

FAM VE PFAM KİRAL LİGANDLARI  
İLE ORGANİK BİLEŞİKLERİN KATALİTİK  
ENANTİOSEÇİCİ SENTEZİ

PROJE NO: 110T073

PROF. DR. ÖZDEMİR DOĞAN  
DOÇ. DR. ADNAN BULUT  
MUHAMMET İŞÇİ  
MUHAMMET ALİ TECİMER  
DUYGU AKSAKAL  
EDA ÇAĞLI

EYLÜL 2012  
ANKARA

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Önsöz	1
Özet	1
Abstract	2
Giriş	2
Genel Bilgiler, gereç ve yöntem, bulgular ve tartışma	3
Sonuç	16
Deneysel Kısım	18
Teşekkür	28
Kaynaklar	28
Ekler (Yeni bileşiklerin <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C ve <sup>31</sup> P NMR spectrumu)	31

## TABLolar

Tablo 1. Nitrostrene katalitik asimetrik nitroetan katılması	5
Tablo 2. Aldehitlere trietil fosfit katılması	7
Tablo 3. Enonla Aldehit taraması	9
Table 4. Aldehitlere allil(triklor)silan katılması	10
Tablo 5. Aldehit taraması	11
Tablo 6. Organokatalitik asimetrik aldol tepkimesi	12
Table 7. Aldehit taraması	14
Tablo 8. İminlere katalitik asimetrik dietilçinko katılması	15

## ŞEMALAR ve FİGÜRLER

Şema 1. Vinil fosfonattan çıkılarak aziridinil fosfonat sentezi	4
Şema 2. Asetil fosfonattan çıkılarak aziridinil fosfonat sentezi	4
Şema 3. <b>POAP-A</b> ve <b>POAP-B</b> 'nin sentezi	4
Figür 1. Ferrosenil sübstitute aziridinil metanol ( <b>FAM</b> ) bileşikleri	3
Figür 2. Fosfino ferrosenil aziridinil metanol ( <b>PFAM</b> ) bileşikleri	3
Figür 3. <b>POAP-B</b> bileşiğinin x-ray analiziyle bulunan yapısı	5

## ÖNSÖZ

Organik bileşiklerin sentezinin asimetrik olarak gerçekleştirilmesi dünya genelinde bir çok grup tarafından çalışılmaktadır. Bu çalışmalar yapılırken kullanılan yöntem metal katalizörler (metal+kiral ligand) ve özellikle son yıllarda yaygınlaşan organokatalizörlerdir (küçük kiral organik moleküllerle asimetrik sentez). Her iki katalizör türünün yaygın olarak kullanılmasyla organik bileşikler daha yüksek verim, daha yüksek enantioseçicilik ve daha çevreci sentezlenebilmektedir. Çünkü kullanılan az miktardaki kiral katalizörle oldukça fazla miktarda organik maddeyi asimetrik olarak sentezlemek mümkündür. Şimdiye kadar bir çok kiral ligand sentezlenmiş ve farklı tepkimelerde bir metal varlığında katalizör olarak denenmiştir. Ancak bunlardan çok az sayıda kiral ligand (BINOL, BINAP, BOX gibi) birden fazla tepkimede yüksek verim ve enantioseçicilik sağlamıştır. Diğer taraftan organokatalizörler kullanarak yapılan asimetrik sentez çok yakın zamanda yaygınlaşmış ve sınırlı sayıda tepkimeye uygulanabilmiştir. Her iki katalizör türünün (kiral ligand ve organokatalizör) uygulanmasıyla ilgili sorunlar şu şekilde sıralanabilir. Bir kısım ligand ve organokatalizörlerin sentezinin fazla basamak gerektirmesi ve bazı basamakların özel şartlarda yapılması, her ikisinde sınırlı sayıda tepkimeye uygulanabilir olması ve son olarak bir çoğunun geri kazanılamaması. Bu nedenle dünyada bir çok grup tarafında sentezi kolay, farklı tepkimelerde kullanılabilir, geri kazanılabilir, ürünleri yüksek verim ve ee ile oluşturacak yeni kiral ligand ve organokatalizör geliştirme çalışmaları hızla devam etmektedir. Grubumuz daha önce geliştirdiği **FAM** (ferrosenil sübstitute aziridinil metanol) ve bunun fosforlu türevi **PFAM** ligandları ile bu proje kapsamında geliştirdiği fosfin oksit aziridinil fosfonat (**POAP**) organokatalizörleri kullanarak: 1) Nitroolefinlere katalitik enantioseçici nitroetan katılması, 2) Aldehitlere katalitik enantioseçici trialkil fosfit katılması, 3) Aldehitlere katalitik enantioseçici alil(trikloro)silan katılması, 4) Katalitik enantioseçici aldol tepkimesi ve 5) Sulfonoiliminlere enantioseçici dietilçinko katılması tepkimeleri çalışılmıştır.

## ÖZET

Doğada bulunan bir çok bileşik (amino asitler, şekerler, steroidler, alkaloidler gibi) kiraldır. Bu bileşiklerin bir kısmı doğrudan ilaç bir kısmında ilaç hammaddesi olarak kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin asimetrik sentezi için hem çevreci hemde ekonomik olması nedeniyle tercih edilen iki yöntem metal katalizörleri (kiral ligand + metal) ve organokatalizörlerdir. Grubumuz yeni metal katalizörleri ve organokatalizörler geliştirerek organik bileşiklerin asimetrik sentezini gerçekleştirmeye çalışmaktadır. TÜBİTAK tarafından desteklenen bu projede daha önce geliştirilen **FAM**, **PFAM** ve yeni geliştirilen **POAP** kiral bileşikleri ligand veya organokatalizör olarak: Nitroolefinlere nitroetan katılması, aldehitlere trialkil fosfit katılması, aldehitlere alil(trikloro)silan katılması, asimetrik aldol ve sulfonoiliminlere dietilçinko katılması tepkimelerinde denenmiştir. Birinci tepkime dışındaki dört tepkimede beklenen ürünler genelde oldukça iyi verim ve kabul edilebilir enantioseçicilikle elde edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Asimetrik sentez, kiral ligand, organokatalizör

## ABSTRACT

Lots of the compounds in nature (amino acids, sugars, steroids, alkaloids etc) are chiral. Some of these compounds are used directly as drugs and some others are used as precursors. For the asymmetric synthesis of these compounds two methods, for being environmentally friendly and economical, metal catalysts (chiral ligand + metal) and organocatalysts. Our group is trying to develop new metal catalysts and organocatalyst and use them for the asymmetric synthesis of organic compounds. In this project supported by TUBITAK previously developed **FAM**, **PFAM**, and new **POAP** chiral compounds were used as ligands or organocatalysts for: Nitroethane addition to nitroolefins, trialkyl phosphite addition to aldehydes, allyl(trichloro)silane addition to aldehydes, asymmetric aldol, and diethylzinc addition to sulfonylimines. Excluding the first reaction, remainin four reactions formed the products in good yields with acceptable enantioselectivity.

Keywords: Asymmetric synthesis, chiral ligands, organocatalyst

## GİRİŞ

Organik bileşiklerin asimetrik sentezi dünya genelinde bir çok grup tarafından çalışılmaktadır. Bu çalışmalar yapılırken kullanılan yöntem metal katalizörler (metal+kiral ligand) ve özellikle son yıllarda yaygınlaşan organokatalizörlerdir (küçük kiral organik moleküllerle asimetrik sentez). Her iki katalizör türününü yaygın olarak kullanılmasıyla organik bileşikler daha yüksek verim, daha yüksek enantioseçicilik ve daha çevreci sentezlenebilmektedir. Çünkü kullanılan az miktardaki kiral katalizörle oldukça fazla miktarda organik maddeyi asimetrik olarak sentezlemek mümkündür. Şimdiye kadar bir çok kiral ligand sentezlenmiş ve farklı tepkimelerde bir metal varlığında katalizör olarak denenmiştir. Ancak bunlardan çok az sayıda kiral ligand (BINOL, BINAP, BOX gibi) birden fazla tepkimede yüksek verim ve enantioseçicilik sağlamıştır. Diğer taraftan organokatalizörler kullanılarak yapılan asimetrik sentez çok yakın zamanda yaygınlaşmış ve sınırlı sayıda tepkimeye uygulanabilmiştir. Her iki katalizör türünün (kiral ligand ve organokatalizör) uygulanmasıyla ilgili sorunlar şu şekilde sıralanabilir. Bir kısım ligand ve organokatalizörlerin sentezinin fazla basamak gerektirmesi ve bazı basamakların özel şartlarda yapılması, her ikisinde sınırlı sayıda tepkimeye uygulanabilir olması ve son olarak bir çoğunun geri kazanılamaması. Bu nedenle dünyada bir çok grup tarafında sentezi kolay, farklı tepkimelerde kullanılacak, geri kazanılabilir, ürünleri yüksek verim ve ee ile oluşturacak yeni kiral ligand ve organokatalizör geliştirme çalışmaları hızla devam etmektedir. Grubumuzda geliştirilen **FAM** (ferrosenil sübstitute aziridinil metanol) ve bunun fosforlu türevi **PFAM** ligandları daha önceki çalışmalarımızda farklı tür tepkimelere uygulanmış ve oldukça iyi sonuçlar alınmıştır. Bu kiral ligandlar ve proje

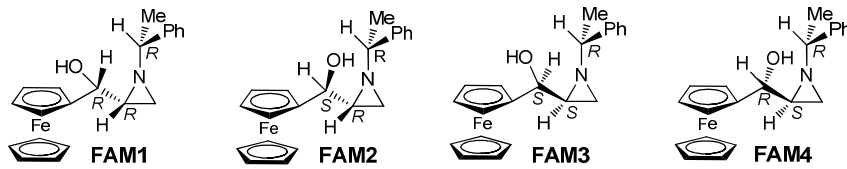
kapsamında geliştirilen **POAP** (fosfin oksi aziridinil fosfonat) organokatalizörleri beş farklı tepkimeye uygulanmıştır. Bu tepkimelerden biri dışındaki dört tepkimede beklenen ürünler oldukça iyi verim ve kabul edilebilir enantioseçicilikle elde edilmiştir.

## GENEL BİLGİLER, GEREÇ, YÖNTEM, BULGULAR VE TARTIŞMA

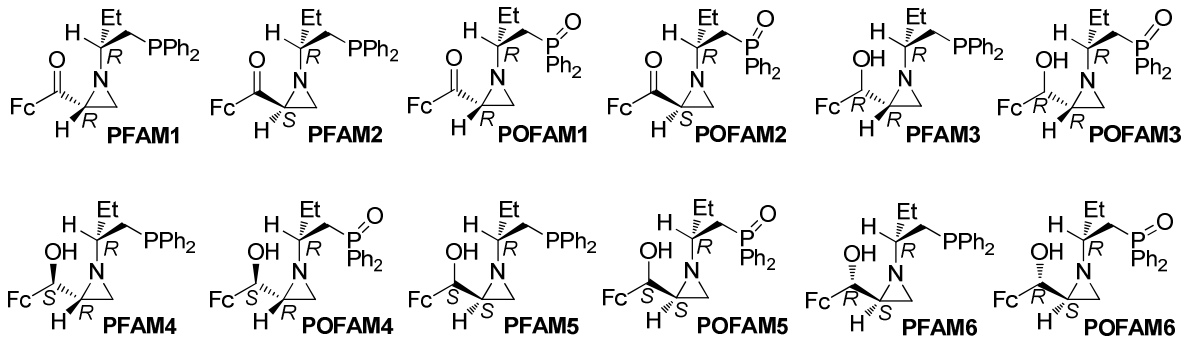
### 1. Ligand sentezi

**FAM** ve **PFAM** kiral bileşikler literatürde rapor edildiği şekilde sentezlenmiştir (Dogan 2006, Eröksüz 2010). O nedenle sentezleri ayrıntılı olarak anlatılmamıştır sadece yapıları verilmiştir.

**Figür 1.** Ferrosenil sübstitüe aziridinil metanol (**FAM**) bileşikler



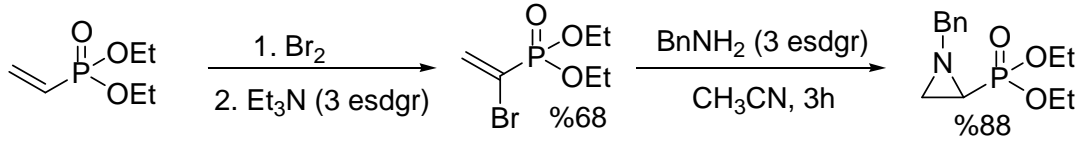
**Figür 2.** Fosfino ferrosenil aziridinil metanol (**PFAM**) bileşikler



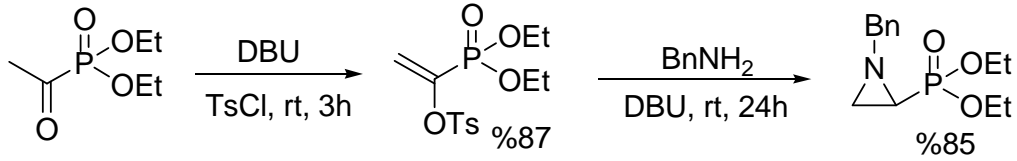
#### 1.a. Yeni Fosfor oksi aziridinil fosfonat (**POAP**) bileşiklerinin sentezi.

Aziridinil fosfonatlar daha önce grubumuzca iki farklı çıkış maddesinden başlanarak sentezlenmiş (Şema 1 ve 2) ve antibakteriyel özellikleri araştırılmıştır (Dogan 2011).

### Şema 1. Vinil fosfonattan çıkılarak aziridinil fosfonat sentezi

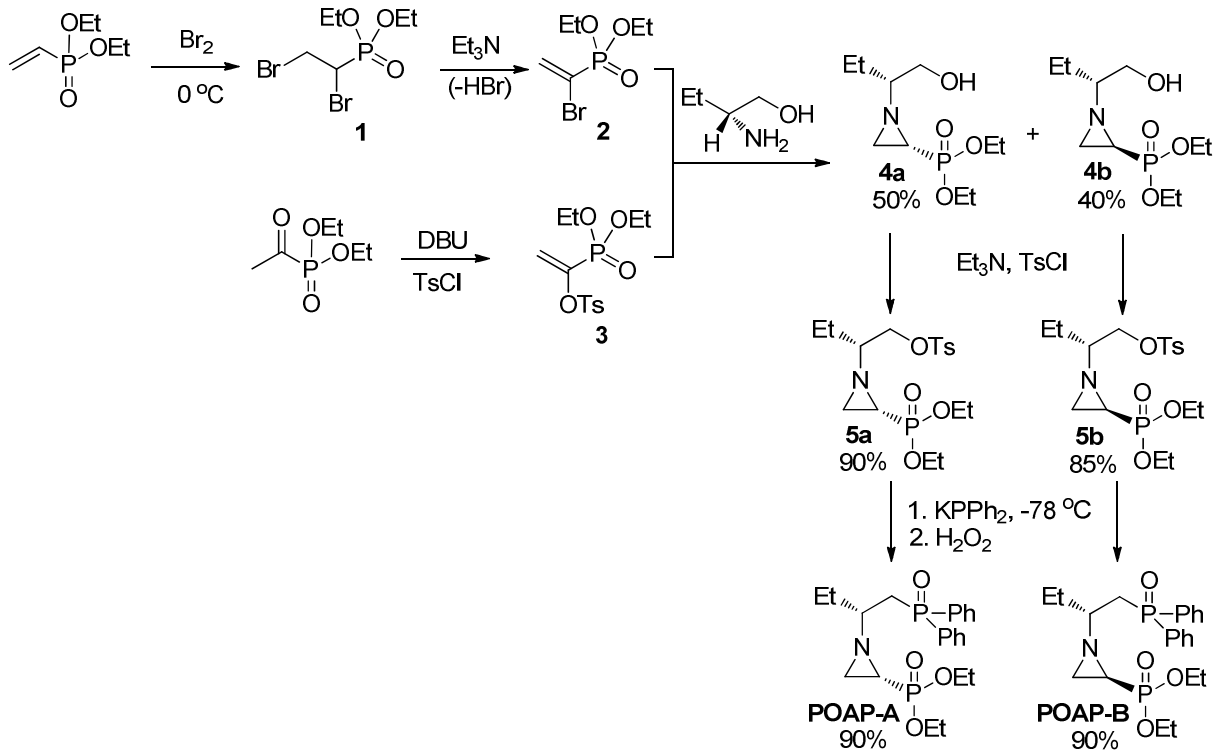


### Şema 2. Asetil fosfonattan çıkılarak aziridinil fosfonat sentezi



Bu bileşiklerden esinlenerek yeni, yapısında iki fosfor grubu içeren fosfin oks aziridinil fosfonat (**POAP**) bileşiklerikolaylıkla sentezlenmiştir, Şema 3.

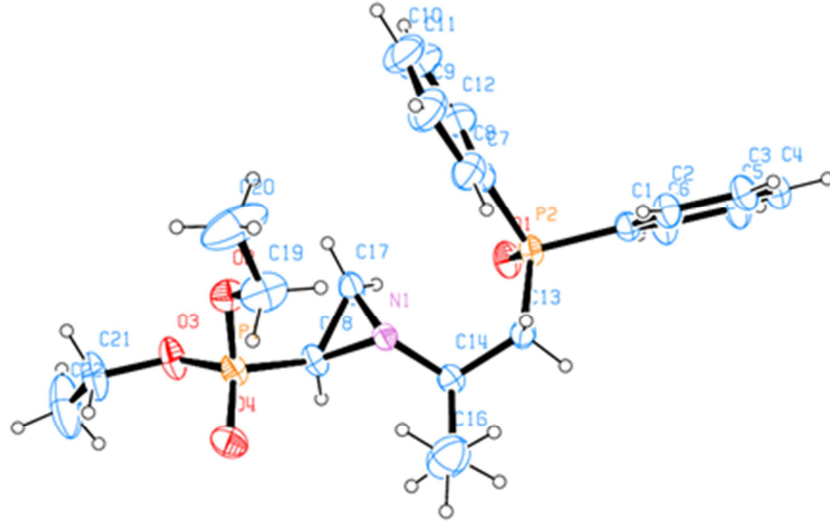
### Şema 3. POAP-A ve POAP-B'nin sentezi



Aziridinil fosfonat **4** toplam %90 verimle yaklaşık 1.5/1.0 oranında (**4a/4b**) literatürde rapor edildiği gibi sentezlenmiştir. Diastreomer karışımı olan **4a** ve **4b** kolon kromatografisiyle kolaylıkla saflaştırılıp ayrılmıştır. Bundan sonraki aşamada **4a** ve **4b** ayrı ayrı tosillenerek **5a**

ve **5b** bileşiklerine dönüştürülmüştür. Son basamakta tosilli bileşikler yine ayrı ayrı kuvvetli bir nükleofil olan  $KPh_2$  ile düşük sıcaklıkta fosforlanarak **POAP-A** ve **POAP-B** bileşikleri oldukça iyi verimlerle elde edilmiştir. Bu bileşiklerin tam stereokimyası tek kristal x-ray analiziyle tesbit edilmiştir, Figür 3 (Cambridge Crystallographic Data Centre, www.ccdc.cam.ac.uk).

**Figür 3.** POAP-B bileşiğinin x-ray analiziyle bulunan yapısı

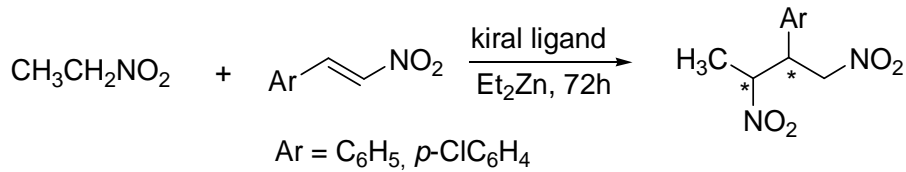


## 2. FAM, PFAM ve POAP bileşikleriyle organik bileşiklerin asimetrik sentezi

### 2.1. Nitrostrene katalitik asimetrik nitroetan katılması

Proje kapsamında çalışılan tepkimelerden biri nitrostren türevlerine nitroetan katılması tepkimesidir. Nitroolefinlere Michael katılma tepkimesi farklı gruplar tarafından farklı karbanyonlar katılması şeklinde çalışılmıştır. Ancak nitroetan katılma tepkimesi çok sınırlı sayıda grup tarafından yapılmıştır (Lu 2006, Yang 2008, Dong 2009, Rabalakos 2008, Wang 2006). Proje kapsamında bu tepkimeye yönelik çalışmalar Tablo 1 de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Nitrostrene katalitik asimetrik nitroetan katılması



Sıra	Nitrostren (Ar)	ligand (%10 mol)	Ti( <sup>i</sup> PrO) <sub>4</sub> (% mol)	Et <sub>2</sub> Zn (% mol)	Verim <sup>a</sup> (%)	Diastmr <sup>b</sup> ( <i>sin/anti</i> ) oranı	ee <sup>c</sup> (%)
1	Ph	FAM1	-	50	29	5:1	-
2		FAM1	-	"	36	6:1	-

3		FAM1	80	"	30	1.4:1	-
4		FAM2	"	"	35	2:1	-
5		FAM3	"	"	47	1:1	-
6		FAM4	"	"	47	2:1	-
7	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	FAM1	"	"	10	-	-
8	"	FAM2	"	"	8	-	-
9	"	FAM1	"	25	<5	-	-
10	"	FAM1	-	50	25	1:1	2
11	"	FAM1	-	"	25	-	10
12	"	FAM1	-	"	34	-	8
13	"	FAM1	-	"	11	-	-
14	"	FAM1	-	"	34	-	-
15	"	-	-	-	10	-	-
16	"	FAM1	-	Cu(OTf) <sub>2</sub> (%10 mol) Et <sub>2</sub> Zn (%50 mol)	10	-	-
17	"	PFAM3	-	Cu(OTf) <sub>2</sub> (%10 mol)	40	1:2	13
18	"	PFAM3	-	Cu(OTf) <sub>2</sub> (%10 mol)	çok az	-	-
19	"	PFAM3	-	Cu(OTf) <sub>2</sub> (%10 mol) Et <sub>2</sub> Zn (%50 mol)	10	-	-

<sup>a</sup>İzole verim.

<sup>b</sup>Ham ürünün <sup>1</sup>H NMR spektrumundan bulunmuştur

<sup>c</sup>Kiral HPLC ile bulunmuştur.

Bu tepkimedeki ligand taraması çalışmalarında **FAM** ligandları ve **PFAM** serisinden sadece **PFAM3** ligandı kullanılmıştır. Nitrosterenden elde edilen ürünün ee ölçümü mevcut kiral kolonlarla (kiral-OD, kiral-OD-H, kiral-OJ ve kiral-AS) farklı koşullar denenmesine rağmen mümkün olmamıştır. O nedenle yedinci sıradan itibaren optimizasyon çalışmalarında *p*-kloronitrostren ile devam edilmiş ve ee ölçümleri OJ-H kolonu ile yapılmıştır.

*p*-Kloronitrostren ile yapılan denemelerde titanyum kullanıldığında verim %10 (Tablo1, sıra 7) olurken titanyumsuz denemelerde verim sırayla % 25 ve % 34 olmuştur (sıra 12 ve 14). Bu nedenle onuncu sıradan itibaren yapılan denemelerde titanyum kullanılmamıştır. <sup>1</sup>H NMR analizlerinden *sin*-katılma ürününün *anti*-katılma ürününe göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu yüzden *sin*-katılma ürünü *anti*-katılma ürününden tamamen saflaştırılarak kiral HPLC ölçümleri yapılmıştır. Ancak beklenen sonuçlar istendiği gibi yüksek olmamıştır (sıra 10-12). Enantioseçiciliğin düşük olması sebebiyle ligand ve metal etkisinin (titanyum ve çinko) verim açısından sonucunu görmek için tepkime metal ve ligand kullanmadan tekrar edilmiştir (sıra 15). Bu denemeden beklenen ürün %10 verimle oluşmuştur. Bu sonuçtan anlaşılacağı üzere metalin tepkimeyi bir miktar hızlandırdığını söylemek mümkün çünkü aynı şartlarda metal varlığında verim %47 ye kadar çıkmıştır (sıra 5). Diğer taraftan ligandın seçiciliğe etkisi çok az (%10 ee) olmuştur (Tablo 1, sıra 11). Bu sonuca göre, ligandın metale koordinasyonu ile oluşturduğu düşünülen kiral katalizörün tepkime üzerindeki etkisinin fazla olmadığı söylenebilir (sıra 10). Bakır ve çinko birlikte kullanıldığında metal etkisi neredeyse



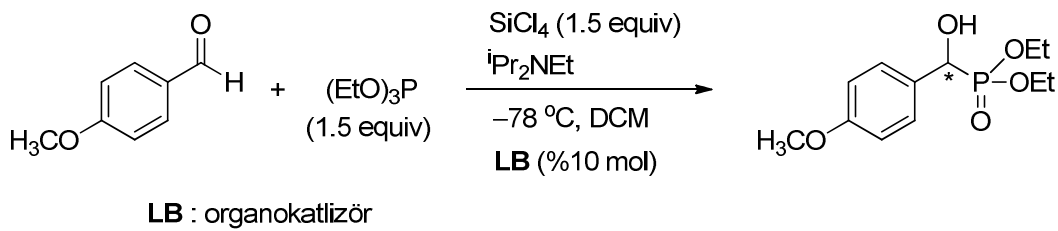
hiç olmamıştır (sıra 16). Çünkü bu denemeden elde edilen verimle metalsiz denemeden elde edilen verim aynıdır.

İlginç ve birazda beklenmedik bir sonuç Cu(OTf)<sub>2</sub> ile yapılan denemeden elde edilmiştir (sıra 17). Burada **FAM** ligandı yerine bunların fosforlu türevi olan **PFAM3** ligandı kullanılmıştır. Cu(OTf)<sub>2</sub> hem daha az oranda kullanılmasına (%10 mol) hem de Ti(iPrO)<sub>4</sub> ve Et<sub>2</sub>Zn ye göre daha zayıf Lewis asidi olmasına karşın beklenen ürünün %40 verimle oluşmuştur. Diğer bir noktada bu tepkimenin anti seçici olmasıdır. Diğer taraftan enantiseçicilik %13 gibi çok düşük değerde kalmıştır. Ancak bu sonuçlar tekrar edilememiştir (sıra 18). Bakır ve çinko birlikte kullanılarak yapılan denemede de iyi sonuçlar alınamadığı için (sıra 19) bu tepkimeye yönelik çalışmalara devam edilmemiştir.

## 2.2. Aldehitlere trialkil fosfit katılması

Kiral bileşiklerin (**FAM**, **PFAM** ve **POAP**) organokatalizör (Lewis bazı) olarak performanslarının ölçülmesi ikinci tepkime olan aldehitlere trialkil fosfit katılma tepkimesiyle  $\alpha$ -hidroksifosfonatların sentezi olmuştur.  $\alpha$ -Hidroksifosfonatların asimetrik sentezi için kullanılan yöntemlerden biri aldehitlere dialkilfosfit eklenmesi (Pudovic-türü) oldukça fazla grup tarafından çalışılmıştır (Wu 2010, Chen 2010, Gledhill 2010, Suyama 2010, Pandi 2012). Ancak ikinci yöntem olan aldehitlere trialkilfosfik katılması tepkimesiyle  $\alpha$ -hidroksifosfonatların asimetrik sentezi (Abramov-türü) için literatürde rapor edilmiş iki çalışma mevcuttur (Nakanishi 2008, Ohmaru 2012). Proje kapsamında bu tepkimeye yönelik yapılan çalışmaların sonuçları Tablo 2 de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Aldehitlere trietil fosfit katılması



Sıra	LB	Yöntem	Katkı mad. (eşdgr)	Verim <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
1	-	A	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt (1.5)	72	-
2	<b>POFAM1</b>	A	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt (1.5)	84	10
3	<b>POFAM2</b>	A	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt (1.5)	85	5
4	<b>POFAM3</b>	A	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt (1.5)	55	7
5	<b>POFAM4</b>	A	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt (1.5)	74	11
6	<b>4a</b>	A	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt (1.5)	70	4
7	<b>4b</b>	A	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt (1.5)	80	5
8	<b>POAP-B</b>	A	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt (1.5)	70	2

9	POAP-A	A	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt (1.5)	91	34
10 <sup>c</sup>	POAP-A	A	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt (1.5)	80	35
11	POAP-A	A	HMPA (1.5)	56	rac
12	POAP-A	A	TMEDA (1.0)	51	11
13	POAP-A	A	Bu <sub>4</sub> NI (1.5)	93	11
14	POAP-A	A	Et <sub>3</sub> N (1.5) <sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt (0.75)	47	7
15	POAP-A	A	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt (1.0)	86	35
16	POAP-A	A	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt (0.5)	91	37
17	POAP-A	A	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt (0.2)	88	41
18	POAP-A	B	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt (1.5)	95	34
19	POAP-A	B	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt (0.1)	62	36
20	POAP-A	B	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt (0.35)	91	39
21 <sup>d</sup>	POAP-A	B	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt (0.2)	76	34
22 <sup>e</sup>	POAP-A	B	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt (0.35)	51	31
23 <sup>f</sup>	POAP-A	B	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt (0.35)	50	32
24 <sup>c</sup>	POAP-A	A	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt (0.2)	41	43
25 <sup>c</sup>	POAP-A	B	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt (0.2)	56	41
26 <sup>c</sup>	POAP-A	C	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt (0.2)	76	40

(A) SiCl<sub>4</sub> eklemesi **LB**, P(OEt)<sub>3</sub>, katkı maddesi ve DCM karışımına 2 saatlik sürede yapılmıştır.

(B) SiCl<sub>4</sub> eklemesi **LB**, P(OEt)<sub>3</sub>, katkı maddesi ve DCM karışımına 10dk sürede yapılmıştır.

(C) SiCl<sub>4</sub> eklemesi **LB**, P(OEt)<sub>3</sub>, katkı maddesi ve DCM karışımına hızlıca bir defada yapılmıştır.

<sup>a</sup>izole verim.

<sup>b</sup>Kiral HPLC ile bulunmuştur.

<sup>c</sup>Tepkime -98 °C de gerçekleştirilmiştir.

<sup>d</sup>P(OEt)<sub>3</sub> ve SiCl<sub>4</sub> 1.05 eşdeğer kullanılmıştır.

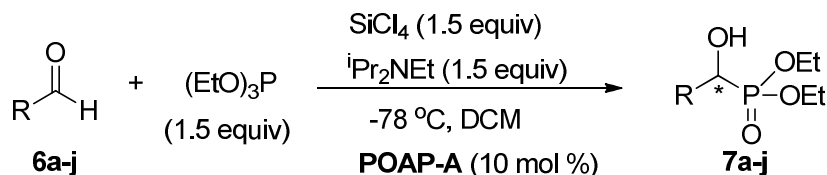
<sup>e</sup>P(OEt)<sub>3</sub> 2.0 eşdeğer kullanılmıştır.

<sup>f</sup>SiCl<sub>4</sub> 2.0 eşdeğer kullanılmıştır.

Lewis bazı (**LB**) taraması çalışmaları sonucunda en iyi **LB'**nin yeni sentezlenen ve yapısında iki fosfor oksijen grubu bulunduran **POAP-A** olmuştur (Tablo 2, sıra 1-9). **LB** tesbit edildikten sonra enantioseçicilik daha iyi olur düşüncesiyle tepkime -98 °C de tekrar edilmiştir ancak ee'de bir iyileşme olmamıştır (sıra 10). Daha sonra katkı maddesi etkisini araştırmak için HMPA, TMEDA, Bu<sub>4</sub>NI ve Et<sub>3</sub>N-<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt karışımı denenmiştir fakat ee düşük bulunmuştur. (sıra 11-14). Bu nedenle optimizasyon çalışmalarına <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt devam edilmiştir. Katkı maddesi miktarının seçiciliğe etkisini bulma çalışmalarında uygun miktarın %0.2 mol olduğu bulunmuştur (sıra 15-17). SiCl<sub>4</sub> ekleme süresinin önemli olduğu rapor edilmesine rağmen, bu çalışma için bu durumun geçerli olmadığı görülmüştür (sıra 9, 18 ve 26). (EtO)<sub>3</sub>P ve SiCl<sub>4</sub> miktarlarının azaltılması veya artırılması enantioseçicilikte kayda değer bir değişikliğe sebep olmamıştır (sıra 21-23). Son olarak optimum katkı maddesi miktarında her üç koşulda tepkime -98 °C de tekrar edilmiş ancak hiç birinde ee de önemli bir değişiklik olmamıştır (sıra 24-26). Bütün deneyler diklorometan (DCM) içerisinde yapılmıştır. Tabloya konmamıştır ancak çözücü etkisini görmek için tepkime toluen, THF, ve asetonitril içerisinde de yapılmış, verimler sırayla %98, %77 ve %71 olurken seçicilikler %13, %14 ve %19 olmuştur. Bu çalışmalardan da DCM nin

uygun çözücü olduğuna karar verilmiştir. Enantiseçiciliğin çok yüksek olmamasına rağmen katalizörün farklı aldehitler üzerindeki etkisini gömek için optimum şartlarda aldehit taraması yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları Table 3 de özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Aldehit taraması



Sıra	R	Aldehit	Verim <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
1	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6a	96	42
2	Ph	6b	98	38
3	( <i>E</i> )-PhCH=CH	6c	99	29
4	<i>m</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6d	95	17
5	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6e	97	32
6	<i>m</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6f	87	13
7	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6g	62	30
8	1-Naphtyl	6h	89	44
9	2-Naphtyl	6i	90	30
10	Ferrocenyl	6j	90	28

<sup>a</sup>İzole verim.

<sup>b</sup>Kiral HPLC ile bulunmuştur.

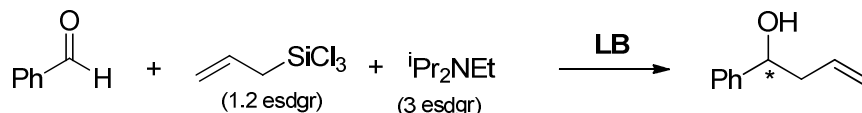
Aldehit taraması çalışmalarında elektron veren ve elektron çeken gruplar içeren aldehitler seçilmiştir. Tablo 3 den görüleceği gibi verimler hepsinde oldukça iyi olurken bu grupların aromatik halkadaki konumunun önemli olduğu görülmüştür. Örneğin *p*-MeO ve *m*-MeO kıyaslandığında seçicilikler sırayla %42 ve %17 olmuştur (Tablo 3, sıra 1 ve 4). Diğer taraftan *m*-nitrobenzaldehytin seçiciliği *m*-metoksibenzaldehit den daha yüksek olmuştur (sıra 4 ve 5). En yüksek seçicilik 1-naftaldehit de olmuştur (sıra 8). Bu çalışma tamamlanmış ve yayına gönderilmek üzere hazırlanmıştır. Ayrıca elde edilen sonuçlar poster olarak sunulmuştur (4<sup>th</sup> EuCheMS Chemistry Congress 26-30 Ağustos 2012 Prag).

### 2.3. Aldehitlere allil(trikloro)silan katılması

Proje kapsamında çalışılan üçüncü tepkime ise aldehitlere allil(trikloro)silan katılma tepkimesidir. Bu tepkime allil alkollerin asimetrik sentezi için önemli bir tepkimedir. Son yıllarda bu tepkime organokatalizörlerle çalışılmıştır. Özellikle difosfi oksijen organokatalizörler kullanılması bu çalışmada da benzer yapıya sahip organokatalizörler olması bakımından önemlidir (Simonini 2008, Nakajima 2005, Denmark 2006, Jain 2010, Wang 2009, De Sio 2010, Malkov 2003, Yin 2003). Bu tepkime için 7 tane farklı organokatalizör (PFAM, POFAM ve POAP türevleri) Lewis bazı (LB) olarak taranmıştır. Bunun yanı sıra başka parametrelerde

denenmiş ve optimum koşullar elde edilmeye çalışılmıştır. Bu tepkimeye yönelik optimizasyon çalışmaları Tablo 4 de özetlenmiştir.

**Tablo 4.** Aldehitlere allil(triklor)silan katılması



Sıra	LB	Derişim (M)	Katkı Md. (3 eşdgr)	Çözgen	Sıc. (°C)	Süre (h)	Verim <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
1	POFAM4	0.13	-	CH <sub>3</sub> CN	0	24	-	-
2	POFAM4	0.25	-	CH <sub>3</sub> CN	0	48	-	-
3	POFAM6	0.40	-	CH <sub>3</sub> CN	0	48	-	-
4	POFAM5	0.40	-	CH <sub>3</sub> CN	0	24	83	ras
5	POFAM5	0.40	Bu <sub>4</sub> NI	CH <sub>3</sub> CN	0	48	9	ras
6	PFAM2	0.20	-	CH <sub>3</sub> CN	0	24	-	-
7	PFAM2	0.40	-	CH <sub>3</sub> CN	0	24	-	-
8	POFAM2	0.40	-	CH <sub>3</sub> CN	0	48	-	-
9	POFAM2	0.40	Bu <sub>4</sub> NI	CH <sub>3</sub> CN	0	48	70	ras
10	POFAM2	0.40	Bu <sub>4</sub> NI	DCM	0	48	70	ras
11	POFAM2	0.40	DMF	DCM	0	24	-	-
12	POAP-A	0.40	DIPEA	CH <sub>3</sub> CN	0	24	72	10
13	POAP-B	0.40	DIPEA	CH <sub>3</sub> CN	RT	24	45	35
14	POAP-A	0.15	DIPEA	DCM	RT	24	42	10
15	POAP-A	0.15	DIPEA	DCM	-78	24	25	10
16	POAP-B	0.40	DIPEA	CH <sub>3</sub> CN	-78	24	22	10
17	POAP-B	0.40	Bu <sub>4</sub> NI	CH <sub>3</sub> CN	RT	24	25	7
18	POAP-B	0.40	-	CH <sub>3</sub> CN	RT	24	78	33
19	POAP-B	0.20	-	CH <sub>3</sub> CN	RT	72	15	29
20	POAP-B	0.50	-	CH <sub>3</sub> CN	RT	24	38	5
21	POAP-B	0.40	-	CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	RT	24	23	17
22	POAP-B	0.50	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>3</sub> CN	RT	24	40	27
23	POAP-B	0.50	Et <sub>3</sub> N	DCM	RT	24	45	45
24	POAP-B	0.50	DAPCO	DCM	RT	24	45	-
25	POAP-B	0.50	TMEDA	DCM	RT	48	-	-
26	POAP-B	0.50	DIPEA	DCM	RT	24	34	58
27 <sup>c</sup>	POAP-B	0.50	DIPEA	DCM	RT	24	54	60
28 <sup>d</sup>	POAP-B	0.50	DIPEA	DCM	RT	24	58	21

<sup>a</sup>İzole verim.

<sup>b</sup>Kiral HPLC ile bulunmuştur.

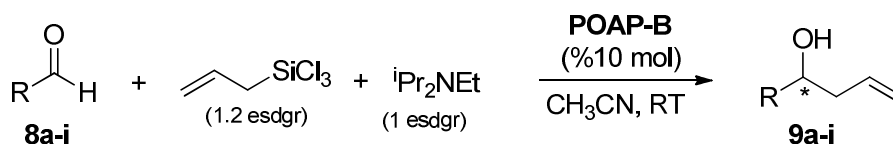
<sup>c</sup>DIPEA 1 eşdeğer kullanılmıştır.

<sup>d</sup>DIPEA 0.5 eşdeğer kullanılmıştır.

Kiral Lewis bazı taramalarının sonuçlarına bakıldığı zaman **PFAM** ve **POFAM** serisinin bu tepkime için uygun olmadığı anlaşılmıştır (sıra 1-11). **PFAM** ile yapılan denemelerde ürün elde edilememiştir (sıra 6 ve 7). **PFAM**'ın fosforoksi türevi olan **POFAM2** ile yapılan taramalarda ise %83 e varan verimlere ulaşılmış ancak enantioseçicilik gözlemlenmemiştir (sıra 4, 9 ve 10). Bu tepkime için literatürde sıklıkla kullanılan katkı maddesi tertbütilamonyumiyodat ( $\text{Bu}_4\text{NI}$ ) da ne yazık ki bu Lewis bazıyla ee değerlerinde iyileşme sağlamamıştır (sıra 5, 9 ve 10). Bu olumsuz sonuçlardan sonra **POAP-A** ve **POAP-B** Lewis bazları denenmiş, sırayla %10 ve %35 ee elde edilmiştir (sıra 12 ve 13). Bunun üzerine bu Lewis bazları kullanılarak başka parametrelerin optimizasyonu denenmiştir.

**POAP-A** ile daha düşük derişim ve farklı sıcaklıklarda iki deneme daha yapılmış ancak ee %10 u geçmemiştir (sıra 14 ve 15). Bunun üzerine **POAP-B** nin bu tepkime için daha iyi bir Lewis bazı olduğuna karar verilerek çalışmalara bu LB ile devam edilmiştir (sıra 17-28). Düşük sıcaklıkta yapılan denemede hem verim hem ee düştüğü için uygun sıcaklığın oda sıcaklığı olduğuna karar verilmiştir (16). Bu sıcaklıkta farklı derişimlerde (sıra 18, 19 ve 20), farklı çözenlerde (sıra 20, 21 ve 23), farklı katkı maddeleriyle (sıra 17, 22, 24 e 25) denemeler yapılmıştır. Bu denemelerin sonunda uygun derişimin 0.5M, çözenin asetonitril ve katkı maddesinin diisopropiletilamin (1 eşdeğer) olduğuna karar verilerek bu şartlarda aldehit taraması yapılmıştır. Aldehit taraması sonuçları Tablo 5 de özetlenmiştir.

**Tablo 5.** Aldehit taraması



Sıra	R	Aldehit	Verim <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
1	8a	Ph	54	60
2	8b	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	60
3	8c	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	21	70
4	8d	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73	61
5	8e	1-Naphtyl	67	20
6	8f	2-Naphtyl	60	67
7	8g	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	62	35
8	8h	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	05
9	8i	<i>m</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73	77

<sup>a</sup>İzole verim.

<sup>b</sup>Kiral HPLC ile bulunmuştur.

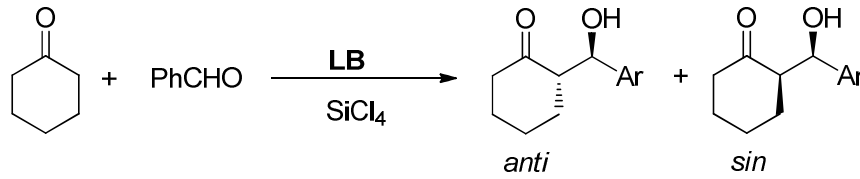
Aldehit taraması çalışmalarında elektron çekici nitro türevleri ürünü sıra ile %60, %70 ve %61 verimle oluştururken (Tablo 5, sıra 2, 3 ve 4) en yüksek ee %70 ile *m*-nitrobenzaldehitte olmuştur. Naftil türevleri yaklaşık verimlerde ürünü oluştururken ee oldukça farklı olmuştur

(sıra 5 ve 6). Diğer taraftan elektron veren gruplar içeren anisaldehit ve tolilaldehit verim ve seçicilikte oldukça farklı davranmıştır (sıra 7 ve 8). Aldehit taramasında en iyi sonuç %73 verim ve %77 ee ile *m*-bromobenzaldehit ile alınmıştır (sıra 9). Bu çalışmaya farklı aldehit denemeleriyle devam edilecektir. Yaklaşık 15 örneğe ulaştıktan sonra yayına gönderilecektir. Bu çalışmanın ön bulguları poster olarak sunulmuştur (4<sup>th</sup> EuCheMS Chemistry Congress 26-30 Ağustos 2012 Prag).

#### 2.4. Organokatalitik asimetrik aldol tepkimesi

Proje kapsamında yapılan bir diğer çalışmada katalitik asimetrik aldol tepkimesidir. Aldol tepkimesi literatürde en çok çalışılan karbon-karbon bağı yapma tepkimesidir (Denmark 1996, Zheng 2007, Rossi 2011, Chen 2005, Guillena 2008). Bu tepkimenin kiral Lewis bazıyla yapılan ilk çalışması Denmark ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Denmark 1996). Difosfin oksitürevi Lewis bazlarıyla yapılan çalışmalar oldukça yenidir (Kotani 2009, Rossi 2011). Bu proje kapsamında sentezlenen kiral difosfin oksitürevi Lewis bazları bu tepkimede denenmiş ve sonuçlar Tablo 6 da özetlenmiştir.

**Tablo 6.** Organokatalitik asimetrik aldol tepkimesi



Sıra	LB (%10 mol)	T (°C)	Çözgen	Katkı mad (eşdgr)	SiCl <sub>4</sub> (eşdgr)	Derişim (M)	Verim <sup>a</sup> (%)	dr <sup>b</sup> ( <i>anti/sin</i> )	ee <sup>c</sup> (%)
1	POAP-A	0	DCM	Et <sub>3</sub> N (1.13)	1.07	0.5	28	2.5/1	5(ras)
2	POAP-A	0	DCM	Et <sub>3</sub> N (1.13)	1.07	0.3	18	2	2 (ras)
3	POAP-A	-20	DCM	Et <sub>3</sub> N (1.13)	1.07	0.3	24	4.8/1	37 (9)
5	POAP-A	-20	DCM	TMEDA (1.13)	1.07	0.3	55	3.1/1	34 (27)
6	POAP-A	-40	DCM	TMEDA (1.13)	1.07	0.3	62	6.1/1	41 (7)
7	POAP-A	-50	DCM	TMEDA (1.13)	1.07	0.3	53	2.8/1	53 (ras)
8	POAP-A	-78	DCM	TMEDA (1.13)	1.07	0.2	70	4.8/1	66 (15)
9	POAP-A	-78	DCM	TMEDA (1.13)	1.07	0.1	66	7.0/1.0	66 (14)
10	POAP-A	-78	DCM	DIPEA (1.13)	1.07	0.3	<5	1/3	42 (17)

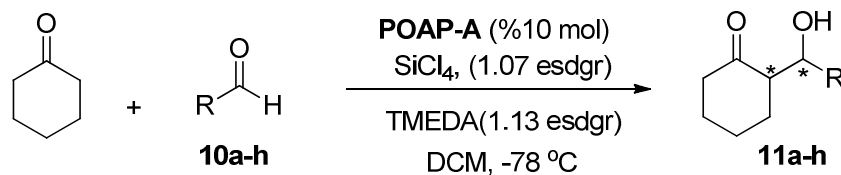
11	POAP-A	-78	DCM	Proton sponge (1.13)	1.07	0.3	2.5	1/2.7	23 (15)
12	POAP-A	-78	DCM	DABCO (1.13)	1.07	0.3	7	3.1/1	61 (7)
13	POAP-A	-78	DCM	Et <sub>3</sub> N (2)	1.07	0.3	18	2.5/1	61 (19)
14	POAP-A	-78	Toluen	TMEDA (1.13)	1.07	0.1	<5	1/14.5	12 (6)
15	POAP-A	-78	Et <sub>2</sub> O	TMEDA (1.13)	1.07	0.1	çok az	ölçülmedi	17 (6)
16	POAP-A	-78	EtCN	TMEDA (1.13)	1.07	0.1	61	5/1	55 (ras)
17	POAP-A	-78	DCM	TMEDA (1.13)	1.5	0.1	39	2/1	60 (3)
18	POAP-A	-78	DCM	TMEDA (1.13)	0.8	0.1	48	1/1	61 (9)
19	POAP-A	-78	DCM	TMEDA (0.8)	1.07	0.1	46	9.4/1	65 (21)
20	POAP-A	-78	DCM	TMEDA (1.5)	1.07	0.1	44	1.3/1	66 (8)
21	POAP-B	-78	DCM	TMEDA (1.5)	1.07	0.1	55	2.7/1	21 (6)

<sup>a</sup>İzole verim.

<sup>b</sup><sup>1</sup>H NMR ile ölçülmüştür.

<sup>c</sup>Kiral HPLC ile ölçülmüştür, parantez içindeki rakamlar *sin* diastereomer içindir.

Tablo 6 dan da görüleceği gibi bu tepkime için **POAP-A** Lewis bazı kullanılarak optimizasyon denemeleri farklı sıcaklık, farklı katkı maddeleri ve farklı derişimlerde yapılmıştır (sıra 1-8). En iyi verim (%70) ve ee (%66) ile -78 °C de, DCM içeriinde, 0.2M derişimde ve TMEDA kullanılarak elde edilmiştir (sıra 8). Daha sonrasında bu şartlarda derişim etkisini görmek için iki deneme daha yapılmış 0.1 M derişimde verim %4 azalırken ee aynı kalmış, *anti/sin* oranı artmıştır (sıra 9). 0.3 M derişimde ise verim %5 e kadar düşerken ee %40 olmuştur (sıra 10). Yine en iyi koşullarda katkı maddesi etkisine bakılmış ancak verimler çok düşük olduğu için katkı maddesi olarak TMEDA de karar kılınmıştır (sıra 11-13). Çözücü etkisine yönelik denemelerde toluen ve eterin bu tepkime için uygun olmadığı ancak propionitrilin DCM ye yakın etkisi olduğu görülmüştür (sıra 14-16). Diğer taraftan SiCl<sub>4</sub> miktarı değiştirilerek yapılan denemelerde 1.07 eşdeğerin üzerinde ya da altında olması verimde kayda değer düşüşe sebep olurken ee de oldukça az bir düşüş olmuştur (sıra 17 ve 18). TMEDA miktarının azaltılması ya da artırılması ee yi değiştirmezken verimde yine kayda değer bir azalma olmuştur (sıra 18 ve 20). Aynı şartlarda **POAP-B** denendiğinde verim biraz artarken ee önemli oranda düşmüştür (sıra 21). Bu nedenle **POAP-A**'nın uygun Lewis bazı olduğuna karar verilmiş ve aldehit taramasına geçilmiştir. Aldehit taraması sonuçları Tablo 7 de özetlenmiştir.

**Tablo 7.** Aldehit taraması

Sıra	R	Verim <sup>a</sup> (%)	dr <sup>b</sup> ( <i>anti/sin</i> )	ee <sup>c</sup> (%)
1	Ph	70	4.8/1	66 (15)
2	<i>p</i> -MeOPh	39	83/17	70 (35)
3	1-Naftil	40	91/9	20 (34)
4	PhCH=CH	43	93/7	44 (8)
5	<i>p</i> -MePh	25	64/36	64 (13)
6	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> Ph	24	81/19	43 (41)
7	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	40	72/28	43 (13)
8	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> Ph	55	84/16	45 (44)

<sup>a</sup>İzole verim.

<sup>b</sup><sup>1</sup>H NMR ile ölçülmüştür.

<sup>c</sup>Kiral HPLC ile ölçülmüştür, parantez içindeki rakamlar *sin* diastereomer içindir.

Aldehit taramasında Tablo 7 de görüldüğü gibi en iyi ee benzaldehit ve elektron veren grup içeren anisaldehit ve tolilaldehitte olmuştur (sıra 1, 2 ve 5). Naftaldehit ve cinnamaldehit ürünü sırayla %40 ve %43 verimle oluştururken ee %20 ve %44 olmuştur. Naftaldehitte *sin* ürünün ee'si daha yüksek olmuştur (sıra 3 ve 4). Elektron çeken nitro grubu içeren aldehitlerde ee birbirine yakın olurken (%43-45) verimler grubun yerine ve türüne bağlı olarak değişmiştir (%24-%25, sıra 6-8). Diğer taraftan *p*-nitrobenzaldehit ve *p*-triflorometilbenzaldehitte *anti* ve *sin* ürünün ee'si bir birine çok yakın olmuştur. Bu çalışmada henüz tamamlanmamıştır. Bir önceki çalışmada olduğu gibi farklı aldehitler denenmesine devam edilecektir. Yaklaşık 15 örnek denendikten sonra yayına gönderilecektir. Bu çalışmanın ön bulguları poster olarak sunulmuştur (4<sup>th</sup> EuCheMS Chemistry Congress 26-30 Ağustos 2012 Prag).

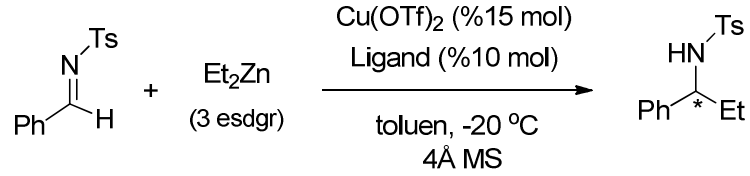
## 2.5. İminlere katalitik asimetrik dietilçinko katılması

Proje kapsamında yapılan bir diğer çalışmada tosiline katalitik asimetrik dietilçinko katılma tepkimesidir. Bu tepkimede litertürde farklı gruplar tarafından çalışılmıştır (Zhang 2003, Soeta 2003, Desrosiers 2006, Almansa 2007). Wang ve arkadaşları yapısında fosfor ve fosfor oksijen grup içeren kiral liganlar taramış ve %90 a varan ee rapor etmiştir (Wang 2006). Proje



kapsamında grubumuzca sentezlenmiş olan fosfor grubu içeren **PFAM** ligandları bu tepkimedeki denenmiş ve sonuçları Tablo 8 de özetlenmiştir.

**Tblo 8.** İminlere katalitik asimetrik dietilçinko katılması



Sıra	Kiral ligand	Katkı maddesi	Verim <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
1	PFAM 1	-	60	9
2	PFAM 2	-	78	17
3	PFAM 3	-	48	4
4	PFAM 4	-	<5	ölçülmedi
5	PFAM 5	-	30	6
6	PFAM 6	-	28	4
7 <sup>c</sup>	PFAM2	-	20	10
8 <sup>d</sup>	PFAM2	-	60	11
9 <sup>e</sup>	PFAM2	-	99	5
10	PFAM2	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt	31	15
11	PFAM2	TMEDA	59	20
12	PFAM2	Et <sub>3</sub> N	59	rac
13	PFAM2	HMPA	58	rac
14	PFAM2	DABCO	74	rac
15	PFAM2	DIPEA	62	rac
16	PFAM2	MeOH	70	3
17 <sup>f</sup>	PFAM2	TMEDA	56	77
18 <sup>g</sup>	PFAM2	TMEDA	66	40
19 <sup>f,h</sup>	PFAM2	TMEDA	99	25
20 <sup>f,i</sup>	PFAM2	TMEDA	50	53

<sup>a</sup>İzole verim.

<sup>b</sup>Kiral HPLC ile bulunmuştur.

<sup>c</sup>Çözücü THF

<sup>d</sup>Çözücü diklorometan

<sup>e</sup>Çözücü 1,2-dikloroetan

<sup>f</sup>Cu(OTf)<sub>2</sub> %7.5 mol

<sup>g</sup>Cu(OTf)<sub>2</sub> %5.0 mol

<sup>h</sup>PFAM2 %5 mol

<sup>i</sup>PFAM2 %20 mol

Ligand tarması çalışmalarında en yüksek verim ve ee'nin **PFAM2** ile sağlandığı görülmüşür sonraki optimizasyon denemelerine bu ligandla devam edilmiştir (Tablo 8, sıra 1-6). Farklı çözen denemelerinden olumlu sonuç alınmadığı için toluende karar kılınmıştır (sıra 7-9). Katkı maddi taramasında ise en iyi sonuç TMEDA ile sağlanmıştır (sıra 10-16). Bu katkı maddesi varlığında Cu(OTf)<sub>2</sub> miktarı yarıya düşürüldüğünde ee %77 ye sıçramıştır (sıra 17). Bu önemli yükselişten sonra bakır miktarı dahada azaltılarak %5 mol'e düşürülmüş ancak ee %40 adüştüğü için bakır miktarı %7.5 mol de tutulmuştur (sıra 18). Ligand miktarı değiştirilerek yapılan denemelerde ise azaltılması ya da artırılması her ikisinde ee'yi düşürmüştür (sıra 19 ve 20). Bu tepkimede ee çok yüksek olmasada kabul edilebilir seviyelere getirilmiştir. Bundan sonrasında farklı aldehitlerden çıkıp yeni imin türevleri hem tosilimin hemde fosfinoylimin sentezlenip katılma tepkimelerinde örnekler çoğaltılacaktır. Yeterli sayıda örnek denendikten sonra yayına gönderilecektir. Bu çalışmanın ön bulguları da poster olarak sunulmuştur (4<sup>th</sup> EuCheMS Chemistry Congress 26-30 Ağustos 2012 Prag).

### 3. Sonuç

Proje kapsamında grubumuzca önceden sentezlenmiş olan kısaca **FAM**, **PFAM**, **POFAM** ve bu proje kapsamında sentezlenen yeni **POAP** kiral bileşikleri beş farklı tepkimede ya bir metal varlığında kiral ligand ya da organokatalizör (LB) olarak kullanılmıştır. İlk olarak **FAM** ve **PFAM** ligandları katalizörlüğünde nitrostrene katalitik asimetrik nitroetan katılması tepkimesi çalışılmış ancak oldukça fazla parametre denendiği halde verim ve enantioseçicilik istenilen seviyelerde olmamıştır. Bu nedenle bu tepkimeye yönelik daha fazla deneme yapılmamıştır.

İkinci olarak aldehitlere organokatalitik olarak trietil fosfit katılması (Abramov tipi) tepkimesi **POFAM** ve ağırlıklı olarak **POAP** organokatalizörleri varlığında çalışılmış ve  $\alpha$ -hidroksifosfonatlar %99 a varan verim ve en fazla %44 ee ile elde edilebilmiştir. Bu tepkime için enantioseçicilik oldukça düşük ancak literatüre bakıldığında seçicilik açısından benzer durum söz konusudur. Bu çalışmanın sonuçları poster olarak sunulmuş ve yayına gönderilmek üzere hazırlanmıştır.

Üçüncü çalışmada aldehitlere organokatalitik asimetrik allilsilan katılma tepkimesidir. Bu tepkimede de en iyi sonuçlar **POAP-B** Lewis bazıyla elde edilmiştir. Kiral allilalkoller %73 e varan verim ve %77 ye varan ee ile sentezlenmiştir. Bu çalışma henüz tamamlanmamıştır, farklı aldehitlerin denemesine devam edilip örnek çoğaltılarak yayın haline getirilecektir. İlk sonuçlar poster olarak sunulmuştur.

Dördüncü çalışmada organokatalitik asimetrik aldol tepkimesidir. Bu tepkimede en iyi sonuçlar **POAP-A** Lewis bazıyla elde edilmiştir. Aldol ürünleri %70 e varan verim ve ee ile elde edilmiştir. Bu çalışmada henüz tamamlanmamıştır, farklı aldehitlerle denemelere devam edilip sonuçlar makale olarak yazılacaktır. Bu çalışmada ilk sonuçları poster olarak sunulmuştur.

Beşinci çalışmada iminlere enantioseçici dietilçinko katılma tepkimesidir. Bu tepkimede en iyi sonuçlar **PFAM2** kiral ligandıyla alınmıştır. Kiral amin bileşiği %56 verim ve %77 ee ile izole

edilmiştir. Bu çalışmada optimum şartlar yeni oluşturulmuştur o nedenle yeni iminlerin denenmesi çalışmalarına devam edilecektir. Bu çalışmanın ilk sonuçları poster olarak sunulmuştur.

Sonuç olarak proje amacına uygun olarak yapılmıştır. Proje kapsamında yeni bir birlerinin diastereomeri olan organokatalizörler **POAP-A** ve **POAP-B** sentezlenmiş, karakterize edilmiş ve tam stereokimyası tek kristal x-ray analizi ile tesbit edilmiştir. Bu organokatalizörler ve daha öne sentezlenmiş olanlar beş farklı tepkimede denenmiştir. Bu tepkimelerden biri başarısız olmuş, bir diğeri tamamlanmış ve yayına gönderilmek üzere hazırlanmıştır. Diğer üç denemede optimum şartların bulunması bir çok parametrenin denemesinden dolayı (Tablolara yansıtılmamış oldukça fazla deneme vardır) uzun sürdüğü için sonuç raporuna yetiştirilememiştir. Ancak çalışmalara devam edilmektedir ve her üç tepkimede bitirilip yayınlanacaktır.

### **Uluslararası kongrelerde yapılan sunumlar**

1. Özdemir Dogan “Synthesis and application of new phosphine oxy aziridinyl phosphonates (POAP) as organocatalysts for enantioselective synthesis of organic compounds” American Chemical Society 68<sup>th</sup> Soth West Regional Meeting, 4-7 Kasım **2012**, Baton Rouge-Louisiana-ABD, 31, S08.
2. Duygu Aksakal, Özdemir Dogan “Silicon tetrachloride mediated organocatalytic aldol reaction” 4th EuCheMS Chemistry Congress, 26-30 Ağustos **2012**, Prag-ÇEK CUMHURİYETİ, S1264, P0802.
3. Eda Çağlı, Özdemir Dogan, “Asymmetric diethylzinc addition to N-sulphonylimine” 4th EuCheMS Chemistry Congress, 26-30 Ağustos **2012**, Prag-ÇEK CUMHURİYETİ, S1277, P0828.
4. Eda Çağlı, Muhammet isci, Özdemir Dogan, “Synthesis and use of new phosphine oxy aziridinyl phosphonates (POAP) as organocatalysts in asymmetric phosphorylation of aldehydes” 4th EuCheMS Chemistry Congress, 26-30 Ağustos **2012**, Prag-ÇEK CUMHURİYETİ, S1277, P0829.
5. Özdemir Dogan, “Metal catalyzed enantioselective synthesis of organic compounds using FAM and PFAM chiral ligands” 4th EuCheMS Chemistry Congress, 26-30 Ağustos **2012**, Prag-ÇEK CUMHURİYETİ, S1284, P0842.
6. Özdemir Dogan, Muhammet Ali Tecimer, Adnan Bulut “New chiral phosphine oxy aziridinyl phosphonates (POAP) as organocatalysts for enantioselective allylation of aldehydes with allyltrichlorosilane” 4th EuCheMS Chemistry Congress, 26-30 Ağustos **2012**, Prag-ÇEK CUMHURİYETİ, S1284, P0843.

### **Ulusal Kongrede yapılan sunumlar**

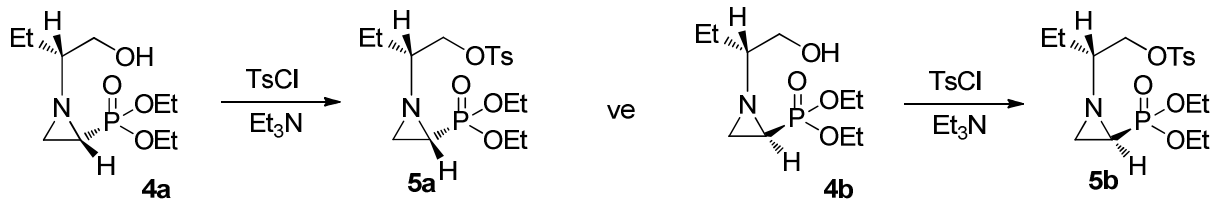
1. Özdemir Dogan, “Metal Katalizörlüğünde FAM ve PFAM Kiral Ligandları Kullanarak Organic Bileşiklerin Enantioseçici Sentezi” 26. Ulusal Kimya Kongresi, 1-6 Ekim **2012**, Fethiye-MUĞLA, S49, OS-TR-019.
2. Duygu Aksakal, Özdemir Dogan “Silikon Tetraklorür Varlığında Asimetrik Aldol Katılması Tepkimesi” 26. Ulusal Kimya Kongresi, 1-6 Ekim **2012**, Fethiye-MUĞLA, S149, OP-TR-033.

3. Eda Çağlı, Özdemir Dogan "Fosfinoiliminlere Enantioseçici Diethylchinko Katılması" 26. Ulusal Kimya Kongresi, 1-6 Ekim **2012**, Fethiye-MUĞLA, S157, OP-TR-037.

#### 4. Deneysel kısım

**Genel bilgi:** Bütün tepkimeler azot ve argon gazı altında gerçekleştirilmiştir. Cam malzemeler etüvde kurutulduktan sonra kullanılmıştır. DCE (1,2-dikloretan) ve DCM (diklormetan) kullanılmadan önce  $\text{CaH}_2$  üzerinden distillenerek kurutulmuştur. Elde edilen ürünlerin saflaştırma işlemleri flaş kolon kromatografisi ile silika jel 60 (Merck, 230- 400 mesh ASMT) kullanılarak yapılmıştır. İnce tabaka kromatografisi (itk) analizleri 250  $\mu\text{m}$  Silica Gel 60 F254 plakalarıyla yapılmıştır.  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ve  $^{31}\text{P}$  NMR spektra Bruker Spectrospin Avance DPX-400 Ultra shield cihazıyla sırayla 400 MHz, 100 MHz ve 162 MHz de  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR için TMS ve  $^{31}\text{P}$  NMR için  $\text{H}_3\text{PO}_4$  sinyali baz alınarak ölçülmüştür.

#### 4.1. Tosilli maddeler 5a ve 5b'in sentezi

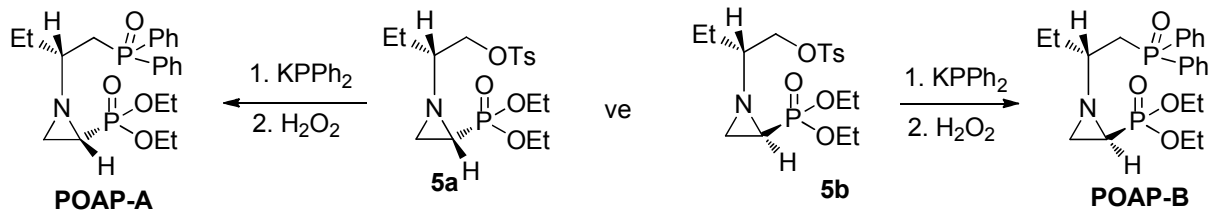


Dietil(1-(1-hydroxybutan-2-yl) aziridin-2-yl) (**4a**, 502 mg, 2 mmol) DCM (4 mL) de oda sıcaklığında çözüldü. Üzerine  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 mmol, 0.42 mL) ve *p*-toluensulfonil klorür (3 mmol 570 mg) eklenerek aynı sıcaklıkta bir gece karıştırıldı. TLC kontrolünde balangıç maddesi görünmediği için tepkime balnuna su (15 mL) eklendi. İki faz ayırt edildi ve su fazı bir kez daha DCM (15 mL) ile ekstrakt edildi. Birleştirilen organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu süzüldü ve çözücü rotavap ile uzaklaştırıldı. Sarı yağimsı sıvı olarak elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografisi ile silika jel kullanılarak saflaştırıldı (EtOAc mobil faz). Saflaştırılmış tosilli bileşik **5a** %90 verime (730mg, 1.802 mmol) elde edildi. Sarı yağimsı sıvı;  $R_f = 0.41$  (EtOAc);  $[\alpha]_{25} = -12.5$  (*c*, 0.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.80 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 4.10(m, 4H), 4.07 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (dd,  $J = 5.4$  & 1.8 Hz, 1H), 2.03 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 1.67 (ddd,  $J = 18.4$  & 6.8 & 4 Hz, 1H), 1.61(t,  $J = 2.4$  Hz, 1H) 1.58 (m, 2H), 1.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.91 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.4 ( $\text{C}_q$ , ArC-S), 133.2 ( $\text{C}_q$ , ArC- $\text{CH}_3$ ), 129.7 (CH, 2C, Ph), 127.9 (CH, 2C, Ph), 71.2 ( $\text{CH}_2$ -OTs), 69.8 (CH), 62.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 31.91 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 30.67 (CH, aziridine), 24.94 ( $\text{CH}_2$  aziridine), 21.63 ( $\text{CH}_3$ , Ts), 16.44 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 9.89 ( $\text{CH}_3$ );  $^{31}\text{P}$  NMR  $\delta$  22.31; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2978, 1358, 1247, 1175, 1022, 96, 812, 787,66.

Aynı prosedür ile **4b** den tosilli madde **5b** elde edildi. Verim %85 (414 mg, 1.023 mmol, (EtOAc,  $R_f = 0.57$ ) açık sarı sıvı yağ;  $[\alpha]_{25} = +44$  (*c*, 2.4,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz,

2H), 7.35 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 4.08 (m, 4H), 4.05 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.06 (dd,  $J = 8.8$  & 4.0 Hz, 1H), 1.75 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 1.62 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.49 (ddd,  $J = 19.0$  & 6.8 & 4 Hz, 1H), 1.31 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.7 ( $\text{C}_q$ , ArC-S), 133.2 ( $\text{C}_q$ , ArC- $\text{CH}_3$ ), 129.8 (CH, 2C, Ph), 127.8 (CH, 2C, Ph), 71.8 ( $\text{CH}_2$ -OTs), 69.7 (CH), 62.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 31.15 (CH, aziridin), 28.74 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 24.69 ( $\text{CH}_2$  aziridin), 21.60 ( $\text{CH}_3$ , Ts), 16.36 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 9.67 ( $\text{CH}_3$ );  $^{31}\text{P}$  NMR  $\delta$  22.70; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2980, 1357, 1245, 1175, 102, 959, 81, 787, 66.

#### 4.2. PAP-A ve POAP-B'nin sentezi



Tosilli madde **5a** (1,5 g 3.7 mmol) argon altında THF (kuru, 9 mL) de çözünüp tepkime balonu  $-78$  °C ye soğutuldu. Üzerine potasyum difenilfosfit (1.2 eşdeğer, 0.5 M THF çözeltisi) yavaş yavaş yaklaşık 45 dk da eklendi. Dört saat karıştırıldıktan son tlc analizinde başlangıç maddesinin bittiği görüldü. Tepkime karışımı doymuş  $\text{NH}_4\text{Cl}$  çözeltisi (25 mL) ile hidroliz edildi. İki faz ayrıştırıldıktan sonra su fazı DCM (25ml  $\times$  2) ile ekstrakt edildi. Birleştirilen organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu süzüldü ve çözücü rotavap ile uzaklaştırıldı. Ham ürün flaş kolon kromatografisi ile silika jel kullanılarak saflaştırıldı. Ancak **PAP-A** oksitlenmiş formuyla karışık, **POAP-A** da saf olarak yaklaşık %80 toplam verimele izole edildi. **POAP-A** tek başına izole edilmek istendiğinde ham ürün aseton (120 mL) çözüldükten sonra üzerine  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30% aq, 1.74 mL, 18.5 mmol) eklendi ve 1h karıştırıldı. TLC analizinde başlangıç maddesi kalmadığı için fazla peroksiti yok etmek amacıyla tepkime balonuna doymuş  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (4 mL) çözeltisi eklendi. Yaklaşık 10 dk karıştırıldıktan sonra aseton rotavapta uzaklaştırıldı. Kalan su fazı DCM (25 mL $\times$ 2) ile ekstrakt edildi. Birleştirilen organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu süzüldü ve çözücü rotavap ile uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografisi ile silika jel kullanılarak saflaştırıldı (2:1 hexane-acetone + 2%  $\text{Et}_3\text{N}$ ). **POAP-A** sarı yağimsı olarak %90 verimle (1.446 mg, 3.33 mmol) elde edildi.  $R_f=0.26$ ;  $[\alpha]_D = -8.2$  (c, 0.3,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.77 (m, 4H), 7.49 (m, 6H), 4.13 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.14 (dd,  $J = 9.6$  & 3.6 Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.04 ( $\text{C}_q$ , ArC-P), 133.75 ( $\text{C}_q$ , ArC-P), 131.65 (CH, 2C, Ph), 130.89 (CH, Ph), 130.80 (CH, Ph), 130.70 (CH, Ph), 130.61 (CH, Ph), 128.69 (CH, Ph), 128.63 (CH, Ph), 128.57 (CH, Ph), 128.51 (CH, Ph), 65.6 (CH), 62.47 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 61.99 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 35.07 (CH, aziridine), 34.34-33.60 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ -P), 31.03 ( $\text{CH}_2$ , aziridine), 28.92 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), (16.45 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 9.70 ( $\text{CH}_3$ );  $^{31}\text{P}$  NMR  $\delta$  23.19 ( $\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ ), 28.54 ( $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$ ); IR

(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2987, 2921, 2875, 1452, 1260, 1171, 1020, 739, 713. HRMS-EI ( $m/z$ ): hesaplanan  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{P}_2$  ( $M+H^+$ ): 436.1807; bulunan: 436.1811.

Aynı prosedür ile tosilat **5b'** den (1.2 g, 3.0 mmol) çıkılarak **POAP-B** %85.0 verimle (1.12 g, 2.55 mmol) beyaz katı madde olarak elde edildi.  $R_f = 0.20$ ;  $[\alpha]_D = +6.0$  ( $c$ , 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.82 (ddd,  $J = 11.5$  &  $8.0$  &  $1.6$ , 2H), 7.70 (ddd,  $J = 11.5$  &  $8.0$  &  $1.6$  2H), 7.47 (m, 6H), 4.06 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 1.89 (p,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.53 (ddd,  $J = 19.1$  &  $6.7$  &  $3.8$  Hz, 1H), 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131.66 ( $\text{C}_q$ , ArC-P, 2C), 130.78 (CH, 2C, Ph), 130.38 (CH, Ph, 2C), 128.66 (CH, Ph, 3C), 128.55 (CH, Ph, 3C), 62.16 (CH), 62.10 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 32.0 (CH, aziridine), 31.86 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ -P), 28.37 ( $\text{CH}_2$ , aziridine), 25.20 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 16.41 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 9.13 ( $\text{CH}_3$ );  $^{31}\text{P}$  NMR  $\delta$  22.90 ( $\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ ), 28.34 ( $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$ ); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2978, 2911, 2863, 1454, 1270, 1161, 1023, 749, 723. HRMS-EI ( $m/z$ ): hesaplanan  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{P}_2$  ( $M+H^+$ ): 436.1807; bulunan: 436.1810.

### 4.3. Aldehitlere trietil fosfit katılması genel prosedürü

Benzaldehit (51  $\mu\text{l}$ , 0.5 mmol), diisopropiletilamin (130  $\mu\text{l}$ , 0.75 mmol) ve **POFAM** ligandı (26 mg, %10 mmol) ve DCM (2 mL) bir balon içerisinde azot altında karıştırıldı. Bu tepkime karışımına  $-78$  °C de trietil fosfit (130  $\mu\text{l}$ , 0.75 mmol) eklendi. Daha sonra DCM (1 mL) içerisinde çözünerek hazırlanan  $\text{SiCl}_4$  (86  $\mu\text{l}$ , 0.75 mmol) 2 saatlik bir süre içerisinde yavaş yavaş eklendi. Ekleme bittikten 1 saat sonra yapılan TLC kontrolünde başlangıç maddesi görünmediği için tepkime karışımına saf su (2 mL), sodyumbikarbonat (5 mL) ve etil asetat (5 mL) eklenip bir saat karıştırıldı. Selitten (celite) süzülen tepkime karışımı ayırma hunisine alınarak organik faz ayırt edildi. Sulu faz etil asetat (3 x 5 mL) ile ekstrakt edildi. Birleştirilen organik fazlar doymuş tuzlu su çözeltisi ile yıkanıp  $\text{MgSO}_4$  üzerinde kurutulmuştur ve döner buharlaştırıcıda çözgen uzaklaştırıldı. Ham ürün flaş kolon kromatografisinde silika jel kullanılarak hekzanetil/asetat (2/1) sisteminde saflaştırıldı.

#### 4.3.1. Diethyl 1-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)methylphosphonate (7a)

$R_f = 0.31$  hexane/acetone 1:1;  $[\alpha]_D^{25} -12.0$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) for 28% ee (S). Lit. <sup>(Nakanishi 2008)</sup>  $[\alpha]_D^{18} +14.1$  ( $c$  1.01,  $\text{CHCl}_3$ ) for 40% ee (R);  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.93-4.09 (m, 4H), 4.15 (m, 1H), 4.91 (dd,  $J = 9.8$  and  $5.4$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.39 (dd,  $J = 8.6$  and  $2.2$  Hz, 2H);  $^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta$  21.83; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3244, 2963, 1510, 1223, 1196, 1169, 1057, 961, 795; HPLC: Chiralpak AS-H kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 4:1, flow 1.0 mL  $\text{dk}^{-1}$ ,  $t_R = 21.0$  min (R, minor), 34.0 dk (S, major).

#### 4.3.2. Diethyl 1-hydroxyl-1-phenylmethylphosphonate (7b)

$R_f = 0.40$ , hexane/acetone 1:1;  $[\alpha]_D^{25} -10.1$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) for 28% ee (S). Lit. <sup>(Nakanishi 2008)</sup>  $[\alpha]_D^{27} +14.8$  (c 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ) for 41% ee (R);  $^1\text{H NMR } \delta$  1.22 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.28 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 4.14 (br, s, 1H), 4.04 (m, 4H), 4.98 (dd,  $J = 10.6$  and  $5.0$  Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.46 (m, 2H);  $^{31}\text{P NMR } : \delta$  21.55; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3250, 2991, 2097, 1448, 1224, 1045, 1019, 959, 700; HPLC: Chiralpak AS-H kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 4:1, flow  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ ,  $t_R = 17.0$  dk (R, minor), 22.0 dk (S, major).

#### 4.3.3. Diethyl 1-hydroxy-3-phenylprop-2-enyl-phosphonate (7c)

$R_f = 0.34$ , hexane/acetone 1:1;  $[\alpha]_D^{25} = -6.0$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) for 28% ee (S). Lit. <sup>(Nakanishi 2008)</sup>  $[\alpha]_D^{18} +7.7$  (c 0.92,  $\text{CHCl}_3$ ) for 49 % ee (R); mp: 99.0–99.5 °C;  $^1\text{H NMR } \delta$  1.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 3.15 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 4H), 4.63-4.69 (m, 1H), 6.29 (dt,  $J = 15.6$  and  $5.6$  Hz, 1H), 6.76 (ddd,  $J = 16.0$ ,  $5.0$ , and  $1.4$  Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.30 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H);  $^{31}\text{P NMR } \delta$  21.52; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3244, 2982, 1446, 1223, 1014, 960, 756, 729; HPLC: Chiralpak AS-H kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 9:1, flow  $1.0 \text{ mL dk}^{-1}$ ,  $t_R = 17.6$  dk (R, minor), 44.4 dk (S, major).

#### 4.3.4. Diethyl 1-hydroxy(3-methoxyphenyl)methylphosphonate (7d)

$R_f = 0.36$  hexane/acetone 2:1;  $[\alpha]_D^{25} -3.6$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) for 17% ee. Lit. <sup>(Chen 2010)</sup>  $[\alpha]_D^{20} +13.0$  (c 0.25,  $\text{CHCl}_3$ ) for 71% ee;  $^1\text{H NMR } \delta$  1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.86 (b, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.00-4.14 (m, 4H), 5.0 (dd,  $J = 10.8$  and  $1.8$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H) 7.07 (m, 2H), 7.27 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H);  $^{31}\text{P NMR (CDCl}_3): \delta$  21.52; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3266, 2982, 1601, 1229, 1018, 963, 790, 749, 693; HPLC: Chiralak AS-H kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 4:1, flow  $1.0 \text{ mL dk}^{-1}$ ,  $t_R = 13.61$  dk (minor), 24.78 dk (major).

#### 4.3.5. Diethyl 1-hydroxy(3-nitrophenyl)methylphosphonate (7e)

$R_f = 0.25$  hexane/acetone 2:1;  $[\alpha]_D^{25} -4.0$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) for 32% ee. Lit. <sup>(Wang 2006)</sup>  $[\alpha]_D^{22} -30$  (c 0.13,  $\text{CHCl}_3$ ) for 52% ee  $^1\text{H NMR (CDCl}_3): \delta$  1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.12 (m, 4H), 4.35 (b, 1H), 5.15 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR (100 MHz, CDCl}_3) \delta$  16.20 ( $\text{CH}_3$ ), 65.58 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 86.78 (CHOH), 121.85 (Ph,1C), 122.92 (Ph,1C), 128.99 (Ph,1C), 132.86 (Ph,1C), 174.42 (Cq, Ph), 176.43 (Cq, Ph);  $^{31}\text{P NMR (CDCl}_3): \delta$  21.52; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3233, 2982, 1535, 1347, 1206, 1038, 1014, 951, 801, 686; HPLC: Chiralpak AS-H kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 4:1, flow  $1.0 \text{ mL dk}^{-1}$ ,  $t_R = 47.91$  dk (minor), 49.49 dk (major).

#### 4.3.6. Diethyl 1-hydroxy(3-bromophenyl)methylphosphonate (7f)

$R_f = 0.48$  hexane/acetone 2:1;  $[\alpha]_D^{25} -1.5$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) for 13% ee.  $^1\text{H NMR } \delta$  1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.05 (m, 1H), 4.01 (m, 4H), 4.97 (dd,  $J = 10.4$  & 4.8 Hz 1H), 7.17 (b, 1H), 7.19(b,1H), 7.36 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR } \delta$  16.38 ( $\text{CH}_3$ ), 63.0( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 85.22( $\text{CHOH}$ ), 122.92(Ph,1C), 126.99(Ph,1C), 129.20(Ph,1C), 133.20(Ph,1C), 157.98 (Ph,Cq), 167.21(Ph,Cq),  $^{31}\text{P NMR } \delta$  21.52; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3240, 2984, 1224, 1184, 1010, 964, 796, 687; HPLC: Chiralpak AS-H kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 4:1, flow 1.0 mL  $\text{dk}^{-1}$ ,  $t_R = 8.46$  dk (minor), 10.34 dk (major).

#### 4.3.7. Diethyl 1-hydroxy(4-methylphenyl)methylphosphonate (7g)

$R_f = 0.35$  hexane/acetone 2:1;  $[\alpha]_D^{25} -10.5$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) for 30% ee. Lit. <sup>(Chen 2010)</sup>  $[\alpha]_D^{20} +27.7$  (c 0.22,  $\text{CHCl}_3$ ) for 80% ee;  $^1\text{H NMR } \delta$  1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.02 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.98-4.12 (m, 4H), 4.97 (dd,  $J = 10.4$  and 4.4 Hz 1H), 7.17 (d,  $J = 8$  Hz 2H), 7.37 (dd,  $J = 8.2$  and 2.4 Hz, 2H);  $^{31}\text{P NMR } \delta$  21.52; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3241, 2985, 1415, 1225, 1048, 963, 882, 797, 688; HPLC: Chiralpak AS-H kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 4:1, flow 1.0 mL  $\text{dk}^{-1}$ ,  $t_R = 8.02$  dk (minor), 11.03 dk (major).

#### 4.3.8. Diethyl 1-hydroxy-1-(naphthyl)methylphosphonate (7h)

$R_f = 0.20$  hexane/acetone 2:1;  $[\alpha]_D^{25} -19.0$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) for 44% ee. Lit. <sup>(Nakanishi 2008)</sup>  $[\alpha]_D^{19} +11.5$  (c 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ) for 9% ee.  $^1\text{H NMR } \delta$  1.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.16 (dd, 10.8 and 5.2 Hz 1H), 3.98-4.06 (m, 4H), 5.86 (dd,  $J = 11.6$  and 4.4 Hz, 1H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.82-7.90 (m, 3H), 8.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{31}\text{P NMR } \delta$  21.52; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3217, 2978, 1392, 1199, 1024, 955, 770, 752, 634; HPLC: Chiralpak AS-H kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 4:1, flow 1.0 mL  $\text{dk}^{-1}$ ,  $t_R = 10.19$  dk (minor), 33.51 dk (major).

#### 4.3.9. Diethyl 1-hydroxy-2-(naphthyl)methylphosphonate (7i)

$R_f = 0.25$  hexane/acetone 2:1;  $[\alpha]_D^{25} -11.0$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) for 30 % ee. Lit. <sup>(Nakanishi 2008)</sup>  $[\alpha]_D^{22} +11.9$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) for 33% ee;  $^1\text{H NMR (CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.36 (b, 1H), 3.99-4.07 (m, 4H), 5.20 (dd,  $J = 10.8$  and 2.8 Hz 1H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.81-7.84 (m, 3H), 7.96 (s, 1H);  $^{31}\text{P NMR } \delta$  21.52; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3268, 2981, 1359, 1231, 1055, 1012, 946, 750, 641; HPLC: Chiralpak AS-H kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 4:1, flow 1.0 mL  $\text{dk}^{-1}$ ,  $t_R = 11.34$  dk. (minor), 15.35 dk (major).

#### 4.3.10. Diethyl 1-hydroxy(ferrocenyl)methylphosphonate (7j) <sup>(Boev 1977)</sup>



$R_f=0.42$ , hexane/Acetone 2:1, yellow oily product;  $[\alpha]_D^{25}+3.5$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) for 28% ee;  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.19 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.25 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 3.44 (br, 1H), 3.95 (m, 4H), 4.10 (s, Fc, 2H), 4.15 (s, Fc, 5H), 4.21 (s, Fc, 1H), 4.35 (s, Fc, 1H), 4.50 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.08 ( $\text{CH}_3$ ), 63.52 (CHOH), 63.72 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 65.34 (Fc, CH), 65.52 (Fc, CH), 65.71 (Fc, CH), 65.76 (Fc, CH), 66.35 (Fc, 5C), 83.42 (Fc, Cq)  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.04; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3288, 2981, 1221, 1002, 960, 809; HPLC: Chiralpak AS-H kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 4:1, flow 1.0 mL  $\text{dk}^{-1}$ ,  $t_R=24.0$  dk (major), 65.0 dk (minor).

#### 4.4. Aldehitlere alliltri-klorosilan katılması

Vakuma altında ısı tabancasıyla kurutulmuş Schlenk tüpüne **POAP-B** (13 mg, 0.03 mmol) ve DCM (0.6 mL) sırasıyla eklendi. Bu tepkime karışımına benzaldehit (30  $\mu\text{L}$ , 0.3 mmol), diizopropiletilamin (52  $\mu\text{L}$ , 0.3 mmol) ve alliltri-klorosilan (51  $\mu\text{L}$ , 0.36 mmol) sırayla eklenerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda doymuş  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) ile hidrolize edildi ve EtOAc (5 mL) ile 3 defa ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu ve düşük basınçta rotavapta uzaklaştırıldı. Son olarak ham ürün flaş kolon kromatografisiyle (10/1, hexane/ EtOAc) saflaştırıldı. Verim %55 (24 mg, 0,16 mmol), ee %60. HPLC: Chiralpak OD kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 150:1, flow 1 mL  $\text{dk}^{-1}$ ,  $t_R=21.77$  dk ( $R$ , minor), 28.54 dk ( $S$ , major).

##### 4.4.1. 1-phenylbut-3-en-1-ol (9a)<sup>(Jain 2010, Wang 2009)</sup>

$R_f = 0.12$  hexane/ethylacetate 10:1;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.37–7.13 (m, 6H), 5.83–5.66 (m, 1H), 5.16–5.03 (m, 2H), 4.68 (ddd,  $J = 7.7, 5.2, 2.6$  Hz, 1H), 2.56–2.35 (m, 2H), 1.95 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR: 41.40, 71.31, 116.11, 123.40, 125.068, 126.421, 132.098; HPLC: Chiralpak OD kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 150:1, flow 1 mL  $\text{dk}^{-1}$ ,  $t_R=21.77$  dk ( $R$ , minor), 28.54 dk ( $S$ , major).

##### 4.4.2. 1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol (9b)<sup>[Jain 2010, De Sio 2010]</sup>

$R_f = 0.12$  hexane/ethylacetate 10:1;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.21 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.91–5.63 (m, 1H), 5.27–5.12 (m, 2H), 4.87 (dd,  $J = 7.8, 4.7$  Hz, 1H), 2.69–2.52 (m, 1H), 2.44 (dt,  $J = 44.7, 19.1$  Hz, 1H), 2.24 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR: 43.77, 72.16, 96.13, 119.85, 123.75, 126.70, 133.02, 151.13; HPLC: Chiralpak AS-H kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 97:3, flow 0.7 mL  $\text{dk}^{-1}$ ,  $t_R=57.9$  dk ( $R$ , minor), 62.71 dk ( $S$ , major).

##### 4.4.3. 1-(3-nitrophenyl)but-3-en-1-ol (9c)<sup>(Wang 2009)</sup>

$R_f = 0.12$  hexane/ethylacetate 10:1;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.23 – 8.13 (m, 1H), 8.07 (ddd,  $J = 8.2, 2.2, 1.0$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 5.81–5.65 (m, 1H), 5.12 (ddd,  $J = 6.4, 4.4, 1.3$  Hz, 2H), 4.84–4.76 (m, 1H), 2.56–2.46 (m, 1H), 2.46–2.31 (m, 1H), 2.18 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$

NMR; 43.07, 71.05, 118.75, 119.87, 121.46, 128.46, 130.94, 132.15, 144.88; HPLC: Chiralpak OD kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 150:1, flow 1 mL dk<sup>-1</sup>, *t<sub>R</sub>* = 62.26 dk (*R*, minor), 69.41 dk (*S*, major).

#### 4.4.4. 1-(2-nitrophenyl)but-3-en-1-ol (9d)<sup>(De Sio 2010)</sup>

*R<sub>f</sub>* = 0.21 hexane/ethylacetate 10:1; <sup>1</sup>H NMR δ 7.86 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 5.89 – 5.76 (m, 1H), 5.24 (dd, *J* = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 5.17 – 5.08 (m, 2H), 2.64 (dddt, *J* = 14.0, 6.3, 3.6, 1.3 Hz, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 26.3, 17.3, 10.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR: 42.88, 68.47, 118.64, 124.42, 128.15, 133.33, 134.01, 139.26, 147.79; Chiralpak OD kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 99:1, flow 0.5 mL dk<sup>-1</sup>, *t<sub>R</sub>* = 50.19 dk (*R*, minor), 66.15 dk (*S*, major).

#### 4.4.5. 1-(naphthalen-1-yl)but-3-en-1-ol (9e)<sup>[Jain 2010, Wang 2009]</sup>

*R<sub>f</sub>* = 0.27 hexane/ethylacetate 10:1 ; <sup>1</sup>H NMR δ 8.19–7.09 (m, 7H), 6.27–5.72 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.45–5.04 (m, 2H), 2.76 (ddd, *J* = 30.4, 17.9, 11.9 Hz, 1H), 2.70–2.48 (m, 1H), 2.13 (t, *J* = 26.6 Hz, 1H), 1.57 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR: 42.71, 69.84, 118.47, 122.98, 125.09, 125.16, 127.97, 129.01, 134.33; HPLC: Chiralpak OD-H kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 95:5, flow 0.5 mL dk<sup>-1</sup>, *t<sub>R</sub>* = 33.0 dk (*R*, minor), 37.0 dk (*S*, major).

#### 4.4.6. 1-(naphthalen-2-yl)but-3-en-1-ol (9f)<sup>(Malkov 2003)</sup>

*R<sub>f</sub>* = 0.33 hexane/ethylacetate 10:1; <sup>1</sup>H NMR δ 7.73 (dd, *J* = 11.2, 6.4 Hz, 3H), 7.56–7.26 (m, 2H), 5.74 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.32–4.92 (m, 1H), 4.80 (dd, *J* = 7.1, 5.7 Hz, 1H), 2.71–2.34 (m, 2H), 2.36–2.09 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR: 24.47, 42.69, 72.45, 117.45, 122.97, 123.47, 124.76, 125.0, 126.9, 127.16, 131.80, 132.34, 133.19, 140.34; HPLC: Chiralpak OD-H kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 98:2, flow 0.5 mL dk<sup>-1</sup>, *t<sub>R</sub>* = 66.0 dk (*R*, minor), 70.0 dk (*S*, major).

#### 4.4.7. 1-(4-methoxy)but-3-en-1-ol (9g)<sup>[Jain 2010, Wang 2009]</sup>

*R<sub>f</sub>* = 0.18 hexane/ethylacetate 10:1; <sup>1</sup>H NMR δ 7.25 – 7.16 (m, 1H), 6.80 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.72 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.13 – 5.00 (m, 1H), 4.61 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 1.91 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR: 43.76, 55.14, 72.92, 95.96, 113.51, 118.40, 127.06, 134.68, 136.18. HPLC: Chiralpak OD kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 98:2, flow 1.0 mL dk<sup>-1</sup>, *t<sub>R</sub>* = 17.73.0 dk (*R*, minor), 21.87 dk (*S*, major).

#### 4.4.8. 1-(p-tolyl)but-3-en-1-ol (9h)<sup>(Wang 2009)</sup>

*R<sub>f</sub>* = 0.27 hexane/ethylacetate 10:1; <sup>1</sup>H NMR δ 7.17 (dd, *J* = 11.5, 4.7 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.73 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.14–5.03 (m, 2H), 4.63 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.49–

2.39 (m, 2H), 2.33–2.23 (m, 3H), 1.95 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H):  $^{13}\text{C}$  NMR; 21.17, 43.64, 73.20, 118.11, 125.71, 129.17, 134.53, 137.31, 140.78; HPLC: Chiralpak AD kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 97:2, flow 1 mL dk $^{-1}$ ,  $t_R = 12.72$  dk (*R*, minor), 14.17 dk (*S*, major).

#### 4.4.9. 1-(3-bromophenyl)but-3-en-1-ol (9i)<sup>(Yin 2003)</sup>

$R_f = 0.3$  hexane/ethylacetate 10:1  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.52 – 7.09 (m, 4H), 5.72 (dddd,  $J = 11.9, 9.6, 7.6, 6.6$  Hz, 1H), 5.17–5.04 (m, 2H), 4.64 (dd,  $J = 7.7, 4.9$  Hz, 1H), 2.52–2.28 (m, 2H), 1.98 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR : 43.8, 72.54, 96.13, 119.00, 122.70, 124.35, 128.95, 129.93, 130.56, 133.86, 146.12; HPLC: Chiralpak OD kolonu, UV detection at 254 nm, hareketli faz: hexane/2-propanol 150:1, flow 1 mL dk $^{-1}$ ,  $t_R = 21.87$  dk (*R*, minor), 27.62 dk (*S*, major).

### 4.5. Katalitik asimetrik aldol tepkimesi

Sikloheksanon (0.104 mL, 1.00 mmol) içerisinde kuru DCM (2.4 mL) içeren Schlenk tüpüne argon altında oda sıcaklığında eklendi. Arkasından tetraklorosilan (0.123 mL, 1.07 mmol) aynı sıcaklıkta damla damla eklendi. Yaklaşık 10 dk karıştıktan sonra tetrametiletilendiamin (0.170 mL, 1.13 mmol) eklendi. Tepkime, oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldıktan sonra **POAP-A** (0.1 mmol, 43.5 mg) 1.2 mL DCM içerisinde çözülerek tepkime ortamına damla damla eklendi. Tepkime karışımı yaklaşık 20 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra  $-78^\circ\text{C}$ 'ye getirildi. Bu sıcaklıkta benzaldehit (2.4 mL DCM içerisinde, 0.136 mL, 1.33 mmol) eklendi ve 21 saat karıştırılmaya bırakıldı. Bu sürenin sonunda tepkime tüpüne doymuş  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) ilave edilip 1 saat karıştırıldı. İki faz ayırt edildi. Su fazı EtOAc (3×20 mL) ile ekstrakt edildikten sonra organik faz %10'luk HCl çözeltisi (20 mL), doymuş  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) ve doymuş NaCl (20 mL) ile yıkandı. Birleştirilen organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu, süzüldü ve çözgen rotavap kullanılarak uzaklaştırıldı. Ham ürün flaş kolon kromatografisi ile silika jel kullanılarak saflaştırıldı (hex/EtOAc = 10:1). Aldol ürünü *anti:sin* karışık (82/28) olarak toplam %75 verimle (153.2 mg, 0.75 mmol) elde edildi.

#### 4.5.1. 2-Hydroxy(phenyl)methyl)cyclohexanone (11a)<sup>(Zheng 2007)</sup>

$R_f = 0.28$  (sin), 0.22 (anti) hexane/EtOAc 5:1;  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta$  (ppm) 7.21-7.38 (m, 5H), 5.39 (brs, 1H, sin), 4.78 (d,  $J = 9.03$  Hz, 1H, anti), 3.96 (brs, 1H, anti), 3.03 (brs, 1H, sin), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 1.48-1.70 (m, 4H), 1.21-1.35 (m, 1H), HPLC: Chiralcel OD-H (Hexane/*i*-PrOH = 98/2, 0.8 mL/dk), anti:  $t_R$  (major)= 33.38 dk ve  $t_R$  (minor)= 23.16 dk, sin:  $t_R$  (major)= 16.27 dk ve  $t_R$  (minor)= 18.89 dk.

#### 4.5.2. 2-Hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl)cyclohexanone (11b)<sup>(Zheng 2007)</sup>

$R_f = 0.52$  (sin), 0.41 (anti) hexane/EtOAc 5:1;  $^1\text{H-NMR } \delta$  (ppm) 7.21-7.27 (m, 2H), 6.85-6.91 (m, 2H), 5.32 (brs, 1H, sin) 4.74 (dd,  $J = 8.89, 2.43$  Hz, 1H), 3.93 (d,  $J = 2.59$  Hz, 1H, anti), 3.80 (s, 3H), 2.99 (d,  $J = 3.53$  Hz, 1H, sin), 2.53-2.65 (m, 1H), 2.44-2.52 (m, 1H), 2.30-2.41 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.47-1.73 (m, 3H), 1.22-1.33 (m, 1H). HPLC: Chiralcel AS-H (Hexane/ i-PrOH = 90/10, 0.5 mL/dk), anti:  $t_R$  (major)= 62.12 dk ve  $t_R$  (minor)= 52.75 dk, sin:  $t_R$  (major)= 48.81 dk and  $t_R$  (minor)= 45.10 dk .

#### 4.5.3. 2-Hydroxy(naphthalen-1-yl)methyl)cyclohexanone (11c)<sup>(Zheng 2007)</sup>

$R_f = 0.63$  (sin), 0.52 (anti) hexane/EtOAc 5:1;  $^1\text{H-NMR } \delta$  (ppm) 8.24-8.27 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 5.58 (dd,  $J = 8.78, 2.96$  Hz, 1H), 4.14 (d,  $J = 3.11$  Hz, 1H), 3.68 (brs, 1H, anti), 3.10 (d,  $J = 3.42$ , 1H, sin), 2.94-3.05 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.36-2.46 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.61-1.76 (m, 2H), 1.33-1.49 (m, 3H), HPLC: Chiralcel AD (Hexane/ i-PrOH = 90/10, 0.8 mL/dk), anti:  $t_R$  (major)= 22.50 dk ve  $t_R$  (minor) = 26.78 dk, sin:  $t_R$  (major)= 14.65 dk ve  $t_R$  (minor) = 19.37 dk.

#### 4.5.4. 2-Hydroxy(cinnamyl)methyl)cyclohexanone (11d)<sup>(Rossi 2011)</sup>

$R_f = 0.52$  (sin), 0.48 (anti) hexane/EtOAc 5:1;  $^1\text{H-NMR } \delta$  (ppm) 7.43-7.36 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.62 (dd,  $J = 15.92, 1.16$  Hz, 1H), 6.22 (dd,  $J = 12.22, 3.55$  Hz, 1H), 4.76 (brs, 1H), 3.67 (brs, 1H), 2.97 (brs, 1H), 2.59-2.30 (m, 3H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 3H). HPLC: Chiralcel AD (Hexane/ i-PrOH = 97/3, 0.5 mL/dk), anti:  $t_R$  (major)= 83.13 dk ve  $t_R$  (minor) = 72.34 dk, sin:  $t_R$  (major)= 66.08 dk ve  $t_R$  (minor) = 54.51 dk.

#### 4.5.5. 2-Hydroxy(4-methylphenyl)methyl)cyclohexanone (11e)<sup>(Chen 2005)</sup>

$R_f = 0.67$  (sin), 0.59 (anti) hexane/EtOAc 5:1;  $^1\text{H-NMR } \delta$  (ppm) 7.21-7.12 (m, 4H), 5.35 (m, 1H, sin), 4.73-4.75 (dd,  $J = 8.9, 2.74$  Hz, 1H, anti), 3.90 (d,  $J = 2.79$ , 1H), 2.95 (d,  $J = 3.30$  Hz, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.51-2.30 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.87-1.48 (m, 4H), 1.34-1.22 (m, 4H). HPLC: Chiralcel OD-H (Hexane/ i-PrOH = 97/3, 1.0 mL/dk), anti:  $t_R$  (major)= 17.91 dk ve  $t_R$  (minor) = 13.55 dk, sin:  $t_R$  (major)= 10.54 dk ve  $t_R$  (minor) = 9.89 dk.

#### 4.5.6. 2-Hydroxy(3-nitrophenyl)methyl)cyclohexanone (11f)<sup>(Guillena 2008)</sup>

$R_f = 0.33$  (sin), 0.26 (anti) hexane/EtOAc 5:1;  $^1\text{H-NMR } \delta$  1.37-1.45 (m, 1H), 1.52-1.78 (m, 4H), 1.78-1.90 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 1H), 2.33-2.43 (m, 1H), 2.46-2.69 (m, 1H), 3.20 (brs, 1H, sin), 4.12 (brs, 1H, anti), 4.90 (d,  $J = 8.53$  Hz, 1H, anti), 5.48 (brs, 1H, sin), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.67 (d,  $J = 7.62$  Hz, 1H), 8.15-8.21 (m, 2H). HPLC: Chiralcel AD (Hexane/ i-PrOH = 95/5, 0.7 mL/dk), anti:  $t_R$  (major)= 66.59 dk ve  $t_R$  (minor) = 51.73 dk, sin:  $t_R$  (major)= 45.81 dk ve  $t_R$  (minor) = 40.11 dk.

#### 4.5.7. 2-Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)cyclohexanone (11g) <sup>(Guillena 2008)</sup>

$R_f = 0.41$  (sin), 0.33 (anti) hexane/EtOAc 5:1;  $^1\text{H-NMR } \delta$  1.35-1.45 (m, 1H), 1.49-1.76 (m, 3H), 1.80-1.90(m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.32-2.44 (m, 1H), 2.46-2.53 (m, 1H), 2.55-2.66 (m, 1H), 3.17 (d,  $J=3.35$  Hz, 1H *sin*), 4.07 (d,  $J=3.28$  Hz, 1H *anti*), 4.90 (dd,  $J = 8.48, 3.05$  Hz, 1H *anti*), 5.49 (brs, 1H *sin*), 7.50 (t,  $J = 8.15$  Hz, 2H), 8.21 (dd,  $J = 8.89, 2.04$  Hz, 2H). HPLC analysis Chiralcel AD (Hexane/ i-PrOH = 90/10, 1.0 mL/dk), anti:  $t_R(\text{major})= 28.66$  dk ve  $t_R(\text{minor}) = 38.55$  dk, sin:  $t_R(\text{major})= 20.66$  dk ve  $t_R(\text{minor}) = 26.05$  dk.

#### 4.5.8. 2-Hydroxy(4-trifluoromethylphenyl)methyl)cyclohexanone (11h) <sup>(Zheng 2007)</sup>

$R_f = 0.59$  (sin), 0.52 (anti) hexane/EtOAc 5:1;  $^1\text{H-NMR } \delta$  (ppm) 7.61 (d,  $J = 8.23$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 5.44 (brs, 1H), 4.85 (dd,  $J = 8.71, 2.85$  Hz, 1H), 4.03 (d,  $J = 2.99$  Hz, 1H, anti), 3.11 (d,  $J = 3.30$  Hz, 1H, sin), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.44-2.53 (m, 1H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.49-1.75 (m, 3H), 1.24-1.40 (m, 1H). HPLC analysis Chiralcel AD (Hexane/ i-PrOH = 90/10, 0.5 mL/dk), anti:  $t_R(\text{major})= 22.55$  dk ve  $t_R(\text{minor}) = 28.88$  dk, sin:  $t_R(\text{major})= 17.22$  dk ve  $t_R(\text{minor}) = 14.72$  dk.

#### 4.6. Tosilimine dietilçinko katılması

Önceden vakum yapıp, gaz basılmış reaktöre  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (0.02 mmol, 7.0 mg) ve boncuk moleküler sieve (0.5 g) koyulup ısıtarak maddenin nemi alındı. Oda sıcaklığında, 3.5 mL toluen eklenerek madde çözüldü. Ardından, kiral ligand (0.026 mmol, 13.0 mg) 0.5 mL toluende çözülerek eklendi ve reaksiyon 1 saat karışmaya bırakıldı. Tosil imin (0.262 mmol, 68.0 mg) ve TMEDA (0.2 eşdeğer, 8.0  $\mu\text{L}$ ) sırasıyla eklenerek, reaksiyon  $-20^\circ\text{C}$  e soğutuldu.  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (0.47 mL, 1.1 M toluen içinde) 3 saat boyunca düzenli aralıklarla damla damla eklendi ve reaksiyon gece boyu karıştırıldı (21 saat). Belirtilen süre sonunda, reaksiyon doymuş  $\text{NH}_4\text{Cl}$  çözeltisi ile hidroliz edildi. Organik faz DCM ile ekstrakt edilip,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinde kurutuldu. Saflaştırma işlemi flaş kolon kromatografisi ile yapıldı (10:1, Pentan- Aseton). Saf ürün beyaz katı olarak %50 verimle (32 mg, 0.11 mmol) izole edildi.  $R_f = 0.40$ , 5:1 pentan-acetone; beyaz katı. HPLC Chiralcel OD (hexane/i-PrOH=10/1, 0.7 mL/dk,  $t_R$ : 15.1 dk (minor *S*) ve 21.3 dk (major *R*);  $^1\text{H NMR } \delta$  0.78 (3H, t,  $J = 7.47$  Hz), 1.75 (1H, dq,  $J = 15.79, 7.90$ ), 2.31 (3H, s), 4.18 (1H, q,  $J = 7.38$  Hz), 4.81 (1H, d,  $J = 7.45$  Hz), 6.99- 7.52 (9H, m);  $^{13}\text{C NMR } \delta$  10.4, 21.3, 26.7, 55.0, 126.0, 127.3, 128.0, 128.1, 128.3, 128.7, 128.8, 129.3, 137.6, 139.9, 141.5, 142.9. IR  $\text{cm}^{-1}$  : 3250, 1600, 1320, 1160. Spektroskopik veriler literatür ile tam bir uyum içerisinde. <sup>(Soeta 2003)</sup>

## Teşekkür

Bu projenin gerçekleşmesinde maddi desteklerinden dolayı TÜBİTAK Temel Bilimler Araştırma Grubuna ve altyapı desteklerinden dolayı ODTÜ BAP koordinatörlüğüne teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

- ALMANSA R., Guijarro D., Yus M. Enantioselective Addition of Dialkylzinc Reagents to *N*-(Diphenylphosphinoyl)Imines Catalyzed by *B*-Aminoalcohols with the Prolinol Skeleton. *Tetrahedron: Asymmetry*, 18, 2828-40, (2007).
- BOEV V. I., Ferrocenylhydroxymethyl-phosphonates, *Zhurnal Obshchei Khimii*, 47, 2527, (1977).
- CAMBRIDGE Crystallographic Data Centre, [www.ccdc.cam.ac.uk](http://www.ccdc.cam.ac.uk)
- CHEN J., Lu H., Li X., Cheng L., Wan J., Xiao W., Readily Tunable and Bifunctional *I*-Prolinamide Derivatives: Design and Application in the Direct Enantioselective Aldol Reactions, *Org. Lett.*, 7, 4543-45, (2005).
- CHEN W., Hui Y., Zhou X., Jiang J., Cai Y., Liu X., Lin L., Feng X., Chiral *N,N'*-dioxide-Yb(III) complexes catalyzed enantioselective hydrophosphonylation of aldehydes, *Tetrahedron Lett.*, 51, 4175-78, (2010).
- DENMARK S. E., Fu J., Coe D. M., Su X., Pratt N. E., Griedel B. D., Chiral Phosphoramidate-Catalyzed Enantioselective Addition of Allylic Trichlorosilanes to Aldehydes. Preparative and Mechanistic Studies with Monodentate Phosphorus-Based Amides, *J. Org. Chem.*, 71, 1513-22, (2006).
- DENMARK S., Stephen B. D., Su X., Wong K. Chemistry of Trichlorosilyl Enolates. 1. New Reagents for Catalytic, Asymmetric Aldol Additions, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 7404-05, (1996)
- DE SIO V., Massa A., Scettri A. Chiral Sulfoxides as Activators of Allyl Trichlorosilanes in the Stereoselective Allylation of Aldehydes, *Org. Biomol. Chem.*, 8, 3055-59, (2010).
- DESROSIERS J. -N., Cote A., Boezio A. A., Charette A. B. Preparation of Enantiomerically Enriched (1*S*)-1-Phenylpropan-1-Amine Hydrochloride by a Catalytic Addition of Diorganozinc Reagents To Imines, *Organic Synthesis*, 83, 5-11, (2006).
- DOĞAN Ö., Koyuncu H., Garner P., Bulut A., Youngs W. J., Panzner M., New Zinc(II)-Based Catalyst for Asymmetric Azomethine Ylide Cycloaddition Reactions, *Org. Lett.*, 8, 4687-90, (2006).
- DOĞAN Ö., Babiz H., Gözen A. G., Synthesis of 2-aziridinyl phosphonates by modified Gabriel-Cromwell reaction and their antibacterial activities, *Eur. J. of Med. Chem.*, 46, 2485-89, (2011).
- DONG X-Q., Teng H-L., Wang C-J., Highly Enantioselective Direct Michael Addition of Nitroalkanes to Nitroalkenes Catalyzed by Amine-Thiourea Bearing Multiple Hydrogen-Bonding Donors, *Org. Lett.*, 11, 1265-68, (2009).

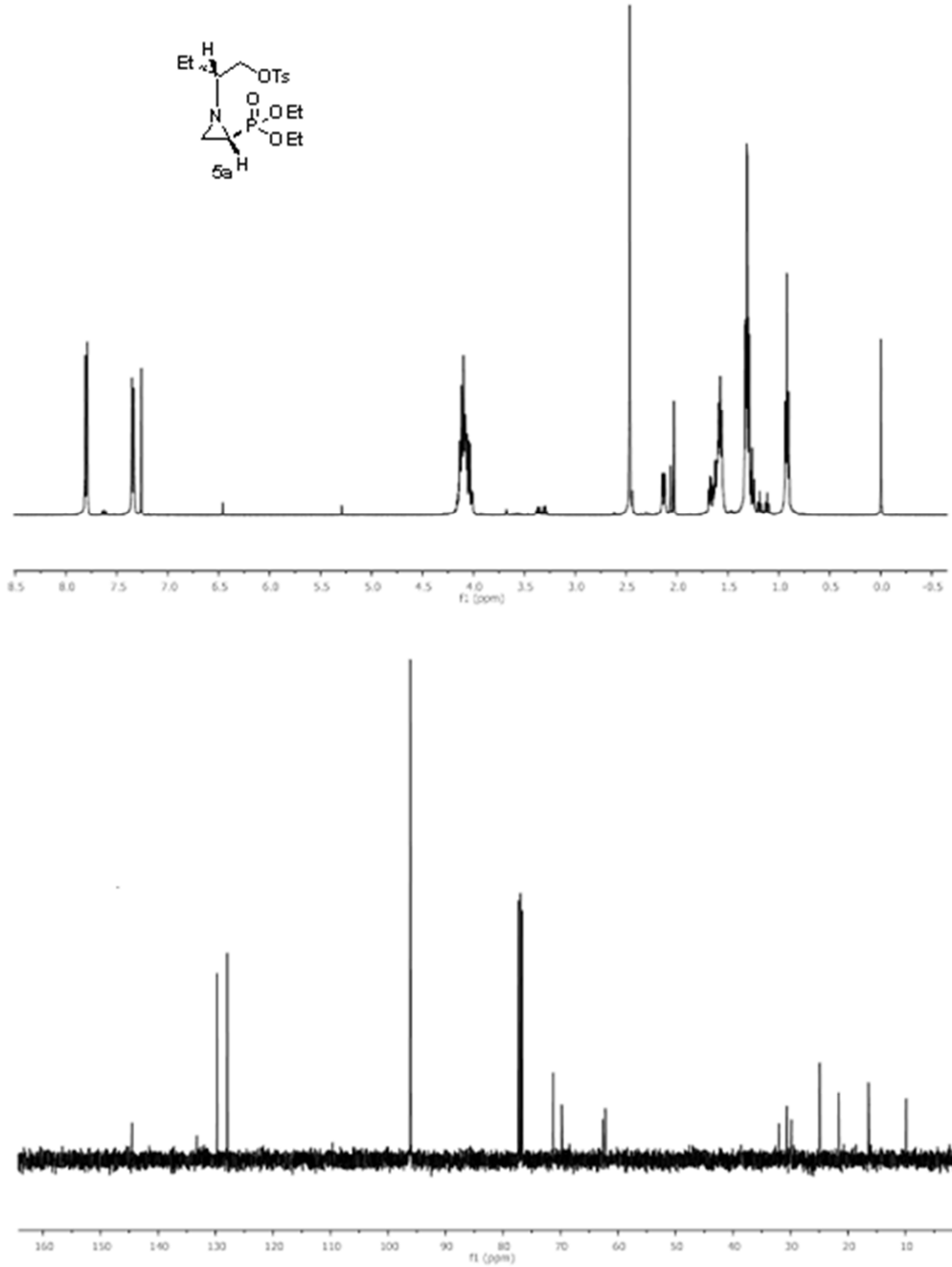
- ERÖKSÜZ S., Dogan O., Garner P. P., A new chiral phosphine oxide ligand for enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides, *Tetrahedron: Asymmetry*, 21, 2535-41, (2010).
- GLEDHILL A. C., Cosgrove N. E., Nixon T. D., Kilner C. A., Fisher J., Kee T. P., Asymmetric general base catalysis of the phospho-aldol reaction *via* dimeric aluminium hydroxides, *Dalton Trans.*, 39, 9472-75, (2010).
- GUILLENA G., Hita Mdel C., Nájera C., Vióquez SF., A Highly Efficient Solvent-Free Asymmetric Direct Aldol Reaction Organocatalyzed by Recoverable (S)-Binam-I-Prolinamides. ESI-MS Evidence of the Enamine-Iminium Formation, *J Org Chem.*, 15, 5933-43, (2008).
- JAIN P., Antilla J. C., Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Allylboration of Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 11884-6, (2010).
- KOTANI S., Shimoda Y., Sugiura M., Nakajima M., Novel Enantioselective Direct Aldol-Type Reaction Promoted by a Chiral Phosphine Oxide as an Organocatalyst, *Tetrahedron Lett.*, 50, 4602-05, (2009).
- LU S-F., Du D-M., Xu J., Zhang S-W., Asymmetric Michael Addition of Nitroalkanes to Nitroalkenes Catalyzed by C<sub>2</sub>-Symmetric Tridentate Bis(oxazoline) and Bis(thiazoline) Zinc Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 7418-19, (2006).
- MALKOV A.V., Bell M., Orsini M., Pernazza D., Massa A., Herrmann P., Meghani P., Kocovski P. New Lewis-Basic N-Oxides as Chiral Organocatalysts in Asymmetric Allylation of Aldehydes, *J. Org. Chem.*, 68, 9659-68, (2003).
- NAKAJIMA M., Kotani S., Ishizuka T., Hashimoto S., Chiral phosphine oxide BINAPO as a catalyst for enantioselective allylation of aldehydes with allyltrichlorosilanes, *Tetrahedron Letters*, 46, 157-9, (2005).
- NAKANISHI K., Kotani S., Sugiura M., Nakajima M., First asymmetric Abramov-type phosphorylation of aldehydes with trialkyl phosphites catalyzed by chiral Lewis bases, *Tetrahedron*, 64, 6415-19 (2008).
- OHMARU Y., Sato N., Mizutani M., Kotani S., Sugiura M., Nakajima M., Synthesis of aryl group-modified DIOP dioxides (Ar-DIOPs) and their application as modular Lewis base catalysts, *Org. Biomol. Chem.*, 10, 4562-70, (2012).
- PANDI Muthupandi P., Sekar G., Synthesis of an unusual dinuclear chiral iron complex and its application in asymmetric hydrophosphorylation of aldehydes, *Org. Biomol. Chem.*, 10, 5347-52, (2012).
- RABALAKOS C., Wulff W. D., Enantioselective Organocatalytic Direct Michael Addition of Nitroalkanes to Nitroalkenes Promoted by a Unique Bifunctional DMAP-Thiourea, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 13524-25, (2008).
- ROSSI S., Benaglia M., Genoni A., Benincori T., Celentano G., Biheteroaromatic Diphosphine Oxides-Catalyzed Stereoselective Direct Aldol Reactions, *Tetrahedron*, 67, 158-166, (2011).

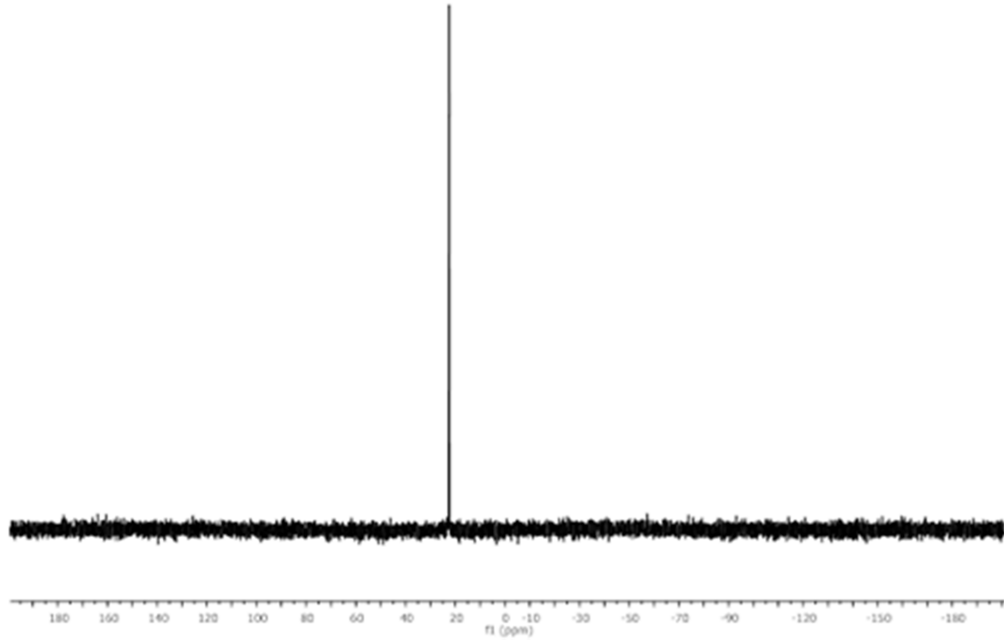
- SIMONINI V., Benaglia M., Benincorib T., Novel Chiral Biheteroaromatic Diphosphine Oxides for Lewis Base Activation of Lewis Acids in Enantioselective Allylation and Epoxide Opening, *Adv. Synth. Catal.*, 350, 561-4, (2008).
- SOETA T., Nagai K., Fujihara H., Kuriyama M., Tomioka K., Asymmetric Alkylation of *N*-Toluenesulfonylimines with Dialkylzinc Reagents Catalyzed by Copper–Chiral Amidophosphine, *J. Org. Chem.*, 68, 9723-27, (2003).
- SUYAMA K., Sakai Y., Matsumoto K., Saito B., Katsuki T., Highly Enantioselective Hydrophosponylation of Aldehydes: Base-Enhanced Aluminum–salalen Catalysis, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 49, 797-9, (2010).
- WANG J. Li H., Zu L., Jiang W., Wang W., Organocatalytic, Enantioselective Conjugate Additions of Nitroalkanes to Nitroolefins, *Adv. Synth. Catal.*, 348, 2047-50, (2006).
- WANG M. C., Xu C. L., Cheng F., Ding X., Chiral Ferrocenyl Amidophosphine Ligand for Highly Enantioselective Addition of Diethylzinc to *N*-Diphenylphosphinoylimines, *Tetrahedron*, 62, 12220-26, (2006).
- WANG P., Chen J., Cun L., Deng J., Zhu J., Liao J. Aryl tert-Butyl Sulfoxide-Promoted Highly Enantioselective Addition of Allyltrichlorosilane to Aldehydes, *Org. Biomol. Chem.*, 7, 3741-47, (2009).
- WU Q., Zhou J., Yao Z., Xu F., Shen Q., Lanthanide Amides  $[(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{N}]_3\text{Ln}(\mu\text{-Cl})\text{Li}(\text{THF})_3$  Catalyzed Hydrophosponylation of Aryl Aldehydes, *J. Org. Chem.*, 75, 7498-01, (2010).
- YANG X., Zhou X., Lin L., Chang L., Liu X., Feng X., Highly Enantioselective Direct Michael Addition of Nitroalkanes to Nitroolefins Catalyzed by  $\text{La}(\text{OTf})_3/\text{N},\text{N}'$ -Dioxide Complexes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 7079-81, (2008).
- YIN Y.Y., Zhao G., Qian Z.S., Yin W. X., 6,6'-Bisperfluoroalkylated BINOLs Promoted Asymmetric Allylation of Aldehydes, *J. Fluorine Chem.*, 120, 117-20, (2003).
- ZAITSEV K. V., Bermeshev M. V., Samsonov A. A., Oprunenko J. F., Churakov A. V, Howard J. A. L., Karlov S. S., Zaitseva G. S. Titanium Complexes Based on Chiral Enantiopure Dialkanolamines: Synthesis, Structures And Catalytic Activity, *New J. Chem.*, 32, 1415-31, (2008).
- ZHANG X.-M., Zhang H.-L., Lin W.-Q., Gong L.-Z., Mi A. -Q., Cui X., Jiang Y. -Z., Yu K. -B. Evaluation of Chiral Oxazolines for the Highly Enantioselective Diethylzinc Addition to *N*-(Diphenylphosphinoyl) Imines, *J. Org. Chem.*, 68, 4322-29, (2003).
- ZHENG B., Liu Q., Guo C., Wang X., He L., Highly Enantioselective Direct Aldol Reaction Catalyzed by Cinchona Derived Primary Amines, *Org. Biomol. Chem.*, 5, 2913-15, (2007).



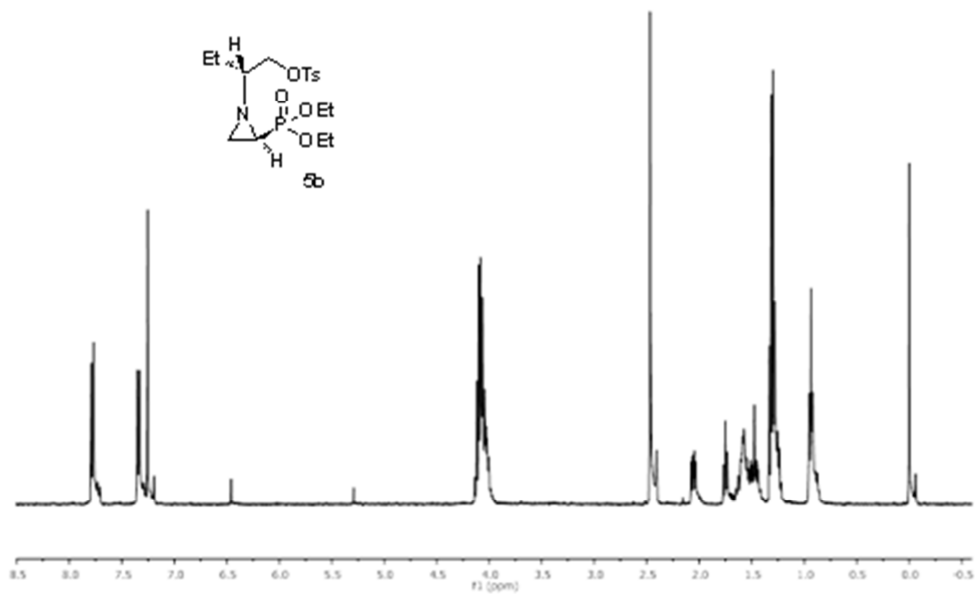
## EKLER

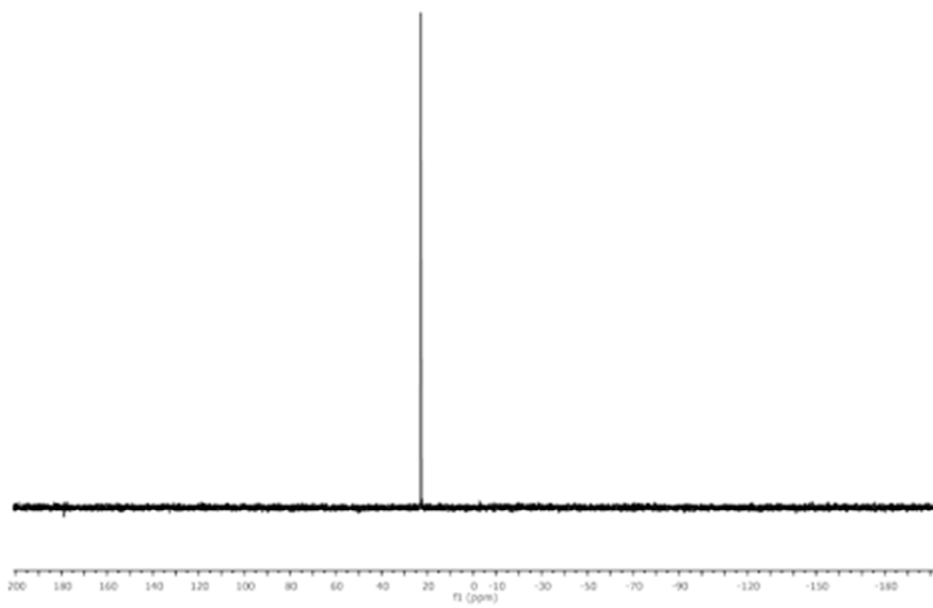
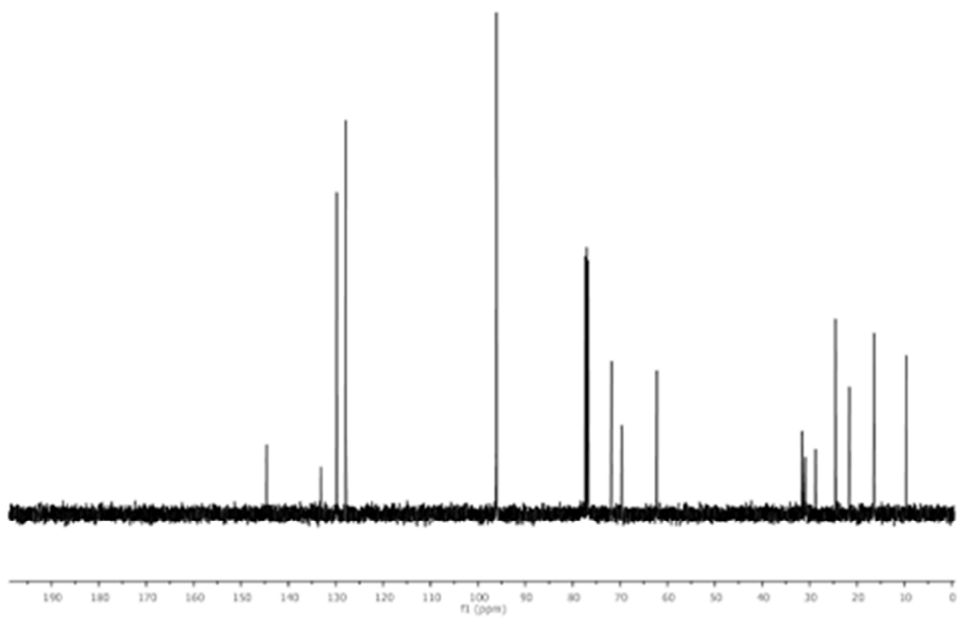
Tosilat **5a**'nın  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ve  $^{31}\text{P}$  NMR spectrumu (sırayla).



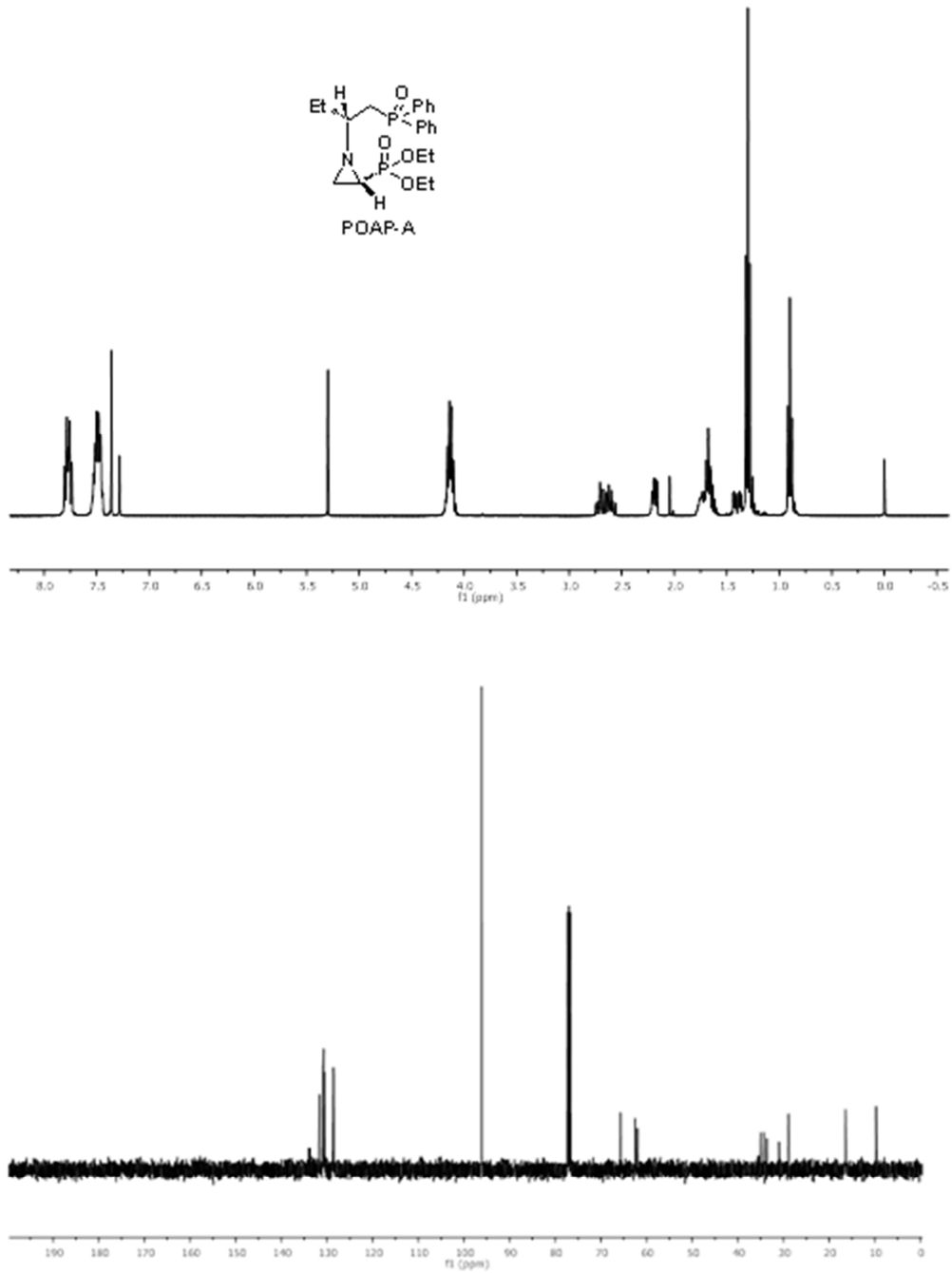


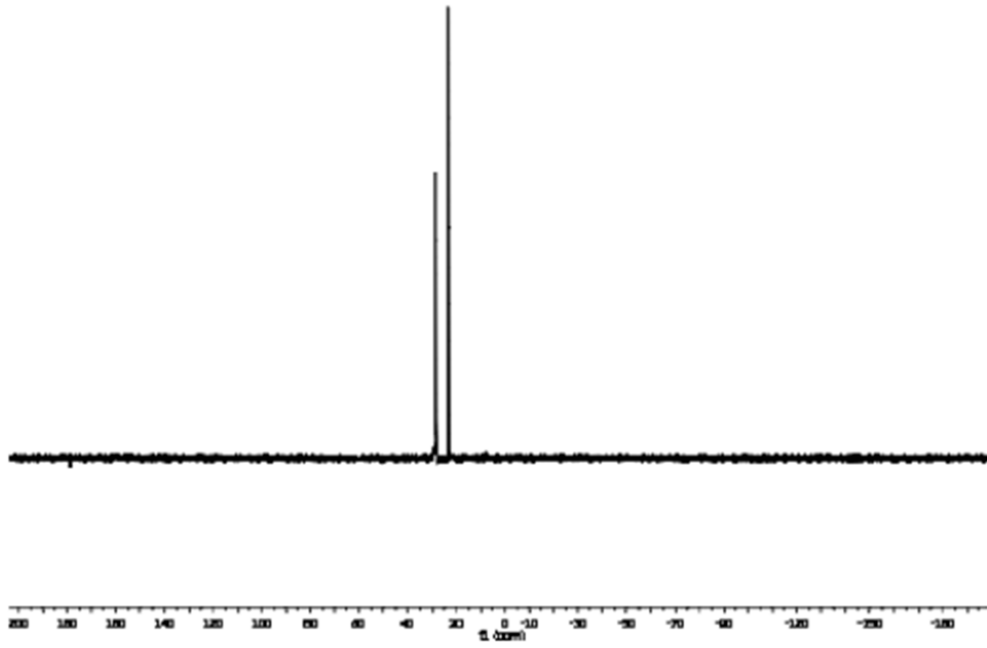
Tosilat **5b**'nin  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ve  $^{31}\text{P}$  NMR spectrumu (sırayla).





POAP-A'nın  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ve  $^{31}\text{P}$  NMR spectrumu (sırayla).





POAP-B'nin  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ve  $^{31}\text{P}$  NMR spectrumu (sırayla).

