



**Yeni Fosfonik Asit Türevi Organokatalizörlerin
Geliştirilmesi ve Organik Bileşiklerin Enantiseçici
Sentezinde Uygulamaları**

Program Kodu: 1001

Proje No: 114Z161

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. Özdemir DOĞAN

Araştırmacı:
Doç. Dr. Sıdıka Polat Çakır

Bursiyerler:
Dr. Satish Gaddam
Nurzhan Beksultanova
Merve Bulut

TEMMUZ 2017
ANKARA



ÖNSÖZ

Organokatalizörler kullanılarak organik bileşiklerin asimetrik sentezi yaklaşık son 20 yıldır Organik Kimyacıların yoğun olarak çalıştığı konulardan biridir. Organokatalizörler metal gerektirmeyen küçük organik bileşiklerdir. Sentezlerde metale gereksinim olmaması nedeniyle de daha çevreci bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Literatürde çok fazla sayıda organokatalizör geliştirilmiş ve bir kısmı bazı tür tepkimelerde oldukça başarılı sonuçlar vermiştir. Bunlara örnek olarak kiral tiyoüre türevleri ve fosforik asit türevleri verilebilir. Organokatalizörlerin belirli tepkimelerle sınırlı kalması nedeniyle yeni organokatalizörlerin sentezlenmesi ve uygulanması çalışmaları bir çok grup tarafından çalışılmaya devam edilmektedir.

TÜBİTAK destekli bu proje kapsamında yeni tür fosfonik asit türevi kiral organokatalizörlerin sentezi ve organik tepkimelerde katalizör olarak enantioseçiciliğe etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda önce kiral aziridinil fosfonat bileşikleri sentezlenmiş sonrasında bu bileşiklerin hidrolizi ile kiral fosfonik asit bileşikleri elde edilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen fosfonik asit türevlerinin katalitik etkileri iminlere organokatalitik indol katılması tepkimesi, iminlere organokatalitik *N*-metilpirol katılması tepkimesi, azometin ylidlerin 1,3-dipolar halkasal katılması tepkimesi ve indol bileşiğinin nitrostirene organokatalitik enantioseçici katılması tepkimesinde denenmiştir.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Önsöz	i
Özet	v
Abstract	v
1. Giriş	1
2. Literatür özeti	1
3. Bulgular ve tartışma	5
3.1. Aziridinil fosfonatların sentezi	5
3.2. Aziridinil fosfonik asitlerin sentezi	8
3.3. Aziridinil fosfonik asitlerin organokatalitik etkilerine yönelik çalışmalar	10
4. Sonuç	16
5. Gereç ve Yöntem (Deneysel Kısım)	16
5.1. Aziridinil fosfonatların sentezi için genel yöntem	16
5.1.1. Dietil (1-((<i>R</i>)-1-feniletil)aziridin-2-il)fosfonat (2a ve 2b)	17
5.1.2. Dietil (1-((<i>R</i>)-1-sikloheksiletil)aziridin-2-il)fosfonat (3a ve 3b)	17
5.1.3. Dietil (1-((<i>R</i>)-1-(naftalin-1-il)etil)aziridin-2-il)fosfonat (4a ve 4b)	17
5.1.4. Dietil (1-((<i>R</i>)-1-fenilbütil)aziridin-2-il)fosfonat (5a ve 5b)	18
5.1.5. Dietil (1-((<i>R</i>)-3,3-dimetilbütan-2-il)aziridin-2-il)fosfonat (6a ve 6b)	19
5.2. Aziridinil fosfonik asitlerin sentezi için genel yöntem	19
5.2.1. Etil hidrojen ((<i>R</i>)-1-((<i>R</i>)-1-feniletil)aziridin-2-il)fosfonat (7a)	20
5.2.2. Etil hidrojen ((<i>S</i>)-1-((<i>R</i>)-1-feniletil)aziridin-2-il)fosfonat (7b)	20
5.2.3. Etil hidrojen ((<i>R</i>)-1-((<i>R</i>)-1-sikloheksiletil)aziridin-2-il)fosfonat (8a)	21
5.2.4. Etil hidrojen ((<i>S</i>)-1-((<i>R</i>)-1-sikloheksiletil)aziridin-2-il)fosfonat (8b)	21
5.2.5. Etil hidrojen ((<i>R</i>)-1-((<i>R</i>)-1-(naftalin-1-il)etil)aziridin-2-il)fosfonat (9a)	21
5.2.6. Etil hidrojen ((<i>S</i>)-1-((<i>R</i>)-1-(naftalin-1-il)etil)aziridin-2-il)fosfonat (9b)	21
6. Kaynaklar	22

TABLULAR

Tablo 1. Sentezlenen aziridinil fosfonat türevleri	7
Table 2. Kiral aziridinil fosfonatların biyolojik aktivite sonuçları	8
Tablo 3. Sentezlenen fosfonik asit türevleri	9
Tablo 4. <i>N</i> -Benzilidenbenzamid yapısına organokatalitik, enantioseçici indol katılması	11
Tablo 5. İmin yapısına organokatalitik <i>N</i> -metilpirol katılması	12
Tablo 6. Azometin ylidlerin 1,3-dipolar halkasal katılma tepkimesiyle pirolidin sentezi	13
Tablo 7. Nitrostirene organokatalitik enantioseçici indol katılması	14

ŞEMALAR ve FİGÜRLER

Şema 1. Pirel ve pirol türevi bileşiklerin organokatalizör olarak kullanıldığı örnekler	2
Şema 2. Üre ve tiyo üre-türevi bileşiklerin organokatalizör olarak kullanıldığı örnekler	3
Şema 3. Aza-Friedel-Craft tepkimesi	4
Şema 4. Pirollerin <i>N</i> -açil iminlerle enantioseçici Friedel-Craft tepkimesi	4
Şema 5. Nitroolefinlere enantioseçici indol katılması	4
Şema 6. Fosforik asit organokatalizörleriyle pirolidinlerin enantioseçici sentezi	5
Şema 7. Kiral aziridinil fosfonat bileşiklerinin sentez basamakları	6
Şema 8. Aziridinil fosfonatların fosfonik asitlere dönüştürülmesi	8
Şema 9. <i>N</i> -Benzilidenbenzamid yapısına organokatalitik indol katılması	10
Şema 10. <i>N</i> -Benzilidenbenzamid yapısına organokatalitik <i>N</i> -metilpirol katılması	12
Şema 11. Azometin ylidlerin 1,3-dipolar halkasal katılması tepkimesi	13
Şema 12. İndol bileşiğinin nitrostirene organokatalitik enantioseçici katılması	14
Şema 13. Aziridin 2b 'nin halka açılma tepkimesi ve oluşan ürün 10 'un X-ray yapısı	15
Figür 1. Organokatalizör olarak kullanılacak fosfonik asit türevlerinin genel yapısı	5
Figür 2. Aziridinil fosfonat 2b ve fosfonik asit 7b 'nin ¹ H NMR spektrumları	10
Figür 3. Bileşik 2a 'nin ¹ H NMR spektrumu	24
Figür 4. Bileşik 2b 'nin ¹ H NMR spektrumu	24
Figür 5. Bileşik 3a 'nin ¹ H NMR spektrumu	25
Figür 6. Bileşik 3a 'nin ¹³ C NMR spektrumu	25
Figür 7. Bileşik 3b 'nin ¹ H NMR spektrumu	26
Figür 8. Bileşik 3b 'nin ¹³ C NMR spektrumu	26
Figür 9. Bileşik 4a 'nin ¹ H NMR spektrumu	27
Figür 10. Bileşik 4a 'nin ¹³ C NMR spektrumu	27
Figür 11. Bileşik 4b 'nin ¹ H NMR spektrumu	28
Figür 12. Bileşik 4b 'nin ¹³ C NMR spektrumu	28

Figür 13. Bileşik 5a 'nin ^1H NMR spektrumu	29
Figür 14. Bileşik 5a 'nin ^{13}C NMR spektrumu	29
Figür 15. Bileşik 5b 'nin ^1H NMR spektrumu	30
Figür 16. Bileşik 5b 'nin ^{13}C NMR spektrumu	30
Figür 17. Bileşik 6a 'nin ^1H NMR spektrumu	31
Figür 18. Bileşik 6a 'nin ^{13}C NMR spektrumu	31
Figür 19. Bileşik 6b 'nin ^1H NMR spektrumu	32
Figür 20. Bileşik 6b 'nin ^{13}C NMR spektrumu	32
Figür 25. Bileşik 7a 'nin ^1H NMR spektrumu	33
Figür 26. Bileşik 7a 'nin ^{13}C NMR spektrumu	33
Figür 22. Bileşik 7b 'nin ^1H NMR spektrumu	34
Figür 23. Bileşik 7b 'nin ^{13}C NMR spektrumu	34
Figür 24. Bileşik 8b 'nin ^1H NMR spektrumu	35
Figür 25. Bileşik 8b 'nin ^{13}C NMR spektrumu	35
Figür 26. Bileşik 9a 'nin ^1H NMR spektrumu	36
Figür 27. Bileşik 9a 'nin ^{13}C NMR spektrumu	36
Figür 28. Bileşik 9b 'nin ^1H NMR spektrumu	37
Figür 29. Bileşik 9b 'nin ^{13}C NMR spektrumu	37

ÖZET

Yeni tür fosfonik asit türevi organokatalizörler literatürde ilk kez bu proje kapsamında sentezlenmiş ve farklı tür organik tepkimelerde organokatalizör olarak etkileri araştırılmıştır. Bu bileşiklerin sentezi vinil fosfonatın önce bromlanması sonra kiral amin ile uyarlanmış Gabriel-Cromwell tepkimesi kullanılarak sentezlenmiştir. Diastereomer karışımı olarak elde edilen aziridinil fosfonatlar kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırılarak ayrıştırılmıştır. Literatürde bu tür bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkileri olduğu bilindiği için önce bu etkileri araştırılmış ve iki bileşiğin kayda değer aktivite gösterdiği bulunmuştur. Sonrasında aziridinil fosfonatlar bazik ortamda hidroliz edilip asit-reçinesi ile protonlanarak yine literatürde yeni olan fosfonik asitler sentezlenmiştir. Sentezlenen fosfonik asitlerin organokatalizör olarak etkileri farklı tür organik tepkimelerde denenmiştir. Bu denemelerde fosfonik asitlerin tepkimeleri hızlandırdığı ancak enantioseçiciliğe çok az etki gösterdiği bulunmuştur.

ABSTRACT

New types of phosphonic acids were synthesized for the first time in this project and their organocatalytic effect on different organic reactions were investigated. For the synthesis of phosphonic acids vinyl phosphonate was brominated first then reacted with chiral amines. This reaction is known as modified Gabriel-Cromwell reaction. From this reaction aziridinyl phosphonates were obtained as a mixture of diastereomers which were purified and separated by flash column chromatography. Antibacterial and antifungal effects of aziridinyl phosphonates are known in the literature therefore antibacterial and antifungal effect of these compounds were also investigated first. Two of the aziridinyl phosphonates showed considerable effects. The synthesis of aziridinyl phosphonic acids were achieved by the hydrolysis of aziridinyl phosphonates under basic conditions then by protonation with a resin in acidic form. Synthesized phosphonic acids were tested as organocatalysts for different organic reactions. Although the phosphonic acids increased the rate of the reactions, they showed very low effect on the enantioselectivity.

1. Giriş

Asimetrik sentez Organik Kimya'nın güncel ve yoğun çalışılan alanlarından biridir. Çünkü doğada bir çok bileşik (amino asitler, şekerler, steroidler, alkaloidler gibi) kiral yapıya sahiptir. Ayrıca bazı ilaçların aktif maddeleride kiral bileşiklerdir. O nedenle asimetrik sentez Organik Kimyacılar için oldukça önemlidir. Asimetrik sentez farklı yöntemlerle (kiral sübstratlar, enzimler, kiral yönlendiriciler, metal katalizörler, organokatalizörler gibi) yapılmakla birlikte son yıllarda en yoğun çalışılan yöntem organokatalizörler kullanılarak yapılan asimetrik sentezdir. Küçük kiral organik bileşikler olan organokatalizörlerin farklı fonksiyonel gruplar içeren türevleri sentezlenip uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla çok farklı türde organokatalizör sentezlenmiş ve bir kısmı organik bileşiklerin yüksek enantioseçicilikle elde edilmesinde oldukça başarılı olmuştur. Ancak henüz genel kullanımı olan, farklı tepkimelere başarıyla uygulanabilmiş organokatalizörler sentezlenememiştir. Bu nedenle araştırmacılar yeni ve uygulama alanı geniş organokatalizörler sentezlemek için çalışmalarını sürdürmektedir. Yaygın olarak kullanılan organokatalizör türlerinden biri fosforik asit türevi organokatalizörlerdir. Ancak bu yapılar binaftol türevi ana iskelet yapısıyla sınırlı kalmıştır. Grubumuz asimetrik sentez alanındaki çalışmalarına devam ederek TÜBİTAK destekli bu projede, aziridin yapısına sahip yeni kiral fosforik asit bileşiklerini sentezleyerek potansiyel organokatalizör etkilerini araştırmıştır.

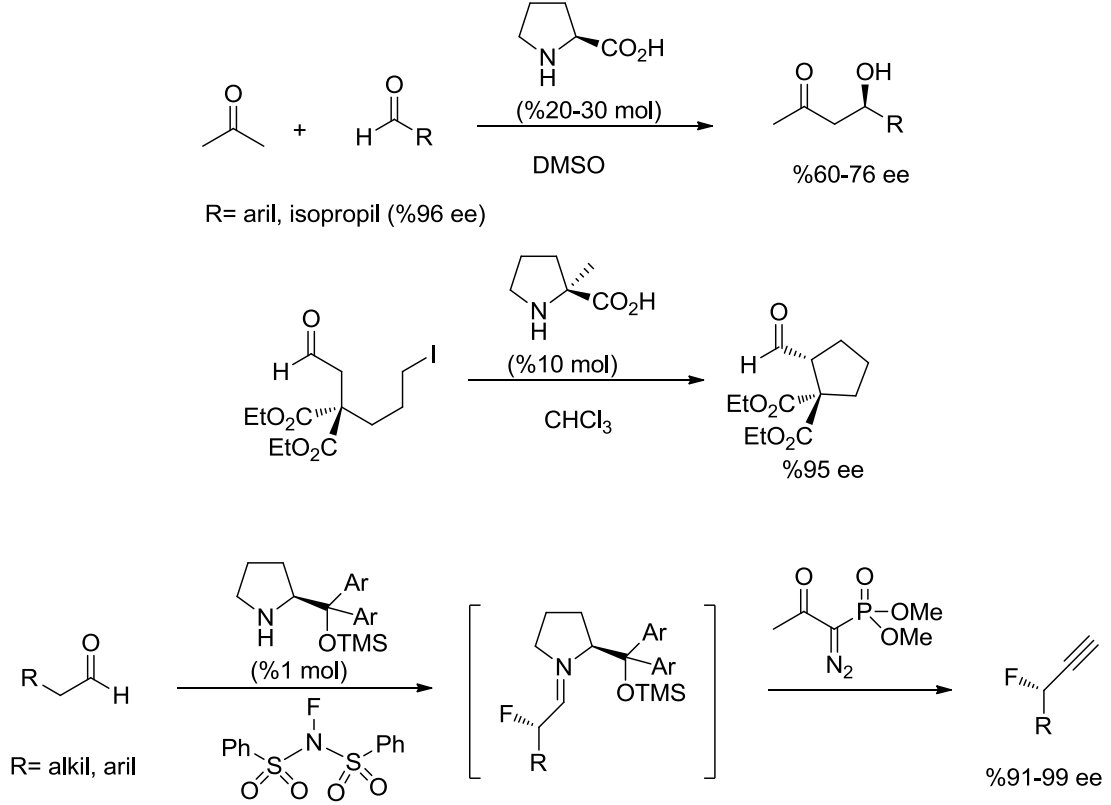
2. Literatür özeti

Organokatalizörler kullanılarak asimetrik sentez yapılması çalışmaları 2000'li yılların başlarında dikkat çekmeye başlamış ve günümüze kadar hızlı bir şekilde artarak devam etmiştir. Organokatalizörlerin çok farklı türleri çalışılmış olmakla birlikte pirol yapıları, tiyoüre türevleri ve fosforik asit türevleri daha iyi enantioseçicilikler sağladıkları için ön plana çıkmıştır. Bazı tepkimelerde yüksek enantioseçicilikler elde edilmiş olmakla birlikte genel anlamda uygulaması olan organokatalizörler henüz sentezlenememiştir. Küçük kiral organik bileşikler olan organokatalizörlerin diğer asimetrik sentez yöntemlerine göre avantajları şu şekilde sıralanabilir:

- metal içermedikleri için daha çevrecidir
- nem ve havadan çok etkilenmedikleri için uygulamaları kolaydır
- bazıları doğal olarak mevcuttur
- sentetik türevleri genelde uzun sentez basamakları içermez

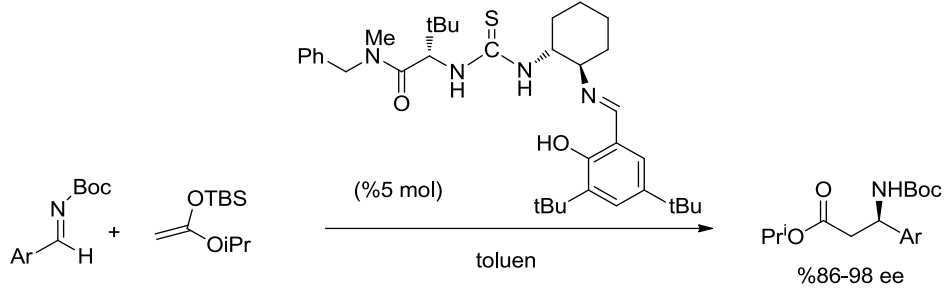
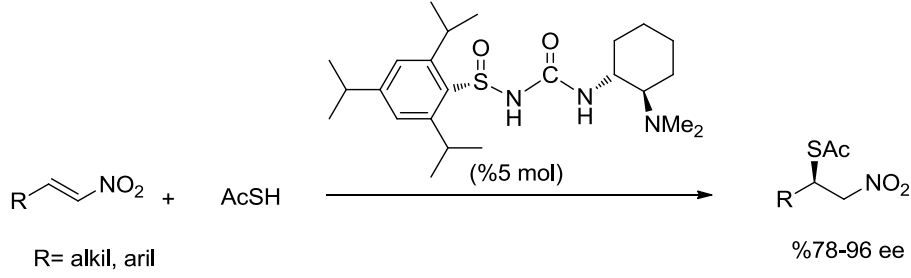
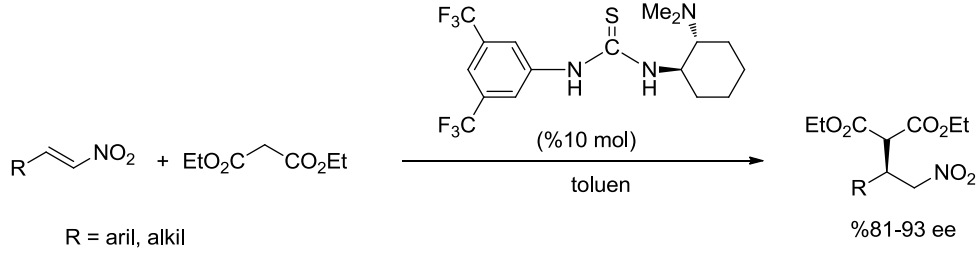
Organokatalizörleri işlevlerine göre Lewis asidi, Lewis bazı, Bronsted asidi ve Bronsted bazı olmak üzere dört ana başlık altında sınıflandırmak mümkündür. Organokatalizörler hangi tür tepkimede yer alırlarsa alsınlar görevleri sübstrat(lar)ın HOMO ya da LUMO'larını aktive etmektedir.¹

Literatürde kiral pirol yapısının organokatalizör olarak uygulamalarına bir kaç örnek Şema 1'de verilmiştir. Bu bileşikler aldehit ve ketonlarla enamin bileşikleri oluşturup enantioseçici aldol türü tepkimelerde ve alfa konumuna elektrofiller bağlanması tepkimelerinde kullanılmıştır.^{2,3,4}



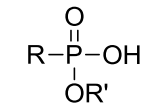
Şema 1. Pirol ve pirol türevi bileşiklerin organokatalizör olarak kullanıldığı örnekler

Bir başka yaygın kullanılan organokatalizör türünde kiral üre ve tiyoüre türevleridir. Bu bileşikler hidrojen bağı yaparak sübstratları aktive ederler. Literatürde bu tür organokatalizörlere verilecek örnek oldukça fazladır. Bunlardan sadece bir kaç tanesi Şema 2'de verilmiştir.^{5,6,7}

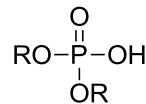


Şema 2. Üre ve tiyo üre-türevi bileşiklerin organokatalizör olarak kullanıldığı örnekler

Bir başka önemli organokatalizör türü de kiral fosforik asit türevleridir. Bu bileşiklerin organokatalizör olarak kullanıldığı oldukça fazla sayıda tepkime rapor edilmiştir. Bu projenin konusunda kiral fosfonik asit türevlerinin organokatalizör olarak kullanılması olduğu için bu bileşiklerle yapılan çalışmalara biraz daha geniş yer verilecektir. Fosfonik asit yapıları fosforik asit yapılarına çok benzemekle birlikte aradaki fark aşağıda verilen yapılardan görüleceği gibi, fosfonik asit yapısındaki gruplardan biri aril ya da alkil grubudur.

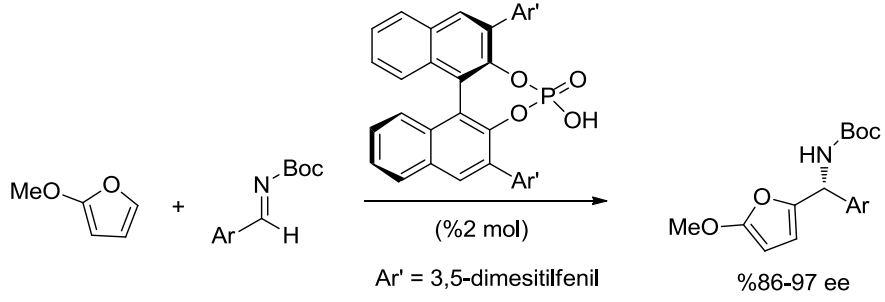


fosfonik asit



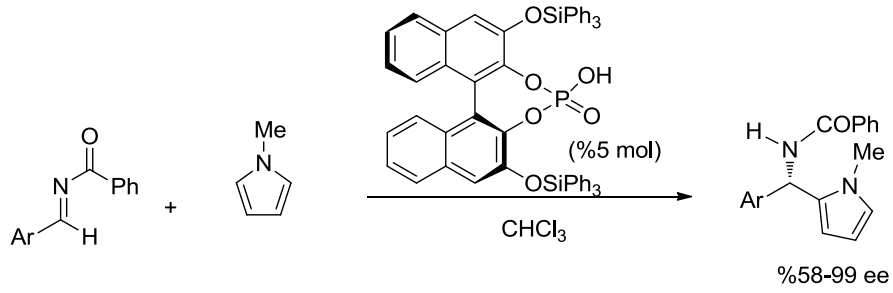
fosforik asit

Kiral fosforik asitlerin Lewis asit katalizörü olarak kullanıldığı çalışmalardan biri enantioseçici Aza-Friedel-Craft tepkimesidir (Şema 3).⁸



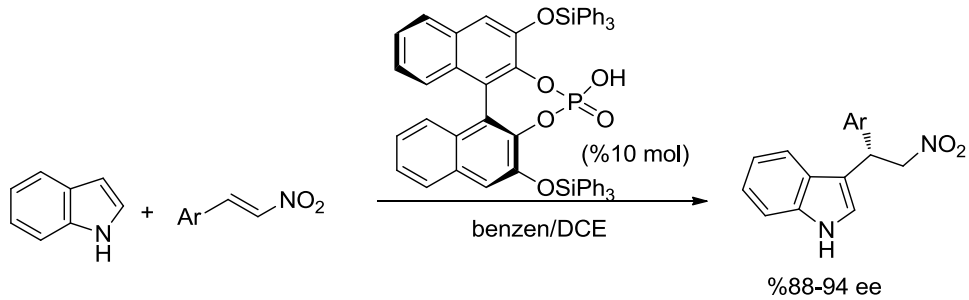
Şema 3. Aza-Friedel-Craft tepkimesi

Bir başka çalışma pirolerin *N*-açil iminlere enantioseçici katılması tepkimesidir (Şema 4).⁹



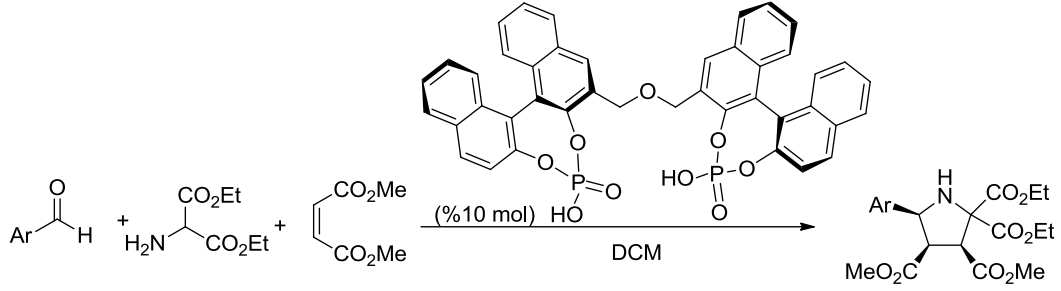
Şema 4. Pirolerin *N*-açil iminlerle enantioseçici Friedel-Craft tepkimesi

Diğer bir çalışma nitroolefinlere enantioseçici indol katılmasıdır (Şema 5).¹⁰



Şema 5. Nitroolefinlere enantioseçici indol katılması

Kiral fosforik asit organokatalizörleriyle azometin ylidlerin 1,3-dipolar halkasal katılmasıyla pirolidinlerin sentezine örnek Gong ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Şema 6).¹¹

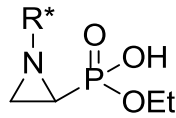


Şema 6. Fosforik asit organokatalizörleriyle piperidinlerin enantioseçici sentezi

Bunlar dışında daha pek çok tepkime kiral fosforik asit türevlerinin organokatalizör olarak kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bunlardan bazıları: İminlere alkol katılmasıyla kiral N,O-aminallerin sentezi,¹² asimetrik transfer hidrojenasyonla iminlerin indirgenmesi,¹³ Fischer indol sentezi yöntemiyle indolinlerin organokatalitik enantioseçici sentezi,¹⁴ florinasyon etkisiyle enantioseçici organokatalitik Wagner–Meerwein düzenlenmesi,¹⁵ Aza-Diels–Alder tepkimesiyle organokatalitik enantioseçici tetrahidropirin türevlerinin sentezi,¹⁶ diazoasetamidlerin iminlere katılmasıyla enantioseçici organokatalitik aziridinasyon tepkimesi,¹⁷ enantioseçici organokatalitik Aza-Darzen tepkimesiyle kiral aziridin sentezi,¹⁸ halkasal ketimlere pirollerin enantioseçici katılması,¹⁹ 2-piridil ketonların reduktif aminasyonu,²⁰ ve ketimlere tiyol eklenmesi.²¹

3. Bulgular ve tartışma

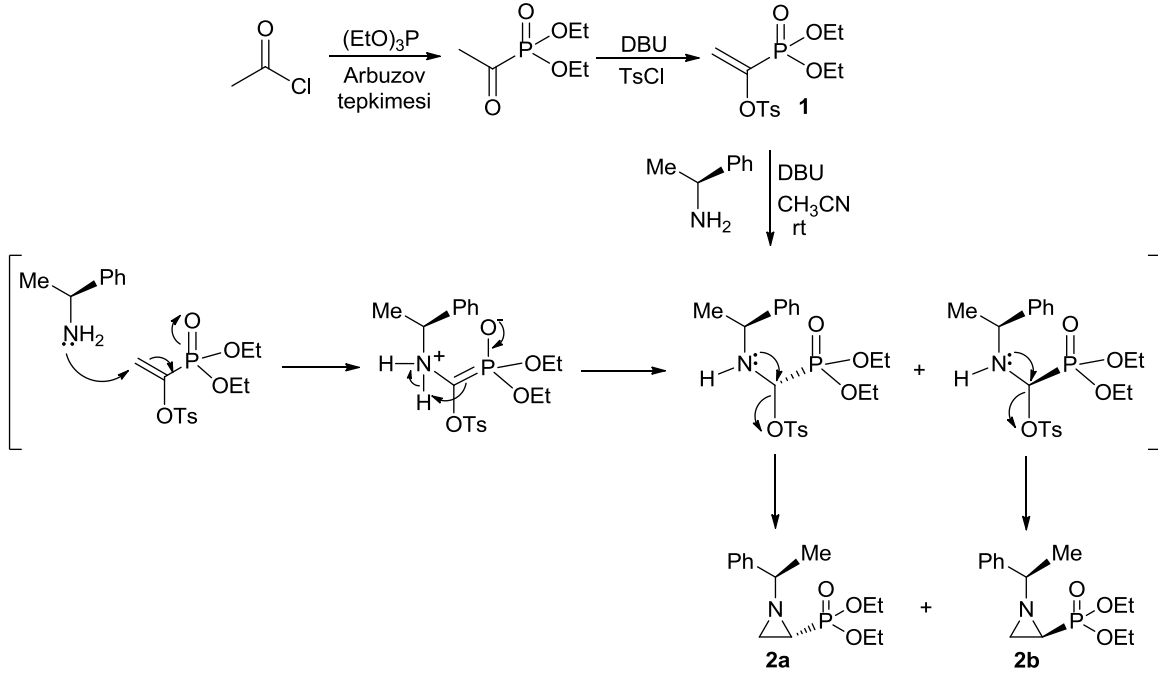
Bu projede, genel yapısı Figür 1’de gösterilen yeni kiral fosfonik asit türevi organokatalizörlerin sentezlenmesi ve farklı tepkimelerde kiral katalizör olarak kullanılıp, organik bileşiklerin enantioseçici olarak elde edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda projenin ilk aşamasında fosfonik asit organokatalizörlerinin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir.



Figür 1. Organokatalizör olarak kullanılacak fosfonik asit türevlerinin genel yapısı

3.1. Aziridinil fosfonatların sentezi

Öncelikle organokatalizörlerin ön bileşikleri olan kiral aziridinil fosfonat bileşikleri sentezlenmiştir. Bu sentezler için daha önce grubumuzca rapor edilmiş, Şema 7’de gösterilen basamaklar izlenerek aziridinil fosfonat bileşikleri sentezlenmiştir.²²

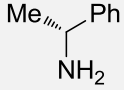
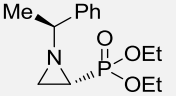
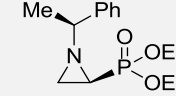
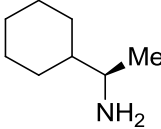
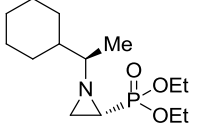
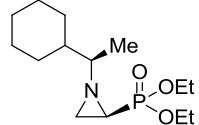
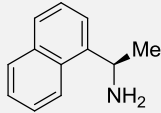
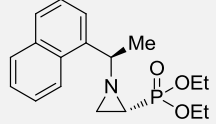
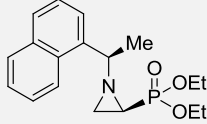
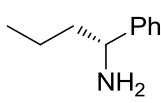
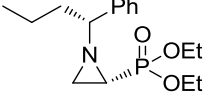
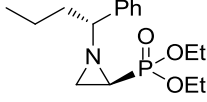
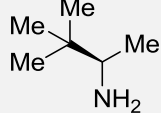
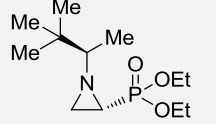
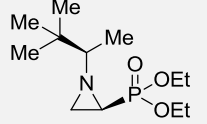


Şema 7. Kiral aziridinil fosfonat bileşiklerinin sentez basamakları

Şema 7'den görüleceği gibi Arbuzov tepkimesiyle asetil klorür ve trietilfosfitten çok kolay şekilde başlangıç maddesi olan dietil asetil fosfonat elde edilmiştir. Bu bileşiğin DBU ve TsCl ile tepkimesi α -tosil vinil fosfonat bileşiği **1**'i oluşturmuştur. Sonrasında tosilli bileşik **1** DBU varlığında kirale amin ile tepkimeye girerek diastereomer karışımı olan aziridinil fosfonat bileşikleri **2a** ve **2b**'yi üretmiştir. Diastereomer karışımı silika jel kolon kromatografisiyle ayrıştırılarak **2a** ve **2b** bileşikleri saf olarak ayrı ayrı izole edilmiştir.

Kiral aziridinil fosfonatlardan bir seri sentezlemek için Şema 7'de gösterilen tepkime farklı kirale aminler kullanılarak tekrarlanmış ve sonuçta 10 adet kirale aziridinil fosfonat bileşiği sentezlenip karakterize edilmiştir. Sentezlenen bileşikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Sentezlenen aziridinil fosfonat türevleri

Sıra	Kiral amin	Aziridinil fosfonat ^a
1		 2a %49 +  2b %33
2		 3a %30 +  3b %35
3		 4a %31 +  4b %36
4		 5a %29 +  5b %33
5		 6a %20 +  6b %35

^aİzole verim.

Tablo 1’de görüldüğü gibi farklı kiral aminler kullanılarak istenilen aziridinil fosfonatlar %40 ile %82 arasında değişen toplam verimlerle sentezlenmiştir. Daha önceki çalışmalarımızda çoğunluğu rasemik olan aziridinil fosfonat bileşikleri sentezlenerek antibakteriyel etkilerine bakılmış ve bazı türevlerin referans olarak kullanılan antibiyotik aktif maddesine göre daha etkin olduğu rapor edilmişti.²² Bu sonuçlardan esinlenerek bu proje kapsamında sentezlemiş olduğumuz kiral aziridinil fosfonat bileşiklerinin antibakteriyel ve antifungal etkileri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi ile yapılan ortak çalışmayla ölçülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları Tablo 2’de özetlenmiştir.

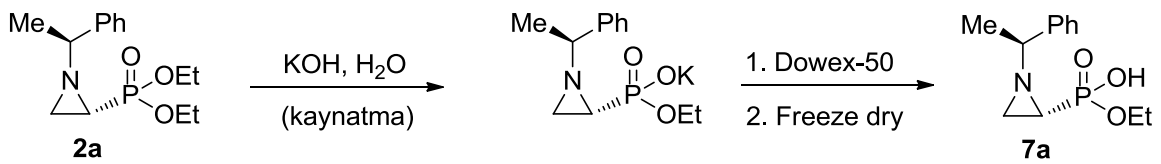
Table 2. Kiral aziridinil fosfonatların biyolojik aktivite sonuçları

Bileşikler	MİK değerleri (µg/ml)				
	<i>S.aureus</i> ATCC 25923	<i>E.coli</i> ATCC 25922	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	<i>C.albicans</i> ATCC 10231
2a	≥100	100	100	100	100
2b	≥100	100	100	100	100
3a	≥100	100	100	100	100
3b	≥100	100	≥100	100	12.5
4a	≥100	100	≥100	100	100
4b	≥100	100	≥100	100	100
6a	≥100	100	≥100	100	100
6b	≥100	100	≥100	100	100
Sultamicillin	0.78	-	-	0.78	-
Ampicillin	1.56	-	-	50	-
Fluconazole	-	-	-	-	0.78
Ciprofloxacin	0.19	0.09	-	0.09	-

Tablo 2'den görüleceği gibi sentezlenen aziridinil fosfonat ve fosfonik asit bileşiklerinin mikroorganizmalara karşı minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerleri ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar bilinen antibiyotiklerden *sultamicillin*, *ampicillin*, *fluconazole* ve *ciprofloxacin* ile karşılaştırılmıştır. Genelde biyolojik aktivite sonuçları düşük olmakla birlikte **3b** *C.albicans*'a karşı (12.5 µg/ml) kayda değer aktivite göstermiştir. Bu çalışmaların sonuçları yakın zamanda yayımlanmıştır.²³

3.2. Aziridinil fosfonik asitlerin sentezi

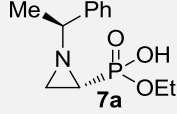
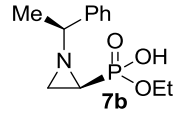
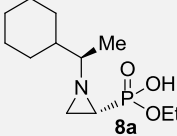
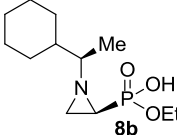
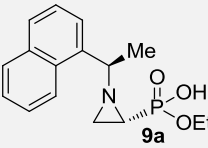
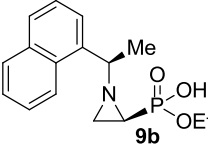
Aziridinil fosfonatların sentezinden sonra bu projenin asıl amacı olan fosfonik asit bileşiklerinin sentezlenmesi ve bu yapıların organokatalizör olarak potansiyellerinin test edilmesi çalışmalarına başlanmıştır. Aziridinil fosfonatların fosfonik asitlere dönüştürülmesi için Şema 8'da gösterilen sentez basamakları izlenmiştir.



Şema 8. Aziridinil fosfonatların fosfonik asitlere dönüştürülmesi

Şema 8’de gösterilen yol izlenerek aziridinil fosfonat **2a** önce sulu KOH çözeltisinde kaynatılarak potasyum fosfonat tuzuna sonrasında Dowex-reçinesinin asit formu ile iyon-değiştirme işlemiyle fosfonik asit **8a**’ya dönüştürülmüştür. Aynı yöntem kullanılarak diğer aziridinil fosfonatlarda (**2b**, **4a**, **4b**, **5a** ve **5b**) fosfonik asit türevlerine (**9b**, **10a**, **10b**, **11a** ve **11b**) dönüştürülmüştür. Bu çalışmaların sonuçları Tablo 3’de özetlenmiştir.

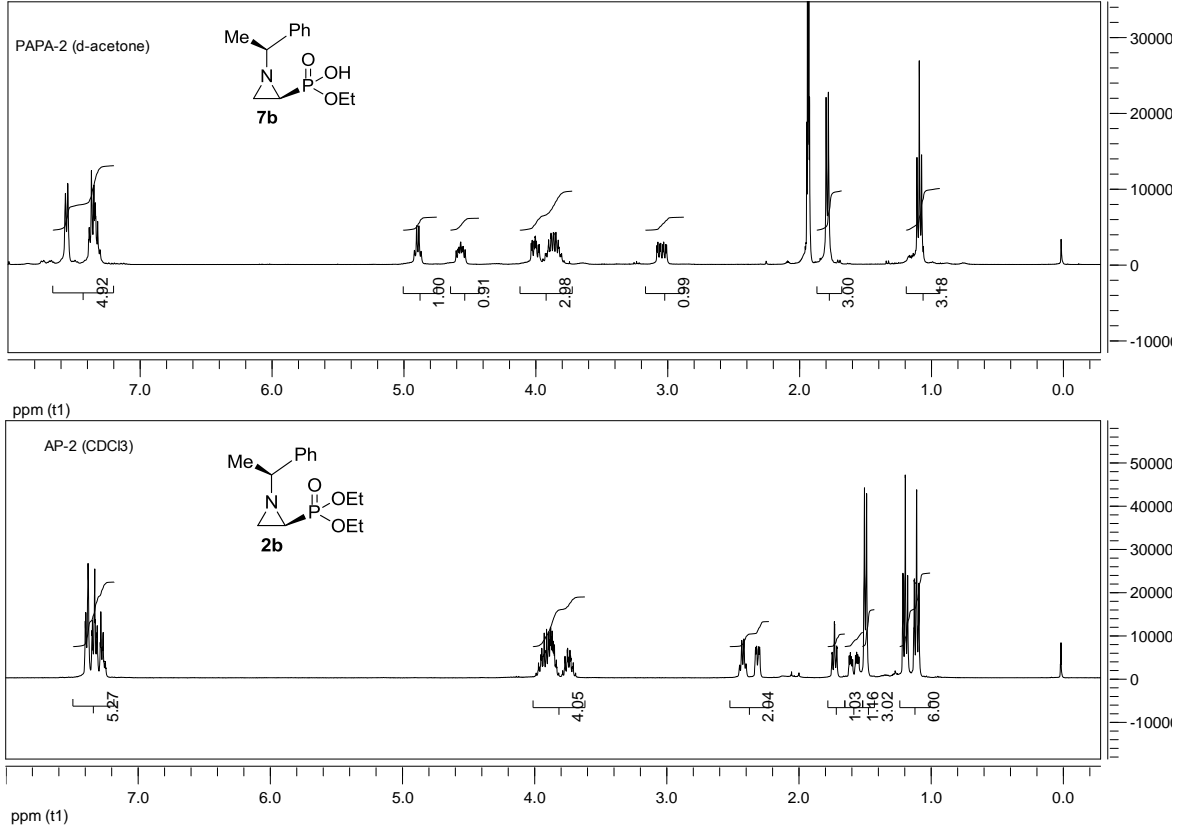
Tablo 3. Sentezlenen fosfonik asit türevleri

Sıra	Aziridinil fosfonatlar	Fosfonik asitler	Verim ^a
1	2a	 7a	78
2	2b	 7b	63
3	3a	 8a	62
4	3b	 8b	90
5	4a	 9a	62
6	4b	 9b	47

^aizole edilen verim

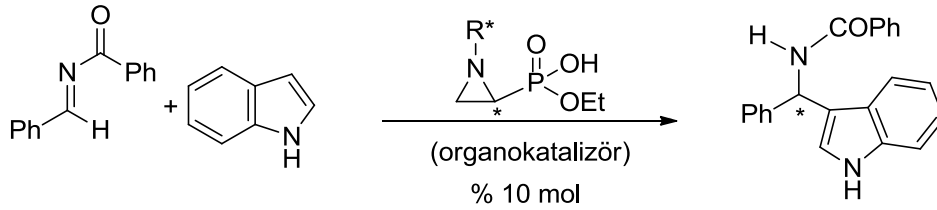
Elde edilen fosfonik asit türevlerinin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, hidroliz sırasında fosfora bağlı etoksi gruplarından sadece birinin kaybolduğu diğerinin yerinde kaldığı görülmüştür. Figür 2’de **2b**’nin hidroliz edilmesinden elde edilen **7b** bileşiğinin karşılaştırmalı ¹H NMR spektrumları örnek olarak verilmiştir.

Figür 2. Aziridinil fosfonat **2b** ve fosfonik asit **7b**'nin ^1H NMR spektrumları



3.3. Aziridinil fosfonik asitlerin organokatalitik etkilerine yönelik çalışmalar

Yukarıdada belirtildiği gibi bu projenin ana hedefi kiral fosfonik asit türevlerini sentezleyip organokatalizör olarak denemektir. Dolayısıyla sentezlenen aziridinil fosfonik asitler organokatalizör olarak önce iminlere Friedel-Craft yöntemiyle organokatalitik indol katılma tepkimesinde denenmiştir (Şema 9).



Şema 9. *N*-Benzilidenbenzamid yapısına organokatalitik indol katılması

Bu tepkimede oldukça saf ve diğerlerine göre daha fazla miktarlarda elde edebildiğimiz fosfonik asit türevlerinden **7b**, **8a**, **8b**, ve **9a** test edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. *N*-Benzilidinbenzamid yapısına organokatalitik, enantioseçici indol katılması^a

Sıra	Organokatalizör	Tepkime şartları	Çözücü	Derişim (M)	Verim ^b (%)	ee ^c (%)
1	-	MS, os, 24 s	DCM	0.13	36	-
2	7b	MS, os, 30 dk	DCM	0.13	-	14
3	7b	MS, -35 °C, 30 dk	DCM	0.13	-	13
4 ^d	7b	MS, os, 60 dk	DCM	0.02	-	rasemik
5 ^e	7b	MS, os, 60 dk	DCM	0.02	-	rasemik
6	7b	MS, -35 °C, 60 dk	toluen	0.02	87	rasemik
7	7b	MS, os, 60 dk	DCM	0.05	87	rasemik
8	8a	MS, os, 17 s	DCM	0.13	-	rasemik
9	8a	MS, -35°C, 24 s	DCM	0.13	-	rasemik
10	8a	MS, os, 60 dk	DCM	0.13	82	8
11	8a	os, 30 dk	toluen	0.02	-	rasemik
12	8b	os, 4 s	toluen	0.02	-	4
13	9a	MS, os, 60 dk	toluen	0.02	82	8
14 ^e	9a	MS, os, 60 dk	DCM	0.02	-	rasemik
15 ^f	9a	MS, os, 30 dk	DCM	0.02	-	rasemik

os-oda sıcaklığı, s-saat, MS-moleküler sieves(kurutucu mlzeme), DCM-dikolometan

^aIndol-imin oranı, 1:2.

^bİzole edilmiş verimdir.

^cEnantioseçicilik HPLC ile Daicel Chiralcel OD-H kiral kolonu ile ölçülmüştür.

^dOrganokatalizör % 1 mol kullanılmıştır.

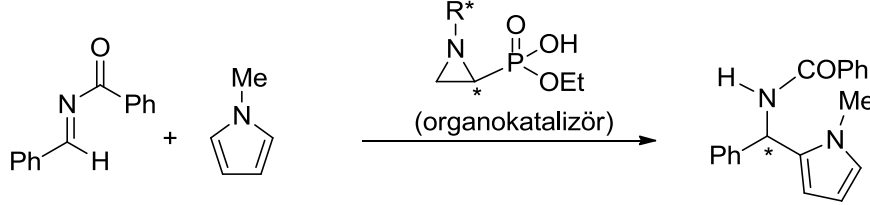
^eOrganokatalizör % 5 mol kullanılmıştır.

^fOrganokatalizör % 20 mol kullanılmıştır.

Tablo 4'de özetlendiği gibi katalizör miktarı, tepkime süresi, çözücü ve tepkime derişimi gibi parametreler değiştirilerek elde edilen ürünün enantioseçiciliğine bakılmıştır. Öncelik enantioseçiciliğin artırılması olduğu için denemelerin bir kısmında verim ölçülmemiştir. Fosfonik asit **7b** ile farklı koşullarda yapılan denemelerde (Tablo 4, sıra 2-7) enantioseçicilik en fazla %14 olmuştur (sıra 2). Diğer taraftan bir saat, toluen içerisinde -35 °C'de oldukça düşük derişimde yapılan denemede dahi verim %87 olmuştur (sıra 6). Aynı şekilde DCM içerisinde oda sıcaklığında bir saat gibi oldukça kısa sayılabilecek sürede verim %87 olmuştur (sıra 7). **8a** ve **9a** ile benzer koşullarda yapılan denemelerde de enantioseçicilik en fazla %8 olmuştur (sıra 10 ve 13). Tablonun geneline bakıldığında sıcaklığın (sıra 3, 6 ve 9) ya da derişimin (sıra 4-6, 7 ve 11-15) düşürülmesi enantioseçicilikte bir etki yaratmamıştır.

Bu tabloda dikkat çeken en önemli nokta katalizör kullanılmadan yapılan denemede (sıra 1) 24 saat sonra verimin ancak % 36 olurken katalizörlü denemelerde bir saat içerisinde bile %87 verime ulaşılmasıdır. Bu karşılaştırmadan çıkarılabilecek sonuç, fosfonik asitlerin organokatalitik etkilerinin olduğu ancak enantioseçicilik sağlayamadığıdır.

Fosfonik asit türevlerinin organokatalizör olarak denenmesinde ikinci tepkime yine proje kapsamında planlanan iminlere Friedel-Craft yöntemiyle organokatalitik, enantioseçici *N*-metilpirol katılma tepkimesi olmuştur Şema 10.



Şema 10. *N*-Benzilidinbenzamid yapısına organokatalitik *N*-metilpirol katılması

Bu tepkime için sentezlenen fosfonik asitlerden **7b** ve **8b** yapıları kullanılmış ve sonuçları Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. İmin yapısına organokatalitik *N*-metilpirol katılması^a

Sıra	Organokatalizör	Tepkime şartları	Çözücü	Derişim (M)	ee ^b (%)
1	7b	MS, os, 24 s	toluen	0.25	rasemik
2	7b	MS, os, 30 dk	DCM	0.25	rasemik
3	7b	MS, -35 °C, 24 s	DCM	0.25	rasemik
4	8b	MS, os, 72 s	DCM	0.25	5
5	8b	MS, -35 °C, 24 s	DCM	0.25	2
6	8b	MS, -78 °C, 24 s	DCM	0.25	9
7	8b	MS, -78 °C, 24 s	DCM	0.13	3
8	8b	MS, -35 °C, 24 s	DCE	0.25	3
9	8b	MS, -35 °C, 24 s	toluen	0.25	13
10	8b	MS, -78 °C, 24 s	toluen	0.12	5

os-oda sıcaklığı, s-saat, DCM-diklorometan, MS-moleküler sieves (kurutucu malzeme), DCE-1,2-dikloroetan.

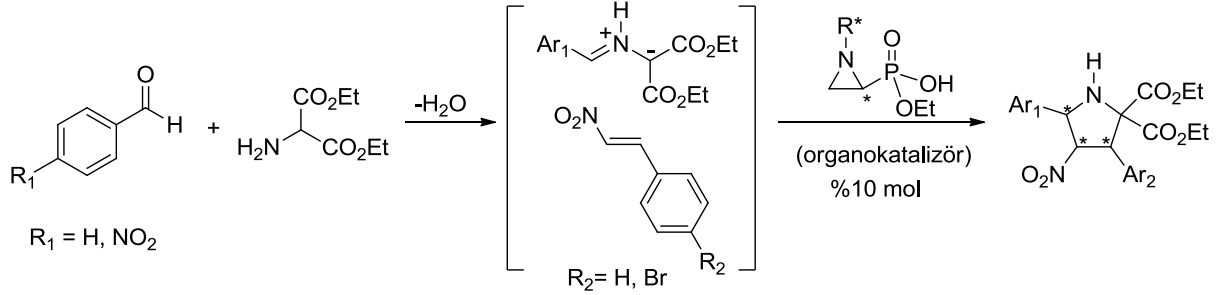
^aİndol-imin oranı 1:2.

^bEnantioseçicilik HPLC ile Daicel Chiralcel OD-H kiral kolonu ile ölçülmüştür.

Tablo 5'den görüleceği gibi **7b** organokatalizörü ile farklı koşullarda (sıra 1-3) yapılan denemelerde ürün rasemik olarak elde edilmiştir. Benzer şekilde **8b** fosfonik asit organokatalizörü ile farklı koşullarda yapılan denemelerde de enantioseçicilik oldukça düşük olmuştur (sıra 4-10). Bu çalışmada da öncelik enantioseçicilik olduğu için verim hesaplanmamıştır. Bu tabloda dikkat çeken noktalardan biri -35 °C'de %13 olan (sıra 9) enantioseçiciliğin -78 °C'de (sıra 10) daha da düşük olmasıdır. Bu tepkimede katalizörsüz deneme yapılmış ancak elde edilen ürünün sadece HPLC analizine yetecek kadar az olması sebebiyle tabloya eklenmemiştir. Katalizörlü denemelerde tlc analizlerinde 30 dakikada bile

ürün oluşumunun oldukça hızlı olduğu görülmüştür. Fosfonik asitlerden **7b** ve **8b** enantioseçicilik göstermediği için sentezlenen diğer türevler denenmemiştir.

Bu denemelerden katalizörlerin enantioseçicilik sağlayamadığı anlaşılınca üçüncü olarak azometin ylidlerin 1,3-dipolar halkasal katılmasıyla piroldin yapılarının sentezlenmesi tepkimesi denenmiştir (Şema 11).



Şema 11. Azometin ylidlerin 1,3-dipolar halkasal katılması tepkimesi

Diğer tepkimelerde olduğu gibi bu tepkime içinde bazı optimizasyon çalışmaları yapılmış ve sonuçları Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Azometin ylidlerin 1,3-dipolar halkasal katılma tepkimesiyle piroldin sentezi

Sıra	Aldehit ve nitroolefin ^a	organokat	tepkime şartları	çözücü	ee ^b (%)
1	R ₁ =H ve R ₂ =H	-	MS, os, 72 s	DCM	-
2	R ₁ =H ve R ₂ =H	7b	MS, os, 72 s	DCM	rasemik
3	R ₁ =H ve R ₂ =H	7a	MS, os, 48 s	DCM	rasemik
4	R ₁ =H ve R ₂ =H	8b	MS, os, 48 s	DCM	rasemik
5	R ₁ =NO ₂ ve R ₂ =H	-	MS, os, 72 s	DCM	-
6	R ₁ =NO ₂ ve R ₂ =H	7b	MS, os, 72 s	DCM	2
7	R ₁ =NO ₂ ve R ₂ =Br	-	MS, os, 72 s	DCM	-
8	R ₁ =NO ₂ ve R ₂ =Br	7a	MS, os, 72 s	DCM	rasemik
9	R ₁ =NO ₂ ve R ₂ =Br	7b	MS, os, 72 s	DCM	2
10	R ₁ =NO ₂ ve R ₂ =Br	8b	MS, os, 72 s	DCM	4
11	R ₁ =NO ₂ ve R ₂ =Br	7a	MS, -20 °C, 72 s	DCM	3
12	R ₁ =NO ₂ ve R ₂ =Br	7b	MS, -20 °C, 72 s	DCM	4
13	R ₁ =NO ₂ ve R ₂ =Br	8b	MS, -20 °C, 72 s	DCM	5
14	R ₁ =NO ₂ ve R ₂ =Br	9b	MS, -20 °C, 72 s	DCM	rasemik
15	R ₁ =NO ₂ ve R ₂ =Br	7b	MS, os, 72 s	CH ₃ CN	rasemik
16	R ₁ =NO ₂ ve R ₂ =Br	7b	MS, os, 72 s	toluen	2
17	R ₁ =NO ₂ ve R ₂ =Br	7a	MS, -10 °C, 48 s	toluen	rasemik
18	R ₁ =NO ₂ ve R ₂ =Br	7b	MS, -10 °C, 48 s	toluen	rasemik

19	R ₁ =NO ₂ ve R ₂ =Br	8b	MS, -10 °C, 48 s	toluen	rasemik
20	R ₁ =NO ₂ ve R ₂ =Br	9b	MS, -10 °C, 48 s	toluen	rasemik

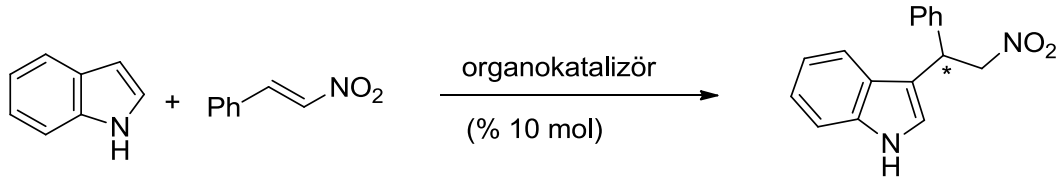
os-oda sıcaklığı; s-saat, DCM-diklorometan, MS-moleküler sieves (kurutucu malzeme).

^aAldehit-nitroolefin-dimetilmaleat oranları, 1.2:2:1.

^bEnantioseçicilik HPLC ile Daicel Chiralcel AS-H kiral kolonu ile ölçülmüştür.

Tablo 6'dan görüleceği gibi imin oluşturmak için benzaldehit ve *p*-nitrobenzaldehit, dipolarofil olarak da nitrostiren ve *p*-bromonitrostiren kullanılmıştır. Yapılan bu denemelerde öncelik seçicilik olduğu için tepkime verimleri üzerinde fazla durulmamıştır. Tepkime katalizörlü ve katalizörsüz ortamların yanısıra tepkime sıcaklığı, süresi ve çözücüsü gibi farklı şartlar altında denenmiştir. Tüm bu denemeler sonucunda enantioseçicilik en fazla %5 ölçülmüştür.

Bu tepkimeden de yüksek enantioseçicilikler elde edilemeyince, indol bileşiğinin aza-Friedel-Craft yöntemiyle nitrostirene katılması tepkimesi denenmiştir (Şema 12).



Şema 12. İndol bileşiğinin nitrostirene organokatalitik enantioseçici katılması

Bu tepkime için yaptığımız deneysel çalışmaların sonuçları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Nitrostirene organokatalitik enantioseçici indol katılması

Sıra	İndole-nitrostiren	Organokatalizör	Sıcaklık ve süre	Çözücü ve derişim (M)	Verim ^a (%)	ee ^b (%)
1	3:1	-	os, 24 s	DCM (0.25)	44	rasemik
2	2:1	7b	os, >240 s	benzen:DCE (0.2)	X	5
3	3:1	7b	os, 5 s	DCM (0.25)	5	8.0
4	3:1	8b	os, 5 s	DCM (0.25)	13	8.5
5	3:1	9a	os, 5 s	DCM (0.25)	23	7.6
6	1:3	7b	os, 24 s	DCM (0.25)	X	5
7	3:1	7b	os, 24 s	DCM (0.125)	X	rasemik
8	3:1	7b	-35°C-24s, os-14 s	DCM (0.25)	X	rasemik
9	1:3	7b	-35°C-24s, os-14 s	DCM (0.25)	X	rasemik
10 ^c	3:1	7b	os, 24 s	DCM (0.25)	X	7
11 ^d	3:1	7b	os, 24 s	DCM (0.25)	X	rasemik
12	3:1	7b	os, 24 s	Benzen (0.25)	X	rasemik
13	3:1	7b	os, 24 s	DCE (0.25)	X	rasemik

os-oda sıcaklığı; s-saat, DC-diklorometan; DCE-1,2-dikloroetan, X-verim hesabı yapılmadı.

^aİzole verim.

^bEnantioseçicilik HPLC ile AD-H kiral kolonu ile ölçülmüş ve rasemik ürün ile karşılaştırılmıştır.

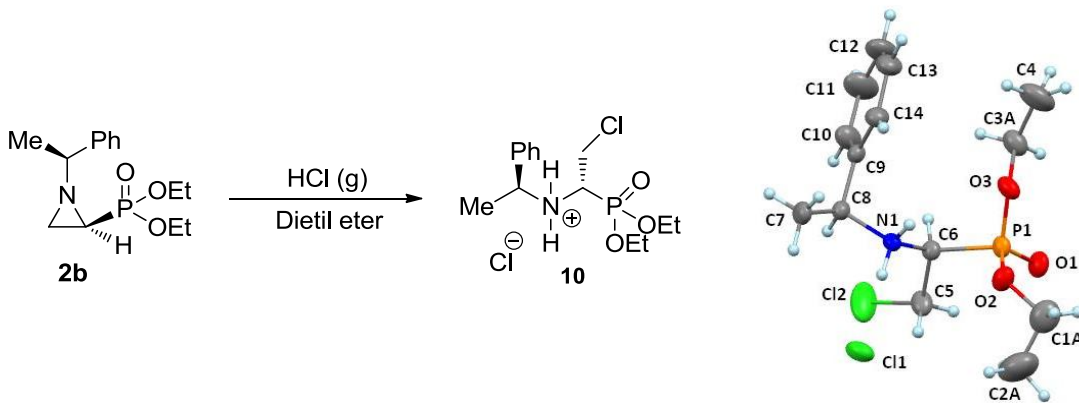
^cOrganokatalizör % 5 mol kullanılmıştır.

^dOrganokatalizör % 20 mol kullanılmıştır.

Tablo 7'den görüleceği gibi bu tepkimedede de farklı organokatalizörler, çözücüler, sıcaklık, derişimler ve sübstrat oranları gibi parametreler denenmiştir ancak enantioseçicilik çok düşük olmuştur.

Proje önerisinde daha fazla fosfonik asit türevinin sentezlenip organokatalizör etkilerinin araştırılacağı belirtilmiş olmakla birlikte iki sebepten dolayı daha az sayıda fosfonik asit türevi kiral bileşik sentezlenerek organokatalitik etkileri araştırılmıştır. Birinci neden fosfonik asit bileşiklerinin sentezinin öngörülenden daha zor olmasıdır, saflaştırma ve verimlerin düşük olması sorunlarıyla karşılaşmıştır. İkinci ve daha önemli neden ise organokatalitik olarak test edilen üç farklı fosfonik asit türevinin hiç birinde istenilen enantioseçiciliklerin elde edilememiş olmasıdır. Dolayısıyla yapısal olarak aynı ana iskelete sahip diğer fosfonik asit türevleri sentezlenmemiştir.

Organokatalitik olarak gerçekleştirilmeye çalışılan dört farklı tepkimeyle ilgili çalışmalar devam ederken fosfonik asitlerin tam stereokimyasını bulabilmek için kristal elde etme çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde aziridin halkasının protonlanarak tuzuna dönüştürülmesi denenmiştir, Şema 13. Bunun için bir balon içerisinde aziridinil fosfonat yapısı **2b** dietil eter içerisinde çözünüp, çözeltiden HCl gazı geçirilmiştir. Elde edilen ürünün X-ray analizinde aziridin halkasının açılarak aminofosfonat tuzu **10**'u oluşturduğu bulunmuştur. Bu analizden elde ettiğimiz sonuçlar hem **2b** bileşiğinin hemde birbirlerinin diastereomerleri olmaları nedeniyle **2a** bileşiğinin tam stereokimyasını bulmamızı sağlamıştır.



Şema 13. Aziridin **2b**'nin halka açılma tepkimesi ve oluşan ürün **10**'un X-ray yapısı.

4. Sonuç

Bu projede yeni, yapısında aziridin halkası olan kiral fosfonik asit türevleri sentezlenmiş ve bu yapıların organokatalizör olarak organik bileşiklerin enantioseçici sentezlenmesi tepkimelerinde etkileri araştırılmıştır. Bu bileşiklerin sentezi için Gabriel-Cromwell tepkimesi kullanılmış ve önce kiral aziridinil fosfonatlar elde edilmiştir. Bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkileri çalışılmış, iki tanesinin kayda değer aktivite gösterdikleri bulunmuştur. Sonrasında kiral aziridinil fosfonat bileşikleri hidroliz edilerek fosfonik asit türevlerine dönüştürülmüştür. Bu bileşiklerden bir tanesi kuvvetli asit ortamında aziridin halkasının açılmasıyla amin tuzuna dönüştürülmüş ve kristallendirilerek x-ray analizi yapılmıştır.

Sentezlenen fosfonik asit türevleri projede hedeflendiği gibi organokatalizör olarak farklı organik tepkimelerde denenmiştir. Bu tepkimelerde ölçülen enantioseçicilik oldukça düşük olmuştur. Bunun üzerine fosfonik asit yapıları yerine dimerik yapıdaki fosforik asit türevi sentezlenerek organokatalizör olarak denenmiştir. Ancak diğer yapılarda olduğu gibi enantioseçicilik oldukça düşük çıkmıştır. Konformasyon olarak esnekliği daha az halkasal formda fosforik asit türevide sentezlenmeye çalışılmış ancak farklı koşullar denendiği halde bu bileşiğin sentezinde başarı sağlanamamıştır.

Kısaca projede yeni kiral aziridinil fosfonat bileşikleri sentezlenip antibakteriyel ve antifungal etkileri araştırılmıştır. Bu bileşiklerin hidroliziyle fosfonik asit türevlerinin setezi başarıyla gerçekleştirilmiştir. Ancak bu yapıların organokatalizör olarak uygulamalarında istenilen başarı elde edilememiştir, katalitik etki gösterirken enantioseçici etki göstermemişlerdir. Proje kapsamında bir makale yayımlanmış ve elde edilen sonuçlar ulusal ve uluslararası kongrelerde sunulmuştur.

5. Gereç ve Yöntem (Deneysel Kısım)

5.1. Aziridinil fosfonatların sentezi için genel yöntem

Aziridinil fosfonatların sentezi için grubumuz tarafından rapor edilmiş literatür yöntemi kullanılmıştır.²² Buna göre, oda sıcaklığında kuru asetonitril (1.9 M) içerisindeki α -tosil vinil fosfonat **3** (1.0 eşdeğer), çözültisine sırayla kuru DBU (1.2 eşdeğer) ve kiral amin (1.2 eşdeğer) eklenerek oda sıcaklığında üç gün karıştırılmıştır. Bu sürenin sonunda çözücü rotavapta uzaklaştırılmıştır. Elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografisi yöntemiyle hekzan ve etil asetat çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılmış ve diastereomerler bir birinden ayrıştırılmıştır.

5.1.1. Dietil (1-((R)-1-feniletil)aziridin-2-il)fosfonat (2a ve 2b)

Bu bileşikler literatürde rapor edildiği için sadece ¹H NMR datası verilmiştir.²²

Genel prosedür kullanılarak **2a** ve **2b** bileşikleri renksiz yağimsı sıvı olarak elde edilmişlerdir.

2a: $[\alpha]_D^{20} = -45$ ($c=0.33$, DCM), ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38-7.26 (m, 5H), 4.25-4.17 (m, 4H, -OCH₂CH₃), 2.47 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, -CH aziridin), 2.08 (dd, $J = 8.9, 3.4$ Hz, 1H), 1.67 (ddd, $J = 19.4, 6.8, 3.6$ Hz, 1H), 1.57 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, -CH₃), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, -OCH₂CH₃, 6H).

2b: $[\alpha]_D^{20} = -16$ ($c=0.66$, DCM) ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40-7.26, m, 5H), 3.96-3.70 (m, 4H, -OCH₂CH₃), 2.43 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, -CH aziridin), 2.31 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 1.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.57 (ddd, $J = 19.1, 6.9, 3.6$ Hz, 1H), 1.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, -CH₃), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, -OCH₂CH₃, 3H), 1.10 (t, $J = 7.0$ Hz, -OCH₂CH₃, 3H).

5.1.2. Dietil (1-((R)-1-sikloheksiletil)aziridin-2-il)fosfonat (3a ve 3b)

Genel yöntem kullanılarak **3a** ve **3b** bileşikleri renksiz yağimsı sıvı olarak elde edilmişlerdir.

3a: Verim %30, $[\alpha]_D^{21} = +38.1$ ($c=1.0$, CHCl₃), $R_f = 0.35$ (EtOAc). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.19-4.09 (m, 4H, -OCH₂CH₃), 2.15 (dd, $J = 3.5, 8.9$ Hz, 1H), 1.82-1.65 (m, 5H), 1.61 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.41 (ddd, $J = 3.6, 6.7, 20.3$ Hz, 1H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, -OCH₂CH₃), 1.28-1.11 (m, 4H), 1.09 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H, -CH₃), 1.06-0.94 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 71.3 (d, $J_{C-P} = 6.5$ Hz), 62.6 (d, $J_{C-P} = 6.5$ Hz, -OCH₂CH₃), 62.1 (d, $J_{C-P} = 6.4$ Hz, , -OCH₂CH₃), 43.8, 33.4 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz), 29.8 (d, $J_{C-P} = 219.3$ Hz, -CHPO(OEt)₂), 30.0, 28.8, 26.6, 26.4 (d, $J_{C-P} = 6.4$ Hz), 17.1, 16.4 (t, $J_{C-P} = 5.9$ Hz, -OCH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): 2980, 2924, 2852, 1245, 1023, 964, 749. HRMS-EI (m/z): C₁₄H₂₈NO₃P [M+H] için hesaplanan: 290.1885 ve bulunan: 290.1885.

3b: Verim %35, $[\alpha]_D^{21} = -21.6$ ($c=1.0$, CHCl₃), $R_f = 0.22$ (EtOAc). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.20-4.10 (m, 4H, -OCH₂CH₃), 2.10 (dd, $J = 3.2, 9.0$ Hz, 1H), 1.92-1.67 (m, 4H), 1.59-1.48 (m, 4H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, -OCH₂CH₃), 1.28-1.07 (m, 6H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, -CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 71.3 (dd, $J_{C-P} = 7.0$), 62.0 (d, $J_{C-P} = 5.0$ Hz, -OCH₂CH₃), 61.6 (d, $J_{C-P} = 6.2$ Hz, -OCH₂CH₃), 42.6, 31.9 (d, $J_{C-P}=219.0$ Hz, -CHPO(OEt)₂), 30.4, 29.8, 27.0, 26.4 (d, $J_{C-P} = 5.0$ Hz), 26.2, 16.1 (dd, $J_{C-P} = 10.0, 6.1$ Hz, -OCH₂CH₃), 15.5 (-CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): 2979, 2923, 2852, 1244, 1022, 960, 780. HRMS-EI (m/z): C₁₄H₂₈NO₃P [M+H] için hesaplanan: 290.1885 ve bulunan: 290.1889.

5.1.3. Dietil (1-((R)-1-(naftalin-1-il)etil)aziridin-2-il)fosfonat (4a ve 4b)

Genel yöntem kullanılarak **4a** ve **4b** bileşikleri renksiz yağimsı sıvı olarak elde edilmişlerdir.

4a: Verim %31, $[\alpha]_D^{21} = +70$ ($c = 1.0$, CHCl_3), $R_f = 0.51$ (EtOAc). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.99 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.91- 7.85 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 4.29-4.20 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.21 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 3.5, 9.0$ Hz, 1H), 1.82 (ddd, $J = 3.6, 6.8, 19.5$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.54 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 139.7, 133.6, 130.4, 128.8, 127.4, 125.7, 125.6, 125.2, 123.9, 122.9, 77.2 ($-\text{CH}$ -naftil), 62.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.5$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 62.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.2$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 32.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 218.0$ Hz, $-\text{CHPO}(\text{OEt})_2$), 31.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.3$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$), 22.9 ($-\text{CH}_3$), 16.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 16.36 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161 MHz): δ 23.1. IR (ATR, cm^{-1}): 2983, 1242, 1022, 965, 747. HRMS-EI (m/z): $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$] için hesaplanan: 334.1572 ve bulunan: 334.1572.

4b: Verim %36, $[\alpha]_D^{21} = +15$ ($c = 1.0$, CHCl_3), $R_f = 0.29$ (EtOAc). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.10 (s (yayvan), 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 3.99-3.84 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.19 (s (yayvan), 1H), 2.41 (dd, $J = 3.6, 9.1$ Hz, 1H), 1.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J_{\text{C-C}} = 6.5$ Hz, $-\text{CH}_3$, 1H), 1.55 (ddd, $J = 3.6, 6.9, 19.3$ Hz, 1H), 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 3H), 1.08 (t (yayvan), $J = 7.2$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 139.1, 133.8, 130.7, 128.9, 127.7, 125.7, 125.5, 125.3, 124.8, 123.3, 77.2 ($-\text{CH}$ -naftil), 62.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.5$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 61.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.1$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 31.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 216.4$ Hz, $-\text{CHPO}(\text{OEt})_2$), 32.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$), 22.8 ($-\text{CH}_3$), 16.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.4$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161 MHz): δ 22.9. IR (ATR, cm^{-1}) 2981, 1243, 1023, 951, 777, 748. HRMS-EI (m/z): $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$] için hesaplanan: 334.1572 ve bulunan: 334.1578.

5.1.4. Dietil (1-((R)-1-fenilbütül)aziridin-2-il)fosfonat (5a ve 5b)

Genel yöntem kullanılarak **5a** ve **5b** bileşikleri renksiz yağimsı sıvı olarak elde edilmişlerdir.

5a: Verim %29, $R_f = 0.46$ (EtOAc). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.24-7.23 (m, 4H), 7.19-7.17 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.21 (dd, $J = 4.8, 8.1$ Hz, 1H), 1.91 (dd, $J = 3.4, 8.9$ Hz, 1H), 1.85-1.69 (m, 2H), 1.63 (ddd, $J = 3.6, 6.8, 19.8$ Hz, 1H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.18-1.09 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 142.5, 128.1 (2xCH), 127.5 (2xCH), 127.2, 75.9 (d, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CHPh}$), 62.6 (d, $J = 6.6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 62.4 (d, $J = 6.2$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 33.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 217.7$ Hz, $-\text{CHPO}(\text{OEt})_2$), 30.9 (d, $J = 5.5$ Hz), 18.8, 16.44 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 16.40 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 14.0. ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161 MHz): δ 23.0. IR (ATR, cm^{-1}): 2958, 2931, 1244, 1021, 962, 735, 700. HRMS-EI (m/z): $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$] için hesaplanan: 312.1728 ve bulunan: 312.1732.

5b: Verim %33, $R_f = 0.29$ (EtOAc). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.35-7.24 (m, 5H), 3.93-3.69 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.32 (dd, $J = 4.1, 9.1$ Hz, 1H), 2.25 (t (broad), $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.90-

1.84 (m, 2H), 1.76 (t, $J = 6.8$ Hz 1H), 1.51 (ddd, $J = 3.7, 6.9, 19.3$ Hz, 1H), 1.30-1.21 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 142.1, 128.2 (2xCH), 127.9 (2xCH), 127.4, 76.5 (d, $J = 6.6$ Hz, $-\text{CHPh}$), 62.4 (d, $J = 6.3$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 61.7 (d, $J = 6.0$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 39.3, 33.0 (d, $J = 5.2$ Hz), 30.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 215.6$ Hz, $-\text{CHPO}(\text{OEt})_2$), 29.7, 19.4, 16.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.2$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 14.0. ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161 MHz): δ 19.2. IR (ATR, cm^{-1}): 2958, 2931, 1246, 1022, 961, 735, 700. HRMS-EI (m/z): HRMS-EI (m/z): $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{P}$ [M+H] için hesaplanan: 312.1728 ve bulunan: 312.1732.

5.1.5. Dietil (1-((R)-3,3-dimetilbütan-2-il)aziridin-2-il)fosfonat (6a ve 6b)

Genel yöntem kullanılarak **6a** ve **6b** bileşikleri renksiz yağimsı sıvı olarak elde edilmişlerdir.

6a: Verim %20, $[\alpha]_{\text{D}}^{34} = +29.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3), $R_f = 0.41$ (EtOAc). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.11-4.05 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.12 (dd, $J = 3.5, 8.9$ Hz, 1H), 1.57 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.36 (ddd, $J = 3.5, 6.5, 20.8$ Hz 1H), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.07 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_3$), 0.87 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 74.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.3$ Hz), 62.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.5$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 62.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.2$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 35.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$), 35.1 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 219.9$ Hz, $-\text{CHPO}(\text{OEt})_2$), 26.8 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 16.3 (t, $J_{\text{C-P}} = 5.6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 15.5 ($-\text{CH}_3$). IR (ATR, cm^{-1}): 2976, 1245, 1032, 964, 751, 544. HRMS-EI (m/z): $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{P}$ [M+H] için hesaplanan: 264.1728 ve bulunan: 264.1736.

6b: Verim %35, $[\alpha]_{\text{D}}^{34} = -132.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3), $R_f = 0.35$ (EtOAc). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 4.19-4.11 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.01 (q, $J = 3.4$ Hz, 1H), 1.73 (ddd, $J = 3.4, 6.8, 20.9$ Hz, 1H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.32 (dt, $J = 3.7, 7.0$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.17 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.99 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 74.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.1$ Hz), 62.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.3$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 62.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 34.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 217.0$ Hz, $-\text{CHPO}(\text{OEt})_2$), 34.8 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$), 26.9 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 16.3 (t, $J_{\text{C-P}} = 5.8$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 15.8 ($-\text{CH}_3$). IR (ATR, cm^{-1}): 2976, 1243, 1022, 960, 772, 543. HRMS-EI (m/z): $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{P}$ [M+H] için hesaplanan: 264.1728 ve bulunan: 264.1732.

5.2. Aziridinil fosfonik asitlerin sentezi için genel yöntem:

Sulu aziridinil fosfonat çözeltisine (1 eşdeğer, 1.0 M) KOH (5.0 eşdeğer) eklendi. Tepkime karışımı yaklaşık 6-7 saat başlangıç maddesi bitinceye kadar (tlc takibi, CHCl_3 : MeOH, 5:1) kaynatıldı. Bu sürenin sonunda ham ürün önceden aktif hale getirilmiş Dowex-reçinesi (1M HCl çözeltisi ile karıştırılıp kolona doldurulmuş ve sonrasında pH 5-6 oluncaya kadar saf su

ile yıkanarak aktif hale getirilmiştir) kolonuna eklenmiştir. Sonrasında sürekli su ilavesiyle kolondan toplanan üründen freeze-dry yöntemi ile su uzaklaştırılmış ve beyaz katı olarak elde edilmiştir..

5.2.1. Etil hidrojen ((*R*)-1-((*R*)-1-feniletil)aziridin-2-il)fosfonat (7a)

Genel yöntem kullanılarak beyaz katı olarak %78 verimle elde edilmiştir. En: 195-196 °C. $[\alpha]_D^{34} = -32.9$ ($c = 1.0$, MeOH), $R_f = 0.25$ (CHCl₃: MeOH (5:1)). ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 7.44 (s (yayvan), 5H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.18 (dd, $J = 7.4, 14.9$ Hz, 1H), 2.99 (ddd, $J = 2.7, 9.0, 11.5$ Hz, 1H), 2.85 (ddd, $J = 2.7, 7.5, 12.2$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃), 1.54 (dd, $J = 96.0, 6.6$ Hz, 1H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -OCH₂CH₃). ¹³C NMR (*d*-MeOH, 400 MHz): δ 7.40-7.29 (m, 5H), 4.80-4.75 (m, 2H, -OCH₂CH₃), 3.90-3.78 (m, 3H), 3.71-3.65 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, -CH₃), 1.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, -OCH₂CH₃). ¹³C NMR (*d*-MeOH, 100 MHz): δ 136.4, 130.0, 129.6, 128.3, 61.9 (d, $J_{C-P} = 6.2$ Hz, -OCH₂CH₃), 59.8 (d, $J_{C-P} = 2.8$ Hz, -CHPh), 56.4 (d, $J_{C-P} = 136.1$ Hz, -CHPO(OH)(OEt)), 42.4 (d, $J_{C-P} = 2.0$ Hz, -CH₂ aziridin), 19.6 (-CH₃), 16.2 (d, $J_{C-P} = 5.8$ Hz, -OCH₂CH₃). ³¹P NMR (MeOD, 161 MHz): δ 6.72. IR (ATR, cm⁻¹): 2000-3000 (zayıf ve yayvan), 2981, 1207, 1162, 1031, 1008, 950, 700, 680, 563, 525. HRMS-EI (m/z): C₁₂H₁₈NO₃P [M-H] için hesaplanan: 254.0946 ve bulunan: 254.0950.

5.2.2. Etil hidrojen ((*S*)-1-((*R*)-1-feniletil)aziridin-2-il)fosfonat (7b)

Genel yöntem kullanılarak beyaz katı olarak %67 verimle elde edilmiştir. En: 162-163 °C. $[\alpha]_D^{34} = -12.9$ ($c = 1.0$, MeOH), $R_f = 0.37$ (CHCl₃: MeOH (5:1)). ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 7.49-7.41 (m, 5H), 4.81 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, -OCH₂CH₃), 4.00 (dt, $J = 3.5, 13.7$ Hz, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.47 (ddd, $J = 3.5, 7.1, 15.8$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, -CH₃), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -OCH₂CH₃). ¹H NMR (*d*-aseton, 400 MHz): δ 7.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 4.89 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 3.99 (ddd, $J = 3.0, 8.6, 12.8$ Hz, 1H), 3.94-3.78 (m, 2H, -OCH₂CH₃), 3.03 (ddd, $J = 2.9, 8.7, 17.7$ Hz), 1.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, -CH₃), 1.09 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, -OCH₂CH₃). ¹³C NMR (*d*-aseton, 100 MHz): δ 138.4, 131.13, 131.10, 130.1, 64.2 (d, $J_{C-P} = 6.4$ Hz, -OCH₂CH₃), 62.1 (d, $J_{C-P} = 7.2$ Hz, -CHPh), 56.4 (d, $J_{C-P} = 140.0$ Hz, -CHPO(OH)(OEt)), 42.8 (d, $J_{C-P} = 3.4$ Hz, -CH₂ aziridin), 22.2 (-CH₃), 17.7 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz, -OCH₂CH₃). ³¹P NMR (D₂O, 161 MHz): δ 6.21. IR (ATR, cm⁻¹): 2000-2800 (zayıf ve yayvan), 2981, 1203, 1031, 949, 763, 699, 518. HRMS-EI (m/z): C₁₂H₁₈NO₃P [M-H] için hesaplanan: 254.0946 ve bulunan: 254.0953.

5.2.3. Etil hidrojen ((*R*)-1-((*R*)-1-sikloheksiletil)aziridin-2-il)fosfonat (8a)

Genel yöntem kullanılarak beyaz katı olarak %62 verimle elde edilmiştir. $[\alpha]_D^{19} = 6.3$ ($c = 1.0$, MeOH), $R_f = 0.29$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (5:1)). ^1H NMR ($d\text{-MeOH}$, 400 MHz) δ 3.98-3.87 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.00 (q, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.88 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.78 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, 2.35-2.27 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.27 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.24-1.34 (m, 6H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.0$ Hz), 0.92-0.81 (m, 1H). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161 MHz): δ 4.8. IR (ATR, cm^{-1}): 2200-2700 (zayıf ve yayvan), 2925, 1217, 1161, 1032, 947, 768. HRMS-EI (m/z): $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$ [M-H] için hesaplanan: 260.1416 ve bulunan: 260.1434.

5.2.4. Etil hidrojen ((*S*)-1-((*R*)-1-sikloheksiletil)aziridin-2-il)fosfonat (8b)

Genel yöntem kullanılarak beyaz katı olarak %90 verimle elde edilmiştir. $[\alpha]_D^{34} = -5.9$ ($c = 1.0$, MeOH), $R_f = 0.22$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (5:1)). ^1H NMR ($d\text{-MeOH}$, 400 MHz) δ 4.00-3.92 (m, 2H), 2.95 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.38 (td, $J = 6.5, 13.0$ Hz, 1H), 1.82-1.62 (m, 7H), 1.27 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$). ^{13}C NMR ($d\text{-MeOH}$, 100 MHz) δ 67.7, 61.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 59.8, 41.6, 39.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 165.9$ Hz, $-\text{CHPO}(\text{OH})(\text{OEt})$), 32.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.4$ Hz, $-\text{CH}_2$ aziridin), 29.6, 27.7, 26.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.5$ Hz, $-\text{CH}_3$), 26.2, 16.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 13.8. ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161 MHz): δ 7.5. IR (ATR, cm^{-1}): 2200-2700 (zayıf ve yayvan), 2925, 1217, 1034, 951, 768. HRMS-EI (m/z): $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$ [M-H] için hesaplanan: 260.1416 ve bulunan: 260.1428.

5.2.5. Etil hidrojen ((*R*)-1-((*R*)-1-(naftalin-1-il)etil)aziridin-2-il)fosfonat (9a)

Genel yöntem kullanılarak beyaz katı olarak %62 verimle elde edilmiştir. En: 192-193 °C. $[\alpha]_D^{19} = +19.1$ ($c = 1.0$, MeOH), $R_f = 0.5$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (5:1)). ^1H NMR ($d\text{-MeOH}$, 400 MHz) δ 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 4H), 5.77 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.68 (ddd, $J = 3.4, 9.4, 12.9$ Hz, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 1.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.72 (t, $J = 7.0$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 3H). ^{13}C NMR ($d\text{-MeOH}$, 100 MHz) δ 134.7, 132.8, 131.4, 130.1, 129.4, 127.5, 126.7, 125.7, 124.3, 122.7, 61.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.2$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 56.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 135.9$ Hz, $-\text{CHPO}(\text{OH})\text{OEt}$), 54.6 ($-\text{CH}$ -naftil), 42.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.7$ Hz, $-\text{CH}_2$ -aziridin), 20.4 ($-\text{CH}_3$), 15.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$). ^{31}P NMR ($d\text{-MeOH}$, 161 MHz): δ 6.67. IR (ATR, cm^{-1}): 2200-2800 (zayıf ve yayvan), 2981, 1160, 1031, 1007, 954, 777, 679, 565. HRMS-EI (m/z): $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{P}$ [M-H] için hesaplanan: 304.1103 ve bulunan: 304.1120.

5.2.6. Etil hidrojen ((*S*)-1-((*R*)-1-(naftalin-1-il)etil)aziridin-2-il)fosfonat (9b)

Genel yöntem kullanılarak beyaz katı olarak %47 verimle elde edilmiştir. En: 154-155 °C. $[\alpha]_D^{34} = -36.5$ ($c = 1.0$, MeOH), $R_f = 0.37$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$, 5:1), ^1H NMR ($d\text{-MeOH}$, 400 MHz)

δ 8.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.53- 7.41 (m, 4H), 5.79 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.98-3.83 (m, 3H), 3.75-3.65 (m, 2H), 1.71 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, -CH₃), 1.07 (t, $J = 7.0$ Hz, -OCH₂CH₃, 3H). ¹³C NMR (*d*-MeOH, 100 MHz) δ 134.7, 132.9, 131.2, 130.2, 129.5, 127.6, 126.7, 125.8, 124.9, 122.6, 61.5 (d, $J_{C-P} = 6.2$ Hz, -OCH₂CH₃), 56.7 (d, $J_{C-P} = 131.5$ Hz, -CHPO(OH)OEt), 54.8 (-CH-naftil), 42.0 (d, $J_{C-P} = 2.0$ Hz, -CH₂-aziridin), 19.7 (-CH₃), 16.2 (d, $J_{C-P} = 5.8$ Hz, -OCH₂CH₃). ³¹P NMR (*d*-MeOH, 161 MHz): δ 6.18. IR (ATR, cm⁻¹): 2200-2800 (zayıf ve yayvan), 2981, 1160, 1031, 1007, 954, 777, 679, 565. HRMS-EI (m/z): C₁₆H₂₀NO₃P [M-H] için hesaplanan: 304.1103 ve bulunan: 304.1118.

Teşekkür

Projeye sağladığı desteklerden dolayı TÜBİTAK (Proje No: 114Z161 ve Orta Doğu Teknik Üniversitesi'ne teşekkür ederiz.

6. Kaynaklar

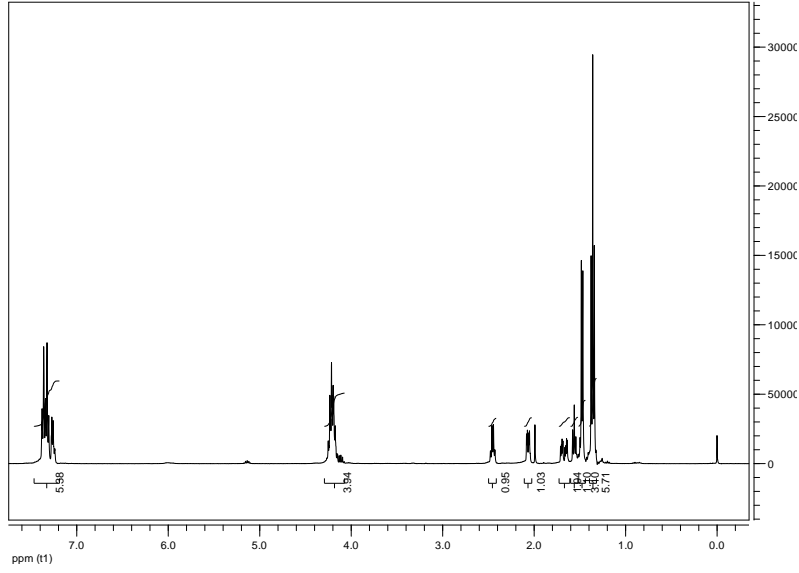
1. Organokatalizörlerle ilgili özetler için bakınız: (a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520. (b) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713. (c) Connon, S. J. *Synlett* **2009**, 354. (d) Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 785. (e) List, B.; Seayad, *J. Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719.
2. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2395.
3. N. Vignola, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 450.
4. Jiang, H.; Falcicchio, A.; Jensen, K. L.; Paixao, M. W.; Bertelsen, S.; Jorgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7153.
5. Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12672.
6. Kimmel, K. L.; Robak, M. T.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8754.
7. Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.
8. Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804.
9. Li, G.; Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Antilla, J. C. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4065.
10. Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016.
11. Guo, C.; Song, J.; Gong, L. -Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2676.
12. Li, G.; Fronczek, F. R.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12216.
13. Kang, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2031.
14. Martinez, A.; Webber, M. J.; Müller, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9486.
15. Romanov-Michailidis, F.; Guenee, L.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9266.
16. He, L.; Laurent, G.; Retailleau, P.; Folleas, B.; Brayer, J. -L.; Masson, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11088.
17. Zeng, X.; Zeng, X.; Xu, Z.; Lu, M.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3036.



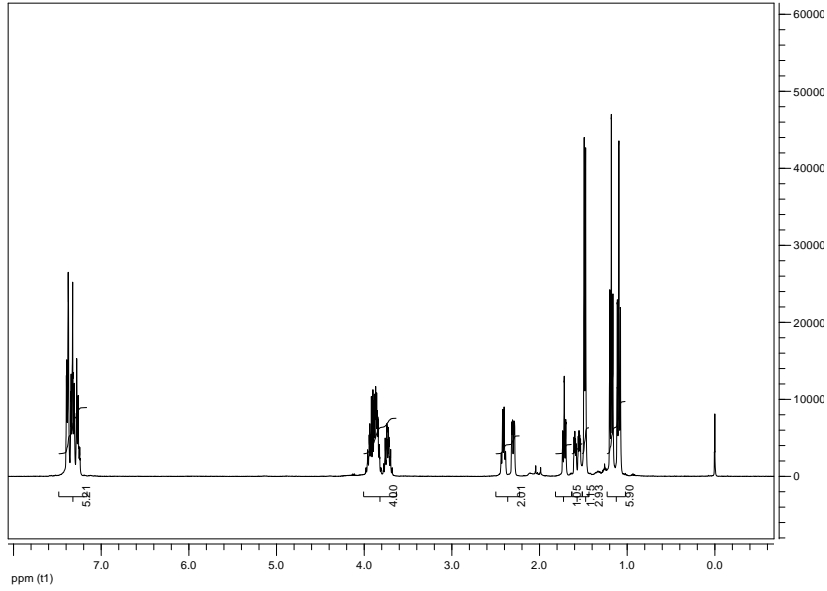
18. Akiyama, T.; Suzuki, T.; Mori, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2445.
19. Nakamura, S.; Matsuda, N.; Ohara, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9478.
20. Rexit, A. A.; Luo, S.; Mailikezati, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11384.
21. Unhale, R. H.; Molleti, N.; Rana, R. K.; Dhanasekaran, S.; Bhandary, S.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 145.
22. Dogan, Ö., Babiz, H., Gözen, A., Budak, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2485.
23. Dogan, Ö.; Polat-Çakır, S.; Beksultanova, N.; Altanlar, N.; Şimşek, D.; Karabıyık, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 324.

EKLER

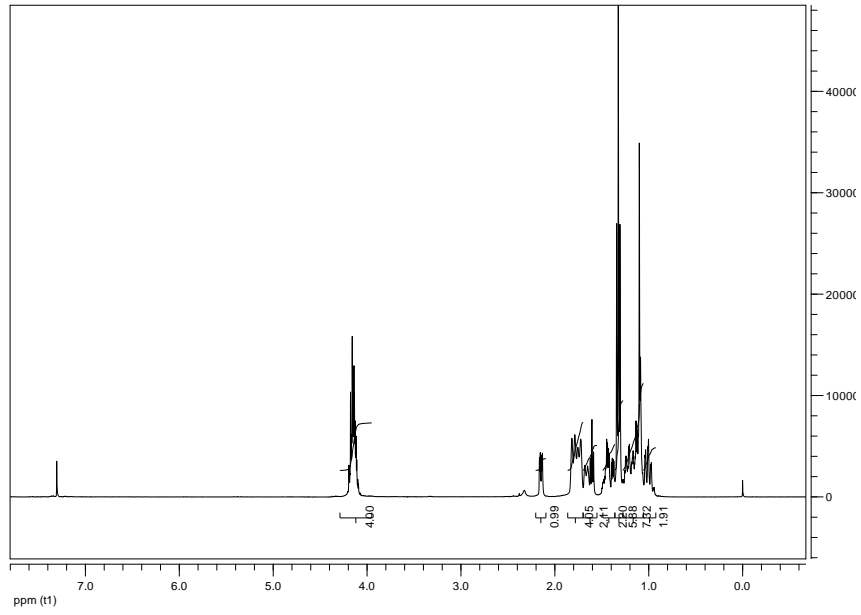
Figür 3. Bileşik 2a'nın ^1H NMR spektrumu



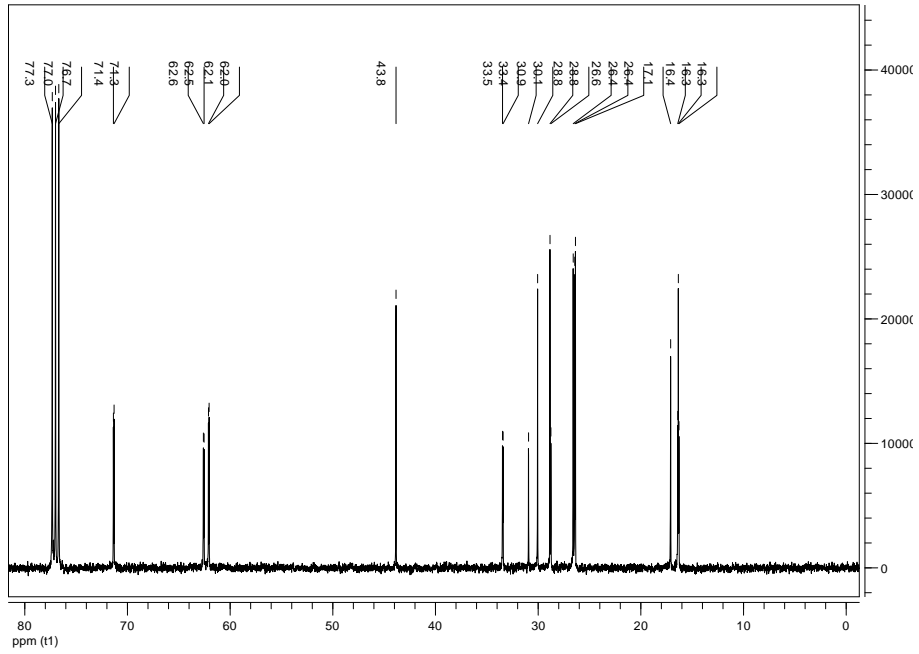
Figür 4. Bileşik 2b'nin ^1H NMR spektrumu



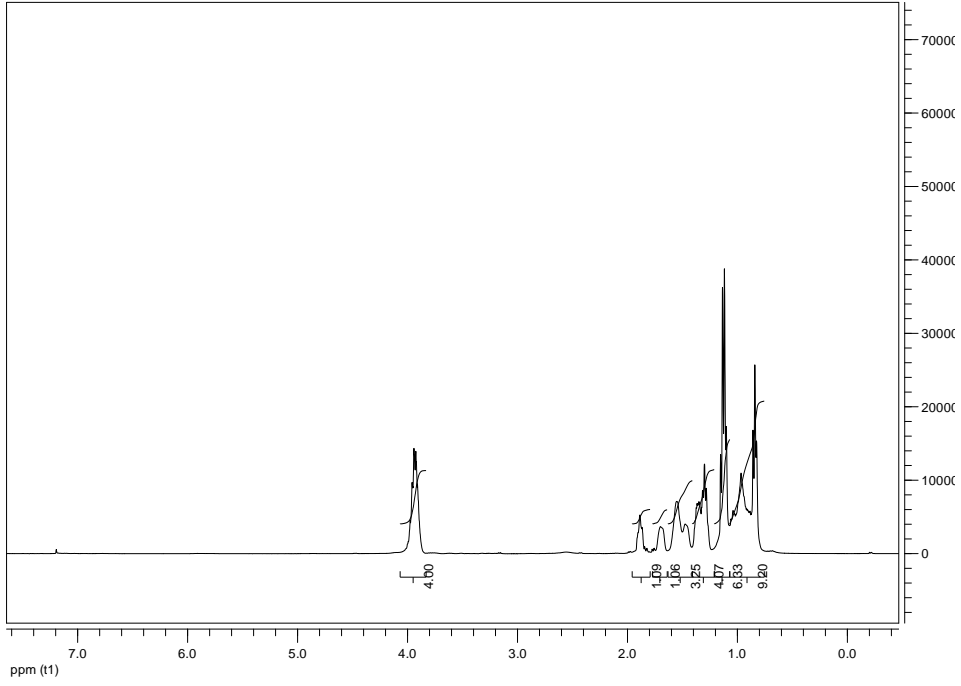
Figür 5. Bileşik 3a'nın ¹H NMR spektrumu



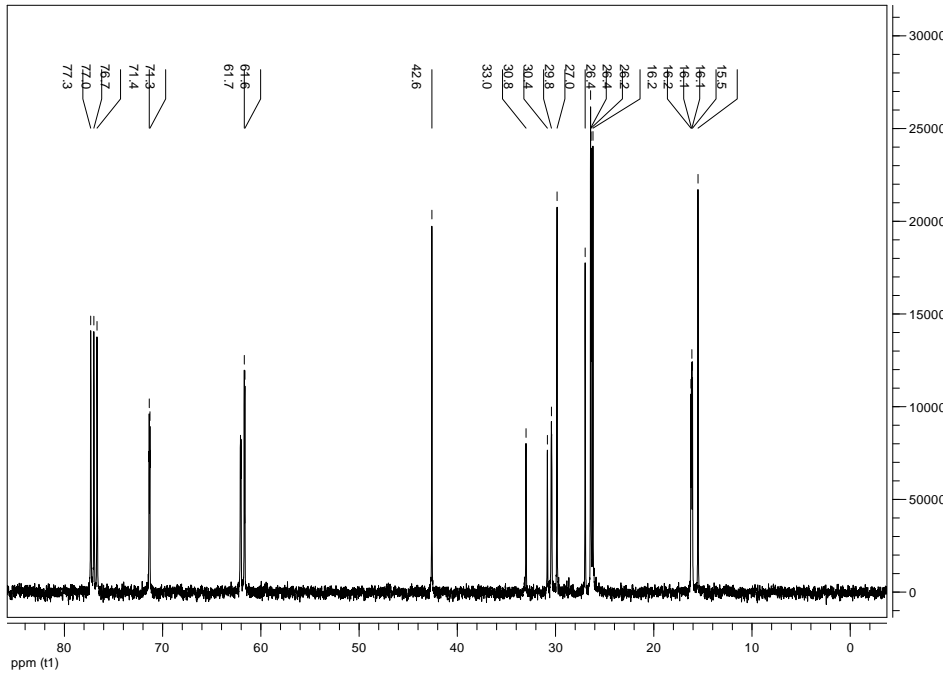
Figür 6. Bileşik 3a'nın ¹³C NMR spektrumu



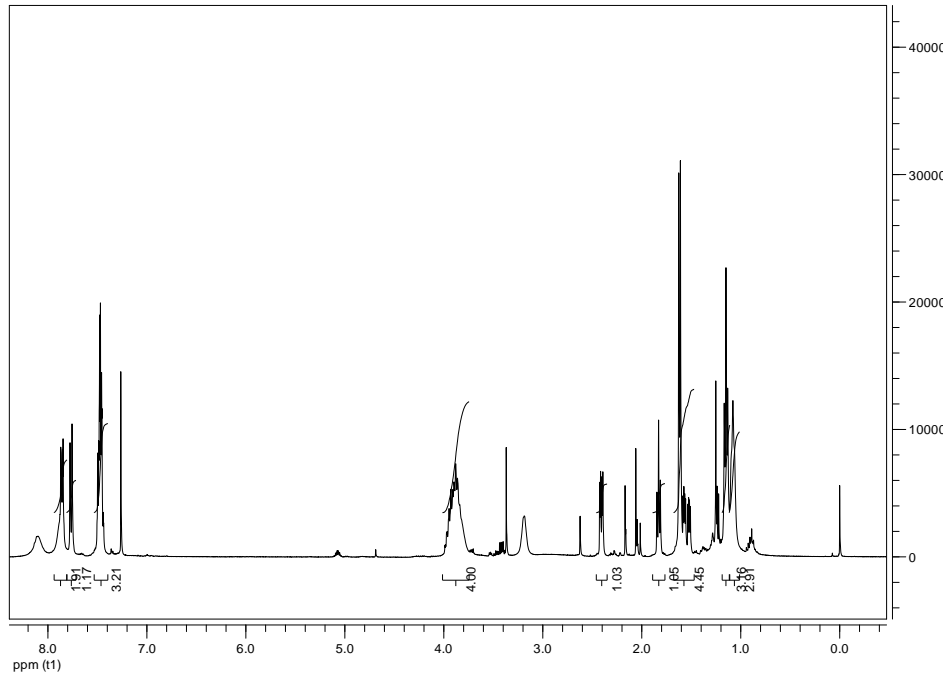
Figür 7. Bileşik 3b'nin ^1H NMR spektrumu



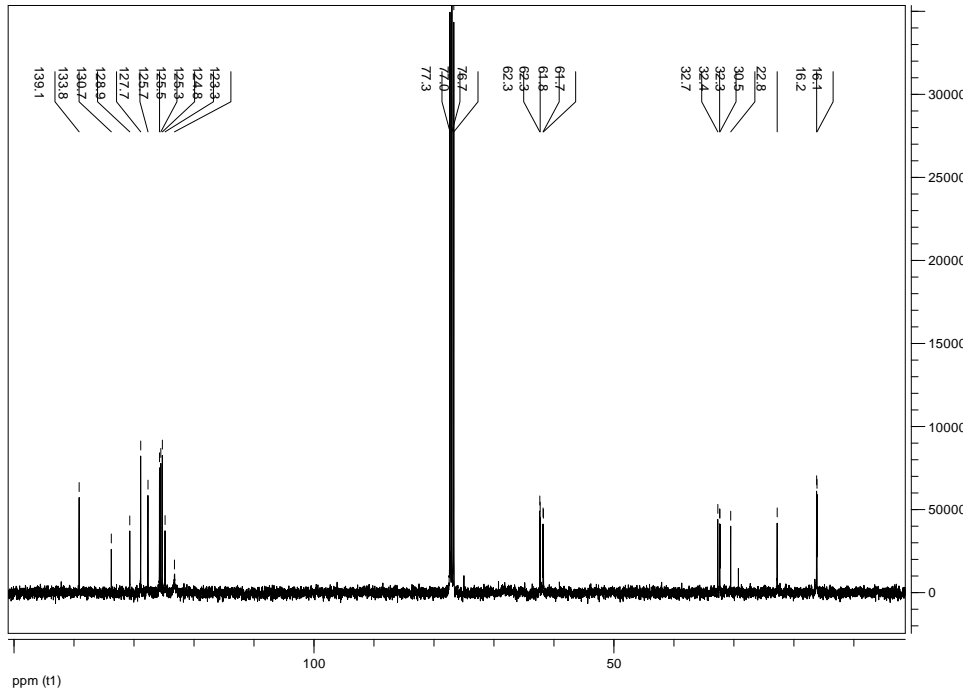
Figür 8. Bileşik 3b'nin ^{13}C NMR spektrumu



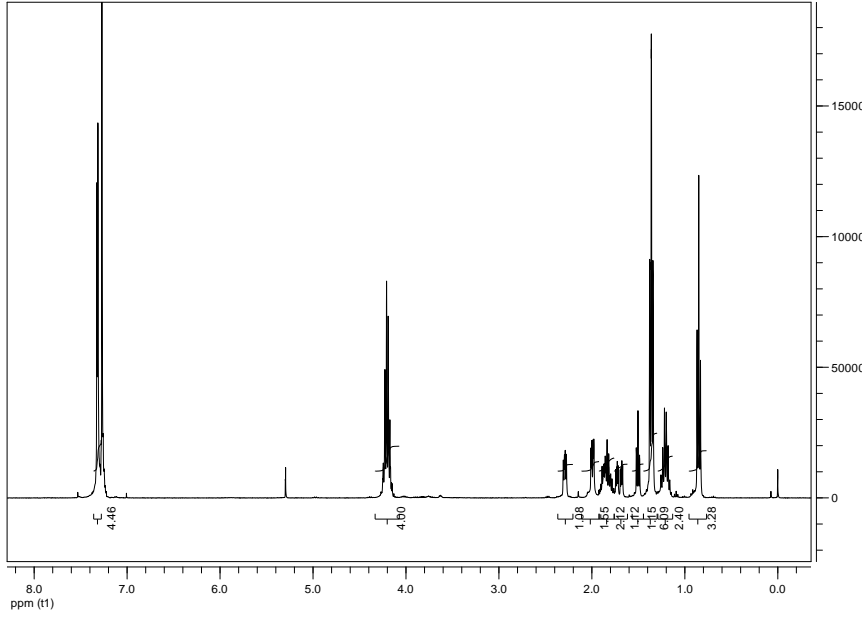
Figür 11. Bileşik 4b'nin ^1H NMR spektrumu



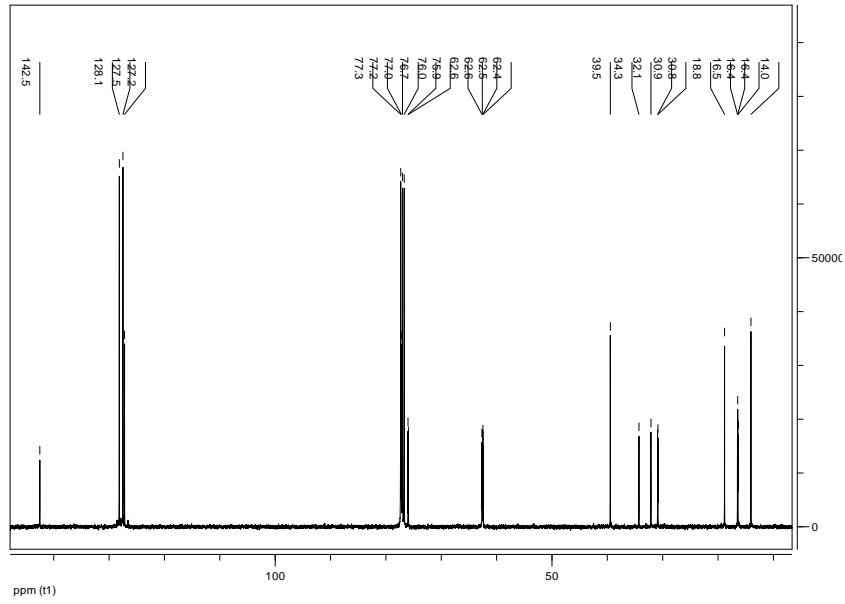
Figür 12. Bileşik 4b'nin ^{13}C NMR spektrumu



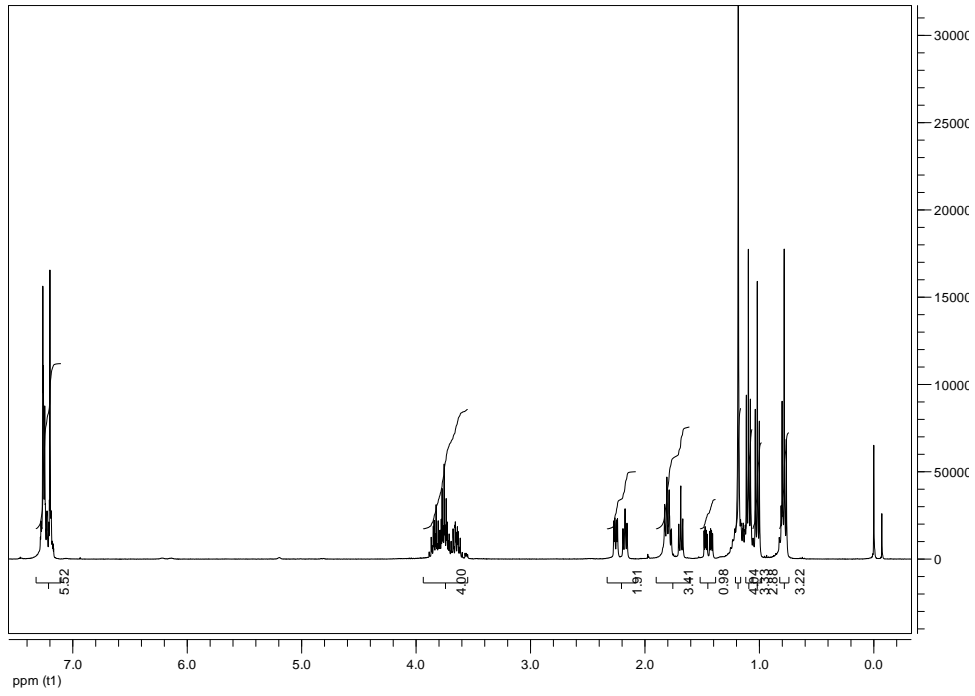
Figür 13. Bileşik 5a'nın ^1H NMR spektrumu



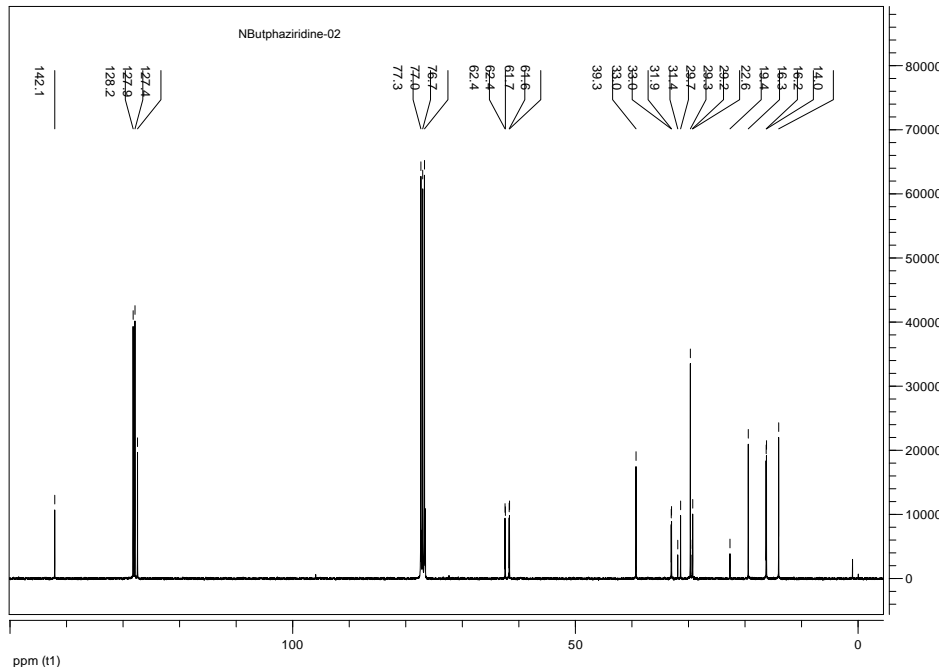
Figür 14. Bileşik 5a'nın ^{13}C NMR spektrumu



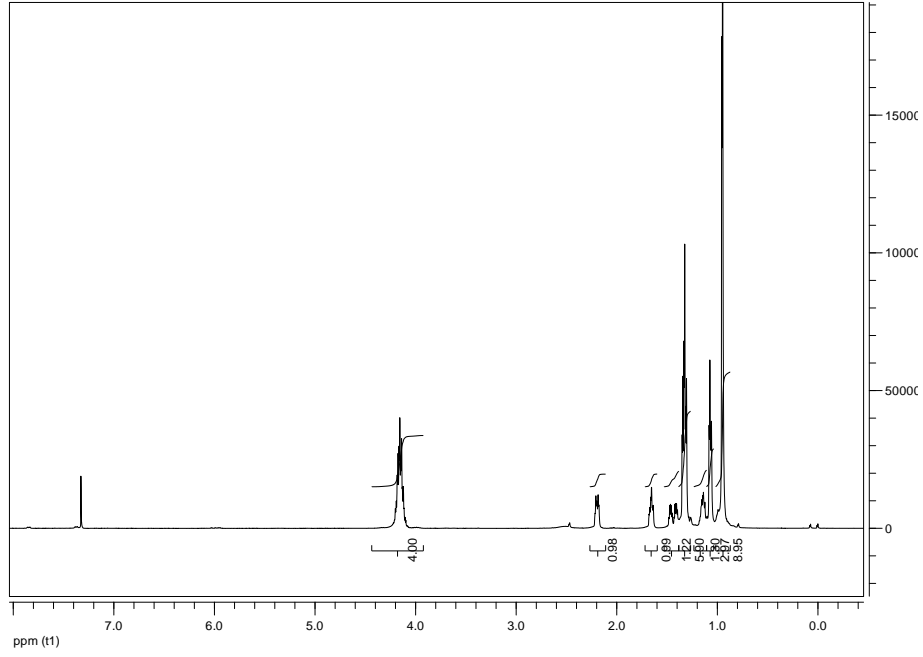
Figür 15. Bileşik **5b**'nin ^1H NMR spektrumu



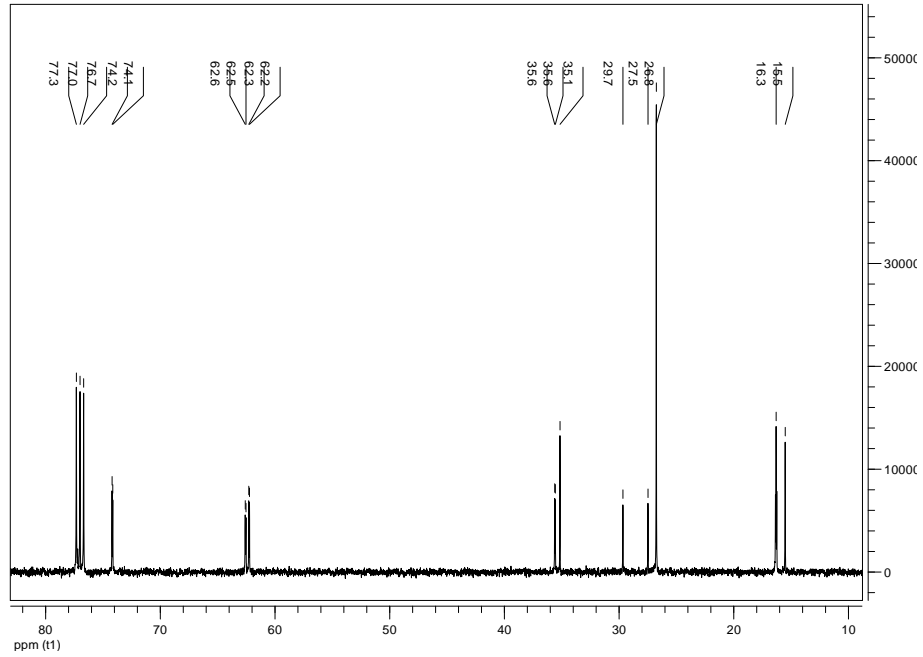
Figür 16. Bileşik **5b**'nin ^{13}C NMR spektrumu



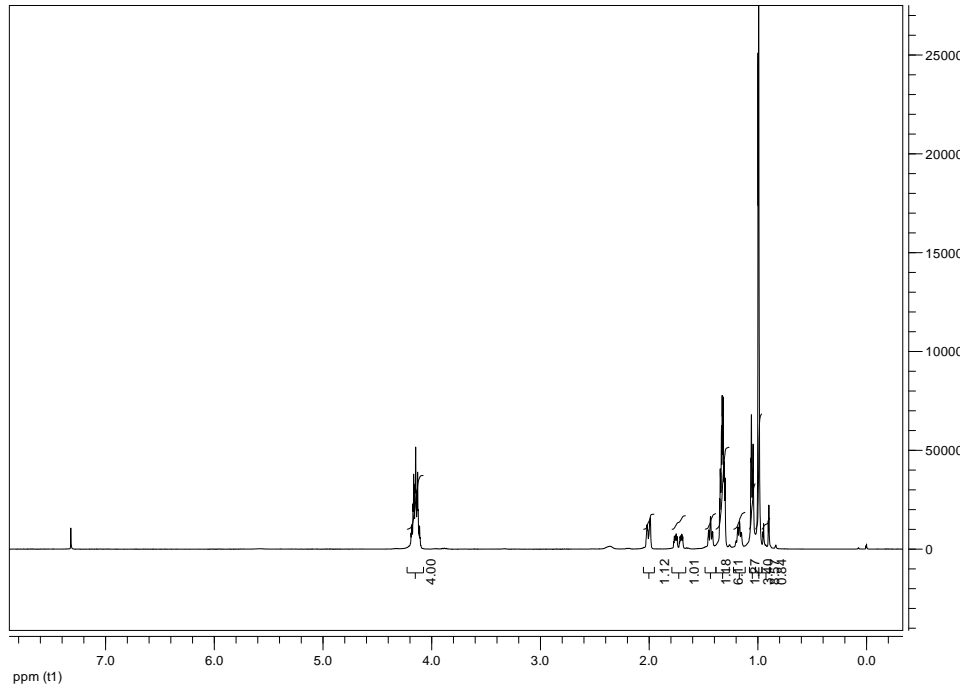
Figür 17. Bileşik 6a'nın ^1H NMR spektrumu



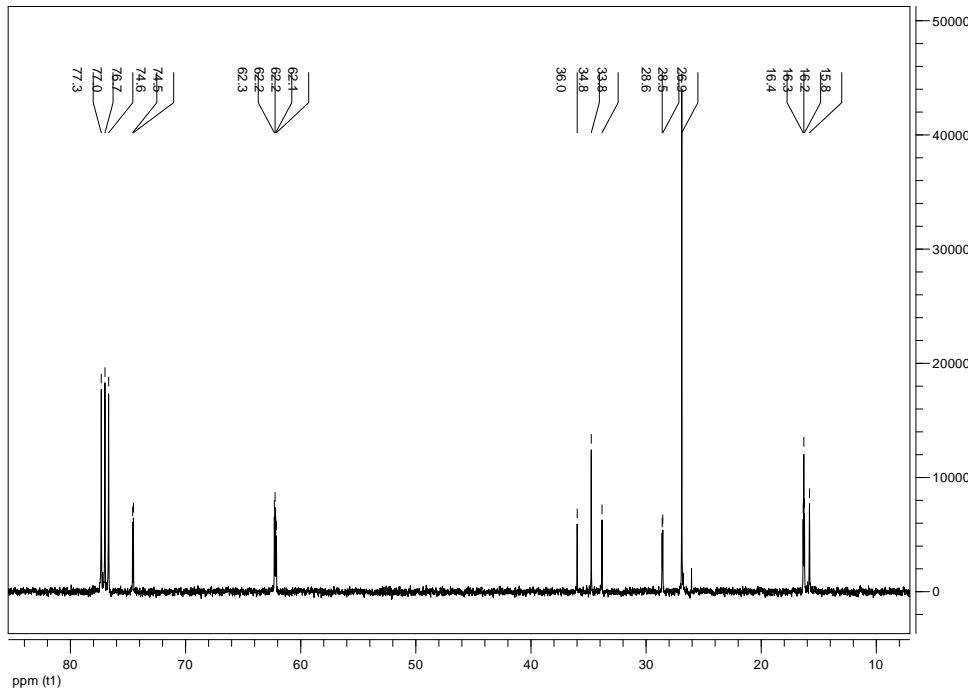
Figür 18. Bileşik 6a'nın ^{13}C NMR spektrumu



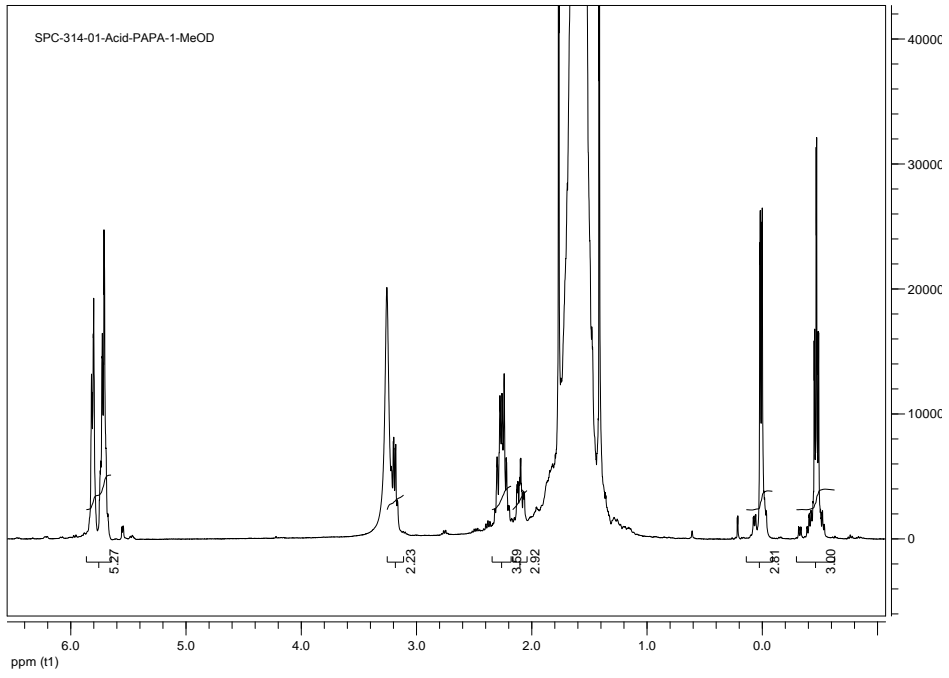
Figür 19. Bileşik 6b'nin ^1H NMR spektrumu



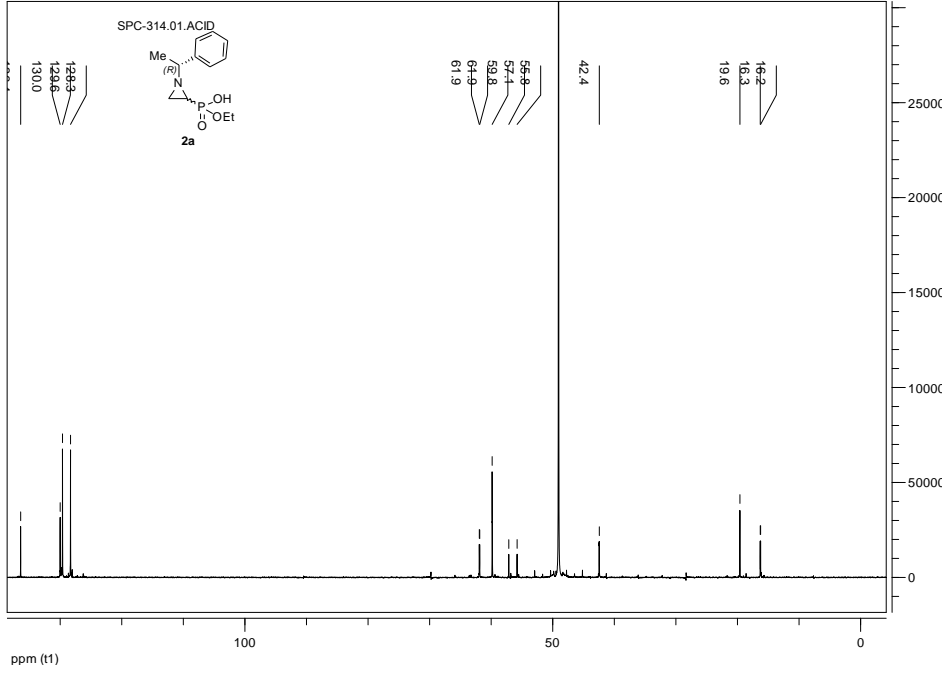
Figür 20. Bileşik 6b'nin ^{13}C NMR spektrumu



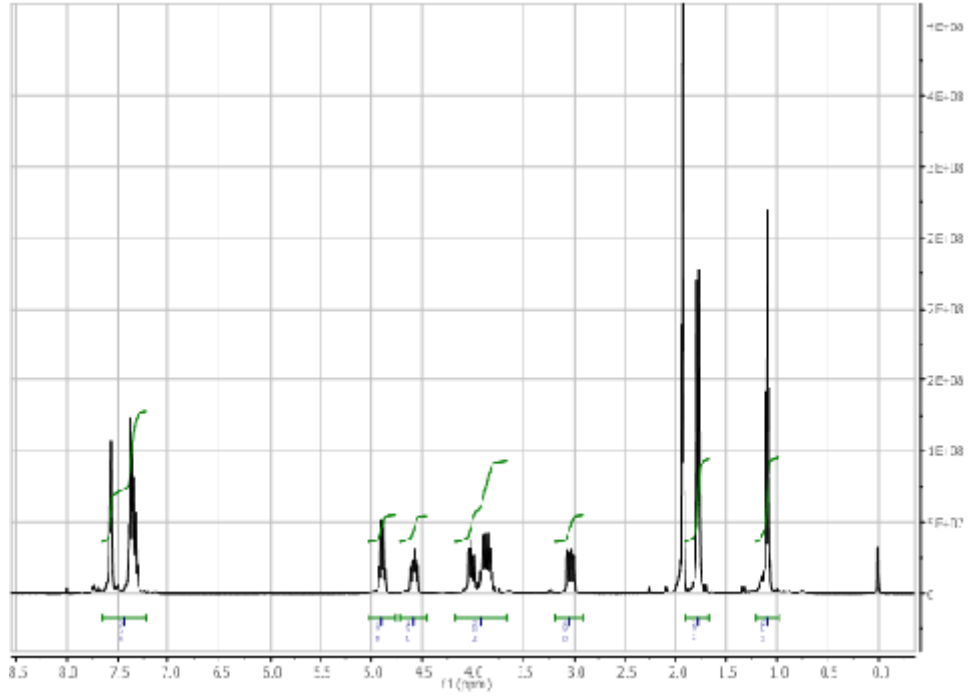
Figür 25. Bileşik 7a'nın ^1H NMR spektrumu



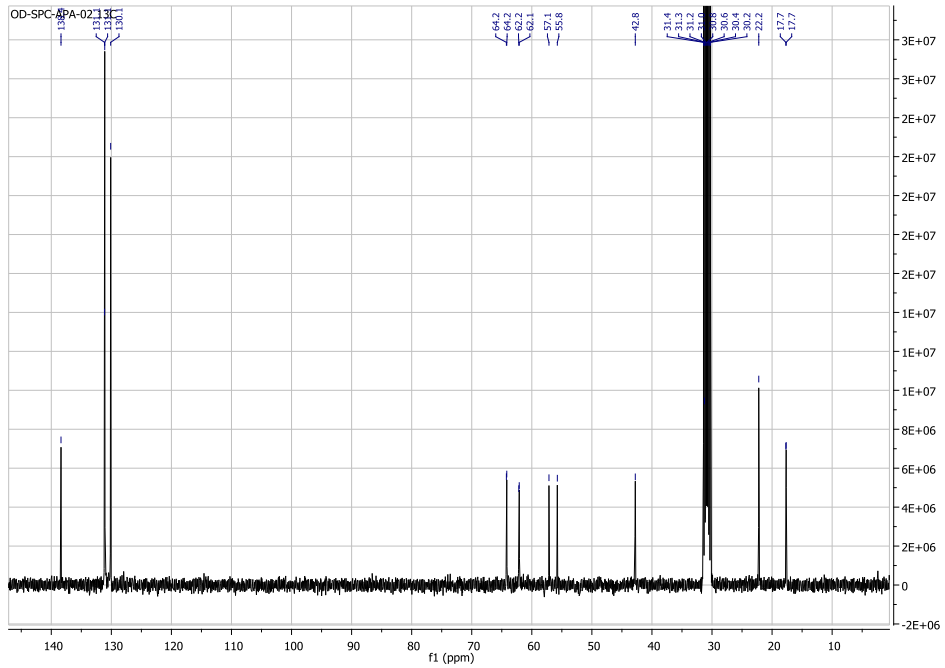
Figür 26. Bileşik 7a'nın ^{13}C NMR spektrumu



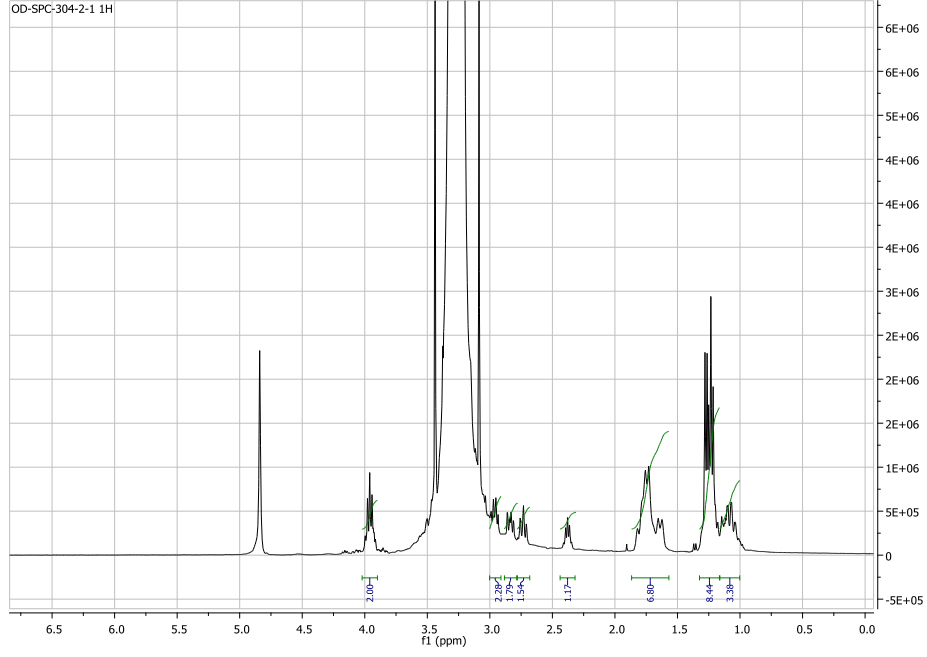
Figür 22. Bileşik 7b'nin ^1H NMR spektrumu



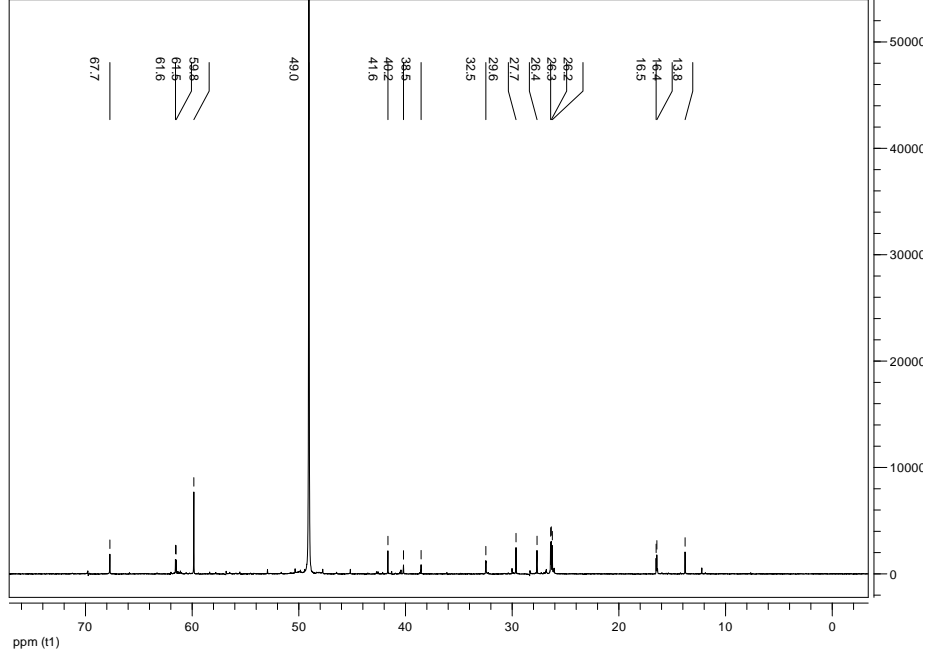
Figür 23. Bileşik 7b'nin ^{13}C NMR spektrumu



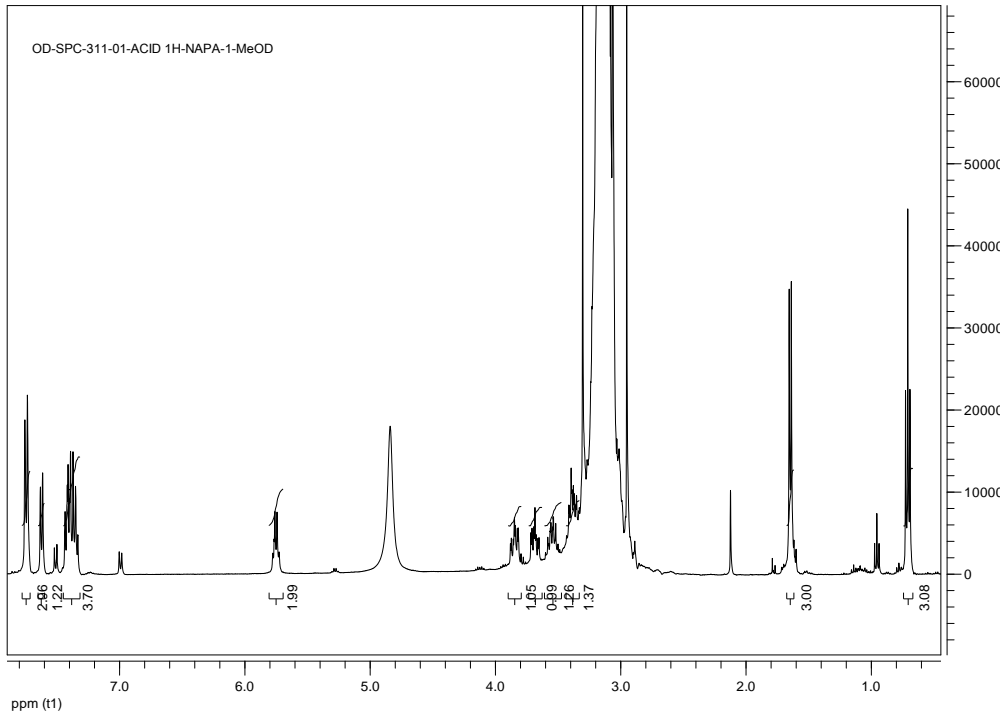
Figür 24. Bileşik 8b'nin ^1H NMR spektrumu



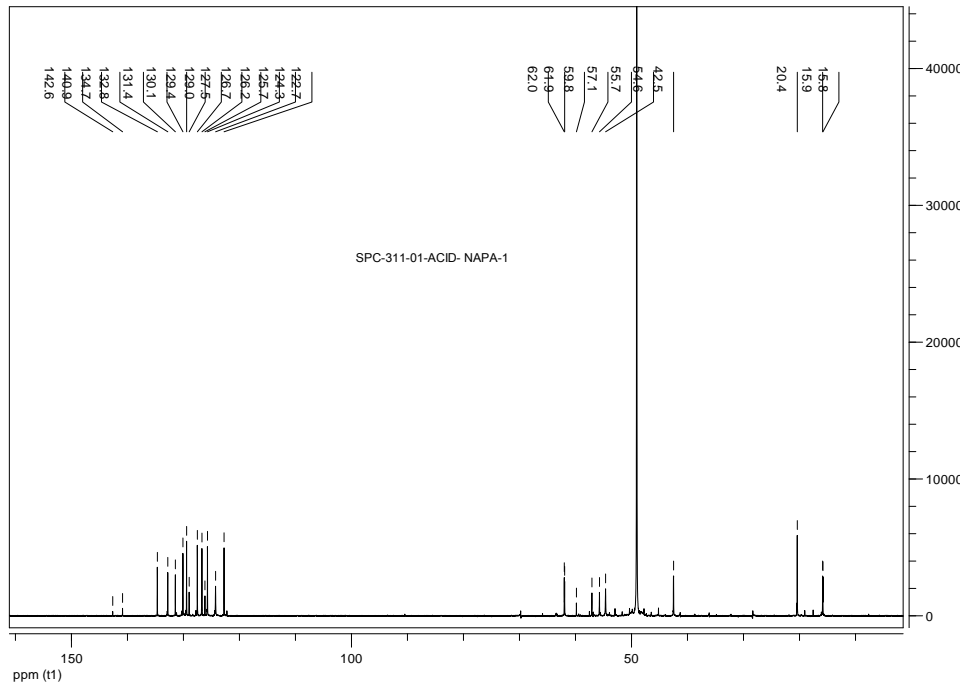
Figür 25. Bileşik 8b'nin ^{13}C NMR spektrumu



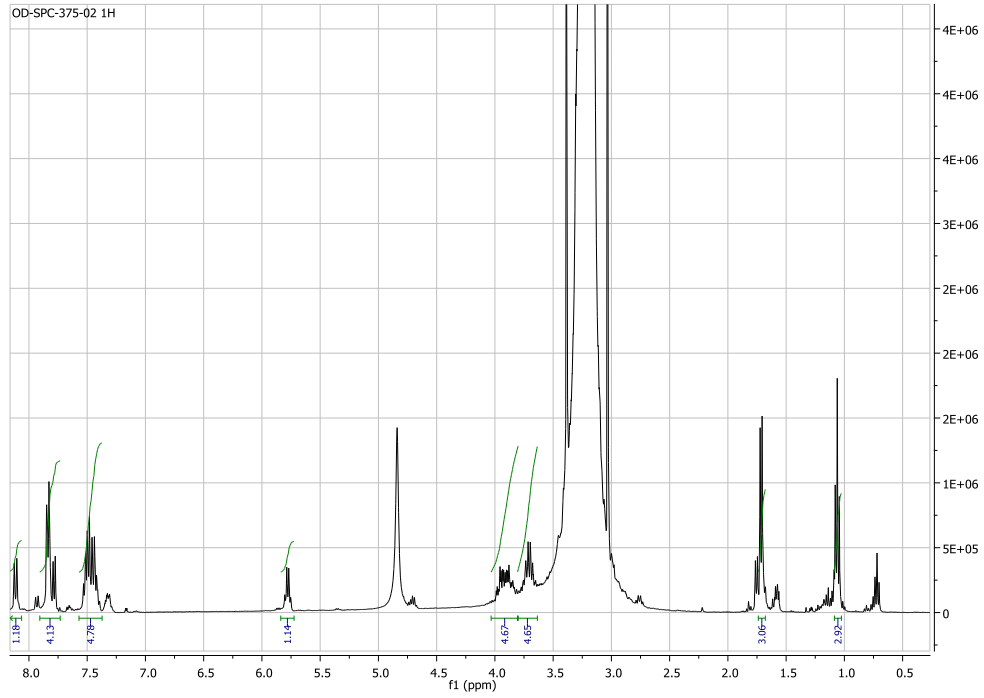
Figür 26. Bileşik 9a'nın ^1H NMR spektrumu



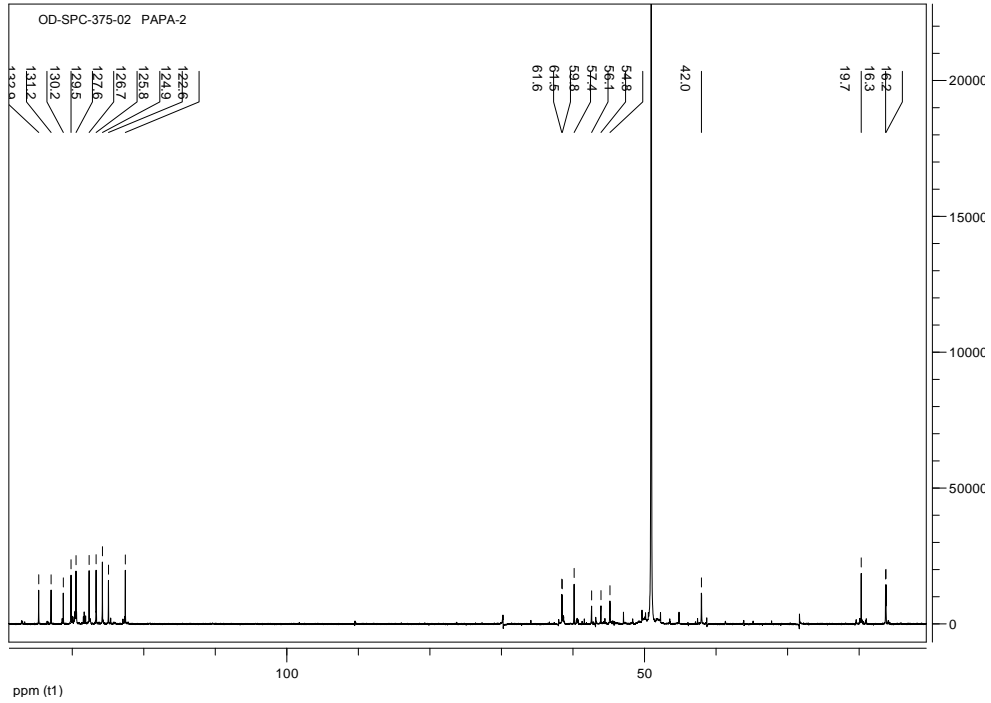
Figür 27. Bileşik 9a'nın ^{13}C NMR spektrumu



Figür 28. Bileşik 9b'nin ^1H NMR spektrumu



Figür 29. Bileşik 9b'nin ^{13}C NMR spektrumu



TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje Yürütücüsü:	Prof. Dr. ÖZDEMİR DOĞAN
Proje No:	114Z161
Proje Başlığı:	Yeni Fosforik Asit Türevi Organokatalizörlerin Geliştirilmesi ve Organik Bileşiklerin Enantioseçici Sentezinde Uygulamaları
Proje Türü:	1001 - Araştırma
Proje Süresi:	30
Araştırmacılar:	SIDIKA POLAT ÇAKIR
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	ORTA DOĞU TEKNİK Ü. FEN-EDEBİYAT F. KİMYA B.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	15/10/2014 - 15/06/2017
Onaylanan Bütçe:	265000.0
Harcanan Bütçe:	242456.67
Öz:	<p>Organokatalizörler asimetrik sentez çalışan Organik Kimyacıların yaklaşık son yirmi yıldır yoğun olarak çalıştıkları konudur. Metal içermedikleri ve tepkime koşullarının metal katalizörlere göre daha kolay olması organokatalizörleri daha çevreci kılmaktadır. Literatürde bir çok organokatalizör sentezlenip kullanılmış olmakla birlikte bu katalizörler belirli tepkimelerle sınırlı kalmıştır. O nedenle sürekli yeni katalizörler geliştirilip farklı tepkimelerde denenmektedir. Küçük organik bileşikler olarak bilinen bu katalizörler içerisinde en çok bilinenlere örnek olarak tiyoüre ve fosforik asit bileşikleri verilebilir. Grubumuz aziridinil fosfonatlar üzerine çalışmalar yapmış ve bu bileşiklerin rasemik formlarını sentezleyerek biyolojik aktivitelerini çalışmıştır. Bu proje kapsamında kiral aziridinil fosfonatlar sentezlenerek biyolojik aktiviteleri ölçülmüştür. Sonrasında bu bileşikler hidroliz edilerek fosfonik asit türevlerine dönüştürülmüş ve organokatalizör etkileri araştırılmıştır. Organokatalitik olarak azometin ylidlerin 1,3-dipolar halkasal katılma tepkimesiyle pirolidin sentezi, iminlere organokatalitik indol katılması tepkimesi, iminlere organokatalitik N-metilpirol katılması tepkimesi, indol bileşiğinin nitrostirene organokatalitik enantioseçici katılması tepkimeleri çalışılmıştır. Bu tepkimelerin her biri farklı koşullarda denenmiş ancak literatürde ilk kez sentezlenen aziridinil fosfonik asitlerin organokatalitik olarak denemesi yapılan tepkimelerde çok düşük enantioseçicilik sağladıkları görülmüştür.</p>
Anahtar Kelimeler:	Organokatalizör, asimetrik sentez, fosfonik asitler, fosforik asitler, aziridinil fosfonatlar
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır