

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AZİRİDİN BAZLI YENİ BİR KİRAL LİGAND

İLE ASİMETRİK HENRY TEPKİMESİ

AYHAN ASLAN

NİSAN 2009

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürünün onayı.

06/04/2009

Doç. Dr. Burak BİRGÖREN

Müdür V.

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak Kimya Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Zeki ÖKTEM

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumuzu ve Yüksek Lisans tezi olarak bütün gerekliliklerini yerine getirdiğini onaylarız.

Doç. Dr. Adnan BULUT

Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Özdemir DOĞAN

Doç. Dr. Adnan BULUT

Yrd. Doç. Dr. Haydar ALTINOK

ÖZET

AZİRİDİN BAZLI YENİ BİR KİRAL LİGAND

İLE ASİMETRİK HENRY TEPKİMESİ

ASLAN, Ayhan

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman : Doç. Dr. Adnan Bulut

Nisan 2009, 121 sayfa

Bu tezde aldehit ve β -ketoesterlere asimetric nitrometan katılması (Henry reaksiyonu) çalışılmıştır. 4 adet kiral FAM (ferrosenil aziridinil metanol) diasteromerik stereoizomerleri sentezlenmiş ve kiral katalizör olarak Henry reaksiyonunda test edilmiştir. Kiral FAM (**132**) ligandı aldehitlere ve esterlere asimetric nitrometan katılmasında en iyi aktiviteyi göstermiştir.

İlk olarak nitrometanın aldehitlere katılmasında en iyi verim ve enantiomeriksaflikları elde etmek için en iyi reaksiyon şartları (optimizasyon) bulunmuştur. Bu optimizasyon sırasında baz, çözügen, sıcaklık, katalizör ve

reaktantların oranları taramadan geçirilmiştir. Optimum reaksiyon şartlarında birçok aldehide (aromatik ve alifatik aldehitler) ve β -ketoesterlere nitrometan katılmıştır. Yüksek verimler (% 97 ye varan) ile yüksek enantiosafllıklar (% 91 e varan) elde edilmiştir. Ürünler, β -nitroalkoller ve β -nitro- α -hidroksi esterler, birçok değerli maddenin başlangıcı olan 1,2-amino alkollerin ve β -hidroksi asitlerin başlangıç maddeleridir.

Reaksiyon sonunda geri elde edilen kiral ligand FAM (**132**)'in tekrar kullanıldığında aktivitesini hiç kaybetmediği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kiral katalizör, Asimetrik sentez, Henry Tepkimesi, Nitroaldol tepkimesi, nitroalkan, β -nitroalkoller, β -nitro- α -hidroksi esterler.

ABSTRACT

HENRY REACTION BY AZIRIDINE BASED NEW CHIRAL LIGAND

ASLAN, Ayhan

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, M. Sc. Thesis

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Adnan Bulut

April 2009, 121 pages

In this thesis, the asymmetric addition of nitromethane (Henry reaction) to aldehyde and β -keto esters were studied. 4 diastereomeric FAM (ferrocenyl aziridinyl methanol) stereoisomers were synthesized and tested as a chiral catalysts in Henry reaction. Chiral FAM ligand (**132**) have shown the most efficient catalytic activity in the enantioselective nitromethane addition to aldehydes as well as β -keto esters.

Firstly, the best reaction conditions (optimization) have been found in order to get the high yield and enantioselectivity in the asymmetric addition of

nitromethane to aldehydes. During the optimization, base, solvent, temperature, catalysts and equivalency of reactants were screened. At the optimum conditions, nitromethane was added to various aldehydes (both aromatic and aliphatic aldehydes) and β -keto esters. High yields (up to 97 %) yield and high enantioselectivities (up to 91%) were observed in the products. The products, namely β -nitroalcohols and β -nitro- α -hydroxy esters, are the starting compounds for the synthesis of some 1,2-amino alcohols and β -hydroxy acids which are the starting compounds for some valuable compounds.

It was observed that high yield and high enantioselectivities obtained again when recovery FAM (**132**) ligand have been used.

Keywords: Chiral catalysts, Asymmetric synthesis, Henry Reactions, Nitroaldol Reactions, nitroalkane, β -nitroalcohols, β -nitro- α -hydroxyesters.

Aileme,

TEŞEKKÜR

Tez alışmamın hazırlanışı aşamasında her trl yardımını ve desteğini esirgemeyen, devamlı rehberliğinden, faydalı önerilerinden, tartışmalarından yararlandığım, arkadaşlığı ve tavsiyeleriyle bana yol gösteren, devamlı gayretlerini asla unutmayacağım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Adnan Bulut'a sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmam boyunca bilgilerini ve araştırma laboratuvarını aan Orta Doğu Teknik niversitesi oğretim yesi saygıdeğer hocam Prof. Dr. zdemir Doğan'a sonsuz teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım desteklerini benden esirgemeyen sevgili hocalarım Dr. Hasan Koyuncu ve Dr. Alper İşleyen'e, ayrıca desteklerinden ve yardımlarından dolayı Serap Erksz ve Savaş Polat'a Sonsuz teşekkür ederim. Ayrıca bana yarım eden bütün arkadaşlarım ve meslektaşlarıma çok teşekkür ederim.

Sevgili aileme özellikle sevgili annem ve sevgili babama minnettarlığımı ifade eder hayat boyu karşılıksız ve sonsuz destekleri için teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvi
KISALTMALAR.....	xvii
1. GİRİŞ	1
1.1. Organik Kimyada Karbon-Karbon Bağ Oluşumu.....	1
1.1.1. Enantiomerik Seçicilik ve Enantiomerik Saflığın Önemi.	1
1.1.1.1. Henry (Nitro-Aldol) Tepkimesi.....	2
1.1.1.2. Aldol Kondensasyonu.....	4
1.1.1.3. Enolatlar.....	7
1.1.1.4. Nitroalkanlar ve Nitronatlar.....	8
1.1.1.5. Katalitik Asimetrik Henry (Nitroaldol) Tepkimesi..	11
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	45
2.1. Genel Prosedür.....	45
2.2 Katalitik Asimetrik Henry Tepkimesi İçin Genel Prosedür.....	45
2.3. Kullanılan Enstrümanlar.....	46

3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	47
3.1. Kiral Ligand FAM Sentezi.....	47
3.2. Kiral Ligand FAM Kullanarak Asimetrik Henry Tepkimesi.....	52
3.3. Bileşiklerin Karakterizasyonu.....	60
3.3.1. Aziridino Ketonlar (128) ve (129)' un Sentezi ve Karakterizasyonu.....	60
3.3.1.1. Aziridino Keton (128)'in entezi ve Karakterizasyonu....	61
3.3.1.2. Aziridino Keton (122)'nin Sentezi Ve Karakterizasyonu	61
3.3.2.1. (<i>R,R,R</i>)-FAM 130 un Sentezi ve Karakterizasyonu.....	62
3.3.2.2. (<i>S,R,R</i>) FAM- 131 Sentezi ve Karakterizasyonu.....	63
3.3.2.3. (<i>R,S,R</i>) FAM- 132 Sentezi ve Karakterizasyonu.....	64
3.3.2.4. (<i>S,S,R</i>) FAM-(133) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	65
3.4. Katalitik Asimetrik Henry (Nitro-Aldol) Reaksiyonu	
İçin Genel Prosedür.....	66
3.4.1 Genel Bilgi.....	66
3.4.2. (<i>R</i>)-2-nitro-1-phenylethanol.....	68
3.4.3. (<i>R</i>)-2-nitro-1- <i>p</i> -tolylethanol.....	68
3.4.4. (<i>R</i>)-1-(4-methoxyphenyl)-2-nitroethanol.....	69
3.4.5. (<i>R</i>)-2-nitro-1-(4-nitrophenyl)ethanol.....	70
3.4.6. (<i>R</i>)-1-(4-bromophenyl)-2-nitroethanol.....	70
3.4.7. (<i>R</i>)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-nitroethanol	71

3.4.8. (<i>R</i>)-1-(3-methoxyphenyl)-2-nitroethanol.....	72
3.4.9. (<i>R</i>)-1-(2-methoxyphenyl)-2-nitroethanol.....	72
3.4.10. (<i>R</i>)-1-(2-chlorophenyl)-2-nitroethanol.....	73
3.4.11. (<i>R</i>)-1-(naphthalen-5-yl)-2-nitroethanol.....	74
3.4.12. (<i>R</i>)-1-(naphthalen-6-yl)-2-nitroethanol	74
3.4.13. (<i>R</i>)-1-cyclohexyl-2-nitroethanol.....	75
3.4.14. (<i>R</i>)-1-nitrooctan-2-ol (135m).....	76
3.4.15. (<i>R</i>)-3-methyl-1-nitrobutan-2-ol.....	76
3.4.16. (<i>R</i>)-1-nitro-4-phenylbutan-2-ol	77
3.4.17. (<i>R</i>)-1-nitro-4-phenylbut-3-en-2-ol.....	78
3.4.18. (<i>S</i>)-1-(furan-2-yl)-2-nitroethanol.....	78
3.4.19. (<i>S</i>)-2-nitro-1-(thiophen-2-yl)ethanol.....	79
3.4.20. (<i>R</i>)-2-Hydroxy-2-methyl-3-nitro-propionic acid ethyl ester.....	80
3.4.21. (<i>R</i>)-2-Hydroxy-3-nitro-2-phenyl-propionic acid ethyl ester.....	80
3. SONUÇ.....	82
KAYNAKLAR.....	83
EK A Bileşiklerin NMR Spektrumları ve HPLC Kromatogramları.....	86

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL	Sayfa
1.1. Henry (nitroaldol) tepkimesinin genel gösterimi.....	3
1.2. Henry tepkimesinin genel mekanizması.....	3
1.3. Çekirdek seven katılmanın genel gösterimi.....	4
1.4. Aldol kondensasyon tepkimesine basit bir örnek.....	4
1.5. Asetaldehitden enolat iyonunun oluşması.....	5
1.6. Asetaldehitin kondensasyon tepkimesi.....	6
1.7. Çapraz aldol kondensasyonuna basit bir örnek.....	7
1.8. Çekirdek seven katılmanın basit gösterimi.....	8
1.9. Nitroalkanların genel gösterimi.....	8
1.10. Nitro alkanların yapılarına göre sınıflandırılması.....	9
1.11. Nitro alkanlarda dipol moment ve rezonans hibriti gösterimi.....	10
1.12. Nitro grubunun delokalizasyonu ve konjugasyonu.....	10
1.13. Bazı nitro alkanların pK _a değerleri.....	11
1.14. β-nitroalkollerin kullanıldığı dönüşümler.....	12
1.15. Bazı β-nitroalol türevi içeren doğal bileşikler ve ilaçlar.....	13
1.16. Ligand 39 ve kullanıldığı tepkimedeki tepkime çevrimi.....	14
1.17. Ligand 40a ve 40b ve kullanıldığı tepkime.....	15
1.18. Heterobisiklik kompleksler için önerilen mekanizmal.....	17

1.19. Diastereoseçici nitroaldol reaksiyonu için bir ara ürünün Newman izdüşümü.....	18
1.20. Henry tepkimesinde kullanılan kiral ligandlar 50 , 51 , 52 , 53 , 54 , 55 ve 56 'nın yapısı.....	19
1.21. Kiral ligand 50 ile gerçekleşen tepkime.....	19
1.22. Ligand 50 ile gerçekleşen tepkimenin katalitik çevrimi.....	21
1.23. Kiral ligand 60 ve Et ₂ Zn ile oluşturduğu kompleks 61 ' in yapısı...	22
1.24. Kompleks 61 ile gerçekleştirilen tepkime.....	22
1.25. Kompleks 61 'le oluşan tepkime için önerilen katalitik çevrim.....	23
1.26. Kiral ligand 68 , 69 ve 70 'in yapısı.....	24
1.27. Kiral ligand 68 ' in gerçekleştirdiği tepkime.....	24
1.28. Metal-ligand kompleksi için önerilen katalitik çevrim.....	25
1.29. Ligand 79 ve 80 'in yapısı.....	26
1.30. Ligand 80 ile gerçekleşen tepkime.....	26
1.31. Kiral ligand 81 ve türevlerinin yapısı.....	27
1.32. Kiral ligand 81k ile gerçekleşen tepkimenin şartları.....	28
1.33. Kiral ligand 81k için önerilen geçiş durumu modeli.....	28
1.34. Kiral ligand 85 ve türevlerinin yapısı.....	29
1.35. Ligand 85d ile gerçekleşen tepkimeler ve en uygun şartları.....	30
1.36. Kiral ligand 85d ile olan tepkime için önerilen geçiş durumu.....	30
1.37. Kiral ligandlar 88a-c , 89 , 90 , 91 ve 92 'nin yapısı.....	31
1.38. Kiral ligand 88a ve 90 ile en uygun tepkime koşulları.....	32
1.39. Kiral ligandlar 88a (94) ve 90 (95) için önerilen geçiş durumları...	32
1.40. ligandlar 96a-e , 97 , 98a-c ve 99 'un yapıları.....	33
1.41. Kiral ligand 96d ile gerçekleşen tepkimenin şartları.....	34

1.42. Katalitik kompleksler 100 ve türevlerini yapısı.....	35
1.43. 100a ile Henry tepkimesi.....	35
1.44. Kiral ligandlar 101 ve 102 'nin yapıları.....	36
1.45. Ligand 101d ile gerçekleştirilen Henry tepkimesi.....	37
1.46. Kiral ligandlar 104 , 105 , 106 ve 107 'nin yapısı.....	38
1.47. 104 , 105 , 106 ve 107 ile Henry tepkimesi.....	39
1.48. Kiral ligandlar 109 , 110 , 111 ve 112 'nin yapıları.....	40
1.49. Kiral ligand 111 ile gerçekleştirilen tepkimenin şartları.....	40
1.50. Kiral ligandlar 113a-c 'nin yapısı.....	41
1.51. Kiral ligand 113a ile Henry tepkimesi ve koşulları.....	42
1.52. 113a Henry tepkimesi için önerilen katalitik çevrim.....	42
1.53. Kiral ligandlar 118a-d , 119a-b ve 120 'nin yapısı.....	43
1.54. Kiral ligand 119b ile Henry tepkimesi ve tepkime koşulları.....	43
3.1. Akriolil ferrosen sentezi.....	48
3.2. Akriolil ferrosenin bromlanması.....	49
3.3. Aziridinil ketonların sentezi.....	49
3.4. Flaş kolon kromatografisi ile 128 ve 129 'un ayrılması.....	50
3.5. FAM 120 ve FAM 121 'in sentezi.....	51
3.6. FAM 120 'nin X-Işını Yapısı.....	51
3.7. FAM 130 , 131 , 132 ve 133 'ün yapıları.....	52
A.1. Bileşik 128 'in ¹ H NMR spektrumu.....	86
A.2. Bileşik 128 'in ¹³ C NMR spektrumu.....	86
A.3. Bileşik 129 'un ¹ H NMR spektrumu.....	87
A.4. Bileşik 129 'un ¹³ C NMR spektrumu.....	87
A.5. Bileşik 130 'un ¹ H NMR spektrumu.....	88

A.6. Bileşik 130 'un ^{13}C NMR spektrumu.....	88
A.7. Bileşik 131 'in ^1H NMR spektrumu.....	89
A.8. Bileşik 131 'in ^{13}C NMR spektrumu.....	89
A.9. Bileşik 132 'nin ^1H NMR spektrumu.....	90
A.10. Bileşik 132 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	90
A.11. Bileşik 133 'ün ^1H NMR spektrumu.....	91
A.12. Bileşik 133 'ün ^{13}C NMR spektrumu.....	91
A.13. Bileşik 135a 'nın ^1H NMR spektrumu.....	92
A.14. Bileşik 135a 'nın ^{13}C NMR spektrumu.....	92
A.15. Bileşik 135b 'nin ^1H NMR spektrumu.....	93
A.16. Bileşik 135b 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	93
A.17. Bileşik 135c 'nin ^1H NMR spektrumu.....	94
A.18. Bileşik 135c 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	94
A.19. Bileşik 135d 'nin ^1H NMR spektrumu.....	95
A.20. Bileşik 135d 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	95
A.21. Bileşik 135e 'nin ^1H NMR spektrumu.....	96
A.22. Bileşik 135e 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	96
A.23. Bileşik 135f 'nin ^1H NMR spektrumu.....	97
A.24. Bileşik 135f 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	97
A.25. Bileşik 135g 'nin ^1H NMR spektrumu.....	98
A.26. Bileşik 135g 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	98
A.27. Bileşik 135h 'nin ^1H NMR spektrumu.....	99
A.28. Bileşik 135h 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	99
A.29. Bileşik 135i 'nin ^1H NMR spektrumu.....	100
A.30. Bileşik 135i 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	100

A.31. Bileşik 135j 'nin ^1H NMR spektrumu.....	101
A.32. Bileşik 135j 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	101
A.33. Bileşik 135k 'nin ^1H NMR spektrumu.....	102
A.34. Bileşik 135k 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	102
A.35. Bileşik 135l 'nin ^1H NMR spektrumu.....	103
A.36. Bileşik 135l 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	103
A.37. Bileşik 135m 'nin ^1H NMR spektrumu.....	104
A.38. Bileşik 135m 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	104
A.39. Bileşik 135n 'nin ^1H NMR spektrumu.....	105
A.40. Bileşik 135n 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	105
A.41. Bileşik 135o 'nun ^1H NMR spektrumu.....	106
A.42. Bileşik 135o 'nun ^{13}C NMR spektrumu.....	106
A.43. Bileşik 135p 'nin ^1H NMR spektrumu.....	107
A.44. Bileşik 135p 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	107
A.45. Bileşik 135r 'nin ^1H NMR spektrumu.....	108
A.46. Bileşik 135r 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	108
A.47. Bileşik 135s 'nin ^1H NMR spektrumu.....	109
A.48. Bileşik 135s 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	109
A.49. Bileşik 135t 'nin ^1H NMR spektrumu.....	110
A.50. Bileşik 135t 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	110
A.51. Bileşik 135u 'nun ^1H NMR spektrumu.....	111
A.52. Bileşik 135u 'nun ^{13}C NMR spektrumu.....	111
A.53. Bileşik 135a 'nın HPLC Kromatogramı.....	112
A.54. Bileşik 135b 'nin HPLC Kromatogramı.....	112
A.55. Bileşik 135c 'nin HPLC Kromatogramı.....	113

A.56. Bileşik 135d 'nin HPLC Kromatogramı.....	113
A.57. Bileşik 135e 'nin HPLC Kromatogramı.....	114
A.58. Bileşik 135f 'nin HPLC Kromatogramı.....	114
A.59. Bileşik 135g 'nin HPLC Kromatogramı.....	115
A.60. Bileşik 135h 'nin HPLC Kromatogramı.....	115
A.61. Bileşik 135i 'nin HPLC Kromatogramı.....	116
A.62. Bileşik 135j 'nin HPLC Kromatogramı.....	116
A.63. Bileşik 135k 'nin HPLC Kromatogramı.....	117
A.64. Bileşik 135l 'nin HPLC Kromatogramı.....	117
A.65. Bileşik 135m 'nin HPLC Kromatogramı.....	118
A.66. Bileşik 135n 'nin HPLC Kromatogramı.....	118
A.67. Bileşik 135o 'nun HPLC Kromatogramı.....	119
A.68. Bileşik 135p 'nin HPLC Kromatogramı.....	119
A.69. Bileşik 135r 'nin HPLC Kromatogramı.....	120
A.70. Bileşik 135s 'nin HPLC Kromatogramı.....	120
A.71. Bileşik 135t 'nin HPLC Kromatogramı.....	121
A.72. Bileşik 135u 'nun HPLC Kromatogramı.....	121

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE	Sayfa
3.1. Henry Tepkimesi İçin Ligand Taraması.....	53
3.2. Henry Tepkimesi İçin Çözücü Taraması Sonuçları.....	54
3.3. Ligand Miktarının Optimizasyonu.....	55
3.4. Tepken miktarlarının optimizasyonu.....	56
3.5. Optimum Koşullarda Çeşitli Aldehit ve Esterlerin Taranması Sonuçları.....	58

KISALTMALAR

Ar	: Aril
Bn	: Benzyl
Bu	: Butil
<i>t</i> Bu	: Tert-butil
br	: Broad singlet
°C	: Santigrad derece
<i>c</i>	: Derişim
de	: Diastereomerik seçicilik
DCM	: Diklorometan
d	: Dublet (spektral)
dk	: Dakika
dt	: Dublet triplet (spektral)
dd	: Dublet dublet (spektral)
ee	: Enantiomerik seçicilik
Et	: Etil
equiv	: Equivalent
Fc	: Ferrosenil
FAM	: Ferrosenil aziridinyl metanol
g	: Gram
Hz	: Hertz

1.GİRİŞ

1.1.Organik Kimyada Karbon-Karbon Bağ Oluşumu

Sentetik organik kimyada en önemli tepkimelerden birisi de karbon-karbon bağ oluşum tepkimeleridir. Karbon-karbon bağ oluşum tepkimeleri arasında Henry (nitro-aldol) tepkimesi önemli bir yer tutmaktadır ve bu tepkime karbon-karbon bağ oluşum tepkimeleri arasında klasik olarak adlandırılan tepkimelerden birisidir. 1895 yılında Henry tarafından keşfedildiğinden beri Henry tepkimesi karbonil nükleofiliyle bir nitroalkandan karbon-karbon bağı oluşturmak için geniş ölçüde kullanılmıştır⁽¹⁾. Tepkime sonucunda oluşan ürün bir β -nitroalkol türevidir ve sentetik organik kimyada geniş ölçüde ara ürün olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte bu dönüşümün geniş uygulanabilirliği asimetrik tepkimelerde uygun katalizörlerin geliştirilmesiyle daha da gelişmiştir. Uygun katalizörlerin geliştirilmesi ve bu katalizörlerin bu tepkimelere uygulanabilirliği sayesinde kiral merkezlere uygun stereokimya kazandırılması oluşan β -nitroalkollerin geniş kullanım alanları olması nedeniyle büyük önem kazanmıştır.

1.1.1. Enantiomerik Seçicilik ve Enantiomerik Saflığın Önemi

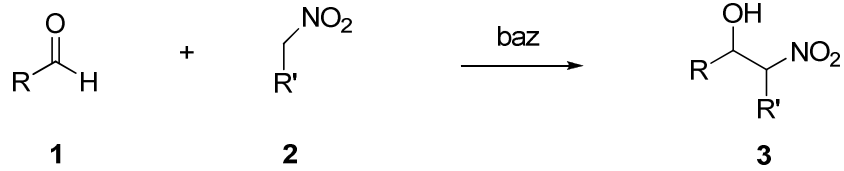
Organik bileşikler günümüz kimyasında önemli bir yer tutmaktadır. Günümüz kimyasında önemli bir yer tuttuğu gibi ilaç endüstrisi boya endüstrisi gibi değişik alanlarda geniş uygulama alanına sahiptir. Tarih boyunca kimyacılar en saf bileşikleri sentezlemek ve doğanın sentezlediği

doğal bileşiklerin saflığını yakalamak için değişik yöntemler geliştirmeye çalışmışlardır. Organik kimyada organik bileşiklerin doğal saflıkta sentezlenmesinin sağlanması için asimetrik reaksiyonlar geliştirilmiştir. Asimetrik reaksiyonlarda kiral bir bileşiğin enantioseçiciliği saflığı belirlemektedir. Doğal bileşikler enantiomerler açasından sadece birine karşı seçicidir. Doğal bileşiklerin bu tek enantiomeri seçimine ulaşmak organik kimyacıların en çok ilgi duyduğu alanlardan birisidir. Bu bileşiklerin doğadan elde edilmesi, bitkilerden saflaştırılması maliyeti yüksek olduğundan kimyasal yoldan bu saf bileşiklerin elde edilmesine çalışılmıştır⁽²⁾. Asimetrik sentez çalışmalarının özü bunu içermektedir. Asimetrik karbon-karbon bağı oluşturma tepkimeleri arasında Henry Tepkimesi de geniş uygulanabilirliğinden dolayı önemli bir potansiyel içermektedir. İlerleyen kısımlarda Henry tepkimesinde bizim çalışmamızın alanı içindeki kısımlar incelenecektir.

1.1.1.1. Henry (Nitro-Aldol) Tepkimesi

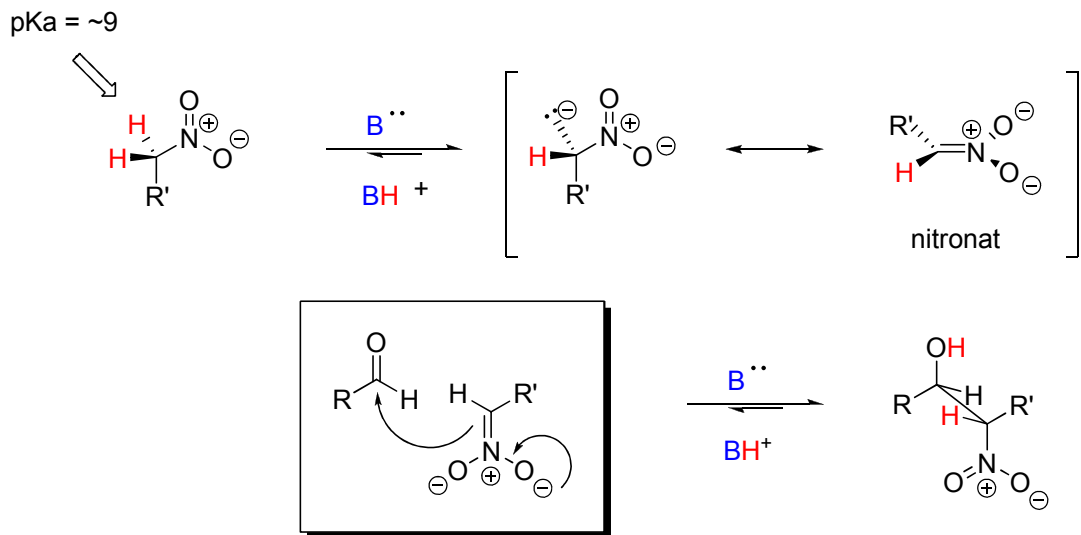
β -nitro alkollerin **3** sentezi açasından Henry (nitroaldol) tepkimesi organik kimyada önemli bir yer tutmaktadır. β -nitroalkoller sentetik organik kimyada çeşitli sentezlerde önemli ölçüde ara ürün olarak kullanılmaktadır. Henry tepkimesinde, bir baz yardımıyla bir nitrolakanın **1** alfa konumunda karbon atomundan bir proton koparılır ve nitronat iyonu oluşturulur. Oluşan bu nitronat iyonu negatif yükünden dolayı karbonil grubu içeren (örneğin bir aldehit **2**) bir bileşiğin kısmen pozitif yüklü karbon atomuna saldırmasıyla ve

bunu sonucunda bir karbon-karbon bağı oluşturmasıyla sonuçlanır (Şekil 1.1 ve Şekil1.2).



Şekil 1.1 Henry (nitroaldol) tepkimesinin genel gösterimi.

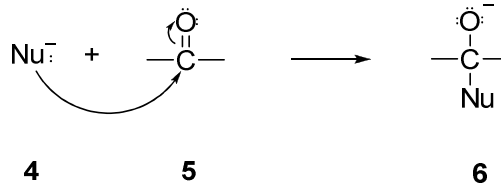
Genel mekanizma şu şekildedir;



Şekil 1.2. Henry tepkimesinin genel mekanizması

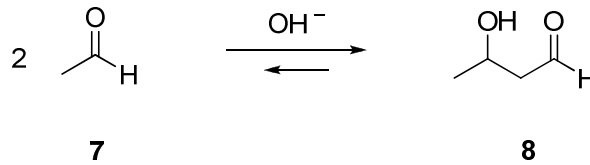
1.1.1.2. Aldol Kondensasyonu

Çekirdek seven karbon atomlu bir bileşik 4 karbonil grubunun kısmen pozitif karbon atomuna 5 saldırabilir ve karbon-karbon bağı oluşturarak katılma ürününü 6 oluşturabilir (Şekil 1.3)⁽³⁾.



Şekil 1.3. Çekirdek seven katılmanın genel gösterimi.

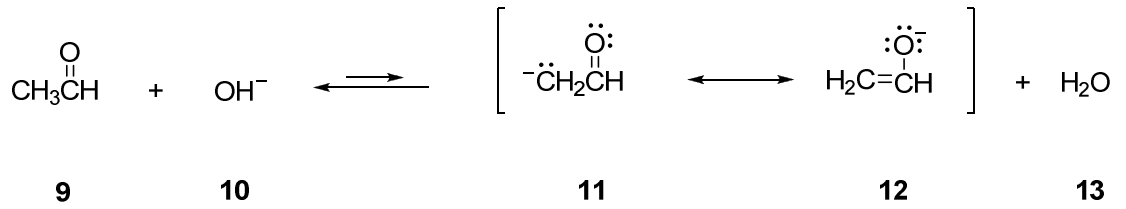
Bir aldehit 7 bir sulu NaOH gibi bir bazla etkileştirildiğinde, meydana gelen enolat iyonu aldehitin başka bir karbonil grubuyla tepkimeye girebilir. Sonuç olarak bir aldehit molekülünün ikinci bir aldehit molekülüne katıldığı ve bir β-hidroksi aldehit bileşiği 8 olduğu görülmektedir (Şekil 1.4).



Şekil 1.4 Aldol kondensasyon tepkimesine basit bir örnek.

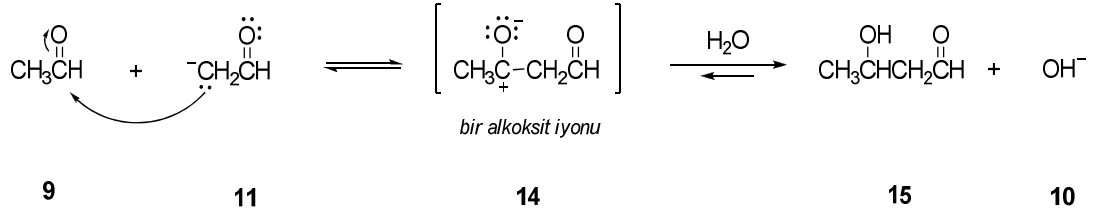
Bu tepkimeye aldol katılması ya da aldol kondensasyon tepkimesi denir. "Aldol" kelimesi aldehit ve alkol kelimelerinden türetilmiştir ve bir β -hidroksi aldehit olan ürünü tanımlar. Bir kondensasyon tepkimesi çoğu kez, su gibi küçük bir molekülün ayrılmasıyla iki ya da daha fazla molekülün, daha büyük bir molekül halinde birleştiği bir tepkimedir

Aldol kondensasyonu nasıl bir yol izler? Asetaldehit **9** seyreltik sulu NaOH **10** ile etkileştirilirse, düşük derişimde enolat **11** ve **12** iyonları oluşur. Tepkime tersinirdir, enolat iyonları etkileşmeye girdikçe daha fazlası oluşur (Şekil 1.5).



Şekil 1.5 Asetaldehitden enolat iyonunun oluşması.

Enolat iyonu **11** başka bir asetaldehit molekülüyle **9** bir alkoksit iyonu **14** oluşturmak üzere karbonil karbonuna katılarak tepkimeye girer. Alkoksit iyonu sudan bir proton alarak aldol ürününü **15** oluşturur (Şekil 1.6).

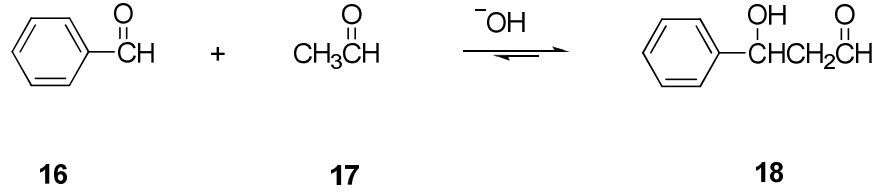


Şekil 1.6 Asetaldehitin kondensasyon tepkimesi.

Bir aldol kondensasyonunda çıkış maddesi olan aldehitin bazik ortamda bir enolat iyonu oluşturabilmesi için karbonil grubuna α konumunda bir hidrojen taşınması gerekir. Aldol ürünü de α hidrojenli bir karbonil grubuna sahiptir. Bu nedenden dolayı trimerler, tetramerler ya da polimerler oluşturmak da mümkündür. Bu maddeler tepkimenin yan ürünleridir. Burada dimerlerin dışına çıkmayacağız.

Çapraz Aldol Kondensasyonu;

Alfa hidrojenleri olmayan bir aldehit **16** enolat iyonu oluşturamaz ve böylece aldol kondensasyonu ile dimerleşemez. Ancak böyle bir aldehit α hidrojeni olan bir aldehit ile **17** karıştırılırsa ikisi arasında bir kondensasyon meydana gelebilir ve tek bir ürün **18** oluşur. Bu tepkimeye çapraz aldol kondensasyonu denir (Şekil 1.7).

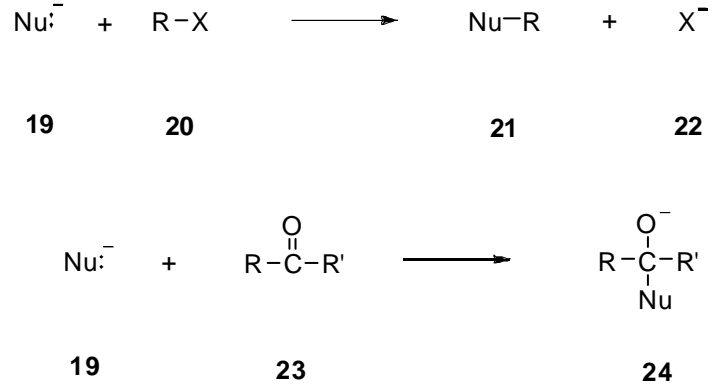


Şekil 1.7 Çapraz aldol kondensasyonuna basit bir örnek.

Henry ya da nitro aldol tepkimesi de bir aldol kondensasyon tepkimesidir. Aldehitlere ya da ketonlara nitroalkan katılma tepkimesi olan bu tepkimede bir baz kullanılarak enolat iyonu oluşturulur. Genellikle α konumunda hidrojen içermeyen aldehitler kullanılmasına rağmen bazı durumlarda α konumunda hidrojen içeren aldehitlerde kullanılmıştır. Fakat Henry reaksiyonunda kullanılan nitroalkanların α konumlarında bulunan hidrojenlerin daha asidik olmasından dolayı kullanılan baz nitroalkanın α konumundaki protonu kopararak enolatı (nitronat) oluşturur. Burada nükleofil kaynağı ortamdaki nitroalkandır. Bu özellikten dolayı Henry reaksiyonuna çapraz aldol kondensasyon tepkimesi de diyebiliriz.

1.1.1.3. Enolatlar

Çekirdek seven bileşikler **19** elektron eksikliği olan (kısmen pozitif) **20** ve **23** karbon atomlarıyla kolaylıkla reaksiyona girebilirler (Şekil 1.7)⁽⁴⁾.

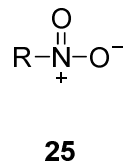


Şekil 1.8 Çekirdek seven katılmanın basit gösterimi.

Çekirdek seven karbon atomları taşıyan bileşikler **19** de kısmen pozitif karbon atomlarına **23** saldırırlar. Bir karbonun başka bir karbona saldırısı yeni bir karbon-karbon bağıyla sonuçlanır. Nükleofilik karbon atomlu tepkenler basit bileşiklerden karmaşık karbon iskeletli bileşikleri **24** sentezlememize olanak sağlamaktadır (Şekil 1.8)

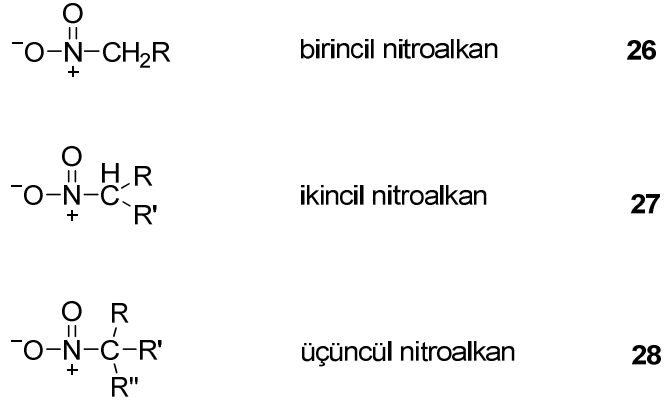
1.1.1.4. Nitroalkanlar ve Nitronatlar

Nitroalkanlar **25**, azotun en yüksek yükseltgenme basamağı olan nitrik asidin (HNO₃) türevleridirler ve oldukça kararlı bileşiklerdir(Şekil 1.9)⁽⁵⁾.



Şekil 1.9 Nitroalkanların genel gösterimi.

Nitroalkanlar yapılarına göre şu şekilde sınıflandırılır (Şekil 1.10);

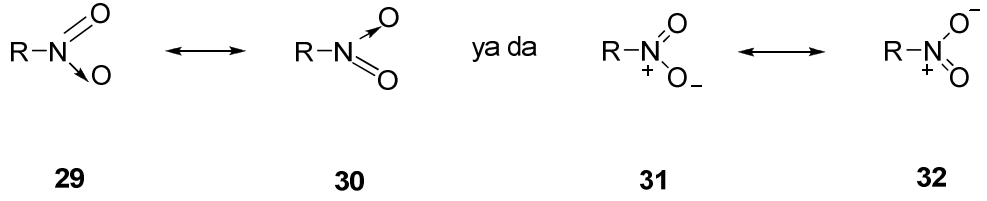


Şekil 1.10 Nitro alkanların yapılarına göre sınıflandırılması.

Nitroalkanlar yapılarına göre sınıflandırıldıklarında; nitroalkan bileşiğinde nitro grubuna göre alfa konumunda bulunan karbon atomuna bağlı R-gruplarının sayısına göre bir sınıflandırma yapılır. Tek R- grubu bağlı ise birincil nitroalkan **26**, iki tane R- grubu bağlı ise ikincil nitroalkan **27**, üç tane R- grubu bağlı ise üçüncül nitroalkan **28** olarak adlandırılır.

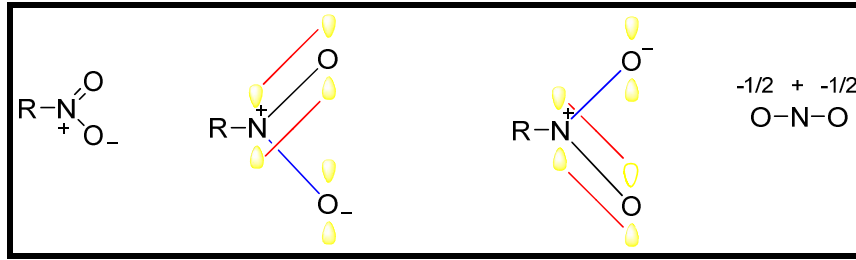
Küçük molekülü nitroalkanlar renksiz veya hafif sarı özel kokulu sıvılardır; suda biraz çözünürler, büyük molekülü olan nitroalkanlar suda daha az çözülürler.

Nitroalkanlarda dipol moment ve rezonans hibriti aşağıda gösterildiği gibidir (Şekil 1.11).



Şekil 1.11 Nitro alkanlarda dipol moment ve rezonans hibriti gösterimi.

Gösterilen moleküler orbital noktasından nitro grubunun bağ kararlılığının delokalizasyonu ve konjugasyonu şu şekildedir (karboksilat iyonunun iki oksijen eksi yükü paylaşır) (Şekil 1.12);



Şekil 1.12 Nitro grubunun delokalizasyonu ve konjugasyonu.

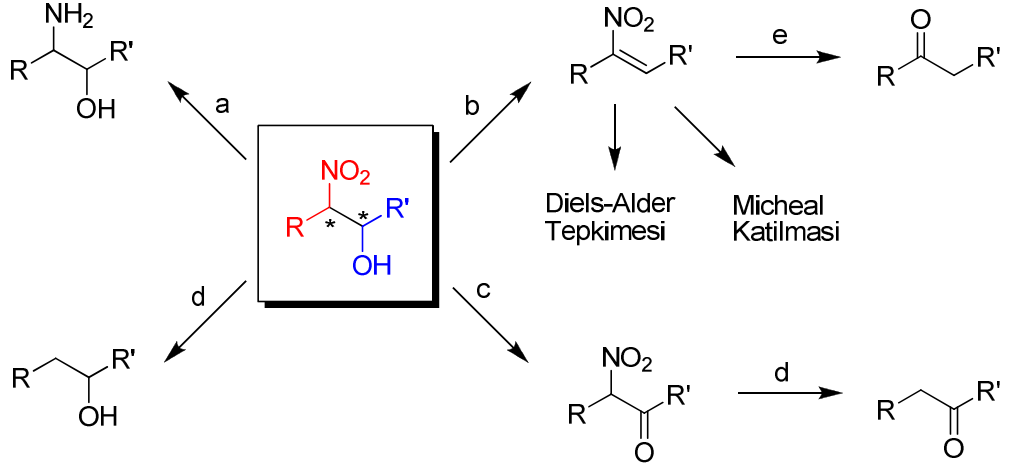
Nitroalkanlarda nitro grubuna göre alfa konumunda bulunan hidrojen atomu nitro grubundan dolayı asidik özellik göstermektedir. Bu asidik özelliğinden dolayı nitroalkanlar karbon-karbon bağ oluşum tepkimelerini kolay bir şekilde vermektedir. Bazı nitroalkanların asitlik sabitleri şu şekildedir (Şekil 1.13),

CH_3NO_2	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2$	$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \end{array}$
nitrometan	nitroetan	2-nitropropan
pK_a 10.2	pK_a 8.5	pK_a 7.7

Şekil 1.13 Bazı nitro alkanların pK_a değerleri.

1.1.1.5. Katalitik Asimetrik Henry (Nitroaldol) Tepkimesi

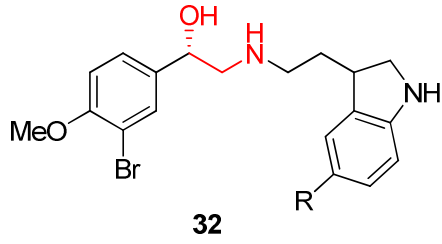
Bu zamana kadar Katalitik asimetrik Henry (nitroaldol) tepkimesi bir çok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Yapılan bu çalışmalar literatürdeki yerlerini almıştır. 1895 de keşfedildiğinden beri aslında karbonil nükleofiliyle nitroalkandan genellikle nükleofilik bağı oluşturulması geniş ölçüde kullanıldı. Reaksiyon sonucunda oluşan ürünler bir β -nitroalkol türevidir ve de sentetik organik kimyada geniş ölçüde ara ürün olarak kullanılmaktadır. Bununla beraber bu transformasyonun geniş uygulanabilirliği uygun katalizörlerin geliştirilmesiyle daha da gelişmiştir. Uygun katalizörlerin geliştirilmesi ve bu katalizörlerin bu reaksiyona uygulanabilirliği sayesinde stereojenik merkezlere uygun stereokimya kazandırılması oluşan β -nitroalkollerin geniş kullanım alanları olması nedeniyle büyük önem kazanmıştır. Henry tepkimesinin geniş uygulanabilirliği Şekil 1.14'ten görülebilir⁽⁶⁾.



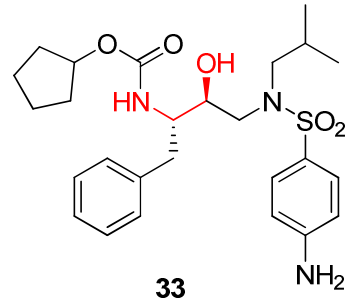
Şekil 1.14 β -nitroalkollerin kullanıldığı dönüşümler.

Şekil 1.14'e bakılacak olursa **a** yoluyla izlenerek H_2 ile indirgeme yapıldığında β -hidroksi aminler elde edilebilir. Diğer taraftan **b** yolu izlendiğinde dehidrojenasyon daha sonra **e** yolu ile Nef tepkimesi uygulanarak bir keton elde edilebilir⁽⁷⁾. **b** yolu elde edilen üründen Micheal katılması ile farklı türevler elde edilebilir⁽⁸⁾. Ayrıca yine bu üründen Diels-Alder tepkimesi ile halkalı ürünlerde elde edilebilir⁽⁹⁾. Bir başka yol olan **c** yolu ile ürüne oksidasyon yapılır ise nitro ketonlar ve denitrasyonla ketonlar elde edilebilir. Bir başka yol olan **d** yolu ile β -nitroalkollerden ikincil alkoller elde edilebilir.

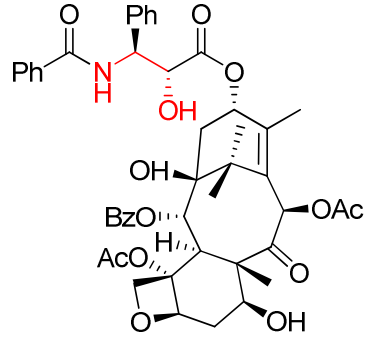
Bir çok doğal bileşik ve ilaçlar β -nitroalkol türevi gruplar içermektedir bu tür bileşiklere bazı örnekler Şekil 1.15 de gösterilmiştir.



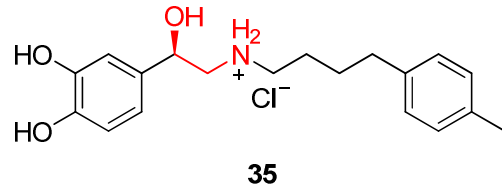
Chelonin B: R = H
Bromochelonin B: R = Br



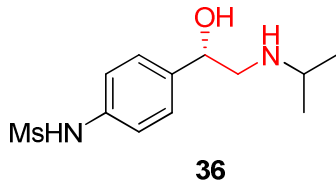
Amprenavir
HIV Proteaz inhibitörü



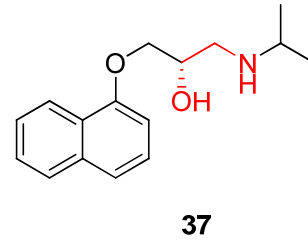
Taksol



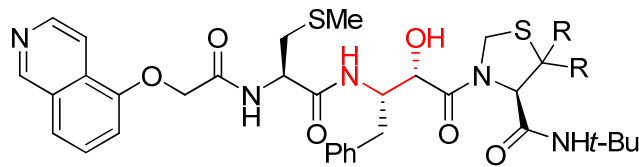
Arbutamin
Kroner kalp hastalıkları



(D)-Sotalol



(-)-Propranolol



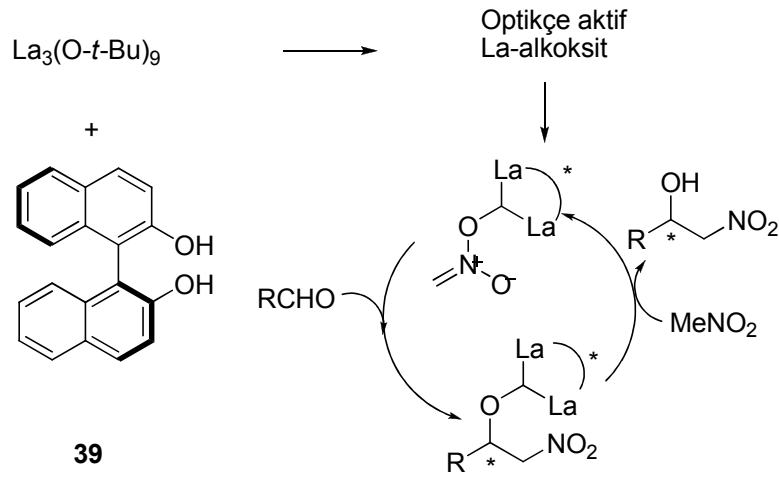
KNI-227: R = Me
KNI-272: R = H

Şekil 1.15 Bazı β -nitroalol türevi içeren doğal bileşikler ve ilaçlar.

Genel olarak katalizör sistemlerini metal/kiral ligand-baz kompleksi ve organokatalizörler olarak iki kategoriye ayırabiliriz. Biz burada ağırlıklı olarak metal/kiral ligand-baz komplekslerini inceleyeceğiz.

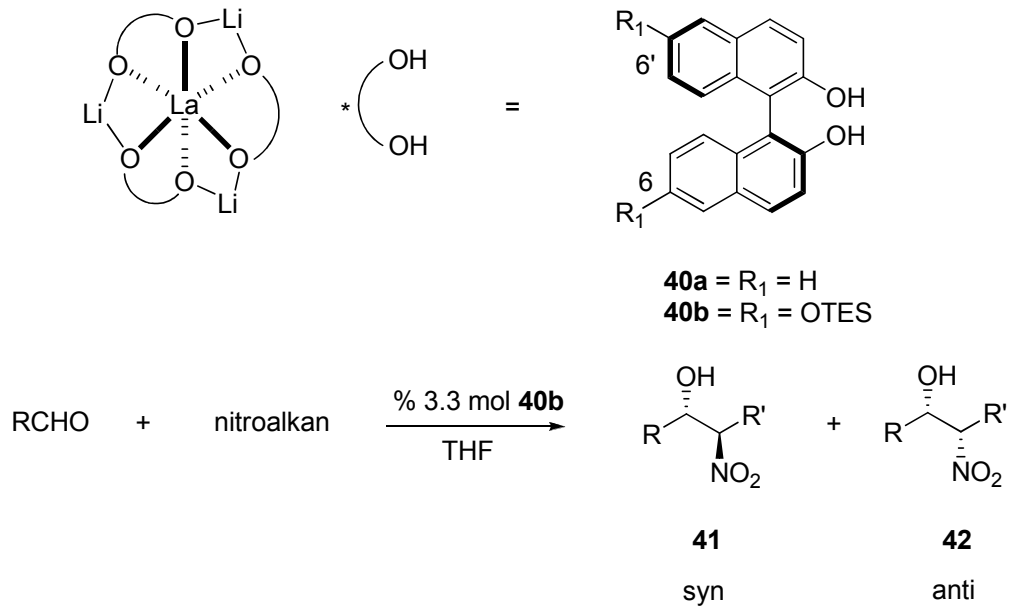
Henry (nitroaldol) tepkimesinde kompleks oluşturmak için kullanılan bazı metallerin Cu(I), Cu(II), Zn(II), Co(II) olduğu bu zamana kadar rapor edilen çalışmalarda görülmüştür.

Henry (nitroaldol) tepkimesinin ilk asimetric versiyonu Shibasaki ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir⁽¹⁰⁾. Shibasaki ve arkadaşları düşük iyonlaştırma potansiyellerinden ve düşük elektronegativitelerinden dolayı nadir toprak elementlerini içeren alkoksitleri kullanmayı tercih etmiştir. Tepkimenin ilk adımında nitrometan ve binaftol arasında ligand değişiminin olduğu düşünülmektedir.



Şekil 1.16 Ligand **39** ve kullanıldığı tepkimedeki tepkime çevrimi.

Shibasaki ve arkadaşları alkoksit-binol katalist sisteminin yapısını ^1H , ^{13}C ve X-ray kristalografi yöntemiyle aydınlatmıştır ve Şekil 1.16 da ki gibi olduğunu görmüştür. Bu katalist ile nitrometan ve alifatik aldehytlerden nitroalkol ürünü 86:14 er (enantiomerik oran) da % 79-91 verimle elde edilmiştir.



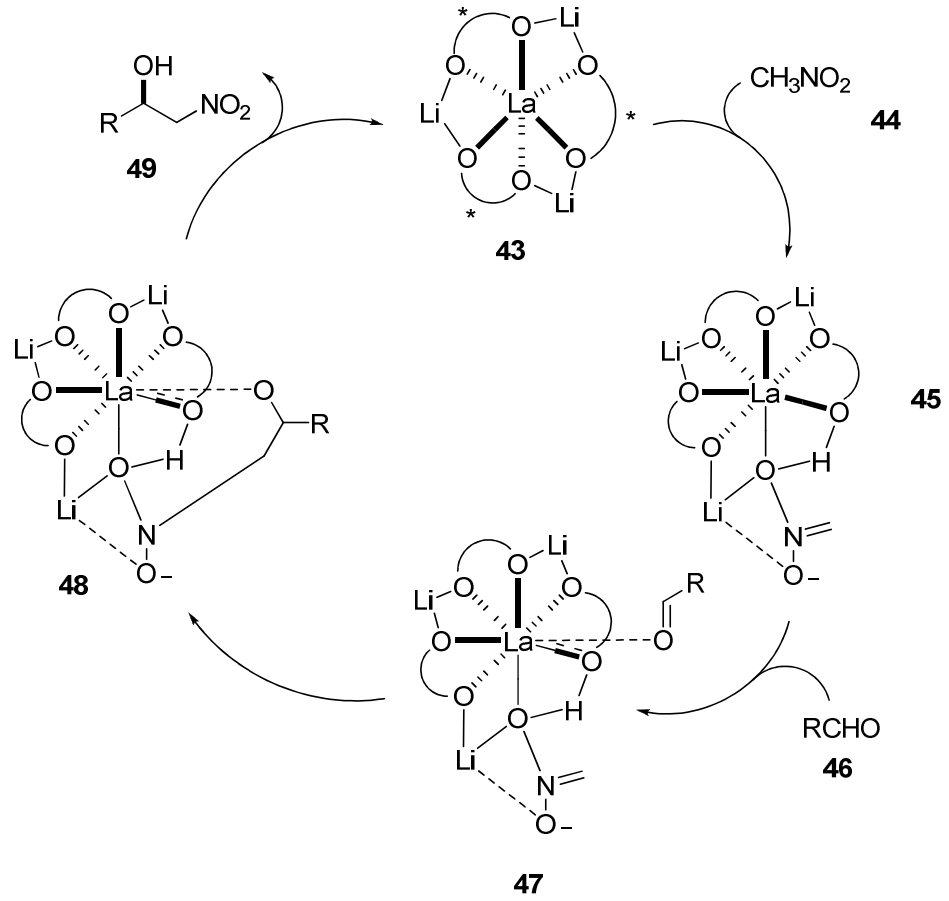
Şekil 1.17 Ligand **40a** ve **40b** ve kullanıldığı tepkime.

Shibasaki ve arkadaşları bu tepkimenin alanını genişletmek için karmaşık yapılar veren birden fazla kiral merkez içeren nitroalkoller **41** ve **42**'yi elde etmek için değişik nitroalkan türevlerini kullanmışlardır ve bu yönde gelişmeler kat ederek kendi katalist kompleksleriyle stereoseçiliği sağlamışlardır.

Binaftolün 6- ve 6'- konumlarında iki tane TES grubunun çakışması daha iyi bir katalizör olacağı düşünülen farklı bir türevin yapılması yolunu kapatmıştır. Ayrıca oluşan β -nitroalkollerden **41** (syn- konumundaki ürün) **42'** ye (anti- konumuna) göre daha fazla elde edildiği rapor edilmiştir.

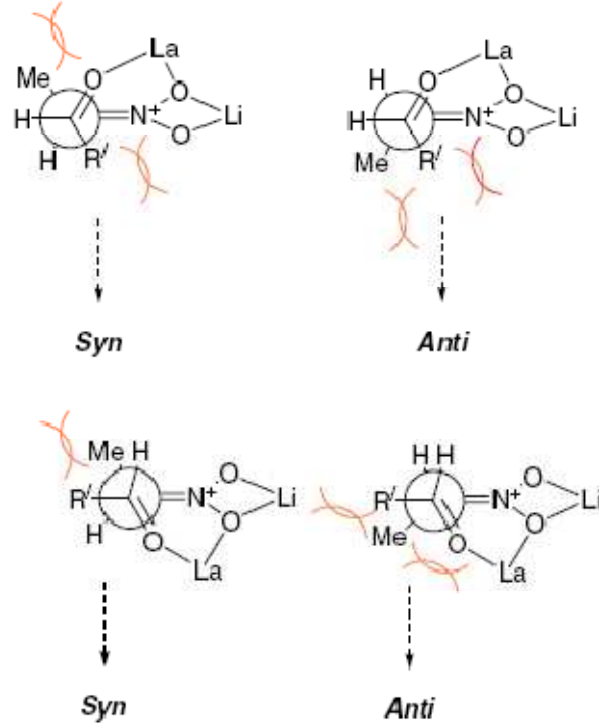
40a katalizörü varlığında benziloksi asetaldehit ile fenil nitrometan bağı nitroalkol ürününü 95.5 er ve % 80 verimle vermiştir.

Shibasaki ve arkadaşları tarafından önerilen katalitik çevrim daha sonra değiştirilmiştir (Şekil 1.18) **43** yapısında lantanyum metali aldehit **44'**ü kabul edilir biçimde aktif hale getirdiği için lewis asit olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Lityum binaftoksit burada bronsted bazı gibi davranarak nitroalkan **46'**ın protonunu alarak lityum nitronat formuna dönüştürmektedir. Bu nitronat iyonu aldehiti aktif hale getirerek kompleks **47** yi oluşturur. Daha sonra nükleofilik katılma gerçekleşerek kompleks **48** oluşmaktadır. En son nitroalkol **49'**un ayrılmasıyla katalitik çevrim tamamlanmaktadır.



Şekil 1.18 Heterobisiklik kompleksler için önerilen mekanizma (H_2O ihmal edilir).

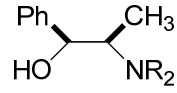
Bu tepkimede syn- seçiciliğin anti- ye göre daha fazla olması bisiklik durumda sterik engelin daha fazla olmasından kaynaklandığı söylenebilir. Bu durum Newman izdüşüm formulünden de rahatlıkla görülebilir (Şekil 1.19).



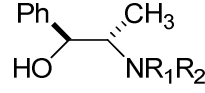
Şekil 1.19 Diastereoseçici nitroaldol reaksiyonu için bir ara ürünün Newman izdüşümü.

Yazarlar burada nitroaldol ürününün enantioseçiciliğinin lantanit iyonunun yarı çapına bağlı olduğunu düşünmektedir⁽¹¹⁾. Burada substratlara göre en iyi lantanitler seçilerek bu reaksiyonda kullanılmıştır. Bu yöntem substratlarda lantanitleri basitçe seçerek tepkimede en iyi şekilde kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Daha çok göze çarpan bir başka substrat etkisi α -haloaldehitlerde gözlemlenmiştir.

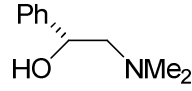
Palomo ve arkadaşları asimetrik Henry (nitro aldol) reaksiyonu denemelerinde kiral amino alkol bir ligand kullanarak aldehitlere nitrometan katılmasını çalışmışlardır⁽¹²⁾.



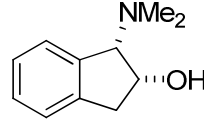
50 : R = Me
51 : R = n-Bu
52 : R = H



53 : R1 = Me, R2 = H
54 : R1 = R2 = Me



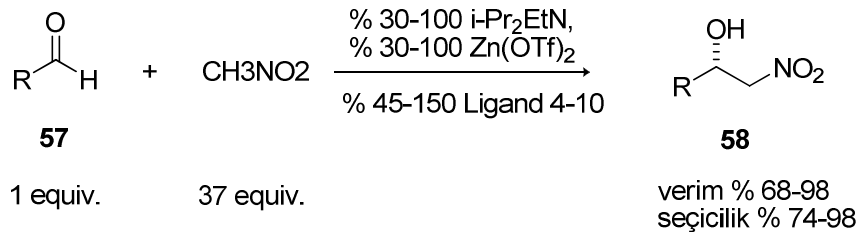
55



56

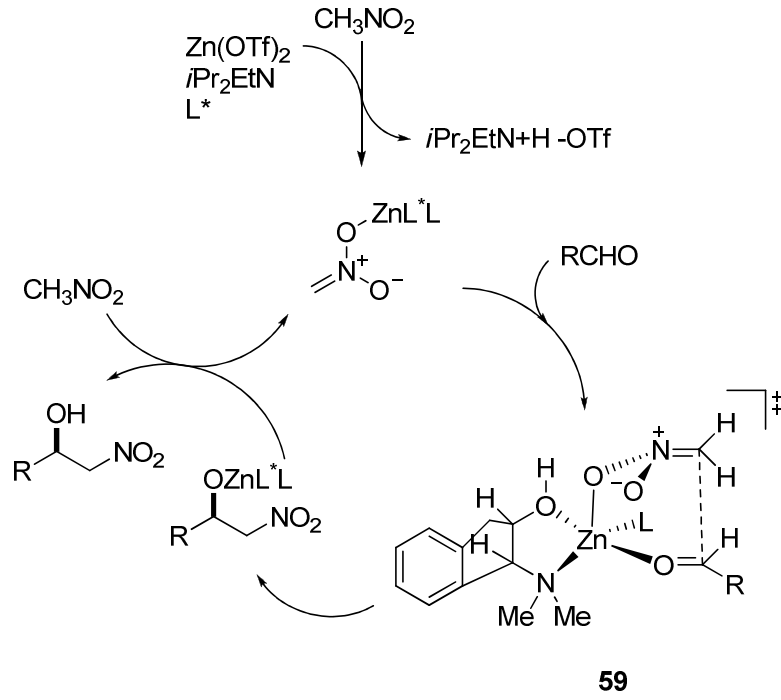
Şekil 1.20 Henry tepkimesinde kullanılan kiral ligandlar **50**, **51**, **52**, **53**, **54**, **55** ve **56**'nın yapısı.

Palamonun çalışmasında kullanılan kiral ligandlar hazır olarak satılmakta olup ilk defa Henry reaksiyonunda kullanılmıştır. Bu çalışmada alifatik aldehitlerle yapılan denemeler iyi sonuç vermekle beraber aromatik aldehitlerle yapılan denemelerde elde edilen sonuçlar alifatiklere göre aynı verim ve yaklaşık aynı seçililikte olmasına rağmen tepkime koşulları bir hayli farklıdır.



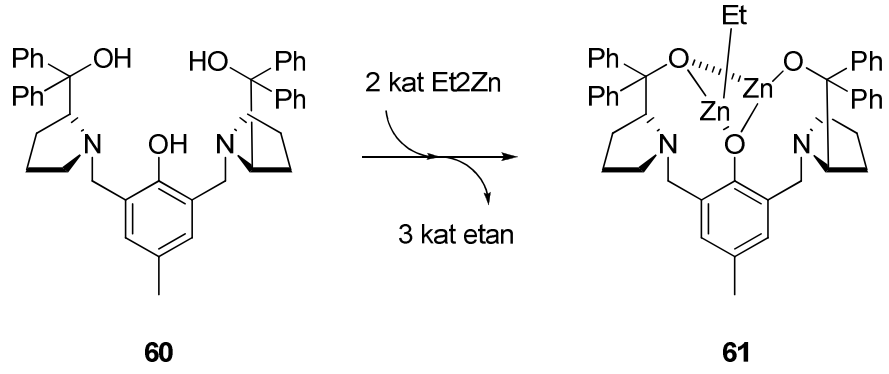
Şekil 1.21 Kiral ligand **50** ile gerçekleşen tepkime.

Alifatik aldehitlerle çalışmalarda reaksiyon koşullarına bakılacak olursa madde miktarları açısından % 30 mol $Zn(OTf)_2$, % 30 mol $i\text{-PrEt}_2\text{N}$, % 45 mol kiral ligand **50** kullanılmıştır. Reaksiyon süresi ortalama 16-20 saattir ve reaksiyon sıcaklığı genelde -20°C dır. Aromatik aldehitlerle yapılan çalışmalara bakılacak olursa kullanılan tepkenlerin miktarı oldukça artmıştır bu miktarlar $Zn(OTf)_2$ de ve $i\text{-PrEt}_2\text{N}$ de % 30 dan % 100 e, kiral ligand **50** de ise % 45 den % 150 ye çıkmıştır. Ayrıca reaksiyon sıcaklığı -20°C dan -60°C a düşürülmüştür bundan dolayı da reaksiyon süresinin uzadığı görülmüştür. Bu gösteriyor ki alifatik aldehitler aromatik aldehitlere göre daha iyi sonuçlar vermiştir. Aromatik aldehitler alifatik aldehitlerin çalışma koşullarında iyi seçicilik vermemiştir. Sıcaklığın düşürülmesi enantioseçiciliği arttırmıştır fakat reaksiyonu çok yavaşlatmıştır verimde meydana gelebilecek düşüşü Palomo ve arkadaşları reaksiyon süresini uzatarak kapatmıştır. En iyi şartların belirlenmesinden sonra yapılan taramalarda % 68-98 aralığında verim ve % 74-98 aralığında enantioseçicilikle β -nitroalkol **58** elde edilmiştir.

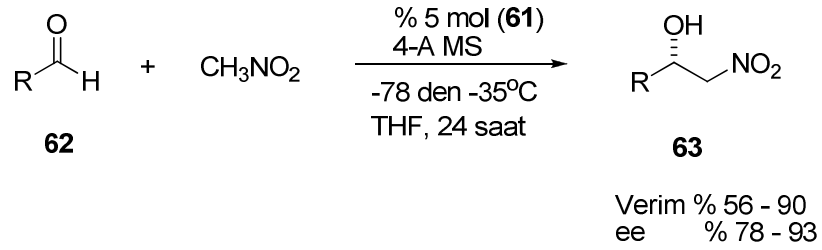


Şekil 1.22 Ligand **50** ile gerçekleşen tepkimenin katalitik çevrimi.

Trost ve arkadaşları asimetrik Henry (nitro-aldol) tepkimesinde metal olarak ilk defa çinko kullanmışlardır⁽¹³⁾. Değişik ligand türevleri ile Et_2Zn etkileştirilerek ligand türevlerinden dinükleer çinko kompleksleri elde edilmiştir.

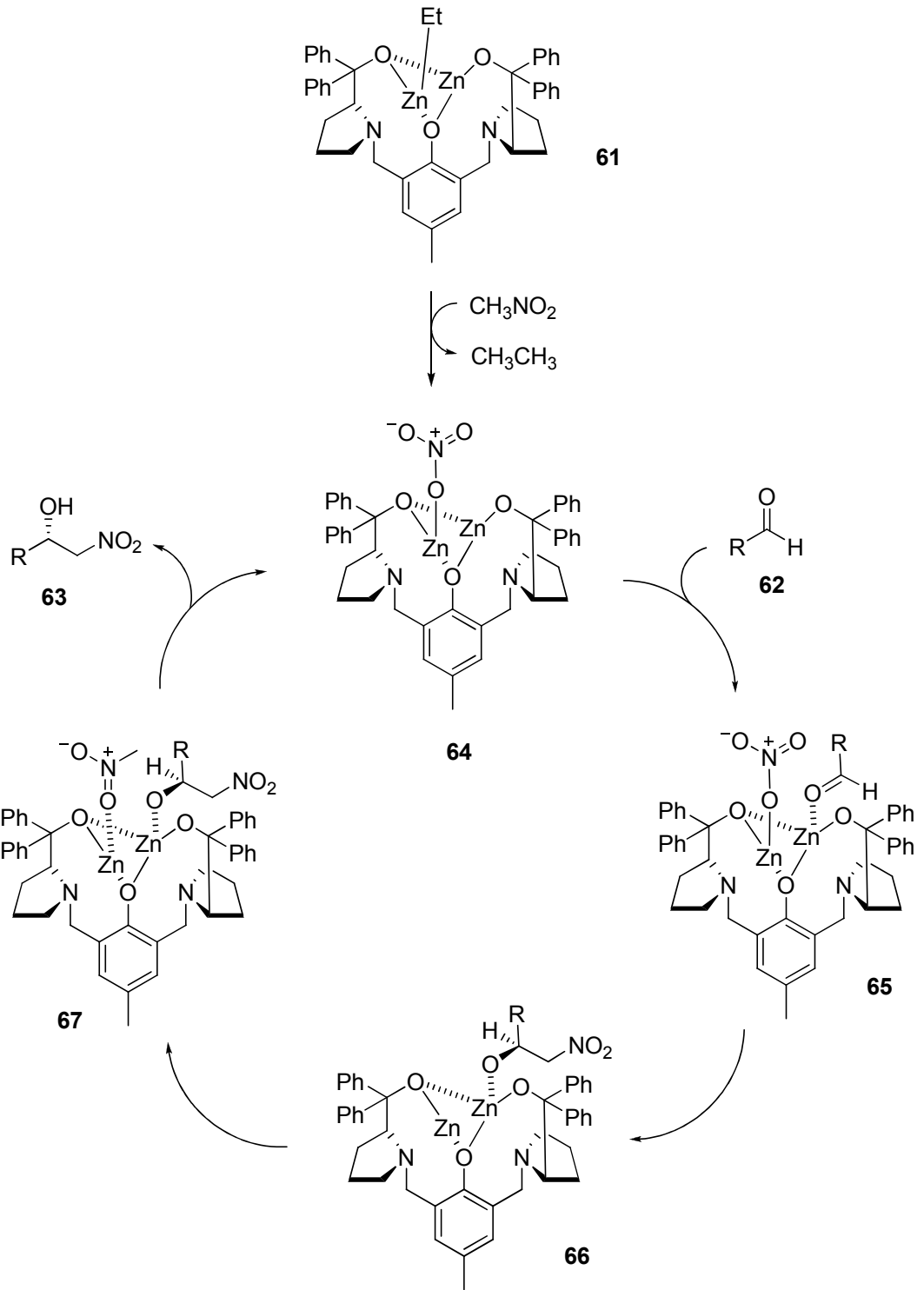


Şekil 1.23 Kiral ligand **60** ve Et_2Zn ile oluşturduğu kompleks **61**' in yapısı.



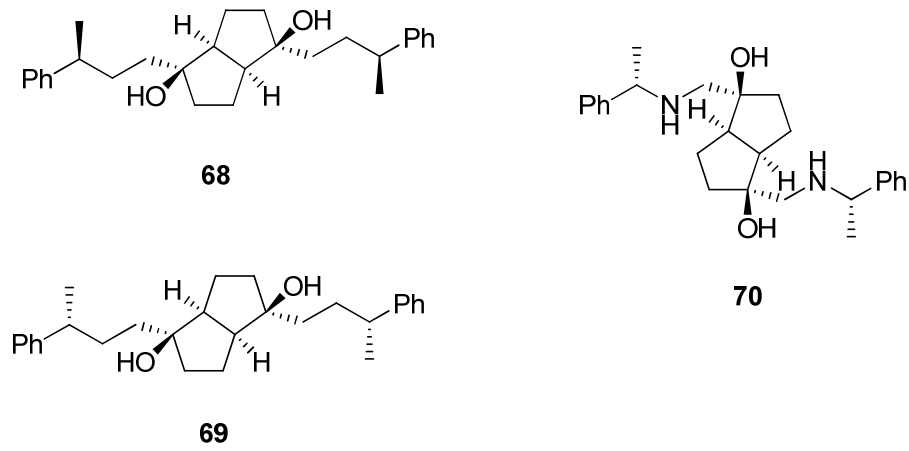
Şekil 1.24 Kompleks **61** ile gerçekleştirilen tepkime.

Trost ve arkadaşları elde ettikleri dinükleer çinko komplekslerini kullanarak alifatik ve aromatik aldehytlerle nitroaldol ürünlerini % 56-90 verim ve % 78-93 enantio seçicilikle elde etmiştir.

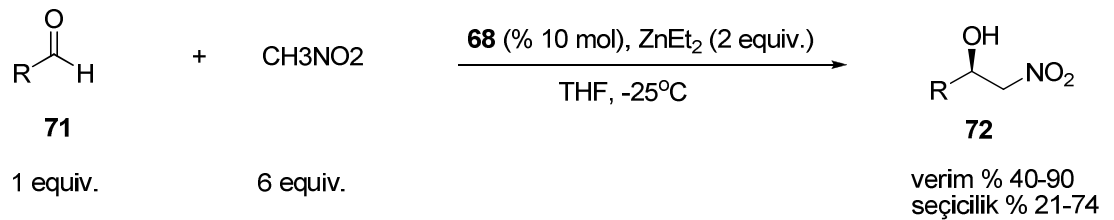


Şekil 1.25 Kompleks **61**'le oluşan tepkime için önerilen katalitik çevrim.

Lin ve arkadaşları asimetrik Henry tepkimesi için yeni bir kiral katalizör geliştirmiştir⁽¹⁴⁾. Geliştirilen bu katalizör bir aminoalkol türevidir ve çinko metaliyle kompleks oluşturarak bir katalitik çevrimle Henry tepkimesini gerçekleştirmektedir.

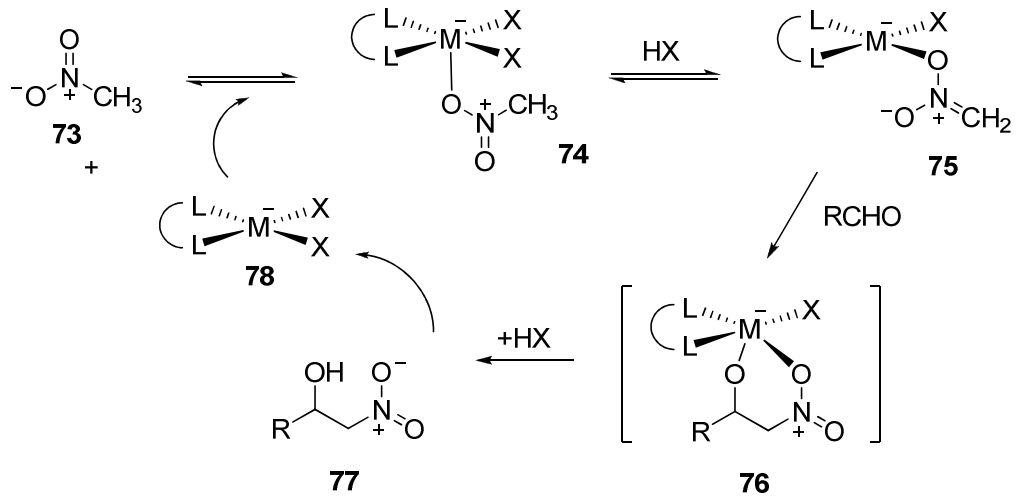


Şekil 1.26 Kiral ligand **68**, **69** ve **70**'in yapısı.



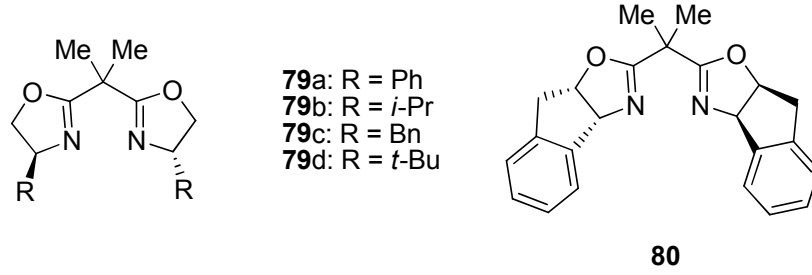
Şekil 1.27 Kiral ligand **68**' in gerçekleştirdiği tepkime.

Henry tepkimesinde aldehitlere nitrometan katılmasını çalışmışlardır. Optimizasyon denemelerini tamamladıktan sonra optimum koşullarda değişik aldehit türevleriyle taramalar yapmışlardır. Bu taramalar sonucunda kiral amino alkol olan ligand **68** en iyi sonucu % 90 verim % 66 enantiomerik seçicilikle bir alifatik aldehit olan izobutir aldehit vermiştir. Bu taramalarda alifatik aldehitlerle yapılan çalışmalarda % 40-90 aralığında bir verim, % 37-74 aralığında enantioseçicilik elde edilmiştir. Lin ve arkadaşları aynı zamanda aynı koşullarda aromatik aldehitleri de denemişlerdir ve bu denemeler sonucunda β -nitroalkol türevlerini % 73-80 aralığında verim ve % 21-49 aralığında da ee elde etmişlerdir.

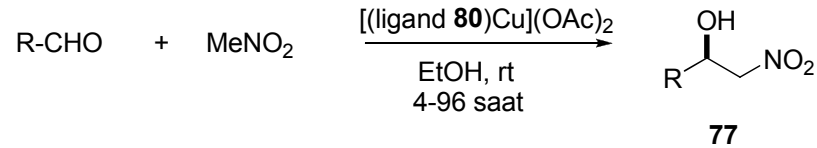


Şekil 1.28 Metal-ligand kompleksi için önerilen katalitik çevrim.

Evans ve arkadaşları katalitik asimetrik Henry tepkimesi için yeni bir katalizör geliştirmişlerdir⁽¹⁵⁾. Bakır asetat-(bisoksazolin) katalizörlüğünde aldehitlere nitrometan katılması çalışmasını yapmışlardır. Burada mekanizma şöyle gerçekleşmektedir. Kiral ligand ile bakır(II)asetat bir metal-ligand kompleksi **78**'i oluşturur. Bu kompleks nitrometan ile koordine olurken ilk olarak nitrometan deprotonize olur daha sonra aldehit çevrime katılır ve β -nitroalkol **77** meydana gelir, oluşan β -nitroalkol **77** ayrılarak çevrim Şekil 1.28' de olduğu gibi devam eder.

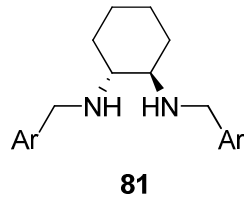


Şekil 1.29 Ligand **79** ve **80**'in yapısı.



Şekil 1.30 Ligand **80** ile gerçekleşen tepkime.

İlk olarak ligand türevleri taranarak hangi ligandın en iyi sonucu verdiği bulunmuştur ve kiral ligand **80**'de karar kılınmıştır. Çalışılacak liganda karar verdikten sonra Evans ve arkadaşları bu çalışmada değişik metallerin asetat tuzlarını denemişlerdir. Cu(OAc)₂.4H₂O ile % 94 ee elde etmişlerdir. Aynı tepkime koşullarında değişik metallerin asetat tuzlarıyla yapılan denemelerde diğer tuzlar ve seçicilik sırasıyla; Ni(OAc)₂.4H₂O (% 30 ee), Co(OAc)₂.4H₂O (% 20 ee), Mn(OAc)₂.4H₂O (% 0 ee), Zn(OAc)₂.4H₂O (% 0 ee), Mg(OAc)₂.4H₂O (% 0 ee) dir. Değişik taramalar sonrasında bulunan optimum koşul % 5.5 mol Ligand **80**, % 5 mol Cu(OAc)₂.4H₂O, 10 eşdeğer (equiv) nitrometan, 0.5 M derişim ve tepkime sıcaklığı oda sıcaklığıdır. Tepkime süresi kullanılan aldehitte değişiklik göstermektedir. Tepkime aromatik aldehitlerde alifatik aldehitlere göre daha kısadır. Çalışma sonucunda β-nitroalkol türevleri % 70-95 aralığında verim % 87-94 aralığında ee ile elde edilmiştir.



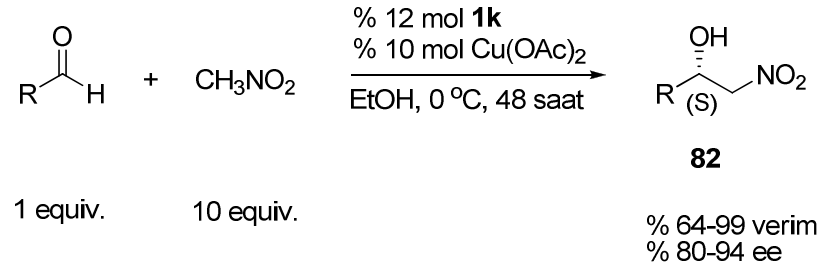
- | | |
|--|--|
| 81a : Furil | 81i : 2-ClC ₆ H ₅ |
| 81b : 1-naftil | 81j : 3-ClC ₆ H ₅ |
| 81c : 2-naftil | 81k : 4-ClC ₆ H ₅ |
| 81d : 9-antril | 81l : 2,6-Cl ₂ C ₆ H ₄ |
| 81e : mesitil | 81m : 2-BrC ₆ H ₅ |
| 81f : 2-(MeO)C ₆ H ₅ | 81n : 4-BrC ₆ H ₅ |
| 81g : 2-(C ₈ H ₁₇ O)C ₆ H ₅ | |
| 81h : 2-(OH)C ₆ H ₅ | |

Şekil 1.31 Kiral ligand **81** ve türevlerinin yapısı.

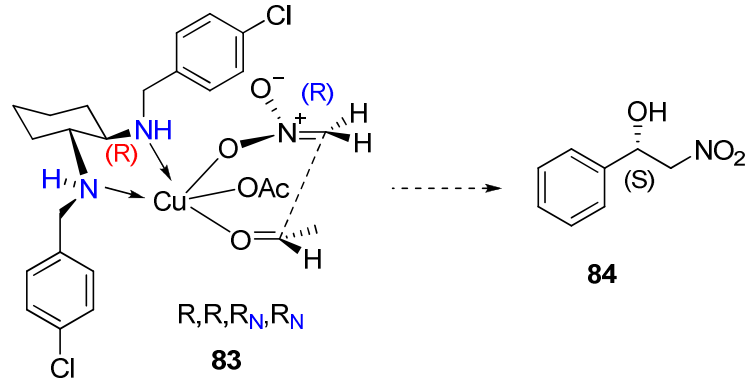
Skarzewski ve arkadaşları aldehitlere asimetric nitrometan katılması tepkimesinin katalizlenmesi için kiral ikincil diamin-bakır(II) kompleksini

geliştirmişlerdir⁽¹⁶⁾. 1,2-diaminosikloheksan türevi kiral ligand **81a-n** ve bakır(II)asetat kullanarak asimetrik olarak Henry tepkimesini çalışmışlardır.

Yapılan ligand taramaları sonucunda en iyi sonuçlar **81k** ligandıyla elde edilmiştir. Optimizasyon çalışmaları sonucunda Şekil 1.32' deki şartlarda karar kılınmıştır.

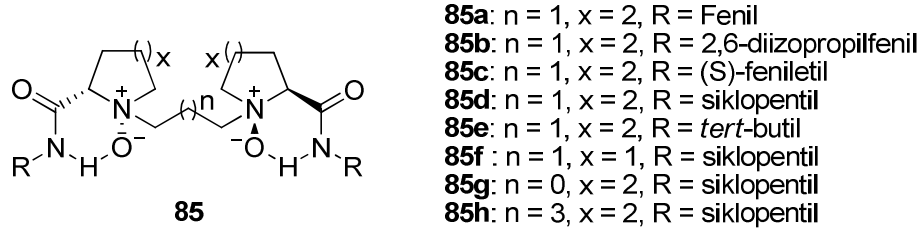


Şekil 1.32 Kiral ligand **81k** ile gerçekleşen tepkimenin şartları.



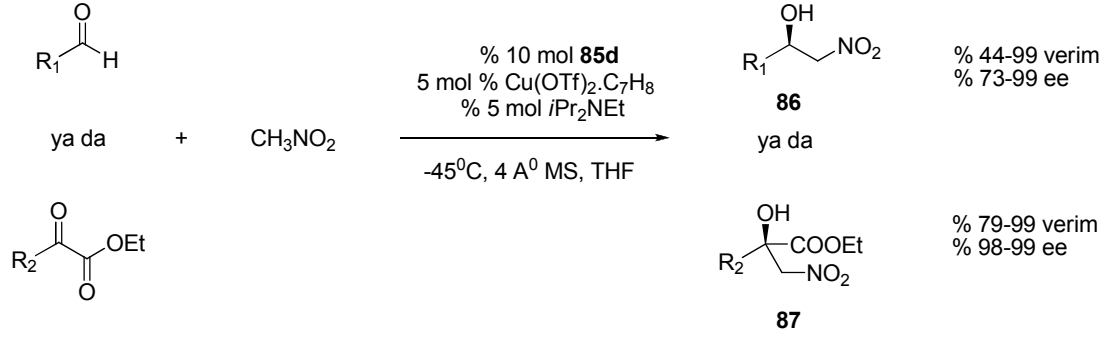
Şekil 1.33 Kiral ligand **81k** için önerilen geçiş durumu modeli.

Feng ve arkadaşları katalitik asimetric Henry reaksiyonunun katalizlenmesi için N,N'-dioksit-bakır(I) kompleksini geliştirmiştir⁽¹⁷⁾. Feng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aldehitlere ve α -ketoesterlere nitrometan katılması tepkimelerini çalışmıştır ve yoksek verim ve yoksek seçicilikte beklenen ürünleri oluşturmuşlardır.



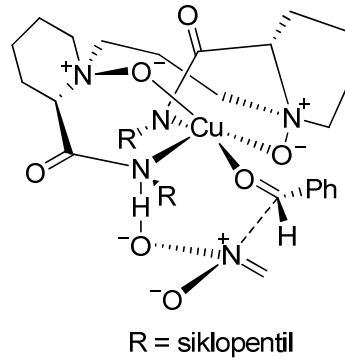
şekil 1.34 Kiral ligand **85** ve türevlerinin yapısı.

İlk olarak en iyi sonuçları veren kirale N,N'-dioksit ligandının **85d** olduğu belirlenmiştir. Daha sonra ligand miktarının optimizasyonu ile bu miktar % 10 mol liganda karar kılınmıştır. Aynı koşullarda (% 10 mol $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, -20°C , 24 saat, 20 eşdeğer nitrometan, 0.2 M, TFH) ligand miktarıyla değişik denemeler yapılmıştır. % 10 mol ligand kullanıldığında % 80 verim, % 90 ee elde edilmiş, % 20 mol ligand kullanıldığında % 60 verim, % 85 ee elde edilmiştir. Ligand miktarının artırılması verimi ve ee yi büyük ölçüde düşürmüştür. Ligand miktarı % 10 mol olarak optimize edilmiştir. Değişik çözücülerin taranması sonucu THF de karar kılınmıştır. Diğer tepkime şartları olarak % 5 mol $\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_8$, % 5 mol *i*-Pr₂Net, % 20 nitrometan, tepkime sıcaklığı -45°C , derişim 0.2M de karar kılınmıştır.



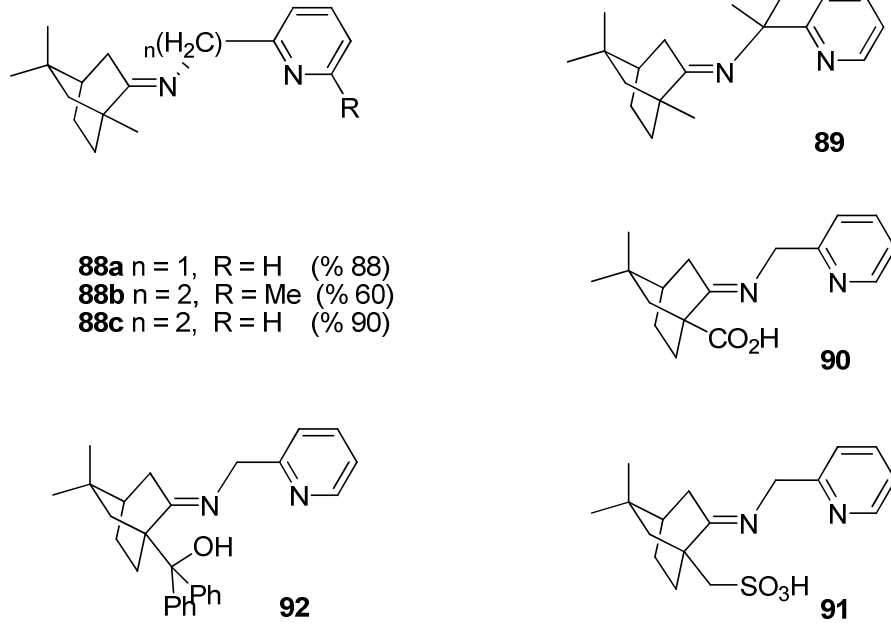
Şekil 1.35 Ligand **85d** ile gerçekleşen tepkimeler ve en uygun şartları.

Optimizasyon koşulları kararlaştırıldıktan sonra değişik aldehit ve α -ketoester türevleri ile denemeler yapılmıştır. Aromatik aldehitler ve heteroaromatik aldehitlerle denemeler yapılmıştır alifatik aldehitlerle tarama yapılmamıştır. Aldehitlerde % 44-99 aralığında verim, % 73-99 aralığında ee elde edilmiştir. Alfa-ketoesterlere nitrometan katılması denemelerinde 2 farklı ester türevi denenmiştir ve % 79-99 aralığında verim, % 98-99 aralığında ee elde etmişlerdir.



Şekil 1.36 Kiral ligand **85d** ile olan tepkime için önerilen geçiş durumu

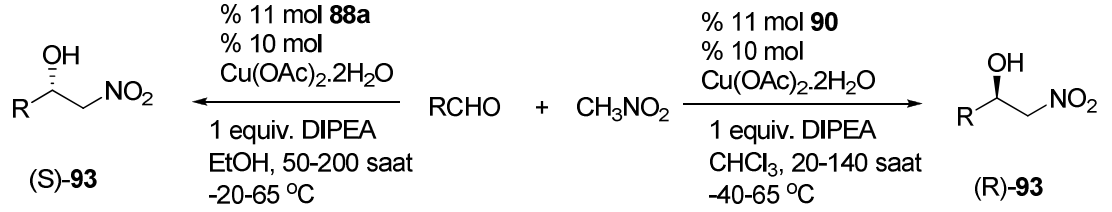
Pedro ve arkadaşları Henry (nitroaldol) tepkimesi için yeni bir kiral ligand geliştirmişlerdir⁽¹³⁾. Enantioseçici Henry tepkimesi bakır(II)-iminopiridin kompleksiyle katalizlenmiştir.



Şekil 1.37 Kiral ligandlar **88a-c**, **89**, **90**, **91** ve **92**'nin yapısı.

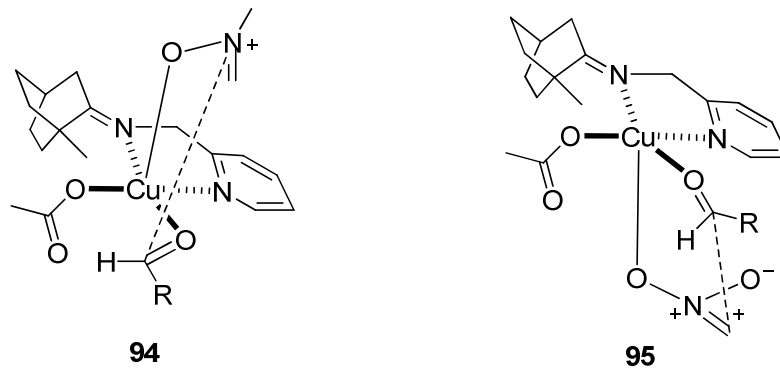
Bu çalışmada metal kaynağı olarak farklı metal tuzları denenmiştir. Bu tuzlar; $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$, $Zn(OAc)_2 \cdot 4H_2O$, $Pd(OAc)_2$ ve $Cu(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ ' dir. Bu taramalarda bütün tuzlarda verim yaklaşık aynı olmasına karşın enantioseçicilik de en iyi sonucu $Cu(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ tuzu vermiştir. $Pd(OAc)_2$ tuzu dışındakilerde rasemik ürünler elde edilmiştir. $Pd(OAc)_2$ tuzunda % 40 enantioseçicilik elde edilmiştir. $Cu(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ tuzunda ise enantioseçicilik %

61'dir. Diğer taramalar sonucunda en iyi koşullar aşağıdaki şekilde belirlenmiştir.



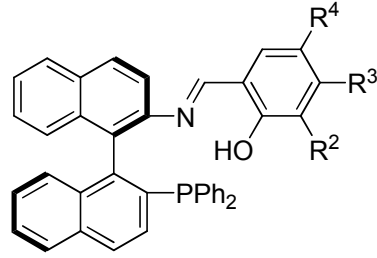
Şekil 1.38 Kiral ligand **88a** ve **90** ile en uygun tepkime koşulları.

En iyi şartlar kararlaştırıldıktan sonra yapılan aldehit taramaları sonucunda R-izomer % 80-97 aralığında verim ve % 27-84 aralığında enantioseçicilikle, S-izomer % 54-97 verim ve % 17-85 aralığında enantioseçicilikle elde edilmiştir. Alifatik aldehitlerde aromatik aldehitlere göre sonuçlar daha düşüktür.

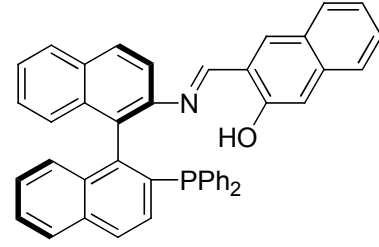


Şekil 1.39 Kiral ligandlar **88a** (**94**) ve **90** (**95**) için önerilen geçiş durumları.

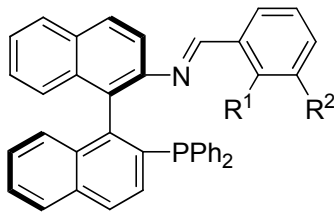
Shi ve arkadaşları asimetrik Henry tepkimesi için yeni bir katalizör sistemi geliştirmişlerdir. Geliştirdikleri bu katalizör sisteminde kiral fosfin tipi ligandlarla Cu(I) metalinin kompleks oluşturması ve bu kompleksin enantioseçici Henry tepkimesinde aldehitlere nitrometan katılmasında kullanılması çalışması yapılmıştır.



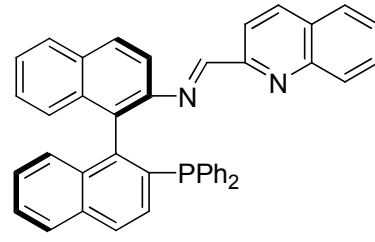
- 96a** : R² = H, R³ = H, R⁴ = H
96b : R² = ^tBu, R³ = H, R⁴ = ^tBu
96c : R² = Cl, R³ = H, R⁴ = Cl
96d : R² = H, R³ = H, R⁴ = Me
96e : R² = H, R³ = OMe, R⁴ = H



97



- 98a** : R¹ = H, R² = H
98b : R¹ = Cl, R² = H
98c : R¹ = Cl, R² = Cl

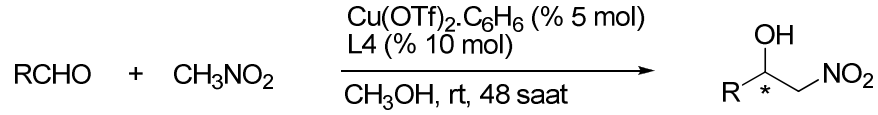


99

Şekil 1.40 ligandlar **96a-e**, **97**, **98a-c** ve **99**'un yapıları.

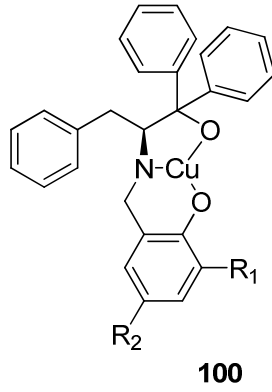
Bu çalışmada kiral ligand **96d** en iyi sonucu vermiştir. Yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda aşağıdaki şartlar en uygun şartlar olarak kararlaştırılmıştır ve değişik aldehit türevleri ile taramalar yapmışlardır

yapılan taramalar sonucunda % 87'ye kadar verim ve % 80'e kadar enantiyoseçicilik elde edilmiştir.



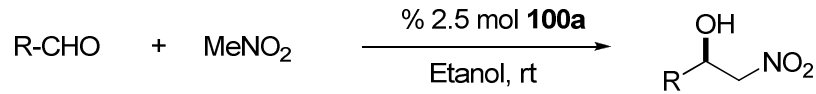
Şekil 1.41 Kiral ligand **96d** ile gerçekleşen tepkimenin şartları.

Lai ve arkadaşlarının katalitik asimetrik Henry tepkimesi için yeni bir bakır-shiff bazı-kiral ligand kompleksi geliştirmiştir⁽²⁰⁾. Yapılan optimizasyon çalışmalarında en iyi sonucu **100a** kompleksi vermiştir. Kompleksin optimizasyonundan sonra ligand miktarı % 2.5 mol ligand olarak optimize edilmiştir. Nitrometan miktarı 5 eşdeğer (equiv) olarak optimize edilmiştir. Çeşitli çözücüler denendikten sonra çözücü olarak etanol, derişim olarak da 0.25 M a karar verilmiştir. Tepkime sıcaklığı oda sıcaklığı olarak belirlenmiştir. Tepkime süresi aldehit yapısına bağlı olarak 24-96 saat aralığında olmuştur.



- 100a:** R¹= Me, R²=H
100b: R¹= H, R²=Me
100c: R¹= Et, R²=H
100d: R¹= *i*-Pr, R²=H
100e: R¹= *t*-Bu, R²=H
100f: R¹= H, R²=*t*-Bu
100g: R¹= MeO, R²=H
100h: R¹= H, R²=MeO
100i: R¹= Cl, R²=H
100j: R¹= H, R²=Cl
100k: R¹= H, R²=H
100l: R¹= *t*-Bu, R²=*t*-Bu

Şekil 1.42 Katalitik kompleks **100** ve türevlerinin yapısı.

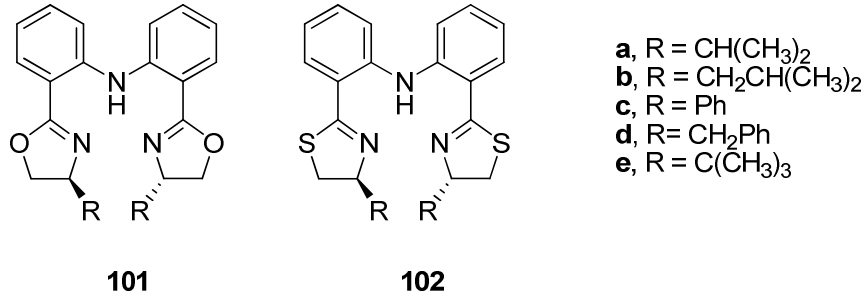


Şekil 1.43 **100a** ile Henry tepkimesi.

Lai ve arkadaşları optimum koşullara karar verdikten sonra değişik aldehit türevleri ile taramalar yapmıştır. Bu taramalar sonucunda % 67-87 aralığında verim, % 81-96 aralığında ee elde edilmiştir. Aromatik aldehitler alifatik aldehitlere göre daha iyi sonuçlar vermiştir.

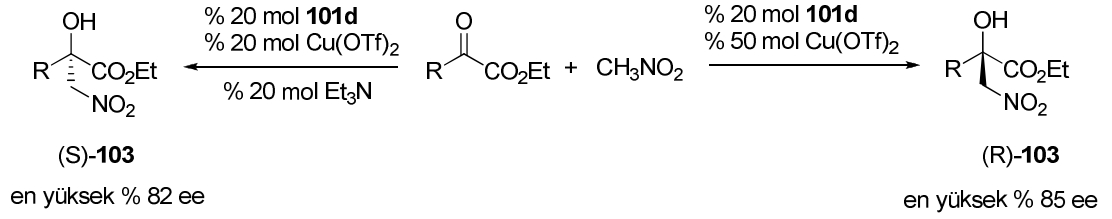
Lu ve arkadaşları asimetric Henry tepkimesinin katalizlenmesi için C₂-simetrik üç dişli bisoksazolin **101** ve tiyazolin **102** kiral ligandını kullanmışlardır⁽²¹⁾. Bu çalışmada Xu ve arkadaşları enantioseçiciliği metal

kontrollü olarak sağlamışlardır. Metal-ligand kompleksi oluşturma adımımda $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ kullanarak (*S*) izomeri $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ kullanarak da (*R*) izomeri elde etmişlerdir.



Şekil 1.44 Kiral ligandlar **101** ve **102**'nin yapıları.

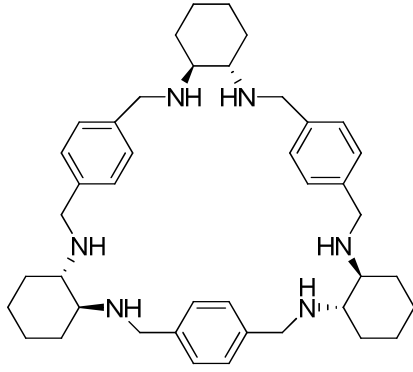
Lu ve arkadaşları ilk olarak ligand taraması yaparak en iyi çalışan ligandın **101d** olduğuna karar kılmışlardır. Yaptıkları optimizasyon çalışmalarında ligand miktarının düşmesiyle verim ve enantioseçiciliğin düştüğünü görmüşlerdir ve % 20 mol ligand miktarında karar kılmışlardır. Dietilçinko miktarının artmasıyla verimde bir değişme olmamasına rağmen enantioseçiciliğin arttığı görülmüştür ve % 50 mol Et_2Zn de karar kılmışlardır. Çözücü olarak değişik çözücüler denemişlerdir ve hekzan da karar kılmışlardır. Tepkime sıcaklığında 0°C da karar kılmışlardır, daha düşük sıcaklıklarda verim düşerken enantioseçicilikte çok fazla bir değişme görülmemiştir, sıcaklığın artırılması verimi artırmasına karşın enantioseçiciliği düşürmüştür. Nitrometan 4 eşdeğer (equiv) kullanılmıştır.



Şekil 1.45 Ligand **101d** ile gerçekleştirilen Henry tepkimesi.

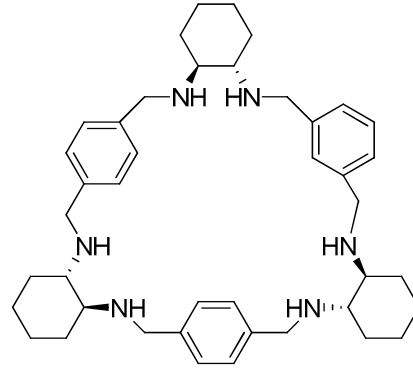
Optimum koşullara karar verdikten sonra yapılan α -ketoester taramalarında % 70-97 aralığında verim % 13-85 aralığında enantioseçicilik elde etmişlerdir.

Tanaka ve arkadaşları asimetric Henry tepkimesi için yeni bir kiral triangleamin-Cu(II) kompleks sistemi geliştirmiştir⁽²²⁾. Geliştirilen kiral ligandlar Şekil 1.46'daki gibidir.



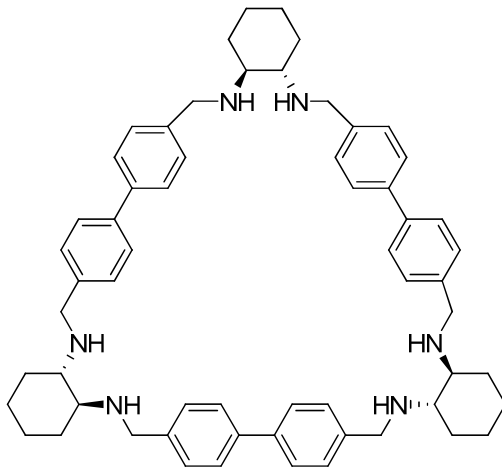
104

(S,S,S,S,S)-(+)-1



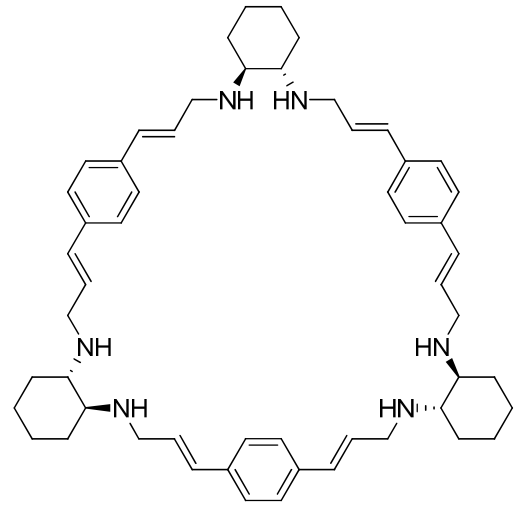
105

(S,S,S,S,S)-(+)-2



106

(S,S,S,S,S)-(+)-3

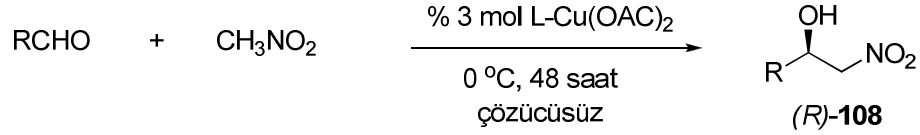


107

(S,S,S,S,S)-(+)-4

Şekil 1.46 Kiral ligandlar **104**, **105**, **106** ve **107**'nin yapısı.

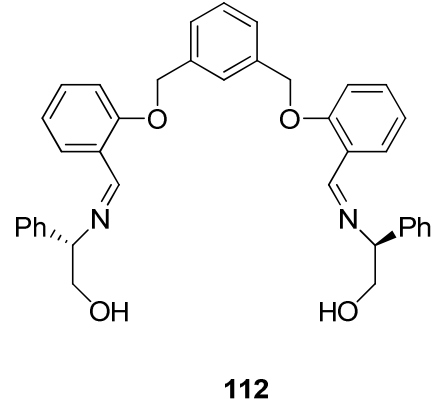
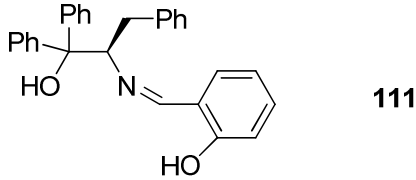
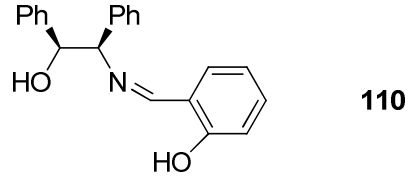
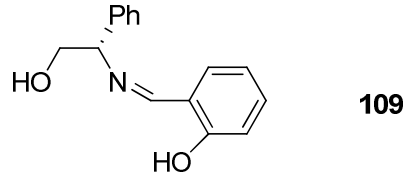
Burada yapılan çalışmalar ve taramalar sonucunda en iyi şartlar ve tepkime şu şekildedir.



Şekil 1.47 104, 105, 106 ve 107 ile Henry tepkimesi.

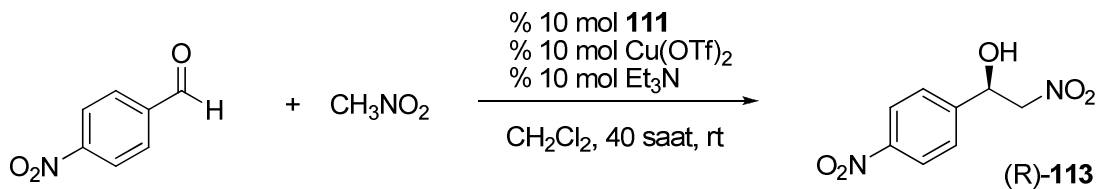
Tanaka ve arkadaşları tarafından geliştirilen kiral ligandlar aldehitlere göre farklı aktivite göstermektedir. Farklı ligandlar farklı aldehitlerle daha iyi sonuç verebilmektedir. Bu çalışmada alifatik aldehitler aromatik aldehitlere göre daha iyi sonuçlar vermiştir. Alifatik aldehitlerde en iyi sonucu kiral ligand **104** vermiştir. Diğer ligandlarla seçicilik yaklaşık aynı iken verim ciddi şekilde düşmektedir. Kiral **104** ligandı ile % 57-84 aralığında verim % 83-93 aralığında enantioseçicilik elde edilmiştir. Alifatik aldehitlerde durum böyle iken aromatik aldehitlerde çok farklı bir durum ortaya çıkmıştır. Aromatik aldehitlerde bazı aldehitlerde kiral ligand **104** bazı aldehitlerde kiral ligand **105** daha iyi verim ve enantioseçicilik vermiştir. Kiral ligand **104** ile elde edilen sonuçlar; % 48-78 aralığında verim % 56-82 aralığında enantioseçicilik iken kiral ligand **105** ile elde edilen sonuçlar; % 39-75 verim ve % 74-87 aralığında enantioseçiciliktir. Burada en düşük sonuçlar kiral ligand **107** ile elde edilmiştir. Kiral ligand **106** bu ligandların ortasında bir sonuç vermiştir.

Demirel ve arkadaşları asimetric Henry (nitroaldol) tepkimesi için yeni bir kiral Schiff bazı-ligand kompleksi geliştirmişlerdir⁽²³⁾. Geliştirilen bu kiral ligandlar Şekil1.48 deki gibidir.



Şekil 1.48 Kiral ligandlar **109**, **110**, **111** ve **112**' nin yapıları.

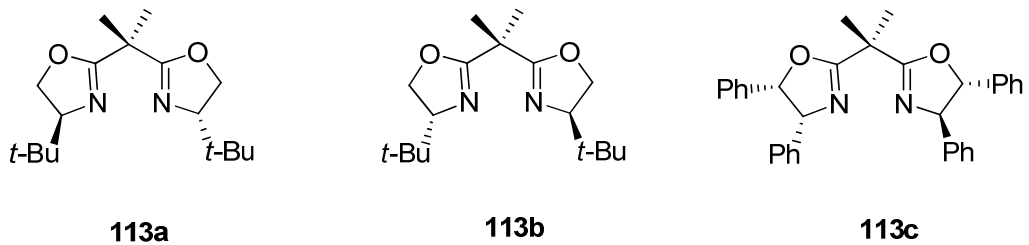
Demirel ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda en iyi sonucu kiral ligand **111** ile elde etmişlerdir. Metal tuzu olarak $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ yi kullanmışlardır. Yaptıkları taramalar sonucunda optimum koşullar şu şekildedir.



Şekil 1.49 Kiral ligand **111** ile gerçekleştirilen tepkimenin şartları.

Bu çalışmada farklı aldehit türevleri taranmamıştır. Bütün çalışmalar p-nitrobenzaldehit ile yapılmıştır. En iyi koşullarda % 53 verim ve % 82 enantioseçicilik elde edilmiştir.

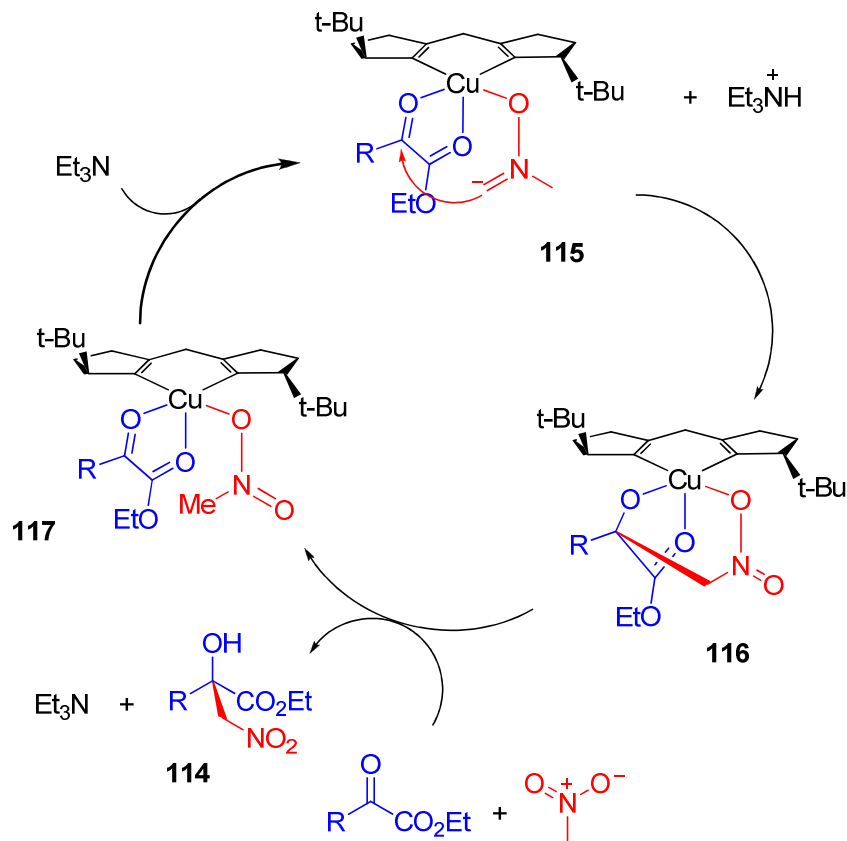
Jørgensen ve arkadaşları optikçe aktif β -nitro- α -hidroksi esterleri yüksek verim ve yüksek enantioseçicilikte elde etmek için trietilaminle bakır(II)-*tert*-butil bisoksazolin kompleksini geliştirmiştir⁽²⁴⁾. α -ketoesterlere nitrometan katılması çalışması için bu yeni kompleks sistemini kullanmışlardır. Bu kompleks kullanılarak α -ketoesterlere nitrometan katılması asimetrik olarak gerçekleştirilmiştir. Aynı koşullarda metal kaynağı olarak Cu(OTf)₂, Zn(OTf)₂ denemiştir verimler yaklaşık olarak aynı olmasına rağmen enantiomerik seçicilik Cu(OTf)₂ de % 92, Zn(OTf)₂ de % 16 dir ve ters izomerdir. İlk olarak ligand taraması yapılmış ve en iyi sonuçlar **113a** ligandıyla oluşturulan kompleksle elde edilmiştir. Tepkimede baz da kullanılmış ve en iyi sonuç Et₃N bazıyla elde edilmiştir. Diğer taramalar sonucunda kararlaştırılan optimum koşullarda değişik α -ketoester türevleri kullanılmış ve % 46-99 aralığında verim % 57-94 aralığında da enantioseçicilik elde edilmiştir.



Şekil 1.50 Kiral ligandlar **113a-c**'nin yapısı.

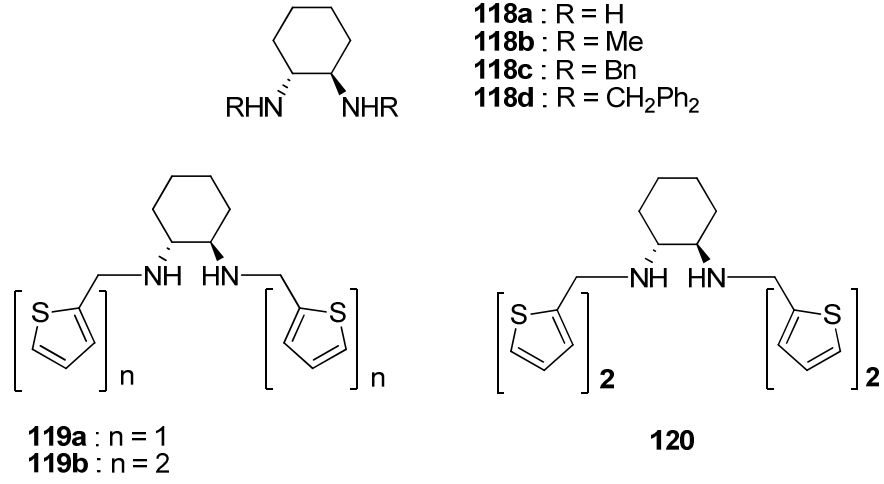


Şekil 1.51 Kiral ligand **113a** ile Henry tepkimesi ve koşulları.



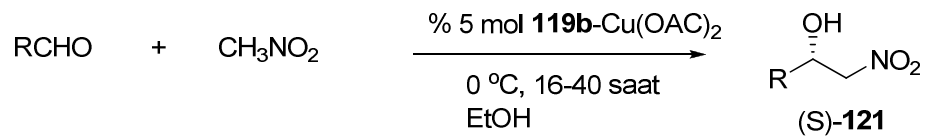
Şekil 1.52 **113a** Henry tepkimesi için önerilen katalitik çevrim.

Bandini ve arkadaşları Henry (nitroaldol) tepkimesi için yeni bir kiral ligand-Cu(II) kompleksi geliştirmişlerdir⁽²⁵⁾.



Şekil 1.53 Kiral ligandlar **118a-d**, **119a-b** ve **120**'nin yapısı.

Yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda en iyi verim ve enantioseçiciliği veren ligandın **119b** olduğu kararlaştırılmıştır. En iyi sonuçları verecek taramalar yapıldıktan sonra en iyi şartların Şekil 1.54' deki gibi olduğu görülmüştür.



Şekil 1.54 Kiral ligand **119b** ile Henry tepkimesi ve tepkime koşulları.

Çeşitli aldehitlerin taraması yapıldıktan sonra aromatik aldehitlerin alifatik aldehitlere göre daha iyi verim ve enantioseçicilik verdiği rapor edilmiştir. Bu çalışmada % 53-93 aralığında verim % 81-99 aralığında enantioseçicilik elde edilmiştir.

Buraya kadar incelediğimiz katalist sistemleri organometalik katalist sistemleridir. Ayrıca organokatalitik olarak da asimetric Henry tepkimesi çalışılmıştır. Bu çalışmalarda Hiemstra ve arkadaşları % 90-99 aralığında verim % 85-92 aralığında enantioseçicilik elde etmiştir⁽²⁶⁾. Nagasawa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada % 70-88 aralığında verim % 55-88 aralığında enantioseçicilik elde etmiştir⁽²⁷⁾.

Katalitik asimetric Henry tepkimesinde aldehitlere ve α -ketoesterlere katılma dışında iminlere katılmada çalışılmıştır. Johnston ve arkadaşları kiral katalizör kullanarak iminlere katılma çalışmışlardır % 69'a kadar verim ve % 95'e kadar enantioseçicilik elde etmişlerdir⁽²⁸⁾. Jorgensen ve arkadaşları iminlere katılma çalışmasında % 99'a kadar verim % 98' e kadar enantioseçicilik elde etmişlerdir⁽²⁹⁾. Ayrıca Jorgensen ve arkadaşları bir başka çalışmada % 95' e kadar verim ve % 99'a kadar enantioseçicilik elde etmişlerdir⁽³⁰⁾. Zhou ve arkadaşları iminlere katılmada % 95 verim ve % 99 enantioseçicilik elde etmişlerdir⁽³¹⁾.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Genel Prosedür

Bütün tepkimeler nitrojen ya da argon gazı altında gerçekleştirildi ayrıca cam malzemeler etüvde kurutulduktan sonra kullanılarak çalışmalar rapor edildi. Tetrahidrofuran (THF) kullanılmadan önce Na-benzofenon altında distillenerek kuru bir şekilde kullanıldı. Bütün tepkenler ticari olarak satın alındı ve saflaştırma işlemi yapılmadan direkt olarak kullanıldı (sadece furfural ve tiyofen aldehit distillendikten sonra kullanıldı). Bütün ürünlerin saflaştırma işlemleri flaş kolon kromatografisiyle silika jel 60 da (Merck, 230–400 mesh ASTM) yapıldı. TLC analizleri 250 µm Silica Gel 60 F254 plakalarıyla yapıldı ve 254 nm'de UV lambası ile TLC'lere bakıldı. Enantiomerik seçicilik (ee) kiral HPLC kullanılarak kiral sabit faz içeren Daicel Chiralcel OD-H, Daicel Chiralcel OJ-H, Daicel Chiralcel AS ya da Daicel Chiralcel AD kolonlar kullanılarak yapıldı. Burada hareketli faz olarak *i*-PrOH-hekzan çözücü sistemi kullanıldı.

2.2 Katalitik Asimetrik Henry (Nitroaldol) Tepkimesi İçin Genel Prosedür

Kiral ligand **132** (1.11 mL, THF'de 0.1M stok çözeltisinden kullanıldı) tepkime balonuna argon gazı altında eklendi. Daha sonra tepkime balonu 0 °C'a soğutuldu ve dietilçinko (0.3 mL, hekzanda 1.0M) eklendi. Bu sıcaklıkta yarım saat karıştırıldıktan sonra nitrometan (0.72 mL, 13.3 mmol)

eklendi. Son karışım bu sıcaklıkta 2 saat karıştırıldıktan sonra sıcaklık -50 °C'a düşürüldü ve daha sonra benzaldehit (56 µL, 0.55 mmol) eklendi (furfural ve tiyofen aldehit distillendikten sonra kullanıldı). Karıştırma işlemi bu sıcaklıkta 16 saat devam ettikten sonra amonyum klorür çözeltisi eklenerek tepkime sonlandırıldı. Daha sonra iki fazdan organik faz dietileterle çekildi (3 x 20 mL). Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. **135a**'nın (76 mg, 0.46 mmol, % 87 ee) saflaştırma işlemi flaş kolon kromatografisi ile yapıldı (silika jel, 7:1 hekzan-EtOAc).

2.3. Kullanılan Enstrümanlar

¹H ve ¹³C NMR numuneleri 1:1 CDCl₃-CCl₄ çözücüleri kullanarak hazırlandı, ölçümler sırasıyla 400 MHz ve 100 Mhz'lik NMR cihazı ile yapıldı. Molekül kütleleri Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi ESI mass spektrometresi ile bulundu. Çevirme açıları 1 dm'lik hücre kullanılarak 5 ölçümün ortalaması alınarak otomatik polarimetre olan Rudolph Research Analytical Autopol III polarimetresi ile yapıldı.

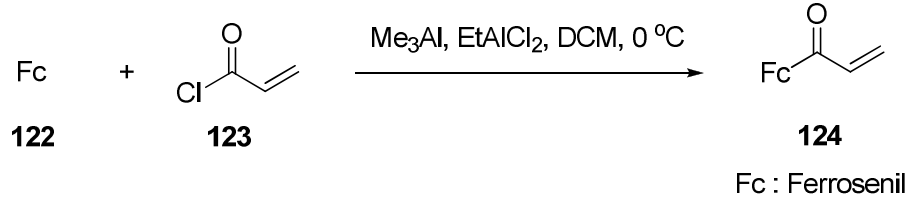
3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Grubumuz daha önce ferrosenil aziridinil metanol (FAM) kiral ligandını sentezlemiş ve asimetrik tepkimelerin farklı tiplerinde kiral katalizör olarak kullanmıştır. Bu ligandların ilk kullanıldığı asimetrik tepkime $Zn(OTf)_2$ metal tuzu ile % 95 enantiyo seçiciliğe kadar çıkan pirrolidinleri veren azometil illürlere 1,3-dipolar halka katılma tepkimesidir⁽³²⁾. Bir diğer çalışma % 82 ee' ye kadar ulaşan beta-etil ketonları veren enonlara asimetrik dietil çinko katılma tepkimesidir⁽³³⁾. Başka bir asimetrik katılma çalışması da ikincil alkollerini veren % 96 ee'ye ulaşılan aldehitlere asimetrik dietil çinko katılma tepkimesidir⁽³⁴⁾. Son olarak başka bir asimetrik katılma tepkimesi olan proparjilik alkollerini veren aldehitlere alkinil çinko katılma tepkimesi çalışılmıştır⁽³⁵⁾. Burada % 96 ee' ye ulaşılmıştır. Bu çalışmada aldehitlere asimetrik nitro alkan katılma tepkimesi kiral FAM ligandı çinko metali katalizörlüğünde gerçekleştirilmiştir. Nitro alkan olarak nitro metan kullanılmıştır.

3.1.Kiral Ligand FAM Sentezi

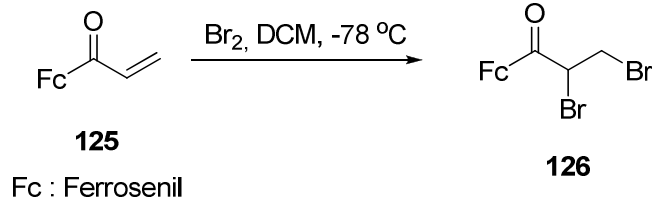
Daha önce de bahsettiğimiz gibi bu çalışmada kullandığımız FAM ligandları daha önce sentezlenmiştir. Bu ligandların sentezi dört basamakta gerçekleşmektedir. İlk basamak ferrosen ve akriloil klorürden akriloil ferrosen bileşiğinin sentezlendiği basamaktır. Grubumuz bu basamakta güzel bir

metot uygulayarak akriloil ferrosen bileşimini % 85-90 verimle sentezlemeyi başarmıştır.



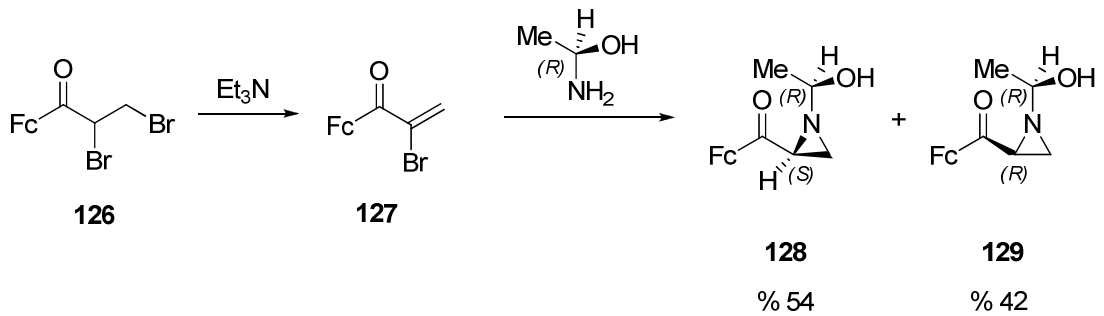
Şekil 3.1 Akriloil ferrosen sentezi.

İkinci basamakta kiral FAM ligandının sentezinde kullanılmak üzere gerekli olan akriloil ferrosenin bromlanma ürününü elde etmeyi amaçlanmaktadır. Grubumuzun geliştirdiği yüksek verim veren bir yöntemle bromlanma tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Akriloil ferrosenin bromlanması % 95 gibi yüksek bir verimle sonuçlanmaktadır. Literatürde direkt akriloil ferrosenin bromlanması bütünüyle başarısız olduğundan ve düşük verimde kaldığından (% 30-40) bu geliştirilen yöntem bizim için çok önemli olmuştur.

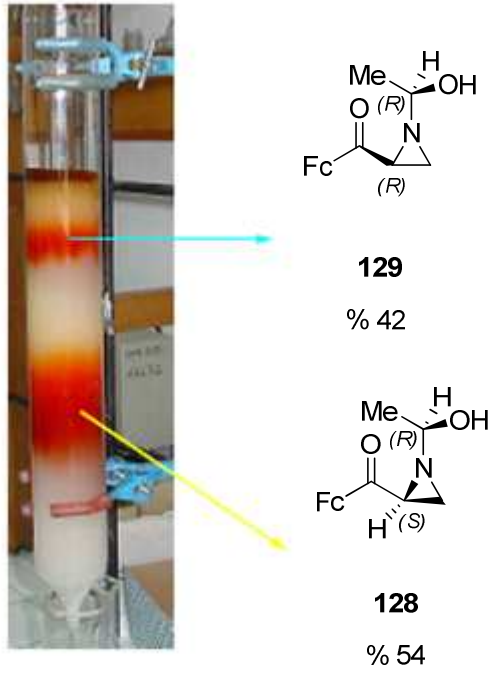


Şekil 3.2 Akriloyl ferrosenin bromlanması.

Üçüncü basamak olan aziridinasyon basamağında dibromlu bileşiğin monobromlu bileşiklere çevrilmesi için önce trietilamin eklendi daha sonra kiral amin olan (R)-1-feniletilamin reaksiyon balonuna eklendi. Bir gece oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra **128** ve **129** nolu ketonlar % 54 ve % 42 verimle izole edildi. Bu reaksiyon Gabriel-Cromwell reaksiyonu olarak bilinmektedir⁽³⁶⁾. Bu ketonların silika jelde flaş kolon kromatografisiyle kolay bir şekilde ayrıldığı görüldü. Bu ligandların ferrosenil grubu içermesi ve ferrosen grubunun kırmızı renginden dolayı da oluşan bileşiklerin kırmızı renkte olması şekil 3.4 de görüldüğü gibi bu kolaylığı sağlamıştır.



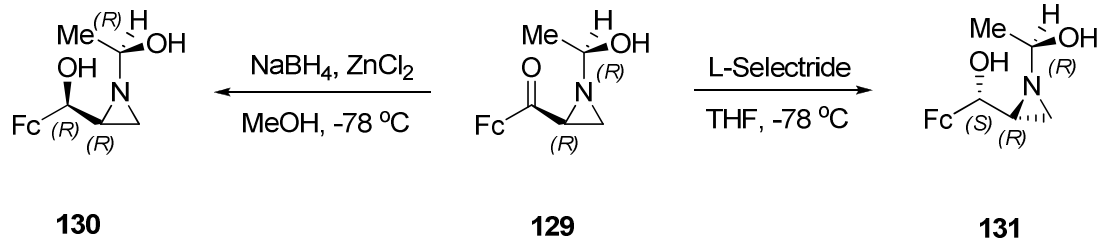
Şekil 3.3 Aziridinil ketonların sentezi.



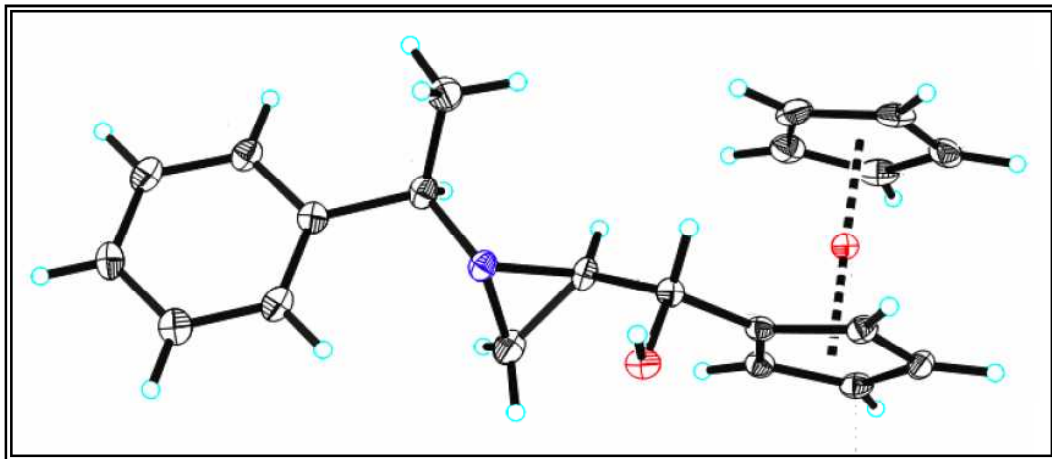
Şekil 3.4 Flaş kolon kromatografisi ile **128** ve **129**' un ayrılması.

Son basamak olan dördüncü basamakta kiral FAM ligandlarının sentezi yapıldı. Burada keton gruplarının alkol gruplarına indirgenmesinde Koreli grubun (Lee ve arkadaşları) rapor ettiği prosedür kullanıldı ⁽³⁷⁾. Ferrosenil Aziridinil ketonun stereo kontrollü indirgenmesi; ketonun $\text{NaBH}_4 + \text{ZnCl}_2$ ile % 96 verimle kararlı sarı kristalin yapıda (donma noktası $83-85^\circ\text{C}$) tek bir diastereomer elde edecek şekilde ferrosenil aziridinil alkol vermesiyle sonuçlandı. Bu bileşiğin konfigürasyonu X-Ray kristalografi yöntemiyle aydınlatıldı (Şekil 3.6) Kiral ligand **130** ün alkol karbon merkezi S-diastereomeri olan kiral ligand **131** %90 verimde yine tek diastereomer olarak -

78°C da L-Selectride keton **129**'un indirgenmesiyle elde edildi. Bu ligand da diğer ligand gibi sarı kristalin renkte bir bileşiktir. (Şema 1.29)

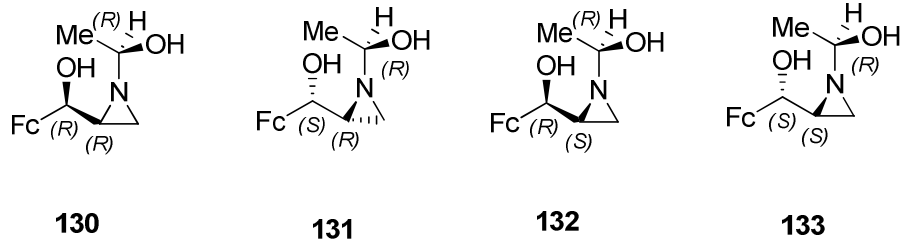


Şekil 3.5 FAM **120** ve FAM **121**'in sentezi



Şekil 3.6 FAM **120**'nin X-Işını Yapısı.

Keton **129'** a uygulanan seçici indirgeme işlemleri aynı şekilde keton **128'** e de uygulanabilmektedir. Yaklaşık aynı seçicilik ve verimde (*R,S,R*)-ferrosenil aziridinil metanol ve (*S,S,R*)-ferrosenil aziridinil metanol elde edildi.

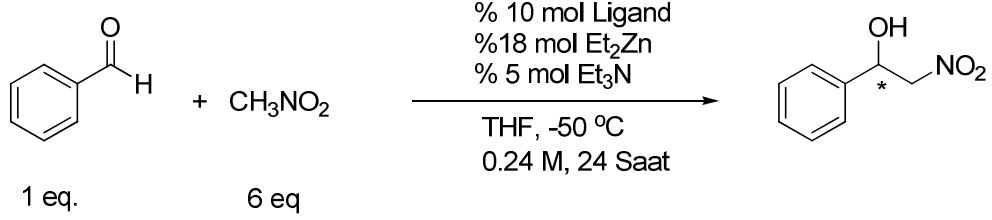


Şekil 7 FAM **130**, **131**, **132** ve **133**'ün yapıları.

3.2. Kiral Ligand FAM Kullanarak Asimetrik Henry Tepkimesi

Kiral ligand FAM türevleri sentezlendikten sonra literatür şartlarından yola çıkarak o şartlarda tepkimeler denendi metal olarak en uygun kaynağın Et_2Zn olduğuna karar verildi. İlk olarak o şartlarda en uygun kiral ligandın bulunması için aynı şartlarda farklı FAM türevleri ile denemeler yapıldı. Bu şartlar; % 10 mol kiral ligand, 6 eq. CH_3NO_2 , % 18 mol Et_2Zn , % 5 mol Et_3N , tepkime sıcaklığı $-50\text{ }^\circ\text{C}$, derişim 0.24 M ve tepkime süresi 24 saattir. Bu şartlarda kurulan tepkimelerin sonuçları Çizelge 1' de görülmektedir.

Çizelge 3.1. Henry tepkimesi için ligand taraması.

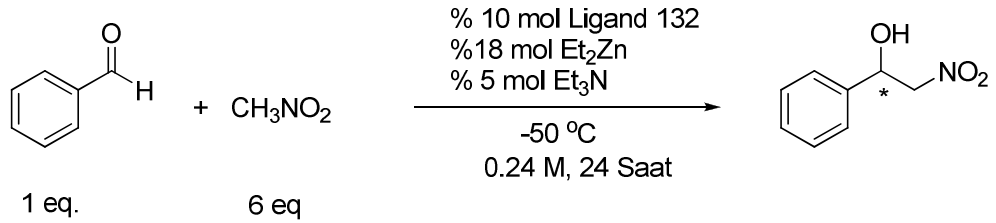


Sıra	Ligand	% Verim ^a	% ee ^b
1	130	72	15
2	131	57	27
3	132	78	59
4	133	57	27

a: izole verim, b: Kiral hplc ile bulunmuştur.

Aynı koşullarda ligand taraması yapılmasının ardından Asimetrik Henry tepkimesi için en uygun ligandın kirale FAM ligand **132** olduğu kararlaştırıldı. Hangi ligandın en uygun olduğunun bulunmasından sonra çözücü taramasına geçilmiştir. Çözücü olarak literatürde denenmiş çözücüler kullanıldı. Bu çözücüler; tetrahidrofuran (THF), dietileter(Et₂O), diklorometan (CH₂Cl₂) ve asetonitril (CH₃CN)'dir. Şartlar aynı tutulup çözücüler değiştirilerek bir çözücü taraması yapıldı. Bu taramanın sonuçları Çizelge 2' de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. Henry tepkimesi için çözücü taraması sonuçları.



Sıra	Çözücü	% Verim ^a	% ee ^b
1	THF	78	59
2	Et ₂ O	41	22
3	CH ₂ Cl ₂	33	32
4	CH ₃ CN	22	11

a: izole verim, b: Kiral hplc ile bulunmuştur.

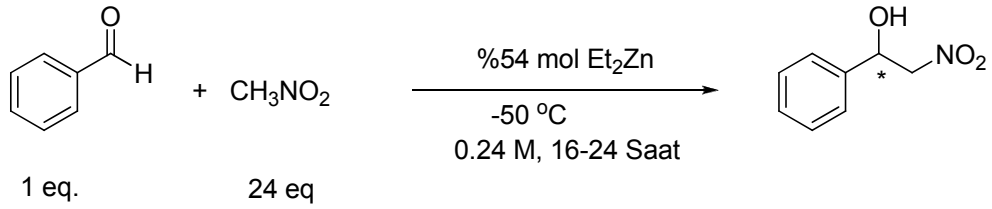
Yapılan çözücü taramasından sonra en uygun çözücünün tetrahidrofuran (THF) olduğuna karar verildi.

Daha sonra yapılan denemelerde ortamda baz varlığında tepkimenin enantioseçiciliğinin yükseltilemediği görüldü. Ortamda baz olmadığında yapılan denemelerde verimin düştüğü buna karşılık enantioseçiciliğin ciddi şekilde arttığı gözlemlendi. Ortamda baz varlığında oluşan nitronat iyonları kiral ligand **132** ile kompleks oluşturmadan rasemik ürün mekanizmasından

aldehite katıldığı düşünöldü. Bu durumdan kurtularak enantioseçiciliğın artırılması için baz kullanılmadan denemeler yapılmaya karar verildi.

İlk olarak ligand miktarında oynanarak verimin iyileştirilmesi için denemeler yapıldı yapılan bu denemeler sonucunda elde edilen sonuçlar Çizelge 3.3' de görölmektedir.

Çizelge 3. Ligand miktarının optimizasyonu.



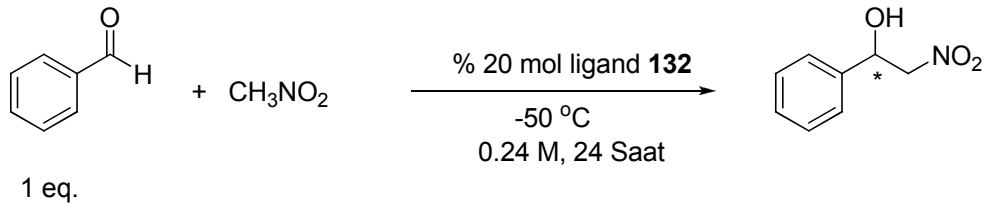
Sıra	% mol Ligand 132	% Verim ^a	% ee ^b
1	15	66	85
2	20	83	87
3	30	85	50
4	45	98	20

a: izole verim, b: Kiral hplc ile bulunmuştur.

Bu denemeler sonucunda ligand miktarının artmasının tepkimeyi hızlandırdığı düşünöldü, ayrıca ligand miktarının düşürölmemesinin verimi düşürdüğü göröldü. % 20 mol ligand **132**' de karar kılındı.

Daha Sonra optimizasyon çalışmalarına tepkenlerin optimizasyonu ile devam edildi. Nitrometan miktarı ve dietilçinko miktarları yüzdesi değiştirilerek en uygun tepken koşulları bulunmaya çalışıldı.

Çizelge 3.4 Tepken miktarlarının optimizasyonu.



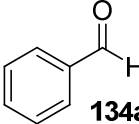
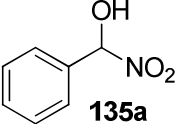
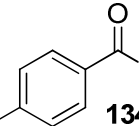
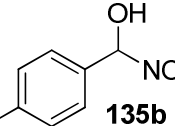
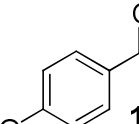
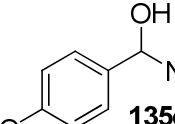
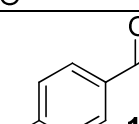
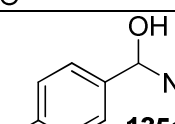
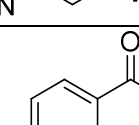
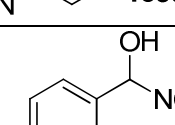
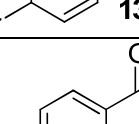
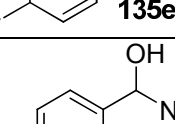
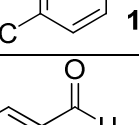
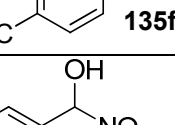
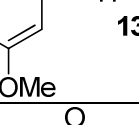
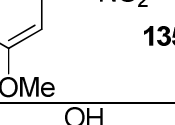
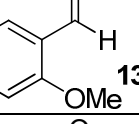
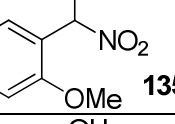
Sıra	CH ₃ NO ₂ (equiv.)	Et ₂ Zn % mol	% Verim ^a	% ee ^b
1	24	54	83	87
2	36	54	79 ^c	55
3	50	54	81 ^c	17
4	12	27	64	78
5	24	72	55 ^c	43
6	6	54	35 ^d	88

a: izole verim, b: Kiral hplc ile bulunmuştur, c: Tepkime süresi 8 saat, % 15 mol ligand **132**

Bu tepkimede nitrometan miktarının artırılmasıyla verimin arttığı fakat enantioseçiciliğin ciddi şekilde düştüğü görüldü (Çizelge 3.4, sıra 1,2 ve 3). Nitrometan miktarının düşürülmesiyle verimin düştüğü buna karşılık enantioseçiciliğin yaklaşık olarak aynı kaldığı görüldü. Nitrometanda görülen etkileşimin dietilçinkoda da neredeyse aynı olduğu görüldü. Dietilçinko miktarının artması bir yere kadar enantioseçiciliği arttırmaktadır o sınır değerinin üstüne çıkıldığında ciddi şekilde enantioseçiciliğin düştüğü görüldü. Bu sonuçlar neticesinde dietilçinko miktarı olarak % 54 mol'e, nitrometan miktarı olarak 24 eq.'a karar kılınmıştır.

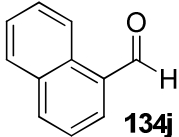
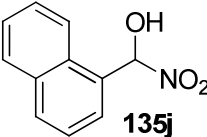
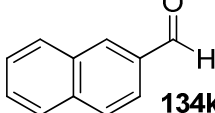
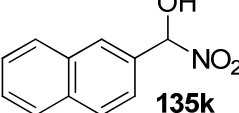
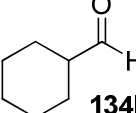
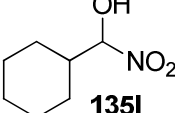
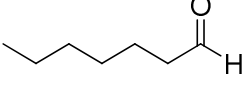
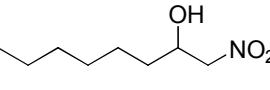
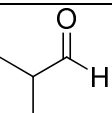
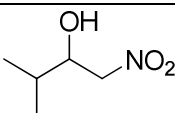
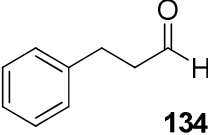
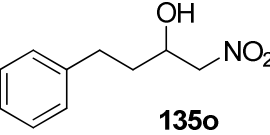
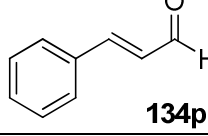
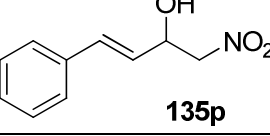
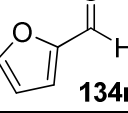
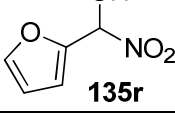
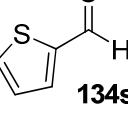
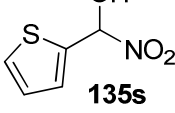
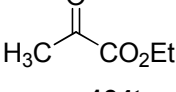
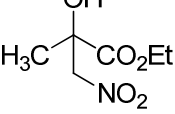
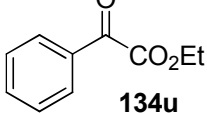
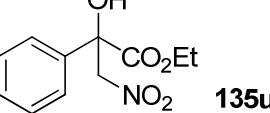
Asimetrik tepkimelerde tepkime hızının enantioseçiciliği çok fazla etkilediği bilinmektedir. Bu çalışmada sıcaklık düşürülmesi ya da artırılması denenmiştir. Sıcaklığın çok fazla düşürülmesi uygulanabilirliği açısından pek fazla tercih edilmemektedir. Sıcaklığın artırılması ile de enantioseçicilik ciddi miktarda düşmektedir. Bu yüzden tepkime sıcaklığı açısından -50 °C'da karar kılınmıştır. Derişim de tepkime hızını çok fazla etkilemektedir. Tepkime hızı metal-ligand kompleks oluşumunu büyük ölçüde etkilemektedir. Tepkimenin aşırı hızlanması metal-ligand koordinasyonunu olumsuz etkilemektedir. Bu yüzden derişim fazla artırılmak istenmemektedir. Ürün seçiciliğinin çok yüksek olması ve verim konusunda yapılan iyileştirme çalışmaları kapsamında derişimin artırılmasıyla enantioseçiciliğin ciddi bir şekilde düştüğü görülmektedir. Ayrıca yapılan optimizasyon çalışmalarında derişimin azaltılması da verimi büyük ölçüde düşürmektedir. Yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda en uygun derişimin 0.24M olduğuna karar kılındı.

Çizelge 3.5. Optimum Koşullarda Çeşitli Aldehit ve Esterlerin Taranması Sonuçları.

RCHO + CH ₃ NO ₂ 134 (24 equiv)		Ligand 132 (% 20 mol) Et ₂ Zn (% 54 mol) THF, -50 °C, 16-24 saat			OH R-CH-CH ₂ -NO ₂ 135
Sıra	Aldehit/α-ketoester	Süre (Saat)	% Verim ^a	% ee ^b	Ürün
1	 134a	16	83	87	 135a
		16	86 ^c	87 ^c	
2	 134b	16	77	87	 135b
		24	80	86	
3	 134c	16	92	75	 135c
		16	93 ^c	76 ^c	
4	 134d	16	84	82	 135d
		16	82 ^c	82 ^c	
		24	89	87	
5	 134e	16	73	89	 135e
		24	79	91	
6	 134f	16	76	86	 135f
		24	77	90	
7	 134g	16	84	88	 135g
		24	84	83	
8	 134h	16	82	82	 135h
		24	87	77	
9	 134i	16	63	83	 135i
		24	75	83	

a: izole verim, b: Kiral hplc ile bulunmuştur, c: geri kazanılmış ligand ile.

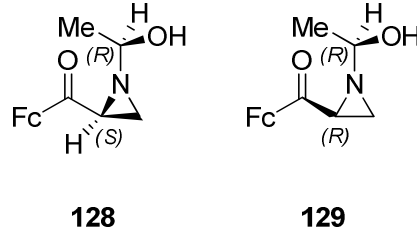
Çizelge 3.5 devam ediyor

10	 134j	16	77	90	 135j
		24	88	86	
11	 134k	16	78	86	 135k
		16	77 ^c	89 ^c	
		24	82	83	
12	 134l	16	84	80	 135l
		24	91	78	
13	 134 m	16	74	71	 135m
		16	73 ^c	72 ^c	
		24	88	73	
14	 134 n	16	71	87	 135n
		16	76 ^c	86 ^c	
		24	85	79	
15	 134o	16	72	81	 135o
		24	85	78	
16	 134p	16	72	81	 135p
		24	85	78	
17	 134r	16	72	85	 135r
		24	88	84	
18	 134s	16	64	86	 135s
		24	73	85	
19	 134t	16	88	86	 135t
20	 134u	16	85	82	 135u

a: izole verim, b: Kiral hplc ile bulunmuştur, c: geri kazanılmış ligand ile.

3.3. Bileşiklerin Karakterizasyonu

3.3.1. Aziridino Ketonlar (128) ve (129)' un Sentezi ve Karakterizasyonu



Br₂ (9.0 ml DCM da 4.57 mmol), 115 (1.00g, 4.17mmol) çözeltisi karışıma -78⁰C da sıcaklıkta ve diklorometanda eklendi. 5 dakika karışmaya bırakıldıktan sonra TLC kontrolü yapıldı. TLC kontrolüyle tepkimenin sonlandığı başlangıç maddesinin tamamen ürüne dönüştüğü görüldü. Daha sonra tepkime sonu işlemleri yapılmadan CHCl₃ ile kısa bir silika jelde filtre edildi. % 98 verimde 1.63g 1,2-dibromopronionilferrosen **126** saf olarak elde edildi. Daha sonra bu elde edilen materyalin çözelti karışımı (1.0g, 2.5 mmol) derişimi 0.1M olacak şekilde CHCl₃ da hazırlandı. Hazırlanan bu çözelti karışımına oda sıcaklığında Et₃N (0.592 mL, 4.25 mmol) eklendi. 4-5 saat karıştırıldıktan sonra TLC analizi kontrolüyle bütün **116** nın tamamının α-bromoacryloilferrosen **127** ye dönüştüğü görüldü. Oluşan bu çözeltiye (R)-(+)-1-phenylethylamine (0.574 mL, 4.45 mmol) eklendi oda sıcaklığında bir gece karıştırılmaya bırakıldı. Tepkime karışımının solventi uçurulduktan sonra silika jelde flaş kolon kromatografisiyle (3:1, hekzan-Etil asetat) saflaştırıldı. Bu saflaştırma sonucunda % 54 verimle aziridin **128** ve % 42

verimde aziridin **129** elde edildi. Tepkimenin toplam verimi % 96 olarak hesaplandı.

3.3.1.1. Aziridino Keton (128) Sentezi ve Karakterizasyonu

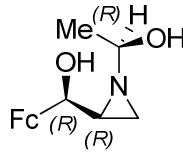
$R_f = 0.17$, 3:1 hekzan-etil asetat: donma noktası: 123-125⁰C $[\alpha]_D^{25} = 74.9$ (c 0.5, DCM); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ph), 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ph), 7.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ph), 5.03 (br, 1H, ferrosen), 4.94 (br, 1H, ferrosen), 4.52 (br, 2H, ferrosen), 4.23 (s, 5H, ferrosen), 2.62 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 6.5$ & 3.0 Hz, 1H), 2.26 (br, 1H), 1.66 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.8, 143.8, 128.4, 127.3, 126.9, 78.07, 72.32, 72.21, 70.36, 69.88, 69.82, 43.50, 35.64, 23.72; IR (neat) 2939, 1660, 1450, 1251, 818, 796, 701. C₂₁H₂₁FeNO için HRMS (EI) hesaplanan değer 359.0973, bulunan değer 359.0971.

3.3.1.2. Aziridino Keton (122) Sentezi ve Karakterizasyonu

$R_f = 0.1$, 3:1 hekzan-etil asetat: donma noktası: 114-116⁰C $[\alpha]_D^{25} = 185.9$ (c 0.4, DCM); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, Ph), 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ph), 7.14 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, Ph), 4.59 (br, 2H, ferrosen), 4.32 (br, 2H, ferrosen), 3.81 (s, 5H, ferrosen), 2.51 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 6.5$ & 3.1 Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 2.6$ & 1.5 Hz, 1H), 1.74 (dd, $J = 6.5$ & 1.3 Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.1, 144.3, 137.3, 128.7, 127.6, 126.9, 78.60, 72.28, 72.11,

71.12, 69.72, 69.49, 69.37, 41.51, 37.07, 23.58; IR(neat) 2969, 1660, 1455, 1251, 823, 755, 696. C₂₁H₂₁FeNO için HRMS (EI) hesaplanan değer 359.0973, bulunan değer 359.0971.

3.3.2.1. (R,R,R)-FAM 130 un Sentezi ve Karakterizasyonu

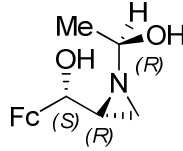


130

Aziridino keton **129** (1.34 g, 3.73 mmol) MeOH da 0.1 M lık çözeltisi hazırlandı ve -78⁰C a soğutuldu. Bu çözelti karışımına ZnCl₂ (762 mg, 5.59 mmol) eklendi. 1 saat sonra NaBH₄ (282 mg, 7.46 mmol) eklendi ve -78⁰C da karışmaya bırakıldı. 2 saat sonra TLC ile analiz kontrol edildi başlangıç maddesinin tamamen ürüne dönüştüğü görüldü. Reaksiyon karışımı DCM (2x25 mL) ve su (2x25 mL) ekstrakte edildi. Organik faz alınarak MgSO₄ ile kurutuldu sonra süzöldü DCM uçuruldu. Elde edilen karışım silika jelle 4:1 hekzan-etil asetat çözgen sistemiyle flaş kolon kromotografisiyle saflaştırılarak saf **130** (1.29 g) % 96 verim elde edildi. R_f=0.5, 2:1 hekzan-etilasetat; donma noktası = 83-85⁰C; [α]_D²⁵ = 77.4 (c 1.3, DCM); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.19 (m, 5H, Ph), 4.47 (d, J = 3.8, Hz, 1H), 4.26 (br, 1H, ferrosen), (s, 5H, ferrosen), 4.13 (br, 2H, ferrosen), 2.61 (br, 1H, OH), 2.57 (q, J = 6.5 MHz, 1H), 1.83-1.80 (m, 1H), 1.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz,

3H), 1.29 (d, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 144.2, 128.2, 126.9, 126.5, 89.7, 68.8, 68.4, 68.2, 67.8, 67.6, 67.0, 65.7, 43.8, 30.0, 23.5; IR (neat) 3431, 3100, 2969, 1494, 1445, 1221, 1100, 812, 759, 691, 481; $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FeNO}$ için HRMS (EI) hesaplanan değer 361.1129, bulunan değer 369.1123.

3.3.2.2. (S,R,R) FAM-131 Sentezi ve Karakterizasyonu

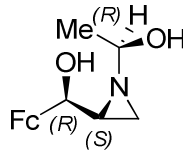


131

Keton **129** (1.00 g, 2.78 mmol) Na-benzofenon da kurutulmuş 16 mL THF de çözülerek bir balonda çözeltisi hazırlandı. Balon -78°C a soğutuldu ve bu sıcaklıkta L-Selectride (4 mL, 1.00 M THF çözeltisi) 30 dakikaya yayacak şekilde yavaş yavaş eklendi. 1 saat karıştırıldıktan sonra TLC de başlangıç maddesinin tamamının bittiği görüldü. Tepkime sonlandırılırken % 10 luk NaOH çözeltisi (15 mL) hemen ardından da etil asetat eklendi organik faz ve inorganik faz ayrıldı. İnorganik faz tekrar etil asetat (25 mL) ile ekstrakte edildi. Daha sonra organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu solventi uçurulduktan sonra saflaştırma işlemine geçildi. Saflaştırma işlemi silika jelle 3:1 hekzan-etil asetat çözücü sistemiyle flaş kolon kromatografisi ile yapıldı ve saf olarak % 90 verimle yağimsı sarı renkte ligand **131** elde edildi. ^1H -

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.27 (m, 3H, Ph), 7.24-7.19 (m, 2H, Ph), 4.30 (br, 1H), 4.18 (s, 5H, ferrosen), 4.13-4.10 (m, 4H, ferrosen), 2.70 (br, 1H, OH), 2.49 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.4, 128.3, 127.0, 126.7, 90.9, 70.2, 69.2, 68.6, 67.8, 67.7, 66.3, 65.8, 45.5, 31.5, 23.8. C₂₁H₂₃FeNO için HRMS (EI) hesaplanan değer 361.1129, bulunan değer 369.1123.

3.3.2.3. (R,S,R) FAM-132 Sentezi ve Karakterizasyonu

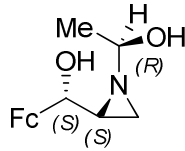


132

Keton **128** (1.00 g, 2.78 mmol) derişim 0.17 M olacak şekilde kurutulmuş THF de çözümlenerek argon gazı altında çözelti hazırlandı, reaksiyon balonu -78⁰C a soğutuldu. Daha sonra bu sıcaklıkta yarım saate yavaş yavaş L-selectride (4 mL, THF de 1.0 M) eklendi. 1 saat karıştırıldıktan sonra TLC ile reaksiyon kontrol edildi ve başlangıç maddesinin tamamının reaksiyon ortamında tükendiği görüldü. % 10 luk NaOH (15 mL) ve (2x25 mL) etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz inorganik fazdan ayrıldıktan sonra Na₂SO₄ ile kurutuldu çözücüsü uçurulduktan sonra silika jelle 3:1 hekzan-etil asetat çözücü sistemiyle flaş

kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemi yapıldı. Yağimsı sarı renkteki ligand **132** % 67 verimle elde edildi. Ayrıca (S,S,R)-diastereomer **133** % 25 verimle elde edildi. Kiral ligand **132** $R_f = 0.29$, 2:1 hekzan-etil asetat $[\alpha]_D^{25} = 8.67$ (c 1.30, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.23 (m, 5H, Ph), 4.05 (s, 5H, ferrosen), 4.03 (br, 1H, ferrosen), 3.97 (br, 1H, ferrosen), 3.94 (br, 2H, ferrosen), 3.76 (br, 1H), 2.50 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.5 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 144.4, 128.7, 127.6, 127.0, 90.0, 70.5, 69.8, 68.5, 67.6, 66.3, 66.1, 43.9, 32.0, 29.8, 22.8. IR (neat) 3412, 3086, 2960, 1489, 1455, 1378, 1280, 1105, 817, 754, 696, 482; $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FeNO}$ için HRMS (EI) hesaplanan değer 361.1129, bulunan değer 369.1135.

3.3.2.4. (S,S,R) FAM-(133) Sentezi ve Karakterizasyonu



133

Keton **128** (1.34 g, 3.73 mmol) 100 mL lik bir reaksiyon balonunda 37 mL THF de çözüldü. Reaksiyon balonu -78°C a soğutulularak ZnCl_2 (762 mg, 5.59 mmol) eklendi ve bu reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta 1 saat karışmaya bırakıldı. Daha sonra LiAlH_4 (282 mg, 7.46 mmol) bu karışıma eklendi ve karışmaya bırakıldı. 2 saat sonra TLC ile kontrol edilerek başlangıç

maddesinin ortamda kalmadığı gözlemlendi. Daha sonra reaksiyon balonuna distile su eklenerek hidroliz işlemi gerçekleştirildi ve diklorometan (25 mL) ile ekstraksiyon yapıldı inorganik faz ve organik faz ayrıldıktan sonra organik faz tekrar diklorometan (25 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Na₂SO₄ ile organik faz kurutulduktan sonra süzüldü ve çözücü uçuruldu. Silika jelle 4:1 hekzan etil asetat çözücü sistemi kullanılarak flaş kolon kromatografisiyle saflaştırma yapıldı. % 82 verimle yağimsı sarı renkte alkol **133** saf olarak elde edildi. Bunun yanı sıra diğer diastereomer olan (*R,S,R*)-diastereomer **132** % 10 verimle elde edildi. Kiral ligand **133**: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.27 (m, 3H, Ph), 7.25-7.21 (m, 2H, Ph), 4.30 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 5H, ferrosen), 4.05-4.04 (m, 2H, ferrosen), 4.03-4.02 (m, 2H, ferrosen), 2.64 (br, 1H, OH), 2.59 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.2, 3H): ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 145.0, 129.2, 127.9, 127.3, 90.0, 70.1, 69.1, 68.5, 68.3, 67.5, 67.4, 67.0, 43.1, 30.6, 23.0. C₂₁H₂₃FeNO için HRMS (EI) hesaplanan değer 361.1129, bulunan değer 369.1127.

3.4. Katalitik Asimetrik Henry (Nitro-Aldol) Reaksiyonu İçin Genel Prosedür

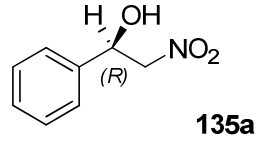
3.4.1 Genel Bilgi

Bütün reaksiyonlar kurutulmuş cam materyallerde azot ya da argon gazı altında yapıldı. THF, Na-benzofenon içinde distillenip kurutularak kullanıldı. Bütün tepkenler saf olarak ve kararlı halleriyle kullanıldı. Aldehitler

ve α -ketoesterler cam şişelerden direkt olarak kullanıldı (yalnız furfural ve tiyofenaldehit distillendikten sonra kullanıldı). Bütün ürünler flaş kolon kromotografisiyle silika jel 60 (Merck, 230-400 mesh ASTM) kullanılarak saflaştırıldı. TLC analizlerinde 250 μ m Silika Jel 60 F254 tabakalar ve 254 nm UV fluoresan lamba kullanıldı. Enantiyomerik seçicilik (ee) kiral kolonlar (Daicel Chiralcel OD-H, Daicel Chiralcel OJ-H, Chiralcel AS or Daicel Chiralcel AD) kullanılarak kiral HPLC analiziyle *i*-PrOH-hekzan fazıyla ve UV detektörü kullanılarak yapıldı.

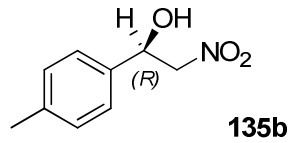
Kiral ligand (1.11 mL, THF de hazırlanmış 0.1 M çözeltiliden) reaksiyon balonuna argon gazı altında eklendi. Sonra reaksiyon balonu 0°C a soğutuldu ve bu sıcaklıkta Et₂Zn (0.3 mL, hekzan içinde 1.0 M) eklendi. 30 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra çözeltiliye MeNO₂ (0.72 mL, 13.3 mmol) eklendi. Aynı sıcaklıkta 2 saat daha karıştırıldıktan sonra sıcaklık -50°C a getirildi ve benzaldehit (56 μ L, 0.55 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta 16 saat karıştırıldıktan sonra balona NH₄Cl çözeltisi eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Daha sonra dietileter (3x20 mL) ile ekstraksiyon yapılarak inorganik fazdan organik faz çekildi. Organik faz daha sonra Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü uçurulduktan sonra flaş kolon kromotografisiyle (silika jel, hekzan:etil asetat, 7:1) saflaştırma işlemi gerçekleştirildi **135a** saf olarak (76 mg, 0.46 mmol) elde edildi. Yapılan sentezler sonucunda, elde edilen bileşiklerin karakterizasyonu için alınan NMR spektrumları ve enantiyoseçiciliğin ölçüldüğü HPLC kromotogramları EK-A da verilmiştir.

3.4.2. (*R*)-2-nitro-1-phenylethanol (135a) (Çizelge 3.5, Sıra 1).



İzole verim % 83, HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon, 0.8 mL/dk, 15:85, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 87. Yürüme zamanları: 15.64 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 19.56 dk [minor (*S*)-enantiomer]. $[\alpha]_D^{23} = -37.0$ ($c = 3.55$, CHCl₃), lit.¹ $[\alpha]_D^{21} = -41.6$ ($c = 1.03$, CH₂Cl₂, 94% ee (*R*)-izomer). ¹H-NMR (400 MHz, CCl₄-CDCl₃, ppm): δ 7.35-7.20 (m, 5H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.46-4.40 (dd, 1H, *J*) 13.1, 9.9 Hz), 4.36-4.32 (dd, 1H, *J*) 13.1, 3.1 Hz), 3.07 (d, 1H, *J*) 3.6 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CCl₄-CDCl₃, ppm): δ 138.3, 128.9, 128.8, 125.9, 81.2, 70.9.

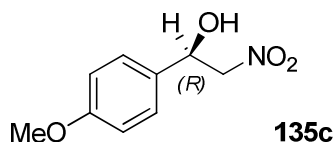
3.4.3. (*R*)-2-nitro-1-*p*-tolylethanol (135b) (Çizelge 3.5, Sıra 2).



İzole verim % 77, HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon, 0.8 mL/dk, 15:85, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 87. Yürüme zamanları: 15.80 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 19.78 dk [minor (*S*)-enantiomer]. $[\alpha]_D^{23} = -75.7$ ($c = 5.30$,

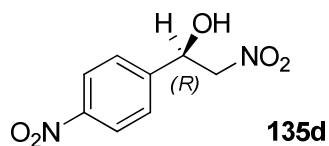
CHCl₃), lit.² $[\alpha]_D^{25} = +32.4$ (c= 1.0, CH₂Cl₂, 70% ee (S)-izomer). ¹H-NMR (400 MHz, CCl₄-CDCl₃, ppm): δ 7.27 (d, 2H, *J*) 8.0 Hz), 7.20 (d, 2H, *J*) 8.0 Hz), 5.45-5.38 (m, 1H), 4.62-4.56 (dd, 1H, *J*) 13.3, 9.6 Hz), 4.50-4.46 (dd, 1H, *J*) 13.3, 3.0 Hz), 2.78 (s, 1H), 2.35 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 138.9, 135.3, 129.7, 125.9, 81.3, 70.9, 21.1.

3.4.4. (*R*)-1-(4-methoxyphenyl)-2-nitroethanol (135c) (Çizelge 3.5, Sıra 3).



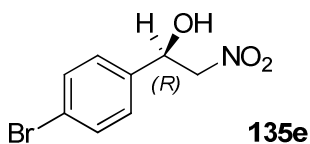
İzole verim % 93. HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon, 0.8 mL/dk, 15:85, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 76. Yürüme zamanları: 24.27 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 30.84 dk [minor (*S*)-enantiomer]. $[\alpha]_D^{23} = -35.5$ (c= 4.70, CHCl₃), lit.² $[\alpha]_D^{23} = +29.7$ (c= 1.0, CH₂Cl₂, 85% ee (S)-izomer). ¹H NMR (400 MHz, CCl₄-CDCl₃) δ 7.32 (d, *J* = 8.7, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.7, 2H), 5.41 (dd, *J* = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 13.2, 9.3 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 13.2, 3.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.35 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.9, 130.2, 127.2, 114.3, 81.2, 70.6, 55.3.

3.4.5. (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrophenyl)ethanol (135d) (Çizelge 3.5, Sıra 4).



İzole verim % 84. HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon, 1.0 mL/dk, 15:85, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 82. Yürüme zamanları: 18.01 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 22.35 dk [minor(*S*)-enantiomer]. $[\alpha]_D^{23} = -37.9$ (c= 2.45, CHCl₃), lit¹. $[\alpha]_D^{23} = -31.6$ (c= 1.05, CH₂Cl₂, 78% ee, (*R*)-izomer). ¹H NMR (400 MHz, CCl₄-CDCl₃) δ 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.61 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 4.59 (1H, d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.30 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.0, 145.0, 126.9, 124.1, 80.6, 69.9.

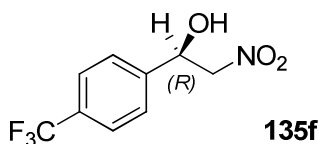
3.4.6. (*R*)-1-(4-bromophenyl)-2-nitroethanol (135e) (Çizelge 3.5, Sıra 5).



İzole verim % 73. HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon, 0.8 mL/dk, 15:85, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 89. Yürüme zamanları: 19.31 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 25.59 dk [minor (*S*)-enantiomer] $[\alpha]_D^{23} = -68.6$ (c = 1.40,

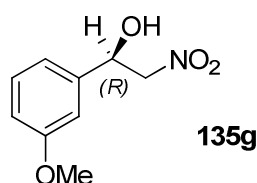
CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CCl₄-CDCl₃, ppm) δ 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 9.0 Hz, 13.4 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 3.2 Hz, 13.4 Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), ¹³C NMR (100 MHz, CCl₄-CDCl₃, ppm) δ 137.1, 132.2, 127.6, 123.0, 80.9, 70.3. HRMS: [M]⁺, hesaplanan 244.9688, bulunan 244.9686.

3.4.7. (*R*)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-nitroethanol (135f) (Çizelge 3.5, Sıra 6).



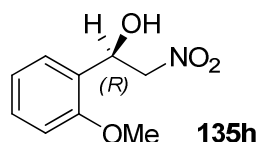
İzole verim % 76, HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon, 0.8 mL/dk, 15:85, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 86. Yürüme zamanları: 12.45 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 15.67 dk [minor (*S*)-enantiomer], [α]_D²³ = -49.2 (c= 1.25, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CCl₄-CDCl₃, ppm): δ 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.45-5.39 (m, 1H), 4.50-4.44 (dd, 1H, *J* = 13.5, 8.7 Hz), 4.44-4.40 (dd, 1H, *J* = 13.5, 3.7 Hz), 3.14 (br s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CCl₄-CDCl₃, ppm): δ 142.0, 131.5, 131.1, 125.9, 80.9, 70.2. HRMS: [M]⁺, hesaplanan 235.0456, bulunan 235.0451.

3.4.8. (R)-1-(3-methoxyphenyl)-2-nitroethanol (135g) (Çizelge 3.5, Sıra 7).



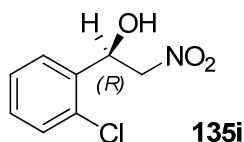
İzole verim % 84. HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon, 0.8 mL/dk, 15:85, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 88. Yürüme zamanları: 46.64 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 63.02 dk [minor (*S*)-enantiomer]. $[\alpha]_D^{23} = -42.6$ ($c = 1.05$, CHCl_3), lit.³ $[\alpha]_D^{23} = +26.6$ ($c = 0.97$, CH_2Cl_2 , 76% ee, (*S*)-izomer). ^1H NMR (400 MHz, $\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$, ppm): δ 7.18 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84-6.80 (m, 2H), 6.77-6.72 (m, 1H), 5.26 (dd, $J = 9.3, 3.3$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 13.2, 9.5$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 13.2, 3.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.07 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$, ppm): δ 159.5, 139.4, 129.5, 117.5, 113.8, 111.0, 80.7, 70.3, 54.6. HRMS: $[\text{M}]^+$, hesaplanan 197.0688, bulunan 197.0692.

3.4.9. (R)-1-(2-methoxyphenyl)-2-nitroethanol (135h) (Çizelge 3.5, Sıra 8).



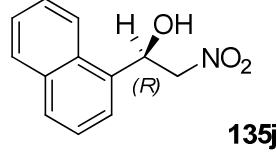
İzole verim % 82. HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon, 0.8 mL/dk, 10:90, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 82. Yürüme zamanları: 23.44 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 29.29 dk [minor (*S*)-enantiomer]. $[\alpha]_D^{23} = -50.52$ (c= 4.60, CHCl₃), lit¹. $[\alpha]_D^{23} = -44.5$ (c= 1.00, CH₂Cl₂, 93% ee, (*R*)-izomer). ¹H NMR (400 MHz, CCl₄-CDCl₃, ppm) δ 7.44 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.04–6.99 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 13.2, 3.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 13.2, 9.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.87 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CCl₄-CDCl₃, ppm) δ 155.9, 129.7, 127.1, 125.9, 121.0, 110.5, 79.8, 67.7, 55.3.

3.4.10. (*R*)-1-(2-chlorophenyl)-2-nitroethanol (**135i**) (Çizelge 3.5, Sıra 9).



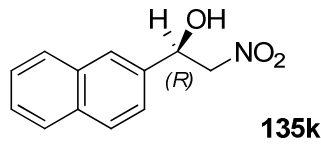
İzole verim % 63. HPLC analiziyle (Chiralcel OJ-H kolon, 0.8 mL/dk, 3:97, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 83. Yürüme zamanları: 40.50 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 43.33 dk [minor (*S*)-enantiomer]. $[\alpha]_D^{23} = -47.3$ (c= 2.85, CHCl₃), lit¹. $[\alpha]_D^{23} = -52.7$ (c = 1.21, CH₂Cl₂, 91% ee (*R*)-izomer). ¹H NMR (400 MHz, CCl₄-CDCl₃, ppm) δ 7.67 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.40–7.27 (m, 3H), 5.85 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 13.5, 2.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 13.5, 9.6 Hz, 1H), 2.88 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CCl₄-CDCl₃) δ 135.4, 131.5, 129.9, 129.7, 127.6, 127.5, 79.3, 67.8.

3.4.11. (R)-1-(naphthalen-5-yl)-2-nitroethanol (135j) (Çizelge 3.5, Sıra 10).



İzole verim % 77, HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon, 0.8 mL/dk, 15:85, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 90. Yürüme zamanları: 23.43 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 29.29 dk [minor (*S*)-enantiomer]. $[\alpha]_D^{23} = -23.8$ ($c = 4.70$, CHCl_3), lit¹. $[\alpha]_D^{23} = -24.9$ ($c = 1.08$, CH_2Cl_2 , 87% ee (*R*)-izomer). ¹H NMR (400 MHz, $\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 8.00-7.99 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.85-7.84 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H) 7.60-7.48 (m, 3H), 6.21-6.17 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 3.07 (d, 1H, 2.9 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, $\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) 133.6, 133.5, 129.4, 129.3, 129.2, 127.0, 126.0, 125.4, 123.7, 121.7, 80.6, 68.2.

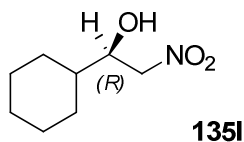
3.4.12. (R)-1-(naphthalen-6-yl)-2-nitroethanol (135k) (Çizelge 3.5, sıra 11).



İzole verim % 78, HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon, 0.8 mL/dk, 15:85, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 86. Yürüme zamanları: 37.38 dk [major

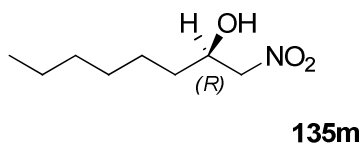
(*R*)-enantiomer] ve 53.29 dk [minor (*S*)-enantiomer] $[\alpha]_D^{23} = -43.1$ ($c = 2.35$, CHCl_3), lit⁶. $[\alpha]_D^{23} = -45.0$ ($c = 0.38$, CH_2Cl_2 , 95% ee (*R*)-izomer). ¹H NMR (400 MHz, $\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 8.00-7.99 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.85-7.84 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H) 7.60-7.48 (m, 3H), 6.21-6.17 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 3.07 (d, 1H, 2.9 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, $\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) 133.6, 133.5, 129.4, 129.3, 129.2, 127.0, 126.0, 125.4, 123.7, 121.7, 80.6, 68.2.

3.4.13. (*R*)-1-cyclohexyl-2-nitroethanol(135I) (Çizelge 3.5, sıra 12).



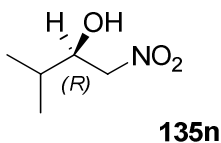
İzole verim % 84, HPLC analiziyle (Chiralcel AD kolon, 0.8 mL/dk, 3:97, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 80. Yürüme zamanları: 29.15 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 30.91 dk [minor (*S*)-enantiomer]. $[\alpha]_D^{23} = -20.8$ ($c = 2.55$, CHCl_3), lit¹. $[\alpha]_D^{23} = -17.6$ ($c = 1.57$, CHCl_3 , 90% ee, (*R*)-izomer). ¹H NMR (400 MHz, $\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 4.48 (dd, $J = 12.9, 3.3$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 12.9, 8.7$ Hz, 1H), 4.11–4.05 (m, 1H), 2.68 (örnek, 1H), 1.84–1.75 (m, 3H), 1.70–1.58 (m, 2H), 1.50–1.37 (m, 1H), 1.28–1.05 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, $\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 79.3, 72.8, 41.3, 28.8, 27.9, 26.0, 25.8, 25.7.

3.4.14. (R)-1-nitrooctan-2-ol (135m) (Çizelge 3.5, Sıra 13).



İzole verim % 73, HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon, 0.8 mL/dk, 2:98, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 72. Yürüme zamanları: 37.09 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 39.56 dk [minor (*S*)-enantiomer]. $[\alpha]_D^{23} = -10.8$ ($c = 2.72$, CHCl_3), lit⁴. $[\alpha]_D^{23} = -12.3$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2 , (*R*)-izomer). ¹H NMR (400 MHz, $\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 4.42 (dd, 1H, $J = 13.1, 2.9$ Hz), 4.36 (dd, 1H, $J = 13.1, 8.6$ Hz), 4.32-4.26 (m, 1H), 2.80 (bs, 1H), 1.57-1.29 (m, 6H), 0.90 (t, $J = 6.3$ Hz); ¹³C NMR (100 MHz, $\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) 80.6, 68.7, 33.4, 27.2, 22.3, 13.8.

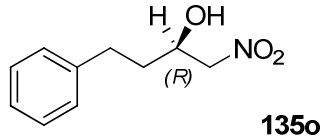
3.4.15. (R)-3-methyl-1-nitrobutan-2-ol (135n) (Çizelge 3.5, Sıra 14).



İzole verim % 76, HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon, 0.8 mL/dk, 2:98, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 86. Yürüme zamanları: 34.49 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 39.17 dk [minor (*S*)-enantiomer]. $[\alpha]_D^{23} = -24.0$ ($c = 1.05$,

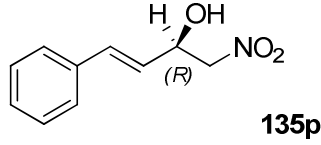
CHCl₃), lit¹. [α]_D²³ = -29.2 (c= 1.84, CHCl₃, 94% ee (*R*)-izomer). ¹H NMR (400 MHz, CCl₄-CDCl₃) δ 4.46 (dd, 1H, *J* = 13.1, 2.7 Hz), 4.40 (dd, 1H, *J* = 13.1, 9.3 Hz), 4.12-4.07 (m, 1H), 2.61 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 1.82-1.76 (m, 1H), 0.98 (app t, 6H, *J* = 7.1 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CCl₄-CDCl₃) 79.2, 73.3, 31.7, 18.4, 17.4.

3.4.16. (*R*)-1-nitro-4-phenylbutan-2-ol (135o) (Çizelge 3.5., Sıra 15).



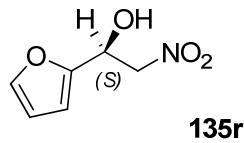
İzole verim % 81, HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon, 0.8 mL/dk, 10:90, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 74. Yürüme zamanları: 42.04 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 39.07 dk [minor (*S*)-enantiomer]. [α]_D²³ = +14.8 (c= 4.25, CHCl₃), lit¹. [α]_D²³ = +15.02 (c= 1.33, CH₂Cl₂, 90% ee (*R*)-izomer). ¹H NMR (400 MHz, CCl₄-CDCl₃) δ 7.33-7.30 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 4.42-4.37 (m, 2H), 4.34-4.28 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CCl₄-CDCl₃) 140.6, 128.6, 128.4, 126.3, 80.5, 67.7, 35.0, 31.3.

3.4.17. (R)-1-nitro-4-phenylbut-3-en-2-ol (135p) (Çizelge 2, Sıra 16).



İzole verim % 72, HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon, 0.8 mL/dk, 15:85, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 81. Yürüme zamanları: 64.25 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 56.50 dk [minor (*S*)-enantiomer]. $[\alpha]_D^{23} = -14.8$ (c= 1.6, CHCl₃), lit⁵. $[\alpha]_D^{23} = +6.9$ (c= 0.3, CH₂Cl₂, 78% ee (*S*)-izomer). ¹H NMR (400MHz, CCl₄-CDCl₃) δ 8.31-8.27 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 2H), 5.62 (dd, 1H, *J* = 8.0, 4.0 Hz), 4.65-4.55 (m, 2H), 3.09 (d, *J* = 4.0 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CCl₄-CDCl₃) 148.0, 145.0, 126.9, 124.1, 80.6, 69.9.

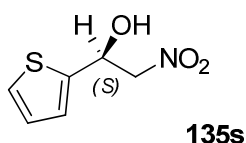
3.4.18. (S)-1-(furan-2-yl)-2-nitroethanol (135r) (Çizelge 2, Sıra 17).



İzole verim % 72, HPLC analiziyle (Chiralcel OJ-H kolon, 1.0 mL/dk, 15:85, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 86. Yürüme zamanları: 21.50 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 26.29 dk [minor (*S*)-enantiomer]. $[\alpha]_D^{23} = -36.7$ (c= 2.72, CHCl₃), lit⁶. $[\alpha]_D^{25} = -37.1$ (c= 0.24, CH₂Cl₂, 98% ee (*S*)-izomer). ¹H NMR

(400 MHz, CCl₄-CDCl₃) δ 7.40-7.39 (m, 1H), 6.38-6.35 (m, 2H), 5.45 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 3.6$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J_1 = 13.3$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J_1 = 13.4$ Hz, $J_2 = 3.6$ Hz, 1H), 3.46 (br, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CCl₄-CDCl₃, ppm) δ 148.0, 145.0, 126.9, 124.1, 80.6, 69.9.

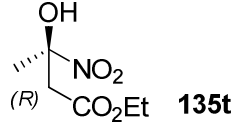
3.4.19. (S)-2-nitro-1-(thiophen-2-yl)ethanol (Çizelge 2, Sıra 18).



İzole verim % 64, HPLC analiziyle (Chiralcel OD-H kolon, 1.0 mL/dk, 5:95, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 86. Yürüme zamanları: 17.08 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 18.09 dk [minor (*S*)-enantiomer]. $[\alpha]_D^{23} = -26.4$ ($c = 3.11$, CHCl₃), lit⁶. $[\alpha]_D^{25} = -27.5$ ($c = 0.28$, CH₂Cl₂, 95% ee (*S*)-izomer). ¹H NMR (400 MHz, CCl₄-CDCl₃, ppm) δ 7.34-7.33 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 5.70 (dd, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, 1H), 4.80-4.57 (m, 2H), 3.24 (br, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CCl₄-CDCl₃): δ = 12.8, 13.1, 21.5, 23.7, 35.3, 62.0, 74.3, 79.9, 172.0.

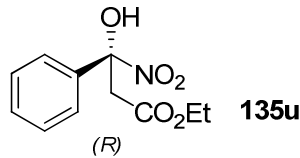
3.4.20. (*R*)-2-Hydroxy-2-methyl-3-nitro-propionic acid ethyl ester (135t)

(Çizelge 2, Sıra 19).



İzole verim % 88, HPLC analiziyle (Chiralcel AS kolon, 1.0 mL/dk, 5:95, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 86. Yürüme zamanları: 57.59 dk [major (*R*)-enantiomer] ve 46.64 dk [minor (*S*)-enantiomer]. $[\alpha]_D^{23} = +4.81$ (c= 2.4, CHCl₃), lit⁷. $[\alpha]_D^{23} = -5.1$ (c= 1.0, CH₃Cl, 95% ee (*S*)-izomer). ¹H NMR (400 MHz, CCl₄-CDCl₃, ppm) δ 4.84 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.40-4.28 (m, 2H), 3.73 (s, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CCl₄-CDCl₃, ppm) δ 173.5, 80.9, 72.4, 63.0, 23.8, 13.9.

3.4.21. (*R*)-2-Hydroxy-3-nitro-2-phenyl-propionic acid ethyl ester (Çizelge 2, Sıra 20).



İzole verim % 85, HPLC analiziyle (Chiralcel OD kolon, 1.0 mL/dk, 15:85, *i*-PrOH:hexane) bulunan ee % 82. Yürüme zamanları: 12.48 dk [major (*R*)-

enantiomer] ve 9.54 dk [minor (S)-enantiomer]. $[\alpha]_D^{23} = -25.4$ (c = 2.6, CHCl₃), lit⁷. $[\alpha]_D^{23} = +28.4$ (c= 1.05, CH₃Cl, 95% ee (S)-izomer). ¹H NMR (400 MHz, CCl₄-CDCl₃) δ 7.62-7.60 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 3H), 5.26 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.44-4.31 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 1.34 (dd, J = 1.2 Hz, 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.6, 136.4, 129.0, 128.8, 125.2, 80.7, 75.9, 63.5, 13.8.

4. SONUÇ

Henry ya da nitro aldol tepkimesi çok değişik şekilde uygulanmıştır. Asimetrik olaral en çok görülen uygulamaları aldehitlere katılma, α -ketoesterlere katılma, iminlere katılma reaksiyonlarıdır. Ayrıca ketonlara katılma reaksiyonları da çalışılmıştır. Henry reaksiyonunda Bu katılmaların hemen hepsinde çok iyi çalışan bir ligand türü henüz sentezlenmemiştir. Genelde sentezlenen ligandlar tek bir tepkime için kullanılmıştır. Bizim sentezleyip bu reaksiyona uygulamış olduğumuz FAM ligand diğer ligandlara göre daha geniş bir spektrumda çalışmıştır. Aldehitlere katılmada hem alifatik hem aromatik hem heteroaromatik hem de α,β -doymamış aldehitlerle çalışan katalizöre rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda bu üç türdeki aldehitlere de katılma yüksek verim ve yüksek seçicilikte gerçekleşmiştir. Ayrıca aldehitlerin yanı sıra α -ketoesterlere katılmada yüksek verim ve yüksek enantioseçicilikle gerçekleşmiştir. % 97' ye kadar verime, % 91' e kadar enantioseçiciliğe ulaşılmıştır.

Henry tepkimesi genelde yavaş ilerleyen bir tepkime olup çalışılan katalizörlerde bu tepkime süresi çoğunlukla 24 saatten uzundur bazı katalizörlerle gerçekleştirilen katılmalarda reaksiyon süresinin 7 güne kadar çıktığı görülmüştür.

Ayrıca kullanılan FAM katalizörleri % 90'ın üzerinde verimle geri kazanılabilmektedir. Geri kazanılan ligandlarla yapılan denemelerde aynı sonuçlar elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

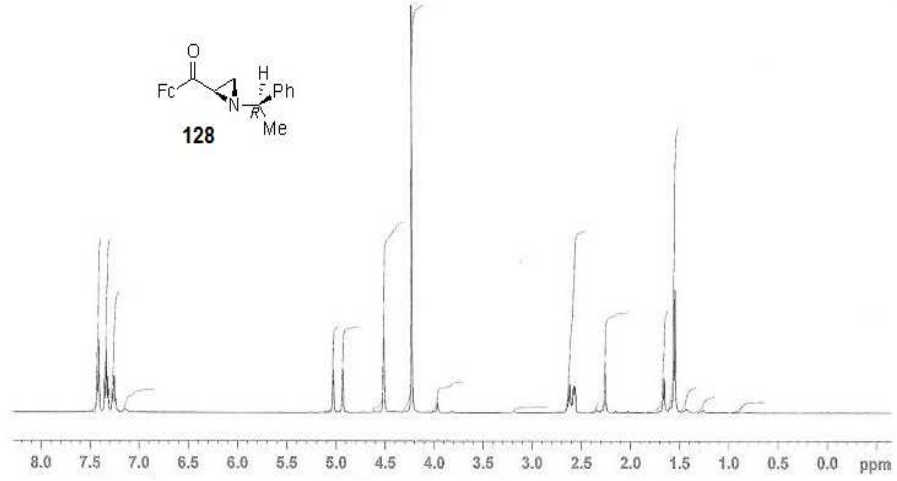
1. L. Henry, Compt. Rend. Hebd. Seances Acad. Sci. **120**, 1265(1895).
2. G. Procter, Asymmetric Synthesis, Oxford University, New York, 1996.
3. J. Ralph Fessenden, Joan S. Fessenden, Organic Chemistry, California: Brooks/Cole Publishing Company, sayfa 786-792, 1990.
4. J. Ralph Fessenden, Joan S. Fessenden, Organic Chemistry, California: Brooks/Cole Publishing Company, sayfa 767-771, 1990.
5. J. F. Coetzee, and T. H. Chang, T. H. (1986). "Recommended Methods for the Purification of Solvents and Tests for Impurities: Nitromethane". Pure Appl. Chem. **58** 1541doi:10.1351/pac198658111541.
6. N. Ono, The Nitro Group In Organic Synthesis; Wiley-VCH: New York, 2001.
7. J. U. Nef, Liebigs Ann. Chem., **280**, (1894).
8. A. Michael, Journal für Praktische Chemie **35**, 349(1887).
9. O. Diels, K. Alder, Liebigs Annalen der Chemie **460**, 98(1928).
10. H. Sasai, T. Tokunga, S. Watanable, T. Suzuki, N. Iton, M. Shibasaki J. Org. Chem., **60**, 7388(1995).
11. H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, S. Arai, M. Shibasaki, Tetrahedron Lett. **34**, 2657(1993).
12. C. Palomo, M. Oiarbide and A. Laso Angew. Chem. Int. Ed. **44**, 3881(2005).
13. B. M. Trost and V. S. C. Yeh Angew. Chem. Int. Ed. **41**, 861(2002).
14. Y. Zhong, P. Tian and G. Lin, Tetrahedron: Asymmetry **15**, 771(2004).

15. D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw, and C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 12692(2003).
16. R. Kowalczyk, Ł. Sidorowicz, J. Skarzewski *Tetrahedron: Asymmetry* **19**, 2310(2008).
17. B. Qin, X. Xiao, X. Liu, J. Huang, Y. Wen, and X. Feng, *J. Org. Chem.*, **72**, 9323(2007).
18. G. Blay, E. Climent, I. Ferná'ndez, V. H. Olmos and J. R. Pedro, *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 1603(2007).
19. J. J. Jianga and M. S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 1376(2007).
20. C. Gan, G. Lai, Z. Zhang, Z. Wanga, and M. M. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **17**, 725(2006).
21. S. F. Lu, D. M. Du, S. W. Zhang and J. Xu *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 3433(2004).
22. K. Tanaka, S. Hachiken *Tetrahedron Letters*, **49**, 2533(2008).
23. M. Çolak and N. Demirel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 635(2008).
24. C. Christensen, K. Juhl, R. G. Hazell, and K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.*, **67**, 4875(2002).
25. M. Bandini, F. Piccinelli, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi and C. Ventrici *Chem. Commun.*, 616(2007) DOI: 10.1039/b613019d
26. T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, J. H. van Maarseveen, and H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 929(2006).

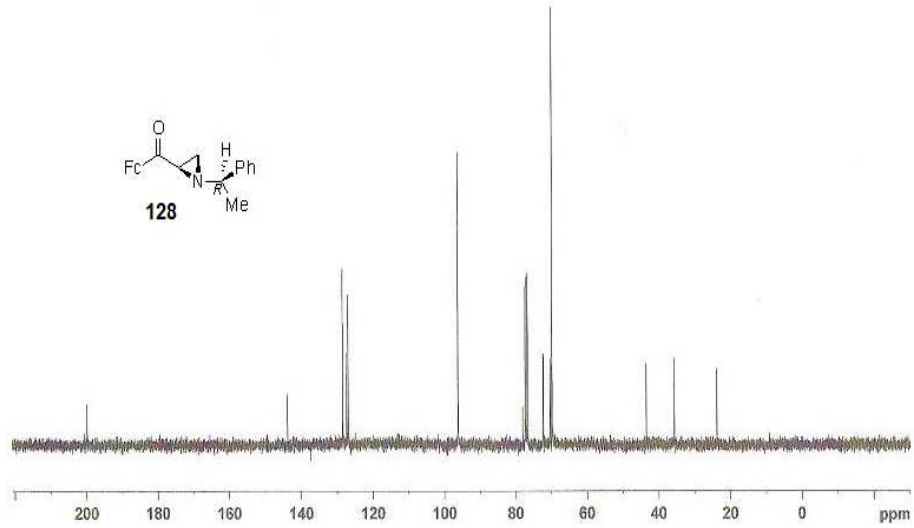
27. Y. Sohtome, Y. Hashimoto, K. Nagasawaa, *Adv. Synth. Catal.*, **347**, 1643(2005).
28. B. M. Nugent, R. A. Yoder, and J. N. Johnston *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 3418(2004).
29. N. Nishiwaki, K. R. Knudsen, K. V. Gothelf, and K. A. Jørgensen *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**, 2992(200).
30. K. R. Knudsen, T. Risgaard, N. Nishiwaki, K. V. Gothelf, and K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 5843(2001).
31. C. Wang, Z. Zhou and C. Tang, *Org. Lett.*, **10**, 1707(2008).
32. H. Koyuncu, P. P. Garner, A. Bulut, W. Youngs, M. Panzner, *Org. Lett.*, **8**, 4687(2006).
33. A. İşleyen, Ö. Dogan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 679(2007).
34. A. Bulut, A. Aslan, E. Ç. İzgü, Ö. Dogan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 1013(2007).
35. H. Koyuncu, Ö. Dogan, *Org. Lett.*, **9**, 3477(2007).
36. N. H. Cromwell, R. D. Babson, C. E. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 312(1943).
37. J. M. Yun, T. B. Sim, H. S. Hahm, W. K. Lee, *J. Org. Chem.*, **68**, 7675(2003).

EK A

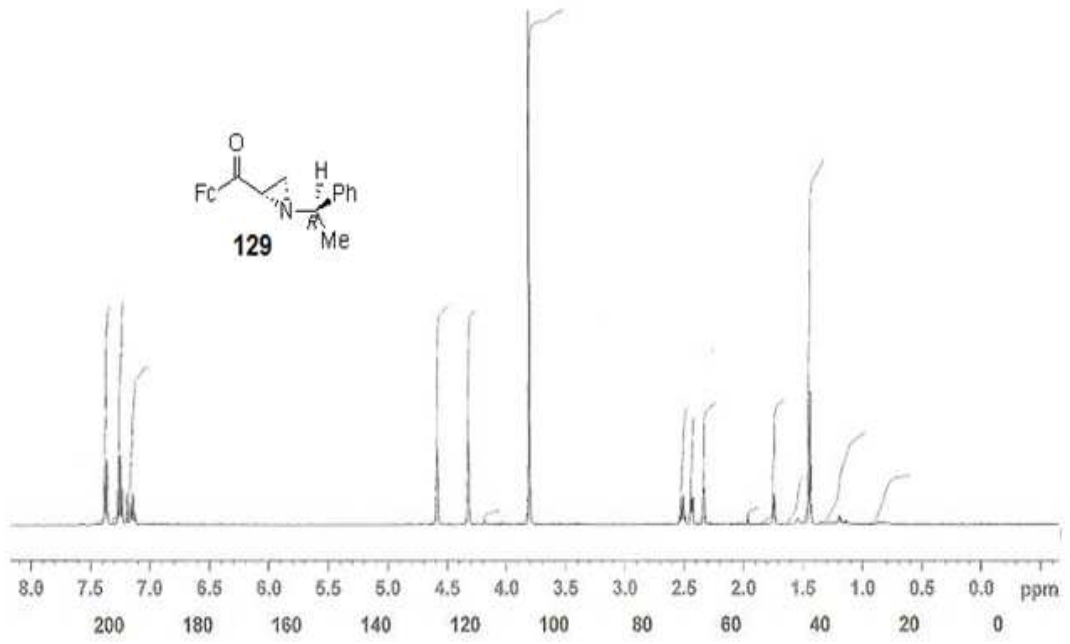
A- Bileşiklerin NMR Spektrumları ve HPLC Kromatogramları



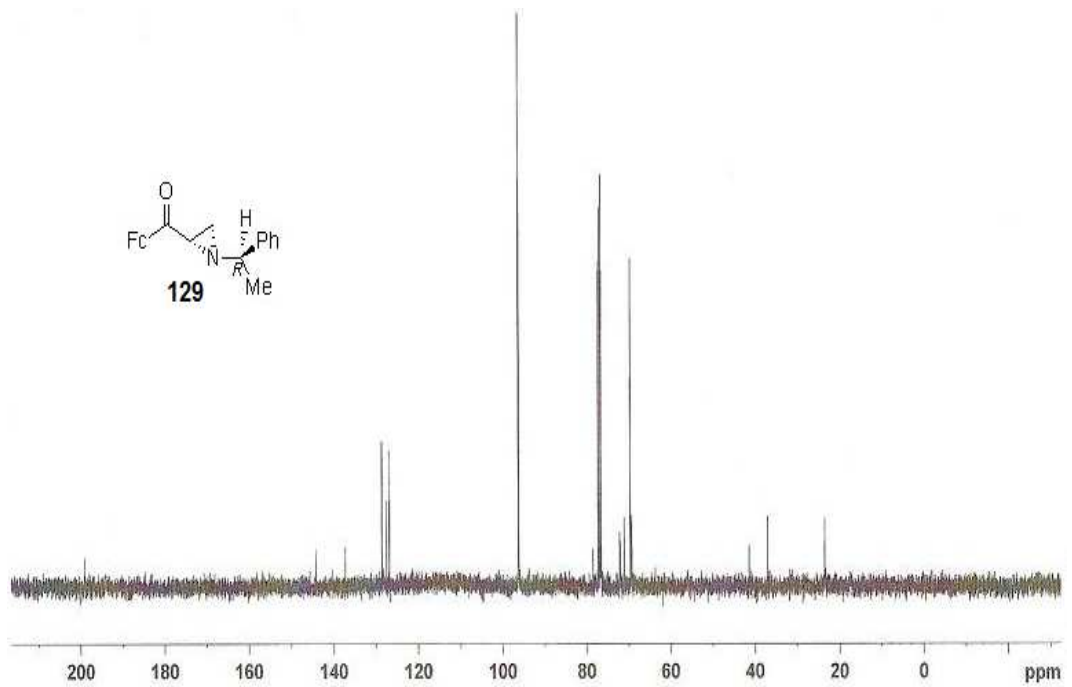
Şekil A.1. Bileşik 128'in ¹H NMR spektrumu



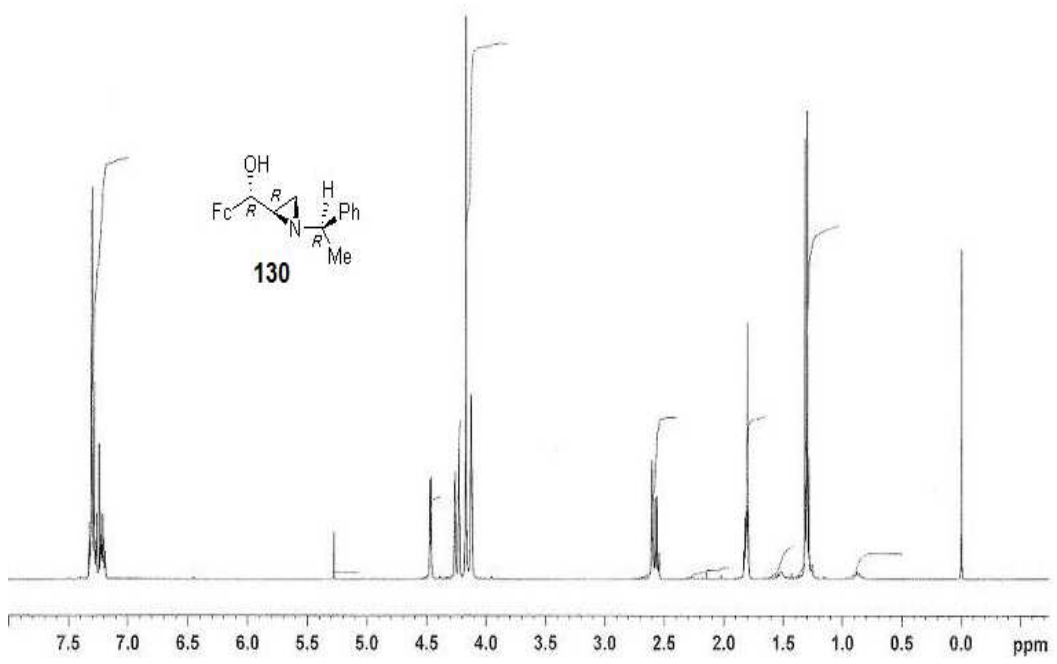
Şekil A.2. Bileşik 128'in ¹³C NMR spektrumu.



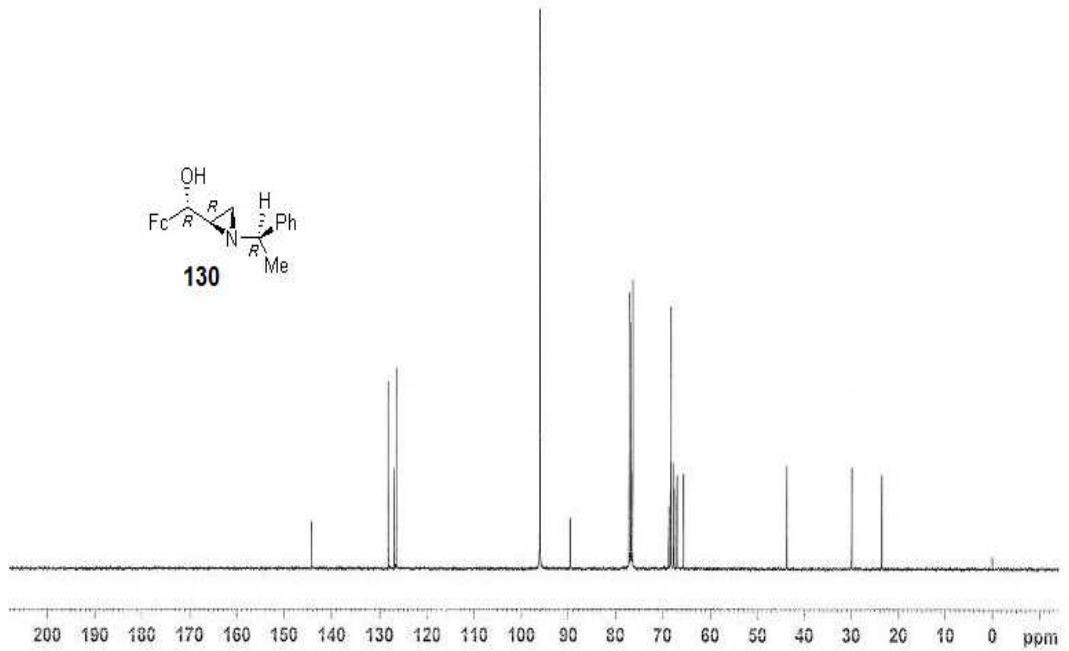
Şekil A.3. Bileşik 129'un ¹H NMR spektrumu.



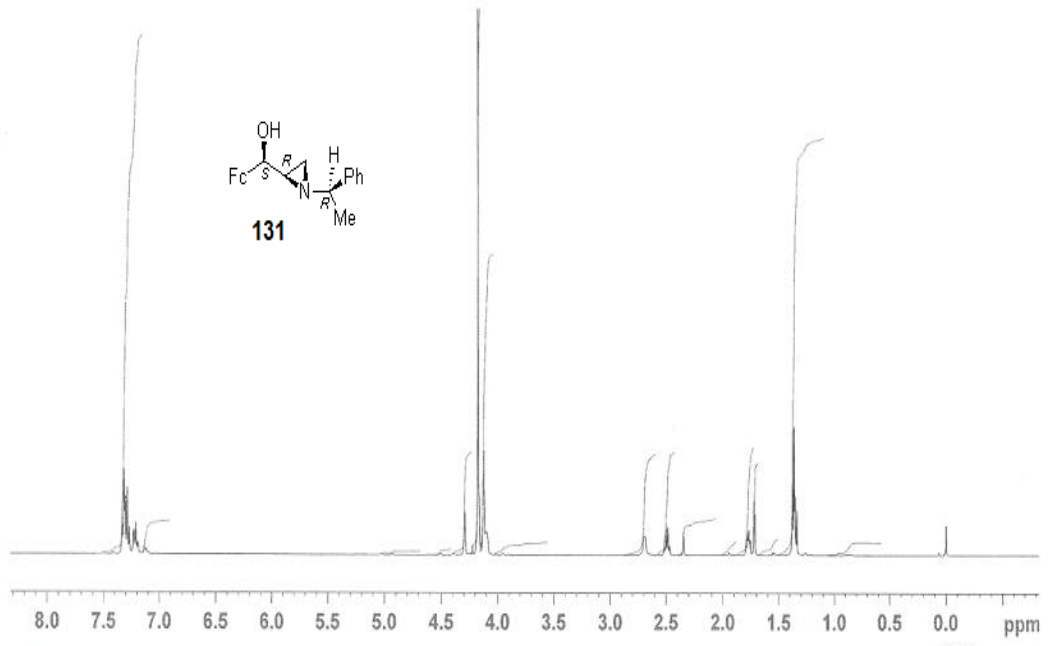
Şekil A.4. Bileşik 129'un ¹³C NMR spektrumu.



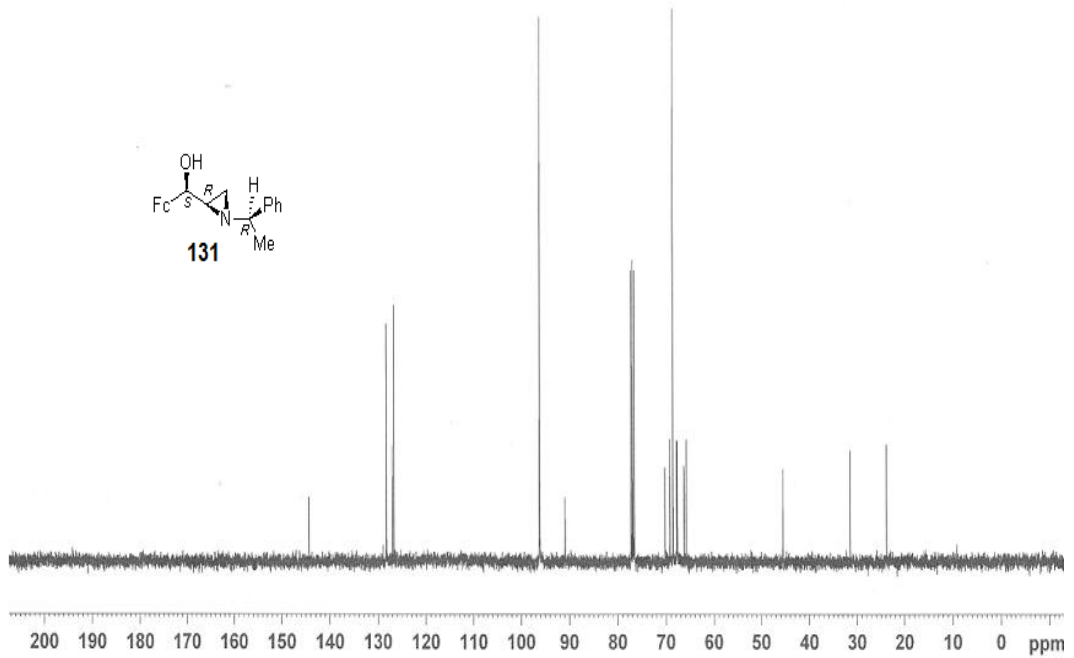
Şekil A.5. Bileşik 130'un ^1H NMR spektrumu.



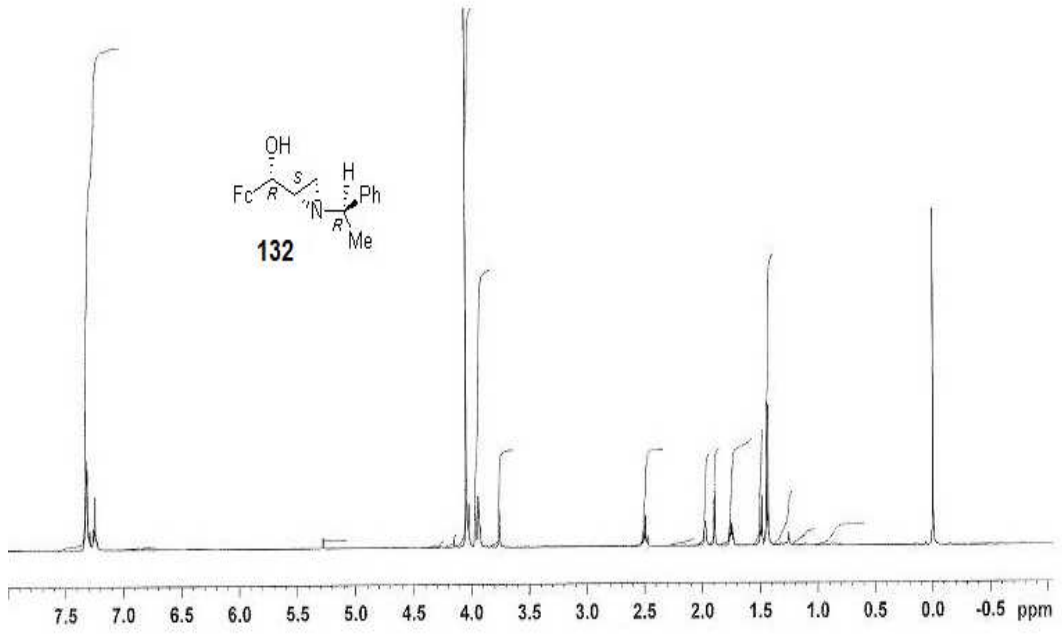
Şekil A.6. Bileşik 130'un ^{13}C NMR spektrumu.



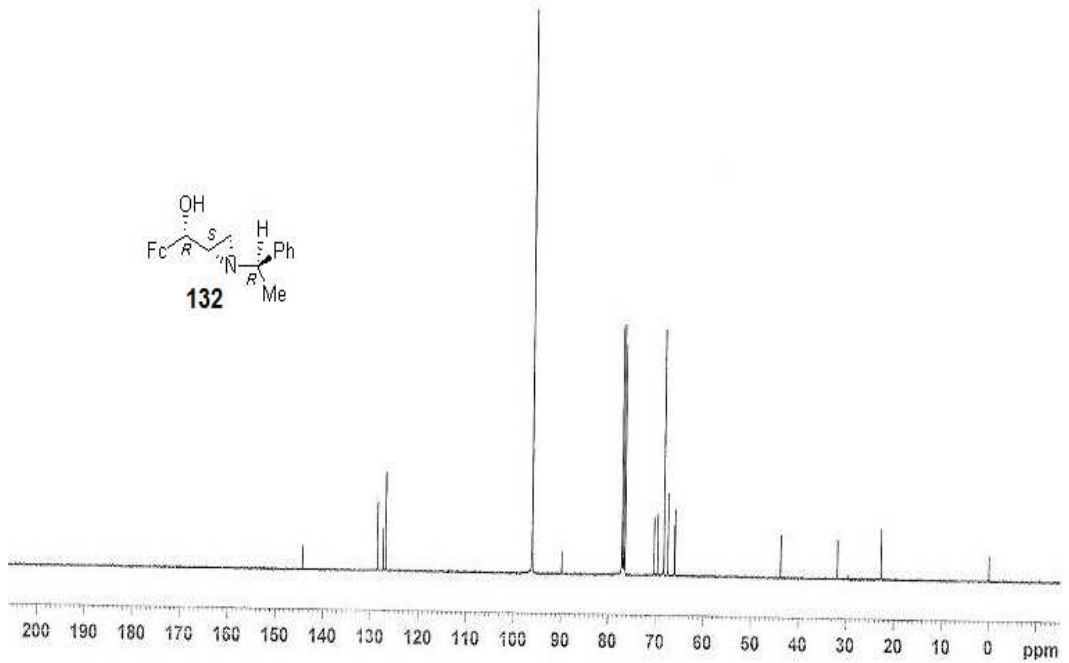
Şekil A.7. Bileşik 131'in ^1H NMR spektrumu.



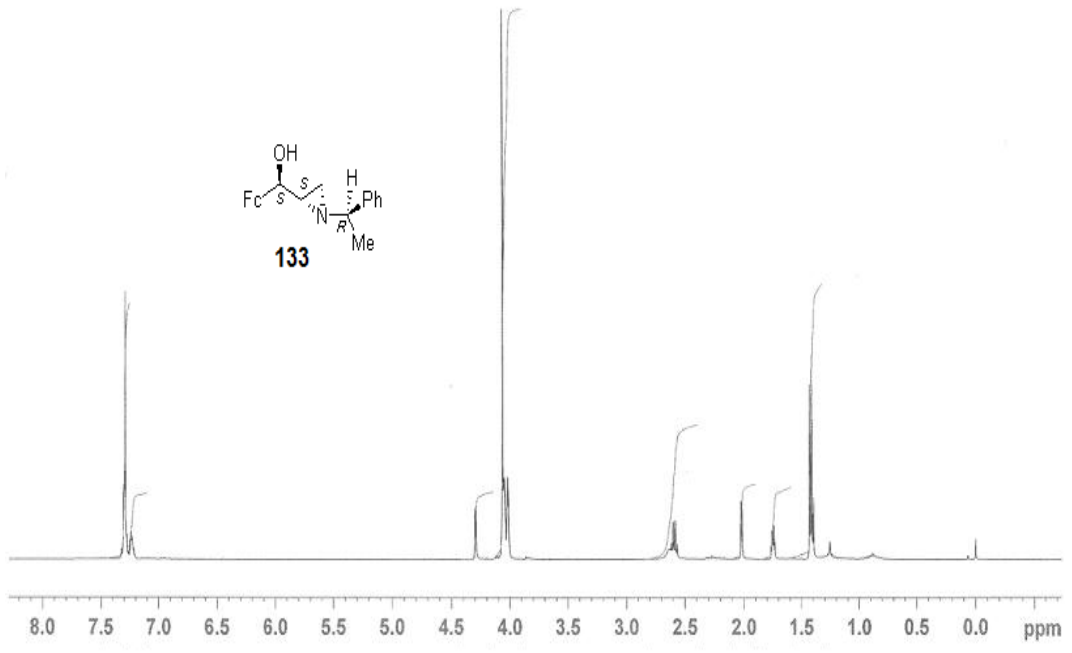
Şekil A.8. Bileşik 131'in ^{13}C NMR spektrumu.



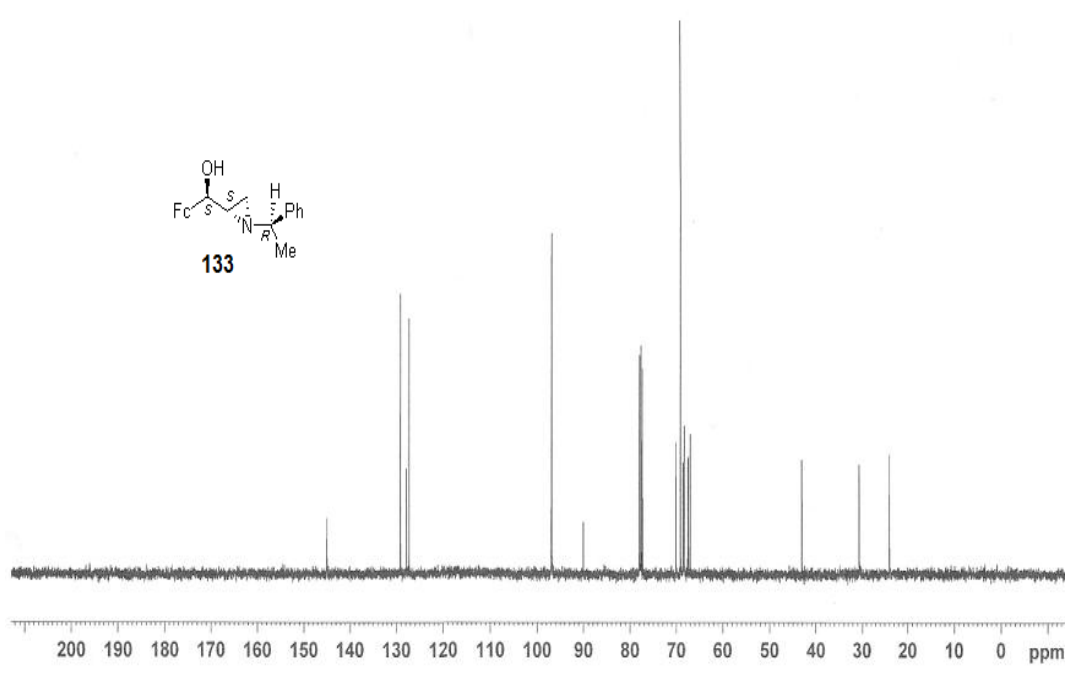
Şekil A.9. Bileşik 132'nin ^1H NMR spektrumu.



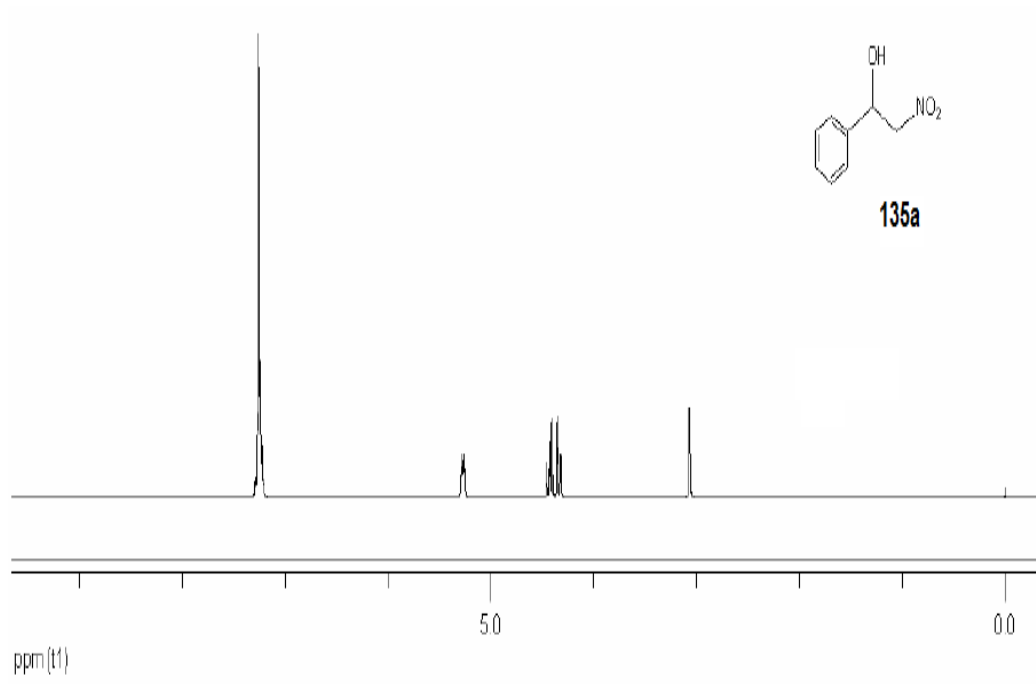
Şekil A.10. Bileşik 132'nin ^{13}C NMR spektrumu.



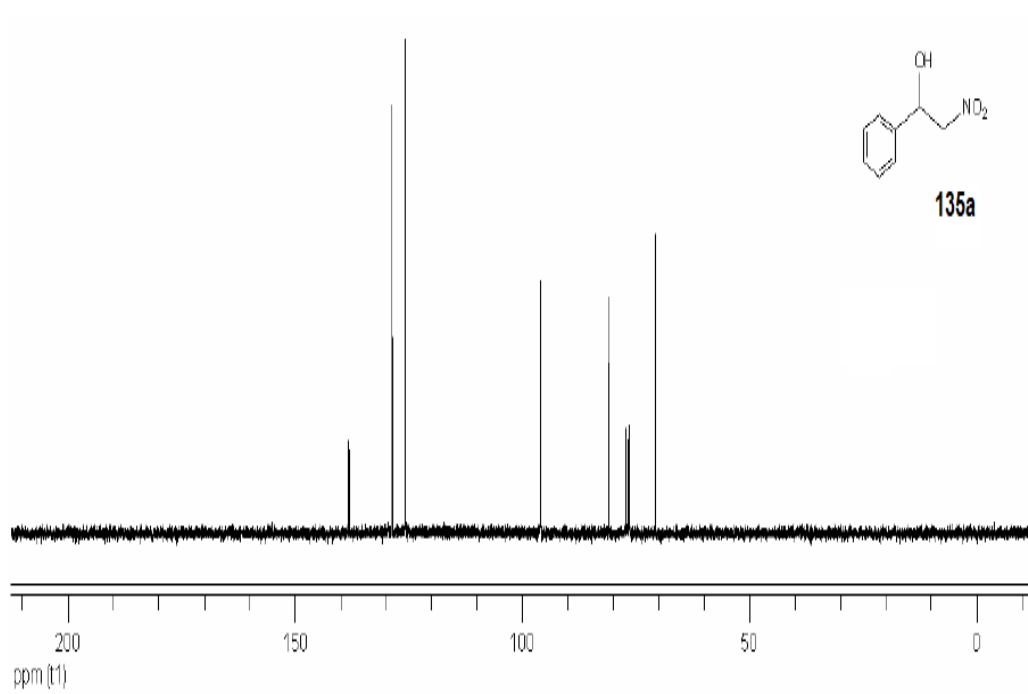
Şekil A.11. Bileşik 133'ün ¹H NMR spektrumu.



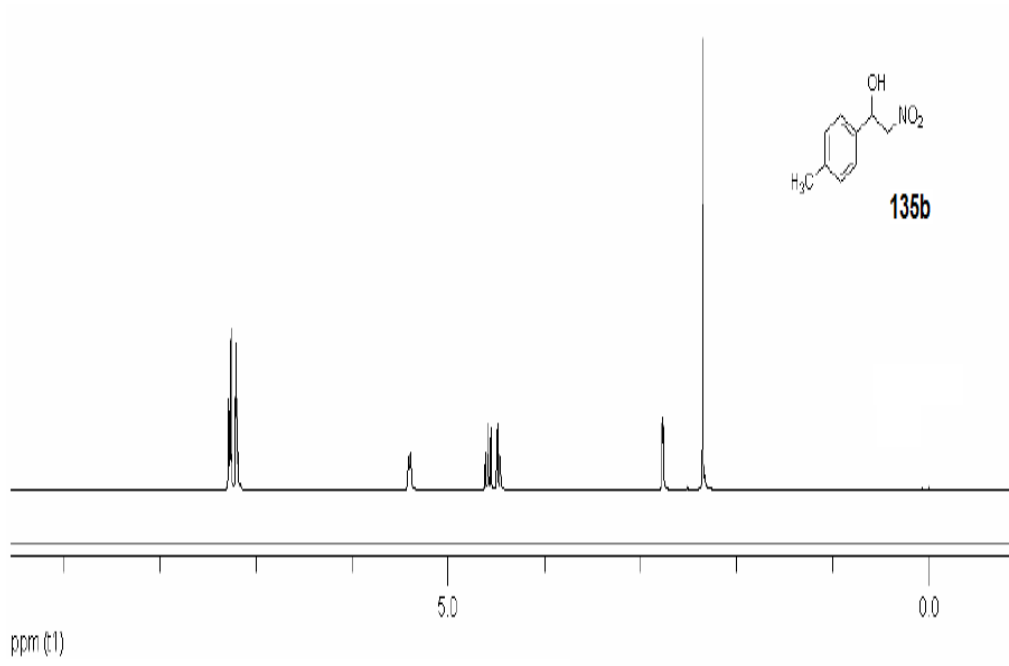
Şekil A.12. Bileşik 133'ün ¹³C NMR spektrumu.



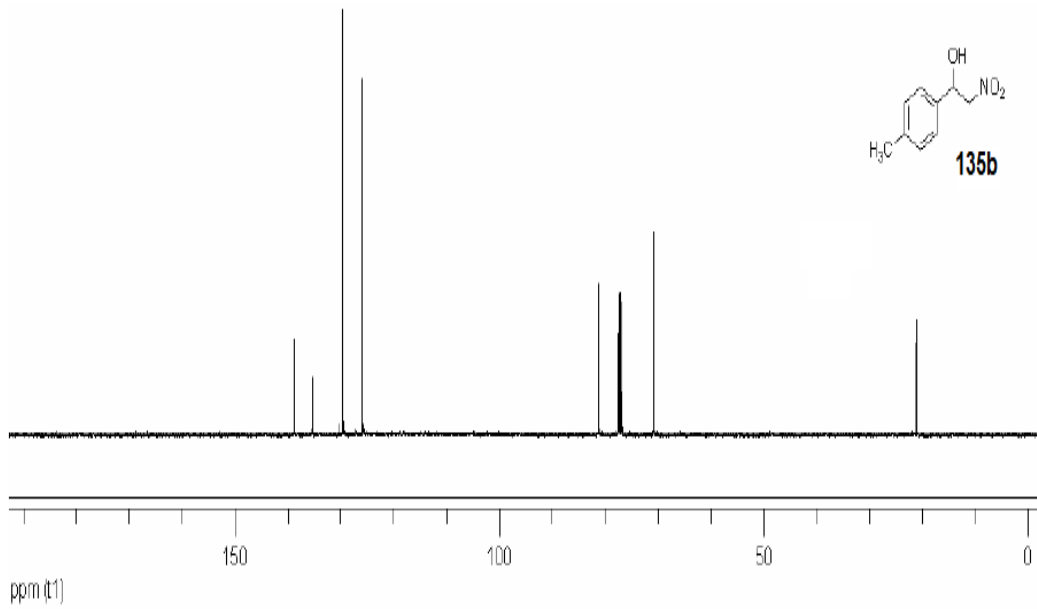
Şekil A.13. Bileşik 135a'nın ¹H NMR spektrumu.



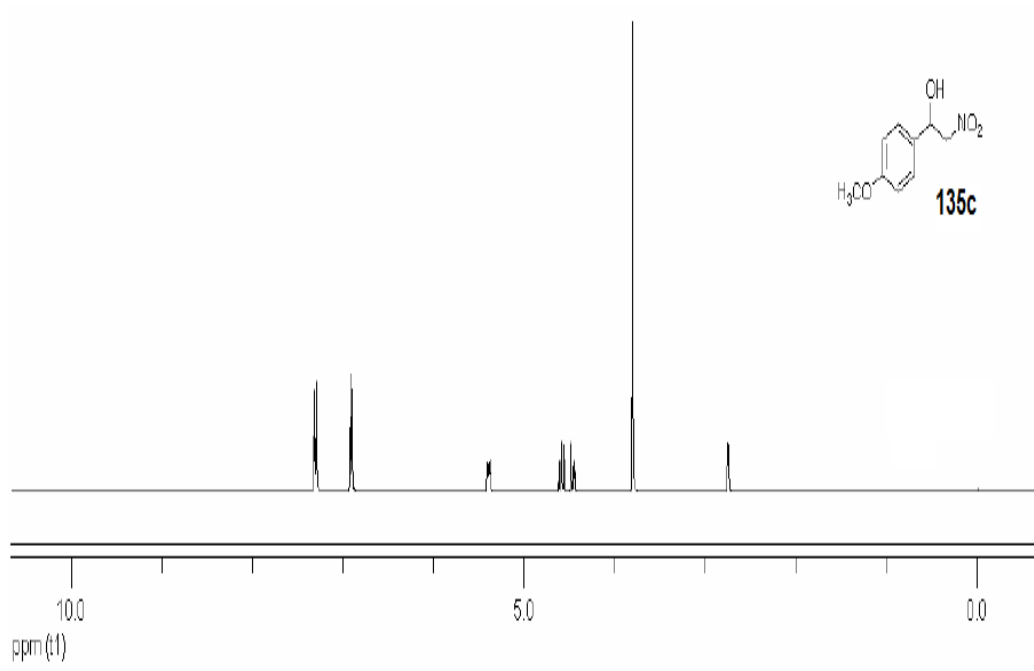
Şekil A.14. Bileşik 135a'nın ¹³C NMR spektrumu.



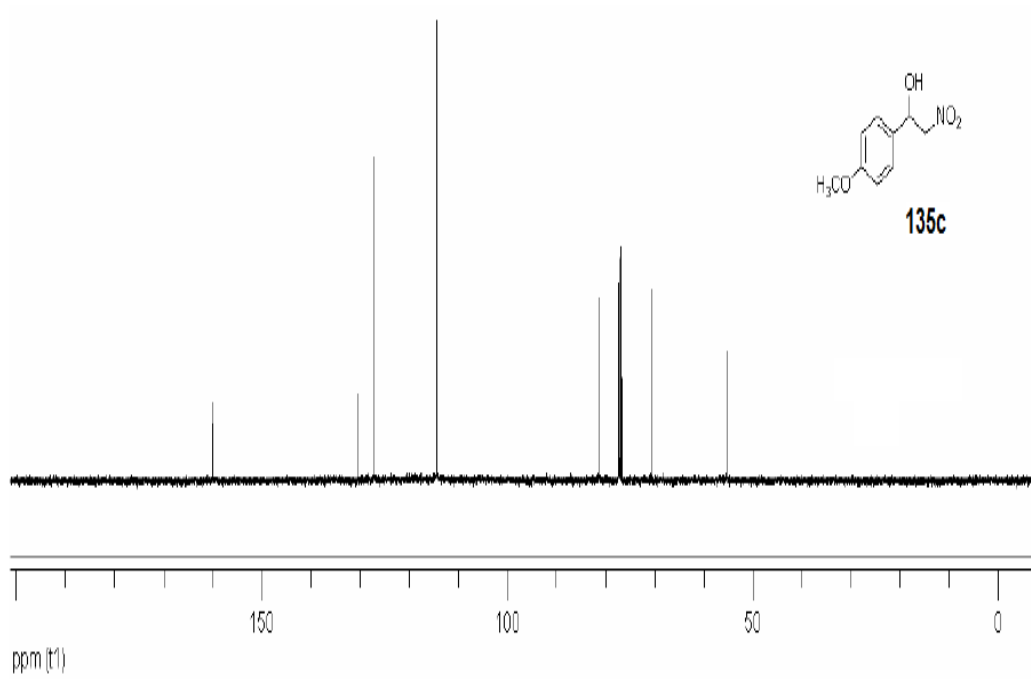
Şekil A.15. Bileşik 135b'nin ¹H NMR spektrumu.



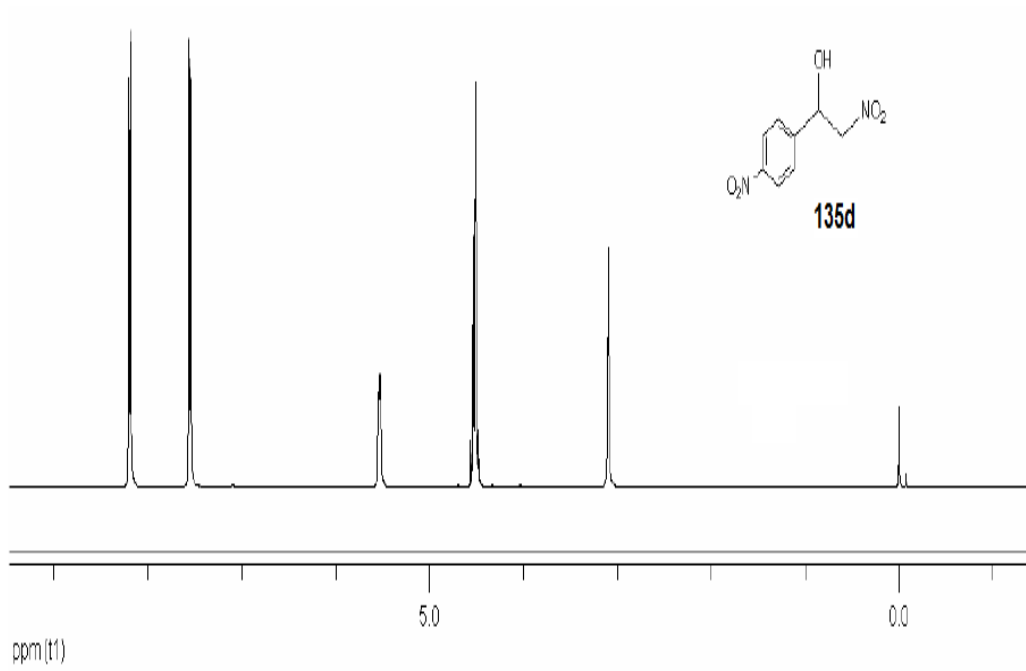
Şekil A.16. Bileşik 135b'nin ¹³C NMR spektrumu.



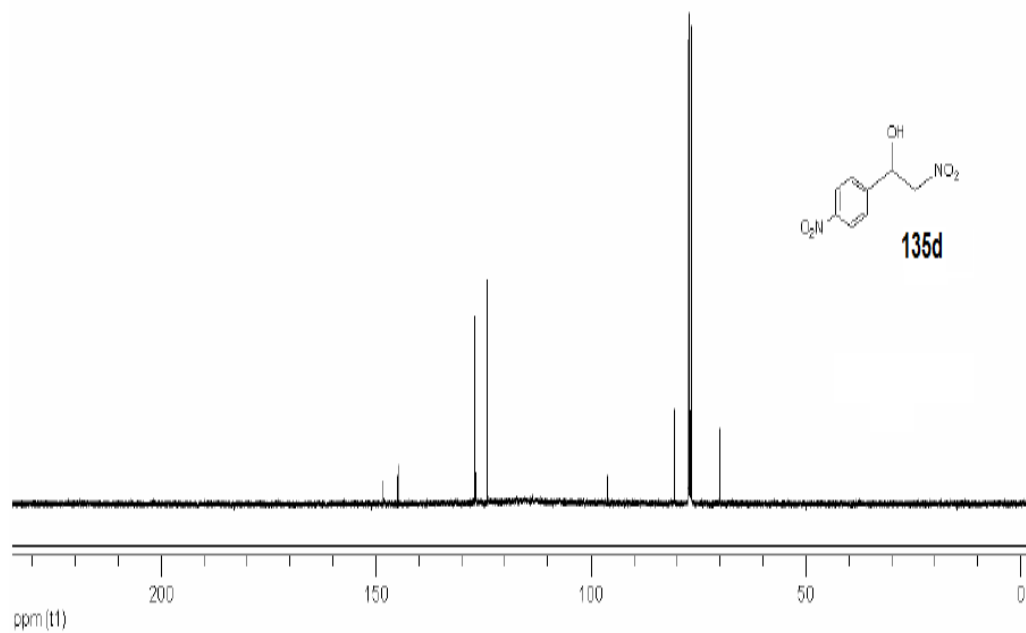
Şekil A.17. Bileşik 135c'nin ¹H NMR spektrumu.



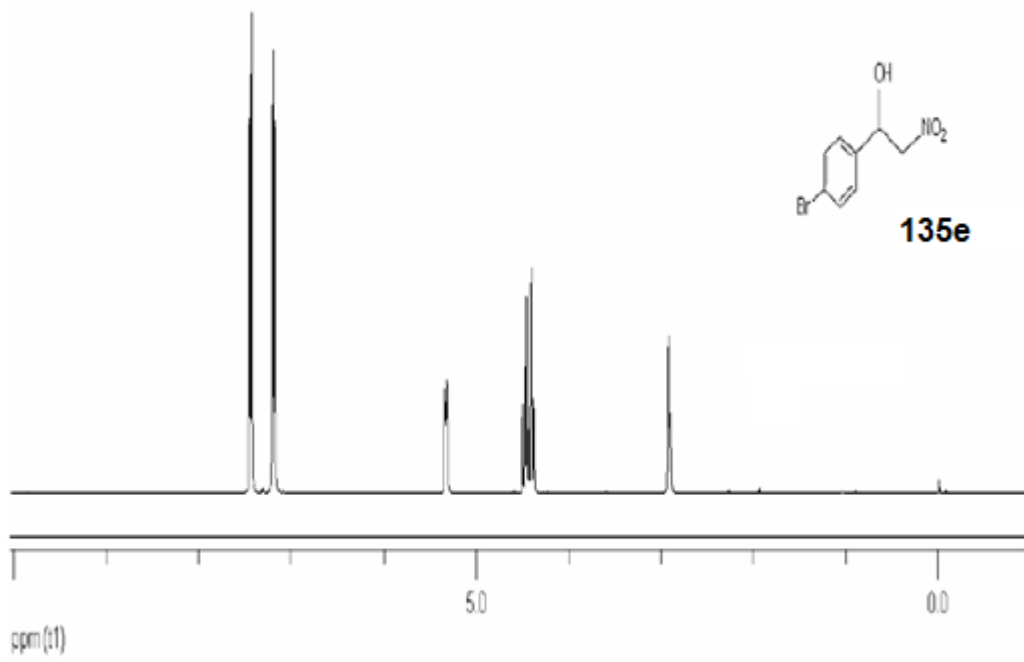
Şekil A.18. Bileşik 135c'nin ¹³C NMR spektrumu.



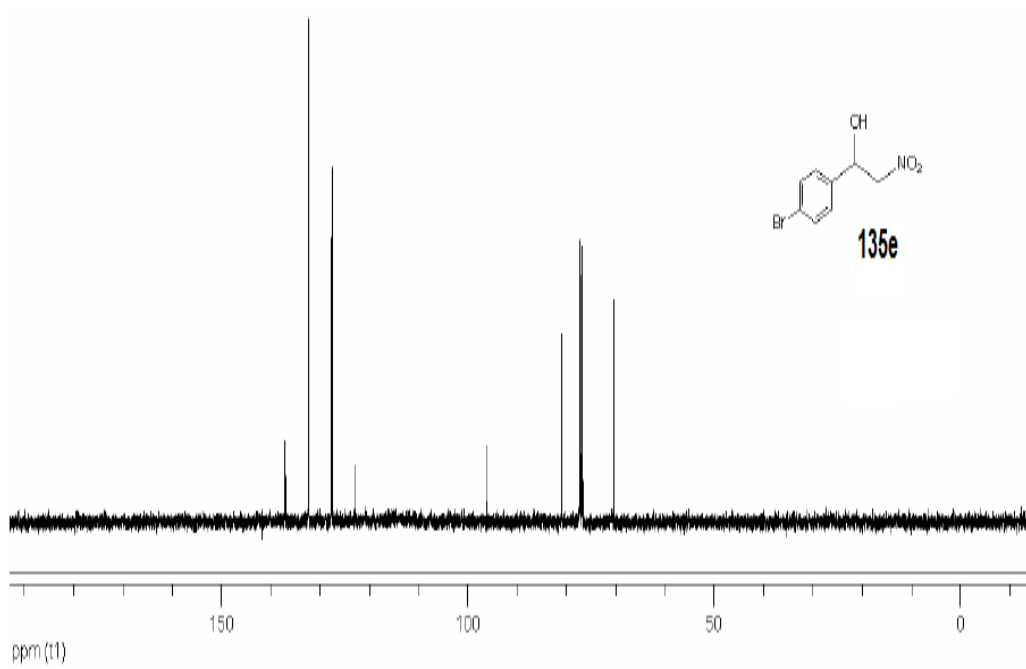
Şekil A.19. Bileşik 135d'nin ¹H NMR spektrumu.



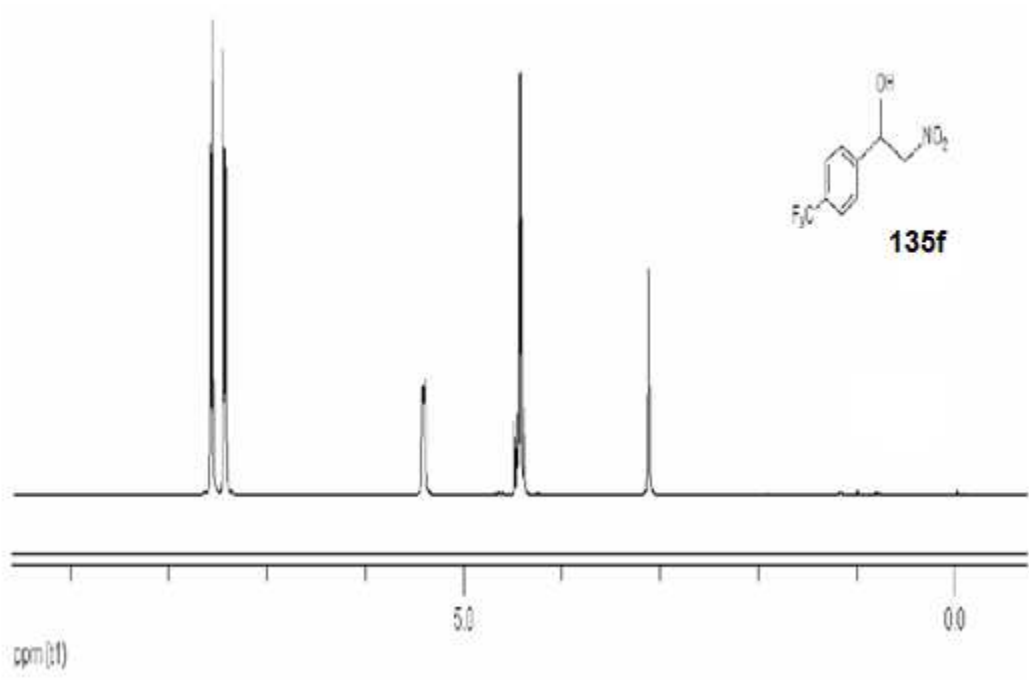
Şekil A.20. Bileşik 135d'nin ¹³C NMR spektrumu.



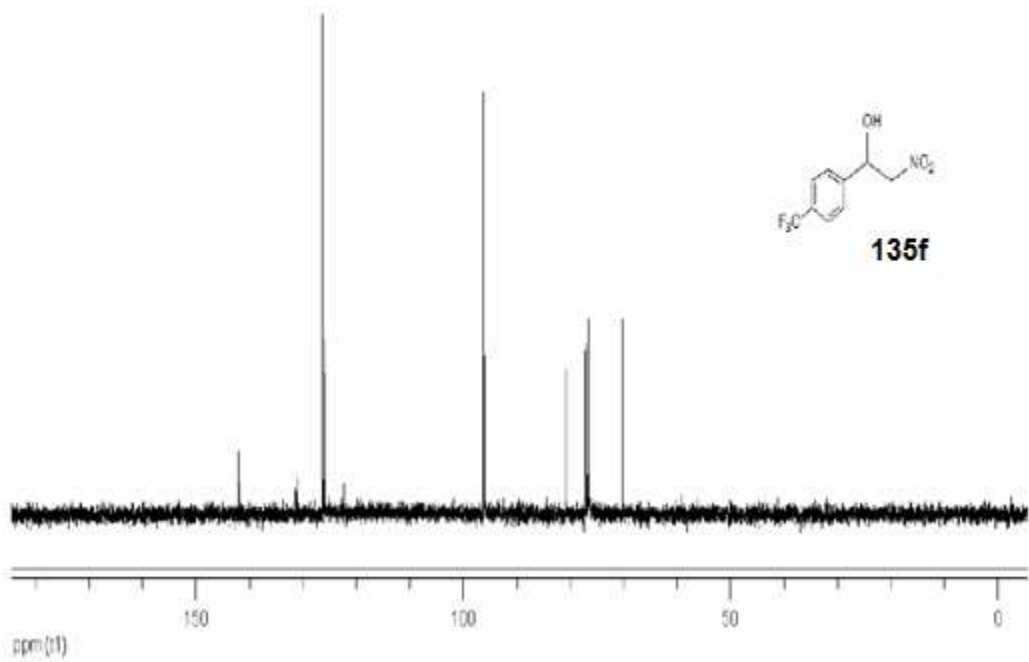
Şekil A.21. Bileşik **135e**'nin ¹H NMR spektrumu.



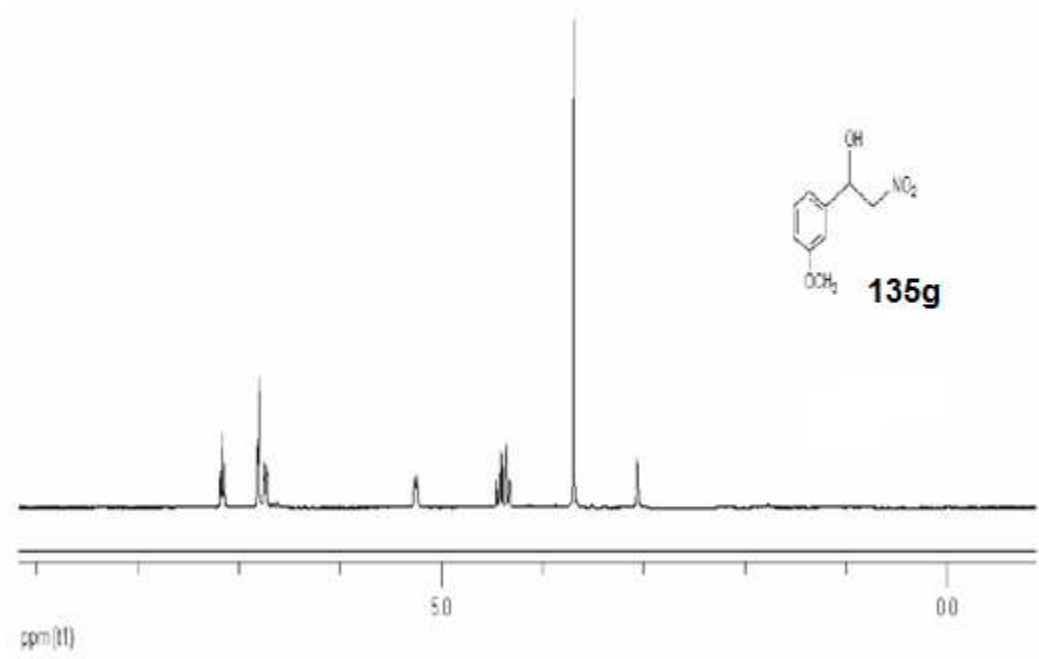
Şekil A.22. Bileşik **135e**'nin ¹³C NMR spektrumu.



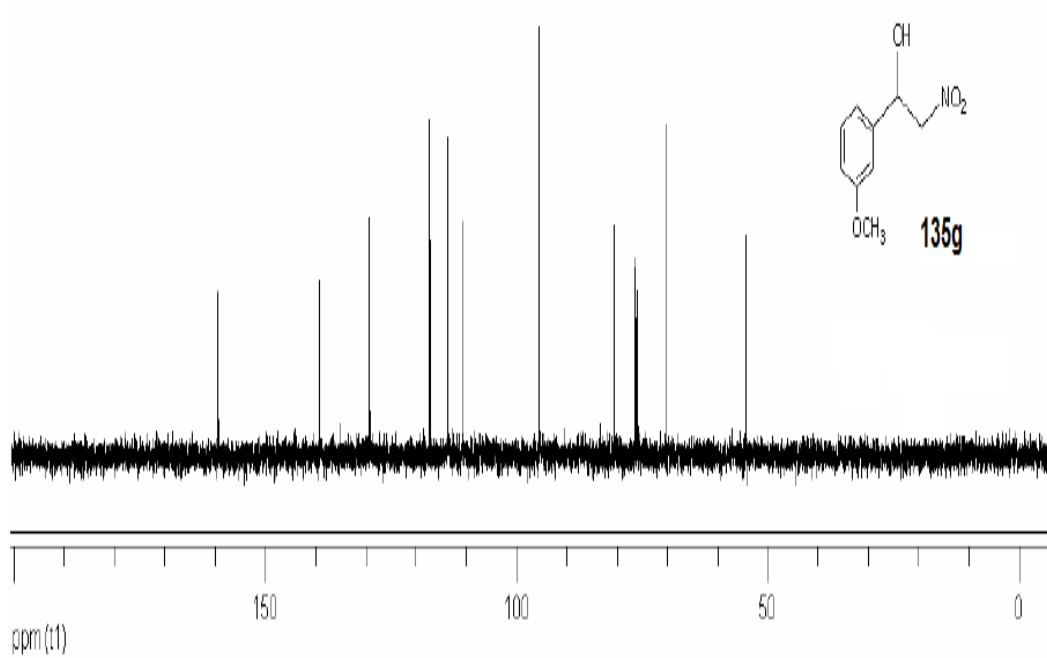
Şekil A.23. Bileşik **135f**'nin ¹H NMR spektrumu.



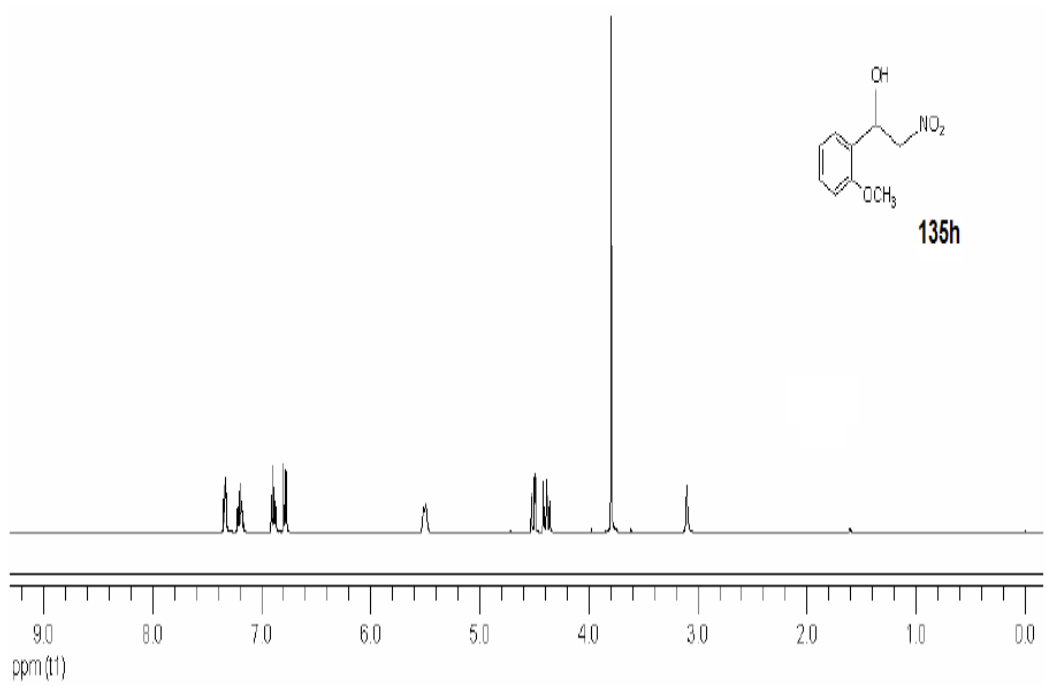
Şekil A.24. Bileşik **135f**'nin ¹³C NMR spektrumu.



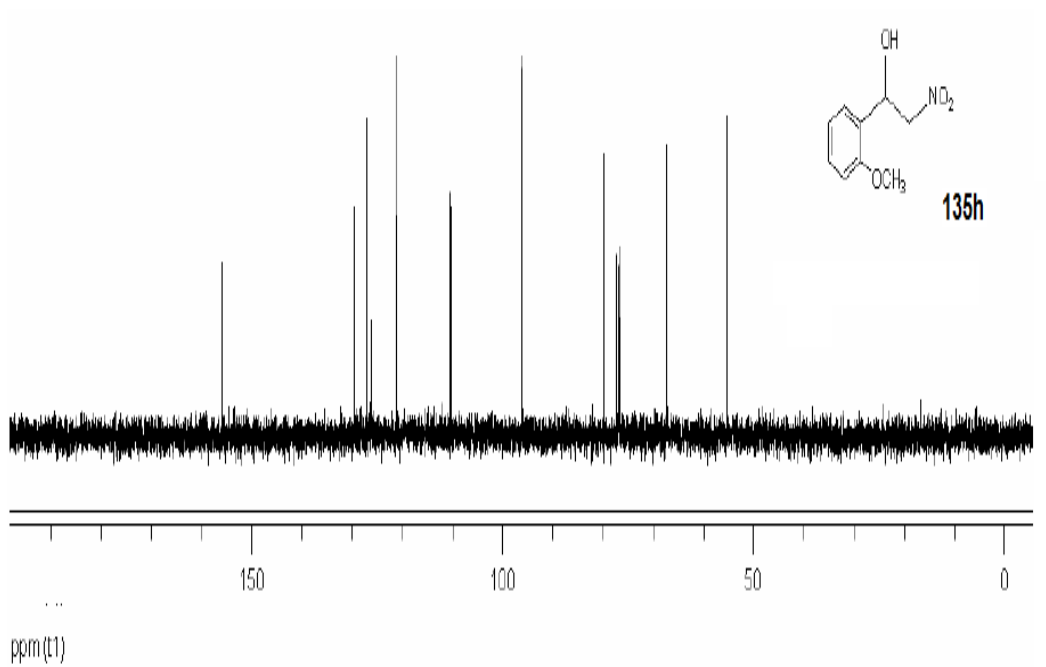
Şekil A.25. Bileşik 135g'nin ¹H NMR spektrumu.



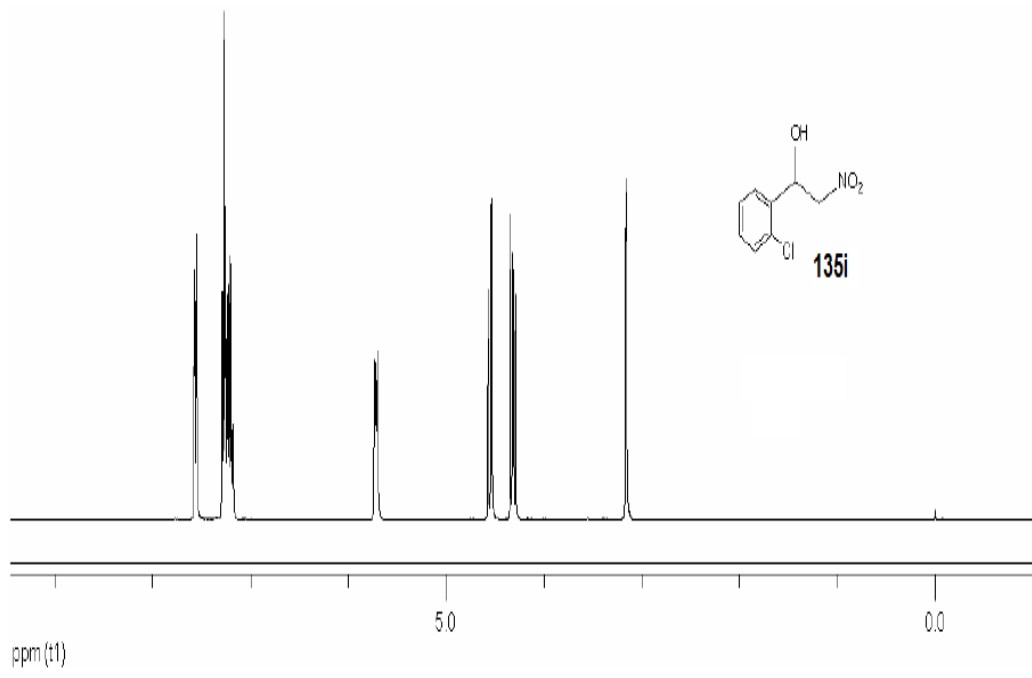
Şekil A.26. Bileşik 135g'nin ¹³C NMR spektrumu.



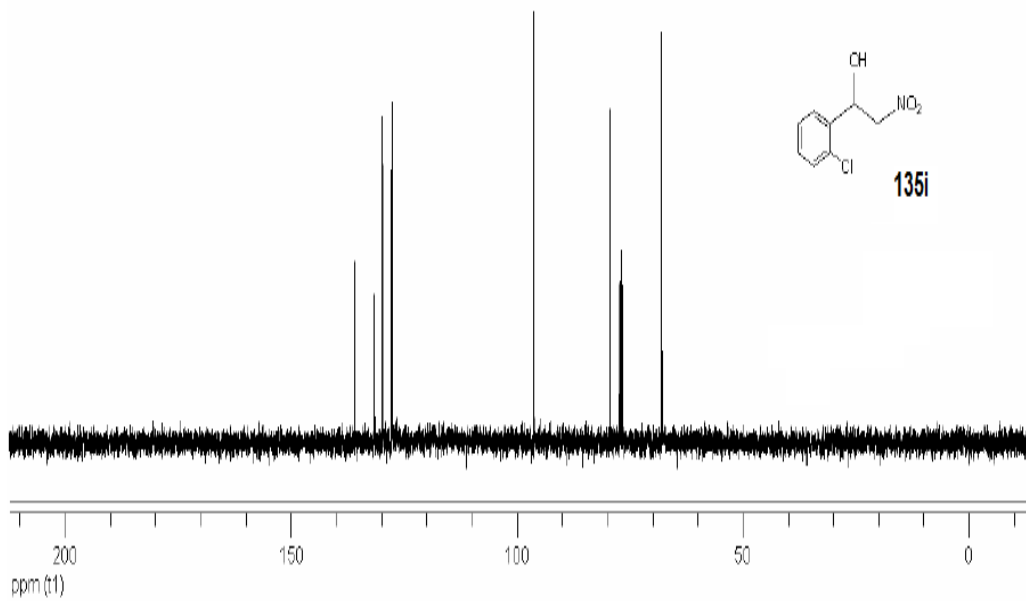
Şekil A.27. Bileşik 135h'nin ¹H NMR spektrumu.



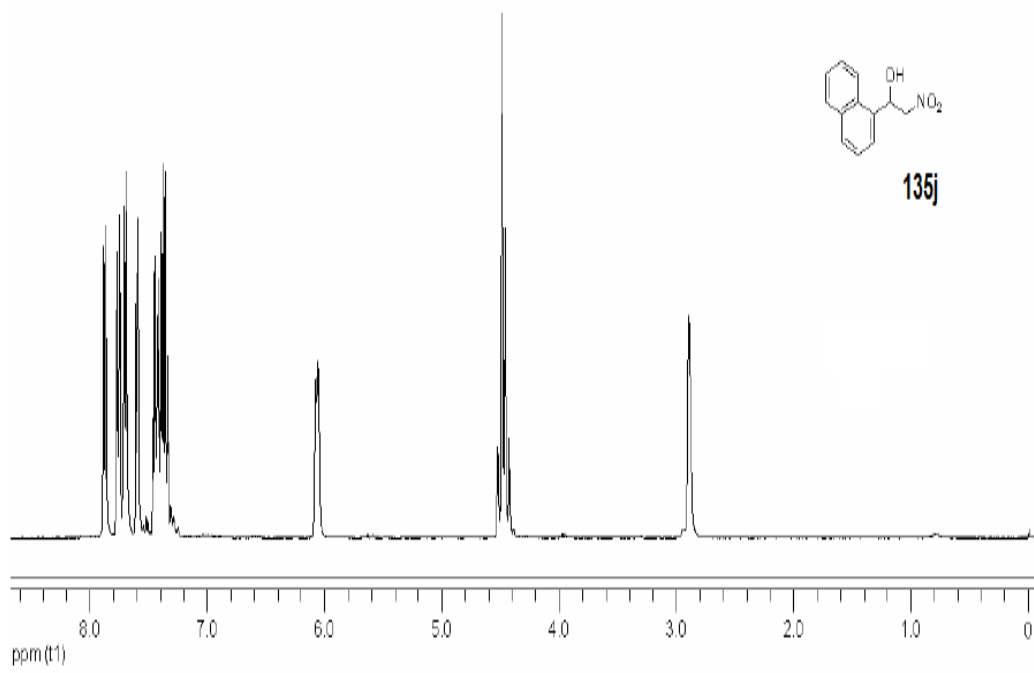
Şekil A.28. Bileşik 135h'nin ¹³C NMR spektrumu.



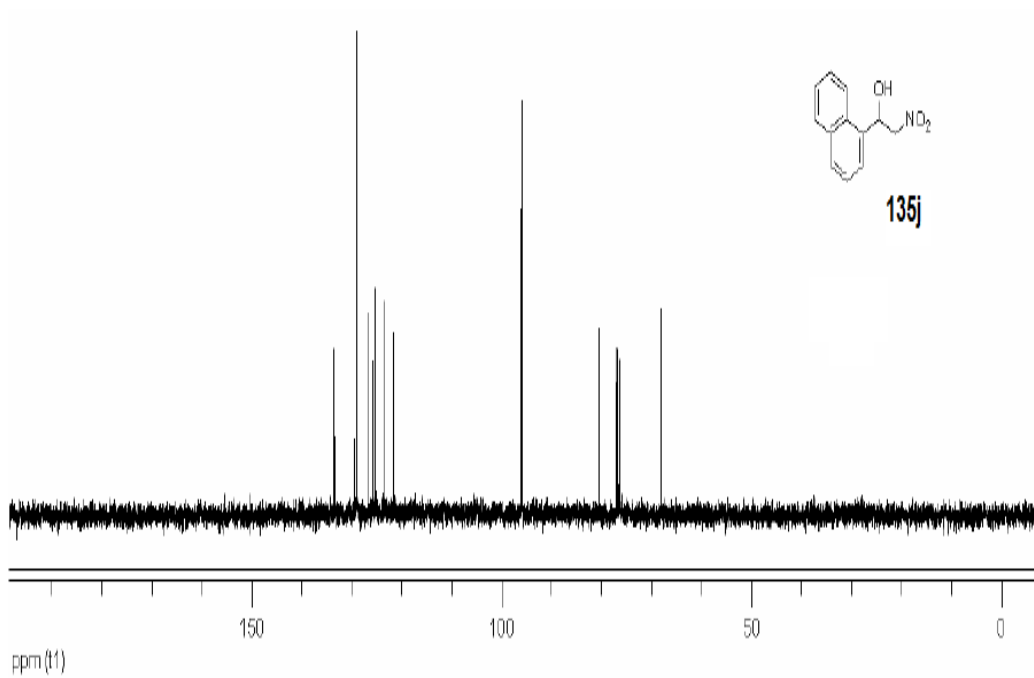
Şekil A.29. Bileşik 135i'nin ¹H NMR spektrumu.



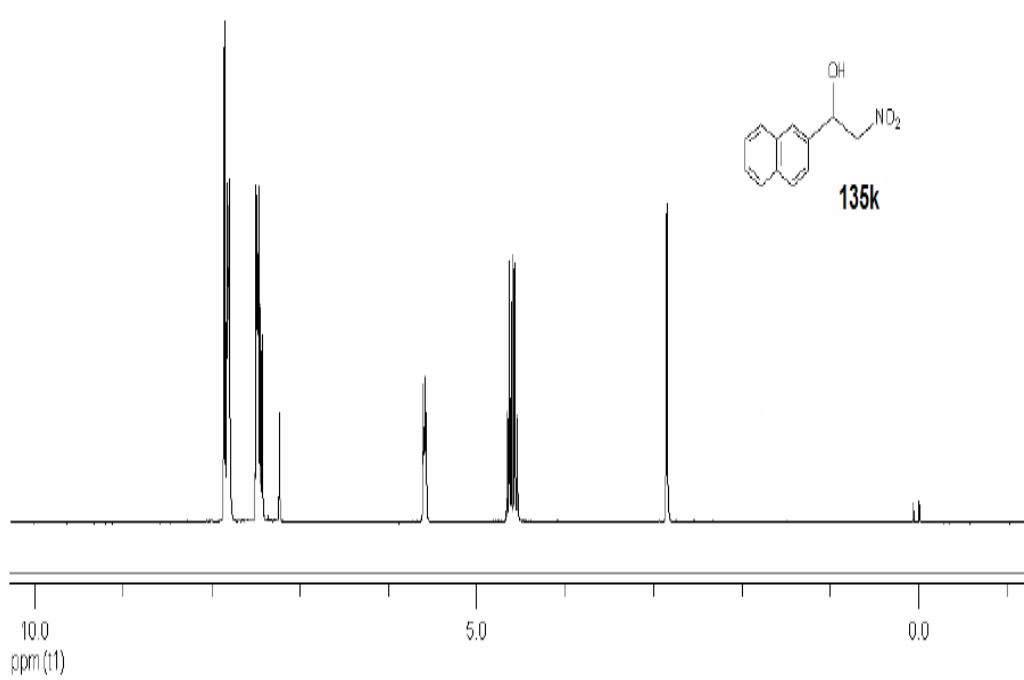
Şekil A.30. Bileşik 135i'nin ¹³C NMR spektrumu.



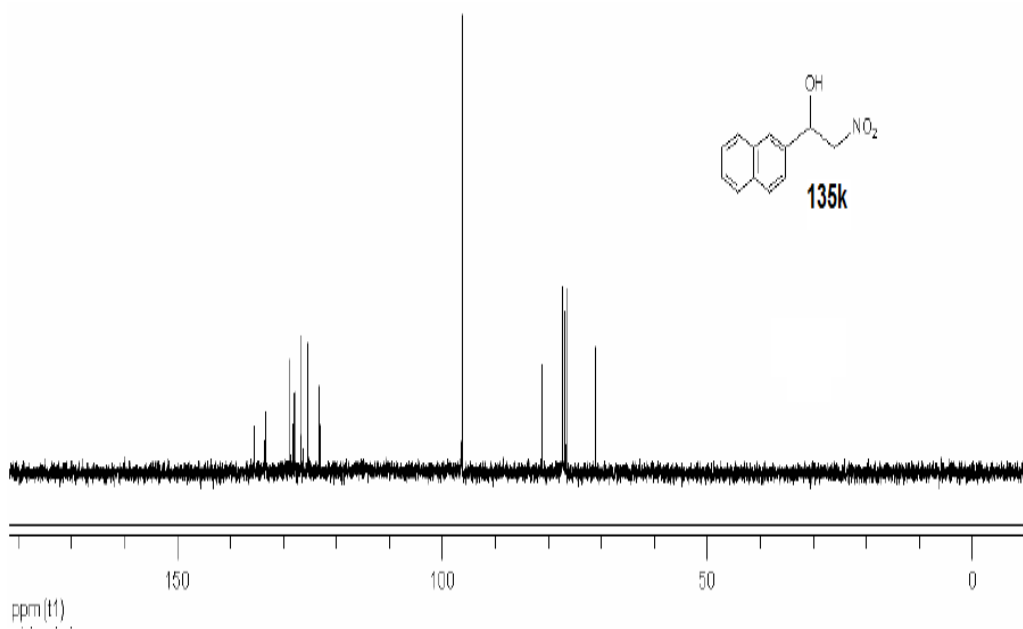
Şekil A.31. Bileşik 135j'nin ¹H NMR spektrumu.



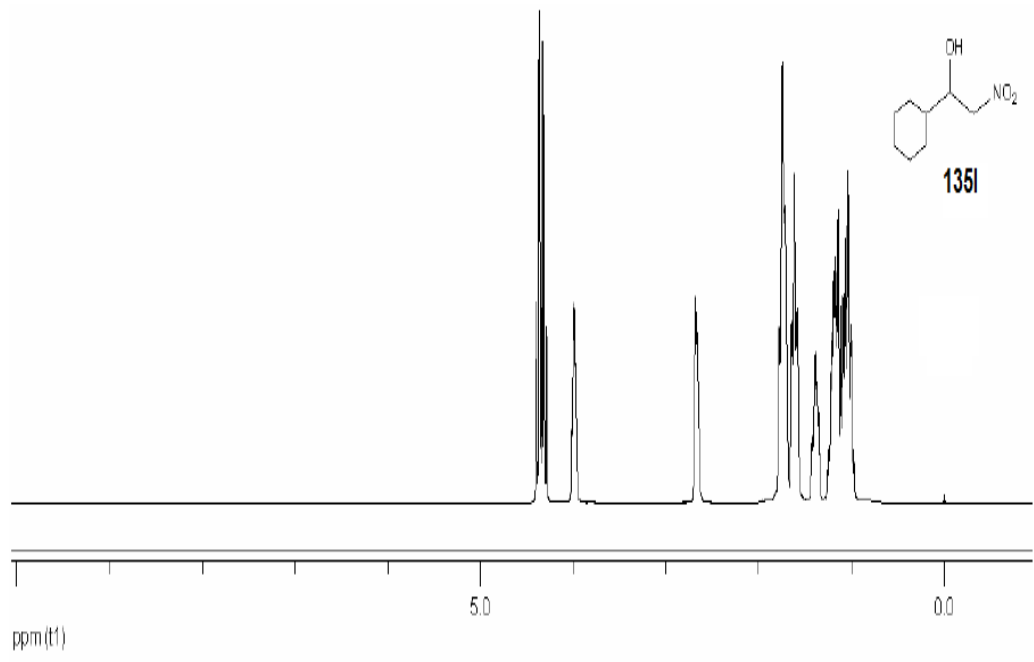
Şekil A.32. Bileşik 135j'nin ¹³C NMR spektrumu.



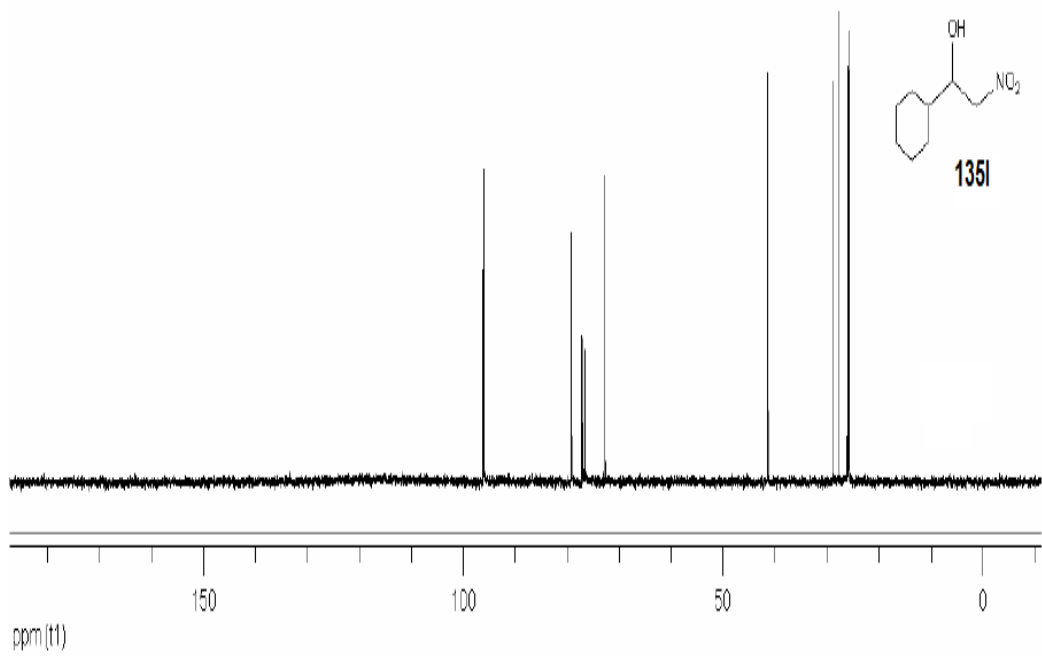
Şekil A.33. Bileşik 135k'nin ¹H NMR spektrumu.



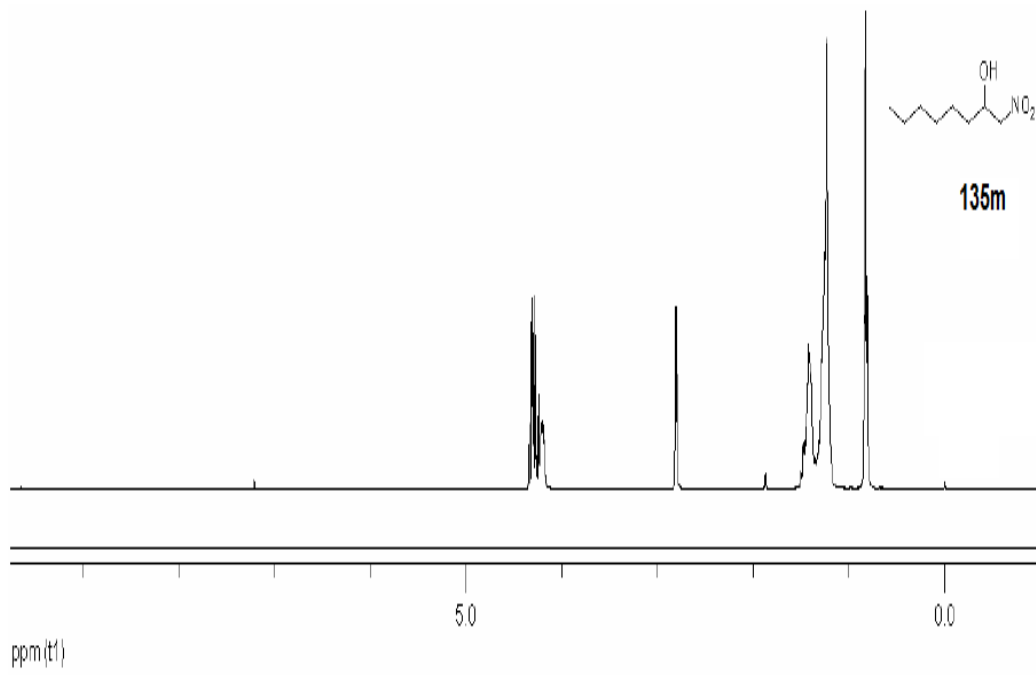
Şekil A.34. Bileşik 135k'nin ¹³C NMR spektrumu.



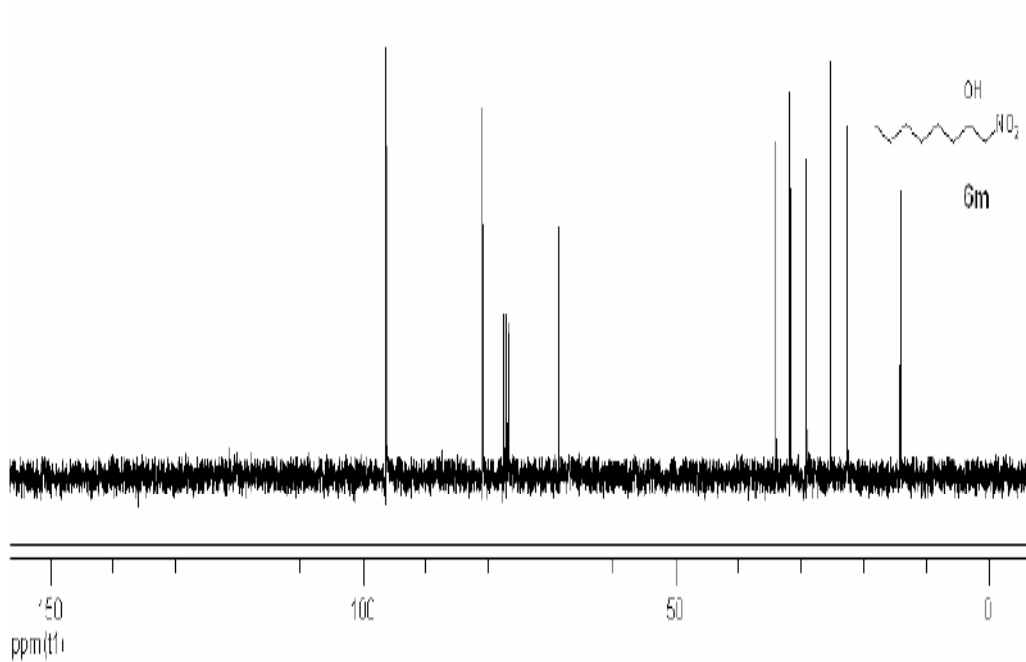
Şekil A.35. Bileşik 135I'nin ¹H NMR spektrumu.



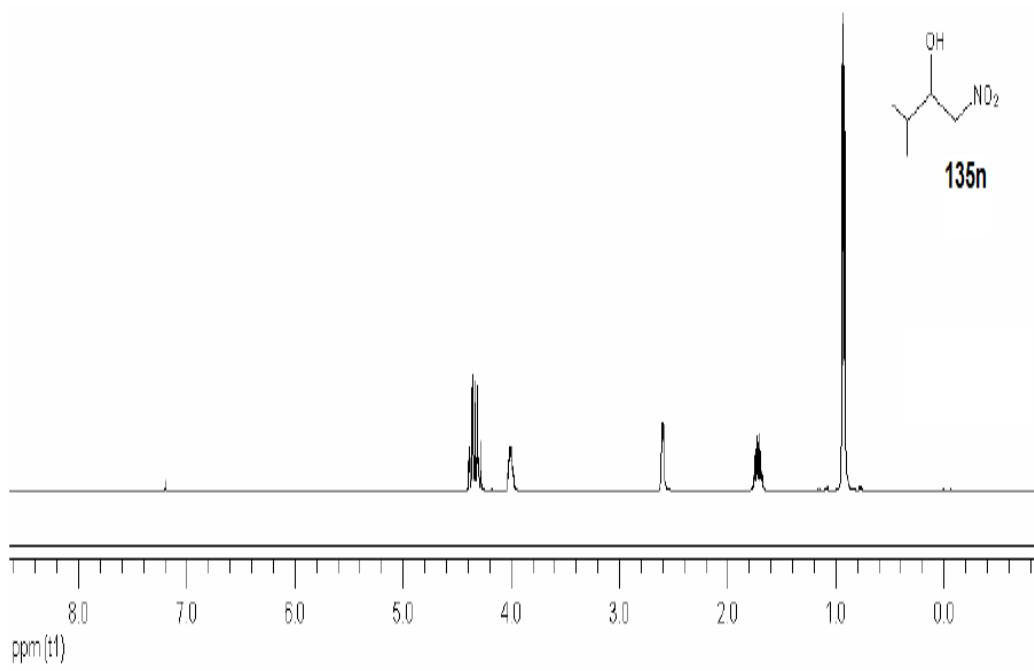
Şekil A.36. Bileşik 135I'nin ¹³C NMR spektrumu.



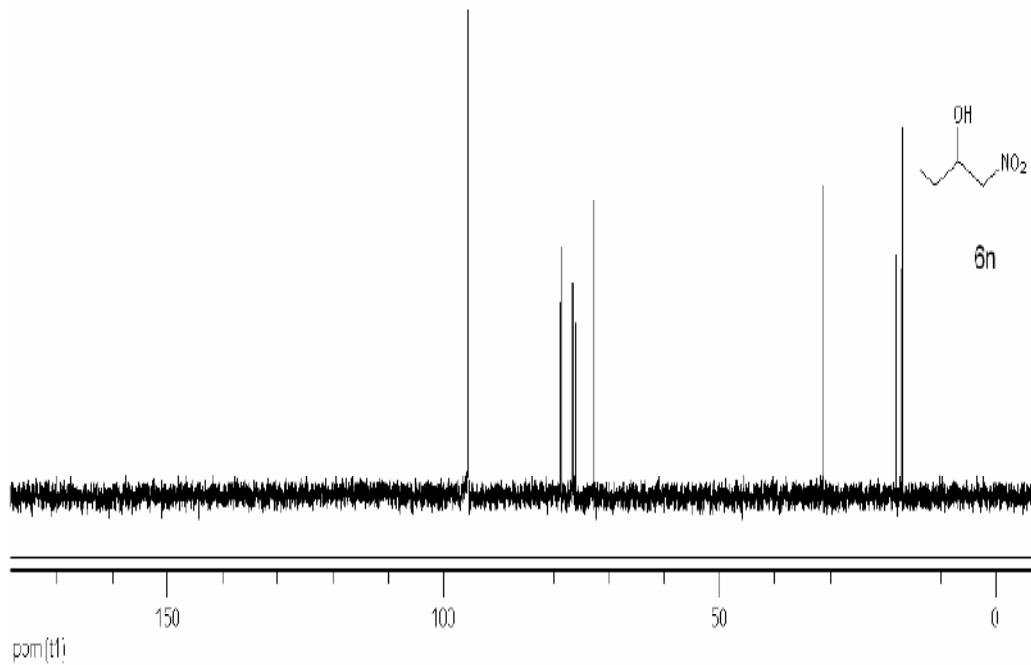
Şekil A.37. Bileşik 135m'nin ¹H NMR spektrumu.



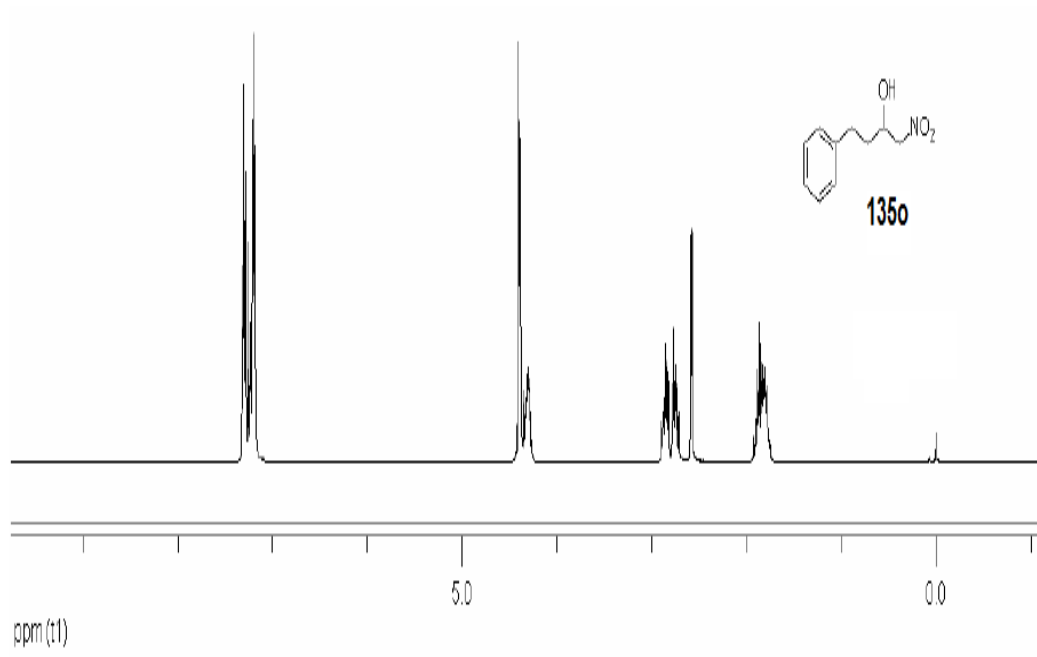
Şekil A.38. Bileşik 135m'nin ¹³C NMR spektrumu.



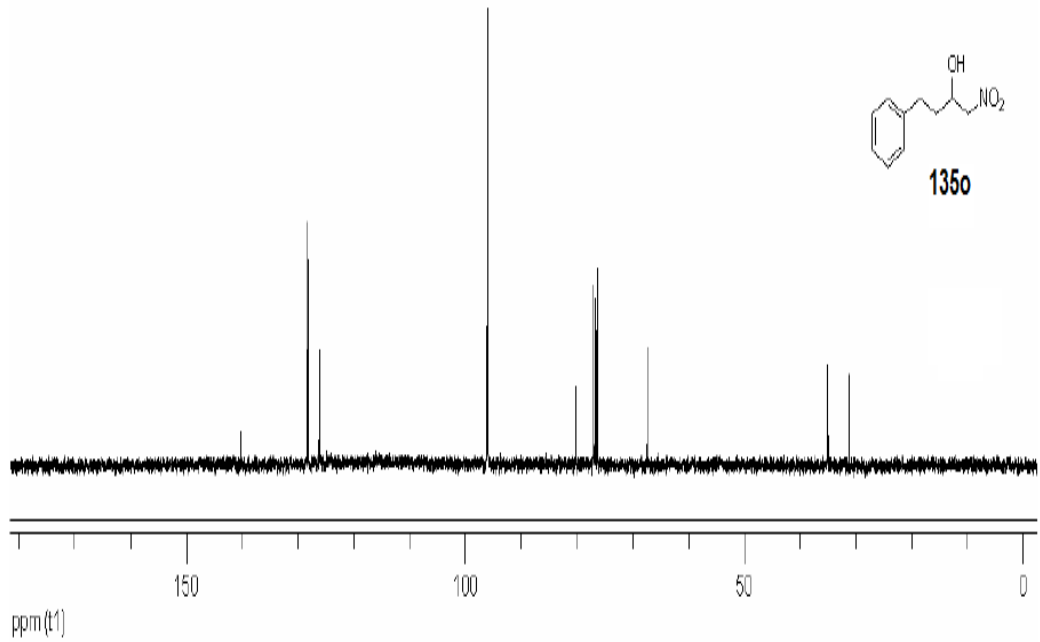
Şekil A.39. Bileşik 135n'nin ^1H NMR spektrumu.



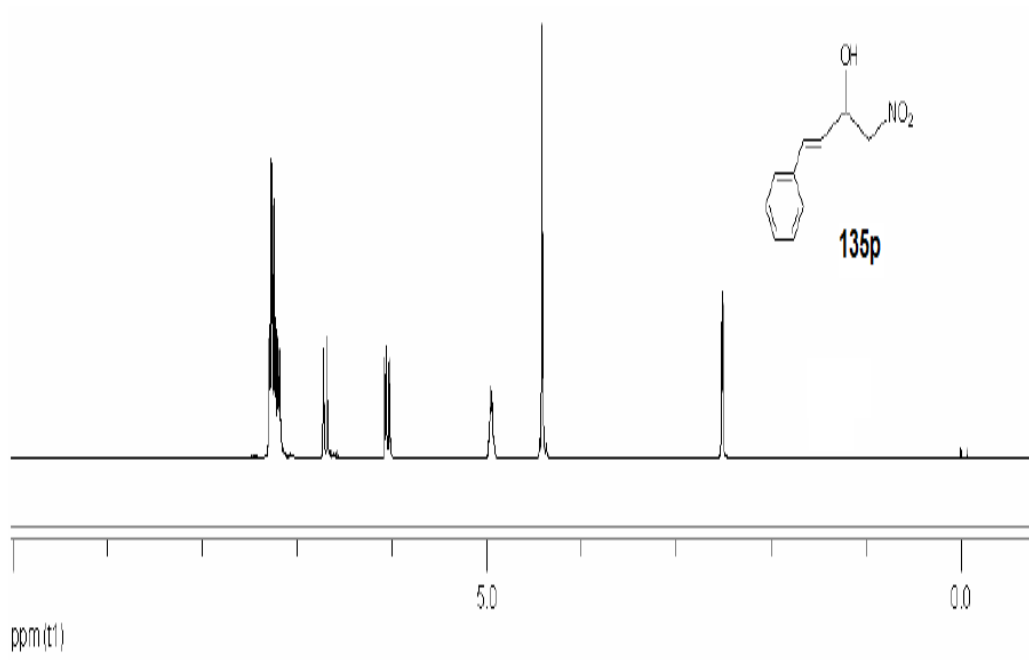
Şekil A.40. Bileşik 135n'nin ^{13}C NMR spektrumu.



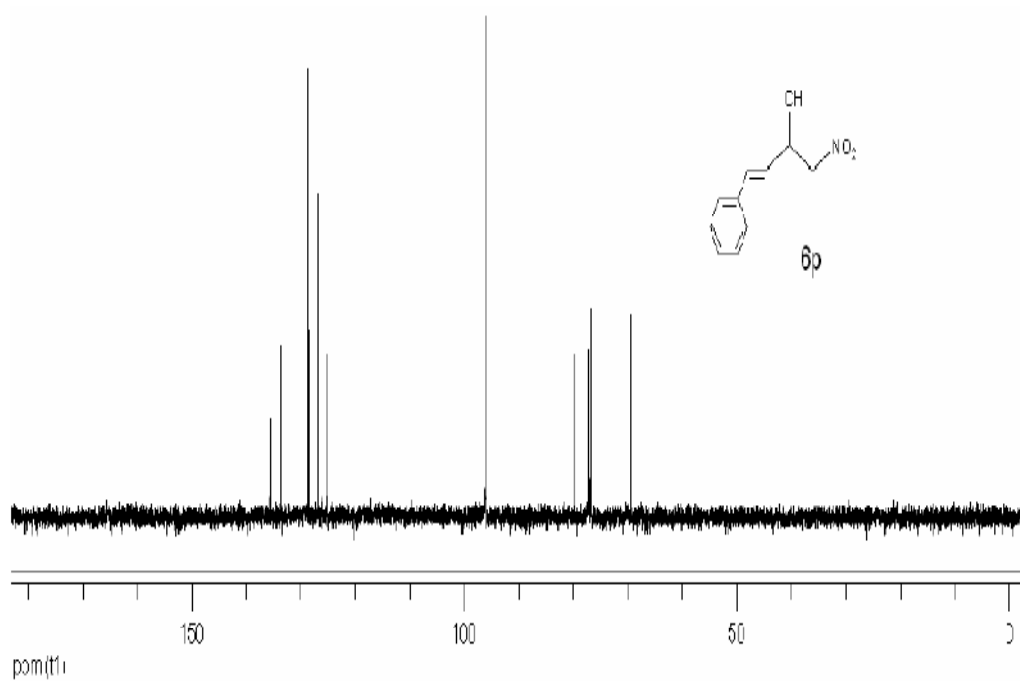
Şekil A.41. Bileşik 135o'nun ¹H NMR spektrumu.



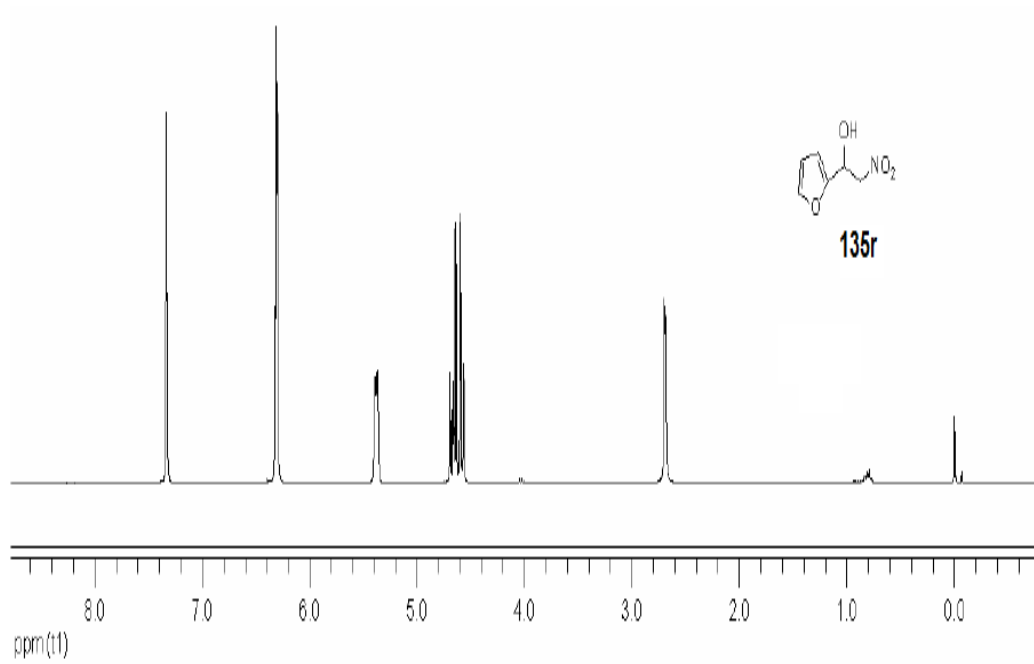
Şekil A.42. Bileşik 135o'nun ¹³C NMR spektrumu.



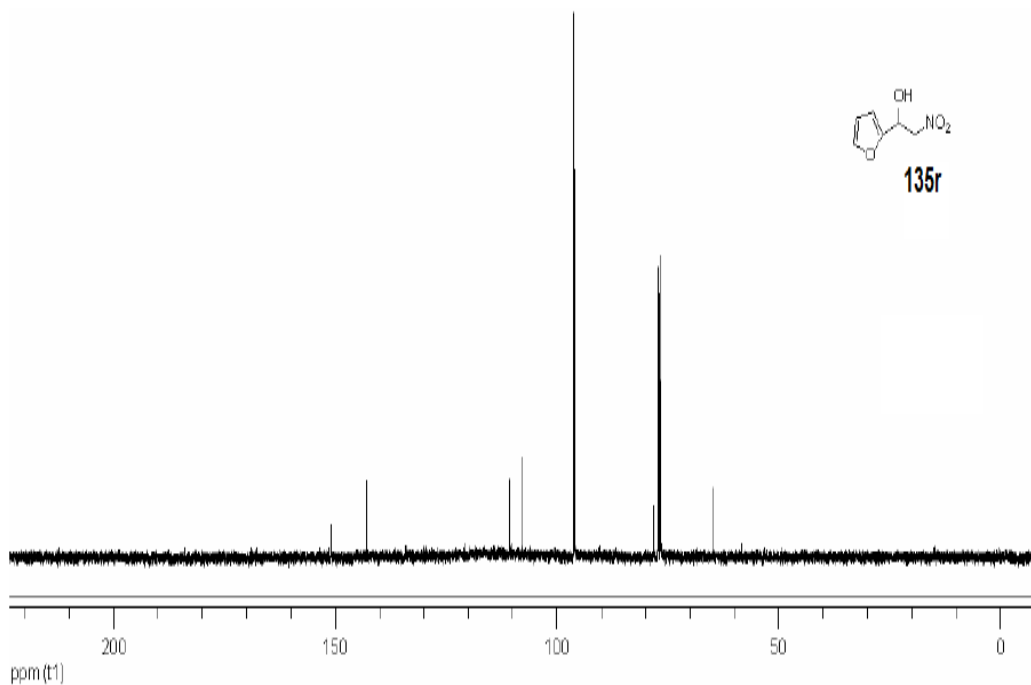
Şekil A.43. Bileşik 135p'nin ¹H NMR spektrumu.



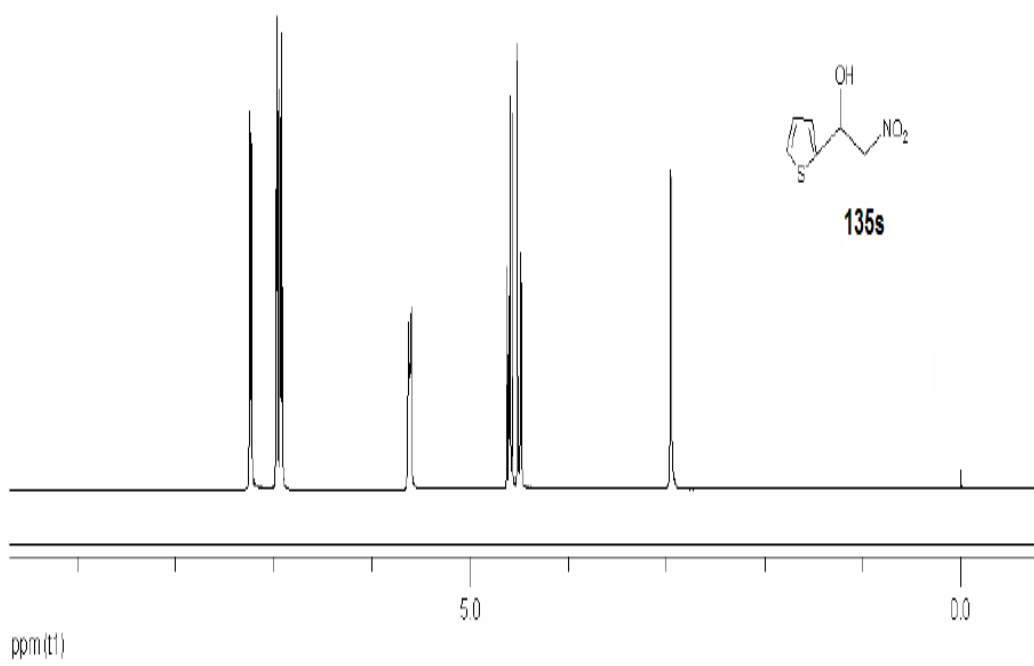
Şekil A.44. Bileşik 135p'nin ¹³C NMR spektrumu.



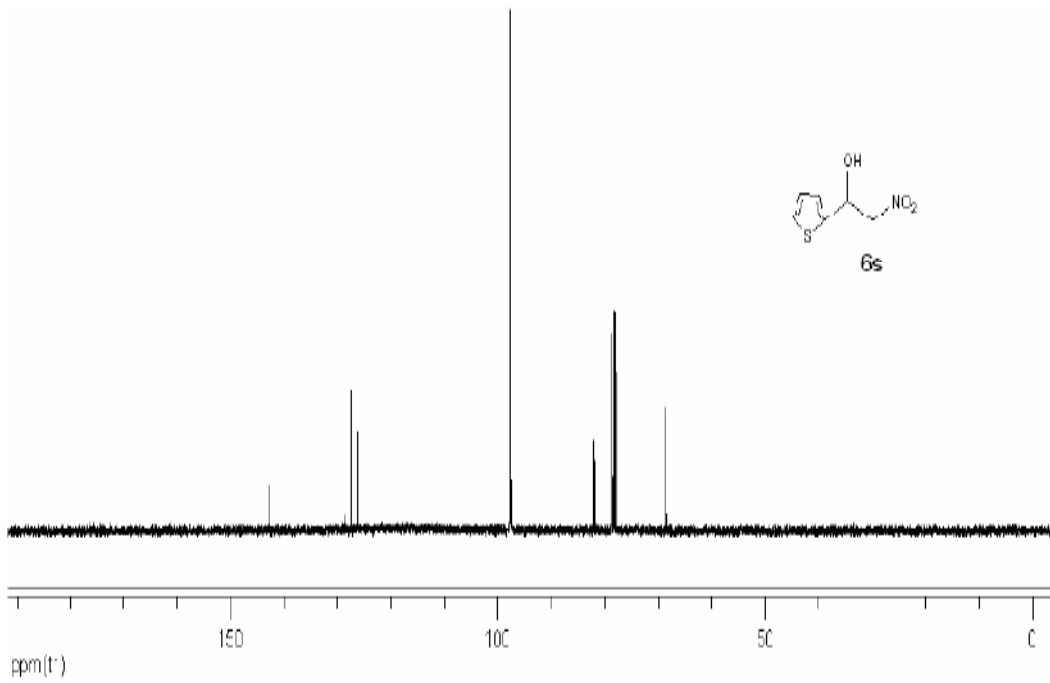
Şekil A.45. Bileşik 135r'nin ¹H NMR spektrumu.



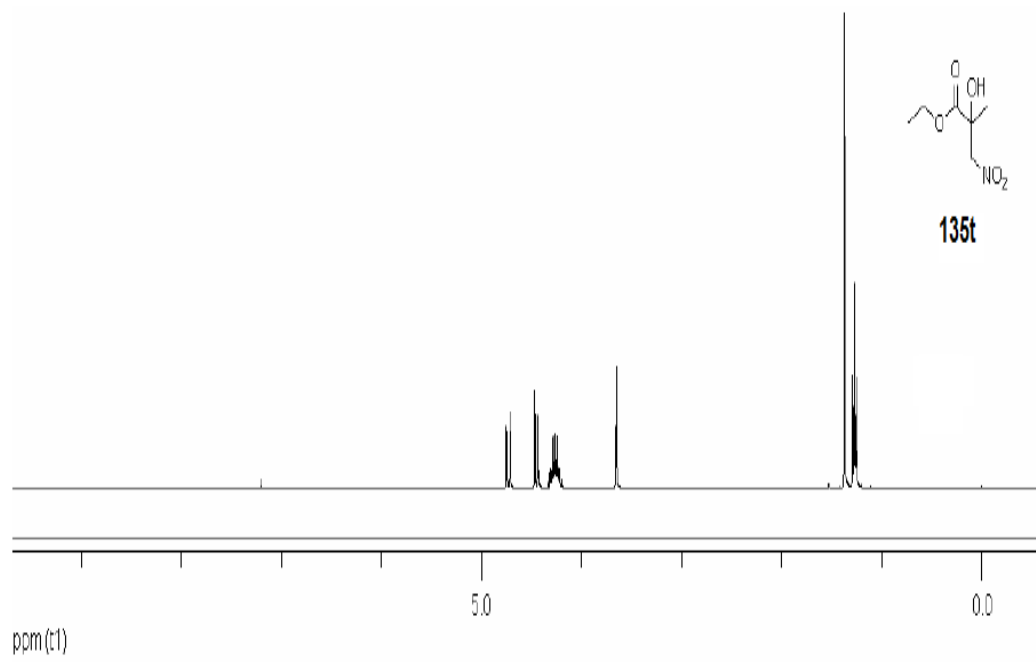
Şekil A.46. Bileşik 135r'nin ¹³C NMR spektrumu.



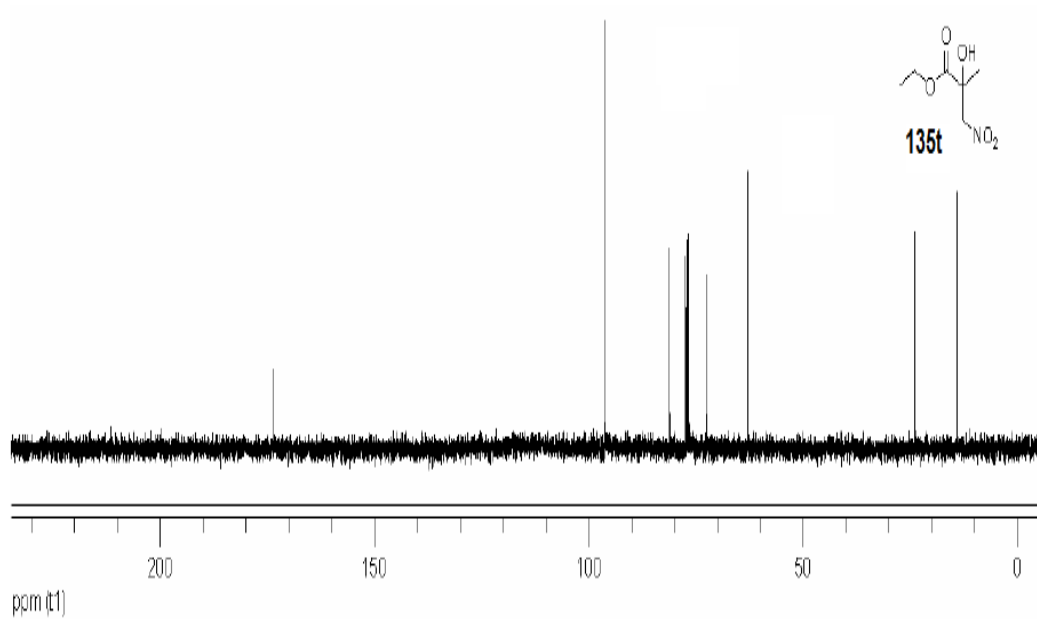
Şekil A.47. Bileşik 135s'nin ¹H NMR spektrumu.



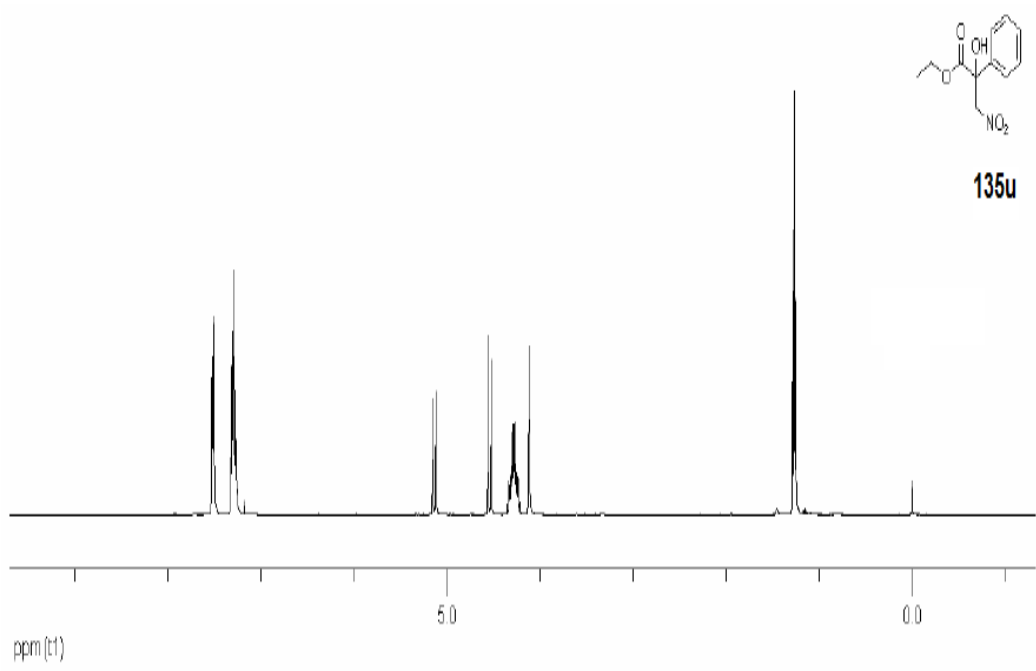
Şekil A.48. Bileşik 135s'nin ¹³C NMR spektrumu.



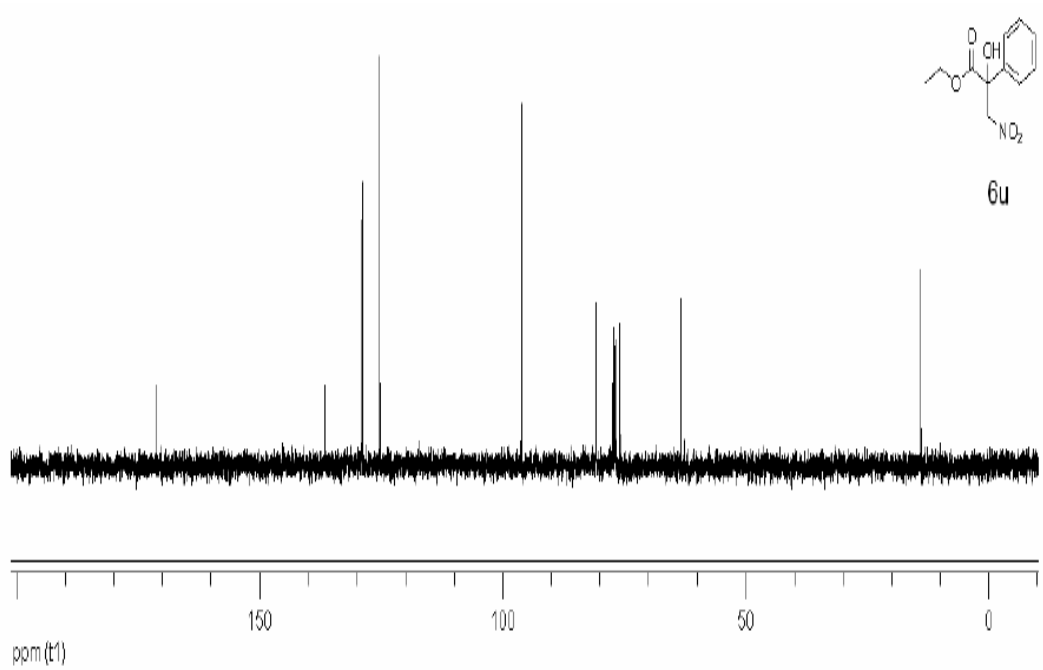
Şekil A.49. Bileşik 135t'nin ¹H NMR spektrumu.



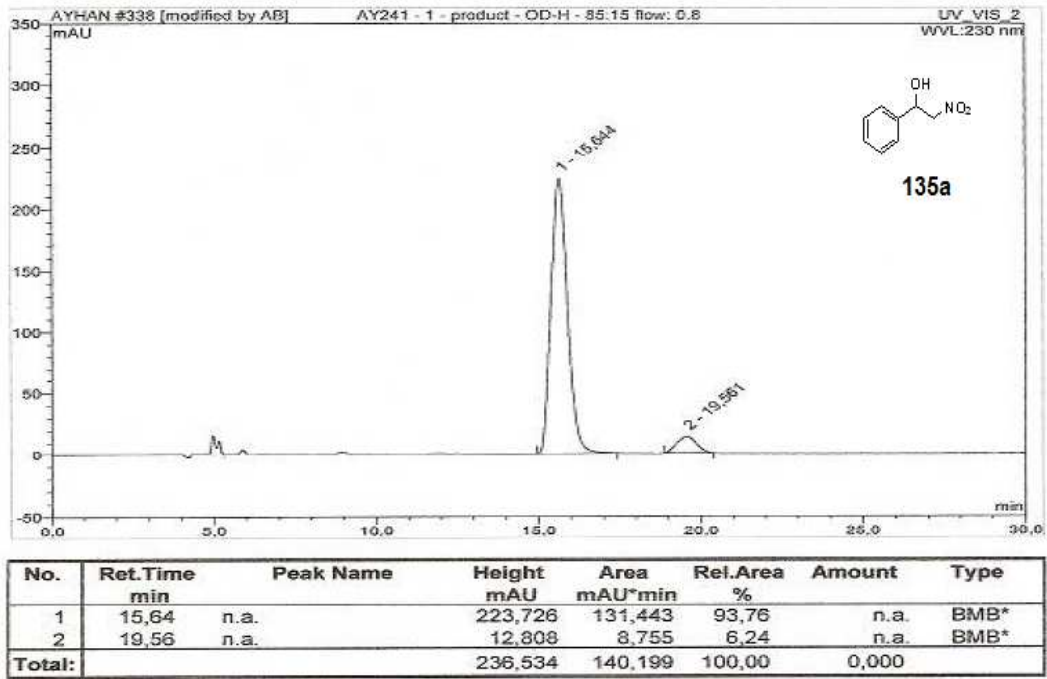
Şekil A.50. Bileşik 135t'nin ¹³C NMR spektrumu.



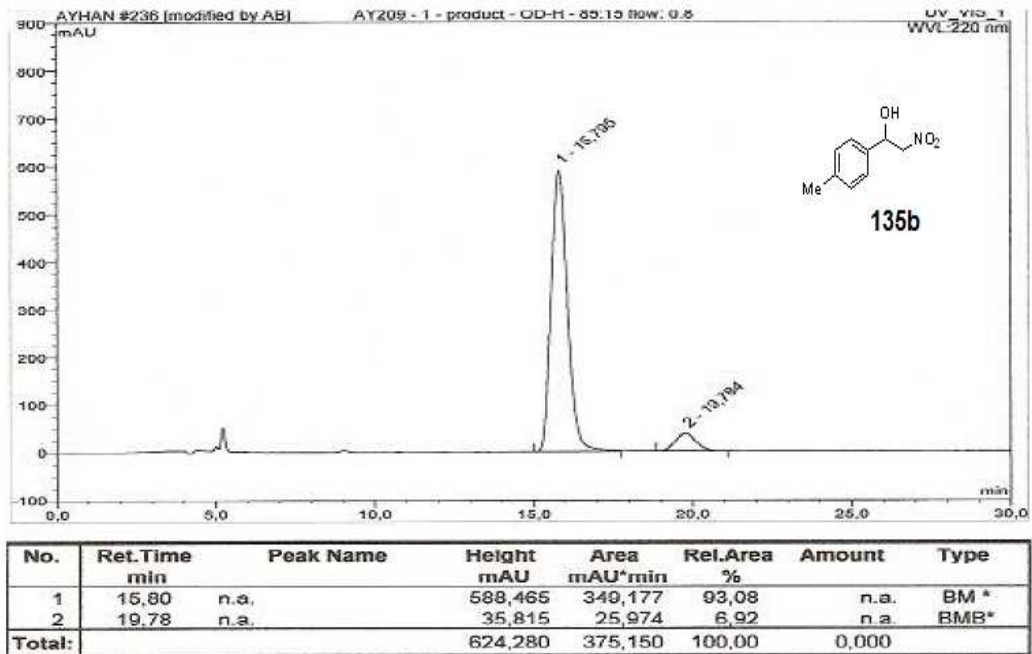
Şekil A.51. Bileşik 135u'nun ¹H NMR spektrumu.



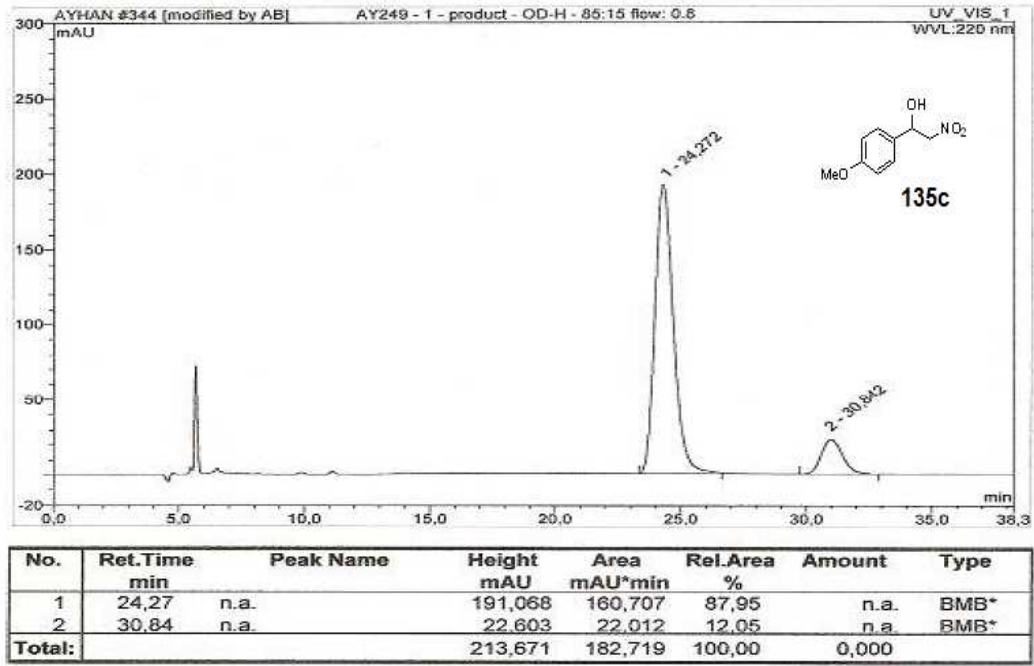
Şekil A.52. Bileşik 135u'nun ¹³C NMR spektrumu.



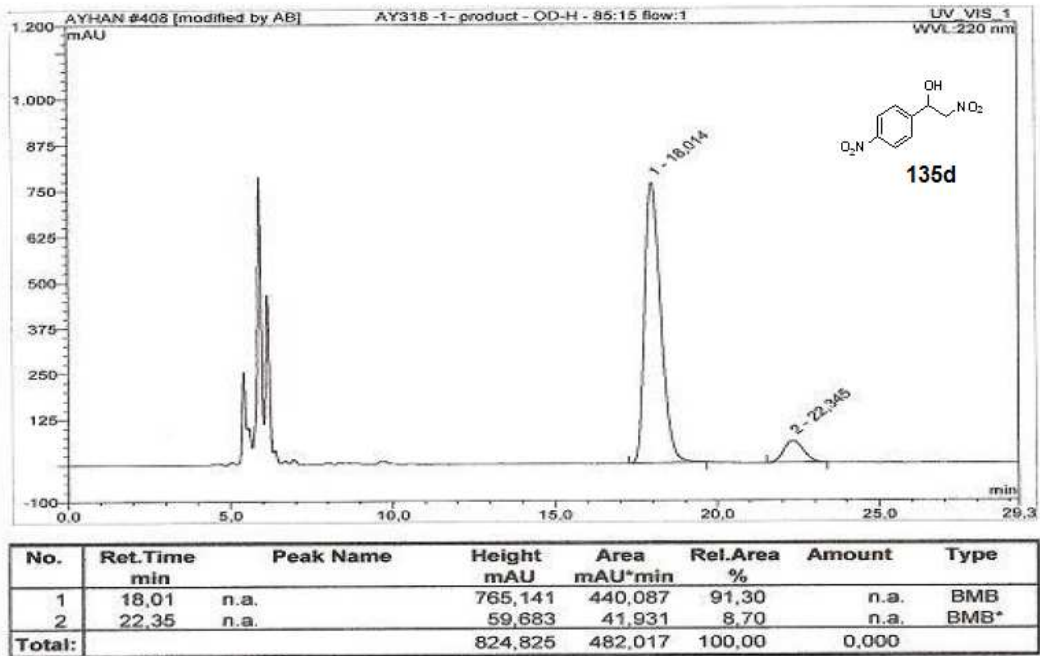
Şekil A.53. Bileşik 135a'nın HPLC Kromatogramı.



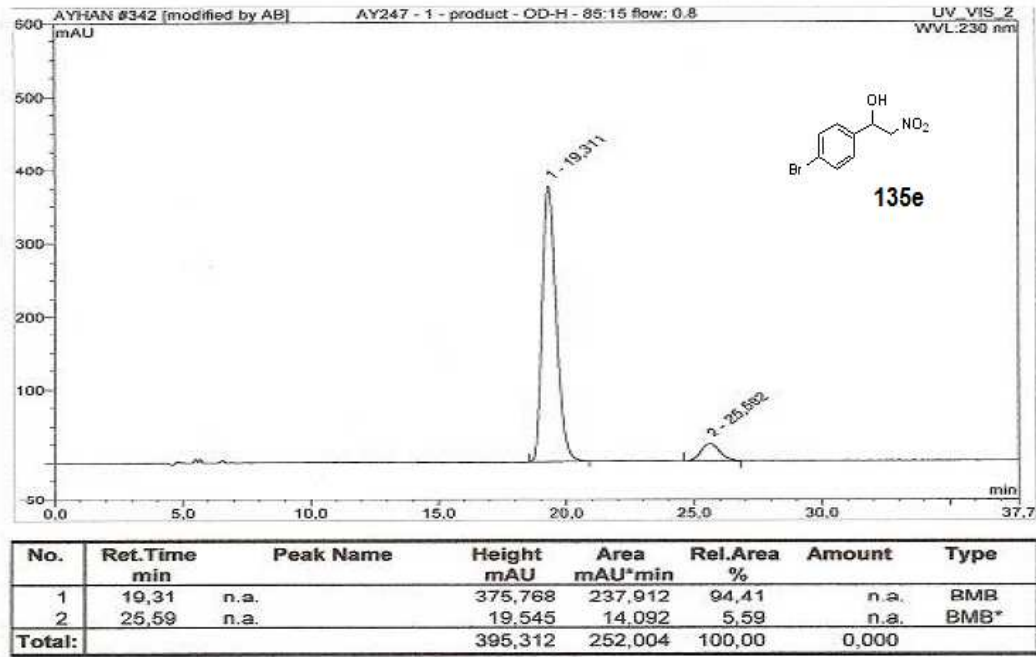
Şekil A.54. Bileşik 135b'nin HPLC Kromatogramı.



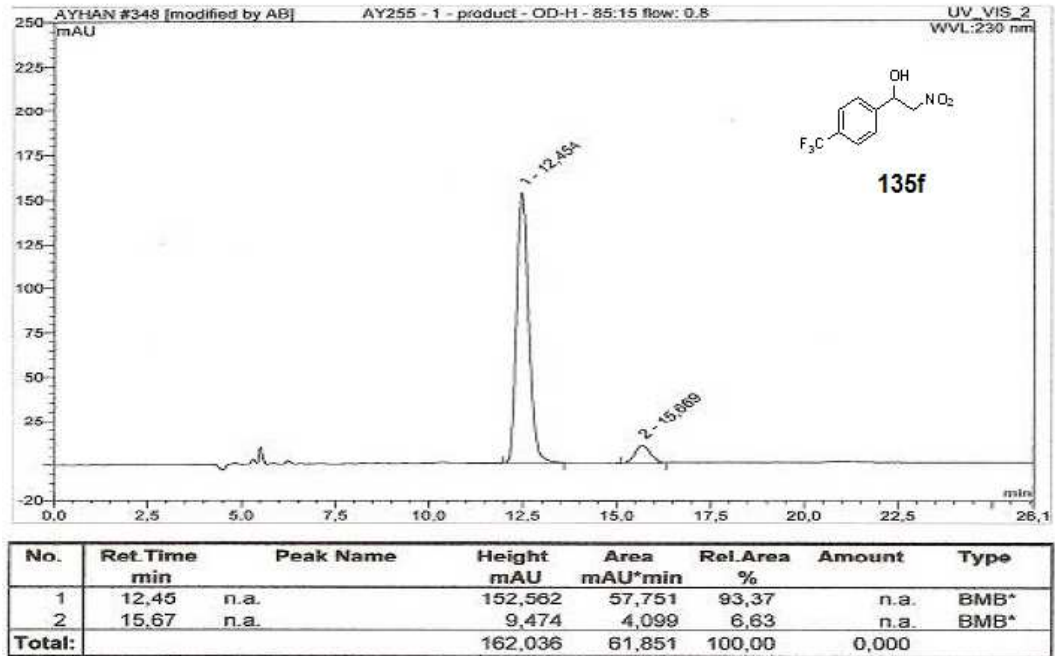
Şekil A.55. Bileşik 135c'nin HPLC Kromatogramı.



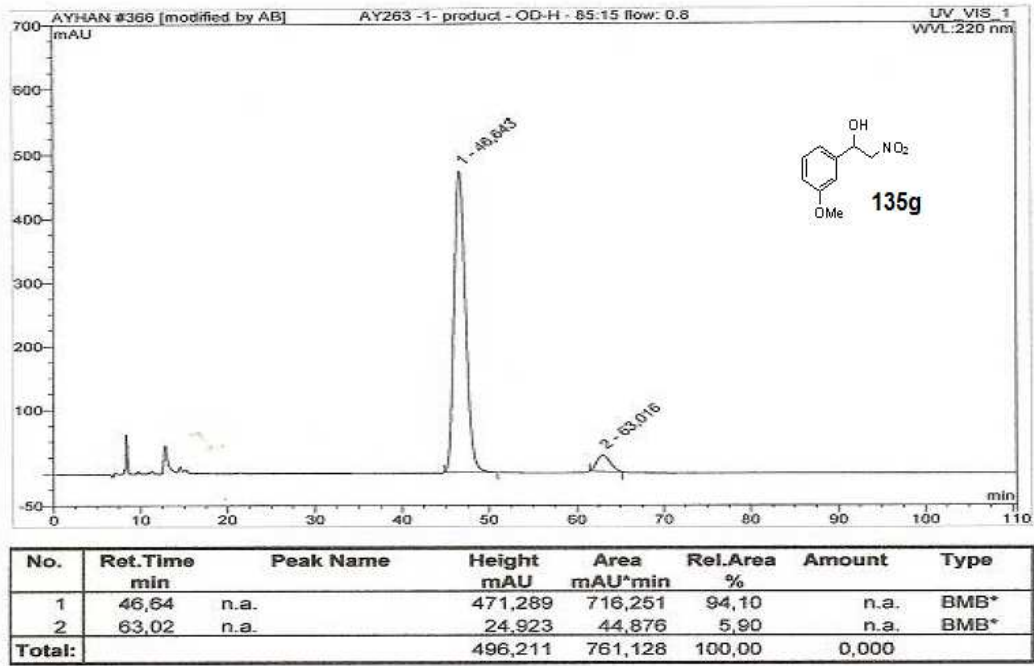
Şekil A.56. Bileşik 135d'nin HPLC Kromatogramı.



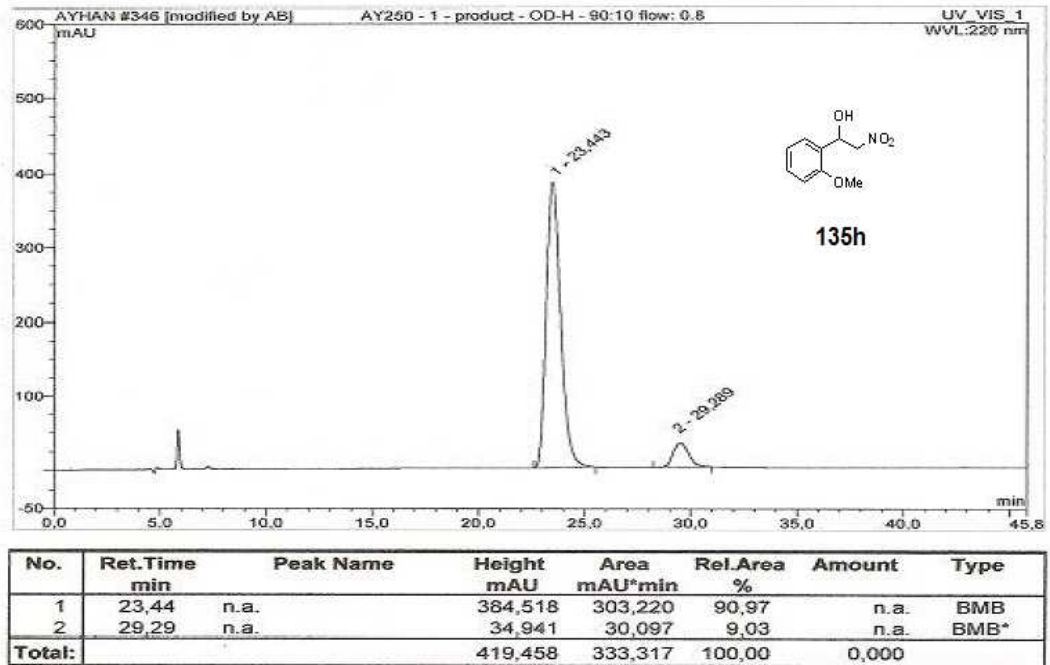
Şekil A.57. Bileşik 135e'nin HPLC Kromatogramı.



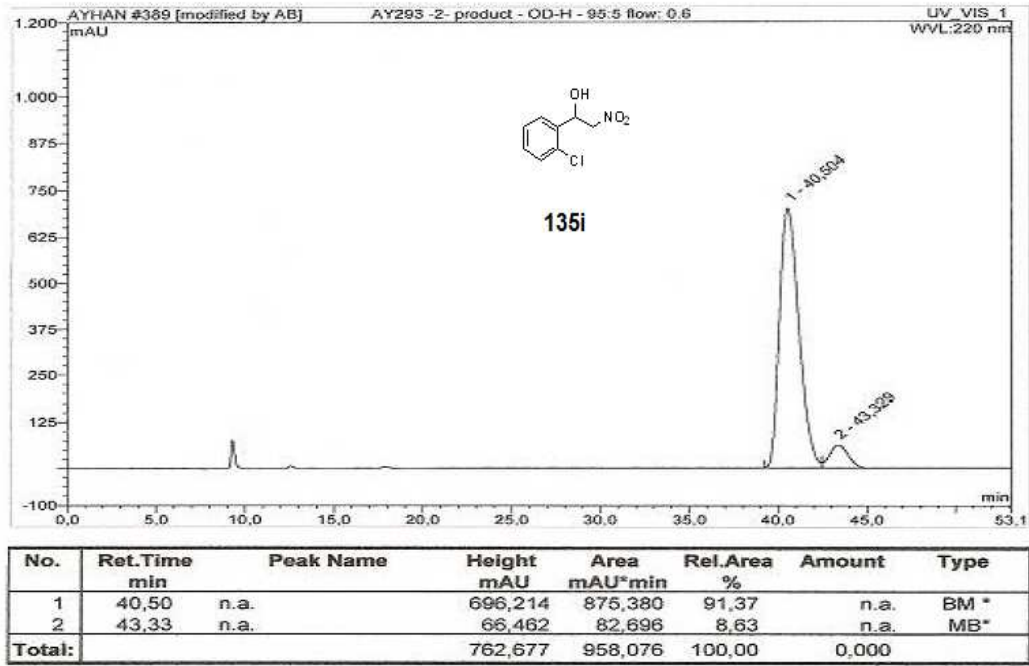
Şekil A.58. Bileşik 135f'nin HPLC Kromatogramı.



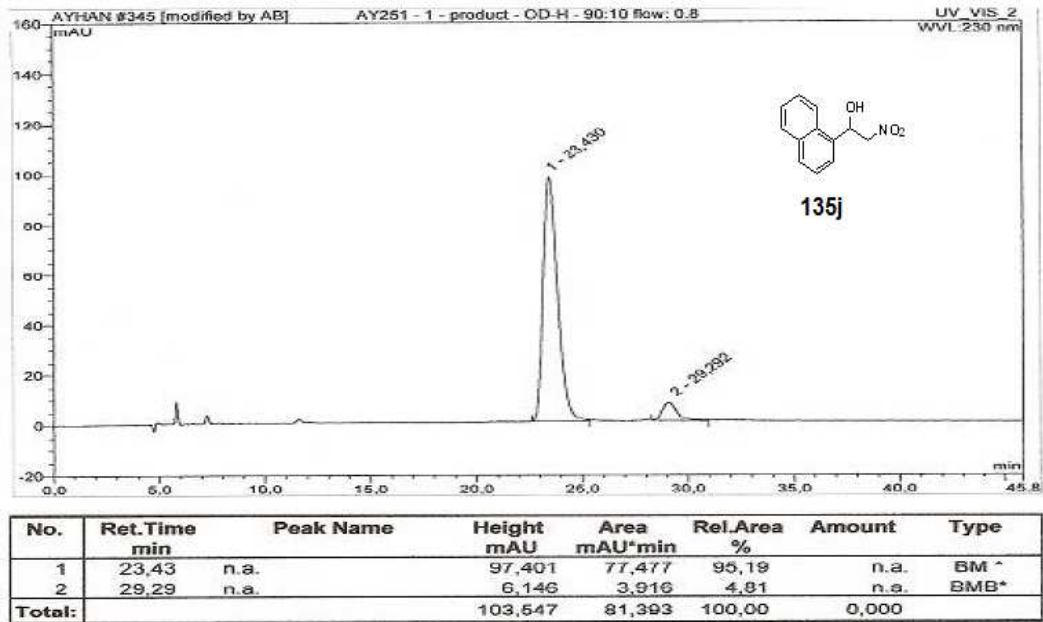
Şekil A.59. Bileşik 135g'nin HPLC Kromatogramı.



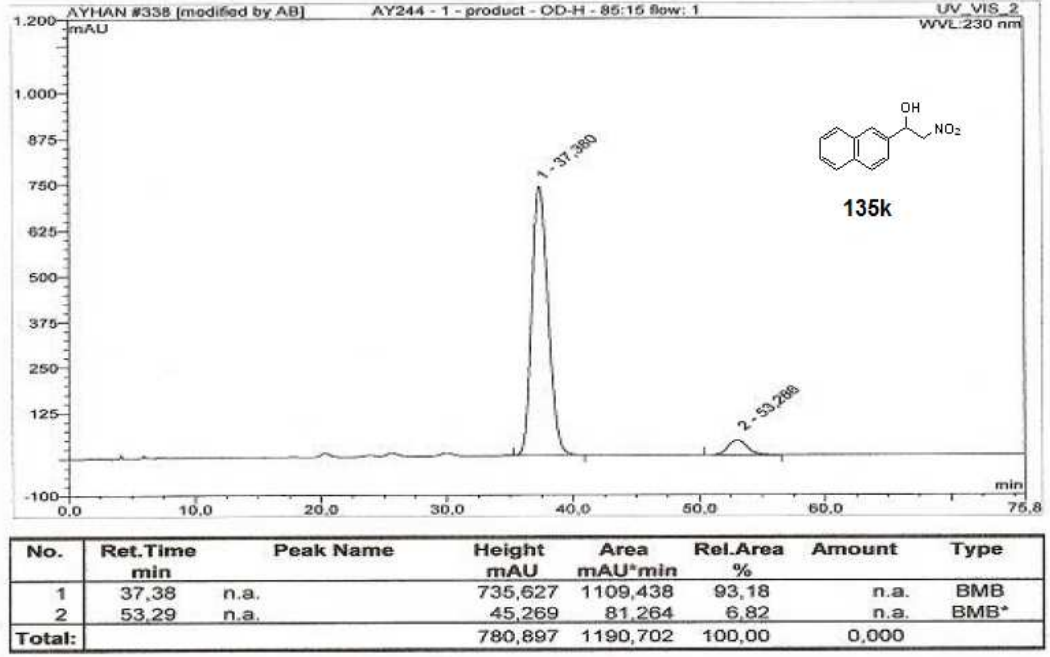
Şekil A.60. Bileşik 135h'nin HPLC Kromatogramı.



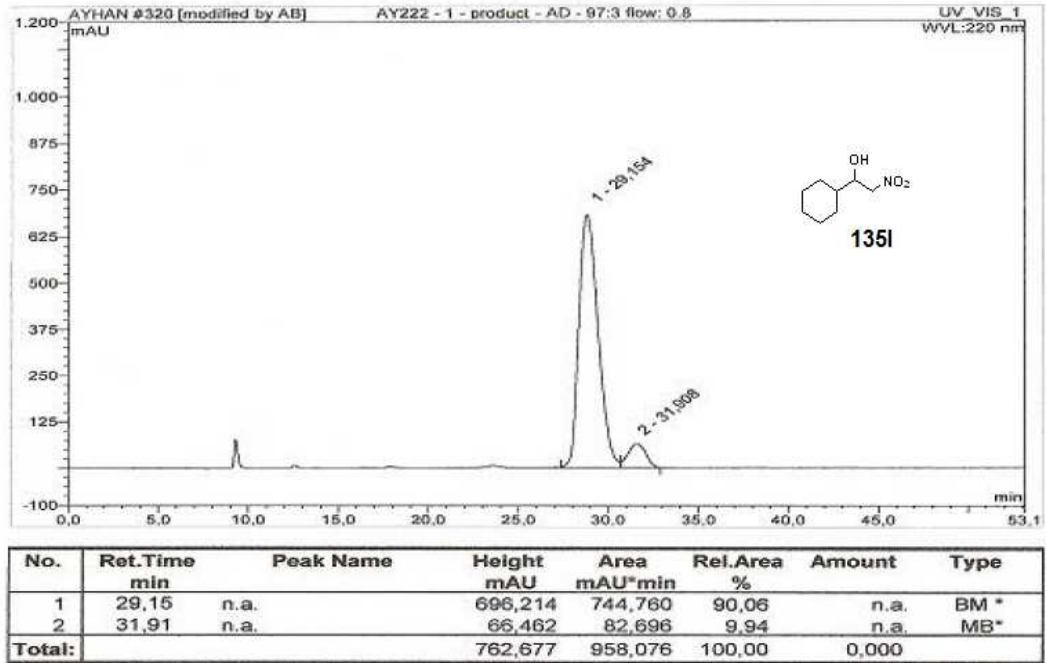
Şekil A.61. Bileşik 135i'nin HPLC Kromatogramı.



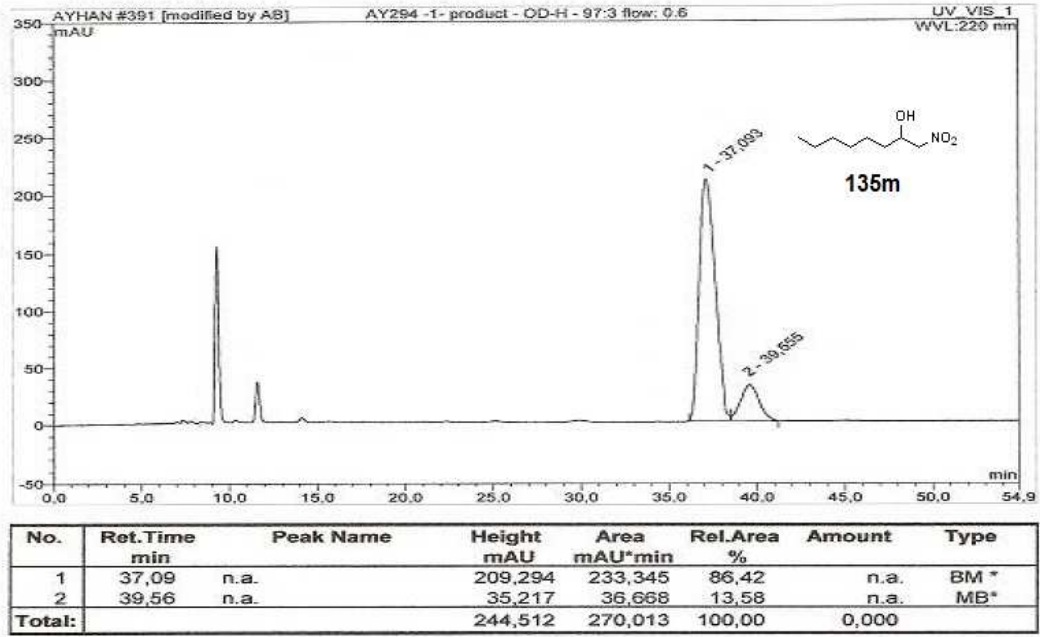
Şekil A.62. Bileşik 135j'nin HPLC Kromatogramı.



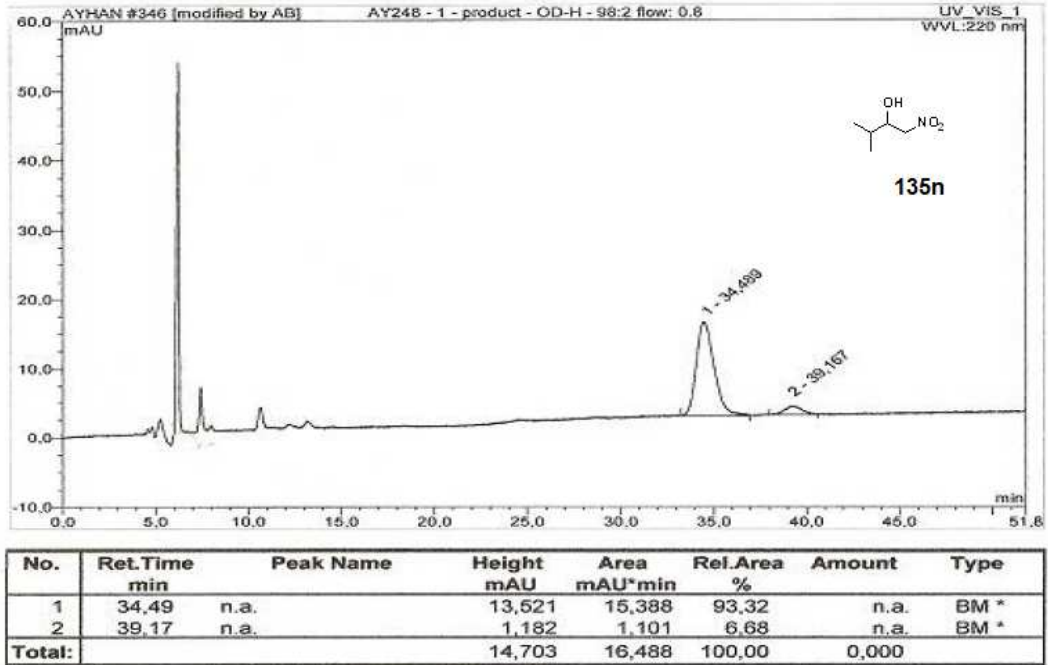
Şekil A.63. Bileşik 135k'nin HPLC Kromatogramı.



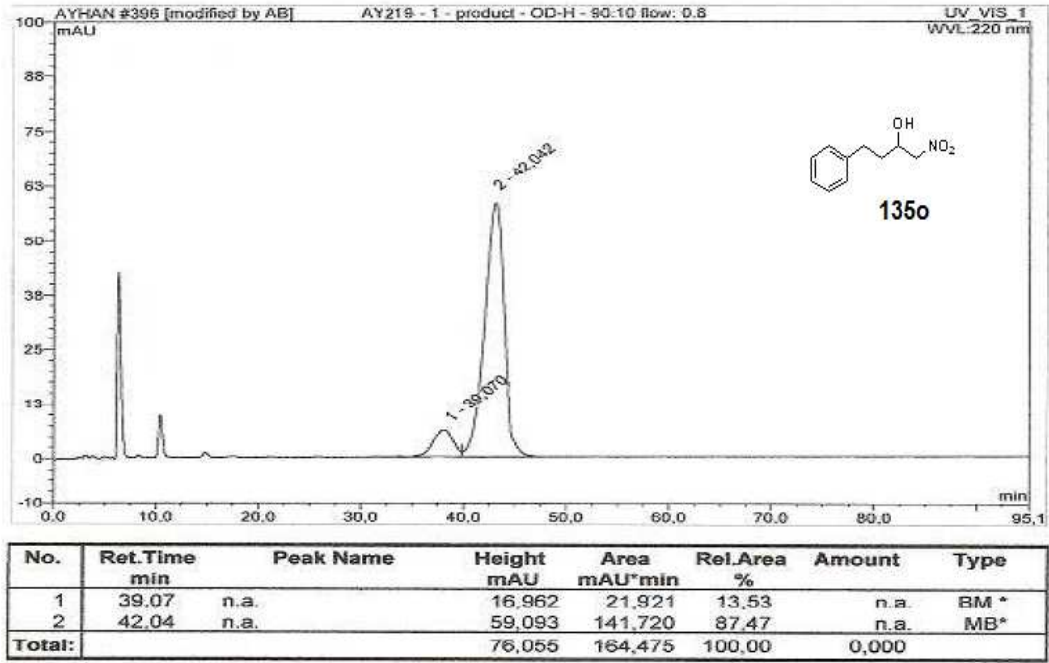
Şekil A.64. Bileşik 135l'nin HPLC Kromatogramı.



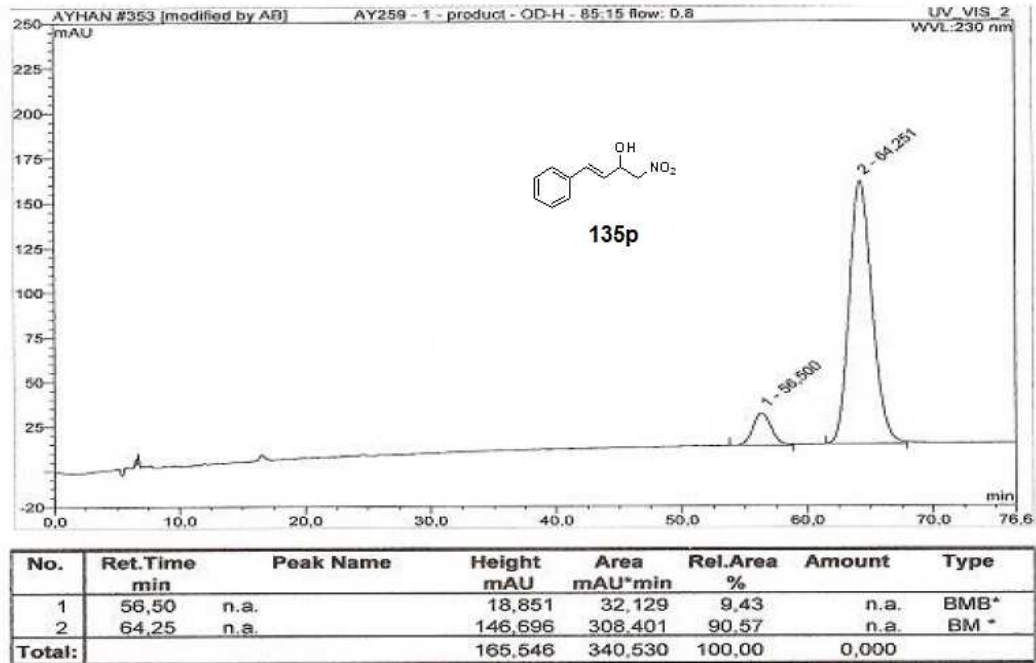
Şekil A.65. Bileşik 135m'nin HPLC Kromatogramı.



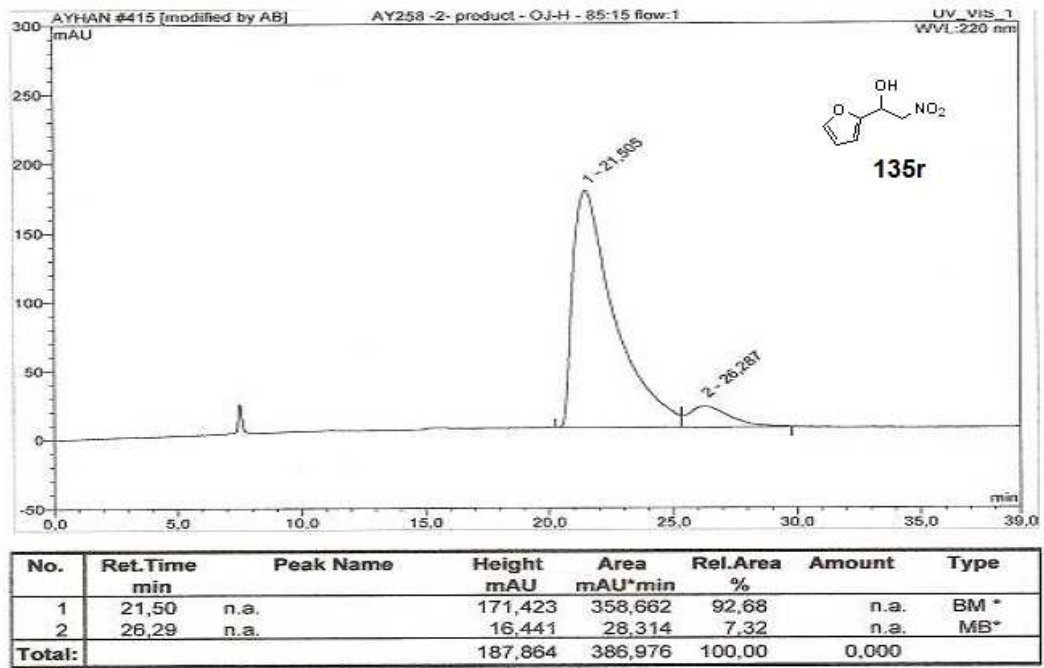
Şekil A.66. Bileşik 135n'nin HPLC Kromatogramı.



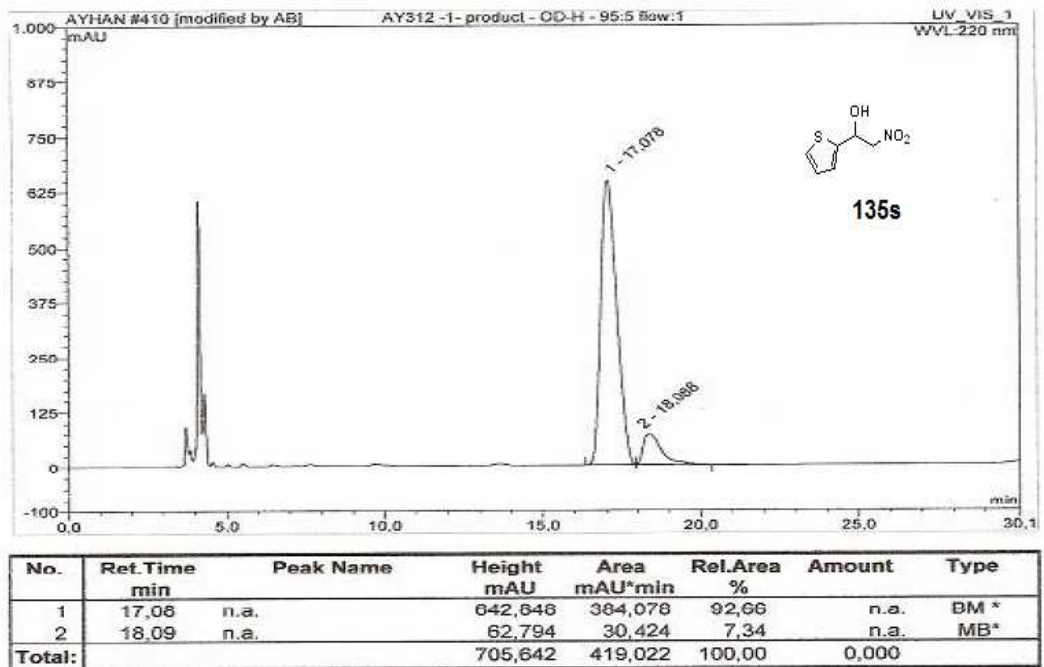
Şekil A.67. Bileşik 135o'nun HPLC Kromatogramı.



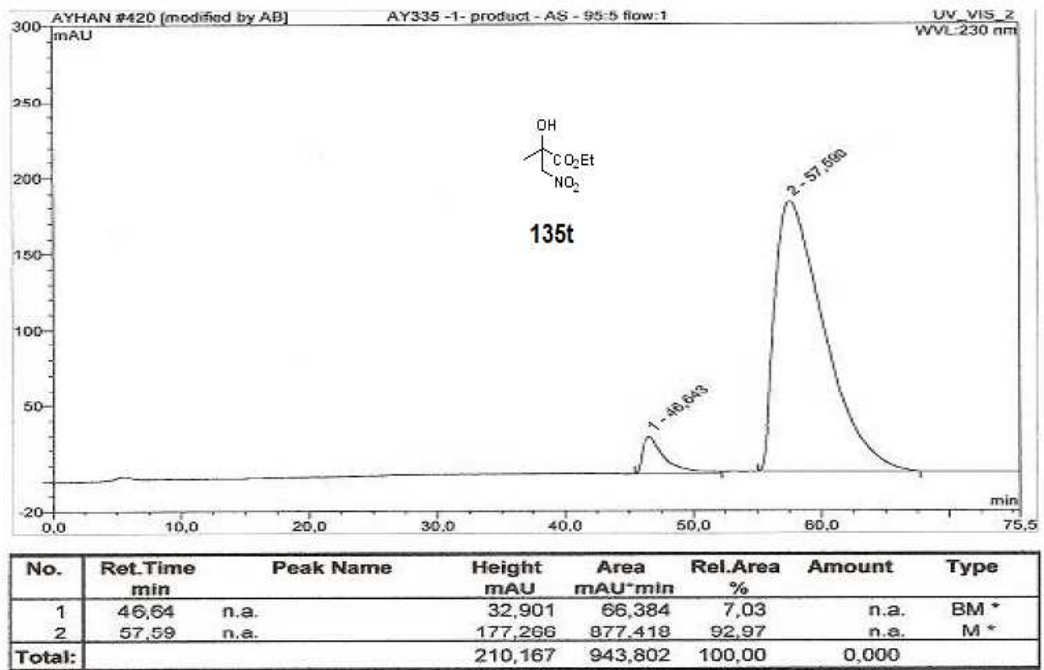
Şekil A.68. Bileşik 135p'nin HPLC Kromatogramı.



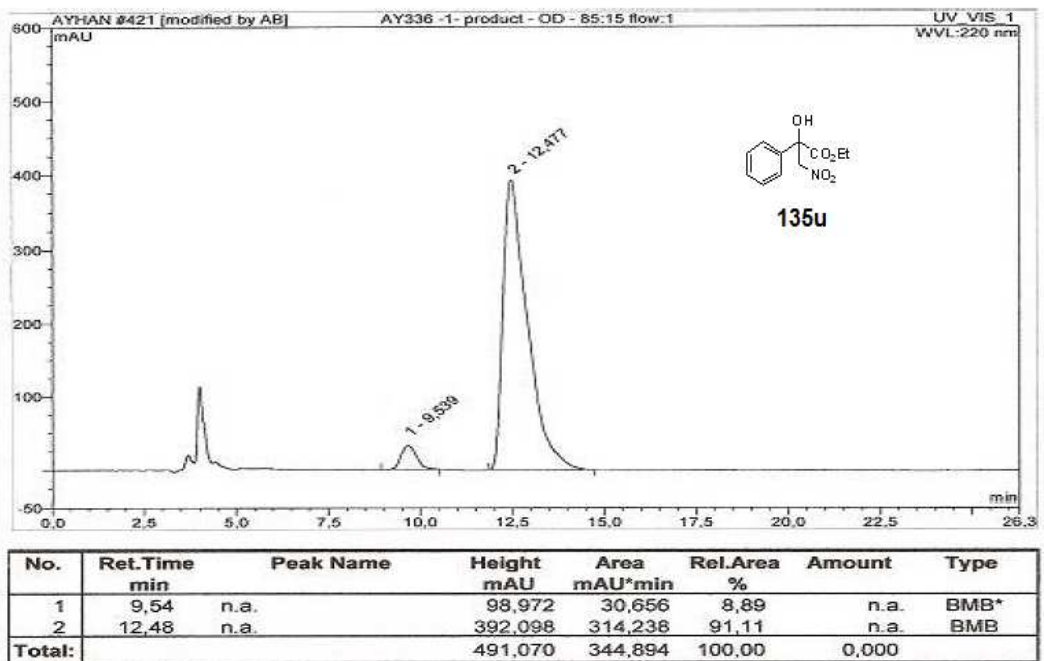
Şekil A.69. Bileşik 135r'nin HPLC Kromatogramı.



Şekil A.70. Bileşik 135s'nin HPLC Kromatogramı.



Şekil A.71. Bileşik 135t'nin HPLC Kromatogramı.



Şekil A.72. Bileşik 135u'nun HPLC Kromatogramı.

HPLC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
HRMS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi
IR	: İnfrared
<i>i</i> Pr	: İsopropil
MHz	: Megahertz
Me	: Metil
mL	: Mililitre
mmol	: Millimol
m	: Multiplet (spektral)
nm	: Nanometre
nu	: Nükleofil
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
ppm	: Milyonda bir kısım (NMR da)
Ph	: Fenil
q	: Kuartet (spektral)
R_f	: Yürüme faktörü (TLC)
t_R	: Yürüme zamanı (HPLC de)
rt	: Oda sıcaklığı
s	: Singlet (spektral)
Tf	: Triflat
THF	: Tetrahidrofur
TMS	: Tetrametilsilan
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
t	: Triplet (spektral)
UV	: Ultraviyole