



**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**DOKTORA TEZİ**

**DEĞİŞİK KİRAL HETEROORGANİK  
LİGANTLARIN ASİMETRİK SENTEZLERİ**

**Aysema SAYIK**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Organik Kimya Programı**

**Danışman**


**Prof.Dr. Ayşe Sergüzel YUSUFOĞLU**

**Haziran, 2013**

**İSTANBUL**

Bu çalışma 25.07.2013 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

  
Danışmanın Adı Soyadı (Danışman)  
Prof. Dr. Ayşe Sergüzel YUSUFOĞLU

İstanbul Üniversitesi  
Mühendislik Fakültesi

  
Prof. Dr. Süleyman TANYOLAÇ

İstanbul Üniversitesi  
Mühendislik Fakültesi

  
Prof. Dr. Nüket ÖCAL  
Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Ed. Fak.

  
Prof. Dr. Zuhur TURGUT  
Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Ed. Fak.

  
Prof. Dr. Turan ÖZTÜRK  
İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Ed. Fak.

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliđinin 16856 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

## ÖNSÖZ

Doktora öğrenimim sırasında ve tez çalışmalarım boyunca gösterdiği her türlü destek ve yardımdan dolayı çok değerli hocam Prof.Dr. Ayşe S.YUSUFOĞLU'na en içten dileklerle teşekkürü borç bilirim, saygılarımı sunarım.

Bu çalışma boyunca yardımlarını esirgemeyen Organik Kimya Bölümü'ndeki tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim. Her zamanki gibi bu çalışma süresince de maddi ve manevi anlamda yanımda olan aileme de minnettarlığımı bildiririm.

Haziran 2013

Aysema SAYIK

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ .....	xiii
ÖZET.....	xiv
SUMMARY .....	xvi
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL KISIMLAR .....</b>	<b>5</b>
2.1. KİRALİTE .....	5
2.1.1. Kiral Ligant.....	6
2.1.2. Enantiyomerler.....	7
2.2. ASİMETRİK SENTEZ.....	7
2.2.2. Asimetrik İndirgeme .....	8
2.2.3. Kiral Yardımcılar .....	9
2.2.4. Asimetrik Kataliz .....	9
2.3. ENANTİYOMERLERİN AYRILMASI VE SAFLAŞTIRILMASI.....	10
2.4. ASİMETRİK SENTEZ TARİHÇESİ.....	11
2.5. LİGANTLAR .....	12
2.5.1. Amino Alkoller .....	13
2.5.1.1. Amino Alkollerin Kullanım Alanları .....	13
2.5.1.2. Amino Alkollerin Sentez ve Ligant Olarak Kullanımı Yönündeki Çalışmalar.....	20
2.5.2. Organoboranlar .....	34
2.5.2.1. Prokiral Ketonların İndirgenmesi.....	34
2.5.2.2. Boran Reaktifleri.....	36
2.5.3. Karbohidratlar .....	36
2.5.3.1. Redüktif Aminasyon.....	37
2.5.4. Doğal Maddelerin Kullanımı ve Sentezi Yönündeki Çalışmalar.....	37
2.5.4.1. Kuersetin .....	37

2.5.4.2. Kurkumin .....	38
2.5.4.3. Androsteron .....	38
<b>3. MALZEME VE YÖNTEM .....</b>	<b>40</b>
3.1. KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER .....	40
3.2. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER .....	42
3.3. YAPILAN DENEME ÇALIŞMALARI .....	45
3.3.1. Fenil Undesil Keton Sentezi .....	45
3.3.2. (S)-(-)-2-Metil-CBS-oksazaborolidin Katalizörü'nün Sentezi.....	46
3.3.2.1. 1.Yöntem.....	47
3.3.2.2. 2. Yöntem.....	47
3.3.3. Fe(II) Asetat ile Yapılan Çalışmalar .....	49
3.3.3.1. 1.Yöntem.....	49
3.3.3.2. 2. Yöntem.....	49
3.3.4. BH <sub>3</sub> ile Yapılan Çalışmalar.....	49
3.3.4.1. (R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin ile Katalizör Oluşturma Çalışmaları (Bu ligant, 1S olarak adlandırılmıştır.).....	49
3.3.4.2. Sentezlenen Kiral (R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin- Bor Ligantlı Katalizör ile Fenil Undesil Keton'un Asimetrik İndirgemesi.....	52
3.3.4.3. (1R)-(-)-10-Kamforsulfonyl asit ile Katalizör Oluşturma ve Asimetrik İndirgemeleri (Bu ligant, 2S olarak adlandırılmıştır.).....	54
3.3.4.4. (1R,2R)-(-) Psödoefedrin- Bor Ligantlı Katalizör Oluşturma ve Asimetrik İndirgemeleri (Bu ligant, 3S olarak adlandırılmıştır).....	56
3.3.4.5. (+)-(4,6-O-Benziliden) metil - $\alpha$ -D-glukopiranozit ile Katalizör Oluşturma ve Asimetrik İndirgemeleri (Bu ligant, 4S olarak adlandırılmıştır.) .....	57
3.3.4.6. İndol-3-Karbinol- Bor Ligantlı Katalizör Oluşturma ve Asimetrik İndirgemeleri (Bu ligant, 5S olarak adlandırılmıştır).....	59
3.3.5. Mannoz ile Yapılan Denemeler: .....	60
3.3.5.1. Mannoz'un, 5-Klorobenzimidazol ile Reaksiyonu .....	60
3.3.5.2. Mannoz'un, İndol-3-karbinol ile Reaksiyonu.....	60
3.3.5.3. Mannoz'un, 3-(2-Hidroksietil)indol ile Reaksiyonu.....	61
3.3.5.4. Mannoz'un, (S)-2-Piperidinetanol hidroklorür ile Reaksiyonu .....	62
3.3.5.5. Mannoz'un, 2-Aminopiridin ile Reaksiyonu.....	62
3.3.5.6. Mannoz'un, İmidazol ile Reaksiyonu .....	63
3.3.5.7. Mannozun, İndol-3-asetik hidrazid ile reaksiyonu.....	64
3.3.5.8. Mannoz'un, (R)-2-Piperidinetanol hidroklorür ile Reaksiyonu.....	64
3.3.5.9. Mannoz'un, 4-(Aminometil)piperidin ile Reaksiyonu .....	65

3.3.5.10. Mannoz'un , (R)-Etilpiperidin-3-karboksilat ile Reaksiyonu.....	65
3.3.5.11. Mannoz'un , İndol ile Reaksiyonu.....	66
3.3.5.12. Mannoz'un , Benzofenon imin ile Reaksiyonu .....	67
3.3.5.13. Mannoz'un , 4-Aminobenzonitril ile Reaksiyonu .....	68
3.3.5.14. Mannoz'un, Etil-4-aminobenzoat ile Reaksiyonu .....	68
3.3.5.15. Mannoz'un, 2-Oksazolidinon ile Reaksiyonu.....	69
3.3.5.16. Mannoz'un, (1R, 2R)- (-)-Psödoefedrin ile Reaksiyonu.....	69
3.3.5.17. Mannoz'un, 1-(2-Aminoetil)piperidin ile Reaksiyonu.....	70
3.3.5.18. Mannoz'un, 2-Aminobenzonitril ile Reaksiyonu .....	71
3.3.5.19. Mannoz'un, Metil- $\alpha$ -okso-7-azaindol-3-asetat ile Reaksiyonu.....	71
3.3.5.20. Mannoz'un, (R)- (+)-4-İzopropil-5,5-dimetil-2-oksazolidinon ile Reaksiyonu.....	72
3.3.6. Biyolojik Aktif Maddeler ile Yapılan çalışmalar.....	72
3.3.6.1. Kuersetin ile Yapılan Deneme.....	72
3.3.6.2. Kurkumin ile Yapılan Deneme .....	73
3.3.6.3. Androsteron ile Yapılan Deneme .....	74
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>76</b>
4.1. KATALİZÖRLERİN VE MANNOZ İLE SENTEZLENEN LİGANTLARIN DEĞERLENDİRMESİ .....	76
4.1.1. Mannoz ile 5-Klorobenzimidazol Türevinin (1L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	77
4.1.2. Mannoz ile İndol-3-karbinol Türevinin (2L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	78
4.1.3. Mannoz ile 3-(2-Hidroksietil)indol Türevinin (3L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	79
4.1.4. Mannoz ile (S)-2-Piperidinetanol Türevinin (4L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	80
4.1.5. Mannoz ile 2-Aminopiridin Türevinin (5L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	81
4.1.6. Mannoz ile İmidazol Türevinin (6L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	82
4.1.7. Mannoz ile İndol-3-asetik hidrazid Türevinin (7L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	83
4.1.8. Mannoz ile (R)-2-Piperidinetanol Türevinin (8L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	84
4.1.9. Mannoz ile 4-(Aminometil)piperidin Türevinin (9L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	85

4.1.10. Mannoz ile (R)-Etilpiperidin-3-karboksilat Türevinin (10L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	86
4.1.11. Mannoz ile İndol Türevinin (11L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	87
4.1.12. Mannoz ile Benzofenon imin Türevinin (12L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	89
4.1.13. Mannoz ile 4-Aminobenzonitril Türevinin (13L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	90
4.1.14. Mannoz ile Etil-4-aminobenzoat Türevinin (14L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	91
4.1.15. Mannoz ile 2-Oksazolidinon Türevinin (15L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	92
4.1.16. Mannoz ile (1R, 2R)- (-)-Psödoefedrin Türevinin (16L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	93
4.1.17. Mannoz ile 1-(2-Aminoetil)piperidin Türevinin (17L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	94
4.1.18. Mannoz ile 2-Aminobenzonitril Türevinin (18L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	95
4.1.19. Mannoz ile Metil- $\alpha$ -okso-7-azaindol-3-asetat Türevinin (19L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	96
4.1.20. Mannoz ile (R)- (+)-4-İzopropil-5,5-dimetil-2-oksazolidinon Türevinin (20L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri.....	97
4.2. BİYOLOJİK AKTİF MADDELER İLE SENTEZLENEN LİGANTLARIN DEĞERLENDİRMESİ.....	98
4.2.1. Kuersetin ile (S)-Feniletil amin Türevinin (21L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	98
4.2.2. Kurkumin ile (S)-Feniletil amin Türevinin (22L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	100
4.2.3. Androsteron ile (S)-Feniletil amin Türevinin (23L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	101
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>190</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>199</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>203</b>



## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa No

Şekil 1.1: Katalizör sentezlenen örnek amino alkol yapıları. ....	3
Şekil 2.1: Bir amino asitin enantiyomerleri. Karbon atomuna bağlı dört substituent de farklı yapıdadır.....	6
Şekil 2.2: Sitalopram enantiyomerleri. Üstteki, (R)-Sitalopram. Alttaki, (S)-Sitalopram .....	7
Şekil 2.3: Norepinefrin . ....	13
Şekil 2.4: Heptaminol. ....	14
Şekil 2.5: İzöetarın. ....	14
Şekil 2.6: Asebutolol. ....	15
Şekil 2.7: Atenolol. ....	15
Şekil 2.8: Bizoprolol.....	15
Şekil 2.9: Metoprolol. ....	15
Şekil 2.10: Nadolol. ....	16
Şekil 2.11: Penbutolol .....	16
Şekil 2.12: Fenilpropanolamin.....	16
Şekil 2.13: Pindolol. ....	16
Şekil 2.14: Praktolol. ....	17
Şekil 2.15: Propranol. ....	17
Şekil 2.16: Ritodrin.....	17
Şekil 2.17: Timolol. ....	18
Şekil 2.18: Amoksisilin. ....	18
Şekil 2.19: Enantiyoseçici asimetrik indirgemede kullanılan bazı kiral amino alkoller.....	35
Şekil 2.20: CBS katalizörü kullanılarak asetofenon indirgenmesi. ....	35
Şekil 2.21: Birinci önermeye göre karbonil grubunun indirgenmesi.....	36

Şekil 2.22: İkinci önermeye göre karbonil grubunun indirgenmesi.....	36
Şekil 2.23: Kromon yapısı ve numaralandırması.....	37
Şekil 2.24: Kuersetin. ....	37
Şekil 2.25: Kurkumin keto formu. ....	38
Şekil 2.26: Kurkumin enol formu. ....	38
Şekil 2.27: Androsteron. ....	39
Şekil 3.1: Sentezlenen Fenil Undesil Keton'un IR spektrumu. ....	46
Şekil 3.2: Orijinal CBS katalizörünün <sup>11</sup> B-NMR spektrumu.....	48
Şekil 3.3: 1. Yöntem ile sentezlenen kiral katalizörün <sup>11</sup> B-NMR spektrumu.....	48
Şekil 3.4: 2.Yöntem ile sentezlenen kiral katalizörün <sup>11</sup> B-NMR spektrumu.....	49
Şekil 3.5: Sentezlenen (R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin- Bor katalizörünün IR spektrumu...51	
Şekil 3.6:(R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin- Bor katalizörü ile asimetrik olarak indirgenmiş alkolün IR spektrumu. ....	52
Şekil 3.7: (1R)-(-)-10-Kamforsülfonik asit. ....	55
Şekil 3.8: (1R,2R)-(-) Psödoefedrin.....	56
Şekil 3.9: (+)-(4,6-O-Benziliden) metil - $\alpha$ -D-glukopiranozit. ....	57
Şekil 3.10: İndol-3-karbinol. ....	59
Şekil 3.11: Kuersetin (S)- Feniletil amin türevi.....	73
Şekil 3.12: Kurkumin (S)- feniletil amin türevi.....	74
Şekil 3.13: Androsteron (S)- Feniletil amin türevi. ....	75
Şekil 4.1: Mannoz amin türevlerinin ortak olarak verdiği GC spektrum. (T: 26,7 dak).....	103
Şekil 4.2: Mannoz amin türevlerinin ortak olarak verdiği MS fragmentleri. ....	104
Şekil 4.3: Mannoz'un, 5-Klorobenzimidazol ile türevinin <sup>1</sup> H - NMR spektrumu.....	106
Şekil 4.4: Mannoz'un, İndol-3- karbinol ile türevinin <sup>1</sup> H- NMR spektrumu.....	107
Şekil 4.5: Mannoz'un, 3-(2-hidroksietil)indol ile türevinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	108
Şekil 4.6: Mannoz'un, (S)-2-Piperidinetanol HCl ile türevinin <sup>1</sup> H- NMR spektrumu. ....	109
Şekil 4.7: Mannoz'un, 2-Aminopiridin ile türevinin <sup>1</sup> H- NMR spektrumu.....	110
Şekil 4.8: Mannoz'un, İmidazol ile türevinin <sup>1</sup> H- NMR spektrumu.....	111

<b>Şekil 4.9:</b> Mannoz'un , Indol-3-asetik hidrazid ile türevinin <sup>1</sup> H- NMR spektrumu .....	112
<b>Şekil 4.10:</b> Mannoz'un , (R)- 2-Piperidinetanol türevinin <sup>1</sup> H- NMR spektrumu.....	113
<b>Şekil 4.11:</b> Mannoz'un, 4-(aminometil)piperidin ile türevinin <sup>1</sup> H - NMR spektrumu. ....	114
<b>Şekil 4.12:</b> Mannoz'un , (R)- Etilpiperidin-3-karboksilat ile türevinin <sup>1</sup> H- NMR spektrumu. ....	115
<b>Şekil 4.13:</b> Mannoz'un , Indol ile türevinin <sup>1</sup> H- NMR spektrumu. ....	116
<b>Şekil 4.14:</b> Mannoz'un , Benzofenon imin ile türevinin <sup>1</sup> H- NMR spektrumu. ....	117
<b>Şekil 4.15:</b> Mannoz'un , 4-Aminobenzonitril ile türevinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	118
<b>Şekil 4.16:</b> Mannoz'un , Etil-4-aminobenzoat ile türevinin <sup>1</sup> H- NMR spektrumu. ....	119
<b>Şekil 4.17:</b> Mannoz'un , 2-oksazolidinon ile türevinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	120
<b>Şekil 4.18:</b> Mannoz'un , (1R, 2R)-(-)-Pseudoefedrin ile türevinin <sup>1</sup> H- NMR spektrumu. ...	121
<b>Şekil 4.19:</b> Mannoz'un, 1-(2-aminoetil)piperidin ile türevinin <sup>1</sup> H - NMR spektrumu. ....	122
<b>Şekil 4.20:</b> Mannoz'un , 2-Aminobenzonitril ile türevinin <sup>1</sup> H- NMR spektrumu. ....	123
<b>Şekil 4.21:</b> Mannoz'un , Metil- $\alpha$ -okso-7-azaindol-3-asetat ile türevinin <sup>1</sup> H- NMR spektrumu. ....	124
<b>Şekil 4.22:</b> Mannoz'un , (R)- (+)-4-izopropil-5,5-dimetil-2-oksazolidinon türevinin.....	125
<b>Şekil 4.23:</b> Kuersetin (S)-Feniletil amin türevinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	126
<b>Şekil 4.24:</b> Kurkumin, (S)-Feniletil amin türevinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	127
<b>Şekil 4.25:</b> Androsteron, (S)-Feniletil amin türevinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	128
<b>Şekil 4.26:</b> Mannoz'un 5-Klorobenzimidazol ile türevinin <sup>13</sup> C- NMR spektrumu.....	129
<b>Şekil 4.27:</b> Mannoz'un İndol -3- karbinol ile türevinin <sup>13</sup> C – NMR spektrumu.....	130
<b>Şekil 4.28:</b> Mannoz'un 3-(2-hidroksietil)indol ile türevinin <sup>13</sup> C – NMR spektrumu. ....	131
<b>Şekil 4.29:</b> Mannoz'un (S)-2-Piperidinetanol hidroklorür ile türevinin <sup>13</sup> C –NMR spektrumu.132	
<b>Şekil 4.30:</b> Mannoz'un 2-Aminopiridin ile türevinin <sup>13</sup> C- NMR spektrumu.....	133
<b>Şekil 4.31:</b> Mannoz'un İmidazol ile türevinin <sup>13</sup> C – NMR spektrumu. ....	134
<b>Şekil 4.32:</b> Mannoz'un İndol -3- asetik hidrazid ile türevinin <sup>13</sup> C – NMR spektrumu.....	135
<b>Şekil 4.33:</b> Mannoz'un (R)- 2-Piperidinetanol HCl ile türevinin <sup>13</sup> C – NMR spektrumu. ....	136
<b>Şekil 4.34:</b> Mannoz'un 4-(aminometil)piperidin ile türevinin <sup>13</sup> C – NMR spektrumu.....	137
<b>Şekil 4.35:</b> Mannoz'un (R)- Etilpiperidin-3-karboksilat ile türevinin <sup>13</sup> C –NMR spektrumu. ...	138

<b>Şekil 4.36:</b> Mannoz'un İndol ile türevinin <sup>13</sup> C – NMR spektrumu. ....	139
<b>Şekil 4.37:</b> Mannoz'un Benzofenon imin ile türevinin <sup>13</sup> C – NMR spektrumu.....	140
<b>Şekil 4.38:</b> Mannoz'un 4- Aminobenzonitril ile türevinin <sup>13</sup> C- NMR spektrumu. ....	141
<b>Şekil 4.39:</b> Mannoz'un Etil-4-aminobenzoat ile türevinin <sup>13</sup> C – NMR spektrumu. ....	142
<b>Şekil 4.40:</b> Mannoz'un 2-Oksazolidinon ile türevinin <sup>13</sup> C- NMR spektrumu. ....	143
<b>Şekil 4.41:</b> Mannoz'un (1R,2R)-(-) psödoefedrin ile türevinin <sup>13</sup> C- NMR spektrumu.....	144
<b>Şekil 4.42:</b> Mannoz'un 1-(2-Aminoetil)piperidin ile türevinin <sup>13</sup> C – NMR spektrumu. ....	145
<b>Şekil 4.43:</b> Mannoz'un 2-Aminobenzonitril ile türevinin <sup>13</sup> C- NMR spektrumu. ....	146
<b>Şekil 4.44:</b> Mannoz'un Metil- $\alpha$ -okso-7-azaindol-3-asetat ile türevinin <sup>13</sup> C– NMR spektrumu.	147
<b>Şekil 4.45:</b> Mannoz'un (R)- (+)-4-izopropil-5,5-dimetil-2-oksazolidinon türevinin <sup>13</sup> C- NMR spektrumu. ....	148
<b>Şekil 4.46:</b> Kuersetin, (S)-Feniletil amin türevinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu. ....	149
<b>Şekil 4.47:</b> Kurkumin, (S)-Feniletil amin türevinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu. ....	150
<b>Şekil 4.48:</b> Androsterone, (S)-Feniletil amin türevinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	151
<b>Şekil 4.49:</b> (R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu. ....	152
<b>Şekil 4.50:</b> (+)-(4,6-O-Benzilidene) metil - $\alpha$ -D-glukopiranozid- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu. ....	152
<b>Şekil 4.51:</b> (1R)-(-)-10-Kamforsulfonik asit- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu. ....	153
<b>Şekil 4.52:</b> (1R,2R)-(-) pseudoefedrin- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu. ....	153
<b>Şekil 4.53:</b> İndol-3-karbinol- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu. ....	154
<b>Şekil 4.54:</b> Mannoz/4-Aminobenzonitril- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu. ....	154
<b>Şekil 4.55:</b> Mannoz/ 2-Aminopiridin- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu. ....	155
<b>Şekil 4.56:</b> Mannoz/ 4-Aminometil piperidin- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu. ....	155
<b>Şekil 4.57:</b> Mannoz/ 1-(2-aminoethyl)piperidine- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu. ....	156
<b>Şekil 4.58:</b> Mannoz/ Etil-4-amino benzoat- Bor katalizörü ile yapılan indirgenin HPLC spektrumu .....	156

<b>Şekil 4.59:</b> Mannoz'un 5-klorobenzimidazol ile yaptığı ligantın (1L) IR spektrumu. ....	157
<b>Şekil 4.60:</b> Mannoz'un İndol-3-karbinol ile yaptığı ligantın (2L) IR spektrumu. ....	157
<b>Şekil 4.61:</b> Mannoz'un 3-(2-hidroksietil)indol ile yaptığı ligantın (3L) IR spektrumu. ....	158
<b>Şekil 4.62:</b> Mannoz'un (S)-2-Piperidinetanol HCl ile yaptığı ligantın (4L) IR spektrumu. ....	158
<b>Şekil 4.63:</b> Mannoz'un 2-Aminopiridin ile yaptığı ligantın (5L) IR spektrumu. ....	159
<b>Şekil 4.64:</b> Mannoz'un İmidazol ile yaptığı ligantın (6L) IR spektrumu. ....	159
<b>Şekil 4.65:</b> Mannoz'un İndol-3-asetik hidrazid ile yaptığı ligantın (7L) IR spektrumu. ....	160
<b>Şekil 4.66:</b> Mannoz'un (R)-2-Piperidin HCl ile yaptığı ligantın (8L) IR spektrumu. ....	160
<b>Şekil 4.67:</b> Mannoz'un 4-(aminometil)piperidin ile yaptığı ligantın (9L) IR spektrumu. ....	161
<b>Şekil 4.68:</b> Mannoz'un (R)-Etilpiperidin-3-karboksilat ile yaptığı ligantın (10L) IR spektrumu. ....	161
<b>Şekil 4.69:</b> Mannoz'un İndol ile yaptığı ligantın (11L) IR spektrumu. ....	162
<b>Şekil 4.70:</b> Mannoz'un Benzofenon imin ile yaptığı ligantın (12L) IR spektrumu. ....	162
<b>Şekil 4.71:</b> Mannoz'un 4-Aminobenzonitril ile yaptığı ligantın (13L) IR spektrumu. ....	163
<b>Şekil 4.72:</b> Mannoz'un Etil-4-aminobenzoat ile yaptığı ligantın (14L) IR spektrumu. ....	163
<b>Şekil 4.73:</b> Mannoz'un 2-oksazolidinon ile yaptığı ligantın (15L) IR spektrumu. ....	164
<b>Şekil 4.74:</b> Mannoz'un (1R, 2R)-(-)-Pseudoefedrin ile yaptığı ligantın (16L) IR spektrumu. ....	164
<b>Şekil 4.75:</b> Mannoz'un 1-(2-Aminoetil) piperidin ile yaptığı ligantın (17L) IR spektrumu. ....	165
<b>Şekil 4.76:</b> Mannoz'un 2-Aminobenzonitril ile yaptığı ligantın (18L) IR spektrumu. ....	165
<b>Şekil 4.77:</b> Mannoz'un Metil- $\alpha$ -okso-7-azaindol-3-asetat ile yaptığı ligantın (19L) IR. ....	166
<b>Şekil 4.78:</b> Mannoz'un (R)-(+)-4-İzopropil-5,5-dimetil-2-oksazolidinon ile yaptığı ligantın (20L) IR spektrumu. ....	166
<b>Şekil 4.79:</b> Kuersetin'in (S)-Feniletil amin ile yaptığı ligantın (21L) IR spektrumu. ....	167
<b>Şekil 4.80:</b> Kurkumin'in (S)-Feniletil amin ile yaptığı ligantın (22L) IR spektrumu. ....	167
<b>Şekil 4.81:</b> Androsteron'un (S)-Feniletil amin ile yaptığı ligantın (23L) IR spektrumu. ....	168
<b>Şekil 4.82:</b> Mannoz'un 5-Klorobenzimidazol ile yaptığı ligantın (1L) LC spektrumu. ....	168
<b>Şekil 4.83:</b> Mannoz'un İndol-3-karbinol ile yaptığı ligantın (2L) LC spektrumu. ....	169
<b>Şekil 4.84:</b> Mannoz'un 3-(2-Hidroksietil)indol ile yaptığı ligantın (3L) LC spektrumu. ....	169

<b>Şekil 4.85:</b> Mannoz'un (S)-2-Piperidinetanol HCl ile yaptığı ligantın (4L) LC spektrumu.	170
<b>Şekil 4.86:</b> Mannoz'un 2-Aminopiridin ile yaptığı ligantın (5L) LC spektrumu. ....	170
<b>Şekil 4.87:</b> Mannoz'un İmidazol ile yaptığı ligantın (6L) LC spektrumu. ....	170
<b>Şekil 4.88:</b> Mannoz'un İndol-3-asetik hidrazid ile yaptığı ligantın (7L) LC spektrumu. ....	171
<b>Şekil 4.89:</b> Mannoz'un (R)-2-Piperidinetanol HCl ile yaptığı ligantın (8L) LC spektrumu.	171
<b>Şekil 4.90:</b> Mannoz'un 4-(aminometil)piperidin ile yaptığı ligantın (9L) LC spektrumu. ....	171
<b>Şekil 4.91:</b> Mannoz'un (R)-Etilpiperidin-3-karboksilat ile yaptığı ligantın (10L) LC spektrumu. ....	172
<b>Şekil 4.92:</b> Mannoz'un İndol ile yaptığı ligantın (11L) LC spektrumu. ....	172
<b>Şekil 4.93:</b> Mannoz'un Benzofenon imin ile yaptığı ligantın (12L) LC spektrumu. ....	172
<b>Şekil 4.94:</b> Mannoz'un 4-Aminobenzonitril ile yaptığı ligantın (13L) LC spektrumu. ....	173
<b>Şekil 4.95:</b> Mannoz'un Etil-4-aminobenzoat ile yaptığı ligantın (14L) LC spektrumu. ....	173
<b>Şekil 4.96:</b> Mannoz'un 2-oksazolidinon ile yaptığı ligantın (15L) LC spektrumu. ....	174
<b>Şekil 4.97:</b> Mannoz'un (1R, 2R) –(-) Pseudoefedrin ile yaptığı ligantın (16L) LC spektrumu. ....	174
<b>Şekil 4.98:</b> Mannoz'un 1-(2-Aminoetil)piperidin ile yaptığı ligantın (17L) LC spektrumu.	174
<b>Şekil 4.99:</b> Mannoz'un 2-Aminobenzonitril ile yaptığı ligantın (18L) LC spektrumu. ....	175
<b>Şekil 4.100:</b> Mannoz'un Metil- $\alpha$ -okso-7-azaindol-3-asetat ile yaptığı ligantın (19L) LC spektrumu. ....	175
<b>Şekil 4.101:</b> Mannoz'un (R)- (+)-4-İzopropil-5,5-dimetil-2-oksazolidinon ile yaptığı ligantın (20L) LC spektrumu. ....	175
<b>Şekil 4.102:</b> Mannoz'un 5-klorobenzimidazol ile yaptığı ligantın (1L) MS spektrumu. ....	176
<b>Şekil 4.103:</b> Mannoz'un İndol—karbinol ile yaptığı ligantın (2L) MS spektrumu. ....	177
<b>Şekil 4.104:</b> Mannoz'un 3-(2-hidroksietil)indol ile yaptığı ligantın (3L) 1.MS spektrumu. ...	177
<b>Şekil 4.105:</b> Mannoz'un 3-(2-hidroksietil)indol ile yaptığı ligantın (3L) 2.MS spektrumu ...	178
<b>Şekil 4.106:</b> Mannoz'un (S)-2-Piperidinetanol ile yaptığı ligantın (4L) MS spektrumu. ....	178
<b>Şekil 4.107:</b> Mannoz'un 2-Aminopiridin ile yaptığı ligantın (5L) MS spektrumu. ....	179
<b>Şekil 4.108:</b> Mannoz'un İmidazol ile yaptığı ligantın (6L) MS spektrumu. ....	179
<b>Şekil 4.109:</b> Mannoz'un İndol-3-asetik hidrazid ile yaptığı ligantın (7L) MS spektrumu. .	180
<b>Şekil 4.110:</b> Mannoz'un (R)-2-Piperidinetanol ile yaptığı ligantın MS spektrumu. ....	180

<b>Şekil 4.111:</b> Mannoz'un 4-(aminometil)piperidin ile yaptığı ligantın (9L) MS spektrumu. .	181
<b>Şekil 4.112:</b> Mannoz'un (R)-Etilpiperidin-3-karboksilat ile yaptığı ligantın (10L) MS spektrumu. ....	181
<b>Şekil 4.113:</b> Mannoz'un İndol ile oluşturduğu ligantın (11L) MS spektrumu. ....	182
<b>Şekil 4.114:</b> Mannoz'un Benzofenon imin ile yaptığı ligantın (12L) 1. MS spektrumu. ....	182
<b>Şekil 4.115:</b> Mannoz'un Benzofenon imin ile yaptığı ligantın (12L) 2. MS spektrumu. ....	183
<b>Şekil 4.116:</b> Mannoz'un 4-Aminobenzonitril ile yaptığı ligantın (13L) MS spektrumu. ....	183
<b>Şekil 4.117:</b> Mannoz'un Etil-4-aminobenzoat ile yaptığı ligantın (14L) MS spektrumu. ....	184
<b>Şekil 4.118:</b> Mannoz'un 2-Oksazolidinon ile yaptığı ligantın (15L) MS spektrumu. ....	185
<b>Şekil 4.119:</b> Mannoz'un (1R, 2R)-(-)-Psödoefedrin ile yaptığı ligantın (16L) MS spektrumu. ....	185
<b>Şekil 4.120:</b> Mannoz'un 1-(2-Aminoetil)piperidin ile yaptığı ligantın (17 L) MS spektrumu. .	186
<b>Şekil 4.121:</b> Mannoz'un 2-Aminobenzonitril ile yaptığı ligantın (18L) MS spektrumu. ....	186
<b>Şekil 4.122:</b> Mannoz'un Metil- $\alpha$ -okso-7-azaindol-3-asetat ile yaptığı ligantın (19L) MS spektrumu. ....	187
<b>Şekil 4.123:</b> Mannoz'un (R)-(+)-4-izopropil-5,5-dimetil-2-oksazolidinon ile yaptığı ligantın (20L) MS spektrumu. ....	188
<b>Şekil 4.124:</b> Kuersetin'in (S)-Feniletil amin ile yaptığı ligantın MS spektrumu. ....	188
<b>Şekil 4.125:</b> Kurkumin'in (S)-Feniletil amin ile yaptığı ligantın (22L) MS spektrumu. ....	189
<b>Şekil 4.126:</b> Androsteron'un (S)-Feniletil amin ile yaptığı ligantın (23L) MS spektrumu. ....	189
<b>Şekil 5.1:</b> Mannoz'un olası bölünmeleri. ....	192

## TABLO LİSTESİ

**Sayfa No**

**Tablo 4.1:** Sentezlenen katalizörler ve asimetric indirgeme oranları.....103



## ÖZET

### DOKTORA TEZİ

## DEĞİŞİK KİRAL HETEROORGANİK LİGANTLARIN ASİMETRİK SENTEZLERİ

Aysema SAYIK

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim dalı

Danışman : Prof. Dr. Ayşe Sergüzel YUSUFOĞLU

Bu tez çalışmasında, kiral Bor katalizörlerinin eldesi için kullanılabilen yeni kiral heteroorganik ligantlar (1L....23L) sentezlenmiştir. Bu ligantlar O ve N hetero atomlarını içermektedir. Sentezlenen ligantlar ile 5 adet yeni orijinal kiral O/N merkezli Bor katalizörü (6K.....10K) yapılmıştır.

Ayrıca satın alınan kiral 4 adet ligant (1S....4S) ile 4 adet orijinal kiral Bor katalizörü (1K....4K) elde edilmiştir. 1 adet akiral ligant (5S) ile akiral (5K) Bor katalizörü sentezlenmiştir. Bu katalizör çeşitliliği katalizör uygulanabilirliği çalışmalarında değerlendirilmiştir.

Çalışmanın birinci aşamasında Bor katalizörlerinin sentezi için çeşitli denemeler yapılarak en uygun reaksiyon koşulları belirlenmiştir. Elde edilen standart Bor katalizörünün yapısı <sup>11</sup>B-NMR analizi ile incelenmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında ise karbohidratlardan redüktif aminasyon yöntemi ile 20 adet kiral (1L....20L) O/N ligantları sentezlenmiştir. Bunlardan 17 tanesi orijinaldir. Karbohidrat olarak Mannoz kullanılmıştır. Ayrıca biyolojik aktif yapıdaki üç adet madde; Kuersetin, Kurkumin, Androsteron ile üç adet (21L.....23L) yeni kiral ligant sentezlenmiştir. Ligantların yapıları; IR, UV, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>1</sup>H-NMR, kiral HPLC, GC-MS, MS, LC-MS analizleri ile aydınlatılmıştır.

Çalışmanın üçüncü aşamasında; birinci aşamada saptanan yönteme göre yeni orijinal 9 adet kiral ve 1 adet akiral Bor katalizörü yapılmıştır.

Çalışmanın dördüncü aşamasında ise bu katalizörlerin asimetric indirgeme potansiyelleri, çeşitli reaksiyon koşulları ve kriterleri denenerek Fenil undesil ketonun asimetric indirgenme reaksiyonlarında araştırılmıştır. Oluşturulan katalizörlerin etkinliği kiral HPLC analizindeki enantiyomerce zenginlik derecesine göre belirlenmiştir.

Haziran 2013, 222 sayfa.

**Anahtar kelimeler:** Heteroorganik, ligant, kiral

## **SUMMARY**

### **Ph.D. THESIS**

## **ASYMMETRIC SYNTHESIS OF VARIOUS CHIRAL HETEROORGANIC LIGANDS**

**Aysema SAYIK**

**İstanbul University**

**Graduate School of Science and Engineering**

**Department of Chemistry**

**Supervisor : Prof. Dr. Ayşe Sergüzel YUSUFOĞLU**

In this thesis study, new chiral heteroorganic ligands were synthesized applicable to obtain chiral Boron catalysts. These ligands include O and N hetero atoms. 5 new original chiral O/N based Boron catalysts (6K...10K) were obtained with synthesized ligands.

Additionally 4 original chiral Boron catalysts were also obtained from 4 chiral purchased ligands. (1S...4S). An achiral Boron catalyst (5K) was synthesized with an achiral ligand (5S). This catalyst variety was appreciated on catalyst applicability studies.

In the first step of study the optimum reaction conditions for Boron catalyst synthesis were determined by a variety of trials. The obtained standart Boron catalyst's structure was examined with  $^{11}\text{B}$ -NMR analysis.

In the second stage, 20 O/N chiral ligands (1L...20L) were synthesized from carbohydrates with reductive amination method. 17 of them are original. Mannose was used as carbohydrate. Three (21L...23L) chiral ligands were also synthesized with biological active Quercetin, Curcumin, Androsterone structures. Ligands' structure were solved with IR, UV,  $^{13}\text{C}$ -NMR,  $^1\text{H}$ -NMR, chiral HPLC, GC-MS, MS, LC-MS analyzes.

In the third stage new 9 chiral and 1 achiral Boron catalysts were gained according to the method stated in the first stage of the study.

In the fourth stage of the study, these catalysts' asymmetric reduction potentials were researched in Phenyl undecyl ketone's asymmetric reduction reactions with the trials of different reaction conditions and criterias. Achieved catalysts' activities were determined with HPLC according to the enantiomeric excess degree.

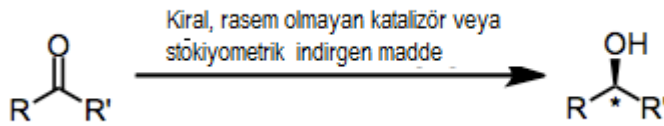
June 2013, 222 pages.

**Keywords:** Heteroorganic, ligand, chiral

## 1. GİRİŞ

Günümüzde doğanın kiral olduğu düşünülmektedir. Doğada bulunan amino asitler, terpenler, karbohidratlar ve alkoloitler de enantiyomerik olarak saf ya da en azından enantiyomerce zenginlikte yani enantiyomerlerden biri diğerine baskın haldedir. Doğada kiralitenin olması, bir enantiyomerin yaşayan organizma için gerçek sorumlu olduğunu gösterir. Buna benzer şekilde üretilen ilaçların da bir enantiyomer türü istenilen etkiyi gösterebilirken diğer enantiyomer türü aynı etkiyi gösteremeyebilmektedir. Sadece ilaç üretiminde değil aynı şekilde parfüm ve gıda aroması üretiminde de enantiyomerlerden biri istenilen koku ya da tadı verdiği için kiralite bu alanlarda da önemlidir. Tarım kimyasalları üretiminde de enantiyoseçici prosesler kullanılmaktadır. Son 20-30 yılda organik kimya içinde asimetrik sentez alanında pek çok çalışma yapılmıştır.

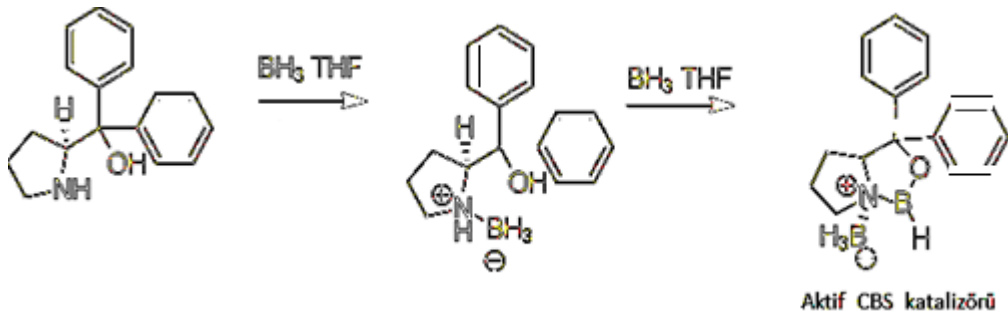
Bu tez çalışmasında öncelikle kiral ligant sentezlenmesi ve sentezlenen bu kiral ligantlar ile katalizörlerin oluşturulması amaçlanmıştır. Sonrasında ise oluşturulan bu katalizörlerin asimetrik indirgeme etkilerinin uygulanabilirliği ve asimetrik indirgeme potansiyellerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Kiral katalizör kullanılarak kiral ligantların sentezlenmesi asimetrik sentez yöntemlerinden biridir.



(1.1)

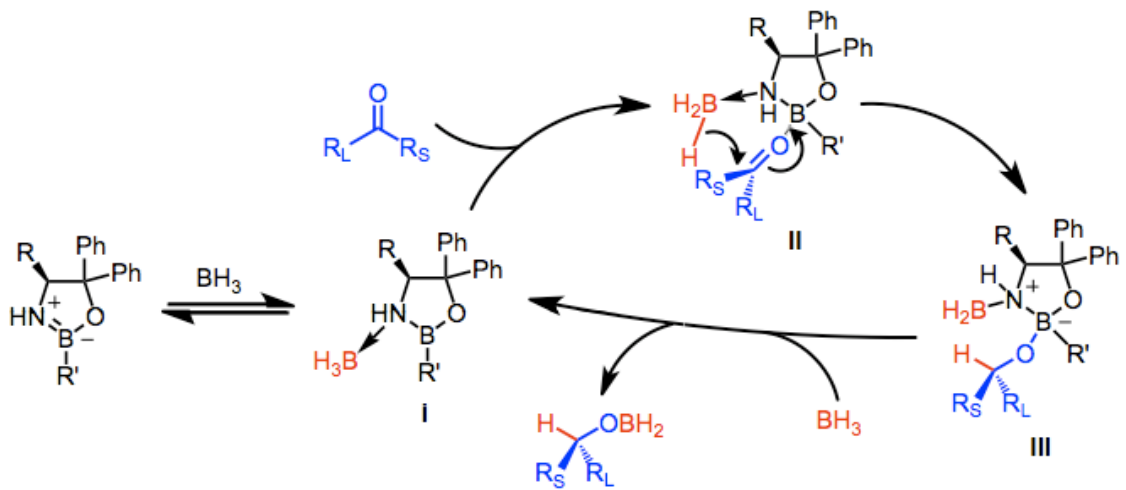
Kiralite; rasem olarak elde edilen standart alkol kullanılarak kiral kolonlu HPLC yöntemi ile belirlenmiştir

CBS katalizörü, böyle bir kiral moleküle örnektir. (Corey ve diğ., 1987)



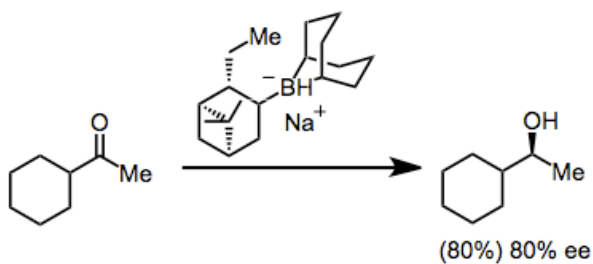
(1.2)

Benzer şekilde yine farklı türdeki katalizörler ile de asimetrik sentezler gerçekleştirilmektedir.



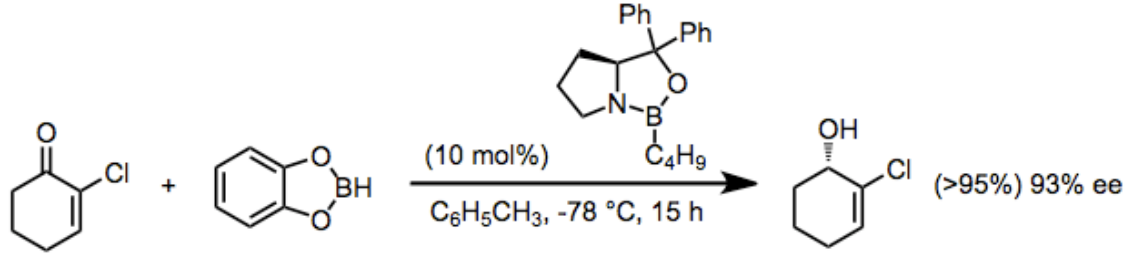
(1.3)

Pinen Boran katalizörü ile enantiyomer zenginlikte bir indirgeme yapılmıştır. (Ramachandran ve diğ, 1990)



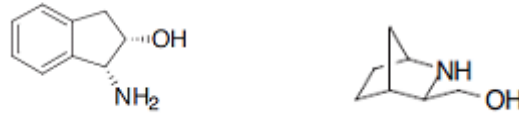
(1.4)

Oksazaborolidinler ile birlikte Kateşol Boranlar kullanılarak da enantiyomerik saflıkta kiral alkoller sentezlenmiştir. (Corey ve Balzski, 1990)



(1.5)

Amino alkoller hem amin hem de alkol grubu içermektedir. Bu yapılar hem biyolojik bakımdan hem de kimyasal sentez bakımından oldukça önemli ligantlardır. Amino alkol ligantları ile katalizörler sentezlenmektedir. (Langer ve Helmchen, 1996)



**Şekil 1.1:** Katalizör sentezlenen örnek amino alkol yapıları.

Çalışmanın ikinci aşamasında ise şekerlerin farklı türdeki amin türevleri ile kiral amino alkoller sentezlenmiştir. Bunlardan bazıları ile de Boran katalizörler oluşturulup indirgeme etkileri incelenmiştir. (Bennet ve Smith, 1974)

Şekerlerden sentezlenen amin türevleri biyolojik bakımdan canlılardaki glikoprotein yapısını aydınlatmada oldukça önemlidir.

Bu tez çalışmasında şekerlerden çıkılarak D- Mannozyun; 5-Klorobenzimidazol , İndol-3-karbinol, 3-(2-Hidroksietil)indol, (S)-2-Piperidinetanol hidroklorür, 2-Aminopiridin, İmidazol, İndol-3-asetik hidrazid, (R)-2-Piperidinetanol hidroklorür, 4-(Aminometil)piperidin, (R)-Etilpiperidin-3-karboksilat, İndol, Benzofenon imin, 4-Aminobenzonitril, Etil-4-aminobenzoat, 2-Oksazolidinon, (1R, 2R)- (-)-Psödoefedrin, 1-(2-Aminoetil)piperidin, 2-Aminobenzonitril, Metil- $\alpha$ -okso-7-azaindol-3-asetat, (R)- (+)-4-İzopropil-5,5-dimetil-2-oksazolidinon amin türevleri oluşturulmuştur.

Çalışmanın ikinci aşamasında Mannozya ilaveten doğada bulunan ve biyolojik bakımdan oldukça önemli olan Kuersetin, Kurkumin ve Androsteron bileşiklerinden çıkılarak bunların, (S)-Feniletıl amin bağlanmaları sentezlenmiştir. Değişik türdeki C-N bağlanmaları elde edilmiştir.

Sonuçta; 9 tane kiral Bor katalizörü sentezlenmiştir, bunlardan 9 tanesi orijinaldir. 1 tane akiral Bor katalizörü sentezlenmiştir. Şekerlerden yola çıkarak 20 tane kiral amin türevi sentezlenmiştir. Bunlardan 17 tanesi orijinaldir. Sentezlenen 10 farklı Bor katalizörü ile ketonların indirgenmesi de yöntem geliştirme bakımından orijinaldir.

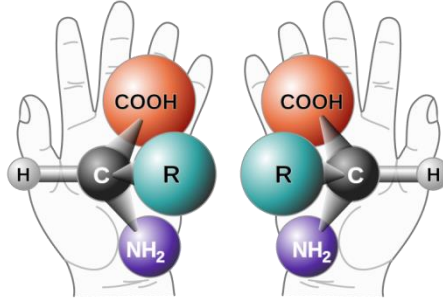


## 2. GENEL KISIMLAR

### 2.1. KİRALİTE

Moleküldeki kiralite asimetrik karbon atomunun varlığından kaynaklanmaktadır. Kiral terimi üst üste çakıştırılmayan ayna görüntüsü anlamına gelmektedir. Kiral bir molekülün iki ayna hayali görüntüsüne enantiyomer denir ve bunlar optik izomerlerdir. Moleküler kiraliteden, özellikle organik kimya, anorganik kimya, fizikokimya, biyokimya ve supramoleküler kimyada uygulama alanları olması bakımından yararlanır. “Optikçe aktif” terimi kiral moleküllerin polarize ışıktan etkileşiminden türemiştir. Optik izomerlerden biri düzlemsel polarize ışığı saat yönünün tersi yönünde çevirirken bu, “(-)” şekli olarak adlandırılmıştır. Diğeri ise tam tersi yöne çevirmiş ve “(+)” şekli olarak adlandırılmıştır. Bu özellik şeker endüstrisinde, analitik kimyada ve ilaç endüstrisinde oldukça önemlidir. Bir molekül kiral değilse o moleküle “akiral molekül” denir. Kimyacılar için R/S adlandırma sistemi enantiyomerleri göstermek için kullanılır. Her bir kiral merkez R ya da S olarak gösterilir. R/S sistemi (+) / (-) sistemi ile tam olarak uyuşmamaktadır aynı şekilde D/L adlandırma kuralı ile de tam olarak uyuşmamaktadır. Bir R izomeri, bileşenlerine bağlı olarak hem “D” hem de “L” olabilir. D/L adlandırması daha çok biyokimyada özellikle amino asit ve karbohidrat kimyası için kullanılmaktadır. Doğal amino asitler genellikle L şeklinde, doğal karbohidratlar ise D şeklinde bulunur. Çoğu biyolojik molekül kiraldır. Proteinlerin yapı taşı olan amino asitler ve şekerler böyle moleküllere örnektir. Biyolojik sistemlerde çoğu molekül aynı kiralitededir. Doğal olarak bulunan amino asitler “L” şeklinde iken sentezlenerek elde edilmiş amino asitler ise “D” şeklindedir. Enzimler de kiraldır. Kiral enzimler kiral bir substratın iki enantiyomeri şeklinde dağılım gösterir. Substrat ile aynı şekilde değil ise enzimler aktivite göstermez. Bir enzim eldiven gibi düşünüldüğünde hangi ele uygun ise o el için kullanılır. Bu şekilde enzim uygun substratın boşluğuna bağlanır ve etkinlik gösterir. Aksi halde substrata bağlanamaz ve etkinliğini de kaybeder.

Kiral terimi, ayna görüntüsü üst üste çakıştırılmayan durum için kullanılmaktadır. Akiral olma durumunda ise ayna görüntüleri üst üste çakıştırılmaktadır.



**Şekil 2.1:** Bir amino asitin enantiyomerleri. Karbon atomuna bağlı dört substituent de farklı yapıdadır.

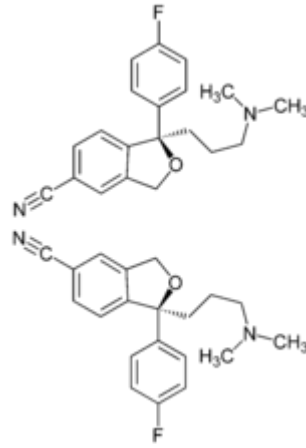
Tetrahedral moleküllerde dört substituent farklı ise molekül kiraldir. Cahn-Ingold-Prelog öncelik kurallarına göre kiral merkeze bağlı olan substituentlerden en küçük atom numaralı olan en arkada kalacak şekilde bakılır. Geriye kalan üç substituent atom numaraları büyükten küçüğe doğru sıralandığında saat yönünde bir dizilme oluyorsa “R” diye adlandırılır. Saat yönünün tersinde bir dizilme oluyorsa da “S” diye adlandırılır. Enantiyomerik fazlalık ya da “ee” (İng: enantiomeric excess) ile gösterimde bahsedilen durum şudur; örneğin bir numunede R %40 ee değerinde ise geriye kalan %60’lık kısım %30 R ve %30 S şeklinde rasemiktir. Böyle bir durumda R enantiyomerinin toplam miktarı % 70’dir.

### 2.1.1. Kiral Ligant

Kiral ligantlar özellikle asimetrik sentez için uyarlanmış ligantlardır. Böyle bir ligant, kelatlama ile bağlanmış metal ya da ametal merkez içererek asimetrik katalizör oluşturan enantiyomerik saflıkta organik yapıdır. Bu katalizör kimyasal reaksiyon için kullanıldığında kendi kiralitesini reaksiyon ürününe geçirerek ürünün kiral olmasını sağlar. İdeal bir reaksiyonda bir birim katalizör çok daha fazla birimdeki başlangıç maddesinin reaksiyona girmesini sağlayarak oldukça fazla kiral madde oluşturur. Burada çok pahalı bir kiral ligantın küçük miktarı ile kiral bileşik elde edilmektedir.

### 2.1.2. Enantiyomerler

Kimyada “enantiyomer” terimi birbirinin ayna hayali olan iki stereoizomeri tanımlamak için kullanılır. Kiral karbon bulunduran organik moleküller birbirinin ayna hayali iki farklı yapıda bulunur. Optik izomeri, enantiyomerlik olarak da tanımlanabilir.



Şekil 2.2: Sitalopram enantiyomerleri. Üstteki, (R)-Sitalopram. Alttaki, (S)-Sitalopram .

### 2.2. ASİMETRİK SENTEZ

Asimetrik sentez farklı isimler ile de adlandırılır. “Kiral sentez”, “enantiyo seçici (enantiyo selektif) sentez”, “stereo seçici (stereoselektif) sentez” diğer isimleridir. Bu organik sentez türünde bir ya da daha fazla kiral element içeren bileşikler ile karşılaşılabılır. Bu sentez türü ilaç sentezi bakımından oldukça önemlidir çünkü bir molekülün enantiyomerleri ya da diastereomerleri farklı biyolojik etki gösterir. Asimetrik sentez için belli başlı yaklaşımlar vardır.

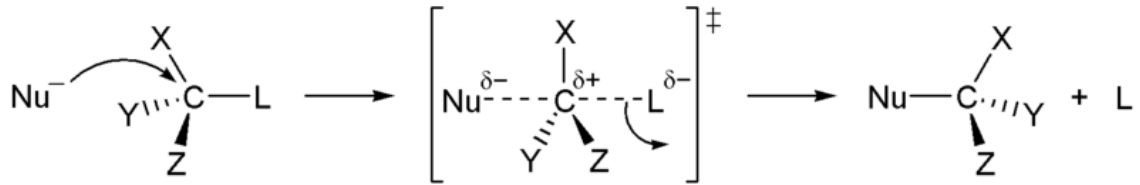
- Kiral Havuz Sentezi
- Asimetrik İndirgeme
- Kiral Yardımcılar
- Asimetrik Kataliz
- Biyokataliz

Öncelikle kiralite, madde ile karşılaştırılmalıdır. Daha sonra devam edilmelidir. Sentez tasarlanırken dikkat edilmelidir.

Kiralite, maddenin izotropik bir yapıya ulaşacağı şekilde kaldırılmalıdır. Bu işleme “epimerizasyon” denir. Örneğin;  $S_N1$  substitüsyon reaksiyonu kiral olan bir molekülü değiştirir. Burada elde edilen molekül düzlemsel olmayan yapıdan düzlemsel olan bir yapıya dönüşür.  $S_N2$  tipi bir substitüsyon reaksiyonunda ise kiralite tersyüz olur.

### 2.2.1. Kiral Havuz Sentezi

Kiral havuz sentezi en basit yaklaşımdır. Kiral bir başlangıç maddesi alınır başarılı bir reaksiyon ile akiral reaktif kullanılır. Bu kiral başlangıç maddesi kiralitesini korur. Böylece istenen hedef molekül elde edilmiştir. Bu yöntem özellikle benzer kiraliteye sahip hedef moleküller için uygundur. Bunlar ucuz ve doğal olarak bulunan şekerler ya da amino asitlerdir. Olası reaksiyonlar sınırlı olmasının yanında karışık sentez yöntemlerine ihtiyaç duyulabilir. Bu yaklaşım stokiyometrik miktarda enantiyomerce saf başlangıç maddesi gerektirir. Böyle bir madde doğal olarak bulunmuyorsa biraz daha pahalı olabilir. Kiral kataliz yaklaşımında ise kiral maddenin katalitik miktar kadarı yeterli olmaktadır.  $S_N2$  tepkimesi üzerinden enantiyoselektif sentez için gerekli kriterleri taşıyabilen yeni bir kiral tür oluşturulmuş olur.



(2.1)

### 2.2.2. Asimetrik İndirgeme

Asimetrik indirgeme yöntemi ile kiral sentez yöntemi ortaktır. Burada amaç enantiyomerleri farklı reaksiyon yeteneğine sahip diastereomerlerine dönüştürmektir. Enantiyomerlerde ise farklı reaksiyon yeteneği diye bir şey yoktur. Enantiyomerleri diastereomerlerine dönüştürebilmek için reaktif ya da katalizör ile enantiyomerce zengin kiral merkezli katalizörün beraber alınması gerekir. Bundan sonra farklı enantiyomerler için reaksiyon farklı ilerleyecektir çünkü reaksiyonun geçiş hali her iki diastereomerde de enantiyomerce zengin merkeze göre oluşacaktır. Böylece bu diastereomerler farklı reaksiyon verecektir.

Kiral başlangıç maddesinin alınması halinde moleküller arası bir asimetric indirgeme olur. Özel bir diastereomerin özel enantiyomerlerini vermek üzere sıralı kiral merkezler içeren bir molekülün yapılması amaçlandığında bu kiralite geçişinden yararlanılabilir. Örneğin; aldol reaksiyonu doğal olarak diastereo seçicidir. Burada aldehit enantiyomerce zengin ise aldol ürünü diastereomerik ve enantiyomerik olarak saftır.

### 2.2.3. Kiral Yardımcılar

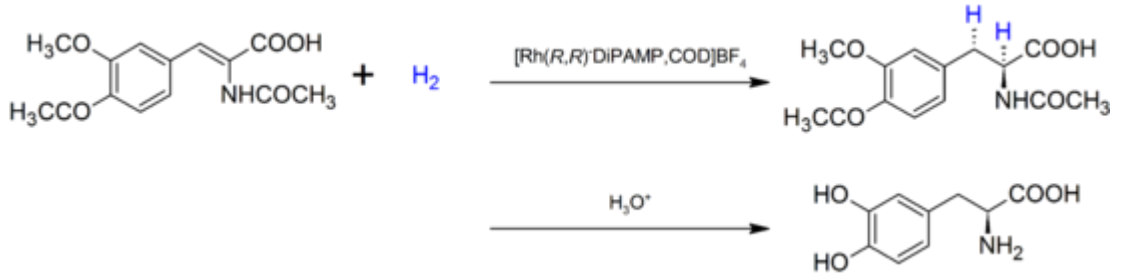
Asimetric indirgeme aynı zamanda kiral yardımcıların kullanılması yöntemidir. Burada öyle bir başlangıç maddesi ve fiziki koşullar alınır ki oluşan ürün diğer oluşumları engeller ve sadece istenen ürünün oluşum yolu açık kalır. Kiral yardımcıların enantiyomerce zengin olduğu düşünülüğünde farklı oluşum yolları eşit değildir fakat diastereomeriktir. Yardımcılarda da koruma gruplarında olduğu gibi aynı problem yaşanır. Yardımcılar katılmak için ayrı bir reaksiyon adımı gerektirir ve böylece diğer grubu kaldırır. Burada hem maliyet artar hem de verim düşer.

### 2.2.4. Asimetric Kataliz

Az miktardaki kiral ve enantiyomerce saf ( ya da enantiyomerce zengin) katalizör ile reaksiyon yürür. Ürün olarak da enantiyomerce saf ya da enantiyomerce zengin sonuç verir. En çok üç çeşit kiral katalizör kullanılır.

- Kiral ligantlardan oluşmuş metal ligant kompleksleri
- Kiral organo katalizörler
- Biyokatalizörler

İlk olarak S. Knowles tarafından çalışılmıştır. S.Knowles, William ve Ryoji Noyori 2001'de Nobel Kimya Ödülü almıştır. Knowles tarafından 1968 yılında yapılan bir çalışmada akiral Trifenilfosfin ligantı ile kiral fosfin ligantları P(Ph)(Me)(Propyl); Wilkinson katalizörü eşliğinde yer değiştirmiştir. Böylece ilk asimetric katalizör bulunmuştur. Bu deneysel katalizör ile % 15'lik bir enantiyomer fazlalığı sağlanmıştır. Bu buluş kendisi tarafından L-DOPA'nın endüstriyel olarak üretilmesinde asimetric hidrojenasyon basamağında kullanılmıştır.



(2.2)

### 2.2.5. Biyokataliz

Biyokataliz yöntemde izole edilmiş enzimler, canlı hücreler gibi değişik biyolojik bileşikler kullanılarak kimyasal dönüşümler gerçekleştirilir. Enantiyomerce saf ürünlerin elde edilmesi, ılıman reaksiyon koşullarında çalışılması ve çevresel zararların daha az olması bu yöntemin avantajları arasındadır. Biyokatalizörler, endüstride akademik araştırmalardan daha çok kullanılmaktadır. Bazı durumlarda biyolojik katalizörlerin sadece bir etkiye özgü olması sorun olmaktadır bundan dolayı çok fazla çeşitte biyolojik katalizöre gereksinim olur. Olabildiğince fazla alanda etki gösterebilecek biyolojik katalizöre ihtiyaç vardır.

### 2.3. ENANTİYOMERLERİN AYRILMASI VE SAFLAŞTIRILMASI

Bir molekülün iki enantiyomerinin kaynama noktası, erime noktası, polarite gibi fiziksel özellikleri aynıdır ve benzer şekilde davranış gösterir. İnce tabaka kromatografisinde R<sub>f</sub> değerleri aynıdır. HPLC ve GC yöntemlerinde tutulma zamanları aynıdır. NMR ve IR spektrumları da aynıdır. Bu durumdan dolayı eğer bir reaksiyon %100 enantiyoseçici değilse enantiyomerleri ayırmak ya da hangisi olduğuna karar vermek oldukça zordur. Neyse ki, enantiyomerler diğer kiral maddelerin varlığında farklı davranır ve bu farklılık enantiyomerlerin ayrılması ve analizi için kullanılabilir. Enantiyomerler, kuvars veya kiral olarak modifiye edilmiş standart ortamda birbiri ile özdeş hareket etmez. Bu durum çok az miktardaki maddenin analizi için yapılan kiral kolon kromatografisi esasına dayanan GC ve HPLC analizlerinin çalışma prensibini oluşturmaktadır. Bu yöntem için fazlaca miktarda ve pahalı kiral kaplama malzemesi gerekmektedir.

Başka bir alternatif yöntemde ise enantiyomerler kiral türevlendirme ajanları ile diastereomerlerine dönüştürülmektedir.

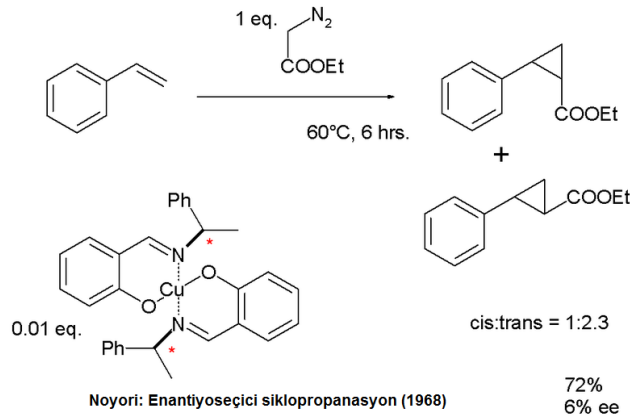
Türevlendirmeden sonra fiziksel özellikler farklılaştığı için ayırma ve geleneksel yöntemler ile analiz edebilme mümkün olmaktadır. Kiral ayırma (rezolüsyon) ajanları NMR spektroskopisinde de stereoizomerlerin ayrılmasında kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  ve  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  gibi kiral Evropiyum kompleksleridir. Bir maddenin enantiyomerik oranı bazı optik yöntemler kullanılarak belirlenebilir. Bunlardan en eski olanı, ürünün optik çevirmesini, yapısı bilinen bir standarta karşı ölçmektir. Pamuk etkisinden yararlanılarak stereoizomerlerin UV-görünür spektroskopisine bakılabilir. Oluşan yapının kiralitesini en iyi belirleyebilecek yöntemlerden biri de X-ışını kristalografisidir fakat bu yöntemde de tek kristal oluşturmak emek yoğun bir işlemdir.

#### **2.4. ASİMETRİK SENTEZ TARİHÇESİ**

1815 yılında Fransız fizikçi Jean Baptiste Biot bazı kimyasalların polarize ışık düzlemini çevirdiğini göstermiştir ve bu özelliğe “optikçe aktiflik” adını vermiştir. 1848 yılında Louis Pasteur bu durumun moleküllerin simetrik olmayan bazı formlarından kaynaklandığını önermiştir ve bir yıl sonra da Lord Kelvin “kiralite” terimini bulmuştur. En sonunda 1874 yılında hem Jacobus Henricus van't Hoff hem de Joseph Le Bel tarafından kiralite karbon atomunun tetrahedral geometrisine bağlı olarak tanımlanmıştır. Bu tetrahedron yapının etrafındaki gruplar molekülün toplam optikçe aktifliğini belirlemektedir. 1894'de Herman Emil Fucher şeker uzatılması reaksiyonu ile ilk asimetrik sentezi gerçekleştirmiştir. Ancak ilk asimetrik sentez 1904 yılında Willy Marckwold tarafından gerçekleştirilen malonik asit 2-etil-2-metil malonik asit dekarboksilasyonu olarak atfedilmektedir. Bu dönemde asimetrik sentez doğal bileşikler bakımından ele alınmıştır. Sentetik ve doğal bileşiklerin farklı olduğu ve kiralitenin sadece doğal bileşiklerde olduğu düşünülmüştür. Ulik Fisher, Marckwald akiral ve sentetik bir maddeyi başlangıç maddesi olarak ilk asimetrik reaksiyonu yapmıştır.

Ayırma ve analizlerin zor olması bakımından asimetrik sentez yavaş gelişmiştir. 1950'li yıllarda R. B. Woodward ve Vladimir Prelog gibi kimyacılar sayesinde ve yeni tekniklerin kullanılmaya başlaması ile asimetrik sentez gelişimi hız kazanmıştır. 1951 yılında Johannes Bijvoet bu tekniklerden X-ışını kristalografisi ile organik bir yapının tam konfigürasyonunu belirlemiştir.

Bir yıl sonra kiral kromatografi ile tanışılmıştır. Sonrasında da amino asitleri ayırmak için kağıt kromatografisi kullanılmıştır. 1960 yılında da Klem ve Reed ilk defa HPLC'deki kromatografik ayırmalar için kiral olarak modifiye edilmiş silika jel kullanımını bildirmiştir. 1966 yılında ilk kez Cahn-Ingold-Prelog öncelik kuralını (CIP sistemi) ortaya atmıştır, bu kural enantiyomerlerin kolayca ve kesin olarak tanımlanabilmesini sağlamıştır. Aynı yıl gaz kromatografisi ile enantiyomerlerin ayrımı mümkün olmuştur. Metal katalizörlü asimetrik sentez çalışmalarına William S. Knowles, Ryoji Noyori ve K. Barry Sharpless tarafından öncülük edilmiştir ve bu çalışmalar kendilerine 2001 yılında Nobel Kimya Ödülü'nü getirmiştir.



(2.3)

## 2.5. LİGANTLAR

Birçok ilaç ham maddesi için başlangıç maddesi oluşturan azotlu, oksijenli, kiral , yeni ligantlar asimetrik olarak sentezlenmektedir. Bu ligantlar; amino alkoller, diaminler, diamino alkol gibi ligantlardır. Sırasıyla bu yapılar hakkında bilgi verilerek sentez yolları üzerinde durulmuştur.



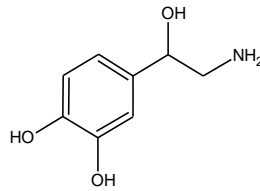
### 2.5.1. Amino Alkoller

Öncelikle amino alkoller ele aldığımızda yapısında temel olarak hem oksijen hem de azot hetero atomu bulundurmaktadır. 1,2- ( $\beta$ ) amino alkol, 1,3- ( $\gamma$ ) amino alkol, 1,4- ( $\delta$ ) amino alkoller bu yapıya örnek verilebilir. Azot ve oksijenin yanında kükürtlü ve halojen içeren türleri de vardır.

Kiral amino alkol ve türevlerine dayanan enantioseçici katalizörler çok önemli asimetric katalitik reaksiyonlarda kullanılmaktadır. Asimetric redüksiyon, asimetric dietilçinko katılması, asimetric trimetilsilisyasyon, asimetric alkilasyon, asimetric aldol reaksiyonu ve asimetric indirgeme gibi birçok reaksiyonda bu katalizörlerden yararlanılmaktadır. Oldukça fazla uygulama alanının olması, geri kazanımının kolay olması gibi nedenlerden dolayı amino alkollere dayalı enantioseçici katalizörler, üzerinde çalışılan konular arasında yer almaktadır. Kiral alkol eldesinde oksazaborolidin türevi katalizörler yüksek ee vermesi bakımından başarılıdır. (Phil, 1998)

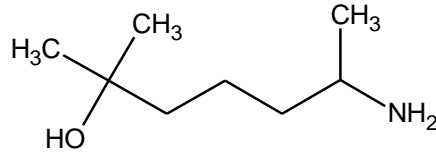
#### 2.5.1.1. Amino Alkollerin Kullanım Alanları

Bazı amino alkollerin antikanser, kalp atışını yavaşlatma ve tansiyonu düşürme özelliği vardır. (Okuda, ve diğ., 2009) Amino alkoller doğal olarak insan vücudunda da bulunmaktadır. Norepinefrin bunlardan biridir. Norepinefrin hem bir kateşolamin hem de feniletilamindir. Doğal bulunan stereoizomeri L-(-)-(*R*)-Norepinefrin şeklindedir. Hem bir hormon hem de sinir ileticisidir. Kalp atışını yavaşlatır, tansiyonu düşürür, şekerin enerji depolarından salınmasını ve kanın kasa akışını sağlar. Kan basıncını düşürücü ilaçlarda bulunur.



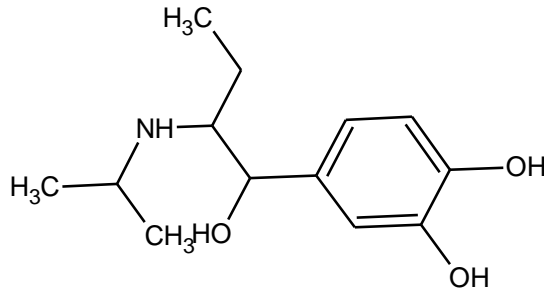
Şekil 2.3: Norepinefrin.

Heptaminol de tansiyon düşüklüğünde ilaç olarak kullanılan bir amino alkoldür. Ayrıca doping maddesidir.



Şekil 2.4: Heptaminol.

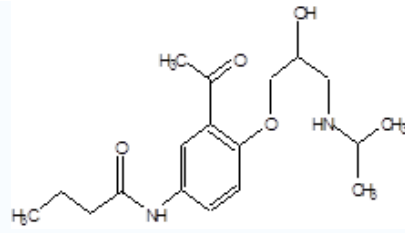
İzoetarın ve türevleri de astım, bronşit gibi akciğer hastalıklarında Beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonist etki gösteren ilaç olarak kullanılmaktadır.



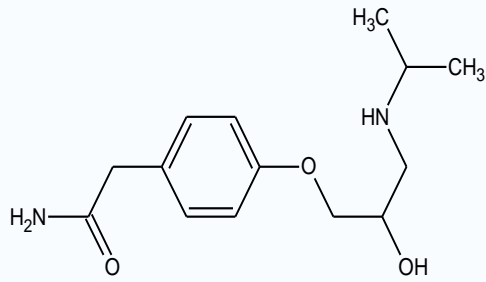
Şekil 2.5: İzoetarın.

Etanolamin biyolojik zarlarda bulunmaktadır. Etanolaminler de pH ayarı için kozmetik ve temizlik ürünlerinde kullanılır. Ayrıca monoetanolamin gaz akışını CO<sub>2</sub>' den arındırmak için kullanılmaktadır.

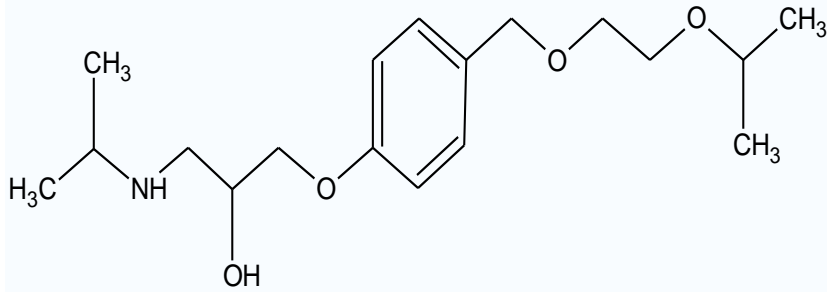
Propanolaminler; 1-amino -2-propanol türevleridir ve çoğu ilacın yapısında değişik amaçlarla kullanılmaktadır. Asebutolol, Atenolol, Betaksolol, Bisoprolol, Metoprolol, Nadolol, Penbutolol Fenillpropanolamin, Pindolol, Praktolol, Propranolol, Ritodrin, Timolol gibi türleri bunlardan bazılarıdır. Bu amino alkoller astım, bronşit gibi akciğer rahatsızlıklarında, koroner kalp yetmezliği, hipertansiyon, kalp krizi, glokom, beta-adrenoseptör bloking, taşikardi, migren, uyum bozukluğu, performans düşüklüğü gibi rahatsızlıklarda, bazı ilaçların böbreklere verdiği rahatsızlıkların önlenmesinde, uyarıcı etkili olarak, epinefrin ve norepinefrin salınımında yardımcı olarak, dopamin salınımında yardımcı olarak, anjin gibi boğaz rahatsızlığında, antidepresan olarak, kalp ritmi bozukluğunda, baş ağrısında, psikiyatrik bazı alanlarda kullanılmaktadır.



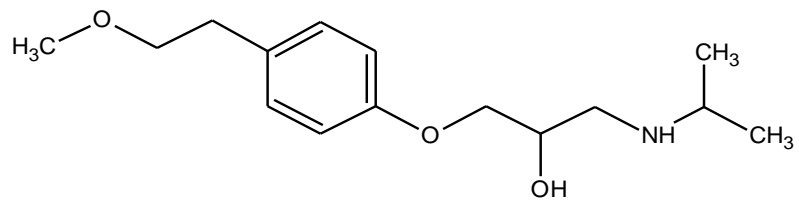
Şekil 2.6: Asebutolol.



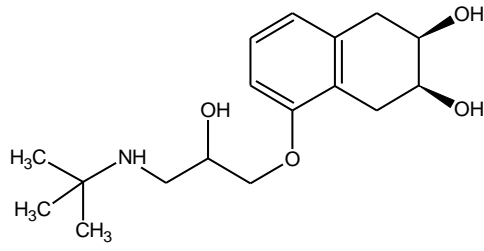
Şekil 2.7: Atenolol.



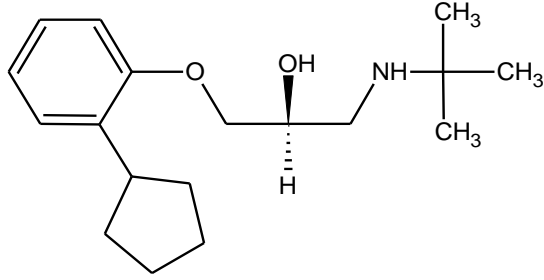
Şekil 2.8: Bizoprolol.



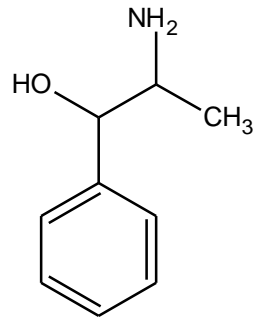
Şekil 2.9: Metoprolol.



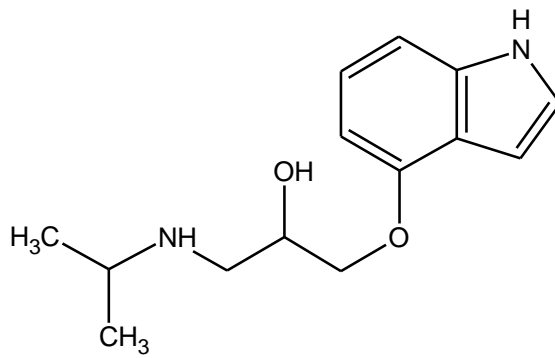
Şekil 2.10: Nadolol.



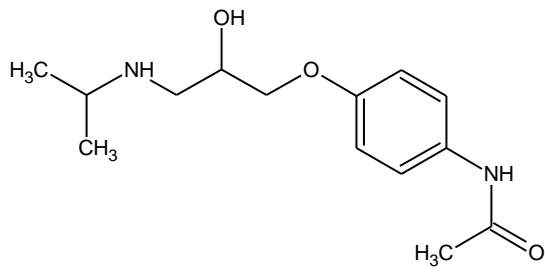
Şekil 2.11: Penbutolol .



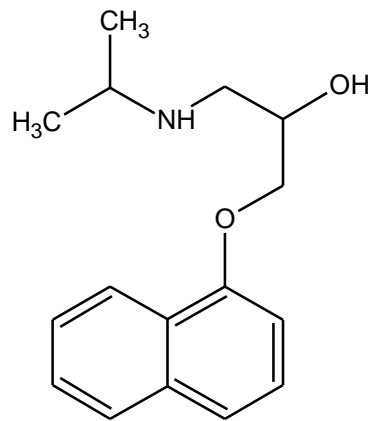
Şekil 2.12: Fenilpropanolamin.



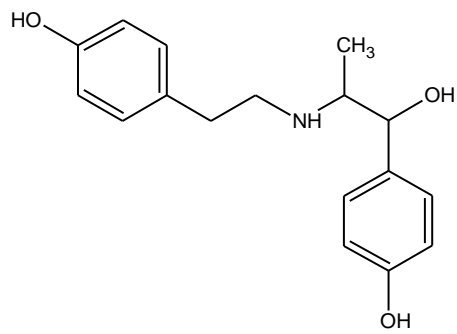
Şekil 2.13: Pindolol.



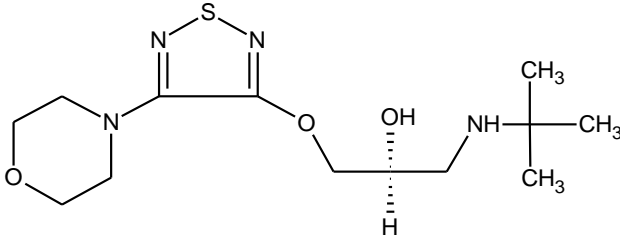
Şekil 2.14: Praktolol.



Şekil 2.15: Propranolol.



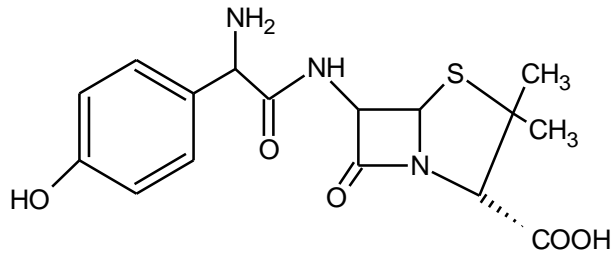
Şekil 2.16: Ritodrin.



Şekil 2.17: Timolol.

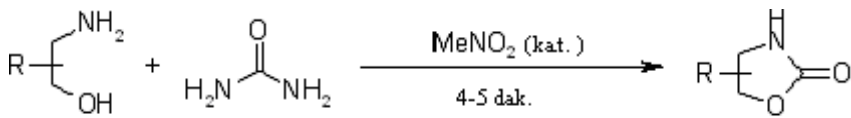
Bazı antibiyotiklerin de yapısında yine amino alkol türevleri görülmektedir. Amoksisilin bu tür antibiyotik yapıya örnek olarak gösterilebilir. Yarı sentetik bir penisilindir. Enzimatik sentezleri vardır. (Luciana, ve diğ.,2002), (Vorona ve diğ.,2009) Bu antibiyotik yapıda; amino alkol, kükürtlü tiya, karbonil, karboksilik asit grupları bulunmaktadır.

Sistematik adı: (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-Amino-2-(4-hidroksifenil)-asetil]amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asit'dir.

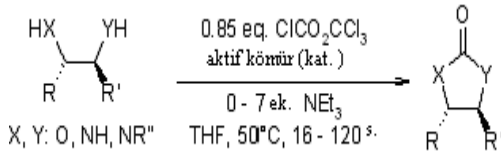


Şekil 2.18: Amoksisilin.

Yine antibiyotik ve antibakteriyel etki gösteren oksazolidinonlar ve türevleri de amino alkollerden yola çıkarak sentezlenebilmektedir. (Bratulescu ,2007)



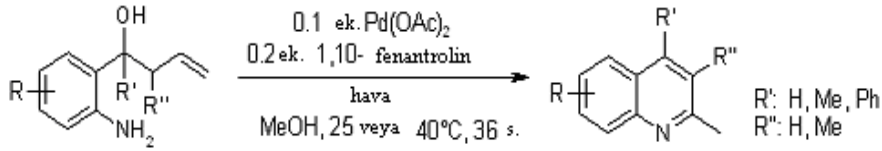
(2.4)



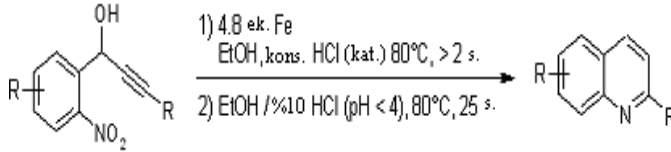
(Alouane ve diğ.,2006)

(2.5)

Kinolinler ve bazı türevleri de antibakteriyel ve antibiyotik etki göstermektedir. Kinolinler amin grubu ya da bunların yükseltgenme ürünü olan nitro grubu içeren ligantlardan yola çıkarak sentezlenebilir. (Zhang ve diğ., 2008)



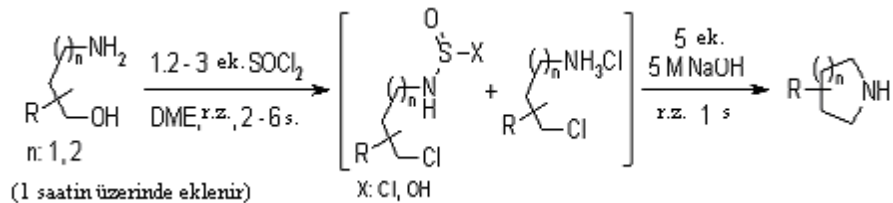
(2.6)



(2.7)

(Sandelier ve diğ.,2007)

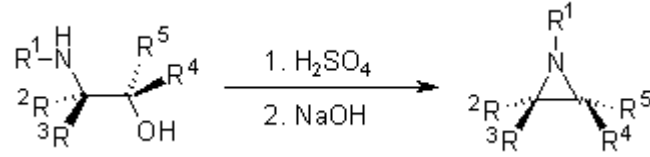
Halkalı aminler olan piperidinler de amino alkoller başlangıç ligantı alınarak hazırlanabilir. Piperidinler ilaçların yapısında bulunmaktadır. Bu ilaçlar şizofreni gibi psikolojik bozuklukların tedavisinde, epilepsi, depresyon, göğüs ve rahim kanseri tedavisinde kullanılabilir.



(2.8)

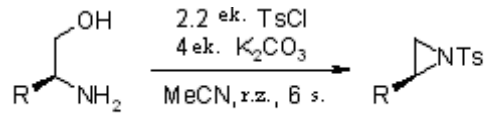
(Xu ve diğ.,2008)

Aziridin halkası bağlı bileşikler amino alkol ligantları kullanılarak sentezlenebilir.



Wenker Sentezi

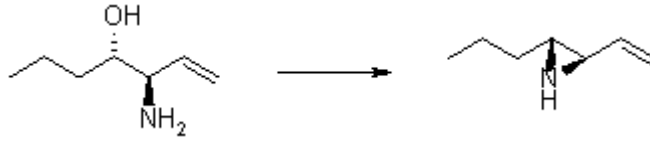
(2.9)



(Bieber ve diğ., 2002)

(2.10)

Doymamış amino alkol ligantı kullanılarak doymamış aziridin halkalı bileşikler elde edilebilir.

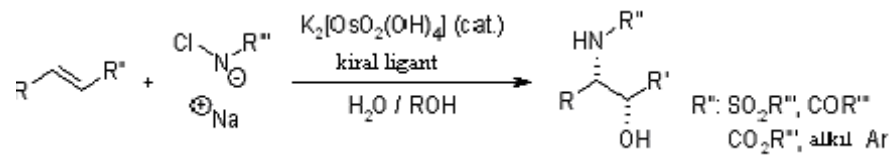


( Olofsson ve diğ., 2002)

(2.11)

### 2.5.1.2. Amino Alkollerin Sentez ve Ligant Olarak Kullanımı Yönündeki Çalışmalar

Daha önceden yapılmış bazı amino alkol sentezleri incelenmiş ve farklı yöntemler görülmüştür.



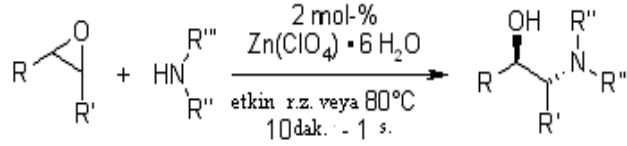
( Mcleod, 2002 )

(2.12)

Sharpless aminohidroksilasyonu, sin-1,2-amino alkollerin oluşması bakımından stereo seçicidir. Bu reaksiyonda alkenler ile N-halosülfonamidler, amitler ve karbamatlar OsO<sub>4</sub> katalizörlüğünde reaksiyona girerek 1,2-amino alkoller oluşmaktadır.



Dihidrokinin ve dihidrokinidin türevi kiral ligantların kullanılması ile enantiyo seçicilik ortaya çıkmaktadır.

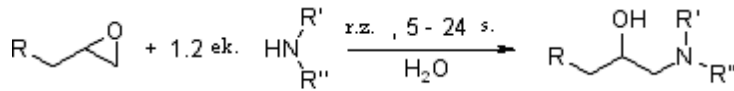


(Shivani ve diğ., 2007)

(2.13)

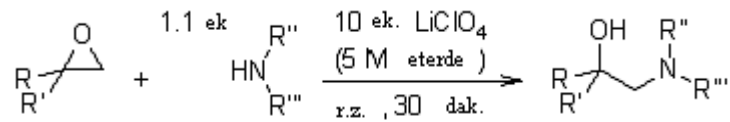
Çinko (II) perklorat heksahidrat, epoksit halkasının amin ile birlikte açılması sırasında oldukça güçlü katalizör etkisi göstermektedir.

Bu reaksiyonla 2-amino alkoller yüksek verimle elde edilmektedir. Reaksiyon çözücüsüz ortamda olmaktadır. Reaksiyonun kimyasal, yer ve stereo seçiciliği de oldukça iyidir. (Azizi ve diğ., 2005)



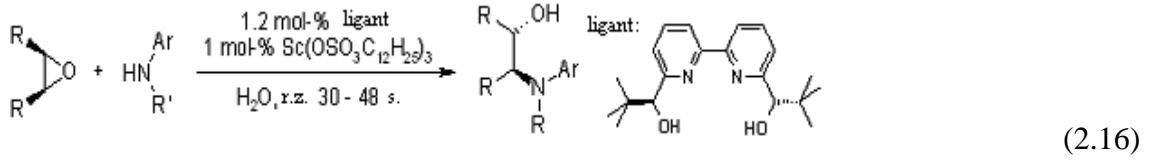
(2.14)

Değişik epoksitlerin sulu ortamda ılıman aminolizleri, ortamda katalizör olmamasına rağmen kuvvetli seçicilikte ve iyi verimle  $\beta$ -amino alkollerini oluşturur. (Heydari ve diğ., 2004)

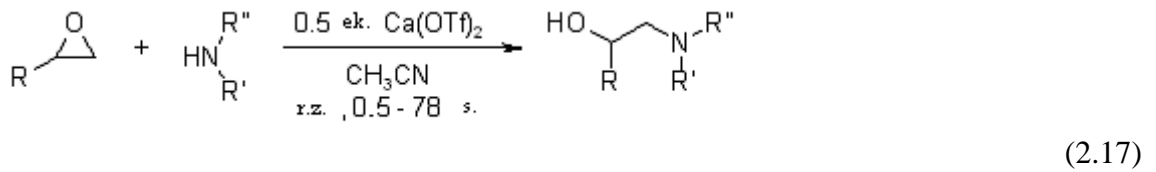


(2.15)

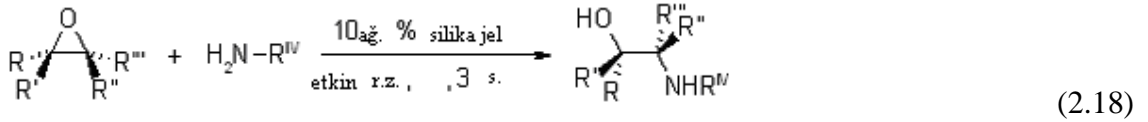
Epoksitler; İndol, Boran, *O*-Trimetilsililhidroksilamin, *p*-Nitroanilin ve sterik engelli ter-Butilamin gibi zayıf nükleofillerle kuvvetli yer seçicilikle, hızlı ve iyi bir reaksiyon verir. Reaksiyonda 5.0 M Lityum perklorat-Et<sub>2</sub>O kullanılmaktadır. (Azoulay ve diğ., 2005)



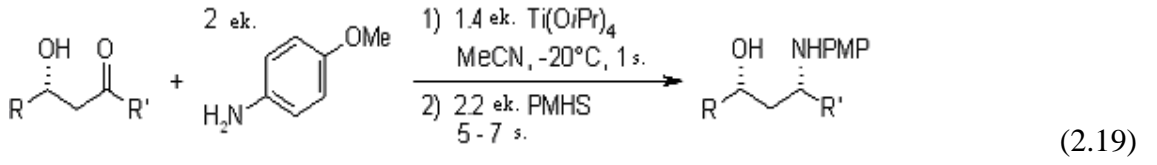
Mezo-epoksitlerin aromatik aminlerle olan halka açılımında  $\text{Sc}(\text{OSO}_3\text{C}_{12}\text{H}_{25})_3$  katalizör olarak kullanılmaktadır. Ortamda 1,2 mol (%) kiral Bipiridin ligandı bulunmaktadır. Çözücü olarak çevreye zararı olmayan su kullanılır ve yüksek verimle iyi bir enantiyo seçicilikte  $\beta$ - amino alkoller elde edilmiştir. (Cepanec ve diğ., 2003)



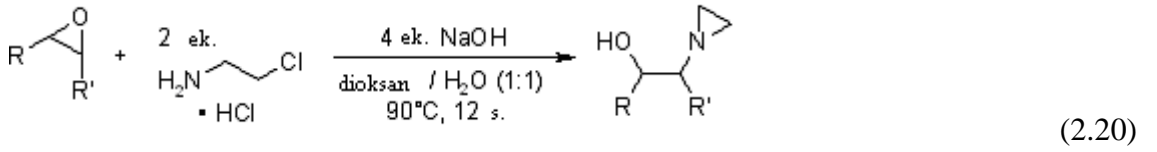
Epoksitlerin ılıman bir katalizör olan Kalsiyum triflorometansulfonat varlığında aminolizleri, kuvvetli yer ve stereo seçicilikte değişik  $\beta$ - amino alkollerini verir. Bu reaksiyon oldukça etkindir. (Chakraborti ve diğ., 2004)



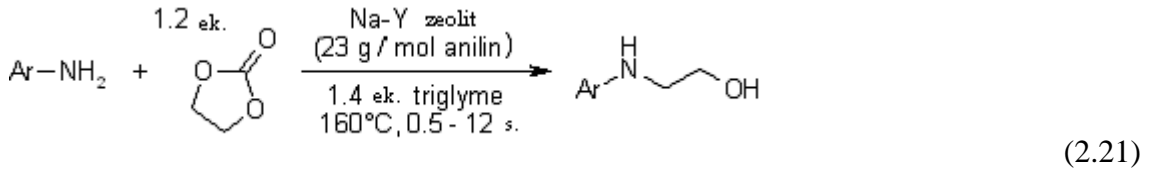
Silika jel (60-120 mesh) çözücüsüz ortamda oda koşullarında epoksitlerin aminler tarafından açılmasını etkin bir şekilde katalizler. Stirenoid olmayan ve simetrik olmayan alken oksitler, anilin ile olan reaksiyonda sterik bakımdan en az engelli karbona yönelir. Aromatik ve alifatik aminlerin Stiren oksit ile reaksiyonu sırasında tam bir yer seçicilik gözlenir.



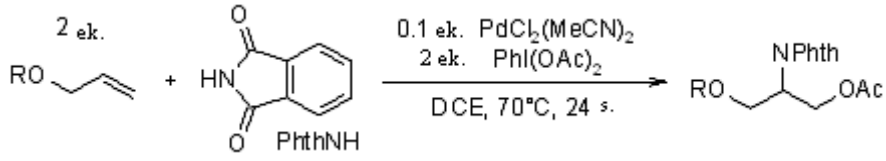
$\beta$  – hidroksi ketonların doğrudan aminasyonu ile 1,3- sin- amino alkoller elde edilmiştir.  $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$  imino alkolün koordinasyonu için aracıdır ve PMHS de indirgeyicidir. (Menche ve diğ., 2007)



Değişik epoksitlerin, bazik sulu ortamda etilen iminden elde edilmiş  $\beta$ - Kloroetilamin ile halka açılması reaksiyonunda biyolojik önemi olan N- $\beta$ -Hidroksietilaziridin ara ürünü oluşur. (Kim ve diğ., 2006)

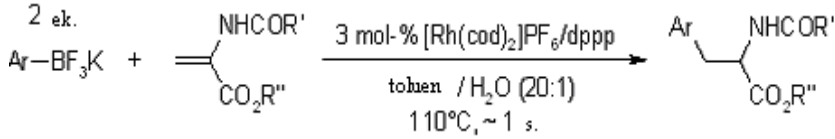


Aromatik aminler ve alkilen karbonatların reaksiyonu ile  $\beta$ -amino alkoller oluşur. Bu reaksiyon çevreye zararlı değildir ve çok aktif, yeniden kullanılabilir Na-Y zeoliti katalizörlüğünde gerçekleşir. (Shivarkar ve diğ., 2006)



(2.22)

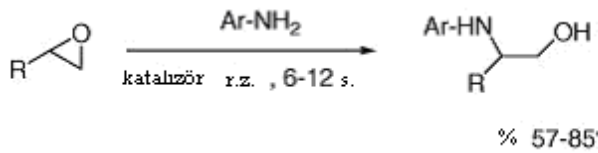
Alkenlerin Fitalimit ve  $\text{PhI(OAc)}_2$  ile olan moleküller arası aminoasetolaksiyon reaksiyonunda kuvvetli yer seçici ve diastereo seçici 1,2 – difonksiyonlu alken elde edilmiştir. Fitalimit burada azot kaynağıdır,  $\text{PhI(OAc)}_2$  ise stokiyometrik bir oksidan ve asetat kaynağıdır. Reaksiyon Pd katalizörlüğünde gerçekleşir. (Liu ve diğ. 2006)



(2.23)

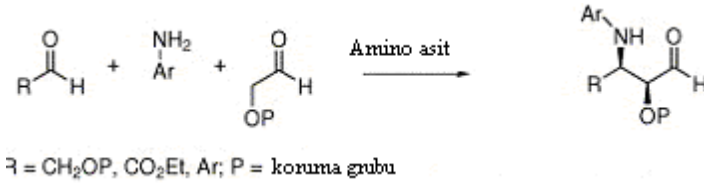
Potasyum trifloro(organo)boratlar çok stabildir ve organoboron türevlerinden kolaylıkla hazırlanabilir. (Navaerre ve diğ., 2004)

Değişik dehidroamino ester türleri ile olan reaksiyonda yüksek verimle Alanin türevlerini oluşturur. Bu reaksiyon Rodyum kompleksi ile katalizlenir. (Robinson ve diğ., 2007)



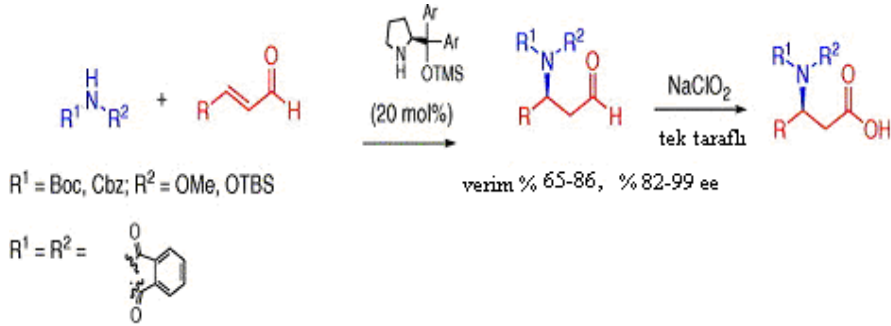
(2.24)

Mezopor alümina silikat katalizör görevi görmektedir. Epoksit türleri aromatik aminlerle  $\beta$ -amino alkollerini oluşturur. Reaksiyon yüksek verimli ve ılıman koşullarda olur.



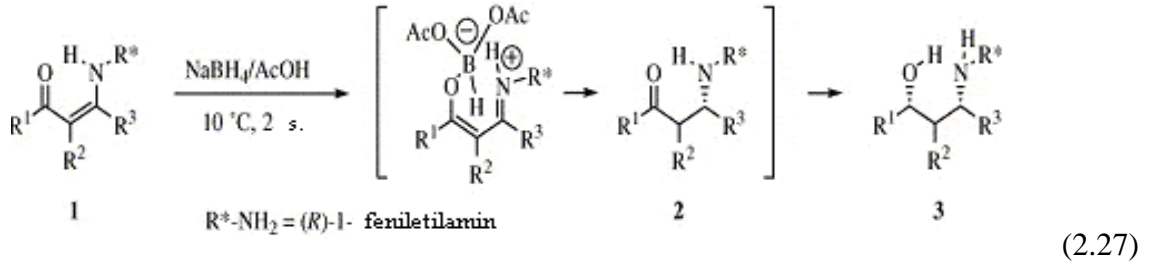
(2.25)

Bu yöntem ile amino asit katalizörlüğünde  $\alpha$ -oksi- $\beta$ -aminoaldehitler elde edilmiştir. Modifiye olmamış  $\alpha$ -oksi- $\beta$ -aminoaldehitlerin Anilin ile olan Mannich reaksiyonu da çok iyi bir enantiyo seçiciliktir. (Ibrahim ve diğ., 2005)

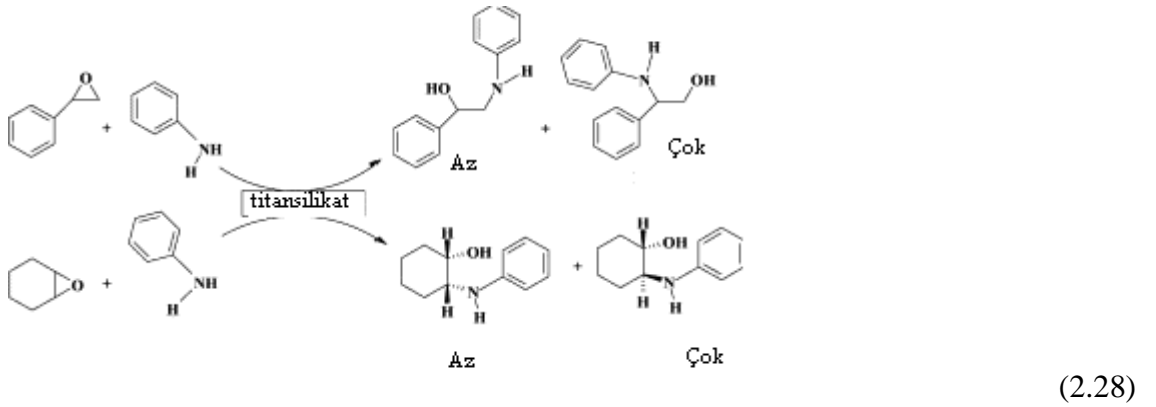


(2.26)

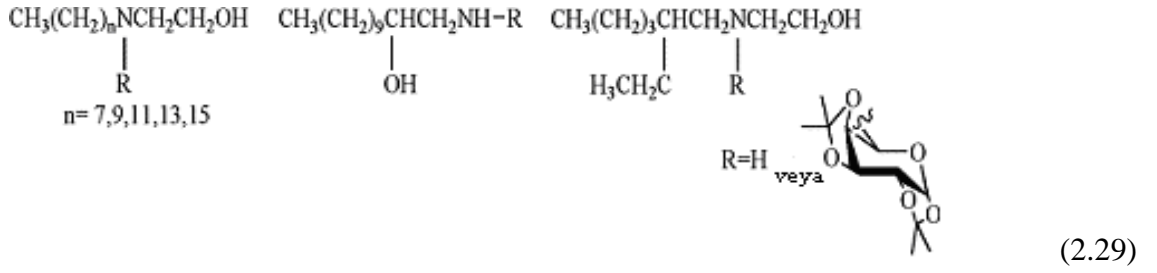
$\alpha$  ,  $\beta$  , doymamış aldehitlere organokatalitik asimetrik amin katılması reaksiyonunda hazırlanan, korunmuş diarilprolinol katalizör görevi görür. Reaksiyonda iyi bir enantiyo seçicilik vardır ve reaksiyon Cbz ya da Boc ortamında olur. Reaksiyonda korunmuş  $\beta$ - amino aldehitler,  $\gamma$  -amino alkoller,  $\beta$  -amino asitler ve 1,3 - diaminler oluşur. (Vesely ve diğ., 2007)



$\beta$ -enamin ketonların Sodyumborhidrür ile asetik asitte stereo seçici indirgenmesi ile enantiyomerik saflıkta  $\gamma$ -amino alkoller elde edilmiştir. ( Cimarelli ve diğ.,2006)

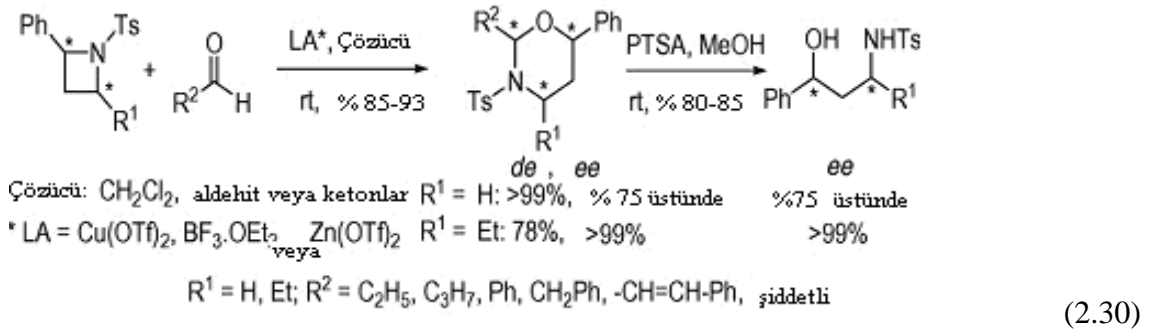


Titansilikat moleküler kafesi üzerinde yapılan reaksiyonda yer seçici ve stereo seçici  $\beta$ -amino alkoller elde edilmiştir. Bu reaksiyonda epoksitler kullanılır, reaksiyon ılıman koşullarda ve çözücüsüz ortamda gerçekleşir. (Satyarthi ve diğ., 2007)

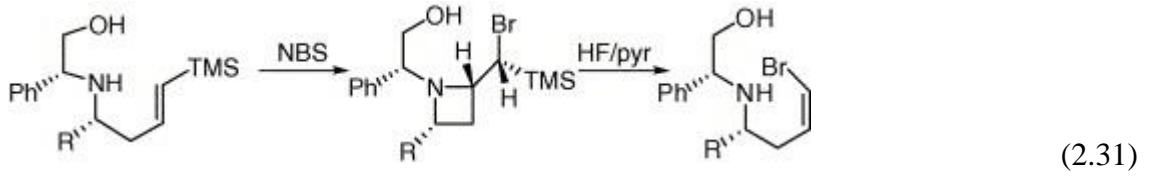


N- ve C- alkil amino alkoller ve onların glikoz türevleri de hazırlanmıştır. Bu yapılar antitüberküloz etki göstermektedir. (Taveira ve diğ., 2007)

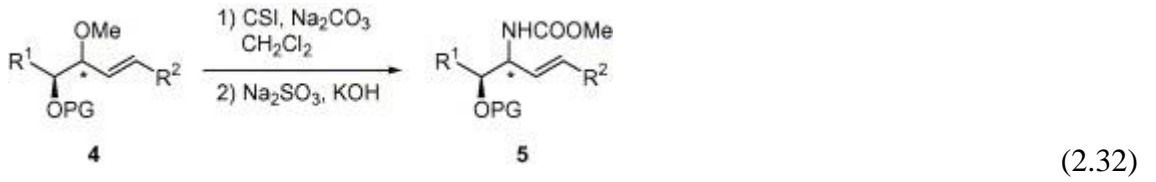
Xu ve diğ., 2008 tarafından yapılan bir çalışmaya göre l-DOPA'dan yeni kiral 1,2,3,4-Tetrahidroizokinolin-türlü  $\beta$ - amino alkoller elde edilmiştir. Bu ligantlardan, Dietilçinko'nun benzaldehitlere katılma reaksiyonlarında katalizör olarak yararlanılabilir.



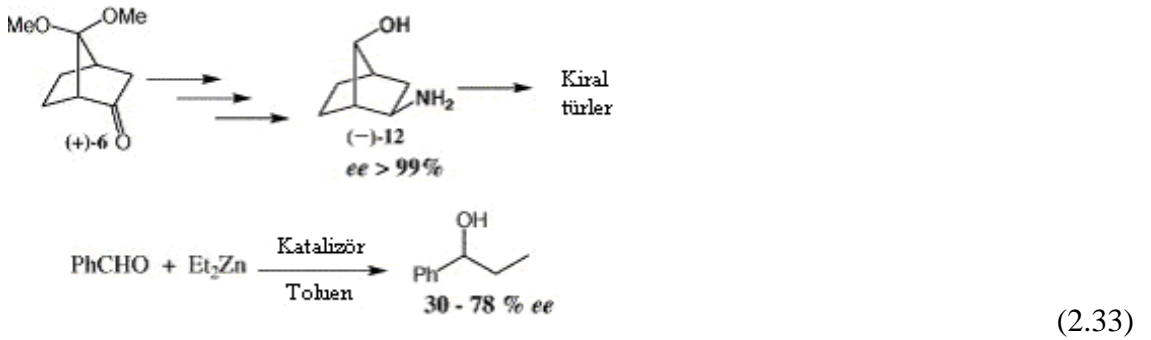
Lewis asidi olan ortamda,  $S_N2$  türünde gerçekleşen bu reaksiyonda halka açılmasını N-tosilazetidinin, aldehit ve ketonlara [4+2] olarak katılması takip eder ve bu yöntemle 1,3-Oksazinan ve 1,3- amino alkoller sentezlenir. (Ghorai ve diğ., 2007)



N-Bromsüksinimit varlığında E-Vinilsilan parçası halkalaşır ve diastereoizomerik saf azetidin elde edilmiştir. Bu azetidin daha sonra Z vinilik bromür parçası ile  $\beta$ - amino alkollere dönüşür. (Talancé ve diğ., 2005)



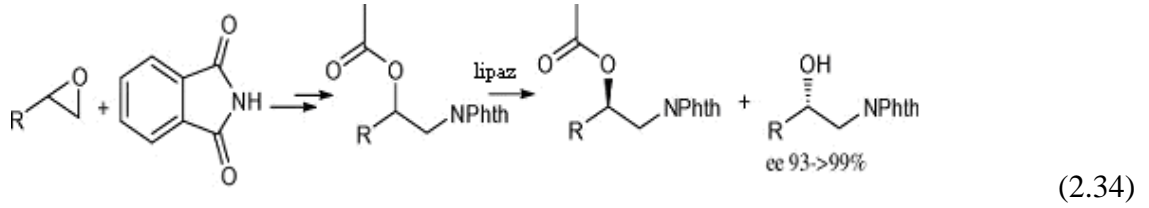
$\alpha$ - hidroksi alil eterlerden, Klorosülfonilzosiyanat kullanılarak 1,2- amino alkollerin diastereo seçici sentezi yapılır. ( Kim ve diğ., 2005)



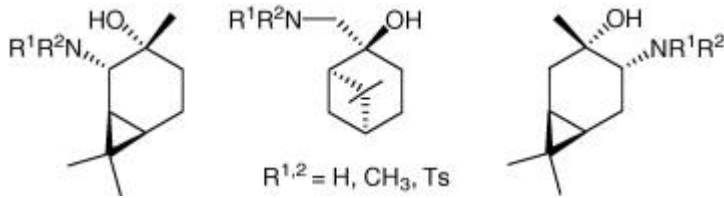
(1*S*,4*R*) kiral keton(+)- başlangıç maddesi alınarak, yeni, kiral  $\gamma$ -amino alkoller (+)- ve (-)-sin-2-Amino-hidroksi-norbornan türleri enantiyomerik şekilde iyi bir verimle elde edilmiştir. (Martins ve diğ., 2006)



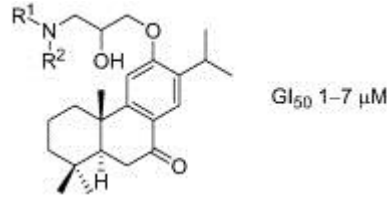
Cimarelli (2006) tarafından yapılan bir çalışmada; Limonen oksitten kiral diamin, amino alkol ve amino fosfinler elde edilmiştir.



Optikçe aktif maskeli 1,2-amino alkoller kimyasal enzimatik bir yöntemle sentezlenebilir. (Gupta ve diğ,2008)

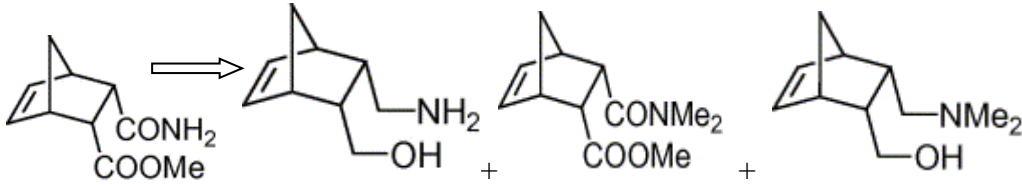


Łaczkowski ve diğ., (2009) tarafından yapılan bir çalışmada; Kloramin T ile (+)-2-Karen (%99 ee) , (+)-3-Karen (%99 ee), (-)-β-Pinen (%99 ee) ve (-)-Kamfen (%75 ee) monotermen yapılarının Osmiyum katalizli aminohidroksilasyonu yer seçici ve enantiyo seçici bir reaksiyon oluşturmuştur. Oluşan β-Hidroksi-*p*-toluensülfonamid ürünleri sıvı amonyakta sodyum ile indirgenmiş ve 1,2- amino alkoller elde edilmiştir.



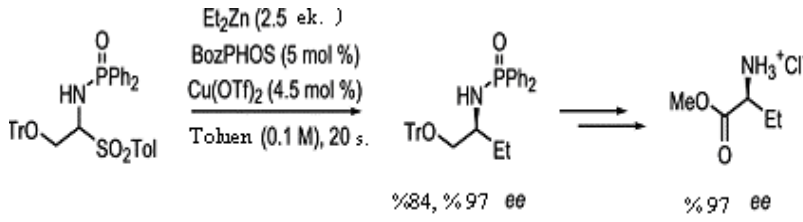
(2.36)

Sugiol doğal bir üründür. Salvia bitkisinden elde edilmiştir. Sugiol başlangıç maddesi Sodyum hidrür ile muamele edilmiştir, daha sonra rasemik (±)-Epibromohidrin katılır, elde edilen epoksilde uygun bir primer ya da sekonder amin katılarak halka açılır. Bu ürünün kanserli hücelere karşı etkili olduğu gözlemlenmiştir. ( Cordova ve diğ., 2006)



(2.37)

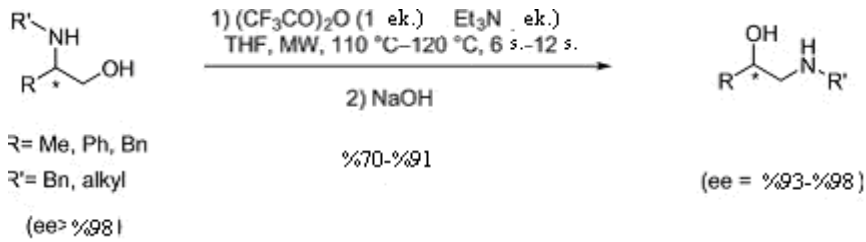
Tanyeli ve diğ. (2005) tarafından yapılan bir çalışmada; 2*S*,3*R*-(–)-*cis*-Hemiester başlangıç maddesi alınarak Norbornan katılmış ve *cis*-1,4-amino alkollerin asimetrik sentezi yapılmıştır. Amonyum hidroksit ve HMPTA ile kimyasal seçici aminasyon yapılmıştır, daha sonra Grignard reaksiyonu ve LAH indirgenmesi yapılmıştır. LAH indirgenmesinden kiral ligantlar elde edilmiştir. Sırası ile; asiklik, heterosiklik aminler, değişik anilin türevleri ve *p*-Toluensülfonamit kullanılarak DCC bağlanması gerçekleştirilmiştir. Kiral ligantlar asimetrik Dietilçinko katılması ile söz konusu katalizör etkilerini göstermiştir. Ayrıca aril aminler ve tosil substitue kiral ligantlar kuvvetli seçilicilik göstermiştir.



(2.38)

$\beta$ - amino alkoller ve  $\alpha$ - amino asitlerin bakır katalizörlü ortamda diorganoçinko reaktifi ile N-Fosfinoilimin katılmasından olan enantiyo seçici sentezi yapılmıştır. (Desrosiers ve diğ.2005)

Fenil asetilenin aromatik ketonlara enantiyo seçici katılmasında Schiff-bazı amino alkol-çinko kompleksi kullanılmıştır. (Chen ve diğ., 2008)

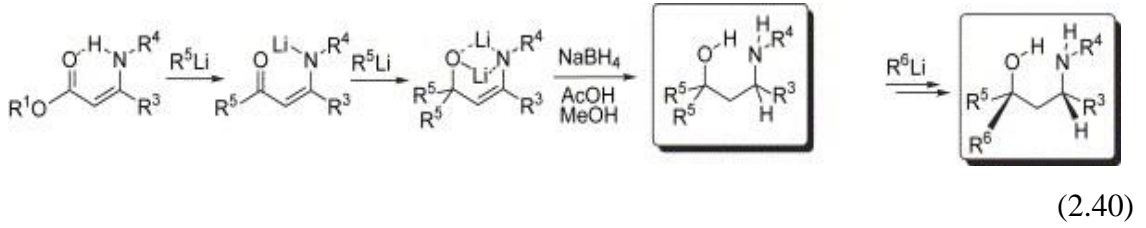


(2.39)

N-alkil 1,2-amino alkollerin yeniden düzenlenmesi ile (S)- Toliprolol ve (S)-Propanolol sentezi yapılmıştır. (Duthion ve diğ., 2009)

Amino alkollerin Pd-katalizörü ile yükseltgen karbonilasyon reaksiyonunda N, N'-Bis (hidroksialkil) üre oluşmuştur. Bu reaksiyon oldukça ılıman ortamda ve moleküler oksijenin yükseltgen olarak kullanılması sonucunda olmuştur. (Giannoccaro ve diğ., 2009)

Doğal maddelerin de amino alkol türevleri sentezlenmiş ve bunlar farklı reaksiyonlar için yardımcı madde olarak kullanılmıştır. Arilketonların; Pinen'den elde edilmiş amino alkol türevi ile indirgenmesinde katalizörlü enantiyo seçici Boran indirgenmesi kullanılmıştır. (Hobuss ve diğ., 2008)

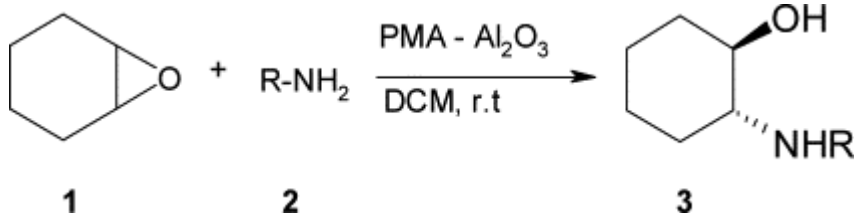


Tersiyer  $\gamma$  -amino alkoller;  $\beta$  -enamino esterlerin organolityum reaktifi ile yer ve stereoseçici çift alkilasyonu ve sonrasında da tek taraflı indirgenmesi ile elde edilmiştir. (Cimarelli ve diğ., 2009)

$\beta$  -amino alkoller, ketonların sudaki asimetrik transfer hidrojenasyonunda ligant olarak kullanılmıştır.  $\beta$  -amino alkollerin Ru (II), Rh (III) ya da Ir (III) ile olan bileşikleri; aril ketonların, Formiat ile sudaki asimetrik hidrojenasyon reaksiyonunu katalize etmiştir. Reaksiyon enantiyo seçicidir. (Xu ve diğ., 2006)

Bakır katalizörlü asimetrik nitro-aldol reaksiyonları için kiral tiyollü amino alkoller sentezlenmiştir. (Mansawat ve diğ., 2007 )

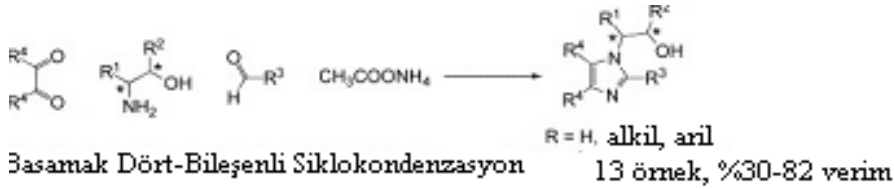
1,2- amino alkollerin enantiyo seçici olarak tanımlanabilmesi için yardımcı kiral bir keton sentezlenmiştir. Bu çalışmada keto grubu sayesinde rezonanslı hidrojen bağlanması ile imin oluşmuş ve 1,2- amino alkol tanımlanmıştır. (Nandhakumar ve diğ., 2007)



(2.41)

Oksiran grubunun aminler ile olan yer seçici açılması reaksiyonunda  $\beta$  - amino alkoller elde edilmiştir. Bu reaksiyon için Fosfomolibdik asit -  $\text{Al}_2\text{O}_3$  katalizörü kullanılmıştır. Bu katalizör ılıman, etkin ve heterojen olmasının yanında yeniden kullanılabilir türde bir katalizördür. (Kumar ve diğ., 2007 )

Katiyar ve diğ. ( 2005) tarafından yapılan çalışmada; amino alkoller ve aminlerin glikozlu türevlerinin sentezi yapılmış ve bunların antimikobakteriyel aktivitesi çalışılmıştır.



(2.42)

Matsuoka ve diğ. ( 2006) tarafından yapılan çalışmada; 1,2-amino alkollerden enantiyomerce saf; 1-substitue, 1,2-disubstitue ve 1,4,5-trisubstitue imidazoller sentezlenmiştir.

Tanaka ve diğ. ( 2001) tarafından yapılan bir çalışmada; çapraz pinakol birleşmesi reaksiyonu ile optikçe aktif  $\beta$  - amino alkollerin asimetrik sentezi yapılmıştır.

Kamal ve diğ ( 2007) tarafından yapılan bir çalışmada; etkin ve geri dönüşümü olan sülfamik asit katalizör olarak kullanılmıştır. Epoksitlerin amin ve anilin ile halka açılması olmuş ve çözücüsüz koşullar altında  $\beta$  -amino alkoller sentezlenmiştir.

Sorochinsky ve diğ. ( 2009) tarafından yapılan bir çalışmada kiral sülfonil grubu içeren ortamda florlu aminler, amino alkoller,  $\alpha$  ve  $\beta$ -amino asitlerin asimetrik sentezi yapılmıştır.

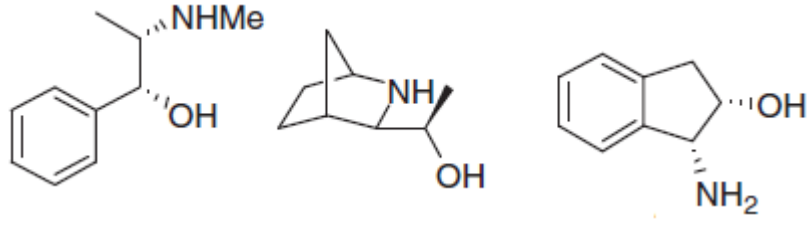
### **2.5.2. Organoboranlar**

Organoboran bileşikleri etkin temel maddeler olarak sentetik organik kimya alanında önemlidir ve ilginç selektif dönüşümleri gerçekleştirebilmektedir. Organik moleküllerin Boran temelli reaksiyonlar ile yapılabilmesi için daha çok çalışmanın yapılması gerekmektedir. Aminoboran bağlı bileşiklerde Bor atomu üzerindeki amin grubunun en önemli rolü, Boran bileşiklerinin organometalik ve alkoksit gibi güçlü nükleofiller ile fazlaca substitüsyon yapmasını engelleyerek koruma yapmasıdır. Amin gruplarının diğer bir önemli özelliği de korumanın kaldırılması kolaylığıdır. Sadece alkoller ile muamale edilerek bu koruma kaldırılabilir. Organoboran bileşiklerin sentezinde amino boranlar çokça kullanılmasına rağmen sentetik organik kimyada uygulama alanı yoktur. (Suginome, 2006)

#### ***2.5.2.1. Prokiral Ketonların İndirgenmesi***

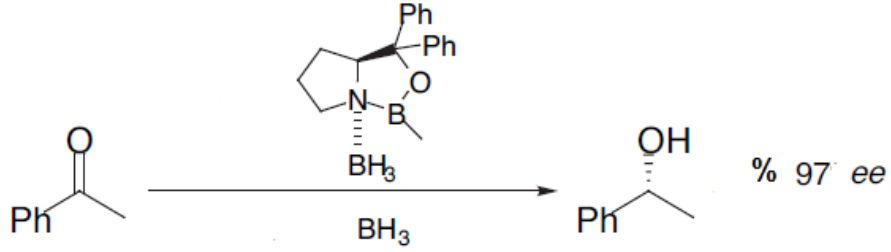
Prokiral ketonların enantiyoseçici indirgenmesi enantiyomerik saflıkta sekonder alkollerin sentezlenmesi bakımından önemlidir. Elde edilen bu sekonder alkoller ilaç kimyasalları, tarım kimyasalları ve malzeme biliminde kullanılmaktadır.

Farklı katalitik yöntemler arasında asimetrik geçiş hidrojenasyonu çok ilgi çekicidir. Bu yöntem indirgen ajan olarak patlayıcı hidrojen kullanımının önüne geçen ve daha ılıman, pratik, güvenli bir katalitik hidrojenleme sağlar. (Han ve diğ, 2011)



**Şekil 2.19:** Enantiyoseçici asimetrik indirgemede kullanılan bazı kiral amino alkoller.

CBS katalizörü doğal olarak bulunan (S)-(-)-Prolin'den türetilmiştir. Bu katalizör Corey ve arkadaşları tarafından bulunmuştur ve pro-kiral ketonlardan sekonder alkollerin eldesinde kullanılmıştır. (Corey ve diğ, 1987)



**Şekil 2.20:** CBS katalizörü kullanılarak asetofenon indirgenmesi.

Ketonların indirgenmesinde mekanizmayı ele aldığımızda iki önerme ile karşılaşabiliriz. Birinci önermeye göre karbonil bileşiği ile aminoboran reaktifi birleşerek bir ara ürün oluşturur. İkinci önermeye göre ise aminoboran reaktifi serbest  $BH_3$  vererek bozunur ve bu da karbonil bileşiği ile birleşerek ara ürün oluşturur. Bu ara ürün dayanıksızdır. Bu ara ürün üzerinde hidrür transferi gerçekleşir ve alkol oluşur.



Şekil 2.21: Birinci önermeye göre karbonil grubunun indirgenmesi.



Şekil 2.22: İkinci önermeye göre karbonil grubunun indirgenmesi.

#### 2.5.2.2. Boran Reaktifleri

Diboran, Boran metil sülfid, Boran-THF ve amino boran reaktifleri sentetik organik kimyada önemlidir. Amino boran reaktiflerinin kararlılığı ve seçiciliği oldukça bilinmektedir. Elektrofilik diboran ve Sodyum borhidrür gibi indirgen ajan olarak da kullanılır. Primer ve sekonder amin boran reaktifleri aldehit ve ketonların indirgenmesinde ılıman, etkin ve çok yönlü indirgen olarak davranır. Buna karşın tersiyer amin boran reaktifleri ise daha az etkindir. Primer ve sekonder amin boran reaktifleri aldehit ve ketonları daha hızlı indirger.

#### 2.5.3. Karbohidratlar

Şekerler organik kimyasallar içinde amaca özgü endüstriyel olarak kullanılan en önemli hammaddelerden biridir. Ayrıca ucuz olması, tonaj derecesinde ulaşılabilir olması ve üzerinde sıklıkla çalışılması bakımından avantajlıdır. (Yadav ve diğ, 2008)



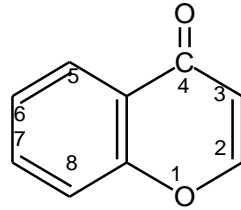
### 2.5.3.1. Redüktif Aminasyon

Redüktif aminasyon organik sentezlerde sıkça kullanılan bir reaksiyon olup karbonil grubunun amine dönüşmesini sağlar. Reaksiyon bir aldehit ya da ketonun bir primer veya sekonder amin ile eşleşip bir imin oluşturması ile başlar daha sonra da sekonder ya da tersiyer amin yapısına dönüşür. Reaksiyon “tek-kap” sistemi ile yürür. Burada imin oluşumu ve sonrasında da indirgenmesi tek bir adımda olur veya adım adım yürütülerek önce ortamdaki imin izole edilip ikinci bir adımda da indirgenir.

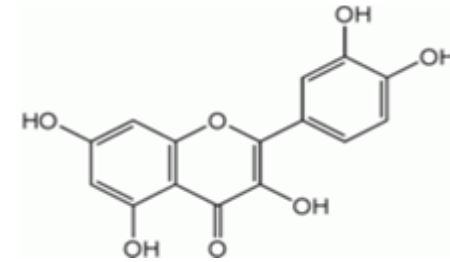
### 2.5.4. Doğal Maddelerin Kullanımı ve Sentezi Yönündeki Çalışmalar

#### 2.5.4.1. Kuersetin

Flavonoid maddeler, 2-Fenilkromon-4-on ( 2-Fenil-1,4-benzopiron) yapısından türer. Eberhard Kiehlmann ve diğ.( 2003) tarafından yapılan bir çalışmada; bir flavonoid olan Kuersetin grubunun türevi sentezlenmiştir.



Şekil 2.23: Kromon yapısı ve numaralandırması.



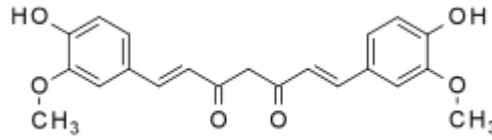
Şekil 2.24: Kuersetin.

Kuersetin bitkisel bir flavonoid olup karbonil grubu içermektedir. Yakı otunda (*Epilobium angustifolium L.*) bulunmaktadır.

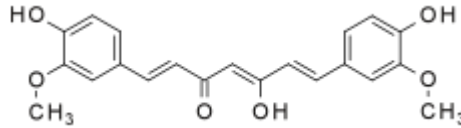
Kuersetinde hem alkol hem de karbonil grubu bulunmaktadır. Bu karbonil grubu sayesinde (S)-Feniletil amin ile kiral amino alkol sentezi yapılmıştır. Burada kiral Boran katalizörü oluşturabilmek için gerekli olan halka zaten vardır, karbonil grubunun amin türevinin oluşturulması ile de N, O çeşitliliği oluşturulmuştur.

#### 2.5.4.2. Kurkumin

Kurkumin de zerdeçal bitkisinde bulunan doğal bir fenoldür. Enol-diketon formundadır. (S)-Feniletil amin kiral diamino alkol sentezi yapılmıştır. Kurkumin ile oluşturulan bu ligantlar N,N heteroatom çeşitliliği bakımından önemlidir. İndirgen Boran katalizörü oluşturmak için hem halka içermesi bakımından hem de N,N ve N,O çeşitliliğine müsait olmasından dolayı kiral ya da akiral Boran katalizörü oluşturmak için merak uyandırmıştır.



Şekil 2.25: Kurkumin keto formu.

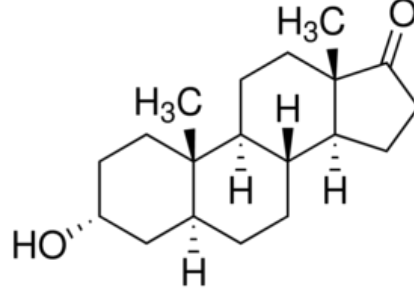


Şekil 2.26: Kurkumin enol formu.

#### 2.5.4.3. Androsteron

Sterol bileşiklerden Androsteron ele alınmıştır. Androsteron çam poleninde oldukça fazla miktarda bulunmaktadır. Hayvan türlerinde de vardır. Steroid yapıda olan Androsteron karbonil grubu içermekte olup (S)-Feniletil amin bağlanması yapılmıştır. C,N bağ oluşumu ile kiral androsteron amino alkol türevi hazırlanmıştır.

Bu yapıdan da N,O çeşitliliği ve bol halka sayısı kazanıldığından Boran katalizörü oluşturmak için uygun olarak düşünülmüştür.



Şekil 2.27: Androsteron.

### 3. MALZEME VE YÖNTEM

#### 3.1. KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER

Bazı ürün ve başlangıç maddelerinin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları, Potasyum bromür ile tablet yapılarak ya da neat olarak “Perkin Elmer” marka FT-IR spektrometresinde alınmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin optikçe aktifliklerinin ölçülmesinde “Optical Activity AA-55” model polarimetre kullanılmıştır.

Nükleer magnetik rezonans ( $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$ ) spektrumları, maddelerin çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standartı kullanılarak Kloroform-D ( $\text{CDCl}_3$ ) de “Varian 400 MHz Gemini” spektrofotometresinde alınmıştır.

HPLC analizleri “SHIMADZU” marka HPLC’de, “Chiralcel OD” kiral kolon kullanılarak yapılmıştır.

GC-MS spektrumları “SHIMADZU” markalı cihazda EI yöntemi ile yapılmıştır.

İzole edilen saf maddelerin erime noktaları “BÜCHI Melting Point B-540” model erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edilmiştir.

Ürünlerin elde edilmesi ve kristallendirme işlemleri sırasında çözücülerin geriye kazanılması “BÜCHI Rotavapor R-200” marka döner buharlaştırıcıda yapılmıştır.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) silika jel tabaka, preparatif ince tabaka kromatografisinde silika jel tabaka ile “Desega Min UVIS, 50 Hz UVP” ultraviyole lamba kullanılmıştır.

Sentezlenen yeni bileşiklerin FT-IR spektrumları, çevirme açıları, HPLC, GC-MS ölçümleri İ.Ü. Kimya Bölümü, Organik Kimya Laboratuvar'ında, NMR ve LC-MS analizleri de İ.Ü. İleri Analizler Laboratuvar'ında yapılmıştır. <sup>11</sup>B-NMR analizleri TÜBİTAK'da yapılmıştır.

### 3.2. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER

<u>Madde Adı</u>	<u>Firma Adı</u>	<u>Katalog No</u>
D-(+)-Mannose	Sigma	M2069
Methanol	Merck	100317
Acetone	Merck	100020
n-Hexane	Merck	104391
2- Aminobenzonitril	Sigma	A89901
Indole-3-carbinol	Sigma	I7256
(1R)-(-)-10-Camphorsulphonic acid	Sigma	282146
2-Aminopyridine	Sigma	A77997
Imidazole	Sigma	56750
Indole-3-acetic hydrazide	Sigma	56750
3-(2-hydroxyethyl)indole	Sigma	T90309
(S)-2-Piperidineethanol HCl	Sigma	670170
Borane dimethylsulfide complex	Sigma	179825
Ethanol	Merck	100983
Diethylether	Merck	100921
(+)-(4,6-o-Benzylidene) methyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside	Sigma	292842
(1R, 2R)-(-)-Pseudoephedrine	Sigma	287644
Benzophenone imine	Sigma	293733

4-Aminobenzonitrile	Sigma	07010
Ethyl-4-aminobenzoate	Sigma	112909
Methyl- $\alpha$ -oxo-7-azaindole-3-acetate	Sigma	701521
2-Oxazolidinone	Sigma	134913
(R)- (+)-4-isopropyl-5,5-dimethyl-2-oxazolidinone	Sigma	450669
BH <sub>3</sub> .THF	Merck	841077
Preperative TLC	Merck	105717
THF	Sigma	401757
2-Propanol	Merck	101040
Etil asetat	Destile	-----
Metilen klorür	Destile	-----
Silicagel TLC aluminium sheet	Merck	105549
Silicagel 60 F254 for column chromatography	Merck	107734
5-Chlorobenzimidazole	Sigma	631248
Quercetin	Sigma	Q4951
Curcumin	Sigma	C7727
Androsterone	Sigma	219010
Sodium acetate	Sigma	S2889
NaBH <sub>4</sub>	Sigma	480886

Indole-3-carboxaldehyde	Sigma	I29445
(R)- 2-Piperidineethanol HCl	Sigma	670057
Indole	Sigma	57190
(R)- Ethylpiperidine-3-carboxylate	Sigma	696420
1-(2-Aminoethyl)piperidine	Sigma	41666
(R)-(+)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diamine	Sigma	382426



### 3.3. YAPILAN DENEME ÇALIŞMALARI

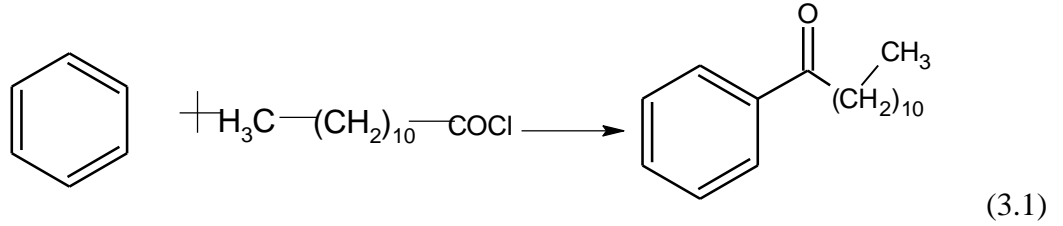
#### 3.3.1. Fenil Undesil Keton Sentezi

56 mmol (4,98 mL) Benzen

19 mmol (2,63 g) susuz AlCl<sub>3</sub>

19 mmol ( 4,69 g) Dodekanoik asit ( Laurik asit klorür)

Sentezi yapılan keton, kolonda Aseton-P.eter (1:9) yürütücüsü ile saflaştırılmıştır.



Bir çeker ocakta 250 mL'lik bir balona geri soğutucu takılır ve geri soğutucunun üzerine ikili adaptör takılır; buna bir damlatma hunisi ile gaz çıkış borusu yerleştirilir, gaz çıkış borusu içi su ile dolu bir behere ters daldırılmış bir huninin boynuna bağlanır. Balona benzen (Na üzerinde kurutulmuş, 56 mmol) ve susuz AlCl<sub>3</sub> (19 mmol) konarak balon buz banyosunda soğutulur. Damlatma hunisine asit klorür (19 mmol) konur ve 10 dakika içinde balona damlatılır. Damlatma bittikten sonra reaksiyon karışımı su banyosunda bir saat kadar ısıtılarak HCl çıkışı tamamlanır. Balon, içerisinde 15 mL su bulunan bir behere dökülerek yağ halinde ham ürün ayrılır. Katı halde bir kalıntı varsa bir miktar sey. HCl katılır. Su fazı ayrılarak atılır ve benzen fazı sey. NaOH ve su ile çalkalanır, susuz MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutulur. Benzen damıtılarak uzaklaştırılır, ele geçen keton kromatografik olarak saflaştırılmıştır. (Breusch ve Oğuzer, 1954)

#### Özellikleri:

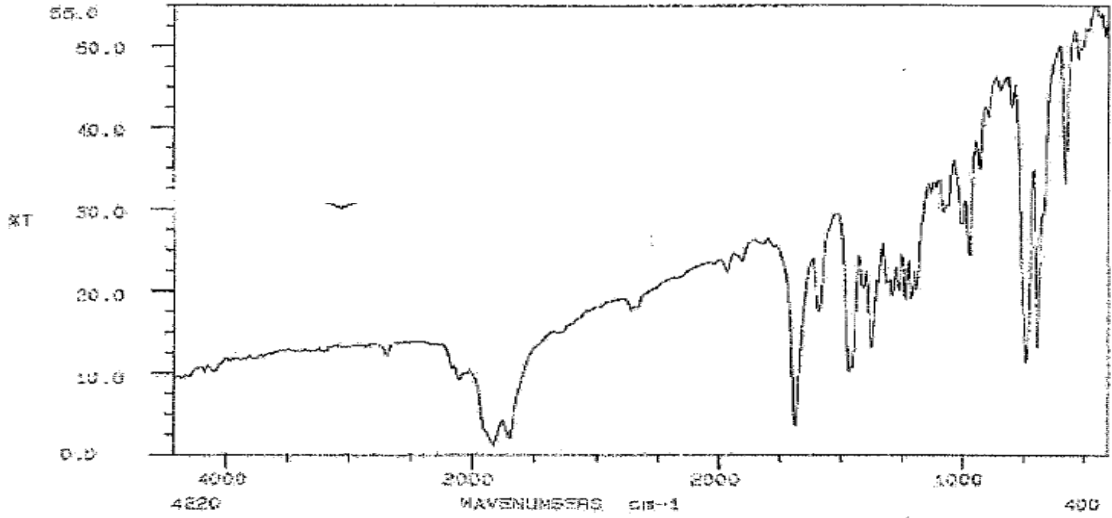
Molekül Formülü: C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O

Molekül ağırlığı: 260,41 g/mol

Erime noktası: 46 – 47 °C (Lit: 45,8-47° C)

### Spektroskopik analizi:

FTIR: 3055  $\text{cm}^{-1}$  (aromatik halka, = CH gerilimi), 2919 ve 2862  $\text{cm}^{-1}$  (alifatik, C-H gerilimleri), 1700  $\text{cm}^{-1}$  (keton, C=O gerilimi), 1619 ve 1456  $\text{cm}^{-1}$  (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1402 ve 1370  $\text{cm}^{-1}$  (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 754 ve 698  $\text{cm}^{-1}$  (aromatik halka, düzlem dışı = CH eğilimleri)



**Şekil 3.1:** Sentezlenen Fenil Undesil Keton'un IR spektrumu.

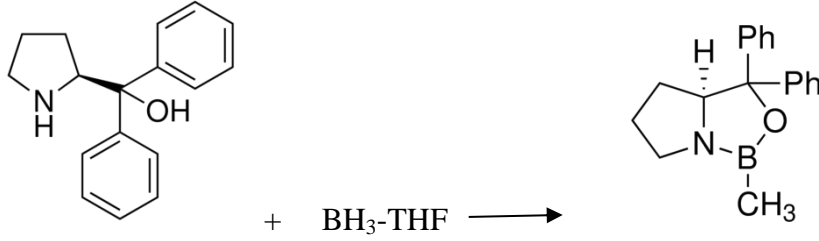
### **3.3.2. (S)-(-)-2-Metil-CBS-oksazaborolidin Katalizörü'nün Sentezi**

Corey ve arkadaşları tarafından 1990'da geliştirilen oksazaborolidinler indirgenme reaksiyonlarında oldukça etkili kiral Boran reaktifleridir. (Corey ve Bakshi, 1990) Corey - Bakshi - Shibata isimlerinin baş harfleri ile adlandırılan bu katalizörler "CBS" katalizörleri olarak bilinir. Bu katalizörler ile asimetrik indirgeme yapılarak ketonlardan kiral alkoller elde edilebilmektedir.

Tez çalışmasında öncelikle satın alınan ve kiral indirgeme yaparak ketondan alkol elde edilmesini sağlayan (R)-(+)-2-Metil-CBS-oksazaborolidin katalizörü sentezlenmeye çalışılmıştır.

(S)-(-)- $\alpha,\alpha$ -Difenil-2-pirolidinmetanol +  $\text{BH}_3$  Kompleks  $\longrightarrow$  Oksazaborolidin Kompleks

(3.2)



(3.3)

Katalizör iki farklı yöntem ile sentezlenerek en uygun sentez koşulu belirlenmeye çalışılmıştır.

### 3.3.2.1. 1.Yöntem

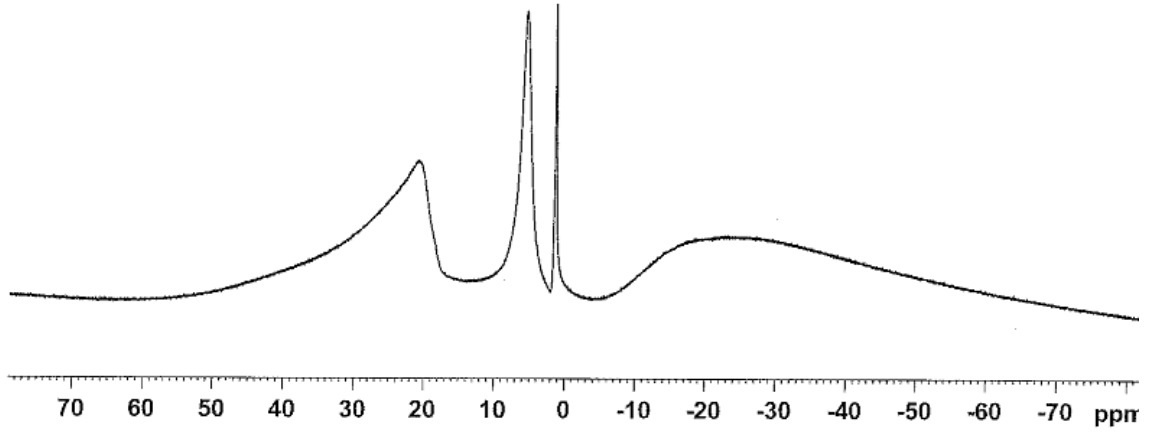
1 mol (S)-(-)- $\alpha,\alpha$ -Difenil-2-pirolidinmetanol ve 3 mol  $\text{BH}_3\text{-THF}$ , 20 mL THF içinde oda sıcaklığında 12 saat karıştırılarak reaksiyon yapılmıştır.

### 3.3.2.2. 2.Yöntem

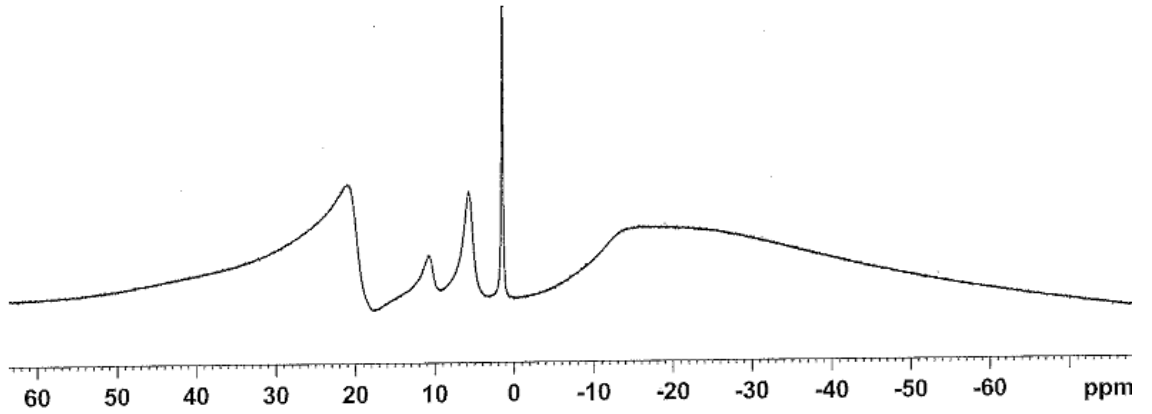
1 mol (S)-(-)- $\alpha,\alpha$ -Difenil-2-pirolidinmetanol ve 3 mol  $\text{BH}_3\text{-THF}$ , 20 mL THF içinde  $35^\circ\text{C}$ 'de 12 saat karıştırılarak reaksiyon yapılmıştır.

Her iki deneme sonucunda elde edilen madde ince tabakada Hekzan/Etil asetat (3/1) çözücü karışımı ile yürütülerek sonuçlar karşılaştırılmıştır. İnce tabakadaki lekeler birbirinden farklı olarak gözlemlenmiştir.

İki yöntem ile elde edilen kompleksin ve orijinal CBS katalizörünün  $^{11}\text{B-NMR}$  analizi de yapılarak sonuçlar karşılaştırılmıştır.

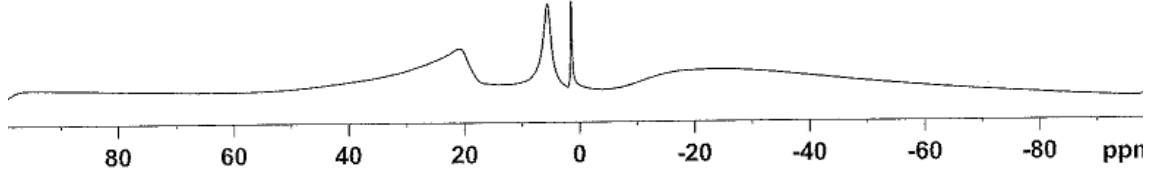


Şekil 3.2: Orijinal CBS katalizörünün  $^{11}\text{B}$ -NMR spektrumu.



Şekil 3.3: 1. Yöntem ile sentezlenen kiral katalizörün  $^{11}\text{B}$ -NMR spektrumu.

25 ppm ve 2 ppm civarı amino alkolün monomer olarak N-B-O şeklinde  $\text{BH}_3$ 'e bağlanmasını göstermektedir. 5-6 ppm civarındaki pik ise  $\text{BH}_3$ 'e bağlanmayan amino alkol kalıntısının O-B-O şeklinde yapmış olduğu bağlanmayı gösterir. Oda sıcaklığında çalışılması halinde daha az amino alkol monomer olarak bağlanabilmektedir.



**Şekil 3.4:** 2.Yöntem ile sentezlenen kiral katalizörün  $^{11}\text{B}$ -NMR spektrumu.

25 ppm ve 2 ppm civarındaki piklerin daha belirgin olduğu görülmektedir. 1. Yönteme göre daha fazla amino alkol  $\text{BH}_3$  ile bağlanabilmiştir. Monomer olarak bağlanma oranı daha fazladır.

### 3.3.3. Fe(II) Asetat ile Yapılan Çalışmalar

#### 3.3.3.1. 1.Yöntem

2 mmol Fenil Undesil Keton, 1 mmol (R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin ve 0,2 mmol Fe(II) asetat toluen içinde  $120^\circ\text{C}$ 'de 5 saat reaksiyona sokulmuştur.

#### 3.3.3.2. 2. Yöntem

2 mmol Fenil Undesil Keton, 1 mmol (R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin ve 0,2 mmol Fe(II) asetat THF içinde  $60^\circ\text{C}$ 'de 5 saat reaksiyona sokulmuştur.

Her iki denemenin de sonuçları ince tabakada hekzan/etil asetat (7/3) karışımında yürütüldüğünde herhangi bir reaksiyon gözlemlenmemiştir. Fe (II) asetat burada indirgeme ya da C-N bağı oluşmasını sağlamada etkili olamamıştır.

### 3.3.4. $\text{BH}_3$ ile Yapılan Çalışmalar

#### 3.3.4.1. (R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin ile Katalizör Oluşturma Çalışmaları

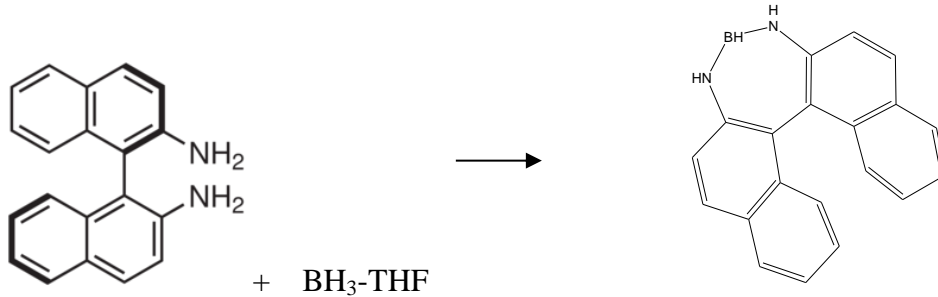
(Bu ligant ,1S olarak adlandırılmıştır.)

a) 2,5 mmol  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ , 1 mmol (R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin (MA: 284 g/mol, erime noktası:  $242\text{-}244^\circ\text{C}$ )  $0\text{-}2^\circ\text{C}$ 'de THF içinde azot atmosferinde sırası ile 10 dak., 30 dak., 2 saat, 5 saat çalışılmıştır.

Her bir ölçülen sürenin sonucunda reaksiyondan alınan karışım hekzan/etil asetat (6,5/1,5) çözücüsü ile yürütülüp ince tabakaya damlatıldığında bir değişiklik gözlemlenmemiştir.

b) 4 mmol  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ , 1 mmol (R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin oda sıcaklığında THF içinde azot atmosferinde sırası ile 10 dak., 30 dak., 2 saat, 5 saat çalışılmıştır. Her bir ölçülen sürenin sonucunda reaksiyondan alınan karışım hekzan/etil asetat (6,5/1,5) çözücüsü ile yürütülüp ince tabakaya damlatıldığında 5. saat sonunda çok hafif bir leke oluşmuştur.

c) 4 mmol  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ , 1 mmol (R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin,  $35^\circ\text{C}$ 'de THF içinde azot atmosferinde sırası ile 10 dak., 30 dak., 2 saat, 5 saat çalışılmıştır. Her bir ölçülen sürenin sonucunda reaksiyondan alınan karışım hekzan/etil asetat (6,5/1,5) çözücüsü ile yürütülüp ince tabakaya damlatıldığında 2. saat sonunda belirgin bir leke görülmüştür. Bu lekeye göre kiral ligantlı katalizörün oluşturulabildiği düşünülmüştür.



(3.4)

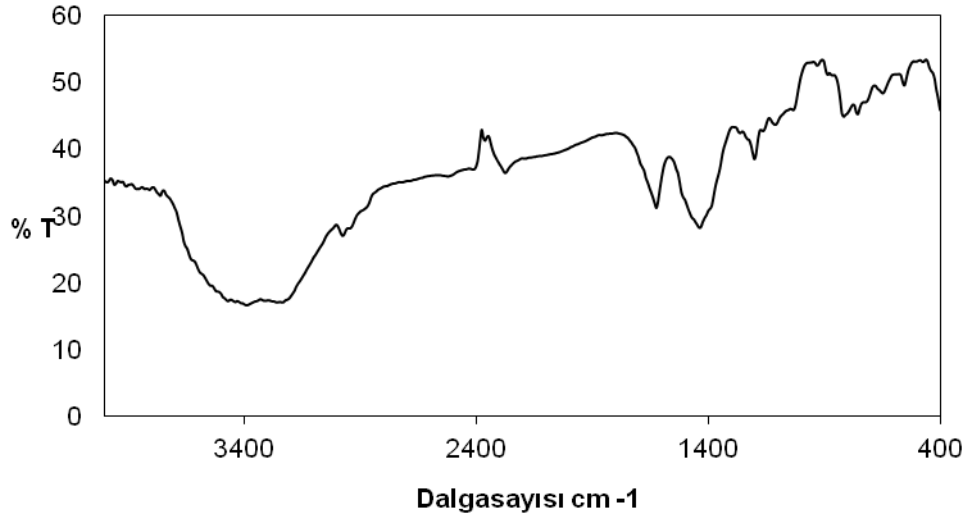
### Özellikleri

Erime noktası:  $105\text{-}110^\circ\text{C}$

### Spektroskopik analizi

FTIR:  $3007\text{ cm}^{-1}$  (aromatik halka, = CH gerilimi),  $1770\text{ cm}^{-1}$  ve  $1576\text{ cm}^{-1}$  (aromatik halka, C=C gerilimleri),  $707\text{ cm}^{-1}$  ve  $692\text{ cm}^{-1}$  (aromatik halka, düzlem dışı = CH eğilimleri),  $2376\text{ cm}^{-1}$  ve  $1176, 1084\text{ cm}^{-1}$  (gerilme, eğilme ve  $\text{BH}_3$ 'ün bozulması ile oluşan B-H bağları),  $1315$  ve  $1330\text{ cm}^{-1}$  oluşan amino borandaki B=N gerilimidir. Bu bölge özellikle B-N bağının oluşumunu göstermektedir.

Sadece aminin çekilen IR'si ile karşılaştırıldığında açık bir şekilde farklılık göstermiştir.  $3300$  ve  $3400\text{ cm}^{-1}$  reaksiyona girmeden kalan amin kısmının, N-H bantlarının keskinliği ve büyüklüğünün çok fazla azalması amino boran kompleksinin gerçekleşebildiğini gösterir. (Sadece aminin çekilen IR'sinde %T: 47 civarında iken sentezlenen amino boran katalizöründe %T: 17-20 civarına çekilerek primer aminlere özgü iki keskin şiddetli pik bandı kaybolmuştur)

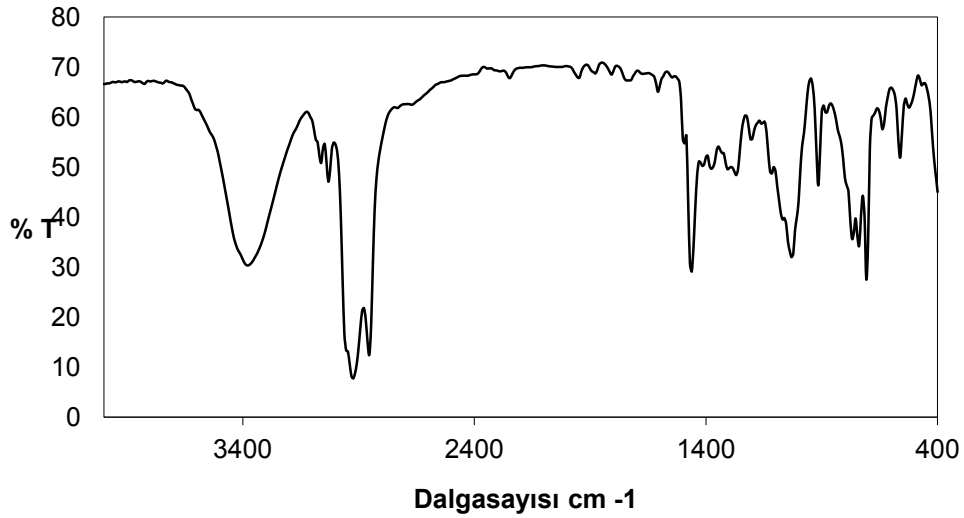


**Şekil 3.5:** Sentezlenen (R)-(+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin- Bor katalizörünün IR spektrumu.

### 3.3.4.2. Sentezlenen Kiral (R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin- Bor Ligantlı Katalizör ile Fenil Undesil Keton'un Asimetrik İndirgemesi

a) 1 mmol Fenil Undesil Keton, 0,15 mmol (R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin Boran ligantlı katalizör ve 1,5 mmol BH<sub>3</sub>-THF.

20 mL THF içinde oda sıcaklığında indirgeme yapılmıştır. Azot gazı altında çalışılmıştır. 2 saat sonra ince tabaka ile kontrol edilmiştir. İnce tabakadaki lekeler indirgeme sonucu oluşabilecek Fenil undesil alkol standartı ile birlikte 7/3 oranındaki hekzan/etil asetat çözücüsünde yürütülmüştür. Fenil undesil alkol lekesi görülmüştür. İndirgemenin olduğu saptanmıştır. İndirgeme sonucu oluşan ürün için karışım 2N HCl ile nötrleştirilip, eter ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz 2N HCl ve tuz ile yıkanıp Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulmuştur. Kolon kromatografisi ile saflaştırılarak IR'si çekilmiştir ve 3400 cm<sup>-1</sup> civarındaki pik alkol varlığını göstermiştir.



Şekil 3.6:(R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin- Bor katalizörü ile asimetrik olarak indirgenmiş alkolün IR spektrumu.

Oluşan alkol HPLC'de kirale kolon kullanılarak enantiyomerik oran belirlenmiştir. Rasem Fenil undesil alkol standartı ile birlikte karşılaştırmalı olarak analiz edildiğinde R/S oranının 49/51 olduğu görülmüştür.



Buradaki indirgemenin sonra ve tüm diğer indirgeme denemelerinden sonra yapılan HPLC analizi için yöntem şöyledir.

Kolon: Chiralcel OD kolonu

Çözücü: n-Hekzan / 2-propanol (98/2)

Çalışma koşulları: 11 bar, 1 mL /dakika akış, 25°C, 210 nm

b) 1 mmol Fenil Undesil Keton, 0,15 mmol (R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin Boran ligantlı katalizör ve 0,4 mmol BH<sub>3</sub>-THF

20 mL THF içinde oda sıcaklığında indirgeme yapılmıştır. Azot gazı altında çalışılmıştır. 2 saat sonra ince tabaka ile kontrol edilmiştir. İnce tabakadaki lekeler indirgeme sonucu oluşabilecek Fenil undesil alkol standartı ile birlikte 7/3 oranındaki hekzan/etil asetat çözücüsünde yürütülmüştür. Fenil undesil alkol lekesi görülmüştür. İndirgemenin olduğu saptanmıştır.

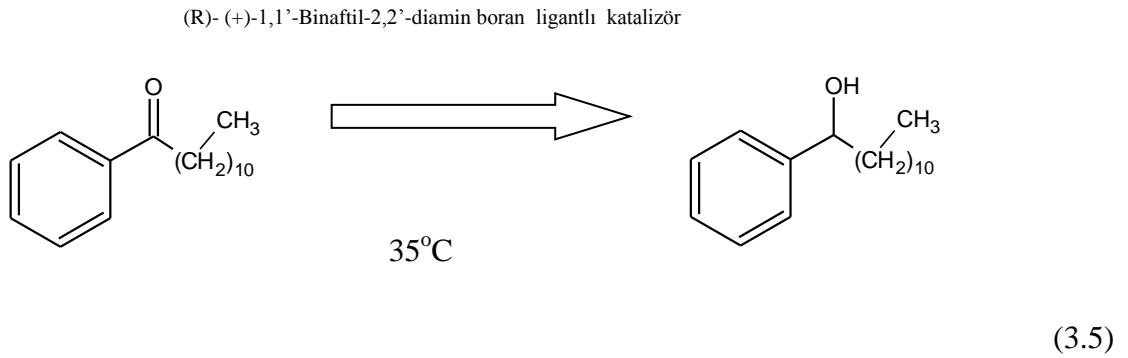
Oluşan alkol HPLC'de kiral kolon kullanılarak enantiyomerik oran belirlenmiştir. Rasem Fenil undesil alkol standartı ile birlikte karşılaştırmalı olarak analiz edildiğinde R/S oranının 40/60 olduğu görülmüştür. Aynı reaksiyon 12 saat devam ettirildiğinde ve sonucu HPLC'de analiz edildiğinde R/S değeri 43/57 olmuştur. Reaksiyon süresini uzatmanın asimetric indirgemedede çok fazla etkili olmadığı görülmüştür. Oysaki BH<sub>3</sub>.THF miktarı azalınca asimetric indirgeme oranı artmıştır. Böyle bir sonuç bir de hiç BH<sub>3</sub>-THF koymadan denemeyi tekrarlama isteği uyandırmıştır.

c) 1 mmol Fenil Undesil Keton, 0,15 mmol (R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin Boran ligantlı katalizör.

20 mL THF içinde oda sıcaklığında indirgeme yapılmıştır. Azot gazı altında çalışılmıştır. 2 saat sonra ince tabaka ile kontrol edilmiştir. İnce tabakadaki lekeler indirgeme sonucu oluşabilecek Fenil undesil alkol standartı ile birlikte 7/3 oranındaki hekzan/etil asetat çözücüsünde yürütülmüştür. Fenil undesil alkol lekesi görülmüştür. İndirgemenin olduğu saptanmıştır.

Oluşan alkol HPLC’de kiral kolon kullanılarak enantiyomerik oran belirlenmiştir. Rasem Fenil undesil alkol standartı ile birlikte karşılaştırmalı olarak analiz edildiğinde R/S oranının 90/10 olduğu görülmüştür. Reaksiyon ortamına ilave  $\text{BH}_3\text{-THF}$  olmadığında asimetrik oran oldukça artmıştır. Diğer bir etkileyici kriter olan sıcaklığın asimetrik indirgemedeki etkisini görebilmek için de aynı deneme  $\text{BH}_3\text{-THF}$  eklemeyen  $35^\circ\text{C}$ ’de yapılmış, elde edilen Fenil undesil alkol aynı şekilde saflaştırılmış ve HPLC analizi yapıldığında R/S oranının 93/7’ye yükseldiği görülmüştür.

(R)- (+)-1,1’-Binaftil-2,2’-diamin Boran ligantlı katalizör ile kiral indirgeme yapıldığında  $\text{BH}_3\text{-THF}$  ilavesi olmadan ve  $35^\circ\text{C}$ ’lik bir sıcaklık ile yüksek oranda bir asimetrik indirgeme mümkün olmuştur.

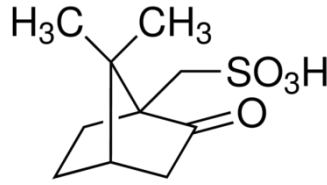


### 3.3.4.3. (1R)-(-)-10-Kamforsülfonik asit ile Katalizör Oluşturma ve Asimetrik İndirgemeleri (Bu ligant, 2S olarak adlandırılmıştır.)

Narasimhan ve diğ. (1997) tarafından yapılan bir çalışmada bahsedildiği üzere  $\text{NaBH}_4$  ve Kamforsülfonik asit ile amitler aminlere ve karbonil bileşikleri de alkollere indirgenebilmektedir. Bu bakımdan Kamforsülfonik asit’in Boran ligantlı kompleksi yapılmaya çalışılarak indirgen etkisi üzerinde durulmuştur.

3 mmol  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ , 1 mmol (1*R*)-(-)-10-Kamforsülfonik asit (MA: 232 g/mol, erime noktası: 198°C)

20 mL THF içinde, azot gazı altında 35°C'de 5 saat reaksiyona sokularak bu sürenin sonucunda reaksiyondan alınan karışım hekzan/etil asetat (7/3) çözücüsü ile yürütülüp ince tabakaya damlatıldığında farklı bir leke görülmüştür. Kiral ligantlı katalizör sentezlendikten sonra çözücüsü vakum altında uçurulmuştur.



**Şekil 3.7:** (1*R*)-(-)-10-Kamforsülfonik asit.

a) 1 mmol Fenil undesil keton, 0,15 mmol (1*R*)-(-)-10-Kamforsülfonik asit Boran ligantlı katalizör 20 mL THF içinde oda sıcaklığında indirgeme yapılmıştır. Azot gazı altında çalışılmıştır. 2 saat sonra ince tabaka ile kontrol edilmiştir. İnce tabakadaki lekeler indirgeme sonucu oluşabilecek Fenil undesil alkol standartı ile birlikte 7/3 oranındaki hekzan/etil asetat çözücüsünde yürütülmüştür. Çok hafif bir Fenil undesil alkol lekesi görülmüştür. Oluşan alkol HPLC'de kirale kolon kullanılarak analiz edilmeye çalışılmış fakat alkol piki görülememiştir.

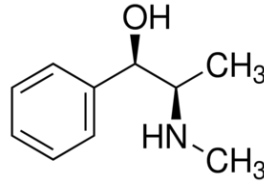
b) (1*R*)-(-)-10-Kamforsülfonik asit Boran ligantlı katalizör oluşturularak Fenil undesil ketonun, ortamda  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  varken indirgenmesi yapılmıştır.

4 mmol  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  ve 1 mmol (1*R*)-(-)-10-Kamforsülfonik asit 20 mL THF içinde, azot gazı altında, 35°C sıcaklıkta 5 saat reaksiyona girerek kirale Boranlı katalizör oluşturulmuştur. Daha sonra 1 mmol Fenil Undesil Keton, 0,15 mmol (1*R*)-(-)-10-Kamforsülfonik asit Boran ligantlı katalizör ve 2 mmol  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ , 20 mL THF içinde, 35°C'de, azot gazı altında 3 saat reaksiyona sokulmuştur. Fenil undesil ketonun indirgenmesi gerçekleştirilmiştir.

Deneme sonucu ince tabakada hekzan/etil asetat (6,5/1,5) karışımında rasem alkol ile karşılaştırılarak yürütüldüğünde Fenil undesil alkol oluştuğu görülmüştür. İndirgeme sonucu oluşan ürün için karışım 2N HCl ile nötrleştirilip, eter ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz 2N HCl ve tuz ile yıkanıp Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulmuştur. Kolon kromatografisi ile saflaştırılarak yine eldeki rasem alkol ile birlikte ele alınarak HPLC'de kiral kolon ile incelendiğinde R/S oranının 54/46 olduğu görülmüştür. Oluşturulan bu katalizörün kiral indirgen etkisi çok azdır.

#### 3.3.4.4. (1R,2R)-(-) Psödoefedrin- Bor Ligantlı Katalizör Oluşturma ve Asimetrik İndirgemeleri (Bu ligant. 3S olarak adlandırılmıştır)

Kiral indirgeme potansiyeli olması bakımından (Myers ve diğ.) (1R,2R)-(-) Psödoefedrin ile Boran ligantlı katalizör oluşturularak bu katalizörün de değişik koşullarda indirgeme potansiyeli incelenmiştir.



Şekil 3.8: (1R,2R)-(-) Psödoefedrin.

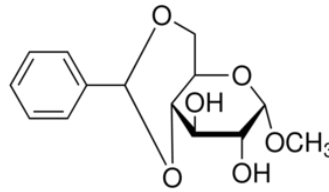
a) 4 mmol BH<sub>3</sub>.THF ve 1 mmol (1R,2R)-(-) Psödoefedrin 20 mL THF içinde , azot gazı altında, 35°C sıcaklıkta 5 saat reaksiyona girerek kiral Boranlı (1R,2R)- (-) Psödoefedrin katalizörü oluşturulmuştur. Daha sonra 1 mmol Fenil undesil keton sentezlenen 0,15 mmol (1R,2R)-(-) Psödoefedrin katalizörü 20 mL THF içinde, 35°C'de, azot gazı altında 3 saat reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon sonucu ince tabakada hekzan/etil asetat karışımında (6,5/1,5) yürütülerek eldeki rasem Fenil Undesil alkol standartı ile birlikte karşılaştırıldığında bu deneme sonucunda da indirgenme olmuştur. İndirgeme sonucu oluşan ürün için karışım 2N HCl ile nötrleştirilip, eter ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz 2N HCl ve tuz ile yıkanıp Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulmuştur. Kolon kromatografisi ile saflaştırılarak HPLC'de rasem alkol ile birlikte karşılaştırmalı olarak incelendiğinde R/S oranının 50/50 olduğu görülmüştür, burada indirgenme rasem olmuştur.

b) Reaksiyon bir de ortama  $BH_3$  ilave edilerek tekrarlanmıştır. 1 mmol Fenil undesil keton, 0,15 mmol (1R,2R)-(-) Psödoefedrin- Bor ligantlı katalizör ve 2 mmol  $BH_3.THF$  20 mL THF içinde,  $35^\circ C$ 'de, azot gazı altında 3 saat reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon sonucu ince tabakada hekzan/etil asetat karışımında (6,5/1,5) yürütülerek eldeki rasem Fenil undesil alkol standartı ile birlikte karşılaştırıldığında bu deneme sonucunda da indirgenme olmuştur. İndirgeme sonucu oluşan ürün için karışım 2N HCl ile nötrleştirilip, eter ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz 2N HCl ve tuz ile yıkanıp  $Na_2SO_4$  üzerinden kurutulmuştur. Kolon kromatografisi ile saflaştırılıp HPLC'de rasem alkol ile birlikte karşılaştırmalı olarak incelendiğinde R/S oranının 55/45 şeklinde ortaya çıkması kiralitenin çok az arttığını göstermiştir.

(1R,2R)-(-) Psödoefedrin- Bor ligantlı katalizör ile yapılan çalışmada ortamda  $BH_3.THF$  olsun ya da olmasın oluşturulan katalizör indirgen potansiyel etki göstermiştir fakat asimetric indirgeme bakımından zayıf etkili olmuştur.

### 3.3.4.5. (+)-(4,6-O-Benziliden) metil - $\alpha$ -D-glukopiranozit ile Katalizör Oluşturma ve Asimetric İndirgemeleri (Bu ligant, 4S olarak adlandırılmıştır.)

Karbohidratlardan olan (+)-(4,6-O-Benziliden) metil - $\alpha$ -D-glukopiranozit ile de yine Boran ligantlı katalizör oluşturularak bu yapının da olası asimetric indirgeme etkisi çalışılmıştır.



Şekil 3.9: (+)-(4,6-O-Benziliden) metil - $\alpha$ -D-glukopiranozit.

a) 4 mmol  $BH_3.THF$  ve 1 mmol (+)-(4,6-O-Benziliden) metil - $\alpha$ -D-glukopiranozit 20 mL THF içinde, azot gazı altında,  $35^\circ C$  sıcaklıkta 5 saat reaksiyona girerek kiral Boranlı (+)-(4,6-O-Benziliden) metil - $\alpha$ -D-glukopiranozit katalizörü oluşturulmuştur. Daha sonra 1 mmol Fenil undesil keton ve sentezlenen 0,15 mmol (+)-(4,6-O-Benziliden) metil - $\alpha$ -D-glukopiranozit- Bor ligantlı katalizör 20 mL THF içinde,  $35^\circ C$ 'de, azot gazı altında 3 saat reaksiyona sokulmuştur.

Reaksiyon sonucu ince tabakada hekzan/etil asetat karışımında (6,5/1,5) yürütülerek elde edilen rasem Fenil undesil alkol standartı ile birlikte karşılaştırıldığında bu deneme sonucunda indirgenme olmuştur. İndirgeme sonucu oluşan ürün için karışım 2N HCl ile nötrleştirilip, eter ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz 2N HCl ve tuz ile yıkanıp  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutulmuştur.

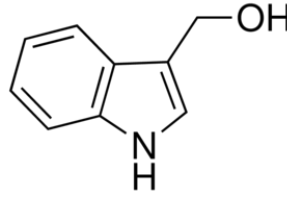
Kolon kromatografisi ile saflaştırılarak HPLC’de rasem alkol ile birlikte karşılaştırmalı olarak incelendiğinde R/S oranının 60/40 kadar kiral olduğu görülmüştür.

b) 1 mmol Fenil undesil keton , 0,15 mmol (+)-(4,6-O-Benziliden) metil - $\alpha$ -D-glukopiranozit- Bor ligantlı katalizör ve 2 mmol  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  yine 20 mL THF içinde, 35°C’de, azot gazı altında 3 saat reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon sonucu ince tabakada hekzan/etil asetat karışımında (6,5/1,5) yürütülerek elde edilen rasem Fenil undesil alkol standartı ile birlikte karşılaştırıldığında bu deneme sonucunda indirgenme olmuştur. İndirgeme sonucu oluşan ürün için karışım 2N HCl ile nötrleştirilip, eter ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz 2N HCl ve tuz ile yıkanıp  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutulmuştur. Kolon kromatografisi ile saflaştırılarak HPLC’de rasem alkol ile birlikte karşılaştırmalı olarak incelendiğinde R/S oranının 63/37 değerine yükseldiği görülmüştür.

(+)-(4,6-O-Benziliden) metil - $\alpha$ -D-glukopiranozit Boran ligantlı katalizörün tek başına kiral indirgen etkisi vardır ayrıca yapılan çalışmada ortamda  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  var iken oluşturulan katalizöre bağlı kiral indirgen etkinin arttığı görülmüştür.

**3.3.4.6. İndol-3-Karbinol- Bor Ligantlı Katalizör Oluşturma ve Asimetrik İndirgemeleri (Bu ligant, 5S olarak adlandırılmıştır)**

İndol-3-Karbinol kiral değildir dolayısı ile de kiral Bor katalizörü oluşturamaz fakat prokiral bir ketonun kiral olmayan bir katalizör tarafından ne kadar asimetrik indirgeneceği üzerinde düşünülmüştür ve bu ligantın da Bor katalizörü oluşturularak asimetrik indirgeme çalışmalarında kullanılmıştır.



**Şekil 3.10:** İndol-3-karbinol.

a) 4 mmol  $BH_3.THF$  ve 1 mmol İndol-3-karbinol 20 mL THF içinde , azot gazı altında,  $35^\circ C$  sıcaklıkta 5 saat reaksiyona girerek Boranlı İndol-3-karbinol katalizörü oluşturulmuştur .

Daha sonra 1 mmol Fenil undesil keton ve sentezlenen 0,15 mmol İndol-3-karbinol-Bor ligantlı katalizör 20 mL THF içinde,  $35^\circ C$ 'de, azot gazı altında 3 saat reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon sonucu ince tabakada hekzan/etil asetat karışımında (6,5/1,5) yürütülerek eldeki rasem Fenil undesil alkol standartı ile birlikte karşılaştırıldığında bu deneme sonucunda indirgenme olmamıştır.

b) 1 mmol Fenil undesil keton , 0,15 mmol İndol-3-karbinol- Bor ligantlı katalizör ve 2 mmol  $BH_3.THF$  yine 20 mL THF içinde,  $35^\circ C$ 'de, azot gazı altında 3 saat reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon sonucu ince tabakada hekzan/etil asetat karışımında (6,5/1,5) yürütülerek eldeki rasem Fenil undesil alkol standartı ile birlikte karşılaştırıldığında bu deneme sonucunda indirgenme olmuştur.

İndirgeme sonucu oluşan ürün için karışım 2N HCl ile nötrleştirilip, eter ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz 2N HCl ve tuz ile yıkanıp  $Na_2SO_4$  üzerinden kurutulmuştur. Kolon kromatografisi ile saflaştırılarak HPLC'de rasem alkol ile birlikte karşılaştırmalı olarak incelendiğinde R/S oranının 55/45 olduğu görülmüştür.

### 3.3.5. MannoZ ile Yapılan Denemeler:

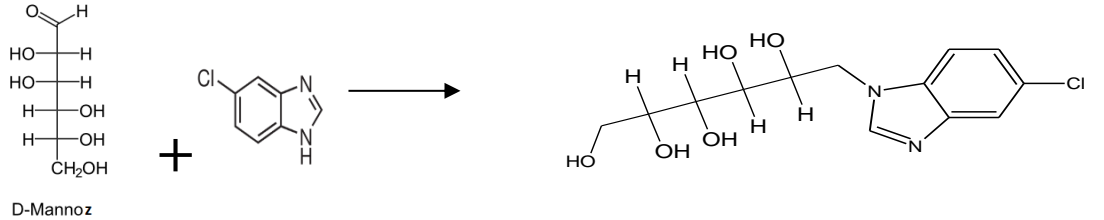
0,5 mmol şeker ile 2,5 mmol değişik aminler pH 7-10 aralığında olacak şekilde 65°C’de metanolde 1 saat reflüks edilmiştir. Daha sonra da 10 mmol NaBH<sub>4</sub> eklenmiştir. Reaksiyon karışımları değişik çözücü sistemlerinde preparatif tabakada yürütülerek ürün saflaştırılmıştır. (Narasimhan ve diğ., 2001)

#### 3.3.5.1. MannoZ’un, 5-Klorobenzimidazol ile Reaksiyonu

0,5 mmol MannoZ (molekül ağırlığı x 0,0005=178 x0,0005= 0,09 g )

2,5 mmol 5-Klorobenzimidazol (molekül ağırlığı x 0,0025 = 153 x 0,0025 = 0,38 g)

5-Klorobenzimidazol 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. MannoZ’un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat 65°C’de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol NaBH<sub>4</sub> eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preparatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 1L olarak adlandırılmıştır.



(3.6)

#### 3.3.5.2. MannoZ’un, İndol-3-karbinol ile Reaksiyonu

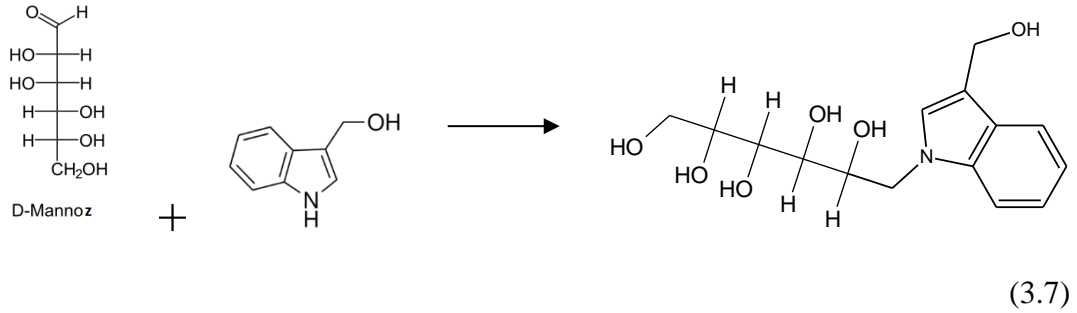
0,5 mmol MannoZ (molekül ağırlığı x 0,0005=178 x0,0005= 0,09 g )

2,5 mmol İndol-3-karbinol (molekül ağırlığı x 0,0025 = 147 x 0,0025 = 0,37 g)

İndol-3-karbinol 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. MannoZ’un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat 65°C’de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol NaBH<sub>4</sub> eklenmiştir.



Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preparatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 2L olarak adlandırılmıştır.

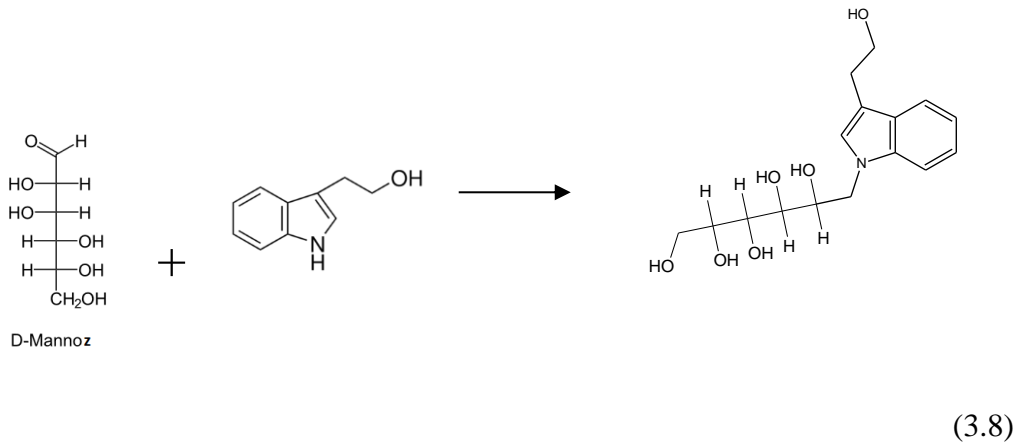


### 3.3.5.3. Mannoz'un , 3-(2-Hidroksietil)indol ile Reaksiyonu

0,5 mmol Mannoz ( molekül ağırlığı  $\times 0,0005=178 \times 0,0005= 0,09$  g )

2,5 mmol 3-(2-hidroksietil)indol (molekül ağırlığı  $\times 0,0025 = 161 \times 0,0025 = 0,40$  g)

3-(2-Hidroksietil)indol 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoz'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat  $65^{\circ}\text{C}$ 'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol  $\text{NaBH}_4$  eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preparatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 3L olarak adlandırılmıştır.

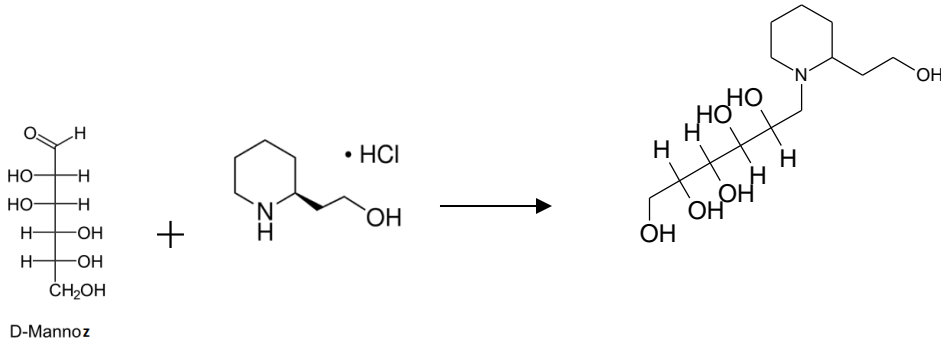


### 3.3.5.4. Mannoz'un , (S)-2-Piperidinetanol hidroklorür ile Reaksiyonu

0,5 mmol Mannoz ( molekül ağırlığı x 0,0005=178 x0,0005= 0,09 g )

2,5 mmol (S)-2-Piperidinetanol hidroklorür (molekül ağırlığı x 0,0025 = 166 x 0,0025 = 0,42 g)

(S)-2-Piperidinetanol hidroklorür 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoz'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat 65°C'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol NaBH<sub>4</sub> eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preperatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 4L olarak adlandırılmıştır.



(3.9)

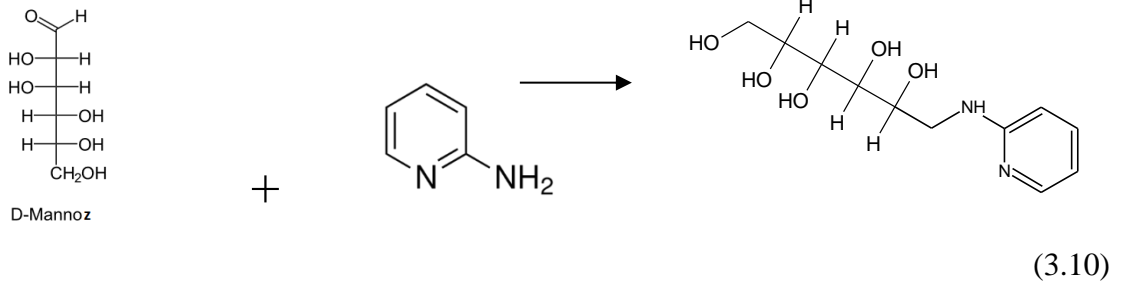
### 3.3.5.5. Mannoz'un , 2-Aminopiridin ile Reaksiyonu

0,5 mmol Mannoz ( molekül ağırlığı x 0,0005=178 x0,0005= 0,09 g )

2,5 mmol 2-Aminopiridin (molekül ağırlığı x 0,0025 = 94 x 0,0025 = 0,24 g)

2-Aminopiridin 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoz'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat 65°C'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol NaBH<sub>4</sub> eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preperatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır.

Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 5L olarak adlandırılmıştır.

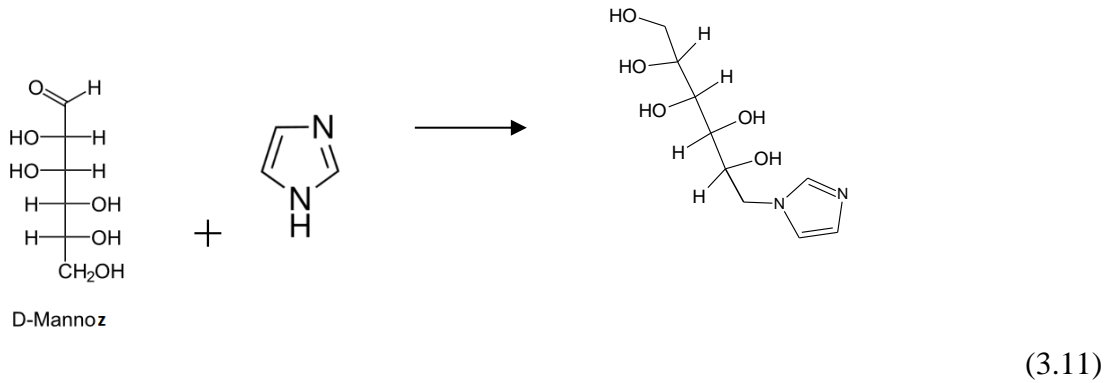


### 3.3.5.6. Mannoz'un , İmidazol ile Reaksiyonu

0,5 mmol Mannoz ( molekül ağırlığı x 0,0005=178 x0,0005= 0,09 g )

2,5 mmol İmidazol ( molekül ağırlığı x 0,0025 = 68 x 0,0025 = 0,17 g )

İmidazol 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoz'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat 65°C'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol NaBH<sub>4</sub> eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preparatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 6L olarak adlandırılmıştır.



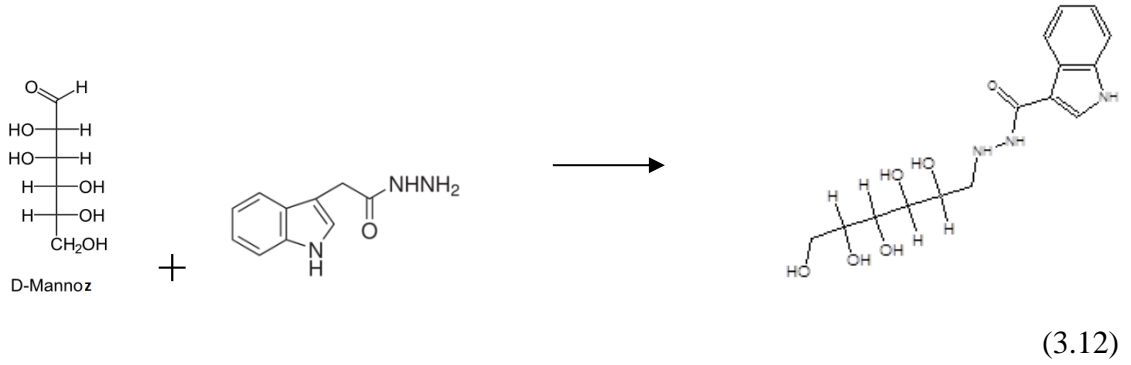
### 3.3.5.7. Mannozun , İndol-3-asetik hidrazid ile reaksiyonu

0,5 mmol Mannoze ( molekül ağırlığı  $\times 0,0005=178 \times 0,0005= 0,09$  g )

2,5 mmol İndol-3-asetik hidrazid (molekül ağırlığı  $\times 0,0025 = 189 \times 0,0025 = 0,47$  g)

İndol-3-asetik hidrazid 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoze'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat  $65^{\circ}\text{C}$ 'de reflüks edilmiştir.

Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preparatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 7L olarak adlandırılmıştır.

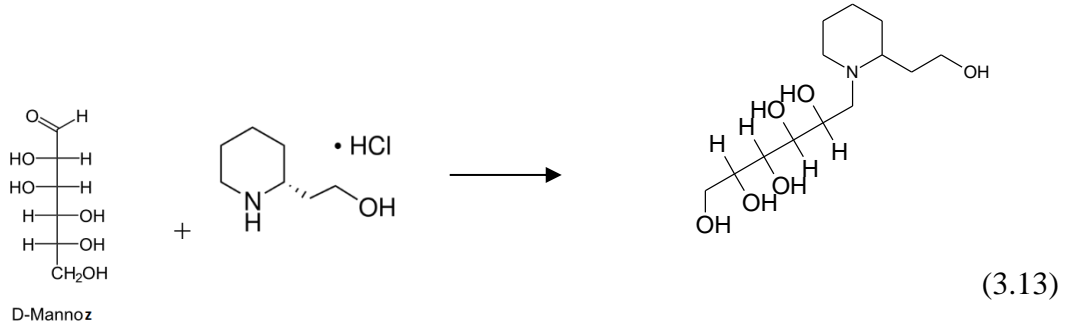


### 3.3.5.8. Mannoze'un , (R)-2-Piperidinetanol hidroklorür ile Reaksiyonu

0,5 mmol Mannoze (molekül ağırlığı  $\times 0,0005=178 \times 0,0005= 0,09$  g )

2,5 mmol (R)-2-Piperidinetanol hidroklorür (molekül ağırlığı  $\times 0,0025 = 166 \times 0,0025 = 0,42$  g)

(R)-2-Piperidinetanol hidroklorür 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoze'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat  $65^{\circ}\text{C}$ 'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol  $\text{NaBH}_4$  eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preparatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 8L olarak adlandırılmıştır.

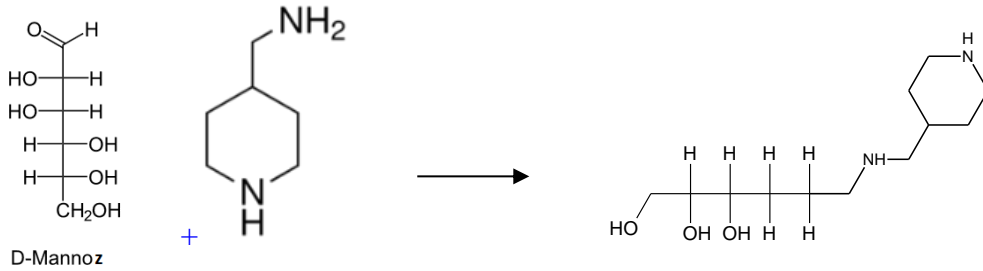


### 3.3.5.9. Mannoz'un, 4-(Aminometil)piperidin ile Reaksiyonu

0,5 mmol Mannoz ( molekül ağırlığı  $\times 0,0005=178 \times 0,0005= 0,09$  g )

2,5 mmol 4-(aminometil)piperidin (molekül ağırlığı  $\times 0,0025 = 114 \times 0,0025 = 0,29$  g)

4-(Aminometil)piperidin 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoz'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat  $65^{\circ}\text{C}$ 'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol  $\text{NaBH}_4$  eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preparatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 9L olarak adlandırılmıştır.

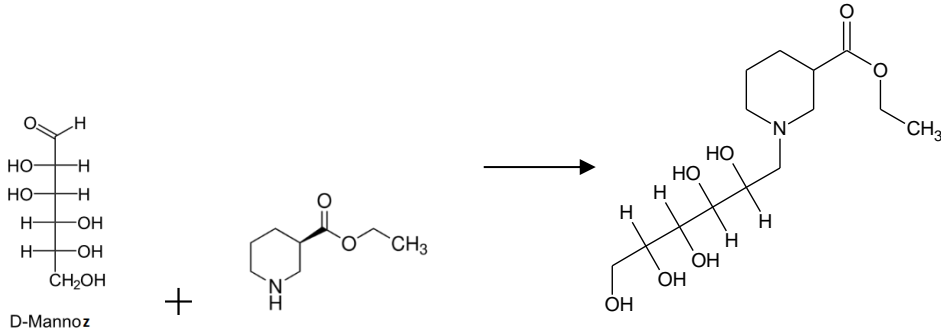


### 3.3.5.10. Mannoz'un , (R)-Etilpiperidin-3-karboksilat ile Reaksiyonu

0,5 mmol Mannoz ( molekül ağırlığı  $\times 0,0005=178 \times 0,0005= 0,09$  g )

2,5 mmol (R)-Etilpiperidin-3-karboksilat (molekül ağırlığı  $\times 0,0025 = 157 \times 0,0025 = 0,39$  g)

(R)-Etilpiperidin-3-karboksilat 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoz'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat 65°C'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol NaBH<sub>4</sub> eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preperatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 10L olarak adlandırılmıştır.



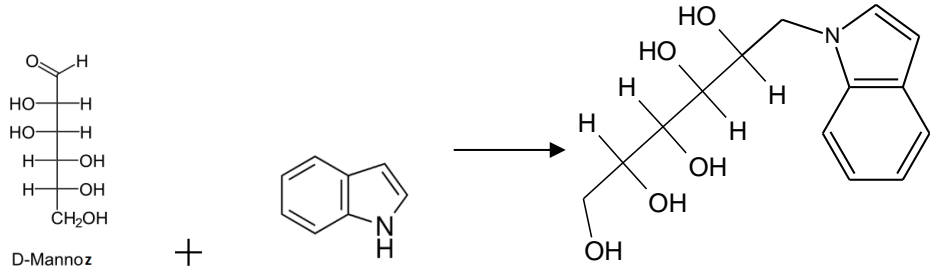
(3.15)

### 3.3.5.11. Mannoz'un , İndol ile Reaksiyonu

0,5 mmol Mannoz (molekül ağırlığı x 0,0005=178 x0,0005= 0,09 g)

2,5 mmol İndol (molekül ağırlığı x 0,0025 = 117 x 0,0025 = 0,29 g)

İndol 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoz'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat 65°C'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol NaBH<sub>4</sub> eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preperatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 11L olarak adlandırılmıştır.



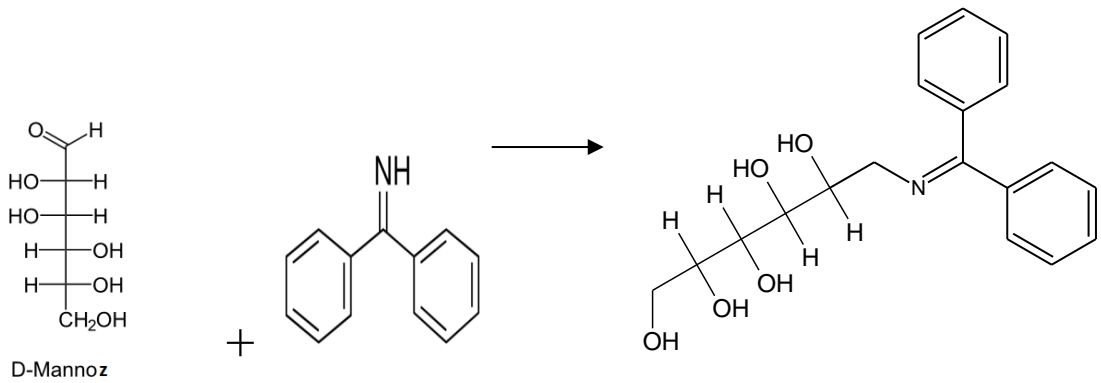
(3.16)

### 3.3.5.12. Mannoz'un , Benzofenon imin ile Reaksiyonu

0,5 mmol Mannoz ( molekül ağırlığı x 0,0005=178 x0,0005= 0,09 g )

2,5 mmol Benzofenon imin (molekül ağırlığı x 0,0025 = 181 x 0,0025 = 0,45 g)

Benzofenon imin 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoz'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat 65°C'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol NaBH<sub>4</sub> eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preperatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 12L olarak adlandırılmıştır.



(3.17)

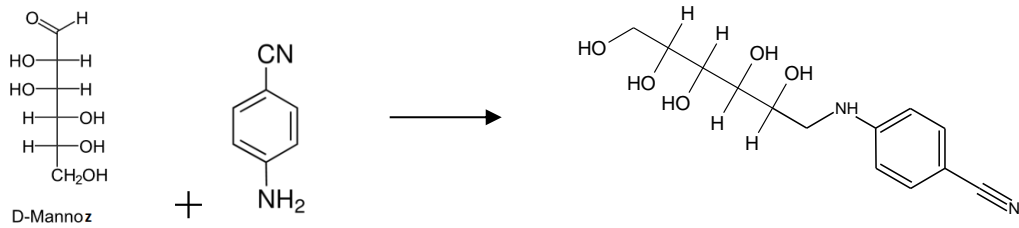
### 3.3.5.13. Mannoz'un , 4-Aminobenzonitril ile Reaksiyonu

0,5 mmol Mannoz ( molekül ağırlığı x 0,0005=178 x0,0005= 0,09 g )

2,5 mmol 4-Aminobenzonitril (molekül ağırlığı x 0,0025 = 118 x 0,0025 = 0,30 g)

4-Aminobenzonitril 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoz'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat 65°C'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol NaBH<sub>4</sub> eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preperatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir.

Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 13L olarak adlandırılmıştır.



(3.18)

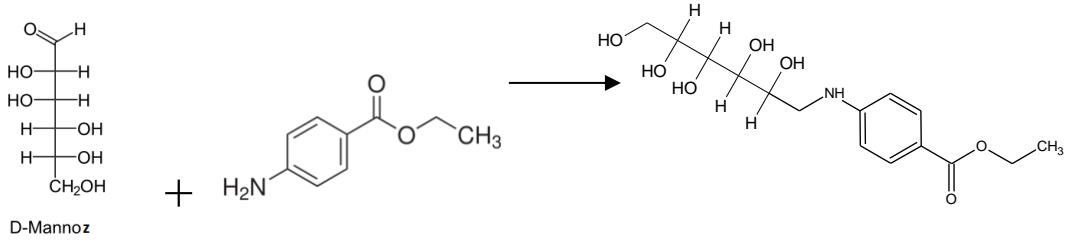
### 3.3.5.14. Mannoz'un, Etil-4-aminobenzoat ile Reaksiyonu

0,5 mmol Mannoz ( molekül ağırlığı x 0,0005=178 x0,0005= 0,09 g )

2,5 mmol , Etil-4-aminobenzoat (molekül ağırlığı x 0,0025 = 165 x 0,0025 = 0,41 g)

Etil-4-aminobenzoat 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoz'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat 65°C'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol NaBH<sub>4</sub> eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preperatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır.. Elde edilen ligant 14L olarak adlandırılmıştır.





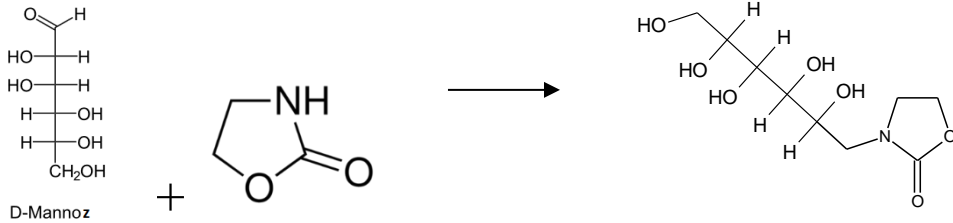
(3.19)

### 3.3.5.15. Mannoz'un, 2-Oksazolidinon ile Reaksiyonu

0,5 mmol Mannoz (molekül ağırlığı  $\times 0,0005 = 178 \times 0,0005 = 0,09$  g)

2,5 mmol 2-oxazolidinone (molekül ağırlığı  $\times 0,0025 = 87 \times 0,0025 = 0,22$  g)

2-Oksazolidinon 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoz'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat  $65^{\circ}\text{C}$ 'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol  $\text{NaBH}_4$  eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preperatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 15L olarak adlandırılmıştır.



(3.20)

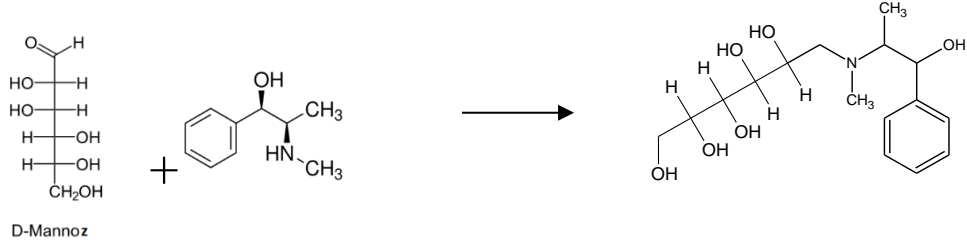
### 3.3.5.16. Mannoz'un, (1R, 2R)- (-)-Psödoefedrin ile Reaksiyonu

0,5 mmol Mannoz (molekül ağırlığı  $\times 0,0005 = 178 \times 0,0005 = 0,09$  g)

2,5 mmol (1R, 2R)- (-)-Pseudoefedrin (molekül ağırlığı  $\times 0,0025 = 166 \times 0,0025 = 0,42$  g)

(1R, 2R)- (-)-Psödoefedrin 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoz'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat  $65^{\circ}\text{C}$ 'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol  $\text{NaBH}_4$  eklenmiştir.

Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preparatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan, yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 16L olarak adlandırılmıştır.



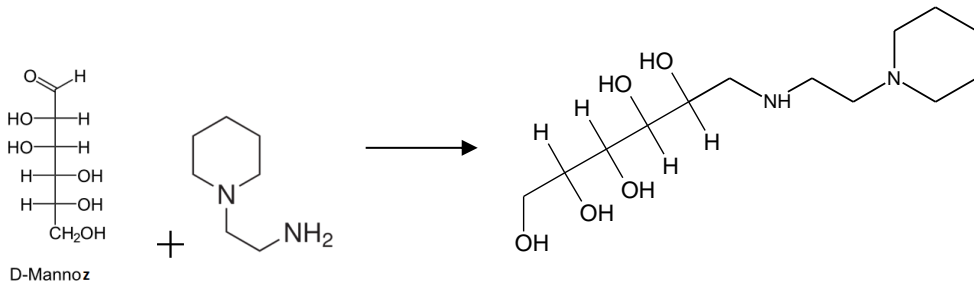
(3.21)

### 3.3.5.17. Mannoz'un, 1-(2-Aminoetil)piperidin ile Reaksiyonu

0,5 mmol Mannoz (molekül ağırlığı  $\times 0,0005 = 178 \times 0,0005 = 0,09$  g)

2,5 mmol 1-(2-Aminoetil)piperidin (molekül ağırlığı  $\times 0,0025 = 128 \times 0,0025 = 0,32$  g)

1-(2-Aminoetil)piperidin 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoz'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat,  $65^{\circ}\text{C}$ 'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol  $\text{NaBH}_4$  eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preparatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 17L olarak adlandırılmıştır.



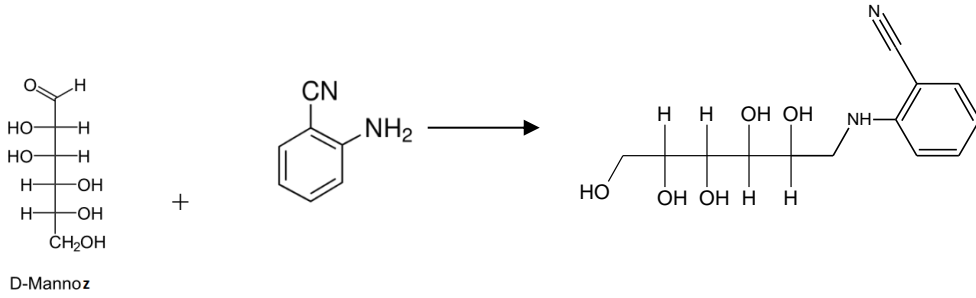
(3.22)

### 3.3.5.18. Mannoz'un, 2-Aminobenzonitril ile Reaksiyonu

0,5 mmol Mannoz ( molekül ağırlığı  $\times 0,0005=178 \times 0,0005= 0,09$  g )

2,5 mmol 2-Aminobenzonitril (molekül ağırlığı  $\times 0,0025 = 118 \times 0,0025 = 0,30$  g)

2-Aminobenzonitril 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoz'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat  $65^{\circ}\text{C}$ 'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol  $\text{NaBH}_4$  eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preperatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 18L olarak adlandırılmıştır.



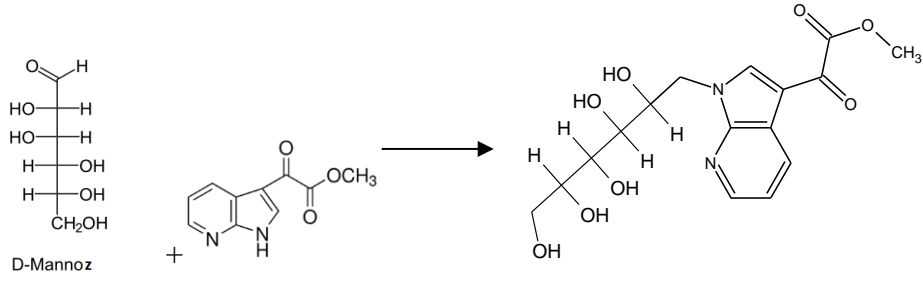
(3.23)

### 3.3.5.19. Mannoz'un, Metil- $\alpha$ -okso-7-azaindol-3-asetat ile Reaksiyonu

0,5 mmol Mannoz ( molekül ağırlığı  $\times 0,0005=178 \times 0,0005= 0,09$  g )

2,5 mmol Metil- $\alpha$ -okso-7-azaindol-3-asetat (molekül ağırlığı  $\times 0,0025 = 204 \times 0,0025 = 0,51$  g)

Metil- $\alpha$ -okso-7-azaindol-3-asetat 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoz'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat,  $65^{\circ}\text{C}$ 'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol  $\text{NaBH}_4$  eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preperatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 19L olarak adlandırılmıştır.



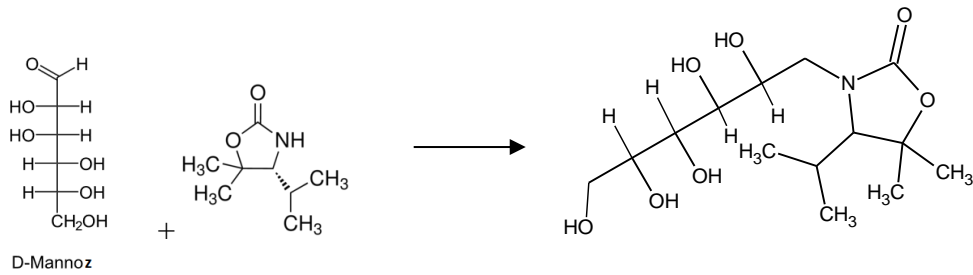
(3.24)

### 3.3.5.20. Mannoz'un, (R)- (+)-4-İzopropil-5,5-dimetil-2-oksazolidinon ile Reaksiyonu

0,5 mmol Mannoz (molekül ağırlığı  $\times 0,0005 = 178 \times 0,0005 = 0,09$  g)

2,5 mmol (R)- (+)-4-izopropil-5,5-dimetil-2-oksazolidinon (molekül ağırlığı  $\times 0,0025 = 157 \times 0,0025 = 0,39$  g)

(R)- (+)-4-İzopropil-5,5-dimetil-2-oksazolidinon 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Mannoz'un üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat  $65^{\circ}\text{C}$ 'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol  $\text{NaBH}_4$  eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preparatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 20L olarak adlandırılmıştır.



(3.25)

### 3.3.6. Biyolojik Aktif Maddeler ile Yapılan çalışmalar

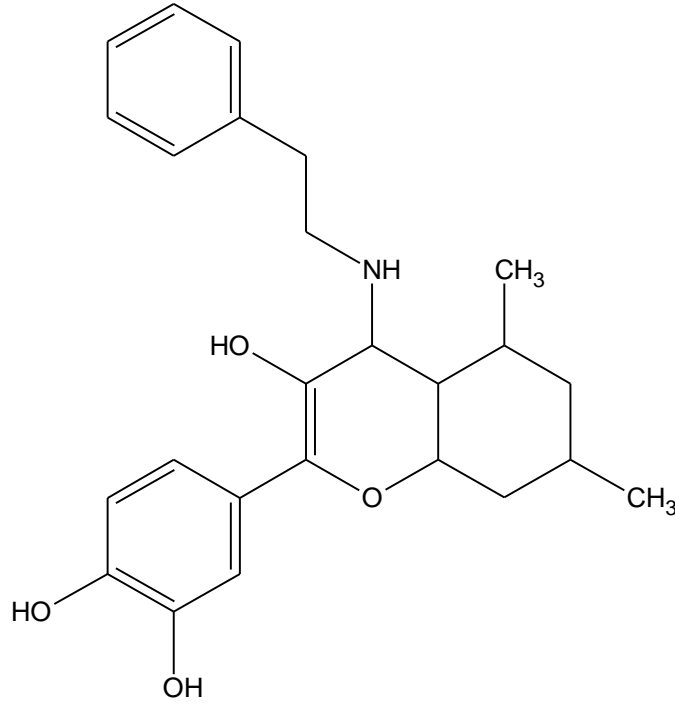
#### 3.3.6.1. Kuersetin ile Yapılan Deneme

Kuersetin ile (S)-Feniletil amin türevi elde edilmesi

0,5 mmol Kuersetin (molekül ağırlığı  $\times 0,0005 = 302 \times 0,0005 = 0,15$  g)

2,5 mmol (S)-Feniletil amin (molekül ağırlığı  $\times 0,0025 = 121 \times 0,0025 = 0,30$  g)

(S)-Feniletil amin 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Kuersetin üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat 65°C'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol NaBH<sub>4</sub> eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karşımında preperatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışım ile çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 21L olarak adlandırılmıştır.



Şekil 3.11: Kuersetin (S)- Feniletil amin türevi.

### 3.3.6.2. Kurkumin ile Yapılan Deneme

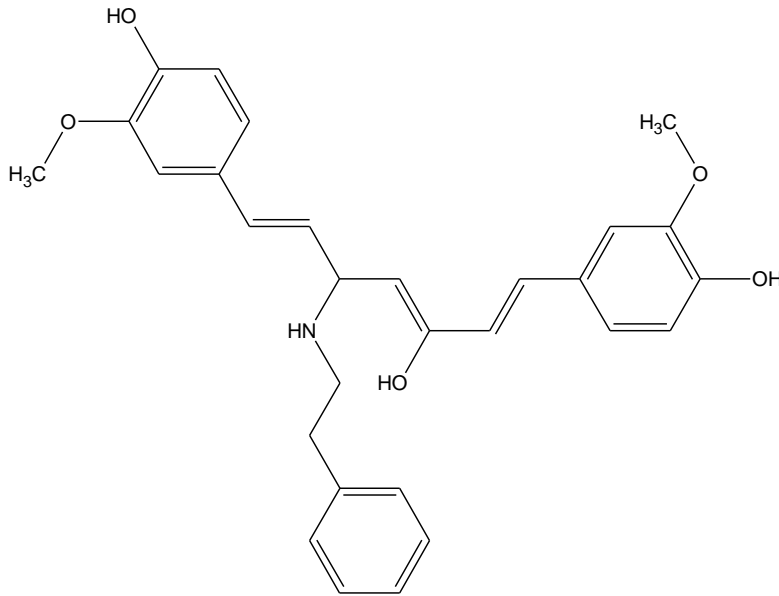
Kurkumin ile (S)-Feniletil amin türevi elde edilmesi

0,5 mmol Kurkumin (molekül ağırlığı x 0,0005=368 x 0,0005= 0,18 g)

2,5 mmol (S)-Feniletil amin (molekül ağırlığı x 0,0025 = 121 x 0,0025 = 0,30 g)

(S)-Feniletil amin 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Kurkumin üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat 65°C'de reflüks edilmiştir.

Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol  $\text{NaBH}_4$  eklenmiştir. Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preparatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 22L olarak adlandırılmıştır.



Şekil 3.12: Kurkumin (S)- Feniletil amin türevi.

### 3.3.6.3. Androsteron ile Yapılan Deneme

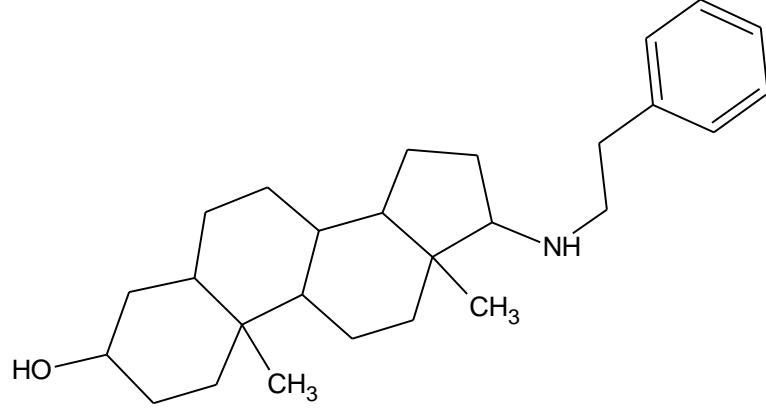
Androsteron ile (S)-Feniletil amin türevi elde edilmesi

0,5 mmol androsteron (molekül ağırlığı  $\times 0,0005 = 290 \times 0,0005 = 0,15$  g)

2,5 mmol (S)-Feniletil amin (molekül ağırlığı  $\times 0,0025 = 121 \times 0,0025 = 0,30$  g)

(S)-Feniletil amin 1,5 mL metanol içinde çözülmüştür. Androsteron üzerine ilave edilmiştir. Üzerine 10 mL metanol eklenmiştir. 1 saat  $65^\circ\text{C}$ 'de reflüks edilmiştir. Sonra da reaksiyon karışımına 10 mmol  $\text{NaBH}_4$  eklenmiştir.

Elde edilen karışım metilen klorür/ metanol (1:1) karışımında preparatif tabakada yürütülerek saflaştırılmıştır. Tabakadan yürütülen aynı karışımla çekilmiştir. Çözücü fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak analiz yapılmıştır. Elde edilen ligant 23L olarak adlandırılmıştır.



**Şekil 3.13:** Androsteron (S)- Feniletil amin türevi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. KATALİZÖRLERİN VE MANNOZ İLE SENTEZLENEN LİGANTLARIN DEĞERLENDİRMESİ

Sentezlenen tüm katalizörler, Fenil undesil keton kullanılarak asimetrik indirgeme potansiyelleri bakımından incelenmiştir. HPLC ile yapılan analiz bulguları Tablo 4.1’de gösterildiği gibidir. Her bir indirgemeye ait HPLC spektrumları da Şekil 4.49 – Şekil 4.58 spektrumları arasında gösterilmiştir.

Mannoz şekeri kullanılarak farklı aminler ile redüktif aminasyon yapılmıştır ve elde edilen her bir kiral ligant bu tezdeki yazım sırası ile 1L, 2L... şeklinde adlandırılmıştır. Elde edilen şeker türevi bu kiral ligantlar jel yapısındadır.

Bu denemelerden elde edilen kiral ligantlara ait  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizleri de sırası ile Şekil 4.3 ile Şekil 4.22 arasında ve 4.26-4.45 arasında gösterilmiştir.

Bu kiral ligantların GC-MS (EI) analiz spektrumu da Şekil 4.1’de ve Şekil 4.2’de verilmiştir. Bu spektrumda 192 piki, Mannoz şekerinin farklı amin türleri ile çalışılmasına rağmen spektrumlarda ortak olarak görülmüştür. Bu da Mannoz şekerinin redüktif aminasyona uğrayarak hem indirgenip hem de amin bağlanması yaptığını göstermesi bakımından önemli bir kriterdir.

Sentezlenen ligantların HPLC analizi kiral kolon kullanılarak yapılmış ve UV spektrumları da alınmıştır.

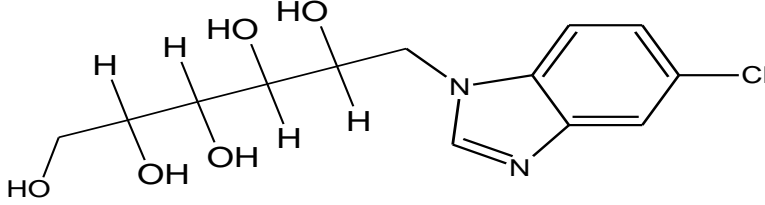
IR analizleri neat tekniği ile yapılmıştır. Ligantların IR spektrumlarında Mannoz’un  $1750\text{ cm}^{-1}$ ’deki karbonil sinyali ve aminlerin  $3600\text{ cm}^{-1}$ ’deki sinyalleri kaybolmuştur. Sentezlenen ligantlarda  $3500\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$  civarındaki Mannoz’dan gelen OH sinyali görülmüştür.

MS analizleri ESI yöntemine göre yapılmıştır. Yapılan MS analizleri her bir liganta özgü veri olarak ve spektrumların altında değerlendirilmiştir.



#### 4.1.1. Mannoz ile 5-Klorobenzimidazol Türevinin (1L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: 6-(5-Kloro-1H-benzimidazol-1-il)hekzan-1,2,3,4,5-pentol

Molekül formülü: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Molekül ağırlığı: 316,737 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = + 16,3$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,669$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3000 - 3500 cm<sup>-1</sup> arasındaki yaygın geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir. 1250 cm<sup>-1</sup> bölgesi alifatik C-N gerilimlerini, 1380 cm<sup>-1</sup> bölgesi aromatik C-N gerilimlerini göstermektedir. 780 ve 700 cm<sup>-1</sup>'de aromatik düzlem dışı =CH eğilimleri bulunmaktadır.

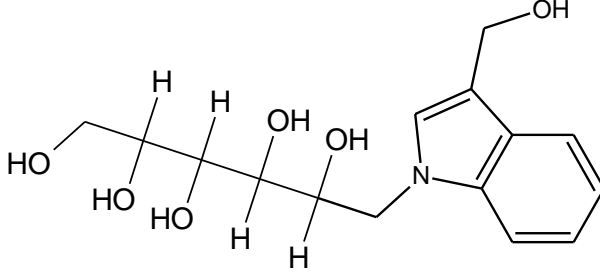
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,85 (s, N-CH-N,), 7,19-7,06 (d, aromatik CH  $J=9,2$  Hz), 7,5 (s, aromatik CH-Cl), 3,9-4,2 (m, alifatik CH<sub>2</sub>N) 4,05 (m, alifatik CH), 3,4-3,6 (m, alifatik CH-OH), 3,7-4,2 (m, alifatik CH-OH)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** 63,37 (Mannoz'daki CH<sub>2</sub>OH), 67,25- 71,68-73,86-71- 67,61 (CHOH), 49,35 (CH<sub>2</sub>N);143,28 (aromatik 5'li halkada N=C-N); 145,07-133,60 (köprü başında); 123,62-111,50-122,99(aromatik 6'lı halkada); 129,12 (aromatik halkada C-Cl)

**MS (ESI) m/z:** 153,2-155,2-351 (M+Cl)-514,9-542,2-589,1-591,1 (% 100)

#### 4.1.2. Mannoz ile İndol-3-karbinol Türevinin (2L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistematik adı: 6-[3-(Hidroksimetil)-1H-indol-1-il]hekzan-1,2,3,4,5-pentol

Molekül formülü: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>

Molekül ağırlığı: 311,330 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = + 15,8$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,639$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3000 - 3500 cm<sup>-1</sup> arasındaki yaygın geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir. 1390-1480 cm<sup>-1</sup> bölgesi aromatik C-N gerilimlerini göstermektedir. 680 cm<sup>-1</sup>'de aromatik düzlem dışı =CH eğilimleri bulunmaktadır.

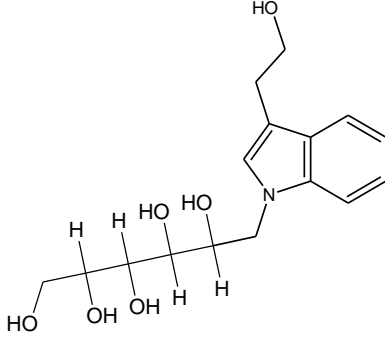
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** δ 4,14-3,73 (d, d, CH<sub>2</sub>OH, 3,6 Hz, 7,3 Hz, 15.C), 3,63 (m, CHOH), 3,89 (m, CHOH), 3,47-3,83 (m, m, CHOH), 3,93-3,76 (d, d CH<sub>2</sub>N, 5,05- 7,77 Hz) , 6,8 (s, aromatik, 2.C), 4, 71 (s, CH<sub>2</sub>OH), 7,28 (d, 8,83 Hz, aromatik, köprüye yakın), 7,21 (d,d, 6, 74- 8,00 Hz, aromatik), 7, 24 (d, d, 6, 74-8,00 Hz), 7, 37 (d, 6, 74 Hz, köprüye yakın aromatik)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** δ 63,19 (Mannoz'daki CH<sub>2</sub>OH), 67,19; 71,57; 74,71; 68,61 (CHOH), 49,33 (CH<sub>2</sub>N), 129,68; 112,06 (aromatik 5'li halkada), 126,90; 137,13 (köprübaşları), 118,44; 120,47; 118,44; 108,35 (aromatik 6'lı halkada), 60,63 (metanol)

**MS (ESI) m/z:** 164,9-268,2-334 (M+23) (%88)-337,6-356,2-474,9

### 4.1.3. Mannoz ile 3-(2-Hidroksietil)indol Türevinin (3L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: 6-[3-(2-Hidroksietil)-1H-indol-1-il]hekzan-1,2,3,4,5-pentol

Molekül formülü: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>

Molekül ağırlığı: 325,357 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = +16,4$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,618$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3000 - 3500 cm<sup>-1</sup> arasındaki yaygın geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir. 1220 cm<sup>-1</sup> bölgesi alifatik C-N gerilimlerini, 1410 cm<sup>-1</sup> bölgesi aromatik C-N gerilimlerini göstermektedir. 690 -750 cm<sup>-1</sup>'de aromatik düzlem dışı =CH eğilimleri bulunmaktadır.

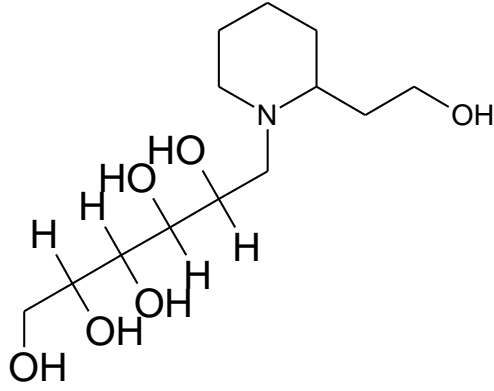
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  4,09-3,68 (d, d, CH<sub>2</sub>OH, 3,6 Hz, 7,3 Hz), 3,96 (m, CHOH), 3,93-3,76 (d, d CH<sub>2</sub>N, 5,05- 7,77 Hz) , 6,74 (s, aromatik), 4, 67 (s, CH<sub>2</sub>OH), 7,26 (d, 8,83 Hz, aromatik, köprüye yakın), 7,16 (d,d, 6, 74- 8,00 Hz, aromatik), 7, 37 (d, 6, 74 Hz, köprüye yakın aromatik)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  63,19 (Mannoz'daki CH<sub>2</sub>OH), 67,19- 71,57- 74,71- 68,61 (CHOH), 49,33 (CH<sub>2</sub>N), 129,68- 112,06 (aromatik 5'li halkada), 126,90-137,13 (köprübaşları), 118,44- 120,47- 118,44- 108,35 (aromatik 6'lı halkada), 31,56- 62,02 (etanol)

**MS (ESI) m/z:** 223-238,4-305-321,3-324,2-326 (M+1) (%72)-337,3-368-386,1-428

#### 4.1.4. Mannoz ile (S)-2-Piperidinetanol Türevinin (4L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: 6-[2-(2-Hidroksietil)piperidin-1-il]hekzan-1,2,3,4,5-pentol

Molekül formülü: C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>

Molekül ağırlığı: 293,356 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = + 27,4$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,547$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3000 - 3500 cm<sup>-1</sup> arasındaki yayvan geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir. 2900 cm<sup>-1</sup> bölgesi alifatik C-H gerilimlerini, 1090 cm<sup>-1</sup> C-O gerilimlerini, 1390 cm<sup>-1</sup> bölgesi alifatik C-N gerilimlerini göstermektedir.

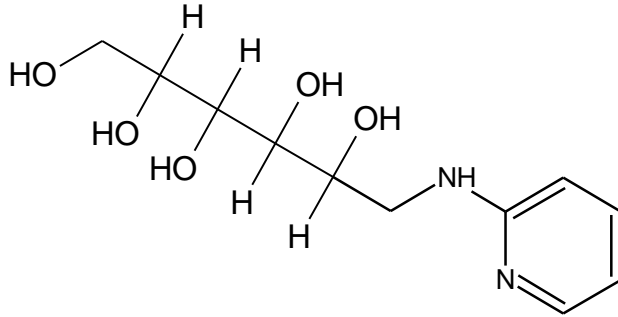
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,7-4,1 (d,d, Mannoz'daki CH<sub>2</sub>OH, 3,7-4,1 Hz), 3,9-3,4 (m, CHOH), 2,2 (d, d, CH<sub>2</sub>N, 5,05-7,77 Hz), 3,64 (m, etanoldeki CH<sub>2</sub>OH), 1,9-1,6 (m, halkadaki CH<sub>2</sub>'ler), 2, 69 (m, N komşu)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  63,16 (Mannoz'daki CH<sub>2</sub>OH), 67,11; 71,55; 73,37; 73,04 (CHOH), 57,30 (CH<sub>2</sub>N), 56,95-59,81 (6'lı halkada azota komşu), 25,60-23,92-31,32 (6'lı halkada) 35,90-58,20 (etanol)

**MS (ESI) m/z:** 141-143,8-152,1 (%90)-293,8 (M)

#### 4.1.5. Mannoz ile 2-Aminopiridin Türevinin (5L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: 6- (Piridin-2-ilamino)hekzan-1,2,3,4,5-pentol

Molekül formülü: C<sub>11</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Molekül ağırlığı: 258, 27 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = + 17,1$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,657$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3200 - 3500  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki yaygın geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir. 790  $\text{cm}^{-1}$ 'de aromatik düzlem dışı =CH eğilimleri, 690  $\text{cm}^{-1}$ 'de sekonder aminler bulunmaktadır.

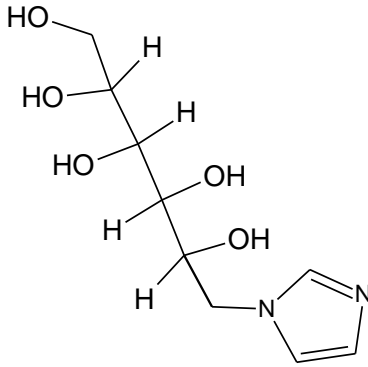
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,11 (d,d  $\text{CH}_2\text{NH}$ , 5,05-7,77 Hz), 3,43 (m,  $\text{CH-OH-CH}_2$ ), 3,73 (d,d,  $\text{CH}_2\text{OH}$ , 3,66-7,33 Hz), 3,89 (d, 4,28 Hz), 4,18 (NH), 8,06 (d,  $\text{CH=N}$ , 4,87 Hz), 6,6 (aromatik, dd, 7,13 Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  63,13 (Mannoz'daki  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 67,17- 71,52- 73,25- 66,87 (CHOH), 42,87 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 155,66 (aromatik halkada amin ve azota komşu), 146,04-117,73-137,61-110-34 (aromatik halkada)

**MS (ESI) m/z:** 93,2-108,1-152,3 (%55)-258,1(M) (%44)

#### 4.1.6. Mannoz ile İmidazol Türevinin (6L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: 6- (1H-İmidazol-1-il)heksan-1,2,3,4,5-pentol

Molekül formülü:  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$

Molekül ağırlığı: 232, 233 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = + 15, 5$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,609$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3100 - 3500  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki yaygın geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir. 1250-1300  $\text{cm}^{-1}$ 'deki keskin pikler aromatik C-N gerilimlerini, 690  $\text{cm}^{-1}$ 'de keskin pik ise aromatik düzlem dışı =CH eğilimleri göstermektedir.

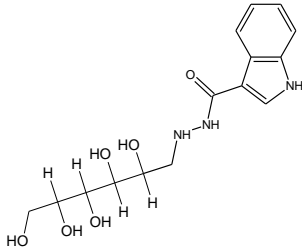
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,80-3,60 (dd,  $\text{CH}_2\text{N}$ , 5,05-7,77 Hz), 3,47( $\text{CHOH-CH}_2$ , m), 3,82 ( $\text{CH-OH-CH-OH}$ , dd, 4,28 Hz) , 4,15-3,73 (dd, 3,6-7,3 Hz), 7,67 (aromatik, CH-N, s), 6,97 (aromatik, CH-CH, d, 1,40 Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  63,18 (Mannoz'daki  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 67,19- 71,56- 73,85- 66,27 ( $\text{CHOH}$ ), 51,09 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 120,74 – 129,9-137,70 (aromatik halkada azota komşu), 73,85 (aromatik halkada)

**MS (ESI) m/z:** 81,9-129,6-152,4-165,5-166,8 (%100)-232,2 (M) (%52)

#### 4.1.7. Mannoz ile İndol-3-asetik hidrazid Türevinin (7L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: N'-(2,3,4,5,6-Pentahidroksiheksil)-1H-indol-3-karbohidrazid

Molekül formülü:  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$

Molekül ağırlığı: 339,343 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +14,6$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,698$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3200 - 3500  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki yayvan geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir.

1220-1190  $\text{cm}^{-1}$  bölgesi alifatik C-N gerilimlerini, 1450  $\text{cm}^{-1}$  bölgesi alifatik düzlem içi C-H bölgesini göstermektedir. 690-750  $\text{cm}^{-1}$ 'de aromatik düzlem dışı =CH eğilimleri ve sekonder aminler bulunmaktadır.

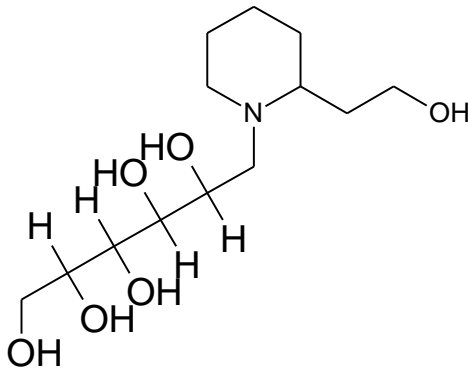
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,09-2,89 (d,d  $\text{CH}_2\text{NH}$ , 5,05-7,77 Hz), 3,46 (m,  $\text{CH-OH-CH}_2$ ), 3,65 (d,d,  $\text{CH}_2\text{OH}$ , 3,66-7,33 Hz), 3,91 (d, 4,28 Hz), 4,24 (NH), 7,03 (aromatik,  $\text{CH-NH}$ ), 6,25 (aromatik, d, 8,73 Hz,  $\text{CH-CH}$ ), 7,38-7,37 (aromatik, d,d 6,74-8,44 Hz), 10,40 ( $\text{NH-C=O}$ ), 4,96 ( $\text{NH-CH}_2$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  63,12 (Mannoz'daki  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 67,15- 71,57- 70,26- 66,96 ( $\text{CHOH}$ ), 50,08 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 166,11 (karboksil), 108,90 (aromatik 5'li halkada), 127,60 (aromatik 5'li halkada amine komşu), 136,20-126,24 (köprü başları), 111,70-121,80-121,00-120,40 (aromatik 6'li halka)

**MS (ESI) m/z:** 102,1-152 (Mannoz-C=O)-150,1 (%100)-186,8-268,8-336,9-339,9(M)-341,9(M+2)-412,8-414,8-514,7

#### 4.1.8. Mannoz ile (R)-2-Piperidinetanol Türevinin (8L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: 6-[2-(2-Hidroksietil)piperidin-1-il]hekzan-1,2,3,4,5-pentol

Molekül formülü:  $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NO}_6$



Molekül ağırlığı: 293,356 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = + 27,4$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,547$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3000 - 3500  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki yayvan geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir. 2900  $\text{cm}^{-1}$  bölgesi alifatik C-H gerilimlerini, 1090  $\text{cm}^{-1}$  C-O gerilimlerini, 1190  $\text{cm}^{-1}$  bölgesi alifatik C-N gerilimlerini göstermektedir.

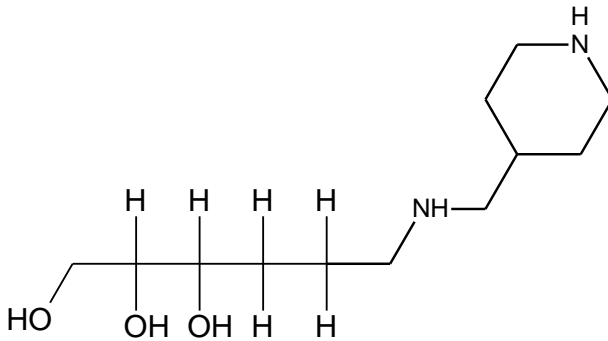
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4,15 ( $\text{CH}_2\text{OH-CH}$ , dd, 3,66-7,13 Hz), 3,67 (m,  $\text{CH-OH-CH}_2\text{-OH}$ ), 3,89 ( $\text{CH-OH-CH-OH}$ , dd, 4,28 Hz), 3,45 ( $\text{CH-OH-CH}_2\text{N}$ , m), 2,62 ( $\text{CH}_2\text{N}$ , halkada, t, 12,46-3,05 Hz), 1,55 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ , m), 3,65 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ , etanolde, t)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  63,19 (Mannoz'daki  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 67,14- 71,56- 73,97- 73,04 ( $\text{CHOH}$ ), 57,30 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 25,60-23,92-31,32 (6'lı halkada), 35, 90 ( $\text{CH}_2$ ), 58,20 ( $\text{O-CH}_3$ )

**MS (ESI) m/z:** 64,1-125,4-414,2-150,7(%90)-152,1-242,8-268,3-292,8(M)

#### 4.1.9. Mannoz ile 4-(Aminometil)piperidin Türevinin (9L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: 6-[(Piperidin-4-ylmetil)amino]heksan-1,2,3,4,5-pentol

Molekül formülü: C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Molekül ağırlığı: 278,345 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = + 17,6$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,541$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3300 - 3500 cm<sup>-1</sup> arasındaki yayvan geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir, 1450 cm<sup>-1</sup> bölgesi alifatik düzlem içi C-H eğilimlerini, 1250 cm<sup>-1</sup> ise alifatik C-N gerilimlerini göstermektedir.

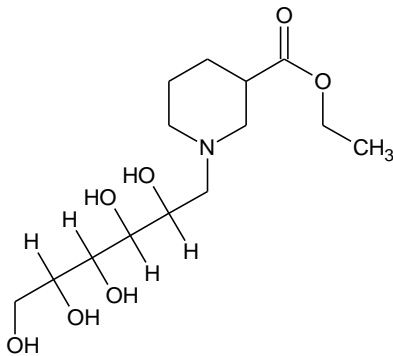
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,13 (dd, CH<sub>2</sub>NH, 5,05-7,77 Hz), 3,41 (m, CH-OH-CH<sub>2</sub>), 3,69 (d,d, CH<sub>2</sub>OH, 3,66-7,33 Hz), 3,91 (d, 4,28 Hz), 4,15 (NH), 1,22 ( halkadaki CH<sub>2</sub>-metil, m), 2,74 (tt, CH<sub>2</sub>-NH, 12,46-4,50, 3,05-2,88 Hz), 1,40-1,48 (m, halkadaki CH<sub>2</sub>-CH)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  63,17 (Mannoz'daki CH<sub>2</sub>OH), 67,18- 71,58- 72,82- 69,63 (CHOH), 51,22 (CH<sub>2</sub>NH), 52,62 (CH<sub>2</sub>NH), 31,91-39,59 (6'lı halkada), 46,70 (6'lı halkada amine komşu)

**MS (ESI) m/z:** 157-186-254-278 (M) (%75)-278,8(M)-350-432

#### 4.1.10. Mannoz ile (R)-Etilpiperidin-3-karboksilat Türevinin (10L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: etil 1-(2,3,4,5,6-Pentahidroksiheksil)piperidin-4-karboksilat

Molekül formülü: C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>

Molekül ağırlığı: 321,366 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = + 28,2$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,574$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3200 - 3490 cm<sup>-1</sup> arasındaki yayvan geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir, 1400-1450 cm<sup>-1</sup> bölgesi alifatik düzlem içi C-H eğilimlerini, 1200-1250 cm<sup>-1</sup> ise alifatik C-N gerilimlerini göstermektedir.

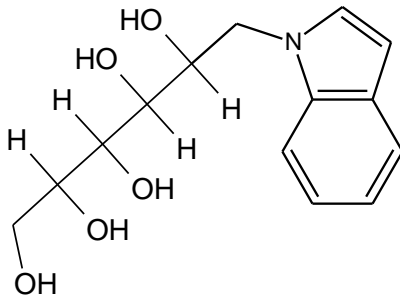
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  4,17 (CH<sub>2</sub>OH-CH, dd, 3,66-7,13 Hz), 3,63 (m, CH-OH—CH<sub>2</sub>-OH), 3,81 (CH-OH—CH-OH, dd, 4,28 Hz), 3,41 (CH-OH-CH<sub>2</sub>N, m), 2,12-2,20 (halkadaki CH<sub>2</sub>, m), 4,04 (m, O-CH<sub>2</sub>), 1,20 (t, CH<sub>3</sub>, 7,11 Hz), 2,11 (dd, CH<sub>2</sub>N, 5,05-7,71 Hz)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  63,19 (Mannoz'daki CH<sub>2</sub>OH), 67,14- 71,53- 71,88 (CHOH), 59,99 (CH<sub>2</sub>NH), 53,54-55,43 (CH<sub>2</sub>N), 26,76-23,70 (6'lı halkada), 38,01 (6'lı halkada C=O'e komşu), 60,19 (C-O'e komşu), 14, 27 (metil)

**MS (ESI) m/z:** 102,1-144-150 (% 100)-158-268-308-322(M+1)(%54)-339

#### 4.1.11. Mannoz ile İndol Türevinin (11L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: N'-(2,3,4,5,6-Pentahidroksiheksil)-1H-indol-3-karbohidrazid

Molekül formülü: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>

Molekül ağırlığı: 281, 304 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = + 14,9$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,641$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3300 - 3450  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki yayvan geniş bant Mannoza'daki serbest OH gruplarını göstermektedir. 2950-2850  $\text{cm}^{-1}$  'deki alan alifatik C-H gerilimlerini, 1220-1190  $\text{cm}^{-1}$  bölgesi alifatik C-N gerilimlerini, 1400  $\text{cm}^{-1}$  bölgesi alifatik düzlem içi C-H bölgesini göstermektedir

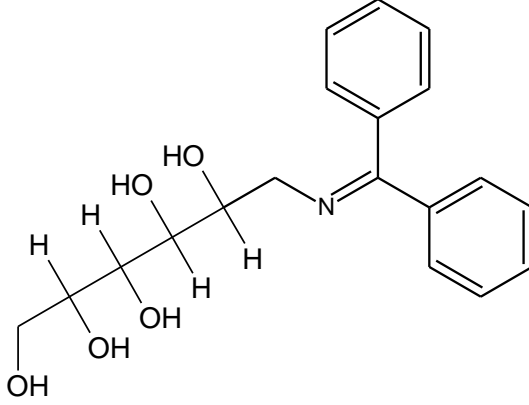
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,84-4,17 (dd,  $\text{CH}_2\text{N}$ , 4,91-7,80 Hz), 7,27 (d, aromatik 5'li halkadaki CH-N, 3 Hz), 6,54 (d, aromatik 5'li halkadaki köprüye yakın CH-C, 3 Hz), 7,34 (d, 6'lı aromatik halkadaki CH-C, 8,35 Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  63,16 (Mannoza'daki  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 67,17- 71,59- 74,71-68,61 (CHOH), 48,80 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 128,90 (5'li aromatik halkada azota komşu), 129,36 (köprü başı), 137,18 (hem köprü başı hem de azota komşu), 110,10-119,80-120,35 (6'lı aromatik halkada)

**MS (ESI) m/z:** 222-270-280(M)(% 100)-282(M)(% 64)-304-339-341-386

#### 4.1.12. Mannoz ile Benzofenon imin Türevinin (12L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: 6-[(Difenilmetil)amino]hekzan-1,2,3,4,5-pentol

Molekül formülü: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>

Molekül ağırlığı: 345, 389 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = + 15,7$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,598$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3300 - 3500 cm<sup>-1</sup> arasındaki yayvan geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir. 1380 cm<sup>-1</sup> bölgesi alifatik düzlem içi C-H bölgesini, göstermektedir.

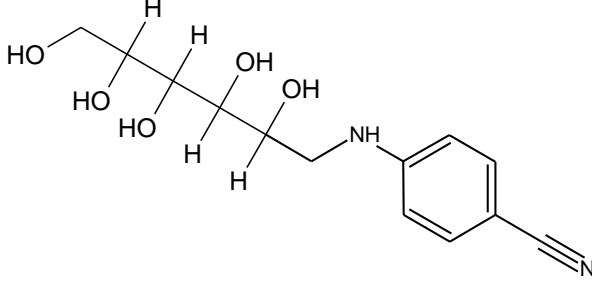
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,67 (dd, CH<sub>2</sub>N=C, 4,32-7,45 Hz), 7,56 (d, aromatik CH-CH, 7,31 Hz), 7,46 (dd, aromatik CH, 6,93 Hz)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  63,18 (Mannoz'daki CH<sub>2</sub>OH), 67,15- 71,59- 71,17-69-91 (CHOH), 58,73 (CH<sub>2</sub>N=C), 165,47 (C=N), 137,35 (aromatik halkalarda nitrile komşu), 120,33-127,86-130,75-127,86-129,33 (aromatik halkada)

**MS (ESI) m/z:** 167 (% 100)-265-336-347 (M+2)(% 50)

#### 4.1.13. Mannoz ile 4-Aminobenzonitril Türevinin (13L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: 4-[(2,3,4,5,6-Pentahidroksihekzil)amino]benzonitril

Molekül formülü: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Molekül ağırlığı: 282, 292 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = + 16,5$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,629$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3300 - 3450 cm<sup>-1</sup> arasındaki yayvan geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir. 1420 cm<sup>-1</sup> bölgesi alifatik düzlem içi C-H bölgesini, göstermektedir.

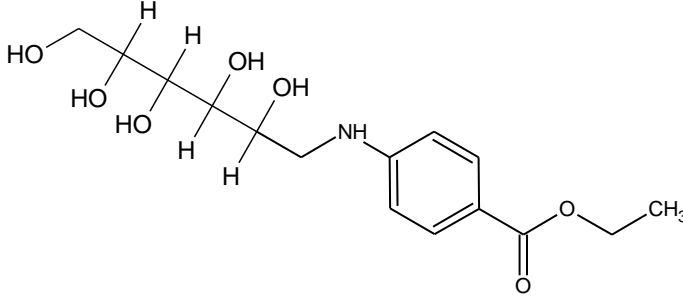
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,29-3,09 (dd, CH<sub>2</sub>NH, 5,05-7,7 Hz), 3,39 (m, CH-OH—CH<sub>2</sub>N), 3,81 (dd, 3,81 Hz), 4,02-3,83 ( dd, CH<sub>2</sub>OH, 3,61-7,25 Hz)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  63,24 (Mannoz'daki CH<sub>2</sub>OH), 67,28- 73,25- 70,49-(CHOH), 45,87 (CH<sub>2</sub>NH), 156, 46 (aromatik halkada, amine komşu), 112,69-132,86 (aromatik halkada), 103,36 (aromatik halkada nitrile komşu), 119,40 (nitril)

**MS (ESI) m/z:** 185-281 (M)(% 100)-307-321-355-369-387-437-468

#### 4.1.14. Mannoz ile Etil-4-aminobenzoat Türevinin (14L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: Etil-4-[(2,3,4,5,6-Pentahidroksihekzil)amino]benzoat

Molekül formülü: C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub>

Molekül ağırlığı: 329, 345 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = + 15,3$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,610$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3350 - 3450 cm<sup>-1</sup> arasındaki yayvan geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir. 2820 cm<sup>-1</sup> bölgesinde alifatik C-H gerilmeleri bulunmaktadır.

1470 cm<sup>-1</sup> bölgesi alifatik düzlem içi C-H bölgesini, 1250 cm<sup>-1</sup> ise alifatik C-N bölgesini göstermektedir. 670 cm<sup>-1</sup> deki pikler ise sekonder amin varlığını işaret etmektedir.

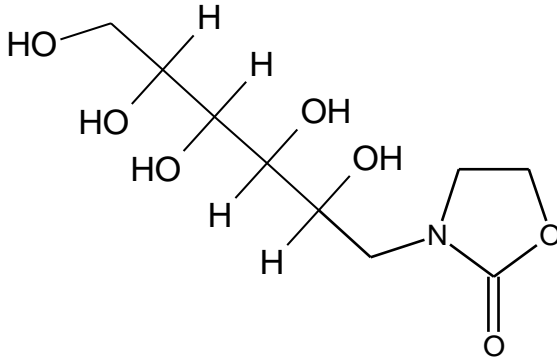
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,29- 3,09 (dd, CH<sub>2</sub>NH, 5,03-7,72 Hz), 6,34 (d, aromatik CH, 8,69 Hz), 4,22 (q, CH<sub>2</sub>-O)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  63,08 (Mannoz'daki CH<sub>2</sub>OH), 67,11- 71,69- 73,84-70,49 (CHOH), 45,87 (CH<sub>2</sub>NH), 53,54-55,43 (CH<sub>2</sub>N), 158,72 (aromatik halkada amine komşu), 114,25-129,99 (aromatik halkada), 123, 16 (aromatik halkada C=O'e komşu) 165,57 (karboksil), 61,56 (C-O), 14, 43 (metil)

**MS (ESI) m/z:** 150-208(%100)-311-377-441-443

#### 4.1.15. Mannoz ile 2-Oksazolidinon Türevinin (15L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: 3-(2,3,4,5,6-Pentahidroksiheksil)-1,3-oksazolidin-2-on

Molekül formülü: C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub>

Molekül ağırlığı: 251, 233 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = +14,7$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,591$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3000 - 3500 cm<sup>-1</sup> arasındaki yaygın geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir. 1190-1200 cm<sup>-1</sup> ise alifatik C-N bölgesini göstermektedir.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,18-2,95 (dd, CH<sub>2</sub>N, 5,07-7,46 Hz), 4,35 (m, halkadaki CH<sub>2</sub>-O), 3,50 (m, halkadaki CH<sub>2</sub>N)

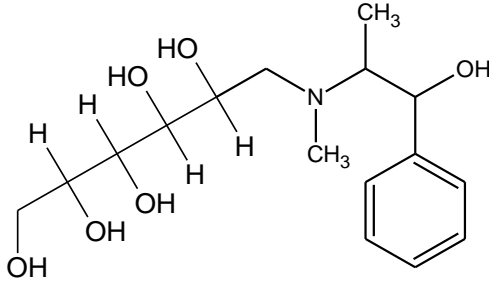


**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  63,28 (Mannoz'daki CH<sub>2</sub>OH), 67,33 - 71,36 - 72,78-71,76 (CHOH), 48,97 (CH<sub>2</sub>N), 28,12 (CH<sub>2</sub>N), 65,59 (C-O), 174,91 (C=O)

**MS (ESI) m/z:** 56,8-100,2-152,2-165,9-188,2-251,2 (M)-361,2

#### 4.1.16. Mannoz ile (1R, 2R)- (-)-Psödoefedrin Türevinin (16L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: 6-[(1-Hidroksi-1-fenilpropan-2-il)(metil)amino]hekzan-1,2,3,4,5-pentol

Molekül formülü: C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>

Molekül ağırlığı: 329, 388 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = +14,7$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,615$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3200 - 3600 cm<sup>-1</sup> arasındaki yaygın geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir.

1150 cm<sup>-1</sup> bölgesi alifatik C-N gerilimini, 1490 cm<sup>-1</sup> ise aromatik halka C=C gerilimini göstermektedir. 750 cm<sup>-1</sup> aromatik halkadaki düzlem dışı =CH eğilimlerinden kaynaklanmaktadır.

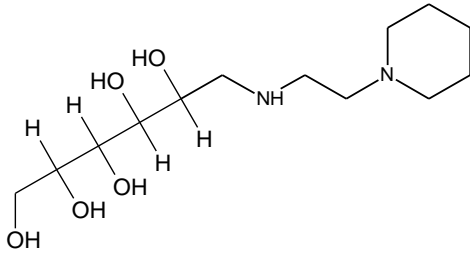
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2,33-2,19 (dd, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>3</sub>, 5,09-7,65 Hz), 4, 86 (d, etanoldeki CH-OH, 5,14 Hz), 7,61 (aromatiklik)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  63, 24 (Mannoz'daki CH<sub>2</sub>OH), 67,07- 71,59 – 73,97- 71-87 (CHOH), 59,15 (CH<sub>2</sub>N), 56,87-(C-N), 40,27 (azota komşu metil), 15, 13 (metil), 71,93 (C-OH), 139,93 (aromatik, OH'e yakın), 131,03-127,33-125,62 (aromatik )

**MS (ESI) m/z:** 166(%100)-188-352-353-329 (M)-330(M+1)-331(M+2)-353(M+Na)

#### 4.1.17. Mannoz ile 1-(2-Aminoetil)piperidin Türevinin (17L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: 6-([2-(Piperidin-1-yl)etil]amino)heksan-1,2,3,4,5-pentol

Molekül formülü: C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Molekül ağırlığı: 292, 371 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = + 17,3$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,546$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3300 - 3500 cm<sup>-1</sup> arasındaki yaygın geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir, 1408 cm<sup>-1</sup> bölgesi alifatik düzlem içi C-H eğilimlerini, 1220 cm<sup>-1</sup> ise alifatik C-N gerilimlerini göstermektedir. 700 cm<sup>-1</sup> bölgesi de sekonder amin yapısından kaynaklanmaktadır.

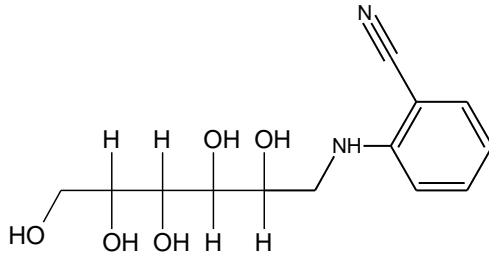
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2,79-2,65 (d, CH<sub>2</sub>NH, 5,05 Hz), 2,39- 2,41 (m, halkadaki CH<sub>2</sub>N), 1,37-1,45 (m, halkadaki CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  63,31 (Mannoz'daki CH<sub>2</sub>OH), 67,23- 71,38- 72,88-72,28 (CHOH), (CH<sub>2</sub>NH), 52,81 (CH<sub>2</sub>NH), 53,87 (CH<sub>2</sub>N), 55,00 (halkada azota komşu), 24,68-22,77 (halkada)

**MS (ESI) m/z:** 168,6-202,3 (M)-284,1-305,4-339,3-347,4-387,7-406,2

#### 4.1.18. Mannoz ile 2-Aminobenzonitril Türevinin (18L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: 2-[(2,3,4,5,6-Pentahidroksihekzil)amino]benzonitril

Molekül formülü: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Molekül ağırlığı: 282, 292 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = + 17,8$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,652$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3300 - 3600 cm<sup>-1</sup> arasındaki yayvan geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir. 1450 ve 1610 cm<sup>-1</sup> bölgesi aromatik halka C=C gerilimleri, 1150-1200 cm<sup>-1</sup> alifatik C-N gerilimlerini ve 680-790 cm<sup>-1</sup> ise sekonder amin yapısını göstermektedir.

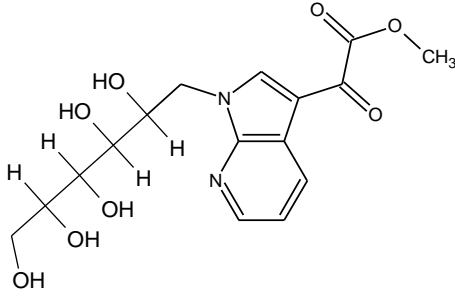
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,78-3,51 (dd, 4,97-7,84 Hz), 6,43 (d, aromatik halkadaki azota yakın CH-CH, 7, 92 Hz), 7,39 (d, aromatik halkadaki nitrile yakın, 7,82 Hz)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  63,28 (Mannoz'daki CH<sub>2</sub>OH), 67,21- 71,62- 73,25-70,49 (CHOH), 48,99 (CH<sub>2</sub>NH), 155,48 (aromatik C-NH), 110,18-130,34-116,10-132,16 (aromatik), 98,08 (aromatik halkada nitrile komşu), 114,40 (nitril)

**MS (ESI) m/z:** 186,9-190,6-242,7-243,4-269,0-282,4(M)-351,0-433,1

#### 4.1.19. Mannoz ile Metil- $\alpha$ -okso-7-azaindol-3-asetat Türevinin (19L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistemik adı: Metil okso [1-(2,3,4,5,6-Pentahidroksiheksil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il]

Molekül formülü: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

Molekül ağırlığı: 368, 338 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = + 15,1$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,657$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3300 - 3500 cm<sup>-1</sup> arasındaki yayvan geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir. 1400 ve 1500 cm<sup>-1</sup> bölgesi aromatik halka C=C gerilimlerini ve 720 cm<sup>-1</sup> ise aromatik halka düzlem dışı =CH eğilimlerini göstermektedir.

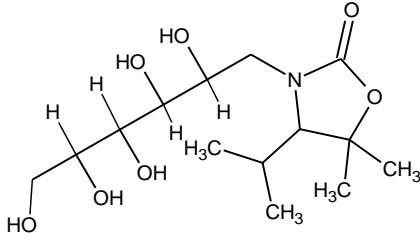
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,93-4,26 (dd, CH<sub>2</sub>-N, 4,99-7,73 Hz), 7,79 (s, 5'li aromatik halkadaki CH-N), 8,59 (d, 6'lı aromatik halkadaki CH-CH, 8,2 Hz), 3,80 (s, CH<sub>3</sub>-O)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  63,22 (Mannoz'daki CH<sub>2</sub>OH), 67,10- 71,19- 74,71-64,99 (CHOH), 46,19 (CH<sub>2</sub>N), 142,99 (5'li aromatik halkada azota komşu), 116,22 (5'li aromatik halkada), 126,37-149,02 (köprü başları), 116,22-111,09-128,66 (6'lı aromatik halkada), 142,7 (6'lı aromatik halkada azota komşu), 177,40 (C=O), 166,02 (C=O), 50,91 (O-CH<sub>3</sub>)

**MS (ESI) m/z:** 147-191(%100)-273-305-337(M-OCH<sub>3</sub>)-355

#### 4.1.20. Mannoz ile (R)- (+)-4-İzopropil-5,5-dimetil-2-oksazolidinon Türevinin (20L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Sistematik adı: 5,5-dimetil-3-(2,3,4,5,6-pentahidroksiheksil)-4-(propan-2-il)-1,3-oksazolidin- 2-on

Molekül formülü: C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>

Molekül ağırlığı: 321, 366 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = +29, 4$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,557$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi yapı

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3350 - 3450 cm<sup>-1</sup> arasındaki yayvan geniş bant Mannoz'daki serbest OH gruplarını göstermektedir. 1160-1230 cm<sup>-1</sup> ise alifatik C-N bölgesini göstermektedir.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,21-3,01 (dd, CH<sub>2</sub>N, 5,08-7, 81 Hz), 1, 28 (s, CH<sub>3</sub>), 1,12 (d, CH<sub>3</sub>, 9,30)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  63,13 (Mannoz'daki CH<sub>2</sub>OH), 67,26- 71,58- 74,90-72,85 (CHOH), 51,15 (CH<sub>2</sub>N), 69,95 (CH<sub>2</sub>N), 162,20 (C=O), 81,97 (C-O), 25,26 (etere yakın metiller), 19,29 (dallanmış yan zincir metiller)

**MS (ESI) m/z:** 62,1-150,6-152,3-170,7-321,1(M)

## 4.2. BİYOLOJİK AKTİF MADDELER İLE SENTEZLENEN LİGANTLARIN DEĞERLENDİRMESİ

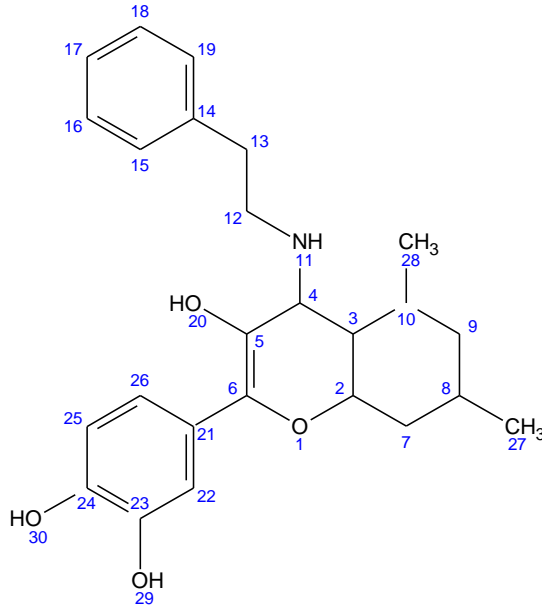
Bu denemelerden elde edilen kiral ligantlara ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumları Şekil 4.23-4.24-4.25'de ve <sup>13</sup>C-NMR analizleri de Şekil 4.46-4.47-4.48'de gösterilmiştir.

IR analizleri; Kuersetin ve Kurkumin ile sentezlenen ligantlar için KBr tekniği, Androsteron ile sentezlenen ligant için de neat tekniği ile yapılmıştır.

MS analizleri ESI yöntemine göre yapılmıştır. Yapılan MS analizleri her bir liganta özgü veri olarak ve spektrumların altında değerlendirilmiştir.

### 4.2.1. Kuersetin ile (S)-Feniletıl amin Türevinin (21L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri:



Molekül formülü: C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>

Molekül ağırlığı: 409, 517 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = 33,7$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,631$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Katı

Erime noktası: 283 °C

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (KBr):** 3300 - 3500  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki yayvan geniş bant Kuersetin'deki serbest OH gruplarını göstermektedir. 1020  $\text{cm}^{-1}$  ise alifatik C-N bölgesini göstermektedir. 780  $\text{cm}^{-1}$  ve civarındaki alan ise hem N-H salınımlarından hem de meta konumunda disüstitue benzenden kaynaklanmıştır.

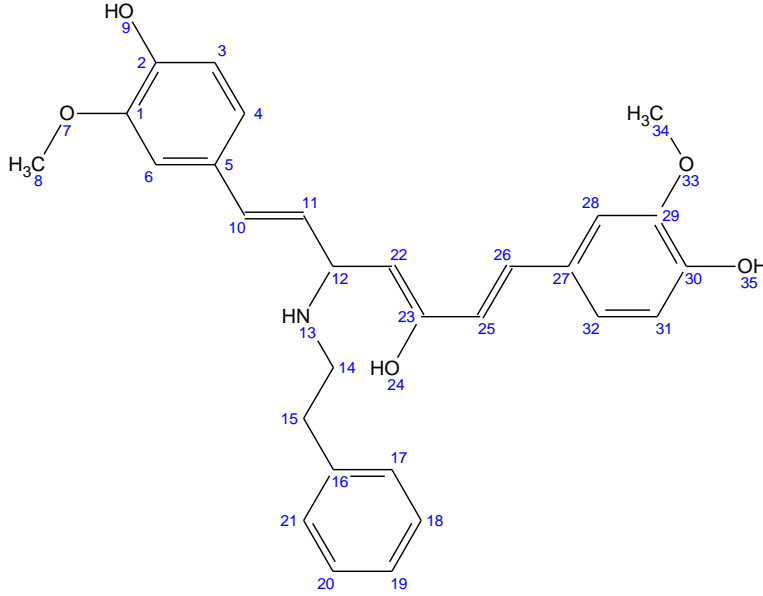
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,94-6,84 (her biri d, d, d aromatik CH, 7,05 Hz), 4,02 (d, CH-NH, 7 Hz), 2,15 (d, d halkadaki CH, köprüde, 7-1,75 Hz), 1, 40 (d,d halkadaki  $\text{CH}_2$  5,16-6,33 Hz), 1,73 (m, CH- $\text{CH}_3$ ), 1,70 (dd, CH-CH, 2,50-6,65 Hz), 3,87 (t, CH- $\text{CH}_2$ , 2,50 Hz), 6,48 (d, aromatik CH, 7,89 Hz), 6,75 (d, aromatik CH, 7,83 Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  76,22 (2.C), 47,79 (3.C), 60,68 (4.C), 122,79 (5C, OH-C=C), 127,23 (6.C, C=C), 30,05 ( 7.C), 30,39 ( 8.C), 45,83 (9.C), 30, 24 (10.C), 44,39 (12.C), 35,81 (13.C), 138,35 (14.C), 127,44 (15. -19.C), 128,75 (16.-18.C), 126,63 ( 17.C), 125,32 (21.C), 113, 17 (22.C), 142,90 ( 23.C), 144,78 ( 24.C), 112,92 (25.C), 122,79 ( 26.C), 22,31 ( 27.C), 30,24 (28. C)

**MS (ESI) m/z:** 98,1-106,2-134,3-158,2-152,7-302,3-316,9-409,7(M)-431,9-515,8

#### 4.2.2. Kurkumin ile (S)-Feniletıl amin Türevinin (22L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri



Molekül formülü:  $C_{29}H_{31}NO_5$

Molekül ağırlığı: 473, 560 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = 46,3$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,649$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Katı

Erime noktası: 147 °C

Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (KBr):** 3300 - 3500  $cm^{-1}$  arasındaki yayvan geniş bant Kurkumin'deki serbest OH gruplarını göstermektedir. 1600  $cm^{-1}$  'de aromatik halka C=C gerimlerinden kaynaklanan güçlü, geniş bir bant görülmektedir. 1090  $cm^{-1}$  ise alifatik C-N bölgesini göstermektedir. 860  $cm^{-1}$  ve civarındaki alan ise N-H salınımlarından kaynaklanmıştır.



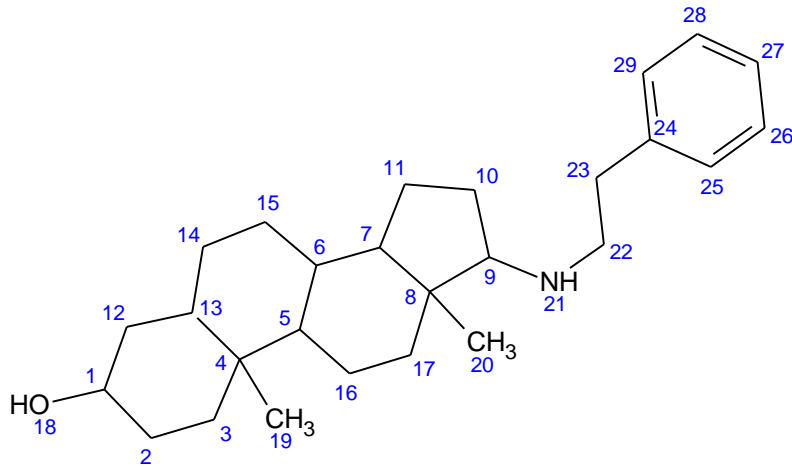
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  6,84 (dd, aromatik CH, 7,01 Hz), 6,69 (d, aromatik CH, 7 Hz), 6,94 (aromatik CH, 7,05-7,00 Hz), 2, 18 (m, Ar—CH<sub>2</sub>), 2, 74 (m, CH<sub>2</sub>N), 4,39 (bs, CH—NH), 4,47 (bs, konjuge çifte bağlı), 5,26 (m, NH), 6,35-6,84 (d, çifte bağlı konjuge CH, 15,81 Hz), 6,94 (bs, aromatik CH), 6,73 (d, aromatik, 7,89 Hz), 3,84 (s, O-CH<sub>3</sub>), 5,82 (dd, konjuge CH 6,29-15,96 Hz), 6,21(d, konjuge CH, 15,96 Hz)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  147,21 (1.C), 147,83 (2.C), 114, 93 (3.C), 120,40 (4.C), 130,69 (5.C), 110,75 (6.C), 56,30 (8.C), 124, 89 (10. C), 123,06 (11.C), 63,56 (12. C), 44, 53 (14.C), 35, 62 (15. C), 139,31 (16. C), 127, 47 (17.C-21.C), 128,75 (18.C-20.C), 126,63 (19.C), 104,38 (22.C), 149, 02 (23.C), 128,85 (25.C), 128, 73 (26.C), 129,71 (27.C), 111,97 (28.C), 148,13 (29.C), 147,86 (30.C), 115,85 (31.C), 121,62 (32.C), 56,30 (34.C)

**MS (ESI) m/z:** 105,1-165,3-212,8-292,1-306,3-331,2-397,3-473,4(M)-496

### 4.2.3. Androsteron ile (S)-Feniletıl amin Türevinin (23L) Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Özellikleri



Molekül formülü: C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>NO

Molekül ağırlığı: 395, 620 g/mol

Çevirme açısı:  $[\alpha]_D^{25} = 46,3$  (C=0,1 metanol içinde)

Kırılma indisi:  $n_{20} = 1,583$

Fiziksel hali (oda sıcaklığında): Jelimsi

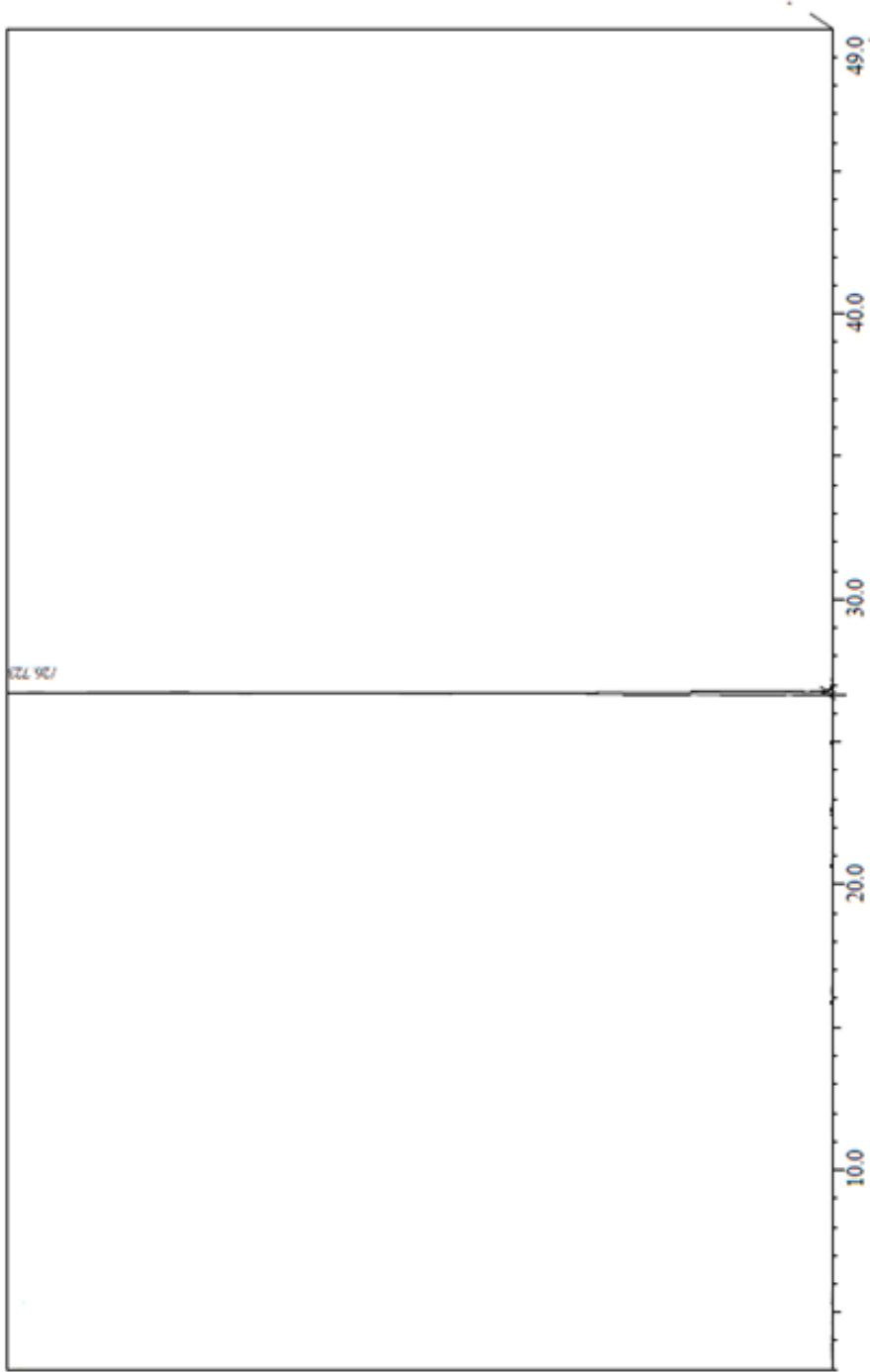
Spektroskopik Analiz Verileri:

**FTIR (Neat):** 3400  $\text{cm}^{-1}$  bant Androsteron'daki serbest OH grubunu göstermektedir. 1080  $\text{cm}^{-1}$  ise alifatik C-N bölgesini göstermektedir. 1650  $\text{cm}^{-1}$  'deki kuvvetli bant aromatik C=C gerilimlerini göstermektedir. 720  $\text{cm}^{-1}$  ve civarındaki alan ise N-H salınımlarından kaynaklanmıştır.

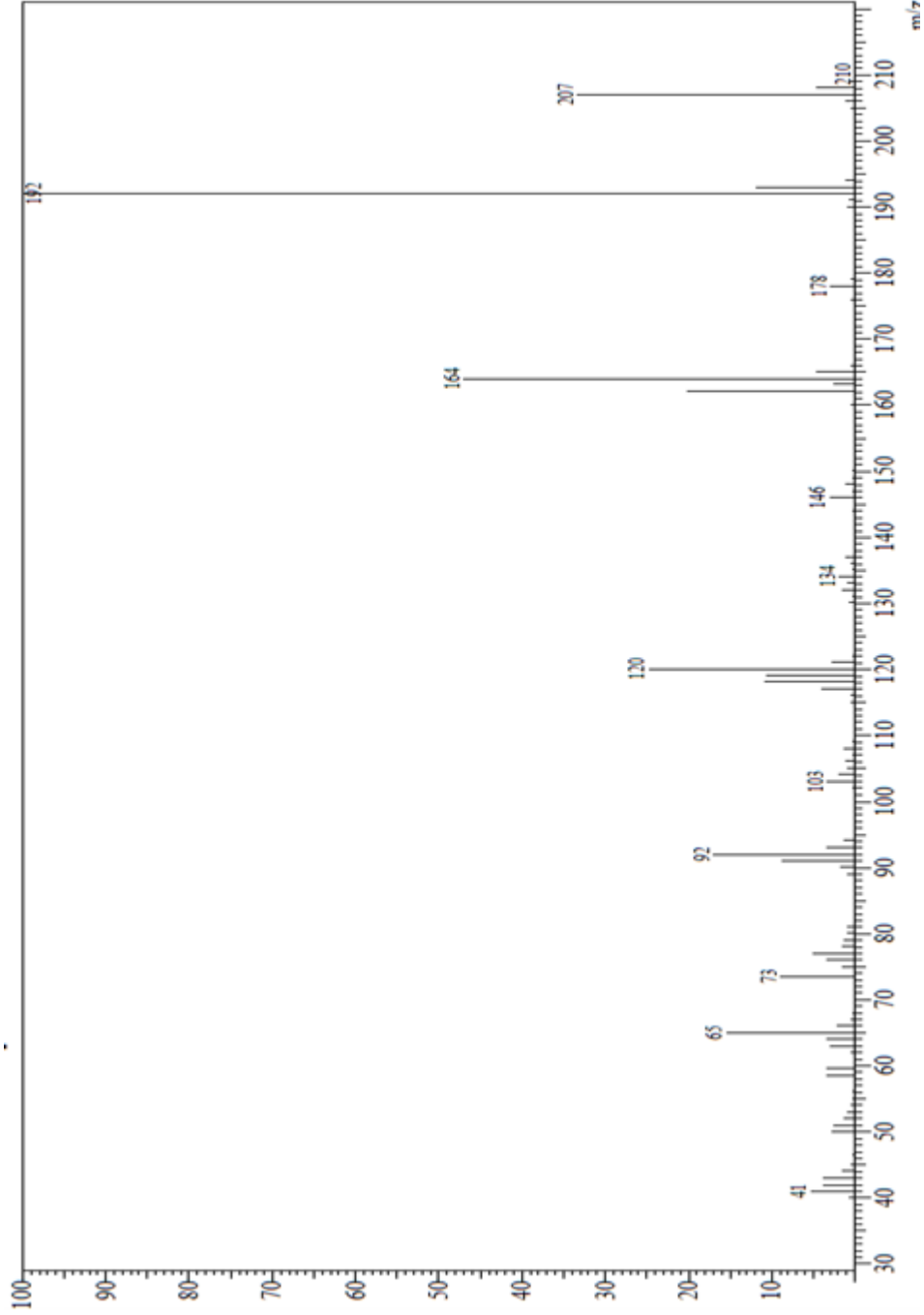
**$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{):$**   $\delta$  1,47 (t, halkadaki  $\text{CH}_2\text{—CH}_2$ , 6,60 Hz), 1,55(m, halkadaki  $\text{CH}_2\text{—CH}_2$ ), 3,50 (m, CH-OH), 1,83 (dd,  $\text{CH}_2\text{—CH}$ , 5,33-6,50 Hz), 1,43 (t, halkadaki köprüde CH,6,50 Hz), 1,51-1,13 (m, halkadaki  $\text{CH}_2$ ), 1,51(t,d, halkada köprü, 2,68, 6,50-7,05 Hz), 1,66 (t, d, halkada köprü, 6,50-7,05 Hz), 1,33 (t,d, halkada  $\text{CH}_2$ , 7,00-7,61 Hz), 1,99 (t, d, halkadaki  $\text{CH}_2$ , 7,52-7,61 Hz), 2,76 (t, CH-NH, 7,52 Hz), 2,70 (t,  $\text{CH}_2\text{—NH}$ , 6,89 Hz), 2,13 (t,  $\text{CH}_2\text{—CH}_2$ , 6,89 Hz), 6,61 (d, aromatik CH, 7,00 Hz), 6,94 (dd, aromatik CH, 7,00-7,05 Hz)

**$^{13}\text{C-NMR (CDCl}_3\text{):$**   $\delta$  69,07 (1.C), 29,90 (2.C), 33,92 (3.C), 35,34 (4.c), 48,82 (5.C), 36,12 (6.C), 50,72 (7.C), 41,74 (8.C), 71,12 (9.C), 22,36 (10.C), 23,86 (11.C), 36,17 (12.C), 41,01 (13.C), 27,76 (14.C), 29,54 (15.C), 21,49 (16.C), 36,33 (17.C), 18,73 (19.C), 15,63 (20.C), 45,39 (22.C), 36,03 (23.C), 138,72 (24.C), 127,40 (25.C), 128,75 (26.C), 126,83 (27.C), 128,85 (28.C), 127,40 (29.C)

**MS (ESI) m/z:** 105,3-134,3-169,4-227,5-251,4-257,0-272,1-305,3-290,1-379,7-395,3(M)-418,9-446,5-474,8



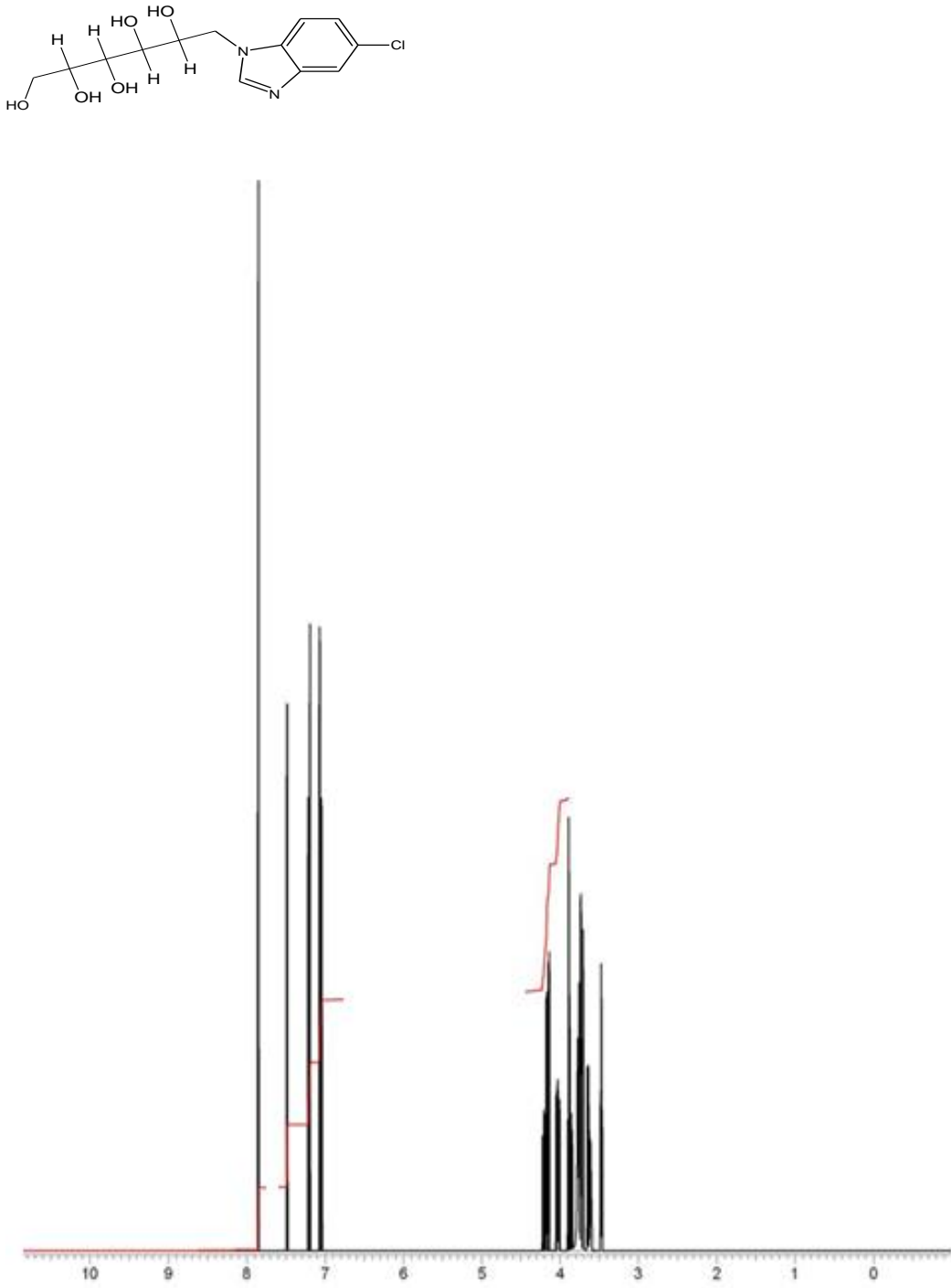
**Şekil 4.1:** Mannoz amin türevlerinin ortak olarak verdiği GC spektrum. (T: 26,7 dak)



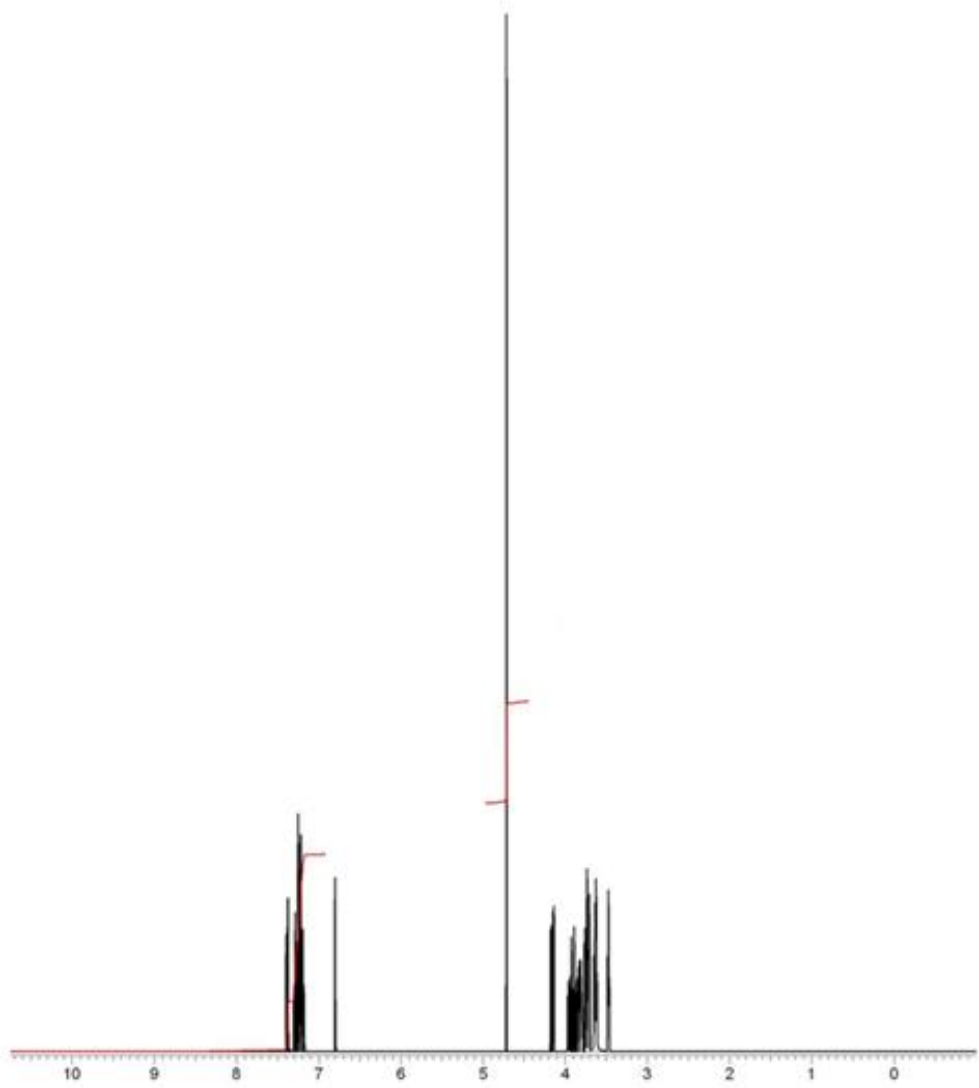
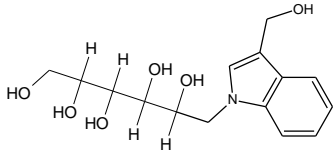
Şekil 4.2: Mannoz amin türevlerinin ortak olarak verdiği MS fragmentleri.

**Tablo 4.1:** Sentezlenen katalizörler ve asimetric indirgeme oranları.

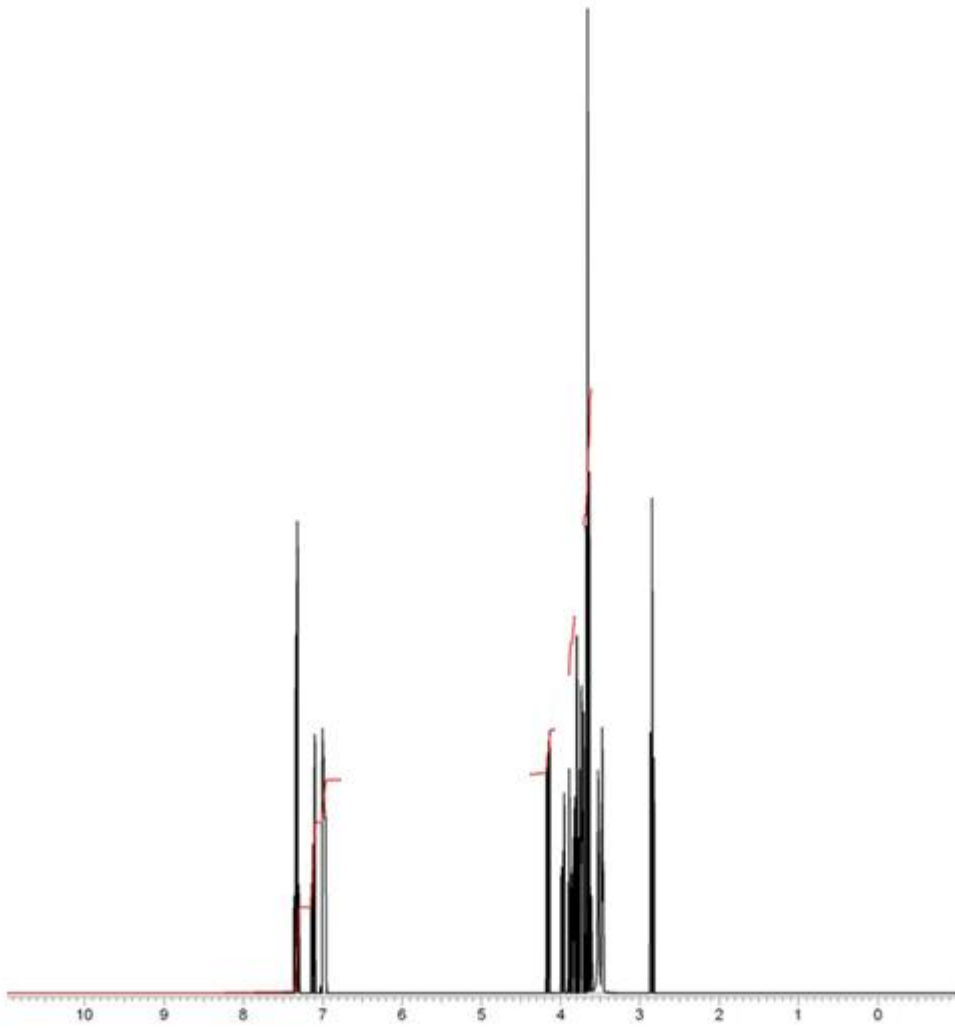
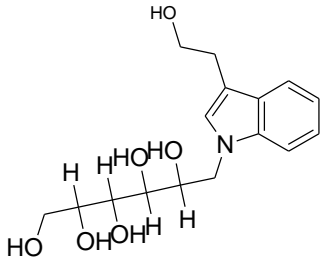
Katalizör	İlave BH <sub>3</sub>	Asimetric İndirgeme Oranı
(R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin -Bor (1K olarak adlandırılmıştır)	Yok	R/S: 90/10
	Var	R/S: 93/7
(1R)-(-)-10-Kamforsülfonik asit- Bor (2K olarak adlandırılmıştır)	Yok	İndirgen etki olmamıştır
	Var	R/S: 54/46
(1R,2R)-(-) Psödoefedrin - Bor (3K olarak adlandırılmıştır)	Yok	R/S: 50/50
	Var	R/S: 55/45
(+)-(4,6-O-Benziliden) metil - $\alpha$ -D-glukopiranozit -Bor (4K olarak adlandırılmıştır)	Yok	R/S: 60/40
	Var	R/S: 63/37
İndol-3-karbinol –Bor (5K olarak adlandırılmıştır)	Yok	İndirgen etki olmamıştır.
	Var	R/S: 55/45
Mannoz/Etil-4-amino benzoat türevi – Bor (6K olarak adlandırılmıştır)	Yok	İndirgen etki olmamıştır.
	Var	R/S: 51/49
Mannoz / 2-Aminopiridin türevi – Bor (7K olarak adlandırılmıştır)	Yok	İndirgen etki olmamıştır.
	Var	İndirgen etki olmamıştır.
Mannoz / 1-(2-Aminoetil)piperidin –Bor (8K olarak adlandırılmıştır)	Yok	İndirgen etki olmamıştır.
	Var	R/S: 50/50
Mannoz /4-(Aminometil)piperidin–Bor (9K olarak adlandırılmıştır)	Yok	İndirgen etki olmamıştır
	Var	R/S: 49/51
Mannoz/ 4-Aminobenzonitril –Bor (10K olarak adlandırılmıştır)	Yok	İndirgen etki göstermemiştir
	Var	R/S: 47/53



Şekil 4.3: Mannoz'un 5-Klorobenzimidazol ile türevinin  $^1\text{H}$  - NMR spektrumu.

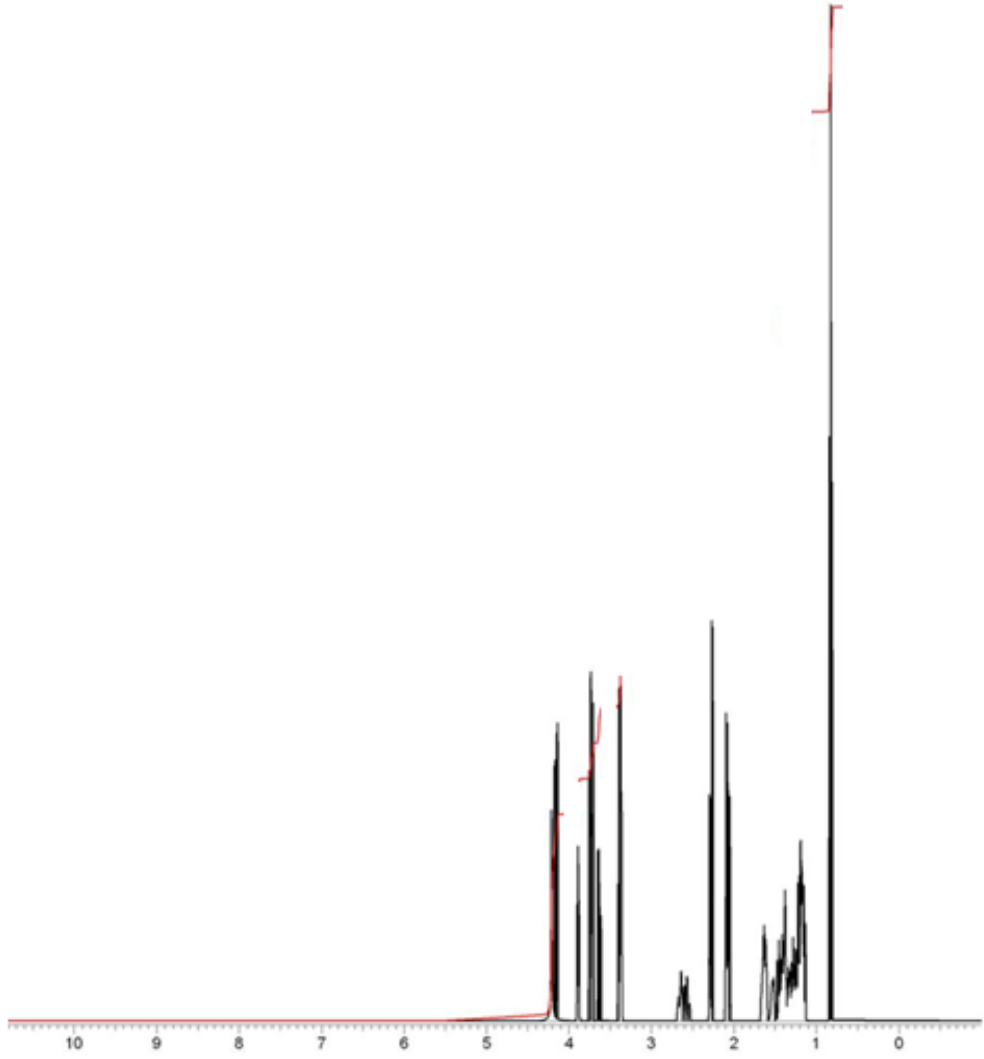
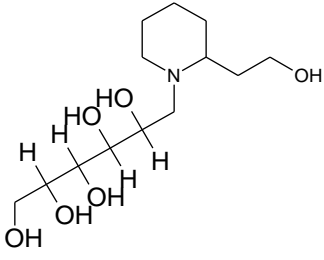


Şekil 4.4: Mannoz'un Indol-3- karbinol ile türevinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

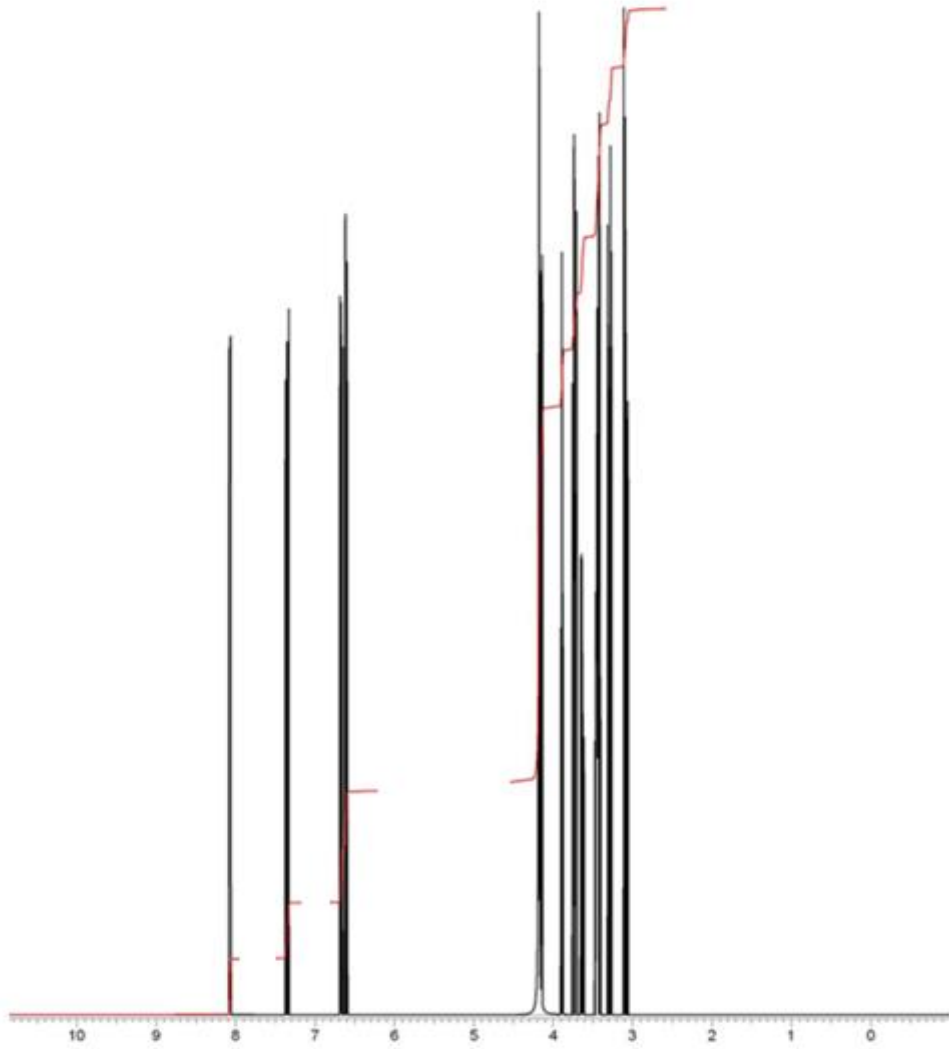
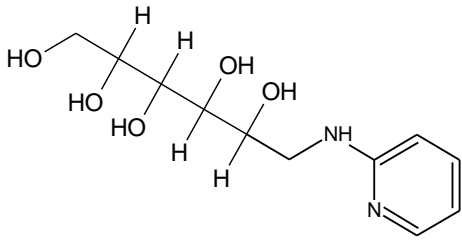


Şekil 4.5: Mannoz'un 3-(2-Hidroksietil)indol ile türevinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

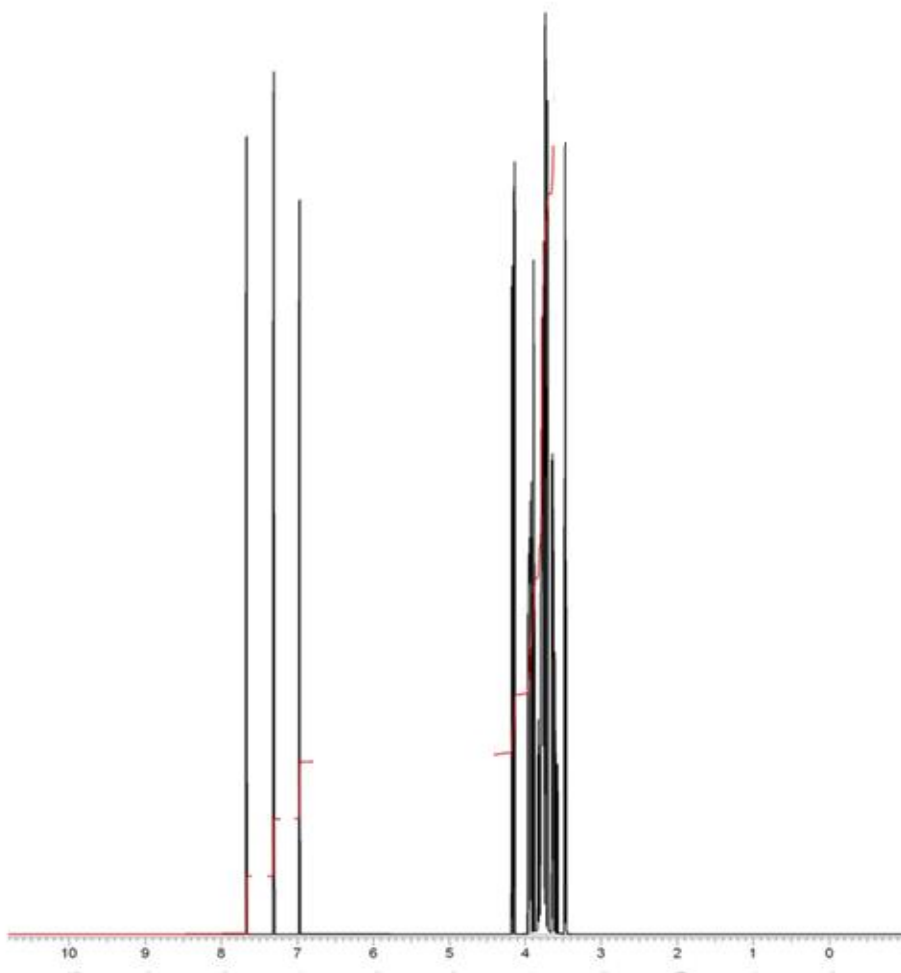
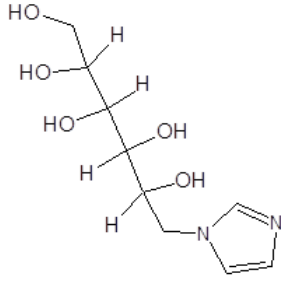




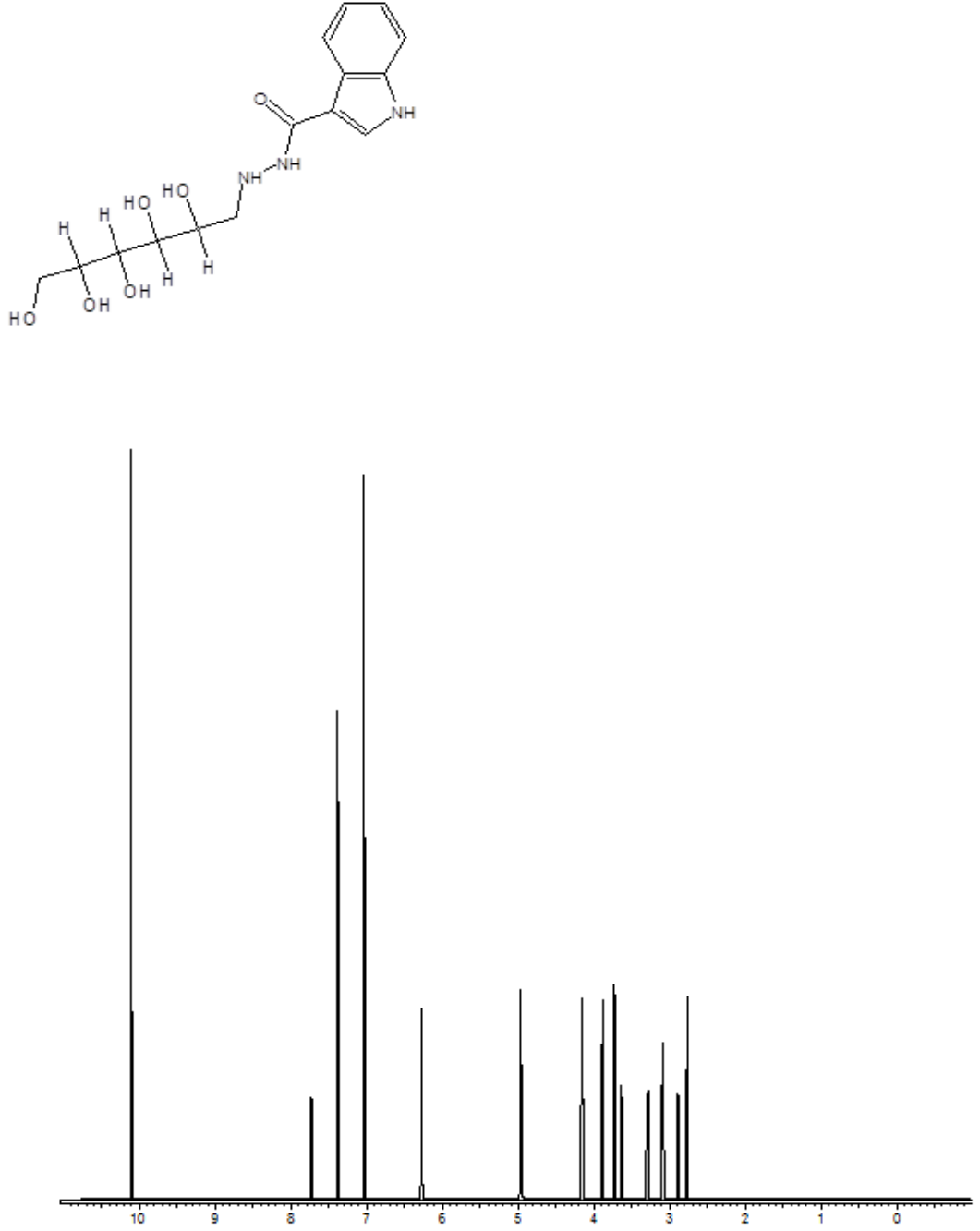
Şekil 4.6: Mannoz'un (S)-2-Piperidinetanol HCl ile türevinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



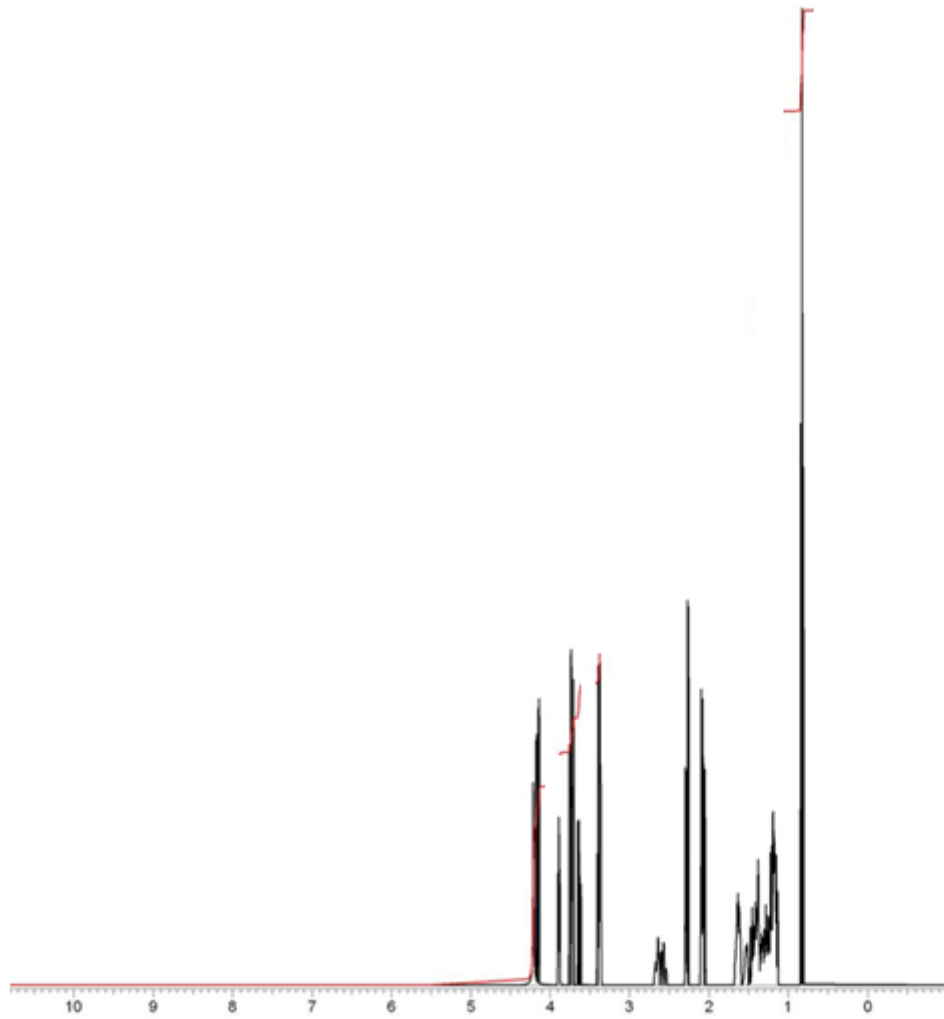
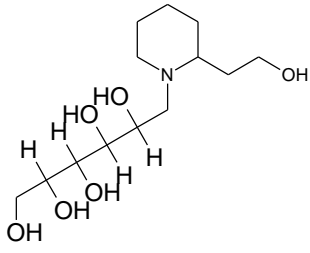
Şekil 4.7: Mannoz'un 2-Aminopiridin ile türevinin  $^1\text{H}$ - NMR spektrumu.



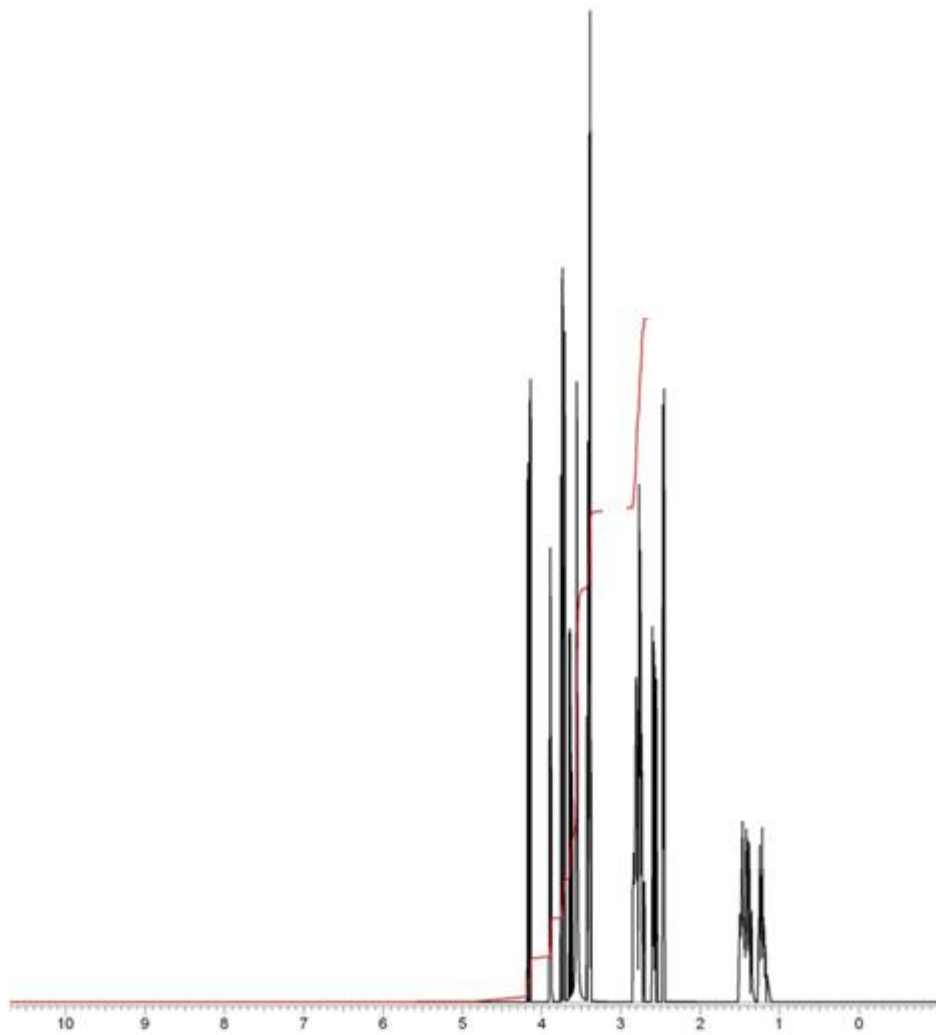
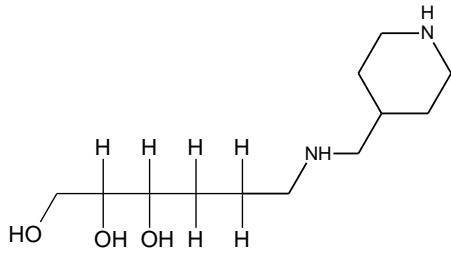
Şekil 4.8: Mannoz'un İmidazol ile türevinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



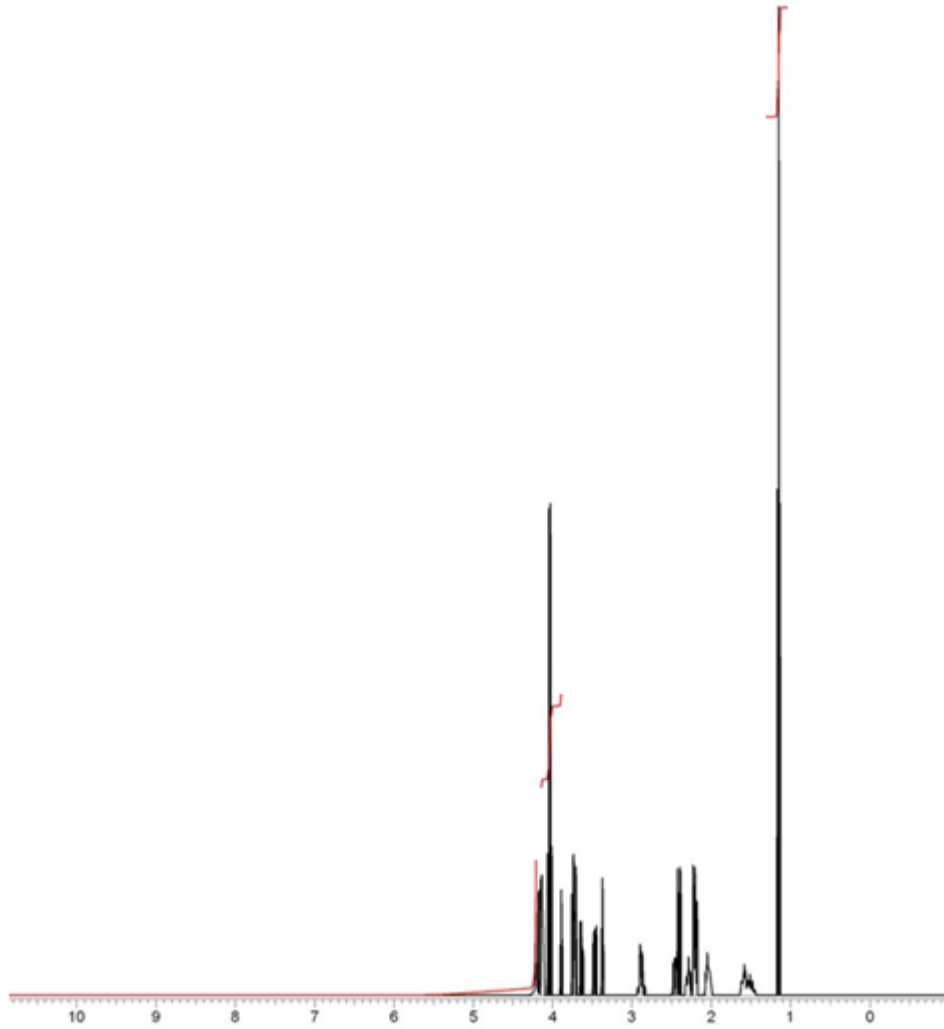
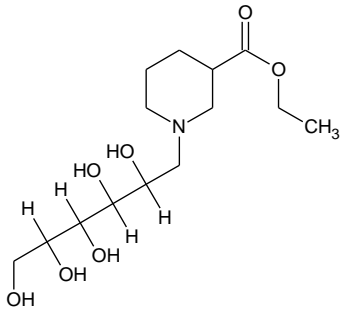
Şekil 4.9: Mannoz'un Indol-3-asetik hidrazid ile türevinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



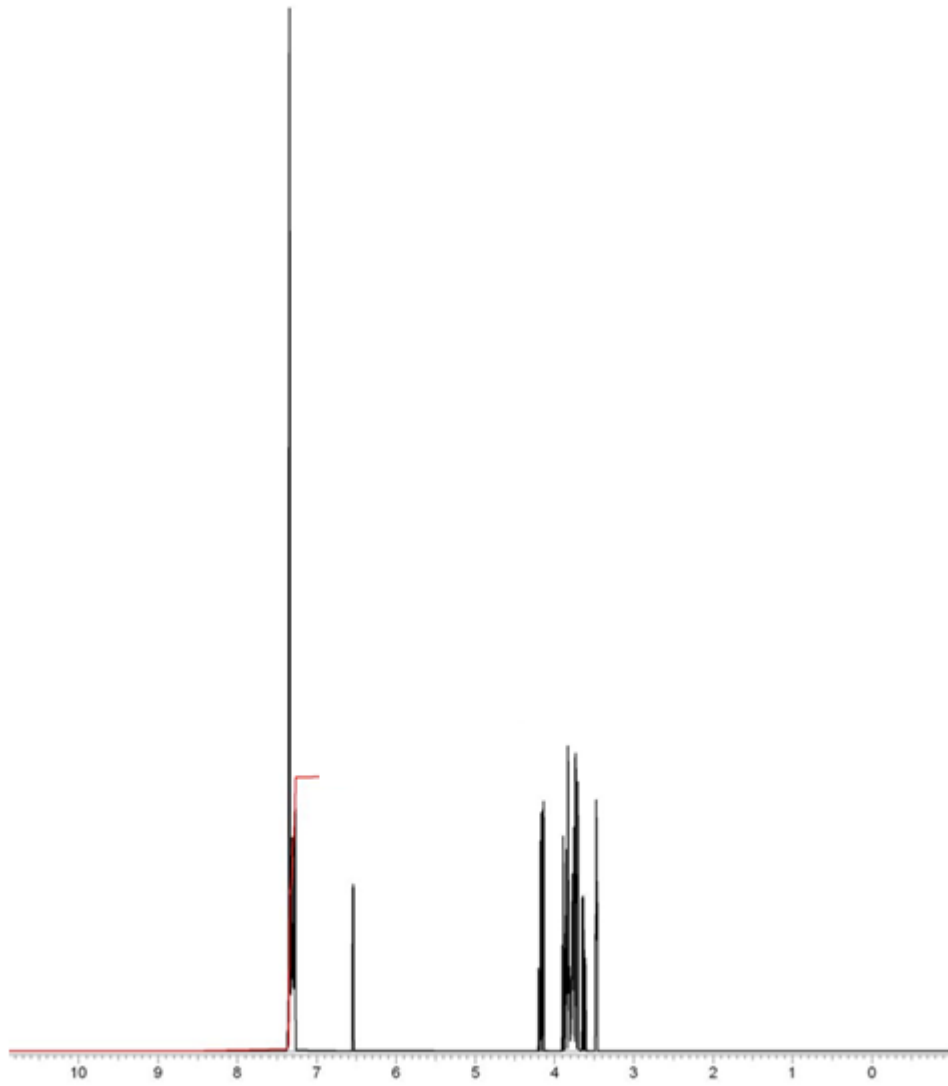
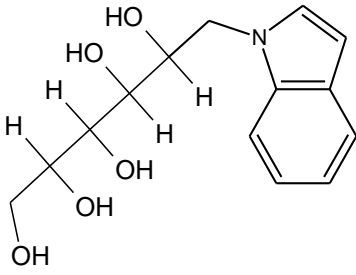
Şekil 4.10: Mannoz'un (R)- 2-Piperidinetanol türevinin  $^1\text{H}$ - NMR spektrumu.



Şekil 4.11: Mannoz'un 4-(Aminometil)piperidin ile türevinin  $^1\text{H}$  - NMR spektrumu.

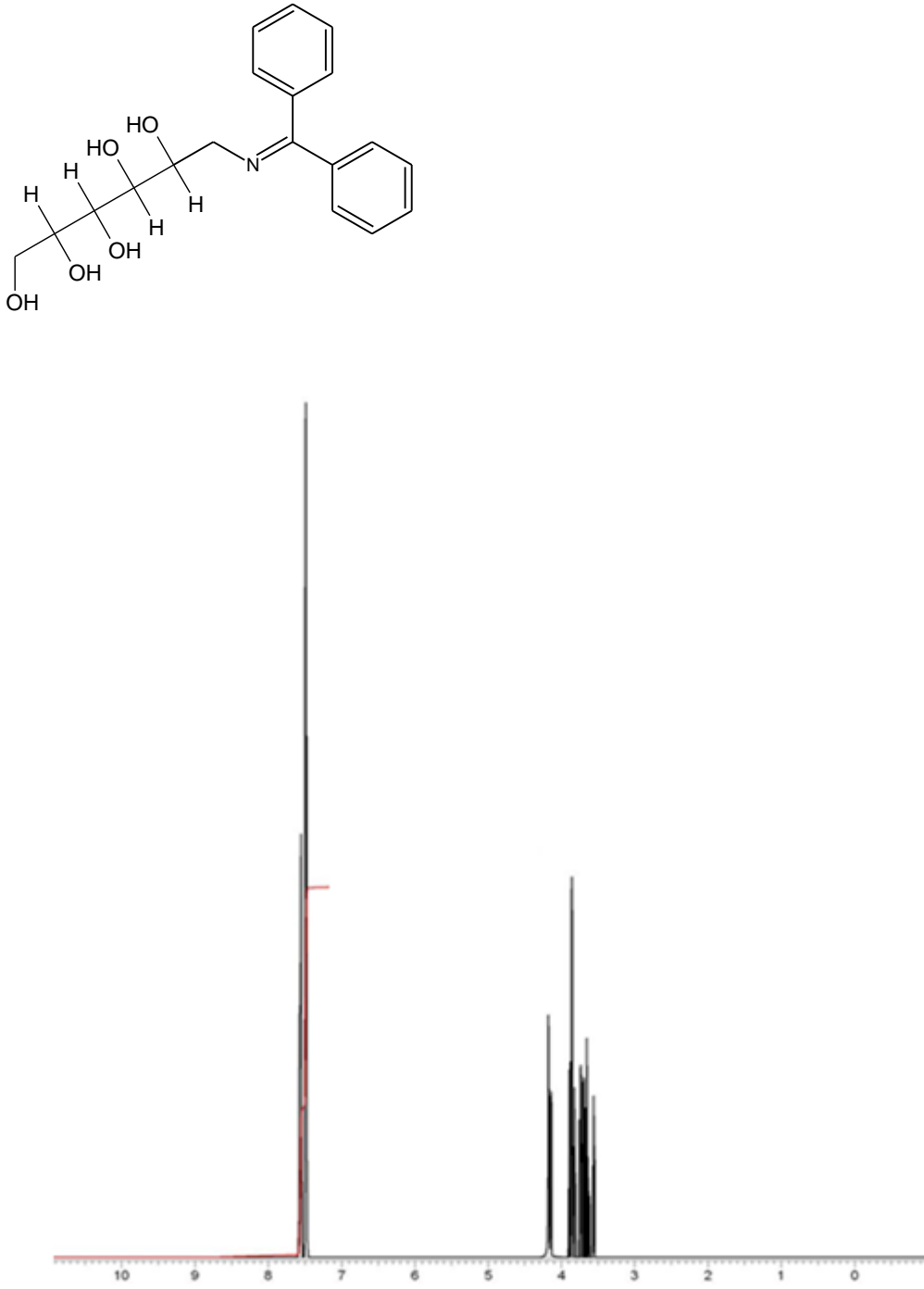


Şekil 4.12: Mannoz'un (R)- Etilpiperidin-3-karboksilat ile türevinin <sup>1</sup>H- NMR spektrumu.

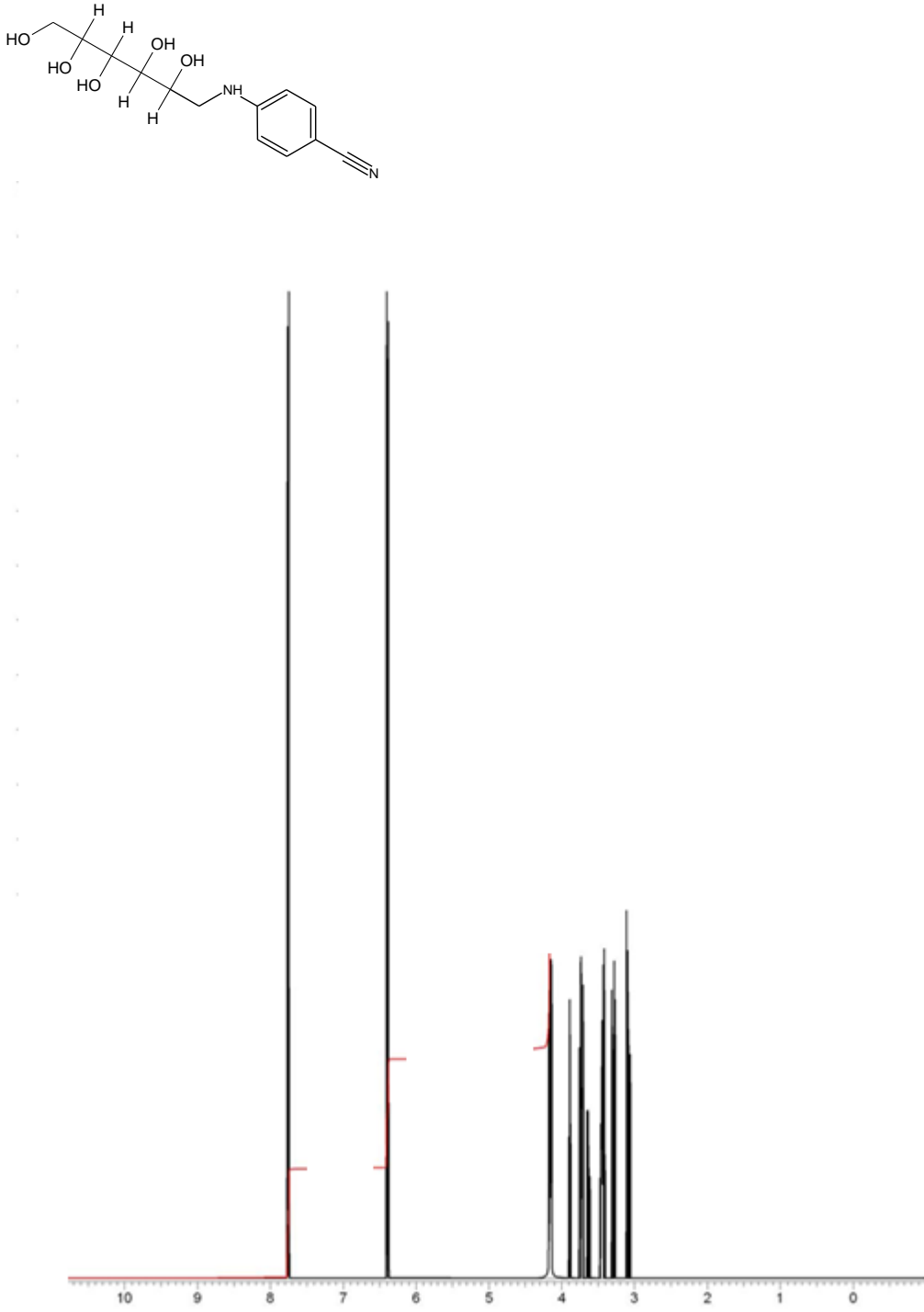


Şekil 4.13: Mannoz'un Indol ile türevinin <sup>1</sup>H- NMR spektrumu.

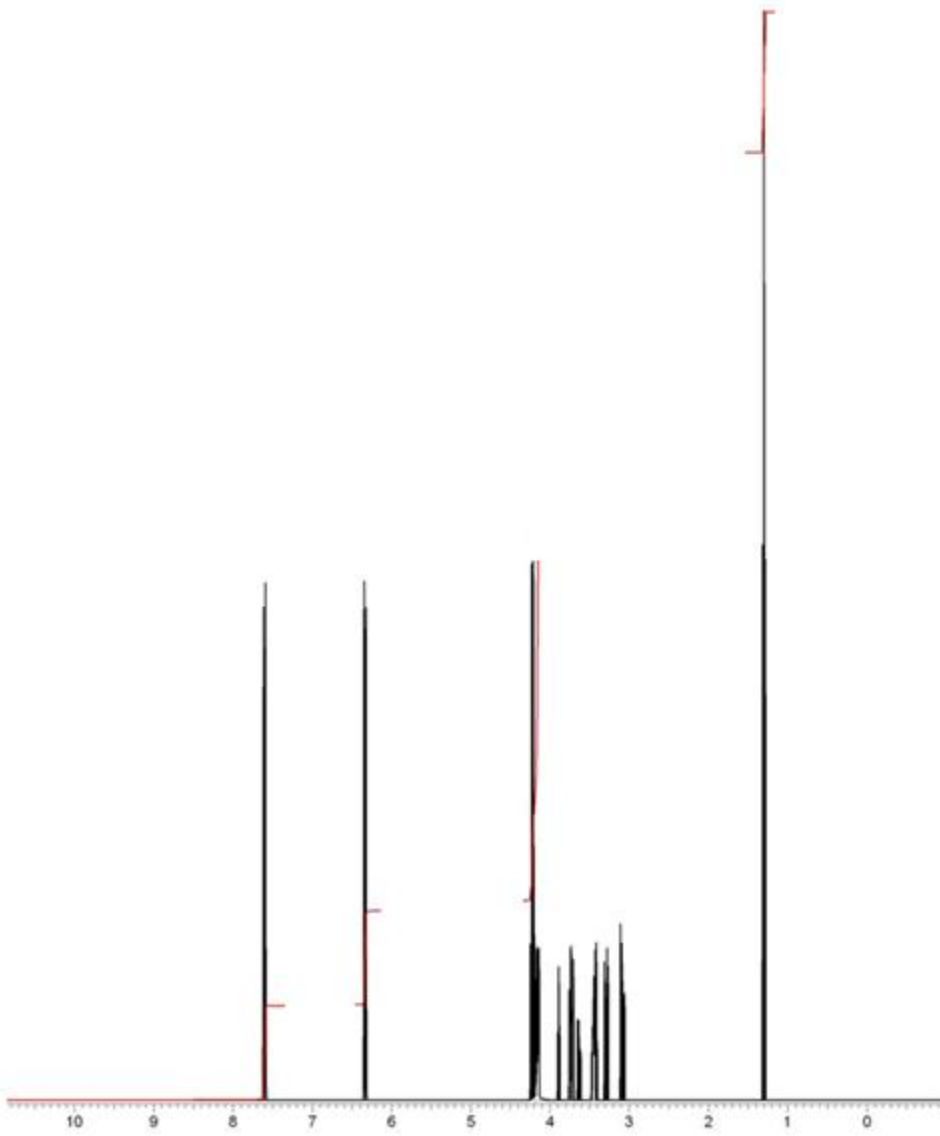
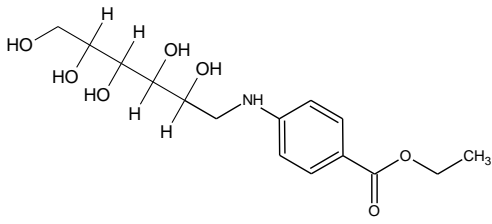




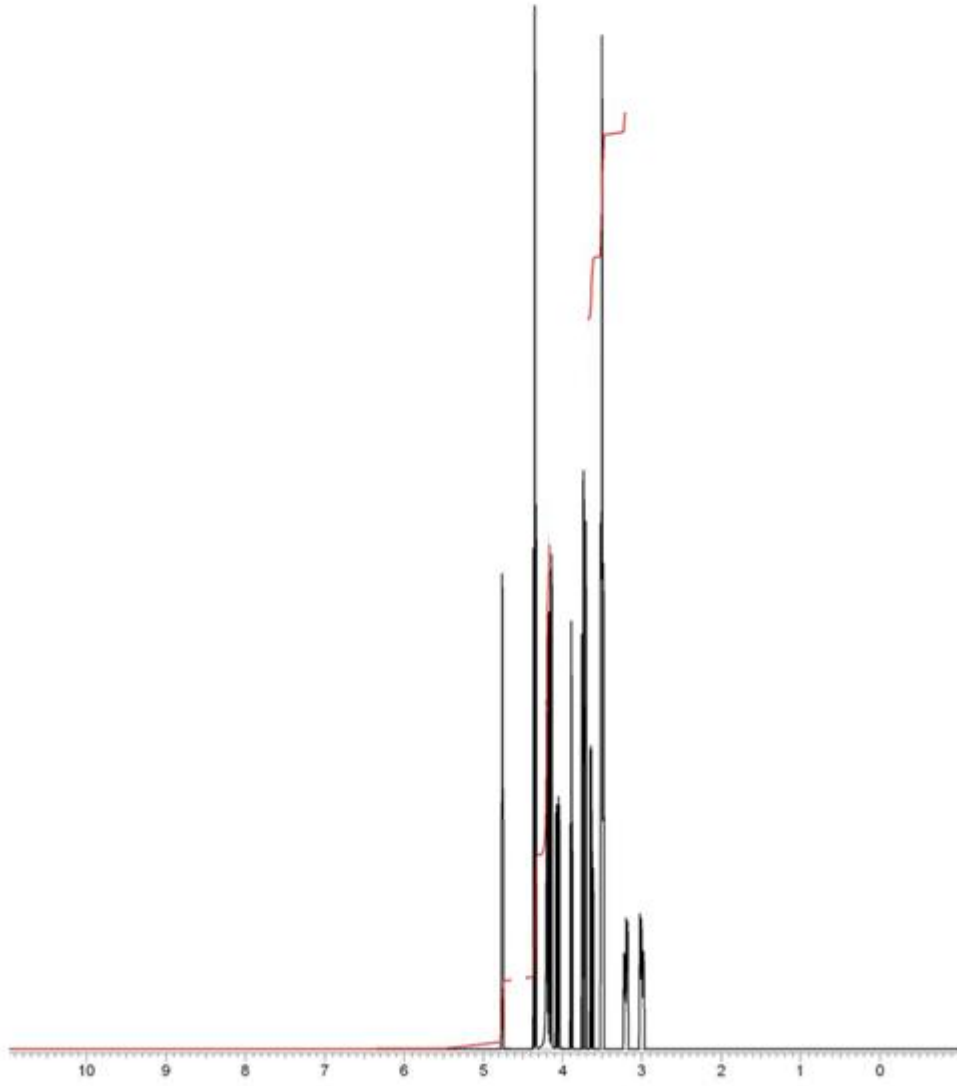
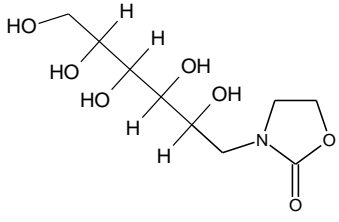
Şekil 4.14: Mannoz'un Benzofenon imin ile türevinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



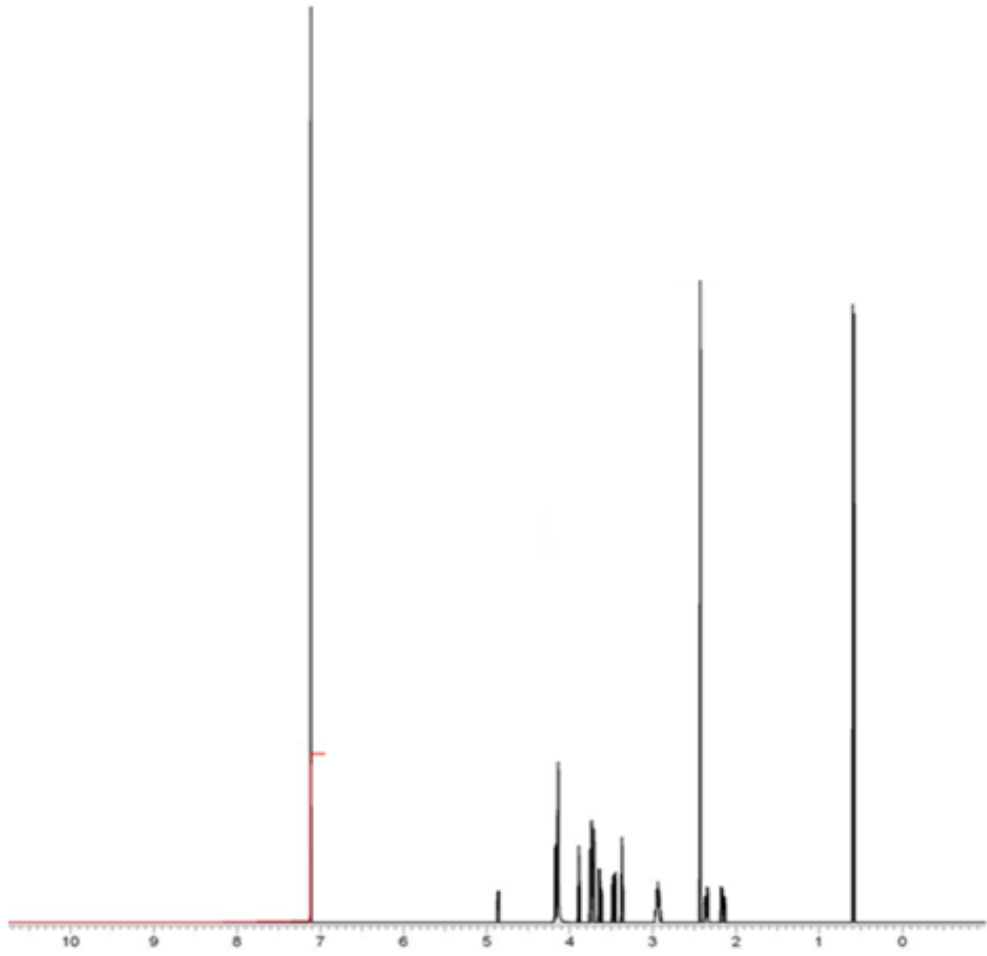
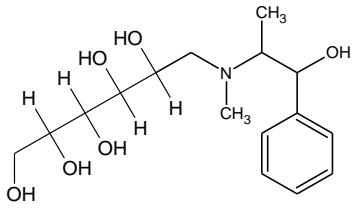
Şekil 4.15: Mannoz'un 4-Aminobenzonitril ile türevinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



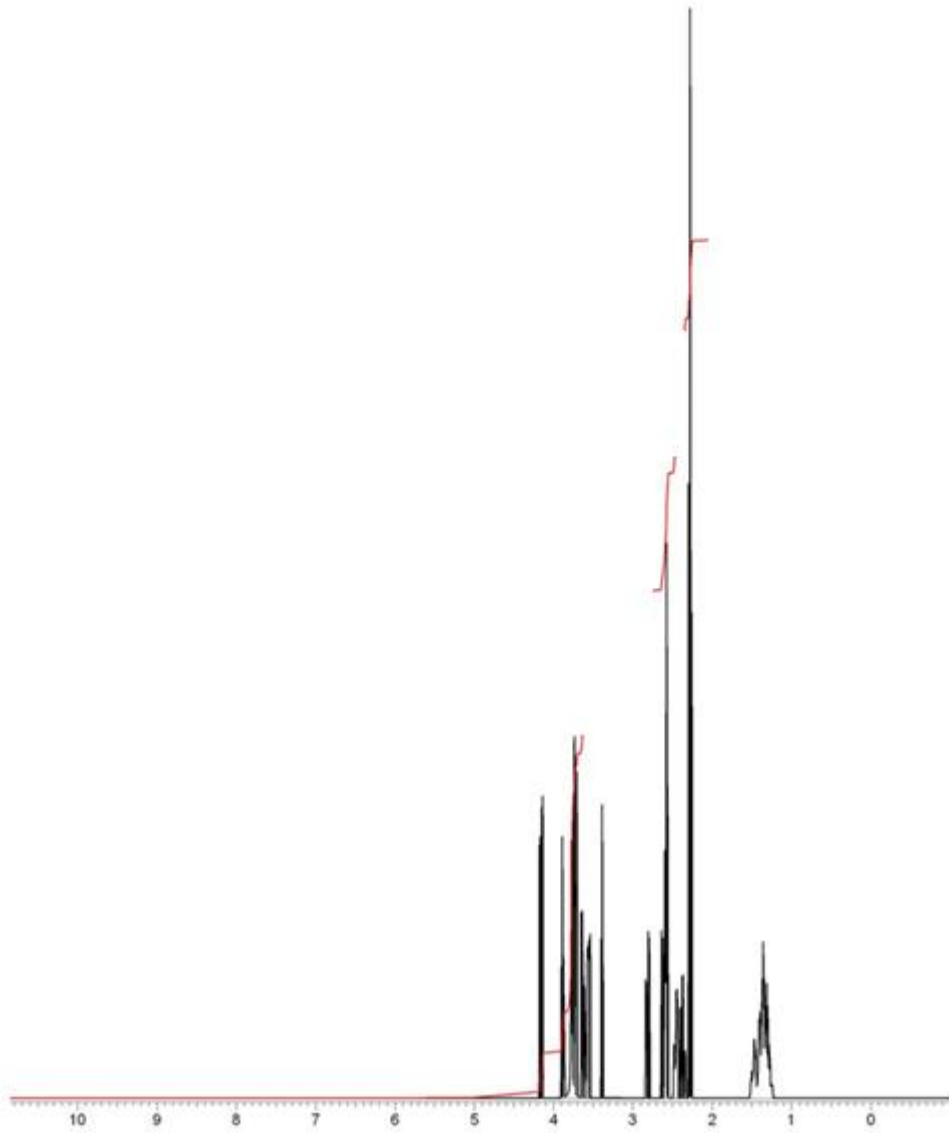
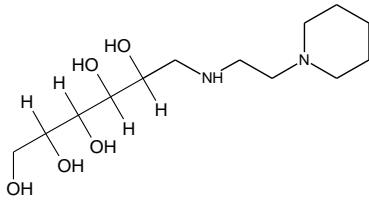
**Şekil 4.16:** Mannoz'un Etil-4-aminobenzoat ile türevinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



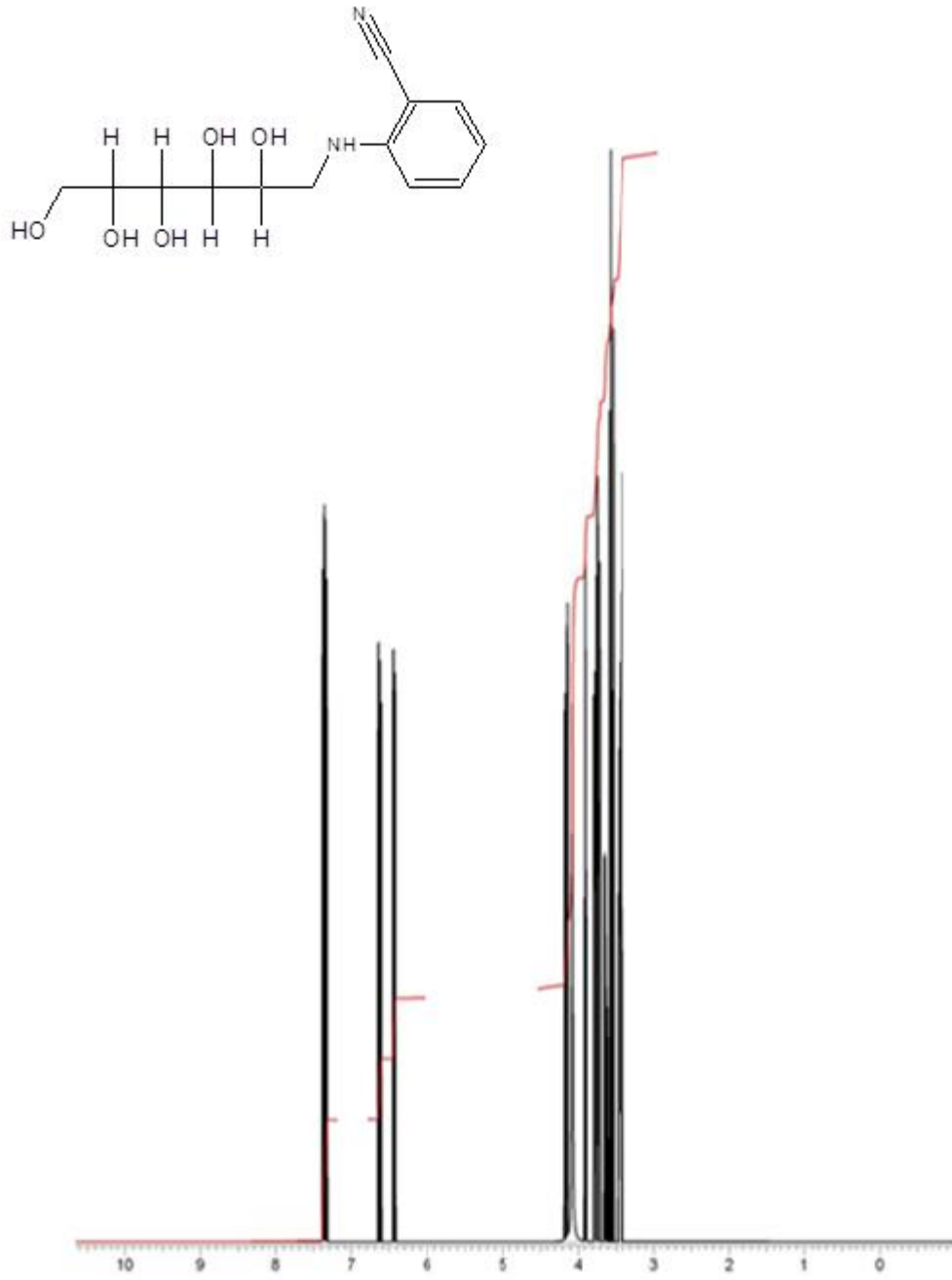
Şekil 4.17: Mannoz'un 2-Oksazolidinon ile türevinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



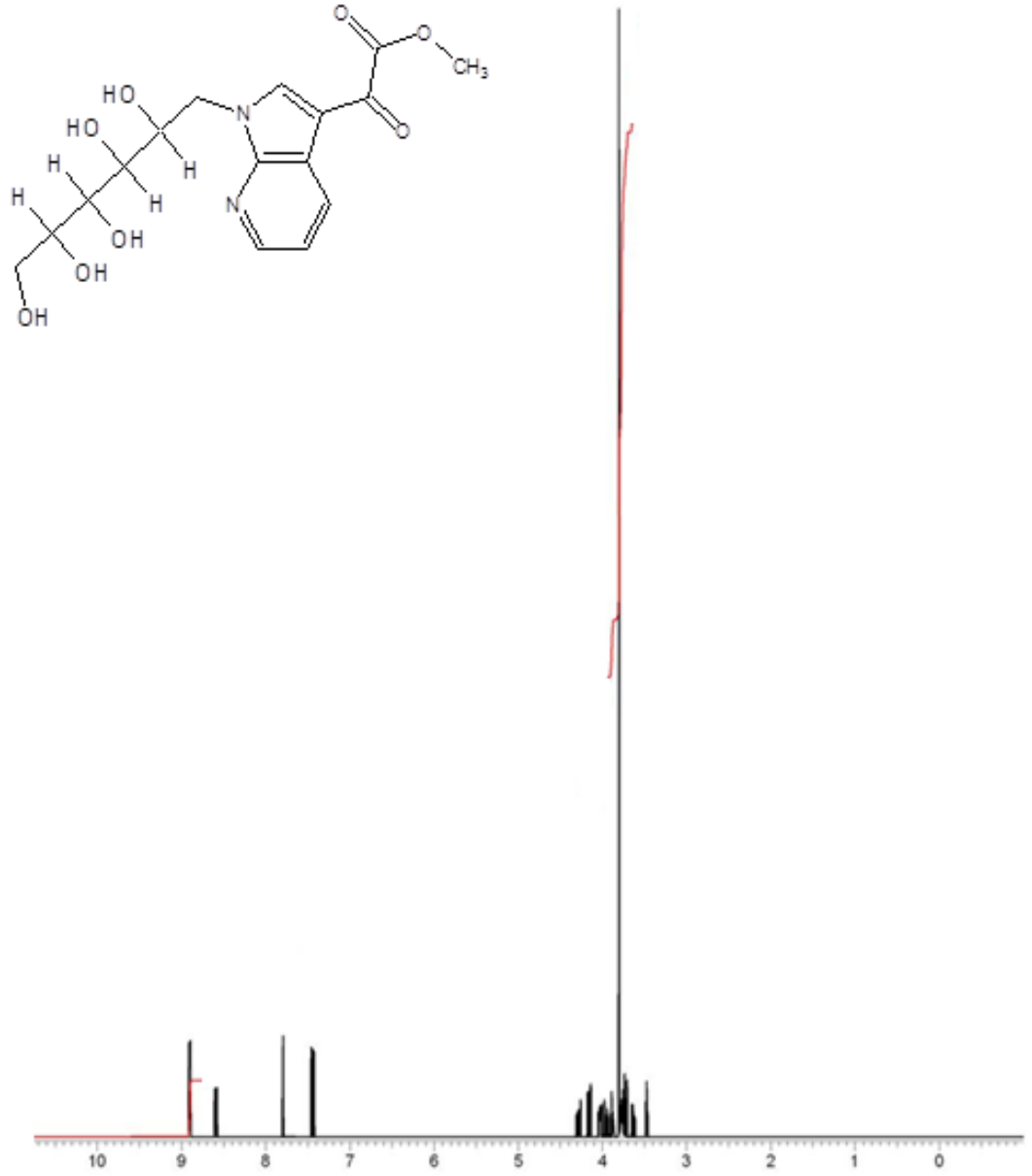
Şekil 4.18: Mannoz'un (1R, 2R)-(-)-Psödoefedrin ile türevinin <sup>1</sup>H- NMR spektrumu.



Şekil 4.19: Mannoz'un 1-(2-Aminoetil)piperidin ile türevinin <sup>1</sup>H - NMR spektrumu.

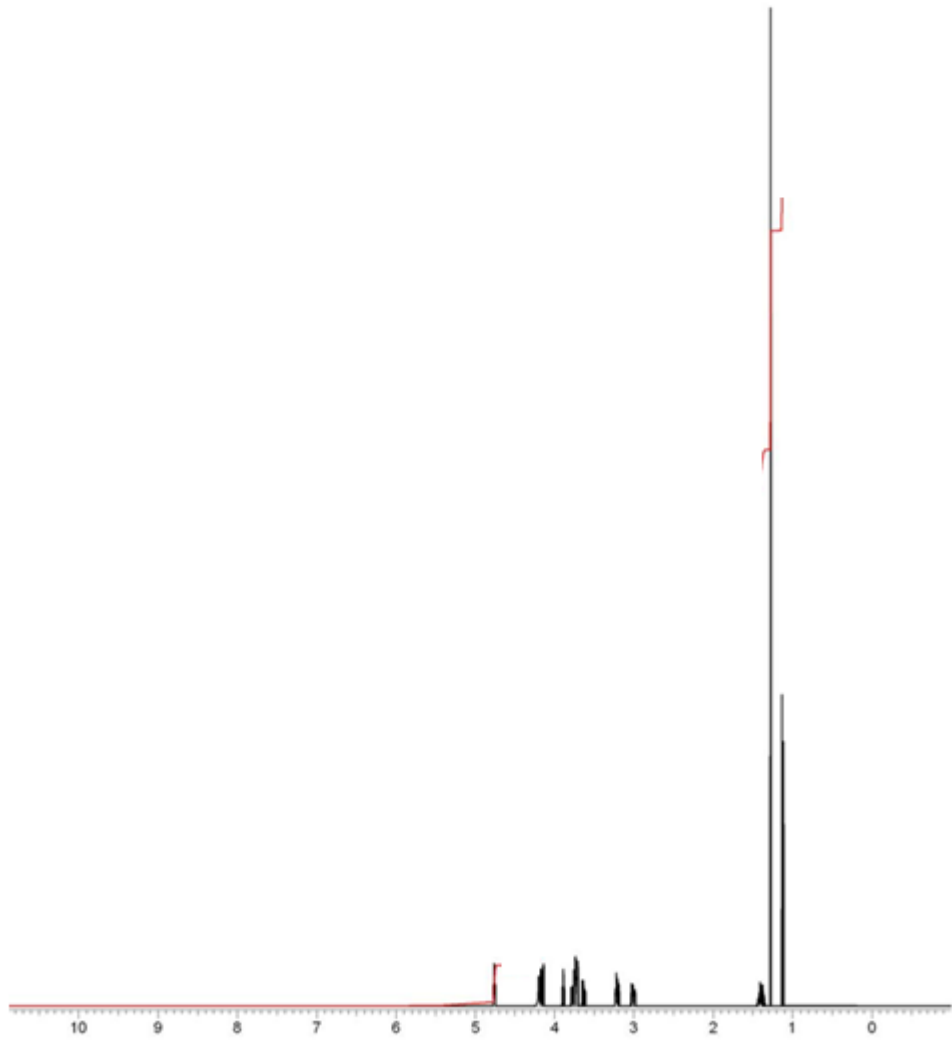
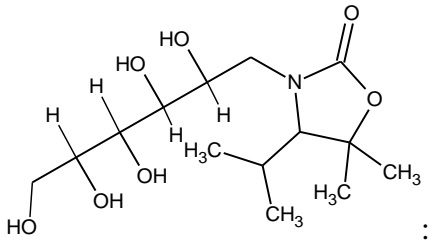


Şekil 4.20: Mannoz'un 2-Aminobenzonitril ile türevinin <sup>1</sup>H- NMR spektrumu.



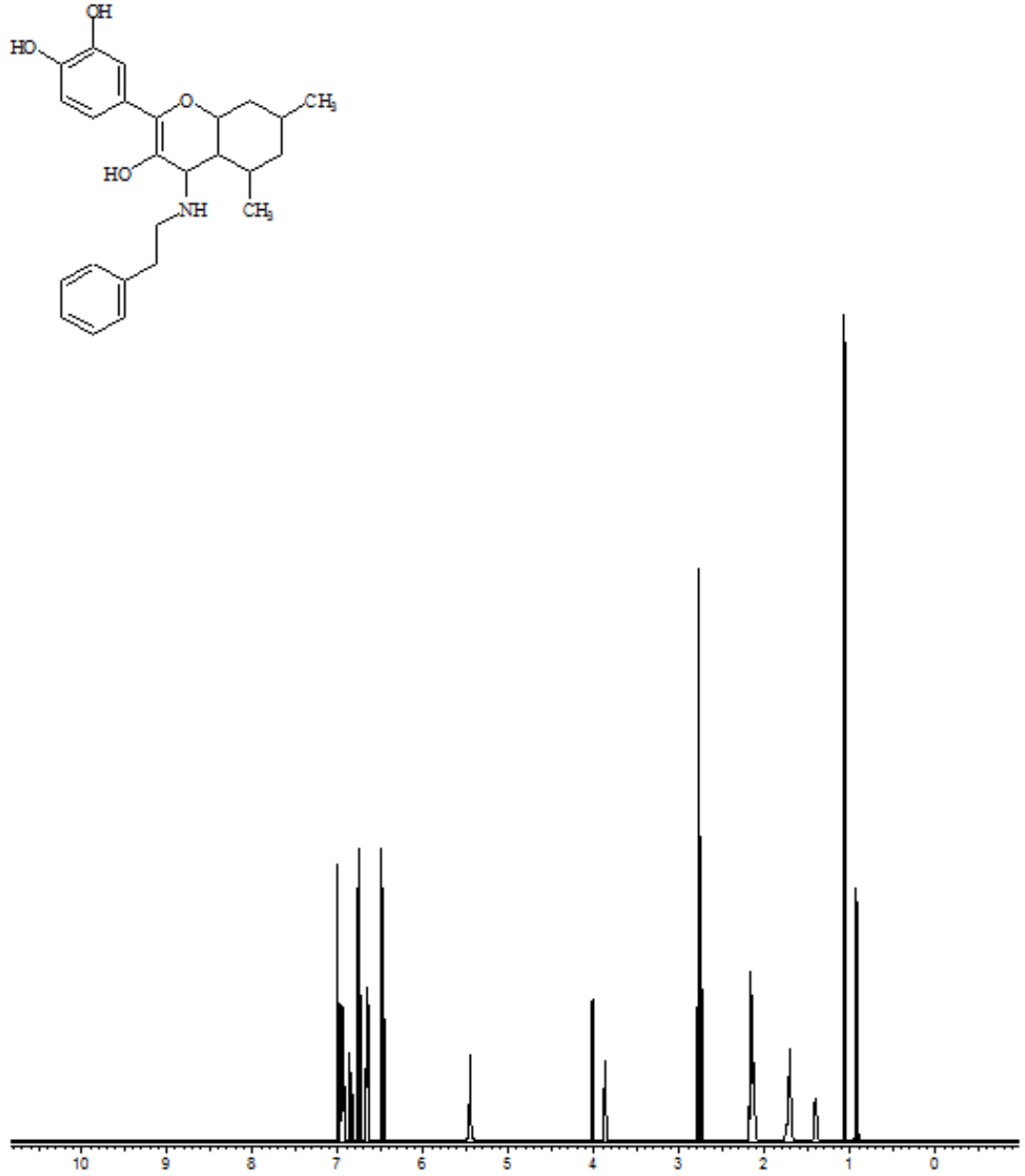
Şekil 4.21: Mannoz'un Metil- $\alpha$ -okso-7-azaindol-3-asetat ile türevinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



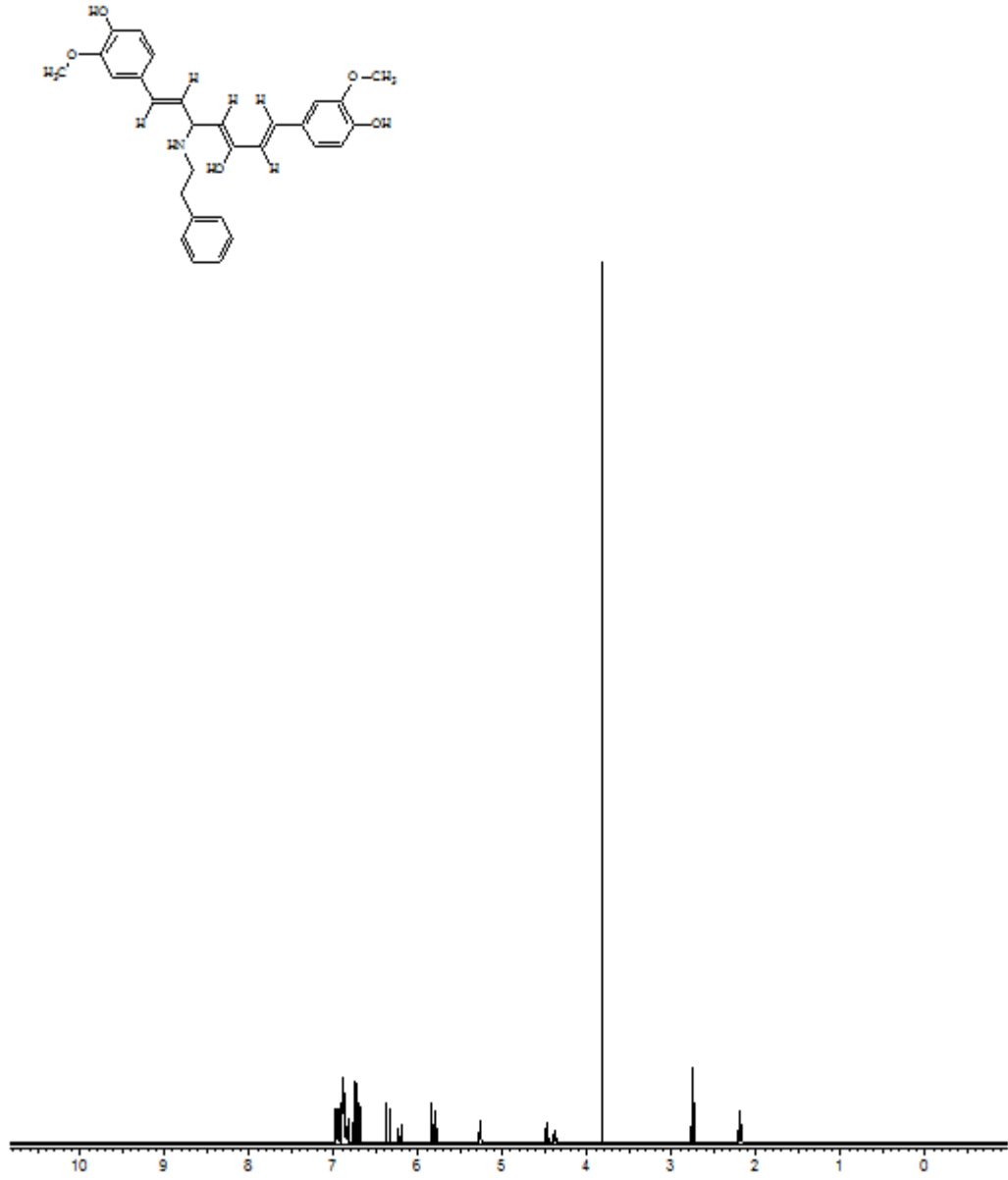


**Şekil 4.22:** Mannoz'un (R)-(+)-4-İzopropil-5,5-dimetil-2-oksazolidinon türevinin

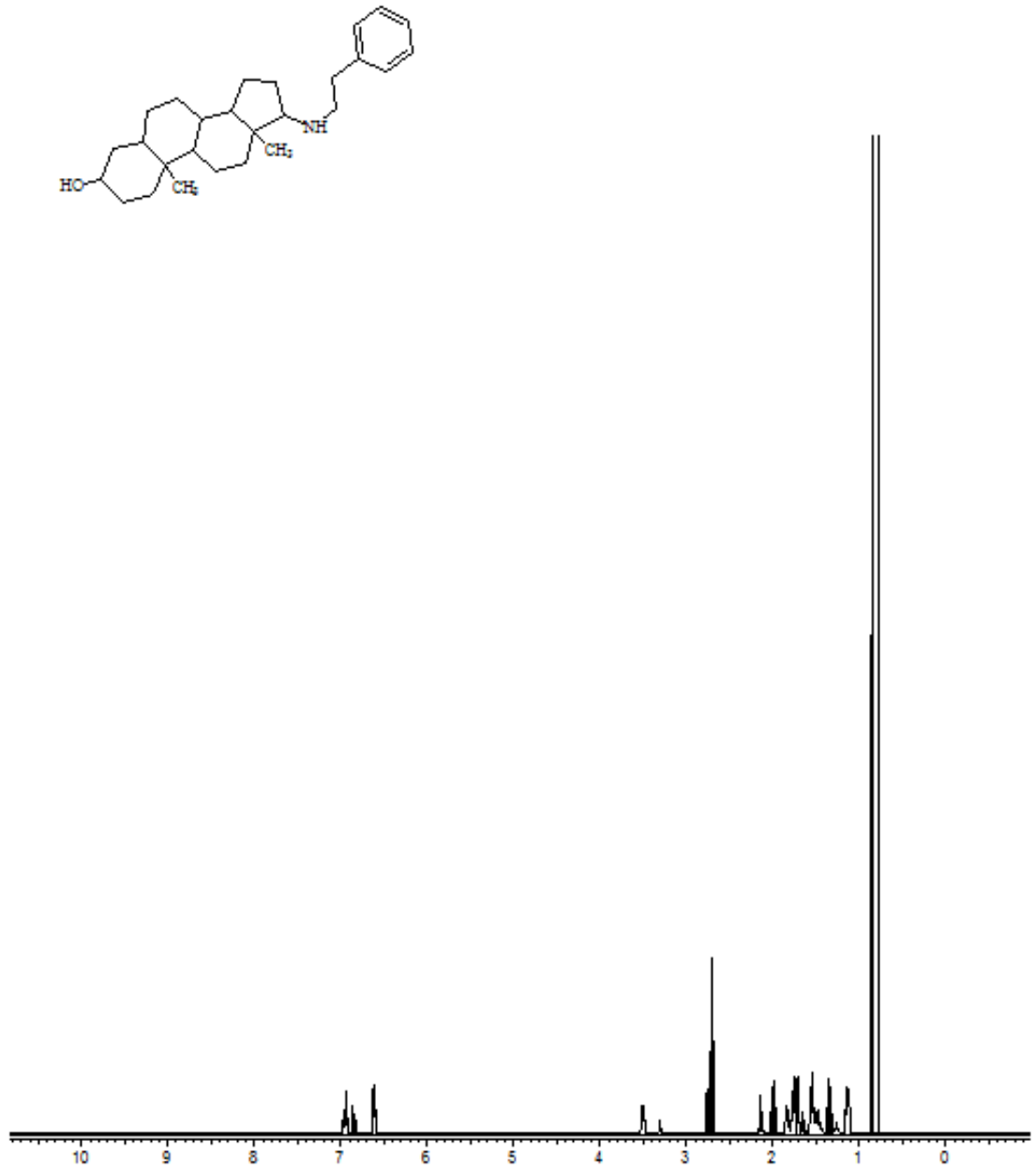
$^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



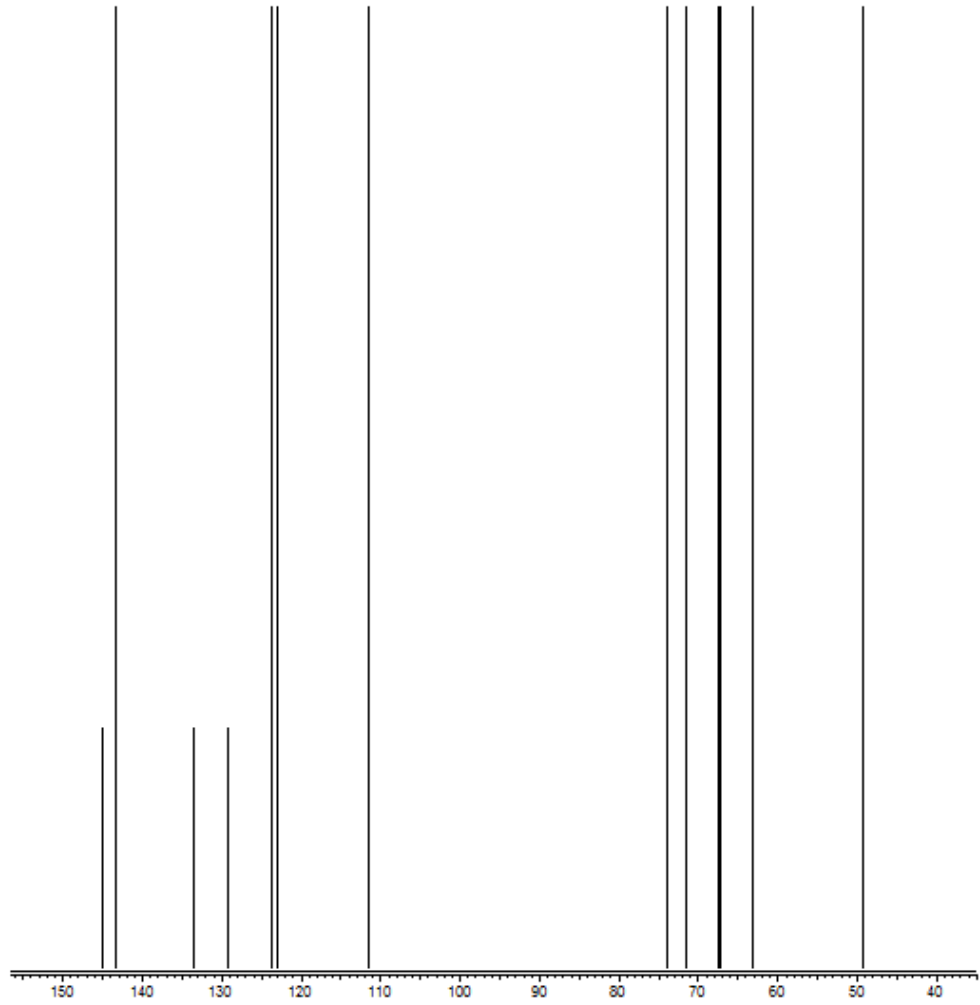
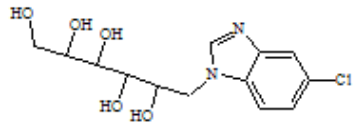
Şekil 4.23:Kuersetin, (S)-Feniletil amin türevinin $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



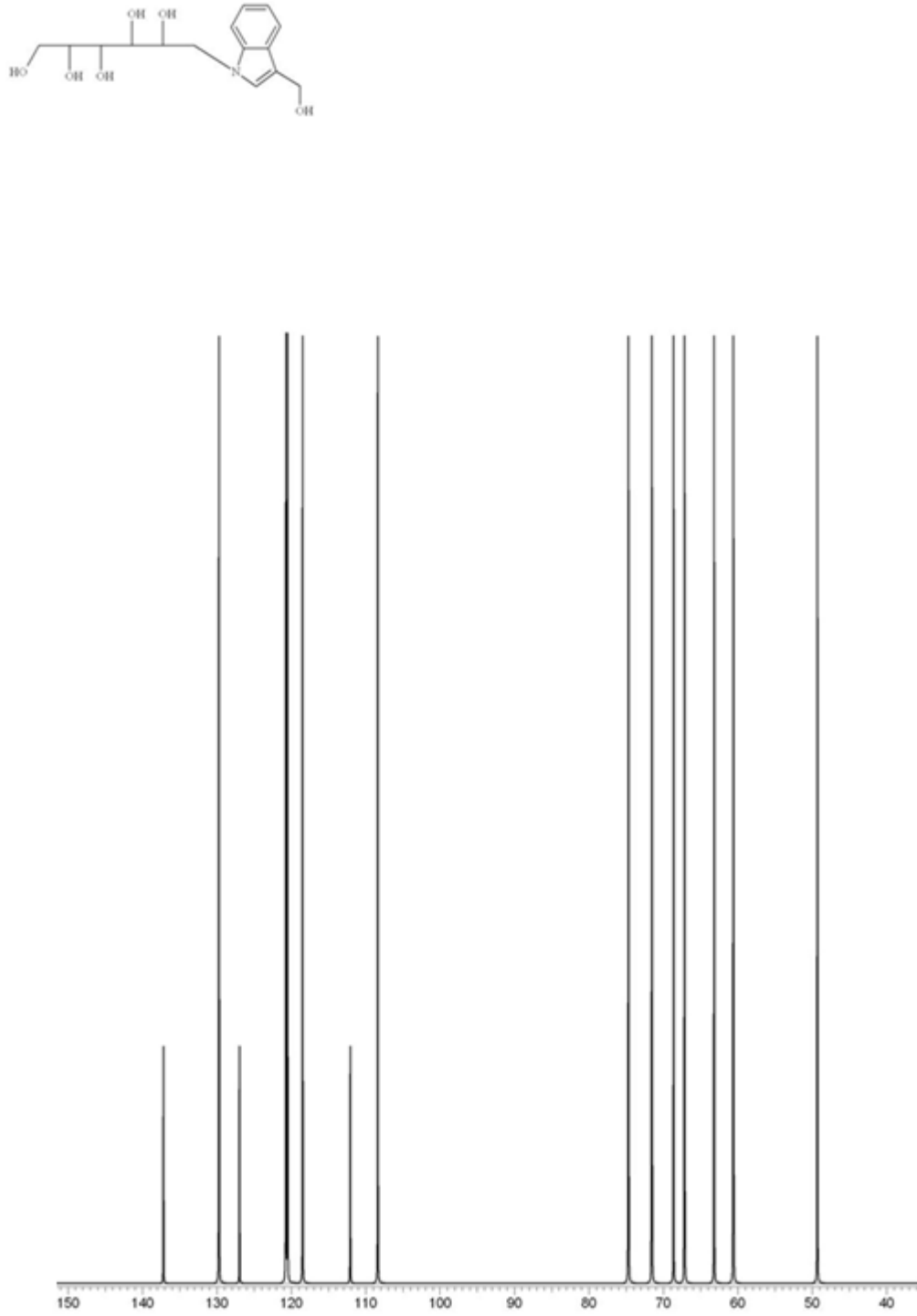
Şekil 4.24: Kurkumin, (S)-Feniletil amin türevinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



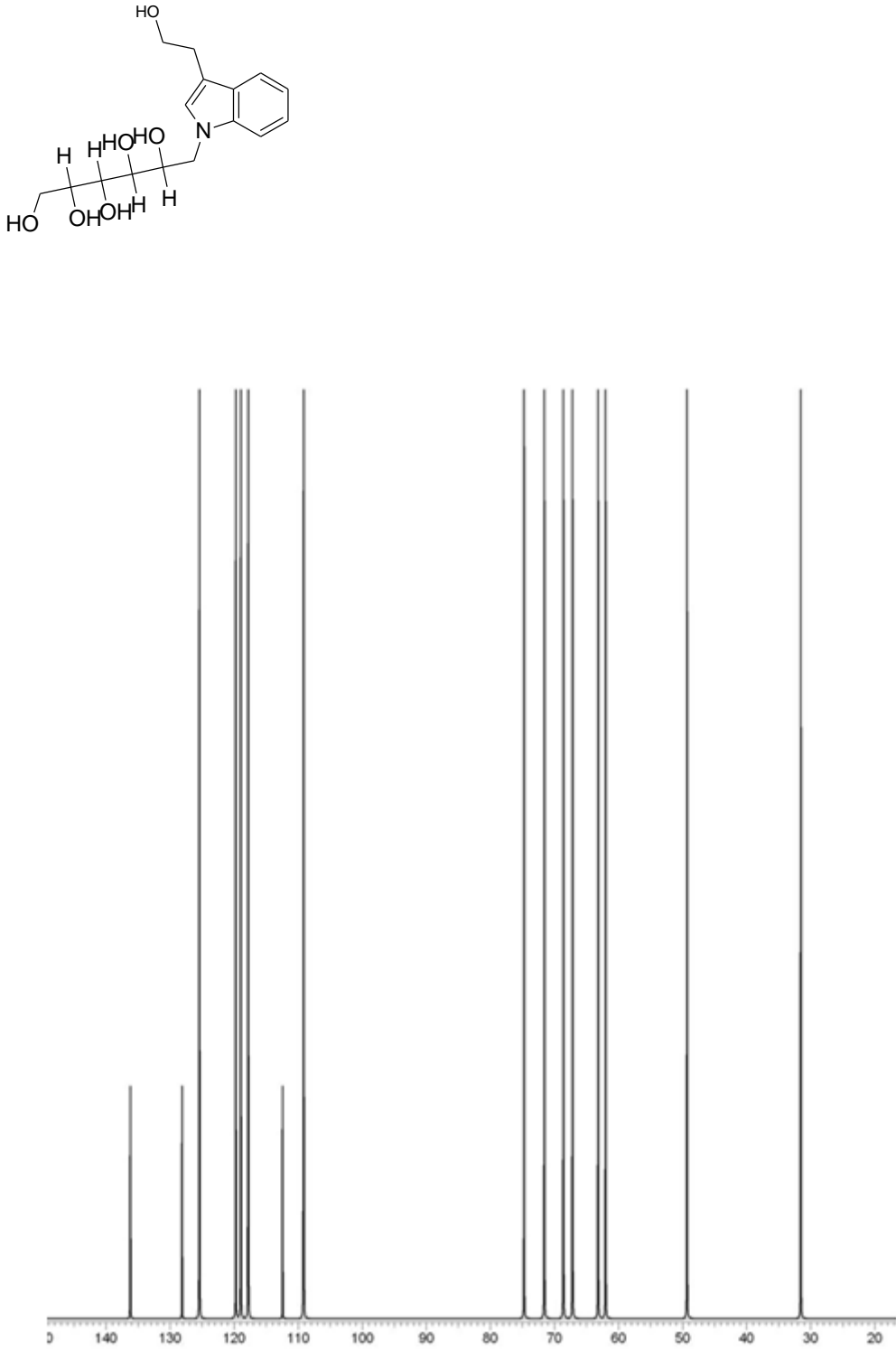
Şekil 4.25: Androsteron, (S)-Feniletil amin türevinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



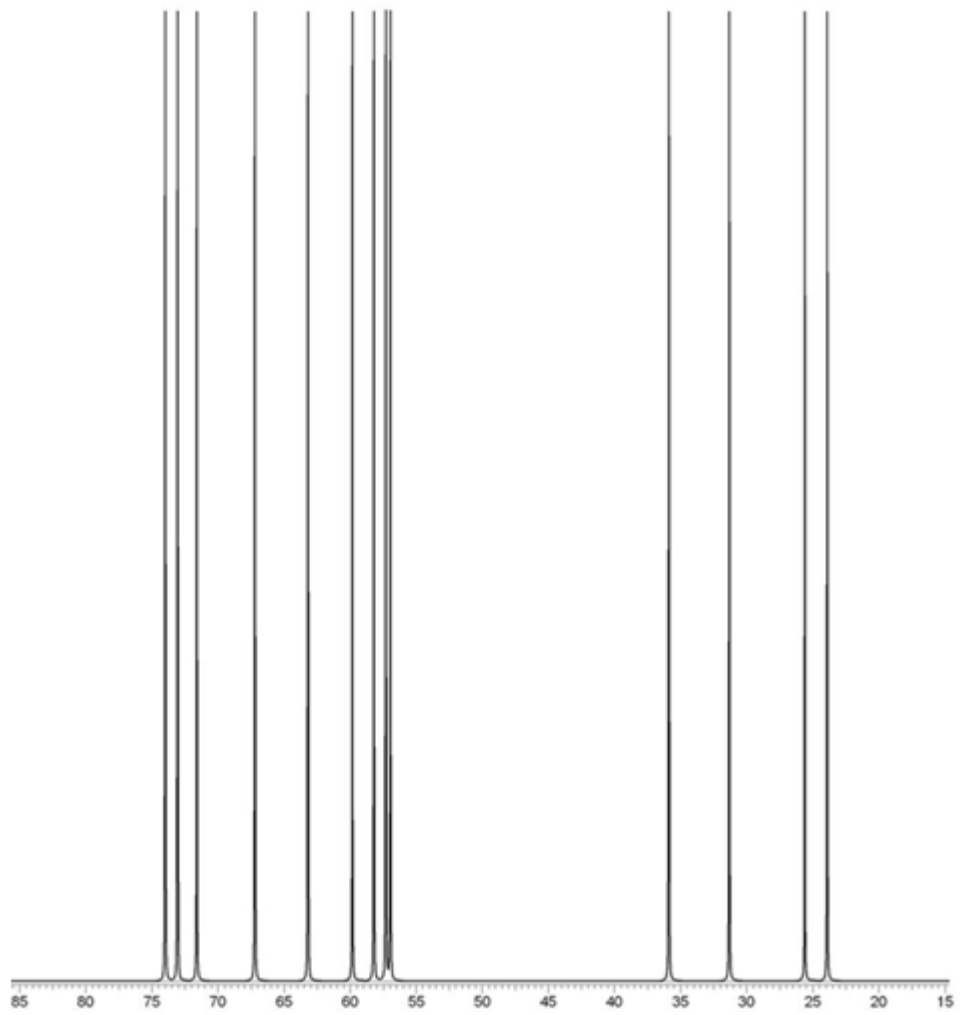
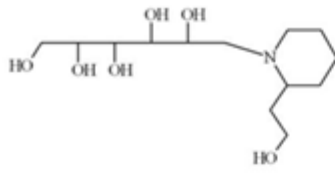
Şekil 4.26: Mannoz'un 5-Klorobenzimidazol ile türevinin  $^{13}\text{C}$ - NMR spektrumu.



Şekil 4.27: Mannoz'un İndol -3- karbinol ile türevinin  $^{13}\text{C}$  – NMR spektrumu.

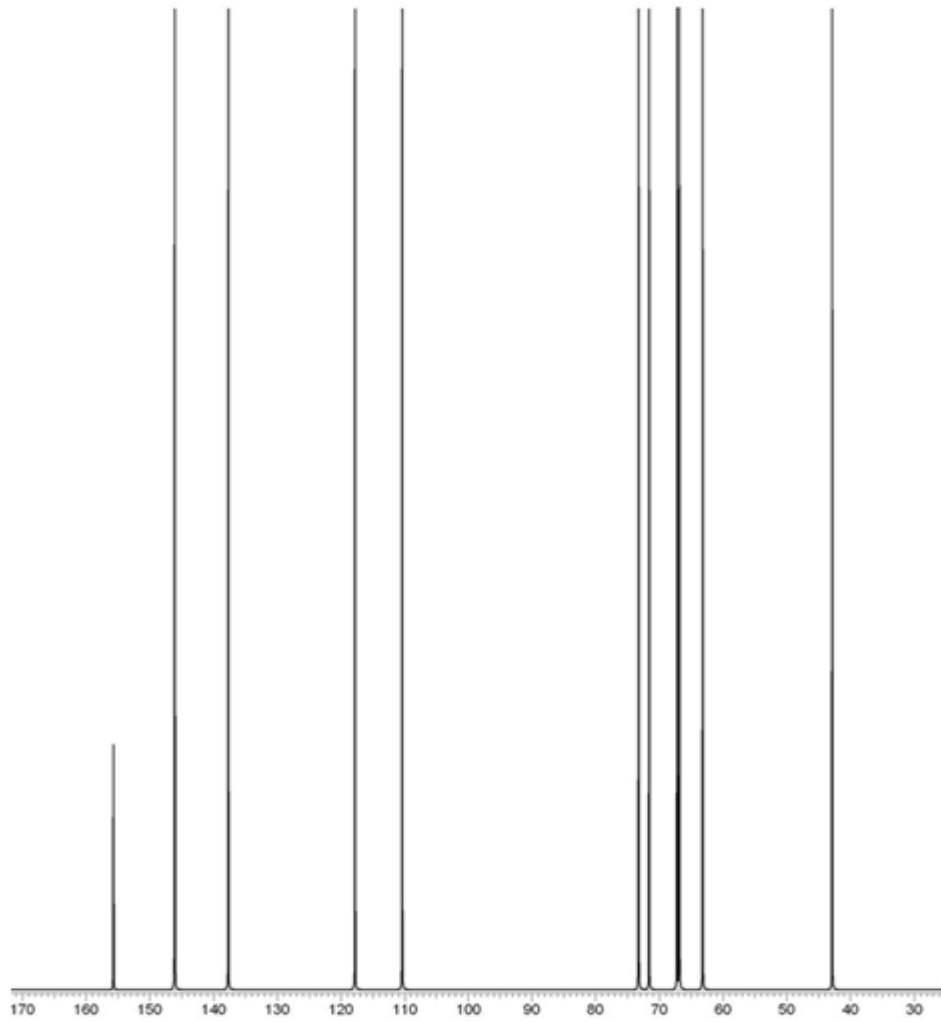
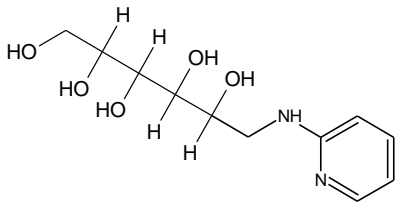


**Şekil 4.28:** Mannoz'un 3-(2-Hidroksietil)indol ile türevinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

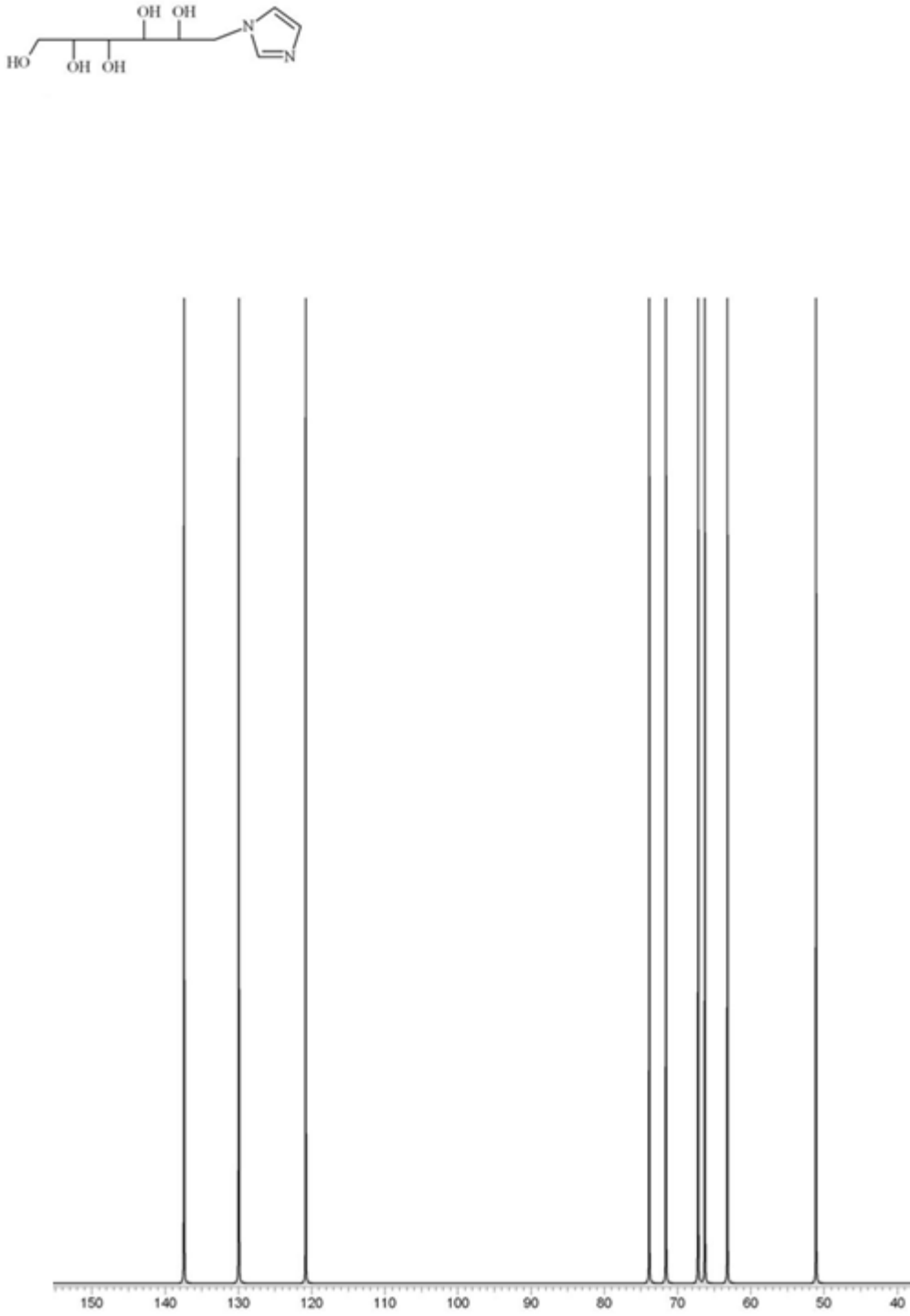


Şekil 4.29: Mannoz'un (S)-2-Piperidinetanol hidroklorür ile türevinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

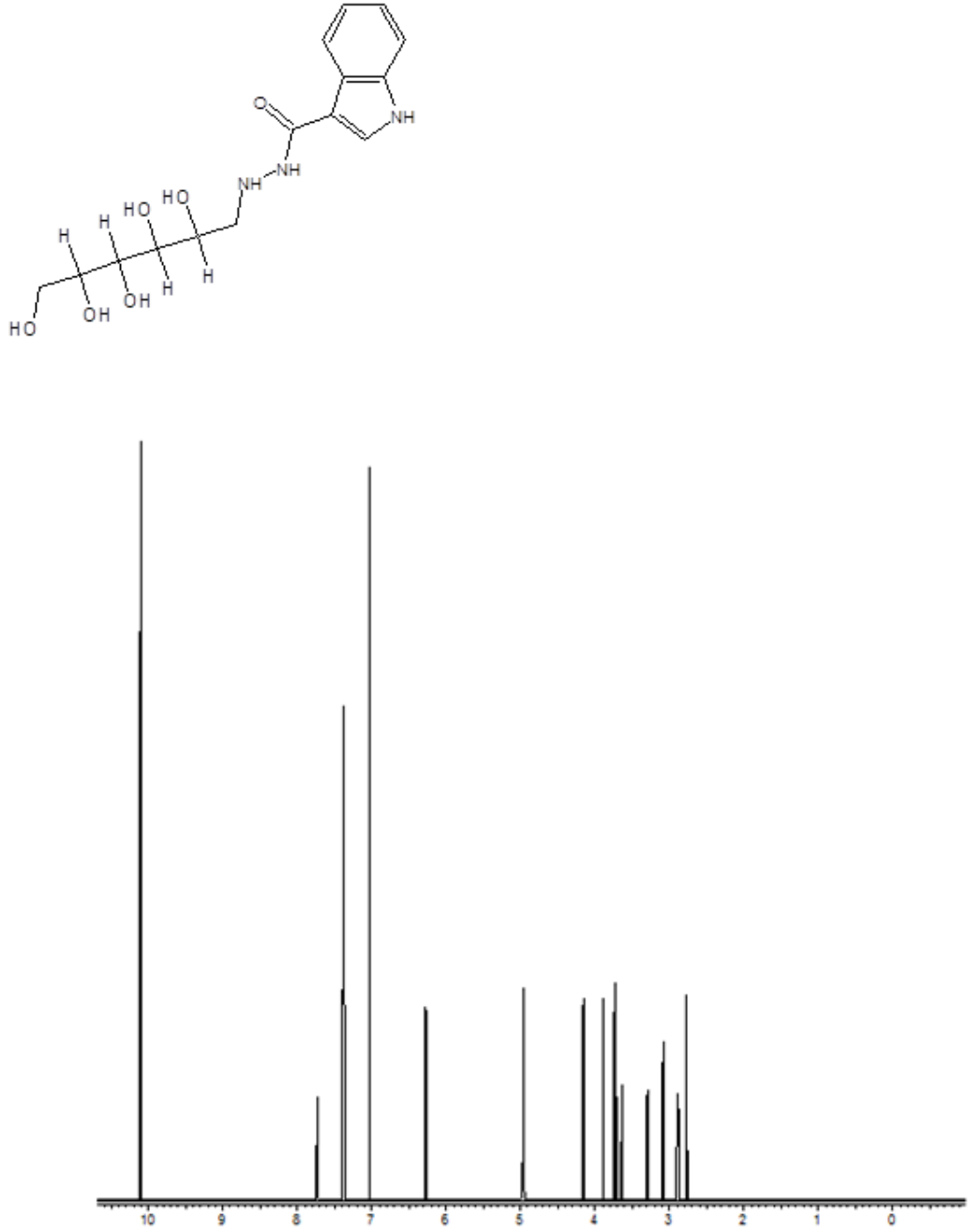




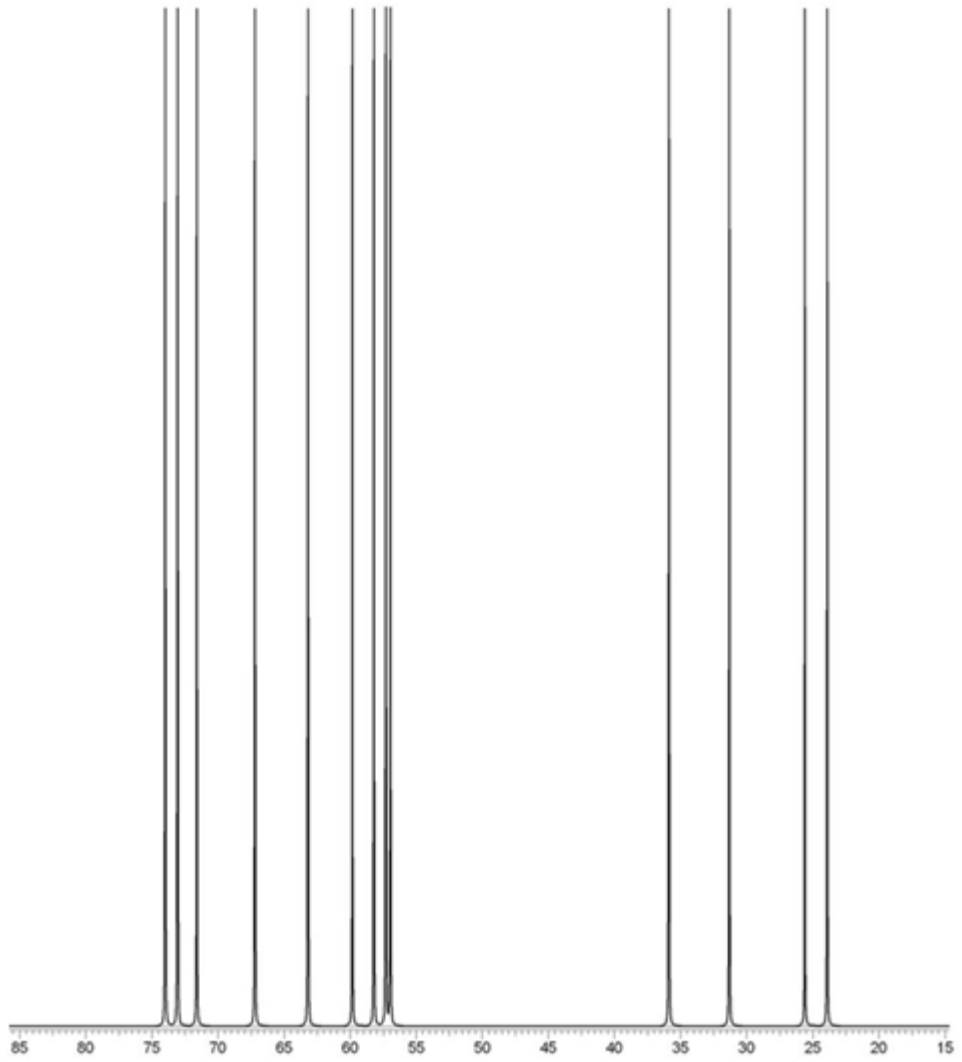
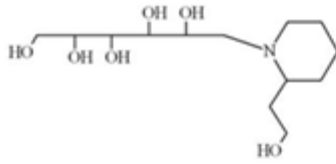
Şekil 4.30: Mannoz'un 2-Aminopiridin ile türevinin  $^{13}\text{C}$ - NMR spektrumu.



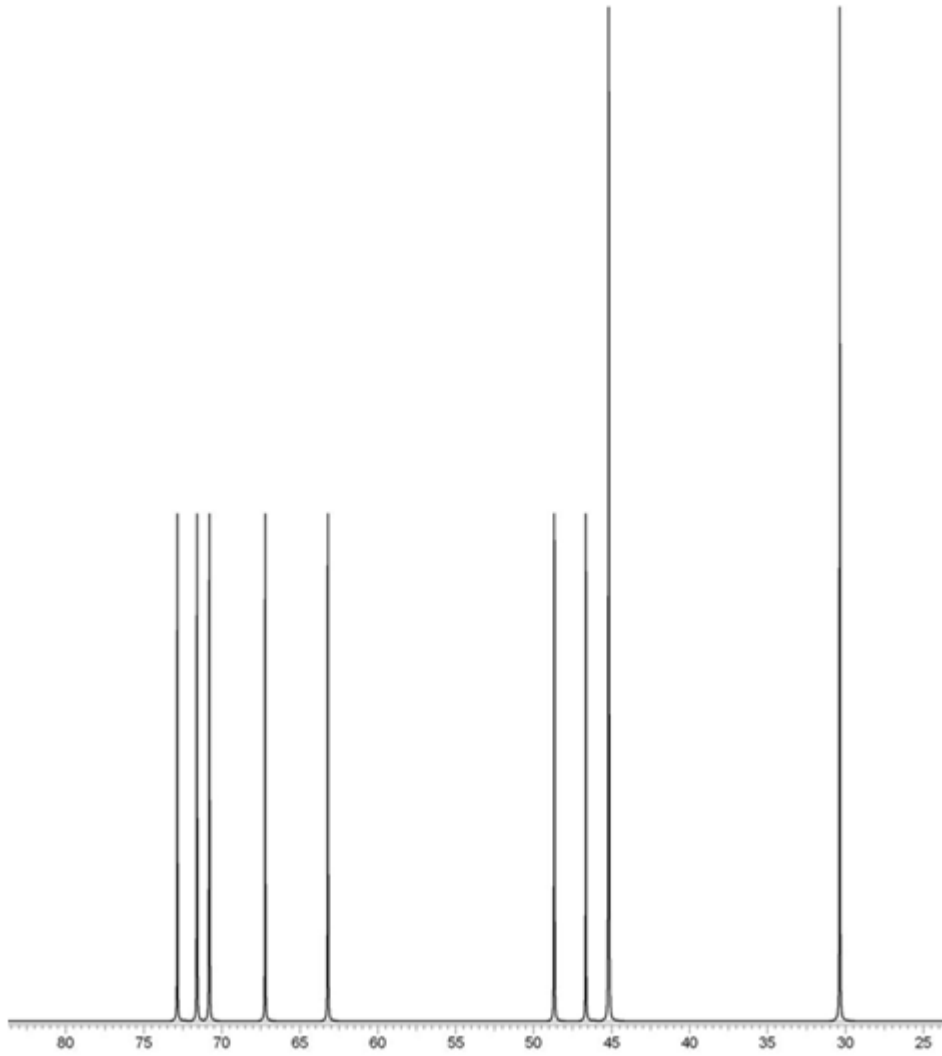
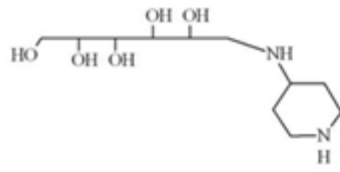
Şekil 4.31: Mannoz'un İmidazol ile türevinin  $^{13}\text{C}$  – NMR spektrumu.



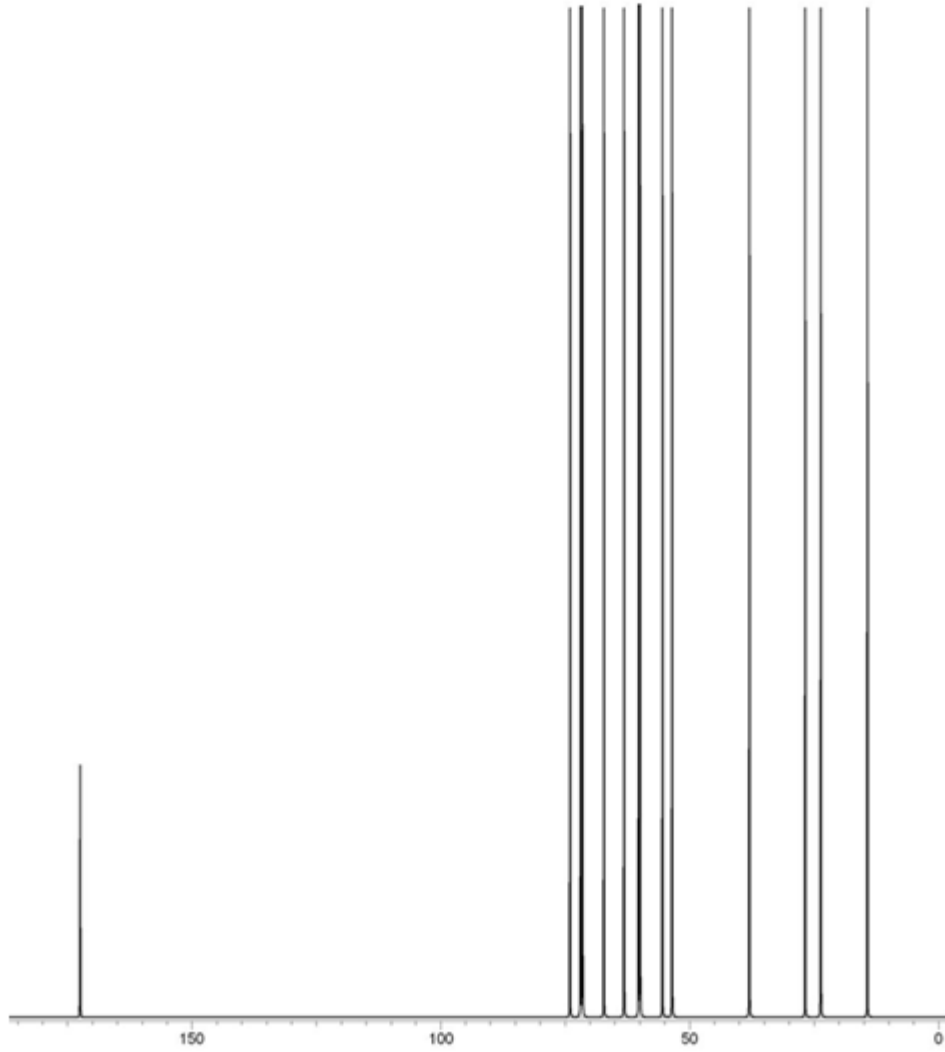
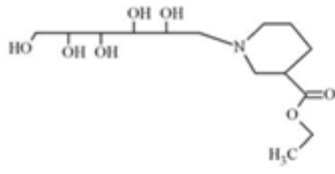
Şekil 4.32: Mannoz'un İndol -3- asetik hidrazid ile türevinin  $^{13}\text{C}$  – NMR spektrumu.



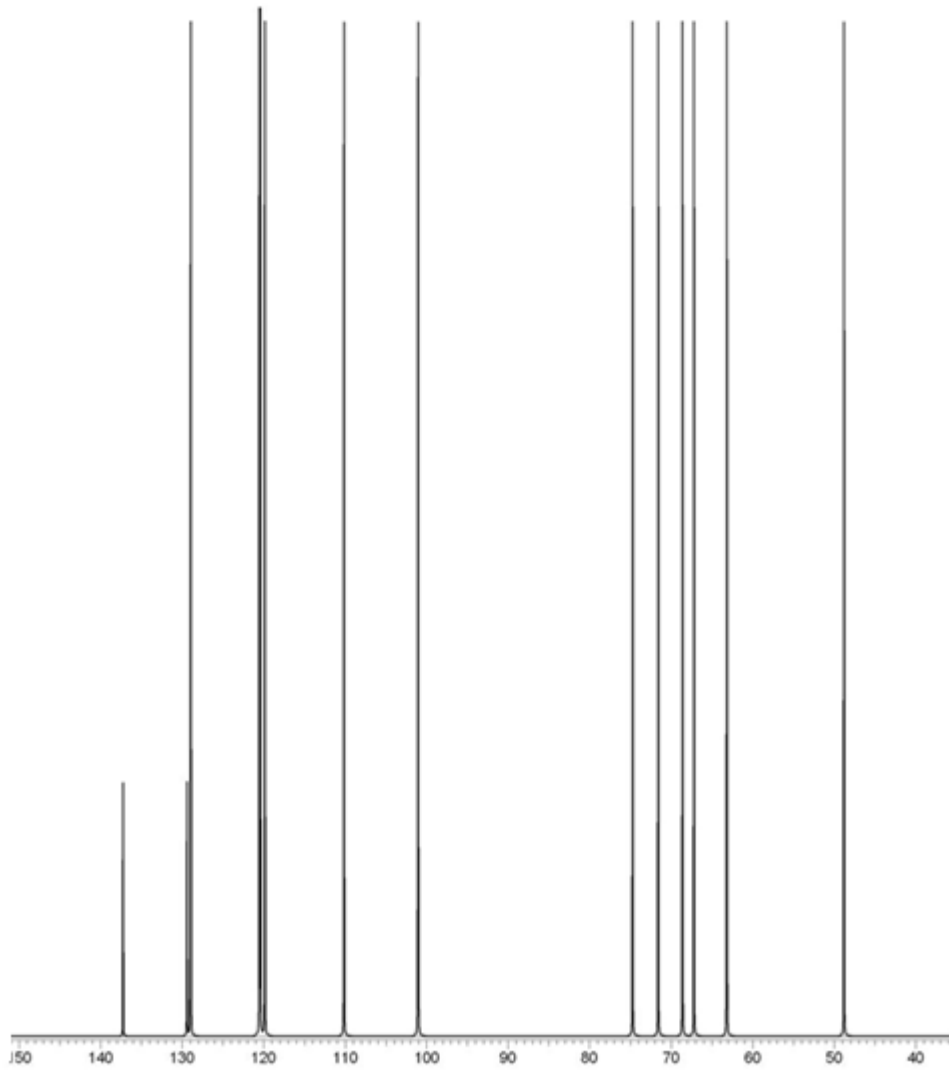
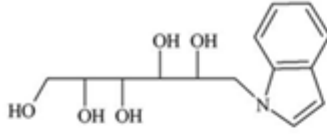
Şekil 4.33: Mannoz'un (R)- 2-Piperidinetanol HCl ile türevinin  $^{13}\text{C}$  – NMR spektrumu.



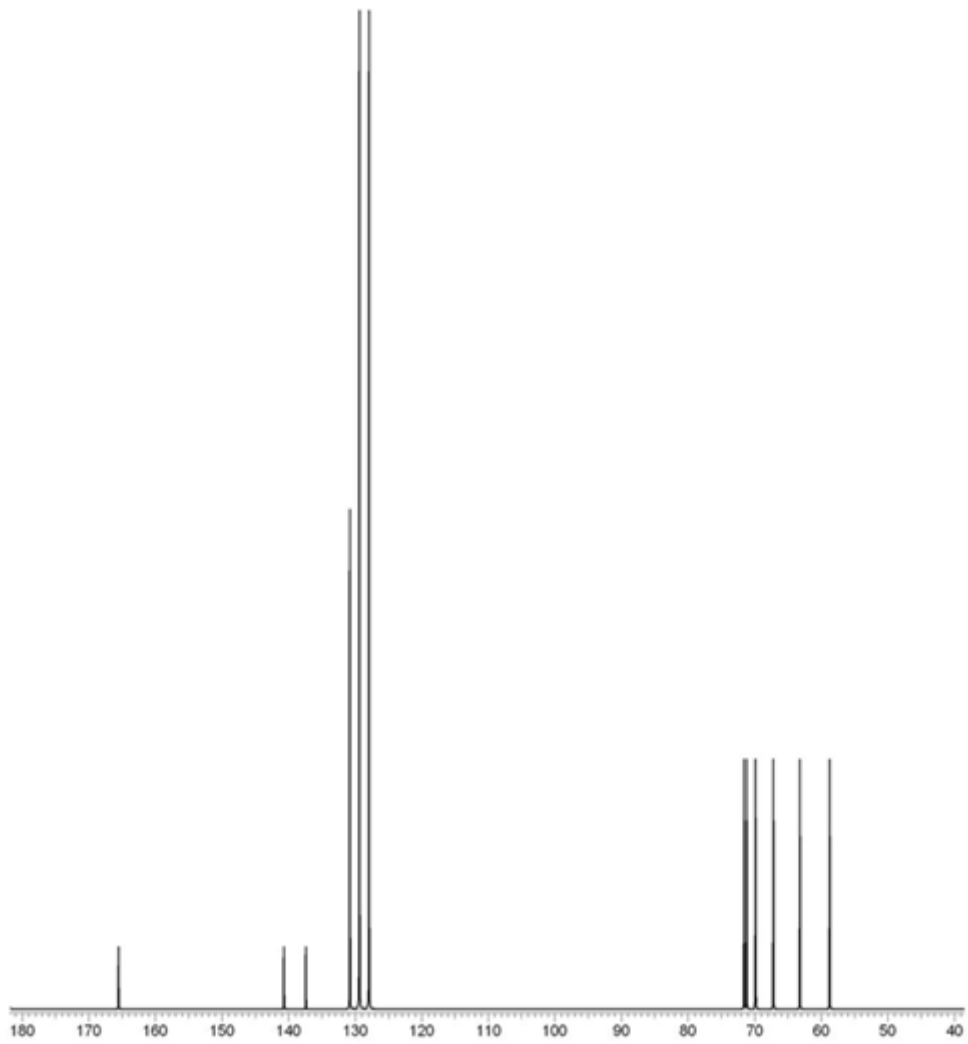
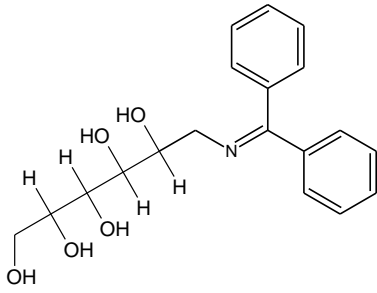
Şekil 4.34: Mannoz'un 4-(Aminometil)piperidin ile türevinin  $^{13}\text{C}$  - NMR spektrumu.



Şekil 4.35: Mannoz'un (R)- Etilpiperidin-3-karboksilat ile türevinin <sup>13</sup>C –NMR spektrumu.

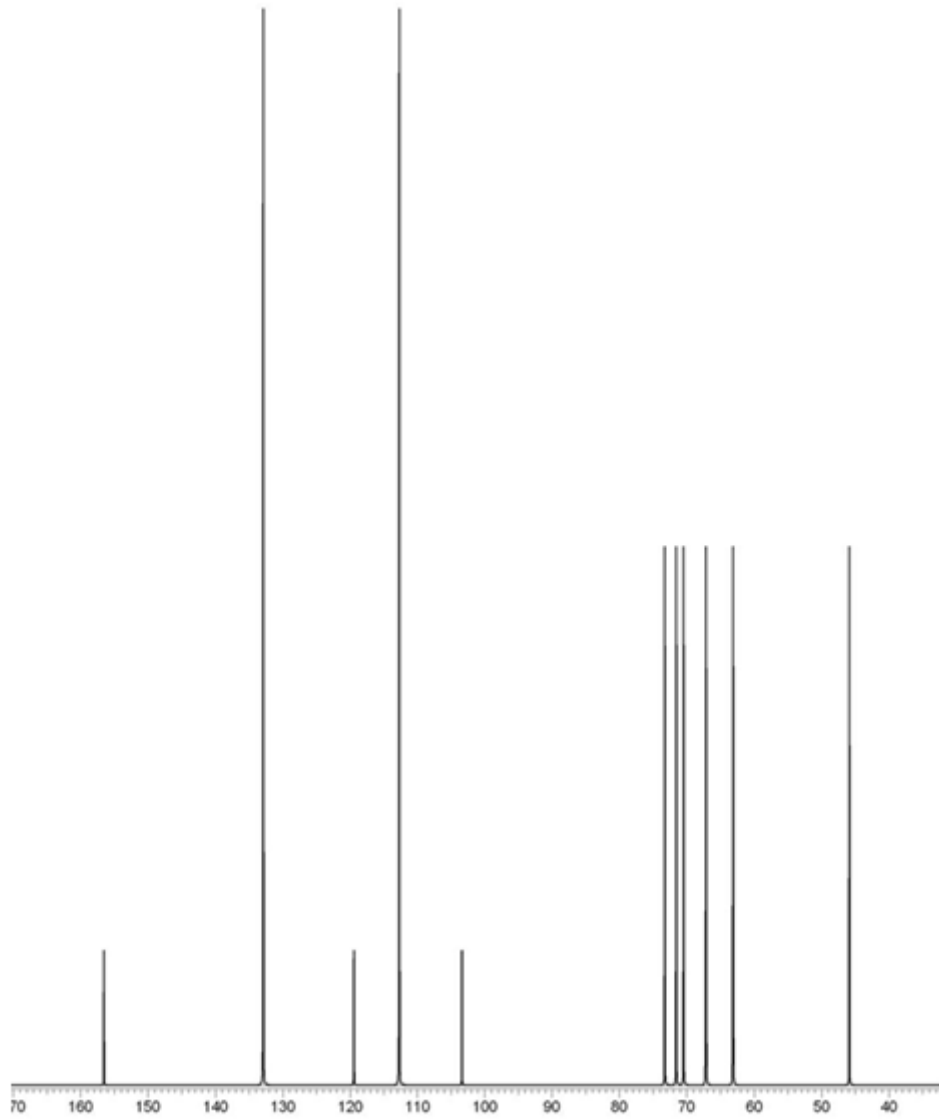
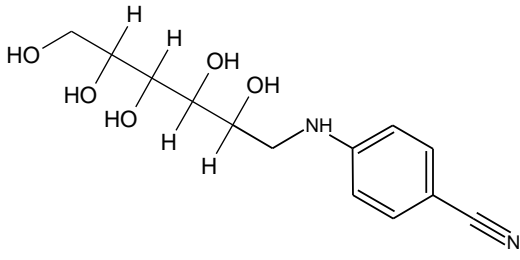


Şekil 4.36: Mannoz'un İndol ile türevinin  $^{13}\text{C}$  – NMR spektrumu.

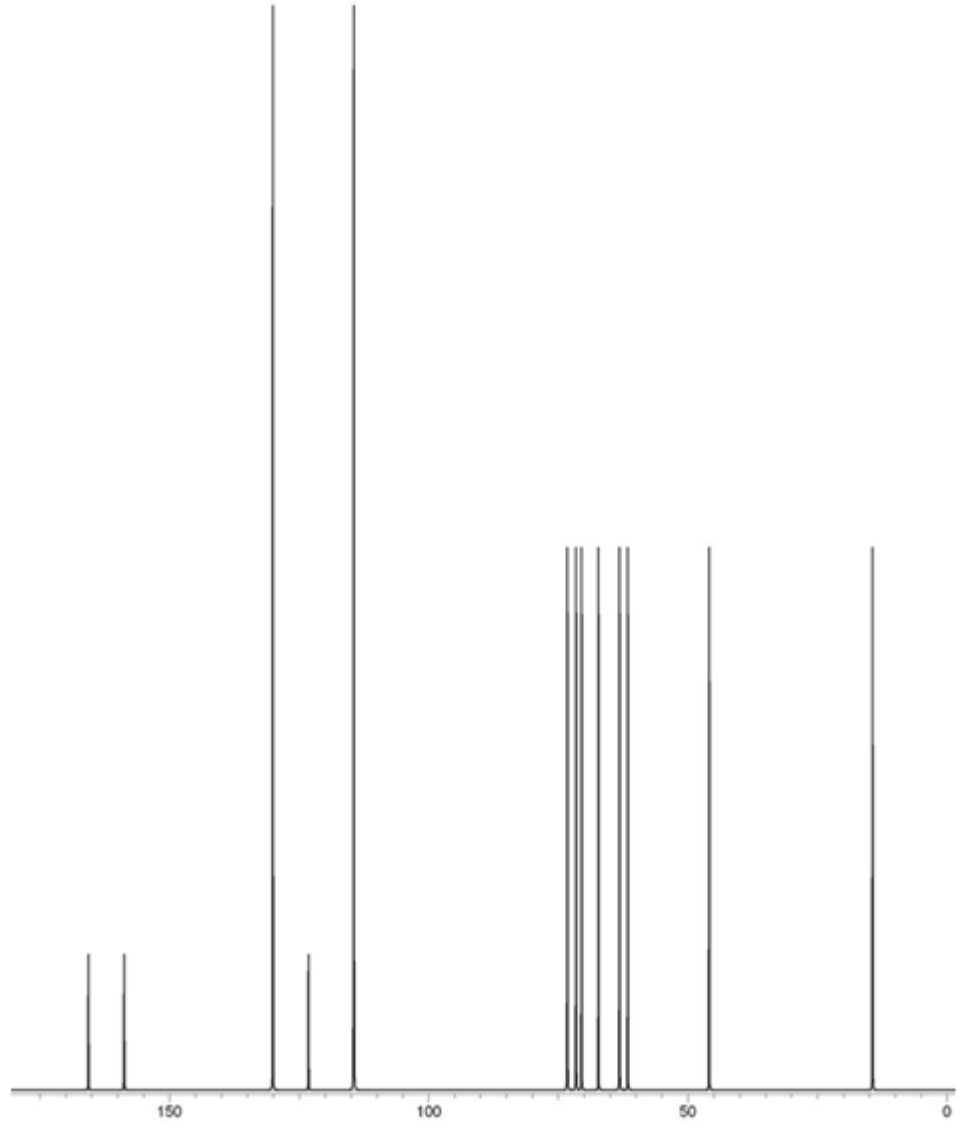
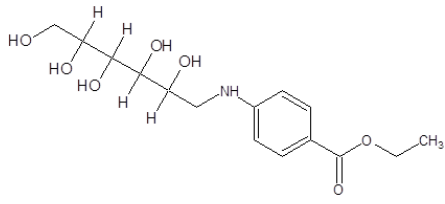


Şekil 4.37: Mannoz'un Benzofenon imin ile türevinin  $^{13}\text{C}$  – NMR spektrumu.

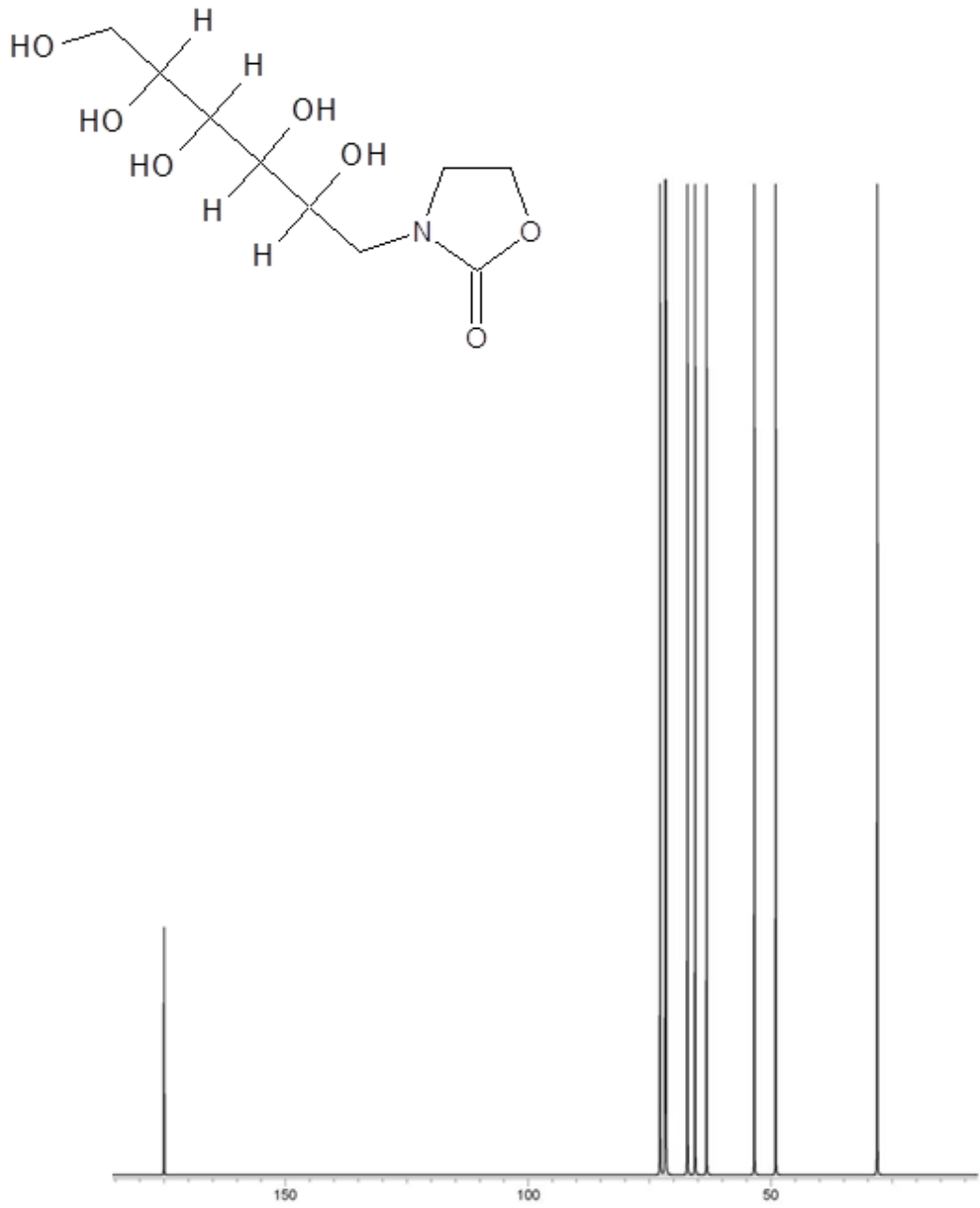




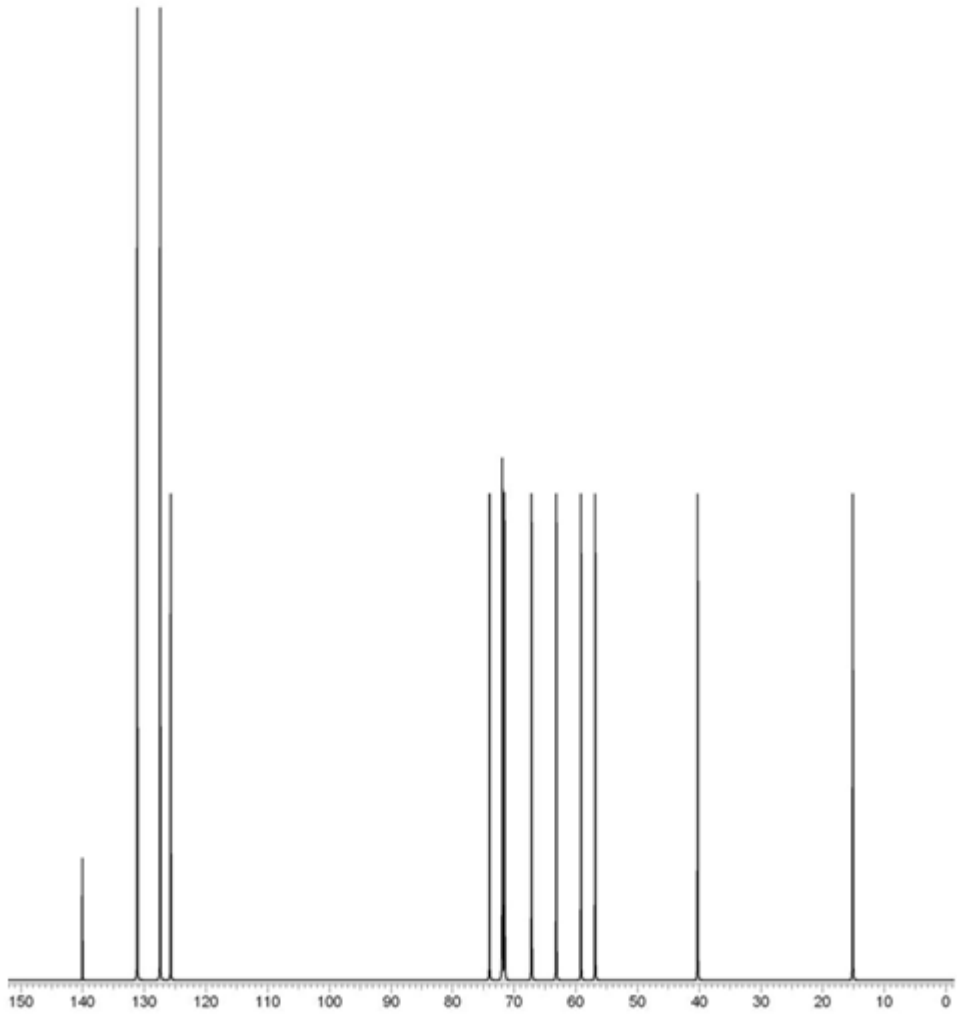
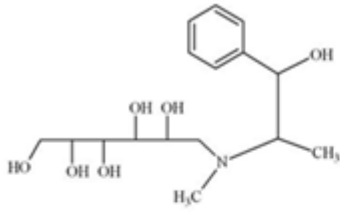
Şekil 4.38: Mannoz'un 4- Aminobenzonitril ile türevinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



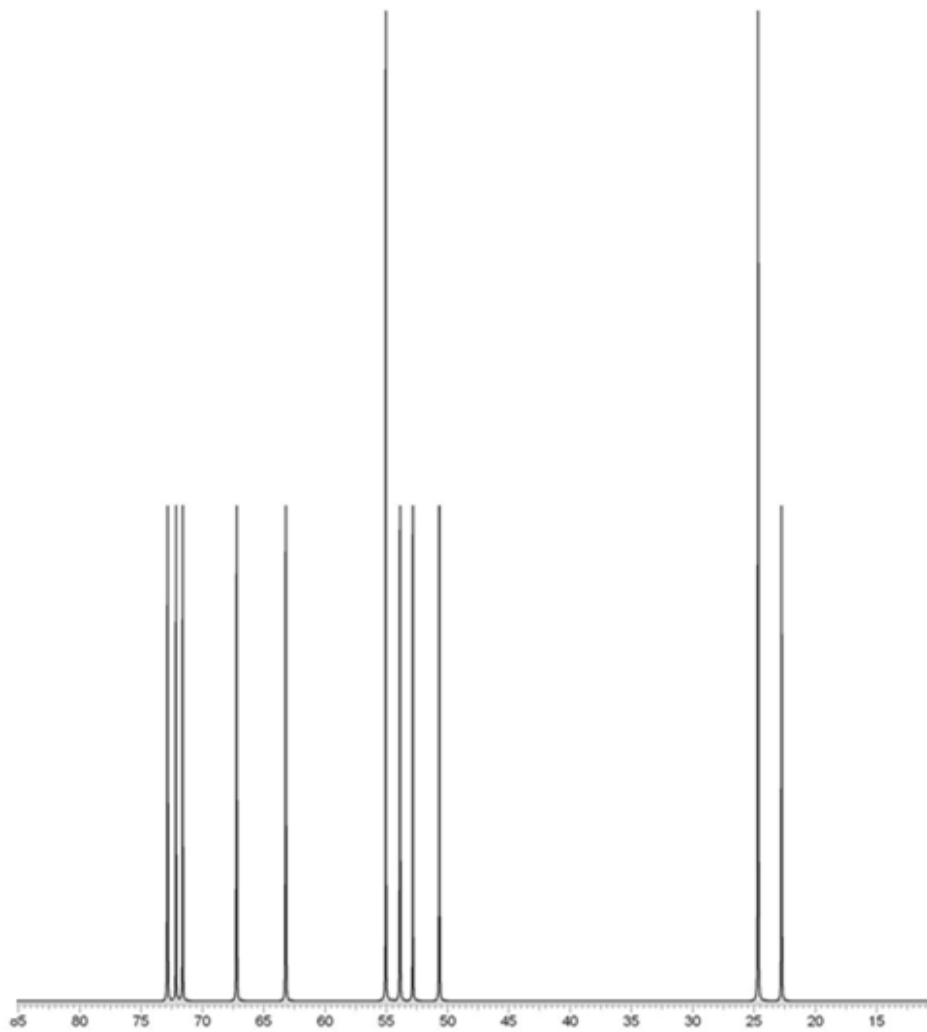
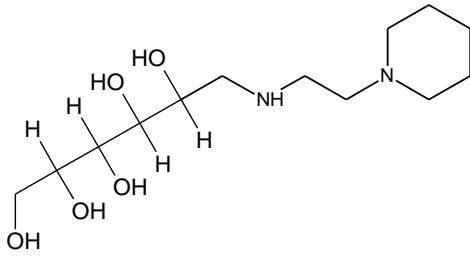
**Şekil 4.39:** Mannoz'un Etil-4-aminobenzoat ile türevinin  $^{13}\text{C}$  – NMR spektrumu.



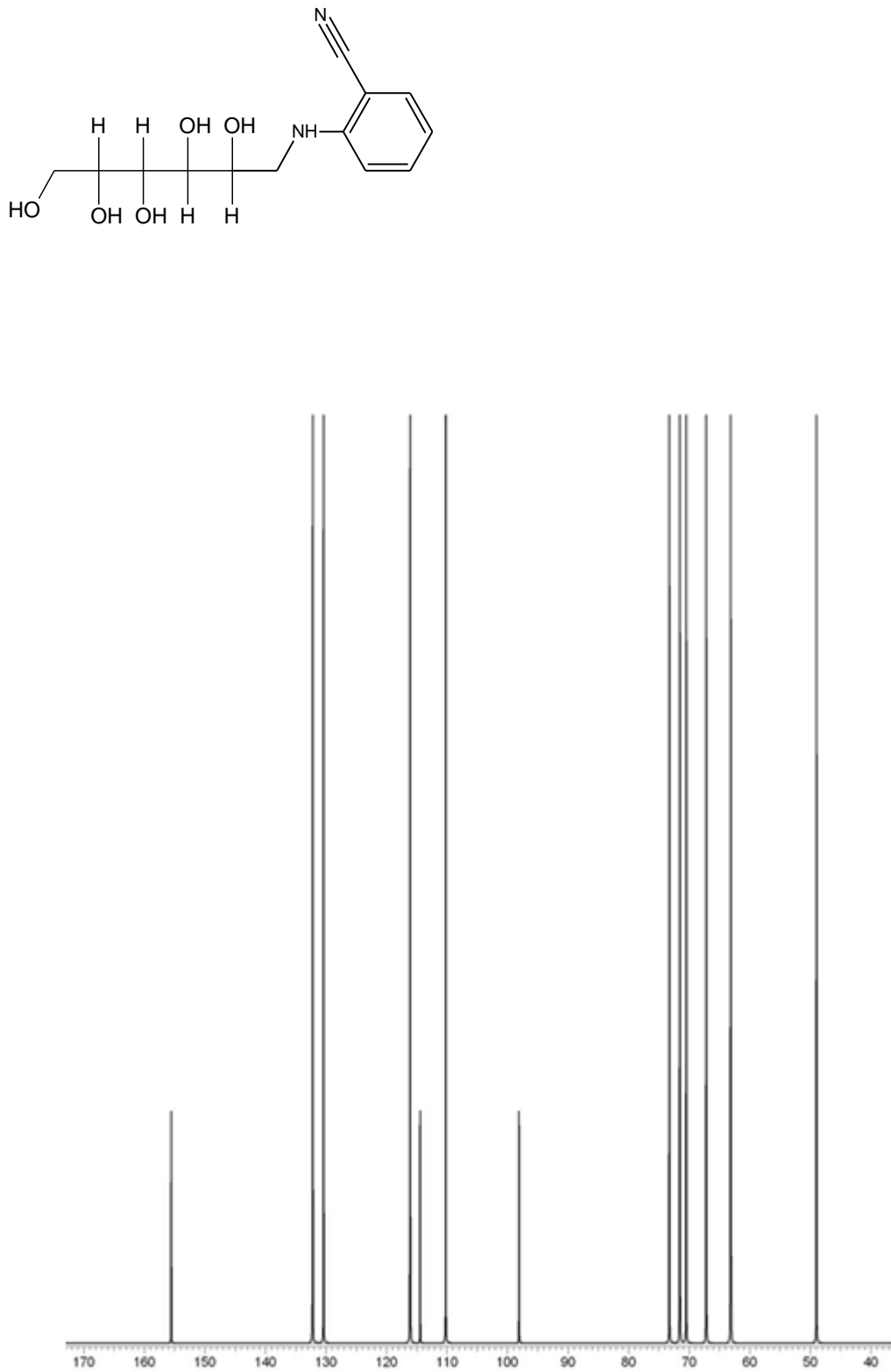
Şekil 4.40: Mannoz'un 2-Oksazolidinon ile türevinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



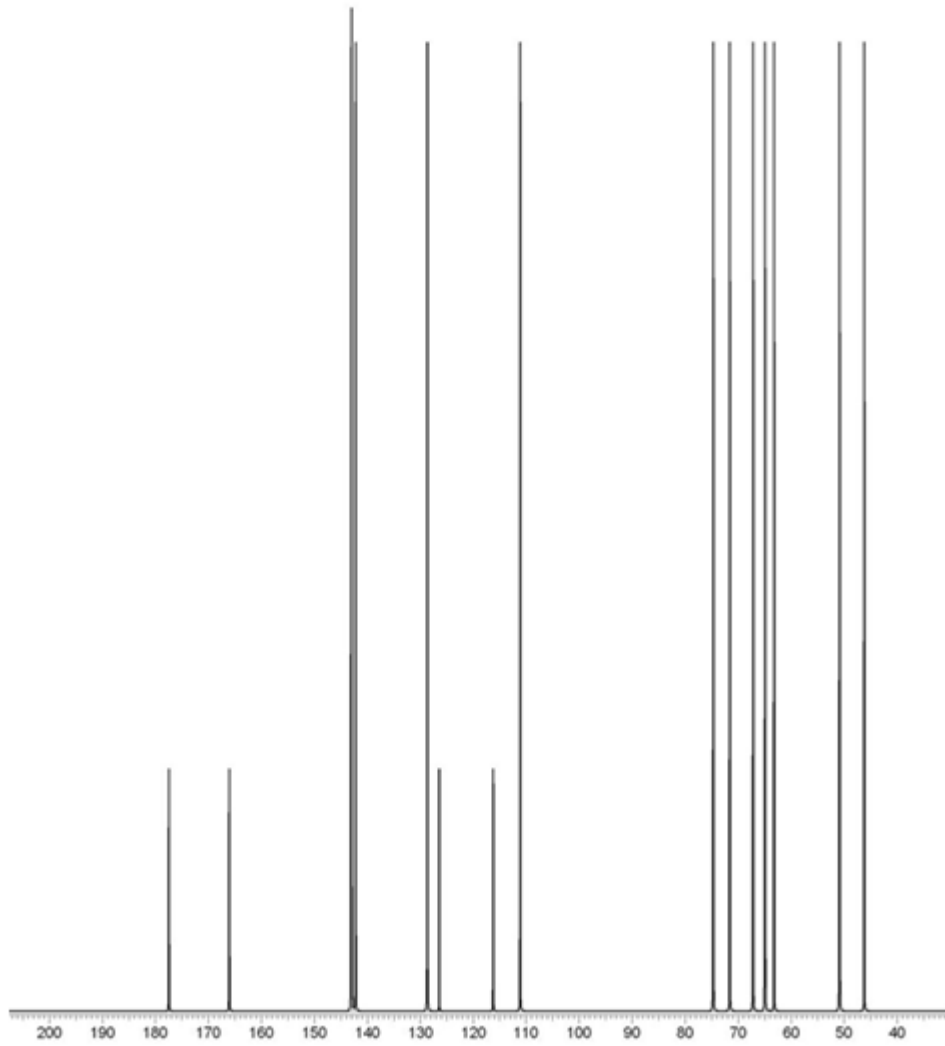
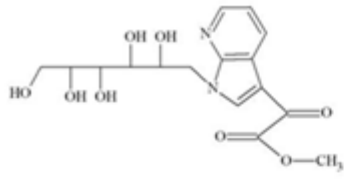
**Şekil 4.41:** Mannoz'un (1R,2R)-(-) Psödoefedrin ile türevinin  $^{13}\text{C}$ - NMR spektrumu.



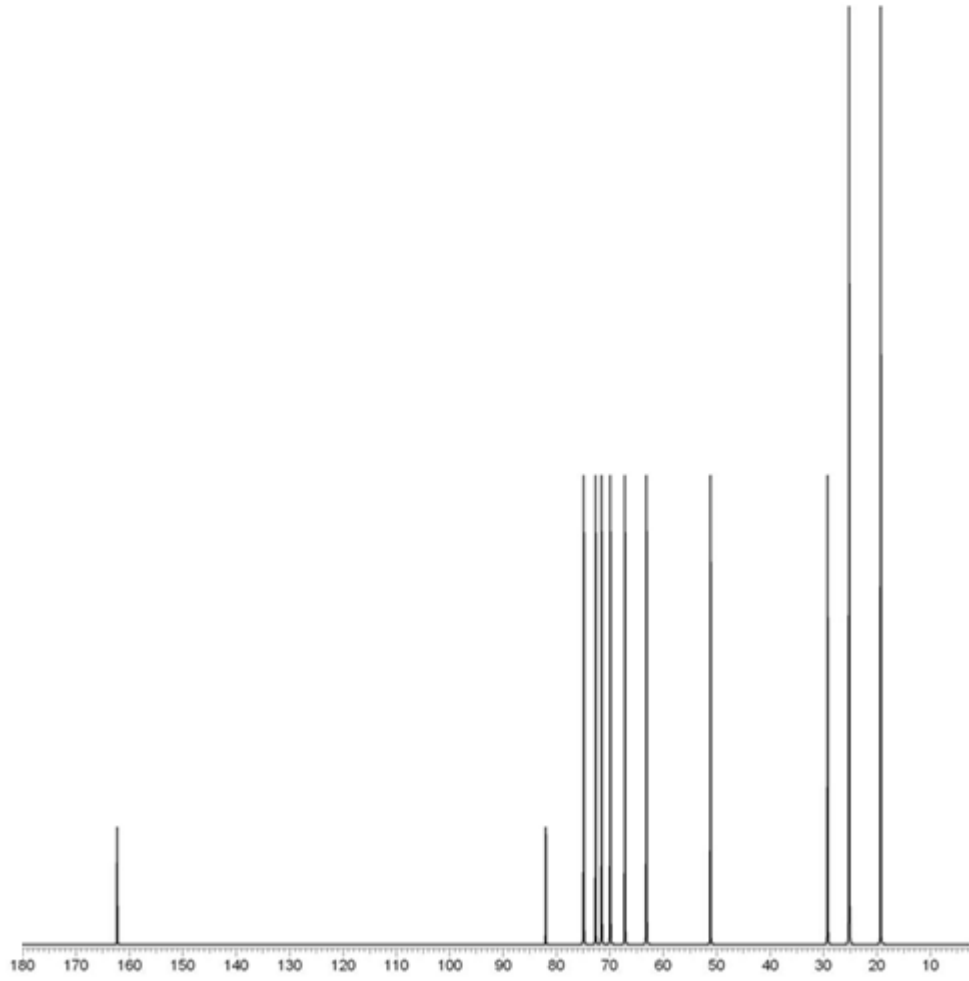
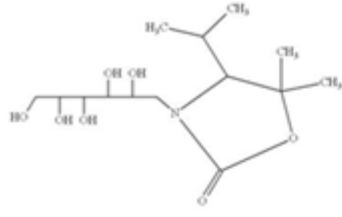
Şekil 4.42: Mannoz'un 1-(2-Aminoetil)piperidin ile türevinin  $^{13}\text{C}$  – NMR spektrumu.



Şekil 4.43: Mannoz'un 2-Aminobenzonitril ile türevinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

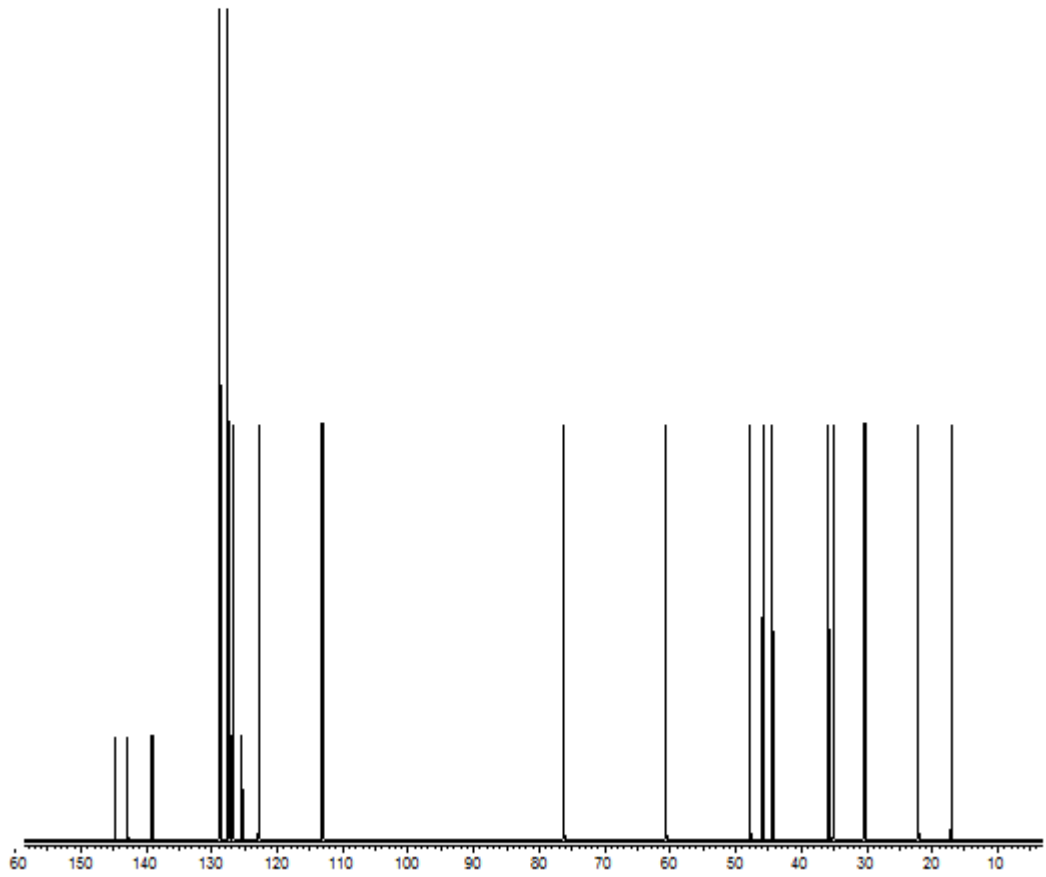
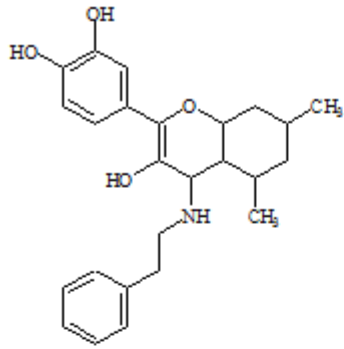


Şekil 4.44: Mannoz'un Metil- $\alpha$ -okso-7-azaindol-3-asetat ile türevinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

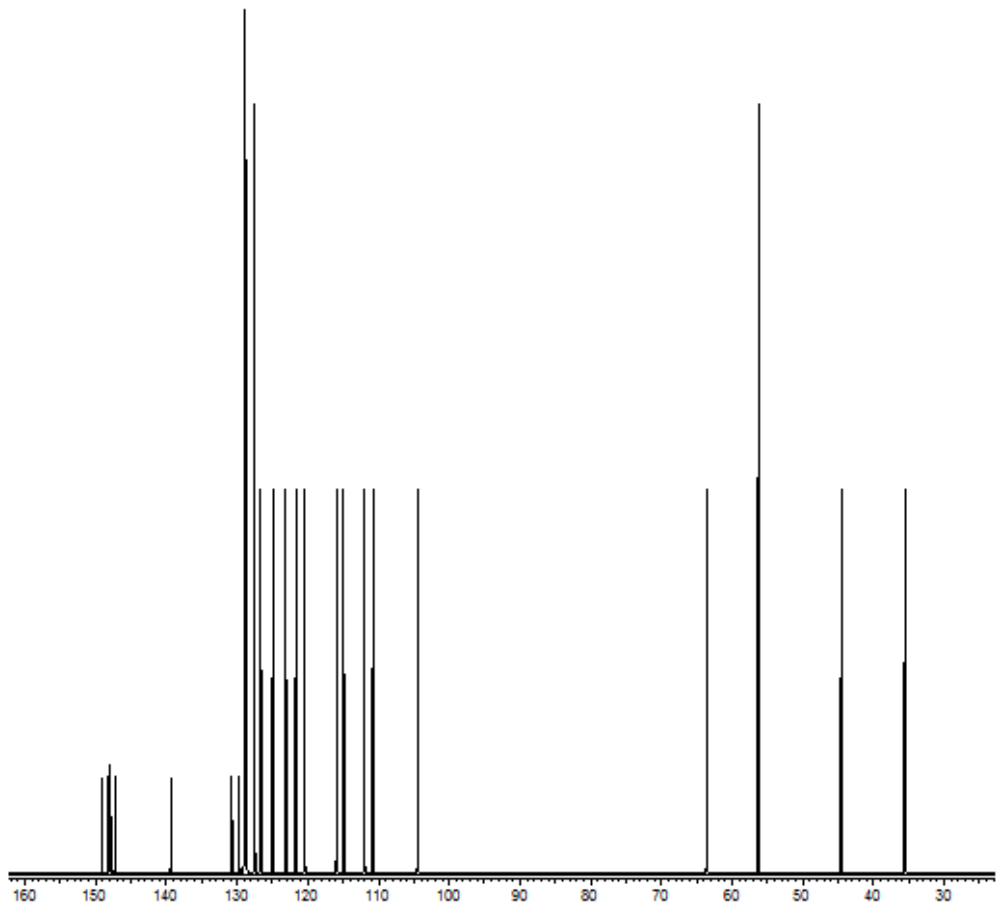
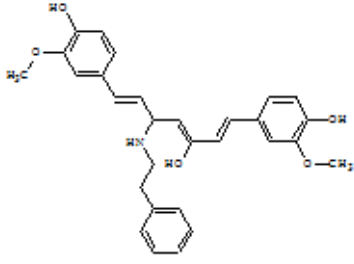


**Şekil 4.45:** Mannoz'un (R)- (+)-4-İzopropil-5,5-dimetil-2-oksazolidinon türevinin  $^{13}\text{C}$ - NMR spektrumu.

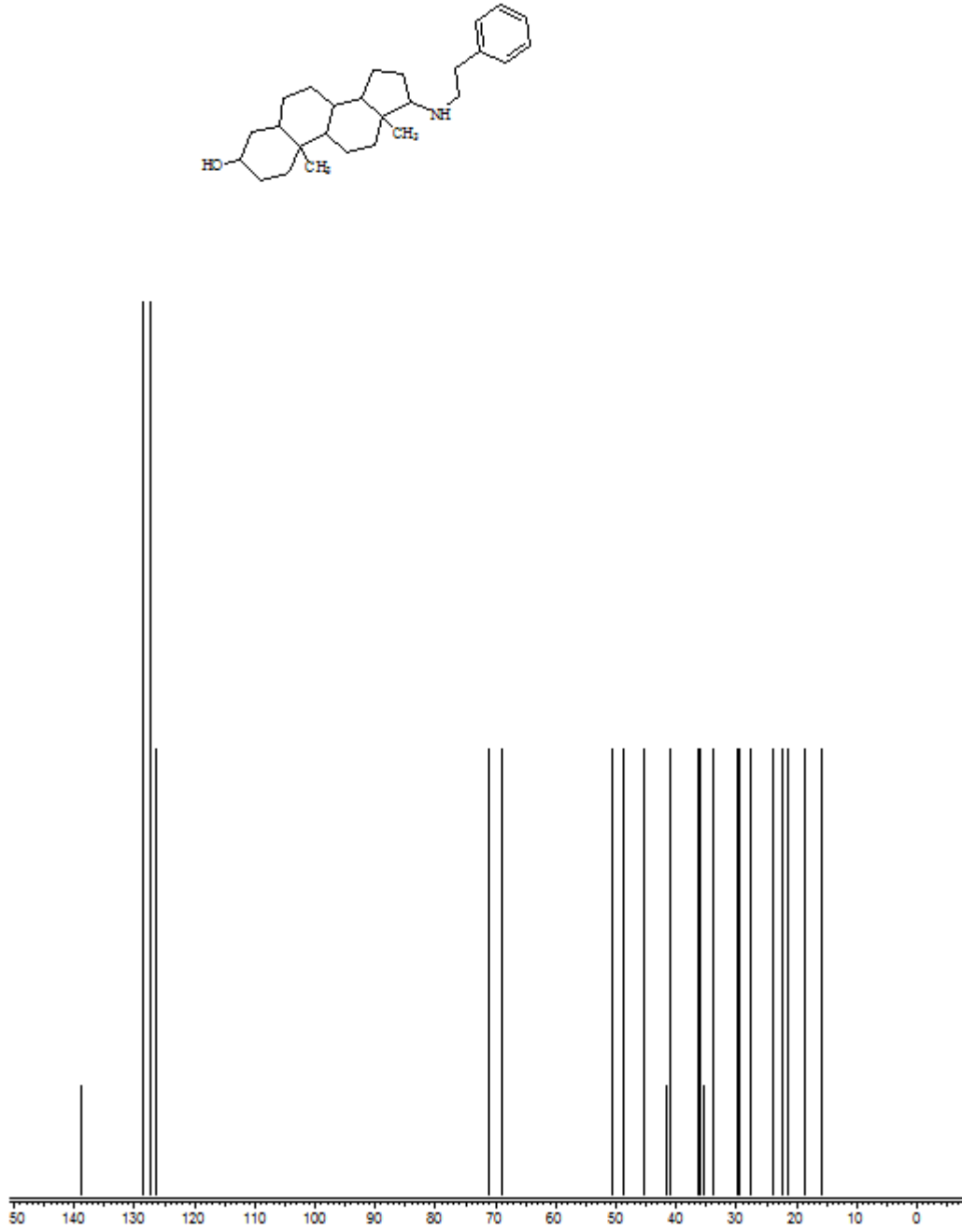




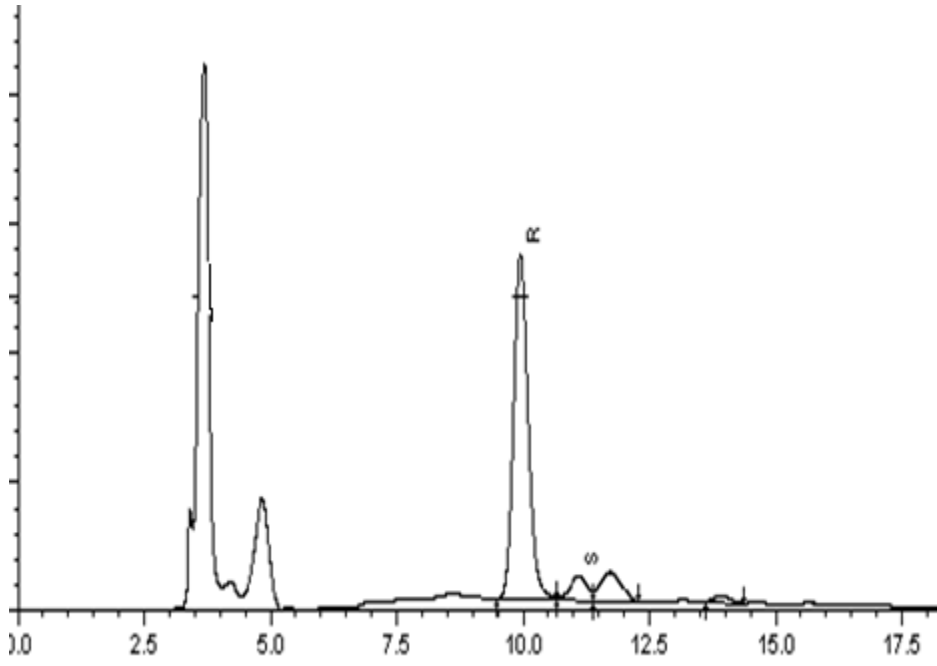
Şekil 4.46:Kuersetin, (S)-Feniletil amin türevinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



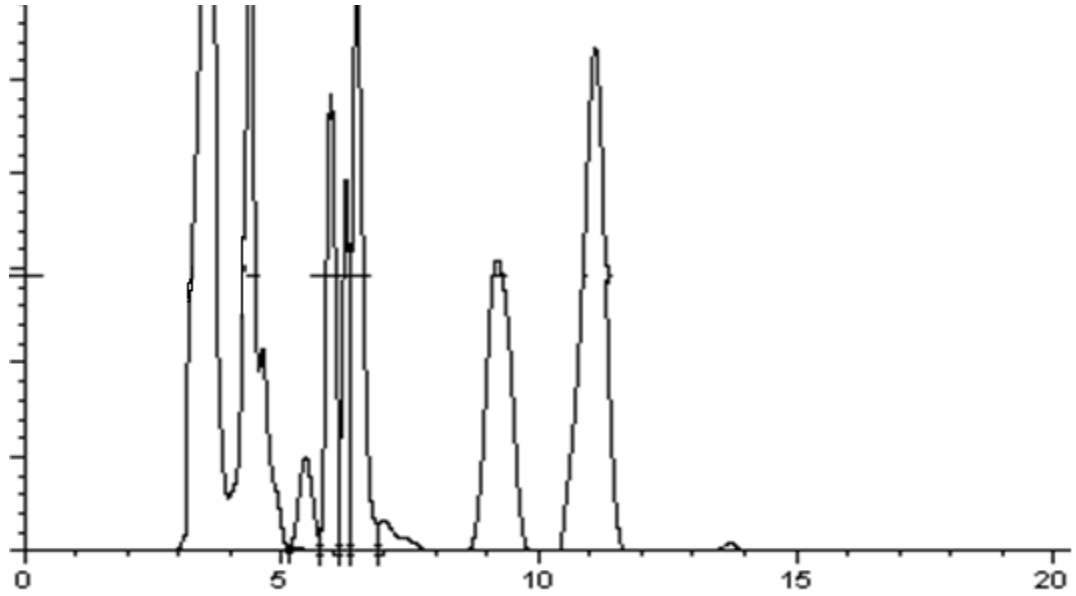
Şekil 4.47: Kurkumin, (S)-Feniletıl amin türevinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



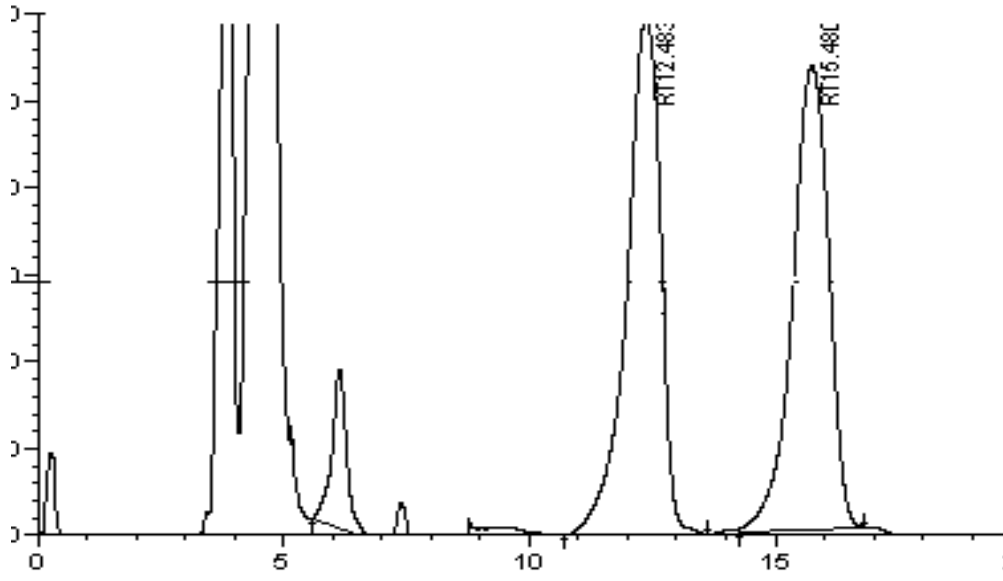
Şekil 4.48: Androsteron, (S)-Feniletıl amin türevinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



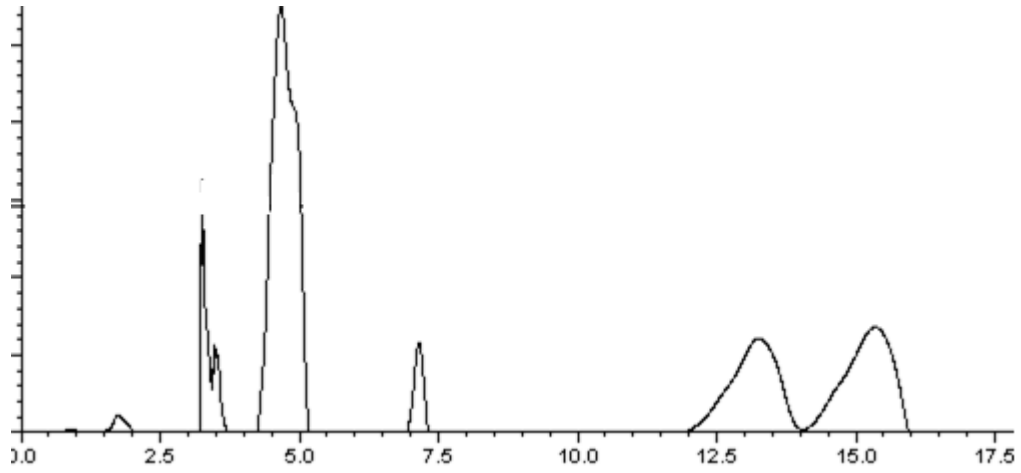
Şekil 4.49: (R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu.



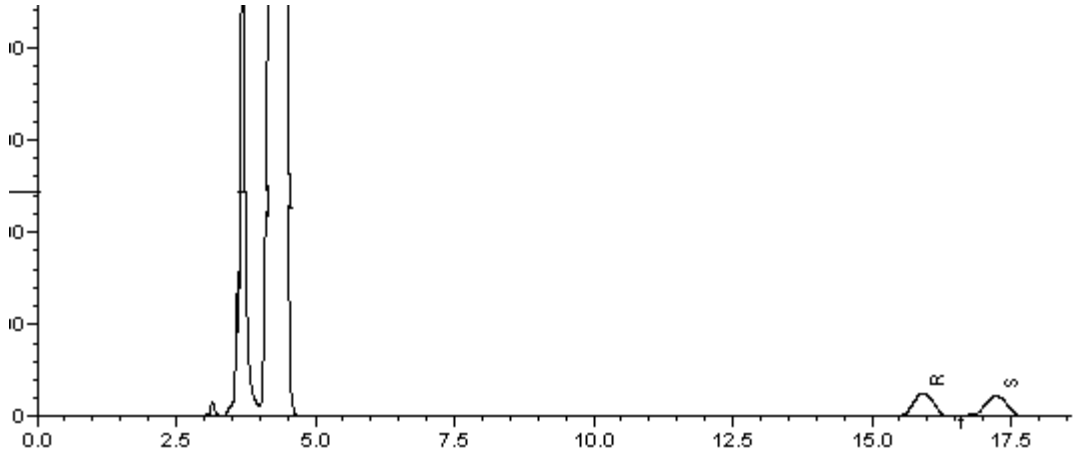
Şekil 4.50: (+)-(4,6-O-Benziliden) metil - $\alpha$ -D-glukopiranozid- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu.



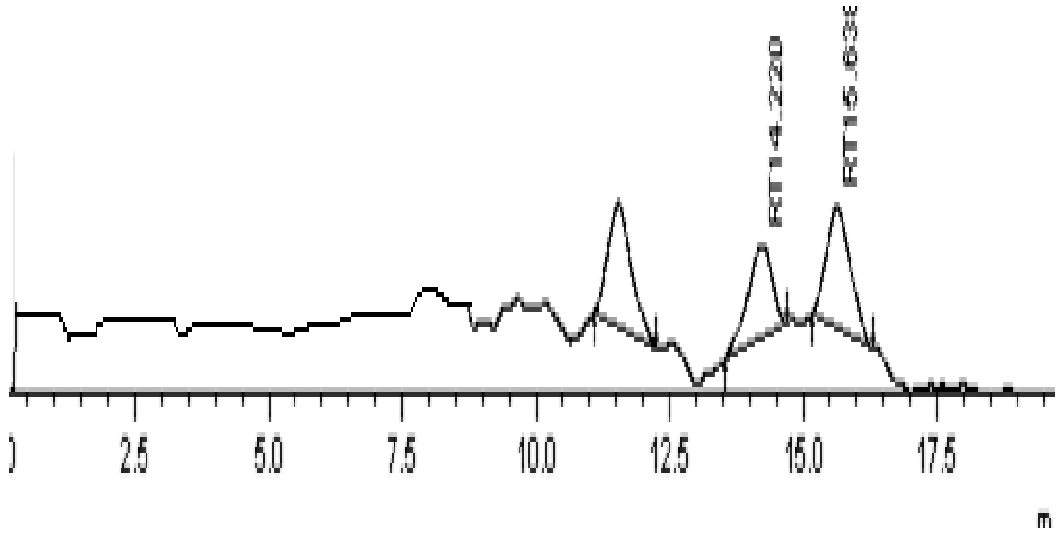
Şekil 4.51: (1R)-(-)-10-Kamforsulfonik asit- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu.



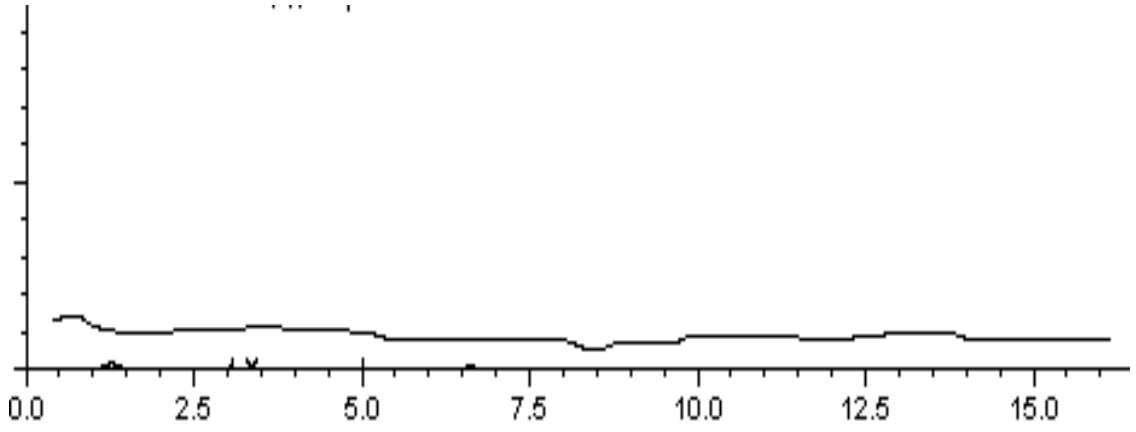
Şekil 4.52: (1R,2R)-(-) Psödoefedrin- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu.



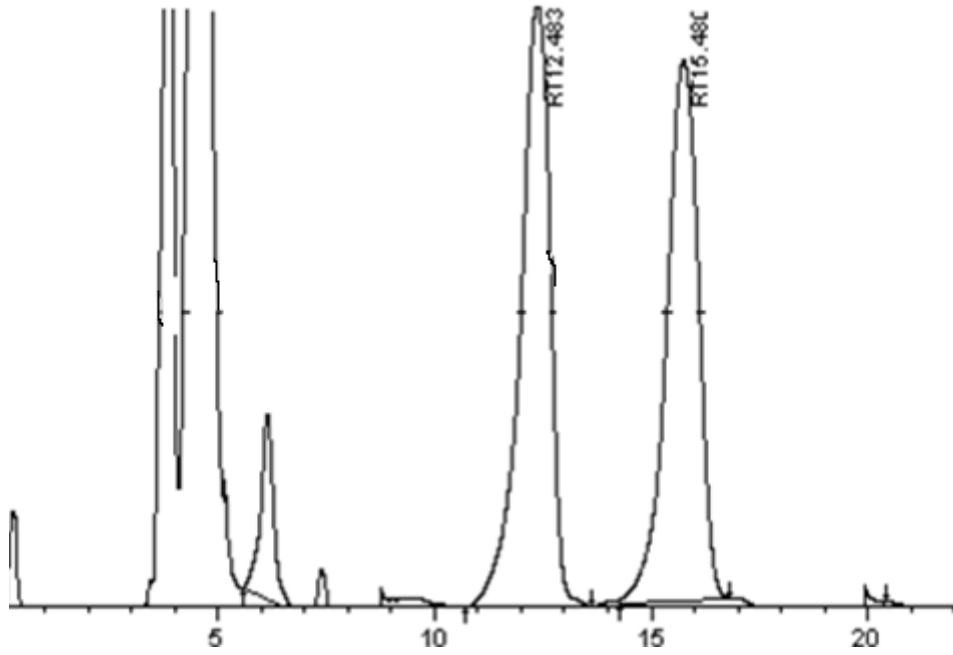
Şekil 4.53: İndol-3-karbinol- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu.



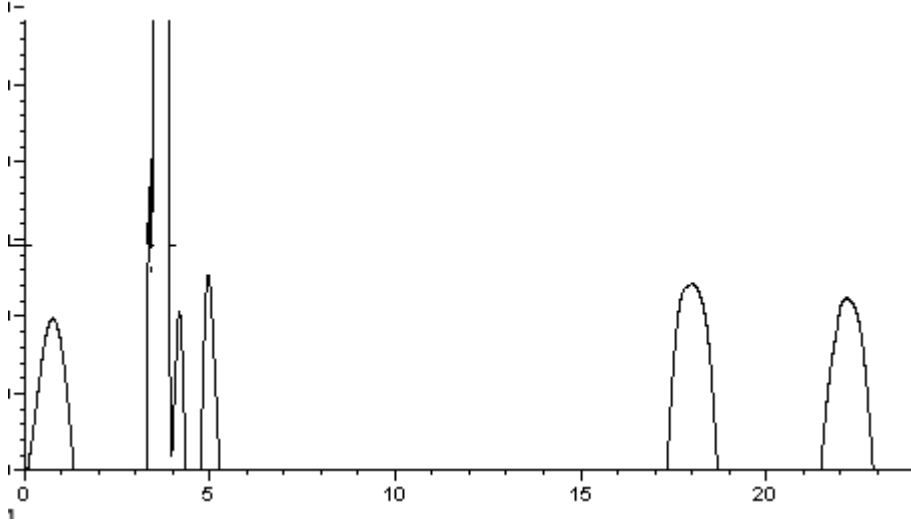
Şekil 4.54: Mannoz/4-Aminobenzonitril- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu.



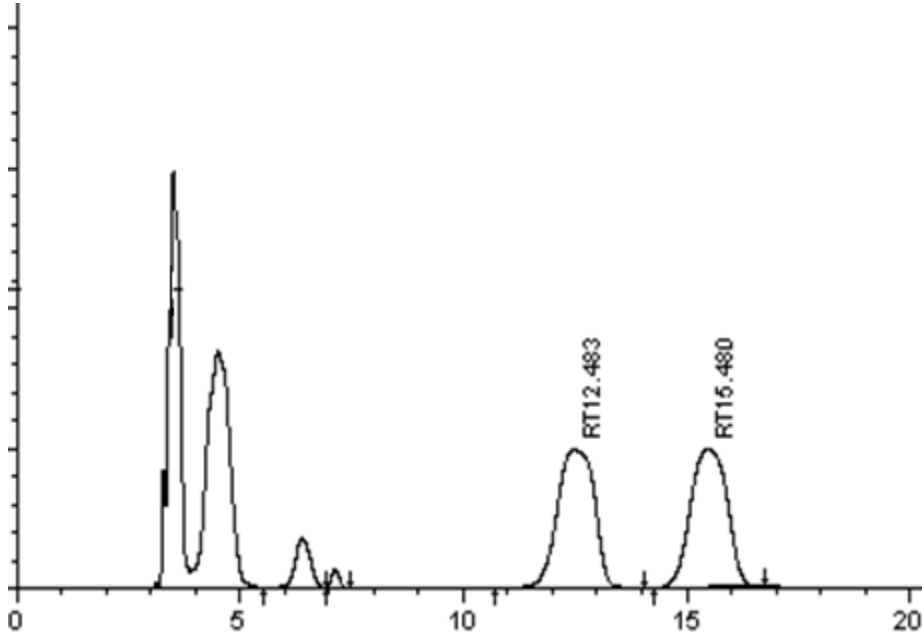
Şekil 4.55: Mannoz/ 2-Aminopiridin- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu.



Şekil 4.56: Mannoz/ 4-Aminometil piperidin- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu.

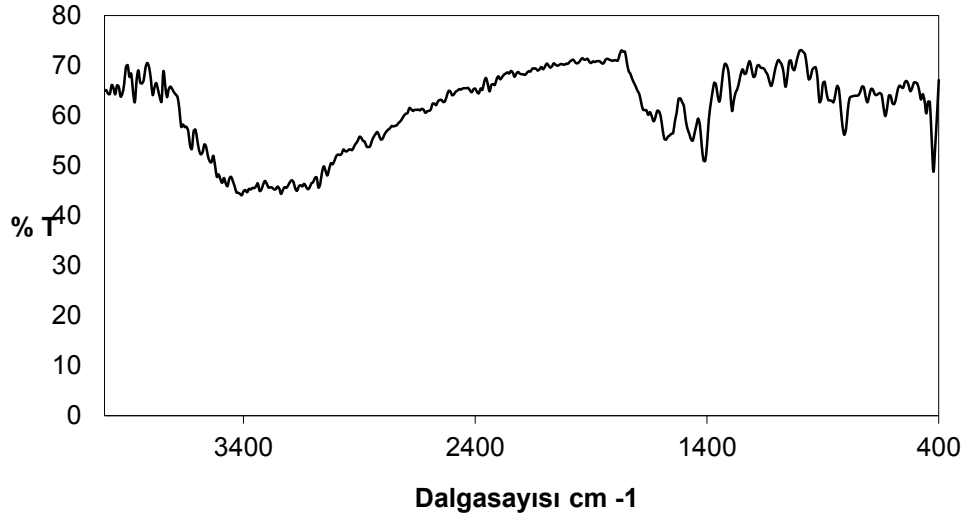


Şekil 4.57: Mannoz/ 1-(2-Aminoetil)piperidin- Bor katalizörü ile yapılan indirgemenin HPLC spektrumu.

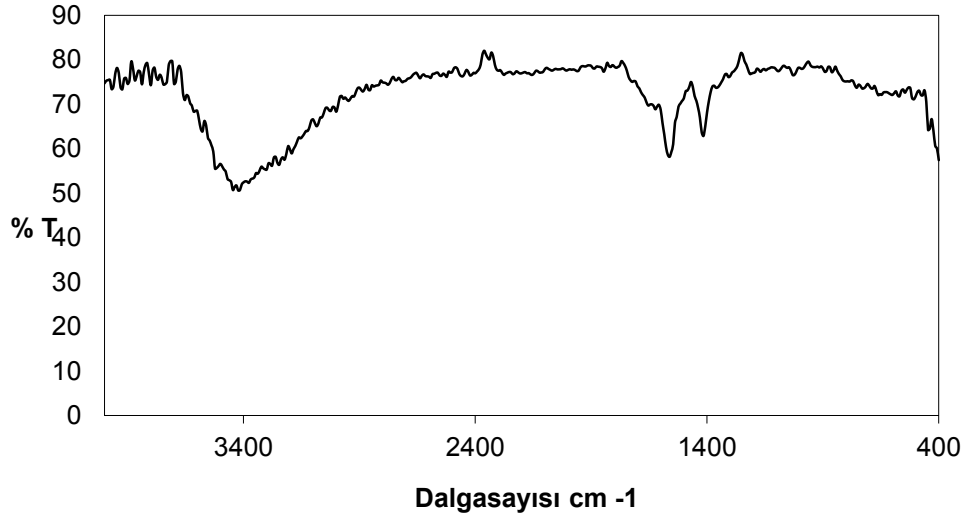


Şekil 4.58: Mannoz/ Etil-4-amino benzoat- Bor katalizörü ile yapılan indirgenin HPLC spektrumu.

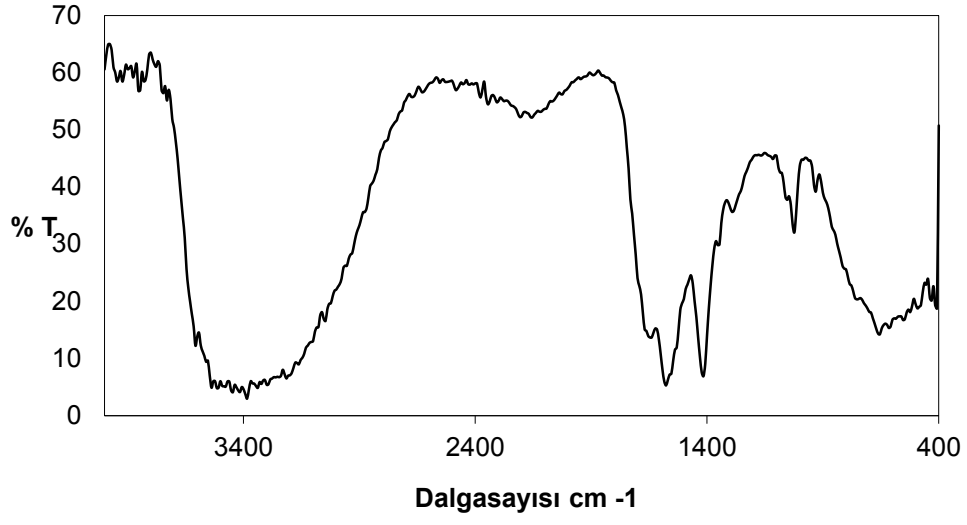




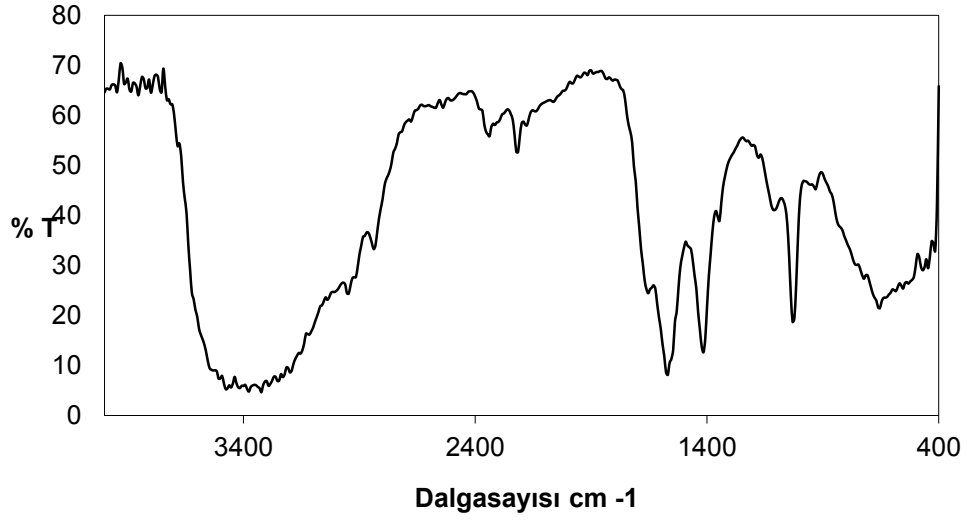
Şekil 4.59: Mannoze'un 5-Klorobenzimidazol ile yaptığı ligantın (1L) IR spektrumu.



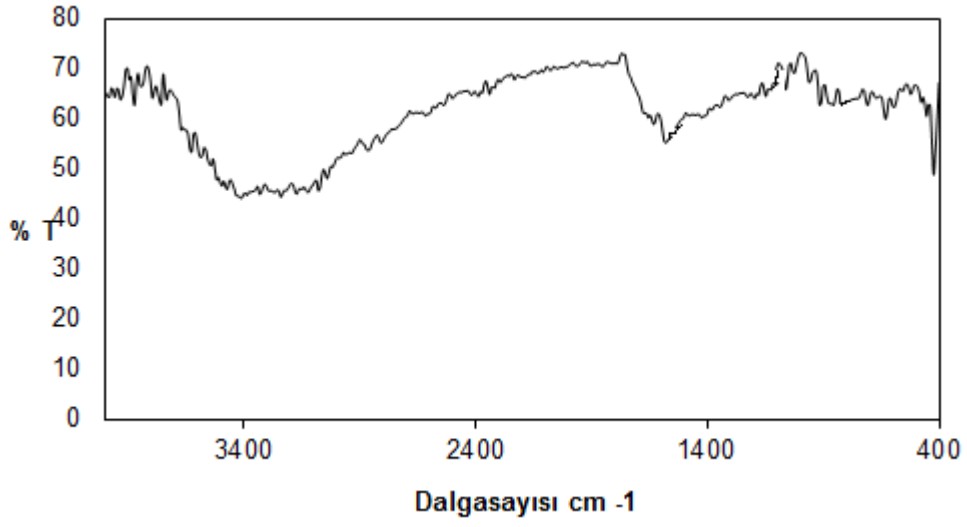
Şekil 4.60: Mannoze'un İndol-3-karbinol ile yaptığı ligantın (2L) IR spektrumu.



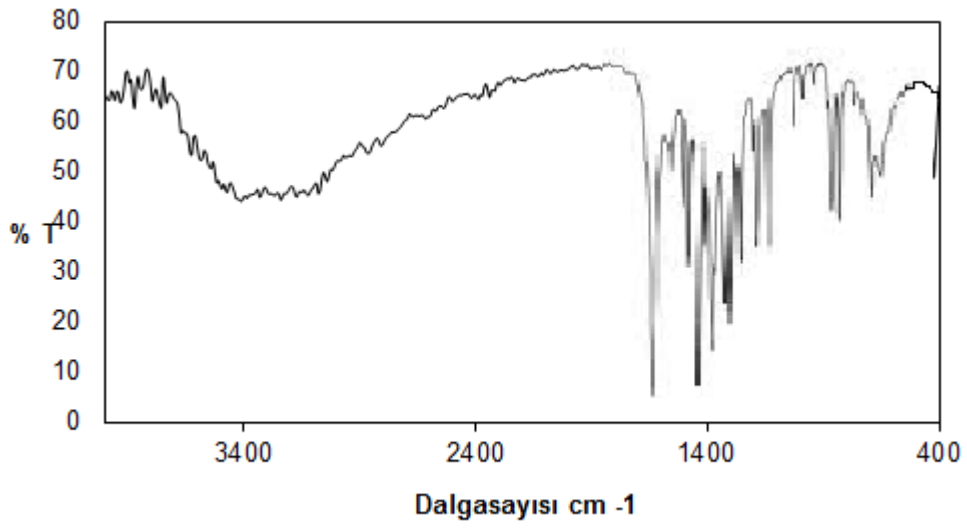
**Şekil 4.61:** Mannoz'un 3-(2-Hidroksietil)indol ile yaptığı ligantın (3L) IR spektrumu.



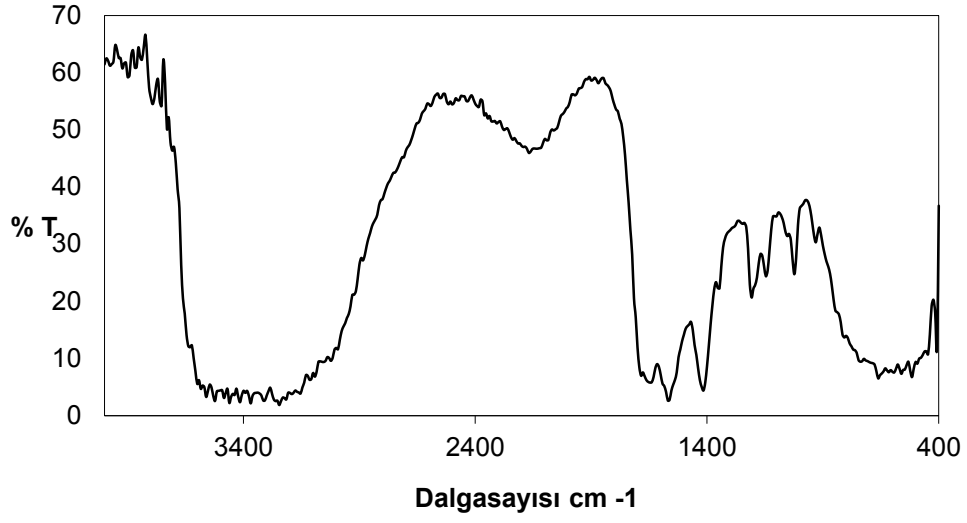
**Şekil 4.62:** Mannoz'un (S)-2-Piperidinetanol HCl ile yaptığı ligantın (4L) IR spektrumu.



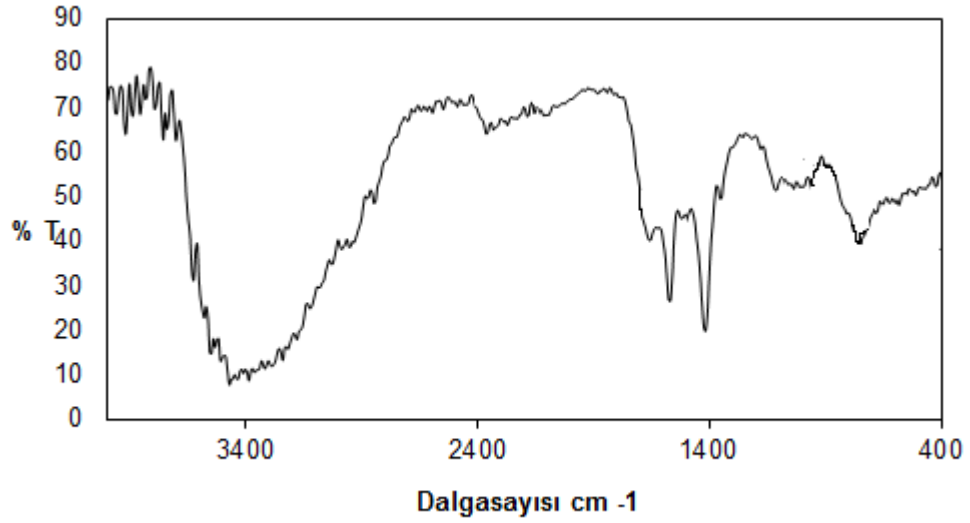
Şekil 4.63: Mannoz'un 2-Aminopiridin ile yaptığı ligantın (5L) IR spektrumu.



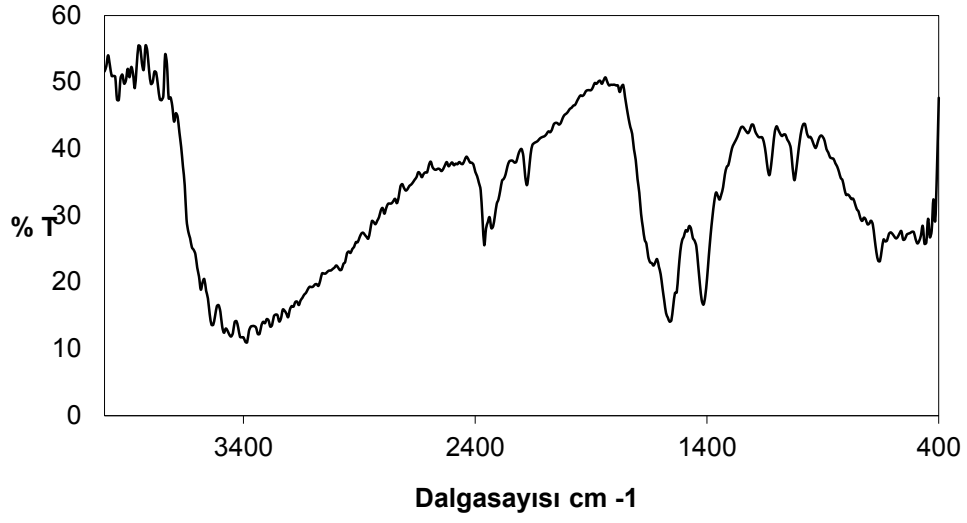
Şekil 4.64: Mannoz'un İmidazol ile yaptığı ligantın (6L) IR spektrumu.



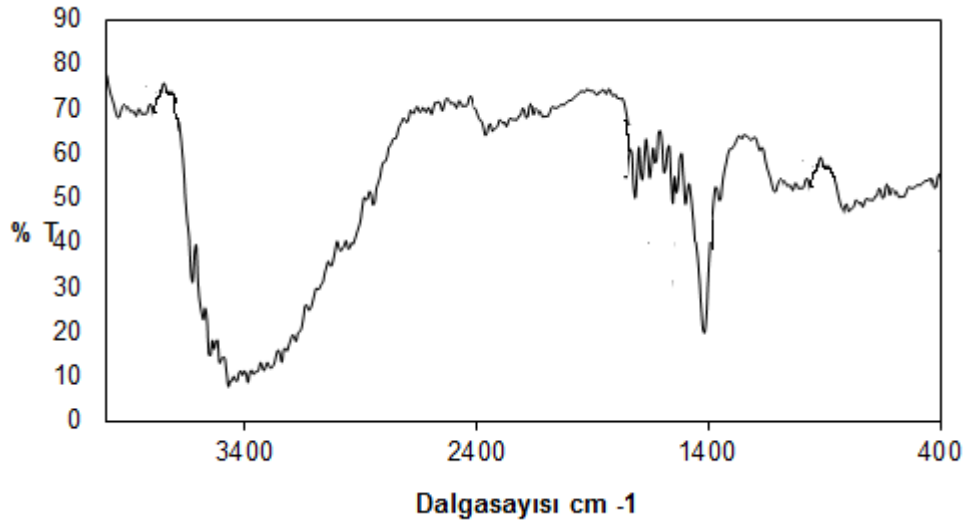
Şekil 4.65: Mannoz'un İndol-3-asetik hidrazid ile yaptığı ligantın (7L) IR spektrumu.



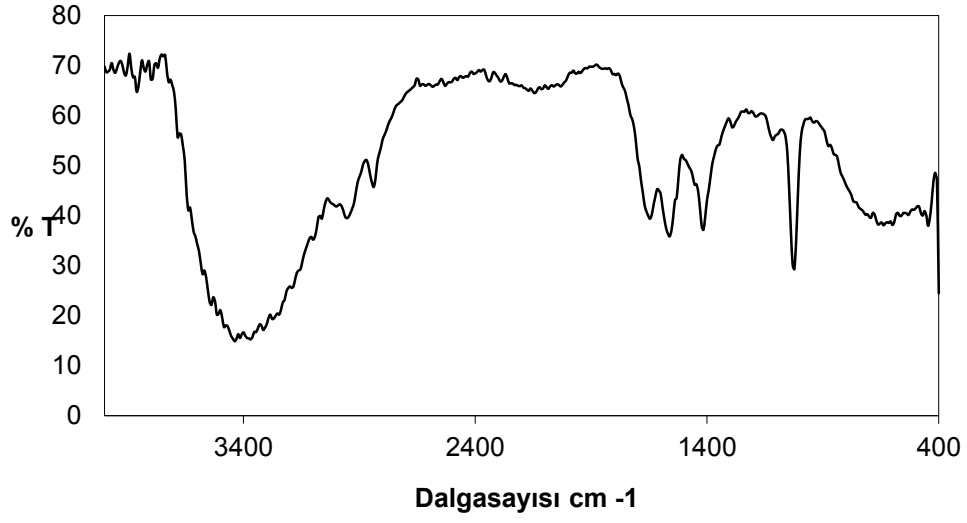
Şekil 4.66: Mannoz'un (R)-2-Piperidin HCl ile yaptığı ligantın (8L) IR spektrumu.



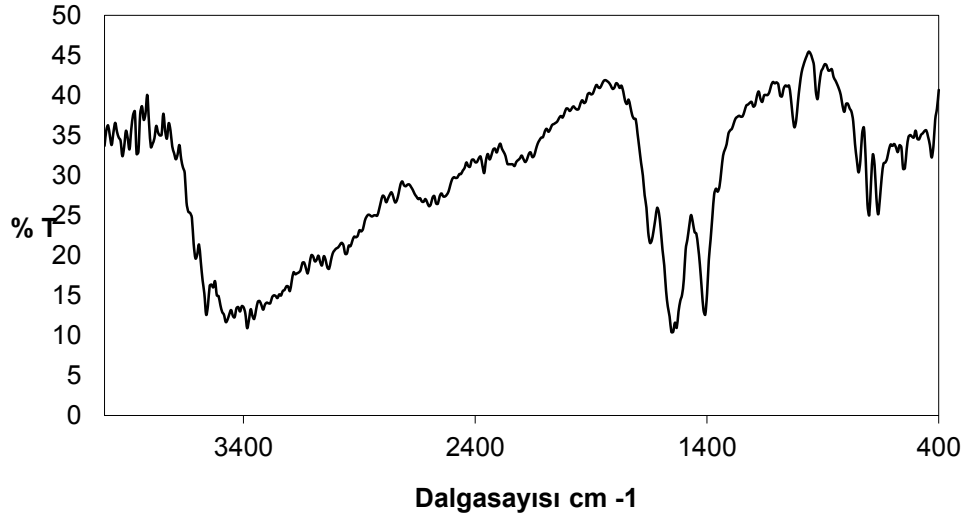
Şekil 4.67: Mannoz'un 4-(Aminometil)piperidin ile yaptığı ligantın (9L) IR spektrumu.



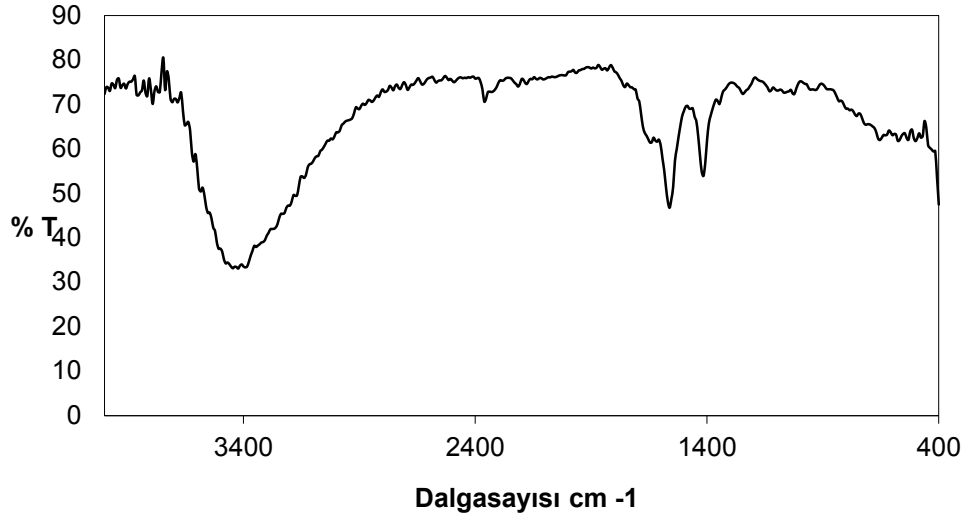
Şekil 4.68: Mannoz'un (R)-Etilpiperidin-3-karboksilat ile yaptığı ligantın (10L) IR spektrumu.



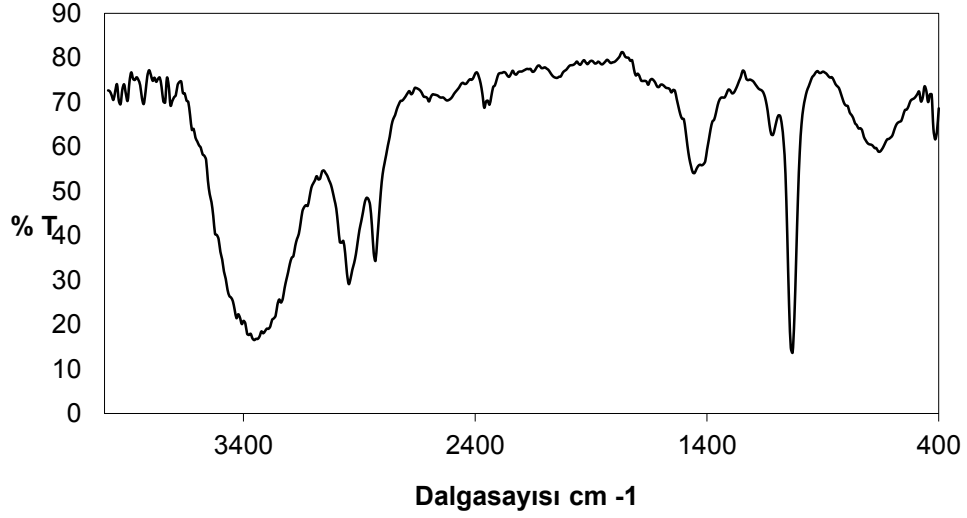
Şekil 4.69: Mannoz'un İndol ile yaptığı ligantın (11L) IR spektrumu.



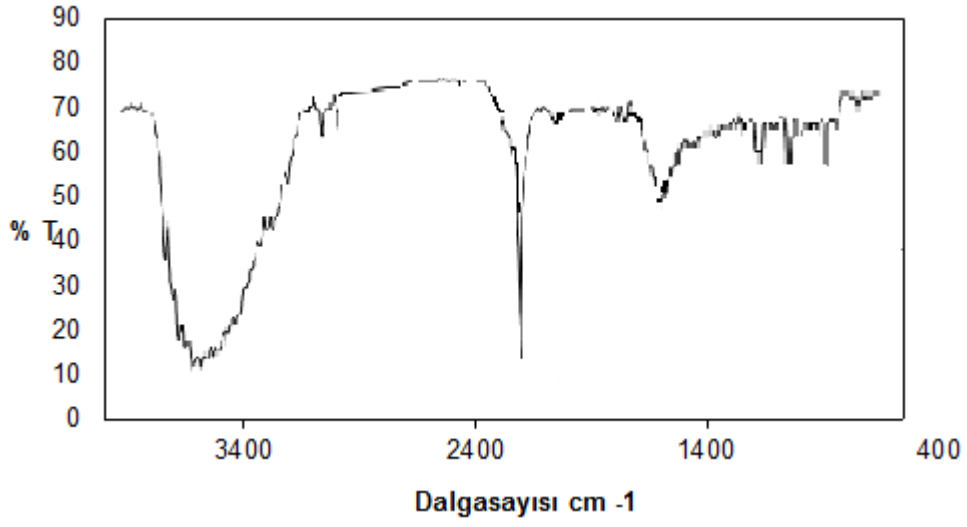
Şekil 4.70: Mannoz'un Benzofenon imin ile yaptığı ligantın (12L) IR spektrumu.



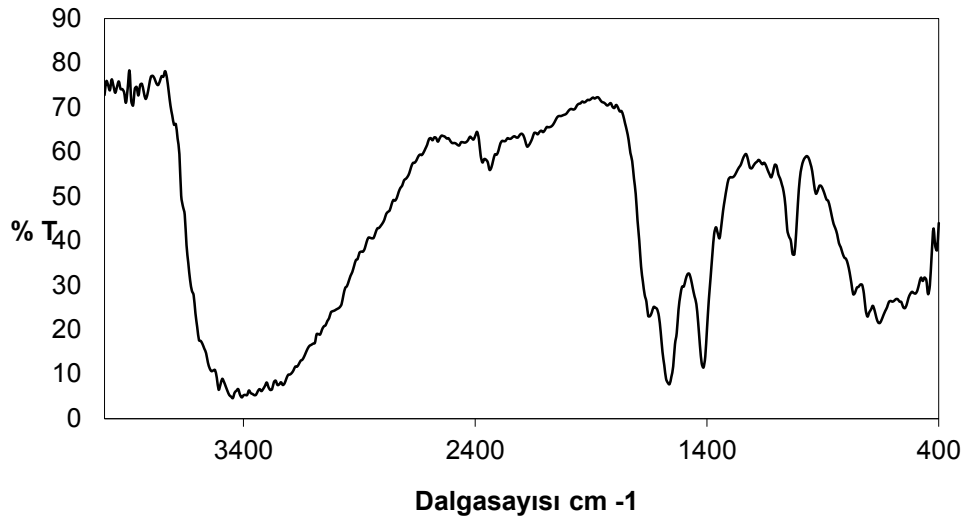
Şekil 4.71: Mannoz'un 4-Aminobenzonitril ile yaptığı ligantın (13L) IR spektrumu.



Şekil 4.72: Mannoz'un Etil-4-aminobenzoat ile yaptığı ligantın (14L) IR spektrumu.

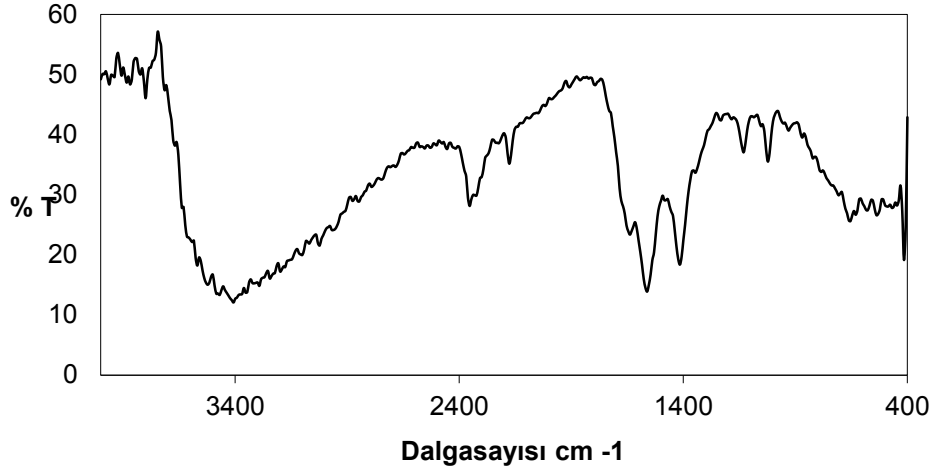


Şekil 4.73: Mannoz'un 2-Oksazolidinon ile yaptığı ligantın (15L) IR spektrumu.

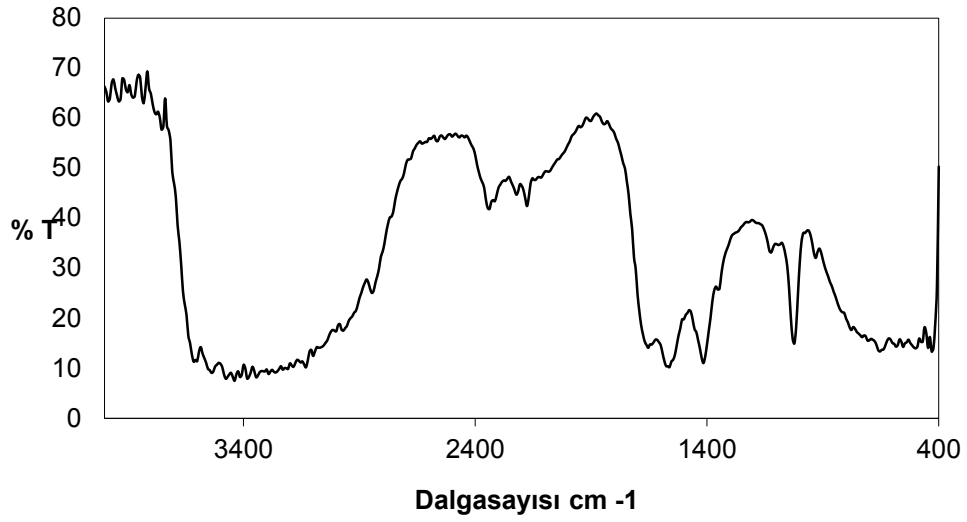


Şekil 4.74: Mannoz'un (1R, 2R)-(-)-Psödoefedrin ile yaptığı ligantın (16L) IR spektrumu.

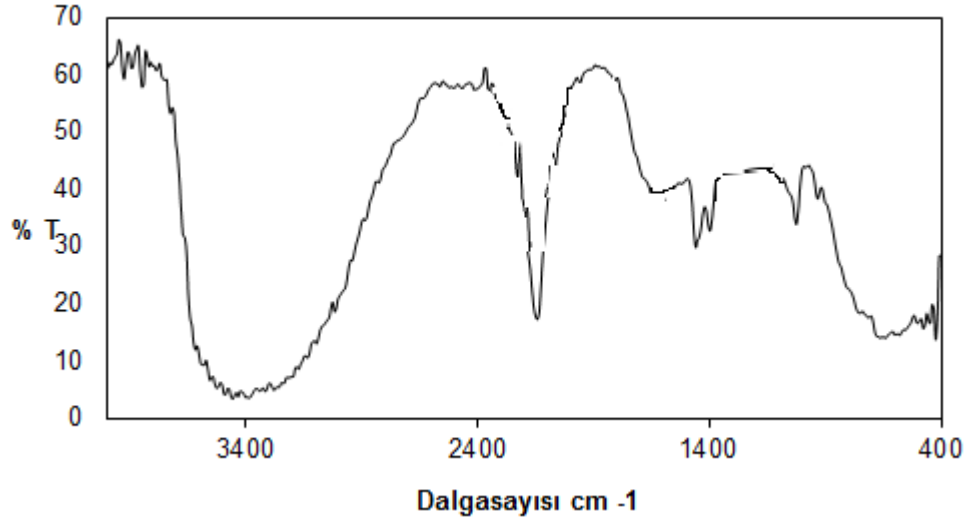




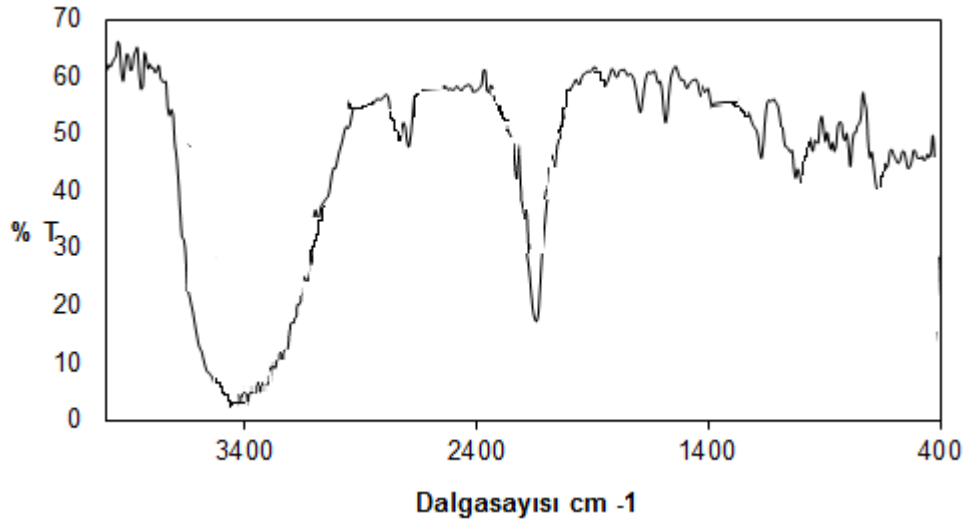
Şekil 4.75: Mannoze'un 1-(2-Aminoetil) piperidin ile yaptığı ligantın (17L) IR spektrumu.



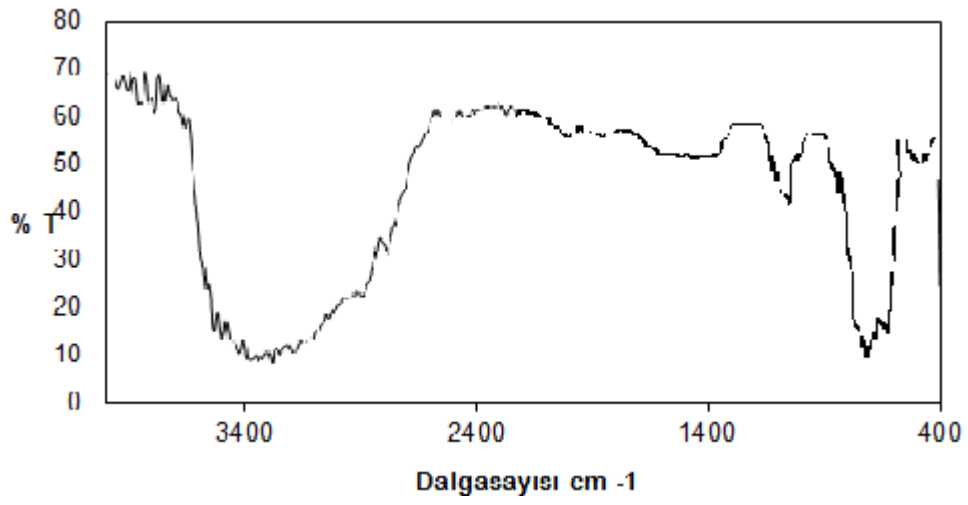
Şekil 4.76: Mannoze'un 2-Aminobenzonitril ile yaptığı ligantın (18L) IR spektrumu.



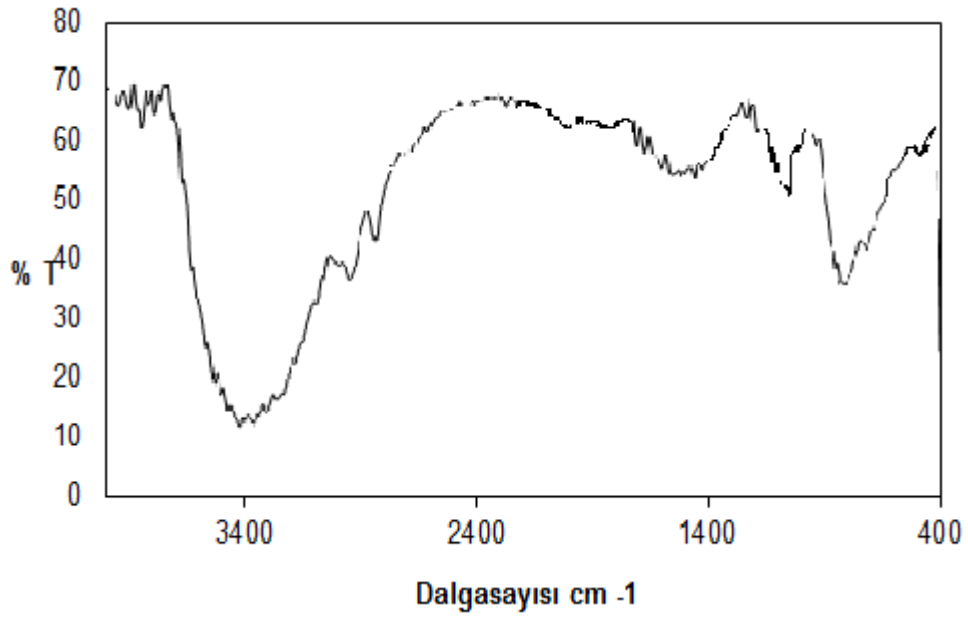
**Şekil 4.77:** Mannoz'un Metil- $\alpha$ -okso-7-azaindol-3-asetat ile yaptığı ligantın (19L) IR spektrumu.



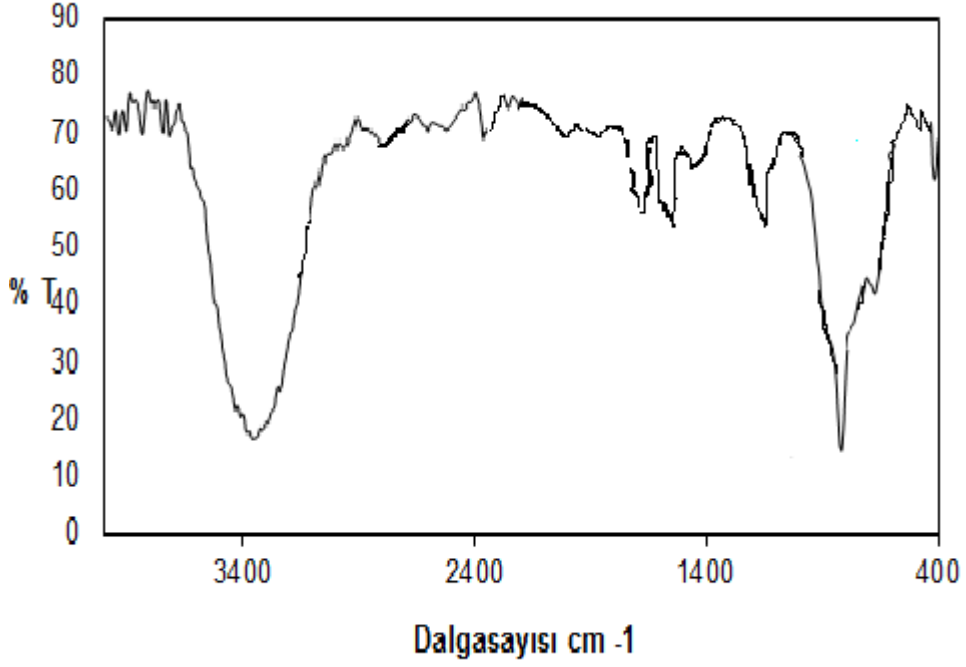
**Şekil 4.78:** Mannoz'un (R)-(+)-4-İzopropil-5,5-dimetil-2-oksazolidinon ile yaptığı ligantın (20L) IR spektrumu.



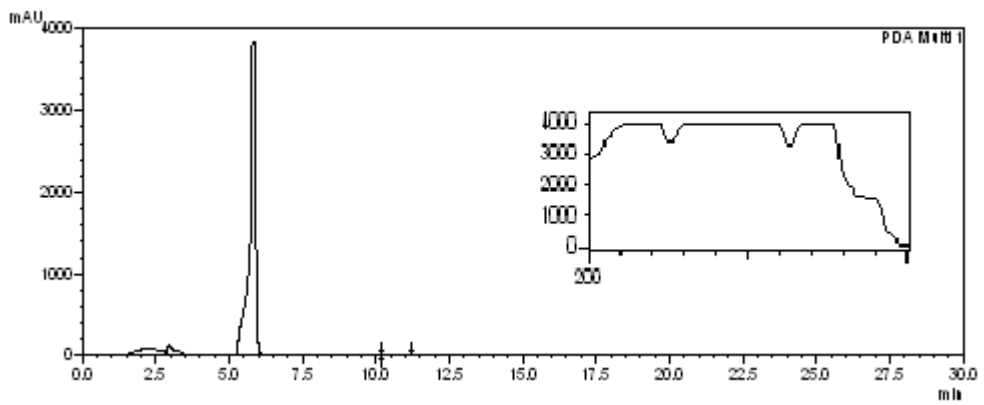
Şekil 4.79: Kuersetin'in (S)-Feniletil amin ile yaptığı ligantın (21L) IR spektrumu.



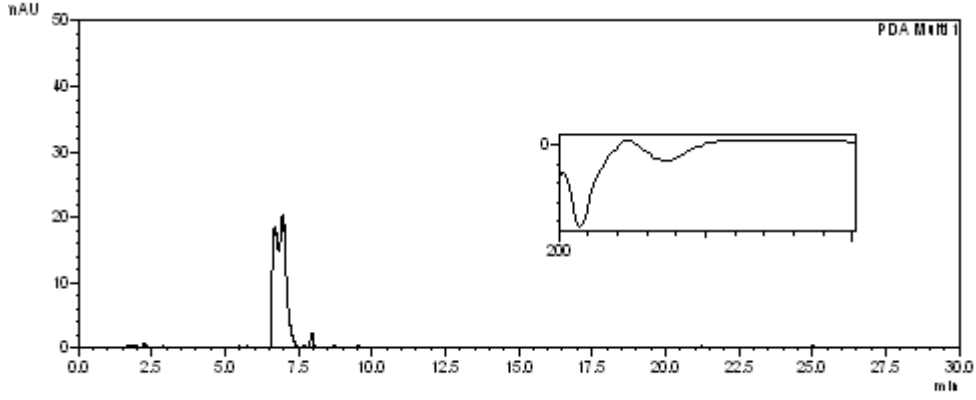
Şekil 4.80: Kurkumin'in (S)-Feniletil amin ile yaptığı ligantın (22L) IR spektrumu.



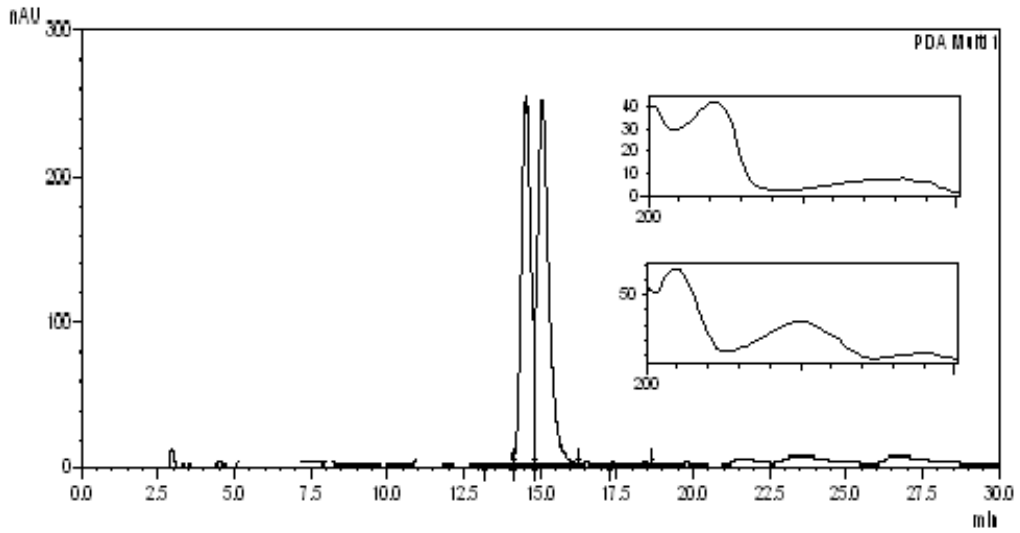
**Şekil 4.81:** Androsteron'un (S)-Feniletıl amin ile yaptığı ligantın (23L) IR spektrumu.



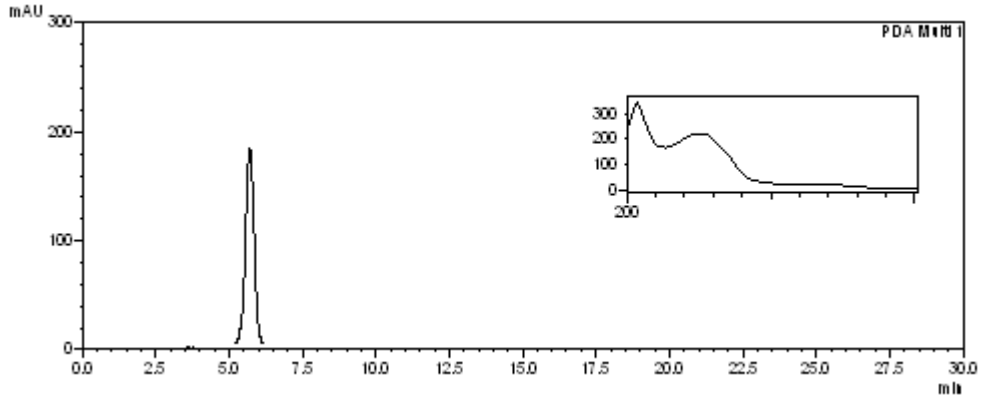
**Şekil 4.82:** Mannoz'un 5-Klorobenzimidazol ile yaptığı ligantın (1L) LC spektrumu.



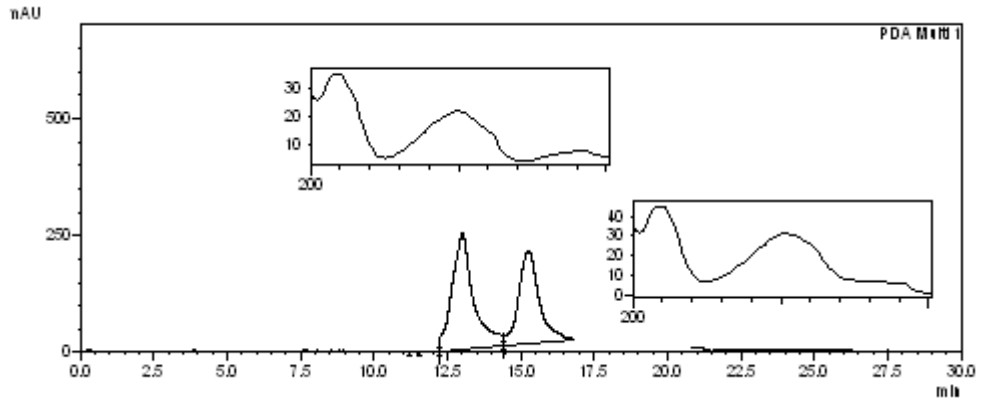
Şekil 4.83: Mannoz'un İndol-3-karbinol ile yaptığı ligantın (2L) LC spektrumu.



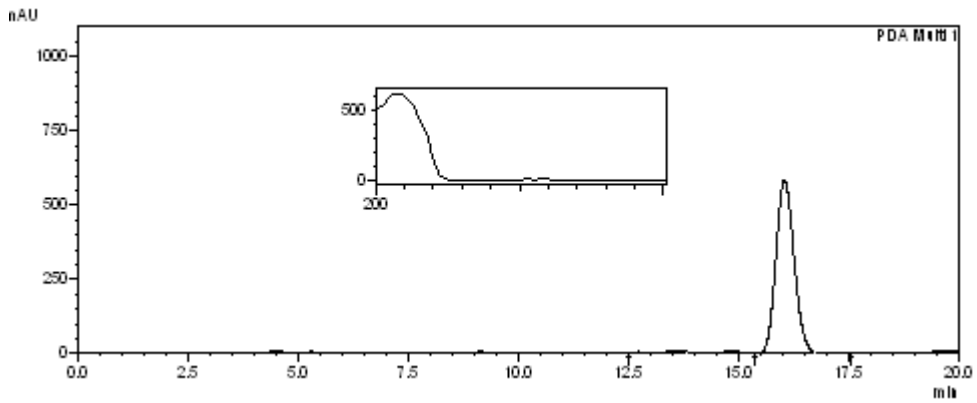
Şekil 4.84: Mannoz'un 3-(2-Hidroksietil)indol ile yaptığı ligantın (3L) LC spektrumu.



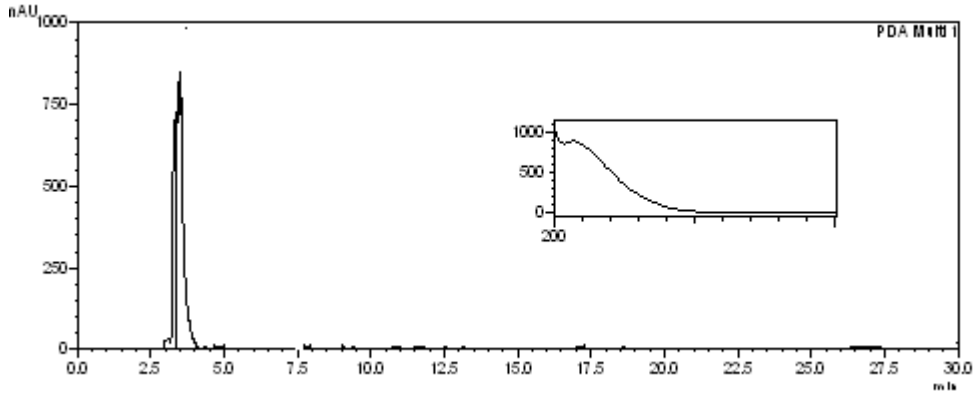
Şekil 4.85: Mannoz'un (S)-2-Piperidinetanol HCl ile yaptığı ligantın (4L) LC spektrumu.



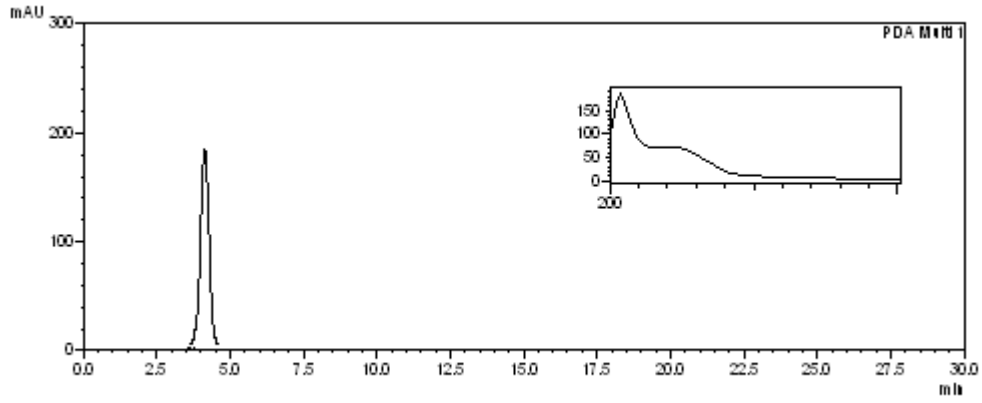
Şekil 4.86: Mannoz'un 2-Aminopiridin ile yaptığı ligantın (5L) LC spektrumu.



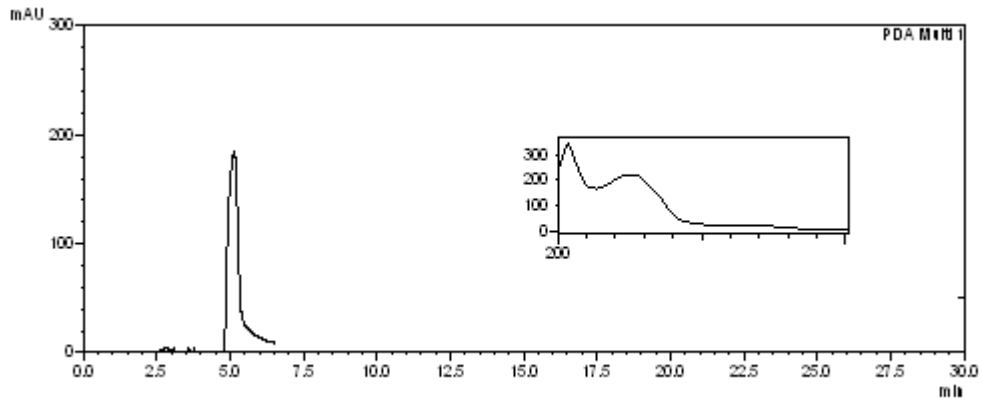
Şekil 4.87: Mannoz'un İmidazol ile yaptığı ligantın (6L) LC spektrumu.



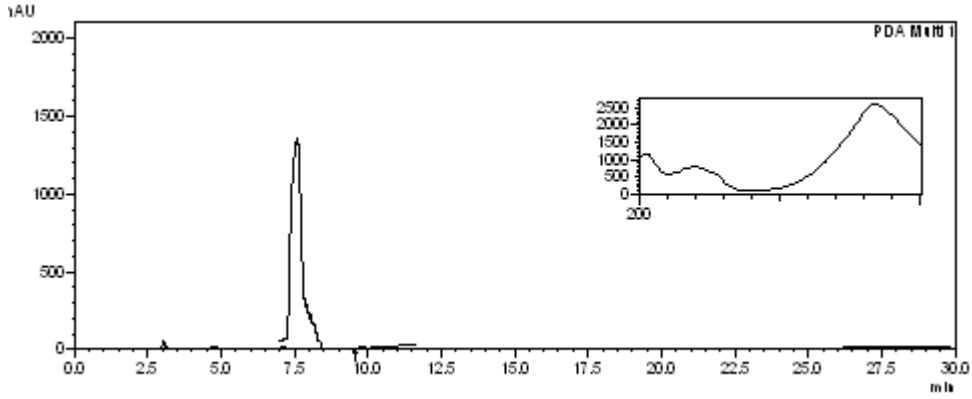
Şekil 4.88: Mannoz'un İndol-3-asetik hidrazid ile yaptığı ligantın (7L) LC spektrumu.



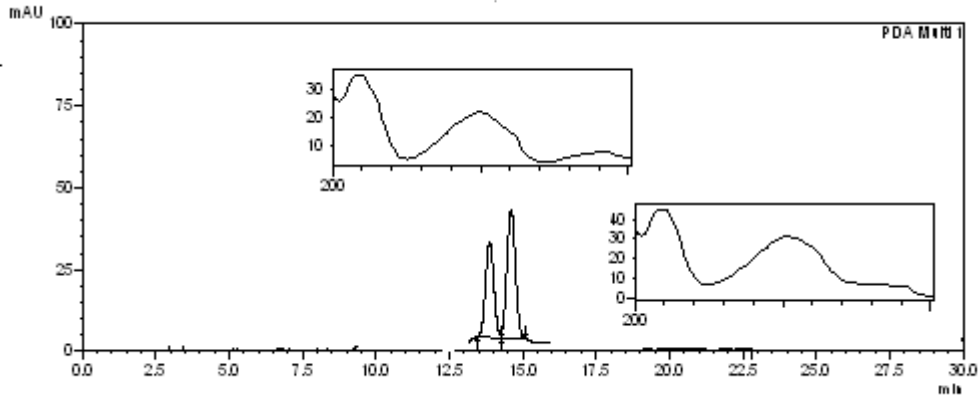
Şekil 4.89: Mannoz'un (R)-2-Piperidinetanol HCl ile yaptığı ligantın (8L) LC spektrumu.



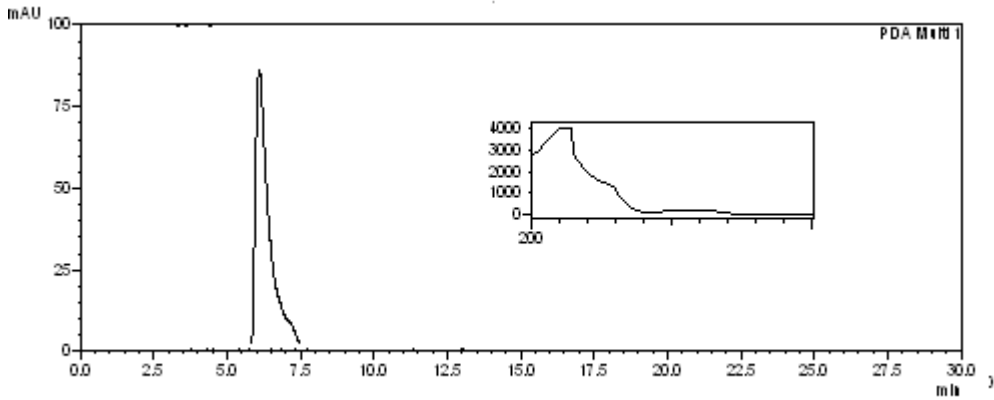
Şekil 4.90: Mannoz'un 4-(Aminometil)piperidin ile yaptığı ligantın (9L) LC spektrumu.



**Şekil 4.91:** Mannoz'un (R)-Etilpiperidin-3-karboksilat ile yaptığı ligantın (10L) LC spektrumu.

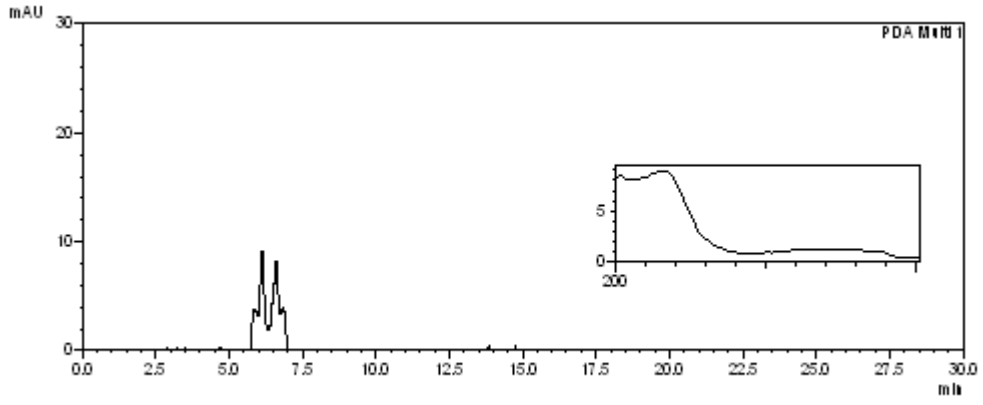


**Şekil 4.92:** Mannoz'un İndol ile yaptığı ligantın (11L) LC spektrumu.

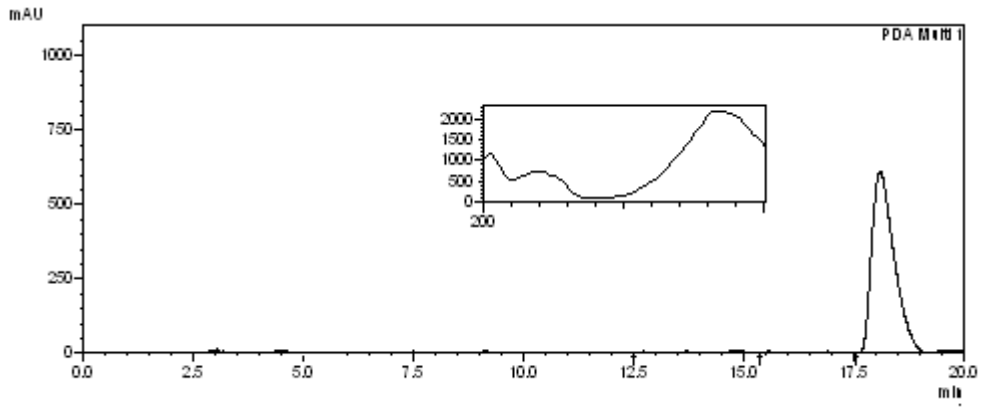


**Şekil 4.93:** Mannoz'un Benzofenon imin ile yaptığı ligantın (12L) LC spektrumu.

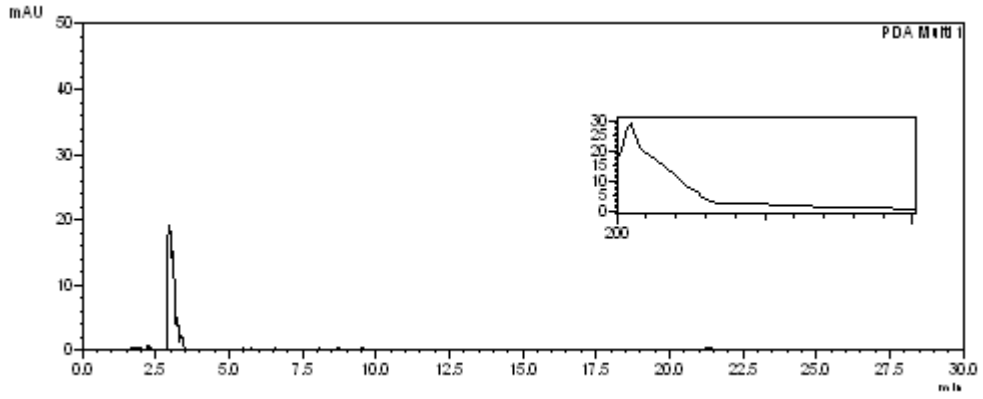




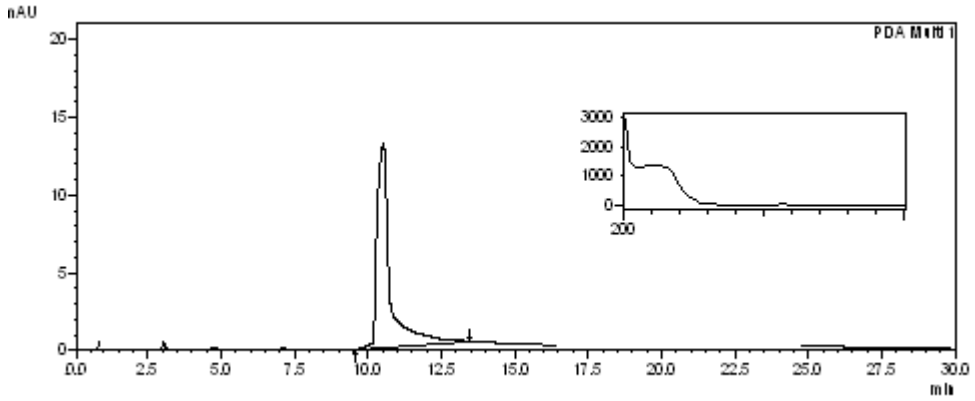
Şekil 4.94: Mannoz'un 4-Aminobenzonitril ile yaptığı ligantın (13L) LC spektrumu.



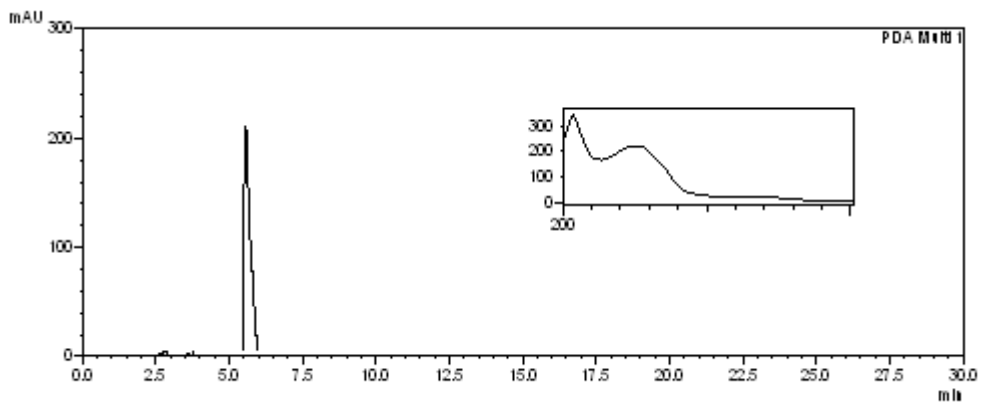
Şekil 4.95: Mannoz'un Etil-4-aminobenzoat ile yaptığı ligantın (14L) LC spektrumu.



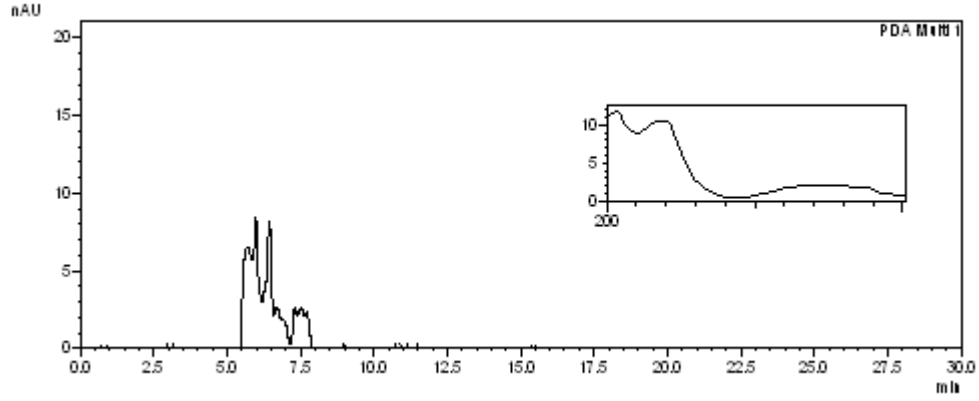
Şekil 4.96: Mannoz'un 2-Oksazolidinon ile yaptığı ligantın (15L) LC spektrumu.



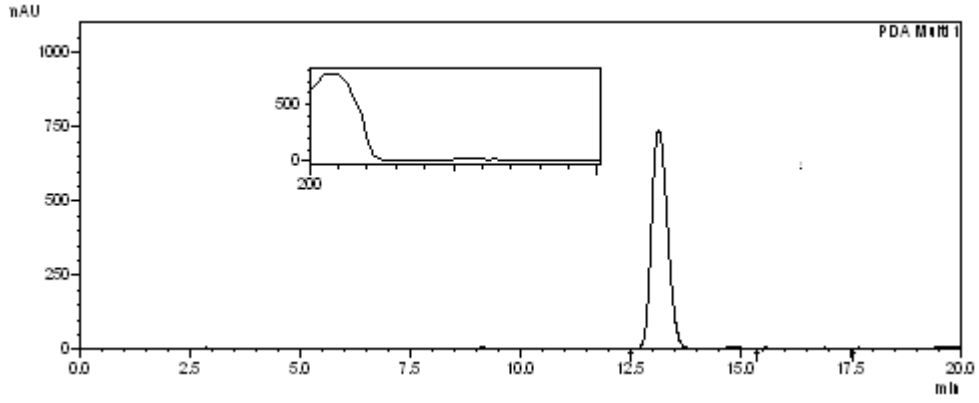
Şekil 4.97: Mannoz'un (1R, 2R) –(-) Psödoefedrin ile yaptığı ligantın (16L) LC spektrumu.



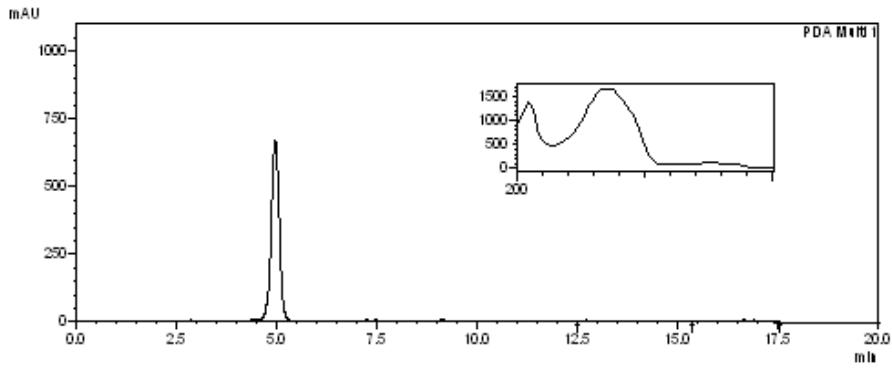
Şekil 4.98: Mannoz'un 1-(2-Aminoetil)piperidin ile yaptığı ligantın (17L) LC spektrumu.



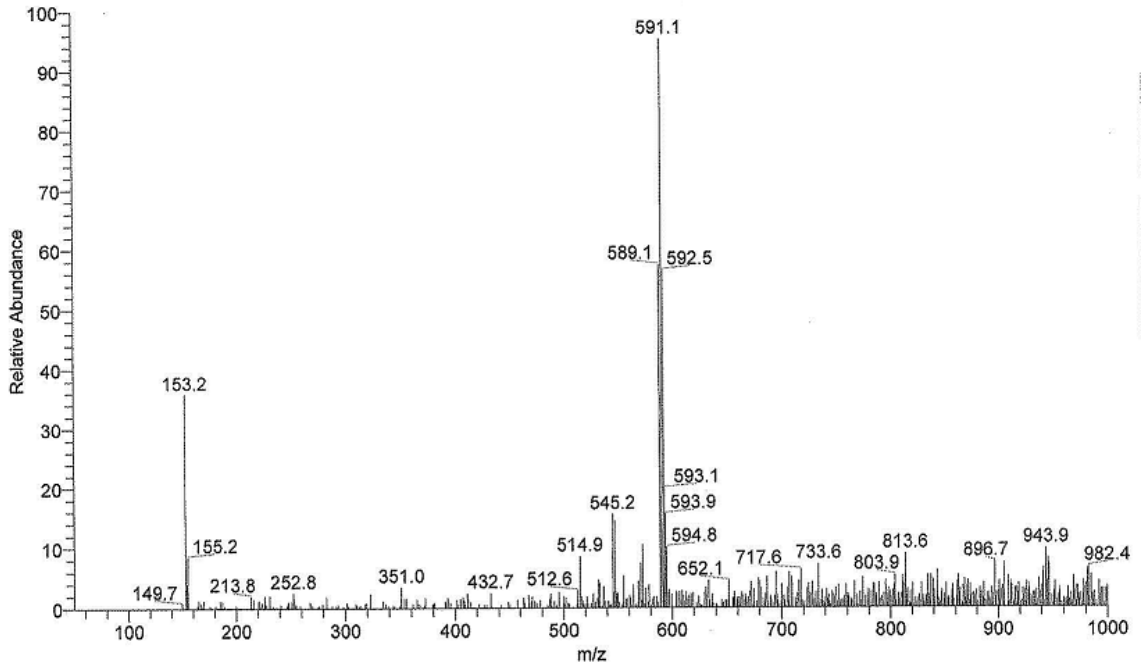
Şekil 4.99: Mannoz'un 2-Aminobenzonitril ile yaptığı ligantın (18L) LC spektrumu.



Şekil 4.100: Mannoz'un Metil- $\alpha$ -okso-7-azaindol-3-asetat ile yaptığı ligantın (19L) LC spektrumu.

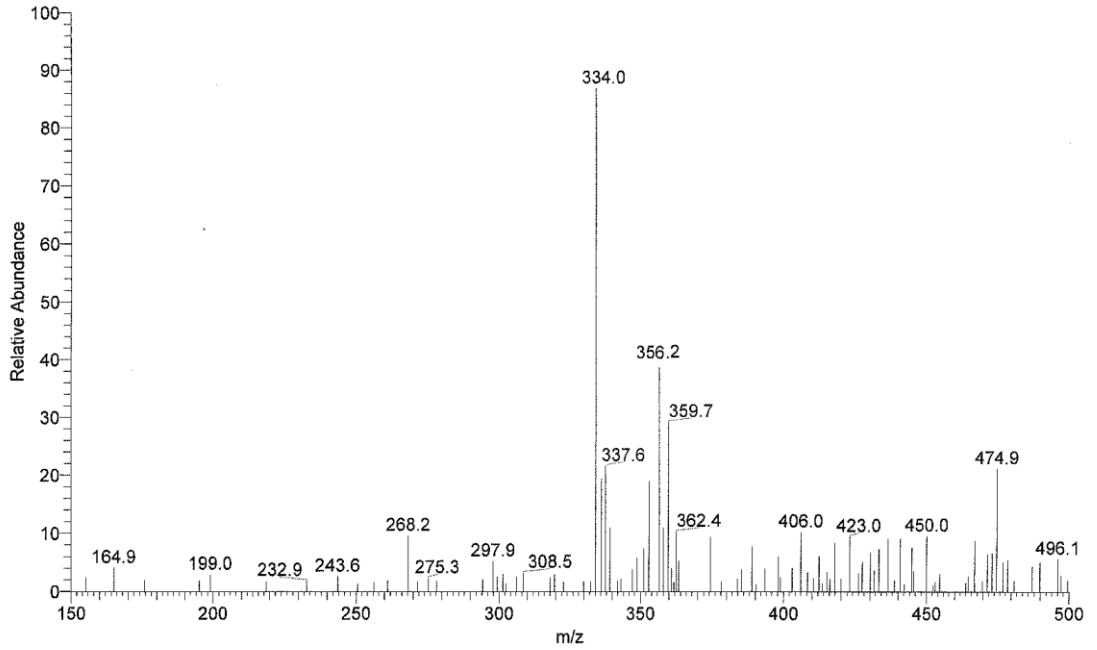


Şekil 4.101: Mannoz'un (R)- (+)-4-İzopropil-5,5-dimetil-2-oksazolidinon ile yaptığı ligantın (20L) LC spektrumu.



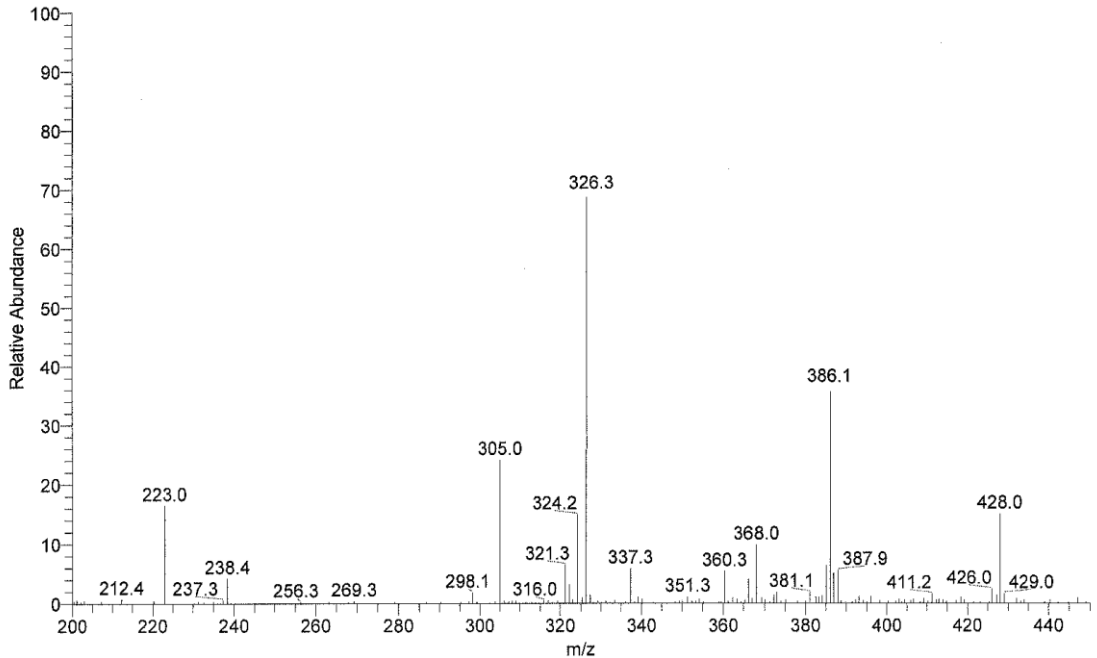
**Şekil 4.102:** Mannoz'un 5-Klorobenzimidazol ile yaptığı ligantın (1L) MS spektrumu.

153 piki; Mannoz'un ikinci karbonundaki kopmadan sonraki kalan kütleyi göstermektedir. 351 piki; oluşan 1L ligantının diğer bir Cl atomu ile bağlamasını göstermektedir. 591-592-593-594-594 pikleri 1L ligantının dimerleşme potansiyelini göstermektedir.



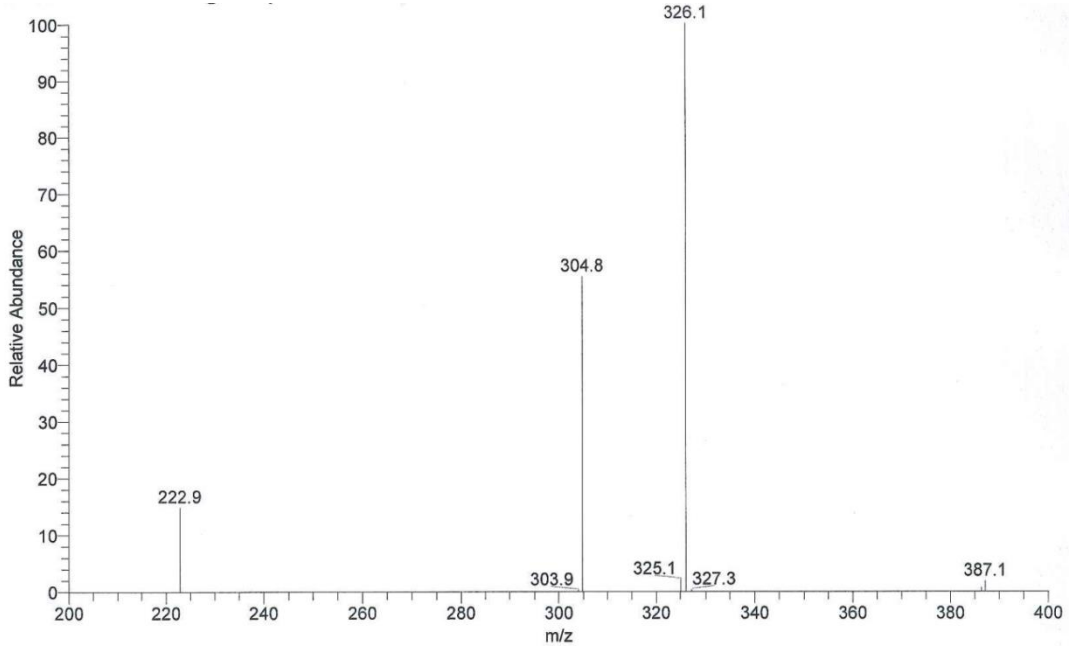
**Şekil 4.103:** Mannoze'nin İndol—karbinol ile yaptığı ligantın (2L) MS spektrumu.

334 piki; ligantın oluşarak MS analizi yönteminde kullanılan Na ile tutunduğunu göstermektedir. 164,9 ise Mannoze'nin 1.C'deki oksijenin kopmasını göstermektedir. 356,2 piki de yine ikinci bir Na ile tutunmuş halidir.

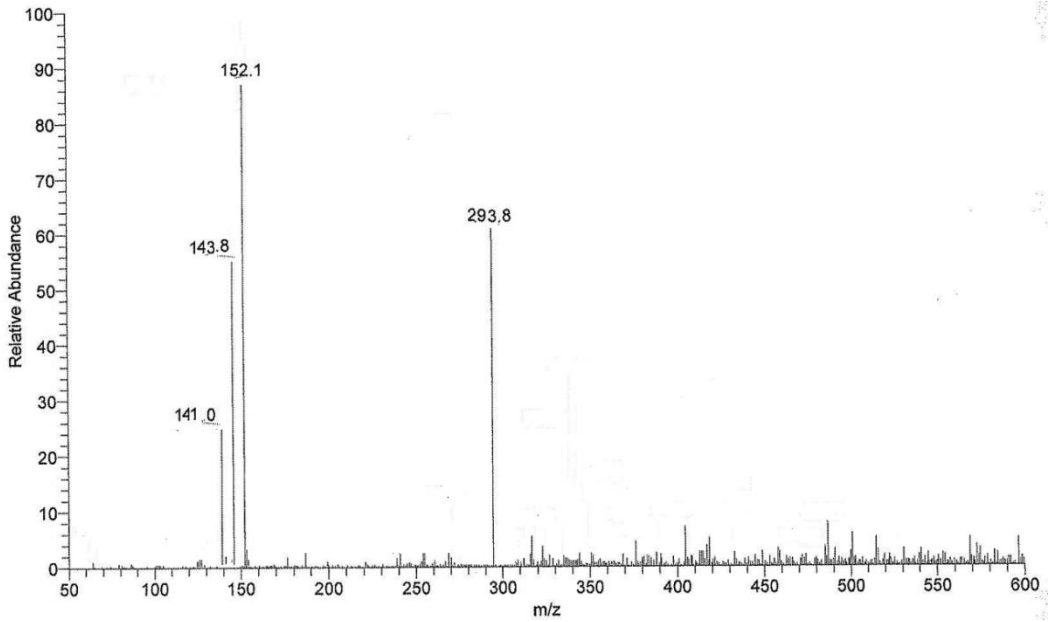


**Şekil 4.104:** Mannoze'nin 3-(2-Hidroksietil)indol ile yaptığı ligantın (3L) MS spektrumu.

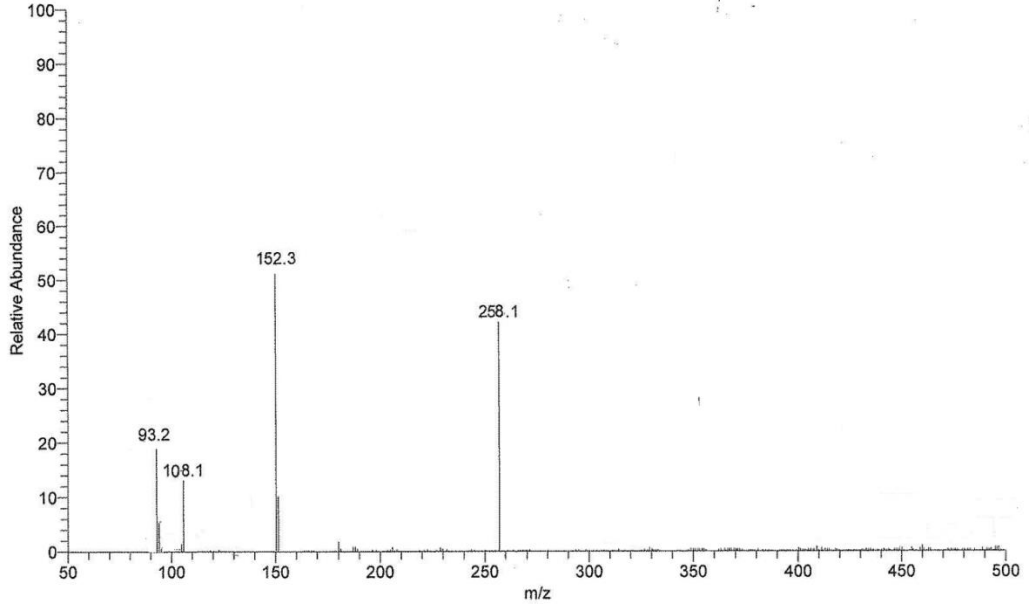
326,3 piki M+1 şeklinde ligantın kütesidir.



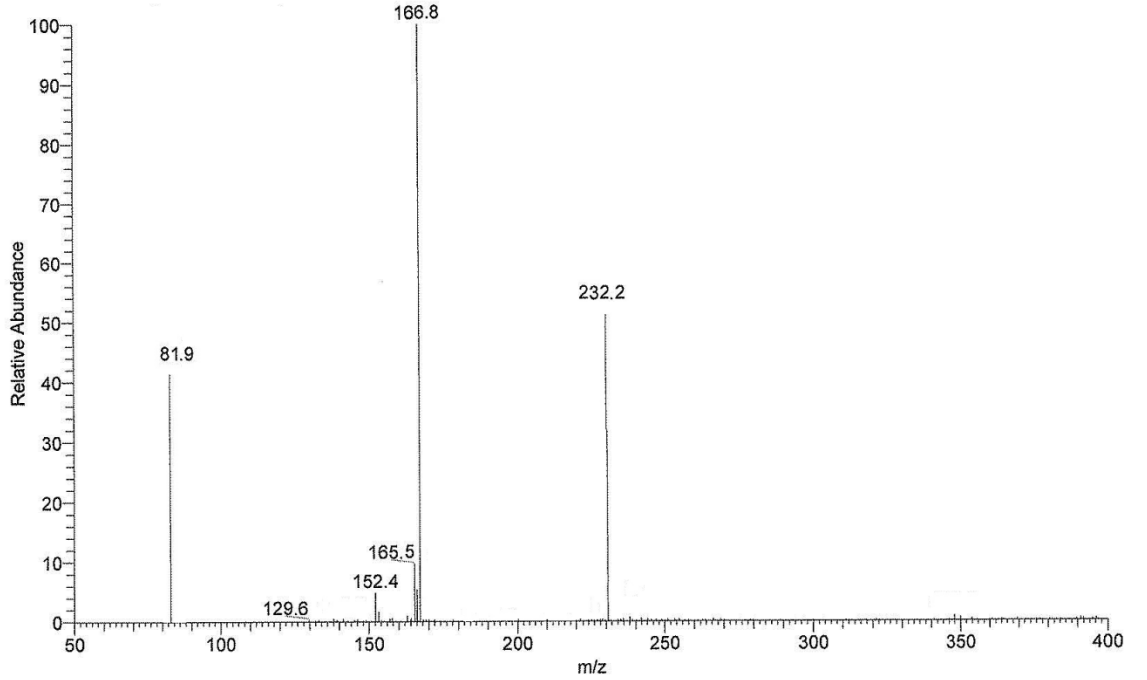
**Şekil 4.105:** Mannoze'nin 3-(2-Hidroksietil)indol ile yaptığı ligantın (3L) 2.MS spektrumu 326,1 piki M+1 şeklinde ligantı göstermektedir. 222,9 piki de ligantın oluşarak indol halkasındaki azota komşu simetrik iki yandan kopmuş halidir.



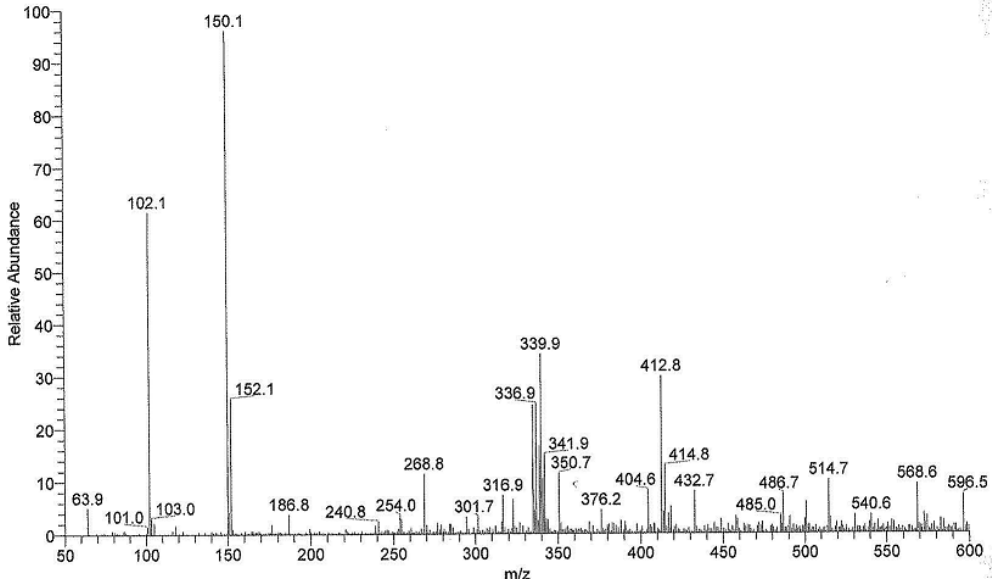
**Şekil 4.106:** Mannoze'nin (S)-2-Piperidinetanol ile yaptığı ligantın (4L) MS spektrumu. 293,8 piki ligantı ve 152,1 piki de oluşan Mannoze'nin 2. C'dan itibaren kopmuş halidir.



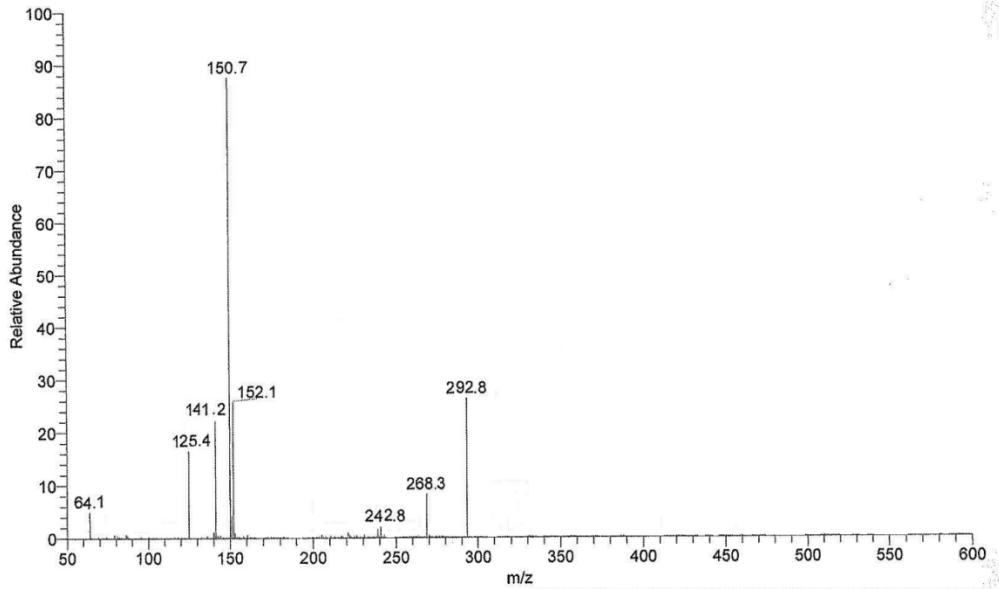
**Şekil 4.107:**Mannoze'un 2-Aminopiridin ile yaptığı ligantın (5L) MS spektrumu  
258,1 piki ligantın ve 152,3 piki de Mannoze'daki 2.C'dan itibaren kopmayı göstermektedir.



**Şekil 4.108:** Mannoze'un İmidazol ile yaptığı ligantın (6L) MS spektrumu.  
232,2 piki ligantın kütesidir. 166,8 piki de Mannoze kısmının oksijen kaybetmiş halidir ve yine burada da 152,4 piki ile Mannoze'un 2.C'dan itibaren olan kopma bulunmaktadır.

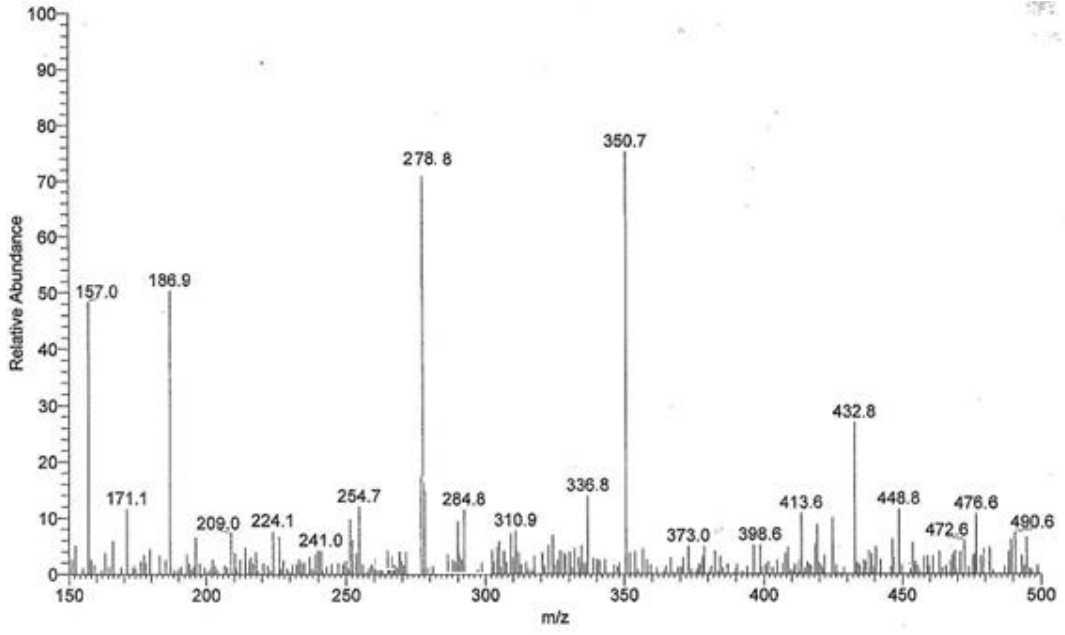


**Şekil 4.109:** Mannoze'nun İndol-3-asetik hidrazid ile yaptığı ligantın (7L) MS spektrumu. 350,7 piki; oluşan 7L ligantının kütesini göstermektedir. 152 piki Mannoze'nun ikinci karbonundaki kopmasından sonra kalan küteyi göstermektedir. Buradan indirgenmenin olduğu anlaşılmaktadır.

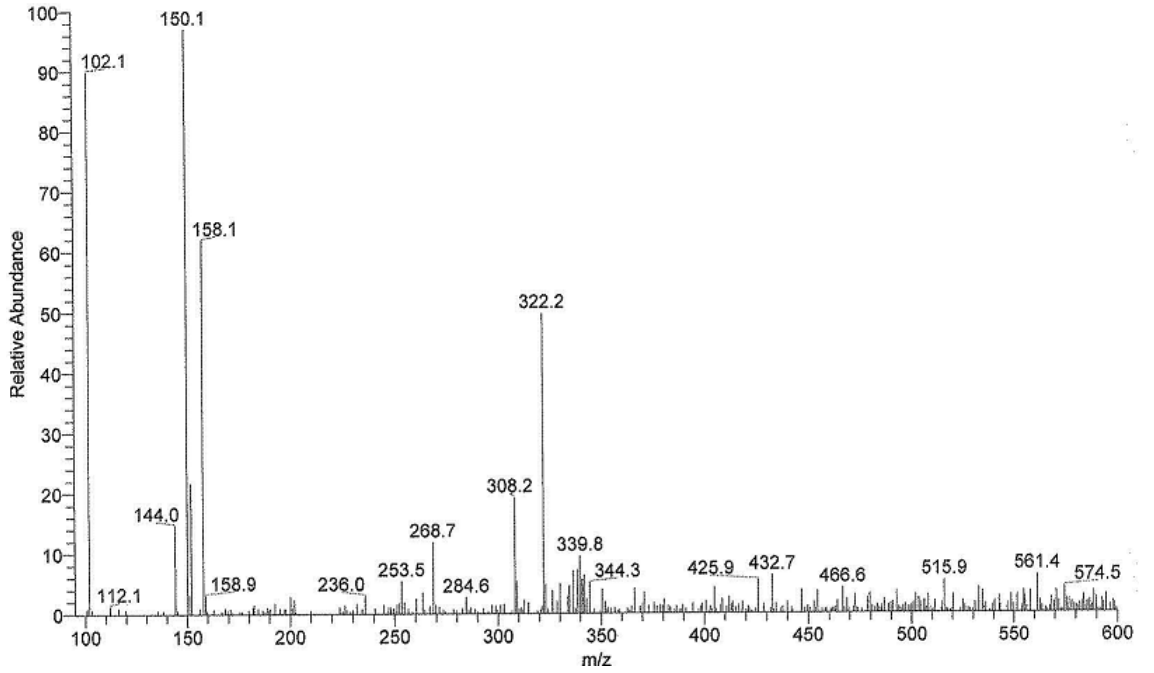


**Şekil 4.110:** Mannoze'nun (R)-2-Piperidinetanol ile yaptığı ligantın (8L) MS spektrumu. 292,8 piki ligantın kütesidir. 242,8 piki oluşan liganttaki C-N bağının piperidin halkasındaki azota komşu simetrik iki yandan kopmuş halidir. 150,7 ve 152,1 pikleri de Mannoze'daki olası 2.C'dan itibaren kopmaları vermektedir.



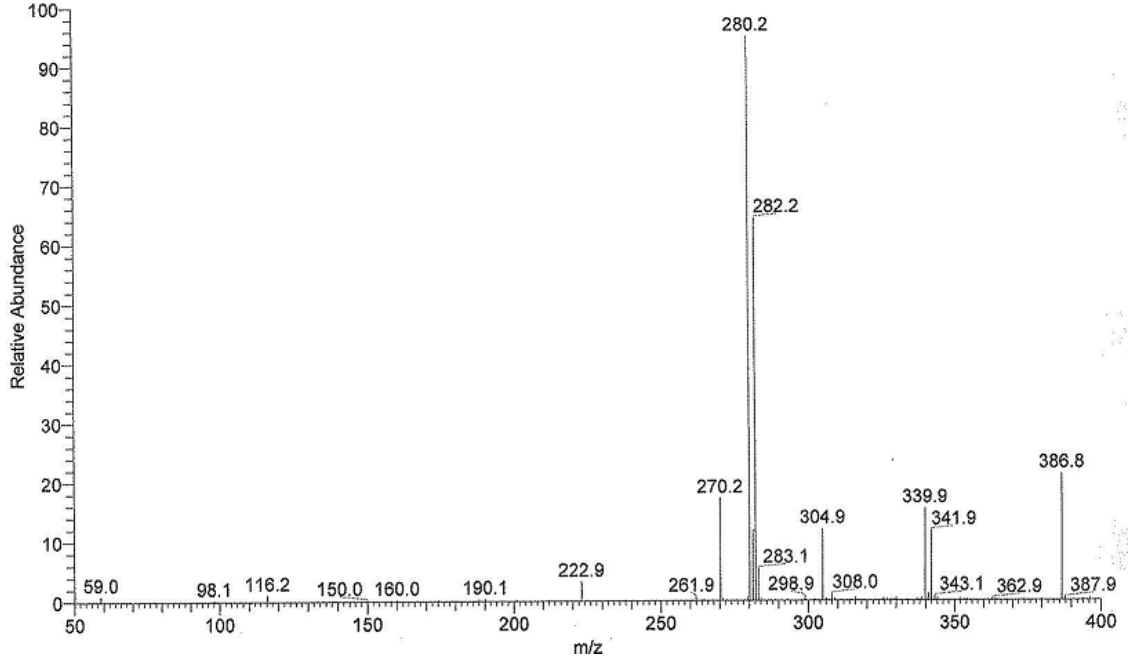


**Şekil 4.111:** Mannoz'un 4-(Aminometil)piperidin ile yaptığı ligantın (9L) MS spektrumu. 278,8 piki 9L ligantının oluştuğunu göstermektedir.



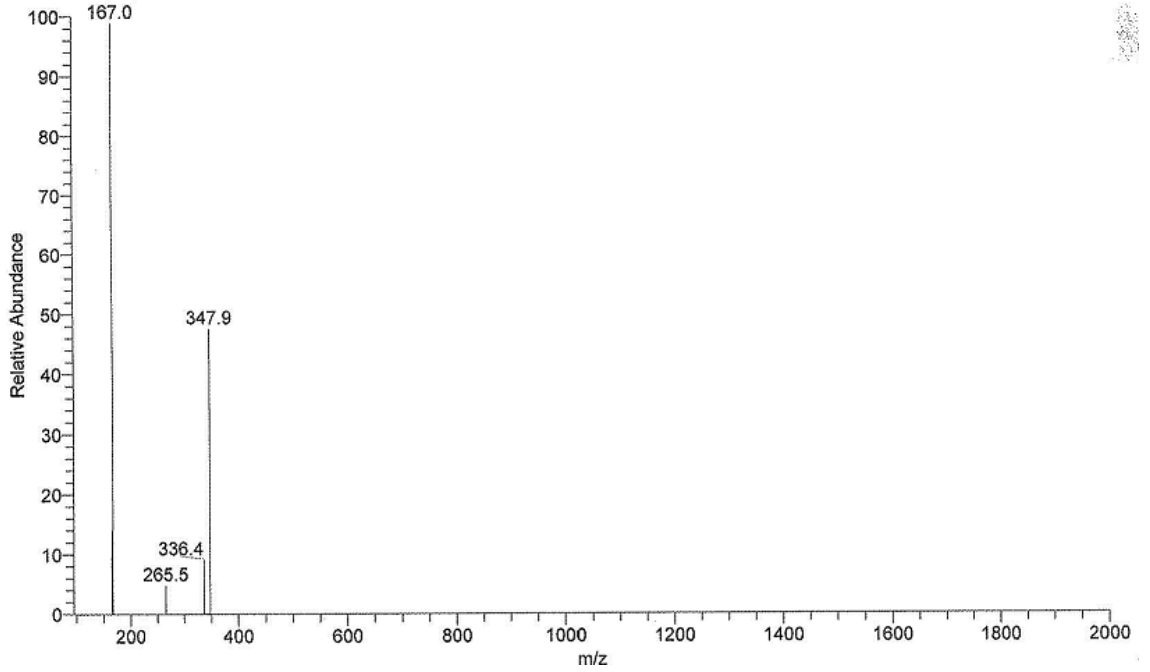
**Şekil 4.112:** Mannoz'un (R)-Etilpiperidin-3-karboksilat ile yaptığı ligantın (10L) MS spektrumu.

322 piki ligantın oluştuğunu göstermektedir. 150 ve 144 pikleri de Mannoz'un ikinci karbonundaki kopmayı göstermektedir.



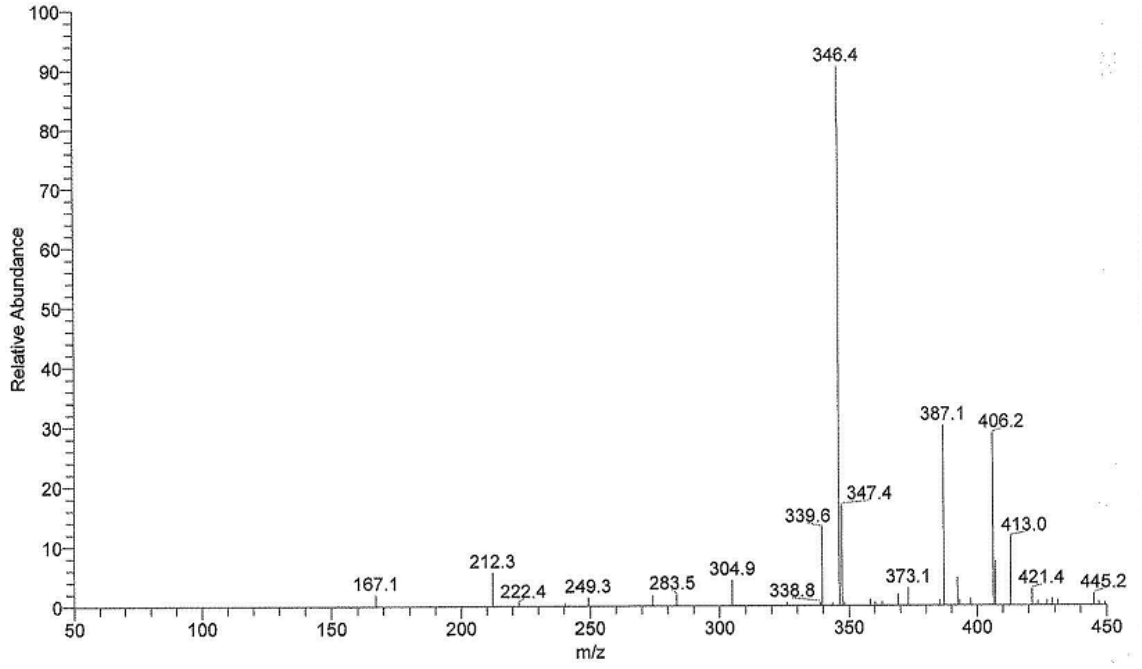
**Şekil 4.113:** Mannoze'un İndol ile oluşturduğu ligantın (11L) MS spektrumu.

280 ve 282 pikleri ligantın oluştuğunu göstermektedir. 150 piki Mannoze'un 2. karbonundaki kopmayı göstermektedir.

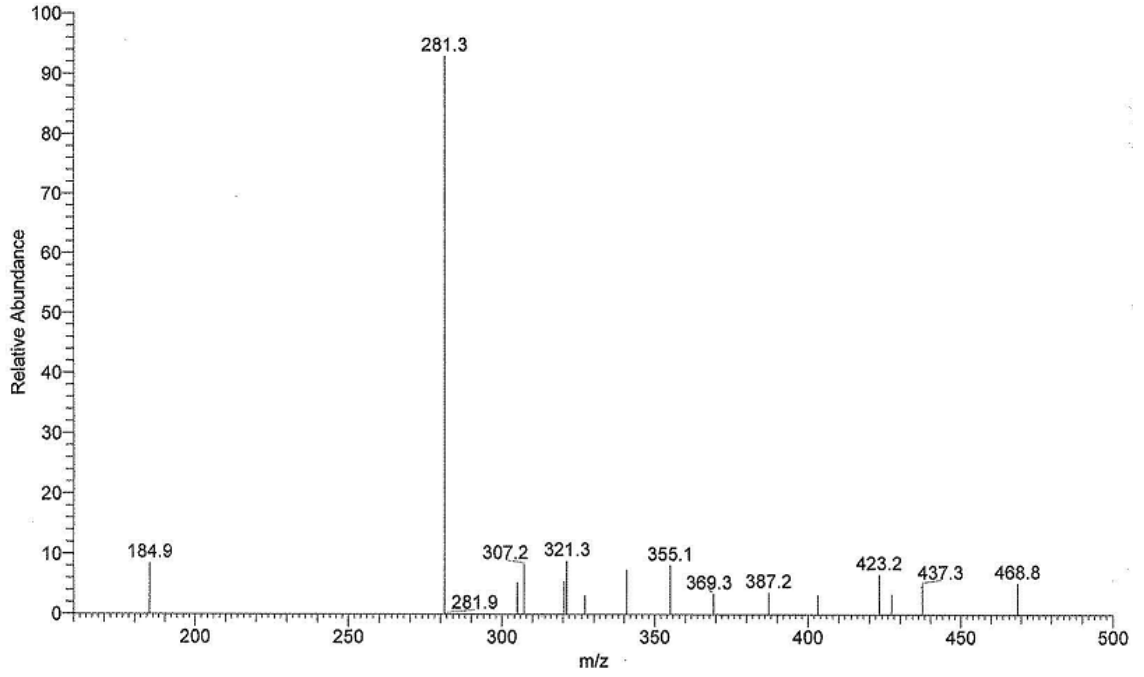


**Şekil 4.114:** Mannoze'un Benzofenon imin ile yaptığı ligantın (12L) 1. MS spektrumu.

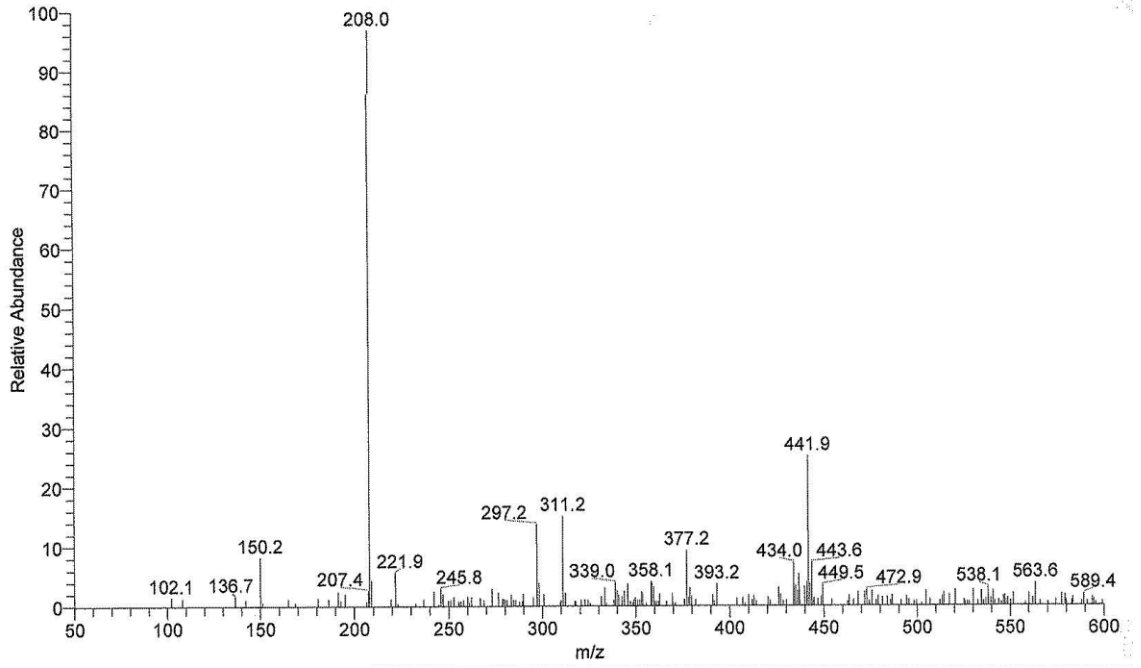
347,9 piki ligantın oluştuğunu göstermektedir. 167 piki de Mannoze'un indirgenerek oksijen kaybettiği kopmayı göstermektedir.



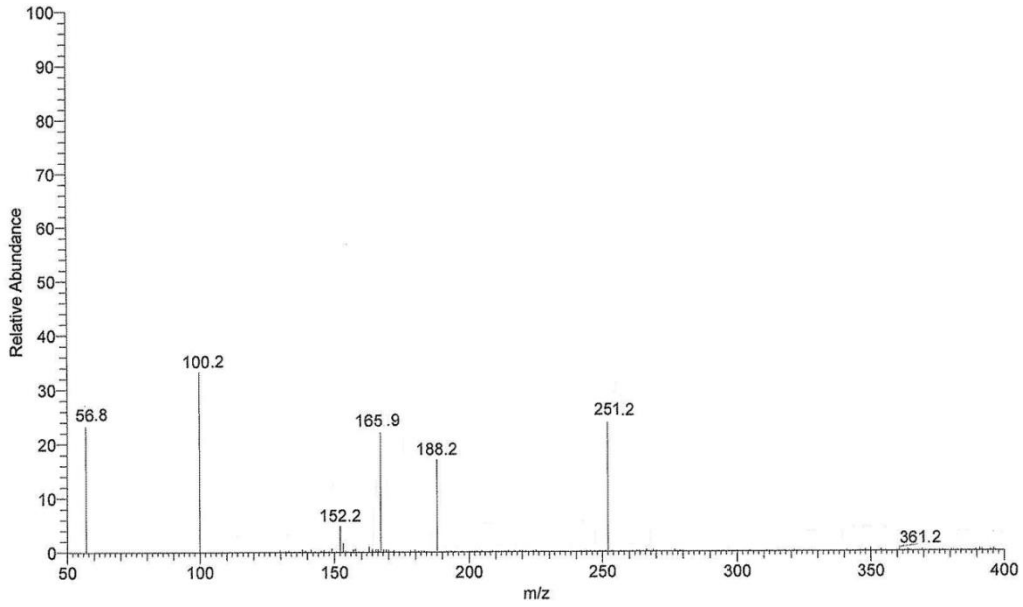
**Şekil 4.115:** Mannoze'nin Benzofenon imini ile yaptığı liganın (12L) 2. MS spektrumu. 346,4 pikli liganın oluştuğunu göstermektedir. 167,1 pikli de Mannoze'nin indirgenerek oksijen kaybettiği kopmayı göstermektedir.



**Şekil 4.116:** Mannoze'nin 4-Aminobenzonitril ile yaptığı liganın (13L) MS spektrumu. 281,3 ve 281,9 pikleri liganın oluştuğunu göstermektedir.

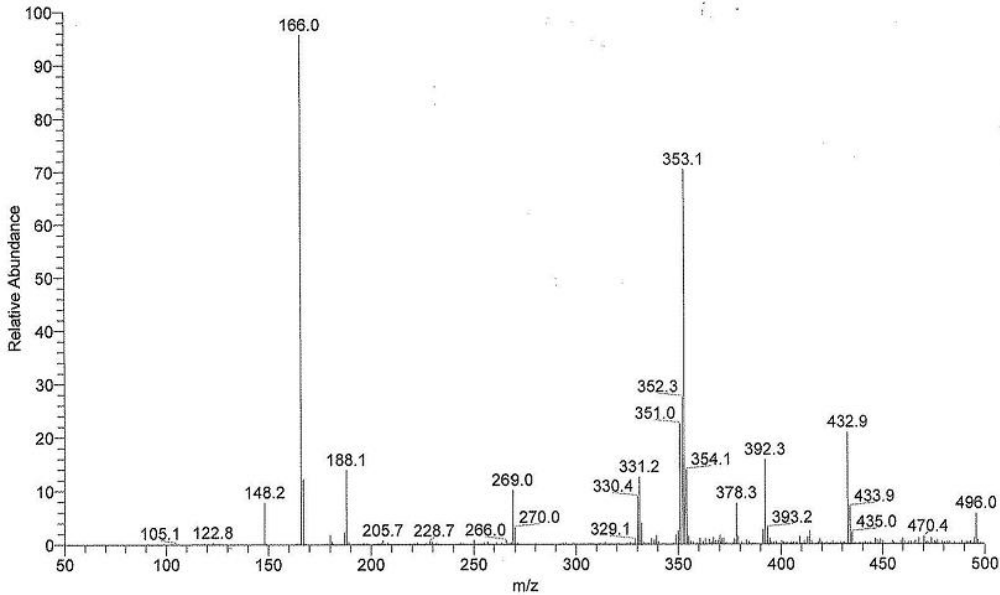


**Şekil 4.117:** Mannoze'nin Etil-4-aminobenzoat ile yaptığı ligantın (14L) MS spektrumu. 208,0 piki amin grubunun Mannoze'ye bağlandığını göstermektedir. Bağlanma olduktan sonra aminin getirdiği etil ve benzoat grubunun koptuğunu göstermektedir. 150,2 piki ise Mannoze'nin 2. karbonundaki kopmadan sonraki kütleyi göstermektedir.



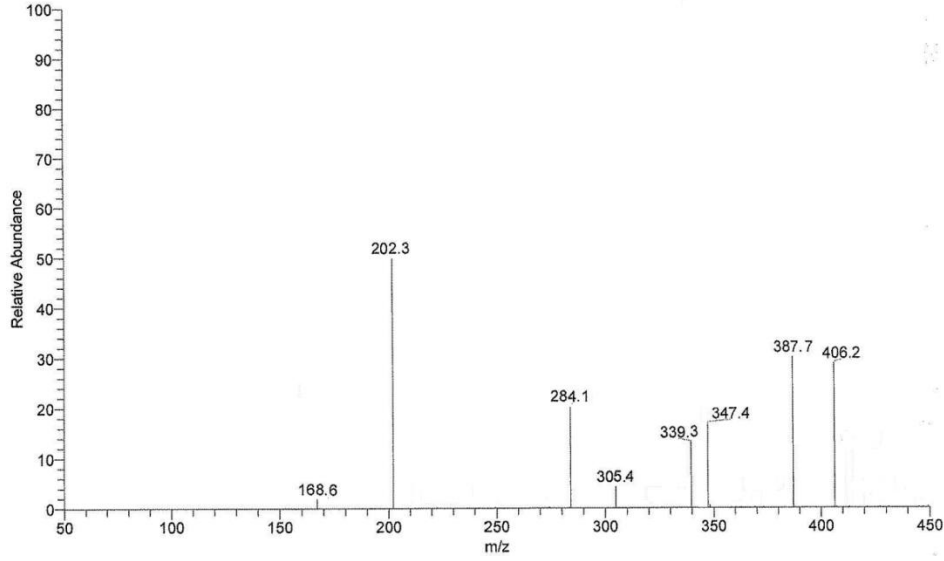
**Şekil 4.118:** Mannoze'nin 2-Oksazolidinon ile yaptığı ligantın (15L) MS spektrumu.

252,2 ligantın kütesidir. 152,2 Mannoze'daki 2.C'daki kopmayı ve 165,9 piki de ligant oluşuktan sonra Mannoze'un oksijen kaybederek bağlandığı yerden itibaren yani 1.C'daki kopmayı göstermektedir.



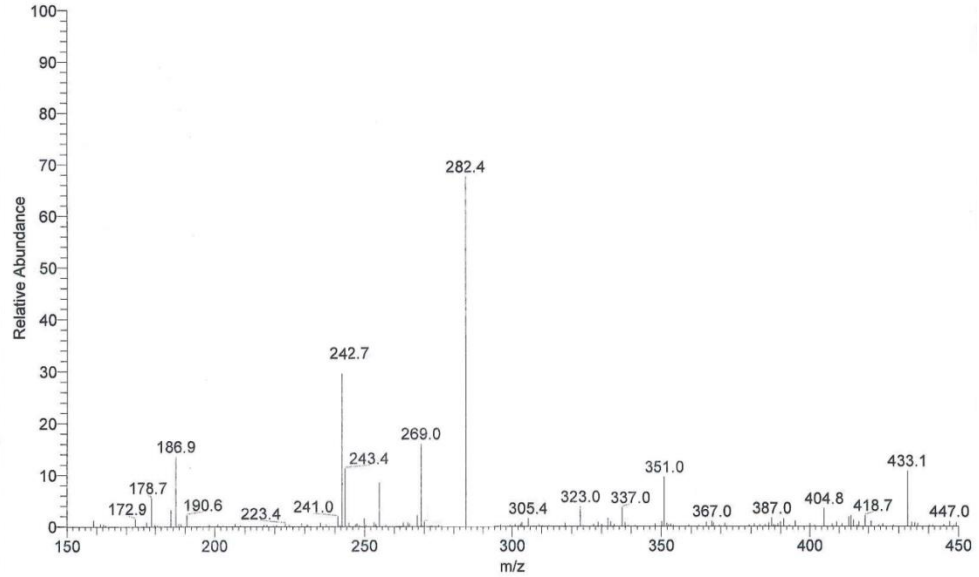
**Şekil 4.119:** Mannoze'nin (1R, 2R)-(-)-Psödoefedrin ile yaptığı ligantın (16L) MS spektrumu.

166,0 piki Mannoze'nin indirgenerek oksijen kaybettiği kopmayı göstermektedir. 329,1- 330,4- 331,2 pikleri ligantın oluştuğunu göstermektedir. 353,1 piki ise bu yöntemde Na kullanıldığı için olası Na tutunmuş hali olarak ligantı göstermektedir.



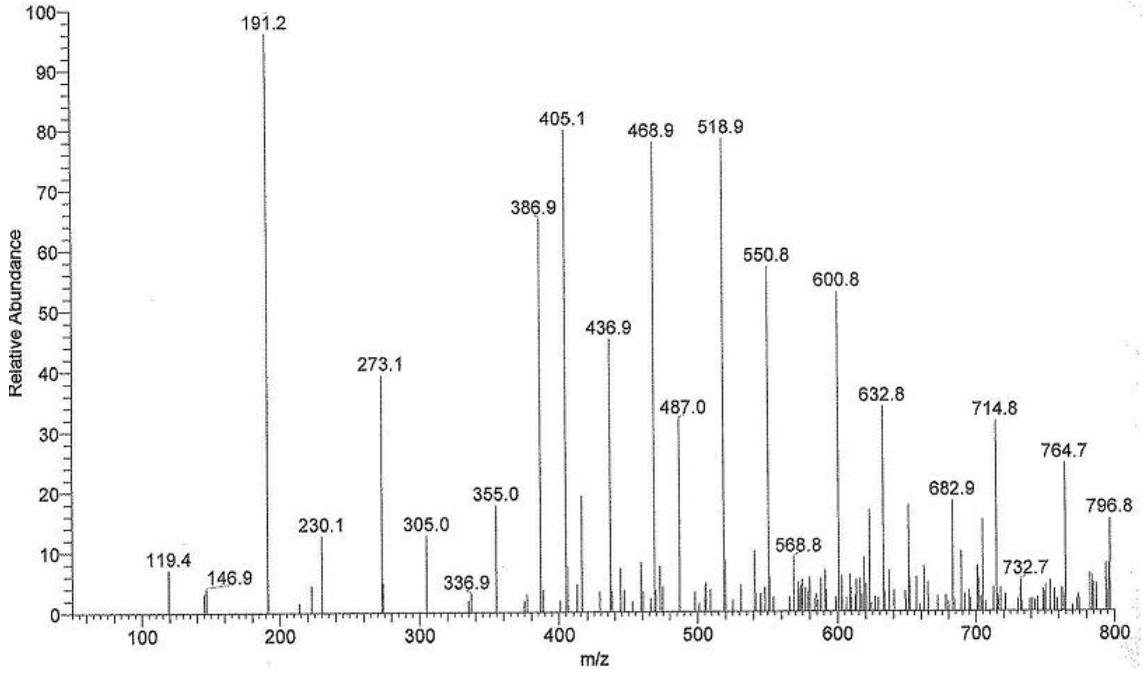
**Şekil 4.120:** Mannoze'nin 1-(2-Aminoetil)piperidin ile yaptığı ligantın (17 L) MS spektrumu.

202,3 piki oluşan ligantın kütesidir. 168,6 piki de Mannoze'daki olası oksijen kaybedilmiş kısımdır. 406,2 ve 387,7 pikleri ile oluşan ligantın dimerleşme potansiyeli bulunmaktadır.



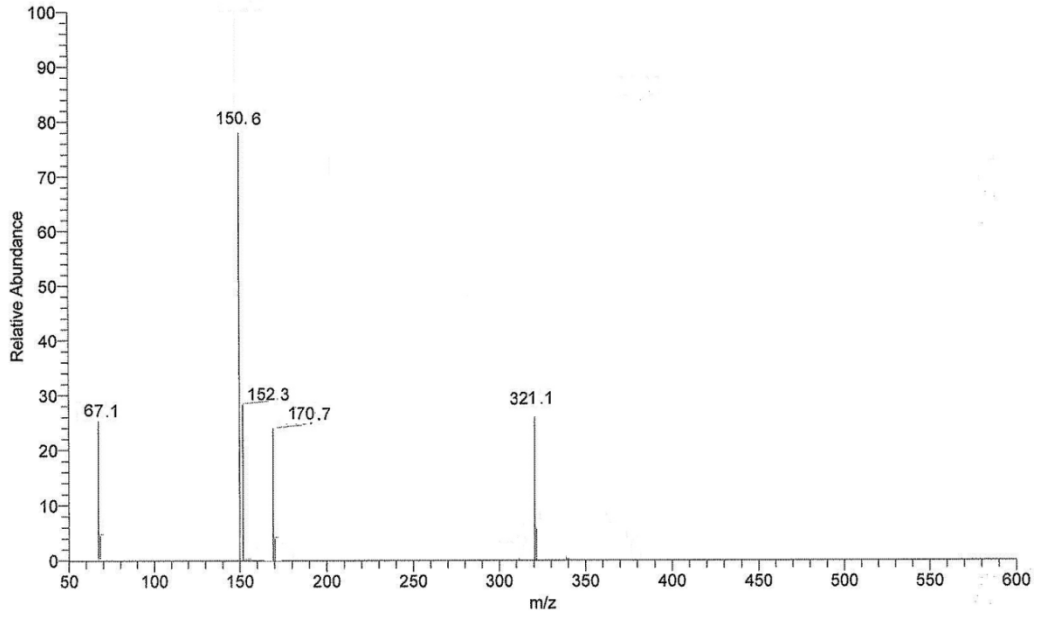
**Şekil 4.121:** Mannoze'nin 2-Aminobenzonitril ile yaptığı ligantın (18L) MS spektrumu.

282,4 piki oluşan ligantın kütesidir. 242,7 piki liganttaki Mannoze-amin ve benzen halkasından gelen azota komşu simetrik iki CH<sub>2</sub> ile birlikte olan kısmı göstermektedir.



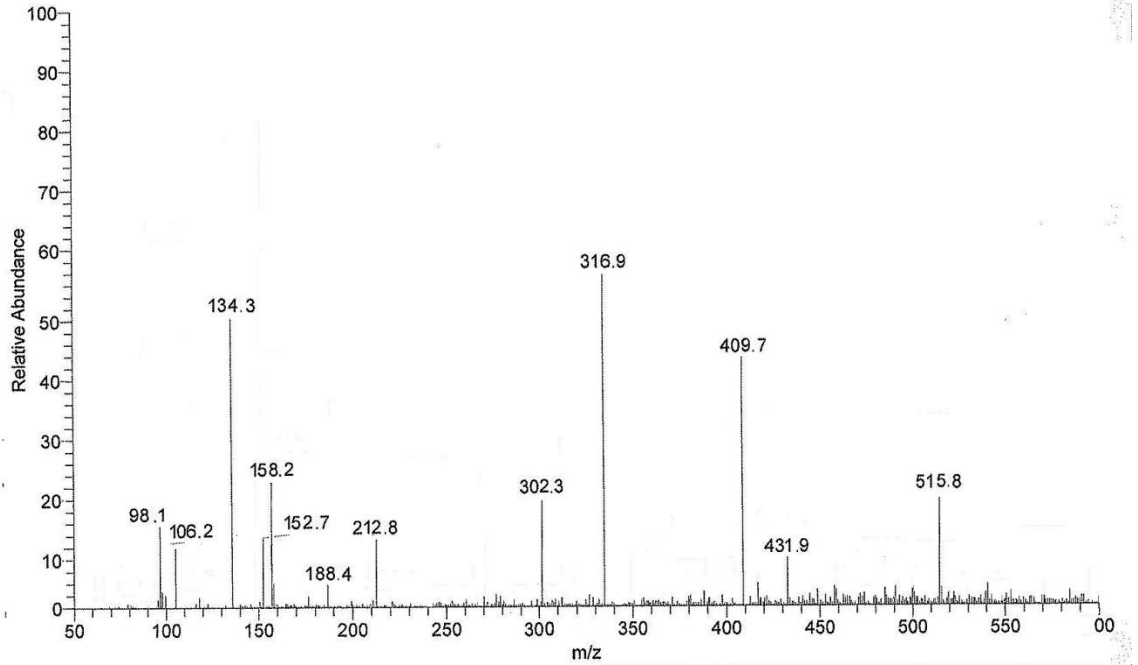
**Şekil 4.122:** Mannoze'nun Metil- $\alpha$ -okso-7-azaindol-3-asetat ile yaptığı ligantın (19L) MS spektrumu.

146,9 piki Mannoze'nun ikinci karbonundaki kopmadan sonra kalan kütleyi göstermektedir. 191,2 piki Mannoze ve amin arasında ligant oluştuğundan sonra  $\text{CH}_2$ 'den olan kopmayı göstermektedir. 355 piki ligant oluştuğundan sonra asetat üzerindeki  $\text{CH}_3$  grubunun kopmasını göstermektedir. 336,9 piki yine ligant oluştuğundan sonra asetat grubundaki  $\text{O-CH}_3$  grubunun kopmuş halini, 305,0 piki de  $(\text{CH}_3\text{-O})\text{-C=O}$  grubunun kopmuş halini göstermektedir.



**Şekil 4.123:** Mannoze'nun (R)- (+)-4-İzopropil-5,5-dimetil-2-oksazolidinon ile yaptığı ligantın (20L) MS spektrumu.

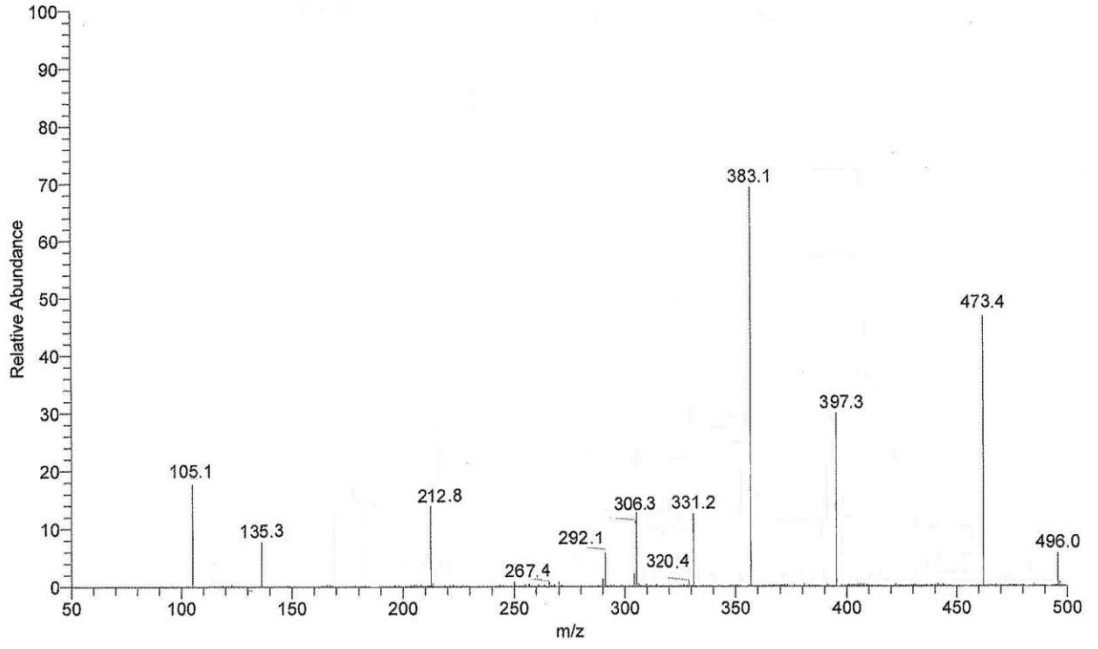
321,1 piki ligantın kütesidir. 150,6 ve 152,3 pikleri Mannoze'nun 2.C'dan itibaren kopmuş kısmıdır.



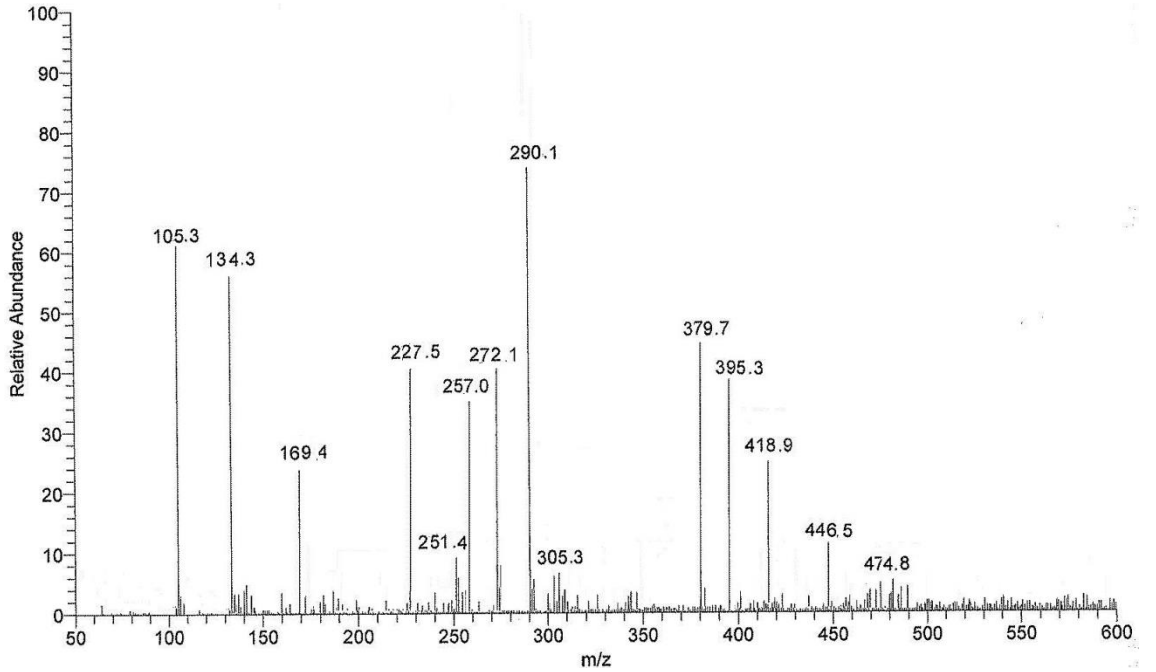
**Şekil 4.124:** Kuersetin'in (S)-Feniletıl amin ile yaptığı ligantın MS spektrumu.

409,7 ligantın kütesidir. 316,9 piki oluşın liganttaki OH'lerin kopmuş olası halidir.





**Şekil 4.125:** Kurkumin'in (S)-Feniletil amin ile yaptığı ligantın (22L) MS spektrumu. 473,4 piki ligantın kütesidir. 292,1 piki oluşan liganttaki Kurkumin molekülünün simetrik kısmının olası kopmuş halidir.



**Şekil 4.126:** Androsteron'un (S)-Feniletil amin ile yaptığı ligantın (23L) MS spektrumu. 395,3 piki oluşan ligantın kütesidir. 379,9 piki oluşan liganttan metil ya da OH kopma olasılığını göstermektedir.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kiral ligantlar ve kiral katalizörler organik kimya açısından gittikçe artan bir öneme sahiptir çünkü çağımızda artık doğal ve doğala yakın bileşiklerin sentezi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu tür biomimetrik bileşiklerin sentezinde kiral katalizör kullanımına gereksinim vardır. Kiral katalizörler her bir organik reaksiyon için özeldir ve kiral katalizörler yardımı ile organik bir sentez asimetric senteze dönüştürülebilir ve kiral bileşiklerin sentezine olanak sağlar.

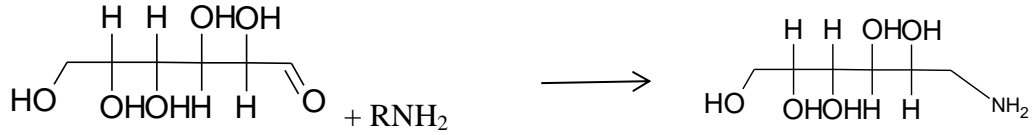
Bu tez çalışmasında da; asimetric indirgeme reaksiyonlarında kullanılabilecek yeni kiral Bor katalizörlerinin eldesi için O ve N heteroatomlu yeni kiral ligantların sentezi amaçlanmıştır.

Kiral katalizör için merkez atom olarak Bor tercih edilmiştir çünkü asimetric indirgemedede çok iyi sonuç alınmış CBS (oksazaborolidinler) önemli bir katalizördür. Corey ve arkadaşları tarafından 1990'da geliştirilen *oksazaborolidinler* indirgenme reaksiyonlarında oldukça etkili kiral Boran reaktifleridir. (Corey ve Bakshi, 1990) Corey - Bakshi - Shibata isimlerinin baş harfleri ile adlandırılan bu katalizörler "CBS" katalizörleri olarak bilinir. Bu katalizörler ile asimetric indirgeme yapılarak ketonlardan kiral alkoller elde edilebilmektedir.

Tez çalışmasında CBS benzeri yüksek ee değeri sağlayabilecek yeni kiral Bor katalizörlerinin sentezi hedeflenmiştir ve  $BH_3$  ile reaksiyon verebilecek heteroorganik ligant olarak O-O, O-S, N-N ve O-N merkezli ligantlar kullanılmıştır. Bunlar içinde O-N ligantları en önemlileridir. Bu sebepten dolayı bu tez çalışmasında 23 adet O-N ligantı sentezlenmiştir. 20 adet O-N ligantı şeker ve amin kısımlarından oluşmaktadır. 6 adet kiral şeker-amin ligantının kiral "Bor" katalizörleri de orjinaldir. Bu tezdeki kiral O-N ligantlarının 3 adeti doğal kökenlidir.

Kiral ligantlar Mannoz şekerinin kiral aminler ile reaksiyonundan sentezlenmiştir. Bu reaksiyonun ilerlemesi GC-MS ile kontrol edilmiştir.

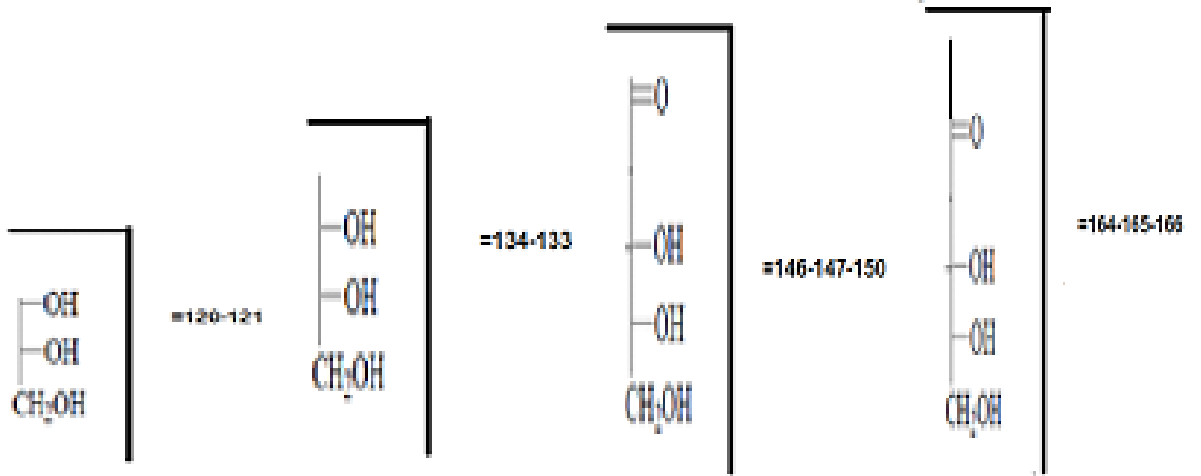
Burada görülen 192 piki aynı şeker molekülü üzerinden bağlanan farklı amin denemelerinde gözlemlenmiştir. Bu da Mannoz'un 1. karbonundaki karbonil grubunun indirgenerek herhangi bir amin ile sabit aminasyona uğrayarak amin grubuna bağlandığını ve EI yöntemi ile yapılan GC-MS analizine göre fragment kopmasının buradan gerçekleştiğini göstermiştir. Burada 2. karbon üzerinden önce bir imin oluşturarak keto-enol tautomerisi olduğu sonra da keto halinin de kararlı amino alkol yapısına dönüştüğü düşünülmektedir. Barili ve diğ.(1996 ) tarafından yapılan çalışmada da görüldüğü gibi şekerlerin epimerlerine dönüşmesi mümkündür. Bu reaksiyonda da olası bir epimerizasyon vardır.



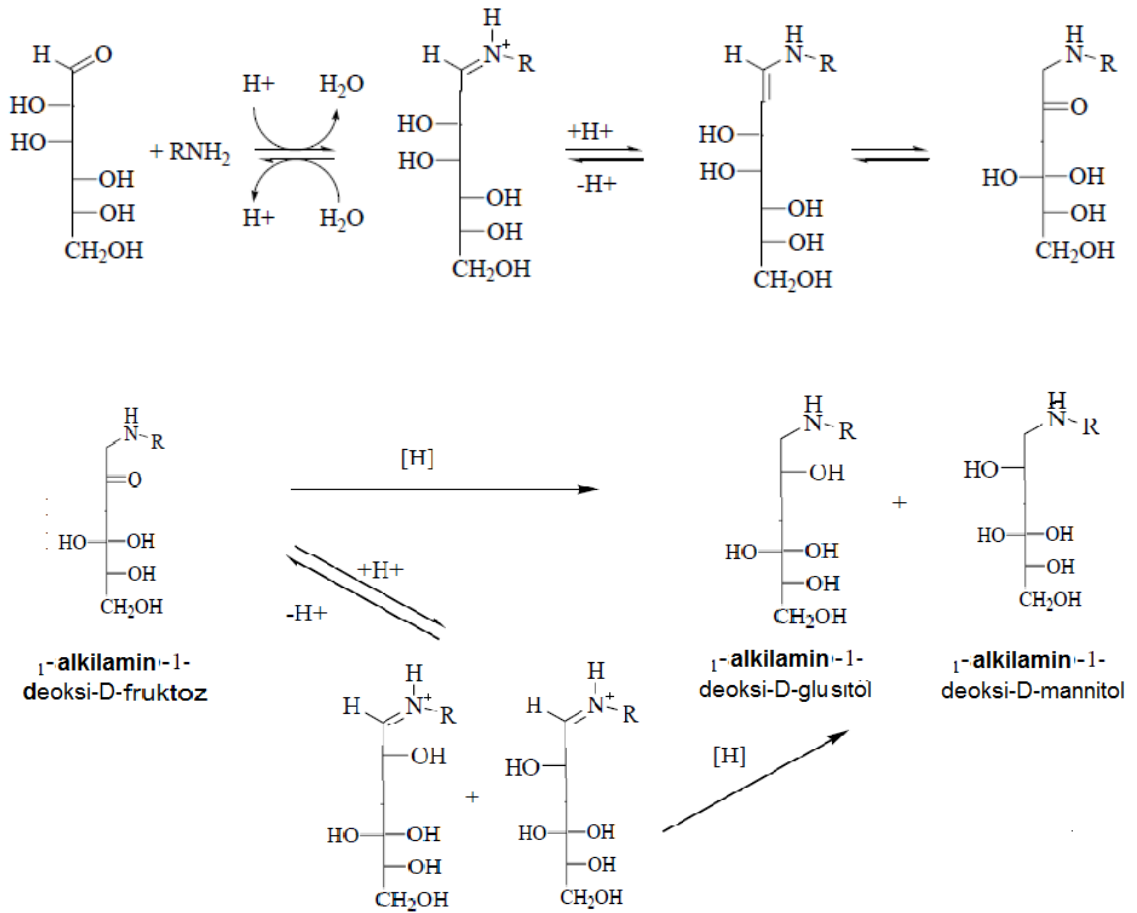
(5.1)

Diğer fragmentler de farklı amin bağlanmalarında benzerlik göstermiştir. 178 piki; Mannoz'un karbonil grubunun indirgenmiş hali, 164 piki; şekerin karbonil grubunun bağlı olduğu yerden kopmayı, 120 piki ise ara ürün 2. karbondaki kopmayı gösterir. 2. Karbon aynı zamanda imin oluşumuna da katkı sağlamaktadır.

Mannoz'un olası indirgenme aşamaları şöyledir.



Şekil 5.1: Mannoz'un olası bölümleri.



(5.2)

Ayrıca şekerler ile oluşturulan bu ligantların  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizleri de yapılmıştır. Elde edilen her bir kiral ligantın  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  sonuçları ayrıntılı bir şekilde “Bulgular” kısmında verilmiştir.

Bu ligantların  $^1\text{H-NMR}$  analizleri için bir genelleme yapılırsa; N-bağlı ve redüktif aminasyona uğrayan C'daki  $\text{CH}_2\text{-N}$   $\delta$  4 ppm civarında ve  $j$  değeri Mannoz'a bağlanan gruptan etkilenerek farklı değerler göstermiştir. Bağlanan grubun aromatik olması halinde spektrumlarında “N” komşuluğundan dolayı 7,5-8 ppm'e kadar kaymalar olmuştur. Mannoz'daki CH-OH kısımları da her bir ligantta birbirine benzer şekilde 3,5-4 ppm civarında belirlenmiştir.

$^{13}\text{C-NMR}$  analizleri ele alındığında da redüktif aminasyonun olduğu Mannoz'un 1.C'daki  $\text{CH}_2\text{N}$  her bir ligant için 50 ppm civarında görülmüştür. Aromatik ve “N” komşu C'lar 140 ppm'dedir. Köprü başında olan C'lar ise 145 ppm'e kadar kaymıştır. Mannoz'un uç 6.C'undaki  $\text{CH}_2\text{OH}$  sinyali de genellikle 65 ppm civarında olmuştur.

Kuersetin, Kurkumin ve Androsteron gibi biyolojik kökenli maddelerden çıkılarak da bunların (S)- Feniletil amin türevleri sentezlenmiştir.

Daha sonra sentezlenen ve satın alınan ligantlar üzerinden kiral Bor katalizörleri sentezlenmiştir. Kiral Bor katalizörlerinin sentezinde uygun reaksiyon şartlarının tespiti için önce mevcut CBS katalizörü sentezlenmiştir. Katalizör oluşturabilmek için uygun reaksiyon koşulları belirlenmiştir.

Sentezlenen CBS katalizörü için uygun koşulların takibi  $^{11}\text{B-NMR}$  ile kontrol edilmiştir. Diğer katalizörler de tespit edilen şartlara göre elde edilmiştir.

Katalizör iki farklı yöntem ile sentezlenerek en uygun sentez koşulu belirlenmeye çalışılmıştır.

Katalizörün yapısı tespit edilmeye çalışılırken farklı reaksiyon şartları için  $^{11}\text{B}$ -NMR analizinden yararlanılmıştır. (Monot ve diğ.,) 1.Yöntemde 25 ppm ve 2 ppm civarı amino alkolün monomer olarak N-B-O şeklinde  $\text{BH}_3$ 'e bağlanmasını göstermektedir. 5-6 ppm civarındaki pik ise  $\text{BH}_3$ 'e bağlanmayan amino alkol kalıntısının O-B-O şeklinde yapmış olduğu bağlanmayı gösterir. Oda sıcaklığında çalışılması halinde daha az amino alkol monomer olarak bağlanabilmektedir. 2. Yöntemde ise 25 ppm ve 2 ppm civarındaki piklerin daha belirgin olduğu görülmektedir. 1. Yönteme göre daha fazla amino alkol  $\text{BH}_3$  ile bağlanabilmiştir. Monomer olarak bağlanma oranı daha fazladır.

Sonrasında ise mevcut ligantlar ile kiral katalizörler oluşturularak bunların kiral indirgeme reaksiyonlarında kullanılabilme ve uygunluk koşulları üzerinde çalışılmıştır. Hem kiral katalizör oluşturma hem de asimetric indirgeme reaksiyonu yapabilme çalışmalarında sıcaklık, heteroatomların türüne bağlı olarak indirgeme kapasitesi (N, O) ve  $\text{BH}_3$  miktarı önemli kriterlerdir. Denemelerde bu kriterlerin değişik halleri üzerinde durulmuştur.

N- heteroatomlu (R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin ile Fenil Undesil Keton'un Fe(II) asetat'lı ortamda değişik çözücü ve sıcaklıkta C-N bağı yapabilme ya da indirgeme (Enthaler ve diğ., 2008) olasılığı düşünülerek Fe(II) asetat ile de çeşitli denemeler yapılmıştır. Deneme sonuçlarına göre Fe(II) asetat katalizör olarak indirgeme ya da C-N bağı oluşturabilme etkisi gösterememiştir. Değişik tür ve sayıda heteroatom içeren (O,S,N) ligant ile başlanarak bunların  $\text{BH}_3$  kompleks katalizör ligantları yapılmaya çalışılmıştır.

Sentezlenen bu değişik kiral katalizörler ile Fenil Undesil Keton asimetric olarak indirgeme reaksiyonu yapılmıştır. Kiral ligantlar ile oluşturulan bu ligantlarda B atomu bağlı olduğundan indirgeme denemelerinde kullanılacak katalizör olma olasılığı düşünülmüştür. Her bir farklı kiral katalizörün değişik sıcaklık, zaman ve miktarlarda eklenen  $\text{BH}_3$  ile indirgeme potansiyeli incelenmiştir. (Tablo 4.1)

BH<sub>3</sub>-THF ile (R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin üzerinden katalizör oluşturma denemesinde oluşan ürün için FTIR: 3007 (aromatik halka, =CH gerilimi), 1770 ve 1576 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 707 ve 692 (aromatik halka, düzlem dışı =CH eğilimleri), 2376 ve 1176, 1084 (gerilme, eğilme ve BH<sub>3</sub>'ün bozulması ile oluşan B-H bağları), 1315 ve 1330 oluşan amino borandaki B=N gerilimi (bu bölge özellikle B-N bağının oluşumunu göstermede, sadece aminin çekilen IR'si ile karşılaştırıldığında açık bir şekilde farklılık göstermiştir) 3300 ve 3400 cm<sup>-1</sup>, reaksiyona girmeden kalan amin kısmının, N-H bantlarının keskinliği ve büyüklüğünün çok fazla azalması amino boran kompleksinin gerçekleşebildiğini gösterir. (Sadece aminin çekilen IR'sinde %T: 47 civarında iken sentezlenen amino boran katalizöründe %T: 17-20 civarına çekilerek primer aminlere özgü iki keskin şiddetli pik bandı kaybolmuştur)

İndirgeme denemelerinde kullanılacak keton olarak Fenil undesil keton sentezlenmiştir. Enantiyomerik olarak yüksek saflıkta indirgenebildiğinden bu tez çalışmasında indirgenme denemelerinde Fenil undesil keton kullanılmıştır. Bu denemeler için farklı kiral katalizör tasarımları yapılmıştır

20 mL THF içinde oda sıcaklığında indirgeme yapılmıştır. Azot gazı altında çalışılmıştır. 2 saat sonra ince tabaka ile kontrol edilmiştir. İnce tabakadaki lekeler indirgeme sonucu oluşabilecek Fenil undesil alkol standartı ile birlikte 7/3 oranındaki hekzan/etil asetat çözücüsünde yürütülmüştür. Fenil undesil alkol lekesi görülmüştür. İndirgemenin olduğu saptanmıştır.

Oluşan alkol HPLC'de kiral kolon kullanılarak enantiyomerik oran belirlenmiştir. Rasem Fenil undesil alkol standartı ile birlikte karşılaştırmalı olarak analiz edildiğinde R/S oranının 90/10 olduğu görülmüştür. Reaksiyon ortamına ilave BH<sub>3</sub>-THF olmadığında asimetric oran oldukça artmıştır.

Diğer bir etkileyici kriter olan sıcaklığın asimetric indirgemedeki etkisini görebilmek için de aynı deneme BH<sub>3</sub>-THF eklemeyen 35°C'de yapılmış, elde edilen Fenil undesil alkol aynı şekilde saflaştırılmış ve HPLC analizi yapıldığında R/S oranının 93/7'ye yükseldiği görülmüştür.

(R)- (+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin Boran liganlı katalizör ile kiral indirgeme yapıldığında  $BH_3$ -THF ilavesi olmadan ve  $35^\circ C$ 'lik bir sıcaklık ile yüksek oranda bir asimetric indirgeme mümkün olmuştur.

$BH_3$ .THF ile (1R)-(-)-10-Kamforsülfonik asit üzerinden daha önceki denemede belirlenen aynı koşullarda katalizör oluşturulmuştur. Sentezlenen bu kiral katalizörün oda sıcaklığında ve  $BH_3$ .THF ilavesi olmadan indirgen etkisi çalışılmıştır. HPLC'de incelendiğinde alkol piki görülmemiştir. Daha sonra oluşturulan keton ile (1R)-(-)-10-Kamforsülfonik asit Boran liganlı katalizör  $BH_3$ -THF ilavesi yapılarak  $35^\circ C$ 'de, azot gazı altında 3 saat reaksiyona sokulmuştur. HPLC'de kiral kolon ile elde edilen alkol incelendiğinde R/S oranının 54/46 olduğu görülmüştür. Oluşturulan bu katalizörün kiral indirgen etkisi çok azdır.

Sentezlenen her bir katalizör aynı koşullarda aynı indirgen etkiyi göstermemektedir. Farklı katalizörler üzerinde indirgen olmaları için farklı koşullar olabilir.

$BH_3$ .THF ile (1R,2R)-(-) Psödoefedrin üzerinden katalizör oluşturulmuştur. Elde edilen bu katalizör ile keton  $35^\circ C$ 'de 3 saat reaksiyona sokulmuştur. Saflaştırılarak HPLC'de rasem alkol ile birlikte karşılaştırmalı olarak incelendiğinde R/S oranının 50/50'dir ve buradaki indirgenme rasem olmuştur.  $BH_3$ -THF ilavesi yapılarak reaksiyon tekrarlanmıştır. HPLC'de yine rasem alkol ile birlikte karşılaştırmalı incelendiğinde R/S oranının 55/45 şeklinde ortaya çıkması kiralitenin çok az arttığını göstermiştir.

(1R,2R)-(-) Psödoefedrin Boran liganlı katalizör ile yapılan çalışmada ortamda  $BH_3$ -THF olsun ya da olmasın oluşturulan katalizör indirgen potansiyel göstermiştir fakat asimetric indirgeme bakımından zayıf etkili olmuştur.

$BH_3$ -THF ile (+)-(4,6-O-Benziliden) metil  $\alpha$ -D-glukopiranozit üzerinden bir başka katalizör oluşturulmuştur. Oluşturulan katalizör Fenil Undesil Keton ile  $35^\circ C$ 'de  $BH_3$ -THF ilave edilmeden sadece katalizör ile indirgeme çalışması yapıldığında HPLC'de rasem alkol ile birlikte karşılaştırmalı olarak incelendiğinde R/S oranının 60/40 kadar kiral olduğu görülmüştür.  $BH_3$ -THF ilave edilerek deneme tekrarlandığında ise R/S oranının 63/37 değerine yükseldiği görülmüştür.



(+)-(4,6-O-Benziliden) metil - $\alpha$ -D-glukopiranozit Boran ligantlı katalizörün tek başına kiral indirgen etkisi vardır ayrıca yapılan çalışmada ortamda  $BH_3.THF$  olduğunda oluşturulan katalizöre bağlı kiral indirgen etkinin arttığı görülmüştür.

Katalizör etkinin neye bağlı olduğu anlaşılmaya çalışılmıştır. İndirgen etkide heteroatom olarak nasıl bir dizilimin etkili olduğu tespit edilmeye çalışılmıştır.

(1R)-(-)-10-Kamforsülfonik asit ligantlı Boran katalizöründe halka yapısı vardır. Kiral indirgeme de O,S çeşitliliği kiral indirgeme için tek başına etkili olamamıştır. Ortama  $BH_3.THF$  eklenmesi halinde ise sadece rasem olarak indirgeme yapmış ve kiral farklılık vermemiştir.

(1R,2R)-(-) Pseödoefedrin ligantlı Boran katalizör kullanılması durumunda ise N, O hetero atom çeşitliliği indirgen etkide, O, S çeşitliliğinden daha etkin olmuş fakat bu yapı da yine kiral indirgemedede çok aktif davranmamıştır.

(+)-(4,6-O-Benziliden) metil - $\alpha$ -D-glukopiranozit ligantlı Boran katalizör kullanıldığında O,O çeşitliliği hem indirgen etki de hem de kiral indirgeme üzerinde çok daha etkili olmuştur.

$BH_3.THF$  ile İndol-3-karbinol üzerinden katalizör oluşturulmuştur. Elde edilen bu katalizör ile keton  $35^{\circ}C$ 'de 3 saat reaksiyona sokulmuştur. Saflaştırılarak HPLC'de rasem alkol ile birlikte karşılaştırmalı olarak incelendiğinde indirgenme için ortamda ilave  $BH_3$  olmadığında etki göstermemiştir fakat ilave  $BH_3$  olması halinde asimetric indirgemedede R/S oranı 55/45 olacak şekilde etkimiştir.

Yapılan indirgenme denemelerindeki tespitlere göre O,O çeşitliliği de indirgen etki gösterebilmektedir.

N,O çeşitliliği için kullanılan (1R,2R)-(-) Psödoefedrin yapısı her ne kadar indirgen etki göstermemişse de (R)-(+)-2-Metil-CBS-oksaazaborolidin gibi sıkça kiral indirgemelerde kullanılan N,O çeşitliliğinin aktif olarak kiral indirgeme yaptığı bilinmektedir. O halde kiral indirgemedede en az heteroatom çeşitliliği kadar indirgen katalizörün birden fazla halka içermesi yani büyük hacimli olması da indirgemedede önemli bir etkidir.

Sentezlenen ve dört halkalı olan N,N çeşitlilikli (*R*)-(+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamin ligantlı Boran katalizörünün kuvvetli asimetric indirgen etkisi de göz önüne alındığında halka sayısının asimetric indirgemede etkili olduğu görülmektedir.

Bundan dolayı bünyesinde halka ve heteroatomlar içeren kiral ligantların sentezlenmesi tasarlanmıştır.

*R*)-(+)-2-Metil-CBS-oksazaborolidin gibi kiral bir amino alkol yapısının asimetric indirgemede çok etkili olması amino alkol sentezi için merak uyandırmıştır. Bu yapıdaki ligantı oluşturabilecek başlangıç maddesi olarak şekerler üzerinde durulmuştur. Şekerler ile elde edilen bu yapılar amino şeker olarak da bilinen ve biyolojik bakımdan oldukça önemli yapılardır. (Pham-Huu ve diğ.) Şekerlerden Mannoz ele alınmıştır. Mannoz'un farklı yapıdaki aminlere bağlanması ile çoklu amino alkol türündeki kiral amino şekerler sentezlenmiştir. (Kalamkar ve diğ.) Sentezlenen bu amino şekerler heteroatomlu kiral ligantlı bir yapıdadır.

Şekerler ile oluşturulan 5 kiral ligant ile de katalizör sentezlenmiş ve bunların da indirgeme çalışmaları yapılmıştır. Bor ile katalizör oluşturulan şeker amin türevleri ve asimetric indirgeme etkileri sırası ile şöyledir; Mannoz/Etil-4-amino benzoat-R/S: 51/49, Mannoz/2-Aminopiridin ile indirgen etki olmamıştır, Mannoz/1-(2-Aminoetil)piperidin - R/S: 50/50 , Mannoz/4-Aminometilpiperidin – R/S: 49/51, Mannoz/4-Aminobenzonitril- R/S: 47/53'tür.

**KAYNAKLAR**

- Alouane, N.; Boutier, A.; Baron C.; Vrancken E.; Mangeney P. ,2006, *Synthesis*, , 860-864.
- Azizi, N.; Saidi ,M. R., 2005, *Org. Lett.*, 7, 3649-3651.
- Azoulay, S.; Manabe K.; Kobayashi S., 2005, *Org. Lett.*, 7, 4593-4595.
- Barili, L. P., Berti, G., Coteleni, G., D'andrea, F., Bussolo, V. 1996, The conversion of D-galactopyranosides into 2-amino-2-deoxy-D-talopyranosyl derivatives. *Carbohydrate Research*, 290, 17-31.
- Bennet, M. A., Metheson, T. W., Robertson, G. B., Smith, A., 1980, *Inorg. Chem.* 19, 1014.
- Bennet, M. A., Smith, A. K., 1974, Dalton Trans, *J. Chem. Soc.*,233.
- Bieber, L. W.; Araujo, M. C. F. de, 2002, *Molecules* , 7, 902-906
- Bratulescu G., 2007, *Synthesis*, , 3111-3112.
- Breusch, F. L., Oğuzer, M., 1954, Synthese der homologen Reihen der Alkyl- phenyl ketone und der d, 1-Alkyl-phenyl- carbinole. *Chem. Berichte*, Vol. 87, 1225-1228.
- Cepanec, I.; Litvic, M.; Mikuldas, H.; Bartolincic, A.; Vinkovic, V., 2003, *Tetrahedron*, , 59, 2435-2439
- Cimarelli, C.; Giuli, S.; Palmieri, G., 2006, *Tetrahedron: Asymmetry*, Volume 17, Issue 8, 1308-1317.
- Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Volpini, E., 2006, *Tetrahedron*, Volume 62, Issue 40, 9423-9432
- Chakraborti, A. K.; Rudrawar, S.; Kondaskar, A., 2004, *Org. Biomol. Chem.*, 2, 1277-1280.
- Chen, C., Hong, L., Wang, Q., Zhang, B., Wang, R. May 2008 , *Chemical Research in Chinese Universities*, Volume 24, Issue 3, , Pages 306-311.
- Corey, E.J., Bakshi, R. K, 1990, A new system for catalytic enantioselective reduction of achiral ketones to chiral alcohols. Synthesis of chiral –hydroxy acids. *Tetrahedron Lett.*, Vol.31 (5), 611-614.

- Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata S., (1987). "Highly enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by chiral oxazaborolidines Mechanism and synthetic implications". *J. Am. Chem. Soc.* 109 (18): 5551.
- Giannoccaro, P., Ferragina, C., Gargano, M., Quaranta E., 2009 *Applied Catalysis*
- Han, M. L., Hu, X. P., Huang, J. D., Chen, L.G., Zheng, Z., 2011, New chiral amino alcohol ligands deived from 1-phenylethylamine for efficient Ru-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation, *Tetrahedron: Asymmtry*
- Heydari, A.; Mehrdad, M.; Maleki, A.; Ahmadi, N., 2004, *Synthesis*, 1557-1558.
- Hobuß, D., Baro, A., Laschat, S., Frey W., 18 February 2008 *Tetrahedron*, Volume 64, Issue 8, , Pages 1635-1640
- Ibrahem, I.; Córdova, A., 2005, *Tetrahedron Letters*, Volume 46, Issue 16, 2839-2843
- Kalamkar, B. N., Kasture V. M., Chavan, S. T., Sabharwal, S. G., Dhavale, D.D., 2010, Concise and Practical Route to Tri-and Tetra-hydroxy Seven Membered Iminocyclitols as Glycosidase Inhibitors from D-(+)-glucurono- $\gamma$ -lactone. *Tetrahedron*, 66, 8522-8526
- Kamal, A., Rajendra, B. , Prasad, A., , Reddy, M, M. , Khan, N., December 2007, *Catalysis Communications*, Volume 8, Issue 12, , Pages 1876-1880 .
- Sorochinsky, A. E., Soloshonok, V. A. , 2009, *Journal of Fluorine Chemistry*
- Kiehlmann, E. , Slade, P. W , Department of Chemistry, Simon Fraser University, Burnaby, British Columbia, Canada V5A 1S6
- Katiyar, D., Tiwari, V.K., Tewari, N., Verma, S.S., Sinha, S., Gaikwad, A., Srivastava, A., Chaturvedi, V., Srivastava , R, Srivastava, B.S., Tripathi, R.P. , April 2005, *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 40, Issue 4, , Pages 351-360
- Kim, H. Y.; Talukdar, A.; Cushman, M., 2006, *Org. Lett.*, 8, 1085-1087.
- Kumar, S. R., Leelavathi, 2 April 2007, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, Volume 266, Issues 1-2, , Pages 65-68 .
- Langer, T., Helmchen, G., 1996, *Tetrahedron Lett.*, 37, 1381.
- Liu ,G.; Stahl, S. S., 2006, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 7179-7181.
- Mansawat, W., Saengswang, Ttiphol , I, Prasitwong, P., Bhanthumnavin, W., Vilaiwan 2007, *Tetrahedron Letters*, Volume 48, Issue 24, 11 June Pages 4235-4238

- Martins, J., Mehlecke, C., Gamba, M., Costa, V., 2006, *Tetrahedron: Asymmetry*, Volume 17, Issue 12, Pages 1817-1823.
- Menche, D.; Arıkan, F.; Rudolph, J. L. S., 2007, *Org. Lett.*, , 9, 267-270.
- McLeod ., 2002, *Chem. Soc., Perkin Trans., 1*, 2733.
- Monot, J., Fensterbank, L., Malacria, M., Lacote, E., Geib, S. J., Curran, D. P., Caac Boranes. Synthesis and characterization of cyclic (alkyl)(amino) carbene borane complexes from BF<sub>3</sub> and BH<sub>3</sub>, Institut parisien de chimie moleculaire Department of Chemistry, university of Pittsburgh, S2-S4
- Myers, A.G., Yong, B. H., Chen, H., Mckinstry, L., Kopecky, D. J., Gleasen, J. L., 1997, Pseudoephedrine as a Practical Chiral Auxiliary for the Synthesis of Highly Enantiomerically Enriched Carboxylic Acids, Alcohols, Aldehydes and Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 6496-6511
- Nandhakumar, R., , Guo, Y., Park, H., , Tang, L., Nam , W., Mook , K., 10 September 2007, *Tetrahedron Letters*, Volume 48, Issue 37, Pages 6582-6585.
- Narasimhan, S., Madhavan, Balakumar, R., 1997, Zinc Borohydride: Reduction of Amides To Amines. *Synth. Commun.*, 27(3),391-394.
- Navarre; Darses, L. S.; Genet , J.-P., 2004, *Eur. J. Org. Chem.*, 69-73.
- Narasimhan, S., Swarnalakshmi, S., Balakumar, R. and Velmathi, S., 2001, Novel Chiral Switching Ligands for Enantioselective Asymmetric Reductions of Prochiral Ketones, *Molecules*, 6, 988-995.
- Okuda, Y., 2009, *Oncology Reports*, Vol. 22, 739-744.
- Olofsson, B.; Wijnmans, R.; Somfai, P., 2002, *Tetrahedron*, , 58, 5979-5982.
- Pham-Huu, D., Gizaw, Y., Bemiller, J. N., Petrus, L., 2003, Improved Synthesis of 1,4-dideoxy-1,4-Imino-D-Galactitol an Inhibitor of *E. Coli K12* UDP-Gal Mutase and Mycobacterial Galactan Biosynthesis. *Tetrahedron*, 59, 9413-9417
- Phil, M., 1998, New Enantioselective Catalysts Based on Chiral Amino Alcohols, Thesis, The Hong Kong Polytechnic University.
- Ramachandran, P. V.; Brown, H. C.; Swaminathan, S., 1990, *Tetrahedron: Asymmetry* 1, 433.
- Robinson, M. W.C.; Timms, D. A.; Williams, S. M.; Graham, A. E. , 2007, *Tetrahedron Letters* Vol.48 (36), 6249-6251
- Sandelier ,M. J., Deshong, P., *Org. Lett.*, 2007, 9, 3209-3212.

- Satyarthi, J.; Saikia, K. L. ; Srinivas, D. ; Ratnasamy, P. , 2007, *Applied Catalysis A: General*, Volume 330, 145-151
- Semon, W.L., Damerell, V.R., 1943, Dimethylglyoxime, *Org. Synth.; Coll*, Vol. 2, 363.
- Shivani, B.; Pujala, A. K.; Chakraborti, 2007, *J. Org. Chem.*, 72, 3713-3722.
- Shivarkar, A. B.; Gupte, S. P. ; Chaudhari, R. V., 2006, *Synlett*, , 1374-1378.
- Smith, M., March, J., 2001, *March's advanced organic chemistry : reactions, mechanisms, and structure*. New York. Wiley. p. 1554.
- Suginome, M., 2006, Aminoboranes as new iminium ion generators in amination reactions, *Biological Chemistry*.
- Tanyeli C., Sünbül, M. , 6 June 2005, *Tetrahedron: Asymmetry*, Volume 16, Issue 11, 2005, Pages 2039-2043.
- Teno' R10, R. P., Carvalho, C. S., Pessanha, C. S., Lima, J. G. , Faria, A.R., Alves, A. J., Melo, E.J. T.,Goesa, A. J. S., 2005, Synthesis of thiosemicarbazone and 4-thiazolidinone derivatives and their in vitro anti-Toxoplasma gondii activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15 (2005) 2575-2578.
- Vandenbossche, Z, H., Koenig, C. P., Singh, S. G., Bakale , S. P., 2008, New synthesis of enamides from ketones involves a phosphine-mediated reductive acylation of oximes. *Org. Lett.*, 10, 505-507.
- Vesely, J.; Ibrahim, I.; Rios, R.; Zhao, G.L.; Xu, Y.; Córdova, A., 2007, *Tetrahedron Letters*, Volume 48, Issue 12, 2193-2198.
- Vorona, M. ; Veinberg, G. ; Liepinsh, E. ; Kažoka ,H. ; Andrejeva, G. V.; Lukevics, E. ,2009, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 45 (6), 752-754.
- Xu, F., Simmons, B., Reamer, R. A., Corley, E., Murry, J., Tschaen, D., 2008, *J. Org. Chem.*, 73, 312-315.
- Yadav, L. D., Srivastava, V. P., Rai, V. K., Patel, R., 2008, Diversity oriented synthesis of fused-ring 1,3-oxazines from carbohydrates as biorenewable feedstocks, *Tetrahedron*, 64(19), 4246-4253.
- Yusufoğlu, A., Onar, H. Ç, Hasdemir B., 2001, *Deneysel Organik Kimya*, Üniversite Yayın No: 4293, Mühendislik Fak. Yayın, İstanbu, I ISBN 975-404-620-4,
- Zhang, Z.; Tang, J.; Wang, Z., 2008, *Org. Lett.*, 10, 173-175.

<http://en.wikipedia.org/wiki/enantiomer> [Ziyaret tarihi: 17.05.2013]

[http://en.wikipedia.org/wiki/Chirality\\_\(Chemistry\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Chirality_(Chemistry)) [Ziyaret tarihi: 17.05.2013]

## ÖZGEÇMİŞ



### Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Aysema Sayık
Uyruğu	T.C.
Doğum tarihi, Yeri	Erzincan, 19.05.1980
Telefon	0530 511 60 56
E-mail	aysemasayik@yahoo.com

### Eğitim

Derece	Kurum/Anabilim Dalı/Programı	Yılı
Doktora	İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü/ Kimya / Organik Kimya	2013
Yüksek Lisans	İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü/ Kimya / Organik Kimya	2007
Lisans	İstanbul Üniversitesi, Kimya Bölümü	2003
Lise	Niğde Atatürk Lisesi	1999