentezi hedeflenmiştir. Tüm bu ligandların sentezi, diaçil klorür **58** kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu bileşik, tek basamakta, kolayca sentezlenebilen diester **57**'nin önce hidrolizi, daha sonra da hidroksil gruplarının klorlanması sonucu elde edilmiştir (Şekil-4.1).



Şekil-4.1. Bis(oksazolin) bileşikleri **55a–d** ve **56**'nın diester **57**'den sentez planı

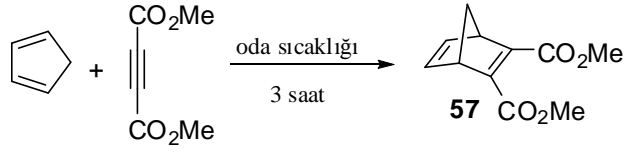
Bis(oksazolin) ligandlarının kiralitesi, daha sonra oksazolin halkasını oluşturan optikçe aktif  $\beta$ -amino alkollerden kaynaklanmaktadır. Bu sebepten diaçil klorür **58**, önce kiral amino alkoller ile tepkimeye sokularak bis(hidroksiamid)ler **59a–d** ve **60**, onların da halkalaşması sonucu hedeflenen bisoksazolin ligandları **55a–d** ve **56** sentezlenmiştir (Şekil-4.2).



**Şekil-4.2.** Bis(oksazolin) bileşikleri **55a-d** ve **56**'nın diaçil klorür **58**'den sentez planı

#### 4.2. DİESTER **57**'nin SENTEZİ

Başlangıç molekülü olarak seçilen norbornadien iskelet yapılı dimetil bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat (**57**), siklopentadien ve dimetilasetilen dikarboksilatın [2+4] Diels-Alder katılma tepkimesi sonucu kantitatif verimle elde edilmiştir (Şekil-4.3). Bu molekülün sentezi literatürde bilinen reaksiyon koşullarına uygun olarak yapılmıştır.<sup>39</sup> Disiklopentadienin parçalanmasından elde edilen taze siklopentadien, destile dimetilasetilen dikarboksilat damla damla ilave edilmiştir. Tepkime oda sıcaklığında 3 saat içerisinde tamamlanmıştır. Ekzotermik bir tepkime olmasından dolayı özellikle damlatma sırasında reaksiyon sıcaklığı 45°C'yi geçmeyecek şekilde reaksiyon balonu su banyosu yardımıyla soğutulmuştur. Ayrıca tepkime küçük veya büyük miktarlarda rahatlıkla gerçekleştirilebilmektedir. Büyük miktarlarda çalışıldığı zaman özellikle soğutmaya ve dimetilasetilen dikarboksilatın yavaş ve kontrollü bir şekilde ilave edilmesine dikkat edilmesi gerekmektedir. Elde edilen diester **57** de ilave bir saflaştırmaya gerek kalmadan bir sonraki tepkime için kullanılmıştır.



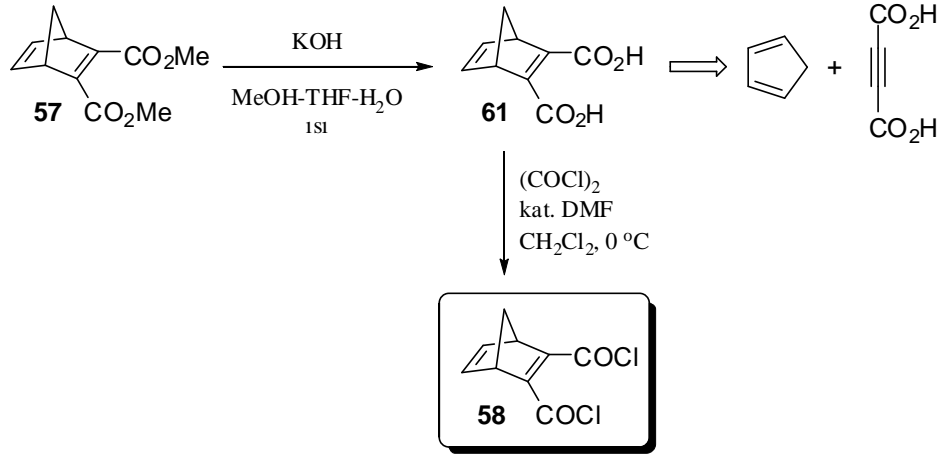
**Şekil-4.3.** Diester **57**'nin sentezi

#### 4.3. DIAÇİL KLORÜR **58**'in SENTEZİ

Bir sonraki basamakta diester **57** hidroliz edilerek diasit **61** elde edilmiştir (Şekil-4.4). Literatürde genelde diasit **61** siklopentadien ve asetilendikarboksilik asidin Diels-Alder tepkimesi sonucu elde edilmektedir.<sup>43</sup> Ancak bu yöntem, asetilendikarboksilik asidin çok pahalı olmasından dolayı tercih edilmemiştir. Bunun yerine bileşik **57**'deki ester grupları potasyum hidroksit ile MeOH-THF-H<sub>2</sub>O çözelti karışımında 50–60 °C sıcaklıkta birkaç saat ısıtılarak hidroliz edilmiş ve %83 verimle diasit **61** sentezlenmiştir. Burada dikkat edilmesi gereken diasit **61**'nin su içerisinde de oldukça iyi çözünürlüğüdür. Bu nedenle, reaksiyon bitiminde karışım ekstrakt edilirken çok fazla su kullanmadan oluşan ürünün organik faza çekilmesi gerekmektedir. Aksi halde oluşan ürünün bir kısmının su fazında kalması verimi düşürmektedir. Ayrıca diasit **61**, etil asetatta kristallendirilerek daha da saflaştırılabilmekte ya da direkt olarak bir sonraki klorlama basamağında kullanılabilir.

Diasit **61**'in diaçil klorür **58**'e dönüştürülmesi için uygulanan ilk yöntem literatürde bilinen yöntemdir.<sup>40</sup> THF içerisinde, okzalil klorür ile 0–5 °C sıcaklıkta gerçekleştirilen tepkime pek başarılı olmamıştır. Ona alternatif olarak diklorometan içerisinde okzalil klorür ve katalitik miktarda *N,N*-dimetilformamit ile 0 °C'de yapılan deneyde başarı sağlansa da deney şartlarının optimize edilmesi gerekmiştir. En iyi sonuçlar, okzalil klorürün 0 °C sıcaklıkta diasit **61**'in diklorometan ile oluşturduğu süspansiyona eklenerek berrak bir çözelti elde edilene kadar reaksiyonun karıştırılması ile elde edilmiştir (Şekil-4.4). Bu yöntem ile diaçil klorür %78 verimle sentezlenmiştir (Lit: % 71). Eğer tepkime büyük miktarlarla çalışılırsa ürün vakum

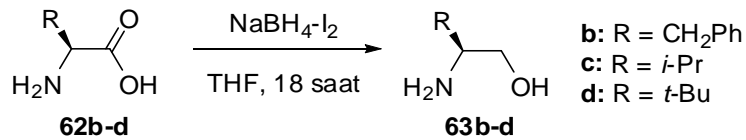
altında destillenerek daha fazla saflaştırılmakta ve uzun süre de buzlukta bozulmadan saklanabilmektedir.



Şekil-4.4. Diasit **61** ve diaçil klorür **58**'in sentezi

#### 4.4. $\alpha$ -AMİNO ASİTLERİN İNDİRGENMESİYLE $\beta$ -AMİNO ALKOLLERİN SENTEZİ

Optikçe aktif  $\beta$ -amino alkoller ticari olarak satın alınabilir veya daha ekonomik olarak optikçe aktif  $\alpha$ -amino asitlerin indirgenmesiyle kolayca elde edilirler. Bu konuda literatürde yaygın olarak kullanılan metoda göre indirgenme THF içerisinde sodyum borhidrür ve iyot kullanılarak yapılmaktadır.<sup>41</sup> Projede kullanılan  $\beta$ -amino alkoller **63b–d** ( $R = \text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $i\text{-Pr}$ ,  $t\text{-Bu}$ ) de aynı şekilde  $\alpha$ -amino asitlerin **62b–d** indirgenmesiyle elde edilmiştir (Şekil-4.5). (*S*)-Fenilglisinol (**63a**) daha önceden satın alındığından sentezi ilgili amino asitten gerçekleştirilmemiştir.

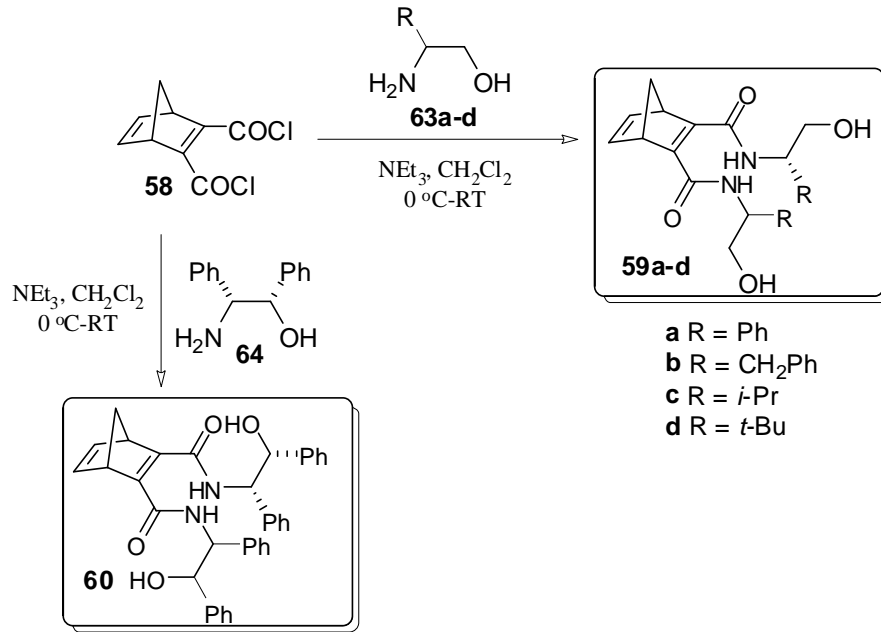


Şekil-4.5.  $\alpha$ -Amino asitler **62b–d**'nin indirgenmesiyle  $\beta$ -amino alkoller **63b–d**'nin sentezi



#### 4.5. BİS(HİDROKSİAMİT)LER **59** ve **60**'ın SENTEZİ

Bir sonraki basamak diaçil klorür **58**'in optikçe aktif  $\beta$ -amino alkoller **63a-d** ile tepkimeye girerek bis(hidroksiamit)ler **59a-d** ve **60**'ı oluşturmaktadır (Şekil-4.6). Bu tepkimeler literatürdeki türevlerine benzer şekilde 0°C sıcaklıkta diklorometan içerisinde trietilamin eşliğinde gerçekleştirilmiştir.<sup>42</sup>



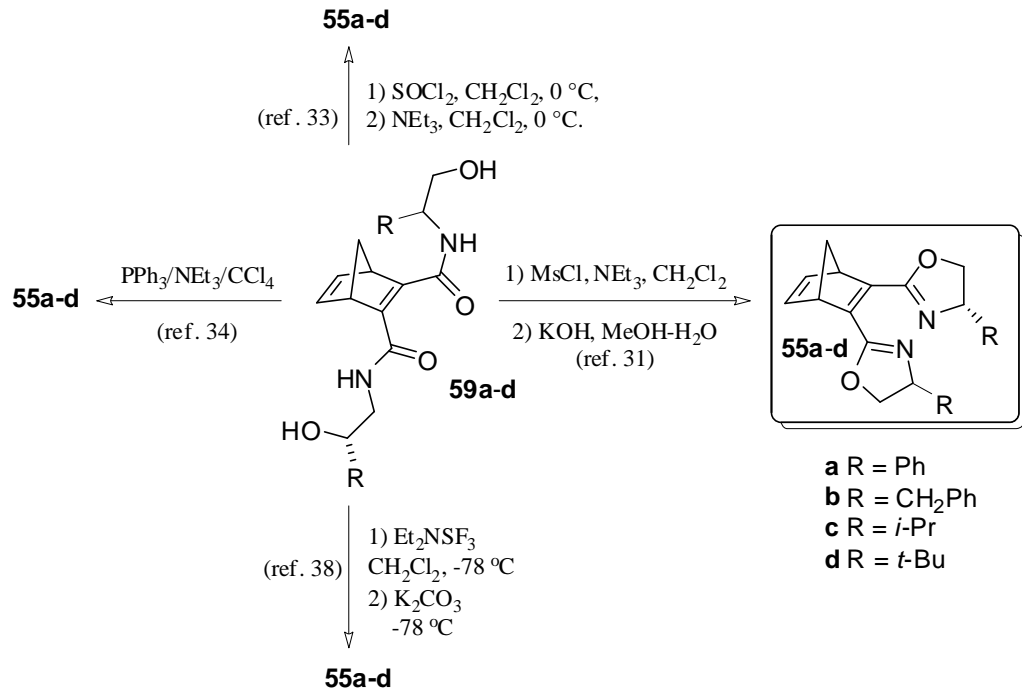
**Şekil-4.6.** Bis(hidroksiamit)ler **59a-d** ve **60**'ın diaçil klorür **58** ve  $\beta$ -amino alkoller **63a-d** ve **64**'den sentezi

Sentezlenen bis(hidroksiamit)ler **59a-d** ve **60**'ın  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında iki NH sinyali görülmektedir. Bu duruma bir açıklama getirmek amacıyla sentezlenen bis(hidroksiamit) **59a**'ya (R = Ph) yüksek sıcaklık NMR deneyi yapılmıştır. Sıcaklık kademeli olarak artırılmış ve 70, 80, 120 ve 148 °C sıcaklıkta  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu çekilmiştir. Yapılan bu deneyin sonucunda NH sinyallerinin sıcaklık arttığında birleşmediği görülmüştür. Ayrıca 70 °C sıcaklıkta  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu çekilmiş ve oda sıcaklığındaki karbon sinyallerinden farklı olmadığı görülmüştür.



#### 4.6. BİS(OKSAZOLİN) BİLEŞİKLERİ **55a-d** ve **56**'nın SENTEZİ

Son yıllarda, kiral bis(oksazolin) ligandlarının sentezi ve uygulamaları yaygın bir şekilde çalışıldığından oksazolin halkasını oluşturmak için literatürde pek çok yöntem geliştirilmiştir (Şekil-4.7). Bu yöntemlerden en yaygını önce bis(hidroksiamid)in metan sülfoniklorür ve trietilamin ile muamele edilmesi daha sonra da bazik ortamda oksazolin halkasının oluşturulmasıdır. Buna benzer bir yöntem de Evans ve grubu<sup>42</sup> tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemde de metan sülfoniklorür yerine *p*-toluen sülfoniklorür kullanılmış ancak reaksiyon hızını artırmak için katalitik miktarda 4-(dimetilamino)piridin ilave edilmiştir. Oksazolin halkasını oluşturmak için uygulanabilecek diğer yöntemler de Şekil-4.7'de gösterilmiştir.

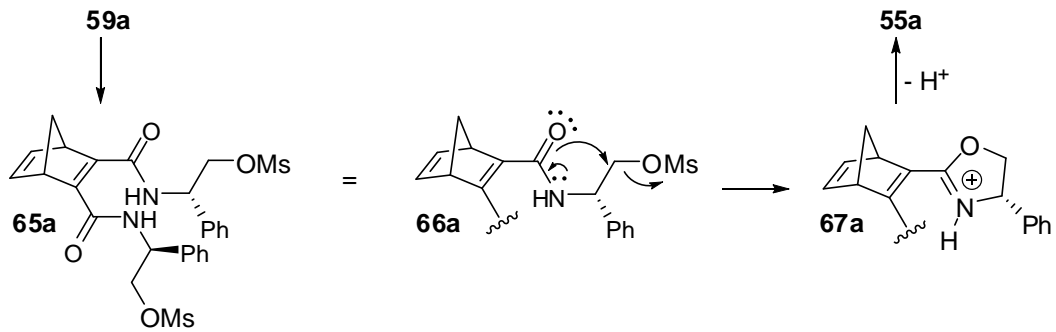


**Şekil-4.7.** Oksazolin halkasını oluşturmak için kullanılabilir yöntemler

Sentezi gerçekleştirilen bis(hidroksiamit)ler **59a-d** ve **60** ilk önce metan sülfoniklorür ile trietilamin eşliğinde tepkimeye sokularak ilgili mesilatlara dönüştürüldü. Elde edilen mesilatlar literatürden farklı olarak ikinci basamakta KOH

ilave etmeden sadece diklorometanın kaynama sıcaklığında ısıtılarak oksazolin halkası oluşturuldu. Sonuçta bis(oksazolin)ler **55a–d** ve **56** %35–85 verimle elde edildi. *t*-Bütül grubuna sahip bileşik **55d** en yüksek verimle, buna karşın iki stereomerkezi olan bileşik **56** en düşük verimle sentezlendi. Verimi yükseltmek amacıyla literatürde bilinen diğer yöntemler uygulandıysa da bu konuda istenen başarı sağlanamadı.

Oksazolin halkasının oluşum mekanizmasına bakıldığında hidroksil gruplarına sahip bis(hidroksiamit) **59a** önce mesilat **65a**'ya dönüştürülür (Şekil-4.8). Bu molekülde, azot atomu üzerindeki serbest elektron çifti karbonil karbonu ile çift bağ oluştururken oksijen atomu da OMs grubunun bağlı olduğu karbon atomuna atak yaparak bu grubu molekülden ayırır ve böylece oksazolin halkasını oluşturur. Son olarak da molekül **67a**'dan protonun ayrılması ile hedef bisoksazolin bileşiği **55a** elde edilir.



Şekil-4.8. Oksazolin halkasının oluşum mekanizması

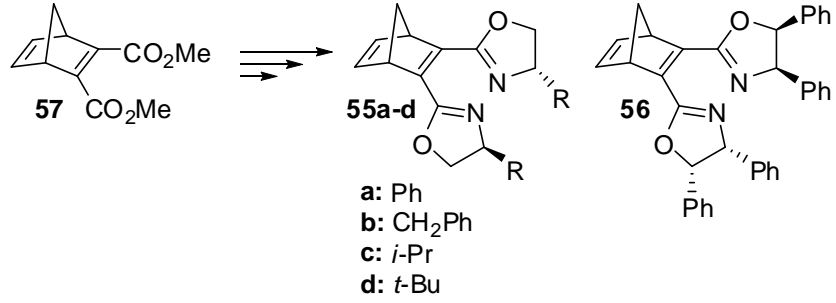
İlk defa sentezi gerçekleştirilen bis(oksazolin) bileşikleri **55a–d** ve **56**'nın karakterizasyonu  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - ve 2D-NMR spektrumları ile gerçekleştirilmiştir. Bu moleküllerin spektrumlarının daha iyi anlaşılması için bis(oksazolin) bileşiği **55a**'nın  $^1\text{H}$ - ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları ayrıntılı olarak tartışılacaktır.  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda fenil grupları 7.35–7.24 ppm'de multipler, olefinik protonlar H-5 ve H-6 da 6.97 ppm'de br. triplet ( $J = 2.0$  Hz) olarak rezonans olurlar. İki adet *CHPh* (H-4') proton sinyalleri birer triplet ( $J = 8.4$  Hz) olarak 5.30 ve 5.27 ppm'lerde gözlenir. Dört adet

OCH<sub>2</sub> protonu 4.70, 4.67, 4.16 ve 4.13 ppm'lerde ilk ikisi dubletin dubletine ( $J = 10.2$  ve  $8.4$  Hz), son ikisi de triplete ( $J = 8.4$  Hz) yarırlılar. Köprü başı protonları (H-1 ve H-4) 4.12 ppm'de br. triplet olarak rezonans olurken köprü protonları (H-7) ise AB sistemi olarak 2.35 ve 2.08 ppm'lerde dubletin tripletine ( $J = 6.6$  ve  $1.6$  Hz) yarırlılar.

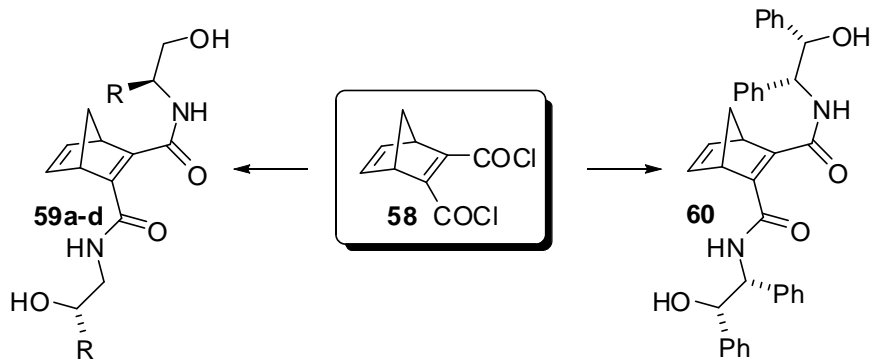
Bu molekülün <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda C=N karbon atomlarından her ikisi de 162.8 ppm'de, C2=C3 karbon atomları 147.2 ve 147.1 ppm'lerde, olefinik karbon atomları C5 ve C6'nın ikisi de 142.6 ppm'de rezonans olmuştur. Fenile ait kuarterner karbon atomları 142.3 ve 142.2 ppm'lerde; CH karbon atomları da 128.8, 127.7, 127.0 (2 sinyal) ppm'lerde sinyal vermektedir. OCH<sub>2</sub> ve CHPh karbon atomlarının sinyalleri sırasıyla 75.0 ve 70.1 ppm'de görülmektedir. Son olarak köprü (CH<sub>2</sub>) karbon atomları 72.0 ppm'de rezonans olurken köprü başı (CH) karbon atomlarının her ikisi de 55.3 ppm'de rezonans olmaktadır.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Metale bağlandığında yedili şelat oluşturan bis(oksazolin) ligandlarının sentezi bu tezin ana hedefiydi. Bu amaca uygun olarak rijit, bisiklik yapılı bis(oksazolin) bileşikleri **55a–d** ve **56**'nın sentezi gerçekleştirildi. Bu bileşiklerin sentezi için diester **57** başlangıç molekülü olarak seçildi.



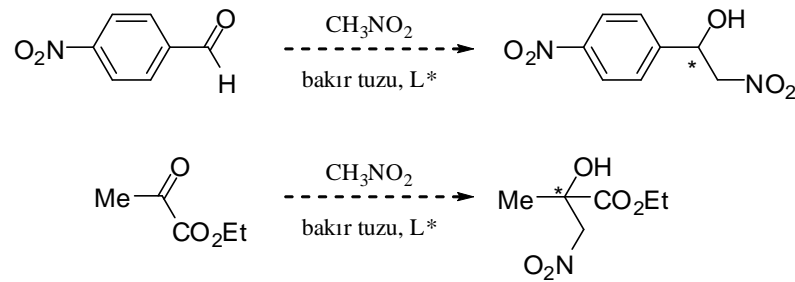
Diester **57**'nin hidroliziyle diasit **61**, onun da klorlanması sonucu diaçil klorür **58** elde edildi. Diaçil klorür **58**, kiral amino alkoller **63a–d** ve **64** ile tepkimeye sokularak sırasıyla bis(hidroksiamit)ler **59a–d** ve **60**'ın sentezi ilk defa gerçekleştirildi.



Son olarak da sentezlenen bis(hidroksiamit)ler **59a–d** ve **60** metan sülfonil klorür ve trietilamin eşliğinde reaksiyona sokularak hedeflenen kiral bis(oksazolin) bileşikleri **55a–d** ve **56** %35–85 verimle ilk defa elde edildi. Ancak,

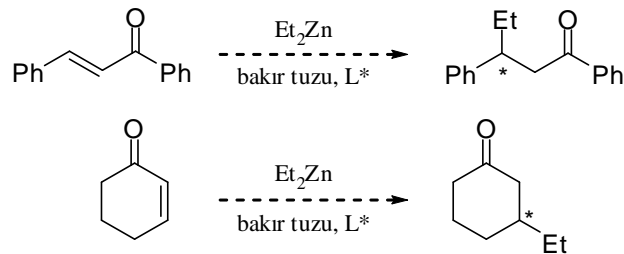
bu son basamakta verimi artırmak amacıyla literatürde bilinen farklı yöntemler uygulandıysa da reaksiyon verimi artırılmadı.

Gelecek çalışmalarda elde edilen bis(oksazolin) ligandları **55a–d** ve **56** metal-katalizli asimetrik tepkimelerde kiral ligand olarak kullanılacaktır. Bu ligandların ilk önce bakır-katalizli asimetrik nitro aldol tepkimesinde kullanılması düşünülmektedir. Bu tepkime için model reaksiyon olarak *p*-nitrobenzaldehyde veya alternatif olarak etilpiruvata nitrometan katılması incelenecektir (Şekil-5.1).



**Şekil-5.1.** Bakır-katalizli asimetrik nitroaldol tepkimeleri ( $\text{L}^* = \mathbf{55a-d}$  ve **56**)

Ligandların stereoseçiciliğini test etmek amacıyla kullanılacakları ikinci bir reaksiyon da enonlara bakır-katalizli asimetrik konjuge katılma tepkimesidir. Model reaksiyon olarak sırasıyla benzalasetofenon ve 2-sikloheksenona dietilçinko katılması gerçekleştirilecektir. Böylece ligandlar asiklik ve siklik enonların her ikisiyle de denenmiş olacaktır (Şekil-5.2).



**Şekil-5.2.** Enonlara bakır katalizli asimetrik dietilçinko katılma tepkimeleri ( $\text{L}^* = \mathbf{55a-d}$  ve **56**)

Ligandların kullanılacağı nitroaldol ve konjuge katılma tepkimeleri, organik kimyanın oldukça önemli, karbon-karbon bağı oluşturabilen reaksiyonlarından. Ligandların herhangi biri bu reaksiyonların birinde yüksek stereoseçicilik gösterirse oluşacak kiral ürünler ilerde yeni kimyasal dönüşümler için de kullanılabilir. Örneğin asimetrik nitroaldol tepkimesi sonucu elde edilecek optikçe aktif  $\beta$ -nitro alkanol bileşiklerinin aminlere indirgenmesi, Nef reaksiyonu ile karbonil bileşiklerine dönüşümü ve dehidrasyon ile nitro alkenlerin sentezi bu reaksiyon için farklı uygulama alanları sunmaktadır. Kiral bileşiklerin özellikle ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanıldığı düşünülürse bu dönüşümlerin yeni, kiral moleküllerin sentezindeki önemi büyüktür.



## 6. KAYNAKLAR

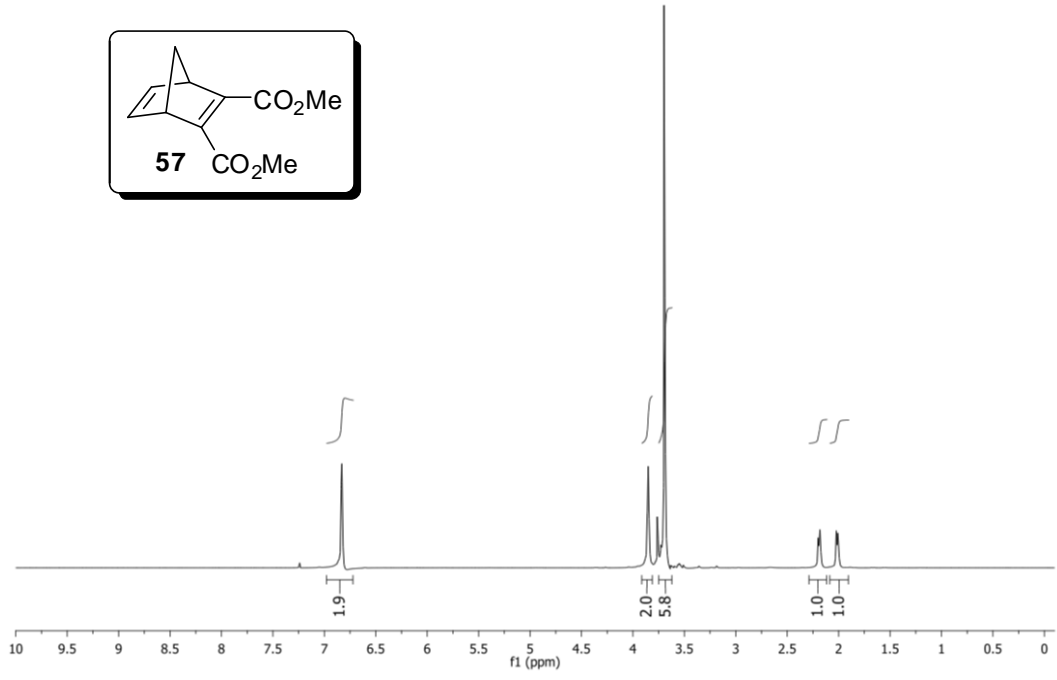
1. a) Brunner H.; Zettlmeier W. *Handbook of Enantioselective Catalysis with Transition Metal Compounds*, Vol. 1, VCH Publishers, New York, **1993**; b) Brunner H.; Zettlmeier W. *Handbook of Enantioselective Catalysis with Transition Metal Compounds*, Vol. 2, VCH, New York, **1993**; c) Jacobsen E. N.; Pfaltz A.; Yamamoto H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 1, Springer, Berlin, **1999**; d) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325–335.
2. Togni, A.; Venanzi, L. M. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 517-547; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 497–526.
3. Desimoni, G.; Giuseppe, J.; Quadrelli, P. *Asymmetric Catalysts, Chemical Reviews* **2003**, *103*, 119–3154.
4. a) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1; b) Braunstein, P.; Naud, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 680–699.
5. a) Brunner, H.; Obermann, U.; Wimmer, P.; *J. Organomet. Chem.* **1986**, *316*, C1–C3; b) Brunner, H.; Obermann, U.; Wimmer, P. *Organometallics* **1989**, *8*, 821–826.
6. a) Brunner, H.; Obermann, U. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 499–507; b) Nishiyama, H.; Sakaguchi, H.; Nakamura, T.; Horihata, M.; Kondo, M.; Itoh, K. *Organometallics* **1989**, *8*, 846–848; c) Balavoine, G.; Clinet, J.-C.; Lellouche, I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5141–5144.
7. Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581–1615.
8. von Matt, P.; Lloyd-Jones, G. C.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A.; Macko, L.; Neuburger, M.; Zehnder, M.; Ruegger, H.; Pregosin, P. S. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265–284.
9. Gokhale, A. S.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1831–1834.
10. Andrus, M. B.; Argade, A. B.; Chen, X.; Pamment, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2945–2948.

11. Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328–5329.
12. Hansen, K. B.; Finney, N. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 750–752; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 676–678.
13. Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005–6008.
14. Muller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 232–240.
15. Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726–728.
16. Tokunoh, R.; Tomiyama, H.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2449–2452.
17. a) Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728–729; b) Corey, E. J.; Ishihara, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6807–6810.
18. Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460–6461.
19. Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3815–3818.
20. a) Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5757–5762; b) Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7321–7328.
21. a) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J.; Krishnan, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2165–2168; b) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2427–2430.
22. Wu, J. H.; Radinov, R.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029–11030.
23. a) Sibi, M. P.; Ji, J.; Wu, J.-H.; Gurtler, S.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9200–9201; b) Sibi, M. P.; Ji, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3800–3801.

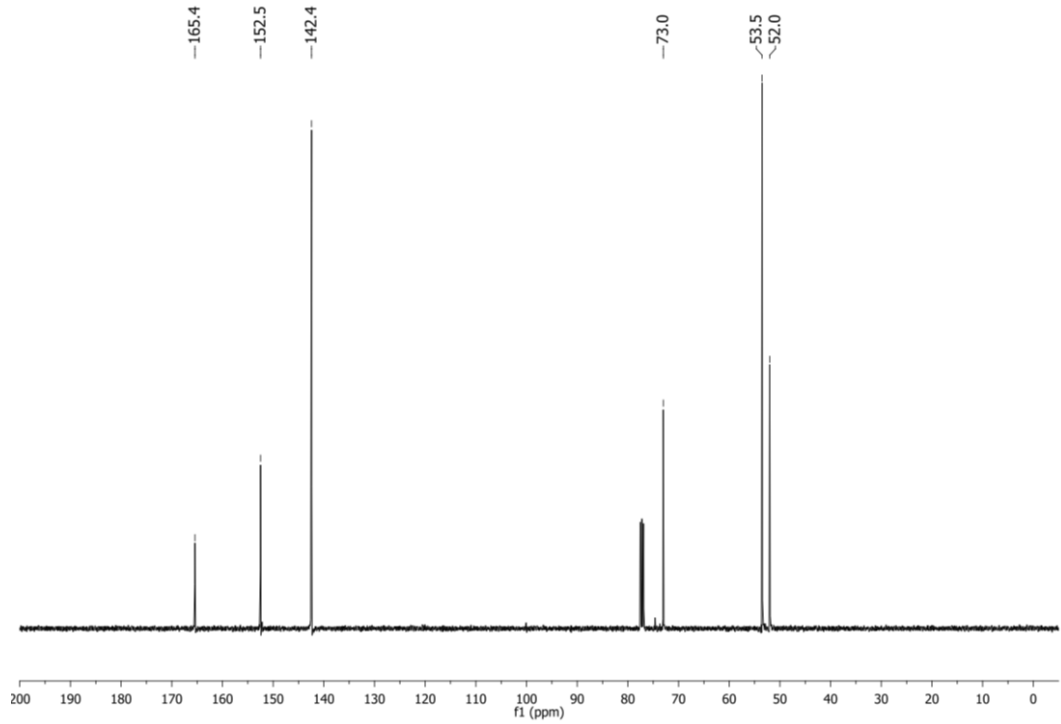
24. a) Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814-5815; b) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893-7894.
25. Corey, E. J.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4001-4004.
26. Denmark, S. E.; Nakajima, N.; Nicaise, O. J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797-8798.
27. Helmchen, G.; Krotz, A.; Ganz, K. T.; Hansen, D. *Synlett* **1991**, 257-259.
28. Bedekar, A. V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4073-4076; Bedekar, A. V.; Koroleva, E. B.; Andersson, P.G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2518-2526.
29. a) Harm, A. M.; Knight, J. G.; Stemp, G. *Synlett*, **1996**, *7*, 677-678; b) Harm, A. M.; Knight, J. G.; Stemp, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6189-6192.
30. a) Pfaltz, A. *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50* 189-194; b) Richards, C. J.; Locke, A. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2377-2407.
31. Denmark, S. E.; Nakajima, N.; Nicaise, O. J.-C.; Faucher, A. M.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4884-4892.
32. Imai, Y.; Zhang, W.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 2453-2462.
33. Takacs, J. M.; Quincy, D. A.; Shay, W.; Jones, B. E.; Ross II, C. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3079-3087.
34. Kato, K.; Tanaka, M.; Yamamura, S.; Yamamoto, Y.; Akita, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3089-3092.
35. Kang, S. H.; Kim, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4684-4685.
36. Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Phillips, A. M. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2946-2953.

37. Ma, L.; Du, D. M.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10155–10158.
38. Atodiresei, I.; Schiffers, I.; Bolm, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 620–633.
39. Michieletto, I.; Fabris, F.; de Lucchi, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2835–2841.
40. Nishikubo, T.; Kameyama, A.; Kishi, K.; Nakajima, T. *Macromolecules* **1994**, *27*, 1087–1092.
41. Mckennon M. J.; Meyers A. I.; Drauz K.; Schwarm M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571.
42. Evans, D. A.; Peterson, G. S.; Johnson, J. S.; Barnes, D. M.; Campos, K. R.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541–4544.
43. a) Carman, R. M.; Derbyshire, R. P. C.; Hansford, K. A.; Kadirvelraj, R.; Robinson, W. T. *Aust. J. Chem.* **2001**, *54*, 117–126; b) Lowe, A. J.; Dyson, G. A.; Pfeffer, F. M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *9*, 1559–1567.

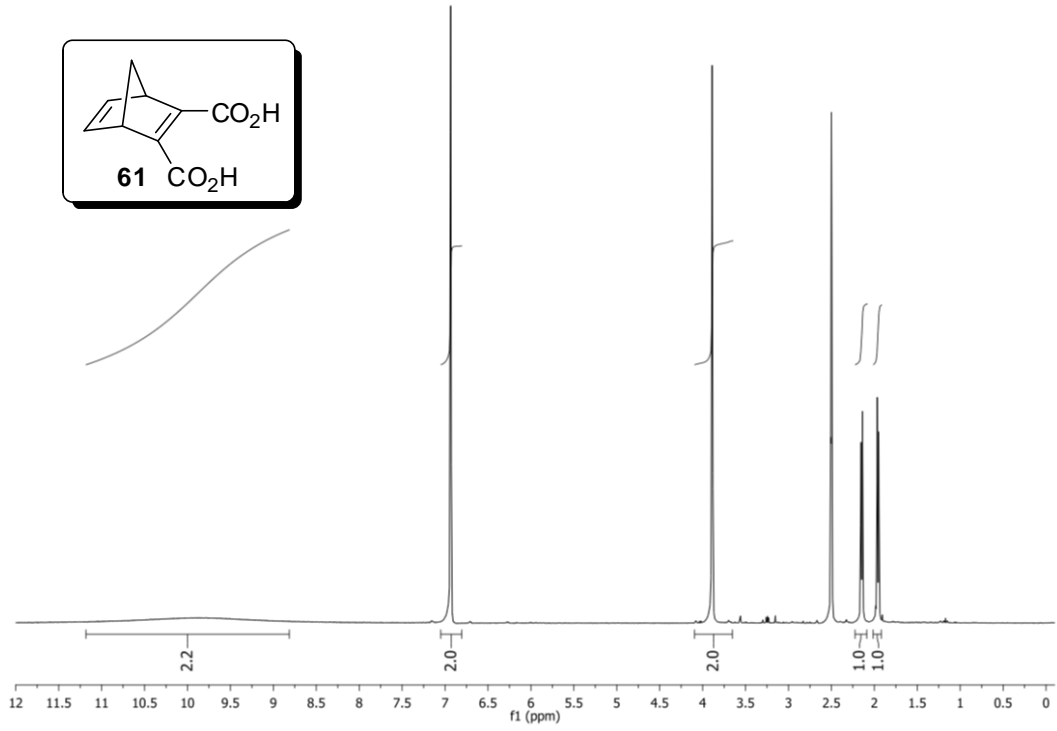
## EKLER



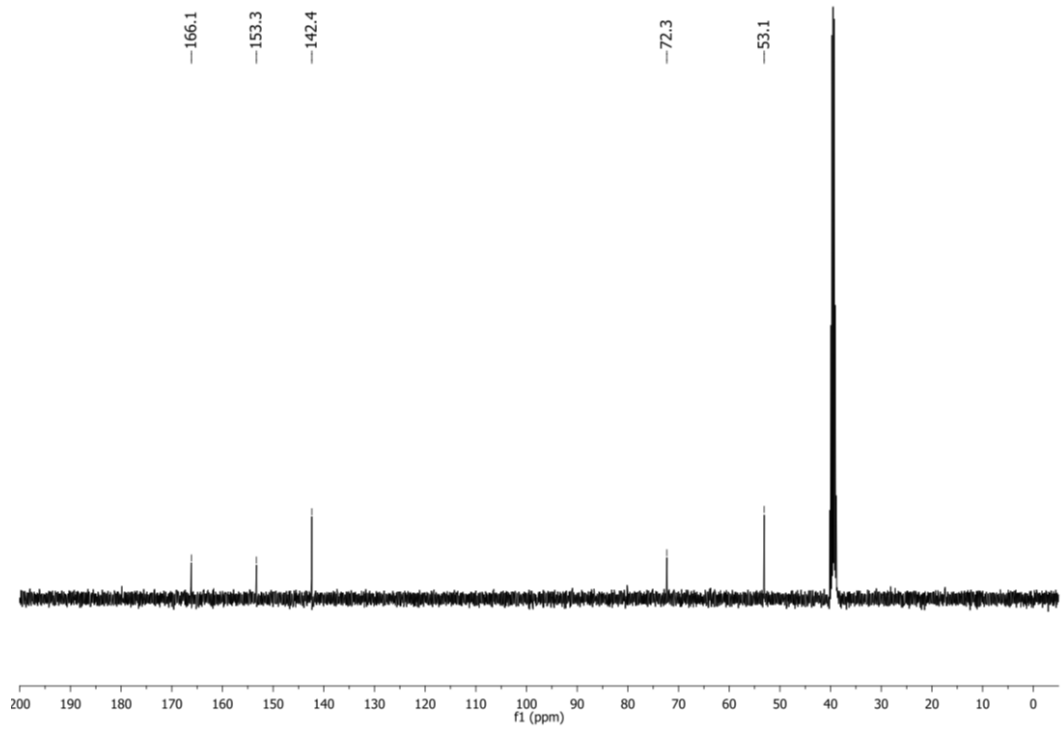
Şekil-E1: Bileşik 57 için <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



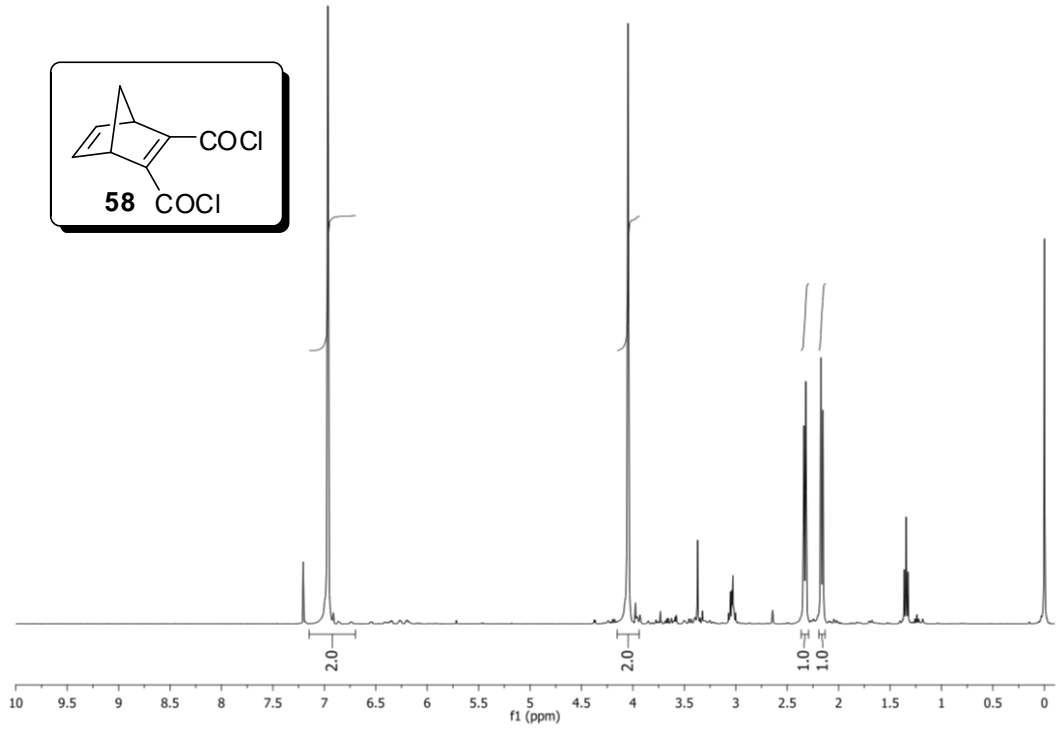
Şekil-E2: Bileşik 57 için <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



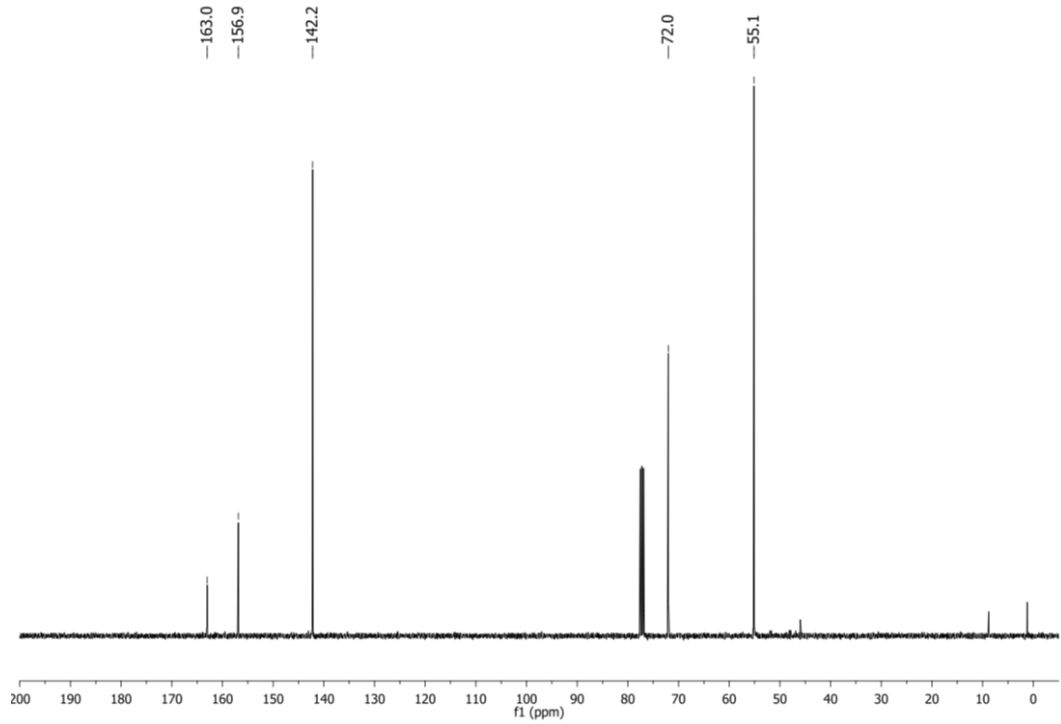
**Şekil-E3:** Bileşik **61** için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu (DMSO- $d_6$ )



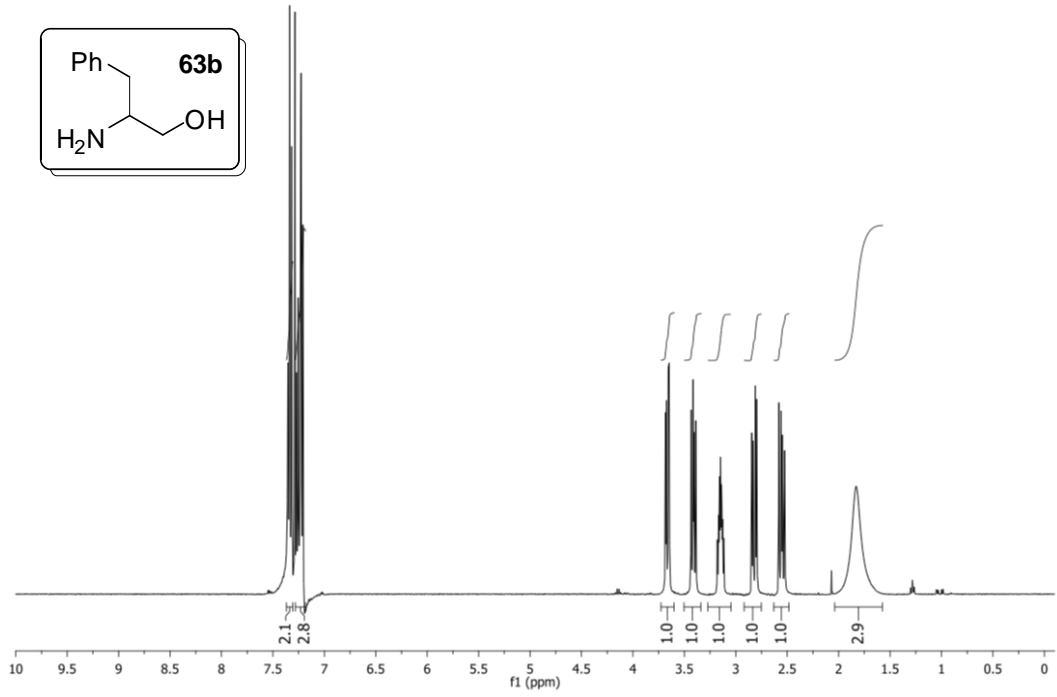
**Şekil-E4:** Bileşik **61** için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



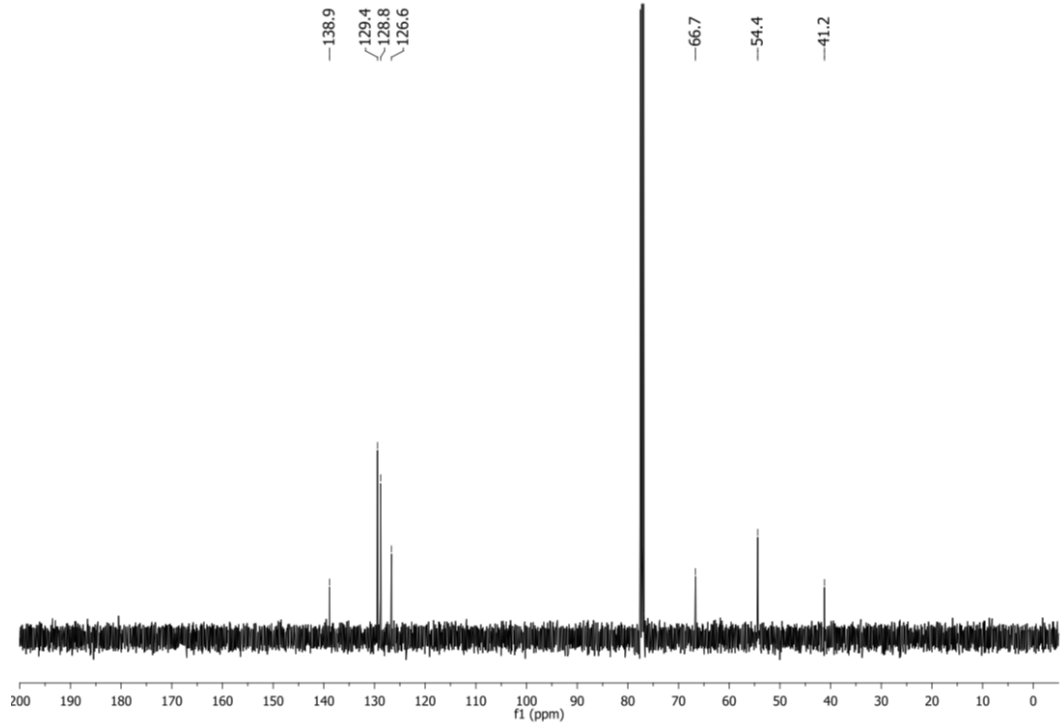
Şekil-E5: Bileşik 58 için <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil-E6: Bileşik 58 için <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

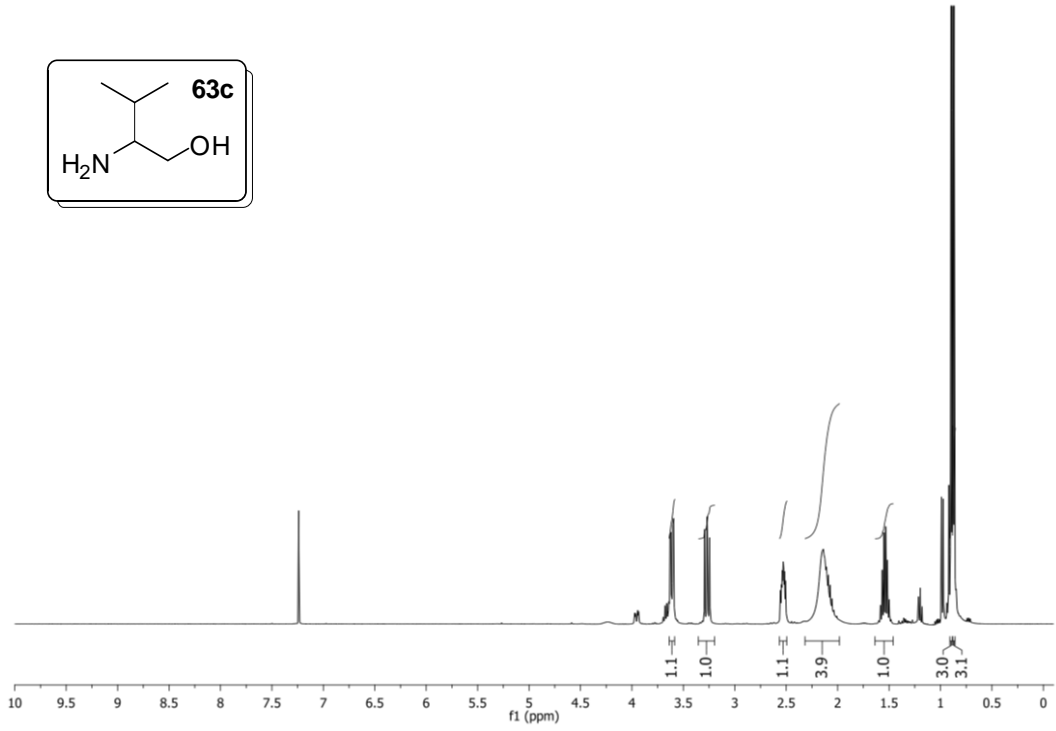
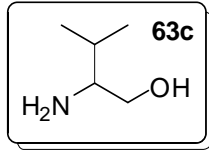


Şekil-E7: Bileşik **63b** için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

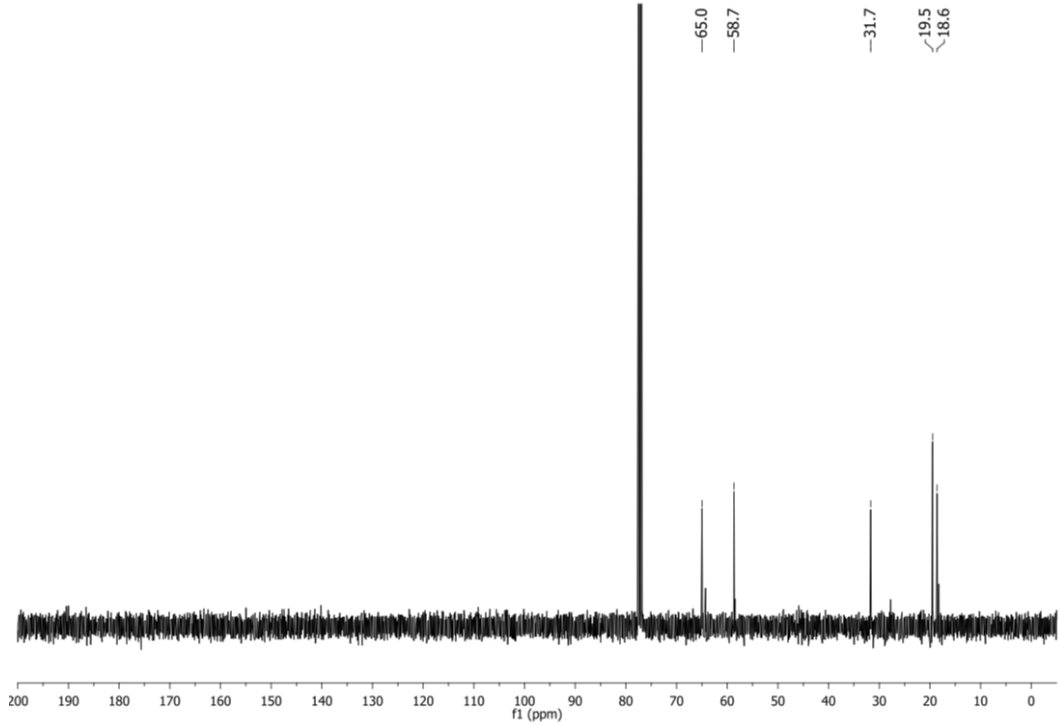


Şekil-E8: Bileşik **63b** için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

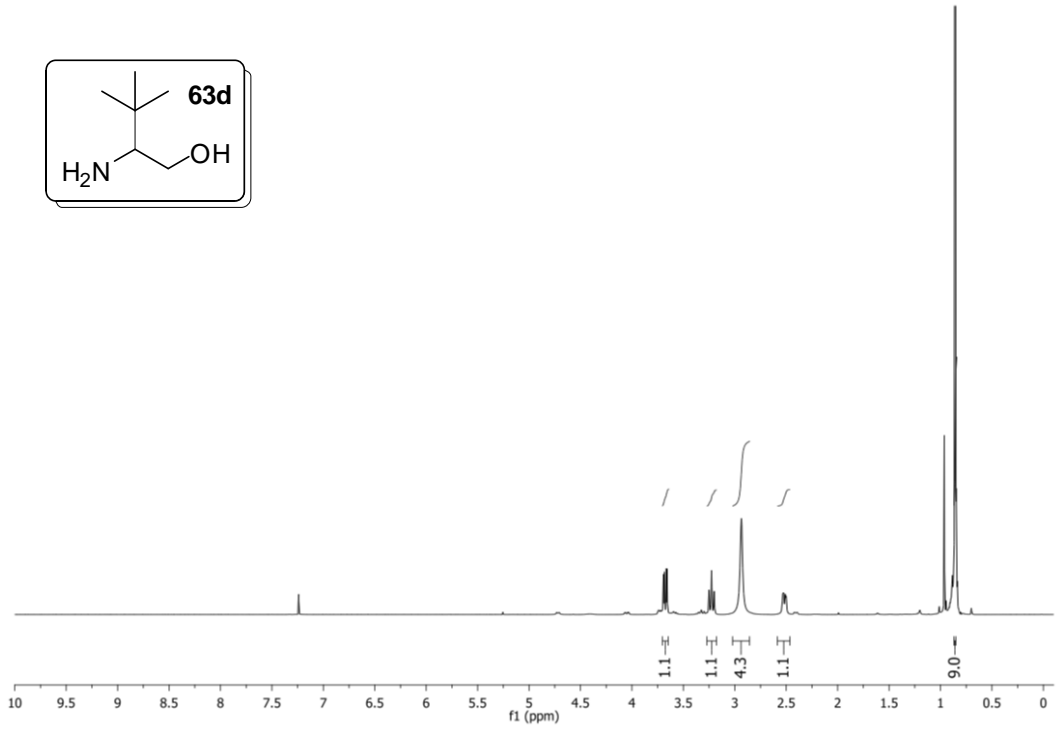
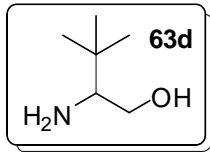




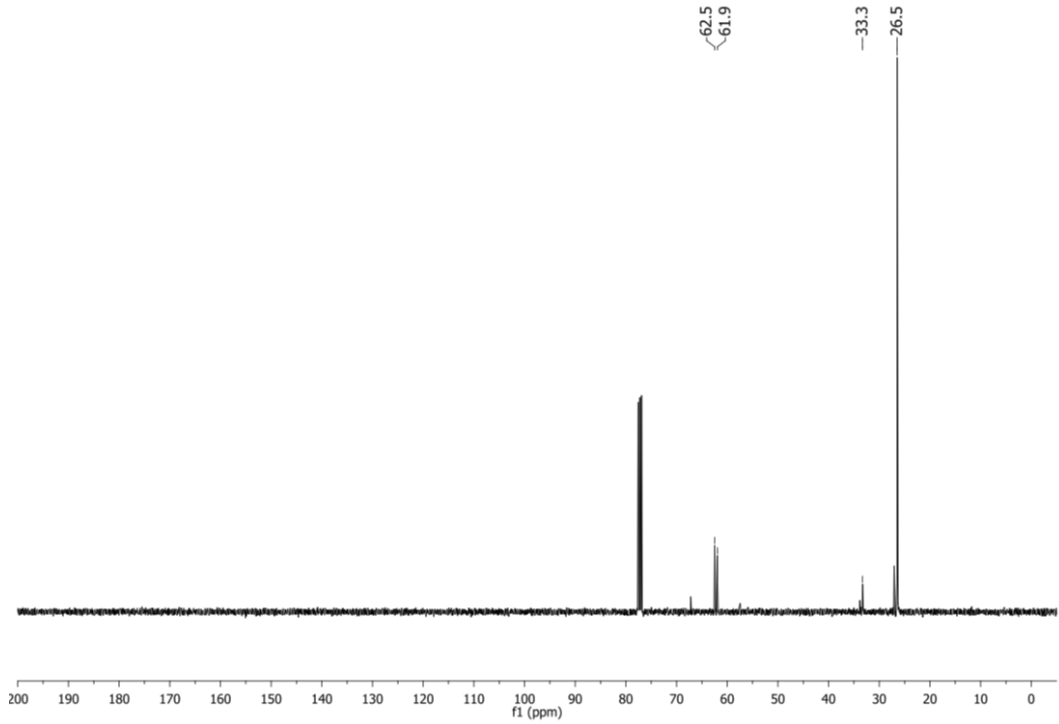
Şekil-E9: Bileşik **63c** için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



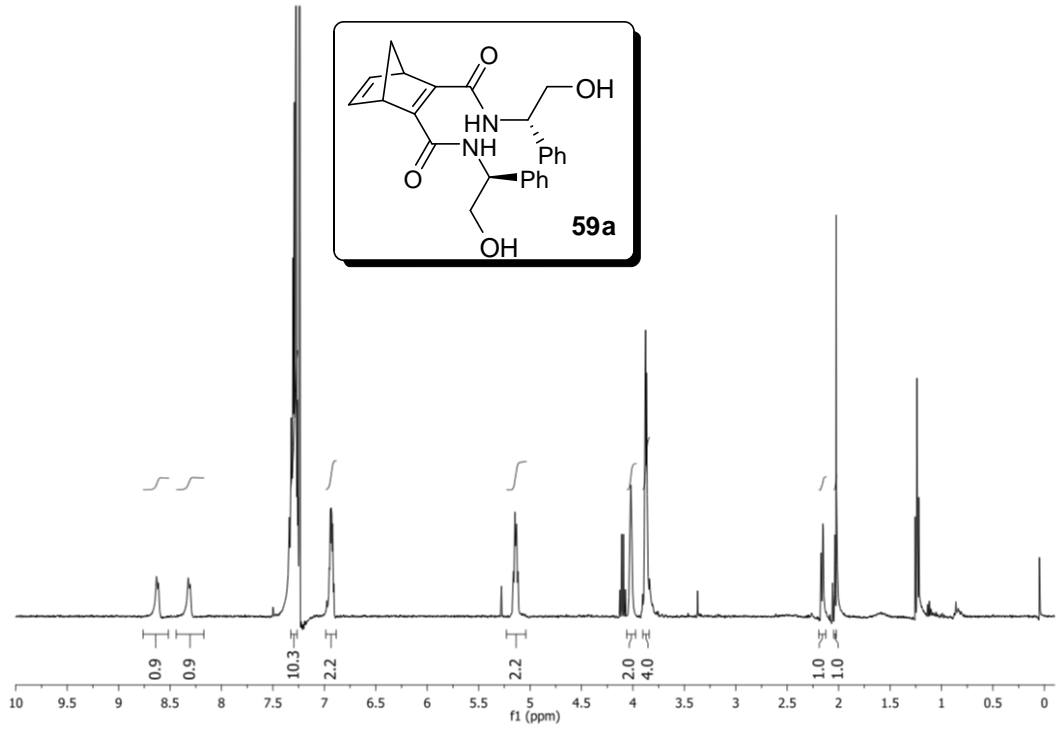
Şekil-E10: Bileşik **63c** için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



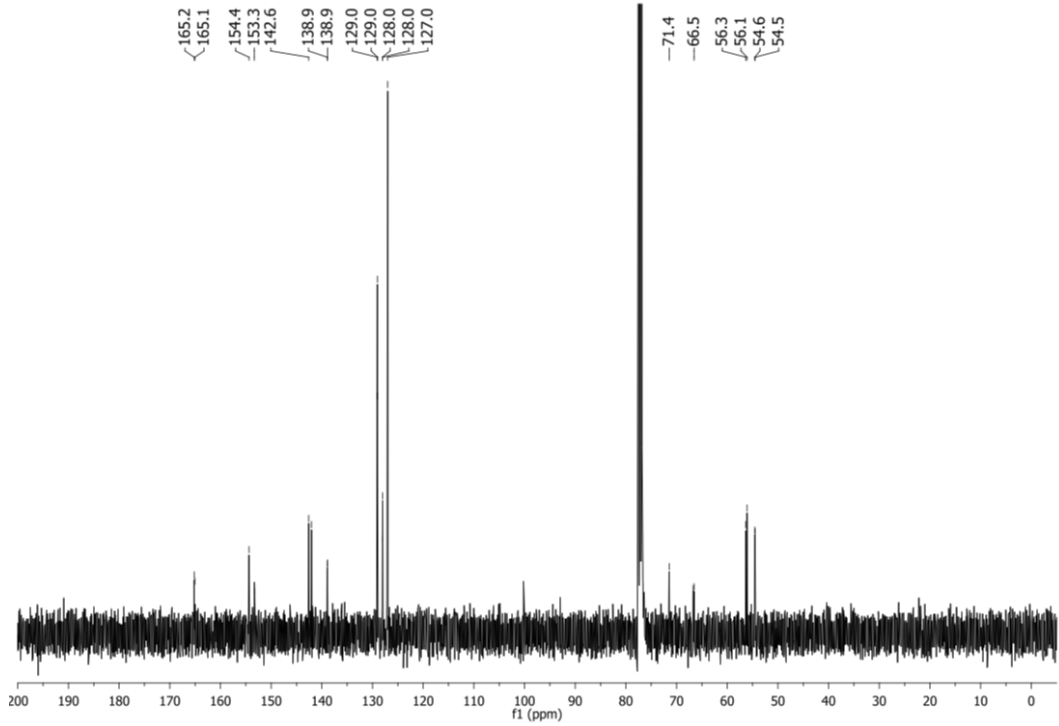
**Şekil-E11:** Bileşik **63d** için <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



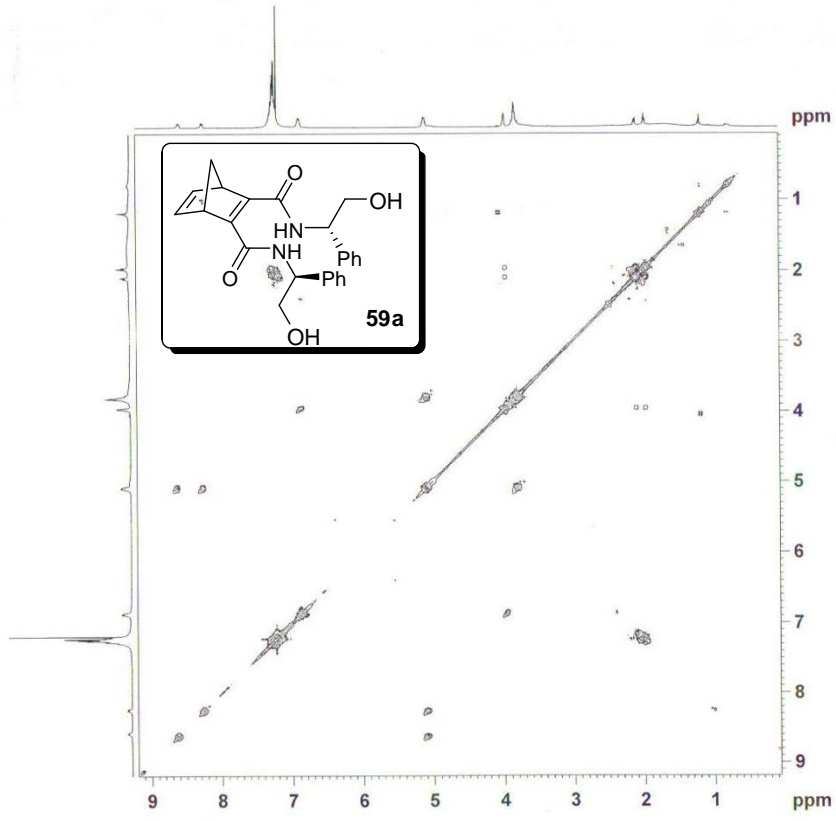
**Şekil-E12:** Bileşik **63d** için <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



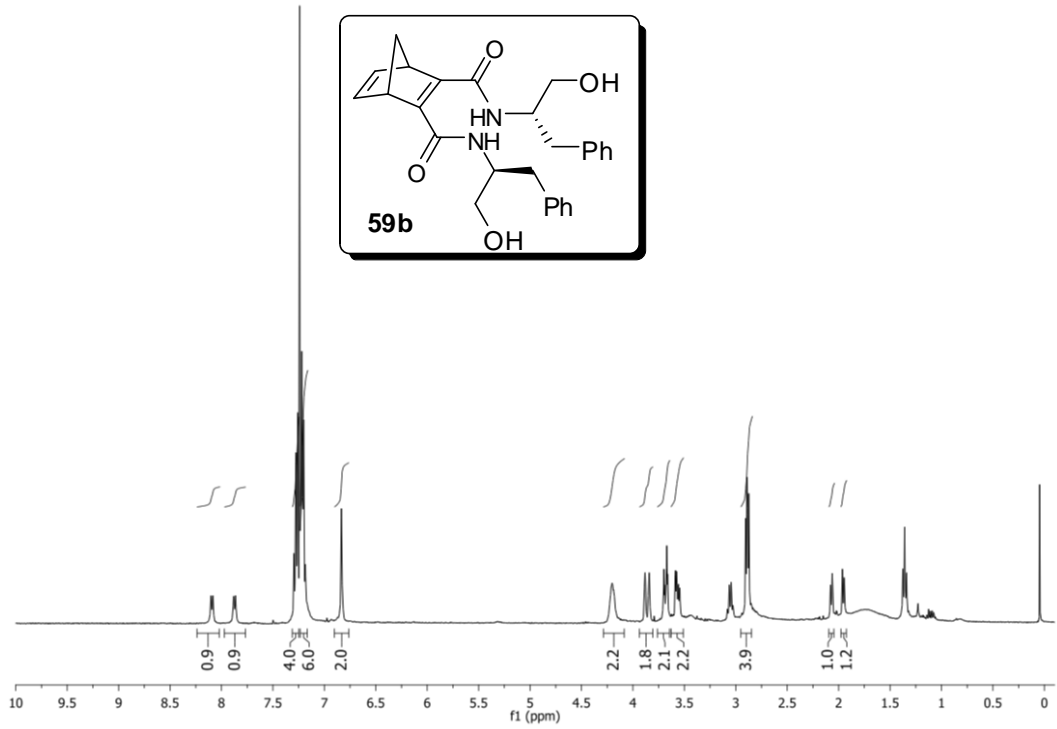
Şekil-E13: Bileşik 59a için  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



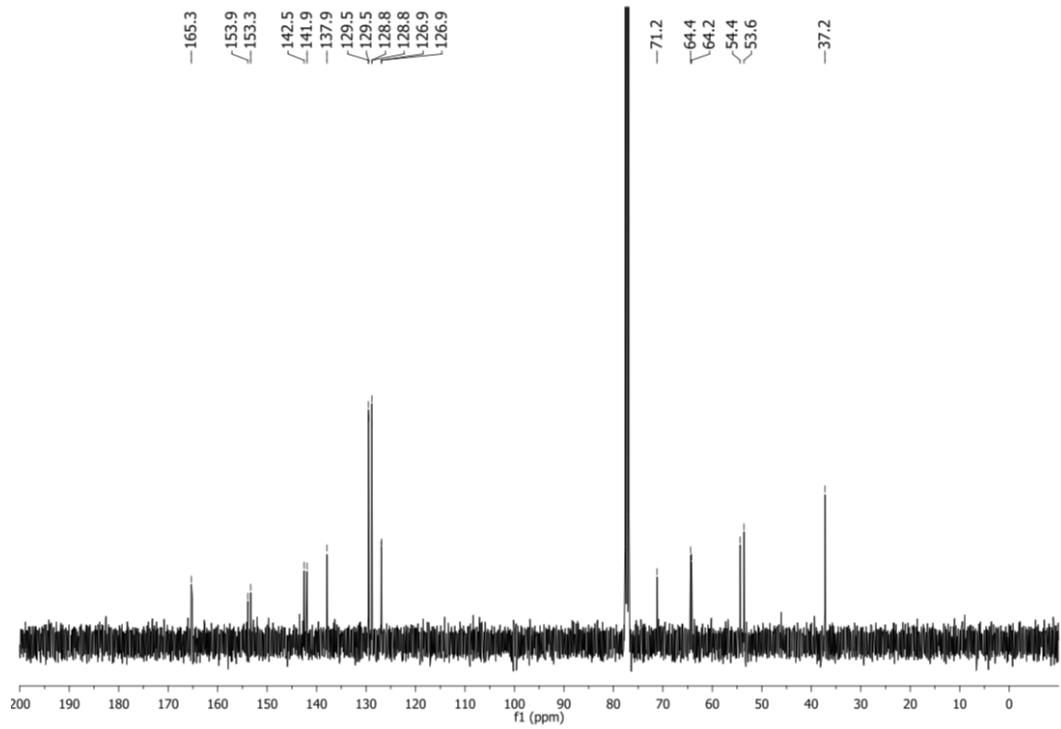
Şekil-E14: Bileşik 59a için  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



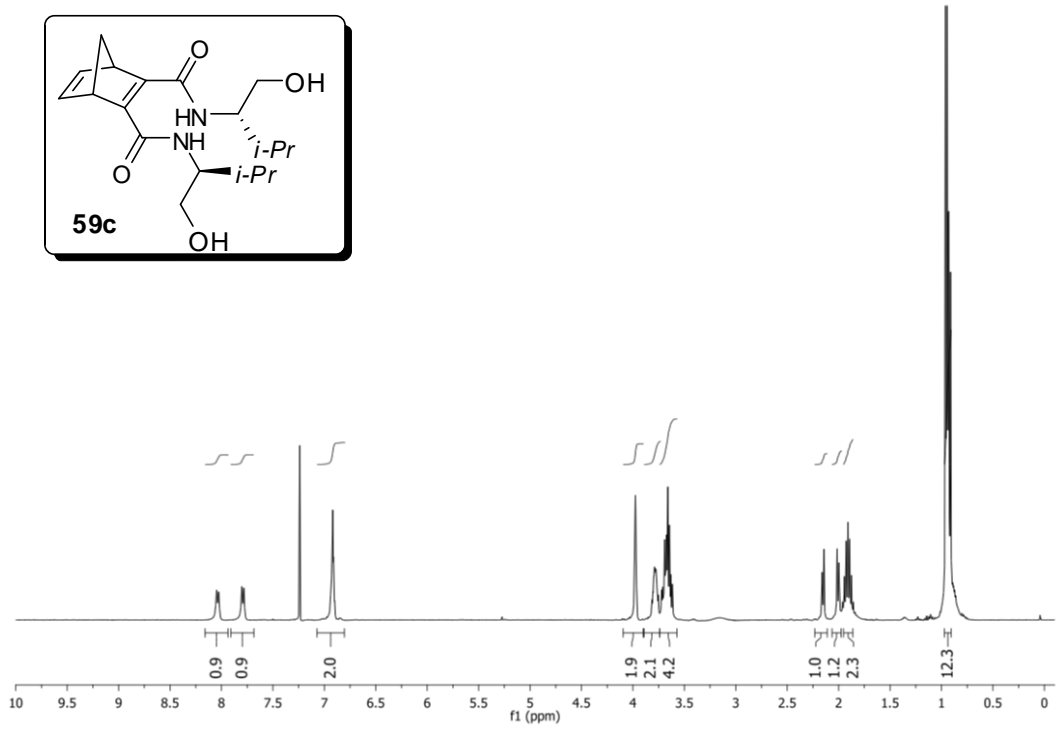
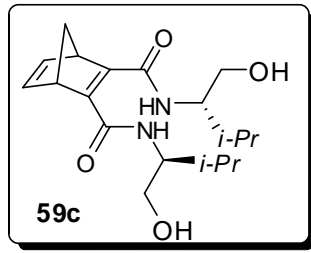
Şekil-E15: Bileşik 59a için COSY-NMR Spektrumu



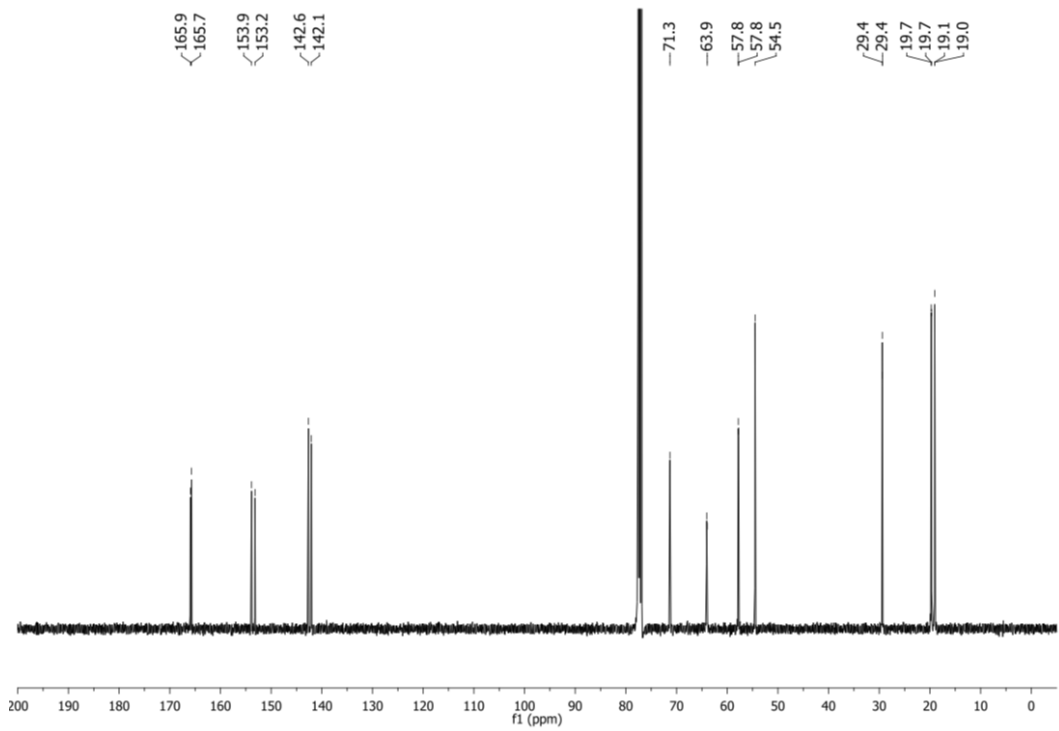
Şekil-E16: Bileşik **59b** için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



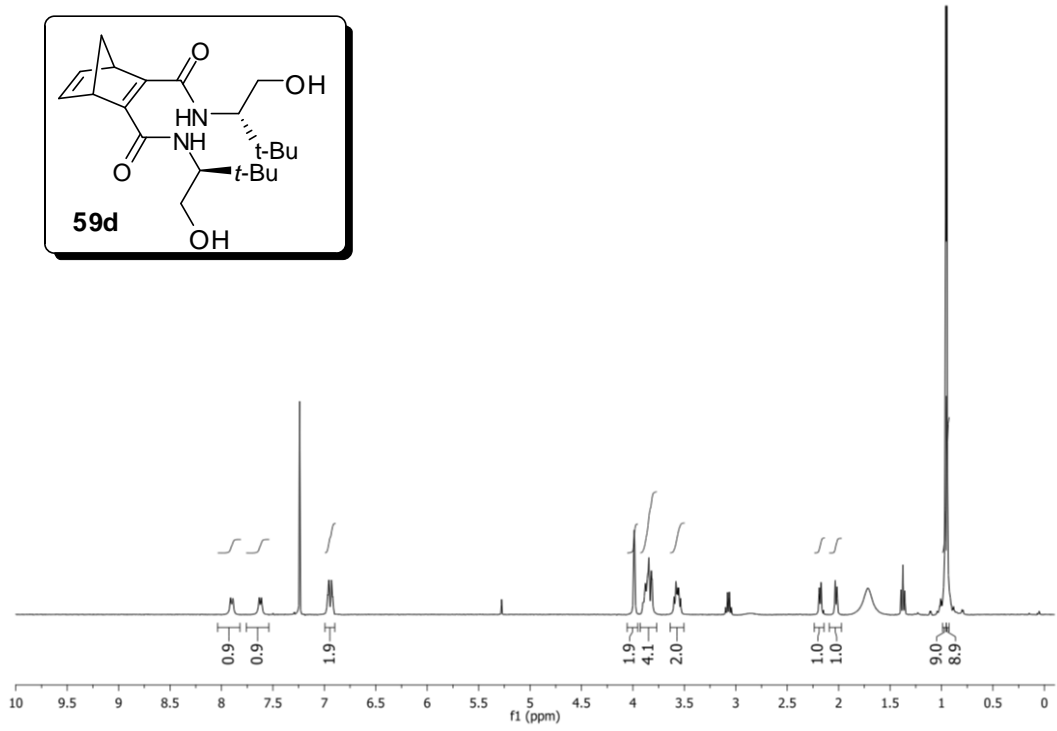
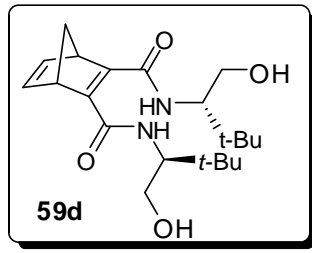
Şekil-E17: Bileşik **59b** için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



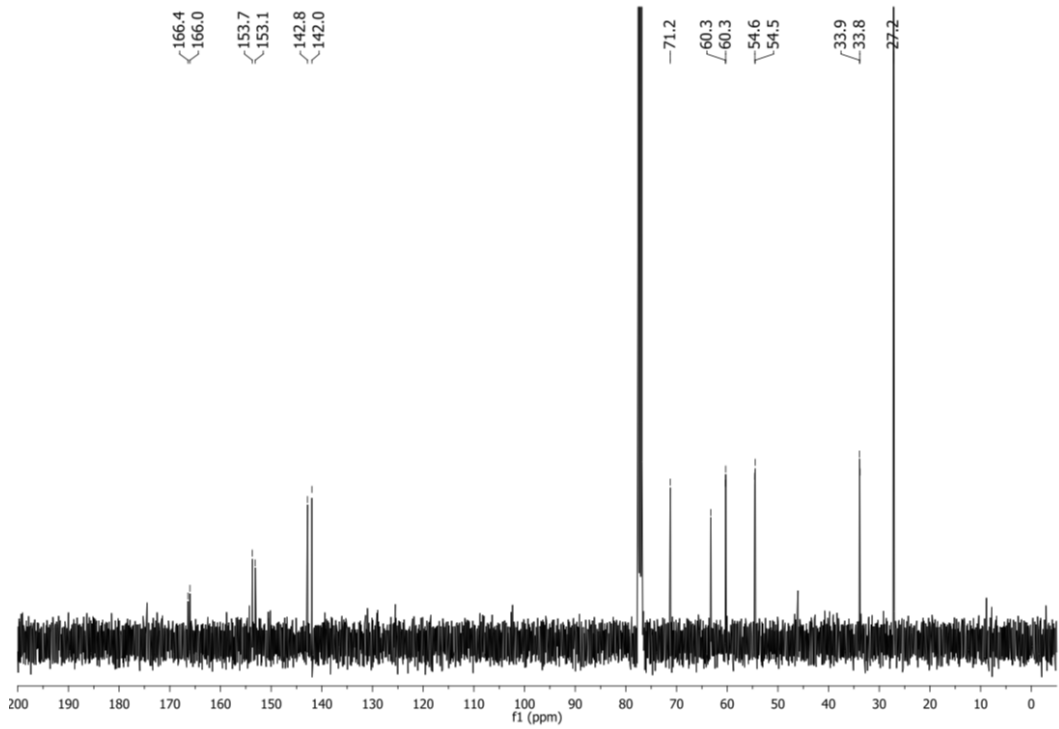
**Şekil-E18:** Bileşik **59c** için  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



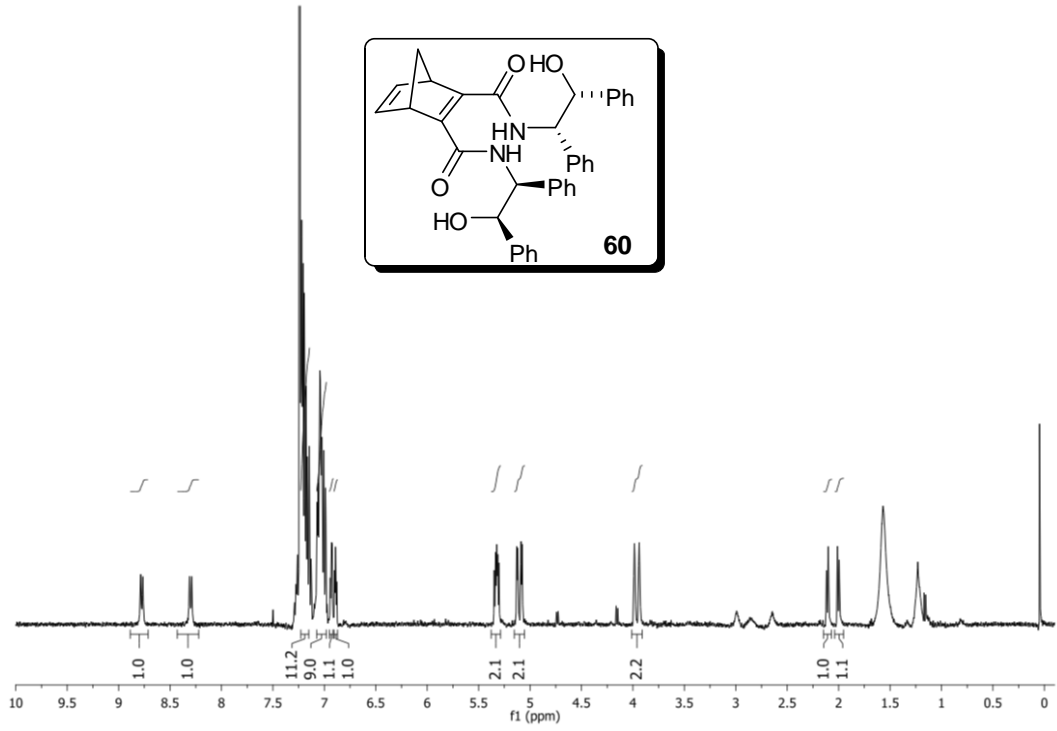
**Şekil-E19:** Bileşik **59c** için  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



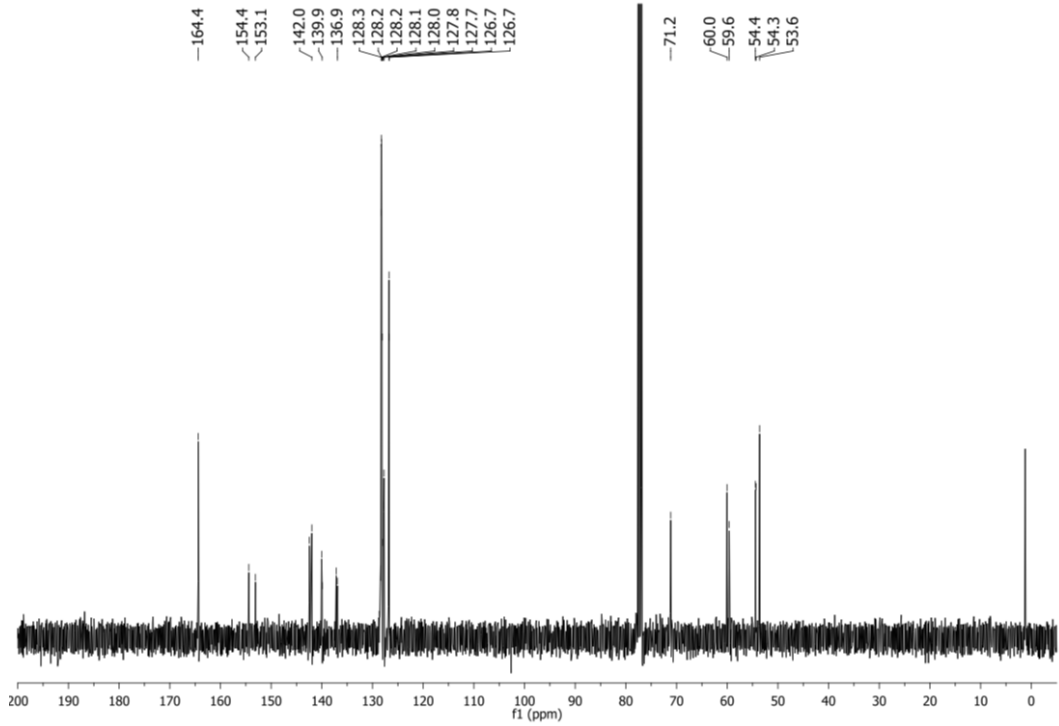
**Şekil-E20:** Bileşik **59d** için  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



**Şekil-E21:** Bileşik **59d** için  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

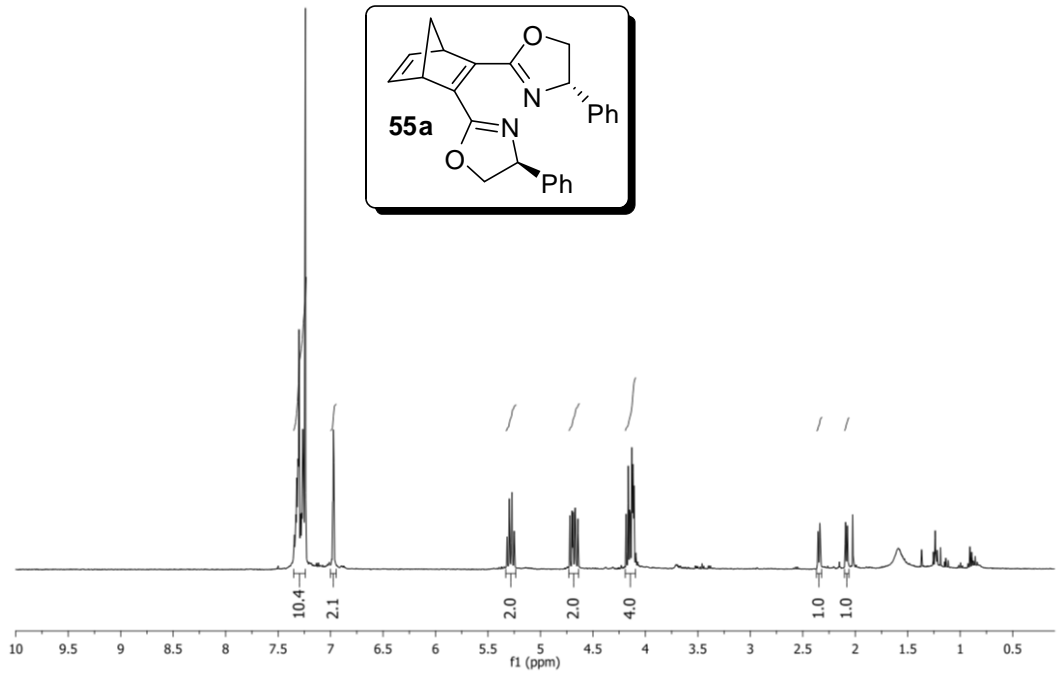


Şekil-E22: Bileşik 60 için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

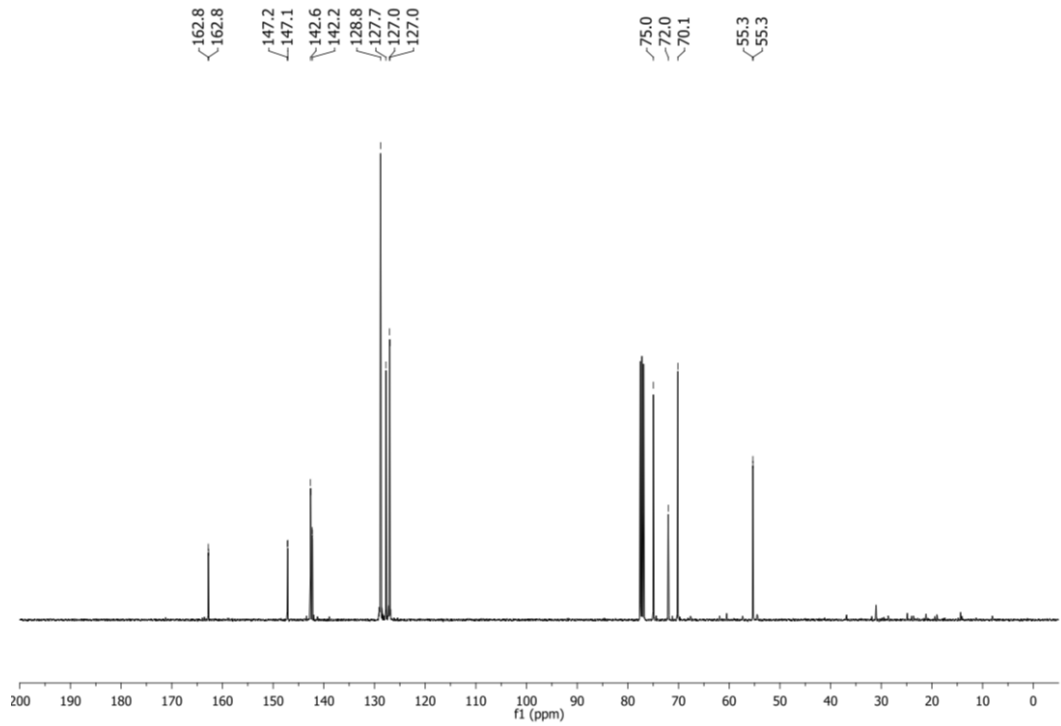


Şekil-E23: Bileşik 60 için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

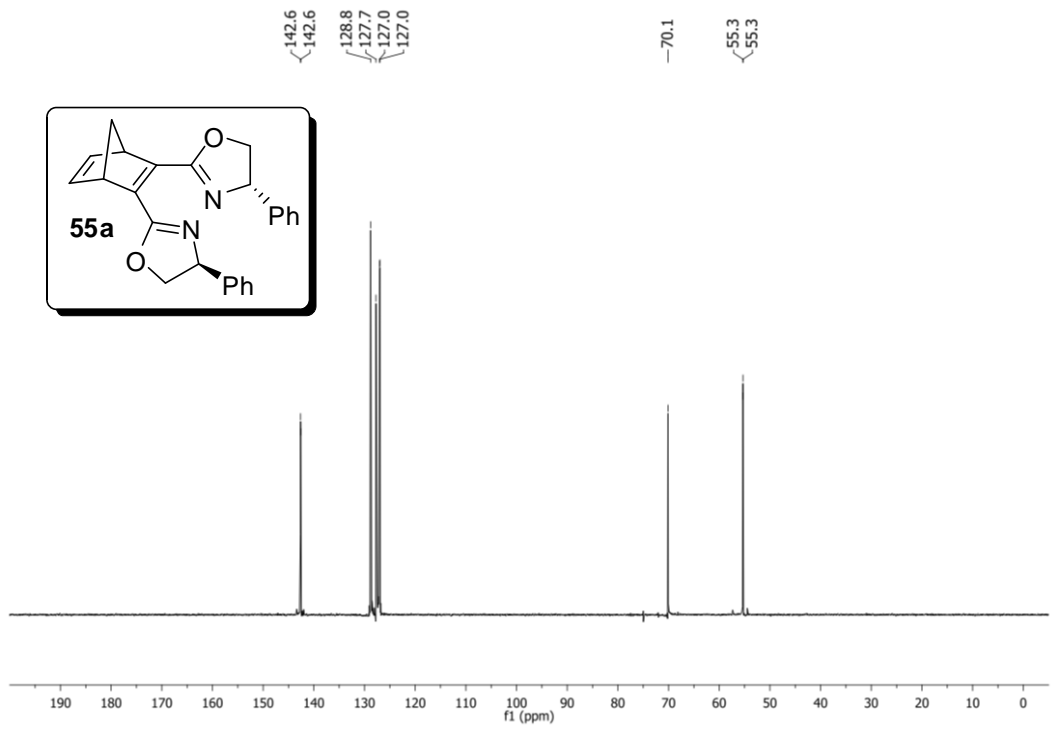




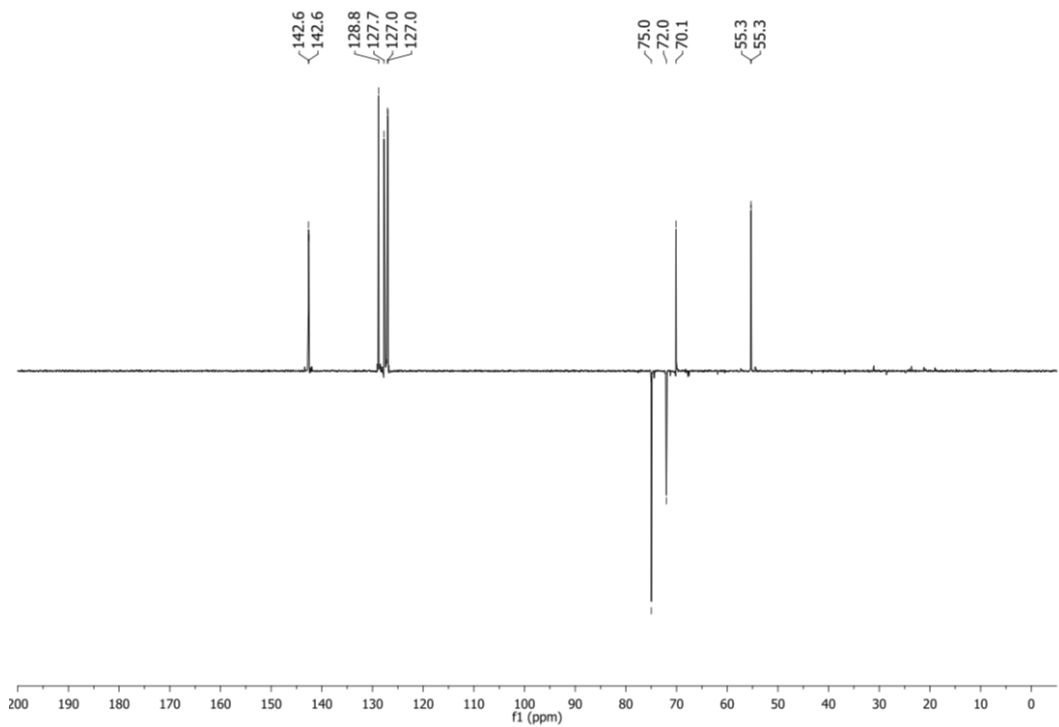
Şekil-E24: Bileşik 55a için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



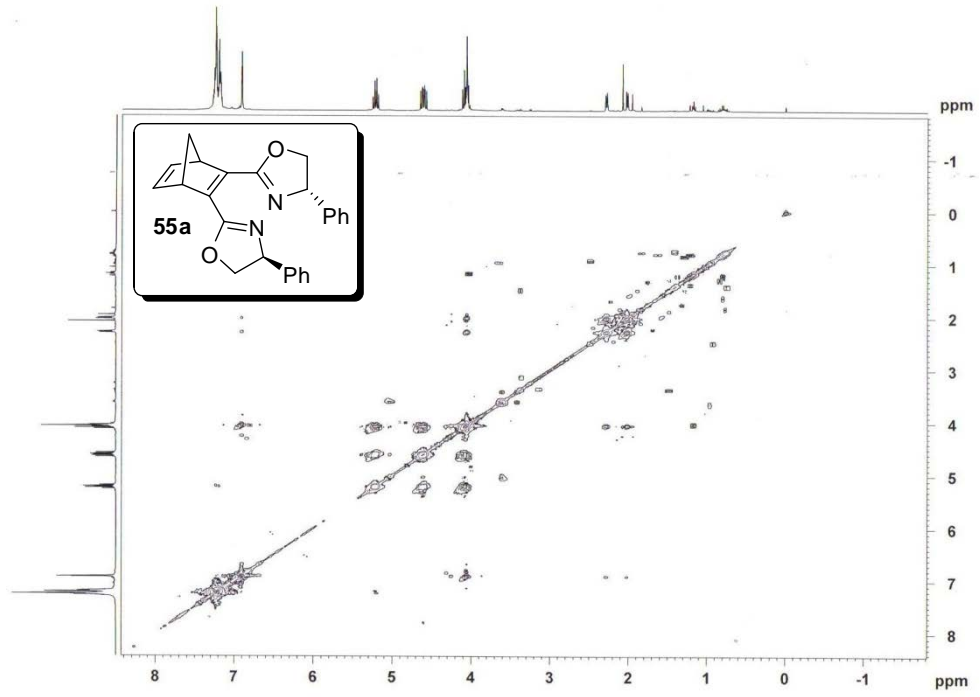
Şekil-E25: Bileşik 55a için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



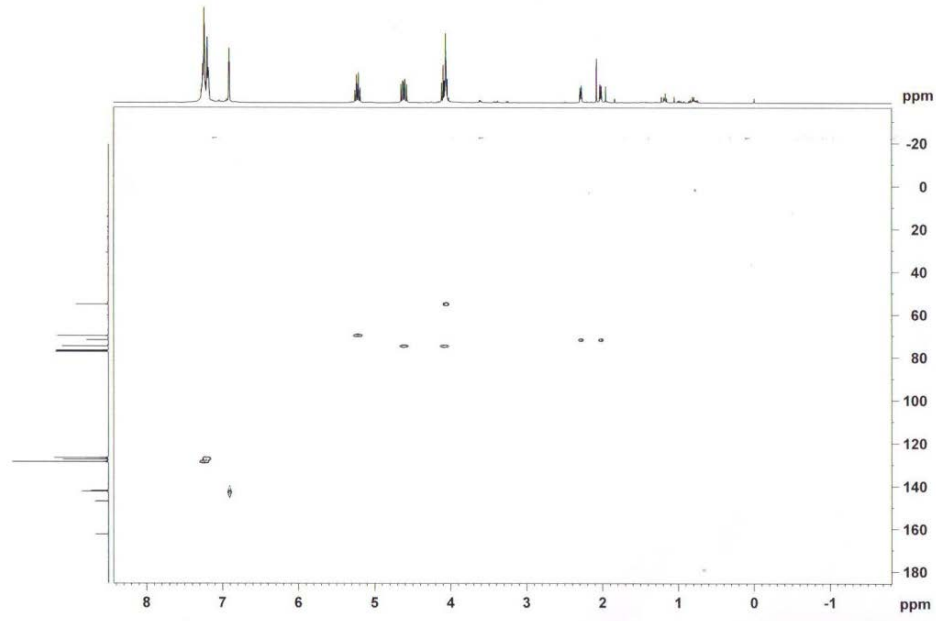
**Şekil-E26:** Bileşik **55a** için DEPT-90  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



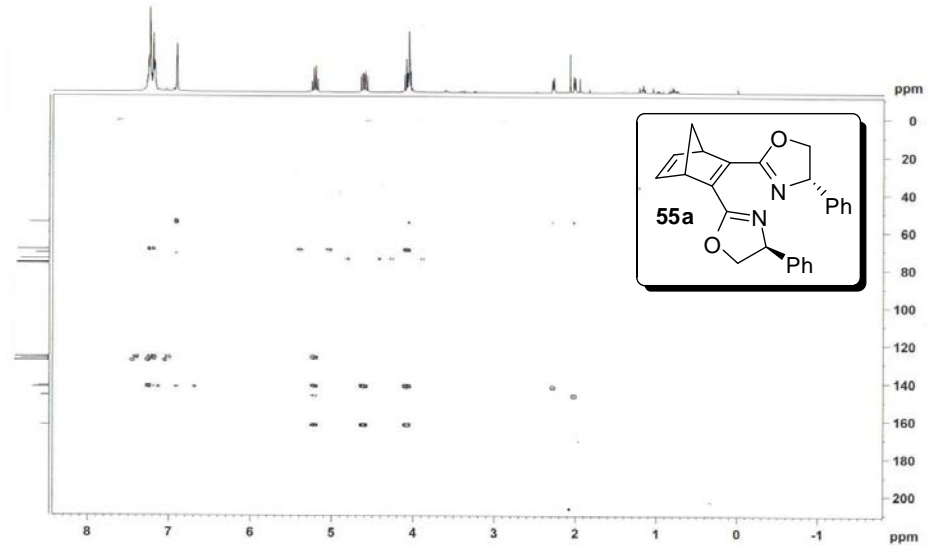
**Şekil-E27:** Bileşik **55a** için DEPT-135  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



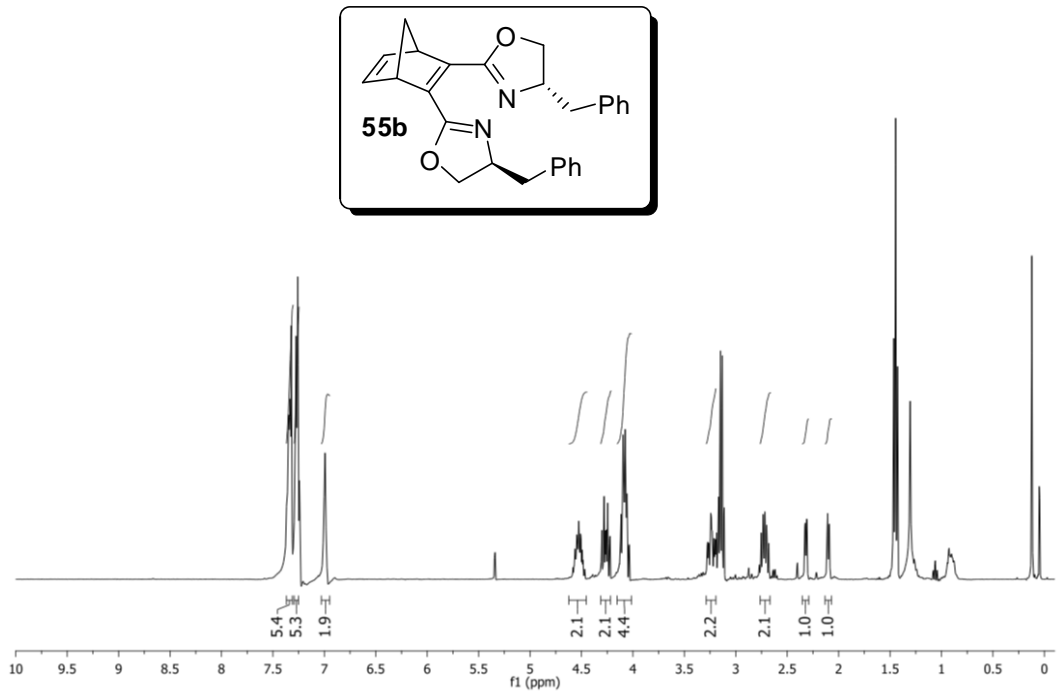
Şekil-E28: Bileşik 55a için COSY-NMR Spektrumu



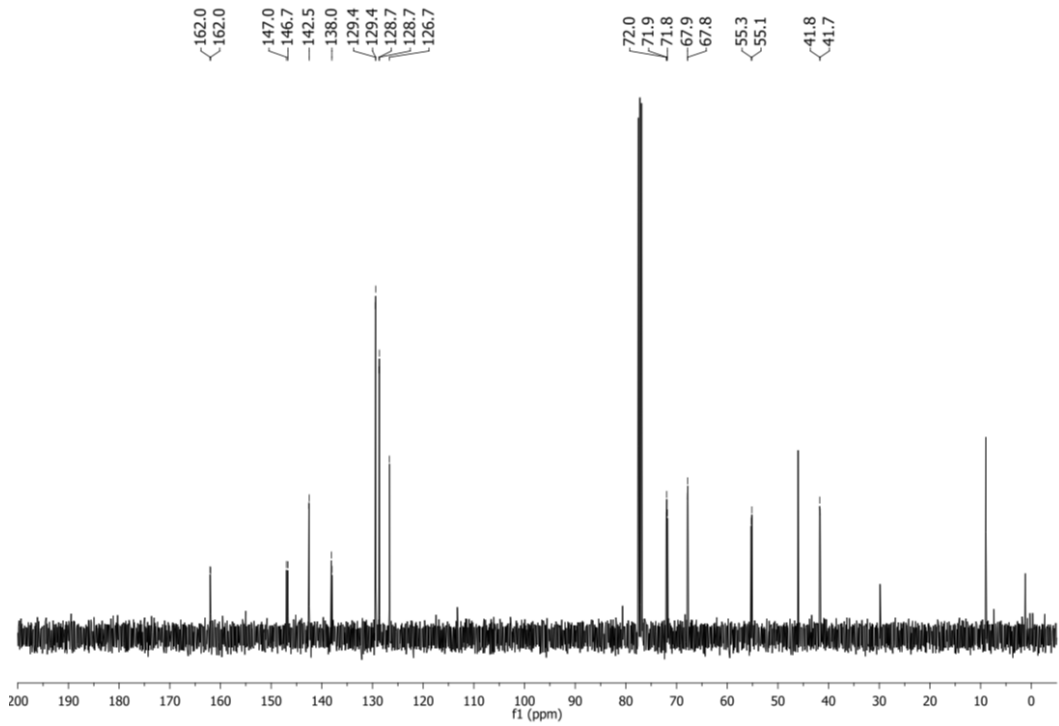
Şekil-E29: Bileşik 55a için HMQC-NMR Spektrumu



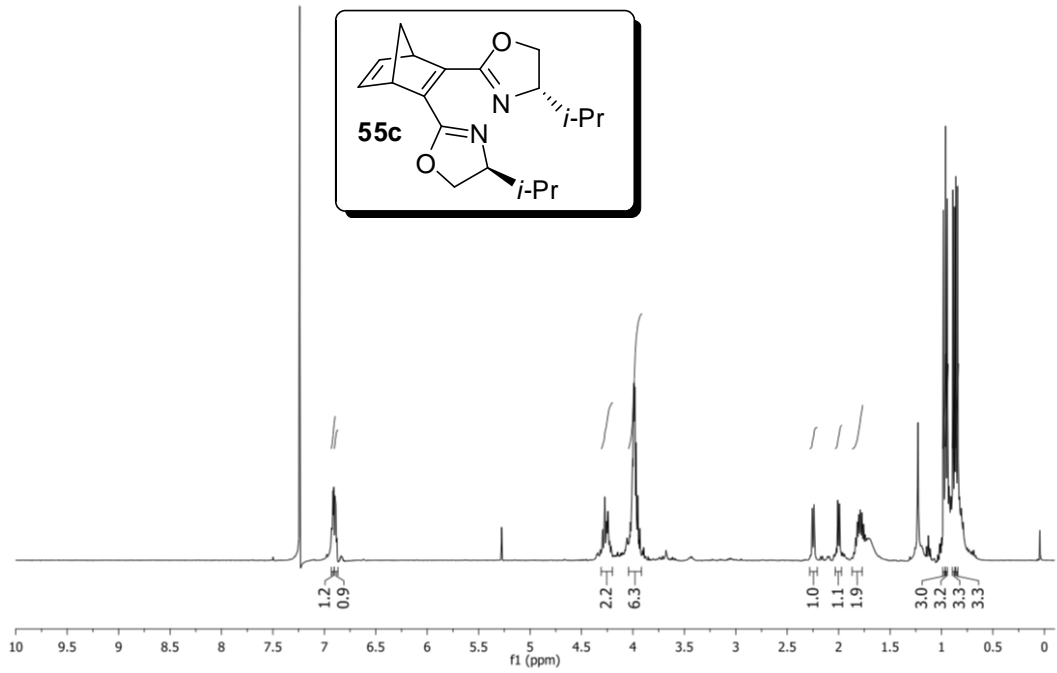
**Şekil-E30:** Bileşik 55a için HMBC-NMR Spektrumu



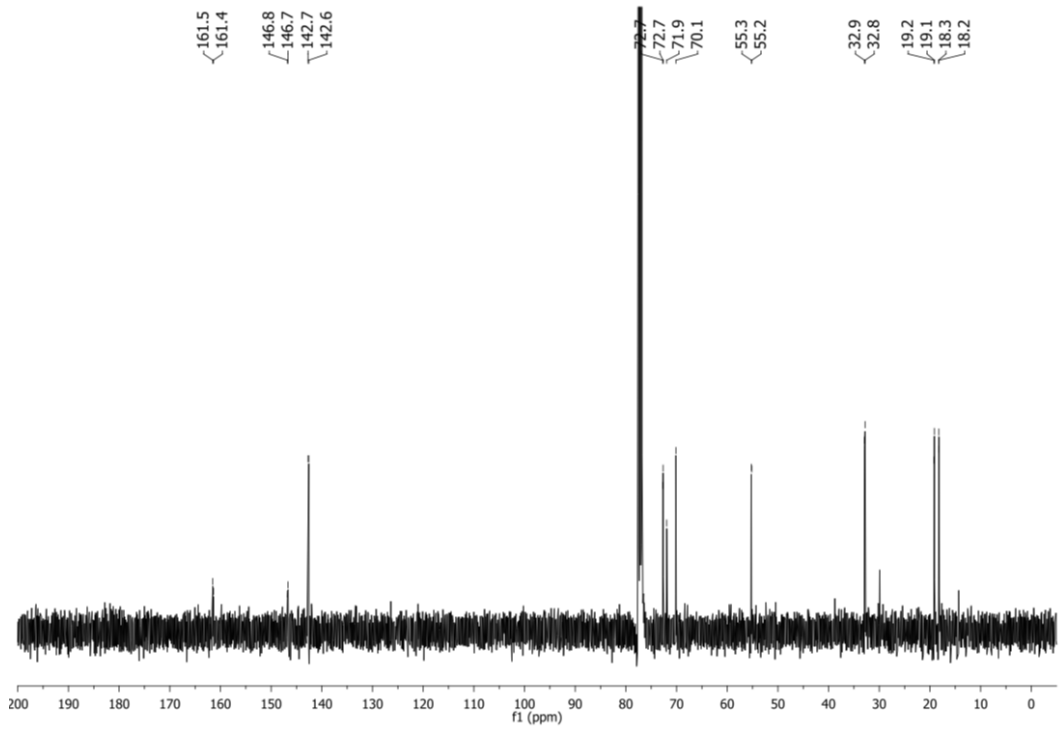
Şekil-E31: Bileşik 55b için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



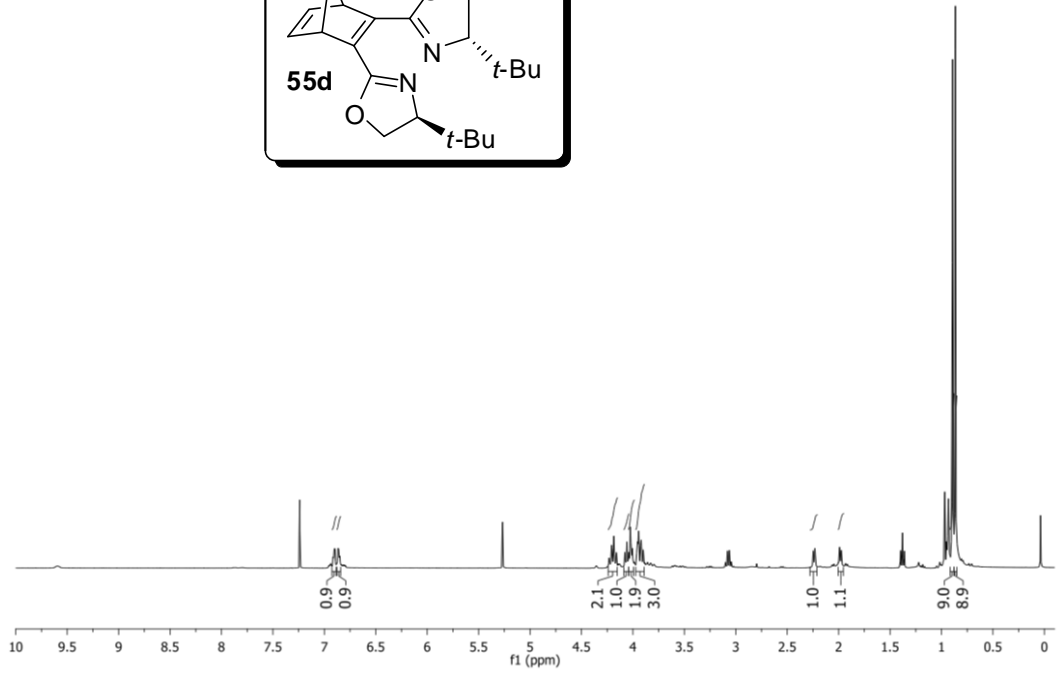
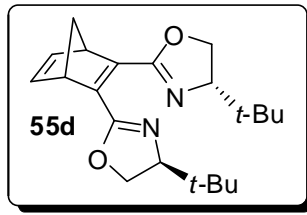
Şekil-E32: Bileşik 55b için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



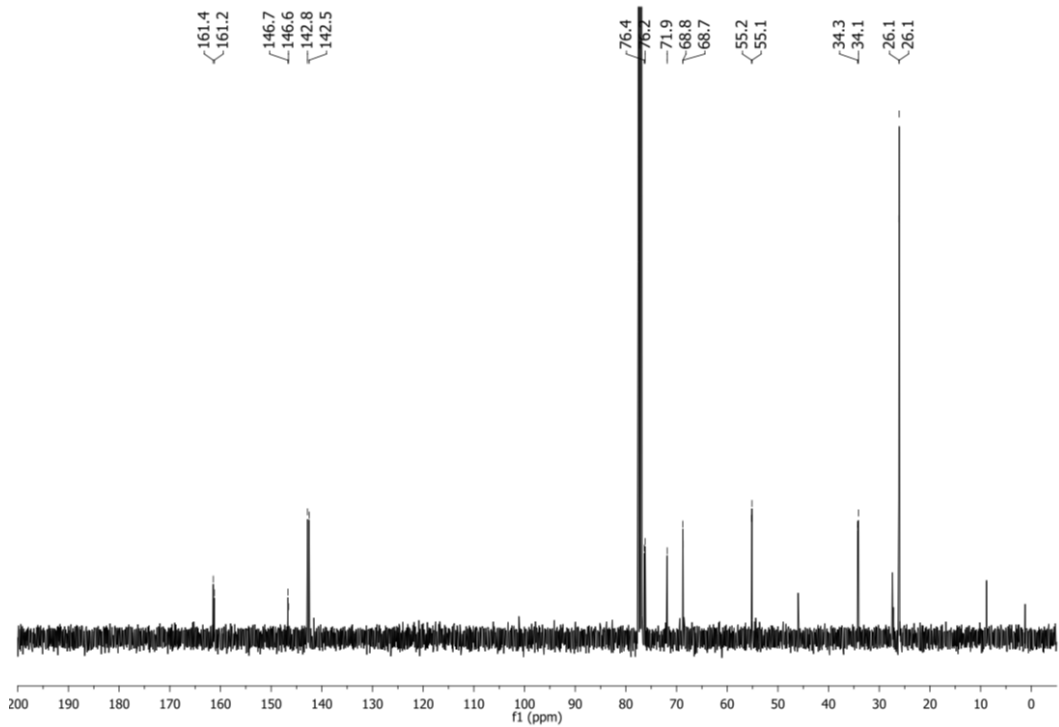
Şekil-E33: Bileşik 55c için  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



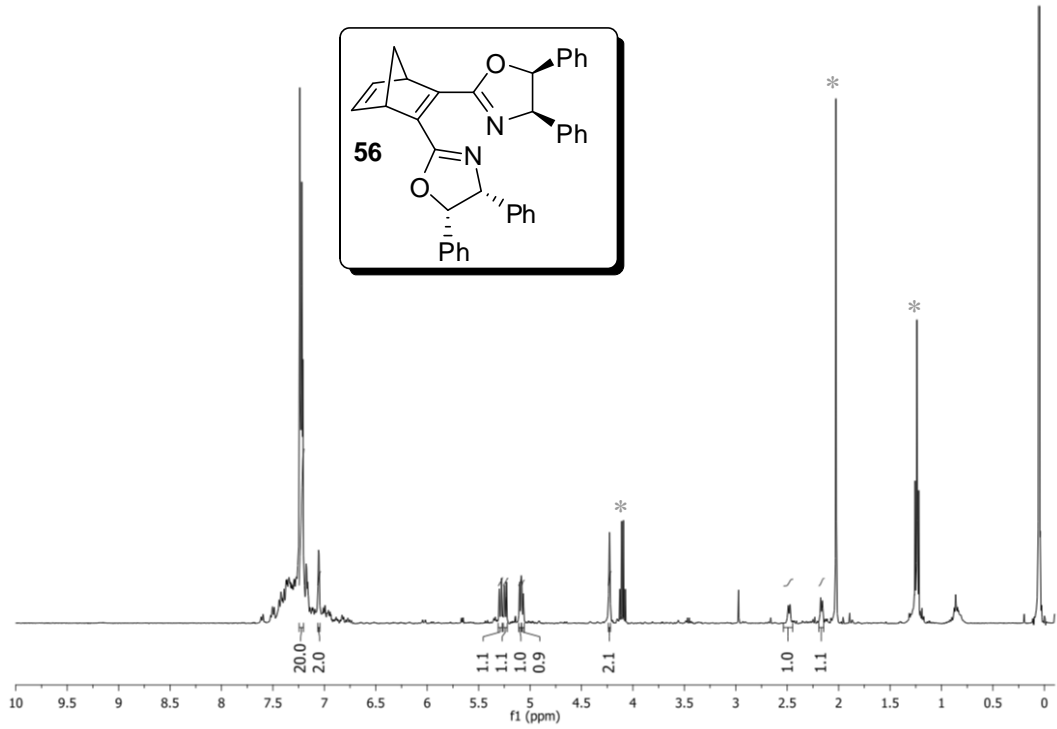
Şekil-E34: Bileşik 55c için  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



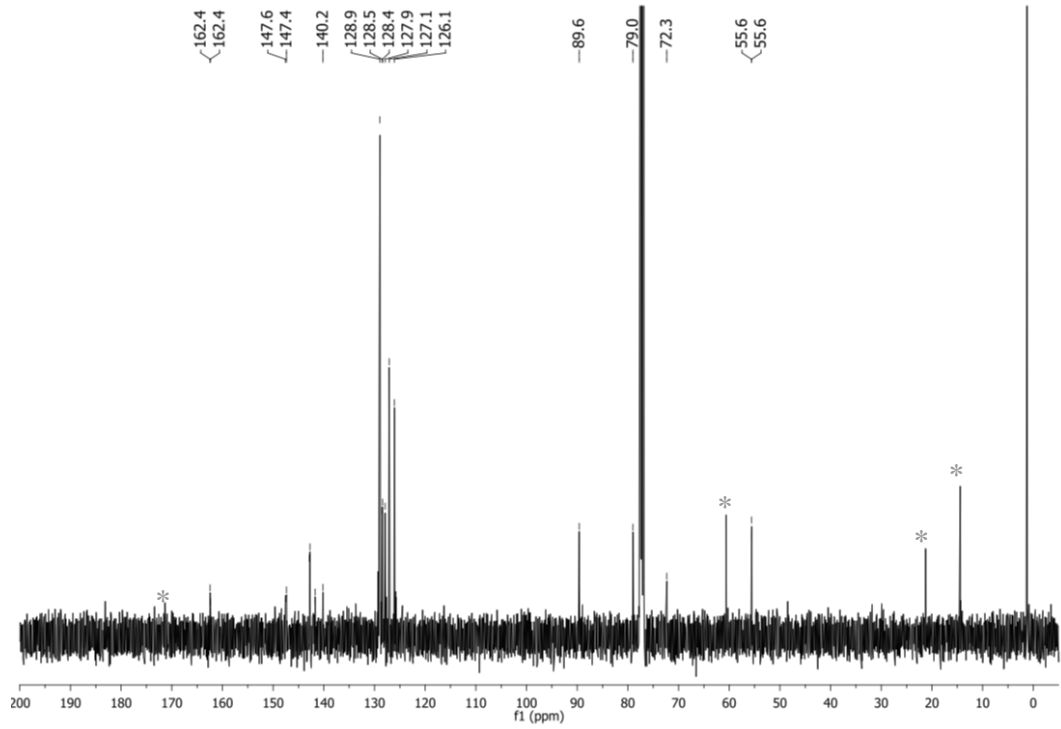
Şekil-E35: Bileşik 55d için  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



Şekil-E36: Bileşik 55d için  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

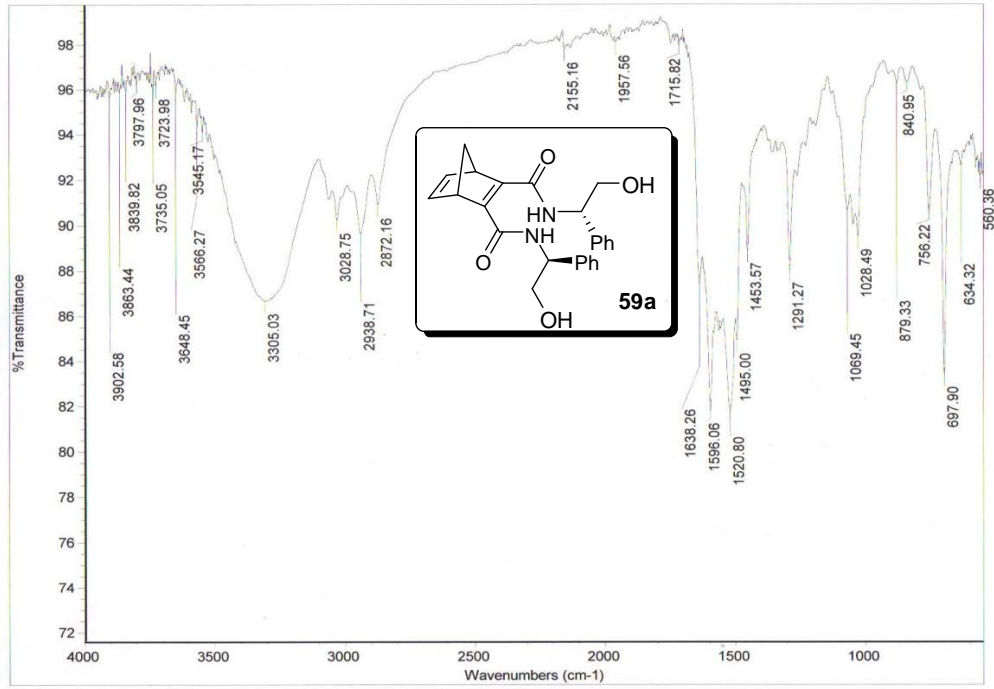


Şekil-E37: Bileşik 56 için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu (\* = EtOAc sinyalleri)

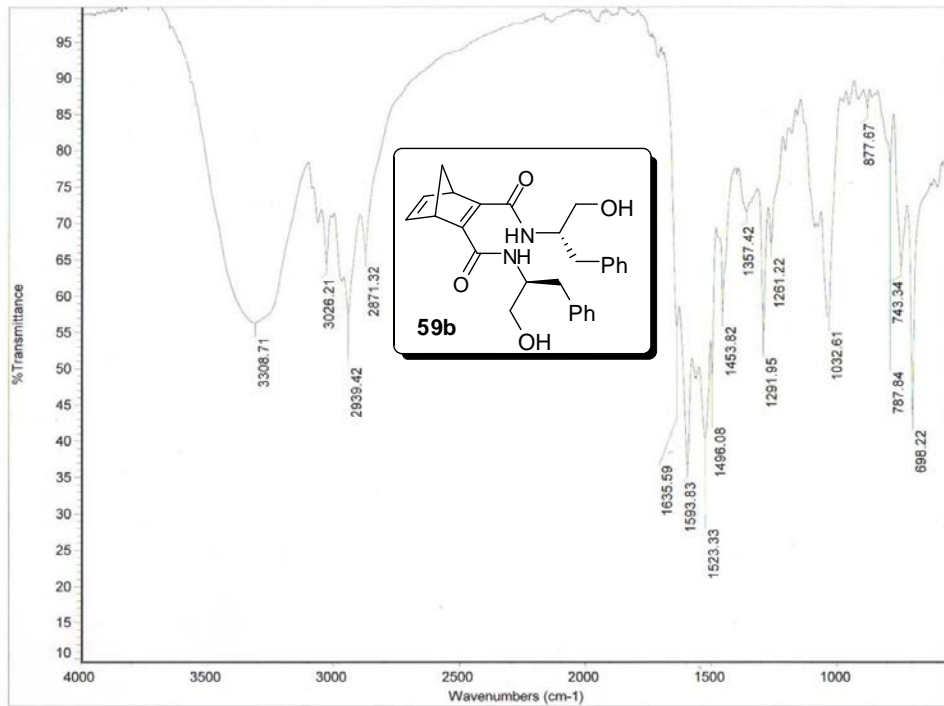


Şekil-E38: Bileşik 56 için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu (\* = EtOAc sinyalleri)

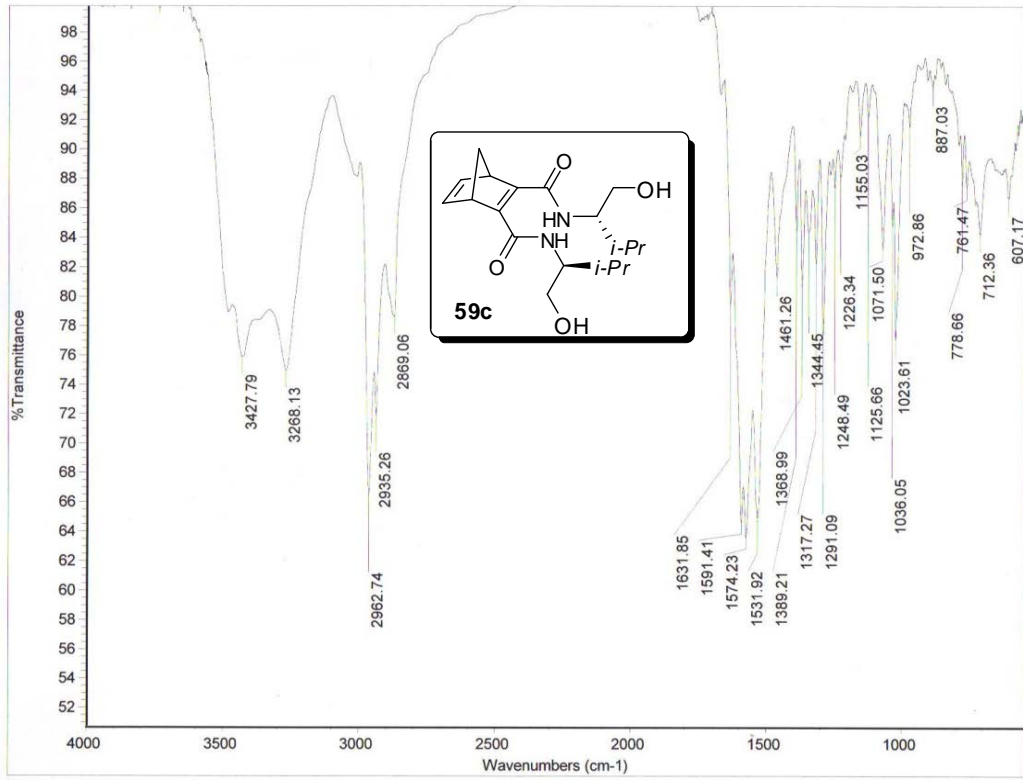




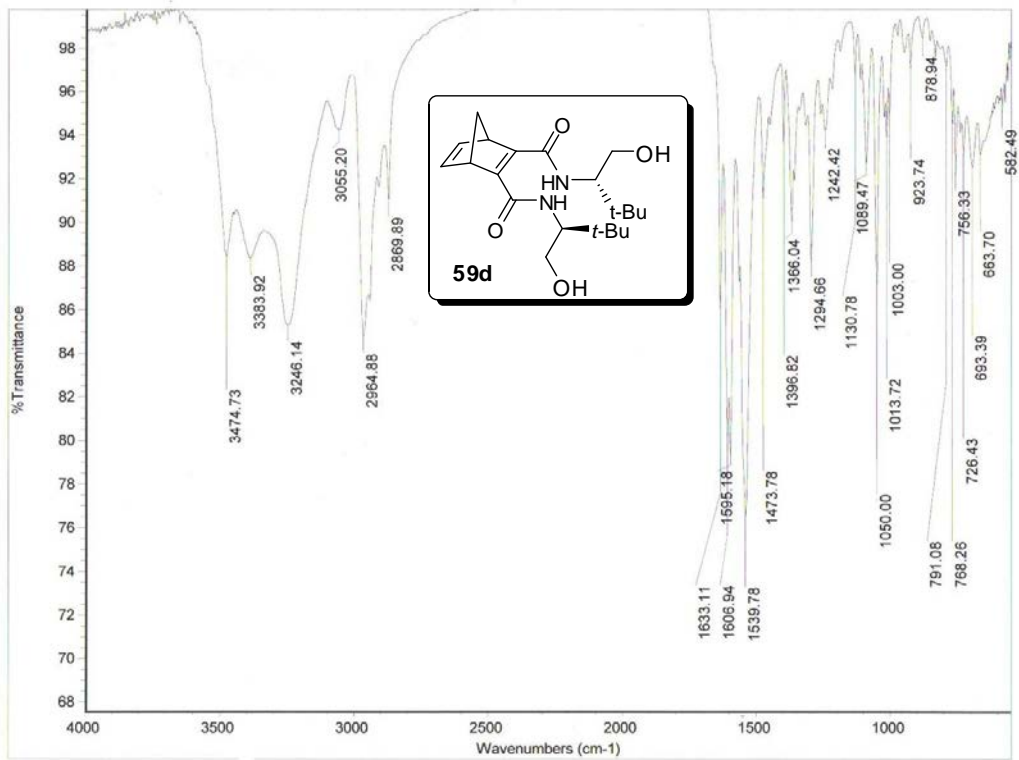
Şekil-E39: Bileşik 59a için IR Spektrumu



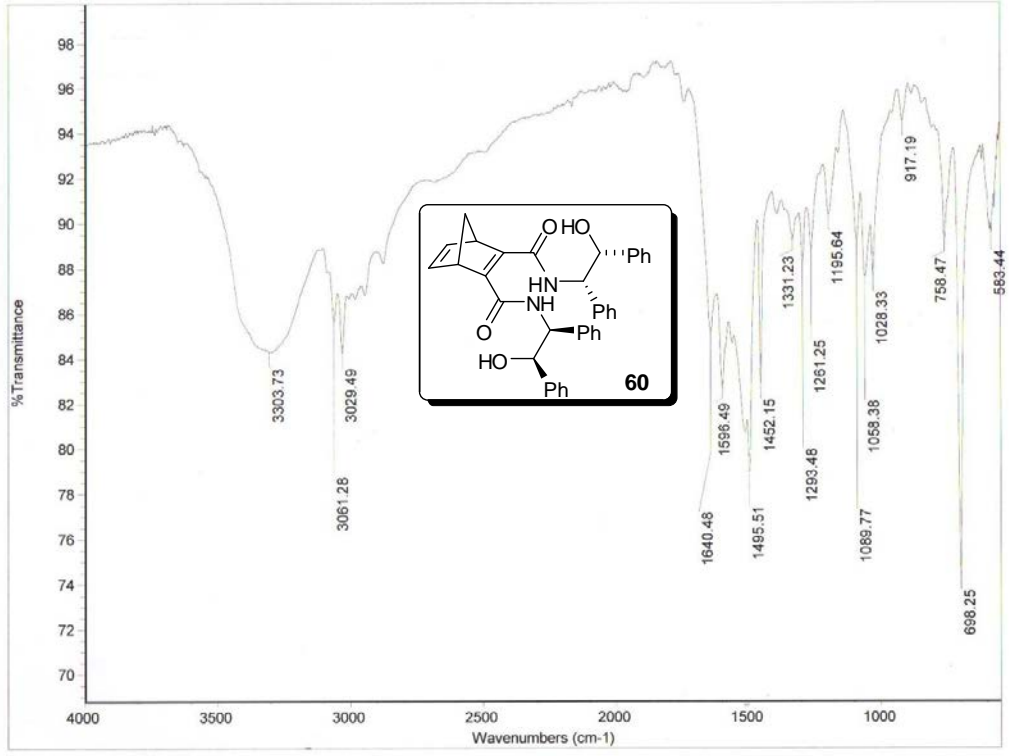
Şekil-E40: Bileşik 59b için IR Spektrumu



Şekil-E41: Bileşik 59c için IR Spektrumu



Şekil-E42: Bileşik 59d için IR Spektrumu



Şekil-E43: Bileşik 60 için IR Spektrumu