



MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**KATALİZÖR OLARAK OKSAZOLİN YAPISI İÇEREN KİRAL
LİGANDLARIN SENTEZİ VE ASİMETRİK SENTEZLERDE
UYGULAMALARI**

SEDA YÜKSEKDANACI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Antakya/ HATAY

Ağustos-2010

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KATALİZÖR OLARAK OKSAZOLİN YAPISI İÇEREN KİRAL
LİGANDLARIN SENTEZİ VE ASİMETRİK SENTEZLERDE
UYGULAMALARI**

SEDA YÜKSEKDANACI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Yrd. Doç. Dr. A. Ebru AYDIN danışmanlığında hazırlanan bu tez 23/08/2010 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. A. Ebru AYDIN

Yrd. Doç. Dr. Selma BAL

Doç.Dr. A. Tuncay ÖZYILMAZ

Başkan

Üye

Y. Üye

Bu tez Enstitümüz Kimya Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Kod No:

Prof.Dr. Necat AĞCA

Enstitü Müdürü

Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 04 Y 0127

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

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	III
SİMGELER KISALTMALAR DİZİNİ.....	V
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	VI
SEKİLLER DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Kirallik ve Optikçe Aktiflik.....	2
1.2. Stereoizomerler.....	3
1.2.1 Enantiomerler.....	3
1.2.1.1 Enantiyomerlerin Biyolojik Önemi.....	4
1.2.2. Birden Çok Stereojenik Birimi Olan Kiral Moleküller: Diastereomerler.....	6
1.3. Enantiyomerlerin Saflığını Belirleme Yöntemleri.....	7
1.3.1. Polarimetrik Metotlar.....	7
1.3.2. Gaz Kromatografisi Metotları.....	8
1.3.3 Sıvı Kromatografi Metotları (HPLC)	9
1.3.4 NMR Spektroskopisi.....	9

1.4. Kiral Maddelerin Sentezleri.....	10
1.4.1. Doğal Kaynaktan Elde Etme.....	11
1.4.2. Rasemik Yapılar.....	11
1.5. Enantiyomerlerin Seçimli Sentezi.....	13
1.5.1. Enantiyoseçimli Reaksiyonların Mantığı.....	14
1.6. Asimetrik Sentez.....	15
1.7. Oksazolinler.....	15
1.7.1. Oksazolinlerin Eldesi.....	17
1.7.1.1. Amino Alkollerden Eldesi.....	17
1.7.1.2. Amidlerden Eldesi.....	17
1.7.1.3. Haloamidlerden Eldesi.....	18
1.7.1.4. Aldehitlerden Eldesi.....	19
1.7.1.5. Karboksilik Asit ve Esterlerden Eldesi.....	19
1.7.1.6. Aziridinlerden Eldesi.....	20
1.7.1.7. Epoksitlerden Eldesi.....	20
1.7.1.8. Grignard Reaktanlarından Eldesi.....	21
1.7.1.9. Tiyoniklorürün Hidroksiamidler ile Reaksiyonundan Eldesi.....	21
1.7.2. Kullanım Alanları.....	22
1.7.2.1. Koruyucu Kaplamalar.....	22
1.7.2.2. Yüzey Aktif Araçları.....	22
1.7.2.3. Korozyon İnhibitörleri.....	22

1.7.2.4. Antiköpük Maddeleri.....	22
1.7.2.5. Tekstil Kimyasalları.....	23
1.7.2.6. İlaç Yapımı.....	23
1.7.3. Asimetrik Kataliz Reaksiyonlarında Oksazolin Ligandları.....	23
1.7.3.1. Oksazolin-Metal Kompleksleri.....	24
1.7.3.1.1. Tek Dişli Oksazolin Ligandları.....	25
1.7.3.1.2. Çift Dişli Mono Oksazolin Ligandları.....	26
1.7.3.1.2.1. <i>N, C</i> -Donör Atomları.....	26
1.7.3.1.2.2. <i>N, N'</i> -Donör Atomları.....	28
1.7.3.1.2.3. <i>N, O</i> - Donör Atomları.....	28
1.7.3.2. Diels-Alder Reaksiyonu.....	29
1.7.3.3. 1, 3-Dipolar Halka Katılma Reaksiyonu.....	30
1.7.3.4 Halojenasyon Reaksiyonu.....	31
1.7.3.5 Siklopropanlama Reaksiyonu.....	33
1.7.3.6 Aldol ve Aldol Benzeri Reaksiyon.....	34
1.8. Pürol Yapısı İçeren Oksazolinler (PyrOx).....	35
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	38
2.1. Oksazolin Sentezi Üzerine Çalışmalar	38
2.2. Henry Reaksiyonu	40
2.3. Henry Reaksiyonunda Kiral Ligand Olarak kullanılan Oksazolinler.....	52
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	55

3.1. Materyal.....	55
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar.....	55
3.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	55
3.2. Yöntem.....	56
3.2.1. Nitril Bileşiğinin Sentezi.....	56
3.2.1.1. Pürol-2-Karbaldehit (121) Sentezi.....	56
3.2.1.2. Pürol-2-Karbonitril Sentezi (122).....	57
3.2.2. Kiral Oksazolin Sentezi.....	57
3.2.2.1. ZnCl ₂ Varlığında Oksazolin Sentezi (Metot A).....	57
3.2.2.2. K ₂ CO ₃ Varlığında Oksazolin Sentezi (Metot B).....	57
3.2.2.3. Karboksilik asit ve Amino Alkollerden Oksazolin Sentezi.....	58
3.2.3. Enantiyoseçimli Reaksiyonlar.....	60
3.2.3.1. Henry Reaksiyonu.....	60
3.2.3.1.1. Dietilçinko Varlığında Henry Reaksiyonu.....	60
3.2.3.1.2. Trietilamin Varlığında Henry Reaksiyonu.....	60
3.2.3.1.3. Cu(OAc) ₂ .H ₂ O Varlığında Henry Reaksiyonu.....	61
3.2.3.1.4. Sadece Ligand Varlığında Henry Reaksiyonu.....	61
3.2.3.1.5. Cu(OAc) ₂ .H ₂ O Varlığında Substitue Aldehitlerle Henry Reaksiyonu.....	61
3.2.3.1.6. Rasemik Nitroalkanol Sentezi.....	61
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....	67

4.1. Pirool-2-Karbaldehit Sentezi (121).....	68
4.2. Pirool-2-Karbonitril Sentezi (122).....	70
4.3. Kiral Oksazolinlerin Sentezi.....	72
4.3.1. ZnCl ₂ ve K ₂ CO ₃ Varlığında Kiral Okzalin Sentezi	73
4.3.2. Karboksilik asit ve Amino Alkollerden Okzalin Sentezi	77
4.4. Enantiyoseçimli Reaksiyonlar.....	82
4.4.1. Henry Reaksiyonu.....	82
4.4.2. Farklı Metal Tuz Varlığında Henry Reaksiyonu.....	85
4.4.3. Farklı Çözücü Varlığında Henry Reaksiyonu.....	86
4.4.4. Farklı Ligand Oranlarında Henry Reaksiyonu.....	87
4.4.5. Farklı Reaksiyon Sıcaklıklarında Henry Reaksiyonu.....	88
4.4.6. Substitüe Aromatik Aldehitlerle Henry Reaksiyonu.....	89
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	93
KAYNAKLAR.....	95
TEŞEKKÜR.....	100
ÖZGEÇMİŞ.....	101
Ek 1. (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 124 IR Spektrumu.....	102
Ek 2. (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 124 IR Spektrumu.....	102
Ek 3. 2-Nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (110) ¹ H NMR Spektrumu.....	103
Ek 4. 2-Nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (110) ¹³ C NMR Spektrumu.....	103
Ek 5. 1-Fenil-2-nitroetanol (126) ¹ H NMR Spektrumu.....	104

Ek 6. 1-Fenil-2-nitroetanol (126) ¹³ C NMR Spektrumu.....	104
Ek 7. 1-(4-Klorofenil)-2-nitroetanol (127) ¹ H NMR Spektrumu.....	105
Ek 8. 1-(4-Klorofenil)-2-nitroetanol (127) ¹³ C NMR Spektrumu.....	105
Ek 9. 1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetanol (128) ¹ H NMR Spektrumu.....	106
Ek 10. 1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetanol (128) ¹³ C NMR Spektrumu.....	106
Ek 11. 2-Nitro-1-(4-metoksifenil)etanol (129) ¹ H NMR Spektrumu.....	107
Ek 12. 2-Nitro-1-(4-metoksifenil)etanol (129) ¹³ C NMR Spektrumu.....	107
Ek 13. 1-(2-Naftil)-2-nitroetanol (130) ¹ H NMR Spektrumu.....	108
Ek 14. 1-(2-Naftil)-2-nitroetanol (130) ¹³ C NMR Spektrumu.....	108
Ek 15. 1-(1-naftil)-2-nitroetanol (131) ¹ H NMR Spektrumu.....	109
Ek 16. 1-(1-Naftil)-2-nitroetanol (131) ¹³ C NMR Spektrumu.....	109
Ek 17. 1-(2-Furil)-2-nitroetanol (132) ¹ H NMR Spektrumu.....	110
Ek 18. 1-(2-Furil)-2-nitroetanol (132) ¹³ C NMR Spektrumu.....	110
Ek 19. 1-(4-Florofenil)-2-nitroetanol (133) ¹ H NMR Spektrumu.....	111
Ek 20. 1-(4-Florofenil)-2-nitroetanol (133) ¹³ C NMR Spektrumu.....	111
Ek 21. 2-Nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)-etanol (134) ¹ H NMR Spektrumu.....	112
Ek 22. 2-Nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)-etanol (134) ¹³ C NMR Spektrumu.....	112
Ek 23. 1-(2-Klorofenil)-2-nitroetanol (135) ¹ H NMR Spektrumu.....	113
Ek 24. 1-(2-Klorofenil)-2-nitroetanol (135) ¹³ C NMR Spektrumu.....	113
Ek 25. (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 124 - Cu(OAc) ₂ .H ₂ O Varlığında Elde Edilen (<i>R</i>)-2-Nitro-1-(4 nitrofenil)etanol' ün HPLC Kromatogramı.....	114

Ek 26. (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-125- Cu(OAc) ₂ .H ₂ O Varlığında elde Edilen (<i>S</i>)-2-Nitro-1-(4 nitrofenil)etanol' ün HPLC Kromatogramı.....	115
---	-----

ÖZET**KATALİZÖR OLARAK OKSAZOLİN YAPISI İÇEREN KİRAL LİGANDLARIN SENTEZİ ve ASİMETRİK SENTEZLERDE UYGULAMALARI**

Kiralite kimyasal, biyolojik, farmasötik ve materyal bilimlerinde önemli bir rol oynar. Enantiyomerik bileşikler farklı koku ve tatlara sahiptirler. Şüphesiz ki farmakolojik aktiviteleri tarandığı zaman iki enantiyomer farklı bileşik olarak düşünülür. Bir çok çalışma kiral ilacın iki enantiyomerinin genellikle farklı biyolojik aktiviteye sahip olduğunu ve enantiyomerlerden birinin oldukça etkili tedavi edici ilaç olarak rol oynayabilirken diğer enantiyomerin oldukça toksik olduğunu göstermiştir. Enantiyomerlerin aktivitelerindeki dramatik farklılığın en iyi bilinen örneği talidomidir. Sadece bir enantiyomer yararlı tedavi edici etki verirken diğer enantiyomer bir çok doğum kusuruna neden olur.

Karbon-karbon bağ oluşum tepkimeleri özellikle katalitik asimetric karbon-karbon bağ oluşumları organik sentezde önemli bir bölümü kapsar. Son zamanlarda diamminler, dioller, aminosülfürler ve amino alkolller gibi yeni kiral ligandların geliştirilmesi son derece önem kazanmıştır. Bu maddeler içinde, amino alkol temelli kiral ligandlar en umut verenlerdir.

Asimetric karbon-karbon bağ oluşumunda enantiyoseçimli nitro aldol (Henry reaksiyon) reaksiyonu en yaygın olarak uygulanan metodolojidir. Bu reaksiyon ürünü sentetik organik kimyada çok yönlü ara ürün olan β -nitroalkoldür. Bu reaksiyonda BINOL, amino alkol, alkoloitler, amino asitler, Schiff-baz ligandları gibi farklı kiral ligandlar katalizör olarak uygulanmıştır.

Bu çalışmada pirol ve aril grubu içeren kiral oksazolin türevlerinin sentezi ve bunların katalizör olarak Henry reaksiyonunda kullanılması amaçlanmıştır.

Çalışmanın ilk bölümünde, pirolden pirol-2-karbaldehit ve pirol-2-karbonitril sentezlenmiştir. Sentezlenen bu organik bileşikler NMR teknikleriyle karakterize edilmiştir.

Kiral oksazolinler norefedrinin her iki enantiyomeri ile pirol-2-karbonitril ve salisilik asitten hazırlanan açıl klorürün tepkimesiyle elde edildi. Sentezlenen 4 kiral oksazolin ligandları NMR teknikleriyle karakterize edildi.

Çalışmanın ikinci bölümünde, sentezlenen iki stereojenik merkeze sahip kiral oksazolin ligandları Henry reaksiyonda katalizör olarak kullanılmıştır.

p-Nitrobenzaldehyde nitrometanın enantioseçimli katılması, kiral ligandların aktivitelerinin belirlenmesi için model reaksiyon olarak seçildi. Bu enantioseçimli reaksiyon için en iyi enantiyomerik fazlalık (4*R*, 5*S*)-**124** ve (4*S*, 5*R*)-**125** ile elde edilmiştir.

Henry reaksiyonunda optimum reaksiyon koşullarını belirlemek için metal tuzları, çözücü, ligand miktarı, sıcaklık etkileri araştırıldı. Optimum reaksiyon koşulları çözücü *i*-PrOH, metal tuzu Cu(OAc)₂.H₂O, sıcaklık 0 °C, % 20 mol ligand olarak belirlenmiştir.

Substitüent etkilerini belirlemek için *orto* ve *para*-substitüye aromatik aldehitlere nitrometanın enantioseçimli katılması (4*R*, 5*S*)-**124** ve (4*S*, 5*R*)-**125** ile gerçekleştirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Enantioseçimli katılma, kiral oksazolin ligandları, Henry reaksiyonu.

ABSTRACT**SYNTHESIS OF CHIRAL LIGANDS CONTAINING OXAZOLINE AS CATALYSTS and THEIR APPLICATIONS IN ASYMMETRIC SYNTHESIS**

Chirality plays an important role in chemical, biological, pharmaceutical, and material sciences. Enantiomeric compounds have different odors and tastes. It is obvious that two enantiomers should be considered different compounds when screened for pharmacological activity. Many studies have shown that two enantiomers of a chiral drug usually have different biological activity and one enantiomer may act as a very effective therapeutic drug whereas the other enantiomer is highly toxic. A well known example of the dramatic difference in activity of enantiomers is thalidomide. Only one enantiomer gives desired therapeutic effect whereas the other enantiomer causes several fetal damage.

The carbon-carbon bond formation reactions, especially the catalytic asymmetric carbon-carbon bond formations, constitute an important part of organic synthesis. Developing new chiral ligands such as diamines, diols, aminosulfides and amino alcohols, to be used in asymmetric catalysis has attracted considerable attention in the last decades. Amino alcohol based chiral ligands are the most promising substances among them.

The enantioselective the nitro aldol (Henry reaction) reaction is one of the most widely used methodologies in asymmetric carbon-carbon bond formation. The resulting product of this reaction is β -nitroalcohol, which is a versatile intermediate in synthetic organic chemistry. In this reaction, different chiral ligand such as BINOL, amino alcohol, alkaloids, amino acids, Schiff-base ligands were applied as catalysts.

In this study, it was aimed to synthesize pyrrole and aryl group containing derivatives of oxazoline and to be used as chiral catalysts in the enantioselective Henry reaction reaction.

In the first part of the study, pyrrole-2-carbaldehyde and pyrrole-2-carbonitrile were synthesized from pyrrole. The products were characterized by NMR techniques.

Chiral oxazolines were obtained in high yields from both of enantiomers of norephedrine with pyrrole-2-carbonitrile and also 2-hydroxy benzoyl chloride prepared from salicylic acid. The synthesized chiral ligands were characterized by NMR techniques.

In the second part of the study, the synthesized novel chiral ligands with multiple stereogenic centers will be used as catalysts in the enantioselective Henry reaction.

The enantioselective nitro aldol reaction was chosen as a model reaction for the activity investigation of chiral ligands. The best enantiomeric excesses were obtained with (4*R*, 5*S*)-**124** ve (4*S*, 5*R*)-**125**.

In order to determine the optimum reaction conditions of enantioselective addition reactions, effects of solvent, amount of ligand, temperature will be investigated by using the most efficient ligands. Optimum condition which is solvent *i*-PrOH, metal salt Cu(OAc)₂.H₂O, temperature 0 °C, % 20 mol ligand was obtained.

The enantioselective addition of nitromethane to ortho-, para-substituted aromatic aldehydes with (4*R*, 5*S*)-**124** ve (4*S*, 5*R*)-**125** were performed to examine the substituent effect.

KEY WORDS: Enantioselective addition, chiral oxazoline ligands, Henry reaction

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BINAM	Binaftildiamin
CCl ₄	Karbontetraklorür
DABCO	1,4-Diazabisiklo[2.2.2]oktan
DAIB	Dimetilaminoizoboneol
DBFOX	4,6-Dibenzofurandil-2,2'-bis(4-feniloksazolin)
DBU	1,8-Diazabisiklo-7-undeken
DCM	Diklorometan
DIB	(dasetooksiiyodo)benzen
DIN	(Diasetoksiiodo)benzen
DIPEA	Diizopropiletilamin
DMAP	4-Dimetilaminopiridin
DMF	Dimetil formamid
ee	Enantiyomerik fazlalık
Et ₂ O	Dietil eter
Et ₃ N	Trietilamin
EtOAc	Etil asetat
GC	Gaz Kromatografisi
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
<i>J</i>	Etkileşme Sabiti
MeCN	Asetonitril
NBS	N-Bromosüksinimid
NCS	N-Klorosüksinimid
NFSI	N-Florobenzensülfonimid
NH ₄ Cl	Amonyumklorür
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PyBOX	2,6-bis(oksazolin) piridin
PyrOX	Pirolidin oksazolin
s	Saat
SOCl ₂	Tiyoniklorür
THF	Tetrahidro furan

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 1.1 Reaksiyon Koşulları ve Verim	19
Çizelge 1.2 DBFOX/RhMetal Katalizörü Aracılığıyla Diels-Alder Reaksiyonunda Siklopentadien ile 3- Akrilol-2-oksazolidinonun Reaksiyonu	30
Çizelge 2.1 Metal Kompleks Varlığında Enantiyoseçimli Henry Reaksiyonu	51
Çizelge 4.1 Farklı Reaksiyon Koşullarında nitrometan ile <i>p</i> -Nitrobenzaldehydin Enantiyoseçimli Henry Reaksiyonu	84
Çizelge 4.2 Nitrometan ile <i>p</i> -Nitrobenzaldehydin Enantiyoseçimli Henry Reaksiyonuna Metal Tuzlarının Etkisi	86
Çizelge 4.3 Cu(OAc) ₂ .H ₂ O Varlığında Nitrometan ile <i>p</i> -Nitrobenzaldehydin Enantiyoseçimli Henry Reaksiyonuna Çözücü Etkisi	86
Çizelge 4.4 Cu(OAc) ₂ .H ₂ O Varlığında Nitrometan ile <i>p</i> -Nitrobenzaldehydin Enantiyoseçimli Henry Reaksiyonuna Ligand Oranının Etkisi	88
Çizelge 4.5 Cu(OAc) ₂ .H ₂ O Varlığında Nitrometan ile <i>p</i> -Nitrobenzaldehydin Enantiyoseçimli Henry Reaksiyonuna Sıcaklığın Etkisi	89
Çizelge 4.6 Cu(OAc) ₂ .H ₂ O Enantiyoseçimli Henry Reaksiyonuna Substitüe Aldehit Etkisi	90

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Limonen' in İki Enantiyomeri	2
Şekil 1.2. Kirallik ve Ayna Görüntüsü	2
Şekil 1.3. 2-Bütanolün Enantiyomerleri	3
Şekil 1.4 Enantiyomerlerin Biyolojik Etkileri	4
Şekil 1.5. Propranolol'ün Enantiyomerleri	5
Şekil 1.6. Kloroamfenikol'ün İki Enantiyomeri	5
Şekil 1.7. Enzim Substrat Kompleks Oluşumu	6
Şekil 1.8. Enantiyomerik ve Diastereomerik İzomerler Arasındaki İlişkisi	7
Şekil 1.9. Polarimetrik metotla çevirme açısı tayini	8
Şekil 1.10. HPLC' De Kullanılan Kiral Durgun Fazlar	9
Şekil 1.11. Enantiyomerik Olarak Saf Kiral Yapı Taşlarının Eldesinde Kullanılan Farklı Metotlar	11
Şekil 1.12. 2-Bütanon'un İndirgenmesi	11
Şekil 1.13. Bir Nikel Katalizör Varlığında 2-Bütanolün Hidrojenle Tepkimesi: (A) Yoluyla Olan Tepkimenin Hızı (b) Yoluyla Olana Eşittir.	12
Şekil 1.14. Asetofenonun İndirgenmesi	14
Şekil 1.15. Enantiyoseçimli reaksiyonların oluşum mekanizması	14
Şekil. 1.16. Oksazolin Türevleri	16
Şekil.1.17. Amino Alkollerden Oksazolin Eldesi	17
Şekil.1.18. Amidlerden Oksazolin Eldesi	18

Şekil.1.19. Hidroksiasidin ve Amino Alkolden Oksazolin Eldesi	18
Şekil.1.20. Haloamidlerden Oksazolin Eldesi	18
Şekil.1.21. Aldehitlerden Oksazolin Eldesi	19
Şekil.1.22. Karboksilik Asit ve Esterlerden Oksazolin Eldesi	20
Şekil.1.23. Aziridinlerden Oksazolin Eldesi	20
Şekil.1.24. Epoksitlerden Oksazolin Eldesi	21
Şekil.1.25. 2,2-Dimetilsitren epoksitden (37) Amino Alkollerden Oksazolin Eldesi	21
Şekil 1.26. Tek Dişli Oksazolin Ligandları	25
Şekil 1.27. Tek Dişli Oksazolin Ligandlarının Metal Tuzları	26
Şekil 1.28. Çift Dişli Mono Oksazolin Ligandları (<i>N,C</i> -Donör Atomları)	27
Şekil 1.29. Çift Dişli Mono Oksazolin Ligandları (<i>N,C</i> -Donör Atomları)	27
Şekil 1.30. Çift Dişli Mono Oksazolin Ligandları (<i>N,N</i> -Donör Atomları)	28
Şekil 1.31. Çift Dişli Mono Oksazolin Ligandları (<i>N,O</i> -Donör Atomları)	29
Şekil 1.32. Oksazolin Yapısı içeren Kiral Ligand Varlığında Diels-Alder Reaksiyonu	30
Şekil 1.33. Oksazolin Yapısı içeren Kiral Ligand Varlığında 1,3-Dipolar Halka Katılma Reaksiyonu	31
Şekil 1.34. Oksazolin Yapısı içeren Kiral Ligand Varlığında Halojenasyon Reaksiyonu	32
Şekil 1.35. Oksazolin Yapısı içeren Kiral Ligand Varlığında Halojenasyon Reaksiyonu	33

Şekil 1.36. Oksazolin Yapısı içeren Kiral Ligand Varlığında Siklopropanlama Reaksiyonu	34
Şekil 1.37. Oksazolin Yapısı içeren Kiral Ligand Varlığında Aldol Reaksiyonu	34
Şekil 1.38. Amino Alkollerden PyrOX ligandların Sentezi	35
Şekil 1.39. Pirol Yapısı içeren Kiral Oksazolinler	36
Şekil 1.40. Pirol Yapısı İçeren Kiral Oksazolinler Varlığında Siklopropanlama Reaksiyonu	36
Şekil 1.41. PyrOX Varlığında Siklopropanlama Reaksiyonu	37
Şekil 2.1 2-kloro-4,6-dimetoksi-1,3,5-triazin Varlığında Oksazolin Sentezi	39
Şekil 2.2. Mikrodalga Ortamında 2-Oksazolin Sentezi	39
Şekil 2.3. Deoxo-Fluor Reaktifi Varlığında 2-Oksazolin Sentezi	40
Şekil 2.4. Amitlerden 2-Oksazolin Sentezi	40
Şekil 2.5. Direkt Katalitik Nitroaldol (Henry) Reaksiyonu Ve Değişik Trialkilsilil Nitronatlar Kullanılarak Yapılan Henry Reaksiyonu	41
Şekil 2.6. Bir Nitro Gurubunun Çok Yönlü Olarak Farklı Guruplara Dönüşümü	42
Şekil 2.7. Trost'un İki Çekirdekli Çinko Komplekslerinin Asimetrik Nitroaldol Reaksiyonları	44
Şekil 2.8. Çinko Katalizli Henry Reaksiyonları İçin Ligand Olarak Dimerik Aminoalkol	44
Şekil 2.9 Benzaldehit ve Nitrometan Arasındaki Henry Reaksiyonları İçin Tiyoazacrown Ligandları	45

Şekil 2.10. Zn(OTf) ₂ /N-Metilefedrin/DIPEA Üçlü Sisteminin Enantioselektif Nitroaldol Reaksiyonlarında Kullanımı	46
Şekil 2.11. Ligand 108 Varlığında <i>p</i> -Nitrobenzaldehite Nitrometan Katılması.	46
Şekil 2.12. Henry reaksiyonunun Katalizör Olarak Kullanılan Oksazolin Yapısındaki Ligand 111 ve 112	47
Şekil 2.13. Henry reaksiyonunun Katalizör Olarak Kullanılan Amino Alkol Yapısındaki Ligand 113	47
Şekil 2.14 Henry Reaksiyonları İçin Cu(-)-spartein /Et ₃ N Katalitik Sistemi	49
Şekil 2.15. Henry Reaksiyonunda Organokatalizör Olarak Kullanılan Kiral Guanidin Bileşikleri	50
Şekil 2.16. Kiral Metal-salen Tipi Katalizörlerin Henry Reaksiyonunda Uygulanması	50
Şekil 2.17. Enantioselektif Henry Reaksiyonlarında Kullanılan Bifonksiyonel Cu(Oac) ₂ -BOX Katalizörü	52
Şekil 2.18. Ligand 120 Varlığında Nitrometan ile <i>p</i> -Nitrobenzaldehitin Enantiyoseçimli Henry Reaksiyonu	54
Şekil 4. 1 Oksazolin Yapısı İçeren Ligandların Sentezi İçin Retrosentez Planı	67
Şekil 4.2. Pırol-2-karbaldehit (121) Sentezi	68
Şekil 4.3. Pırol-2-karbaldehit (121) ¹ H-NMR Spektrumu	69
Şekil 4.4. Pırol-2-karbaldehit (121) ¹³ C-NMR Spektrumu	69
Şekil 4.5. Pırol-2-karbaldehit (121) COSY Spektrumu	70
Şekil 4.6. Pırol-2-karbnitril (122) Sentezi	71

Şekil 4.7. Pırol-2-karbonitril (122) ¹ H-NMR Spektrumu	71
Şekil 4.8. Pırol-2-karbonitril (122) ¹³ C-NMR Spektrumu	72
Şekil 4.9. ZnCl ₂ Varlığında Kiral ligand (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 124 ve (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 124 Sentezi	73
Şekil 4.10. K ₂ CO ₃ Varlığında Kiral ligand (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 124 ve (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 124 Sentezi	73
Şekil 4.11. Kiral Ligand (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-Metil-5-fenil-2-(1H-pırol-2-il)-4,5 dihidrooksazol ((4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 124) ¹ H NMR Spektrumu	74
Şekil 4.12. Kiral Ligand (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-Metil-5-fenil-2-(1H-pırol-2-il)-4,5 dihidrooksazol ((4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 124) ¹³ C NMR Spektrumu	75
Şekil 4.13. (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-Metil-5-fenil-2-(1H-pırol-2-il)-4,5-dihidrooksazol ((4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 124) ¹ H-NMR Spektrumu	76
Şekil 4.14. (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-Metil-5-fenil-2-(1H-pırol-2-il)-4,5-dihidrooksazol ((4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 124) ¹³ C-NMR Spektrumu	77
Şekil 4.15. Salisilik asit ve (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- ve (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-norephedrine (123)' den Kiral ligand (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 125 ve (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 125 Sentezi	78
Şekil 4.16. 2-((4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-Metil-5-Fenil-4,5-Dihidrooksazol-2-il)fenol' ün Sentez Mekanizması	78
Şekil 4.17. 2-((4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-Metil-5-Fenil-4,5-Dihidrooksazol-2-il)fenol,((4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 125) ¹ H-NMR Spektrumu	79
Şekil 4.18. 2-((4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-Metil-5-Fenil-4,5-Dihidrooksazol-2-il)fenol ((4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 125) ¹³ C-NMR Spektrumu	80
Şekil 4.19. 2-((4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-metil-5-Fenil-4,5-Dihidrooksazol-2-il)fenol,((4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 125) ¹ H-NMR Spektrumu	81

Şekil 4.20. 2-((4*R*,5*S*)-4-Metil-5-Fenil-4,5-Dihidrooksazol-2-il)fenol,((4*R*,5*S*)-
125 ¹H-NMR Spektrumu 82

Şekil 4.21 Henry Reaksiyonu 83

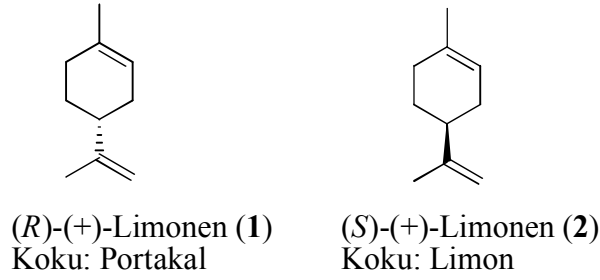
1. GİRİŞ

Vücudumuzdaki birçok hayati molekül optikçe aktif bir diğer deyişle asimettir. Enzimlerin vücuttaki fonksiyonlarının seçiciliğini sağlayan faktör de yine asimettir. Asimettiklik, maddenin sadece tek bir enantiyomer halinde bulunmasıdır. Enantiyomerin ayrılması biyokimya, kozmetik, gıda ve özellikle farmasotik sektörlerinde önemlidir. Bunun nedeni genel olarak enantiyomerlerden yalnızca bir tanesinin biyolojik olarak aktif olması ya da farmakolojik açıdan ilgi görmesidir. İstenmeyen enantiyomer safsızlık olarak nitelendirilir, yan etki ve toksik etki gösterebilir ya da diğer enantiyomerin etkisini azaltacak yönde etki gösterebilir. Özellikle ilaç etken maddelerinde istenmeyen enantiyomerin % 0.1 seviyesine düşürülmesi istenir (Kordikowski ve ark., 1998).

Optikçe aktif saf enantiyomerler hedefe spesifiktirler ve rasemik karışımlardan daha az yan etkiye sahiptirler. Çoğu üretici iki enantiyomer içeren veya rasemat bileşikler yerine optikçe aktif tek enantiyomeri tercih etmektedir. Dolayısıyla ilaç olarak kullanılacak aktif enantiyomeri ayırmak, diğer enantiyomerin hastada oluşturduğu olumsuz etkileri engellemek açısından büyük önem taşır. Tek enantiyomerli ilaç satışları dünya çapında sürekli olarak büyümektedir. Bu da günümüzde ilaç sektöründe optikçe aktif ilaçlarda enantiyomerlerin ayrılmasının önemini göstermektedir.

Biyolojik etken maddelerin yapı ve aktivite ilişkileri incelendiğinde tek izomerlerin hedef seçici olmalarından dolayı rasemik karışımlara göre çok daha etken oldukları görülmektedir (Kordikowski ve ark., 1998). Ayrıca tek enantiyomerden oluşan ilaçların ya çok az ya da hiç yan etkilerinin bulunmaması da etken maddelerin tek izomerlerinin elde edilmesine olan ilgiyi artırmaktadır (Sheldon, 1993). Kiral bir ilaç etken maddesinin enantiyomerlerinden birisi vücutta fizyolojik olarak değişiklik yaparken diğer enantiyomeri etkili olmaz ya da ciddi fizyolojik zararlara neden olabilir (Kordikowski ve ark., 1998). Bunun sonucu olarak biyolojik sistemler ve ilaçlar arasındaki kiral tanıma oldukça önemlidir. Örneğin softenon isimli bileşiğin (*R*)-enantiyomeri yatıştırıcı özellikte iken (*S*)-enantiyomeri embriyoda bozukluğa yol açar. Diğer bir örnekte ise, bir terpen türevi olan ve turunçgillerin kabuklarında bulunan limonenin (*R*)-enantiyomeri portakal kokusu verirken (*S*)-enantiyomeri limon kokusu vermektedir (Şekil 1.1). Tüm bu nedenlerden dolayı yeni asimettik sentez metodlarının

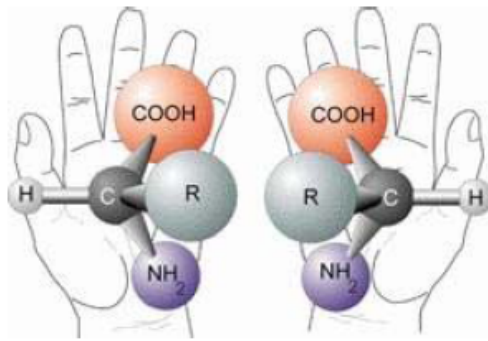
geliştirilmesine duyulan ihtiyaç artmıştır ve son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar oldukça önem kazanmıştır (Kordikowski ve ark. 1998).



Şekil 1.1. Limonen' in İki Enantiyomeri

1.1. Kirallik ve Optikçe Aktiflik

1874' de Hollandalı kimyacı Van't Hoff ve Fransız kimyacı Le Bel birbirlerinden bağımsız olarak, dört farklı atom ya da grubun bağlı olduğu karbon (sp^3 hibritleşmesi yapmış) içeren moleküller olduğunu düşünmüşlerdir ve bu molekülleri kiral moleküller olarak adlandırmışlardır. Bu karbon merkezini de stereojenik merkez olarak tanımlamışlardır. Kiral kelimesi Yunancada el anlamına gelen cheir sözcüğünden gelmektedir. Birbirinin ayna görüntüleri olan nesnelere kiraldır (Şekil 1.2). Birçok bileşik; molekül yapıları tamamen aynı, fakat ayna görüntülerinden kaynaklanan, atomların uzaydaki dizilişleri farklı olan iki farklı şekilde elde edilebilirler.



Şekil 1.2. Kirallik ve Ayna Görüntüsü

1.2. Stereoizomerler

Stereoizomerler, aynı sırayla birbirine bağlanmış aynı atomlardan oluşan, fakat değişik üç boyutlu yapıları olan bileşiklerdir. Enantiyomerlerin saf çözeltileri düzlem polarize ışığı aynı derecede farklı yönlerde çevirirler. Bu nedenle, stereoizomerler aynı zamanda optik izomerler olarak da adlandırılır. Optikçe aktif moleküller polarize ışığı belli bir açıda çevirirler. Bu açığa optik dönme açısı denir. Maddeden maddeye göre değiştiği için maddelerin ayırt edici özellikleri arasındadır.

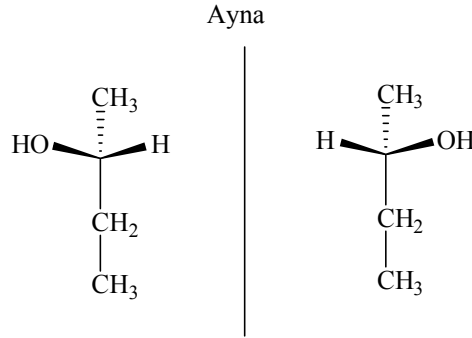
Stereoizomerler;

- Optik izomerler (Enantiyomerler)
- Geometrik izomerler

olarak gruplandırılırlar.

1.2.1 Enantiomerler

Kiral bileşikler molekül içi simetri düzlemi içermediğinden asimetric moleküller olup ayna görüntüsü birbiriyle üst üste çakışmayan iki konfigürasyon izomerine sahiptirler. Meydana gelen bu iki izomer, enantiyomerler olarak adlandırılır ve birbirleri ile enantiyomerik oldukları söylenir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. 2-Bütanolün Enantiyomerleri

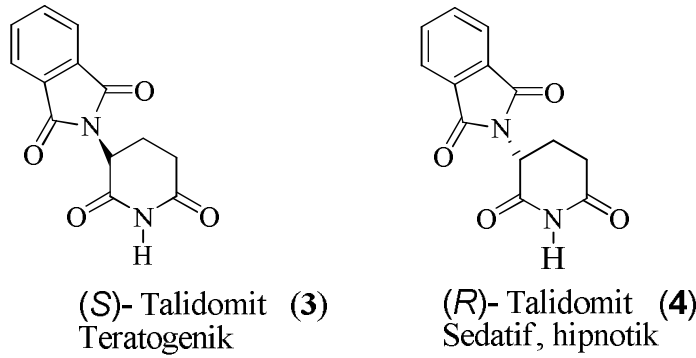
1.2.1.1 Enantiyomerlerin Biyolojik Önemi

Enantiyomerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri aynı olmasına rağmen biyolojik etkileri birbirinden tamamen farklıdır. Uzayda atomların düzenlenmesine bağlı olarak farklı özellikler gösterebilirler. Eğer enantiyomerler arasındaki tek farklılık sadece onların düzlemsel polarize ışığı çevirme yönleri arasındaki farklılık olsaydı, asimetric sentez bilimsel bir merak olmaktan öteye gidemezdi. Ancak durum böyle değildir. Çünkü yaşadığımız dünya kiraldır ve canlı sistemlerindeki biyolojik makromoleküllerin yapımında kullanılan yapı taşları da kiral bileşiklerden oluşur. Enantiyomerler, kiral ortamda farklı iki bileşik olarak davranırlar dolayısıyla bunların kiral çevrelerdeki kimyasal özellikleri de farklıdır. Canlı sistemlerin de kiral özelliğe sahip olmasından dolayı enantiyomerler bu sistemler üzerine iki farklı şekilde etki gösterebilirler.

- Enantiyomerler birbirine zıt etki gösterebilirler:

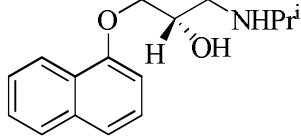
Örneğin ibuprofen'in ağrı kesici özelliğinden sorumlu olan *S* enantiyomeridir. *R* enantiyomeri ise aktif değildir.

1960'lı yıllarda talidomit adı verilen ilacın hamile kadınlar üzerinde trajik etkileri olduğu belirlenmiştir (Franks ve ark., 2004). Yapılan araştırmalar sonucunda hamilelik sırasında (*S*)-talidomit (**3**) alan hamile kadınların çocuklarında ciddi boyutlarda doğum kusurlarının olduğu ve teratogenik etki gösterdiği, (*R*)-talidomit (**4**) ise terapötik aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 1.4).

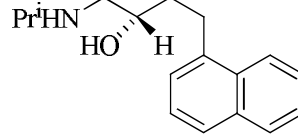


Şekil 1.4 Enantiyomerlerin Biyolojik Etkileri

Örneğin, (*S*)-(-)-propranolol (**5**) 1960’larda kalp hastalığının tedavisi için β -bloker olarak tanımlanmıştır. Ancak enantiyomeri (*R*)-(+)-propranolol (**6**) gebelik önleyici olarak etki eder (Şekil 1.5). Bu nedenle klinik kullanımda bu bileşiğin enantiyomerik saflığı çok önemlidir.



(*S*)-(-)-Propranolol (**5**)

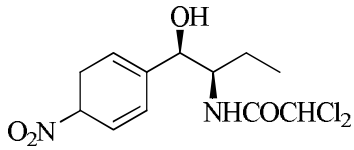


(*R*)-(+)-Propranolol (**6**)

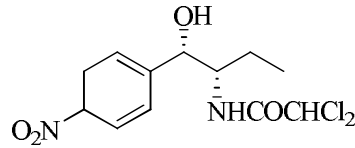
Şekil 1.5. Propranolol’ün Enantiyomerleri

- Enantiyomerlerden biri aktif diğeri inaktif özellik gösterebilirler:

Kiral bir bileşik olan kloroamfenikol buna en iyi örneklerden biridir (Şekil 1.6.). (*R,R*)-kloroamfenikol (**7**) antibakteriyel özellik gösterirken, (*S,S*)- kloroamfenikol (**8**) inaktif özellik göstermektedir. Bu gibi ilaçların rasemik olarak vücuda alınmasında gereken birim miktardaki etken maddeyi karşılamak için iki kat rasemik karışımdan almak gerekmektedir. Ayrıca başlangıç maddeleri ve kaynakların yarısı boşa harcandığı için bu ekonomik açıdan istenmeyen bir durumdur. Bu nedenlerden dolayı tek bir enantiyomer her zaman için rasemik karışıma göre daha fazla biyolojik aktivite gösterir.



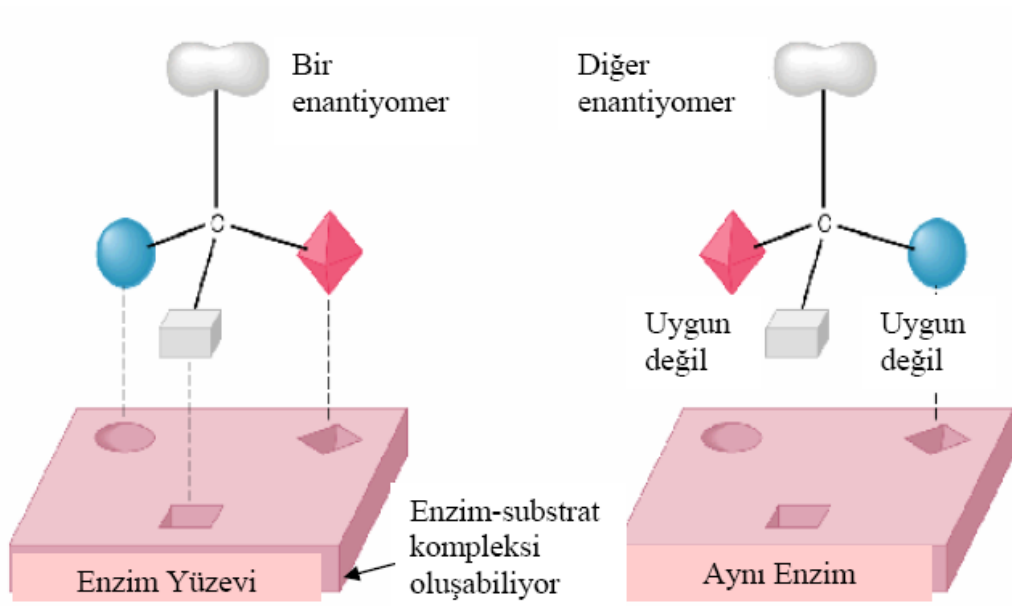
(*R,R*)-Kloroamfenikol (**7**)



(*S,S*)-Kloroamfenikol (**8**)

Şekil 1.6. Kloroamfenikol’ün İki Enantiyomeri

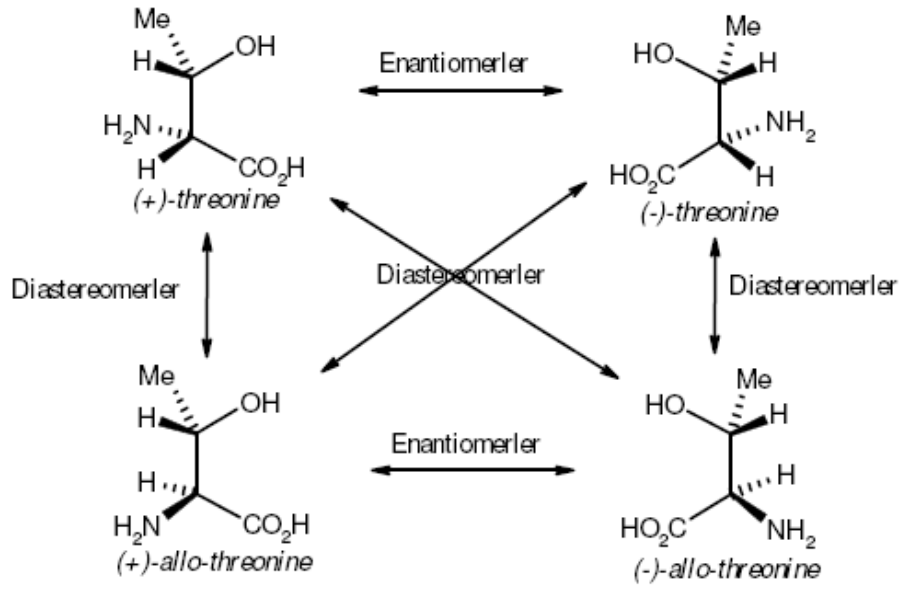
İlaçlarda bir enantiyomer biyolojik olarak istenen aktiviteye sahip iken diğeri enantiyomer aktif değildir ve çoğu zaman toksik etki gösterir (Şekil 1.7). Bundan dolayı enantiyomerik saflıkta ürün elde etmek büyük önem taşımaktadır (Kordikowski ve ark., 1998).



Şekil 1.7. Enzim Substrat Kompleks Oluşumu

1.2.2. Birden Çok Stereojenik Birimi Olan Kiral Moleküller: Diastereomerler

Kiral bir bileşik bir tane stereojenik birim taşıyorsa muhtemel izomer sayısı ikidir. Bunlar (+) ve (-) enantiyomerlerdir. Eğer yapı n tane stereojenik birim taşıyorsa muhtemel izomer sayısı 2^n 'dir. Bu izomerlerden herhangi ikisini karşılaştırdığımız zaman bunlar birbirinin ayna görüntüsü olabilirler. Bu durumda birbirlerinin enantiyomerleridir. Ayna görüntüsü değilse diastereomer olarak adlandırılırlar. Örnek olarak amino asit tireoninin muhtemel dört stereoizomeri gösterilebilir. Birbirinin enantiyomeri olan bileşikler aynı fiziksel ve kimyasal özellikleri gösterirler. Optikçe çevirme açıları eşit ve zıttır. Diastereoizomerler ise birbirlerinden oldukça farklı fiziksel ve kimyasal özellikler gösterir ve optikçe çevirme açıları birbirinden farklıdır. Bu özellik kiral bileşiklerin rezolüsyonunun temelini oluşturur. Bu işlemde rasemik bir karışım enantiyomerik olarak saf bir bileşikle reaksiyona sokulur ve iki diastereoizomerin karışımı elde edilir. Bunlar birbirinden kristallendirme ve kromatografik metotlarla ayrılabilir. Sonuç olarak farklı özelliklerinden dolayı elde edilen başlangıç maddesinin enantiyomerleri elde edilir (Tümerdem, 2004) (Şekil 1.8).



Şekil 1.8. Enantiyomerik ve Diastereomerik İzomerler Arasındaki İlişkisi

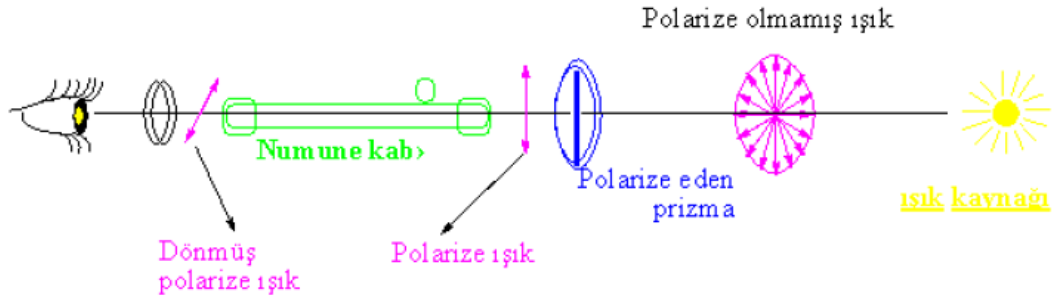
1.3. Enantiyomerlerin Saflığını Belirleme Yöntemleri

1.3.1. Polarimetrik Metotlar

Enantiyomerik bileşiklerin saflığını belirlemede kullanılan klasik bir metottur. Optikçe saflık polarimetre kullanılarak ölçülür. Buna göre saf enantiyomerin optikçe çevirme açısı ölçülürken standart şartlar kullanılmalıdır. Bu şartlar; polarize ışığın dalga boyu, ölçüm sıcaklığı, çözeltinin konsantrasyonu gibi şartlardır (Şekil 1.9.). Buna göre spesifik çevirme aşağıdaki denklemle hesaplanabilir.

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{100 \cdot a}{l \cdot c}$$

α = gözlenen çevirme l = hücre uzunluğu ($l=1$)
 c = konsantrasyon çözücünün 100 cm^3 'ünde yüzde g
 t = sıcaklık ($^{\circ}\text{C}$) λ = ışığın dalga boyu



Sekil 1.9. Polarimetrik metotla çevirme açısı tayini

Simetrik moleküllerde, molekül ışıkla karşılaştığında ışık kesin bir dönüş yapar, ancak; molekülün ayna görüntüsü bu dönüşü dengeler. Sonuçta ışığın dönüşü sıfırlanır. Tek bir enantiyomer için ise çözeltilerde ayna görüntüsü olmadığından ışığın net dönüşü sıfırlanmaz. Bu nedenle rasemik karışımlarda düzlem polarize ışığın dönüşü sıfırlanır (Bijvoet, 1951).

Metodun dezavantajları:

- Çözelti homojen olmalıdır. Yani çözücüde tamamen çözünmelidir.
- Enantiyomerin tam olarak saf olduğundan emin olunmalıdır.
- Küçük bir kirlilik bile yanlış ölçüm yapılmasına sebep olur. Bunun için ileri saflaştırma teknikleri kullanılmalıdır.
- Düşük optikçe çevirme gücü olan bileşikler için çok fazla numune gerekli olmaktadır.

1.3.2. Gaz Kromatografisi Metotları

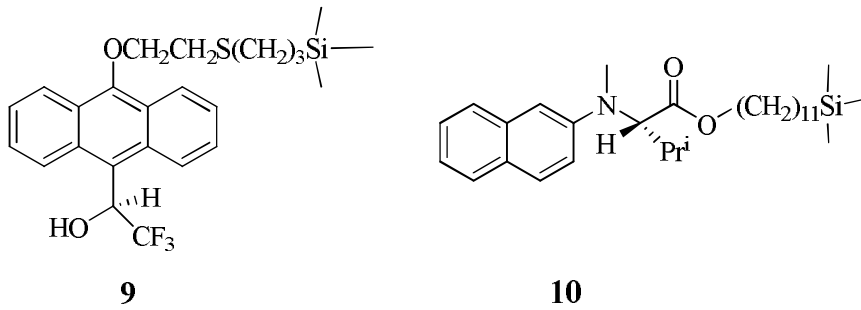
Enantiyomer karışımlarının analizi için kullanılan metotlardan birisi de kiral kolon takılı gaz kromatografisidir. Bu metot az miktardaki kirliliklerden etkilenmez. Yapılması basit ve hızlıdır. Kiral durgun faz olarak yüksek enantiyomerik saflıkta maddeler kullanılır. Enantiyomer karışımının uygun bir çözeltisi bu faz üzerinden hızla geçirilir. Böylece rasemik karışımda bulunan enantiyomerler kiral durgun fazla tersinir diastereomerik etkileşimlere maruz kalır. Böylece enantiyomerler birbirinden ayrılmış olur.

Metodun dezavantajları:

- Numune yeterli miktarda uçucu olmalıdır.
- Termal olarak kararlı olmalıdır.
- Kiral kolonlu GC' de nicel olarak belirlenebilecek kadar çözünmelidir. Bu nedenle bazen GC analizinden önce kiral olmayan bir reaktifle türevlendirmeye ihtiyaç duyulabilir. Amino asitlerin trifloro asetillenmesi gibi.

1.3.3 Sıvı Kromatografi Metotları (HPLC)

Son yıllardaki en önemli gelişmelerden birisi de kiral bileşiklerin analizinde saf enantiyomerleri elde etmek için sıvı kromatografi metotların kullanılmasıdır. HPLC kullanılarak birçok bileşiğin saf enantiyomerleri elde edilmiştir. GC' deki gibi bu metotta da yine ön türevlendirmeye ihtiyaç duyulabilir. Kiral durgun faz ile enantiyomerlerin karışımının oluşturduğu diastereomerik kompleksler özdeş olmayan kararlılıklara sahip olacaklar ve farklı zamanda kolondan ayrılacaklardır. Kiral durgun faz olarak silikaya bağlanmış kiral moleküller (**9**, **10**) kullanılabilir (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. HPLC' de Kullanılan Kiral Durgun Fazlar

1.3.4 NMR Spektroskopisi

Enantiyomerler NMR spektrumlarıyla kiral olmayan bir ortamda ayrılamaz. Çünkü rezonansları eşit miktarda kimyasal kaymadadır (izokronlar). Aksine diastereomerler ayrılabilir. Çünkü belli (kesin) rezonansları eşit olmayan kimyasal kaymadadır (anizokronlar). Bu nedenle NMR kullanılarak enantiyomerik saflığın belirlenmesi ancak diastereomerler karışımına çevrilerek yapılabilir. Bunun için de kiral

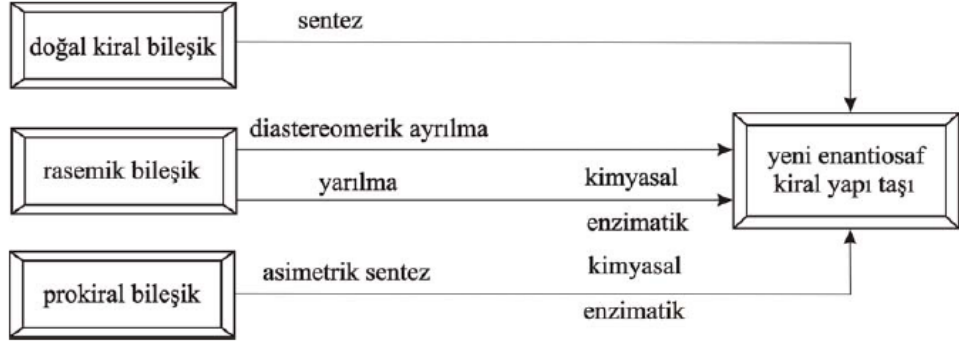
bir yardımcı gereklidir. Üç tip kiral yardımcı kullanılır. Bunlar; diastereomerlerden kiral türevlendirme reaktifi (CDAs), kiral çözme reaktifi (CSAS) ve kiral lantanit kaydırma reaktifi (CLSRs) ki bu substrat enantiyomerleriyle diastereomerik komplekslerden oluşur. Kiral türevlendirme maddeleri güvenilir ve etkilidir. Ama deneysel olarak zahmetlidir. Kiral lantanit kaydırma reaktifleri de eşdeğer olarak etkilidir. Ancak uygulamaları deneme-yanılma yöntemine ihtiyaç duyar. Kiral çözme maddeleri verimli ve basittir. Ancak yeterince gelişmemiştir ve şimdiye kadar uygulama oranları sınırlıdır.

1.4. Kiral Maddelerin Sentezleri

Genel olarak, enantiyomerik saflıkta bileşikler elde etmek için kullanılan başlangıç noktasına göre üç farklı yöntem bulunmaktadır (Aitken, 1992). Bunlar; kiral substratlar, prokiral substratlar veya rasemik karışımlardır.

Enantiyomerik olarak saf ve istenen ürüne dönüştürülebilecek özelliklere sahip kiral bir yapı taşından yola çıkılarak bu amaca ulaşılabilir. Günümüzde organik kimyacılar tarafından bilinen çok sayıda kiral yapı taşı bulunmaktadır. Endüstride yaygın olarak kullanılan yapı taşlarının çoğu doğaldır. Dolayısıyla “kiral havuz” tabiri, ucuz ve kolaylıkla bulunabilen doğal ürünleri ifade etmede kullanılır. Bu doğal kiral yapı taşları amino asitler, şekerler, terpenler ve bunların türevleridir. Her ne kadar kiral doğal ürünler oldukça çok miktarda bulunsa da, son yıllarda doğal olmayan kiral yapı taşlarının sentezi için de büyük çaba harcanmaktadır (Roberts, 1998).

Yeni bir kiral yapı taşının sentezi düşünülürken göz önünde bulundurulması gereken en önemli nokta bu bileşiğin çok fonksiyonlu olmasıdır. Bu sayede birçok reaksiyonda kullanılabilirlik özelliği kazanacaktır. Ayrıca yeteri kadar büyük miktarda elde edilebilmeli ve her iki enantiyomere de ulaşılabilmelidir. Bununla beraber, iyi bir kiral yapı taşının muhtemelen en önemli özelliği enantiyomerik olarak saf şekilde elde edilmesindeki kolaylıktır. Şekil 1.11’de enantiyomerik olarak saf yeni kiral yapı taşlarının eldesinde kullanılacak farklı yollar şematik olarak gösterilmektedir.



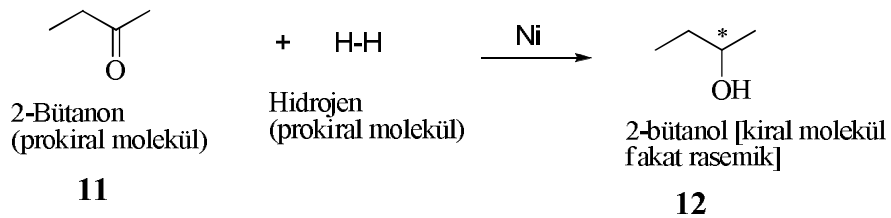
Şekil 1.11. Enantiyomerik Olarak Saf Kiral Yapı Taşlarının Eldesinde Kullanılan Farklı Metotlar

1.4.1. Doğal Kaynaktan Elde Etme

Şekil 1. 11' den de görüldüğü gibi ilk metot istenen yapı taşına dönüştürülebilecek doğal bir kiral yapı taşının kullanılmasıdır. Kiral bileşik doğal bir kaynaktan uygun bir yöntemle doğrudan izole edilebilir ya da kiral ön maddeyi almak ve istenen bileşiğe ulaşmak için kimyasal basamaklar serisiyle yapı değiştirilebilmektedir.

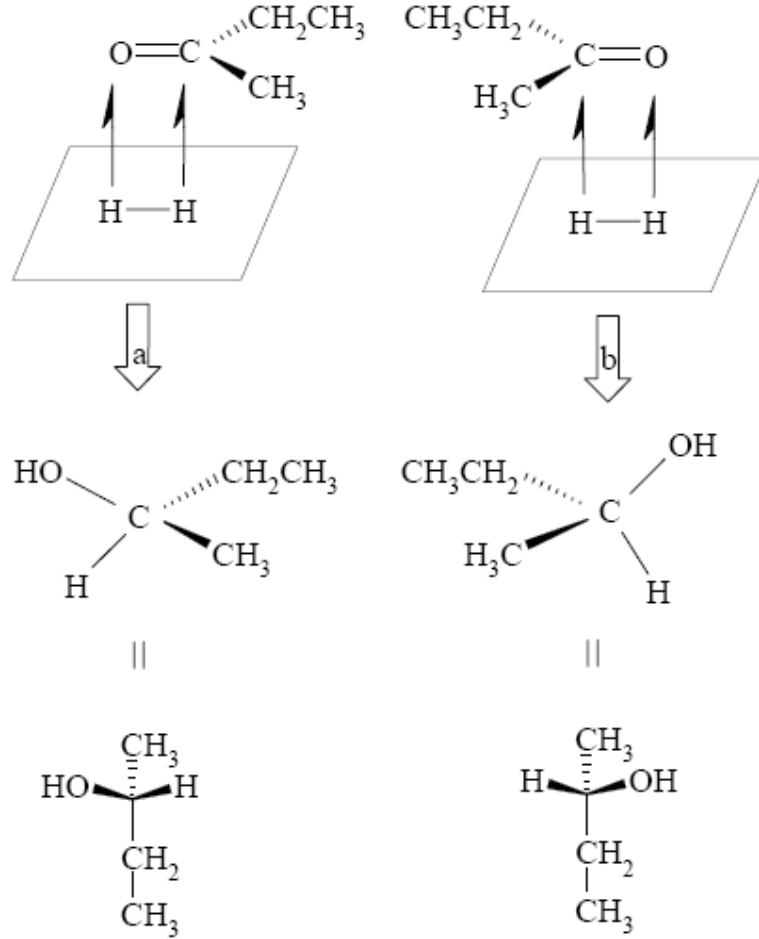
1.4.2. Rasemik Yapılar

Kiral olmayan bileşiklerle gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda kiral ürünler oluşabilir. Herhangi bir kiral etkinin (çözücüden veya bir katalizörden gelen) olmaması durumunda, böyle bir reaksiyon sonucunda rasemik bir yapı oluşur. Başka bir deyişle, ürün enantiyomerlerin 50:50'lik bir karışımı olarak elde edilir (Şekil 1.12).



Şekil 1.12. 2-Bütanon'un İndirgenmesi

2-Bütanonun (11) nikel-katalizli hidrojenlenmesiyle 2-bütanolün (12) sentezi buna bir örnektir. Bu tepkimede hidrojen molekülü karbon-oksijen çift bağına katılarak karbonil bileşimini indirger (Şekil 1.13.).



Şekil 1.13. Bir Nikel Katalizör Varlığında 2-Bütanolün Hidrojenle Tepkimesi: (a) Yoluyla Olan Tepkimenin Hızı (b) Yoluyla Olana Eşittir.

Reaksiyona giren moleküllerinin hiçbiri kiral değildir. Ürünün molekülleri (2-bütanol) ise kiraldir. Bununla birlikte, iki enantiyomerin, (*R*)-(-)-2-bütanol ve (*S*)-(+)-2-bütanolün eşit miktarda elde edilmesi nedeniyle, ürün rasemik bir yapıda elde edilir.

1.5. Enantiyomerlerin Seçimli Sentezi

Asimetrik sentez, kiral olmayan bir birimin bir substrat molekülle kiral bir moleküle dönüştürülmesi ve bu dönüşümde muhtemel izomerlerin eşit olmayan miktarda oluşumunu sağlayan bir sentez şekli olarak tanımlanabilir. En basit örnek olarak, kiral olmayan bir substrat sadece bir asimetrik merkez taşıyan kiral bir ürünün iki enantiyomerinin eşit olmayan karışımına dönüştürülür. Amaç istenen enantiyomerin mümkün olan en yüksek oranını elde etmektir ki bu da enantiyoseçiciliği maksimuma ulaştırmaktır.

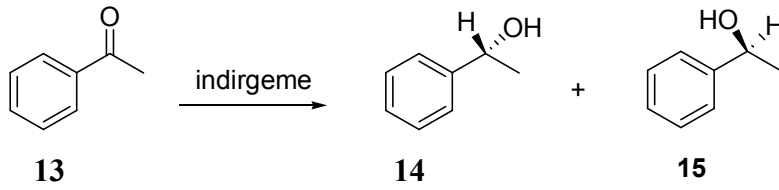
Enantiyoseçiciliğin derecesi genel olarak enantiyomerik aşırılık (*enantiomeric excess*, ee) ile ifade edilir. Burada enantiyomerlerin oranı yüzde olarak ifade edilir. Burada ana enantiyomer ile yan enantiyomerin oranı yüzde olarak ifade edilir ve aşağıdaki şekilde hesaplanır.

$$e.e. = \frac{\% \text{ bir enantiomer} - \% \text{ diğer enantiomer}}{\text{her iki enantiomerin toplamı}}$$

Eğer 90:10 gibi bir oranda elde edilirse enantiyomerik aşırılık %80' dir. Benzer şekilde %90' lık bir ee enantiyomerler arasındaki oranın 95:5 olduğunun ifadesidir. Enantiyomerik oran yerine bütün durumlarda enantiyomerik aşırılık veya enantiyomerik fazlalık terimini kullanmanın nedeni doğrudan doğruya optikçe saflığı ifade etmesidir. %100 ee' li bir madde enantiyomerik olarak saf bileşiktir ve homokiral terimi kullanılabilir ama çok popüler değildir. ee' nin %100 olduğu bir ürünü veren reaksiyon "enantiyospesifik" olarak adlandırılır. Çünkü bu ideal bir durumu ifade eder ve pratikte enantiyoselektif terimi kullanılır. %0' lık ee enantiyomerlerin 1:1 karışımını ifade eder. Kiral bir bileşikte reaksiyon esnasında asimetrik merkez yok edilir ve ardından rastgele yeniden oluşturulursa ee düşmeye başlar ve sonuçta sıfıra ulaşır. Bu da "rasemleşme" olarak tanımlanır. Rasemik bir bileşikte bile her bir molekül bireysel olarak kiraldır ve enantiyoselektif bir reaksiyondan üretmek için kiral-nonrasemik terimi ile ifade edilir.

Örneğin asetofenonun asimetrik olarak indirgenmesi ile enantiyomerik alkoller (14) ve (15) elde edilir. Eğer 90:10 gibi bir oranda elde edilirse enantiyomerik

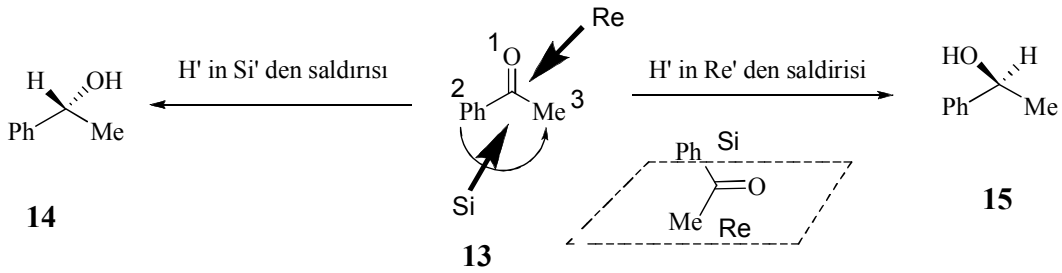
fazlalık %80' dir (Şekil 1.14.). Benzer şekilde %90' lık bir ee, enantiyomerler arasındaki oranın 95:5 olduğunun ifadesidir. Enantiyomerik oran yerine bütün durumlarda enantiyomerik fazlalık terimini kullanmanın nedeni doğrudan doğruya optikçe saflığı ifade etmesidir. Buna göre yukarıdaki örnekte (14) nolu bileşiğin optikçe çevirme açısı $+120^\circ$ ve (15) nolu bileşiğinki ise -120° dir. %80' lik ee' de bir örnek %90 (14) ve %10 (15) bileşiğini verir. Bunların net optikçe çevirme açısı $[0,9x(+120^\circ)] + [0,1x(-120^\circ)] = +96^\circ$ dir. Bu değer %80 oranında saf olan enantiyomerin çevirme açısıdır.



Şekil 1.14. Asetofenonun İndirgenmesi

1.5.1. Enantiyoseçimli Reaksiyonların Mantığı

Herhangi bir enantiyoseçimli reaksiyonun gerçekleşme yönü tayin edilebilir. Substrat bileşiğimiz üç boyutlu düşünüldüğü zaman *Cahn-Ingold-Prelog* sistemine göre enantiyotopik yüzler önceliğin saat yönünde azaldığı yüz "*Re*", saatin tersi yönünde azaldığı yüz ise "*Si*" olarak adlandırılır. Yine asetofenonun indirgenmesi örneğine dönersek (13) nolu bileşikte ön yüz *Si* ve arka yüz *Re*' dir.



Şekil 1.15. Enantiyoseçimli Reaksiyonların Oluşum Mekanizması

Burada önemli bir nokta R/S ile *Re/Si* arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Hidrür iyonunun “*Si*” yüzünden saldırmasıyla oluşan reaksiyonun ürünü (**14**) (*R*) formunda iken “*Re*” yüzünden saldırıyla oluşan ürün (**15**) (*S*) formundadır. Yani ürünün konfigürasyonu saldırıyı yapan grubun önceliğine göre değişir. (Bu reaksiyonda H iyonu) (Şekil 1.15).

1.6. Asimetrik Sentez

Optikçe aktif bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan en önemli yöntemlerden birisi asimetrik sentezdir (Aitken, 1992). Asimetrik sentez; kiral olan ya da olmayan herhangi bir bileşikten çıkarak yeni bir stereojenik merkezin olduğu ürünü elde etmektir. Asimetrik sentez, diğer yöntemlerle kıyaslandığında oldukça avantajlıdır. Uygun şartlar sağlandığında asimetrik sentez ile yüksek verim ve yüksek enantiyomerik saflık (ee) elde edildiği için daha fazla tercih edilmektedir. Asimetrik sentezin öneminin anlaşılması ve son yıllarda kiral bileşiklerin kullanımının artmasıyla çeşitli kimyasal ve biyoteknolojik yöntemler geliştirilmiştir.

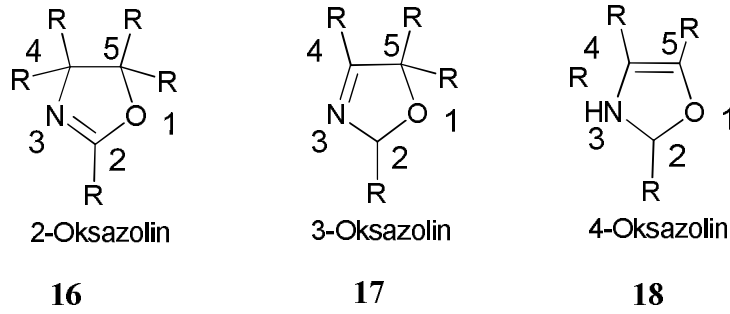
Asimetrik sentezde optikçe aktiflik (kiralite), kullanılacak olan kiral grup, kiral çevre ve kiral başlangıç maddesinden kaynaklanacağı için bunların seçimi çok önemlidir. Bu üç ana durumun seçiminde aşağıdaki şartlar sağlanmalıdır.

- Yüksek enantiyoseçici olmalı,
- Kullanılan grup reaksiyon sırasında yeni bir kiral merkez oluşturmalı ve reaksiyon bittikten sonra hiçbir rasemizasyona neden olmamalı, ayrıca ortamdan kolayca uzaklaştırılabilirli,
- Kullanılan kiral grup enantiyomerik saflığında değişiklik olmadan yüksek verimle geri kazanılabilirli,
- Kiral grubun elde edilmesi ucuz ve hızlı olmalıdır.

1.7. Oksazolinler

Oksazolin halka sistemi ilk olarak 1881’ de sentezlenmiş, ancak son yıllarda çeşitli fonksiyonel organik bileşiklerin sentezinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. 2-Pozisyonuna çeşitli alkil grupları takılarak kiral ve akiral çeşitli

karboksilli asit türevleri elde etmek mümkündür. Hatta oksazolin halkalarından çeşitli işlemlerle aldehit, keton, lakton vb. elde edilebilir. Çeşitli reaktiflerle (RMgX, LiAlH₄, CrO₃, zayıf asit ya da alkali) karboksilli asidi muamele ederken koruma grubu olarak inert oksazolin halkaları kullanılabilir. Oksazolinler, bir çift bağ içeren heterosiklik bileşiklerdir. Bu çift bağ; oksazolin halkası üzerinde 3 farklı pozisyonda bulunabilir. Mevcut çift bağın pozisyonuna göre oksazolinleri 2-oksazolinler, 3-oksazolinler ve 4-oksazolinler olarak sınıflandırmak mümkündür (Şekil 1.16) (Meyers ve Mihelich, 1976).



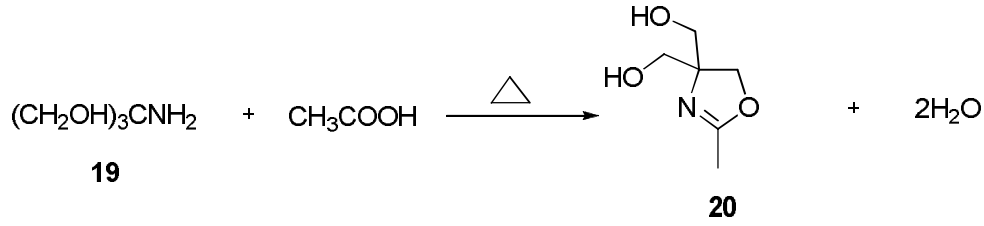
Şekil 1.16. Oksazolin Türevleri

Oksazolin halkası ilk kez 1881’ de sentezlenmiş olmasına rağmen 1949 yılında oksazolinlerin temel kimyasal özelliklerinin bulunmasına kadar olan araştırmaların çoğu polimerik oksazolinler üzerine odaklanmıştır. Polimerik oksazolinler, koruyucu yüzey kaplamaları, korozyon inhibitörleri, tekstil kimyasalları ve yüzey aktif maddeleri gibi birçok endüstriyel uygulamada kullanılmıştır. 1970’de oksazolinlerin özellikle 2-oksazolinlerin (4,5-dihidro-1,3-oksazol) organik sentezlerdeki sentetik uygulamaları incelenmeye başlanmıştır. 1976 Yılında 2-alkiloksazolinlerin kiral ve kiral olmayan karboksilik asitlerin, kiral alkollerin, amino asitlerin, aldehitlerin ve ketonların sentezlenmesi için ideal reaktifler olduğu ve dahası oksazolin halkasının mineral ve Lewis asitlerinden başka çeşitli reaktiflere karşı kararlı olduğunun bulunması onların koruma grubu olarak kullanılmasını sağlamıştır. Bununla birlikte bu periyotta 2-aryloksazolinlerin nükleofilik veya elektrofilik reaktif olarak kullanıldığı yeni bir aromatik süstitüsyon reaksiyonları bulunmuş, böylelikle diğer yollarla elde edilemeyen poli-süstitüe benzen ve bifeniller elde edilmiştir (Meyers, ve Mihelich, 1976).

1.7.1. Oksazolinlerin Eldesi

1.7.1.1. Amino Alkollerden Eldesi

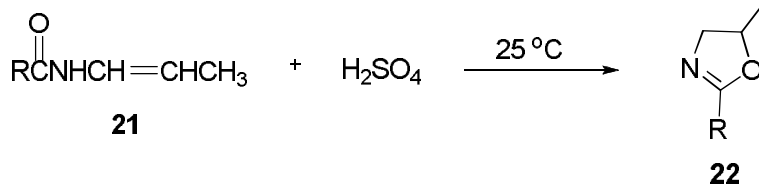
Oksazolinler, amino alkollerden çeşitli yöntemlerle elde edilebilir. Ancak bu yöntemler içerisinde en basit ve en ekonomik olanı amino alkollerin karboksilik asitler ile olan reaksiyonudur. Amino alkolün, $-NH_2$ grubu ile buna komşu karbon atomunda $-OH$ grubu taşıması gerekmektedir. Asitler ise alifatik ya da aromatik olabilir. Amino alkolün dallanmış olması durumunda reaksiyon son derece problemsiz gerçekleşir ve öncelikle amid oluşur. Daha sonra suyun eliminasyonu ile oksazolin yapısı meydana gelir. 2-Amino-2-hidroksimetil-1,3-propandiol (**19**), asetik asit içerisinde teorik olarak hesaplanan su uzaklaşınca kadar kaynatıldığında, 2-metil-4,4-bis(hidroksimetil)-2-oksazolin (**20**) oldukça yüksek verimle elde edilir (Şekil 1.17). Reaksiyon aşağıdaki eşitlik ile gösterilmektedir (Frump, 1971).



Şekil.1.17. Amino Alkollerden Oksazolin Eldesi

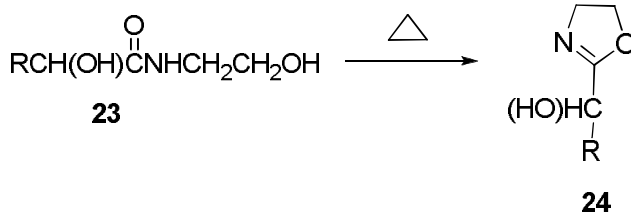
1.7.1.2. Amidlerden Eldesi

Amidlerden oksazolin eldesinde, halkalaşma için bazı amidler su çekici bir madde ve çok yüksek sıcaklıklar istediğinden reaksiyon oldukça güç gerçekleşirken, bazı amidler ise herhangi bir su çekici birim olmaksızın, yalnızca ılımlı sıcaklıklar varlığında oksazolinleri meydana getirebilirler. *N*-(Alil)amidler (**21**), $25^\circ C$ 'den düşük sıcaklıklarda derişik H_2SO_4 ile reaksiyona sokularak 2-sübstitüe-5-metil-2-oksazolinler (**22**) elde edilir (Şekil.1.16).



Şekil.1.18. Amidlerden Oksazolin Eldesi

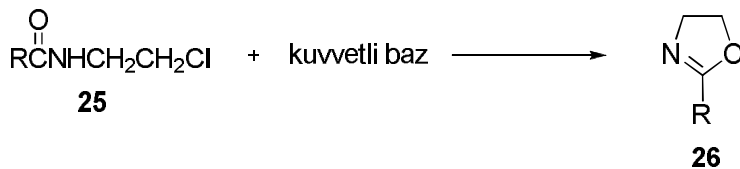
α -Hidroksiasidin amino alkol ile reaksiyonundan elde edilen N-(2-hidroksietil)hidroksi amid (**23**), 3-4 mmHg'de içi kaolin dolu olan bir reaktörde 280 $^\circ\text{C}$ 'ye ısıtıldığında 2-(1-hidroksialkil)-2-oksazolin (**24**) elde edilir (Şekil.1.19) (Frump, 1971).



Şekil.1.19. Hidroksiasidin ve Amino Alkolden Oksazolin Eldesi

1.7.1.3. Haloamidlerden Eldesi

Haloamidlerden (**25**) oksazolinlerin eldesi güçlü bir baz varlığında son derece hızlı bir şekilde gerçekleşirken, zayıf bir baz varlığında ise oldukça yavaş gerçekleşir (Şekil 1.20).

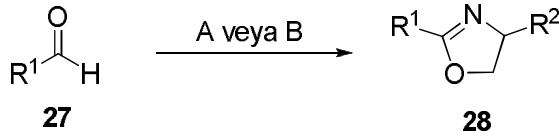


Şekil.1.20. Haloamidlerden Oksazolin Eldesi

Örneğin; N-(2-bromoetil)benzamid, güçlü bir baz ile (%100 sodyum etoksit ile) muamele edildiğinde 2-fenil-2-oksazolin, yüksek bir verimle elde edilir (Frump, 1971).

1.7.1.4. Aldehitlerden Eldesi

Aldehitlerden (**27**) 2-sübstitüe okzalinlerin (**28**) eldesi (diasetoksiyodo)benzen (DIB) ve oksidant olarak hipervalent iyot(III) kullanılarak gerçekleştirir (Şekil.1.21). DIB, ilk oluşan oksazolidini son ürün olan 2-oksazoline çevirmek için yumuşak bir dehidrasyon ajanı gibi davranır (Çizelge 1.1, A). Daha iyi verim moleküler iyot ve potasyum karbonat kullanılarak elde edilir(Çizelge 1.1, B) (Palmer, 2004).



Şekil.1.21. Aldehitlerden Oksazolin Eldesi

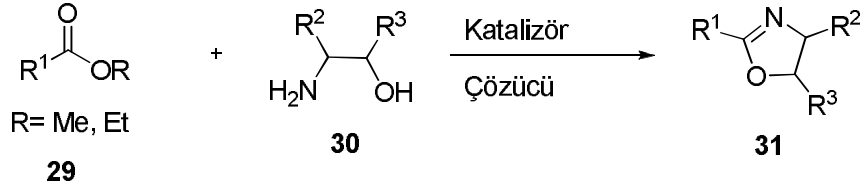
Çizelge 1.1. Reaksiyon Koşulları ve Verim

Reaktifler ve Koşullar	Verim
A: H ₂ NCHR ² CH ₂ OH, PhI(OAc) ₂ , MeCN, Oda sic.	% 52-72, R ¹ =Ar, C ₆ H ₁₃ , R ² =H, Et
B: H ₂ NCHR ² CH ₂ OH, I ₂ , K ₂ CO ₃ , t-BuOH, 70 °C	% 17-88, R ¹ =Ar, C ₆ H ₁₁ , R ² =H

1.7.1.5. Karboksilik Asit ve Esterlerden Eldesi

Karboksilik asitlerden oksazolinlerin eldesi, karboksilik asit (**29**) ve β-amino alkollerin (**30**) siklodehidrasyonu sonucunda zorlayıcı şartlar altında gerçekleşir. Reaksiyon trifenilfosfin varlığında; karbontetraklorür (CCl₄), asetonitril (MeCN) veya heksankloroetan içerisinde, baz olarak trietilamin (Et₃N) veya diizopropiletilamin (DIPEA) kullanılarak gerçekleştirilir (Şekil.1.22) (Palmer, 2004).

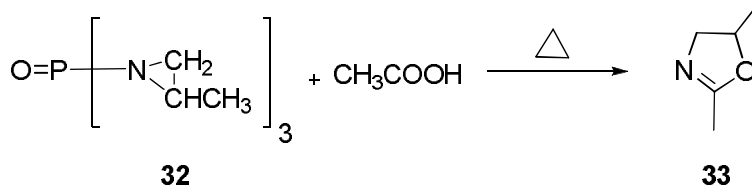
Alifatik ve aromatik karboksilik esterler, amino alkoller kullanılarak tek basamaklı reaksiyonla oksazolinlere çevrilirler. Reaksiyon zorlayıcı şartlar altında, katalitik miktarda dibromo- veya diklorometilstannen varlığında ksilen içerisinde gerçekleşir. Son zamanlarda katalizör olarak lantanit klorür ve samaryum klorür de kullanılmaktadır (Palmer, 2004).



Şekil.1.22. Karboksilik Asit ve Esterlerden Oksazolin Eldesi

1.7.1.6. Aziridinlerden Eldesi

Uygun organik asitler ve aziridinil fosfin oksit, toluen içinde kaynatılıp, daha sonra ısısal olarak bozduğunda 2-sübstitüe-oksazolinlere dönüşebilen bir karışım elde edilir. Örneğin; tris[(2-metil)aziridinil]fosfin oksit (**32**), asetik asit ile toluen içinde kaynatıldığında 2,5-dimetil-2-oksazolin (**33**) elde edilir (Şekil.1.23).

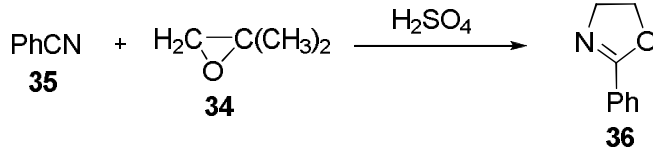


Şekil.1.23. Aziridinlerden Oksazolin Eldesi

Aziridinlerin uygun bir çözücü içinde alkali metal iyodür ile 50-150 °C'ye ısıtılmasından, moleküler düzenleme neticesinde 2-oksazolinler elde edilir. Özellikle, etil-1-aziridinil format ile NaI, asetonitril içerisinde 4 gün kaynatıldığında % 47 verimle 2-etoksi-2-oksazolin elde edilir (Frump, 1971).

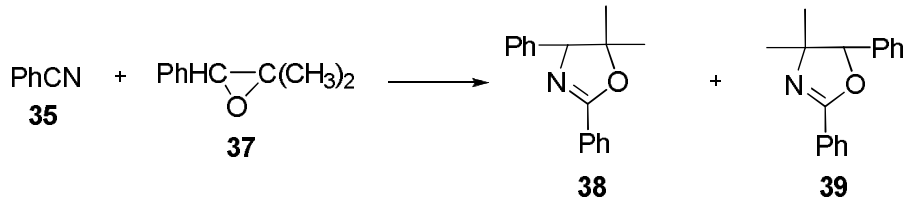
1.7.1.7. Epoksitlerden Eldesi

Alifatik epoksitlerin (**34**), nitrillere (**35**) güçlü bir asit içinde ve düşük sıcaklıklardaki ilavesinden 2-oksazolinler elde edilir. Reaksiyon genel olup, çeşitli 2-oksazolinlerin eldesinde kullanılabilir (Şekil.1.24). (Frump, 1971).



Şekil.1.24. Epoksitlerden Oksazolin Eldesi

2,2-Dimetilstiren epoksit (**37**) ile benzonitrilin (**35**) dibütil eter içerisindeki reaksiyonu 4,4-dimetil-2,5-difenil-2-oksazolin (**38**) ve 5,5-dimetil-2,4-difenil-2-oksozolin (**39**), iki epoksi halka açılma ürününü 2:1 oranında verir (Şekil.1.25), (Frump, 1971).



Şekil.1.25. 2,2-Dimetilsitren epoksitiden (**37**) Amino Alkollerden Oksazolin Eldesi

1.7.1.8. Grignard Reaktanlarından Eldesi

Alkil ve arilmagnezyum halojenürlerin, doymamış oksazolinler ile reaksiyonu, 4-süstitüe-5-keto-2-oksazolinleri verir. Örneğin; 2-fenil-4-benziliden-5-keto-2-oksazolin ve n-alkil magnezyum halojenürler, 2-fenil-4-(α -fenil)alkil-5-keto-2-oksazolin verir (Killmer, ve Pridgen, 1981).

1.7.1.9. Tiyonil klorürün Hidroksiamidler ile Reaksiyonundan Eldesi

Tiyonil klorürün 2-hidroksialkil amidler ile reaksiyonu tamamen incelenmiştir. Soğukta SOCl_2 aşırısında kompleks tuzları oluşur. SOCl_2 ile kaynatıldığında % 85 verimle 2-kloroalkilamid elde edilir. Kloro türevinin su içinde ısıtılması ile % 80 verimle aminhidroklorid ester oluşur. SOCl_2 Aşırısından elde edilen kompleks tuz, Na_2CO_3 çözeltisi içerisinde bozduğunda %70 verimle oksazolin ele geçer (Frump, 1971).

1.7.2. Kullanım Alanları

1.7.2.1. Koruyucu Kaplamalar

Oksazolinler, yüzey kaplamaları alanında oldukça geniş kullanım alanına sahiptirler. Susuz sistemlerde emülgatör ya da yüzey aktif ajanları olarak kullanılırlar. 2-Heptadesenil-4,4-bis(hidroksimetil)-2-oksazolin, su bazlı boyalarda metalik alüminyum pigmenti olarak etkili bir dağılıma sahiptir (Frump, 1971).

1.7.2.2. Yüzey Aktif Araçları

Uzun zincirli yağ asitleri ve amino alkollerden hazırlanan oksazolinler, hardal gazının gerilimini ve hardal gazı ile su arasındaki gerilimi düşürmek için kullanılmaktadır. Uzun zincirli oksazolinlerin organik asit tuzları, sulu sistemlerde iyi katyonik yüzey maddeleridir (Frump, 1971).

1.7.2.3. Korozyon İnhibitörleri

Organik fosfat ve sülfonat tuzlarıyla karışım halinde bulunan yağda çözünen oksazolinler, yağlara eklendiğinde etkili bir pas inhibitörü olurlar. Metallerin korozyonunu mükemmel bir şekilde engelleyen ürünler, oksazolin tiplerinden 2-alkenil-veya 2-alkil-2-oksazolinlerin CrO_3 ile muamelesiyle elde edilirler. Amino alkol ve dikarboksilli asitlerden elde edilen bis(oksazolin)ler, tuz çözeltilerinde çelik için mükemmel korozyon önleyicilerdir (Frump, 1971).

1.7.2.4. Antiköpük Maddeleri

Oksazolinler, etkili anti-köpük maddeleridirler ve fermantasyon sırasında köpürmenin kontrolünde kullanılmaktadırlar. 2-Pozisyonunda C7'den C17'ye kadar olan grupları taşıyan süstitüe oksazolinler bu amaçla en aktif olanlardır (Frump, 1971).

1.7.2.5. Tekstil Kimyasalları

Doymuş uzun zincirli yağ asitlerinin oksazolin diesterleri, selüloz kumaşlarından suyu itici, suya dayanıklı madde eldesi için kullanılırdılar. Oksazolinler, oda sıcaklığında elastik olan liflere dönüşen lineer polimerlerin hazırlanmasında kullanılırdılar. Ayrıca, bis(oksazolin)lerin dikarboksilli asitler ile muamelesi plastik ve lif üretiminde yararlı olan poli(ester-amid)leri verir. Adipik asit ve 2,2'-etilen-bis(2-oksazolin), bu amaç için polimer üretmek üzere kullanılmaktadırlar (Frump, 1971).

1.7.2.6. İlaç Yapımı

2-Amino-2-oksazolinler, özellikle merkezi sinir sistemi düzenleyicileri ve de sakınleştirici olarak kullanılmaktadırlar. 2-(1-Naftilmino)-2-oksazolin, süstitüe ve süstitüe olmayan benzofuranilamino-2-oksazolin ve süstitüe ve süstitüe olmayan 2-(1-indanilamino)-2-oksazolinler araştırılan ve faydalı bulunanlar arasındadır.

Süstitüe arilamino-2-oksazolinler, örneğin; 2-fenil-amino-2-oksazolinler, kan şeker seviyesinin arttırılmasında, lokal anestezide, yatıştırıcı ve damar daraltıcı olarak kullanılmaktadırlar (Frump, 1971).

Alkil-süstitüe oksazolinler, etkili antimikrobiyallerdir. 2-Metil-2-oksazolinler, özellikle *Staphylococcus aureus*'a karşı etkili olup, çözelti ya da sprey formda kullanılmaktadırlar (Frump, 1971).

1.7.3. Asimetrik Kataliz Reaksiyonlarında Oksazolin Ligandları

Kiral komplekslerle asimetrik kataliz son yıllarda büyük ilgi toplamış ve organik senteze katkıları çok önemli bir konu haline gelmiştir. Sentetik kimyada asimetrik geçiş metal katalizleri için kiral ligandların sentezi ve elde edilişleri için yeni prosesler geliştirilmiştir. Tasarlanan ligandlar ekonomik elde edilme, kimyasal seçiciliği kontrol edilebilme, farklı reaksiyonlarda kullanılacağı için çeşitli şartlara karşı dayanıklı olabilme gibi bazı avantajlara sahip olmalıdır. Ligand kullanılarak, reaksiyonun hızı, verimi ve kimyasal seçiciliği kontrol edilebildiği gibi, asimetrik ligand kullanılarak stereoseçicilik de sağlanabilir (Desimoni ve ark., 2003). Doğal amino asitlerden ve

sentetik amino alkollerden kolayca hazırlanabilmeleri ve oksazolin halkasının kararlı olmasından dolayı oksazolinler organik reaksiyonlarda yaygın olarak kullanılırlar. İlk kez 19. yüzyılın sonlarına doğru keşfedilen oksazolin halkası, son 20 yılda asimetrik sentezlerde oksazolin grubu içeren ligandların yoğun olarak kullanılması ile bu alanda popülerlik kazanmıştır. Kiral oksazolinlerin sentezinin diğer ligandlara kıyasla nispeten kolay olması, oksazolinleri kiral komplekslerin eldesi için vazgeçilmez kılmıştır. Asimetrik sentezlerde kullanılan oksazolin ligandları bir ya da birden fazla oksazolin grubu içeren çok dişli ligandlardır.

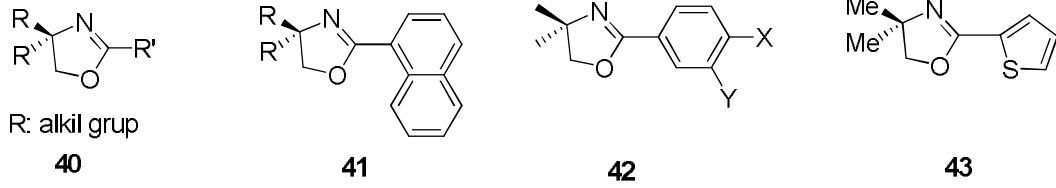
1.7.3.1. Oksazolin-Metal Kompleksleri

Son zamanlarda daha önce P-donör ligandlarının kullanıldığı birkaç katalitik reaksiyonda (örneğin; allilik süstitüsyonlar, Heck reaksiyonları, hidrosilemeler, siklopropanlamalar ve Diels-Alder katılmaları) yeni N-donör ligandların aktiviteleri araştırılmaya başlanmıştır. Kiral N-donör ligandları katalitik reaksiyonların asimetrik çevriminde başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bunun için oksazolinler ve onların benzer molekülleri kiral azot ligandları olarak yüksek enantioseçiciliklerinden dolayı sıklıkla kullanılmaktadır (Go'mez, ve ark., 1999).

Oksazolin ligandları genel olarak metal merkezde bulunan azot donör atomuyla koordine olurlar. Buna rağmen aminooksikarben ligandının deprotonasyonu sonucu oluşan birkaç oksazolin vardır ve bu bunlarda bağ iminik karbon atomundan olur. Komplekslerin hiçbirinde oksazolinin oksijen atomu donör atom olarak davranmaz. Oksazolin ligandlarının koordinasyonu IR spektrumunun 1600 cm^{-1} bölgesinden belirlenir. Koordinasyon olduğu takdirde (C=N) genellikle düşük frekanslara kayar. Koordinasyonun tam olarak aydınlatılması ise X-ray yapı analizi ile olur. Oksazolin grubu birkaç koordinasyon türü gösterir: tek dişli, çift dişli, çok dişli, köprü (Go'mez, ve ark., 1999).

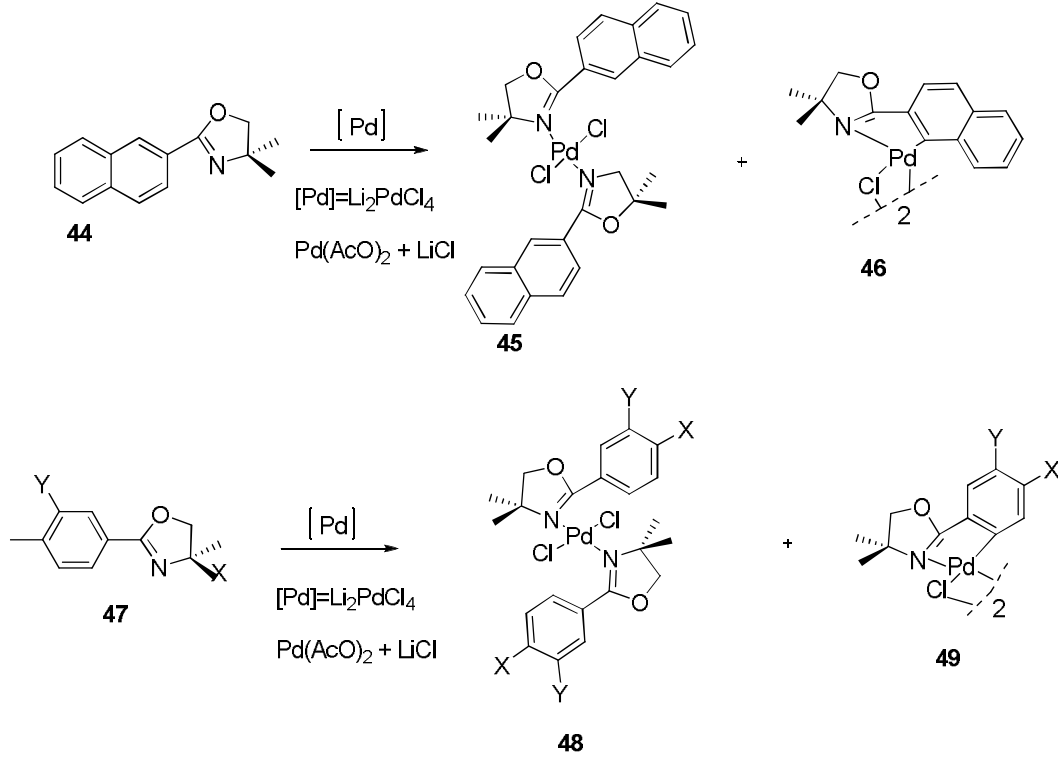
1.7.3.1.1. Tek Dişli Oksazolin Ligandları

Oksazolin ligandlarının koordinasyon komplekslerini içeren tek dişli ligandlar Şekil 1.26' da gösterilmektedir. Bu tip ligandlarda metal atomu sadece oksazolin grubunun azot atomuyla koordine olur.



Şekil 1.26. Tek Dişli Oksazolin Ligandları

Tek dişli oksazolin ligandlarının metal tuzlarıyla reaksiyonu sonucunda karşılık gelen koordinasyon bileşiği hazırlanır. Hegzakoordine $[TiX_4(1)_2]$ bileşikleri, TiX_4 ($X=Br, Cl$) ile **40**'ın reaksiyonu sonucunda hazırlanır. Fenil ve nafil oksazolinlerin palladyumlu kompleksleşme reaksiyonları üzerinde yapılan çalışmalar, **41** ve **42** numaralı ligandların Li_2PdCl_4 ile reaksiyonları sonucunda halkalı kompleks yerine $[PdCl_2(N)_2]$ formunda koordinasyon komplekslerini (**45**) verdiğini göstermiştir. Reaksiyonlardaki Li_2PdCl_4 yerine $Pd(AcO)_2$ kullanıldığında ise halkalı metal kompleksleri (**46**) yüksek verimle elde edilmiştir (Şekil 1.27) (Go'mez, ve ark., 1999).

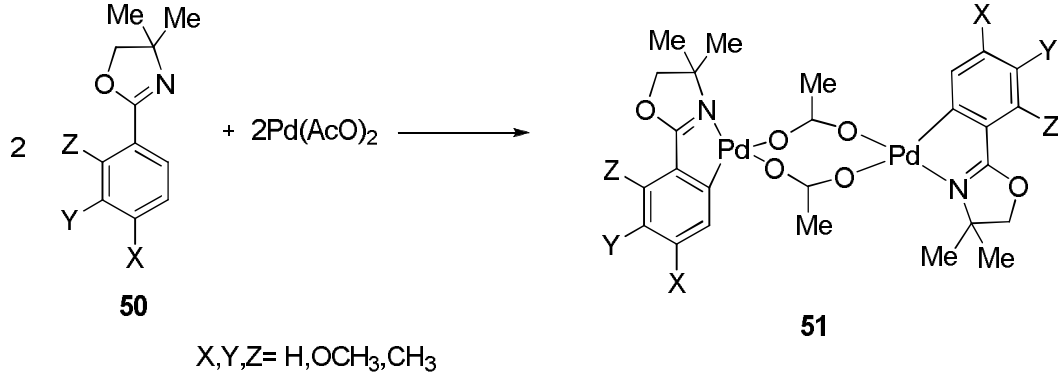


Şekil 1.27. Tek Dişli Oksazolin Ligandlarının Metal Tuzları

1.7.3.1.2.Çift Dişli Mono Oksazolin Ligandları

1.7.3.1.2.1. *N,C*-Donör Atomları

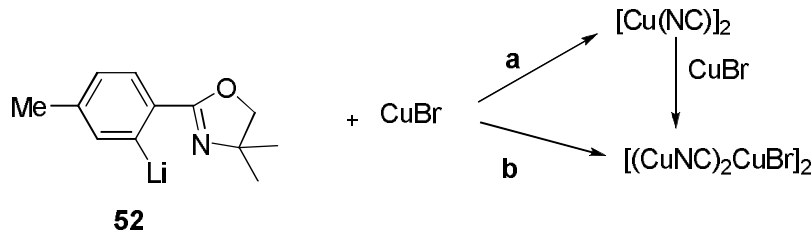
Aromatik halkada farklı süstitüentler içeren aril oksazolin ve alkil oksazolin ligandları (Şekil 1.28) asetik asit içerisinde palladyum asetat ile reaksiyona sokulduklarında siklopalladyum komplekslerini oluştururlar. Ariloksazolinlerin siklopalladyum komplekslerini (**51**) elde etmenin diğer bir yolu da aromatik halojenürlerin (**50**) palladyum(0) komplekslerine oksidatif katılmasıdır. Farklı süstitüent içeren aromatik oksazolinlerin reaksiyonu daima dimerik türlerin oluşumuna yol açar ve regioizomer oluşumu mümkün olduğu zaman en az engelli karbon atomunun palladyumlanması tercih edilir.



Şekil 1.28. Çift Dişli Mono Oksazolin Ligandları (*N,C*-Donör Atomları)

Dimerik türler için *anti* ve *syn* izomerlerinin oluşması mümkündür. Çift dişli oksazolin ligandı içeren monomerik türleri oluşturmak için ise piridin, mono ve difosfinlerle reaksiyona girerler.

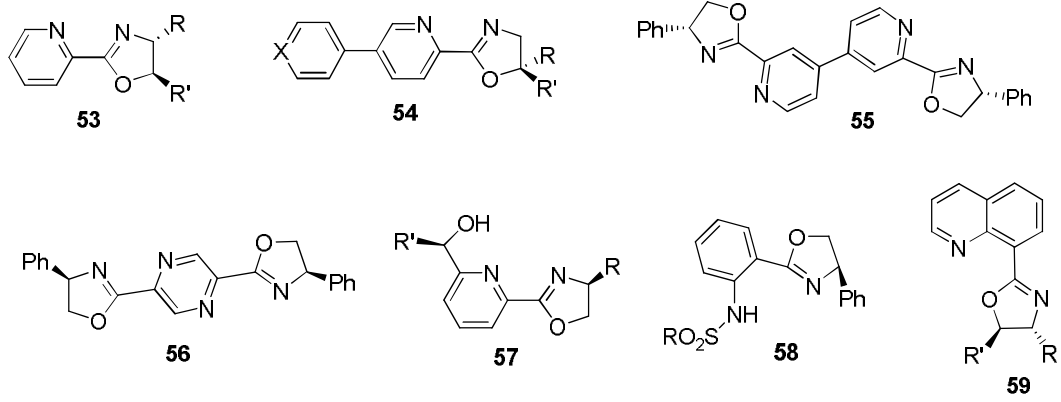
Organobakır bileşikleri organik sentezlerde çok kullanılmaktadır. Bakır katalizli organik sentezlerin mekanizmasını anlamak için genellikle komplekslerin yapısını bilmek gerekir. Saf organobakır bileşiklerinin genel bir sentez yöntemi CuBr ile bir organolityum bileşiğinin reaksiyonudur. Lityumlanmış ariloksazolinler (**52**) THF içerisinde *n*-BuLi ile düşük sıcaklıklarda doğrudan hazırlanabilirler. Cu-C bağına orto pozisyonunda süstitüe oksazolin içeren arilbakır(I) kompleksleri, karşılık gelen arillityum türleri ile CuBr'ün reaksiyonundan sentezlenir. Eklenmeye bağlı olarak bu reaksiyon ya saf arilbakır(I) bileşiğini (CuBr'ün arillityum reaktifine yavaş eklenmesiyle (Şekil 1.29)'deki a yolu) ya da arilbakır(I) ve [(CuNC)₂CuBr]₂ karışımını (arillityumun CuBr süspansiyonuna eklenmesi (Şekil 1.26)'deki b yolu) oluşturur (Go'mez, ve ark., 1999).



Şekil 1.29. Çift Dişli Mono Oksazolin Ligandları (*N,C*-Donör Atomları)

1.7.3.1.2.2. *N, N'*-Donör Atomları

Süstitüe (2-piridin-2-il)-2-oksazolin (**53**) gibi *N,N'*-ligandları, enantiyomerik olarak saf kiral [RuClCp*(NN')] kompleksleri hazırlamak için kiral yardımcı olarak kullanılırlar.

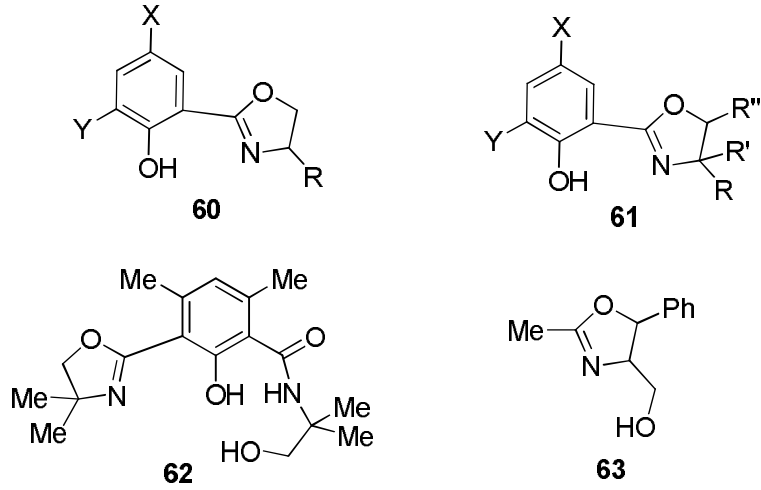


Şekil 1.30. Çift Dişli Mono Oksazolin Ligandları (*N,N*-Donör Atomları)

Go-mez ve ekibi (1999) tarafından, piridil- ve quinolinil- oksazolinlerin allilik paladyum kompleksleri (**53** ve **59**), [Pd(η^3 -allil)(*N,N'*)]PF₆] sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Oksazolin grubu üzerinde süstitüentler olması durumunda *ekso* ve *endo* olmak üzere iki izomer oluştuğu görülmüştür. İzomerin *endo* olması merkez allilik karbonun, *N* atomu yakınlarındaki oksazolin süstitüentinden uzakta olması anlamına gelmektedir (Şekil 1.30).

1.7.3.1.2.3. *N, O*- Donör Atomları

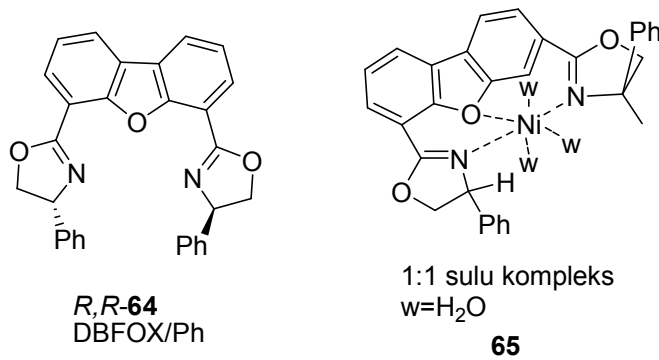
Bazı süstitüe fenoloksazolin bileşikleri (**60**), (NOH, (Şekil 1.31) proton ayrılması sonrasında iyi birer çift dişli monooksazolin ligandı (NO) gibi davranırlar. Asetat, etilasetonat veya halojenürler gibi bazik anyonik ligandları içeren metalik tuzların fenoloksazolin ile reaksiyonu sonucunda koordinasyon numarası dört, beş veya altı olan bileşikler meydana gelir.

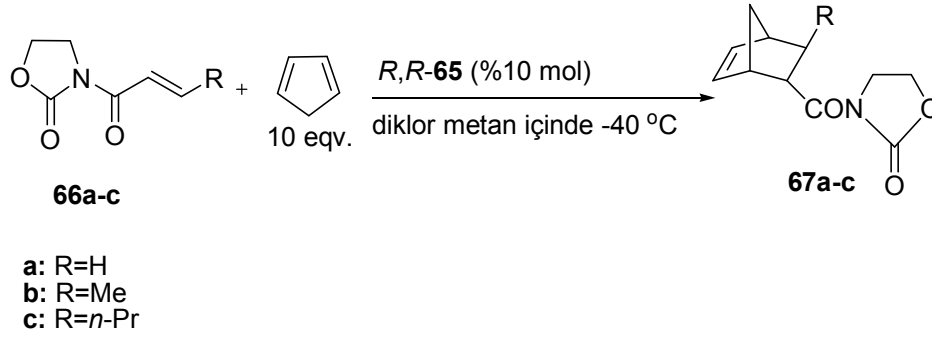


Şekil 1.31. Çift Dişli Mono Oksazolin Ligandları (*N,O*-Donör Atomları)

1.7.3.2. Diels-Alder Reaksiyonu

Kanemasa ve grubu yeni bir takım geçiş metal Lewis asit katalizörü yayımlamıştır. Bunlar siklopentadien ve 3-akriloil-2-oksazolidinon (**66a**) arasındaki Diels-Alder reaksiyonlarında yüksek katalitik aktivite göstermiştir. Bu reaksiyon, C2-simetrik *trans*-şelat yapıcı ligandin, (*R,R*)-4,6-dibenzofurandil-2,2'-bis(4-feniloksazolin) (1.DBFOX/Ph), metal kompleksleriyle katalizlenmiştir (Şekil 1.32) (Çizelge 1.2). İki kiral 4-feniloksazolin halkası dibenzofuranın 4 ve 6 pozisyonlarına bağlanır. Bu yüzden iki azot atomu arasındaki mesafe küçülür. X-Ray analizinde bu mesafenin 4,1 Å olduğu ve reaksiyonun *endo*-seçici olduğu bulunmuştur (Curran, ve ark., 1997).





Şekil 1.32. Oksazolin Yapısı İçeren Kiral Ligand Varlığında Diels-Alder Reaksiyonu

Çizelge 1.2. DBFOX/Rh Metal Katalizörü Aracılığıyla Diels-Alder Reaksiyonunda Siklopentadien ile 3- Akriloil-2-oksazolidinonun Reaksiyonu

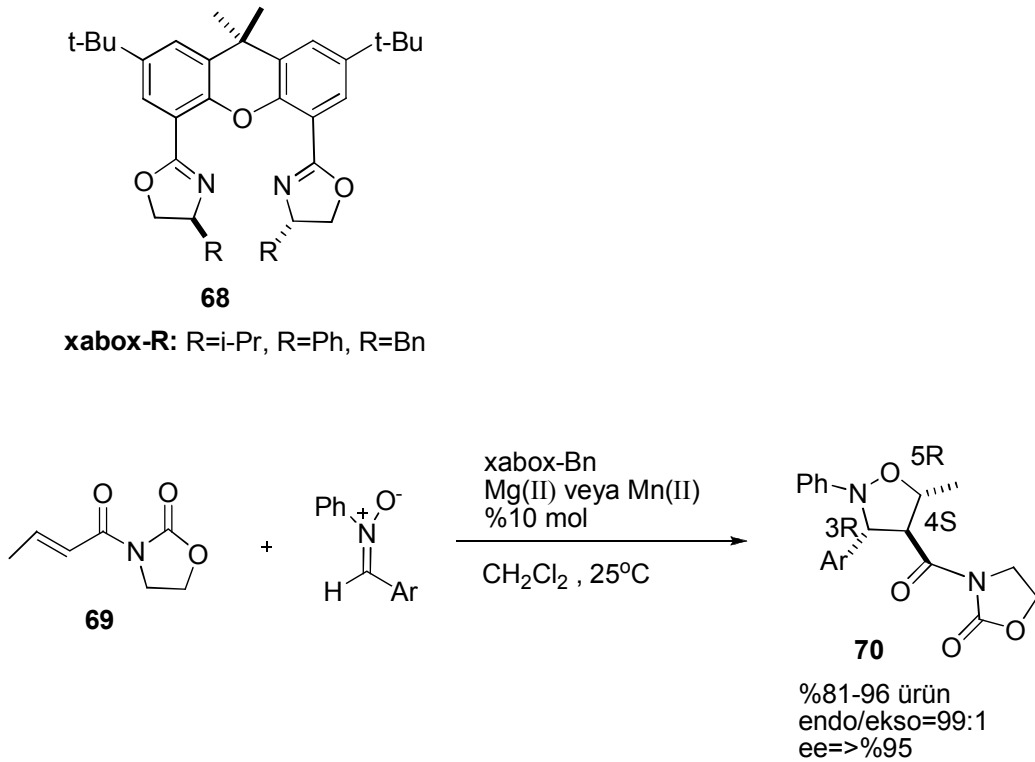
Metal tuzu ^{a,b}	Sıc./°C	Zaman/s	Verim/% ^c	<i>endo/exo</i> ^d	%ee ^e
1 Mn(ClO ₄) ₂	o.s	2	91	89/11	64
2 Fe(ClO ₄) ₂	-40	48	90	99/1	98
3 Co(ClO ₄) ₂ .6H ₂ O	-40	48	97	97/3	99
4 Ni(ClO ₄) ₂ .6H ₂ O	-40	14	96	97/3	>99
5 Ni(ClO ₄) ₂	-40	24	-	95/5	96
6 Cu(ClO ₄) ₂ .3H ₂ O	-40	15	99	97/3	96
7 Zn(ClO ₄) ₂ .3H ₂ O	-40	15	99	96/4	97

^a Katalizör %10 mol, ^b Katalizör, DBFOX/Ph ve metal tuzlarının reaksiyonu sonucunda hazırlandı. ^c Saflaştırılan ürünün verimi. ^d ¹H NMR ile ölçüm yapıldı. ^e *endo*-siklokatalıma ürününün optikçe saflığı HPLC ile belirlendi.

1.7.3.3. 1, 3-Dipolar Halka Katılma Reaksiyonu

Enantiyoseçici Diels-Alder reaksiyonundan sonra ikinci en önemli perisiklik reaksiyon muhtemelen 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonudur. Üç yakın kiral merkezli izooksazolidinlerin sentetik uygulamaları, nitron ve alkenlerin 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu katalizlenir, bu amaç için bir seri uygun katalizörün yapılmasına neden olmuştur. Bu reaksiyon için uygulanan kiral ligandlardan biri bis(2-oksazolinil)ksantenlerdir (**68**) (xabox-R). xabox ligandının Mn(II) ve Mg(II)

kompleksleri Lewis asit katalizörü olarak kullanarak nitronun 3-krotonil-2-oksazolidinon ile enantiyoseçici 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonunu gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.33). Reaksiyonda xabox üç dişli ligand olarak kullanılmıştır. Metal atomu iki oksazolinin *N* atomuna ve piran halkasının *O* atomuna bağlanmıştır. Reaksiyon sonucunda halka katılma ürünü 96:4 - >99:1 endo:ekso oranında ve endo ürün(70) için %91-%98 aralığında ee olduğu bulunmuştur (Aoki, ve ark., 2004).

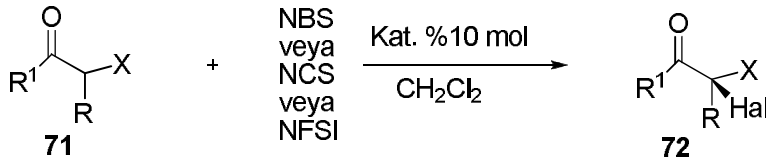


Şekil 1. 33. Oksazolin Yapısı İçeren Kiral Ligand Varlığında 1,3-Dipolar Halka Katılma Reaksiyonu

1.7.3.4. Halojenasyon Reaksiyonu

Biyolojik önemi olan bileşiklere, amino asitler ve türevlerine ek olarak diğer biyoaktif bileşikler, halojenlerin stereoseçici girişi; kimyasal kararlılık sağlama, asıl aktiviteyi arttırma ve metabolik kararlılığı geliştirmek gibi yararlı özellikler sağlar. Dahası kiral merkeze bağlı C-X (X=halojen) bağına sahip organik bileşikler değişik sentetik ara ürünler gibi büyük öneme sahiptir.

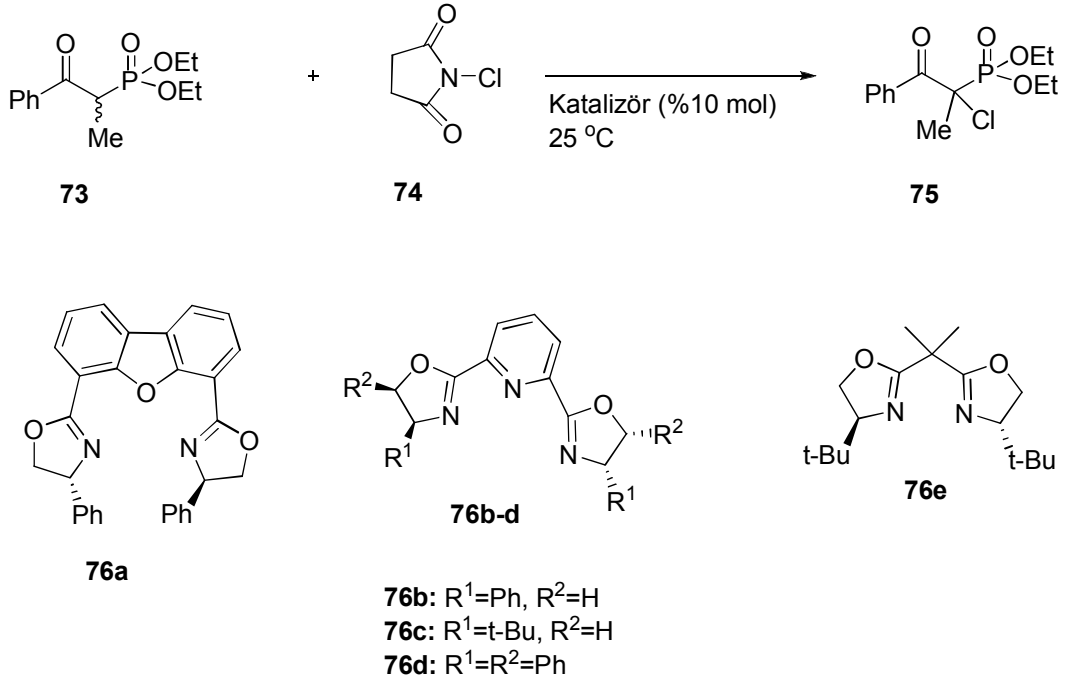
C-X bağına sahip bu optikçe aktif organik bileşiklerin önemi bu bileşiklerin stereoseçici sentezlerinin gelişimine olan ilginin artmasına neden olmuştur. C-H bağının C-X bağına katalitik enantioseçici dönüşümü β -ketoester ve β -ketofosfonatlar (**71**) için çözülmüştür. Reaksiyon sonucunda karşılık gelen α - halojenlenmiş ürün elde edilir. *N*-klorosüksinimid (NCS) ve *N*-bromosüksinimid (NBS) klor ve brom kaynağı, *N*-florobenzensülfonimid (NFSI) florlama ajanı olarak ve kiral Lewis asitleri de katalizör olarak kullanılır (Şekil 1.34) (Desimoni, ve ark. 2006).



X=CO₂R, P(O)(OEt)₂

Şekil 1.34. Oksazolin Yapısı İçeren Kiral Ligand Varlığında Halojenasyon Reaksiyonu

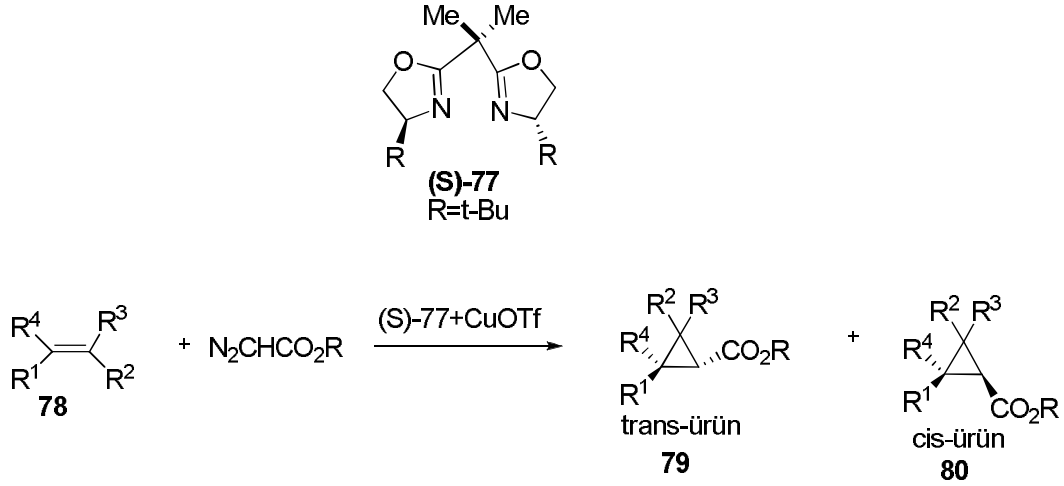
Bernardi ve grubu (2005) (1-metil-2-okso-2-fenil-etil)fosfonik asit dietil esterinin (**73**) katalitik enantioseçici klorlama reaksiyonunu gerçekleştirmiştir (Şekil 1.35). Bu reaksiyonlar üç dişli ligand olan (*R,R*)-4,5-dibenzofurandil-2,2'-bis(4-feniloksazolin) (Ph-DBFOX) (**76a**) ve fenil-süstitüe 2, 6-bis(oksazolinil)-piridin (PyBOX) (**76b-d**) ayrıca çift dişli ligand olan bis(oksazolin) (**76e**)'in Zn(II), Sc(III) ve Cu(II) kompleksleriyle katalizlenmiştir. Reaksiyon sonucunda halojenlenmiş optikçe aktif ürün **75** yüksek verim ve yüksek enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir.



Şekil 1.35. Oksazolin Yapısı İçeren Kiral Ligand Varlığında Halojenasyon Reaksiyonu

1.7.3.5. Siklopropanlama Reaksiyonu

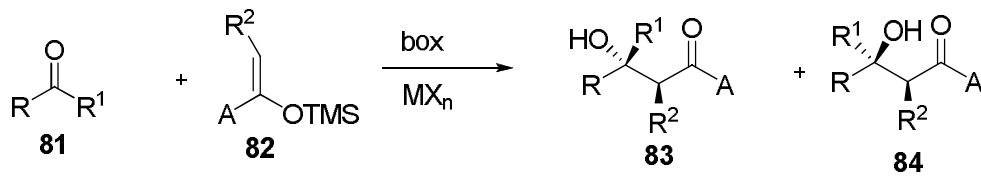
Alkenler ve diazoasetat (Şekil 1. 36) arasındaki siklopropanlama reaksiyonu (*S*)-**77** (R=*t*-Bu) CuOTf ile katalizlenmiş; iyi verim, diastereoseçicilik ve enantiyoseçicilik sağlanıp *trans*-(**79**) ve *cis*-siklopropanlar (**80**) elde edilmiştir. Yapılan deneylerde diazoester yapısının stereoseçicilik üzerine etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak diazoester üzerindeki sterik engelin artması *trans* seçiciliğe neden olmuştur. Örneğin; R=2,6-di-tert-bütil-4-metilfenol olduğunda *trans*:*cis* oranı 94:6 olarak bulunmuştur. En iyi enantiyoseçicilik 3-fenilpropen, 1,1-difeniletan ve 2- metilpropen gibi simetrik disübstitüe alkenlerle sağlanmış ve böylelikle tek enantiyomer elde edilmiştir (Desimoni, ve ark., 2006).



Şekil 1.36. Oksazolin Yapısı İçeren Kiral Ligand Varlığında Siklopropanlama Reaksiyonu

1.7.3.6. Aldol ve Aldol Benzeri Reaksiyon

Evans ve diğerlerinin box ve pybox ligandlarının Mukaiyama-aldol reaksiyonları için kullanımı üzerine öncü çalışmaları bu ligandların uygulamaları için temel oluşturmuştur. Aldehitler (**81**) ($R^1=H$) veya aktive edilmiş ketonlar ($R^1 \neq H$) ile silylliketen asetaller (**82**) (Şekil 1.37) arasındaki aldol reaksiyonu *anti*- ve *syn*- olmak üzere iki açıl ürün vermiştir. Reaksiyon; (*S*)-**77** ($R=t\text{-Bu}$) ligandı, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ve $\text{Cu}(\text{SbF}_6)$ ile katalizlenmiştir (Desimoni, ve ark., 2006).

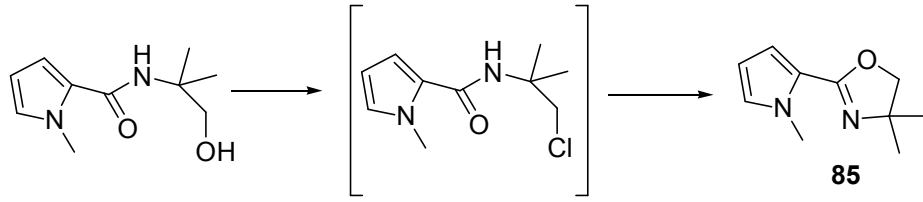


Şekil 1.37. Oksazolin Yapısı İçeren Kiral Ligand Varlığında Aldol Reaksiyonu

1.8. Piyol Yapısı İçeren Oksazolinler (PyrOX)

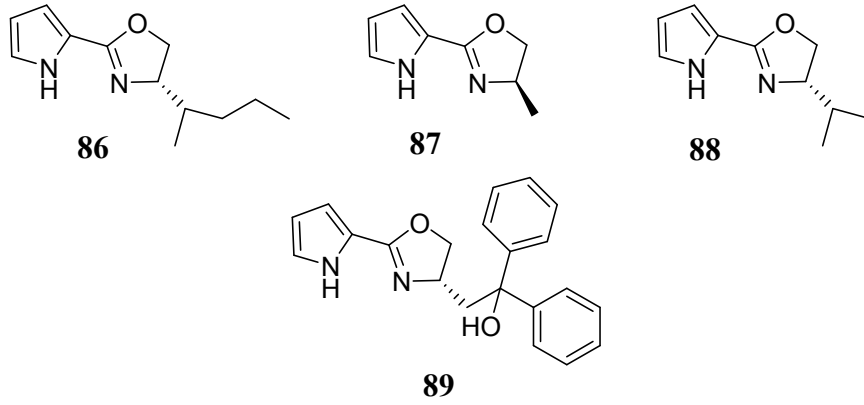
Son yıllarda optikçe aktif oksazolin ligandları metal katalizli asimetrik sentezde yaygın olarak kullanılmaktadır. 2-Konumunda piriidin gibi heteroaromatik bileşik içeren substitue oksazolinler birçok enantiyoseçimli reaksiyonda katalizör olarak kullanılmışlardır. Oysaki heteroaromatik bileşik olarak pirol içeren çok az oksazolin yapıları sentezlenmiştir (Brunner ve ark., 1998).

Piyol yapısı içeren oksazolin (PyrOX) yapıları iki dişli N,N' - donör atomlu ligandlardır. Bu ligandlar asidik pirolidin protonuna bağlı olarak piriidin içeren oksazolin (PyOX) yapılarından farklıdır. PyrOX ligandları ilk kez 1977' de *N*-etilkarboksitiyoamit ve etanolaminden sentezlenmiştir. Daha sonraları piriidin içeren oksazolinlerin sentezinde olduğu gibi β -amino alkollerden sentezleri gerçekleştirilmiştir. Cozzi ve ark. (2001). Nitrillerden inko varlığında kiral PyrOX ligandların sentezini gerçekleştirmişlerdir.



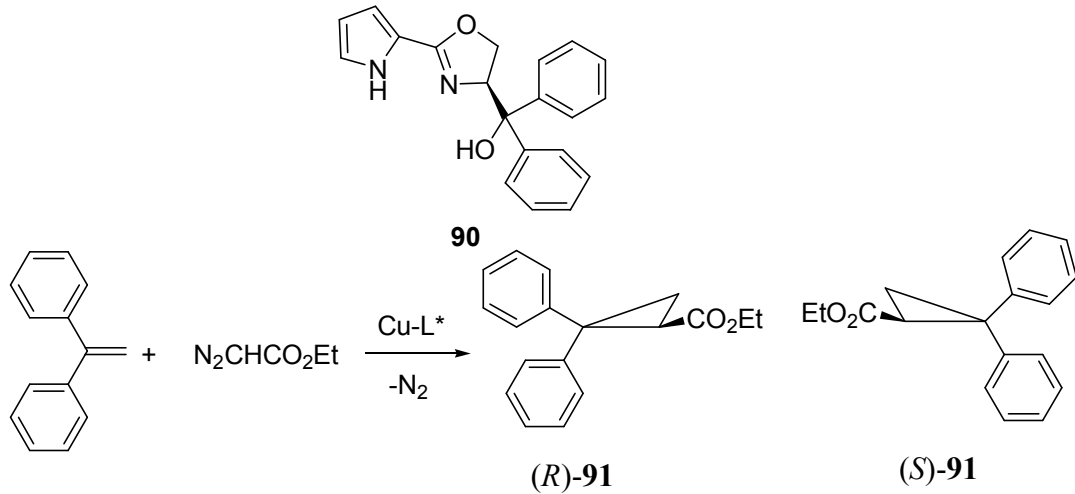
şekil 1.38. Amino Alkollerden PyrOX ligandların Sentezi

Piyol yapısı içeren oksazolinler (**86-89**) 2-piyol karbonitril ve amino alkollerle $ZnCl_2$ varlığında klorobenzen ile geri soğutucu altında kaynatılarak sentezlenmiştir (şekil 1.39) (Brunner ve ark., 1998). Elde edilen PyrOX ligandlar 1,1-difenil etilene ile etil diazoasetatın asimetrik siklopropanlama reaksiyonunda katalizör olarak kullanılmış ve % 3 ve % 14 arasında enantiyomerik fazlalıklarla ürün elde edilmiştir (şekil 1.40) (Brunner ve ark., 1998).



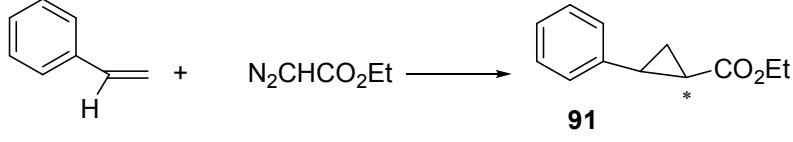
Şekil 1.39. Piyol Yapısı İçeren Kiral Oksazolinler

Aynı çalışmada oksazolinler metanolde çözülmüş 2-piyol karbonitriden HCl gazı geçirilerek elde edilen piyol karboimidat ile amino alkollerin klorobenzen ile kaynatılmasıyla elde edilmiştir. Bu yöntemle sentezlenen (-)-(4*S*)-4,5-dihidro-4-hidroksidifenilmetil-2-(piyol-2-il)oksazol (**90**) bakır katalizli siklopropanlama reaksiyonunda katalizör olarak kullanılmış ve düşük optik verimler (% 4-7 % ee) elde edilmiştir (Şekil 1.40) (Brunner ve ark., 1998).



Şekil 1.40. Piyol Yapısı İçeren Kiral Oksazolinler Varlığında Siklopropanlama Reaksiyonu

Brunner (1998) tarafından sentezlenen ligand **90** stirenin etil diazoasetat ile siklopropanlama reaksiyonunda katalizör olarak kullanılmış ve % 24 enantiyomerik fazlalıkla kiral ürün **91** elde edilmiştir (Şekil 1.41).



Şekil 1.41. PyrOX Varlığında Siklopropanlama Reaksiyonu

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Kiral katalizörlerin kiral ilaç ve ilaç hammaddelerinin sentezinde kullanılması, son yıllarda kiral katalizör sentezlemeye yönelik olarak yapılan yoğun çalışmaların başlıca nedenidir. Asimetrik karbon atomu içeren kiral bileşiklerin biyolojik aktivitesinin çoğunlukla tek bir enantiyomer tarafından sağlanması nedeniyle, kiral katalizörler kullanımıyla tek bir enantiyomer içeren ilaç ve ilaç hammaddelerinin sentezlenmesi bu tür çalışmalardaki temel hedefdir.

Enantiyomer seçimli tepkimelerin temelini, bu tür tepkimelerde kullanılan kiral ligandların geliştirilmesi, farklı tepkimelerde uygulanabilirliğinin sağlanması ve yüksek verimli optikçe saf enantiyomerin sentezi oluşturmaktadır.

Bu çalışmalar, geliştirilen kiral ligandların geçiş metallere organometalik bileşiklerle oluşturduğu katalizörlerin varlığında gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalarda enantiyomer seçiciliği yüksek, endüstriyel uygulanabilirliği olan, yüksek verimle çalışan ve düşük maliyeti olan yeni kiral katalizörler geliştirilmeye çalışılmıştır.

Son yıllarda asimetrik C-C bağ oluşum reaksiyonu kiral ligandların katalizör olarak kullanıldığı reaksiyonlardan biridir. Diels-Alder reaksiyonu, aldol reaksiyonu, Ene reaksiyonu, Henry reaksiyonu, siklopropanlama reaksiyonu, allilik alkilleme reaksiyonu, 1,4- katılma reaksiyonu, 1,2- katılma reaksiyonu C-C bağ oluşum reaksiyonuna örnek olarak verilebilir.

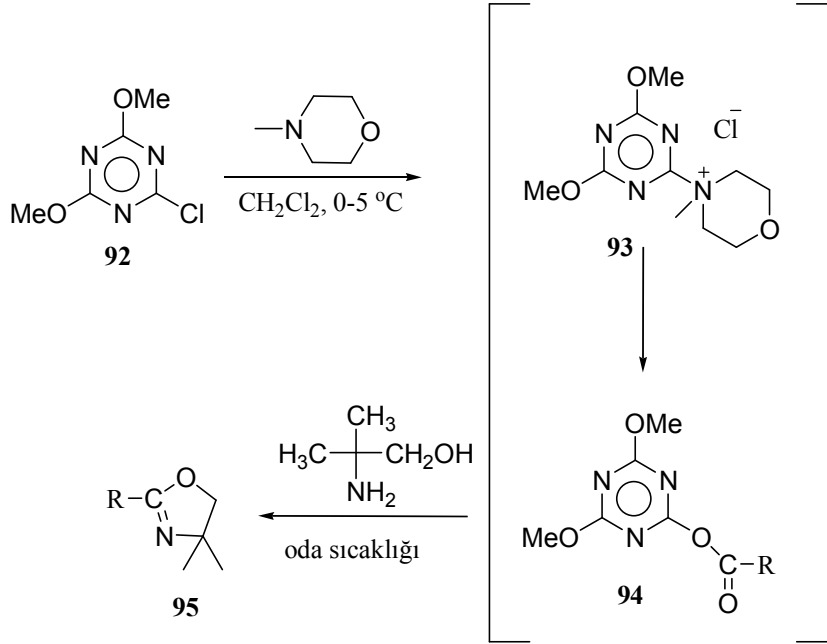
Bu çalışmada sentezlenen oksazolin yapısındaki ligandlar Henry reaksiyonunda katalizör olarak kullanılmıştır.

2.1.Oksazolin Sentezi Üzerine Çalışmalar

Katalizör olarak birçok enantiyoseçimli reaksiyonda kullanılan 2-sübstitüe oksazolinlerin sentezi son yıllarda önemli bir çalışma alanı olmuştur. Karboksilik asit, karboksilik ester, aldehit, nitril ve amino alkollerden sentezlenebilen 2-oksazolinler için farklı sentez yolları mevcuttur.

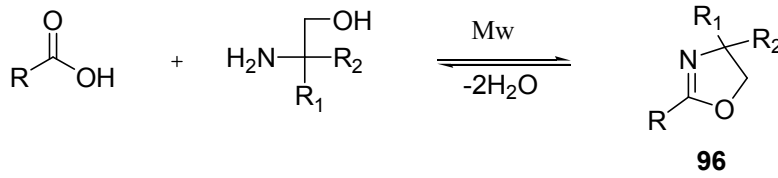
Bandgar ve Pandit (2003) 2-sübstitüe oksazolinleri sentezlemek amacıyla 2-kloro-4,6-dimetoksi-1,3,5-triazin (**92**) ile *N*-metil morfolin'i reaksiyona sokarak kompleks **93**'ü oluşturmuşlardır. Kompleksin (**93**) karboksilik asit ile muamelesi

sonucu elde edilen 2-açiloksi-4,6-dimetoksi-1,3,5-triazin'ın (**94**) 2-amino-2-metil-1-propanol ile reaksiyonu 2-sübstitüe oksazolinleri (**95**) vermiştir (Şekil 2.1).



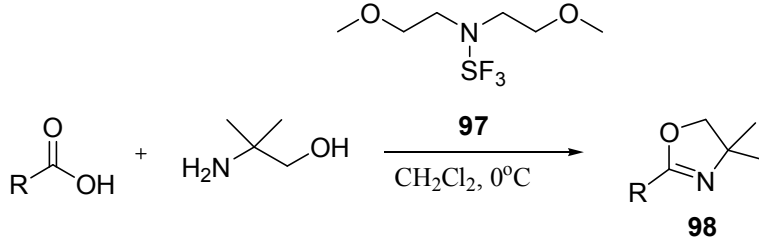
Şekil 2.1 2-Kloro-4,6-dimetoksi-1,3,5-triazin Varlığında Oksazolin Sentezi

Mikrodalga ortamında çözücü kullanmadan 1 mol ekvalent karboksilik asit ile 1 mol ekvalent β -amino alkol'ün reaksiyonu sonucu 2- oksazolinleri (**96**) sentezleyen Tellado ve ark. (2003) yüksek kimyasal verimler (% 52-97) elde etmişlerdir (Şekil 2.2).



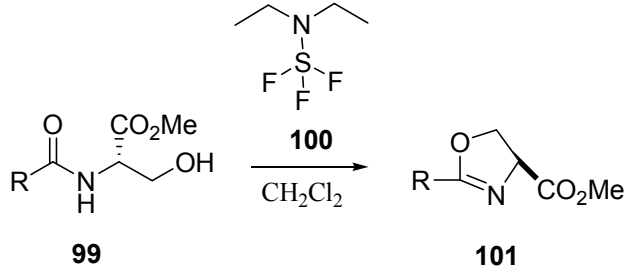
Şekil 2.2 Mikrodalga Ortamında 2-Oksazolin Sentezi

Karboksilik asitlerden tek basamakta 2- oksazolinleri sentezlemenin bir başka metodu da Kangani ve Kelley (2005) tarafından rapor edilmiştir. Bu araştırmada, karboksilik asit diklorometan ile çözüldükten sonra (0°C 'de) ortama amino alkol ve Deoxo-Fluor reaktifi (bis-(2-metoksietil)aminosülfür triflorür) (**97**) ilave edilerek 2-oksazolinler (**98**) %91-99 kimyasal verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Deoxo-Fluor Reaktifli Varlığında 2-Oksazolin Sentezi

Jones ve Richards (2004) amitlerin (**99**) dietilaminosülfür triflorür (DAST) (**100**) ile reaksiyonu sonucu 2-oksazolinleri (**101**) yüksek kimyasal verimlerle (% 92-99) sentezlemişlerdir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 Amitlerden 2-Oksazolin Sentezi

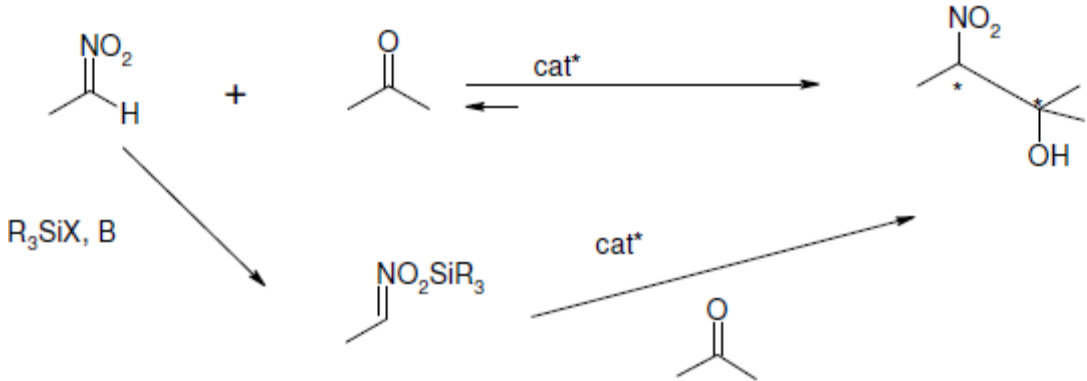
2.2. Henry Reaksiyonu

Karbon – karbon bağı oluşturmaya yarayan çeşitli reaksiyonlardan biri olan nitro aldol, diğer bir adıyla Henry reaksiyonu organik sentezde çok sık kullanılan reaksiyonların en önemlilerinden biridir. Bir karbonil bileşiğiyle, bir nitro alkan arasında gerçekleşen bu reaksiyon ilk kez 1895 yılında Henry tarafından gerçekleştirildi (Sasai ve ark., 1992). Bu reaksiyonun ürünü bir β -nitroalkanoldur. Bu ürünler sentetik organik kimyada kullanılan bir ara üründür. Elde edilen nitro alkanol bileşiklerinin aminlere indirgenmesi, Nef reaksiyonu ile karbonil bileşiklerine dönüşümü ve dehidrasyon ile nitro alkenlere transformasyonu, bu reaksiyon için farklı uygulama alanları sunmaktadır. Bu potansiyel kullanımı da dikkate alınarak asimetrik katalizör kullanılarak enantiyomerce zengin β -nitro alkanol bileşiklerinin eldesi kiral amino alkoller gibi önemli biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde anahtar rol oynamaktadır. Bu

amaçla yeni kiral Schiff bazları sentezlenip, bu ligandların bakır(II) kompleksleri reaksiyon ortamında hazırlanıp izole edilmeden nitro aldol reaksiyonlarında kullanılarak enantiyomerce zengin β -nitro alkanol eldesi amaçlanmıştır. Farklı yapıda kiral ligandlar sentezlenerek metallerle oluşturulan kompleksler katalizör olarak kullanılarak yüksek seçicilikte ürünler elde edilmiştir. Bu alandaki çalışmalara örnekler aşağıda verilmiştir.

Henry reaksiyonunun ilk asimetric versiyonu 1992 yılında Shibasaki tarafından rapor edilmiştir (Sasai ve ark., 1993a). O zamandan beri, bu alanda çalışmalar yapılmış ve sürekli bir şekilde asimetric Henry reaksiyonu için metal ve metal içermeyen temel katalizörler geliştirilmiştir. En çok çalışılan sistemler iki kategoride verilebilir: bunlar metal / kiral ligand sistemi ve organokatalitik sistemdir.

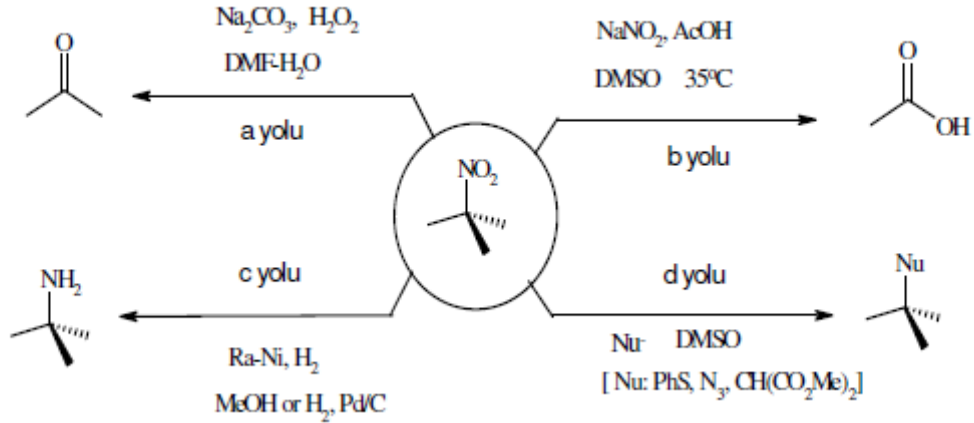
Nitroaldol veya Henry reaksiyonları bir nitro alkanın bir karbonil bileşiğine katılmasıyla gerçekleşir. Aktif bir nitronat grubu içerir ve bu grup uygun bir katalizör kullanılarak katalitik döngünün bir parçası olarak deney ortamında oluşur. Özellikle silil nitronat türleri kullanılır (Şekil 2.5). Nitroaldol reaksiyonlarının ürünleri diğer fonksiyonel guruplara kolayca dönüştürülebilir (Luzzio, 2001).



Şekil 2.5. Direkt Katalitik Nitroaldol (Henry) Reaksiyonu Ve Değişik Trialkilsilil Nitronatlar Kullanılarak Yapılan Henry Reaksiyonu

Nitro alkoller dehidrasyona maruz kalarak sentezde önemli bir yere sahip olan konjuge nitro alkenlere dönüşebilirler, (Berner ve ark., 2002) veya oksidasyonla karbonil bileşiklerine dönüştürülebilirler. Bu yüzden her iki stereojenik merkez kaybolabilir. Nitro grupları öteki fonksiyonel guruplara kolaylıkla dönüştürülebilir. Bir

nitro aldol ürünündeki CH-NO₂ kısmı (Şekil 2.6) Nef oksidasyonundan (Coppola ve Schuster, 1997) (a (Ballini ve Petrini, 2004) ve b (Narayana ve ark., 1992) yolu) geçerek uygun bir keton, aldehit veya karboksilik aside (Matt ve ark., 1997), indirgenmeyle bir amine (Bergmeier, 2000) (c yolu), (Poupart ve ark., 1999) veya nitro gurubunun substitüsyonuyla nükleofil takılı bir gruba dönüştürülebilir (d yolu) (Tamura ve ark., 1991).



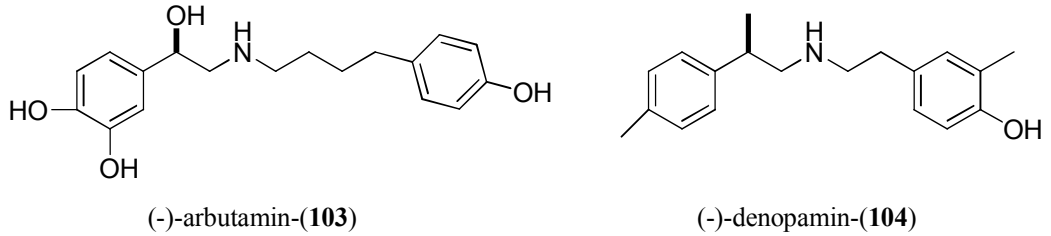
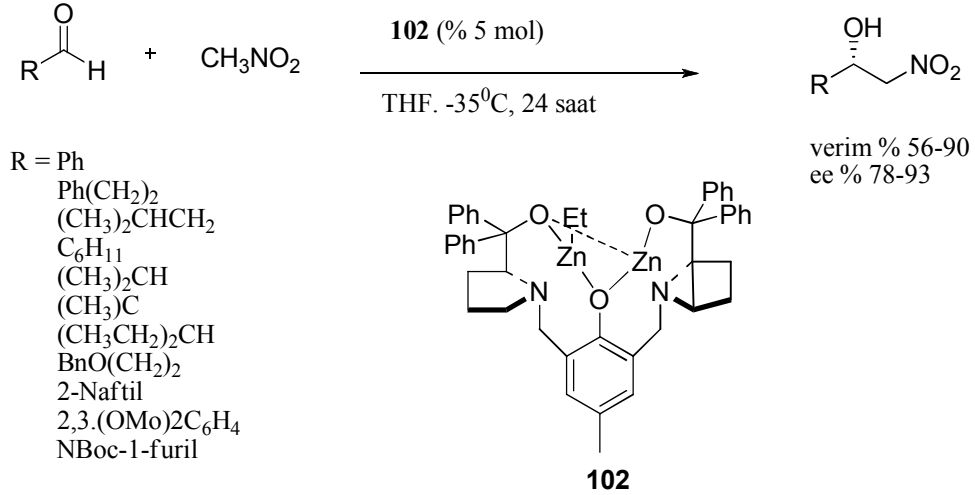
Şekil 2.6. Bir Nitro Gurubunun Çok Yönlü Olarak Farklı Guruplara Dönüşümü

Nitro aldol reaksiyonları çok açık bir şekilde aldol reaksiyonlarına benzemelerine rağmen, bu iki reaksiyon bazı yönleriyle karşılaştırılabilir. Stereoseçici nitro aldol reaksiyonları, stereokontrollü aldol reaksiyon metodlarının varlığıyla daha az çalışılmıştır (Palomo ve ark., 2004a). Bu noktada nitro aldol reaksiyonlarının doğal bir sınırlaması, nitro alken (nükleofil) veya karbonil (elektrofil) gruplarından birinin kiral yardımcılara (auxiliaries) kovalent olarak bağlanma noktalarının yetersizliğidir (Kudyba ve ark., 2003).

Asimetrik katalizde kiral katalizörlerin kullanımı substrat veya kiral yardımcı kullanmaya göre daha avantajlıdır. Katalitik metod şimdiye kadar iki farklı stratejiye bağlı olarak sunulmuştur: (i) birincisi uygun silil nitronatın oluşumu bir önceki adımda nitroalkan türünün aktivasyonunu içerir (ii) ikincisi ise modifiye olmamış nitro alkanlar ve aldehitler veya ketonlar arasında direkt olarak nitro aldol reaksiyonunu içerir. Bu yaklaşım asimetrik uygulama için çok iyi bir platform sağlamıştır (Paloma ve ark., 2004b).

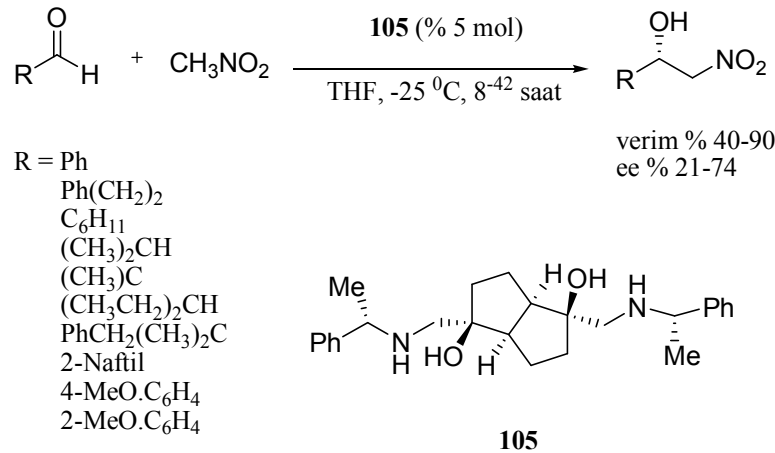
Henry reaksiyonunda bir baz tarafından aktive edilmiş nitroalkanın hidrojen transferi, asidik bir merkeze koordinasyon yoluyla akseptör karbonilin aktivasyonu ile birlikte katalitik döngünün bir parçası olurlar. Bu alandaki çığır açıcı gelişme Shibasaki tarafından 1992 (Sasai ve ark., 1992, 1993) yılında gerçekleştirilmiştir ve bifonksiyonel metal katalizörler tarafından yapılmıştır (Shibasaki ve ark., 2002a, 2002b). Daha yakın zamanlarda genellikle bir aktivasyon modeli içinde yapılan ve kimyasal dönüşümleri katalizleyen tümüyle organik moleküller de ortaya çıkmıştır (Ma ve ark., 2004) metal ve organo kataliz, nitro aldol reaksiyonlarında başarıyla gerçekleştirilmiştir.

Çinko merkezli metal komplekslerinin çok fonksiyonlu özellikte olmalarının bir sonucu olarak asimetric nitro aldol reaksiyonlarında katalizörlerin değişik bir sınıfını oluşturmuşlardır. Zn^{2+} içeriği yönünden katalitik maddeler ikinci sınıf aldoz enzimlerine benzerler (Machajewski ve Wong, 2000). Bu özellik bu katalitik maddeleri sulu ortamda reaksiyon yürütme yönünden cazip hale getirirler. Trost ve ark. (2002) bir semi-azacrown ligandla, iki çekirdekli bir çinko kompleksinden oluşan bu grubun çok etkili bir katalizörünü dizayn etmiştir (Şekil 2.7). Alifatik ve aromatik aldehytlerin geniş bir aralığında **102** nolu kompleksten % 5 mol oranından alınarak, katalizlenen nitro aldol reaksiyonlarında yüksek enantioseçicilik düzeyi elde edilmiştir. Buna ek olarak **102** nolu komplekste gösterilen kiral C2-simetrik semi-crown ligandının hazırlanması pirolin yönünden kolay olmuştur ve hem yapısal hemde elektronik dönmeye uygun olmuştur. Bu teknoloji (-)-arbutamin (**103**) ve (-)-denopaminin (**104**) sentezine uygulanmıştır.



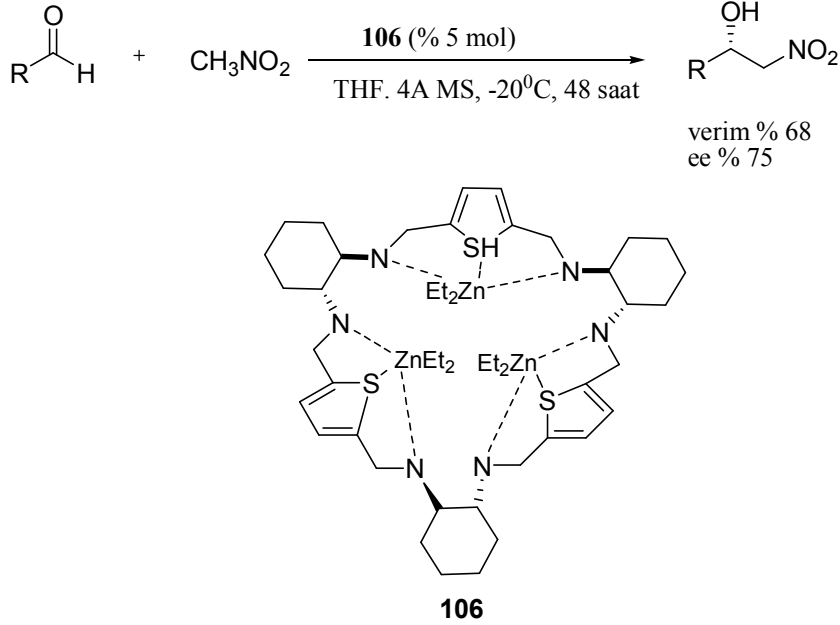
Şekil 2.7. İki Çekirdekli Çinko Komplekslerinin Asimetrik Nitroaldol Reaksiyonları

Katalitik nitro aldol metoduna uygulanan diğer Zn içeren bifonksiyonel metal komplekslerinin yeterince iyi olmadığı bildirilmiştir (Klein ve ark., 2002, Zhong ve ark., 2004) Et₂Zn ve dimerik aminoalkol ligand **105** karışımı düşükten orta dereceye değişen enantiyoseçicilikle nitro aldol ürünlerini oluşturmuştur (Şekil 2.8).



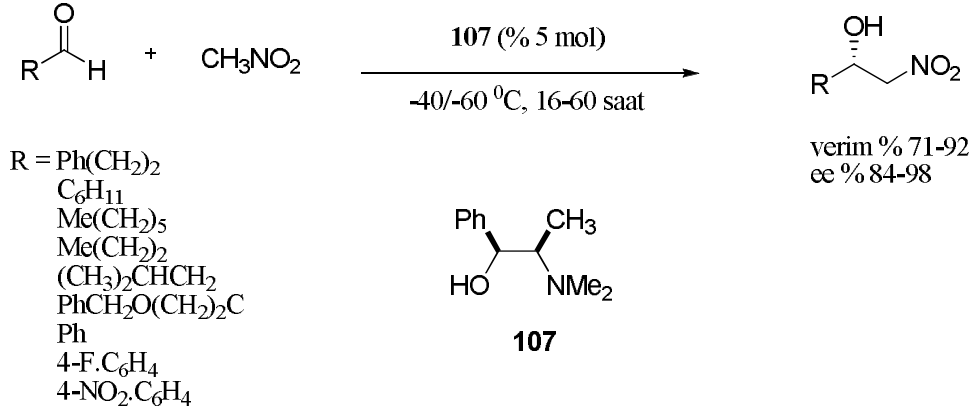
Şekil 2.8. Çinko Katalizli Henry Reaksiyonları İçin Ligand Olarak Dimerik Aminoalkol

Gao ve arkadaşları (2003) % 68 verim ve % 75 ee ile trimerik bir tiyoaza makrosiklik **106** ve dietil çinkodan elde edilen üç çekirdekli bir çinko kompleksi tarafından nitrometan ile benzaldehit arasındaki nitro aldol reaksiyonunu katalizlemeyi başarmıştır (Şekil 2.9) Ne yazık ki substrat genelliğinin değerlendirilmesiyle ilgili veriler yoktur.



Şekil 2.9. Benzaldehit ve Nitrometan Arasındaki Henry Reaksiyonları İçin Tiyoazacrown Ligandları

Palomo ve çalışma arkadaşları (2005) basit bir Zn(II) tuzu, kiral bir aminoalkol ligandı ve bir amin bazını birleştiren pratik bir sistem geliştirmişlerdir (Şekil 2.10) (Palomo, 2005). Bu yöntemde elektrofilik aldehiti ve nükleofilik nitroalkanı aktive ettiği düşünülen asit ve baz merkezleri aynı molekül içinde değildir. Bu ayırt edici özellik metal tuzları, amin bazları ve kiral ligandların değişik oranlarını gözlemeyi kolaylaştırır. Test edilen kiral amino alkoller arasında *N*-metil efedrin (NME) **107** test edilen alifatik aldehitler için % 90 dan biraz daha fazla ve aromatik aldehitler için % 90 dan biraz daha az ee değerleri vererek en iyi sonuçları sağlamıştır. Bu sistem Kagan'ın iki ligand modeline (ML2) çok iyi uyan pozitif bir etki göstermiştir (Girard ve ark., 1998, Kagan, 2001).

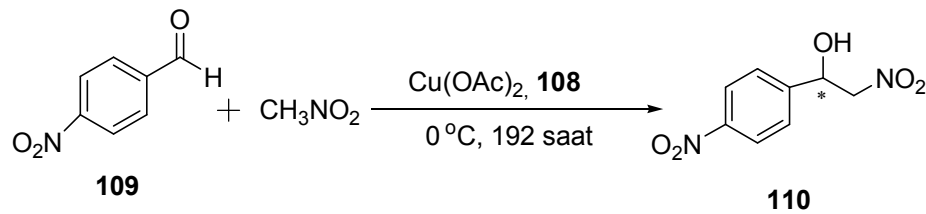


Şekil 2.10. Zn(OTf)₂/*N*-Metilefedrin/DIPEA Üçlü Sisteminin Enantioselektif Nitroaldol Reaksiyonlarında Kullanımı.

Mansawat ve ark. (2007) üç dişli kiral amino alkol ligandları sentezleyip Henry reaksiyonunda kullanmışlardır. En yüksek kimyasal verim %89 ve enantiyomerik fazlalık % 46 (*S*), **108**-bakır(II) asetat kompleksi varlığında, çözücü olarak izopropil alkol kullanıldığında rapor edilmiştir (Şekil 2.9).

108

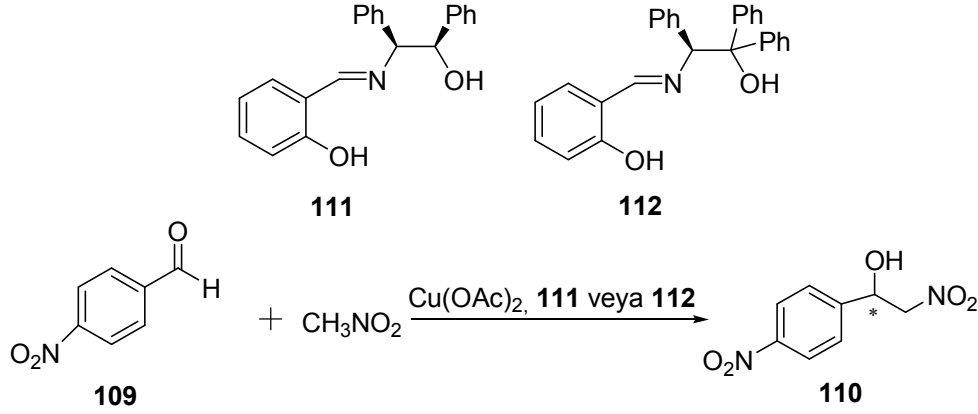
Ligand	R ¹	R ²	R ³	Verim (%)
108a	4-ClC ₆ H ₄	Bn	H	85
108b	C ₆ H ₅	H	Ph	73
108c	C ₆ H ₅	^t Bu	H	80
108d	Et	H	Ph	87
108e	Me	H	Ph	83



Şekil 2.11. Ligand **108** Varlığında *p*-Nitrobenzaldehyde Nitrometan Katılımı

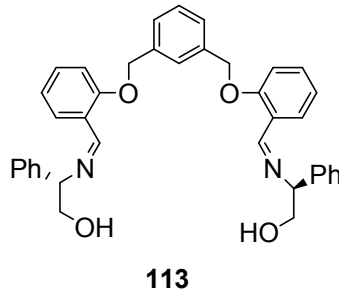
Çolak ve ark. (2008) kiral Schiff bazları sentezleyip asimetric Henry reaksiyonlarında katalizör olarak kullanmışlardır. Trietil aminin baz olarak kullanıldığı

reaksiyonlar arasında en yüksek kimyasal verim (% 72) ve enantiyomerikfazlalık (% 58 (*S*) bakır-kiral Schiff bazı kompleksi varlığında, oda sıcaklığında, 40 saatte, çözücü olarak dikloro metan ve ligand olarak da **111**'ün kullanılmasıyla elde edilmiştir. Trietil aminin kullanılmadığı reaksiyonlar arasında en yüksek enantiyomerikfazlalık (% 82 (*R*)) aynı reaksiyon koşullarında ligand olarak **112** kullanıldığında elde edilmiştir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Henry reaksiyonun Katalizör Olarak Kullanılan Oksazolin Yapısındaki Ligand **111** ve **112**

Kiral amino alkoller kullanılarak sentezlenen Schiff bazları ve $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ varlığında Henry reaksiyonunda (*p*-nitrobenzaldehyde nitrometanın katılmasında) katalizör olarak kullanılmıştır. Reaksiyon % 10 mol ligand **113**, baz olarak Et_3N kullanılarak gerçekleştirildiğinde % 62 kimyasal verim ve % 8 optik verimle ürün elde edilmiştir. Aynı reaksiyon Et_3N kullanılmadan gerçekleştirildiğinde % 53 kimyasal verim ve % 3 optik verimle ürün elde edilmiştir (Şekil 2.13) (Çolak ve ark., 2007).



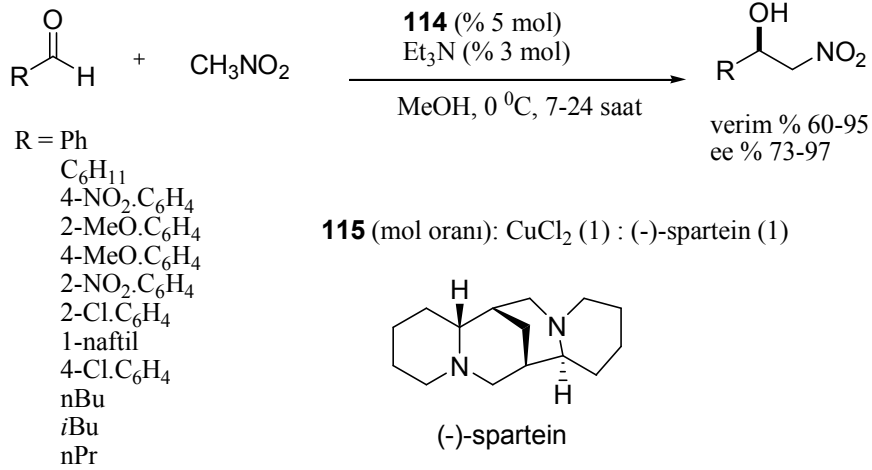
Şekil 2.13. Henry reaksiyonun Katalizör Olarak Kullanılan Amino Alkol Yapısındaki Ligand **11**

Henry reaksiyonunda katalizör olarak kullanılan bir diğer ligand türü *N,N*-ligand yapısıdır (**114**) (kafur türevi imino piridin yapısı) (Şekil 2.14). Ligand-metal kompleksi oluşturularak nitrometan ve *o*-anisol arasında Henry reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada metal tuz olarak $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ kullanılmıştır. En yüksek optik verim metal tuzu olarak $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ kullanıldığında % 93 kimyasal verim ve % 61 optik verim olarak elde edilmiştir. Cu metal tuzu kullanılarak reaksiyon C_2NH , Et_3N , DIPEA gibi bazlar varlığında gerçekleştirildiğinde optik verimlerde artış gözlenmiştir ki en yüksek optik verim DIPEA varlığında 0 °C ve -65 °C ‘ de sırasıyla % 98 ve % 96 kimyasal verim, % 67 ve % 86 optik verim elde edilmiştir (Blay ve ark., 2006).

Kiral Cu (II)-diamin komplekslerinin de Henry reaksiyonlarında yararlı katalizör olarak davrandığı gösterilmiştir (Maheswaran ve ark., 2006). Cu (II)-spartein (**114**) komplekslerinin en iyi bilinen stereo kimyasal eğilimleri ve konformasyonel katkıları rigidite göz önüne alınarak hem CuCl_2 hemde $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ‘ ın (-)-spartein komplekslerinin, nitrometan ile bir dizi aromatik ve alifatik aldehytler arasındaki Henry reaksiyonlarında incelenmiştir. Ayrıca $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -(-)-spartein kompleksi dışarıdan bir baza gerek kalmadan reaksiyonu katalizleyebilirken, temel olarak rasemik ürünler vermektedir.

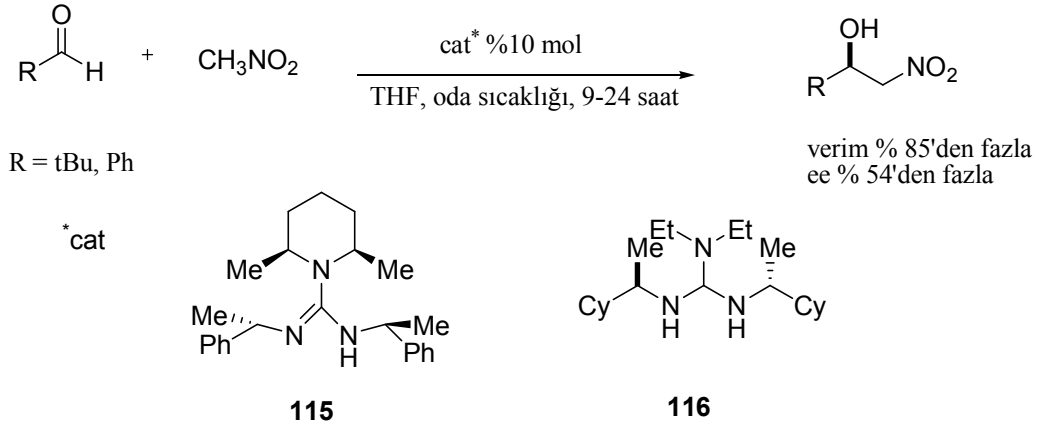
Diğer yandan CuCl_2 -(-)-spartein (**114**) kompleksi tek başına reaksiyonu katalizleyememiştir ancak az miktardaki Et_3N varlığında % 80 ee değeriyle yavaş bir reaksiyon gerçekleştirmiştir (Şekil 2.14). Araştırmacılar eklenen Et_3N ‘ in varlığının çok etkili olduğunu ve mol olarak % 3’ün üzerindeki bir Et_3N miktarı enantioseçiciliği düşürdüğünü bulmuşlardır. Yine araştırmacılar çözücü olarak metanolün gerekli olduğuna dikkat çekmişler, çünkü diklorometan (DCM) ya da tetrahidrofuran (THF) gibi çözücüler kullanıldığı zaman düşük enantioseçicilik gözlemlenmiştir.

$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ve CuCl_2 den türetilen kompleksler arasında deneysel olarak gözlenen farklılıkların katı halde belirlenen Cu (II) merkezi etrafındaki bağ açıları ve burulma açıları arasındaki önemli farklılıklardan ileri geldiği düşünülmüştür.



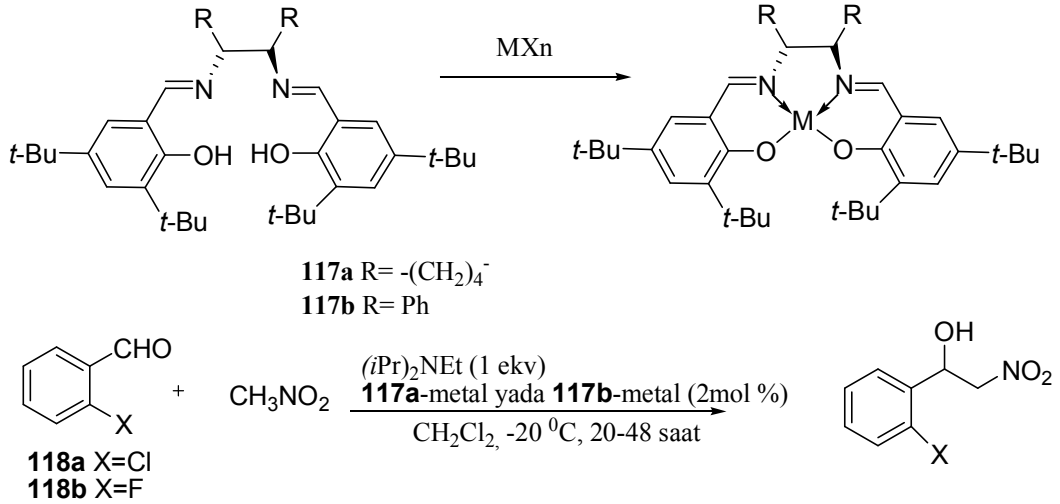
Şekil 2.14. Henry Reaksiyonları İçin Cu-(-)-spartein /Et₃N Katalitik Sistemi

Bir kimyasal dönüşümü katalitik olarak yürütebilen küçük organik maddeleri arama (organokataliz) son birkaç yılda oldukça ilgi çekmiştir (Dalko ve ark., 2004). Bu bağlamda seçilen bazı organo katalizörler nitro aldol reaksiyonlarında kimyasal ve stereo kimyasal etkinlik göstermişlerdir. İyi bir performansa ulaşmak için bu organo katalizörlerin ihtiyaç duyduğu şeyler : (i) bazik bir birim (veya alternatif olarak dışarıdan bir baz katalizör olarak eklenebilir), (ii) hidrojen bağıyla veya sadece elektrostatik sistemlerle nitro (ya da nitronat) grubuna bağlanabilen bir birim, (iii) akseptör karbonu ile hidrojen yapabilen bir birim ihtiyaç duyulan üç temel unsurdur. İkinci gerekliliği karşılayan birimler arasında guanidin birimlerinin en iyi olduğu görülmüştür (Ishikawa ve ark., 2006). Chinchilla ve ark. (1994) **115** ve **116** gibi C1 ve C2 simetrik bazı guanidinlerin oda sıcaklığın THF içinde nitrometanın hem izovaleraldehit hem de benzaldehit arasındaki reaksiyonlara uygulanmasını göstermiştir (Şekil 2.15). Verimler genellikle yüksek iken sadece orta derecede enantiyoseçicilikler gözlenmiştir (% 54 den daha az ee değerleri).



Şekil 2.15. Henry Reaksiyonunda Organokatalizör Olarak Kullanılan Kiral Guanidin Bileşikleri

Ligand **117** ile metal kompleksleri hazırlanarak Henry reaksiyonunda katalizör olarak kullanılmıştır (Şekil 2.16). Bu çalışmada stokiyometrik miktarlarda diizopropiletilamin (DIPEA) ve % 2 mol Co^{2+} ve Cr^{3+} metal kompleks kullanılarak -20°C ' de 2-klorobenzaldehit (**118a**) ve 2-florobenzaldehide (**118b**) nitrometanın katılma tepkimesi incelenmiştir (Kowalczyk ve ark., 2007).



Şekil 2.16. Kiral Metal-salen Tipi Katalizörlerin Henry Reaksiyonunda Uygulanması

117a-AlMe, **117a**-Cu, **117a**-Ni, (Fe-**117a**)₂O, **117a**-VO ve **117a**-MnCl komplekslerde katalizör olarak uygulandığı zaman ve katalizör kullanılmadığı koşullarda (% 81 kimyasal verim) rasemik ürün elde edilmiştir. Katalizör olarak **117a**-Ti(OPr-*i*)₂ uygulandığı zaman % 9 enantiyomerik fazlalıkla ürün elde edilmiştir. (*R,R*)-

117a –Co katalizör olarak uygulandığında *S* konfigürasyonda nitro alkol sırasıyla % 82 kimyasal verim, % 29 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir. Katalizör olarak (*R,R*)-**117a**–CrCl uygulandığında % 54 kimyasal verimle elde edilen ürünün enantiyomerik fazlalığı % 44 olarak belirlenmiştir. Kimyasal verimdeki düşüşün nedeni; güçlü Lewis asidi (*R,R*)-**117a**–CrCl) kullanıldığında yan ürün olarak nitro alkenin oluşması şeklinde açıklanabilir. En yüksek seçicilik (*R,R*)- **117a**–CrCl kompleksi 2-florbenzaldehyde (**118b**) katılma tepkimesinde (% 79 kimyasal verim, % 45 ee) ile elde edildiği için bu katalizör kullanılarak reaksiyon -78 °C’ de gerçekleştirilmiş ve kimyasal verim (% 98) artarken seçicilik (% 46 ee) çok fazla değişiklik olmamıştır. % 5 mol oranında metal kompleks kullanıldığında ise kimyasal verim (% 78) düşerken enantiyoseçicilik (% 59 ee) artmıştır.

Çizelge 2.1. Metal Kompleks Varlığında Enantiyoseçimli Henry Reaksiyonu

No	Aldehit	Metal-Kompleks	Sıcaklık	% Verim	% ee
1	118a	-	-20	81	-
2	118a	(<i>R,R</i>)- 117a -Co	-20	82	29 (<i>S</i>)
3	118a	(<i>R,R</i>)- 117a -CrCl	-20	54	44 (<i>S</i>)
4	118b	(<i>R,R</i>)- 117a -Co	-20	76	45 (<i>S</i>)
5	118b	(<i>R,R</i>)- 117a -CrCl	-78	98	46 (<i>S</i>)
6	118b	(<i>R,R</i>)- 117a -CrCl	-78	78 ^b	59 (<i>S</i>)

a 1 mmol aldehit, 1 mmol DIPEA, % 2 mol katlizör, 1 mL CH₃NO₂, 4 mL CH₂Cl₂, 20 saat

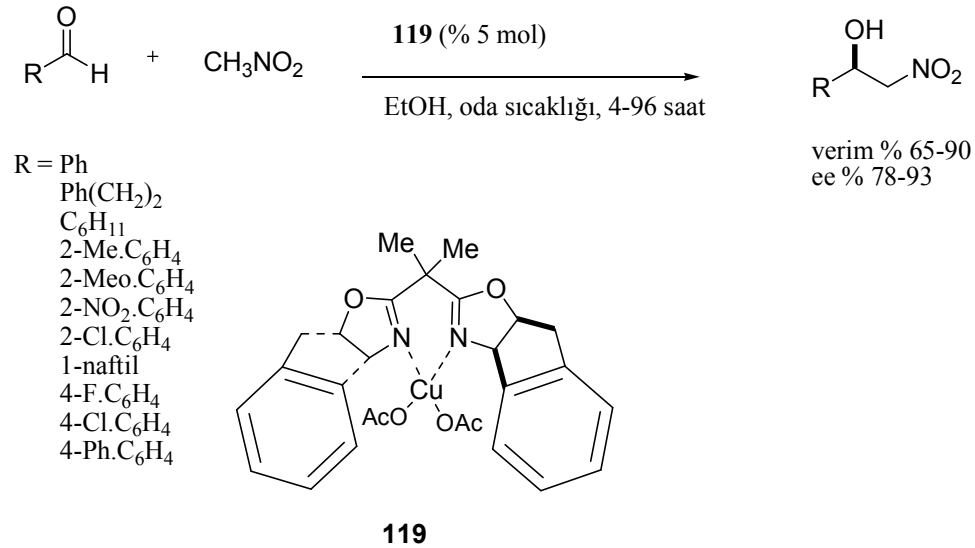
b 1 mmol aldehit, 1 mmol DIPEA, % 5 mol katlizör, 1 mL CH₃NO₂, 4 mL CH₂Cl₂, 20 saat

2-Florbenzaldehyde (**118b**) nitrometanın katılmasında (*R,R*)- **117a** -CrCl kompleksi katalizör olarak kullanıldığı enantiyoseçimli tepkime de Diizopropiletilamin (DIPEA), Et₃N, 1,4-Diazabisiklo[2.2.2]oktan (DABCO), 1,8-Diazabisiklo-7-undeken (DBU), 4-Dimetilaminopiridin (DMAP), K₃PO₄ gibi bazlar kullanıldığında uygulanmıştır. En yüksek seçicilik 0.5 ekivalent DIPEA kullanıldığı koşullarda elde edilmiştir (% 81 kimyasal verim, % 52 ee).

Aynı katalizör kullanılarak aromatik aldehytlerdeki elektron çekici ve elektron verici grupların enantiyoseçiciliğe etkisi araştırılmıştır. En iyi sonuç elektronca zengin ve orto-substitue 2-metoksi benzaldehitte elde edilmiştir (% 88 kimyasal verim, % 73 ee). Halkadaki elektron çekici grup seçiciliği düşürmüştür. *p*-Nitrobenzaldehyde katılma tepkimesinde enantiyoseçicilik % 40 olarak belirlenmiştir.

2.3. Henry Reaksiyonunda Kiral Ligand Olarak kullanılan Oksazolinler

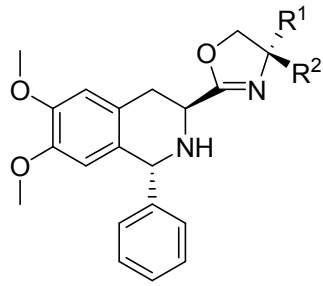
Nitrometan ve aldehytler arasında gerçekleşen nitro aldol reaksiyonları için % 5 mol oranında kullanılan ve çok etkili olan Cu^{2+} katalizörü (**119**) Evans tarafından rapor edilmiştir (Şekil 2.17) (Evans, 2003).



Şekil 2.17. Enantioselektif Henry Reaksiyonlarında Kullanılan Bifonksiyonel $\text{Cu}(\text{Oac})_2$ -BOX Katalizörü

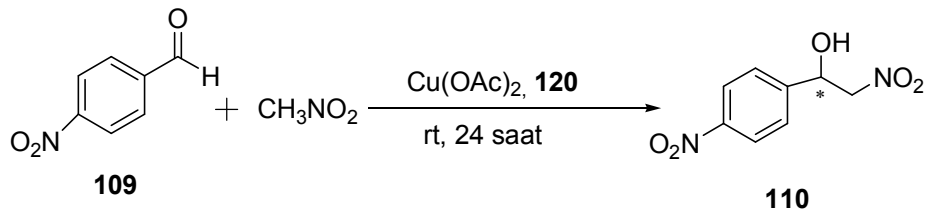
Bu metotta kullanılan katalizör **119** nitroalkanların deprotonlanmasını kolaylaştıran orta derecede bazik ligandlar taşıyan, zayıf asidik metal kompleksi içeren $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -BOX kompleksidir. Sterik ve elektronik etkilerine göre reaktantların pozisyonu ve bakır koordinasyonundaki bir Jhan-teller etkisi içeren geçiş durumu modeli ileri sürülmüştür. Bakır böylece hem nitronat'a hem de aldehyt karboniline koordine olarak gözlenen stereokimiyayı doğru bir şekilde tahmin eden tercihli bir kayak konformasyonu oluşturmaktadır.

Kawthekar ve ark. (2010) başlangıç maddesi olarak 1-3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) kullanarak kiral tetrahidroizokinolin (TIQ)-oksazolin yapılarını sentezlemişlerdir. Bu ligandlarla $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ kullanılarak hazırlanan metal kompleksleri Henry reaksiyonunda katalizör olarak kullanılmıştır (Şekil 2.18). Model reaksiyonda *p*-nitrobenzaldehyde nitrometanın katılma tepkimesi çözücü olarak (*i*-PrOH) oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Öncelikle en yüksek seçiciliği veren ligand belirlenmiş ve bu ligand kullanılarak optimum reaksiyon koşulları belirlenmiştir. Bunun için farklı ligand oranları, farklı çözücü, farklı Lewis asitleri, farklı reaksiyon sıcaklıkları uygulanmıştır. % 1 Mol ligand kullanıldığında en yüksek seçicilik elde edilmiştir (% 99 kimyasal verim, % 62 ee). Ligand oranı düşürüldüğünde (% 0.5) düşürüldüğünde % 95 kimyasal verim ve % 49 ee, ligand oranı % 2 ve % 5 kullanıldığında % 59 ee ve % 46 ee ile nitro alkanol elde edilmiştir. Ligand kullanılarak farklı çözücülerin (THF, EtOH, MeOH, DCM, *i*-PrOH) kimyasal verim ve enantiyoseçiciliğe etkisi incelenmiş ve *i*-PrOH en iyi çözücü olduğu belirlenmiştir. Geçiş metallerinin etkisi belirlemek amacıyla Lewis asidi olarak CuCl_2 , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{ClO}_4)$, $\text{Sc}(\text{OTf})_2$, $\text{Zn}(\text{II})(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{II})(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Mn}(\text{II})(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kullanılmış ve en iyi sonuçlar $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ile elde edilmiştir (% 99 kimyasal verim, % 62 ee). CuCl_2 , $\text{Co}(\text{ClO}_4)$, $\text{Sc}(\text{OTf})_2$, $\text{Mn}(\text{II})(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kullanıldığında ve Lewis asidi kullanılmadığında rasemik nitro alkanol elde edilmiştir.



- 120a** R¹=H, R²=H
120b R¹=H, R²=i-Pr
120c R¹=i-Pr, R²=H
120d R¹=H, R²=Ph
120e R¹=Ph, R²=H

Ligand	% Verim	% ee
120a	99	28
120b	95	27
120c	97	52
120d	99	62
120e	99	42



Şekil 2.18. Ligand **120** Varlığında Nitrometan ile *p*-Nitrobenzaldehitin Enantiyoseçimli Henry Reaksiyonu

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kullanılan kimyasallar ve çözücüler Fluka, Aldrich, E. Merck firmalarından temin edilmiştir. Sentez sırasında kullanılan kimyasal maddelerden bazıları ve hedef ürünlerin sentezi inert atmosfer gerektirdiğinden tüm cam malzemeler 110 °C’de etüvde 1 gece bekletildikten sonra kullanılmıştır. Enantiyoseçimli reaksiyonlarda kullanılan tüm cam malzemeler 110 °C’de 5 saat süreyle etüvde kurutulmuş, azot atmosferinde ortam sıcaklığına getirilerek kullanılmıştır. Enantiyoseçimli reaksiyonlar Schlenk tekniği ile azot atmosferi altında yapılmıştır. Tüm çözücüler kullanılmadan önce standart prosedürler takip edilerek kurutulmuştur. Tüm reaksiyonlar kuru azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Sentezlenen tüm bileşiklerin, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları ve element analizleri ile yapıları aydınlatılmıştır. Bu bileşiklere ait, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları, element analiz sonuçları, spesifik çevirme açıları ve erime noktalarına ait veriler, bulgular kısmında verilmiştir.

Sentezlenen ürünlerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Bruker DPX-400 cihazında alınmıştır. Kimyasal kaymalar TMS iç standardına göre δ (ppm) cinsinden, etkileşme sabitleri *J* ise Hz cinsinden verilmiştir, NMR spektrumlarında gözlenen pikler için kısaltmalar; singlet (s), doublet (d), triplet (t), multiplet (m) ve dubletin dubleti (dd) olarak verilmiştir.

FT-IR Spektrumları 2000 Perkin-Elmer spektrometresinde ölçülmüştür

Element analizleri LECO CHNS-932 model cihazla yapılmıştır.

Çevirme Açılımları AutoPol IV. Model polarimetre ile belirlenmiştir.

Erime noktası ölçümleri, Electrothermal marka cihazla belirlenmiştir.

Enantiyoseçimli reaksiyonlar sonunda elde edilen optikçe aktif bileşiklerin enantiyomerik fazlalıklarını belirlemek için Shimadzu ve ThermoFinnigan marka HPLC kullanılmıştır. Bu analizlerde Chiralcell OD, Chiralpak IB-H, Chiralcell AD-H, Chiralcel OJ-H kiral kolonlar kullanılmıştır.

3.2 Yöntem

3.2.1 Nitril Bileşiğinin Sentezi

Bu çalışmada enantiyoseçimli reaksiyonlarda katalizör olarak kullanımı planlanan oksazolin yapısında kiral bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Kiral oksazolinler nitril grubu içeren aromatik bileşiklerle kiral amino alkollerden üç farklı metotla sentezlenmiştir.

Öncelikle kiral oksazolin sentezinde kullanılacak nitril bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu sentez metotları ve sentezlenen bileşikler aşağıda verilmiştir.

3.2.1.1. Pirel-2-Karbaldehit (121) Sentezi

DMF (5.44 g, 74.5 mmol) ve POCl₃ (11.42 g, 74.5 mmol) 5 mL CH₂Cl₂ içinde buz banyosunda 0 °C'de 30 dakika karıştırılır. Pirel (74.5 mmol) CH₂Cl₂' de (35 mL) çözülerek damla damla (30 dakika). karışıma eklenir. Karışım oda sıcaklığına geldikten sonra 2 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Karışım soğutulur 4N NaOH ile hidroliz edilir. Karışım Et₂O (3x25 mL) ile ekstrakte edilir, MgSO₄ ile kurutularak çözücü uçulurur. Ürünün saflaştırılması için kolon kromatografisi uygulanır (EtOAc:Hekzan;1:6) (Kuruda ve ark., 1989).

Pirel-2-karbaldehit (121): Beyaz katı; 5.31 g, % 75 kimyasal verim; en: 44-46°C; R_f: 0.41(EtOAc: Hekzan, 1:3);

IR (KBr) (ν max/cm⁻¹): 3151, 3077, 2977, 2862, 2756, 1637,1448, 1402, 1353, 1312, 1137, 1042, 866, 753;

¹H NMR: (400 MHz, (CDCl₃+CCl₄): δ (ppm) 6.36 (yayvan s, 1H, C(4)H), 7.00 (s, 1H, C(3)H), 7.19 (s, 1H, C(5)H), 9.53 (s,1H, COH), 10.55 (yayvan s, 1H, NH);

¹³C NMR: (100 MHz, (CDCl₃+CCl₄): δ (ppm) 111.37,121.71, 126.81, 133.0, 179.15.

3.2.1.2. Pirel-2-Karbonitril Sentezi (122)

Pirel-2-karbaldehit (**121**) (10 mmol), *N*-metil pirolidon (NMP) (15 mL) ve NH₂OH.HCl (0.83 g, 12 mmol) geri soğutucu altında 110-115 °C'ye kadar ısıtılır. TLC kontrolleriyle reaksiyonun devam edip etmediği aralıklarla kontrol edilir. Reaksiyon bittiğinde balona su (50 mL) ilave edilir ve EtOAc ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz kurutulur. Çözücü uçurulduktan sonra kalan kısma kolon kromatografisi uygulanır (EtOAc:Hekzan, 1:6) (Kumar ve ark., 1999).

Pirel-2-Karbonitril (122) : Kahverengi sıvı, 0.64 g, % 70 kimyasal verim, kn: 92-94 °C ; R_f:0.70 (EtOAc: hekzan 1:3);

¹H NMR(CDCl₃+CCl₄): δ (ppm): 6.18 (s, *J*= Hz, 1H, C(4)*H*), 6.80 (s, *J*= Hz, 1H, C(3)*H*), 6.94 (s, *J*= Hz, 1H, C(5)*H*), 9.43 (s, H, *NH*);

¹³C NMR(CDCl₃+CCl₄): δ (ppm) 100.41, 110.29, 115.08, 120.64, 124.11.

3.2.2. Kiral Oksazolin Sentezi

3.2.2.1. ZnCl₂ Varlığında Oksazolin Sentezi (Metot A)

Azot altında kurutulmuş çinko klorür (0.038 g, 0.276 mmol), pirel-2-karbonitril nitril (0.25 g, 2.76 mmol) ve klorobenzen (30 mL) içinde çözülmüş olan norefedrin (2-amino-1-fenilpropan-1-ol) (**123**) (0.5 g, 3.31 mmol) 12 saat boyunca ısıtılır. Isıtma sona erdiğinde solvent uçurulur. Kalan kısım kolon kromatografisi ile saflaştırılır (EtOAc:Hekzan, 1:6).

3.2.2.2. K₂CO₃ Varlığında Oksazolin Sentezi (Metot B)

Gliserin (30 mL), susuz K₂CO₃ (0.37 g, 2.68 mmol), pirel-2-karbonitril (0.25 , 2.76 mmol) ve norefedrin (2-amino-1-fenilpropan-1-ol) (**123**) (0.41 , 2.71 mmol) balona alınarak TLC kontrolleriyle reaksiyon tamamlanmaya kadar ısıtılır. Reaksiyon tamamlandığında balon oda sıcaklığına kadar soğutulur. Karışıma EtOAc (30 mL) ve doygun NaCl çözeltisi (30 mL) eklenerek organik faz ile su fazı ayrılır. Su fazı EtOAc

ile ekstrakte edilir. Organik fazlar birleştirilerek kurutulur. Çözücü uçurulduktan sonra kalan kısım kolon kromatografisi ile saflaştırılır (EtOAc:Hekzan 1:6).

(4*S*,5*R*)-4-Metil-5-fenil-2-(1*H*-pirol-2-il)-4,5-dihidrooksazol ((4*S*,5*R*)-(124)) : Açık kahverengi katı, 0.41 g, % 66 (Metot A), % 68 (Metot B) kimyasal verim, en: 108-110 °C, R_f: 0.20 (EtOAc: Hekzan, 1:3); [α]_D²⁰ = -322 ° (c = 1.94, CHCl₃);

IR (ν max/cm⁻¹): 612, 1656, 2845, 3090, 3153;

¹H NMR(CDCl₃+CCl₄) δ (ppm) 0.79 (d, *J*=6.7 Hz, 3H, CH₃), 4.56 (dq, H, *J*=7.2 Hz, *J*=6.8 Hz, 1H, CH-CH₃), 5.65 (d, *J*= 9.6 Hz, H, -OCH-Ph), 6.22 (t, *J*=3.2 Hz, 1H, C(3)*H*, pirol halkası), 6.79 (dd, *J*=3.6 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H, C(4)*H*, pirol halkası), 6.87 (s, H, C(5)*H*), 7.17-7.25 (m, 2H, C₆H₅), 7.26-7.32 (m, 3H, C₆H₅), 10.03 (s, H, NH);

¹³C NMR(CDCl₃+CCl₄): δ (ppm): 17.95, 64.80, 83.93, 109.90, 113.11, 119.96, , 122.21, 126.22, 127.95, 128.07, 128.34, 136.93, 158.01,

Elemental Analiz: C₁₄H₁₄N₂O (226.11 g/mol), hesaplanan: C, 74.31, H, 6.24, N, 12.38, O,7.07, bulunan: C, 74.39, H, 6.31, N, 12.41, O,6.89.

(4*R*,5*S*)-4-Metil-5-fenil-2-(1*H*-pirol-2-il)-4,5-dihidrooksazol ((4*R*,5*S*)-(124)) Açık sarı katı, 0.38 g, % 61 (Metot A), % 63 (Metot B) kimyasal verim, en: 109-111 °C, R_f: 0.20 (EtOAc: Hekzan, 1:3); [α]_D²⁰ = +322 ° (c = 1.94, CHCl₃);

IR (ν max/cm⁻¹): 608, 1652, 2861, 3078, 3157;

¹H NMR(CDCl₃+CCl₄) δ (ppm) 0.78 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃), 4.53 (dq, H, *J*=9.2 Hz, *J*=6.8 Hz, 1H, CH-CH₃), 5.65 (d, *J*= 9.2 Hz, H, -OCH-Ph), 6.22 (t, *J*=3.6 Hz, 1H, C(3)*H*, pirol halkası), 6.79 (dd, *J*=3.6 Hz, *J*=1.2 Hz, 1H, C(4)*H*, pirol halkası), 6.88 (d, *J*=1.2 Hz, 1H, C(5)*H*), 7.14 (m, 2H, C₆H₅), 7.22-7.31 (m, 3H, C₆H₅), 9.5 (s, H, NH);

¹³C NMR(CDCl₃+CCl₄): δ (ppm): 17.92, 64.77, 83.96, 109.96, 113.15, 119.93, 122.19, 126.22, 127.96, 128.34, 136.90, 157.95

3.2.2.3. Karboksilik asit ve Amino Alkollerden Oksazolin Sentezi

Salisilik asit (10 mmol.) tiyonil klorür : DCM (1mL:1mL) karışımında gaz çıkışı tamamlanuncaya kadar karıştırılır. Daha sonra solvent ve tiyonil klorür fazlası basınç altında uzaklaştırılarak 2-hidroksi benzoil klorür elde edilir.

Azot altında norefedrin (2-amino-1-fenilpropan-1-ol) (**123**) (10 mmol) ve Et₃N (40 mmol) DCM’ da çözülerek (100mL) 0 °C ‘ ye soğutulur. 2-Hidroksi benzoil klorür (10 mmol) DCM (20 mL) çözülerek soğutulan karışıma damla damla eklenir. Oda sıcaklığında reaksiyon tamamlanincaya kadar karıştırılır. Metan sülfoniklorür (MsCl) (15 mmol) eklenir ve reaksiyon tamamlanincaya kadar karıştırılır (5 saat). NH₄Cl eklenir, organik faz ayrılır, sulu faz DCM ile ekstrakte edilir. Organik fazlar birleştirilerek susuz MgSO₄ ile kurutulur. Solvent uzaklaştırılarak ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılır (EtOAc:Hekzan 1:6).

2-((4S,5R)-4-Metil-5-fenil-4,5-dihidrooksazol-2-il)fenol ((4S,5R-125): Açık viskoz sıvı, 1.72 g, % 68 kimyasal verim, $[\alpha]_D^{20} = +67.1^\circ$ (c = 0.149, CHCl₃);

IR (CHCl₃, Salt plate) 3064, 3032, 2967, 2927, 2869, 1642, 1617, 1492 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.5 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 4.28 (dq, J = 6.7 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 1 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H, Ph), 7.35-7.43 (m, 6H, Ph), 7.75 (m, 1H, Ph), 12.19 (s, 1H);

¹³C NMR(CDCl₃+CCl₄): δ (ppm): 21.7, 69.9, 87.6, 110.9, 117.0, 118.9, 126.0, 128.4, 128.9, 129.2, 133.7, 139.9, 160.3, 164.5.

Elemental Analiz: C₁₆H₁₅NO₂ (253.11 g/mol), hesaplanan: C, 75.87, H, 5.97, N, 5.53, O,12.63, bulunan: C, 75.92, H, 5.99, N, 5.41, O,12.68.

2-((4R,5S)-4-Metil-5-fenil-4,5-dihidrooksazol-2-il)fenol ((4R,5S-125): Açık viskoz sıvı, 1.72 g, % 68 kimyasal verim, $[\alpha]_D^{20} = -67.1^\circ$ (c = 0.149, CHCl₃);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.6 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 4.27 (dq, J = 6.7 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H, Ph), 7.06 (m, 1H, Ph), 7.35-7.43 (m, 6H, Ph), 7.75 (m, 1H, Ph), 12.19 (s, 1H);

¹³C NMR(CDCl₃+CCl₄): δ (ppm): 21.8, 70.1, 87.6, 110.7, 117.3, 119.1, 126.2, 128.4, 129.1, 129.4, 133.9, 140.2, 160.3, 164.7.

3.2.3. Enantiyoseçimli Reaksiyonlar

3.2.3.1. Henry Reaksiyonu

Sentezi gerçekleştirilen kiral oksazolinler Henry reaksiyonunda katalizör olarak uygulanmıştır. Bu amaçla model substrat olarak *p*-nitrobenzaldehit, nitroalkan olarak da nitrometan seçilmiştir. Ayrıca bu reaksiyonda en yüksek seçiciliği veren kiral ligand kullanılarak solventin, reaksiyon sıcaklığının, ligand miktarının, substrattaki grubun, metal tuzların ve bazın enantiyoseçiciliğe etkisi araştırılmıştır.

3.2.3.1.1. Dietilçinko Varlığında Henry Reaksiyonu

Azot gazı altında ligand (0.0226 g, 0.1 mmol) toluende (3 mL) çözülerek 0 °C'ye soğutulur. Dietilçinko (Et₂Zn) (1 M (hekzan), 3 mmol, 3 mL) yavaş yavaş eklenir. Aynı sıcaklıkta karışım 10 dakika karıştırıldıktan sonra CH₃NO₂ (0.6140 g, 10 mmol) ve *p*-nitrobenzaldehit (0.1510 g, 1 mmol) eklenir. TLC kontrolü yapılarak reaksiyon tamamlanıncaya kadar sıcaklık 0 °C'de sabit tutularak karıştırma işlemi devam ettirilir. Reaksiyon tamamlandığında -10 °C'de NH₄Cl çözeltisi eklenir. Karışım oda sıcaklığına geldiğinde kloroform ile ekstraksiyon yapılır. Solvent uçurulduktan sonra ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılır (EtOAc:Hekzan,1:6).

3.2.3.1.2. Trietilamin Varlığında Henry Reaksiyonu

Azot gazı altında ligand (0.0339 g, 0.15 mmol) tetrahidrofuranda (3 mL) çözülerek 0 °C'ye soğutulur. Et₃N (0.0303 g, 0.3 mmol) yavaş yavaş eklenir. Aynı sıcaklıkta karışım 10 dakika karıştırıldıktan sonra CH₃NO₂ (0.9210 g, 15 mmol) ve *p*-nitrobenzaldehit (0.2266 g, 1.5 mmol) eklenir. TLC kontrolü yapılarak reaksiyon tamamlanıncaya kadar sıcaklık 0 °C'de sabit tutularak karıştırma işlemi devam ettirilir. Reaksiyon tamamlandığında -10 °C'de NH₄Cl çözeltisi eklenir. Karışım oda sıcaklığına geldiğinde kloroform ile ekstraksiyon yapılır. Solvent uçurulduktan sonra ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılır (EtOAc:Hekzan,1:6)

3.2.3.1.3. Cu(OAc)₂.H₂O Varlığında Henry Reaksiyonu

Azot gazı altında ligand (0.0302 g, 0.2 mmol) ve Cu(OAc)₂.H₂O (2 mmol) etanolde (3 mL) çözülerek 1 saat karıştırılır. CH₃NO₂ (0.6140 g, 10 mmol) ve *p*-nitrobenzaldehit (0.1510 g, 1 mmol) eklenir. Oda sıcaklığında reaksiyon tamamlanıncaya kadar karıştırılır. Reaksiyon tamamlandığında çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Karışım kloroform ile ekstrakte edilir. Çözücü uçurulduktan sonra ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılır (EtOAc:Hekzan,1:6)

3.2.3.1.4. Sadece Ligand Varlığında Henry Reaksiyonu

Azot gazı altında ligand (0.04552 g, 0.2 mmol) THF' de (3 mL) çözülerek 0 °C'ye soğutulur. Aynı sıcaklıkta karışım 10 dakika karıştırıldıktan sonra CH₃NO₂ (0.6140 g, 10 mmol) ve *p*-nitrobenzaldehit (0.1510 g, 1 mmol) eklenir. TLC kontrolü yapılarak reaksiyon tamamlanıncaya kadar sıcaklık 0 °C'de sabit tutularak karıştırma işlemi devam ettirilir. Reaksiyon tamamlandığında -10 °C'de NH₄Cl çözeltisi eklenir. Karışım oda sıcaklığına geldiğinde kloroform ile ekstraksiyon yapılır. Solvent uçurulduktan sonra ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılır (EtOAc:Hekzan,1:6).

3.2.3.1.5. Cu(OAc)₂.H₂O Varlığında Substitue Aldehitlerle Henry Reaksiyonu

Azot gazı altında ligand (0.0302 g, 0.2 mmol) ve Cu(OAc)₂.H₂O (2 mmol) izopropil alkolde (3 mL) çözülerek 1 saat karıştırılır. CH₃NO₂ (0.6140 g, 10 mmol) ve süstitüe benzaldehyt (0.1510 g, 1 mmol) eklenir. Oda sıcaklığında reaksiyon tamamlanıncaya kadar karıştırılır. Reaksiyon tamamlandığında çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Karışım kloroform ile ekstrakte edilir. Çözücü uçurulduktan sonra ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılır (EtOAc:Hekzan,1:6).

3.2.3.1.6. Rasemik Nitroalkanol Sentezi

Henry reaksiyonundan elde edilecek nitro alkanollerin HPLC' de yapılacak analizlerinde enantiyomerlerin alikonma sürelerini belirlemek amacıyla öncelikler

rasemik nitroalkanoller sentezlendi. Etanolde (2 mmol) çözülmüş Et₃N çözeltilisinden aldehit (1 mmol) ve CH₃NO₂ (2 mmol) karışımına üç damla ilave edilerek oda sıcaklığında 10 saat karıştırılır. Reaksiyon tamamlandığında çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Kalan kısım kolon kromatografisi ile saflaştırılır (EtOAc:Hekzan,1:6).

2-Nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (110)

Renksiz yağ, R_f= 0.43 (% 20 *n*-Hekzan:EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.62-4.64 (m 2H), 4.64 dd, *J* = 5.1 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 70.6, 81.3, 124.7, 127.6, 145.9, 148.6 (**Ek 3-4**, sayfa 103)

HPLC analizi:

Chiralcel OD-H kolon, 215 nm dalga boyu, yürütücü faz oranı *n*-Hekzan/*i*-PrOH 85:15, akış hızı 1.0 mL/dk, alıkonma zamanları t₁ = 18.80 dak.(*R* enantiyomer), t₂ = 28.21 dak (*S* enantiyomer).

(*S*)-2-Nitro-1-(4-nitrofenil)etanol; [α]²⁵_D = +31.6 (c= 1.05, CH₂Cl₂)

(*R*)-2-Nitro-1-(4-nitrofenil)etanol; [α]²⁵_D = -37.9 (c= 2.45, CHCl₃)

1-Fenil-2-nitroetanol (126)

Sarı yağ, R_f= 0.60 ((% 20 *n*-Hekzan:EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.35-7.41 (m, 5H), 5.46 (dd, *J* = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* =13.4, 9.6 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* =13.4, 3.0 Hz, 1H), 2.82 (yayvan s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 138.1, 129.0, 128.9, 125.9, 81.2, 71.0 (**Ek 5-6**, sayfa 104)

HPLC Analizi: Chiralcel OD-H kolon, 215 nm dalga boyu, yürütücü faz oranı *n*-Hekzan/*i*-PrOH 90:10, akış hızı 0.6 mL/dk, alıkonma zamanları t₁ = 15.47 dak.(*R* enantiyomer), t₂= 18.41 dak (*S* enantiyomer)

(*S*)-1-Fenil-2-nitroetanol [α]_D²² = +41.7 (c 0.28, CH₂Cl₂)

(*R*)-1-Fenil-2-nitroetanol [α]_D²³ =-36.7 (c= 2.72, CHCl₃),

1-(4-Klorofenil)-2-nitroetanol (127)

Sarı yağ, $R_f = 0.64$ (% 20 *n*-Hekzan:EtOAc)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.36 (AB sistemi, $J = 18.9, 8.6$ Hz, 4H), 5.44 (dd, $J = 9.4, 3.0$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 13.4, 9.4$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 13.4, 3.0$ Hz, 1H), 2.99 (bs, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 136.5, 134.8, 129.2, 127.3, 81.0, 70.3 (Ek 7-8, sayfa 105)

HPLC analizi:

Chiralcel AD-H kolon, 215 nm dalga boyu, yürütücü faz oranı *n*-Hekzan/*i*-PrOH 90:10, akış hızı 0.8 mL/dk, alıkonma zamanları $t_1 = 15.63$ dak. (*R* enantiyomer), $t_2 = 26.29$ dak (*S* enantiyomer),

(*S*)-1-(4-Klorofenil)-2-nitroetanol $[\alpha]_D^{23} = +35.0$ (c 0.60, CH_2Cl_2)

(*R*)-1-(4-Klorofenil)-2-nitroetanol $[\alpha]_D^{23} = -37$ (c 0.71., CH_2Cl_2)

1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetanol (128)

Sarı yağ, $R_f = 0.56$ (% 20 *n*-Hekzan:EtOAc)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.44 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.33 (td, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.02 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 13.1, 3.2$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 13.1, 9.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.13 (bs, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156.0, 129.8, 127.2, 125.9, 121.2, 110.6, 79.9, 67.8, 55.4 (Ek 9-10, sayfa 106)

HPLC Analizi

Chiralcel OD-H kolon, 215 nm dalga boyu, yürütücü faz oranı *n*-Hekzan/*i*-PrOH 90:10, akış hızı 0.8 mL/dak, alıkonma zamanları $t_1 = 23.43$ dak. (*R* enantiyomer), $t_2 = 24.29$ dak (*S* enantiyomer).

2-Nitro-1-(4-metoksifenil)etanol (129)

Sarı yağ, $R_f = 0.53$ (% 20 *n*-Hekzan:EtOAc)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.04 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), .79 (s, 3H), 4.44 (dd, $J = 3.2$ Hz, 12.9 Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 9.5$ Hz, 12.9 Hz, 1H), 5.34 ddd, $J = 3.2$ Hz, 3.7 Hz, 9.5 Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 56.0, 71.2, 81.8, 115.0, 127.9, 130.9, 160.6 (**Ek 11-12**, sayfa 107)

HPLC Analizi

Chiralcel OD-H kolon, 215 nm dalga boyu, yürütücü faz oranı *n*-Hekzan/EtOH 90:10, akış hızı 0.8 mL/dak, alıkonma zamanları $t_1 = 13.7$ dak. (*R* enantiyomer), $t_2 = 16.2$ dak (*S* enantiyomer).

(S)- 2-Nitro-1-(4-metoksifenil)etanol $[\alpha]_D^{23} = +35.5$ (c= 4.70, CHCl_3)

(R)- 2-Nitro-1-(4-metoksifenil)etanol $[\alpha]_D^{23} = -36.1$ (c= 4.78, CHCl_3)

1-(2-Naftil)-2-nitroetanol (130)

Sarı yağ, $R_f = 0.54$ (% 20 *n*-Hekzan:EtOAc)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.84-7.89 (m, 4H), 7.52-7.54 (m, 2H), 7.47 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1H), 5.62 (bd, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 13.4, 2.9$ Hz, 1H), 2.96 (bs, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 135.4, 133.4, 133.2, 129.0, 128.0, 127.8, 126.70, 126.67, 125.3, 123.2, 81.2, 71.1 (**Ek 13-14**, sayfa 108)

HPLC Analizi:

Chiralcel AD-H kolon, 215 nm dalga boyu, yürütücü faz oranı *n*-Hekzan/*i*-PrOH 85:15, akış hızı 0.8 mL/dak, alıkonma zamanları $t_1 = 18.0$ dak. (*R* enantiyomer), $t_2 = 23.3$ dak (*S* enantiyomer),

(S)-1-(2-Naftil)-2-nitroetanol $[\alpha]_D^{23} = +29.5$ (c= 3.70, CHCl_3)

(R)-1-(2-Naftil)-2-nitroetanol $[\alpha]_D^{23} = -35.5$ (c= 4.70, CHCl_3)

1-(1-Naftil)-2-nitroetanol (131)

Sarı yağ, $R_f = 0.58$ (% 20 *n*-Hekzan:EtOAc)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.90-7.92 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 6.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.64-4.71 (m, 2H), 2.86 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 133.8, 133.5, 129.6, 129.4, 129.3, 127.1, 126.1, 125.5, 123.9, 121.8, 80.8, 68.3 (**Ek 15-16**, sayfa 109)

HPLC Analizi:

Chiralcel OD-H kolon, 215 nm dalga boyu, yürütücü faz oranı *n*-Hekzan/*i*-PrOH, 85:15, akış hızı 0.8 mL/dak, alıkonma zamanları $t_1 = 23.43$ dak. (*R* enantiyomer), $t_2 = 29.29$ dak (*S* enantiyomer),

(*S*)-1-(1-Naftil)-2-nitroetanol $[\alpha]_D^{21} = +19.6$ (c 1.14, CH₂Cl₂)

(*R*)-1-(1-Naftil)-2-nitroetanol $[\alpha]_D^{21} = -23.8$ ($c = 4.70$, CHCl₃),

1-(2-Furil)-2-nitroetanol (132)

Sarı yağ, $R_f = 0.53$ (% 20 *n*-Heksan:EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.42 (s, 1H), 6.38-6.41 (m, 2H), 5.48 (dd, $J = 9.0, 3.3$ Hz, 1H), 4.78 (dd, $J = 13.5, 9.0$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 13.5, 3.3$ Hz, 1H), 2.84 (bs, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 150.7, 143.2, 110.7, 108.2, 78.4, 64.9 (**Ek 17-18**, sayfa 110)

HPLC Analizi:

Chiralcel OJ-H kolon, 215 nm dalga boyu, yürütücü faz oranı *n*-Hekzan/*i*-PrOH, 85:15, akış hızı 1.0 mL/dak, alıkonma zamanları $t_1 = 10.74$ dak. (*R* enantiyomer), $t_2 = 21.50$ dak (*S* enantiyomer)

(*S*)-1-(2-Furil)-2-nitroethanol $[\alpha]_D^{22} = +34.0$ (c 0.30, CH₂Cl₂)

(*R*)-1-(2-Furil)-2-nitroethanol $[\alpha]_D^{23} = -36.7$ ($c = 2.72$, CHCl₃).

1-(4-Florofenil)-2-nitroetanol (133)

Sarı yağ, $R_f = 0.56$ (% 20 *n*-Hekzan:EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31-7.49 (m, 2 H), 7.00-7.20 (m, 2 H), 5.45 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.58 (dd, $J = 13.5, 9.4$ Hz, 1 H), 4.49 (dd, $J = 13.2, 3.5$ Hz, 1 H), 2.94 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.1 (d, $J_{CF} = 246.8$ Hz), 134.1, 128.0 (d, $J_{CF} = 8.2$ Hz), 116.2 (d, $J_{CF} = 21.8$ Hz), 81.3, 70.5 (**Ek 19-20**, sayfa 111)

HPLC Analizi.

Chiralpak IB-H kolon, 215 nm dalga boyu, yürütücü faz oranı *n*-Hekzan/*i*PrOH, 90:10, akış hızı 0.8 mL/dak, alıkonma zamanları $t_1 = 11.5$ dak. (*R* enantiyomer), $t_2 = 12.6$ dak (*S* enantiyomer),

(S)-1-(4-Florofenil)-2-nitroetanol $[\alpha]_D^{23} = +36.7$ (c= 2.72, CHCl₃)

2-Nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etanol (134)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 5.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 4.60 (dd, $J = 13.6, 8.8$ Hz, 1 H), 4.52 (dd, $J = 13.6, 3.7$ Hz, 1 H), 3.05 (br s, 1 H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 142.1 (q, $JCF = 1.3$ Hz), 131.4 (q, $JCF = 32.0$ Hz), 126.6, 126.2 (q, $JCF = 3.8$ Hz), 122.2, 81.1, 70.5 (**Ek 21-22**, sayfa 112)

HPLC Analizi:

Chiralcel OD-H kolon, 215 nm dalga boyu, yürütücü faz oranı *n*-Hekzan/*i*-PrOH, 85:15, akış hızı 0.8 mL/dak, alıkonma zamanları $t_1 = 12.45$ dak. (*R* enantiyomer), $t_2 = 15.67$ dak (*S* enantiyomer)

(S)-2-Nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etanol $[\alpha]_D^{23} = +49.2$ (c= 1.25, CHCl₃).

(R)-2-Nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etanol $[\alpha]_D^{23} = -41.2$ (c= 1.12, CHCl₃).

1-(2-Klorofenil)-2-nitroetanol (135)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.23-7.41 (m, 3 H), 5.83 (td, $J = 9.3, 2.5$ Hz, 1 H), 4.66 (dd, $J = 13.6, 2.5$ Hz, 1 H), 4.44 (dd, $J = 13.3, 9.3$ Hz, 1 H), 3.24 (br s, 1 H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 135.8, 131.7, 130.2, 129.9, 127.8, 79.6, 68.1 (**Ek 23-24**, sayfa 113)

HPLC Analizi:

Chiralcel OJ-H kolon, 215 nm dalga boyu, yürütücü faz oranı *n*-Hekzan/*i*-PrOH, 97:3, akış hızı 0.8 mL/dak, alıkonma zamanları $t_1 = 23.44$ dak. (*R* enantiyomer), $t_2 = 29.29$ dak (*S*-enantiyomer)

(S)-1-(2-Klorofenil)-2-nitroetanol $[\alpha]_D^{23} = +49.2$ (c= 1.25, CHCl₃).

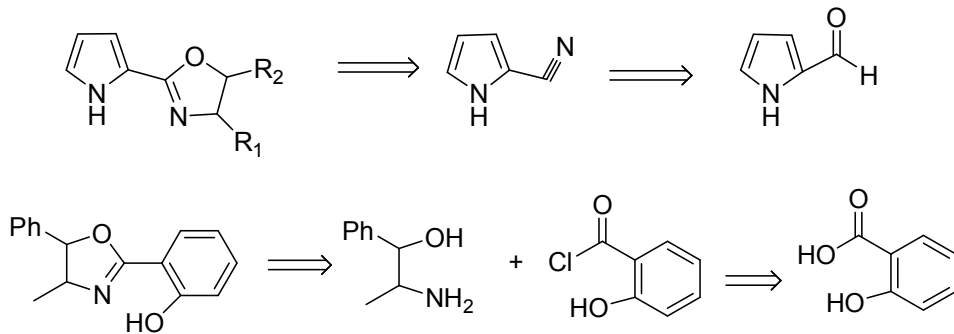
(R)-1-(2-Klorofenil)-2-nitroetanol $[\alpha]_D^{23} = -47.3$ (c= 2.85, CHCl₃).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

Son yıllarda özellikle ilaç endüstrisinde kiral aktif madde sentezleri çok önemli bir yer tutmaktadır. Asimetrik sentez ana başlığı altında toplanan bu alanda, temelde iki yaklaşım uygulanmaktadır. Bunlardan ilki; kiral ligand moleküllerinin sentezleri ve bunların asimetrik sentezlerde uygun katalizör olup olmadığı test çalışmalarıdır. İkinci yaklaşımda ise, geliştirilen bu ligandların katalizör olarak çeşitli doğal ürün, ilaç aktif maddesi ve biyoaktif bileşiklerin asimetrik sentezlerinde kullanılmasıdır. Bir sonraki aşaması ise geliştirilen yöntemin endüstriye aktarılmasıdır.

Enantiyoseçimli karbon- karbon bağ oluşum tepkimeleri özellikle katalitik asimetrik oluşumları organik sentezde önemli bir bölümü kapsar. Enantiyoseçimli katılmaların oluşumunu sağlayan kiral ligandların dizaynı, sentezi ve katalizör olarak uygulamaları çalışmanın en önemli kısmını oluşturmaktadır. Öncelikli olarak bu bileşiklerin seçimi ve sentez planını yapılması önemlidir. Bileşiklerin kiral merkez içermesi nedeniyle, kiralitesi bilinen ve kolay bulunabilir doğal bileşikleri başlangıç maddesi olarak kullanmak çok önemlidir. Böylelikle aynı ligand yapısı üzerindeki mutlak konfigürasyonların değiştirilmesiyle farklı konfigürasyonlarda kiral ligandların eldesi mümkün olacaktır.

Çalışma iki bölümden oluşmakta olup, birinci bölümünde iki tür kiral oksazolin sentezi gerçekleştirilmiştir. Aşağıda verilen retrosentez planına (Şekil 4.1) göre; Vilsmeier Haack yöntemi ile elde edilen pirol-2-karbaldehitten sentezlenen pirol-2-karbonitrilin amino alkolle reaksiyonundan oksazolinlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Kiral 2-ariloksazolin sentezi için öncelikle salisilik asit hazırlanan açıl klorürün amino alkolle reaksiyonundan elde edilmiştir.

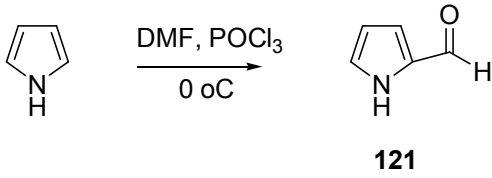


Şekil 4. 1 Oksazolin Yapısı İçeren Ligandların Sentezi İçin Retrosentez Planı

Çalışmanın ikinci bölümünde *p*-nitrobenzaldehit ile nitrometanın kullanıldığı Henry reaksiyonu model reaksiyon olarak seçilmiş ve sentezi gerçekleştirilen kiral oksazolin yapısı gerçekleştirilen ligandlar katalizör olarak kullanılmıştır.

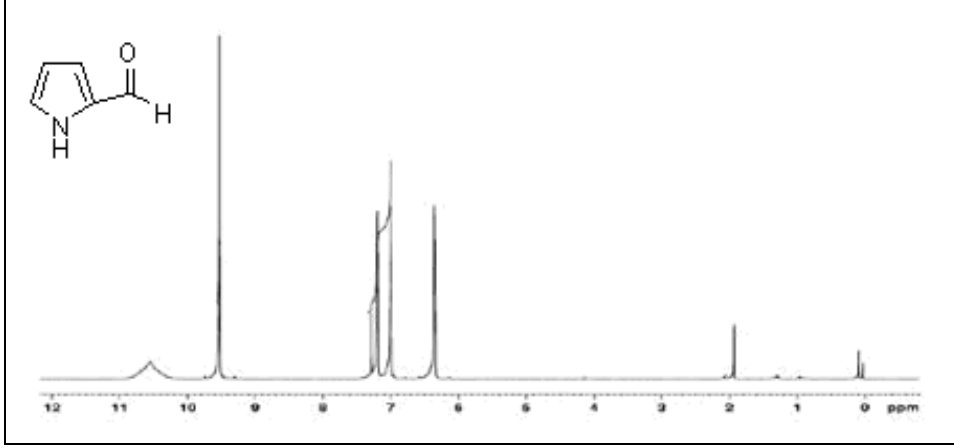
4.1. Piyol-2-Karbaldehit Sentezi (121)

Formillenmiş ürün piyol-2-karbaldehit Vilsmeier Haack yöntemi ile piyolden elde edilmiştir. İlk olarak DMF ve POCl₃ 0°C’de 30 dakika karıştırılır. CH₂Cl₂’de çözülen piyol 0°C’deki bu karışıma damla damla 45 dakikada eklenir. Daha sonra 2 saat geri soğutucu altında kaynatılır (Şekil 4.2). Elde edilen ürünün karakterizasyonu ¹H-NMR, ¹³C-NMR and COSY teknikleriyle gerçekleştirilmiştir (Abell et al., 2003).



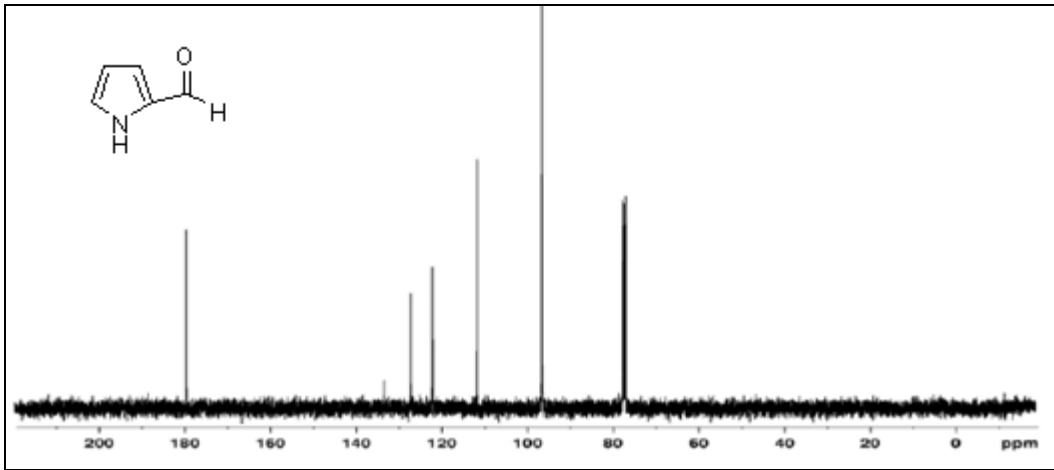
Şekil 4.2. Piyol-2-karbaldehit (**121**) Sentezi

Piyol-2-karbaldehit (**121**) %75 verimle elde edilmiş ve erime noktası 44-46 °C olarak belirlenmiştir. Sentezlenen piyol-2-karbaldehidin ¹H-NMR spektrumu yapı ile uyumludur. (Şekil 4.3). 6.94 ppm’deki yayvan singlet sinyal piyol halkasının 4. karbon protonuna (C(4)H) aittir. 7.0 ve 7.19 ppm’deki diğer singlet sinyaller piyol halkasının 3. (C(3)H) ve 5. (C(5)H) karbon protonlarına aittir. Aldehit ve NH protonlarının sinyalleri ise sırasıyla 9.53 ve 10.55 ppm’de singlet sinyal olarak görülmüştür.

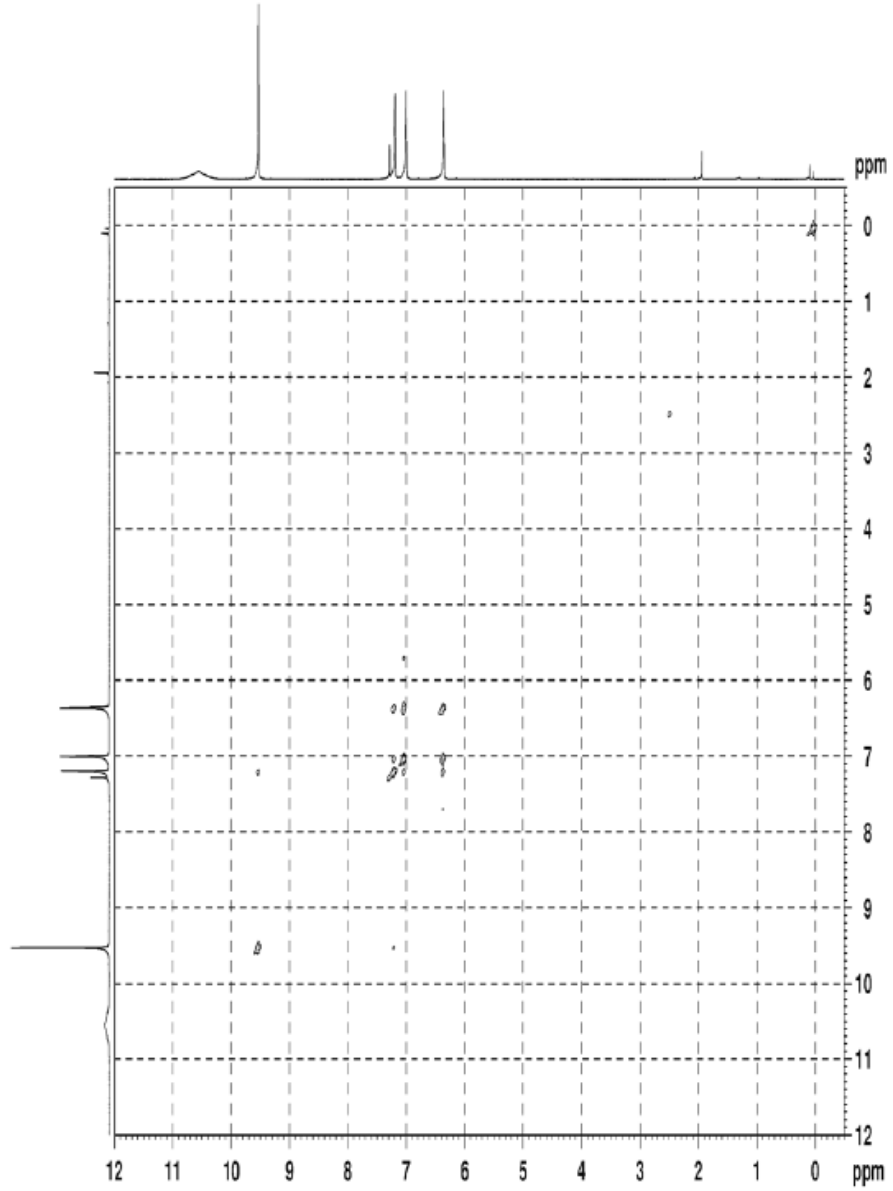


Şekil. 4.3. Pirol-2-karbaldehit (**121**) ^1H -NMR Spektrumu

^{13}C NMR spektrumunda yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 4.3). 111.37, 121.71, 126.81 ve 133.00 ppm' deki sinyaller pirol halkasının dördüncü, üçüncü ve beşinci karbonlarına aittir. Karakteristik aldehit karbonu 179.17 ppm' de sinyal vermiştir. Pirol halkasının formillenme pozisyonu COSY tekniği ile belirlenmiştir. Şekil 4.5' de görüldüğü gibi 6.36 ppm' deki C(4) protonuna ait sinyal ile 7.0 ppm' deki C(3) protonuna ait sinyal arasında etkileşim olduğu görülmektedir. Ayrıca 6.36 ppm deki C(4) protonuna ait sinyal ile 7.19 ppm deki C(5) protonuna ait sinyal arasında da etkileşim vardır.



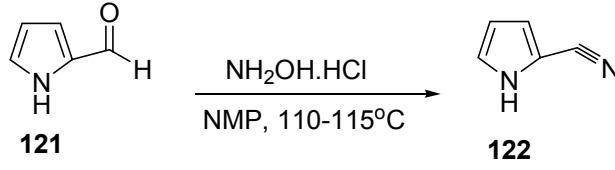
Şekil. 4.4. Pirol-2-karbaldehit (**121**) ^{13}C -NMR Spektrumu



Şekil.4.5. Pirol-2-karbaldehit (121) COSY Spektrumu

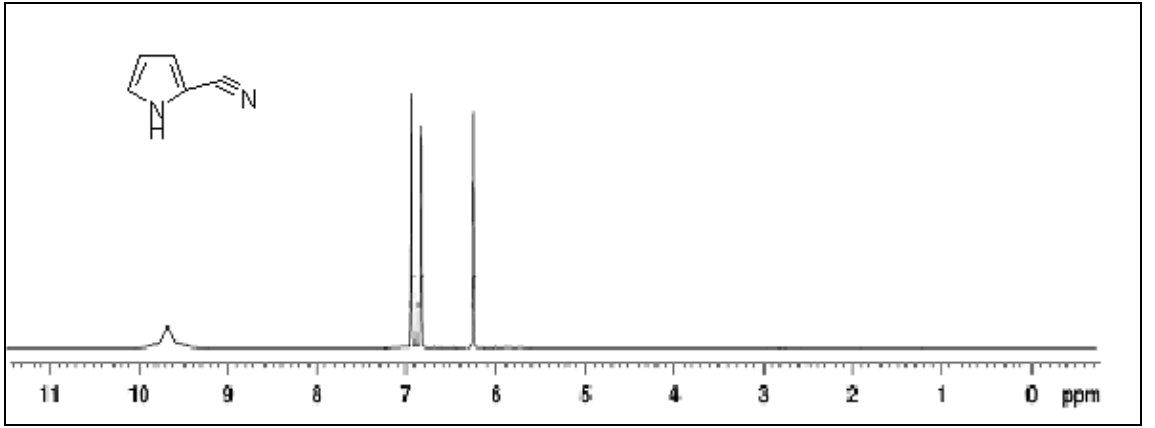
4.2. Pirol-2-karbonitril Sentezi (122)

2-Pirol karbaldehit (121) *N*-metil pirolidon ve hidroksilamin hidroklorür 110-115 °C' ye kadar geri soğutucu altında elde edilir. Pirol-2-karbonitril vakum destilasyonu uygulanarak saflaştırılmıştır (Şekil 4.6). Elde edilen ürünün karakterizasyonu ¹H-NMR, ¹³C-NMR teknikleriyle gerçekleştirilmiştir.



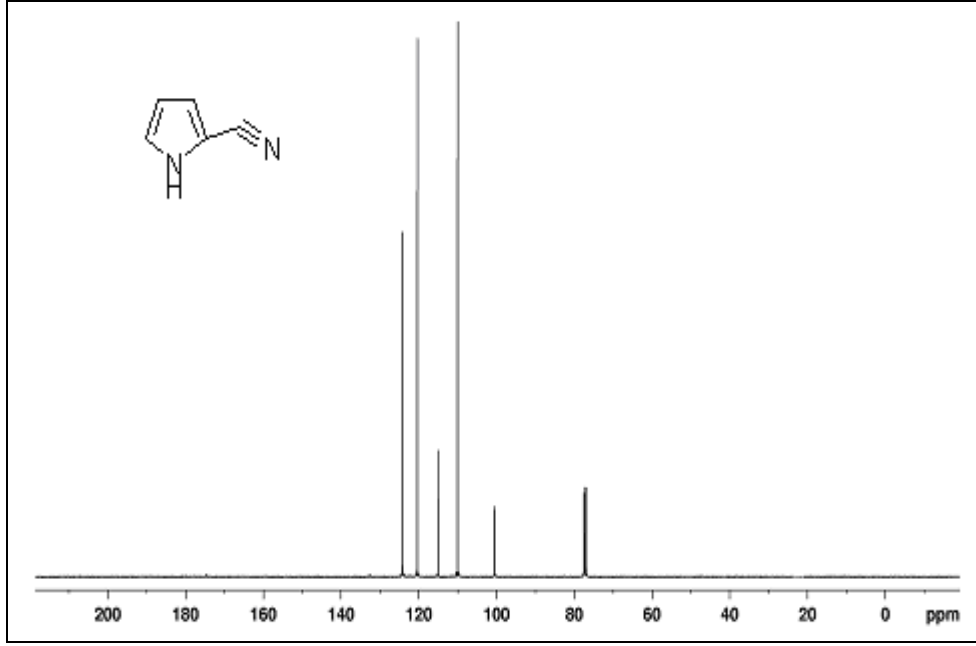
Şekil 4.6. Pirol-2-karbonitril (122) Sentezi

Pirol-2-karbonitrilin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 4.7) gözlenen 6.18, 6.88 ve 6.94 ppm' deki pikler sırasıyla pirol halkasının C(4)H, C(3)H ve C(5)H protonlarına aittir. 10.41 ppm' de gözlenen pik ise $-\text{NH}$ protonuna aittir.



Şekil 4.7. Pirol-2-karbonitril (122) ^1H -NMR Spektrumu

Pirol-2-karbonitrilin ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 4.8) gözlenen 100.41, 110.29, 115.08 ve 120.64 ppm' deki pikler sırasıyla pirol halkasının C(4), C(3), C(5) ve C(2) karbonlarına aittir. 124.11 ppm'de gözlenen pik ise nitril (CN) karbonuna aittir.



Şekil 4.8. Pirol-2-karbonitril (**122**) ¹³C-NMR Spektrumu

4.3. Kiral Oksazolinlerin Sentezi

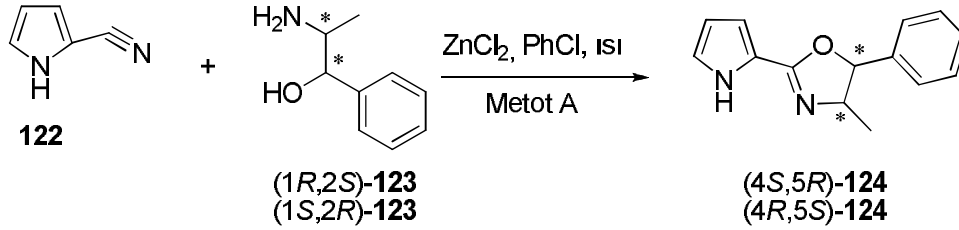
Bu çalışmada kirale ligandların sentezi için amino alkol olarak (1*S*,2*R*)-norefedrin ve (1*R*,2*S*)-norefedrin kullanılmıştır. Enantiyoseçimli C-C bağ oluşum reaksiyonlarında kirale katalizör olarak norefedrin türevleri yaygın olarak kullanılmıştır. Ayrıca norefedrin türevleri birçok biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezinde de kullanılmaktadır. Norefedrinin yaygın olarak kullanılma sebeplerinden bir diğeri de her iki enantiyomerinin de mevcut olmasındandır. Yani norefedrinin her iki enantiyomeri de kullanılarak kirale ligandın iki enantiyomeri de sentezlenebilir.

Kirale oksazolinlerin sentezi için üç farklı yöntem uygulanmıştır. Bunlarda iki yöntemle aynı oksazolinler sentezlenmiştir. Bu yöntemlerden ilki ZnCl₂ varlığında nitril ve amino alkolün reaksiyonudur. İkinci yöntem ise K₂CO₃ varlığında nitril ve amino alkolün reaksiyonudur. Şekil 4.9 ve Şekil 4.10' da stereoizomerlerin sentezi için uygulanan sentez planı verilmiştir. Bu iki yöntemle (4*S*,5*R*)-4-metil-5-fenil-2-(1*H*-pirol-2-il)-4,5-dihidrooksazol ((4*S*,5*R*)-**124**), (4*R*,5*S*)-4-metil-5-fenil-2-(1*H*-pirol-2-il)-4,5-dihidrooksazol ((4*R*,5*S*)-**124**) elde edilmiştir. Üçüncü yöntem ise bir karboksilik asitle

amino alkolün reaksiyonudur. Bu yöntemle de 2-((4*S*,5*R*)-4-metil-5-fenil-4,5-dihidrooksazol-2-il)fenol((4*S*,5*R*)-**125**) ve 2-((4*R*,5*S*)-4-metil-5-fenil-4,5-dihidrooksazol-2-il)Fenol ((4*R*,5*S*)-**125**) sentezlenmiştir (Şekil 4.15).

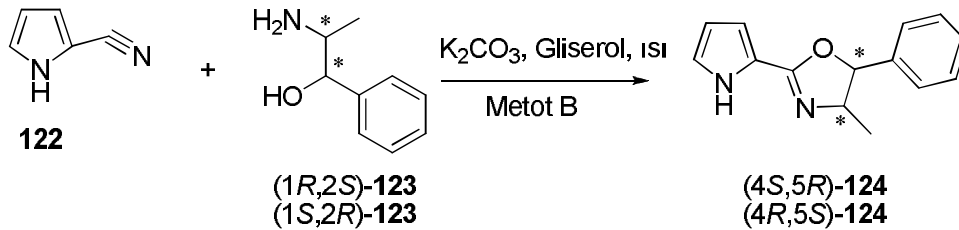
4.3.1. ZnCl₂ ve K₂CO₃ Varlığında Kiral Oksazolin Sentezi

ZnCl₂ azot altında kurutulmuş pirol-2-karbonitril (**122**) ve klorobenzende çözünmüş olan norefedrin (**123**) eklenerek geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Böylece kiral oksazolinler elde edilmiştir.



Şekil 4.9. ZnCl₂ Varlığında Kiral ligand (4*S*,5*R*)-**124** ve (4*R*,5*S*)-**124** Sentezi

K₂CO₃ varlığında gerçekleştirilen oksazolin sentezinde literatürde belirtilen yöntemle (Chu ve ark., 2006) pirol-2-karbonitril (1*S*,2*R*)- ve (1*R*,2*S*)-norefedrin kullanılmıştır. Bu yöntemde çözücü olarak gliserol kullanılmasının sebebi yüksek sıcaklıklarda kaynamayı sağlamaktır (Şekil 4.10).

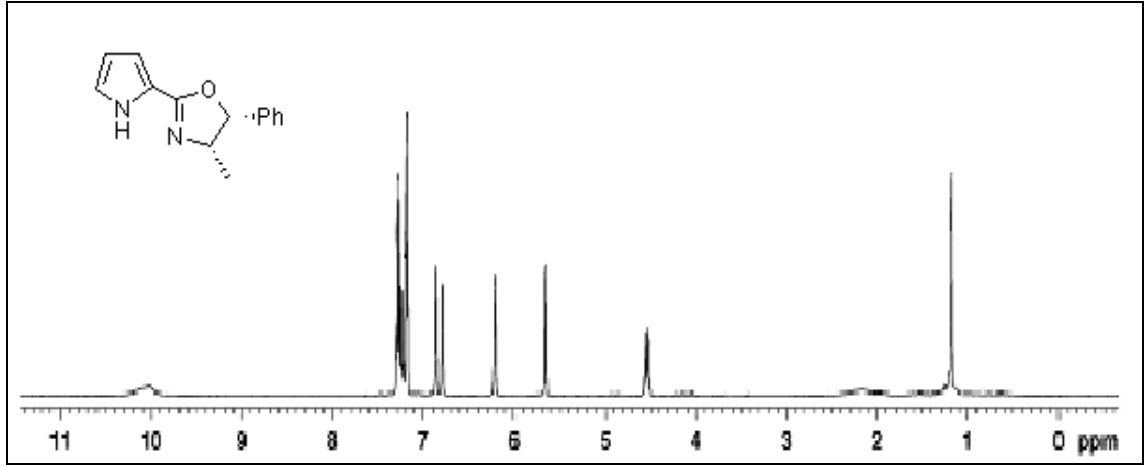


Şekil 4.10. K₂CO₃ Varlığında Kiral ligand (4*S*,5*R*)-**124** ve (4*R*,5*S*)-**124** Sentezi

Her iki yöntemle elde edilen ürünler pirol-2-karbonitril (**122**) (1*R*,2*S*)- ve (1*S*,2*R*)-norefedrin' (**123**) den sırasıyla (4*S*,5*R*)-4-metil-5-fenil-2-(1*H*-pirol-2-il)-4,5-dihidrooksazol ((4*S*,5*R*)-**124**), (4*S*,5*R*)-4-metil-5-fenil-2-(1*H*-pirol-2-il)-4,5-

dihidrooksazol ((4*R*,5*S*)-**124**) dir (Şekil 4.9 ve Şekil 4.10). Elde edilen ürünlerin yapı analizleri için ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları alınmıştır.

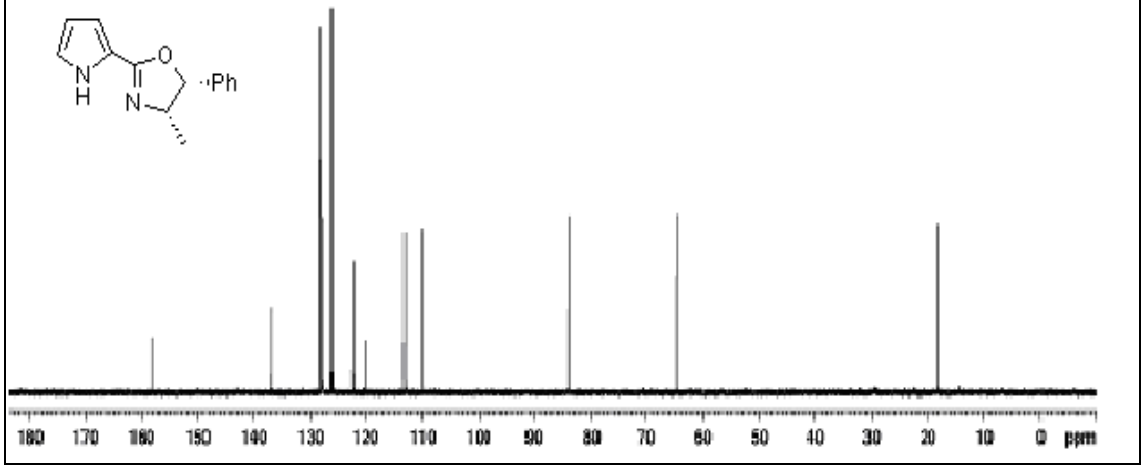
(4*S*,5*R*)-4-Metil-5-fenil-2-(1*H*-pirol-2-il)-4,5-dihidrooksazol ((4*S*,5*R*)-**124**) (1*R*,2*S*)-norefedrin ($[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$, $c = 7$ in 1 M HCl) (**123**) ve pirol-2-karbonitril (**122**)' den % 66 (Metot A), % 68 (Metot B) kimyasal verimle katı olarak elde edilmiştir. Erime noktası 108-110 °C (lit:106-110 °C, Brunner ve Haßler, 1998), $R_f=0.20$ (EtOAc: Hekzan, 1:3), $[\alpha]_D^{20} = -322^\circ$ ($c = 1.94$, CHCl₃) olarak belirlenmiştir. Yapı ile ¹H-NMR spektrumu uyum göstermektedir. ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 4.11) gözlenen piklerden 0.79 ppm' deki metil protonlarına, 4.56 ppm' deki metil grubuna bağlı CH protonuna, 5.65 ppm' deki fenil grubuna bağlı CH protonuna, 6.22, 6.79, 6.87 ppm' deki sırasıyla pirol halkasının C(4)*H* C(3)*H* ve C(5)*H*. numaralı CH protonlarına, 7.17-7.32 ppm' deki fenil grubu protonlarına, 10.03 ppm' deki NH protonuna aittir.



Şekil 4.11. Kiral Ligand (4*S*,5*R*)-4-Metil-5-fenil-2-(1*H*-pirol-2-il)-4,5-dihidrooksazol ((4*S*,5*R*)-**124**) ¹H NMR spektrumu

(4*S*,5*R*)-**124**'in ¹³C-NMR spektrumunun (Şekil 4.12) yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir. 17.95 ppm' deki metil karbonuna aittir. Oksazolin halkasındaki N atomuna bağlı metin karbonu 64.80 ppm' de ve O atomuna bağlı metin karbonu 83.93 ppm' de görülmektedir. 109.90 ppm, 113.11 ppm, 119.96 ppm ve 128.34 ppm' deki sinyaller sırasıyla pirol halkasının C(3), C(4), C(5) ve C(2) karbonlarına aittir. Fenil

halka karbonları 122.21 ppm, 126.22 ppm, 127.95 ppm, 128.07 ppm ve 136.93 ppm’ de sinyal vermektedir. 158.01 ppm’ deki sinyal ise imin karbonuna aittir.

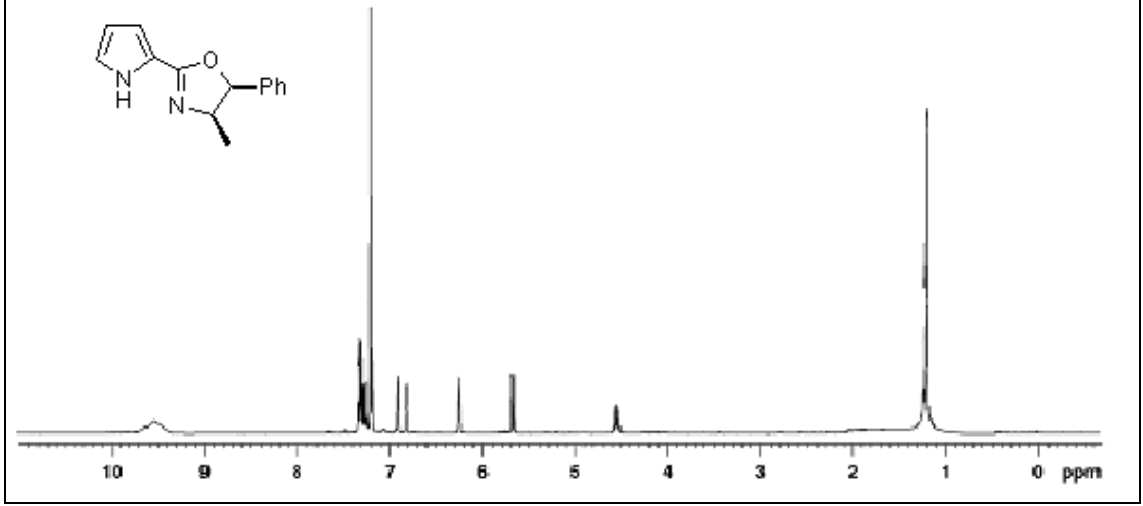


Şekil 4.12. Kiral Ligand (4*S*,5*R*)-4-Metil-5-fenil-2-(1*H*-pirol-2-il)-4,5-dihidrooksazol ((4*S*,5*R*)-**124**) ¹³C NMR spektrumu

(4*S*,5*R*)-**124** IR’ sinde gözlenen piklerden 1656 cm⁻¹’deki pik aromatik halkadaki C=C gerilmelerine, 2979-2845 cm⁻¹’deki pikler metil gerilmelerine, 3090 ve 612 cm⁻¹’deki pikler aromatik halka hidrojen gerilmelerine ve 3153 cm⁻¹’deki pik de NH gerilmesine aittir (Ek 2, sayfa 102).

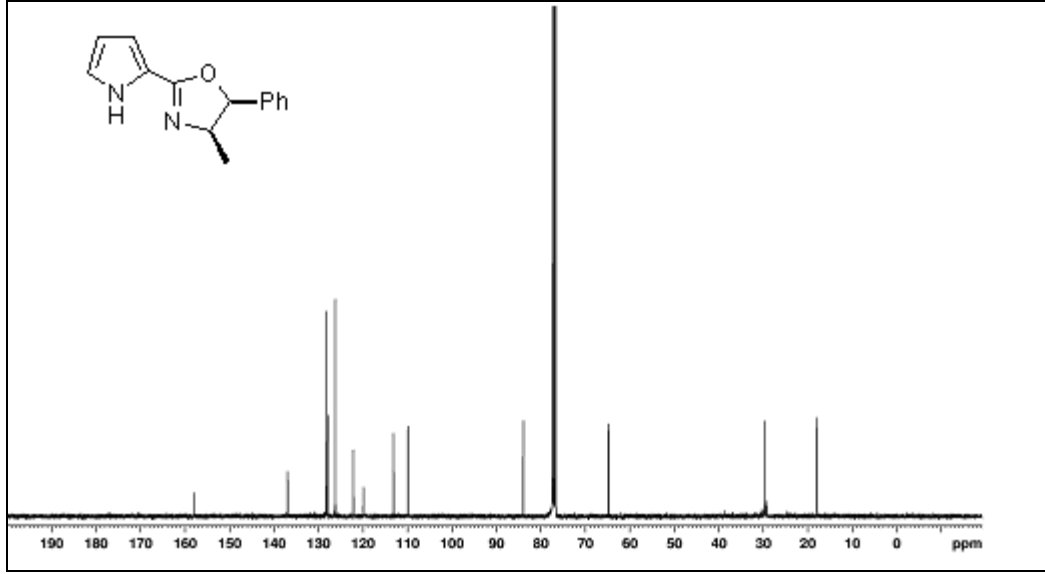
(4*R*,5*S*)-4-Metil-5-fenil-2-(1*H*-pirol-2-il)-4,5-dihidrooksazol ((4*R*,5*S*)-**124**), (1*S*,2*R*)-norefedrin ([α]_D²⁰ = +40°, c = 7 in 1 M HCl) ve pirol-2-karbonitril (**122**)’ den % 61 (Metot A), % 63 (Metot B) kimyasal verimle katı olarak elde edilmiştir. Erime noktası 109-110 °C (lit:106-110 °C, Brunner ve Haßler, 1998), R_f=0.20 (EtOAc: Hekzan, 1:3), [α]_D²⁰ = +322 ° (c = 1.94, CHCl₃) olarak belirlenmiştir. Yapı ile ¹H-NMR spektrumu uyum göstermektedir. ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 4.13) gözlenen piklerden 0.78 ppm’ deki metil protonlarına, 4.53 ppm’ deki metil grubuna bağlı metin protonuna, 5.65 ppm’ deki fenil grubuna bağlı metin protonuna, 6.22, 6.79, 6.88 ppm’ deki sırasıyla pirol halkasının C(4)*H*, C(3)*H* ve C(5)*H* numaralı *CH* protonlarına, 7.14-

7.31 ppm arasındaki pikler fenil grubu protonlarına aittir. 9.50 ppm’deki *NH* protonuna aittir.



Şekil 4.13. (4*R*,5*S*)-4-Metil-5-fenil-2-(1*H*-pirol-2-il)-4,5-dihidrooksazol ((4*R*,5*S*)-**124**)
¹H-NMR Spektrumu

(4*S*,5*R*)-**124** ¹³C-NMR spektrumunun (Şekil 4.14) yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir. 17.90 ppm’deki pik metil karbonuna aittir. Oksazolin halkasındaki *N* atomuna bağlı metin karbonu 64.75 ppm’de ve O atomuna bağlı metin karbonu 83.96 ppm’de görülmektedir. 109.96 ppm, 113.15 ppm, 119.93 ppm ve 128.34 ppm’deki sinyaller sırasıyla pirol halkasının C(3), C(4), C(5) ve C(2) karbonlarına aittir. Fenil halka karbonları 122.19 ppm, 126.22 ppm, 127.95 ppm, 128.34 ppm ve 136.90 ppm’de sinyal vermektedir. 157.95 ppm’deki sinyal ise imin karbonuna aittir.

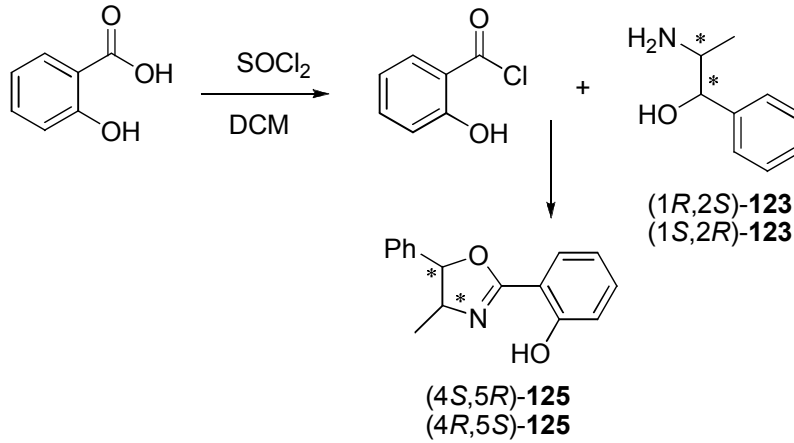


Şekil 4.14. (4*R*,5*S*)-4-Metil-5-fenil-2-(1*H*-pirol-2-il)-4,5-dihidrooksazol ((4*R*,5*S*)-**124**)
¹³C-NMR Spektrumu

(4*R*,5*S*)-**124** IR' sinde gözlenen piklerden 1652 cm⁻¹'deki pik aromatik halkadaki C=C gerilmelerine, 2987-2861 cm⁻¹'deki pikler metil gerilmelerine, 3078 ve 608 cm⁻¹'deki pikler aromatik halka hidrojen gerilmelerine ve 3157 cm⁻¹'deki pik de NH gerilmesine aittir (Ek 1, 102 sayfa).

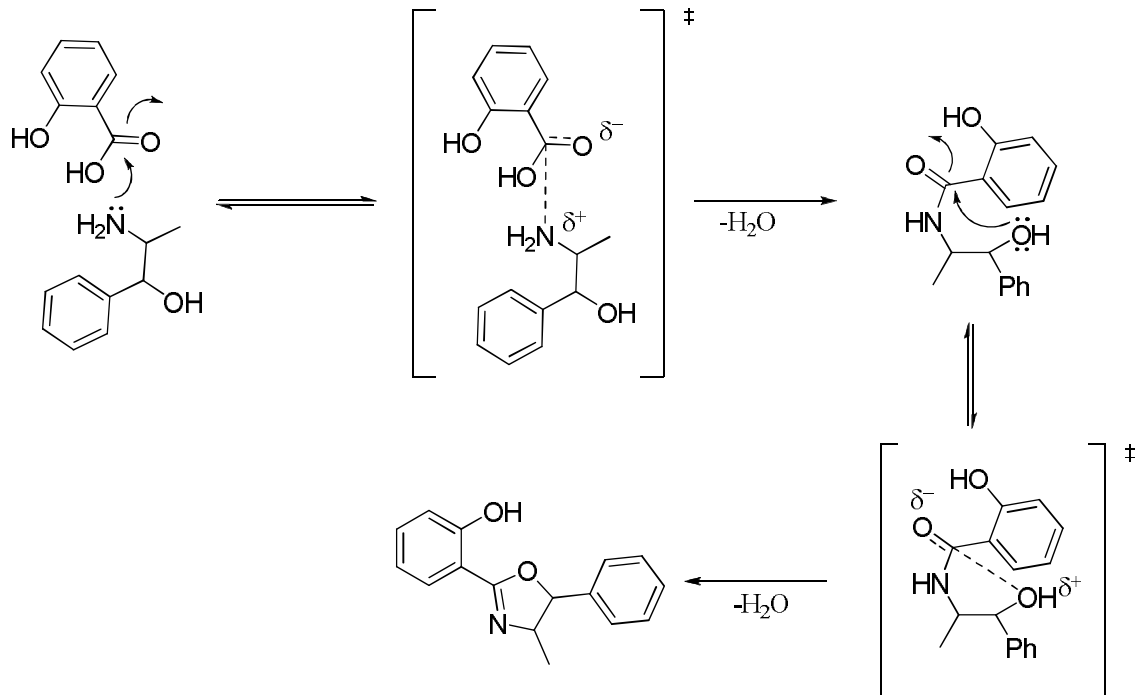
4.3.2. Karboksilik asit ve Amino Alkollerden Oksazolin Sentezi

Kiral oksazolin sentezinde karboksilik asit olarak salisilik asit, amino alkol olarak (1*R*,2*S*)- ve (1*S*,2*R*)-norefedrin (**123**) kullanılmıştır. Bu sentezde öncelikle karboksilik asit tiyonil klorürle elde edilen açıl klorür amino alkolle reaksiyona sokularak 2-((4*S*,5*R*)-4-metil-5-fenil-4,5-dihidrooksazol-2-il)fenol, ((4*S*,5*R*)-**125**) ve 2-((4*R*,5*S*)-4-metil-5-fenil-4,5-dihidrooksazol-2-il)fenol, ((4*R*,5*S*)-**125**) elde edilmiştir. Şekil 4.15' da bu iki stereoizomerin sentezi için uygulanan sentez planı verilmiştir.



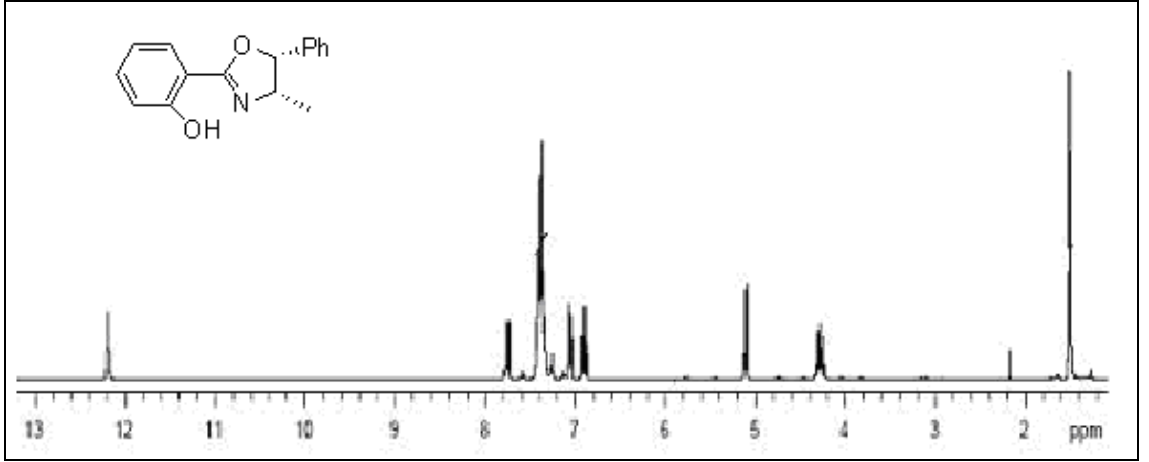
Şekil 4.15. Salisilik asit ve $(1R,2S)$ - ve $(1S,2R)$ -norefedrin (**123**)’ den Kiral ligand $(4S,5R)$ -125 ve $(4R,5S)$ -125 Sentezi

Bu reaksiyon için aşağıdaki mekanizmayı yazabiliriz (Şekil 4.16).



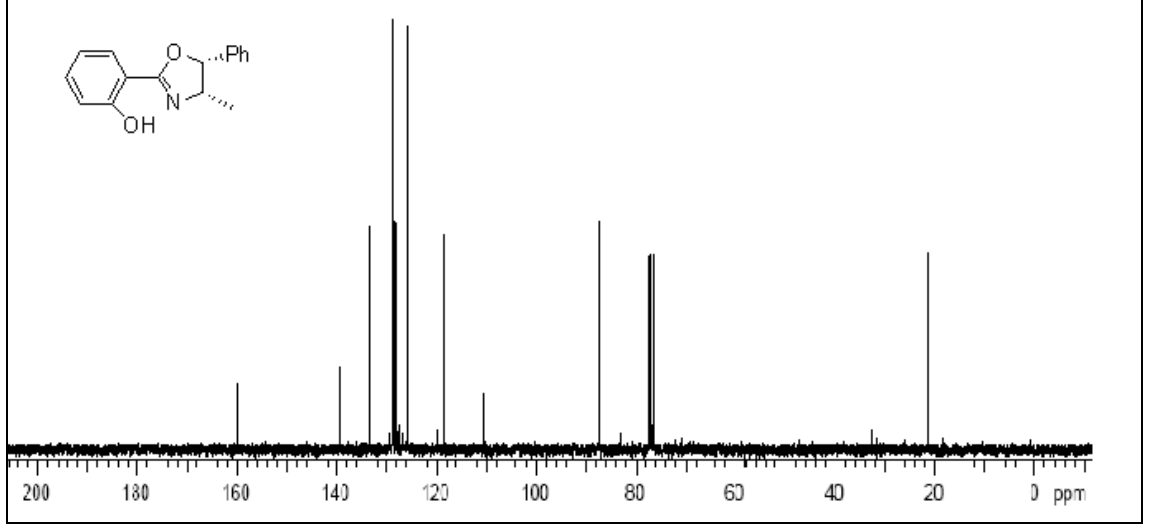
Şekil 4.16. 2-(($4R,5S$)-4-Metil-5-Fenil-4,5-Dihidrooksazol-2-il)fenol’ ün Sentez Mekanizması

(4*S*,5*R*)-**125**'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunun (Şekil 4.17) yapı ile uyumlu olduğu gözlenmektedir. Gözlenen piklerden 1.50 ppm' deki metil protonlarına, 4.28 ppm' deki metil grubuna bağlı metin protonuna, 5.10 ppm' deki fenil grubuna bağlı metin protonuna, 6.90 ve 7.75 arasındaki pikler her iki fenil grubuna ve 12.20 ppm' deki pik *OH* protonuna aittir.



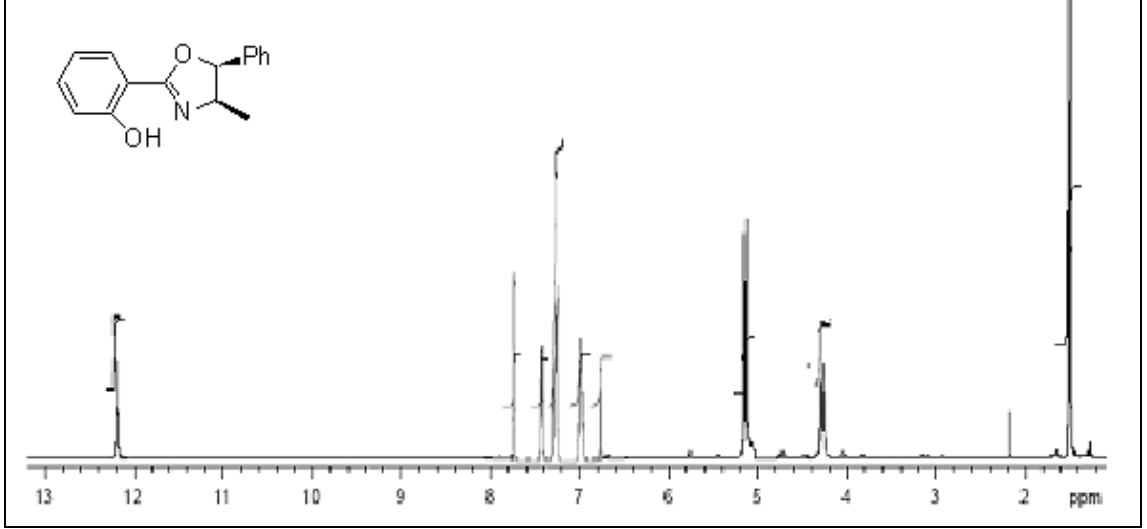
Şekil 4.17. 2-((4*S*,5*R*)-4-Metil-5-Fenil-4,5-Dihidrooksazol-2-il)fenol,((4*S*,5*R*)-**125** $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

(4*S*,5*R*)-**125** $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunun (Şekil 4.18) yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir. 21.70 ppm' deki pik metil karbonuna aittir. Oksazolin halkasındaki *N* atomuna bağlı metin karbonu 69.90 ppm' de ve O atomuna bağlı metin karbonu 87.60 ppm' de görülmektedir. Fenil halkası karbonları 110.90, 117.00, 118.90, 126.00, 128.90, 129.20, 133.70 ppm' de sinyaller vermektedir. 139.90 ppm' deki sinyal oksazolin halkasının C(5) konumuna bağlı fenil halkası karbonuna aittir. 160.30 ppm' deki sinyal ise *OH* grubunun bağlı olduğu karbone aittir. İmin karbonu ise 164.50 ppm' deki sinyal vermiştir.



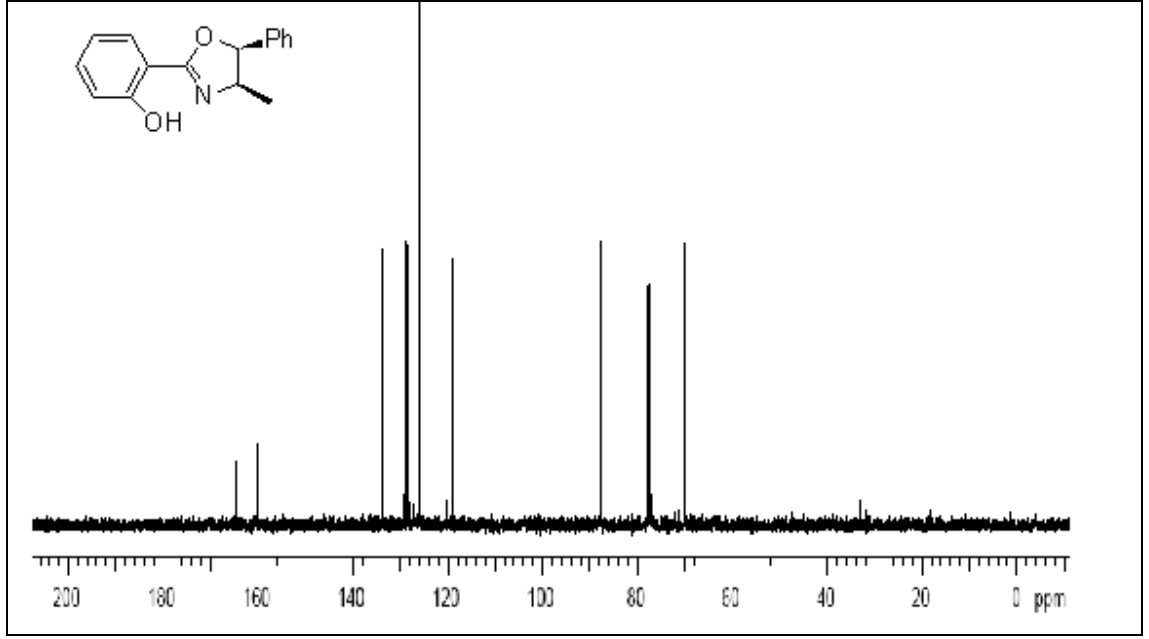
Şekil 4.18. 2-((4*S*,5*R*)-4-Metil-5-Fenil-4,5-Dihidrooksazol-2-il)fenol ((4*S*,5*R*)-**125**) ¹³C-NMR Spektrumu

(4*R*,5*S*)-**125**'ün ¹H-NMR spektrumunun (Şekil 4.19) yapı ile uyumlu olduğu gözlenmektedir. Gözlenen piklerden 1.60 ppm' deki metil protonlarına, 4.27 ppm' deki metil grubuna bağlı metin protonuna, 5.10 ppm' deki fenil grubuna bağlı metin protonuna, 6.90 ve 7.75 ppm arasındaki pikler fenil halka protonlarına, 12.19 ppm' deki pik *OH* protonuna aittir.



Şekil 4.19. 2-((4*R*,5*S*)-4-metil-5-Fenil-4,5-Dihidrooksazol-2-il)fenol,((4*R*,5*S*)-**125** ^1H -NMR Spektrumu

(4*R*,5*S*)-**125** ^{13}C -NMR spektrumunun (Şekil 4.20) yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir. 21.80 ppm' deki pik metil karbonuna aittir. Oksazolin halkasındaki *N* atomuna bağlı metin karbonu 70.10 ppm' de ve O atomuna bağlı metin karbonu 87.6 ppm' de görülmektedir. Fenil halkası karbonları 110.7, 117.3, 119.1, 126.2, 128.4, 129.1, 133.9 ppm' de sinyaller vermektedir. 140.2 ppm' deki sinyal oksazolin halkasının C(5) konumuna bağlı fenil halkası karbonuna aittir. 160.30 ppm' deki sinyal ise OH grubunun bağlı olduğu karbona aittir. İmin karbonu ise 164.70 ppm' deki sinyal vermiştir.



Şekil 4.20. 2-((4R,5S)-4-Metil-5-Fenil-4,5-Dihidrooksazol-2-il)fenol,((4R,5S)-125 ¹H-NMR Spektrumu

4.4 Enantioseçimli Reaksiyonlar

4.4.1 Henry Reaksiyonu

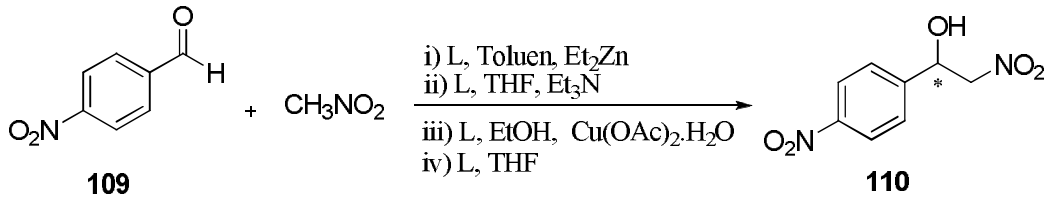
Nitro aldol veya Henry reaksiyonu C-C bağ oluşumu için organik sentezde yaygın olarak kullanılan reaksiyonlardan biridir. Bir karbonil bileşiğiyle bir nitroalkan arasında gerçekleşen bu reaksiyon ilk kez 1895 yılında Henry tarafından gerçekleştirildi (Poupart ve ark., 1999). Klasik nitro aldol reaksiyonu organik solventle bir baz varlığında gerçekleştirilir ancak elde edilen ürün rasemik karışımdır. Enantioseçiciliği yüksek nitro alkanoller elde edilmek isteniyorsa mutlak kiral katalizör kullanılmalıdır. İlk asimetrik Henry reaksiyonu ise 1992 yılında Shibasaki tarafından gerçekleştirilmiştir (Sasai ve ark., 1992). Bu reaksiyondan elde edilen β -nitro alkanol özellikle nitroalkanların, 2-amino alkollerin ve 2-nitro-ketonaların sentezi gibi dönüşümler için kullanılan önemli bir ara üründür.

Nitro aldol reaksiyonu nitro alkanın bir karbonil bileşiğine katılmasıyla gerçekleşir. Aktif bir nitronat grubu içerir ve bu grup uygun katalizör kullanılarak katalitik döngünün bir parçası olarak gerçekleşir.

Sentezi gerçekleştirilen kiral ligandlar Henry reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılmıştır. Bu amaçla *p*-nitrobenzaldehite nitrometan katılma reaksiyonu model reaksiyon olarak seçilmiştir. Bu reaksiyon için literatürde mevcut yöntemler uygulanmıştır. Enantiyoseçiciliğe reaksiyonda kullanılan meta reaktifler, bazların etkisi bilindiği için aşağıda belirtilen 4 farklı yöntem uygulanmıştır.

- i) metal reaktif olarak Et_2Zn ve ligand
- ii) baz olarak Et_3N ve ligand
- iii) metal reaktif olarak $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ve ligand
- iv) ligand

En yüksek seçiciliğin elde edildiği yöntem ve ligandla Henry reaksiyonu için optimum reaksiyon koşulları belirlenmiştir. Bunun için reaksiyon farklı metal tuzları (CuCl , CuI , CuBr , $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), farklı çözücüler (izopropil alkol (*i*-PrOH), tetrahidrofuran (THF), diklorometan (DCM), dimetil formamid (DMF), metanol (MeOH)), farklı ligand oranı kullanılarak oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.17). Elde edilen ürünlerin yapı analizleri için ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları alınmıştır.



Şekil 4.21 Henry Reaksiyonu

Henry reaksiyonu için literatürde uygulanan yöntemler mevcuttur. En yaygın kullanılan yöntemleri, metal tuzu varlığında, baz varlığında gerçekleştirilenler şeklinde sınıflandırabiliriz. Sentezlenen oksazolin yapısındaki ligandlar için en uygun (yüksek verim ve yüksek seçiciliği veren) yöntemi belirlemek amacıyla *p*-nitrobenzaldehit ve nitrometanla gerçekleştirilen Henry reaksiyonu model reaksiyon olarak seçilmiştir. Reaksiyonda metal reaktif olarak Et_2Zn , $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, baz olarak Et_3N ve sadece ligand kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen nitroaldol ürünlerinin enantiyomerik

fazlalıkları HPLC analizleriyle belirlenmiştir. Farklı reaksiyon koşullarında ürünlerin enantiyomerik fazlalıkları Çizelge 4.1’ de görülmektedir.

Çizelge 4.1. Farklı Reaksiyon Koşullarında Nitrometan ile *p*-Nitrobenzaldehydin Enantiyoseçimli Henry Reaksiyonu

Ligand	Et ₂ Zn-ligand ⁱ		Et ₃ N-Ligand ⁱⁱ		Cu(OAc) ₂ .H ₂ O-Ligand ⁱⁱⁱ		Ligand ^{iv}	
	% verim	% ee	% verim	% ee	% verim	% ee	% verim	% ee
(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 124	66	8 (<i>S</i>)	59	11 (<i>S</i>)	53	51 (<i>S</i>)	57	30 (<i>S</i>)
(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 124	64	4 (<i>R</i>)	58	6 (<i>R</i>)	66	53 (<i>R</i>)	59	2 (<i>R</i>)
(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 125	65	51(<i>S</i>)	69	57 (<i>S</i>)	58	75 (<i>S</i>)	72	43 (<i>S</i>)
(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 125	63	47(<i>R</i>)	72	54(<i>R</i>)	61	69 (<i>S</i>)	75	46(<i>R</i>)

i Ligand: 0.1 mmol, Et₂Zn: 3 mmol, CH₃NO₂: 10 mmol, Aldehit: 1mmol, EtOH, oda sıcaklığı, 16 s

ii Ligand: 0.15 mmol, Et₃N: 0.3 mmol, CH₃NO₂: 15 mmol, Aldehit: 1.5 mmol, THF, oda sıcaklığı, 16 saat

iii Ligand: 0.2 mmol (% 20 mmol), Cu(OAc)₂.H₂O: 2 mmol, CH₃NO₂: 10 mmol, Aldehit: 1 mmol, EtOH, oda sıcaklığı, 16 s

iv Ligand: 0.2 mmol, CH₃NO₂: 10 mmol, Aldehit: 1 mmol, THF, oda sıcaklığı, 16 saat

Et₂Zn ve ligand olarak % 20 mol (4*S*,5*R*)-**124** ve (4*R*,5*S*)-**124** varlığında sırasıyla (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 66 kimyasal verim, % 8 enantiyomerik fazlalıkla ve (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 64 kimyasal verim, % 4 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.1).

Aynı koşullarda ligand olarak (4*S*,5*R*)-**125** ve (4*R*,5*S*)-**125** kullanıldığında sırasıyla (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 65 kimyasal verim, % 51 enantiyomerik fazlalıkla ve (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 63 kimyasal verim, % 47 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.1).

Baz olarak Et₃N ve % 20 mol varlığında (4*S*,5*R*)-**124** ve (4*R*,5*S*)-**124** varlığında sırasıyla (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 59 kimyasal verim, % 11 enantiyomerik fazlalıkla ve (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 58 kimyasal verim, % 6 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.1).

Aynı koşullarda ligand olarak (4*S*,5*R*)-**125** ve (4*R*,5*S*)-**125** kullanıldığında sırasıyla (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 69 kimyasal verim, % 57 enantiyomerik fazlalıkla ve (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 72 kimyasal verim, % 54 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.1).

Metal tuzu olarak $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ve % 20 mol ligand [(4*S*,5*R*)-**124** ve (4*R*,5*S*)-**124**] kullanıldığında sırasıyla (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 53 kimyasal verim, % 51 enantiyomerik fazlalıkla ve (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 66 kimyasal verim, % 53 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.1).

Aynı koşullarda ligand olarak (4*S*,5*R*)-**125** ve (4*R*,5*S*)-**125** kullanıldığında sırasıyla (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 58 kimyasal verim, % 75 enantiyomerik fazlalıkla ve (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 61 kimyasal verim, % 69 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.1).

Sadece % 20 mol ligand [(4*S*,5*R*)-**124** ve (4*R*,5*S*)-**124**] kullanıldığında sırasıyla (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 57 kimyasal verim, % 30 enantiyomerik fazlalıkla ve (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 59 kimyasal verim, % 2 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.1).

Aynı koşullarda ligand olarak (4*S*,5*R*)-**125** ve (4*R*,5*S*)-**125** kullanıldığında sırasıyla (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 72 kimyasal verim, % 43 enantiyomerik fazlalıkla ve (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 75 kimyasal verim, % 46 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1' de görüldüğü gibi en yüksek enantiyomerik fazlalık ligand (4*R*,5*S*)-**124** ve (4*S*,5*R*)-**125** kullanılarak $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ varlığında gerçekleşen reaksiyonlardan elde edilmiştir. % 20 mol ligand, metal tuz olarak $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, çözücü olarak EtOH kullanılarak oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Bu koşullarda en yüksek enantiyoseçiciliği veren ligandlar (4*R*,5*S*)-**124** ve (4*S*,5*R*)-**125** kullanılarak *p*-nitrobenzaldehyde nitrometanın katılma tepkimesi için optimum koşulları belirlemek için kullanılmıştır.

4.4.2. Farklı Metal Tuz Varlığında Henry Reaksiyonu

En yüksek enantiyoseçiciliğin gözlemlendiği (4*R*,5*S*)-**124** ve (4*S*,5*R*)-**125** ligandları kullanılarak reaksiyon farklı metal tuzlarıyla gerçekleştirilmiştir. Farklı metal tuzlarının enantiyoseçiciliğe etkileri Çizelge 4.2 ile gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Nitrometan ile *p*-Nitrobenzaldehydin Enantiyoseçimli Henry Reaksiyonuna Metal Tuzlarının Etkisi

	(4<i>R</i>,5<i>S</i>)-124		(4<i>S</i>,5<i>R</i>)-125	
	%verim	% ee	% verim	% ee
Metal tuzu				
Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	66	53 (<i>R</i>)	58	75 (<i>S</i>)
CuCl	93	ras.	94	13 (<i>S</i>)
Ni(OAc) ₂ .H ₂ O	95	12 (<i>R</i>)	95	12 (<i>S</i>)
Zn(OAc) ₂ .H ₂ O			75	15 (<i>S</i>)
Co(OAc) ₂ .H ₂ O			94	ras.
CuI			69	ras.
CuBr			58	39 (<i>S</i>)

Farklı metal tuzları uygulandığında en yüksek enantiyomerik fazlalık metal tuzu olarak Cu(OAc)₂.H₂O kullanıldığı koşullarda elde edilmiştir. (4*R*,5*S*)-**124** ve (4*S*,5*R*)-**125** kullanıldığında sırasıyla (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 66 kimyasal verim, % 53 enantiyomerik fazlalıkla ve (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 58 kimyasal verim, % 75 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.2).

Metal tuzu olarak Co(OAc)₂.H₂O, CuI, CuCl kullanıldığında rasemik ürün elde edilmiştir. CuCl, Ni(OAc)₂.H₂O Zn(OAc)₂.H₂O Co(OAc)₂.H₂O metal tuzları varlığında ise yüksek verimlerde nitroalkanlar elde edilirken enantiyoseçicilik düşmüştür (Çizelge 4.2).

4.4.3. Farklı Çözücü Varlığında Henry Reaksiyonu

Metal tuzu olarak Cu(OAc)₂.H₂O kullanıldığında farklı çözücülerin enantiyoseçimli Henry reaksiyonuna olan etkileri araştırılmıştır (Çizelge 4.3.). Bunun için polar (protik ve aprotik) ve apolar çözücüler kullanılmıştır.

Çizelge 4.3. Cu(OAc)₂.H₂O Varlığında Nitrometan ile *p*-Nitrobenzaldehydin Enantiyoseçimli Henry Reaksiyonuna Çözücü Etkisi

Çözücü	(4<i>R</i>,5<i>S</i>)-124		(4<i>S</i>,5<i>R</i>)-125	
	% verim	% ee	% verim	% ee
EtOH	66	53 (<i>R</i>)	58	75 (<i>S</i>)
MeOH	72	48 (<i>R</i>)	75	59 (<i>S</i>)
THF	80	33 (<i>R</i>)	78	36 (<i>S</i>)
<i>i</i> -PrOH	84	72 (<i>R</i>)	92	82 (<i>S</i>)
DCM			75	39 (<i>S</i>)
Toluen			51	5 (<i>S</i>)

Çizelge 4.3' de görüldüğü gibi THF, DCM gibi polar aprotik çözücüler kullanıldığında yüksek kimyasal verimlerle düşük seçicilikte nitro alkanoller elde edilmiştir. Apolar çözücü (toluen) kullanıldığında ise % 5 enantiyomerik fazlalıkla ürün elde edilmiştir.

Çözücü olarak EtOH, MeOH, *i*-PrOH gibi polar protik çözücüler kullanıldığında ise kimyasal verim ve seçicilikte artış gözlenmiştir. MeOH kullanıldığında sırasıyla (4*R*,5*S*)-**124** ve (4*S*,5*R*)-**125** kullanıldığında sırasıyla (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 72 kimyasal verim, % 48 enantiyomerik fazlalıkla ve (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 75 kimyasal verim, % 59 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.3).

Çözücü olarak *i*-PrOH kullanıldığında sırasıyla (4*R*,5*S*)-**124** ve (4*S*,5*R*)-**125** kullanıldığında sırasıyla (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 84 kimyasal verim, % 72 enantiyomerik fazlalıkla ve (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 92 kimyasal verim, % 82 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.3).

4.4.4. Farklı Ligand Oranlarında Henry Reaksiyonu

Henry reaksiyonuna ligand oranının etkisini incelemek için Henry reaksiyonu Cu(OAc)₂.H₂O-Ligand sisteminde çözücü olarak *i*-PrOH a kullanılmasıyla tekrar edilmiştir (Çizelge 4.4).

Ligand olarak (4*S*,5*R*)-**125**'in kullanılmasıyla gerçekleştirilen reaksiyonlarda % 20 (% 92 kimyasal verim, % 82 ee) ve 10 mol (% 94 kimyasal verim, % 82 ee) ligand kullanıldığında kimyasal verimde artış gözlenirken enantiyoseçicilik çok az azalmıştır. Düşük ligand oranları kullanıldığında kimyasal verim artarken enantiyoseçicilik azalmıştır.

% 5 Mol (4*S*,5*R*)-**125** kullanıldığında (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 97 kimyasal verim, % 70 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir.

% 2 Mol (4*S*,5*R*)-**125** kullanıldığında nitro alkanol %97 kimyasal verim ve % 59 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Cu(OAc)₂.H₂O Varlığında Nitrometan ile *p*-Nitrobenzaldehydin Enantiyoseçimli Henry Reaksiyonuna Ligand Oranının Etkisi

Ligand oranı %	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 125	
	% verim	% ee
20	92	82 (<i>S</i>)
10	94	81 (<i>S</i>)
5	97	70 (<i>S</i>)
2	97	59 (<i>S</i>)

4.4.5. Farklı reaksiyon Sıcaklıklarında Henry Reaksiyonu

Farklı sıcaklıkların enantiyoseçiciliğe etkisini görmek için %10 mol ligand oranında, Cu(OAc)₂.H₂O-Ligand sisteminde çözücü olarak *i*-PrOH kullanılmasıyla farklı sıcaklıklarda Henry reaksiyonu gerçekleştirilmiştir.

Enantiyoseçimli Henry reaksiyonu oda sıcaklığında gerçekleştirildiğinde (4*R*,5*S*)-**124** ve (4*S*,5*R*)-**125** kullanıldığında sırasıyla (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 84 kimyasal verim, % 72 enantiyomerik fazlalıkla ve (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 92 kimyasal verim, % 82 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.3).

Henry reaksiyonu -20 °C' de gerçekleştirildiğinde (4*R*,5*S*)-**124** varlığında (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 70 kimyasal verim ve % 65 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir. Ligand olarak (4*S*,5*R*)-**125** kullanıldığında (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 78 kimyasal verim ve % 83 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir.

Enantiyoseçimli reaksiyon 0 °C' de gerçekleştirildiğinde ligand olarak (4*R*,5*S*)-**124** kullanıldığında (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 84 kimyasal verim ve % 83 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir. (4*S*,5*R*)-**125** varlığında (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 95 kimyasal verim ve % 91 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir.(Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. Cu(OAc)₂.H₂O Varlığında Nitrometan ile *p*-Nitrobenzaldehydin Enantiyoseçimli Henry Reaksiyonuna Sıcaklığın Etkisi

Sıcaklık (t °C)	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 124		(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 125	
	% verim	% ee	% verim	% ee
Oda sıcaklığı	84	72 (<i>R</i>)	97	81 (<i>S</i>)
0	84	83 (<i>R</i>)	95	91 (<i>S</i>)
-20	70	65 (<i>R</i>)	78	83 (<i>S</i>)

Optimum reaksiyon koşulları; çözücü *i*-PrOH, metal tuzu Cu(OAc)₂.H₂O, ligand oranı %10 mol, sıcaklık 0 °C olarak belirlenmiştir.

4.4.6. Substitue Aromatik aldehytlerle Henry Reaksiyonu

Enantiyoseçimli Henry reaksiyonu için belirlenen optimum reaksiyon koşulları ve ligand olarak (4*R*,5*S*)-**124** ve (4*S*,5*R*)-**125** uygulanarak aromatik aldehytlerdeki elektron çekici ve verici sübstituentlerin enantiyoseçiciliğe etkisi incelenmiştir. Sentezlenen nitro alkanollerin enantiyomerik fazlalıkları ve konfigürasyonları sentezlenen rasemik ürünlerin HPLC analizleriyle belirlenen alıkonma süreleri ve literatürde verilen değerler karşılaştırılarak belirlenmiştir.

Çizelge 4.6. Cu(OAc)₂.H₂O Enantiyoseçimli Henry Reaksiyonuna Substitüe Aldehit Etkisi

Aldehit	Ligand			
	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 124		(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 125	
	% verim	% ee	% verim	% ee
<i>p</i> -Nitrobenzaldehit	84	72 (<i>R</i>)	95	91 (<i>S</i>)
<i>o</i> -Metoksi benzaldehit	76	74 (<i>R</i>)	92	96 (<i>S</i>)
Benzaldehit	78	73 (<i>R</i>)	76	95 (<i>S</i>)
<i>p</i> -kloro benzaldehit	68	64 (<i>R</i>)	73	93 (<i>S</i>)
<i>p</i> -Metoksi benzaldehit	72	58 (<i>R</i>)	79	81 (<i>S</i>)
2-Naftilaldehit			80	87 (<i>S</i>)
1-Naftilaldehit	65	78 (<i>R</i>)	92	91 (<i>S</i>)
Furfural			72	85 (<i>S</i>)
<i>p</i> -floro benzaldehit			70	90 (<i>S</i>)
<i>p</i> -trifloro benzaldehit			77	82 (<i>S</i>)
<i>o</i> -kloro benzaldehit	92	77	88	90 (<i>S</i>)

Çizelge 4.6' da görüldüğü gibi aldehit olarak benzaldehit ve (4*R*,5*S*)-**124** kullanıldığında (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 78 kimyasal verim ve % 73 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir. (4*S*,5*R*)-**125** varlığında (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 76 kimyasal verim ve % 95 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.6).

Substituent olarak elektron çekici grup (NO₂, Cl, F, CF₃) içeren aldehit, ligand olarak (4*R*,5*S*)-**124** ve (4*S*,5*R*)-**125** kullanıldığında enantitoseçicilikte düşüş gözlenmiştir.

Aldehit olarak *p*-nitrobenzaldehit, ligand olarak (4*R*,5*S*)-**124** ve (4*S*,5*R*)-**125** kullanıldığında (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 84 kimyasal verim ve % 72 enantiyomerik fazlalıkla ve (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 95 kimyasal verim ve % 91 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.6).

p-Kloro benzaldehit ve *o*-kloro benzaldehit ve ligand olarak (4*R*,5*S*)-**124** kullanıldığında (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) sırasıyla % 68 kimyasal verim ve % 64 enantiyomerik fazlalıkla ve % 92 kimyasal verim ve % 77 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir.

p-Kloro benzaldehit ve *o*-kloro benzaldehit ve ligand olarak (4*S*,5*R*)-**125** varlığında (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) sırasıyla % 73 kimyasal verim ve % 93 enantiyomerik fazlalıkla ve % 88 kimyasal verim ve % 90 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir.

Çizelge 4.6' da görüldüğü gibi, benzen halkasında elektron çekici grup olan aldehitler kullanıldığında enantiyoseçicilik azalmaktadır. Ayrıca sübstituentlerin konumları karşılaştırıldığında *para* konumuna göre *orto* konumda elektron çekici grup içeren aldehitlerle yüksek enantiyoseçicilik elde edilmiştir.

Aldehit olarak *p*-florobenzaldehit, ligand olarak (4*S*,5*R*)-**125** kullanıldığında (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 70 kimyasal verim ve % 90 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.6).

Elektron çekici -CF₃ grubu içeren aldehit ve ligand olarak (4*S*,5*R*)-**125** kullanıldığında (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 77 kimyasal verim ve % 82 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.6).

Substituent olarak elektron verici grup (OCH₃, CH₃) içeren aldehit, ligand olarak (4*R*,5*S*)-**124** ve (4*S*,5*R*)-**125** kullanıldığında enantiyoseçicilikte artış gözlenmiştir. *p*-Metoksi benzaldehit ve *o*-metoksi benzaldehit ve ligand olarak (4*R*,5*S*)-**124** kullanıldığında (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) sırasıyla % 72 kimyasal verim ve % 58 enantiyomerik fazlalıkla ve % 76 kimyasal verim ve % 74 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir.

p-Metoksi benzaldehit ve *o*-metoksi benzaldehit (4*S*,5*R*)-**125** varlığında (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) sırasıyla % 79 kimyasal verim, % 81 enantiyomerik fazlalıkla ve % 92 kimyasal verim ve % 96 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6' da görüldüğü gibi, benzen halkasında elektron verici grup olan aldehit kullanıldığında enantiyoseçicilik artmaktadır. Ayrıca substituentlerin konumları karşılaştırıldığında *para* konumuna göre *orto* konumda elektron çekici grup içeren aldehitlerle yüksek enantiyoseçicilik elde edilmiştir.

Furfural aldehit gibi heteroaromatik aldehit kullanıldığında (4*S*,5*R*)-**125** varlığında (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 72 kimyasal verim ve % 85 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.6).

1-Naftilaldehit ve ligand olarak (4*R*,5*S*)-**124** ve (4*S*,5*R*)-**125** kullanıldığında (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 65 kimyasal verim ve % 78 enantiyomerik fazlalıkla ve (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 92 kimyasal verim ve % 91 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir (Çizelge 4.6).

2-Naftilaldehit ve ligand olarak (4*S*,5*R*)-**125** kullanıldığında % 80 kimyasal verim ve % 87 enantiyomerik fazlalıkla (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) elde edilmiştir (Çizelge 4.6).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Katalitik asimetrik sentez kiral organik bileşiklerin asimetrik sentezi bir çok grup tarafından oldukça yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Katalitik asimetrik sentezlerde kullanılacak yeni kiral ligandların bulunması, sentetik organik kimya alanında oldukça ilgi çekmektedir. Karbon–karbon bağ oluşması reaksiyonları aktif bir araştırma konusudur. Enantiyoseçici reaksiyonlardaki olası geçiş hallerinin sayısını azalttığından dolayı genellikle avantajlı kabul edilen C₂-simetrisindeki moleküllerin sentezine özel önem verilmektedir. Ancak bu tür bileşiklerin enantiyosaf olarak hazırlanması basit bir iş değildir ve dikkatli bir şekilde kontrol edilen sentetik stratejiler ve bazı durumlarda rasematların ayrılmasını gerektirir.

Bu çalışmada;

- Üç farklı yöntemle kiral oksazolin türevleri sentezlenmiştir.
- Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz gibi metotlarla aydınlatılmıştır.
- Sentezlenen ligandlar Henry reaksiyonunda farklı reaksiyon koşullarında katalizör olarak kullanılmıştır.
- Uygulanan bu enantiyoseçimli reaksiyonlardan elde edilen optikçe aktif ürünlerin enantiyomerik fazlalıkları kiral kolon kullanılarak HPLC’ de belirlenmiştir.
- Farklı yöntemlerle gerçekleştirilen Henry reaksiyonunda en yüksek enantiyomerik fazlalığı (4*R*,5*S*)-**124** (% 53 ee (*R*)) ve (4*S*,5*R*)-**125** (%75 (*S*)) ligandları Cu(OAc)₂.H₂O varlığında vermiştir.
- Henry reaksiyonuna metal tuzunun etkisini incelemek için farklı metal tuzlarıyla reaksiyon gerçekleştirilmiş ve en yüksek enantiyomerik fazlalık Cu(OAc)₂.H₂O metal tuzu kullanıldığında elde edilmiştir. (4*R*,5*S*)-**124** ve (4*S*,5*R*)-**125** kullanıldığında sırasıyla (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 66 kimyasal verim, % 53 enantiyomerik fazlalıkla ve (*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 58 kimyasal verim, % 75 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir..
- Henry reaksiyonuna çözücünün etkisini incelemek için farklı çözücülerde reaksiyon gerçekleştirilmiş ve en yüksek enantiyomerik fazlalık metal tuzu

olarak $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ve çözücü olarak izopropil alkol kullanıldığında elde edilmiştir. $(4R,5S)$ -**124** ve $(4S,5R)$ -**125** kullanıldığında sırasıyla (R) -2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 84 kimyasal verim, % 72 enantiyomerik fazlalıkla ve (S) -2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) % 92 kimyasal verim, % 82 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir. Yapılan bu denemelerde alkol yapısındaki çözücülerin aprotik çözücülere göre daha enantiyoseçici olduğunu görüyoruz.

- Henry reaksiyonuna ligand oranının etkisini incelemek için farklı oranlarda ligandlar kullanılarak reaksiyon gerçekleştirilmiş ve en yüksek enantiyomerik metal tuzu olarak $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ve çözücü olarak izopropil alkol ve ligand olarak % 20 mol $(4S,5R)$ -**125** kullanıldığında % 92 kimyasal verim, % 82 enantiyomerik fazlalıkla (S) nitro alkanol elde edilmiştir. Kullanılan ligand oranı azaldıkça kimyasal verim artmakla beraber enantiyo seçicilik azalmıştır.
- Henry reaksiyonuna sıcaklık etkisini incelemek için reaksiyonlar farklı sıcaklıklarda gerçekleştirilmiş ve en yüksek enantiyomerik fazlalık metal tuzu olarak $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ve çözücü olarak izopropil alkol ve ligand olarak % 20 mol $(4R,5S)$ -**124** ve $(4S,5R)$ -**125** kullanıldığında 0 °C’ de sırasıyla % 84 kimyasal verim, % 83 enantiyomerik fazlalıkla (R) konfigürasyonda ve % 95 kimyasal verim, % 91 enantiyomerik fazlalıkla (S) konfigürasyonda elde edilmiştir.
- Bu reaksiyon için optimum koşullar;
 - ✓ Optimum metal tuzu % 20 mol $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
 - ✓ Optimum çözücü izopropilalkol
 - ✓ Optimum sıcaklık 0 °C olarak bulunmuştur.
- Optimum reaksiyon şartlarında farklı aldehitlerle Henry reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. En yüksek enantiyomerik fazlalık (%96 (S)), $(4S,5R)$ -**125** varlığında *o*-metoksibenzaldehide nitrometan katılmasında gözlenirken, en düşük enantiyomerik fazlalık (%58 (R)), ligand $(4R,5S)$ -**124** varlığında *p*-metoksi benzaldehide nitrometan katılmasında gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Aitken, A. R., 1992. Asymmetric Synthesis, **Kilenyi, ed. Blackie Academic and Professional**, London.
- Aoki, K., Iwasa, S., Ishima, Y., Widagdo, H. S., Nishiyama, H., 2004, Synthesis of Novel Chiral Bis(2-oxazoliny) xanthene (xabox) Ligands and Their Evaluation in Catalytic Asymmetric 1,3-dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrones with 3-crotonoyl-2-oxazolidinone, **Tetrahedron Lett.** , 45:2121-2124.
- Ballini, R., Petrini, M., 2004. Recent Synthetic Developments in the Nitro to Carbonyl Conversion (Nef Reaction), **Tetrahedron**, 60:1017–1047.
- Bergmeier, S. C., 2000. The Synthesis of Vicinal Amino Alcohols, **Tetrahedron**, 56:2561–2576.
- Bernardi, L., Jorgensen, K. A., 2005. Enantioselective Chlorination and Fluorination of α -Keto Phosphonates Catalyzed by Chiral Lewis Acids **Chem. Commun.**, 1324-1326.
- Berner, O. M., Tedeschi, L., Enders, D., 2002. Asymmetric Michael Additions to Nitroalkenes, **Eur. J. Org. Chem.**, 1877–1894.
- Bijvoet, J. M., Peerdeman, A. F., Van Bommel, 1951. Determination of the Absolute Configuration of Optically Active Compounds by Means of X-Rays, **A.J., Nature**, 168:271-272.
- Blay, G., Climent, E., Fernández, I., Hernández-Olmos, V., Pedro, J. M., 2006. Modular Iminopyridine Ligands. Application to the Enantioselective Copper(II) Catalyzed Henry Reaction, **Tetrahedron: Asymmetry**, 17:2046–2049.
- Brunner, H., Hassler, B., 1998. New Optically Active Pyrrole-oxazolines, **Z.Naturforsch**, 53b, 476-480.
- Chinchilla, R., Najera, C., Sanchez-Agullo, P., 1994. Enantiomerically Pure Guanidine Catalysed Asymmetric Nitroaldol Reaction, **Tetrahedron:Asymmetry**, 5:1393-1402
- Coppola, G. M., Schuster, H. F., 1997. α -Hydroxy Acids in Enantioselective Syntheses, **VCH**, Weinheim.

- Cozzi, P., G., Zimmermann, N., Hikgraf, R., Schaffner, Pfaltz, A., 2001. Chiral Phosphinopyrrolyl-Oxazolines: A New Class of Easily Prepared, Modular P,N-Ligands, **Adv. Synth. Catal.**, 343:450-454.
- Curran, D., Kanemasa, S., Oderaotoshi, Y., Tanaka, J., Wada, E. P., Yamamoto, H., 1997. Cationic Aqua Complexes of the C₂-symmetric Trans-Chelating Ligand (*R,R*)-4,6-dibenzofurandiyl-2,2'-bis(4-phenyloxazoline). Absolute Chiral Induction in Diels–Alder Reactions Catalyzed by Water-tolerant Enantiopure Lewis Acids, **J. Org. Chem.**, 62:6454.
- Çolak, M., Aral, T., Hoşgören, H., Demirel, N., 2007. Synthesis of Novel Chiral Schiff-Base Ligands and Their Application in Asymmetric Nitro Aldol (Henry) Reaction, **Tetrahedron:Asymmetry**, 18:1129-1133.
- Çolak, M., Demirel, N., 2008. Enantioselective Nitro Aldol (Henry) Reaction Catalyzed by Chiral Schiff-Base Ligands, **Tetrahedron: Asymmetry**, 19:635-639.
- Dalko, P. L., Moisan. L., 2004. In the Golden Age of Organocatalysis, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 43:5138–5175.
- Desimoni, G., Giuseppe, J. and Quadrelli, P., 2003. Pyridine-2,6-bis(oxazolines), Helpful Ligands for Asymmetric Catalysts, **Chemical Reviews**, 103:3119-3154.
- Desimoni, G., Faita, G., Jorgensen, K. A., 2006. C₂-Symmetric Chiral Bis(oxazoline) Ligands in Asymmetric Catalysis, **Chemical Reviews**, 106:3561-3651.
- Evans D. A., Seidel, D., Rueping M., Lam H. W., Shaw J. T., Downey W., 2003. A New Copper Acetate-Bis(oxazoline)-Catalyzed, Enantioselective Henry Reaction, **J. Am. Chem. Soc.**, 125:12692–12693.
- Franks, M. E., Macpherson G. R., Figg W. D., 2004. Thalidomide, **Lancet**, 363:1802-1811.
- Frump, A. J., 1971. Oxazolines. Their Preparation, Reactions and Applications, **Chemical Reviews**, 71:483-505.
- Go' mez, M., Muller, G., Rocamora, M., 1999. Coordination Chemistry of Oxazoline Ligands, **Coordination Chemistry Reviews**, 193-195, 769-835.
- Gao, J., Martell, A. E., 2003. Novel Chiral N₄S₂- and N₆S₃-Donor Macrocyclic Ligands: Synthesis, Protonation Constants, Metal-Ion Binding and Asymmetric Catalysis in the Henry Reaction, **Org. Biomol. Chem.**, 1:2801–2806.

- Girard, C., Kagan, H. B., 1998. Nonlinear Effects in Asymmetric Synthesis and Stereoselective Reactions: Ten Years of Investigation, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 37:2922–2959.
- Ishikawa, T., Kumamoto, T., 2006. Guanidines in Organic Synthesis, **Synthesis**, 737-752.
- Kagan, H. B., 2001. Practical Consequences of Non-Linear Effects in Asymmetric Synthesis, **Adv. Synth. Catal.**, 343, 227–233.53.
- Kawthekar, R. B., Chakka, S. K., Francis, R., Andersson, P. G., Kruger, H. G., Maguire, G. E. M., Govender, T., 2010. Synthesis of Tetrahydroisoquinoline (TIQ)-oxazoline Ligands and Their Application in Enantioselective Henry Reactions. **Tetrahedron: Asymmetry**, 21:846-852.
- Killmer, L. B., Pridgen, L. N., 1981. New Synthesis of 2-substituted-2-oxazolines: transition–metal-catalyzed Cross-coupling of Grignards with 2-(methylthio)-4,4-dimethyl-2-oxazoline, **J. Org. Chem.**, 46:5402-5404.
- Klein G., Pandiaraju S., Reiser O., 2002. Activation of Nitroaldol Reactions by Diethylzinc and Amino Alcohols or Diamines as Promoters, **Tetrahedron Lett.**, 43:7503–7506.
- Kordikowski, A., York, P., Latham, D. 1998. Resolution of Ephedrine in Supercritical CO₂: A Novel Technique for the Separation of Chiral Drugs, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 88:786-791.
- Kowalczyk, R., Sidorowicz, L., Skarzewski, J., 2007. Asymmetric Nitroaldol Reaction Catalyzed by a Chromium(III)–Salen System, **Tetrahedron: Asymmetry**, 18:2581-2586.
- Kudyba, I., Raczek, J., Jurczak, J., 2003. Highly Diastereoselective Nitroaldol Reactions with Chiral Derivatives of Glyoxylic Acid **Tetrahedron Lett.**, 44:8681–8683.
- Kumar, H. M., S., Reddy, B. V., S., Reddy, P., T., Yadav, J., S., 1999. Efficient one-pot Preparation of Nitrile from Aldehyde Using *N*-Methyl Pyrrolidine, **Synlett**, 4:586-587.
- Kuruda, Y., Murase, H., Suzuki, Y., Ogoshi, H., 1989. A New Route for Meso-substituted Porphyrin, **Tetrahedron Letters**, 18:2411-2412.

- Ma, J., Cahard, D., 2004. Towards Perfect Catalytic Asymmetric Synthesis: Dual Activation of the Electrophile and the Nucleophile, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 43:4566–4583.
- Machajewski, D., Wong, C. H., 2000. The Catalytic Asymmetric Aldol Reaction, **Angew. Chem.Int. Ed.**, 39:1352–1374.
- Maheswaran, H., Prasanth, K. L., Krishna, G. G., Ravikumar, K., Sridhar, B., Kantam, M. L., 2006. Enantioselective Copper-Catalyzed Nitroaldol Reaction, **Chem. Commun.**, 4066–4068.
- Mansawat, W., Saengswang, I., U-prasitwong, P., Bhanthumnavin, W., Vilaivan, T., 2007. Novel Thiolated Amino-Alcohols as Chiral Ligands for Copper Catalyzed Asymmetric Nitro-aldol Reactions. **Tetrahedron Letters**, 48:4235-4238.
- Matt, C., Wagner, A., Mioskowski, C., 1997. Novel Transformation of Primary Nitroalkanes and Primary Alkyl Bromides to the Corresponding Carboxylic Acids, **J. Org. Chem.**, 62:234–235.
- Meyers, A. I. and Mihelich E. D., 1976. The Synthetic Utility of 2-Oxazolines, **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, 15:270-281.
- Narayana, C., Reddy, N. K., Kabakla, G. W., 1992. Sodium Percarbonate: A Mild Reagent for Conversion of Tosylhydrazones and Nitroalkanes to Carbonyl Compounds, **Synth. Commun.**, 22:2587-2592.
- Palmer, D. C., 2004. Oxazoles: Synthesis, Reactions and Spectroscopy, **The Chemistry of Heterocyclic Compounds**, ISBN: 0-471-21925-8.
- Palomo C., Oiarbide M., García J. M., 2004a. Current Progress in the Asymmetric Aldol Addition Reaction, **Chem. Soc. Rev.**, 33:65–75.
- Palomo C., Oiarbide M., Mielgo A., 2004b. Unveiling Reliable Catalysts for the Asymmetric Nitroaldol (Henry) Reaction, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 43:5442-5444.
- Palomo, C., Oiarbide, M., Laso, A., 2005. Enantioselective Henry Reactions Under Dual Lewis Acid/Amine Catalysis Using Chiral Amino Alcohol Ligands, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 44:3881–3884.
- Poupart, M.A., Fazal, G., Goulet, S., Mar, L. T., 1999. Solid-Phase Synthesis of Peptidyl Trifluoromethyl Ketones, **J. Org. Chem.**, 64:1356-1361.

- Roberts, S. M., 1998. Preparative Biotransformations: The Employment of Enzymes and Whole-Cells In Synthetic Organic Chemistry, **J. Chem. Soc., Perkin Trans. I** 1:157-169.
- Sasai, H., Suzuki, T., Arai, S., Arai, T., Shibasaki, M., 1992. Basic Character of Rare Earth Metal Alkoxides. Utilization in Catalytic Carbon-Carbon Bond-forming Reactions and Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reactions, **Chem. Soc.**, 14: 4418-4420.
- Sasai, H., Suzuki, T., Itoh, N, Tanaka, T. Date, K. Okamura, Shibasaki M., 1993. Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction Using Optically Active Rare Earth BINOL Complexes: Investigation of the Catalyst Structure, **J. Am. Chem. Soc.**, 115:10372–10373.
- Shibasaki, M., Yoshikawa, N., 2002a. Lanthanide Complexes in Multifunctional Asymmetric Catalysis, **Chem. Rev.**, 102:2187–2209.
- Shibasaki, M., Kanai, M., Funabashi, K., 2002b. **Chem. Commun.**, 1989–1999.
- Sheldon, R. A., 1993. Industrial Synthesis of Optically Active Compounds, **Marcel Dekker Inc.**, New York.
- Tamura, R., Kamimura, A., Ono, N., 1991. Displacement of Aliphatic Nitro Groups by Carbon and Heteroatom Nucleophiles, **Synthesis**, 423–434.
- Tellado, G. F., Loupy, A., Petit, A., Terrero, A. L. M., 2003. Solvent-Free Microwave Assisted of 4,4-Disubstituted 2-Oxazolines, **Eur. J. Org. Chem.**, 4387-4391.
- Trost, B. M., Yeh, V. S. C., 2002. A Dinuclear Zn Catalyst for the Asymmetric Nitroaldol (Henry) Reaction, **Angew. Chem. Int. Ed**, 41:861–863.
- Tümerdem, R., 2004. **Yeni Kiral Schiff Bazlarının Sentezi ve Bunların Karbonil Bileşiklerinin Asimetrik İndirgenmesinde Kullanılması**, Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, DİYARBAKIR.
- Zhong, Y. W., Tian, P., Lin, G. Q., 2004. New β -amino Alcohols with a Bicyclo[3.3.0]octane Scaffold in an Asymmetric Henry Reaction, **Tetrahedron:Asymmetry**, 15:771–776.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım süresince her zaman beni yönlendiren, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren danışman hocam Yrd.Doç.Dr. A. Ebru AYDIN'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Kimya Bölüm Başkanlığı ve Bilimsel Araştırmalar Projesi Başkanlığına,

MKUFAM Müdürlüğüne,

NMR analizleri için Beray TEMELLİ, Esin BARDAKÇI' ya

HPLC analizleri için Abdo ÖZKAN'a

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, benden yardımlarını esirgemeyen Arş.Gör.Dr. Mahir TİMUR ve Arş.Gör.Dr. Cahit DEMETGÜL'e,

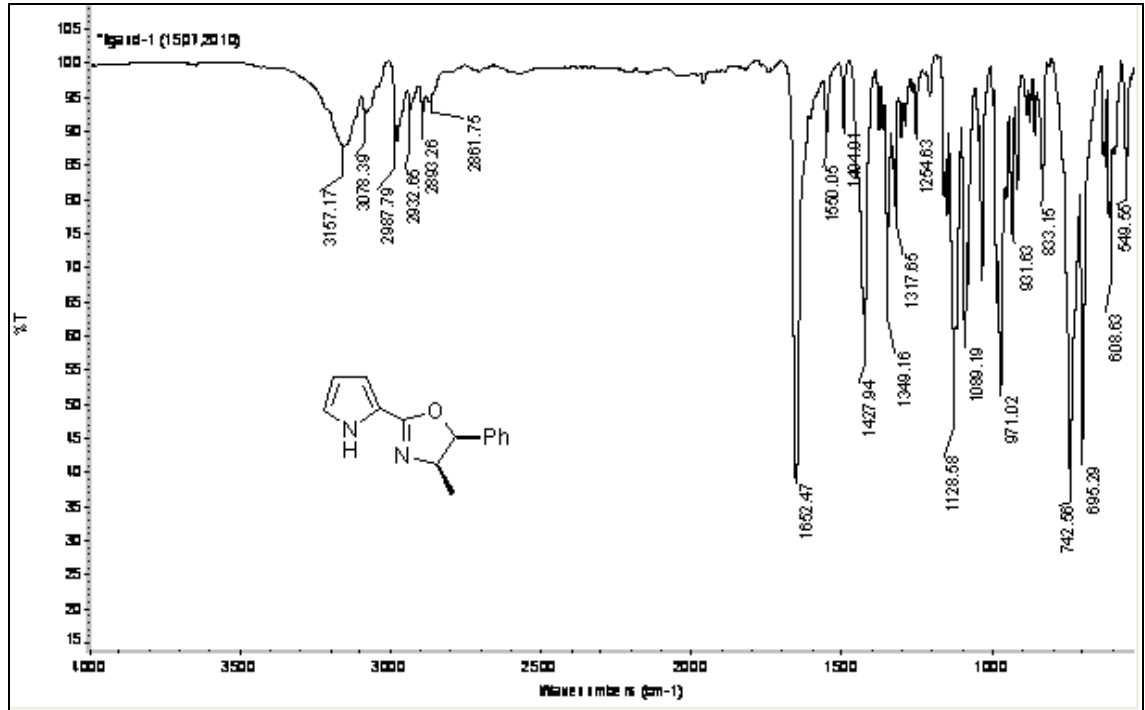
Manevi destekleriyle beni her zaman motive eden bütün yüksek lisans arkadaşlarıma,

Zor durumlarda her zaman yanımda olan Ayhan DEMİR'e teşekkür ederim.

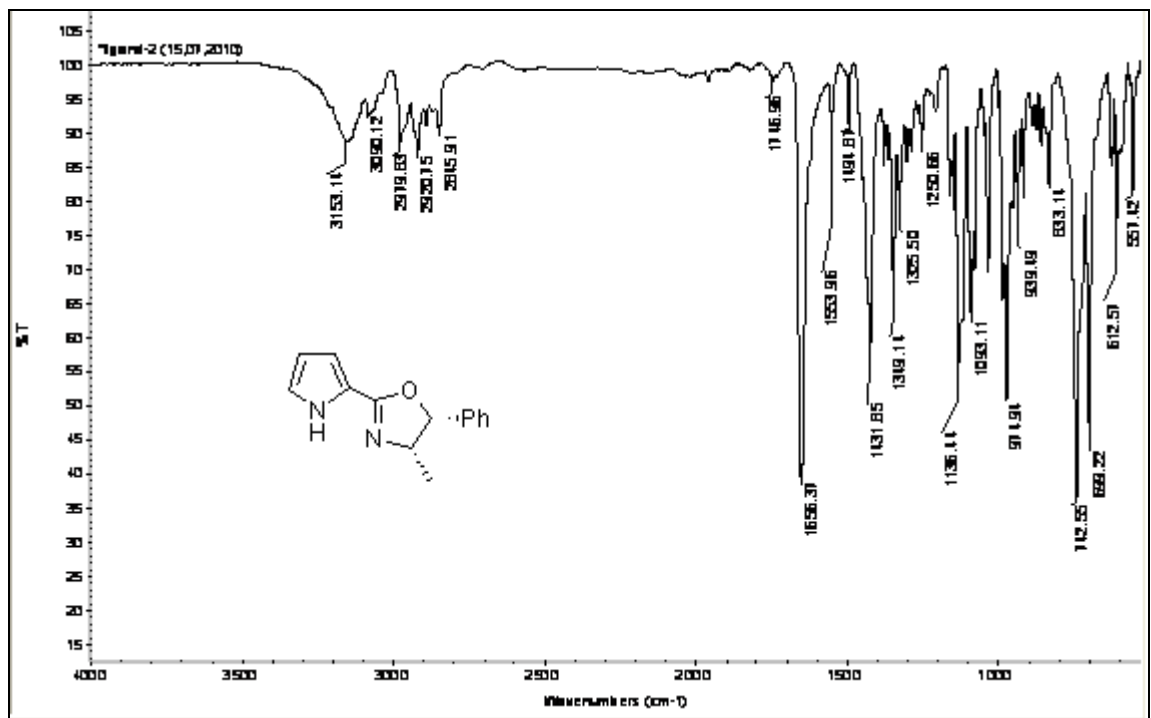
Son olarak, tez çalışmalarım da dahil bugüne kadar her zaman yanımda olan ve beni destekleyen aileme çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

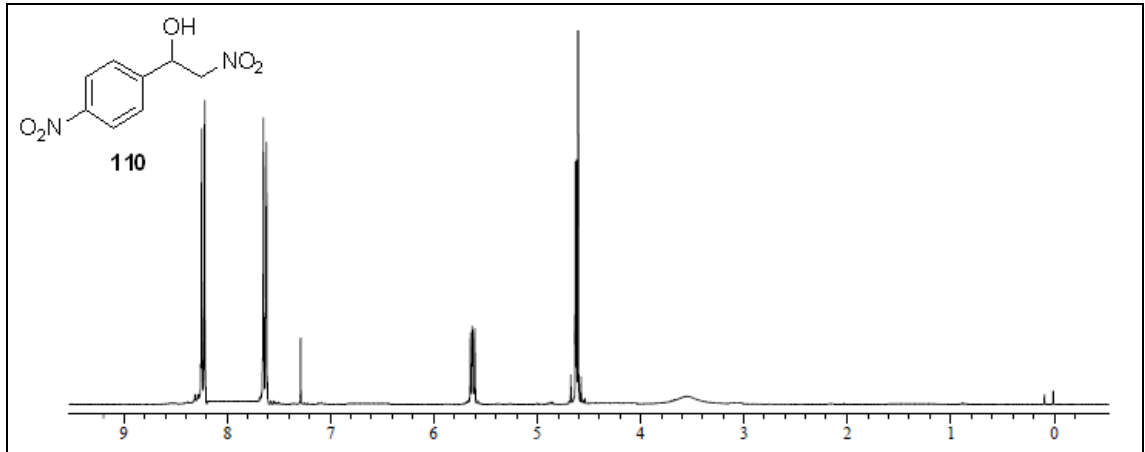
1985 yılında İstanbul'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi İzmir'de tamamladım. 2003 yılında girmiş olduğum 19 Mayıs Üniversitesi Kimya Öğretmenliği bölümünü 2008 yılında bitirdim ve aynı yıl Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Programına yerleştim.



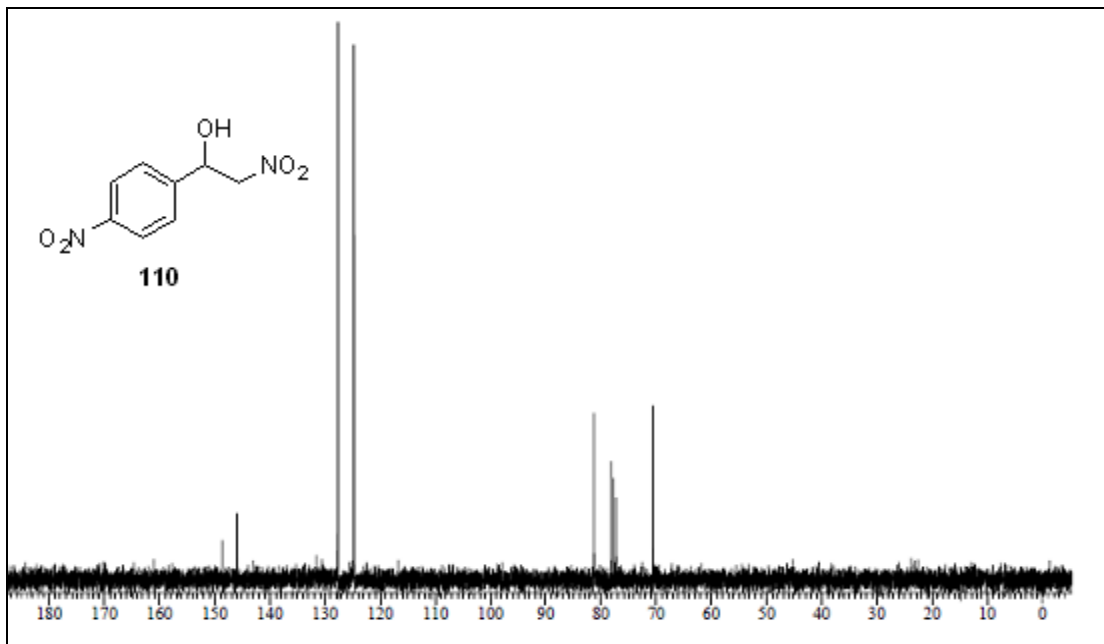
Ek 1. (4R,5S)-124 IR Spektrumu



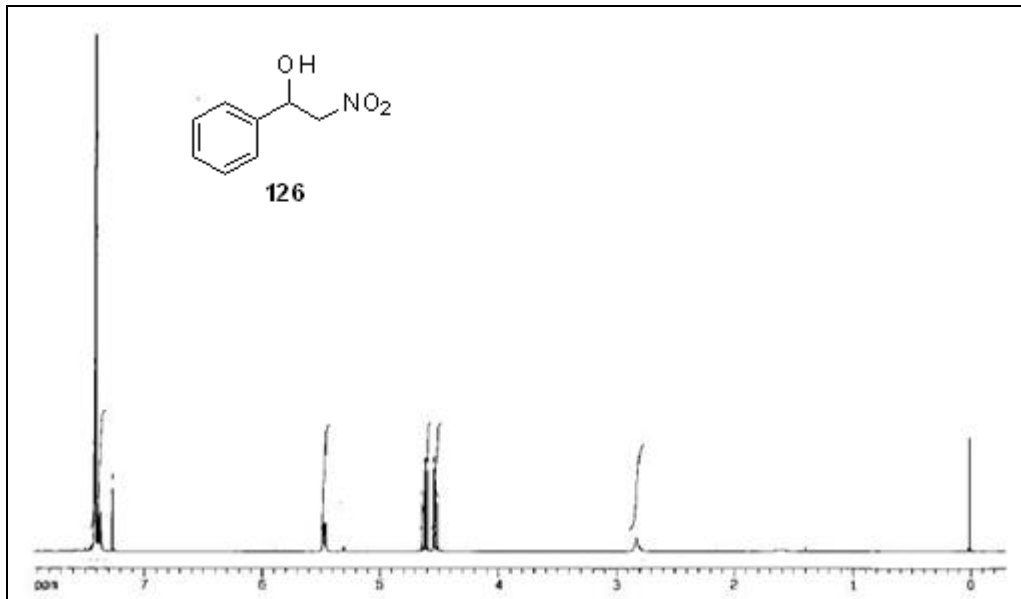
Ek 2. (4S,5R)-124 IR Spektrumu



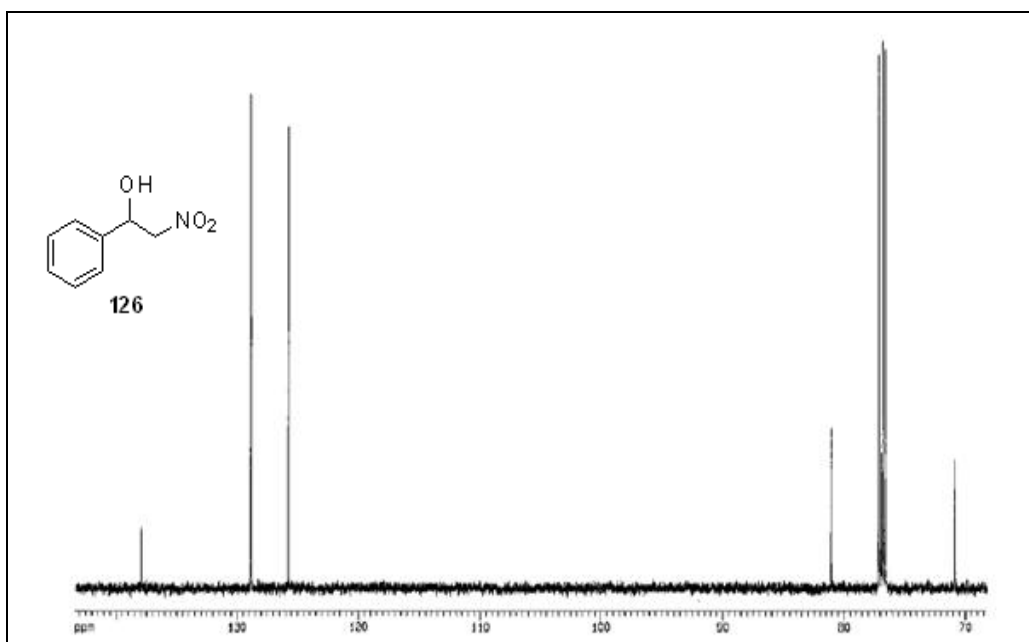
Ek 3. 2-Nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) ^1H NMR Spektrumu



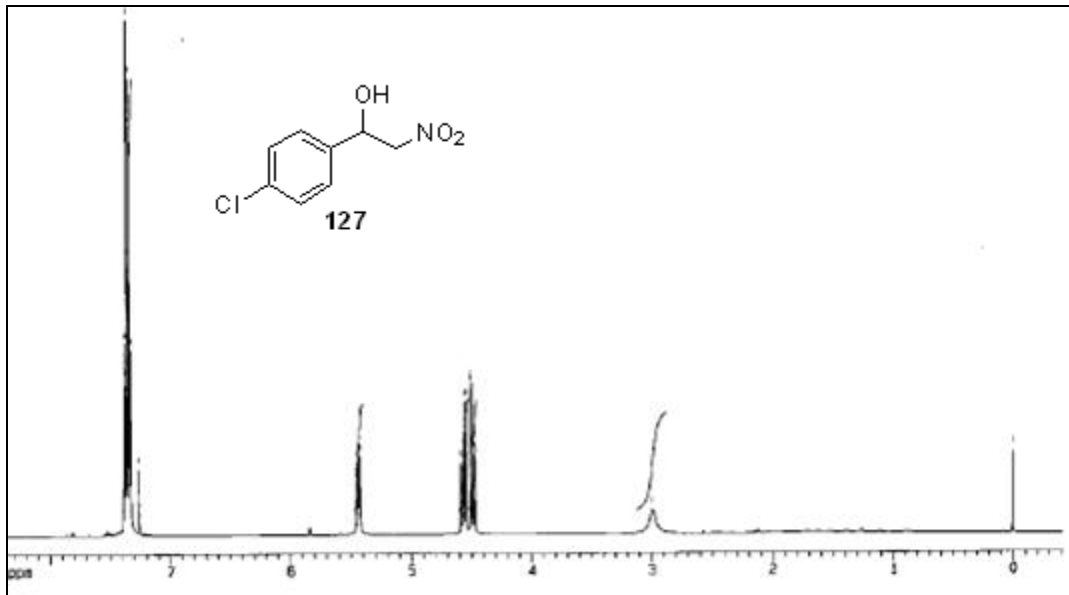
Ek 4. 2-Nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (**110**) ^{13}C NMR Spektrumu



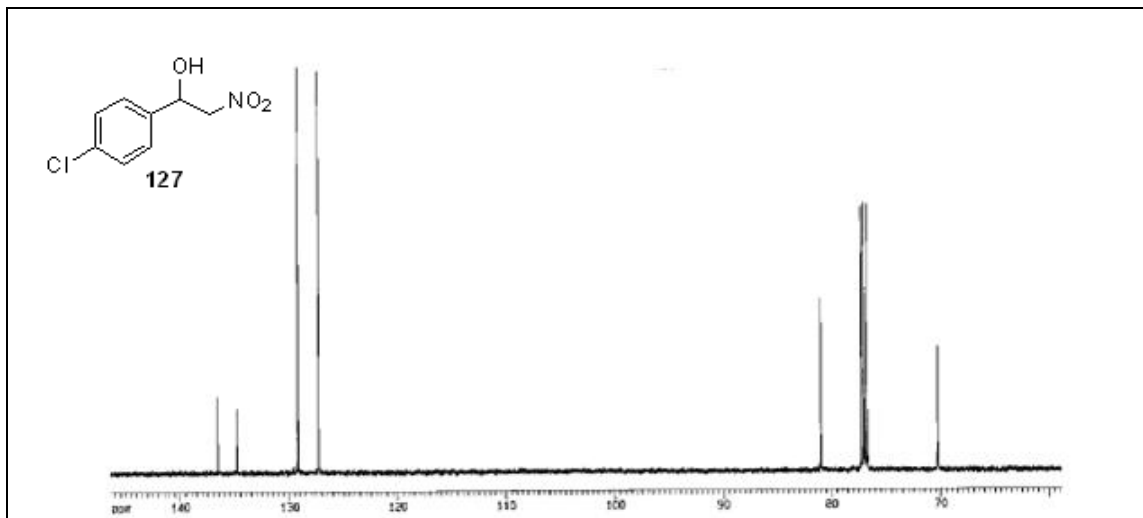
Ek 5. 1-Fenil-2-nitroetanol (**126**) ^1H NMR Spektrumu



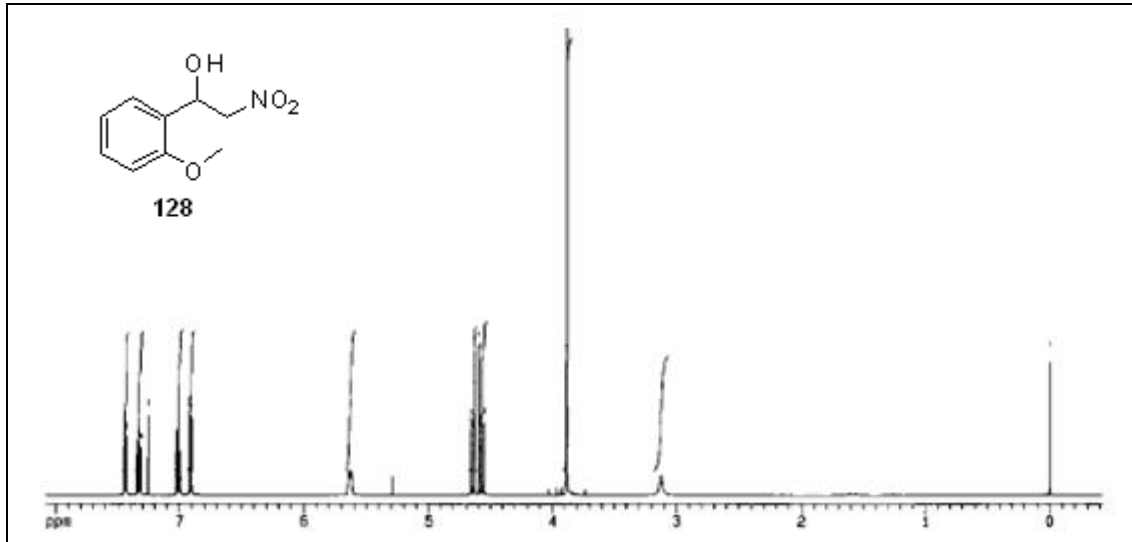
Ek 6. 1-Fenil-2-nitroetanol (**126**) ^{13}C NMR Spektrumu



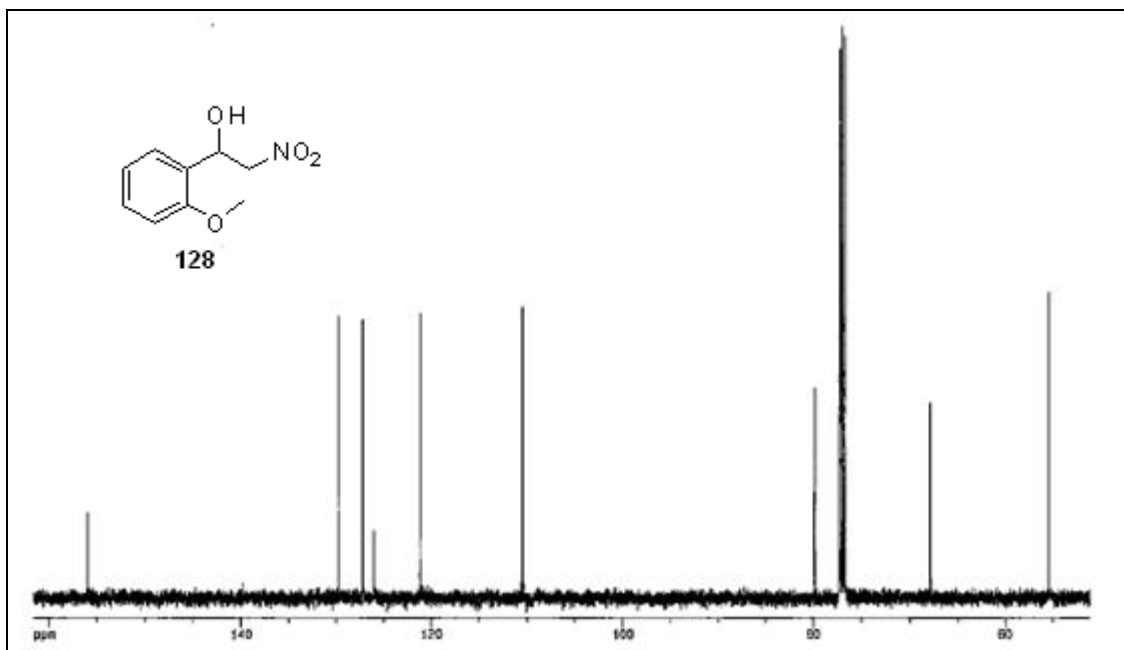
Ek 7. 1-(4-Klorofenil)-2-nitroetanol (**127**) ^1H NMR Spektrumu



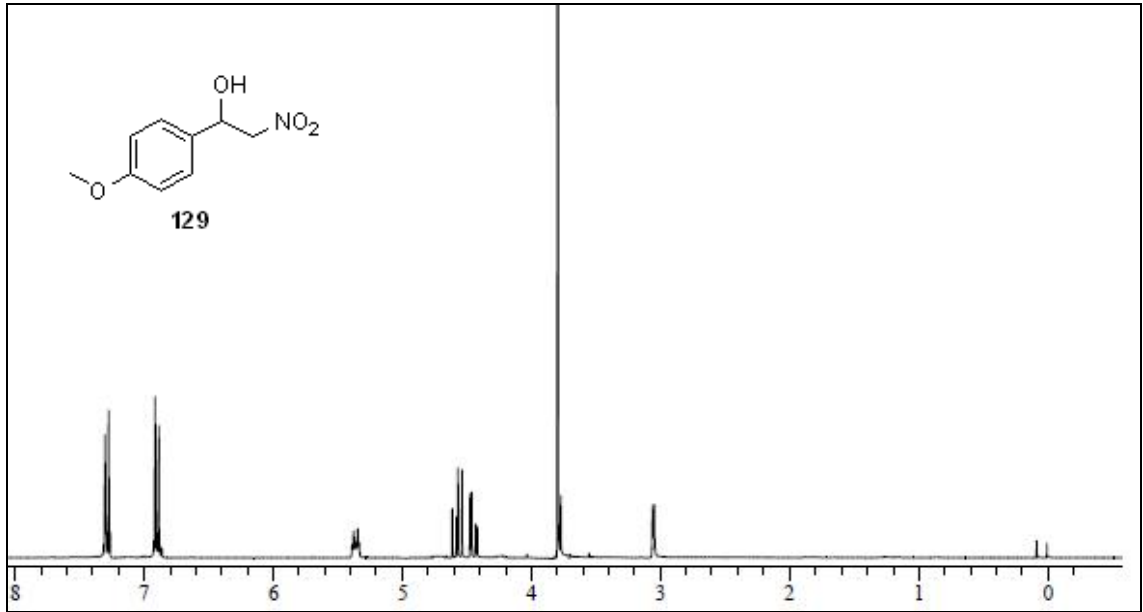
Ek 8. 1-(4-Klorofenil)-2-nitroetanol (**127**) ^{13}C NMR Spektrumu



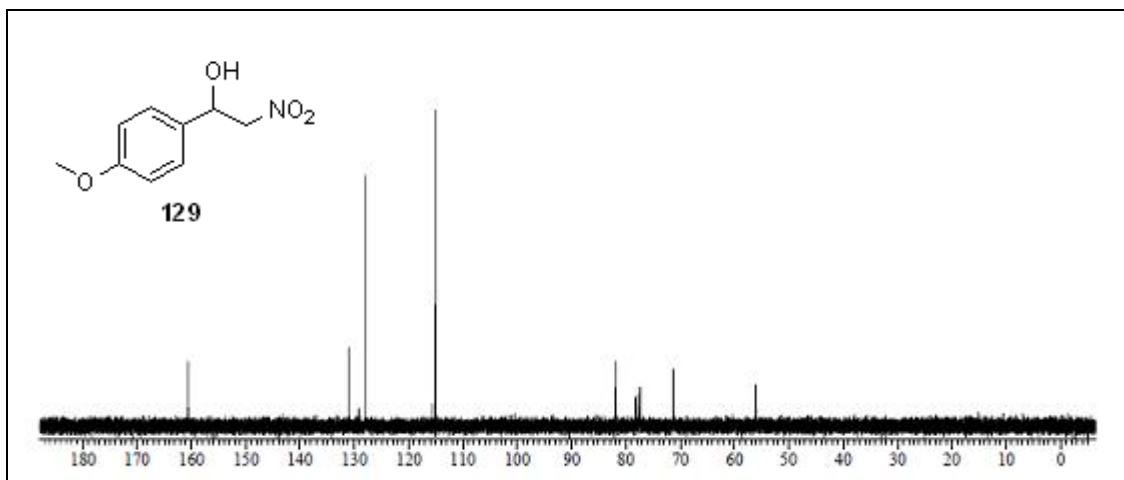
Ek 9. 1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetanol (**128**) ^1H NMR Spektrumu



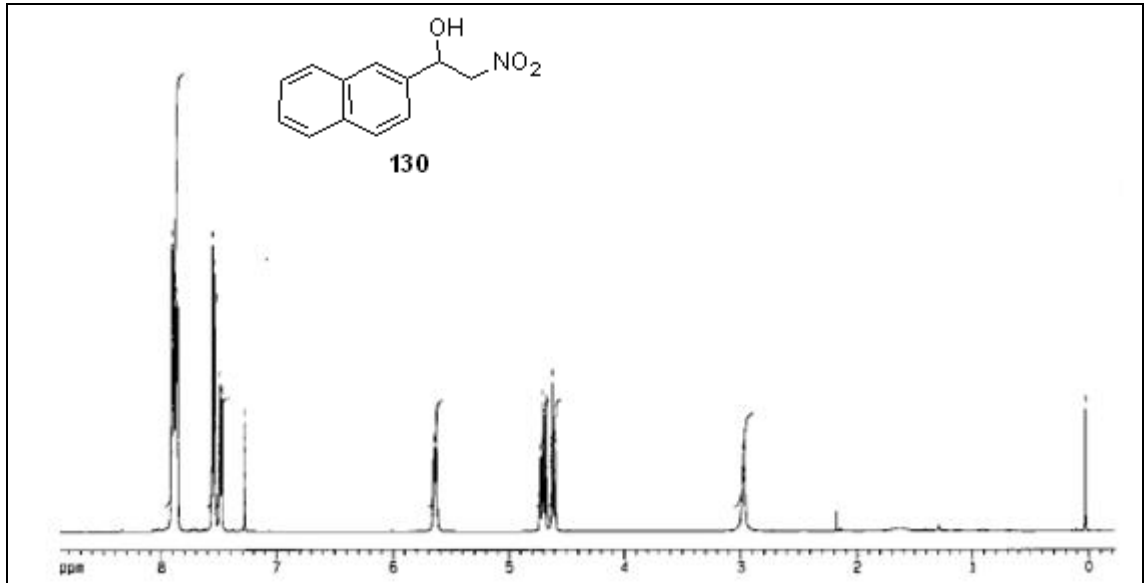
Ek 10. 1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetanol (**128**) ^{13}C NMR Spektrumu



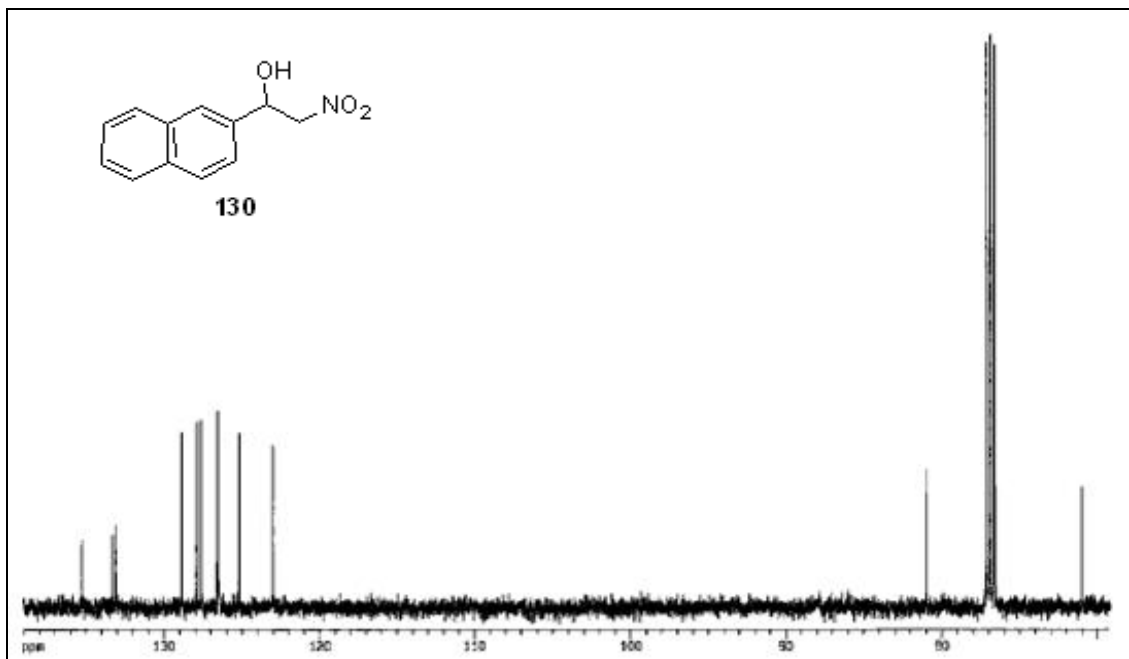
Ek 11. 2-Nitro-1-(4-metoksifenil)etanol (**129**) ^1H NMR Spektrumu



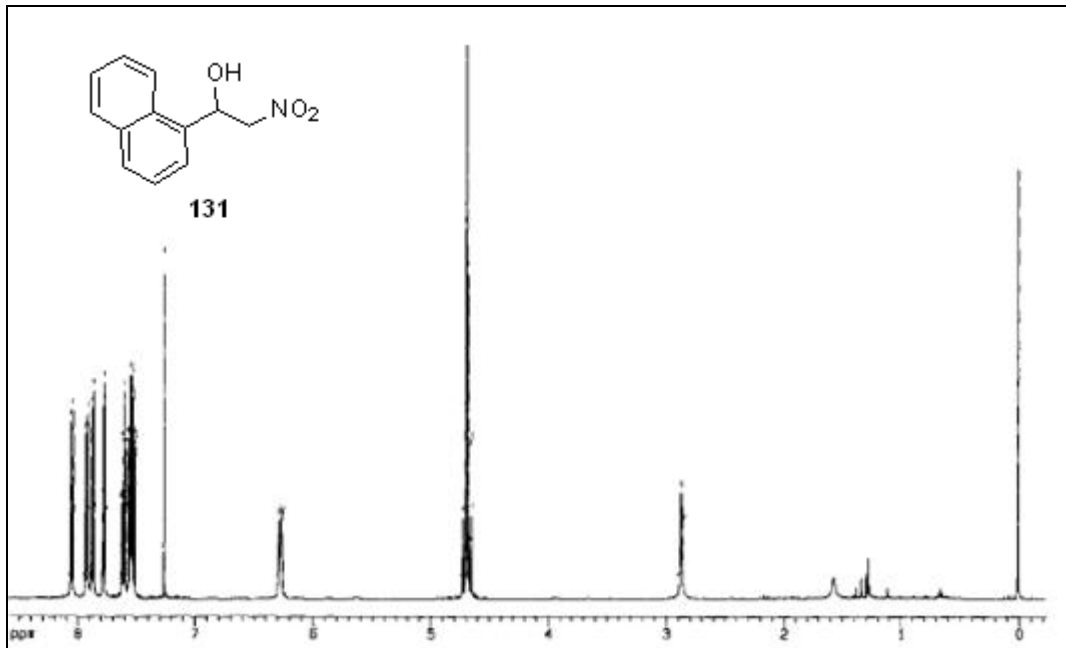
Ek 12. 2-Nitro-1-(4-metoksifenil)etanol (**129**) ^{13}C NMR Spektrumu



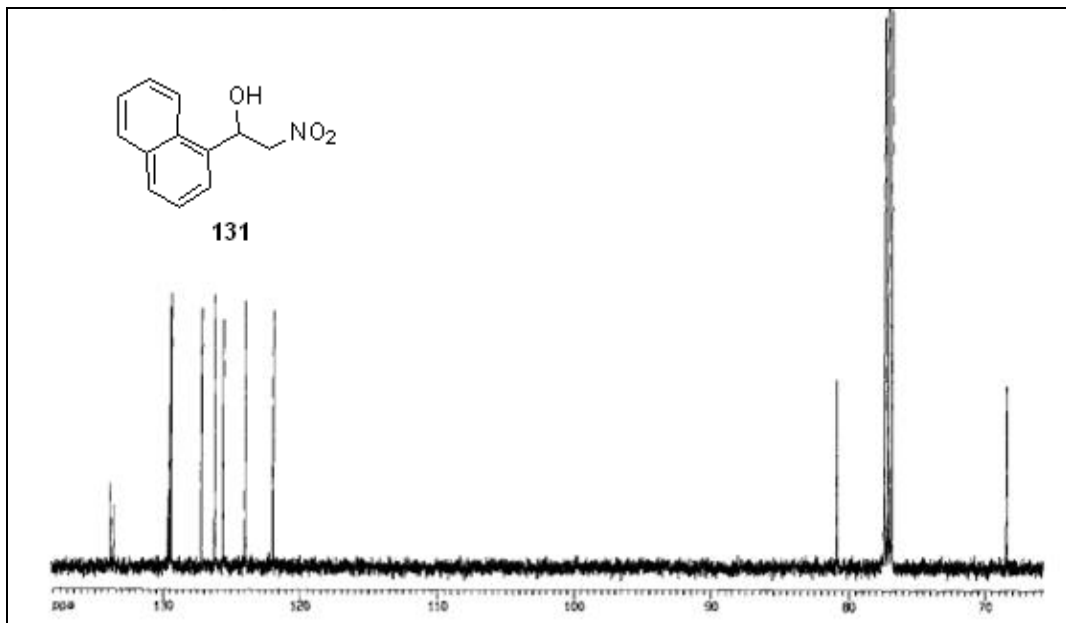
Ek 13. 1-(2-Naftil)-2-nitroethanol (130) ^1H NMR Spektrumu



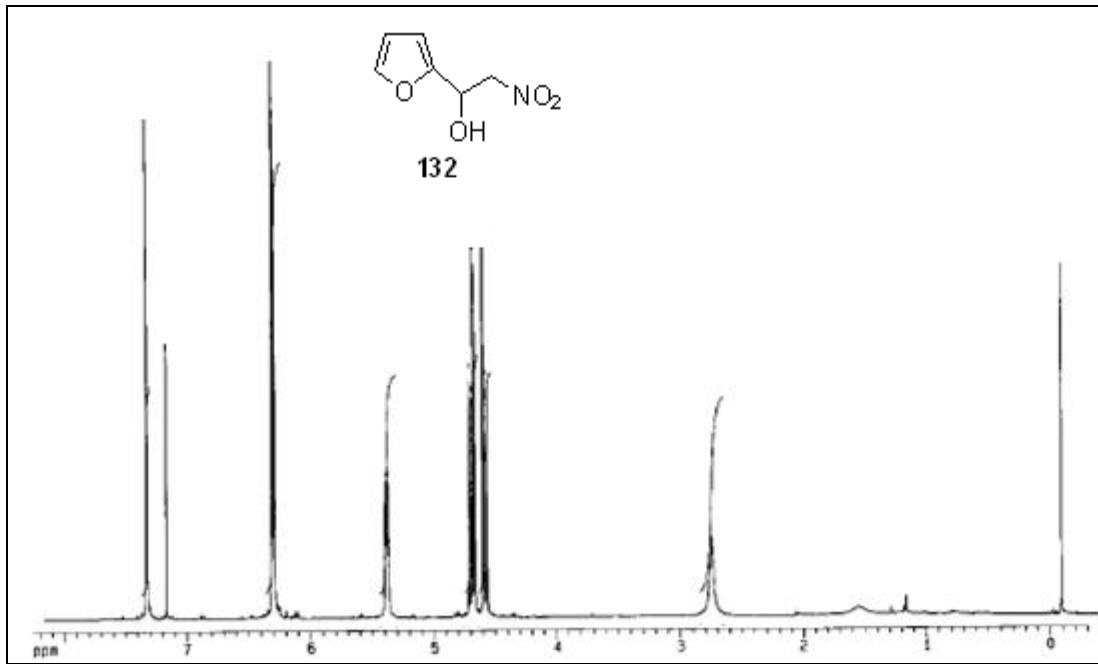
Ek 14. 1-(2-Naftil)-2-nitroethanol (130) ^{13}C NMR Spektrumu



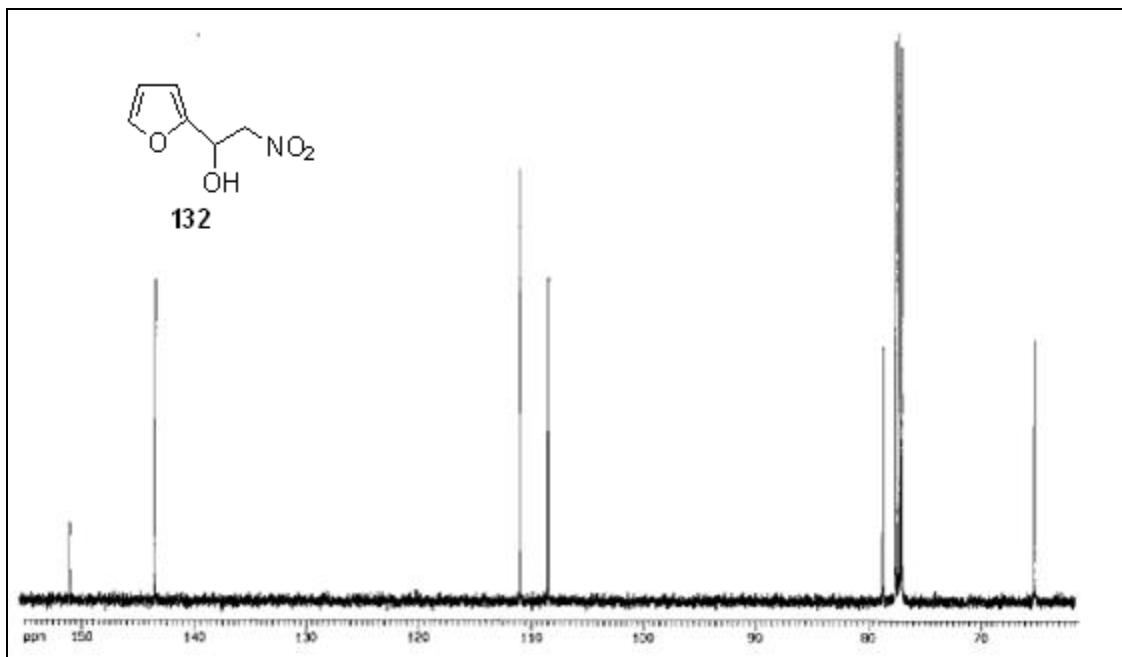
Ek 15. 1-(1-Naftil)-2-nitroetanol (131) ^1H NMR Spektrumu



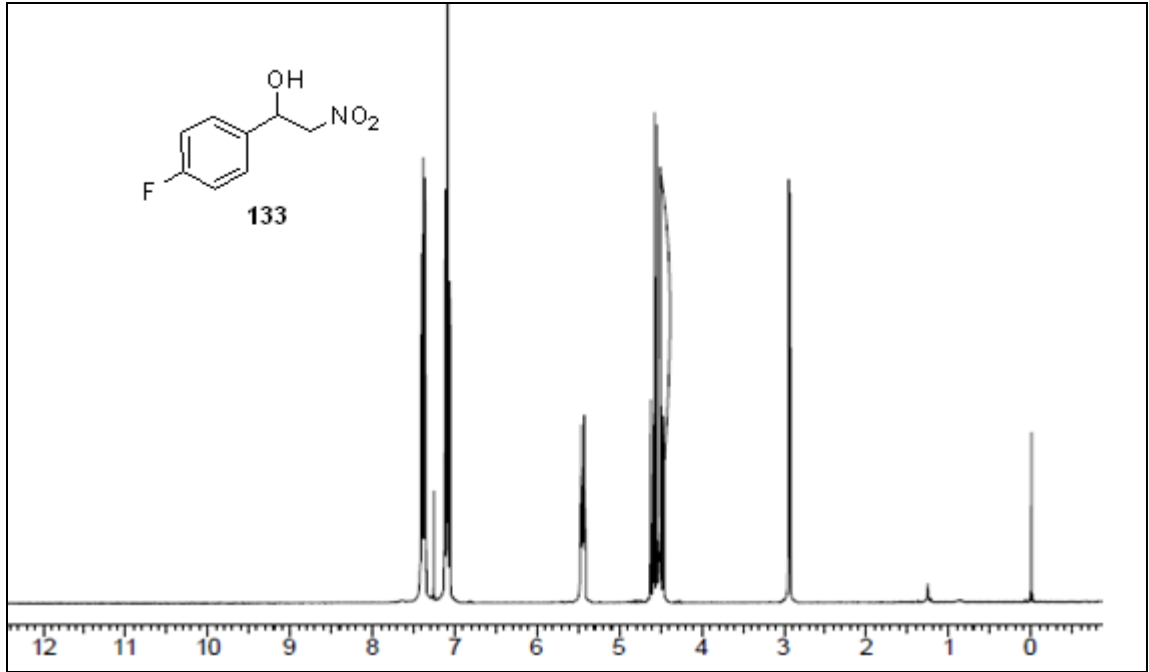
Ek 16. 1-(1-Naftil)-2-nitroetanol (131) ^{13}C NMR Spektrumu



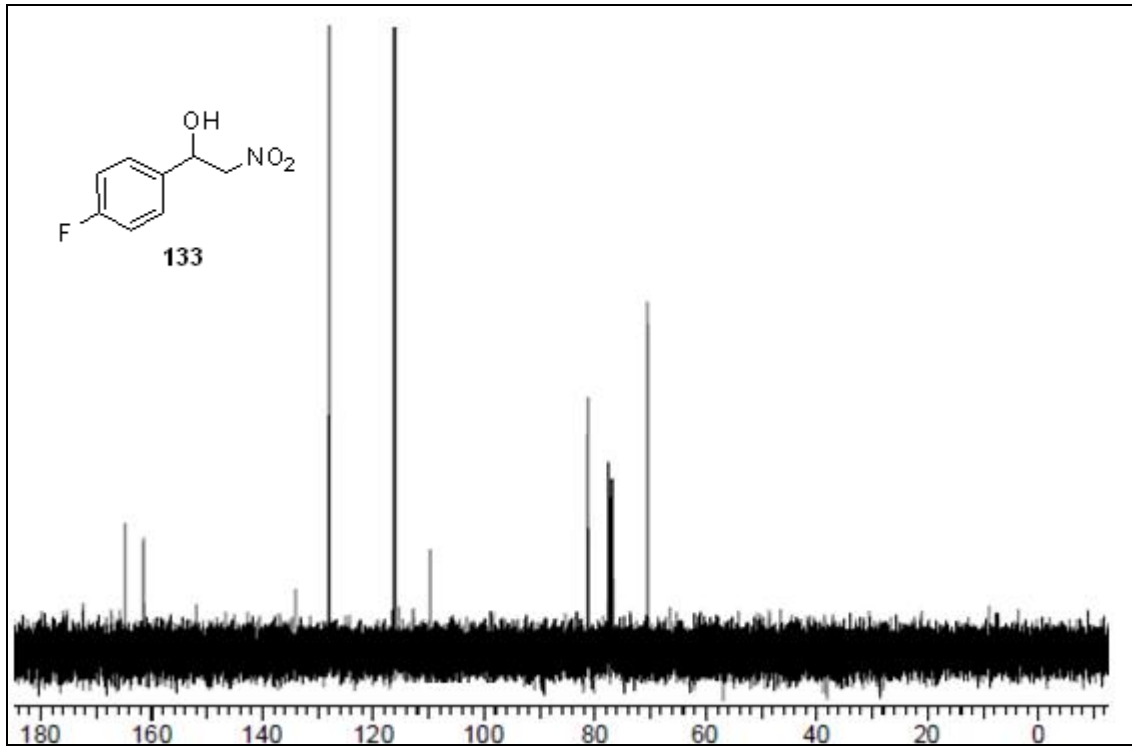
Ek 17. 1-(2-Furil)-2-nitroetanol (132) ^1H NMR Spektrumu



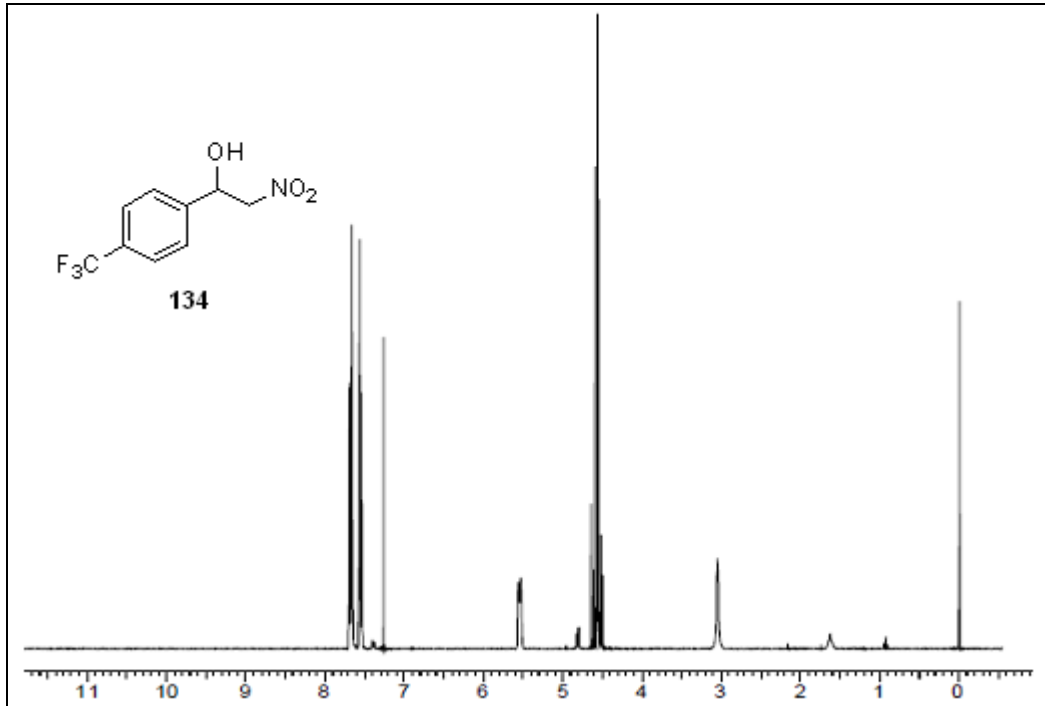
Ek 18. 1-(2-Furil)-2-nitroetanol (132) ^{13}C NMR Spektrumu



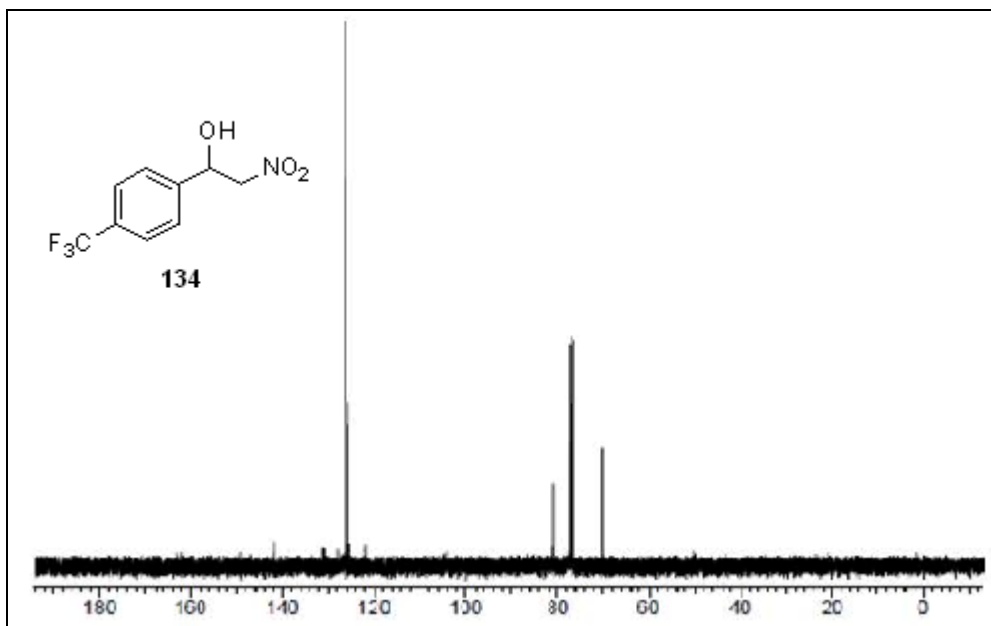
Ek 19. 1-(4-Florofenil)-2-nitroetanol (133) ^1H NMR Spektrumu



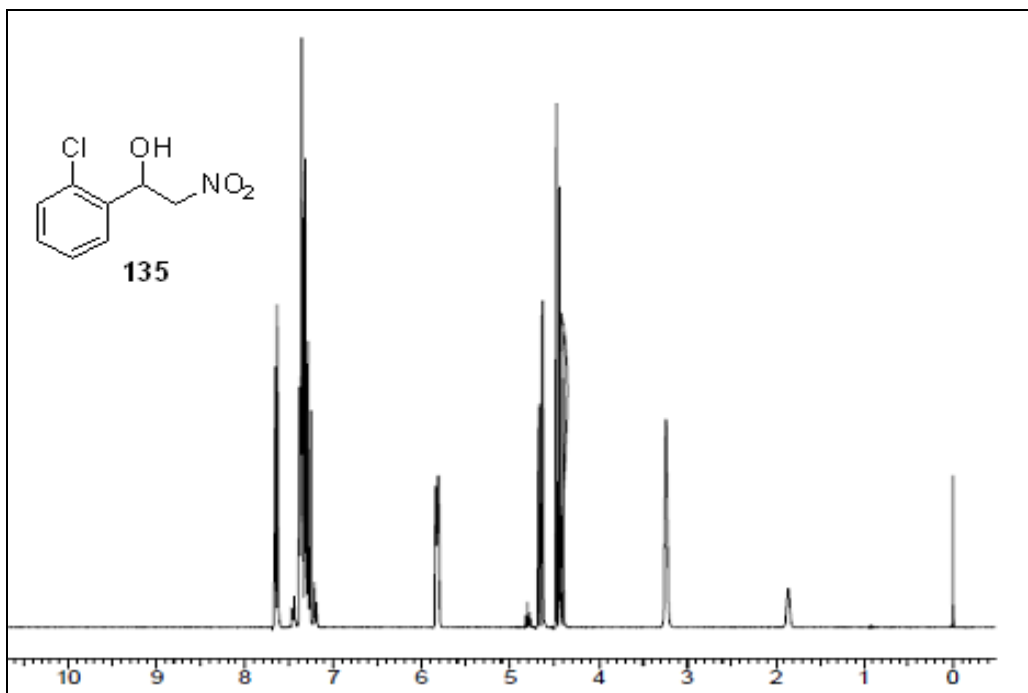
Ek 20. 1-(4-Florofenil)-2-nitroetanol (133) ^{13}C NMR Spektrumu



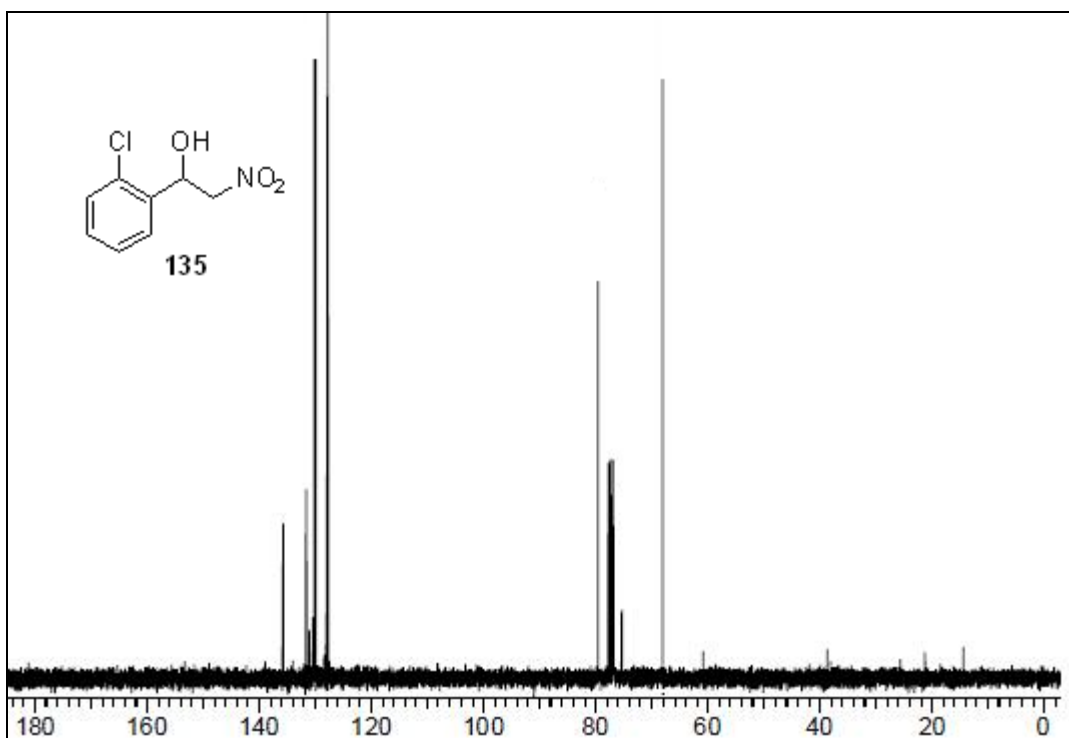
Ek 21. 2-Nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)-etanol (**134**) ^1H NMR Spektrumu



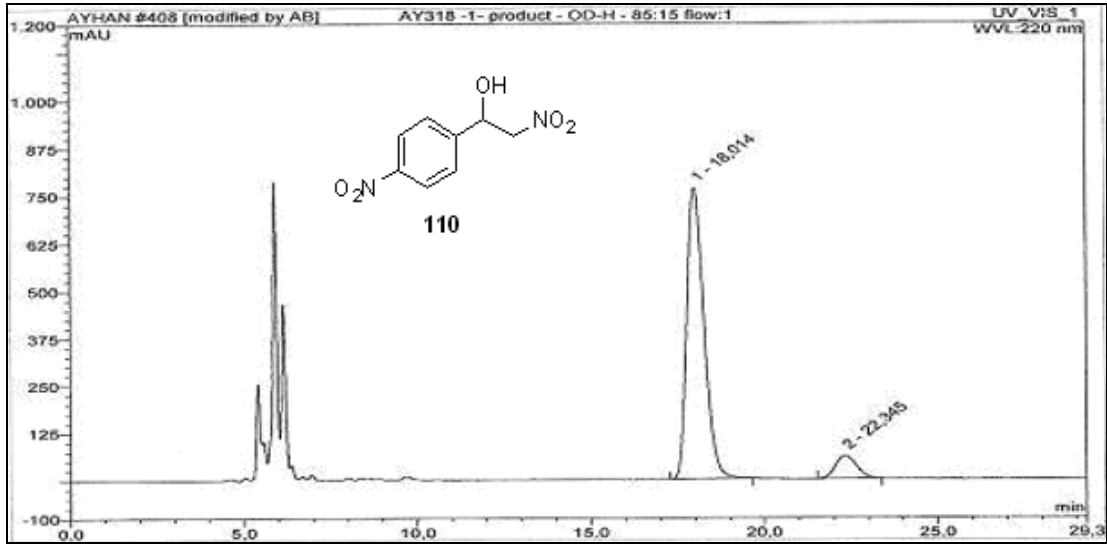
Ek 22. 2-Nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)-etanol (**134**) ^{13}C NMR Spektrumu



Ek 23. 1-(2-Klorofenil)-2-nitroetanol (135) ^1H NMR Spektrumu

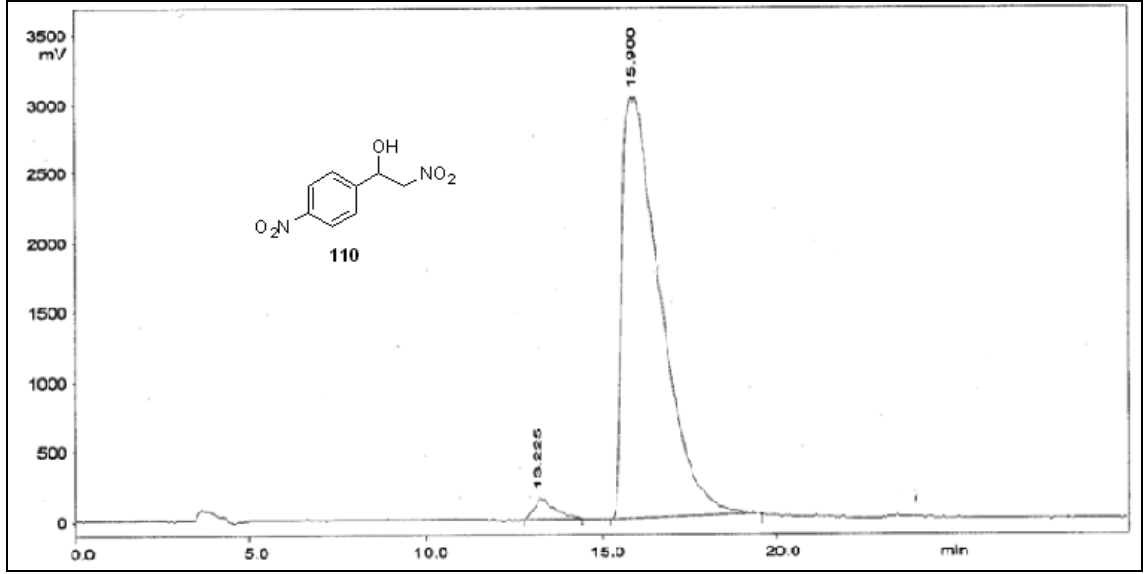


Ek 24. 1-(2-Klorofenil)-2-nitroetanol (135) ^{13}C NMR Spektrumu



No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel.Area %	Amount	Type
1	18,01	n.a.	765,141	440,087	91,30	n.a.	BMB
2	22,35	n.a.	59,683	41,931	8,70	n.a.	BMB*
Total:			824,825	482,017	100,00	0,000	

Ek 25. (4*R*,5*S*)-124- Cu(OAc)₂.H₂O Varlığında elde Edilen (*R*)-2-Nitro-1-(4-nitrofenil)etanol' ün HPLC Kromatogramı



Peak No	Ret.Time (min)	Pk.Start (min)	Pk.End (min)	Area	Height (mV)	Area%
1	13.225	12.808	14.433	2747308	142.23	2.336
2	15.900	15.258	19.533	114867864	3039.15	97.664

117615168 3181.39 100.000

Ek 26 (4*S*,5*R*)-**125**- Cu(OAc)₂.H₂O Varlığında elde Edilen (*S*)-2-Nitro-1-(4-nitrofenil)etanol' ün HPLC Kromatogramı