

T.C.  
AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ İNDANİL-SÜBSTİTÜE BİSOKSAZOLİN  
LİGANDININ SENTEZİ VE ENANTİYOSEÇİCİ HENRY  
TEPKİMESİNDEKİ UYGULAMALARI

Buket ÖZDEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

KIRŞEHİR 2017

**T.C.**

**AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ**

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ İNDANİL-SÜBSTİTÜE BİSOKSAZOLİN  
LİGANDININ SENTEZİ VE ENANTİYOSEÇİCİ HENRY  
TEPKİMESİNDEKİ UYGULAMALARI**

**Buket ÖZDEMİR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Betül KARATAŞ**

**KIRŞEHİR 2017**

**Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne**

Bu çalışma jürimiz tarafından KİMYA Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan .....

Prof. Dr. Fatih ALGI

Üye.....

Doç. Dr. Yunus KARATAŞ

Üye.....

Doç. Dr. Betül KARATAŞ

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../2017

Prof. Dr. Levent KULA  
Enstitü Müdürü

## **TEZ BİLDİRİMİ**

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Buket ÖZDEMİR

YENİ İNDANİL-SÜBSTİTÜE BİSOKSAZOLİN LİGANDININ SENTEZİ  
VE ENANTİYOSEÇİCİ HENRY TEPKİMESİNDEKİ UYGULAMALARI

(Yüksek Lisans Tezi)

Buket ÖZDEMİR

Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

NİSAN 2017

**ÖZET**

Son yıllarda, bisoksazolin ligandları, metal-katalizli asimetrik tepkimelerde kiral ligand olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu çalışmada, norbornadien omurgasına sahip iki adet yeni, kiral bisoksazolin ligandı %53 ve %75 verimler ile beş basamakta sentezlenmiştir. Daha sonra, bu ligandlar bakır-katalizli asimetrik Henry tepkimesinde kiral ligand olarak kullanılmıştır. Henry tepkimesi için yüksek enantiyoseçiciliği sağlayan tepkime koşulları yapılan denemeler sonucunda belirlenmiştir. Bu çalışmaların sonucunda en iyi ligandın indanil-sübstitüe bisoksazolin ligandı, bakır tuzunun  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , çözücünün izopropanol, katalizör miktarının %5 ve sıcaklığın da  $15\text{ }^\circ\text{C}$  olduğuna karar verilmiştir. Tepkime koşulları belirlendikten sonra farklı aromatik ve alifatik aldehitlere nitrometan katılması sonucu 13 kiral nitroaldol ürünü %91'e varan verim ve %68'e varan enantiyomerik fazlalık ile elde edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Asimetrik sentez, kiral ligand, kiral katalizör, nitroaldol, Henry tepkimesi, bisoksazolin.

**Sayfa Adedi:** 82

**Tez Yöneticisi:** Doç. Dr. Betül KARATAŞ

SYNTHESIS OF A NEW INDANYL-SUBSTITUTED BISOXAZOLINE  
LIGAND AND APPLICATIONS IN THE ENANTIOSELECTIVE HENRY  
REACTION

(Master's Thesis)

Buket ÖZDEMİR

Ahi Evran University, Institute of Science

APRIL 2017

**ABSTRACT**

In recent years, bisoxazoline ligands have been widely used as chiral ligands in metal-catalyzed asymmetric reactions. In this study, two new chiral bisoxazoline ligands with a norbornadiene backbone were synthesized in five steps 53% and 75% yields. They were then used as chiral ligands in the copper-catalyzed asymmetric Henry reaction. The reaction conditions giving the highest enantioselectivity were determined for Henry reaction. As a result of these studies, the best ligand was found to be the indanyl-substituted bisoxazoline ligand, the copper salt was  $\text{Cu}(\text{Ac})_2$ , the solvent was isopropanol, the amount of catalyst was 5% and the temperature was 15 °C. Finally, under the optimized reaction conditions, the addition of nitromethane to different aliphatic and aromatic aldehydes resulted in the formation of 13 chiral nitroaldol products with up to 91% yields and 68% enantiomeric excess.

**Keywords:** Asymmetric synthesis, chiral ligand, chiral catalyst, nitroaldol, Henry reaction, bisoxazoline.

**Number of Pages:** 82

**Advisor of Thesis:** Assoc. Prof. Dr. Betül KARATAŞ

## TEŞEKKÜR

Eğitim yolunda ilerlerken tez alışmam boyunca engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve bu alanda ilerleme kaydetmemi sağlayan kendime örnek aldığım değerli danışman hocam Doç. Dr. Betül Karataş'a teşekkür ederim.

Tez aşamasında bilgilerini benimle paylaşan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Yunus Karataş'a ve kimya bölümündeki diğer değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Laboratuvardaki çalışmalarım esnasında bana destek olan arkadaşlarım Abdullah Ünsal, Murat Ünsal, Mevlüt Bilir ve şükrü Meral'e teşekkür ederim.

Tez süresince NMR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan arkadaşım Kübra Kılıç'a, ve Arş. Gör. Gözde Eke'ye ve Özlem Sarı'ya teşekkür ederim. Bu analizlerin yapılması için bize her türlü olanağı sağlayan Prof. Dr. Metin Balcı'ya ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatımın her evresinde bana destek olan değerli kız kardeşlerim Funda Dağgez, Demet Bozkurt, Dila Özcan, ağla Taşpınar, Duygu Haznedar ve Seval Polat'a ve tez süresi boyunca bana maddi manevi destek olan Sümeyye Köybaşı'na ayrıca teşekkür ederim.

Hayatın bana sunduğu seçeneği olmayan en güzel tercihlerim beni her alanda destekleyen kıymetli babam Bektaş Özdemir ve annem Hatay Özdemir, kuzenlerim ilem Bayram, Ebru Cürek teyzelerim Nurşen Altunay, Zeynep Ocak, Gülsen Yıldırım ve halam Gül Cürek'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin gerçekleşmesinde maddi destek sağlayan Ahi Evran Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü'ne (Proje No: PYO-FEN.4001/14.001) teşekkür ederim.

Buket ÖZDEMİR

*Kardeşim Hasan Özdemir'e...*



## İÇİNDEKİLER

TEZ BİLDİRİMİ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT .....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLULARIN LİSTESİ .....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....	xi
EKLERİN LİSTESİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xviii
1. GİRİŞ .....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI .....	3
2.1. BİSOKSAZOLİN LİGANDLARI .....	3
2.2. BOX LİGANDLARININ SENTEZİ .....	5
2.3. ASİMETRİK HENRY TEPKİMESİ .....	10
2.4. BOX LİGANDLARININ ASİMETRİK HENRY TEPKİMESİNDEKİ UYGULAMALARINDAN BAZI ÖRNEKLER.....	15
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	21

3.1. SENTEZLENEN BİLEŞİKLER VE ANALİZ.....	22
3.1.1. Dimetil bisiklo [2.2.1]hepta-2,5-dikarboksilat ( <b>28</b> ) Sentezi: <sup>34</sup> .....	22
3.1.2. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilik Asit ( <b>29</b> ) Sentezi: .....	22
3.1.3. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarbonil Diklorür ( <b>30</b> ) Sentezi: <sup>35</sup> .....	23
3.1.4. Bis(hidroksiamit)lerin Sentezi için Genel Yöntem: <sup>36</sup> .....	24
3.1.5. ( <i>1R,4S</i> )- <i>N</i> <sup>2</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> -bis(( <i>S</i> )-1-hidroksi-4-metilpentan-2-il)bisiklo- [2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikaroboksiamit ( <b>31</b> ) Sentezi:.....	24
3.1.6. ( <i>1R,4S</i> )- <i>N</i> <sup>2</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> -bis(( <i>1S,2R</i> )-2-hidroksi-2,3-dihidro-il-indenil)bisiklo- [2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksiamit ( <b>32</b> ) Sentezi:.....	25
3.1.7. ( <i>S</i> )-2-Amino-4-metilpentan-1-ol ( <b>33</b> ) Sentezi: <sup>37</sup> .....	26
3.2. Bisoksazolin Bileşiklerinin Sentezi:.....	27
3.2.1. ( <i>1R,4S</i> )-2,3-bis(( <i>S</i> )-4-izobütil-4,5-dihidrooksazol-2-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien ( <b>26</b> ) Sentezi: .....	27
3.2.2. ( <i>1R,4S</i> )-2,3-bis(( <i>3aS,8aR</i> )-8,8a-dihidro-3a <i>H</i> -indeno[1,2- <i>d</i> ]oksazol-2-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien ( <b>27</b> ) Sentezi:.....	28
3.3. Asimetrik Henry Tepkimesi için Genel Yöntem: <sup>38</sup> .....	29
3.3.1. ( <i>R</i> )-1-(4-Nitrofenil)-2-nitroetanol( <b>13a</b> ): <sup>30</sup> .....	29
3.3.2. ( <i>R</i> )-1-(4-Klorofenil)-2-nitroetanol ( <b>13b</b> ): <sup>30</sup> .....	30

3.3.3. ( <i>R</i> )-2-Nitro-1-feniletanol ( <b>13c</b> ): <sup>30</sup> .....	30
3.3.4. ( <i>R</i> )-1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetanol ( <b>13d</b> ): <sup>30</sup> .....	31
3.3.5. ( <i>R</i> )-1-(3-Metoksifenil)-2-nitroetanol ( <b>13e</b> ): <sup>39</sup> .....	31
3.3.6. ( <i>R</i> )-1-(3-Metoksifenil)-2-nitroetanol ( <b>13f</b> ): <sup>39</sup> .....	32
3.3.7. (-)-1-(4-Etoksifenil)-2-nitroetanol ( <b>13g</b> ): <sup>38</sup> .....	32
3.3.8. ( <i>R</i> )-1-(4-Metilfenil)-2-nitroetanol ( <b>13h</b> ): <sup>40</sup> .....	33
3.3.9. ( <i>R,E</i> )-1-Nitro-4-fenil-3-büten-2-ol ( <b>13i</b> ): <sup>39</sup> .....	34
3.3.10. ( <i>R</i> )-4-(1-Hidroksi-2-nitroetil) benzonitril ( <b>13j</b> ): <sup>41</sup> .....	34
3.3.11. ( <i>R</i> )-3-Metil-1-nitrobütan-2-ol ( <b>13k</b> ): <sup>30</sup> .....	35
3.3.12. ( <i>R</i> )-1-Nitropentan-2-ol ( <b>13l</b> ): <sup>42</sup> .....	35
3.3.13. ( <i>R</i> )-1-Nitro-4-fenilbütan-2-ol ( <b>13m</b> ): <sup>30</sup> .....	36
<b>4. BULGULAR VE TARTIŞMA .....</b>	<b>37</b>
4.1. BİSOKSAZOLİN LİGANDLARI <b>26</b> ve <b>27</b> 'nin SENTEZİ.....	37
4.2. KATALİTİK ASİMETRİK HENRY REAKSİYONU .....	39
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>46</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>48</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>52</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>82</b>

## TABLULARIN LİSTESİ

<b>Tablo 4.1.</b> <i>p</i> -Nitrobenzaldehitin nitrometan ile asimetric Henry tepkimesi <sup>a</sup> .	41
<b>Tablo 4.2.</b> <i>p</i> -Nitrobenzaldehitin nitrometan ile farklı çözücü ve katkı kullanılarak gerçekleştirilen asimetric Henry tepkimesi <sup>a</sup> .....	42
<b>Tablo 4.3.</b> <i>p</i> -Nitrobenzaldehitin nitrometan ile farklı sıcaklıklardaki asimetric Henry tepkimesi <sup>a</sup> .....	43
<b>Tablo 4.4.</b> <i>p</i> -Nitrobenzaldehitin nitrometan ile farklı aldehitler ile asimetric Henry tepkimesi <sup>a</sup> .....	45

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

- Şekil 1.1.** Optikçe aktif ürünlerin sentezi: Kiral substrat ve kiral ürünler arasındaki yapısal ilişki (Bayraklar sağ ve sol el seçiciliği ifade etmektedir). 2
- Şekil 2.1.** Bisoksazolin ligandlarının genel yapısı. .... 3
- Şekil 2.2.** Asimetrik sentezlerde yaygın olarak kullanılan ligandlar **2–4**. .... 4
- Şekil 2.3.** C<sub>2</sub>-simetrisine sahip box ligandlarının yıllara göre artışı. .... 4
- Şekil 2.4.** Yöntem A kullanılarak sentezlenen box ligandları. .... 5
- Şekil 2.5.** Yöntemler B1 ve B2 kullanılarak sentezlenen box ligandları. .... 6
- Şekil 2.6.** Yöntem C1 ve C2 kullanılarak sentezlenen box ligandları. .... 7
- Şekil 2.7.** Box ligandlarının sentezi için çeşitli yöntemler (A1–A5). .... 8
- Şekil 2.8.** Yöntem A6 ile 4-sübstitüe ve 5,5-disübstitüe box ligandının sentezi. .... 9
- Şekil 2.9.** Yöntem A7 ve A8 ile 4,5-disübstitüe box ligandının sentezi. .... 9
- Şekil 2.10.** Yöntem A2 ve A3 ile sırasıyla *trans*- ve *cis*-4,5-disübstitüe box ligandlarının sentezi. .... 10
- Şekil 2.11.** Henry tepkimesine bir örnek. .... 10
- Şekil 2.12.** *p*-Nitrobenzaldehitin nitrometan ile asimetrik Henry tepkimesi. 11
- Şekil 2.13.** Nitro grubunun farklı fonksiyonel gruplara dönüştürülmesi. .... 11

<b>Şekil 2.14.</b> $\beta$ -Nitro alkollerin öncüsü olduğu bazı doğal ürün ve ilaçların yapıları.....	12
<b>Şekil 2.15.</b> <i>p</i> -Nitrobenzaldehit ile nitrometanın bakır-katalizli asimetrik Henry tepkimesi (L* <b>2a–d</b> ve <b>4d</b> ).....	15
<b>Şekil 2.16.</b> <i>p</i> -Kloroobenzaldehyit ile nitrometanın bakır-katalizli asimetrik Henry tepkimesi (L* <b>3a, 4e, 14</b> ve <b>15</b> ).....	16
<b>Şekil 2.17.</b> Kiral ligand <b>15</b> 'in <i>p</i> -klorostiren ile metilen köprüsünün fonksiyonlandırılması.....	17
<b>Şekil 2.18.</b> Farklı aromatik aldehitler ile asimetrik nitroaldol tepkimesi (L* = <b>16</b> ile hazırlanan kiral polimer). ....	17
<b>Şekil 2.19.</b> Zhou ve grubu tarafından sentezlenen inda-box ligandları <b>17-21</b> 'in yapıları ve bu ligandların asimetrik Henry reaksiyonuna uygulanması. ....	18
<b>Şekil 2.20.</b> Keton <b>24</b> ve nitrometanın asimetrik Henry tepkimesi (L* = <b>2, 3, 4d, 22</b> ve <b>23</b> ).....	20
<b>Şekil 2.21.</b> Sentezi hedeflenen bisoksazolin ligandları <b>26</b> ve <b>27</b> 'nin yapıları. ....	20
<b>Şekil 4.1.</b> Hedeflenen bisoksazolin ligandları <b>26</b> ve <b>27</b> 'nin diester <b>28</b> 'den sentez planı.....	37
<b>Şekil 4.2.</b> Diaçil klorür <b>30</b> 'un üç basamakta sentezi.....	38
<b>Şekil 4.3.</b> Bisoksazolin ligandları <b>26</b> ve <b>27</b> 'nin diaçil klorür <b>30</b> 'dan sentezi. ....	39
<b>Şekil 5.1.</b> Bakır-katalizli asimetrik nitro aldol tepkimesi (L* = <b>27</b> ).....	46

**Şekil 5.2.** Ligand **27**'nin asimetrik Henry tepkimesindeki enantioseçiciliğinin literatürdeki benzer yapıdaki ligandlar ile karşılaştırılması. .... 47

## EKLERİN LİSTESİ

<b>EK 1.</b> Bileşik <b>28</b> için 400 MHz $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	52
<b>EK 2.</b> Bileşik <b>28</b> için 100 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	52
<b>EK 3.</b> Bileşik <b>29</b> için 400 MHz $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu (Çözücü: $d_6$ -DMSO) .	53
<b>EK 4.</b> Bileşik <b>29</b> için 100 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu (Çözücü: $d_6$ -DMSO)	53
<b>EK 5.</b> Bileşik <b>30</b> için 400 MHz $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	54
<b>EK 6.</b> Bileşik <b>30</b> için 100 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	54
<b>EK 7.</b> Bileşik <b>31</b> için 400 MHz $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	55
<b>EK 8.</b> Bileşik <b>31</b> için 100 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu (Çözücü: $d_6$ -DMSO)	55
<b>EK 9.</b> Bileşik <b>32</b> için 400 MHz $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	56
<b>EK 10.</b> Bileşik <b>32</b> için 100 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu (Çözücü: $d_6$ -DMSO) .....	56
<b>EK 11.</b> Bileşik <b>33</b> için 400 MHz $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	57
<b>EK 12.</b> Bileşik <b>33</b> için 100 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	57
<b>EK 13.</b> Bileşik <b>26</b> için 400 MHz $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	58
<b>EK 14.</b> Bileşik <b>26</b> için 100 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	58
<b>EK 15.</b> Bileşik <b>27</b> için 400 MHz $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	59
<b>EK 16.</b> Bileşik <b>27</b> için 100 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	59



<b>EK 17.</b> Bileşik <b>13a</b> için 400 MHz $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	60
<b>EK 18.</b> Bileşik <b>13a</b> için 100 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	60
<b>EK 19.</b> Bileşik <b>13b</b> için 400 MHz $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	61
<b>EK 20.</b> Bileşik <b>13b</b> için 100 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	61
<b>EK 21.</b> Bileşik <b>13c</b> için 400 MHz $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu.....	62
<b>EK 22.</b> Bileşik <b>13c</b> için 100 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	62
<b>EK 23.</b> Bileşik <b>13d</b> için 400 MHz $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	63
<b>EK 24.</b> Bileşik <b>13d</b> için 100 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	63
<b>EK 25.</b> Bileşik <b>13e</b> için 400 MHz $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu.....	64
<b>EK 26.</b> Bileşik <b>13e</b> için 100 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	64
<b>EK 27.</b> Bileşik <b>13f</b> için 400 MHz $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	65
<b>EK 28.</b> Bileşik <b>13f</b> için 100 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	65
<b>EK 29.</b> Bileşik <b>13g</b> için 400 MHz $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	66
<b>EK 30.</b> Bileşik <b>13g</b> için 100 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	66
<b>EK 31.</b> Bileşik <b>13h</b> için 400 MHz $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	67
<b>EK 32.</b> Bileşik <b>13h</b> için 100 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	67
<b>EK 33.</b> Bileşik <b>13i</b> için 400 MHz $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	68
<b>EK 34.</b> Bileşik <b>13i</b> için 100 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	68

<b>EK 35.</b> Bileşik <b>13j</b> için 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	69
<b>EK 36.</b> Bileşik <b>13j</b> için 100 MHz <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....	69
<b>EK 37.</b> Bileşik <b>13k</b> için 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	70
<b>EK 38.</b> Bileşik <b>13k</b> için 100 MHz <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....	70
<b>EK 39.</b> Bileşik <b>13l</b> için 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	71
<b>EK 40.</b> Bileşik <b>13l</b> için 100 MHz <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....	71
<b>EK 41.</b> Bileşik <b>13m</b> için 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	72
<b>EK 42.</b> Bileşik <b>13m</b> için 100 MHz <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....	72
<b>EK 43.</b> Bileşik <b>31</b> için FT-IR Spektrumu .....	73
<b>EK 44.</b> Bileşik <b>32</b> için FT-IR Spektrumu .....	73
<b>EK 45.</b> Bileşik <b>26</b> için FT-IR Spektrumu .....	74
<b>EK 46.</b> Bileşik <b>27</b> için FT-IR Spektrumu .....	74
<b>EK 47.</b> ( <i>R</i> )-1-(4-Nitrofenil)-2-nitroetanol ( <b>13a</b> ) (%46 ee) .....	75
<b>EK 48.</b> ( <i>R</i> )-1(4-Klorofenil)-2-nitroetanol ( <b>13b</b> ) (%59 ee).....	75
<b>EK 49.</b> ( <i>R</i> )-2-Nitro-1-feniletanol ( <b>13c</b> ) (%61 ee) .....	76
<b>EK 50.</b> ( <i>R</i> )-1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetanol ( <b>13d</b> ) (%68 ee) .....	76
<b>EK 51.</b> ( <i>R</i> )-1-(3-Metoksifenil)-2-nitroetanol ( <b>13e</b> ) (%52 ee) .....	77
<b>EK 52.</b> ( <i>R</i> )-1-(4-Metoksifenil)-2-nitroetanol ( <b>13f</b> ) (%52 ee) .....	77

<b>EK 53.</b> (-)-1-(4-Etoksifenil)-2-nitroetanol ( <b>13g</b> ) (%62 ee).....	78
<b>EK 54.</b> ( <i>R</i> )-1-(4-Metilfenil)-2-nitroetanol ( <b>13h</b> ) (%48 ee).....	78
<b>EK 55.</b> ( <i>R,E</i> )-1-Nitro-4-fenil-3-büten-2-ol ( <b>13i</b> ) (%61 ee).....	79
<b>EK 56.</b> ( <i>R</i> )-4-(1-Hidroksi-2-nitroetil) benzonitril ( <b>13j</b> ) (%49 ee).....	79
<b>EK 57.</b> ( <i>R</i> )-3-Metil-1-nitrobütan-2-ol ( <b>13k</b> ) (%44 ee) .....	80
<b>EK 58.</b> ( <i>R</i> )-1-Nitropentan-2-ol ( <b>13l</b> ) (%57 ee) .....	80
<b>EK 59.</b> ( <i>R</i> )-1-Nitro-4-fenilbütan-2-ol ( <b>13m</b> ) (%61 ee).....	81

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
ee	Enantiyomerik fazlalık
g	Gram
L*	Kiral ligand
mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
AIBN	Azobisizobütironitril
BuLi	Bütil lityum
Bu <sub>2</sub> SnCl <sub>2</sub>	Dibutiltin diklorür
CCl <sub>4</sub>	Karbon tetraklorür
DAST	Dietilaminosülfür triflorür
DBN	1,5-Diazabisiklo[4.3.0]non-5-en
DBU	1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DMF	<i>N,N</i> -Dimetil formamit
DMSO	Dimetil sülfoksit

HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IR	Kızılötesi Spektroskopisi
NaH	Sodyum hidrür
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PAP	2,8,9-Trialkil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-bisiklo[3.3.3]undekan
PEG	Polietilen glikol
Ph <sub>3</sub> P	Trifenilfosfin
SOCl <sub>2</sub>	Tiyonil klorür
TBAF	Tetra <i>n</i> -bütilamonyumflorür
THF	Tetrahidrofuran
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
TMG	Tetrametilguanidin
ZnCl <sub>2</sub>	Çinko klorür

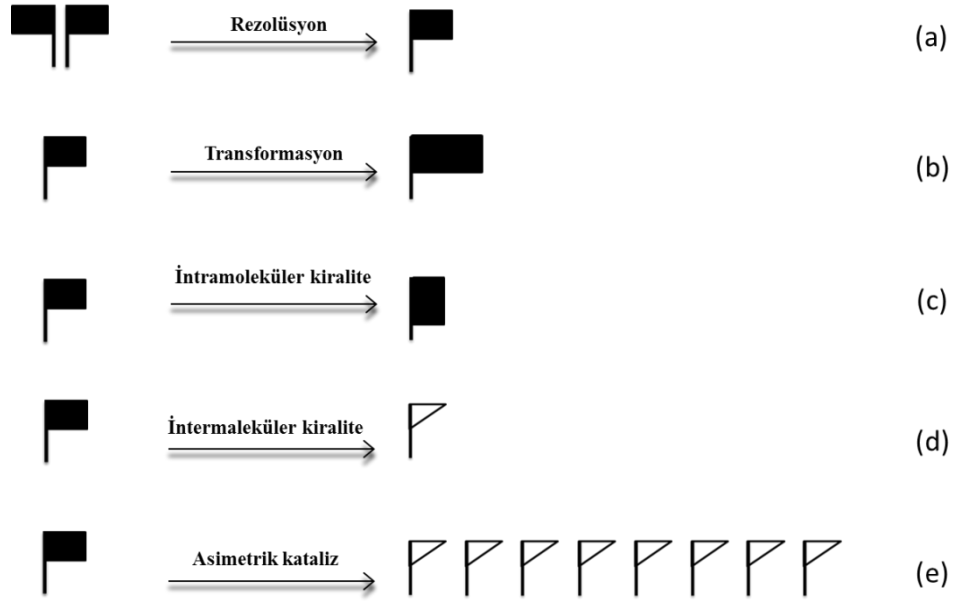
## 1. GİRİŞ

Doğanın temel bir unsuru olan moleküler kiralite, yaşamda olduğu kadar bilim ve teknolojide de oldukça önemli bir role sahiptir. Çok çeşitli biyolojik ve fiziksel fonksiyonlar, kirallik eşleşmesi gerektiren hassas moleküler tanıma yoluyla üretilir. Yaşam, kirallığı tanımaya bağlıdır, çünkü canlı sistemler enantiyomerler ile farklı şekilde etkileşirler. Metabolizmadan ve sayısız biyolojik tepkimelerden sorumlu olan çok çeşitli mekanizmalar, enzimlerin, reseptörlerin ve diğer doğal bağlanma yerine sahip moleküllerin substratları spesifik kiralite ile tanınması sonucunda meydana gelmektedir.

Sentetik kimyacılar için hala verimi yüksek kiral moleküllerin elde edilmesinde etkili yöntemlerin bulunması hiç de kolay değildir. Günümüzde kiral moleküllerin sentezi için çok çeşitli yöntemler olmasına rağmen 1970'lerin başına kadar, rasematların klasik rezolüsyonu, optikçe aktif bileşikler elde etmek için kullanılan birincil yöntemdir. Diğer yöntemler, amino asitler, tartarik ve laktik asitler, terpenler, karbonhidratlar ve alkaloidler gibi kolaylıkla temin edilebilen doğal kiral bileşiklerin türevlendirilmesini kapsamaktaydı. Önceleri, prokiral öncülerden enantiyomerik saf bileşiklere pratik erişimin sadece biyokimyasal veya biyolojik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilebileceği inancı vardı. Enzimlerin, hücre kültürlerinin ya da mikroorganizmaların kullanıldığı bu yöntemler, özellikle doğada bulunan kiral moleküllerin sentezi için çok uygundur. Ancak anahtar kilit özgünlüğünden dolayı bu yöntemlerin uygulamaları oldukça sınırlıdır.

Öte yandan, son yıllarda organik kimyacılar biyolojik prosesleri tamamlayıcı çok yönlü stereoseçici reaksiyonlar keşfettiler. Rasematların rezolüsyonuna (Şekil 1.1, a) ve kiral bileşiklerin başka kiral moleküllere dönüştürülmesine (Şekil 1.1, b) ek olarak, intramoleküler (Şekil 1.1, c), veya intermoleküler kirallik transferine dayanan tepkimeler (Şekil 1.1, d) optikçe aktif moleküllerin ancak stokiometrik asimetric sentezine izin verir.

Asimetrik kataliz, kiral moleküllerin sentezi için ideal bir yöntemdir (Şekil 1.1, e)<sup>1</sup> Bu yöntemle az miktarda kiral katalizör kullanılarak çok miktarda doğal veya doğal olmayan optikçe aktif bileşikler sentezlenebilir. Bu alandaki son gelişmeler kimyagerlerin hayallerini akademik ve endüstriyel seviyelerde gerçeğe dönüştürmektedir.



**Şekil 1.1.** Optikçe aktif ürünlerin sentezi: Kiral substrat ve kiral ürünler arasındaki yapısal ilişki (Bayraklar sağ ve sol el seçiciliği ifade etmektedir).

Son yıllarda,  $C_2$ -simetrisine sahip bisoksazolin ligandları, metal-katalizli stereoseçici tepkimelerde kiral ligand olarak oldukça sık kullanılmaktadır. Bu ligandlar, geçiş metallerinin birçoğuyla kompleks oluşturabildiklerinden çok farklı tepkimelerde rahatlıkla kullanılabilirler. Bu tepkimelerden bazıları: Siklopropanasyon, Diels-Alder tepkimeleri, allilik yer değiştirme, aldol tepkimeleri, en-reaksiyonları, konjuge katılma, hidrosililleme, perisiklik ve radikal reaksiyonlarıdır.<sup>2</sup>

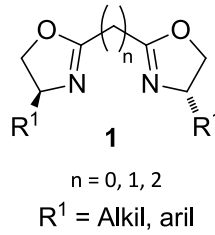
Bu çalışmada, bisoksazolin ligandları **26** ve **27** ilk defa sentezlenerek bakır-katalizli enantioseçici Henry tepkimesinde kiral ligand olarak kullanılmıştır.

## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

### 2.1. BİSOKSAZOLİN LİGANDLARI

Son yıllarda, kiral metal kompleksleri ile asimetrik kataliz büyük ilgi görmektedir ve organik sentez alanına önemli katkıları olmuştur.<sup>3</sup> Kiral Lewis asit katalizinde, genelde katalizör, kiral bir kompleks oluşturmak için optikçe aktif kiral bir liganda koordine olmuş bir katyon içerir. Bu kiral kompleksin reaktifin koordinasyonu ve aktivasyonu için en az boş bir bağlanma yerine sahip olması gerekir. Enantiyoseçiciliği arttırmak için koordine olmuş reaktif, seçici olarak tek bir yüzden atak yapmalıdır. Bunu sağlamak amacıyla  $C_2$ -simetrisine sahip kiral ligandların kullanılması, daha kolay ve daha az maliyetli bir yöntemdir.

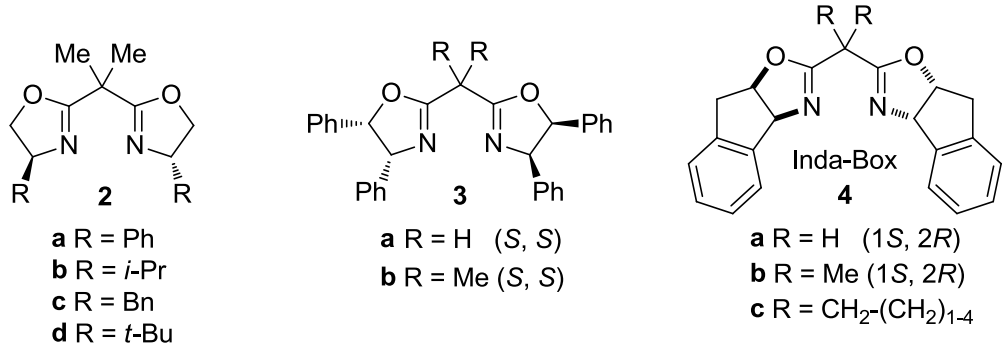
$C_2$ -simetrisine sahip bisoksazolin ligandları, bahsedilen bütün bu gereklilikleri yerine getirdiklerinden kiral ligand olarak en çok kullanılan ligand gruplarından (Şekil 2.1). Bu yönüyle de koordinasyon kimyasında<sup>4</sup> ve asimetrik katalizlerde<sup>2,5,6,7</sup> oldukça sık kullanılmaktadırlar. Bu ligandlar, birbirine bağlı iki oksazolin halkası içerirler ve bu oksazolin grupları birbirine direkt bağlanabileceği gibi bir veya birden fazla karbon atomu ile de bağlanabilirler.



**Şekil 2.1.** Bisoksazolin ligandlarının genel yapısı.

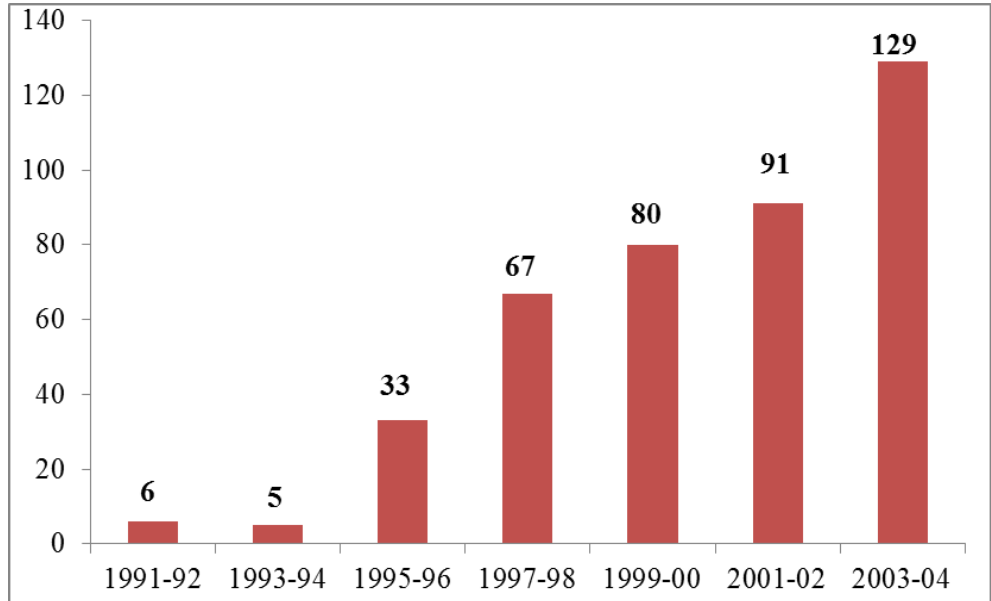
Bisoksazolin ligandları içinde asimetrik sentezlerde en yaygın olarak çalışılanlar, oksazolin gruplarının bir karbon atomu ile bağlandığı bileşiklerdir. Bunlara box ligandları da denir.





**Şekil 2.2.** Asimetrik sentezlerde yaygın olarak kullanılan ligandlar 2–4.

1991 yılında, *Journal of the American Chemical Society* dergisinde iki makale peşi sıra yayınlanmıştır. İlki Evans ve grubu<sup>8</sup> tarafından bildirilen alkenlerin asimetrik sikloproantasyonu, ikincisi de Corey ve grubu<sup>9</sup> tarafından bildirilen enantiyoseçici Diels-Alder tepkimeleridir. Bu reaksiyonlarda katalizör olarak kiral Cu(I)- ve Fe(III)-box kompleksleri kullanılmıştır. Bu iki çalışma, asimetrik kataliz alanında küçük bir devrim yaratmıştır. Daha sonra da bisoksazolin ligandlarının katalitik asimetrik tepkimelerde kiral ligand olarak kullanılması gün geçtikçe artmıştır. Şekil 2.3'te C<sub>2</sub>-simetrisine sahip box ligandlarının kullanımının yıllara göre artışı görülmektedir.<sup>10</sup>



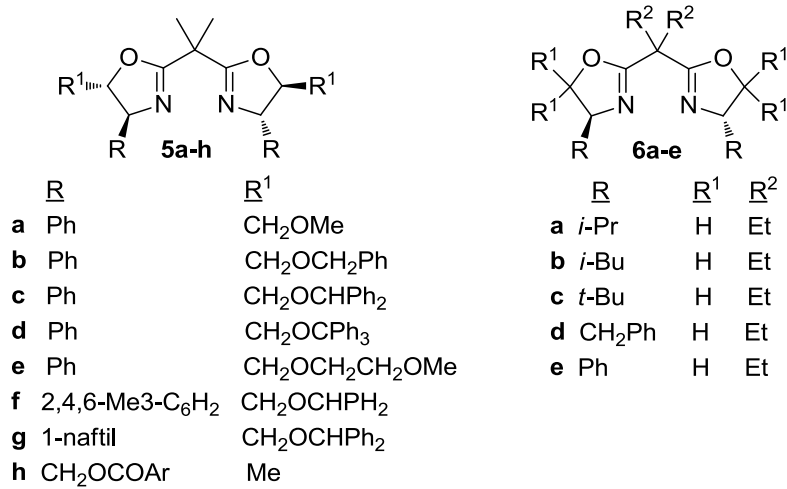
**Şekil 2.3.** C<sub>2</sub>-simetrisine sahip box ligandlarının yıllara göre artışı.

Box ligandları, kolay ve esnek sentezlenebilir olmaları ve mükemmel enantioseçiciliklerinden dolayı kısa zamanda çift dişli ligandlar olarak benimsenerek önce sikloproantasyon ve Diels-Alder tepkimelerinde daha sonra da pek çok farklı asimetrik reaksiyonda kiral ligand olarak kullanılmışlardır. Bu tepkimelerden bazıları: Mukaiyama aldol tepkimeleri, hidrosilileme,<sup>11</sup> en-reaksiyonları, allilik oksidasyon, hetero Diels-Alder reaksiyonları, katalitik allilik süstitüsyon, olefinlerin ve iminlerin aziridinasyonu, perisiklik ve radikalik tepkimeler, aldehitlere ve iminlere nükleofilik katılma ve konjuge katılma tepkimeleridir.<sup>2</sup>

## 2.2. BOX LİGANDLARININ SENTEZİ

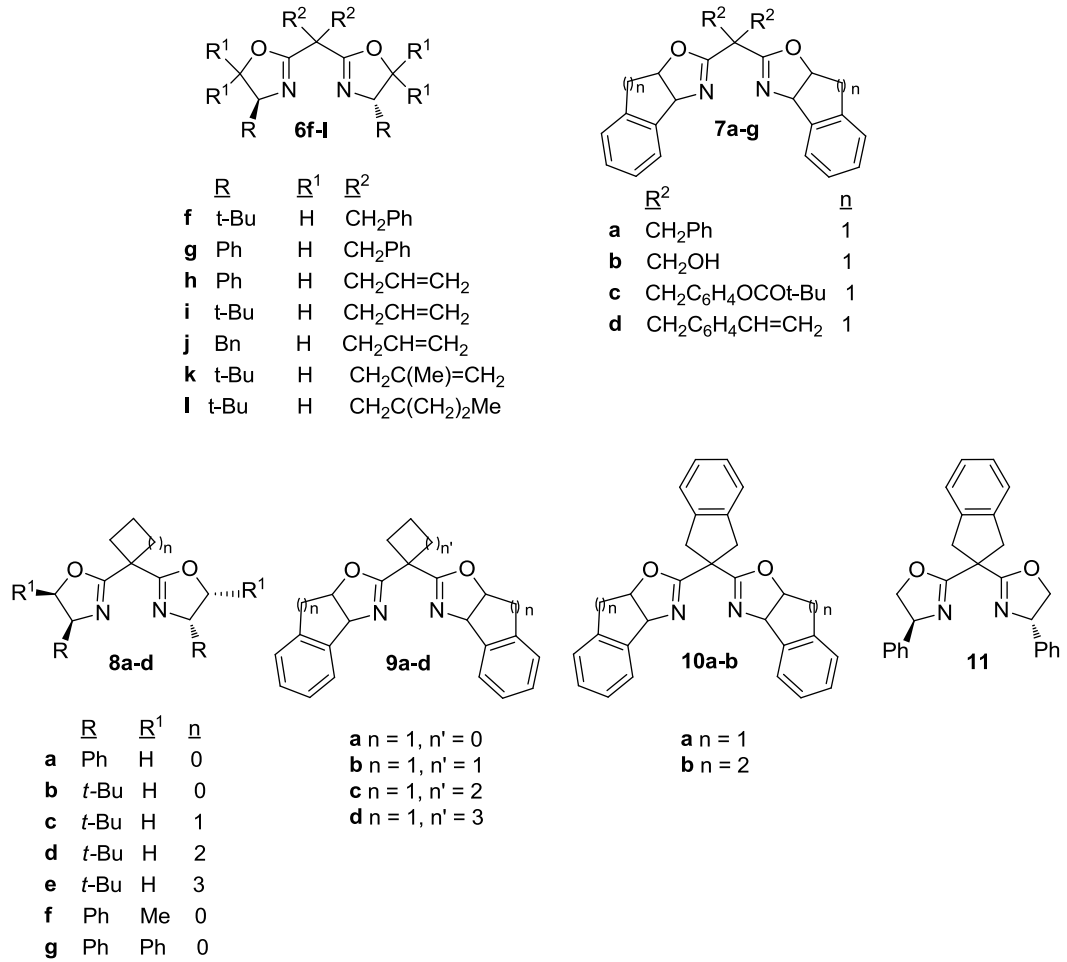
Box ligandlarının sentezi genel olarak üç farklı kategoriye ayrılabilir; son ikisi box ligandı oluşturulduktan sonra yapılan türevlendirmelerdir.

Yöntem A: Oksazolin halkalarının oluşturulmasında simetrik disüstitüe malonik asit türevinin iki eşdeğer mol optikçe aktif  $\beta$ -amino alkolle olan tepkimesiyle bis(hidroksiamit) elde edilir. Yapıdaki hidroksil grupları iyi ayrılan gruplarla yer değiştirilir (Şekil 2.4). Daha sonra da bazik ortamda halkalaşma meydana gelir. Bu yöntem ilk defa Evans ve Corey<sup>9,12</sup> tarafından yapılan öncü çalışmalardandır. Box ligandları **2a**, **2c**, **2d** (Şekil 2.2), **5** ve **6** yöntem A kullanılarak sentezlenmiştir (Şekil 2.4).<sup>9</sup>



Şekil 2.4. Yöntem A kullanılarak sentezlenen box ligandları.

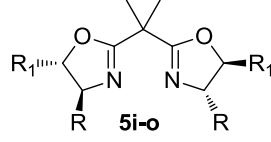
Yöntem B: Önceden oluşturulmuş bir box ligandının karbon ayracı üzerinde bulunan hidrojen atomlarının iki özdeş grup ile yer değiştirilmesi prensibine dayanır. Bu yöntemde metilen protonlarının asitliği oldukça önemlidir. İki eşdeğer NaH veya BuLi (nadiren Et<sub>3</sub>N) ile bir dianyon oluşturularak ya 2 eşdeğer alkil halojenür (Yöntem B1) ile ya da 1 eşdeğer alkil dihalojenür (Yöntem B2) ile nükleofilik yer değiştirme tepkimesi gerçekleştirilir. İkinci durumda karbon ayracı üzerinde bir halka oluşur. Box ligandları **6f–l** ve **7a–g** metod B1 ile; ligandlar **9–12** yöntem B2 kullanılarak sentezlenmiştir (Şekil 2.5).<sup>9</sup>



**Şekil 2.5.** Yöntemler B1 ve B2 kullanılarak sentezlenen box ligandları.

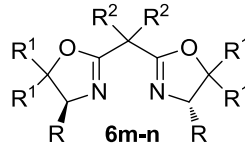
Yöntem C: Oksazolin halkaları üzerinde bulunan kiral gruplardaki (Yöntem C1) veya karbon ayracına bağlı gruplardaki değişiklikleri (Yöntem C2) içerir. Bunlardan ilki molekülün yapısına bir heteroatom katmak için kullanılır. Bu bazen iç yardımcı ligand olarak box ligandının standart bikoordinasyonunu artırmak için

faydalıdır. İkincisi ise genelde bazı fonksiyonel grupların moleküle dahil edilerek box ligandın katı bir yüzeye aktarılmasını sağlar. Box ligandları **5i-o** yöntem C1 ile, ligandlar, **6m-n**, **7h** yöntem C2 kullanılarak sentezlenmiştir (Şekil 2.6).<sup>9</sup>

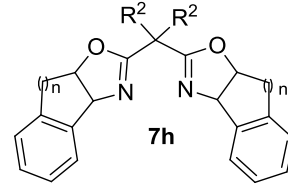


<u>R</u>	<u>R<sup>1</sup></u>
<b>i</b> CH <sub>2</sub> OCOMe	Ph
<b>j</b> CH <sub>2</sub> OCOPh	Ph
<b>k</b> CH <sub>2</sub> OCO-C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	Ph
<b>l</b> CH <sub>2</sub> OCODent1 <sup>b</sup>	Ph
<b>m</b> CH <sub>2</sub> OCODent2 <sup>b</sup>	Ph
<b>n</b> CH <sub>2</sub> OCOCH(Me)NHAc <sup>c</sup>	Ph
<b>o</b> CH <sub>2</sub> OCOCH(Me)NHBoc <sup>c</sup>	Ph

<sup>b</sup>Dent1 ve Dent2 dentirik süstitüentleridir. <sup>c</sup> Kiral süstitüent



<u>R</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>
<b>m</b> t-Bu	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
<b>n</b> t-Bu	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>8</sub> F <sub>17</sub>



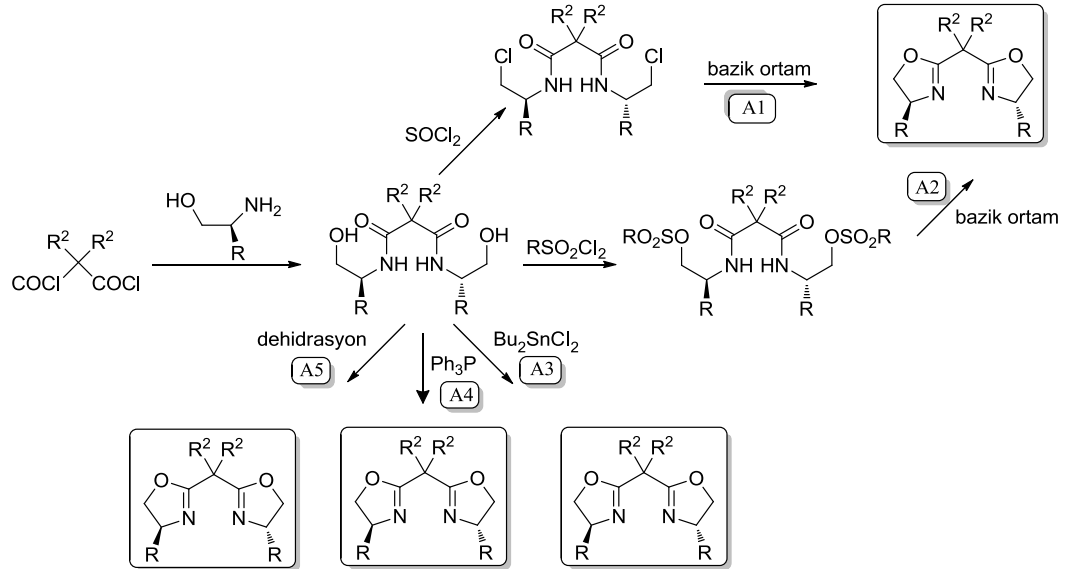
<u>R<sup>2</sup></u>	<u>n</u>
<b>h</b> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	1

**Şekil 2.6.** Yöntem C1 ve C2 kullanılarak sentezlenen box ligandları.

Yöntem A da kendi içinde çeşitlilik gösterir. Bunlardan bazıları orijinal prosedürün basit modifikasyonudur; bazıları ise çok daha orijinaldir. Bunlar, ligandın kirallığı üzerinde önemli dezavantajlara sahip olabilirler. Bu nedenlerle, yöntem A ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

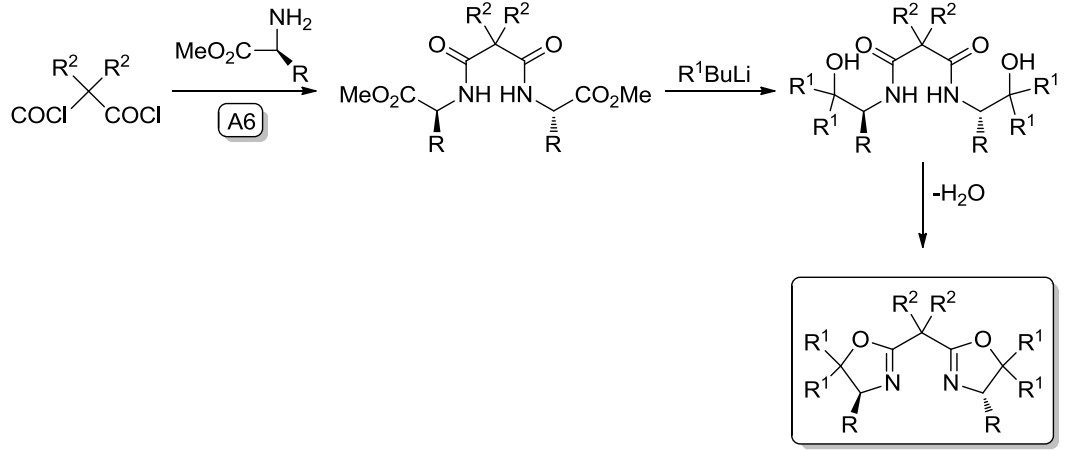
Şekil 2.7’de bis(ami) vermek üzere iki eşdeğer  $\beta$ -amino alkol ile reaksiyona giren disüstitüe malonildiklorür'den başlayarak çeşitli reaksiyonlar gösterilmiştir. Bis(ami) oluşumu box sentezi için kilit basamaktır. Bundan sonra box elde etmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Yöntem A1, ilk önce Corey ve ekibi<sup>9</sup> tarafından kullanılmıştır. Öncelikle bis(ami) SOCl<sub>2</sub> kullanılarak bis(diklorür)e dönüştürülür ve sonra farklı bazik reaksiyon koşullarında box ligandı elde edilir. Yöntem A2’de ise

bis(amit)in hidroksil grupları, mesil veya tosil klorür kullanılarak iyi ayrılan gruplara dönüştürülerek halka kapanması da aynı reaksiyon koşullarında gerçekleştirilir. Bazen bis(amit),  $Bu_2SnCl_2$  ile ksilen içerisinde refluks edilerek (Masamune yöntemi,<sup>13</sup> Yöntem A3) ya da  $Ph_3P/CCl_4/Et_3N$  kullanılarak (Evans yöntemi,<sup>12,14</sup> Yöntem A4) da box ligandına dönüştürülebilir. Birçok yöntemde halkalaşma basamağında dehidrasyon reaktifleri kullanılmaktadır (Yöntem A5). Diklorometan içerisinde metansülfonik asit ile refluks edilerek  $CaH_2$  ya da moleküler siev (MS) 4 Å ile sürekli olarak suyun uzaklaştırılması veya  $SO_2Cl_2$  ya da  $ZnCl_2$ 'nin dikloroetan içerisinde refluks edilmesi veya daha gelişmiş koşullar kullanılarak dietilaminosülfür triflorür (DAST) ya da metil *N*-(triethylamonyum sülfonil)karbamatin poli(etilen glikol) (PEG)-bağlantılı versiyonu ile halkalaşma gerçekleştirilebilir.



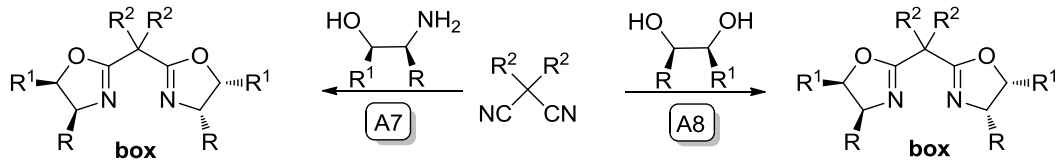
**Şekil 2.7.** Box ligandlarının sentezi için çeşitli yöntemler (A1–A5).

Yöntem A'nın bir türevi olarak eğer 4-süstitüe ve 5,5-disüstitüe box ligandı elde edilmek istenirse malonil diklorür, kiral bir aminoester ile reaksiyona girerek bis(amidoester) oluşturur. Bu bileşik de dört eşdeğer organolityum reaktifi ile tepkimeye girer ve daha sonra da dehidrasyon koşulları altında beklenen box ligandını verir (Yöntem A6, Şekil 2.8).



**Şekil 2.8.** Yöntem A6 ile 4-sübstitüe ve 5,5-disübstitüe box ligandının sentezi.

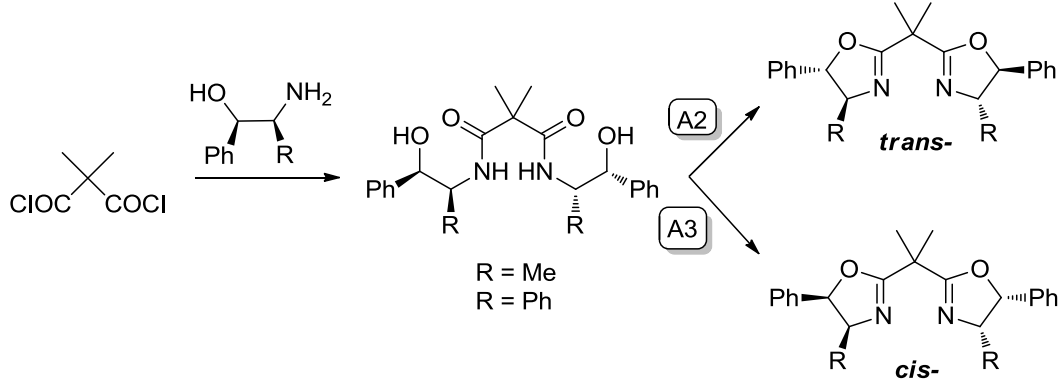
Box ligandı sentezinde yaygın olarak kullanılan ikinci malonik asit türevi malononitrildir (Şekil 2.9). Bu bileşik optikçe aktif iki eşdeğer  $\beta$ -amino alkol (Yöntem A7) veya 1,2-diol (Yöntem A8) kullanılarak reaksiyona girebilir. Bu yaklaşım, 4,5-disübstitüe box ligandlarının sentezi için yararlıdır. Her iki yöntemin de önemli özelliği, box ligandlarının diol ve amino alkolün konfigürasyonlarının korunmasıdır.



**Şekil 2.9.** Yöntem A7 ve A8 ile 4,5-disübstitüe box ligandının sentezi.

Asimetrik katalizde, kiral 4,5-disübstitüe box ligandlarında süstitüentlerin konfigürasyonu verim ve enantioseçicilik açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, A1 ve A2 yöntemleri A3, A7 ve A8 yöntemlerini tamamlayıcıdır. Dimetil malondiklorür ve (1*S*, 2*R*)-norefedrinden ( $R = Me$ ) veya (1*S*, 2*R*)-2-amino-1,2-difeniletanolden ( $R = Ph$ ) türetilen bis(amit)ler stereodiverjik olarak halkalaştırılabilirler. Masamune koşullarında (Yöntem A3) konfigürasyon değişmeden *cis*-4,5-disübstitüe boxlar elde edilirken önce mesilatlarla dönüştürülüp

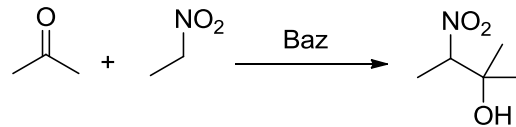
daha sonra bazik koşullarda halkalaşma yapıldığında (Yöntem A2) ise konfigürasyon devrilmesi sonucu *trans*-4,5-disübstitüe box ligandları sentezlenebilir<sup>15</sup> (Şekil 2.10).



**Şekil 2.10.** Yöntem A2 ve A3 ile sırasıyla *trans*- ve *cis*-4,5-disübstitüe box ligandlarının sentezi.

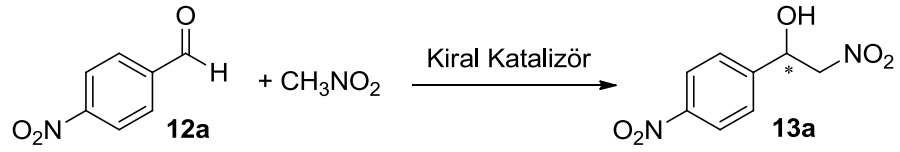
### 2.3. ASİMETRİK HENRY TEPKİMESİ

1895 yılında keşfedilen Henry ya da nitro aldol tepkimesi,<sup>16</sup> organik kimyanın karbon-karbon bağı oluşturan önemli tepkimelerindendir. Bu tepkime, bir nitroalkan bileşiğinden oluşan nükleofilin bir keton ya da aldehit karbonil grubuna katılmasıyla oluşur.



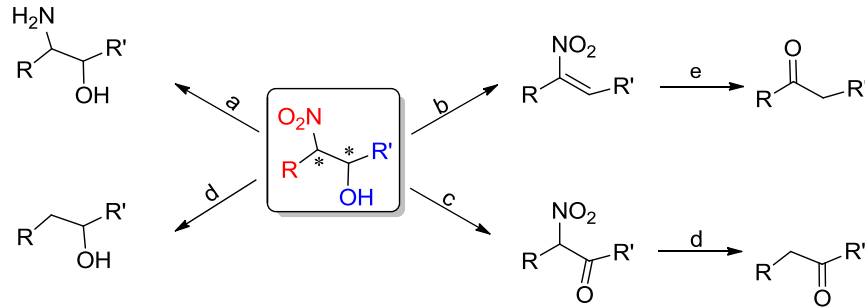
**Şekil 2.11.** Henry tepkimesine bir örnek.

Henry tepkimesinin ilk asimetrik versiyonu Sasai ve çalışma grubu<sup>17</sup> tarafından 1991 yılında bildirilmiştir. O zamandan bu yana, bu alana yönelik ilgi dikkate değer bir şekilde artmış ve halen de asimetrik Henry reaksiyonu için çeşitli metal veya ametal bazlı katalizörlere dair çok sayıda çalışma literatürde yer almaya devam etmektedir.<sup>18,19,20,21</sup> Asimetrik Henry tepkimesine bir örnek Şekil 2.12'de verilmiştir. *p*-Nitrobenzaldehit **12a**, nitrometan ile kiral bir katalizör eşliğinde reaksiyona girdiğinde kiral  $\beta$ -nitroalkol **13b** oluşmaktadır.



**Şekil 2.12.** *p*-Nitrobenzaldehitin nitrometan ile asimetrik Henry tepkimesi.

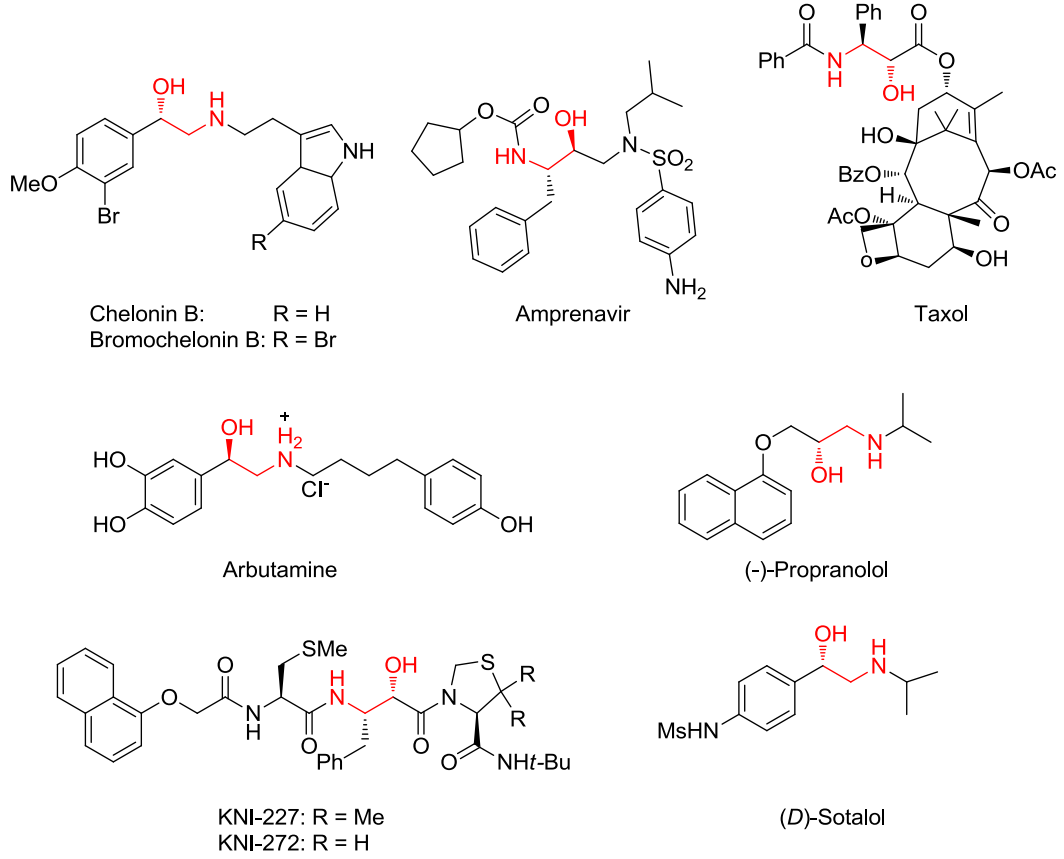
Kiral nitroaldol ürünlerinin eczacılık endüstrisinde giderek daha fazla uygulama alanı bulduğu iyi bilinmektedir. Asimetrik nitroaldol tepkimelerinin sentetik olarak kullanılabilirliği  $\beta$ -nitro alkollerin çok yönlülüğünden kaynaklanmaktadır. Bu bileşikler, 1,2-amino alkollere, amino şekerlere, nitroketonlara, nitroalkenlere,  $\alpha,\beta$ -doymamış nitrobileşiklere, Nef reaksiyonu ile ketonlara, karboksilik asitlere<sup>22,23,24,25</sup> dönüştürülebilirler (Şekil 2.13).



**Şekil 2.13.** Nitro grubunun farklı fonksiyonel gruplara dönüştürülmesi.

Ayrıca  $\beta$ -nitro alkoller doğal ürünlerin, poli amino alkollerin ve polihidroksi amitlerin<sup>26</sup> sentezlerinde kullanılmaktadır. Bu dönüştürülen ürünler biyolojik olarak aktif bileşiklerin önemli öncüleridir.<sup>21,19</sup> Bu kullanımların birçoğu  $\beta$ -blocker (*S*)-propranolol,<sup>19,27</sup> HIV proteaz intibitörü Amprenavir (Vertex 478) ve antrasiklin sınıfı antibiyotiklerin karbonhidrat alt birimi olan *L*-Akosamin<sup>19</sup> sentezlerinde örneğini bulmuştur (Şekil 2.14).





**Şekil 2.14.**  $\beta$ -Nitro alkollerin öncüsü olduğu bazı doğal ürün ve ilaçların yapıları.

Hem aromatik hem de alifatik kiral nitro aldoller sentetik organik kimyada önemli rol oynarlar. Sentez verileri, kimyasal dönüşümler ve alifatik nitro alkollerin kullanılması üzerine yapılan incelemeler Shvehkgeimer tarafından 1998 yılında sistematik bir şekilde açıklanmış ve analiz edilmiştir.<sup>28</sup> Shvehkgeimer bu derlemede nitro alkollerin nitro aldol kondenzasyonu (Henry reaksiyonu) ile sentezini ana hatlarıyla açıklamıştır. Bunun yanında söz konusu eserde gerek nitro bileşiklerin karbonil türevleriyle kondenzasyon prosedüründeki yenilik ve orijinallik vurgulanmakta, gerekse hedef bileşiklerin kullanımı oldukça ayrıntılı bir biçimde tartışılmaktadır. Nitro alkol sentezlerinin bilinen diğer metotlarına dair veriler ve bunların kimyasal değişimlerine ilişkin yeni bilgiler verilmektedir. Shvehkgeimer'in çalışması aynı zamanda bu bileşiklerin potansiyel pratik uygulamalarından da bahsetmektedir.

Henry reaksiyonlarını sentetik olarak cazip kılan özelliklerden bir tanesi reaksiyonu başlatmak için sadece katalitik miktarda baza ihtiyaç duyulmasıdır. Buna ilaveten, iyonik bazlar örneğin alkali metal hidroksitleri, alkoksitler, karbonatlar ve florür anyonu kaynakları örneğin *TBAF* (*tetra-n-bütillamonyum florür*) veya iyonik olmayan organik amin bazları örneğin *TMG* (*1,1,3,3-tetrametilguanidin*), *DBU* (*1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en*), *DBN* (*1,5-diazabisiklo[4.3.0]non-5-en*) ve *PAP* (*2,8,9-trialkil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-bisiklo[3.3.3]undekan*) gibi çok çeşitli bazlar kullanılabilir. Şunu belirtmek gerekir ki kullanılan bazın ve çözücünün reaksiyonun genel sonucu üzerinde büyük bir etkisi yoktur.<sup>29</sup>

Çoğu katalitik asimetrik reaksiyonda olduğu gibi, asimetrik Henry reaksiyonunda da biyokatalizörler, organokatalizörler ve metal-kompleks katalizörleri olmak üzere üç ana katalizör tipi kullanılabilir. Üç katalitik asimetrik Henry reaksiyonları arasında metal kompleksler ile katalize edilmiş enantioseçici Henry reaksiyonları kiral saf nitroalkollerin asimetrik sentezinde cazip ve oldukça güçlü bir yöntemdir. Metalik türlerden ve kiral organik ligandlardan oluşan ve iyi dizayn edilmiş moleküler katalizörler herhangi bir asimetrik değişimin stereokimyasal sonucunu kusursuzca kontrol edebilir. Kiral metal katalizörlerin kullanılması, nitro grup ve karbonil oksijenin kiral organik bir moleküle bağlı metal ile koordine olduğu Henry reaksiyonlarında, enantiyo- veya diastereoseçiciliği başlatmak için en sık başvurulan yollardan birisidir. Uygun biçimde tasarlanmış kiral metal kompleksleri, yapısal süreci 10 kJ/mol'lük enantiomerler arasındaki serbest enerji farkını 99:1 stereoseçiciliğe tekabül edecek şekilde kontrol edebilir.

Herhangi bir asimetrik metal kompleks katalizörünün en önemli özelliği istenilen reaksiyonu katalize edebilme yeteneğinin yanısıra, ürünlerde kirallığı başlatmasıdır. Katalitik reaksiyon süresince, metal merkezdeki koordinasyon bölgelerinde boşluk bırakılarak substratların bağlanması için uygun ortam oluşturulur. Böylece ilk kriter yerine getirilmiş olur. Metal etrafındaki kiral çevreden ürünlere stereokimyasal bilginin transfer edilmesiyle de ikinci kriter sağlanır.

Asimetrik Henry reaksiyonları ile ilgili detaylı bir derleme Barua ve grubu tarafından 2001 yılında yapılmıştır.<sup>18</sup> Bu araştırma iki bölümden oluşmakta olup ilk

bölüm o zamana kadar yapılmış asimetrik Henry reaksiyonlarındaki metal bazlı katalizörleri irdelemektedir. Bu bölümde belirtilen metal kompleksleri lantan, çinko, bakır, kobalt metal kompleksleridir. Barua'nın derlemesindeki ikinci bölüm asimetrik Henry reaksiyonlarındaki organokatalizörler ile ilgilidir. Bu organokatalizörler: Guanidin türevli organokatalizörler, cinchona alkaloid türevli katalizörler ve aktif nitroalkanlar olarak silil nitronatlardır.

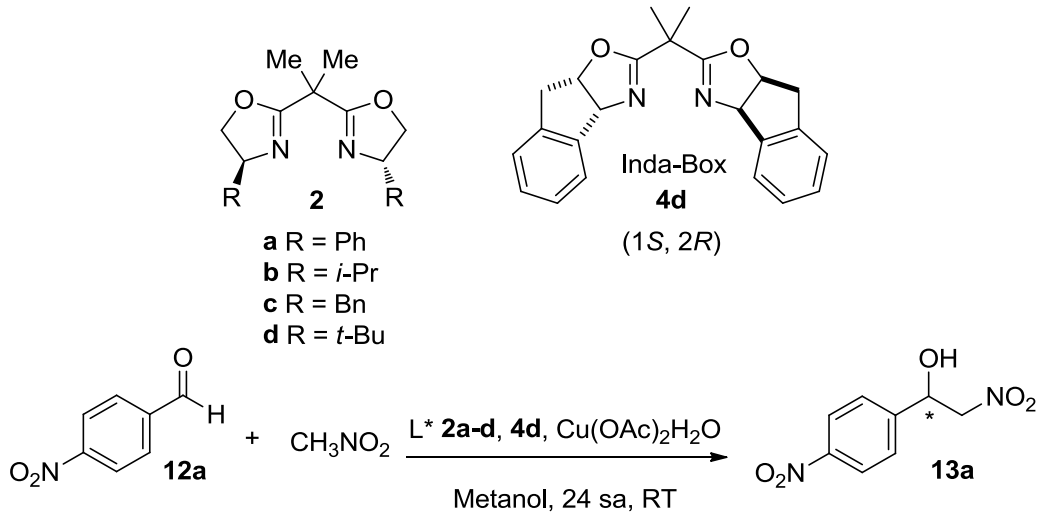
Enantioseçici asimetrik Henry reaksiyonları için yayınlanan metal-kompleks katalizörleri: Alkali metal kompleksleri, alkalın metal kompleksleri, geçiş metali kompleksleri ve nadir toprak metal kompleksleridir. Geçiş metali kompleksleri, enantioseçici Henry reaksiyonlarının katalize edilmesi için yayınlanan metal kompleksleri arasında önemli bir yer tutarlar. Geçiş metali kompleksleri, genelde ılımlı reaksiyon koşullarında yüksek seçicilik sağlaması bakımından avantajlıdır. Nadir toprak metal komplekslerine kıyasla da maliyetleri daha uygundur. Onların reaktifliği ve seçiciliği metale bağlı ligand değiştirilerek uyarlanabilir.

Sonuç olarak, asimetrik Henry reaksiyonu birçok geçiş metali kompleksi tarafından başarı ile katalize edilebilir ve kiral nitroaldol ürünleri mükemmel bir verim ve stereoseçicilikle sentezlenebilirler.

Kiral box ligandı organik bir çözücü içerisinde, inorganik bir tuz ile karıştırıldığında kendiliğinden çökebilir ya da daha az polar bir çözücü ile seyreltilerek izole edilebilir kiral box-metal kompleksleri oluşur. Bu kiral kompleksler, katalitik döngüde yer alan, reaksiyona giren ara ürünlerin öncüleridir ve bu nedenle yapılarına ilişkin bilgiler reaksiyona giren moleküllerin konfigürasyonunu metal merkezde nasıl düzenlendiğini belirlemek için oldukça önemlidir. Çünkü kiral komplekslerin yapıları, reaksiyonda stereoseçiciliği oluşturan kiral farklılığın kaynağıdır. Genelde bu kiral kompleksler reaksiyon ortamında oluşturulur ve izole edilme yoluna gidilmez.

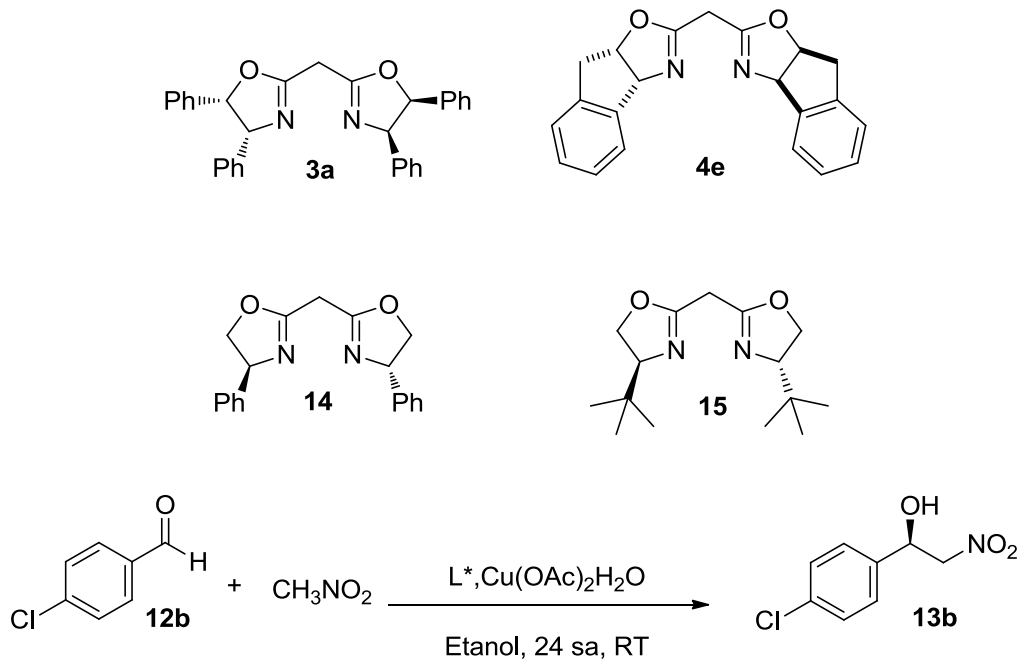
## 2.4. BOX LİGANDLARININ ASİMETRİK HENRY TEPKİMESİNDEKİ UYGULAMALARINDAN BAZI ÖRNEKLER

2003 yılında Evans ve grubunun<sup>30</sup> yapmış olduğu bir çalışmada box ligandları **2a–d** ve inda-box ligandı **4d** bakır-katalizli enantiyoseçici Henry tepkimesinde kiral ligand olarak kullanılmışlardır (Şekil 2.15). *p*-Nitrobenzaldehitin nitrometan ile tepkimesi model reaksiyon olarak seçilerek ilk olarak Cu(OAc)<sub>2</sub> varlığında, metanol içerisinde, oda sıcaklığında ligand taraması yapılmıştır. En yüksek enantiyoseçicilik inda-box ligandı **4d** kullanıldığında elde edilmiştir (*R*-**13a** % 74 ee). Çözücü olarak etanol kullanıldığında ise enantiyoseçicilik %81 ee'ye çıkmıştır. Son olarak, optimize edilen reaksiyon koşullarında farklı aldehytler ile asimetrik nitroaldol tepkimesi denenmiştir. Çeşitli alifatik ve aromatik aldehytler ile gerçekleştirilen tepkimelerde %87–%94 enantiyoseçiciliğe sahip  $\beta$ -nitro alkoller yüksek verimlerle elde edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, inda-box ligandı **4d**'nin Cu(OAc)<sub>2</sub> ile oluşturduğu kiral kompleks izole edilerek X-ışınları spektroskopisi ile yapısı aydınlatılmıştır. Bu çalışma, kiral ligand-metal katalizörlü asimetrik Henry tepkimesi için öncü çalışmalardan biridir.



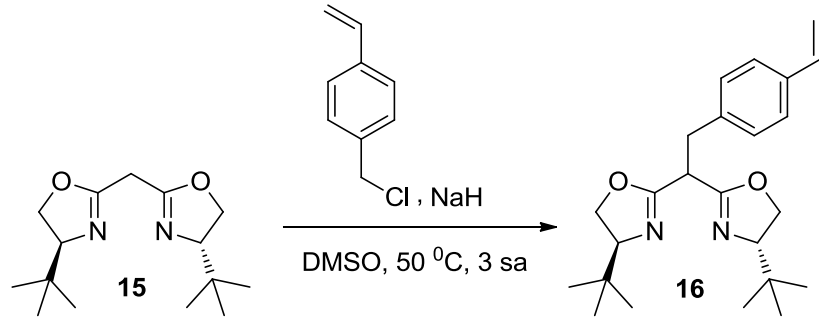
Şekil 2.15. *p*-Nitrobenzaldehit ile nitrometanın bakır-katalizli asimetrik Henry tepkimesi ( $\text{L}^*$  **2a–d** ve **4d**).

Daha sonra, 2011 yılında Maggi ve grubunun<sup>31</sup> yaptığı bir çalışmada box ligandları **3a**, **4e**, **14** ve **15** sentezlenerek bakır-katalizli asimetrik Henry tepimesinde uygulanmışlardır (Şekil 2.16). Reaksiyon koşullarını optimize etmek için *p*-klorobenzaldehitin nitrometan ile olan tepkimesi model reaksiyon olarak seçilmiştir. İlk olarak ligand taraması yapılarak Cu(OAc)<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O varlığında, etanol içerisinde, oda sıcaklığında en yüksek enantiyoseçiciliği veren ligandın **15** olduğu belirlenmiştir ((*R*)-**13b**, % 49 ee, %66 verim). Inda-box ligandı **4e** ise %47 ee ve %57 verim ile biraz daha düşük seçiciliğe neden olmuştur.



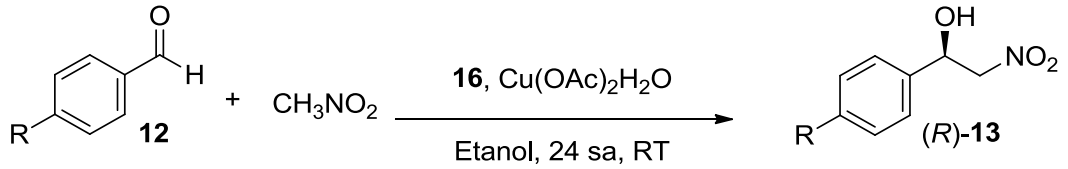
**Şekil 2.16.** *p*-Kloroobenzaldehit ile nitrometanın bakır-katalizli asimetrik Henry tepkimesi ( $\text{L}^*$  **3a**, **4e**, **14** ve **15**).

Bu sonuçlar arzu edilen enantiyoseçiciliği göstermeyince en yüksek enantiyoseçiciliği veren ligand **15**'te metilen köprüsünün fonksiyonlandırılması düşünülmüştür. Bu amaçla ligand **15**, sodyum hidrür eşliğinde 1-(klorometil)-4-vinilbenzen ile tepkimeye sokularak ligand üzerindeki metilen köprüsü fonksiyonlandırılmıştır (Şekil 2.17).



**Şekil 2.17.** Kiral ligand **15**'in *p*-klorostiren ile metilen köprüsünün fonksiyonlandırılması.

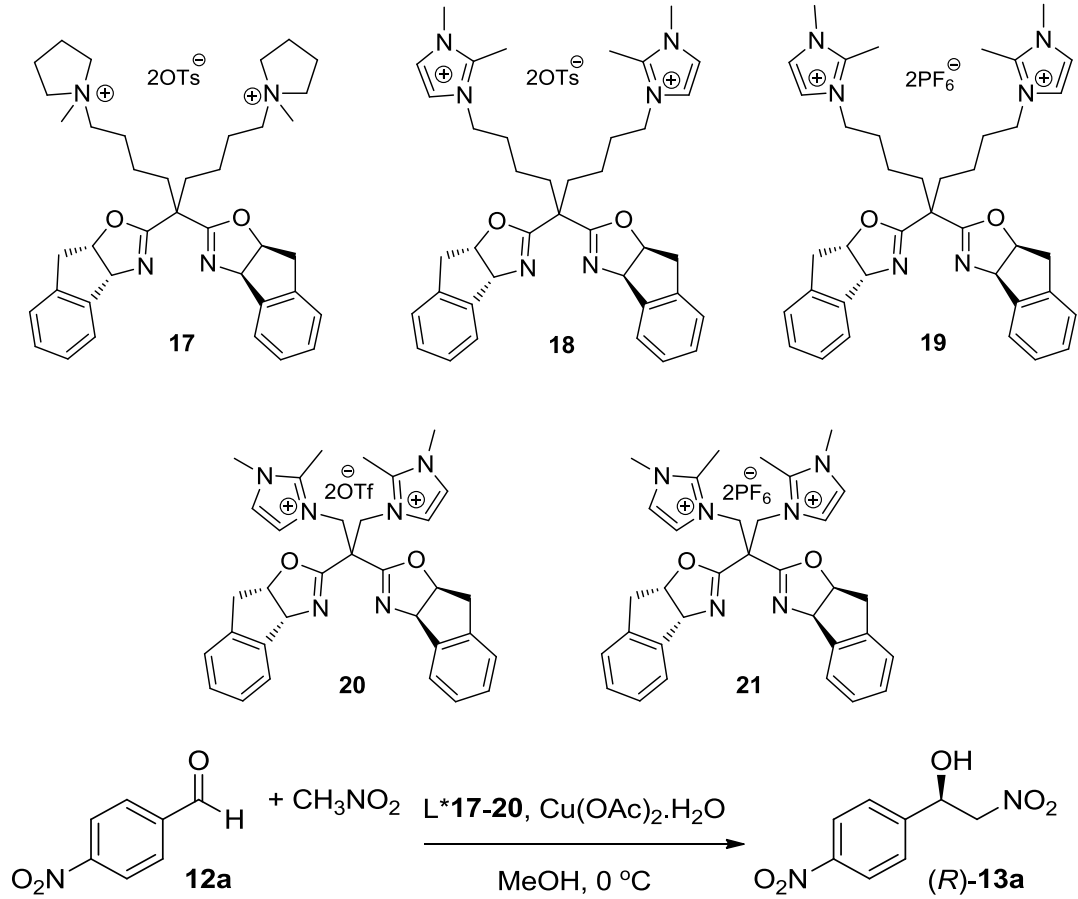
Daha sonra elde edilen yeni ligand **16** stiren ve divinilbenzen kullanılarak AIBN eşliğinde toluen içerisinde 20 saat refluks edilerek kopolimerleştirilmiştir. Elde edilen kiral polimer, model reaksiyonda bakır tuzu ile birlikte kullanılarak %90 verim ve %75 ee ile (*R*)-**13b** elde edilmiştir. Son olarak da reaksiyon koşulları ayarlanarak farklı aromatik aldehytlar kullanılarak asimetrik nitroaldol tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Substratlardan *p*-bromobenzaldehit %92 verim ve %87 ee ile en yüksek enantiyoseçiciliği gösterirken *p*-nitrobenzaldehit %97 verim ve %49 ee ile en düşük seçiciliğe neden olmuştur.



**Şekil 2.18.** Farklı aromatik aldehytlar ile asimetrik nitroaldol tepkimesi ( $L^* =$  **16** ile hazırlanan kiral polimer).

Bilindiği üzere, asimetrik Henry reaksiyonunda ligand olarak iyonik-etiketli box bileşiklerinin sadece birkaçı kullanılmıştır. İmidazolyum-etiketli box ligandlarının asimetrik reaksiyonlarda iyi performans ve geri dönüşebilirlik üzerine yapılan çalışmaların ardından, Zhou ve grubu<sup>32</sup> tarafından yeni iyonik-etiketli indanil- sübstitüe bisoksazolin ligandları **17–21** tasarlanmış ve asimetrik Henry reaksiyonundaki aktiviteleri ve enantiyoseçicilikleri incelenmiştir (Şekil 2.19). Ligand iyonik-etiketle immobilize edildiğinde, ilave iyonik sıvılar olmadan ligandın

geri dönüştürülebilir olduğu gözlenmiştir. İlk olarak, sentezlenen kiral ligandlar **17–21** asimetrik Henry reaksiyonuna uygulanmıştır. Model reaksiyon olarak *p*-nitrobenzaldehitin nitrometan ile tepkimesi seçilmiştir. Tepkime,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  eşliğinde metanol içerisinde oda sıcaklığında kiral inda-box ligandları **17–21** kullanılarak gerçekleştirilmiştir. En iyi sonucu %97 verim ve %77 ee ile ligand **18** vermiştir (Şekil 2.19). Bunun yanında, ligandlar **17** ve **20** de sırasıyla %75 ve %76 ee ile ligand **18**'e yakın enantioseçicilik göstermiştir. Bu ligandların ortak özelliği tosilat anyonlu olmalarıdır. Ligandlara ait anyonların hem enantioseçiciliği hem de aktiviteyi etkilediği görülmüştür. Tosil anyonlu ligand **18**, hekzaflorofosfat tuzundan (ligand **19**) daha yüksek enantioseçicilik ve aktivite göstermiştir.



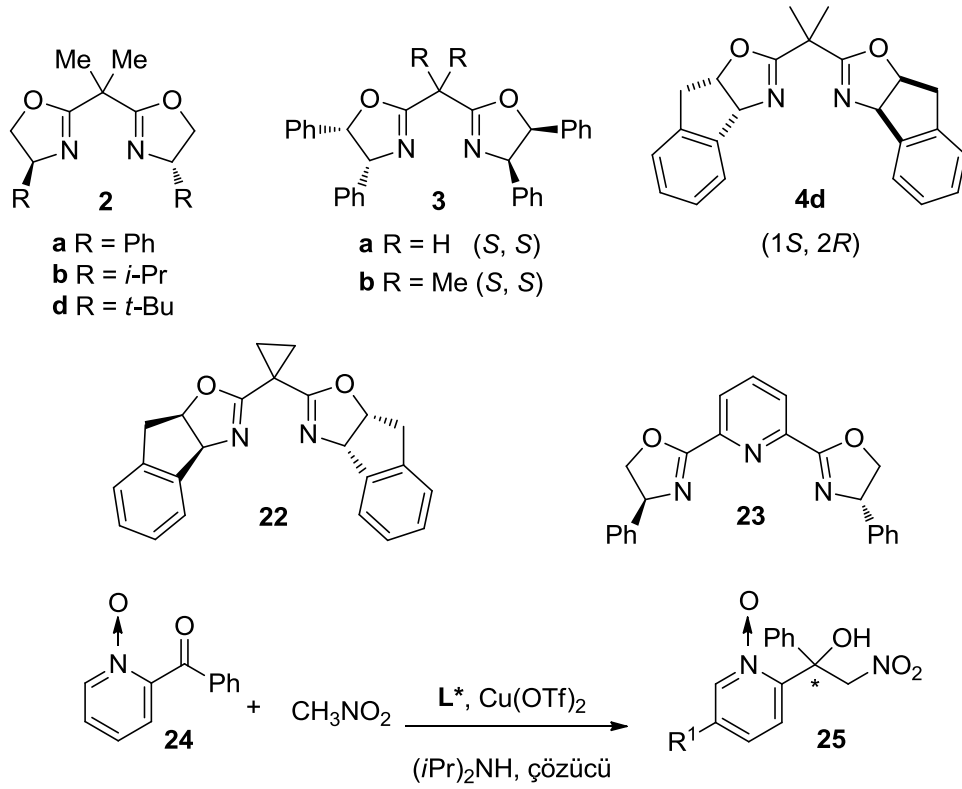
**Şekil 2.19.** Zhou ve grubu tarafından sentezlenen inda-box ligandları **17-21**'in yapıları ve bu ligandların asimetrik Henry reaksiyonuna uygulanması.

Son olarak, optimize edilen reaksiyon koşullarında farklı aldehytlere kullanılarak ligand **18**- $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ile oluşturulan kiral katalizör eşliğinde

metanol içerisinde asimetrik Henry tepkimeleri gerçekleştirilmiştir. Kiral  $\beta$ -nitroalkoller %37–%93 ee değerleri ile elde edilmişlerdir. Ayrıca tepkimede kullanılan kirial katalizörün 12 kere uygulanması sonucunda bile katalizörün enantiyoseçiciliğinden ve aktivitesinden bir şey kaybetmediği görülmüştür.

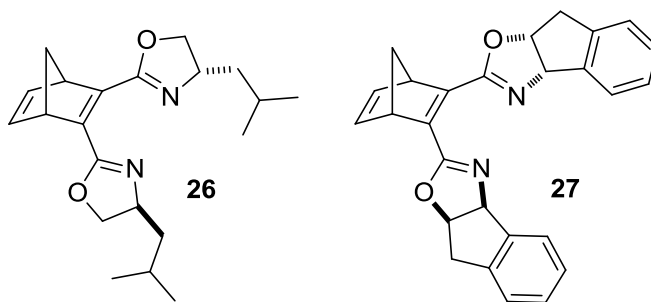
2014 yılında Pedro ve grubunun<sup>33</sup> yapmış olduğu bir çalışmada ise çeşitli inda(box) ligandları bakır-katalizli enantiyoseçici Henry tepkimesinde kullanılmıştır. Kiral ligandlar **2**, **3**, **4d**, **22** ve **23** keton **24**'ün Cu(OTf)<sub>2</sub> varlığında nitrometan ile tepkimesinde denenmişlerdir. –15 °C Sıcaklıkta gerçekleştirilen ve nitrometanın çözücü olarak kullanıldığı tepkimelerde en yüksek enantiyoseçiciliği %24 verim ve %72 ee ile ligand **4d** göstermiştir. En uygun ligand seçildikten sonra çözücü olarak diklorometan-nitrometan (2:1) karışımının enantiyoseçiciliği %77'ye kadar çıkardığı görülmüştür. Çözücü de belirlendikten sonra sıcaklık –30 °C'ye düşürülmüş ve burada en iyi sonucun %39 verim ve %96 ee 'ye yükseldiği görülmüştür. Son olarak da substrat taraması, çeşitli 2-açilpiridin *N*-oksitler kullanılarak optimize edilen reaksiyon koşullarında yapılmıştır. Bunun sonucunda yüksek verim ve enantiyoseçiciliğe sahip kirial ürünler elde edilmiştir.





**Şekil 2.20.** Keton **24** ve nitrometanın asimetric Henry tepkimesi (L\* = **2**, **3**, **4d**, **22** ve **23**)

Bu çalışmada, bisoksazolin ligandları **26** ve **27** ilk defa sentezlenerek bakır-katalizli enantioseçici Henry tepkimesinde kiral ligand olarak kullanılmıştır (Şekil 2.21).



**Şekil 2.21.** Sentezi hedeflenen bisoksazolin ligandları **26** ve **27**'nin yapıları.

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

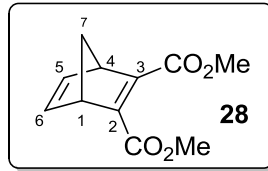
Aksi belirtilmedikçe ticari olarak satın alınan kimyasallar daha fazla saflaştırılmadan kullanılmıştır. Bisokszazolin ligandlarının bis(hidroksiamit)lerden hazırlanması ve katalitik Henry reaksiyonu sabit basınçlı azot altında ve alevle ısıtılıp soğutulmuş balonlarda gerçekleştirilmiştir. Bu tepkime gerçekleştirilirken düşük sıcaklıklar bu çalışma kapsamında satın alınan daldırmalı soğutucu *Thermo Scientific* EK-90 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çözücüler literatürde bilinen yöntemlerle kurutulmuştur. Kolon kromatografisinde kullanılan teknik çözücüler (etilasetat, *n*-hekzan) kullanımdan önce damıtılmıştır. Kolon kromatografisi için *Merck* marka (0,063-0,200 mm) silika jel kullanılmıştır. İnce tabaka kromatografisi (TLC) için *Merck* marka 0,25 mm silika jel ile kaplı 20x20 cm çapındaki aluminyum tabakalar kullanılmıştır. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları *Bruker* Instrument Advance Series-Spectrospin DPX-400 Ultra Shield cihazı ile içerisinde referans miktarda TMS bulunan CDCl<sub>3</sub> ve DMSO-d<sub>6</sub> çözücülerini kullanılarak alınmıştır. <sup>1</sup>H-NMR sinyalleri kimyasal kayma  $\delta$  (ppm), yarımla [singlet (s), dublet (d), dubletin dubleti (dd), triplet (t), kuvartet (q), multipl (m) ve broad (br.)], yarımla sabiti *J* (Hz) ve integrasyon olarak verilmiştir. <sup>13</sup>C-NMR için kimyasal kayma değerleri yazılmıştır. <sup>1</sup>H-NMR’ında CHCl<sub>3</sub> sinyali  $\delta = 7,26$ , <sup>13</sup>C-NMR’ında CDCl<sub>3</sub>  $\delta = 77,16$  referans alınmıştır. <sup>1</sup>H NMR spektrumunda AB sinyalleri " $\diamond$ " işareti kullanılarak gösterilmiştir. İnfrared spektrumları *Thermo Scientific* Nicolet 6700 FT-IR spektrometrede ölçülüp bant genişlikleri cm<sup>-1</sup> olarak rapor edilmiştir. Enantiyomerik fazlalıklar *Daicel* OD-H kolonu kullanılarak *n*-hekzan:*i*-propanol mobil fazında *Shimadzu* LC-20A Prominence HPLC cihazı ile tespit edilmiştir.

Deneylerde kullanılan saf çözücüler (diklorometan, etilasetat, *n*-hekzan vb.), DAST *Merck*’ten (*L*)-leusin *Fisher Scientific*’ten, Ti(*i*OPr)<sub>4</sub> ve okzalil klorür *Alfa Aeser*’dan, (*1S,2R*)-(-)-*cis*-1-Amino-2-indanol *ACROS*’tan, 3-(Dimetilamino)-1,2-propanediol *Sigma Aldrich*’ten, Dimetilasetilen dikarboksilat *ABCR*’den satın alınmıştır. Diklorometan ve trietilamin CaH<sub>2</sub> üzerinden kurutulmuştur. Kolon kromatografisi için kullanılan teknik çözücüler *Birpa*’dan temin edilmiş ve kullanılmadan önce damıtılmıştır.

### 3.1. SENTEZLENEN BİLEŞİKLER VE ANALİZ

#### 3.1.1. Dimetil bisiklo [2.2.1]hepta-2,5-dikarboksilat (**28**) Sentezi:<sup>34</sup>

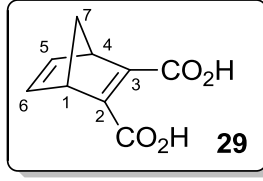
İlk önce taze olarak hazırlanan siklopentadien (6,6 g, 100 mmol) bir balon içerisine konularak üzerine dimetilasetilen dikarboksilat (14,21 g, 100 mmol) yavaş yavaş damlatıldı. Reaksiyon 3 saat boyunca karıştırıldı ve su banyosu yardımıyla soğutuldu. Böylece banyo sıcaklığının 45 °C'yi geçmemesi sağlandı. Son olarak, ürün oluşumu TLC kontrolünün ardından belirlendi. Kantitatif verimle diester **28** elde edildi. (29,8 g, açık sarı sıvı).



**28:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,78 (br. s, 2H, 5-H, 6-H), 3,80 (br. s, 2H, 1-H, 4-H), 3,65 (d, *J* = 1,2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,14<sup>δ</sup> (dd, *J* = 6,7, 1,4 Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 1,97<sup>δ</sup> (dd, *J* = 6,7, 1,3 Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>) (**EK 1**); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165,4, 152,5, 142,4, 73,0, 53,5, 52,0 (**EK 2**).+

#### 3.1.2. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilik Asit (**29**) Sentezi:

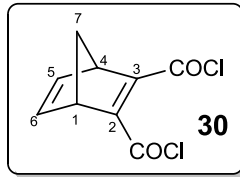
Sentezlenen diester **28**'in (20,8 g, 100 mmol) üzerine sırasıyla THF (300 mL), metanol (150 mL), H<sub>2</sub>O (20 mL) ve %10 KOH'ın metanol çözeltisi (170 mL, 300 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 50 °C sıcaklıkta 3 saat ısıtıldı ve ürün oluşumu TLC ile kontrol edildi. Çözücü vakum altında uzaklaştırılarak kalan katı H<sub>2</sub>O (50 mL) ile çözüldü. Oluşan çözeltiyi asidik yapmak için pH kontrolü ile yavaş yavaş üzerine HCl eklendi. Daha sonra, elde edilen süspansiyon etil asetat (3 x 200 mL) ile ekstrakt edildi. Son olarak, organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırılarak diasit **29** elde edildi (17,10 g, %94, beyaz katı).



**29:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 9,86 (br. s, 2H, OH), 6,93 (br. t,  $J = 1,8$  Hz, 2H, 5-H, 6-H), 3,89 (br. t,  $J = 1,8$  Hz, 2H, 1-H, 4-H), 2,15 $^\diamond$  (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 1,96 $^\diamond$  (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>) (**EK 3**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 166,1, 153,3, 142,4, 72,3, 53,1 (**EK 4**).

3.1.3. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarbonyl Diklorür (**30**)  
Sentezi:<sup>35</sup>

Diasit **29**'un (10,8 g, 60 mmol) diklorometan (325 mL) ile oluşturduğu süspansiyon buz banyosu yardımıyla 0 °C'ye soğutuldu. Sonra içerisine katalitik miktarda DMF (0,6 mL, 7,8 mmol) ilave edildi. Daha sonra üzerine okzalil klorür (15,4 mL, 180 mmol) damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı berrak bir çözelti oluncaya kadar 0 °C sıcaklıkta karıştırıldı. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra kalan yağimsı ürün hekzan ile birkaç kez yıkanarak bir reaksiyon balonunda toplandı. Daha sonra hekzan da uzaklaştırılarak sentezlenen diaçil klorür **30** vakum destilasyonu ile damıtılarak (k.n. 88°C) saf olarak elde edildi (16,6 g, %78, açık sarı sıvı).



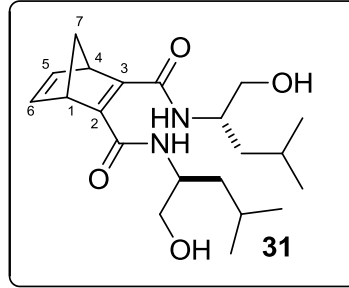
**30:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,97 (br. s, 2H, 5-H, 6-H), 4,05 (br. s, 2H, 1-H, 4-H), 2,33 $^\diamond$  (br. d,  $J = 7,4$  Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 2,16 $^\diamond$  (br. d,  $J = 7,4$  Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>) (**EK 5**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 163,0, 156,9, 142,2, 72,0, 55,1 (**EK 6**).

### 3.1.4. Bis(hidroksiamit)lerin Sentezi için Genel Yöntem:<sup>36</sup>

İnce boyunlu bir balon içerisine  $\beta$ -amino alkol (10,0 mmol) tartılarak üzerine diklorometan (25 mL) eklendi. Reaksiyon karışımı buz banyosu yardımıyla 0 °C'ye soğutuldu. Aynı sıcaklıkta, reaksiyon karışımına önce trietilamin (25 mmol) eklendi. Daha sonra da üzerine diaçil klorür **30**'un (5,0 mmol) diklorometan (5 mL) çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlatma bittikten sonra buz banyosu uzaklaştırılarak reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1/2 saat karıştırıldı. Ürün oluşumu TLC ile takip edildi. Daha sonra, reaksiyon karışımı sırasıyla HCl (1N, 8 mL), doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi (8 mL) ve H<sub>2</sub>O (3x 20 mL) ile yıkandı. Organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırılarak bis(hidroksiamit) katı olarak elde edildi. Son olarak ham ürün kolon kromatografisi yardımıyla saflaştırıldı.

### 3.1.5. (1*R*,4*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>3</sup>-bis((*S*)-1-hidroksi-4-metilpentan-2-il)bisiklo-[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikaroboksiamit (**31**) Sentezi:

Beyaz katı,  $R_f = 0,58$  etil asetat:metanol = 95:5, 1,06 g, %56 verim. Kolon kromatografisi (etil asetat:metanol = 95:5) kullanılarak saflaştırıldı.

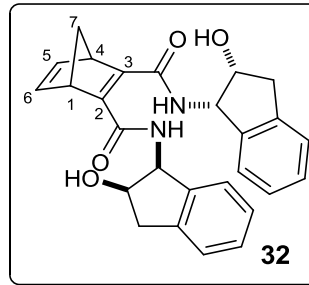


**31**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,95 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H, NH), 7,78 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, NH), 6,94–6,91 (m, 2H, 5-H, 6-H), 4,12–4,08 (m, 2H, NCH), 3,97 (br. d,  $J = 1,0$  Hz, 2H, 1-H, 4-H), 3,73–3,67<sup>o</sup> (m, 2H, OCH<sub>A</sub>), 3,50<sup>o</sup> (dd,  $J = 10,3, 5,4$  Hz, 2H, OCH<sub>B</sub>), 2,15<sup>o</sup> (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 2,02<sup>o</sup> (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>), 1,68–1,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,51–1,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,40–1,35 [m, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0,94–0,91 (m, 12H, CH<sub>3</sub>) (**EK 7**); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 164,0 [163,5], 153,4 [152,0], 142,6 [142,3], 70,6, 63,7 [63,7], 53,7 [53,6], 49,4

[49.2], 24,4 [24.3], 23,4 [23,3], 21,8 [21,8] (**EK 8**); IR (ATR):  $\nu$  3301, 2954, 2868, 1638, 1595, 1529, 1466, 1365, 1342, 1291, 1207, 1075, 1048, 1027, 951, 760, 712  $\text{cm}^{-1}$  (**EK 43**).

3.1.6. (*1R,4S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>3</sup>-bis(*1S,2R*)-2-hidroksi-2,3-dihidro-il-indenil)bisik-lo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksiamit (**32**) Sentezi:

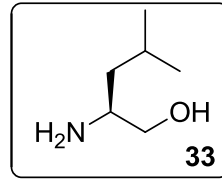
Beyaz katı,  $R_f = 0,71$  etil asetat:metanol = 95:5, 2,07 g, %94 verim. Kolon kromatografisi (etil asetat:metanol = 95:5) kullanılarak saflaştırıldı.



**32**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,35 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, NH), 7,85 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H, NH), 7,31–7,21 (m, 8H, Ar-H), 7,00<sup>◊</sup> (dd,  $J = 4,8, 3,2$  Hz, 1H, 5-H), 6,93<sup>◊</sup> (dd,  $J = 4,8, 3,2$  Hz, 1H, 6-H), 5,45 (dd,  $J = 8,4, 4,9$  Hz, 1H, NCH), 5,39 (dd,  $J = 7,9, 5,2$  Hz, 1H, NCH), 4,64 (br. s, 2H,CHOH), 4,07 (br. s, 1H, 1-H), 4,03 (br. s, 1H, 4-H) 3,16<sup>◊</sup> (dd,  $J = 16,6, 5,2$  Hz, 2H,CH<sub>A</sub>), 2,94<sup>◊</sup> (ddd,  $J = 16,6, 8,3, 2,1$  Hz, 2H,CH<sub>B</sub>), 2,71 (br. s, 1H,OH), 2,58 (br. s, 1H,OH), 2,24<sup>◊</sup> (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 2,08<sup>◊</sup> (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>) (**EK 9**); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 164,5 [164,3], 153,3 [152,4], 142,6 [142,4], 141,8 [141,6], 140,9 [140,8], 127,4 [127,3], 126,3 [126,3], 124,9 [124,9], 124,1, 72,0 [71,9], 71,0, 57,4, 53,9 [53,8] (**EK 10**); IR (ATR):  $\nu$  3469, 3398, 3216, 3020, 2982, 2943, 2866, 1741, 1635, 1618, 1596, 1563, 1496, 1476, 1445, 1336, 13320, 1292, 1203, 1171, 1101, 1044, 1021, 756, 731, 702  $\text{cm}^{-1}$  (**EK 44**).

### 3.1.7. (S)-2-Amino-4-metilpentan-1-ol (**33**) Sentezi:<sup>37</sup>

İlk olarak, argon altında 1000 mL üç boyunlu bir balon içerisine (6,9 g, 183 mmol) NaBH<sub>4</sub> tartıldı. Üzerine 200 mL THF ve (L)-leusin (10,0 g, 76 mmol) eklenerek sıcaklığın 0 °C'ye gelmesi beklendi. Sıcaklık 0 °C ulaştıktan sonra iyot (19,3 g 76 mmol) 40 mL THF ile bir balon içerisinde çözünerek damlatma hunisine eklendi ve kalan 10 mL THF de eklenerek iyot çözeltisi reaksiyon ortamına yavaş yavaş damlatıldı. Damlatma bittikten ve hidrojen gazı çıkışı son bulduktan sonra reaksiyon karışımı, yağ banyosunda 18 saat boyunca refluks edildi. Karışım oda sıcaklığına soğuduktan sonra üzerine reaksiyon şeffaf olana kadar metanol damla damla eklendi. Sonra madde katılaşıncaya kadar çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Daha sonra %20'lik KOH çözeltisi (150 mL) eklenerek 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, kloroform (3x50 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutularak çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Son olarak, ham ürün vakum destilasyonu ile saflaştırılarak (k.n. 60°C) bileşik **33** elde edildi (6,67 g, %75, şeffaf sıvı).

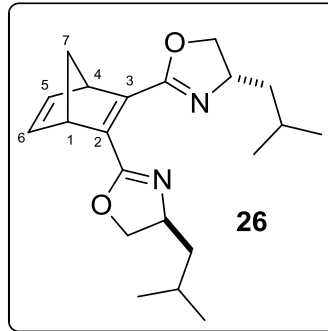


**33:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,42 (ddd,  $J = 10,5, 4,6, 2,3$  Hz, 1H, CHOH), 3,14–3,08 (m, 1H, CHOH), 2,82–2,75 (m, 1H, CHNH<sub>2</sub>), 2,60 (br. s, 1H, OH), 1,62–1,53 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,08–1,04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,80 (dd,  $J = 6,8, 3,3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,78 (dd,  $J = 6,6, 3,0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) (**EK 11**); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 66,4, 50,4, 43,0, 24,4, 23,2, 22,0 (**EK 12**).

## 3.2. BİSOKSAZOLİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ:

### 3.2.1. (1*R*,4*S*)-2,3-bis((*S*)-4-izobütil-4,5-dihidrooksazol-2-il)bis-iklo[2.2.1]hepta-2,5-dien (**26**) Sentezi:

Azot altındaki 10 mL schlenk tüpüne bis(hidroksiamit) **31** (95,0 mg, 0,25 mmol) ve diklorometan (4 mL) eklenerek  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımına dietilaminosülfür triflorür (DAST) (0,1 mL, 0,75 mmol) damla damla ilave edildi. Aynı sıcaklıkta 10 dakika karıştıktan sonra reaksiyon TLC ile kontrol edilerek ürün oluşumu belirlendikten sonra reaksiyon karışımına diklorometan (20 mL) ilave edildi. Seyreltilen karışım önce doymuş  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) daha sonra da  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz  $\text{MgSO}_4$  ile kurutularak çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Daha sonra kolon kromatografisi ile (etil asetat:*n*-hekzan = 1:1) saflaştırılarak bisoksozolin ligandı **26** sentezlendi (Sarı yağ,  $R_f = 0.42$  etil asetat:*n*-hekzan = 10:1, 43 mg, %45 verim).



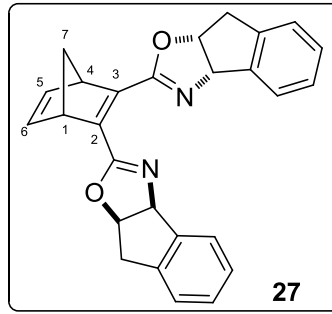
**26:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,92 (br. d,  $J = 2,4$  Hz, 2H, 5-H, 6-H), 4,37 (ddd,  $J = 13,7, 9,4, 8,0$  Hz, 2H, NCH), 4,27–4,16 (m, 2H, OCH), 4,01–3,99 (m, 2H, 1-H, 4-H), 3,89 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H, OCH), 3,84 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H, OCH), 2,26 $^{\diamond}$  (dt,  $J = 6,7, 1,5$  Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 2,02 $^{\diamond}$  (dt,  $J = 6,7, 1,4$  Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>), 1,79–1,63 [m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1,37–1,29 [m, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 0,95 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0,94 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0,93 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0,93 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) (**EK 13**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 161,3 [161,3] (C=N), 146,8 [146,5] (C2, C3), 142,6 [142,5] (C5, C6), 73,2 [73,1] (OCH<sub>2</sub>), 71,8 (C7), 65,2 [65,1] (NCH), 55,2 [55,1] (C1, C4), 45,5 [45,5] (CH<sub>2</sub>), 25,6 [25,6] [ $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 23,1 (CH<sub>3</sub>), 22,8



[22,8] (CH<sub>3</sub>) (**EK 14**); IR (ATR):  $\nu$  2954, 2870, 1631, 1598, 1558, 1467, 1385, 1361 1298, 1247, 1198, 1167, 1089, 1035, 1006, 941, 881, 732, 689 cm<sup>-1</sup> (**EK 45**).

3.2.2. (1*R*,4*S*)-2,3-bis((3*aS*,8*aR*)-8,8*a*-dihidro-3*aH*-indeno[1,2-*d*]oksazol-2-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien (**27**) Sentezi:

Azot altında, bis(hidroksiamit) **32** (88,5 mg, 0,2 mmol) içeren 10 mL balona Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub> (0,24 mL, 0,8 mmol) ilave edilerek balonun üzerine mini destilasyon köprüsü konuldu. Reaksiyon karışımı 135 °C'ye ısıtılarak gece boyunca (16 saat) aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutularak üzerine 3-(dimetilamino)-1,2-propandiol (0,11 mL, 0,96 mmol) eklendi ve 30 dakika boyunca karıştırıldı. Sonra da EtOAc (1 mL) ve H<sub>2</sub>O (1 mL) ilave edilerek 1 saat daha karıştırıldı. Daha sonra organik faz ayrılarak su fazı EtOAc ile ekstrakt edildi. Toplanan organik fazlar sodyum sülfat üzerinden kurutularak çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Son olarak kolon kromatografisi (20:1 EtOAc:*n*-Hekzan) sonucunda bisoksazolin ligandı **27** elde edildi (Beyaz katı, R<sub>f</sub> = 0.16 etil asetat:*n*-hekzan = 10:1, 0.55 g, %75 verim).



**27**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,53–7,49 (m, 2H, Ar-H), 7,27–7,24 (m, 6H, Ar-H), 6,88–6,84 (m, 2H, 5-H, 6-H), 5,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, NCH), 5,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, NCH), 5,24–5,20 (m, 1H, OCH), 5,12 (ddd, *J* = 8,1, 6,9, 1,6 Hz, 1H, OCH), 3,95–3,93 (m, 2H, 1-H, 4-H), 3,31<sup>◊</sup> (ddd, *J* = 18,1, 6,8, 3,7 Hz, 2H, CH<sub>A</sub>), 3,11<sup>◊</sup> (t, *J* = 18,1 Hz, 2H, CH<sub>B</sub>), 2,20<sup>◊</sup> (dt, *J* = 6,7, 1,5 Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 1,99<sup>◊</sup> (dt, *J* = 6,7, 1,4 Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>) (**EK 15**); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 161,9 [161,9] (C<sub>q</sub>, C=N), 147,4 [146,9] (C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 142,6 [142,3] (C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>), 142,0 [142,0] (C<sub>q</sub>, *i*-Ar),

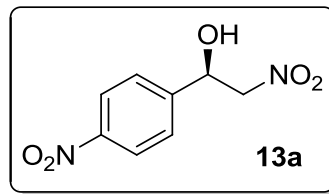
140,1 [140,1] (Cq, *i*-Ar), 128,5 [128,5] 127,5 [127,4] 125,8 [125,8], 125,4 [125,3] (CH, Ar), 83,2 [83,1] (OCH), 76,9 [76,8] (NCH), 72,3 (C7), 54,8 [54,7] (CH, C1, C4), 39,8 [39,7] (CH<sub>2</sub>) (**EK 16**); IR (ATR):  $\nu$  2923, 2869, 1735, 1685, 1605, 1556, 1478, 1458, 1426, 1382, 1346, 1290, 1254, 1230, 1196, 1168, 1148, 1092, 1006, 878, 854, 746, 731, 697, cm<sup>-1</sup> (**EK 46**).

### 3.3. ASİMETRİK HENRY TEPKİMESİ İÇİN GENEL YÖNTEM.<sup>38</sup>

Azot altında 10 mL schlenk tüpüne önce Cu(OAc)<sub>2</sub> (1,8 mg, 0,01 mmol) ve bisoksalin ligandı **27** (4,9 mg, 0,012 mmol) oda sıcaklığında eklenerek izopropanol (0,4 mL) içerisinde çözüldü. Çözeltinin rengi mavi oldu. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra *p*-nitrobenzaldehit (**12a**) (30,2 mg, 0,2 mmol) ve nitrometan (0,122 g, 0,11 mL, 2 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 15 °C sıcaklıkta daldırmalı soğutucu (*Thermo Scientific* EK-90) içerisinde karıştırılmaya devam edildi. Zamanla çözelti sarı-kahverengi renge döndü. Reaksiyonun tamamlanması TLC ile takip edilerek belirlendi. Çözücü vakum altında uzaklaştırılarak kolon kromatografisi (1:3 Etil asetat:*n*-hekzan) sonucunda nitroaldol ürünü **13a** elde edildi.

#### 3.3.1. (*R*)-1-(4-Nitrofenil)-2-nitroetanol(**13a**):<sup>30</sup>

Sarı katı, 41,8 mg, %99 verim, %46 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:3 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1.0 mL/min,  $\lambda$  = 230 nm; major (*R*)-enantiomer  $t_R$  = 12,54 min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R$  = 15,65 min (**EK 47**).

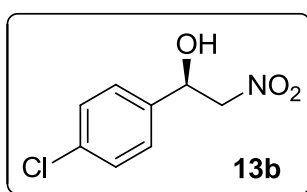


**13a**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,13 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2H, Ar-H), 7,54 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2H, Ar-H), 5,53–5,52 (m, 1H, CHOH), 4,53–4,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>),

3,57 (br. s, 1H, OH) (**EK-17**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 148,3, 145,3, 127,2, 124,4, 80,8, 70,2 (**EK-18**).

### 3.3.2. (*R*)-1-(4-Klorofenil)-2-nitroetanol (**13b**):<sup>30</sup>

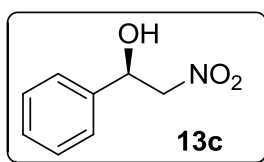
Sarı yağ, 33,2 mg, %82 verim, %59 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:5 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1,0 mL/min,  $\lambda$  = 230 nm); major (*R*)-enantiomer  $t_R$  = 7,90 min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R$  = 9,66 min (**EK 48**).



**13b**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,29–7,21 (m, 4H, Ar-H), 5,32 (dd,  $J$  = 9,4, 3,3 Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4,46 $^\diamond$  (dd,  $J$  = 13,3, 9,4 Hz, 1H,  $\text{CH}_\text{A}\text{NO}_2$ ), 4,38 $^\diamond$  (dd,  $J$  = 13,3, 3,3 Hz, 1H,  $\text{CH}_\text{B}\text{NO}_2$ ), 3,08 (br. s, 1H, OH) (**EK-19**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 136,8, 134,9, 129,3, 127,5, 81,1, 70,4 (**EK-20**).

### 3.3.3. (*R*)-2-Nitro-1-feniletanol (**13c**):<sup>30</sup>

Sarı yağ, 32,9 mg, %98 verim, %61 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:5 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1,0 mL/min,  $\lambda$  = 230 nm); major (*R*)-enantiomer  $t_R$  = 8,10 min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R$  = 9,78 min (**EK 49**).

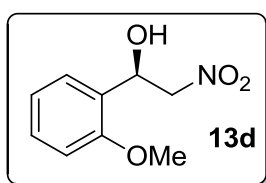


**13c**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,25 (s, 5H, Ar-H), 5,27 (br. d,  $J$  = 9,4 Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4,46–4,41 $^\diamond$  (m, 1H,  $\text{CH}_\text{A}\text{NO}_2$ ), 4,36–4,32 $^\diamond$  (m, 1H,  $\text{CH}_\text{B}\text{NO}_2$ ), 3,18

(br. s, 1H, OH) (**EK-21**);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 138,3, 129,0, 128,9, 126,0, 81,2, 71,0 (**EK-22**).

#### 3.3.4. (*R*)-1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetanol (**13d**):<sup>30</sup>

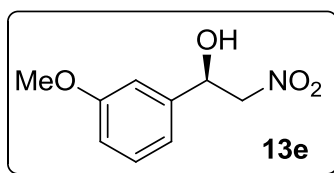
Sarı yağ, 35,7 mg, %91 verim, %68 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:5 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1,0 mL/min,  $\lambda$  = 230 nm); major (*R*)-enantiomer  $t_R$  = 7,58 min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R$  = 8,76 min (**EK 50**).



**13d**:  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,37–7,35 (m, 1H, Ar-H), 7,28–7,23 (m, 1H, Ar-H), 6,94 (dt,  $J$  = 1,0, 7,5 Hz, 1H, Ar-H), 6,84 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H, Ar-H), 5,54 (dd,  $J$  = 9,2, 3,3 Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4,57 $^\circ$  (dd,  $J$  = 13,1, 3,3 Hz, 1H,  $\text{CH}_\text{A}\text{NO}_2$ ), 4,49 $^\circ$  (dd,  $J$  = 13,1, 9,2 Hz, 1H,  $\text{CH}_\text{B}\text{NO}_2$ ), 3,81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,09 (br. s, 1H, OH) (**EK-23**);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 156,2, 130,0, 127,4, 126,2, 121,4, 110,7, 80,1, 68,0, 55,6 (**EK-24**).

#### 3.3.5. (*R*)-1-(3-Metoksifenil)-2-nitroetanol (**13e**):<sup>39</sup>

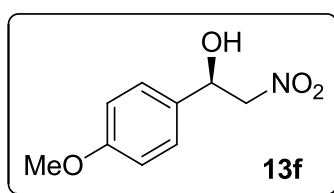
Şeffaf yağ, 38,7 mg, %98 verim, %52 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:4 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1,0 mL/min,  $\lambda$  = 230 nm); major (*R*)-enantiomer  $t_R$  = 12,29 min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R$  = 15,83 min (**EK 51**).



**13e**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,22–7,18 (m, 1H, Ar-H), 6,84–6,77 (m, 3H, Ar-H), 5,29 (br. d,  $J = 9,4$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4,47 $^\diamond$  (dd,  $J = 13,1, 9,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_\text{A}\text{NO}_2$ ), 4,38 $^\diamond$  (d,  $J = 13,1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_\text{B}\text{NO}_2$ ), 3,70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,12 (br. s, 1H,  $\text{OH}$ ) (**EK-25**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 160,1, 140,0, 130,2, 118,2, 114,5, 111,7, 81,3, 71,0, 55,5 (**EK-26**).

### 3.3.6. (*R*)-1-(3-Metoksifenil)-2-nitroetanol (**13f**):<sup>39</sup>

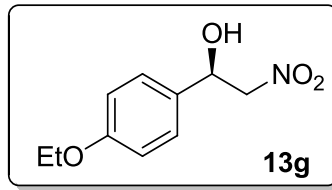
Sarı katı, 38,8 mg, %98 verim, %52 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:5 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1,0 mL/min,  $\lambda = 230$  nm); major (*R*)-enantiomer  $t_R = 10,82$  min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R = 13,20$  min(**EK 52**).



**13f**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,31 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, Ar-H), 6,92 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, Ar-H), 5,40 (br. d,  $J = 9,6$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4,60 $^\diamond$  (dd,  $J = 13,2, 9,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_\text{A}\text{NO}_2$ ), 4,47 $^\diamond$  (dd,  $J = 13,2, 3,1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_\text{B}\text{NO}_2$ ), 3,81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,83 (br. s, 1H,  $\text{OH}$ ) (**EK-27**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 160,2, 130,4, 127,5, 114,6, 81,5, 70,9, 55,5 (**EK-28**).

### 3.3.7. (-)-1-(4-Etoksifenil)-2-nitroetanol (**13g**):<sup>38</sup>

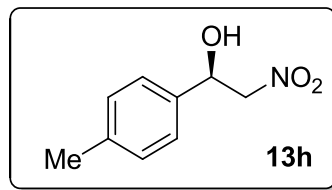
Sarı katı, 36,3 mg, %86 verim, %62 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:5 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1,0 mL/min,  $\lambda = 230$  nm); major (*R*)-enantiomer  $t_R = 8,67$  min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R = 9,88$  min (**EK 53**).



**13g:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,30 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, Ar-H), 6,90 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, Ar-H), 5,39 (dd,  $J = 9,6, 3,1$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4,60 $^\diamond$  (dd,  $J = 13,2, 9,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_\text{A}\text{NO}_2$ ), 4,47 $^\diamond$  (dd,  $J = 13,2, 3,1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_\text{B}\text{NO}_2$ ), 4,03 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,85 (br. s, 1H, OH), 1,41 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) (**EK-29**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 159,6, 130,3, 127,5, 115,1, 81,5, 70,9, 63,8, 14,9 (**EK-30**).

### 3.3.8. (*R*)-1-(4-Metilfenil)-2-nitroetanol (**13h**):<sup>40</sup>

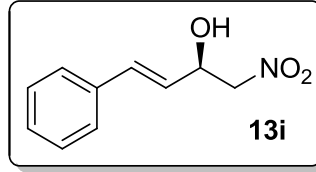
Beyaz katı, 35,5 mg, %98 verim, %48 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:5 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1,0 mL/min,  $\lambda = 230$  nm); major (*R*)-enantiomer  $t_R = 8,49$  min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R = 10,35$  min (**EK-54**).



**13h:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,28 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H, Ar-H), 7,21 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H, Ar-H), 5,42 (br. d,  $J = 9,5$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4,60 $^\diamond$  (ddd,  $J = 13,3, 9,6, 1,4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_\text{A}\text{NO}_2$ ), 4,49 $^\diamond$  (ddd,  $J = 13,3, 3,1, 1,4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_\text{B}\text{NO}_2$ ), 2,36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,83 (br. s, 1H, OH) (**EK-31**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 139,2, 135,4, 129,9, 126,1, 81,5, 71,1, 21,4 (**EK-32**).

### 3.3.9. (*R,E*)-1-Nitro-4-fenil-3-büten-2-ol (**13i**):<sup>39</sup>

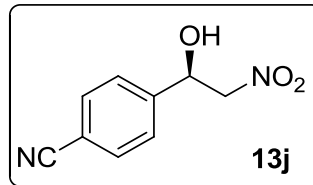
Sarı katı, 37,8 mg, %98 verim, %61 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:3 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1,0 mL/min,  $\lambda$  = 230 nm); minor (*S*)-enantiomer  $t_R$  = 19,75 min, major (*R*)-enantiomer  $t_R$  = 22,53 min (**EK 55**).



**13i** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,30–7,19 (m, 5H, Ar-H), 6,67<sup>◊</sup> (d,  $J$  = 15,9 Hz, 1H, CH<sub>A</sub>=CH), 6,04<sup>◊</sup> (dd,  $J$  = 15, 9, 6,1 Hz, 1H, CH=CH<sub>B</sub>), 4,94 (dq,  $J$  = 1,3, 6,1 Hz, 1H, CHOH), 4,40 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 2,81 (br. s, 1H, OH) (**EK-33**); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 135,7, 133,7, 128,9, 128,7, 126,9, 125,2, 80,1, 69,8 (**EK-34**).

### 3.3.10. (*R*)-4-(1-Hidroksi-2-nitroetil) benzonitril (**13j**):<sup>41</sup>

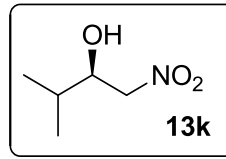
Sarı katı, 19,5 mg, %51 verim, %49 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:3 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1,0 mL/min,  $\lambda$  = 230 nm); major (*R*)-enantiomer  $t_R$  = 11,56 min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R$  = 13,56 min (**EK 56**).



**13j**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,70<sup>◊</sup> (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, Ar-H), 7,56<sup>◊</sup> (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, Ar-H), 5,56–5,53 (m, 1H, CHOH), 4,61–4,51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 3,25 (br. d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H, OH) (**EK-35**); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 143,3, 132,9, 126,9, 118,4, 112,9, 80,8, 70,2 (**EK-36**).

### 3.3.11. (*R*)-3-Metil-1-nitrobütan-2-ol (**13k**):<sup>30</sup>

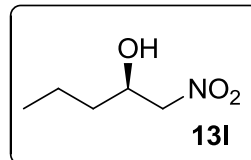
Şeffaf yağ, 11,4 mg, %43 verim, %44 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:4 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 98:2, akış hızı (0,6 mL/min,  $\lambda$  = 230 nm); major (*R*)-enantiomer  $t_R$  = 29,79 min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R$  = 33,76 min (**EK 57**).



**13k:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4,46<sup>◊</sup> (dd,  $J$  = 13,0, 2,9 Hz, 1H, CH<sub>A</sub>NO<sub>2</sub>), 4,40<sup>◊</sup> (dd,  $J$  = 13,0, 9,0 Hz, 1H CH<sub>B</sub>NO<sub>2</sub>), 4,11–4,09 (m, 1H, CHOH), 2,62 (br. s, 1H, OH), 1,85–1,73 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,99 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,97 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) (**EK-37**); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 80,8, 68,5, 35,9, 18,6, 13,9 (**EK-38**).

### 3.3.12. (*R*)-1-Nitropentan-2-ol (**13l**):<sup>42</sup>

Sarı yağ, 18 mg, %68 verim, %57 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:4 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 98:2, akış hızı (0,6 mL/min,  $\lambda$  = 230 nm); minor (*R*)-enantiomer  $t_R$  = 33,39 min, major (*R*)-enantiomer  $t_R$  = 36,06 min (**EK 58**).



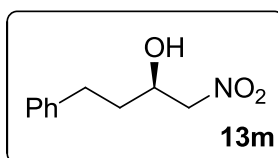
**13l:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,45–4,39<sup>◊</sup> (m, 1H, CH<sub>A</sub>NO<sub>2</sub>), 4,36<sup>◊</sup> (d,  $J$  = 12,3 Hz, 1H, CH<sub>B</sub>NO<sub>2</sub>), 2,66 (br. s, 1H, OH), 1,58–1,36 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),



0,95 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $CH_3$ ) (**EK-39**);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 80,8, 68,5, 35,9, 18,5, 13,8 (**EK-40**).

3.3.13. (*R*)-1-Nitro-4-fenilbütan-2-ol (**13m**):<sup>30</sup>

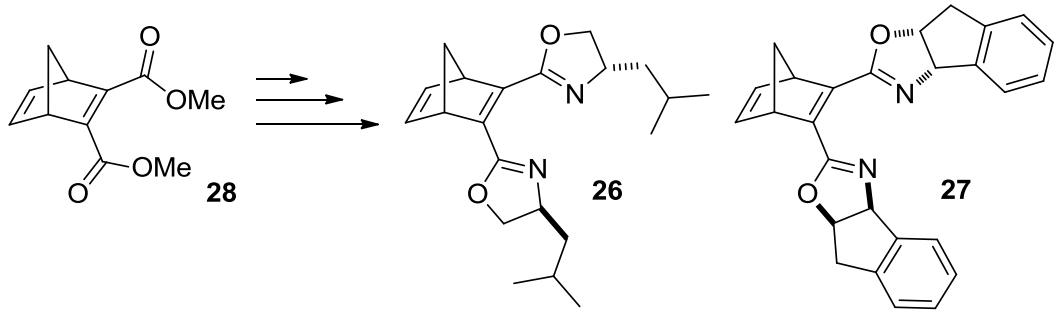
Beyaz katı, 27,2 mg, %70 verim, %61 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:4 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 87:13, akış hızı (0,8 mL/min,  $\lambda = 230$  nm); minor (*S*)-enantiomer  $t_R = 22,25$  min, major (*R*)-enantiomer  $t_R = 24,28$  min (**EK 59**).



**13m**:  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,33–7,29 (m, 2H, Ar-H), 7,24–7,19 (m, 3H, Ar-H), 4,42–4,37 (m, 2H,  $CH_2NO_2$ ), 4,34–4,27 (m, 1H,  $CHOH$ ), 2,87 $^\diamond$  (ddd,  $J = 14,3, 8,9, 5,6$  Hz, 1H,  $CH_APh$ ), 2,80–2,70 $^\diamond$  (m, 1H,  $CH_BPh$ ), 2,65 (br. s, 1H,  $OH$ ), 1,92–1,75 (m, 2H,  $CH_2CH_2Ph$ ) (**EK-41**);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 140,7, 128,8, 128,5, 126,5, 80,7, 67,9, 35,2, 31,5 (**EK-42**).

#### 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

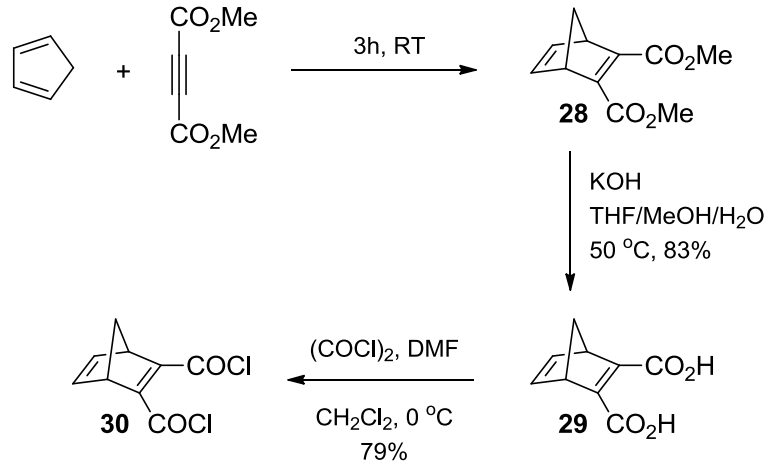
Bu çalışmanın amacı, yeni kiral bisoksazolin ligandları **26** ve **27**'nin sentezlenerek bakır-katalizli enantiyoseçici Henry tepkimesinde kiral ligand olarak kullanılmasıdır (Şekil 4.1). Bu ligandlar, metale bağlandığında yedili metal-şelat oluştururlar ve literatürde bu tarz ligandların sentezi ve katalitik asimetrik tepkimelerde uygulamaları oldukça azdır. Bu ligandların sentezi için diester **28** başlangıç bileşiği olarak seçilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hedeflenen bisoksazolin ligandları **26** ve **27**'nin diester **28**'den sentez planı.

##### 4.1. BİSOKSAZOLİN LİGANDLARI **26** ve **27**'nin SENTEZİ

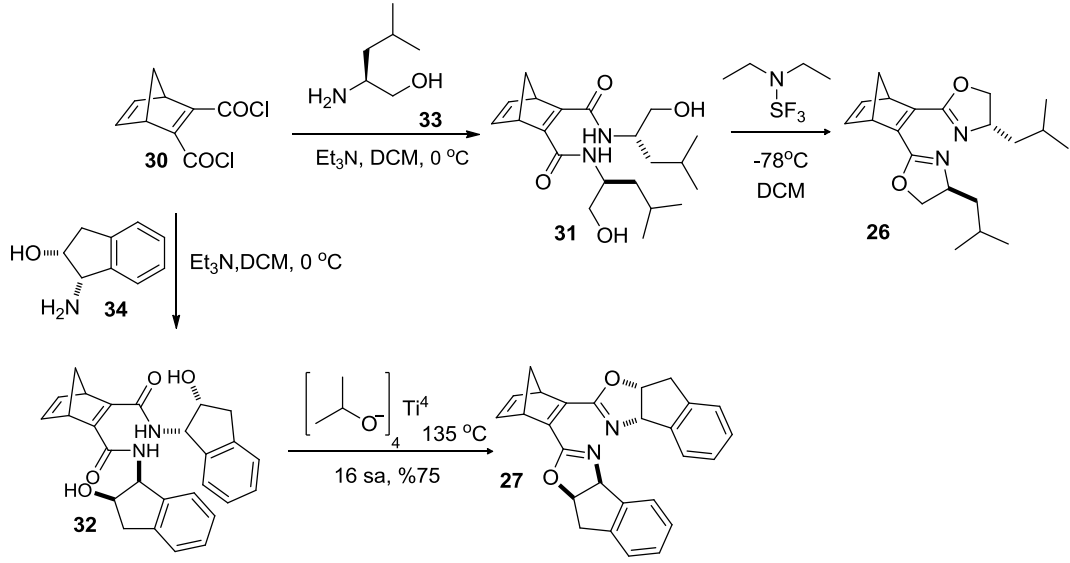
Öncelikle başlangıç bileşiği olarak seçilen diester **28**, taze olarak hazırlanan siklopentadiene, dimetilasetilen dikarboksilatın [4+2] Diels-Alder katılması sonucu oda sıcaklığında, 3 saatte kantitatif verimle elde edilmiştir<sup>34</sup> (Şekil 4.2). Sonra diester **28** potasyum hidroksit ile hidroliz edilerek %83 verim ile diasit **29** sentezlenmiştir. Bu tepkime 50 °C sıcaklıkta, MeOH/THF/H<sub>2</sub>O çözelti karışımında 3 saatte gerçekleştirilmiştir. Daha sonra da diasit **29** okzalil klorür ile katalitik miktarda DMF'in 0 °C'de tepkimesi sonucunda diaçil klorür<sup>35</sup> **30** vakum destilasyonu sonucunda %79 verim ile elde edilmiştir (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2.** Diaçil klorür **30**'un üç basamakta sentezi.

Bu çalışma kapsamında ilk defa sentezi gerçekleştirilen bis(hidroksiamit)ler **31**, **32** ve bisoksazolin ligandları **26** ve **27** aşağıda belirtildiği şekilde hazırlanmıştır. Öncelikle optikçe aktif (*L*)-*Leusin*'in THF içerisinde sodyum borhidrür ve iyot kullanılarak indirgenmesi sonucu kiral (*S*)-*Leusinol* literatürde bilinen yöntem<sup>37</sup> kullanılarak elde edilmiştir. Bir sonraki basamak, diaçil klorür **30**'un (*S*)-*Leusinol* ve trietilamin eşliğinde Evans'ın yöntemi<sup>36</sup> ile 0 °C sıcaklıkta tepkimeye sokularak bis(hidroksiamit) **31** %56 verim ile sentezlenmiştir. Sentezlenen bis(hidroksiamit) **31** –78 °C sıcaklıkta dietilaminosülfür triflorür (DAST)<sup>43</sup> ile tepkimeye girerek kiral bisoksazolin ligandı **26** %53 verimle ilk defa elde edilmiştir (Şekil 4.3).

Bisoksazolin ligandı **27**' nin sentezi için önce ticari olarak satın alınan (*1R,2S*)-*cis*-1-amino-2-indanol trietilamin eşliğinde yine Evans'ın yöntemi<sup>36</sup> kullanılarak bis(hidroksiamit) **32** %94 verim ile sentezlenmiştir. Sonra bis(hidroksiamit) **32** Ti(*i*PrO)<sub>4</sub> 135 eşliğinde ısıtılarak literatürde bilinen Kurosu'nun yöntemi<sup>44</sup> ile kiral indanil sübstitüe bisoksazolin ligandı **27** %75 verimle ilk defa elde edilmiştir (Şekil 4.3).

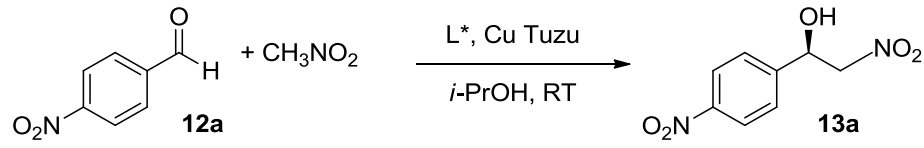


**Şekil 4.3.** Bisoksazolin ligandları **26** ve **27**'nin diaçil klorür **30**'dan sentezi.

#### 4.2. KATALİTİK ASİMETRİK HENRY REAKSİYONU

Daha sonra, sentezlenen kiral bisoksazolin ligandları **26** ve **27** bakır-katalizli asimetrik Henry tepkimesinde kiral ligand olarak kullanılmıştır. Bu çalışmada, *p*-nitrobenzaldehit **12a**'nın nitrometan ile oda sıcaklığında ve izopropanol içerisindeki tepkimesi model reaksiyon olarak seçilmiştir (Tablo 4.1). İlk tarama farklı bakır tuzları kullanılarak yapılmıştır. Böylece asimetrik Henry tepkimesi için en uygun kiral katalizörün seçilmesi amaçlanmıştır. %6 mol bisoksazolin ligandı, **26** veya **27**, %5 mol bakır tuzu ( $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CuBr}_2$  veya  $\text{CuCl}$ ) kullanılarak izopropanol içerisinde asimetrik Henry reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Tepkimeler azot altında ve shlenk tüpler içerisinde yapılmıştır. Öncelikle bakır tuzu ve kiral ligand izopropanol içerisinde kiral katalizör oluşturmak üzere tepkimeye sokulmuştur. Bir saat karıştırıldıktan sonra da nitrometan ve *p*-nitrobenzaldehit (**12a**) peşi sıra reaksiyon ortamına eklenmiştir. Daha sonra da ürün oluşumu ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilmiştir. Tepkime hızları, kullanılan bakır tuzlarına göre değişiklik göstermiş ve tepkimeler 1–7 gün içerisinde tamamlanmıştır (Tablo 4.1).

Genel olarak Tablo 4.1 incelendiğinde bisoksazolin ligandı **27**, ligand **26**' ya göre bakır tuzlarıyla daha yüksek verim ve enantiyoseçicilik göstermiştir. Ligand **27**, Cu(OAc)<sub>2</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O veya CuCl ile reaksiyon ortamında kiral katalizör oluşturduğunda nitro alkol (*R*)-**13a** sırasıyla %42, %40 ve %34 ee ile elde edilmiştir (Sıra-6, 8 ve 10, Tablo 4.1). Fakat ligand **26**'nın bahsedilen tuzlarla kullanıldığı tepkimelerde ise enantiyoseçiciliğin sırasıyla %36, %15 ve %30'a düştüğü görülmüştür (Sıra-1, 3 ve 5, Tablo 4.1). Ayrıca ligand **27** ile Cu(OTf)<sub>2</sub> veya CuBr<sub>2</sub> (Sıra-7 ve 9, Tablo 4.1) kullanıldığında nitroalkolden su ayrılması sonucu nitroalken oluşmasına rağmen aynı şartlarda ligand **26**'nın tepkimesinde enantiyoseçicilik düşük de olsa kiral nitro alkol (*R*)-**13a** elde edilmiştir (sırasıyla %8 ve %17 ee, Sıra-2 ve 4, Tablo 4.1). Yapılan denemelerin sonucunda, asimetric Henry tepkimesi için en yüksek enantiyoseçiciliği veren kiral katalizörün %94 verim ve %42 ee ile bisoksazolin ligandı **26** ve bakır tuzunun Cu(OAc)<sub>2</sub> olduğuna karar verilmiştir (Sıra-6, Tablo 4.1). Daha sonra, katalizör miktarında yapılan arttırma (%10 mol) veya azaltmanın (%2,5 mol) enantiyoseçiciliğe herhangi bir katkı sağlamadığı görülmüştür. (sırasıyla %42 ee ve %34 ee, sıra-11 ve 12, Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** *p*-Nitrobenzaldehitin nitrometan ile asimetrik Henry tepkimesi<sup>a</sup>

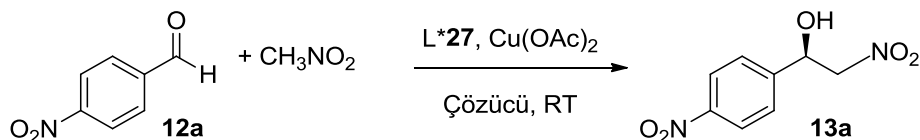
Sıra	Ligand	Bakır tuzu	Kat. (% mol)	Süre (gün)	% Verim <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
1	<b>26</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	%5	1	94	36
2	<b>26</b>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	%5	7	30	8
3	<b>26</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	%5	1	63	15
4	<b>26</b>	CuBr <sub>2</sub>	%5	5	24	17
5	<b>26</b>	CuCl	%5	2	95	30
6	<b>27</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	%5	1	53	42
7 <sup>d</sup>	<b>27</b>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	%5	2	-	-
8	<b>27</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	%5	1	89	40
9 <sup>d</sup>	<b>27</b>	CuBr <sub>2</sub>	%5	4	-	-
10	<b>27</b>	CuCl	%5	1	94	34
11	<b>27</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	%10	1	99	42
12	<b>27</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	%2.5	1	84	34

<sup>a</sup>Tüm reaksiyonlar oda sıcaklığında 0,2 mmol *p*-nitrobenzaldehit ve 2 mmol nitrometan kullanılarak izopropanol içerisinde gerçekleştirilmiştir, <sup>b</sup>Kolon kromatografisinden sonra elde edilen izole verimlerdir, <sup>c</sup>HPLC ile Chiralcel OD-H kolon kullanılarak bulunmuştur, <sup>d</sup>Kiral nitroalkol yerine nitroalken bileşiği elde edilmiştir.

Kiral katalizör ve miktarına karar verildikten sonra bakır-katalizli Henry tepkimesinin enantioseçiciliğini etkileyecek bazı katkılar (triethylamin (NEt<sub>3</sub>), *N,N*-dimetil amino piridin (DMAP), diizopropiletil amin (DIPEA) ve (4Å) moleküler siev kullanılmıştır (Sıra-1-4, Tablo 4.2). Ancak bunlar tahmin edilenin aksine enantioseçiciliği düşürmüştür (%24, %16 ve %25 ee, sıra 1, 3 ve 4, Tablo 4.2).

Hatta DMAP kullanıldığında nitro aldol ürünü **13a** rasemat olarak elde edilmiştir (Sıra 2, Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** *p*-Nitrobenzaldehitin nitrometan ile farklı çözücü ve katkı kullanılarak gerçekleştirilen asimetrik Henry tepkimesi<sup>a</sup>



Sıra	Çözücü	Kat. (% mol)	Süre (gün)	%Verim <sup>b</sup>	%ee <sup>c</sup>
1	<i>i</i> -PrOH	$\text{Et}_3\text{N}$	1	91	24
2	<i>i</i> -PrOH	DMAP	1	70	0
3	<i>i</i> -PrOH	DIPEA	1	84	16
4	<i>i</i> -PrOH	M. Sieve	1	98	25
5	<i>i</i> -PrOH	-	1	94	42
6	MeOH	-	3	74	22
7	EtOH	-	2	80	28
8	<i>n</i> -PrOH	-	2	79	35
9	<i>n</i> -BuOH	-	2	99	32

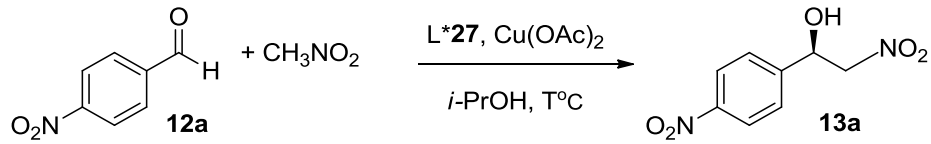
<sup>a</sup>Tüm reaksiyonlar oda sıcaklığında 0,2 mmol *p*-nitrobenzaldehit ve 2 mmol nitrometan, %6 mol ligand **27**, %5 mol  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  kullanılarak tabloda belirtilen çözücü içerisinde gerçekleştirildi, <sup>b</sup> Kolon kromatografisinden sonra elde edilen izole verimlerdir, <sup>c</sup> HPLC ile Chiralcel OD-H kolon kullanılarak bulundu.

Katki kullanmaktan vazgeçtikten sonra asimetrik Henry tepkimesi farklı alkoller içerisinde denenmiştir. (Sıra 5–9, Tablo 4.2). Daha önce grubumuzda gerçekleştirilen çalışmada daha farklı polar ve apolar çözücüler ile çalışılmıştır.<sup>45</sup> Ancak asimetrik Henry tepkimesi en yüksek enantiyoseçiciliği alkoller kullanıldığında göstermiştir. Bu nedenle, bu çalışmada çözücü olarak sadece alkoller denenmiştir. İzopropanol dışında sırasıyla metanol, etanol, *n*-propanol ve *n*-bütanol

tepkimede çözücü olarak kullanılmıştır. Ancak bu alkollerin enantiyoseçiciliği düşürdüğü gözlenmiştir (%22–%35 ee, sıra 6–9, Tablo 4.2). Sonuç olarak enantiyoseçici Henry tepkimesi için en iyi çözücünün izopropanol olduğuna karar verilmiştir (Sıra-5, Tablo 4.2).

Tepkime şartlarının ayarlanmasında son olarak asimetric Henry tepkimesinde sıcaklık ayarlaması yapılmıştır. Tepkimenin sıcaklığı daldırmalı soğutucu kullanılarak sabit tutulmuştur. Tepkimeler sırasıyla 15 °C, 10 °C ve 0 °C sıcaklıklarda denenmiş ve 15 °C sıcaklıkta ee değeri %46'ya çıkarken sıcaklık 10 °C ve 0 °C'ye düşürüldüğünde ee değerinin de düştüğü gözlenmiştir (Sıra 1–3, Tablo 4.3). Enantiyoseçicilik azaldığı için Henry tepkimesi daha da düşük sıcaklıklarda denenmemiştir. Sadece –40 °C sıcaklıkta 1 eşdeğer mol DIPEA ile son bir deneme yapılmıştır. Bunun sonucunda da maalesef nitro alkol **13a** rasemat olarak elde edilmiştir (Sıra 4, Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** *p*-Nitrobenzaldehitin nitrometan ile farklı sıcaklıklardaki asimetric Henry tepkimesi<sup>a</sup>



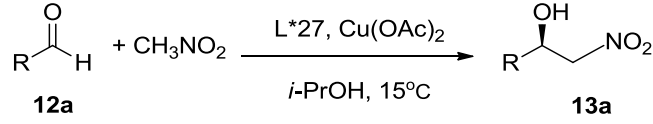
Sıra	Sıcaklık (°C)	Katkı	Süre (gün)	% Verim <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
1	15	-	2	99	46
2	10	-	3	86	40
3	0	-	4	68	24
4 <sup>d</sup>	–40	DIPEA	2	42	0

<sup>a</sup>Tüm reaksiyonlar 15 °C sıcaklıkta 0.2 mmol *p*-nitrobenzaldehit, 2 mmol nitrometan, %6 mol ligand **27**, %5 mol  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  kullanılarak izopropanol içerisinde gerçekleştirilmiştir, <sup>b</sup>Kolon kromatografisinden sonra elde edilen izole verimlerdir, <sup>c</sup>HPLC ile Chiralcel OD-H kolon kullanılarak bulunmuştur, <sup>d</sup>1eq DIPEA kullanılmıştır.



Yapılan denemeler sonucunda asimetrik Henry tepkimesi için en iyi reaksiyon koşulları kiral ligand olarak indanil-sübstitüe bisoksazolin ligandı **27**, bakır tuzu olarak Cu(OAc)<sub>2</sub>, katalizör miktarı olarak %5 mol, çözücü olarak izopropanol ve tepkime sıcaklığı olarak da 15 °C belirlenmiştir. Optimize edilen reaksiyon koşullarında hem aromatik hem de alifatik aldehytler kullanılarak asimetrik Henry reaksiyonu denenmiştir (Tablo 4.4). En düşük enantiyoseçicilik propionaldehit (**12k**) (%44 ee, Sıra-11, Tablo 4.4) ile en yüksek enantiyoseçicilik ise 2-metoksibenzaldehit (**12d**) (%68 ee, Sıra-4, Tablo 4.4) ile elde edilmiştir. *Orto*- ve *para*-metoksibenzaldehitler (**12e** ve **12f**) %52 ee değerine sahip nitroaldol ürünleri **13e** ve **13f**'yi vermiştir. (Sıra-5 ve 6, Tablo 4.4). Ancak *p*-etoksibenzaldehit (**12g**)'nin enantiyoseçiciliğinin (%62 ee) diğer elektron verici gruplara sahip aromatik aldehytlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Sıra-7, Tablo 4.4). Alkil grubuna sahip 4-metilbenzaldehit (**12h**) ise %48 enantiyoseçicilik göstermiştir (Sıra-8, Tablo 4.4). Elektron çekici gruba sahip 4-klorobenzaldehit (**12b**) kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonda ise %59 ee elde edilmiştir (Sıra-2, Tablo 4.4). Benzaldehit (**12c**) ve sinnamaldehit (**12i**) %61 ee ile aynı enantiyoseçicilik gösterirken (Sıra-3 ve 9, Tablo 4.4) 4-siyanobenzaldehit (**12j**) %49 ee vermiştir (Sıra-10, Tablo 4.4). Alifatik aldehytlerin **12k–m** (R = *i*-Pr, Pr, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ise sırasıyla %44, %57 ve %61 ee değerinde enantiyoseçicilik verdiği belirlenmiştir. Gerçekleştirilen tepkimeler sonucunda (*R*)-konfigürasyonuna sahip nitro alkoller **13a–13m** genelde ortalama enantiyoseçicilik ve yüksek verimlerle elde edilmiştir (%44–%68 ee, %43–%99 verim, Tablo 4.4). Enantiyoseçiciliğin düşük olmasının nedeninin de norbornadien halkasının kiral ligandlardaki C<sub>2</sub>-simetriyi bozmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

**Tablo 4.4.** *p*-Nitrobenzaldehitin nitrometan ile farklı aldehitler ile asimetric Henry tepkimesi<sup>a</sup>

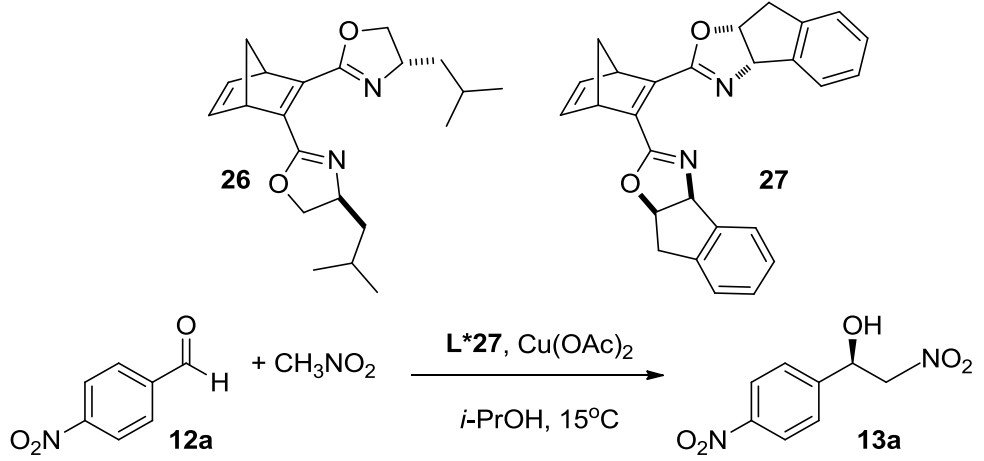


Sıra	R	Ürün	% Verim <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
1	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13a</b>	99	46
2	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13b</b>	82	59
3	Ph	<b>13c</b>	98	61
4	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13d</b>	91	68
5	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13e</b>	98	52
6	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13f</b>	98	52
7	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13g</b>	86	62
8	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13h</b>	98	48
9	PhCH=CH	<b>13i</b>	98	61
10	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13j</b>	51	49
11	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	<b>13k</b>	43	44
12	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	<b>13l</b>	68	57
13	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	<b>13m</b>	70	61

<sup>a</sup>Tüm reaksiyonlar 15 °C sıcaklıkta 0.2 mmol aldehit, 2 mmol nitrometan, %6 mol ligand **27**, %5 mol Cu(OAc)<sub>2</sub> kullanılarak izopropanol içerisinde gerçekleştirilmiştir, <sup>b</sup> Kolon kromatografisinden sonra elde edilen izole verimlerdir, <sup>c</sup> HPLC ile Chiralcel OD-H kolon kullanılarak bulunmuştur.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, bisiklik yapıda metallerle yedili şelat oluşturabilen, norbornadien omurgasına sahip yeni kiral indanil-sübstitüe bisoksazolin ligandları **26** ve **27** sentezlenerek bu ligandlar bakır-katalizli asimetrik Henry reaksiyonunda kullanılmıştır (Şekil 5.1).



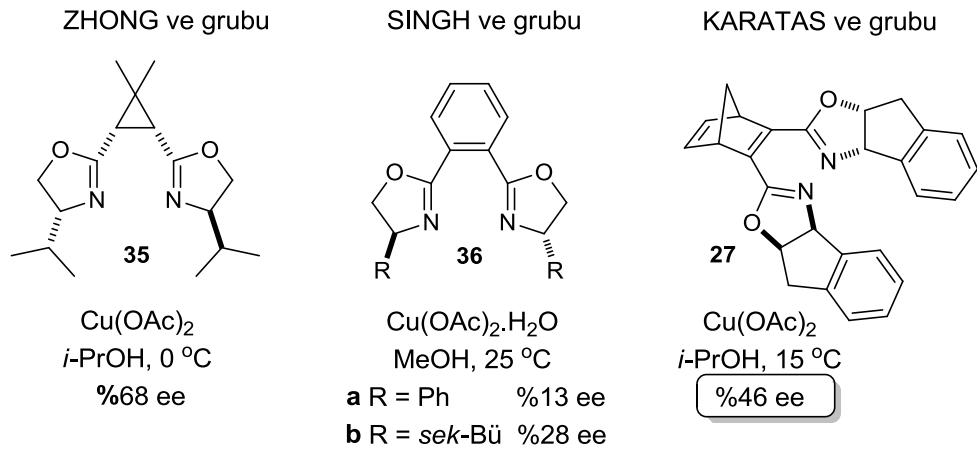
Şekil 5.1. Bakır-katalizli asimetrik nitro aldol tepkimesi ( $\text{L}^* = 27$ ).

Bisoksazolin ligandları **26** ve **27**'nin sentezinden sonra *p*-nitrobenzaldehit ve nitrometanin oda sıcaklığındaki asimetrik Henry tepkimesi için reaksiyon koşulları ayarlanmıştır. Sırası ile ligand, katalizör miktarı, bakır tuzu, çözücü ve sıcaklık seçimleri yapılmıştır. Buna göre ligand olarak bisoksazolin ligandı **27**, metal tuzu olarak  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , katalizör miktarı olarak %5 mol, çözücü olarak izopropanol kullanıldığında ve tepkime 15 °C sıcaklıkta gerçekleştirildiğinde kiral  $\beta$ -nitroalkol (*R*)-**13a** %94 verim ve %46 ee ile elde edilmiştir. Son olarak da optimize edilen reaksiyon koşullarında 13 farklı aldehit **12a–m** ile asimetrik nitroaldol tepkimesi gerçekleştirilerek kiral  $\beta$ -nitroalkoller **13a–m** %43–%99 verim ve %44–%68 ee ile elde edilmişlerdir.

Bu tepkimelerde gözlenen ortalama ee değerleri bisoksazolin ligandı **27**'nin  $\text{C}_2$ -simetrisindeki bozulmanın bir sonucu olduğu düşünülmektedir.<sup>45</sup> Bu bozulma ligand **27**'nin  $^1\text{H}$ - ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında çift sinyallerinin oluşumuna neden

olmuştur. Norbornadien omurgası molekülü büyötmekle birlikte  $C_2$ -simetrisini de bozmaktadır.

Şekil 5.2’de, ligand **27**’nin asimetrik Henry tepkimesindeki enantiyoseçiciliği literatürde benzer yapıdaki bisoksazolin ligandları **35** ve **36a–b** ile karşılaştırılmıştır. Zhong ve grubunun yapmış olduğu bir çalışmada<sup>38</sup> ligand **35** sentezlenerek  $Cu(OAc)_2$  eşliğinde *p*-nitrobenzaldehitin nitrometan ile asimetrik Henry tepkimesinde kullanılmıştır. Tepkime 0 °C sıcaklıkta ve izopropanol içerisinde gerçekleştirilmiştir. Bu tepkimede kiral (*S*)-**13a** %68 ee ile elde edilmiştir. Singh ve grubunun yapmış olduğu bir çalışmada<sup>46</sup> ise bisoksazolin ligandları **36a–b** sentezlenerek enantiyoseçici Henry tepkimesinde kiral ligand olarak uygulanmıştır. Tepkime  $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$  kullanılarak metanol içerisinde oda sıcaklığında yapılarak kiral  $\beta$ -nitro alkol (*S*)-**13a** sırasıyla %13 ve %28 ee ( $R = Ph$ ,  $R = sek$ -Bü) ile elde edilmiştir. Bisoksazolin ligandları **35** ve **36a–b**’nin özelliği oksazolin gruplarının birbirinden iki karbon ile ayrılması ve metale bağlandığında yedili metal şelat oluşturmasıdır. Ligand **35**’te oksazolin grupları  $sp^3$  hibritleşmesi yapmış karbon atomlarına bağlanırken ligand **36a** ve **36b**’de bu gruplar  $sp^2$  hibritleşmesine sahip karbon atomlarına bağlanmışlardır. Bu özellikleri ile bisoksazolin ligandları **36a–b** bu çalışmada sentezlenen bisoksazolin ligandları **26** ve **27**’e daha çok benzemektedir. Ligand **27**’nin bakır-katalizli asimetrik Henry tepkimesindeki enantiyoseçiciliğinin %46 ee ile ligand **36a** ve **36b**’den daha yüksek olduğu görölmektedir.



Şekil 5.2. Ligand **27**’nin asimetrik Henry tepkimesindeki enantiyoseçiciliğinin literatürdeki benzer yapıdaki ligandlar ile karşılaştırılması.

## KAYNAKLAR

1. Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley, **1994**.
2. Ghosh, A. K.; Packiarajan, M.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1-45.
3. Ohkuma, T.; Noyori, R.; Jacobsen, E.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Jacobsen E.N., Pfaltz A., Yamamoto H., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer, Berlin **1999**, 199-246.
4. Gómez, M.; Muller, G.; Rocamora, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193*, 769-835.
5. Jørgensen, K. A.; Johannsen, M.; Yao, S.; Audrain, H.; Thorhauge, J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 605-613.
6. Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335.
7. McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151-4202.
8. Woerpel, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728.
9. Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728-729.
10. Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561-3651.
11. Helmchen, G.; Krotz, A.; Ganz, K. T.; Hansen, D. *Synlett* **1991**, 257-259.
12. Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728.

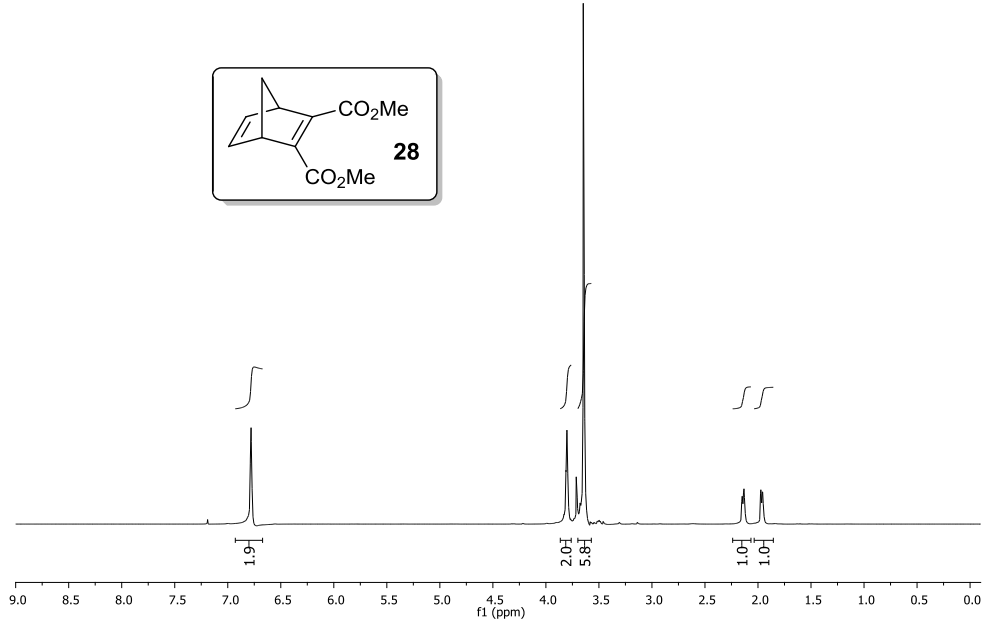
13. Lowenthal, R. E.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373-7376.
14. Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Scott, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 430-432.
15. Desimoni, G.; Faita, G.; Mella, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13649-13654.
16. Aratani, T. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1839-1844.
17. Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418-4420.
18. Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315-3326.
19. Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915-945.
20. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561-2574.
21. Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Wiley-VCH, New York. **2001**.
22. Norman, B. H.; Morris, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6803-6806.
23. Matt, C.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 234-235.
24. Ananthi, N.; Velmathi, S. *Indian J. Chem.* **2013**, *52B*, 87-108
25. Ananthi, N.; Balakrishnan, U.; Velmathi, S. *Arkivoc* **2010**, *11*, 370-379.

26. Poupart, M. A.; Fazal, G.; Goulet, S.; Mar, L. T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1356-1361.
27. Sasai, H.; Itoh, N.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 855-858.
28. Shvekhgeimer, M.-G. A. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67*, 35-68.
29. Kurosu, M.; Porter, J. R.; Foley, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 145-148.
30. Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692-12693.
31. Maggi, R.; Lanari, D.; Oro, C.; Sartori, G.; Vaccaro, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5551-5554.
32. Li, Z.-H.; Zhou, Z.-M.; Hao, X.-Y.; Zhang, J.; Dong, X.; Liu, Y.-Q.; Sun, W.-W.; Cao, D. *Appl. Catal., A General* **2012**, *425-426*, 28-34.
33. Holmquist, M.; Blay, G.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1204-1207.
34. Michieletto, I.; Fabris, F.; De Lucchi, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2835-2841.
35. Nishikubo, T.; Kameyama, A.; Kishi, K.; Nakajima, T. *Macromolecules* **1994**, *27*, 1087-1092.
36. Evans, D. A.; Peterson, G. S.; Johnson, J. S.; Barnes, D. M.; Campos, K. R.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541-4544.
37. McKennon, M. J.; Meyers, A.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568-3571.

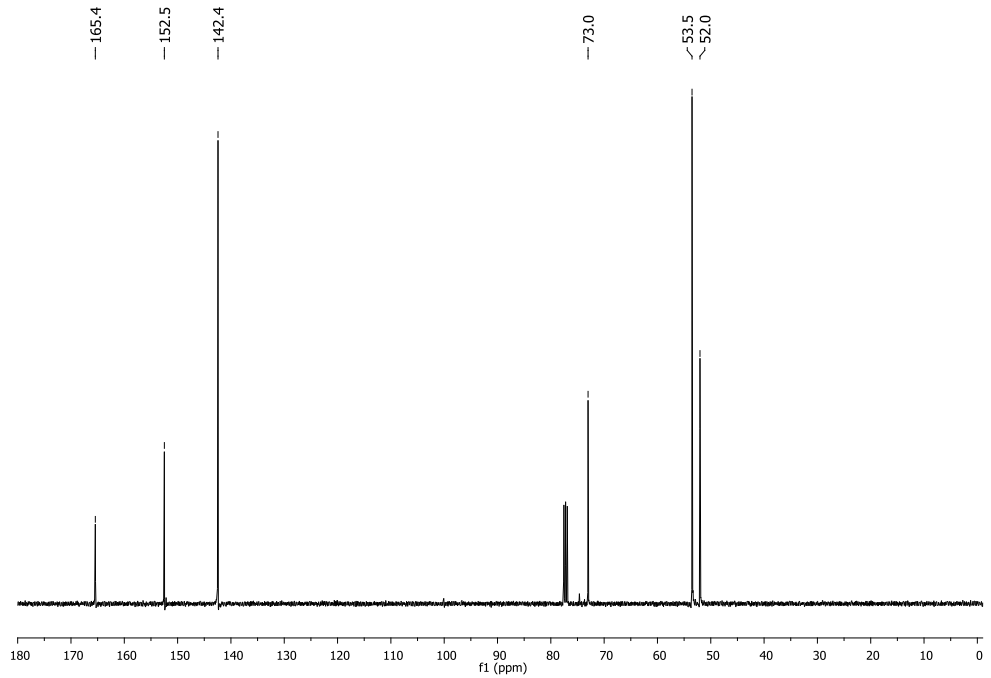
38. Mao, J. Y.; Nie, X.; Wang, M.; Wang, Q.; Zheng, B.; Bian, Q. H.; Zhong, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 965-971.
39. Ji, Y. Q.; Qi, G.; Judeh, Z. M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4892-4898.
40. Sanjeevakumar, N.; Periasamy, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1842-1847.
41. Dhahagani, K.; Rajesh, J.; Kannan, R.; Rajagopal, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 857-865.
42. Blay, G.; Domingo, L. R.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4725-4730.
43. van Lingen, H. L.; van Delft, F. L.; Storcken, R. P. M.; Hekking, K. F. W.; Klaassen, A.; Smits, J. J. M.; Ruskowska, P.; Frelek, J.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4975-4987.
44. Kurosu, M.; Porter, J. R.; Foley, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 145-148.
45. Delikus, R.; Cakir, E.; Demirel, N.; Balci, M.; Karatas, B. *Turk. J. Chem.* **2016**, *40*, 248-261.
46. Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3932-3937.



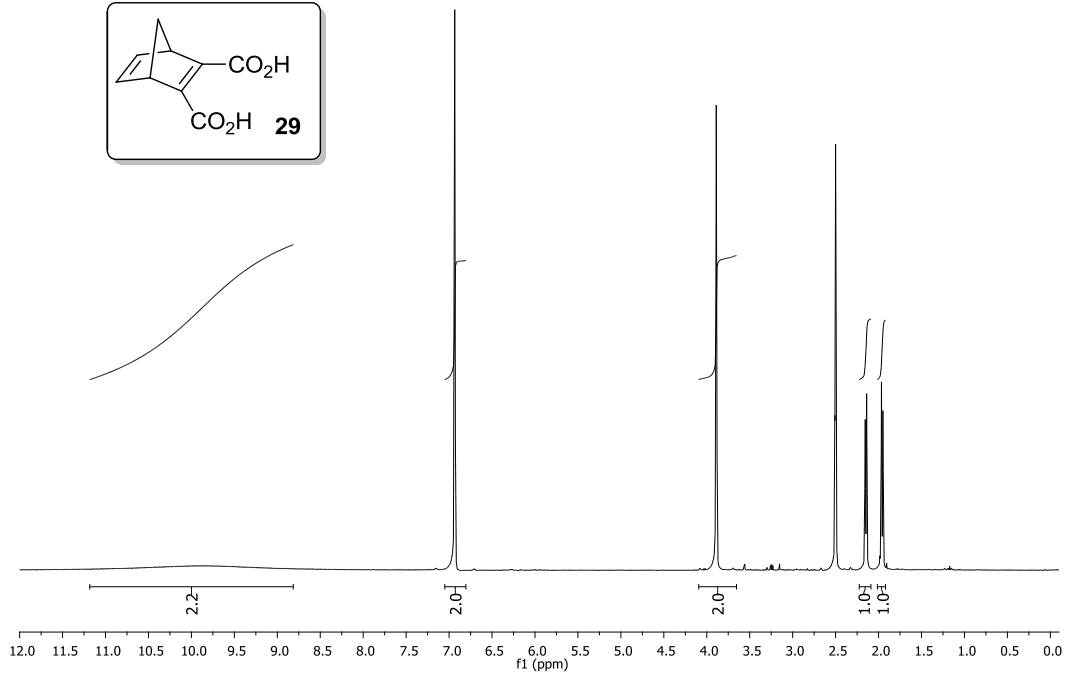
## EKLER



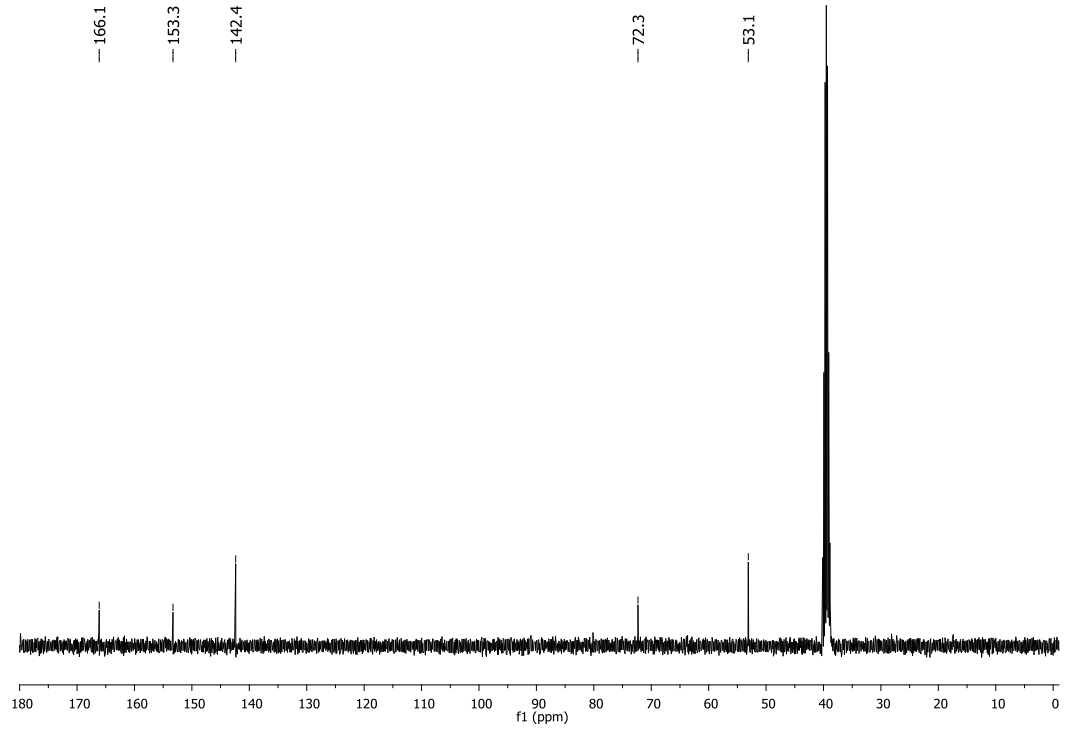
**EK 1.** Bileşik **28** için 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



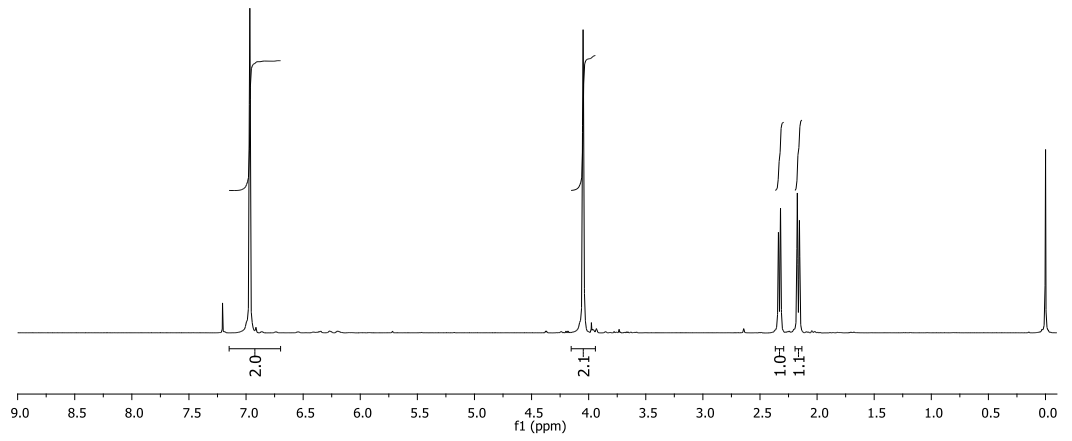
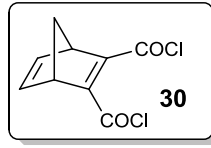
**EK 2.** Bileşik **28** için 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



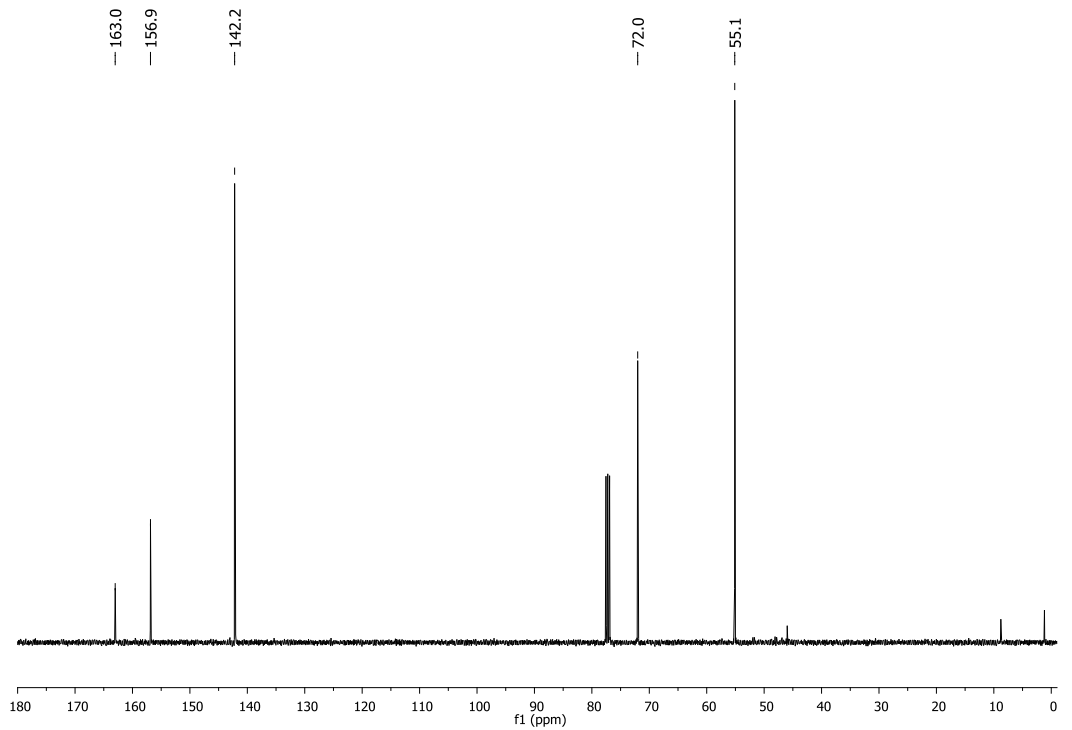
**EK 3.** Bileşik **29** için 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu (Çözücü:  $d_6$ -DMSO)



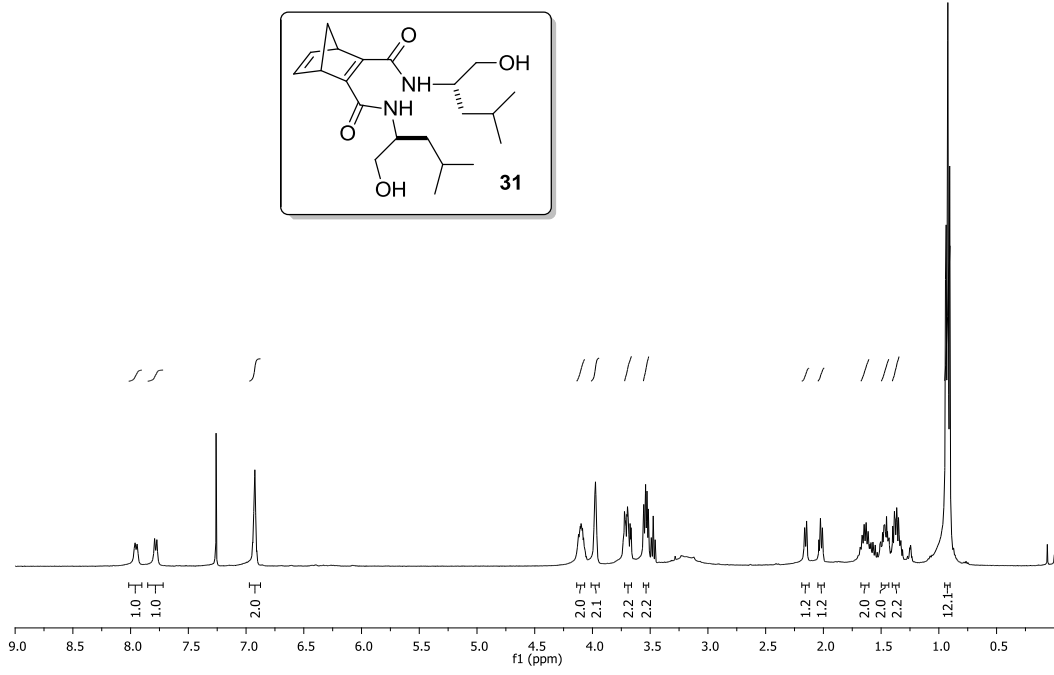
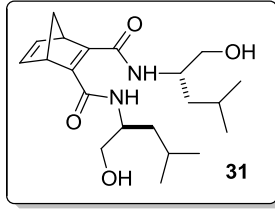
**EK 4.** Bileşik **29** için 100 MHz  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu (Çözücü:  $d_6$ -DMSO)



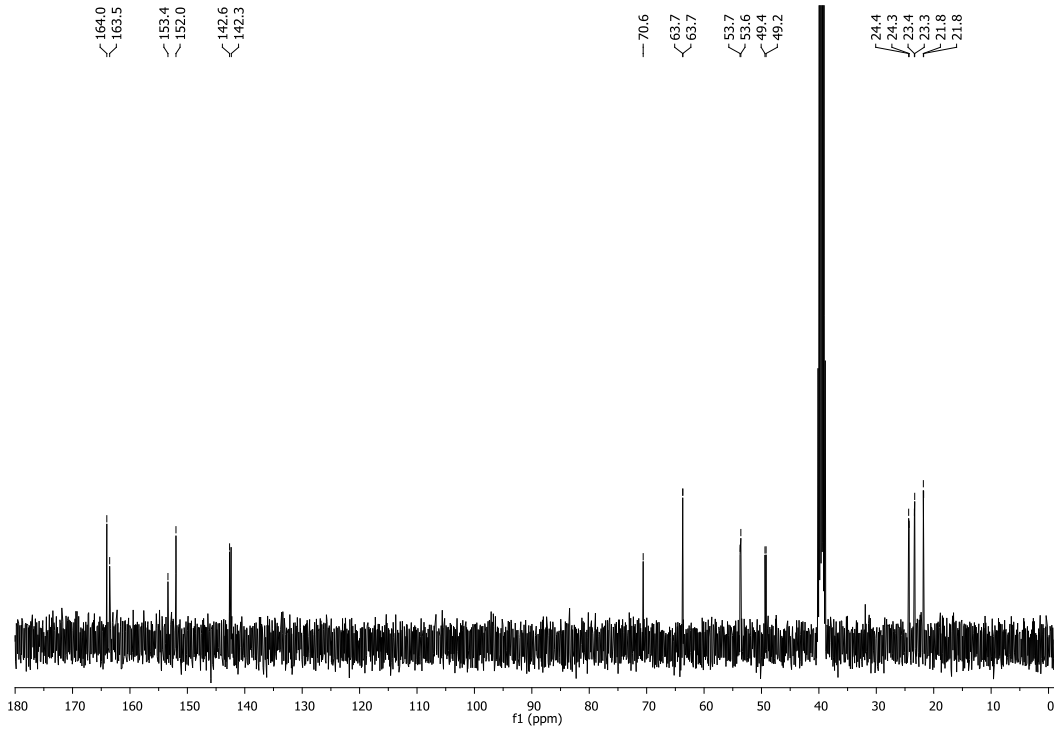
**EK 5.** Bileşik **30** için 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



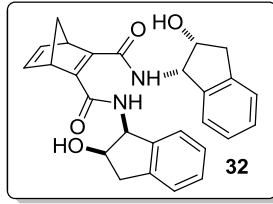
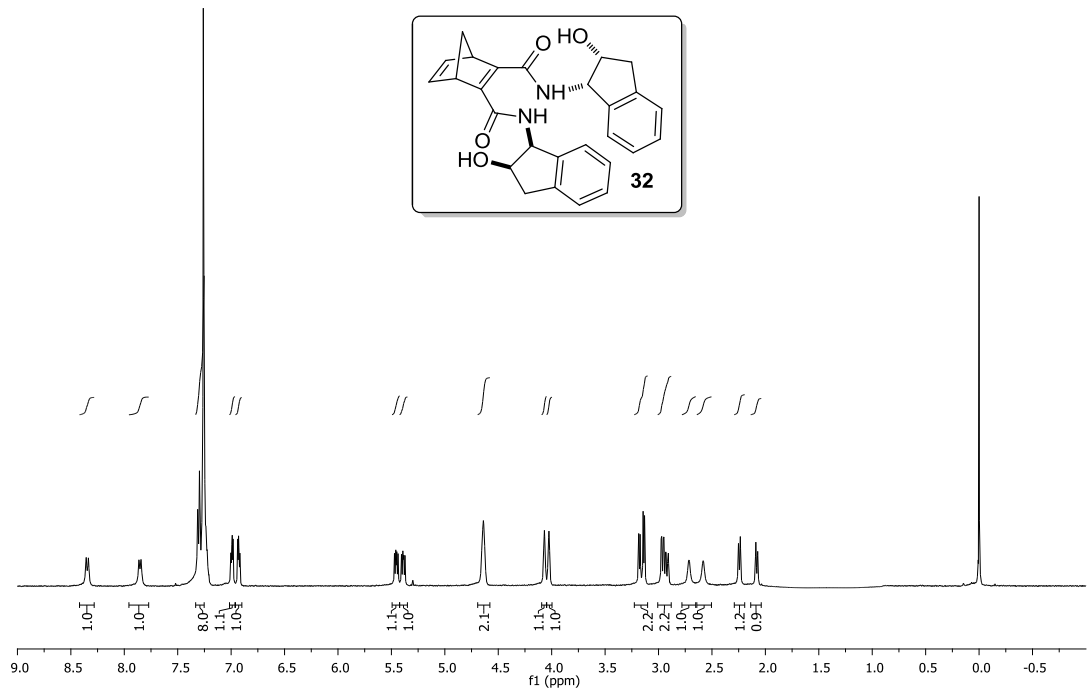
**EK 6.** Bileşik **30** için 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



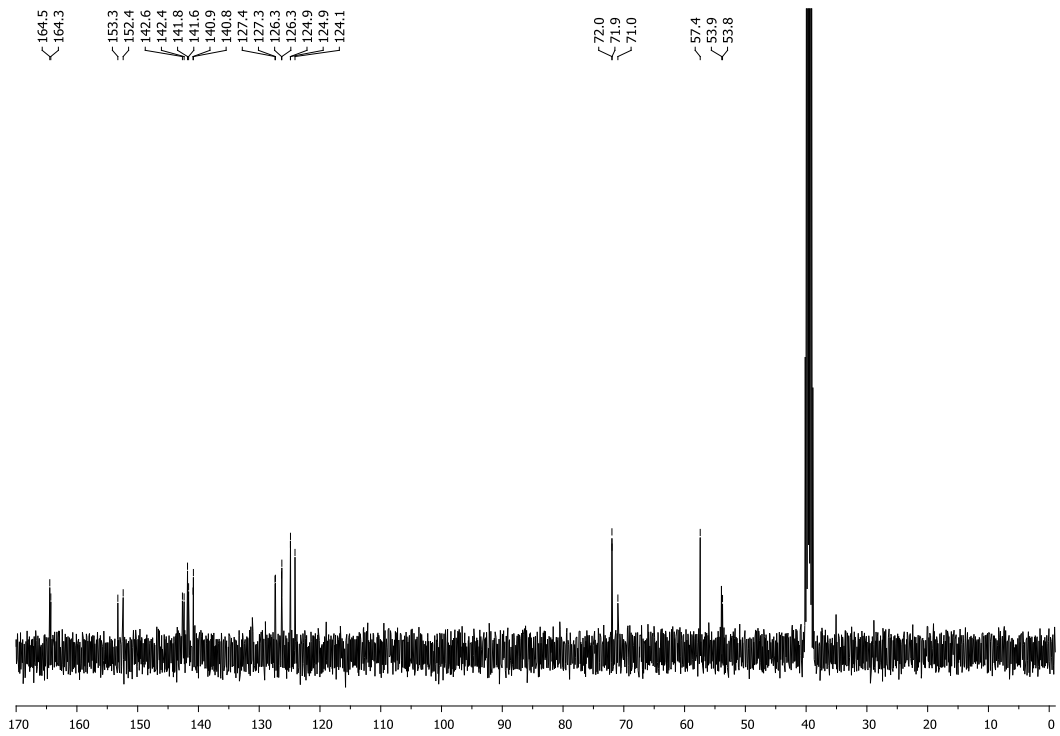
EK 7. Bileşik 31 için 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



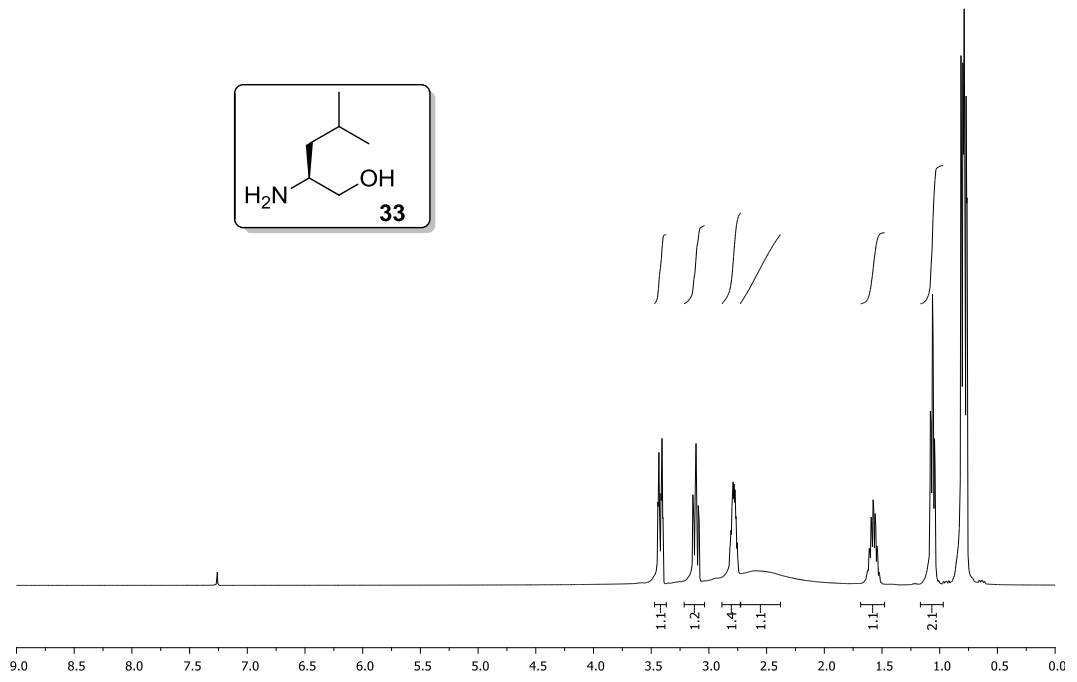
EK 8. Bileşik 31 için 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu (Çözücü:  $d_6$ -DMSO)



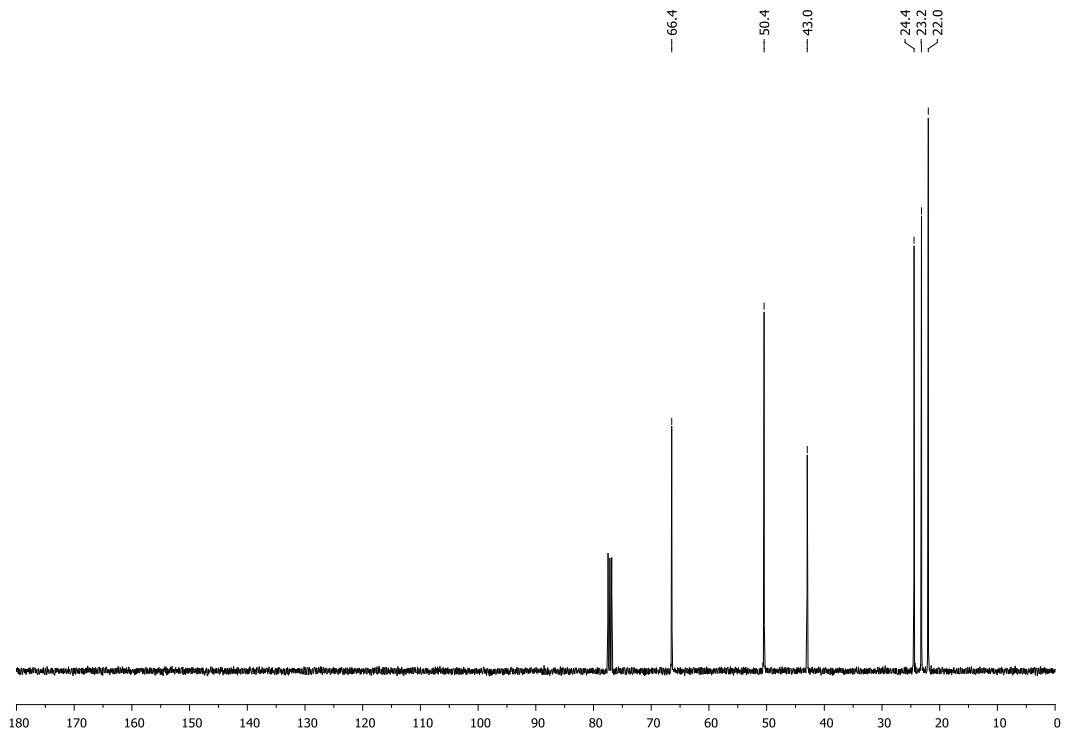
**EK 9.** Bileşik 32 için 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



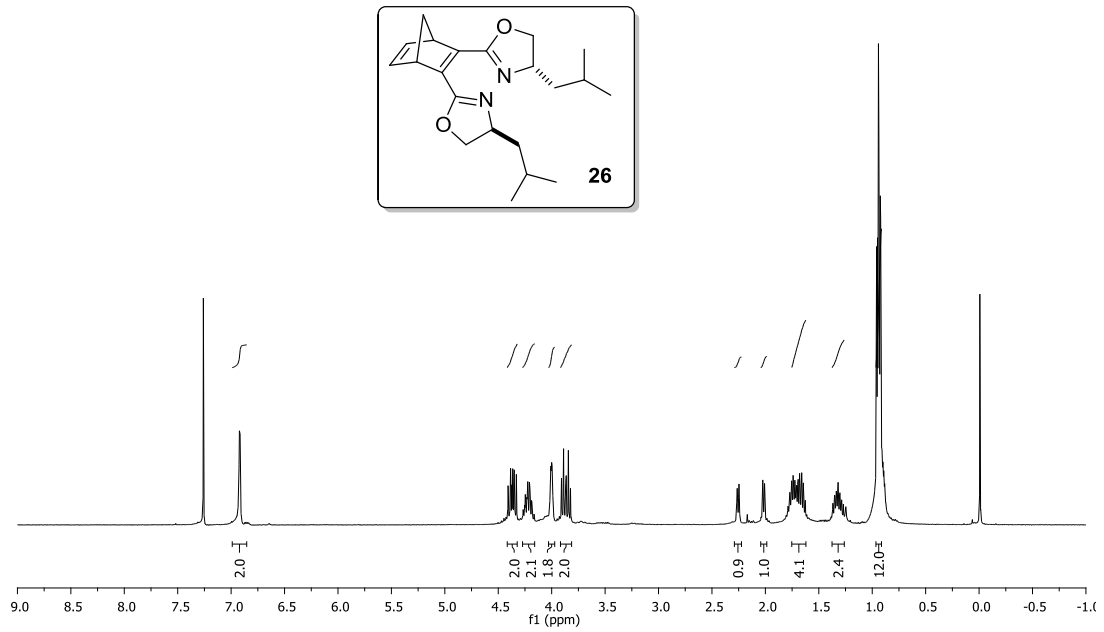
**EK 10.** Bileşik 32 için 100 MHz  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu (Çözücü:  $d_6\text{-DMSO}$ )



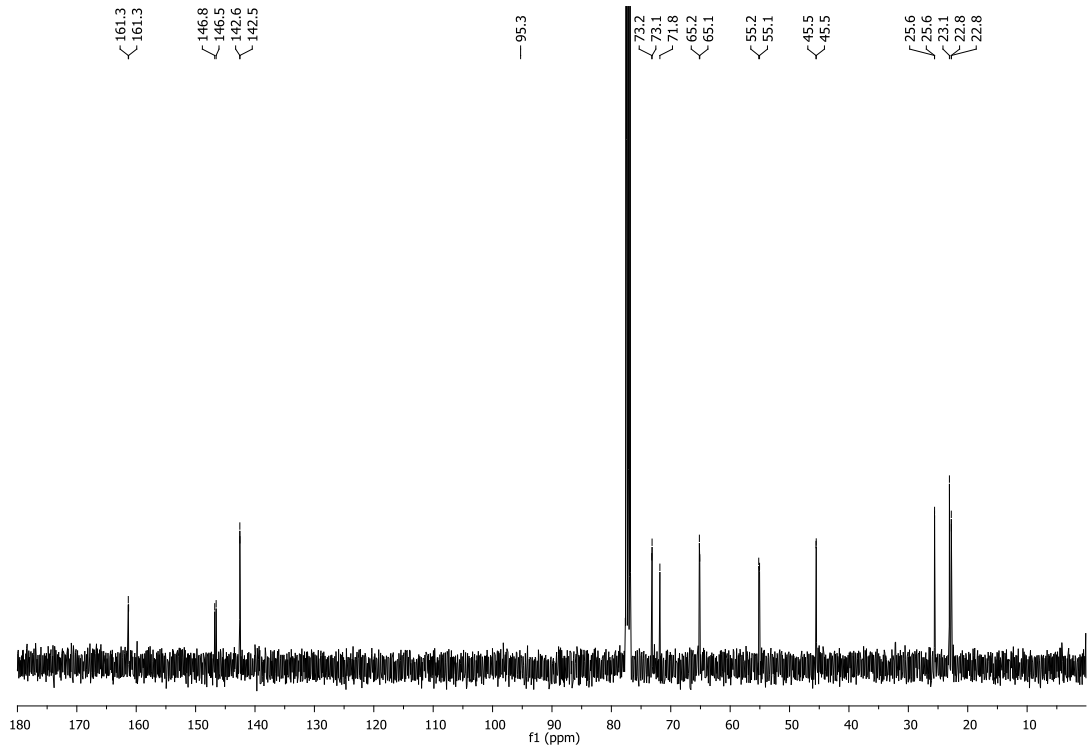
**EK 11.** Bileşik 33 için 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



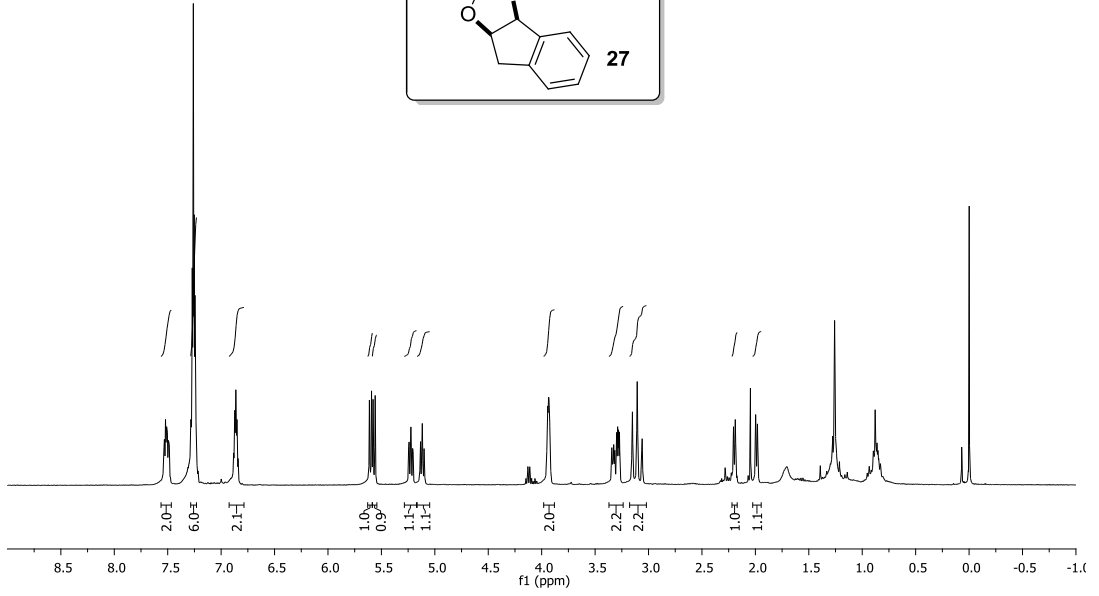
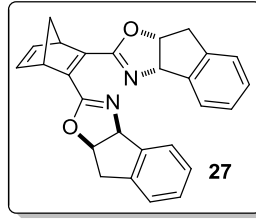
**EK 12.** Bileşik 33 için 100 MHz  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



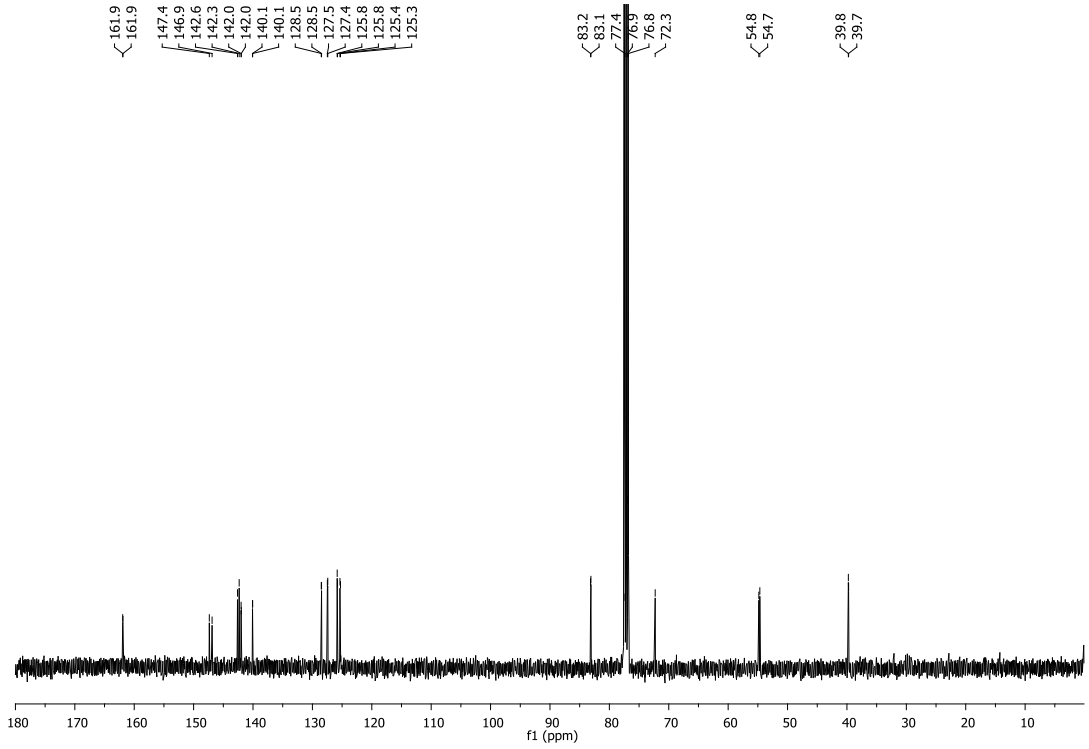
**EK 13.** Bileşik 26 için 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



**EK 14.** Bileşik 26 için 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

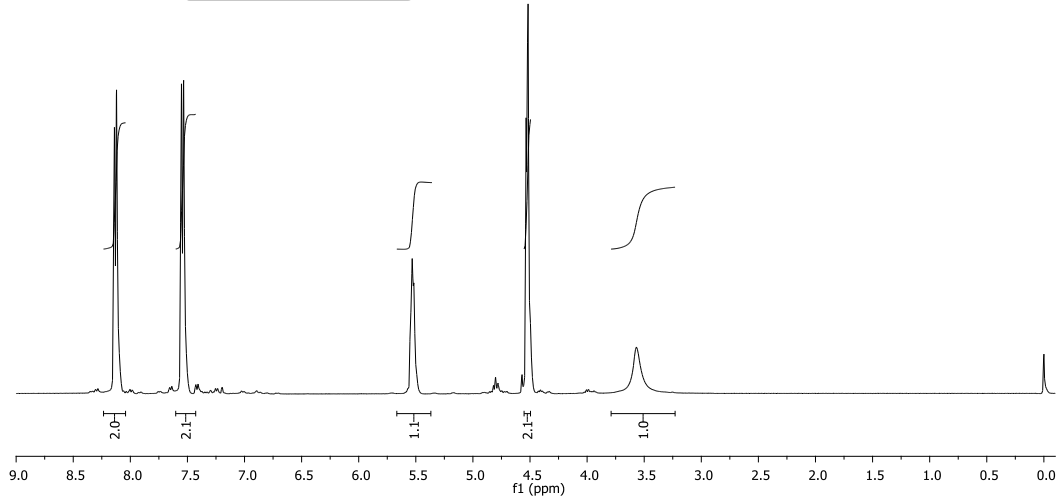
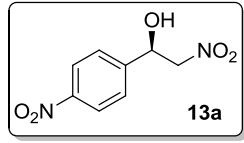


**EK 15. Bileşik 27 için 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu**

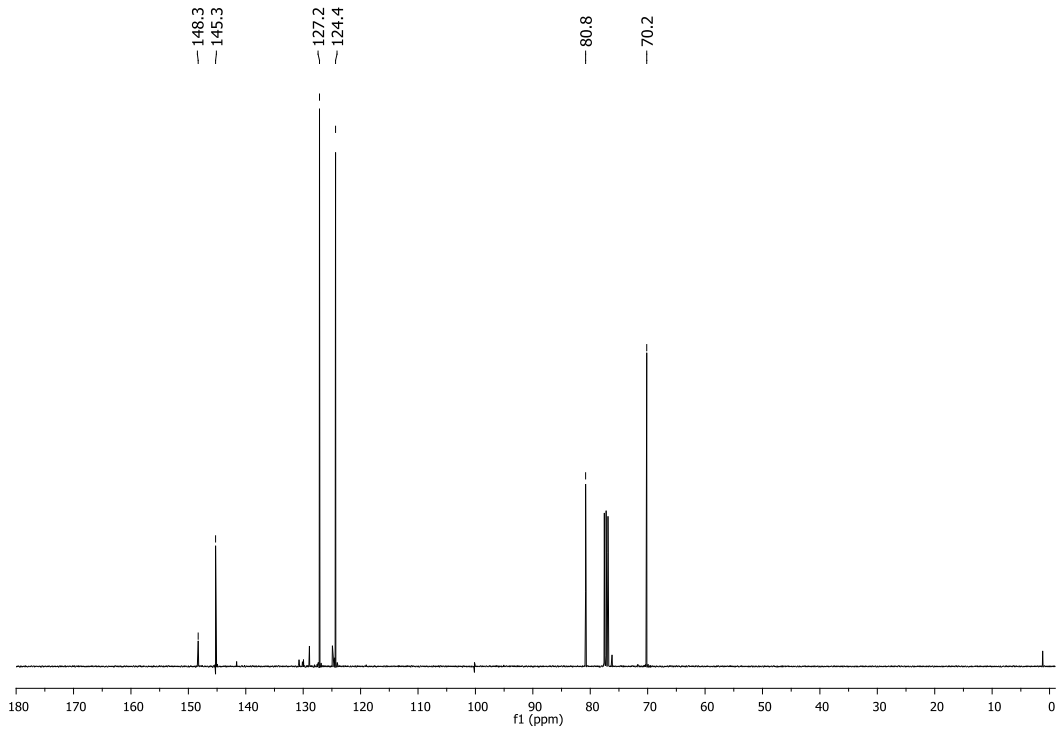


**EK 16. Bileşik 27 için 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu**

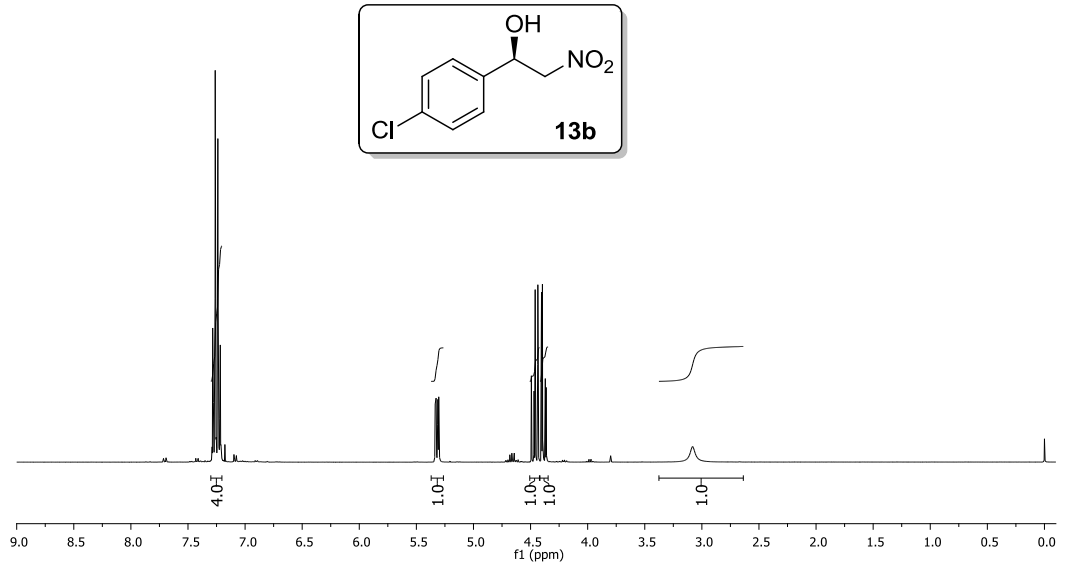




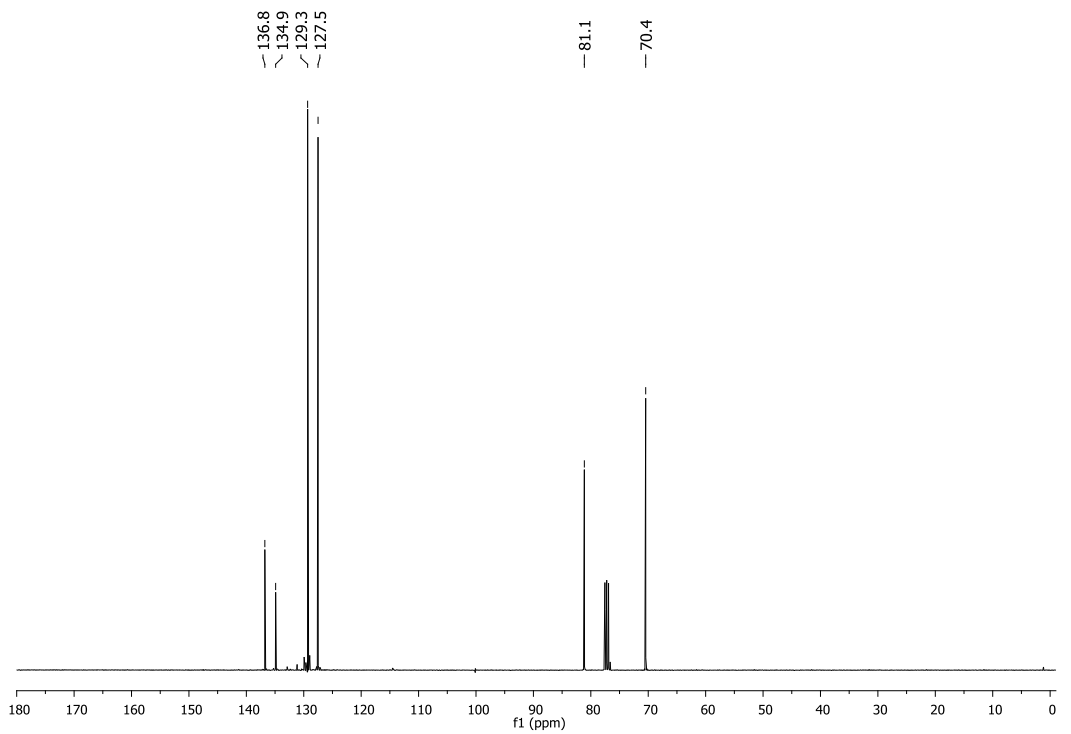
**EK 17.** Bileşik **13a** için 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



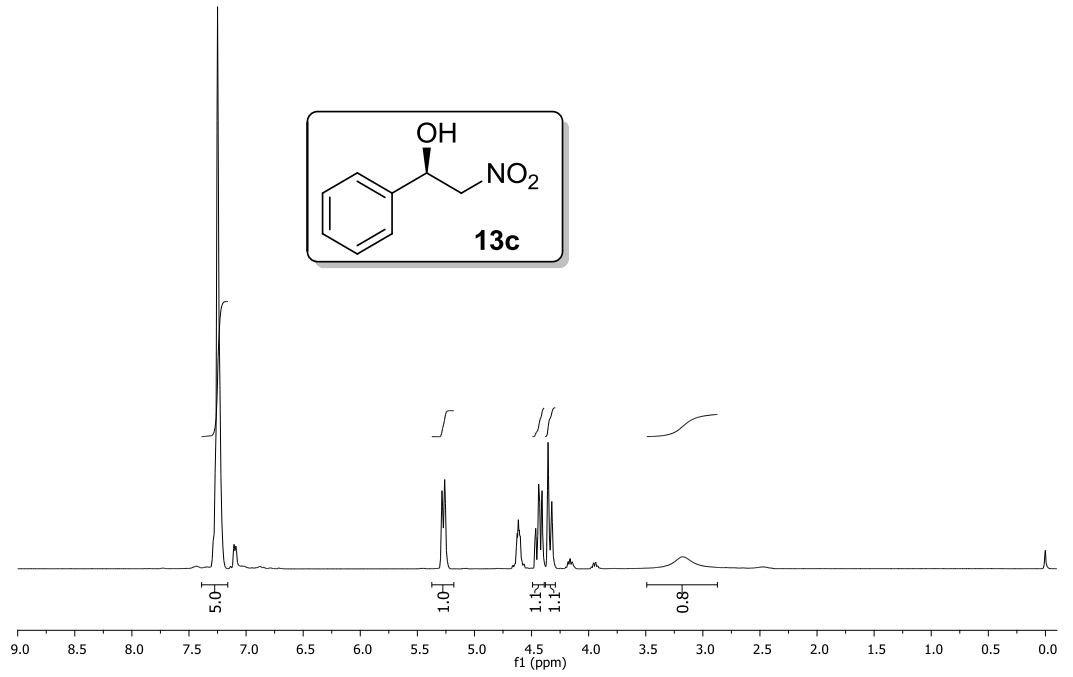
**EK 18.** Bileşik **13a** için 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



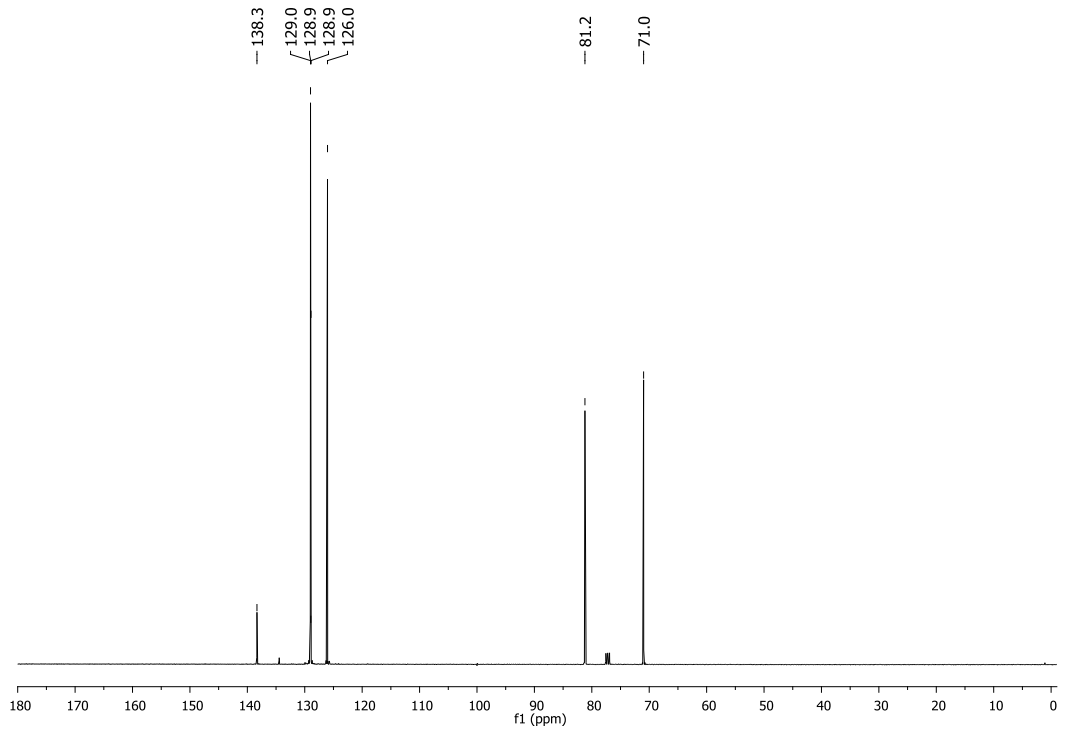
**EK 19.** Bileşik **13b** için 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



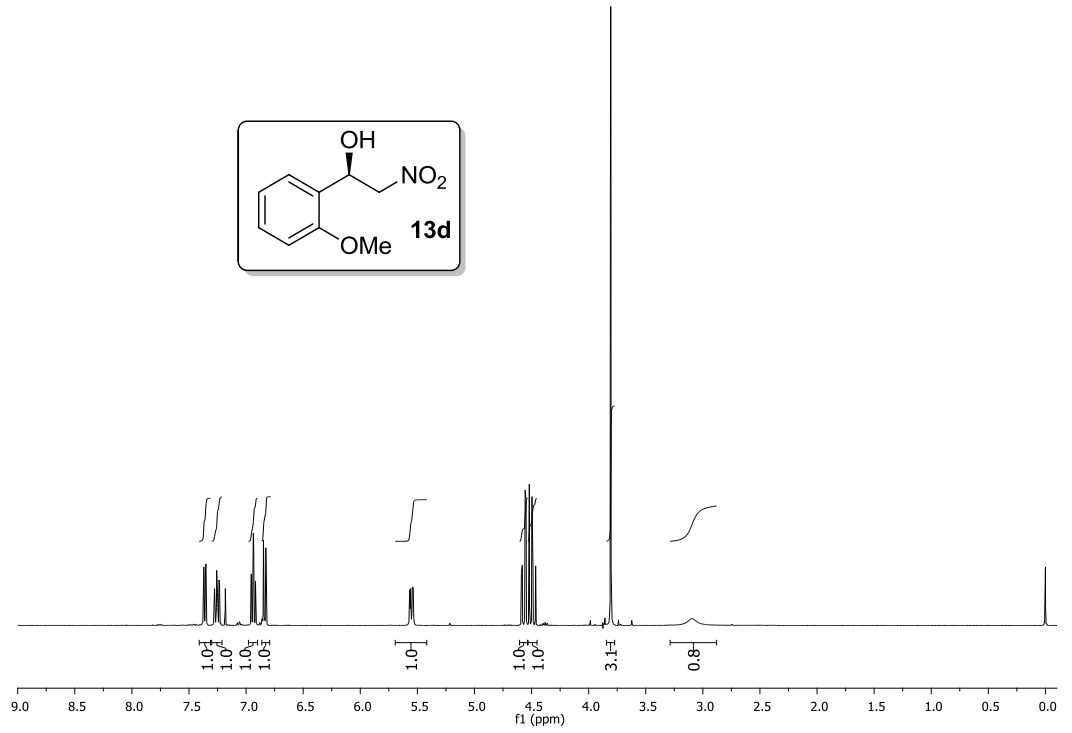
**EK 20.** Bileşik **13b** için 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



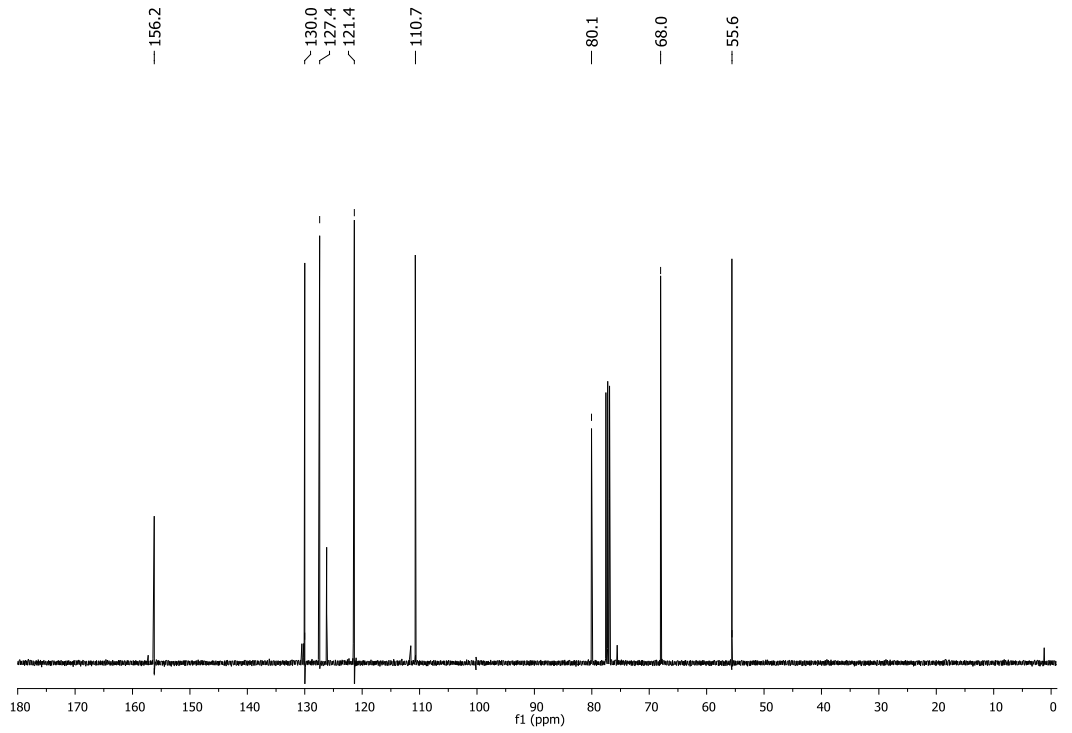
**EK 21.** Bileşik **13c** için 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



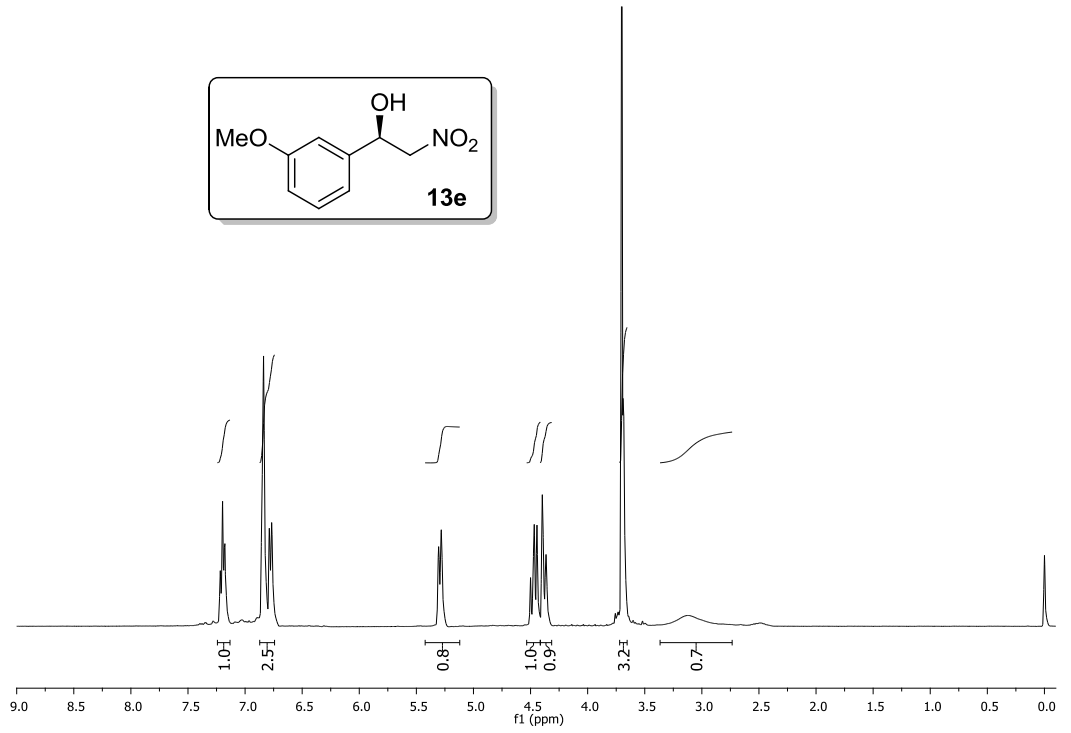
**EK 22.** Bileşik **13c** için 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



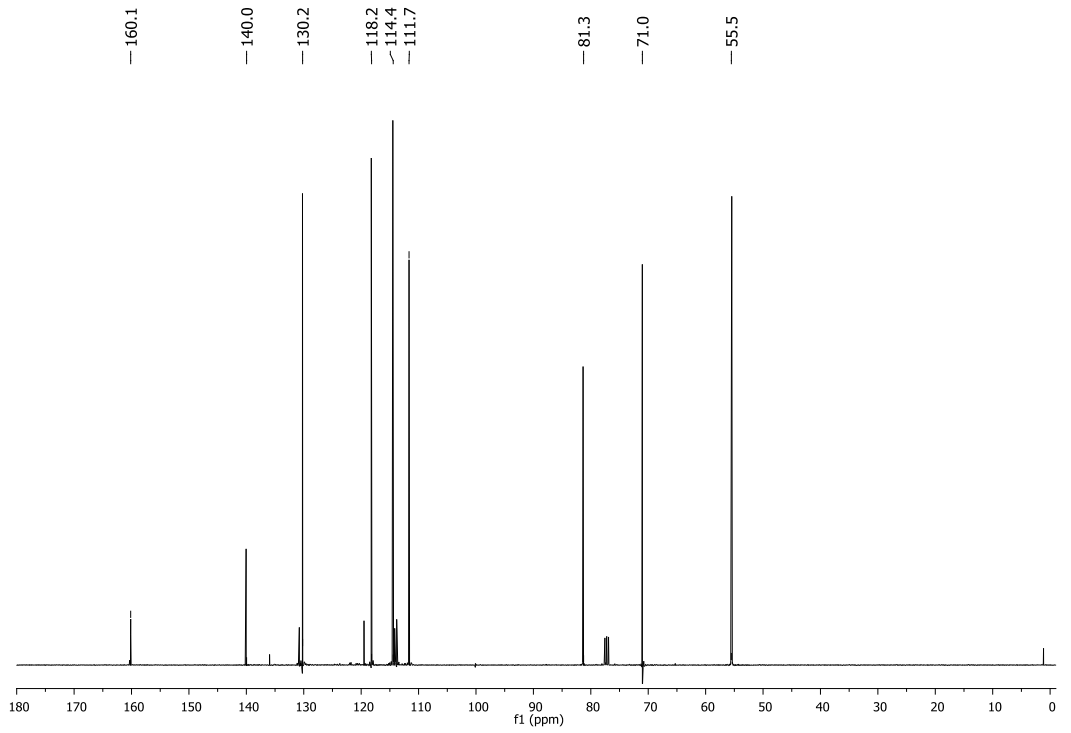
**EK 23.** Bileşik 13d için 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



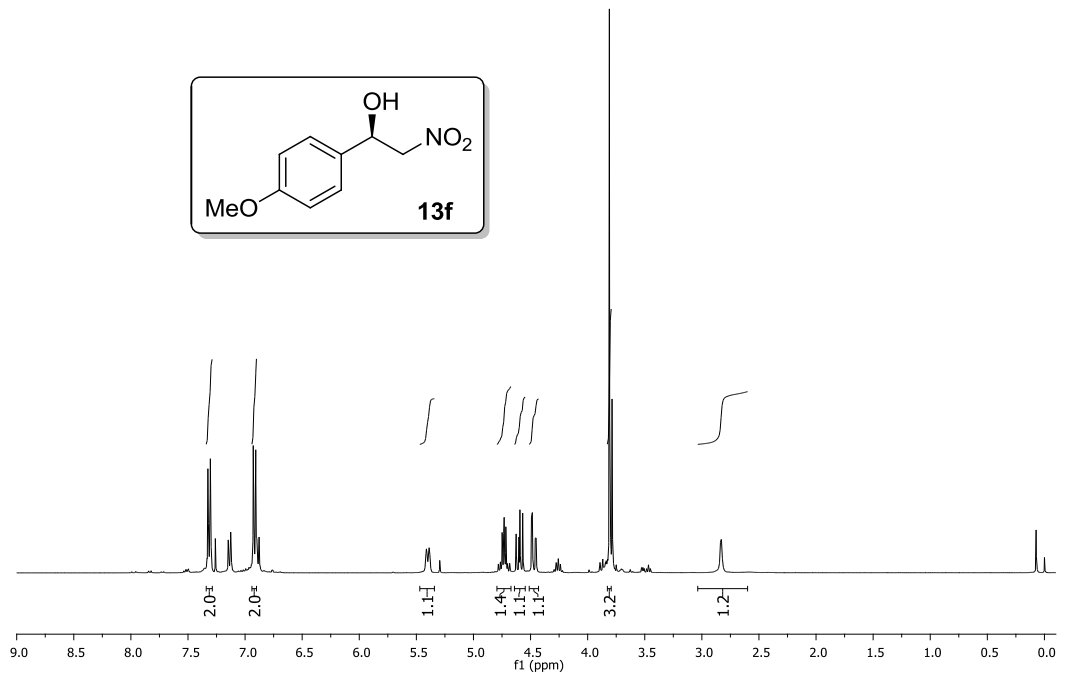
**EK 24.** Bileşik 13d için 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



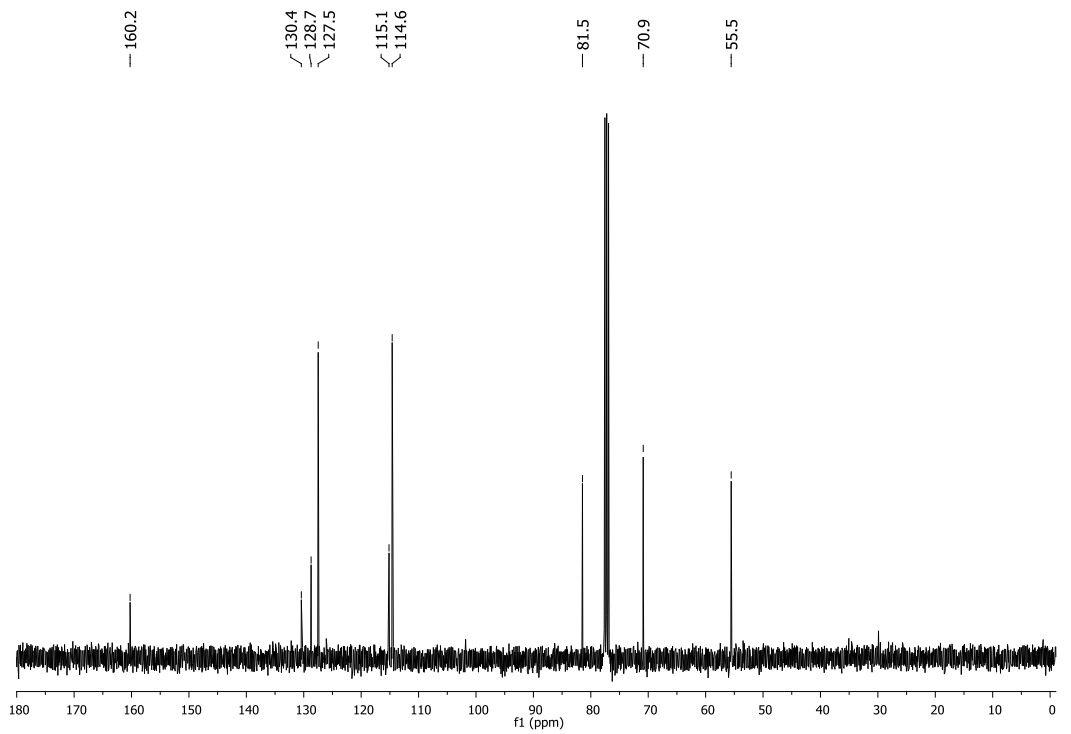
**EK 25.** Bileşik **13e** için 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



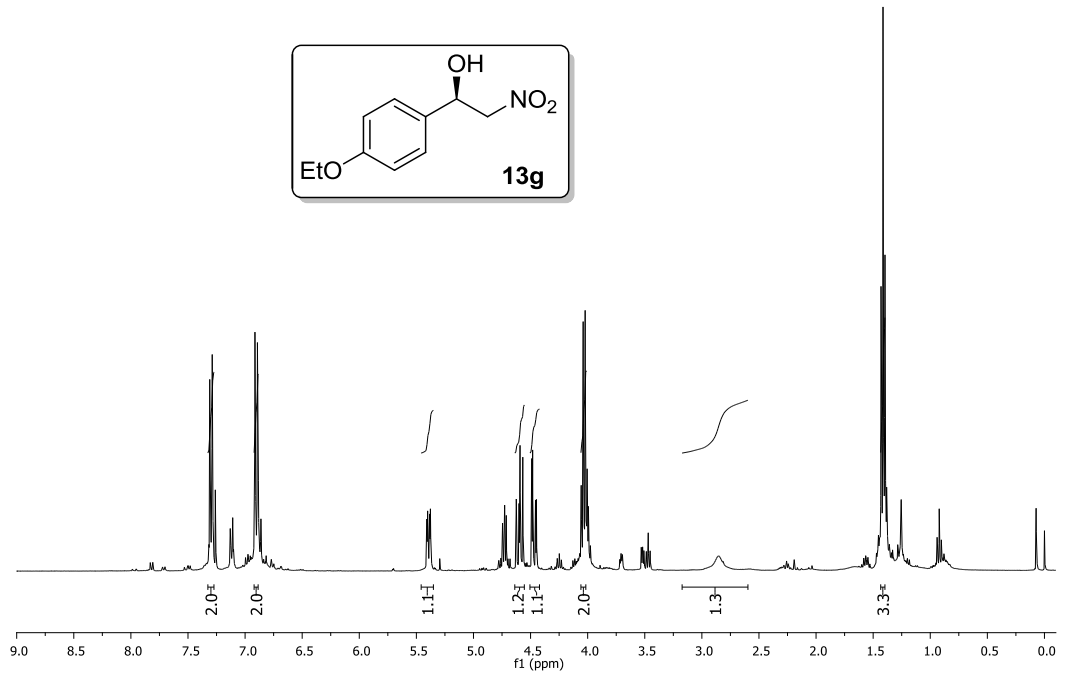
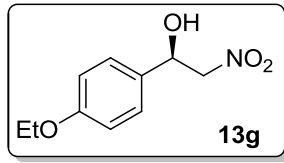
**EK 26.** Bileşik **13e** için 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



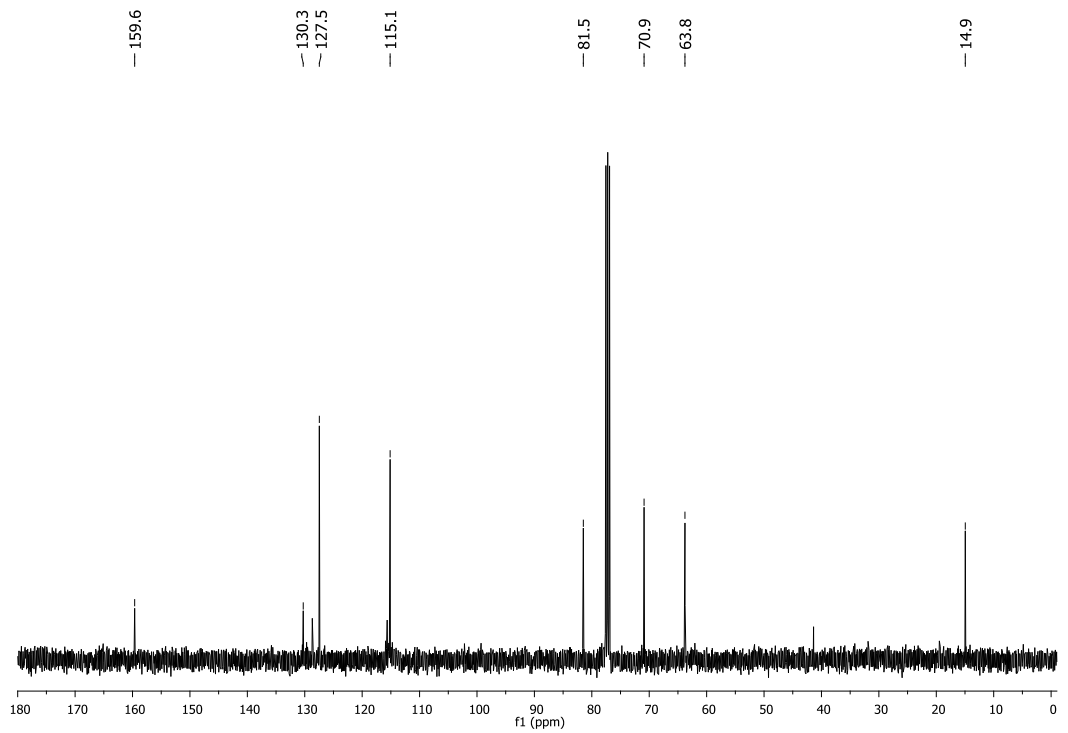
**EK 27.** Bileşik **13f** için 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



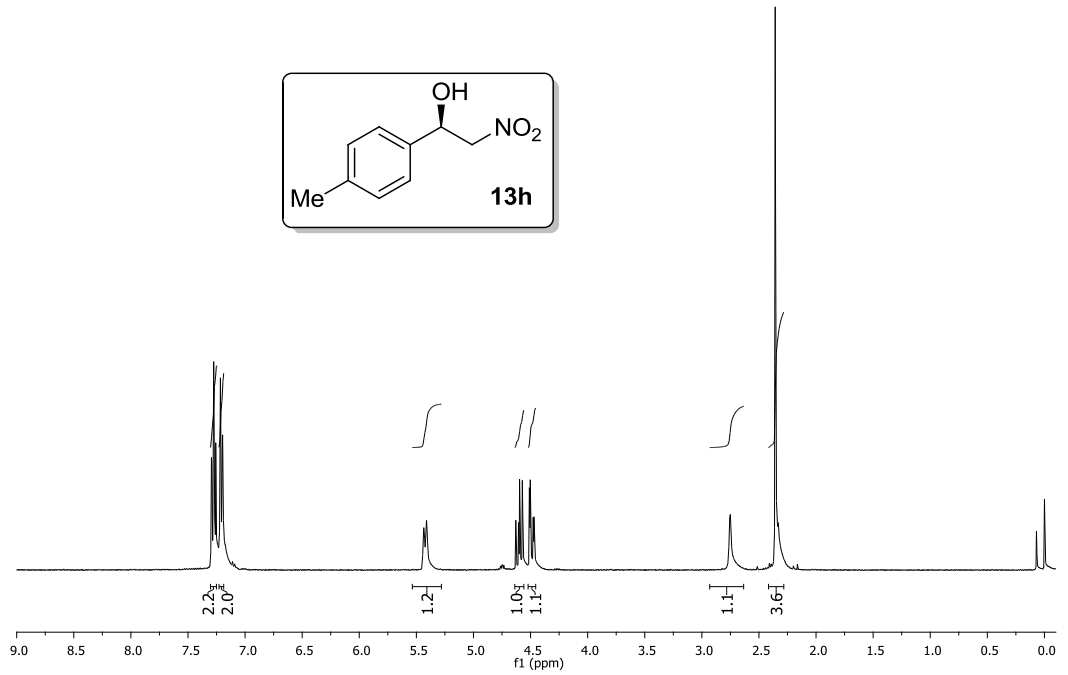
**EK 28.** Bileşik **13f** için 100 MHz  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



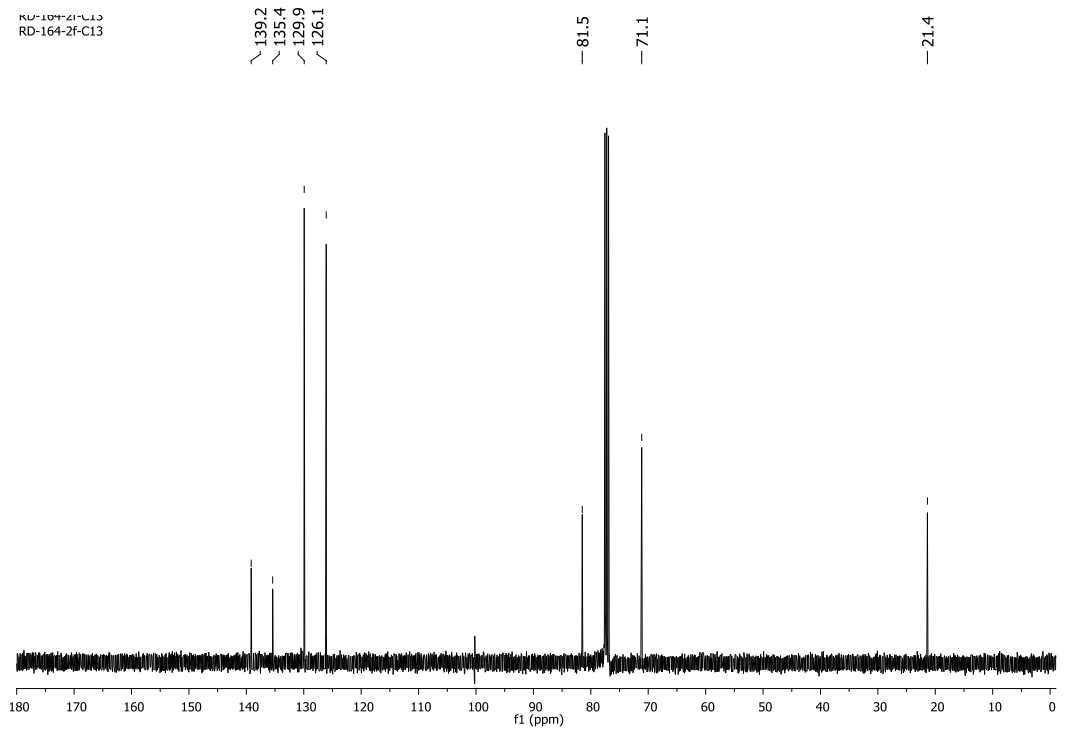
**EK 29.** Bileşik **13g** için 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



**EK 30.** Bileşik **13g** için 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

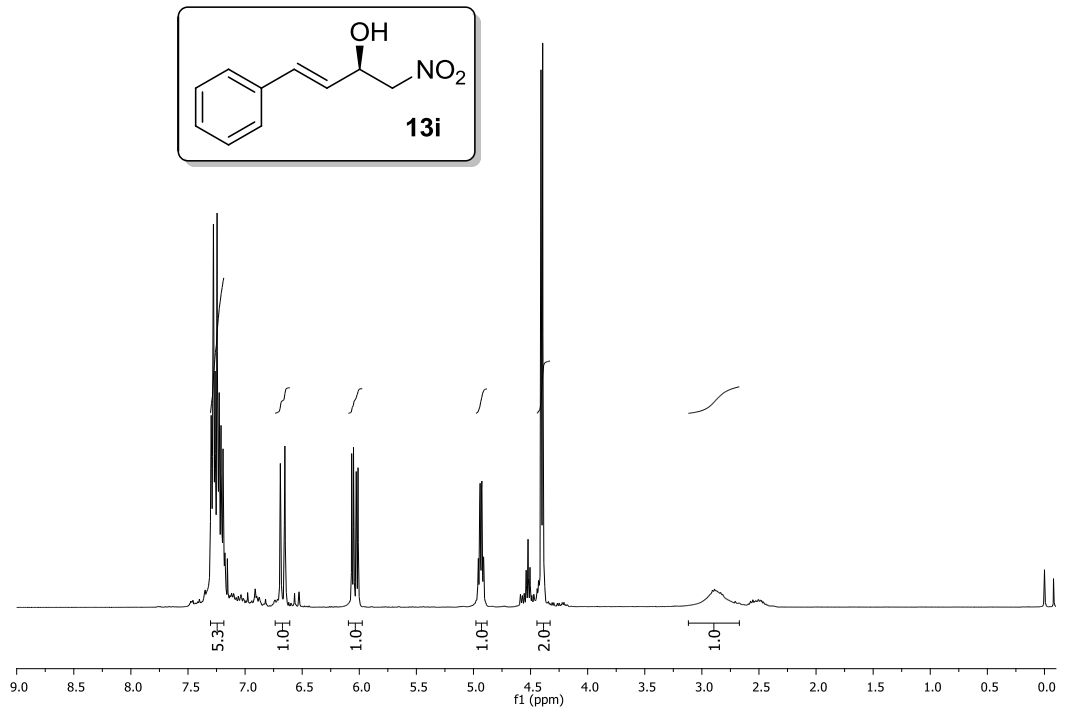


**EK 31.** Bileşik **13h** için 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

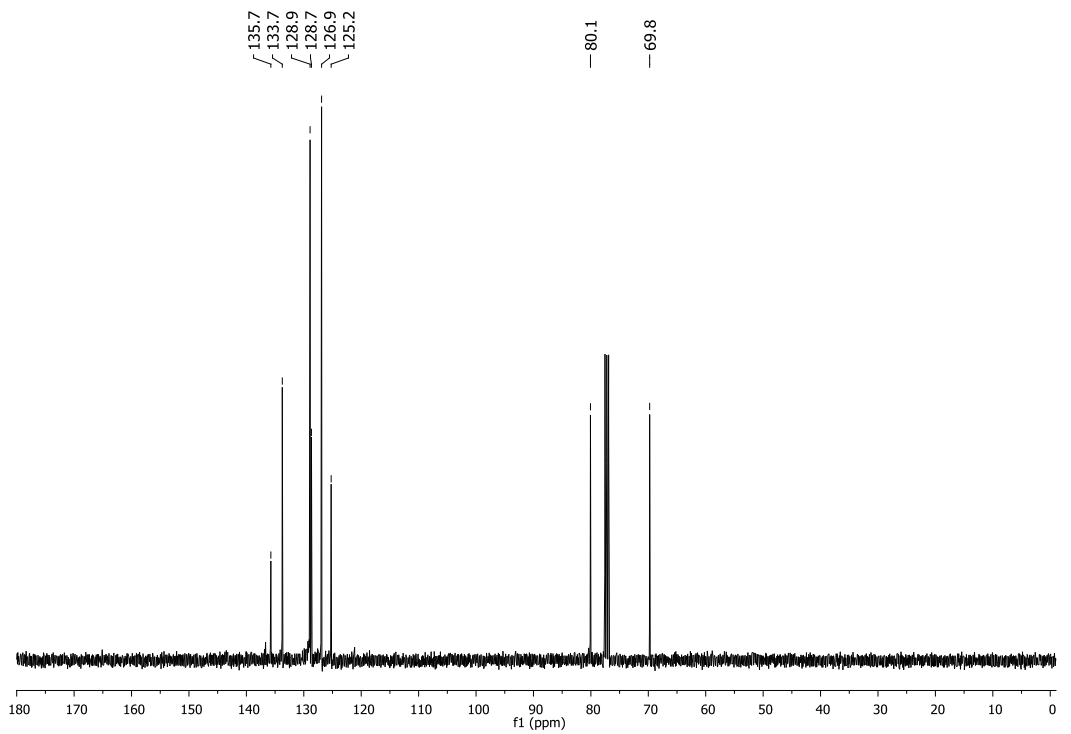


**EK 32.** Bileşik **13h** için 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

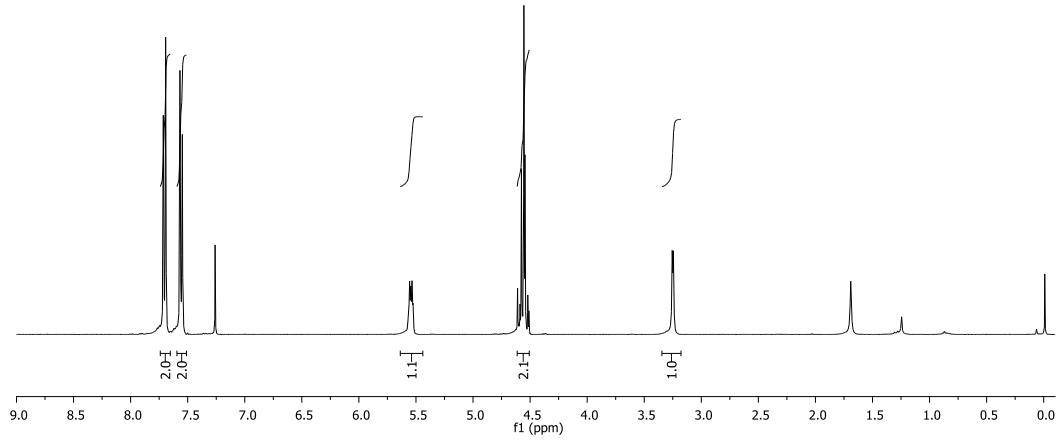
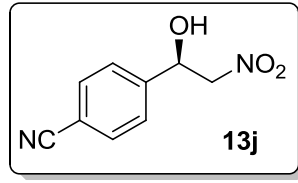




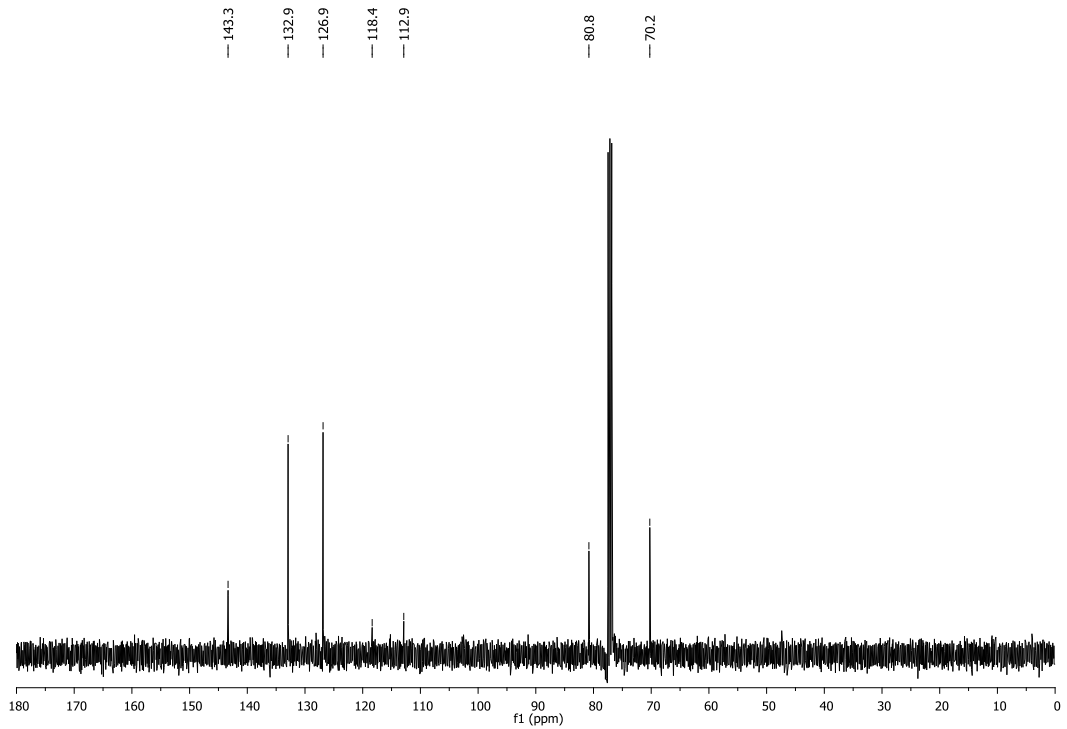
**EK 33.** Bileşik **13i** için 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



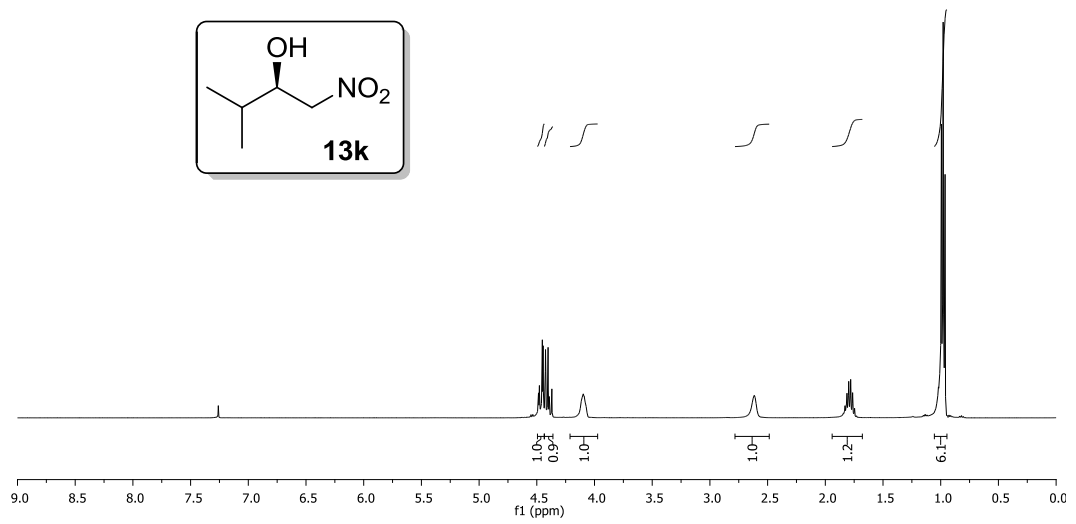
**EK 34.** Bileşik **13i** için 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



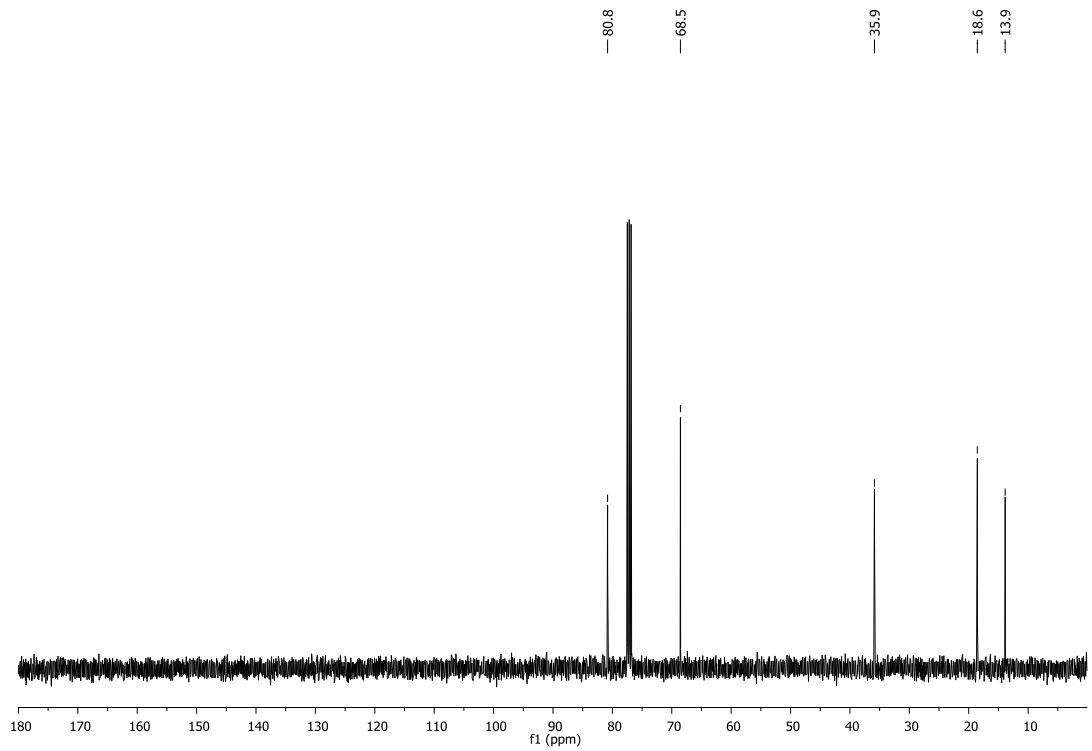
**EK 35.** Bileşik **13j** için 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



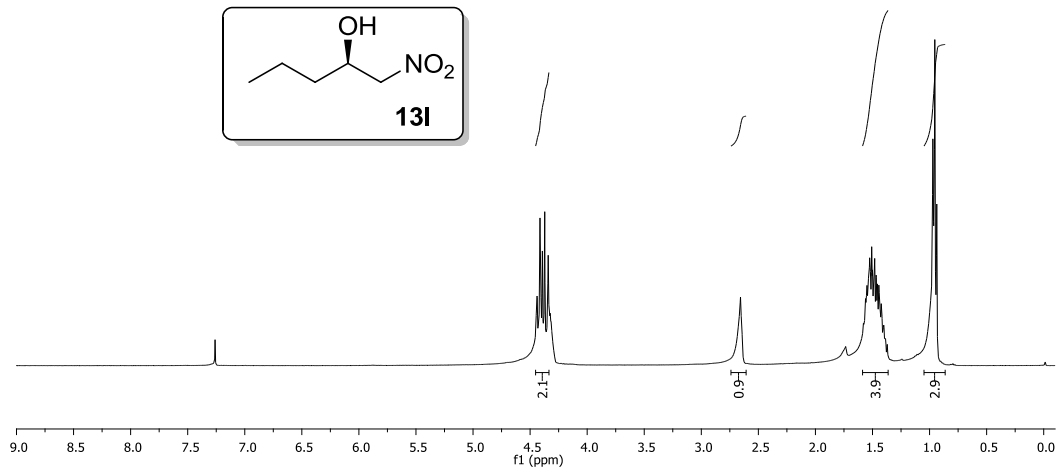
**EK 36.** Bileşik **13j** için 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



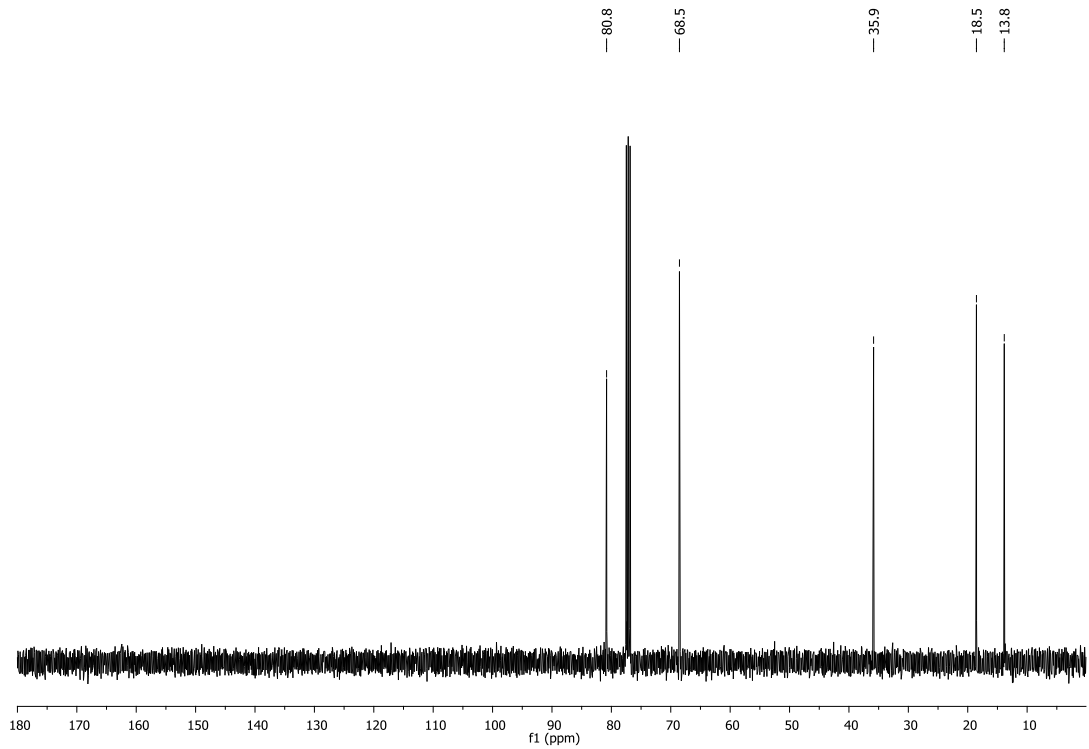
**EK 37.** Bileşik **13k** için 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



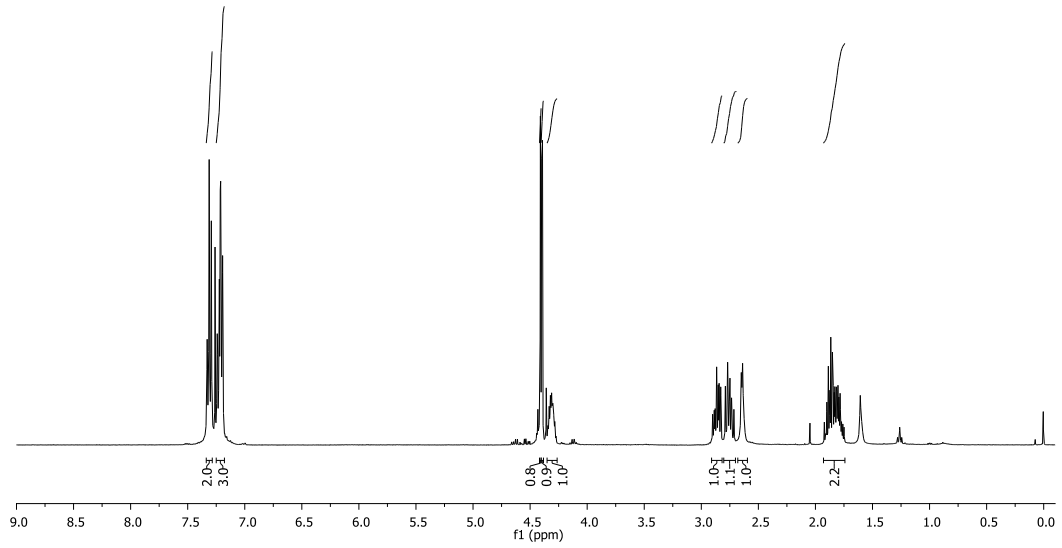
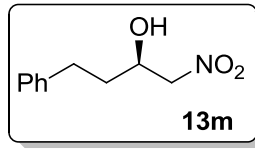
**EK 38.** Bileşik **13k** için 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



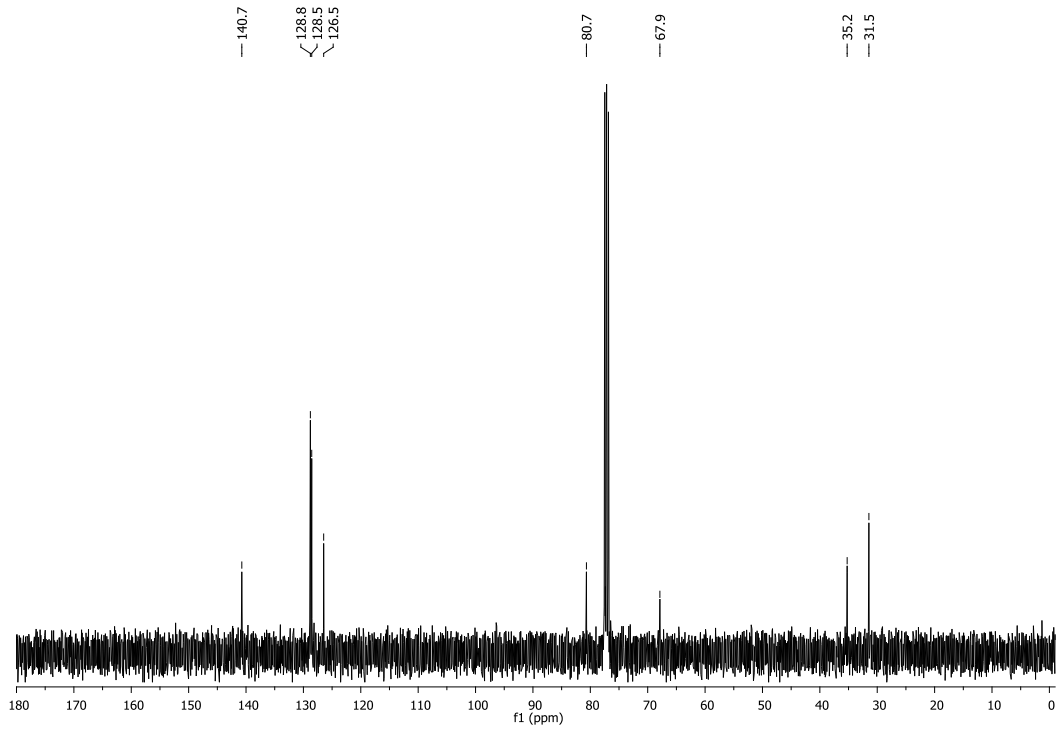
**EK 39.** Bileşik 13l için 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



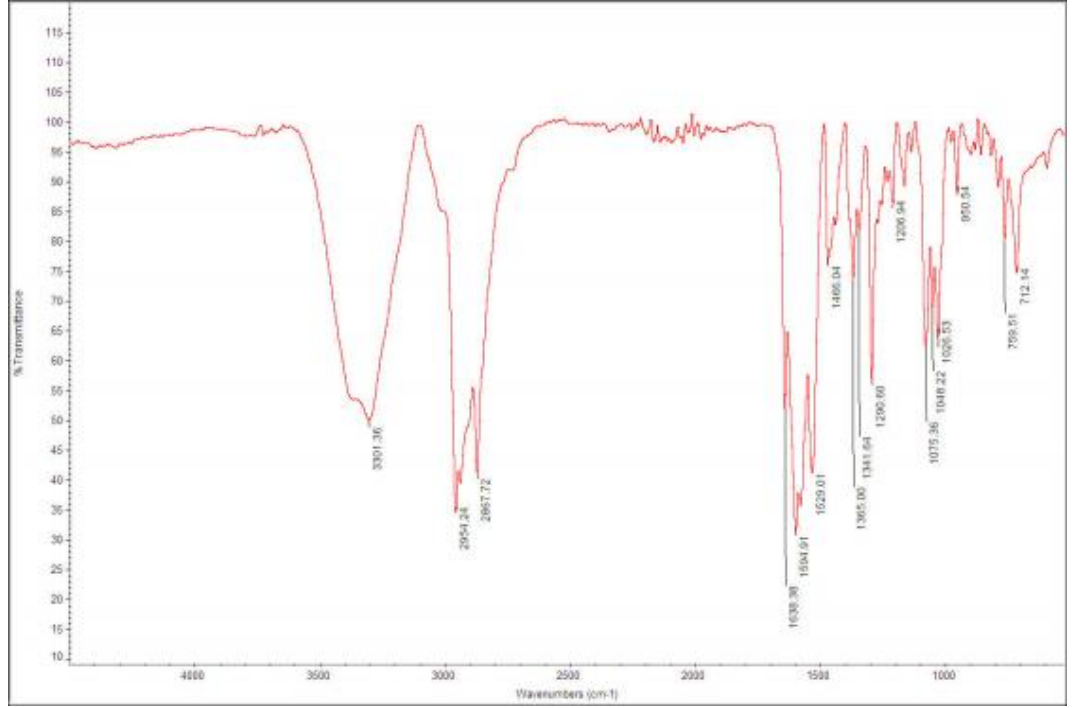
**EK 40.** Bileşik 13l için 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



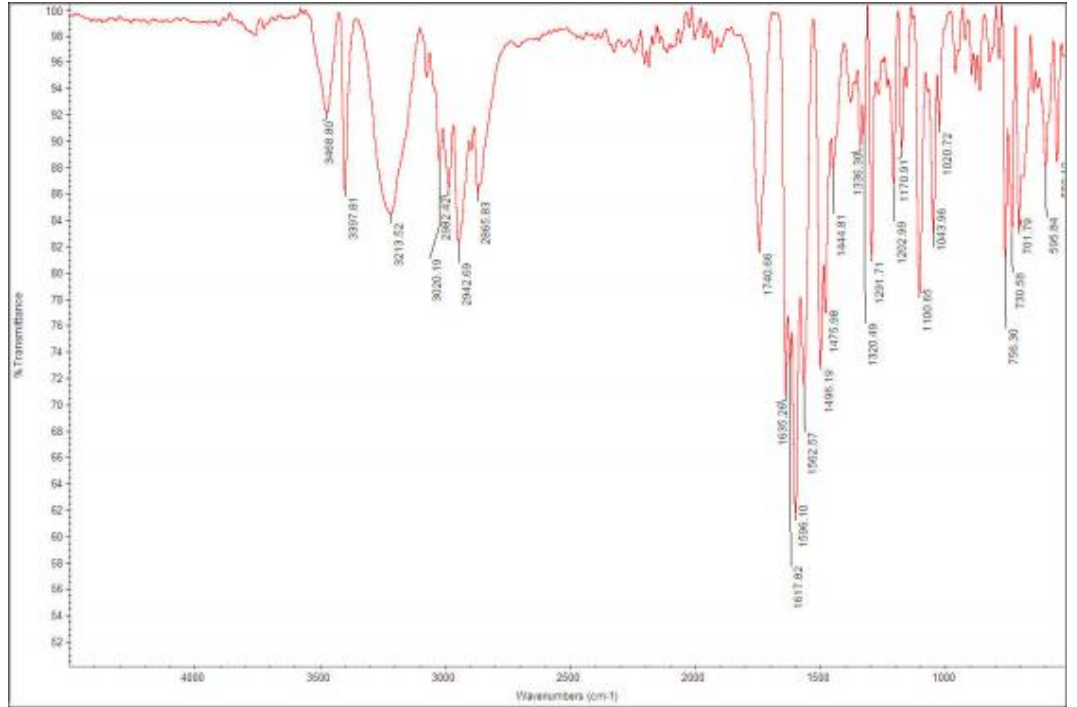
**EK 41.** Bileşik **13m** için 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



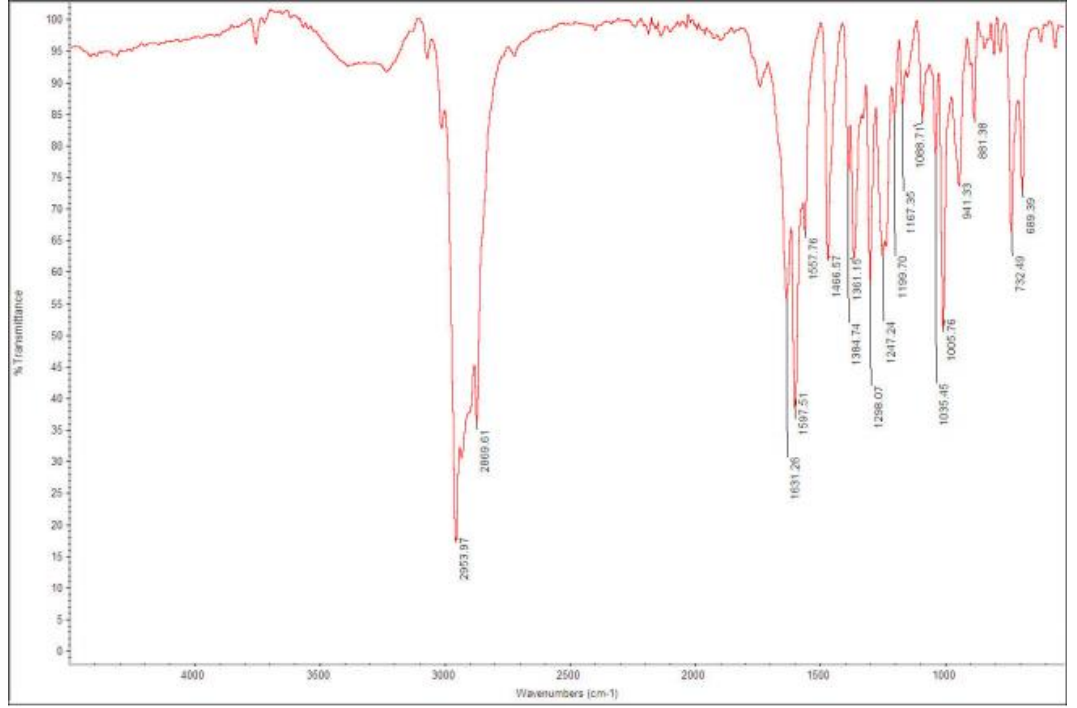
**EK 42.** Bileşik **13m** için 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



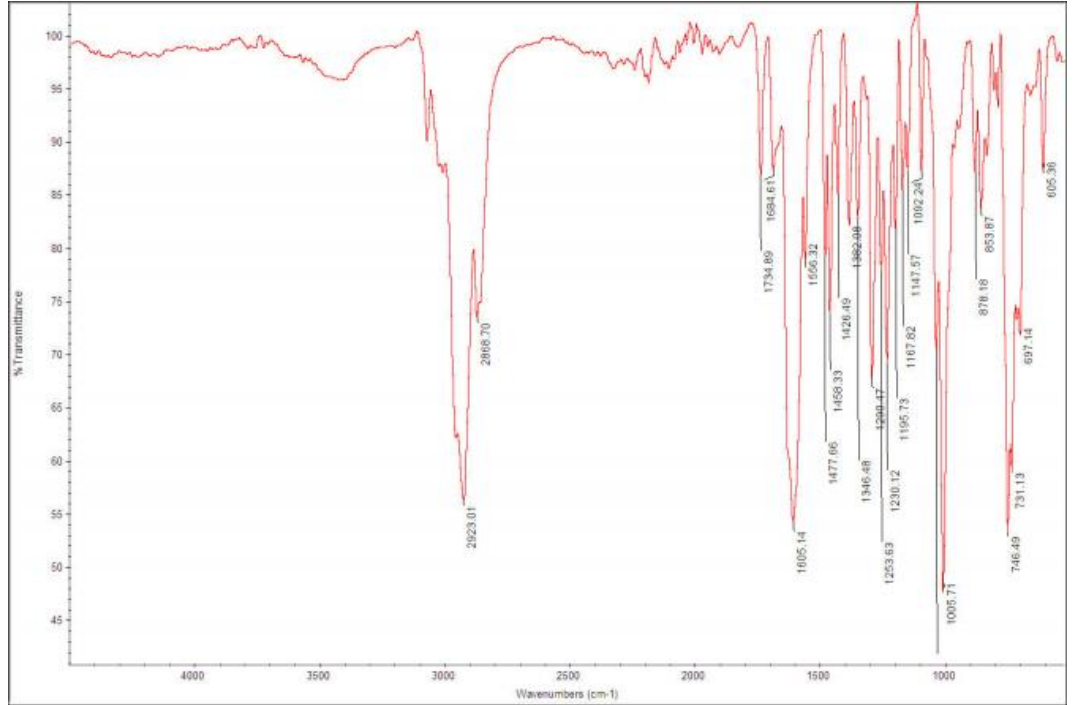
**EK 43.** Bileşik 31 için FT-IR Spektrumu



**EK 44.** Bileşik 32 için FT-IR Spektrumu

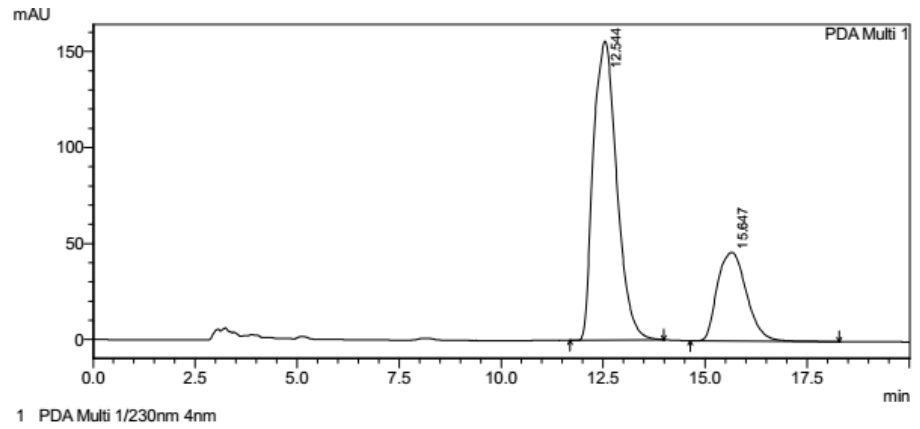


**EK 45.** Bileşik 26 için FT-IR Spektrumu



**EK 46.** Bileşik 27 için FT-IR Spektrumu

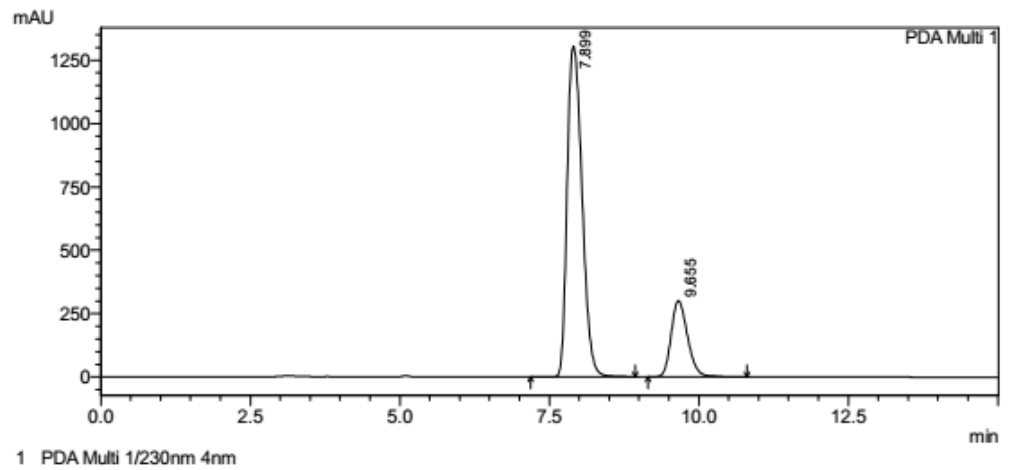
## Kiral Nitro Alkollerin (13a–m) HPLC Ölçümleri



Quantitative Results

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	12.544	6223600	73.067
2	S	15.647	2294049	26.933

### EK 47. (R)-1-(4-Nitrofenil)-2-nitroetanol (**13a**) (%46 ee)

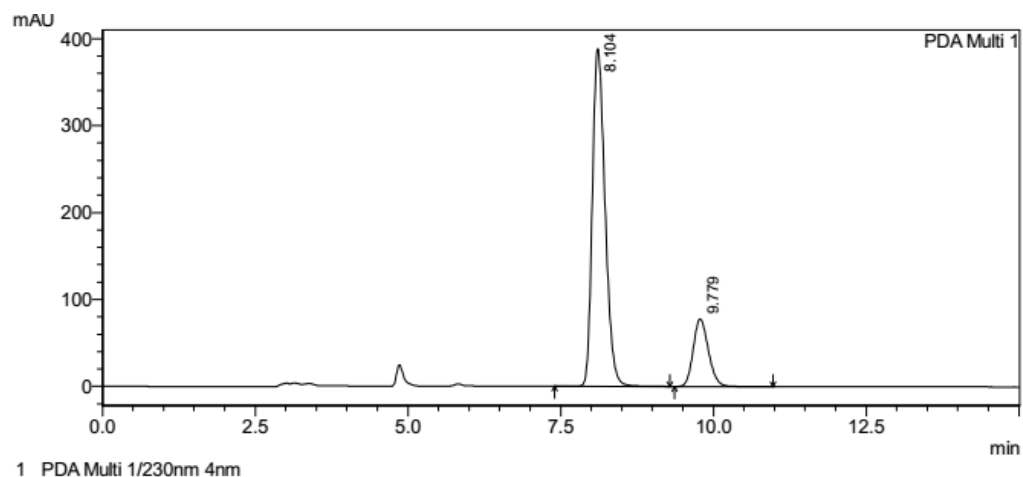


Quantitative Results

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	7.899	22561671	79.679
2	S	9.655	5753918	20.321

### EK 48. (R)-1(4-Klorofenil)-2-nitroetanol (**13b**) (%59 ee)



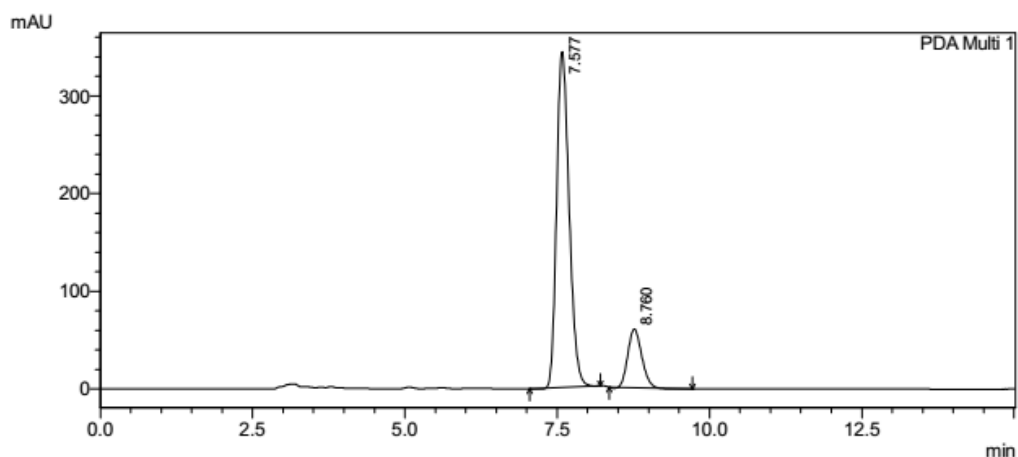


1 PDA Multi 1/230nm 4nm

Quantitative Results

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	8.104	5620449	80.703
2	S	9.779	1343899	19.297

**EK 49.** (*R*)-2-Nitro-1-feniletanol (**13c**) (%61 ee)

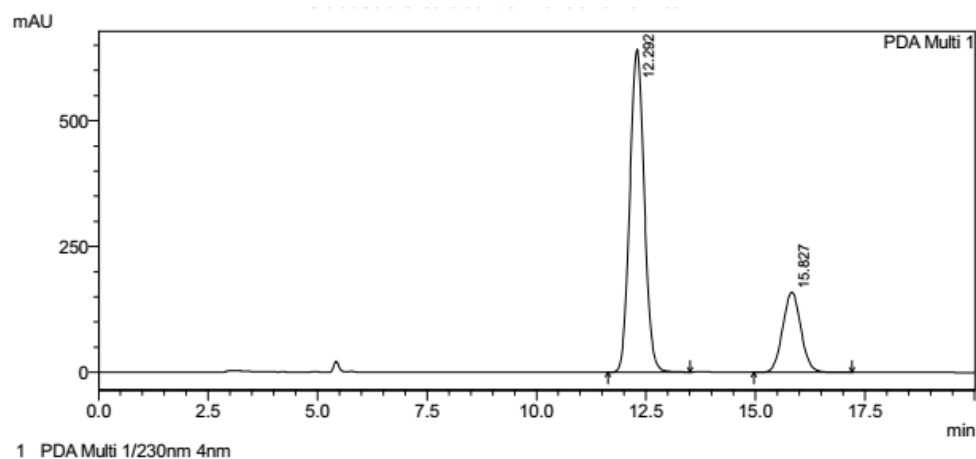


1 PDA Multi 1/230nm 4nm

Quantitative Results

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	7.577	4921815	83.867
2	S	8.760	946751	16.133

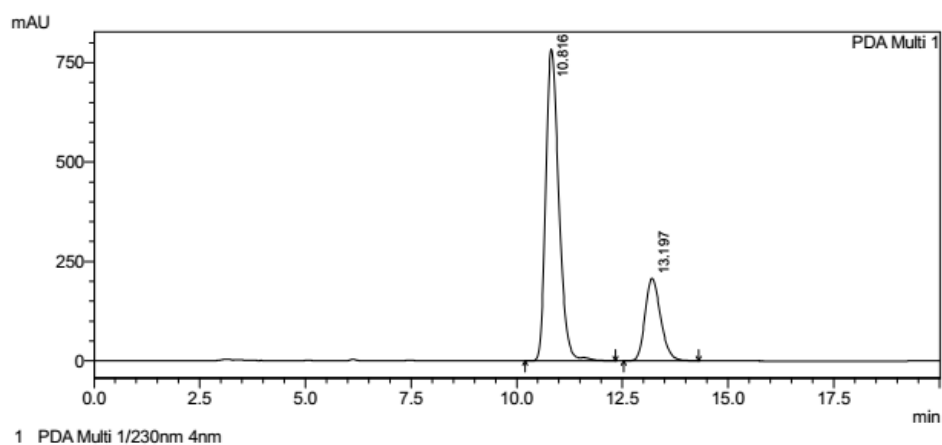
**EK 50.** (*R*)-1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetanol (**13d**) (%68 ee)



Quantitative Results

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	12.292	14731564	76.117
2	S	15.827	4622366	23.883

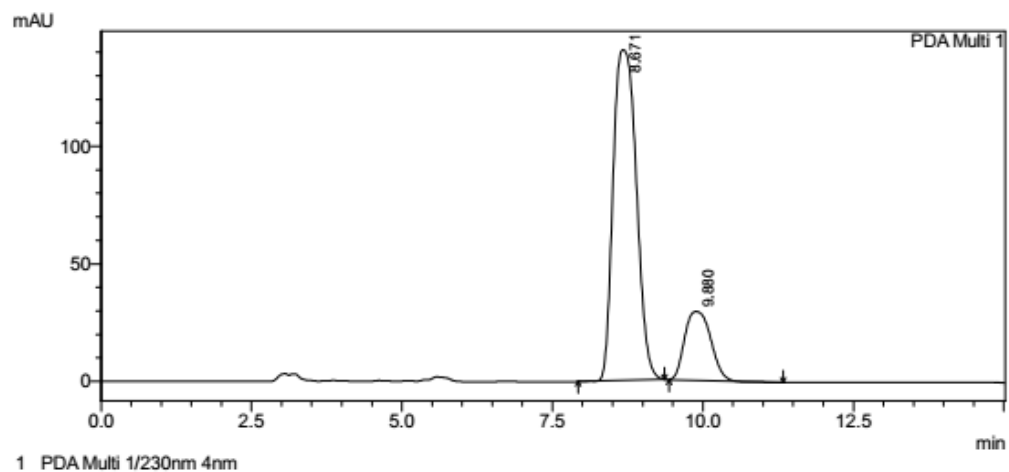
**EK 51.** (*R*)-1-(3-Metoksifenil)-2-nitroetanol (**13e**) (%52 ee)



Quantitative Results

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	10.816	16855712	76.014
2	S	13.197	5318732	23.986

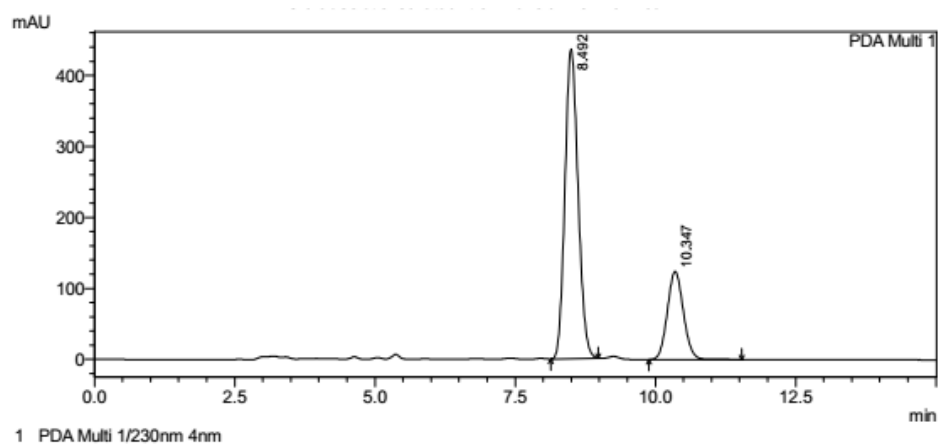
**EK 52.** (*R*)-1-(4-Metoksifenil)-2-nitroetanol (**13f**) (%52 ee)



Quantitative Results

PDA				
ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	8.671	3771305	81.166
2	S	9.880	875100	18.834

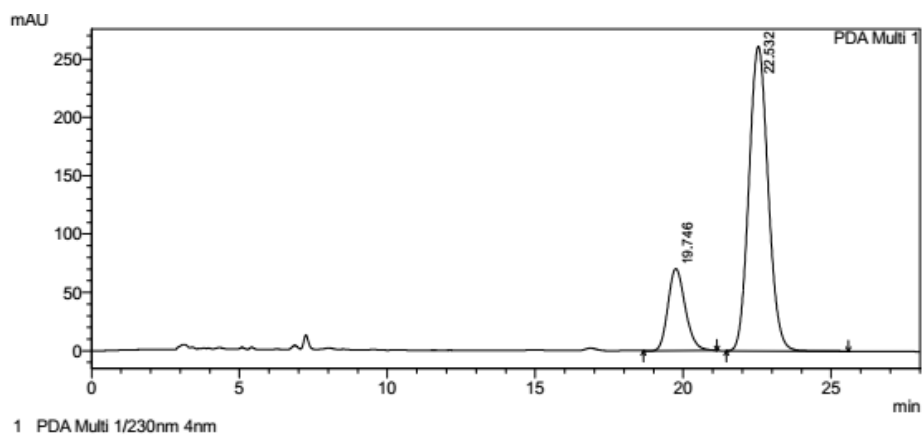
**EK 53.** (-)-1-(4-Etoksifenil)-2-nitroetanol (**13g**) (%62 ee)



Quantitative Results

PDA				
ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	8.492	7090787	74.136
2	S	10.347	2473769	25.864

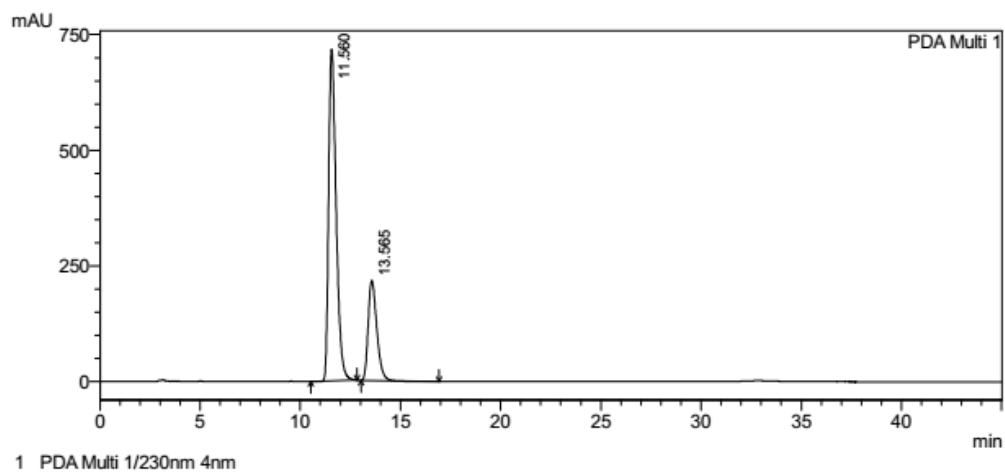
**EK 54.** (R)-1-(4-Metilfenil)-2-nitroetanol (**13h**) (%48 ee)



Quantitative Results

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	S	19.746	2852305	19.496
2	R	22.532	11778150	80.504

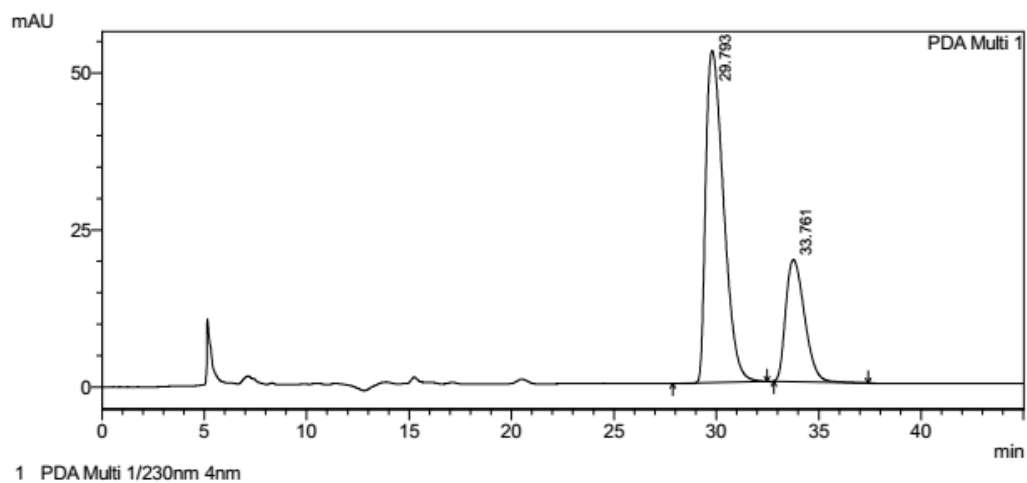
**EK 55.** (*R,E*)-1-Nitro-4-fenil-3-büten-2-ol (**13i**) (%61 ee)



Quantitative Results

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	11.560	18668685	74.407
2	S	13.565	6421429	25.593

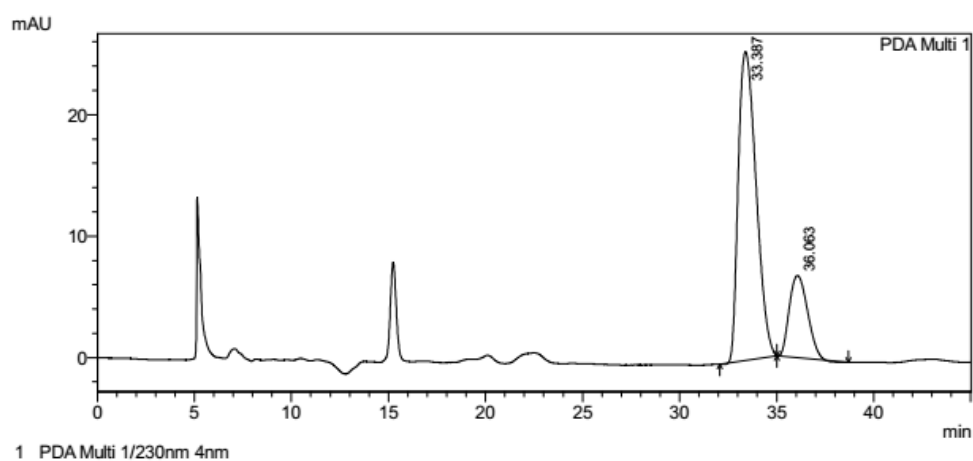
**EK 56.** (*R*)-4-(1-Hidroksi-2-nitroetil) benzonitril (**13j**) (%49 ee)



Quantitative Results

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	29.793	3205603	72.070
2	S	33.761	1242277	27.930

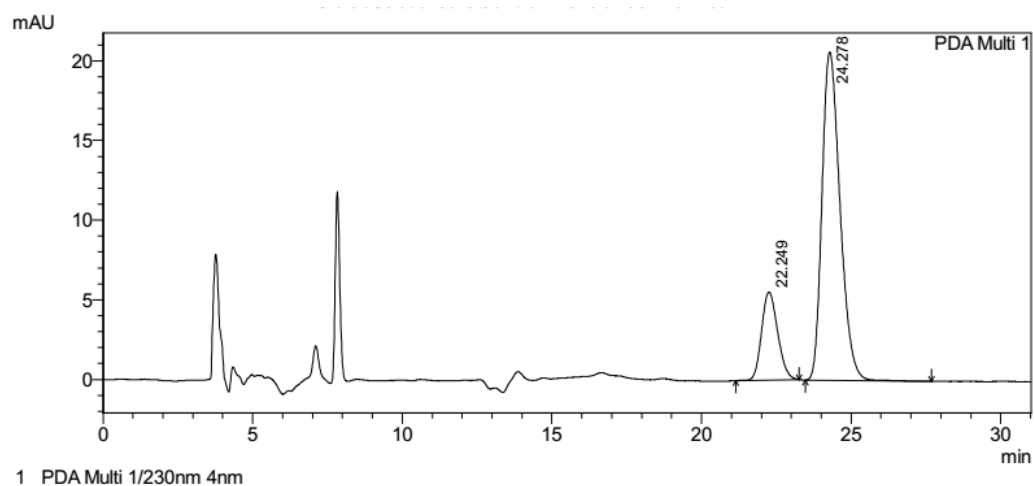
**EK 57.** (*R*)-3-Metil-1-nitrobütan-2-ol (**13k**) (%44 ee)



Quantitative Results

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	33.387	1624135	78.663
2	S	36.063	440552	21.337

**EK 58.** (*R*)-1-Nitropentan-2-ol (**13l**) (%57 ee)



Quantitative Results

PDA				
ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	22.249	206320	19.306
2	S	24.278	862367	80.694

**EK 59.** (*R*)-1-Nitro-4-fenilbütan-2-ol (**13m**) (%61 ee)

## ÖZGEÇMİŞ

### **Kişisel Bilgiler**

Soyadı, Adı : ÖZDEMİR Buket

Uyruğu : T.C

Doğum Tarihi ve Yeri: 01.05.1991 Divriği/Sivas

e-mail : buketozdemir\_91@yahoo.com

### **Eğitim**

Lise : Divriği Anadolu Lisesi Divriği/Sivas

Lisans : Ahi Evran Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü - Kırşehir

Yüksek Lisans : Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı - Kırşehir

Yüksek Lisans Tezi : Yeni İndanil-Süstitüe Bisoksazolin Ligandının Sentezi ve Enantiyoseçici Henry Tepkimesindeki Uygulamaları

**Yabancı Dil** : İngilizce