

TÜBİTAK

2007-496
✓

TÜRKİYE BİLİMSEL VE TEKNOLOJİK ARAŞTIRMA KURUMU
THE SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL RESEARCH COUNCIL OF TURKEY

Temel Bilimler Araştırma Grubu
Basic Sciences Research Grant Group

94231

94231

94231

1. Giriş

2. Genel Bilgiler

3. Gereç ve Yöntem

4. Bulgular ve Tartışma

5. Sonuç

6. Kaynaklar

**Asimetrik Sentezlerde Kullanılan Özgün
Kiral Ligand Sentezleri
ve Uygulamaları**

Proje No : 105T247

**Prof. Dr. Cihangir TANYELİ
Arş. Gör. Emre Yusuf YAZICIOĞLU
Arş. Gör. Murat Işık
Arş. Gör. Funda OĞUZKAYA
Arş. Gör. Fadile KAPAKLI
Yunus Emre TÜRKMEN**

**Kasım 2007
ANKARA**

Tablo ve Figürler

- Tablo 1.** BH₃.THF ile yapılan indirgeme çalışma sonuçları
- Tablo 2.** BH₃.SMe₂ ile yapılan indirgeme çalışma sonuçları
- Tablo 3.** Asimetrik Diels-Alder siklokatılma tepkime sonuçları
- Tablo 4.** Asimetrik dietilçinko katılma tepkime sonuçları
- Tablo 5.** Asimetrik dietilçinko katılma tepkime sonuçları
- Tablo 6.** Asimetrik dietilçinko katılma tepkime sonuçları
- Figür 1.** *cis*-monoester (-)-1 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Figür 2.** *cis*-monoester (-)-1 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 3.** 2-(4-Bromofenil) 3-metil bisiklo [2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksilat'ın ¹H-NMR spektrumu
- Figür 4.** 2-(4-Bromofenil) 3-metil bisiklo [2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksilat'ın ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 5.** (2*R*,3*S*)-Metil 3-(dimetilkarbamoil)bisiklo[2.2.1] hept-5-en-2-karboksilat (-)-3 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Figür 6.** (2*R*,3*S*)-Metil 3-(dimetilkarbamoil)bisiklo[2.2.1] hept-5-en-2-karboksilat (-)-3 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu
- Figure 7.** (2*S*,3*R*)-3-(2-Hidroksipropan-2-il)-*N,N*-dimetilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-4a bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Figure 8.** (2*S*,3*R*)-3-(2-Hidroksipropan-2-il)-*N,N*-dimetilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-4a bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 9.** (2*S*,3*R*)-3-(3-Hidroksipentan-3-il)-*N,N*-dimetilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-4b bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Figür 10.** (2*S*,3*R*)-3-(3-Hidroksipentan-3-il)-*N,N*-dimetilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-4b bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 11.** (2*S*,3*R*)-3-(1-Hidroksisiklopentil)-*N,N*-dimetilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-4c bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Figür 12.** (2*S*,3*R*)-3-(1-Hidroksisiklopentil)-*N,N*-dimetilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-4c bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Figür 13. (2*S*,3*R*)-3-(1-Hidroksisikloheksil)-*N,N*-dimetilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-**4d** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Figür 14. (2*S*,3*R*)-3-(1-Hidroksisikloheksil)-*N,N*-dimetilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-**4d** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Figür 15. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(dietilkarbamoil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-**6a** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Figür 16. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(dietilkarbamoil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-**6a** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Figür 17. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(dialilkarbamoil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-**6b** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Figür 18. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(dialilkarbamoil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-**6b** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Figür 19. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(dibenzilkarbamoil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-**6c** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Figür 20. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(dibenzilkarbamoil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-**6c** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Figür 21. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(pirolidin-1-karbonil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-**6d** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Figür 22. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(pirolidin-1-karbonil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-**6d** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Figür 23. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(piperidin-1-karbonil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-**6e** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Figür 24. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(piperidin-1-karbonil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-**6e** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Figür 25. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(morfolin-4-karbonil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-**6f** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Figür 26. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(morfolin-4-karbonil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-**6f** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Figür 27. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(2-nitrofenilkarbamoil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (+)-**8a** bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

Figür 28. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(2-nitrofenilkarbamoil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (+)-**8a** bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

Figür 29. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(2-klorofenilkarbamoil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (+)-**8b** bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

Figür 30. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(2-klorofenilkarbamoil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (+)-**8b** bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

Figür 31. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(tosilkarbamoil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (+)-**8c** bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

Figür 32. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(tosilkarbamoil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (+)-**8c** bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

Figür 33. 2-((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)propan-2-ol (+)-**5a** bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

Figür 34. 2-((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)propan-2-ol (+)-**5a** bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

Figür 35. 3-((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)pentan-3-ol (+)-**5b** bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

Figür 36. 3-((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)pentan-3-ol (+)-**5b** bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

Figür 37. 1-((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)siklopentanol (+)-**5c** bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

Figür 38. 1-((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)siklopentanol (+)-**5c** bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

Figür 39. 1-((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)sikloheksanol (+)-**5d** bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

Figür 40. 1-((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)sikloheksanol (+)-**5d** bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

- Figür 41.** ((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (-)-7a bileşğinin ¹H-NMR spektrumu
- Figür 42.** ((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (-)-7a bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 43.** ((2*R*,3*S*)-3-((Dialilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (+)-7b bileşğinin ¹H-NMR spektrumu
- Figür 44.** ((2*R*,3*S*)-3-((Dialilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (+)-7b bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 45.** ((2*R*,3*S*)-3-((Dibenzilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (-)-7c bileşğinin ¹H-NMR spektrumu
- Figür 46.** ((2*R*,3*S*)-3-((Dibenzilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (-)-7c bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 47.** ((2*R*,3*S*)-3-(Pirolidin-1-ilmetil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (+)-7d bileşğinin ¹H-NMR spektrumu
- Figür 48.** ((2*R*,3*S*)-3-(Pirolidin-1-ilmetil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (+)-7d bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 49.** ((2*R*,3*S*)-3-(piperidin-1-ilmetil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (-)-7e bileşğinin ¹H-NMR spektrumu
- Figür 50.** ((2*R*,3*S*)-3-(piperidin-1-ilmetil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (-)-7e bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 51.** ((2*R*,3*S*)-3-(Morfolinometil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (-)-7f bileşğinin ¹H-NMR spektrumu
- Figür 52.** ((2*R*,3*S*)-3-(Morfolinometil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (-)-7f bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 53.** ((2*R*,3*S*)-3-((2-Aminofenilamino)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metanol (-)-9a bileşğinin ¹H-NMR spektrumu
- Figür 54.** ((2*R*,3*S*)-3-((2-Aminofenilamino)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metanol (-)-9a bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

- Figür 55.** ((2*R*,3*S*)-3-((Fenilamino)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metanol (+)-**9b** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Figür 56.** ((2*R*,3*S*)-3-((Fenilamino)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metanol (+)-**9b** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 57.** ((2*R*,3*S*)-3-((2-Klorofenilamino)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metanol (+)-**9c** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Figür 58.** ((2*R*,3*S*)-3-((2-Klorofenilamino)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metanol (+)-**9c** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 59.** *N*-(((2*S*,3*R*)-3-(Hidroksimetil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metil)-4-metilbensensulfonamid (-)-**9d** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Figür 60.** *N*-(((2*S*,3*R*)-3-(Hidroksimetil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metil)-4-metilbensensulfonamid (-)-**9d** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 61.** 3-Akriolil-1,3-okzazolidin-2-on bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Figür 62.** 3-Akriolil-1,3-okzazolidin-2-on bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 63.** β-hidroksimetilenkamfor'un ¹H-NMR spektrumu
- Figür 64.** 3-Amino-3-fenilakrilonitril' in ¹H-NMR spektrumu
- Figür 65.** 3-Amino-3-fenilakrilonitril' in ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 66.** 3-Amino-3-tiyofen-2-il akrilonitril' in ¹H-NMR spektrumu
- Figür 67.** 3-Amino-3-tiyofen-2-il akrilonitril' in ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 68.** 3-Amino-3-piridin-2-il akrilonitril' in ¹H-NMR spektrumu
- Figür 69.** 3-Amino-3-piridin-2-il akrilonitril' in ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 70.** 2-fenil substitue kiral piridin'in ¹H-NMR spektrumu
- Figür 71.** 2-fenil substitue kiral piridin'in ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 72.** 2-Tiyenil substitue kiral piridin'in ¹H-NMR spektrumu
- Figür 73.** 2-Tiyenil substitue kiral piridin'in ¹³C-NMR spektrumu
- Figür 74.** 2-Piridil substitue kiral piridin'in ¹H-NMR spektrumu
- Figür 75.** (1*S*,4*R*)-10-merkaptometil-7,7-dimetil-bisiklo[2,2,1]-heptan-2-on'un ¹H-NMR spektrumu
- Figür 76.** (1*S*,4*R*)-10-merkaptometil-7,7-dimetil-bisiklo[2,2,1]-heptan-2-on'un ¹³C-NMR spektrumu

Figür 77. (1*S*,4*R*)-7,7-Dimetil-1-metansülfanilmetil-bisiklo[2,2,1]-heptan-2-on ¹H-NMR spektrumu

Figür 78. (1*S*,4*R*)-7,7-Dimetil-1-metansülfanilmetil-bisiklo[2,2,1]-heptan-2-on ¹³C-NMR spektrumu

Figür 79. Kamfor temelli kiral piridin kükürt ligandın ¹H-NMR spektrumu

Figür 80. Kamfor temelli kiral piridin kükürt ligandın ¹³C-NMR spektrumu

Figür 81. Norbornene iskeletli 2,5-dimetoksitetrahydrofuran'ın ¹H-NMR spektrumu

Figür 82. Norbornene iskeletli 2,5-dimetoksitetrahydrofuran'ın ¹³C-NMR spektrumu

ÖNSÖZ

Tamamlanan bu projede, 14 adet özgün norbornen ve norbornan omurga sistemine sahip kiral 1,4-aminoalkol ligand başarıyla sentezlenmiştir. Elde edilen kiral ligandların, katalitik asimetrik tepkimelerdeki aktiflikleri Mukaiyama aldol katılma, boron indirgeme, Diels-Alder katılma ve dietilçinko katılma tepkimelerinde test edilerek bulunmuştur. Tüm kiral ligandlar özellikle asimetrik dietilçinko katılma tepkimelerinde çok yüksek enantiyomerik seçicilik göstermiştir. Projenin bir diğer kısmında, kiral özelliği kamfor bileşiğinden kaynaklanan kamfor omurgalı N/S ve N/N tipi çift dişli kiral ligandların sentezleri başarılmıştır. Proje Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Son yıllarda, özellikle ilaç endüstrisinde kiral aktif madde sentezleri çok önemli bir yer tutmaktadır. Asimetrik sentez ana başlığı altında toplanan bu alanda, temelde iki yaklaşım uygulanmaktadır. Bunlardan ilki; kiral ligand moleküllerinin sentezleri ve bunların asimetrik sentezlerde uygun katalizör olup olmadığının test çalışmalarıdır. İkinci yaklaşımda ise, geliştirilen bu kiral ligandların katalizör olarak çeşitli doğal ürün, ilaç aktif maddesi ve biyoaktif bileşiklerin asimetrik sentezlerinde kullanılmasıdır. Bir sonraki aşaması ise; geliştirilen yöntemin endüstriye aktarılması şeklindedir.

Tamamlanan bu projede, çeşitli özgün kiral ligand moleküllerinin sentezleri ve sonrasında test tepkimeleri çalışılmıştır. Sentezlenen kiral ligand sistemleri, norbornen omurgalı 1,4-disubstitue aminoalkol içeren yapılardır. Bu sentez çalışmalarında seçilen başlangıç maddesi kolay bulunan ve siklopentadien ile maleik anhidrit Diels-Alder tepkimesinden oluşan bisiklik üründür. *Mezo*-özelliğe sahip bu sistem, kinkona alkaloidler kullanılarak desimetrize edilmiş, sonrasında çeşitli seçici kimyasal tepkimelerle hedeflenen yapılar sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm kiral ligandların, asimetrik sentezlerde aktif olup olmadıkları, standart asimetrik test tepkimeleri ile yapılmıştır (Mukaiyama aldol katılma, BH_3 indirgeme, Diels-Alder ve dietilçinko katılma tepkimeleri). Test çalışmaları sonucunda en yüksek asimetrik katalitik aktivite dietilçinko katılma tepkimelerinde gözlenmiştir. Ayrıca elde edilen tüm kiral bileşiklerin potansiyel biyoaktivite göstermesi de beklenmektedir.

Projenin diğer önemli kısmında ise, kolay temin edilebilen kamfor doğal bileşiği başlangıç maddesi olarak kullanılarak çeşitli çift dişli N/S ve N/N tipinde kiral ligand sentezleri başarılmıştır. Bu çalışmada, kamfor bileşiğine kaynaşmış olarak kendimizin geliştirdiği piridin halkası oluşturma yöntemi uygulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Asimetrik sentez, kiral ligand, kiral katalizör

Abstract:

In the recent years, synthesis of chiral compounds is particularly the major subject in drug industry. There are two basic approaches in the field mentioned as asymmetric synthesis. The first one consists of the synthesis of chiral compounds and the effectiveness control of them in the test reactions to decide whether they are feasible or not. In the second approach, the chiral ligands developed are used as catalyst in the asymmetric synthesis of natural compounds, medicines and bioactive compounds. Finally, the developed chiral catalyst system is applied in industry.

In this completed project, various types of chiral ligands were synthesized and their test reactions were done. The target chiral ligand systems consist of norbornene based 1,4-disubstituted aminoalcohols. The starting compound chosen is easily supplied and synthesized Diels-Alder adduct of cyclopentadiene and maleic anhydride. This adduct has *meso* property. Desymmetrization of *meso*-adduct by cinchona alkaloids followed by a series of selective reactions afforded the target compounds. Effectiveness of all synthesized chiral ligands was checked by various standard asymmetric test reactions, i.e. Mukaiyama aldol addition, BH_3 reduction, Diels-Alder and diethylzinc addition. As a result of test reactions, the best results were observed in the catalytic asymmetric diethylzinc addition reactions. It is expected that all chiral compounds may have potent biological activities.

The other part of the project involves the synthesis of chiral bidentate N/S and N/N type ligands by using camphor as a chiral pool. In this study, we applied the method developed in my group to construct the fused pyridine ring to camphor backbone.

Key words: Asymmetric synthesis, chiral ligand, chiral catalyst

1. Giriş

Kiral moleküllerin stereoizomer özelliklerinin bulunması, Organik Kimya ve bağlantılı bilim dallarının gelişiminde yeni bir dönemin başlangıcı olmuştur. Bu tarz izomer özellik, bilindiği gibi moleküllerde sadece atom yada grupların uzaydaki farklı konumlarından kaynaklanmaktadır. Bir başka ifadeyle, kiral özellik tüm bu bilim alanlarına üçüncü boyutu kazandırmıştır. Asimetrik moleküllerin stereoizomer özellikleri üzerinde yapılan araştırmalar 1960'lı yıllara kadar sadece temel araştırma alanı olarak görülmüş, uygulamaya yönelik belirgin bir düşünce oluşmamıştır. Dünyayı sarsan bir felaket, bu konunun insanlık için ne kadar önemli bir alan olduğunu ortaya koymuştur. 1960'lı yılların başında Avrupa'da hamile bayanlar tarafından kullanılan ve mide bulantısını önlemeye yaradığı düşünülen **Thalidomide** aktif bileşiğini içeren bir ilaç, çok sayıda özürlü bebek doğumlarına sebep olmuştur. Nedenler araştırılırken ortaya son derece ilginç bir sonuç çıkmıştır. **Thalidomide**¹ aktif bileşiğinin iki stereoizomerinin olduğu bilinmekte, ancak ilaç üretim aşamasında bu göz ardı edilmekte ve ilaç rasemik karışım olarak tüketime sunulmaktaydı. Aktif bileşiğin bir stereoizomeri gerçekten tedaviye yanıt verirken, diğer stereoizomeri ise bebeklerde çeşitli kol ve bacak gibi uzuv kayıplarına sebep olmaktadır. Bu olay, ilaç endüstrisinde bir dönüm noktası olmuş ve bu andan itibaren, üretilen tüm kiral aktif bileşik içeren ilaçlar tek izomer olarak sentezlenmekte ve tüketime sunulmaktadır. Bu önemli ihtiyaç peşisıra, kimya alanında **asimetrik sentez** çalışmalarının çok hızlı bir şekilde ilerlemesine sebep olmuştur. Tüm dünyada tüketilen ilaçların yaklaşık % 80 lik oranı kiral moleküller içermektedir.² Başağrısından çağın illeti kanser tedavisine kadar kullanılan tüm ilaçlarda, çoğunlukla kiral özelliğe sahip aktif maddeler bulunmaktadır. Doğada bulunabilen ve ilaç kimyasında kullanılan tüm bu aktif bileşiklerin eldesinde, doğal kaynaklardan temin yöntemine alternatif olarak, sentetik yollarla elde edilmeleri gerekliliği bulunmaktadır. Aksi takdirde, doğada geriye dönüşü mümkün olmayan bir tahribat yapılabilmektedir. Yukarıda belirtilen tüm bu gelişmeler ve yaklaşımlar, asimetrik sentez alanının büyük bir hızla gelişmesine neden olmuştur. Bu alanda yaptıkları çalışmalarla çok önemli gelişmeler kaydeden bilim adamlarından E. J. Corey (1990),³ B. Sharpless⁴ ve R. Y. Noyori⁵ (birlikte 2001 yılında) Nobel Kimya ödülünü almışlardır. Her üç bilim adamıda asimetrik sentez alanında çok önemli yer tutan **kiral katalizörler** yardımı ile yaptıkları çok sayıda sentetik çalışma ile tanınmaktadırlar. Bu çalışmalara belirgin bir örnek vermek gerekirse; R. Y. Noyori tarafından sentezi ve ön uygulama çalışmaları yapılan (*R*)- ve

(S)-**BINAP** kiral katalizör sistemleri, şuan Japonya da ilaç endüstrisinde kullanılmakta ve yaklaşık 100 mg olarak kullanılan bu katalizör sistemi ile ton mertebesinde asimetrik sentez başarılmaktadır.⁵ Bir diğer örnek ise, B. Sharpless tarafından geliştirilen asimetrik yükseltgenme tepkimesidir. Bu tepkimede kullanılan kiral katalizör sistemi doğada çok bol bulunan tartarik asit ve bu yapının türevleridir. Bu çalışmada, çok sayıda doğal ürün total sentezinde yaygın kullanım alanına sahiptir.⁴ Geliştirilen herbir yeni kiral katalizör sistemi, asimetrik sentez alanına önemli katkılar sağlamaktadır. Bu alanda ülkemizde yapılan çalışmalara baktığımızda ise, durum çok içaçıcı görünmemektedir. Sınırlı sayıda araştırma grupları bu alanda faaliyet göstermekte ve maalesef kullanılan kiral katalizörler ise genellikle daha önce başka yurt dışı gruplar tarafından yapılan sistemleri içermektedir. Bu noktada önemli bir durum tespitinde bulunmakta fayda olduğu kanaatindeyim. Bu alanda yapılan çalışmalara ivme kazandırılması gerekliliği açıkça görülmektedir. Yeni kiral katalizör sistemlerinin geliştirilmesi elzemdir. Geliştirilecek olan bu sistemlerin, ülke endüstrisinde kullanılabilir olması, “kendi teknolojimizi geliştirmemiz gereklidir” söylemine çok uygun düşmektedir.

Kiral katalizör sistemleri geliştirilirken uyulması gereken kurallar şu şekilde özetlenebilir;

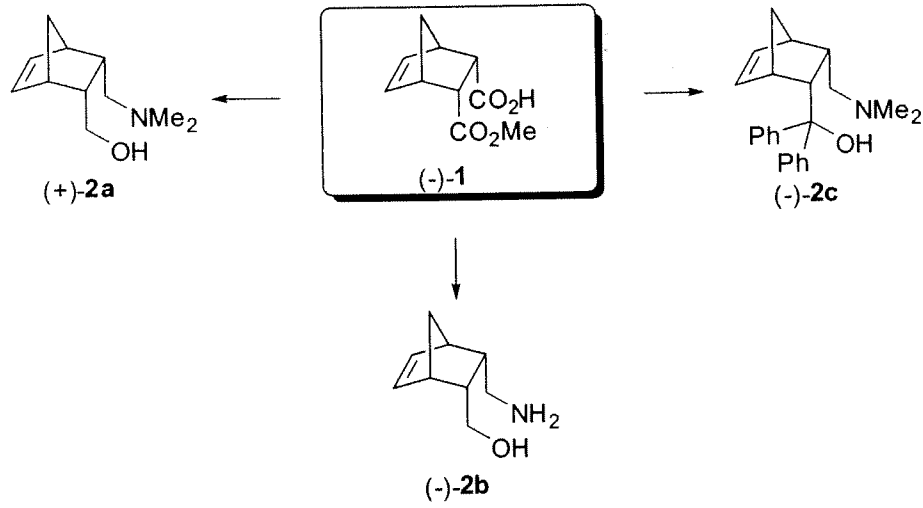
- i. başlangıç maddelerinin kolay temin edilebilirliği
- ii. ucuz olma özelliği

Yukarıda önemini açıklamaya çalıştığım kiral katalizör geliştirilmesi ve geliştirilen bu katalizörlerin asimetrik sentezlerde kullanılarak etkinliğinin tespiti çalışması, önerilen bu projenin ana fikrini oluşturmaktadır. 1990 yılından bu yana, bu alanda çeşitli çalışmalar yapmış ve zaman içerisinde çalışma grubunu oluşturmuş bulunmaktayım. Tamamlanan projede, tamamen özgün **Norbornen** tipi gerilimli bisiklik omurgaya sahip çeşitli kiral 1,4-aminoalkol tipi katalizörlerin eldesi ve bunların etkinliğinin bazı model asimetrik sentez alanlarında (asimetrik indirgenme, Mukaiyama-aldol, organoçinko katılması ve Diels-Alder tepkimesi) kullanılması tamamlanmıştır. Yukarıda bahsedilen kiral omurga sistemlerinin başlangıç maddelerinin kolay temin edilebilmesi ve ucuz olma özellikleri, bu alandaki belirgin kriterleri tamamıyla kapsamaktadır. Bu omurga sistemleri üzerinde, aktif tepkime bölgeleri olarak çeşitli 1,4-aminoalkol fonksiyonel gruplarının yerleştirilmesi, projemizin temel amacını oluşturmaktadır. Ayrıca sentezlerini tamamladığımız kiral katalizör sistemlerin yüksek olasılıkla önemli biyolojik aktivitelere sahip olabileceğide düşünülmektedir.

2. Genel Bilgiler

2.1 Norbornen temelli kiral amino alkoller

Aminoalkoller asimetric sentez alanında kiral ligand⁶ ve kiral yardımcı bileşikler⁷ olarak geniş bir kullanım alanına sahiptirler. Yapılarında buldukları heteroatomlar nedeniyle, geçiş metallere yada akiral başlangıç bileşiklerine bağlanma özelliğine sahiptirler. Bu bileşikler organik sentezlerde ayrıcalıklı bir yer tutan asimetric C-C bağ oluşum tepkimelerinde çok önemli rol oynar. Bu tepkimelere örnek olarak kiral aminoalkollerin katalizörlüğünde gerçekleştirilen aldehitlere dietilçinko katılma tepkimeleri verilebilir. Bu alandaki ilk çalışma Oguni ve Omi tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, (S)-leusinol kiral katalizör olarak kullanılarak dietilçinkonun aldehitlere katılma tepkimeleri incelenmiştir.⁸ Bu çalışmayı daha sonra Noyori'nin DAIB ile yaptığı tepkime takip etmiş ve bu alana dikkat çekilmesini sağlamıştır.⁹ Bu alanda yaygın olarak kullanılan kiral 1,2-aminoalkoller ile yüksek katalitik aktivitede başarılı enantiyoseçici alkilasyon tepkimeleri yapılmaktadır.¹⁰ Bununla beraber, literatürde çok sınırlı sayıda yüksek katalitik aktivite gösteren 1,4-aminoalkol örneği mevcuttur.¹¹ Literatürde mevcut olan 1,4-aminoalkollerin büyük çoğunluğu doğada bulunan çeşitli kiral monoterpen bileşiklerinden türetilmiştir. Bunlara örnek olarak, pulegon,¹² kamfor,¹³ fenkon,¹⁴ ve limonen¹⁵ gösterilebilir. Bu yapılardan türetilen kiral ligandlar bu alanda başarılı bir şekilde katalizör olarak kullanılmıştır. Ancak, kullanım alanları oldukça sınırlıdır. Bunun nedeni ise, bu tip kiral ligandların elde edildiği doğal bileşiklerin sadece tek bir enantiyomer halinde bulunmalarıdır. Gerektiğinde istenilen diğer enantiyomerin sentezi bu koşullarda mümkün olamamaktadır. Projemizin başlangıcını teşkil eden ve yakın geçmişte yaptığımız çalışmada gerilimli norbornen iskeletine sahip yeni kiral 1,4-aminoalkollerini yüksek kimyasal verim ve enantiyomer zenginlikte elde etmeyi başarmış bulunmaktayız (Figür 1).¹⁶ Bu çalışmada, siklopentadien ve maleik anhidrit'in Diels-Alder tepkimesi ile elde edilen mezo-anhidrit bileşiğinin desimetrisasyonu, kinkona alkaloid olarak sınıflandırılan **kinin** yada **kinidin** doğal ürünlerinin yardımı ile başarılmıştır.¹⁷ Elde edilen hemiester bileşiğinin enantiyomer zenginliğinin belirlenmesi için, bileşiğinin polaritesinin kontrol edilebilmesi ve ayrıca UV aktif özelliğe kavuşabilmesi amacıyla DCC yardımıyla 4-bromofenol ile esterleştirme tepkimesi yapılmıştır. Elde edilen kiral diester yapının enantiyomer zenginliği, kiral kolon içeren HPLC ile yapılmış ve %98 ee değeri elde edilmiştir. İlk çalışmada kullanılan kiral hemiester bileşik (-)-1, projemizde yine başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır ve bu nedenle bileşiğinin sentez yöntemi, yapı aydınlatmaları **Yöntem** kısmında detaylı olarak verilmektedir.

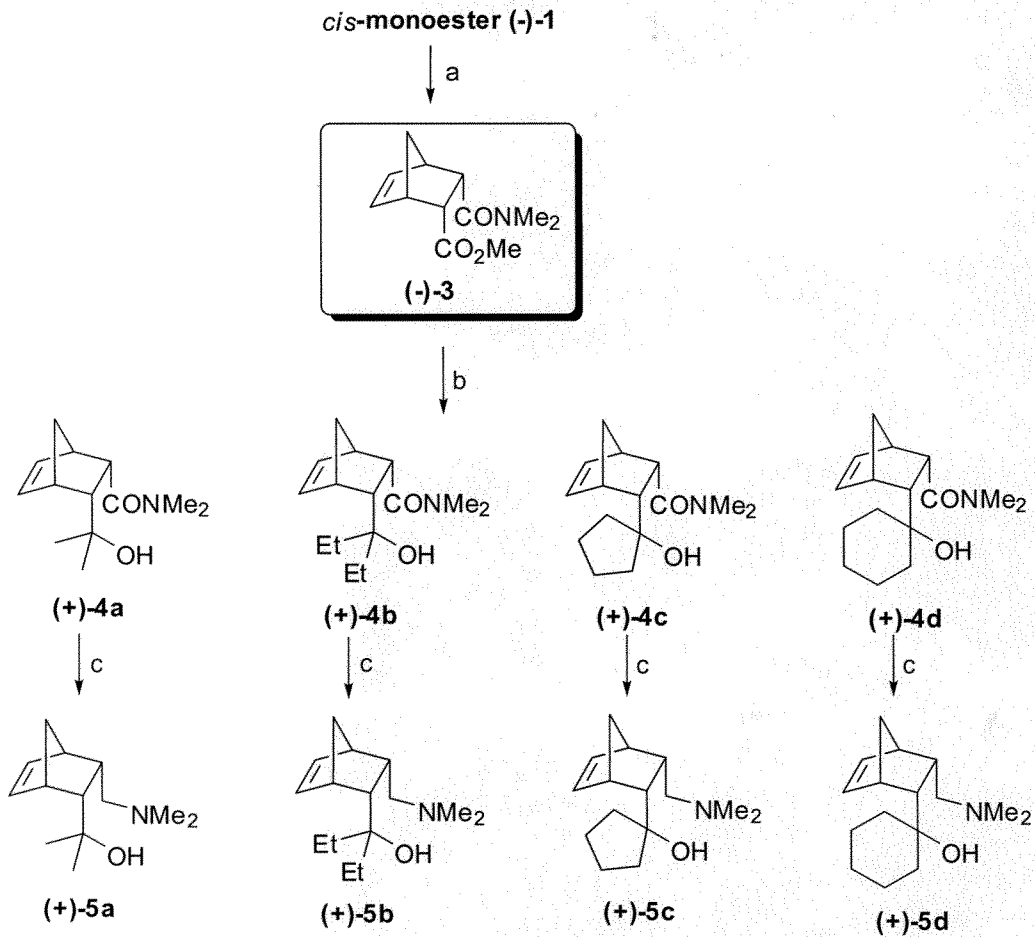


Figür 1. 1,4-Aminoalkollerin sentezi

Önceki çalışmamızda elde ettiğimiz (+)-2a, (-)-2b ve (-)-2c kiral ligandlarının aktiflikleri, model olarak kullanılan benzaldehite dietilçinko katılma tepkimesinde test edilmiş ve en yüksek ee değeri (+)-2a bileşiği ile %88 olarak elde edilmiştir.

Yukarıda bahsedilen bu çalışmamıza bağlantılı olarak, projemizde yeni 1,4-aminoalkollerin sentezi hedeflenmiştir. Amacımız, 1,4-aminoalkollerin kiral katalitik etkilerinin artırılması ve bu etkiye neden olan yapısal özelliklerin tespit edilmesidir. Bu amaçla, hidroksi grubunun bağlı olduğu metilen karbonuna ve azotun üzerine çeşitli substituentlerin takılması planlanmıştır. Hedef 1,4-aminoalkollerin ana yapısal özellikleri olarak; hidroksi grubunun bağlı olduğu metilen karbonunda bulunan çeşitli düz zincir ve halkalı substituentler ve *N,N*-dialkil, *N*-aryl ve heterohalkalı amin yapılar gösterilebilir. Projenin ikinci kısmı, elde edilen kiral ligandların katalitik aktivitelerinin test edilerek daha önce tarafımızdan yapılan ve Figür 1. de gösterilen kiral ligandlarla karşılaştırılmasını kapsamaktadır. Tüm bu çalışmalardan elde edilen veriler projenin sonuç kısmında detaylı olarak tartışılmaktadır.

Projenin en ağırlıklı kısmını oluşturan sentetik çalışmalar üç ana kısım olarak bilgilerinize sunulmaktadır. Yapı-kiral ligand aktivite ilişkisini aydınlatmak amacıyla projenin başlangıç kısmında, öncelikli olarak amin kısmı dimetil türevi olarak sentezlenip sabit tutulmuş ve hidroksi grubunun bağlı olduğu metilen karbonu üzerine çeşitli substituentler takılmıştır (Şema 1).

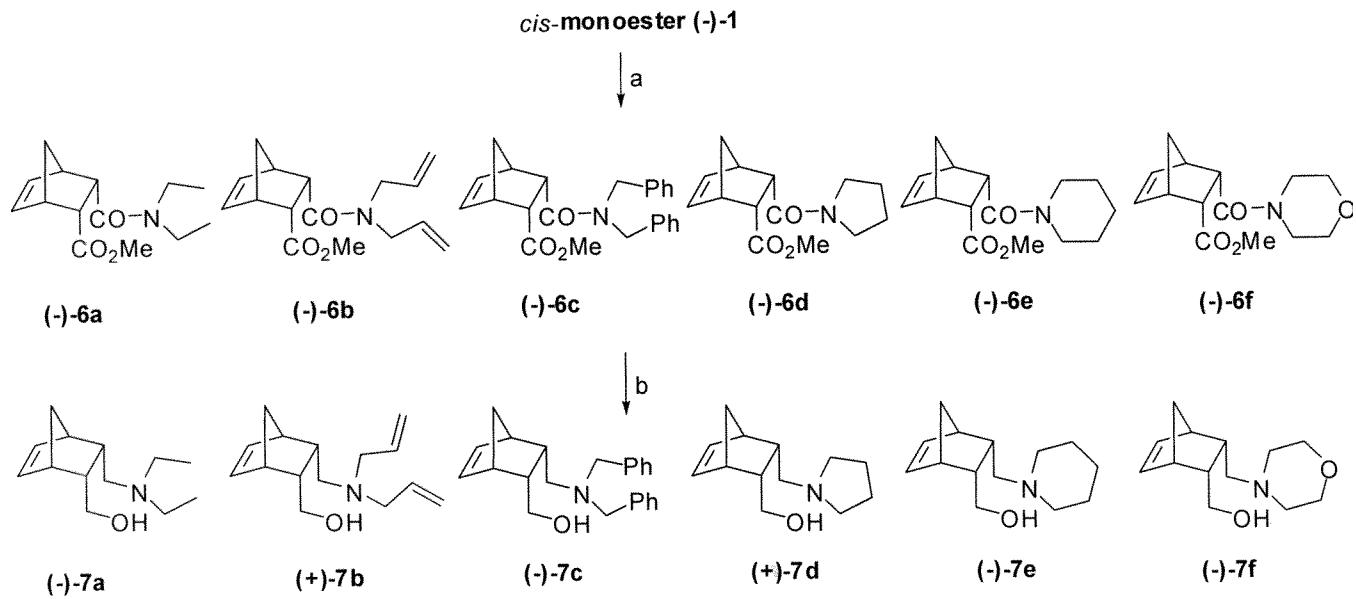


Şema 1. Reaktifler ve koşullar: (a) HMPTA, benzene, reflux; (b) (i) MeI, Mg, Et₂O for (+)-4a, (ii) EtI, Mg, Et₂O for (+)-4b, (iii) 1,4-dibromobütan, Mg, Et₂O for (+)-4c, (iv) 1,5-dibromopentan, Mg, Et₂O for (+)-4d, (v) 1M HCl, (+)-4a-d bileşiklerine ilave edilmiştir; (c) LiAlH₄, Et₂O, reflux.

Bu amaçla, *cis*-monoester (-)-1 heksametilfosforus triamid ile tepkimeye sokularak karboksilik asit fonksiyonel grubu %88 verimle *N,N*-dimetil amid türevi olan (-)-3 nolu bileşiğe dönüştürülmüştür. Bu bileşik dört adet yeni 1,4-aminoalkol türevinin sentezinde kullanılmıştır. Grignard metodu ile (-)-3 nolu bileşiğin ester fonksiyonu metil ve etilmagnezyum iyodür ile sırasıyla dimetil (+)-4a ve dietil (+)-4b türevlerine dönüştürülmüştür. Ester karbonu üzerinde beşli ve altılı halka oluşturulması için ise sırasıyla, 1,4-dibromobütan ve 1,5-dibromobütan magnezyum ile eter içinde tepkimeye sokularak (+)-4c ve (+)-4d bileşikleri elde edilmiştir. Hedeflenen 1,4-aminoalkol yapıları elde edebilmek için

son aşamada amid fonksiyonel grubu LiAlH₄ ile indirgenerek sonuç kiral amin bileşiklerine (+)-**5a-d** başarılı bir şekilde dönüştürülmüştür.

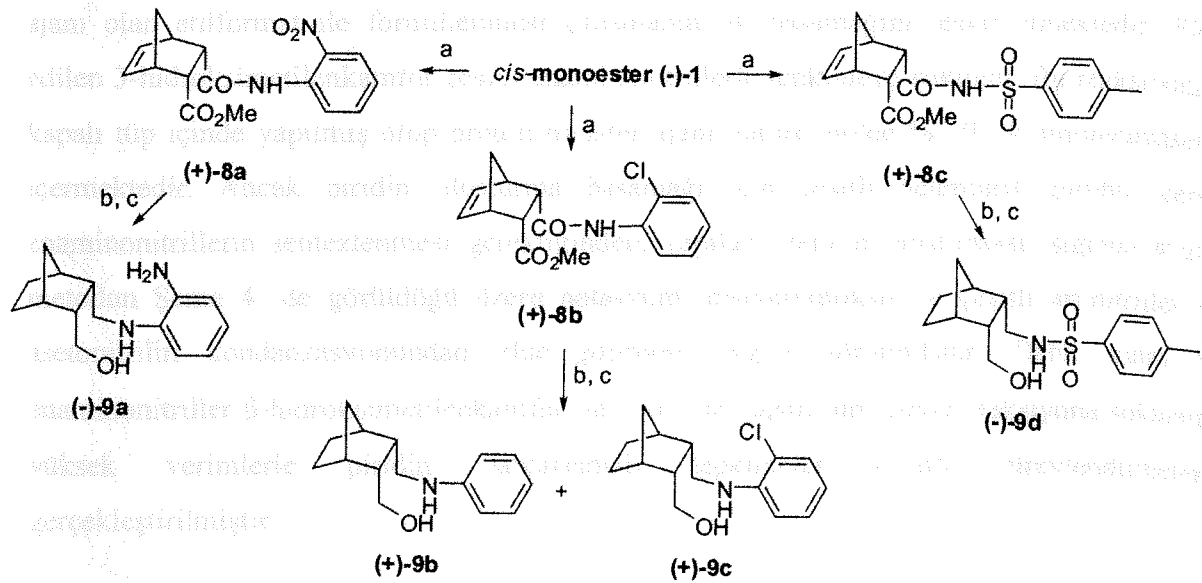
Sentetik çalışmaların ikinci aşamasını azot üzerinden fonksiyonlandırılmış yeni 1,4-aminoalkol türevlerinin sentez çalışmaları oluşturmaktadır. Bu sentez çalışmalarında yine *cis*-monoester (-)-**1** kiral başlangıç bileşiği olarak kullanılmıştır. Çalışmanın anahtar basamağını DCC kenetlenme metodu oluşturmaktadır. Bu metodla karboksilik asit grubu N,N-disubstitue açık zincir ve halkalı amid yapıları dönüştürülmektedir. Dietil, dialil ve dibenzil amin kullanılarak birinci grup amid yapıları (-)-**6a-c**, piperidin, piperidin ve morfolin kullanılarak ikinci grup amid yapıları (-)-**6d-f** sentezleri başarılıdır (Şema 2). Tüm amid bileşiklerin LiAlH₄ ile olan indirgenme tepkimeleri ise kiral 1,4-amino alkoller (-)-**7a**, (+)-**7b**, (-)-**7c**, (+)-**7d**, (-)-**7e** ve (-)-**7f** vermektedir.



Şema 2. Reaktifler ve koşullar: (a) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, sekonder açık zincir ve halkalı aminler; (b) LiAlH₄, Et₂O, reflux.

Sentetik çalışmanın son aşaması ise, *N*-aryl substitue kiral 1,4-aminoalkol ligandların sentezini kapsamaktadır. *cis*-Monoester (-)-**1** DCC metodu kullanılarak çeşitli *o*-, *m*- ve *p*-substitue anilin türevleri ile tepkimeye sokulmuş ve hedeflenen amid ester yapıları sentezlenmesine çalışılmıştır. Ancak, *m*- ve *p*-substitue anilin türevleri (*m*-nitroanilin, *p*-toluidin, *p*-kloroanilin ve anilin) istenilen ester amid yapıları vermemiş, bunun yerine *mezo*-imid tipi ürünler elde

edilmiştir. Kullanılanlar içinde, *o*-nitro ve *o*-kloro anilin bileşikleri istenilen ester amid tipi yapıları (+)-**8a** ve (+)-**8b** oluşturmuştur (Şema 3). Bu çalışmada kullanılan *o*-anisidin bileşiğide istenilen ester amid yapıyı vermemiştir. Anilin türevlerine ek olarak, *p*-toluensulfonamid yine DCC yöntemi kullanılarak tepkimeye sokulmuş ve karboksilik asit fonksiyonel grubu amide dönüştürülmüştür. LiAlH₄ indirgeme tepkimesi sonucu elde edilecek olan 1,4-aminoalkol bileşiklerindeki sekonder amin fonksiyonel grubu asimetric boron indirgeme tepkimeleri için aday ligand olma özelliğine sahiptir. Ancak bu tepkimelerde kullanılacak olan BH₃ reaktifinin norbornen halkasındaki çift bağa katılma vereceği düşünülerek, hidrojenasyon tepkimesi uygulanmış ve norbornen halkası norbornan halkasına indirgenmiştir. Bu tepkimeler sırasında, LiAlH₄ basamağında (+)-**8a** bileşiğindeki nitro grubu amin grubuna indirgenmiş, ayrıca klor içeren (+)-**8b** bileşiğide kloruz (+)-**9b** ve klorlu (+)-**9c** bileşiklerine 1:2 molar oranda dönüşmüştür. LiAlH₄ ile yapılan indirgeme basamağında oluşan ürünler izole edilmeden hidrojenasyon tepkimesine sokulmuştur.



Şema 3. Reaktifler ve koşullar: (a) DCC, DMAP, CH₂Cl₂; (i) *o*-nitroanilin (+)-**8a**, (ii) *o*-kloroanilin (+)-**8b**, (iii) *p*-toluensulfonamid (+)-**8c**; (b) LiAlH₄, Et₂O, reflux; (c) H₂, Pd/C, CH₂Cl₂.

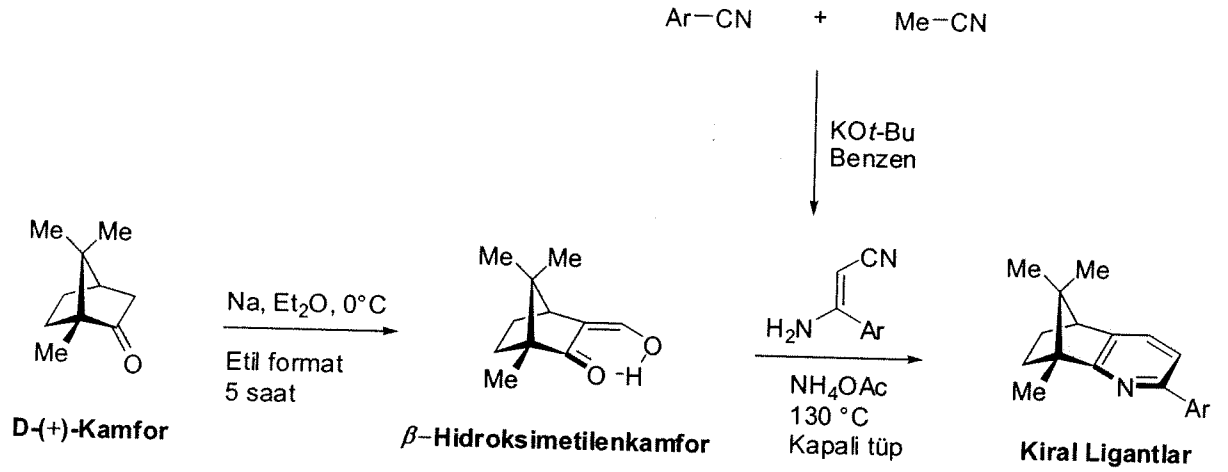
Tüm bu sentez çalışmaları sonucunda 14 adet yeni kiral 1,4-aminoalkol ligandı sentezlenmiştir. Tüm ligandlarda, karboksilik asit grubunun bağlı olduğu stereomerkezler için mutlak konfigürasyon (*S*), ester grubunun bağlı olduğu stereomerkezler için ise mutlak konfigürasyon (*R*) olarak tespit edilmiştir. Sentez aşamalarından görülebileceği gibi, *cis*-

monoester (-)-1 olarak adlandırılan başlangıç maddesinin karboksilik asit fonksiyonel grubu amin fonksiyonlarına dönüştürülürken, ester grubu ise alkol fonksiyonuna dönüştürülmüştür. *cis*-Monoester (+)-1 bileşiğinin mutlak konfigürasyonu literatürde bilinmektedir.^{17,18} Projede başlangıç maddesi olarak kullanılan *cis*-monoester (-)-1 aynı çözücü ve derişim ile ölçülerek mutlak konfigürasyon tespiti yapılmıştır. Uygulanan sentetik yollarda, omurga üzerinde bulunan stereomerkezlerin değişmesine sebep olabilecek bir yöntem bulunmadığından, tüm bileşikler için mutlak konfigürasyon belirlemesi bu yolla yapılmıştır.

Elde edilen ligandların, katalitik aktivite testleri için asimetrik Mukaiyama aldol, Diels-Alder, BH₃ indirgeme ve dietilçinko katılma tepkimeleri kullanılmıştır. Elde edilen veriler "Bulgular ve tartışma" kısmında bilgilerinize sunulmaktadır.

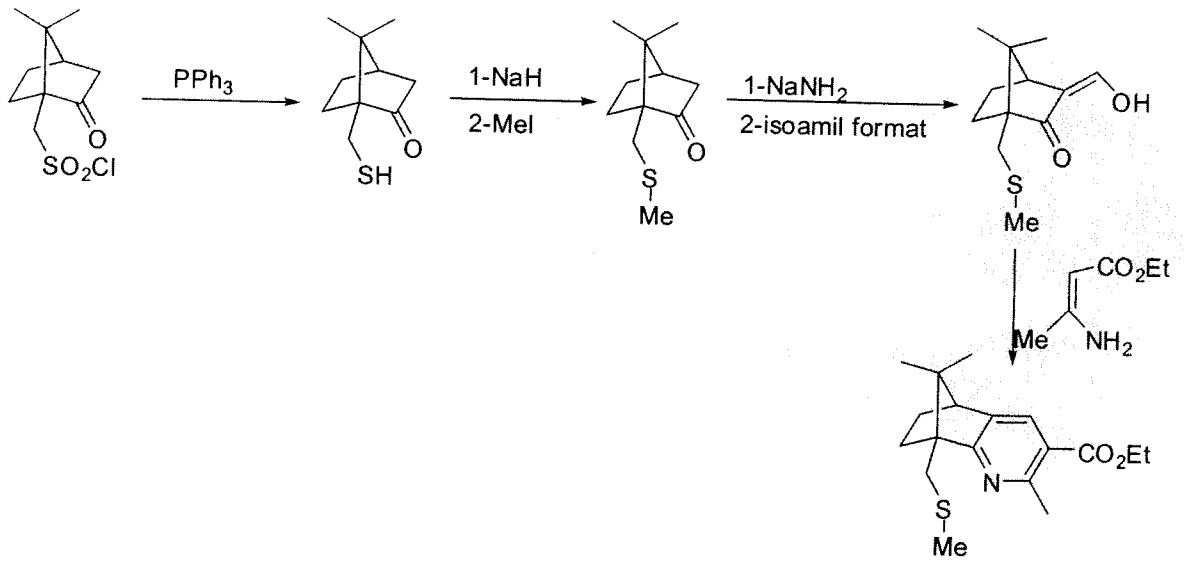
2.2 Kamfor omurgalı kiral ligandlar

Projenin bu kısmında, kolay bulunabilen ve oldukça ucuz bir doğal ürün olan D-(+)-Kamfor kiral havuz başlangıç maddesi olarak seçilmiştir. Önermiş olduğumuz sentetik planda (Şema 4), optikçe aktif kamforun sodyum ile enolatı oluşturulduktan sonra iyi bir formilleme ajanı olan etilformat ile formillenmesi çalışmanın ilk basamağını teşkil etmektedir. Elde edilen 3-hidroksimetilenkamfor çeşitli enaminonitrillerle tepkimeye sokuldu. Bu reaksiyonlar kapalı tüp içinde yapılmış olup proton transfer ajanı olarak molce % 20 lik amonyumasetat içermektedir. Ancak piridin oluşturma basamağı için çeşitli heteroaril gurubu içeren enaminonitrillerin sentezlenmesi gerektiğinden, yapılan literatür araştırması ışığında uygun metodun Şema 4' de görüldüğü üzere potasyum tersiyerbütoksit ile çeşitli arilnitriller ile asetonitrilin kondanzasyonundan elde edilmesi uygun görülmüştür. Daha sonra bu enaminonitriller β-hidroksimetilenkamfor ile 130 ° de kapalı tüp içinde reaksiyona sokularak yüksek verimlerle piridin halkalaşmalı tepkimeler çeşitli türevlendirmelerle gerçekleştirilmiştir.



Şema 4. Koşullar ve kullanılan reaktifler şemada ayrıntılı olarak verilmiştir.

Projenin bu kısımda yer alan yine kamfor omurgalı piridin ligandların sentezlerinde, ucuz ve kolay bulunabilen D-(+)-kamforsulfonyl klorür başlangıç maddesi olarak seçilmiştir. Uygulanan sentez stratejisinde öncelikle sulfonyl klorür grubu trifenilfosfin ile tiyol grubuna indirgenmiştir. Oluşturulan tiyol grubu metil iyodür ile tiyoeter yapıya dönüştürüldükten sonra, yukarıda uygulanan β-hidroksimetilen grubu oluşturulmuştur. Son basamakta enamin yapı ile istenilen piridin halkası başarıyla elde edilmiştir (Şema 5).

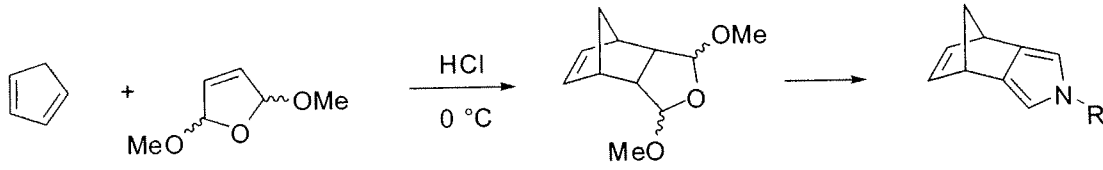


Şema 5.

Liganların sentez aşamasında karşılaşılan güçlükler ve elde edilen çeşitli bulgular aşağıdaki gereç ve yöntem kısmında değerlendirilmiştir.

2.2 Norbornen omurgalı kiral pirol ligandlar

Projenin son kısmını yeni kiral ligand sentezleri kapsamaktadır. Burada hedeflenen norbornen omurgalı kiral pirol ligand sentezlerinde kiral özelliğin sentez stratejisinde belirtildiği gibi çeşitli kiral aminoasit esterleri tarafından kazandırılması planlanmıştır. Pirol halkasının oluşturulması için öniskelet teşkil eden norbornene omurgalı 2,5-dimetoksitetrahydrofuran'ın sentezi iyi bilinen Diels-Alder siklokatalizasyonu yöntemi kullanılarak başarıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın ikinci basamağı pirol halkası oluşturma çalışmasıdır (Şema 6).



Şema 6.

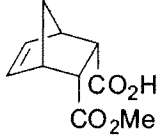
3. Gereç ve Yöntem

Elde edilen tüm bileşiklerin yapı aydınlatmalarında kullanılan cihazlar aşağıda verilmektedir; ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları CDCl_3 içerisinde çözülmüş ve Bruker Spectrospin Avance DPX 400 spektrometresinde alınmıştır. Kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden ve tetrametilsilan referansı kullanılarak verilmektedir. Infrared spektrumları için KBr peletleri hazırlanmış ve ölçümler Mattson 1000 FT-IR spektrofotometresinde yapılmıştır. Bazı bileşikler için kütle spektrumları Varian MAT 212 cihazında alınmıştır. Optik dönme değerleri 1 dm hücre içerisinde $20\text{ }^\circ\text{C}$ de Rudolph Research Analytical Autopol III polarimetre cihazında ölçülmüştür. HPLC ölçümlerinde ThermoFinnigan Spectra System cihazı kullanılmıştır. Kiral bileşiklerin enantiyomer zenginlikleri Chiralcel OD-H analitik kolonlarında (250x4.60 mm) hekzan/2-propil alkol çözücü sistemi kullanılarak belirlenmiştir. Kolon kromatografi çalışmalarında silica gel (60-mesh, Merck) dolgu sistemi kullanılmıştır. TLC kontrollerinde Merck 0.2-mm silica gel 60 F_{254} analitik alüminyum plakalar kullanılmıştır. Elementel analizler LECO 932-CHN cihazında alınmıştır.

Aşağıda bu projede elde edilen tüm bileşiklerin sentez yöntemleri ve yapı aydınlatmaları verilmektedir.

3.1 Norbornen omurgalı 1,4-aminoalkollerin sentezi ve çeşitli asimetrik tepkimelerde kiral ligand olarak test çalışmaları

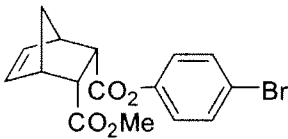
Meso-anhidritin metanol ile kiral açılımı:



Toluen:karbontetraklorür 1:1 karışımı (12.5 mL:12.5 mL) içindeki *meso*-anhidrit (0.85 g, 12 mmol) ve kinin (1.85 g, 13 mmol) üzerine -55 °C de argon altında metanol (0.63 mL, 36 mmol) damla damla ilave edilir. Bu sıcaklıktaki karışım 60 saat boyunca karıştırıldıktan sonra çözücüler uçurulup, 2M HCl ve EtOAc ile ekstraksiyon yapılır. Organik kısım MgSO₄ üzerinde kurutulup süzülükten sonra, saf ürün elde edilir.

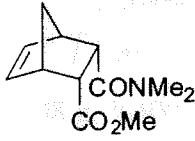
(0.8g, %92). Erime noktası 76-77 °C; [α]_D = +7.9 (c 4.8, CCl₄). ¹H-NMR : δ 6.26 (dd, J =2.96, 5.50 Hz, 1H) 6.16 (dd, J =2.94, 5.53 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.28 (dd, J =3.22, 10.14 Hz, 1H), 3.22 (dd, J =3.13, 10.15 Hz, 1H), 3.14 (brs, 1H), 3.11 (brs, 1H), 1.43 (dt, J =1.56, 8.67 Hz, 1H), 1.28 (d, J =8.69 Hz, 1H). ¹³C-NMR : δ 177.8, 173.1, 135.6, 134.4, 51.6, 48.8, 48.2, 47.9, 46.6, 46.1.

cis-Monoester (-)-1 bileşiğinin enantiyomer zenginliğinin belirlenmesi:



4-Bromofenol (0.088 g, 0.5 mmol) ve *cis*-monoester (-)-1 (0.1 g, 0.5 mmol) 0 °C'de argon altında 5 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözümlü üzerine DCC (0.105 g, 0.5 mmol) ve DMAP (0.016 g, 0.13 mmol) eklendikten sonra, oluşan karışım oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Daha sonra karışım filtre edilip, %5 HOAc, 1M NaOH ve son olarak doymuş tuzlu su çözeltisi ile yıkandı. Elde edilen organik faz MgSO₄ üzerinde kurutulup çözücüsü uçurulduktan sonra ürün elde edildi. Metil 4-bromofenil diesterin HPLC analizi (Kiral OD-H, oda sıcaklığında, n-hexane/2-propanol = % 92/8, 0.5 mL/min); %98 ee; ¹H-NMR: δ 7.37 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.71 Hz, 2H), 6.32 (dd, J =2.91, 5.39 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 2.92, 5.41 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 8.61, 1H); ¹³C-NMR ; δ 173, 171.2, 150.3, 135.9, 135.0, 132.7, 123.8, 119, 52.2, 49.1, 48.7, 48.5, 47.2, 46.6.

(2R,3S)-Metil 3-(dimetilkarbamoil)bisiklo[2.2.1] hept-5-en-2-karboksilat (-)-3



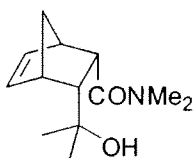
Geri akışlı ısıtma sistemi altında, benzen (5 mL) içinde çözülmüş olan *cis*-monoester (-)-1 (2.00 g, 10.2 mmol) üzerine HMPTA (hekzametilfosfor triamit) (1.85 mL, 5.1 mmol) damla damla eklenerek 2 saat boyunca ısıtıldı. Oluşan sarı çözelti oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra, NaHCO₃ ile yıkandı. Sulu faz diklorometan ile ekstre edildi. Organik fazlar toplanıp MgSO₄ üzerinde kurutulup sonrasında vakum altında çözücü uzaklaştırıldı. (2.01 g, %88). $[\alpha]_D^{20} = -39.1$ (*c* 2.03, CHCl₃); erime noktası 78-79 °C; IR (KBr): 2998, 1742, 1637 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 6.30 (dd, *J* = 3.03, 5.34 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 2.93, 5.39 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.35 (dd, *J* = 3.16, 9.91 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 3.48, 9.92 Hz, 1H), 3.12 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); ¹³C-NMR: δ 173.3, 172.4, 136.6, 133.9, 51.9, 49.2, 48.9, 47.3, 47.0, 46.9, 37.3, 36.0; HRMS hesaplanan C₁₂H₁₈NO₃ (M+H)⁺, 224.1287. Bulunan 224.1277.

Grignard tepkimelerinde uygulanan genel yöntem:

10 mL Kuru dietil eter içerisinde çözülmüş olan alkilhalojenür (yada alkildihalojenür) (7.7mmol), önceden hazırlanmış olan magnezyum parçacıklarının (10.2 mmol) üzerine damla damla ilave edildi ve geri akışlı sistemde ısıtıldı. Tüm alkilhalojenür (yada alkildihalojenür) ilavesi bittikten sonra karışımın ısıtılmasına 30 dakika boyunca devam edildi. Daha sonra 15 mL kuru dietil eter içinde çözülmüş olan (-)-3 nolu bileşik (2.6mmol) Grignard karışımının üzerine damla damla ilave edildi. Sonuçta oluşan karışım 3 saat boyunca ısıtıldı ve sonrasında karışım 0° C'ye soğutulmuş olarak üzerine 1mL 1M HCl, ve 10 mL doymuş NH₄Cl eklendi. Dietil eter yardımıyla yapılan ekstraksiyon sonrasında, organik fazlar toplanıp, MgSO₄ üzerinde kurutuldu. Daha sonra, çözücüsü uçurularak ürünler elde edildi. Ürünlerin saflaştırılmaları kolon kromatografisi yardımıyla yapılmıştır. Aşağıda herbir ürünün yapı aydınlatmaları verilmektedir.

(2*S*,3*R*)-3-(2-Hidroksipropan-2-il)-*N,N*-dimetilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid

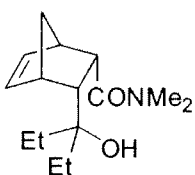
(+)-4a



(0.38 g, %40); Erime noktası 99-101 °C; $[\alpha]_D^{20} = +84.6$ (*c* 1.84, CHCl₃); ¹H NMR: δ 6.46 (dd, *J* = 2.90 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 2.90 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.45 (dd, *J* = 3.10, 9.30 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 2.96 (s, 4H), 2.36 (d, *J* = 9.34 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 8.10 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 8.05 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); ¹³C NMR: δ 175.9, 137.4, 130.4, 69.5, 58.4, 49.6, 47.1, 46.1, 43.8, 38.3, 36.6, 31.1, 30.9.

(2*S*,3*R*)-3-(3-Hidroksipentan-3-il)-*N,N*-dimetilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid

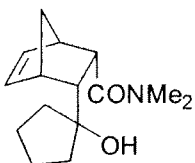
(+)-4b



(0.29 g, %34); Erime noktası 82-83 °C; $[\alpha]_D^{20} = +80.8$ (*c* 2.11, CHCl₃); ¹H NMR: δ 6.37 (dd, *J* = 3.10, 5.20 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 2.90, 5.30 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.36 (dd, *J* = 3.10, 9.30 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.80 (s, 4H), 2.38 (dd, *J* = 2.43, 9.30 Hz, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 2H), 1.32-1.16 (m, 2H), 0.78-0.72 (m, 6H); ¹³C NMR: δ 176.0, 137.5, 130.2, 73.5, 54.8, 49.5, 47.1, 45.5, 43.6, 38.3, 36.6, 30.8, 30.1, 8.3, 7.9.

(2*S*,3*R*)-3-(1-Hidroksisiklopentil)-*N,N*-dimetilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-

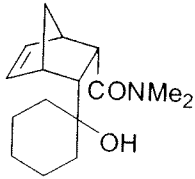
4c



(0.21 g, %40); Erime noktası 104-105 °C; $[\alpha]_D^{20} = +46.2$ (*c* 2.01, CHCl₃); ¹H NMR: δ 6.38 (dd, *J* = 3.60, 8.20 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 3.50, 5.20 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.38 (dd, *J* = 3.20, 9.40 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.87 (s, 4H), 2.31 (dd, *J* = 2.53, 9.40 Hz, 1H), 1.76-1.65 (m, 4H), 1.50-1.38 (m, 4H), 1.25 (d, *J* = 5.50 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.30 Hz, 1H); ¹³C

NMR: δ 175.0, 138.0, 129.9, 80.8, 58.3, 50.0, 47.1, 47.0, 44.3, 41.6, 41.2, 38.2, 36.4, 24.3, 24.1.

(2*S*,3*R*)-3-(1-Hidroksisikloheksil)-*N,N*-dimetilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-4d



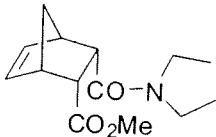
(0.28 g, %40) renksiz yağimsı; $[\alpha]_D^{20} = +52.4$ (*c* 2.00, CHCl₃); ¹H NMR: δ 6.44 (dd, *J* = 3.09, 5.30 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J* = 2.90, 5.20 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.34 (dd, *J* = 3.07, 9.18 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.02 (s, 1H), 2.88 (s, 4H), 2.31 (d, *J* = 9.28 Hz, 1H), 1.75-1.08 (m, 12H); ¹³C NMR: δ 176.0, 137.5, 130.2, 70.1, 57.9, 49.5, 47.0, 45.0, 43.5, 39.0, 38.8, 38.3, 36.6, 26.2, 22.2, 21.9.

DCC tepkimelerinde uygulanan genel yöntem:

Eşdeğer orandaki *cis*-monoester (-)-1 ve amin, 10 mL diklorometan içinde argon altında 0 °C de çözüldü. Daha sonra 1.1 eşdeğer disikloheksilkarbodiimid (DCC) ve 0.25 eşdeğer dimetilaminopiridin (DMAP) 0 °C de sırasıyla eklendi ve sonuç karışım 1 gece argon atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırıldı. Ortamda oluşan disikloheksilüre çökeleği filtre edilerek uzaklaştırıldı. Organik faz sırasıyla, 1 M HCl (2x50 mL), doymuş NaHCO₃ (2x50 mL), tuz çözeltisi (2x50 mL) ile yıkanıp, MgSO₄ üzerinde kurutulurken vakum altında çözücüsü uçuruldu. Elde edilen ürünler kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Aşağıda projede bu yöntem kullanılarak elde edilen herbir ürünün yapı aydınlatmaları verilmektedir.

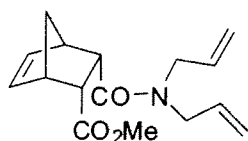
(2*R*,3*S*)-Metil 3-(dietilkarbamoyl)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-6a



(0.45 g, %35); Erime noktası 65-68 °C; $[\alpha]_D^{20} = -32.4$ (*c* 3.00, CHCl₃); ¹H NMR: δ 6.30 (dd, *J* = 3.03, 5.34 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 2H), 3.12 (d, *J* = 3.43 Hz, 1H), 3.10 (brs, 1H), 2.98 (brs, 1H), 1.45 (d, *J* = 8.43 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H),

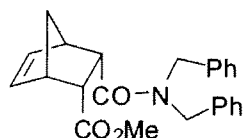
1.21 (t, $J=7.12$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J=7.07$ Hz, 3H); ^{13}C NMR: δ 173.0, 170.7, 135.2, 134.1, 51.2, 49.3, 48.6, 47.1, 46.3, 46.2, 41.5, 40.1, 14.5, 12.8.

(2*R*,3*S*)-Metil 3-(dialilkarbamoil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-6b



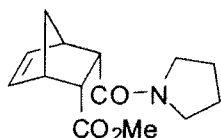
(0.91 g, %65) rensiz yağmsı; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43.9$ (c 2.03, CHCl_3); ^1H NMR: δ 6.27 (dd, $J=3.95, 14.80$ Hz, 2H), 5.87-5.69 (m, 2H), 5.24 (t, $J=4.45$ Hz, 2H), 5.11 (dd, $J=2.98, 14.8$ Hz, 2H), 4.05 (dd, $J=5.08, 15.0$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J=1.85$ Hz, 1H), 3.88 (dt, $J=2.14, 17.5$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J=6.47, 15.0$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (dd, $J=3.18, 9.99$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J=3.29, 9.97$ Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 1.43 (d, $J=8.43$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J=8.46$ Hz, 1H). ^{13}C NMR: δ 172.8, 171.9, 134.9, 134.3, 133.5, 133.2, 117.0, 116.5, 51.3, 49.3, 48.8, 48.6, 48.1, 47.1, 46.1, 20.8.

(2*R*,3*S*)-Metil 3-(dibenzilkarbamoil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-6c



(1.03 g, %54); Erime noktası 77-80 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.9$ (c 2.03 CHCl_3); ^1H NMR: δ 7.40-7.14 (m, 10H), 6.38 (dd, $J=5.18, 3.21$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J=5.25, 2.99$ Hz, 1H), 4.40-4.63 (m, 4H), 3.54 (s, 4H), 3.17 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 1.43 (d, $J=13.69$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J=8.34$ Hz, 1H). ^{13}C NMR: δ 173.0, 172.2, 137.6, 136.7, 135.3, 134.0, 129.0, 128.7, 128.4, 127.6, 127.3, 126.4, 51.3, 49.7, 49.4, 48.7, 48.4, 47.3, 46.2, 45.9.

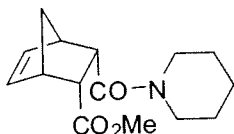
(2*R*,3*S*)-Metil 3-(pirolidin-1-karbonil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-6d



(0.50 g, %39); Erime noktası 51-52 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.6$ (c 0.10 MeOH); ^1H NMR: δ 6.32 (dd, $J=3.00, 5.41$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J=2.94, 5.42$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.42 (dt, $J=8.43, 16.68$ Hz, 4H), 3.33 (dd, $J=3.17, 10.00$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J=3.40, 10.00$ Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 1.93-1.91 (m, 2H), 1.84 (p, $J=6.73$ Hz, 2H), 1.44 (dd, $J=1.42, 8.47$ Hz, 1H),

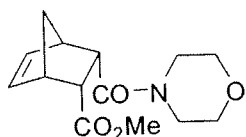
1.32 (d, $J = 8.43$ Hz, 1H); ^{13}C NMR: δ 172.8, 170.4, 135.5, 133.9, 51.4, 48.7, 48.5, 48.1, 46.3, 46.2, 45.7, 26.1, 24.2.

(2*R*,3*S*)-Metil 3-(piperidin-1-karbonil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-6e



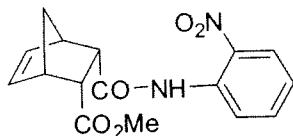
(1.18 g, %88); Erime noktası 77-78 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.95$ (c 2.00 MeOH); ^1H NMR: δ 6.21 (dd, $J = 3.02, 5.19$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 2.90, 5.27$ Hz, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.29 (dd, $J = 2.91, 9.78$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 3.12, 9.83$ Hz, 3H), 3.04 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 1.54-1.43 (m, 6H), 1.32 (d, $J = 7.92$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 1.21$ Hz, 1H); ^{13}C NMR: δ 172.9, 170.0, 135.8, 133.5, 51.3, 48.8, 48.3, 46.9, 46.8, 46.6, 42.7, 33.8, 26.3, 25.4, 25.0.

(2*R*,3*S*)-Metil 3-(morfolin-4-karbonil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-6f



(1.00 g, %74); Erime noktası 87-88 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.2$ (c 0.20 MeOH); ^1H NMR: δ 6.34 (dd, $J = 3.01, 5.36$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 2.92, 5.40$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 7.73$ Hz, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 14.35$ Hz, 2H), 3.34 (d, $J = 9.13$ Hz, 2H), 3.28 (dd, $J = 3.12, 9.84$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 3.47, 9.88$ Hz, 1H), 3.12 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 1.40 (d, $J = 8.53$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 8.50$ Hz, 1H); ^{13}C NMR: δ 172.2, 170.9, 136.3, 133.4, 66.8, 66.3, 51.5, 48.8, 48.4, 46.9, 46.8, 46.7, 45.8, 42.2.

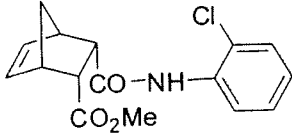
(2*R*,3*S*)-Metil 3-(2-nitrofenilkarbamoyl)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (+)-8a



(0.97 g, %60); Erime noktası 96-97 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.9$ (c 2.00, CHCl_3); ^1H NMR: δ 10.52 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 6.96$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.14$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 5.41, 2.90$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 5.37, 2.70$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.37 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.31 (brs, 1H), 3.20 (brs, 1H), 2.72 (t, $J = 2.34$ Hz, 1H), 1.80 (d,

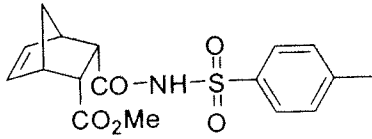
$J = 8.75$ Hz, 1H), 1.55 (dd, $J = 8.80, 1.45$ Hz, 1H); ^{13}C NMR: δ 173.5, 173.2, 137.5, 136.7, 136.1, 135.7, 134.8, 125.7, 123.2, 122.5, 52.1, 50.6, 49.3, 47.5, 47.0, 45.0.

(2R,3S)-Metil 3-(2-klorofenilkarbamoil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (+)-8b



(1.06 g, %68); Erime noktası 78-79 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +58.9$ (c 2.00, CHCl_3); ^1H NMR: δ 8.25 (d, $J = 8.06$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 7.90$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.00$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 7.80$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 2.90, 5.28$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 2.95, 5.32$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.18 (d, $J = 4.57$ Hz, 2H), 3.01 (brs, 1H), 2.64 (t, $J = 1.63$ Hz, 1H), 1.70 (d, $J = 7.95$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 8.05$ Hz, 1H); ^{13}C NMR: δ 174.0, 172.4, 137.7, 135.9, 135.0, 133.2, 127.6, 124.5, 122.8, 121.7, 49.8, 49.8, 48.9, 47.7, 47.5, 46.2.

(2R,3S)-Metil 3-(tosilkarbamoil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (+)-8c



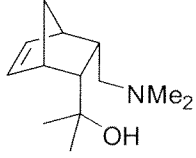
(1.46 g, %82); Erime noktası 76 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16.7$ (c 2.00, CHCl_3); ^1H NMR: δ 7.88 (d, $J = 8.28$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.15$ Hz, 2H), 6.12 (dd, $J = 3.20, 5.42$ Hz, 1H), 6.01 (dd, $J = 3.17, 5.48$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.14 (brs, 1H), 3.10 (t, $J = 4.26$ Hz, 1H), 2.98 (brs, 1H), 2.38 (d, $J = 4.82$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.50 (dd, $J = 8.95, 17.40$ Hz, 1H), 1.33 (dd, $J = 8.62, 16.85$ Hz, 1H); ^{13}C NMR: δ 174.3, 171.8, 144.8, 137.5, 136.0, 135.7, 129.5, 128.3, 52.3, 49.2, 48.5, 47.3, 46.2, 44.9, 33.8.

LiAlH_4 Tepkimelerinde uygulanan genel yöntem:

Geri akışlı ısıtma altındaki 10mL kuru THF içerisinde hazırlanmış olan LiAlH_4 (3.0 mmol) karışımına, 5mL kuru THF de çözülmüş olan amid yada amidester (0.6mmol) eklendikten sonra, karışım 5-6 saat boyunca ısıtılır. Tepkime ince tabaka kromatografisi (TLC) ile takip edilir. Tepkime sonunda karışım soğutulur ve dikkatli bir şekilde hidroliz edilir. Oluşan beyaz çökelek filtre edilip THF ile yıkanır. Çözücü vakum altında uçurulur ve EtOAc kullanılarak kolon kromatografi yöntemiyle ürünler saflaştırılır.

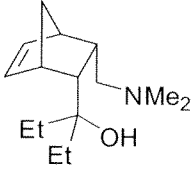
Aşağıda projede bu yöntem kullanılarak elde edilen her bir ürünün yapı aydınlatmaları verilmektedir.

2-((2R,3S)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)propan-2-ol (+)-5a



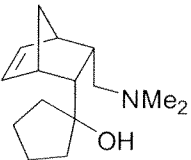
(0.14 g, %30) renksiz yağimsı; $[\alpha]_D^{20} = +17.4$ (*c* 1.37, CHCl₃); IR (KBr): 3445, 2968, 1729 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 6.12 (dd, *J* = 2.90, 5.70 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J* = 2.90, 5.30 Hz, 1H), 2.71 (brs, 1H), 2.63 (brs, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.35 (dd, *J* = 2.70, 5.30 Hz, 1H), 2.16 (s, 6H), 2.09 (s, 1H), 2.02 (dd, *J* = 2.90, 12.70 Hz, 1H), 1.37 (q, *J* = 6.20 Hz, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ¹³C NMR: δ 135.6, 133.0, 70.3, 60.0, 54.5, 50.3, 46.7, 45.7, 43.8, 40.7, 31.9, 27.2. Anal. hesaplanan C₁₃H₂₃NO: C, 74.59; H, 11.07; N, 6.69. Bulunan: C, 74.27; H, 10.82; N, 6.53.

3-((2R,3S)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)pentan-3-ol (+)-5b



(0.10 g, %35) renksiz yağimsı; $[\alpha]_D^{20} = +17.35$ (*c* 1.30, CHCl₃); IR (KBr): 3409, 2965, 1725 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 6.30 (dd, *J* = 3.20, 5.30 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 3.00, 5.30 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.54–3.51 (m, 1H), 3.35 (dd, *J* = 3.20, 9.80 Hz, 1H), 3.12 (brs, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.43–2.37 (m, 1H), 1.59–1.48 (m, 2H), 1.40–1.18 (m, 4H), 0.89 (t, *J* = 7.40 Hz, 6H); ¹³C NMR: δ 136.6, 134.4, 74.6, 61.0, 51.0, 50.9, 47.2, 45.8, 44.5, 41.0, 31.8, 31.6, 30.8, 7.9, 7.7. Anal. hesaplanan C₁₅H₂₇NO: C, 75.90; H, 11.46; N, 5.90. Bulunan: C, 75.67; H, 11.12; N, 5.53.

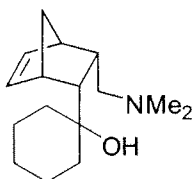
1-((2R,3S)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)siklopentanol (+)-5c



(0.11 g, %54) renksiz yağimsı; $[\alpha]_D^{20} = +11.1$ (*c* 2.56, CHCl₃); IR (KBr): 3409, 2960, 1464, 1074 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 6.10 (q, *J* = 2.91, 5.53 Hz, 1H), 5.99 (q, *J* = 2.86, 5.53 Hz, 1H), 2.73

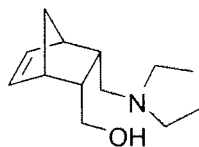
(brs, 1H), 2.64 (d, $J = 3.40$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J = 2.55$ Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.30 (t, $J = 12.43$ Hz, 1H), 2.15 (brs, 7H), 1.95 (dd, $J = 2.40, 12.40$ Hz, 1H), 1.80-1.40 (m, 8H), 1.35 (d, $J = 7.96$ Hz, 2H); ^{13}C NMR: δ 135.6, 133.0, 70.3, 60.0, 54.5, 50.3, 46.7, 45.7, 43.8, 40.7, 31.9, 27.2. Anal. Hesaplanan $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}$: C, 76.55; H, 10.71; N, 5.95. Bulunan: C, 76.67; H, 10.71; N, 5.64.

1-((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)sikloheksanol (+)-5d



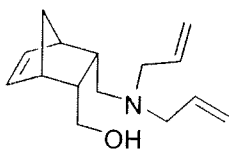
(0.14 g, %52); Erime noktası 67-68°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.7$ (c 2.16, CHCl_3), IR (KBr): 3506, 2954, 1556, 1094 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ 6.15 (q, $J = 3.08, 5.70$ Hz, 1H), 5.95 (q, $J = 2.70, 5.70$ Hz, 1H), 2.75 (brs, 1H), 2.62- 2.55 (m, 2H), 2.39 (t, $J = 12.83$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 2.84, 2.42$ Hz, 1H), 2.15 (brs, 6H), 2.12 (s, 1H), 1.99 (dd, $J = 2.84, 2.39$ Hz, 1H), 1.79-1.16 (m, 6H), 1.12 (dd, $J = 3.93, 3.95$ Hz, 2H), 1.07- 0.95 (m, 4H); ^{13}C NMR: δ 136.7, 133.9, 71.9, 61.5, 57.2, 51.3, 47.6, 46.0, 44.6, 41.8, 39.9, 36.1, 26.1, 22.0, 21.4. Anal. Hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}$: C, 77.06; H, 10.91; N, 5.62. Bulunan: C, 76.81; H, 10.95; N, 5.67.

((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (-)-7a



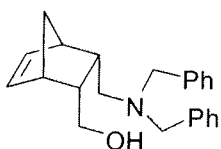
(0.36 g, %95) renksiz yağimsı; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.4$ (c 1.80, CHCl_3); IR (KBr): 3412, 2968, 1645 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ 6.06 (s, 2H), 3.47 (d, $J = 11.30$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J = 11.25$ Hz, 1H), 2.74-2.67 (m, 4H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.32 (d, $J = 7.50$ Hz, 2H), 1.40 (s, 2H), 1.02 (t, $J = 7.14$ Hz, 6H); ^{13}C NMR: δ 135.1, 134.0, 62.8, 54.2, 50.0, 47.7, 47.0, 46.4, 46.3, 39.4, 10.4. Anal. Hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}$: C, 74.59; H, 11.07; N, 6.69. Bulunan: C, 73.93; H, 10.85; N, 6.48.

((2R,3S)-3-((Dialilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (+)-7b



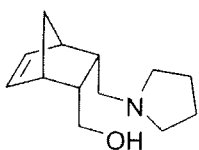
(0.58 g, %75) renksiz yağimsı; $[\alpha]_D^{20} = +15.7$ (*c* 1.00, CHCl₃); IR (KBr): 3458, 2962, 1642cm⁻¹; ¹H NMR: δ 6.04 (dd, *J* = 2.65, 5.52 Hz, 2H), 5.89-5.79 (m, 2H), 5.19 (d, *J* = 8.18 Hz, 2H), 5.16 (d, *J* = 8.18 Hz, 2H), 3.48 (dd, *J* = 2.95, 11.65 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 5.47 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 5.46 Hz, 1H), 3.17 (t, *J* = 11.40 Hz, 1H), 2.87 (q, *J* = 8.03 Hz, 2H), 2.75 (brs, 1H), 2.69 (brs, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 1H), 2.40 (t, *J* = 12.60 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 2.94, 12.78 Hz, 1H), 1.40 (dd, *J* = 1.58, 8.32 Hz, 2H); ¹³C NMR: δ 135.4, 134.4, 133.7, 118.8, 62.9, 56.6, 54.4, 50.0, 47.7, 47.0, 46.3, 39.3. Anal. Hesaplanan C₁₅H₂₃NO: C, 77.21; H, 9.93; N, 6.00. Bulunan: C, 76.56; H, 10.13; N, 6.16.

((2R,3S)-3-((Dibenzilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (-)-7c



(0.66 g, %72); Erime noktası 92 °C; $[\alpha]_D^{20} = -33.0$ (*c* 2.00 CHCl₃); IR (KBr): 3230, 2965, 1599, 1451cm⁻¹; ¹H NMR: δ 7.34-7.24 (m, 10H), 6.52 (brs, 1H), 6.02 (dd, *J* = 7.00, 9.94 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.39 (d, *J* = 11.58 Hz, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.86 (t, *J* = 11.42 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.53-2.44 (m, 3H), 2.24 (dd, *J* = 2.84, 13.1 Hz, 2H), 1.36 (s, 2H); ¹³C NMR: δ 136.9, 135.4, 134.3, 129.8, 128.4, 127.4, 62.7, 58.5, 55.6, 49.9, 47.9, 46.9, 46.4, 39.3. Anal. Hesaplanan C₂₃H₂₇NO: C, 82.84; H, 8.16; N, 4.20. Bulunan: C, 82.20; H, 8.46; N, 4.45.

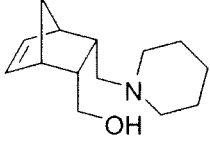
((2R,3S)-3-(Pirolidin-1-ilmetil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (+)-7d



(0.39 g, %95); Erime noktası 65-66 °C; $[\alpha]_D^{20} = +1.6$ (*c* 2.00 MeOH); ¹H NMR: δ 6.05 (s, 2H), 3.50 (t, *J* = 6.87 Hz, 1H), 3.22 (t, *J* = 11.25 Hz, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.65-2.44 (m, 7H), 2.20 (d, *J* = 12.54 Hz, 1H), 1.76 (brs, 4H), 1.40 (s, 2H); ¹³C NMR: δ 135.4, 134.3, 63.0, 56.8,

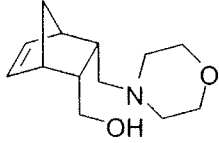
53.8, 49.9, 47.7, 46.9, 46.2, 41.0, 23.3. Anal. Hesaplanan C₁₃H₂₁NO: C, 75.32; H, 10.21; N, 6.76. Bulunan: C, 75.11; H, 9.95; N, 6.57.

((2R,3S)-3-(piperidin-1-ilmetil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (-)-7e



(0.88 g, %89); Erime noktası 61-62 °C; $[\alpha]_D^{20} = -3.6$ (c 2.00 MeOH); ¹H NMR: δ 6.05 (s, 2H), 3.50 (d, *J* = 10.65 Hz, 1H), 3.21 (t, *J* = 11.45 Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.64-2.47 (m, 4H), 2.28-2.17 (m, 4H), 1.64-1.49 (m, 4H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.26 (s, 2H); ¹³C NMR: δ 135.3, 134.4, 63.1, 60.0, 50.1, 47.6, 47.0, 46.4, 38.8, 29.6, 25.6, 24.2. Anal. Hesaplanan C₁₄H₂₃NO: C, 75.97; H, 10.47; N, 6.33. Bulunan: C, 75.32; H, 10.13; N, 6.17.

((2R,3S)-3-(Morfolinometil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (-)-7f

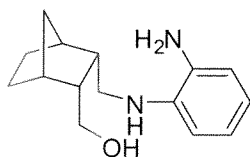


(0.59 g, %70) renksiz yağmsı; $[\alpha]_D^{20} = -4.3$ (c 2.00 CHCl₃); ¹H NMR: δ 6.06 (s, 2H), 3.68 (brs, 4H), 3.50 (brs, 1H), 3.21 (t, *J* = 11.21 Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.57-2.47 (m, 4H), 2.34-2.26 (m, 4H), 1.43-1.38 (m, 2H); ¹³C NMR: δ 134.9, 133.8, 66.0, 62.4, 59.3, 53.1, 49.5, 47.0, 46.4, 45.7, 37.6. Anal. Hesaplanan C₁₃H₂₁NO₂: C, 69.92; H, 9.48; N, 6.27. Bulunan: C, 69.62; H, 9.13; N, 6.18.

Hidrojenasyon tepkimelerinde uygulanan genel yöntem:

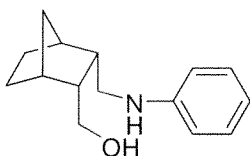
Hidrojenasyon yapılacak olan bileşik minimum miktarda diklorometan içerisinde çözülüp sonrasında üzerine ağırlıkça %10'u kadar Pd/C eklenir ve hidrojen gazı atmosferinde başlangıç maddesi bitene kadar karıştırılır. Daha sonra madde selit yardımıyla süzülür ve düşük basınç altında çözücüsü uzaklaştırılır.

((2R,3S)-3-((2-Aminofenilamino)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metanol (-)-9a



(0.67 g, %90); Erime noktası 85 °C; $[\alpha]_D^{20} = -116.0$ (*c* 0.10 CHCl₃); IR (KBr): 3364, 2959, 1603 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 6.72 (t, *J* = 6.25 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 1.42, 7.41 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.30 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 4.89, 10.06 Hz, 1H), 3.27 (t, *J* = 9.93 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 5.22, 10.79 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 10.60 Hz, 1H), 2.10 (brs, 1H), 1.99 (d, *J* = 4.06 Hz, 1H), 1.52 (dd, *J* = 4.54, 9.11 Hz, 1H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 9.60 Hz, 1H), 1.25-1.18 (m, 1H), 1.18 (brs, 1H), 1.12 (brs, 1H), 1.12-1.10 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 1H); ¹³C NMR: δ 138.1, 133.2, 120.9, 117.6, 116.3, 111.0, 49.3, 49.2, 48.1, 41.3, 39.4, 37.6, 30.1, 25.9, 22.7. Anal. Hesaplanan C₁₅H₂₂N₂O: C, 77.13; H, 9.00; N, 11.37. Bulunan: C, 76.93; H, 8.65; N, 10.98.

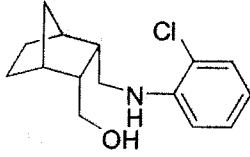
((2R,3S)-3-((Fenilamino)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metanol (+)-9b



(+)-**8b** nolu bileşiğin LiAlH₄ ile indirgenmesinden sonra herhangi bir saflaştırma yapılmadan hidrojenasyon tepkimesi yapılmıştır.

(0.24 g, 30%); Erime noktası 68-69 °C; $[\alpha]_D^{20} = +5.1$ (*c* 2.00 CHCl₃); IR (KBr): 3423, 2960, 1602cm⁻¹; ¹H NMR: δ 7.08 (t, *J* = 7.90 Hz, 2H), 6.62 (t, *J* = 6.95 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.92 Hz, 2H), 3.58 (dd, *J* = 6.05, 10.09 Hz, 1H), 3.43 (t, *J* = 9.51 Hz, 1H), 3.13 (brs, 1H), 3.00 (dd, *J* = 6.21, 11.56 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 9.22, 11.46 Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.02 (d, *J* = 4.08 Hz, 1H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 9.84 Hz, 1H), 1.32-1.22 (m, 3H), 1.17 (d, *J* = 9.84 Hz, 1H), 1.12-1.10 (m, 1H); ¹³C NMR: δ 147.7, 128.2, 116.3, 111.9, 63.9, 48.4, 48.3, 46.9, 39.8, 38.0, 36.4, 28.9, 21.5. Anal. Hesaplanan C₁₅H₂₁NO: C, 77.88; H, 9.15; N, 6.05. Bulunan: C, 77.70; H, 9.28; N, 6.11.

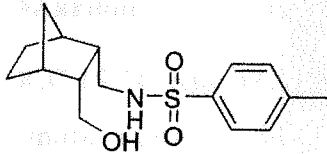
((2R,3S)-3-((2-Klorofenilamino)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metanol (+)-9c



(+)-**8b** nolu bileşğin LiAlH₄ ile indirgenmesinden sonra herhangi bir saflaştırma yapılmadan hidrojenasyon tepkimesi yapılmıştır.

(0.59 g, %65) renksiz yağimsı; $[\alpha]_D^{20} = +10.8$ (*c* 2.00 CHCl₃); IR (KBr): 3348, 2950, 1598 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 7.15 (dd, *J* = 6.25, 7.30 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.07 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 7.33, 13.54 Hz, 2H), 4.76 (bs, 1H), 3.61 (dd, *J* = 6.87, 9.98 Hz, 1H), 3.49 (t, *J* = 9.41 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 6.70, 11.62 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 8.85, 11.47 Hz, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.64 (bs, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 9.90 Hz, 1H), 1.39-1.24 (m, 3H), 1.19 (d, *J* = 9.76 Hz, 1H), 1.13-1.06 (m, 1H); ¹³C NMR: δ 144.5, 129.1, 127.8, 119.1, 116.9, 111.2, 64.8, 49.0, 48.9, 47.2, 40.8, 38.9, 37.3, 29.9, 22.5. Anal. Hesaplanan C₁₅H₂₀ClNO: C, 67.79; H, 7.58; N, 5.27. Bulunan: C, 67.59; H, 7.84; N, 5.42.

N-(((2S,3R)-3-(Hidroksimetil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metil)-4-metilbenzensulfonamid (-)-9d



(1.18 g, %91); Erime noktası 75.0 °C; $[\alpha]_D^{20} = -13.2$ (*c* 1.00 CHCl₃); IR (KBr): 3459, 2958, 1627 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 7.67 (d, *J* = 8.12 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.10 Hz, 2H), 6.23 (bs, 1H), 3.61 (dd, *J* = 4.50, 9.44 Hz, 1H), 3.36 (t, *J* = 10.09 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 4.65, 15.83 Hz, 1H), 2.43 (t, *J* = 10.96 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.09 (bs, 1H), 1.85 (bs, 1H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.23-1.13 (m, 4H), 1.07 (dd, *J* = 13.50, 24.50 Hz, 2H); ¹³C NMR: δ 142.0, 135.9, 128.6, 126.1, 63.5, 48.0, 46.7, 46.6, 39.9, 38.3, 36.4, 28.9, 21.5, 20.5. Anal. Hesaplanan C₁₆H₂₃NO₃S: C, 62.11; H, 7.49; N, 4.53; S, 10.36. Bulunan: C, 62.20; H, 7.82; N, 4.69; S, 9.92.

Asimetrik Mukaiyama aldol tepkimeleri için uygulanan genel yöntem:

0.1 mmol In(OTf)₃ kurutulmuş THF (2 mL x 2) ile azeotropik olarak kurutuldu ve sonrasında sırasıyla 1.5 mL diklorometan ve 0.11 mmol kiral ligand eklendi. Bu karışım argon altında oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı ve sonrasında 0.5 mmol benzaldehit eklenerek 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım tepkimenin yapılacağı sıcaklığa düşürüldü ve bu sıcaklıkta 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra 0.6 mmol (1-metoksi-2-metil-propeniloksi)-trimetilsilan yavaşça eklenerek, karışım 1 gün karıştırıldı. Organik fazı ayırmak için ilk önce karışım 5 mL sodyumbikarbonatla yıkandı. Su fazındaki organik kısım eterle (3 x 10 mL) alındı ve birleştirilen organik fazların çözücülerini uçuruldu. Konsantre hale gelen madde THF-1M HCl (5:1 mL) ile 20 dakika karıştırıldı. Organik faz tekrar eterle (3 x 10 mL) alındı ve MgSO₄ üzerinde kurutuldu. Saf ürün kolon kromatografi yöntemiyle elde edildi. Ürünün HPLC analizi: Daicel Chiracel OJ-H kolonu (n-hekzan:2-propanol, 90:10, 1 mL/dakika: t₁= 11.5 dakika (S), t₂= 13.3 dakika (R).

Sentezlenen kiral ligandlar -40 ve -60 °C'de diklorometan içinde denenmiştir.

Diels-Alder tepkimelerinde kullanılmak üzere elde edilen dienofilin sentez yöntemi ve yapı aydınlatma sonuçları aşağıda bilgilerinize sunulmaktadır.

3-Akrioloil-1,3-okzazolidin-2-on'un sentezi:

DCC (5.74 mmol), 0°C de argon altında diklorometan içinde bulunan 2-okzazolidon (5.74 mmol), DMAP(1.44mmol) ve akrilik asit(5.74mmol) karışımına eklendi ve 10 dakika karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen karışım, başlangıç maddesi bitinceye kadar karıştırıldı ve ortamda oluşan disikloheksilüre filtre edildikten sonra, çökelti 10 mL CH₂Cl₂ ile yıkandı. Süzüntü 10 mL doymuş NaHCO₃ ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra MgSO₄ üzerinde kurutuldu. Ürün kolon kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı.(etil asetat:hekzan, 1:3)

(% 98 kimyasal verim). ¹H NMR: δ 3.83-4.13 (m, 2H), 4.28-4.57 (m, 2H), 5.82(dd, J=2.10 Hz, 1H), 6.47 (dd, J=2, 16.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=10, 16.8 Hz, 1H). ¹³C NMR: δ 165, 153.4, 131.7, 127, 62.2, 42.6.

Asimetrik Diels-Alder tepkimeleri için uygulanan genel yöntem:

Cu(OTf)₂ (0.033 mmol, %10 molar oranda) ve (0.036 mmol, %11 molar oranda) kiral ligand diklorometanda çözülerek 2 saat karıştırıldı. Daha sonra istenen sıcaklığa düşürülüp 650 µL

içindeki 0.33 mmol 3-akriloil-okzazolidin-2-on eklendi ve sonrasında yeni distillenmiş olan siklopentadien ilave edildi. Tepkime TLC ile takip edilmiştir. Organik fazı ayırmak için doymuş NH₄Cl ve CH₂Cl₂ ile ekstraksiyon yapıldı ve çözücü uçuruldu. Ürünün HPLC analizi: Daicel Chiralcel OD-H kolonu (n-hekzan:2-propanol, 92:8, 0.8 mL/dakika: ekzo₁ t_r=49.1 dakika, ekzo₂ t_r=51.2 dakika, endo₁ t_r 56.3 dakika, endo₂ t_r=59.9 dakika).

Asimetrik boron indirgeme tepkimeleri için uygulanan genel yöntem:

Kiral ligand (0.05 mmol) tepkimenin yapılacağı çözücü içerisinde oda sıcaklığında çözülerek üzerine BH₃.THF yada BH₃.SMe₂ kompleksi (1.0 mmol) eklendi. Çözücü sıcaklığında 1 saat refluks edildi. Sonrasında, karışımın sıcaklığı 30 ile 40 °C arasına soğutulularak asetofenon (0.5 mmol) damla damla 2 saat boyunca ilave edildi. Tepkime TLC ile kontrol edildi ve tüm başlangıç maddesi bittiğinde durduruldu. Metanol ilavesinden sonra çözücü uçuruldu ve ürün kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı (etil asetat:n-hekzan 1:4). Ürünün HPLC analizi: Chiralcel OJ-H kolonu (n-hekzan:2-propanol 96:4, 0.98 mL/dakika, 220 nm, t₁=16.0 dakika, t₂=18.5 dakika).

Asimetrik dietilçinko katılma tepkimeleri için uygulanan genel yöntem:

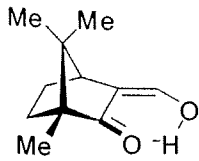
1M Hekzan içerisindeki dietilçinko (1.0 mmol), 5mL toluen (veya hekzan) içerisinde oda sıcaklığında argon atmosferi altında çözülmüş olan kiral liganda (0.05 mmol) eklendi. Karışım 30 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra 0 °C'ye soğutulularak, benzaldehit (0.5 mmol) bu karışıma eklendi ve 0°C'de 48 saat boyunca karıştırıldı. 1M HCl (10 mL) ve etil asetat (25mL) eklendikten sonra, ekstraksiyon yöntemiyle organik faz ayrıldı ve MgSO₄ üzerinde kurutulup çözücü uzaklaştırıldı. Ürünün HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolonu, n-hexane:2-propanol, 98:2, 1.0 mL/dakika, 254 nm, t₁=26.3 dakika (R), t₂=31.5 dakika (S).

3.2 Kamfor omurgalı kiral ligandlar

β-hidroksimetilenkamfor'un Sentezi: Yapılan ayrıntılı literatür araştırmaları ve laboratuvarımızla yapmış olduğumuz ödenemelerin ışığında β-hidroksimetilenkamfor'u sentezledik. Kuru eter (20 mL) içerisinde 1,24 g sodyum parçalarının bulunduğu 250 mL lik balona 20 mL eter içinde çözülmüş 8,2 g (+)-kamfor ilave edilir ve sıcaklık 0 derecede yarım saatliğine korunur. Daha sonra bu homojen karışımın üstüne 10 mL eter içinde çözülmüş etilformat (4,85 mL) damla damla 1 saat içinde eklenir. Ekleme bittikten sonra sistem

sıcaklığı oda sıcaklığına getirilip 5 saat ilaveten karıştırılır. Deney sonlandırması için 5 mL etil alkol eklendikten sonra 100 mL su eklenerek 2 kere 50 mL lik eterle yıkanır. Geriye kalan sufazı konsantre hidroklorik asitle pH sı 5-6 arasına getirilip iki kere 100 mL lik eterle ekstre edilir ve toplanan eter fazları birleştirilip doygun tuzlu çözeltiyle yıkandıktan sonra sodyum sülfat üstünde kurutulur. Kurutulmuş organik faz rotavapta uçurulur. Ürün açık sarı renkli ve katıdır.

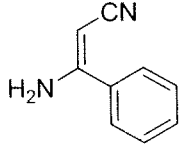
β -hidroksimetilenkamfor



Verim : % 30 Bu bileşik üç ayrı tautomerik formda bulunduğu için NMR' ı konsantrasyonla değişmekte ve oldukça karışık bir spektrum ortaya çıktığı için literatürde bu bileşğin karakterizasyonu ile ilgili olarak sadece aldehit protonu ve metilenik proton ile karakterizasyonu yapılmakta. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.70 ve 9.65 (iki s, 1H), 6.70 (s, 1H, metilenik proton).

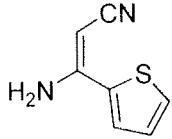
Enaminonitrillerin sentezi için genel yöntem: Piridin oluşturma basamağı için çeşitli heteroaril gurubu içeren enaminonitrillerin sentezi için benzen içinde potasyum tersiyerbütoksit bazı eşliğinde çeşitli arilnitriller ile asetonitrilin kondanzasyonundan elde edilmiştir . 10 mmol arilnitril ve 20 mmol asetonitril içeren 40 mL'lik benzen çözeltisine 30 mmol potasyum tersiyerbütoksit oda sıcaklığında eklenir. Bu karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra üzerine 50 mL Sodyum bikarbonat ve 50 mL eter eklenir ve organik faz su fazından ayrılır. Ayrılan organik faz magnezyum sülfat üzerinde kurutulduktan sonra rotavapta uçurulur. Oluşan ürün 1:5 Etilasetat:hekzan çözücü sistemiyle silika jel ile doldurulmuş kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırılır. Bu amaçla model reaksiyon olarak Aril grubunu fenil olarak belirleyip ilgili enamin sentezi başarıyla gerçekleştirilmiştir.

3-Amino-3-fenilakrilonitril



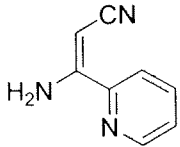
Verim % 98, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.45-7.33 (m, 5H) 4.76 (geniş s, 2H) 4.18 (s, 1H) $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 161.5, 135.4, 130.9, 129.0 (2C), 126.0 (2C), 119.4, 63.9.

3-amino-3-(tiyofen-2-il)akrilonitril:



Verim % 98, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.35 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.02, 7.01 (dd, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.85 (geniş s, 2H), 4.32 (s, 1H) $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.8, 138.0, 128.5 (2C), 126.8, 119.5, 64.0.

3-amino-3-(pirid-2-il)akrilonitril:



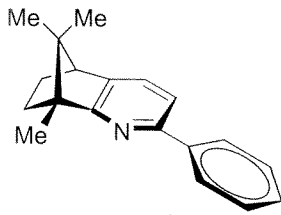
Verim % 85, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.56 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 5.87 (broad s, 2H), 4.57 (s, 1H) $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 157.6, 150.0, 149.2, 137.4, 125.5, 120.4, 120.0, 62.2.

Kamfor omurgalı kiral piridinlerin genel sentez yöntemi:

Yukarıda gösterilen enamionitrillerin β -hidroksimetilenkamfor ile proton transfer ajanı olarak rol alan 0,2 eşdeğer amonyum asetat ilavesiyle 130 derecede kapalı tüp içinde reaksiyona sokularak yüksek verimlerle piridin halkalaşmalı tepkimelerle çeşitli

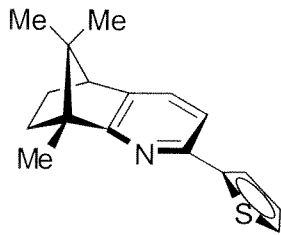
türevlendirmeleri yapılmıştır. 10 mmol β -hidroksimetilenkamfor, 30 mmol enaminonitril ve 2 amonyum asetat kapatılmak üzere hazırlanmış olan pyrex cam tüpüne konur ve tüp kapatılır. Hazırlanan kapalı tüp Kum banyosuna gömülür ve 130 dereceye ısıtılmış fırına konulur. 10-15 saat sonunda tüp açılır ve kahverengi yağimsı karışım silika jel ile doldurulmuş kolonla kromatografi uygulaması ile saflaştırılır. Oluşan ürünler 1:5 Etilasetat:hekzan çözücü sistemiyle saflaştırılmıştır.

Kiral piridin karakterizasyonu:



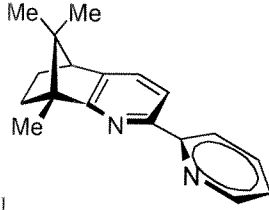
Verim % 56, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.96-7.93 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 2.96 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.31-1.16 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.60 (s, 3H) $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.6, 158.8, 139.3, 138.0, 132.3, 129.6, 129.1 (2C), 128.5 (2C), 119.2, 103.7, 57.0, 55.1, 51.1, 31.3, 25.8, 20.0, 19.0, 10.1.

Kiral N/S ligandın karakterizasyonu:



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.09 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 2.83 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.21-1.15 (m, 1H), 1.10-1.04 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.50 (s, 3H) $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.5, 151.4, 142.9, 139.0, 128.5, 127.7, 119.3, 100.0, 56.7, 55.0, 51.0, 31.3, 29.9, 25.8, 20.0, 18.9, 9.9. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{S}$ (M+H) için hesaplanan HRMS: 215.1269. Bulunan (M+H) 295.1260.

Kiral bipiridin ligandın karakterizasyonu:



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.88 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.51 (m 1H), 1.63 (m 1H), 1.78 (m 1H), 2.15 (m 1H), 3.02 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.50 (m 2H), 6.68 (m 1H), 7.36 (m 1H), 8.22 (m 1H).

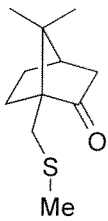
(1S,4R)-10-mercaptometil-7,7-dimetil-bisiklo[2,2,1]-heptan-2-on: Literatür prosedürüne göre kamforsülfonil klorür (18.80 g, 7.0 mmol) **1** ve trifenilfosfin (59 g, 225 mmol, 3 eşdeğer) 50 ml su ve 200 ml 1,4 diokzan karışımı içinde 2 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon karışımı soğuduktan sonra pentan ile ekstrasyonu yapılmış (3x300ml) birleştirilen organik fazlar konsantre edilmiş ve kolon kromatografisi metodu ile saflaştırılması yapılmış, bu işlem sonunda **2** bileşiği (12.10 g, 65.7 mmol) beyaz kristaller halinde sentezlenmiştir.



Verim % 88 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.89 (3 H, s), 1.00 (3 H, s), 1.21-2.01 (6H, m), 2.07 (1H, t, *J* = 4.6), 2.26-2.43 (2H, m), 2.85 (1H, dd, *J* = 13.7, 6.7) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 217.7, 132.5, 128.5, 60.6, 47.8, 43.7, 43.3, 27.1, 26.6, 21.4, 20.3, 19.8

(1S,4R)-7,7-Dimetil-1-metansülfanilmetil-bisiklo[2,2,1]-heptan-2-on:

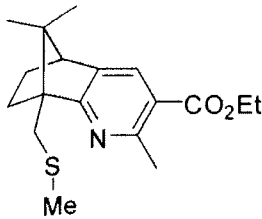
Literatür prosedürüne göre tiyol bileşiğin (4.00 g, 21.7 mmol) 150 ml THF çözeltisi üzerine 0 °C de, NaH (60%, 1.04 g, 26.0 mmol, 1.2 eşdeğer) ve bundan sonra da metil iyodür (1.62 ml, 26.0 mmol, 1.2 eşdeğer) bileşikleri sırasıyla eklenmiştir. 5 saat karıştırıldıktan sonra, fazla NaH etanol-su karışımı ile söndürülmüştür. Elde edilen karışım diklorometan ile (3x100 ml) çalkalanmış MgSO₄ üzerinde kurutulmuş, konsantre edilmiş ve flaş kolon kromatografisi yöntemi ile **3** numaralı bileşiği vermek üzere saflaştırılmıştır (3.91 g, 19.7 mol)



Verim % 91 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.85 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.12-2.06 (10H, m), 2.55 (1H, dd, *J* = 13.0, 7.0), 2.60 (1H, dd, *J* = 13.7, 9.0). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 217.3, 61.1, 47.8, 43.5, 43.1, 31.7, 26.9, 26.7, 20.2, 18.2

(Z)-3-(hidroksimetilen)-7,7-dimetil-1-(metiltiyomeill)bisiklo[2.2.1]heptan-2-on: (1*S*,4*R*)-7,7-Dimetil-1-metansülfanilmetil-bisiklo[2,2,1]-heptan-2-on bileşiğinin (3.10 g, 15.6 mmol) kuru benzen içinde (150 ml) NaNH₂ ile (0.61 g, 15.6 mmol) içerisinde 24 saat geriye akışı sağlanmıştır. Elde edilen karışımın üzerine isoamil format (1.8 g, 15.6 mmol) eklenmiş ve 4 saat daha geriye akışı sağlanmıştır. Karışım soğuduktan sonra alkol-su karışımı ile NaNH₂ söndürülmüş, diklorometan (2x100 ml) ile ekstre edilmiş, organik MgSO₄ üzerinde kurutulmuş, vakumla konsantre edilmiş, ve kolon kromatografisi ile saflaştırılması sonucunda **4** bileşiği (1.03 g, 4.27 mmol, % 27) elde edilmiştir. Çok sayıda diastereomerlerden dolayı NMR spektrumları analiz edilemez durumdadır..

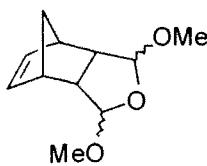
Kamfor temelli kiral piridin kükürt ligand: (Z)-3-(hidroksimetilen)-7,7-dimetil-1-(metiltiyomeill)bisiklo[2.2.1]heptan-2-on bileşiği (1.03 g, 4.27 mmol), (Z)-etil 3-aminobut-2-enoat (0.66 g, 5.12mmol, 1.2 eşdeğer) bileşiği ile kapalı tüp içerisinde 150 °C ye kadar ısıtılmış ve 12 saat bekletilmiştir. Elde edilen karışım kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve kiral piridin kükürt ligand bileşiği (0.330 g, 1.03 mmol) sentezlenmiştir.



Verim % 25 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ (ppm) 0.59 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, *J*=7.1 Hz) 2.29 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.91 (d, 1H, 13.3 Hz), 3.32 (d, 1H, *J*=13.3 Hz), 4.35 (q, 2H, *J*=7.1 Hz), 7.84 (s, 1H) ¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃) δ 171.7, 167.5, 157.0, 137.8, 129.8, 122.6, 61.1, 58.0, 51.5, 43.5, 32.8, 26.9, 25.9, 20.5, 20.3, 18.5, 18.2, 14.3

3.3 Norbornen omurgalı kiral pirol ligandlar

Norbornen omurgalı 2,5-Dimetoksitetrahidrofuran'ın sentezi:



Demir tozu üstünde taze distillenmiş siklopentadien (120 mmol), 2,5-dimetoksi-2,5-dihidrofuran (100 mmol) ve 5 mL konsantre HCl eklenerek karışım 0 °C'de 5 saat karıştırılır. Bu karışım sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkandıktan sonra eter eklenerek organik faza geçirilir. Organik faz magnezyum sülfat üstünde kurutulduktan sonra vakumda uçurulur.

Verim: % 56 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.33 (d, J=8 Hz), 1.44 (d, J=8 Hz), 2.94 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.13 (s, 2H). ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 44.7, 51.4, 53.5, 54.8, 108.9, 134.3, 134.5

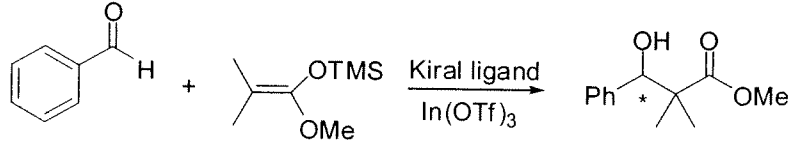
4. Bulgular ve tartışma

4.1 Norbornen omurgalı 1,4-aminoalkollerin sentezi ve çeşitli asimetric tepkimelerde kiral ligand olarak test çalışmaları

Projemizde toplam 14 adet yeni norbornan yada norbornen iskeletine sahip kiral 1,4-aminoalkol yapı sentezlenmiştir. Uygulanan sentez stratejisi, yöntemler ve yapı aydınlatmaları raporun daha önceki kısımlarında detaylı bir şekilde bilgilerinize sunulmaktadır. Literatür bilgilerine dayanılarak, bu türdeki bileşiklerin potansiyel biyoaktivite gösterebilecekleri düşünülmektedir. Projemiz ile direk bağlantılı olmamakla birlikte, elde edilen tüm bileşiklerin biyoaktivite test çalışmaları yakın bir gelecekte Hacettepe Üniversitesi ile ortak yürütülecek bir projede yapılacaktır. Projemizin ilk başvurusunda belirttiğimiz gibi, temel amacımız elde edilen tüm kiral bileşiklerin asimetric sentez çalışmalarında kiral katalizör olarak kullanılması yönündedir. Bilindiği gibi, katalitik asimetric sentez çalışmaları, sentetik organik kimyanın en değerli alanlarından bir tanesidir. Özellikle ilaç endüstrisinin vazgeçilmez yöntemlerinin başında gelmektedir. Sentezlediğimiz kiral 1,4-aminoalkol yapıların katalitik asimetric sentezlerde kullanılıp kullanılmıyacağıının test edilmesi için en temel 4 tepkime tipi seçilmiştir. Bunların içinde, 3 tanesi C-C bağ oluşum tepkimeleri olup, yaygın olarak organik sentezlerde kullanılmaktadır (Mukaiyama aldol tepkimesi, Diels-Alder siklokatalizasyon tepkimesi ve dietilçinko katılma tepkimesi). Seçilen bir diğer tepkime tipi ise, yine çok yaygın olarak kullanılan boron indirgeme tepkimesidir.

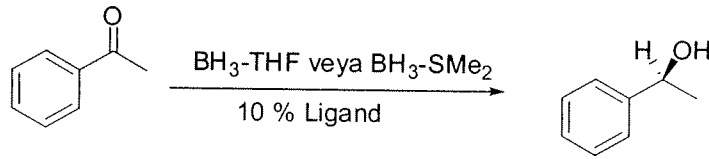
Mukaiyama aldol tepkimesi, klasik aldol tepkimesinin bir türevidir. Trimetilsilan grubu ile korunmuş izo-butirik asit metil esterinin, indiyumtriflat metal kompleksi ve kiral ligand yardımıyla benzaldehite katılması olarak özetlenebilir (Şema 7). Trimetilsilan ile korunmuş bileşik hazır olarak alınmış ve tepkimede kullanılmıştır. Kiral ligand olarak elde edilen tüm 1,4-aminoalkol yapılar %10 mol oranında kullanılmıştır. Ancak,

elde edilen ürünün enantiyomer zenginliği ölçüldüğünde, rasemik formda yani herhangi bir seçicilik olmadan sentezlendiği anlaşılmıştır. Bunun üzerine, kullanılan kiral ligand oranı %20 ye kadar çıkarılmış ve tepkimeler yapılmıştır. Sonuçta, yine rasemik karışımlar elde edilmiştir.



Şema 7. Mukaiyama aldol tepkimesi

Katalitik asimetrik boron indirgeme yöntemi, genellikle simetrik olmayan keton yapıların indirgenerek kiral merkez içeren sekonder alkollere dönüştürülmesinde kullanılmaktadır. Oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir. Yaygın olarak kullanılan boron kompleksleri arasında $BH_3.THF$ ve $BH_3.SMe_2$ türevleri gösterilebilir. Bu yöntem ketonların indirgenmesinin yanısıra bazı imin bileşiklerin indirgenmesinde de kullanılmaktadır. Ancak, sonuçta elde edilen sekonder alkol yapıların tüm fiziksel özelliklerinin literatürde biliniyor olması, ürünün enantiyomer zenginlik değerlerinin rahatça tespitinin yapılabilmesi, projemizde aktivite test çalışmasında keton indirgeme yöntemini seçmemize neden olmuştur. Uygulamalarda, heriki boron türevide kullanılmış ve test edilen kiral ligan mol oranı %10 ile sınırlandırılmıştır. Bu oranın üzerine çıkılması durumunda, yüksek seçicilik sağlansa bile, ligandın daha ilerideki sentetik uygulamalarında sorunlar yaratabileceği göz ardı edilmemelidir. Test tepkimesinde asetofenon model bileşik olarak seçilmiştir (Şema 8).

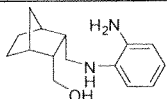
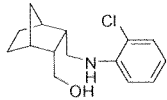
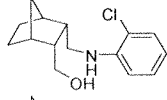
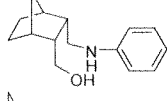
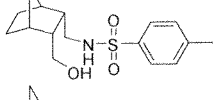
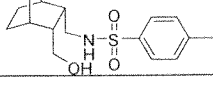


Şema 8. Asimetrik boron indirgeme tepkimeleri

Boron indirgeme tepkimelerinden elde edilen sonuçlar Tablo 1. ve Tablo 2. de bilgilerinize sunulmaktadır. Tablo 1. de verilen sonuçlar $BH_3.THF$ ile yapılan tepkimeleri içerirken, Tablo 2. de verilen sonuçlar $BH_3.SMe_2$ ile elde edilen sonuçları içermektedir. Bu çalışmalar sırasında karşılaşılan en temel sorun, kiral ligand ile boron arasında kompleks oluşturma sırasında karşımıza çıkmaktadır. Literatür yöntemleri uygulanarak yapılan

çalışmalar TLC ile kontrol edildiğinde, ortamda serbest ligand olduğu gözlenmiştir. Bu sorunu ortadan kaldırmak için, kompleks oluşturma basamağında yüksek sıcaklıklara çıkılmıştır. Farklı çözücü sistemleride kullanılarak en uygun olanı tespit edilmeye çalışılmıştır. Sentezlenen kiral ligandlar arasından sekonder amin grubuna sahip olanlar tercih edilmiştir. Literatür verileri bu kararı almamıza yön vermiştir.

Tablo 1. BH₃.THF ile yapılan indirgeme çalışma sonuçları

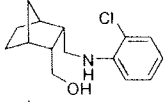
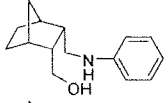
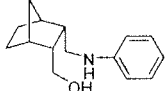
Kiral ligand	Çözücü	Süre (saat)	%ee	
	(-)- 9a	Toluen	8	54
	(+)- 9c	Toluen	6	16
	(+)- 9c	CH ₂ Cl ₂	12	8
	(+)- 9b	Toluen	12	31
	(-)- 9d	THF	12	8
	(-)- 9d	Toluen	12	12

Denenen farklı çözücüler içerisinde toluen en uygun çözücü olarak bulunmuştur. Örneğin (+)-**9c** nolu kiral ligand ile yapılan deneme sonucunda toluen yerine diklorometan kullanıldığında enantiyomer zenginlik değerinin yarıyarıya azaldığı gözlenmiştir. Benzer durum (-)-**9d** kiral ligandı ile yapılan denemede de gözlenmiştir. Kullanılan THF çözücüsü toluene göre daha düşük bir değer vermiştir. Tablo 1. deki sonuçlar incelendiğinde görüldüğü gibi yüksek enantiyomer zenginlik değerlerine ulaşamadığı görülmektedir. En yüksek değer olarak kiral ligand (-)-**9a** ile yapılan boron indirgeme tepkimesinde %**54** olarak elde edilmiştir. Bu değer düşük olarak değerlendirilebileceği gibi, yeni bir kiral ligand sisteminde gelecek vaad eden bir sonuç olarakta düşünülebilir. Yakın gelecekte bu kiral ligan üzerinde derinlemesine yapılacak olan araştırmalar neticesinde daha kabul edilebilir değerlere ulaşılabilir.

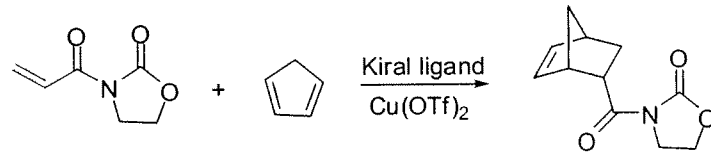
Tablo 2. de ise boron kompleksi değiştirilerek bazı denemeler yapılmış ve sonuçları verilmiştir. Kiral ligand (+)-**9c** boron.THF kompleksi ile verdiği değerlerden daha düşük

değer vermiştir. Aynı sonuç (+)-9b ligandı ile yapılan denemede de elde edilmiştir. Bu ligand ile yapılan denemede tepkime süresi 8 saatten 12 saate çıkarılmış, ancak daha düşük bir değer elde edilmiştir.

Tablo 2. BH₃.SMe₂ ile yapılan indirgeme çalışma sonuçları

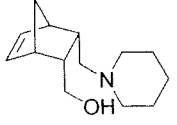
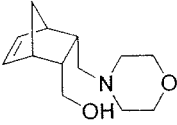
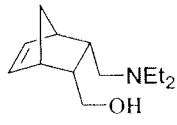
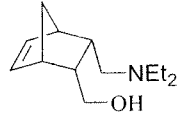
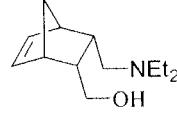
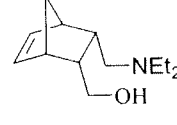
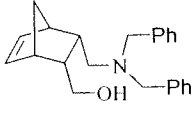
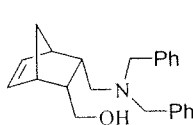
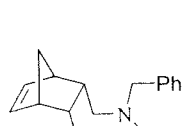
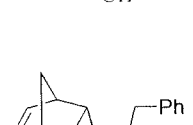
Kiral ligand	Çözücü	Süre (saat)	%ee	
	(+)-9c	Toluen	8	10
	(+)-9b	Toluen	8	12
	(+)-9b	Toluen	12	6

Diels-Alder tepkimeleri sentetik organik kimyanın en yaygın kullanılan yöntemlerinden birisidir. Çeşitli dien ve dienofil sistemleri ile yüksek verimle istenilen ürünlerin eldesi mümkündür. Bu özelliğinin doğal uzantısı olarak, asimetrik sentez uygulamaları da yapılmaktadır. Bizim seçtiğimiz dienofil sistemi 3-akriloil-okzazolidin-2-on ve dien sistemi ise siklopentadiendir. Bu çifti seçme nedenimiz, elde edilen ürünün HPLC ile enantiyomer zenginlik belirleme koşullarının literatürde biliniyor olması ve ayrıca bu sistemin yüksek oranda endo:ekzo seçiciliğe (98:2) sahip olmasıdır. Kullanılan metal kompleks seçiminde yine literatür bilgilerinden yararlanılmış ve Cu(OTf)₂ kullanılmıştır. Kiral ligand mol oranı %10 olarak belirlenmiş ve uygulanmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar Tablo 3. de verilmektedir. Tüm tepkimeler öncelikle oda sıcaklığında yapılmış ve tam bir ürün oluşumu elde edilmiştir. Ancak elde edilen ürünlerin enantiyomer zenginliklerinin düşük olması sebebiyle, aynı tepkimeler daha düşük sıcaklıklarda da yapılmıştır (0°C, -30°C ve -50°C). Tüm tepkimelerde aynı çözücü sistemi (diklorometan) kullanılmıştır. Yaptığımız çalışmalar sonucunda, düşük sıcaklıklarda yapılan tepkimelerde de herhangi bir stereoseçicilik gözlenmemiştir. En yüksek elde edilen seçicilik değeri %12 dir.

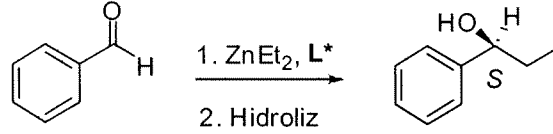


Şema 9. Asimetrik Diels-Alder siklokatılma tepkimeleri

Tablo 3. Asimetrik Diels-Alder siklokatalizma tepkime sonuçları

Kiral Ligand	Sıcaklık (°C)	Süre (saat)	% ee	
	(-)-7e	Oda Sıcaklığı	24	10
	(-)-7f	Oda Sıcaklığı	24	9
	(-)-7a	Oda Sıcaklığı	6	7
	(-)-7a	0	12	3
	(-)-7a	- 30	24	12
	(-)-7a	- 50	48	8
	(-)-7c	Oda Sıcaklığı	6	6
	(-)-7c	0	12	5
	(-)-7c	- 30	24	8
	(-)-7c	- 50	48	4

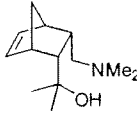
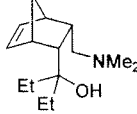
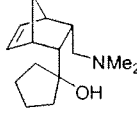
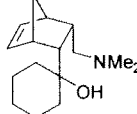
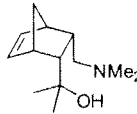
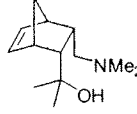
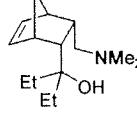
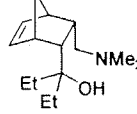
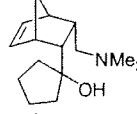
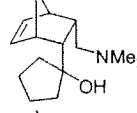
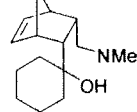
Elde edilen kiral ligandların asimetrik tepkimelerdeki aktiflik test çalışmalarının son kısmını benzaldehite dietilçinko katılma çalışmaları oluşturmaktadır (Şema 10). Sentezlenen **5a-d**, **7a-f** ve **9a-d** kiral ligandlarından elde edilen sonuçlar üç ayrı set halinde bilgilerinize sunulmaktadır.



Şema 10. Asimetrik dietilçinko katılma tepkimeleri

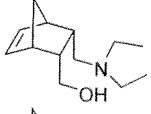
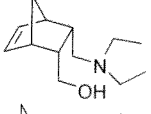
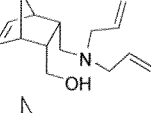
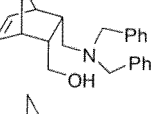
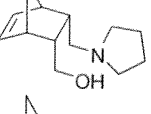
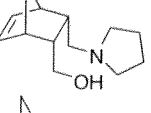
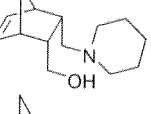
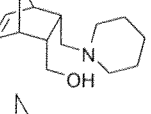
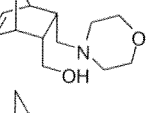
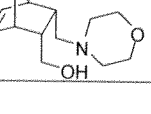
Birinci grupta yapılan test çalışmalarında, kiral ligand olarak (+)-**5a-d** bileşiklerinden %10 molar oranda kullanılmış ve tepkimeler 0 °C de toluen içinde yapılmıştır (Tablo 4). En iyi sonuçlar, hidroksimetilen karbonuna dimetil substituentleri bağlı olan (+)-**5a** (% 53 ee) ve sikloheksil grubu bağlı olan (+)-**5d** (%65 ee) kiral ligandları ile elde edilmiştir. Hidroksimetilen karbonuna dietil ve siklopentil substituentleri bağlı olan (+)-**5b** ve (+)-**5c** kiral ligandları daha düşük enantiyomerik zenginlik değeri vermiştir. Kiral katalizörlerin enantiyoseçiciliğini artırmak amacıyla koşullar daha detaylı bir şekilde incelenmiştir. Bu amaçla, öncelikle kiral ligand (+)-**5a** için sıcaklık ve çözücü parametreleri incelenmiştir. Kiral ligand (+)-**5a** -10 °C de toluen içerisinde %35 ee değeri verirken, 0 °C de hekzan içerisinde %33 ee değeri vermektedir. Bu koşullarda ligand (+)-**5a** için elde edilen verim ve enantiyoseçicilik, standard koşulda (0 °C ve toluen içerisinde) elde edilen değerden daha düşük olarak elde edilmiştir. Ayrıca, enantiyoseçicilik üzerindeki çözücü etkisi kiral ligandlar (+)-**5b-d** için THF, diklorometan ve hekzan içerisinde test edilmiştir. THF içerisinde heriki katalizör (+)-**5b** ve (+)-**5c** <%5 ee vermiştir. Diklorometan içerisinde (+)-**5b** %7 ee verirken (+)-**5c** %13 ee değeri vermiştir. Tüm bu denemeler sırasında elde edilen en yüksek ee değeri %69 ile kiral ligand (+)-**5d** ye ait olup, tepkime hekzan içerisinde 0 °C de yapılmıştır.

Tablo 4. Asimetrik dietilçinko katılma tepkime sonuçları

Kiral Ligand	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Verim (%)	ee (%)	
	(+)- 5a	Toluen	0	78	53
	(+)- 5b	Toluen	0	38	15
	(+)- 5c	Toluen	0	89	11
	(+)- 5d	Toluen	0	78	65
	(+)- 5a	Toluen	-10	41	35
	(+)- 5a	Hekzan	0	52	33
	(+)- 5b	THF	0	20	< 5
	(+)- 5b	DCM	0	10	7
	(+)- 5c	THF	0	15	< 5
	(+)- 5c	DCM	0	10	13
	(+)- 5d	Hekzan	0	80	69

İkinci grupta yapılan test çalışmaları ise azot atomu üzerinde çeşitli açık zincir ve halkalı substitüentlere sahip olan **7a-d** kiral ligandları üzerinde yapılmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Asimetrik dietilçinko katılma tepkime sonuçları

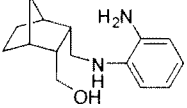
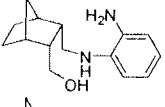
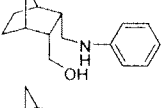
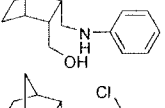
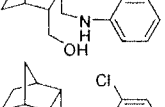
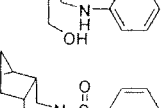
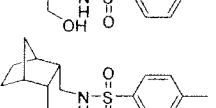
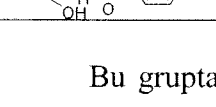
Kiral Ligand	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Verim (%)	ee (%)	
	(-)-7a	Toluen	0	92	89
	(-)-7a	Hekzan	0	87	60
	(+)-7b	Toluen	0	89	72
	(-)-7c	Toluen	0	79	58
	(+)-7d	Toluen	0	86	20
	(+)-7d	Hekzan	0	82	5
	(-)-7e	Toluen	0	85	40
	(-)-7e	Hekzan	0	83	85
	(-)-7f	Toluen	0	88	63
	(-)-7f	Hekzan	0	76	30

Bu grupta yer alan kiral ligandların tümü kabul edilebilir seviyede enantioseçicilik göstermiş (%89 ee) ve uygulanan dietilçinko katılma tepkimeleri sonucunda da (*S*)-1-fenilpropanol bileşiği elde edilmiştir. Tüm tepkimeler 0 °C de ve iki farklı çözücü sistemi olarak toluen ve hekzan içerisinde yürütülmüştür. En iyi sonuçlar, azot atomu üzerinde dietil substituenti olan kiral ligand (-)-7a ile %89 ee ve piperidiniyl substituenti olan kiral ligand (-)-7e ile %85 ee olarak elde edilmiştir. Bu grupta yer alan kiral 1,4-aminoalkol tipi ligandların enantioseçiciliklerinin yüksek oranda kullanılan çözücüye bağlı olduğu tarafımızdan gözlenmiştir. Katalizör (-)-7a toluen içerisinde %89 ee verirken, bu değer aynı koşullarda hekzan içerisinde yapılan tepkimede %60 ee olarak gözlenmiştir. Bu duruma zıt olarak, kiral

ligand (-)-**7e** ile toluen içerisinde yapılan tepkimede %40 ee elde edilirken, hekzan içerisinde yapılan tepkimede %85 ee elde edilmiştir. Enantioseçicilikte çözücüye bağlı benzer değişimler kiral ligand (+)-**7d** ve (-)-**7f** içinde gözlenmiştir. Kiral ligand (+)-**7d** ve (-)-**7f** için toluen içerisinde sırasıyla %20 ve %63 ee gözlenirken, hekzan içerisinde bu değerler %5 ve %30 ee olarak elde edilmiştir. Dialil substitue (+)-**7b** ve dibenzil substitue (-)-**7c** kiral ligandları toluen içerisinde ve 0 °C de sırasıyla %72 ve %58 ee gibi oldukça yüksek sayılabilecek enantioseçicilik göstermiştir.

Dietilçinko katılma tepkimelerinin son kısmında, sekonder arilamin içeren ve norbornan omurga sistemine sahip **9a-d** kiral ligandları test edilmiş ve sonuçlar Tablo 6. da verilmiştir.

Tablo 6. Asimetrik dietilçinko katılma tepkime sonuçları

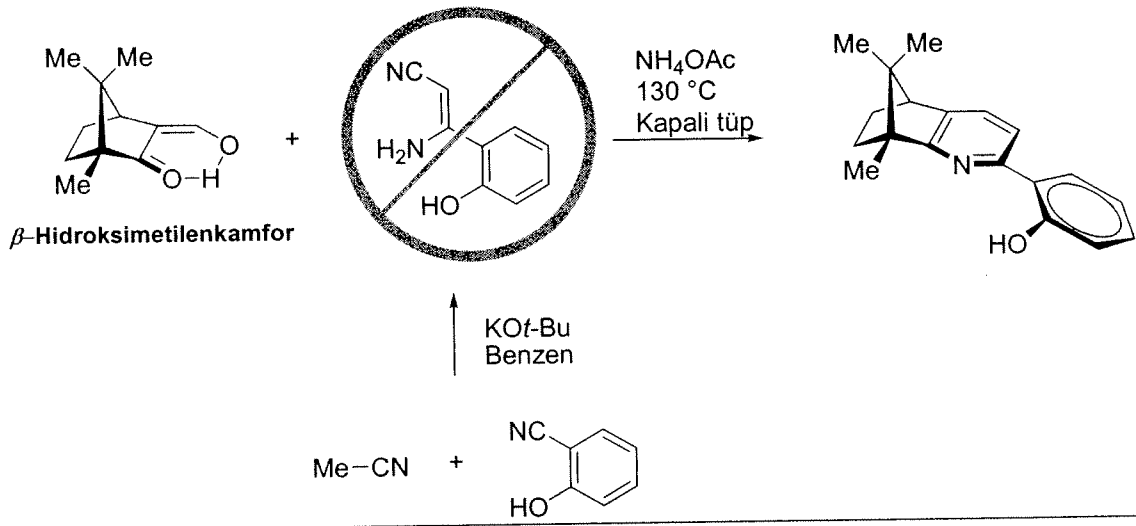
Kiral Ligand	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Verim (%)	ee (%)	
	(-)- 9a	Hekzan	0	93	91
	(-)- 9a	Toluen	0	97	95
	(+)- 9b	Hekzan	0	87	84
	(+)- 9b	Toluen	0	91	92
	(+)- 9c	Hekzan	0	79	76
	(+)- 9c	Toluen	0	82	80
	(-)- 9d	Hekzan	0	96	97
	(-)- 9d	Toluen	0	97	96

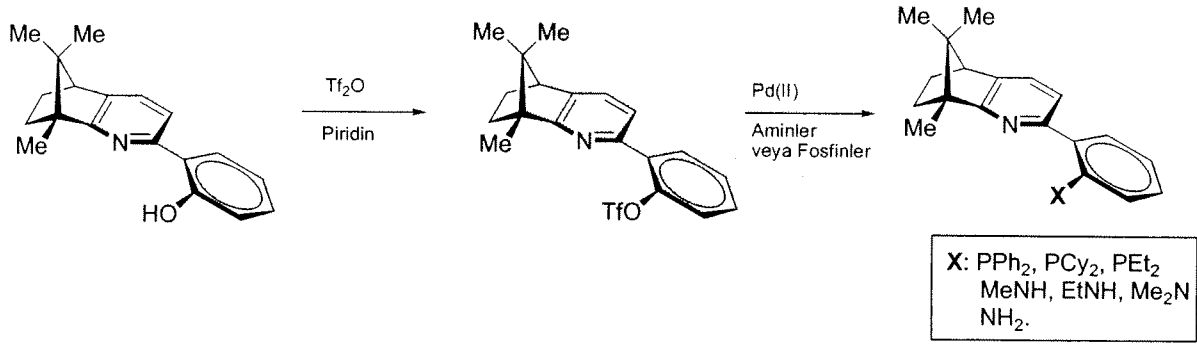
Bu grupta yer alan katalizörlerle yapılan dietilçinko katılma tepkimelerinin tamamı 0 °C de hekzan ve toluen çözücü sistemleri ayrı ayrı kullanılarak yapılmıştır. *o*-Aminoanilin substitue kiral ligand (-)-**9a** hekzan içerisinde yapılan deneme sonucunda %91 ee verirken toluen içerisinde %95 ee değeri vermiştir. Anilin substitue kiral ligand (+)-**9b** ile hekzan içerisinde yapılan denemede %84 ee elde edilirken, aynı ligand kullanılarak toluende yapılan

deneme sonucunda ise önemli bir artış gözlenmiş ve %92 ee değerine ulaşılmıştır. Aynı denemeler sonucunda kiral ligand (+)-9c de daha az oranda bir artış gözlenmiştir. Bu ligand ile hekzan içerisinde yapılan deneme sonucu %76 ee değeri elde edilirken, toluen içerisinde %80 ee değerine ulaşılmıştır. Son kiral ligandımız olan tosil substitue kiral ligand (-)-9d ile yaklaşık aynı ee değeri elde edilmiştir. Bu ligand ile hekzen içerisinde yapılan deneme %97 ee değeri verirken toluen içerisinde %96 ee değeri elde edilmiştir.

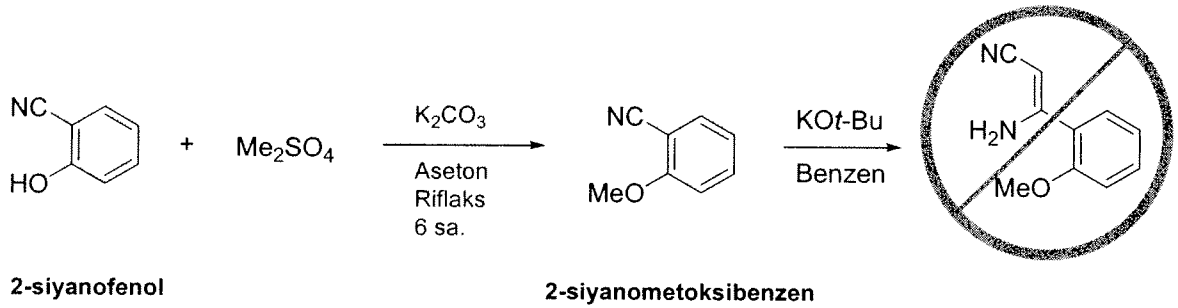
4.2 Kamfor omurgalı kiral ligandların sentezleri

Projenin bu kısmında yapılan çalışmalarda, kiral yapıya sahip kamfor doğal bileşiği çeşitli kimyasal dönüşümler ile asimetrik sentezde kullanılabilen ligand maddelere çevrilmiştir. Bu çevrimde temel olarak kamfor iskeleti β -hidroksimetilen kamfora dönüştürülüp, daha sonra çeşitli enaminlerle tepkimeye sokularak hedeflenen bazı ligand yapılarına ulaşılmıştır. Sentezleri başarıyla tamamlanan enaminler "Gereç ve Yöntem" kısmında detaylı bir şekilde verilmiş olup, projenin bu kısımda sentezlerinde sorun yaşanan enaminler üzerinde durulmuş ve sorunların temelinde yatan gerekçeler teşhis edilmeye çalışılmıştır. Aşağıdaki şemada belirtilen 2-siyanofenol'den türetilmiş enaminonitrilin çalışma planımızda önemli bir yeri bulunmaktaydı. Sentezlendiği takdirde β -hidroksimetilenkamfor ile peşpeşe olan halkalaşması sonucu elde etmeyi planladığımız madde hem başlıbaşına bir çift dişli *O/N* ligandı olarak, hemde yine aşağıdaki şemada detaylı olarak gösterilen bir çok liganda öniskelet teşkil edecekti.





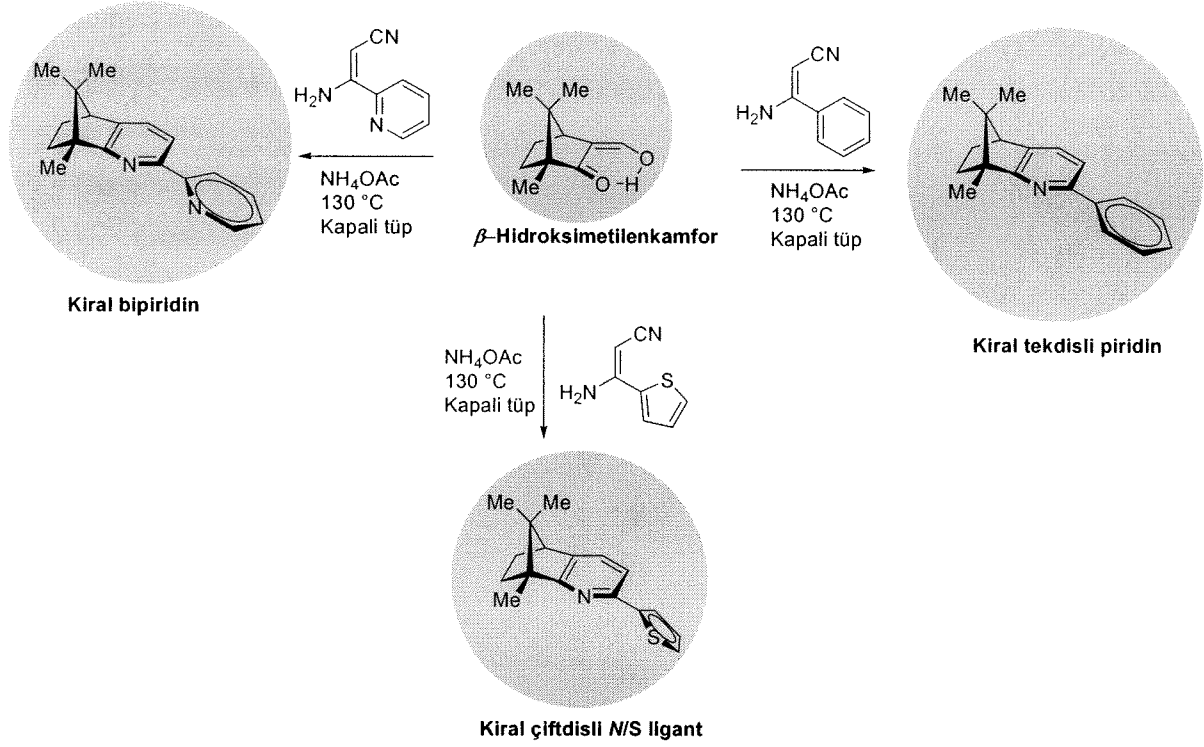
Bu aşamada enamionitrillerin sentezinde kullanılan genel metod sonuç vermemiştir. Bunun temel nedeni olarak 2-siyanofenol'un asidik protona sahip olması düşünülmektedir. Takiben bazın eşdeğerini bir kademe arttırdıktan sonra almış olduğumuz bu ikinci denemede de yine başlangıç maddesinin tepkimeye hiç girmemiş olduğunu ince tabaka kromatografisi kullanarak gözlemlenmiştir. Bunun üzerine enamionitril sentezinde problem yaratan asidik olan fenolik protonu ortadan kaldırmak amacıyla yine 2-siyanofenol'den yola çıkarak metil eteri olan 2-siyanometoksibenzen'in eldesine yöneldik. 2-Siyanometoksibenzen'in sentezi aşağıdaki şemada belirtilen yöntemle gerçekleştirilmeye çalışılmış fakat uygulanan standart yöntem bu enamionitril sentezinde başarılı sonuç vermemiştir.



Sentezini planlamış olduğumuz ancak yine enamionitril oluşturma basamağında sorun yaşanan diğer yapı ise 2-ferrosenil piridinlerdir. Bunun yanında Ketopinik asitten yola çıkarak kamfor omurgalı diğer hedeflenen kiral ligandların sentezinde asidik fonksiyonel grubun amide dönüştüğü görülmüştür.

Bunun üzerine reaksiyonun süresini iki güne çıkarmak, refluks etmek ve toluen'de deneyi tekrarlamak gibi çalışmalarımız oldu ancak bu çalışmalarımızın hiçbiri olumlu sonuç vermemiştir. Bunun üzerine daha önce belirttiğimiz enamionitrillerin β -hidroksimetilenkamfor ile peşpeşe halkalaşması sonucu elde etmeyi planladığımız kiral

piridinlerin senteziyle çalışmalarımızı sürdürdük. Bu amaçla yapmış olduğumuz çalışmalar aşağıdaki şemada özetle sunulmaktadır. Elde edilen tüm bu bileşiklerin yapı aydınlatmaları “Gereç ve Yöntem” kısmında verilmektedir.



4.3 Norbornen omurgalı kiral pirol ligandların sentezleri

Projenin bu kısmında oluşturulması düşünülen kiral pirol yapı çalışmaları öncelikle norbornen omurgasına sahip 2,5-dimetoksitetrahydrofuran'ın senteziyle başlanmıştır. Uygulanan Diels-Alder tepkimesi sonucunda istenen maddeye % 56 'lık kimyasal verimle ulaşılmıştır. Pirol oluşturma basamağında kullanılması düşünülen kiral amino asit ester ve alkollerinin pahalı olması sebebiyle yöntem belirleme çalışmalarına akiral olan anilin bileşiği kullanılmıştır. İlk uygulanan yöntem PTSA katalizörlüğünde kuru toluen içinde Deanstark tuzacı kullanılarak 12 saat boyunca Argon atmosferi altında reflux edilen başlangıç maddeleri ancak % 10 luk bir verimle hedeflediğimiz pirol bileşiğine dönüştürülmüştür. Verim artırma çalışmaları sırasında iki fazlı (Diklorometan-Su) çözücü sisteminde denemeler yapılmıştır, ancak olumlu bir sonuç alınamamıştır. Çalışmalarımıza mikrodalga fırın kullanarak devam edildiğinde de şu ana kadar tatmin edici herhangi bir bulguya rastlanamamıştır. Halen bu sorunun çözülebilmesi için çalışmalar tarafımızdan sürdürülmektedir.

5. Sonuç

Tamamlanmış bulunan projemizde norbornen ve norbornan omurga sistemine sahip özgün 1,4-aminoalkol ligandlar (*2R,3S*)-**5a-d**, (*2R,3S*)-**7a-f**, (*2R,3S*)-**9a-c** ve (*2S,3R*)-**9d** başarıyla sentezlenmiştir. Tüm kiral ligandlarda, amin fonksiyonel grubunun bağlı olduğu stereomerkezler (S) mutlak konfigürasyonuna, alkol fonksiyonel grubunun bağlı olduğu stereomerkezler ise (R) mutlak konfigürasyonuna sahiptirler. Elde edilen tüm kiral ligandlar çeşitli katalitik asimetrik tepkimelerde denenmiştir.

Denemelerde ilk olarak sonuçları verilen asimetrik Mukaiyama aldol tepkimelerinde elde edilen ürünlerin tamamında rasemik özellik gözlenmiştir. Bu sonuçlara bakılarak değerlendirme yapıldığında, kullanılan kiral ligandlarımızın bu tip tepkimelere uygun olmadığı ortaya çıkmaktadır. Metal sistemi olarak tüm denemelerimizde $\text{In}(\text{OTf})_3$ kullanılmıştır. İlerideki çalışmalarda farklı metal sistemlerinin denemelerinin yapılması düşünülmektedir. Kullanılması düşünülen metal sistemler olarak $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ve $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ söylenebilir.

Uygulanan ikinci test yöntemi ise asimetrik boron indirgeme tepkimeleridir. Bu çalışmalarda sekonder amin fonksiyonel grubuna sahip olan **9a-d** kiral ligandları kullanılmıştır. Literatürde farklı boron komplekslerinin yüksek ee değeri verdiği için bu çalışmalarda $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ ve $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ boron kompleksleri kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar içerisinde en yüksek değer olarak %54 ee bulunmuştur. Rakamsal anlamda elde edilen bu değer düşük gibi görünmekle birlikte, literatür incelendiğinde bu sonucun kabul edilebilir bir değer olduğu görülmektedir. Bu çalışmalarda karşılaşılan temel sorun, boron ile kiral ligand kullanılarak oluşturulmaya çalışılan kompleks aşamasında karşımıza çıkmaktadır. Kompleks tam olarak oluşturulmadığında, doğal olarak bu sonuçlara yansımaktadır. Bu sorunu ortadan kaldırmak için, kompleks oluşturma basamağında yüksek sıcaklıklara çıkılmıştır. Gelecekte, bu sonuçların dahada geliştirilebileceği düşüncesindeyiz.

Üçüncü yöntemimiz ise katalitik asimetrik Diels-Alder tepkimelerini içermektedir. Uyguladığımız model tepkime sisteminde yüksek endo:ekzo seçiciliğine ulaşılmakta ancak stereoseçicilik anlamında yüksek ee değerleri elde edilememiştir. En yüksek değer %12 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda stereoseçiciliğin artırılabilmesi için gelecekte farklı metal sistemlerinin kullanımları düşünülmektedir.

Test metodlarının sonucunu ise C-C bağ oluşturma tepkimeleri içerisinde oldukça yaygın olarak kullanılan aldehitlere dietilçinko katılma tepkimesi oluşturmaktadır. Bu test metodu ile yapılan çalışmalar, diğer tüm test metodlarına göre en yüksek stereoseçiciliği vermiştir.

Hidroksimetilen karbonu üzerinde çeşitli açık zincir ve halkalı substituentlere sahip olan kiral ligandlar (**2R,3S**)-**5a-d** uygulanan dietilçinko katılma tepkimelerinde görel olarak en düşük ee değerini %69 olarak vermiştir. Pirolidin, piperidin ve morfolin gibi heterohalkalı yada azot grubu üzerinde çeşitli açık zincir substituentleri içeren kiral ligand grubu (**2R,3S**)-**7a-f** ise daha yüksek %89 ee değeri vermiştir. Uygulanan kiral ligand grupları içerisinde en yüksek enantiyoseçiciliği ise sekonder arilamin ve tosil amin substituentli kiral ligandlar (**2R,3S**)-**9a-c** ve (**2S,3R**)-**9d** %97 ee olarak vermiştir. Bu çalışmalarda hekzan, toluen, THF, diklorometan gibi çözücüler kullanılmış ve içlerinde en uygun olarak hekzan ve toluen bulunmuştur. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, amin üzerinde bulunan substituentlerin hidroksimetilen karbonu üzerinde bulunan substituentlere göre daha tercih edilebilir bir yapısal kiral ligand özellik gösterdiği söylenebilir.

Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde, elde edilen kiral ligandların en yüksek stereoseçiciliği katalitik asimetrik dietilçinko katılma tepkimelerinde gösterdiği sonucu ortaya çıkmaktadır. Literatürdeki genel kanı bu tip tepkimelerde daha çok 1,2-aminoalkollerin aktiflik gösterdiği yönündedir. Bu çalışma, araştırmalara yeni bir boyut kazandırma anlamında da çok önemli bir işlevi yerine getirmiş bulunmaktadır. Ayrıca, tüm kiral bileşiklerin potansiyel biyoaktivite özelliklerindeki bir kez daha vurgulamakta yarar görmekteyiz.

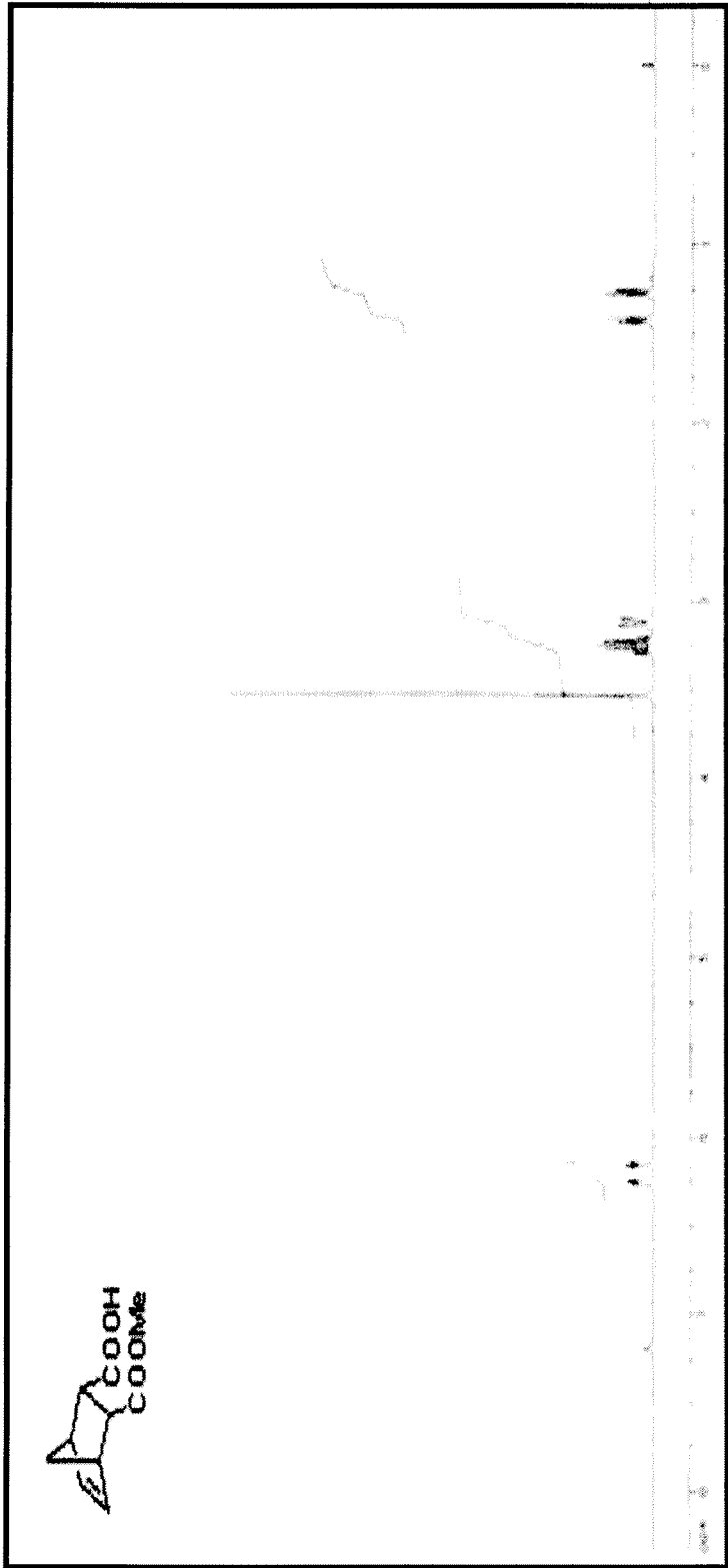
Kamfor omurgalı kiral ligandların sentez çalışmaları sırasında hedeflenen kiral ligandların büyük bir çoğunluğu başarıyla sentezlenmiştir. Bu çalışmalar sırasında projenin en zor kısmını teşkil eden kamfor'a bitişik piridin halkasının oluşturulma koşulları tarafımızdan optimize edilerek bu alana yeni bir açılım kazandırılmıştır. Bu grup kiral ligand sistemlerinin sentezleri sırasında yaşanan en temel güçlük bazı enaminlerin oluşturulması basamağında karşımıza çıkmıştır. Yakın gelecekte gurubumuzda bu sorunların aşılması için gerekli çalışmalar yapılacaktır. Bu grup ligandlardan sentezlenmiş olanların herbiri asimetrik sentezlerde kullanılan önemli katalizör sınıflarına örnek teşkil etmektedir. İlerideki asimetrik sentez uygulamalarında herbirinin farklı ve çok yönlü özellikler göstermesi beklenmektedir. Projenin bu kısmı için sentezleri yapılamayan kiral ligandlar da göz önüne alındığında genel olarak kamfor kiral havuzumuz üzerinde özgün bir yöntemle piridin halkasını oluşturmamız ve çeşitli N,N ve N,S tipi çift dişli heteroatomik sistemlerin oluşturulması projenin bu kısmında başarıya ulaşıldığını göstermektedir. Projede başarısız olarak görülebilecek tek kısım norbornen omurgalı kiral pirol ligandların sentez çalışmalarıdır. Bu sorunlarında yakın gelecekte aşılabacağı düşüncesindeyiz. Projenin geneli değerlendirildiğinde, istenilen hedeflerin önemli bir kısmına ulaşıldığı görülmektedir.

Referanslar

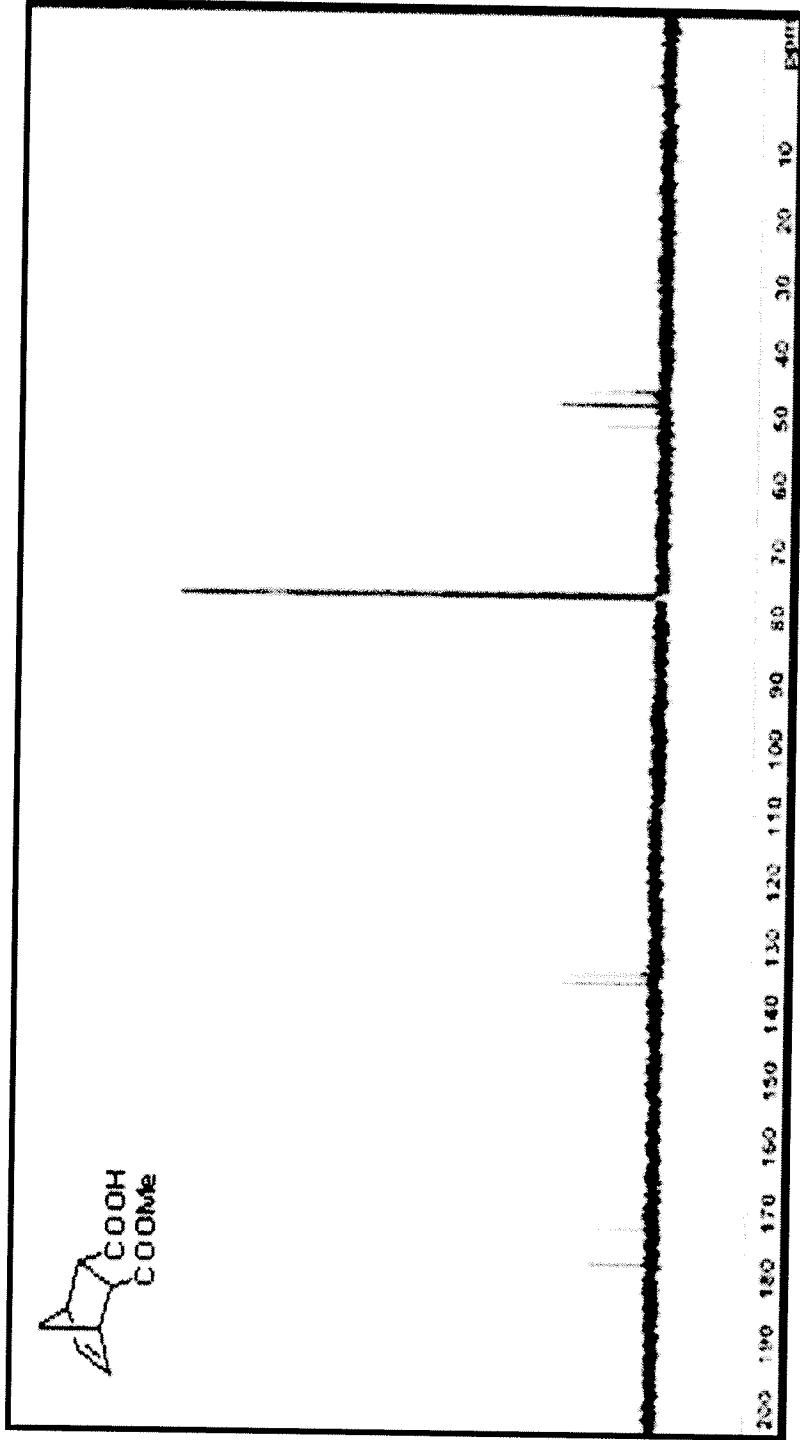
1. Morrison, J. D., Mosher, H. S.; *Asymmetric Organic Reactions* 1971, Washington D. C.
2. Collins, A. N., Sheldrake, G. N., Crosby, J.; *Chirality in Industry* 1992, Willey, Chischester.
3. a) Sheehan, J. C., Buhle, E. L., Corey, E. J., Laubach, G. D., Ryan, J. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3828. b) Corey, E. J., Ohno, M., Mitra, R. B., Vatakencherry, P. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 478. c) Corey, E. J., Mitra, R. B., Uda, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 485. d) Corey, E. J., Cheng, X. M.; *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley: New York, **1989**. e) Corey, E. J., Anderson, N. H., Carlson, R. M., Paust, J., Vedejs, E., Vlattas, I., Winter, R. E. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3245. f) Corey, E. J., Wipke, T. W.; *Science* **1969**, *166*, 178. g) Corey, E. J., Long, A. K., Rubenstein, S. D.; *Science* **1985**, *228*, 408.
4. a) Katsuki, T., Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974. b) Hanson, R. M., Sharpless, K. B.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922. c) Gao, Y., Hanson, R. M., Klunder, J. M., Ko, S. Y., Masamune, H., Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.
5. a) Ikariya, T., Ishii, Y., Kawano, H., Arai, T., Saburi, M., Yoshikawa, S., Akutagawa, S.; *Chem. Commun.* **1985**, 922. b) Noyori, R., Ohta, M., Hsiao, Y., Kitamura, M., Ohta, T., Takaya, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117. c) Noyori, R., Tomino, I., Tanimoto, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129.
6. (a) Corey, E.J.; Hannon, F.J. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5237-5240; (b) Zhang, H.; Xue, F.; Mak, T.C.W.; Chan, K.S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8002-8003; (c) Zhang, H.; Chan, K.S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1999**, 381-382; (d) Kang S.-W.; Ko, D.-H.; Kim, K.H.; Ha, D.-C. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4517-4519.
7. 1,2-Aminoalkollerin kiral yardımcı olarak kullanımları için bakınız: (a) Ager, D.J.; Prakash, I.; Schaad, D.R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835-875; (b) Senanayake, C. H. *Aldrichim. Acta* **1998**, *31*, 3-15; (c) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159-2231; 1,3-Aminoalkoller için bakınız: (d) Lait, S.M.; Rankic, D.A; Keay, B.A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 767-796.
8. Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823-2824.
9. (a) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071-6072; (b) Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028-4036; (c) Noyori, R.; Suga, S.; Kaway, K.; Okada, S.; Kitamura, M.; Oguni, N.; Hayashi, N.; Kaneko, T.; Matsuda, Y. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *382*, 19-37; (d) Noyori,

- R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49-69; (e) Kitamura, M.; Suga, S.; Niwa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832-4842; (f) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327-6335; (g) Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800-9809; (h) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 128-133; (i) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2008-2022.
10. (a) Beliczey, J.; Giffels, G.; Kragl, U.; Wandrey, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1529-1530; (b) Sola, L.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Perkas, M.A.; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1559-1568; (c) Cho, B.T.; Chun, Y.S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1489-1492; (d) Nugent, A.W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 1369-1370.
11. (a) Genov, M.; Kostova, K.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1869-1876; (b) Genov, M.; Dimitrov, V.; Ivanova, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3703-3706; (c) Knollmüller, M.; Ferencic, M.; Gärtner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3969-3975; (d) Hanyu, N.; Aoki, T.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2971-2979; (e) Scarpi, D.; Galbo, F.L.; Occhiato, E.G.; Guarna, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1319-1324; (f) Faux, N.; Razafimahefa, D.; Picart-Goetgheluck, S.; Brocard, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1189-1197; (g) Kasashima, Y.; Hanyu, N.; Aoki, T.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Oleo Sci.* **2005**, *54*, 495-504; (h) Zhong, J.; Wang, M.; Guo, H.; Yin, M.; Bian, Q.; Wang, M. *Synlett* **2006**, 1667-1670; (i) Martinez, A.G.; Vilar, E.T.; Fraile, A.G.; Cerero, S.M.; Ruiz, P.M.; Morillo, C.D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 742-749.
12. He, X.C.; Eliel, E.L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4979-4987.
13. Goldfuss, B.; Steigelman, M.; Khan, S.I.; Houk, K.N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 77-82.
14. Hanyu, N.; Aoki, T.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4127-4136.
15. Steiner, D.; Sethofer, S.D.; Goralski, C.T.; Singaram, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1477-1483.
16. Tanyeli, C.; Sünbül, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2039-2043.
17. (a) Bolm, C.; Gerlach, A.; Dinter, C. L. *Synlett* **1999**, 195-196; (b) Bolm, C.; Schiffrers, I.; Dinter, C. L.; Gerlach, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6984-6991; (c) Bolm, C.; Schiffrers, I.; Dinter, C. L.; Defrere, L.; Gerlach, A.; Raabe, G. *Synthesis* **2001**, 1719-1730; (d) Bolm, C.; Dinter, C. L.; Schiffrers, I.; Defrere, L. *Synlett* **2001**, 1875-1877; (e) Bolm, C.;

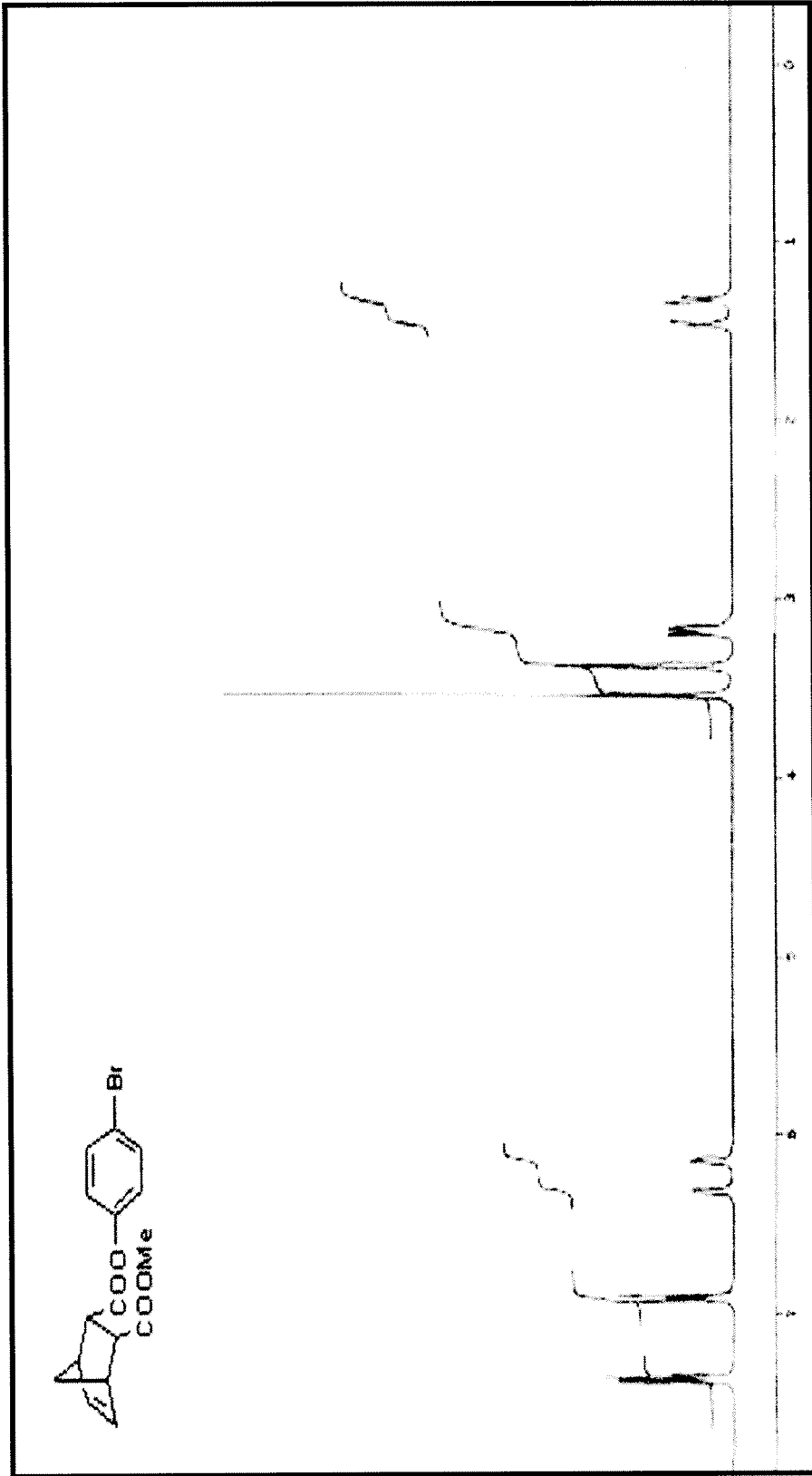
- Schiffers, I.; Atodiresei, I.; Özçubukçu, S.; Raabe, G. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 14-17; (f)
- Bolm, C.; Schiffers, I.; Atodiresei, I.; Hackenberger, C. P. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3455-3467.
18. Tanyeli, C.; Özçubukçu, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1167-1170.



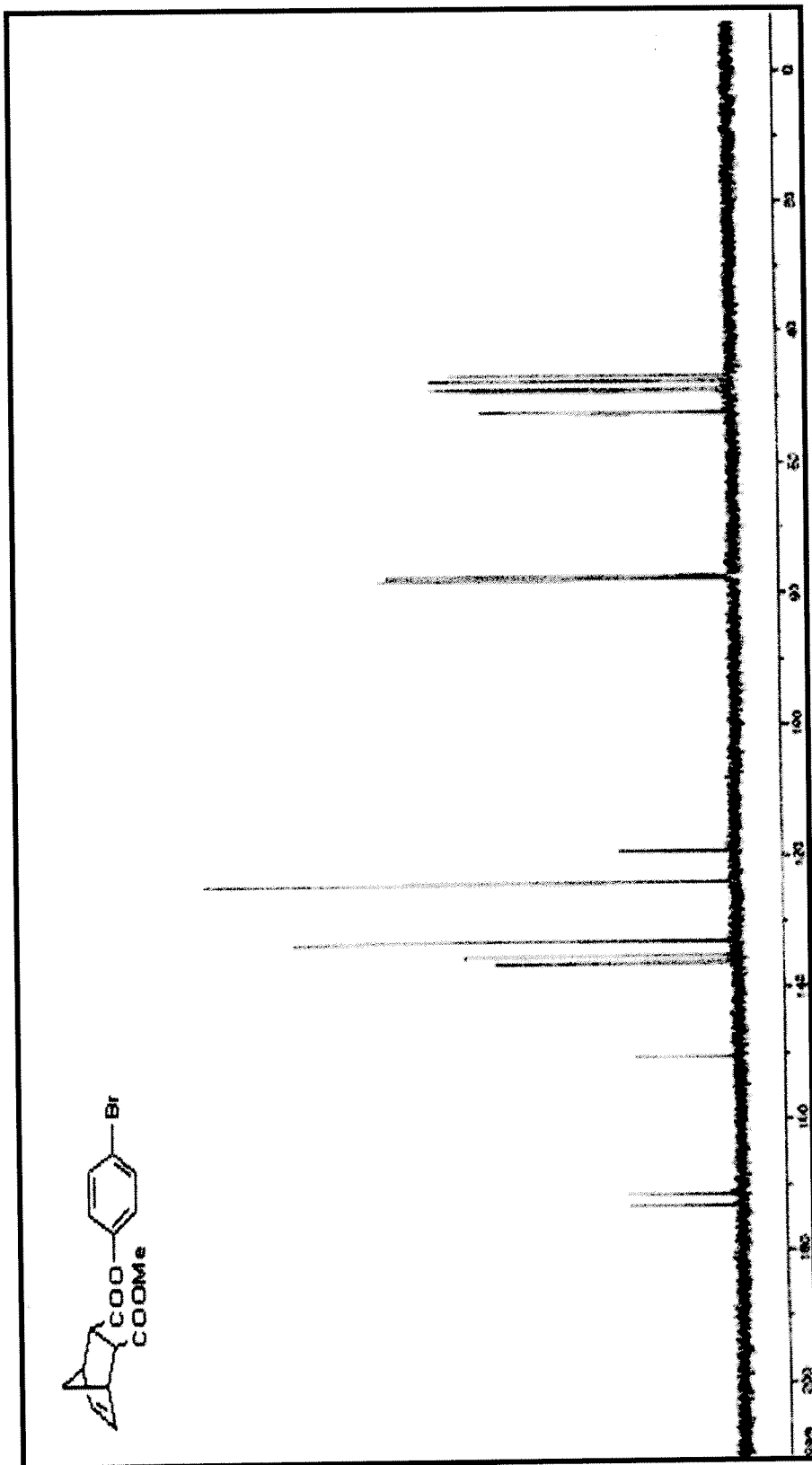
Figür 1. *cis*-monoester (-)-1 bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



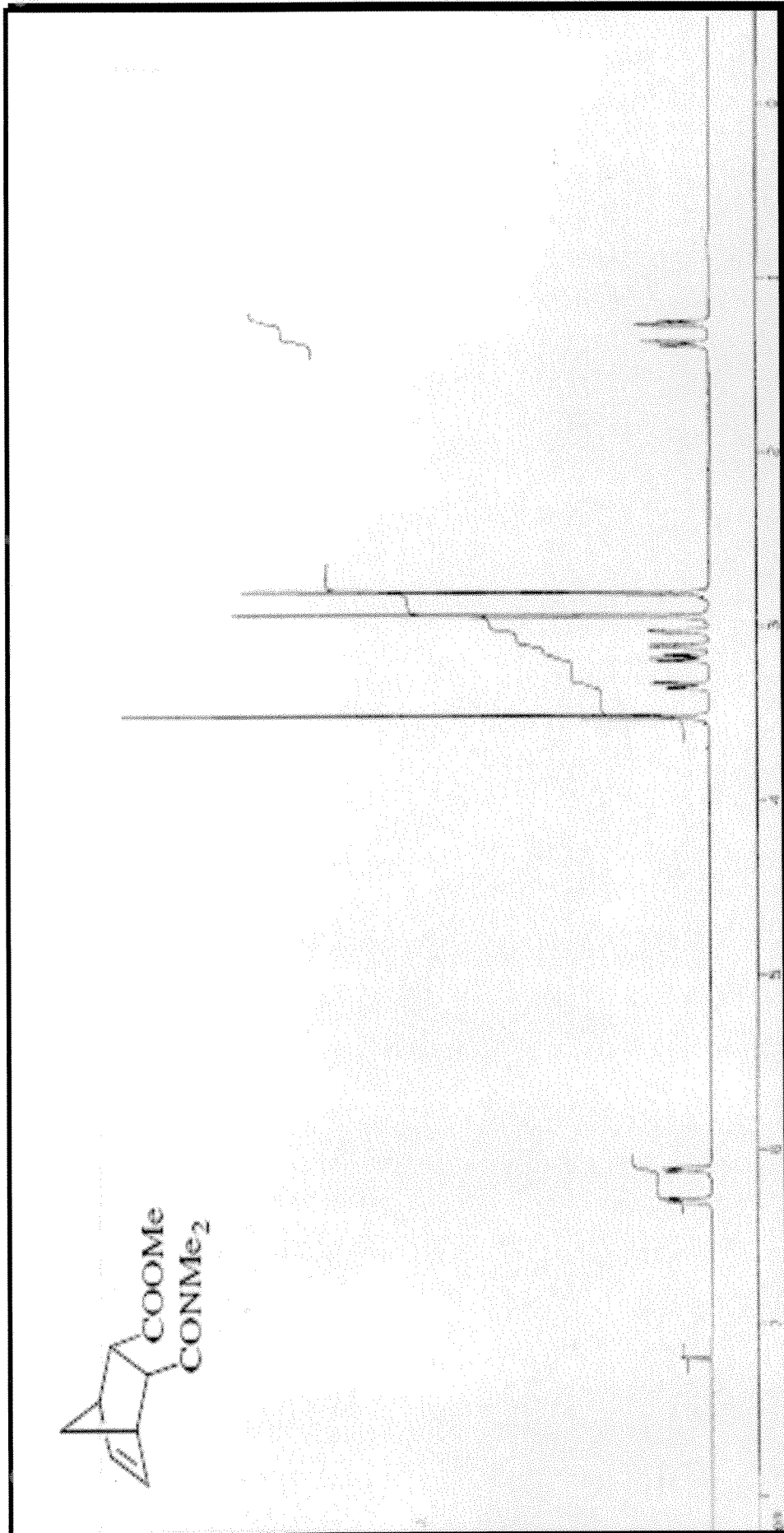
Figür 2. *cis*-monoester (-)-1 bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu



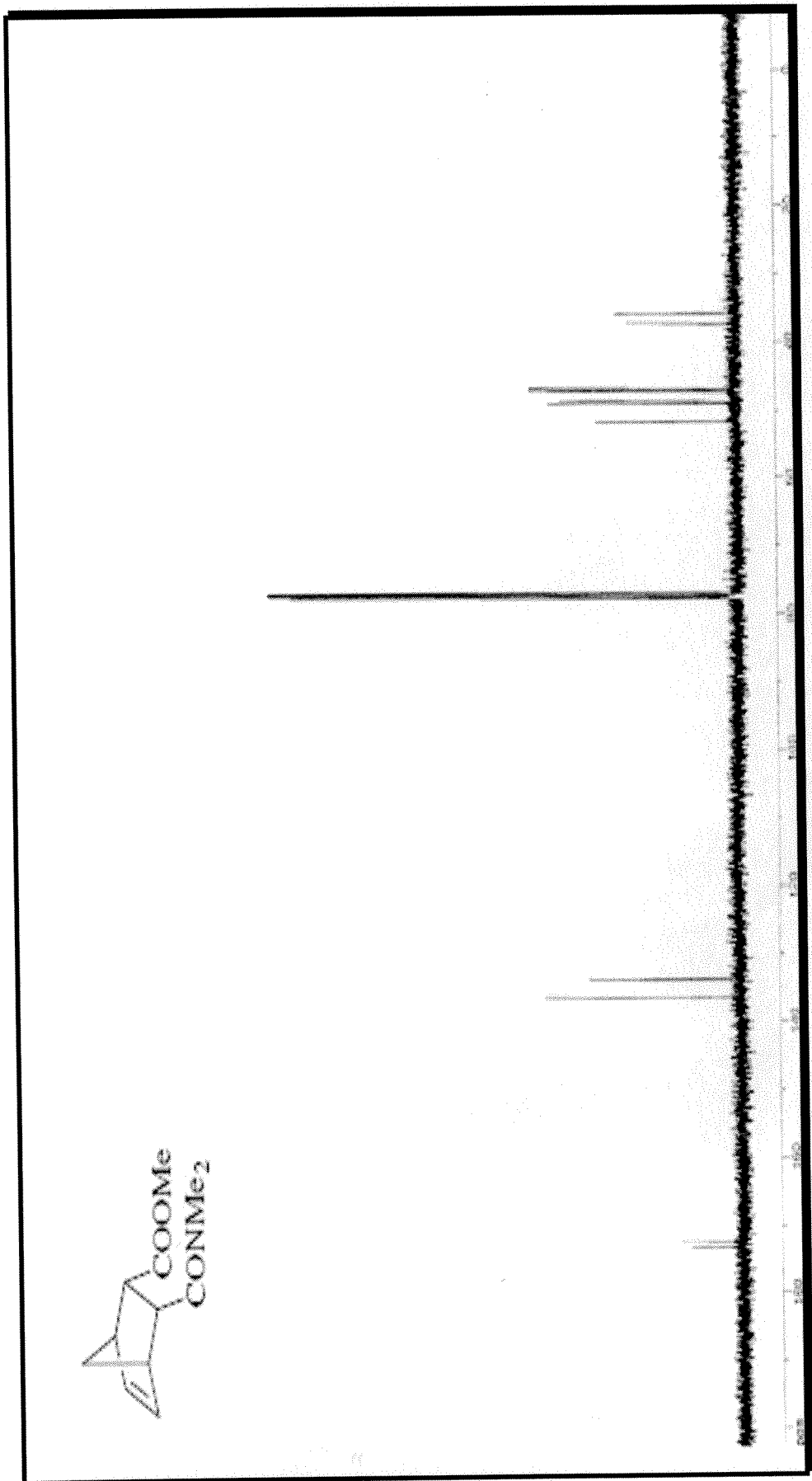
Figür 3. 2-(4-Bromofenil) 3-metil bisiklo [2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksilat'ın ¹H-NMR spektrumu



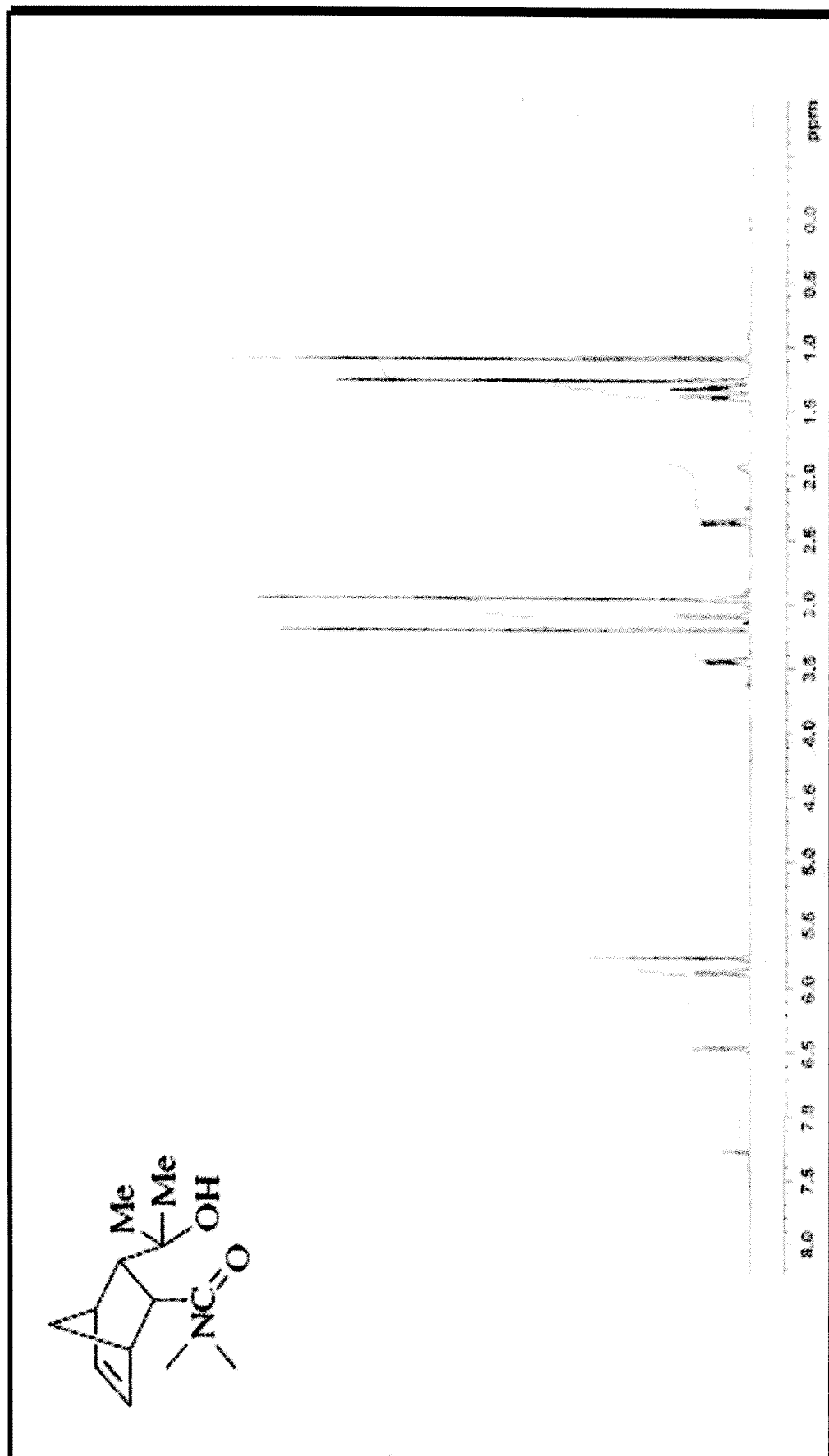
Figür 4. 2-(4-Bromofenil) 3-metil bisiklo [2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksilat'ın ¹³C-NMR spektrumu



Figür 5. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(dimetilkarbamoil)bisiklo[2.2.1] hept-5-en-2-karboksilat (-)-3 bileşiginin ¹H-NMR spektrumu



Figür 6. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(dimetilkarbamoi)bisiklo[2.2.1] hept-5-en-2-karboksilat (-)-3 bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu



Figür 7. (2*S*,3*R*)-3-(2-Hidroksiipropan-2-il)-*N,N*-dimetilbisklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-**4a** bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

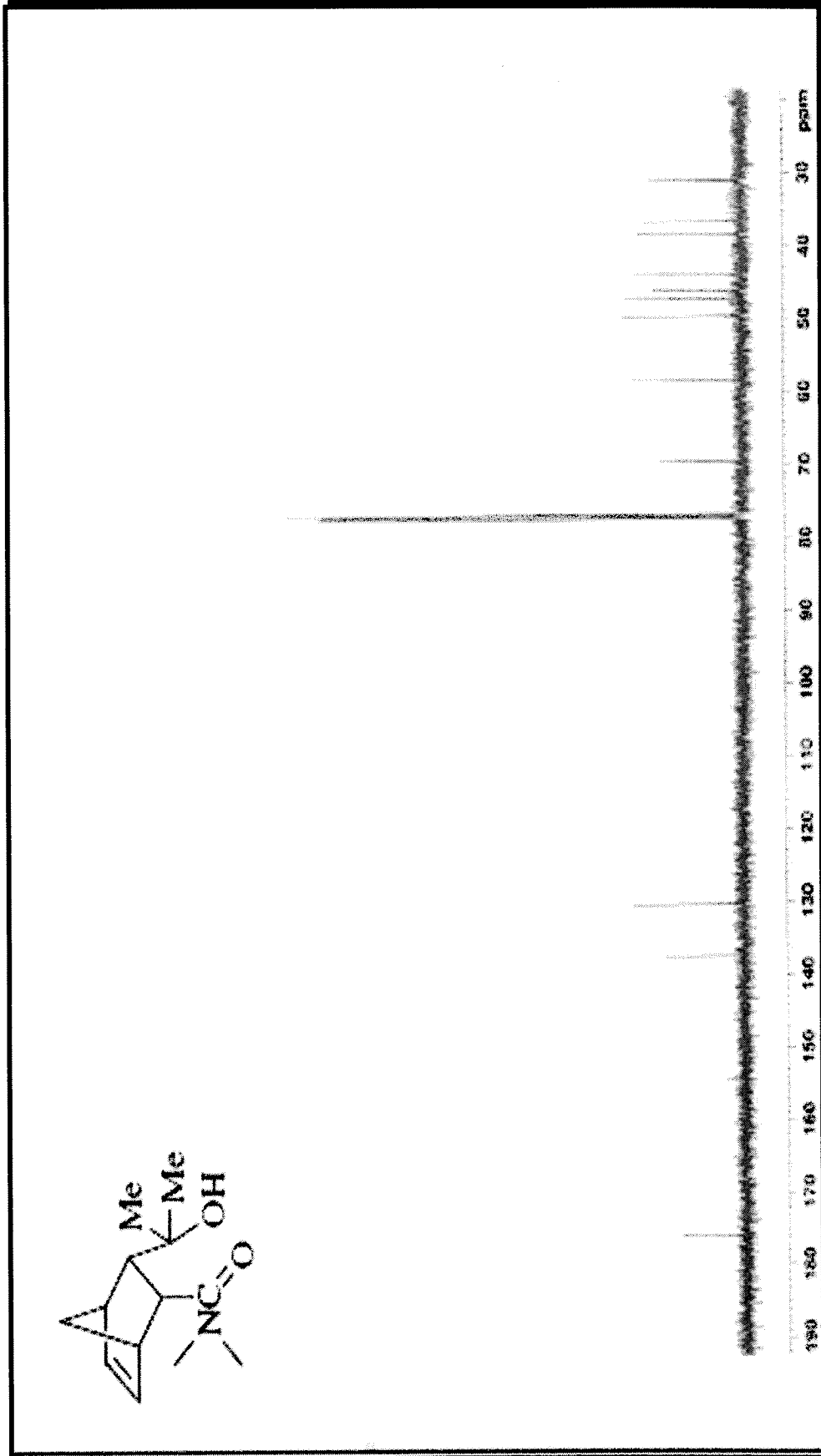
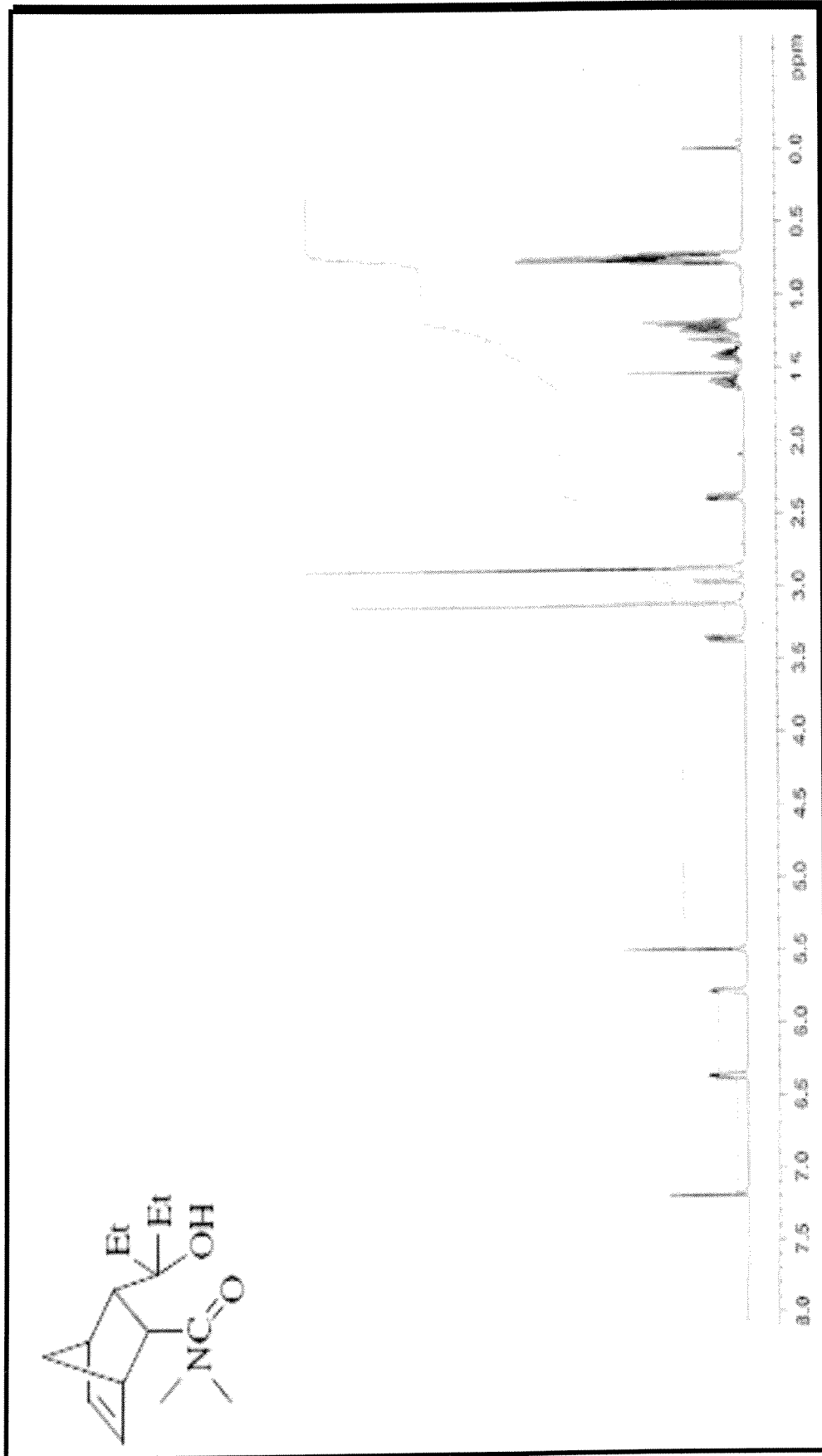
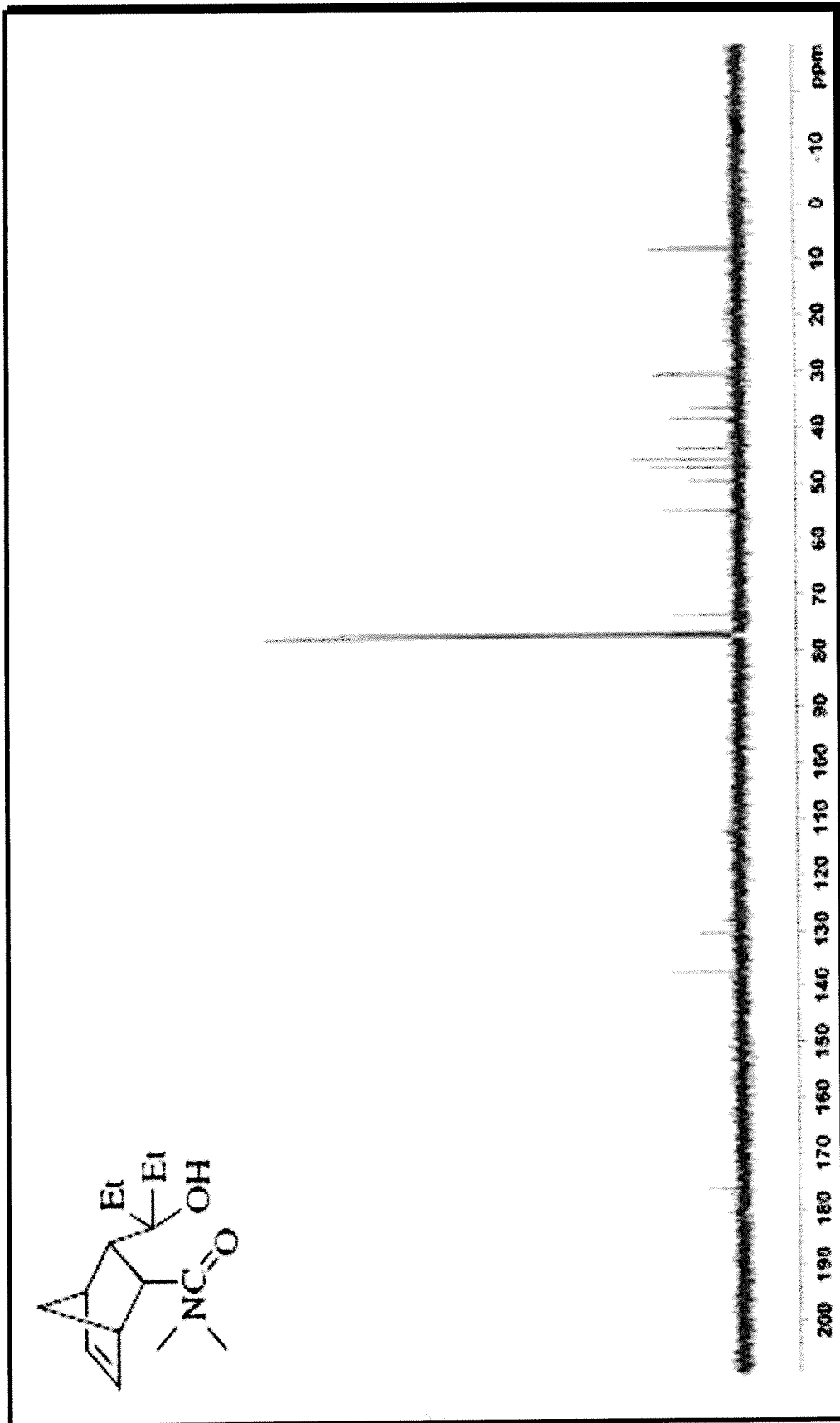


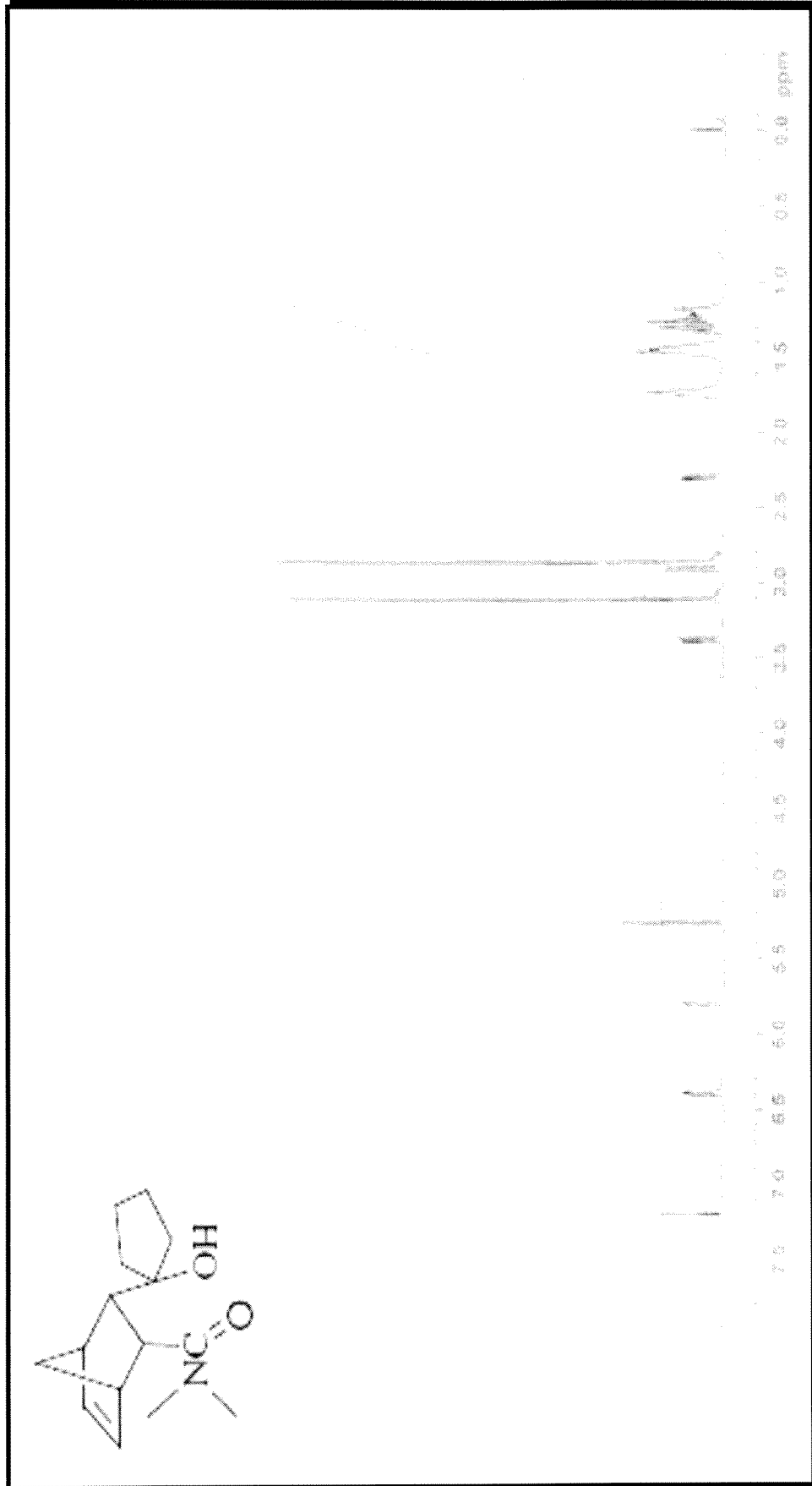
Figure 8. (2*S*,3*R*)-3-(2-Hidroksiopropan-2-il)-*N,N*-dimetilbisisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-**4a** bileşığının ¹³C-NMR spektrumu



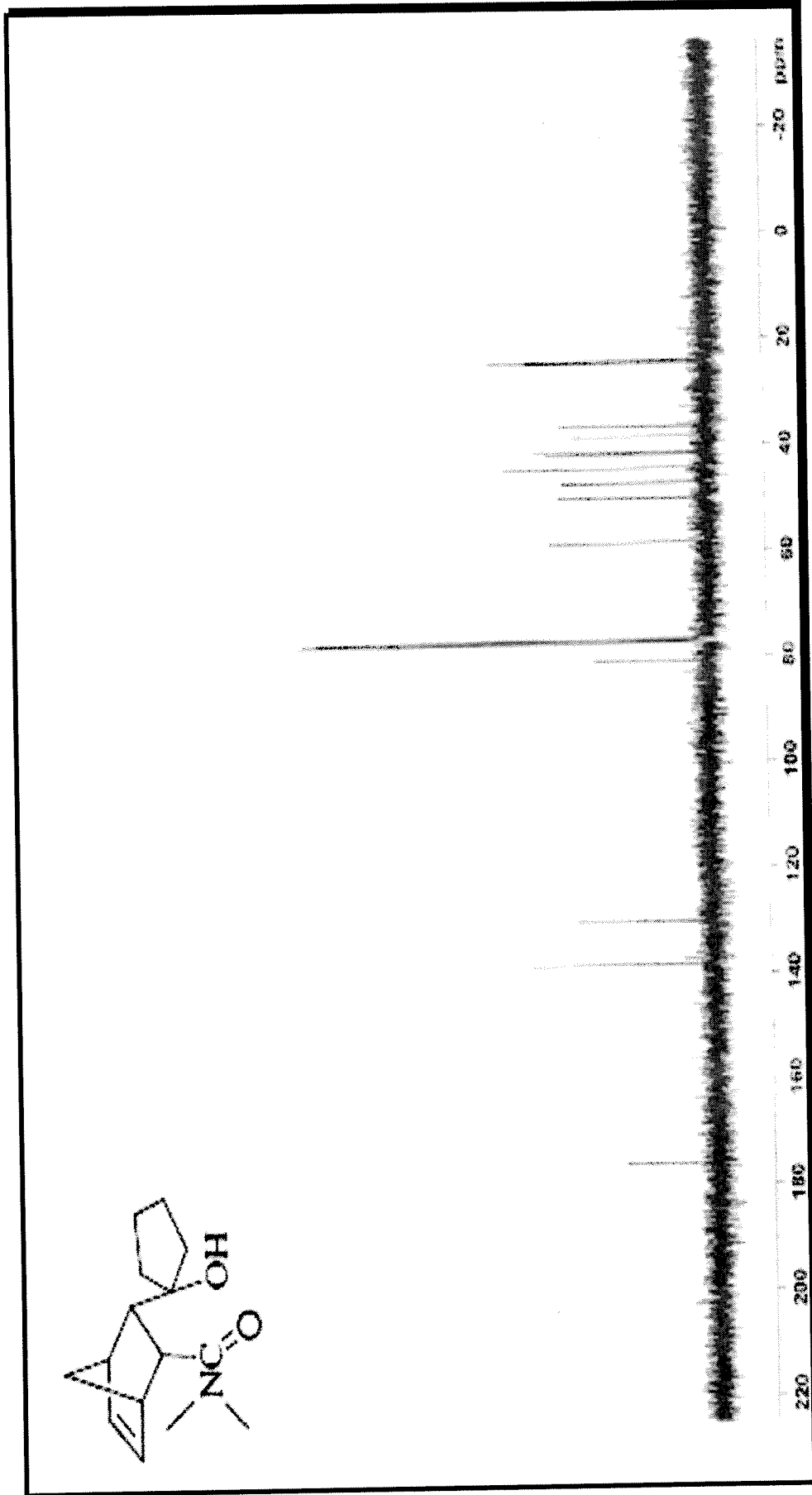
Figür 9. (2*S*,3*R*)-3-(3-Hidroksipentan-3-il)-*N,N*-dimetilbisklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-4b bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



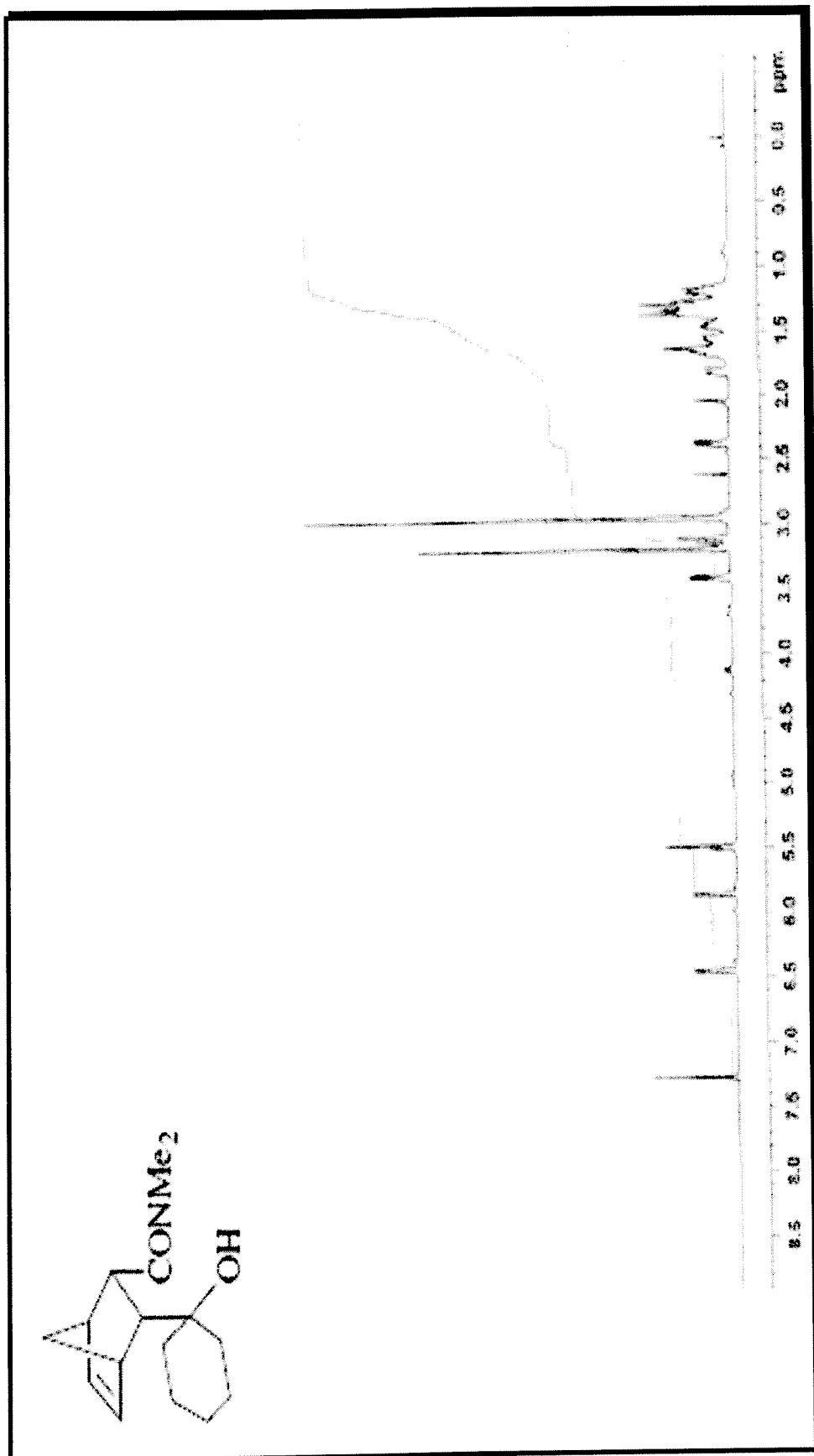
Figür 10. (2*S*,3*R*)-3-(3-Hidroksipentan-3-*il*)-*N,N*-dimetilbiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-4b bileşiminin ¹³C-NMR spektrumu



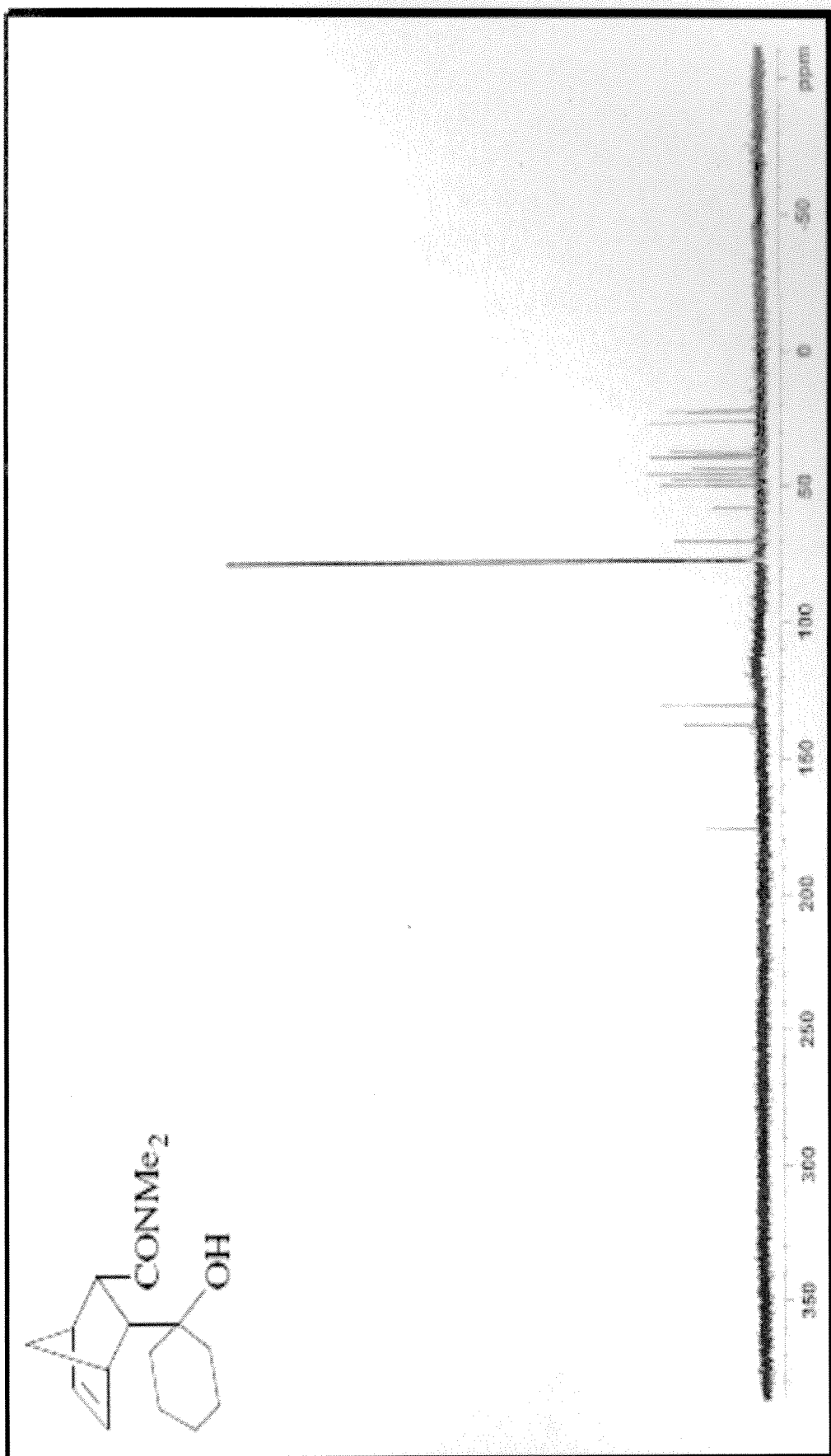
Figür 11. (2*S*,3*R*)-3-(1-Hidroksisiklopenti)-*N,N*-dimetilbiskilo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-4c bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



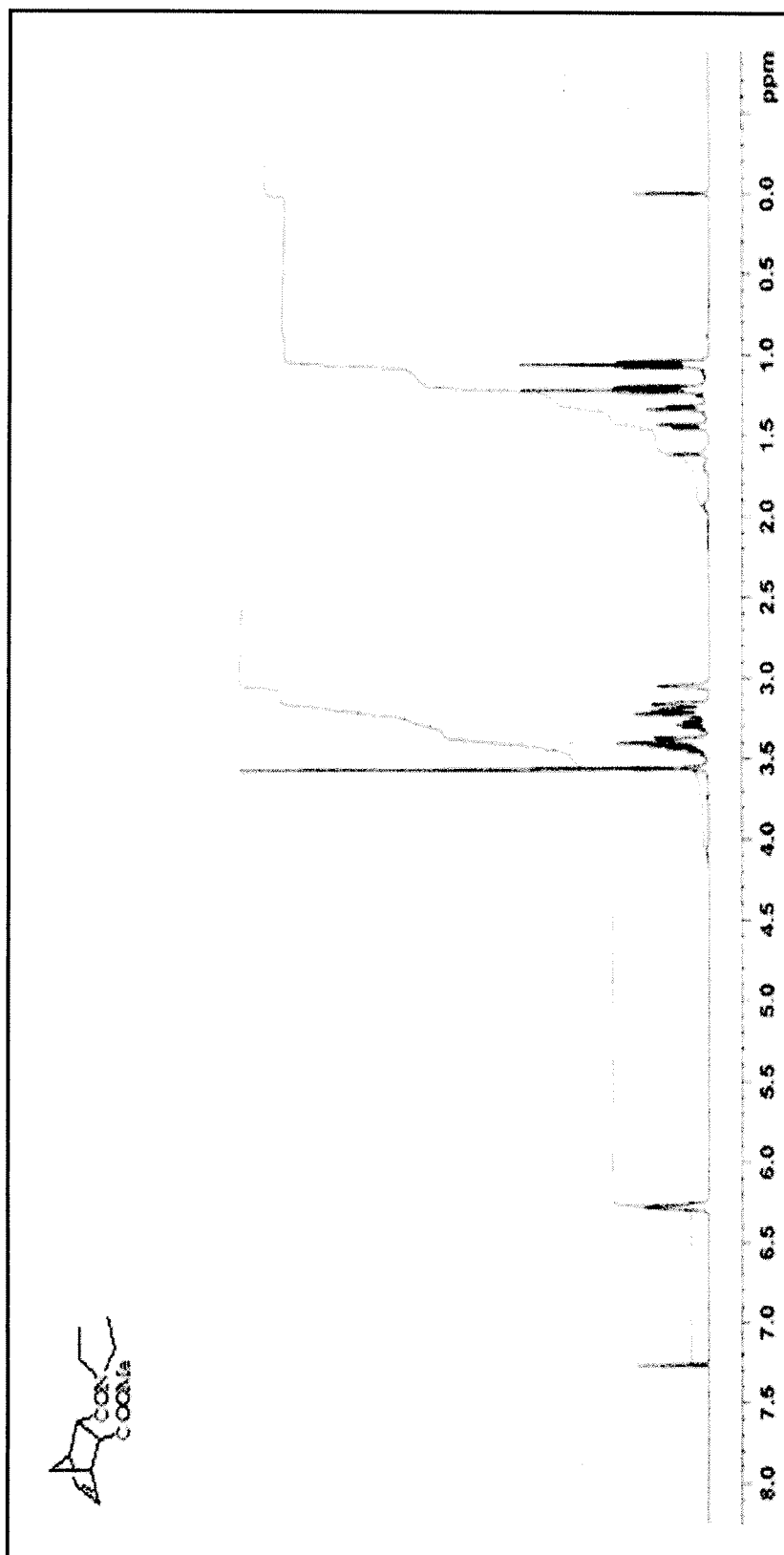
Figür 12. (2*S*,3*R*)-3-(1-Hidroksisiklopentil)-*N,N*-dimetilbisi klo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-4c bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu



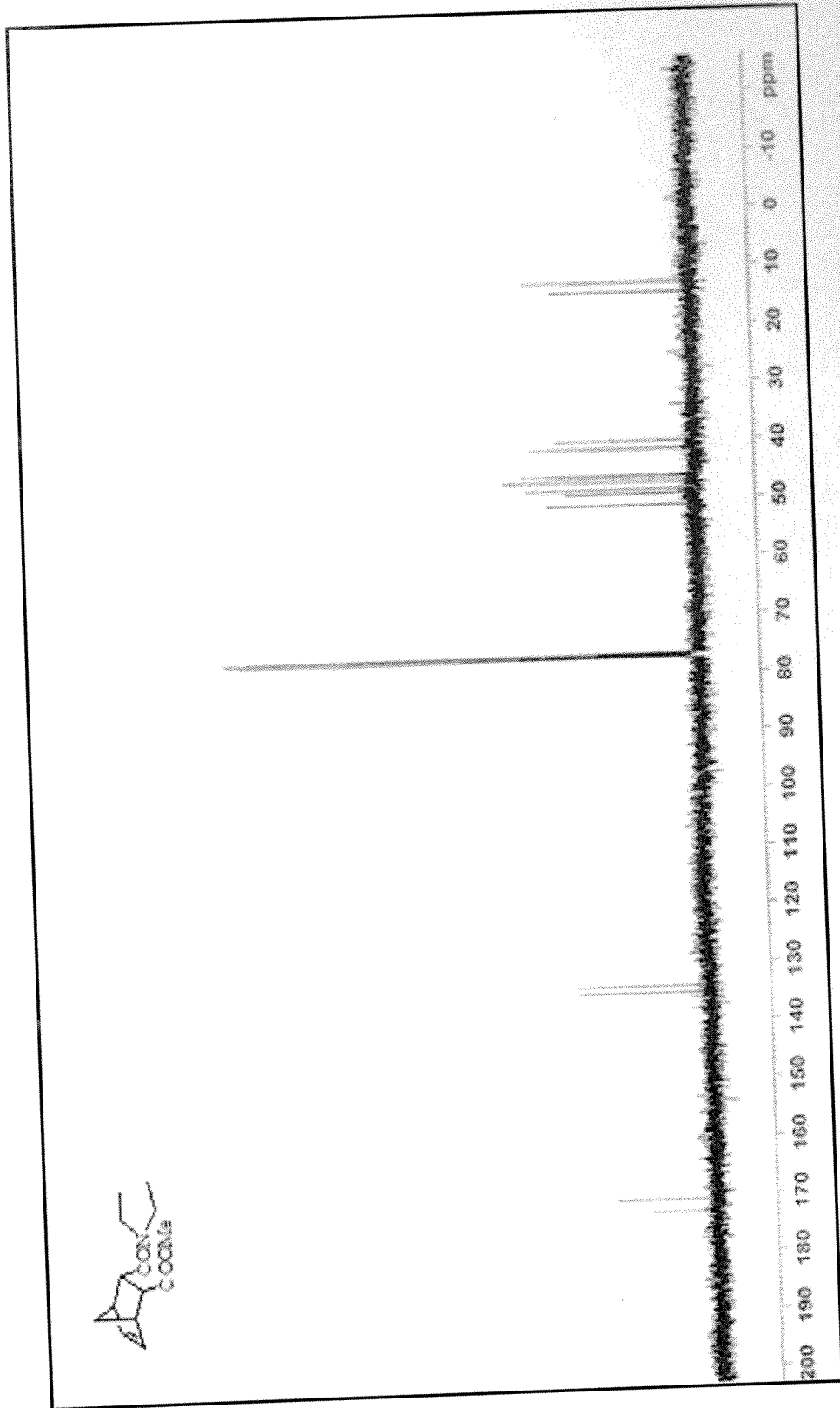
Figür 13. (2*S*,3*R*)-3-(1-Hidroksisikloheksil)-*N,N*-dimetilbisklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-4d bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



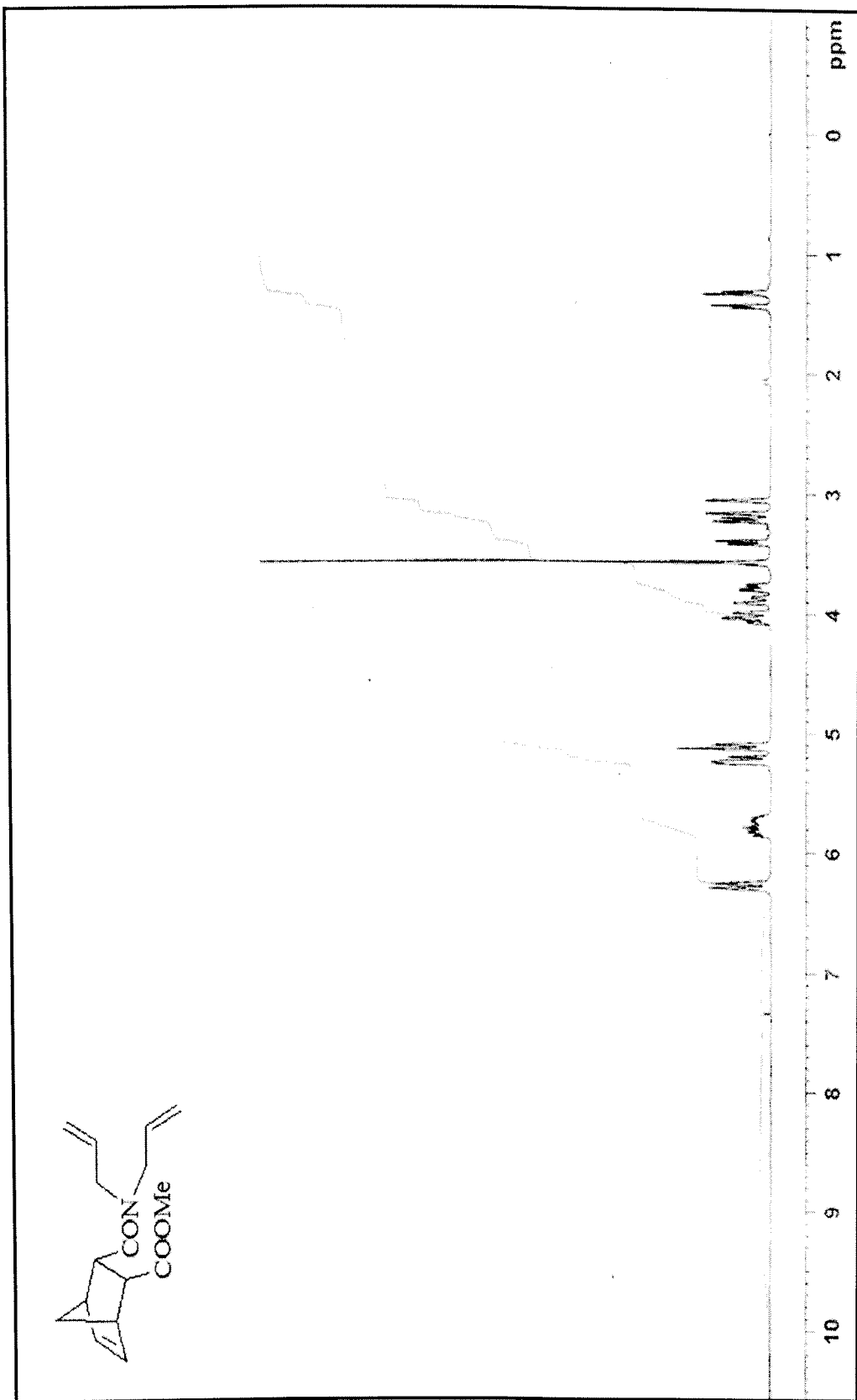
Figür 14. (2*S*,3*R*)-3-(1-Hidroksisikloheksil)-*N,N*-dimetilbisklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksamid (+)-4d bileşiminin ¹³C-NMR spektrumu



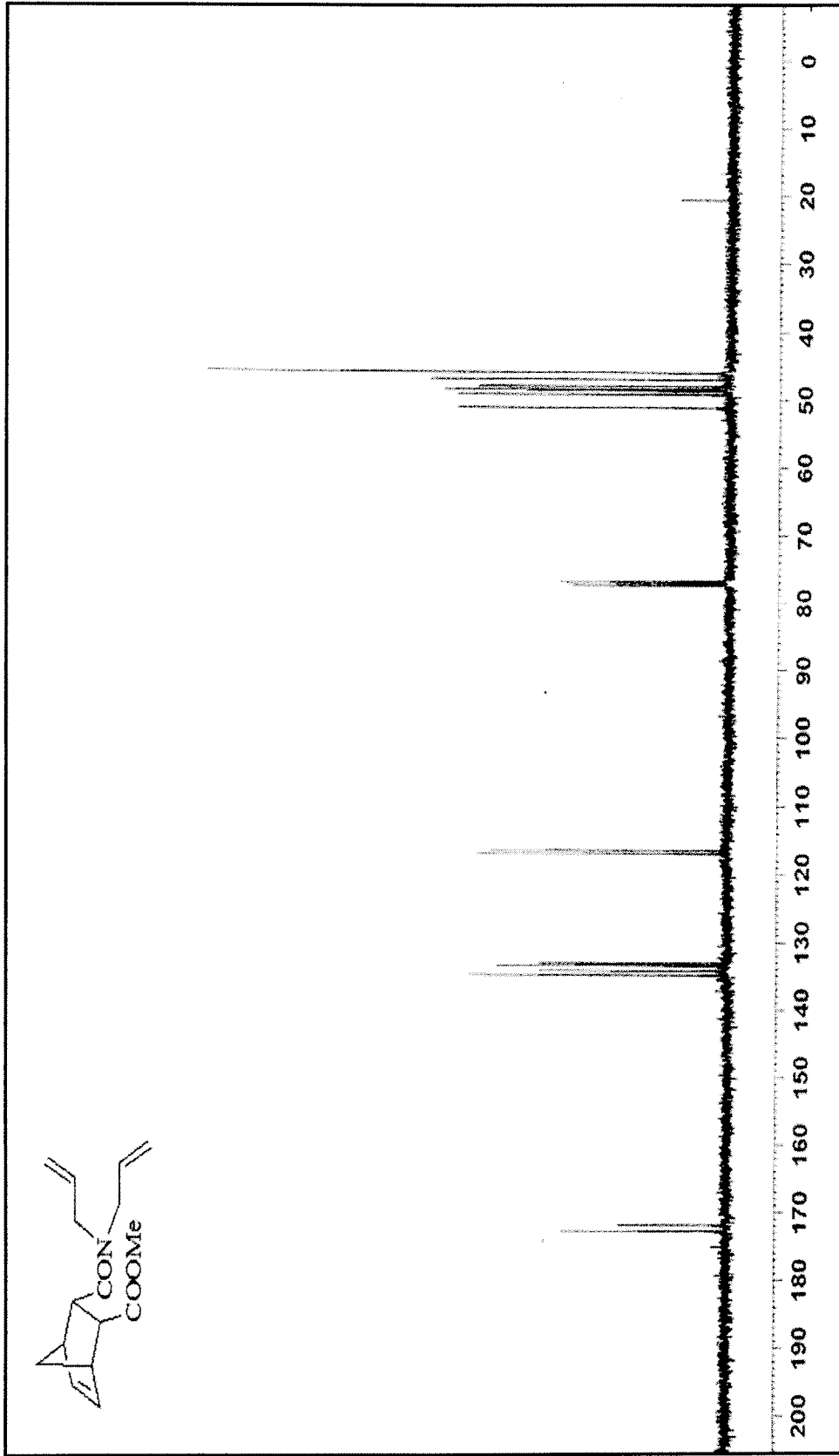
Figür 15. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(diethylkarbamoi)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-6a bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



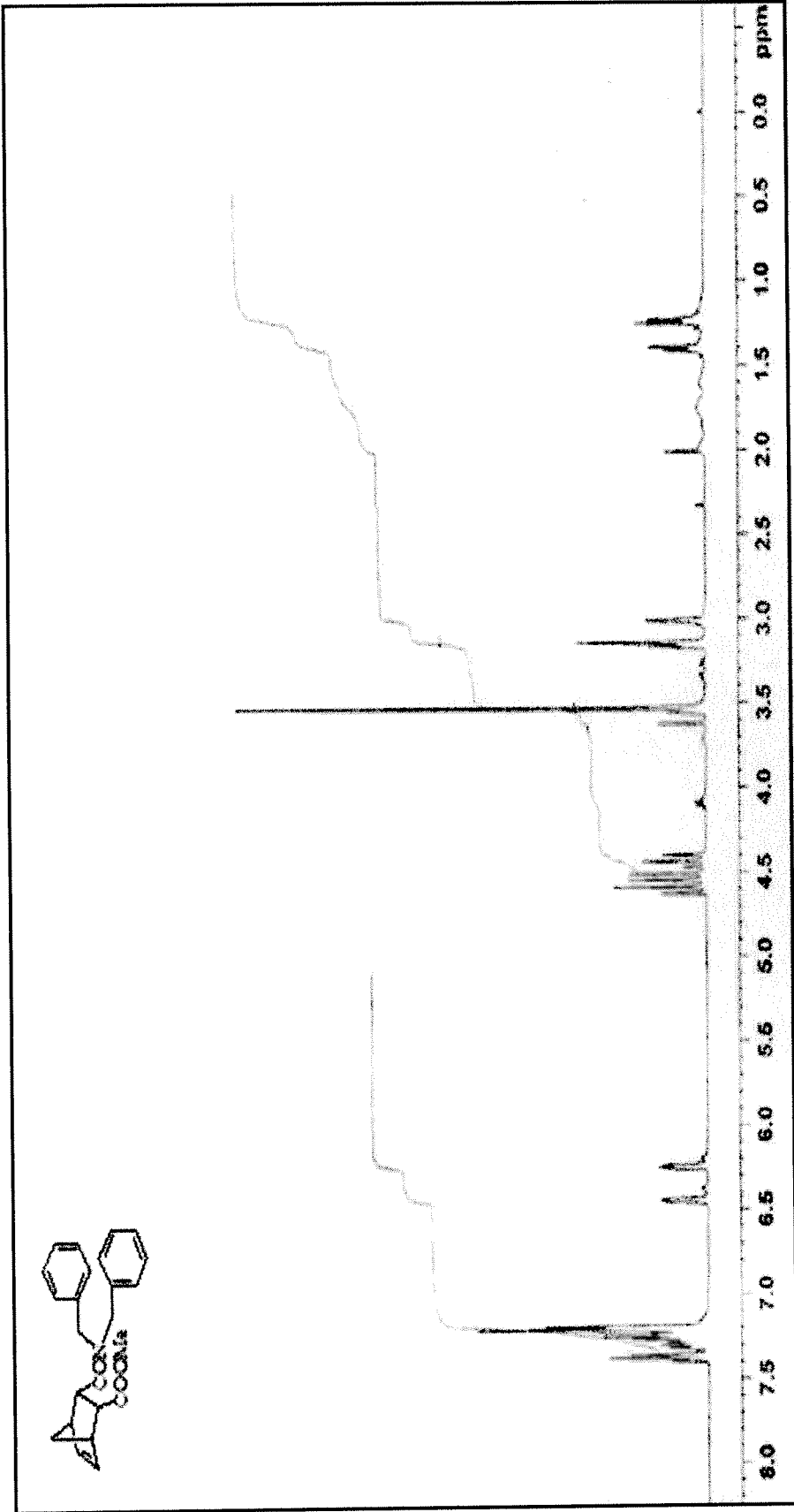
Figür 16. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(dietilkarbamoi)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-6a bileşinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



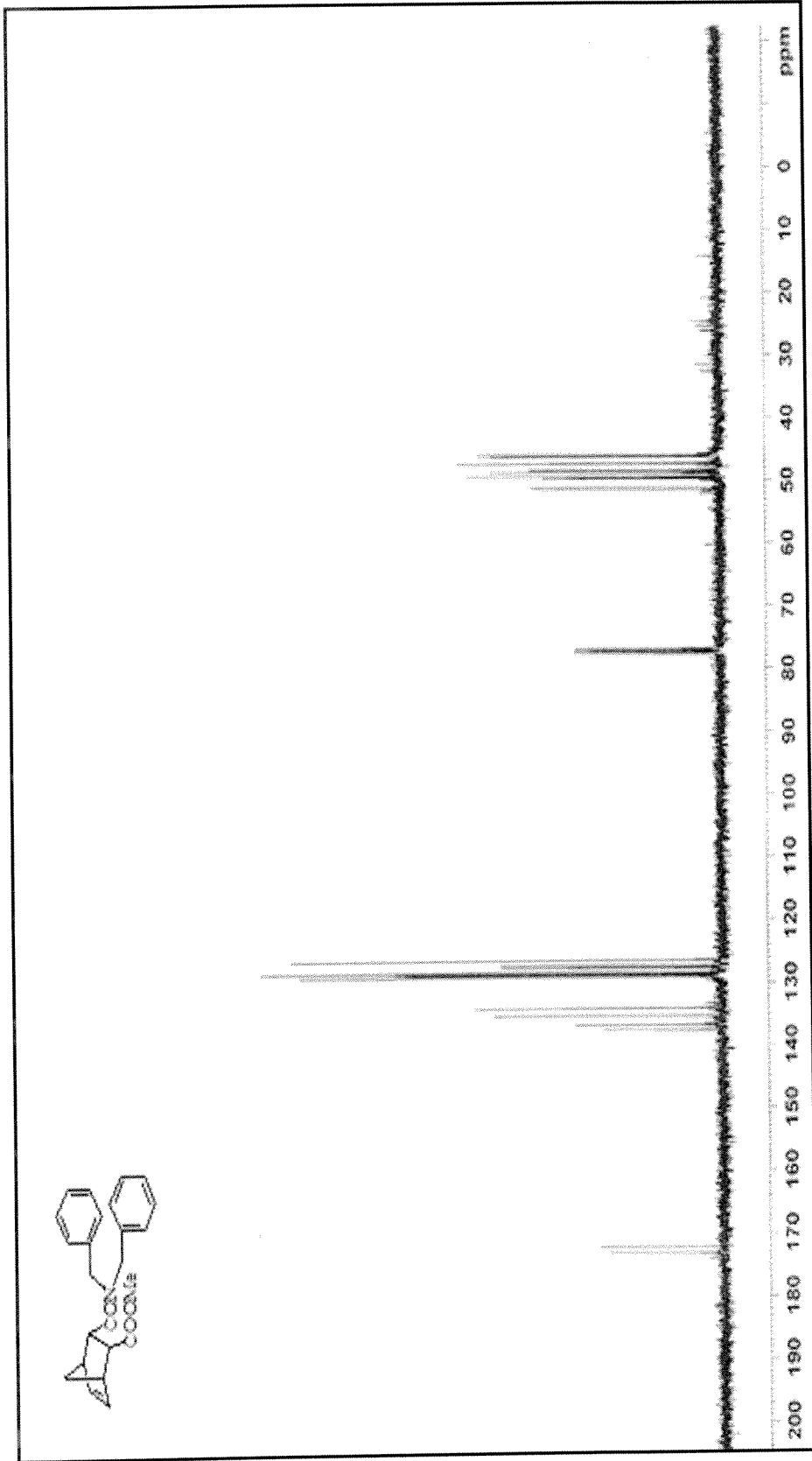
Figür 17. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(dialilkarbamoi)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-**6b** bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



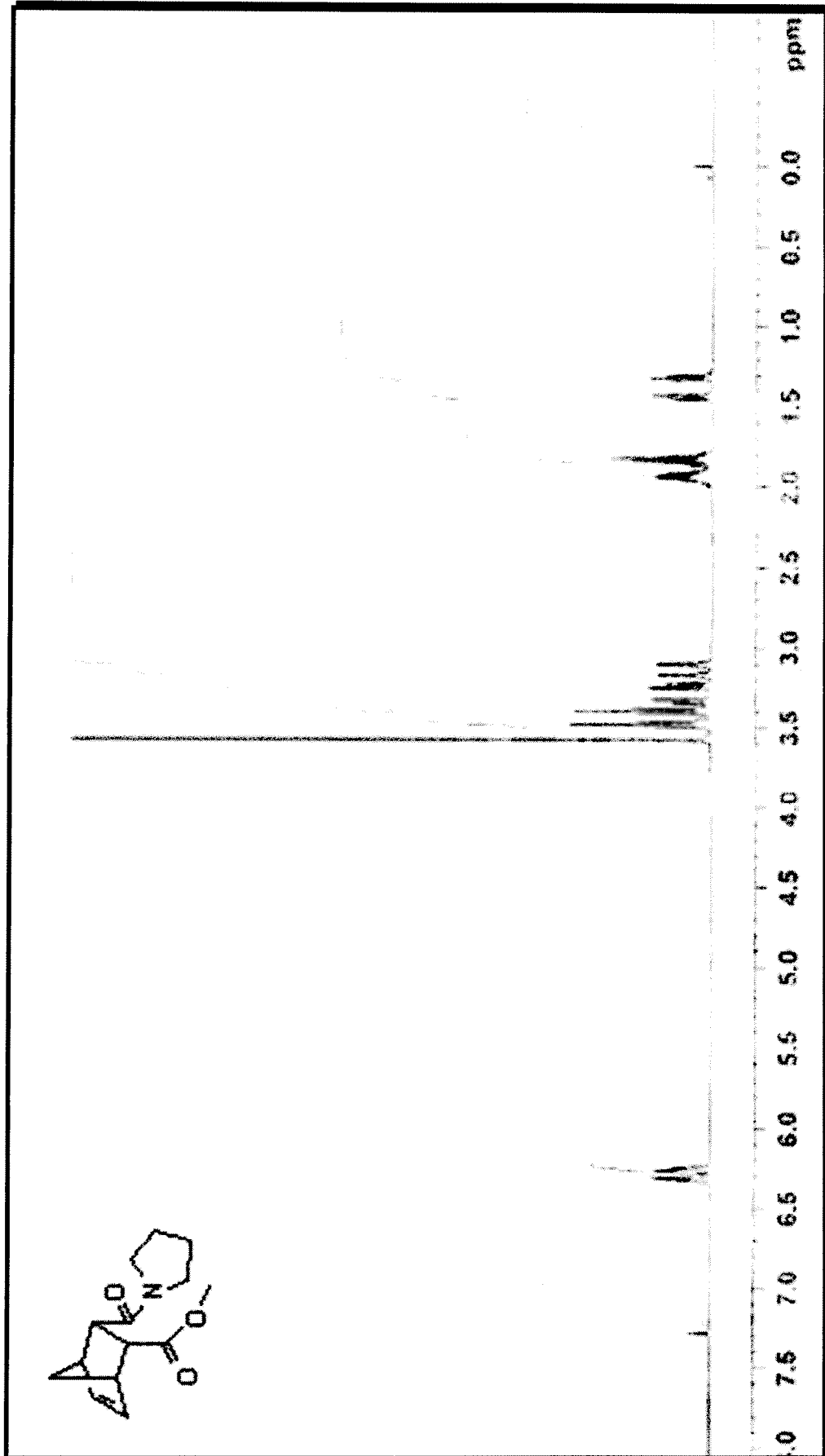
Figür 18. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(dialilkarbamoi)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-6b bileşiminin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



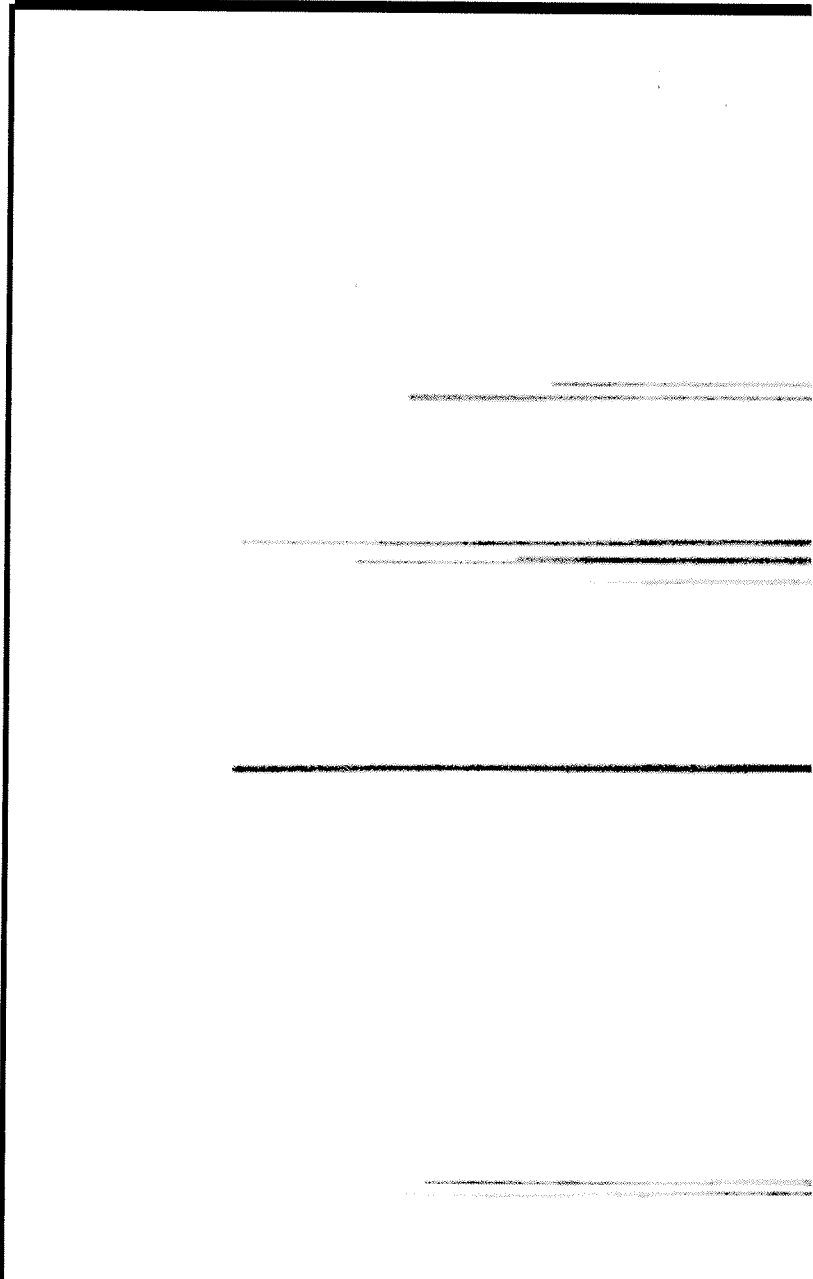
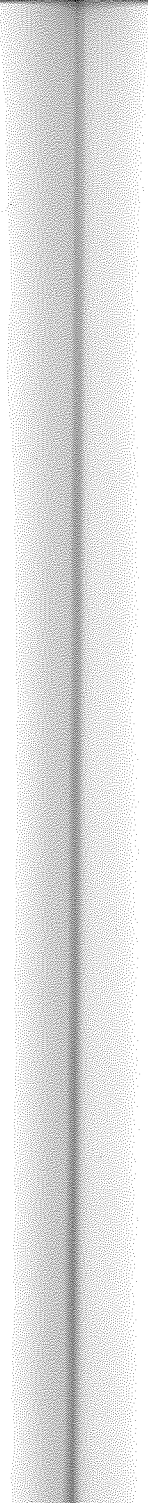
Figür 19. (2R,3S)-Metil 3-(dibenzilkarbamoi)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-6c bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

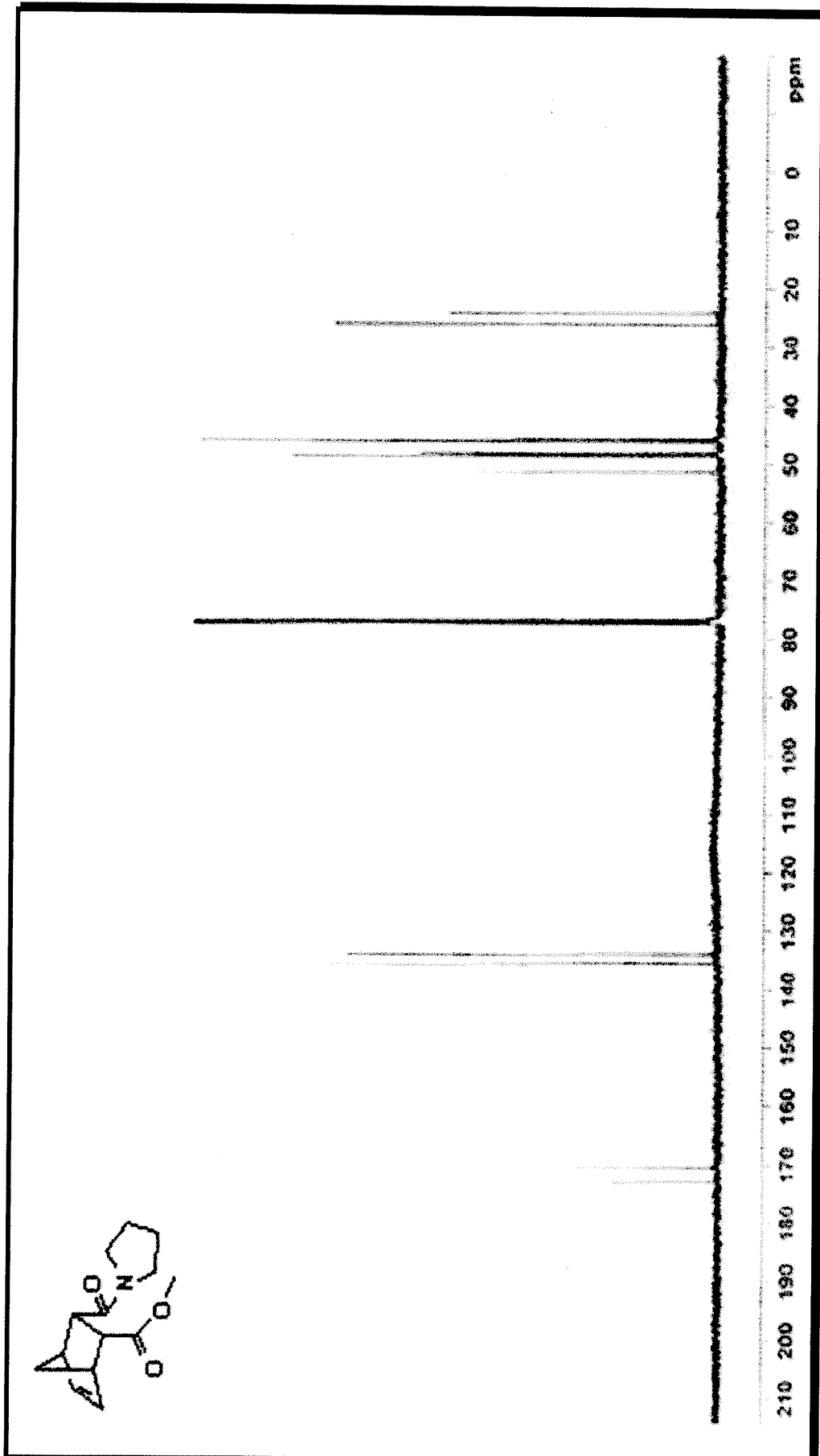


Figür 20. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(dibenzilkarbamoi)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-6c bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

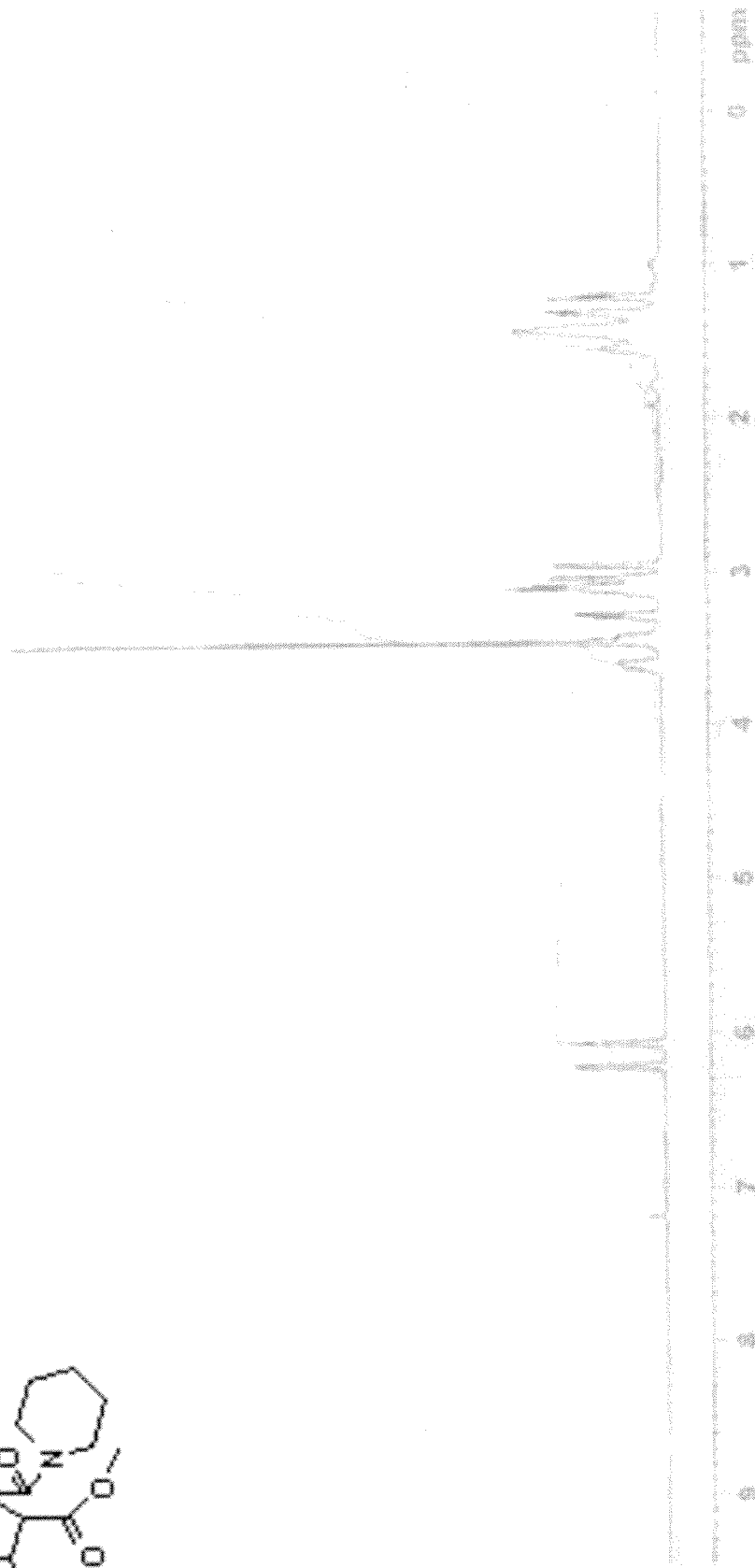
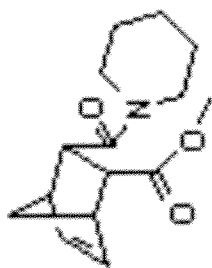


Figür 21. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(pirolidin-1-karbonil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-6d bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

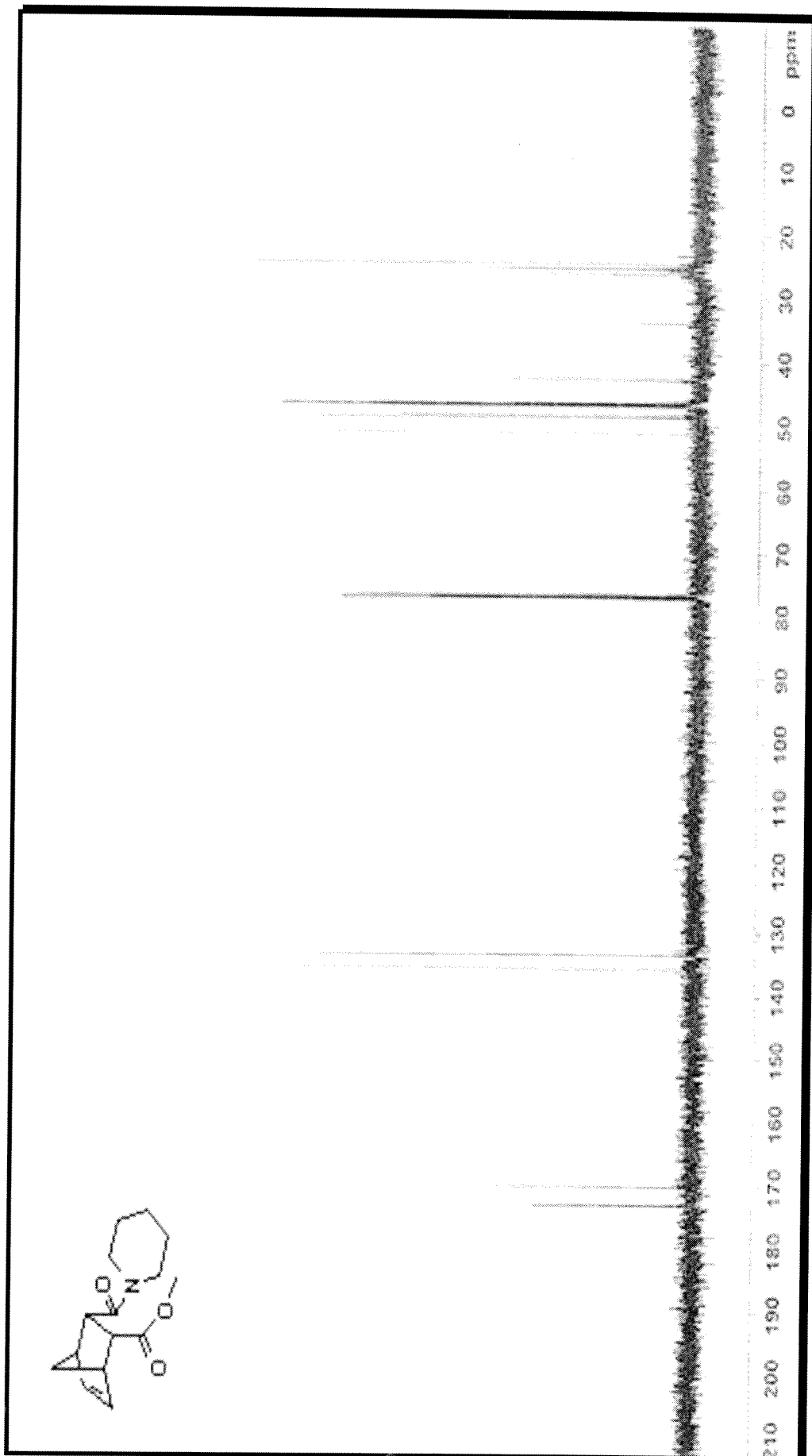




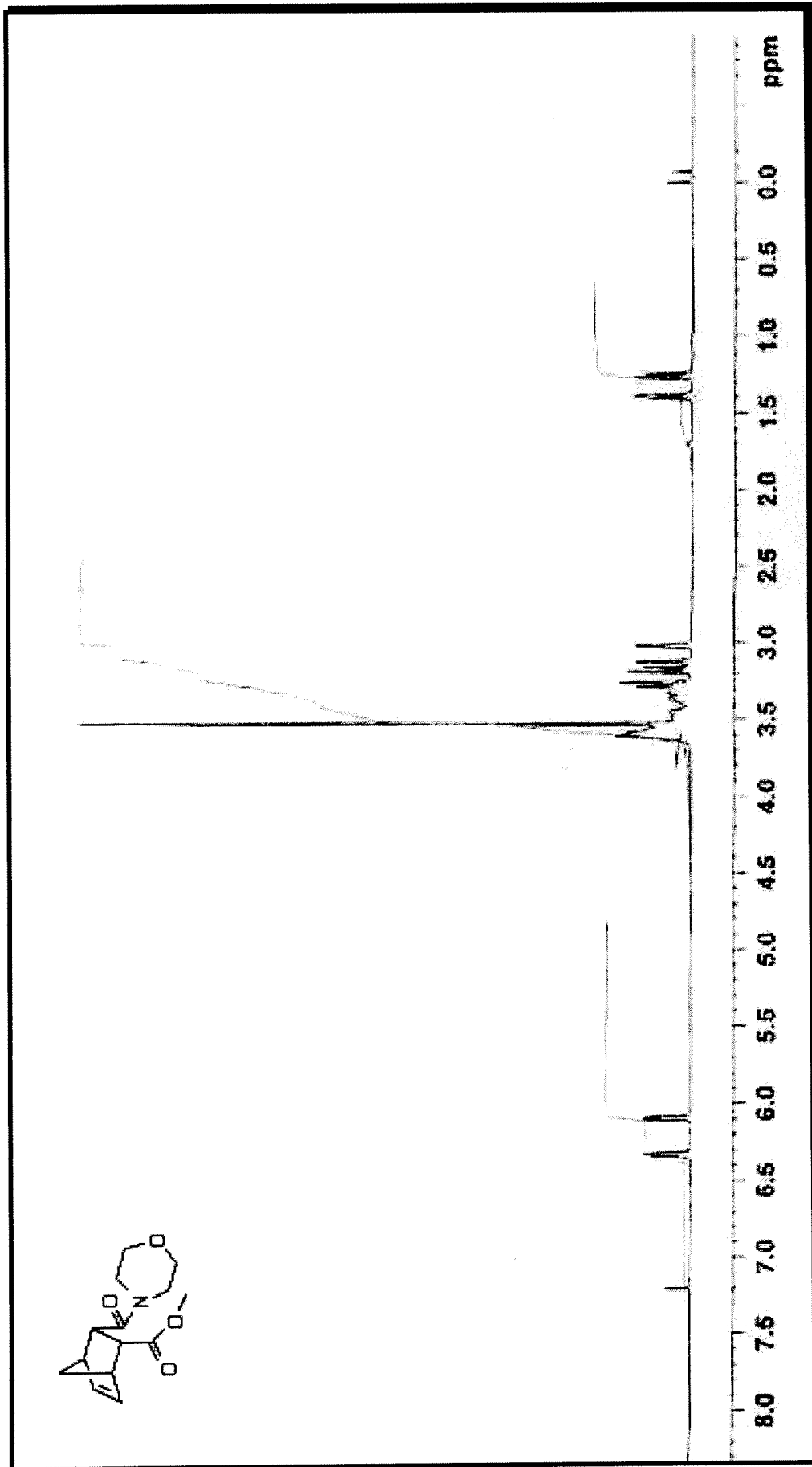
Figür 22. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(pirolidin-1-karbonil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-6d bileşiminin ¹³C-NMR spektrumu



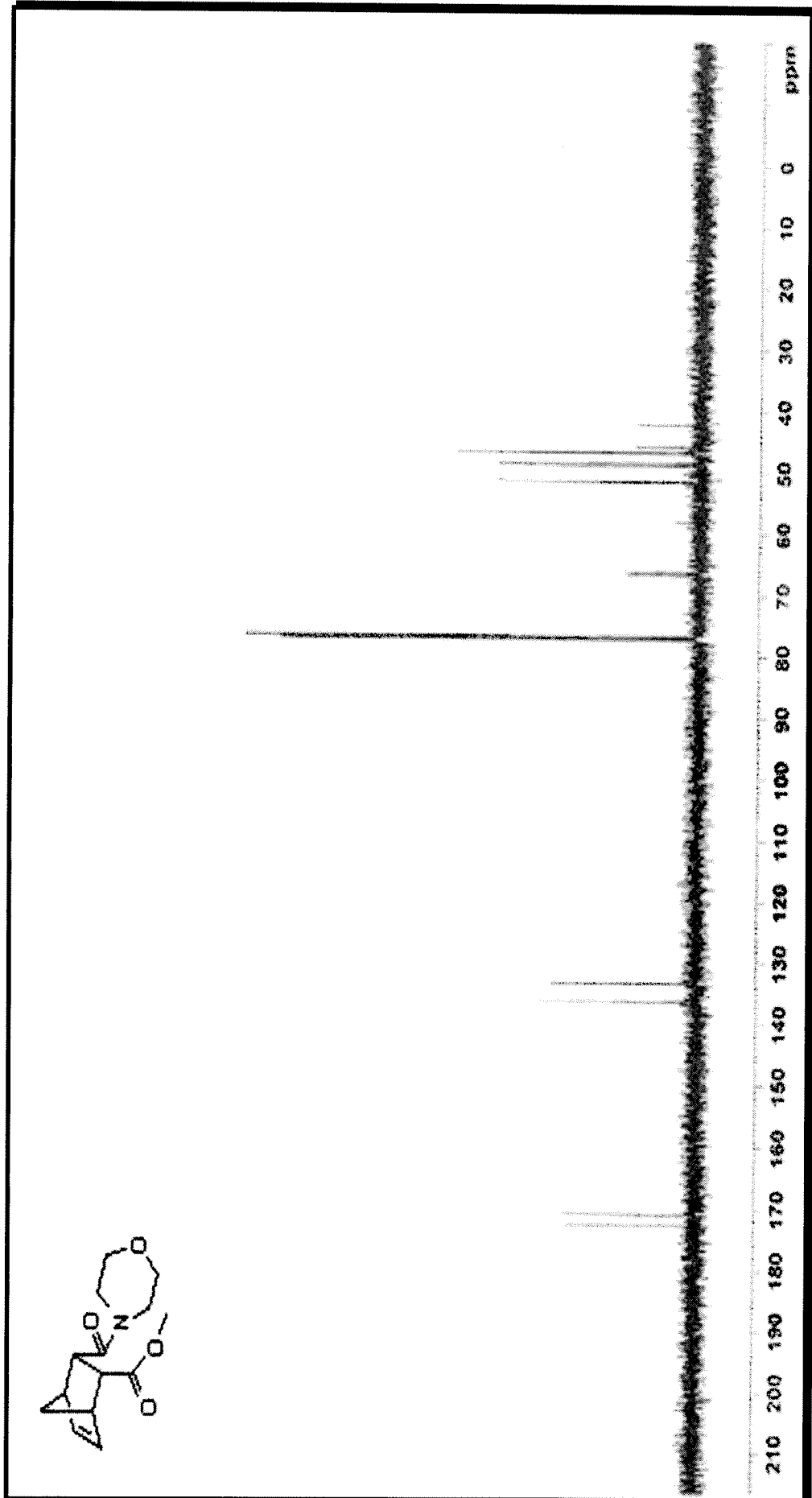
Figür 23. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(piperidin-1-karbonil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-**6e** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



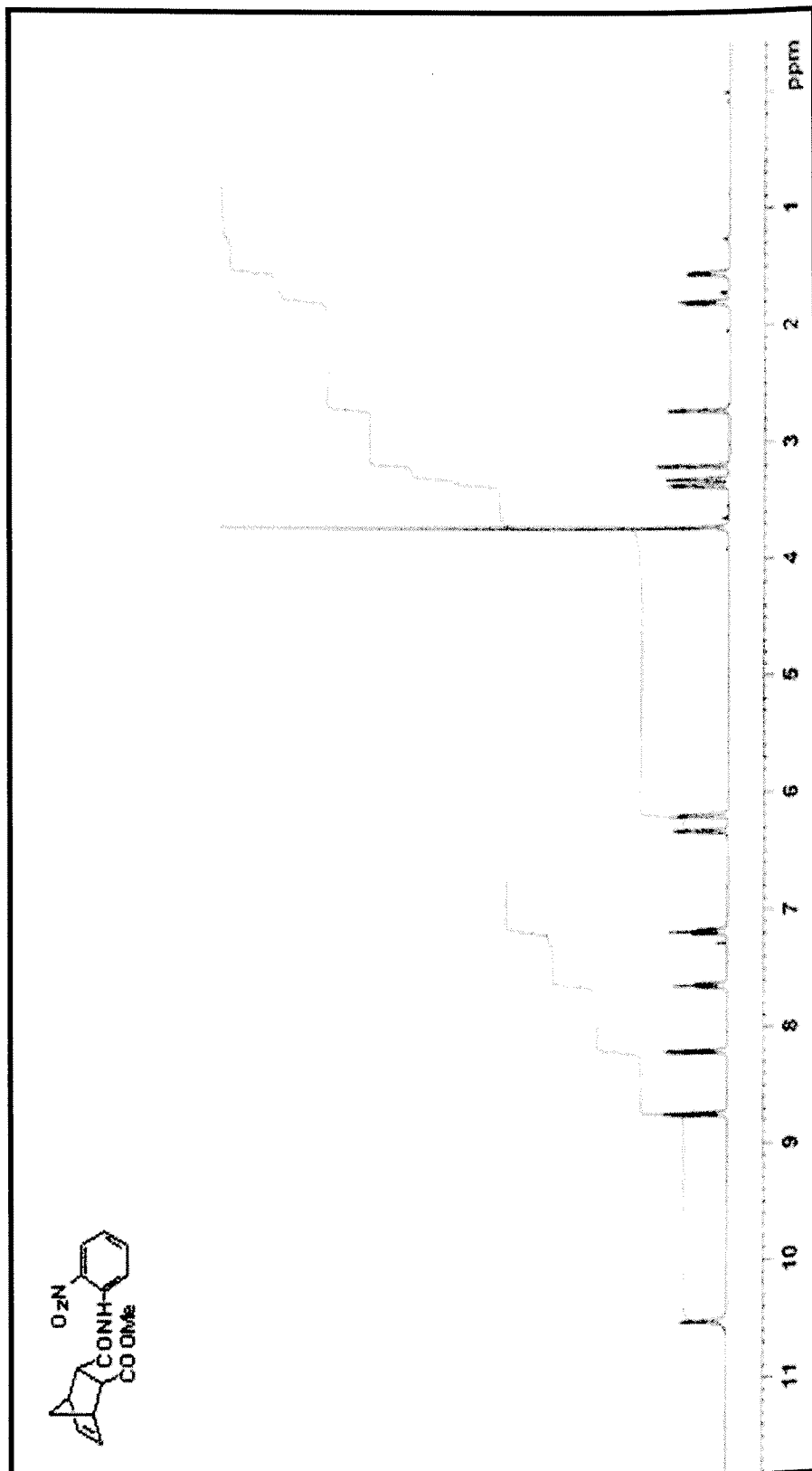
Figür 24. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(piperidin-1-karbonil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-**6e** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu



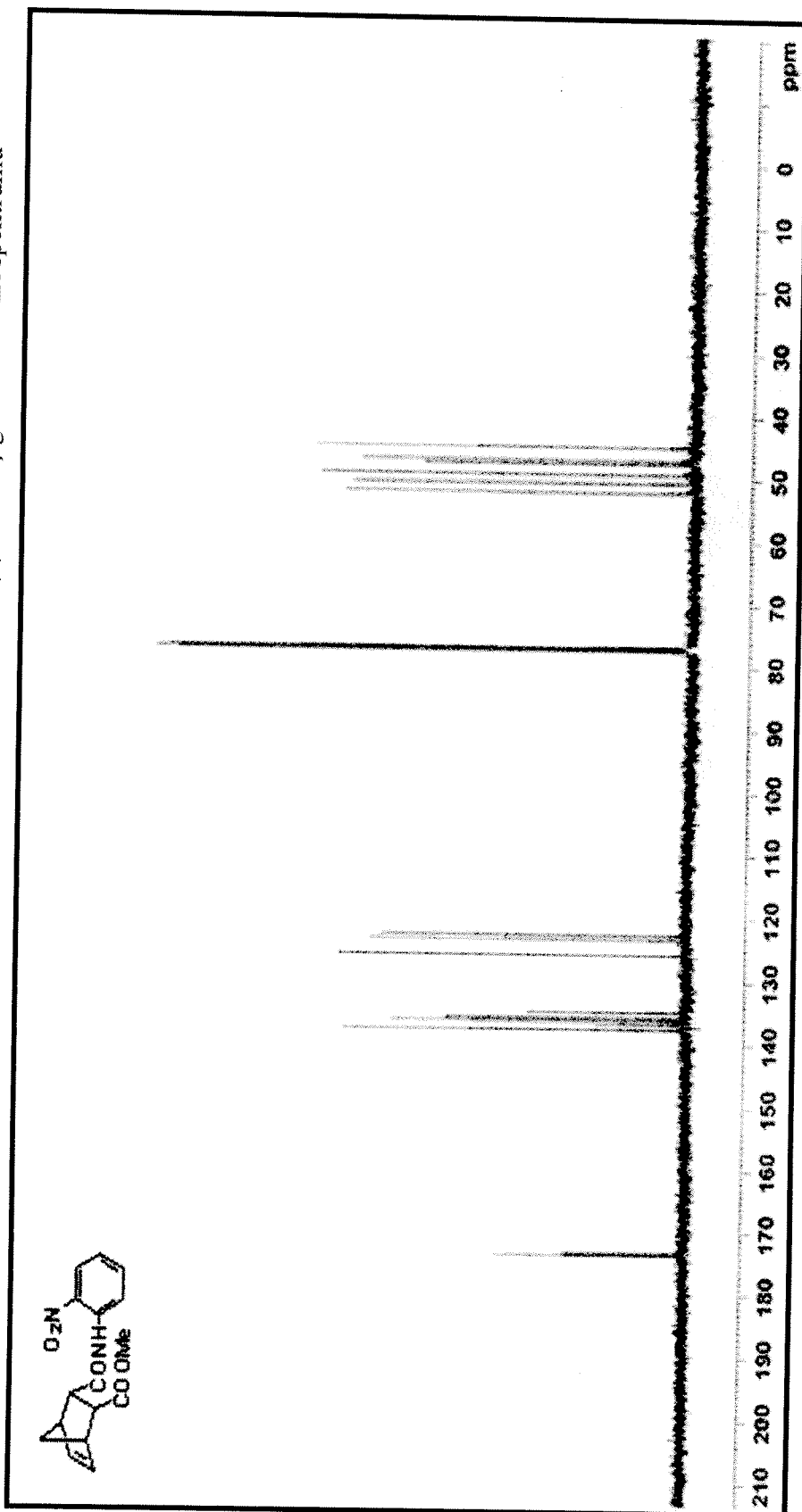
Figür 25. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(morfolin-4-karbonil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-6f bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



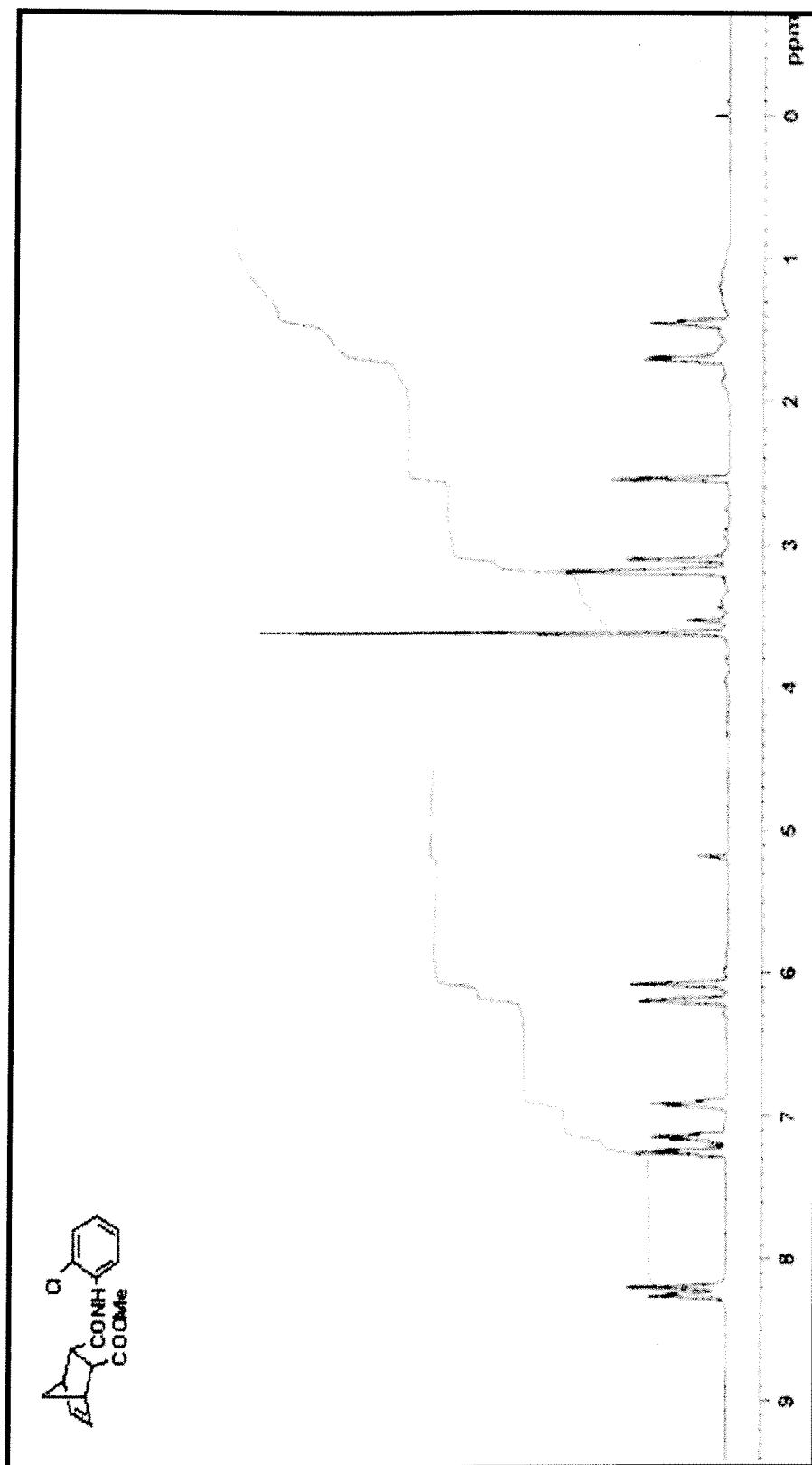
Figür 26. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(morfolin-4-karbonil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (-)-6f bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu



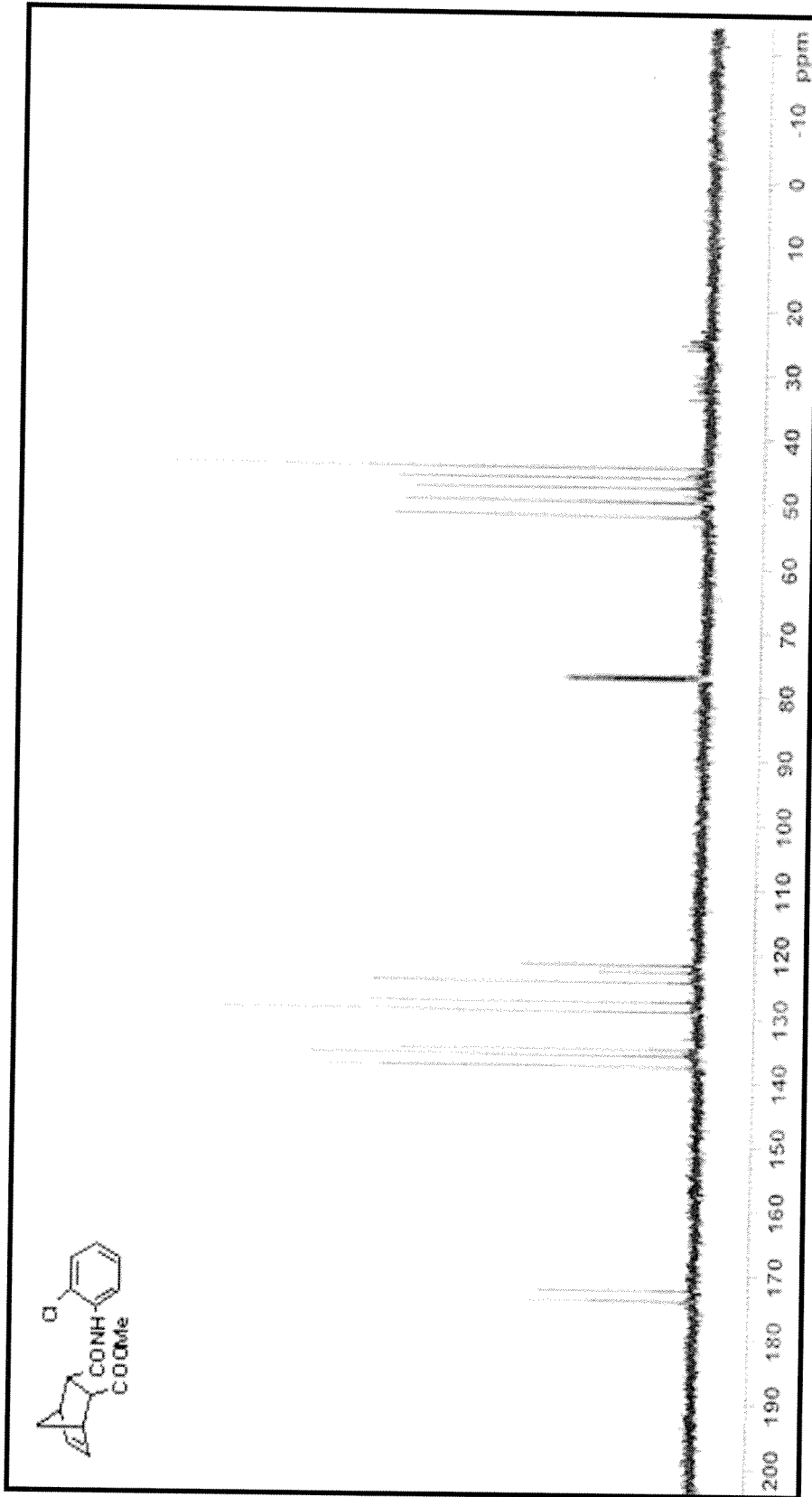
Figür 27. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(2-nitrofenilkarbamoi)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (+)-8a bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



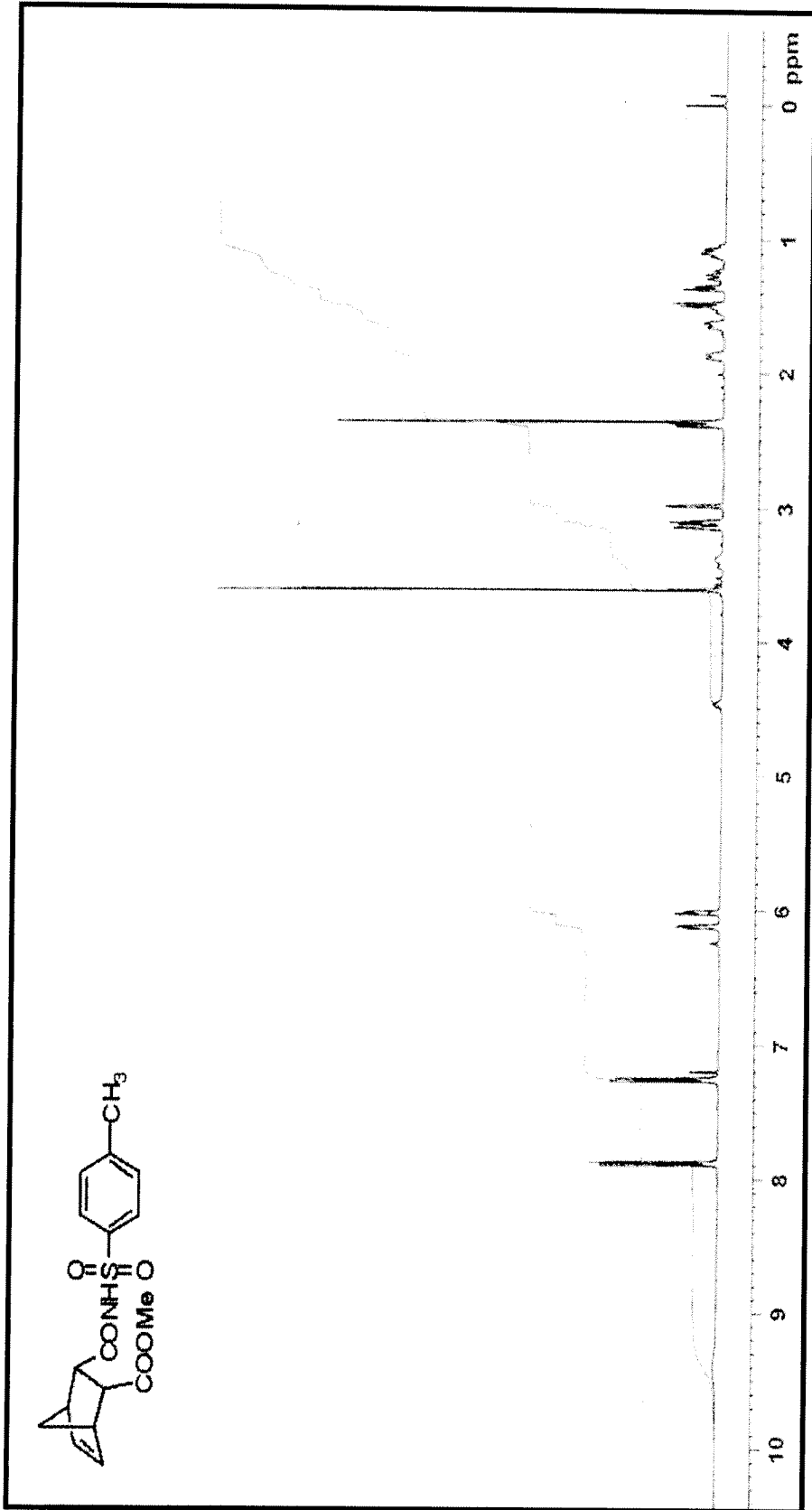
Figür 28. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(2-nitrofenilkarbamoi)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (+)-8a bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu



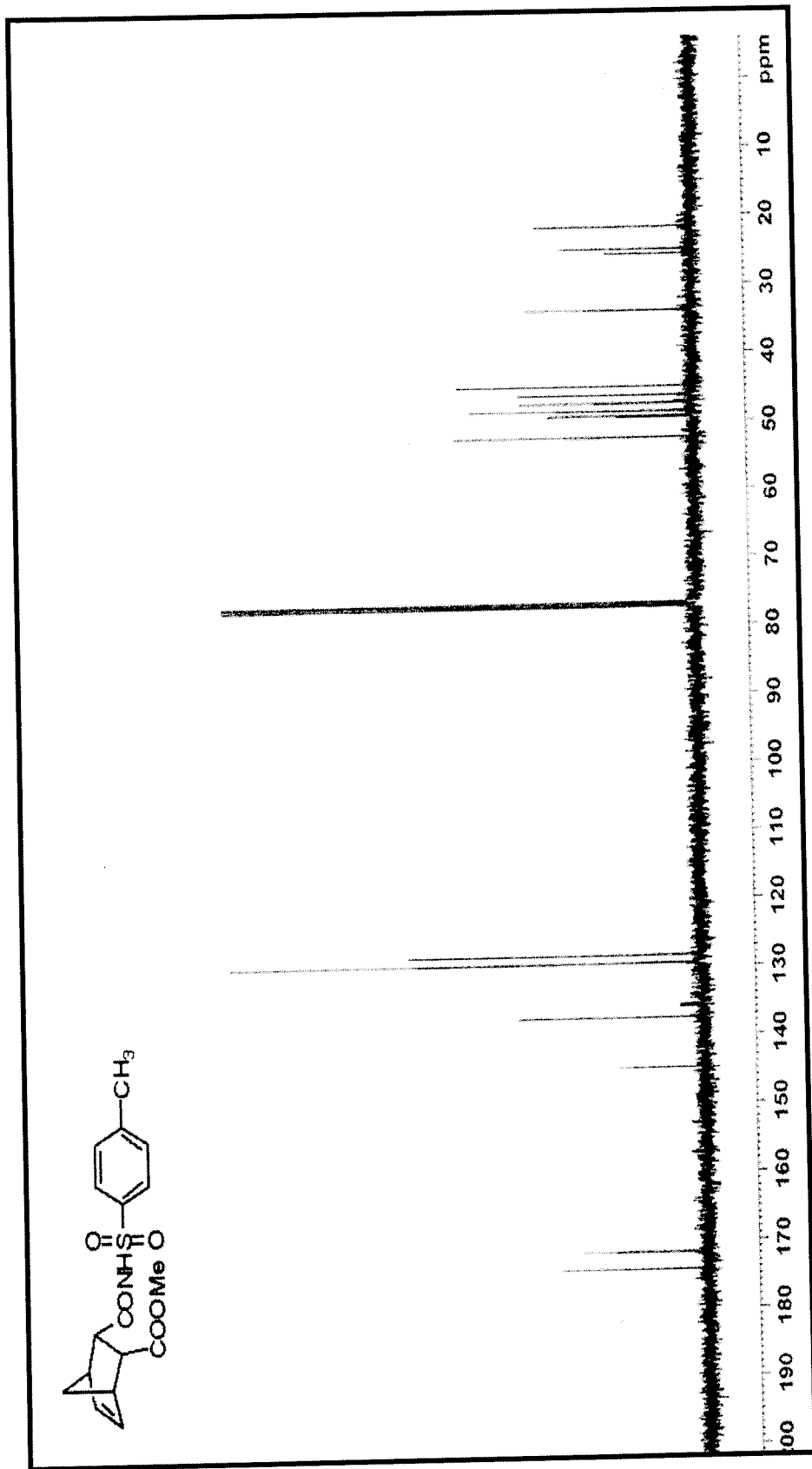
Figür 29. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(2-klorofenilkarbamoi)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (+)-**8b** bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



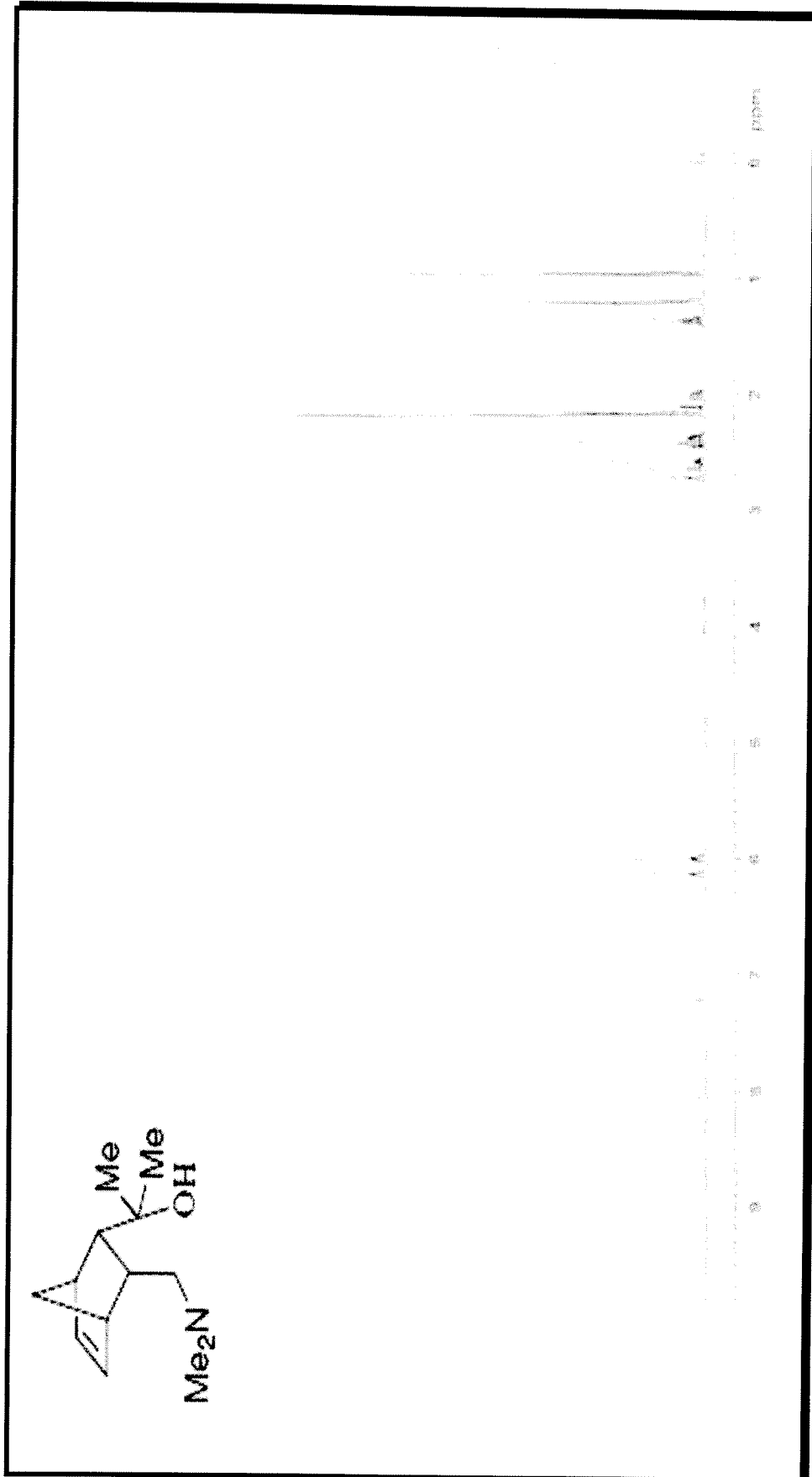
Figür 30. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(2-klorofenilkarbamoyl)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (+)-8b bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu



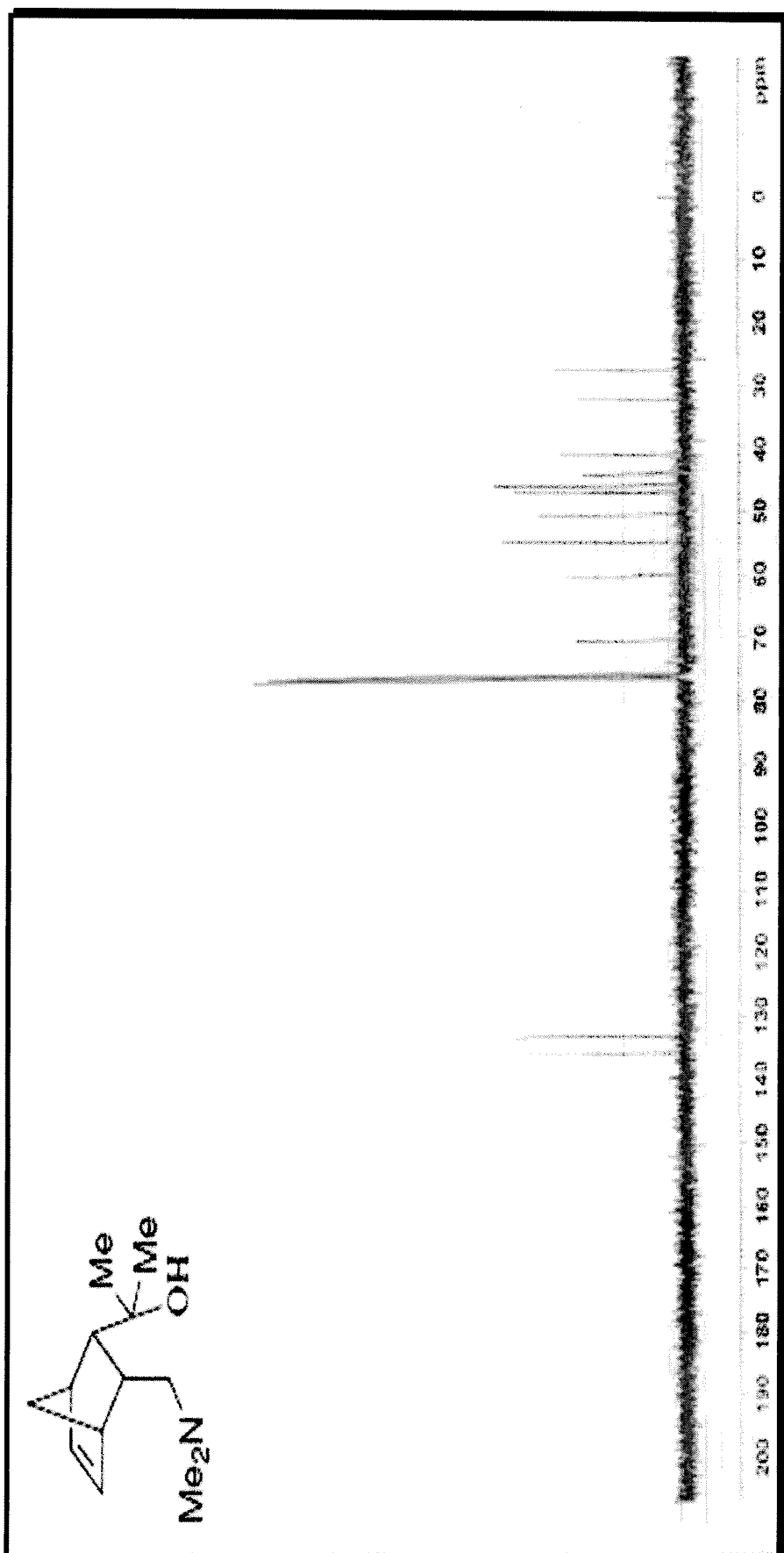
Figür 31. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(tosilkarbamoi)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (+)-8c bileşinin ¹H-NMR spektrumu



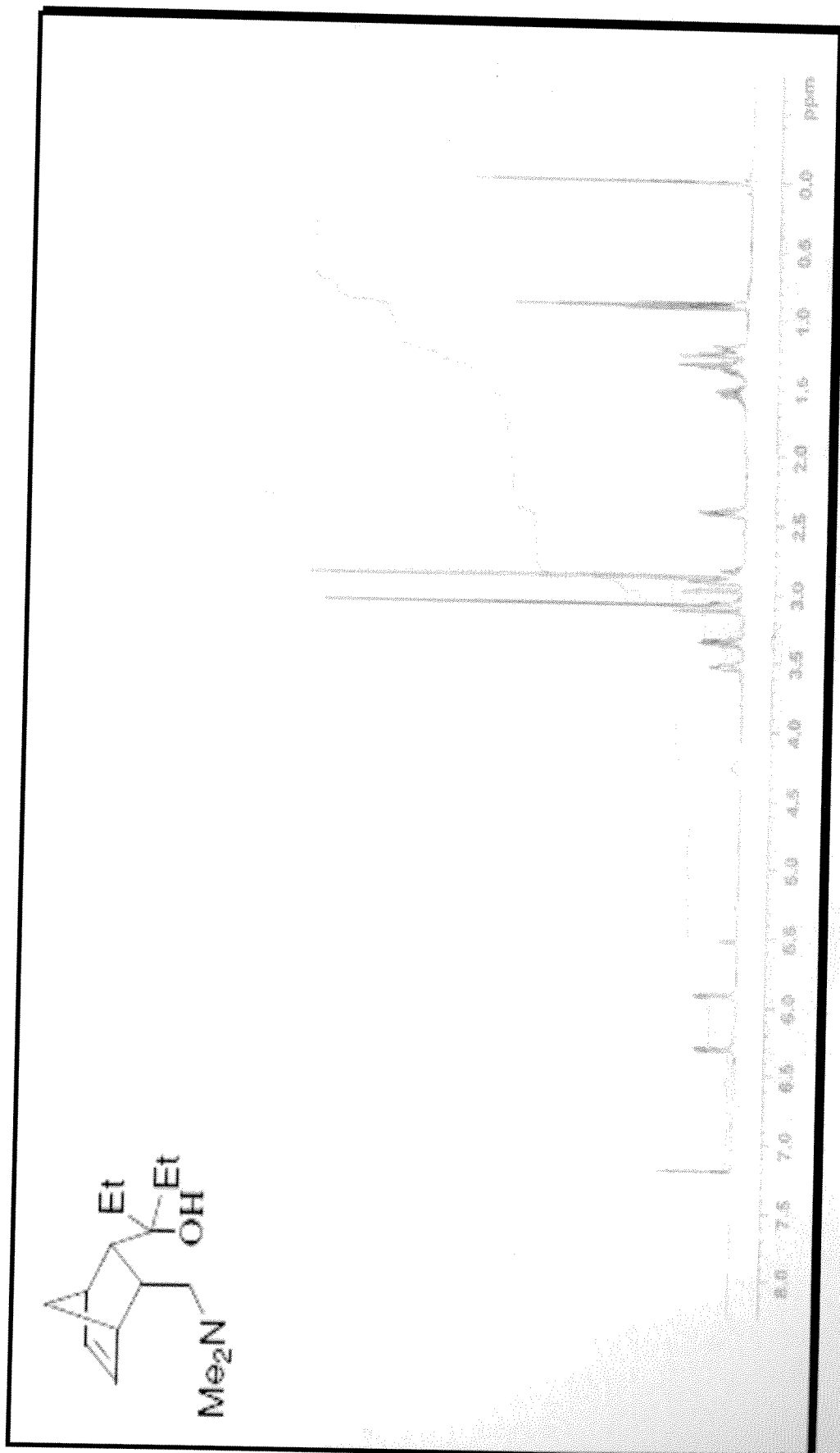
Figür 32. (2*R*,3*S*)-Metil 3-(tosilkarbamoil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (+)-8c bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu



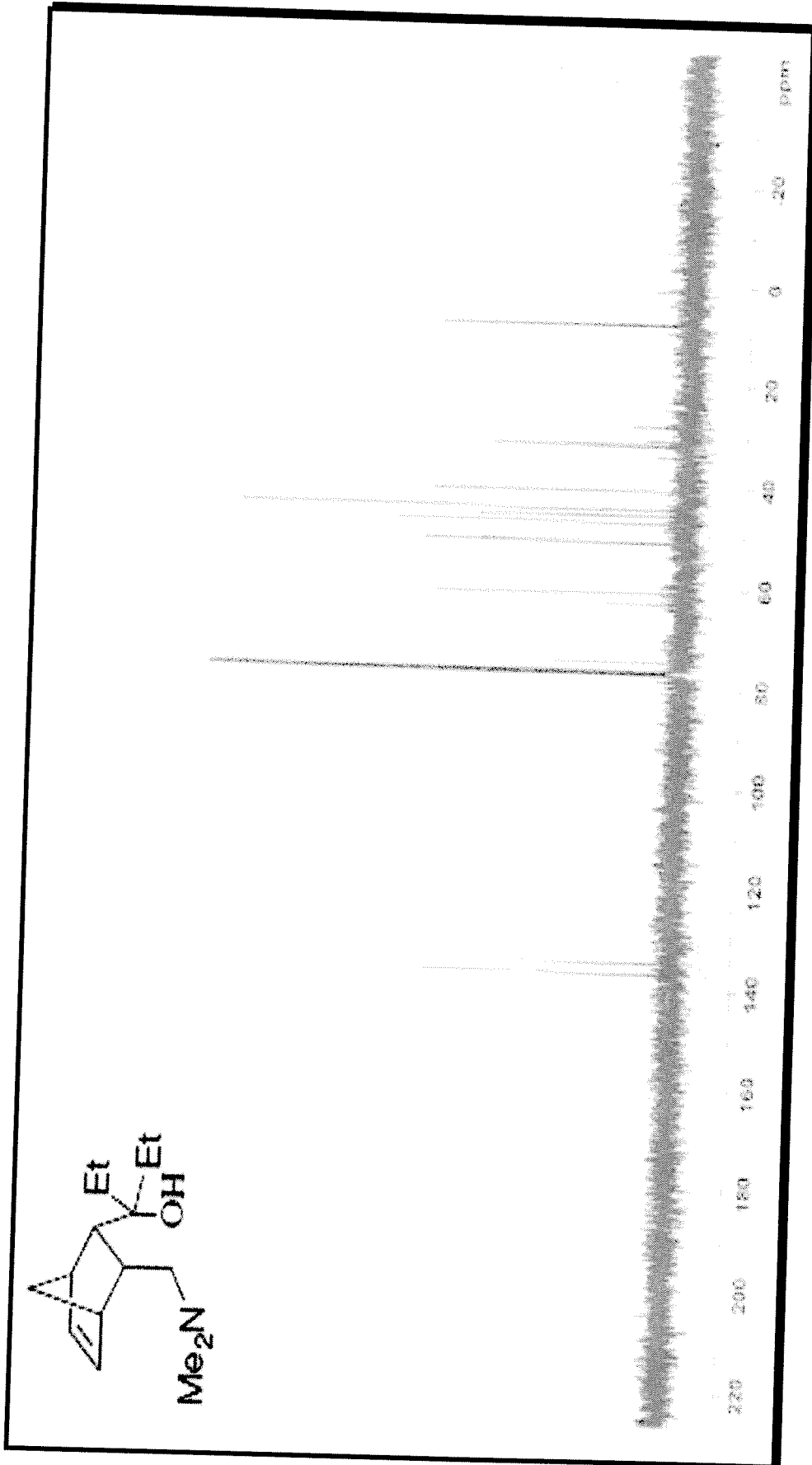
Figür 33. 2-((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)propan-2-ol (+)-5a bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



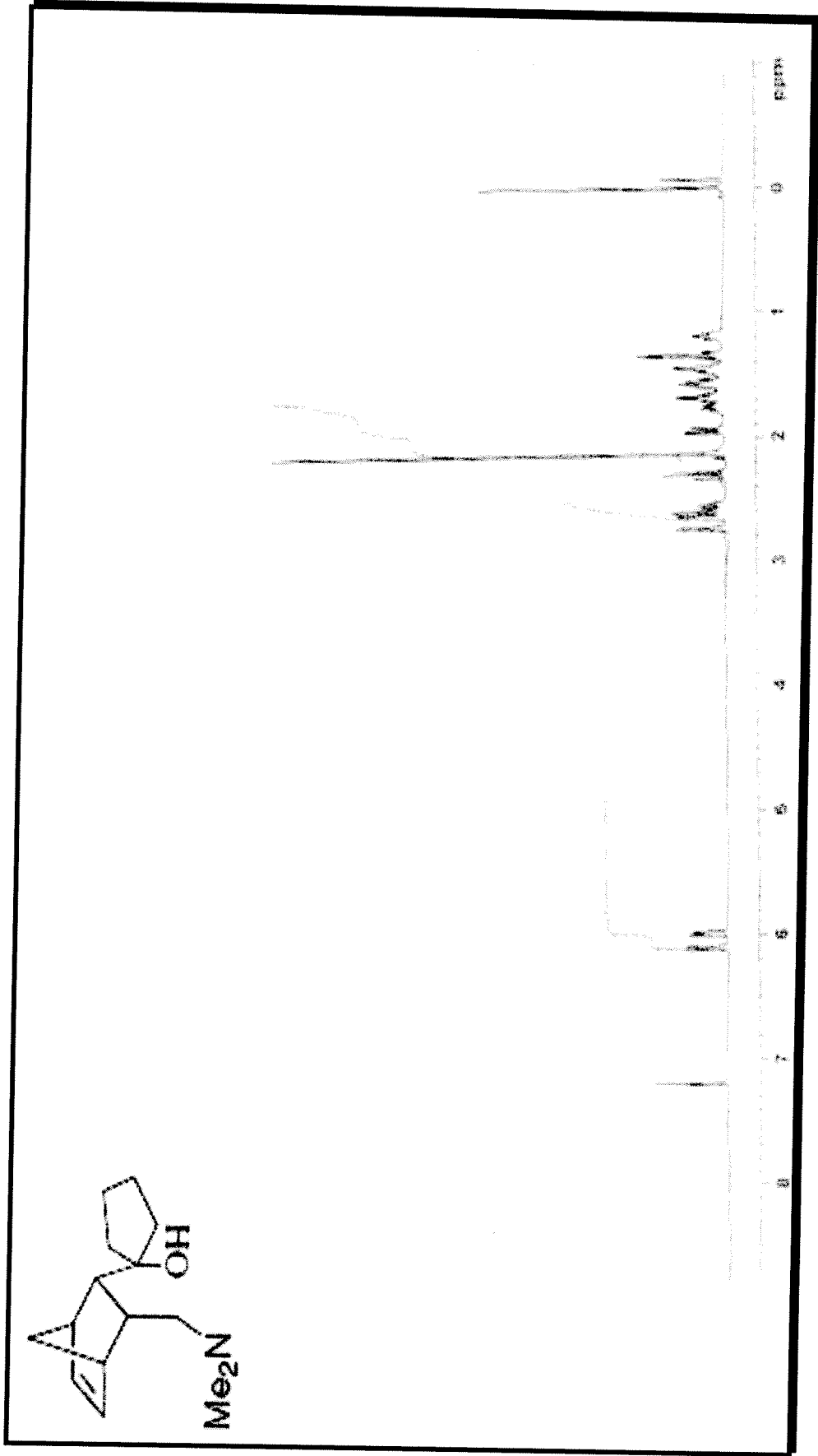
Figür 34. 2-((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)propan-2-ol (+)-5a bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu



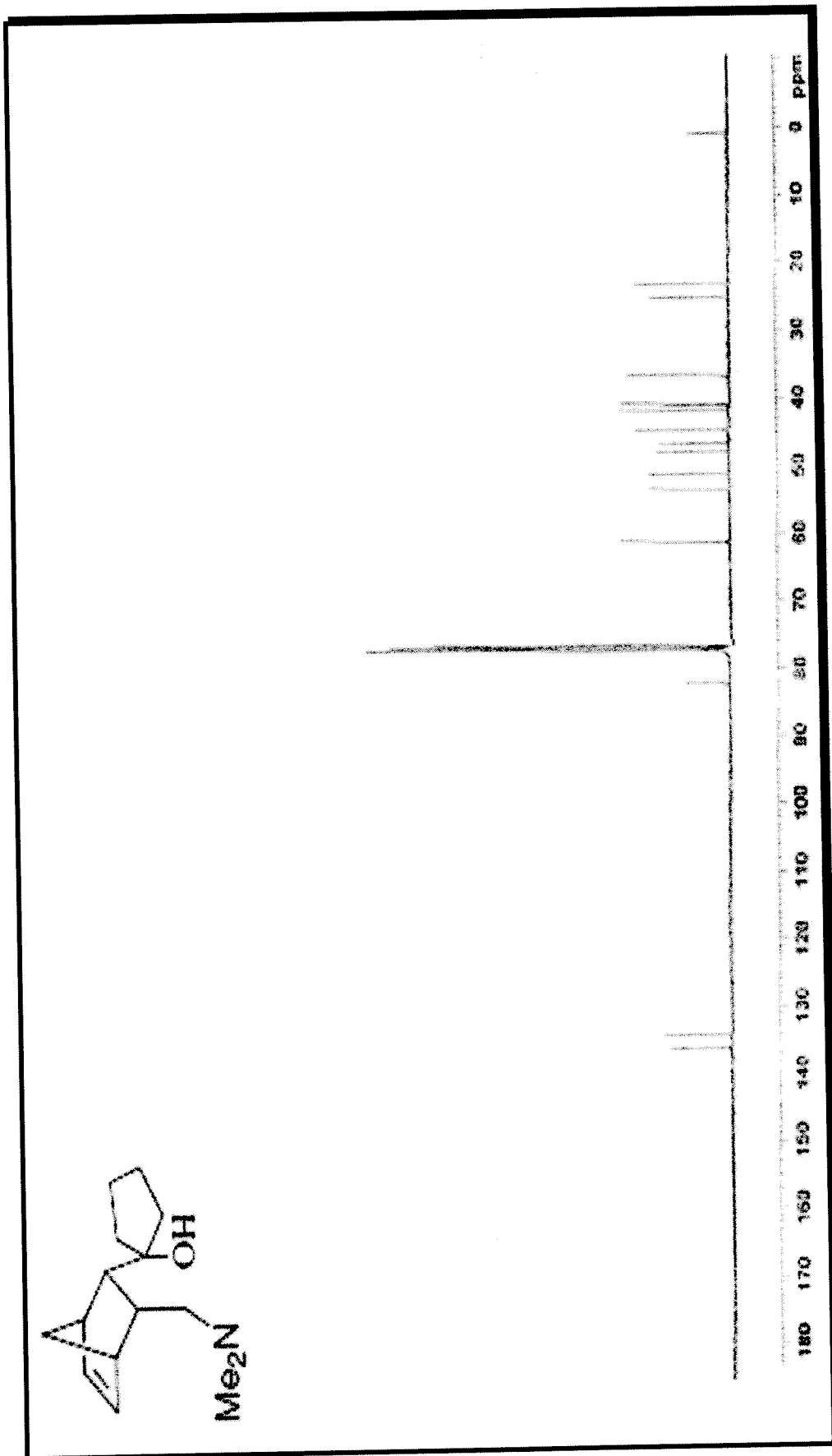
Figür 35. 3-((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)pentan-3-ol (+)-5b bileşiminin ¹H-NMR spektrumu



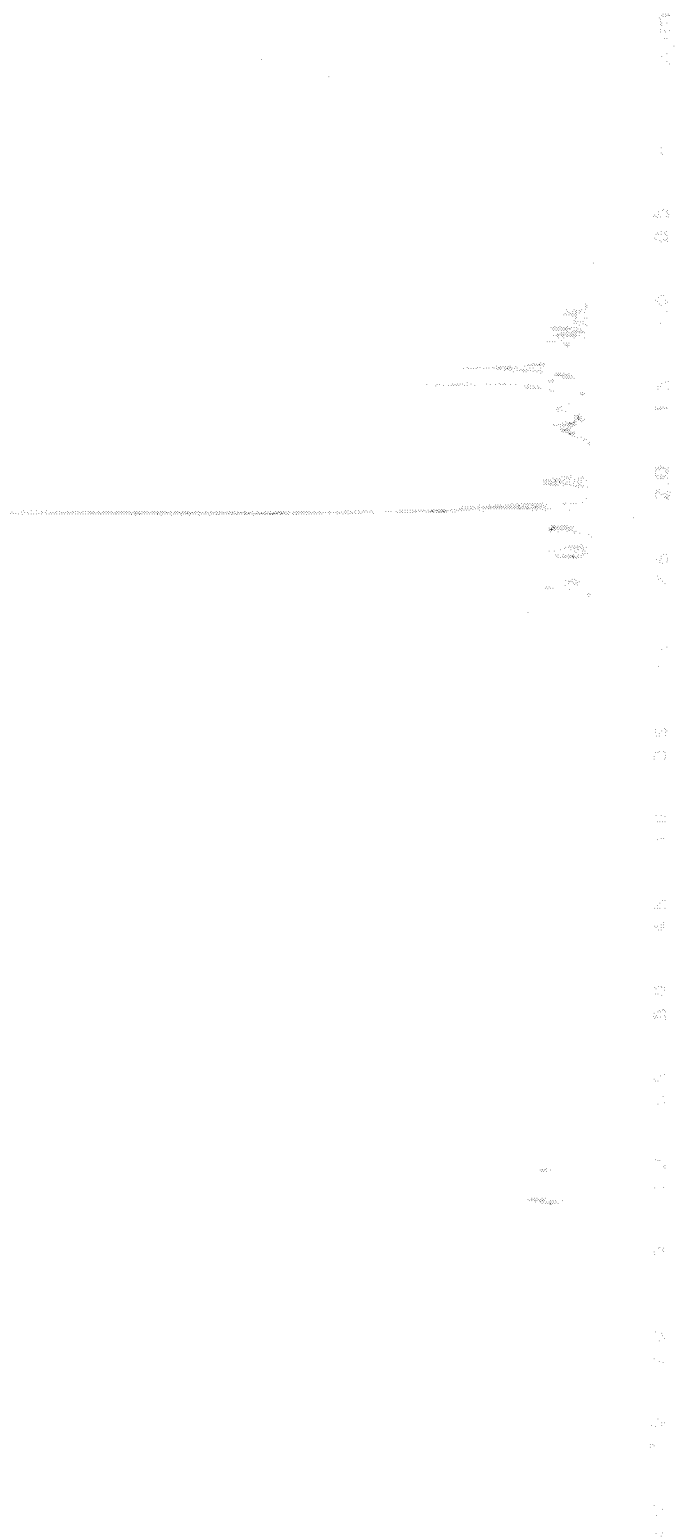
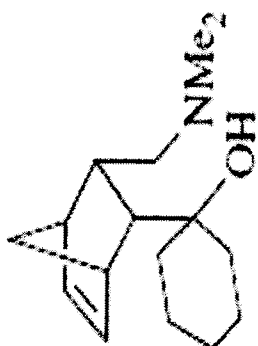
Figür 36. 3-((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-*i*l)pentan-3-ol (+)-5b bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu



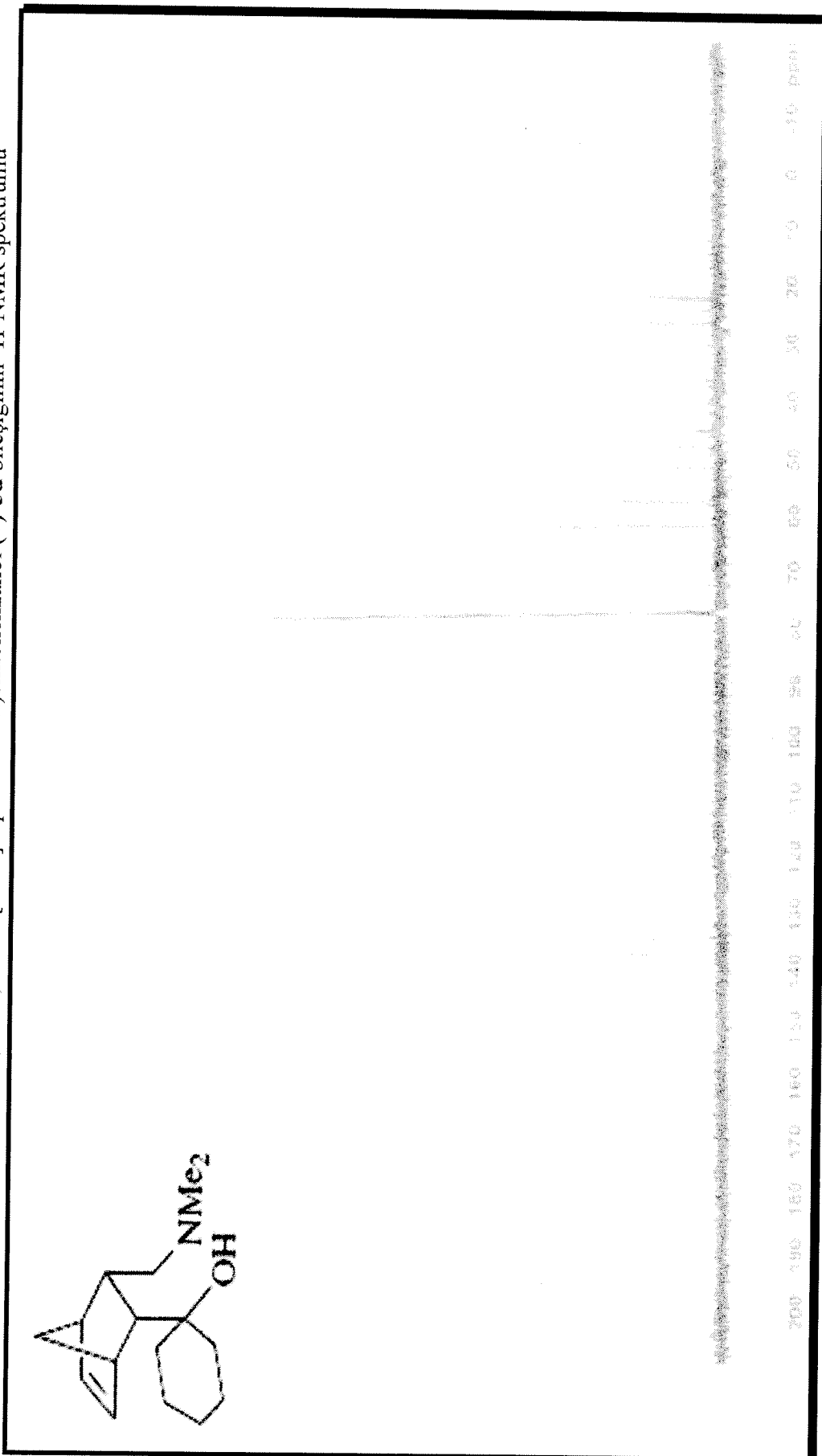
Figür 37. 1-((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)siklopentanol (+)-5c bileşiminin ¹H-NMR spektrumu



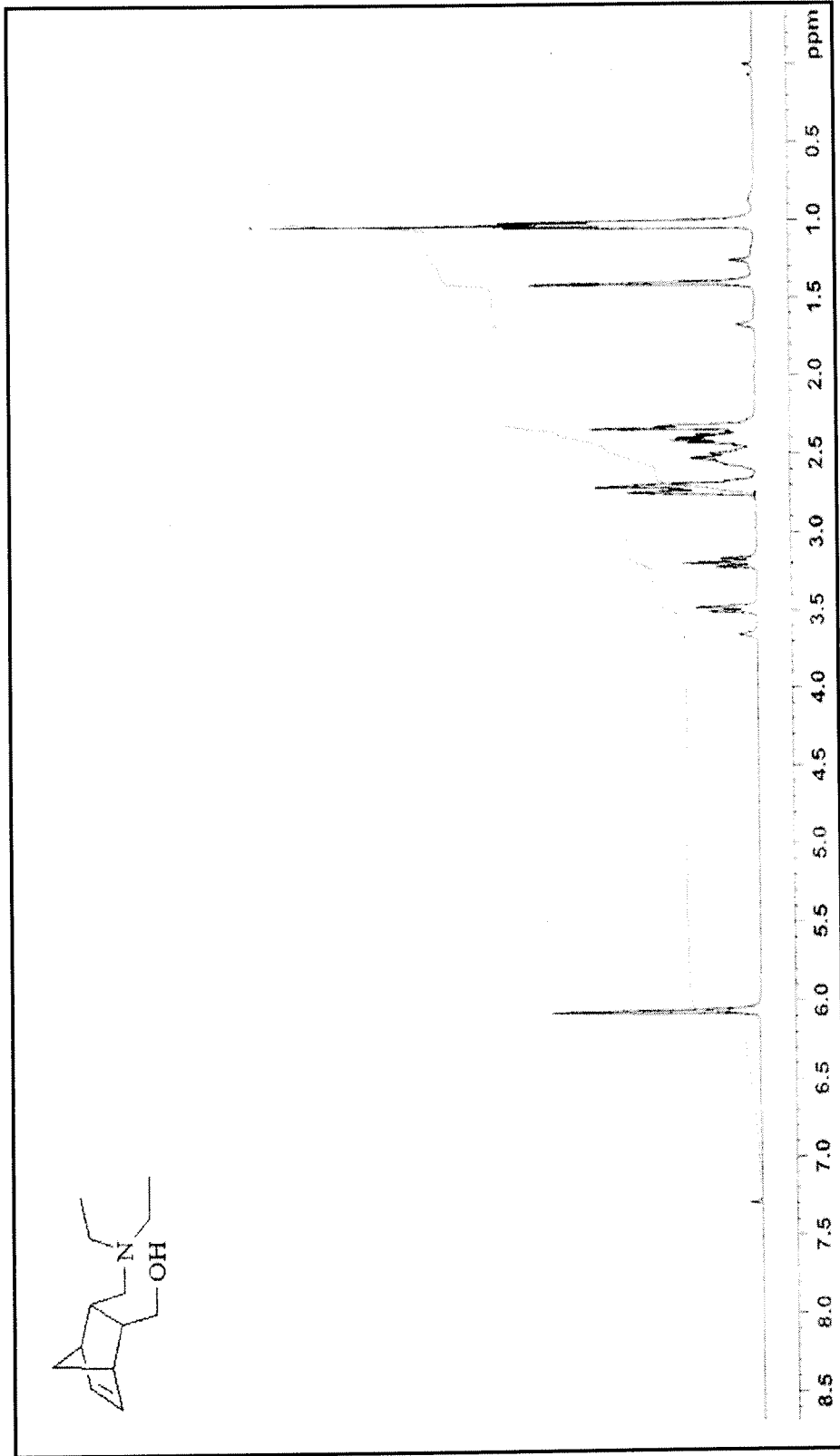
Figür 38. 1-((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)siklopentanol (+)-5c bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



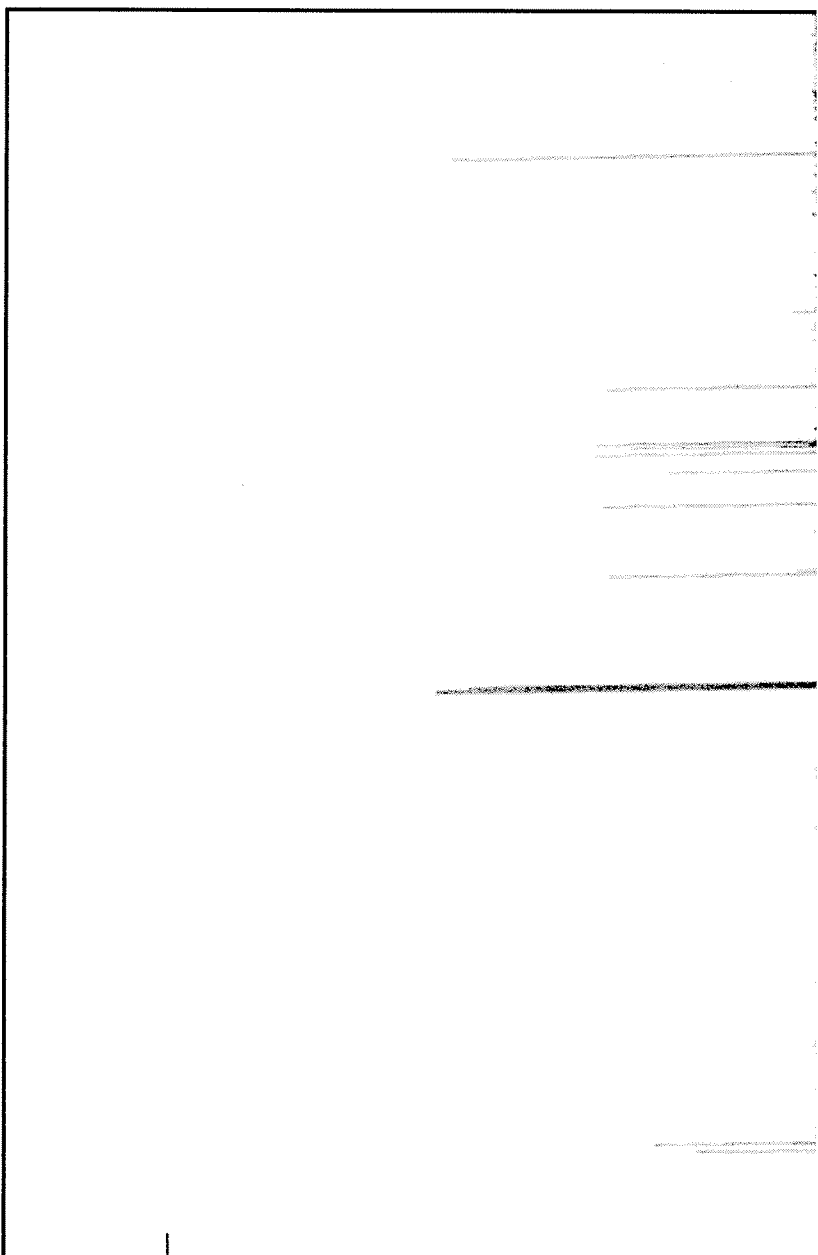
Figür 39. 1-((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)sikloheksanol (+)-**5d** bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

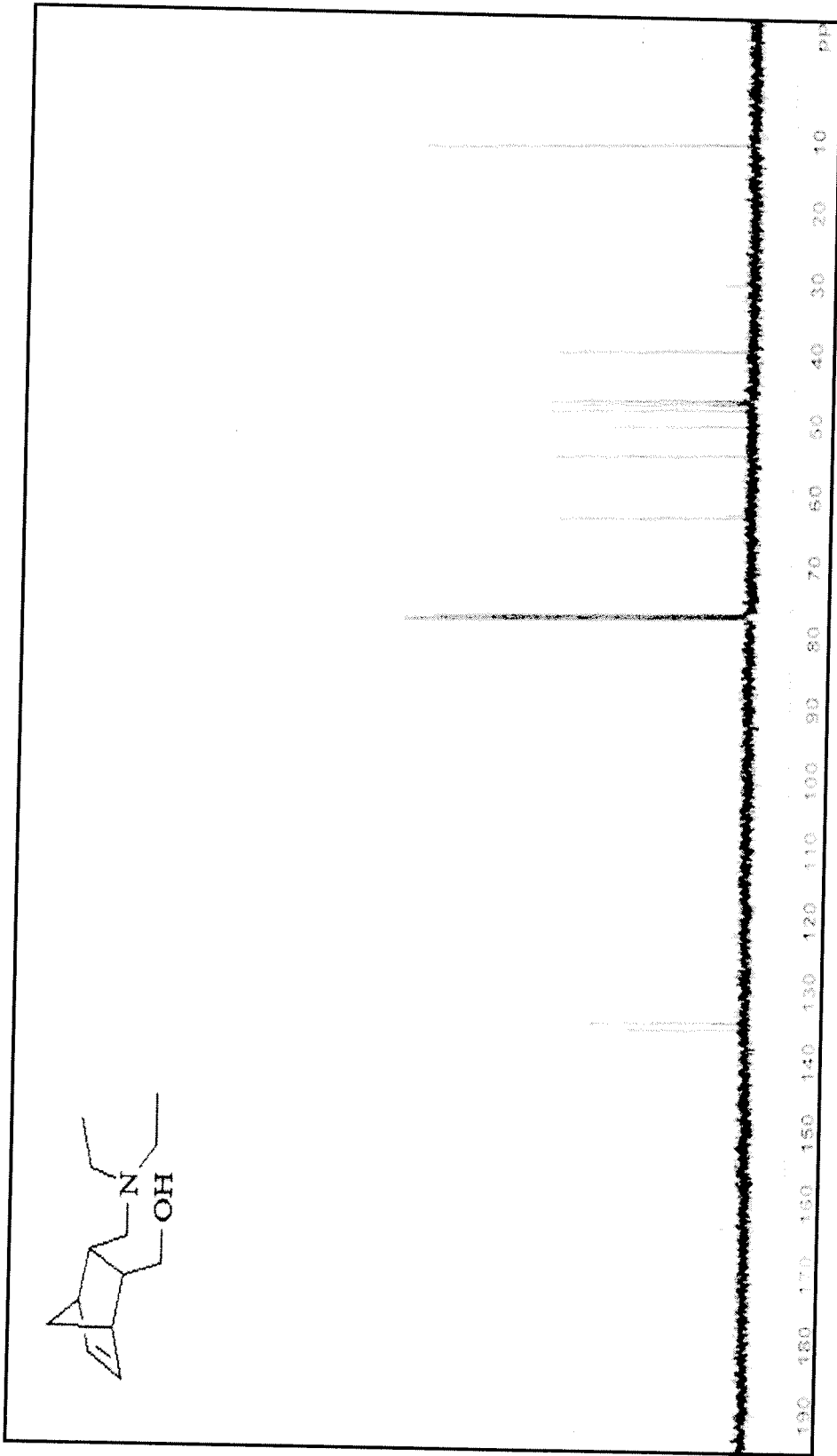


Figür 40. 1-((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)sikloheksanol (+)-**5d** bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

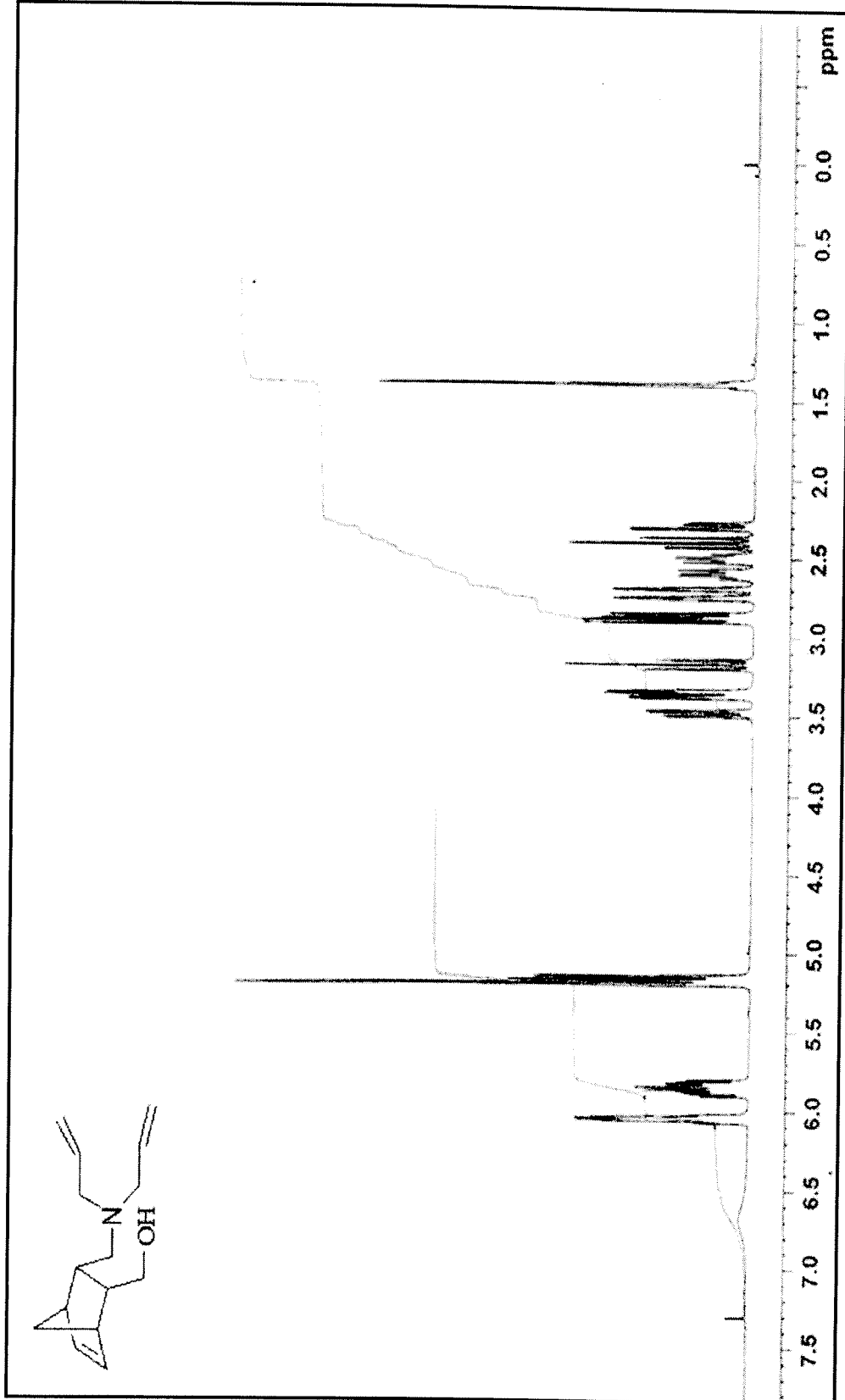


Figür 41. ((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (-)-7a bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

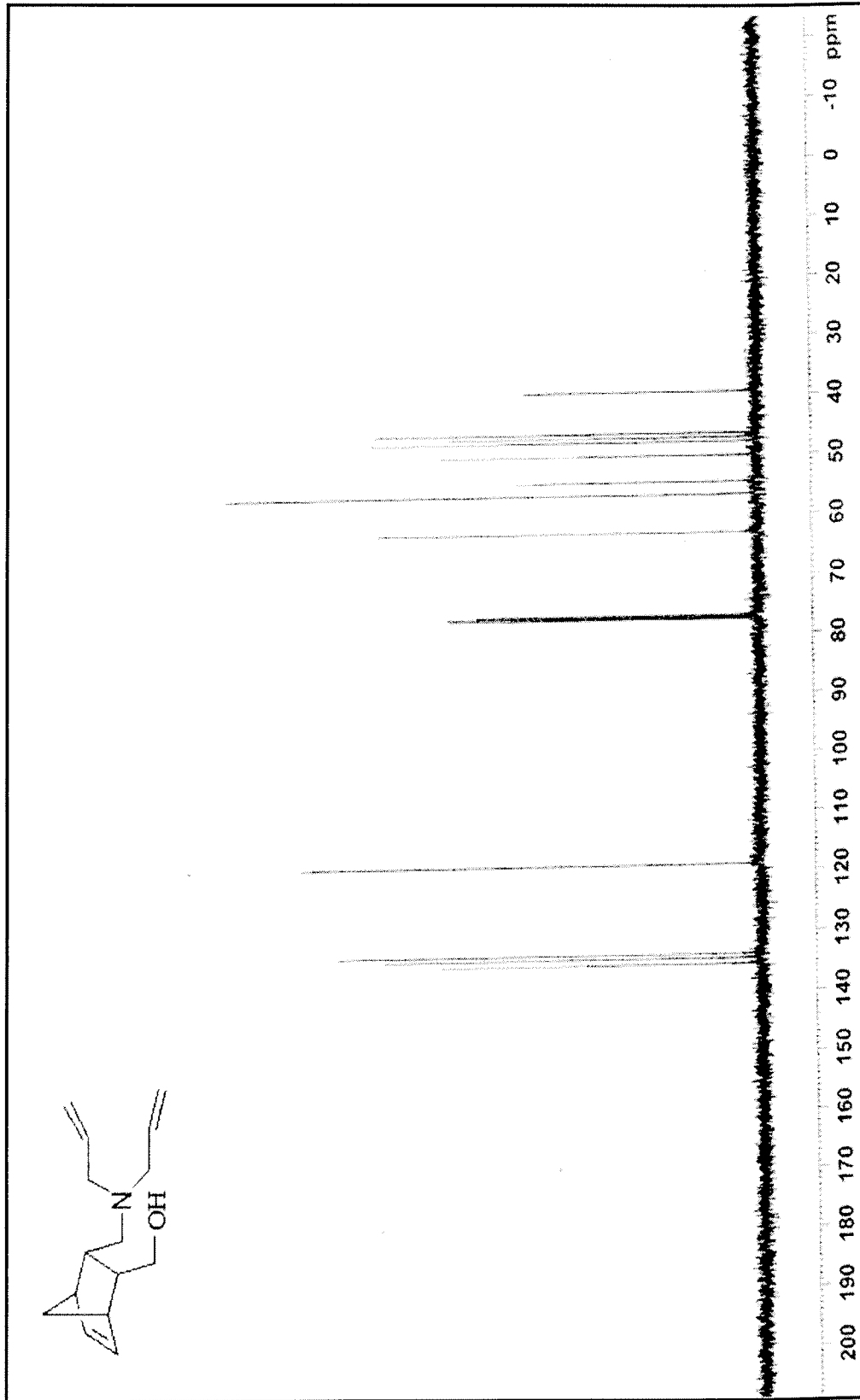




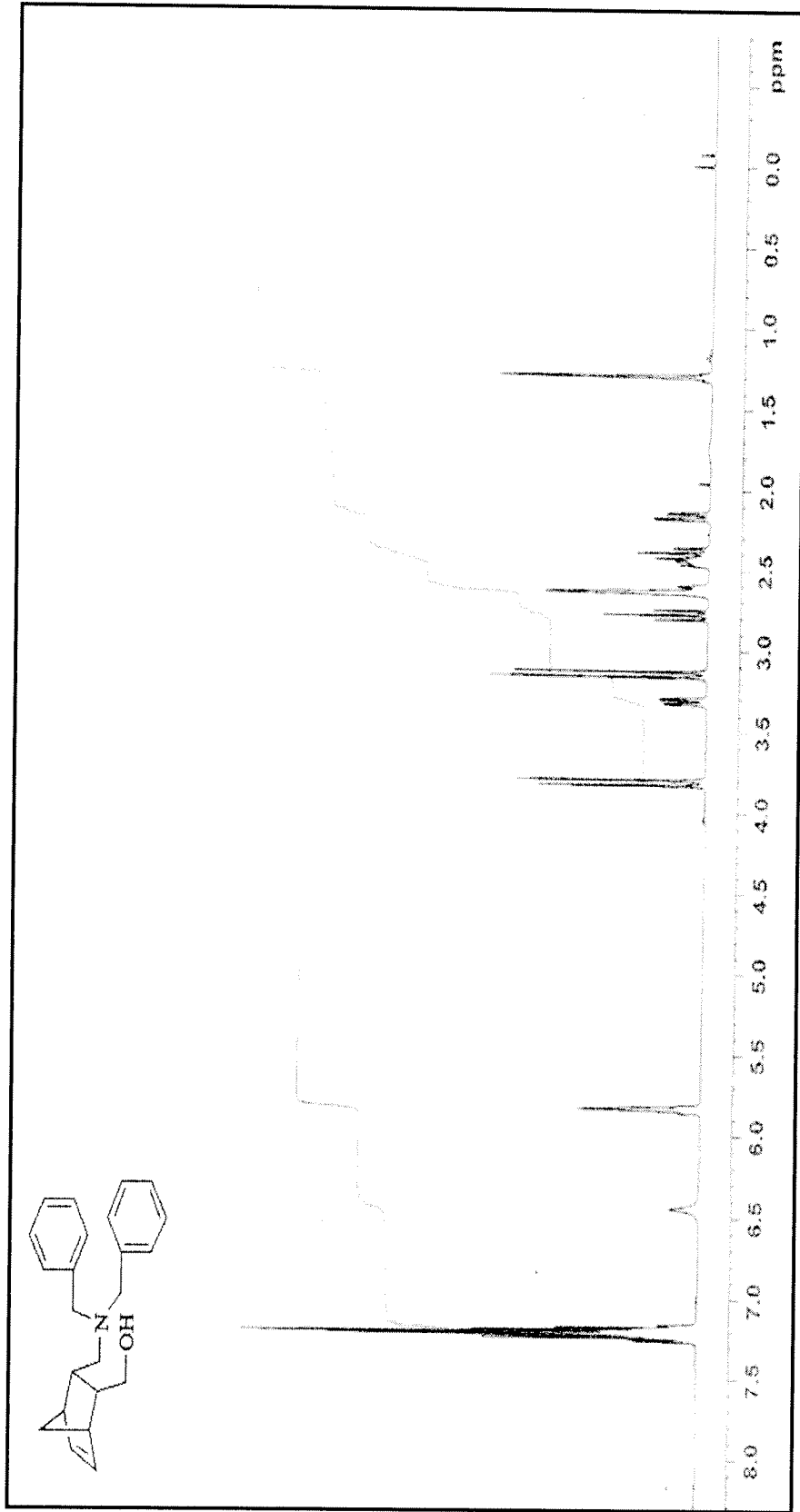
Figür 42. ((2*R*,3*S*)-3-((Dimetilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-*i*)metanol (-)-7a bileşiminin ¹³C-NMR spektrumu



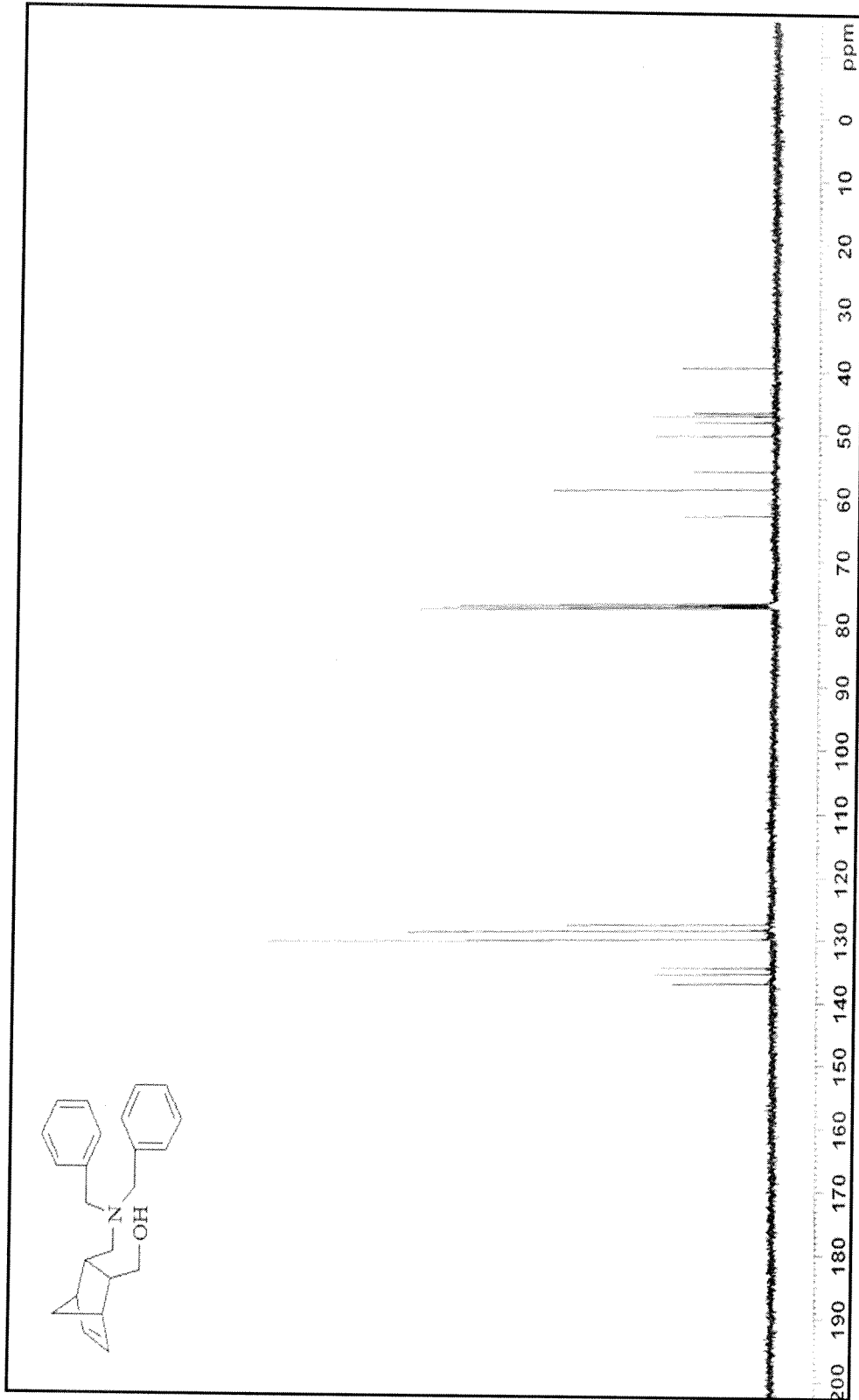
Figür 43. ((2*R*,3*S*)-3-((Dialilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (+)-7b bileşiminin ¹H-NMR spektrumu



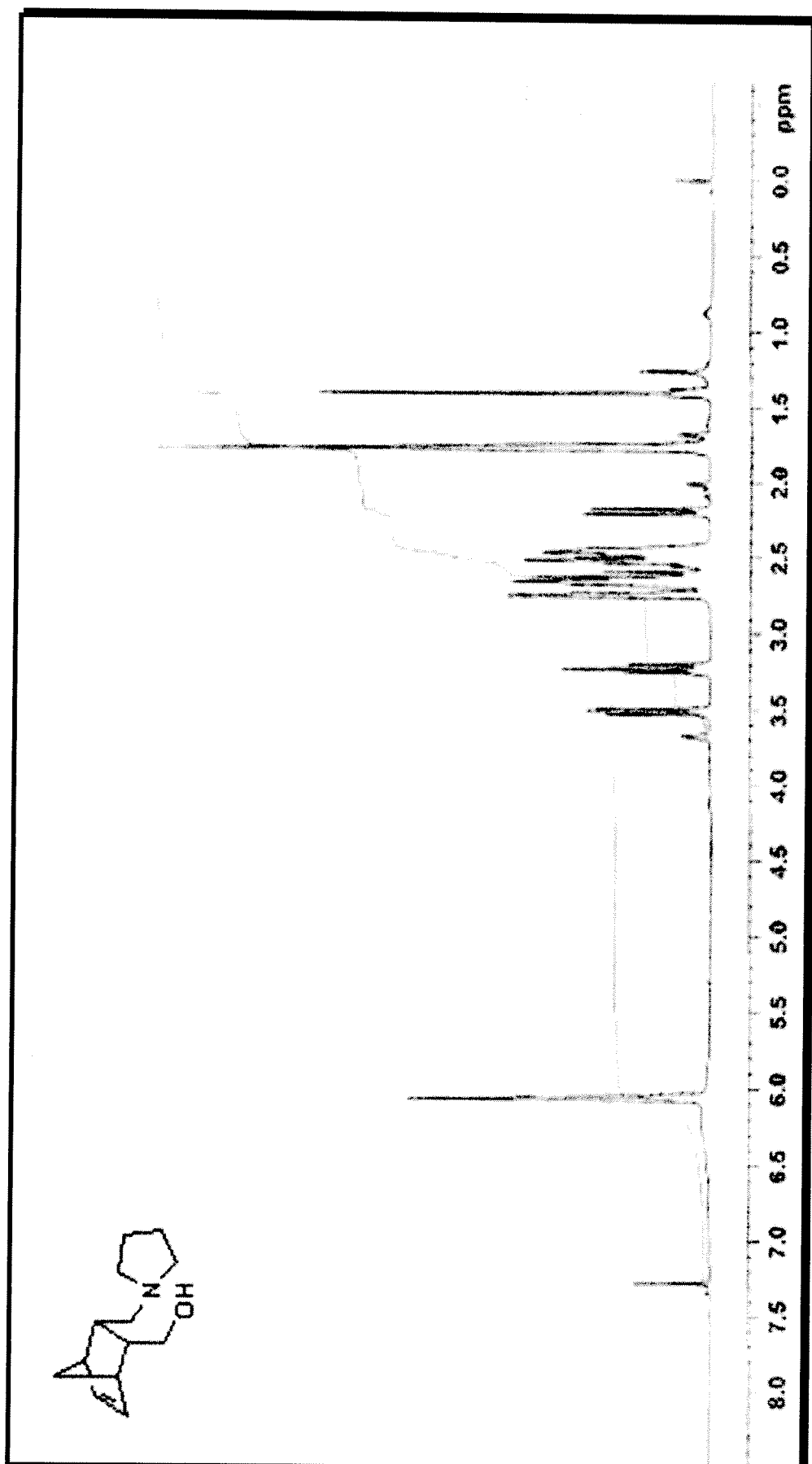
Figür 44. ((2*R*,3*S*)-3-((Dialilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (+)-7b bileşiminin ^{13}C -NMR spektrumu



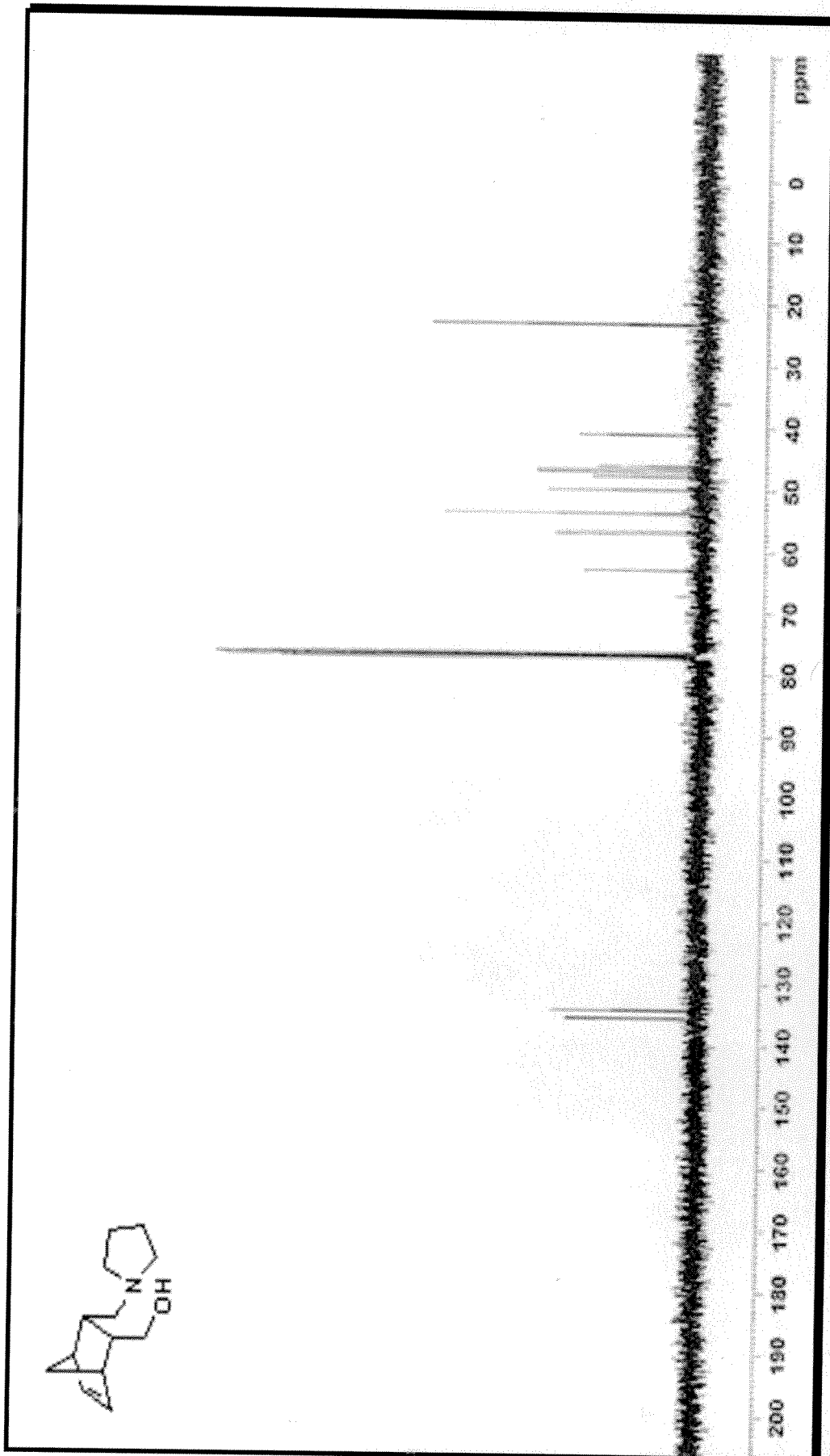
Figür 45. ((2*R*,3*S*)-3-((Dibenzilamino)metil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-ol)metanol (-)-7c bileşiminin ¹H-NMR spektrumu



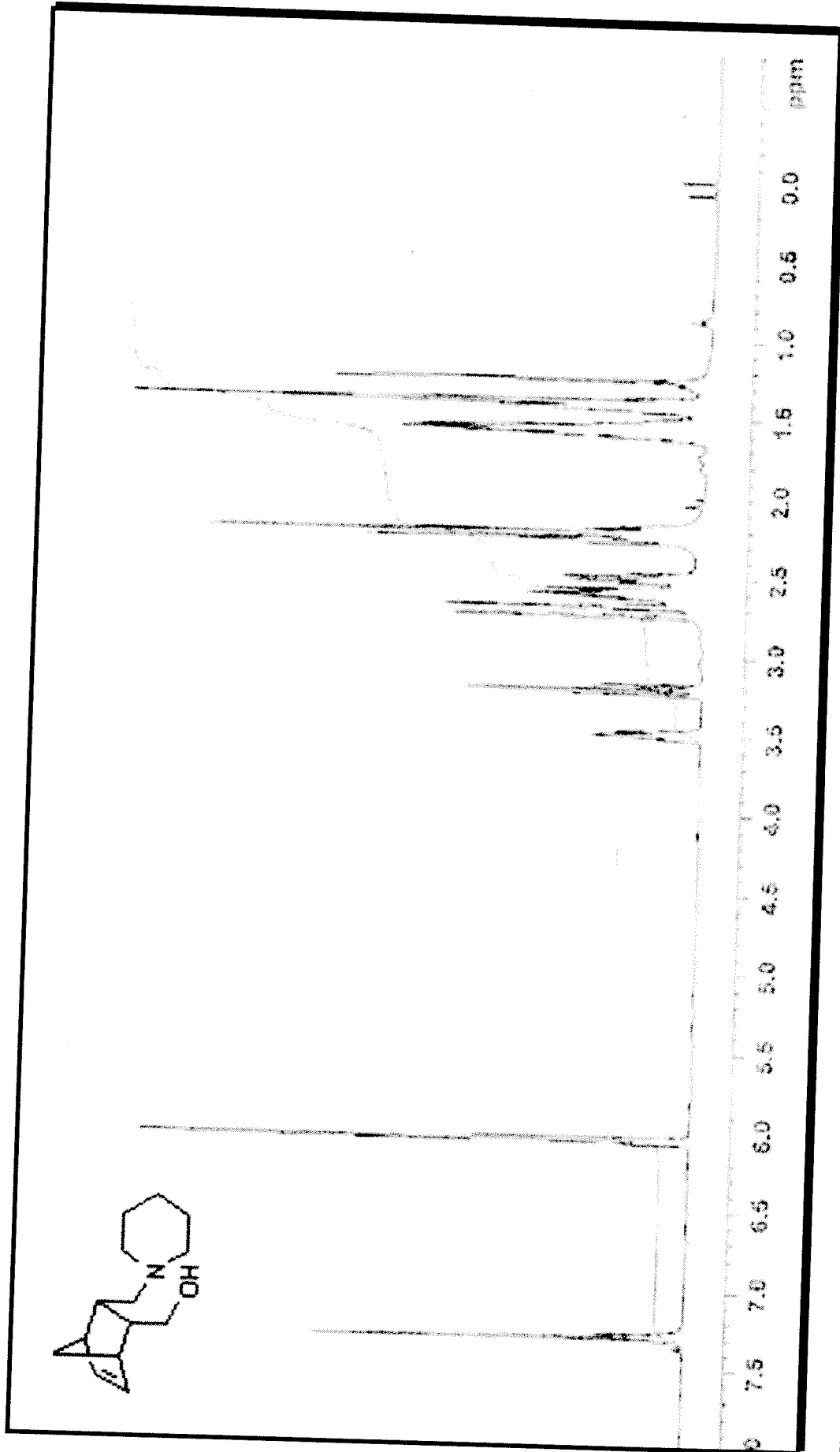
Figür 46. ((2R,3S)-3-((Dibenzilamino)methyl)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)metanol (-)-7c bileşiminin ¹³C-NMR spektrumu



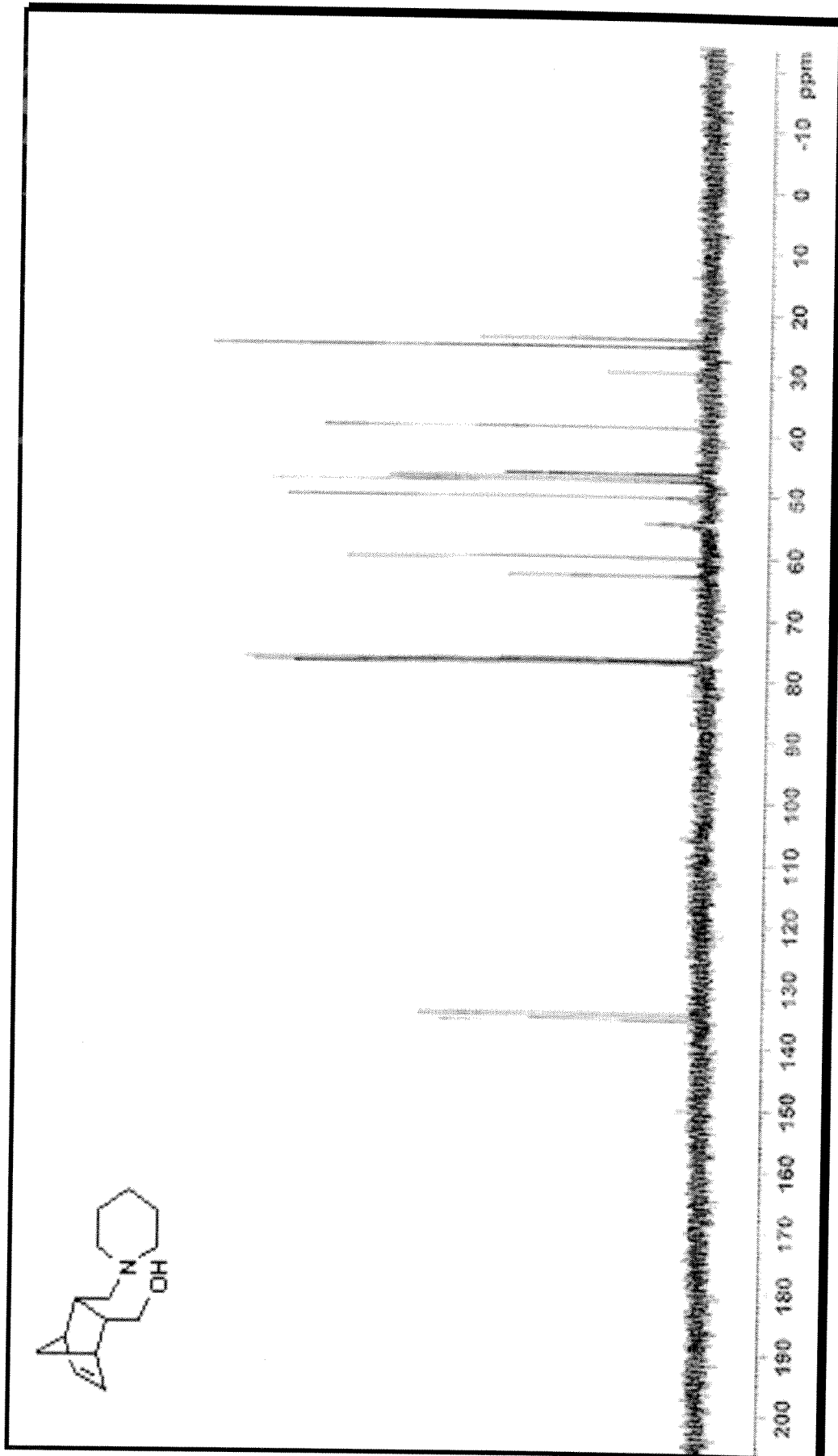
Figür 47. ((2*R*,3*S*)-3-(Pirolidin-1-ilmetil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (+)-7d bileşiminin ¹H-NMR spektrumu



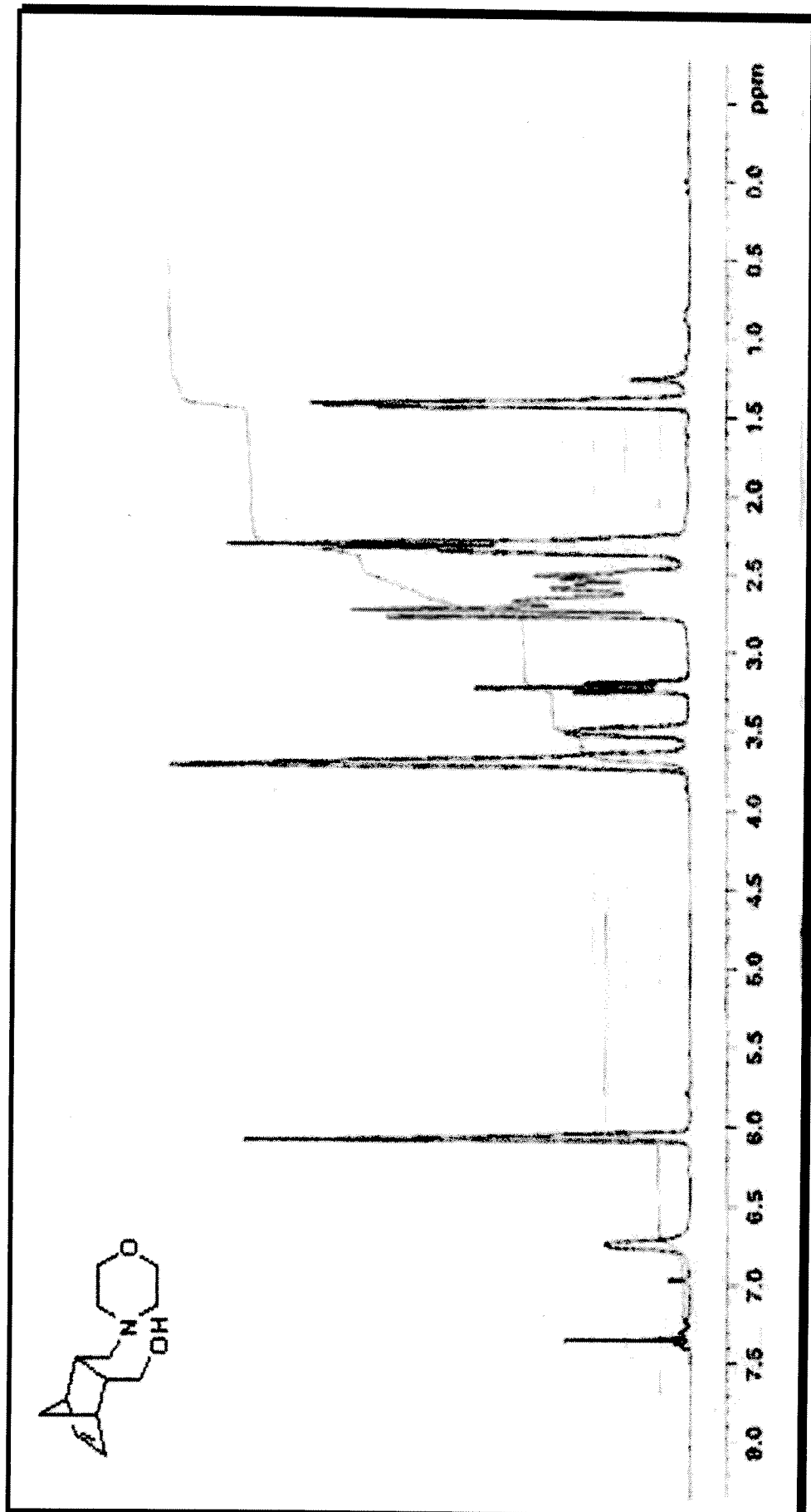
Figür 48. ((2*R*,3*S*)-3-(Pirolidin-1-ilmetil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (+)-7d bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu



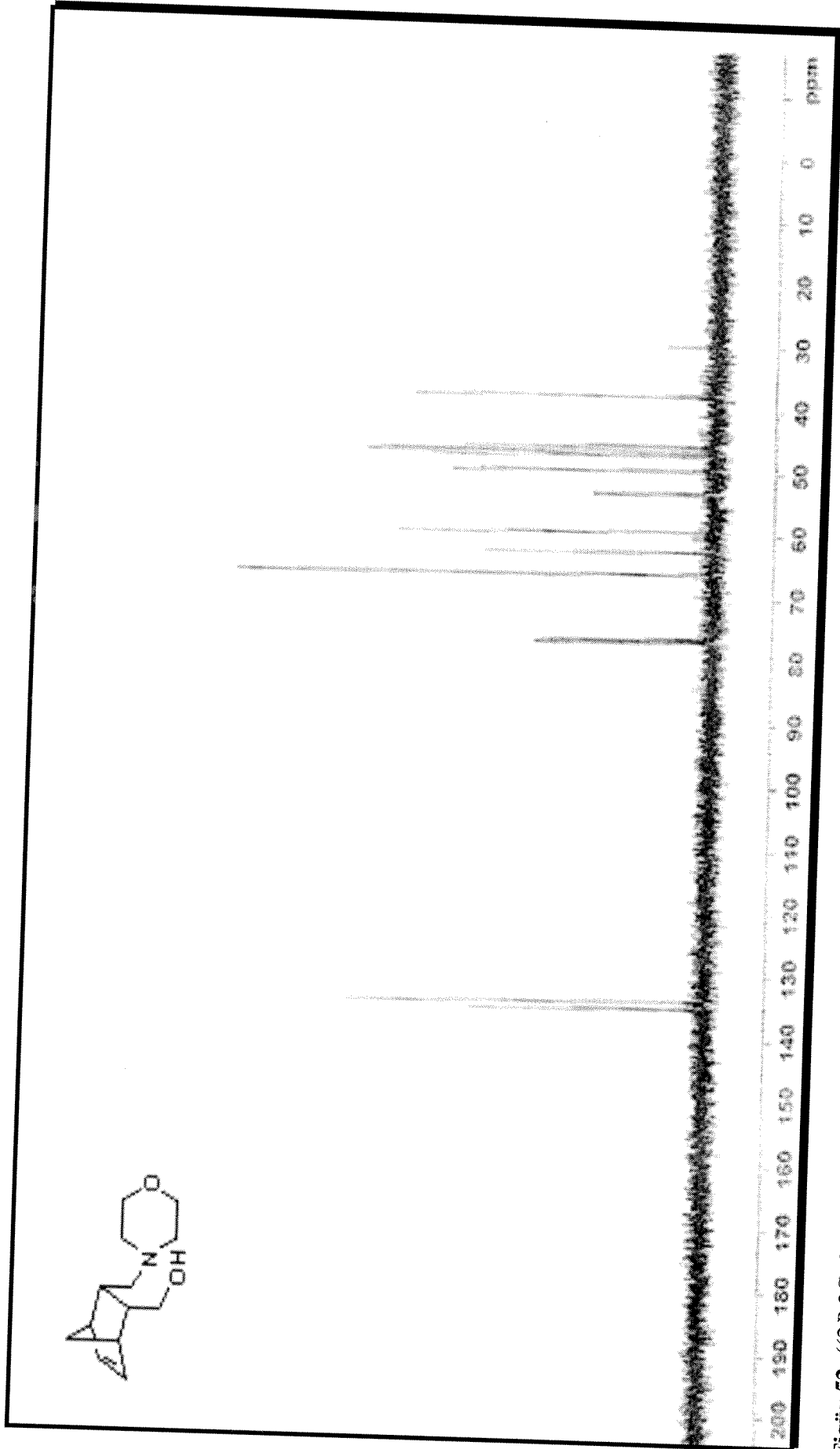
Figür 49. ((2*R*,3*S*)-3-(piperidin-1-ilmetil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (-)-7e bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



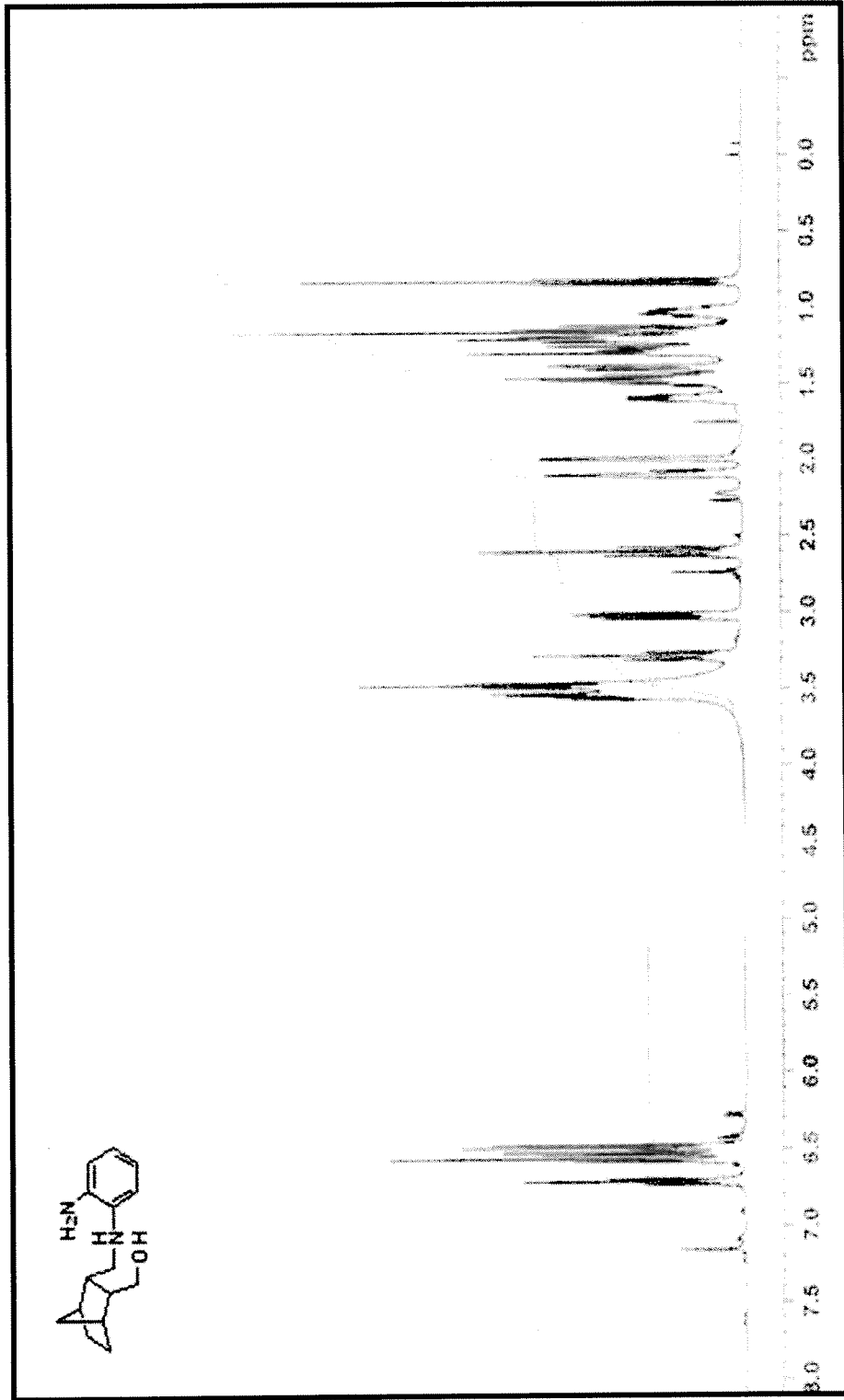
Figür 50. ((2*R*,3*S*)-3-(piperidin-1-ilmetil)bisklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (-)-7e bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu



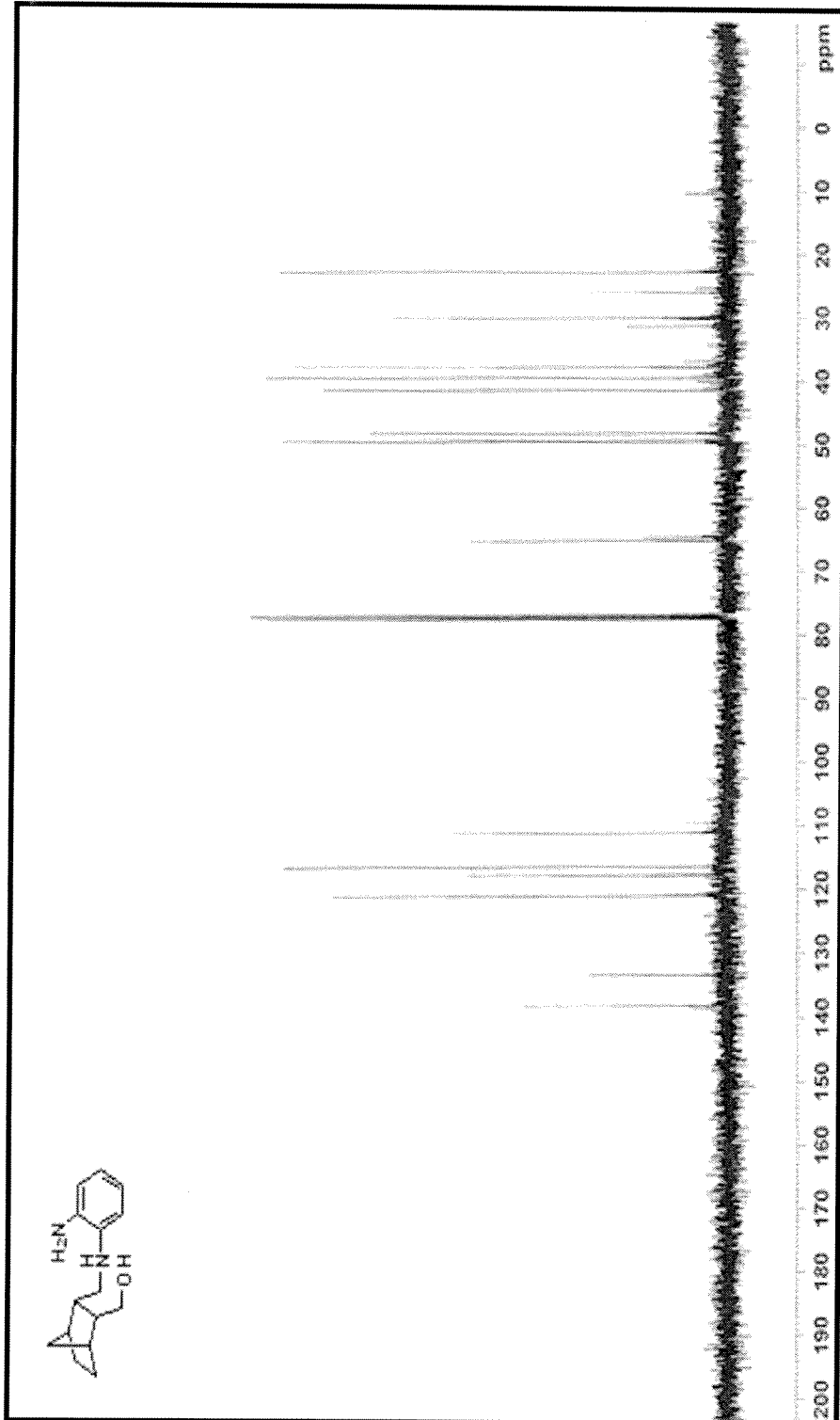
Figür 51. ((2*R*,3*S*)-3-(Morfolinometil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-*i*l)metanol (-)-7f bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



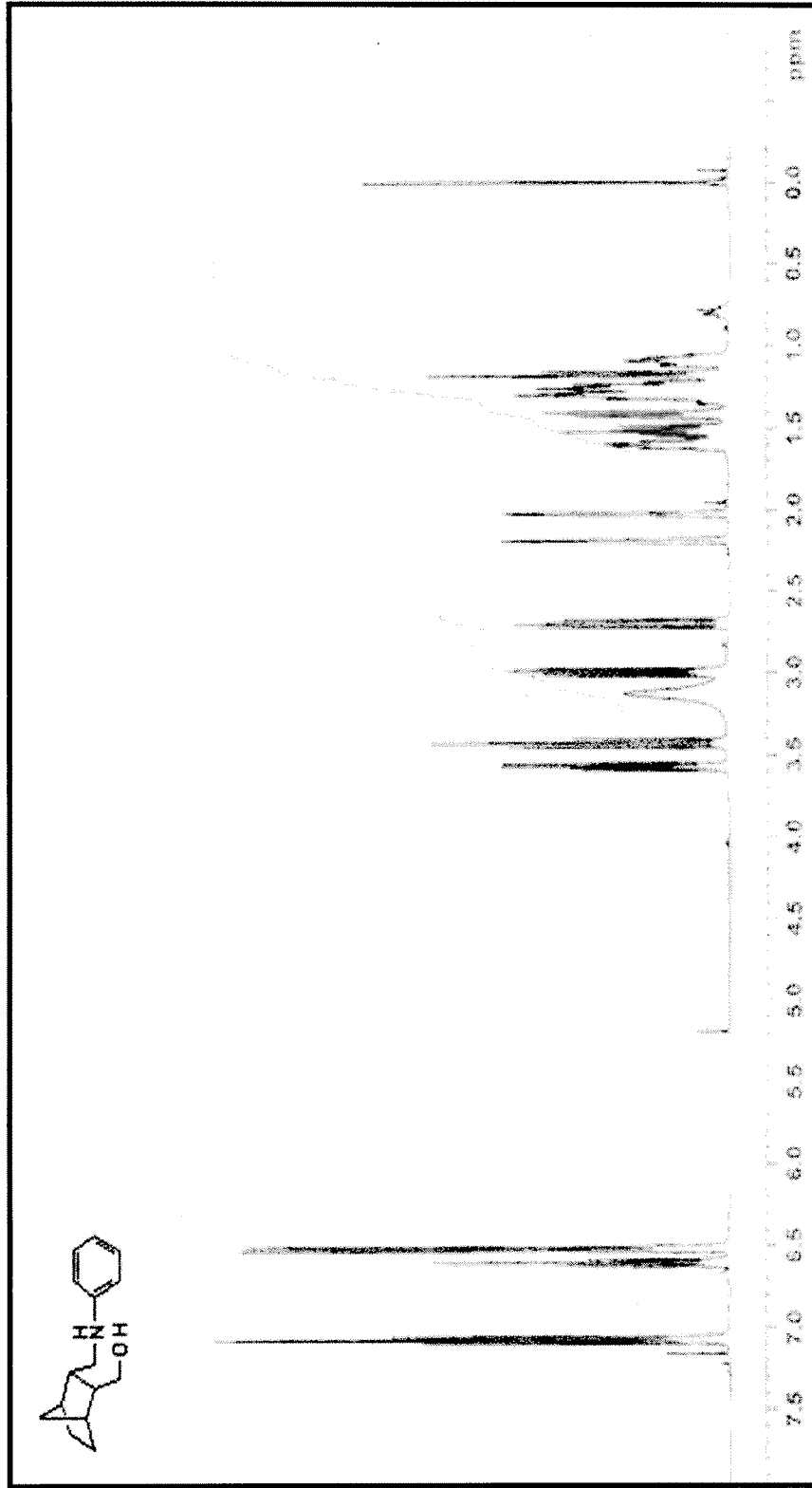
Figür 52. ((2*R*,3*S*)-3-(Morfolinometil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metanol (-)-7f bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu



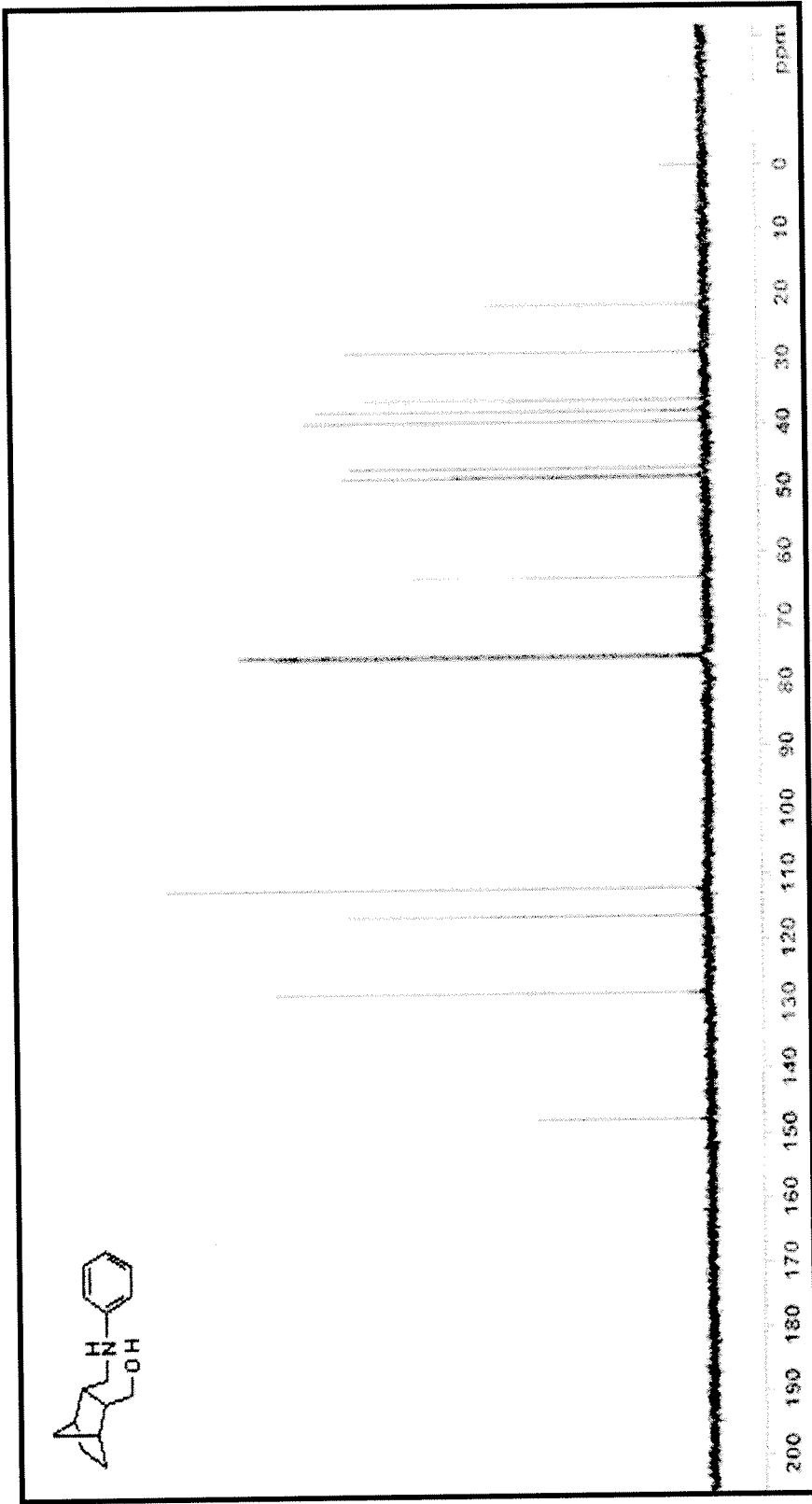
Figür 53. ((2R,3S)-3-((2-Aminofenilamino)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metanol (-)-9a bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



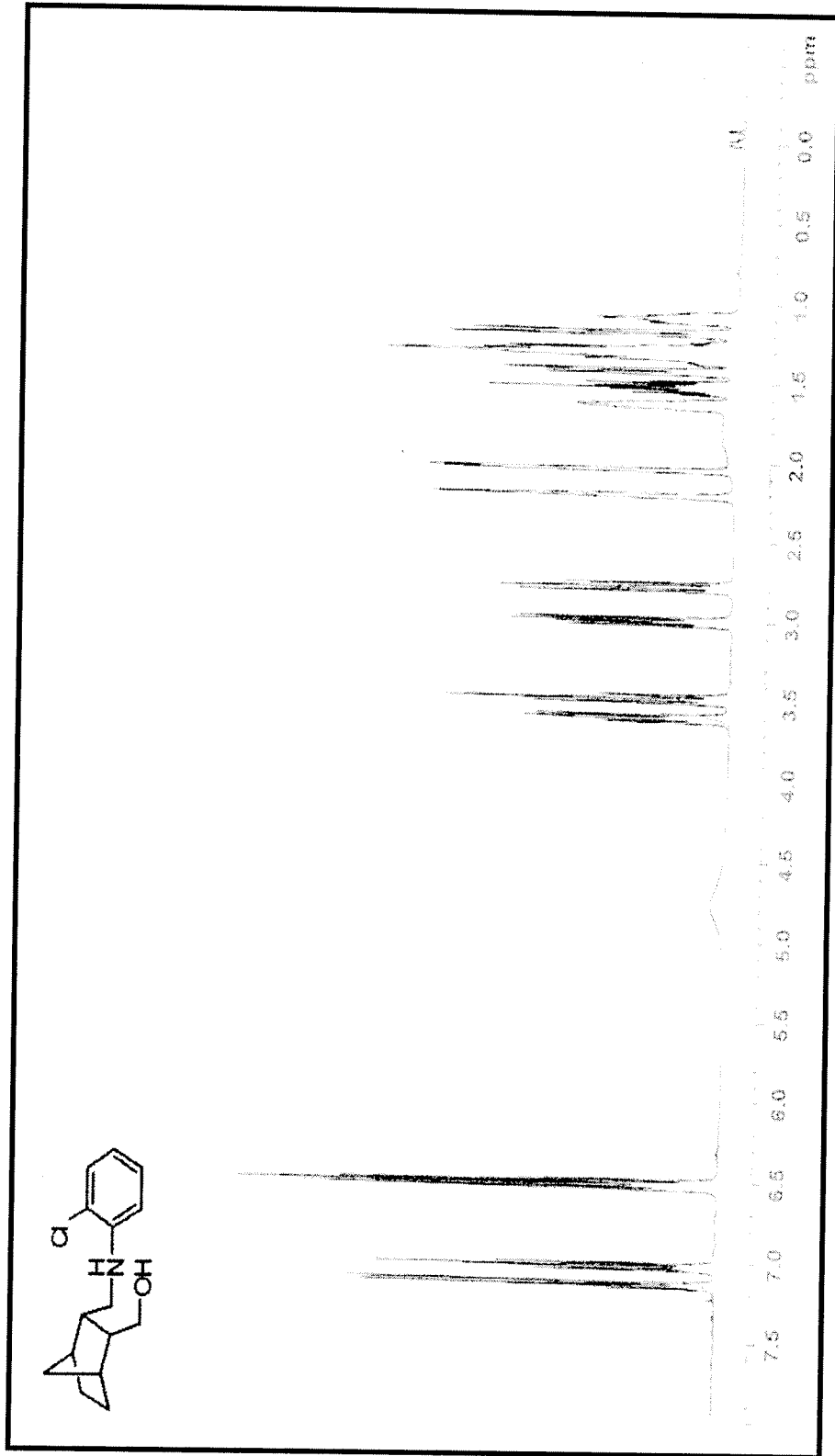
Figür 54. ((2*R*,3*S*)-3-((2-Aminofenilamino)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-*il*)metanol (-)-9a bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



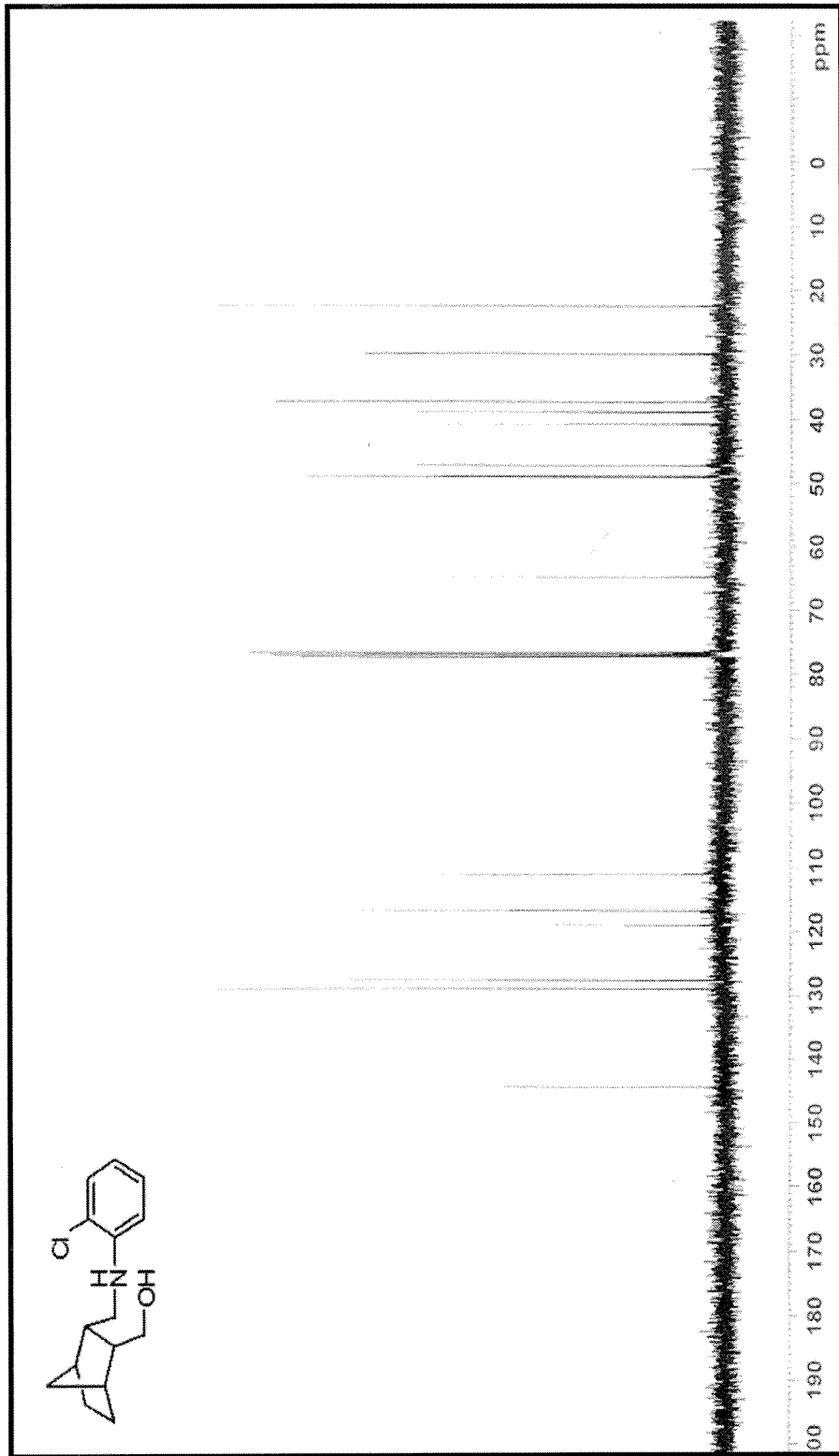
Figür 55. ((2*R*,3*S*)-3-((Fenilamino)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-*i*)metanol (+)-**9b** bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



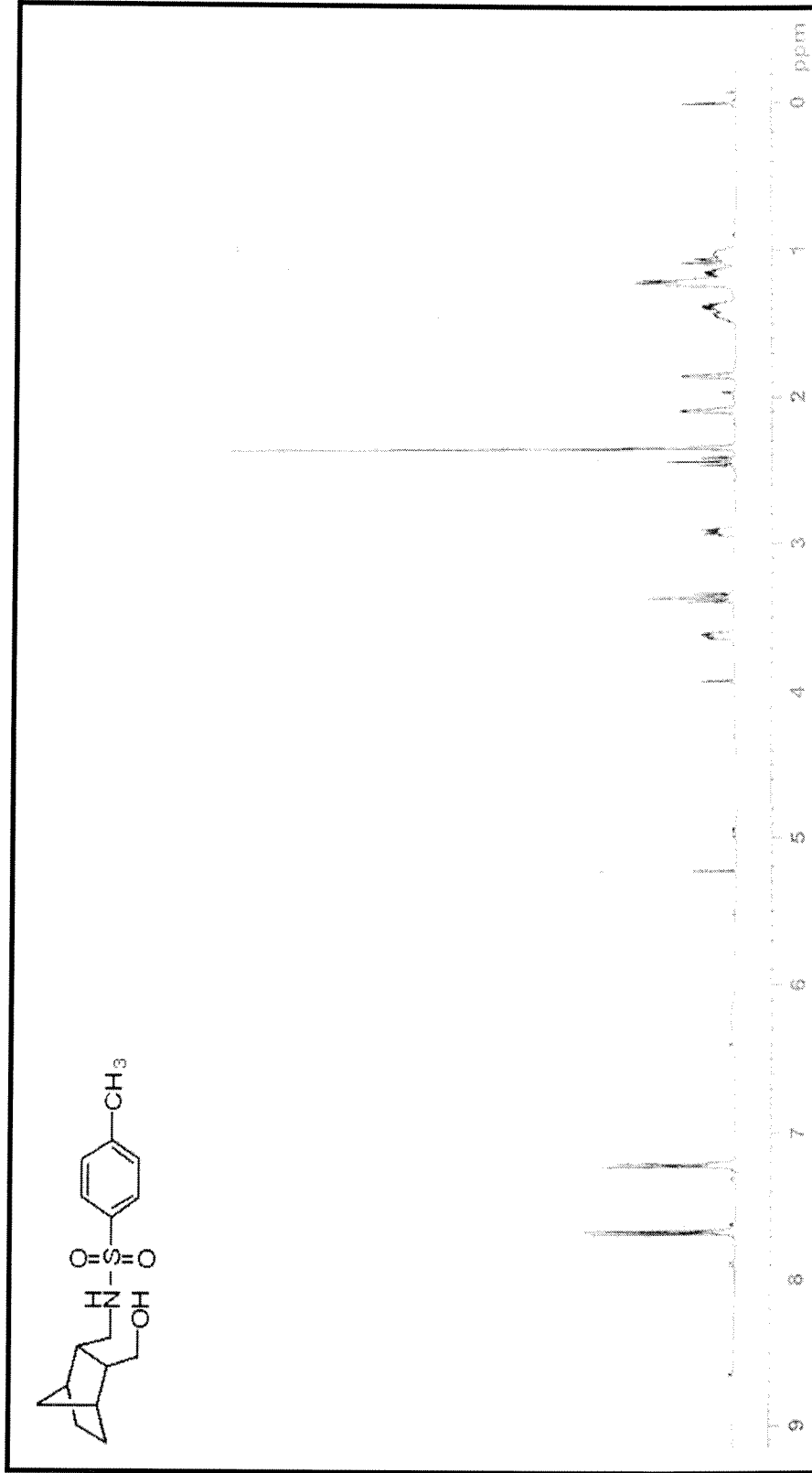
Figür 56. ((2*R*,3*S*)-3-((Fenilamino)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metanol (+)-9b bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu



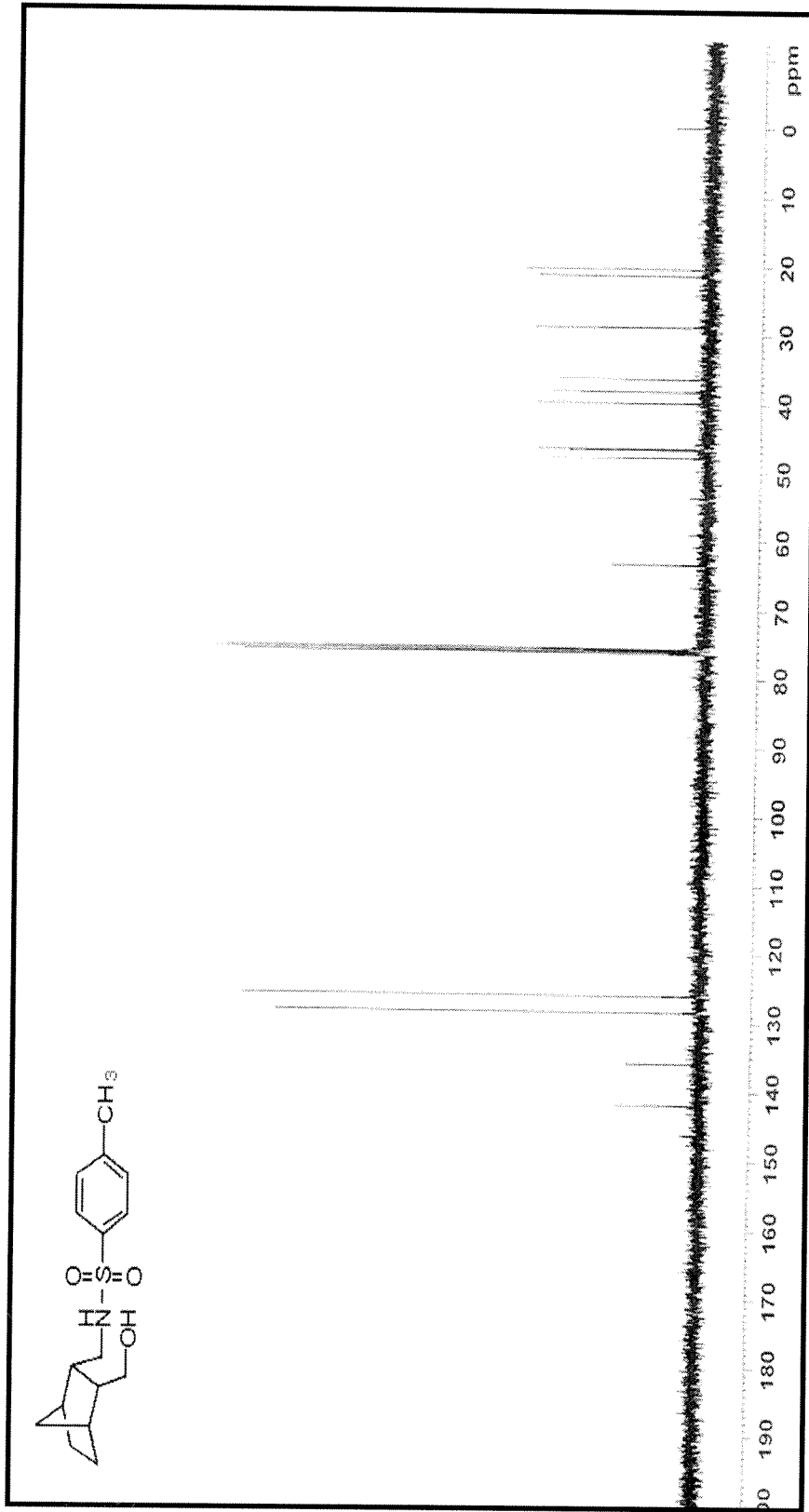
Figür 57. ((2*R*,3*S*)-3-((2-*K*lorofenilamino)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metanol (+)-9*c* bileşığının ¹H-NMR spektrumu



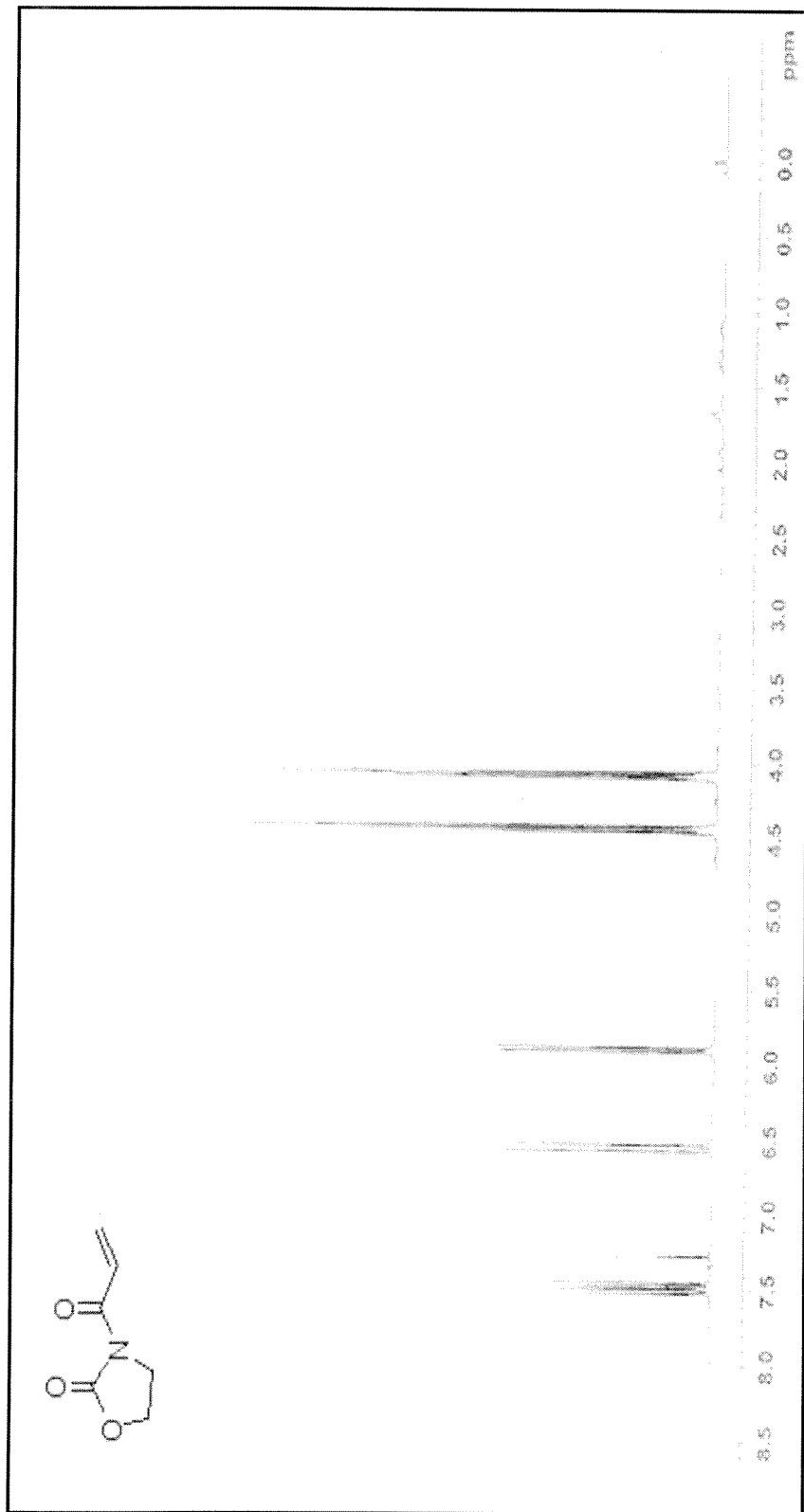
Figür 58. ((2*R*,3*S*)-3-((2-Klorofenilamino)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metanol (+)-9c bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu



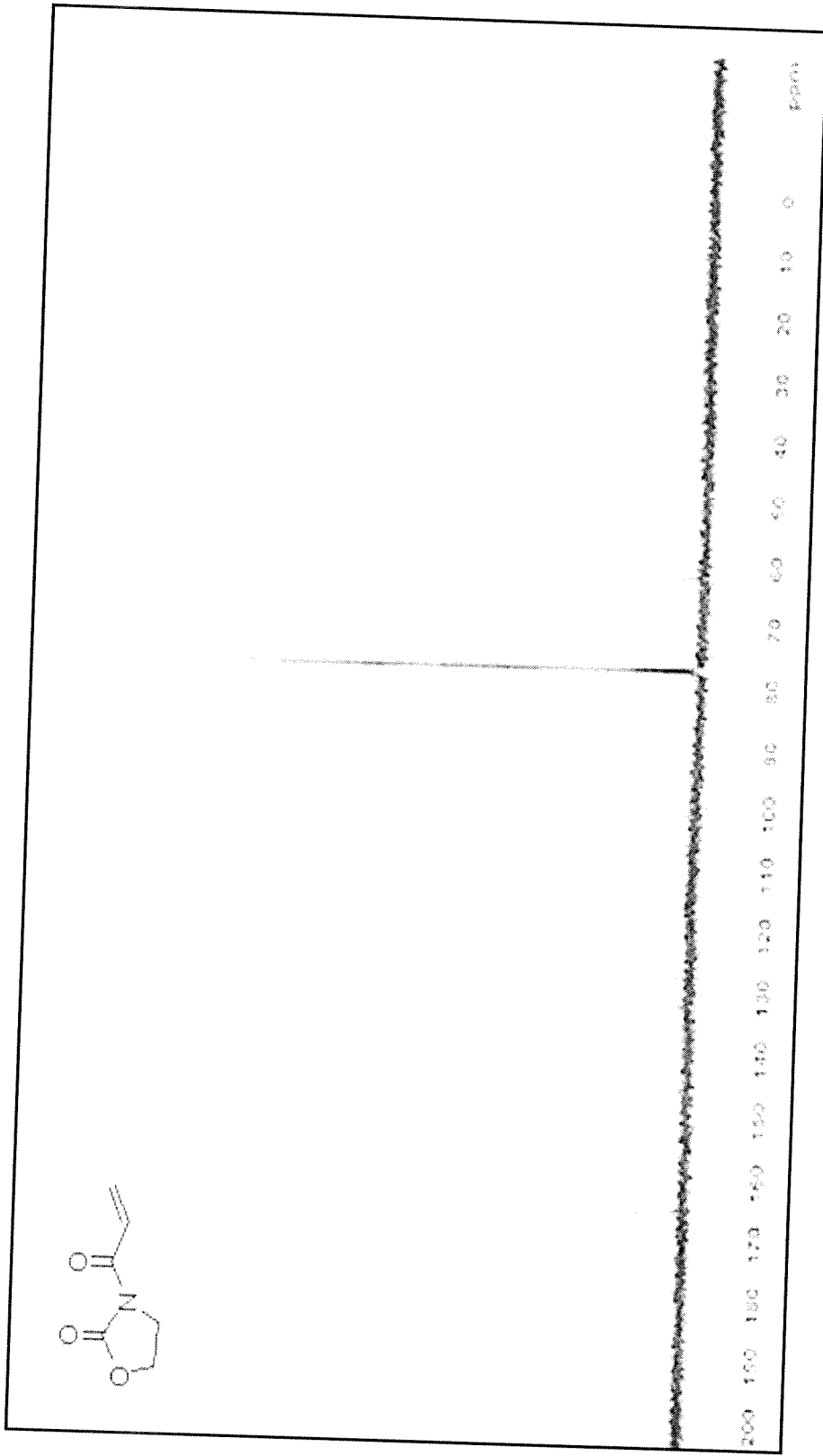
Figür 59. *N*-(((2*S*,3*R*)-3-(Hidroksimetil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metil)-4-metilbenzensulfonamid (-)-**9d** bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



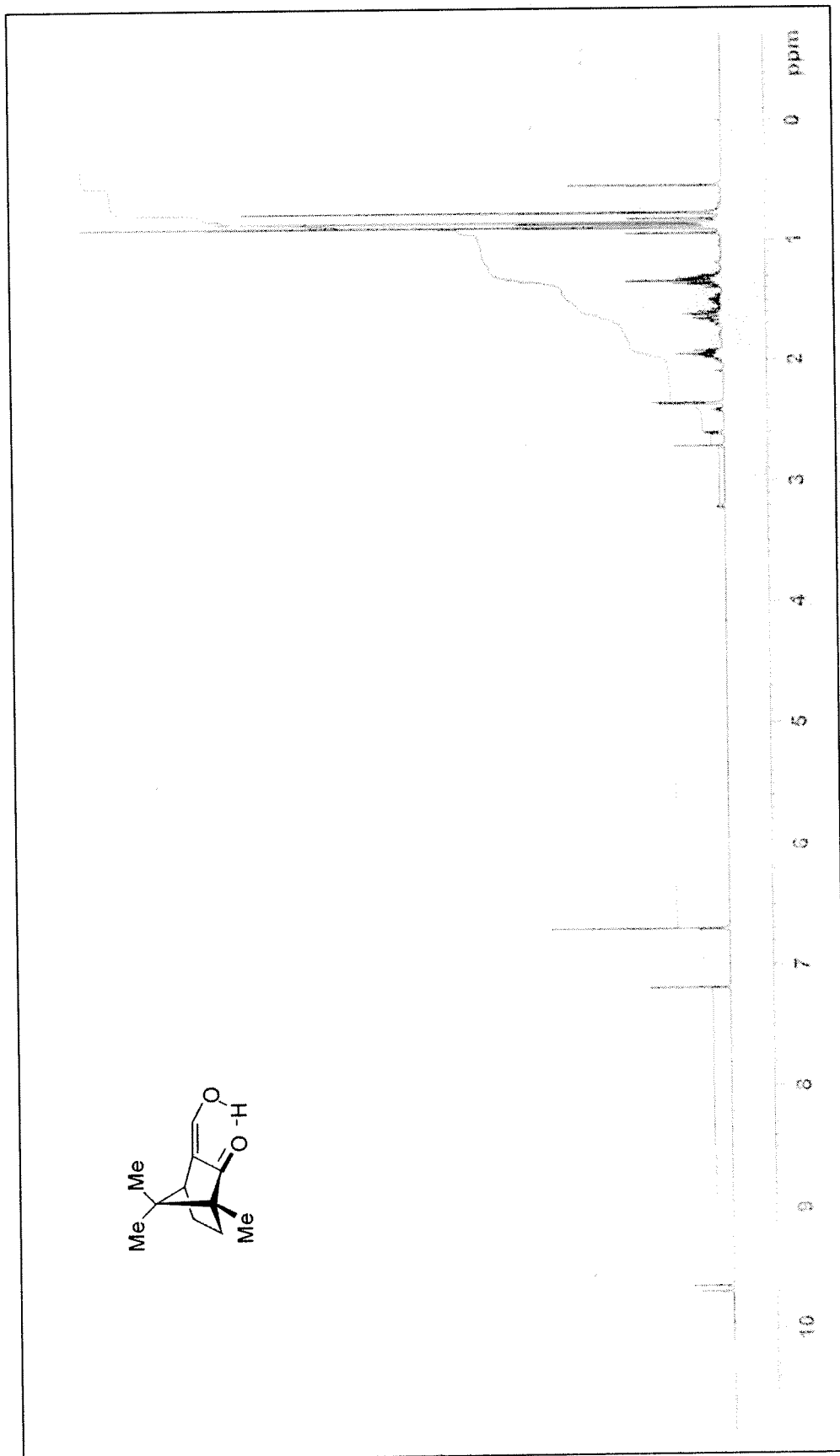
Figür 60. *N*-(((2*S*,3*R*)-3-(Hidroksimeti)bisiklo[2.2.1]heptan-2-*i*)metil)-4-metilbenzensulfonamid (-)-9d bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu



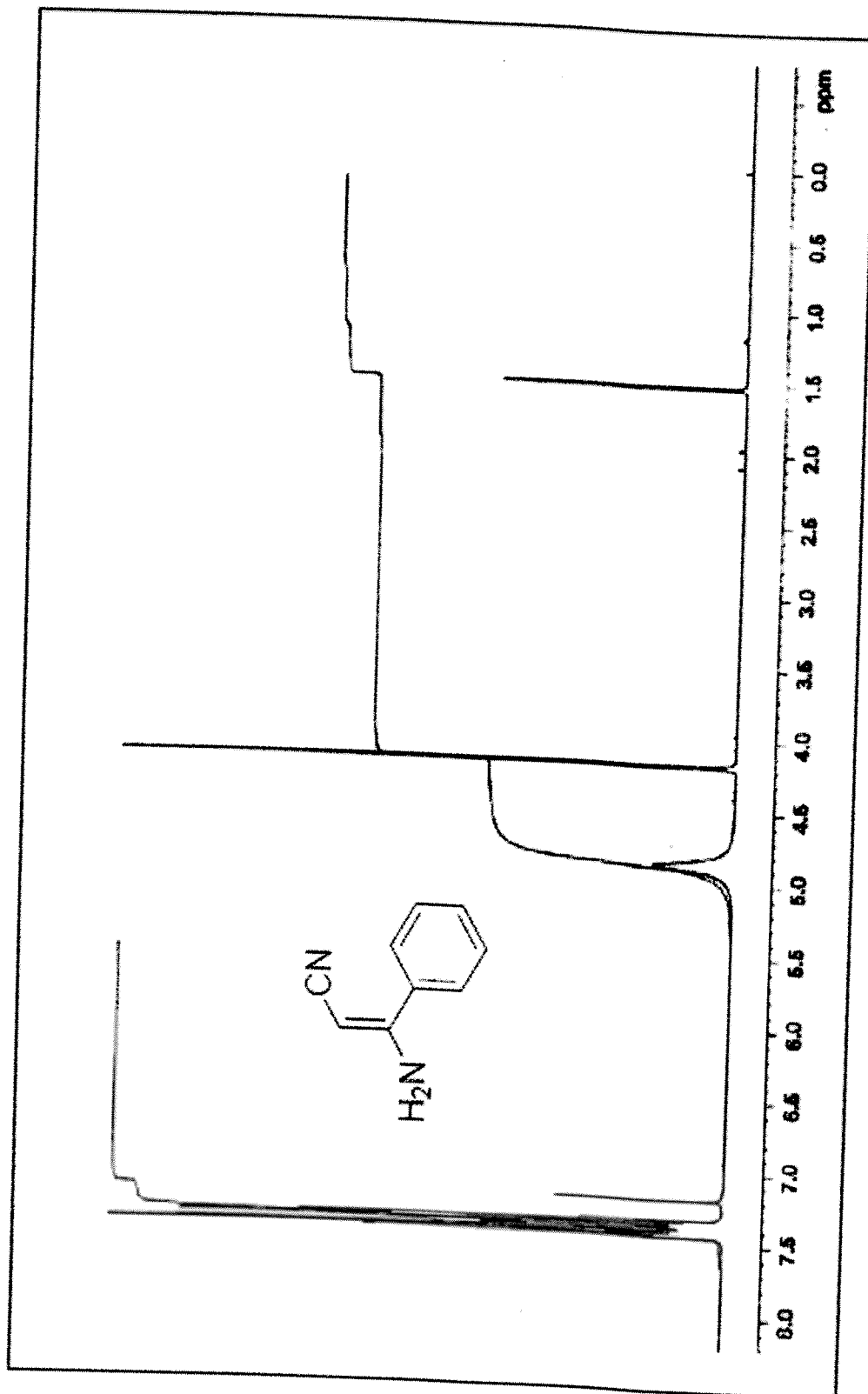
Figür 61. 3-Akrilolil-1,3-okzazolidin-2-on bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



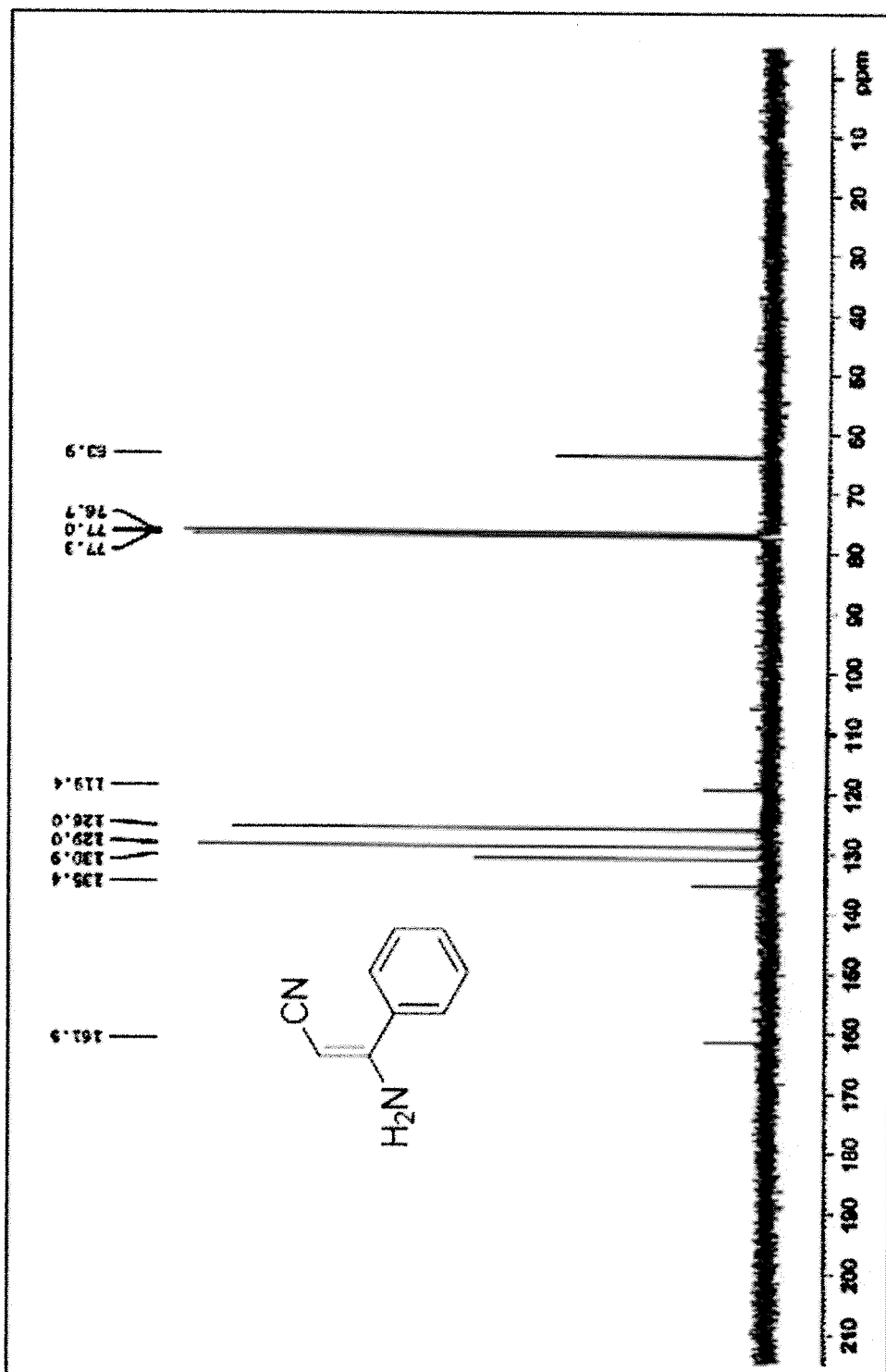
Figür 62. 3-Akriloyil-1,3-okzazolidin-2-on bileşiminin ¹³C-NMR spektrumu



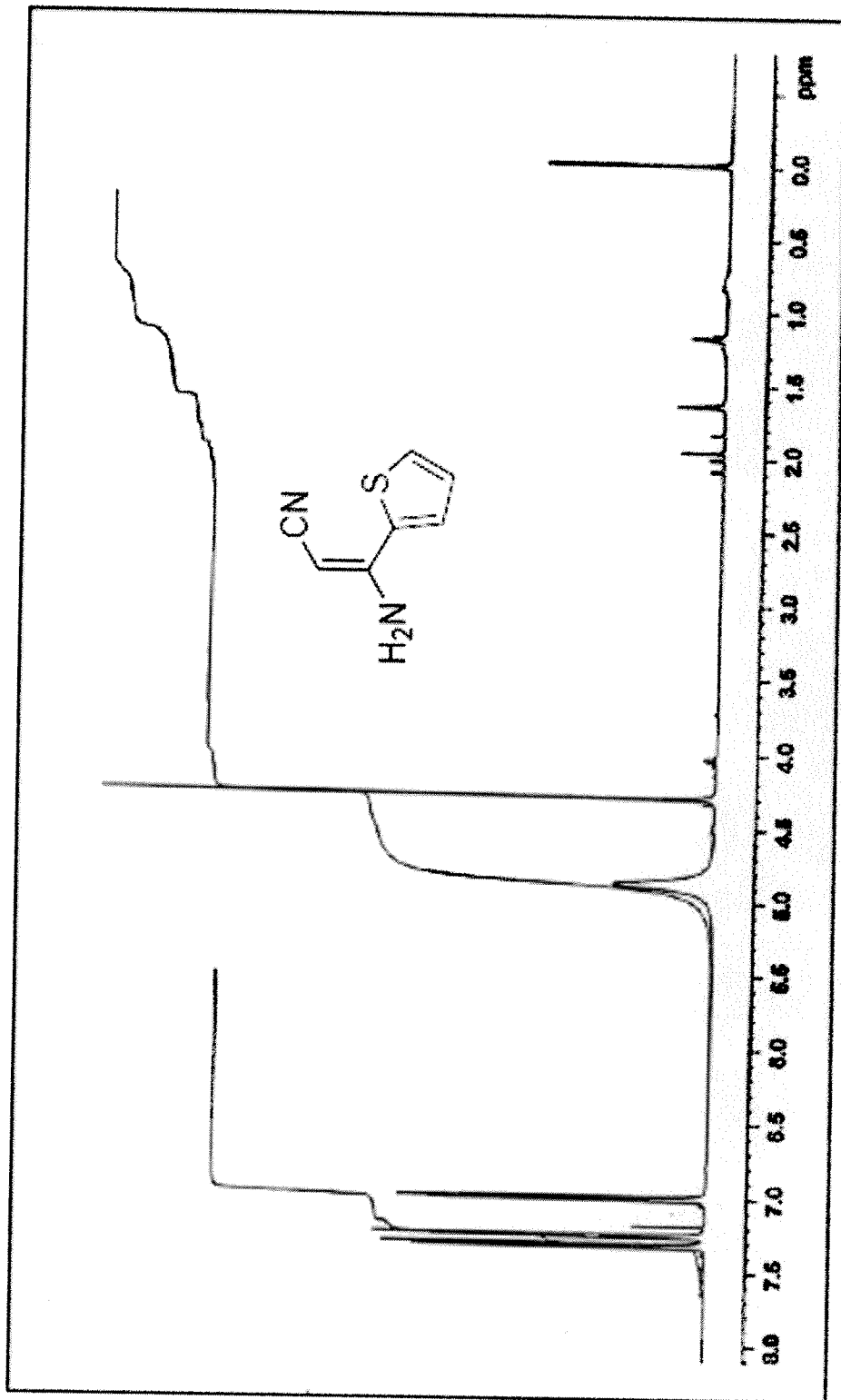
Figür 63. β-hidroksimetilenkamfor'un ¹H-NMR spektrumu



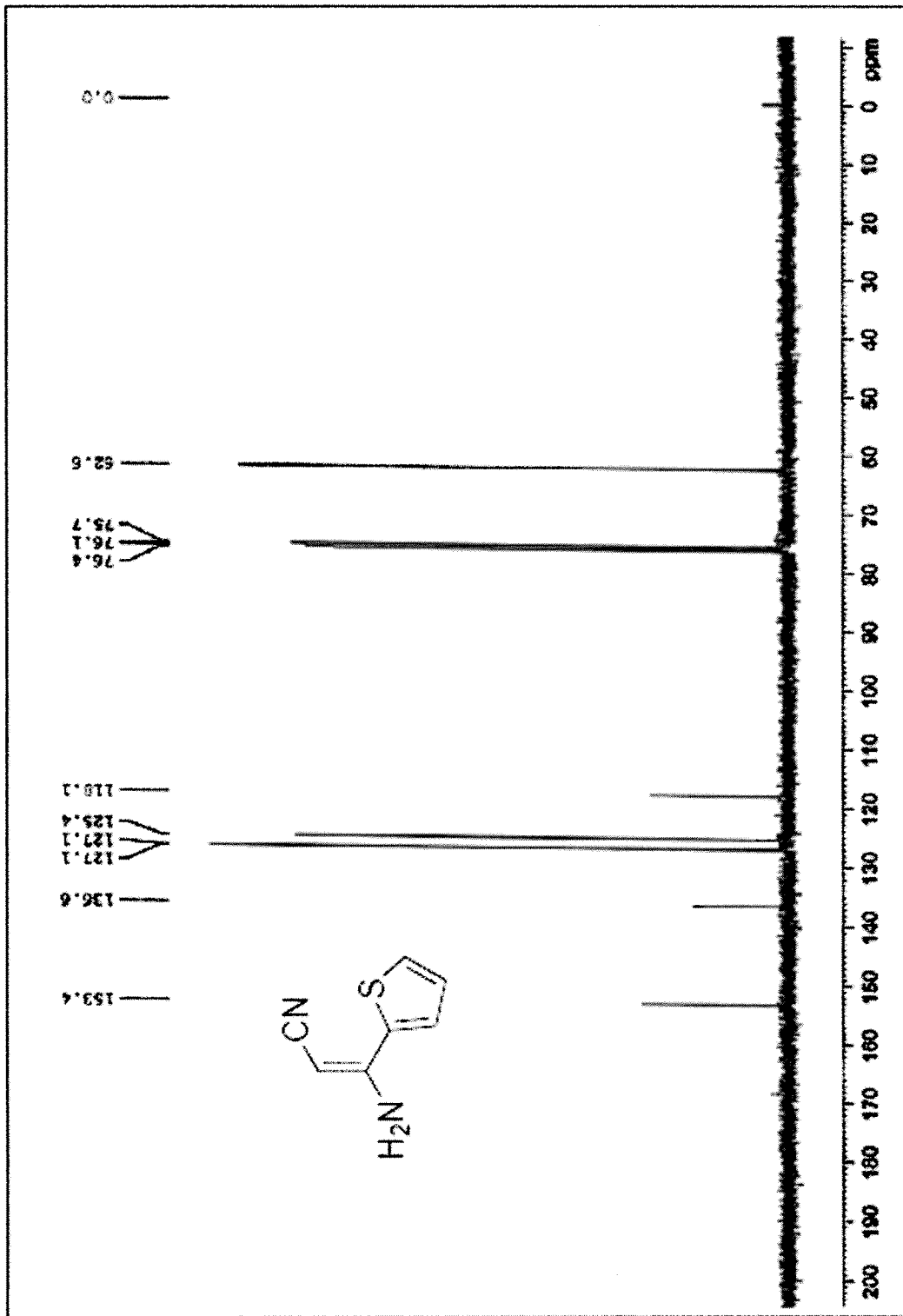
Figür 64. 3-Amino-3-fenilakrilonitril' in ¹H-NMR spektrumu



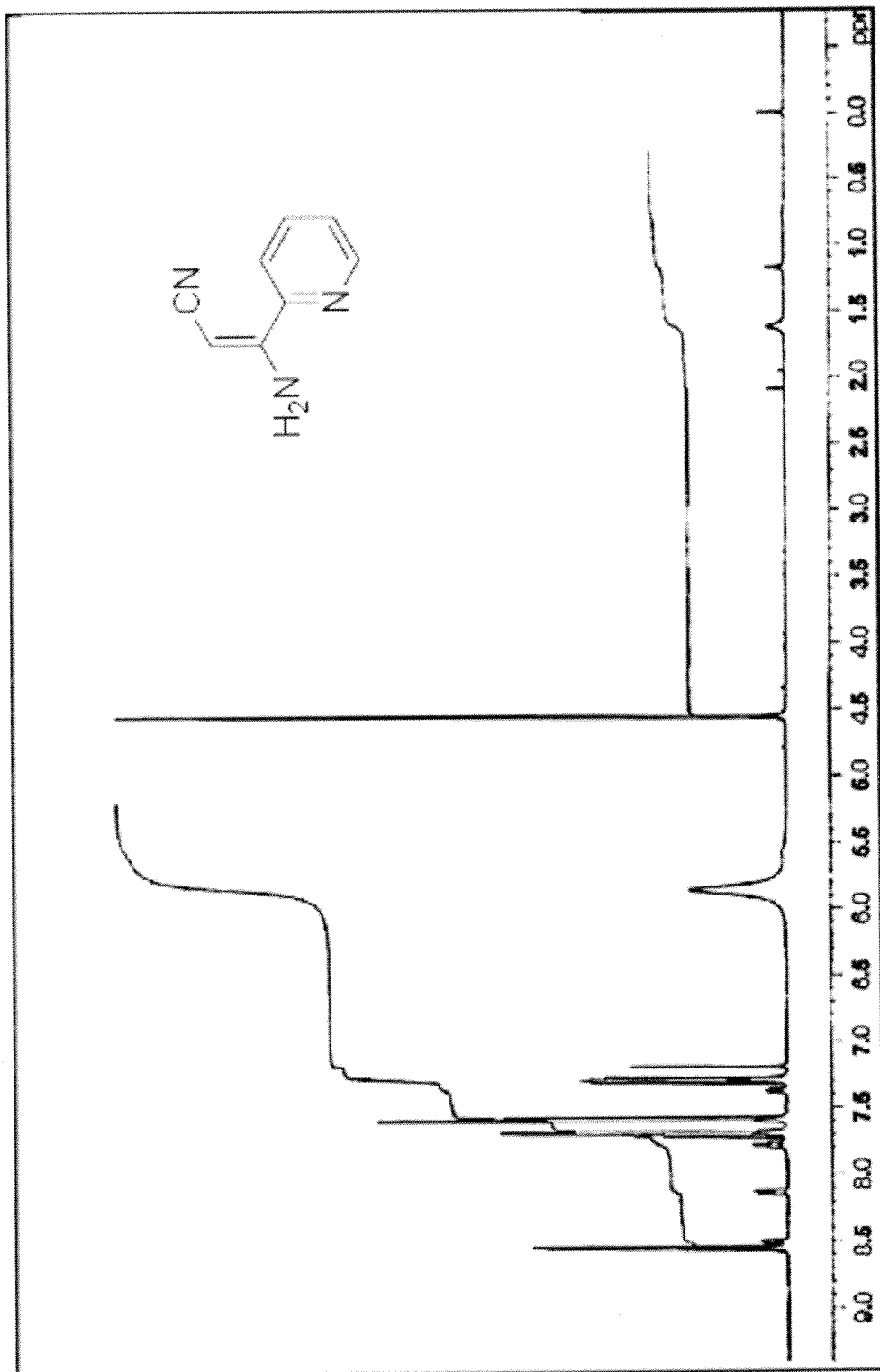
Figür 65. 3-Amino-3-fenilakrilonitril' in ¹³C-NMR spektrumu



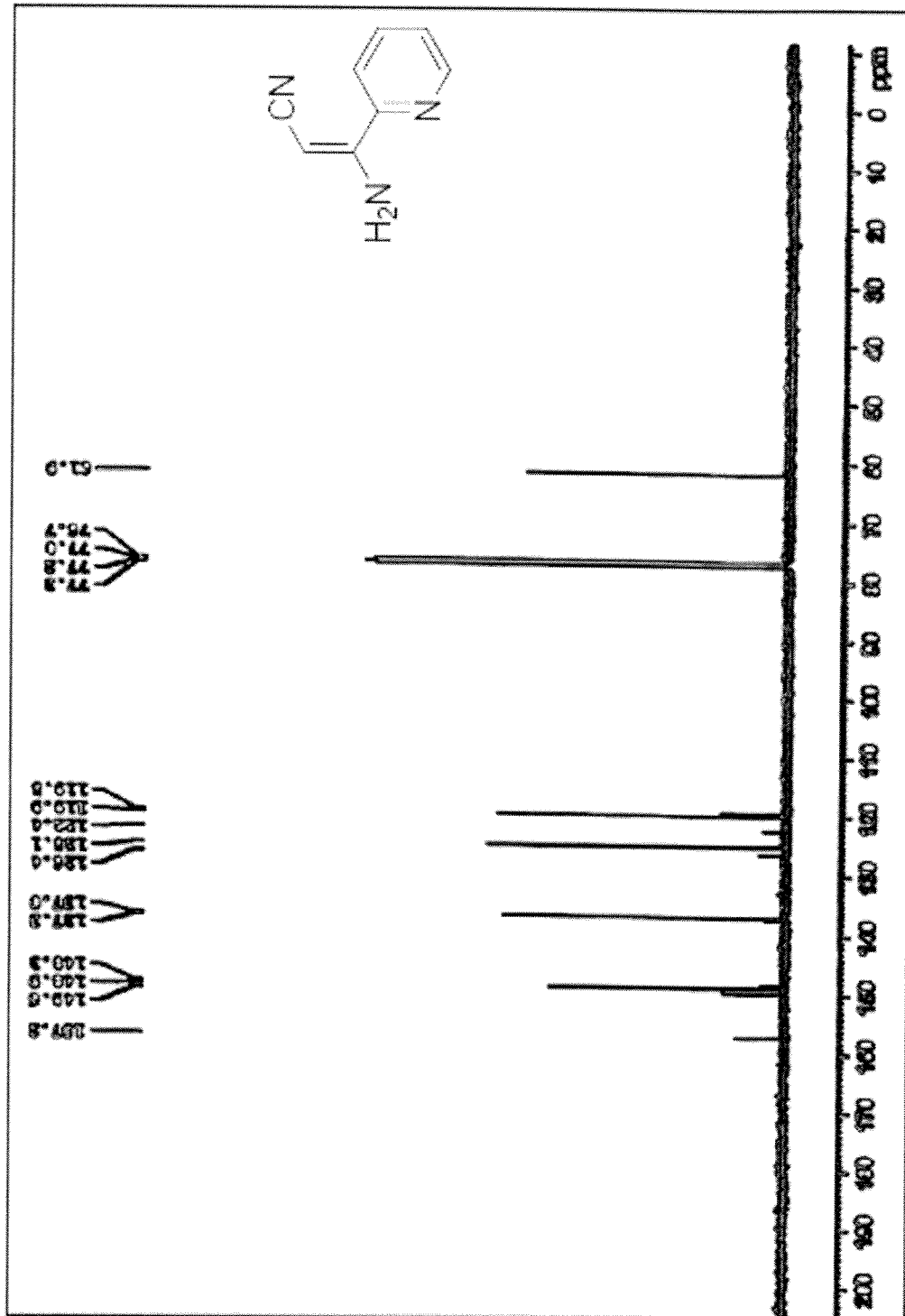
Figür 66. 3-Amino-3-tiyofen-2-il akrilonitril' in ¹H-NMR spektrumu



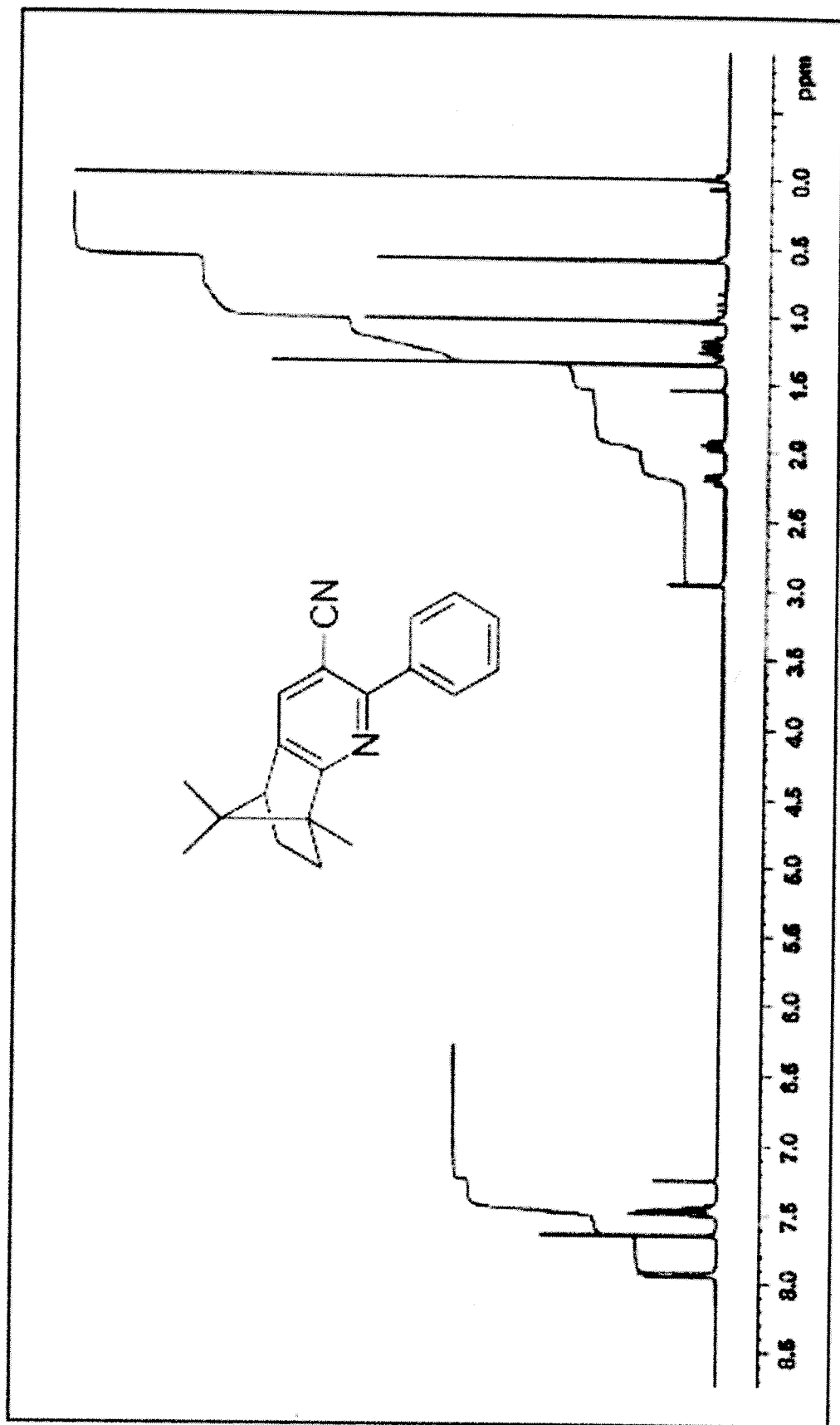
Figür 67. 3-Amino-3-tiyofen-2-il akrilonitril' in ^{13}C -NMR spektrumu



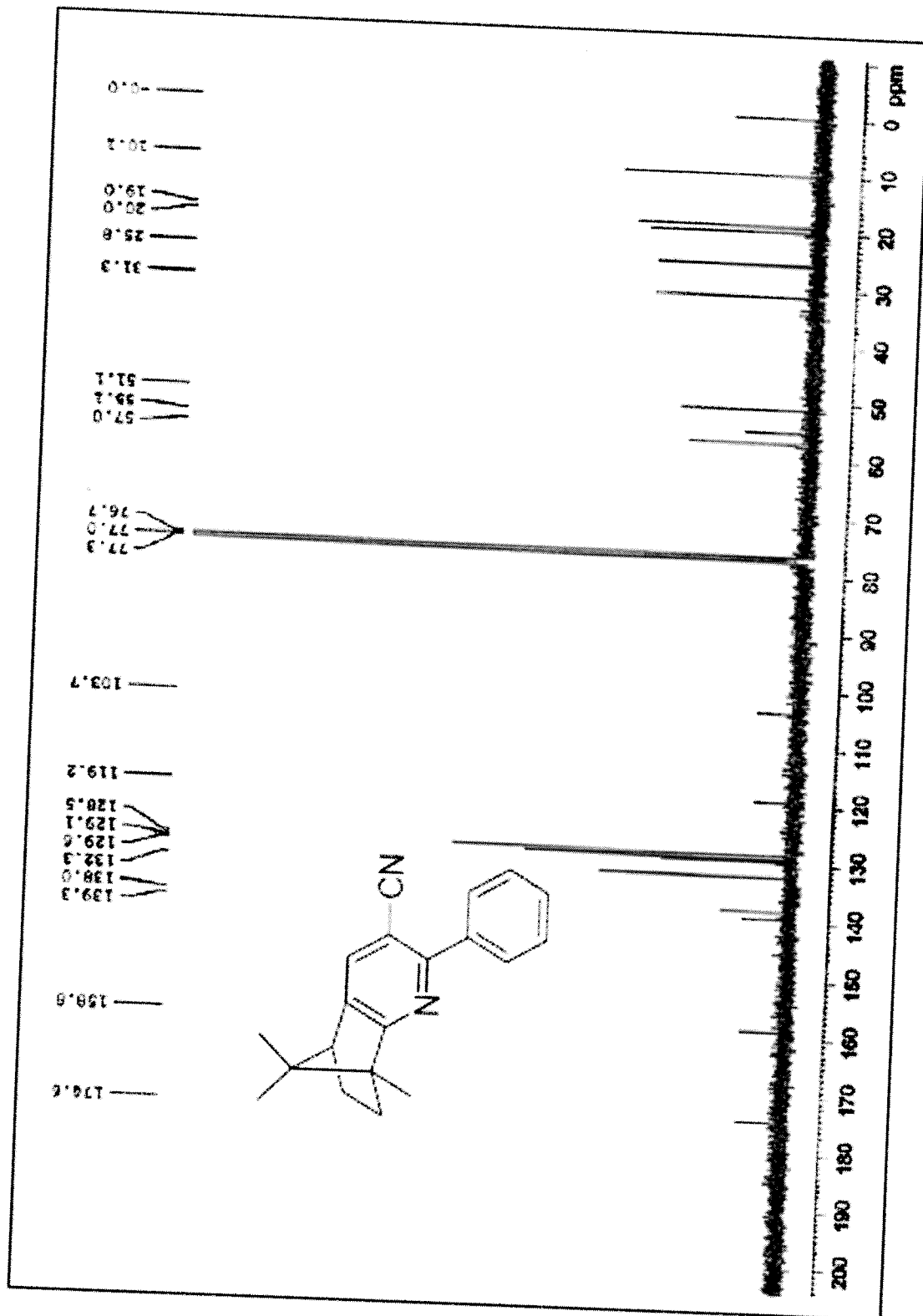
Figür 68. 3-Amino-3-piridin-2-il akrilonitril' in ¹H-NMR spektrumu



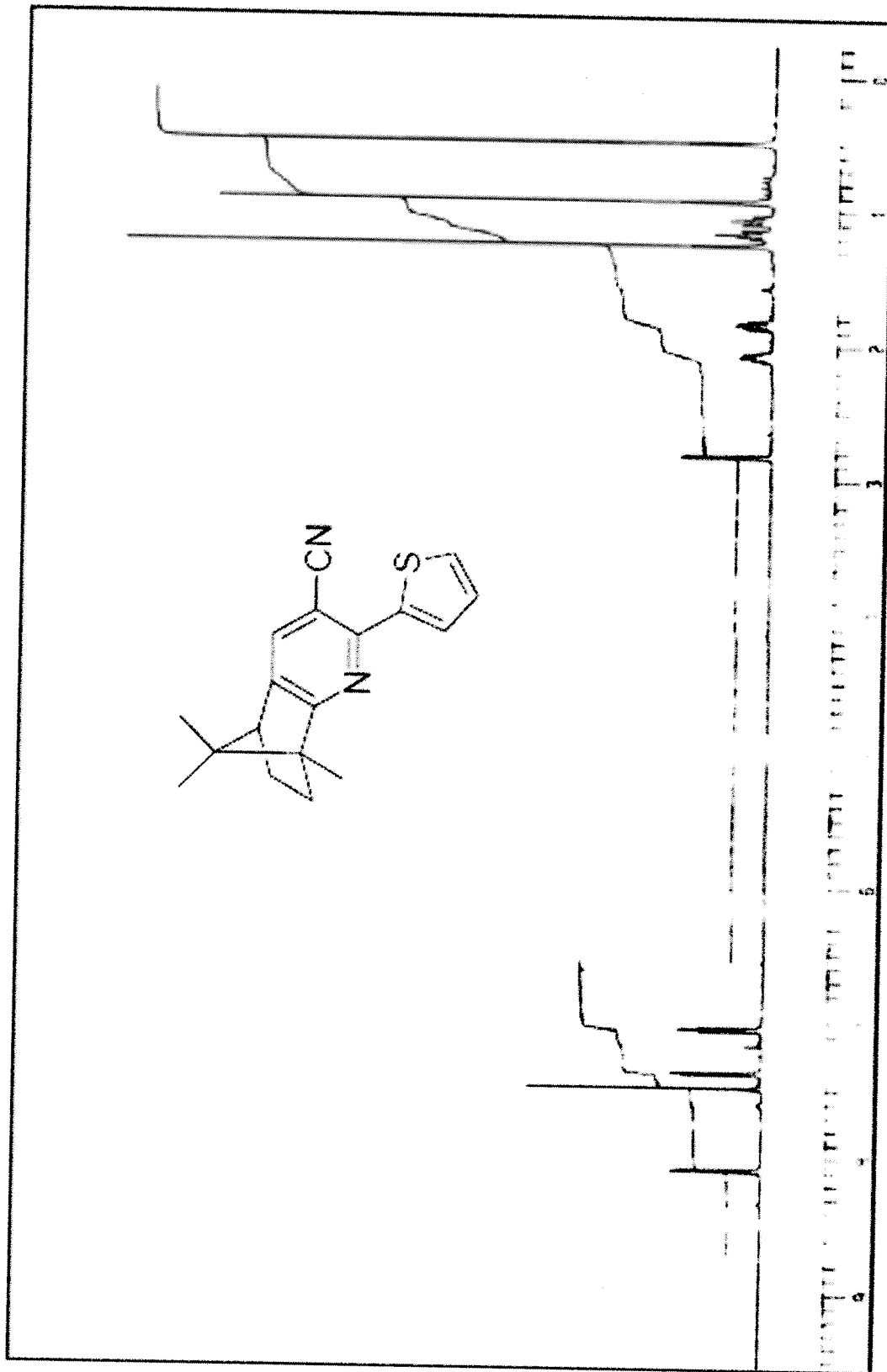
Figür 69. 3-Amino-3-piridin-2-il akrilonitril' in ^{13}C -NMR spektrumu



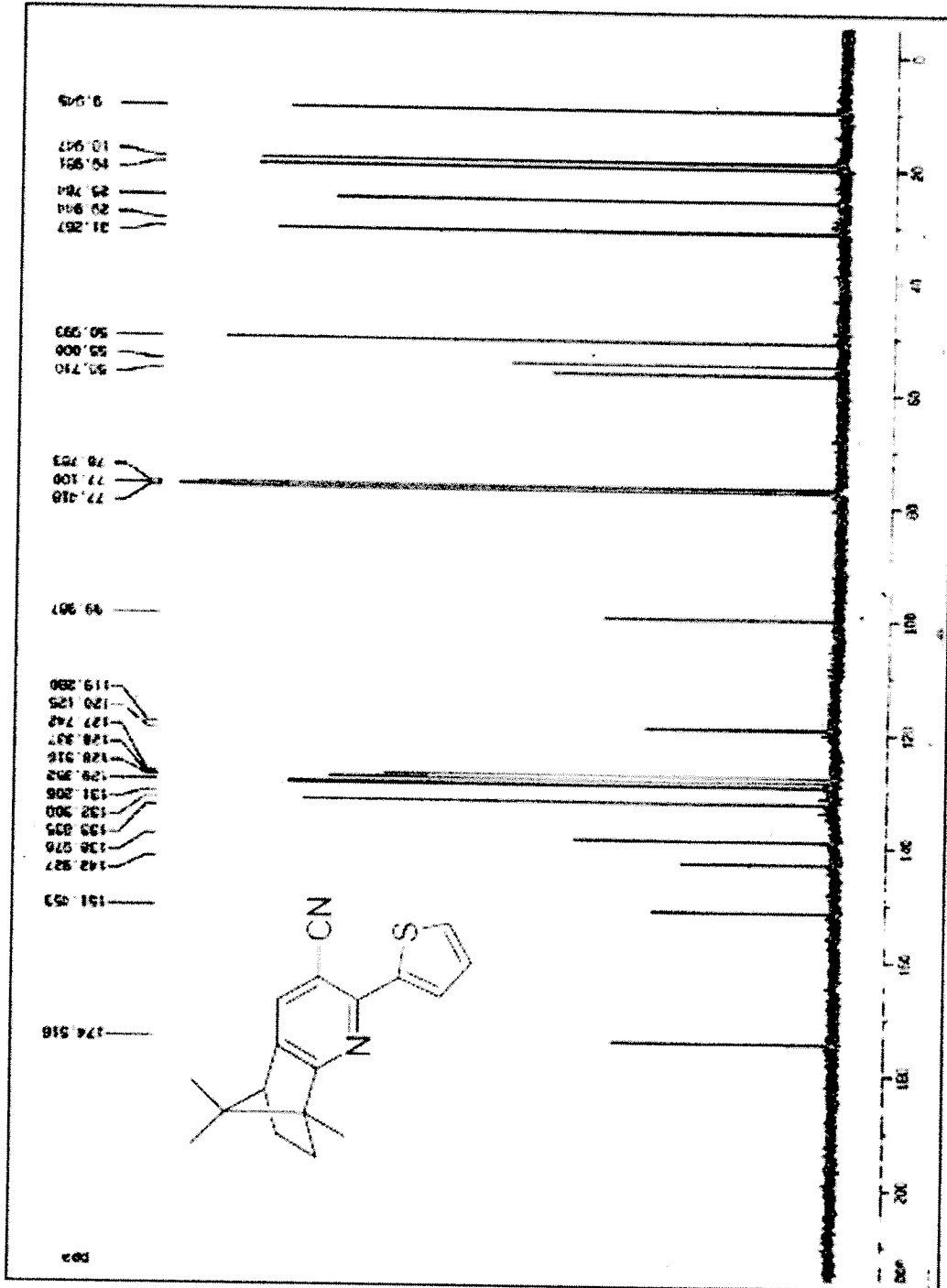
Figür 70. 2-fenil substitue kiral piridin'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



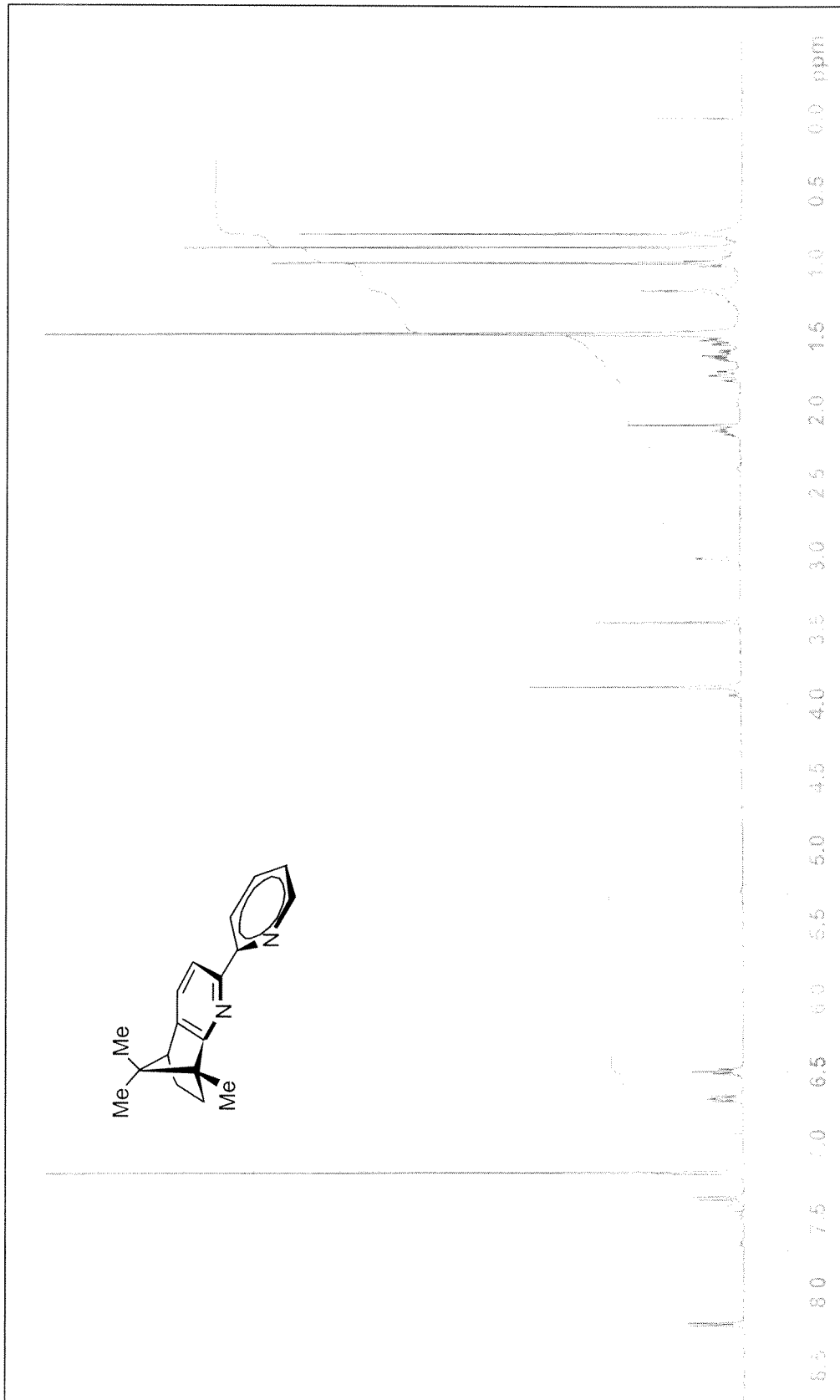
Figür 71. 2-fenil substitue kiral piridin'in ^{13}C -NMR spektrumu



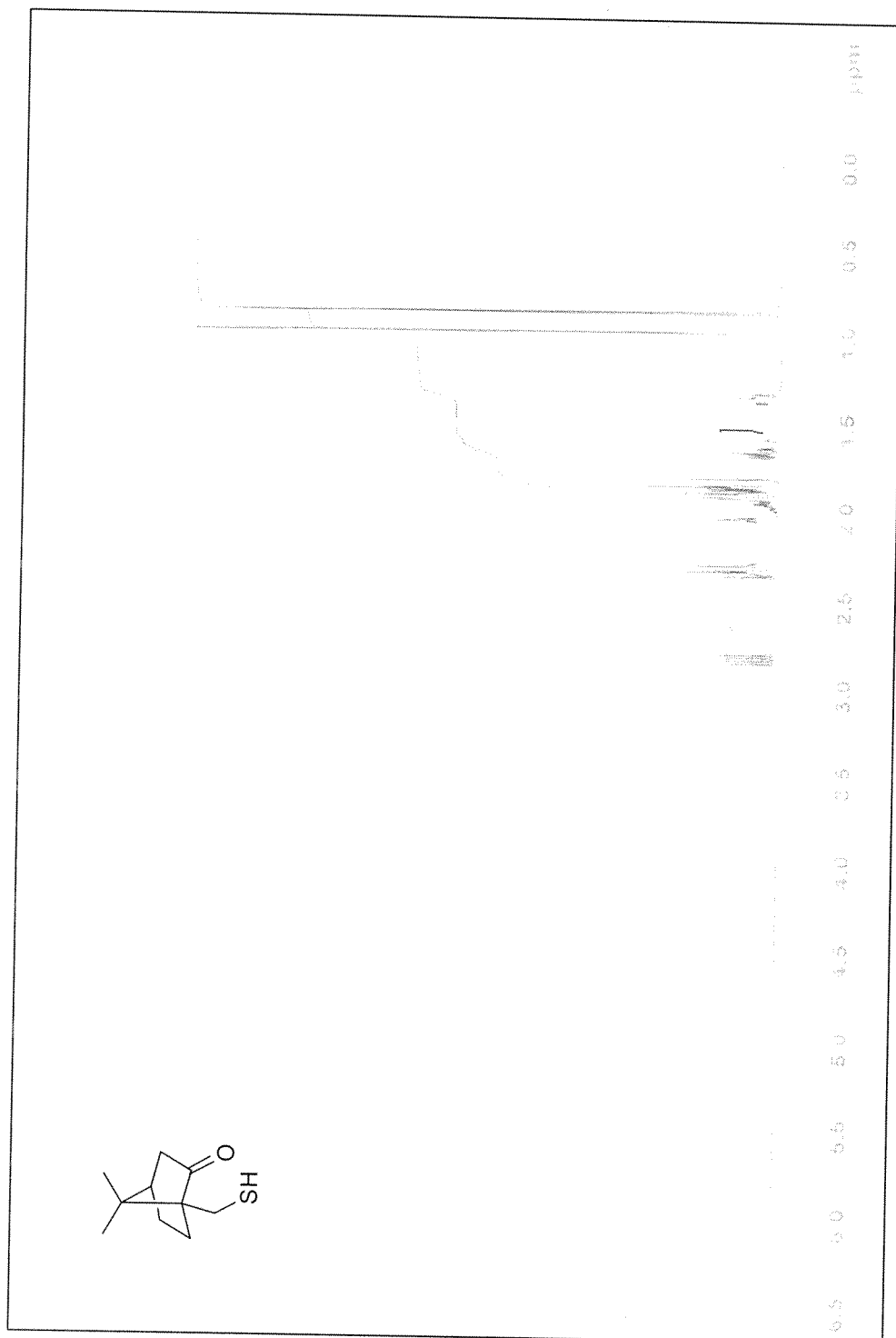
Figür 72. 2-Tiyenil substitue kirial piridin'in ¹H-NMR spektrumu



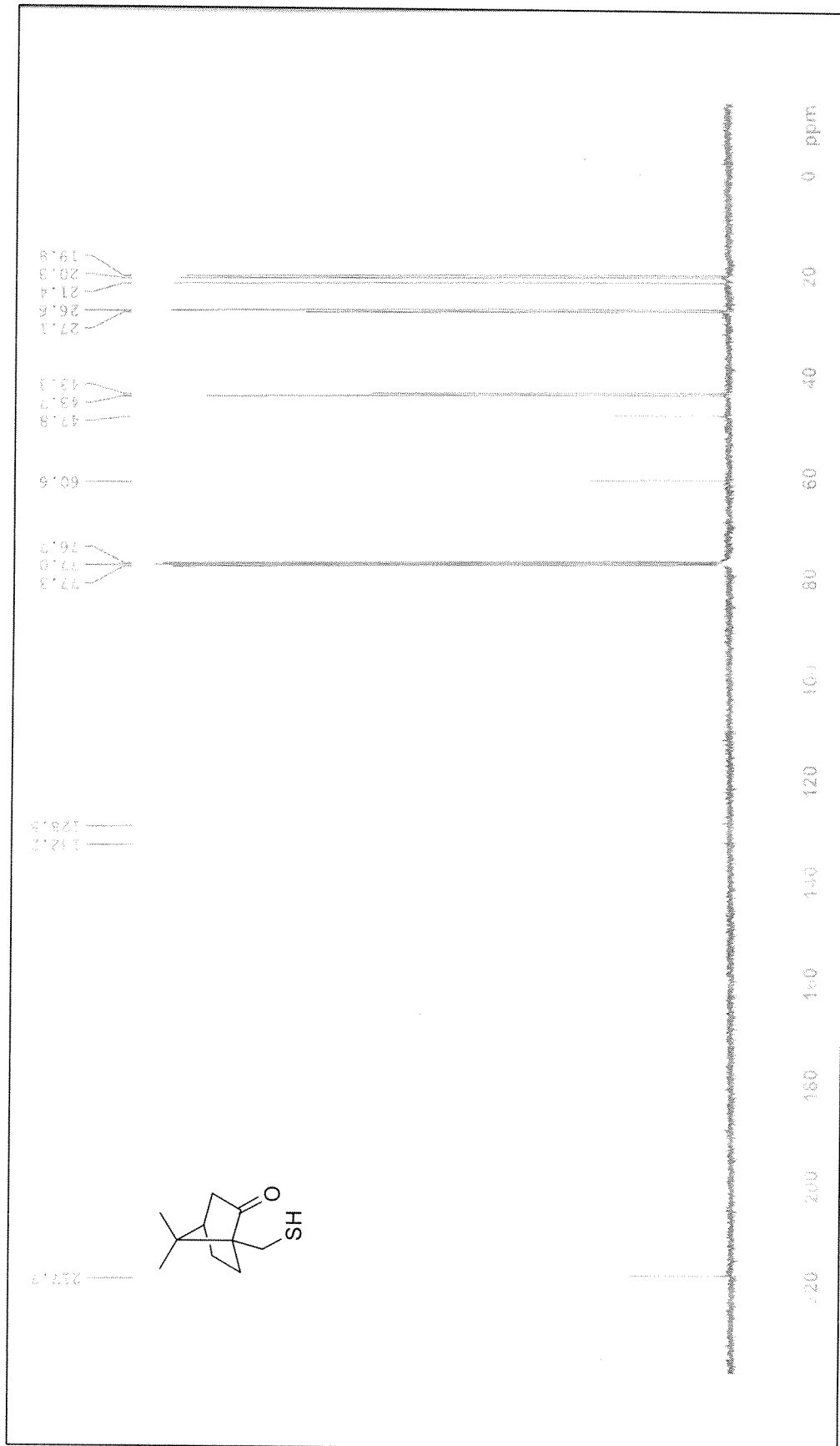
Figür 73. 2-Tiyenil substitue kiral piridin'in ¹³C-NMR spektrumu



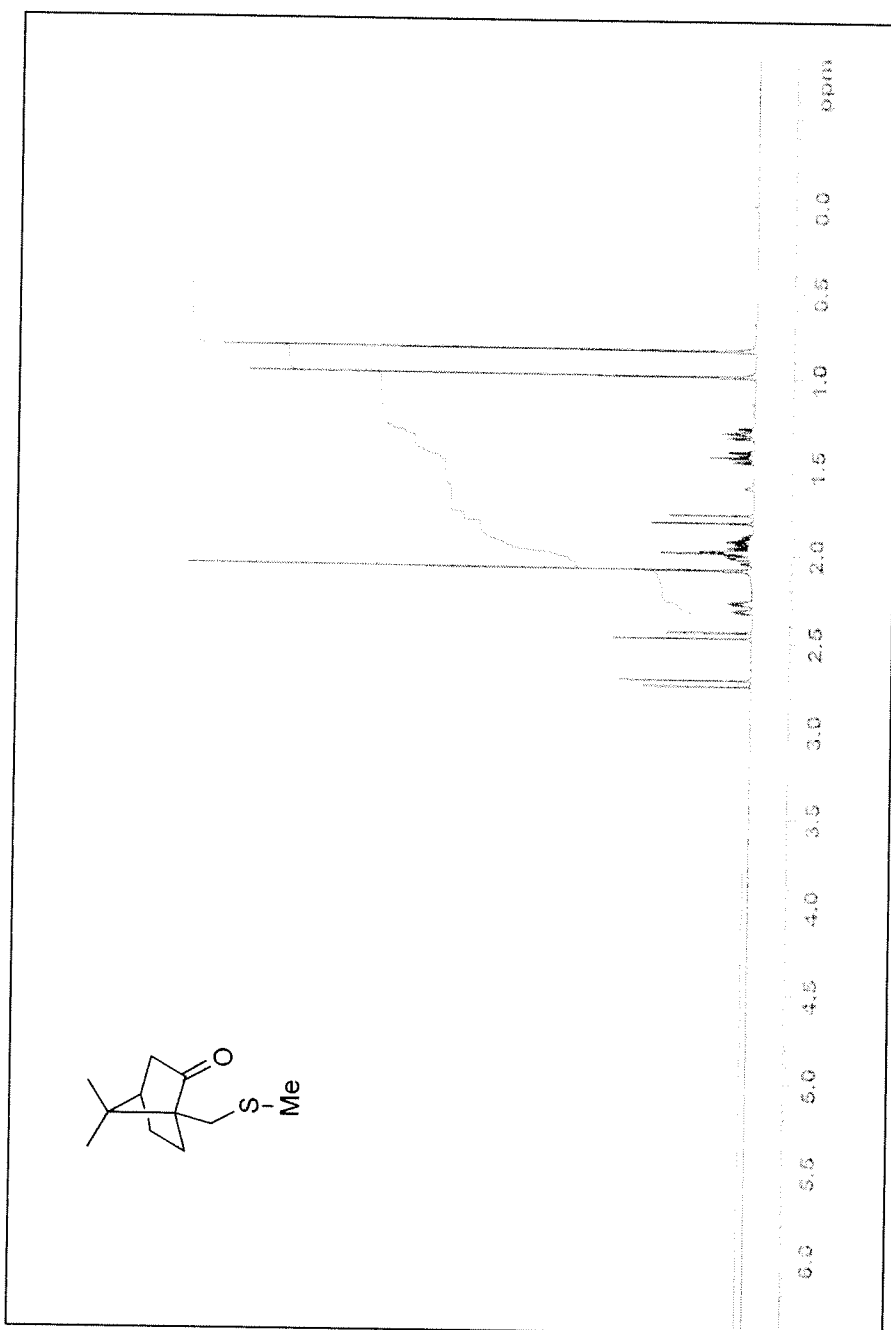
Figür 74. 2-Piridil substitue kirali piridin'in ¹H-NMR spektrumu



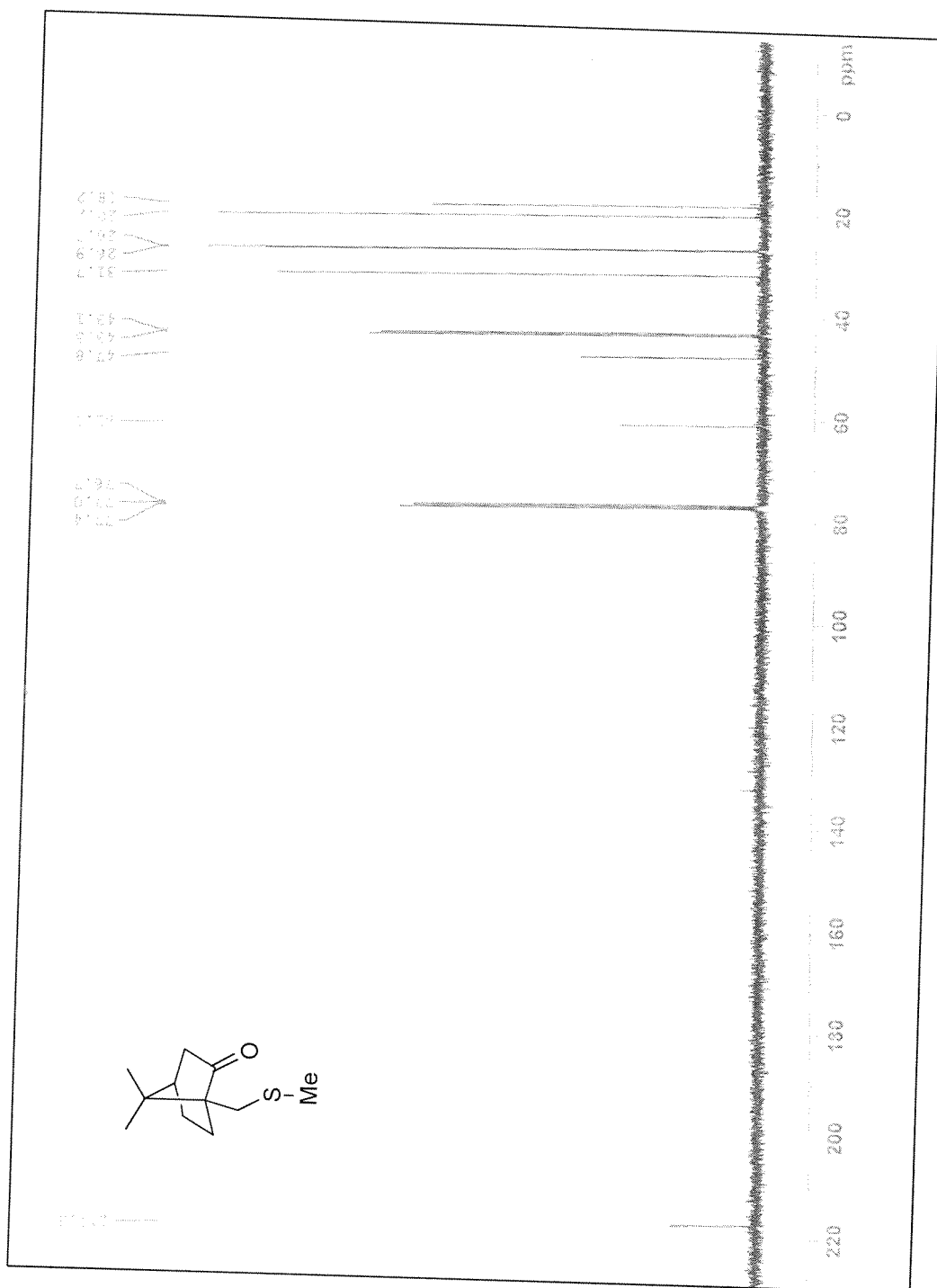
Figür 75. (1*S*,4*R*)-10-merkaptometil-7,7-dimetil-bisiklo[2,2,1]-heptan-2-on'u'n ¹H-NMR spektrumu



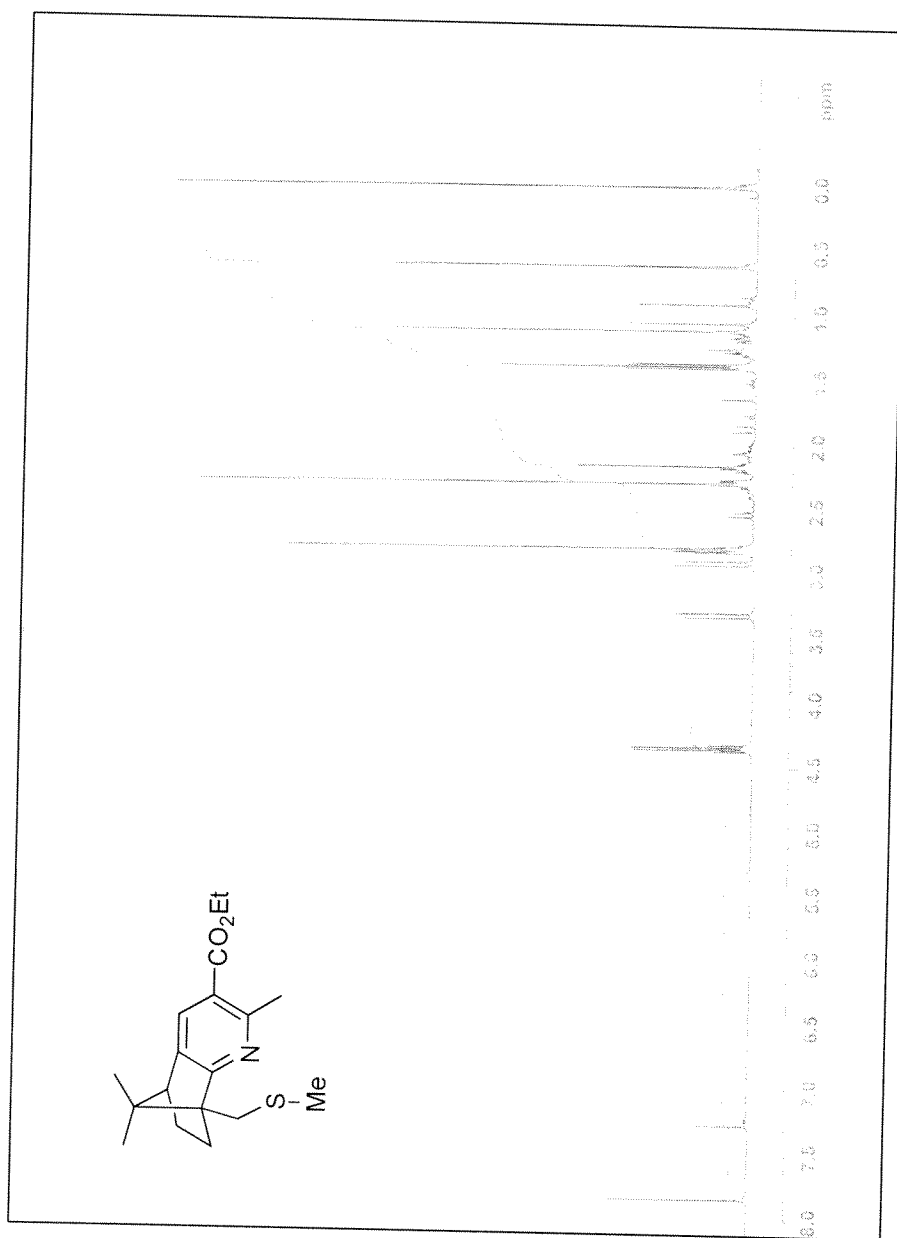
Figür 76. (1*S*,4*R*)-10-mercaptometil-7,7-dimetil-bisiklo[2,2,1]-heptan-2-on'u'n ^{13}C -NMR spektrumu



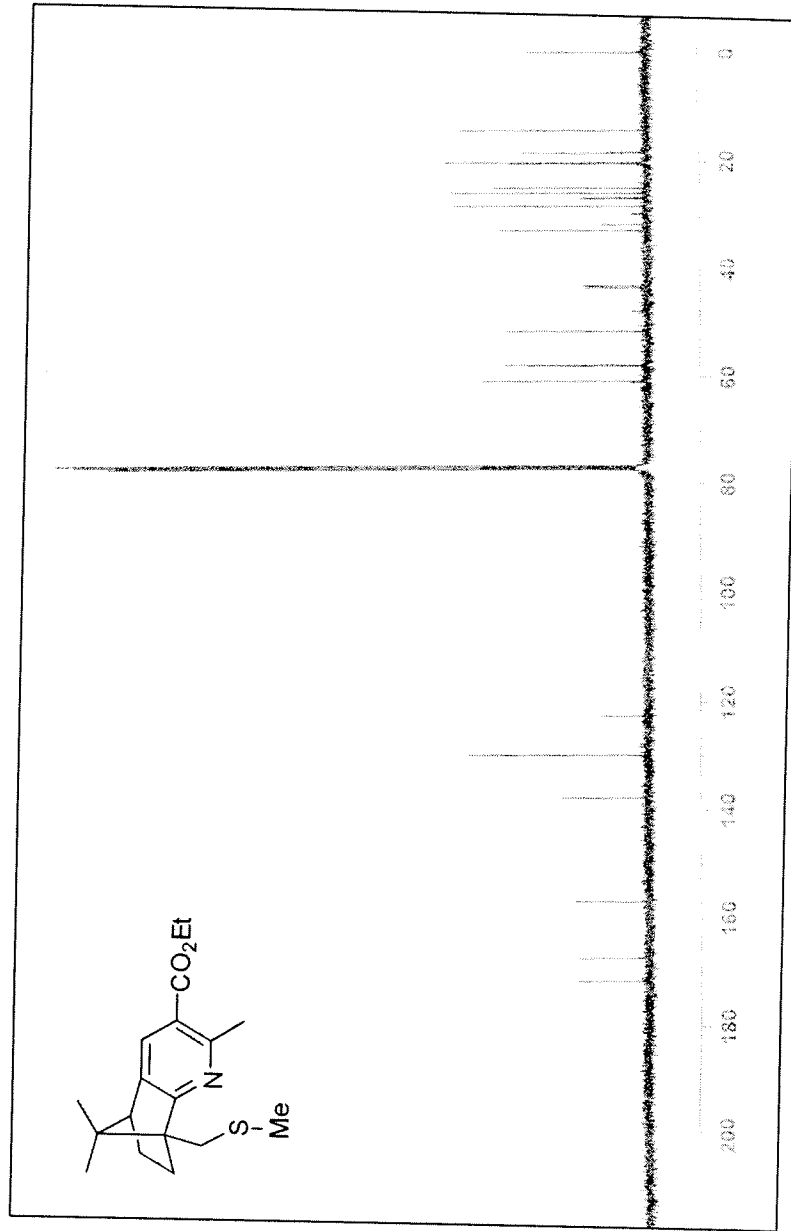
Figür 77. (1S,4R)-7,7-Dimetil-1-metansülfanilmetil-bisiklo[2,2,1]-heptan-2-on $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



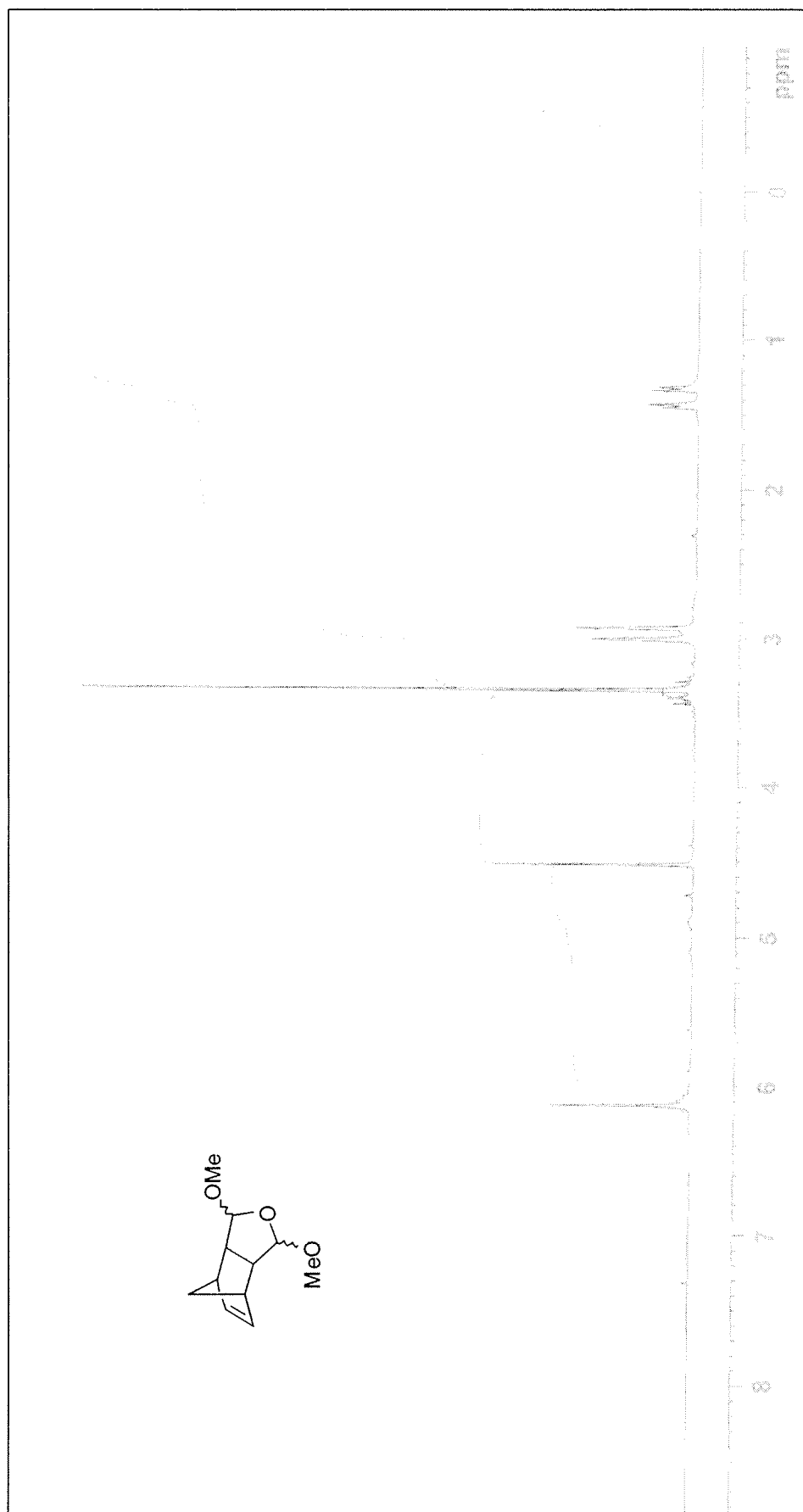
Figür 78. (1*S*,4*R*)-7,7-Dimetil-1-metansülfanilmetil-bisiklo[2,2,1]-heptan-2-on ¹³C-NMR spektrumu



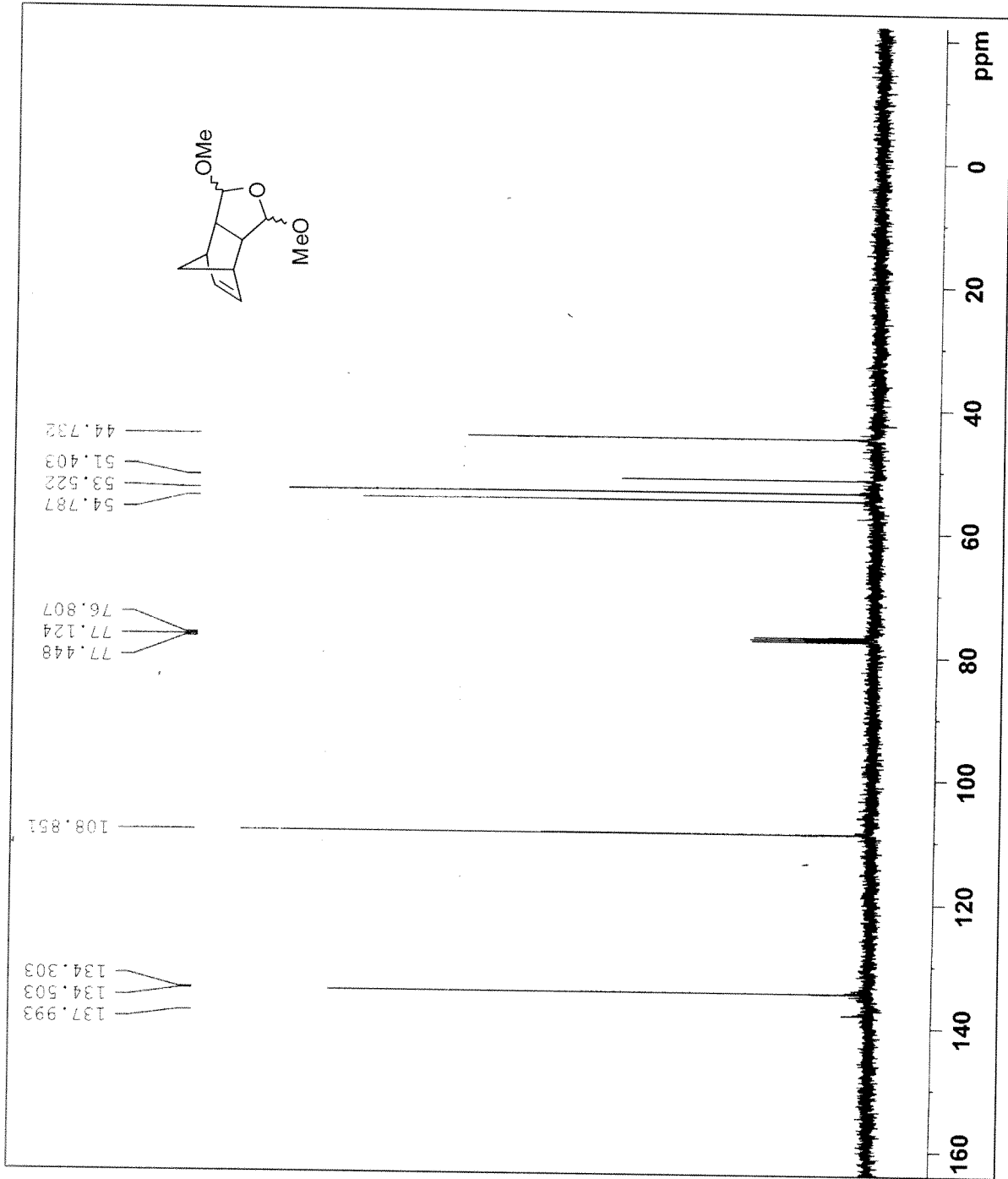
Figür 79. Kamfor temelli kiral piridin kükürt ligandinin ¹H-NMR spektrumu



Figür 80. Kamfor temelli kirali piridin kükürt ligandinin ^{13}C -NMR spektrumu



Figür 81. Norbornene iskeleti 2,5-dimetoksitetrahidrofüran'ın ¹H-NMR spektrumu



Figür 82. Norbornene iskeletli 2,5-dimetoksitetrahidrofüran'ın ^{13}C -NMR spektrumu

TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje No: 105T247
Proje Başlığı: Asimetrik Sentezlerde Kullanılan Özgün Kiral Ligand Sentezleri ve Uygulamaları
Proje Yürütücüsü ve Araştırmacılar: Prof.Dr. Cihangir TANYELİ, Arş.Gör. Emre Yusuf YAZICIOĞLU, Arş.Gör. Murat IŞIK, Arş.Gör.Funda OĞUZKAYA, Arş.Gör. Fadile KAPAKLI
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi: Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi: -
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 01/11/2005-01/11/2007
Öz (en çok 70 kelime) <p>Son yıllarda, özellikle ilaç endüstrisinde kiral aktif madde sentezleri çok önemli bir yer tutmaktadır. Asimetrik sentez ana başlığı altında toplanan bu alanda, temelde iki yaklaşım uygulanmaktadır. Bunlardan ilki; kiral ligand moleküllerinin sentezleri ve bunların asimetrik sentezlerde uygun katalizör olup olmadığının test çalışmalarıdır. İkinci yaklaşımda ise, geliştirilen bu kiral ligandların katalizör olarak çeşitli doğal ürün, ilaç aktif maddesi ve biyoaktif bileşiklerin asimetrik sentezlerinde kullanılmasıdır. Bir sonraki aşaması ise; geliştirilen yöntemin endüstriye aktarılması şeklindedir.</p> <p>Tamamlanan bu projede, çeşitli özgün kiral ligand moleküllerinin sentezleri ve sonrasında test tepkimeleri çalışılmıştır. Sentezlenen kiral ligand sistemleri, norbornen omurgalı 1,4-disubstitue aminoalkol içeren yapılardır. Bu sentez çalışmalarında seçilen başlangıç maddesi kolay bulunan ve siklopentadien ile maleik anhidrit Diels-Alder tepkimesinden oluşan bisiklik üründür. Mezo-özellige sahip bu sistem, kinkona alkaloidler kullanılarak desimetrike edilmiş, sonrasında çeşitli seçici kimyasal tepkimelerle hedeflenen yapılar sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm kiral ligandların, asimetrik sentezlerde aktif olup olmadıkları, standart asimetrik test tepkimeleri ile yapılmıştır (Mukaiyama aldol katılma, BH₃ indirgeme, Diels-Alder ve dietilçinko katılma tepkimeleri). Test çalışmaları sonucunda en yüksek asimetrik katalitik aktivite dietilçinko katılma tepkimelerinde gözlenmiştir. Ayrıca elde edilen tüm kiral bileşiklerin potansiyel biyoaktivite göstermesi de beklenmektedir.</p> <p>Projenin diğer önemli kısmında ise, kolay temin edilebilen kamfor doğal bileşiği başlangıç maddesi olarak kullanılarak çeşitli çift dişli N/S ve N/N tipinde kiral ligand sentezleri başarılmıştır. Bu çalışmada, kamfor bileşiğine kaynaşmış olarak kendimizin geliştirdiği piridin halkası oluşturma yöntemi uygulanmıştır.</p>
Anahtar Kelimeler: Asimetrik sentez, kiral ligand, kiral katalizör
Projeden Yapılan Yayınlar: "Asymmetric synthesis of novel 1,4-aminoalcohol ligands with norbornene and norbornane backbone: use in the asymmetric diethylzinc addition to benzaldehyde" Tetrahedron:Asymmetry 2007, 18, 2349-2357.