



**γ,δ -Epoksi- α,β -Doymamış Esterlerin Organoborlar ile
Paladyum Katalizli Stereo Seçimli 1,2-Katılma Tepkimeleri**

Proje Kodu: 1002

Proje No: 216Z094

Proje Yürütücüsü

Prof. Dr. Levent ARTOK

Bursiyer(ler):

Yasemin Bilgi

Temmuz 2018

İZMİR



Önsöz

Bu proje kapsamında allilik pozisyonunda epoksit halkası bulunan alkenil sterlerin organoborlar ile paladyum katalizli arilatif tepkimeleri ile stereo- ve regio-seçimli olarak ester gruplu homallilik alkoller oluşturulmuştur.

Proje TÜBİTAK (216Z094) tarafından desteklenmiştir.



İçindekiler

Önsöz	I
Şekil Listesi.....	IV
Tablo Listesi	VI
Özet.....	1
Abstract	2
1. GİRİŞ.....	3
1 LİTERATÜR ÖZETİ	4
3. ARAÇ VE GEREÇ	7
3.1. Genel.....	7
3.2.Vinil oksiranların sentezi.....	8
3.2.1. Etil <i>E</i> -3-(3-propiloksiran-2-il)akrilat (1a) bileşiğinin sentezi	8
3.2.2. Etil (<i>E</i>)-3-(3-metiloksiran-2-il)akrilat (1b) bileşiğinin sentezi	9
3.2.3. Etil (<i>E</i>)-3-((2R,3R)-3-metiloksiran-2-il)akrilat (1b) bileşiğinin sentezi	10
3.2.4. Etil <i>E</i> -3-(3-feniloksiran-2-il)akrilat (1c) bileşiğinin sentezi.....	10
3.2.5. Etil (<i>E</i>)-3-(3-((benziloksi)metil)oksiran-2-il)akrilat (1d) bileşiğinin sentezi.....	12
3.2.6. Etil (<i>E</i>)-3-(3-sikloheksiloksiran-2-il)akrilat (1e) bileşiğinin sentezi	14
3.2.7. <i>tert</i> -Butyl (<i>E</i>)-3-(3-metiloksiran-2-il)akrilat (1f) bileşiğinin sentezi.....	16
3.3. Arilbor bileşiklerinin sentezi.....	17
3.3.1. Sodyum tetrakis(4-metilfenil)boratın (2b) sentezi.....	17



3.3.2. Sodium tetrakis(3-metoksifenil)boratın (2c) sentezi	18
3.3.3. Sodyum tetrakis(4-(triflorometil)fenil)borat (2d) bileşiğinin sentezi.....	18
3.4. Vinil oksiranların organoborlar ile paladyum katalizli tepkimelerinin genel yöntemi .	19
3.4.1. Homoallilik Alkol ürünlerin karakterizasyonu	20
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	24
4.1. Optimizasyon çalışmaları	24
4.2. Yöntemin optimum koşullarda farklı 1 ve 2 yapılarında uygulanabilirliği	32
4.3. Kiralite aktarım testi.....	34
4.4. Tepkime Mekanizması	34
5. SONUÇ.....	36
Kaynaklar.....	37
EKLER.....	40

Şekil Listesi

ŞEKİL 1. ALKENİL OKSİRANIN REAKTİF BÖLÜMLERİ.....	3
ŞEKİL 2. VINİL EPOKSİTLERİN ORGANOMETALLER İLE TEPKİMELERİNDE OLASI ÜRÜNLER.....	4
ŞEKİL 3. VINİL EPOKSİTLERDEN π -ALLİL PALADYUM KOMPLEKSİ OLUŞUMU.....	4
ŞEKİL 4. 3,4-EPOKSİ-1-BUTEN İLE ALKENİL BOR BİLEŞİKLERİNİN PALADYUM VE NİKEL KATALIZLI TEPKİMELERİ.....	5
ŞEKİL 5. TERMINAL ALKENİL İÇEREN VINİL EPOKSİTLERİN PALADYUM PİNCER YAPISINA SAHİP KATALİZÖRLER İLE ALLİLİK ALKENİLASYON VE ARILASYON TEPKİMELERİ.....	5
ŞEKİL 6. γ,δ -EPOKSİ-A,B-DOYMAMIŞ ESTER BİLEŞİKLERİNİN LEWIS KATALIZLI FRIEDEL CRAFT ARILASYONU.....	6
ŞEKİL 7. γ,δ -EPOKSİ-A,B-DOYMAMIŞ ESTER VE AMİTLERİN GRIGNARD REAKTİFLERİ İLE DEMİR KATALIZLI TEPKİMELERİ.....	6
ŞEKİL 8. ÇALIŞMADA KULLANILAN LİGANDLARIN BİR KISMI.....	8
ŞEKİL 9. ETİL E-3-(3-PROPILOKSİRAN-2-İL)AKRİLAT (1A) BİLEŞİĞİNİN SENTEZ İŞLEMLERİ.....	9
ŞEKİL 10. ETİL (E)-3-(3-METİLOKSİRAN-2-İL)AKRİLAT (1B) BİLEŞİĞİNİN SENTEZ İŞLEMİ.....	9
ŞEKİL 11. ALKENİL OKSİRAN 1B BİLEŞİĞİNİN SHI YÖNTEMİ İLE ENANTIYO SAF SENTEZİ.....	10
ŞEKİL 12. ETİL E-3-(3-FENİLOKSİRAN-2-İL)AKRİLAT (1C) BİLEŞİĞİNİN SENTEZ İŞLEMLERİ.....	11
ŞEKİL 13. ETİL (E)-3-(3-((BENZİLOKSİ)METİL)OKSİRAN-2-İL)AKRİLAT (1D) BİLEŞİĞİNİN SENTEZİ.....	13
ŞEKİL 14. ETİL (E)-3-(3-SİKLOHEKZİLOKSİRAN-2-İL)AKRİLAT (1E) BİLEŞİĞİNİN SENTEZ İŞLEMLERİ.....	15
ŞEKİL 15. TERT-BUTYL (E)-3-(3-METİLOKSİRAN-2-İL)AKRİLAT (1F) BİLEŞİĞİNİN SENTEZ İŞLEMLERİ.....	16
ŞEKİL 16. SODYUM TETRAKİS(4-METİLFENİL)BORATIN (2B) SENTEZ İŞLEMLERİ.....	17
ŞEKİL 17. SODYUM TETRAKİS(3-METOKSİFENİL)BORATIN (2C) SENTEZ İŞLEMİ.....	18



ŞEKİL 18. SODYUM TETRAKİS(4-(TRİFLOROMETİL)FENİL)BORAT (2D) BİLEŞİĞİNİN SENTEZ İŞLEMİ.....	19
ŞEKİL 19. VINİL OKSİRANLARIN ORGANOBORLAR İLE PALADYUM KATALIZLI TEPKİMELERİ	20
ŞEKİL 20. ENANTİOSAF (R,R)- 1B VE NABPH ₄ BİLEŞİKLERİNİN PALADYUM KATALIZLI TEPKİMESİ.	34
ŞEKİL 21. ÖNERİLEN TEPKİME MEKANİZMASI	35



Tablo Listesi

TABLO 1. VINİL EPOKSI 1A VE PHBNEOP BİLEŞİKLERİNİN PALADYUM KATALIZLI TEPKİMELERİNE LIGAND ETKİSİ.	25
TABLO 2. ÇEŞİTLİ PARAMETRELERİN TEPKİME VERİMLİLİĞİNE ETKİSİ.	26
TABLO 3. TEPKİME VERİMLİLİĞİNE BAZ ETKİSİ	30
TABLO 4. TEPKİME VERİMLİLİĞİNE ÇÖZGEN ETKİSİ	31
TABLO 5. YÖNTEMİN ÇEŞİTLİ ALKENİL EPOKSİT VE ARILBOR BİLEŞİKLERİ ÜZERİNDE UYGULANABİLİRLİĞİ	33



Özet

Bu proje kapsamında laboratuvarında sentezlenen γ -Ariil- δ -hidroksi- α,β -doymamış esterler organoborlar ile paladyum katalizli tepkimeleri gerçekleştirilmiştir. Paladyum katalizli tepkimeler yüksek regio-seçimlilikte gerçekleşerek başlıca allilik pozisyondan S_N2 tipi tepkime ile γ -ariil- δ -hidroksi- α,β -doymamış ester (**3**) türevlerini oluşturmuştur. Ayrıca tepkimeler yüksek stereo-seçimlilik göstermiştir. Genellikle ürünlerin diastereomerik oranı >30:1 olarak saptanmıştır. Literatürde nadir olarak uygulama alanı olan trifenil arsin ligandının yöntemin regio ve stereo seçimliliğinde fosfin ligandlarına kıyasla çok daha etkin olduğu saptanmıştır. Yüksek enantiyo saflıkta sentezlenen bir alkenil oksiran ile gerçekleştirilen tepkime yüksek enantiyomerik aktarım ile yürüyerek yüksek enantiyomerik saflıkta arillenmiş ürün elde edilebilmiştir.

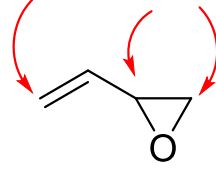


Abstract

Within the context of this project, the laboratory-synthesized γ -Aryl- δ -hydroxy- α,β -unsaturated esters were subjected to palladium-catalyzed reactions with organoborons. The palladium-catalyzed reactions proceeded with excellent regio-selectivities leading to γ -aryl- δ -hydroxy- α,β -unsaturated ester (**3**) derivatives as the major S_N2 type products. Diastereomeric ratios of the products were typically determined to be >30:1. Triphenyl arsine compound, which has found relatively rare application as a ligand in the literature, was determined to be more effective for the regio- and stereo-selectivity of the method as compared to commonly used phosphine ligands. A reaction of an enantio-enriched alkenyl oxirane proceeded with high enantiomeric transfer to yield the corresponding arylated product with high enantiomeric excess.

1. GİRİŞ

Vinil epoksit bileşikleri organik sentezde geniş kullanım alanı olan önemli yapı taşlarıdır (He vd., 2014). Vinil epoksit bileşiklerinin sahip olduğu iki reaktif unsur gergin bir epoksit halkası ve bu halkaya konjuge karbon-karbon çift bağının bulunmasıdır (Şekil 1).



Şekil 1. Alkenil oksiranın reaktif bölümleri.

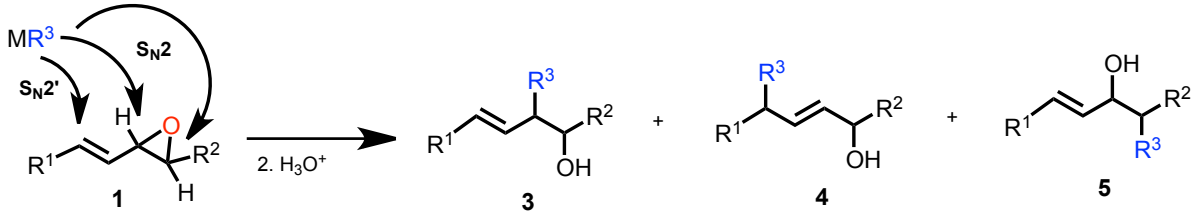
Bu reaktif unsurlar göz önüne alındığında vinil oksiranların özellikle nükleofilik organometaller ile tepkimelerinde ikisi S_N2 tarzında ve biri S_N2' olabilecek üç farklı regio-izomerik seçimlilik söz konusudur. Bunlar içerisinde özellikle S_N2 tarzında gerçekleşecek tepkimeler sonucu oluşabilecek homoallil alkollerde organik sentezde yaygın olarak kullanılan ara yapılardır.

Bu proje kapsamında geliştirilen paladyum katalizli yöntem ile ester gruplu alkenil oksiranların tepkimeleri başlıca allilik S_N2 şeklinde gerçekleşerek, arillenmiş homallil alkol ürünlerin sentezi regio- ve stereo seçimli olarak mümkün olmaktadır.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

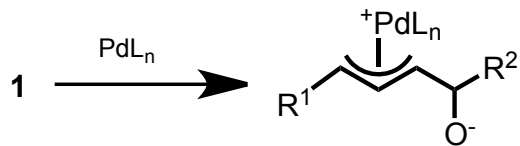
Epoksitlerin nükleofilik sübstitüsyon tepkimeleri biyolojik olarak aktif doğal bileşiklerin ve diğer bir çok katma değerli kimyasalların üretim aşamalarında kullanılan önemli bir tepkime türüdür (Kim vd., 1991). Ayrıca gergin halka yapısının doğası gereği sahip olduğu yüksek reaktivite yanında bu halkanın bir karbon karbon çift bağına bağlı olması kendisine bir reaktif özellik daha kazandırmaktadır (He vd., 2014).

Vinil epoksitlerin bir organometal ile tepkimeleri üç farklı şekilde olabilir: S_N2' ile allilik alkoller (**4**) elde edilirken, nükleofil eklenmesinin epoksit karbon tercihine bağlı olarak iki yapıda S_N2 ürünleri oluşabilecektir (allilik pozisyon için **3**, diğer ürün ise **5** yapısındadır) (Şekil 2).



Şekil 2. Vinil epoksitlerin organometaller ile tepkimelerinde olası ürünler

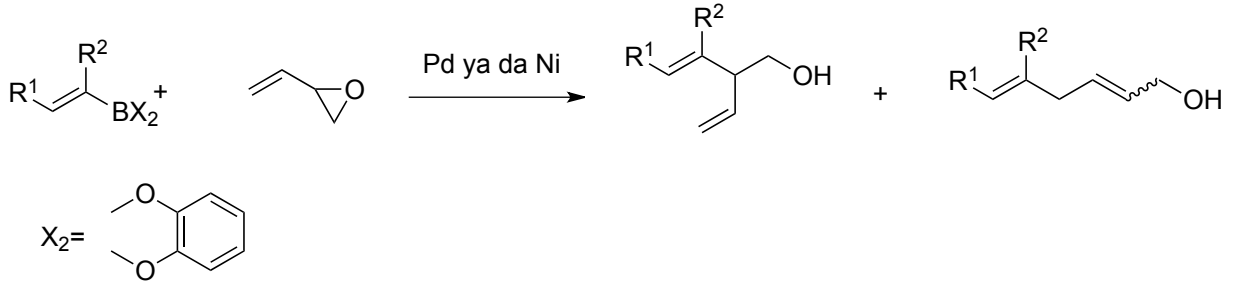
Pd(0) katalizli işlemlerde ise tepkimelerin bir π -allilpaladyum ara yapısı üzerinden yürümesi nedeniyle ancak **3** ya da **4** tipi ürünlerin oluşması mümkündür (Şekil 3).



Şekil 3. Vinil epoksitlerden π -allilpaladyum kompleksi oluşumu

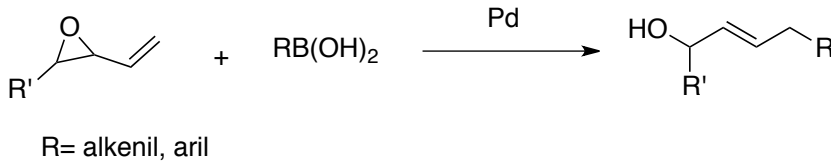
γ -Aril- δ -hidroksi- α,β -doymamış esterler (**3**) doğal bileşiklerin sentezinde önemli yapı taşlarıdır (Ehara vd., 2007a; 2007b; Ono vd., 2005, Fujii, 2009) ve ayrıca homoallilik alkollerin genel olarak doğal ürünlerin, farmasötik yapıların, pestisitlerin ve çeşitli floresan yapıların sentezinde önemli ara yapılar oldukları da (Barbero vd., 2013; Canterbury ve Micalizio, 2012; Calin vd., 2012; Yao vd., 2005) göz önüne alınarak bu proje kapsamında paladyum katalizli tepkimenin homoallilik alkol **3** yapılarının sentezi için yeni, genel bir yöntem olarak geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Literatürde vinil epoksitlerin arilasyonu ile ilgili yalnızca bir kaç adet çalışma mevcuttur: Vinil epoksit bileşiklerinin organobor bileşikleriyle tepkimeleri ilk defa Miyaura vd. (1982) tarafından gerçekleştirilmiş olup, çalışmalarında yalnızca bir çeşit vinil epoksit bileşiği kullanılmıştır: 3,4-Epoksi-1-buten ile alkenilbor bileşiklerinin paladyum ve nikel katalizli tepkimelerinde düşük regio- ve stereo seçiciliklerde lineer allilik ve dallanmış homoallilik alkenilasyon ürünleri karışım olarak elde edilmiştir (Şekil 4).



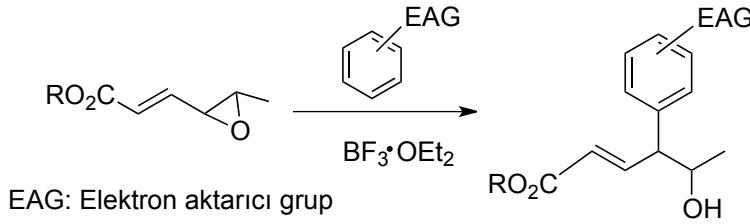
Şekil 4. 3,4-Epoksi-1-buten ile alkenilbor bileşiklerinin paladyum ve nikel katalizli tepkimeleri.

Szabo ve grubu da terminal alkenil içeren vinil oksiranların paladyum pincer yapısına sahip katalizörlerle allilik alkenilasyon ve arilasyon tepkimelerini gerçekleştirmişlerdir (Kjellgren vd., 2005). Terminal alkenil oksiranlar ile gerçekleşen tepkimeler yüksek regio seçicilikte meydana gelerek lineer yapıda allil alkol ürünleri oluşturmuştur (Şekil 5).



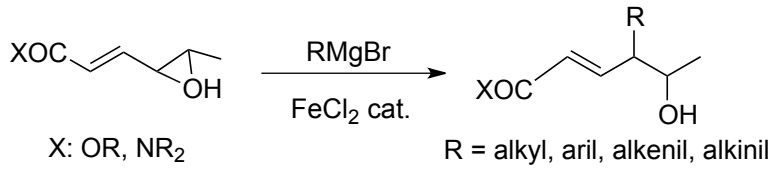
Şekil 5. Terminal alkenil içeren vinil epoksitlerin paladyum pincer yapısına sahip katalizörlerle allilik alkenilasyon ve arilasyon tepkimeleri.

γ,δ -Epoksi- α,β -doymamış ester bileşiklerinin Lewis katalizli Friedel Craft arilasyonu ile 1,2-katılma tepkimesini gerçekleştirmek mümkündür. Bisabolan yapısındaki seskiterpenlerin sentezinde kiral sintonlar olan methyl 4-aryl-5-hidroksiheks-2(E)-enoat bileşikleri methyl 4,5-epoksiheks-2(E)-enoatın arenler ile $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ katalizörünün bulunduğu ortamda tepkimesi ile sentezlenmişlerdir (Şekil 6). Ancak kullanılan arenlerin fazlaca elektronca zengin olmaları gerekmektedir (Ono vd., 2005; Fujii, 2009).



Şekil 6. γ,δ -Epoksi- α,β -doymamış ester bileşiklerinin Lewis katalizli Friedel Craft arilasyonu.

Hata vd. (2010) γ,δ -Epoksi- α,β -doymamış ester ve amitlerin Grignard reaktifleri ile demir katalizli tepkimelerini gerçekleştirmişlerdir. Tepkimelerde epoksitlerin regio- ve stereoseçimli süstitüsyonu sonucu γ -aril- δ -hidroksi- α,β -doymamış esterler veya amitler oluşturmuştur (Şekil 7).



Şekil 7. γ,δ -Epoksi- α,β -doymamış ester ve amitlerin Grignard reaktifleri ile demir katalizli tepkimeleri.

Hata vd (2010) tarafından ortaya konulan yöntem neme ve asidik ortamlara son derece duyarlı, uzun süreli saklanması mümkün olmayan Grignard reaktiflerini kullanmaktadır. Bu proje kapsamında uygulanan yöntemde ise arilleme reaktifi olarak organobor reaktifleri kullanılmıştır. Organobor bileşiklerinin sulu ortamda kullanılabilmesi, çevre dostu olmaları, havaya açık ortamda bozunmadan yıllarca saklanabilmesi ve ticari olarak bulunabilen reaktifler olmaları nedeni ile her iki endüstriyel ve araştırma laboratuvarlarında fazlaca tercih edilen reaktiflerdir.

3. ARAÇ VE GEREÇ

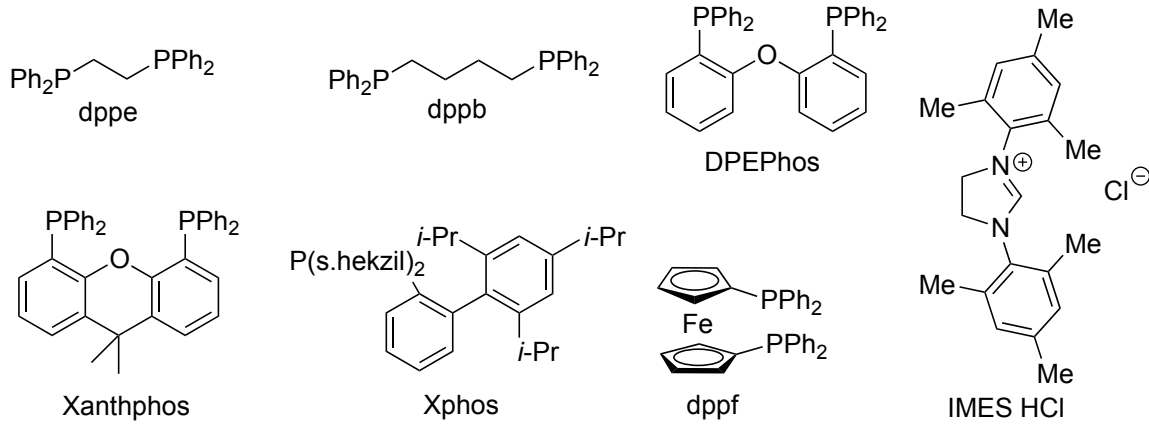
3.1. Genel

Dietil eter (Et_2O), 1,2-dimetoksi etan (DME) ve 1,4-dioksan çözümleri benzofenon-ketil üzerinden azot altında distile edilmiştir. Tetrahidrofuran (THF) ise bir çözümleri kurutma sisteminde (MBRAUN SPS-800) kurutulmuş ya da azot gazı altında benzofenon-ketil üzerinden distile edilmiştir. THF ve Et_2O kurutma işleminden hemen sonra kullanılmıştır. Dimetil formamit (DMF) çözümleri kurutma sisteminde (MBRAUN SPS-800) kurutulmuştur. Distillenmiş 1,4-dioksan 4 Å moleküler elek üzerinde karanlıkta saklanmıştır. Diklorometan (DKM), metanol ve toluen moleküler elek 3 Å üzerinde azot atmosferinde kurutulmuştur. *t*-BuOMe CaSO_4 ile kaynatılıp distillenmiştir. Dimetil sülfoksit (DMSO) kalsiyum hidrür üzerinden (% 5 ağırlık/hacim) vakum altında distile edilmiş (12 mm Hg) ve moleküler elek 4 Å üzerinde saklanmıştır.

Tüm bileşiklerin sentezi azot gazı altında gerçekleştirilmiş ve tüm tepkimeler ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edilmiştir. Vinil oksiran bileşiklerinin kolon kromatografik saflaştırılması NEt_3 ile muamele edilmiş silika jel (60-200 mesh) ile gerçekleştirilmiştir. Silika jel NEt_3 içerisinde 20 dakika karıştırılarak hazırlanmıştır.

NMR spektrumları CDCl_3 ve/veya C_6D_6 çözümleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Genel olarak diastereomerik sinyaller C_6D_6 ile daha belirgin olarak ayrılmaktadır. FTIR spektrumları ATR üzerinde alınmıştır.

Havaya karşı hassas trialkil fosfin ligandları ya $[\text{R}_3\text{PH}]\text{BF}_4$ formuna dönüştürüldükten sonra (Netherton, 2002) kullanılmıştır. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (Ukai, 1974), kompleksi laboratuvarında sentezlenmiştir. Çalışmada kullanılan ticari kod isimleri ile belirtilmiş ligandlar yapıları aşağıda verilmiştir (Şekil 8):



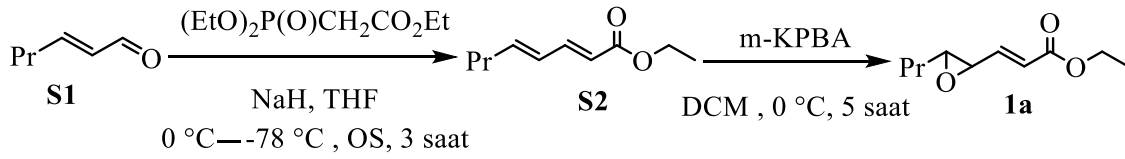
Şekil 8. Çalışmada kullanılan ligandların bir kısmı

3.2. Vinil oksiranların sentezi

3.2.1. Etil *E*-3-(3-propiloksiran-2-il)akrilat (1a) bileşiğinin sentezi

Trietil fosfonoasetat (1,5 eşdeğer, 75 mmol, 14,9 mL) NaH (mineral yağ içerisinde % 60 lık dispersiyonu, 1.7 eq., 85 mmol, 3.4 g) içeren 125 mL kuru THF çözeltisine 0 °C sıcaklıkta damlalar halinde eklendi ve karışım 1 saat oda sıcaklığında (OS) karıştırıldı. Sonrasında tepkime karışımı -78 °C sıcaklığa soğutuldu ve ticari olarak bulunan *trans*-2-hekzen-1-al (**S1**) (50 mmol, 5,8 mL) karışıma damlalar halinde eklendi ve oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Tepkime doygun NH₄Cl_(aq) çözeltisi ile dikkatlice sönmüldürüldü ve sulu faz Et₂O ile ekstrakte edildi. Eter fazı tuzlu su ile yıkandı, MgSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında deriştirildi. Ham karışım silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak Etil (2*E*,4*E*)-octa-2,4-dienoat **S2** (Hekzan, açık sarı yağimsı, verim: 5,9 g; % 70,3) (Urabe vd., 1997) (Şekil 9).

S2 bileşiğinin (10 mmol) DKM (30 mL) içerisindeki çözeltisine *meta*-kloroperoksibenzoik asit (*m*-KPBA) (2,63 eşdeğer; 26,3 mmol; 5,9 g) 0 °C sıcaklıkta eklendi ve 5 saat aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Tepkime doygun NaHCO_{3(aq)} çözeltisi eklenerek sönmüldürüldü ve DKM ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında deriştirildi. Ham karışım Et₃N içeren silika jel üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılarak vinil oksiran **1a** bileşiği elde edildi (Hekzan/etil asetat; 100:1; renksiz yağimsı; verim: 1,23 g; % 68) (Kuş vd., 2015) (Şekil 9).



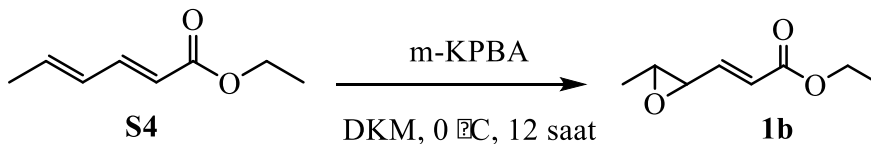
Şekil 9. Etil E-3-(3-propiloksiran-2-il)akrilat (**1a**) bileşiğinin sentez işlemleri.

S2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.20 – 6.05 (m, 2H), 5.77 (dd, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.13 (dd, $J = 13.6, 7.1$ Hz, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.29, 145.06, 144.45, 128.46, 119.14, 60.13, 34.98, 21.91, 14.29, 13.63.

1a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.67 (dd, $J = 15.7, 7.2$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 15.7, 0.7$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.20 (ddd, $J = 7.1, 2.0, 0.5$ Hz, 1H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 1.62 – 1.54 (m, 1H), 1.52 – 1.43 (m, 1H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165.68, 144.81, 123.52, 61.27, 60.56, 56.29, 33.87, 19.13, 14.19, 13.84. MS (EI, m/z): 139(45), 112(72), 101(63), 73(111), 55(129).

3.2.2. Etil (E)-3-(3-metiloksiran-2-il)akrilat (**1b**) bileşiğinin sentezi

Ticari olarak bulunan Etil Sorbat (**S4**) (5 mmol; 0,73 mL) bileşiğinin DKM (12 mL) çözeltisine *m*-KPBA (1,4 eşdeğer, 7 mmol; 1,57 g) 0 °C sıcaklıkta eklendi ve 12 saat aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Tepkime doymun $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ çözeltisi ile sönmüldürildi ve DKM ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO_4 ile kurutuldu, süzöldü ve vakum altında deriştirildi. Ham karışım Et_3N içeren silika jel üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılarak vinil oksiran **1b** elde edildi (Hekzan/etil asetat; 100:1; açık sarı yağimsı; verim: 541 mg, % 69) (Kuş vd., 2015) (Şekil 10).

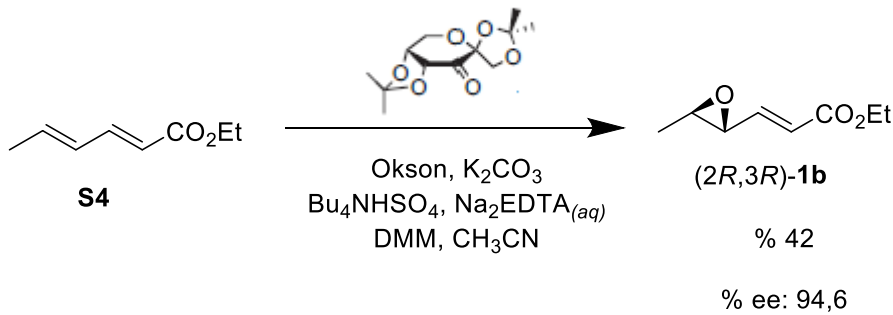


Şekil 10. Etil (E)-3-(3-metiloksiran-2-il)akrilat (**1b**) bileşiğinin sentez işlemi.

1b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.65 (dd, $J = 15.7, 7.1$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 15.7, 0.6$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.16 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 2.96 (qd, $J = 5.2, 2.0$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 165.65, 144.60, 123.67, 60.56, 57.37, 57.21, 17.51, 14.19. MS (EI, m/z): 112(44), 73(83), 55(101).

3.2.3. Etil (E)-3-((2R,3R)-3-metiloksiran-2-il)akrilat (**1b**) bileşiğinin sentezi

Bu amaçla Uchida vd. (2007) tarafından uygulanan bir yöntem adapte edilmiştir. Dimetoksimetan (DMM, 50 mL) ve 25 mL asetonitril karışımına daha önceden hazırlanmış olan (950 mg, 2,49 mmol) $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (Boraks) içeren 50 mL Na_2EDTA (4×10^{-4} M) karışımı ve (700 mg, 0,74 mL, 5 mmol) etil sorbat (**S4**) eklendi. Karışım 0°C sıcaklığa soğutuldu ve sırası ile tetrabutilamonyum hidrojensulfat (150 mg), ve laboratuvarında sentezlenen Shi-ketonu (630 mg, 2,5 mmol) (Wang vd., 1997) eklendi ve 5 dakika 0°C de karıştırıldıktan sonra peristaltik şırınga pompası yardımı ile 30 mL Na_2EDTA (4×10^{-4} M) çözeltisi içinde çözülmüş okson (3,45 g, 5,6 mmol) ve 30 mL ultra-saf su içerisinde çözülmüş potasyum karbonat (3,45 g, 25 mmol) eş zamanlı olarak 4,5 saat süre içerisinde eklendi. Eklenme bittiği anda karışıma 50 mL eter eklendi ve su fazı eter ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faz doygun tuzlu su çözeltisi ile yıkandı, $\text{Na}_2\text{SO}_{4(k)}$ ile kurutuldu ve vakum altında deriştirildi. Elde edilen ham karışım silika jel kolonu üzerinden saflandırıldı (hekzan/DKM/ NEt_3 ; 100:2:1-100:8:2; verim: % 44) (Şekil 11). HPLC analizi sonucu enantiyomerik aşırılık % 94,6 olarak saptanmıştır (λ : 210 nm; OD-3; hekzan/izopropil alkol; 98:2; 1 mL/dak).



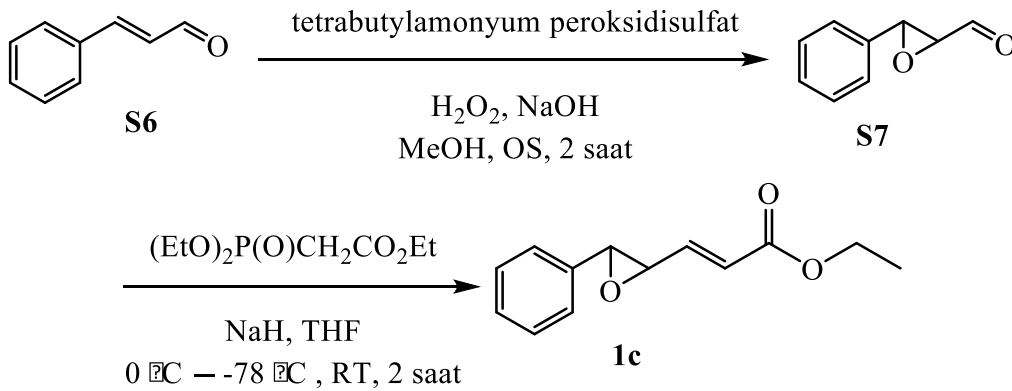
Şekil 11. Alkenil oksiran **1b** bileşiğinin Shi yöntemi ile enantiyo saf sentezi

3.2.4. Etil E-3-(3-feniloksiran-2-il)akrilat (**1c**) bileşiğinin sentezi

Tetrabutilamonyum hidrojensulfat (64,0 mmol; 21,2 g) ve potasyum persulfat (32,0 mmol; 8,70 g) 140 mL su içerisinde çözüldü ve tepkime karışımı oda sıcaklığında 30 dakika

karıştırıldı. Çözelti DKM ile ekstrakte edildi. Birleştirilmiş organik fazlar distille su ile yıkandı, $MgSO_4$ ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında deriştirildi. Tetrabutylamonyum peroksidisülfat beyaz katı olarak elde edildi ve herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanılmıştır. MeOH (20 mL) içerisindeki *trans*-sinnamaldehit (**S6**) (5 mmol; 0,58 mL) çözeltisine tetrabutylamonyum peroksidisülfat (5 mmol; 3,34 g), H_2O_2 (% 30 su içerisinde; 5 mmol; 0,5 mL), ve NaOH (5 mmol; 200 mg) oda sıcaklığında eklendi ve 2 saat karıştırıldı. Tepkime doygun $NH_4Cl_{(aq)}$ çözeltisi ile sönümlendirildi ve Et_2O ile ekstrakte edildi. Organik faz tuzlu su ile yıkandı, $MgSO_4$ ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında deriştirildi. Ham karışım Et_3N içeren silika jel üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılarak 3-feniloksiran-2-karbaldehit (**S7**) elde edildi (hekzan/etil asetat; 15:1; sarı yağimsı; verim: 538 mg; % 73) (Yang vd., 2007) (Şekil 12).

Trietil fosfonoasetat (1,5 mmol; 0,297 mL) 12 mL kuru THF içerisindeki NaH (mineral yağ içerisinde % 60 lık dispersiyonu; 1,7 mmol; 65,5 mg) çözeltisine 0 °C sıcaklıkta damlalar halinde eklendi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Sonrasında tepkime karışımı -78 °C sıcaklığa soğutulduktan sonra aldehit **S7** (1 mmol; 148 mg) damlalar halinde karışıma eklendi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Tepkime doygun $NH_4Cl_{(aq)}$ çözeltisi ile dikkatle sönümlendirildi ve Et_2O ile ekstrakte edildi. Organik faz tuzlu su ile yıkandı, $MgSO_4$ ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında deriştirildi. Ham karışım Et_3N içeren silika jel üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırılarak vinil epoksit **1c** elde edildi (hekzan/etil asetat; 100:1; açık sarı yağimsı; verim: 131 mg; % 60) (Urabe vd., 1997).



Şekil 12. Etil *E*-3-(3-feniloksiran-2-il)akrilat (**1c**) bileşiğinin sentez işlemleri

S7: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 4.17 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 6.1, 1.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 196.83, 134.14, 129.19, 128.79, 125.69, 62.92, 56.61.

1c: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39 – 7.27 (m, 5H), 6.81 (dd, $J = 15.7, 6.9$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 15.7, 0.8$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 165.59, 143.52, 136.03, 128.62, 125.48, 124.07, 61.02, 60.68, 60.58, 14.20.

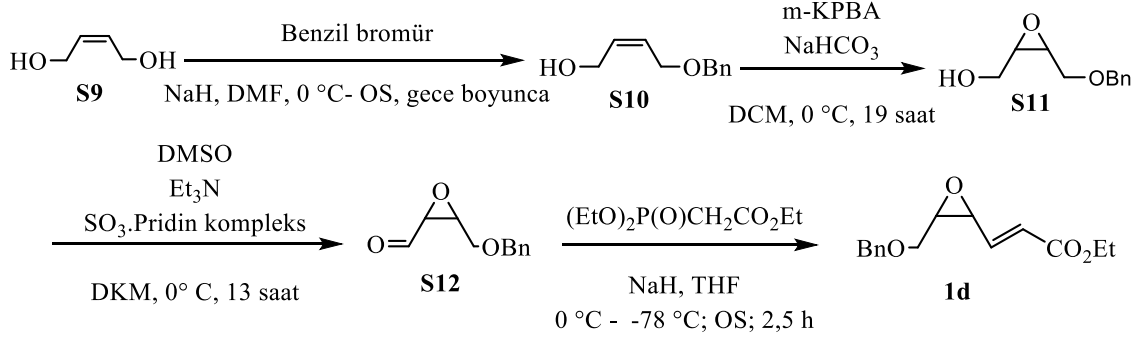
3.2.5. Etil (*E*)-3-(3-((benziloksi)metil)oksiran-2-il)akrilat (**1d**) bileşiğinin sentezi

Kuru DMF (15 ml) içerisindeki NaH (mineral yağ içerisinde % 60 lık dispersiyonu; 766,7 mg 20 mmol) süspansiyonuna ticari olarak bulunan (*Z*)-but-2-en-1,4-diol (**S9**) (1.64 mL, 20 mmol) bileşiğinin DMF (7,5 mL) çözeltisi 0 °C sıcaklıkta eklendikten sonra benzil bromürün (2,97 mL; 25,0 mmol) DMF (7,5 mL) çözeltisi aynı sıcaklıkta ilave edildi ve tepkime karışımı oda sıcaklığında bir sonraki güne kadar karıştırıldı. Tepkime doymun $\text{NH}_4\text{Cl}_{(aq)}$ çözeltisi ile söndürüldü ve Et_2O ile ekstrakte edildi. Organik faz tuzlu su ile yıkandı, MgSO_4 ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında deriştirildi. Ham karışım silika jel üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırılarak (*Z*)-4-(benziloksi)but-2-en-1-ol (**S10**) elde edildi (hekzan/etil asetat; 20:1; açık sarı yağmsı; verim: 3,39 g; % 95) (Schomaker vd., 2004) (Şekil 13).

S10 (7 mmol) bileşiğinin DKM (50 mL) çözeltisine *m*-KPBA (1,3 eşdeğer; 9,1 mmol; 2,04 g) ve NaHCO_3 (2,4 eşdeğer; 16,8 mmol; 1,4 g) 0 °C sıcaklıkta eklendi ve aynı sıcaklıkta and 19 saat karıştırıldı. Tepkime doymun $\text{NaHCO}_3_{(aq)}$ çözeltisi ile söndürüldü ve DKM ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO_4 ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında deriştirildi. Ham karışım Et_3N içeren silika jel üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılarak 3-((benziloksi)metil)oksiran-2-il)metanol **S11** elde edildi (hekzan/etil asetat; 7:1; açık sarı yağmsı; verim: 760 mg, % 85) (Kuş vd., 2015).

Epoksi alkol **S11** (3,91 mmol) bileşiğinin kuru DKM (10 mL) çözeltisine kuru dimetil sülfoksit (DMSO) (5,6 eşdeğer; 21,9 mmol; 1,55 mL) ve Et_3N (5,3 eşdeğer; 20,7 mmol; 2,89 mL) eklendi. Bu çözeltiye SO_3 .Pridin kompleksi 0 °C sıcaklıkta bölümler halinde eklendi ve bu sıcaklıkta 13 saat karıştırıldı. Tepkime distile su eklenerek söndürüldü ve Et_2O ile ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandı (100 mL), MgSO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve vakum altında deriştirilerek elde edilen 3-((benziloksi)metil)oksiran-2-karbaldehit (**S12**) bir sonraki aşamada olduğu gibi kullanılmıştır. Eter ekstraksiyonuna rağmen epoksi aldehitin

%30,5 inin halen su fazında olduğu saptanmıştır. Sulu fazın etil asetat ile ekstraksiyonu ile **S12**'nin kazanılması mümkün olabilmektedir (Chen vd., 2014).



Şekil 13. Etil (*E*)-3-(3-((benziloxy)metil)oksiran-2-il)akrilat (**1d**) bileşiğinin sentezi.

Trietil fosfonoasetat (1,5 eşdeğer; 7,29 mmol; 1,45 mL) kuru THF (85 ml) içerisindeki NaH (mineral yağ içerisinde % 60 lık dispersiyonu; 1,7 eşdeğer; 330 mg; 8,26 mmol) çözeltisine 0 °C sıcaklıkta damlalar halinde eklendi ve karışım oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra karışım -78 °C soğutuldu ve ham aldehit **S12** (4,86 mmol; 933 mg) bileşiğinin THF (15 mL) çözeltisi eklendi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Tepkime doymun $\text{NH}_4\text{Cl}_{(aq)}$ çözeltisi ile dikkatle söndürüldü ve Et_2O ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve vakum altında deriştirildi. Ham karışım Et_3N içeren silika jel üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılarak vinil epoksit **1d** elde edildi (Hekzan/etil asetat; 10:1; sarı yağimsı; verim: 682 mg; % 60) (Urabe, *et al.* 1997).

S10: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39 – 7.20 (m, 5H), 5.79 (dtd, $J = 16.8, 11.0, 6.2$ Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.13 (dd, $J = 28.6, 5.5$ Hz, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137.85, 132.39, 128.45, 128.20, 127.85, 127.79, 72.48, 65.65, 58.69.

S11: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 – 7.30 (m, 5H), 4.58 (dd, $J = 34.4, 11.8$ Hz, 2H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 3.65 (dd, $J = 11.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.30 (ddd, $J = 6.0, 5.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.23 (ddd, $J = 6.0, 5.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 137.33, 129.73, 128.54, 128.01, 127.87, 127.84, 73.50, 68.07, 60.75.

1d: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.27 (m, 1H), 6.76 (dd, $J = 15.7, 6.6$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 15.7, 1.0$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.21 (qd, $J =$

7.1, 1.0 Hz, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 1H), 3.45 (dt, $J = 6.0, 4.6$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H).
 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 165.34, 140.90, 137.54, 128.88, 128.47, 127.84, 125.69, 73.37, 67.42, 60.70, 57.55, 54.27, 14.20.

3.2.6. Etil (*E*)-3-(3-sikloheksiloksiran-2-il)akrilat (**1e**) bileşiğinin sentezi

Trietil fosfonoasetatın (0,9 eşdeğer; 22,5 mmol; 4,95 mL) 200 mL kuru THF içerisindeki çözeltisine MeMgBr (eter içerisinde 3,0 M, 0,9 eşdeğer; 22,5 mmol; 7,5 mL) çözeltisi damlalar halinde eklendi ve oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Bu çözeltiye ticari olarak bulunan sikloheksankarbaldehitin (**S14**) (25 mmol; 3,04 mL) 100 mL THF çözeltisi damlalar halinde eklendi ve oluşan karışım 18 saat refluks edildi. Tepkime doymun $\text{NH}_4\text{Cl}_{(aq)}$ çözeltisi ile söndürüldü ve Et_2O ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve vakum altında deriştirildi. Ham karışım silika jel üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılarak (*E*)-3-sikloheksilakrilat **S15** elde edildi (hekzan/etil asetat; 15:1; renksiz yağimsı; verim: 3,65 g; % 80) (Claridge vd., 2008) (Şekil 14).

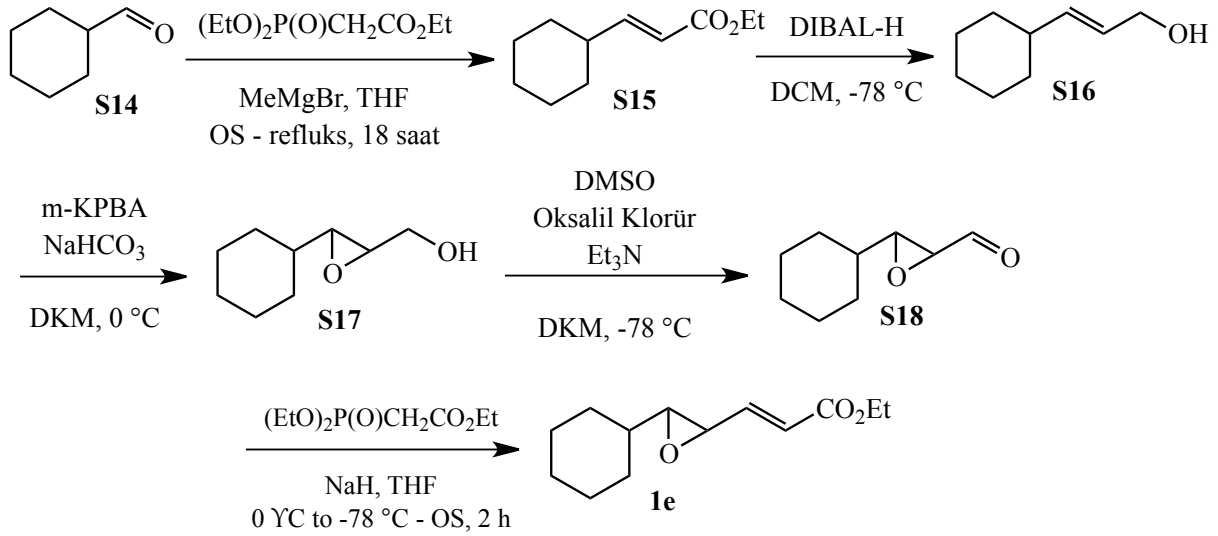
S15 bileşiğinin DKM (100 mL) içerisindeki çözeltisine DIBAL (DKM içerisinde; 3 eşdeğer; 70 mL) çözeltisi -78 °C sıcaklıkta damla damla eklendi ve aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırıldı. Sodyum potasyum tartarat tetrahidratın doymun bir çözeltisi (200 mL) tepkime karışımına eklendi ve oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Organik faz DKM ile ekstrakte edildi, MgSO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve vakum altında deriştirildi. Ham ürün silika jel üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılarak (*E*)-3-sikloheksil-2-en-1-ol (**S16**) elde edildi (hekzan/etil asetat; 16:1; renksiz yağimsı; verim: 2,39 g; % 85) (Pippel vd., 2001).

S16 (17 mmol) bileşiğinin 130 mL DKM içerisindeki çözeltisine *m*-KPBA (1,3 eşdeğer; 22,1 mmol; 4,95 g) ve NaHCO_3 (2,4 eşdeğer; 40,8 mmol; 3,4 g) 0 °C sıcaklıkta eklendi ve aynı sıcaklıkta 2,5 saat karıştırıldı. Tepkime doymun $\text{NaHCO}_3_{(aq)}$ çözeltisi ile söndürüldü ve DKM ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO_4 ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında deriştirildi. Ham karışım Et_3N içeren silika jel üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılarak (3-sikloheksiloksiran-2-il)metanol (**S17**) elde edildi (hekzan/etil asetat; 7:1; açık sarı yağimsı; verim: 1,6 g; % 60) (Kuş vd., 2015).

DMSO' nun (3 eq., 27 mmol, 1.9 mL) 20 mL DKM içerisindeki çözeltisine okzalil klorür (1,5 eşdeğer; 13,5 mmol; 1,15 mL) eklendi ve 20 dakika karıştırıldıktan sonra -78 °C sıcaklığa soğutuldu ve epoksi alkol **S17'** nin (9 mmol; 1,4 g) 7,5 mL DKM çözeltisi bu karışıma eklendi. Karışım 105 dakika karıştırıldı ve Et_3N (4 eşdeğer; 36 mmol; 5 mL) eklendi. Karışımın oda sıcaklığına ulaştırıldı ve 30 dakika karıştırıldı. Karışım disitile su eklenerek söndürüldü ve

Et₂O ile ekstrakte edildi. Organik faz, distile su ve tuzlu su ile yıkandı, MgSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında deriştirilerek 3-sikloheksiloksiran-2-karbaldehit (**S18**) bileşiğinde edildi. **S18** bir sonraki aşamada saflaştırılmadan kullanılmıştır (Lindström ve Somfai, 1998).

S18 (9 mmol, 1.38 g) ile Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) tepkimesi ve (*E*)-etil 3-(3-sikloheksiloksiran-2-il)akrilat (**1e**) ürünün izolasyonu **1d** sentezinde açıklandığı şekilde gerçekleştirilmiştir (hekzan; sarı yağimsı; verim: 832 mg, % 60) (Urabe, *et al.* 1997).



Şekil 14. Etil (*E*)-3-(3-sikloheksiloksiran-2-il)akrilat (**1e**) bileşiğinin sentez işlemleri.

S16: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.67 – 5.53 (m, 2H), 4.08 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 4H), 1.67 – 1.61 (m, 1H), 1.44 (br s, 1H), 1.29 – 1.02 (m, 5H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 139.17, 126.27, 63.98, 40.27, 32.74, 29.54, 26.05.

S17: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.89 (dd, *J* = 12.5, 2.6 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 12.5, 4.5 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.99 – 2.95 (m, 1H), 2.75 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 1.92 (br s, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.78 – 1.62 (m, 5H), 1.29 – 1.17 (m, 4H), 1.11 (ddd, *J* = 14.5, 6.8, 2.9 Hz, 2H).

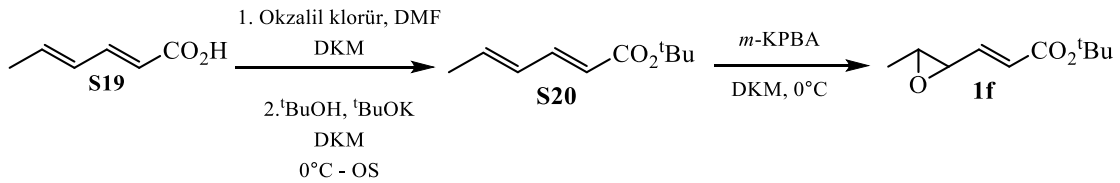
1e: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.61 (dd, *J* = 15.7, 7.1 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 15.7, 0.8 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.20 (ddd, *J* = 7.1, 2.1, 0.7 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 1.82 – 1.57 (m, 6H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.17 – 1.00 (m, 5H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 165.74, 145.06, 123.29, 65.69, 60.54, 55.13, 40.02, 29.49, 28.80, 26.15, 25.56, 25.43, 14.19.

3.2.7. *tert*-Butyl (*E*)-3-(3-metiloksiran-2-il)akrilat (**1f**) bileşiğinin sentezi

Sorbik asitin (10 mmol; 1,12 g) DKM (20mL) içerisindeki çözeltisine DMF (% 10, 1mmol) 0 °C sıcaklıkta karıştırılarak eklendi. Bu karışıma okzalil klorür (3 eşdeğer; 30 mmol; 2,6 mL) damlalar halinde aynı sıcaklıkta eklendi ve 30 dakika karıştırıldıktan sonra karışım oda sıcaklığına ılıtıldı ve 2 saat daha karıştırıldı. Bu çözelti bir sonraki adımda olduğu gibi kullanılmıştır.

DKM (30 mL) içerisindeki KO^tBu (25 mmol; 2,8 g) ve ^tBuOH (25 mmol; 2,4 mL) çözeltisine yukarıda açıklandığı şekilde elde edilen karışım (sorbik klorür çözeltisi) 0 °C sıcaklıkta damlalar halinde eklendi ve 3 gün süre ile karıştırıldıktan sonra su eklenerek seyreltildi ve Et₂O ile ekstrakte edildi. Birleştirilmiş organik faz tuzlu su ile ekstrakte edildi, MgSO₄ ile kurutuldu ve vakum altında deriştirildi. Ham karışım silika jel üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılarak *tert*-butil(2*E*,4*E*)-hekza-2,4-dienoat (**S20**) elde edildi (hekzan/etil asetat; 100:1; açık sarı yağimsı; 1,25 g; % 74) (Oe vd., 2014).

S20 (2,6 mmol, 450 mg) bileşiğinin 130 mL DKM içerisindeki çözeltisine *m*-KPBA (1,3 eşdeğer; 3,38 mmol; 757 mg) 0 °C sıcaklıkta eklendi ve 2 gün boyunca aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Tepkime doygun NaHCO_{3(aq)} çözeltisi eklenerek sönümlendirildi ve DKM ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve vakum altında deriştirildi. Ham karışım Et₃N ile işlenmiş silika jel ile kolon kromatografisi ile saflaştırılarak *tert*-butil (*E*)-3-(3-metiloksiran-2-il)akrilat (**1f**) elde edildi (hekzan/etil asetat; 50:1; renksiz yağ; verim: 325 mg; % 68) (Kuş vd., 2015) (Şekil 15).



Şekil 15. *tert*-Butyl (*E*)-3-(3-metiloksiran-2-il)akrilat (**1f**) bileşiğinin sentez işlemleri.

S20: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.14 (dd, *J* = 15.1, 10.1 Hz, 1H), 6.20 – 6.01 (m, 2H), 5.69 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 1.48 (s, 8H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 166.68, 143.85, 138.41, 129.76, 120.94, 80.00, 28.16, 18.57.

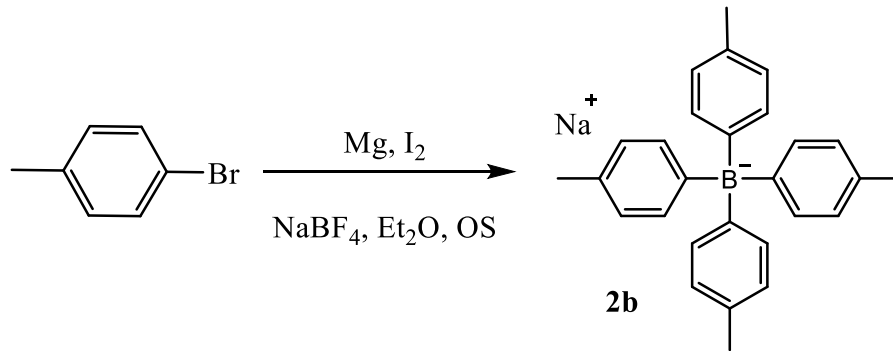
1f: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.53 (dd, $J = 15.7, 7.2$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J = 15.7, 0.7$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 2.95 (qd, $J = 5.2, 2.0$ Hz, 1H), 1.46 (s, 8H), 1.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.91, 143.34, 125.61, 80.68, 57.28, 57.21, 28.04, 17.47.

3.3. Arilbor bileşiklerinin sentezi

NaBF_4 ticari yollardan temin edilmiştir ve kullanmadan önce kugelrohr' da 16 saat 70°C sıcaklıkta kurutulmuştur.

3.3.1. Sodyum tetrakis(4-metilfenil)boratın (2b) sentezi

İki boyunlu bir balona Mg metali (3,19 g; 133 mmol) ve 100 mL kuru Et_2O bir etüvde kurutulmuş ve azot gazı altında soğutulmuş iki boyunlu bir balona sırasıyla eklendikten sonra oluşan süspansiyona bir kristal iyot eklendi. Karışım iyot rengi kaybolana kadar karıştırıldı. 4-Bromotoluenin (13,6 mL; 111 mmol) 100 mL Et_2O içerisindeki çözeltisi karışıma iki saat sürede magnezyum tamamen tükenene kadar damlalar halinde eklendi. Magnezyum tükendikten sonra karışıma NaBF_4 eklendi ve oda sıcaklığında 3 gün karıştırıldı. Tepkime $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ (% 10; 500 mL) çözeltisi ile sönmüldürüldü ve 1 saat karıştırıldıktan sonra süzüldü Et_2O ile ekstrakte edildi, MgSO_4 üzerinden kurutuldu, tekrar süzüldü ve vakum altında deriştirildi. Katı kalıntı CHCl_3 /hekzan (5:1) ile yıkandı ve yüksek vakumda gece boyunca kurutuldu (Verim: % 40) (Shintani, *et al.* 2009) (Şekil 16).

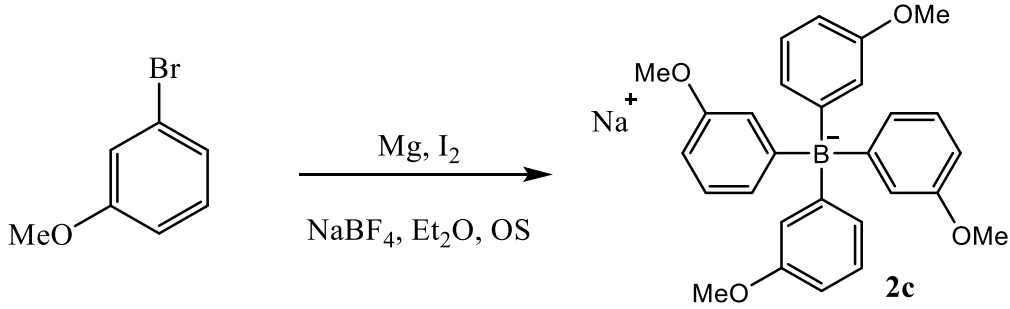


Şekil 16. Sodyum tetrakis(4-metilfenil)boratın (2b) sentez işlemleri.

2b: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.15 (ddd, $J = 7.8, 5.2, 2.6$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.20 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ : 135.83, 129.60, 125.67, 19.85. ^{11}B NMR (128,31 MHz, CD_3OD) δ : -7.32.

3.3.2. Sodyum tetrakis(3-metoksifenil)boratın (2c) sentezi

Organobor **2c** bileşiğinin sentezi ticari olarak bulunan 3-bromoanisoldan **2b** bileşiğin sentezinde olduğu gibi aynı yöntem ile gerçekleştirilmiştir (Verim: % 40) (Şekil 17).

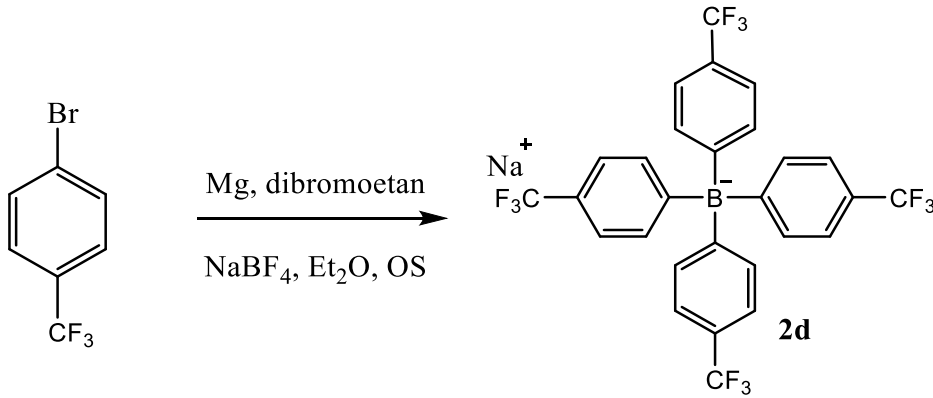


Şekil 17. Sodyum tetrakis(3-metoksifenil)boratın (**2c**) sentez işlemi.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 6.96 – 6.89 (m, 1H), 6.45 – 6.41 (m, 1H), 4.87 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ : 129.22, 125.52, 121.05, 107.11. ^{11}B NMR (128,31 MHz, CD_3OD) δ -6.52.

3.3.3. Sodyum tetrakis(4-(triflorometil)fenil)borat (**2d**) bileşiğinin sentezi

Mg metali (30 mmol; 720 mg), 45 mL kuru Et_2O ve NaBF_4 (7,5 mmol; 825 mg) etüvde kurutulmuş ve azot gazı altında soğutulmuş bir üç boyutlu balona sırasıyla eklendi. *p*-Bromobenzotriflorür (30 mmol; 4,2 mL) bileşiğinin Et_2O (15 mL) içerisindeki çözeltisinden bir damlatma hunisine aracılığı ile 3 mL çözelti ve dibromoetan (1-2 mL) karışıma hızla eklendi. Tepkime başladığı anda geri kalan *p*-bromobenzotriflorür çözeltisi tepkime karışımın damlalar halinde 2 saat süre ile eklendi. Karışım oda sıcaklığına ulaştıktan sonra 30 dakika daha karıştırıldı. Karışıma 100 mL kırılmış buz eklendi ve seyreltik sodyum hidroksit çözeltisi eklenerek karışım alkali hale getirildi. Çözelti ayırma hunisine alındı ve eter fazı ayrıldı. Sulu faz NaCl ile doyuruldu ve Et_2O (3 X 50 mL) ekstrakte edildi. Ekstrakteye 100 mL su eklendi ve karışım değiştirildi. Karışım $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ (1:1; 80 ml) karışımına aktarıldı, celite üzerinden süzüldü ve değiştirildi. Vakum altında 3 gün boyunca bekletilerek sodyum tetrakis(4-(triflorometil)fenil)borat (**2d**) elde edildi (verim: % 15) (Şekil 18).



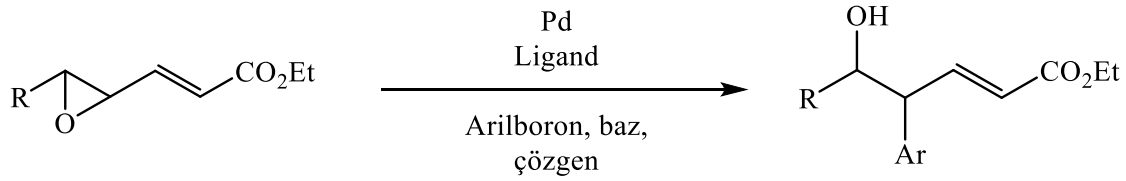
Şekil 18. Sodyum tetrakis(4-(triflorometil)fenil)borat (**2d**) bileşiğinin sentez işlemi

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.25 – 7.37 (m, 16H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 167.2 (q, J = 51 Hz), 135.7, 125.8 (q, J = 270 Hz), 122.9. ¹⁹F (326.27 MHz, DMSO) δ: -60.1. ¹¹B (128.31 MHz, DMSO) δ: -6.5.

3.4. Vinil oksiranların organoborlar ile paladyum katalizli tepkimelerinin genel yöntemi

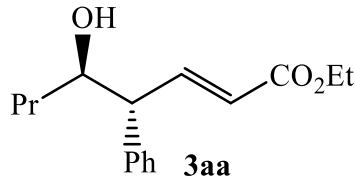
Tepkimeler bir kondansöre bağlı iki boyunlu bir Schlenk' te ya da kapalı bir Schlenk tüpte gerçekleştirilmiştir.

Paladyum kompleksi, ligand ve kuru çözügen (tepkime için gerekli hacmin yarısı) azot hattına bağlı bir Schlenk' e eklendikten sonra karışım 5 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Sonrasında organobor, kuru çözügen (tepkime için gereken hacmin dörtte biri) içerisindeki epoksit bileşiği, katkı maddesi ve baz (kuru çözügenin diğer bir dörtte bir kısmı) sırasıyla tepkime karışımına eklendi ve önceden ısıtılmış bir yağ banyosunda karıştırıldı. Tepkime süreci ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Tepkimenin tamamlandığına kanaat getirildiğinde karışım kısa bir silika jel kolondan süzüldü (10 cm X 2 cm), Et₂O ile yıkandı ve vakum altında deriştirildi. Ham ürün benzaldehit internal standart olarak kullanılarak ¹H NMR ile analiz edilmiştir. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak homoallilik alkol ürün renksiz yağmsı olarak elde edilmiştir. Tepkime kapalı Schlenk içerisinde gerçekleştirildiğinde tepkimenin sonlandığı karışım renginin açık sarı renkten siyah süspansiyona dönüşmesi ile karar verilmiştir (Şekil 19).



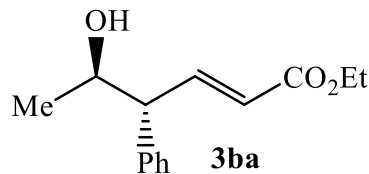
Şekil 19. Vinil oksiranların organoborlar ile paladyum katalizli tepkimeleri

3.4.1. Homoallilik Alkol ürünlerin karakterizasyonu



Ethyl (*E*)-5-hidroksi-4-fenilokt-2-enoat

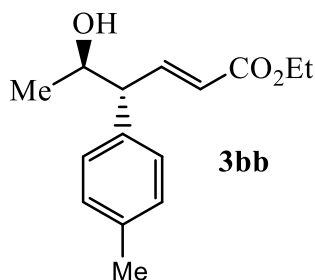
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 5.89 (dd, $J = 15.7$, 1.0 Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 12.0$, 6.3 Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 8.8$, 6.8 Hz, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.53 – 1.45 (m, 1H), 1.38 – 1.31 (m, 1H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 166.30, 147.87, 140.11, 128.87, 128.21, 127.09, 123.59, 74.07, 60.40, 55.39, 36.94, 18.85, 14.24, 13.88. MS (EI, m/z): 190(72), 162(100), 144(118), 91(117), 55(207), 45(217). FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3420, 2959, 2924, 1715 (C=O), 1649, 1601, 1453, 1369, 1260, 1171, 1091, 1028, 982, 849, 799, 699, 553.



Ethyl (*E*)-5-hidroksi-4-fenilheks-2-enoat

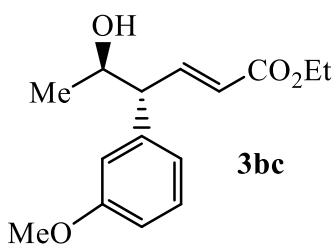
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.16 (m, 1H), 5.91 (dd, $J = 15.7$, 1.0 Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.38 – 3.31 (m, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.11 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.29, 147.91, 139.87, 128.89, 128.18, 127.20, 123.70, 70.50, 60.44, 56.98, 21.28, 14.24. MS (EI, m/z): 217(17), 190(44), 162(72), 144(90), 115(119), 91(143), 51(183), 45(189). FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3425, 2976, 2927,

1714 (C=O), 1699, 1650, 1601, 1493, 1453, 1391, 1369, 1315, 1261, 1240, 1173, 1095, 1031, 982, 933, 862, 802, 759, 700, 537. (4R,5R)-**3ba**: % ee: 90,1 ($\lambda = 220$ nm; OD-3 kolon; heksan/izopropil alkohol; 96:4; 1 mL/dak).



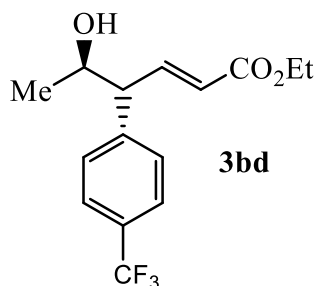
Etil-(*E*)-5-hidroksi-4-(*p*-tolil)heks-2-enoat

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (dd, $J = 15.7, 8.9$ Hz, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 4H), 5.90 (dd, $J = 15.7, 1.0$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 (dt, $J = 12.9, 6.4$ Hz, 1H), 3.32 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.33, 148.19, 136.83, 129.55, 128.03, 123.46, 70.50, 60.38, 56.59, 21.24, 21.01, 14.23. MS (EI, m/z): 204(44), 175(73), 158(90), 131(117), 115(133), 91(157), 77(171), 44(204). FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3224, 2978, 2928, 1898, 1715 (C=O), 1649, 1513, 1447, 1369, 1315, 1238, 1167, 1131, 1039, 982, 930, 878, 812, 779, 723, 599, 547.



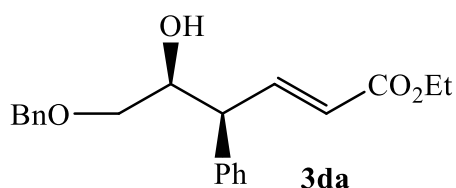
Etil (*E*)-5-hidroksi-4-(3-metoksifenil)heks-2-enoat

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.81 – 6.73 (m, 2H), 6.75 – 6.72 (m, 1H), 5.90 (dd, $J = 15.7, 1.0$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.08 (dq, $J = 12.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.4, 160.0, 147.9, 141.6, 130.0, 123.81, 120.6, 114.4, 112.3, 70.6, 60.6, 57.1, 55.3, 21.4, 14.4.



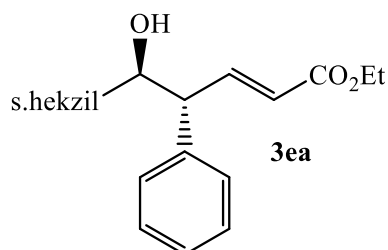
Etil (*E*)-5-hidroksi-4-(4-(triflorometil)fenil)heks-2-enoat

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.24 (ddd, $J = 10.5, 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 4.15 – 4.09 (m, 1H), 3.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.28 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1.13 (dd, $J = 6.2, 1.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.18, 146.79, 144.21, 129.69 (q, $J = 32.6$ Hz), 128.79, 125.9 (q, $J = 4$ Hz), 124.6 124.18 (q, $J = 271$ Hz), 70.45, 60.74, 56.67, 21.65, 14.38. ^{19}F NMR (326.27 MHz, CDCl_3) δ : -62,60.



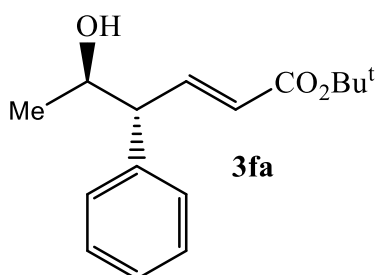
(*E*)-etil 6-(benziloksi)-5-hidroksi-4-fenilheks-2-enoat

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.24 (m, 10H), 7.12 (dd, $J = 15.6, 8.8$ Hz, 1H), 5.87 (dd, $J = 15.6, 1.1$ Hz, 1H), 4.54 (q, $J = 11.8$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.65 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 9.7, 3.5$ Hz, 1H), 3.51 – 3.41 (m, 1H), 1.63 (s, 1H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.30, 147.32, 138.58, 137.68, 128.86, 128.66, 128.47, 127.86, 127.83, 127.37, 122.91, 73.50, 72.41, 72.00, 60.42, 51.84, 30.31, 14.24.



(E)-etil 5-sikloheksil-5-hidroksi-4-fenilpent-2-enoat

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 – 7.12 (m, 1H), 5.80 (dd, $J = 15.8, 0.6$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.59 – 3.53 (m, 1H), 1.80 – 1.48 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.16 – 0.98 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.34, 148.14, 140.55, 128.87, 128.13, 127.00, 123.45, 60.35, 51.68, 39.90, 29.96, 26.71, 26.32, 26.15, 25.81, 14.23.



tert-butil (E)-5-hidroksi-4-fenilheks-2-enoate

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.10 (m, 7H), 5.85 (dd, $J = 15.6, 1.0$ Hz, 1H), 4.08 (dq, $J = 12.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.32 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.62, 146.66, 140.06, 128.85, 128.19, 127.12, 125.43, 80.48, 70.47, 56.99, 28.10, 21.19.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

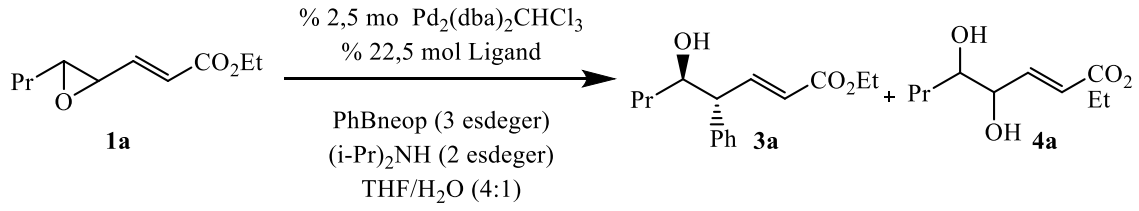
4.1. Optimizasyon çalışmaları

Optimizasyon çalışmaları etil (*E*)-3-(3-propiloksiran-2-il)akrilat (**1a**) ve fenilboronik asitin pinakol esteri (PhBneop) bileşikleri kullanılarak başlamıştır. Çalışmalarda ilk olarak uygun ligand yapısının saptanması amaçlanmıştır. Bu amaçla ilk seri olarak çeşitli fosfin ligandları taranmıştır. Paladyum kompleksi olarak tris(dibenzilidenaseton)dipalladium(0)-kloroform ($Pd_2(dba)_2-CHCl_3$) kompleksi, baz olarak (*i*-Pr)₂NH kullanıldığı THF/su (4:1 mL) çözgen karışımı içerisinde ve oda sıcaklığında gerçekleştirilen tepkimeler başlıca değişen oranlarda regio ve setereo seçimli olarak δ -hidroksi- γ -fenil- α,β -doymamış ester (**3aa**) ve δ,γ -dihidroksi- α,β -doymamış ester (**4a**) ürünlerini oluşturmuştur. Her iki üründe değerli ürünlerdir. Ancak suyun allilik pozisyona saldırması ile oluşan **4a** ürününün paladyum katalizli tepkimeleri ile oluşum çalışmaları literatürde mevcuttur (Hirai vd., 2003). Allilik aril sübstitüe ürün **3aa** ise ilk defa bu çalışmada organoboronların kullanımı ile elde edilebilmiştir.

Tek dişli PPh_3 ve $P(4-OMeC_6H_4)_3$ ve çift dişli Xanthphos, dppe ve dppb ligandların kullanıldığı tepkimelerde yalnızca **4a** ürününün oluşumu tespit edilebilmiştir (Tablo 1, No 1-5). Elektronca fakir fosfin ligand $P(4-CF_3C_6H_4)_3$ ve çift dişli ligand dppf ile her iki ürün de oluşabilmiştir (No 6 ve 7). Ancak trialkylfosfinin HBF_4 tuzunun (trialkilfosfinler hava ile temas ettiğinde kolayca oksidasyona uğrarlar, ancak bu tuz hali havaya reaktif değildir ve bazik ortamda aktif trialkilfosfin formuna dönüşmektedir) ve $P(furil)_3$ ligand olarak kullanıldığı ortamlarda tam **1a** dönüşümü sağlansa da tepkimeler seçimli yürümemiş ve dolayısıyla kompleks bir karışım oluşmuştur (No 8 ve 9).

XPhos, DPEphos ve PAs_3 ligandları ile tam dönüşüm gözlenmiş, ancak düşük verimlerde olsa da yalnızca istenen ürün **3aa** oluşabilmiştir (No 10-12). İçlerinden en fazla arsin fosfin ligandı ümit vermektedir. Bu ligand ile yukarıda belirtilen koşullarda % 54 verimlilikte **3aa** elde edilebilmiştir. Arsin fosfine kıyasla daha yumuşak bir ligandır. Periyodik tabloda aynı kolonda (VA) arsinin altında yer alan antimon ligandı $SbPh_3$ ile de 50 °C sıcaklıkta bir tepkime gerçekleştirilmiştir. Ancak bu ligand ile kompleks bir ürün dağılımı oluşmuştur (No 13). Son denemeler olarak N-heterokarbon kaynağı olan 1,3-dimesitilimidazolyum klorür (IMESHCl) ile de kompleks karışım elde edilmiş (No 14) ve bipyridin bileşiğinin bulunduğu ya da ligandsız tepkime ortamlarında **1a** reaktantı bir tepkime vermemiştir (No 15 ve 16).

Tablo 1. Vinil epoksi 1a ve PhBneop bileşiklerinin paladyum katalizli tepkimelerine ligand etkisi.



No	Ligand	T (°C)	Süre	3aa/4a	Verim (%) ^a
1	PPh ₃	OS	45 dak	0:100	34
2	P(4-OMeC ₆ H ₄) ₃	OS	3 dak	0:100	40 (38) ^b
3	Xantphos	OS	15 dak	0:100	54
4	Dppe	OS	Tüm gece	0:100	77 (69) ^b
5	Dppb	OS	Tüm gece	0:100	43
6	P(4-CF ₃ C ₆ H ₄) ₃	OS	Tüm gece	29:71	45
7	Dppf	OS	Tüm gece	59:41	78
8	HP(S.hekzil) ₃ BF ₄	50	1 saat	-	Kompleks
9	P(furil) ₃	OS	Tüm gece	-	Kompleks
10	Xphos	OS	Tüm gece	100:0	30
11	DPEPhos	OS	Tüm gece	100:0	36 (32) ^b
12	AsPh ₃	OS	48 h	100:0	54
13	SbPh ₃	50	5h	-	Kompleks
14	IMESHCl	50	3h	-	Kompleks

15	2,2'-bipridil	50	3h	-	-
16	-	RT	48 h	-	-

^a Benzaldehit internal standart ile ¹H NMR yöntemi ile saptanmıştır. ^b İzole ürün.

Denenen ligandlar arasında tepkime için en uygun olanının AsPh₃ olduğuna karar verildikten sonra optimizasyon çalışmalarına diğer parametrelerin etkilerinin de incelenmesi ile devam edilmiştir.

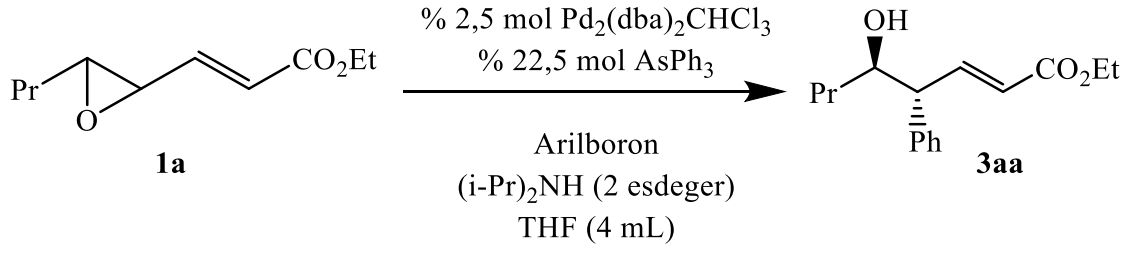
Tepkime ortamında su gibi polar protik bir yapının bulunmasının şart olduğu görülmektedir. Susuz ortamda gerçekleştirilen tepkimede kompleks bir karışım oluşmuştur (Tablo 2, No 1). Tepkimede üç eşdeğer miktardan daha az PhBneop kullanılması daha az ürün oluşumuna neden olmuştur (No 2-4).

Eklenen su miktarının yarı yarıya düşürülmesinin tepkimeye olumsuz bir etkisi olmamıştır (No 5). Tepkime sıcaklığının 50 °C sıcaklığa artırılması ise yalnızca tam dönüşüm için gerekli süreyi 48 saatten gece boyunca sürdürülmesi gereken bir zamana indirgemıştır (No 6).

Tepkimelerde ortak çözügen olarak su yerine metanolde kullanılabilir. Aslında metanol tepkime hızında önemli derecede artışa neden olmuştur. Eşit miktarda ürün oluşumu için metanol ile 50 °C tepkime sıcaklığında 2-3 saatlik bir süre yeterli olabilmiştir (No 7 ve 8).

Fenilboronik asit kullanıldığında, ya da iyonik yapıdaki bir arilbor türevi NaBPh₄ ile oda sıcaklığında ve sulu ortamda daha iyi bir verim elde edilememiştir (No 9 ve 10). Buna karşın metanolün (0,5 eşdeğer) bulunduğu ortamda NaBPh₄ ile bu noktaya kadar en yüksek **3aa** ürün verimliliği sağlayarak % 62 ye ulaşmıştır (No 11). Daha yüksek 50 °C sıcaklıkta verimi daha da arttırmıştır (No 12). Bu sıcaklıkta da tepkime ortamında suyun bulunması ile daha iyi bir sonuç

Tablo 2. Çeşitli parametrelerin tepkime verimliliğine etkisi.



No	Arilboron (eşdeğer)	Ortak çözügen (mL)	T (°C)	Süre (saat)	Verim (%) ^a
1	PhBneop (3)	-	OS	48	kompleks
2	PhBneop (3)	H ₂ O (1)	OS	48	54
3	PhBneop (1,1)	H ₂ O (1)	OS	48	33
4	PhBneop (1,5)	H ₂ O (1)	OS	48	43
5	PhBneop (3)	H ₂ O (0.5)	OS	48	55
6	PhBneop (3)	H ₂ O (0.5)	50	Tüm gece	55
7	PhBneop (3)	MeOH (1)	50	2,5	53
8	PhBneop (3)	MeOH (0.5)	50	3,0	55
9	PhB(OH) ₂ (3)	H ₂ O (1)	OS	Tüm gece	41
10	NaBPh ₄ (3)	H ₂ O (1)	OS	Tüm gece	30
11	NaBPh ₄ (3)	MeOH (0,5)	OS	48	62
12	NaBPh ₄ (3)	MeOH (0,5)	50	3,5	76
13	NaBPh ₄ (3)	H ₂ O (0,5)	50	5,0	65

14	NaBPh ₄ (3)	MeOH (0,25)	50	3,5	60
15	NaBPh ₄ (3)	EtOH (0,5)	50	72	kompleks
16	NaBPh ₄ (3)	i-PrOH (0,5)	50	72	kompleks
17	KPhBF ₃ (3)	MeOH (0,5)	50	1,0	38
18 ^b	NaBPh ₄ (3)	MeOH (0,5)	50	4,0	78
19 ^c	NaBPh ₄ (3)	MeOH (0,5)		3,5	64
20 ^d	NaBPh ₄ (3)	MeOH (0,5)		2,5	62
21 ^b	NaBPh ₄ (3)	MeOH (0,5)	70 ^e	1,0	82
22 ^f	NaBPh ₄ (3)	MeOH (0,5)	OS	48 h	-

^a Benzaldehit internal standart ile ¹H NMR yöntemi ile saptanmıştır. ^b %5 mol Pd(OAc)₂ paladyum kaynağı olarak kullanılmıştır. ^c As/Pd oranı 2:1 olarak uygulanmıştır. ^d As/Pd oranı 5:1 olarak uygulanmıştır. ^e Tepkime kapalı Schlenk sisteminde gerçekleştirilmiştir. ^f Tepkime ortamı Pd içermemektedir.

elde edilememiştir (No 13) ve ortamda bulunması gereken metanol miktarının 0,25 mL den daha fazla olması gerektiği saptanmıştır (No 14).

Daha büyük alkollerin, örneğin etil alkol ya da izopropil alkol ile katalizör seçimliliği tamamen deaktive olmuş ve dolayısıyla kompleks bir karışım elde edilmiştir (No 15 ve 16). Şu ana kadar sağlanan optimum koşullarda kullanılan bir başka arilbor kaynağı KPhBF₃ ile de ancak düşük verimlilikte ürün elde edilmiştir (No 17).

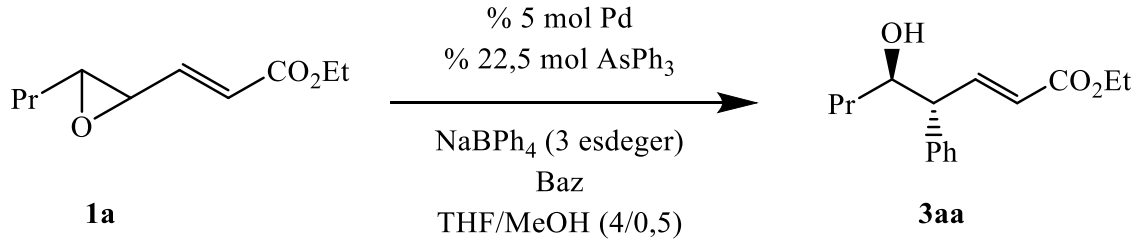
Paladyum bileşiği olarak paladyum asetat da (Pd(OAc)₂) kullanılabilmiş ve bir miktar daha fazla ürün elde edilebilmiştir (No 18). Tepkime ortamında As/Pd molar oranının en az 4:1 olması gerekmektedir (No 19 ve 20). Daha düşük oranlarda daha düşük verimler elde edilmiştir. Sıcaklığın 70 °C uygulanması sayesinde tepkime verimi % 82 oranına artabilmiştir

(No 21). Bu sıcaklık metanolun kaynama noktasından daha yüksektir. Bu nedenle metanolun daha fazla oranda sıvı fazda olabilmesi için tepkime kapalı Schlenk' te gerçekleştirilmiştir. Tepkimenin paladyum katalizli gerçekleştiği kesindir. Paladyumsuz ortamda hiçbir tepkime meydana gelmemiştir (No 22).

Tepkimeye baz yapısının ve miktarının etkisi de araştırılmıştır. Paladyum kaynağı olarak $\text{Pd}_2(\text{dba})_2\text{-CHCl}_3$ kompleksi kullanıldığında 1,5-2,0 eşdeğer $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$ organik bazın kullanımını gerekli olduğu saptanmıştır (Tablo 3, No 1-6). $\text{Pd}_2(\text{dba})_2\text{-CHCl}_3$ kompleksi ya da $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ile çeşitli inorganik ve organik bazlar da taranmıştır. Ancak deneler içerisinde hiçbiri ile daha iyi bir sonuç elde edilememiştir (No 7-15).

Son olarak çözügen türlerinin etkisi de araştırılmıştır. Tepkime sıcaklığı $50\text{ }^\circ\text{C}$ olarak uygulandığında diğer eteral çözügenler DME ve *t*-BuOMe ile daha düşük oranlarda **3aa** ürün oluşabilmiştir (Tablo 4, No 1-3). DMF ve toluen çözügenleri yöntem için uygun değildir (No 4 ve 5). Tepkime sıcaklığının $70\text{ }^\circ\text{C}$ olduğunda dioksan ile, THF ile elde edilen sonuca kıyasla, daha fazla **3aa** oluşumu sağlanmıştır (No 6-8). Tepkime sıcaklığının dioksan çözücü ile $110\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklığa artırılması tepkimeyi büyük oranda hızlandırmış yalnızca iki dakika içerisinde reaktant tamamen tükenerek % 87 oranında izole **3aa** ürünü oluşmuştur (No 9 ve 10). Son olarak PhBneop bu yüksek tepkime sıcaklığında tekrar denenmiş, ancak iyi bir sonuç elde edilememiştir (No 11).

Tablo 3. Tepkime verimliliğine baz etkisi

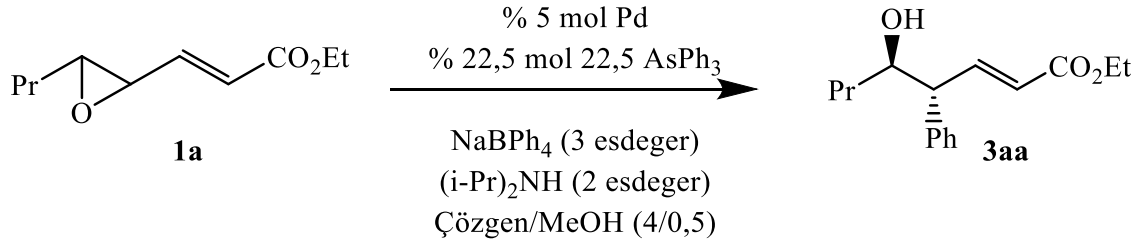


No	Baz (eşdeğer)	Pd (% mol)	T (°C)	Süre	Verim (%) ^a
1	-	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (2.5)	50	48 h	48
2	(i-Pr) ₂ NH (1)	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (2.5)	50	3.5 h	72
3	(i-Pr) ₂ NH (1.5)	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (2.5)	50	3.5 h	75
4	(i-Pr) ₂ NH (2)	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (2.5)	50	3.5 h	76
5	(i-Pr) ₂ NH (2.5)	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (2.5)	50	3.5 h	60
6	(i-Pr) ₂ NH (4)	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (2.5)	50	3.5 h	58
7	Cs_2CO_3 (2)	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5)	70 ^c	40 min.	13
8 ^c	Et_3N (2)	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5)	70	30 min.	55
9 ^c	NaOAc (2)	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5)	70	37 min.	65
10	AgOTf (2)	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (2.5)	50	3.5 h	66
11 ^c	Na_2HPO_4 (2)	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5)	70	35 min.	71
12 ^c	DBU (2)	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5)	70	2 h	kompleks
13 ^c	LiOH (2)	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5)	70	15 min.	kompleks
14 ^{b, c}	CsF (1.75)	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5)	70	4 min.	kompleks

15^c (i-Pr)₂NH (2) Pd(PPh₃)₂Cl₂ 70 1 h kompleks

^a Benzaldehit internal standart ile ¹H NMR yöntemi ile saptanmıştır. ^bPhBneop kullanılmıştır. Su kullanılmıştır (1 mL). ^cTepkime kapalı Schlenk sistemde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 4. Tepkime verimliliğine çözen etkisi



No	Pd (% mol)	Çözgen	Sıcaklık (°C)	Süre	Verim (%) ^a
1	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃ (2,5)	THF	50	3,5 h	76
2	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃ (2,5)	DME	50	Tüm gece	58
3	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃ (2,5)	<i>tert</i> -BuOMe	50	Tüm gece	38
4	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃ (2,5)	DMF	50	Tüm gece	komples
5	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃ (2,5)	Toluen	50	Tüm gece	komples
6	Pd(OAc) ₂ (5)	THF	50	4 saat	78
7	Pd(OAc) ₂ (5)	THF	70	1 saat	82
8	Pd(OAc) ₂ (5)	1,4-dioxane	70	40 dak.	85
9	Pd(OAc) ₂ (5)	1,4-dioxane	100	5 dak.	82
10	Pd(OAc) ₂ (5)	1,4-dioxane	110	2 dak.	90 (87) ^b
11 ^c	Pd(OAc) ₂ (5)	1,4-dioxane	110	2 dak	55

^a Benzaldehit internal standart ile ¹H NMR yöntemi ile saptanmıştır. ^bİzole ürün. ^c3 eşdeğer PhBneop kullanılmıştır.

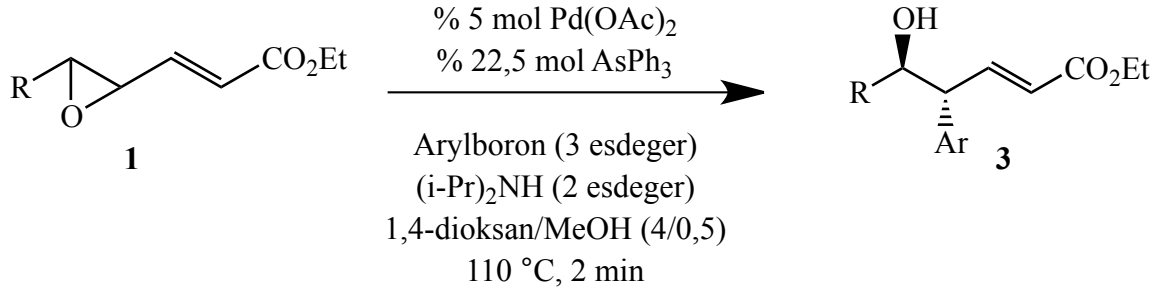
4.2. Yöntemin optimum koşullarda farklı 1 ve 2 yapılarında uygulanabilirliği

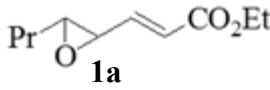
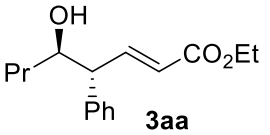
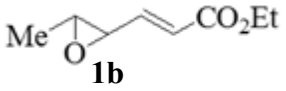
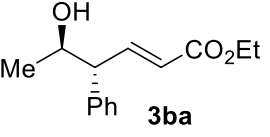
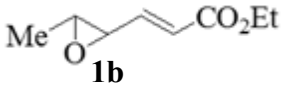
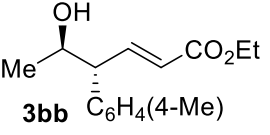
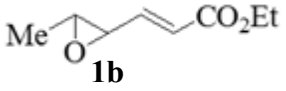
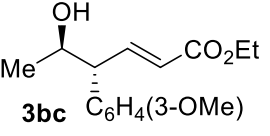
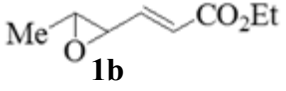
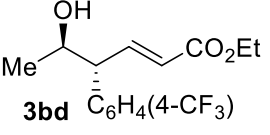
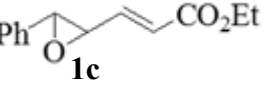
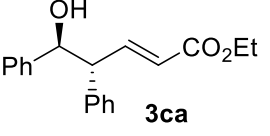
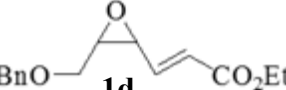
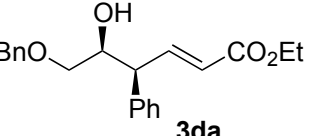
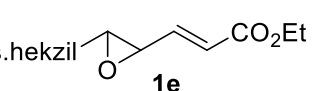
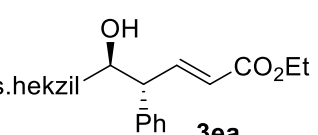
Optimum koşullar saptandıktan sonra yöntemin çeşitli ester gruplu alkenil oksiran (**1**) ve NaBAr₄ (**2**) türevleri için uygulanabilirliği araştırılmıştır. Uç oksiran karbonunda metil grubu (R = Me) bulunan **1b** ve NaBPh₄ reaktiflerinin optimum koşullardaki tepkimesi % 90 oranında arillenmiş homoallilik ürün **1ba** yapısını oluşturabilmiştir (Tablo 5, No 2). Bu ürünün literatür ile kıyası yapının *anti* formda olduğunu göstermektedir. Bu diastereomerik yapıya göre sübsitüsyon tepkimelerinin konfigürasyonal devrilme ile yürüdüğünü anlaşılmaktadır. *Para* metil gruplu NaB(4-CH₃C₆H₄)₄ (**2b**) ve *meta* metoksi gruplu NaB(3-OCH₃C₆H₄)₄ bor reaktiflerinin **1b** alkenil oksiran ile tepkimeleri sırasıyla % 79 ve % 81 oranlarında homoallilik **1bb** ve **1bc** ürünlerini vermiştir (No 3 ve 4). Ancak elektronca fakir aril gruplu organobor NaB(4-CF₃C₆H₄)₄ ile % 57 verimde arzu edilen arilleme ürünü **3bd** ürünü yanında % 26 oranında metoksilenmiş homoallil ürün **5b** de oluşmuştur (No 5).

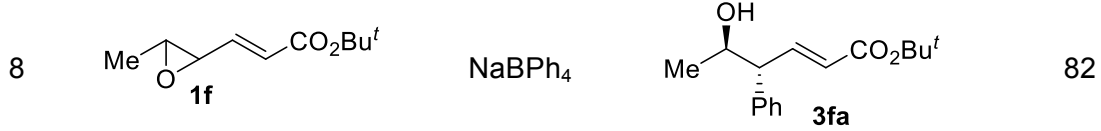
CH₂OPh gruplu Z-konfigürasyonuna sahip epoksi halkası içeren sübstrat **1d** ile kısmen düşük verimde ürün **3da** elde edilmiştir (No 6). Bu reaktif ile tepkime veriminin düşmesinin oksijenli gruptan mı kaynaklandığı yoksa epoksi halkasının konfigürasyonundaki farklılıktan mı kaynaklandığı araştırılacaktır. Sikloheksil gruplu epoksit reaktifi **1e** ile ise orta verimlilikte arillenmiş ürün **3ea** izole edilebilmiştir (No 7). Bu sonuç yöntemin R grubunun sterik boyutundan etkilendiğini göstermektedir.

Ester grubu hacimli *t*-butil grubu içerdiğinde de yöntem başarılı bir şekilde uygulanabilmiş ve dolayısıyla % 82 verimde fenillenmiş homo allilik ürün elde edilebilmiştir (No 8).

Tablo 5. Yöntemin çeşitli alkenil epoksit ve arilbor bileşikleri üzerinde uygulanabilirliği

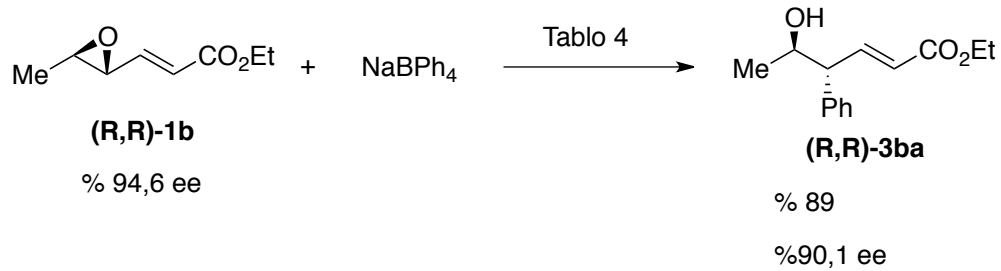


No	Reaktant	Arilbor	Ürün	Verim (%) ^a
1	 1a	NaBPh ₄	 3aa	87
2	 1b	NaBPh ₄	 3ba	90
3	 1b	NaB(4-MeC ₆ H ₄) ₄	 3bb	79
	 1b	NaB(3-OMeC ₆ H ₄) ₄	 3bc	81
4	 1b	NaB(4-CF ₃ C ₆ H ₄) ₄	 3bd	57
5	 1c	NaBPh ₄	 3ca	N.D.
6	 1d	NaBPh ₄	 3da	43
7	 1e	NaBPh ₄	 3ea	67



4.3. Kiralite aktarım testi

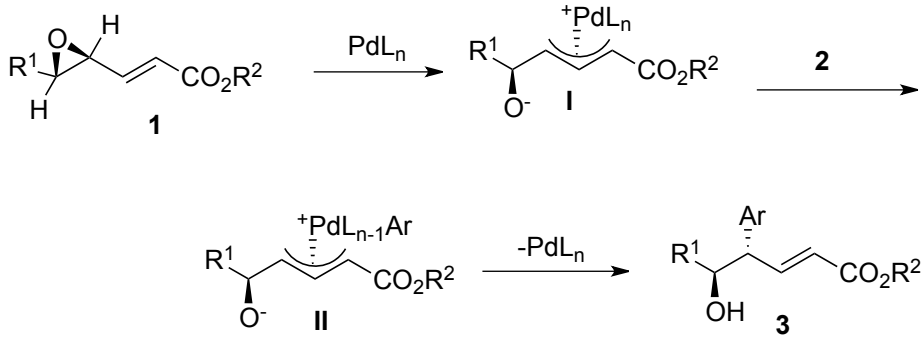
Alkenil oksiran **1b** Shi yöntemi ile enantiyosaf (% 94,6 ee) olarak da sentezlenmiştir. NaBPh₄ ile tepkime ürünü yine yüksek enantiyomerik aşırılık (% 90,1 ee) ile elde edilmesi yöntemin enantiyo saf homoallilik yapıların sentezinde son derece uygun bir yöntem olduğunu göstermektedir (Şekil 20).



Şekil 20. Enantiyosaf (R,R)-**1b** ve NaBPh₄ bileşiklerinin paladyum katalizli tepkimesi.

4.4. Tepkime Mekanizması

Tepkime paladyumun yapıya (**1**) *anti* pozisyonundan yaklaşarak oksiran halkasının açılması ile başladığı düşünülmektedir (Şekil 21). Paladyumun allilik bileşiklere *anti* pozisyonundan katıldığı genel olarak bilinmektedir. Oluşan π -allilpaladyum ara yapısı (**I**) sonraki adımda transmetallasyona uğramakta (**II**) ve sonunda indirgen ayrılma ile kenetlenme S_N2 tarzında gerçekleşerek ürün **3** oluşur.



Şekil 21. Önerilen tepkime mekanizması

5. SONUÇ

Bu proje kapsamında γ -Aril- δ -hidroksi- α,β -doymamış esterlerin organoborlar ile paladyum katalizli tepkimeleri gerçekleştirilmiştir. Optimizasyon çalışmalarında paladyum bileşikleri, organobor yapıları, ligand, çözügen, baz ve sıcaklık gibi bir çok etmen taranmıştır. Denenen organoborlar içerisinde en uygununun NaBAR_4 bileşikler olduğu saptanmıştır. Optimum koşullar paladyum bileşiği olarak paladyum asetat, ligand olarak Ph_3As , $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$ baz, THF/MeOH karışımı kullanılmasını gerektirmektedir ve $110\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklığının en uygun tepkime sıcaklığı olduğu saptanmıştır. Bu sıcaklıkta uçucu baz ve metanolu yüksek oranda sıvı fazda tutabilmek için kapalı Schlenck sisteminin kullanılması gerekmektedir. Fosfin liganları ile genellikle su ve metanol gibi yapılar ile allilik pozisyonunun nükleofillenmesine neden olmuştur. Aksine yöntem için en uygun olan bir arsin ligandı ile γ -aril- δ -hidroksi- α,β -doymamış ester (**3**) türevleri regio ve stereo seçimli olarak elde edilebilmiştir.

Tepkimeler başlıca *anti* stereo tarzda yürümektedir. Yüksek enantiyo saflıkta sentezlenen bir alkenil oksiran ile gerçekleştirilen tepkime ile yüksek yüksek enantiyomerik saflıkta arillenmiş ürünün eldesi mümkün olmuştur.

Bu çalışmada saptanan yöntem ile elde edilen bazı ürünlerin doğal bileşik sentezinde uygulanabilirliği laboratuvarımızda gösterilecektir.

Kaynaklar

Barbero, A., Diez-Varga, A., Pulido, F. J. 2013. "Multicomponent Prins Cyclization from Allylsilyl Alcohols Leading to Dioxaspirodecanes", *Org. Lett.*, 15, 5234-37.

Calin, O.; Pragani, R.; Seeberger, P. H. 2012. "De Novo Synthesis of I-Colitose and I-Rhodinose Building Blocks", *J. Org. Chem.*, 77, 870-7.

Canterbury, D. P. ve Micalizio, G. C. 2010. "Polyketide Assembly by Alkene-Alkyne Reductive Cross-Coupling: Spiroketal through the Union of Homoallylic Alcohols", *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 7602-4.

Chen, M. Z., Gutierrez, O., Smith, A. B. 2014. "Through-bond/through-space anion relay chemistry exploiting vinyl epoxides as bifunctional linchpins.", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 53, 1279-82.

Claridge, T. D. W., Davies, S.G., Lee J. A., Nicholson R. L., Roberts, P. M., Russell, A. J., Smith, A. D., Toms, S. M. 2008. "Highly (E)-Selective Wadsworth-Emmons Reactions Promoted by Methylmagnesium Bromide.", *Organic Lett.*, 10, 5437-40.

Ehara, T., Yokoyama, H., Ono, M., Akita, H. 2007a. "Total Synthesis of (S)-(+)- and (R)-(-)-Curcudiols Based on 1,2-Aryl Migration via Phenonium Ion", *Heterocycles*, 71, 627-34.

Ehara, T., Tanikawa, S., Ono, M., Akita, H. 2007b. "Synthesis of (R)-curcumene and (R)-xanthorrhizol based on 1,2-Aryl migration via phenonium ion", *Chem. Pharm. Bull.*, 55, 1361-64.

Fujii, M., Yasuhara, S., Akita, H. 2009. "Facile Preparation of Methyl 5-Aryl-4-Hydroxyhex-2(E)-Enoate, Chiral Synthon of Bisabolane-Type Sesquiterpenes, Based on Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution and Rearrangement of an Aryl Group", *Tetrahedron: Asymmetry*, 20, 1286-94.

Hata, T., Bannai, R., Otsuki, M., Urabe, H. 2010. "Iron-Catalyzed Regio- and Stereoselective Substitution of γ,δ -Epoxy- α,β -unsaturated Esters and Amides with Grignard Reagents", *Org. Lett.*, 12, 1012-14.

He, J., Ling, J., Chiu, P. 2012 "Vinyl Epoxides in Organic Synthesis", Chem. Rev., 114, 8037-128.

Hirai, A., Yu, X.-Q., Tonooka, T., Miyashita, M. 2003 " γ,δ -Palladium-catalyzed stereospecific epoxide-opening reaction of γ,δ -epoxy- γ,β -unsaturated esters with an alkylboronic acid leading to γ,δ -vicinal diols with double inversion of the configuration", Chem. Commun., 2482-3.

Kim, B. M., Williams, S. F., Masamune, S. 1991. Part 2. vol. 2, ch. 1.7. in Comprehensive Organic Synthesis, Additions to C—X σ -Bonds, Editör: Heathcock, C. H. Oxford: Pergamon Press.

Kjellgren, J., Aydin, J., Wallner, O. A., Saltanova, I. V., Szabó, K. J. 2005 "Palladium Pincer Complex Catalyzed Cross-Coupling of Vinyl Epoxides and Aziridines with Organoboronic Acids", Chem. Eur. J., 11, 5260-8.

Kuş, M., Artok, L., Aygün, M. 2015. "Palladium-Catalyzed Alkoxyacylation of Conjugated Enyne Oxiranes: A Diastereoselective Method for the Synthesis of 7-Hydroxy-2,3,5-trienoates.", J. Org. Chem., 80, 5494-506.

Lindström, U. M., Somfai, P. 1998. "Aminolysis of Vinyl Epoxides as an Efficient Entry to N-H Vinylaziridines.", Synthesis, 109-17.

Miyaura, N., Tanabe, Y., Suginome, H., Suzuki, A. 1982 "Cross Coupling Reactions of 1-Alkenylboranes with 3,4-Epoxy-1-butene Catalyzed by Palladium or Nickel Complexes", J. Organomet. Chem., 233, C13-6.

Oe, K., Ohfuné, Y., Shinada, T. 2014. " Short Total Synthesis of (-)-Kainic Acid", Organic Lett. 16, 2550-3.

Ono, M.; Ehara, T., Yokoyama, H., Ohtani, N., Hoshino, Y., Akita, H. 2005. "Solvolysis of (4,5)-*anti*-4-Aryl-5-tosyloxy-2(*E*)-hexenoate Derivatives", Chem. Pharm. Bull., 53, 1259-65.

Pippel, D. J., Weisenburger, G. A., Faibish, N. C., Beak, P. 2001. "Kinetics and Mechanism of the (-)-Sparteine-Mediated Deprotonation of (E)-N-Boc-N-(*p*-methoxyphenyl)-3-cyclohexylallylamine.", J. Am. Chem. Soc., 123, 4919-27.



Schomaker, J. M., Pulgam, V. R., Borhan, B. 2004. "Synthesis of Diastereomerically and Enantiomerically Pure 2,3-Disubstituted Tetrahydrofurans Using a Sulfoxonium Ylide." *J. Am. Chem.*, 126, 13600-1.

Uchida, K., Ishigami, K., Watanabe, H., Kitahara, T. 2007. "Synthesis of an insecticidal tetrahydroisocoumarin, (3R,4S,4aR)-4,8-dihydroxy-3-methyl-3,4,4a,5-tetrahydro-1H-2-benzopyran-1-one", *Tetrahedron*, 63, 1281–87.

Urabe, H., Suzuki, K., Sato, F. 1997. "Intramolecular Cyclization of 2,7- or 2,8-Bis-unsaturated Esters Mediated by $(\eta^2\text{-Propene})\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_2$. Facile Construction of Mono- and Bicyclic Skeletons with Stereoselective Introduction of a Side Chain. A Synthesis of d-Sabinene." *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 10014-27,

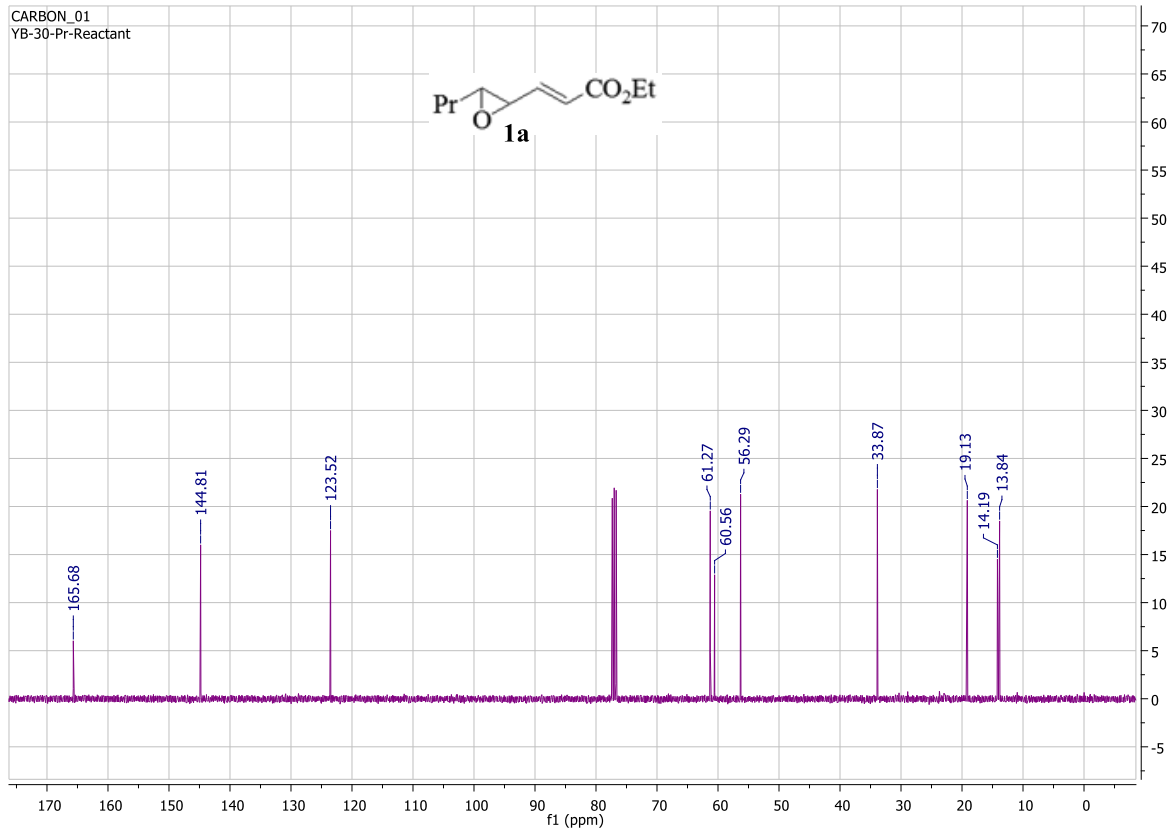
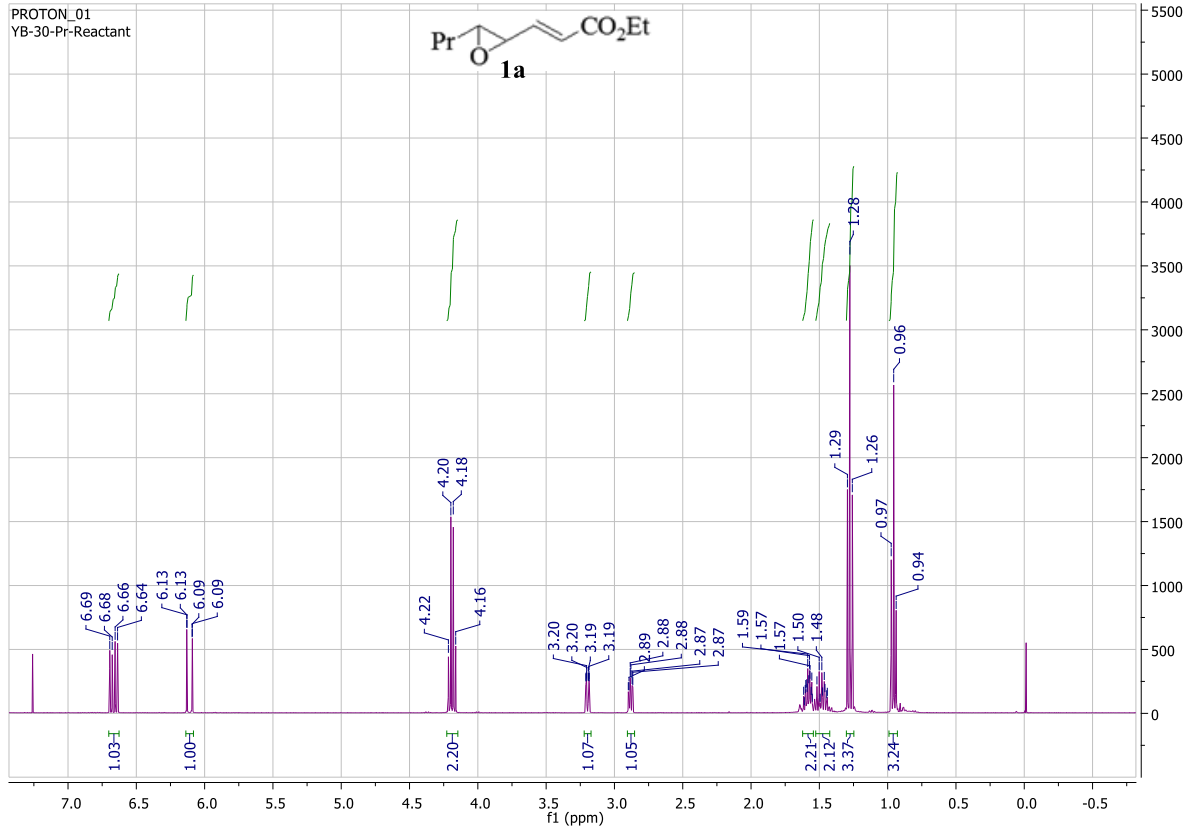
Wang, Z.-X., Tu, Y., Frohn, M., Zhang, J.-R., Shi, Y. 1997. "An Efficient Catalytic Asymmetric Epoxidation Method", *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 11224-35.

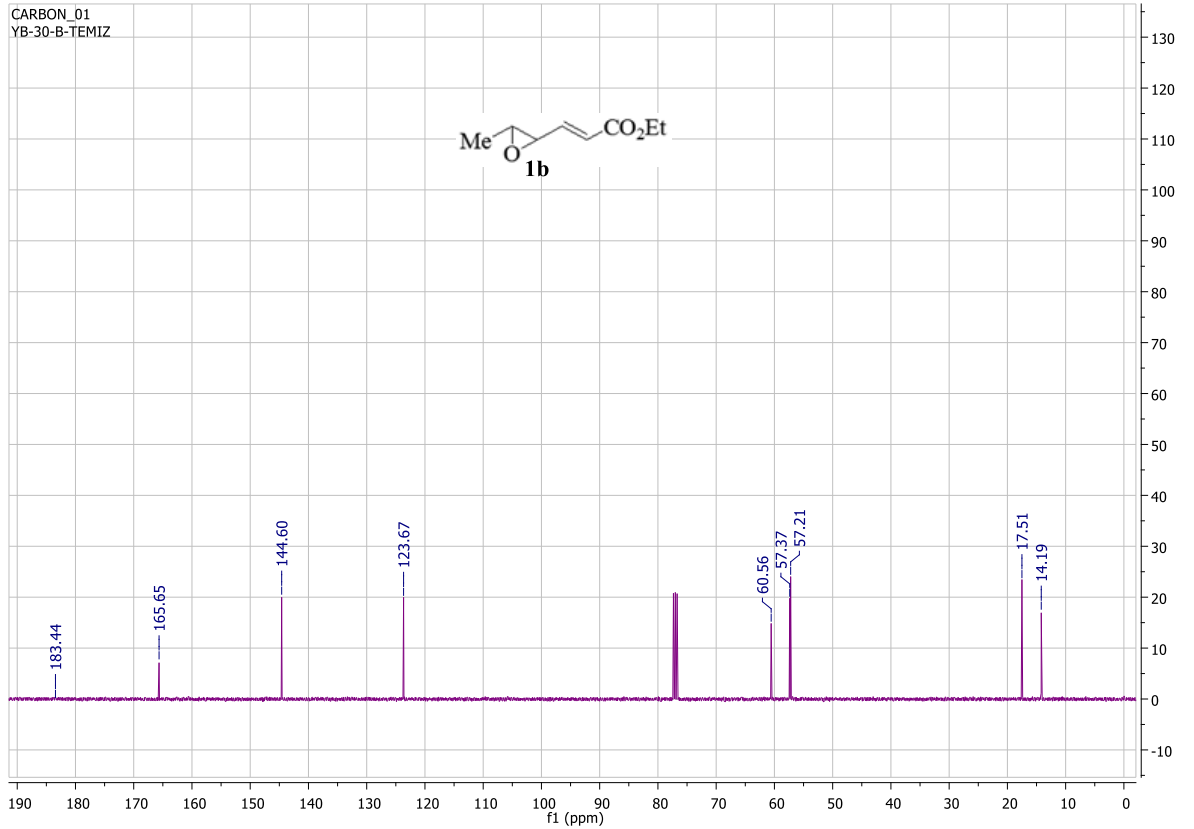
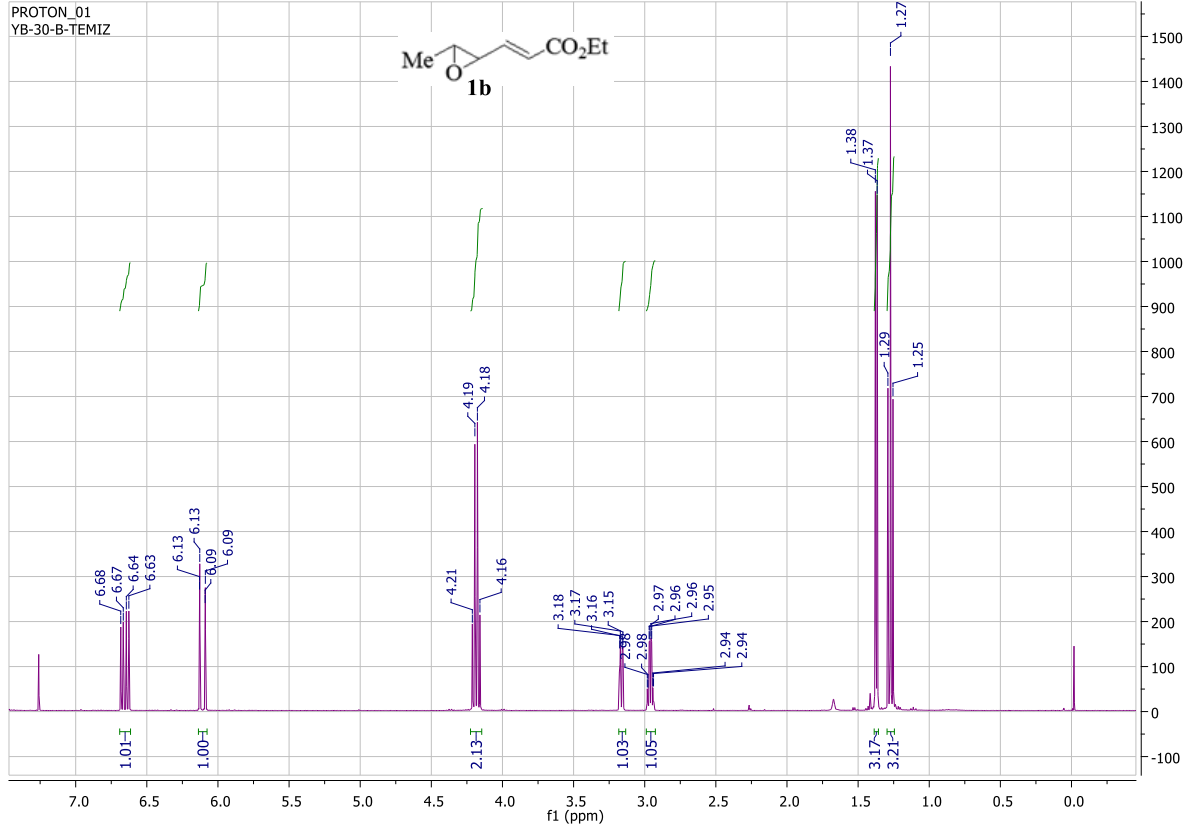
Yang, S. G., Hwang, J. P., Park, M. Y., Lee, K., Kim, Y. H. 2007. "Highly efficient epoxidation of electron-deficient olefins with tetrabutylammonium peroxydisulfate." *Tetrahedron*, 63, 5184-8.

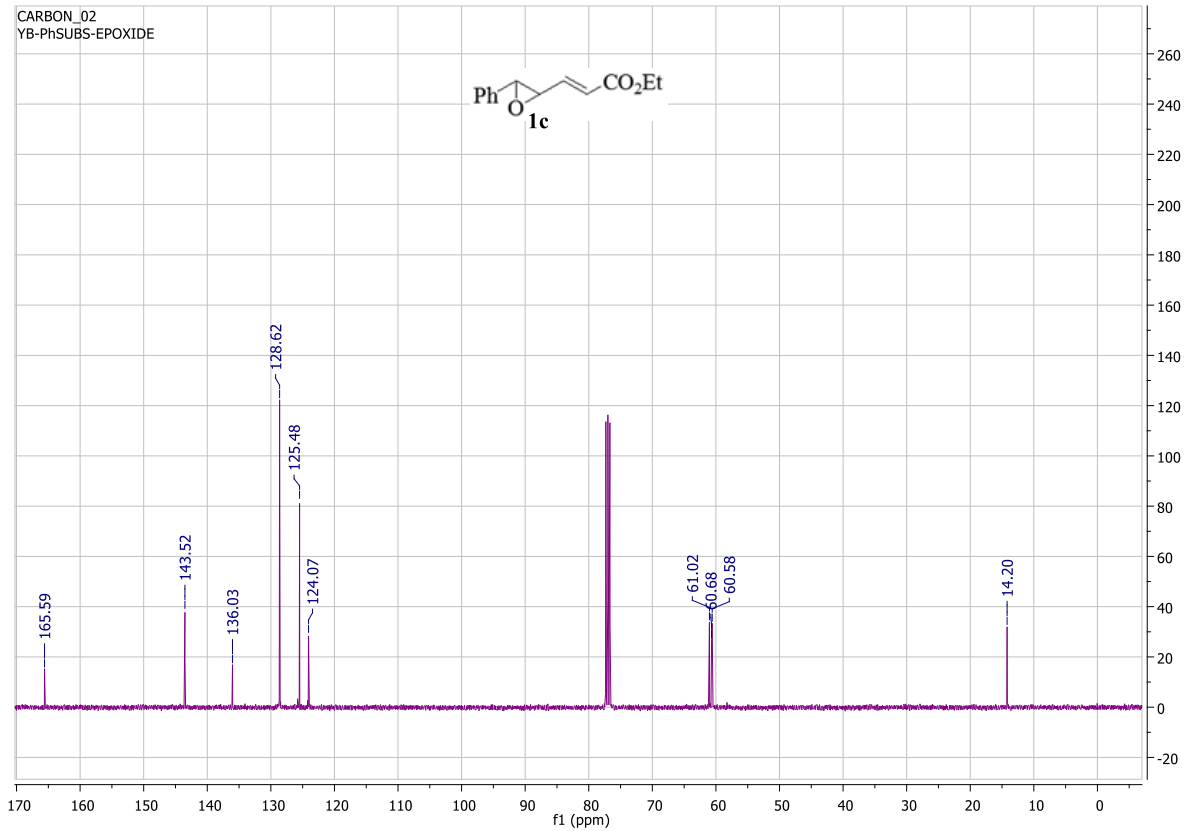
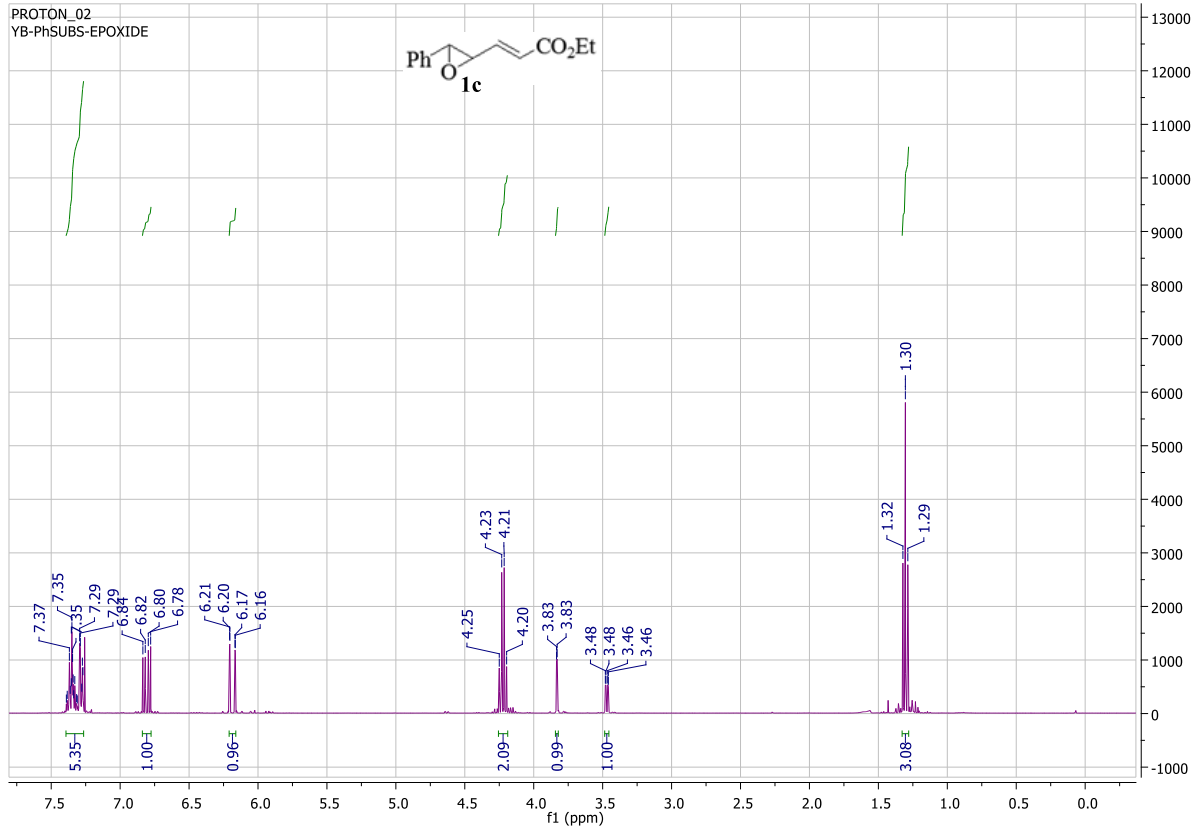
Yao, C.-S., Lin, M. 2005. "Bioactive stilbene dimers from *Gnetum cleistostachyum*", *Nat. Prod. Res.*, 19, 443-8.

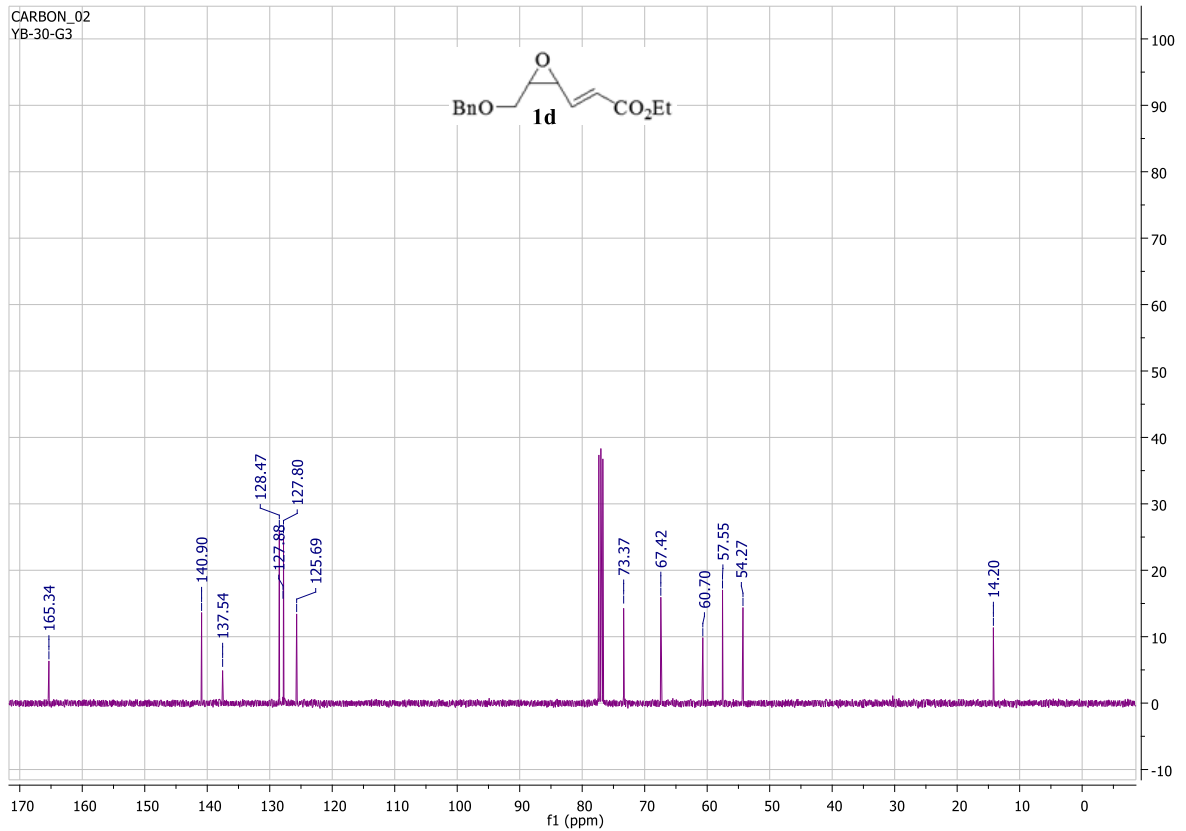
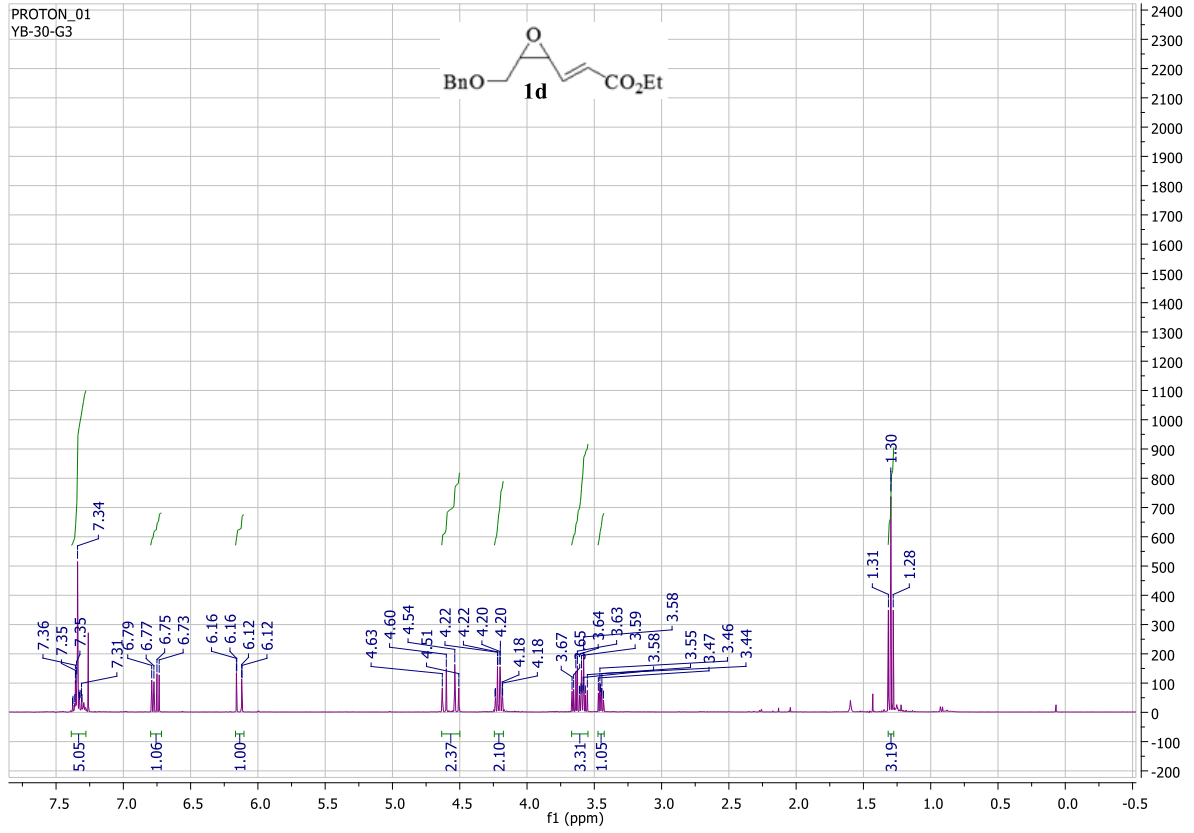


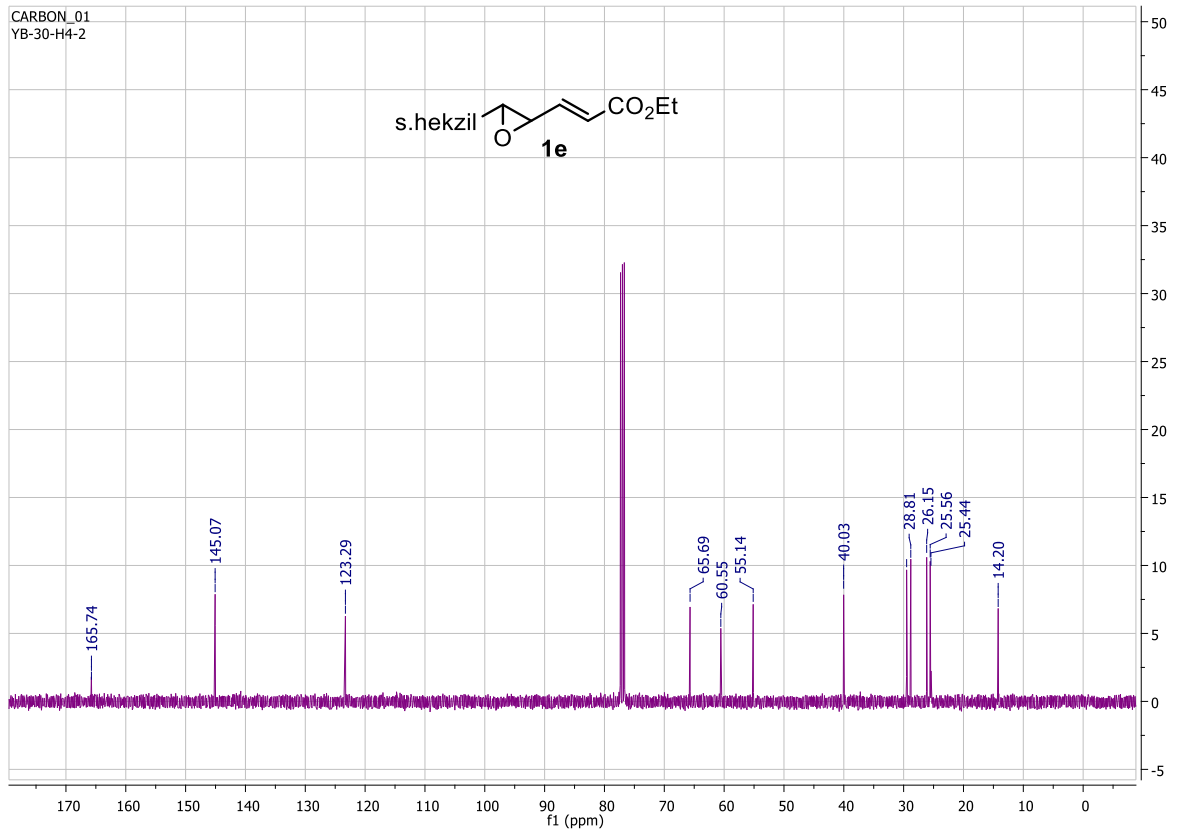
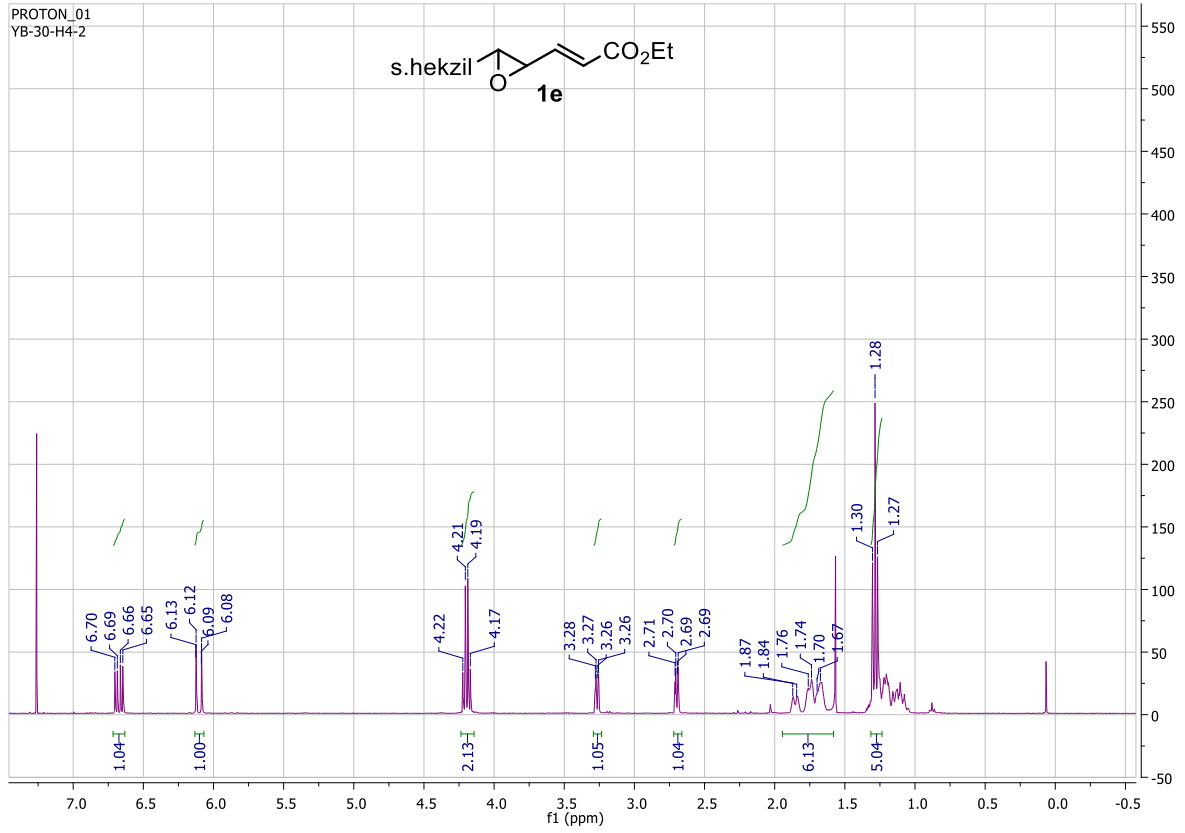
EKLER

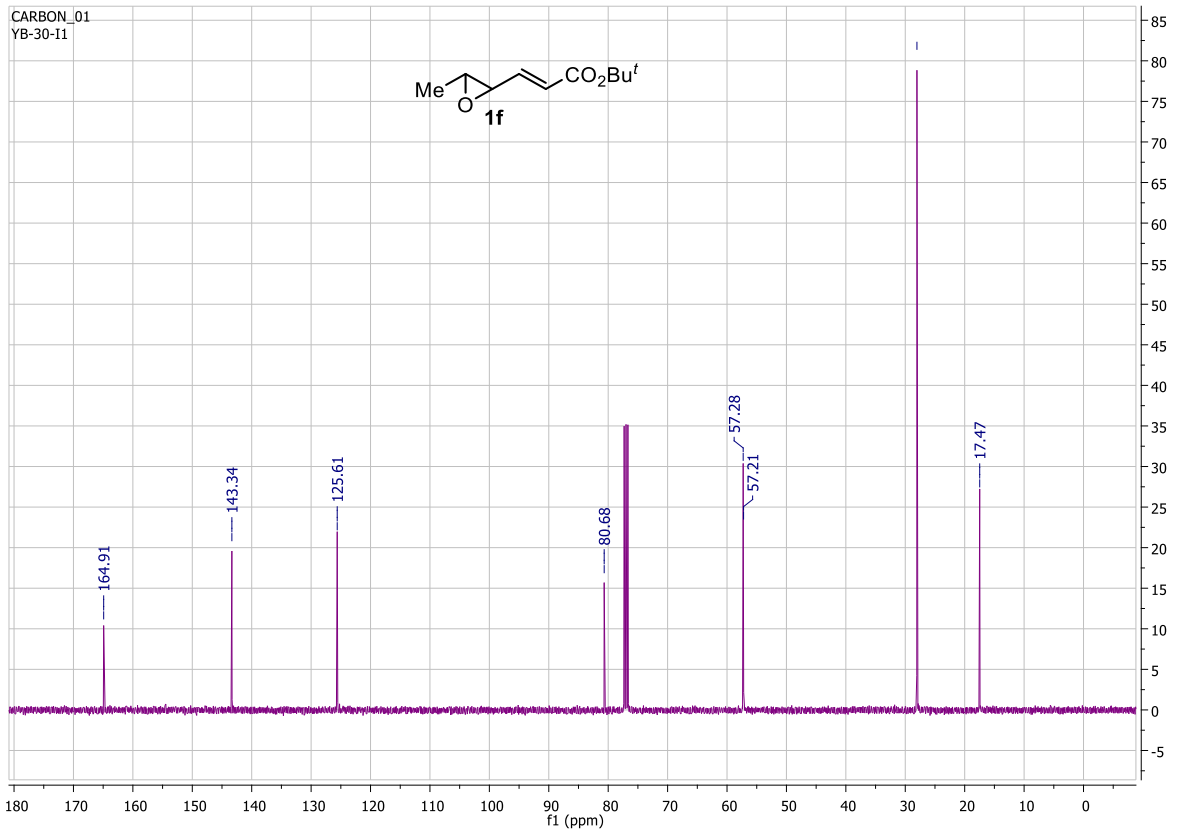
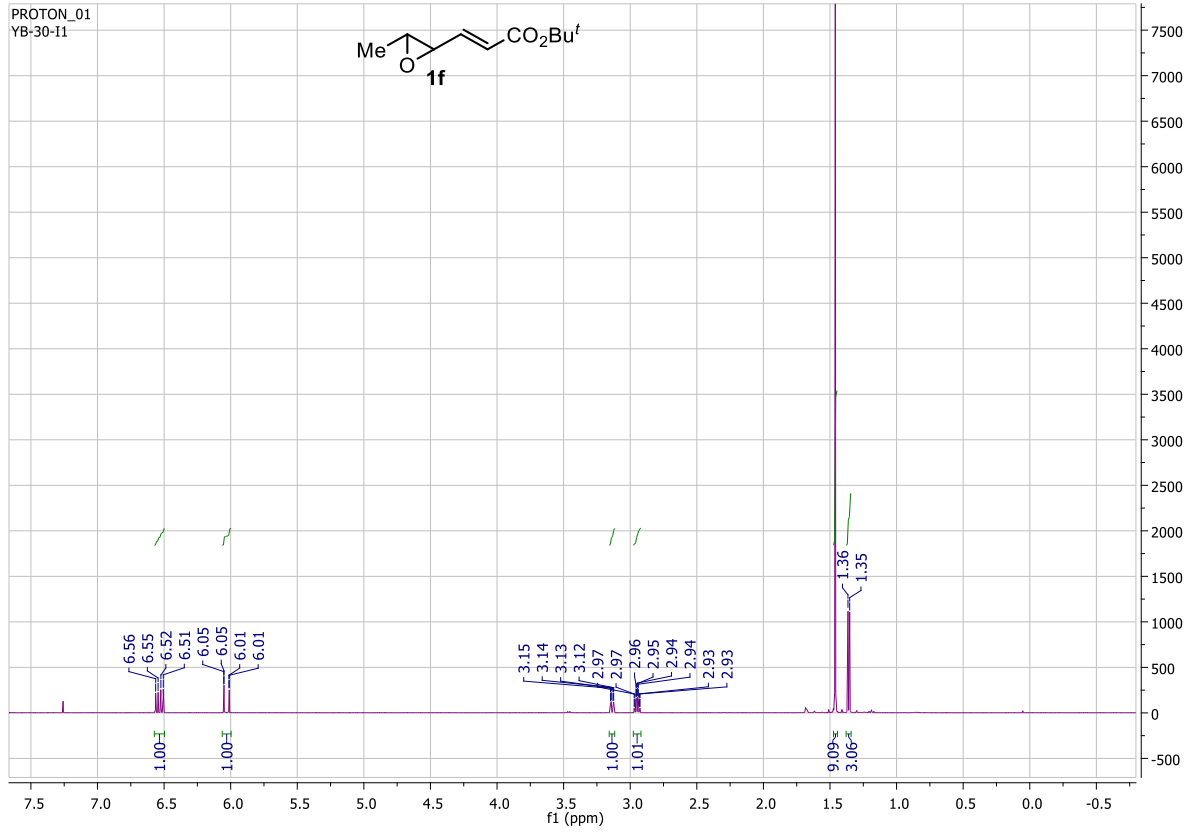


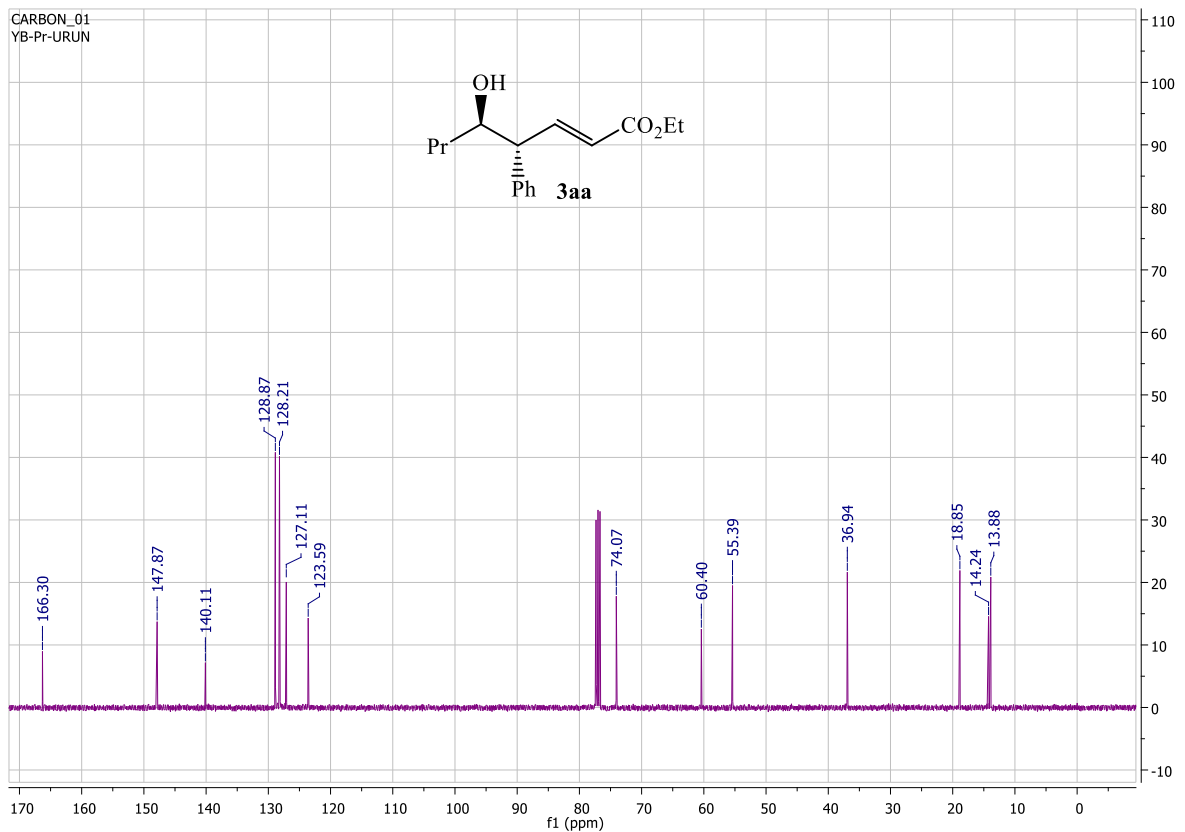
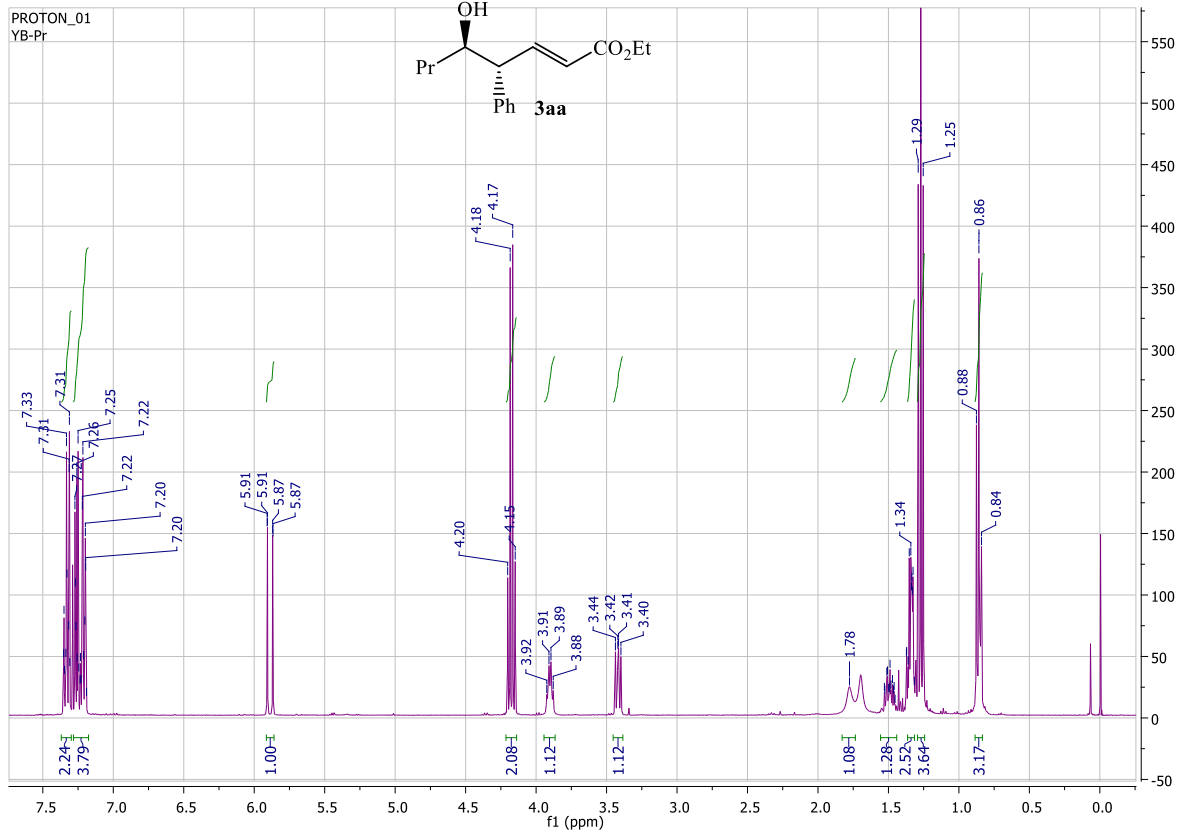


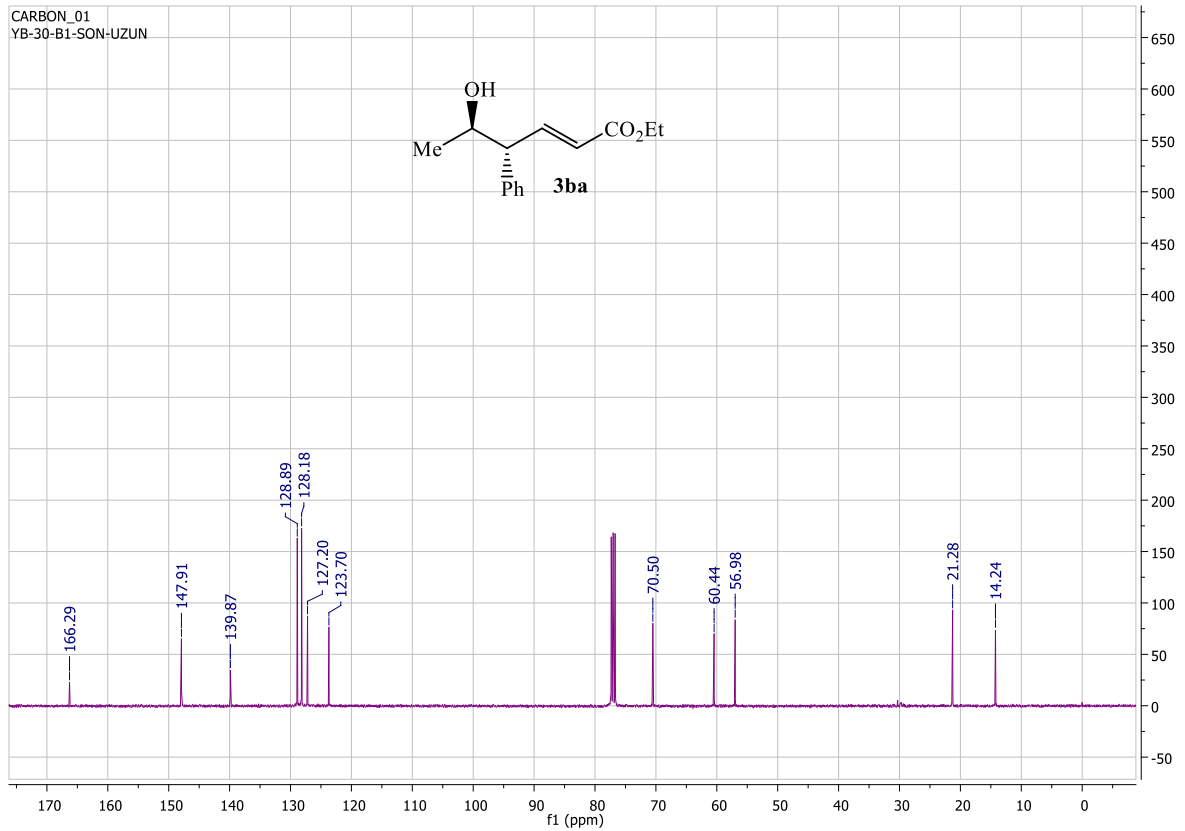
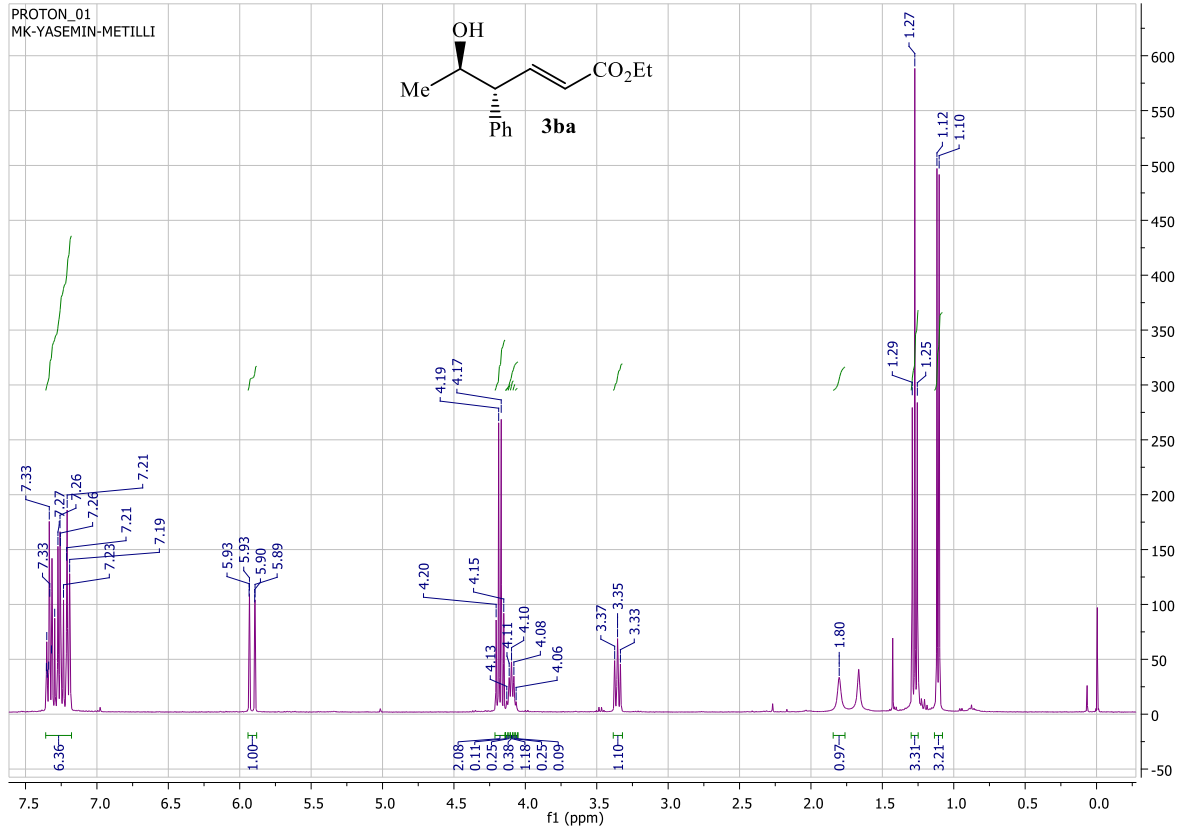


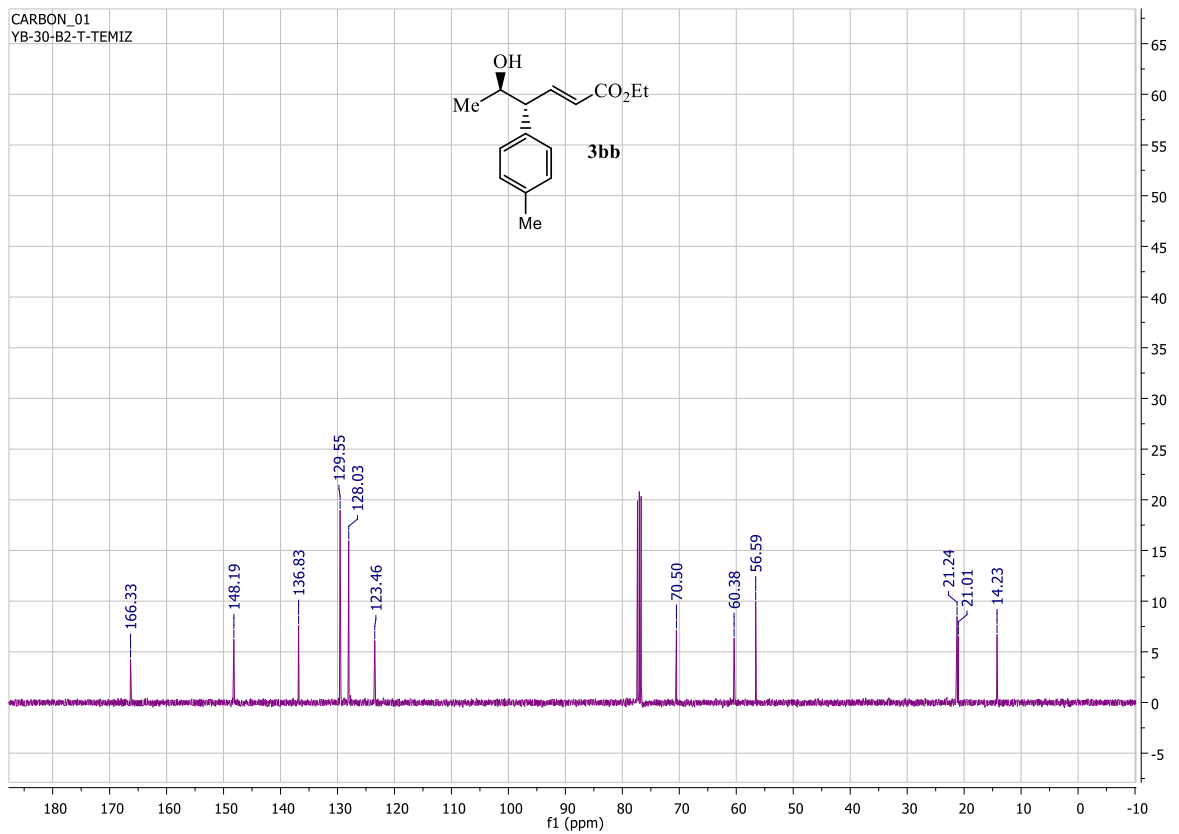
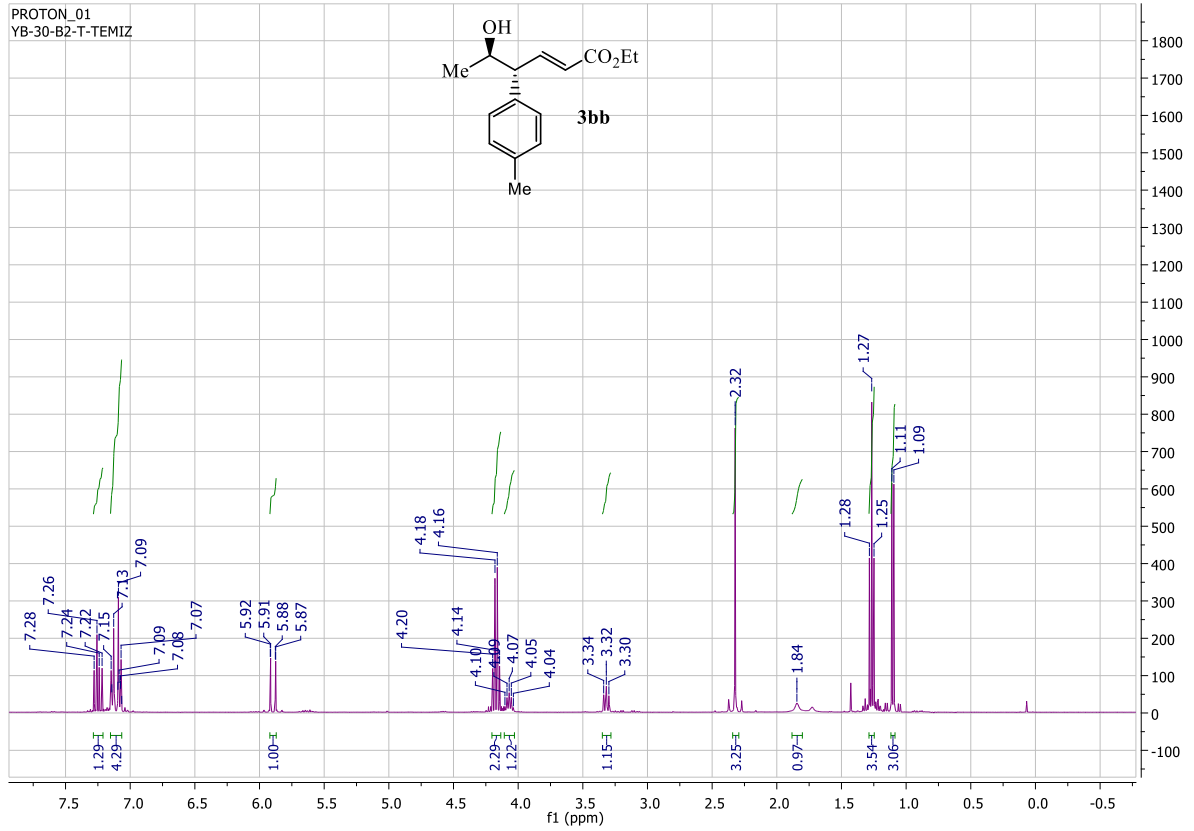


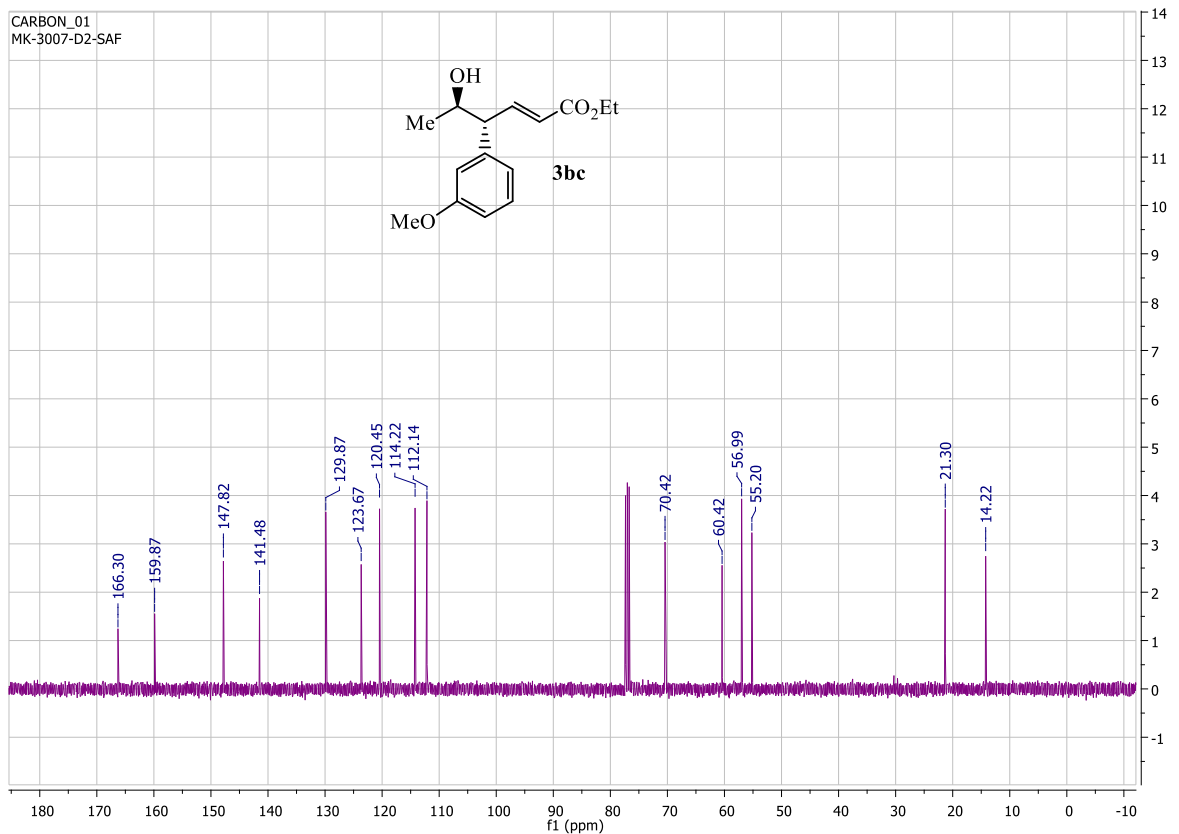
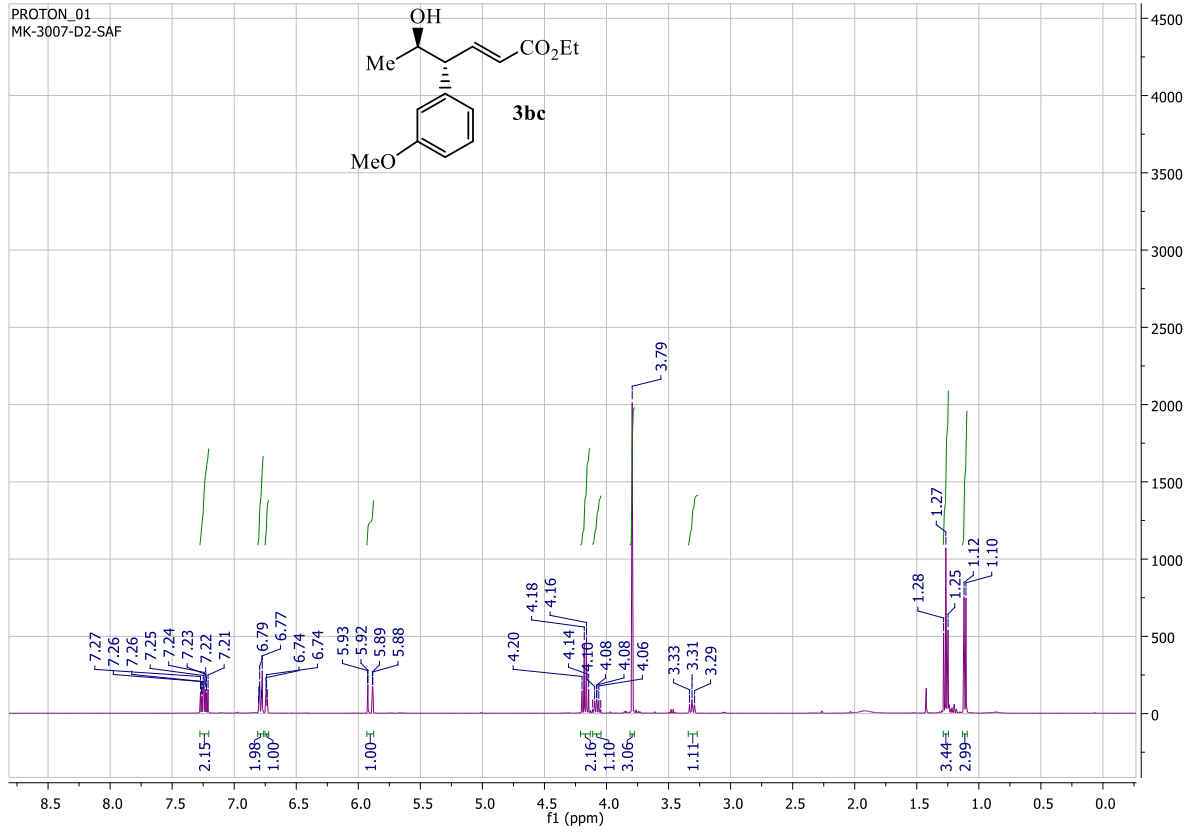


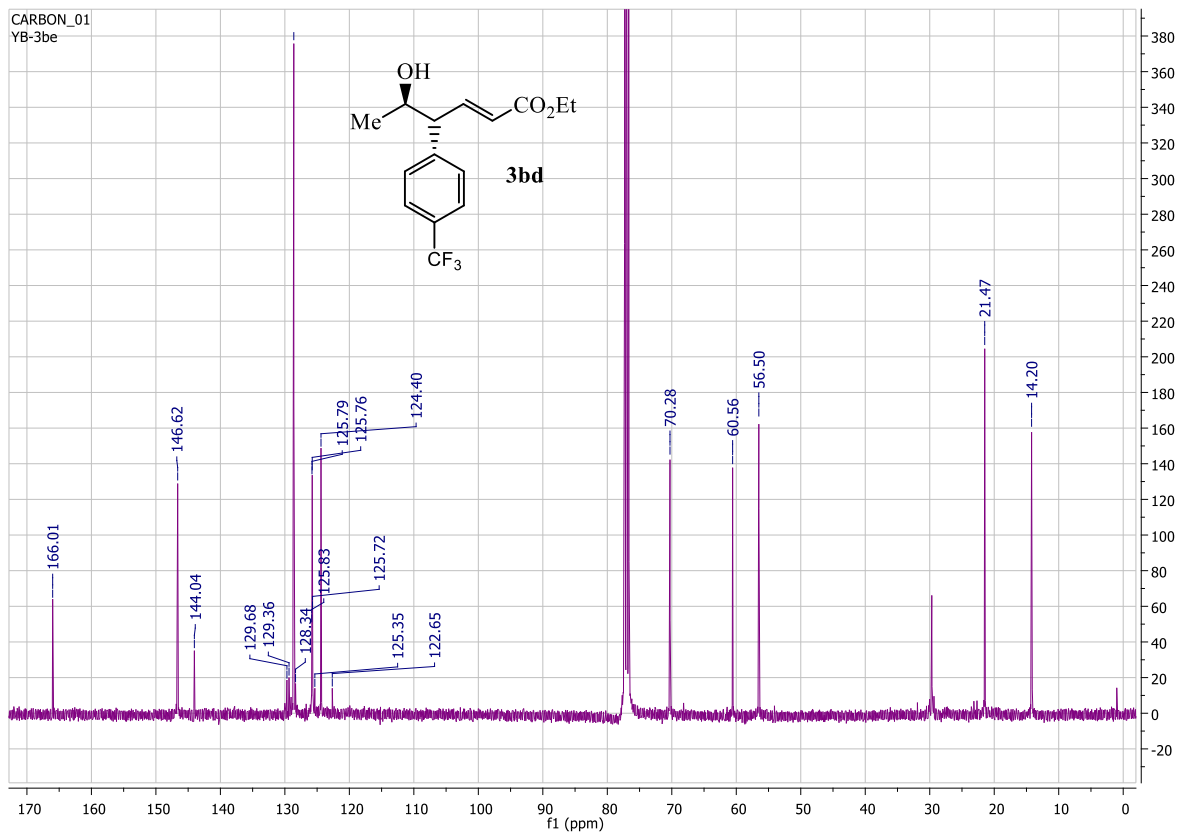
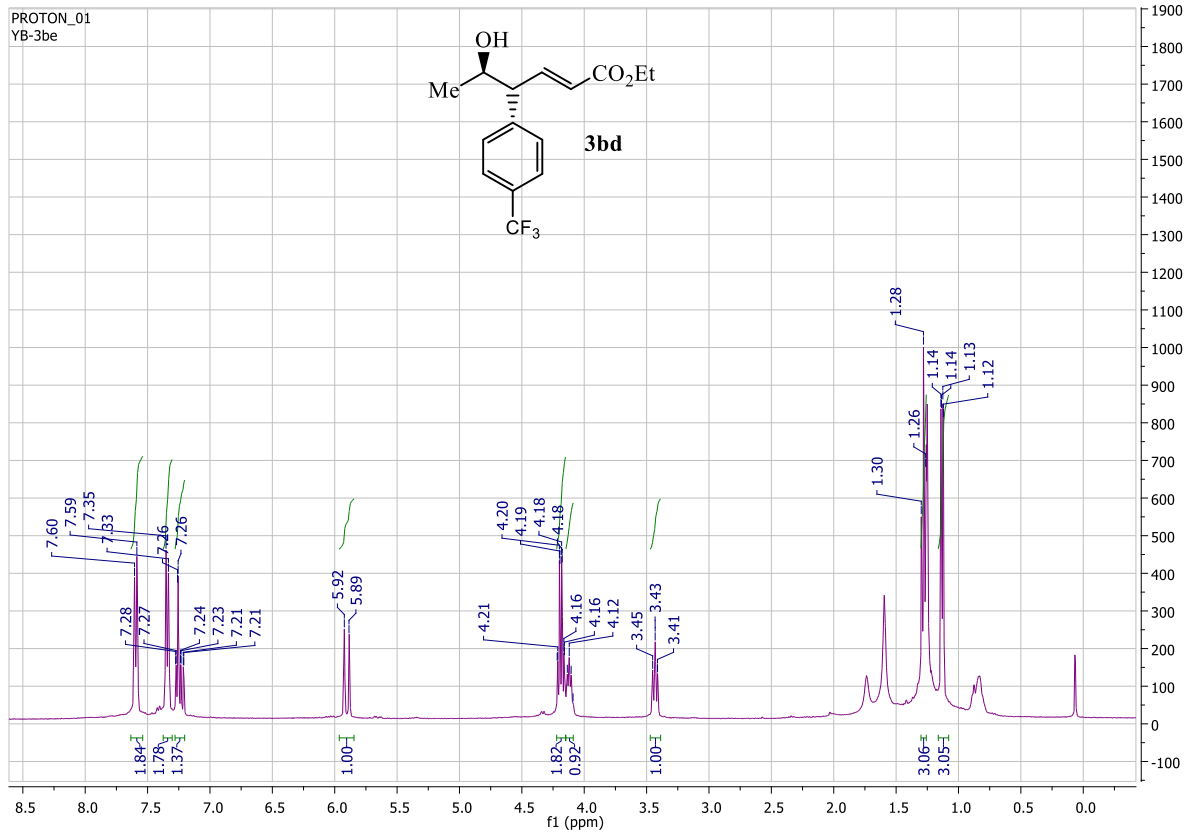




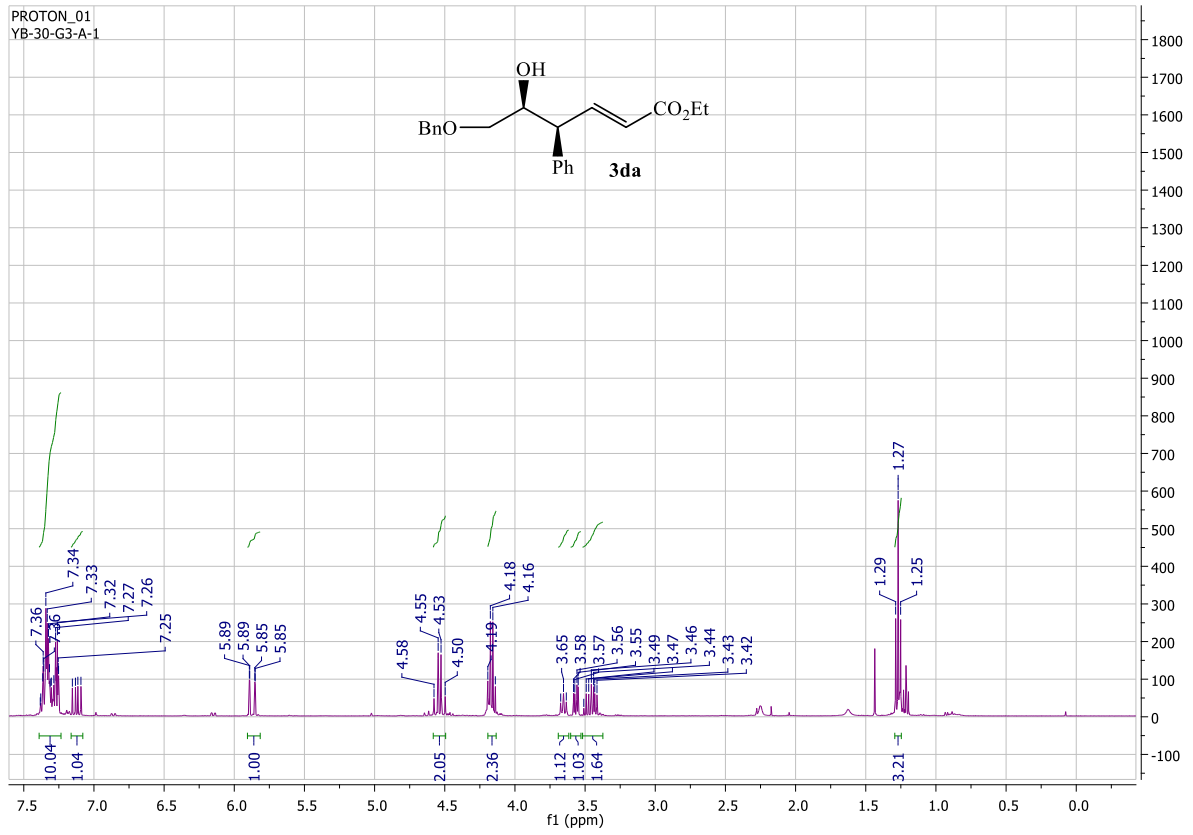




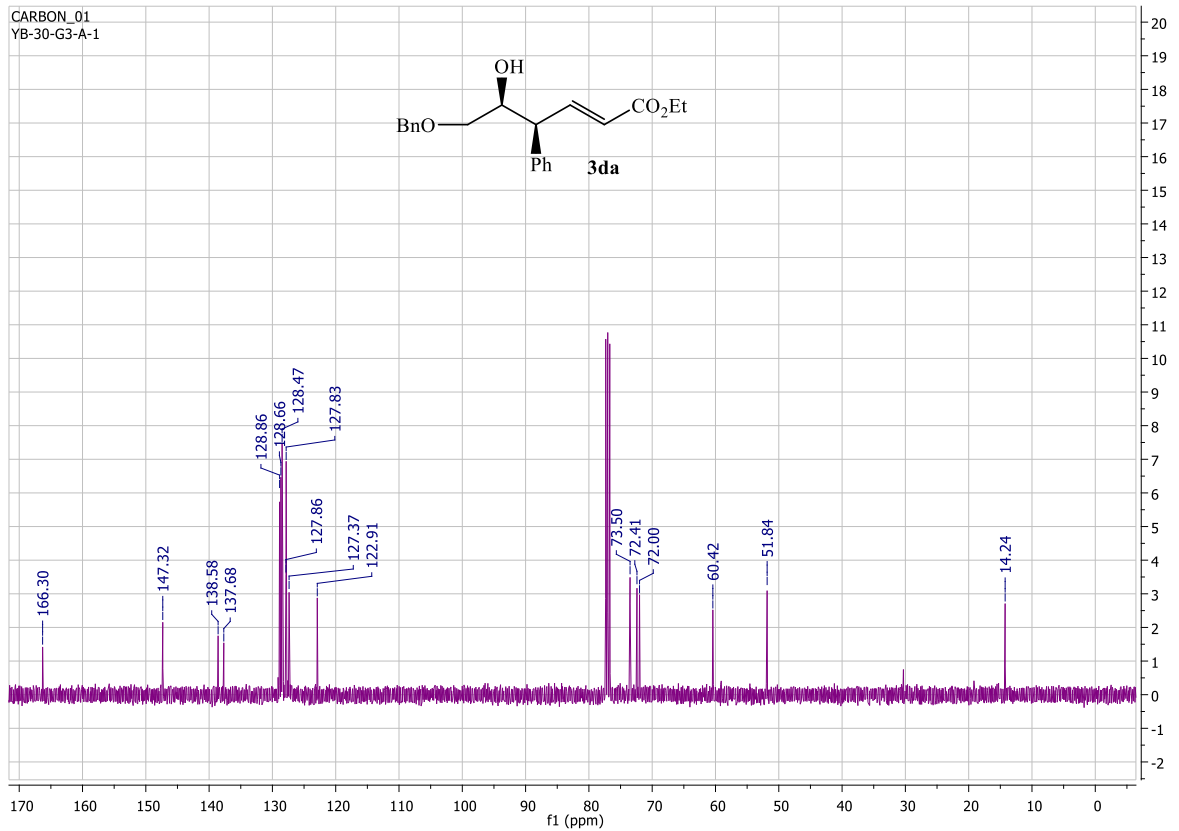


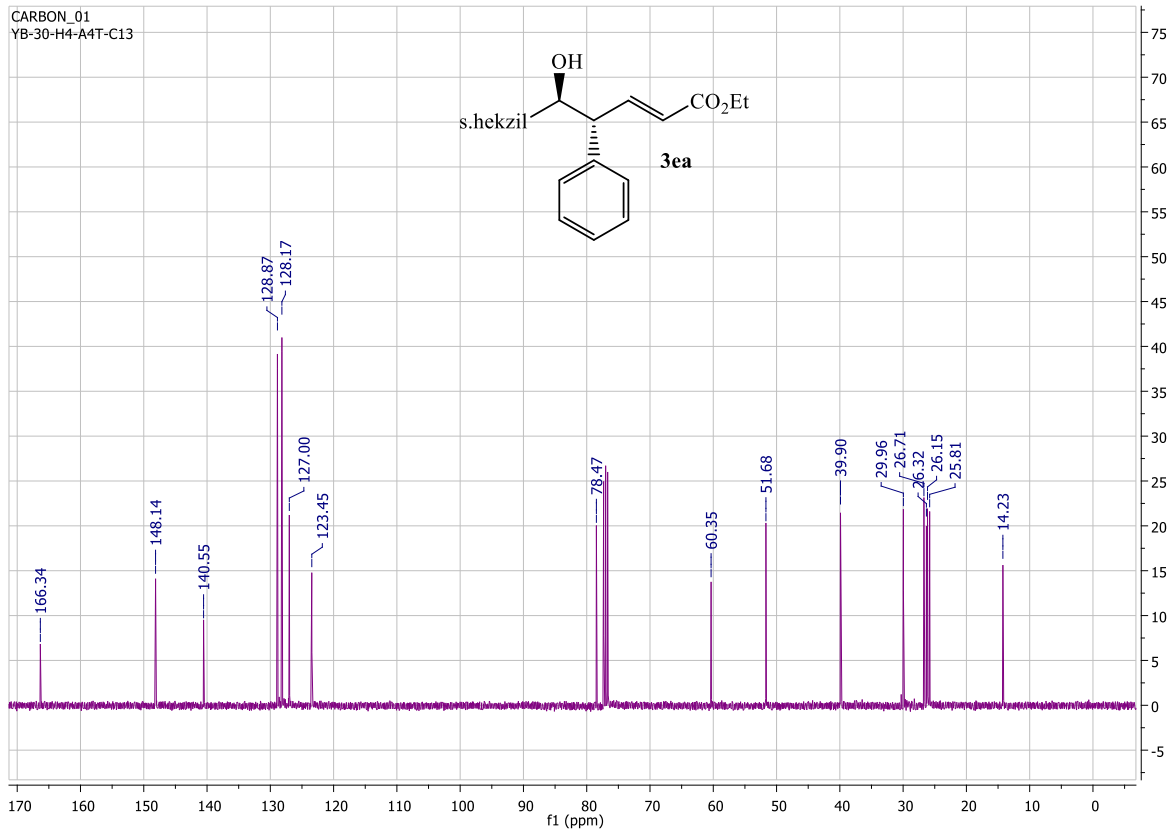
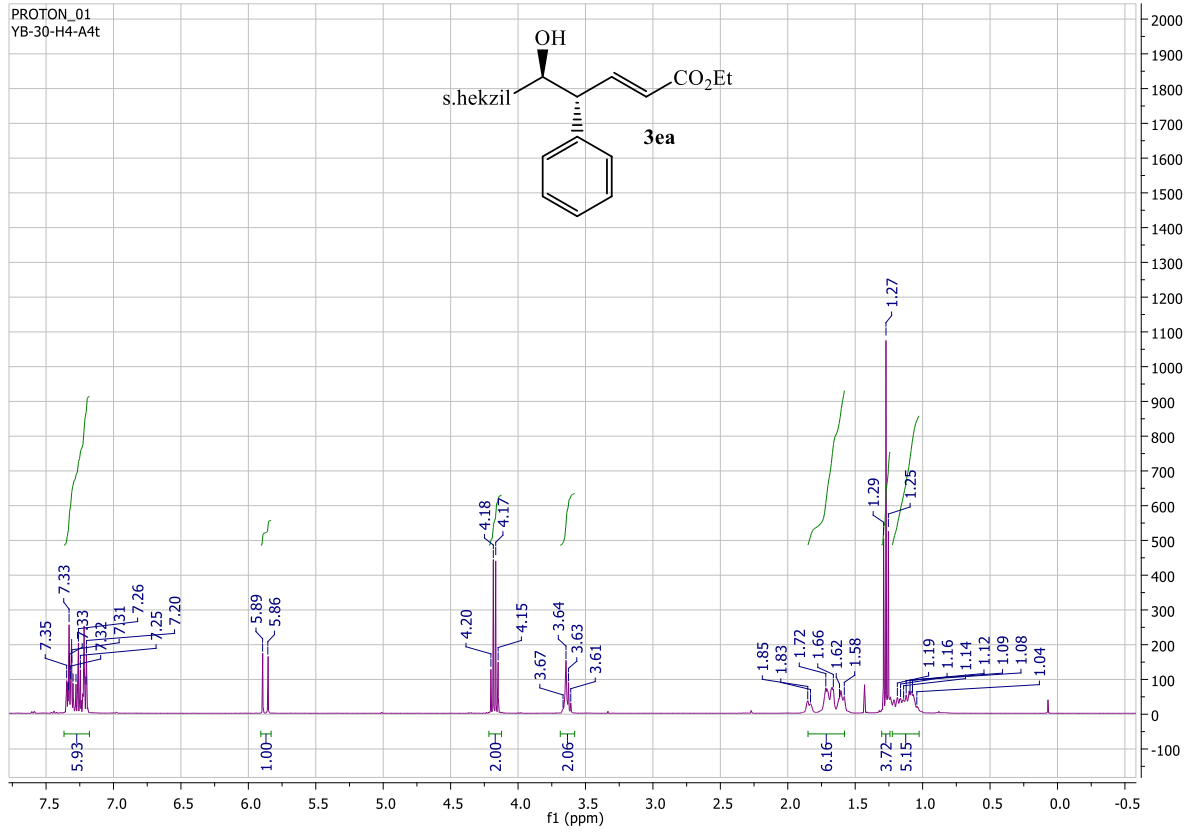


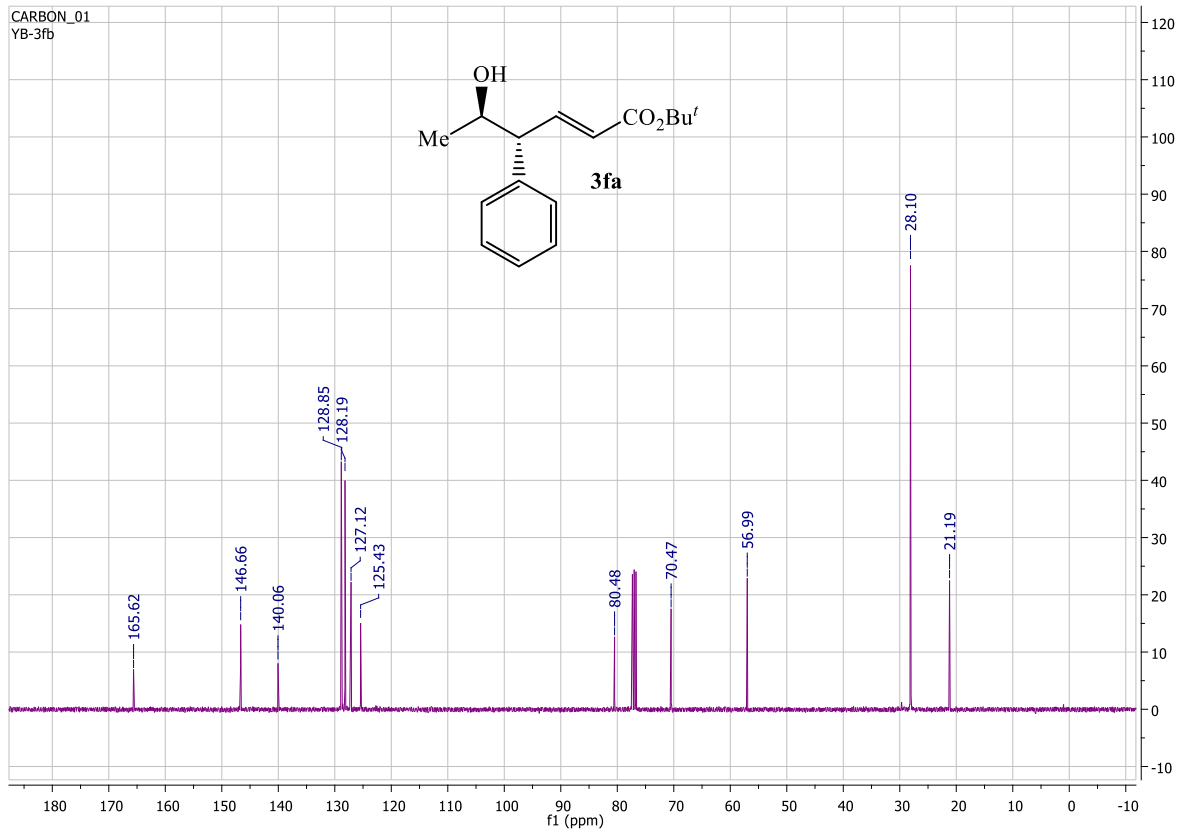
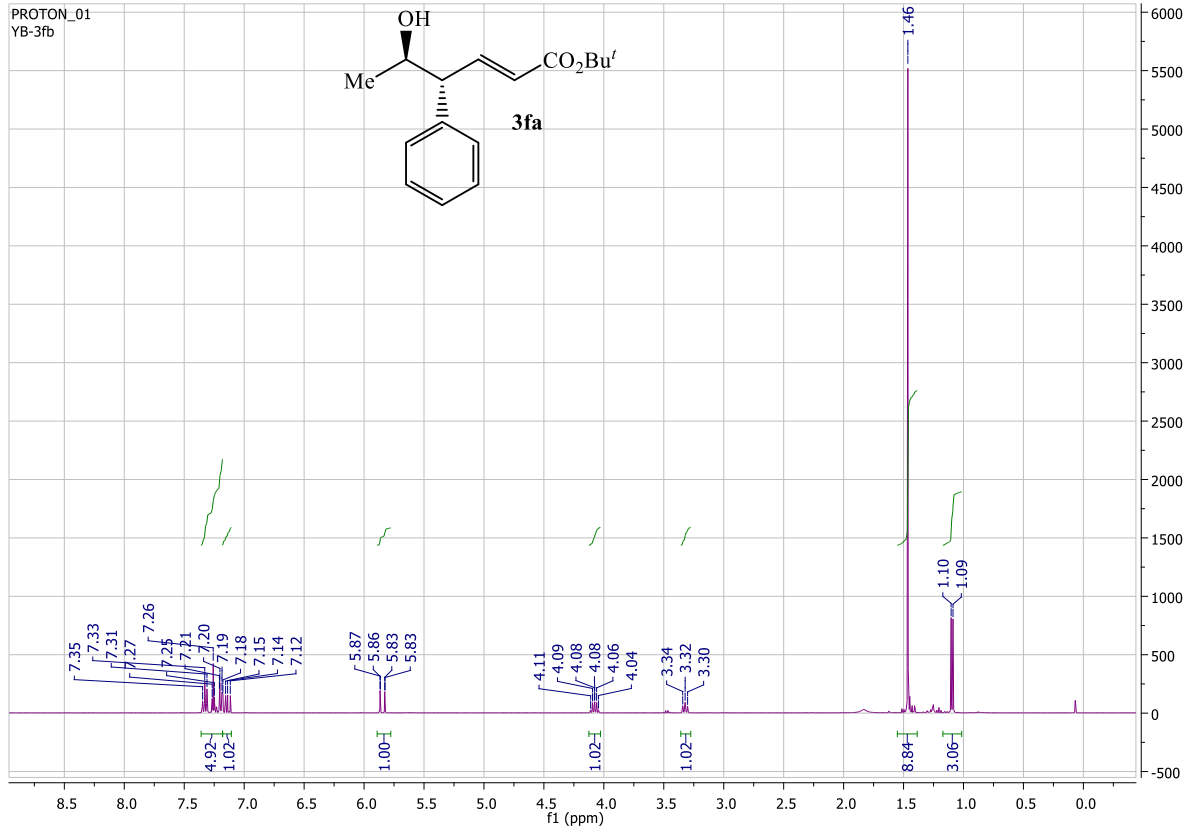
PROTON_01
YB-30-G3-A-1

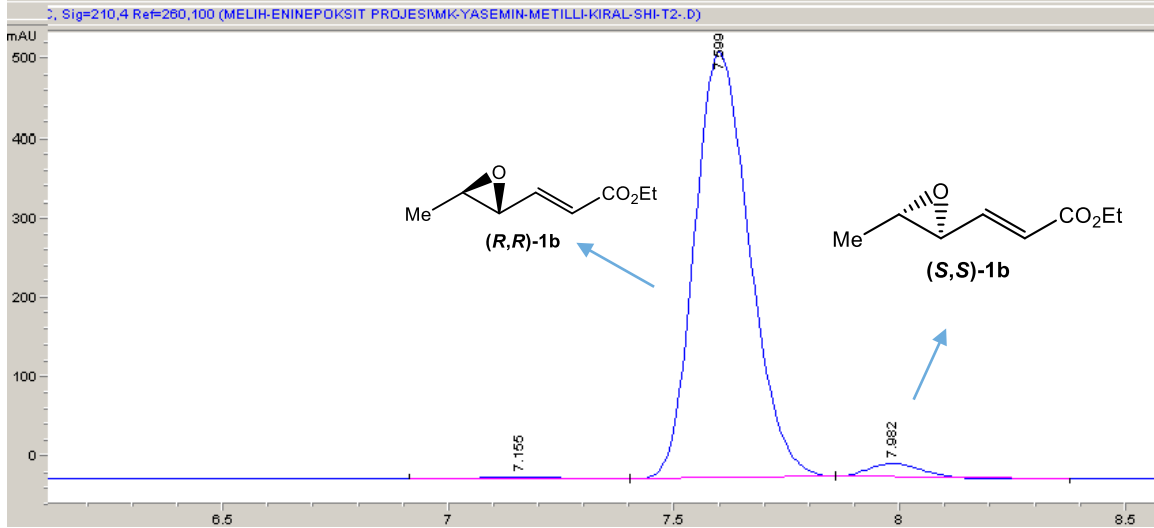
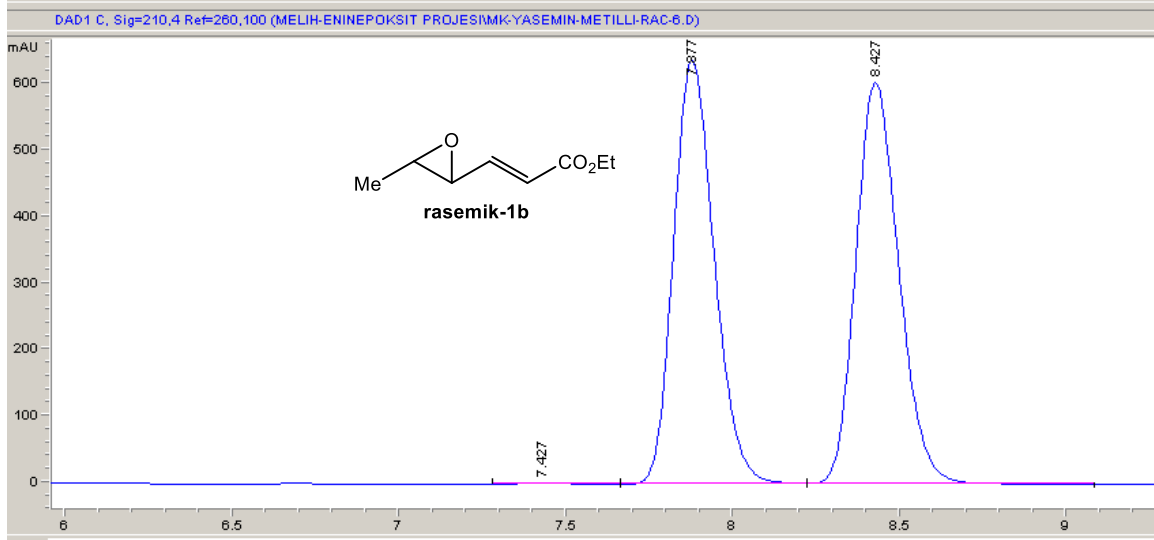


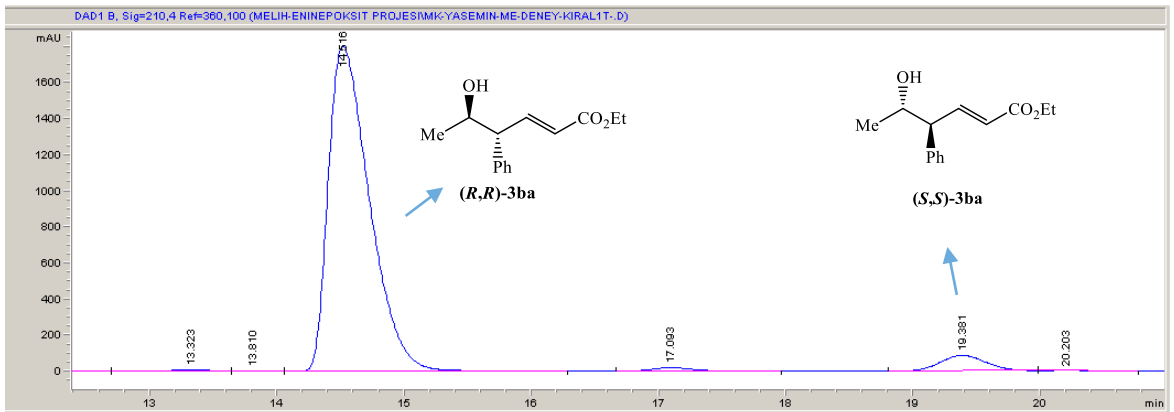
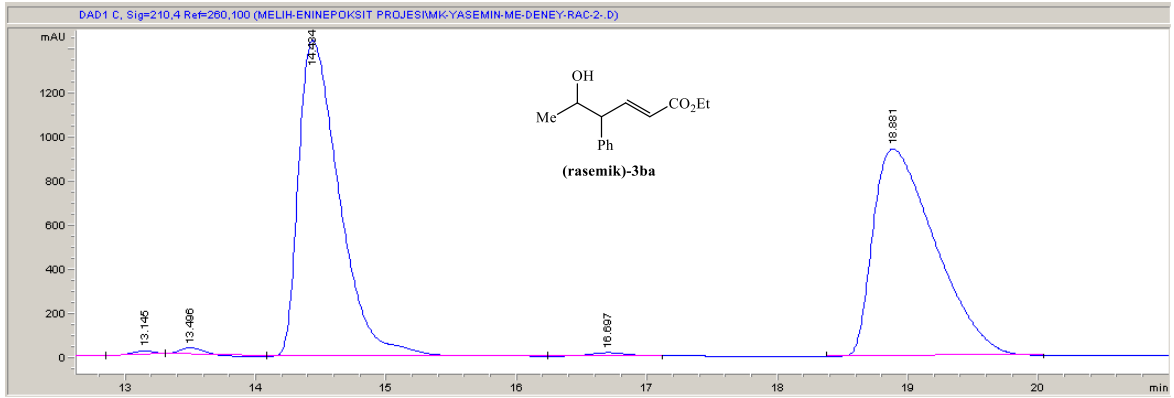
CARBON_01
YB-30-G3-A-1











**TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

Proje Yürütücüsü:	Prof. Dr. LEVENT ARTOK
Proje No:	216Z094
Proje Başlığı:	?-?-Epoksi-?-?-Doymamış Esterlerin Organoborlar İle Paladyum Katalizli Stereo Seçimli 1,2-Katılma Tepkimeleri
Proje Türü:	1002 - Hızlı Destek
Proje Süresi:	12
Araştırmacılar:	
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	İZMİR YÜKSEK TEKNOLOJİ ENS. FEN F. KİMYA B.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/06/2017 - 01/06/2018
Onaylanan Bütçe:	28400.0
Harcanan Bütçe:	27632.48
Öz:	<p>Bu proje kapsamında laboratuvarında sentezlenen ?-Aril-?-hidroksi-?-?-doymamış esterler organoborlar ile paladyum katalizli tepkimeleri gerçekleştirilmiştir. Paladyum katalizli tepkimeler yüksek regio-seçimlilikte gerçekleşerek başlıca allilik pozisyondan SN2 tipi tepkime ile ?-aril-?-hidroksi-?-?-doymamış ester (3) türevlerini oluşturmuştur. Ayrıca tepkimeler yüksek stereo-seçimlilik göstermiştir. Genellikle ürünlerin diastereomerik oranı 30:1 oranından fazladır. Literatürde nadir olarak uygulama alanı olan trifenil arsin ligandının yöntemin regio ve stereo seçimliliğinde fosfin ligandlarına kıyasla çok daha etkin olduğu saptanmıştır. Yüksek enantiyo saflıkta sentezlenen bir alkenil oksiran ile gerçekleştirilen tepkime yüksek enantiyomerik aktarım ile yürüyerek yüksek enantiyomerik saflıkta arillenmiş ürün elde edilebilmiştir.</p>
Anahtar Kelimeler:	alkenyl oksiran, arilasyon, homoallil alkol, organobor, paladyum kataliz
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Evet