

**CLAİSEN DÜZENLENMESİ İLE
2-SİYANOSİKLOHEPTANON'UN
ENANTİYOSELEKTİF ALKİLASYONU**

Yakup GÜNEŞ

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİGİL

Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

2013

Her hakkı saklıdır

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**CLAİSEN DÜZENLENMESİ İLE
2-SİYANOSİKLOHEPTANON'UN
ENANTİYOSELEKTİF ALKİLASYONU**

Yakup GÜNEŞ

KİMYA ANABİLİM DALI

ERZURUM
2013

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

“Claisen Düzenlenmesi ile 2-Siyanosikloheptanon’un
Enantiyoselektif Alkilasyonu”

Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİĞİL danışmanlığında, Yakup GÜNEŞ tarafından hazırlanan bu çalışma 20/03/2013 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı’nda doktora tezi olarak **oybirliği/ oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİĞİL

İmza :

Üye : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

İmza :

Üye : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza :

Üye : Prof. Dr. Ali YILDIRIM

İmza :

Üye : Prof. Dr. Yunus KARA

İmza :

Üye : Prof. Dr. Abdullah MENZEK

İmza :

Üye : Doç. Dr. Rana SANYAL

İmza :

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum

Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Bilimsel Araştırma Projesi (Proje No: 2009-244-B) ve Tübitak 1001 (Proje No: 106T100) projeleri kapsamında desteklenmiştir.

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Doktora Tezi

CLAİSEN DÜZENLENMESİ İLE 2-SİYANOSİKLOHEPTANON'UN ENANTİYOSELEKTİF ALKİLASYONU

Yakup GÜNEŞ

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİĞİL

Ortak Danışman: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

Klasik bir reaksiyon olan “Claisen Düzenlenmesi” önemli bir C-C bağı oluşturma metodudur. Claisen düzenlenmesinin en önemli özelliği, kiral alkol kullanılarak hazırlanan allil vinil eter sisteminin ısıtılmasıyla, mevcut kiralitenin yeni moleküle transfer edilmesidir. Claisen düzenlenmesinin bu özelliğinden yararlanarak yapılan bu çalışmada, yedi üyeli kiral siklik oksonitrillerin alkilasyonu için yeni bir yöntem geliştirildi. Çalışmada ilk olarak oksonitriller ve katılma-eliminasyon reaksiyonu verebilecek türevleri sentezlendi. Daha sonra α,β -doymamış süstitüe nitriller, allil alkoksit nükleofiller ile etkileştirilerek ilgili allil vinil eter bileşiklerine dönüştürüldü. İlk önce rasemik alkollerle denemeler yapılarak, reaksiyon şartlarının optimizasyonu ve yapı karakterizasyonu gerçekleştirildi. Enantiyoselektif olarak kuaterner merkez oluşumu için rasemik çıkış bileşiklerinin yerine enantiyosaf alkoller kullanıldı. Elde edilen kuaterner yapıdaki düzenlenme ürünlerinin enantiyosafılığı ozonoliz reaksiyonu sonrası GC-MS kullanılarak belirlendi.

2013, 144 sayfa

Anahtar Kelimeler: Kuaterner Merkez, Enantiyoselektivite, Alkilasyon, Claisen Düzenlenmesi, Siklik Oksonitriller, Allil Vinil Eterler

ABSTRACT

Ph.D. Thesis

ENANTIOSELECTIVE ALKYLATION OF 2-CYANOCYCLOHEPTANONE
VIA CLAISEN REARRANGEMENT

Yakup GUNES

Atatürk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Yavuz TASKESEN LIGİL

Co-Supervisor: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAS

The classical “Claisen Rearrangement” reaction is an important method used in forming C-C bonds. The most important property of the Claisen rearrangement is that by using a chiral alcohol, the existing chirality can be transferred to the new molecule via heating the prepared allyl vinyl ether system. By harnessing this important property, we were able to develop a novel method in the alkylation of seven membered chiral cyclic oxonitriles. In our study oxonitriles and their derivatives that could participate in substitution-elimination reactions were first synthesized. Furthermore, by activating the α,β -unsaturated substituted nitriles with allyl alkoxide nucleophiles, we transformed them into the corresponding allyl vinyl ether compounds. Optimization of the reaction conditions and structural characterization were performed by first experimenting with racemic alcohols. Enantiopure alcohols were used rather than racemic starting materials for the enantioselective formation of the quaternary center. The enantiopurity of the quaternary structured rearrangement products was determined after the ozonolysis reaction using GC-MS.

2013, 144 pages

Keywords: Quaternary Center, Enantioselectivity, Alkylation, Claisen Rearrangement, Cyclic Oxonitriles, Allyl Vinyl Ethers

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu Yurt İçi ve 2214-Yurt Dışı Doktora Burs Programları ve Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi kapsamında desteklemiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Anabilim Dalı'nda Sayın Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİĞİL ve Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'ın yöneticiliklerinde hazırlanmıştır.

Öncelikle çalışmalarımın her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım saygıdeğer hocam, Sayın Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİĞİL'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Doktora eğitimim süresince sahip olduğu bilimsel bilgi ve birikimini aktararak hem teoride hem de uygulamada eğitimime çok şey katan değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a sonsuz teşekkür ederim.

Maddi desteklerinden dolayı, TÜBİTAK'a, Atatürk Üniversitesi'ne, Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ne, Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı'na,

Çalışmalarım esnasında yardım ve desteklerini gördüğüm Sayın Yrd. Doç. Dr. Serdar BURMAOĞLU'na, Sayın Yrd. Doç. Dr. M. Fatih POLAT'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. M. Tolga YURTCAN'a, Sayın Meryem FİSTİKÇİ'ya, laboratuvardaki çalışma arkadaşlarıma, aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü elemanlarına, Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı elemanlarına, Tez izleme Komitesi üyelerine ve NMR spektrumlarının alınmasında göstermiş oldukları özveriden dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a, Sayın Uzman Barış ANIL'a ve Sayın Uzman Murat ACAR'a;

Ayrıca hayatımın her anında yanımda olarak, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen çok kıymetli aileme ve nişanlım Kübra KUŞKAPAN'a gösterdikleri özveri ve sevgiden dolayı şükranlarımı sunarım.

Yakup GÜNEŞ

Mart 2013

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	4
2.1. Aldol reaksiyonları.....	4
2.2. Michael reaksiyonları ve konjuge katılmalar.....	6
2.3. Siklokatılma reaksiyonları.....	10
2.4. Enzimatik reaksiyonlar.....	16
2.5. Radikalik reaksiyonlar.....	18
2.6. Kenetlenme (coupling) reaksiyonları.....	22
2.7. Sigmatropik düzenlenme reaksiyonları.....	27
2.9. Çalışmanın Amacı.....	42
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	49
3.1. Thorpe-Ziegler reaksiyonu ve 2-Siyanosikloheptanon'un (7) Sentezi.....	49
3.2. 2-Süstitüe siklohept-1-enkarbonitrillerin sentez çalışmaları.....	50
3.3. 2-Klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (12) allil enol eterlere dönüşümü ve Claisen düzenlenmesi.....	55
3.4. Siklik Allil Alkoller ile Alkilasyon Çalışmaları.....	74
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	83
4.1. Genel Yöntemler.....	83

4.2. Deneysel Yöntem.....	84
5. TARTIŞMA SONUÇ.....	100
KAYNAKLAR	110
EKLER.....	119
EK 1.	119
EK 2.	141
EK 3.	143
ÖZGEÇMİŞ	145

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

d	dublet
DCM	diklormetan
dd	dubletin dubleti
ddd	dubletin dubletin dubleti
dddd	dubletin dubletin dubletin dubleti
de	diasteromerik aşırılık
Dibal-H	diisobütilaleminyumhidrür
dt	dubletin tripleti
DHQ ₂ PHAL	hidrokuinin 1,4-fithalazindiil dieter
ee	enantiyomerik aşırılık
ekv	ekivalent
G	Grup
GC-MS	gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi
HMPA	hekzametilfosforamit
HPLC	high pressure liquid chromatography (yüksek basınçlı sıvı kromatografisi)
IR	infrared
LDA	lityumdiisopropilamit
LAH	lityumaleminyumhidrür
LiHMDS	lityum-hekzametildisililazit
m	multiplet
Me-CBS	2-metil-CBS-oksazaborolidin
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -bütililyum
NMR	nükleer manyetik rezonans
q	kuartet
RAMP	(<i>R</i>)-(-)-1-Amino-2-(metoksimetil)pirolidin
s	singlet
SAMP	(<i>S</i>)-(-)-1-Amino-2-(metoksimetil)pirolidin
(S)	süstituent
S _N 2	bimoleküler nükleofilik süstitüsyon

t	triplet
TBAF	tetrabütilamonyumflorür
TBDMSCl	tersiyerbütildimetilsililklorür
TBDPSCl	tersiyerbütildifenilsililklorür
TMSCl	trimetilsililklorür
<i>t</i> -Bu	tersiyerbütil
<i>t</i> -BuOK	potasyumtersiyerbütoksit
THF	tetrahidrofuran
TLC	ince tabaka kromatografisi
α	alfa
β	beta
γ	gama
ω	omega

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Primer, sekonder, tersiyer ve kuaterner karbon atomlarının yapısı	2
Şekil 1.2. Kuaterner süstitüe karbon atomu (kuaterner merkez).....	2
Şekil 1.3. Kuaterner merkeze sahip doğal ürünler	3
Şekil 2.1. Aldol Reaksiyonu ile kuaterner merkez oluşumu (İlk yol).....	5
Şekil 2.2. Aldol Reaksiyonu ile kuaterner merkez oluşumu (İkinci yol).....	5
Şekil 2.3. Karbonil bileşiği için muhtemel enolat yapıları.....	5
Şekil 2.4. Lewis asit ve florür iyonları katalizörlüğünde aldol tepkimesi	6
Şekil 2.5. Michael Reaksiyonu	7
Şekil 2.6. Kiral nükleofillerle (Michael donör) Michael reaksiyonu	7
Şekil 2.7. Kiral α,β -doymamış sistemlerde (Michael akseptörü) Michael reaksiyonu	8
Şekil 2.8. Kiral katalizör varlığında Michael reaksiyonu	8
Şekil 2.9. Kiral rodyum katalizörü ile Michael reaksiyonu	9
Şekil 2.10. Organokatalitik Michael reaksiyonu.....	9
Şekil 2.11. Diels-Alder [4+2], [2+2] ve [2+1] siklokatılma reaksiyonları	11
Şekil 2.12. Diazokarbonil bileşiğine Rodyum katalizörlüğünde [2+1] katılma	12
Şekil 2.13. Süstitüe olefinlerle Rodyum katalizörlüğünde yapılan çalışmalar	12
Şekil 2.14. Karbenoidlerle çinko reaktifleri ve bissülfonamid ile yapılan çalışmalar	13
Şekil 2.15. Nitronların kirale Lewis asitleri varlığında konjuge sistemlere katılması.....	13
Şekil 2.16. Akrolein türevlerinin siklopentadien ile Diels-Alder tepkimesi.....	14
Şekil 2.17. Diels-Alder reaksiyonu ile sentezlenmiş alkaloid türevi doğal ürünler.....	15
Şekil 2.18. Azot ve oksijen atomları içeren Hetero Diels-Alder reaksiyonları.....	15
Şekil 2.19. Lipaz B enzimi kullanılarak yapılan kinetik rezolüsyon	17

Şekil 2.20. Lipaz A enzimi kullanılarak yapılan kinetik rezolüsyon	17
Şekil 2.21. İntramoleküler radikalik halkalaşma reaksiyonu	19
Şekil 2.22. Ishibashi (1999) ve grubu tarafından yapılan çalışmalar	19
Şekil 2.23. Atom veya grup transferi ile gerçekleştirilen radikalik reaksiyonlar.....	20
Şekil 2.24. β -keto ester bileşiklerinin stereoselektif radikalik halkalaşma reaksiyonu ..	20
Şekil 2.25. SmI_2 kullanılarak radikalik şartlarda bisiklik eterlerin sentezi	21
Şekil 2.26. Mangan(III) asetat kullanılarak yapılan diastereoselektif alkilasyon	21
Şekil 2.27. Palladyum katalizörlüğünde kenetlenme (coupling) reaksiyonu	22
Şekil 2.28. Mizoroki ve Heck kenetlenme (coupling) reaksiyon mekanizması.....	23
Şekil 2.29. Halkalı yapıdaki olefinlerin intramoleküler Heck reaksiyonu.....	24
Şekil 2.30. Halkalı yapıda olmayan olefinlerin intramoleküler Heck reaksiyonu	24
Şekil 2.31. Karbonil bileşikleriyle yapılan asimetrik Heck reaksiyonu.....	25
Şekil 2.32. Kuaterner merkez içeren prokiral molekülde asimetrik Heck reaksiyonu....	25
Şekil 2.33. Çift bağın desimetrisasyonu ile Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonu	26
Şekil 2.34. Kuaterner merkeze sahip terpen, alkaloid ve sitrik asit türevi doğal ürünler	27
Şekil 2.35. 1,2-Karbon-karbon bağının kaymasıyla kuaterner stereomerkez oluşumu ..	28
Şekil 2.36. Bazik ortamda [1,2]- ve [2,3]-Wittig düzenlenmeleri	29
Şekil 2.37. Still (1978) tarafından yapılan stereoselektif [2,3]-Wittig düzenlenmesi.....	29
Şekil 2.38. Hiersemann tarafından yapılan stereoselektif [2,3]-Wittig düzenlenmesi....	30
Şekil 2.39. [3,3]-Cope düzenlenmesi	30
Şekil 2.40. Düşük sıcaklıklarda gerçekleşebilen Cope düzenlenme reaksiyonları	31
Şekil 2.41. Oksi- ve anyonik oksi-Cope düzenlenmeleri	32
Şekil 2.42. Bilospen A sentezinde anyonik oksi-Cope düzenlenmesinin kullanımı ...	32
Şekil 2.43. Anyonik oksi-Cope düzenlenmesi ile kiralitenin kuaterner merkeze transferi	33

Şekil 2.44. Allil-fenil ve allil vinil eterlerin Claisen düzenlenmesi.....	33
Şekil 2.45. Claisen düzenlenmesi ve halkalı koltuk geçiş kompleksi.....	34
Şekil 2.46. Claisen düzenlenmesi geçiş kompleksinde mümkün olabilecek ara yapılar	34
Şekil 2.47. Claisen düzenlenmesinde allil vinil eter bileşiğinin geçiş kompleksleri	35
Şekil 2.48. Claisen düzenlenmesiyle enantiyoselektif olarak kuaterner merkez oluşumu	35
Şekil 2.49. Claisen öncü bileşikleri ve türevleri	36
Şekil 2.50. Carrol-Claisen düzenlenmesi (Kimel-Cope düzenlenmesi).....	36
Şekil 2.51. Carrol-Claisen düzenlenmesinin bir uygulaması	37
Şekil 2.52. Eschenmoser-Claisen düzenlenmesi	38
Şekil 2.53. Eschenmoser-Claisen düzenlenmesinin bir uygulaması	38
Şekil 2.54. Johnson-Claisen düzenlenmesi	39
Şekil 2.55. Johnson-Claisen düzenlenmesinin bir uygulaması	39
Şekil 2.56. Claisen-Ireland ya da ester enolat Claisen düzenlenmesi	40
Şekil 2.57. Claisen-Ireland düzenlenmesinin bir uygulaması	40
Şekil 2.58. Aza-Claisen düzenlenmesi	41
Şekil 2.59. Aza-Claisen düzenlenmesinin bir uygulaması	42
Şekil 2.60. Parfümeride ve polimerlerde kullanılan nitril ihtiva eden bileşikler	42
Şekil 2.61. Nitril ihtiva eden doğal ürünler	43
Şekil 2.62. Oksonitril bileşiklerinde asidik alfa hidrojeni ve enol yapısı	43
Şekil 2.63. C-alkilasyon ve O-alkilasyon	44
Şekil 2.64. Enders ve grubu tarafından geliştirilen SAMP/RAMP-hidrazon metodu	45
Şekil 2.65. Siklik oksonitrillere iminlerin enantiyoselektif Mannich katılması	46
Şekil 2.66. Oksonitrillere cinchona alkaloidleri varlığında konjuge katılma	46
Şekil 2.67. Kiral allil vinil eter sisteminin Claisen düzenlenmesi	47

Şekil 2.68. Kiral merkez içeren allil vinil eter yapısının Claisen düzenlenmesi.....	47
Şekil 2.69. α,β -Doymamış nitril bileşikleri ve allil vinil eter sistemi	48
Şekil 2.70. Claisen düzenlenmesi ile enantiyoselektif kuaterner merkez oluşumu	48
Şekil 3.1. Thorpe-Ziegler reaksiyon mekanizması	49
Şekil 3.2. Suberonitrilin (5) <i>t</i> -BuOK ile Thorpe-Ziegler reaksiyonu.....	50
Şekil 3.3. <i>N</i> -metil anilin kullanılarak 2-siyanosikloheptanon'un (7) elde edilmesi.....	50
Şekil 3.4. α,β -Doymamış nitril bileşiğine nükleofilik katılma.....	51
Şekil 3.5. 2-Siyanosikloheptanon'un (7) alken nitrile (9) dönüştürülmesi	51
Şekil 3.6. 9 Bileşiğinin en basit allil alkolle (10) enol eter oluşum reaksiyonu.....	52
Şekil 3.7. 2-Siyanosikloheptanon'un (7) ilgili alken nitrile dönüşüm denemeleri.....	52
Şekil 3.8. PPh_3/CCl_4 sistemi kullanılarak klorsikloalkenkarbonitril eldesi	53
Şekil 3.9. Appel reaksiyonu	54
Şekil 3.10. Klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (12), PPh_3/CCl_4 sistemi ile eldesi.....	55
Şekil 3.11. Allil alkol (10) ile alkilasyon denemeleri	56
Şekil 3.12. Rasemik ve enantiyosaf açık zincirli allil alkoller	59
Şekil 3.13. Rasemik ve enantiyosaf 1-okten-3-ol ile alkilasyon çalışmaları	63
Şekil 3.14. Ozonoliz reaksiyonu	64
Şekil 3.15. 23 Bileşiğinin redüktif ozonolizi	64
Şekil 3.16. 26 Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları.....	65
Şekil 3.17. 25 Bileşiğinin redüktif ozonolizi	66
Şekil 3.18. Primer OH grubunun korunması.....	67
Şekil 3.19. Silisyum içeren koruyucu gruplar	67
Şekil 3.20. 31 Bileşiğinin sentezi.....	68
Şekil 3.21. 34 Bileşiğinin sentezi.....	68
Şekil 3.22. 31 ve 34 Bileşiklerinin redüktif ozonolizi	69

Şekil 3.23. DibalH (THF) ile aldehit oluşturma çalışmaları	70
Şekil 3.24. 40 Bileşiğiyle aldehit oluşturma reaksiyonları	70
Şekil 3.25. Tebbe ve Petasis reaksiyonunda aktif titanyum birimi	73
Şekil 3.26. Aldehit'in (38) Petasis reaktifi ile olefinasyonu ve allil alkol (39) eldesi	73
Şekil 3.27. 46 Bileşiğinin sentezi	74
Şekil 3.28. 46 Bileşiğinin redüktif ozonolizi	74
Şekil 3.29. Siklik yapıdaki allil alkoller	75
Şekil 3.30. Siklik süstitüe allil alkollerin elde edilişi	76
Şekil 3.31. Enantiyoselektif olarak siklik süstitüe allil alkollerin elde edilişi	76
Şekil 3.32. Rasemik allil alkol 50'nin sentezi	76
Şekil 3.33. 56 Bileşiğinin sentezi	77
Şekil 3.34. 51 Bileşiğinin sentezi	78
Şekil 3.35. 58 Bileşiğinin sentezi	78
Şekil 3.36. 58 Bileşiğinin X-Ray yapısı	79
Şekil 3.37. 48 Bileşiğinin sentezi	79
Şekil 3.38. 61 Bileşiğinin sentezi	80
Şekil 3.39. 49 Bileşiğinin sentezi	80
Şekil 3.40. 63 Bileşiğinin sentezi	81
Şekil 3.41. 63 Bileşiğinin X-Ray yapısı	81
Şekil 3.42. (S)-cis-verbenol (47) ile yapılan alkilasyon denemeleri	82

ÇİZELGELER DİZİNİ

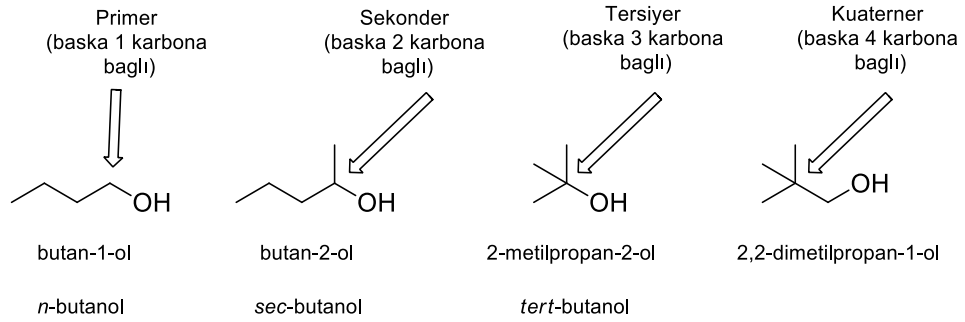
Çizelge 3.1. Kullanılan açık zincirli allil alkoller ve reaksiyon verimleri	60
Çizelge 3.2. Farklı çözücülerde açık zincirli allil alkoller ile reaksiyon verimleri	61
Çizelge 3.3. DibalH'ün THF ve toluen çözeltileri ile aldehit oluşturma reaksiyon şartları	71
Çizelge 3.4. Wittig reaksiyonu ile olefin eldesi reaksiyon şartları	72

1. GİRİŞ

Organik kimya, temel olarak karbon ve hidrojen elementlerini içeren bileşikleri inceleyen bir bilim dalıdır. Organik bileşikler, genellikle karbon (C), hidrojen (H), oksijen (O), azot (N), kükürt (S), fosfor (P) gibi ametal atomlarının kovalent bağlarla birbirlerine bağlanmalarıyla oluşmaktadır. Organik bileşiklerde; birbirlerine bağlanmış atomlar, düz veya dallanmış zincir, halkalı ve kafes benzeri iskelet yapılar oluşturabilirler; organik maddeler de buna göre çeşitli sınıflara (açık zincirli bileşikler ve aromatik bileşikler) ayrılarak incelenirler.

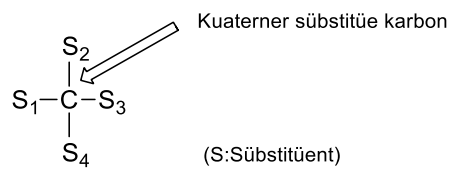
Bir molekülün mevcut olan yapısına karbon veya karbon atomlarının ilavesi ile yeni bir bileşiğe ulaşılmaktadır. Karbon atomları, birbirlerine ve diğer atomlara (N, O, S vb.) tekli, ikili veya üçlü bağlar ile bağlanabilir. Bu yüzden iki karbon atomu arasında bağ oluşturma yöntemlerini geliştirmek, organik kimyanın araştırma alanlarından birini teşkil etmektedir. Genel olarak C-C bağ oluşturma yöntemlerini, süstitüsyon (elektrofilik, nükleofilik ve radikalik) ve kondenzasyon (açiloin, Dieckman, Wittig vb.) reaksiyonları oluşturmaktadır.

Bir karbon atomu tekli bağlar yaparak hidrojen atomlarına bağlanabildiği gibi farklı karbon atomlarına veya karbon ile bağ yapabilen diğer atomlara bağlanabilir. Bu bağlanmaların sonucu olarak karbon atomu; primer, sekonder (*sec*), tersiyer (*tert*) ve kuaterner karbon olarak ifade edilmektedir. Karbon atomu sadece bir karbon atomuna bağlıysa primer karbon atomu olarak tanımlanır. Aynı şekilde karbon atomu iki farklı karbon atomuna bağlandığı zaman sekonder karbon atomu, üç farklı karbon atomuna bağlandığı zaman tersiyer karbon atomu olarak ifade edilir. Bir karbon atomuna dört farklı karbon atomu bağlı ise bu karbon kuaterner karbon atomu olarak adlandırılır. Hidrokarbon iskeletlerini oluşturan karbon atomundaki bu bağlanmalar, bileşiklerin yapısının yazımı ve kimyaları hakkında fikir vermesinin yansıra reaksiyonların oluşumu ve mekanizması hakkında da çeşitli bilgiler vermektedir (Clayden *et al.* 2001) (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Primer, sekonder, tersiyer ve kuaterner karbon atomlarının yapısı

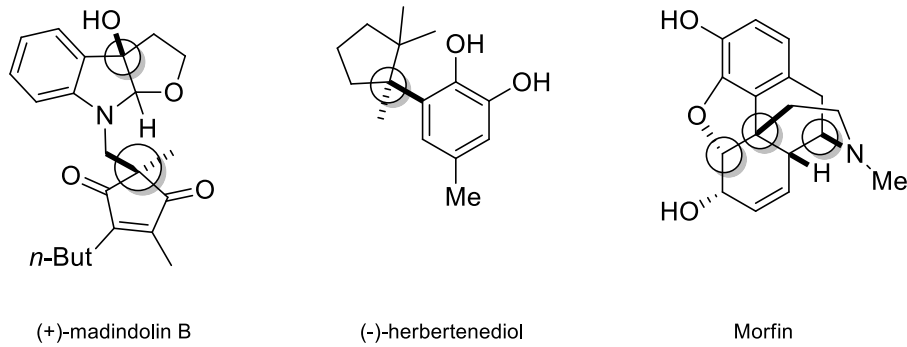
Organik kimyanın önemli araştırma konularından biri, tetrasübstitüe karbon atomu kuaterner merkezler oluşturulmasıdır (Martin 1980; Fuji 1993; Corey and Guzman-Perez 1998). Literatür incelendiğinde kuaterner merkez terminolojisinin kullanımında bazı karışıklıkların olduğu görülmektedir. Çünkü kuaterner merkez kavramı, hem tersiyer alkollerde olduğu gibi bir karbon atomuna üç karbonun bağlandığı durumlar için hem de kuaterner sübstitüe karbon terimi yerine kullanılmaktadır. Halbuki kuaterner sübstitüe karbon, bir karbon atomuna dört farklı karbon atomunun ya da sübstitüentin (S) bağlandığı durumdur. Bu fark dikkate alındığında, organik kimyada bu iki terimin kullanımına dikkat edilmesi önem arz etmektedir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Kuaterner sübstitüe karbon atomu (kuaterner merkez)

Dört farklı sübstitüent taşıyan kuaterner merkezler, kiral merkezler veya asimetric merkezler olarak adlandırılır. Kompleks yapıli doğal ürünlerde kuaterner merkezler sıklıkla rastlanmaktadır. Bazı doğal ürünler yapısında sadece bir tane kuaterner merkez ihtiva ederken, birçoğunda birden fazla kuaterner merkez olduğu görülmektedir (Degnan and Meyers 1999; Nagata *et al.* 2001; Hirose *et al.* 2002) (Şekil 1.3).

Asimetrik kuaterner merkez ya da merkezlere sahip olan doğal ürünler, biyolojik sistemlerde farklı özellikler gösterebilmektedir. Moleküldeki bağlanmaların sonucu olarak oluşan stereo izomerlerden (enantiyomer ya da diastereomer) biri ilaç olarak etki gösterirken, diğeri toksik (zehirli) özellik gösterebilmektedir. Bundan dolayı, organik sentezlerde stereoselektif asimetrik merkez(ler)in oluşumu son derece önemlidir.



Şekil 1.3. Kuaterner merkeze sahip doğal ürünler

Son otuz yılda sentetik yöntemlerin sayısının hızla artmasına ve gelişmesine rağmen kuaterner merkeze sahip doğal ürünlerin sentezinde, kuaterner stereomerkezlerin oluşturulması, hâlâ araştırmacıların karşılaştığı en büyük zorlukların başında gelmektedir (Christoffers and Mann 2001; Christoffers and Baro 2005a; Trost and Jiang 2006).

Metot gelişimi açısından bakıldığında; kuaterner stereomerkez içeren bileşiklerin asimetrik sentezinde karşılaşılan en önemli problemler; sterik olarak engelli karbon-karbon bağının oluşumunun zorluğu ve stereokimyasal bilginin, oluşturulacak yeni bileşiğe transfer edilmesidir. Kuaterner merkez oluşumunda; merkezde bulunan karbon atomundaki sübstitüentlerin ve bileşiğe eklenmesi planlanan sübstitüentin hacmi büyük olduğunda, sterik etki artmakta ve reaksiyonun oluşumuna/ilerlemesine engel olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı direkt olarak karbon-karbon bağıyla kuaterner merkez oluşumu için mevcut olan yöntemlerin sayısı son derece azdır (Denissova and Barriault 2003; Christoffers and Baro 2005b).

2. KURAMSAL TEMELLER

Kuaterner merkeze sahip bir doğal ürünün sentezinde, oluşturulacak merkezin stereoselektif olarak meydana getirilmesi, araştırmacıların karşılaştığı en büyük zorlukların başında gelmektedir. Karşılaşılan bu zorluğun başlıca sebepleri; kuaterner merkez oluşturmak için mevcut yöntemlerin yetersiz olması, sentezi planlanan bileşiğe uygun stereo kimyaya sahip çıkış bileşiklerinin olmaması ve ekonomik boyut olarak gösterilmektedir (Martin 1980; Fuji 1993; Corey and Guzman-Perez 1998). Bu faktörler dikkate alınarak kuaterner merkez oluşturmak için kullanılan yöntemleri yedi ana başlık altında toplamak mümkündür.

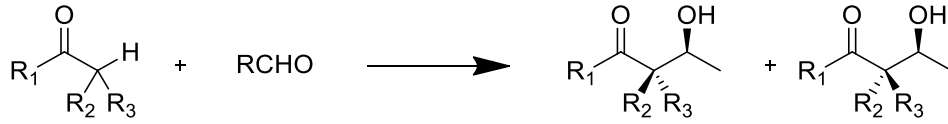
- 1- Aldol reaksiyonları
- 2- Michael reaksiyonları ve konjuge katılmalar
- 3- Siklokatılma reaksiyonları
- 4- Enzimatik reaksiyonlar
- 5- Radikalik reaksiyonlar
- 6- Kenetlenme (coupling) reaksiyonları
- 7- Sigmatropik düzenlenme reaksiyonları

2.1. Aldol reaksiyonları

Aldol reaksiyonu ve ilgili Claisen reaksiyonları en önemli karbon-karbon bağı oluşturma yöntemleridir (Mahrwald and Evans 2004). Seksenli yılların ortalarından itibaren bu alanda başlayan çalışmalarda reaksiyonların çeşitli varyasyonları gerçekleştirilmiş olmasına rağmen, literatürde kuaterner merkez oluşumu için bu reaksiyonun kullanıldığı örnek sayısı son derece azdır.

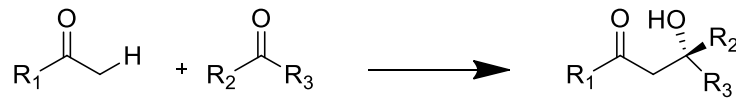
Aldol reaksiyonu ile kuaterner merkez oluşturmak için yapılabilecek reaksiyonları iki ana başlıkta toplamak mümkündür. Birinci yolda, alfa karbonunda iki farklı alkil grubu ve asidik alfa hidrojeni taşıyan bir karbonil bileşiği ile, bir başka karbonil bileşiğinin

reaksiyonu sonucu, karbonil grubuna komşu pozisyonda bir kuaterner merkez meydana gelmektedir (Şekil 2.1).



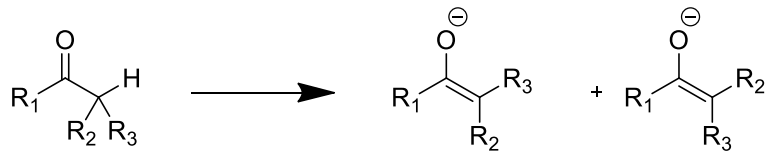
Şekil 2.1. Aldol Reaksiyonu ile kuaterner merkez oluşumu (İlk yol)

İkinci yol ise enolize olabilen bir karbonil bileşiğinin iki farklı alkil grubuyla sübstitüe olmuş bir keton ile verdiği reaksiyondur. Bu yolla asimetrik tersiyer bir alkol (tetra sübstitüe karbon) oluşumu gerçekleştirilmektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Aldol Reaksiyonu ile kuaterner merkez oluşumu (İkinci yol)

Bu iki yöntem uygulanırken karşılaşılan başlıca zorluklar; ilk yol için trisübstitüe enolatın oluşumunda istenilen konfigürasyonun yakalanması (Şekil 2.3), ikinci yol için ise iki farklı alkil grubuyla sübstitüe olmuş ketonun nükleofillere karşı düşük reaktivitesidir.

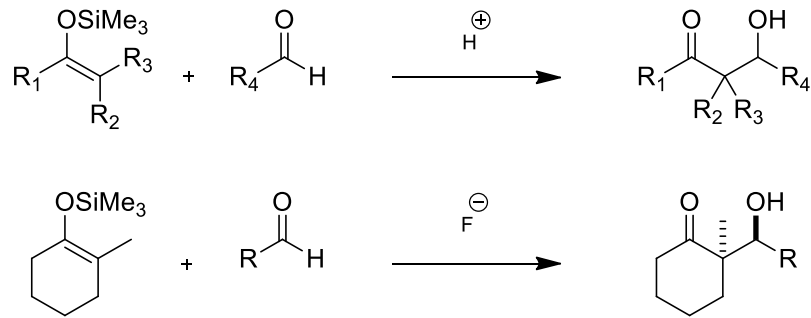


Şekil 2.3. Karbonil bileşiği için muhtemel enolat yapıları

Bu iki sentez yolu kullanılarak yapılan çalışmaları; katalitik aldol tepkimeleri ve biyokimyasal yöntemler başlıkları altında incelemek mümkündür. Enzimlerin *in vitro* şartlarda kullanılmasıyla stereoselektif aldol reaksiyonları gerçekleştirilebilmektedir. Bu

amaçla en fazla kullanılan enzimler, aldolaz sınıfındaki enzimlerdir (Sugai *et al.* 1995; List *et al.* 1999).

Katalitik aldol tepkimeleri ise metal katalizör ve organo katalizörlerin kullanıldığı reaksiyonları içermektedir. Bu tepkimeler trimetilsilileterle aktive edilmiş karbonil grubunun Lewis asit katalizörlüğünde (Mukaiyama and Kobayashi 1994) ya da flor iyonları varlığında (Nakamura *et al.* 1983) yapılabildiği gibi, katalizör kullanılarak karbonil grubu aktive edilmeden direkt olarak da yapılmaktadır (Şekil 2.4).

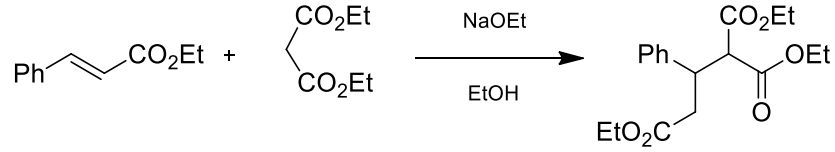


Şekil 2.4. Lewis asit ve florür iyonları katalizörlüğünde aldol tepkimesi

Aldol reaksiyonları ile ilgili son zamanlarda çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen stereoselektivitenin kontrol edilememesi, bu reaksiyonlardaki en önemli eksiklik olarak göze çarpmaktadır.

2.2. Michael reaksiyonları ve konjuge katılmalar

Karbon nükleofillerin α , β -doymamış sistemlere konjuge 1,4-katılmaları (Michael reaksiyonu) ya da haloalkanlara S_N2 süstitüsyonu, organik sentezlerde kuaterner merkez oluşturmada kullanılan en önemli reaksiyonlardır. Bununla birlikte enantiyoselektif sentezlerde yakın zamana kadar katalizör kullanılarak yapılan reaksiyonlarda başarı yüzdesi son derece düşüktür (P. Sibi and Manyem 2000; Jha and Joshi 2002; Christoffers and Baro 2003) (Şekil 2.5).

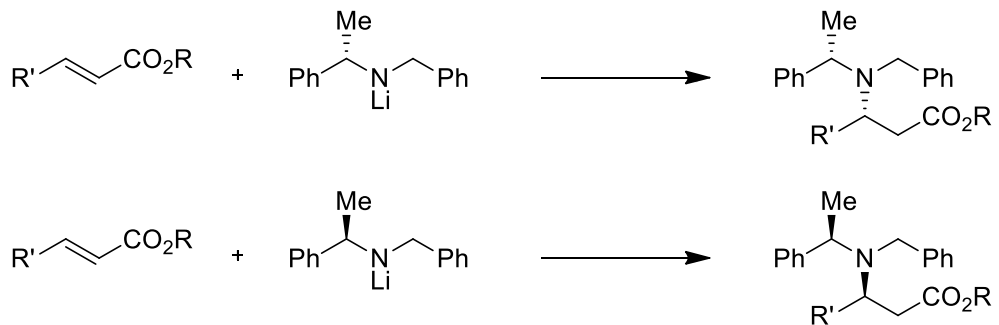


Şekil 2.5. Michael Reaksiyonu

Organik kimyada; organolityum tuzları, Grignard bileşikleri, bakır, çinko reaktifleri sıklıkla karbon nükleofili olarak kullanılır. Bu tür konjuge sistemlerde, kullanılan nükleofillere bağlı olarak α,β -doymamış sistemlerde karbonil grubuna (elektrofil) 1,4-katılmaların yanı sıra 1,2-katılmalarda gözlenmektedir. Grignard ve organolityum bileşikleri ile genel olarak 1,2-katılmalar gözlenirken, alkilkuprat bileşikleri ile 1,4-katılma ürünleri elde edilmektedir.

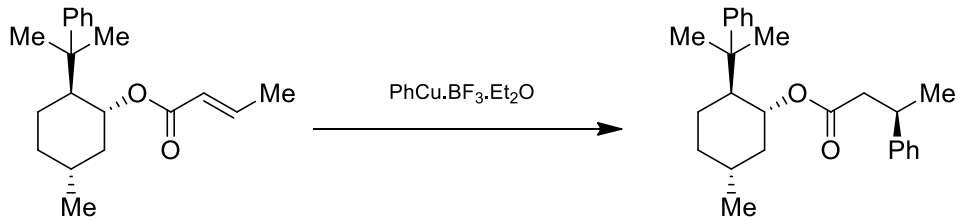
Tersiyer stereomerkez oluşturulmasında asimetric kuprat eklenmesi ile ilgili bir çok literatür bulunmasına rağmen bu yöntem kullanılarak kuaterner merkez oluşumu örneklerine neredeyse hiç rastlanmamaktadır. Asimetric Michael reaksiyonları incelendiğinde, genellikle üç yolun izlendiği görülmektedir (Jha and Joshi 2002).

a) Kiral olan nükleofilin (Michael donör) stereomerkezi olmayan α,β -doymamış sistemlerle (Michael akseptörü) olan reaksiyonlarında, nükleofildeki kiraliteden dolayı oluşacak üründe yeni stereomerkez oluşumu gözlenmektedir (Davies *et al.* 2005; Davies *et al.* 2006) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Kiral nükleofillerle (Michael donör) Michael reaksiyonu

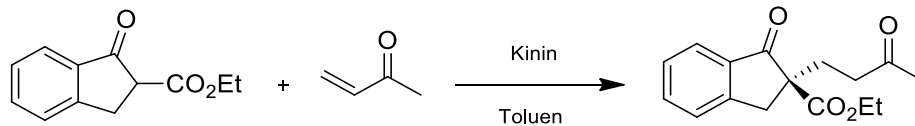
b) Kiral olmayan nükleofilin, stereomerkeze sahip α,β -doymamış sistemlerle olan reaksiyonlarında, α,β -doymamış sistemdeki kiralite oluşacak üründe yeni stereomerkez oluşumunu kontrol etmektedir (Yamamoto and Maruyama 1978) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Kiral α,β -doymamış sistemlerde (Michael akseptörü) Michael reaksiyonu

c) α,β -doymamış sistemlerin kiral katalizör varlığında nükleofillerle yapılan reaksiyonlarından yeni stereomerkezler enantiyoselektif olarak oluşturabilmektedir. Kiral katalizör kullanımı ile gerçekleştirilen reaksiyonlara, çıkış bileşiklerine erişimin kolay olmasından ve çok az miktar katalizör kullanımı ile gerçekleştirilebilmesinden dolayı son yıllarda daha fazla rastlanmaktadır (Jha and Joshi 2002).

Kiral katalizör olarak ilk kullanılan bileşiklerin başında Cinchona alkaloidleri gelmektedir. Wynberg tarafından yapılan çalışmalarda bu kiral alkaloidlerden biri olan kinin kullanılarak yapılan Michael katılmalarında, ürünlerde enantiyosaflığa rastlanmıştır. Fakat elde edilen sonuçlar incelendiğinde, enantiyosaflığın (ee) istenilen derecede yüksek olmadığı gözlenmiştir (Wynberg and Helder 1975) (Şekil 2.8).

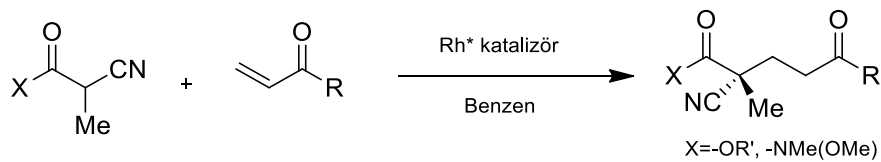


Şekil 2.8. Kiral katalizör varlığında Michael reaksiyonu

Wynberg ve Helder'in yaptığı çalışmalardan sonra Michael reaksiyonunda istenilen stereoselektiviteyi sağlamak için farklı reaktifler kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Bu

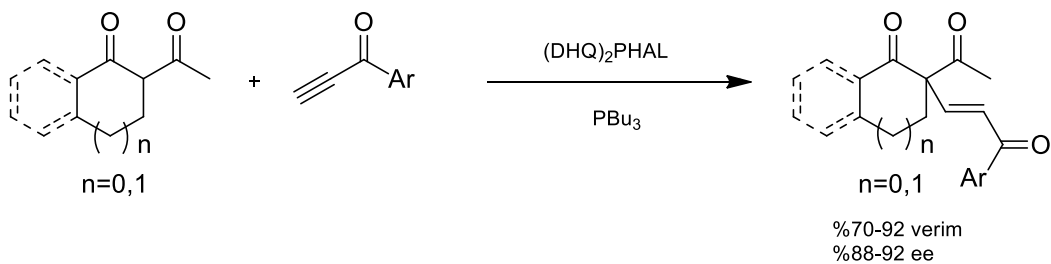
amaçla kiral alkaloitler, kiral diaminler, kiral alkoksitler, kiral amino asitler, geçiş metalleri ve lantanit serisi elementleri ihtiva eden katalizörler kullanılarak değişik reaksiyon şartlarında çalışmalar rapor edilmiştir (Jha and Joshi 2002; Trost and Jiang 2006).

Ito ve grubunun kiral rodyum katalizörü kullanarak yaptığı stereoselektif Michael eklenmesi, bu konuda yapılmış en önemli reaksiyonların başında gelmektedir. Bu reaksiyonda α -metil sübstitüe siyanoasetatlar ve siyano asetikasit Weinreb amidler vinil ketonlara ya da akrolein gibi doymamış sistemlere yüksek verimlerle eklenmiştir (Sawamura *et al.* 1994; Sawamura *et al.* 1995) (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Kiral rodyum katalizörü ile Michael reaksiyonu

Organokatalitik Michael reaksiyonlarında ise Jorgensen ve grubunun yaptığı çalışmalar bu alanda önemli katkılar sağlamaktadır (Halland *et al.* 2003; Halland *et al.* 2004). Yapılan çalışmada β -diketonların alkinonlara enantiyoselektif konjuge eklenmesi sonucu kuaterner merkez oluşumu gerçekleştirilmiştir (Bella and Jørgensen 2004). Sharpless dihidroksilasyonunda da kullanılan (DHQ)₂PHAL bu reaksiyonda katalizör olarak kullanılmış ve ilgili C-C bağı oluşumu gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.10).



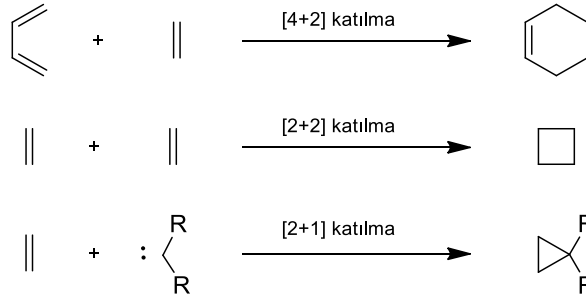
Şekil 2.10. Organokatalitik Michael reaksiyonu

Bu çalışmalara ek olarak asimetrik Michael reaksiyonlarında katalizör kullanımı halen daha devam etmektedir. Kiral merkezlere sahip diaminler, taç eterler (Töke *et al.* 1995), alkaloitler, amino asitler (Kawara and Taguchi 1994) gibi organo katalizörlerin yansira aminoasit tuzları (Yamaguchi *et al.* 1994), metal diamin kompleksleri, geçiş metal kompleksleri gibi organometalik tuzlarla yapılan çalışmalara literatürde az da olsa rastlanmaktadır. Fakat yapılan çalışmalar incelediğinde kullanılan katalizörlerin spesifik olarak sadece ilgili reaksiyonlarda etkin bir rol oynadığı görülmektedir. Her reaksiyonun kendine özgü katalizöre ihtiyaç duyması ve Michael reaksiyonlarının tamamında geçerli olabilecek bir katalizörün henüz geliştirilememesi, araştırmacıların bu alanda karşılaştığı en önemli sorunlar olarak göze çarpmaktadır.

2.3. Siklokatılma reaksiyonları

Siklokatılmalar perisiklik kimyasal reaksiyonlar olup iki ya da daha fazla doymamış molekülün (ya da molekül içi) bir araya gelmesiyle halkalı yapıda bileşiklerin oluşumuna imkan sunmaktadır. Bu reaksiyonlar organik kimyada halkalaşma (siklizasyon) reaksiyonları olarak adlandırılmaktadır.

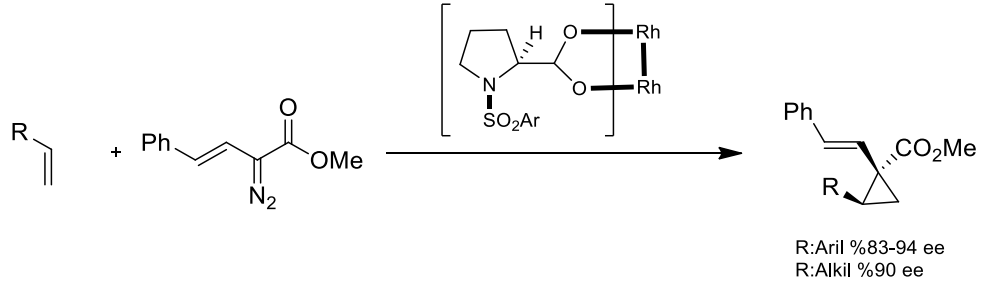
Siklokatılma tepkimeleri reaksiyona giren aktif kısımdaki atom sayılarına bağlı olarak gruplandırılmaktadır. Ozon (3π) molekülünün bir alkenle $[3+2]$ siklokatılması 1,3-dipolar siklokatılma olarak, bir karbenle (1π) bir alkenin üç üyeli halka oluşturması $[2+1]$ siklokatılmalar olarak isimlendirilmektedir. Bu gruplandırmada en önemli reaksiyon ise Diels-Alder siklokatılma reaksiyonudur. Bir dien (4π) ve alkenin (2π) (dienofil) siklizasyonu sonucu siklohekzen türevlerinin oluşumu Diels-Alder siklokatılması olarak bilinmektedir (Kurti and Czakó 2005) (Şekil 2.11). Alkenlerin yanı sıra süstitüe alkinler, benzin ve allenler de dienofil olarak Diels-Alder reaksiyonlarında kullanılmaktadır. Diels-Alder ve $[2+2]$ katılmaları, kuaterner merkez oluşturmak için sentezlerde çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Siklokatılma reaksiyonlarıyla stereoselektif kuaterner merkez oluşumunda genellikle iki yol izlenmektedir. Bunlar kiral yardımcı reaktiflerin reaktantlardan birine göre stokiyometrik kullanımı veya daha ekonomik olarak kiral katalizörlerin kullanımıdır.



Şekil 2.11. Diels-Alder [4+2], [2+2] ve [2+1] siklokatılma reaksiyonları

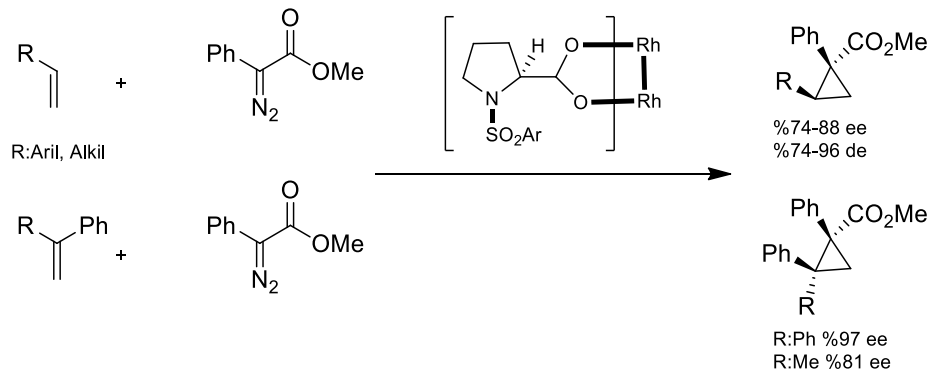
Olefinlere diazokarbonil bileşiklerinin geçiş metalleri (Rh, Cu, Co vb.) katalizörlüğünde eklenmesi ya da çinko bileşikleri bulunan ortamlarda geminal dihaloalkanlardan oluşturulmuş karbenoid reaktifleriyle yapılan reaksiyonlar, bir alkenden asimetrik kuaterner merkez içeren siklopropan bileşiklerinin sentezinde uygulanan başlıca yollardır (Trost and Jiang 2006).

Diazokarbonil bileşiklerinin geçiş metalleri ile olan reaksiyonları ile ilgili çok fazla çalışma olmasına ve yüksek selektivitede merkezler oluşturulmasına rağmen, karbonil grubunun alfa pozisyonunda bir diazo grubunun olduğu bileşiklerin kullanılma zorunluluğu, karbonil süstitüe siklopropan oluşumunu sınırlandıran en önemli faktör olarak öne çıkmaktadır (Trost and Jiang 2006). Bu alandaki en önemli çalışmalardan birisi Rodyum katalizörleri eşliğinde Davies ve grubu (1996) tarafından yapılmıştır. Mono süstitüe olefinler kullanılarak yapılan çalışmada vinil diazometanın dekompozisyonuyla intermoleküler olarak siklopropan halkası oluşumu gerçekleştirilmiştir. Fakat çalışmada ürünlerde yüksek enantiyoselektivite olmasına rağmen diastereoselektivitenin düşük olduğu gözlenmiştir (Davies *et al.* 1996a) (Şekil 2.12).



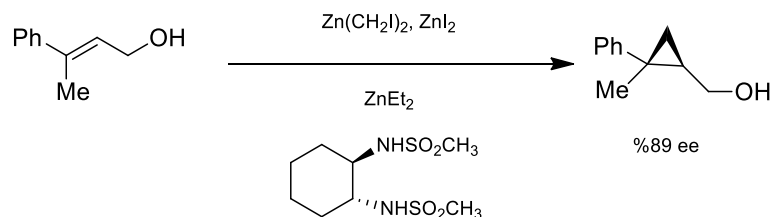
Şekil 2.12. Diazokarbonil bileşiğine Rodyum katalizörlüğünde [2+1] katılma

Daha sonra aynı katalizörle metil fenildiazoasetat kullanılarak mono sübstitüe ya da simetrik olmayan 1,1-disübstitüe olefinlerle yapılan çalışmalarda ise yukarıdaki araştırma sonucuna kıyasla enantiyoselektivitede düşüş olurken diastereoselektivitede artış gözlenmiştir (Davies *et al.* 1996b; Doyle *et al.* 1996) (Şekil 2.13).



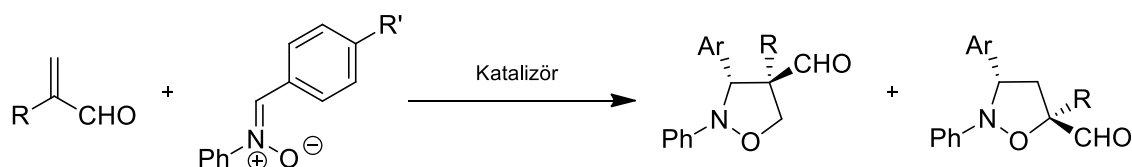
Şekil 2.13. Sübstitüe olefinlerle Rodyum katalizörlüğünde yapılan çalışmalar

Karbenoidlerle yapılan reaksiyonlarda ise enantiyoselektivitenin artması için, alkenin allil alkole komşu olması gerekliliği yöntemin uygulanabilirliğini önemli ölçüde azaltmaktadır. Denmark (1997) çinko reaktifleri varlığında allil alkollerden asimetrik siklopropan halkası sentezini katalitik miktarda bissülfonamit kullanarak gerçekleştirmiştir (Denmark and O'Connor 1997). Fakat bu reaksiyonda allil alkolün 3-pozisyonunda sübstitüentler varken elde edilen sonuçlar başarılı iken, 2-pozisyonundaki hidrojen atomu başka bir sübstitüent ile değiştirildiğinde verim ve selektivite açısından istenen değerler elde edilememiştir (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Karbenoidlerle çinko reaktifleri ve bissülfonamid ile yapılan çalışmalar

1,3-Dipolar siklokatılma olarak bilinen [3+2] siklokatılma reaksiyonları, heterosiklik beş üyeli halkaların oluşturulmasında sıklıkla kullanılan yöntemlerden birisidir. Bu reaksiyonlarda kullanılan alken 1,1-disübstitüe olduğu zaman kuaterner merkeze sahip asimetrik merkezlerin elde edilmesi mümkündür. Özellikle nitronların kiral Lewis asitleri varlığında α,β -doymamış sistemlere eklenmesi ile ilgili izoksazolidin türevlerinin diastereoselektif sentezleri, bu yöntemin bilinen en iyi ve en önemli örnekleridir (Hodous and Fu 2002). Çünkü izoksazolidinlerdeki azot-oksijen bağının redüktif parçalanmasıyla elde edilen 1,3-amino alkoller, biyolojik aktif maddelerin sentezi için kullanılan önemli ara bileşiklerdir (Shirahase *et al.* 2004a; Shirahase *et al.* 2004b) (Şekil 2.15).

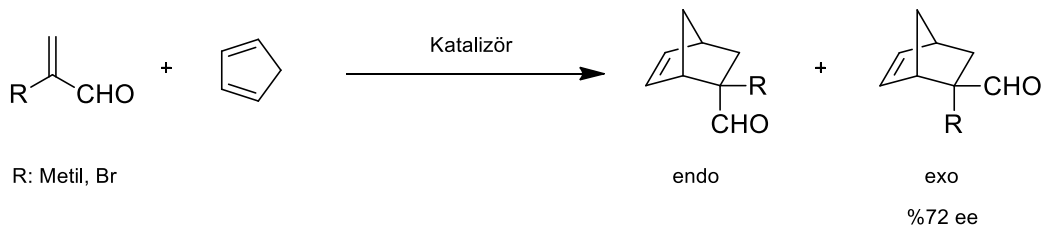


Şekil 2.15. Nitronların kiral Lewis asitleri varlığında konjuge sistemlere katılması

Regioselektif ve stereospesifik bir reaksiyon olan Diels-Alder reaksiyonu organik kimyadaki en önemli reaksiyonların başında gelmektedir. Bu reaksiyonda dien ve dienofildeki sübstitüentlere bağlı olarak, enantiyoselektif kuaterner merkezler yüksek selektivitede sentezlenebilmektedir (Denissova and Barriault 2003; Trost and Jiang 2006). Woodward (1952) tarafından kortizon'un total sentezinde reaksiyonun kullanılması bu alanda yapılan ilk çalışmadır (Woodward *et al.* 1952). Daha sonraki yıllarda birçok grup tarafından özellikle kompleks doğal ürünlerin sentezlerinde sıklıkla

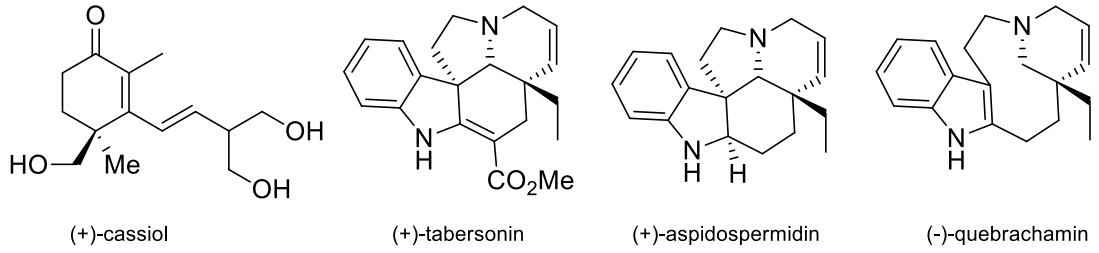
kullanılmış olmasına rağmen, stereokimyanın kontrolünde istenilen başarı sağlanamamıştır (Nicolaou *et al.* 2002).

Koga (1979) tarafından yapılan çalışma, katalizör kullanılarak yapılan ilk Diels-Alder reaksiyonudur (Hashimoto *et al.* 1979). Birçok katalizör kullanılarak yapılan çalışmada en iyi sonuçlar (%72 ee) neomentol türevi katalizörle elde edilmiştir. Fakat özellikle doksanlı yılların başından itibaren kompleks yapıdaki Lewis asitlerin katalizörlüğünde, 2-metil veya 2-bromakroleinin siklopentadien ile Diels-Alder siklokatalıma reaksiyonları, yüksek enantiyosecicilikte gerçekleştirilmiştir (Mikami *et al.* 1994) (Şekil 2.16).



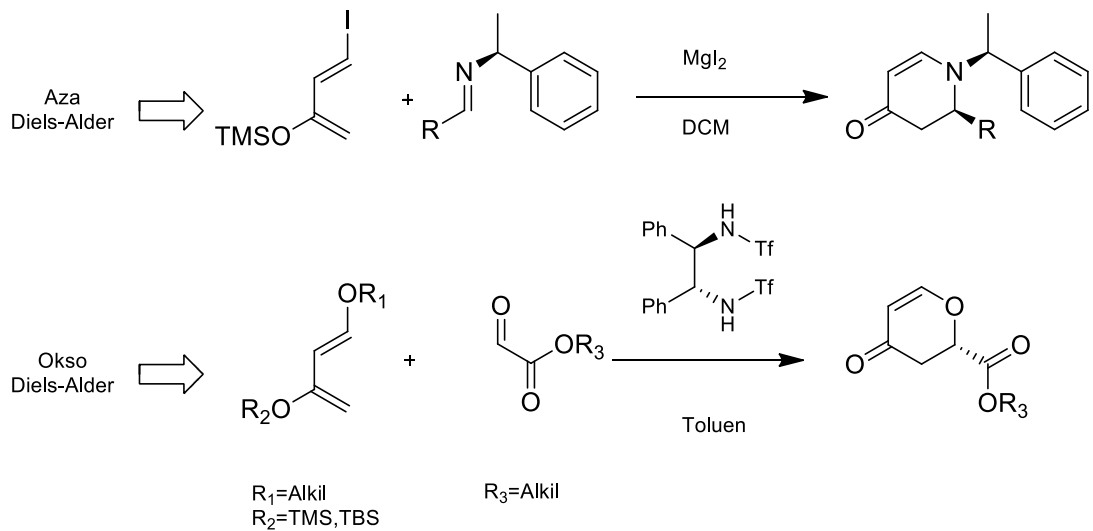
Şekil 2.16. Akrolein türevlerinin siklopentadien ile Diels-Alder tepkimesi

Akrolein türevlerinin siklopentadien ile Diels-Alder tepkimesinden istenen sonuçların elde edilmesinin ardından, bu alandaki çalışmalar büyük bir ivme kazanmıştır. 2-Alkilakroleinlerin asiklik dienlerle tepkimeleri total sentezlerde sıklıkla kullanılarak, kuaterner merkeze sahip cassiol (Corey *et al.* 1994), tabersonin, aspidospermidin ve quebrachamin (Kozmin *et al.* 2002) gibi önemli alkaloit türevi doğal ürünlerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Diels-Alder reaksiyonuyla sentezlenmiş alkaloit türevi doğal ürünler

Normal Diels-Alder reaksiyonlarının yansira karbon dışında elementlerin (N, O, P) kullanılması ile yapılan ve hetero Diels-Alder olarak adlandırılan tepkimelere, literatürde rastlanılmaktadır (Tietze and Ketschau 1997). Hetero Diels-Alder reaksiyonları, doğal ya da doğal olmayan biyolojik olarak aktif altı üyeli heterohalkalı bileşiklerin oluşumunda kullanılan en önemli reaksiyondur. Bu reaksiyonlarda çeşitli organik bileşikler, amaca uygun olarak örneğin karbonil grubu dienofil, α,β -doymamış sistemler heterodien, ya da imin türevleri heterodienofil olarak kullanılmaktadır. Kullanılan hetero atoma bağlı olarak aza- (Azot) (Timmons *et al.* 2005) veya okso- (Oksijen) Diels-Alder (Tonoi and Mikami 2005) olarak isimlendirilen bu reaksiyonlarla ilgili son zamanlarda yapılmış önemli çalışmalara rastlanmaktadır (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. Azot ve oksijen atomları içeren Hetero Diels-Alder reaksiyonları

2.4. Enzimatik reaksiyonlar

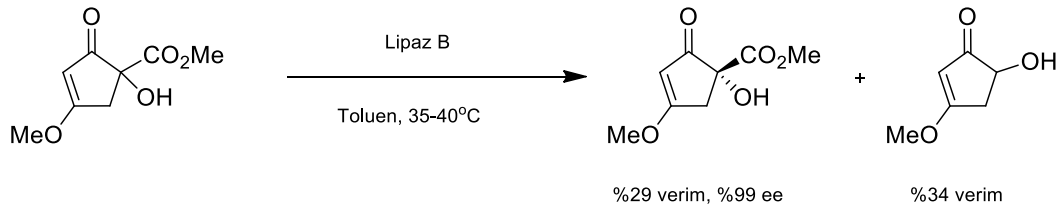
Enzimler, canlı vücudundaki kimyasal tepkimelerde rol alan ve çoğu protein yapısındaki biyomoleküllerdir. Enzimlerle reaksiyona giren moleküllere substrat denir. Substratlar enzimlerle girdikleri reaksiyonların sonucunda farklı moleküllere, ürünlere dönüşür. Bir canlı hücredeki tepkimelerin hemen hemen tamamı, yeterince hızlı olabilmek için enzimlere gerek duymaktadır (Nelson *et al.* 2008).

Vücut içerisinde çok önemli bir rol üstlenmiş olan enzimler, saflaştırılarak laboratuvar ortamında *in vitro* şartlarda kullanılmaktadır. Organik kimyada ise enzimlerin vermiş olduğu bu kimyasal tepkimelerden yararlanılarak çeşitli reaksiyonlar gerçekleştirilmektedir. Örneğin enzim katalizörlüğünde rasemik bileşiklerin kinetik resolüsyonuyla tersiyer stereomerkez içeren optikçe aktif bileşiklerin sentezi, diğer yöntemlere alternatif olarak kullanılmaktadır (Gotor *et al.* 2008; Drauz and May 2012).

Özellikle hidrolitik sınıfındaki enzimlerin başı çektiği bir çok enzim, organik sentezlerde endüstriyel boyutta kullanılmaktadır. Bunun yansıra, lipaz ve karbonik anhidraz gibi birçok maddeyle etkin şekilde tepkimeye girebilen, organik çözücülerde kararlı ve stereoselektivitede iyi sonuçlar elde edilebilen enzimler de sıklıkla reaksiyonlarda kullanılmaktadır (Liese *et al.* 2006). Fakat bu enzimlerin en fazla etkili oldukları substratların sırasıyla primer, sekonder alkoller ve karboksilik asitler olduğu görülürken tersiyer alkollerle reaksiyon verebilen enzimlere neredeyse hiç rastlanmamaktadır (Schlachter *et al.* 1998). Ayrıca elde edilen sonuçlar incelendiğinde hem reaksiyon verimlerinin hemde stereoselektivitenin oldukça düşük olduğu göze çarpmaktadır.

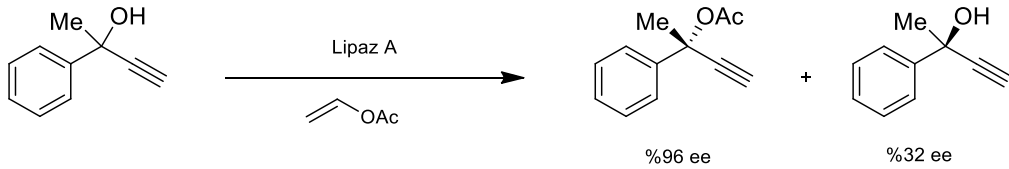
Tersiyer alkollerle daha iyi sonuçların (verim ve selektivite) elde edilmesi için halihazırda çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalarda ise genellikle iki strateji üzerinde durulmaktadır. Bunlar, “directed evolution” (proteinlerin doğal seleksiyon gücünün artırılması) ve “hidrolaz” enzimlerinin kullanımıdır (Christoffers and Baro 2005a). Directed evolution ile yapılan çalışmalardan istenen sonuçlar henüz tatmin edici

seviyede değilken hidrolazlarla yapılan çalışmalardan kısmen başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin son yıllarda lipaz enzimi kullanılarak yapılan çalışmada, bağlı olduğu karbonda ester içeren bir tersiyer alkolün kinetik rezolüsyonu sonucu, enantiyoselektif olarak ürün oluşumu düşük verimle de olsa gerçekleştirilmiştir (Christoffers *et al.* 2004) (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. Lipaz B enzimi kullanılarak yapılan kinetik rezolüsyon

Lipaz A enzimi içeren *Candida antarctica* bitkisiyle tersiyer alkolle yapılan transesterifikasyon çalışmalarında ise başlangıçta elde edilen %9 reaksiyon verimi çözücü, sıcaklık ve zaman gibi faktörlerin değişimi ile ancak %25 seviyesine çıkartılmıştır (Hari Krishna *et al.* 2002; Heinze *et al.* 2007) (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. Lipaz A enzimi kullanılarak yapılan kinetik rezolüsyon

Bu çalışmaların yansıra bilgisayar teknolojisinin kullanımı ile enzimlerin aktif kısımlarının aydınlatılması çalışmaları büyük bir hızla devam etmektedir. Bu yolla istenen veriler elde edildikten sonra, hangi enzimin hangi reaksiyon ya da reaksiyonlarda daha etkili olabileceği hakkında daha fazla bilgi sahibi olunacağı düşünülmektedir. Genel olarak bakıldığında, bu alanda yapılan çalışmaların henüz başlangıç aşamasında olduğu ve zamana ihtiyacı olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

2.5. Radikalik reaksiyonlar

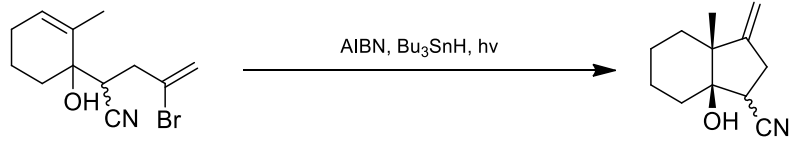
Ortaklanmamış en az bir ya da daha fazla sayıda elektron taşıyan atom, molekül ve iyonlara radikal denir. Bu paylaşılmamış elektrondan dolayı, radikaller kimyasal olarak oldukça reaktif bileşiklerdir. Radikal kimyası sentetik organik kimyanın, ilk başlarda radikallerin yüksek reaktivitesinden dolayı stereoselektivitenin elde edilemeyeceği düşüncesiyle gelişmemiş bir kolu olmasına rağmen, son yirmi beş yılda yapılan çalışmalarla kendine yavaş yavaş yer bulmaya başlamıştır (Renaud and Gerster 1998; Renaud and Sibi 2001).

Radikalik reaksiyonlar, stereoselektiviteyi elde etmek için kullanılan teknikler substrat kontrolü, kiral yardımcı reaktifler, kiral Lewis asit kullanımıdır. Substrat kontrollü yapılan reaksiyonlarda oluşturulan radikal, molekülün başka bir tarafına atağıyla tek kademede meydana gelmektedir. Diastereoselektivitenin elde edilmesi için kiral yardımcı reaktiflerin kullanıldığı reaksiyonlar ise moleküllere önce eklenme sonra da uzaklaşma olarak iki adımda gerçekleşirken, katalitik miktarda kiral Lewis asit kullanımında ise tek kademede enantioselektif ürünler elde edilmektedir (Christoffers and Baro 2005a). Radikalik tepkimelerde kalay (toksik olmasına rağmen) ve silisyum hidrürlerin yanı sıra samaryum iyodür, mangan asetat, titanyum ve kobalt içeren bileşikler sıklıkla kullanılmaktadır.

Kalay ya da silisyum hidrür bileşikleri kullanılarak intramoleküler olarak yapılan stereoselektif kuaterner merkez oluşum reaksiyonlarında, kinetik nedenlerden dolayı beş üyeli halkaların meydana geldiği örnekler oldukça yaygındır (Yet 1999). İntermoleküler kuaterner merkez reaksiyonlarında ise disüstitüe akseptörlerle radikallerin reaksiyonunun zor olması nedeniyle, bu konuda allil silanlar ile yapılmış birkaç örnek haricinde literatürde çalışma neredeyse yok gibidir (Christoffers and Baro 2005a).

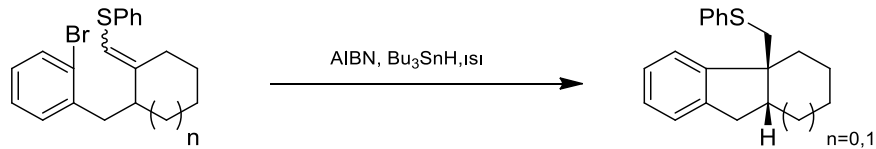
İntramoleküler radikalik halkalaşma reaksiyonlarıyla ilgili ilk yapılan çalışma Stork (1982) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada kiral merkez içermeyen

sikloheksanol türevi bir bileşik, ışık varlığında bisiklik kuaterner merkeze sahip ilgili ürüne dönüştürülmüştür (Stork and Baine 1982) (Şekil 2.21).



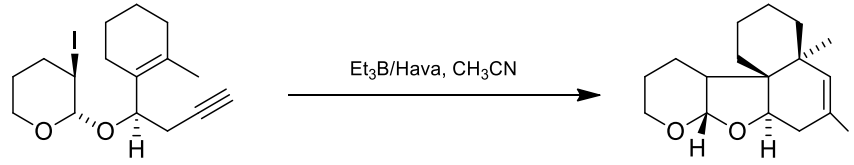
Şekil 2.21. İntramoleküler radikalik halkalaşma reaksiyonu

Radikalik halkalaşma reaksiyonlarında regioselektivitenin kontrolü en önemli sorunlardan birisidir. Bu sorunun aşılması için farklı yollar denenmesine rağmen en önemli çalışma, Ishibashi ve grubu (1999) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmalarda kükürt atomuna komşu bir radikalın kararlılığından yararlanarak halkalaşmada regioselektivite sağlanmıştır (Ishibashi *et al.* 1999) (Şekil 2.22). Daha sonrasında ise bu yöntem (-)-aphanorpin (Tamura *et al.* 2001), (-)-sibiridin (Koreeda *et al.* 2002), deoksiserratin (Cassayre *et al.* 2002) gibi kuaterner merkez içeren önemli birkaç doğal ürünün sentezinde kullanılmıştır.



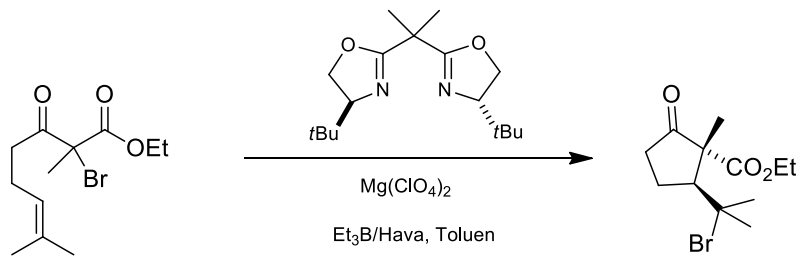
Şekil 2.22. Ishibashi (1999) ve grubu tarafından yapılan çalışmalar

Özellikle halkalı yapıdaki bileşiklerin oluşturulmasında kullanılan önemli bir strateji de atom veya grup transferi ile gerçekleştirilen radikalik reaksiyonlardır (Clark 2001). Bu stratejinin diğer redüktif radikal reaksiyonlarına göre en büyük avantajı, fonksiyonellendirilebilen ürünlerin elde edilebilmesidir. Bu sınıftaki reaksiyonlarda bileşikteki iyot, brom gibi halojen atomları, molekülün bir başka kısmına transfer edilerek kuaterner merkez oluşumu gerçekleştirilmektedir (Rhode and Hoffmann 2000) (Şekil 2.23).



Şekil 2.23. Atom veya grup transferi ile gerçekleştirilen radikalik reaksiyonlar

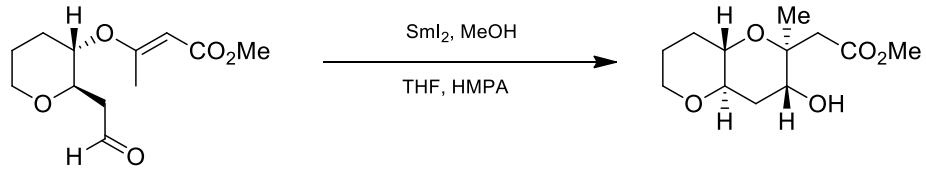
Yang ve grubu (2001) tarafından yapılan çalışmalarda ise kiral yardımcı reaktifler varlığında, stokiometrik miktarda Lewis asidi ($\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$) kullanılarak doymamış β -keto ester bileşiklerinden enantiyo- ve diastereoselektif radikalik halkalaşma reaksiyonları gerçekleştirilmiştir (Yang *et al.* 2001) (Şekil 2.24).



Şekil 2.24. β -keto ester bileşiklerinin stereoselektif radikalik halkalaşma reaksiyonu

Kalay bileşiklerinin toksik olmalarından dolayı, sentezlerde alternatif yollara başvurulmuş ve bu amaçla da doksanlı yıllardan itibaren farklı reaktiflerle çalışmalar yapılmıştır. Molekül içi veya moleküller arası reaksiyonlarda samaryum iyodür, mangan asetat, titanyum ve kobalt içeren bileşikler kullanılarak reaksiyonlar radikalik şartlarda gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde genel olarak samaryum iyodür ve mangan(III) asetat ile ilgili, literatürde daha fazla çalışma olduğu göze çarpmaktadır.

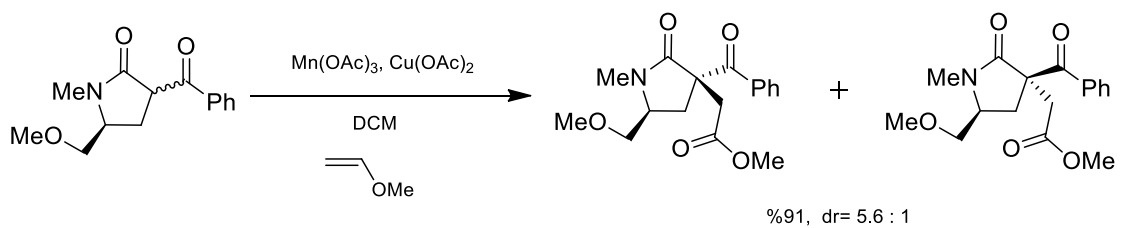
Samaryum iyodür (SmI_2) ile yapılan reaksiyonlarda, molekülde bulunan karbonil grubunda oluşturulan radikalın yine moleküldeki çift bağa intramoleküler kaplingi ile, bisiklik yapıda kuaterner merkeze sahip eterler elde edilmiştir (Suzuki *et al.* 2002). Moleküldeki grupların daha az sterik etkileşimin olacak şekilde düzenlenmesi, üründe selektivite gözlenmesini sağlamaktadır (Şekil 2.25).



Şekil 2.25. SmI₂ kullanılarak radikalik şartlarda bisiklik eterlerin sentezi

Mangan(III) asetat ile yapılan reaksiyonlar, redüktif olarak gerçekleşen samaryum iyodür reaksiyonların aksine olarak oksidatif radikalik reaksiyonlardır. Mangan(III) asetat ilk önce karbonil grubunun oksijenine bağlanarak bir enol oluşumuna yol açmakta daha sonrasında ise Mn(II) olarak ayrılmaktadır. Bu esnada moleküldeki karbonil grubunun alfa pozisyonunda oluşan elektrofilik radikal, çift bağa saldırarak yeni karbon karbon bağı oluşturur (Christoffers and Baro 2005a).

β -Keto esterlerin ve β -keto amitlerin mangan(III) asetat kullanılarak yapılan alkilasyonu, kuaterner merkezlerin stereoselektif oluşumu açısından önemli çalışmalardır. Çünkü molekülde komşu olarak bulunan iki karbonil grubunun ortasına, baz kullanmadan alkil grubu diastereoselektif olarak yerleştirilebilmektedir (Bar *et al.* 2003) (Şekil 2.26).



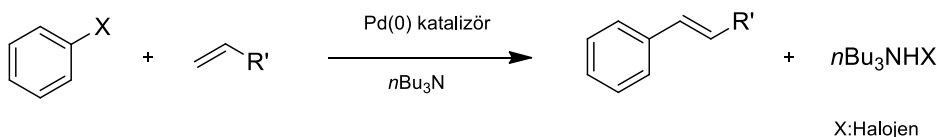
Şekil 2.26. Mangan(III) asetat kullanılarak yapılan diastereoselektif alkilasyon

Son yıllarda radikal kimyası ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, kuaterner merkez içeren bileşiklerin diastereoselektif sentezlerinde istenilen düzeyde sonuçların elde edildiği görülürken, enantioselektif sentezlerde henüz memnuniyet verici sonuçlara ulaşılamamıştır. Bu yönüyle bakıldığında radikalik reaksiyonların organik kimyanın geliştirmekte olan kollarından

birisi olduğu ve enzimatik reaksiyonlardaki gibi zamana ihtiyacı olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

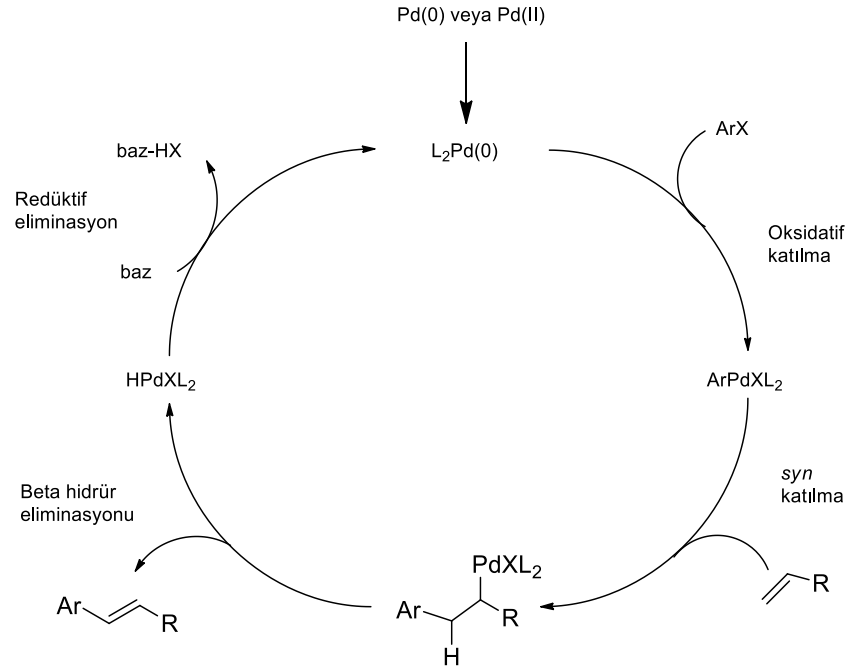
2.6. Kenetlenme (coupling) reaksiyonları

Bir metal atomu yardımıyla iki hidrokarbon biriminin biraraya gelmesi organik kimyada kenetlenme (coupling) reaksiyonları olarak ifade edilmektedir. Bu reaksiyonlarda organometalik olan birimin, alkil halojenürle (diğer birim) reaksiyonu sonucunda yeni C-C bağları oluşmaktadır. Kenetlenme reaksiyonları ilk olarak Mizoroki ve Heck (Heck and Nolley Jr 1972) (Şekil 2.27) tarafından yetmişli yıllarda rapor edilmesine rağmen, simetrik olmayan alkenlerde regioselektivitenin sağlanamaması ve mekanistik olarak reaksiyonun ilerleyişinin anlaşılamaması yüzünden yakın zamana kadar organik kimyanın üzerinde fazla çalışılmayan bir kolu olarak kalmıştır (Christoffers and Baro 2005a). Fakat son yıllarda yapılan çalışmalara bağlı olarak reaksiyonun organik kimyadaki öneminin anlaşılması üzerine, bu alanda en önemli ve en fazla katkısı olan üç bilim adamı Ei-ichi Negishi, Akira Suzuki ve Richard F. Heck; 2010 yılı Nobel Kimya ödülünü paylaşmışlardır.



Şekil 2.27. Palladyum katalizörlüğünde kenetlenme (coupling) reaksiyonu

Reaksiyona giren birimlere bağlı olarak çapraz (iki farklı birim) ya da homo (iki aynı birim) olarak iki farklı şekilde isimlendirilen kenetlenme reaksiyonlarının mekanizması incelendiğinde, reaksiyonun alkil halojenürün katalizöre oksidatif eklenmesiyle başladığı görülmektedir. Daha sonrasında diğer organik birimin de metale eklenmesi sonucu, redüktif eliminasyonla (β -hidrür eliminasyonu) katalizör serbest kalmakta ve iki birimin biraraya gelmesiyle ilgili organik bileşik sentezlenmektedir (Şekil 2.28).

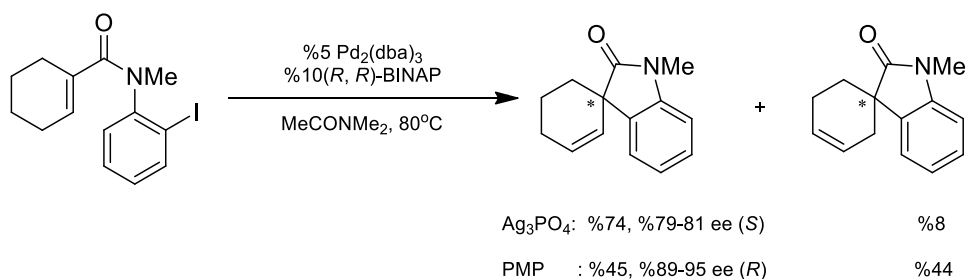


Şekil 2.28. Mizoroki ve Heck kenetlenme (coupling) reaksiyon mekanizması

Metal katalizör olarak palladyum içeren reaktifler, hava ve neme karşı hassasiyetlerinin az olması ve fonksiyonel gruplarla istenmeyen reaksiyonlar vermemelerinden dolayı kenetlenme reaksiyonlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Palladyumdan sonra en çok nikel (Rosen *et al.* 2011), bakır (Diederich and Stang 2008) ve kobalt (Gosmini *et al.* 2008) içeren katalizörlere kenetlenme reaksiyonlarında rastlanılmaktadır.

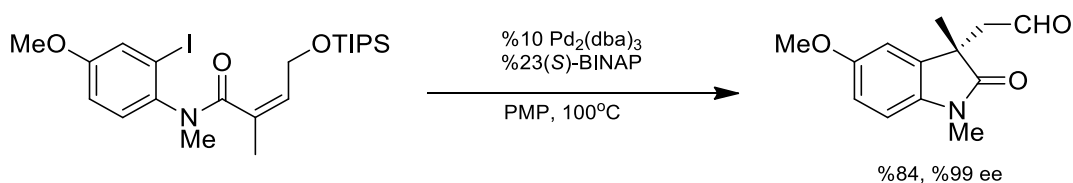
Palladyum katalizörlüğünde asimetric Heck reaksiyonunun birbirlerinden bağımsız olarak Shibasaki (Sato *et al.* 1989) ve Overman (Carpenter *et al.* 1989) tarafından 1989 yılında başarılmasından sonra, kenetlenme tepkimeleri kuaterner stereomerkezlerin oluşumunda ve doğal ürünlerin sentezinde önemli bir yol olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde kuaterner stereomerkezlerin oluşumunun; ya olefinin enantiyotopik yüzlerinin farklılaştırılmasıyla direkt olarak ya da prokiral merkez içeren bir molekülün desimetrisasyonu ile dolaylı yoldan gerçekleştirildiği görülmektedir (Trost and Jiang 2006). Direkt olarak kuaterner merkez oluşumu için Overman heterosiklik sistemlerin (özellikle oksiindol) sentezi üzerinde yoğunlaşırken, Shibasaki karbonil bileşiklerinin sentezi üzerinde çalışmalar yapmıştır.

Overman ve grubu tarafından yapılan ilk çalışmalarda halkalı yapıdaki olefinlerin intramoleküler Heck reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Ligand olarak BINAP'ın kullanıldığı reaksiyonlarda %55-75 arasında değişen değerlerde enantiyoselektivite (ee) gözlenmiştir. Enantiyoselektivitede alınan bu sonuçların yanısıra yapılan çalışmanın bir diğer dikkat çeken noktası da aynı konfigürasyonda BINAP'ın kullanılmasına rağmen Ag_3PO_4 ve PMP reaktiflerinin reaksiyon ortamına eklenmesi sonucunda, elde edilen enantiyomerlerin birbirlerine göre zıt konfigürasyonda ürünler olmasıdır (Ashimori and Overman 1992; Ashimori *et al.* 1998) (Şekil 2.29).



Şekil 2.29. Halkalı yapıdaki olefinlerin intramoleküler Heck reaksiyonu

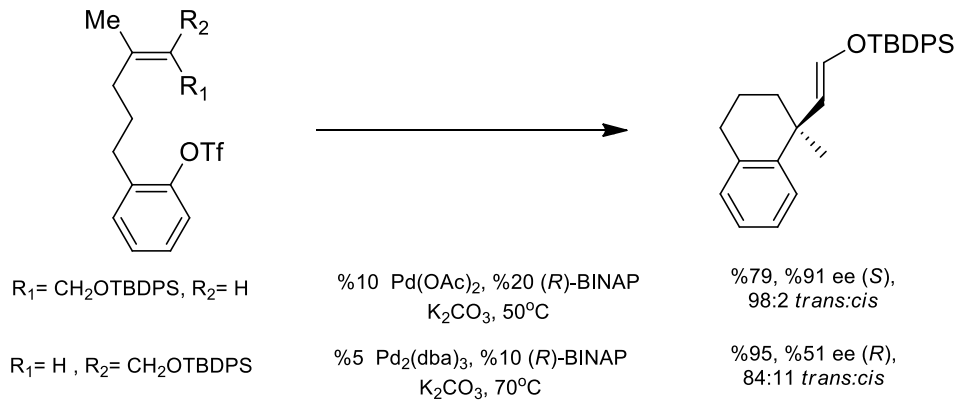
Ayrıca grubun halkalı yapıda olmayan olefinleri kullanarak eş zamanlı yaptığı çalışmalardan çıkan bir diğer önemli sonuç ise, bu tür yapıların asimetric Heck reaksiyonunu yüksek enantiyoselektivitede verebilmesi için Z geometriye sahip olması gerekliliğidir (Ashimori *et al.* 1993) (Şekil 2.30).



Şekil 2.30. Halkalı yapıda olmayan olefinlerin intramoleküler Heck reaksiyonu

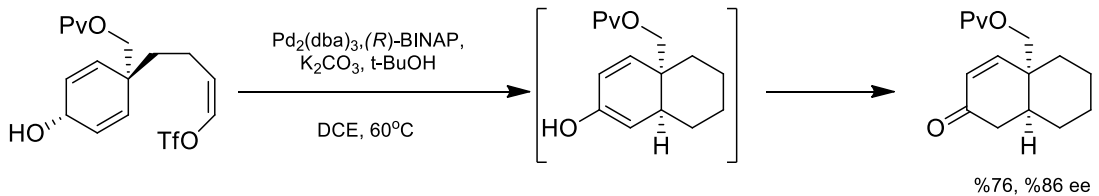
Shibasaki tarafından karbonil bileşikleriyle yapılan ve Overman'ın yaptığı çalışmaların aksine heteroatom içermeyen asimetric Heck reaksiyonlarında da yine olefinin Z geometriye sahip olması gerektiği ortaya koyulmuştur. Yapılan çalışmada E geometriye

sahip olefinlere de aynı şartlarda reaksiyon uygulanmış fakat enantiyoselektivitenin istenilen derecede yüksek olmadığı gözlenmiştir (Şekil 2.31). Elde edilen bu sonuçlar Shibasaki ve grubu tarafından (-)-eptazosin (Takemoto *et al.* 1993), halenakuinol ve halenakuinon (Kojima *et al.* 1996; Kojima *et al.* 1998) gibi doğal ürünlerin sentezinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır.



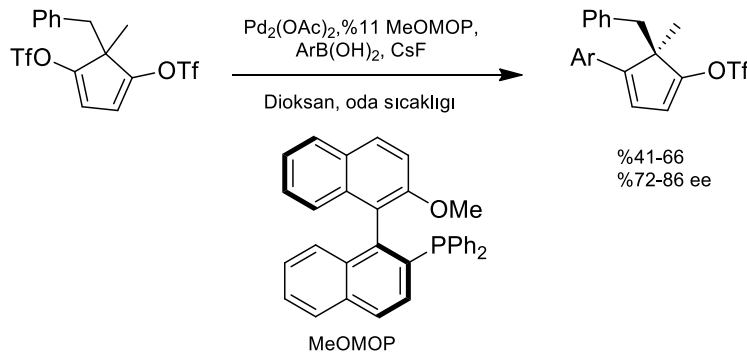
Şekil 2.31. Karbonil bileşikleri ile yapılan asimetrik Heck reaksiyonu

Kuaterner merkez içeren prokiral bir molekülün asimetrik Heck reaksiyonu ile desimetrizasyonu, stereomerkez içeren dekalın türevlerinin sentezi için kullanılan en önemli yöntemlerden birisidir. Çıkış bileşiklerinin allilik fonksiyonel gruplar (hidroksil, karbonil grubu) içeren moleküller olması durumunda, organik kimyada son derece önemli olan enon ve dienon yapıları yüksek enantiyoselektivitede elde edilebilmektedir (Kondo *et al.* 1993) (Şekil 2.32).



Şekil 2.32. Kuaterner merkez içeren prokiral molekülde asimetrik Heck reaksiyonu

Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonu, bir aril ya da vinil halojenür (ya da trifilat) biriminin aril ya da vinil boratlarla verdiği tepkimelerdir. Reaksiyon sonucunda sp^3 hibritleşmesine sahip karbon atomunun oluşmaması nedeniyle, stereoselektif kuaterner stereomerkez oluşturmak için Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonlarının ilk başlarda kullanılamıyacağı düşünülse de daha sonradan bu problem çift bağın desimetrisasyonu ile çözülmüştür (Christoffers and Baro 2005a). Willis ve grubu (2004) tarafından yapılan çalışmada, 1,3-diketonlardan elde edilen ve geminal pozisyonda iki enantiyotopik triflat sübstitüentine sahip siklopentadien bileşiği, kiral palladyum reaktiflerinin katalizörlüğünde aril boratlarla, ilgili kuaterner merkeze sahip ürüne enantioselektif olarak dönüştürülmüştür (Willis *et al.* 2004) (Şekil 2.33).

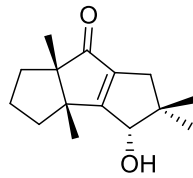


Şekil 2.33. Çift bağın desimetrisasyonu ile Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonu

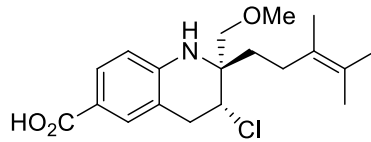
Asimetrik çapraz kenetlenme reaksiyonları (özellikle Mizoroki-Heck) stereoselektif kuaterner merkezlerin oluşturulmasında kullanılan önemli reaksiyonlardır. Yapılan sayısız çalışmada ve birçok doğal ürün sentezinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Fakat asimetrik Heck reaksiyonlarında BINAP en etkili ligand olmasına rağmen yine de bütün reaksiyonlarda istenilen seviyede etkili olamamaktadır. Daha iyi sonuçların elde edilmesi için yeni ligand ve katalizörlerin geliştirilmesi ve reaksiyon ortamına eklenen reaktiflerin neden olduğu verim ya da stereoselektivitede düşüşün önüne geçilmesi, bu alanda yapılması gereken çalışmaların en başında gelmektedir.

2.7. Sigmatropik düzenlenme reaksiyonları

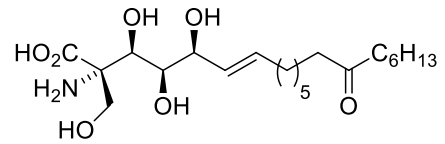
Düzenlenme, aynı molekülde bulunan atom ya da grupların, bir atomdan diğer bir atoma göç etmesi sonucu çıkış molekülünün yapı izomerinin meydana geldiği organik reaksiyonlardır (Smith and March 2007). Elektron yoğunluğuna, göç eden ya da edilen atoma veya gruba ve ısıyla meydana gelmesine bağlı olarak sınıflandırılan ve intramoleküler ya da intermoleküler olarak gerçekleşebilen düzenlenme reaksiyonları, organik kimyanın çok eski zamanlarından beri sentezlerde kullanılan önemli reaksiyonlardır. Düzenlenme reaksiyonları doğal ürün sentezlerinde, stereoselektif karbon-karbon bağı oluşturmak için zaman zaman kullanılsada, yaygın olarak özellikle seksenli yıllardan itibaren sentezlerde yer almaya başlamıştır (Christoffers and Baro 2005a). Düzenlenme reaksiyonlarından yararlanılarak kuaterner merkeze sahip otuza yakın terpen, alkaloid, glikozid, sitrik asit ve amino asit türevi doğal ürünün sentezi, farklı gruplar tarafından bu süreçte gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.34).



Kukumin H
(Terpen türevi)



(-)-Virantmisin
(Alkaloid türevi)

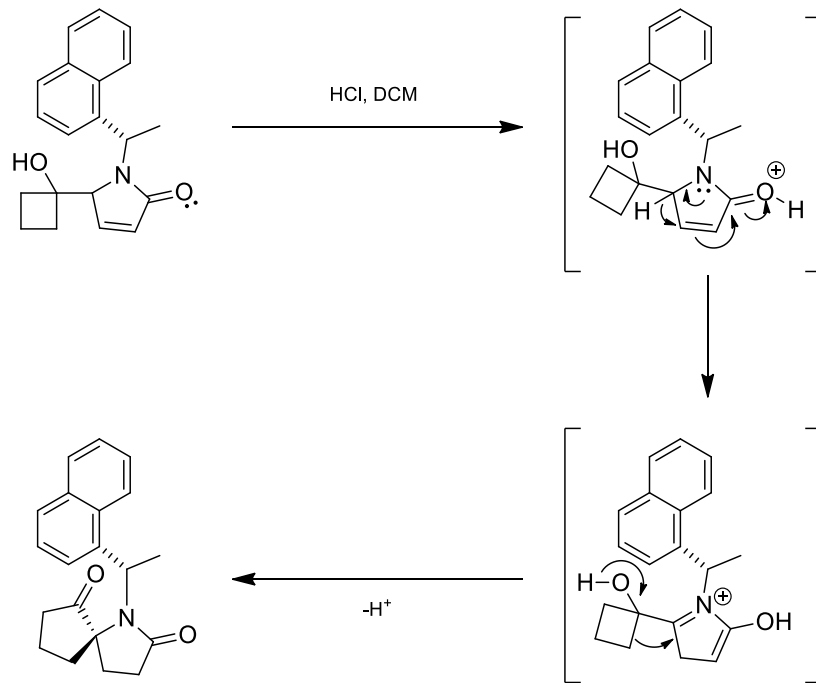


(-)-Sifingofungin E
(Sitrik Asit türevi)

Şekil 2.34. Kuaterner merkeze sahip terpen, alkaloid ve sitrik asit türevi doğal ürünler

Düzenlenme reaksiyonları, C-C bağlarının toplam sayısında bir değişiklik olmayan [1,2], [1,3] ve perisiklik reaksiyonlar olarak isimlendirilen yeni bir C-C bağı oluşumuyla sonuçlanan [2,3], [3,3] olmak üzere iki ana başlık altında incelenebilir. [1,2] ve [1,3] düzenlenmeler atom veya grupların molekül içinde kayması sonucu gerçekleşirken, [2,3] ve [3,3] düzenlenmeler ise radikal ya da iyon içermeyen bağların kopması ve oluşmasının aynı anda gerçekleştiği sigmatropik düzenlenmelerdir.

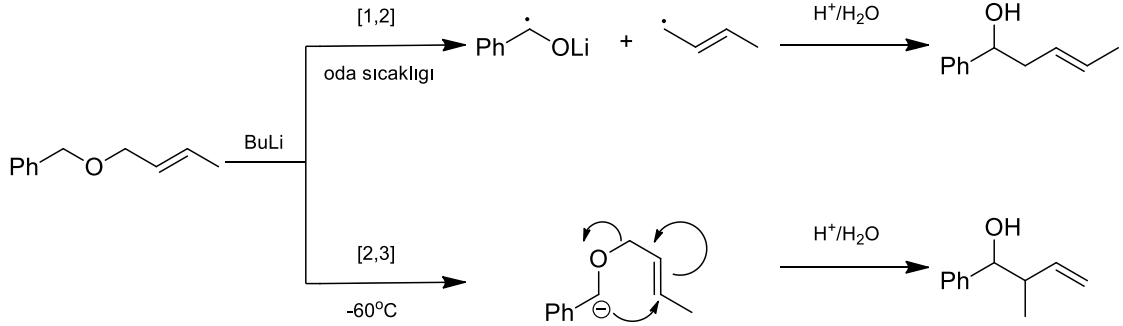
[1,2] Düzenlenme reaksiyonu olan semipinakol düzenlenmesinde, oksijen atomunun bağlı olduğu karbon atomuna komşu olan karbondan, bir karbokatyon ya da kısmi pozitif yüke sahip merkez oluşturulmakta daha sonrasında ise 1,2-karbon-karbon bağının kaymasıyla kuaterner merkez oluşumu gerçekleştirilmektedir. Royer ve grubu (2004) doğal bir ürün olan (-)-cephalotaksin'in sentezi esnasında diastereoselektif olarak azaspirosiklik bileşiğini elde etmek için, asidik ortamda *N*-açıl iminyum iyonunun pinakol düzenlenmesinden yararlanmıştır (Planas *et al.* 2002; Planas *et al.* 2004) (Şekil 2.35).



Şekil 2.35. 1,2-Karbon-karbon bağının kaymasıyla kuaterner stereomerkez oluşumu

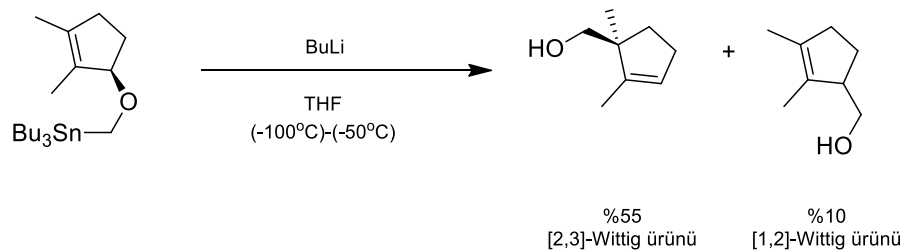
Benzilik-allilik eterlerin güçlü bazların varlığında homoallilik alkollere, beş üyeli halkalı geçiş basamağı üzerinden tek basamakta dönüşümü [2,3]-Wittig düzenlenmesi olarak bilinmektedir (Nakal and Mikaml 2004). Benzilik protonun koparılmasından sonra oluşan eksi yükün hızlı bir şekilde karbon atomundan daha kararlı kılınacağı oksijen atomuna transferi esnasında, düzenlenme reaksiyonu meydana gelmektedir. [2,3]-Wittig düzenlenme reaksiyonlarında karbanyon oluşuktan sonra reaksiyon ortamının sıcaklığının oda şartlarına ulaşmasına izin verilmesi durumunda ise radikalik

mekanizma üzerinden yürüyen ve [1,2]-Wittig düzenlenmesi olarak ifade edilen reaksiyonlarda gözlenmektedir (Schöllkopf *et al.* 1970) (Şekil 2.36).



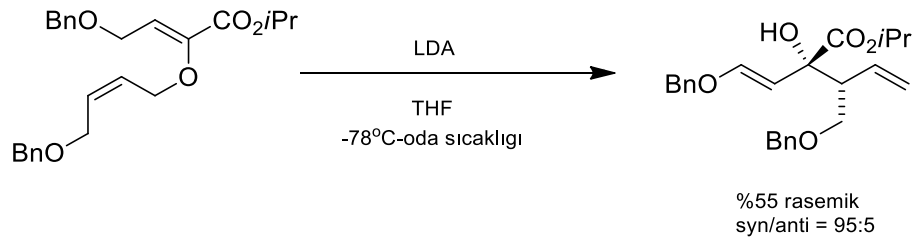
Şekil 2.36. Bazık ortamda [1,2]- ve [2,3]-Wittig düzenlenmeleri

[2,3]-Wittig düzenlenmesi ile ilgili literatürde birçok örnek olmasına rağmen bu yöntem kullanılarak stereoselektif kuaterner karbon atomunun oluşturulduğu çalışmaların sayısı son derece azdır. Bu çalışmalar incelendiğinde iki sentez yolunun izlendiği görülmektedir (Christoffers and Baro 2005a). Bunlardan birincisinde, Still (1978) tarafından geliştirilen ve süstitüe çift bağ içeren stannan molekülünde yapılan reaksiyonda, transmetalleme ile 1,3-kiralite tranferi sonucu stereoselektif kuaterner karbon merkez oluşumu gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonda aynı zamanda [1,2]-Wittig düzenlenme ürününe de rastlanmasına rağmen, radikalik ara ürünlerde stereoselektivitenin kaybolduğu gözlenmiştir (Still and Mitra 1978) (Şekil 2.37).



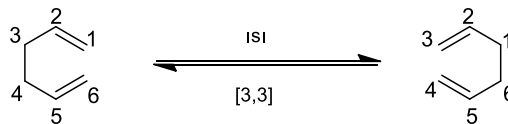
Şekil 2.37. Still (1978) tarafından yapılan stereoselektif [2,3]-Wittig düzenlenmesi

İkinci yolda ise stereoselektif kuaterner karbon merkez, Hiersemann ve grubu (1999) tarafından α,β doymamış esterin bazla muamelesi sonucu oluşturulan ve hidrojen içermeyen karbanyona sahip esterdienolatın, [2,3]-Wittig düzenlenmesi uğratılması ile gerçekleştirilmiştir. Sübstitüe 1,5-hekzadien bileşiğinin elde edildiği reaksiyonun geçiş basamağı, lityum metali ester enolatıyla beraber molekülün ortasında yer alan eter oksijeni ile de etkileşerek üründe stereoselektivite gözlenmesini sağlamıştır (Hiersemann 1999; Hiersemann *et al.* 1999) (Şekil 2.38).



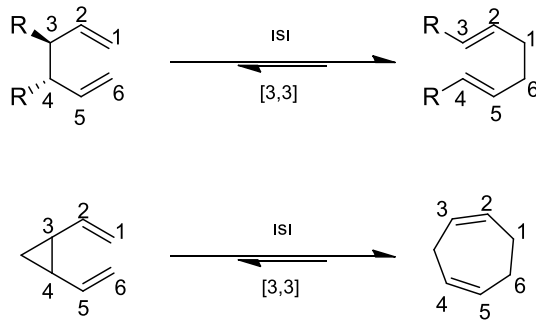
Şekil 2.38. Hiersemann tarafından yapılan stereoselektif [2,3]-Wittig düzenlenmesi

1,5-Dienlerin termal şartlar altında [3,3]-sigmatropik düzenlenmeye uğrayarak tek basamakta yine 1,5-dien yapısındaki izomerlerine dönüşümü Cope düzenlenmesi olarak bilinmektedir (Cope and Hardy 1940) (Şekil 2.39). Bağ sayısı ve tipinde değişme olmamasına bağlı olarak bir denge reaksiyonu olan Cope düzenlenmesinde, reaksiyona giren bileşikle ürünün kararlılığı dengenin hangi yöne kayacağını belirleyen en önemli faktördür. Reaksiyon sonucunda üründe kararlılığın artmasına neden olacak karbonil grubu ya da konjugasyon olması veya yeni oluşan çift bağdaki sübstitüent sayısının fazla olması gibi etkenler, denge reaksiyonunun ürünler lehine kaymasına yardımcı olarak verimin artmasını sağlamaktadır (Kurti and Czako 2005).



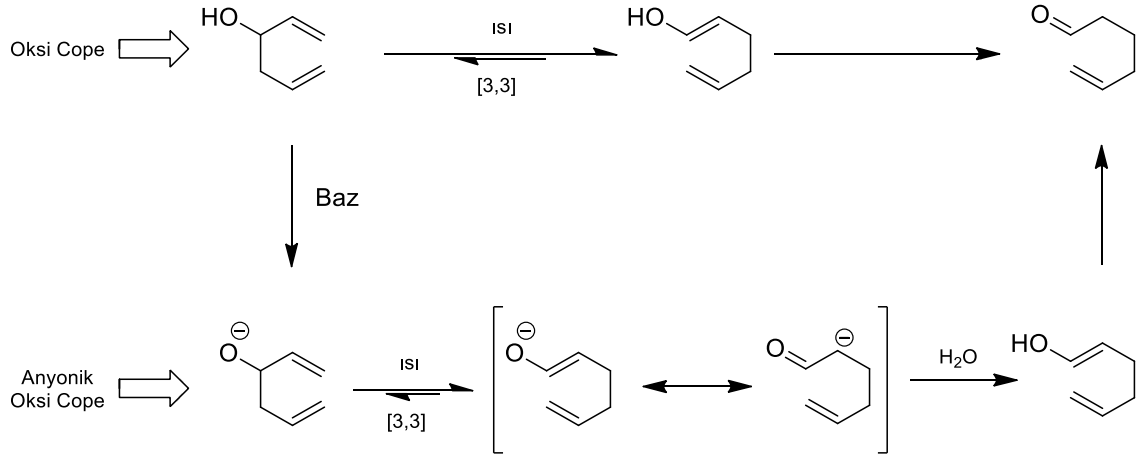
Şekil 2.39. [3,3]-Cope düzenlenmesi

Halkalı koltuk geçiş kompleksi üzerinden yürüyen ve hem stereoselektif hemde stereospesifik bir reaksiyon olan Cope düzenlenmesinin gerçekleşmesi için yüksek sıcaklıklara (150-300°C) ihtiyaç duyulmaktadır. Fakat ıkış bileşiminin C3 ve C4 pozisyonlarında sübstitüentler olması durumunda, halka geriliminin azalmasına ya da yok olmasına imkan verecek ürün oluşumunda ve geçiş metalleri içeren komplekslerin kullanıldığı esitli reaksiyon şartlarında daha düşük sıcaklıklar, reaksiyonların gerçekleşmesi için yeterli olmaktadır (Kurti and Czako 2005) (şekil 2.40).



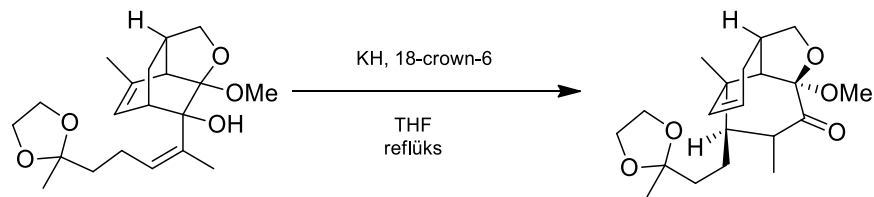
şekil 2.40. Düşük sıcaklıklarda gerçekleşebilen Cope düzenlenme reaksiyonları

Cope düzenlenmesinde, C3 pozisyonunda bir hidroksil grubu olması durumunda reaksiyon oksi-Cope düzenlenmesi olarak adlandırılmaktadır. Reaksiyon sonucunda oluşan enol ara yapısı, keto-enol tautomerizasyonunun sonucu olarak ilgili enal ya da enon yapısına dönüştüğü için reaksiyon ortamında denge sürekli ürünler lehine kaymaktadır. Ayrıca oksi-Cope düzenlenmesinde baz kullanılarak hidroksil grubunun protonu koparıldığında (anyonik oksi-Cope düzenlenmesi), düzenlenme yüksek sıcaklıklara ihtiyaç duymaksızın (oda sıcaklığında) normal oksi-Cope düzenlenmesine göre 10^{17} kat hızlanarak ürün oluşumu gerçekleşmektedir (Evans and Golob 1975) (şekil 2.41).



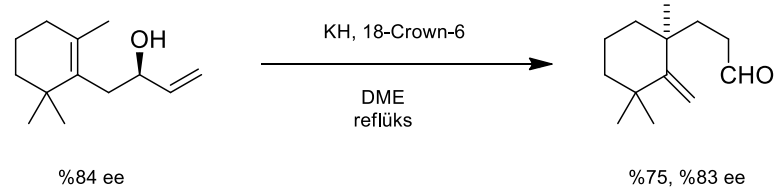
Şekil 2.41. Oksi- ve anyonik oksi-Cope düzenlenmeleri

Kırmızı deniz süngerinden elde edilen ve sesterpenik asit türevleri olan Bilosепен A ve B, akciğer ve kolon gibi bazı kanser türlerine karşı sitotoksik etki göstermektedir. Liao (2003) tarafından Bilosепен A'nın total sentezi yapılırken bisiklo[2.2.2]oktan iskeletinin rijit yapısından yararlanarak anyonik oksi-Cope düzenlenme reaksiyonu ile ilgili dekalın halkasındaki kuaterner karbon merkez stereoselektif olarak oluşturulmuştur (Hsu and Liao 2003) (Şekil 2.42).



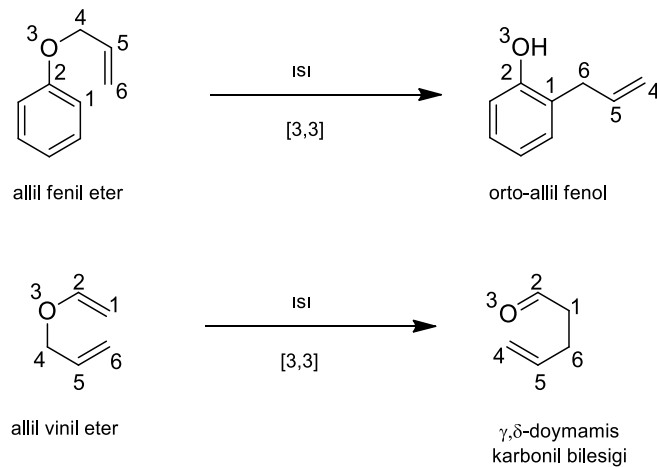
Şekil 2.42. Bilosепен A sentezinde anyonik oksi-Cope düzenlenmesinin kullanımı

Enantioselektif olarak kuaterner merkez oluşturmak için yapılan bir diğer önemli çalışmada ise, doğal bir ürün olan (+)-dihidromayuron'un total sentezinde sekonder karbinol merkezdeki kiralitenin halkadaki karbon atomuna transferi için anyonik oksi-Cope düzenlenmesinden yararlanılmıştır (Lee *et al.* 1990) (Şekil 2.43).



Şekil 2.43. Anyonik oksi-Cope düzenlenmesi ile kiralitenin kuaterner merkeze transferi

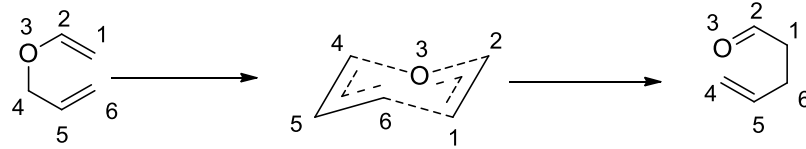
Klasik bir reaksiyon olan ve son doksán yıldır organik kimyada önemli bir yer tutan Claisen düzenlenmesi önemli bir C-C bağı oluşturma metodudur. 1912 yılında Ludwig Claisen tarafından ilk olarak allil-fenil eterlerin ilgili C-allil fenollere daha sonrasında ise O-allil asetoasetik asit esterlerin amonyum klorür varlığında C-allil izomerlerine dönüşümünün rapor edilmesinden sonra, allil vinil eterlerin ya da onun azot, kükürt içeren analoglarının [3,3]-sigmatropik düzenlenmeye uğrayarak γ,δ -doymamış karbonil bileşiklerine dönüşümü Claisen düzenlenmesi olarak adlandırılmıştır (Castro 2004) (Şekil 2.44).



Şekil 2.44. Allil-fenil ve allil vinil eterlerin Claisen düzenlenmesi

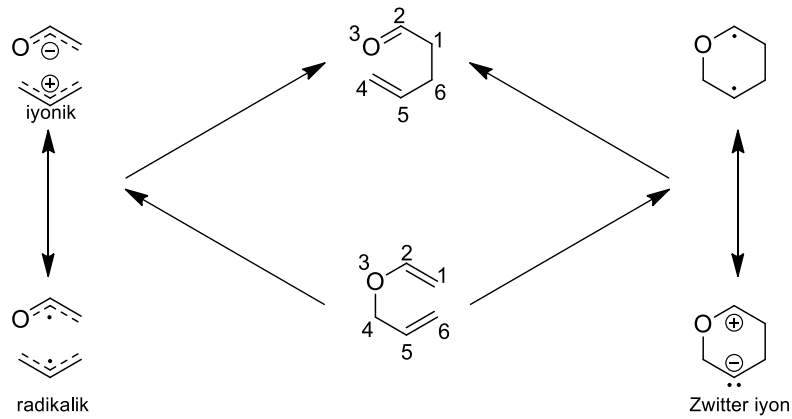
Cope düzenlenmesine benzer olarak Claisen düzenlenmesi de katalizör olarak Lewis asitleri, protik asit veya protik çözücü kullanılan bazı durumlar haricinde genellikle yüksek sıcaklıklarda (150-300°C) gerçekleşebilen bir reaksiyondur (Majumdar *et al.* 2008). Reaksiyonun mekanizması ile ilgili olarak, allil ve vinil birimleri içeren sistemin

yüksek sıcaklıklara ısıtılması sonucunda oluşan halkalı koltuk geçiş kompleksinin tek basamakta ürüne dönüştüğü fikri genel olarak kabul görmektedir (Iwakura *et al.* 2013) (Şekil 2.45).



Şekil 2.45. Claisen düzenlenmesi ve halkalı koltuk geçiş kompleksi

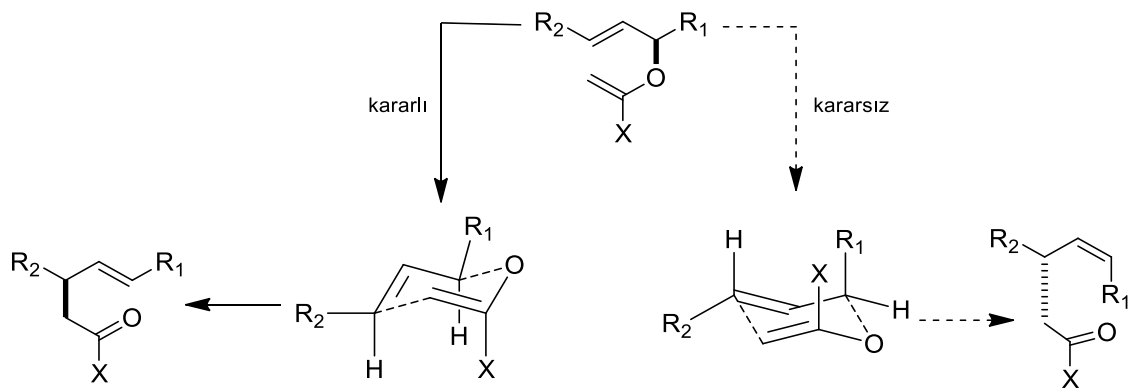
Geçiş kompleksinde mümkün olabilecek birden fazla ara yapı söz konusu olmasına rağmen, düzenlenmede hangi yapının tercih edileceği reaksiyona girecek olan allil vinil sistemine ve sübstitüentlere bağlıdır (Kurti and Czako 2005). Buna rağmen, geçiş kompleksinin oluşumu ile ilgili mekanizmayı (radikalik, iyonik) aydınlatmak için teorik çalışmalar halen daha devam etmektedir (Khaledy *et al.* 2003) (Şekil 2.46).



Şekil 2.46. Claisen düzenlenmesi geçiş kompleksinde mümkün olabilecek ara yapılar

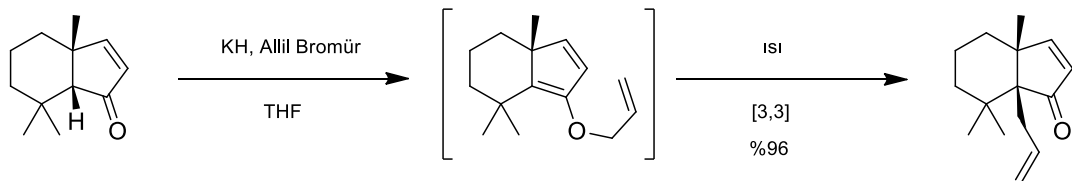
Claisen düzenlenmesinin en önemli özelliği, kiral alkol kullanılarak hazırlanan allil vinil eter sisteminin ısıtılması sonucunda mevcut kiralitenin yeni moleküle transfer edilmesidir. Bu düzenlenmenin stereoselektif bir şekilde yürümesinden, diastereomerik koltuk geçiş kompleksinde hacimli grupların ekvatoryal yönlenmeleri sorumlu

olmaktadır. Bilindiği gibi sikloheksan sistemlerinde büyük gruplar, halkada kararsızlığa yol açan 1,3-diaksiyal etkileşimlerden kurtulmak için ekvatoryal pozisyonu tercih etmektedir (Kurti and Czako 2005). Böylelikle büyük grupların (R_1 ve R_2) her ikisinin de ekvatoryal pozisyonunda olması geçiş kompleksinin enerjisinin, büyük grupların aksiyal pozisyonunda olduğu diğer duruma göre daha düşük olmasına neden olmaktadır (Cave *et al.* 1977; Ireland *et al.* 1991c) (Şekil 2.47).



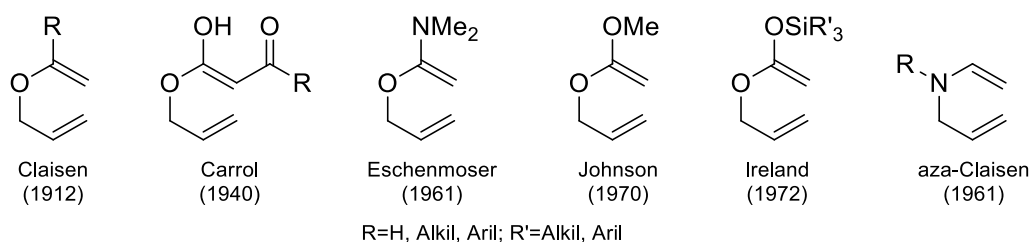
Şekil 2.47. Claisen düzenlenmesinde allil vinil eter bileşiğinin geçiş kompleksleri

Hagiwara ve grubu (2002) tarafından yapılan çalışmada (+)-cyclamyltaylane-5 α -ol'un total sentezinde kuaterner merkez oluşturmak için, ilk olarak bazik ortamda allil bromür bileşiğinin ilavesi ile karbonil oksijeninin allilasyonu gerçekleştirilmiştir. Daha sonrasında ise allil vinil sisteminin toluen içerisinde ısıtılmasıyla allil grubu enantiyoselektif olarak kuaterner merkeze yüksek verimle yerleştirilmiştir (Hagiwara *et al.* 2002) (Şekil 2.48).



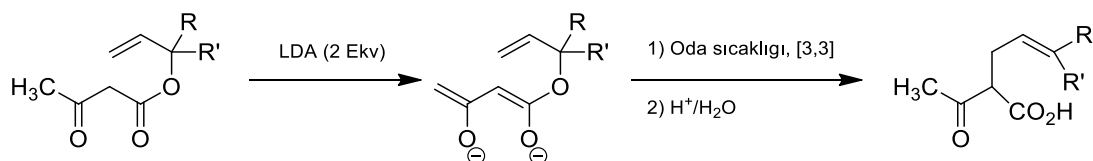
Şekil 2.48. Claisen düzenlenmesiyle enantiyoselektif olarak kuaterner merkez oluşumu

Reaksiyonun sentetik gücünün farkına varılmasından sonra, birçok araştırma grubu tarafından, özellikle kompleks organik moleküllerin sentezi başta olmak üzere, çok sayıda çalışma literatürde kendine yer bulmuştur. Ayrıca bu süreçte reaksiyonun Carrol-Claisen, Eschenmoser-Claisen, Johnson-Claisen, Ireland-Claisen ve aza-Claisen başta olmak üzere, geliştiren bilim insanlarının isimleriyle anılan çeşitli türevleri de geliştirilmiştir (Castro 2004) (Şekil 2.49).



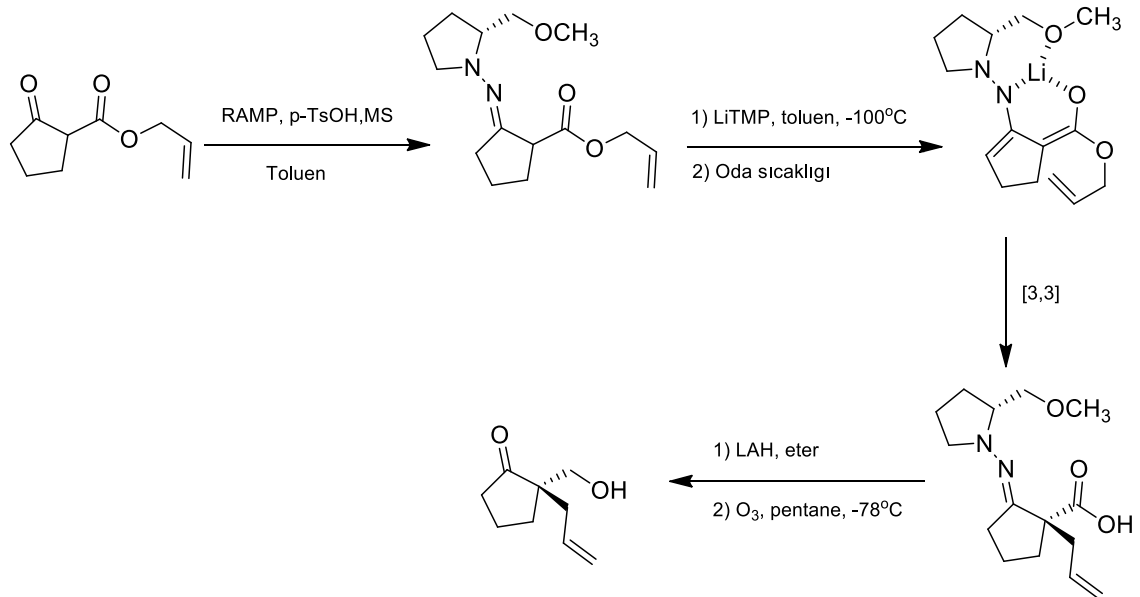
Şekil 2.49. Claisen öncü bileşikleri ve türevleri

Allilik β -keto esterlerin termal düzenlenmesi sonucu karbondioksit çıkışıyla γ,δ -doymamış ketonlara dönüşümü Carrol düzenlenmesi (Kimel-Cope düzenlenmesi) olarak bilinmektedir (Carroll 1940). Reaksiyonun aşırı derecede yüksek sıcaklıklara ihtiyaç duyması ve β -keto esterlerin reaksiyon ortamında *in situ* olarak hazırlanma zorunluluğundan dolayı, ilk zamanlarda fazla ilgi görmemiştir. Fakat asetoasetatların iki ekvalent LDA bazı ile muamelesinden hazırlanan dianyonun termal olarak daha düşük sıcaklıklarda düzenlenebilmesiyle β -keto asitler elde edilebilmektedir. Ayrıca, asetoasetatların allilik kısmı oluşturulurken kullanılan alkolün primer yerine sekonder ya da tersiyer olması reaksiyonu hızlandıran faktörlerdendir (Wilson and Price 1984) (Şekil 2.50).



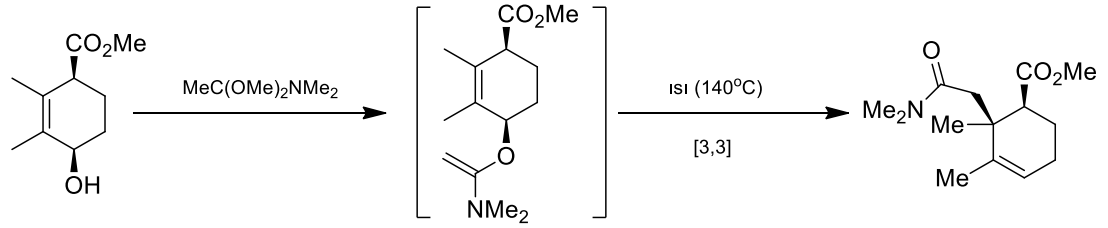
Şekil 2.50. Carrol-Claisen düzenlenmesi (Kimel-Cope düzenlenmesi)

Enders (1996) tarafından yapılan çalışmada, antibiyotik özelliği olan (–)-malyngolid'in enantioselektif total sentezindeki ara kademedeki kiralitenin ilgili bileşiğe aktarılması için asimetrik Carrol düzenlenmesinden yararlanılmıştır. Kiral yardımcı reaktif (RAMP) ve bazın protonu koparmasından sonra oluşan enolat iyonunun, lityum katyonu ile molekülde rijit bir şelat oluşturması sonucu, molekülün bir yüzü kapatılarak düzenlenmenin daha az engelli diğer yüzden gerçekleşmesi sağlanmıştır (Enders and Knopp 1996) (Şekil 2.51).



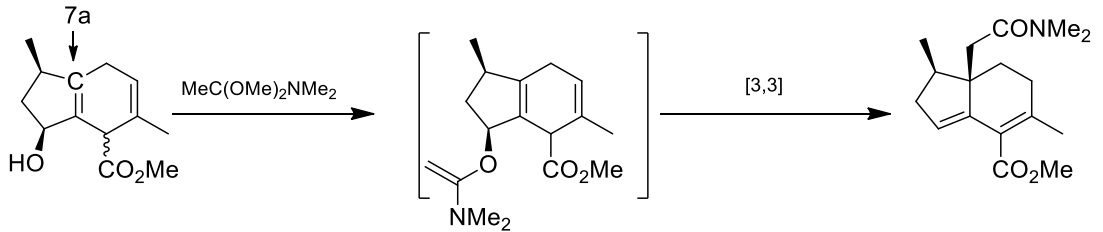
Şekil 2.51. Carrol-Claisen düzenlenmesinin bir uygulaması

Alkaloid sentezlerinde bir azot atomunun β -pozisyonuna bir C-C bağının yerleştirilebilmesini ılıman şartlarda sağlaması açısından önemli bir yeri olan Eschenmoser-Claisen düzenlenmesinde, allilik ya da benzilik alkolden türetilen *N,O*-keten asetallerinin [3,3]-sigmatropik düzenlenmesiyle, γ,δ -doymamış amitler elde edilebilmektedir (Kurti and Czako 2005) (Şekil 2.52).



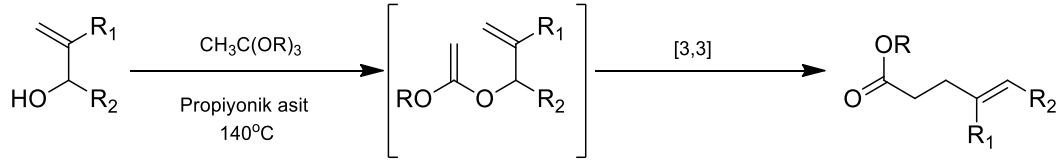
Şekil 2.52. Eschenmoser-Claisen düzenlenmesi

Doğal bir ürün olan anisatin'ın iskeletini oluşturan beş ve altı üyeli halkaların birleştiği yerde bulunan C7a karbonunda, stereoselektif kuaterner merkez oluşturmak için Loh (2001) tarafından Eschenmoser-Claisen düzenlenmesi kullanılmıştır. Diğer düzenlenme yöntemleri uygulandığında aromatik yapıda ürünlerin elde edildiği bu çalışmanın bir diğer önemi ise, çift bağın izomerizasyonu ve elde edilen amitin laktona dönüşümü ile bir başka önemli bileşik olan ($\pm$)-deoxanisatin'ın rasemik sentezinin gerçekleştirilmesidir (Loh and Hu 2001) (Şekil 2.53).



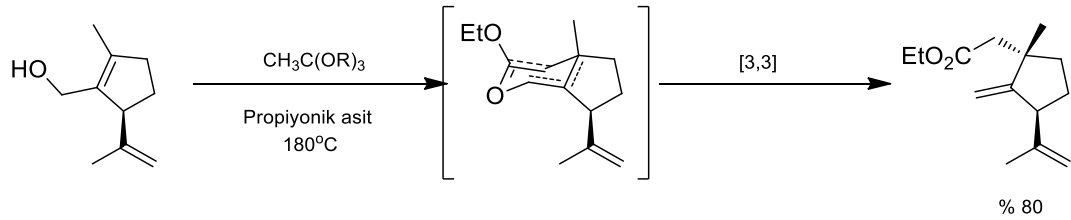
Şekil 2.53. Eschenmoser-Claisen düzenlenmesinin bir uygulaması

Johnson-Claisen ya da *orto* ester Claisen düzenlenmesinde ise etil ortoasetatın katalitik miktarda zayıf asit kullanılarak süstitüe çift bağ içeren allil alkollerle ısıtılmasıyla γ,δ -doymamış ester yapısında düzenlenme ürünlerine ulaşılmaktadır (Johnson *et al.* 1970) (Şekil 2.54).



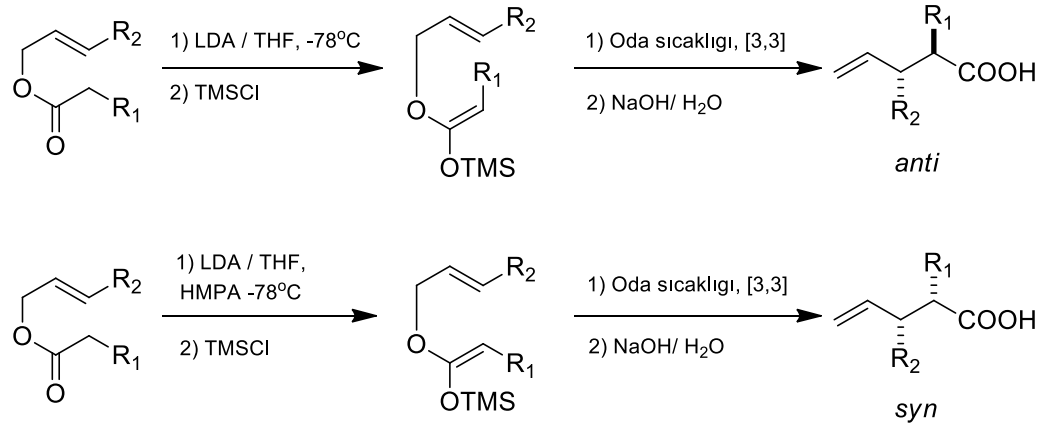
Şekil 2.54. Johnson-Claisen düzenlenmesi

Johnson-Claisen düzenlenmesiyle ilgili çok sayıda çalışmayı gerçekleştiren Srikrishna (2003) tarafından yapılan çalışmada, sitotoksik ve antimikrobiyal aktivite gösteren (–)-cucumin H’in total sentezi gerçekleştirilmiştir. Allil vinil sistemine dahil olmayan bir kiral karbonun oluşacak yeni merkezin stereoselektivitesini belirlemesi açısından da önemli olan çalışmada, bileşikte bulunan izopropenil biriminin molekülün bir yüzünü kapatması sonucu reaksiyon diğer yüzden ilerlemekte ve diastereoselektif olarak kuaterner merkez oluşumu gerçekleşmektedir (Srikrishna and Dethe 2003) (Şekil 2.55).



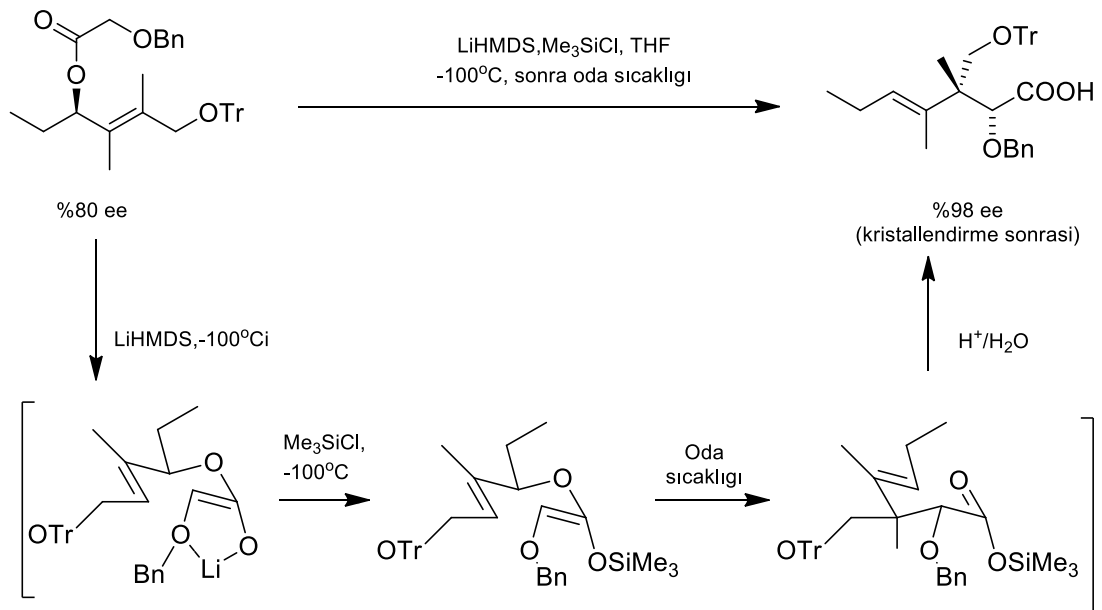
Şekil 2.55. Johnson-Claisen düzenlenmesinin bir uygulaması

Allilik ester enolatlarının trimetilsilil klorürle reaksiyonu sonucu oluşan *O*-trisililalkil keten asetallerin [3,3]-sigmatropik düzenlenmesi ile γ,δ -doymamış karboksilik asitlerin oluşması literatürde Claisen-Ireland ya da ester enolat Claisen düzenlenmesi olarak bilinmektedir. Diğer Claisen türevi düzenlenme reaksiyonlarıyla karşılaştırıldığında reaksiyonun bazik ya da nötral şartlarda gerçekleşebildiği görülmektedir. Reaksiyonun kendine özgü geçiş kompleksindeki düzenlenmelere ve bazın (LDA) yanında kullanılan yardımcı reaktiflere (HMPA) bağlı olarak yüksek selektivitede *syn* ve *anti* ürünlerin elde edilebilmesi, reaksiyonun en önemli özellikleridir (Ireland *et al.* 1991a; Ireland *et al.* 1991b) (Şekil 2.56).



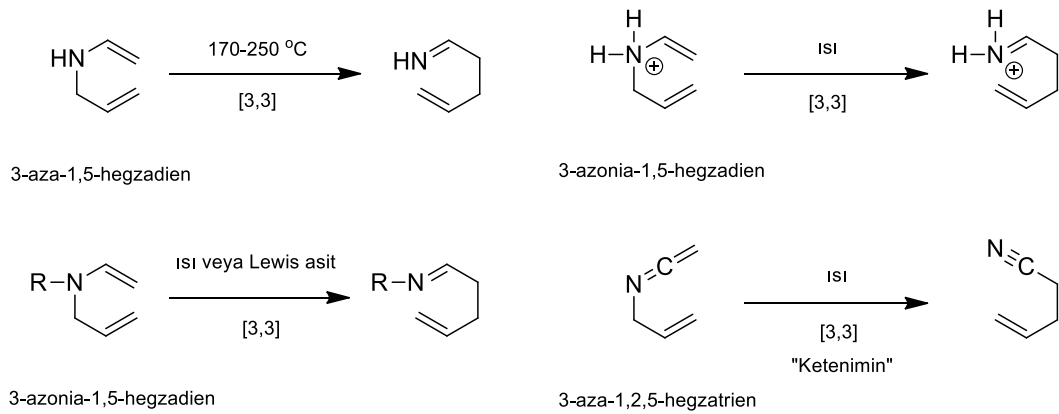
Şekil 2.56. Claisen-Ireland ya da ester enolat Claisen düzenlenmesi

Mulzer ve grubu (1994) yaptıkları çalışmada baz kullanılarak oluşturdukları enolatın, silil bileşiği ile bağ yapmasından önce ortamda bulunan lityum katyonuyla yaptığı şelattan yararlanarak vinil eter çift bağının konfigürasyonunu kontrol etmişlerdir. Düşük sıcaklıkta gerçekleşen bu düzenlenme sayesinde yüksek sıcaklıklarda normal Claisen düzenlenmesiyle meydana gelebilecek olası bir bozulmanın da önüne geçilmiştir (Mulzer and Mohr 1994) (Şekil 2.57).



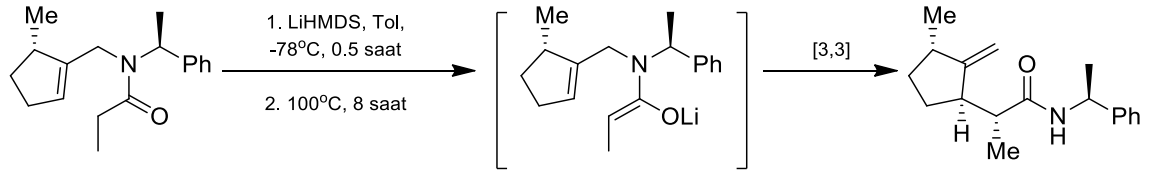
Şekil 2.57. Claisen-Ireland düzenlenmesinin bir uygulaması

Claisen düzenlenmesinde, allil ve vinil birimlerinin ortasında yer alan oksijen atomunun azot atomuyla değişmesi sonucu oluşan ve *N*-allil enamin olarak isimlendirilen yapıların [3,3]-sigmatropik düzenlenmesi, aza-Claisen olarak isimlendirilmektedir. Aza-Claisen düzenlenmesi, reaksiyonda kullanılan alt sınıflara bağlı olarak farklı sıcaklık değerlerine ve reaksiyon ortamlarına gerek duymaktadır. Literatürde 3-aza-1,5-hekzadien içeren sistemlerde yüksek sıcaklıklara (170-250°C), 3-azonia-1,5-hekzadien gibi iyon içeren yapılarda daha düşük sıcaklıklara (25-110°C) ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. 3-aza-1,2,5-hekzatrien gibi ketenimin yapısı içeren bileşiklerde ise oda sıcaklığından daha düşük sıcaklıklar yeterli olmaktadır (Hill and Gilman 1967; Kurti and Czako 2005) (Şekil 2.58).



Şekil 2.58. Aza-Claisen düzenlenmesi

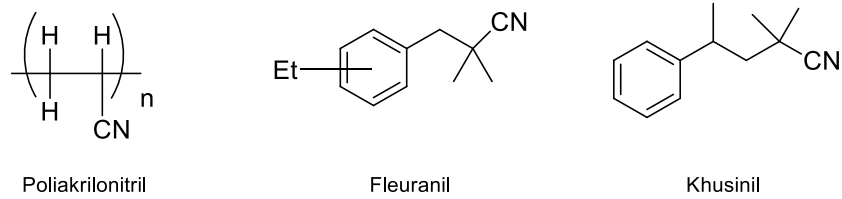
Actinidia polygama'dan izole edilen ve önemli bir biyoaktif bileşik olan (–)-isoiridomyrmecin'in enantiyoselektif total sentezinde karboksamid enolatının [3,3]-sigmatropik düzenlenmesi, aza-Claisen düzenlenmesinin sentetik uygulaması için önemli bir örnektir. Baz vererek oluşturulan *N*-allil enamin yapısının ısıtılması sonucunda, beş üyeli halkada yeni bir C-C bağı oluşurken aynı zamanda kiralite de transfer edilmektedir (Ito and Tsunoda 1994) (Şekil 2.59).



Şekil 2.59. Aza-Claisen düzenlenmesinin bir uygulaması

2.9. Çalışmanın Amacı

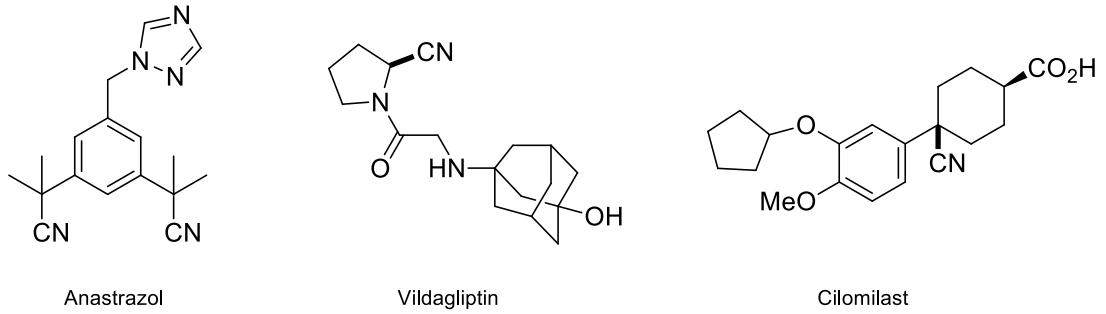
Nitril fonksiyonel grubu; aldehit, keton, karboksilli asit, ester, primer amin ve amit gibi fonksiyonel gruplara kolaylıkla dönüştürülebilmesi, kuvvetli hidrojen bağı yapabilmesi ve sterik olarak çok küçük bir hacime sahip olmasından dolayı sentetik organik kimyada çok önemli bir yer tutmaktadır (Wang *et al.* 2007b; Wang *et al.* 2008). Nitril ihtiva eden bazı bileşiklere, başta amino asit ve beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezinde ara bileşikler olmak üzere, doğal ürünler, polimerler (poliakrilonitril) ve parfümlerin yapısında (fleuranil, khusinil) yaygın olarak rastlanılmaktadır (Narula 2004) (Şekil 2.60).



Şekil 2.60. Parfümeride ve polimerlerde kullanılan nitril ihtiva eden bileşikler

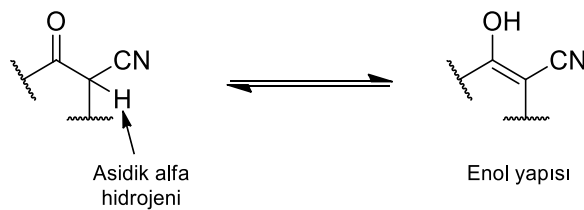
Yapısında nitril ihtiva eden doğal ürünlere anastrozol, vildagliptin ve cilomilast bileşikleri örnek olarak verilebilir. Anastrozol ilacının en belirgin özelliği yapısında bulunan nitril gruplarının hidrojen bağı yaparak biyolojik ve farmakolojik olarak aktivite göstermesidir (Nath and Fleming 2011). Fosfodiesteraz-4 enzimini inhibe eden cilomilast bileşiği, astım ve akciğer rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan önemli bir etken maddedir (Badham *et al.* 2003). Vildagliptin ise tip-2 diyabet hastalığında

diptidil peptidaz-4 enziminin inhibitörü olarak kullanılmaktadır (He *et al.* 2009). Görüldüğü gibi, yukarıda formülleri verilen polimer ve parfümlerde olduğu gibi doğal ürünlerin yapısında da nitril grubu kuarterner merkezde bulunmaktadır (Şekil 2.61).



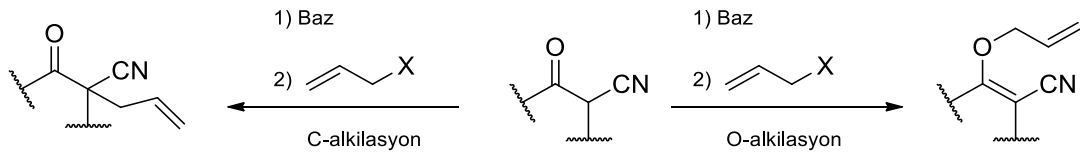
Şekil 2.61. Nitril ihtiva eden doğal ürünler

Karbonil grubunun α karbonuna bir nitril grubunun bağlı olduğu halkalı yapılar, siklik oksonitriller olarak isimlendirilmektedir. Siklik oksonitril bileşiklerindeki iki elektron çekici grup (karbonil ve nitril), nitril grubunun bağlı olduğu karbondaki hidrojenin asidik olmasını ve kolaylıkla enolize olabilen bir bileşik haline gelmesini sağlar (Şekil 2.62). Güçlü bazların kullanılmasına ihtiyaç duyulan çoğu alkilasyon reaksiyonunun aksine bu sistem zayıf bazların varlığında bile hidrojenini kaybederek C (karbon) atomundan veya O (oksijen) atomundan alkilasyona uğrayabilmektedir (Fleming and Zhang 2005). Bu reaksiyonlarda nitril grubunun nükleofillerle karşı aldehit, keton ve esterlere göre daha az reaktif olması ve bu yüzden nükleofillerle daha yavaş reaksiyon vermesi önemli bir avantaj olarak kullanılabilir.



Şekil 2.62. Oksonitril bileşiklerinde asidik alfa hidrojeni ve enol yapısı

Diğer elektron çekici gruplarla (ester, keton vs.) kararlı hale getirilmiş karbanyonların aksine, nitril anyonlarının alkilasyonu, sterik olarak kalabalık çevrelerde bile kuaterner merkez oluşturulabilmesinden dolayı özel bir öneme sahiptir (Fleming and Zhang 2005). Nitril anyonlarının alkilasyonu kolay olmasına rağmen, siklik oksonitril bileşiklerinin (α -siyanosikloalkanon) alkilasyonunda çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu sorunların en önemlileri, reaksiyon ortamında O-alkilasyon ile C-alkilasyonun yarışma halinde olması ve stereoselektif olarak asimetric merkez oluşturulamamasıdır (Şekil 2.63).

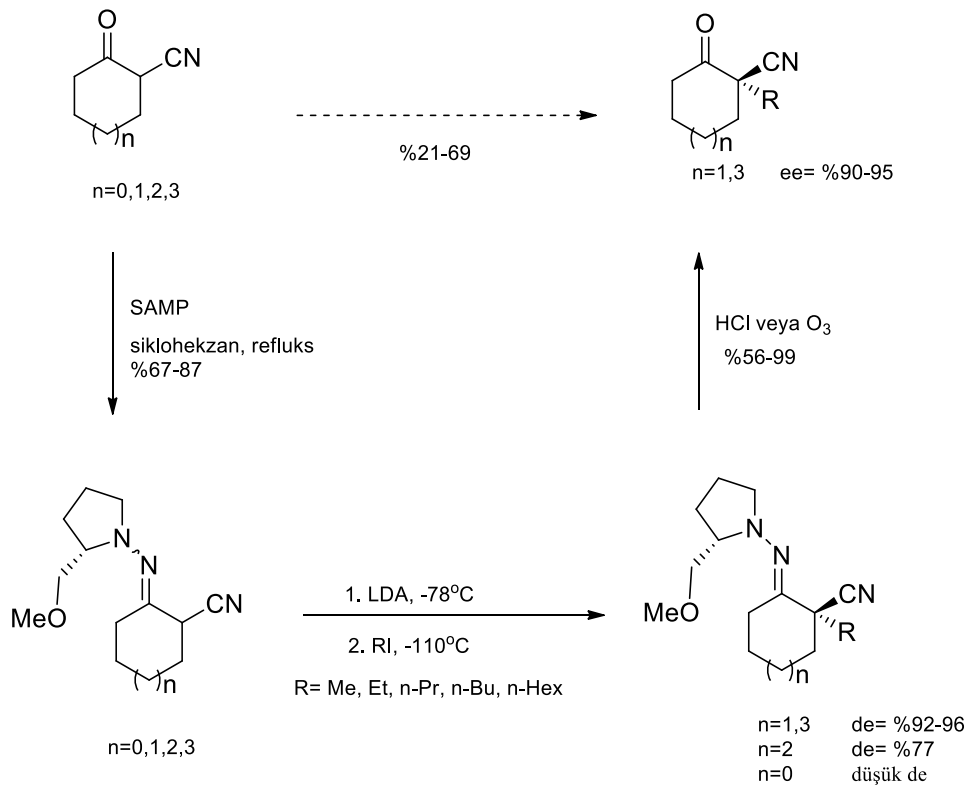


Şekil 2.63. C-alkilasyon ve O-alkilasyon

Oksonitril yapısındaki bu özellikler kullanılarak, siklik oksonitrillerin stereoselektif olarak başarılı bir şekilde alkilasyonunun gerçekleştirilmesi önem arz etmektedir. Çünkü gerek terpenoit molekülleri için ideal başlangıç maddelerine ulaşımı sağlaması gerekse sentezlenecek kuaterner setereomer merkezli siklik oksonitrillerin sentetik yapı taşları olarak doğal ürün sentezlerinde yüksek kullanılma potansiyeline sahip olması, bu bileşiklerin önemini artırmaktadır (Fleming *et al.* 2006).

Siklik oksonitrillerin direkt alkilasyonu ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, stereoselektif çalışmalara neredeyse hiç rastlanmamaktadır. Siklik oksonitrillerin stereoselektif olarak alkilasyonu ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, en dikkat çekici çalışmanın Enders ve grubu tarafından yapıldığı görülmektedir. Enders ve grubu (1992) ilk olarak ketoester ve asitlerin enantioselektif alkilasyonuna uyguladıkları SAMP/RAMP-hidrazon yöntemini kullanarak, siklik oksonitrillerin alkilasyonunu stereoselektif olarak gerçekleştirmiştir (Enders *et al.* 1992). Bu yöntemde, primer amin olarak (S)-(-)-1-Amino-2-(metoksimetil)pirolidin (SAMP) veya (R)-(-)-1-Amino-2-(metoksimetil)pirolidin (RAMP) kiral çıkış bileşikleri

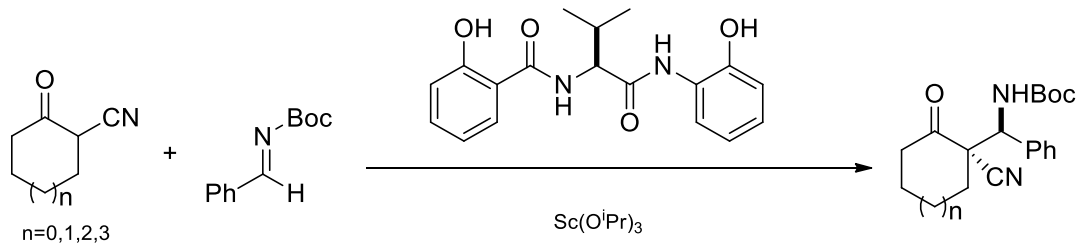
olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, bu yöntemde aminler siklik oksonitriller ile reaksiyona sokularak ilgili iminler elde edilmekte ve LDA bazı kullanılarak nitrilin bağlı olduğu karbondaki asidik hidrojen koparılarak enamin oluşturulmaktadır. Oluşan enaminin alkil halojenür ile muamelesinde, -OMe grubu düzlemin bir yüzünü işgal ettiği için alkil grubunun yaklaşımını engellemekte ve bu yüzden alkil grubu sterik etkinin daha az olduğu diğer yüzden moleküle bağlanarak diastereoselektif bir şekilde reaksiyon yürümektedir. Oluşan imin bileşiği, hidroliz veya ozonolize uğratılarak siklik oksonitrillerin alkilasyon ürünü stereoselektif olarak elde edilmektedir. Fakat, Enders'in geliştirdiği bu yöntem 6 ve 8 üyeli siklik oksonitrillerde iyi bir şekilde yürürken, 5 ve 7 üyeli halkalarda istenilen sonuçları (enantyoselektivitede) vermemektedir (Enders *et al.* 1993) (Şekil 2.64).



Şekil 2.64. Enders ve grubu tarafından geliştirilen SAMP/RAMP-hidrazon metodu

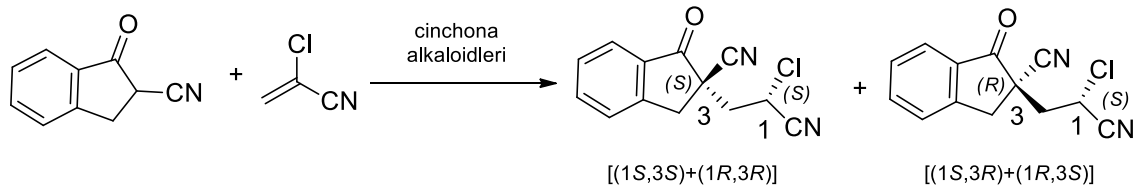
Siklik oksonitrillerin stereoselektif olarak alkilasyonu ile ilgili yapılan bir diğer önemli çalışma, Shibasaki ve grubu (2008) tarafından yapılmıştır. Kuvvetli Lewis asitlerinin

varlığında stereomerkez içeren amit kullanılarak, siklik oksonitrillerin iminlere enantiyoselektif olarak katılması Mannich tipi reaksiyonla gerçekleştirilmiştir. Çalışmada polar olmayan çözücülerin kullanılmasıyla; Lewis asitinin oksijen atomuyla koordinasyon ve ligantın substrat ile hidrojen bağı yapması reaksiyonun stereoselektivitesinden sorumlu olmaktadır. Yapılan denemeler sonucunda, siklik oksonitril ve Boc iminlerden enantiyo ve diastereoselektif olarak kuaterner karbon merkezi ve trisüstitüe stereomerkez oluşumu gerçekleştirilmiştir (Nojiri *et al.* 2008; Nojiri *et al.* 2009) (Şekil 2.65).



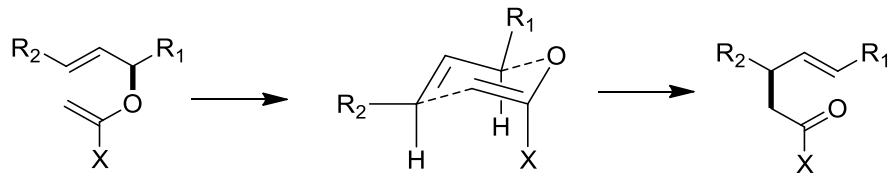
Şekil 2.65. Siklik oksonitrillere iminlerin enantiyoselektif Mannich katılması

Deng ve grubu (2007) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, akrilonitrilin siklik oksonitrillere enantiyoselektif konjuge katılması gerçekleştirilmiştir. Katalitik miktarda cinchona alkaloidleri ve türevlerinin kullanıldığı reaksiyonlarda, tek basamakta 1,3-pozisyonda tersiyer ve kuaterner stereomerkez içeren dört farklı ürün elde edilmiştir. Bifonksiyonel alkaloidlerin hidrojen bağları vasıtasıyla hem Michael donör hem de Michael akseptörüyle etkileşimi sonucu, üründe stereoselektivite gözlenmektedir (Wang *et al.* 2007a) (Şekil 2.66).



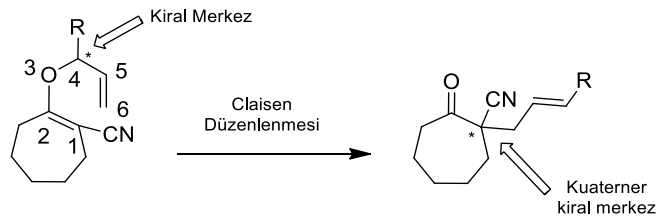
Şekil 2.66. Oksonitrillere cinchona alkaloidleri varlığında konjuge katılma

Klasik bir reaksiyon olan ve son doksan yıldır organik kimyada önemli bir yer tutan “Claisen Düzenlenmesi” önemli bir C-C bağı oluşturma metodudur. Claisen düzenlenmesinin en önemli özelliği, kiral alkol kullanılarak hazırlanan allil vinil eter sisteminin ısıtılması sonucunda, mevcut kiralitenin yeni moleküle transfer edilmesidir (Şekil 2.67).



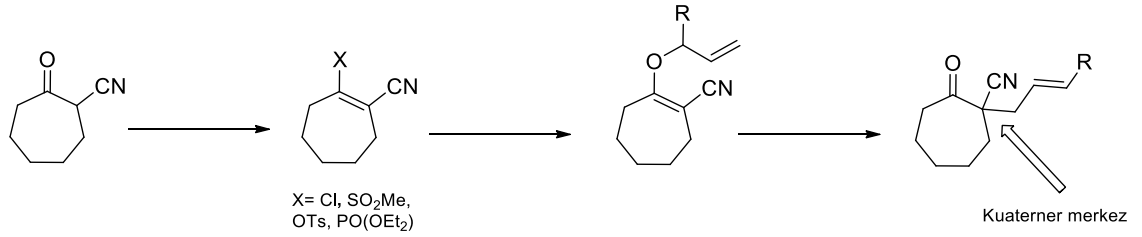
Şekil 2.67. Kiral allil vinil eter sisteminin Claisen düzenlenmesi

Claisen düzenlenmesinin bu özelliğinden yararlanarak yapılacak olan bu çalışmada, kuaterner stereomerkeze sahip, yedi üyeli kiral siklik oksonitrillerin sentezi için bir yöntem geliştirilmesi planlandı. Bu yöntem, kiral allilik alkollerin kullanılmasıyla oluşturulan allil vinil eter yapısının Claisen düzenlenmesi ile oluşacak yeni moleküle kiralite transferine dayanmaktadır (Şekil 2.68).



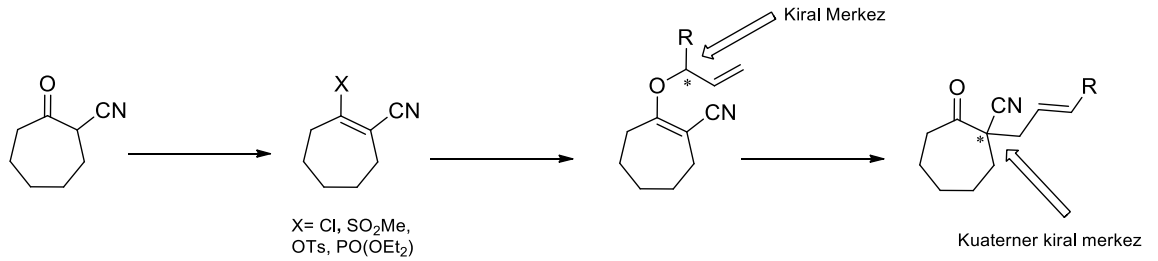
Şekil 2.68. Kiral merkez içeren allil vinil eter yapısının Claisen düzenlenmesi

Çalışmamızda ilk olarak oksonitriller ve katılma-eliminasyon reaksiyonu verebilecek türevleri sentezlenecektir. Daha sonra α,β -doymamış sübstitüe nitriller, allil alkoksit nükleofiller ile etkileştirilerek ilgili allil vinil eter bileşiklerine dönüştürülecektir. Bunun için, ilk önce rasemik alkollerle denemeler yapılarak, reaksiyon şartlarının optimizasyonu ve yapı karakterizasyonu gerçekleştirilecektir (Şekil 2.69).



Şekil 2.69. α,β -Doymamış nitril bileşikleri ve allil vinil eter sistemi

Rasemik düz zincirli ve halkalı yapıda olan allilik alkollerle gerçekleştirilecek olan alkilasyon çalışmalarından sonra, enantiyoselektif olarak kuaterner merkez oluşumu için rasemik çıkış bileşiklerinin yerine enantiyosaf alkoller kullanılacaktır. Kullanılan allil alkol kiral ise, allil vinil eter düzenlendiğinde alkil grubu nitrilin bağlı olduğu karbona bağlanacak ve molekülde mevcut olan kiralite bu merkeze transfer edilecektir. Böylelikle enantiyoselektif bir şekilde kuaterner merkez oluşturulacaktır (Şekil 2.70).

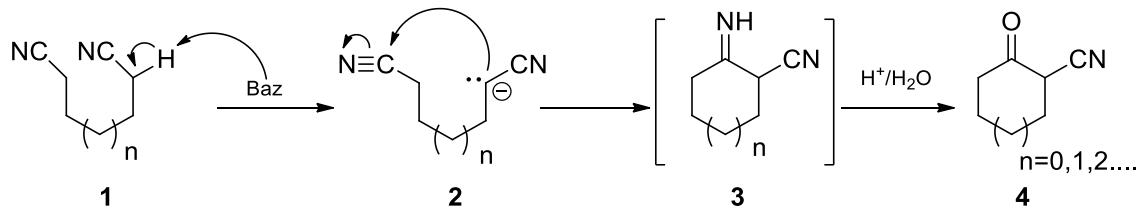


Şekil 2.70. Claisen düzenlenmesi ile enantiyoselektif kuaterner merkez oluşumu

3. MATERYAL VE YÖNTEM

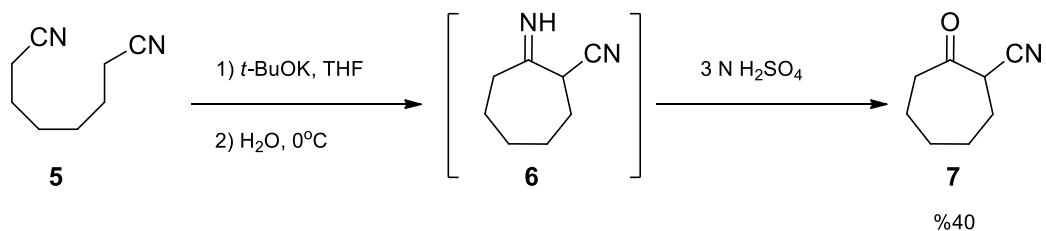
3.1. Thorpe-Ziegler reaksiyonu ve 2-Siyanosikloheptanon'un (7) Sentezi

Thorpe-Ziegler reaksiyonu, açık zincirli dinitrillerin (α,ω -dinitriller) bazik ortamda imin bileşiklerini verdiği intramoleküler bir kondenzasyon reaksiyonudur. Nitril grubuna komşu α -hidrojeni koparıldığında bir karbanyon oluşmakta (2) ve daha sonra bu anyonun diğer nitril karbonuna saldırmasıyla siklizasyon (4) meydana gelmektedir. Dieckmann kondenzasyonunun bir varyasyonu olan reaksiyonda, oluşan iminin (3) hidrolizi ile 5-33 karbonlu siklik oksonitril bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilebilmektedir (Liu *et al.* 2003) (Şekil 3.1).



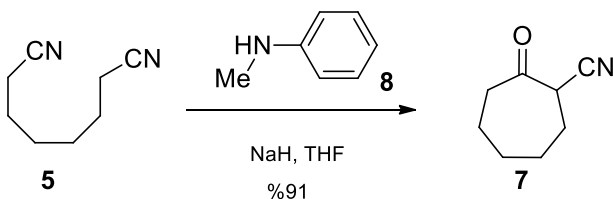
Şekil 3.1. Thorpe-Ziegler reaksiyon mekanizması

Thorpe-Ziegler reaksiyonu kullanılarak siklik oksonitril bileşiğini (2-siyanosikloheptanon (7)) sentezlenmek için, suberonitril (5) THF içerisinde güçlü bir baz olan *t*-BuOK ile muamele edildi. Ara ürün olarak oluşan iminin (6) sülfürik asit ile hidroliz edilmesiyle, 2-siyanosikloheptanon (7) sentezlendi. Reaksiyon verimini artırmak için, sıcaklık ve reaktiflerin ekivalent miktarları gibi parametreler değiştirilerek denemeler yapılmasına rağmen reaksiyon verimi %40'ın üzerine çıkarılamadı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Suberonitrilin (5) *t*-BuOK ile Thorpe-Ziegler reaksiyonu

Thorpe-Ziegler reaksiyonundan *t*-BuOK bazı kullanılarak istenilen sonucun alınamaması nedeniyle, 2-siyanosikloheptanon'un (7) sentezi için *N*-metil anilin (8) reaktifinin kullanılması düşünüldü. *N*-metil anilinin NaH ile muamelesinden *t*-BuOK'e göre daha güçlü bir baz oluşturuldu. Oluşan bazın azot atmosferinde suberonitril (5) ile reaksiyonuyla, 2-siyanosikloheptanon'un (7) sentezi yüksek verimle (%91) gerçekleştirildi (Liu *et al.* 2003) (Şekil 3.3).

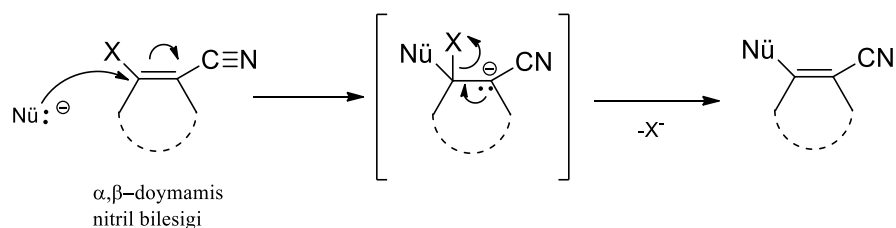


Şekil 3.3. *N*-metil anilin kullanılarak 2-siyanosikloheptanon'un (7) elde edilmesi

3.2. 2-Süstitüe siklohept-1-enkarbonitrillerin sentez çalışmaları

2-Siyanosikloheptanon'un (7) Claisen düzenlenmesine uğraması için allil vinil enol eter bileşiğine dönüştürülmesi gerekmektedir. Bu nedenle 2-siyanosikloheptanon (7) ile allil vinil enol eter bileşiğinin arasında uygun bir geçiş bileşiğinin sentezi gerekmektedir. Bu amaca uygun geçiş bileşiğinin nükleofilik katılmalar yapılabilen α,β -doymamış nitril bileşikler olduğu düşünüldü. α,β -Doymamış nitril bileşiklerine allil birimi içeren bir nükleofilin saldırısıyla allil vinil sisteminin sentezlenebileceği planlandı. Fakat Claisen düzenlenmesinden sorumlu allil vinil eter sisteminin sentezi için, nükleofilik katılmadan sonra bir eliminasyon olması gerekmektedir. Bu, ancak doymamış sisteme

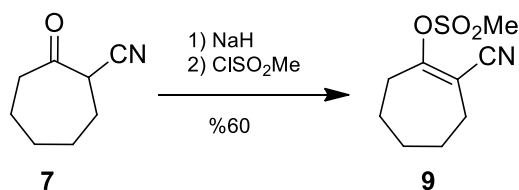
yerleştirilecek kolay çıkan bir grupla (X), mümkün olabilecektir. Böyle bir grup (X), α,β -doymamış nitril bileşiğinin nükleofilik katılmalara karşı reaktivitesini de artıracaktır (Fleming *et al.* 2006) (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. α,β -Doymamış nitril bileşiğine nükleofilik katılma

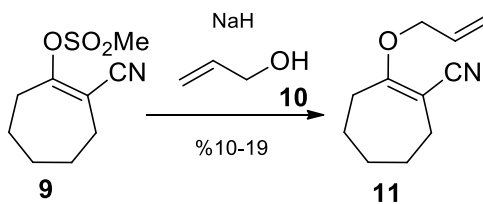
2-Siyanosikloheptanon'un (7) geçiş bileşiği olan α,β -doymamış nitril bileşiklerine dönüşümü için iki genel yol izlendi.

2-Siyanosikloheptanon'un (7) karşılık gelen alken nitrile (9) dönüşümü için, bazık ortamda mesitil klorür (ClSO_2Me) ile etkileştirildi. Reaksiyon şartlarının optimizasyonu sonucu 9 bileşiği, %60 verimle elde edildi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. 2-Siyanosikloheptanon'un (7) alken nitrile (9) dönüştürülmesi

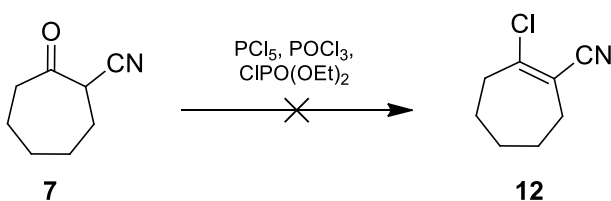
Alken nitrilin (9) elde edilmesinin ardından allil vinil siteminin oluşturulması için en basit allil alkolle (10), NaH varlığında reaksiyona sokuldu. Bu reaksiyondan, istenilen allil vinil eter bileşiği (11) düşük verimlerle (%10-19) elde edildi (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. 9 Bileşiğinin en basit allil alkolle (**10**) enol eter oluşum reaksiyonu

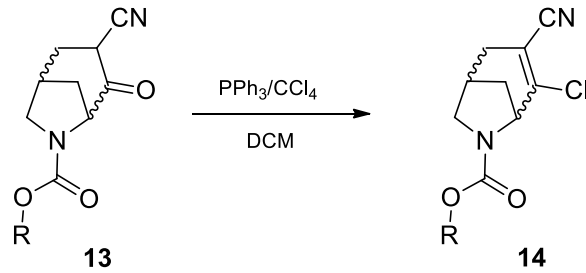
9 ile yapılan çok sayıda denemeye rağmen reaksiyon veriminde istenilen artışın sağlanamamasının nedeninin, katılma eliminasyon basamağında sterik etkiden dolayı nükleofilin reaksiyon merkezine kolayca yaklaşamamasından kaynaklandığı düşünüldü ve mesilat grubunun daha küçük hacimli bir halojen atomuyla değiştirilmesi fikri üzerinde yoğunlaşıldı.

2-Siyanosikloalkanonların PCl_5 ve POCl_3 ile klorsikloalkenkarbonitril bileşiklerini verdiği bilinmektedir (Cariou and Lamant 1974). Bu reaksiyonlarda ortamda serbest halde bulunan klor atomu fosforla bağ yapmış oksijen atomunun bulunduğu karbona saldırılmaktadır. Nitril grubuna doğru açılan çift bağ elektronlarının geri katlanması sonucu oksijen molekülden ayrılmakta ve klor atomu moleküle dahil olmaktadır. Klorsikloalkenkarbonitril bileşiklerinin sentezi için ilk önce PCl_5 reaktifiyle denemeler yapıldı. Fakat oldukça toksik ve korozif bir madde olan ve ayrıca yurt dışından özel izinle getirilen PCl_5 ile yapılan reaksiyonlarda, istenilen **12** bileşiği elde edilemedi. Alternatif olarak POCl_3 ve $\text{ClPO}(\text{OEt})_2$ reaktifleri ile yapılan denemeler de başarısızlıkla sonuçlandı (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. 2-Siyanosikloheptanon'un (**7**) ilgili alken nitrile dönüşüm denemeleri

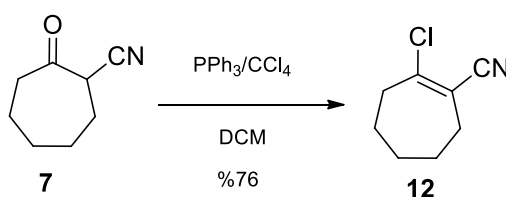
Kemp (1989) tarafından yapılan bir başka çalışmada, bisiklik yapıdaki α -siyanosiklo bileşiklerden ilgili klorsikloalkenkarbonitrillerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Doğal ürünlerin sentezinde kullanılma potansiyeline sahip peptit analoglarının sentezinin yapıldığı çalışmada **13**, $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ sistemi kullanılarak DCM (diklormetan) içerisinde klorsikloalkenkarbonitril'e (**14**) dönüştürülmüştür (Kemp and Carter 1989) (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ sistemi kullanılarak klorsikloalkenkarbonitril eldesi

Appel reaksiyonu olarak bilinen reaksiyonun mekanizması incelendiğinde; fosforun CCl_4 'deki klor atomlarından birisini almasıyla başladığı görülmektedir. Oluşan karbanyonun (CCl_3^-) ortamda bulunan alkolün protonunu koparması sonucu alkoksit oluşumu meydana gelmektedir. Alkoksitin fosfor atomuna saldırması sonucu fosfor oksijen bağı oluşmakta klor atomu serbest kalmaktadır. Klor atomunun C-O bağına saldırması sonucu fosfor oksijeni alırken, klor alkil bağı meydana gelmektedir (Smith and March 2007) (Şekil 3.9).

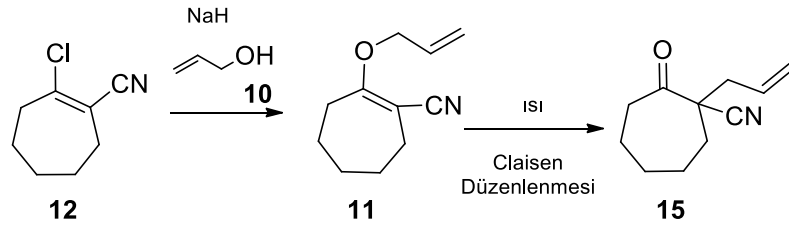
CCl_4 miktarı, PPh_3 'e bağılı olarak kademeli bir şekilde azaltıldı ve reaksiyon için en uygun şartlar belirlendi. Yapılan çalışmalar sonucu; kapalı tüp içerisinde yüksek sıcaklıklara çıkılarak ve düşük miktarda CCl_4 kullanarak, 2-siyanosikloheptanon'un (7) 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril (12) bileşiğine dönüşümü %76 verimle gerçekleştirildi (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. Klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (12), $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ sistemi ile eldesi

3.3. 2-Klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (12) allil enol eterlere dönüşümü ve Claisen düzenlenmesi

2-Klorosiklohept-1-enkarbonitril (12) bileşiğinin yüksek verimle sentezinden sonra, allil alkolle (10) allil vinil eter oluşturma (11) çalışmalarına başlandı. Allil alkolün (10) sodyum hidrür ile muamelesinden alliloksit *in situ* olarak hazırlandı ve bu karışıma azot atmosferinde 12 bileşiği ilave edilerek enol eter (11) sentezlendi ve yapısı karakterize edildi. Daha sonra bu enol eter (11) kapalı tüp içerisinde 100°C 'de ısıtılarak Claisen düzenlenmesi ile karşılık gelen 1-allil-2-oksosikloheptankarbonitril'e (15) dönüştürüldü. Fakat reaksiyon verimlerinin daha önceki denemelerde olduğu gibi, düşük (%30-35) olduğu görüldü (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. Allil alkol (10) ile alkilasyon denemeleri

Süstitüent olarak mesilat ve klor atomunun kullanıldığı her iki durumda da allil alkol (10) ile elde edilen sonuçlar, metodoloji çalışmaları açısından çok başarılı değildi. Metodoloji çalışmaları için en önemli kriterlerden birisi reaksiyon verimidir. Reaksiyon veriminin düşük olması, yapılan çalışmanın yeni bir yöntem olarak sunulma ihtimalini azaltmaktadır. Bu nedenle reaksiyon verimini etkileyen başlıca unsurlar belirlenerek bu faktörler üzerinde çalışmalar yapılmasına karar verildi. Aşağıdaki bahsedilen faktörlerde yapılacak değişikliklerin, reaksiyon verimini etkileyeceği düşünüldü. Bu parametreler, en basit allil alkol için çeşitli şekillerde değiştirerek incelendi.

a) Alkoksit Oluşumu: Allil alkolün hidroksil grubunda bulunan hidrojenin baz kullanılarak koparılması sonucu oluşan anyon, alkoksit olarak isimlendirilmektedir. Oluşan alkoksitin α,β -doymamış nitril bileşiklerine saldırısı sonucu süstitüentün bileşikten ayrılması ile allil vinil eter sistemi elde edilmektedir. Alkoksit oluşumu için yapılan çalışmalarda, bazın olduğu ortama allil alkol ilavesi yapıldıktan sonra yeterli zamanın tespiti için seri denemeler yapıldı. 15 dakikalık kısa periyottan beş saatlik uzun zaman aralığına kadar geniş bir aralıkta yapılan denemeler sonucunda, alkoksit oluşumu için 15 dakikalık sürenin yeterli olduğu ortaya konuldu. Ayrıca alkoksit oluşumu için süre uzatıldığı zaman, yapısı tam olarak anlaşılamayan yan ürünlerin oluştuğu gözlemlendi.

b) Alkoksitin Nükleofilik Gücü: Reaksiyon ortamında alkoksit iyonu oluşturmak için sodyum hidrür (NaH) bazı kullanıldı. Hidrür iyonu hidroksil grubundaki hidrojeni kopararak, reaksiyon ortamından hidrojen gazı (H_2) şeklinde ayrılmaktadır. Reaksiyon ortamında negatif yüklü alkoksit iyonu ile pozitif yüklü sodyum iyonu kalmaktadır. Bu iki iyon zıt yüklü olduğu için etkileşmekte ve alkoksit iyonunun nükleofilik gücü

zayıflamaktadır. Bundan dolayı, alkoksitin α,β -doymamış nitril bileşiğine saldırısı hem engellenmekte hem de yavaşlamaktadır. Bu nedenle alkoksitin saldırısını engelleyen sodyum iyonunun bu etkisini yok etmek için ve nükleofilik gücünün artırılması düşüncesi ile ortama taç (crown) eter ilave edildi. Bilindiği üzere taç eterler, etilen oksit birimlerinin bir araya gelmesiyle oluşmuş halkalı eter yapısında olup, metal katyonlarıyla güçlü bağ yapmaktadır. Genel olarak katalitik miktarda kullanılan bu eterlerle yapılan çalışmalarda, 15-Crown-5'in α,β -doymamış nitril bileşiğine ekivalent olarak eşit ya da biraz fazla kullanılması gerektiği sonucu elde edildi. Yapılan denemelerde, ortama taç eter ilavesinin, reaksiyon veriminin (%20-30) artmasında, en etkili parametre olduğu belirlendi.

c) Zaman: Taç eter ilavesiyle verimin artmasını takiben, reaksiyonun tamamlanması için gerekli zamanın belirlenmesi çalışmalarına geçildi. α,β -Doymamış nitril bileşiğinin ortama ilavesinden sonra reaksiyon TLC, NMR ve IR ile takip edildi. 2 saatten 40 saate kadar çeşitli zaman aralıklarında reaksiyonlar tekrarlandı ve ideal sürenin 18-20 saat arası olduğu belirlendi. Sürenin uzatılmasının ortamda oluşan allil vinil sistemin az miktarda da olsa ürüne dönüşümü haricinde verimde istenilen etkiyi oluşturmadığı görüldü.

d) Baz ve miktarı: 5'li halkada yaptığımız çalışmalardan NaH'ün bazlık gücünün alkolden hidrojen koparmaya yeterli olduğu bilinmekteydi. Fakat NaH'ün kullanılan miktarındaki değişimin etkisini görmek için, alkol miktarına bağlı olarak farklı ekivalentlerde denemeler yapıldı. Yapılan denemeler sonucunda, bazın miktarındaki artışın belli bir değerden sonra reaksiyon verimini olumsuz etkileyerek düşüşe neden olduğu görüldü.

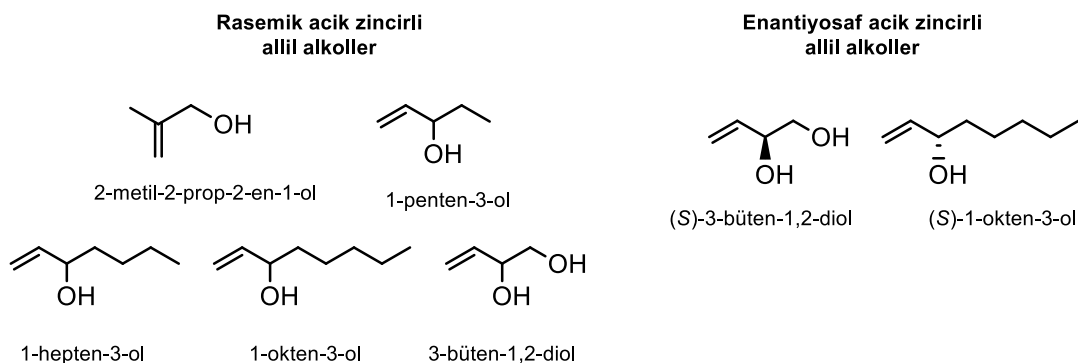
e) Sıcaklık: Reaksiyon verimlerini etkileyen en önemli faktörlerden birisi de sıcaklıktır. Sıcaklığın verim üzerine etkisini görmek için düşük sıcaklıklardan çözücünün kaynama sıcaklığına kadar farklı sıcaklıklarda denemeler yapıldı. Düşük sıcaklıklarda verimde bir miktar düşüş olduğu gözlenirken yüksek sıcaklıklarda ise verimde önemli bir artış olmadığı görüldü. Reaksiyon için ideal sıcaklık değerinin 0°C civarı olduğu belirlendi.

f) Sterik Etki: α,β -Doymamış nitril bileşiğine alkoksitin katılma basamağı allil vinil sisteminin oluşumunu sağlamaktadır. Bu basamakta reaksiyon merkezinde bir yığılma olacağı ve bu nedenle gruplar arasında sterik etkiye bağlı olarak elektrostatik itmelerin olacağı açıktır. Fakat allil alkolün (10) küçük hacimli olması nedeniyle, reaksiyon merkezine sterik etkiden kaynaklanan nükleofilik saldırının engellenmesi söz konusu değildir.

g) 2-Klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (12) elektrofilik karakteri: α,β -Doymamış nitril bileşiğinin (12) nükleofilik saldırılar için uygun bir bileşik olduğu düşünülmektedir. Çünkü bileşik, hem elektrofilik β -karbonu içermekte hemde eklenen klor atomu sayesinde elektrofilik karakter iyice artarak nükleofilin saldırısına uygun zemin hazırlamaktadır.

Yukarıda belirtilen faktörler dikkate alınarak yapılan incelemeler, reaksiyon için ideal şartların “sıcaklığın 0°C 'de olduğu ve NaH'ün baz olarak kullanıldığı reaksiyonlarda, alkoksit oluşumu için 15 dakikalık sürenin yeterli olduğu ve α,β -doymamış nitril bileşiğinin ilavesinden sonra reaksiyonun tamamlanması için gerekli sürenin 18-20 saat olduğu” sonucuna varıldı. Daha önce %30-35 olan reaksiyon verimi, yukarıdaki belirtilen parametrelerin değiştirilmesi ile %63'e çıkarıldı.

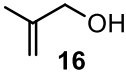
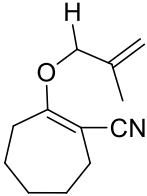
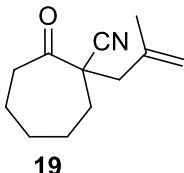
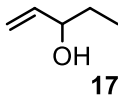
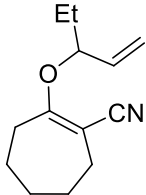
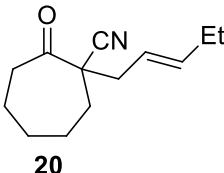
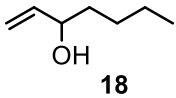
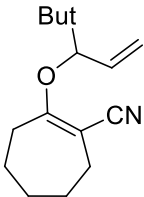
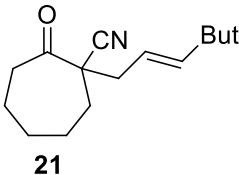
En basit allil alkol (10) ile reaksiyon şartları optimize edildikten sonra, diğer açık zincirli allil alkoller kullanılarak yöntemin geliştirilme aşamasına geçildi. Bu amaçla ticari olarak satılan ve yöntem için kullanılabilecek allil alkoller araştırıldı. Yapılan araştırma sonucu kullanılabilecek ticari olarak satılan enantiyosaf ve rasemik allil alkollerin; 1-penten-3-ol, 1-hepten-3-ol, 1-okten-3-ol, 2-metil-2-propen-1-ol, ($\pm$)-3-büten-1,2-diol, (S)-1-okten-3-ol, (S)-3-büten-1,2-diol olduğu ve bu çalışmayı gerçekleştirmek için yeterli olacağı düşünüldü. Çalışma, ilk olarak rasemik allil alkoller ile reaksiyon için uygun şartların bulunması ve sonrasında enantiyosaf alkoller ile enantioselektif kuaterner merkez oluşturulması stratejisi üzerine kuruldu (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. Rasemik ve enantiyosaf açık zincirli allil alkoller

Allil alkolle yapılan optimizasyon çalışmalarından sonra, alkilasyon metodolojisinin diğer rasemik alkollerle genişletilmesi planlandı. Bu amaçla allil alkolle (**10**) elde edilen en iyi şartlarda 2-metil-2-propen-1-ol (**16**), 1-penten-3-ol (**17**) ve 1-hepten-3-ol (**18**) kullanarak allil vinil eter oluşturmak için reaksiyon tekrarlandı. Elde edilen enol eterler ekstraksiyon işleminden sonra kısa bir silika gel kolondan etil asetat ve hekzan kullanılarak süzüldü. Çözücü uzaklaştırıldı ve toluende çözülen enol eterler kapalı tüpte 100°C'de ısıtılarak Claisen düzenlenmesi gerçekleştirildi. Düzenlenme reaksiyonundan sonra ürünler kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı ve tabloda belirtilen verimler elde edildi (Çizelge 3.1). Fakat allil alkolle (**10**) en iyi verimin elde edildiği şartlar kullanılmasına rağmen, reaksiyon verimlerinde bir düşüş olduğu görüldü. Reaksiyon verimlerindeki bu düşüşün nedeninin, allil alkolle kıyaslandığında OH grubunun bağlı olduğu karbon atomuna eklenen karbon sayısı arttıkça, allil alkollerde giderek artan sterik etkinin olduğu sonucuna varıldı.

Çizelge 3.1. Kullanılan açık zincirli allil alkoller ve reaksiyon verimleri

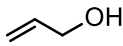
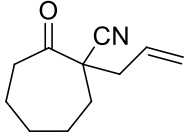
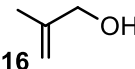
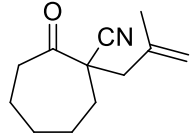
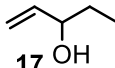
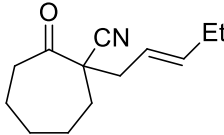
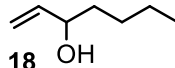
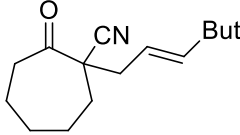
Allil Alkol	Enol Eter	Düzenlenme Ürünü	Verim (%)
 16		 19	57
 17		 20	40
 18		 21	30

2-Metil-2-propen-1-ol (**16**), 1-penten-3-ol (**17**) ve 1-hepten-3-ol (**18**) ile yapılan çalışmalarda verimin düşük olması nedeniyle reaksiyon şartlarının yeniden gözden geçirilmesi düşünüldü. Bu amaçla çalışmanın başından beri reaksiyonlarda çözücü olarak kullanılan THF üzerinde yoğunlaşıldı. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde allil vinil sistemlerinin oluşturulmasında genel olarak tetrahidrofuranın (THF) kullanıldığı görülmektedir. Fakat allil alkollerle verimde yaşanan problemten dolayı, diğer organik çözücülerin reaksiyon verimine etkilerini görmek için çalışmalar yapıldı.

Hekzan ve toluen ile yapılan denemelerde en iyi verimler elde edildi. Hekzan ile yapılan çalışmalarda elde edilen verimlerin THF verimlerine göre daha yüksek olduğu görüldü. Çözücü olarak toluen kullanıldığında, elde edilen verimlerin hem THF hem de hekzan ile elde edilen verimlerden daha yüksek olduğu belirlendi. THF ile yapılan reaksiyonlara benzer olarak hekzan ve toluende de allil alkoldeki karbon sayısının

artması sonucu verimde düşüş görüldü. Fakat bu düşüşün THF’de olduğu kadar fazla olmadığı gözlemlendi. Katılma ve düzenlenme reaksiyonları sonucunda herbir çözücü için elde edilen verimler Çizelge 3.2’de verildi.

Çizelge 3.2. Farklı çözücülerde açık zincirli allil alkoller ile reaksiyon verimleri

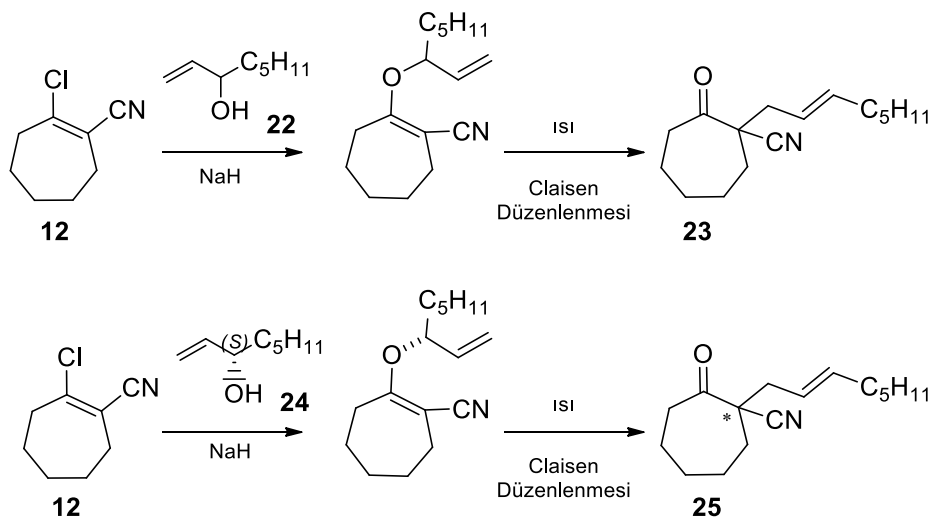
Allil Alkol	Düzenlenme Ürünü	Verim (%) (THF)	Verim (%) (Hekzan)	Verim (%) (Toluen)
 10	 15	63	65	74
 16	 19	57	62	70
 17	 20	40	52	60
 18	 21	30	50	56

Elde edilen bu sonuçlarla ilgili düşünülebilecek bir diğer önemli noktada polarlık apolarlık konusudur. Allil alkoller kullanılarak oluşturulan allil vinil sistemi incelendiğinde yapının polar olduğu görülmektedir. Fakat bu sistem oluşturulurken kullanılan alkollerin hidrokarbon kısımları apolar özellik taşımaktadır. Karbon sayısı

arttıkça alkollerdeki apolar karakterin de artacağı açıktır. Bu yönüyle bakıldığında allil vinil sisteminin hem polar hem de apolar karaktere sahip olduğu görülmektedir.

Bir maddenin polarlığı ifade edilirken dipol moment değerlerinden yararlanılmaktadır. Çalışmada kullanılan çözücüler içerisinde en yüksek dipol moment değeri 0.207 Debye (D) ile oldukça polar olan THF'ye aittir. Apolar bir madde olan hekzanın dipol moment ise 0.009 D gibi oldukça küçük bir değerdir. En iyi verimlerin elde edildiği toluenin polarite değeri ise şaşırtıcı bir şekilde THF ve hekzanın değerlerinin tam ortasında 0.99 D'dir. Bu değerlerden yola çıkarak THF ve hekzanın reaksiyonlarda polar ve apolar karakteri beraber taşıyan allil vinil sisteminin oluşumunda tam olarak yeterli olmadığı söylenebilir. Toluenin ise mevcut dipol moment değeri ile bu iki özelliği iyi bir şekilde dengelediği düşünülmektedir.

2-Metil-2-propen-1-ol (**16**), 1-penten-3-ol (**17**) ve 1-hepten-3-ol (**18**) ile çözücü değiştirilerek reaksiyon şartları yeniden optimize edildikten sonra çalışma planında yer alan bir diğer alkol 1-okten-3-ol (**22**) ile alkilasyon çalışmaları gerçekleştirildi. Bu alkolün kullanılmasının nedeni, alkolün enantiyosaf halinin ticari olarak satılmasıdır. Reaksiyon ilk önce rasemik 1-okten-3-ol (**22**) kullanılarak THF, hekzan ve toluen içerisinde yapıldı. Bu denemelerden sırasıyla %30, %65 ve %56 olmak üzere verimler elde edildi. Daha önce diğer alkollerle elde edilen sonuçlara bağlı olarak en yüksek verimin toluende olması beklenirken hekzanda en iyi verimin elde edilmesi, allil vinil eter oluşumunda reaksiyon verimini etkileyen başka faktörlerin de olabileceğini düşündürmektedir. Rasemik alkilasyon ürünü (**23**) karakterize edildikten sonra, çalışmamızın temel prensibi olan “kiral alkol kullanılarak hazırlanan allil vinil eter sisteminin ısıtılarak Claisen düzenlenmesine uğratılması sonucunda, mevcut kiralite yeni moleküle transfer edilir” hipotezini test etmek için enantiyosaf (S)-1-okten-3-ol (**23**) ile alkilasyon çalışmaları yapıldı (Şekil 3.13).

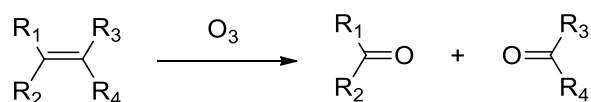


Şekil 3.13. Rasemik ve enantiyosaf 1-okten-3-ol ile alkilasyon çalışmaları

Hem rasemik hemde enantiyosaf 1-okten-3-ol kullanılarak elde edilen ürünler, çalışma için önemli sonuçlar içermektedir. Çünkü eğer hipotezimiz doğruysa enantiyosaf alkolle yapılan reaksiyondan elde ettiğimiz üründe (**25**) kiralite gözlenmelidir. Mevcut kiralitenin ürüne aktarıldığını kontrol etmenin en kolay yolu bileşiğin optikçe aktifliğinin ölçülmesidir. Optikçe aktiflik, kiral olan bileşiklerin kendilerinden veya çözeltilerinden geçen düzlem polarize ışığı, sağa veya sola çevirmeleridir. Bu noktadan hareketle **25** bileşiğinde hipotezimizi destekleyecek bir sonuç olup olmadığını görmek için polarimetrede çevirme açısı ölçümleri yapıldı. Çevirme açısının $+13^\circ$ çıkması, üründe bir enantiyosaflığın olduğunu ortaya koydu.

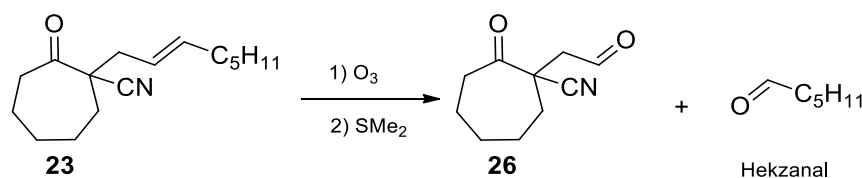
Polarimetre ölçümleri bileşiğin enantiyosaflığının hangi değerde olduğuyla ilgili bilgi vermemektedir. Bu nedenle reaksiyonun hangi enantiyomerik oranda gerçekleştiğini belirlemek için HPLC ve GC-MS çalışmalarına geçildi. Enantiyomerlerin alıkonma zamanlarının belirlenmesi için rasemik **23** kullanıldı. Rasemik ürünle HPLC’de AS, OA, OB, OB-H, OC, OD, OD-H gibi farklı kiral kolonlar kullanılarak yapılan çalışmalar sonucu enantiyomerlerin ayrılması başılamadı. GC-MS’de ise α -Dex, β -Dex ve ω -Dex kiral kolonlarıyla yapılan çalışmalardan da olumlu sonuç alınamadı.

23 Bileşiğinden HPLC ve GC-MS ile sonuç alınamaması nedeniyle üründe türevlendirme çalışmalarına geçildi. Bu amaçla **23** bileşiğinin enantiyomerlerinin ayrılması için redüktif ozonoliz yapılması düşünüldü. Ozonoliz reaksiyonu, alken ya da alkinlerdeki çift bağın ozon gazı kullanılarak parçalanmasıdır. Çıkış bileşiğine ve reaksiyon şartlarına (oksidatif veya redüktif) bağlı olarak ozonoliz reaksiyonunda aldehit, keton veya karboksilli asit gibi önemli organik bileşikler elde edilmektedir (Şekil 3.14).



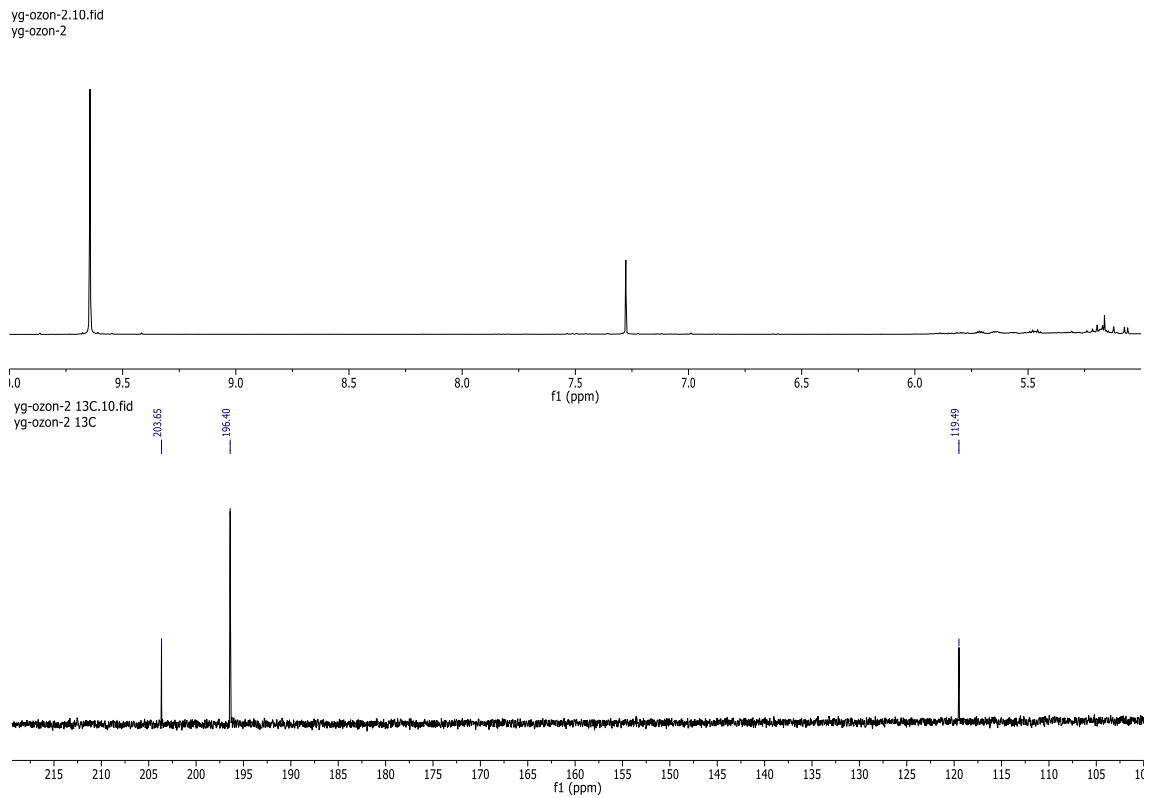
Şekil 3.14. Ozonoliz reaksiyonu

Claisen düzenlemesi ile elde edilen düzenlenme ürünleri incelediğinde hepsinde çift bağ olduğu görülmektedir. Allil alkolle (**10**) elde edilen üründe, çift bağın uç kısmında iki hidrojen atomu varken diğer alkilasyon ürünlerinde hidrojenlerden birinin yerini alkil grubu almaktadır. Bu bileşiklerle yapılacak ozonoliz reaksiyonunda çift bağın parçalanması sonucu iki karbonil grubu içeren bir ürün meydana gelmelidir. Ayrıca çift bağın diğer kısmının da ikinci bir aldehit bileşiği oluşturacağı açıktır. Fakat **23**'ün ozonolizi sonucu oluşacak olan hekzanal stereomerkez içermemektedir. Bu nedenle kromatografik ayrımlardan sonra geriye kuaterner merkeze sahip dikarbonil bileşiği kalacaktır. Ozonoliz reaksiyonu sonucu dikarbonil bileşiği (**26**) elde edilirken kuaterner merkezde herhangi bir reaksiyon olmayacaktır (Şekil 3.15).



Şekil 3.15. **23** Bileşiğinin redüktif ozonolizi

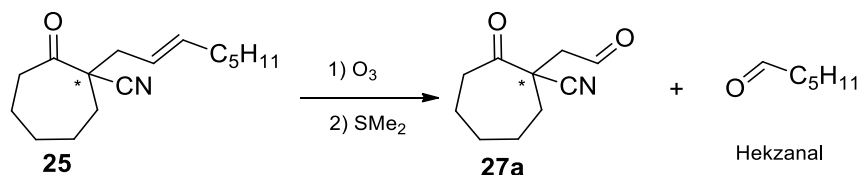
23 Bileşiğinin ozonolizi -78°C 'de DCM içerisinde yapıldı. Dimetil sülfür (SMe_2) ilave edilerek durdurulan reaksiyondan alınan ^1H -NMR'da beklenen aldehit pikleri görüldü. Kolonla yapılan saflaştırmadan sonra alınan ^{13}C -NMR'da, çift bağ karbonları yok olurken ikinci bir karbonil pikinin oluştuğu gözlemlendi (Şekil 3.16). Bu sonuçlardan, beklenildiği gibi reaksiyonun sadece çift bağ üzerinde etkili olduğu ve kuaterner merkezde herhangi bir reaksiyonun olmadığı anlaşıldı. Redüktif ozonolizle **26** elde edildikten sonra HPLC ve GC-MS'de enantiyomerleri ayırma çalışmalarına geçildi. HPLC'de mevcut olan bütün kiral kolonlar kullanılmasına rağmen enantiyomerler ayrılamadı. Fakat GC-MS ile yapılan çalışmalarda β -Dex kolonda sıcaklık gradienti yapılarak rasemik karışımın ayrılması gerçekleştirildi.



Şekil 3.16. **26** Bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları

23 ile yapılan çalışmalardan olumlu sonuç alınmasından sonra, aynı şartlarda enantiyosaf bileşiğe (**25**) redüktif ozonoliz uygulandı. Elde edilen **27** saflaştırıldıktan sonra, rasemik madde için kullanılan şartlarda GC-MS'de yürütüldü. Yapılan

çalışmalardan **27a** bileşiğinde enantiyomerik oranın **99:1** gibi yüksek bir değer olduğu belirlendi (Şekil 3.17).

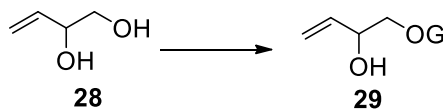


Şekil 3.17. 25 Bileşiğinin redüktif ozonolizi

“Bu aşamada ürünün mutlak konfigürasyonu nedir?” sorusuna cevap verebilmek mümkün değildir. Elde edilen maddenin (**27a**) sıvı olması X-ray analizi yapılmasına imkân vermemektedir. Bu maddelerin literatürde bilinmemesi nedeniyle kıyaslama yoluyla mutlak stereokimyanın belirlenmesi mümkün olmamaktadır.

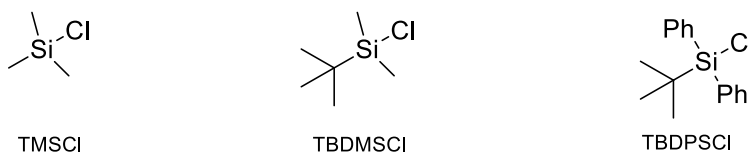
Daha önce de ifade edildiği gibi çalışmanın amacı, 2-siyano sikloheptanon’un (7) α -pozisyonunda enantiyoselektif olarak kuaterner merkez oluşturmaktır. Görüldüğü gibi Claisen düzenlenmesi ile nitril grubunun bağlı olduğu merkezde alkilasyon gerçekleştirilebilmektedir. Enantiyosaf allil alkollerin kullanılması durumunda ise mevcut kiralite kuaterner merkeze transfer edilmektedir. Bu aşamada, yöntemin genişletilmesi için yeni enantiyosaf allil alkollerle çalışmalar planlandı.

Yöntem için uygun bir bileşik olan 3-büten-1,2-diol (**28**) rasemik ve enantiyosaf olarak satılmaktadır. Bu çalışmada da, daha önce yapıldığı gibi rasemik alkol kullanılarak reaksiyon gerçekleştirildikten sonra enantiyosaf alkolün kullanılması planlandı. Fakat çalışmada kullanılan diğer alkollerden farklı olarak, 3-büten-1,2-diol (**28**) bileşiği primer ve sekonder olmak üzere iki hidroksil grubu taşımaktadır. Reaksiyon ortamında ikinci bir hidroksil grubunun olmasının verimi olumsuz yönde etkileyeceği açıktır. Bu nedenle allil vinil eter oluşumundan önce primer hidroksil grubunun uygun bir koruyucu grupla korunması (**29**) gerekmektedir (Şekil 3.18).



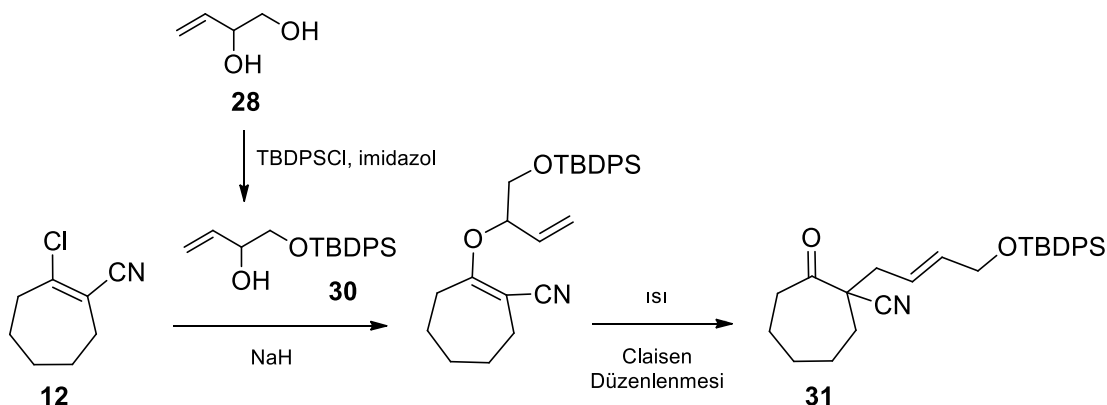
Şekil 3.18. Primer OH grubunun korunması

Hidroksil gruplarının korunmasında genellikle silisyum bileşikleri kullanılmaktadır. Sıklıkla kullanılan koruyucu gruplar TMSCl (trimetilsilil klorür), TBDMSCl (*t*-bütildimetilsilil klorür) ve TBDPSCl (*t*-bütildifenilsilil klorür)'dür (Şekil 3.19). TMSCl ve TBDMSCl moleküle zayıf bir şekilde bağlanırken TBDPSCl daha kuvvetli bir şekilde bağlanmaktadır. Çalışmada küçük hacimli olmaları sebebiyle ilk olarak TMSCl ve TBDMSCl kullanılması planlandı. Fakat bu iki grubun, allil vinil sistemi oluşumu esnasında molekülden ayrılması nedeniyle, bazik ortamda daha dayanıklı olan TBDPSCl bileşiğinin kullanımına geçildi.



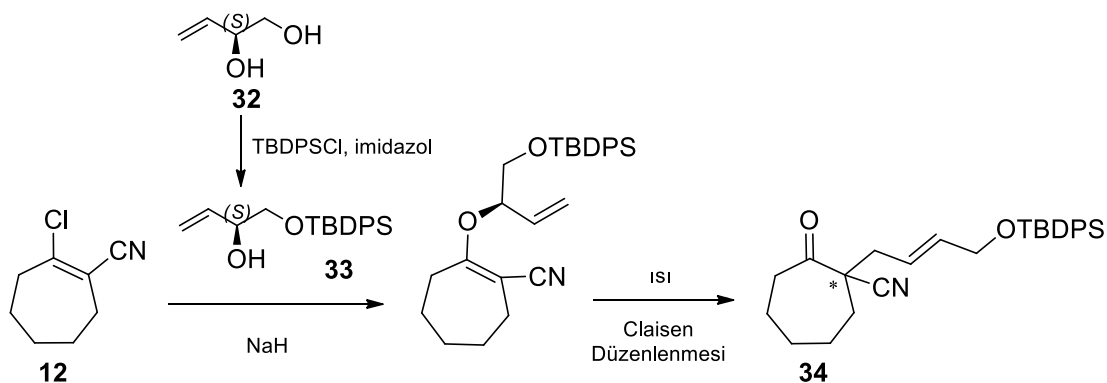
Şekil 3.19. Silisyum içeren koruyucu gruplar

(±)-3-Büten-1,2-diol (**28**), TBDPSCl ile primer ucundan korunduktan (**30**) sonra, 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril (**12**) ile reaksiyona sokuldu. Hekzan ve THF kullanıldığı reaksiyonlarda allil vinil eter sisteminin son derece düşük verimle oluştuğu ¹H-NMR ile tespit edildi. Daha önce en yüksek verimlerin elde edildiği toluen ile yapılan reaksiyonda ise enol eter oluşumu gerçekleştirildi. Enol eterin kapalı tüp içerisinde ısıtılması sonucu düzenlenme ürünü **31**, %56 verimle elde edildi (Şekil 3.20).



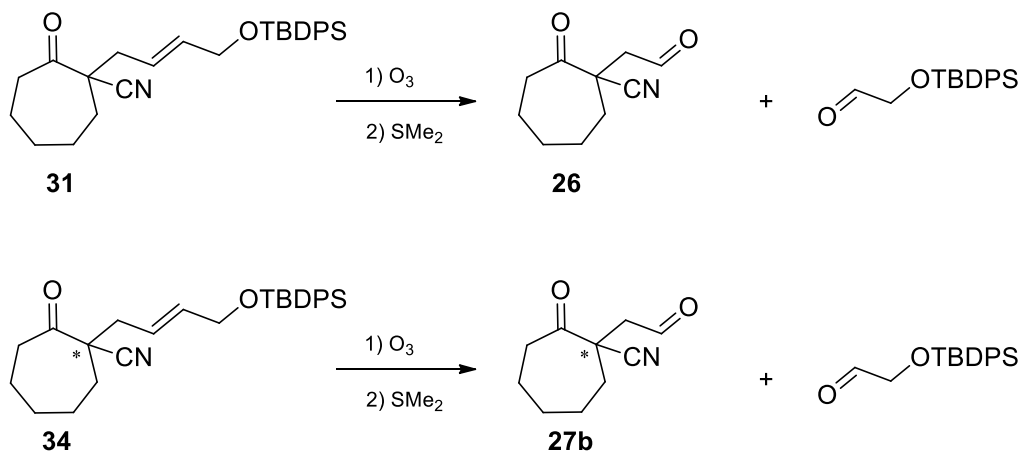
Şekil 3.20. 31 Bileşiğinin sentezi

Rasemik (**28**) ile istenilen sonuca ulaşıldıktan sonra, enantiyosaf (*S*)-3-büten-1,2-diol (**32**) önce primer ucundan korundu. Korunmuş alkol (**33**), toluen içerisinde 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril (**12**) ile reaksiyona sokularak enol eter elde edildi. Kısa bir silika gelden süzülen enol eterin kapalı tüpte ısıtılmasıyla **34** bileşiği, %56 verimle sentezlendi (Şekil 3.21).



Şekil 3.21. 34 Bileşiğinin sentezi

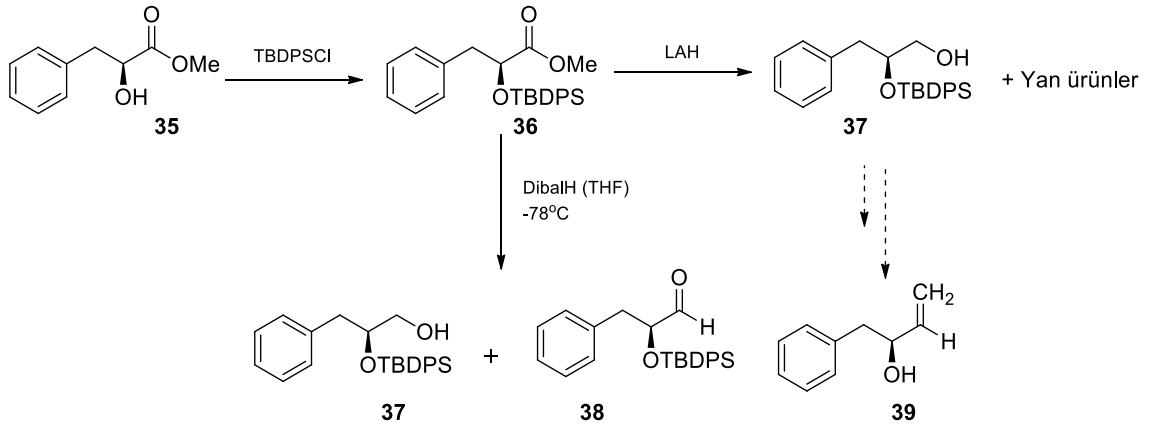
31 ve **34** bileşiklerinin başarılı bir şekilde elde edilmelerinin ardından, enantiyosafılığı belirleme çalışmalarına geçildi. **23** ve **25** bileşiklerine uygulanan redüktif ozonoliz metodu bu maddeler için de kullanılarak dikarbonil bileşikler oluşturuldu. Saflaştırma işleminden sonra daha önce GC-MS'de uygulanan yöntem kullanılarak enantiyomerik oranın **27b** bileşiği için 95:5 olduğu belirlendi (Şekil 3.22).



Şekil 3.22. 31 ve 34 Bileşiklerinin redüktif ozonolizi

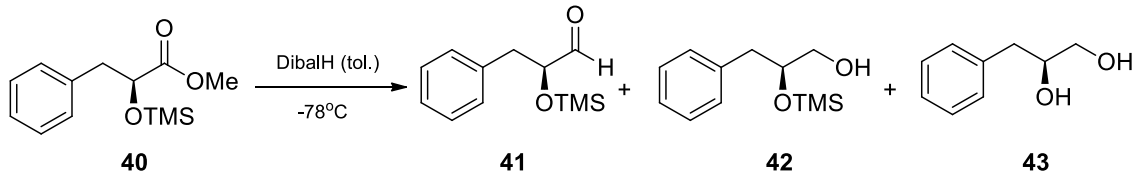
Çalışmanın amacına uygun enantiyosaf allil alkollerin sayısı oldukça sınırlıdır. Daha fazla enantiyosaf allil ile deneme yapılarak çalışmanın geliştirilmesi gerektiği düşünüldü. Bu amaçla ticari olarak satılan α -hidroksi esterlerden allil alkol sentezi tasarlandı.

Metil fenil laktat (35), TBDPSCl ile reaksiyona sokularak ilgili OH fonksiyonel grubu korundu (36). Ester grubu direkt olarak DibalH ile aldehite indirgenmeye çalışıldı. DibalH'ün 1M'lık THF çözeltisinin kullanıldığı reaksiyonlarda istenilen aldehit (38) bileşiğiyle beraber alkole (37) ulaşıldı. Bu arada DibalH yerine LAH ile indirgeme yapılarak oluşan alkolün (37) tekrar aldehite oksidasyonu planlandı. Fakat indirgenme reaksiyonunda alkole (37) ilave olarak yapısı aydınlatılamayan ürünlere de rastlandı (Şekil 3.23).



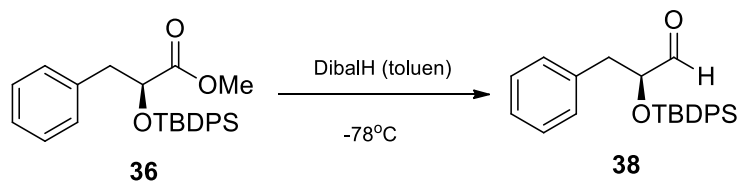
Şekil 3.23. DibalH (THF) ile aldehit oluşturma çalışmaları

Esterlerden aldehit sentezlemek için kullanılan DibalH'ün hangi çözücü içerisinde kullanıldığı bazı reaksiyonlarda önemlidir. Aldehit eldesinde çözücüsü THF olan DibalH ile istenilen sonuçlar elde edilemeyince, 1.5 M'lık toluen çözeltisinin kullanılmasına karar verildi. DibalH'ün toluendeki çözeltisi, TMSCl ile korunmuş ester bileşiği (**40**) ile reaksiyona sokuldu. Arzu edilen aldehit (**41**) bileşiği ile beraber alkol (**42**) ve diol **43**'ün oluştuğu tespit edildi (Şekil 3.24).



Şekil 3.24. **40** Bileşiğiyle aldehit oluşturma reaksiyonları

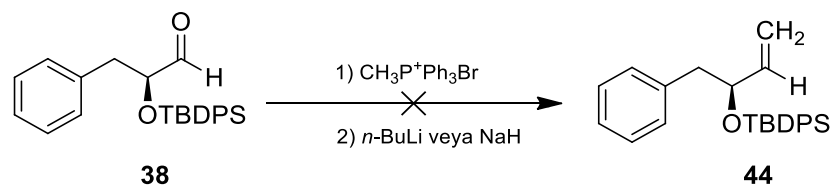
TMSCl ile korunmuş olan ester bileşiğinden (**40**) olumlu sonuç elde edilemeyince TBDPSCI ile korunmuş **36** bileşiği ile DibalH'ün toluen çözeltisi -78°C'de reaksiyona sokuldu. Bu reaksiyon değişik şartlar altında tekrarlandı ve kantitatif verimle arzu edilen aldehit bileşiğine (**44**) ulaşıldı (Çizelge 3.33.3).



Çizelge 3.3. DibalH'ün THF ve toluen çözeltileri ile aldehit oluşturma reaksiyon şartları

Alkol Miktarı	Reaktif	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Süre (saat)	Sonuç
100 mg	DibalH	THF	-78	6	-
200 mg	DibalH	Toluen	-78	1	%98
500 mg	DibalH	Toluen	-78	1	%100
1.5 g	DibalH	Toluen	-78	1	%100

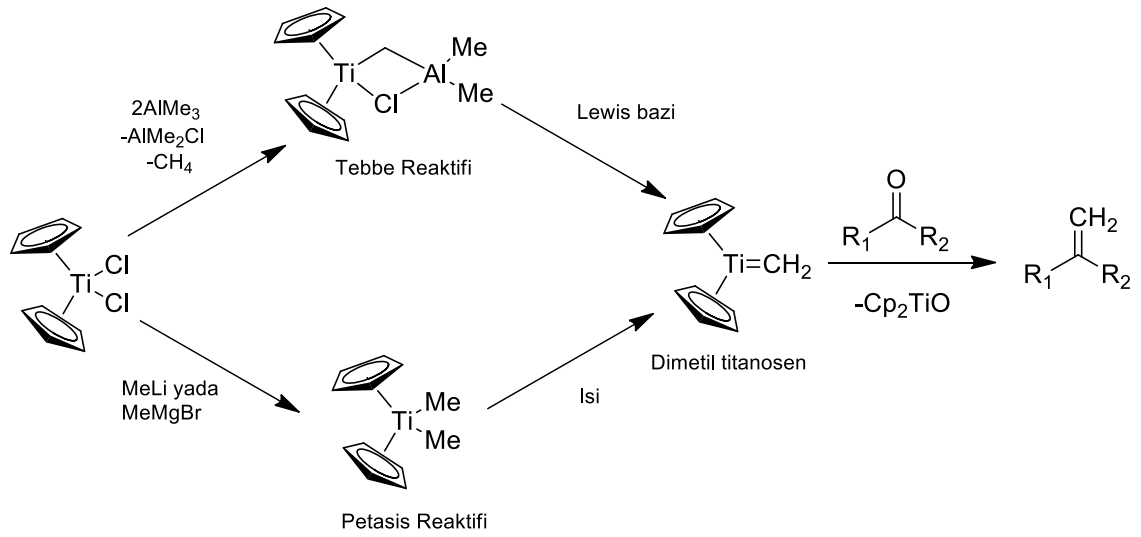
Allil sisteminin oluşturulması için elde edilen aldehitin alkene dönüştürülmesi gerekmektedir. Aldehitten alken sentezi için bilinen reaksiyonların başında Wittig reaksiyonu gelmektedir (Thompson *et al.* 2001). Bu reaksiyonda $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$ organik tuzu, *n*-BuLi veya NaH gibi bir bazla muamele edilerek ylide hazırlanmaktadır. Daha sonra elde edilen ylide, aldehit ya da ketonlarla reaksiyona sokularak olefinasyon gerçekleştirilmektedir. Çalışmamızda DibalH ile sentezlenen aldehit bileşiği (**38**), *in situ* olarak hazırlanan ylide ile reaksiyona sokuldu fakat ilgili alken (**44**) sentezlenemedi. Wittig yöntemi ile alken sentezi için uygulanan şartlar Çizelge 3.4'de gösterildi.



Çizelge 3.4. Wittig reaksiyonu ile olefin eldesi reaksiyon şartları

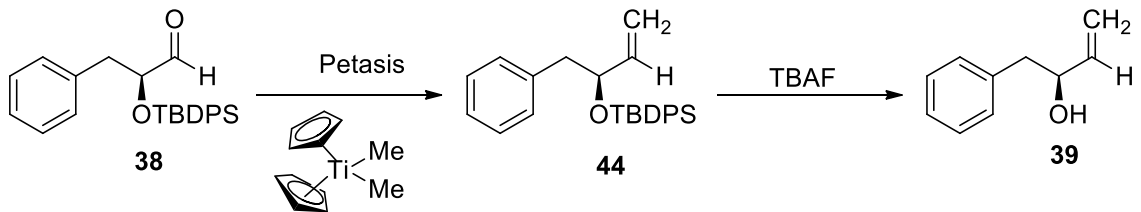
Reaktif ve ekivalent	Baz ve ekivalent	Sıcaklık (°C)	Süre (saat)	Isıtma (saat)	Sonuç
CH ₃ PPh ₃ Br (1.0)	n-BuLi (1.1)	-78	1.5	-	-
CH ₃ PPh ₃ Br (1.0)	NaH (1.1)	0'dan -78'e	2 + 4	-	-
CH ₃ PPh ₃ Br (1.0)	NaH (1.2)	0	4	17	Düşük verim
CH ₃ PPh ₃ Br (4.0)	NaH (4.8)	0	4	20	Düşük verim

Karbonil bileşiklerinden alken sentezi için bilinen bir başka yöntem ise Tebbe ve onun varyasyonu olan Petasis yöntemidir. Aktif titanyum birimi içeren bu iki yöntemle aldehit ve ketonların yanı sıra, diğer karbonil gruplarının da olefinasyonu gerçekleştirilebilmektedir. Ticari olarak satılan ve oldukça pahalı olan Tebbe reaktifinin aksine, Petasis reaktifi laboratuvarında kolaylıkla sentezlenebilmektedir. Ayrıca Tebbe reaktifinin havanın nemine karşı hassas olması ve vizkozitesinin yüksek olması nedeniyle kullanımı zordur. Petasis reaktifi ise oda sıcaklığında katı halde olan ve neme karşı hassasiyeti olmayan kullanışlı bir maddedir. Her iki reaktifin ortak noktası olan aktif titanyum biriminin sentezi için, Tebbe reaksiyonunda düşük sıcaklıkta Lewis bazı kullanılırken Petasis reaksiyonunda 80-100°C civarında bir sıcaklığa ihtiyaç duyulmaktadır (Cannizzo and Grubbs 1985; Petasis and Bzowej 1992) (Şekil 3.25).



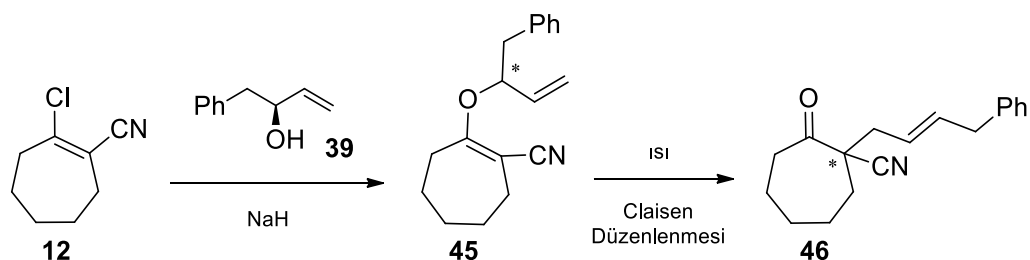
Şekil 3.25. Tebbe ve Petasis reaksiyonunda aktif titanyum birimi

Aldehitin olefinasyonu çalışmaları için ilk olarak Tebbe reaktifi kullanıldı. Yapılan denemeler sonucunda Wittig reaksiyonu ile sentezi gerçekleştirilemeyen **44** bileşiği %46 verimle elde edildi. Fakat Tebbe reaktifinin kullanım zorluğu, fiyat yönünden pahalı olması sebebiyle kullanımı daha kolay ve ucuz olan Petasis reaktifi kullanıldı. Petasis reaktifi, her reaksiyondan önce MeLi ve Cp_2TiCl_2 kullanılarak yeniden hazırlandı. Daha önce elde edilen aldehit (**38**), hazırlanan Petasis reaktifiyle reaksiyona sokuldu ve ilgili alken bileşiği (**44**) %47 verimle elde edildi. Tebbe ve Petasis reaktifleriyle benzer verimler elde edilmesine rağmen yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı çalışmalara Petasis reaktifi ile devam edildi. Koruyucu grubun uzaklaştırılmasıyla birlikte alkilasyon çalışmaları için uygun enantiyosaf allil alkol (**39**) elde edilmiş oldu (Şekil 3.26).



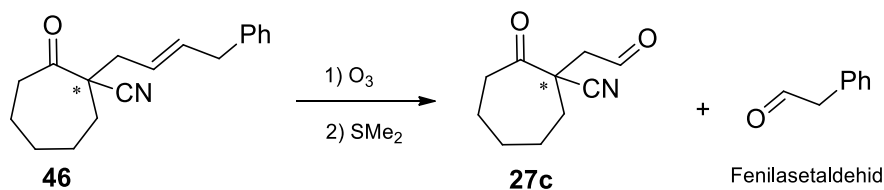
Şekil 3.26. Aldehit'in (**38**) Petasis reaktifi ile olefinasyonu ve allil alkol (**39**) eldesi

Elde edilen **39** bileşiği daha önceden optimize edilen şartlar altında 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril (**12**) ile reaksiyona sokularak enol eter **45** elde edildi. Daha sonra **45**, toluen içerisinde kapalı tüpte ısıtılarak Claisen düzenlenmesine maruz bırakıldı ve %60 verimle **46** elde edildi (Şekil 3.27).



Şekil 3.27. 46 Bileşiğinin sentezi

46 Bileşiğinin elde edilmesinin ardından, enantiyosafliğinin belirlenmesi çalışmalarına geçildi. Redüktif ozonolizle elde edilen dikarbonil bileşiği saflaştırılarak GC-MS’de yürütüldü. Elde edilen spektrumlarda enantiyomerik oranın **27c** bileşiği için **95:5** olduğu belirlendi (Şekil 3.28). Daha önceden de belirtildiği üzere, ozonoliz reaksiyonuyla kuaterner merkezde herhangi bir reaksiyon olmamaktadır. Bu nedenle **27c** için elde edilen sonuç, aynı zamanda **46**’nın enantiyosafliğini da vermektedir.

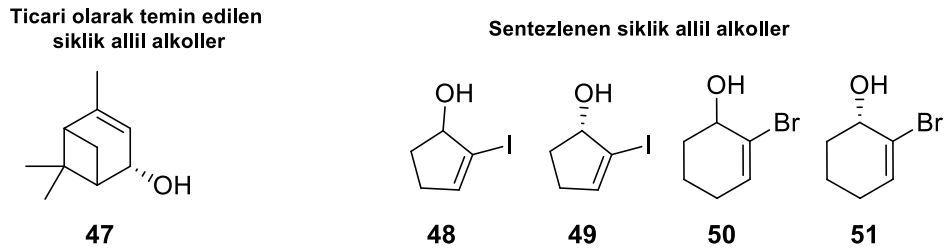


Şekil 3.28. 46 Bileşiğinin redüktif ozonolizi

3.4. Siklik Allil Alkoller ile Alkilasyon Çalışmaları

Açık zincirli allil alkoller ile başarılı sonuçların elde edilmesinin ardından, yöntemin genişletilmesi için halkalı yapıdaki allil alkollerle reaksiyonlar planlandı. Bu amaçla,

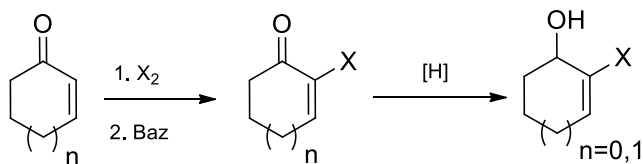
ticari olarak satılan halkalı yapıdaki enantiyosaf allil alkollerin kullanılması düşünüldü. Fakat yapılan araştırma sonucunda, ticari olarak satılan tek allil alkolün (S)-cis-Verbenol (**47**) olduğu görüldü. Bu nedenle halkalı yapıdaki allil alkollerin laboratuvar sentezinin yapılmasına karar verildi. Allil alkol senteziyle ilgili literatürde yapılan çalışmalar incelenerek kullanılabilecek alkoller belirlendi (Şekil 3.29).



Şekil 3.29. Siklik yapıdaki allil alkoller

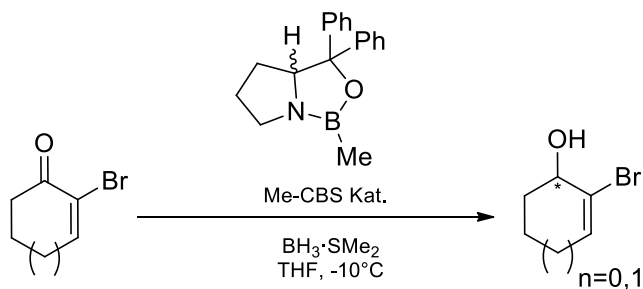
(S)-cis-Verbenol (**47**) ile çalışmalara geçilmeden önce, açık zincirli alkollerde yapıldığı gibi ilk olarak rasemik alkollerin kullanılması planlandı. Bu çalışmada 2-pozisyonunda halojen atomları (I, Br) bulunduran siklik allil alkollerin kullanılma nedeni, literatürde bu alkollerin rasemik ve enantiyosaf sentezlerinin biliniyor olmasıdır. Siklik allil alkollerin sentezi için siklopentenon (**52**) ve siklohekzenon (**53**) çıkış bileşikleri olarak kullanıldı.

Kowalski ve grubu (1982) tarafından yapılan çalışmada, baz kullanılarak 2-pozisyonunda halojen atomları içeren siklo alkenonların sentezi gerçekleştirilmiştir (Kowalski *et al.* 1982). Siklo alkenonların gerek karbonil grubu gerekse çift bağı üzerinde yapılan reaksiyonlar sonucu farklı bileşiklere ulaşılabilir. Örneğin çift bağa dokunulmaksızın karbonil grubunun indirgenmesi ile çalışmada kullanılabilecek süstitüe allil alkollerin elde edilmesi mümkündür (Şekil 3.30).



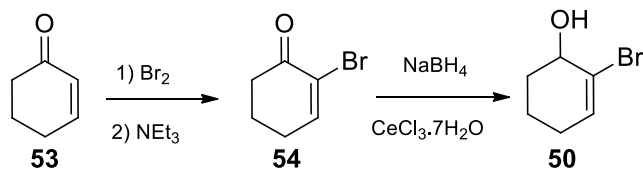
Şekil 3.30. Siklik sübstitüe allil alkollerin elde edilişi

Demay ve grubu (2001) tarafından yapılan bir başka çalışmada, sübstitüe siklo alkenonların stereoselektif indirgenmesi gerçekleştirilmiştir. Kiral katalizör Me-CBS ((*R*)- veya (*S*)-2-metil-CBS-oksazaborolidin) varlığında $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ kullanılarak yapılan indirgenme reaksiyonunda (Corey *et al.* 1987), allil alkol enantiyoselektif olarak elde edilmektedir (Demay *et al.* 2001) (Şekil 3.31).



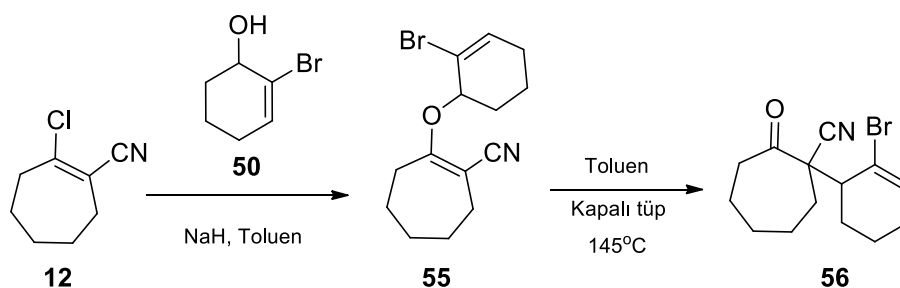
Şekil 3.31. Enantiyoselektif olarak siklik sübstitüe allil alkollerin elde edilişi

Bu bilgiler ışığında rasemik **50**'nin literatürde belirtilen şartlarda sentezi için çalışmalar yapıldı. Siklohekzenon (**53**) bileşiği NEt_3 varlığında brom ile reaksiyona sokuldu. Elde edilen α -bromo siklohekzenon (**54**) bileşiğinin CeCl_3 varlığında NaBH_4 kullanarak indirgenmesi sonucu ilgili allil alkol (**50**) elde edildi (Şekil 3.32).



Şekil 3.32. Rasemik allil alkol **50**'nin sentezi

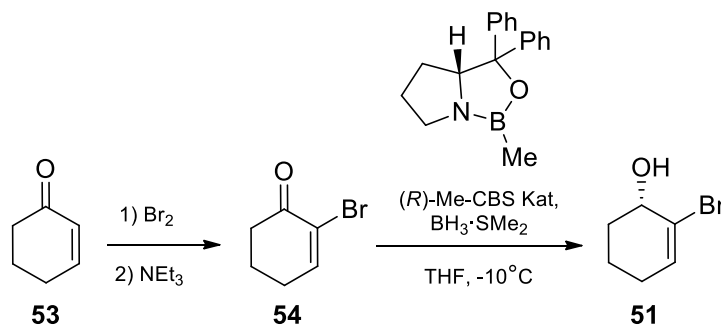
Enantiyosaf alkol sentezine geçmeden önce rasemik alkolle alkilasyon denemeleri yapılması düşünüldü. Elde edilen sonuca göre kiral alkolün kullanılması planlandı. **50**, 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril (**12**) ile, optimize edilmiş şartlarda toluen içerisinde reaksiyona sokularak enol eter **55** elde edildi. Kısa bir silika gel kolondan süzülen enol eter (**55**) toluen içerisinde ısıtılarak düzenlenme gerçekleştirildi. Diğer alkilasyon denemelerinden farklı olarak Claisen düzenlenmesinin gerçekleşebilmesi için daha yüksek sıcaklıklara (145°C) ihtiyaç duyulduğu belirlendi. Kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra **56** bileşiği, %65 verimle elde edildi. Hekzan ve THF ile yapılan denemelerde, toluene göre daha düşük verimler (%50) elde edildi (Şekil 3.33).



Şekil 3.33. **56** Bileşiğinin sentezi

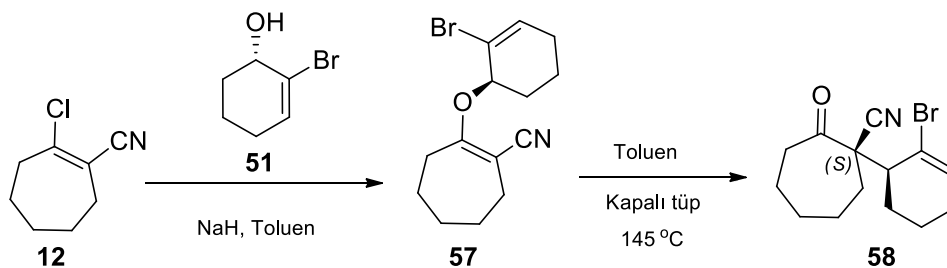
Yapının karakterizasyonu için ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve IR spektroskopileri kullanıldı. Bileşiğin (**56**) ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, diastereoizomerleri içeren karışımdaki karbon sayısının beklendiği gibi iki katı olduğu görüldü. ^1H -NMR spektrumunda yapılan incelemeler sonucunda, diastereoizomerlerin 1:1 oranında olduğu tespit edildi. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarından elde edilen verilerden yola çıkarak, kullanılan allil alkolün enantiyosaf olması durumunda üründe diastereoselektivitenin gözleneceği düşünüldü. Ayrıca **56**'nın katı bir ürün olarak elde edilmesi, siklik enantiyosaf allil alkolle çalışıldığı zaman, elde edilecek ürünlerin mutlak stereokimyalarının X-Ray analizi ile belirlenmesi için imkan sağlamaktadır.

Rasemik bileşikle istenilen sonuç elde edilince, enantiyosaf alkolün sentezine geçildi. **51**'in sentezi **53**'den çıkılarak literatürde belirtilen şekilde gerçekleştirildi (Demay *et al.* 2001) (Şekil 3.34).



Şekil 3.34. 51 Bileşiğinin sentezi

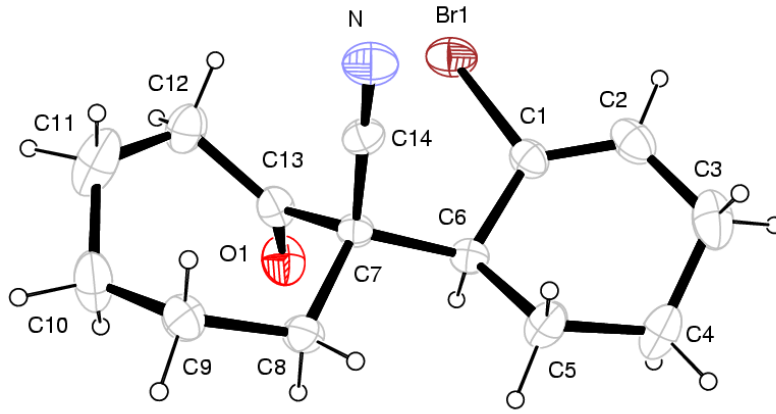
Elde edilen **51** bileşiğinin HPLC ile enantiyosafliğının belirlenmesine çalışıldı. Fakat HPLC ile ayırım gözlenemedi. Çevirme açısı $[\alpha] = -80.5^\circ$ ($c = 1.8$, CHCl_3) literatürdeki değer $[[\alpha] = +88^\circ$ ($c = 1.8$, CHCl_3)] ile kıyaslandığında daha düşük olduğu görüldü. Çevirme açılarına bağlı olarak yapılan enantiyosaflik değerlendirmelerinin her zaman doğru olmadığı göz önünde bulundurularak alkilasyon çalışmalarına geçildi. 2-Klorosiklohept-1-enkarbonitril (**12**) ile toluen içerisindeki reaksiyonundan enol eter **57** elde edildi. **57**, kapalı tüp içerisinde ısıtılarak düzenlenme gerçekleştirildi. Saflaştırılma işlemlerinden sonra **58** bileşiği, %65 verimle elde edildi (Şekil 3.35).



Şekil 3.35. 58 Bileşiğinin sentezi

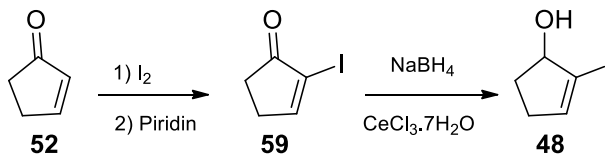
Reaksiyondaki stereoselektivitenin anlaşılması için tekrar $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarından yararlanıldı. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 14 tane karbon sinyali gözlemlendi. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ise diastereoizomerlerden sadece birinin olduğu tespit edildi. Bu sonuçlardan beklenildiği gibi, düzenlenmenin diastereoselektif olarak yürüdüğü anlaşıldı.

Mutlak stereokimyanın belirlenmesi için düzenlenme ürünü DCM ve hekzan kullanılarak kristallendirildi. X-Ray ölçümlerinde ağır atom etkisi ile bileşiklerin yapısı kolaylıkla belirlenebilmektedir. Yapıda bulunan brom veya iyot gibi hacimli halojenler bu etkinin en önemli kaynağıdır. **58** bileşiğinden alınan X-Ray ölçümleri, kuaterner merkezde mutlak stereokimyanın S konfigürasyonda olduğunu gösterdi (Şekil 3.36).



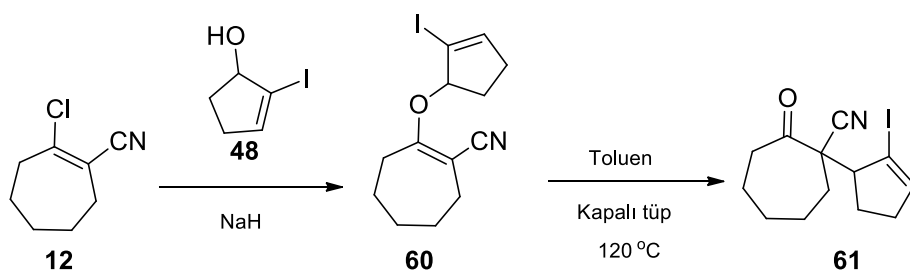
Şekil 3.36. **58** Bileşiğinin X-Ray yapısı

Rasemik ve enantiyosaf 2-bromosikloheksenol ile yapılan alkilasyon çalışmalarının ardından, sübstitüe siklopentenol sentezlerine geçildi. Rasemik alkol **48**'in sentezi **50**'ye benzer şekilde gerçekleştirildi. **50**'den farklı olarak α -pozisyonundaki brom yerine iyotun kullanılması düşünüldü. NEt_3 yerine piridin kullanılarak **59** bileşiği sentezlendi (Tambar *et al.* 2007). Saflaştırılan **59**, NaBH_4 ile $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ varlığında indirgenerek allil alkol **48**'e dönüştürüldü (Şekil 3.37).



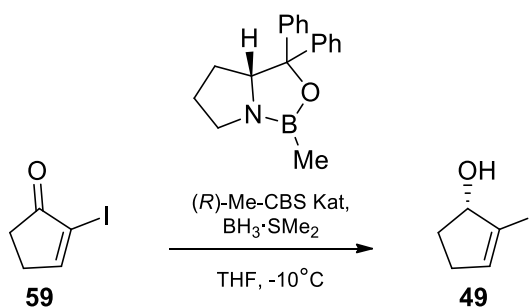
Şekil 3.37. **48** Bileşiğinin sentezi

48, 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril (**12**) ile optimize edilmiş şartlarda toluen içerisinde reaksiyona sokularak enol eter **60** oluşturuldu. Kısa bir silika gel kolondan süzülen enol eter, toluen içerisinde ısıtılarak düzenlenme ürününe (**61**) dönüştürüldü. Claisen düzenlenmesi için **56**'da olduğu gibi yüksek sıcaklığa (120°C) ihtiyaç duyulduğu görüldü. Kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırmanın ardından sonra **61** bileşiği, katı bir ürün olarak %53 verimle elde edildi (Şekil 3.38). **56** bileşiğine benzer şekilde, **61** için de diastereoizomerlerin 1:1 oranında ve karbon sayısının normal değerinin iki katı olduğu tespit edildi.



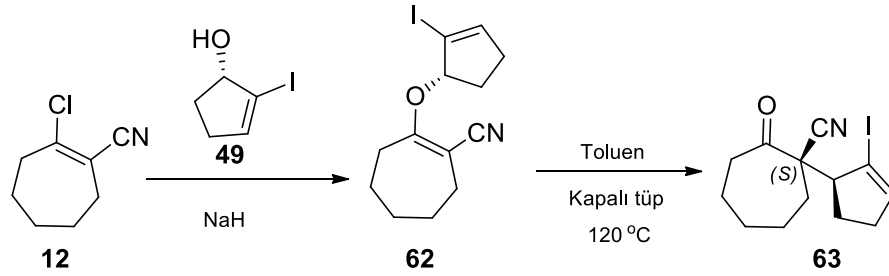
Şekil 3.38. 61 Bileşiğinin sentezi

Rasemik siklik allil alkol (**48**) ile yapılan çalışmaya paralel olarak, 2-iyodosiklopentenon (**59**) katalitik miktarda (*R*)-2-metil-CBS-oksozaborolidin varlığında $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ kullanılarak enantiyosaf allil alkol **49**'a dönüştürüldü (Şekil 3.39). Çevirme açısının $[\alpha] = -28^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3) literatürdeki değer $[\alpha] = -25.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3) ile kıyaslandığında, oldukça yakın olduğu görüldü (Mohapatra *et al.* 2008).



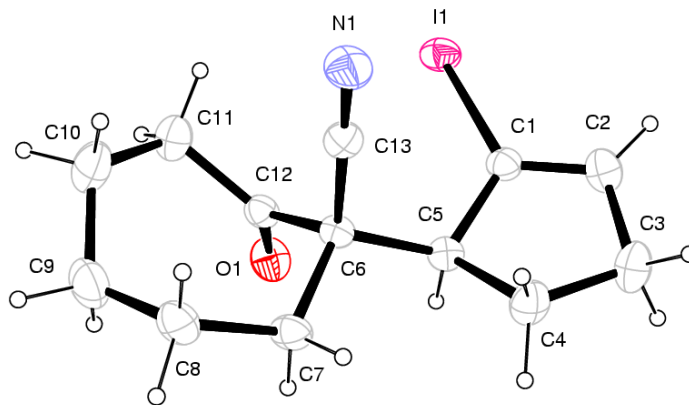
Şekil 3.39. 49 Bileşiğinin sentezi

Rasemik alkolle (**48**) yapılan şartlarda, reaksiyon tekrarlanarak enol eter **62**'nin oluşumu gerçekleştirildi. Kısa bir kolondan süzülen **62**'nin, kapalı tüpte tolüen içerisindeki çözeltisinin ısıtılmasıyla düzenlenme ürünü **63**, %53 verimle elde edildi (Şekil 3.40).



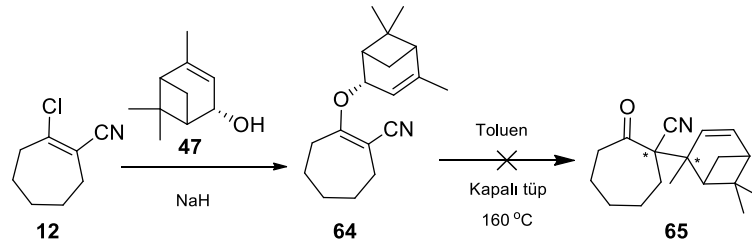
Şekil 3.40. **63** Bileşiğinin sentezi

Reaksiyondaki stereoselektivitenin anlaşılması için alınan ^{13}C -NMR spektrumunda 13 tane karbon sinyali gözlemlendi. ^1H -NMR spektrumu analizinden yine diastereoizomerlerden sadece birinin oluştuğu tespit edildi. Elde edilen sonuçlardan bu üründe de düzenlenmenin diastereoselektif olarak yürüdüğü anlaşıldı. DCM ve hekzan kullanılarak kristallendirilen **63**'ün X-Ray analizi yapılarak kuaterner merkezde mutlak konfigürasyonunun S olduğu görüldü (Şekil 3.41).



Şekil 3.41. **63** Bileşiğinin X-Ray yapısı

Rasemik/enantiyosaf siklik allil alkoller (**48-51**) ile yapılan başarılı çalışmalarının ardından, ticari olarak satılan (*S*)-cis-verbenol (**47**) ile yapılan alkilasyon denemelerinde, katılma kademesinin gerçekleştiği ve allil-vinil eter **64**'ün oluştuğu tespit edildi. Fakat, **64**'ün Claisen düzenlenmesi ile karşılık gelen **65** bileşiğine dönüşümü için kapalı tüpte oldukça yüksek sıcaklıklara (150-160°C) çıkılmasına rağmen düzenlenmenin gerçekleşmediği görüldü. Bu durumun sterik etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir (Şekil 3.42).



Şekil 3.42. (*S*)-cis-verbenol (**47**) ile yapılan alkilasyon denemeleri

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Genel Yöntemler

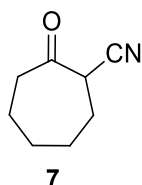
Organik bileşiklerin bütün reaksiyonları azot atmosferi altında havaya karşı duyarlı bileşikler için standart teknikler kullanılarak yapıldı. Ticari olarak satın alınan reaktifler ve kromatografi çözücülerini aksi belirtilmedikçe reaksiyonlarda direkt olarak kullanıldı. Tetrahidrofuran (THF) azot atmosferi altında sodyum üzerinden, toluen ve hekzan ise Moleküler Sieves (3A^o) üzerinden kurutularak her deneyden önce damıtıldı ve kullanıldı.

Analitik ince tabaka kromatografisi (TLC) Merck silika gel 60 F₂₅₄ ile yapıldı. Kolon kromatografisinde Fluka Silika gel 60 (0.063-0.2 mm) kullanıldı. Radyal kromatografi tabakaları Merck silika gel 60 PF₂₅₄-gypsum kullanılarak hazırlandı.

İnce tabaka kromatografisi'nin (TLC) görüntülenmesinde UV ışığı (254 nm) ve etanolde çözölmüş PMA (fosfomolibdik asit) çözeltisi kullanıldı. Kiral GC; Varian 450-320 GC-MS sisteminde, Supelco kiral kolon (Beta DexTM 120 Fused Silika kapiler kolon 60 m x 0.25 mm x 0.25 µm i.d.) kullanılarak yapıldı. Gözlenen çevirme değeri Bellingham Stanley ADP220 589 nm polarimetre (1 dm tüp) ile ölçöldü. NMR spektrumları, Bruker 400 MHz NMR spektrometre (¹H-NMR 400 MHz, ¹³C-NMR 100 MHz) veya Varian 400 MHz spektrometre (¹H-NMR 400 MHz, ¹³C-NMR 100 MHz) ile CDCl₃ içinde alındı. IR spektrumları Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR ve Thermo Scientific Nicolet IR 200 FT-IR spektrometreler'de alındı ve dalga sayıları cm⁻¹ olarak verildi. Katı maddelerin erime noktası GallenKamp MPD 350 kapiler erime noktası cihazı ile belirlendi.

4.2. Deneyisel Yöntem

2-Siyano sikloheptanon'un (7) Sentezi



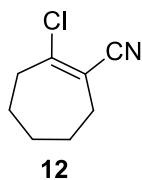
NaH'ün (0.65 g, 27.17 mmol) THF (20 mL) içerisindeki süspansiyonuna azot atmosferinde *N*-metil anilin (2.94 g, 27.44 mmol, 3.0 mL) ilave edildi ve 2 saat reflüks edildi. 1.23 g suberonitril (9.05 mmol) 10 mL THF de çözülerek reaksiyon karışımına 30 dakikalık süre içerisinde damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 18 saat reflüks edildi ve oda sıcaklığına soğutulduktan sonra 10 mL su ile durduruldu. pH= 2'ye kadar konsantre HCl asit ilave edildi. Bu karışım 3x30 mL eter ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar doymuş NaHCO₃, doymuş NaCl ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu.

Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika gel kolondan etil asetat/hekzan ile saflaştırıldı. 1.13 g 2-siyano sikloheptanon (7) %91 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f=0.33$ (%20 Etil asetat/hekzan)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.70 (dd, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.78-1.55 (m, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 203.5, 117.6, 45.0, 42.5, 29.4, 29.0, 28.0, 23.6.

2-Klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (12) Sentezi



2.1 g (15.30 mmol) 7, diklormetan (30.0 mL) ve karbon tetraklorür (8.9 mL) de çözüldü ve bu çözeltiye PPh₃ (8.03 g, 30.61 mmol) eklendi. Bu reaksiyon karışımı, 40 saat kapalı tüp içerisinde ısıtıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve ham ürün silika gel kolondan etil asetat/hekzan ile saflaştırıldı. 1.81 g 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril (**12**) %76 verimle elde edildi. Sarı sıvı, $R_f=0.61$ (%10 Etil asetat/hekzan)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.73-2.70 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.5, 118.3, 114.3, 39.7, 31.6, 30.8, 25.8, 24.7.

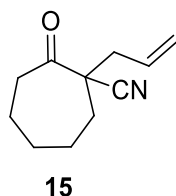
IR (neat) 2931, 2856, 2216 cm⁻¹

15, 19, 20, 21, 31, 34, 46, 58 ve 63 Bileşiklerinin sentezi için genel prosedür

Azot atmosferindeki NaH'ün kuru toluen içerisindeki süspansiyonuna, kuru toluen içerisinde çözülmüş allil alkol ilave edildi ve 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra 15-Crown-5 karışıma ilave edilerek 10 dakika karıştırıldı ve 0°C'ye soğutuldu. 2-Klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (**12**) toluen içerisindeki çözeltisi, 0°C'deki karışıma damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, dikkatlice su ilave edilerek reaksiyon durduruldu. 3x mL etil asetat ile ekstrakte edildi, organik faz doygun NaCl çözeltisi ile yıkandı. Na₂SO₄ üzerinden kurutulan organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen enol eter saflaştırılmaksızın toluende çözülüp 100°C'de (yağ banyosu sıcaklığı) 20 saat ısıtıldı.

Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika gel kolon veya radyal kromotagrofı ile etil asetat/hekzan kullanılarak saflaştırıldı.

15 Bileşiğinin Sentezi



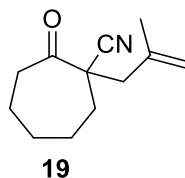
NaH'ün (23.1 mg, 0.96 mmol) kuru toluendeki (3 mL) çözeltisi için allil alkol'ün (**10**) (49 mg, 0.84 mmol) toluendeki (3 mL) çözeltisi, 15-crown-5 (0.12 mL, 141 mg, 0.64 mmol) ve 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (**12**) (100 mg, 0.64 mmol) toluendeki (4 mL) çözeltisi kullanıldı. Etil asetat ile ekstraksiyon (3x25 mL) yapıldı ve elde edilen ham ürünün (enol eter) toluendeki (5 mL) çözeltisi, 100°C'de ısıtıldı. Düzenleme ürünü silika gel kolondan etil asetat/hekzan ile saflaştırıldı. 84 mg **15** bileşiği %74 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f=0.8$ (%20 Etil asetat/Hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.76 (m, 1H), 5.23-5.17 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.42 (dd, $J=13.6, 8.0$ Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 3H), 1.78-1.56 (m, 3H), 1.25 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 205.2, 131.1, 121.0, 120.1, 54.8, 41.2, 41.0, 35.4, 28.8, 26.0, 24.6.

IR (neat) 2935, 2860, 2240, 1714 cm^{-1}

19 Bileşiğinin Sentezi



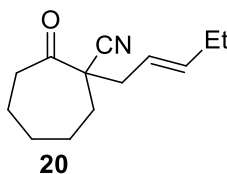
NaH'ün (20.0 mg, 0.84 mmol) kuru toluendeki (3 mL) çözeltisi için β -Methallil alkol'ün (60 mg, 0.84 mmol) toluendeki (4 mL) çözeltisi, 15-crown-5 (0.12 mL, 141 mg, 0.64 mmol) ve 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (**12**) (100 mg, 0.64 mmol) toluendeki (4 mL) çözeltisi kullanıldı. Etil asetat ile ekstraksiyon (3x25 mL) yapıldı ve elde edilen ham ürünün (enol eter) toluendeki (5 mL) çözeltisi, 100°C'de ısıtıldı. Düzenleme ürünü silika gel kolondan etil asetat/hekzan ile saflaştırıldı. 86 mg **19** bileşiği %70 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f=0.4$ (%10 Etil asetat/Hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.95 (m, 1H), 4.80 (bs, 1H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.63 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J=13.6, 7.6$ Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.82-1.78 (m, 3H), 1.76-1.51 (m, 3H), 1.29 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 205.4, 139.5, 120.8, 116.9, 54.4, 44.6, 40.6, 36.1, 28.8, 25.8, 24.9, 23.6.

IR (neat) 2935, 2239, 1715 cm^{-1}

20 Bileşiğinin Sentezi



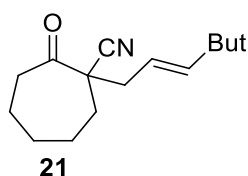
NaH'ün (35.0 mg, 1.44 mmol) kuru toluendeki (3 mL) çözeltisi için 1-penten-3-ol'ün (108 mg, 1.25 mmol) toluendeki (4 mL) çözeltisi, 15-crown-5 (0.19 mL, 211 mg, 0.96 mmol) ve 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (**12**) (150 mg, 0.96 mmol) toluendeki (4 mL) çözeltisi kullanıldı. Etil asetat ile ekstraksiyon (3x25 mL) yapıldı ve elde edilen ham ürünün (enol eter) toluendeki (5 mL) çözeltisi, 100°C'de ısıtıldı. Düzenleme ürünü silika gel kolondan etil asetat/hekzan ile saflaştırıldı. 119 mg **20** bileşiği %60 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f=0.46$ (%20 Etil asetat/Hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.65 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.36 (dd, $J=14.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 3H), 1.78-1.56 (m, 3H), 1.42-1.22 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 205.5, 139.1, 121.2, 120.3, 55.3, 41.2, 40.1, 35.3, 29.0, 26.0, 25.8, 24.7, 13.7.

IR (neat) 2933, 2239, 1715 cm^{-1}

21 Bileşiğinin Sentezi



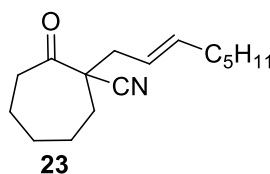
NaH'ün (35.0 mg, 1.44 mmol) kuru toluendeki (3 mL) çözeltisi için 1-hepten-3-ol'ün (143 mg, 1.25 mmol) toluendeki (4 mL) çözeltisi, 15-crown-5 (0.19 mL, 211 mg, 0.96 mmol) ve 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (**12**) (100 mg, 0.64 mmol) toluendeki (4 mL) çözeltisi kullanıldı. Etil asetat ile ekstraksiyon (3x25 mL) yapıldı ve elde edilen ham ürünün (enol eter) toluendeki (5 mL) çözeltisi, 100°C'de ısıtıldı. Düzenleme ürünü silika gel kolondan etil asetat/hekzan ile saflaştırıldı. 90 mg **21** bileşiği %56 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f=0.50$ (%10 Etil asetat/Hekzan).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.60 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.36 (dd, $J=13.6$, 8.0 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.04 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.96-1.87 (m, 3H), 1.79-1.54 (m, 3H), 1.41-1.21 (m, 5H), 0.88 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.5, 137.7, 122.2, 120.4, 55.3, 41.2, 40.2, 35.3, 32.4, 31.5, 29.0, 26.0, 24.7, 22.3, 14.1.

IR (neat) 2929, 2239, 1715 cm^{-1}

23 Bileşiğinin Sentezi



NaH'ün (48 mg, 1.94 mmol) kuru hekzandaki (3 mL) çözeltisi için 1-Okten-3-ol'ün (216 mg, 1.68 mmol) hekzandaki (3 mL) çözeltisi, 15-crown-5 (0.26 mL, 284 mg, 1.29 mmol) ve 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (**12**) (200 mg, 1.29 mmol) hekzandaki (3 mL) çözeltisi kullanıldı. Etil asetat ile ekstraksiyon (3x25 mL) yapıldı ve elde edilen ham ürünün (enol eter) toluendeki (5 mL) çözeltisi, 100°C'de ısıtıldı. Düzenleme ürünü silika gel kolondan etil asetat/hekzan ile saflaştırıldı. 207 mg **23** bileşiği %65 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f=0.4$ (%10 Etil asetat/Hekzan).

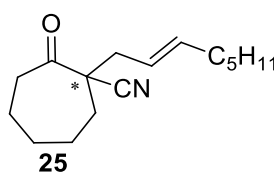
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.60 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 2.69 (dt, $J=12.5$, 5.2 Hz, 1H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.35 (dd, $J=13.9$, 7.9 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.01 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.96-1.90 (m, 3H), 1.78-1.55 (m, 3H), 1.41-1.20 (m, 7H), 0.87 (t, $J=7.0$, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.5, 137.7, 122.1, 120.4, 55.3, 41.2, 40.2, 35.3, 32.7, 31.5, 29.0, 29.0, 26.0, 24.7, 22.7, 14.2.

IR (neat) 2929, 2239, 1715 cm^{-1}

Ozonoliz ürünü **26** için: 50:50, GC-MS [β -Dex, 140°C, 60 dk; 140-160°C (2°C/min); sonra 160°C, 20 dk, alıkonma zamanı $t = 62.18$ dk, $t = 63.15$ dk]

25 Bileşiğinin Sentezi



NaH'ün (48 mg, 1.94 mmol) kuru hekzandaki (3 mL) çözeltisi için (S)-1-Okten-3-ol'ün (216 mg, 1.68 mmol) hekzandaki (3 mL) çözeltisi, 15-crown-5 (0.26 mL, 284 mg, 1.29 mmol) ve 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (**12**) (200 mg, 1.29 mmol) hekzandaki (3 mL) çözeltisi kullanıldı. Etil asetat ile ekstraksiyon (3x25 mL) yapıldı ve elde edilen ham ürünün (enol eter) toluendeki (5 mL) çözeltisi, 100°C'de ısıtıldı. Düzenleme ürünü silika gel kolondan etil asetat/hekzan ile saflaştırıldı. 207 mg **25** bileşiği %65 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f=0.4$ (%10 Etil asetat/Hekzan), $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ ($c = 1.00$; CHCl_3).

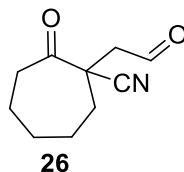
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.60 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 2.69 (dt, $J=12.5, 5.2$ Hz, 1H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.35 (dd, $J=13.9, 7.9$ Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.01 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.96-1.90 (m, 3H), 1.78-1.55 (m, 3H), 1.41-1.20 (m, 7H), 0.87 (t, $J=7.0$, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.5, 137.7, 122.1, 120.4, 55.3, 41.2, 40.2, 35.3, 32.7, 31.5, 29.0, 29.0, 26.0, 24.7, 22.7, 14.2.

IR (neat) 2929, 2239, 1715 cm^{-1}

25'in ozonoliz ürünü **27a** için: 99:1 er, GC-MS [β -Dex, 140°C, 60 dk; 140-160°C (2°C/min); sonra 160°C, 20 dk, alıkonma zamanı t (minor)= - dk, t (major)= 63.11 dk].

26 ve 27 Bileşiklerinin Sentezi (Ozon Reaksiyonu)



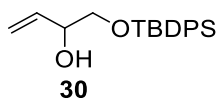
-78°C'ye soğutulmuş olan düzenlenme ürününün (0.25 mmol) DCM (5 mL) içerisindeki çözeltisinden 15 dakika boyunca ozon gazı geçirildi. SMe_2 ilave edilen çözelti oda sıcaklığına kendiliğinden getirildi ve bu sıcaklıkta 2 saat karıştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldı. Ozonoliz ürünü silika gel kolondan etil asetat/hekzan ile saflaştırıldı. Kantitatif verimle dikarbonil bileşiği elde edildi.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.64 (s, 1H), 3.33 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.93 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.10-1.83 (m, 8H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 203.7, 196.4, 119.5, 50.6, 48.4, 41.5, 35.9, 26.9, 26.5, 21.8.

IR (neat) 3550, 3017, 2945, 2307, 1769 cm^{-1}

30 Bileşiğinin Sentezi

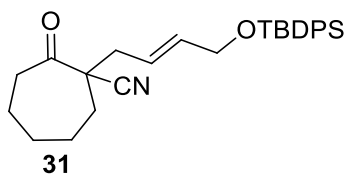


0°C'ye soğutulmuş olan TBDPSCl (514 mg, 1.87 mmol) ve imidazol'ün (139 mg, 2.04 mmol) kuru DCM (7 mL) içerisindeki çözeltisine, yine kuru DCM (5 mL) içerisindeki (±)-3-Buten-1,2-diol (**28**) (150 mg, 1.7 mmol) 30 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kendiliğinden getirildi ve bu sıcaklıkta 21 saat karıştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldı. Kalıntı etil asetat (3x50 mL) ve 30 mL doymuş NaCl ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ üzerinden kurutulup çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi (2mm, silika jel) ile etil asetat/hekzan kullanılarak saflaştırıldı. %95 verimle 527 mg **30** bileşiği elde edildi. Renksiz, sıvı, R_f= 0.8 (%10 Etil asetat/Hekzan).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (m, 4H), 7.45 (m, 6H), 5.85 (m, 1H), 5.38 (d, *J*=22 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.80 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 136.8, 135.5, 135.4, 134.8, 133.1, 133.0, 129.8, 129.4, 127.7, 127.6, 116.2, 72.9, 67.7, 26.8, 19.2.

31 Bileşiğinin Sentezi



NaH'ün (59 mg, 2.47 mmol) kuru toluendeki (3 mL) çözeltisi için **30**'un (715 mg, 2.18 mmol) toluendeki (3 mL) çözeltisi, 15-crown-5 (0.40 mL, 448 mg, 2.03 mmol) ve 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (**12**) (226 mg, 1.45 mmol) toluendeki (3 mL) çözeltisi kullanıldı. Etil asetat ile ekstraksiyon (3x25 mL) yapıldı ve elde edilen ham ürünün (enol eter) toluendeki (5 mL) çözeltisi, 100°C'de ısıtıldı. Düzenleme ürünü silika gel

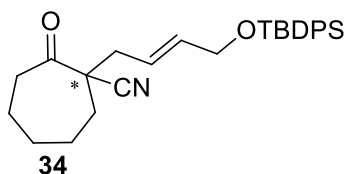
kolondan etil asetat/hekzan ile saflaştırıldı. 360 mg **31** bileşiği % 56 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f=0.33$ (%10 Etil asetat/Hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.66 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 6H), 5.78-5.68 (m, 2H), 4.20-4.19 (m, 2H), 2.74-2.54 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.30 (m, 1H), 1.06 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 205.2, 135.6, 135.5, 135.3, 133.6, 133.6, 129.7, 127.7, 122.3, 120.0, 63.8, 54.8, 41.1, 39.4, 35.0, 28.7, 26.8, 25.9, 24.0, 19.3.

IR (neat) 2932, 2239, 1715 cm^{-1}

34 Bileşiğinin Sentezi



NaH'ün (59 mg, 2.47 mmol) kuru toluendeki (3 mL) çözeltisi için **33**'ün (715 mg, 2.18 mmol) toluendeki (3 mL) çözeltisi, 15-crown-5 (0.40 mL, 448 mg, 2.03 mmol) ve 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (**12**) (226 mg, 1.45 mmol) toluendeki (3 mL) çözeltisi kullanıldı. Etil asetat ile ekstraksiyon (3x25 mL) yapıldı ve elde edilen ham ürünün (enol eter) toluendeki (5 mL) çözeltisi, 100°C'de ısıtıldı. Düzenleme ürünü silika gel kolondan etil asetat/hekzan ile saflaştırıldı. 360 mg **34** bileşiği %56 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f=0.33$ (%10 Etil asetat/Hekzan), $[\alpha]_D^{24} = -13.5^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

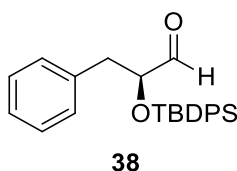
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.66 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 6H), 5.78-5.68 (m, 2H), 4.20-4.19 (m, 2H), 2.74-2.54 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.30 (m, 1H), 1.06 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 205.2, 135.6, 135.5, 135.3, 133.6, 133.6, 129.7, 127.7, 122.3, 120.0, 63.8, 54.8, 41.1, 39.4, 35.0, 28.7, 26.8, 25.9, 24.0, 19.3.

IR (neat) 2932, 2239, 1715 cm^{-1}

34'ün ozonoliz ürünü **27b** için: 95:5 er, GC-MS [β -Dex, 140°C, 60 dk; 140-160°C (2°C/min); sonra 160°C, 20 dk, alıkonma zamanı t (major)= 61.96 dk, t (minor)= 62.84 dk].

38 Bileşiğinin Sentezi



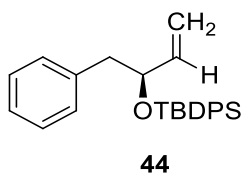
36'nın (1.50 g, 3.58 mmol), -78°C'de kuru toluen (25 mL) içerisindeki çözeltisine, azot atmosferinde DibalH (4.6 mL, 6.85 mmol, 1.5M toluen çözeltisi) ilave edildi. Reaksiyon karışımı -78°C'de 1 saat karıştırıldı ve HCl çözeltisi (10 ml, 2M çözelti) ilave edilerek durduruldu. Etil asetat (3x75 mL) ve doymuş NaCl (15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve evaporatörde konsantre edildi. Ham ürün radyal kromatografi (4mm, silica gel) ile etil asetat/hekzan kullanılarak saflaştırıldı. **38** bileşiği kantitatif verimle 1.39 g elde edildi. Sarı sıvı, $R_f=0.8$ (%10 Etil asetat/Hekzan)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 9.45 (s, 1H) 7.63-7.58 (m, 2H), 7.45-7.13 (m, 13H), 4.26 (dd, $J=5.5, 1.7$ Hz, 1H), 2.94-2.89 (m, 2H), 1.07 (s, 9H).

Petasis reaktifinin sentezi

Azot atmosferinde, diklorsiklopentadieniltitanyum'un (Cp_2TiCl_2) (1.34 g, 5.37 mmol) oda sıcaklığındaki dietileter içerisindeki çözeltisine MeLi (7.3 mL, 11.67 mmol, 1.6 M eter çözeltisi) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1.5 saat karıştırıldıktan sonra dikkatlice buzlu su ilave edilerek durduruldu. Dietileter (3x50 mL) ve su (10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve evaporatörde uzaklaştırıldı. %85 verimle 403 mg ürün (Cp_2TiMe_2), turuncu renkte katı olarak elde edildi.

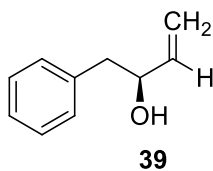
44 Bileşiğinin Sentezi



38 bileşiğinin (1.39 g, 3.58 mmol) toluendeki (3 mL) içerisindeki çözeltisine, toluen (8 mL) içerisinde çözülmüş Petasis reaktifi (Cp_2TiMe_2) oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon tüpünün ağzı kapatılarak ışıktan izole edildi. Kapalı tüp 85°C 'de 23 saat, 130°C 'de 17 saat karıştırıldı. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kısa bir silica gel kolondan süzüldü. %47 verimle 649 mg **44** bileşiği elde edildi. Sarı, sıvı, $R_f=0.86$ (%10 Etil asetat/Hekzan)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.70-6.80 (m, 15H), 5.95-5.68 (m, 1H), 4.98-4.88 (m, 2H), 4.38-4.31 (m, 1H), 2.82 (dd, $J=12.8, 5.64$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J=12.8, 8.0$ Hz, 1H), 1.08 (s, 9H).

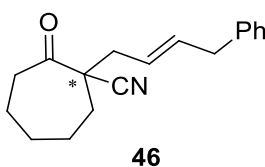
39 Bileşiğinin Sentezi



44'ün (645.00 mg, 1.67 mmol), 0°C'de kuru THF (10 mL) içerisindeki çözeltisine, azot atmosferinde TBAF (2.00 mL, 2.00 mmol, 1M THF çözeltisi) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 17 saat karıştırıldı ve doymuş NH₄Cl çözeltisi (3 mL) ilave edilerek durduruldu. Etil asetat (3x50 mL) ve doymuş NaCl (10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve evaporatörde konsantre edildi. Ham ürün radyal kromatografi (2mm, silica gel) ile etil asetat/hekzan kullanılarak saflaştırıldı. **39** bileşiği %88 verimle 217 mg elde edildi. Koyu sarı sıvı, *R*_f=0.46 (%20 Etil asetat/Hekzan)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.01 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 3H), 5.94 (ddd, *J*=17.2, 10.5, 5.8 Hz, 1H), 5.25 (dt, *J*=17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dt, *J*=10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.36 (brq, 1H), 2.89 (dd, *J*=13.6, 5.2 Hz, 1H), 2.8 (dd, *J*=13.6, 7.9 Hz, 1H), 1.74 (s, 1H).

46 Bileşiğinin Sentezi



NaH'ün (28.0 mg, 1.16 mmol) kuru toluendeki (3 mL) çözeltisi için **39**'un (148 mg, 1.00 mmol) toluendeki (3 mL) çözeltisi, 15-crown-5 (0.15 mL, 169.0 mg, 0.77 mmol) ve 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (**12**) (120.0 mg, 0.77 mmol) toluendeki (3 mL) çözeltisi kullanıldı. Etil asetat ile ekstraksiyon (3x25 mL) yapıldı ve elde edilen ham

ürünün (enol eter) toluendeki (5 mL) çözeltisi, 100°C'de ısıtıldı. Düzenleme ürünü silika gel kolondan etil asetat/hekzan ile saflaştırıldı. 124 mg **46** bileşiği %60 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f=0.30$ (%10 Etil asetat/Hekzan), $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$ ($c = 1.00$; CHCl_3).

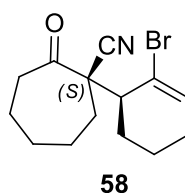
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.13 (m, 5H), 5.77 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 3.38 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.76-2.51 (m, 3H), 2.40 (dd, $J=14.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 3H), 1.83-1.56 (m, 3H), 1.31 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 205.2, 139.8, 135.6, 128.5, 126.2, 123.7, 120.1, 55.0, 41.0, 39.8, 39.0, 35.2, 28.7, 25.8, 24.4.

IR (neat) 2932, 2239, 1714 cm^{-1}

46'nın ozonoliz ürünü **27c** için: 95:5 er, GC-MS [β -Dex, 140°C, 60 dk; 140-160°C (2°C/min); sonra 160°C, 20 dk, alıkonma zamanı t (minor)= 61.92 dk, t (major)= 63.03 dk].

58 Bileşiğinin Sentezi



NaH'ün (23 mg, 0.98 mmol) kuru toluendeki (3 mL) çözeltisi için **51**'in (150 mg, 0.85 mmol) toluendeki (3 mL) çözeltisi, 15-crown-5 (0.13 mL, 143 mg, 0.65 mmol) ve 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (**12**) (100 mg, 0.64 mmol) toluendeki (3 mL) çözeltisi kullanıldı. Etil asetat ile ekstraksiyon (3x25 mL) yapıldı ve elde edilen ham ürünün (enol eter) toluendeki (5 mL) çözeltisi, 145°C'de ısıtıldı. Düzenleme ürünü silika gel

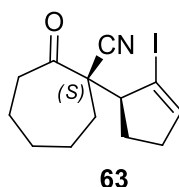
kolondan etil asetat/hekzan ile saflaştırıldı. 125 mg **58** bileşiği %65 verimle elde edildi. Beyaz renkli katı (en 140-141°C), $R_f=0.40$ (%10 Etil asetat/Hekzan), $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ ($c = 1.00$; CHCl_3)).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.33 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.23-0.82 (m, 14H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 204.9, 135.4, 121.6, 120.1, 58.8, 47.3, 41.2, 34.5, 27.7, 27.3, 26.6, 26.4, 22.8, 19.8.

IR (KBr) 2923, 2229, 1713 cm^{-1}

63 Bileşiğinin Sentezi



NaH 'ün (23 mg, 0.98 mmol) kuru toluendeki (3 mL) çözeltisi için **49**'un (175 mg, 0.83 mmol) toluen (3 mL) çözeltisi, 15-crown-5 (0.13 mL, 141 mg, 0.64 mmol) ve 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (**12**) (100 mg, 0.64 mmol) toluen (3 mL) çözeltisi kullanıldı. Etil asetat ile ekstraksiyon (3x25 mL) yapıldı ve elde edilen ham ürünün (enol eter) toluendeki (5 mL) çözeltisi, 120°C'de ısıtıldı. Düzenleme ürünü silika gel kolondan etil asetat/hekzan ile saflaştırıldı. 112 mg **63** bileşiği %53 verimle elde edildi. Beyaz renkli katı (en 80-81°C), $R_f=0.33$ (%10 Etil asetat/Hekzan), $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$ ($c = 1.00$; CHCl_3)).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 6.37 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.23-0.82 (m, 13H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.9, 145.3, 119.4, 92.0, 59.2, 56.4, 42.8, 35.0, 33.0, 26.8, 26.5, 26.0, 22.6.

IR (KBr) 2931, 2856, 2236, 1713 cm^{-1}

5. TARTIŞMA SONUÇ

Organik kimyanın önemli araştırma konularından biri, tetrasübstitüe karbon atomu taşıyan kuaterner merkezler oluşturulmasıdır. Dört farklı süstitüent taşıyan kuaterner merkezler, kiral merkezler veya asimetrik merkezler olarak adlandırılır. Asimetrik kuaterner merkez ya da merkezlere sahip olan doğal ürünler, biyolojik sistemlerde farklı özellikler gösterebilmelerinden dolayı, organik sentezlerde stereoselektif asimetrik merkez(ler)in oluşumu son derece önemlidir.

Sentetik yöntemlerin sayısının hızla artmasına ve gelişmesine rağmen kuaterner merkeze sahip doğal ürünlerin sentezinde, kuaterner stereomerkezlerin oluşturulması, hala araştırmacıların karşılaştığı en büyük zorlukların başında gelmektedir. Karşılaşılan bu zorluğun başlıca sebepleri; kuaterner merkez oluşturmak için mevcut yöntemlerin yetersiz olması, sentezi planlanan bileşiğe uygun stereo kimyaya sahip çıkış bileşiklerinin olmaması ve ekonomik boyut olarak gösterilmektedir. Bu faktörler dikkate alınarak kuaterner merkez oluşturmak için kullanılan yöntemler; aldol reaksiyonları, Michael reaksiyonları ve konjuge katılmalar, siklokatılma reaksiyonları, enzimatik reaksiyonlar, radikalik reaksiyonlar, kenetlenme (coupling) reaksiyonları ve sigmatropik düzenlenme reaksiyonlarıdır. Yapılan çalışmalar incelediğinde reaksiyonların kendine özgü katalizöre ihtiyaç duyması, ligand seçiminin uzun ve yorucu bir süreç içermesi, stereoselektivitenin kontrol edilememesi gibi nedenlerden dolayı yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Karbonil grubunun α -karbonuna bir nitril grubunun bağlı olduğu halkalı yapılar, siklik oksonitriller olarak isimlendirilmektedir. Siklik oksonitrillerin stereoselektif olarak başarılı bir şekilde alkilasyonunun gerçekleştirilmesi önem arz etmektedir. Çünkü gerek terpenoit molekülleri için ideal başlangıç maddelerine ulaşımı sağlaması gerekse sentezlenecek kuaterner stereomerkezli siklik oksonitrillerin sentetik building bloklar olarak doğal ürün sentezlerinde çok yüksek kullanılma potansiyeline sahip olması, bu bileşiklerin önemini artırmaktadır.

Siklik oksonitrillerin direkt alkilasyonu ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, stereoselektif çalışmalara neredeyse hiç rastlanmamaktadır. Siklik oksonitrillerin stereoselektif olarak alkilasyonu ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, en dikkat çekici çalışmanın Enders ve grubu tarafından yapıldığı görülmektedir. Enders ve grubu ilk olarak ketoester ve asitlerin enantiyoselektif alkilasyonuna uyguladıkları SAMP/RAMP-hidrazon yöntemini kullanarak, siklik oksonitrillerin alkilasyonunu stereoselektif olarak gerçekleştirmiştir. Fakat, Enders'in geliştirdiği bu yöntem 6 ve 8 üyeli siklik okso nitrillerde iyi bir şekilde yürürken, 5 ve 7 üyeli halkalarda istenilen sonuçları (enantiyoselektivitede) vermemektedir.

Sigmatropik bir reaksiyon olan Claisen Düzenlenmesi önemli bir C-C bağı oluşturma yöntemidir. Claisen düzenlenmesinin en önemli özelliği, kiral alkol kullanılarak hazırlanan allil vinil eter sisteminin ısıtılması sonucunda, mevcut kiralitenin yeni moleküle transfer edilmesidir. Claisen düzenlenmesinin bu özelliğinden yararlanarak yapılacak olan bu çalışmada, kuaterner stereomerkeze sahip, yedi üyeli kiral siklik oksonitrillerin sentezi için bir yöntem geliştirilmesi planlandı. Bu amaçla, düzenlenme öncü bileşiği olan allil vinil eter sisteminin sentezlenmesi ve düzenlenmesinin incelenmesi tasarlandı.

Çalışmada ilk olarak, oksonitriller ve katılma-eliminasyon reaksiyonu verebilecek türevleri sentezlendi. Daha sonra α,β -doymamış süstitüe nitriller, allil alkoksit nükleofiller ile etkileştirilerek ilgili allil vinil eter bileşiklerine dönüştürüldü. Bunun için, ilk önce rasemik alkollerle denemeler yapılarak, reaksiyon şartlarının optimizasyonu ve yapı karakterizasyonu gerçekleştirildi. Rasemik düz zincirli ve halkalı yapıda olan allil alkollerle gerçekleştirilen alkilasyon çalışmalarından sonra enantiyoselektif olarak kuaterner merkez oluşumu için rasemik çıkış bileşiklerinin yerine enantiyosaf alkoller kullanıldı.

Thorpe-Ziegler reaksiyonu kullanılarak siklik oksonitril bileşiğini (2-siyanosikloheptanon (7)) sentezlenmek için, suberonitril (5) THF içerisinde güçlü bir baz olan *t*-BuOK ile muamele edildi. Ara ürün olarak oluşan iminin (6) sülfürik asit ile

hidroliz edilmesiyle, 2-siyanosikloheptanon (7) sentezlendi. *t*-BuOK bazı kullanılarak verimde istenilen sonucun alınamaması nedeniyle, 2-siyanosikloheptanon'un (7) sentezi için *N*-metil anilin (8) reaktifi kullanıldı. *N*-metil anilinin NaH ile muamelesinden *t*-BuOK'e göre daha güçlü bir azot bazı oluşturularak suberonitril (5) ile reaksiyona sokuldu. Bu reaksiyon sonucunda 2-siyanosikloheptanon'un (7) sentezi yüksek verimle gerçekleştirildi.

2-Siyanosikloheptanon'un (7) Claisen düzenlenmesine uğraması için allil vinil enol eter bileşiğine dönüştürülmesi gerekmektedir. Bu amaca uygun geçiş bileşiğinin nükleofilik katılmalar yapılabilen α,β -doymamış nitril bileşikler olduğu düşünüldü. α,β -Doymamış nitril bileşiklerine, allil birimi içeren bir nükleofilin saldırısıyla allil vinil sisteminin sentezlenebileceği planlandı.

2-Siyanosikloheptanon'un (7) karşılık gelen alken nitrile (9) dönüşümü için, bazik ortamda mesitil klorür (ClSO₂Me) ile etkileştirildi. Reaksiyon şartlarının optimizasyonu sonucu 9 bileşiği, %60 verimle elde edildi.

Alken nitrilin (9) elde edilmesinin ardından allil vinil sisteminin oluşturulması için en basit allil alkolle (10), NaH varlığında reaksiyona sokuldu. Bu reaksiyondan, istenilen allil vinil eter bileşiği (11) çok sayıda denemeye rağmen düşük verimlerle elde edildi. Reaksiyon veriminde istenilen artışın sağlanamamasının nedeninin, katılma eliminasyon basamağında sterik etkiden dolayı nükleofilin reaksiyon merkezine yeterince yaklaşamamasına bağlandı.

Nükleofilin reaksiyon merkezine kolayca yaklaşmasını sağlamak amacıyla mesilat grubunun daha küçük hacimli bir halojen atomuyla değiştirilmesi düşünüldü. Bu amaçla klorsikloalkenkarbonitril (12) bileşiğinin sentezi için PCl₅, POCl₃, POCl₃ ve ClPO(OEt)₂ reaktifleri ile yapılan reaksiyonlarda, istenilen 12 bileşiği elde edilemedi.

Klorsikloalkenkarbonitril'in (12) sentezi için, bilinen bir başka yöntem kullanıldı. Bu yöntemle (7), PPh₃/CCl₄ sistemi kullanılarak DCM'in reflüks sıcaklığında

klorsikloalkenkarbonitril'e (12) düşük verimlerle de olsa dönüştürüldü. Verimin artırılması için bir çok sayıda deneme yapılmasına rağmen istenilen artış sağlanamadı. Reaksiyonun mekanizması incelenerek, sterik etkiden kaynaklanan engeli aşabilmek için yüksek sıcaklıklara ihtiyaç olduğu düşünüldü. Fakat DCM'in kullanım zorunluluğundan dolayı mevcut şartlarda 35-40°C nin üzerine çıkılamayacağı için reaksiyonun kapalı tüp içerisinde yapılmasına karar verildi. Oldukça seyreltik bir ortamda yapılan reaksiyonun kapalı tüp içerisinde ve küçük hacimde yapılabilmesi mevcut şartlarda pek mümkün görünmedi. Bu nedenle reaksiyon şartları gözden geçirilerek ilk önce DCM miktarı düşürüldü fakat bu kez çözünürlük problemiyle karşılaşıldı. Çözünürlük problemini aşmak için CCl₄ miktarı, PPh₃'e bağlı olarak kademeli bir şekilde azaltıldı. Kapalı tüp içerisinde yüksek sıcaklıklara çıkılarak ve düşük miktarda CCl₄ kullanarak, 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril (12) bileşiği %76 verimle elde edildi.

2-Klorosiklohept-1-enkarbonitril (12) bileşiğinin yüksek verimle sentezinden sonra, allil alkolle (10) allil vinil eter oluşturma (11) çalışmalarına başlandı. Allil alkolün (10) sodyum hidrür ile muamelesinden alliloksit *in situ* olarak hazırlandı ve bu karışıma azot atmosferinde 12 bileşiği ilave edilerek enol eter (11) sentezlendi. Daha sonra bu enol eter (11) kapalı tüp içerisinde 100°C'de ısıtılarak Claisen düzenlenmesi ile, karşılık gelen 1-allil-2-oksosikloheptankarbonitril'e (15) dönüştürüldü. Fakat reaksiyon verimlerinin daha önceki denemelerde olduğu gibi, düşük (%30-35) olduğu görüldü.

Süstitüent olarak mesilat ve klor atomunun kullanıldığı her iki durumda da allil alkol (10) ile elde edilen sonuçlar, metodoloji çalışmaları açısından çok başarılı değildi. Bu nedenle reaksiyon verimini etkileyen başlıca unsurlar belirlenerek bu faktörler üzerinde çalışmalar yapıldı. Alkoksit oluşumu, alkoksitin nükleofilik gücü, zaman, baz ve miktarı, sıcaklık, sterik etki ve 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril'in (12) elektrofilik karakteri olarak belirlenen parametreler, en basit allil alkol için çeşitli şekillerde değiştirilerek incelendi. Yapılan denemeler sonucunda reaksiyon veriminde %25-30 civarında önemli bir artış sağlandı. Bu parametreler içerisinde reaksiyon verimine en büyük etkiyi, alkoksitin nükleofilik gücünü artırmak için ortama ilave edilen taç

(crown) eterin yaptığı belirlendi. Diğer faktörlerin yaptığı katkıyla daha önce %30-35 olan reaksiyon verimi, yapılan çalışmalar sonucunda %63'e çıkarıldı.

En basit allil alkol (**10**) ile reaksiyon şartları optimize edildikten sonra, diğer açık zincirli allil alkoller kullanılarak yöntemin geliştirilme aşamasına geçildi. Bu amaçla allil alkolle (**10**) elde edilen en iyi şartlarda 2-metil-2-propen-1-ol (**16**), 1-penten-3-ol (**17**) ve 1-hepten-3-ol (**18**) kullanarak allil vinil eter oluşturmak için reaksiyon tekrarlandı. Elde edilen enol eterler kapalı tüpte 100°C'de ısıtılarak Claisen düzenlenmesi gerçekleştirildi. Fakat allil alkolle (**10**) kıyaslandığında, reaksiyon verimlerinde bir düşüş olduğu görüldü. Reaksiyon verimlerindeki bu düşüşün, allil alkollerde giderek artan sterik etkiden kaynaklandığı düşünüldü.

2-Metil-2-propen-1-ol (**16**), 1-penten-3-ol (**17**) ve 1-hepten-3-ol (**18**) ile yapılan çalışmalarda verimin düşük olması nedeniyle reaksiyon şartları yeniden gözden geçirildi. Bu amaçla çalışmanın başından beri reaksiyonlarda değiştirilmeyen tek parametre olan çözücü üzerinde yoğunlaşıldı. Yapılan çalışmalar sonucu hekzan ve toluen ile elde edilen verimlerin THF ye göre daha yüksek olduğu görüldü. Çözücü olarak toluen kullanıldığında, elde edilen verimlerin hem THF hemde hekzan ile elde edilen verimlerden daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca bu çözücülerde, alkoldeki karbon sayısının artması sonucu verimde gözlenen düşüşün, THF'deki kadar fazla olmadığı tespit edildi.

Reaksiyon şartları yeniden optimize edildikten sonra çalışma planında yer alan bir diğer alkol 1-okten-3-ol (**22**) ile alkilasyon çalışmaları gerçekleştirildi. İlk önce rasemik 1-okten-3-ol (**22**) kullanılarak THF, hekzan ve toluen içerisinde yapılan çalışmalar sonucunda hekzanda en iyi verim elde edildi. Bu sonuç, allil vinil eter oluşumunda reaksiyon verimini etkileyen başka faktörlerin de olabileceğini düşündürdü. Rasemik alkilasyon ürünü (**23**) karakterize edildikten sonra, çalışmamızın temel prensibi olan "kiral alkol kullanılarak hazırlanan allil vinil eter sisteminin ısıtılarak Claisen düzenlenmesine uğratılması sonucunda, mevcut kiralite yeni moleküle transfer edilir"

hipotezini test etmek için enantiyosaf (S)-1-okten-3-ol (**24**) ile alkilasyon çalışmaları yapıldı.

Mevcut kiralitenin ürüne aktarıldığını kontrol etmek için **25** bileşiğinin polarimetrede çevirme açısı ölçümleri yapıldı. Çevirme açısının $+13^\circ$ çıkması, üründe bir enantiyosaflığın olduğunu ortaya koydu. Reaksiyonun hangi enantiyomerik oranda gerçekleştiğini belirlemek için HPLC ve GC-MS çalışmalarına geçildi. Rasemik ürünle HPLC’de AS, OA, OB, OB-H, OC, OD, OD-H gibi farklı kiral kolonlar kullanılarak yapılan çalışmalar sonucu enantiyomerlerin ayrılması başarısız oldu. GC-MS’de ise α -Dex, β -Dex ve ω -Dex kiral kolonlarıyla yapılan çalışmalardan da olumlu sonuç alınamadı.

23 Bileşiğinden HPLC ve GC-MS ile sonuç alınamaması nedeniyle üründe türevlendirme çalışmalarına geçildi. Bu amaçla kuaterner merkezde herhangi bir reaksiyonun söz konusu olmadığı redüktif ozonoliz reaksiyonu yapıldı. Reaksiyon sonucunda kromatografik ayrımlardan sonra kuaterner merkeze sahip dikarbonil bileşiği (**26**) elde edildi. $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarından yararlanarak yapı karakterize edildi. Redüktif ozonolizle **26** elde edildikten sonra HPLC ve GC-MS’de enantiyomerleri ayırma çalışmalarına geçildi. GC-MS ile yapılan çalışmalarda β -Dex kolonda sıcaklık gradienti yapılarak rasemik karışımın ayrılması gerçekleştirildi.

23 ile yapılan çalışmalardan olumlu sonuç alınmasından sonra, aynı şartlarda enantiyosaf bileşiğe (**25**) redüktif ozonoliz uygulandı ve saflaştırma işleminden sonra, rasemik madde için kullanılan şartlarda GC-MS’de yürütüldü. **27a** bileşiğinde enantiyomerik oranın **99:1** gibi yüksek bir değer olduğu belirlendi.

Yöntemin genişletilmesi için yeni enantiyosaf allil alkollerle çalışmalar yapıldı. Bu amaçla 3-büten-1,2-diol’ün rasemik ve enantiyosaf halleri kullanıldı. 3-büten-1,2-diol (**28**) bileşiği iki hidroksil grubu taşıdığından dolayı reaksiyona sokulmadan önce bazik ortamlarda daha dayanıklı olan TBDPSCl ile primer uçundan korundu. Hekzan ve THF kullanıldığı reaksiyonlarda allil vinil eter sisteminin son derece düşük verimle oluştuğu

gözlendi. Toluen ile yapılan reaksiyonda ise enol eter oluşumu gerçekleştirildi ve düzenlenme ürünü **31**, %56 verimle elde edildi. Bu başarının ardından enantiyosaf (S)-3-büten-1,2-diol'de (**32**) primer ucundan korunarak (**33**), toluen içerisinde 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril (**12**) ile reaksiyona sokuldu ve **34** bileşiği, %56 verimle sentezlendi. **34**'den ozonoliz ile dikarbonil bileşiği oluşturuldu. Saflaştırma işleminden sonra daha önce GC-MS'de uygulanan yöntem kullanılarak enantiyomerik oranın **27b** bileşiği için **95:5** olduğu belirlendi.

Çalışmanın amacına uygun enantiyosaf allil alkollerin sayısı oldukça sınırlı olduğundan ticari olarak satılan α -hidroksi esterlerden çıkarak allil alkol sentezi yapıldı. Metil fenil laktat (**35**), TBDPSCl ile reaksiyona sokularak ilgili OH fonksiyonel grubu korundu (**36**). Ester grubu direkt olarak DibalH ile aldehite indirgenmeye çalışıldı. DibalH'ün 1M'lık THF çözeltisinin kullanıldığı reaksiyonlarda, istenilen aldehit (**38**) bileşiği elde edilemedi. Aldehit eldesinde çözücüsü THF olan DibalH ile istenilen sonuçlar elde edilemeyince, 1.5 M'lık toluen çözeltisi kullanıldı. TBDPSCl ile korunmuş **36** bileşiği ile DibalH'ün toluen çözeltisi -78°C'de reaksiyona sokuldu. Bu reaksiyon sonucunda kantitatif verimle arzu edilen aldehit bileşiği (**38**) sentezlendi.

Aldehitten alken sentezi için Wittig reaksiyonu kullanıldı. Aldehit bileşiği (**38**), *in situ* olarak hazırlanan ylde ile reaksiyona sokuldu fakat ilgili alken (**44**) sentezlenemedi. Bunun üzerine karbonil bileşiklerinden alken sentezi için bilinen diğer yöntemler uygulandı. Aldehitin olefinasyonu çalışmaları için ilk olarak Tebbe reaktifi kullanıldı. Yapılan denemeler sonucunda Wittig reaksiyonu ile sentezi gerçekleştirilemeyen **44** bileşiği %46 verimle elde edildi. Fakat Tebbe reaktifinin kullanım zorluğu, fiyat yönünden pahalı olması sebebiyle kullanımı daha kolay ve ucuz olan Petasis reaktifine geçildi. Aldehit (**38**), Petasis reaktifiyle reaksiyona sokuldu ve ilgili alken bileşiği (**44**) %47 verimle elde edildi. Daha sonra koruyucu grup uzaklaştırılarak enantiyosaf allil alkol (**39**) elde edildi.

Elde edilen **39** bileşiği daha önceden optimize edilen şartlar altında 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril (**12**) ile reaksiyona sokularak enol eter **45** elde edildi ve Claisen

düzenlenmesine maruz bırakılarak %60 verimle **46** bileşiği sentezlendi. **46** Bileşiğinin elde edilmesinin ardından, enantiyosafliğinin belirlenmesi için ozonolizle elde edilen dikarbonil bileşiği GC-MS’de yürütüldü. Elde edilen spektrumlardan, enantiyomerik oranın **27c** bileşiği için **95:5** olduğu belirlendi.

Açık zincirli allil alkoller ile başarılı sonuçların elde edilmesinin ardından, yöntemin genişletilmesi için halkalı yapıdaki allil alkollerle reaksiyonlar planlandı. Bu amaçla, ticari olarak satılan halkalı yapıdaki enantiyosaf allil alkollerin kullanılması düşünüldü. Ticari olarak satılan tek allil alkolün (S)-cis-Verbenol (**47**) olması nedeniyle halkalı yapıdaki allil alkollerin laboratuvar sentezinin yapılmasına karar verildi. Allil alkol senteziyle ilgili literatürde yapılan çalışmalar incelenerek kullanılabilecek alkoller belirlendi.

α -Pozisyonunda halojen atomları içeren siklo alkenonların rasemik ve enantiyosaf olarak indirgenme reaksiyonlarının bilinmesi nedeniyle çalışma için uygun bileşikler olduğu düşünüldü. Siklik allil alkollerin sentezi için çıkış bileşikler olarak siklopentenon (**52**) ve siklohekzenon (**53**) kullanıldı.

Siklohekzenon (**53**) bileşiği NEt_3 varlığında brom ile reaksiyona sokularak elde edilen α -bromo siklohekzenon (**54**) bileşiği CeCl_3 varlığında NaBH_4 kullanarak indirgendi ve allil alkol (**50**) elde edildi. **50**, 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril (**12**) ile, optimize edilmiş şartlarda toluen içerisinde reaksiyona sokularak enol eter **55** elde edildi. Enol eterin (**55**) düzenlenmesi için diğer alkilasyon denemelerinden farklı olarak daha yüksek sıcaklıklara (145°C) ihtiyaç duyulduğu belirlendi. %65 verimle elde edilen **56** bileşiğinin, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında yapılan incelemeler sonucunda, reaksiyonda diastereoizomerlerin oluştuğu tespit edildi.

Rasemik bileşik ile istenilen sonuç elde edilince, enantiyosaf alkolün sentezine geçildi. **51**’in sentezi literatürde belirtilen şekilde gerçekleştirildi. **51** bileşiğinin HPLC ile enantiyosafliğinin belirlenme çalışmalarından sonuç alınamadı. Çevirme açısının ise literatürdeki değer ile kıyaslandığında daha düşük olduğu görüldü. Çevirme açılarının

bağlı olarak yapılan enantiyosaflik değerdendirmelerinin her zaman doğru olmadığı göz önünde bulundurularak, alkilasyon çalışmalarna geçildi. 2-Klorosiklohept-1-enkarbonitril (**12**) ile toluen içerisindeki yapılan reaksiyondan elde edilen enol eter **57**, kapalı tüp içerisinde ısıtılarak düzenlenme gerçekleştirildi ve %65 verim elde edildi. ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, 14 tane karbon sinyali gözlemlendi. ¹H-NMR spektrumunda ise diastereoizomerlerden sadece birinin oluştuğı tespit edildi. Bu sonuçlardan düzenlenmenin diastereoselektif olarak yürüdüğü anlaşıldı.

Mutlak stereokimyanın belirlenmesi için düzenlenme ürünü kristallendirildi. X-Ray ölçümlerinde ağır atom etkisinden yararlanarak **58** bileşğinde, kuaterner merkezde mutlak stereokimyanın S konfigürasyonda olduğu belirlendi.

Rasemik ve enantiyosaf 2-bromosiklohekzenol ile yapılan alkilasyon çalışmalarının ardından, sübsitüte siklopentenol sentezlerine geçildi. Rasemik alkol **48**'in sentezi **50**'ye benzer şekilde gerçekleştirildi. **48**, 2-klorosiklohept-1-enkarbonitril (**12**) ile, optimize edilmiş şartlarda reaksiyona sokularak enol eter **60** oluşturuldu. Claisen düzenlenmesi için **56**'da olduğu gibi yüksek sıcaklığa (120°C) ihtiyaç duyulduğu görüldü. Safılaştırma işleminin ardından katı **61** bileşigi, %53 verimle elde edildi. **56** bileşigine benzer şekilde, **61** için de diastereoizomerlerin 1:1 oranında oluştuğı, karbon sayısının normal değerin iki katı kadar olduğundan anlaşıldı.

2-İyodosiklopentenon (**59**), (R)-2-metil-CBS-oksaaborolidin varlığında BH₃·SMe₂ kullanılarak enantiyosaf allil alkol **49**'a dönüştürüldü. Çevirme açısının literatürdeki değeri ile kıyaslandığında, oldukça yakın olduğu görüldü. Rasemik alkolle (**48**) yapılan şartlarda, reaksiyon tekrarlanarak enol eter **62** oluşturuldu ve kapalı tüpte ısıtılarak düzenlenme ürünü **63**, %53 verimle elde edildi. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumundan **58** bileşğinde olduğu gibi diastereoizomerlerden sadece birinin oluştuğı ve kuaterner merkezde mutlak konfigürasyonunun S olduğu tespit edildi.

Rasemik/enantiyosaf siklik allil alkoller (**48-51**) ile yapılan başarılı çalışmalarının ardından, ticari olarak satılan (S)-cis-verbenol (**47**) ile yapılan alkilasyon

denemelerinde, katılma kademesinin gerçekleştiği ve allil-vinil eter **64**'ün oluştuğu tespit edildi. Fakat, **64**'ün Claisen düzenlenmesi için kapalı tüpte oldukça yüksek sıcaklıklara (150-160°C) ıkılmasına rağmen düzenlenmenin gerçekleşmemesinin sterik etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Ashimori, A., Bachand, B., Overman, L.E. and Poon, D.J., 1998. Catalytic asymmetric synthesis of quaternary carbon centers. exploratory investigations of intramolecular Heck reactions of (*E*)- α , β -unsaturated 2-haloanilides and analogues to form enantioenriched spirocyclic products. *J Am Chem Soc*, 120 (26), 6477-6487.
- Ashimori, A., Matsuura, T., Overman, L.E. and Poon, D.J., 1993. Catalytic asymmetric synthesis of either enantiomer of physostigmine. Formation of quaternary carbon centers with high enantioselection by intramolecular Heck reactions of (*Z*)-2-butenanilides. *J Org Chem*, 58 (25), 6949-6951.
- Ashimori, A. and Overman, L.E., 1992. Catalytic asymmetric synthesis of quaternary carbon centers. Palladium-catalyzed formation of either enantiomer of spirooxindoles and related spirocyclics using a single enantiomer of a chiral diphosphine ligand. *J Org Chem*, 57 (17), 4571-4572.
- Badham, N.F., Chen, J.-H., Cummings, P.G., Dell'Orco, P.C., Diederich, A.M., Eldridge, A.M., Mendelson, W.L., Mills, R.J., Novack, V.J. and Olsen, M.A., 2003. A practical synthesis of the PDE4 inhibitor, SB-207499, from a cyclohexanone precursor. *Organic process research & development*, 7 (1), 101-108.
- Bar, G., Parsons, A.F. and Thomas, C.B., 2003. Manganese (III) acetate-mediated alkylation of β -keto esters and β -keto amides: an enantio- and diastereo-selective approach to substituted pyrrolidinones. *Org Biomol Chem*, 1 (2), 373-380.
- Bella, M. and Jørgensen, K.A., 2004. Organocatalytic enantioselective conjugate addition to alkynones. *J Am Chem Soc*, 126 (18), 5672-5673.
- Cannizzo, L.F. and Grubbs, R.H., 1985. In situ preparation of (μ -chloro)(μ -methylene) bis (cyclopentadienyl)(dimethylaluminum) titanium (Tebbe's reagent). *J Org Chem*, 50 (13), 2386-2387.
- Cariou, M. and Lamant, M., 1974. Syntheses beginning with 2-cyancyclopentanone. Preparation of 1,2-dicyanocyclopentanone. *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, 278, 1457-60.
- Carpenter, N.E., Kucera, D.J. and Overman, L.E., 1989. Palladium-catalyzed polyene cyclizations of trienyl triflates. *J Org Chem*, 54 (25), 5846-5848.
- Carroll, M., 1940. Addition of α,β -unsaturated alcohols to the active methylene group. Part I. The action of ethyl acetoacetate on linalool and geraniol. *Journal of the Chemical Society*, 704-706.
- Cassayre, J., Gagosz, F. and Zard, S.Z., 2002. A Short Synthesis of ($\pm$)-13-Deoxyserratine. *Angewandte Chemie International Edition*, 41 (10), 1783-1785.
- Castro, A.M.M., 2004. Claisen rearrangement over the past nine decades. *Chemical reviews*, 104, 2939-3002.
- Cave, R.J., Lythgoe, B., Metcalfe, D.A. and Waterhouse, I., 1977. Stereochemical aspects of some Claisen rearrangements with cyclic orthoesters. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (10), 1218-1228.
- Christoffers, J. and Baro, A., 2003. Construction of quaternary stereocenters: New perspectives through enantioselective michael reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 42 (15), 1688-1690.

- Christoffers, J. and Baro, A., 2005a. Quaternary stereocenters: Challenges for organic synthesis. Wiley-VCH.
- Christoffers, J. and Baro, A., 2005b. Stereoselective construction of quaternary stereocenters. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 347 (11-13), 1473-1482.
- Christoffers, J. and Mann, A., 2001. Enantioselective construction of quaternary stereocenters. *Angewandte Chemie International Edition*, 40 (24), 4591-4597.
- Christoffers, J., Werner, T., Frey, W. and Baro, A., 2004. Straightforward Synthesis of (R)-(-)-Kjellmanianone. *Chemistry-A European Journal*, 10 (4), 1042-1045.
- Clark, A.J., 2001. Atom transfer radical cyclisation reactions mediated by copper complexes. *Chem. Soc. Rev.*, 31 (1), 1-11.
- Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. and Wothers, P., 2001. Organic chemistry. Oxford University Press, Oxford.
- Cope, A.C. and Hardy, E.M., 1940. The Introduction of Substituted Vinyl Groups. V. A Rearrangement Involving the Migration of an Allyl Group in a Three-Carbon System. *J Am Chem Soc*, 62 (2), 441-444.
- Corey, E., Bakshi, R.K., Shibata, S., Chen, C.P. and Singh, V.K., 1987. A stable and easily prepared catalyst for the enantioselective reduction of ketones. Applications to multistep syntheses. *J Am Chem Soc*, 109 (25), 7925-7926.
- Corey, E., Guzman-Perez, A. and Loh, T.P., 1994. Demonstration of the synthetic power of oxazaborolidine-catalyzed enantioselective Diels-Alder reactions by very efficient routes to cassiol and gibberellic acid. *J Am Chem Soc*, 116 (8), 3611-3612.
- Corey, E.J. and Guzman-Perez, A., 1998. The catalytic enantioselective construction of molecules with quaternary carbon stereocenters. *Angewandte Chemie International Edition*, 37 (4), 389-401.
- Davies, H.M.L., Bruzinski, P.R., Debra, H., Kong, N. and Fall, M.J., 1996a. Asymmetric cyclopropanations by rhodium (II) N-(arylsulfonyl) proline catalyzed decomposition of vinyl diazomethanes in the presence of alkenes. practical enantioselective synthesis of the four stereoisomers of 2-phenylcyclopropan-1-amino acid. *J Am Chem Soc*, 118 (29), 6897-6907.
- Davies, H.M.L., Bruzinski, P.R. and Fall, M.J., 1996b. Effect of diazoalkane structure on the stereoselectivity of rhodium (II) (S)-N-(arylsulfonyl) proline catalyzed cyclopropanations. *Tetrahedron Letters*, 37 (24), 4133-4136.
- Davies, S.G., Garrido, N.M., Kruchinin, D., Ichihara, O., Kotchie, L.J., Price, P.D., Mortimer, A.J.P., Russell, A.J. and Smith, A.D., 2006. Homochiral lithium amides for the asymmetric synthesis of β -amino acids. *Tetrahedron: Asymmetry*, 17 (12), 1793-1811.
- Davies, S.G., Smith, A.D. and Price, P.D., 2005. The conjugate addition of enantiomerically pure lithium amides as homochiral ammonia equivalents: scope, limitations and synthetic applications. *Tetrahedron: Asymmetry*, 16 (17), 2833-2891.
- Degnan, A.P. and Meyers, A., 1999. Total Syntheses of (-)-Herbertenediol, (-)-Mastigophorene A, and (-)-Mastigophorene B. Combined Utility of Chiral Bicyclic Lactams and Chiral Aryl Oxazolines. *J Am Chem Soc*, 121 (12), 2762-2769.
- Demay, S., Kotschy, A. and Knochel, P., 2001. Enantioselective Preparation of a Novel Chiral 1, 2-Diamine. *Synthesis* (6), 863-866.

- Denissova, I. and Barriault, L., 2003. Stereoselective formation of quaternary carbon centers and related functions. *Tetrahedron*, 59 (51), 10105-10146.
- Denmark, S.E. and O'Connor, S.P., 1997. Catalytic, Enantioselective Cyclopropanation of Allylic Alcohols. Substrate Generality. *J Org Chem*, 62 (3), 584-594.
- Diederich, F. and Stang, P., 2008. Metal-catalyzed cross-coupling reactions. Wiley-VCH.
- Doyle, M.P., Zhou, Q.L., Charnsangavej, C., Longoria, M.A., McKerver, M.A. and García, C.F., 1996. Chiral catalysts for enantioselective intermolecular cyclopropanation reactions with methyl phenyldiazoacetate. Origin of the solvent effect in reactions catalyzed by homochiral dirhodium (II) prolinates. *Tetrahedron Letters*, 37 (24), 4129-4132.
- Drauz, K. and May, O., 2012. Enzyme catalysis in organic synthesis, 1. Wiley-VCH.
- Enders, D. and Knopp, M., 1996. Novel asymmetric syntheses of (–)-malyngolide and (+)-epi-malyngolide. *Tetrahedron*, 52 (16), 5805-5818.
- Enders, D., Zamponi, A. and Raabe, G., 1992. Enantioselective synthesis of 3-oxo esters and carboxylic acids as polyfunctional small building blocks with a quaternary stereogenic center. *Synlett*, 897-900.
- Enders, D., Zamponi, A., Raabe, G. and Runsink, J., 1993. Enantioselective synthesis of 2-alkyl-2-cyanocycloalkanones with a quaternary stereogenic center. *Synthesis*, 725-8.
- Evans, D.A. and Golob, A.M., 1975. [3,3]Sigmatropic rearrangements of 1,5-diene alkoxides. Powerful accelerating effects of the alkoxide substituent. *J Am Chem Soc*, 97 (16), 4765-4766.
- Fleming, F.F., Iyer, P.S., Cereghetti, D., Carreira, E., Yan, J., Hu, W., Rao, G., Areces, P., Carrasco, E. and Mancha, A., 2006. Cyclic oxonitriles: Synergistic juxtaposition of ketone and nitrile functionalities. *Synthesis-Journal of Synthetic Organic Chemistry* (6), 893-913.
- Fleming, F.F. and Zhang, Z., 2005. Cyclic nitriles: tactical advantages in synthesis. *Tetrahedron*, 61 (4), 747-789.
- Fuji, K., 1993. Asymmetric creation of quaternary carbon centers. *Chemical reviews*, 93 (6), 2037-2066.
- Gosmini, C., Bégouin, J.-M. and Moncomble, A., 2008. Cobalt-catalyzed cross-coupling reactions. *Chem. Commun.* (28), 3221-3233.
- Gotor, V., Alfonso, I. and García-Urdiales, E., 2008. Asymmetric organic synthesis with enzymes. Wiley-VCH.
- Hagiwara, H., Sakai, H., Uchiyama, T., Ito, Y., Morita, N., Hoshi, T., Suzuki, T. and Ando, M., 2002. The first enantioselective total synthesis of cyclomylytayne-5 α -ol and determination of its absolute stereochemistry. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* (5), 583-591.
- Halland, N., Aburel, P.S. and Jørgensen, K.A., 2003. Highly Enantioselective Organocatalytic Conjugate Addition of Malonates to Acyclic α , β -Unsaturated Enones. *Angewandte Chemie International Edition*, 42 (6), 661-665.
- Halland, N., Aburel, P.S. and Jørgensen, K.A., 2004. Highly Enantio and Diastereoselective Organocatalytic Asymmetric Domino Michael–Aldol Reaction of β -Ketoesters and α , β -Unsaturated Ketones. *Angew Chem Int Ed Engl*, 116 (10), 1292-1297.

- Hari Krishna, S., Persson, M. and Bornscheuer, U.T., 2002. Enantioselective transesterification of a tertiary alcohol by lipase A from *Candida antarctica*. *Tetrahedron: Asymmetry*, 13 (24), 2693-2696.
- Hashimoto, S., Komeshima, N. and Koga, K., 1979. Asymmetric Diels–Alder reaction catalysed by chiral alkoxyaluminium dichloride. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* (10), 437-438.
- He, H., Tran, P., Yin, H., Smith, H., Flood, D., Kramp, R., Filipeck, R., Fischer, V. and Howard, D., 2009. Disposition of vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in rats and dogs. *Drug Metab. Dispos.*, 37, 545-554.
- Heck, R.F. and Nolley Jr, J., 1972. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *J Org Chem*, 37 (14), 2320-2322.
- Heinze, B., Kourist, R., Fransson, L., Hult, K. and Bornscheuer, U.T., 2007. Highly enantioselective kinetic resolution of two tertiary alcohols using mutants of an esterase from *Bacillus subtilis*. *Protein Engineering Design and Selection*, 20 (3), 125-131.
- Hiersemann, M., 1999. The ester dienolate [2, 3]-Wittig rearrangement. Diastereoselective synthesis of 2, 3-dialkenyl-substituted 2-hydroxy- γ -lactones. *Tetrahedron*, 55 (9), 2625-2638.
- Hiersemann, M., Lauterbach, C. and Pollex, A., 1999. The Dienolate [2, 3]-Wittig Rearrangement–Diastereoselective Synthesis of Highly Functionalized Tertiary Alcohols. *European Journal of Organic Chemistry*, 1999 (11), 2713-2724.
- Hill, R.K. and Gilman, N.W., 1967. A nitrogen analog of the Claisen rearrangement. *Tetrahedron Letters*, 8 (15), 1421-1423.
- Hirose, T., Sunazuka, T., Shirahata, T., Yamamoto, D., Harigaya, Y., Kuwajima, I. and Omura, S., 2002. Short Total Synthesis of (+)-Madindolines A and B. *Org Lett*, 4 (4), 501-503.
- Hodous, B.L. and Fu, G.C., 2002. Enantioselective Staudinger Synthesis of β -Lactams Catalyzed by a Planar-Chiral Nucleophile. *J Am Chem Soc*, 124 (8), 1578-1579.
- Hsu, D.-S. and Liao, C.-C., 2003. Total syntheses of sesterpenic acids: Refuted ($\pm$)-bilospenes A and B. *Org Lett*, 5 (24), 4741-4743.
- Ireland, R.E., Wipf, P. and Armstrong III, J.D., 1991a. Stereochemical control in the ester enolate Claisen rearrangement. 1. Stereoselectivity in silyl ketene acetal formation. *J Org Chem*, 56 (2), 650-657.
- Ireland, R.E., Wipf, P. and Xiang, J.N., 1991b. Stereochemical control in the ester enolate Claisen rearrangement. 2. Chairlike vs boatlike transition-state selection. *J Org Chem*, 56 (11), 3572-3582.
- Ireland, R.E., Wipf, P. and Xiang, J.N., 1991c. Stereochemical control in the ester enolate Claisen rearrangement. 2. Chairlike vs boatlike transition-state selection. *J. Org. Chem.*, 56, 3572-82.
- Ishibashi, H., Kobayashi, T. and Takamasu, D., 1999. Sulfur-Controlled Exo Selective Aryl Radical Cyclization onto Exo-Methylenecycloalkanes. *Synlett*, 1999 (08), 1286-1288.
- Ito, S. and Tsunoda, T., 1994. Application of the aza-Claisen rearrangement to the total synthesis of natural products:(-)-Isoiridomyrmecin. *Pure and applied chemistry*, 66, 2071-2071.
- Iwakura, I., Kaneko, Y., Hayashi, S., Yabushita, A. and Kobayashi, T., 2013. The Reaction Mechanism of Claisen Rearrangement Obtained by Transition State

- Spectroscopy and Single Direct-Dynamics Trajectory. *Molecules*, 18 (2), 1995-2004.
- Jha, S. and Joshi, N., 2002. Catalytic, enantioselective Michael addition reactions. *Arkivoc*, 7, 167-196.
- Johnson, W.S., Werthemann, L., Bartlett, W.R., Brocksom, T.J., Li, T.-T., Faulkner, D.J. and Petersen, M.R., 1970. Simple stereoselective version of the Claisen rearrangement leading to trans-trisubstituted olefinic bonds. Synthesis of squalene. *J Am Chem Soc*, 92 (3), 741-743.
- Kawara, A. and Taguchi, T., 1994. An enantioselective Michael addition of soft nucleophiles to prochiral enone catalyzed by (2-pyrrolidyl) alkyl ammonium hydroxide. *Tetrahedron Letters*, 35 (47), 8805-8808.
- Kemp, D.S. and Carter, J.S., 1989. Amino acid derivatives that stabilize secondary structures of polypeptides. 4. Practical synthesis of 4-(alkylamino)-3-cyano-6-azabicyclo [3.2. 1] oct-3-enes (ben derivatives) as. gamma.-turn templates. *J Org Chem*, 54 (1), 109-115.
- Khaledy, M.M., Kalani, M.Y., Khuong, K.S., Houk, K., Aviyente, V., Neier, R., Soldermann, N. and Velker, J., 2003. Origins of boat or chair preferences in the Ireland-Claisen rearrangements of cyclohexenyl esters: A theoretical study. *J Org Chem*, 68 (2), 572-577.
- Kojima, A., Takemoto, T., Sodeoka, M. and Shibasaki, M., 1996. Catalytic Asymmetric Synthesis of Halenaquinone and Halenaquinol. *J Org Chem*, 61 (15), 4876-4877.
- Kojima, A., Takemoto, T., Sodeoka, M. and Shibasaki, M., 1998. Catalytic asymmetric synthesis of halenaquinone and halenaquinol. *Synthesis*, 1998 (s 1), 581-589.
- Kondo, K., Sodeoka, M., Mori, M. and Shibasaki, M., 1993. Asymmetric Heck reaction. A catalytic asymmetric synthesis of the key intermediate for vernolepin. *Tetrahedron Letters*, 34 (26), 4219-4222.
- Koreeda, M., Wang, Y. and Zhang, L., 2002. 6-Exo-spiro (Alkoxy-carbonylamino) methyl Radical Cyclization: Highly Regio-and Stereoselective Synthesis of (-)-Sibirine. *Org Lett*, 4 (19), 3329-3332.
- Kowalski, C.J., Weber, A.E. and Fields, K.W., 1982. α -Keto dianion precursors via conjugate additions to cyclic α -bromo enones. *J Org Chem*, 47 (26), 5088-5093.
- Kozmin, S.A., Iwama, T., Huang, Y. and Rawal, V.H., 2002. An Efficient Approach to Aspidosperma Alkaloids via [4 + 2] Cycloadditions of Aminosiloxydienes: Stereocontrolled Total Synthesis of ($\pm$)-Tabersonine. Gram-Scale Catalytic Asymmetric Syntheses of (+)-Tabersonine and (+)-16-Methoxytabersonine. Asymmetric Syntheses of (+)-Aspidospermidine and (-)-Quebrachamine. *J Am Chem Soc*, 124 (17), 4628-4641.
- Kurti, L. and Czakó, B., 2005. Strategic applications of named reactions in organic synthesis. Elsevier Academic Press Burlington, MA.
- Lee, E., Shin, I.J. and Kim, T.S., 1990. Enantiocontrolled synthesis of quaternary carbon centers via anionic oxy-Cope rearrangement: an efficient synthesis of (+)-dihydromayurone. *J Am Chem Soc*, 112 (1), 260-264.
- Liese, A., Seelbach, K. and Wandrey, C., 2006. Industrial Biotransformations. Wiley-VCH.
- List, B., Shabat, D., Zhong, G., Turner, J.M., Li, A., Bui, T., Anderson, J., Lerner, R.A. and Barbas III, C.F., 1999. A catalytic enantioselective route to hydroxy-

- substituted quaternary carbon centers: Resolution of tertiary aldols with a catalytic antibody. *J Am Chem Soc*, 121 (32), 7283-7291.
- Liu, H.-J., Ly, T.W., Tai, C.-L., Wu, J.-D., Liang, J.-K., Guo, J.-C., Tseng, N.-W. and Shia, K.-S., 2003. A modified Robinson annulation process to α,α -disubstituted- β,γ -unsaturated cyclohexanone system. Application to the total synthesis of nanaimoal. *Tetrahedron*, 59, 1209-1226.
- Loh, T.-P. and Hu, Q.-Y., 2001. Synthetic Studies toward Anisatin: A Formal Synthesis of ($\pm$)-8-Deoxyanisatin. *Org Lett*, 3 (2), 279-281.
- Mahrwald, R. and Evans, D., 2004. Modern aldol reactions. Wiley-VCH Weinheim.
- Majumdar, K.C., Alam, S. and Chattopadhyay, B., 2008. Catalysis of the Claisen rearrangement. *Tetrahedron*, 64 (4), 597-643.
- Martin, S.F., 1980. Methodology for the construction of quaternary carbon centers. *Tetrahedron*, 36, 419-60.
- Mikami, K., Motoyama, Y. and Terada, M., 1994. Asymmetric catalysis of Diels-Alder cycloadditions by an MS-free binaphthol-titanium complex: dramatic effect of MS, linear vs positive nonlinear relationship, and synthetic applications. *J Am Chem Soc*, 116 (7), 2812-2820.
- Mohapatra, D.K., Chatterjee, B. and Gurjar, M.K., 2008. Highly selective approach for the total synthesis of (+)-heliconol A. *Tetrahedron: Asymmetry*, 19 (13), 1568-1571.
- Mukaiyama, T. and Kobayashi, S., 1994. Tin (II) Enolates in the Aldol, Michael, and Related Reactions. *Organic Reactions*.
- Mulzer, J. and Mohr, J.-T., 1994. Stereoselective Synthesis of the Bis-tetrahydrofuran Fragment (C-1-C-9) of Asteltoxin. *J Org Chem*, 59 (5), 1160-1165.
- Nagata, H., Miyazawa, N. and Ogasawara, K., 2001. A concise route to (-)-morphine. *Chemical Communications* (12), 1094-1095.
- Nakal, T. and Mikaml, K., 2004. *Organic Reactions*. John Wiley & Sons, Inc.
- Nakamura, E., Shimizu, M., Kuwajima, I., Sakata, J., Yokoyama, K. and Noyori, R., 1983. Fluoride ion catalyzed aldol reaction between enol silyl ethers and carbonyl compounds. *J Org Chem*, 48 (7), 932-945.
- Narula, A.P., 2004. The search for new fragrance ingredients for functional perfumery. *Chemistry & biodiversity*, 1 (12), 1992-2000.
- Nath, D. and Fleming, F.F., 2011. Nitrile Alkylations through Sulfinyl-Metal Exchange. *Angewandte Chemie International Edition*, 50 (49), 11790-11793.
- Nelson, D.L., Nelson, D.L., Lehninger, A.L. and Cox, M.M., 2008. *Lehninger principles of biochemistry*. W.H. Freeman.
- Nicolaou, K., Snyder, S.A., Montagnon, T. and Vassilikogiannakis, G., 2002. The Diels-Alder reaction in total synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 41 (10), 1668-1698.
- Nojiri, A., Kumagai, N. and Shibasaki, M., 2008. Asymmetric Catalysis via Dynamic Substrate/Ligand/Rare Earth Metal Conglomerate. *J Am Chem Soc*, 130 (17), 5630-5631.
- Nojiri, A., Kumagai, N. and Shibasaki, M., 2009. Linking Structural Dynamics and Functional Diversity in Asymmetric Catalysis. *J Am Chem Soc*, 131 (10), 3779-3784.
- P. Sibi, M. and Manyem, S., 2000. Enantioselective conjugate additions. *Tetrahedron*, 56 (41), 8033-8062.

- Petasis, N.A. and Bzowej, E.I., 1992. Titanium-mediated carbonyl olefinations. 2. Benzylidenations of carbonyl compounds with dibenzyl titanocene. *J Org Chem*, 57 (5), 1327-1330.
- Planas, L., Perard-Viret, J. and Royer, J., 2004. Stereoselective Synthesis of (-)-Cephalotaxine and C-7 Alkylated Analogues. *J Org Chem*, 69 (9), 3087-3092.
- Planas, L., Perard-Viret, J., Royer, J., Selkti, M. and Thomas, A., 2002. Highly Efficient Asymmetric Access to 1-Azaspiro [4.4] nonane Skeleton. *Synlett*, 2002 (10), 1629-1632.
- Renaud, P. and Gerster, M., 1998. Use of Lewis acids in free radical reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 37 (19), 2562-2579.
- Renaud, P. and Sibi, M.P., 2001. Radicals in organic synthesis (2 vol.). Wiley-VCH.
- Rhode, O. and Hoffmann, H., 2000. Stereocontrolled Synthesis of Heteroannular Acetals from Functionalized 1, 5-Enynes via Radical Cascades—Construction of Quaternary and 1, 2-Diquaternary Centres in Polycyclic Systems. *Tetrahedron*, 56 (35), 6479-6488.
- Rosen, B.M., Quasdorf, K.W., Wilson, D.A., Zhang, N., Resmerita, A.-M., Garg, N.K. and Percec, V., 2011. Nickel-Catalyzed Cross-Couplings Involving Carbon-Oxygen Bonds. *Chemical reviews*, 111 (3), 1346.
- Sato, Y., Sodeoka, M. and Shibasaki, M., 1989. Catalytic asymmetric carbon-carbon bond formation: asymmetric synthesis of cis-decalin derivatives by palladium-catalyzed cyclization of prochiral alkenyl iodides. *J Org Chem*, 54 (20), 4738-4739.
- Sawamura, M., Hamashima, H. and Ito, Y., 1994. Asymmetric Michael reaction of α -cyano carboxylates catalyzed by a rhodium complex with trans-chelating chiral diphosphine PhTRAP. *Tetrahedron*, 50 (15), 4439-4454.
- Sawamura, M., Hamashima, H., Shinoto, H. and Ito, Y., 1995. Asymmetric Michael reaction of an α -cyano Weinreb amide catalyzed by a rhodium complex with trans-chelating chiral diphosphine PhTRAP. *Tetrahedron Letters*, 36 (36), 6479-6482.
- Schlacher, A., Stanzer, T., Osprian, I., Mischitz, M., Klingsbichel, E., Faber, K. and Schwab, H., 1998. Detection of a new enzyme for stereoselective hydrolysis of linalyl acetate using simple plate assays for the characterization of cloned esterases from *Burkholderia gladioli*. *Journal of biotechnology*, 62 (1), 47-54.
- Schöllkopf, U., Schossig, J. and Ostermann, G., 1970. 1.2-Wanderungen zum Atom mit freiem Elektronenpaar, IX Hinweise auf den radikalischen Ablauf der 1.2-Benzyl-Wanderung bei der Isomerisation von Methyl-benzyl-phenacyl-sulfoniumyliden. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 737 (1), 158-169.
- Shirahase, M., Kanemasa, S. and Hasegawa, M., 2004a. Improved catalysis of nitron 1, 3-dipolar cycloadditions by solving the aggregation issue of the DBFOX/Ph-transition metal complexes. *Tetrahedron Letters*, 45 (21), 4061-4063.
- Shirahase, M., Kanemasa, S. and Oderaotoshi, Y., 2004b. Chiral DBFOX/Ph Complex Catalyzed Enantioselective Nitron Cycloadditions to α , β -Unsaturated Aldehydes. *Org Lett*, 6 (5), 675-678.
- Smith, M.B. and March, J., 2007. March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure. Wiley-VCH.

- Srikrishna, A. and Dethe, D.H., 2003. Enantiospecific first total synthesis and assignment of absolute configuration of the sesquiterpene (-)-Cucumin H. *Org Lett*, 5 (13), 2295-2298.
- Still, W.C. and Mitra, A., 1978. A highly stereoselective synthesis of Z-trisubstituted olefins via [2, 3]-sigmatropic rearrangement. Preference for a pseudoaxially substituted transition state. *J Am Chem Soc*, 100 (6), 1927-1928.
- Stork, G. and Baine, N.H., 1982. Cyclization of vinyl radicals: A versatile method for the construction of five- and six-membered rings. *J Am Chem Soc*, 104 (8), 2321-2323.
- Sugai, T., Kuboki, A., Hiramatsu, S., Okazaki, H. and Ohta, H., 1995. Improved Enzymatic Procedure for a Preparative-Scale Synthesis of Sialic Acid and KDN. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 68 (12), 3581-3589.
- Suzuki, K., Matsukura, H., Matsuo, G., Koshino, H. and Nakata, T., 2002. Further study on SmI₂-induced reductive intramolecular cyclization: synthesis of polycyclic ethers having an angular methyl group. *Tetrahedron Letters*, 43 (48), 8653-8655.
- Takemoto, T., Sodeoka, M., Sasai, H. and Shibasaki, M., 1993. Catalytic asymmetric synthesis of benzylic quaternary carbon centers. An efficient synthesis of (-)-eptazocine. *J Am Chem Soc*, 115 (18), 8477-8478.
- Tambar, U.K., Kano, T., Zepernick, J.F. and Stoltz, B.M., 2007. The development and scope of a versatile tandem Stille-oxa-electrocyclization reaction. *Tetrahedron Letters*, 48 (3), 345-350.
- Tamura, O., Yanagimachi, T., Kobayashi, T. and Ishibashi, H., 2001. Synthesis of (-)-Aphanorphine Using Aryl Radical Cyclization. *Org Lett*, 3 (16), 2427-2429.
- Thompson, C.F., Jamison, T.F. and Jacobsen, E.N., 2001. FR901464: total synthesis, proof of structure, and evaluation of synthetic analogues. *J Am Chem Soc*, 123 (41), 9974-9983.
- Tietze, L. and Kettschau, G., 1997. Hetero Diels-Alder reactions in organic chemistry. *Stereoselective Heterocyclic Synthesis I*, 1-120.
- Timmons, C., Kattuboina, A., McPherson, L., Mills, J. and Li, G., 2005. Aza Diels-Alder reactions utilizing 4-iodo-2-trimethylsilyloxy-butadiene. *Tetrahedron*, 61 (50), 11837-11842.
- Töke, L., Fenichel, L. and Albert, M., 1995. Asymmetric Michael reaction. Deracemization of enolate by chiral crown ether. *Tetrahedron Letters*, 36 (33), 5951-5954.
- Tonoi, T. and Mikami, K., 2005. Chiral bis-trifluoromethanesulfonylamide as a chiral Brønsted acid catalyst for the asymmetric hetero Diels-Alder reaction with Danishefsky's diene. *Tetrahedron Letters*, 46 (37), 6355-6358.
- Trost, B.M. and Jiang, C., 2006. Catalytic enantioselective construction of all-carbon quaternary stereocenters. *Synthesis*, 2006 (03), 369-396.
- Wang, B., Wu, F., Wang, Y., Liu, X. and Deng, L., 2007a. Control of Diastereoselectivity in Tandem Asymmetric Reactions Generating Nonadjacent Stereocenters with Bifunctional Catalysis by Cinchona Alkaloids. *J Am Chem Soc*, 129 (4), 768-769.
- Wang, B., Zhang, W., Zhang, L., Du, D.-M., Liu, G. and Xu, J., 2008. Versatile synthesis of free and N-benzyloxycarbonyl-protected 2,2-disubstituted taurines. *Eur. J. Org. Chem.*, 350-355.

- Wang, C., Wang, C., Wang, Q., Wang, Z., Sun, H., Guo, X. and Xi, Z., 2007b. Highly efficient synthesis of stereodefined multisubstituted 1,4-dicyano- and 1-cyano-1,3-butadienes and their reactions with organolithium reagents. *Chem.--Eur. J.*, 13, 6484-6494.
- Willis, M.C., Powell, L.H., Claverie, C.K. and Watson, S.J., 2004. Enantioselective Suzuki reactions: Catalytic asymmetric synthesis of compounds containing quaternary carbon centers. *Angewandte Chemie International Edition*, 43 (10), 1249-1251.
- Wilson, S.R. and Price, M.F., 1984. The ester enolate Carroll rearrangement. *J Org Chem*, 49 (4), 722-725.
- Woodward, R., Sondheimer, F., Taub, D., Heusler, K. and McLamore, W., 1952. The Total Synthesis of Steroids¹. *J Am Chem Soc*, 74 (17), 4223-4251.
- Wynberg, H. and Helder, R., 1975. Asymmetric induction in the alkaloid-catalysed Michael reaction. *Tetrahedron Letters*, 16 (46), 4057-4060.
- Yamaguchi, M., Shiraishi, T., Igarashi, Y. and Hirama, M., 1994. Catalytic asymmetric Michael addition of nitroalkane to enone and enal. *Tetrahedron Letters*, 35 (44), 8233-8236.
- Yamamoto, Y. and Maruyama, K., 1978. $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$. 3. Conjugate addition to previously unreactive substituted enoate esters and enoic acids. *J Am Chem Soc*, 100 (10), 3240-3241.
- Yang, D., Gu, S., Yan, Y.-L., Zhu, N.-Y. and Cheung, K.-K., 2001. Highly Enantioselective Atom-Transfer Radical Cyclization Reactions Catalyzed by Chiral Lewis Acids. *J Am Chem Soc*, 123 (35), 8612-8613.
- Yet, L., 1999. Free radicals in the synthesis of medium-sized rings. *Tetrahedron*, 55 (31), 9349-9403.

ÖZGEÇMİŞ

01 Temmuz 1983 tarihinde Erzurum'un Tortum ilçesinde dünyaya geldi. İlk ve orta öğrenimini Tortum'da, lise öğrenimini Erzurum Fen Lisesi'nde tamamladı. 2005 yılında Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi, Kimya Öğretmenliği Lisans programından (yüksek lisans ile birleştirilmiş) mezun oldu. 2005 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde doktora programına kayıt yaptırdı. 2011-2012 yılları arasında, California Institute of Technology'de TÜBİTAK 2214-Yurtdışı Araştırma bursunu kazanarak misafir araştırmacı olarak çalışmalarda bulundu. 2006 yılından bu yana Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır.