T.C.
DİCLE UNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

KİRAL SCHIFF BAZLARININ BAKIR KOMPLEKSLERİNİN ASİMETRİK NİTRO ALDOL REAKSİYONLARINDA KULLANIMI

Mehmet ÇOLAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

(KİMYA ANABİLİM DALI)

DİYARBAKIR-2007

T.C

DİCLE UNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

DİYARBAKIR

Mehmet ÇOLAK tarafından yapılan "Kiral Schiff Bazlarının Bakır Komplekslerinin Asimetrik Nitro Aldol Reaksiyonlarında Kullanımı " konulu bu çalışma , jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir

Jüri Üyesinin

Ünvanı Adı Soyadı

Başkan : Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU

Üye : Doç. Dr. Bülent ALICI

Üye : Doç. Dr. Nadir DEMİREL (Danışman)

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 20/07/2007

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

.../...../2007

Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU

ENSTİTÜ MÜDÜRÜ

TEŞEKKÜR

Bu çalışma sayın hocam Doç. Dr. Nadir DEMİREL danışmanlığında yapılmıştır. Çalışma sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın hocama teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans öğrenimim sırasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN'e teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmaları esnasında beraber çalıştığım arkadaşım Arş. Gör. Tarık ARAL'a ve bu tezin yazım aşamasında emeği geçen Uzman Cezmi KAYAN'a ve ayrıca her türlü imkanı sağladığı için Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Dekanlığına ve Kimya Bölüm Başkanlığına teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca bu çalışmayı 106T394 nolu proje ile destekleyen TÜBİTAK' a desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Mehmet ÇOLAK

AMAÇ ..... İ

ÖZET ..... İİ

SUMMARY ..... İİİ

1.GİRİŞ 1

2.ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR 2

2.1.Silil Nitronatlar' ın Katalitik Kontrollü Asimetrik Nitroaldol Reaksiyonları 2

2.2.Doğrudan Katalitik Kontrollu Asimetrik Nitroaldol Reaksiyonları 4

2.3.Nadir Toprak Katalizi 5

2.4.Çinko (II) Katalizörleri 8

2.5.Bakır Katalizörleri 11

2.6.Diğer Metal katalizörleri 16

2.7.Organo Kataliz 18

3.MATERYAL VE METOT 23

4.DENEYSEL BÖLÜM 25

4.1. Aldehit 1 25

4.2. Schiff baz 3 25

4.3. Schiff baz 4 26

4.4. Aldehit 2 26

4.5. Schiff baz 5 27

4.6. Schiff baz 6 27

4.7. Asimetrik Henry Reaksiyonu İçin Genel Prosedür 28

5. SONUÇ VE TARTIŞMA 29

SPEKTRUMLAR 31

REFERANSLAR 50

8.ÖZGEÇMİŞ 55

AMAÇ

Nitro aldol ya da Henry reaksiyonları β-nitro alkanol elde etmek ve karbon-karbon bağ oluşumu reaksiyonları için en önemli reaksiyonlardan biridir. 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 amaçlanmaştır

ÖZET

Nitro aldol yada Henry reaksiyonları β-nitro alkanol elde etmek ve karbon-karbon bağ oluşumu reaksiyonları için en önemli reaksiyonlardan biridir. Elde edilen nitro alkanol bileşiklerinin aminlere indirgenmesi, Nef reaksiyonu ile karbonil bileşiklerine dönüşümü ve dehidrosyon 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. Nitro aldol tepkimeleri için bilinen kiral katalizörler, Shibasaki tarafından kullanılan BINOL, Evans ve Jorgensen tarafından kullanılan Bis(oxazolin), Corey tarafından kullanılan cinchona alkaloidler, Trost tarafından kullanılan dinüklear çinko kompleksleri, Yamada tarafından kullanılan Salen-Co komplekleri, Palomo tarafından kullanılmış amino alkoller ve Filip Bures tarafından kullanılan imidazol halkasına bağlı üç dişli ligandlar mevcuttur. Kiral Schiff bazları sıklıkla asimetrik siklopropanasyon reaksiyonlarında kullanılmıştır. Kiral schiff bazları, bu güne kadar nitro aldol tepkimelerinde kiral katalizör olarak kullanılmamış, ilk uygulama Ming-Ming Zhou tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada enantiyomerce zengin β-nitro alkanol bileşiği elde etmek için yapısal olarak farklı olan iki adet aldehit sentezlendi ve bu aldehitler iki farklı amino alkolle reaksiyona sokularak dört farklı kiral schiff bazı sentezlendi. Sentezlenen bu ligantlar Zhou tarafından önerilen reaksiyon şartlarında nitro aldol reaksiyonunu asimetrik olarak yürütmede kiral ligand olarak kullanıldı.

SUMMARY

The nitroaldol reaction (or Henry reaction) is one of themost important and atom-economical reactions for carbon–carbon bond formation to generate b-nitroalkanols.The diversity of the transformation of adducts, such as reduction to amines, Nef reaction to carbonyl compounds, or dehydration to nitroalkenes, offers avariety of applications for this reaction. Recent effortshave been focused on the development of catalytic enantioselective reaction variants. In these processes, differentchiral catalysts were developed, such as thosebased upon BINOL by Shibasaki, Bis(oxazoline) by Evans and Jørgensen, cinchona alkaloid by Corey, dinuclear zinc complexes by Trost, Salen–Co complexes by Yamada, and amino alcohols by Palomo.

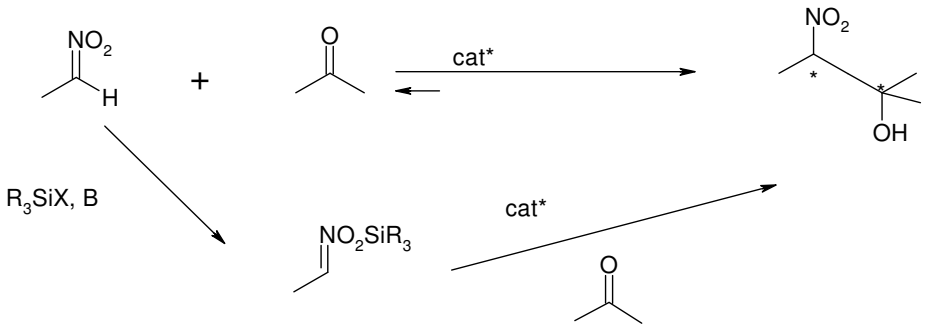
1.GİRİŞ

Karbon – karbon bağı oluşturmaya yarayan çeşitli reaksiyonlardan biri olan nitroaldol, diğer bir adıyla Henry reaksiyonu organik sentezde çok sık kullanılan reaksiyonların en önemlilerinden biridir. Bir karbonil bileşiğiyle, bir nitroalkan arasında gerçekleşen bu reaksiyon ilk kez 1895 yılında Henry tarafından gerçekleştirildi.[1] Bu reaksiyonun ürünü bir β-nitroalkanoldur. Bu ürünler sentetik organik kimyada çok çeşitli kullanılan bir ara üründür.

Henry reaksiyonunun ilk asimetrik versiyonu 1992 yılında Shibasaki tarafından rapor edildi.[2] O zamandan beri, bu alanda çalışmalar genişledi ve sürekli bir şekilde asimetrik Henry reaksiyonu için metal ve metal içmereyen temel katalizörler geliştirildi.

Son zamanlarda Henry reaksiyonu için çok çeşitli katalizör sistemleri geliştirildi. En çok çalışılan sistemler iki kategoride verilebilir: bunlar metal / kiral ligand sistemi ve organokatalitik sistemdir.

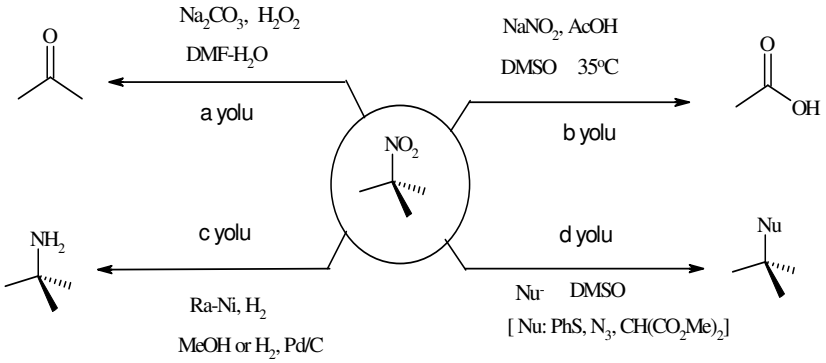
Nitroaldol veya Henry reaksiyonları bir nitroalkanın bir karbonil bileşiğine katılmasıyla gerçekleşir. Aktif bir nitronat grubu içerir ve bu grup uygun bir katalizör kullanılarak katalitik döngünün bir parçası olarak deney ortamında oluşur. Özellikle silil nitranat türleri kullanılır (şekil 1).[3, 4] Nitroaldol reaksiyonlarının ürünleri diğer fonksiyonel guruplara kolayca dönüştürelebilir.[4c]



Şekil 1 . Direkt katalitik nitroaldol (Henry) reaksiyonu ve değişik trialkilsilil nitronatlar kullanılarak yapılan Henry reaksiyonu için genel şema

Nitro alkoller dehidrasyona maruz kalarak sentezde önemli bir yere sahip olan konjuge nitroalkenlere dönüşebilibirler,[5] veya oksidasyonla karbonil bileşiklerine dönüştürelebilirler. Bu yüzden her iki stereojenik merkez kaybolabilir. Nitro gurupları öteki fonksiyonel guruplara kolaylıkla dönüştürülebilir. Bir nitroaldol ürünündeki CH-NO_2 kısmı (şekil 2) Nef oksidasyonundan[6] (a[7] ve b[8] yolu) geçerek

uygun bir keton, aldehit veya karboksilik aside[9] , indirgenmeyle bir amine[10] (c yolu),[11] veya nitro gurubunun sübstitüonuyla nüklefil takılı bir guruba dönüştürülebilir (d yolu).[12]



Şekil 2. 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 karşılaştırılıbilinir. Stereoseçici nitro aldol reaksiyonları, stereokontrollü aldol reaksiyon metotlarının varlığıyla daha az çalışılmıştır.[13] Bu noktada nitro aldol reaksiyonlarının doğal bir sınırlaması, nitro alken (nükleofil) veya karbonil (elekrofil) gruplarından birinin kiral yardımcılara (auxiliaries) kovalen olarak bağlanma noktalarının yetersizliğidir.[14] Nitro aldol reaksiyonlarının katalitik kontrollü asimetrik varyasyonları özellikle 1992 yılı içinde belgelendi ve 2003 yılında katalitik asimetrik Henry reaksiyonlarıyla ilgili üç temel eleştiri kitabı (review) yayımlandı.[15]

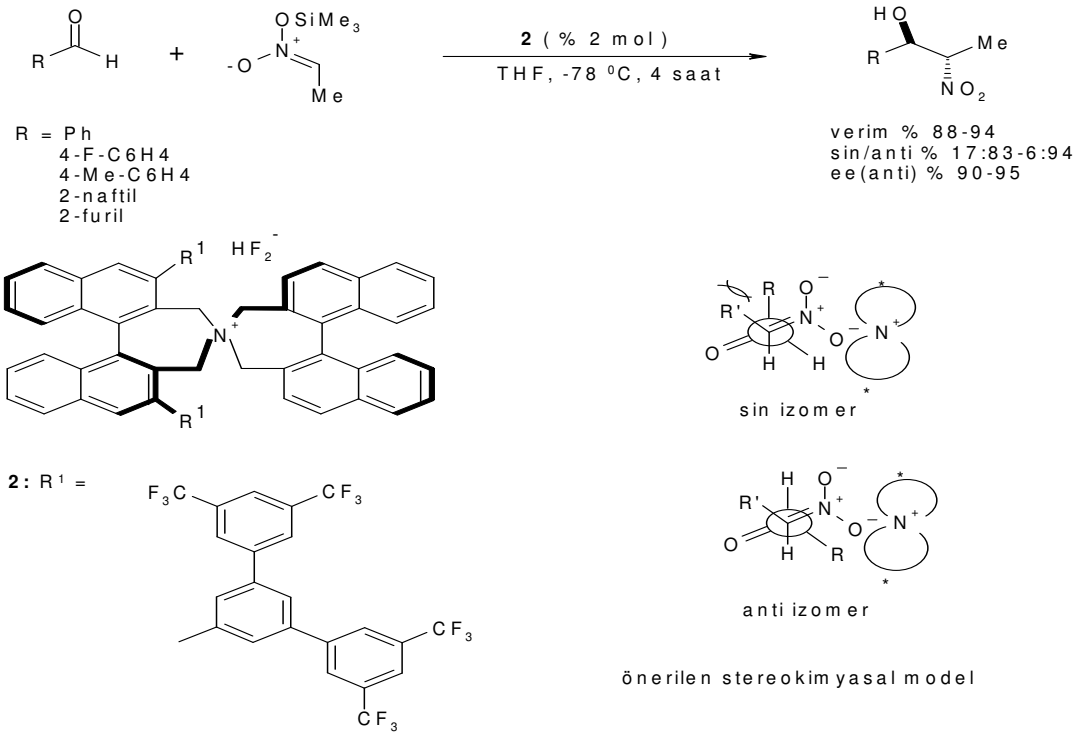
Asimetrik katalizde kiral katalizörlerin kullanımı substrat veya kiral yardımcı kullanmaya göre daha avtajlıdır. Katalitik metod şimdiye kadar iki farklı stratejiye bağlı olarak sunulmuştur: (i) birincisi uygun silil nitronatın oluşumu bir önceki adımda nitroalkan türünün aktivasyonunu içerir (ii) ikincisi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

2.ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1.Silil Nitronatlar' ın Katalitik Kontrollü Asimetrik Nitroaldol Reaksiyonları

Bir aldehit veya ketonun karbonil gurubuna nitro bileşiğinin nükleofilik atağının bir ön basamağı olarak, aktif nitronat türüne ihtiyaç duyulur. Bu noktada,

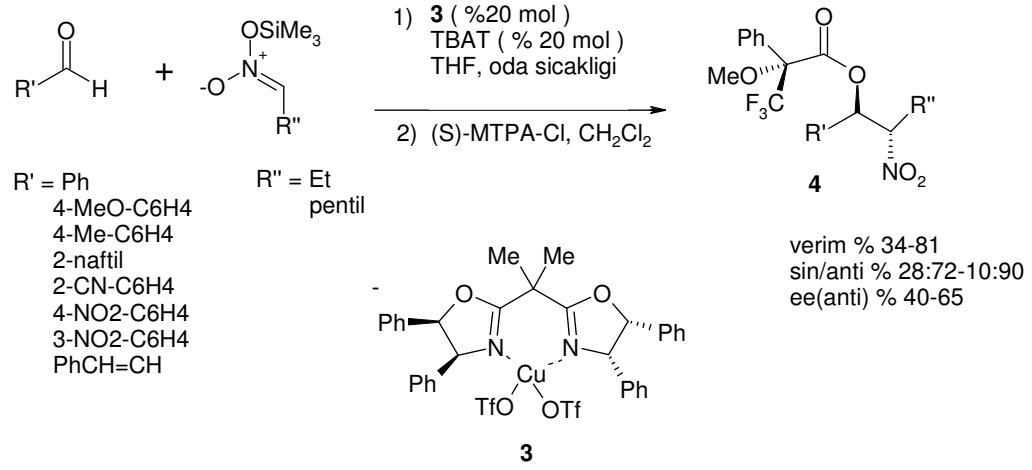
birkaç yıl önce gösterildiği gibi, bir trialkilsilil nitronatın ve florat iyonunun bir aldehitle etkileşmesinin bir sonucu olarak nitroaldol ürününü vermiştir.[16] Bu yaklaşım asimetrik uygulamalar için iyi bir platform sağlamıştır. Bu ilkeleri takiben, Maruoka ve çalışma arkadaşları[17] Sililnitronatlar **1** ve aldehitler arasındaki reaksiyonu yönlendirmek için quaterner amonyum florit tuzlarını kullanmışlardır. Alifatik aldehitler iyi diastereo- ve enantiyoseçicilik göstermemelerine rağmen, aromatik aldehitler ile sililnitronatlar arasında THF içinde, -78 ^{0}C de kiral amonyum tuzlarının **2** (şekil 3) sadece % 2 mol oranında kullanılmasıyla gerçekleştirilen nitroaldol reaksiyonlarında anti nitroaldol ürünleri (6:9 sin/anti oranında) yüksek verim ve ee değerleriyle yapılmıştır. Trialkilsilil guruplarının doğası kimyasal verim ve seçicilikte çok önemlidir. Örneğin trimetilsilil (ve trietilsilil) nitronatları iyi sonuçlar vermiş, ancak hacimli tert-butildimetilsilil nitronatlar iyi sonuçlar vermemiştir.



Şekil 3. Anonyum tuzlarıyla katalizlenen, aldehitler ve silil nitronat türevleri arasında gerçekleşen nitroaldol reaksiyonlar.[17]

Neredeyse aynı zamanda, Jorgensen[18] kiral metal kompleksler ve akiral florit iyon kaynağının kombinasyonuyla aromatik aldehitler ve trialkilsilil nitronatlar arasındaki nitroaldol reaksiyonlarında anti-seçicilik olduğunu göstermiştir (şekil 4).

İyon kaynağı olarak tetrabütilamonyum trifenilsilildiflorosilikat (TBAT)'ın % 2 mol oranıyla beraber kiral Lewis asit kaynağı olarak Cu^{II}-bis(oksazolin) kompleksleri katalitik sistemi oluşturmaktadır. Önerilen sistemde oda sıcaklığında yüksek oranlarda anti/sin elde edilmiş, ancak verim ve ee değerlerinin her ikisinin ılımlı değerlerde olduğu bildirilmiştir. Burada dikkat edilecek unsur retro-Henry reaksiyonları ve epimerizasyondan sakınmaktır. Aksi taktirde Mosher esterleri **4** deney ortamında oluşabilir. Maruoksa'nın ve Jorgensen'in metotları nitro metandan farklı nitro bileşikleri için uygulabilir.

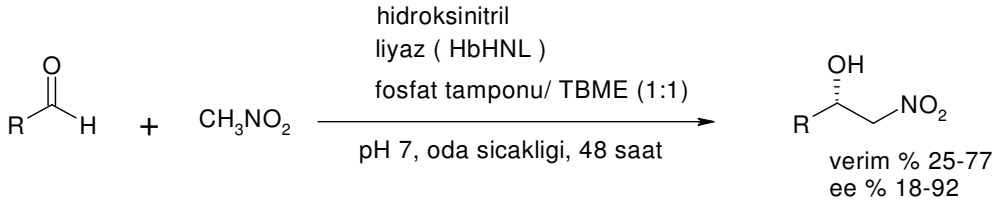


Şekil 4. Cu^{II}-bis(oksazolin) ve TBAT kombinasyonuyla katalizlenen, aromatik aldehitler ve olan trimetilsilil nitronat arasında gerçekleşen asimetrik nitroaldol reaksiyonları.[18]

2.2.Doğrudan Katalitik Kontrollu Asimetrik Nitroaldol Reaksiyonları

Bu metotlarda bir baz tarafından aktive edilmiş nitroalkanın Hidrojen transferi, asidik bir merkeze koordinasyon yoluyla akseptör karbonilin aktivasyonuyla birlikte katalitik döngünün bir parçası olurlar. Bu alandaki çığır açıcı gelişme Shibasaki tarafından 1992[19] yılında gerçekleştirilmiştir ve bifonksiyonel metal katalizörler tarafından yapılmıştır.[20] Daha yakın zamanlarda genellikle bir aktivasyon modeli içinde yapılan ve kimyasal dönüşümleri katalizleyen tümüyle organik moleküller de ortaya çıkmıştır.[21] Her iki uygulamada, metal ve organo kataliz, nitroaldol reaksiyonlarında başarıyla gerçekleştirilmiştir. Yukarıdaki metotlar metal içreğine göre kategorize edilmiştir.

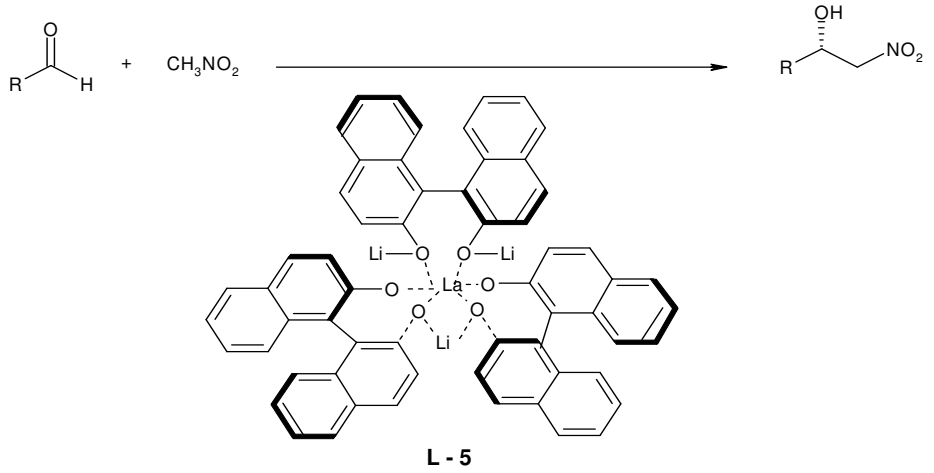
Biokatalitik Henry reaksiyonları şekil 5 de gösterildiği gibi bazı aromatik aldehitler ile nitrometan veya nitroetan arasındaki nitroaldol reaksiyonları liyaz katilizli olarak ilk kez Grieng tarafından yapılmıştır.[22] Enzim içeren uygulamalar için beklenildiği gibi verim ve seçicilik yüksek enantioseçicilikten (benzaldehit ve heptanal için sırasıyla elde edilen ee değerleri % 92 ve % 89) düşük enantioseçiciliğe (m-nitrobenzaldehit ve o-nitrobenzaldehit için sırasıyla elde edilen ee değerleri % 18 ve % 28) kadar geniş bir aralıkta substrata bağlıdır.



Şekil 5. Tamponlu ortamda liyaz katalizli nitroaldol reaksiyonları[22]

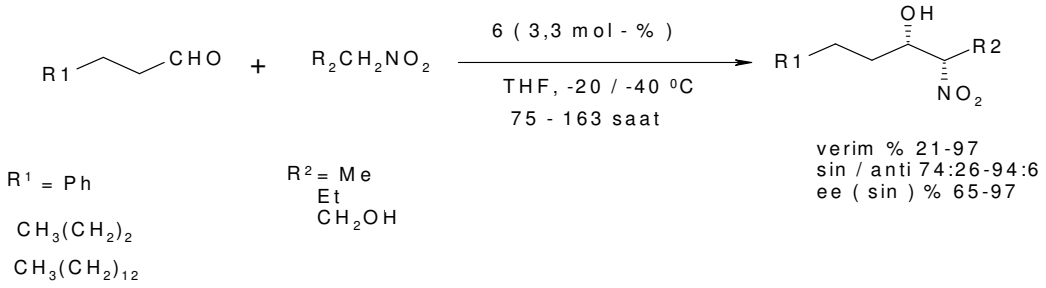
2.3.Nadir Toprak Katalizi

Bu kategoride dizayn edilen ilk katalizör, hem nitrometanı hemde diğer nitroalkanları bir çok değişik aldehitlerle çok iyi verim ve çok iyi enantiyoseçicilikle katalizleyen kompleks şekil 6 da ki komleks **5** tir.[19] Lantan ve fenoksi-Li gruplarının sırasıyla Lewis asid ve Bronsted baz merkezi olarak davrandığına inanılmıştır (şekil 6).[19c]

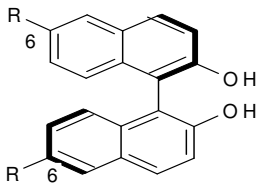


Şekil.6. Heterodimetalik ambifonksiyonlu bir katalizör tarafından katalizlenen nitroaldol reaksiyonları.[19a]

Katalizörün daha da saflaştırılması enantio ve sin/anti seçiciliklerin artmasına neden olan **L-1** deki[23] BİNOL iskeletinin 6,6'– konumlarına sübstitüentlerin yerleştirilmesiyle başarılı olmuştur.[24] 6,6'-konumlarına metil guruplarının yerleştirilmesi (katalizör **6b**) bir iyileşmeye yol açmazken CN gibi gurupların yerleştirilmesi (**6c**) ve özellikle $R_3SiC{\equiv}C$ (katalizör 6d) 94 : 6 sin/anti oranı ve % 97 ye kadar ee değerleri sağlamıştır.



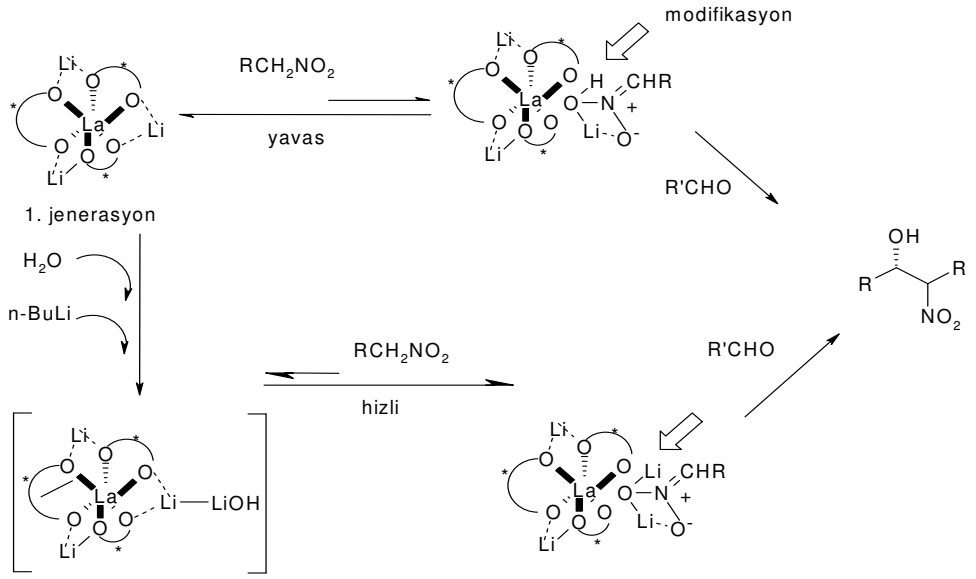
katalizör 6 : $La(O\text{-}iPr)_3$(1), BuLi(3), H_2O(1), L-1(3)



a: R=H
b: R=Me
c: R=CN
d: R=$Et_3SiC{\equiv}C$

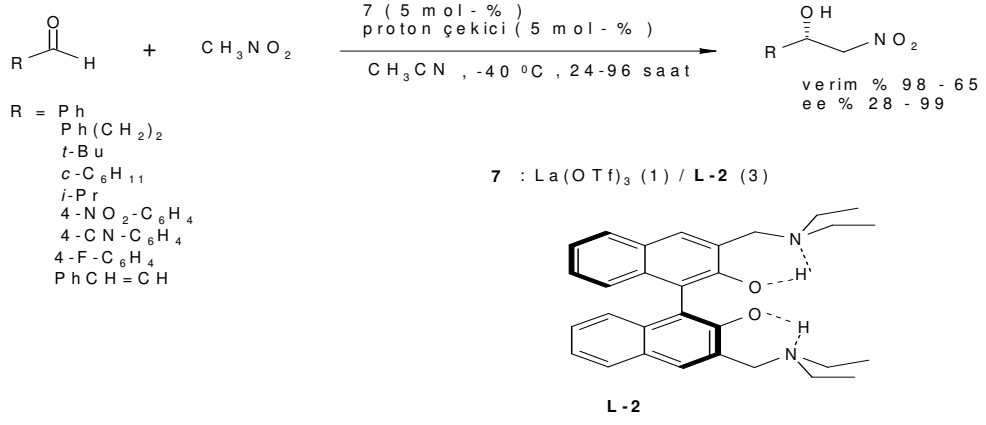
Şekil 7. Shibasaki' nin Henry reaksiyonlarında kullandığı Lantanium-baz komplekslerinin ikinci jenerasyonu.[24]

Sonraki çalışmalarda H_2O ve BuLi den oluşan LiOH eklenmesiyle kompleks katalizörün değiştirilmesinin reaksiyon süresini kısaltan daha aktif bir katalizör verdiği bulunmuştur.[25] Bu hız artışının katalitik döngünün hız belirleyici basamağı olduğuna inanılan hidrojen transferi yoluyla daha hızlı nitronat oluşturduğuna inanılmaktadır (şekil 8).



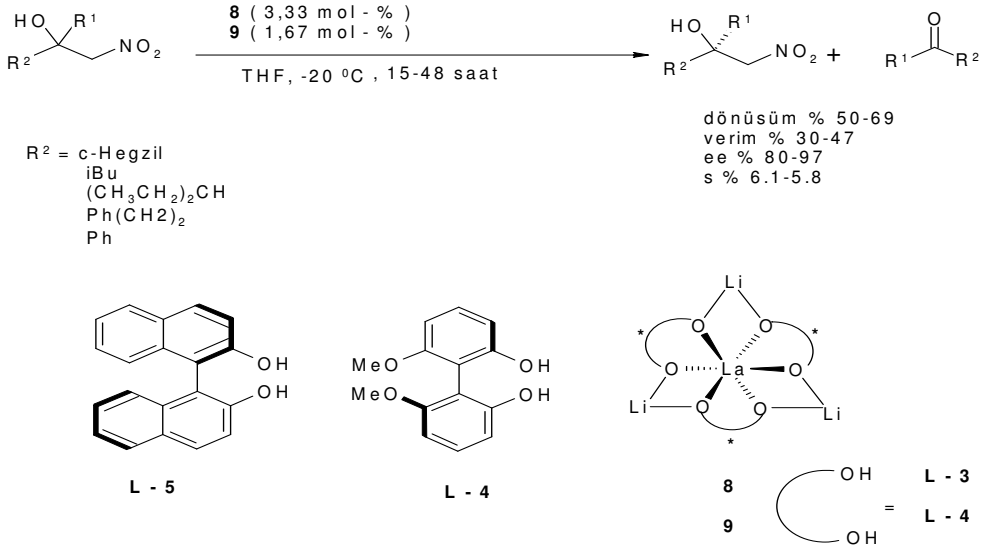
Şekil 8. Shibasaki'nin birinci ve ikinci kuşak katalizörlerinin farklı aktivite ve seçicilik göstermesinin açıklanması.[25]

Daha yakın zamanlarda (şekil 9) Saâ ve çalışma arkadaşları nitroaldol reaksiyonları için 3-3' konumlarına aminoalkol yan zinciri getirilmesiyle değiştirilen üç BİNOL ligandına merkezi La koordinasyonundan oluşan katalizörle Lantan'a dayalı bifonksiyonel katalizör **7** yi geliştirdiler.[26] Bu kompleksler tek başına reaksiyonları katalizleyemeseler bile araştırmacılar dışarıdan güçlü bazların tercihen DBU ve hidrojen çekici bazların reaksiyonun hızını hemde seçiciliğini arttırdığını buldular. Genel olarak alifatik aldehitler ile yapılan reaksiyonlarda etkinlik çok iyi iken (genellikle % 90 dan daha fazla) aromatik ve α – β doymamış aldehitler ise daha az etkinlik göstermiştir.



Şekil 9. lantanium katalizli asimetrik nitroaldol reaksiyonları için aminoalkol bağlı BİNOL ligantları.[26]

Ketonların azalmış reaktivitesi ve bazik koşullarda retro–nitroaldol reaksiyonlarına olan eğilimleri nedeniyle ketonların karbonil akseptörü olduğu nitroaldol metotlarının gelişimini hızlandırmıştır. Özellikle aktif olan ve ayrıca iki koordine atom taşıyan α-ketoesterler gibi bazı ketonlar katalitik Henry reaksiyonlarında incelenmişlerdir.[27] Fakat basit ketonlar için kabul edilen metotların uygulanması rasemik varyantlar için bile zor olmuştur.[28] Yakın bir zamanda Shibasaki ve Matsunaga tersiyer nitroaldolların katalitik ayırma maddesi olarak La–Li heterobimetalik kompleksler olarak kullanılan BİNOL/bifenol karışımıyla kinetik rezülüsyonunu içeren umut verici ilk sonuçlarını bildirmişlerdir (şekil 10).[29]



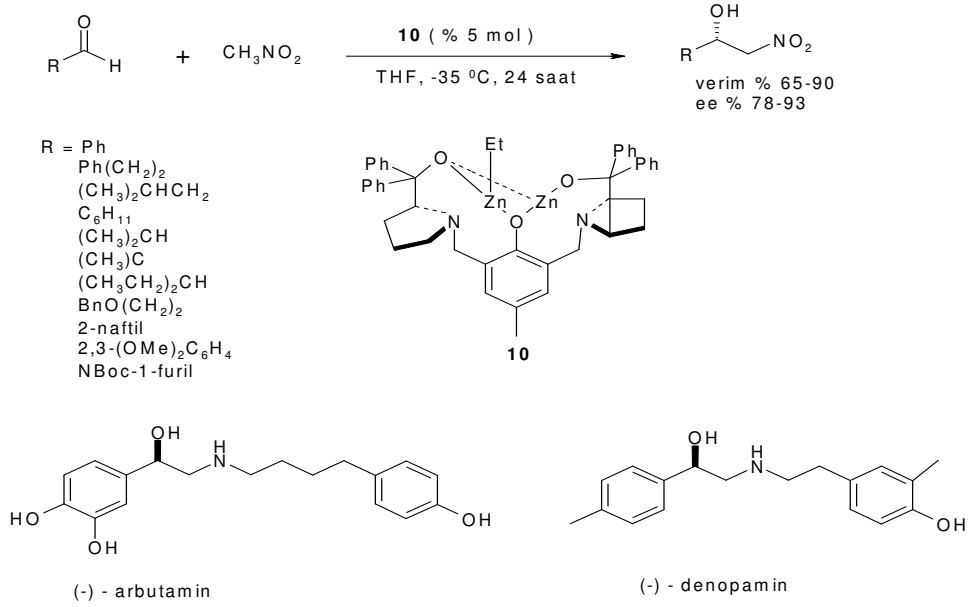
Şekil 10. Nitroalkollerin katalitik kinetik rezülüsyonu.[29]

Açıktır ki, nitroalkollere en iyi uyan keton (R^1) metil gurubu ve bir (R^2) dallanmış zincirli alkil gurubu taşıyan bir ketondur. Rezülüsyon işleminin seçiciliği 8/9 komplekslerinin oranına karşı oldukça hassastır.

2.4.Çinko (II) Katalizörleri

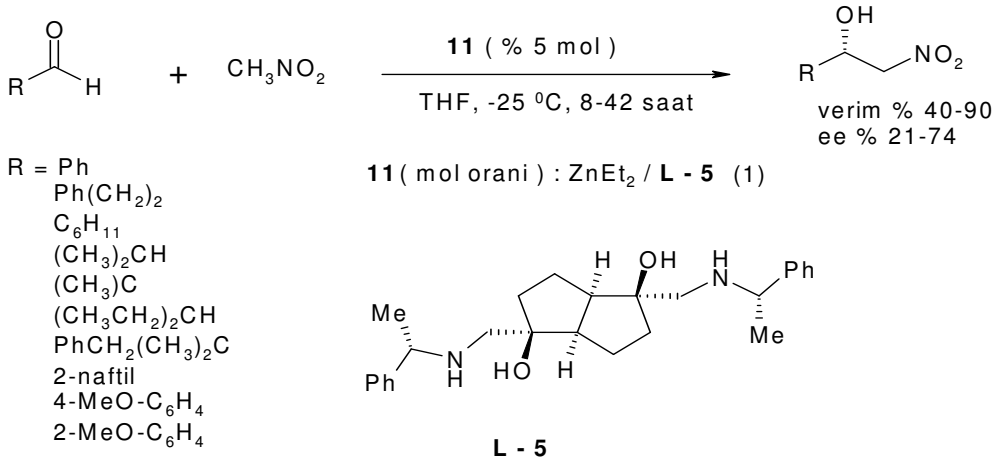
Çinko merkezli metal komplekskerinin çok fonksiyonlu özellikte olmalarının bir sonucu olarak asimetrik nitroaldol reaksiyonlarında katalizörlerin değişik bir sınıfını oluşturmuşlardır. Zn^{2+} içeriği yönünden katalitik maddeler ikinci sınıf aldoz enzimlerine benzerler.[30] Bu özellik bu katalitik maddeleri sulu ortamda reaksiyon yürütme yönünden cazip hale getirirler. Trost bir semi-azacrown ligandla, iki çekirdekli bir çinko kompleksinden oluşan bu gurubun çok etkili bir katalizörünü

dizayn etmiştir (şekil 11).[31] Alifatik ve aromatik aldehitlerin geniş bir aralığında **10** nolu kompleksten % 5 mol oranından alınarak, katalizlenen nitoaldol reaksiyonlarında yüksek enantiyoseçicilik düzeyi ele geçmiştir. Buna ek olarak **10** nolu komplekste gösterilen kiral C_2-simetrik semi-crown ligandının hazırlanması pirolin yönünden kolay olmuştur ve hem yapısal hemde elektronik dönmeye uygun olmuştur. Bu teknoloji (-)-arbutamin ve (-) denopaminin sentezine uygulanmıştır.



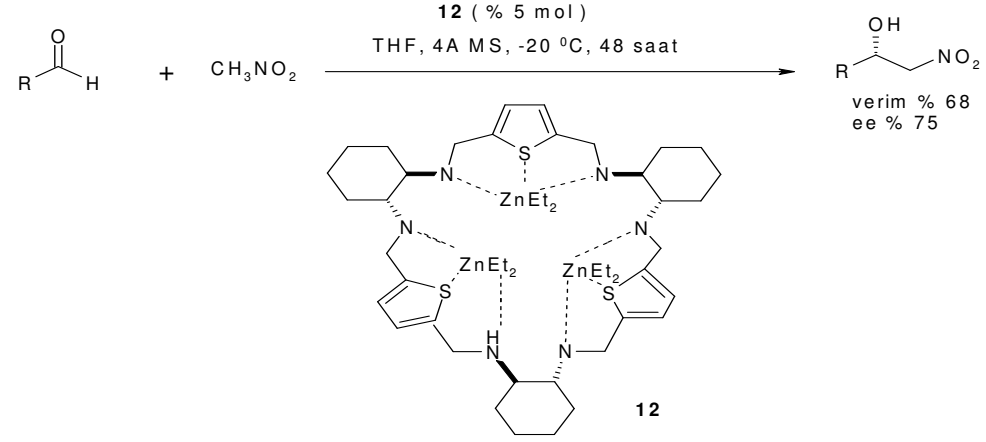
Şekil 11. Trost'un iki çekirdekli çinko komplekslerinin asimetrik nitroaldol reaksiyonlarında ki performansı.[31]

Katalitik nitroaldol metoduna uygulanan diğer Zn içeren bifonksiyonel metal komplekslerinin yeterince iyi olmadığı bildirilmiştir.[32] Et_2Zn ve dimerik aminoalkol ligand **L-5** karışımı düşükten orta dereceye değişen enantiyoseçicilikle nitroaldol ürünlerini oluşturmuştur (şekil 12).



Şekil 12. Çinko katalizli Henry reaksiyonları için ligand olarak dimerik bir aminoalkol.[32b]

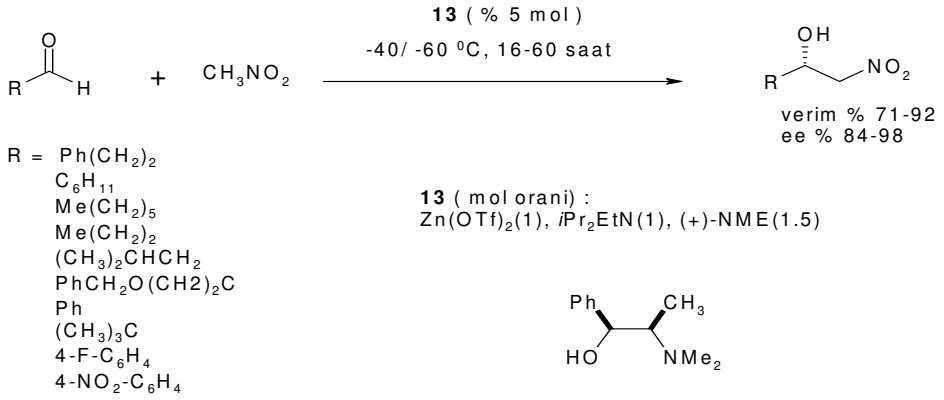
Martell, % 68 verim ve % 75 ee ile trimerik bir tiyoaza makrosiklik **ligand-12** ve dietil çinkodan elde edilen üç çekirdekli bir çinko kompleksi tarafından nitrometan ile benzaldehit arasındaki nitroaldol reaksiyonunu katalizlemyi başarmıştır (şekil 13).[33] Ne yazık ki substrat genelliğinin değerlendirilmesiyle ilgili veriler yoktur.



Şekil 13. Benzaldehit ve nitrometan araındaki Henry reaksiyonları için tiyoazacrown ligantları.[33]

Palomo ve çalışma arkadaşları basit bir Zn(II) tuzu, kiral bir aminoalkol ligandı ve bir amin bazını birleştiren pratik bir sistem geliştirdiler (şekil 14).[34] Bu yöntemde elektrofilik aldehiti ve nükleofilik nitroalkanı aktive ettiği düşünülen asit

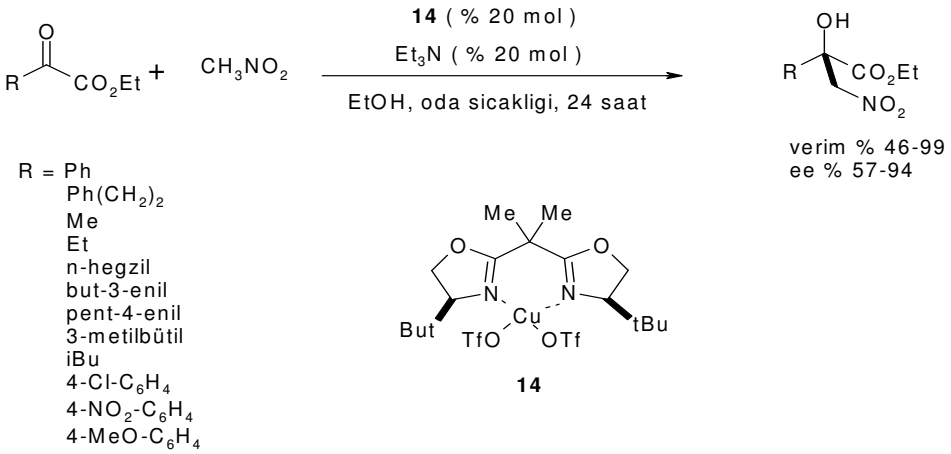
ve baz merkezleri aynı molekül içinde değildir. Bu ayırt edici özellik metal tuzları, amin bazları ve kiral ligandların değişik oranlarını gözlemeyi kolaylaştırır. Test edilen kiral aminoalkoller arasında N-metil efedrin (NME) test edilen alifatik aldehitler için % 90 dan biraz daha fazla ve aromatik aldehitler için % 90 dan biraz daha az ee değerleri vererek en iyi sonuçları sağlamıştır. Bu sistem Kagan'ın iki ligand modeline (ML_2) çok iyi uyan pozitif bir etki göstermiştir.[35]



Şekil 14. $Zn(OTf)^2$/N-metilefedrin/DIPEA üçlü sisteminin enantioselektif nitroaldol reaksiyonlarında kullanımı.[34]

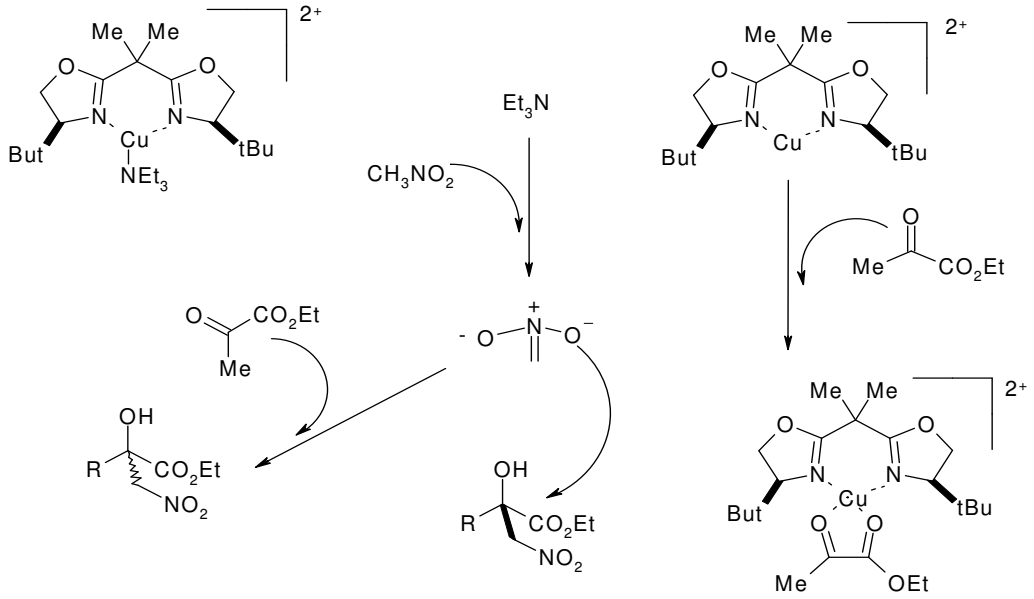
2.5.Bakır Katalizörleri

Bakırın kiral kompleksleri, özellikle Cu^{II}-bis(oksazolin) kompleksleri katalitik asimetrik dönüşümlerde yaygın bir uygulama alanı bulmuşlardır.[36] Bu tür organo metalik bileşiklerin asimetrik nitroaldol reaksiyonuna uygulanmasının ilk örneği Jorgensen tarafından gerçekleştirildi.[37] Jorgensen tarafından gerçekleştirilen bu yöntem oda sıcaklığında, kiral Cu^{II}-BOX kompleksleri varlığında ve trietilamin co-katalizörlüğünde nitrometanın α-ketoesterle etkileştirilmesine dayanır (şekil 15). Yeni oluşan quaterner stereo merkez alifatik ve elektronca fakir aromatik aldehitler için genellikle % 90 dan daha fazla seçicilikle elde edilir. Ancak nötral yada elektronca zengin aromatik aldehitler kullanıldığı zaman daha düşük ee değerleri elde edilir.



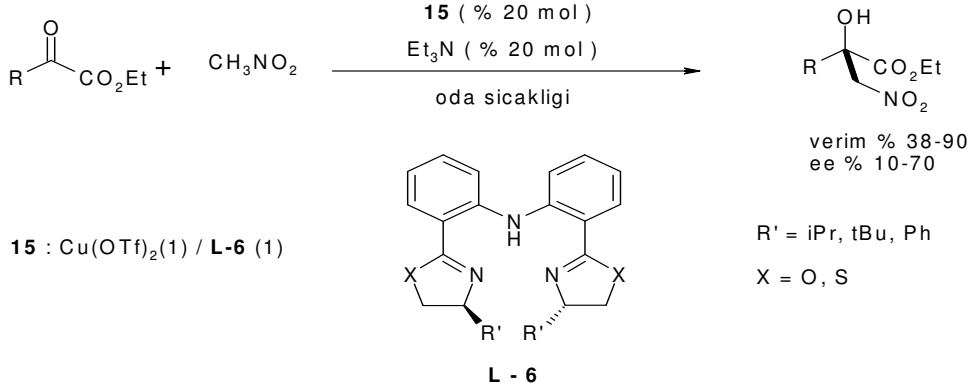
Şekil 15. Trietilamin ve Cu^{II}-BOX ile katalizlenen nitrometan ve α-ketoesterler arasındaki Henry reaksiyonları.[37]

Bu mettota iki katalitik bileşenin – $Cu^{(II)}$ kompleksi ve trietilaminin optimum noktası % 20 mol oranındadır. Bu değerden yüksek oranlar daha düşük seçicilik gösterirken, düşük oranlarda ise düşük verim gözlenmektedir. Trietilamin dışında ki bazlar da düşük verim veya seçicilik gösterirler. Trietilaminin aktif bir şekilde katıldığı hem rasemik hemde asimetrik yolu dikkate alınarak bir reaksiyon modeli şekil 16 da gösterilmiştir.



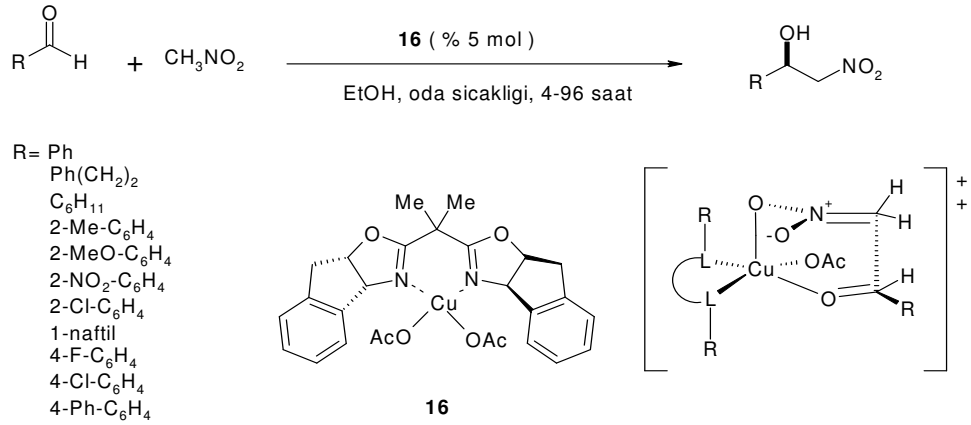
Şekil 16. Lewis asid katalizörünün deaktive edici ve teşvik edici olarak trietilamin co-katalizörlüğünde iki yönlü rol oynaması [37]

Benzer bir çalışmada Du[38] üç dişli bisoksazolin ve tiyazolin ligantları **L-6** $Cu(OTf)_2$ tuzlarıyla birlikte kullanarak nitroalkol ürünlerini biraz daha az seçicilikle elde etmiştir (şekil 17). Burada en iyi sonucu veren katalizör ter-bütil sübstitüntleri taşıyan (X=S, R'= tBu, % 70'e varan ee değerleri) bis(oksazolin) ligandını içerir. Aynı türdeki ligantlarla (% 20 mol oranı) Et_2Zn den (% 50 mol oranı) oluşan kompleksler 0 ^{0}C de hegzan içinde nitroaldol reaksiyonunu katalizlemiş, ancak ağırlıklı olarak zıt konfigürasyonlu ürünler elde edilmiştir. İlginçtir ki ikinci durumda R' = benzil olan bis(oksazolin) ligantları oldukça iyi seçicilik göstererek (% 85'e varan ee değerleri) en iyi sonuçları vermişlerdir.



şekil 17. α-ketoesterlerin Henry reaksiyonlarında kullanılan Cu^{II} - katalizörleri için üç dişli bis(oksazolin) ligandları.[38]

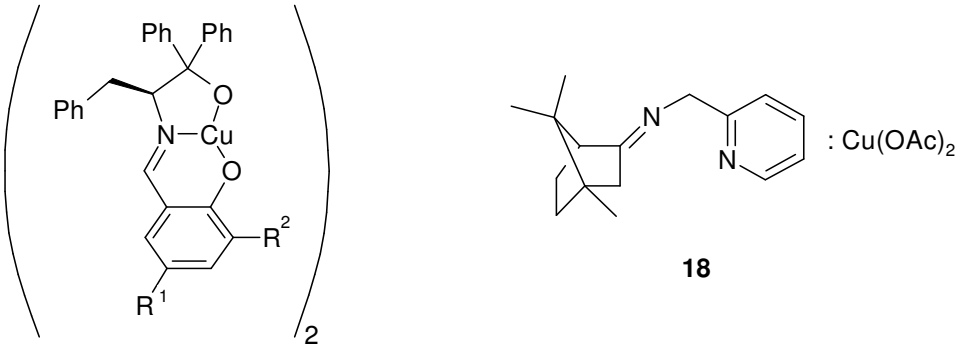
Şekil 18' de gösterildiği gibi, nitrometan ve aldehitler arasında gerçekleşen nitroaldol reaksiyonları için % 5 mol oranında kullanılan ve çok etkili olan Cu^{2+} katalizörü Evans tarafından rapor edilmiştir.[39]



şekil 18. Evans tarafından geliştirilen ve enantioselektif Henry reaksiyonlarında kullanılan bifonksiyonel $Cu(OAc)_2$-BOX katalizrü.[39]

Bu metotta kullanılan katalizör **16** nitroalkanların deprotonlanmasını kolaylaştıran orta derecede bazik ligandlar taşıyan, zayıf asidik metal kompleksi içeren $Cu(OAc)_2$-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 hemde aldehit karboniline koordine olarak gözlenen stereo kimyayı doğru bir şekilde tahmin eden tercihli bir kayık konformasyonu oluşturmaktadır.

Evans tarafından açıklanana benzeyen bir aktivasyon ilkesi yoluyla yürüyen Henry reaksiyonunun diğer Cu(II) katalizörleri de bulunmaktadır. Zhou, kiral iminoaolkol ligandları taşıyan iki çekirdekli bir Cu(II) kompleksi olan kompleks **17** yi sentezlemiştir.[40] Katalitik kompleksin dimerik doğası x-ray yapı analiziyle gösterilmiştir. Ne yazık ki verimler yüksek olmasına rağmen enantioseçicilikler özelliklede alifatik aldehitler için sadece orta düzeyde olduğu görülmüştür (genel olarak % 45-64 ee değerleri). Diğer taraftan Pedro kamfordan türeyen iminopridin ligantları ile $Cu(OAc)_2$ tan oluşan komplekslerle nitrometan ile o-anisaldehit arasındaki Henry reaksiyonunun katalizini gerçekleştirmiştir.[41] Evans tarafından geliştirilen koşullara benzer reaksiyon koşulları altında yüksek verimler, ancak orta derecede seçicilikler elde edilmiştir. En iyi sonuç % 86 ee değerini veren kompleks **18** ile elde edilmiştir (figür 1).

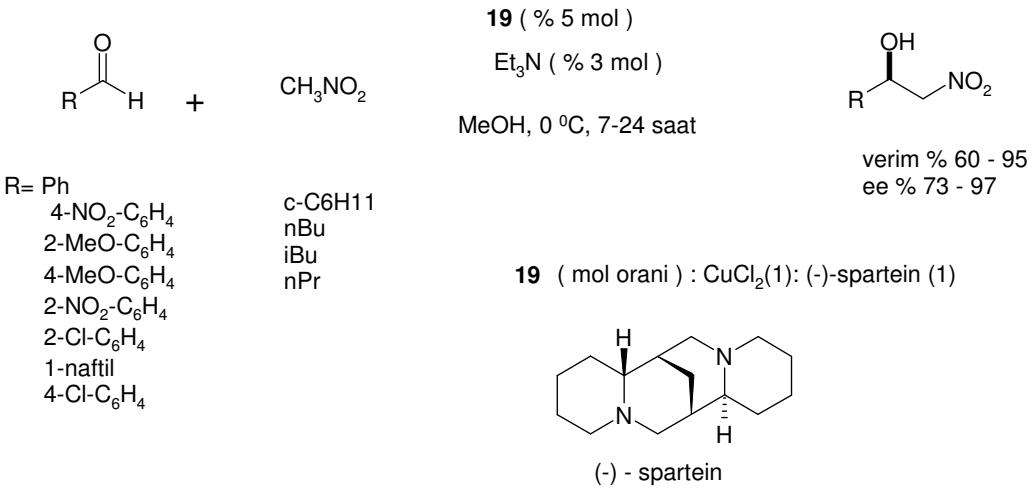


17 **18**

Figür 1. Henry reaksiyonuna karşı test edilen katalitik Cu^{II}-imin kompleksleri.

Kiral Cu^{II}-diamin komplekslerinin de Henry reaksiyonlarında yararlı katalizör olarak davrandığı gösterilmiştir.[42] Cu^{II}-spartein komplekslerinin en iyi bilinen stereo kimyasal eğilimleri ve konformasyonel katkıları rigidite göz önüne

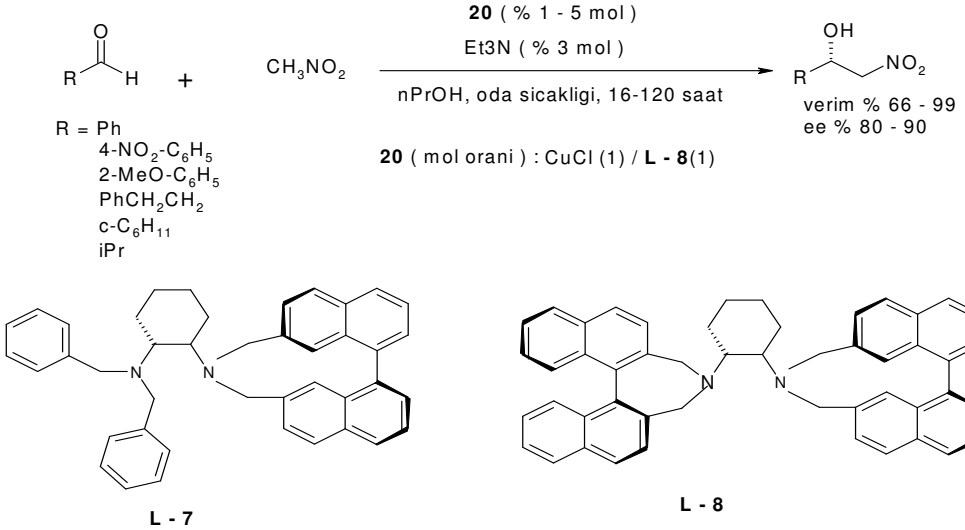
alınarak hem $CuCl_2$ hemde $Cu(OAc)_2$'ın (-)-spartein komplekslerinin, nitrometan ile bir dizi aromatik ve alifatik aldehitler arasındaki Henry reaksiyonlarında incelenmiştir. İlginçtir ki $Cu(OAc)_2$-(-)-spartein kompleksi dışardan bir baza gerek kalmadan reaksiyonu katalizleyebilirken, temel olarak rasemik ürünler vermektedir. Diğer yandan $CuCl_2$-(-)-spartein kompleksi tek başına reaksiyonu katalizleyememiştir ancak az miktardaki trietilamin varlığında % 80 ee değeriyle yavaş bir reaksiyon gerçekleştirmiştir (şekil 19). Araştırmacılar eklenen trietilaminin varlığını çok etkili olduğunu ve mol olarak % 3'ün üzerindeki bir trietilamin miktarı enantiyoseçiciliği düşürüdüğünü bulmuşlardır.Yine araştırmacılar çözücü olarak metanolün gerekli olduğuna dikkat çekmişler, çünkü dikolorometan (CH_2Cl_2) yada THF gibi çözücüler kullanıldığı zaman düşük enantiyoseçicilik gözlemlenmiştir. $Cu(OAc)_2$ 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 düşünüldü.



Şekil 19. Nitrometanın Henry reaksiyonları için karışık bir $Cu(OAc)_2$-(-)-spartein/Et_3N katalitik sistemi.[42]

Etkili katalizörlerin yüksek taramalı yeni bir sistemi oluşturulduktan sonra Cu(I) ile yapılan Henry reaksiyonları için yeni kiral diamin ligandları sentezlendi.[43] Asimetrik bir katalizörün etkinliğini belirlemek için yeni bir gözlemleme aracı sirkular dikroizm (CD) piklerinin şiddetlerinin incelenmesidir. Bu ölçme yöntemi hem reaksiyon verimine hemde enantioseçiciliğe karşı hassas olduğundan sadece her iki kriteri birden karşılayan katalizörler CD spektrumunda şiddetli pik verirler. Bu yöntemin yardımıyla diamin **L-7** ve **L-8** ile CuCl den oluşan komplekslerin

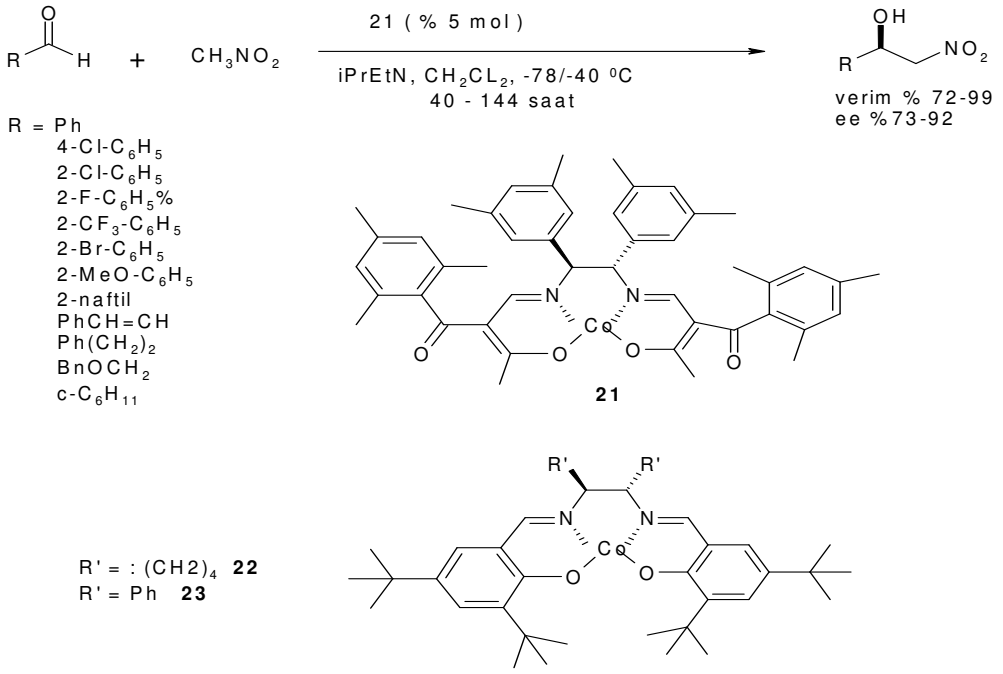
nitrometan ile bazı aldehitler arasındaki Henry reaksiyonlarında çok aktif katalizör oldukları saptanmıştır. Özellikle C_2-simetrili katalizör **20** n-propanol içinde oda sıcaklığında % 1 lik mol oranında bile kullanıldığı zaman yüksek verim ve enantioseçicilik göstermiştir (şekil 20).



şekil 20. CD ye dayalı yüksek tarama yoluyla tasarlanan Cu-katalizörlü Henry reaksiyonları için oldukça etkili kiral diamin ligantları.[43]

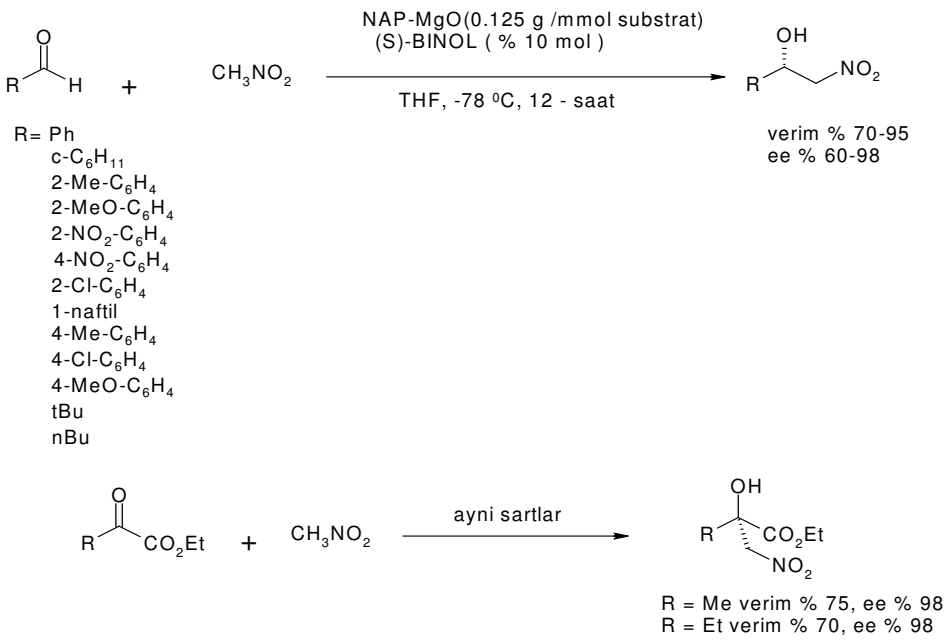
2.6.Diğer Metal katalizörleri

Yamada ve çalışma arkadaşları[44] Co(II)-ketoimin ve Co(II-SALEN) komplekslerinin bir eşdeğer mol Hunig bazı varlığında Henry reaksiyonları iyi katalizör olduğunu bulmuşlardır (şekil 21). Örneğin katalizör **21** stokiyometrik oranda diizopropiletilamin ile birlikte bir dizi aromatik ve alifatik aldehit için genellikle % 73-92 aralığında olmak üzere çok yüksek verim ve enantiseçiciliklerle nitroaldol ürünlerini vermiştir. Dikkate değer bir istisna % 11 verim ve % 53 ee değerleri veren p-anisaldehit olmuştur.[42a] Kompleks **22** ve **23** benzer özellikleri göstermiştir.[44b]



Şekil 21. İmino-enol ligantları kullanılarak Co içeren enantioseçici katalitik Henry reaksiyonu.[44]

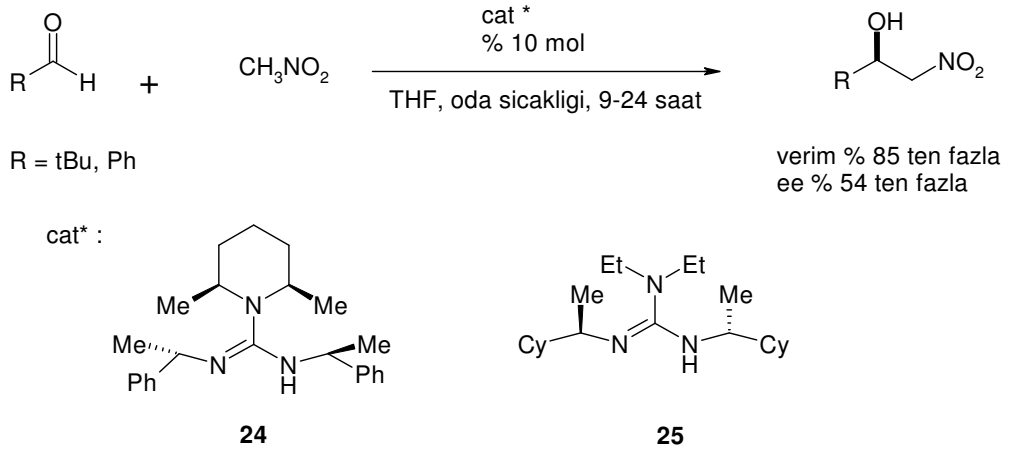
Choudary belirli şekil ve büyüklükteki heterojen bir katalizör olarak nano kristal Magnezyum oksit (NAP-MgO) kullanarak katalitik kiral ligand olarak BİNOL içeren enantioseçici Henry reaksiyonlarını gerçekleştirmiştir (şekil 22).[45] -78 ^{0}C de bir dizi aromatik ve alifatik aldehitlerle nitrometan arasındaki reaksiyonların % 60 – 98 ee değerleri arasında değişen seçiciliklerle ve yüksek verimle gerçekleştiği bulunmuştur. Heterojen katalitik sistemin α-ketoesterlerin Henry reaksiyonlarını yürütmede aynı etkinlikte olduğu ve % 98 ee değeri ile tersiyer alkolleri verdiği gözlenmiştir.



Şekil 22. Nano kristal MgO-BİNOl sistemiyle katalizlenen enantioseçici Henry reaksiyonları.[45]

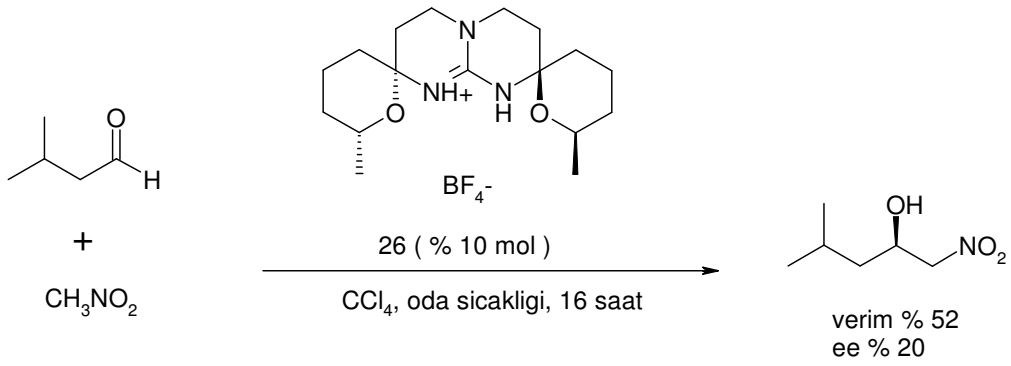
2.7.Organo Kataliz

Bir kimyasal dönüşümü katalitik olarak yürütebilen küçük organik maddeleri arama(organokataliz) son birkaç yılda oldukça ilgi çekmiştir.[46] Bu bağlamda seçilen bazı organo katalizörler nitroaldol 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 dışardan 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.[47] Nâjera **24** ve **25** gibi C_1 ve C_2 simetrili bazı guanidinlerin oda sıcaklığın THF içinde nitrometanın hem izovaleraldehit hemde benzaldehit arasındaki reaksiyonlara uygunlanmasını göstermiştir (şekil 23).[48] Verimler genellikle yüksek iken sadece orta derecede enantioseçicilikler gözlenmiştir (% 54 den daha az ee değerleri).



Şekil 23. Henry reaksiyonunda organokatalizör olarak kullanılan kiral guanidin bileşikleri.[48]

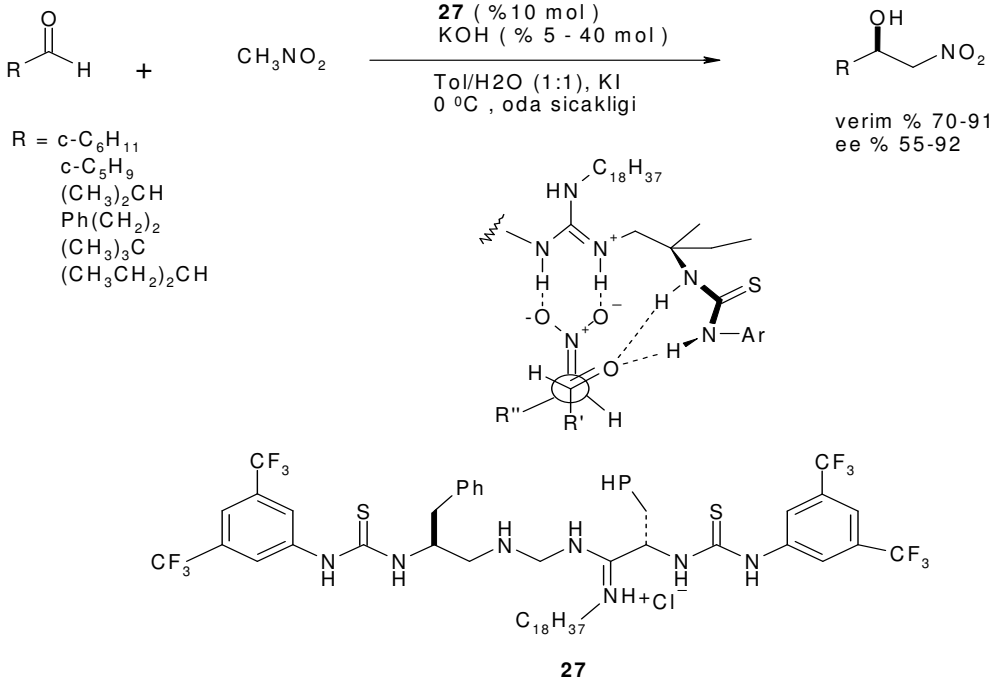
Benzer şekilde, guanidin tetrafloroborat tuzu **26**'nın nitrometan ile izovalerinaldehit arassındaki nitroaldol reaksiyonunu düşük ee ile katalizlediği bildirilmiştir (şekil 24).[49]



Şekil 24. Enantioseçici Henry reaksiyonunda kiral guanidin tetrafloroborat tuzu.[49]

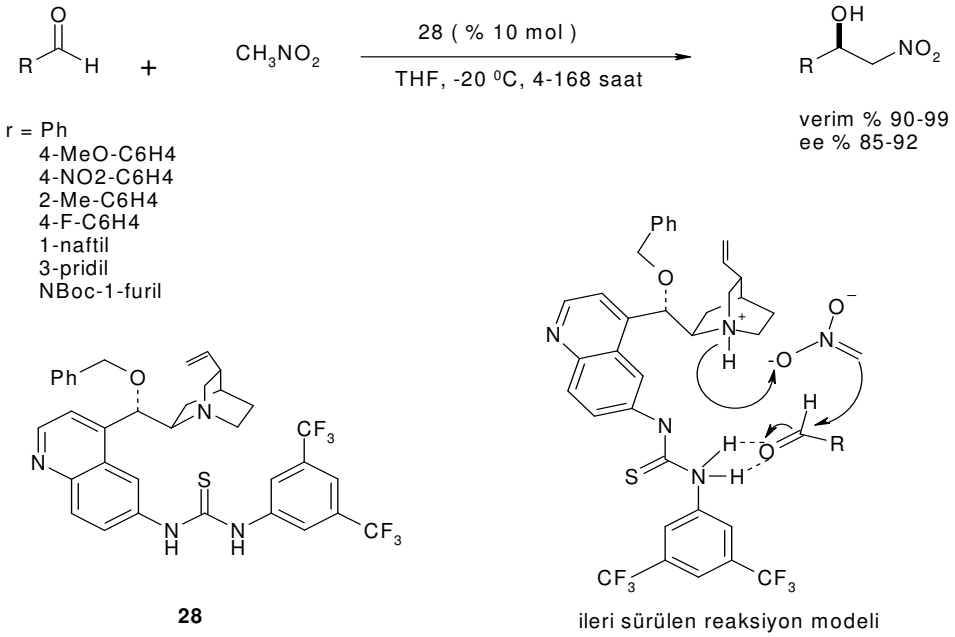
Nagasawa bir quaternize guanidin birimi ve aynı katalizör molekülündeki bir tiyoüre biriminin entegrasyonu yoluyla ve KOH bazının yardımıyla PTC altında nitroaldol reaksiyonu için etkili bir katalizör geliştirmiştir (şekil 25).[50] Bu çalışma modelinde nitronat gurubu guanidinyum molekülünün iyon çifti ile tiyoüre karbonil gurubuna hidrojen bağı yoluyla bağlanabilmelidir. Nitrometan ile dallanmış zincirli alifatik aldehitler arasındaki reaksiyonlarda yüksek verimler ve kabul edilebilir enantioseçicilikler elde edilmiştir. Aromatik ve alifatik dallanmamış aldehitin daha az kabul edilebildiği görülmüştür. Nitroetan ile olan reaksiyonlarda aldehit alanında

benzer bir sınırlama görülmekteyse de yüksek sin / anti seçicilik ve ee değerleri elde edilmiştir.[50b] Bu katalizörün nitroetan yerine yüksek nitroalkanlar daha yüksek performans vermesi nitroalkanın Me(R^2) gurubunun yönelmesi kontrol ettiği bir geçiş hali yoluyla açıklanmıştır.



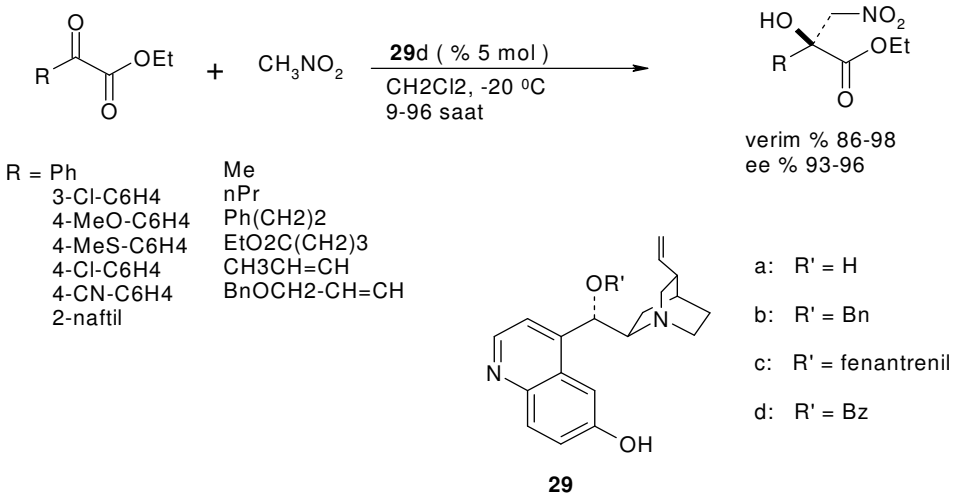
Şekil 25. Nitrometan ve aldehitler arasındaki Henry reaksiyonları için verimli bir bifonksiyonel PTC katalizörü olarak Guanidinyum-tiyoüre molekülleri.[50]

Bir nitroaldol reaksiyonundaki etkili katalitik aktivite için minimum şart bir tiyoüre ve bir amin artığı taşıyan organik moleküller tarafından karşılanabilir.[51] Örneğin Hiemstra bileşik **28'**in nitrometanın nitroaldol reaksiyonları için etkili bir katalizör olduğunu ve bir dizi aromatik aldehitler için % 85-92 aralığında ee değerleri ve çok yüksek verimler verdiğini gözlemlemiştir.[52] Bu örnekte reaksiyonun sonucunu açıklamak için önerilen model, tiyoüre gurubu ile akseptör karbonil arasında bir hidrojen bağı olduğunu ve geçiş halinde nitronat grubu ve protonlanmış quiniclidin arasında iyon çiftiyle bağlandığını varsaymaktadır (şekil 26).



Şekil 26. Chincona alkoloitten türeyen bir bifonksiyonlu amin-tiyoüre organo katalizörü ve bu organo katalizörlerin Henry reaksiyonlarındaki performansı.[52]

Ne guanidinium/amidinium ne de tiyoüre gruplarını taşımayan bir organo katalizör Deng tarafından nitrometan ile α-ketoesterler arasındaki oldukça etkili nitroaldol reaksiyonlarıda kullanılmıştır (şekil 27).[53] Yeni chincona katalizör ailesi doğal kaynaklardan kolaylıkla elde edilebilinir[54] ve en etkili üyesi olan cupreidin türevi[55] **29d**, çok pratik reaksiyon koşulları altında (CH_2Cl_2, -20 ^{0}C, % 5 mol katalizör oranı) aromatik, alifatik ya da fonksiyonlu alkil yan zincirleri taşıyan bir dizi etil ketoesterler için üstün performans göstermiştir.[56] Katalitik aktivite üzerinde yapılan mekanistik çalışmalar bu moleküllerin sırasıyla quiniclidin azotu ve C6'-OH yoluyla reaksiyonların akseptör ve donör bileşenleriyle meydana gelen hidrojen bağı etkileşimleri yoluyla asit-baz bifonksiyonel katalizör olarak davranabilirler.

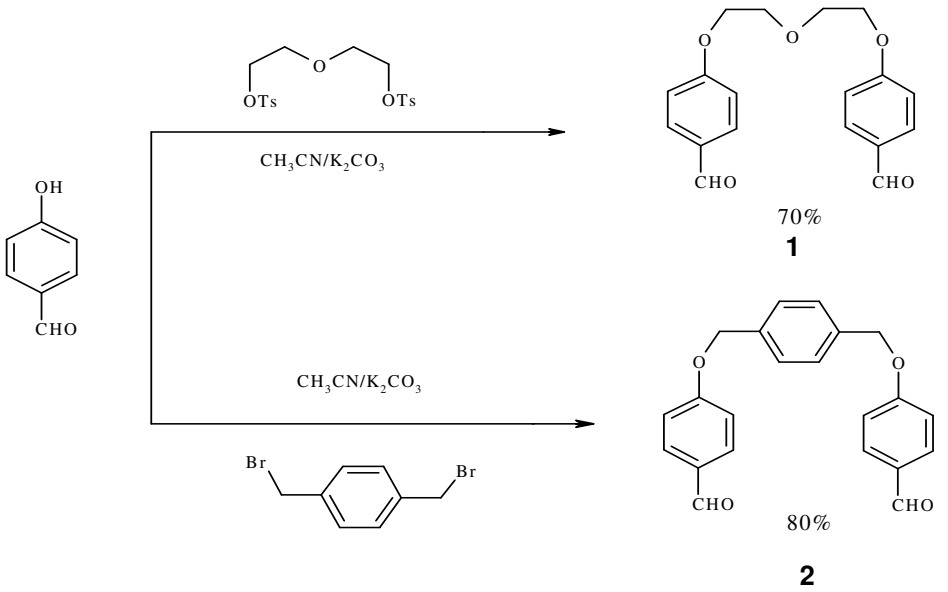


Şekil 27. α-ketoesterlerin Henry reaksiyonları için etkili organo katalizör olarak basit bir chincona türevi.[53]

Fosfanlar da Henry reaksiyonlarında organo katalizör olarak kullanılabilirler. Ancak enantioseçicilik elde etmek için yapılan tüm çalışmalar şimdiye kadar başarısız olmuştur.[57]

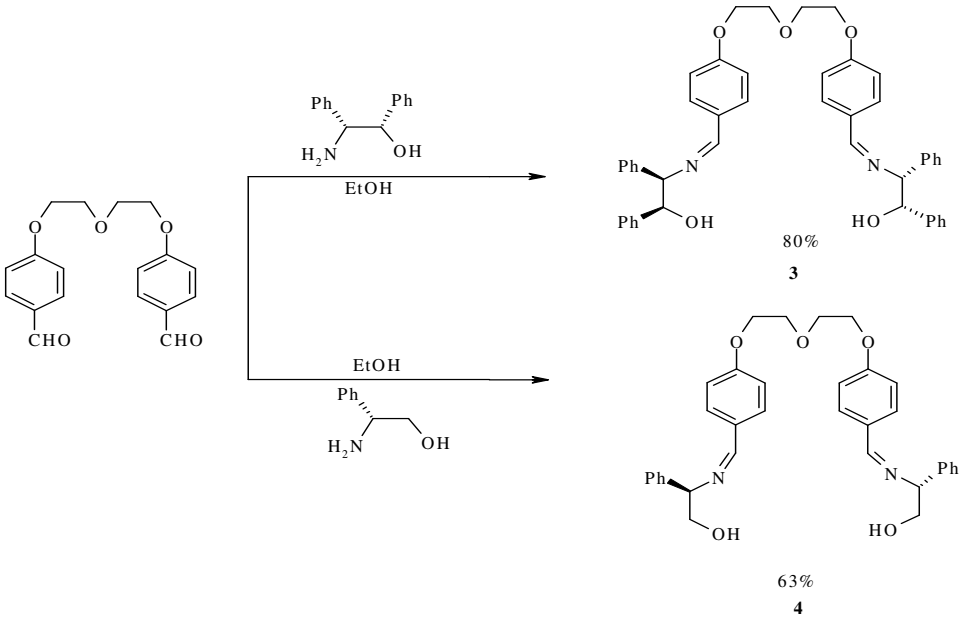
3.MATERYAL VE METOT

Bu çalışmanın ilk basamağında *p*-hidroksi benzaldehit, 1,4-Bis(bromometil)benzen ve dietilenglikolditosilatla reaksiyona sokularak yapısal farklılıklar içeren 2 farklı dialdehit sentezlendi.

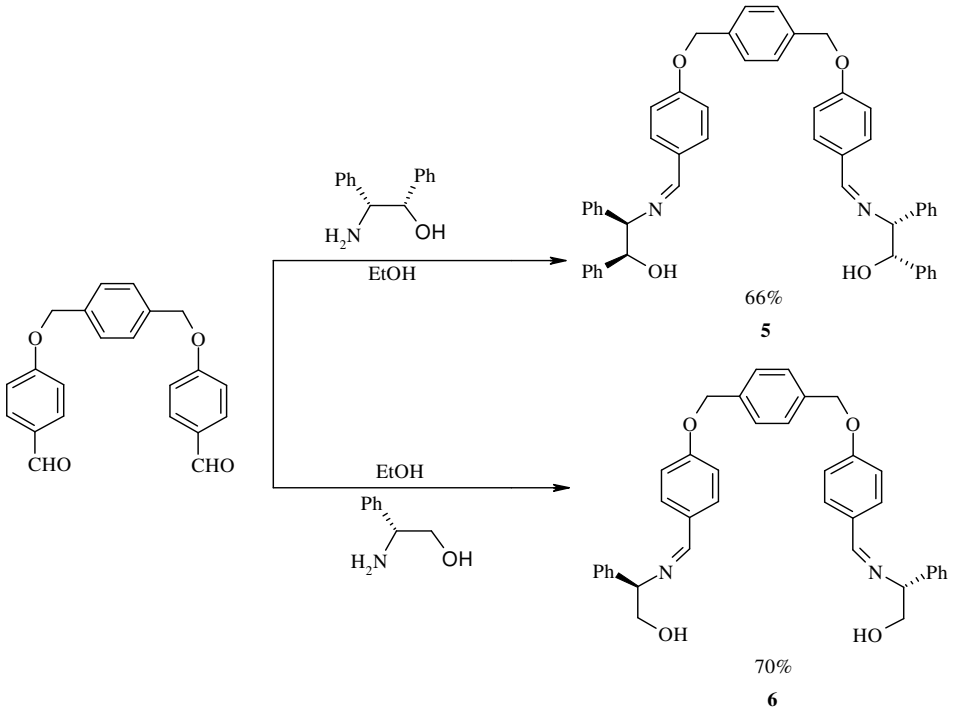


Şekil 28. Dialdehitlerin sentezi (**1** ve **2**)

Elde edilen dialdehitler basit iki farklı amino alkolle ((1*S*-2*R*)-2-amino-1,2-difeniletanol ve *R*(-)-fenilglisinol) reaksiyona sokularak 4 adet farklı kiral schiff bazı elde edildi.

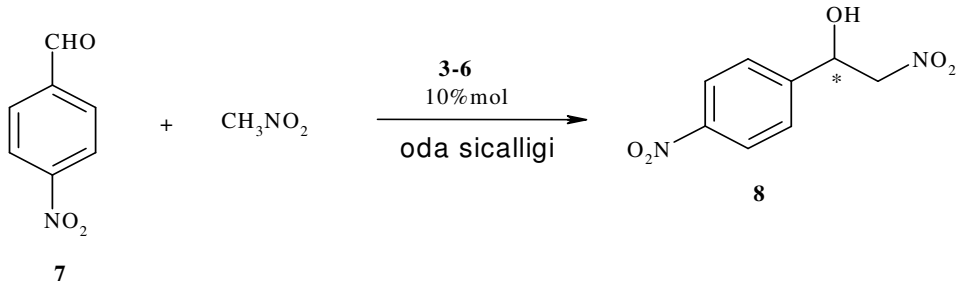


Şekil 29. Kiral schiff bazlarının (**3** ve **4**) sentezi



Şekil 30. Kiral schiff bazlarının (**5** ve **6**) sentezi

Sentzlenen tüm bileşiklerin IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve element analizi ile yapılarının öngörülen yapılar olduğu belirlenmiştir. Daha sonra elde edilen 4 farklı kiral schiff bazının Cu^{2+} ve Zn^{2+} kompleksleri reaksiyon ortamında hazırlanarak asimetrik nitroaldol (Henry) reaksiyonunda kiral katalizör olarak kulanıldı.



Şekil 31. Asimetrik nitroaldol reaksiyonu

Reaksiyon sonunda oluşan nitroaldol ürününün (β-nitroalkanol) ee değerleri HPLC de hesaplanmıştır. Element analizleri CARLO-ERBA 1108 model cihazla, IR spektrumları MATTSON 1000 marka cihazla, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla 400 ve 100 MHz BRUKER marka NMR cihazıyla, spesifik çevirme açıları PERKİN ELMER model 341 marka polarimetre cihazıyla ve ee değerleri ise BİORAD marka HPLC cihazıyla ölçülmüştür. Kullanılan kimyasallar ve çözücüler Fluka ve Merk olup, gerekli basamaklarda uygun yöntemlerle saflaştırılmıştır.

4.DENEYSEL BÖLÜM

4.1. Aldehit 1 : 8,5 g 4–hidroksibenzaldehit , 200 ml asetonitril içinde çözündü. Oluşan çözeltinin içine 100g potasyum karbonat ve 10g dietilen glikol ditosilat eklendi. Reaksiyon etkin bir geri soğutucu takılmış sistemde, yağ banyosu içerisinde mekanik bir karıştırıcı yardımıyla 24 saat süreyle reflaks edildi. Reaksiyon ortamından asetonitril evaporatörde uçurulduktan sonra, dikolorametan ve su extraksiyonu yapıldı. Organik faz sırasıyla su, 1 N sodyum hidroksit ve yine su ile yıkandı. Sonra magnezyum sülfat ile kurutulup süzüldü, çözücü evaporatörde uçuruldu. Kalıntı vakumda süzülüp kurutuldu. (ürün 4,8g , verim % 70). mp.: 125-127 ^{o}C; ^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 3.98-4.00 (t, 4H, *J* 4.60 Hz), 4.25-4.27 (t, 4H, *J* 4.60 Hz), 7.02-7.04 (d, 4H, *J* 8.40 Hz), 7.83-7.85 (d, 4H, *J* 8.80 Hz), 9.90 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz $CDCl_3$) δ 67.75, 69.78, 114.86, 130.18, 131.97, 163.71, 190.78 ; IR: ν 3069, 2947, 2934, 2903, 2889, 2838, 2748, 2638, 2582, 1863, 1683, 1606, 1573, 1510, 1459, 1426, 1266, 1150, 1061, 933, 849, 803, 656, 521; Kimyasal analiz: $C_{18}H_{18}O_5$; için hesaplanan : C,68.78; H, 5.77; Bulunan: C, 68.54; H, 5.72.

4.2. Schiff baz 3 : 0,63 g (0,002 mol) aldehit ve 1,065 g (0,005 mol) (1*S*-2*R*) -2–difenil-etanol 250 ml'lik bir balona alınıp, 100 ml mutlak etanol eklendi. Reaksiyon etkin bir geri soğutucu takılmış bir sistem altında yaklaşık 9 saat boyunca 80 ^{0}C altında devam ettirildi. Çözücü evaporatörde uçuruldu ve vakum altında kurutuldu. (ürün 2,8442 g , verim % 80) . m.p.:125-127 ^{o}C, $[\alpha]_D^{20}$ +12,2 (c = 2 , CH_2Cl_2) , ^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 2.34 (bs, 2H), 3.94-3.96(t, 4H, *J* 4 Hz), 4.18-4.20(t, 4H, *J* 4 Hz), 4.47-4.49(d, 2H, *J* 4 Hz), 5.06-5.07(d, 2H, *J* 8Hz), 6.92-6.94(d, 4H, *J* 8Hz), 7.25-7.37(m, 20H), 7.64-7.66(d, 4H, *J*8 Hz), 8.04(s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz $CDCl_3$) δ 67.55, 69.89, 78.27, 80.90, 126.97, 127.19, 127.45, 127.62, 127.77, 128.17, 128.30, 128.44, 129.38, 129.87, 140.36, 140.75, 160.91, 161.04; IR: ν 3409, 3063, 3031, 2921, 2870, 1946, 1882, 1817, 1754, 1638, 1606, 1516, 1452, 1420, 1382, 1305, 1253, 1170, 1124, 1030, 913, 829, 765, 708, 534; Kimyasal analiz: $C_{46}H_{44}N_2O_5$; için hesaplanan : C,78.38; H, 6.29; N, 3.97; Bulunan: C, 78.31; H, 6.21; N, 3.84.

4.3. Schiff baz 4 : 0,785 g (0,0025 mol) aldehit ve 0,825 g (0,006 mol) *R*(-)-fenilglisinol 250 ml'lik bir balona alınıp, 100 ml mutlak etanol eklendi. Reaksiyon etkin bir geri soğutucu takılmış bir sistem altında yaklaşık 9 saat boyunca 80 ^{0}C altında devam ettirildi. Çözücü evaporatörde uçuruldu, sonra kalan eterle yıkanıp vakumda süzüldükten sonra vakum altında kurutuldu (ürün 1,980 g , verim % 63). m.p.: 121-122 ^{o}C, $[\alpha]_D^{20}$ +103,2 (c = 2 , CH_2Cl_2) , ^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$)ppm: δ 2.15 (bs, 2H), 3.88-4.00 (m, 8H), 4.20-4.23 (t, 4H, *J* 4.00 Hz, Ar-OCH_2), 4.46-4.91 (m, 2H), 6.94-6.96 (d, 4H, *J* 8.00 Hz), 7.28-7.48 (m, 10H), 7.72-7.74 (d, 4H, *J* 8 Hz), 8.32 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz $CDCl_3$) δ 67.58, 67.81, 69.91, 76.09, 114.65, 127.39, 127.42, 128.45, 129.15, 130.06, 140.93, 161.04, 162.05; IR: ν 3198, 3055, 3031, 2928, 2877, 2838, 1745, 1638, 1606, 1500, 1465, 1305, 1266, 1170, 1138, 1054, 829, 759, 694, 528; Kimyasal analiz: $C_{34}H_{36}N_2O_5$; için hesaplanan : C,73.89; H, 6.57; N,5.07 ; Bulunan: C, 73.94; H, 6.47; N, 5.13.

4.4. Aldehit 2 : 6,1 g 4–hidroksibenzaldehit , 200 ml asetonitril içinde çözündü. Oluşan çözeltinin içine 27,6g potasyum karbonat ve 5,6 g 1,4-Bis(bromometil)benzen eklendi. Reaksiyon etkin bir geri soğutucu takılmış sistemde, yağ banyosu içerisinde mekanik bir karıştırıcı yardımıyla 24 saat süreyle reflaks edildi. Reaksiyon ortamından asetonitril evaporatörde uçurulduktan sonra dikolorametan ve su extraksiyonu yapıldı. Organik faz sırasıyla su, 1 N sodyum hidroksit ve yine su ile yıkandı. Sonra magnezyum sülfat ile kurutulup süzüldü, çözücü evaporatörde uçuruldu. Kalıntı vakumda süzülüp kurutuldu (ürün 5,5 g , verim % 80). m.p.: 163-165 ^{o}C ; ^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 5.10 (s, 4H), 7.08-7.10 (d, 4H, *J* 8.00 Hz), 7.48-7.49 (d, 4H, *J* 8.00 Hz), 7.85-7.87 (d, 4H, *J* 8.00 Hz), 9.90(s 2H); ^{13}C NMR (100 MHz $CDCl_3$) δ 69.90, 115.15, 127.84, 130.26, 132.01, 136.17, 163.60, 190.74 ; IR: ν 3082, 2947, 2883, 2826, 2806, 2735, 1683, 1616, 1573, 1510, 1426, 1253, 1163, 996, 894, 829, 803, 650, 616, 560, 503; Kimyasal analiz: $C_{22}H_{18}O_4$; için hesaplanan : C,76.29; H, 5.24; Bulunan: C, 76.33; H, 5.31.

4.5. Schiff baz 5 : 0,7 g (0,002 mol) aldehit ve 1,0224 g (0,0048 mol) (1*S*-2*R*)-2–difenil-etanol 250 ml'lik bir balona alınıp, 100 ml mutlak etanol eklendi. Reaksiyon etkin bir geri soğutucu takılmış bir sistem altında yaklaşık 9 saat boyunca 80 ^{0}C altında devam ettirildi. Çözücü evaporatörde uçuruldu, sonra kalan eterle yıkanıp vakumda süzüldükten sonra vakum altında kurutuldu. (ürün 0,7 g , % 46) m.p.: 122-123 ^{o}C , $[\alpha]_D^{20}$ + 50 (c = 2 , CH_2Cl_2) , ^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 2.76(bs, 2H), 4.47-4.49 (d, 2H, *J* 8Hz), 5.06-5.19(m, 6H, Ar-$\underline{CH_2}$, Ar-$\underline{CH}$OH), 6.97-6.99(d, 4H, *J* 8Hz), 7.24-7.67(m, 24H), 7.85-7.87(d, 4H, *J* 8Hz), 8.05(s 2H); ^{13}C NMR (100 MHz $CDCl_3$) δ 69.73, 78.26, 80.86, 114.82, 127.18, 127.46, 127.74, 127.78, 128.18, 128.24, 128.30, 128.42, 128.50, 129.43, 129.92, 136.53, 140.31, 140.71, 160.85, 161.02; IR: ν 3563, 3409, 3063, 3031, 2908, 2883, 2838, 1882, 1645, 1606, 1516, 1459, 1426, 1387, 1310, 1253, 1170, 1112, 1022, 836, 765, 708, 617, 521; Kimyasal analiz: $C_{50}H_{44}N_2O_4$; için hesaplanan : C,81.50; H, 6.02; N, 3.80; Bulunan: C, 81.58; H, 6.1; N, 3.72.

4.6. Schiff baz 6 : 1,73 g (0,005 mol) aldehit ve 1,644 g (0,012 mol) *R*-(-)-fenilglisinol 250 ml'lik bir balona alınıp, 100 ml mutlak etanol eklendi. Reaksiyon etkin bir geri soğutucu takılmış bir sistem altında yaklaşık 9 saat boyunca 80 ^{0}C altında devam ettirildi. Çözücü evaporatörde uçuruldu, sonra kalan eterle yıkanıp vakumda süzüldükten sonra vakum altında kurutuldu. (ürün 1,94 g , % 70) m.p.:138-140 ^{o}C , $[\alpha]_D^{20}$ + 102,9 (c = 2 , CH_2Cl_2) , ^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 2.20(bs, 2H), 3.89-4.02(m, 4H), 4.47-4.50(m, 2H), 5.13(s, 4H), 6.98-7.01(d, 4H, J 8Hz), 7.27-7.48(m, 14H), 7.72-7.74(d, 4H, J 8Hz), 8.30(s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz $CDCl_3$) δ 67.81, 69.73, 76.09, 114.91, 127.38, 127.43, 127.73, 128.55, 129.20, 130.11, 136.52, 140.91, 160.93, 162.06; IR: ν 3178, 3060, 3037, 2934, 2864, 1908, 1645, 1606, 1516, 1459, 1426, 1394, 1317, 1259, 1199, 1073, 1047, 906, 826, 708, 637, 515; Kimyasal analiz: $C_{38}H_{36}N_2O_4$; için hesaplanan : C,78.06; H, 6.21; N, 4.79; Bulunan: C, 78.12; H, 6.14; N, 4.73.

4.7. Asimetrik Henry Reaksiyonu İçin Genel Prosedür

Ligant **5** (14.7 mg, 0.02 mmol) ve $Cu(OTf)_2$ (7.2 mg, 0.02 mmol) oda sıcaklığında mutlak etanol (0.8 mL) içine eklendi. Karışım 1 saat karıştırıldaktan sonra p-nitro benzaldehit ve nitrometan eklendi ve yeşil renkli çözelti oluştuğu gözlendi. Daha sonra bu yeşil renkli çözelti oluştuktan sonra oda sıcaklığında 40 saat karışmaya devam ettirildi. 40 saat karışıtırıldıktan sonra çözücü evapotörde uçuruldu ve daha sonra yaklaşık 1 saat vakum altında bekletildi. Sonra CH_2Cl_2 (2 mL) ve HCl (1 M, 5 mL) eklendi ve yeşil renk kaybolana kadar karıştırıldı. Karışım CH_2Cl_2 (3 X 10 mL) ile ekstrakte edildi ve organik fazlar birleştirildikten sonra $MgSO_4$ ile kurutulup süzüldü ve çözücü vakum altında uçuruldu. Çözücü uçurulduktan sonra kalan kısım ince tabaka kramatografisi yapılarak EtOAc/PE (30:70) çözücü sistemiyle R_f değerine göre saflaştırıldı (R_f: 0.36, lit:[58] 0.34) ve beyaz bir katı elde edildi (23,76 mg, verim % 56). Elde edilen beyaz katı HPLC de kiral OD-kolonu kullanılarak analiz edildi ve % 47 ee değeri elde edildi. (çözücü sistemi Hegzan/2-Propanol ve akış hızı 0.8 mL dakika^{-1}, (*R*): t_R (fazla olan izomer) = 21.6 dakika, literatür değeri:[59] 19.7 dakika (*S*): t_S (az olan izomer) = 26,7 dakika, literatür değeri :[59] 24,23 dakika).

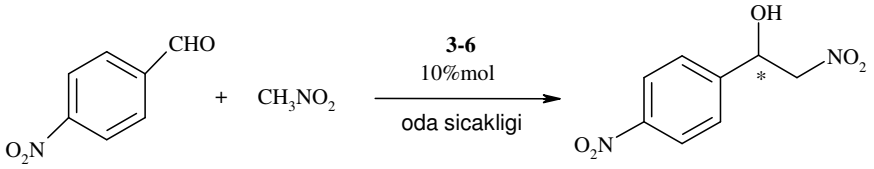
5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Yapısal olarak farklı olan kiral schiff bazlarını sentezlemek için ilk basamakta iki farklı dialdehit oluşturuldu. Bu dialdehitler, *p*-hidroksi benzaldehitle ile 1,4-Bis(bromometil)benzen ve dietilenglikolditosilat arasında CH_3CN/K_2CO_3 içinde reaksiyona sokularak elde edildi (şekil 28). Kiral schiff bazlarını sentezlemek için iki kiral amino alkol ((1*S*-2*R*)-2-amino-1,2-difeniletanol ve *R*(-)-fenilglisinol) kiral kaynak olarak kullanıldı. Bütün bileşikler element analizi, IR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR ile karakterize edildi. Sentezlenen bu bileşiklerin spektrumları incelendiği zaman belirgin olan bazı pikler görülmüştür. Örneğin kiral schiff bazlarının spektrumlarında karakteristik olarak δ 8-8.5 arasında görülen singlet aldehit sinyallerinin (δ 9.90) kaybolmasıyla oluşmuş ve aromatik bölgelerdeki sinyallerinde integrasyon değerleri beklenilen ölçüde artmıştır. Bileşiklerin IR spektrumları incelendiği zaman imin (R_2C=N-) grubuna ait sinyaller ν 1685-1643 aralığında karakteristik sinyaller ortaya çıkmıştır.

Kiral schiff bazlarının bakır komplekslerinin katalizlediği asimetrik Henry reaksiyonları Zhou[40] ve Feng'in[57] tarif ettiği reaksiyon şartlarına göre, reaksiyon oda sıcaklığında, etanol içinde, metal iyon kaynağı olarak triflat ve % 10 mol oranında kiral schiff bazı kullanılarak gerçekleştirildi. Bu reaksiyon şartları bütün reaksiyonlarda uygulandı. Sentezlenen 4 adet kiral schiff bazları asimetrik nitro aldol tepkimesinde kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar tablo-1 de özetlenmiştir. Deneysel uygulamalarda en yaygın kullanılan *p*-nitro benzaldehit substrat olarak seçilmiş ve farklı iki metal (Zn^{+2} ve Cu^{+2}) tuzlarının varlığında %10 $M(OTf)_2$ ve %10 kiral katalizör kullanılarak reaksiyon yapılmıştır.

Zn(II) triflat kullanıldığı zaman daha yüksek verim, ancak daha düşük ee değerleri elde edildi. Cu(II)triflat kullanıldığı zaman ise daha düşük verim, ancak buna karşın daha yüksek ee değerlerinin elde edildiği görüldü. Sonuçlar gösterdi ki bakır(II) daha iyi teşvik edici olarak reaksiyonda görev almıştır. Yukarıdaki gözlemlerin yanı sıra reaksiyonda eliminasyon ürününde oluştuğu gözlemlendi. **3** ve **5** nolu kiral schiff bazları diğer ligandlara oranla daha reaksiyonu daha iyi bir şekilde katalizlediği görüldü. Bu durum ligantlardaki iki fenil gurubunun sterik etkisinden kaynaklanabilir. Bundan başka bu karakteristik özellik ürünün konfigürasyonundan kaynaklanabilir (*R*) (tablo 1).

Tablo 1. *p*-nitrobenzaldehit ve nitro metan arasındaki kiral schiff bazları tarafından katalizlenen Asimetrik nitro aldol (Henry) reaksiyonu



7 **8**

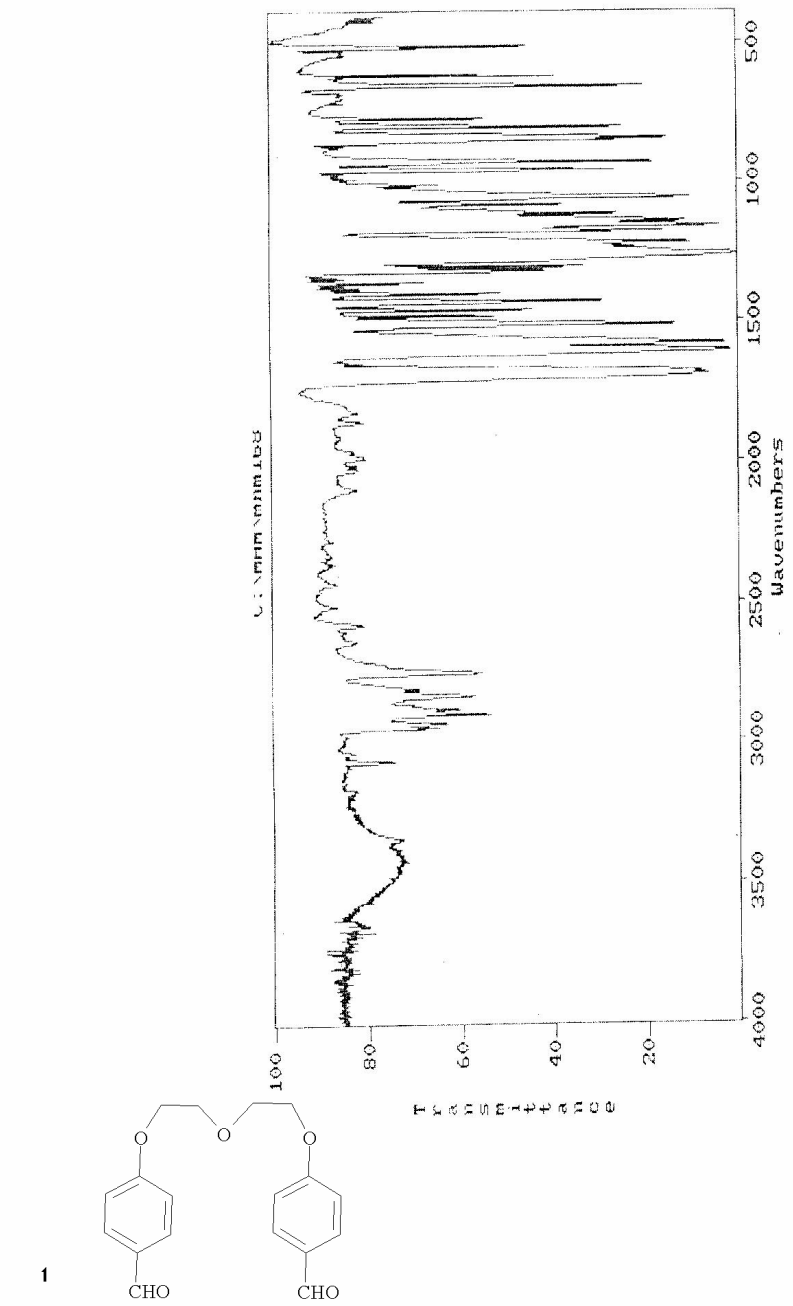
D. No.	Kat. Konf.[d]	$M(OTf)_2$	Süre	Çözüzcü	Verim[b]	ee[c](%)
1	**3** *R*	$Cu(OTf)_2$	40 h	EtOH	56	44
2	**3** *S*	$Zn(OTf)_2$	40 h	EtOH	62	8
3	**4** *S*	$Cu(OTf)_2$	40 h	EtOH	45	30
4	**4** *S*	$Zn(OTf)_2$	40 h	EtOH	57	18
5	**5** *R*	$Cu(OTf)_2$	40 h	EtOH	56	47
6	**5** *S*	$Zn(OTf)_2$	40 h	EtOH	63	11
7	**6** *S*	$Cu(OTf)_2$	40 h	EtOH	54	27
8	**6** *S*	$Zn(OTf)_2$	40 h	EtOH	64	17

[b] Verim TLC ile saflaştırıldıktan sonra hesaplanan (TLC Etilasetat-Petrol Eteri (30/70) Rf: 0.36

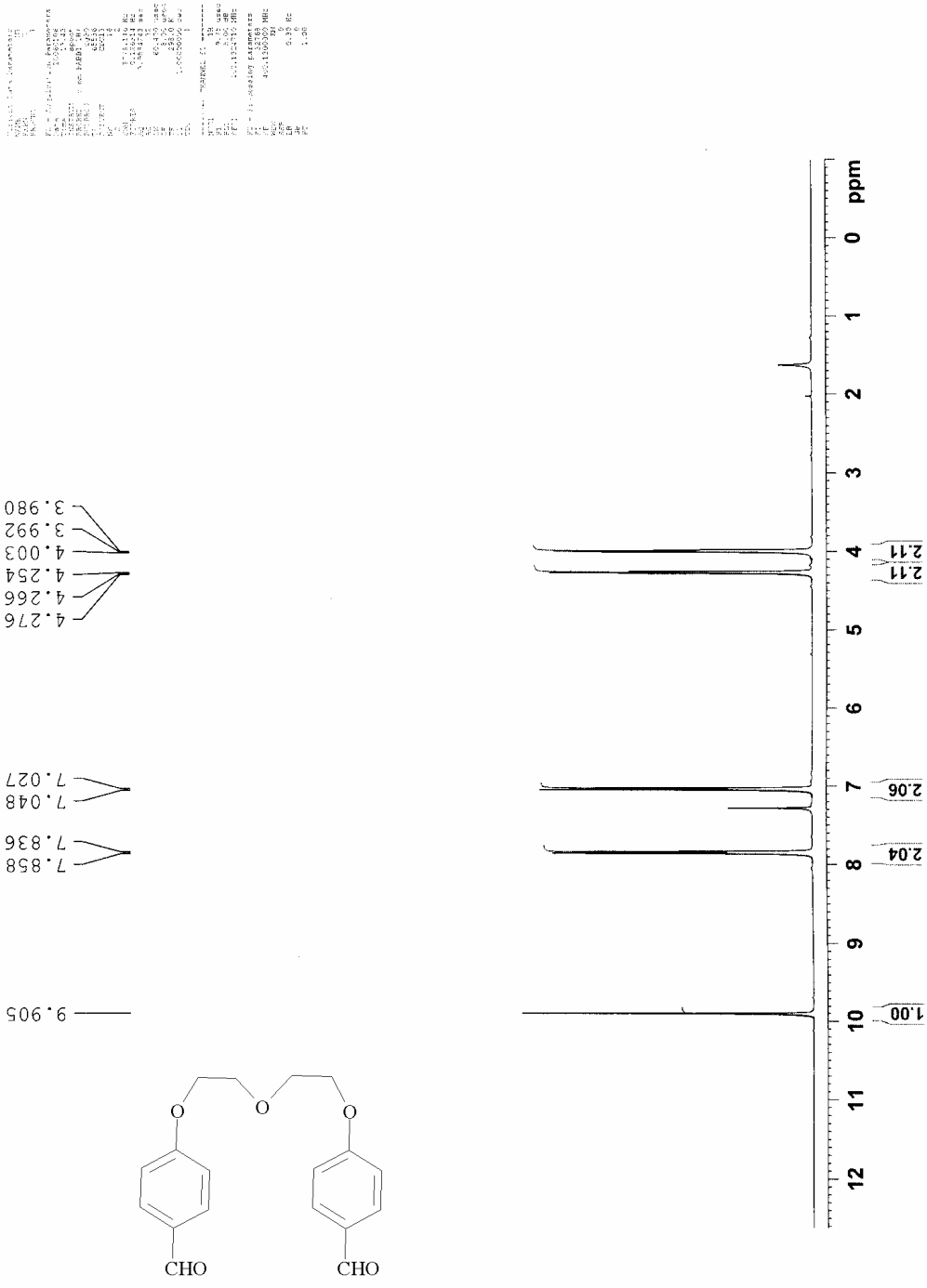
[c] Kiral OD/HPLC kolonu kullanılarak tespit edilmiştir.

[d] Litaratürdeki alıkonma zamanları karşılaştırılarak ve aynı zamanda HP Kiral Detektör kullanılarak bulunmuştur.

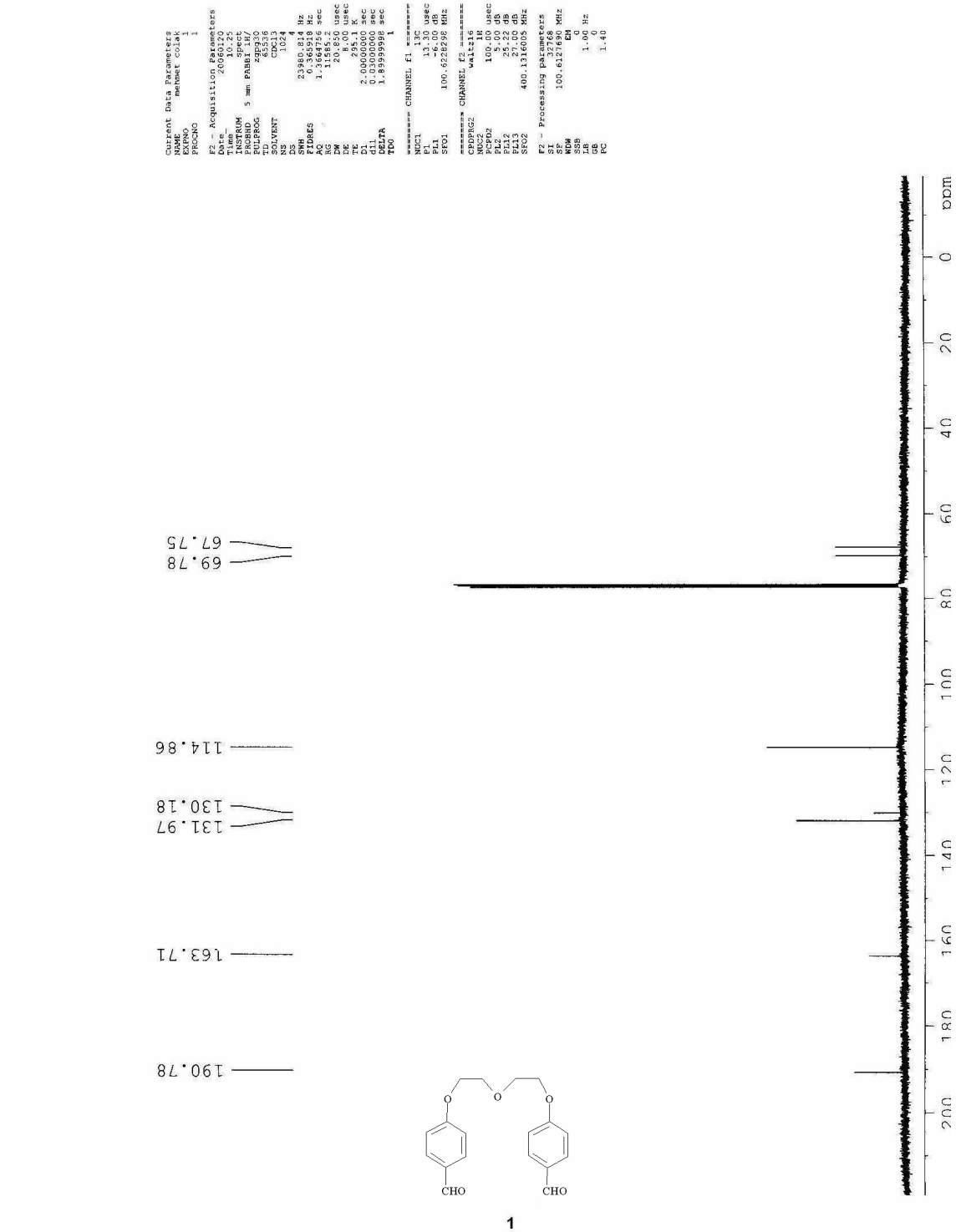
SPEKTRUMLAR


Transmittance
100
80
60
40
20
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers
O
O
O
CHO
CHO

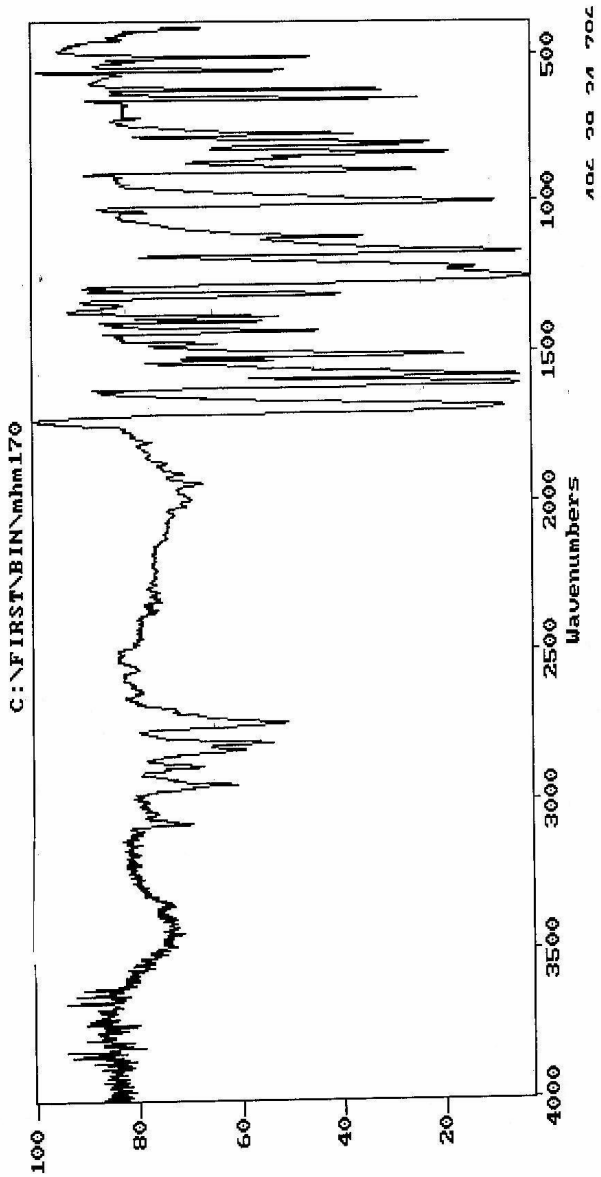
1


3.980
3.992
4.003
4.254
4.266
4.276
7.027
7.048
7.836
7.858
9.905
O
O
O
CHO
CHO
ppm
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
2.11
2.11
2.06
2.04
1.00

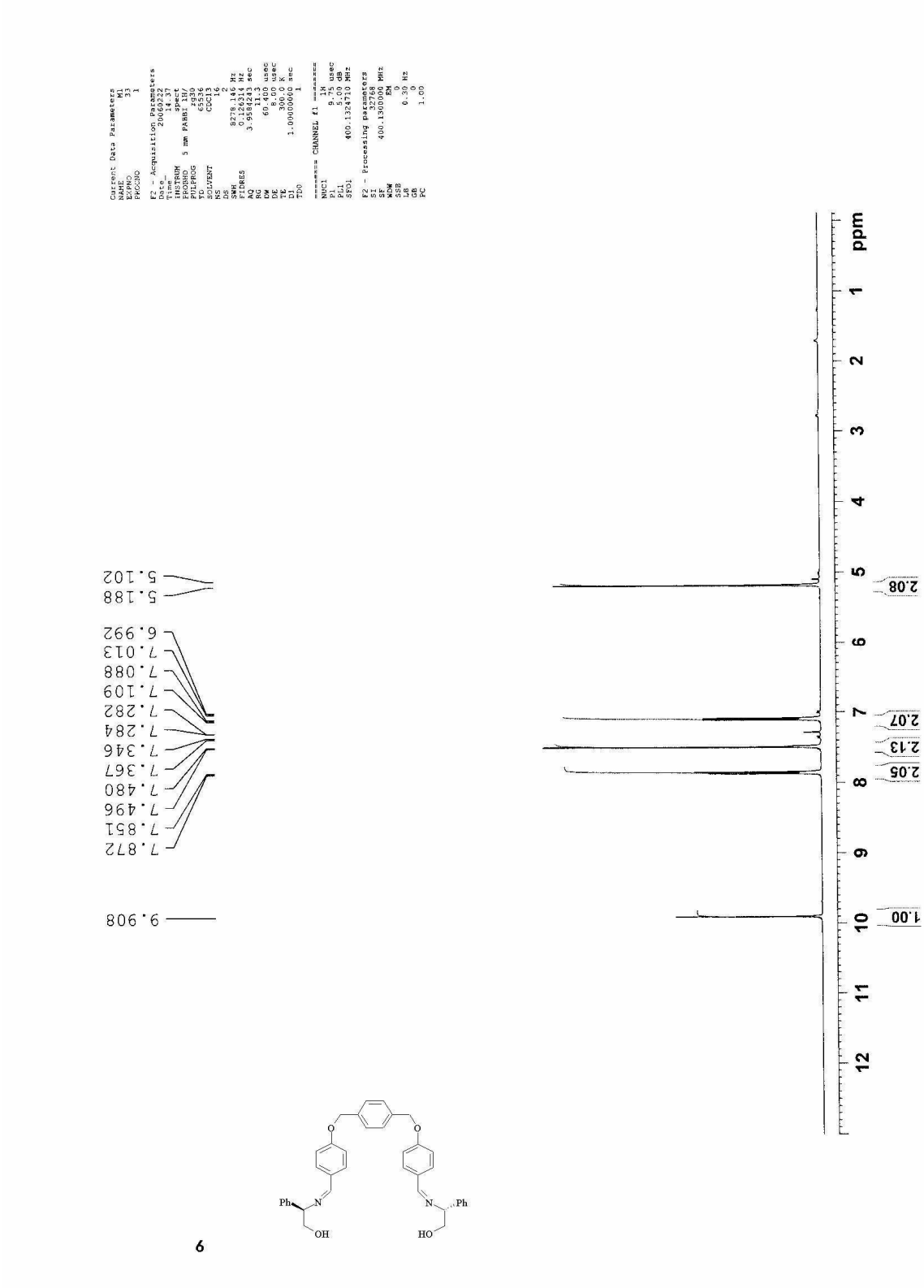
1

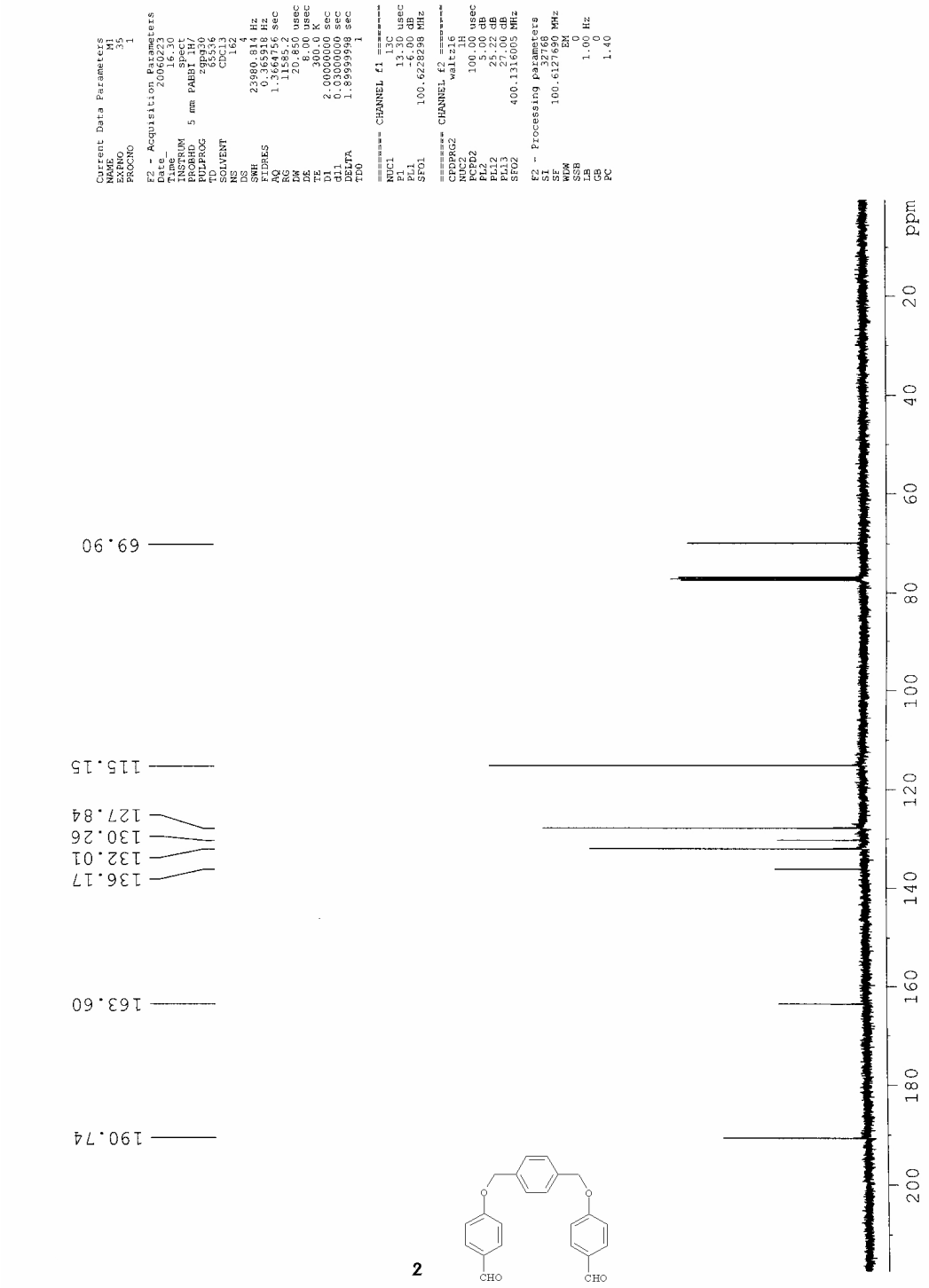

Current Data Parameters
NAME mehmet colak
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20060120
Time 10.25
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS 4
SWH 23980.814 Hz
FIDRES 0.365848 Hz
AQ 1.3664768 sec
RG 11585.2
DW 20.850 usec
DE 6.00 usec
TE 298.1 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1
======== CHANNEL f1 ========
NUC1 13C
P1 12.30 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 100.6228298 MHz
======== CHANNEL f2 ========
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 25.22 dB
PL13 27.00 dB
SFO2 400.1316005 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127690 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
67.75
69.78
114.86
130.18
131.97
163.71
190.78
O
O
O
CHO
CHO
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
ppm

1

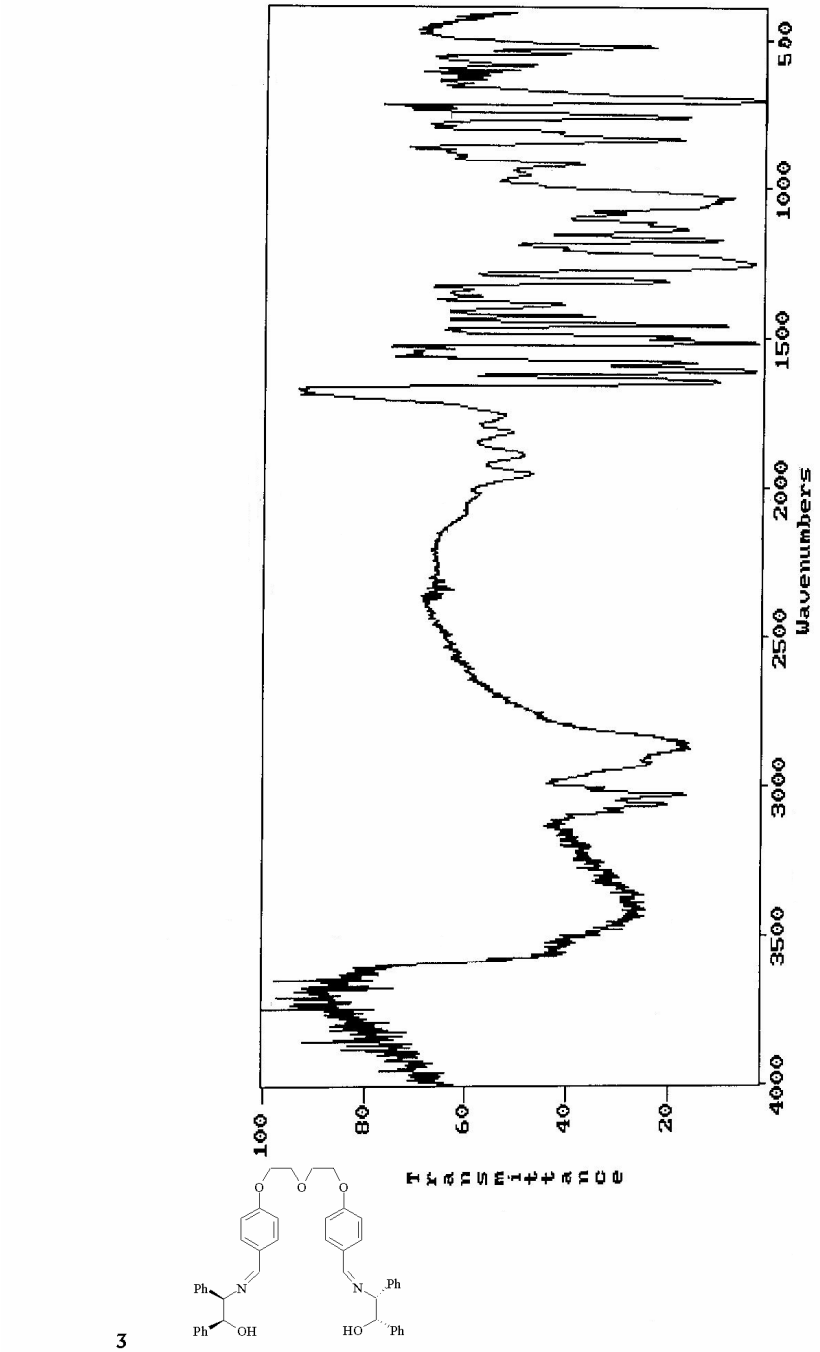

C:\FIRST\BIN\mhm170
Transmittance
100
80
60
40
20
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers
O
O
CHO
CHO

2

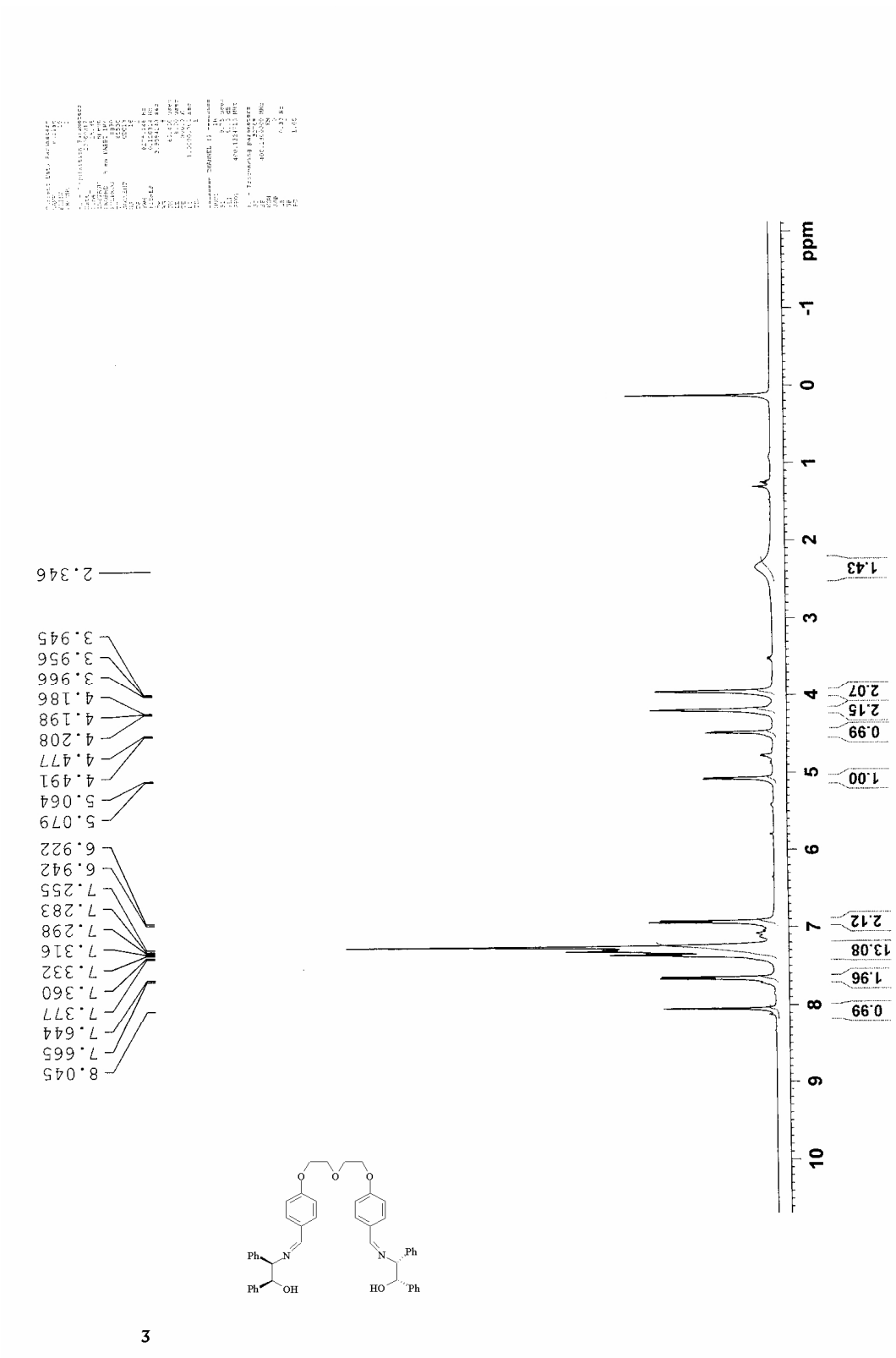

Current Data Parameters
NAME MY1
EXPNO 33
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20060222
Time 14.37
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO 1H/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.126314 Hz
AQ 3.958424 sec
RG 71
DW 60.400 usec
DE 8.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
NUC1 1H
P1 9.75 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
9.908
7.872
7.851
7.496
7.480
7.367
7.346
7.284
7.282
7.109
7.088
7.013
6.992
5.188
5.102
2.08
2.07
2.13
2.05
1.00
ppm
Ph
N
OH
O
HO
6


Current Data Parameters
NAME M1
EXPNO 35
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20060223
Time 16.30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI BB/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 162
DS 4
SWH 23980.814 Hz
FIDRES 0.365918 Hz
AQ 1.3664756 sec
RG 11585.2
DW 20.850 usec
DE 8.00 usec
TE 300.0 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1
======== CHANNEL f1 ========
NUC1 13C
P1 13.30 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 100.6228298 MHz
======== CHANNEL f2 ========
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 25.22 dB
PL13 27.00 dB
SFO2 400.1316005 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127690 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
69.90
115.15
127.84
130.26
132.01
136.17
163.60
190.74
ppm
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
O
CHO
O
CHO

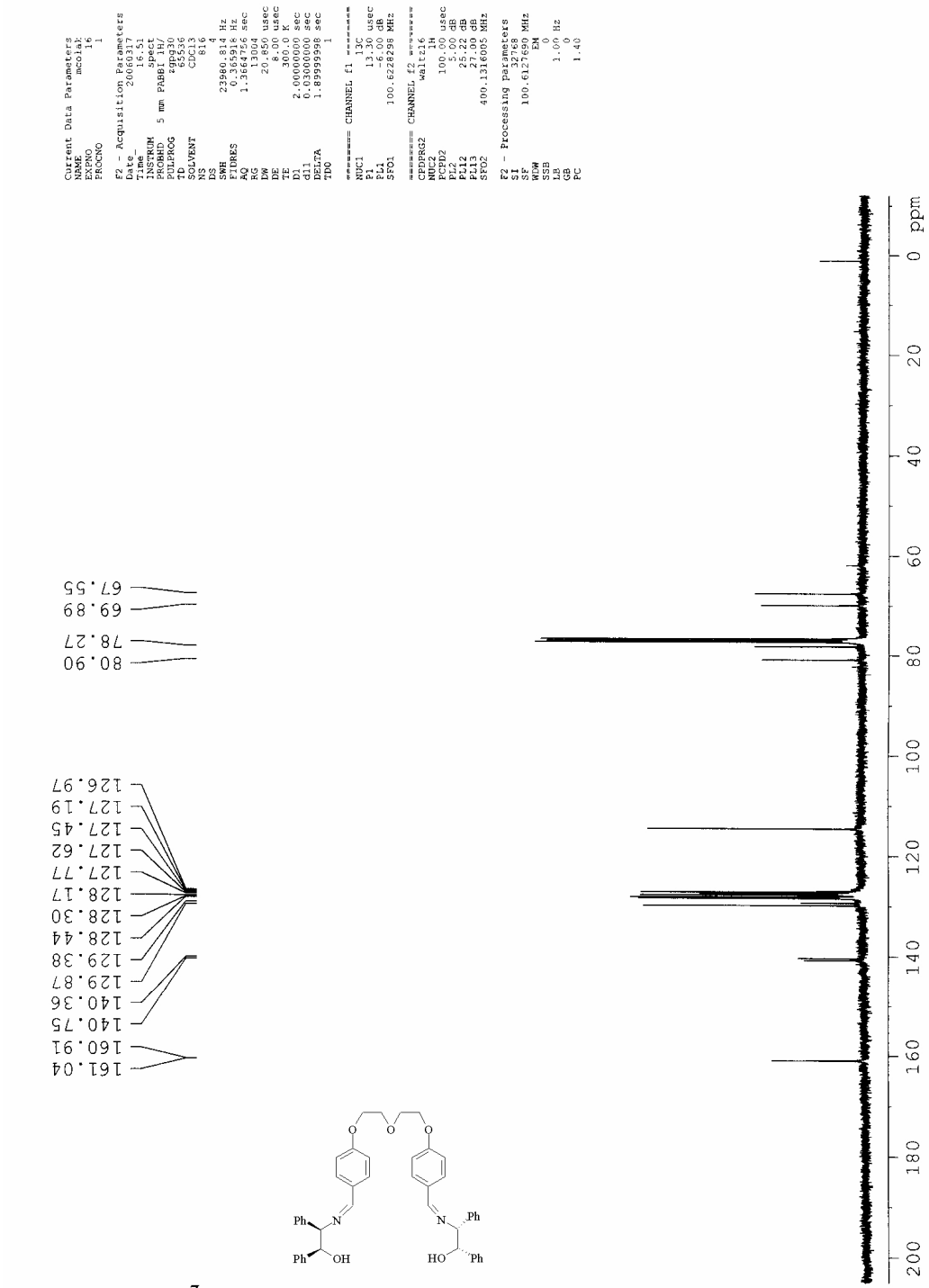
2

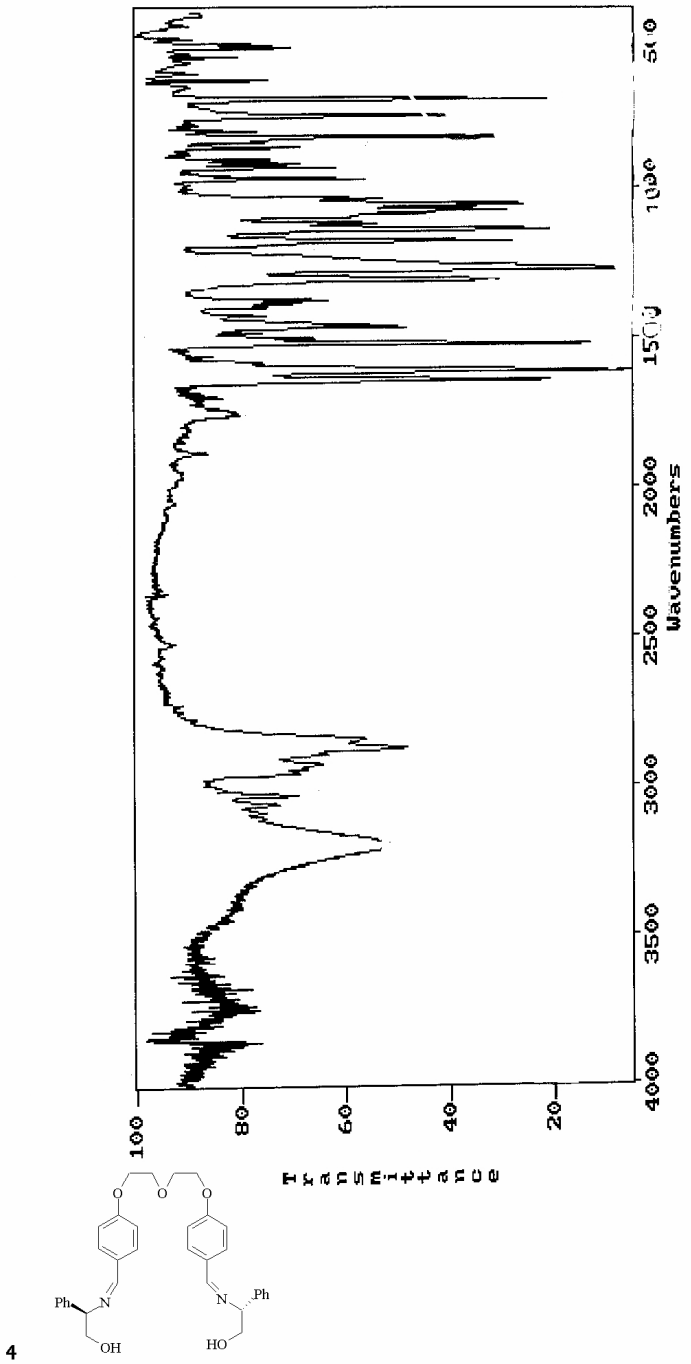

100
80
60
40
20
Transmittance
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers
O
O
O
N
N
Ph
Ph
OH
HO
Ph
Ph

3

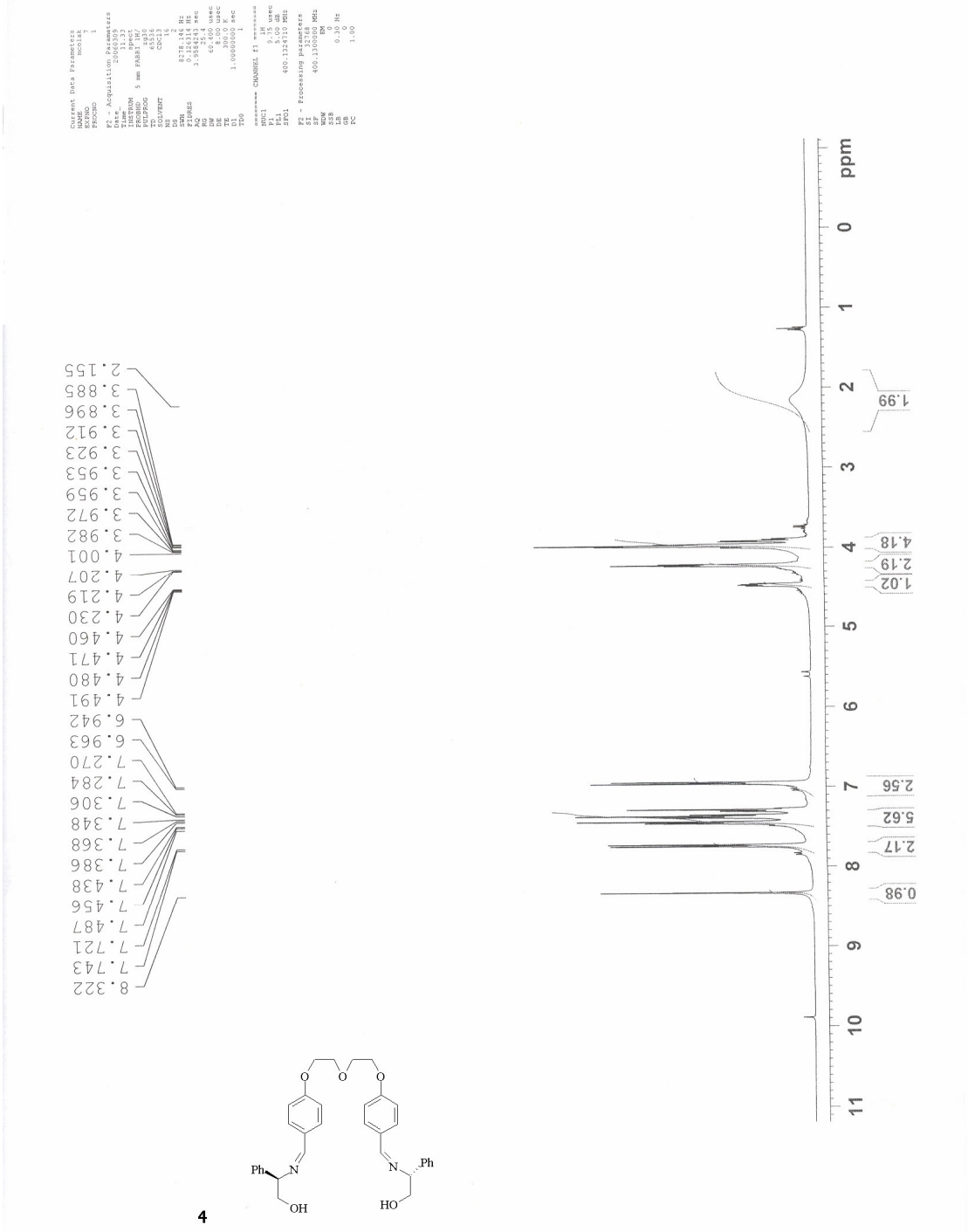

2.346
3.945
3.956
3.966
4.186
4.198
4.208
4.477
4.491
5.064
5.079
6.922
6.942
7.255
7.283
7.298
7.316
7.332
7.360
7.377
7.644
7.665
8.045
ppm
1.43
2.07
2.15
0.99
1.00
2.12
13.08
1.96
0.99
Ph
N
Ph
OH
O
O
O
N
Ph
HO
Ph

3

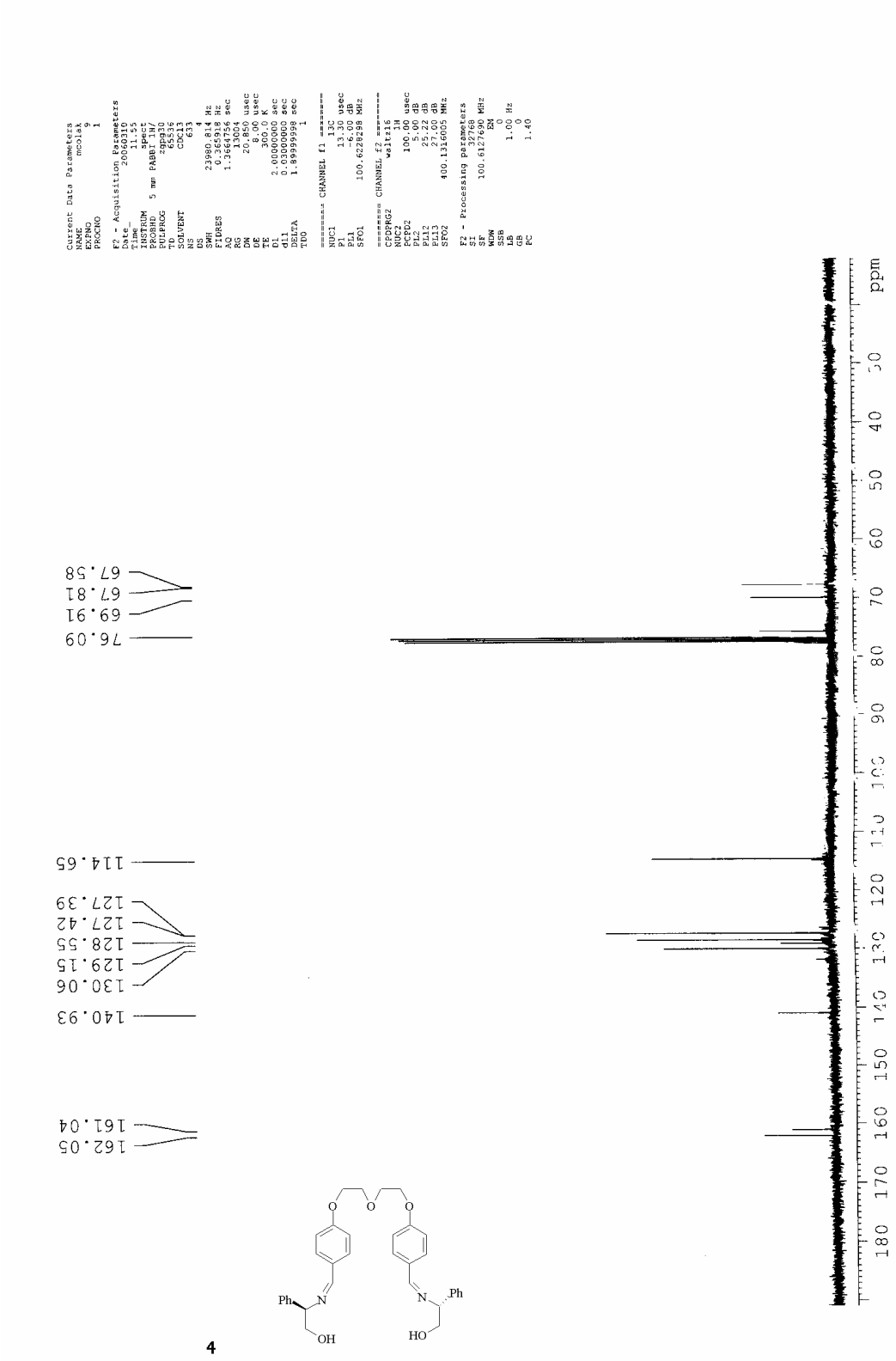

Current Data Parameters
NAME mcolak
EXPNO 16
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20060317
Time_ 16.51
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 816
DS 4
SWH 23980.814 Hz
FIDRES 0.365948 Hz
AQ 1.3664756 sec
RG 13004
DW 20.850 usec
DE 8.00 usec
TE 300.0 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1
======== CHANNEL f1 ========
NUC1 13C
P1 13.30 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 100.6228298 MHz
======== CHANNEL f2 ========
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 25.22 dB
PL13 27.00 dB
SFO2 400.1316005 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127690 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
67.55
69.89
78.27
80.90
126.97
127.19
127.45
127.62
127.77
128.17
128.30
128.44
129.38
129.87
140.36
140.75
160.91
161.04
ppm
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
Ph
OH
N
O
Ph
HO
Ph
N
O
O
O
3

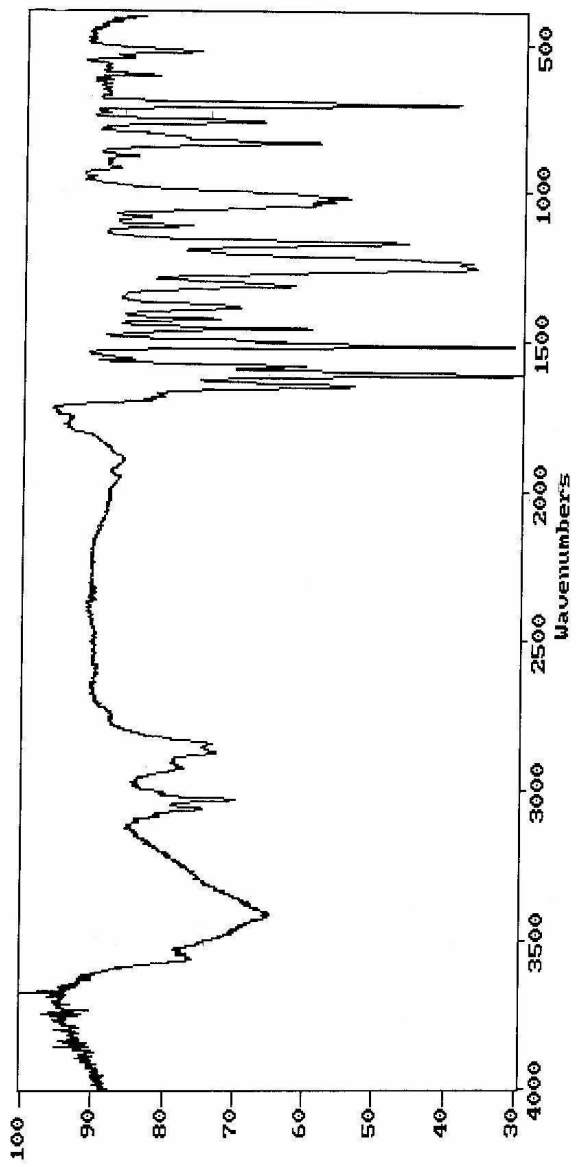

Transmittance
100
80
60
40
20
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers
O
O
O
N
Ph
OH
N
Ph
HO

4

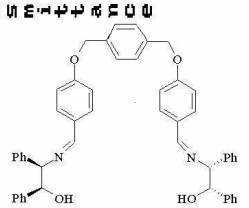

Current Data Parameters
NAME mcd4
EXPNO 7
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20060103
Time 11.33
INSTRUM 5 mm PABBI 1H/7
PROBHD
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 2
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.126316 Hz
AQ 3.9584243 sec
RG 71.4
DW 60.400 usec
DE 8.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
======== CHANNEL f1 ========
NUC1 1H
P1 9.75 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
8.322
7.743
7.721
7.487
7.456
7.438
7.386
7.368
7.348
7.306
7.284
7.270
6.963
6.942
4.491
4.480
4.471
4.460
4.230
4.219
4.207
4.001
3.982
3.972
3.959
3.953
3.923
3.912
3.896
3.885
2.155
ppm
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
1.99
4.18
2.19
1.02
2.56
5.62
2.17
0.98
Ph
N
OH
O
O
O
N
Ph
HO

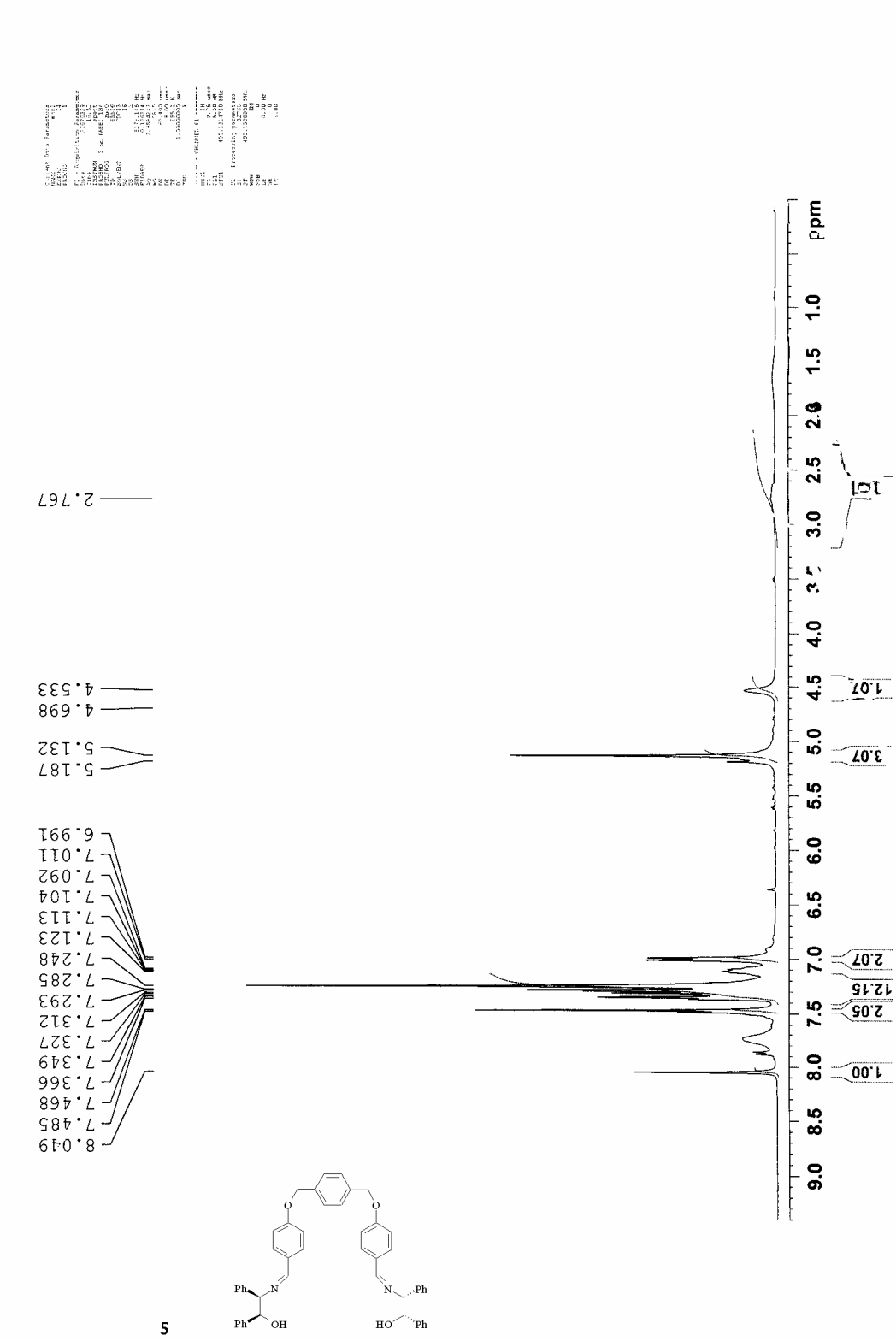
4


Current Data Parameters
NAME mcslak
EXPNO 3
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20060710
Time 11.55
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H/
PULPROG zgpg30
TD 45536
SOLVENT CDCl3
NS 633
DS 4
SWH 23980.814 Hz
FIDRES 0.365918 Hz
AQ 1.3664756 sec
RG 13004
DW 20.840 usec
DE 8.00 usec
TE 300.0 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
TDF2A 1.99999988 sec
TDD 1
======== CHANNEL f1 ========
NUC1 13C
P1 13.10 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 100.6228298 MHz
======== CHANNEL f2 ========
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 25.22 dB
PL13 27.00 dB
SFO2 400.1316005 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127690 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
76.09
69.91
67.81
67.58
114.65
127.39
127.42
128.55
129.15
130.06
140.93
161.04
162.05
ppm
4

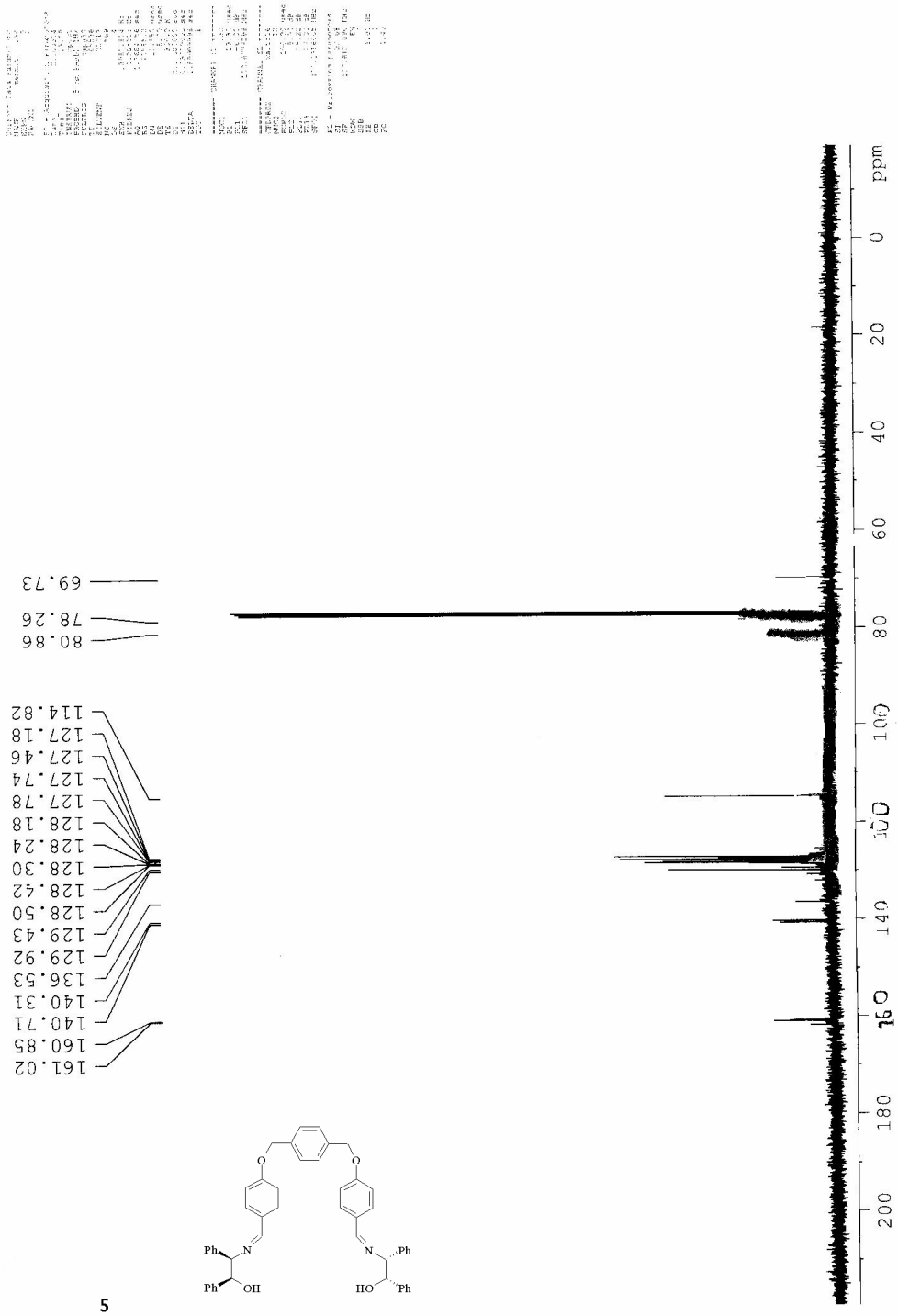

Transmittance
100
90
80
70
60
50
40
30
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers

5

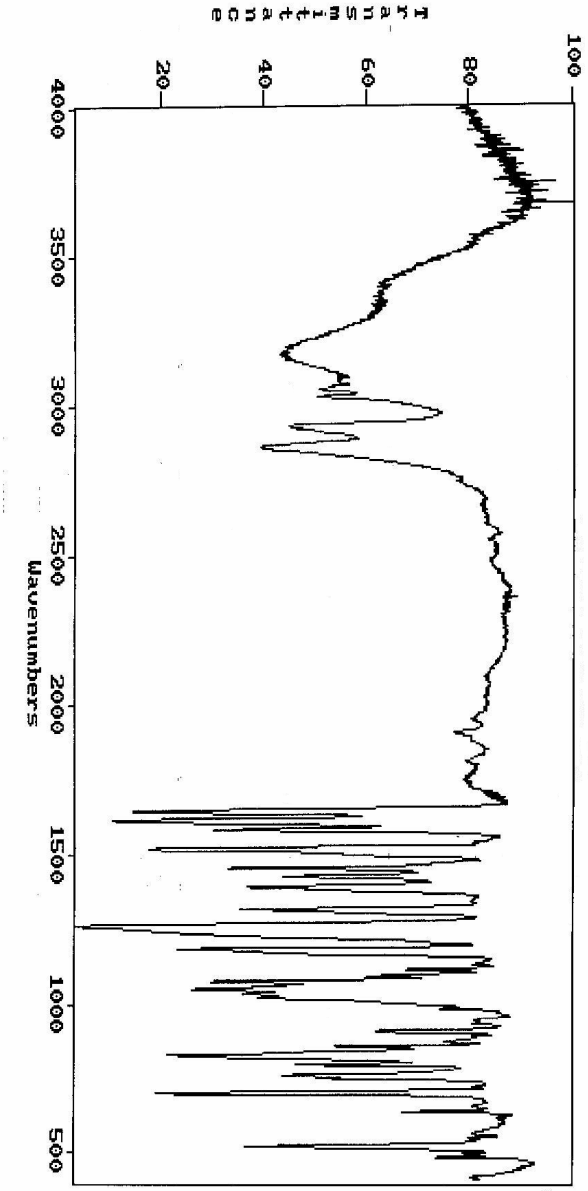

Ph
N
Ph
OH
O
O
N
Ph
HO
Ph

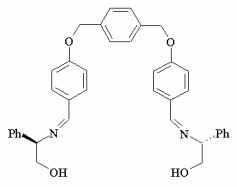

2.767
4.533
4.698
5.132
5.187
6.991
7.011
7.092
7.104
7.113
7.123
7.248
7.285
7.293
7.312
7.327
7.349
7.366
7.468
7.485
8.049
1.00
2.05
12.15
2.07
3.07
1.07
1.01
ppm
Ph
N
OH
O
HO

5

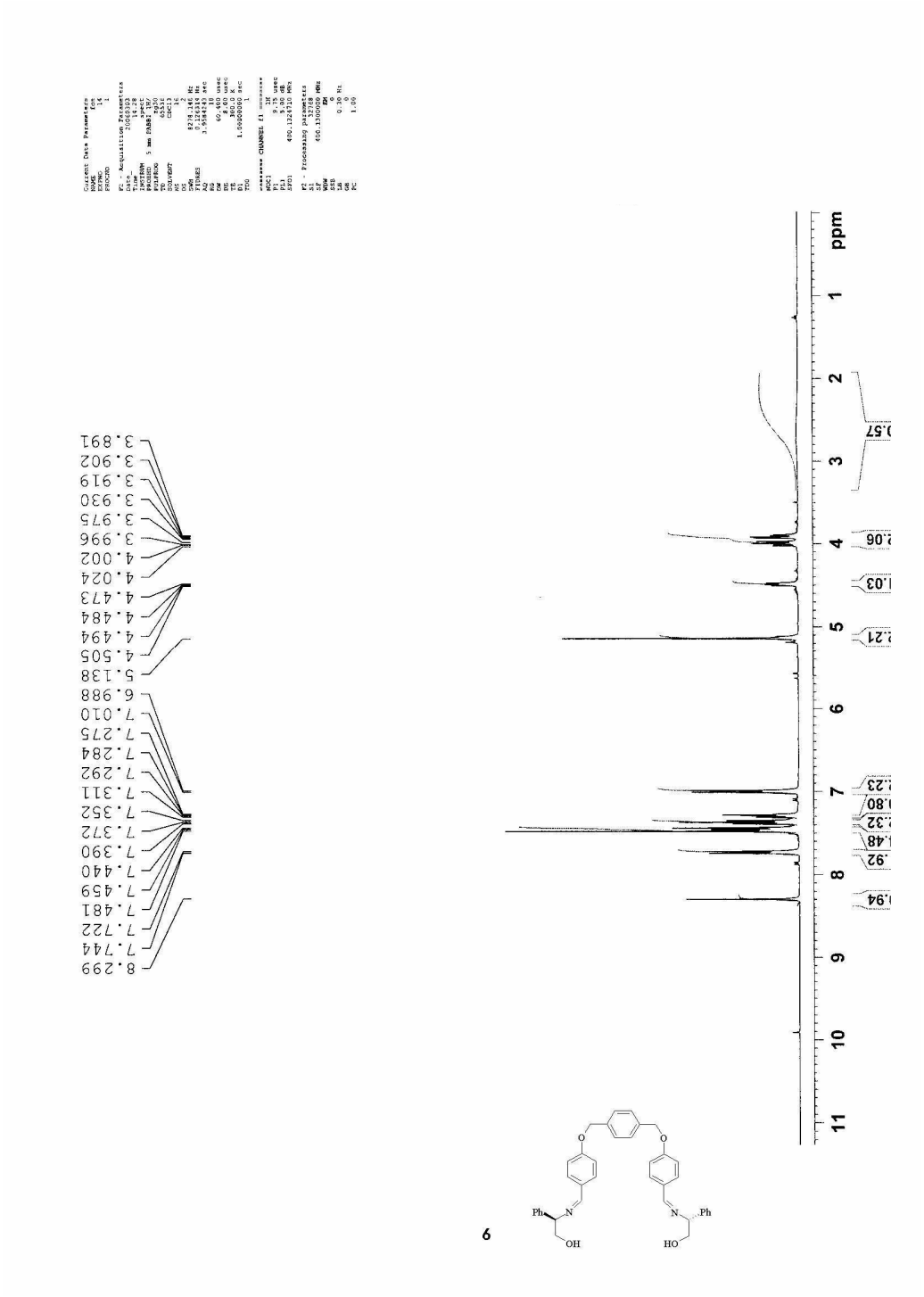

69.73
78.26
80.86
114.82
127.18
127.46
127.74
127.78
128.18
128.24
128.30
128.42
128.50
129.43
129.92
136.53
140.31
140.71
160.85
161.02
ppm
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
Ph
N
Ph
OH
O
O
N
Ph
HO
Ph

5

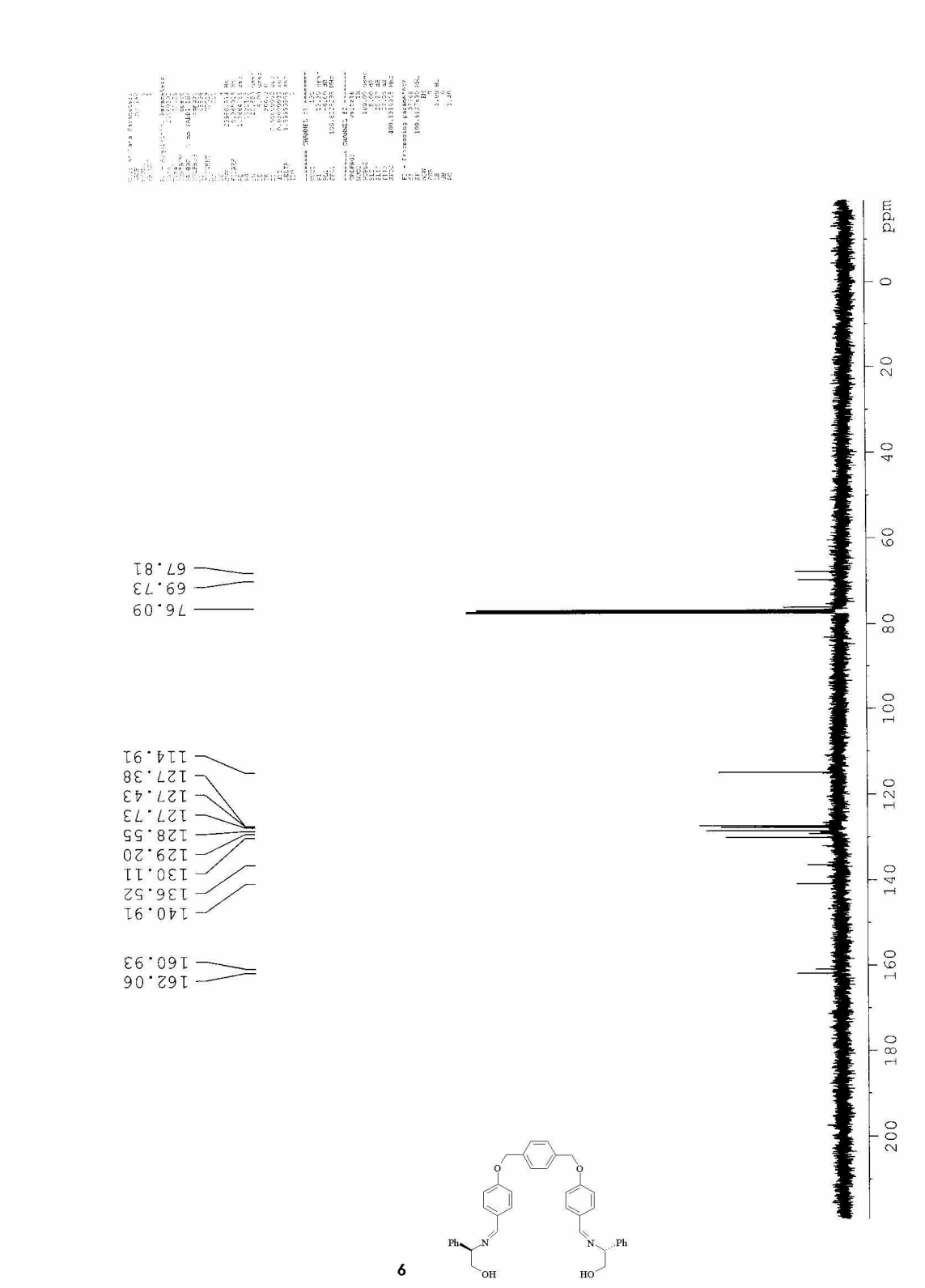

Transmittance
100
80
60
40
20
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers


O
O
Ph
N
N
Ph
OH
HO

6


ppm
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
3.891
3.902
3.919
3.930
3.975
3.996
4.002
4.024
4.473
4.484
4.494
4.505
5.138
6.988
7.010
7.275
7.284
7.292
7.311
7.352
7.372
7.390
7.440
7.459
7.481
7.722
7.744
8.299
Ph
N
OH
O
HO

6


67.81
69.73
76.09
114.91
127.38
127.43
127.73
128.55
129.20
130.11
136.52
140.91
160.93
162.06
ppm
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
Ph
N
OH
O
N
Ph
HO

6

REFERANSLAR

[1] L. Henry, *Compt. Rend. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1895**, *120*,1265–1267.

[2] a) H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am.Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418–4420; b) H. Sasai, T. Suzuki, N.Itoh, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 851–854; c) H.Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, K. Tanaka, T. Date, K. Okamura,M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10372–10373.

[3] L. Henry, *Compt. Rend. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1895**, *120*,1265–1267.

[4] For general reviews, see: a) G. Rosini in *Comprehensive OrganicSynthesis* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock),Pergamon, New York, **1991**, vol. 2, pp. 321–340; b) F. A.Luzzio,*Tetrahedron* **2001**, *57*, 915–945; c) N. Ono, *The Nitro Groupin Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2001**.

[5] O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**,1877–1894.

[6] G. M. Coppola, H. F. Schuster, *α-Hydroxy Acids in EnantioselectiveSyntheses*, VCH, Weinheim, **1997**.

[7] For a review on the Nef oxidation, see: R. Ballini, M. Petrini,*Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017–1047.

[8] C. Narayana, N. K. Reddy, G. W. Kabalka, *Synth. Commun.***1992**, *22*, 2587–2592.

[9] C. Matt, A. Wagner, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*,234–235.

[10] For a review on vicinal amino alcohols, see: S. C. Bergmeier,*Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561–2576.

[11] M.-A. Poupart, G. Fazal, S. Goulet, L. T. Mar, *J. Org. Chem.***1999**, *64*, 1356–1361.

[12] R. Tamura, A. Kamimura, N. Ono, *Synthesis* **1991**, 423–434.

[13] Reviews; a) E. M. Carreira in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*,vol. 3 (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto)Springer, Heideberg, **1999**, pp. 997–1065; b) C. Palomo, M.

Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65–75; c)*Modern Aldol Reactions*, vol. 1–2 (Ed.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

[14] For examples of chiral auxiliaries-controlled asymmetric Henryreactions involving α-keto acid derivatives, see: a) A. Solladié-Cavallo, N. Khiar, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4750–4754; b) I.

Kudyba, J. Raczko, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*,8681–8683; c) I. Kudyba, J. Raczko, J. Jurczak, *J. Org. Chem.***2004**, *69*, 2844–2850. For Henry reactions involving chiral α-amino and α-oxy aldehydes, including sugar derivatives, seeref.[2b].

[15] a) M. Shibasaki, H. Gröger in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*,vol. III (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto),Springer, Berlin, **1999**, pp. 1075–1090; b) M. Shibasaki, H.

Gröger, M. Kanai in *Comprehensive Asymmetric Catalysis,Supplement 1* (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto),Springer, Heidelberg, **2004**, pp. 131–133; c) C. Palomo, M.Oiarbide, A. Mielgo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5442–5444.

[16] E. W. Colvin, D. Seebach, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.***1978**, 689–691.

[17] T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*,2054–2055.

[18] T. Risgaard, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol.Chem.* **2003**, *1*, 153–156.

[19] a) H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am.Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418–4420; b) H. Sasai, T. Suzuki, N.Itoh, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 851–854; c) H.

Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, K. Tanaka, T. Date, K. Okamura,M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10372–10373.

[20] Reviews: a)M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, *102*,2187–2209; b) M. Shibasaki, M. Kanai, K. Funabashi, *Chem.Commun.* **2002**, 1989–1999; c) *Multimetallic Catalysts in OrganicSynthesis* (Eds: M. Shibasaki, Y. Yamamoto), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; d) M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga,*Aldrichim. Acta* **2006**, *39*, 31–39.

[21] For reviews on ambifunctional catalysis, see: a) Ref.[18]; b)G. J.Rowlands, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1865–1882; c) J.-A. Ma, D.Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566–4583.

[22] T. Purkarthofer, K. Gruber, M. Gruber-Khadjawi, K. Waich,W. Skranc, D. Mink, H. Griengl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**,*45*, 3454–3456.

[23] For reviews about catalysts based on modified BINOL, see: a)M. Shibasaki, S. Matsunaga, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 269–279; b) Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*,

3155–3211; c) H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem. Int.Ed.* **2005**, *44*, 1924–1942. For a review about catalysts with lanthanidemetals, see: d) K. Mikami, M. Terada, H. Matsuzawa,*Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3554–3571.

[24] a) K. Iseki, S. Oishi, H. Sasai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.***1996**, *37*, 9081–9084; b) H. Sasai, T. Tokunaga, S. Watanabe,T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388–7389; c) H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *TetrahedronLett.* **1993**, *34*, 851–854.

[25] T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki,*Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368–1372.

[26] J. M. Saá, F. Tur, J. González, M. Vega, *Tetrahedron: Asymmetry***2006**, *17*, 99–106.

[27] One example using 2,2,2-trifluoroacetophenone to give theproduct with low *ee* (21%) has been reported: Y.Misumi, R. A.Bulman, K. Matsumoto, *Heterocycles* **2002**, *56*, 599–605.

[28] P. B. Kisanga, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4298–4303.*Eur. J. Org. Chem.* **2007**,2561–2574 © 2007 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim www.eurjoc.org2573

[29] S.-y. Tosaki, K. Hara, V. Gnanadesikan, H. Morimoto, S. Harada,M. Sugita, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J.Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11776–11777.

[30] For a review, see: D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem.Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352–1374.

[31] a) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*,861–863; b) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, H. Ito, N. Bremeyer, *Org.Lett.* **2002**, *4*, 2621–2623.

[32] a) G. Klein, S. Pandiaraju, O. Reiser, *Tetrahedron Lett.* **2002**,*43*, 7503–7506; b) Y.-W. Zhong, P. Tian, G.-Q. Lin, *Tetrahedron:Asymmetry* **2004**, *15*, 771–776; c) U. Köhn, M. Schulz,

H. Görls, E. Anders, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2125–2131.

[33] J. Gao, A. E. Martell, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2801–2806.

[34] C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**,*44*, 3881–3884.

[35] a) C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*,2922–2959; b) H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 227–233.

[36] Reviews: a) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron:Asymmetry* **1998**, *9*, 1–45; b) K. A. Jørgensen, M.Johannsen, S. Yao, H. Audrain, J. Thorhauge, *Acc. Chem. Res.***1999**, *32*, 605–613; c) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem.Res.* **2000**, *33*, 325–335; d) H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem.Rev.* **2004**, *104*, 4151–4202; e) G. Desimoni, G. Faita, K. A.Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561–3651.

[37] a) C. Christensen, K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.***2001**, 2222–2223; b) C. Christensen, K. Juhl, R. G. Hazell,K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4875–4881.

[38] a) S.-F. Lu, D.-M. Du, S.-W. Zhang, J. Xu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3433–3441; b) D.-M. Du, S.-F. Lu, T. Fang, J.Xu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3712–3715.

[39] D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw,C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692–12693.

[40] C. Gan, G. Lai, Z. Zhang, Z. Wang, M.-M. Zhou, *Tetrahedron:Asymmetry* **2006**, *17*, 725–728.

[41] G. Blay, E. Climent, I. Fernández, V. Hernández-Olmos, J. M.Pedro, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2046–2049.

[42] H. Maheswaran, K. L. Prasanth, G. G. Krishna, K. Ravikumar,B. Sridhar, M. L. Kantam, *Chem. Commun.* **2006**, 4066–4068.

[43] T. Arai, M. Watanabe, A. Fujiwara, N. Yokoyama, A. Yanagisawa,*Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5978–5981.

[44] a) Y. Kogami, T. Nakajima, T. Ashizawa, S. Kezuka, T. Ikeno,T. Yamada, *Chem. Lett.* **2004**, 614–615; b) Y. Kogami, T. Nakajima,T. Ikeno, T. Yamada, *Synthesis* **2004**, 1947–1950.

[45] B. M. Choudary, K. V. S. Ranganath, U. Pal, M. L. Kantam,B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13167–13171.

[46] a) P. L. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*,5138–5175; b) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*,Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

[47] T. Ishikawa, T. Kumamoto, *Synthesis* **2006**, 737–752.

[48] R. Chinchilla, C. Nájera, P. Sánchez-Agulló, *Tetrahedron:Asymmetry* **1994**, *5*, 1393–1402.

[49] M. T. Allingham, A. Howard-Jones, P. J. Murphy, D. A.Thomas, P. W. R. Caulkett, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8677–8680.

[50] a) Y. Sohtome, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Adv. Synth. Catal.***2005**, *347*, 1643–1648; b) Y. Sohtome, Y. Hashimoto, K. Nagasawa,*Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2894–2897.

[51] For reviews, see: a) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; b) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.***2006**, *12*, 5418–5427; c) P. M. Pihko, *Angew. Chem. Int. Ed.*

2004, *43*, 2062–2064; d) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**,*32*, 289–296.

[52] T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, J. H. van Maarseveen, H.Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 929–931.

[53] H. Li, B. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 732–733.

[54] For use of cinchona alkaloids in asymmetric synthesis, see: a)H. M. R. Hoffmann, J. Frackenpohl, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**,4293–4312; b) S.-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P.McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621–631; c) M. J.O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506–517; d) K.Kacprzak, J. Gawronski, *Synthesis* **2001**, *7*, 961–998.

[55] Use of cupreines and cupreidines as bifunctional organocatalysts:T. Marcelli, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew.Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496–7504.

[56]With benzaldehydes as electrophiles, catalyst **29b** has beenshown to display limited enantioselection, see: a) T. Marcelli,2574 www.eurjoc.org © 2007 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561–2574R. N. S. van der Haas, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra,*Synlett* **2005**, 2817–2819; b) ref.[50]

[57] J. A.Weeden, J. D. Chisholm, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9313–9316.

58. Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P.-P.; Barua, N. C. Tetrahedron:Asymmetry 2006, 17, 3315–3326.

59. Xiong, Y.; Wang, F.; Huang, X.; Wen, Y.; Feng, X. Chem.Eur. J. 2007, 13, 829–833.

8.ÖZGEÇMİŞ

MEHMET ÇOLAK

Adı : Mehmet
Soyadı : ÇOLAK
Doğum Yeri : Diyarbakır
Doğum Tarihi : 18.11.1979
Uyruğu : T.C.

Adres
Dicle üniversitesi, Fen Edebyat Fak.
Kimya Bölümü
21280 Diyarbakır, Türkiye
Tel: +90 412 2488550(Ex.3117)

E-Mail:
mcolak@dicle.edu.tr

1979 yılında Diyarbakır da doğdum. İlk ve Orta Öğrenimimi Diyarbakırda tamamladıktan sonra 2000 yılında Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya bölümüne girdim. 2004 yılında mezun oldum. 2005 yılında Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Liasans yapmaya başladım. 2005 yılında Dicle Üniversitesi Fen bölümünde Uzman olarak atandım ve görevimi devam ettirmekteyim.