

**T.C.**  
**AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİRAL NORBORNADİEN BİSOKSAZOLİN**  
**LİGANDLARININ ASİMETRİK NİTROALDOL (HENRY)**  
**REAKSİYONUNDAKİ UYGULAMALARI**

**Rabia DELİKUŞ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**KIRŞEHİR 2014**

**T.C.**  
**AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİRAL NORBORNADİEN BİSOKSAZOLİN**  
**LİGANDLARININ ASİMETRİK NİTROALDOL (HENRY)**  
**REAKSİYONUNDAKİ UYGULAMALARI**

**Rabia DELİKUŞ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Betül KARATAŞ**

**KIRŞEHİR 2014**

**Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne**

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

Başkan .....

Prof. Dr. Engin U. AKKAYA

Üye.....

Prof. Dr. Nadir DEMİREL

Üye.....

Yrd. Doç. Dr. Betül KARATAŞ

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

.../20.. .../

Doç. Dr. Mahmut YILMAZ

Enstitü Müdürü

## **TEZ BİLDİRİMİ**

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

Rabia DELİKUŞ

**KİRAL NORBORNADİEN BİSOKSAZOLİN LİGANDLARININ  
ASİMETRİK NİTROALDOL (HENRY) REAKSİYONUNDAKİ  
UYGULAMALARI**

**(Yüksek Lisans Tezi)**

**Rabia Delikuş**

**Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Ekim 2014**

**ÖZET**

Son yıllarda asimetrik sentez yöntemlerinden en yaygın olanı kiral katalizör kullanılmasıdır. Bu çalışmada, metallerle yedili şelat oluşturabilen, norbornadien omurgasına sahip kiral bisoksazolin ligandları %45–88 verim ile sentezlenerek katalitik asimetrik nitroaldol (Henry) tepkimesinde kiral ligand olarak kullanılmıştır. Ligandların sentezinden sonra asimetrik Henry tepkimesi için en yüksek enantiyoseçiciliği veren reaksiyon koşulları araştırılmıştır. Bunların sonucunda tepkime için en uygun ligandın *sek*-Bu grubuna sahip bisoksazolin ligandı, bakır tuzunun Cu(OAc)<sub>2</sub>, katalizör miktarının %5 mol ve çözücünün de izopropanol olduğuna karar verilmiştir. Son olarak, optimize edilen reaksiyon koşullarında farklı aldehitlere nitrometan katılması sonucu nitroaldol ürünleri %98'e varan verim ve %67'ye varan enantiyomerik fazlalık ile elde edilmiştir.

**Bilim Kodu:** Asimetrik sentez, kiral ligand, kiral katalizör, nitro aldol (Henry) tepkimesi, bisoksazolin.

**Sayfa Adedi:** 78

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

**APPLICATIONS OF CHIRAL NORBORNADIENE BISOXAZOLINE  
LIGANDS IN THE ASYMMETRIC NITROALDOL (HENRY) REACTION**

**(Master of Science Thesis)**

**Rabia Delikuş**

**Ahi Evran University, Institute of Science**

**October 2014**

**ABSTRACT**

In recent years, among the asymmetric synthesis methods the most common one is the use of chiral catalysts. In this study, chiral bisoxazoline ligands having a norbornadiene backbone, forming seven-membered chelates with metals were synthesized with 45–88% yields and they were used as chiral ligands in the asymmetric nitroaldol (Henry) reaction. After the synthesis of the ligands, the best reaction conditions giving the highest enantioselectivity for the asymmetric Henry reaction were investigated. As a result, bisoxazoline ligand having *sec*-Bu group as the ligand, Cu(OAc)<sub>2</sub> as the copper salt, 5 mol % as the catalyst loading and isopropanol as the solvent were determined to be the best reaction conditions. Finally, under the optimized reaction conditions, the addition of nitromethane to different aldehydes resulted in the formation of nitroaldol products with up to 98% yields and 67% enantiomeric excess.

**Science Code:** Asymmetric synthesis, chiral ligand, chiral catalyst, nitroaldol (Henry) reaction, bisoxazoline.

**Number of Pages:** 78

**Thesis Advisor:** Assist. Prof. Dr. Betül KARATAŞ

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmam sırasında bilimsel katkıları ile bana birçok konuda yardımcı olan, bu çalışmayı bana vererek kendimi geliştirmeme imkan sağlayan, fikirlerinden ve tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu sabrından ve hoşgörüsünden dolayı değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Betül Karataş'a teşekkür ederim.

Yüksek lisansım boyunca bilgisinden faydalandığım Doç. Dr. Yunus Karataş'a, Prof. Dr. Nadir Demirel'e ve kimya bölümündeki diğer değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Laboratuvardaki çalışmalarım sırasında benden yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Didem Uçan, Burak Yiğen, Aysel Demirci ve Y. Emre Özkara'ya teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince ODTÜ'de NMR spektrumlarının çekilmesinde yardımcı olan Arş. Gör. Özlem Sarı'ya, Arş. Gör. Selbi Keskin'e, diğer ölçümlerde de bize her türlü imkanı sağlayan Prof. Dr. Metin Balcı'ya ve optik çevirme ölçümleri için Prof. Dr. Cihangir Tanyeli'ye teşekkür ederim. Ayrıca Bilkent Üniversitesi'nde NMR ve HRMS ölçümleri için Özge Yılmaz'a ve Prof. Dr. Engin U. Akkaya'ya teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan maddi ve manevi fedakarlıkları ile her zaman yanımda olan ve bana inanan değerli aileme, desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan arkadaşlarım Ahmet Tatar, Hülya Taştan ve Zeliha Öz'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin gerçekleşmesinde maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a (proje no: 110T856) teşekkür ederim.

Rabia DELİKUŞ

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vi
TEŞEKKÜR .....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLoların LİSTESİ .....	xii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. KAYNAK ARAŞTIRMASI</b> .....	<b>2</b>
2.1. BİSOKSAZOLİN LİGANDLARI.....	4
2.1.1. Bisoksazolin Ligandları Kullanılarak Yapılan Asimetrik Henry Reaksiyonları .....	5
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM</b> .....	<b>15</b>
3.1. GENEL.....	15
3.2. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN YAPILIŞI VE ANALİZİ.....	16
3.2.1. Dimetilbisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat (31)'in Sentezi <sup>34</sup> .....	16



3.2.2. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilik Asit (32)'nin Sentezi .....	16
3.2.3. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarbonil Diklorür (33)'ün Sentezi <sup>35</sup> .....	17
3.2.4. Bis(hidroksiamit)lerin Sentezi için Genel Yöntem <sup>33</sup> .....	18
3.2.4.1. (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )- <i>N</i> <sup>2</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> -bis(( <i>S</i> )-2-hidroksi-1-feniletil)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksamit(36a) .....	18
3.2.4.2. (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )- <i>N</i> <sup>2</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> -bis(( <i>S</i> )-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksamit(36b) .....	19
3.2.4.3. (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )- <i>N</i> <sup>2</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> -bis(( <i>S</i> )-1-hidroksi-3-metilbütan-2-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksamit(36c).....	19
3.2.4.4. (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )- <i>N</i> <sup>2</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> -bis(( <i>S</i> )-1-hidroksi-3,3-dimetilbütan-2-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksamit(36d) .....	20
3.2.4.5. (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )- <i>N</i> <sup>2</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> -Bis((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-hidroksi-1,2-difeniletil)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksamit(36e).....	21
3.2.4.6. (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )- <i>N</i> <sup>2</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> -Bis((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-hidroksi-1,2-difeniletil)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksamit(37).....	22
3.2.5. Bisoksazolin Bileşiklerinin Sentezi İçin Genel Yöntem <sup>36</sup> .....	22
3.2.5.1. (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-Bis(( <i>S</i> )-4'-fenil-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien(29a).....	23
3.2.5.2. (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-2,3-Bis(( <i>S</i> )-4'-benzil-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien(29b).....	23
3.2.5.3. (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-2,3-Bis(( <i>S</i> )-4'-izopropil-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien(29c) .....	24
3.2.5.4. (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-2,3-Bis(( <i>S</i> )-4'- <i>ter</i> -bütül-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien(29d).....	25

3.2.5.5. (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-2,3-Bis(( <i>S</i> )-4'- <i>sek</i> -bütil-4',5'-dihidroksazol-2'- il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien( <b>29e</b> ) .....	25
3.2.5.6. (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-2,3-Bis((4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-4',5'-difenil-4',5'-dihidroksazol-2'- il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien( <b>30</b> ).....	26
3.2.6. Asimetrik Henry Tepkimesi için Genel Yöntem <sup>32</sup> .....	27
3.2.6.1. ( <i>R</i> )-1-(4-Nitrofenil)-2-nitroetanol ( <b>13a</b> ) <sup>28</sup> .....	27
3.2.6.2. ( <i>R</i> )-2-Nitro-1-feniletanol ( <b>13b</b> ) <sup>28</sup> .....	28
3.2.6.3. ( <i>R</i> )-1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetanol ( <b>13c</b> ) <sup>28</sup> .....	28
3.2.6.4. ( <i>R</i> )-1-(3-Metoksifenil)-2-nitroetanol ( <b>13d</b> ) <sup>37</sup> .....	29
3.2.6.5. ( <i>R</i> )-1-(4-Metoksifenil)-2-nitroetanol ( <b>13e</b> ) <sup>37</sup> .....	29
3.2.6.6. (-)-1-(4-Etoksifenil)-2-nitroetanol ( <b>13f</b> ) <sup>32</sup> .....	30
3.2.6.7. ( <i>R</i> )-1-(4-Metilfenil)-2-nitroetanol ( <b>13g</b> ) <sup>38</sup> .....	31
3.2.6.8. ( <i>R</i> )-1-(4-Klorofenil)-2-nitroetanol ( <b>13h</b> ) <sup>28</sup> .....	31
3.2.6.9. ( <i>R</i> )-1-(3-Bromofenil)-2-nitroetanol ( <b>13i</b> ) <sup>39</sup> .....	32
3.2.6.10. ( <i>R</i> )-1-(1-Naftil)-2-nitroetanol ( <b>13j</b> ) <sup>28</sup> .....	32
3.2.6.11. ( <i>R,E</i> )-1-Nitro-4-fenil-3-büten-2-ol ( <b>13k</b> ) <sup>37</sup> .....	33
<b>4. BULGULAR VE TARTIŞMA .....</b>	<b>34</b>
4.1. BİSOKSAZOLİN LİGANDLARI <b>29a–e</b> ve <b>30</b> 'un SENTEZİ .....	34
4.2. KATALİTİK ASİMETRİK HENRY REAKSİYONU .....	36
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>41</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>42</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>46</b>

<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>78</b>
----------------------	-----------

## TABLULARIN LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> <i>p</i> -Nitrobenzaldehitin nitrometan ile asimetric Henry tepkimesi <sup>a</sup> ....	37
<b>Tablo 2.</b> Farklı çözücüler ile asimetric Henry tepkimesi <sup>a</sup> .....	38
<b>Tablo 3.</b> Farklı aldehitler ile asimetric Henry tepkimesi.....	40

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1. Katalitik nitroaldol reaksiyonu.....	2
Şekil 2. Nitro grubunun farklı fonksiyonel gruplara dönüştürülmesi.....	3
Şekil 3. Bisoksazolin ligandları 1 ve 2.....	4
Şekil 4. Altılı metal şelat oluşturan bisoksazolin ligandları 3–5.....	5
Şekil 5. Beşli ve yedili metal şelat oluşturan bisoksazolin ligandları 6 ve 7–9.....	5
Şekil 6. Etil piruvatın bakır-katalizli asimetric Henry reaksiyonu (L*3a, 3d, 4a).....	6
Şekil 7. Çeşitli $\alpha$ -ketoesterlerin nitrometan ile bakır katalizli Henry reaksiyonu (L*3d) .....	6
Şekil 8. <i>p</i> -Nitrobenzaldehitin nitrometan ile bakır katalizli enantioseçici Henry reaksiyonu (L*3 a–d, 5b) .....	7
Şekil 9. Çeşitli aldehitler ile asimetric Henry reaksiyonu (L*5b).....	8
Şekil.10. Benzaldehitin nitrometan ile asimetric Henry reaksiyonu (L*14a–f).....	8
Şekil 11. <i>p</i> -Nitrobenzaldehitin nitrometan ile bakır katalizli Henry reaksiyonu (L*15).....	9
Şekil.12. Benzaldehitin nitrometan ile asimetric Henry reaksiyonu (L* 3b, 15–19). .....	10
Şekil.13. Bisoksazolin ligandı 20 ve silikada hareketsizleştirilmiş bisoksazolin ligandları 21 ve 22.....	11

<b>Şekil 14.</b> <i>p</i> -Nitrobenzaldehitin ve 2-metoksibenzaldehitin nitrometan ile bakır katalizli Henry reaksiyonu (L* <b>23, 24</b> ).....	12
<b>Şekil.15.</b> Siklopropan bazlı kiral bisoksazolin ligandları <b>25a–f</b> 'nin sentezi.....	12
<b>Şekil.16.</b> Benzaldehit ile nitrometanın bakır katalizli Henry reaksiyonu (L* <b>25a–f</b> ) sentezi.....	13
<b>Şekil.17.</b> Bisoksazolin ligandları <b>29a–e</b> ve <b>30</b> .....	34
<b>Şekil.18.</b> Diaçil klorür <b>33</b> 'ün sentezi.....	35
<b>Şekil.19.</b> Bisoksazolin ligandları <b>29a–e</b> ve <b>30</b> .....	36
<b>Şekil 20.</b> Bakır katalizli asimetrik nitro aldol tepkimesi (L* = <b>29a–e</b> ve <b>30</b> ).....	41

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
<b>ee</b>	Enantiyomerik fazlalık
<b>L</b>	Ligand
<b>g</b>	Gram
<b>mg</b>	Miligram
<b>mmol</b>	Milimol
<b>mL</b>	Mililitre
<b>ppm</b>	Milyonda parça
<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
<b>DMF</b>	Dimetilformamid
<b>DMSO</b>	Dimetil sülfoksit
<b>THF</b>	Tetrahidrofur
<b>TMS</b>	Tetrametilsilan
<b>NMR</b>	Nükleer Manyetik Rezonans
<b>IR</b>	Kızılötesi Spektroskopisi
<b>TLC</b>	İnce Tabaka Kromatografisi
<b>HPLC</b>	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

## 1. GİRİŞ

Doğada bulunan bileşiklerin çoğu (aminoasitler, şekerler, steroidler gibi) kiraldır. Bu tür doğal veya daha farklı kiral bileşiklerin laboratuvar ortamındaki sentezleri asimetrik sentez metotları kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Son yıllarda, asimetrik sentez yöntemlerinden en yaygın kiral katalizör kullanılmasıdır. Bu konuda temelde iki yaklaşım uygulanmaktadır. Bunlardan ilki yeni kiral ligandların sentezi ve bunların asimetrik tepkimelerde uygun katalizör olup olmadığının test edilmesidir. İkinci yaklaşım ise geliştirilen bu kiral ligandların katalizör olarak çeşitli doğal ürün, ilaç aktif maddesi ve biyoaktif bileşiklerin asimetrik sentezlerinde kullanılmasıdır.

Son yıllarda,  $C_2$ -simetrisine sahip bisoksazolin ligandlarının çeşitli katalitik asimetrik reaksiyonlarda kiral ligand olarak kullanılması büyük ilgi görmektedir. Bu reaksiyonlardan bazıları siklopropanasyon, en-reaksiyonları, Diels-Alder, aldol reaksiyonları, allilik yer değiştirme, hidrosililleme ve konjuge katılmadır.

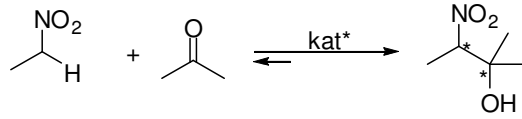
Nitroaldol (Henry) tepkimesi organik kimyanın oldukça önemli karbon-karbon bağı oluşturan reaksiyonlarından biridir. Asimetrik nitroaldol tepkimesinin 1992 yılındaki ilk keşfinden bu yana bu tepkime için BINOL, bisoksazolinler, bisoksazolidinler, cinchona alkaloidleri, çinko kompleksleri, salen-kobalt kompleksleri, amino alkoller, diaminler, kiral schiff bazları ve tetrahidro-bisizokinolin ligandları kullanılmıştır.

Bu çalışmada, metallerle yedili şelat oluşturan norbornadien omurgalı kiral bisoksazolin ligandları sentezlenerek bu ligandlar bakır-katalizli asimetrik nitroaldol tepkimesinde kullanılmışlardır.



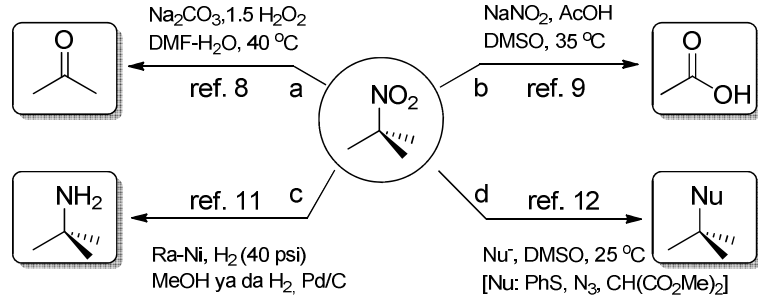
## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Nitroaldol ya da diğeri bir adıyla Henry tepkimesi organik kimyanın oldukça önemli karbon-karbon bağı oluşturan reaksiyonlarından biridir.<sup>1-5</sup> 1895 yılındaki ilk keşfinden bu yana yaygın olarak kullanılan bu tepkime, bir nitroalkan bileşiginden meydana gelen nükleofilin bir aldehit veya ketonun karbonil grubuna katılmasıyla oluşur (Şekil-1).



Şekil 1. Katalitik nitroaldol reaksiyonu

Nitroaldol reaksiyonu sonucunda oluşan  $\beta$ -nitroalkanol çok yönlü bir ürün olup sentetik organik kimyada önemli farklı fonksiyonel gruplara dönüştürülebilir.  $\beta$ -nitroalkanoller dehidrasyon sonucu önemli yapı taşları olan konjuge nitro alkenlere veya karbinol grubunun yükseltgenmesi ile ilgili ketonlara dönüştürülebilir. Bunun sonucunda C <sub>$\alpha$</sub>  veya C <sub>$\beta$</sub>  pozisyonlarında ya da her ikisinde de stereomerkez kaybolur. Ancak diğeri birçok uygulamada yeni oluşturulan C <sub>$\alpha$</sub>  ve/veya C <sub>$\beta$</sub>  stereomerkezleri hedef moleküllerde korunur; bu stereomerkezlerde konfigürasyonun kontrolü nitroaldol reaksiyonu için oldukça önemlidir. Özellikle nitro grubunun çok farklı fonksiyonel gruplara dönüşümü sağlanabilir. Nitroaldol ürünlerindeki CH-NO<sub>2</sub> grubu Nef oksidasyonu<sup>6</sup> ile ilgili aldehit, keton ya da karboksilik asitlere<sup>7</sup> (a<sup>8</sup> ve b<sup>9</sup> yolu), indirgenme ile aminlere<sup>10</sup> (c yolu)<sup>11</sup> veya karbon ya da heteroatom içeren nükleofiller ile yer değıştirme tepkimeleri sonucu farklı bileşiklere (d yolu)<sup>12</sup> dönüştürülebilir (Şekil-2).



**Şekil 2.** Nitro grubunun farklı fonksiyonel gruplara dönüştürülmesi.

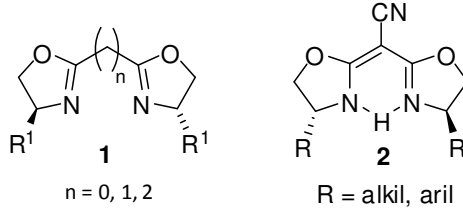
İlk asimetrik nitroaldol tepkimesi 1992 yılında Shibasaki<sup>13</sup> ve grubu tarafından yapılmıştır. Tepkime, uygun bir katalizörün etkisiyle reaksiyon ortamında oluşturulan ve katalitik döngünün bir parçası olan reaktif nitronat bileşiğini içermektedir. İlk keşfinden bu yana, bu konuya olan ilgi giderek artmakta ve asimetrik Henry tepkimesi için metal içeren veya içermeyen çok çeşitli katalizörler geliştirilmektedir.

Nitroaldol ve aldol reaksiyonu birçok yönden birbirine benzemekle birlikte bazı yönlerden birbirleri ile karşılaştırılabilirler. Özellikle, stereoseçici aldol reaksiyonları stereokontrollü aldol reaksiyonlarına göre çok daha az çalışılmıştır.<sup>14-16</sup> Bu bağlamda nitroaldol reaksiyonlarındaki sınırlama, nitroalkan (nükleofil) veya karbonil bileşiğinde (elektrofil) kiral yardımcının kovalent bağlanması için uygun pozisyonların eksikliğinden kaynaklanmaktadır.<sup>17-19</sup>

Buna ek olarak, birçok aldol reaksiyonunun tersinir olması stereokontrollü güçleştirmektedir ve nitro grubuna göre  $\alpha$  pozisyonundaki stereojenik karbon atomu kolayca rasemleşmektedir. Bu nedenle katalizör kontrollü asimetrik nitroaldol reaksiyonları 1992 yılına kadar rapor edilmemiştir. Ancak 2003 yılından beri yeni katalizörlerin sentezi ve nitroaldol reaksiyonundaki uygulamaları ile ilgili çalışmalar artmıştır. Bu çalışmalar iki kategoride değerlendirilebilir. Birincisi metal-kiral ligand kompleks bazlı reaksiyonlar, ikincisi ise organokatalitik reaksiyonlardır.

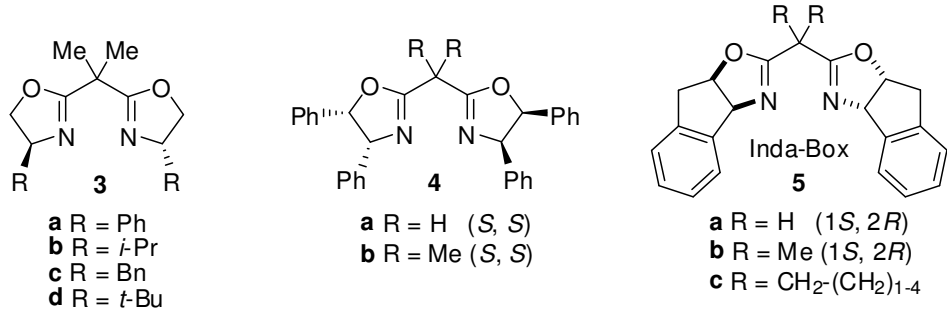
## 2.1. BİSOKSAZOLİN LİGANDLARI

Son yıllarda, yapısında iki oksazolin grubu içeren ve  $C_2$ -simetrisine sahip bisoksaolin ligandları **1** metal-katalizli asimetrik tepkimelerde kiral ligand olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır.<sup>20-23</sup> Bisoksaolin ligandları yapısal olarak Pfaltz ve grubunun öncüsü olduğu  $C_2$ -simetrisine sahip semikorinlere<sup>24</sup> **2** benzemektedir (Şekil-3). Ancak bisoksaolin ligandları, birkaç basamakta sentezlenebilmesi ve her iki enantiyomerik formunun kolayca elde edilebilmesi açısından ligand tasarımına yeni bir boyut eklemiştir. 1990'ların başından beri bu ligandlar; aziridinasyon, hidrosililleme, yükseltgenme ve indirgenme gibi oldukça önemli karbon-karbon bağı oluşturan enantioçeçici tepkimelerde kullanılmaktadır.<sup>20</sup>



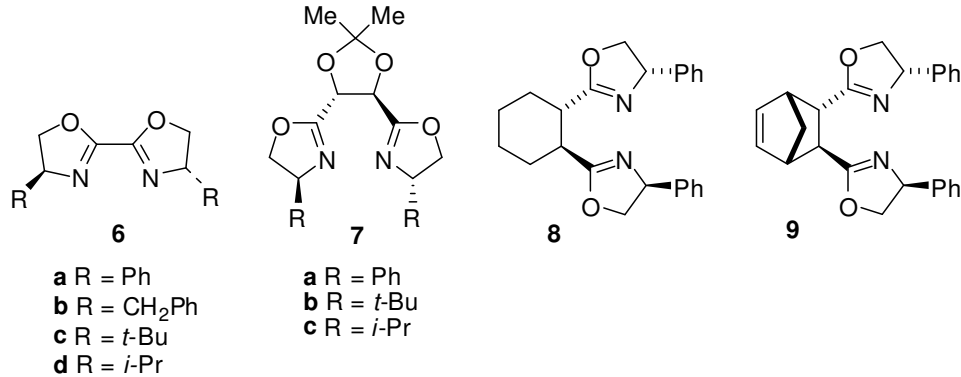
**Şekil 3.** Bisoksaolin liganları **1** ve **2**

Kiral bisoksaolin ligandlarındaki büyük yapısal çeşitlilik 1989 yılında başlamıştır. Genel olarak, oksazolin grupları arasında bir karbon atomu bulunduran bisoksaolin ligandları **3–5** yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil-4). Bu ligandlar, metale bağlandığında altılı metal şelat oluştururlar ve halkadaki süstitüentler metal merkeze yakındır. Katalitik allilik süstitüsyon, allilik oksidasyon, olefinlerin ve iminlerin aziridinasyonu, siklopropanasyon, Diels-Alder ve hetero Diels-Alder reaksiyonları, Mukaiyama aldol tepkimeleri, radikalik tepkimeler, aldehitlere ve iminlere nükleofilik katılma tepkimeleri bisoksaolin ligandları **3–5**'in çoğunlukla kullanıldığı tepkimelerdir.<sup>20</sup>



**Şekil 4.** Altılı metal şelat oluşturan bisoksazolin ligandları **3–5**

Metale bağlandığında beşli şelat oluşturabilen bisoksazolin ligandları **6a–d** hidrosililleme<sup>25</sup> ve transfer hidrojenleme<sup>26</sup> tepkimelerinde yedili şelat oluşturabilen bisoksazolin ligandları **7–9** ise sırasıyla siklopropanasyon, aziridinasyon ve Diels-Alder tepkimelerinde kullanılmışlardır<sup>20</sup> (Şekil-5).

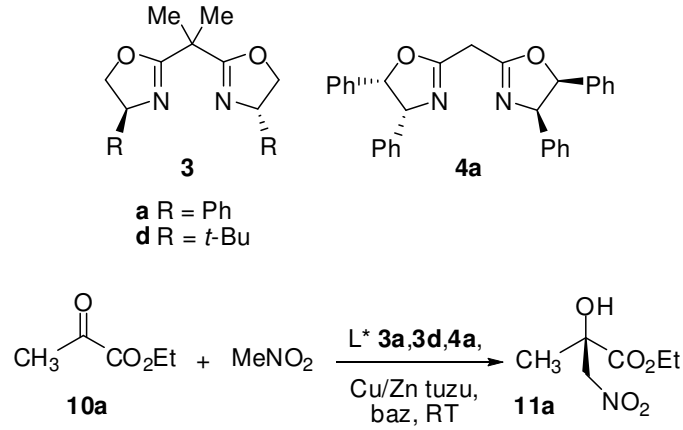


**Şekil 5.** Beşli ve yedili metal şelat oluşturan bisoksazolin ligandları **6 ve 7–9**

### 2.1.1. Bisoksazolin Ligandları Kullanılarak Yapılan Asimetrik Henry Reaksiyonları

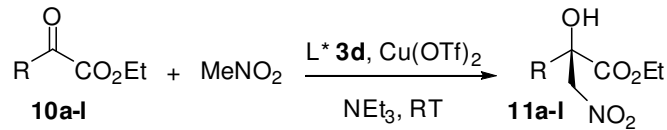
2002 yılında Jorgensen<sup>27</sup> ve grubu bisoksazolin ligandları **3a**, **3d** ve **4a**'yı kullanarak  $\alpha$ -ketoesterlerin nitrometan ile asimetrik Henry reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir (Şekil-6). Bu çalışmada, reaksiyon koşullarını ayarlamak için etil piruvatın (**10a**) nitrometan ile tepkimesi bisoksazolin ligandları **3a**, **3d** ve **4a**

kullanılarak bakır(II) veya çinko(II) tuzları eşliğinde denenmiştir. En yüksek enantiyoseçiciliği ligand **3d**'nin (R = *t*-Bu) Cu(OTf)<sub>2</sub> ve trietilamin varlığında oluşturduğu nitroaldol ürünü *S*-**11a**'yı %92 ee ile oda sıcaklığında elde etmişlerdir. Aynı reaksiyon koşullarında sıcaklık 20 °C'den 0 °C'ye düşürüldüğünde enantiyoseçicilik aynı kalmasına rağmen tepkime -24 °C'de gerçekleştirildiğinde enantiyoseçicilik %77 ee'ye düşmüştür. Aynı ligand ile Cu(OTf)<sub>2</sub> yerine Zn(OTf)<sub>2</sub> kullanıldığında ise %16 ee ile nitroaldol ürünü *R*-**11a** elde edilmiştir. Aynı zamanda bu tepkime için farklı Brønsted bazları da denenmiştir. En yüksek enantiyoseçiciliği %92 ee ile trietilamin gösterirken, *N*-Me-morfolin ise %83 ee değerini vermiştir.



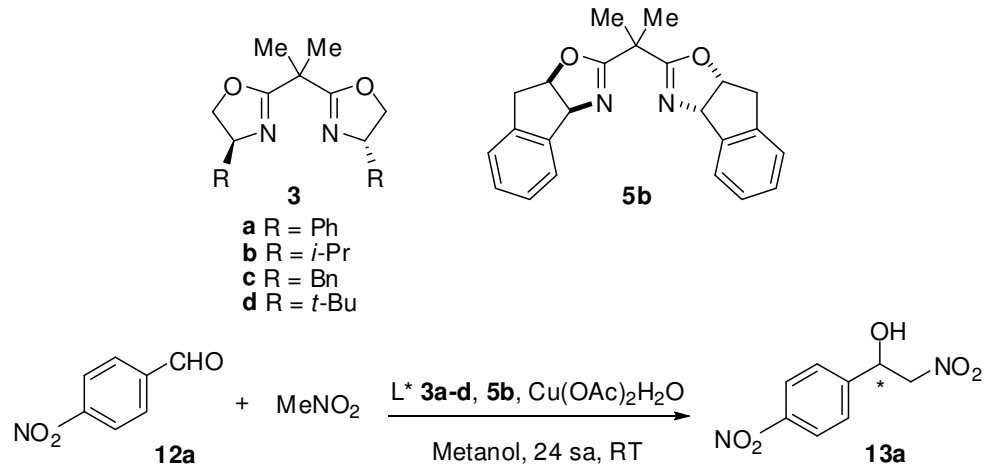
**Şekil 6.** Etil piruvatın bakır-katalizli asimetrik Henry reaksiyonu (L\***3a**, **3d**, **4a**).

Reaksiyon koşulları optimize edildikten sonra farklı alkil gruplarına sahip  $\alpha$ -keto esterler **10a–l** ile nitroaldol tepkimeleri denenmiştir (Şekil-7). Bu gruplardan but-3-enil, pent-4-enil, 3-metil-bütül %94 ee ile en yüksek enantiyoseçiciliği gösterirken; en düşük enantiyoseçiciliği ise %57 ee ile *p*-metoksifenil vermiştir.



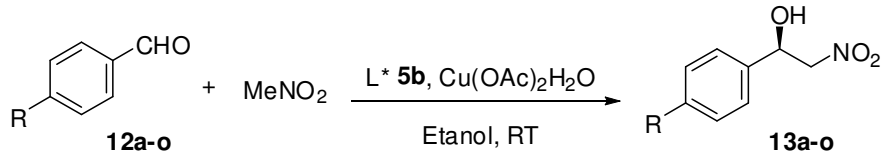
**Şekil 7.** Çeşitli  $\alpha$ -ketoesterlerin nitrometan ile bakır katalizli Henry reaksiyonu (L\***3d**).

2003 yılında Evans<sup>28</sup> ve grubunun yapmış olduğu bir çalışmada bisoksazolin box ligandları **3a–d** ve **5b** asimetrik nitroaldol reaksiyonunda uygulanmıştır (Şekil-8). Reaksiyon koşullarının ayarlanması için *p*-nitrobenzaldehitin nitrometan ile tepkimesi, bisoksazolin ligandları **3a–d** ve **5b** kullanılarak Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O tuzu eşliğinde metanol içerisinde oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. En düşük enantiyoseçicilik ligand **3d** (R = *t*-Bu) (*S*-**13** %37 ee) ile en yüksek enantiyoseçicilik ise indabox ligandı **5b** (*R*-**13** %74 ee) ile elde edilmiştir. Aynı tepkime ligand **5b** kullanılarak etanol içerisinde gerçekleştirildiğinde ise nitroaldol ürünü (*R*-**13**) %81 ee ile izole edilmiştir.



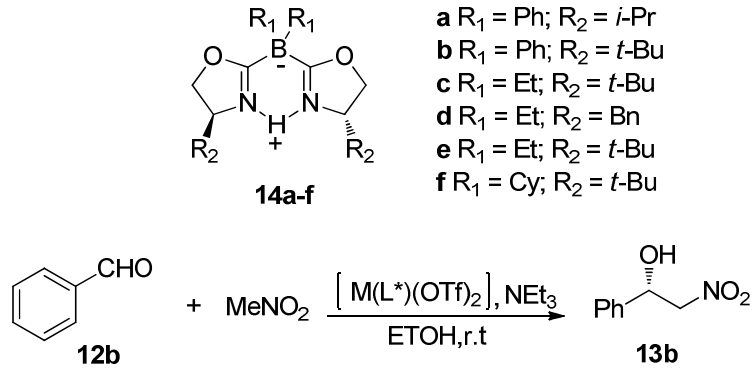
**Şekil 8.** *p*-Nitrobenzaldehitin nitrometan ile bakır katalizli enantiyoseçici Henry reaksiyonu (L\***3a–d**, **5b**).

Reaksiyon koşulları optimize edildikten sonra substrat taraması yapılmıştır (Şekil-9). Elektron çekici ve elektron verici gruplara sahip aromatik aldehytler ile oldukça yüksek enantiyofazlalığa sahip nitroalkanoller (%87–94 ee) elde edilmiştir. Alifatik aldehytler (R = *i*-Bu, *t*-Bu, *n*-Bu, *i*-Pr) de aromatik aldehytler gibi yüksek enantiyoseçiciliğe neden olmuşlardır (%90–94ee).



**Şekil 9.** Çeşitli aldehitler ile asimetrik Henry reaksiyonu.(L\***5b**)

2008 yılında Pfaltz ve grubu<sup>29</sup> C<sub>2</sub>-simetrisine sahip kiral bisoksazolin borabox ligandlarını **14a–f** asimetrik nitroaldol reaksiyonunda kullanmışlardır (Şekil-10). Benzaldehit (**12b**), nitrometan ve değişik miktarlarda kullanılan trietilamin varlığında farklı triflat tuzları ve bisoksazolin ligandları kullanılarak enantioseçici katalitik Henry reaksiyonları denenmiştir. Bu denemeler sonucunda en yüksek enantioseçicilik ligand **14b** ve Cu(OTf)<sub>2</sub> tuzu kullanıldığında elde edilmiştir (*S*-ürün %70 ee).



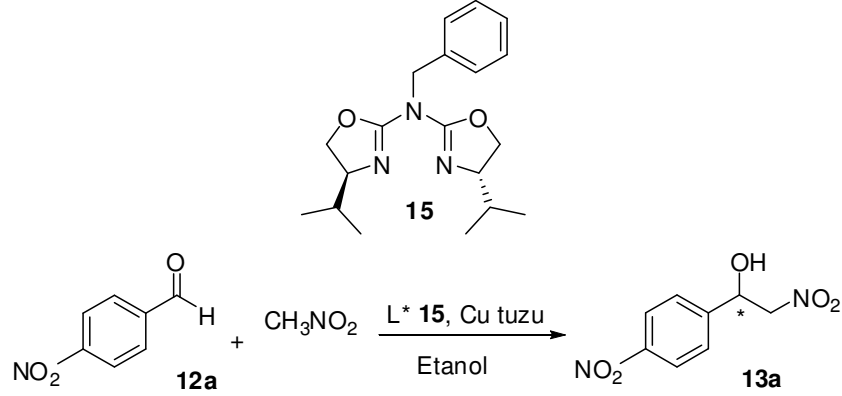
**Şekil 10.** Benzaldehitin nitrometan ile asimetrik Henry reaksiyonu (L\***14a–f**)

Farklı borabox ligandları kullanılarak yapılan deneyler sonucunda *t*-bütil grubu taşıyan ligandların **14c** ve **14f** en etkili ligandlar olduğu gösterilmiştir. Reaksiyon ortamında farklı çözücü taraması yapıldığında apolar aprotik çözücüler (THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) bu reaksiyonlar için uygun değilken, en iyi sonuçlar polar protik çözücüler (EtOH, *i*-PrOH, MeOH) ve daha sonra da polar aprotik çözücüler (MeCN, aseton, MeNO<sub>2</sub>) ile elde edilmiştir.

Reaksiyon koşulları optimize edildikten sonra, farklı aldehitlerin denenmesi ile nitroaldol ürünleri elde edilmiştir. Elde edilen nitroaldol ürünleri arasında en

yüksek ee değerini *t*-bütil aldehit (*S*-ürün %79 ee) ile, en düşük ee değerini ise aromatik özelliğe sahip *p*-nitrobenzaldehit (*S*-ürün %2 ee) ile elde edilmiştir.

2010 yılında Hong ve grubu<sup>30</sup> yaptıkları çalışmada asimetrik Henry reaksiyonu için iyi katalitik aktivite gösteren baz-fonksiyonlu aza-box-CuTC (TC = Tiyofen 2-karboksilat) katalizörlerinin sentezini amaçlamışlardır (Şekil-11).



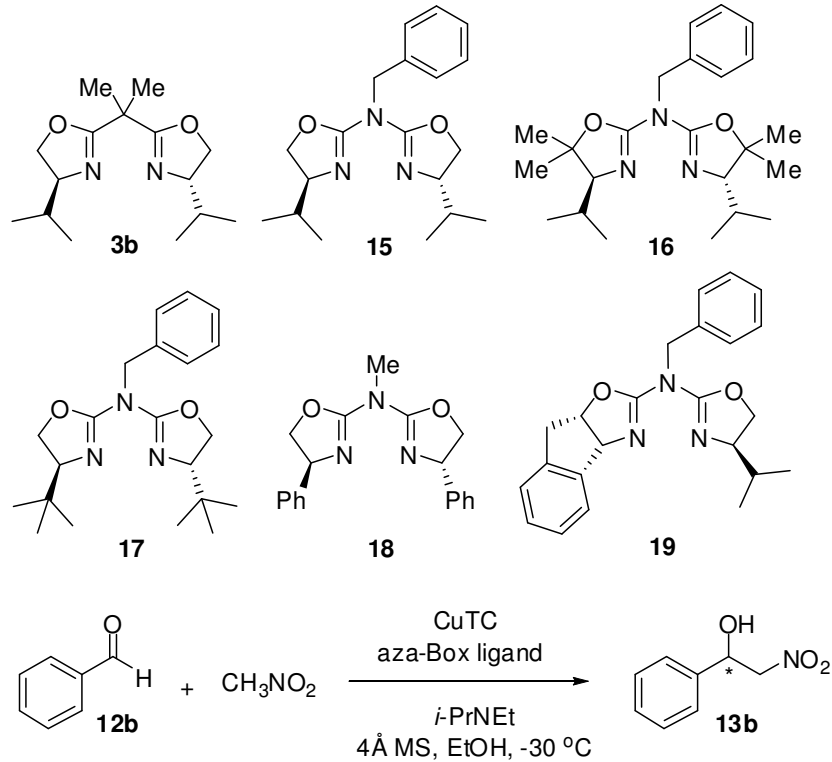
**Şekil 11.** *p*-Nitrobenzaldehitin nitrometan ile bakır-katalizli Henry reaksiyonu (L\***15**)

Asimetrik Henry reaksiyonu için *p*-nitrobenzaldehitin nitrometan ile etanol içerisindeki tepkimesi model reaksiyon olarak seçilmiştir. İlk olarak denenen tepkimede metal tuzu kullanılmamış ve *i*-Pr-aza-Box ligandı **15** baz görevi görerek rasemik ürün vermiştir. Aynı ligand kullanılarak farklı bakır tuzlarıyla Henry reaksiyonları denenmiş bunun sonucunda da  $\text{CuCl}$  tuzunun  $\text{CuF}_2$  tuzuna göre daha seçici olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla %59 ee, %5 ee). Ayrıca  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  tuzu iyi enantioseçicilik gösterirken (%75 ee),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  ve  $\text{CuCl}_2$  kullanıldığında hiç nitro alkol ürünü oluşmamıştır. CuTC tuzu ligand **15** ile en iyi kombinasyonu oluşturarak sadece 4 saat içerisinde yüksek verim ve iyi enantioseçicilik vermiştir (%95 verim, %69 ee). Son olarak aynı tepkime oda sıcaklığı yerine  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 'de gerçekleştirildiğinde enantioseçicilikte artış olduğu görülmüştür (%87 ee).

Substrat olarak *p*-nitrobenzaldehitten daha az reaktif aldehitlerin kullanılması bu reaksiyon koşullarında başarısız olmuştur. Hong ve grubu da *i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}$  ve  $4\text{ \AA}$  moleküler sieve kullanarak  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  sıcaklıkta katalitik aktiviteyi artırmayı



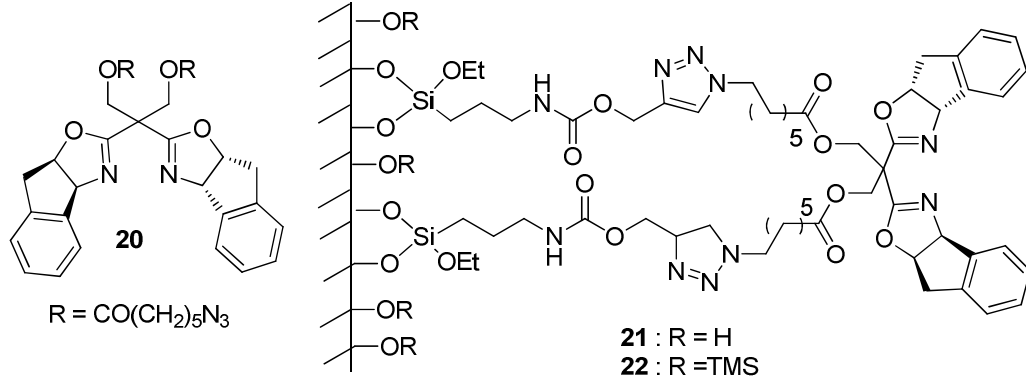
başarmışlardır. Optimize edilen şartlarda benzaldehitin nitrometan ile tepkimesi ligand **3b** ve ligandlar **15–19** kullanılarak denense de en yüksek verim ve enantiyoseçiciliği ligand **15** vermiştir (%95 verim, %92 ee) (Şekil-12). C<sub>1</sub>-simetrisine sahip aza-Box ligandı **19** ise yüksek seçicilik (%93 ee) göstermesine rağmen reaksiyon çok yavaş gerçekleştiğinden tercih edilmemiştir.



**Şekil 12.** Benzaldehitin nitrometan ile asimetrik Henry reaksiyonu (L\***3b**, **15–19**)

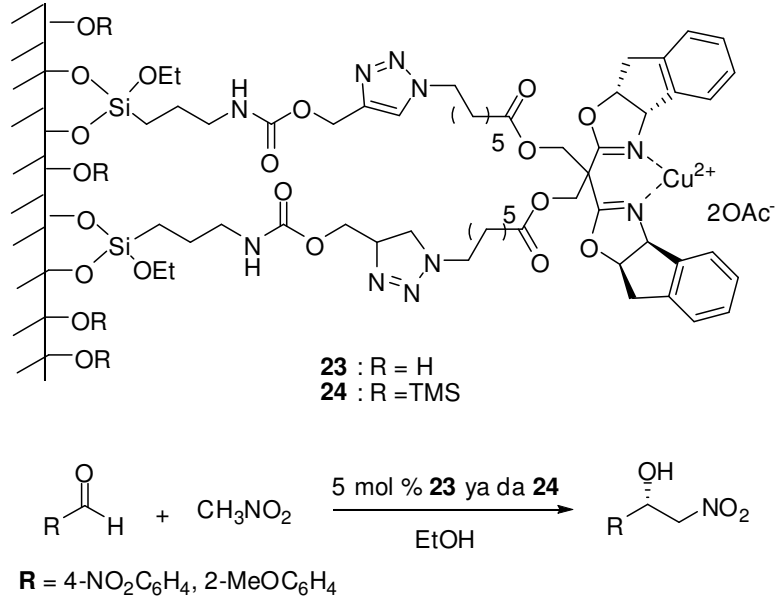
Son olarak optimize edilen reaksiyon koşullarında farklı aldehytler ile asimetrik Henry tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar elektron-çekici ve elektron-verici gruplara sahip aromatik aldehytler ile yapılmıştır. En yüksek enantiyoseçicilik 2-metoksibenzaldehit (%97 ee) ile, en düşük enantiyoseçicilik ise *p*-nitrobenzaldehyt (%70 ee) ile elde edilmiştir.

2010 yılında Hyeon ve grubu<sup>31</sup> asimetrik Henry reaksiyonunda kullanılmak üzere bisoksazolin ligandı **20** ve silikada hareketsizleştirilmiş ligandlar **21** ve **22**'nin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil-13).



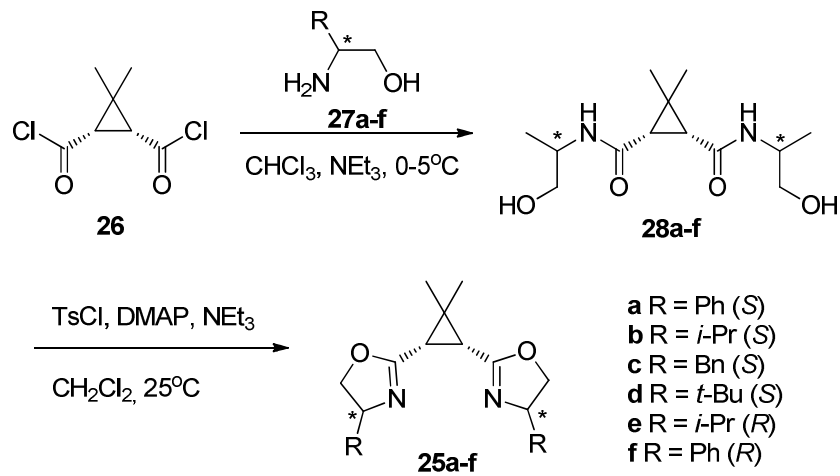
**Şekil 13.** Bisoksazolin ligandı **20** ve silikada hareketsizleştirilmiş bisoksazolin ligandları **21** ve **22**.

Ligand **21** ve **22**'nin etanol içerisinde  $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$  ile 3 saat karıştırılması sonucunda katalizörler **23** ve **24** elde edilmiştir (Şekil-14). İlk olarak 2-metoksibenzaldehitin nitrometan ile asimetrik Henry tepkimesi ligand **20** kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bunun sonucunda nitroaldol ürünü yüksek verim ve enantiyoseçicilikle elde edilmiştir (%81 verim, %93 ee). Katalizör **23** ve **24**'ün kullanılması sonucunda ise reaksiyon süresi uzayarak daha düşük ee değeri elde edilmiştir (sırasıyla %73 ee ve %84 ee). Katalizör **24** ile reaksiyon 0 °C'de gerçekleştiğinde ise enantiyoseçicilikte az da olsa artış olmuştur (%86 ee). 4-nitrobenzaldehit ile gerçekleştirilen heterojen reaksiyonlar 24 saatte tamamlanmış ve enantiyoseçicilikte önemli derecede azalma gözlemlenmiştir. Katalizör **24** kullanılarak çeşitli aldehitler ile substrat taraması yapılmıştır. Benzaldehit ile oda sıcaklığında yapılan reaksiyon sonucunda nitro alkol %84 ee ve %33 verimle elde edilmiştir. Verimi arttırmak için reaksiyon sıcaklığı 50 °C'ye çıkarıldığında verim %6 artmıştır ancak enantiyoseçicilik %84'den %66'ya düşmüştür. Çeşitli aromatik aldehitler ile yapılan denemeler sonucunda ise %74–82 ee değerleri elde edilmiştir.



**Şekil 14.** *p*-Nitrobenzaldehit ve 2-metoksibenzaldehitin nitrometan ile bakır-katalizli asimetric Henry reaksiyonu (L\***23**, **24**)

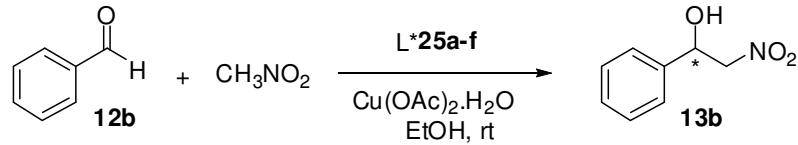
2012 yılında Zhong ve grubu<sup>32</sup> tarafından yapılan bir çalışmada siklopropan bazlı kiral bisoksazolin ligandları **25a-f** bakır katalizli asimetric nitroaldol tepkimesinde kullanılmıştır. Bu ligandların sentezi literatürde bilinen Evans ve grubunun yöntemi<sup>33</sup> kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil-15).



**Şekil 15.** Siklopropan bazlı kiral bisoksazolin ligandları **25a-f**'nin sentezi

Bisoksazolin ligandlarının sentezinde dikarbonil klorid **26** ilk olarak (*R*) ve (*S*) stereomerkezli amino alkoller **27a–f** ile trietilamin eşliğinde dihidroksi siklopropan diamitlere **28a–f** dönüştürülmüş. Sonraki adımda ise *p*-toluensülfonil klorür, trietilamin ve katalitik miktarda 4-dimetilamino pridin eklenerek kiral bisoksazolin ligandları **25a–f** elde edilmiştir.

Bu ligandlar kullanılarak  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  varlığında benzaldehitin (**12b**) nitrometan ile asimetrik Henry tepkimesi etanol içerisinde gerçekleştirilmiştir (Şekil-16). Bisoksazolin liganlarındaki değişik sübstitüentler reaksiyonların enantioseçiciliğinde önemli farklılıklar göstermiştir. Ligandlardan *i*-Pr grubuna sahip **25b** -Bn grubuna sahip **25c**'den daha yüksek ee değeri vermiştir (sırasıyla %62 ee ve %46 ee). Sterik olarak engellenmiş ligand **25d** %6 ee, -Ph grubuna sahip ligandlar **25a** ve **25f** %4 ee vererek enantioseçiciliği oldukça düşürmüştür. Yapılan ligand taraması sonucunda en yüksek enantioseçiciliği ligand **25e** %64 ee ile göstermiştir (Şekil-16).



**Şekil 16.** Benzaldehit ile nitrometanın bakır katalizli Henry reaksiyonu ( $\text{L}^*25\text{a-f}$ ).

Ligand taramasından sonra asimetrik Henry tepkimesi için en uygun bakır tuzunu ve çözücüyü bulmak amacıyla denemeler yapılmıştır. Bisoksazolin ligandı **25e** ile  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 'nun oda sıcaklığındaki reaksiyonu üç farklı çözücü (EtOH, *i*-PrOH, MeOH) içerisinde denenmiştir. Bunlar arasında en yüksek enantioseçiciliği izopropanol vermiştir (%66 ee).  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  ve  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  ile yapılan reaksiyon sonucunda ise en yüksek ee değerini %72 ee ile  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  verirken  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  tuzunun ürün oluşturmadığı görülmüştür. Reaksiyon  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  ile 0 °C sıcaklıkta yapıldığında ise enantioseçicilikte artış olmuştur (%85 ee).

Reaksiyon koşulları optimize edildikten sonra ligand **25e**,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  kullanılarak 0 °C'de izopropanol içerisinde çeşitli aromatik ve alifatik aldehitler ile

asimetrik nitroaldol tepkimeleri gerçekleştirilmiştir. Bu tepkimeler sonucunda %68–87 ee deęerlerine sahip kiral nitro alkoller elde edilmiştir.

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. GENEL

Aksi belirtilmedikçe ticari olarak satın alınan kimyasallar daha fazla saflaştırılmadan kullanılmıştır. Bisoksazolin ligandlarının DAST ile hazırlanması ve katalitik Henry reaksiyonu sabit basınçlı azot altında ve alevle ısıtılıp soğutulmuş camlarda gerçekleştirilmiştir. Çözücüler literatürde bilinen yöntemlerle kurutulmuştur. Kolon kromatografisinde kullanılan teknik çözücüler (etilasetat, *n*-hekzan) kullanımdan önce damıtılmıştır. Kolon kromatografisi için *Merck* marka (0.063-0.200 mm) silika jel kullanılmıştır. İnce tabaka kromatografisi (TLC) için *Merck* marka 0.25 mm silika jel ile kaplı 20x20 cm çapındaki alüminyum tabakalar kullanılmıştır. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları *Bruker* Instrument Avance Series-Spectrospin DPX-400 Ultra Shield cihazı ile içerisinde referans miktarda TMS bulunan CDCl<sub>3</sub> ve DMSO-d<sub>6</sub> çözücülerini kullanılarak alınmıştır. <sup>1</sup>H-NMR sinyalleri kimyasal kayma  $\delta$  (ppm), yarımla [singlet (s), dublet (d), dubletin dubleti (dd), triplet (t), kvartet (q), multipl (m) ve broad (br.)], yarımla sabiti *J* (Hz) ve integrasyon olarak verilmiştir. <sup>13</sup>C-NMR için kimyasal kayma değerleri yazılmıştır. <sup>1</sup>H-NMR’ında TMS  $\delta = 0$ , <sup>13</sup>C-NMR’ında CDCl<sub>3</sub>  $\delta = 77.23$  referans alınmıştır. <sup>1</sup>H NMR spektrumunda AB sinyalleri "δ" işareti kullanılarak gösterilmiştir. İnfrared spektrumları *Thermo Scientific* Nicolet iS10 FT-IR spektrometrede ölçülüp bant genişlikleri cm<sup>-1</sup> olarak rapor edilmiştir. Enantiyomerik fazlalıklar *Daicel* OD-H kolonu kullanılarak *n*-hekzan:*i*-propanol mobil fazında *Shimadzu* LC-20A Prominence HPLC cihazı ile tespit edilmiştir. Optik çevirme değerleri *Rudolph Research Analytical* Autopol III Polarimetre kullanılarak ölçülmüştür. Erime noktaları (e.n), *Thomas-Hoover* Capillary erime noktası tayin cihazı ile belirlenmiştir. Tam kütle tayini (HRMS) *Agilent* Technologies 6224 TOF LC/MS cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

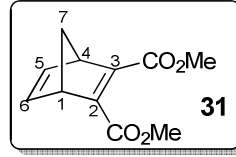
Deneylerde kullanılan saf çözücüler (diklorometan, etilasetat, *n*-hekzan vb.) ve kiral amino asitler *Merck*’ten satın alınmıştır. Diklorometan ve trietilamin CaH<sub>2</sub>

üzerinden kurutulmuştur. Kolon kromatografisi için kullanılan teknik çözücüler *Birpa*'dan temin edilmiş ve kullanılmadan önce damıtılmıştır.

### 3.2. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN YAPILIŞI ve ANALİZİ

3.2.1 Dimetilbisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat (**31**)'in sentezi:<sup>34</sup>

Disiklopentadienin ısıyla parçalanması sonucu taze olarak elde edilen siklopentadien (6.6 g, 100 mmol) bir reaksiyon balonuna alınarak üzerine destile dimetilasetilendikarboksilat (14.21 g, 100 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon su banyosu ile soğutulurak 45 °C sıcaklığı geçmeyecek şekilde 3 saat karıştırıldı ve kantitatif verim ile diester **31** (29.8 g, açık sarı sıvı) elde edildi.

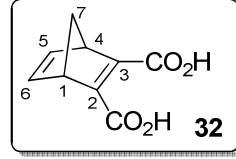


**31**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.78 (br. s, 2H, 5-H, 6-H), 3.80 (br. s, 2H, 1-H, 4-H), 3.65 (d, *J* = 1.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.14<sup>o</sup> (dd, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 1.97<sup>o</sup> (dd, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.4, 152.5, 142.4, 73.0, 53.5, 52.0.

3.2.2. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilik Asit (**32**)'nin Sentezi:

Diester **31** (20.8 g, 100 mmol) THF (300 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine metanol (150 mL), H<sub>2</sub>O (20 mL) ve %10 KOH (metanol çözeltisi) (170 mL, 300 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 50 °C sıcaklıkta geri soğutucu altında 3 saat ısıtıldı. Reaksiyon bitiminde çözücü uzaklaştırılarak kalan katı H<sub>2</sub>O (50 mL) içerisinde çözüldü. Oluşan çözelti asidik olana kadar üzerine derişik HCl (1M) ilave edildi ve etil asetat (3 x 200 mL) ile ekstrakte edildi. Elde edilen organik faz MgSO<sub>4</sub>

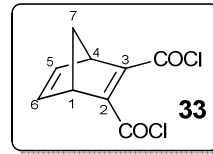
ile kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırılarak diasit **32** (17.10 g, %94, beyaz katı) elde edildi.



**32:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 9.86 (br. s, 2H, OH), 6.93 (br. t,  $J = 1.8$  Hz, 2H, 5-H, 6-H), 3.89 (br. t,  $J = 1.8$  Hz, 2H, 1-H, 4-H), 2.15 $^\diamond$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_A$ ), 1.96 $^\diamond$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_B$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 166.1, 153.3, 142.4, 72.3, 53.1.

3.2.3. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarbonil Diklorür (**33**)'ün Sentezi:<sup>35</sup>

Diasit **32**'nin (10.8 g, 60 mmol) diklorometan (325 mL) ile oluşturduğu süspansiyon 0 °C'ye soğutularak üzerine önce DMF (0.6 mL, 7.8 mmol) sonra da okzalil klorür (15.4 mL, 180 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı berrak bir çözelti oluncaya kadar aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra geriye kalan yağmsı ürün hekzan ile birkaç defa yıkandı. Son olarak hekzan da uzaklaştırılarak elde edilen diaçil klorür **33** yağlı vakum pompası ile damıtılarak (k.n. 88°C) saflaştırıldı (16.6 g, %78, açık sarı sıvı).



**33:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.97 (br. s, 2H, 5-H, 6-H), 4.05 (br. s, 2H, 1-H, 4-H), 2.33 $^\diamond$  (br. d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_A$ ), 2.16 $^\diamond$  (br. d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_B$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 163.0, 156.9, 142.2, 72.0, 55.1.

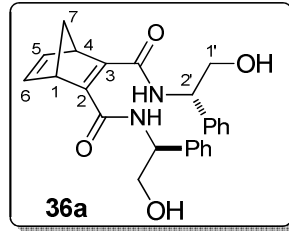


### 3.2.4. Bis(hidroksiamit)lerin Sentezi için Genel Yöntem:<sup>33</sup>

$\beta$ -Amino alkol (10.0 mmol) diklorometan (25 mL) içerisinde 0 °C sıcaklıkta çözünerek üzerine trietilamin (25 mmol) ilave edildi. Daha sonra aynı sıcaklıkta reaksiyon ortamına diaçil klorür **33** (5.0 mmol) diklorometan (5 mL) çözeltisi damla damla eklendi. Buz banyosu uzaklaştırılarak reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1/2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı sırasıyla HCl (1N, 8 mL), NaHCO<sub>3</sub> çözeltileri (8 mL) ve H<sub>2</sub>O (3x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücünün vakum altında uzaklaştırılmasıyla bis(hidroksiamit) elde edildi.

3.2.4.1. (1*R*,2*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>3</sup>-bis((*S*)-2-hidroksi-1-feniletil)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksamit (**36a**):

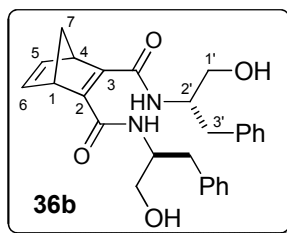
Beyaz katı, e.n 79–80 °C (*R*<sub>f</sub> = 0.30 etil asetat:metanol = 99:1). 1.77 g, %96 verim. Kolon kromatografisi (etil asetat:metanol = 95:5) kullanılarak saflaştırıldı. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>18.1</sup> = +4.3 (*c* = 0.440 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).



**36a:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, NH), 8.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, NH), 7.29–7.20 (m, 10H, Ar-H), 6.89–6.85 (m, 2H, 5-H, 6-H), 5.11–5.06 (m, 2H, NCH), 3.96 (br. s, 2H, 1-H, 4-H), 3.85–3.77 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 2.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 1.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 165.1 [165.0], 154.4 [153.3], 142.6 [142.1], 138.9 [138.9], 129.1 [129.0], 128.0 [128.0], 127.0, 71.4, 66.8 [66.6], 56.4 [56.1], 54.6, [54.5]; IR (ATR):  $\nu$  3305, 3028, 2939, 2872, 1638, 1596, 1521, 1495, 1454, 1291, 1070, 1028, 756, 698 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* hesaplanan C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>H: 419.1971; bulunan: 419.2005 [*M*+H]<sup>+</sup>.

3.2.4.2. (1*R*,4*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>3</sup>-bis((*S*)-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksamid (**36b**):

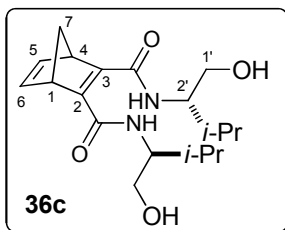
Beyaz katı, e.n 52–53 °C (*R*<sub>f</sub> = 0.33 etil asetat:metanol = 99:1). 1.83 g, %82 verim. Kolon kromatografisi (etil asetat:metanol = 95:5) kullanılarak saflaştırıldı.  $[\alpha]_D^{19.3} = -81.6$  (*c* = 0.690 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).



**36b:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, NH), 7.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, NH), 7.25–7.21 (m, 4H, Ar-H), 7.18–7.14 (m, 6H, Ar-H), 6.79 (br. s, 2H, 5-H, 6-H), 4.17–4.14 (m, 2H, NCH), 3.84 (s, 1H, 1-H), 3.80 (s, 1H, 4-H), 3.64<sup>◇</sup> (dt, *J* = 11.2, 3.2 Hz, 2H, OCH), 3.52<sup>◇</sup> (ddd, *J* = 11.2, 5.3, 1.8 Hz, 2H, OCH), 2.84 (dd, *J* = 7.2, 4.9 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.02<sup>◇</sup> (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 1.91<sup>◇</sup> (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.3 [165.1], 153.9 [153.3], 142.5 [141.9], 137.9 [137.9], 129.5 [129.5], 128.8 [128.8], 126.9 [126.9], 71.2, 64.4 [64.2], 54.4 [54.4], 53.6, 37.2; IR (ATR): ν 3309, 3026, 2939, 2871, 1636, 1594, 1523, 1496, 1454, 1292, 1033, 743, 698 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* hesaplanan C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>H: 447.2284; bulunan: 447.2308 [*M*+H]<sup>+</sup>.

3.2.4.3. (1*R*,4*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>3</sup>-bis((*S*)-1-hidroksi-3-metillbütan-2-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksamid (**36c**):

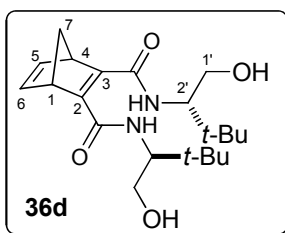
Beyaz katı, e.n 86–87 °C (*R*<sub>f</sub> = 0.22 etil asetat:metanol = 99:1). 1.13 g, %65 verim.  $[\alpha]_D^{18.9} = -78.5$  (*c* = 0.275 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).



**36c:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.00 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, NH), 7.75 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, NH), 6.90–6.86 (m, 2H, 5-H, 6-H), 3.93 (br. s, 2H, 1-H, 4-H), 3.77–3.71 (m, 2H, NCH), 3.68–3.57 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.11 $^\diamond$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_A$ ), 1.96 $^\diamond$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_B$ ), 1.92–1.82 (m, 2H, CH), 0.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 0.90 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.9 [165.7], 153.9 [153.2], 142.6 [142.1], 71.3, 64.1 [63.9], 57.8 [57.8], 54.5, 29.4 [29.4], 19.7 [19.7], 19.1 [19.0]; IR (ATR):  $\nu$  3428, 3268, 2963, 2935, 2869, 1632, 1574, 1532, 1461, 1317, 1291, 1024, 712, 607  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$  hesaplanan  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{H}$ : 351.2284; bulunan: 351.2298 [ $M+\text{H}$ ] $^+$ .

3.2.4.4. (1*R*,4*S*)- $N^2,N^3$ -bis((*S*)-1-hidroksi-3,3-dimetilbütan-2-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksamid (**36d**):

Beyaz katı, e.n 185–186 °C ( $R_f = 0.12$  etil asetat:metanol = 99:1). 0.85 g, %73 verim. Yukarıdaki prosedüre ek olarak diaçil klorür eklendikten sonra reaksiyon  $\frac{1}{2}$  saat 0 °C'de karıştırıldı. Kolon kromatografisi (etil asetat:metanol = 95:5) kullanılarak saflaştırıldı.  $[\alpha]_D^{20.2} = -46.7$  ( $c = 0.75$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ).

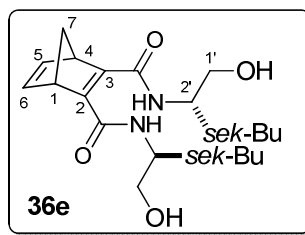


**36d:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.86 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, NH), 7.58 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, NH), 6.93–6.91 $^\diamond$  (m, 1H, 5- $\text{H}_A$ ) 6.89–6.87 $^\diamond$  (m, 1H, 6- $\text{H}_B$ ), 3.94 (br. s,

2H, 1-H, 4-H), 3.86–3.77 (m, 4H, NCH, OCH), 3.56–3.49 (m, 2H, OCH), 2.14<sup>◊</sup> (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 1.98<sup>◊</sup> (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>), 0.92 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.91 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 166.4 [166.0], 153.7 [153.1], 142.8 [142.0], 71.2, 63.3 [63.3], 60.3 [60.3], 54.6 [54.5], 33.9 [33.8], 27.2; IR (ATR):  $\nu$  3475, 3384, 3246, 2964, 2964, 1633, 1595, 1540, 1366, 1294, 1050, 726, 693 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  hesaplanan C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>H: 379.2597; bulunan: 379.2620 [M+H]<sup>+</sup>.

3.2.4.5. (1*R*,4*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>3</sup>-Bis((1*S*,2*R*)-2-hidroksi-1,2-difeniletil)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksamit (**36e**):

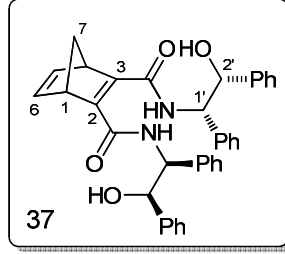
Beyaz katı, e.n 118–119 °C ( $R_f = 0.38$  etil asetat:metanol = 95:5). 1.51 g, %77 verim. Kolon kromatografisi (etil asetat:metanol = 95:5) kullanılarak saflaştırıldı.  $[\alpha]_D^{25} = -84.4$  ( $c = 0.205$  g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).



**36e**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, NH), 7.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, NH), 6.94–6.90 (m, 2H, 5-H, 6-H), 3.97 (br. s, 2H, 1-H, 4-H), 3.88–3.82 (m, 2H, NCH), 3.73–3.63 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 2.16<sup>◊</sup> (br. dt,  $J = 6.8, 1.3$  Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 2.01<sup>◊</sup> (br. dt,  $J = 6.8, 1.4$  Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>), 1.73–1.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.62–1.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.23–1.09 (m, 2H, CHCH<sub>3</sub>), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 165.8 [165.6], 153.8 [153.2], 142.5 [142.1], 71.3, 63.5, 56.5 [56.5], 54.4, 35.9, 25.8, 15.7, 11.6 [11.5]; IR (ATR):  $\nu$  3349, 2963, 2933, 2874, 1588, 1571, 1509, 1375, 1292, 1069, 1043, 1032, 762, 707, 600 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  hesaplanan C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>H: 377.2597; bulunan: 377.2560 [M+H]<sup>+</sup>.

3.2.4.6. (1*R*,4*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>3</sup>-Bis((1*S*,2*R*)-2-hidroksi-1,2-difeniletil)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-di-karboksamit (**37**):

Beyaz katı, e.n 97–98 °C (*R<sub>f</sub>* = 0.71 etil asetat:*n*-hekzan = 3:1). 1.0 g, %75 verim.  $[\alpha]_D^{18.6} = +112.0$  (*c* = 0.515 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).



**37**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NH), 7.18–7.08 (m, 12H, Ar-H), 7.02–6.94 (m, 8H, Ar-H) 6.89<sup>◊</sup> (dd, *J* = 4.7, 3.2 Hz, 1H, 5-H<sub>A</sub>), 6.84<sup>◊</sup> (dd, *J* = 4.7, 3.2 Hz, 1H, 6-H<sub>A</sub>), 5.30–5.26 (m, 2H, NCH), 5.08 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, OCH), 5.04 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, NCH) 3.94 (br. s, 1H, 1-H), 3.89 (br. s, 1H, 4-H) 2.06<sup>◊</sup> (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 1.96<sup>◊</sup> (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 164.4 [164.4], 154.5 [153.0], 142.6 [142.0], 140.0 [139.9], 137.1 [136.9], 128.3, 128.3 [128.3], 128.2 [128.2], 127.9, 127.9 [127.8], 126.8 [126.7], 77.1 [77.1], 71.2, 60.1 [59.7], 54.5 [54.4]; IR (ATR):  $\nu$  3304, 3029, 1641, 1596, 1496, 1452, 1293, 1090, 1058, 1028, 758, 698 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* hesaplanan C<sub>37</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>H: 571.2591; bulunan: 571.2624 [*M*+H]<sup>+</sup>.

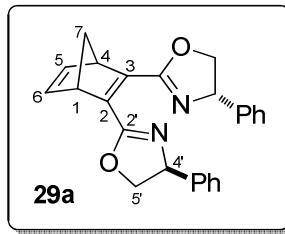
### 3.2.5. Bisoksazolin Bileşiklerinin Sentezi İçin Genel Yöntem:<sup>36</sup>

10 mL schlenk tüpüne azot altında bis(hidroksiamit) (0.25 mmol) eklenerek 4 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içinde çözüldü ve –78 °C'ye soğutuldu. Bu çözeltinin üzerine dietilaminosülfür triflorür (0.1 mL, 0.75 mmol) damla damla eklendi. Bu sıcaklıkta 10 dakika boyunca karıştıktan sonra reaksiyon ortamına CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) eklendi. Reaksiyon karışımı önce doymuş NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) ve H<sub>2</sub>O (15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldı.

Ham ürün kolon kromatografisi ile (etil asetat:*n*-hekzan = 1:1) saflaştırılarak bisoksazolün ligandı elde edildi.

3.2.5.1. (1*R*,4*S*)-Bis((*S*)-4'-fenil-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien (**29a**):

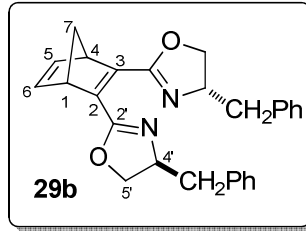
Sarı yağ, ( $R_f = 0.42$ , etil asetat: *n*-hekzan = 1:1). 43 mg, %45 verim.  $[\alpha]_D^{19.4} = -50.7$  ( $c = 0.623$  g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).



**29a:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.30–7.20 (m, 10H, Ph), 6.93 (br. t,  $J = 2.0$  Hz, 2H, 5-H, 6-H), 5.25 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 4'-H), 5.22 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 4'-H), 4.65 (dd,  $J = 8.4, 10.2$  Hz, 1H, 5'-H), 4.62 (dd,  $J = 8.4, 10.2$ , 1H, 5'-H), 4.12 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 5'-H), 4.08 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 5'-H), 4.07 (br. t,  $J = 1.6$  Hz, 2H, 1-H, 4-H), 2.30<sup>o</sup> (dt,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 2.03<sup>o</sup> (dt,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 162.8 [162.8], 147.2 [147.1], 142.6 [142.6], 142.3 [142.2], 128.8, 127.7, 127.0 [127.0], 75.0, 72.0, 70.1, 55.3 [55.3]; IR (ATR):  $\nu$  2955, 2924, 2857, 1741, 1652, 1453, 1364, 1235, 1031, 1011, 754, 698 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  hesaplanan C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H: 383.1759; bulunan: 383.1754 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

3.2.5.2. (1*R*,4*S*)-2,3-Bis((*S*)-4-benzil-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien (**29b**):

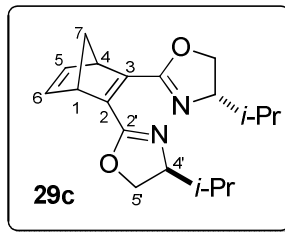
Sarı yağ, ( $R_f = 0.56$  etil asetat:*n*-hekzan = 2:1). 88 mg, %86 verim.  $[\alpha]_D^{19.4} = -36.4$  ( $c = 0.535$  g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).



**29b:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.32–7.28 (m, 5H, Ar-H), 7.23–7.20 (m, 5H, Ar-H), 6.95 (br. s, 2H, 5-H, 6-H), 4.54–4.42 (m, 2H, 4'-H), 4.24 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H, 5'-H), 4.20 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H, 5'-H), 4.07–3.99 (m, 4H, 5'-H, 1-H, 4-H), 3.23–3.15 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.71–2.63 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.27 $^\diamond$  (dd,  $J = 1.5, 6.8$  Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 2.06 $^\diamond$  (dd,  $J = 1.5, 6.8$  Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162.0 [162.0], 147.0 [146.7], 142.5 [142.5], 138.1 [138.0], 129.4 [129.4], 128.7 [128.7], 126.7, 72.0 [71.8], 71.9, 67.9 [67.8], 55.3 [55.1], 41.8 [41.7]; IR (ATR):  $\nu$  2926, 1630, 1602, 1495, 1453, 1296, 1236, 1031, 1008, 956, 734, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  hesaplanan  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{H}$ : 411.2072; bulunan: 411.2067 [ $M+\text{H}$ ] $^+$ .

3.2.5.3 (1*R*,4*S*)-2,3-Bis((*S*)-4'-izopropil-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo [2.2.1]hepta-2,5-dien (**29c**):

Sarı yağ, ( $R_f = 0.74$ , etil asetat:*n*-hekzan = 2:1). 61 mg, %78 verim.  $[\alpha]_D^{19.4} = -41.5$  ( $c = 0.908$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ).

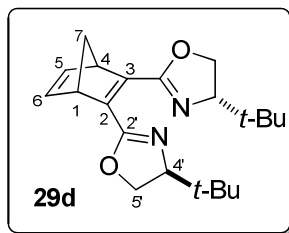


**29c:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.88–6.86 $^\diamond$  (m, 1H, 5-H), 6.85–6.83 $^\diamond$  (m, 1H, 6-H), 4.25–4.17 (m, 2H, 4'-H), 3.99–3.89 (m, 6H, 5'-H, 1-H, 4-H), 2.20 $^\diamond$  (br. d,  $J = 6.7$  Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 1.96 $^\diamond$  (br. d,  $J = 6.7$  Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>), 1.79–1.70 (m, 2H,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.91 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.84 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,

CH<sub>3</sub>), 0.81 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 161.5 [161.4], 146.8 [146.7], 142.7 [142.6], 72.7 [72.7] 71.9, 70.1, 55.3 [55.2], 32.9 [32.8], 19.2 [19.1], 18.3 [18.2]; IR (ATR):  $\nu$  2962, 2927, 2872, 1628, 1592, 1364, 1216, 668 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  hesaplanan C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H: 315.2072; bulunun: 315.2067 [M+H]<sup>+</sup>.

3.2.5.4. (1*R*,4*S*)-2,3-Bis((*S*)-4'-*ter*-bütil-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien (**29d**):

Sarı yağ, ( $R_f = 0.48$ , etil asetat:*n*-hekzan = 2:1). 51 mg, %60 verim.  $[\alpha]_D^{19.4} = -71.4$  ( $c = 0.440$  g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).

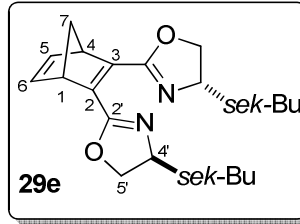


**29d**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.88–6.86<sup>o</sup> (m, 1H, 5-H<sub>A</sub>), 6.83–6.81<sup>o</sup> (m, 1H, 6-H<sub>B</sub>), 4.20–4.13 (m, 2H, 4'-H), 4.02 (t, 1H, 5'-H), 4.01–3.97 (m, 2H, 5'-H, 1-H), 3.92–3.86 (m, 3H, 5'-H, 4-H), 2.20<sup>o</sup> (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 1.95<sup>o</sup> (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>); 0.86 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.83 (s, 9H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 161.4 [161.2], 146.7 [146.6], 142.8 [142.5], 76.4 [76.2] 71.9, 68.8 [68.7], 55.2 [55.1], 34.3 [34.1], 26.1 [26.1]; IR (ATR):  $\nu$  2955, 2870, 1636, 1478, 1363, 1296, 1236, 1010, 751 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  hesaplanan C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H: 343.2385; bulunun: 343.2380 [M+H]<sup>+</sup>.

3.2.5.5. (1*R*,4*S*)-2,3-Bis((*S*)-4-*sek*-bütil-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo[2.1.1]hepta-2,5-dien (**29e**):

Sarı yağ, ( $R_f = 0.26$ , etil asetat:*n*-hekzan = 1:1). 68 mg, %80 verim.  $[\alpha]_D^{19.4} = -79.8$  ( $c = 0.440$  g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).

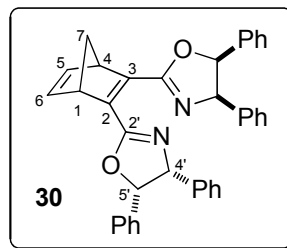




**29e:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.95–6.93 $^\diamond$  (m, 1H, 5- $\text{H}_\text{A}$ ), 6.92–6.90 $^\diamond$  (m, 1H, 6- $\text{H}_\text{B}$ ), 4.27 (dd,  $J = 9.8, 8.0$  Hz, 1H, 5'-H), 4.24 (dd,  $J = 9.7, 7.8$  Hz, 1H, 5'-H), 4.18–4.09 (m, 2H, 4'-H), 4.03–3.96 (m, 4H, 5'-H, 1-H, 4-H), 2.27 $^\diamond$  (br. dt,  $J = 6.6, 1.7$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_\text{A}$ ), 2.02 $^\diamond$  (br. dt,  $J = 6.7, 1.3$  Hz, 1H, 7- $\text{H}_\text{B}$ ), 1.74–1.63 (m, 2H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.61–1.48 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.24–1.13 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.85 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.81 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 161.4 [161.3], 146.6 [146.5], 142.6 [142.5], 71.8, 71.0, 69.5 [69.5], 55.1 [55.1], 39.0 [38.9], 26.3 [26.2], 14.4 [14.3], 11.8; IR (ATR):  $\nu$  2961, 2930, 2875, 1634, 1460, 1379, 1296, 1236, 1092, 1010, 960, 751  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  hesaplanan  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{H}$ : 343.2385; bulunan: 343.2380 [ $M+\text{H}$ ] $^+$ .

3.2.5.6. (1*R*,4*S*)-2,3-Bis((4*R*,5*S*)-4',5'-difenil-4',5'-dihidrooksazol-2'-il)bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien (**30**):

Sarı yağı, ( $R_f = 0.42$  etil asetat:  $n$ -hekzan = 1:3). 1.3 g, %88 verim.  $[\alpha]_D^{19.4} = +30.0$  ( $c = 0.400$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ).



**30:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.25–7.17 (m, 20H, Ar-H), 7.08-7.07 (m, 2H, 5-H, 6-H), 5.30 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, 4'-H), 5.26 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, 4'-H), 5.11 (d,

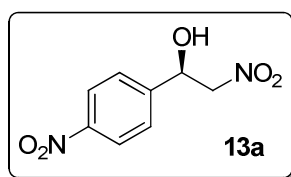
$J = 7.0$  Hz, 1H, 5'-H), 5.09 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, 5'-H), 4.25-4.24 (m, 2H, 1-H, 4-H), 2.50<sup>o</sup> (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H, 7-H<sub>A</sub>), 2.18<sup>o</sup> (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H, 7-H<sub>B</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 162.3 [162.2], 147.2 [147.2], 142.8 [142.6], 141.7 [141.6], 140.2 [140.1], 128.8, 128.3 [128.3], 127.8, 127.0, [126.9], 125.9 [125.9], 89.5, 79.0, 72.2, 55.5 [55.5]; IR (ATR):  $\nu$  3063, 3029, 2940, 1633, 1495, 1454, 1295, 1270, 1006, 963, 757, 698 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  hesaplanan C<sub>37</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H: 535.2385; bulunan: 535.2380 [M+H]<sup>+</sup>.

### 3.2.6. Asimetrik Henry Tepkimesi için Genel Yöntem:<sup>32</sup>

10 mL schlenk tüpüne azot altında önce Cu(OAc)<sub>2</sub> tuzu (1.8 mg, 0.01 mmol) ve bisoksazolin ligandı **36e** (4.1 mg, 0.012 mmol) oda sıcaklığında eklenerek izopropanol (0.4 mL) içerisinde çözüldü. Çözeltinin rengi mavi oldu. Oda sıcaklığında 1 saat karıştıktan sonra aldehit (0.2 mmol) ve nitrometan (0.122 g, 0.11 mL, 2 mmol) ilave edildi. Zamanla reaksiyon karışımı sarı-kahverengi renge göndü. Reaksiyonun tamamlanması TLC ile kontrol edilerek belirlendi. Çözücü vakum altında uzaklaştırılarak kolon kromatografisi sonucunda nitroaldol ürünü elde edildi.

#### 3.2.6.1. (*R*)-1-(4-Nitrofenil)-2-nitroetanol (**13a**):<sup>28</sup>

Sarı yağ, 33 mg, %80 verim, %44 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:3 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1.0 mL/min,  $\lambda = 230$  nm; major (*R*)-enantiomer  $t_R = 12.22$  min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R = 15.08$  min;  $[\alpha]_D^{19.3} = -13.2$  ( $c = 0.365$  g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).

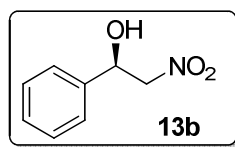


**13a**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.13 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, Ar-H), 7.54 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, Ar-H), 5.53–5.52 (m, 1H, CHO), 4.53–4.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>),

3.57 (br. s, 1H, OH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 148.3, 145.3, 127.2, 124.4, 80.8, 70.2.

### 3.2.6.2. (*R*)-2-Nitro-1-pheniletanol (**13b**):<sup>28</sup>

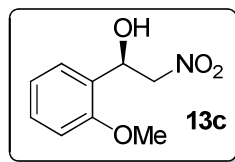
Sarı yağ, 34 mg, %80 verim, %63 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:4 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1.0 mL/min,  $\lambda$  = 230 nm); major (*R*)-enantiomer  $t_R$  = 8.31 min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R$  = 9.97 min;  $[\alpha]_D^{19.3} = -26.6$  ( $c$  = 0.365 g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ).



**13b**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.25 (s, 5H, Ar-H), 5.27 (br. d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4.46–4.41 $^\diamond$  (m, 1H,  $\text{CHNO}_2$ ), 4.36–4.32 $^\diamond$  (m, 1H,  $\text{CHNO}_2$ ), 3.18 (br. s, 1H, OH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 138.3, 129.0, 128.9, 126.0, 81.2, 71.0.

### 3.2.6.3. (*R*)-1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetanol (**13c**):<sup>28</sup>

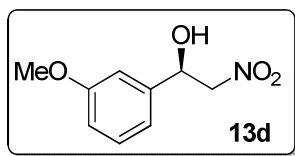
Sarı yağ, 27 mg, %69 verim, %61 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:4 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1.0 mL/min,  $\lambda$  = 230 nm); major (*R*)-enantiomer  $t_R$  = 7.44 min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R$  = 8.56 min;  $[\alpha]_D^{19.3} = -37.5$  ( $c$  = 0.325 g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ).



**13c:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37–7.35 (m, 1H, Ar-H), 7.28–7.23 (m, 1H, Ar-H), 6.94 (dt,  $J = 1.0, 7.5$  Hz, 1H, Ar-H), 6.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, Ar-H), 5.54 (dd,  $J = 9.2, 3.3$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4.57 $^\diamond$  (dd,  $J = 13.1, 3.3$  Hz, 1H,  $\text{CHNO}_2$ ), 4.49 $^\diamond$  (dd,  $J = 13.1, 9.2$  Hz, 1H,  $\text{CHNO}_2$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.09 (br. s, 1H, OH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 156.2, 130.0, 127.4, 126.2, 121.4, 110.7, 80.1, 68.0, 55.6.

#### 3.2.6.4. (*R*)-1-(3-Metoksifenil)-2-nitroetanol (**13d**):<sup>37</sup>

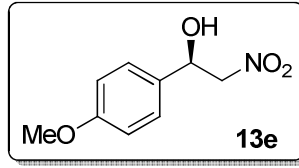
Sarı yağ, 39 mg, %98 verim, %67 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:4 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1.0 mL/min,  $\lambda = 230$  nm); major (*R*)-enantiomer  $t_R = 12.61$  min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R = 16.24$  min;  $[\alpha]_D^{19.2} = -31.5$  ( $c = 0.305$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ).



**13d:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.22–7.18 (m, 1H, Ar-H), 6.84–6.77 (m, 3H, Ar-H), 5.29 (br. d,  $J = 9.4$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4.47 $^\diamond$  (dd,  $J = 13.1, 9.5$  Hz, 1H,  $\text{CHNO}_2$ ), 4.38 $^\diamond$  (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H,  $\text{CHNO}_2$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.12 (br. s, 1H, OH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 160.1, 140.0, 130.2, 118.2, 114.5, 111.7, 81.3, 71.0, 55.5.

#### 3.2.6.5. (*R*)-1-(4-Metoksifenil)-2-nitroetanol (**13e**):<sup>37</sup>

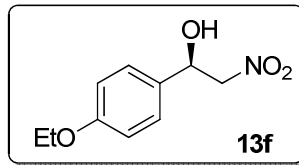
Sarı yağ, 28 mg, %71 verim, %60 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:4 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1.0 mL/min,  $\lambda = 230$  nm); major (*R*)-enantiomer  $t_R = 11.41$  min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R = 14.05$  min;  $[\alpha]_D^{19.2} = -47.7$  ( $c = 0.350$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ).



**13e:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.31 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ar-H), 6.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ar-H), 5.40 (br. d,  $J = 9.6$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4.60 $^\diamond$  (dd,  $J = 13.2, 9.6$  Hz, 1H,  $\text{CHNO}_2$ ), 4.47 $^\diamond$  (dd,  $J = 13.2, 3.1$  Hz, 1H,  $\text{CHNO}_2$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.83 (br. s, 1H, OH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 160.2, 130.4, 127.5, 114.6, 81.5, 70.9, 55.5.

#### 3.2.6.6. (-)-1-(4-Etoksifenil)-2-nitroetanol (**13f**):<sup>32</sup>

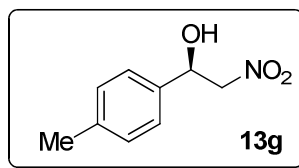
Sarı yağ, 24 mg, %85 verim, %54 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:4 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1.0 mL/min,  $\lambda = 230$  nm); major enantiomer  $t_R = 8.76$  min, minor enantiomer  $t_R = 9.99$  min;  $[\alpha]_D^{23} = -13.8$  ( $c = 0.600$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ).



**13f:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.30 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar-H), 6.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar-H), 5.39 (dd,  $J = 9.6, 3.1$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4.60 $^\diamond$  (dd,  $J = 13.2, 9.6$  Hz, 1H,  $\text{CHNO}_2$ ), 4.47 $^\diamond$  (dd,  $J = 13.2, 3.1$  Hz, 1H,  $\text{CHNO}_2$ ), 4.03 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.85 (br. s, 1H, OH), 1.41 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 159.6, 130.3, 127.5, 115.1, 81.5, 70.9, 63.8, 14.9.

### 3.2.6.7. (*R*)-1-(4-Metilfenil)-2-nitroetanol (**13g**):<sup>38</sup>

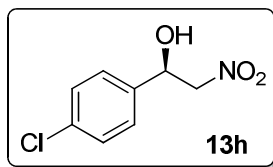
Sarı yağ, 38 mg, %97 verim, %60 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:4 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1.0 mL/min,  $\lambda = 230$  nm); major (*R*)-enantiomer  $t_R = 8.50$  min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R = 10.29$  min;  $[\alpha]_D^{19.1} = -27.2$  ( $c = 0.585$  g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).



**13g**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.28 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, Ar-H), 7.21 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, Ar-H), 5.42 (br. d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, CHOH), 4.60<sup>o</sup> (ddd,  $J = 13.3, 9.6, 1.4$  Hz, 1H, CHNO<sub>2</sub>), 4.49<sup>o</sup> (ddd,  $J = 13.3, 3.1, 1.4$  Hz, 1H, CHNO<sub>2</sub>), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.83 (br. s, 1H, OH); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 139.2, 135.4, 129.9, 126.1, 81.5, 71.1, 21.4.

### 3.2.6.8. (*R*)-1-(4-Klorofenil)-2-nitroetanol (**13h**):<sup>28</sup>

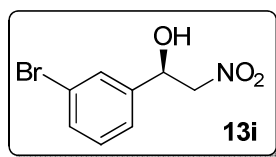
Sarı yağ, 2 mg, %19 verim, %56 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:4 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1.0 mL/min,  $\lambda = 230$  nm); major (*R*)-enantiomer  $t_R = 7.80$  min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R = 9.50$  min;  $[\alpha]_D^{19.4} = -7.1$  ( $c = 0.350$  g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).



**13h:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.29–7.21 (m, 4H, Ar-H), 5.32 (dd,  $J = 9.4, 3.3$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4.46 $^\diamond$  (dd,  $J = 13.3, 9.4$  Hz, 1H,  $\text{CHNO}_2$ ), 4.38 $^\diamond$  (dd,  $J = 13.3, 3.3$  Hz, 1H,  $\text{CHNO}_2$ ), 3.08 (br. s, 1H, OH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 136.8, 134.9, 129.3, 127.5, 81.1, 70.4.

### 3.2.6.9. (*R*)-1-(3-Bromofenil)-2-nitroetanol (**13i**):<sup>39</sup>

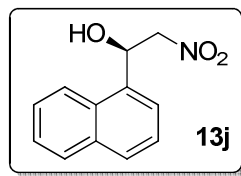
Sarı yağ, 36 mg, %89 verim, %62 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:4 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1.0 mL/min,  $\lambda = 230$  nm); major (*R*)-enantiomer  $t_R = 8.84$  min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R = 11.39$  min;  $[\alpha]_D^{19.4} = -26.7$  ( $c = 0.445$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ).



**13i:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.46 (s, 1H, Ar-H), 7.38–7.37 (m, 1H, Ar-H), 7.22–7.14 (m, 2H, Ar-H), 5.31–5.29 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4.48–4.37 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 3.32 (br. s, 1H, OH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 140.5, 132.1, 130.7, 129.2, 124.7, 123.1, 81.0, 70.3.

### 3.2.6.10. (*R*)-1-(1-Naftil)-2-nitroetanol (**13j**):<sup>28</sup>

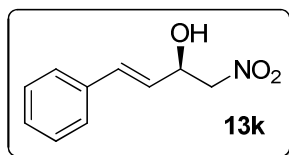
Sarı yağ, 62 mg, %98 verim, %54 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:3 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1.0 mL/min,  $\lambda = 230$  nm); major (*R*)-enantiomer  $t_R = 10.30$  min, minor (*S*)-enantiomer  $t_R = 16.32$  min;  $[\alpha]_D^{17.9} = -4.3$  ( $c = 0.255$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ).



**13j:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.96 (br. d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.85 (br. d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Ar-H), 7.79 (br. d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, Ar-H), 7.67 (br. d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Ar-H), 7.55–7.42 (m 3H, Ar-H), 6.16–6.12 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4.59–4.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 3.23 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, OH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 133.8, 129.7, 129.4, 129.4, 127.2, 126.2, 125.6, 124.0, 122.0, 80.9, 68.4.

### 3.2.6.11. (*R,E*)-1-Nitro-4-phenil-3-büten-2-ol (**13k**):<sup>37</sup>

Sarı yağ, 36 mg, %95 verim, %60 ee. Kolon kromatografisi ile etilasetat:*n*-hekzan = 1:3 kullanılarak saflaştırıldı. HPLC (Kiral OD-H kolon, kolon sıcaklığı 20 °C, çözücü *n*-hekzan:*i*-propanol = 80:20, akış hızı (1.0 mL/min,  $\lambda = 230$  nm); minor (*S*)-enantiomer  $t_R = 19.83$  min, major (*R*)-enantiomer  $t_R = 22.66$  min;  $[\alpha]_D^{18.7} = -17.0$  ( $c = 0.235$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ).

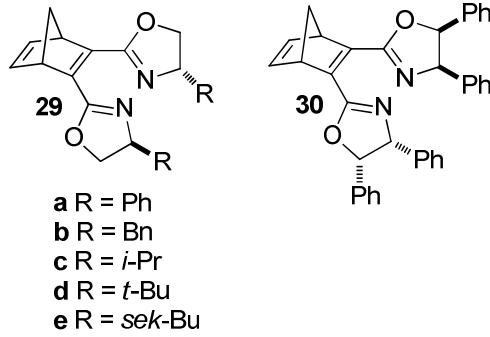


**13k:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.30–7.19 (m, 5H, Ar-H), 6.67 $^\diamond$  (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.04 $^\diamond$  (dd,  $J = 15.9, 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.94 (dq,  $J = 1.3, 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4.40 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 2.81 (br. s, 1H, OH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 135.7, 133.7, 128.9, 128.7, 126.9, 125.2, 80.1, 69.8.



## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

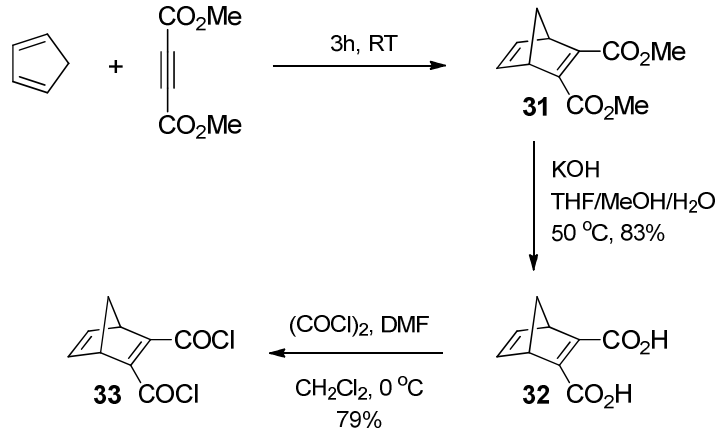
Bu çalışmanın ana hedefi, literatürde sentezi ve uygulaması nispeten az olan metale bağlandığında yedili şelat oluşturabilen kiral bisoksazolin ligandları **29a–e** ve **30**'un bakır-katalizli asimetrik nitroaldol tepkimesinde kiral ligand olarak kullanılmasıdır.



Şekil 17. Bisoksazolin ligandları **29a–e** ve **30**

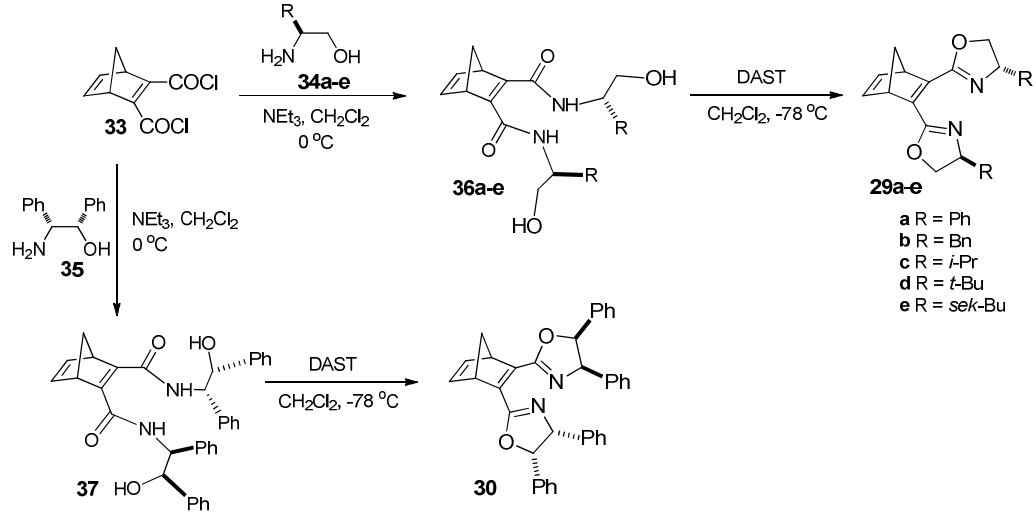
### 4.1. BİSOKSAZOLİN LİGANLARI **29a–e** ve **30**'un SENTEZİ

İlk olarak disiklopentadienin ısı ile parçalanması sonucu taze elde edilen siklopentadiene dimetilasetilen dikarboksilatın katılması sonucu oluşan diester<sup>34</sup> **31** başlangıç maddesi olarak seçilmiştir. Elde edilen diester **31** potasyum hidroksit ile MeOH/THF/H<sub>2</sub>O çözelti karışımında 50 °C sıcaklıkta 3 saatte hidroliz edilerek %83 verim ile diasit **32** sentezlenmiştir. Bu molekülün okzalil klorür ile katalitik miktarda *N,N*-dimetilformamitin 0 °C'de tepkimesi sonucunda diaçil klorür<sup>35</sup> **33** %79 verim ile elde edilmiştir (Şekil-18).



**Şekil 18.** Diaçil klorür **33**'ün sentezi

Optikçe aktif  $\beta$ -amino alkoller **34a–e**,  $\alpha$ -amino asitlerin THF içerisinde sodyum borhidrür ve iyot kullanılarak indirgenmesi sonucu elde edilmiştir.<sup>40</sup> Bir sonraki basamak diaçil klorür **33**'ün kiral  $\beta$ -amino alkoller **34a–e** ve **35**'in trietilamin eşliğinde Evans'ın yöntemi<sup>33</sup> ile tepkimeye sokularak bis(hidroksiamit)ler **36a–e** ve **37**'i %65–96 verim ile oluşturmasıdır. Sentezlenen bis(hidroksiamit)ler de dietilaminosülfür triflorür (DAST) ile  $-78$  °C'de literatürde bilinen yöntem<sup>36</sup> uygulanarak kiral bisoksazolin ligandları **29a–e** ve **30** %45–88 verimle elde edilmiştir (Şekil-19). Grubumuzda daha önceki bir çalışmada<sup>41</sup> bu ligandlar sentezlenmesine karşın son basamakta DAST kullanılarak oksazolin halkasının oluşturulması ilk defa bu çalışmada gerçekleştirilmiştir. Ayrıca *sek*-bütil grubuna sahip bisoksazolin ligandı **29e** ilk olarak bu çalışmada sentezlenmiştir (%80 verim).

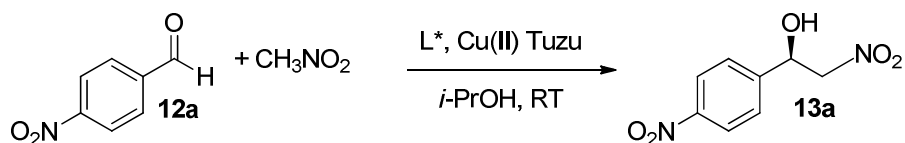


**Şekil 19.** Bisoksazolin ligandları **29a–e** ve **30**'un sentezi.

#### 4.2. KATALİTİK ASİMETRİK HENRY REAKSİYONU

Daha sonra elde edilen kiral bisoksazolin ligandları **29a–e** ve **30** bakır-katalizli asimetrik nitroaldol tepkimesinde kullanılmıştır. Bu çalışmada *p*-nitrobenzaldehit **12a**'nın nitrometan ile oda sıcaklığındaki tepkimesi model reaksiyon olarak seçilmiştir (Tablo-1). İlk olarak ligand taraması yapılarak tepkime için en uygun ligandın seçilmesi amaçlanmıştır. %6 mol bisoksazolin ligandı, %5 mol  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  kullanılarak izopropanol içerisinde asimetrik Henry reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Tepkimeler 2-6 gün içerisinde tamamlanmıştır.

Yapılan ilk denemeler sonucunda oksazolin halkası üzerindeki farklı sübstitüentlerin reaksiyonların enantiyoseçiciliğine önemli etkisinin olduğu görülmüştür. Bunlardan fenil grubuna sahip bisoksazolin ligandı **29a** (Sıra-1, Tablo-1) %4 ee ile en düşük enantiyoseçiciliği gösterirken benzil ve izopropil gruplarına sahip bisoksazolin ligandları **29b** ve **29c** sırasıyla %22 ve %16ee ile daha yüksek enantiyoseçicilik göstermiştir (Sıra-2 ve 3, Tablo-1). Sterik olarak engellenmiş *ter*-bütil grubuna sahip ligand **29d** ve iki stereomerkeze sahip ligand **30** %8'er ee ile oldukça düşük enantiyoseçiciliğe neden olmuştur (Sıra-4 ve 6, Tablo-1). En yüksek enantiyoseçicilik ise %44 ee veren *sek*-bütil grubuna sahip ligand **29e** ile elde edilmiştir (Sıra-5, Tablo-1).

**Tablo 1.** *p*-Nitrobenzaldehitin nitrometan ile asimetrik Henry tepkimesi<sup>a</sup>

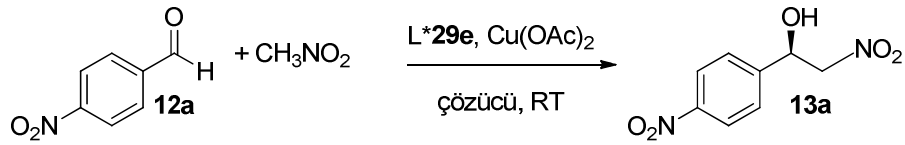
Sıra	Ligand	Bakır tuzu	Kat. (% mol)	NEt <sub>3</sub>	Gün	% Verim <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
1	<b>29a</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	5	–	6	48	4
2	<b>29b</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	5	–	2	93	22
3	<b>29c</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	5	–	2	66	16
4	<b>29d</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	5	–	2	44	8
5	<b>29e</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	5	–	2	80	44
6	<b>30</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	5	–	2	97	8
7	<b>29e</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	3	–	4	81	42
8	<b>29e</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	10	–	2	91	40
9	<b>29e</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	5	+	2	97	14
10	<b>29e</b>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	5	–	3	73	17
11	<b>29e</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	5	–	3	97	36

<sup>a</sup> Tüm reaksiyonlar oda sıcaklığında 0.2 mmol *p*-nitrobenzaldehit ve 2 mmol nitrometan kullanılarak izopropanol içerisinde gerçekleştirilmiştir, <sup>b</sup> Kolon kromatografisinden sonra elde edilen izole verimlerdir, <sup>c</sup> HPLC ile Chiralcel OD-H kolon kullanılarak bulunmuştur.

Yapılan ligand taraması sonucunda en uygun ligandın **29e** olduğuna karar verildikten sonra katalizör miktarında yapılan azaltma (%3 mol) veya artırmanın (%10 mol) enantiyoseçiciliğe herhangi bir katkı sağlamadığı görülmüştür (sırasıyla %42 ee ve %40 ee) (Sıra-7 ve 8, Tablo-1). Daha sonra asimetrik Henry tepkimesi ligand **29e** kullanılarak farklı bakır tuzları eşliğinde denenmiştir. İlk olarak Cu(OTf)<sub>2</sub> ile yapılan reaksiyonda nitroaldol ürünü **13a** %17 ee ile elde edilirken Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O %36 ee ile daha yüksek enantiyoseçicilik göstermiştir (Sıra-10 ve 11, Tablo-1). Ancak bu sonuçlar önceki denemelerde kullanılan Cu(OAc)<sub>2</sub> tuzunun verdiği enantiyoseçiciliği geçememiştir (%44 ee, Sıra-5, Tablo-1).

Kiral ligand, bakır tuzu ve katalizör miktarı belirlendikten sonra reaksiyon için en uygun çözücüyü bulmak amacıyla asimetrik Henry tepkimesi farklı çözücüler içerisinde gerçekleştirilmiştir (Tablo-2). Yapılan denemelerde en yüksek enantiyoseçicilik %44 ee ile izopropanol kullanıldığında elde edilmiştir (Sıra-1, Tablo-2). Diğer polar protik çözücülerin (MeOH ve EtOH) ise daha düşük enantiyoseçicilik verdiği gözlenmiştir (sırasıyla %26 ee ve %36 ee, Sıra-2 ve 3, Tablo-2). Apolar aprotik çözücülerin (Et<sub>2</sub>O, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gibi) de enantiyoseçiciliği artırmadığı görülmüştür (%23–36 ee, Sıra-4-9, Tablo-2).

**Tablo 2.** Farklı çözücüler ile asimetrik Henry reaksiyonu<sup>a</sup>



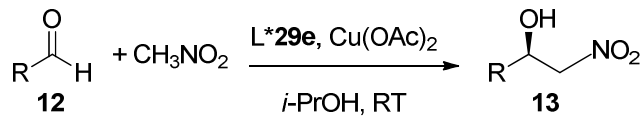
Sıra	Çözücü	Gün	% Verim <sup>b</sup>	ee <sup>c</sup> (%)
1	<i>i</i> -PrOH	2	80	44
2	MeOH	3	24	26
3	EtOH	3	98	36
4	Et <sub>2</sub> O	3	82	32
5	1,4-Diokzan	3	98	36
6	THF	6	85	30
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	16	30
8	CHCl <sub>3</sub>	3	82	23
9	Toluen	6	62	26

<sup>a</sup> Tüm reaksiyonlar oda sıcaklığında 0.2 mmol *p*-nitrobenzaldehit, 2 mmol nitrometan, %6 mol ligand **29e** ve %5 mol  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  kullanılarak gerçekleştirilmiştir, <sup>b</sup> Kolon kromatografisinden sonra elde edilen izole verimlerdir, <sup>c</sup> HPLC ile Chiralcel OD-H kolon kullanılarak bulunmuştur.

Reaksiyon koşulları kiral bisoksazolin ligandı **29e**,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  tuzu ve çözücü olarak izopropanol seçilerek optimize edildikten sonra çeşitli aldehitler ile asimetrik

Henry reaksiyonları denenmiştir (Tablo-3). Reaksiyonların çoğu aromatik aldehitler ile gerçekleştirilmiştir. En düşük enantiyoseçicilik *p*-nitrobenzaldehit (%44 ee) ile en yüksek enantiyoseçicilik ise 3-metoksibenzaldehit (%67 ee) ile elde edilmiştir (sırasıyla Sıra-1 ve 4, Tablo-3). *Orto*- ve *para*-metoksibenzaldehitler sırasıyla %61 ee ve %60 ee değerine sahip nitroaldol ürünleri vermiştir (Sıra-3 ve 5, Tablo-3). Ancak *p*-etoksibenzaldehitin enantiyoseçiciliğinin (%54 ee) diğer elektron verici gruplara sahip aromatik aldehitlere göre daha düşük olduğu görülmüştür (Sıra-3-5 ve 6, Tablo-3). Elektron çekici gruplara sahip 4-kloro- ve 3-bromobenzaldehit kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonlarda da sırasıyla %56 ee ve %62 ee değerleri elde edilmiştir (Sıra-8 ve 9, Tablo-3). Alkil grubuna sahip 4-metilbenzaldehit ise %60 enantiyoseçicilik göstermiştir (Sıra-7, Tablo-3). Benzaldehitin %63 ee ile ile sinnamaldehit ve naftaldehite göre daha yüksek enantiyoseçicilik verdiği görülmüştür (sırasıyla %60 ee, %54 ee). Gerçekleştirilen tepkimeler sonucunda (*R*) konfigürasyonuna sahip nitro alkoller (**13h** hariç, %19 verim) yüksek verimler ile elde edilmiştir (69–98% verim, Tablo-3).

**Tablo 3.** Farklı aldehitler ile asimetrik Henry reaksiyonu

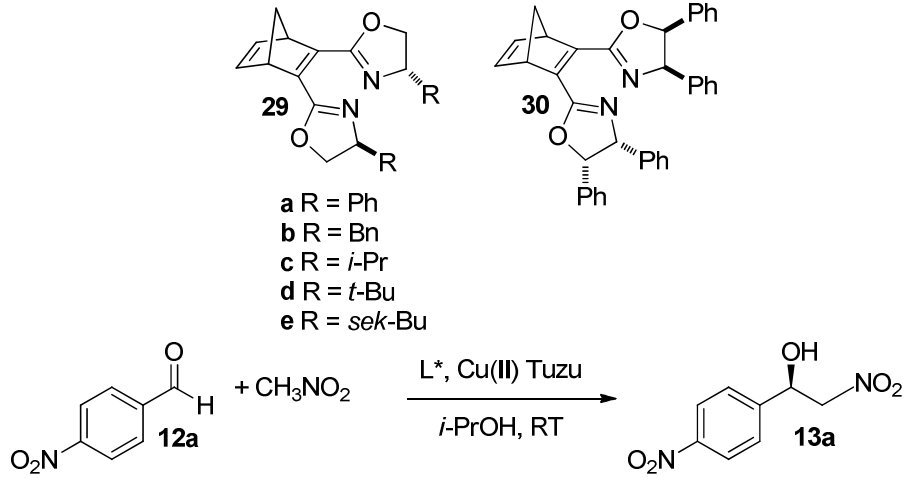


Sıra	R	Ürün	% Verim <sup>b</sup>	ee <sup>c</sup> (%)
1	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13a</b>	80	44
2	Ph	<b>13b</b>	80	63
3	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13c</b>	69	61
4	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13d</b>	98	67
5	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13e</b>	71	60
6	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13f</b>	85	54
7	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13g</b>	97	60
8	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13h</b>	19	56
9	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13i</b>	89	62
10	1-Naftil	<b>13j</b>	98	54
11	PhCH=CH	<b>13k</b>	95	60

<sup>a</sup> Tüm reaksiyonlar oda sıcaklığında 0.2 mmol *p*-nitrobenzaldehit, 2 mmol nitrometan, %6 mol ligand **29e** ve %5 mol Cu(OAc)<sub>2</sub> kullanılarak izopropanol içerisinde gerçekleştirilmiştir, <sup>b</sup> Kolon kromatografisinden sonra elde edilen izole verimlerdir, <sup>c</sup> HPLC ile Chiralcel OD-H kolon kullanılarak bulunmuştur.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tezde, bisiklik yapıda metallere yedili şelat oluşturabilen, norbornadien omurgasına sahip kiral bisoksazolin ligandları **29a–e** ve **30** sentezlenerek bu ligandlar bakır-katalizli asimetrik Henry reaksiyonunda kullanılmıştır (Şekil-20). Bisoksazolin ligandı **29e** ilk olarak bu çalışmada sentezlenmiştir.



Şekil 20. Bakır-katalizli asimetrik nitro aldol tepkimesi (L\* = **29a–e** ve **30**)

Bisoksazolin ligandları **29a–e** ve **30**'un sentezinden sonra *p*-nitrobenzaldehit ve nitrometanın oda sıcaklığındaki asimetrik Henry tepkimesi için reaksiyon koşulları ayarlanmıştır. Sırasıyla ligand taraması, katalizör miktarı, bakır tuzu ve çözücü seçimleri yapılmıştır. Buna göre ligand olarak bisoksazolin ligandı **29e** (R = *sek*-Bu), katalizör miktarı olarak %5 mol, metal tuzu olarak Cu(OAc)<sub>2</sub> ve çözücü olarak izopropanol kullanıldığında %80 verim ve %44 ee ile en yüksek enantiyoseçicilik elde edilmiştir. Son olarak da optimize edilen reaksiyon koşullarında 11 farklı aldehit ile asimetrik nitroaldol tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Bu tepkimelerin sonucunda %98'e varan verim ve %67'ye varan enantiyomerik fazlalıkla kiral nitroaldol ürünleri **13a–k** elde edilmiştir.

Gelecek çalışmalarda ise bisoksazolin ligandları **29a–e** ve **30**'un metal-katalizli farklı asimetrik reaksiyonlarda kiral ligand olarak kullanılması düşünülmektedir.



## KAYNAKLAR

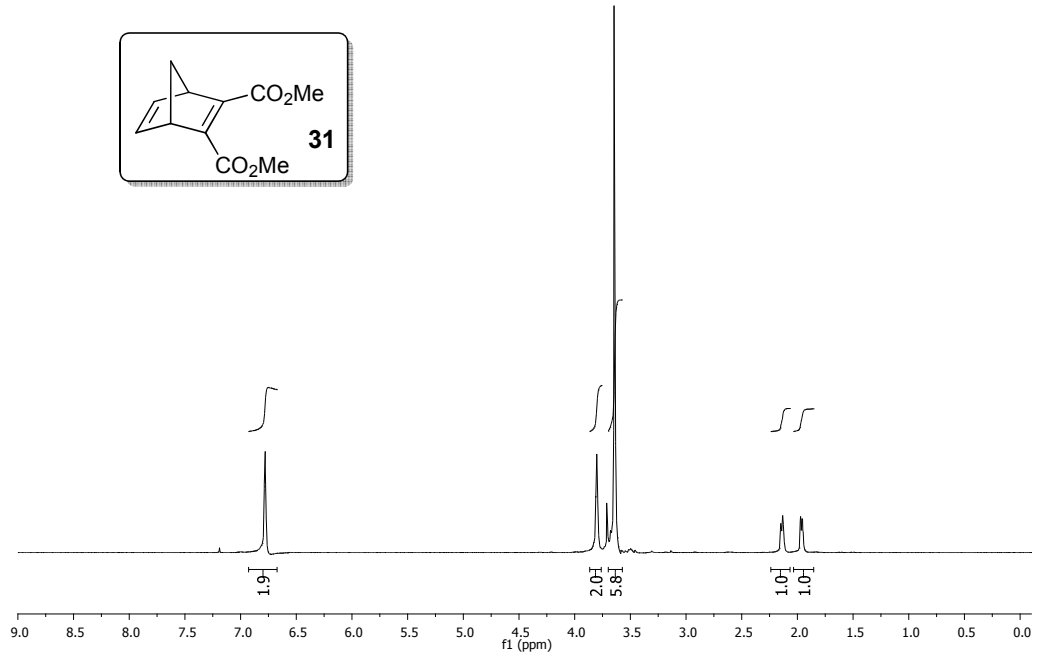
1. Rosini, G.; Trost, B. M., Fleming, I., Edt.; Pergamon, New York, **1991**; Vol. 2, 321-340.
2. Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 915-945.
3. Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Wiley-VCH, New York, **2001**.
4. Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 3315-3326.
5. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561-2574.
6. Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1017-1047.
7. Coppola, G. M.; Schuster, H. F.  *$\alpha$ -Hydroxy Acids in Enantioselective Syntheses*; Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
8. Narayana, C.; Reddy, N. K.; Kabalka, G. W. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2587-2592.
9. Matt, C.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 234-235.
10. Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561-2576.
11. Poupart, M. A.; Fazal, G.; Goulet, S.; Mar, L. T. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1356-1361.
12. Tamura, R.; Kamimura, A.; Ono, N. *Synthesis-Stuttgart* **1991**, 423-434.

13. Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4418-4420.
14. Carreira, E. M. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer, Heidelberg, **1999**; Vol. 3.
15. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 65-75.
16. *Modern Aldol Reactions*; Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; Vol. 1-2.
17. Solladiecavallo, A.; Khiar, N. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4750-4754.
18. Kudyba, I.; Raczko, J.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8681-8683.
19. Kudyba, I.; Raczko, J.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2844-2850.
20. Ghosh, A. K.; Packiarajan, M.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1-45.
21. Rasappan, R.; Laventine, D.; Reiser, O. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 702-714.
22. Desimoni, G.; Faita, G.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, Pr284-Pr437.
23. Stanley, L. M.; Sibi, M. P. In *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*; Wiley-VCH, **2011**, 171-219.
24. Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 1005-1006.

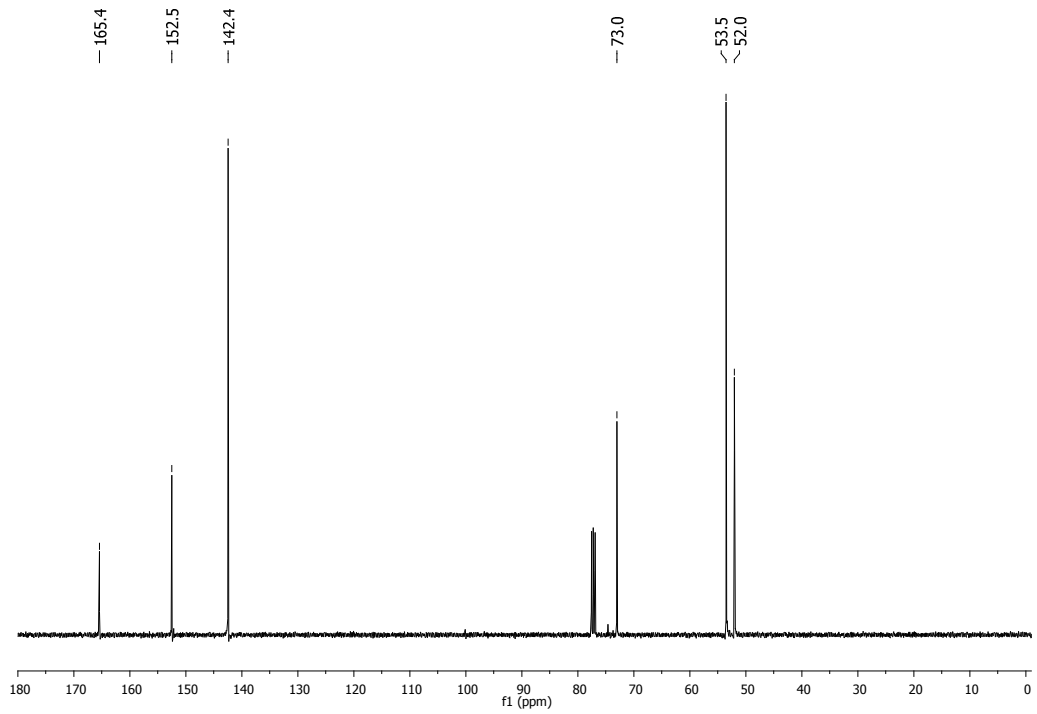
25. Helmchen, G.; Krotz, A.; Ganz, K. T.; Hansen, D. *Synlett* **1991**, 257-259.
26. Muller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 232-240.
27. Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4875-4881.
28. Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12692-12693.
29. Toussaint, A.; Pfaltz, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4591-4597.
30. Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6424-6435.
31. Lee, J. M.; Kim, J.; Shin, Y.; Yeom, C. E.; Lee, J. E.; Hyeon, T.; Kim, B. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 285-291.
32. Mao, J. Y.; Nie, X.; Wang, M.; Wang, Q.; Zheng, B.; Bian, Q. H.; Zhong, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 965-971.
33. Evans, D. A.; Peterson, G. S.; Johnson, J. S.; Barnes, D. M.; Campos, K. R.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4541-4544.
34. Michieletto, I.; Fabris, F.; De Lucchi, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2835-2841.
35. Nishikubo, T.; Kameyama, A.; Kishi, K.; Nakajima, T. *Macromolecules* **1994**, 27, 1087-1092.
36. van Lingen, H. L.; van Delft, F. L.; Storcken, R. P. M.; Hekking, K. F. W.; Klaassen, A.; Smits, J. J. M.; Ruskowska, P.; Frelek, J.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4975-4987.

37. Ji, Y. Q.; Qi, G.; Judeh, Z. M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 929-935.
38. Sanjeevakumar, N.; Periasamy, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1842-1847.
39. Vazquez-Villa, H.; Reber, S.; Ariger, M. A.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8979-8981.
40. Mckennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568-3571.
41. Memiş, E. *Yeni Kiral Norbornadien Bis(oksazolin) Bileşiklerinin Sentezi*. Ahi Evran Üniversitesi, Kırşehir, **2012**.

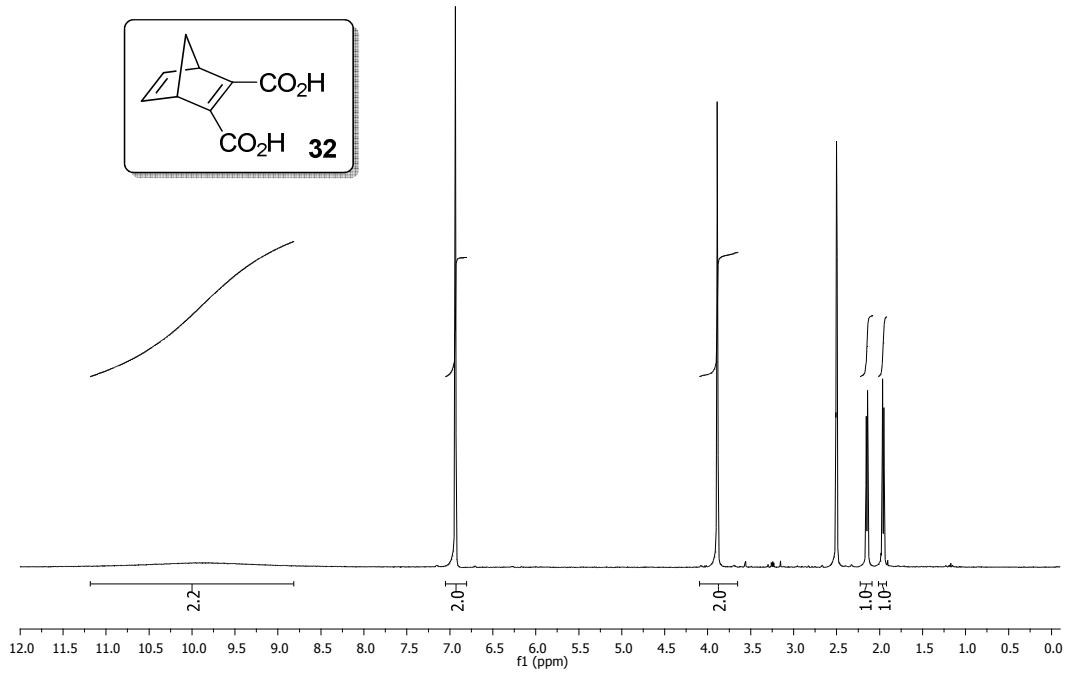
## EKLER



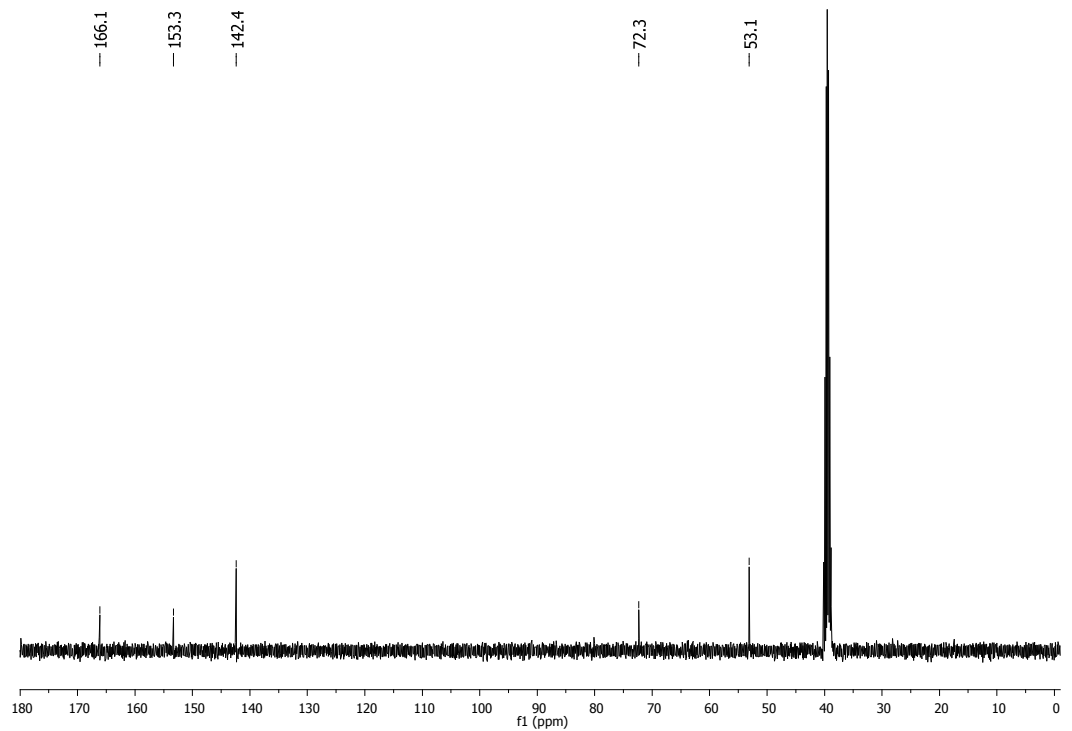
Bileşik **31** için <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



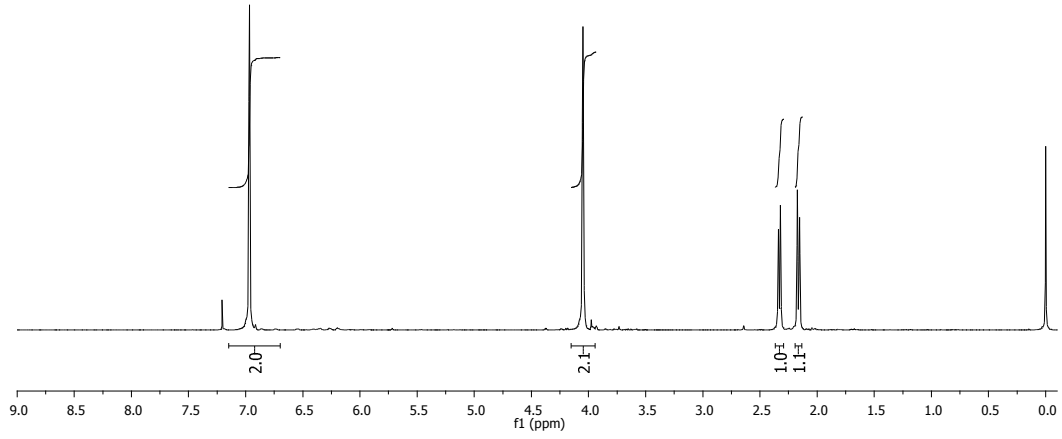
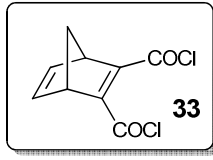
Bileşik **31** için <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



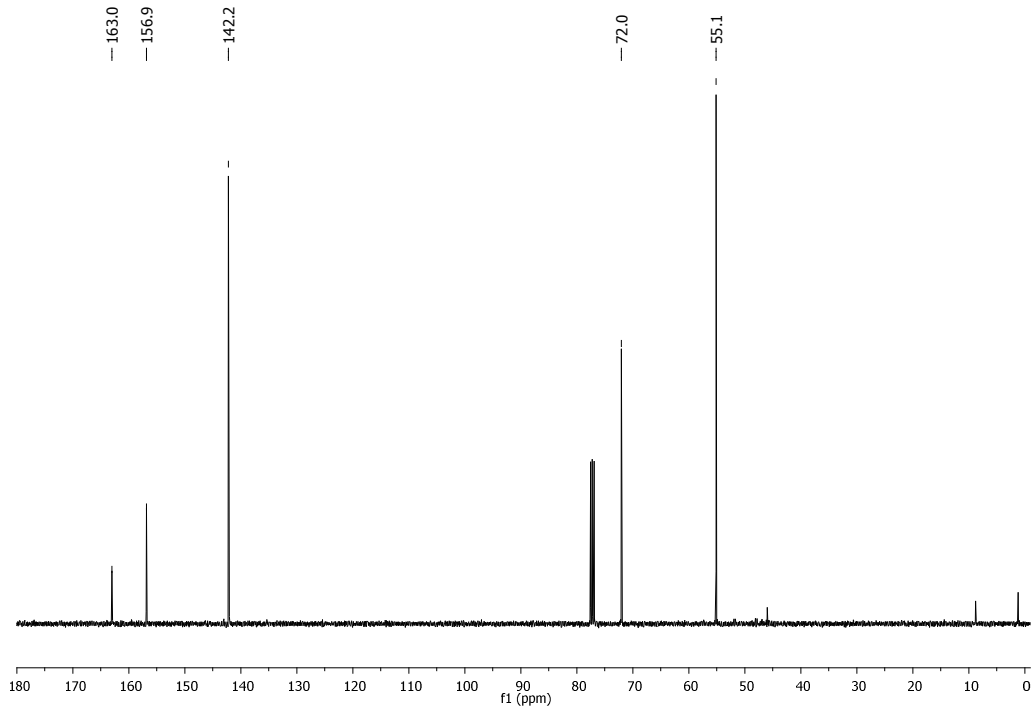
Bileşik 32 için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



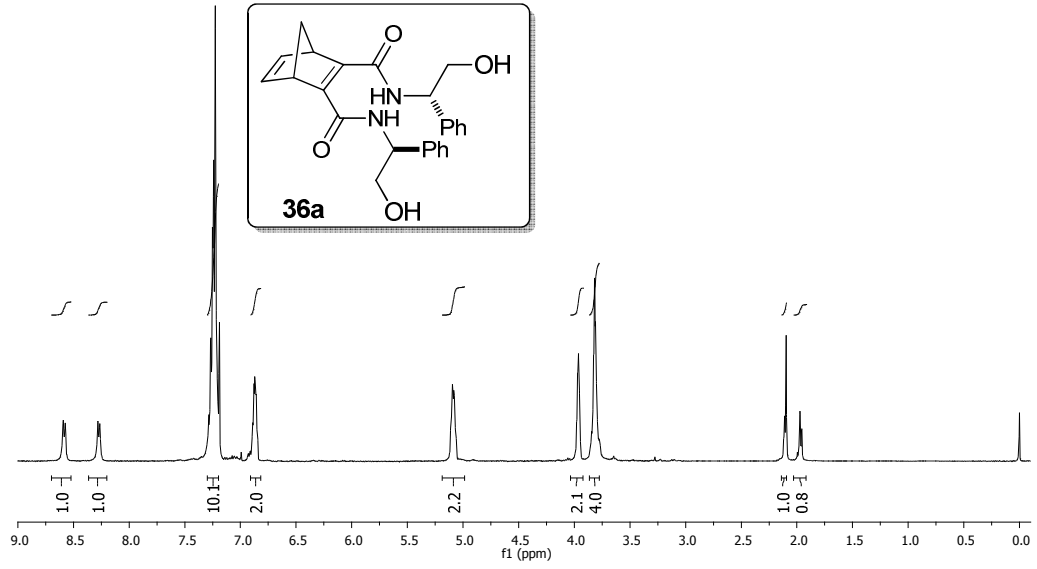
Bileşik 32 için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



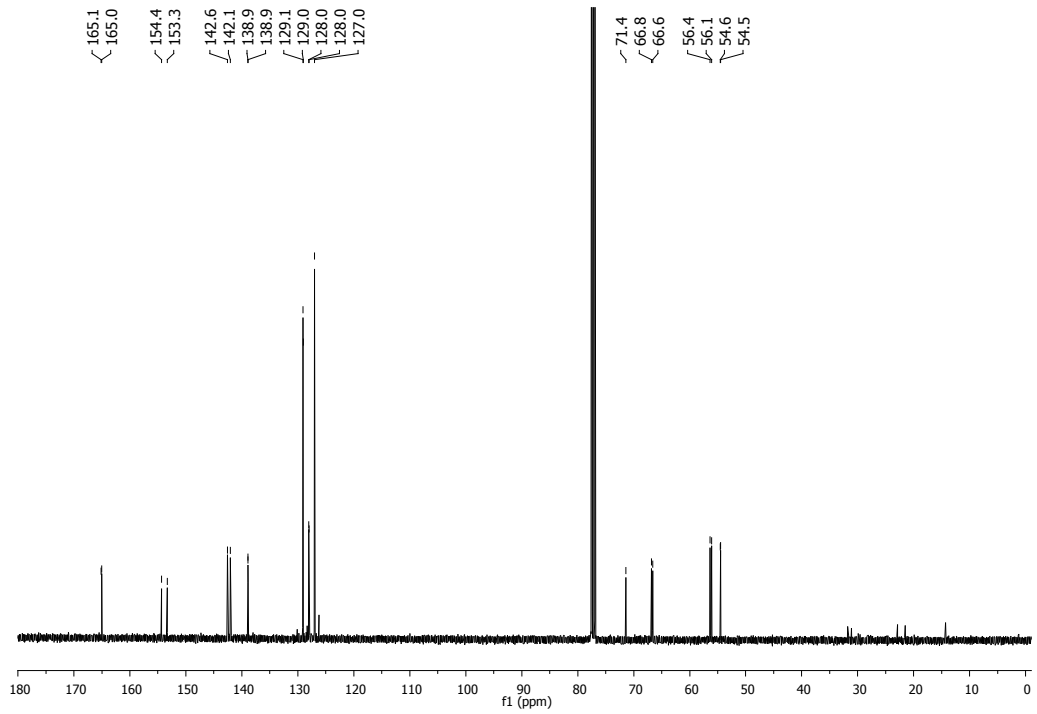
Bileşik 33 için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



Bileşik 33 için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

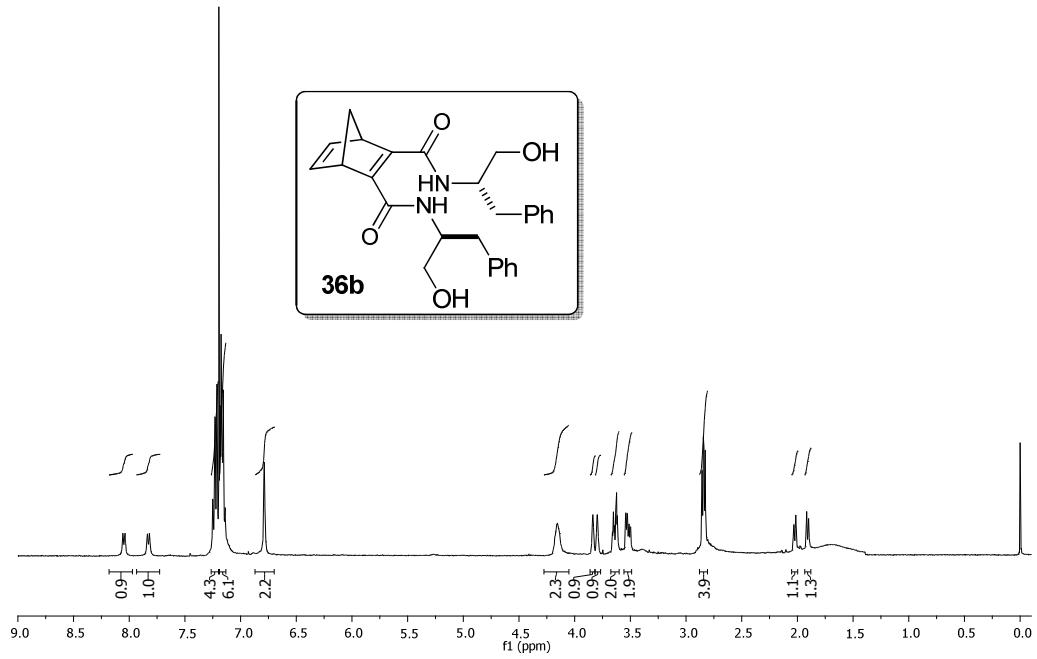


Bileşik 36a için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

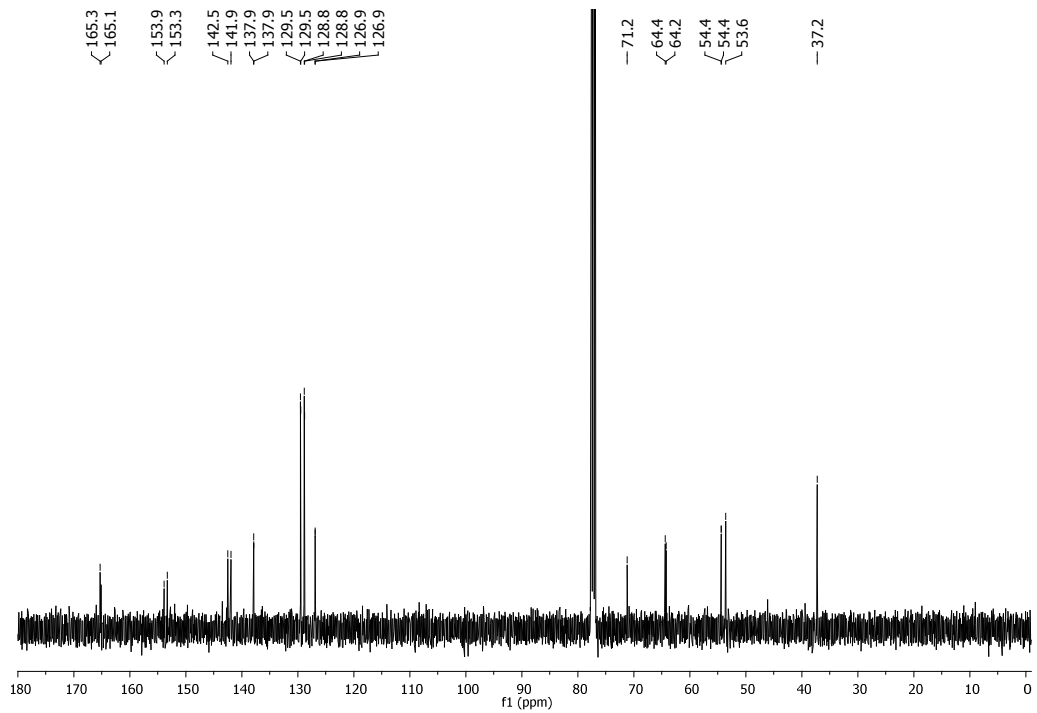


Bileşik 36a için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

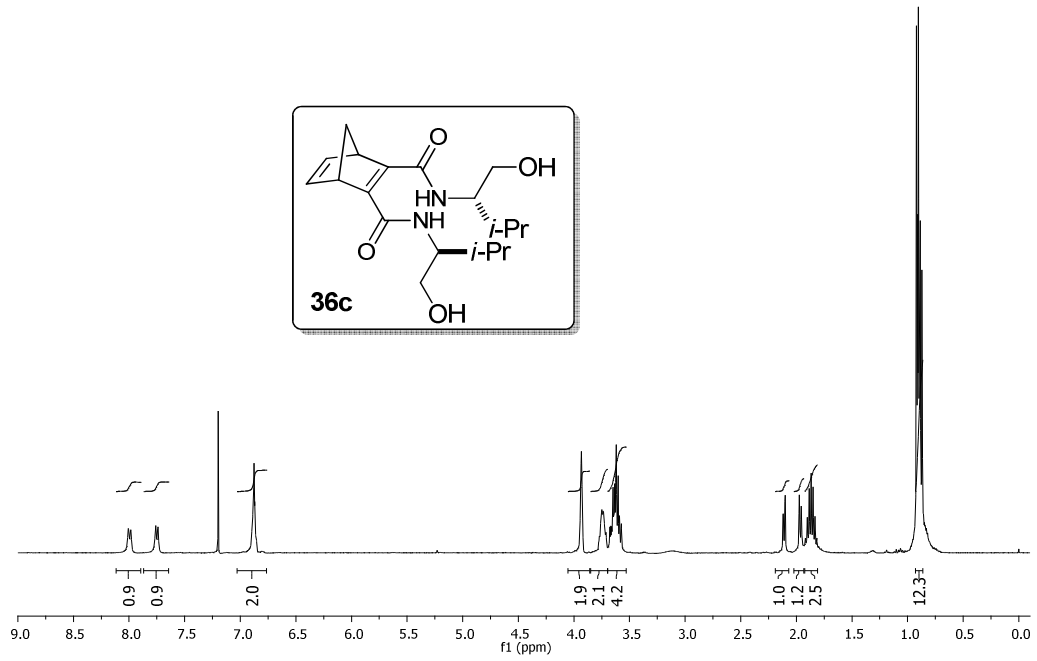




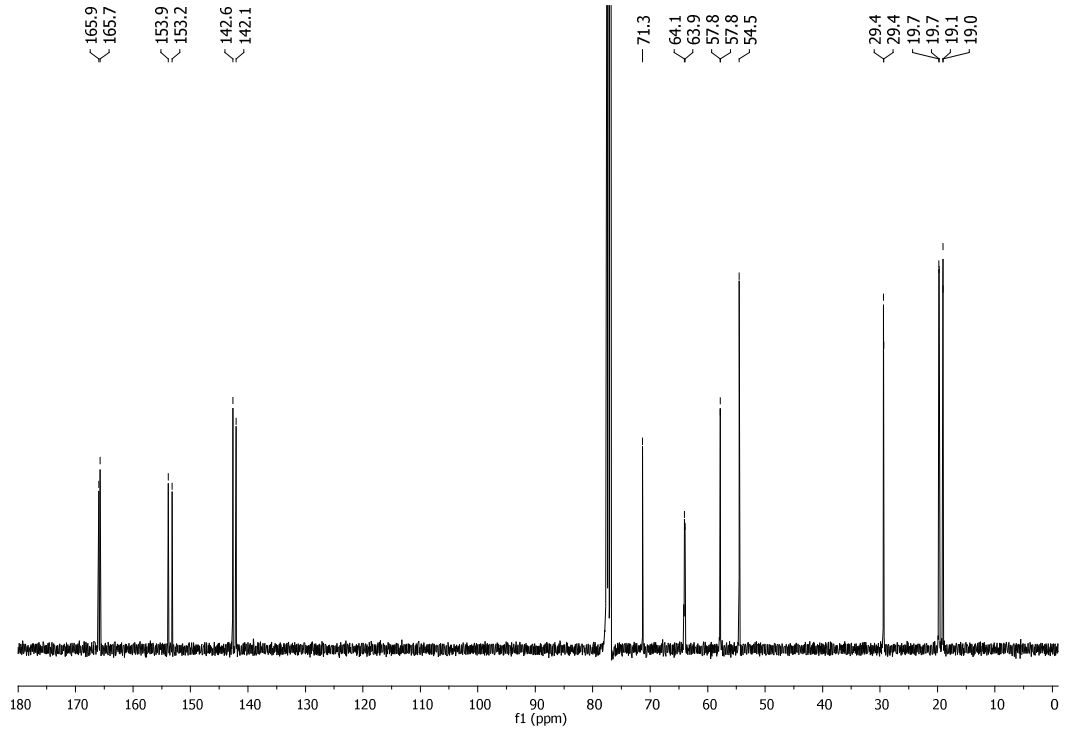
Bileşik **36b** için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



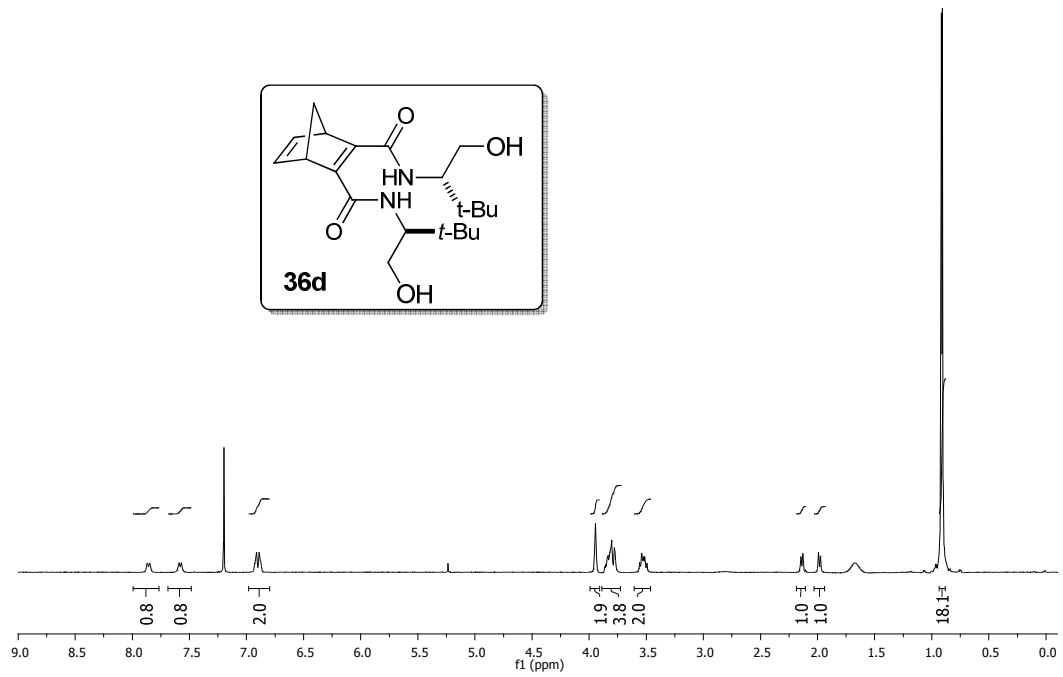
Bileşik **36b** için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



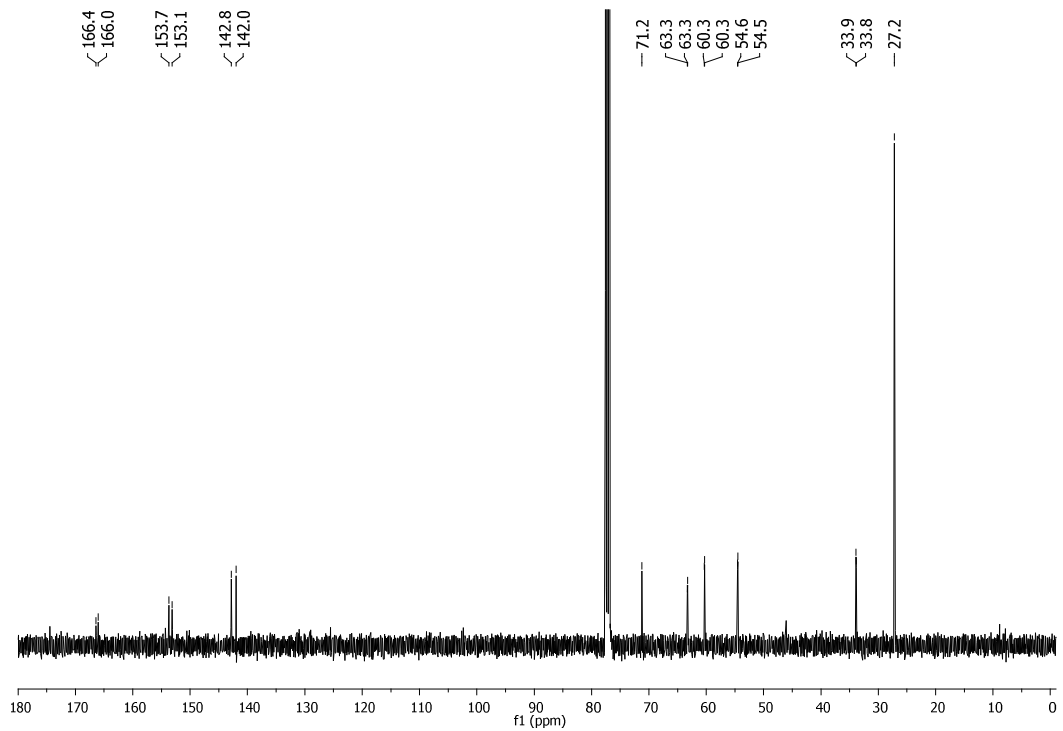
Bileşik 36c için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



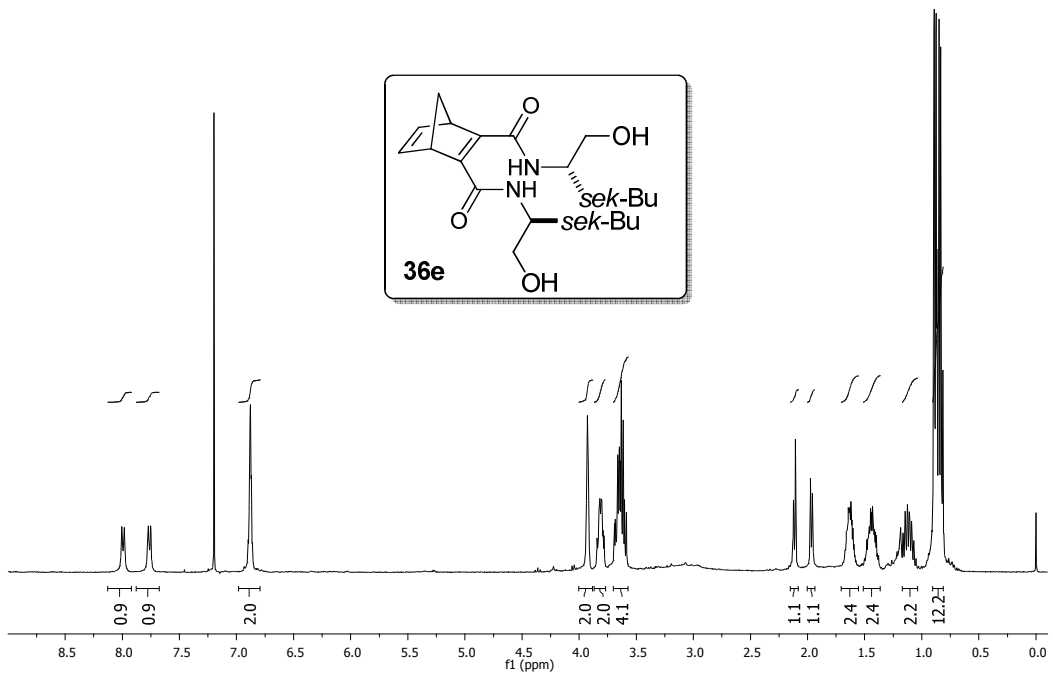
Bileşik 36c için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



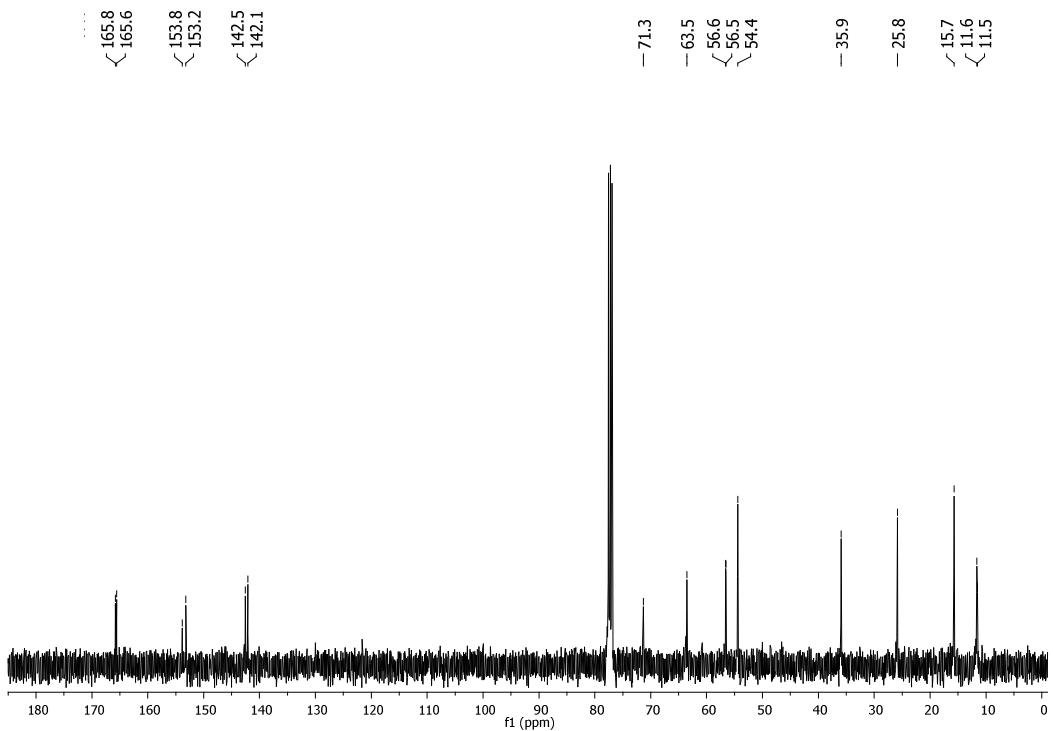
Bileşik **36d** için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



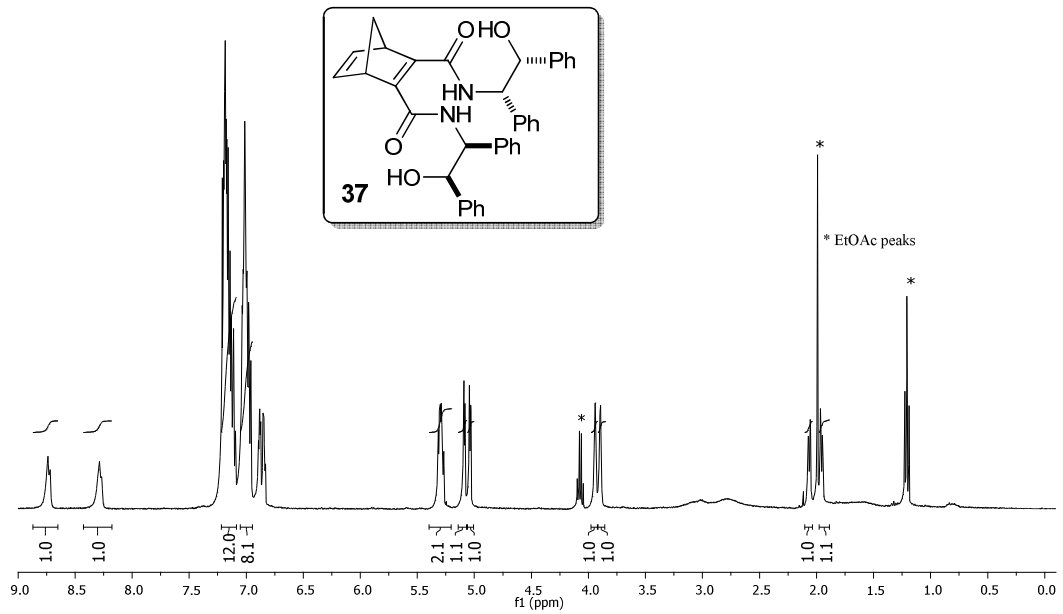
Bileşik **36d** için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



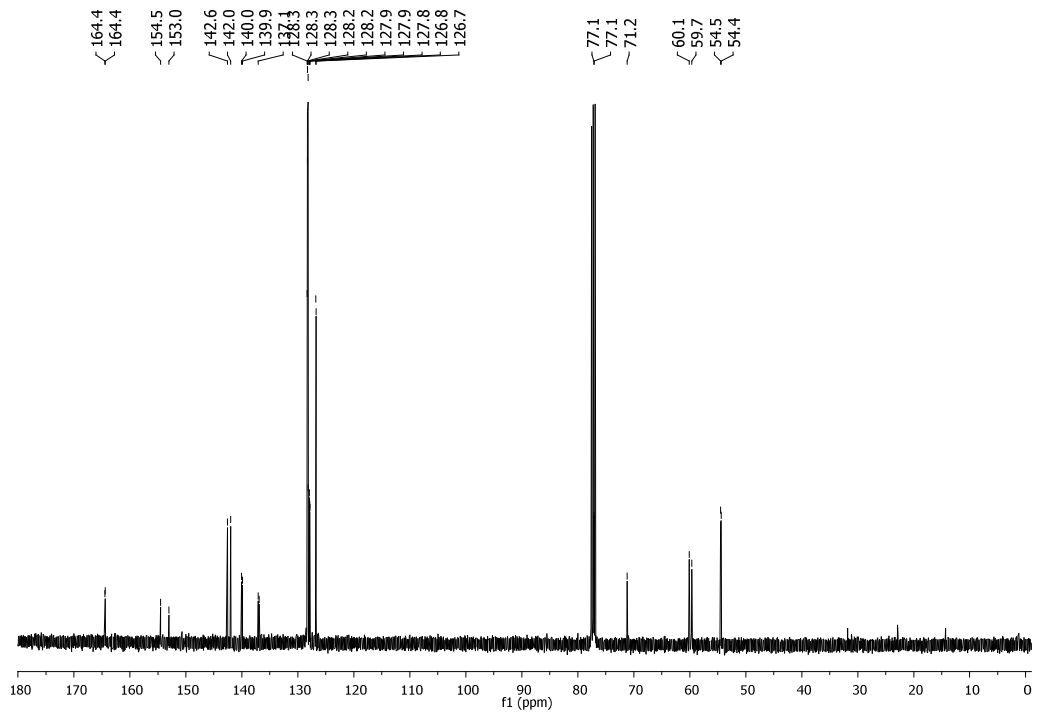
Bileşik **36e** için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



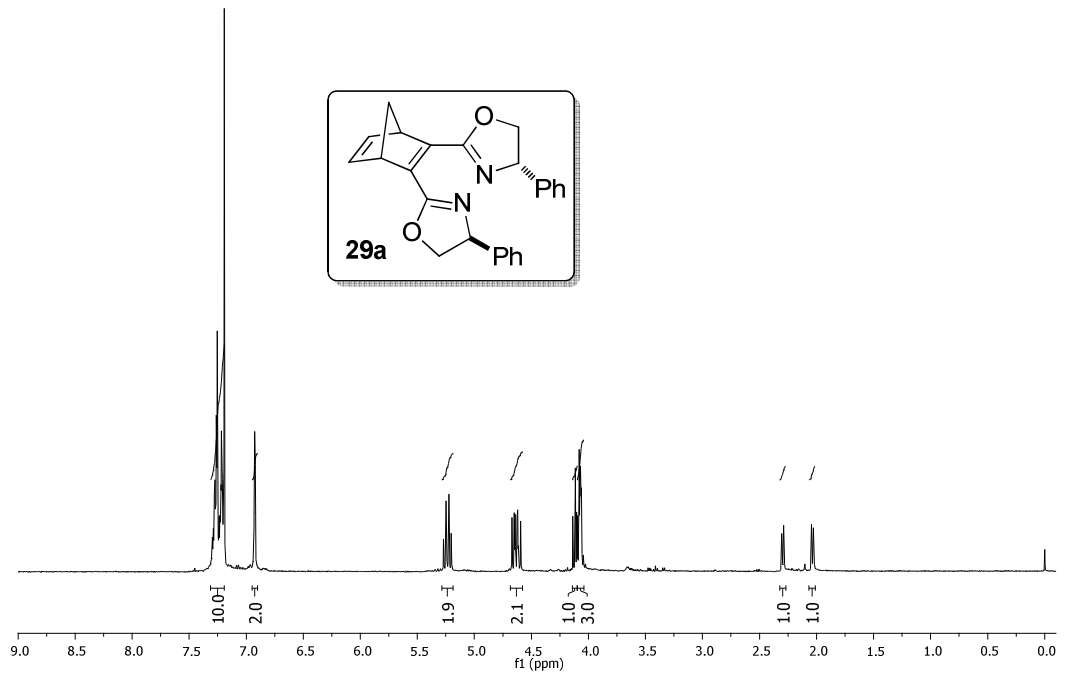
Bileşik **36e** için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



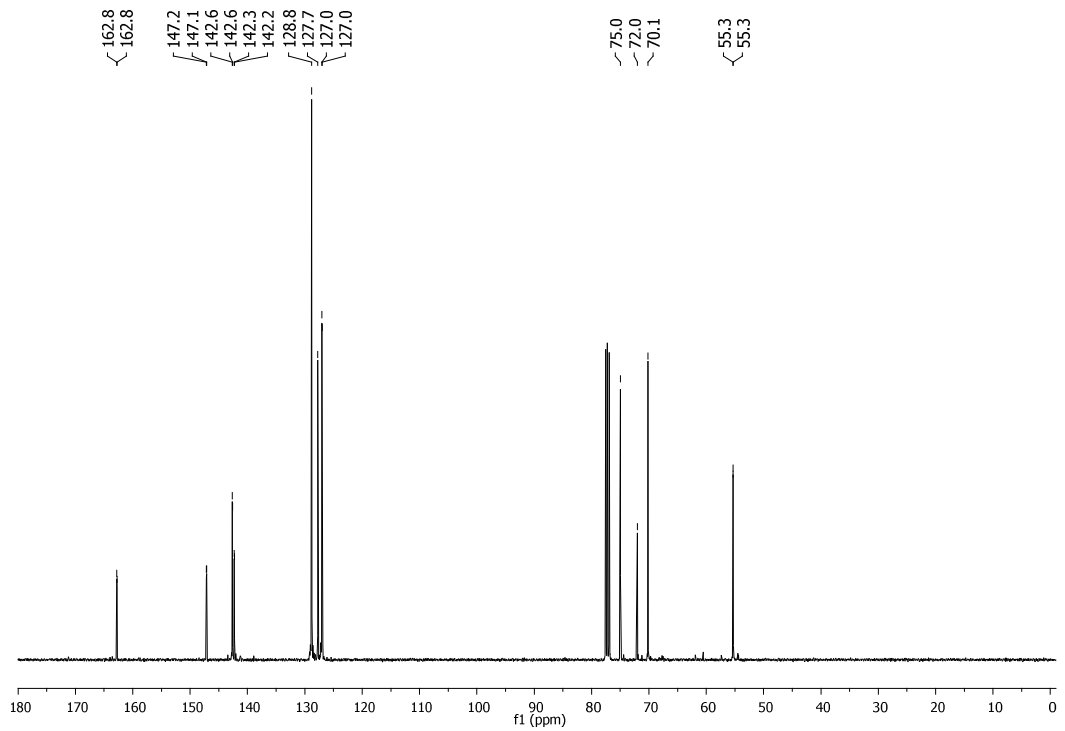
Bileşik 37 için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



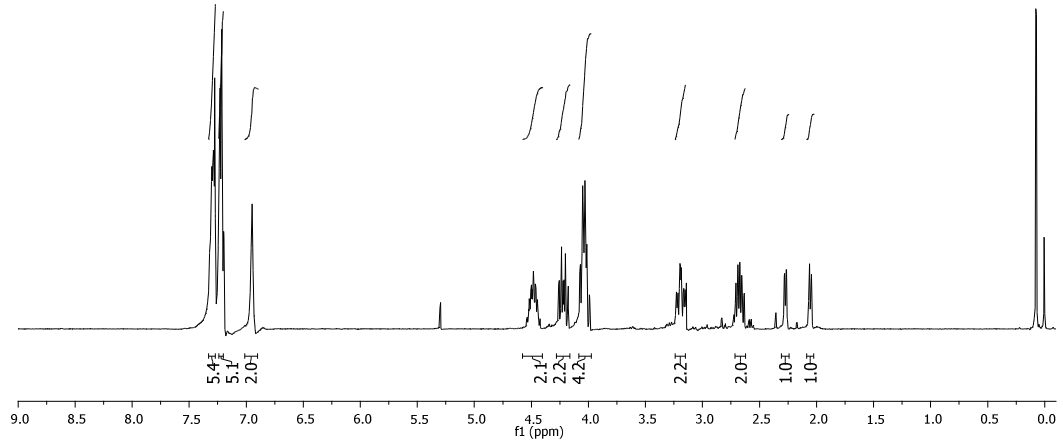
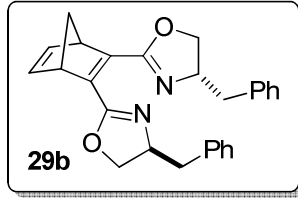
Bileşik 37 için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



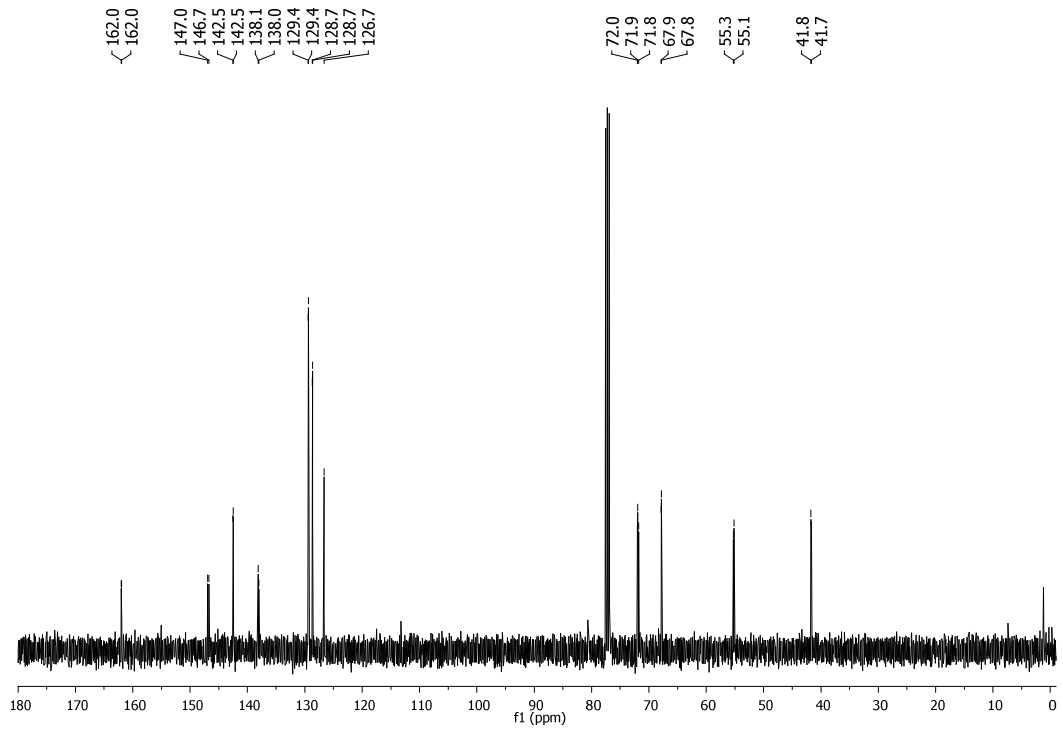
Bileşik **29a** için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



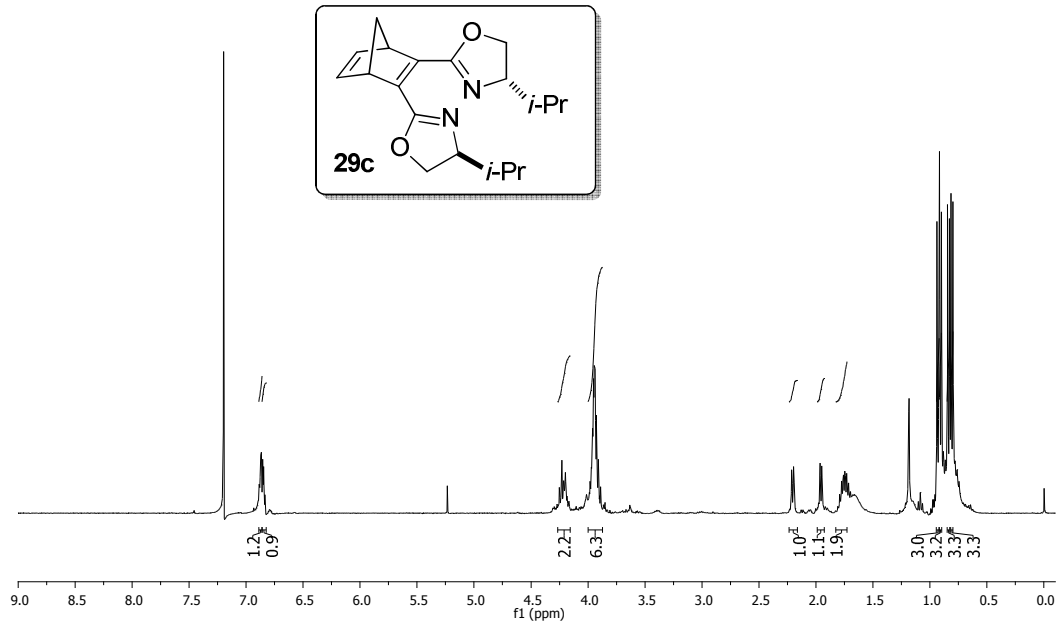
Bileşik **29a** için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



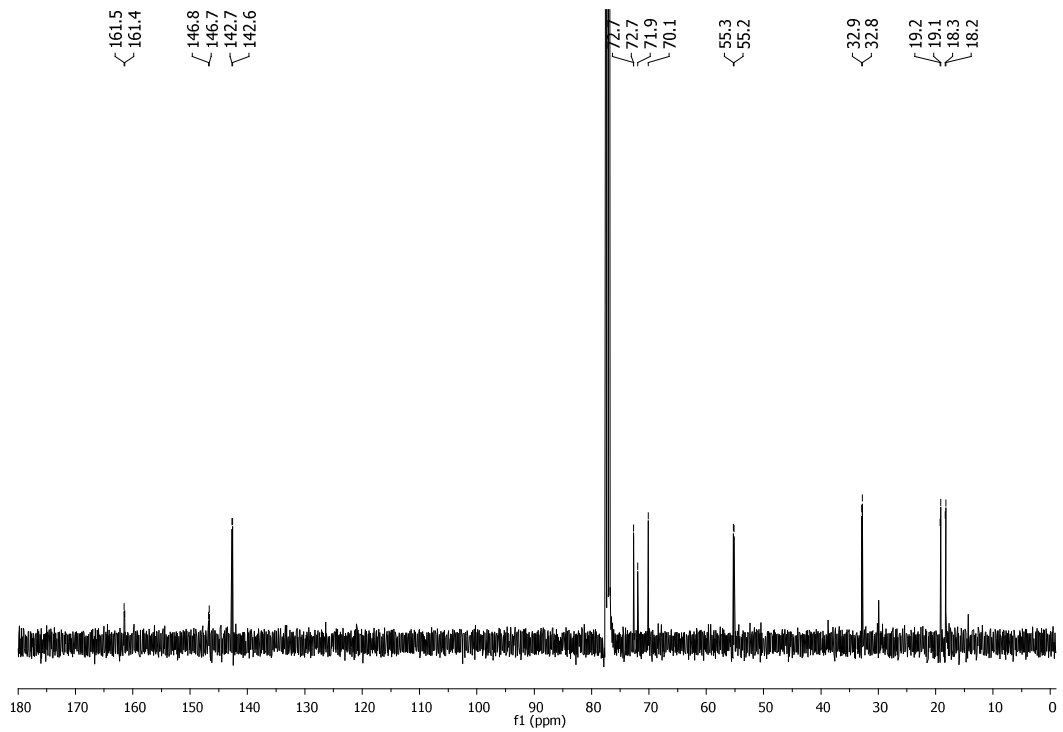
Bileşik **29b** için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



Bileşik **29b** için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

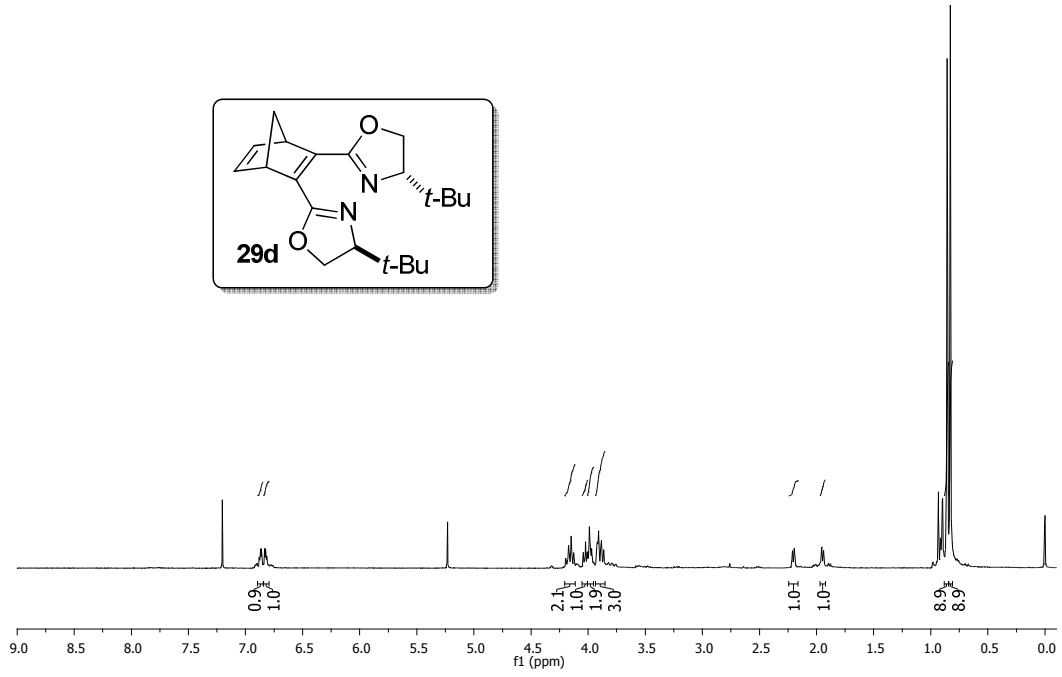
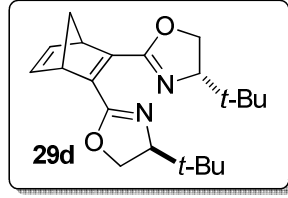


Bileşik **29c** için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

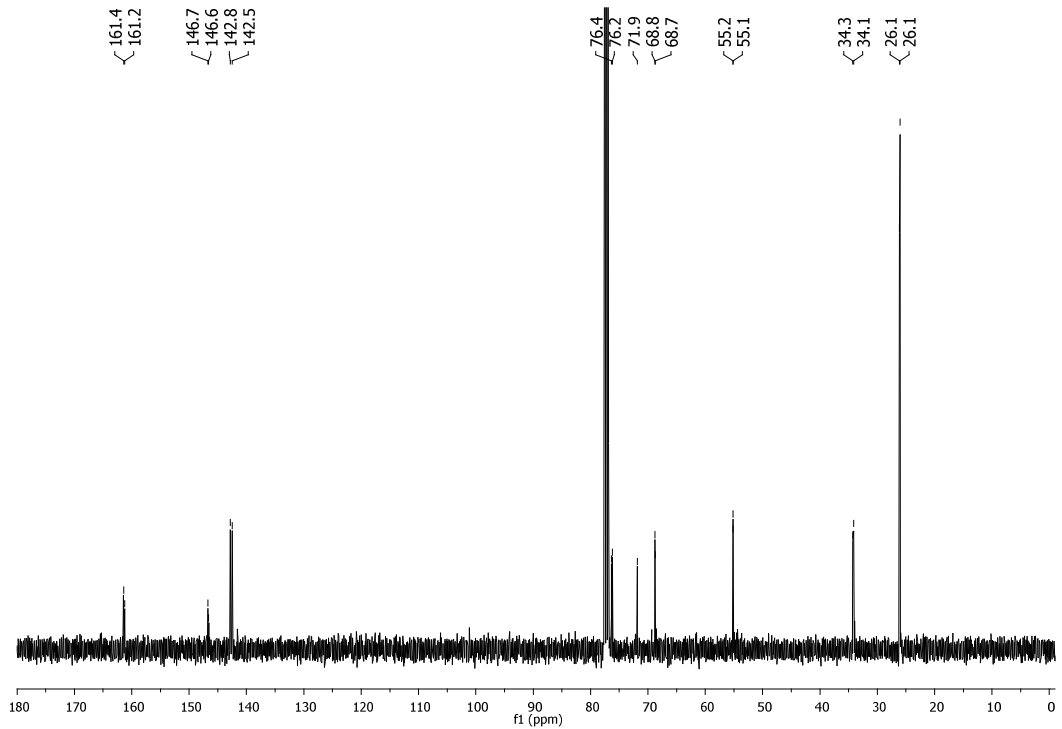


Bileşik **29c** için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

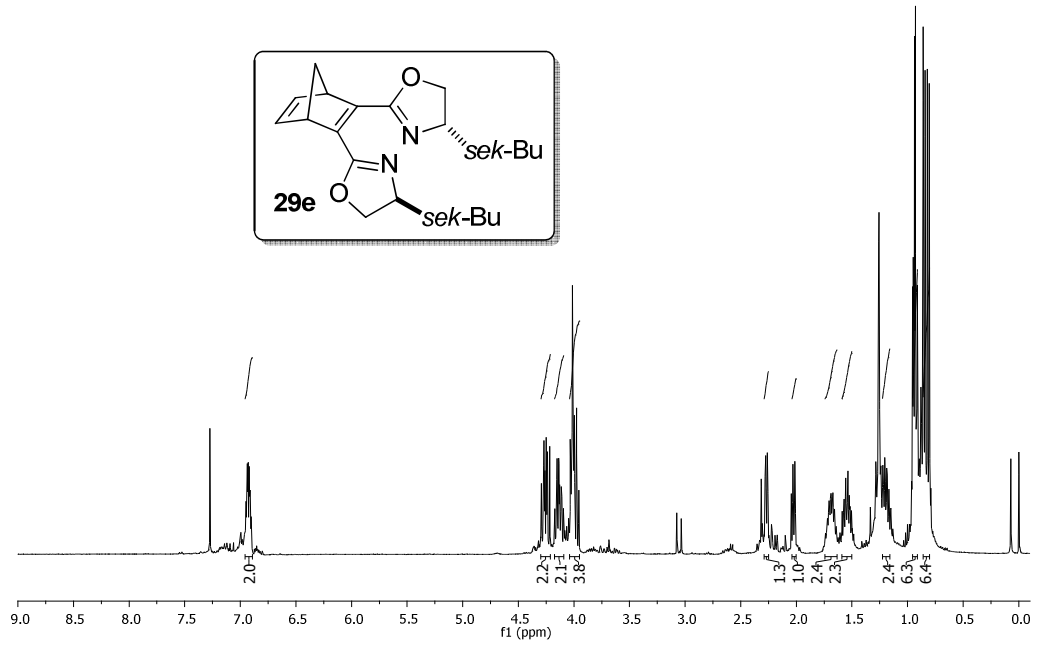
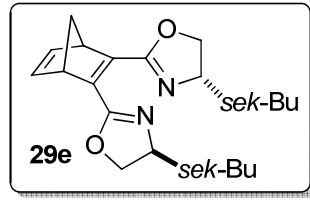




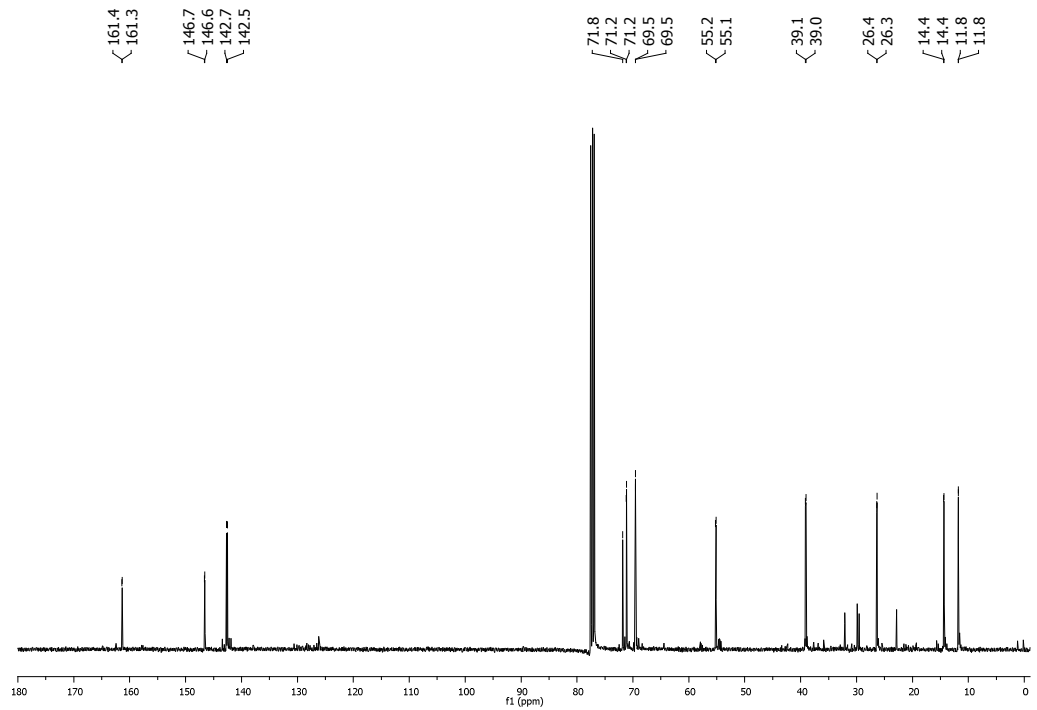
Bileşik **29d** için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



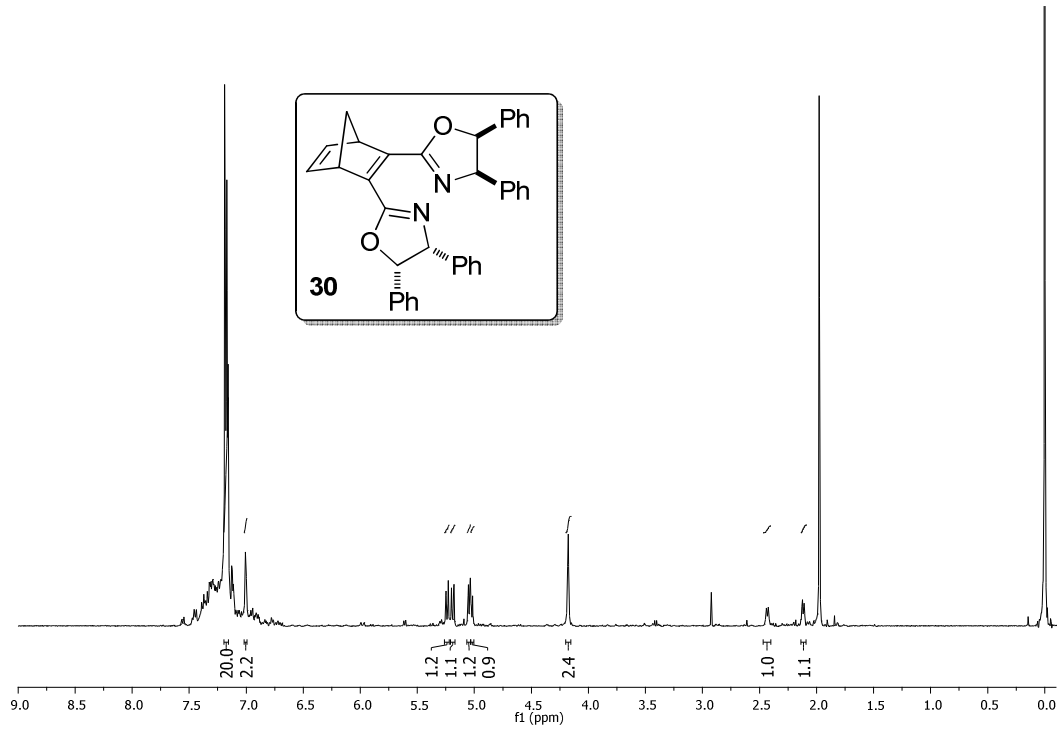
Bileşik **29d** için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



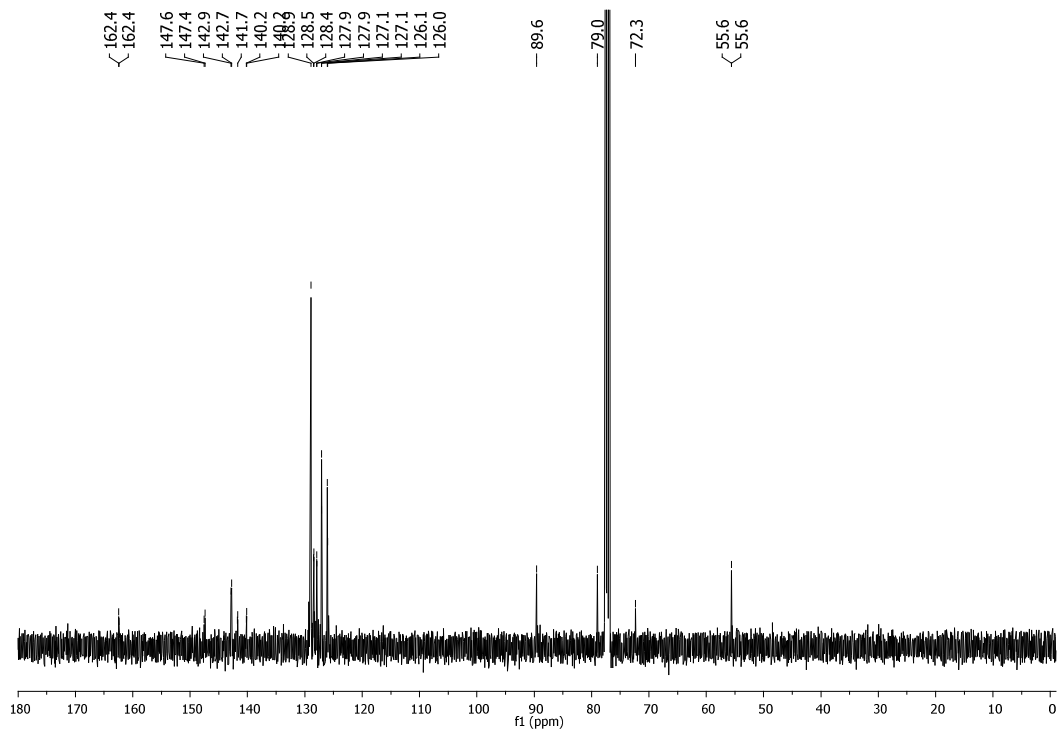
Bileşik **29e** için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



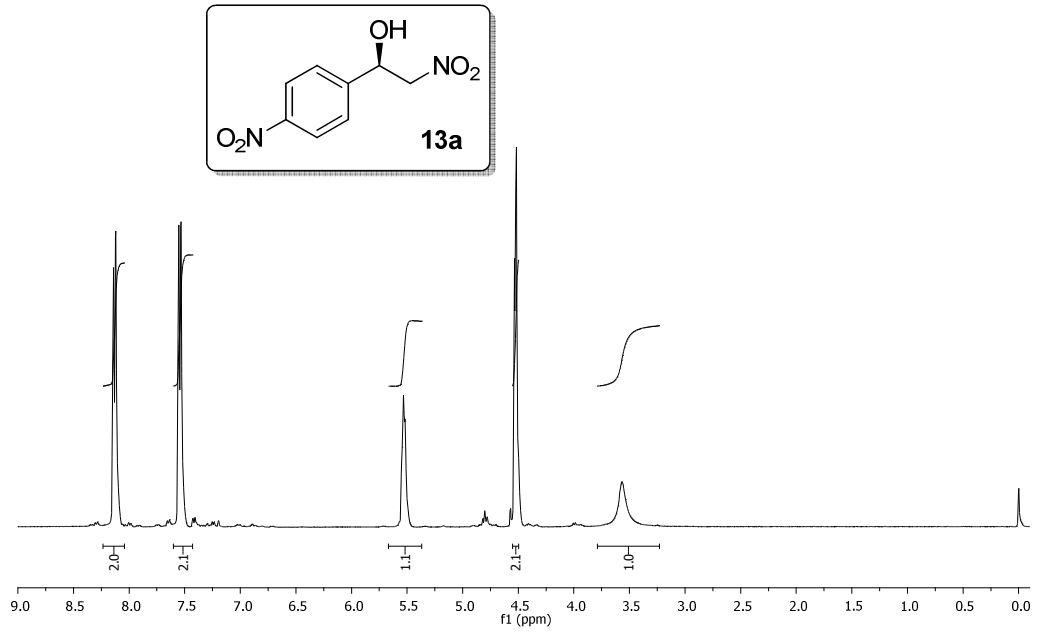
Bileşik **29e** için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



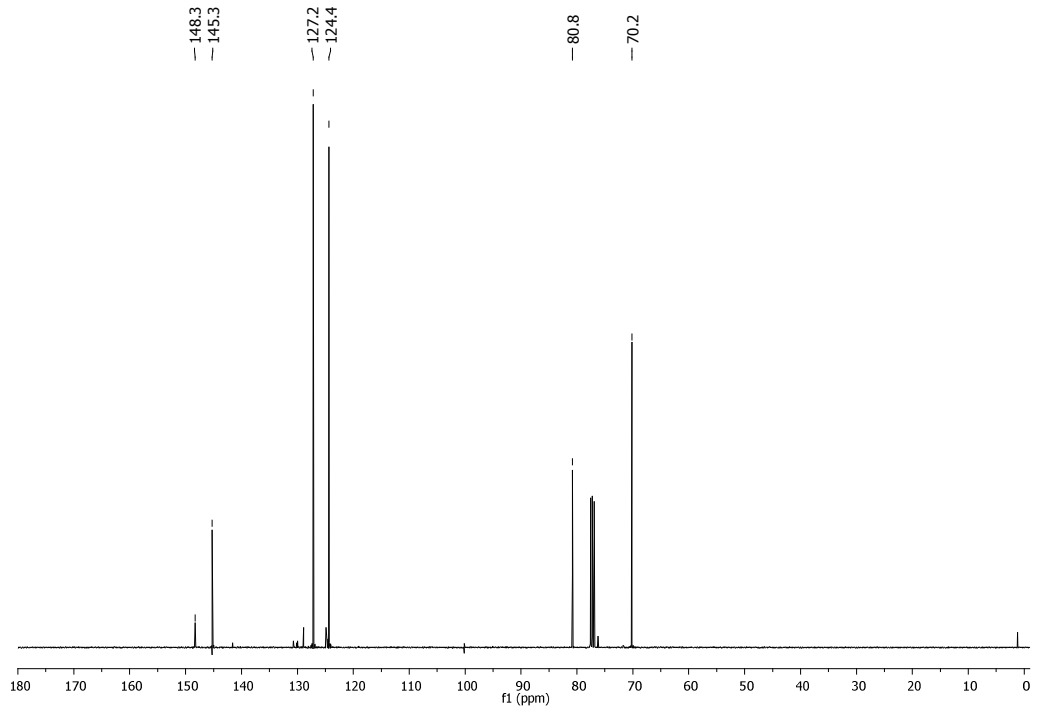
Bileşik 30 için <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



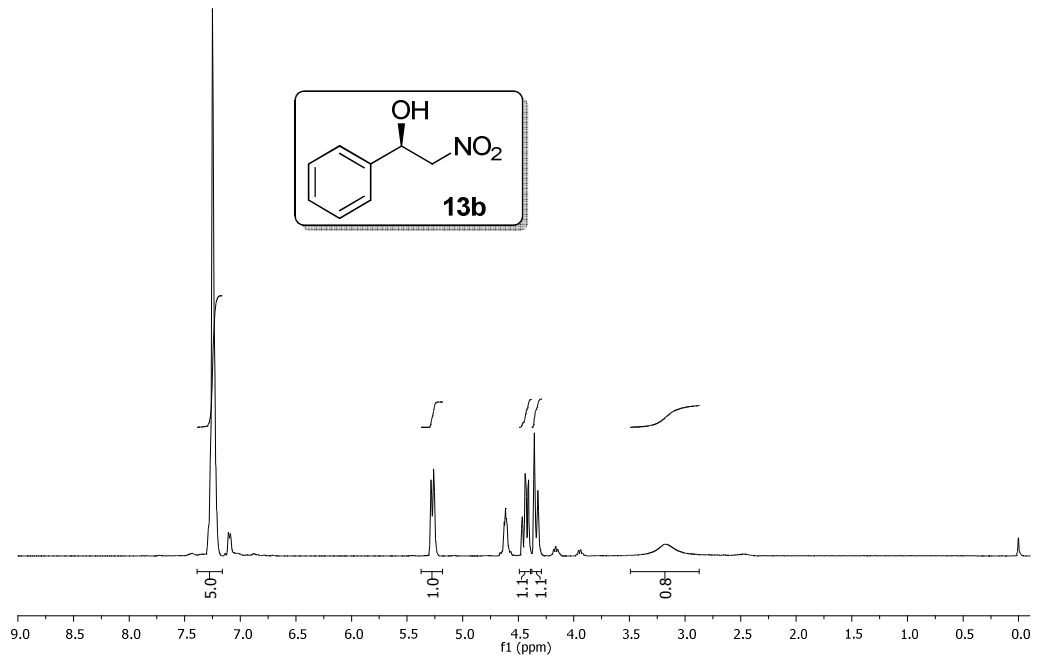
Bileşik 30 için <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



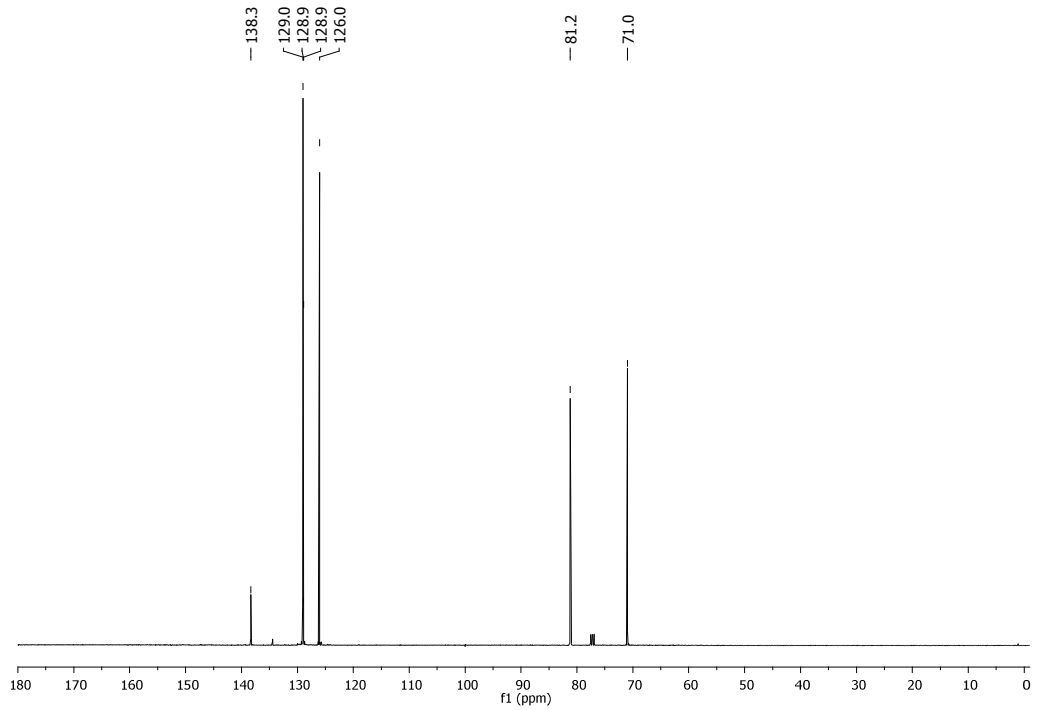
Bileşik 13a için <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



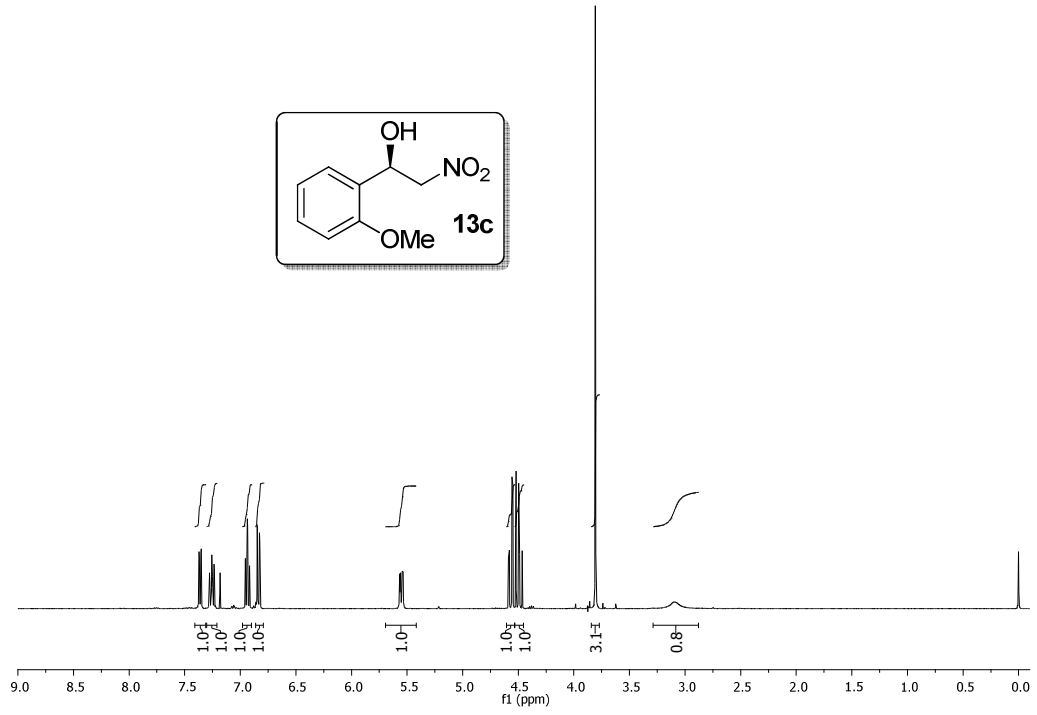
Bileşik 13a için <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



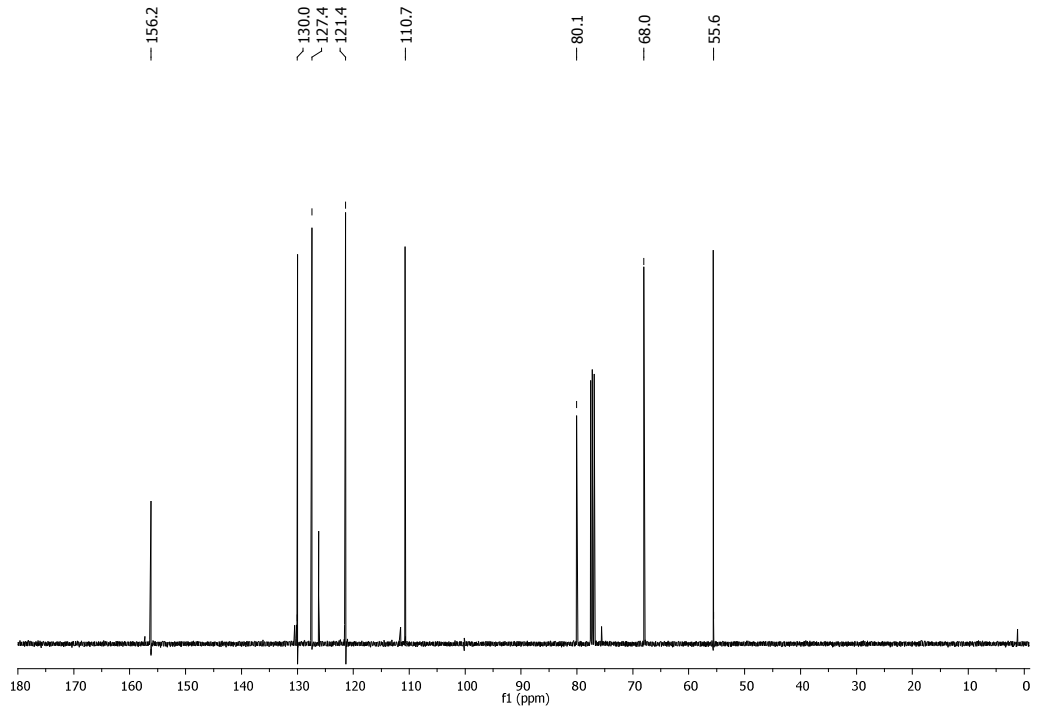
Bileşik **13b** için <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



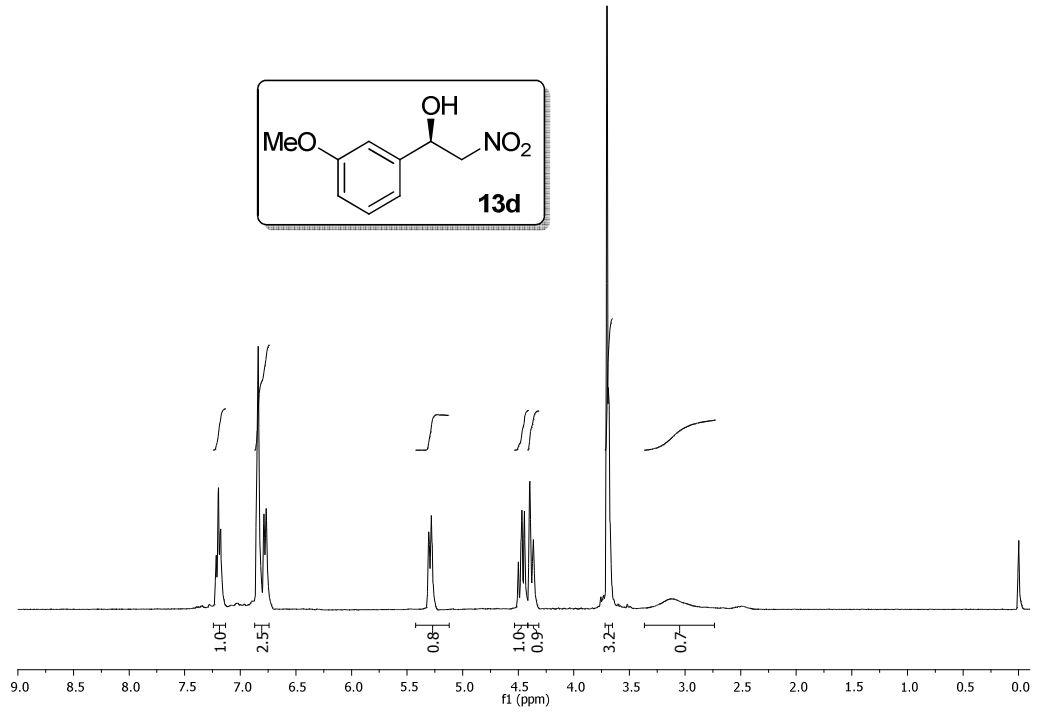
Bileşik **13b** için <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



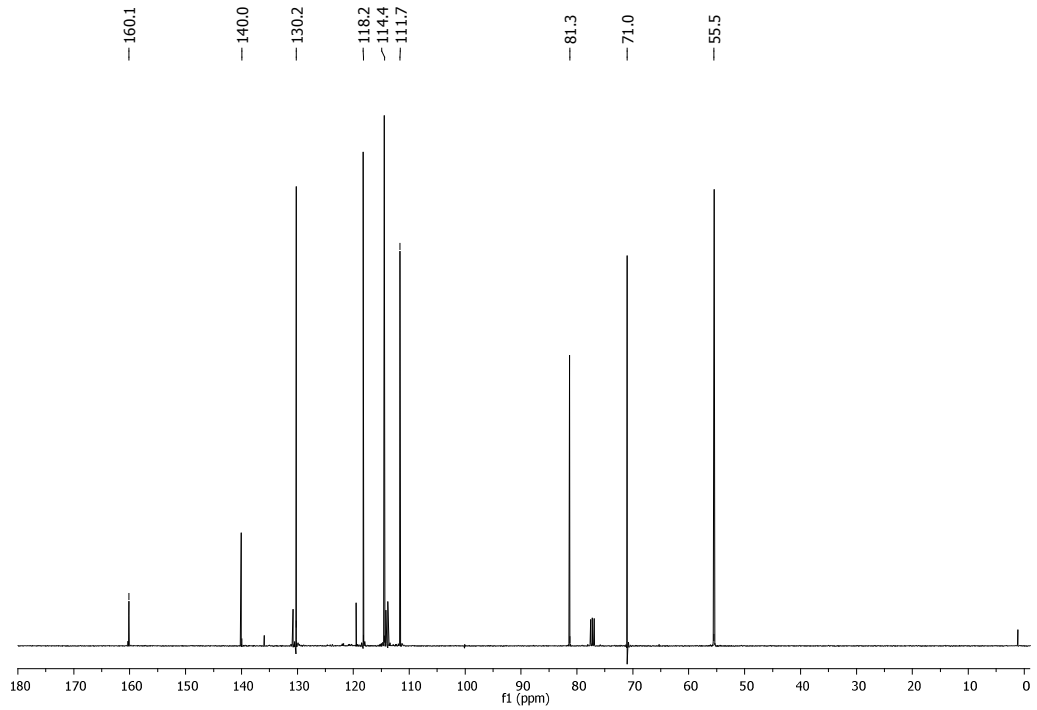
Bileşik 13c için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



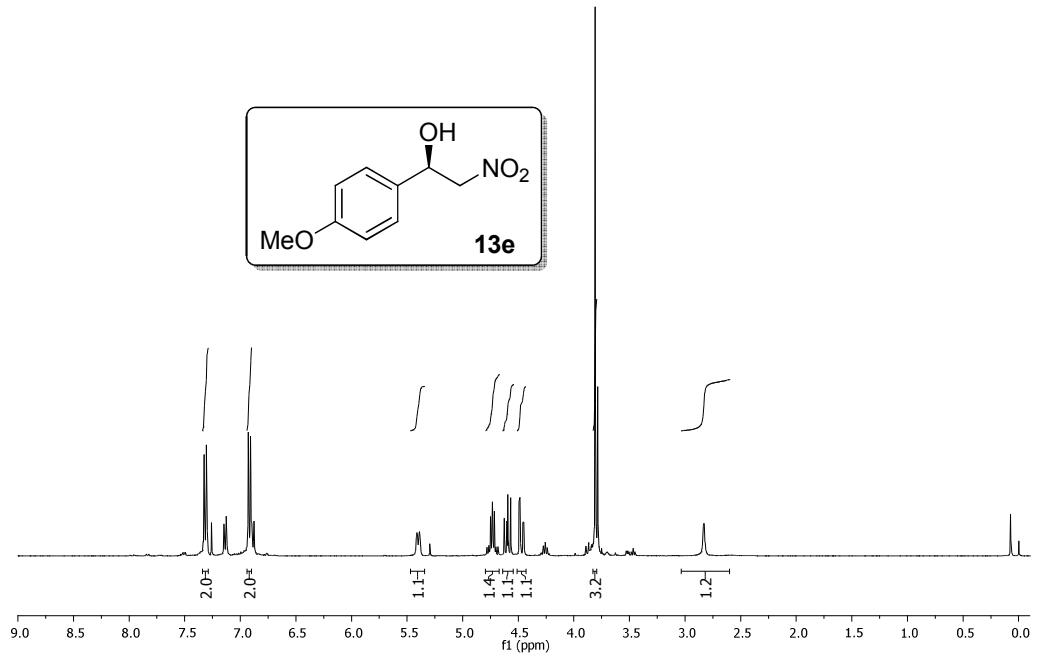
Bileşik 13c için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



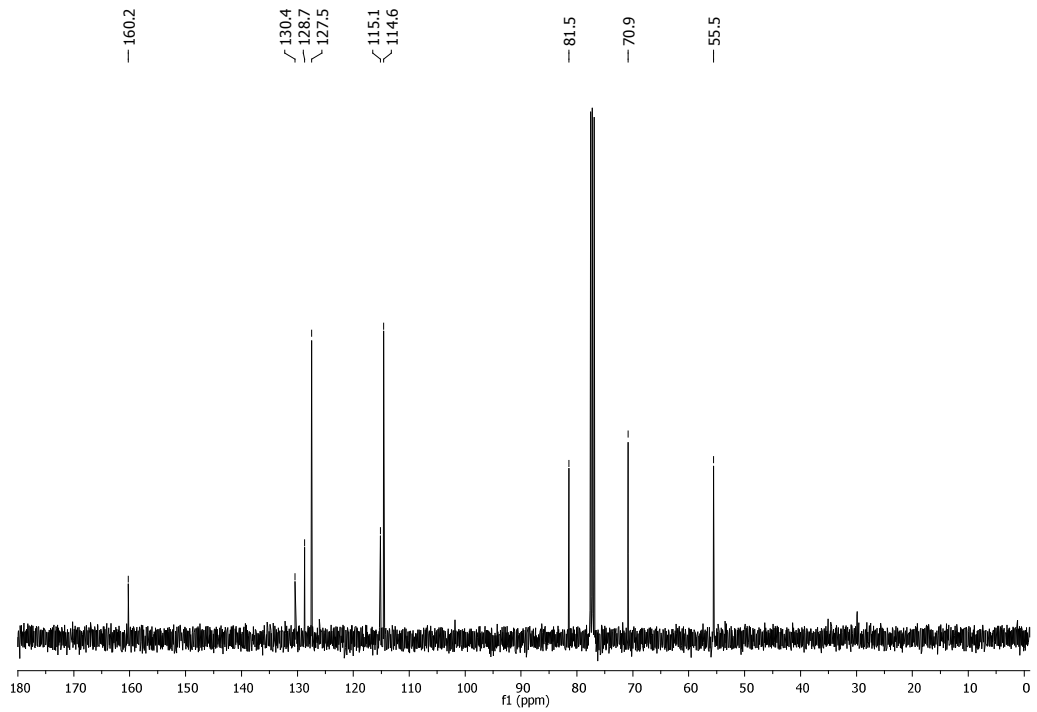
Bileşik **13d** için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



Bileşik **13d** için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

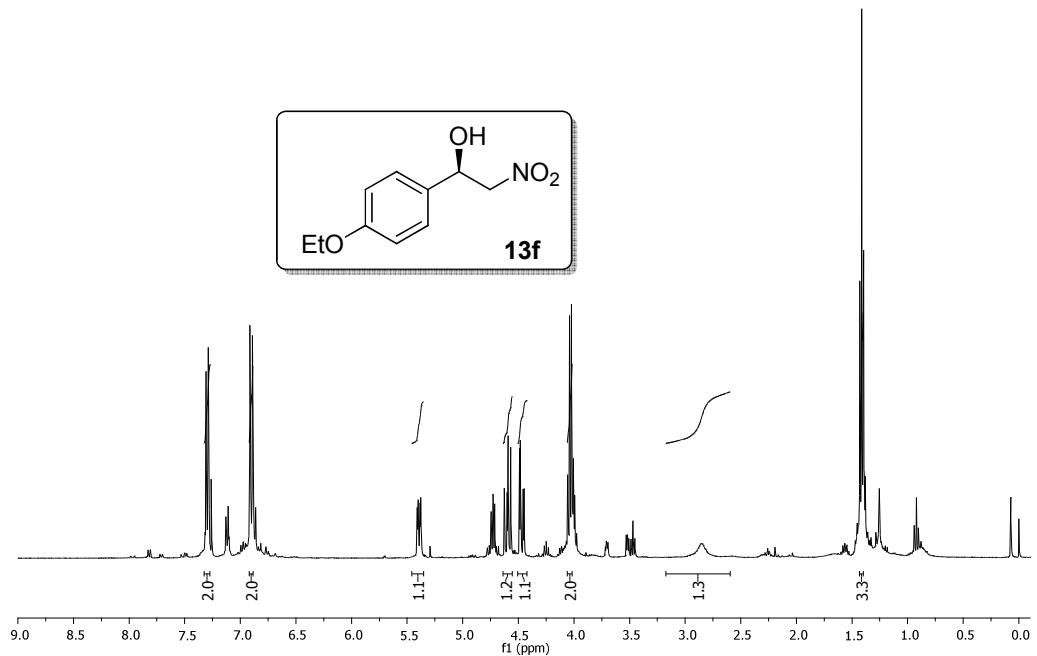


Bileşik 13e için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

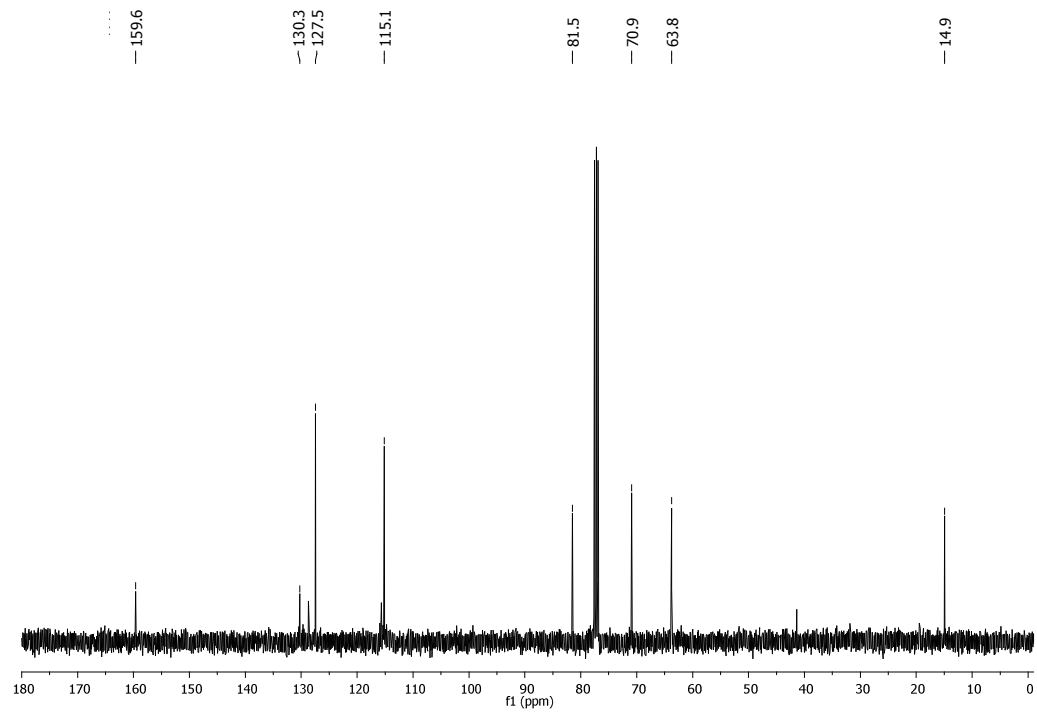


Bileşik 13e için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

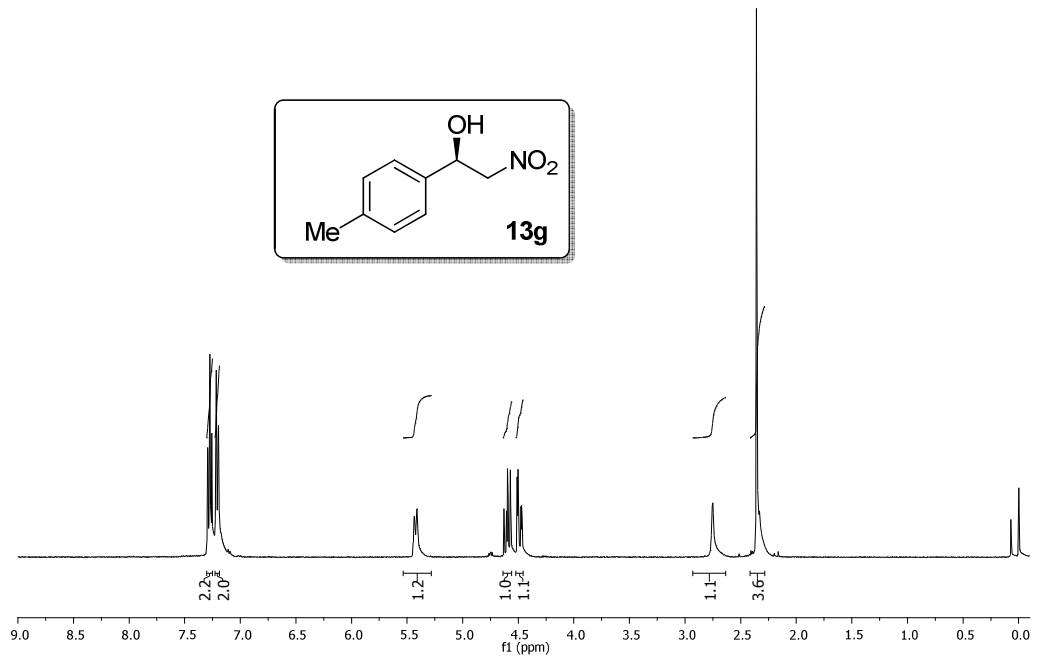




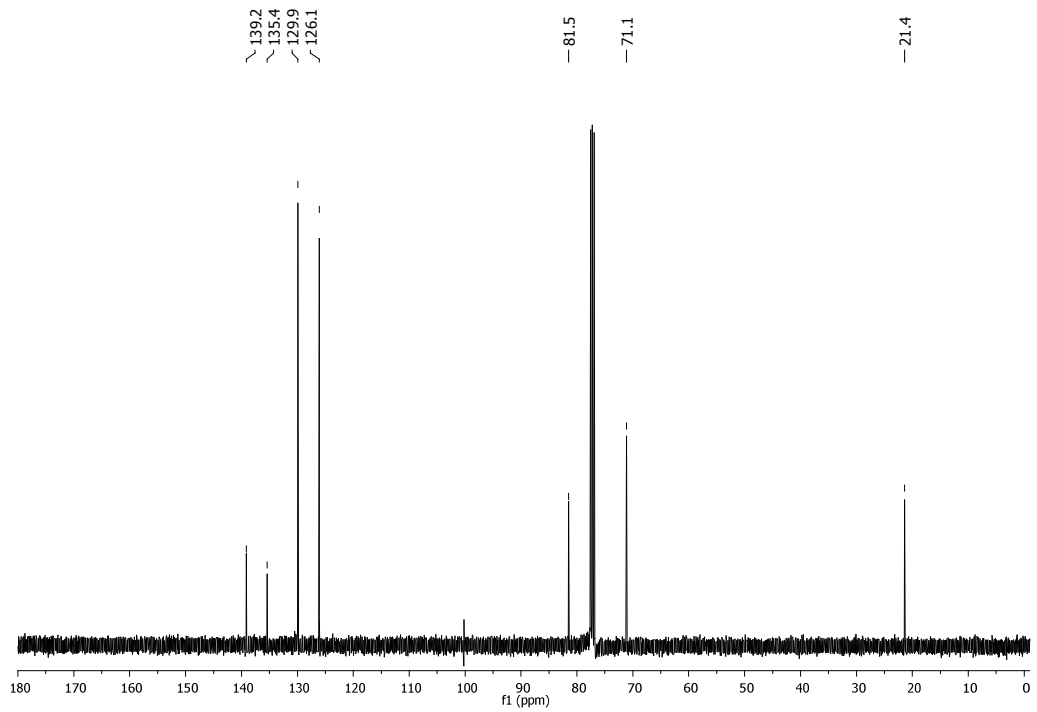
Bileşik **13f** için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



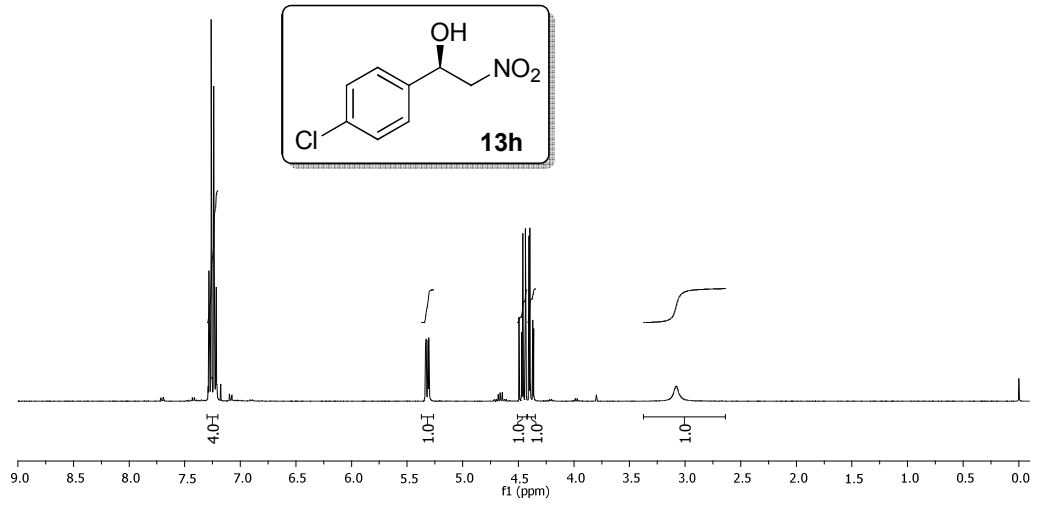
Bileşik **13f** için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



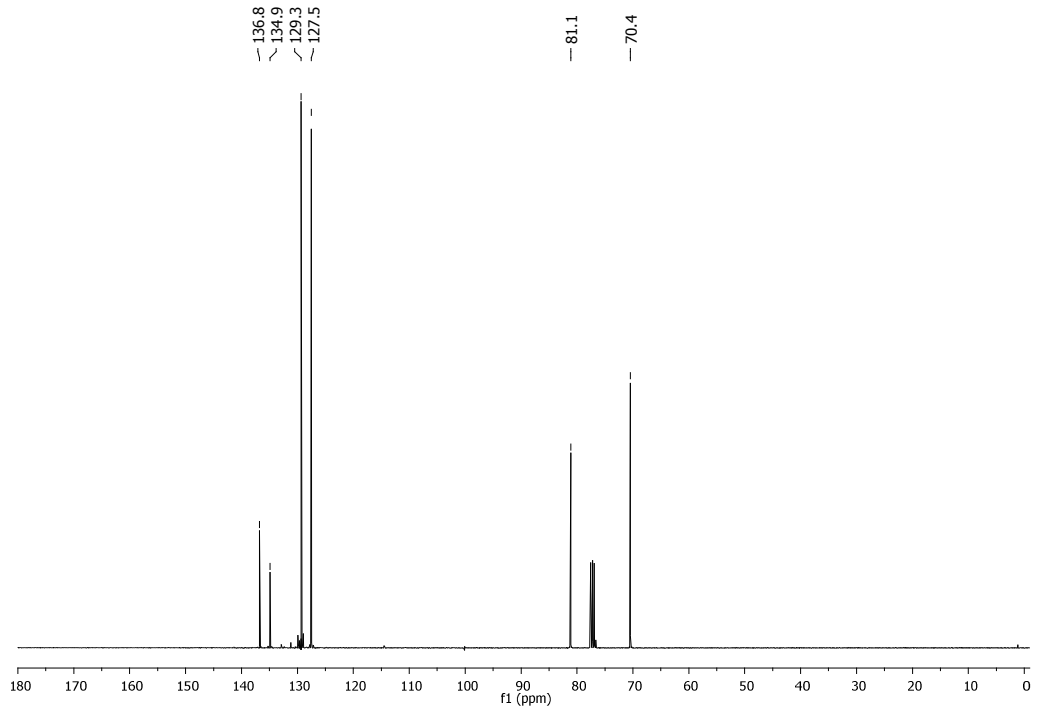
Bileşik 13g için <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



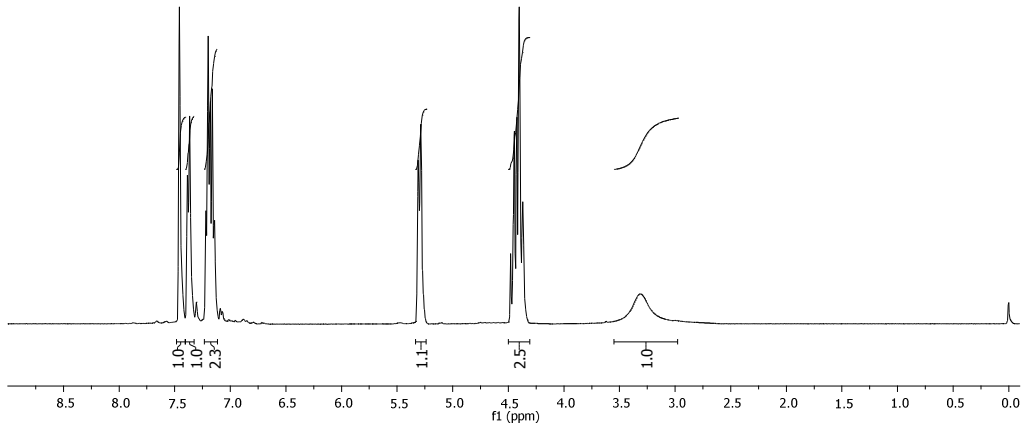
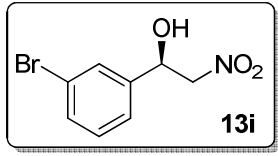
Bileşik 13g için <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



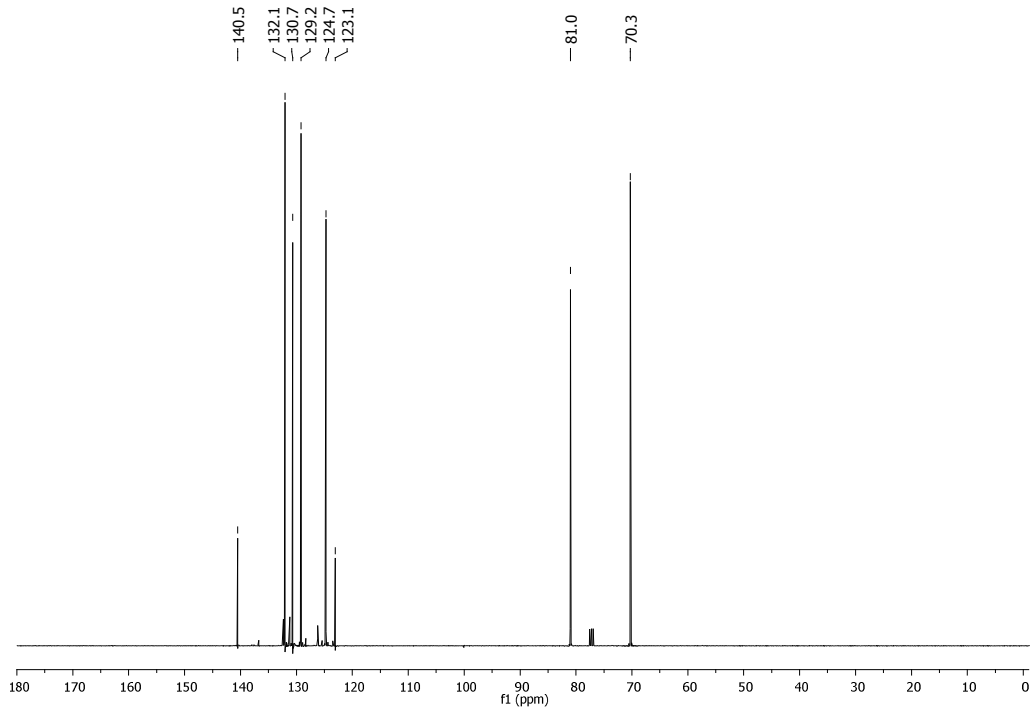
Bileşik **13h** için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



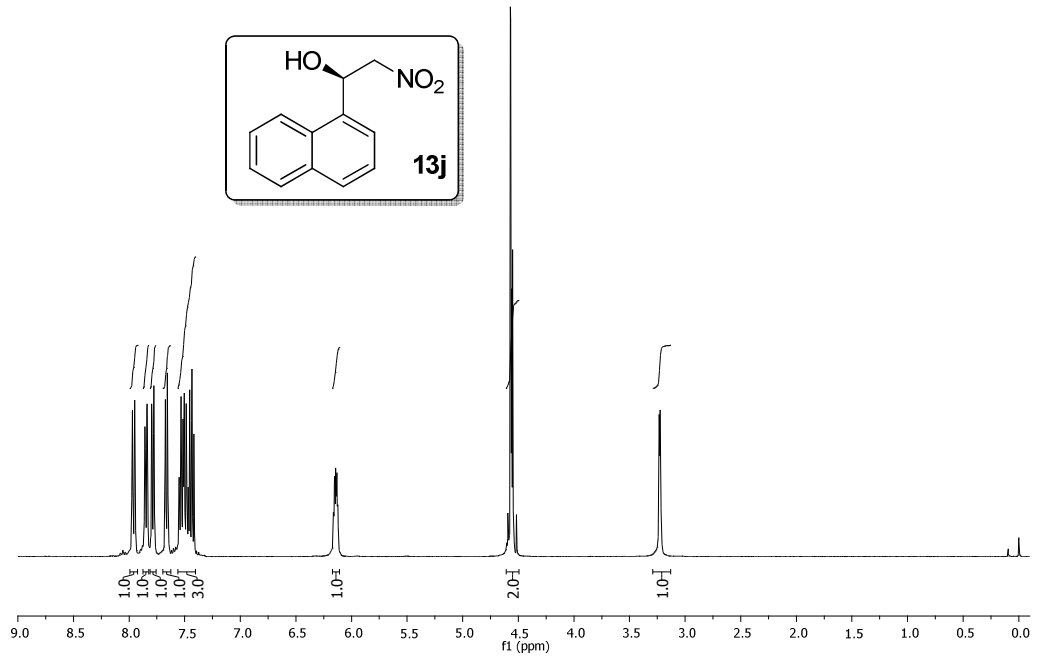
Bileşik **13h** için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



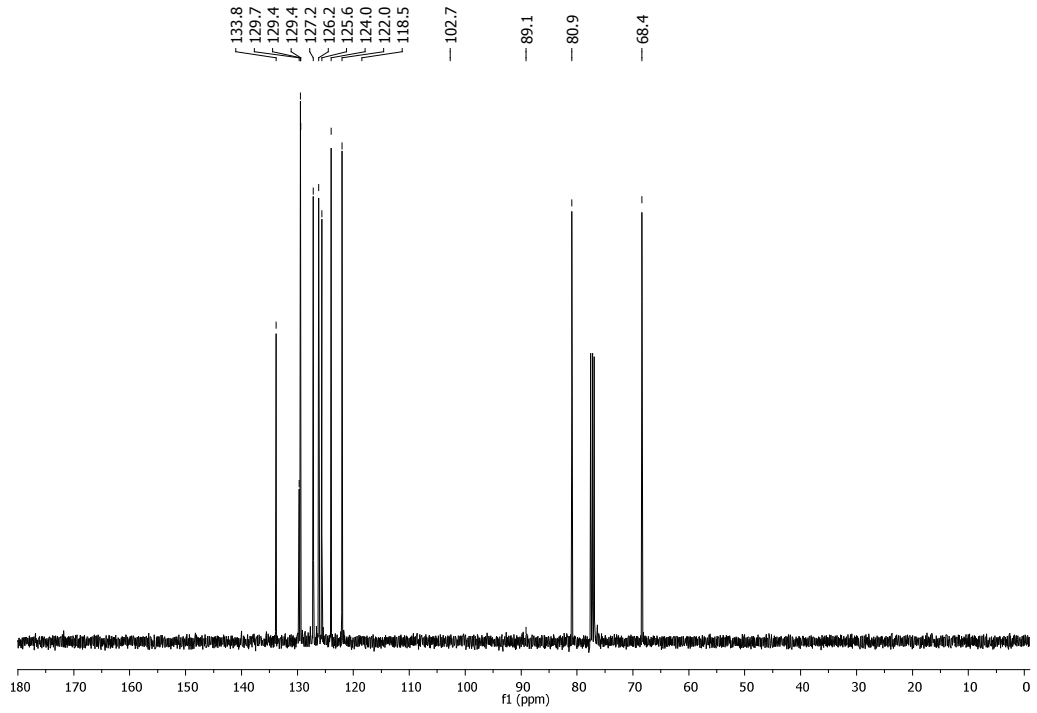
Bileşik **13i** için  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



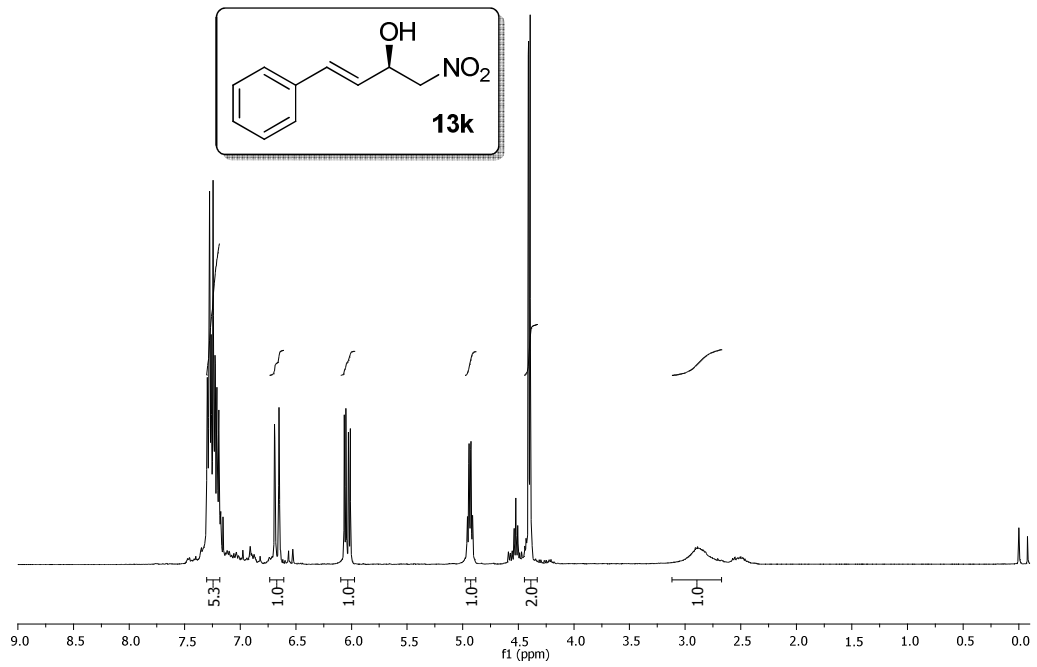
Bileşik **13i** için  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



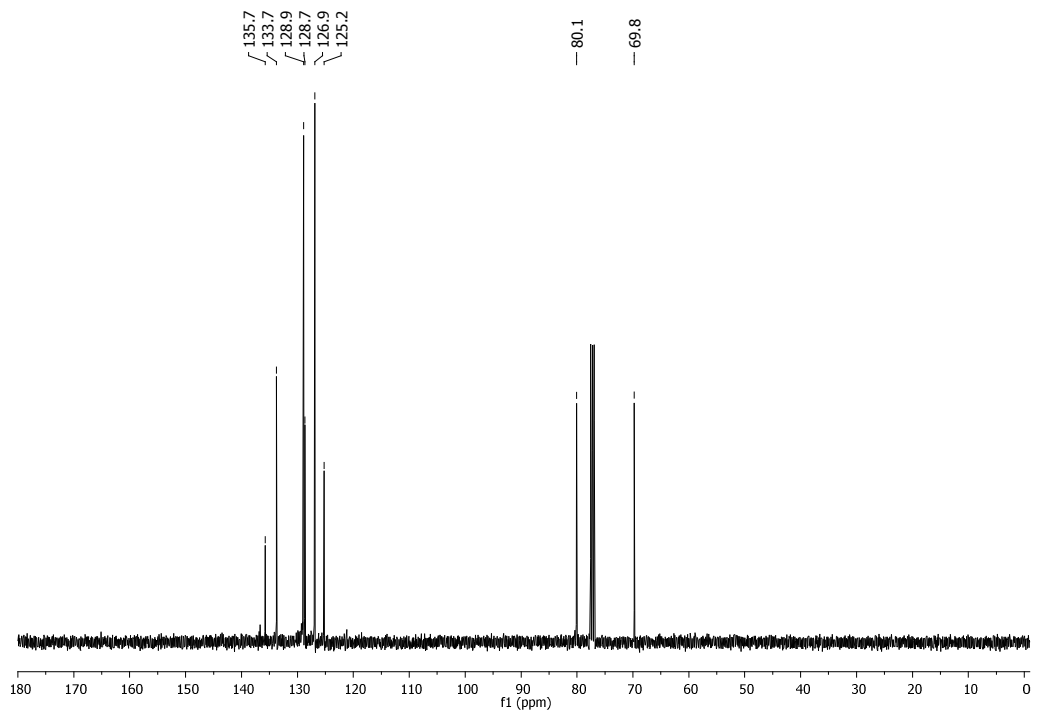
Bileşik **13j** için <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Bileşik **13j** için <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



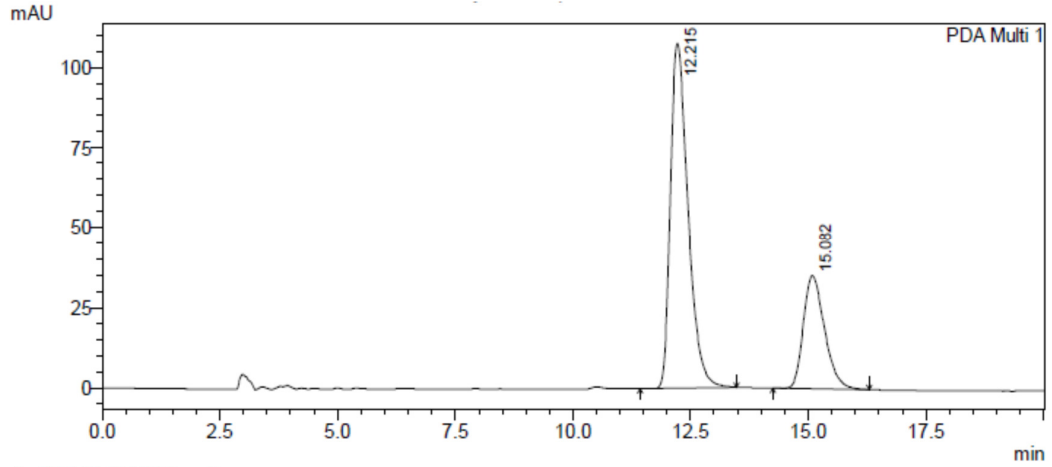
Bileşik **13k** için <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Bileşik **13k** için <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

## Kiral Nitro Alkollerin (13a-k) HPLC Ölçümleri

(*R*)-1-(4-Nitrophenyl)-2-nitroethanol (**13a**)



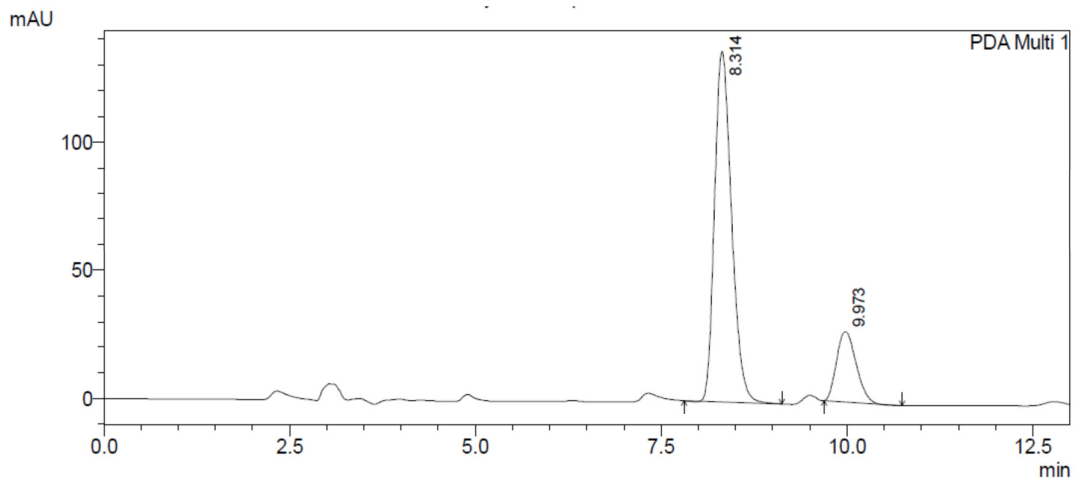
1 PDA Multi 1/230nm 4nm

### Quantitative Results

PDA

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	12.215	2797475	71.726
2	S	15.082	1102773	28.274

(*R*)-2-Nitro-1-phenylethanol (**13b**)



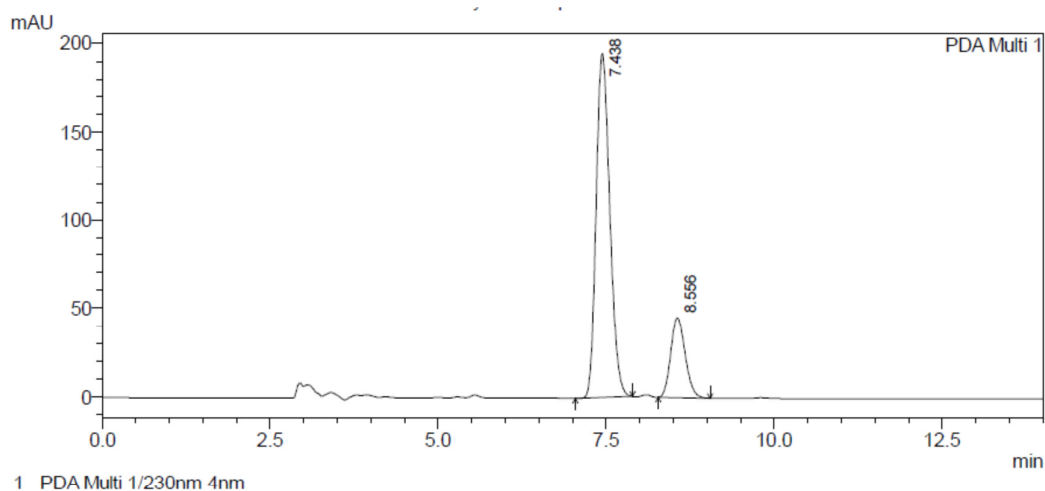
1 PDA Multi 1/230nm 4nm

### Quantitative Results

PDA

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	8.314	2175237	81.328
2	S	9.973	499417	18.672

(*R*)-1-(2-Methoxyphenyl)-2-nitroethanol (**13c**)



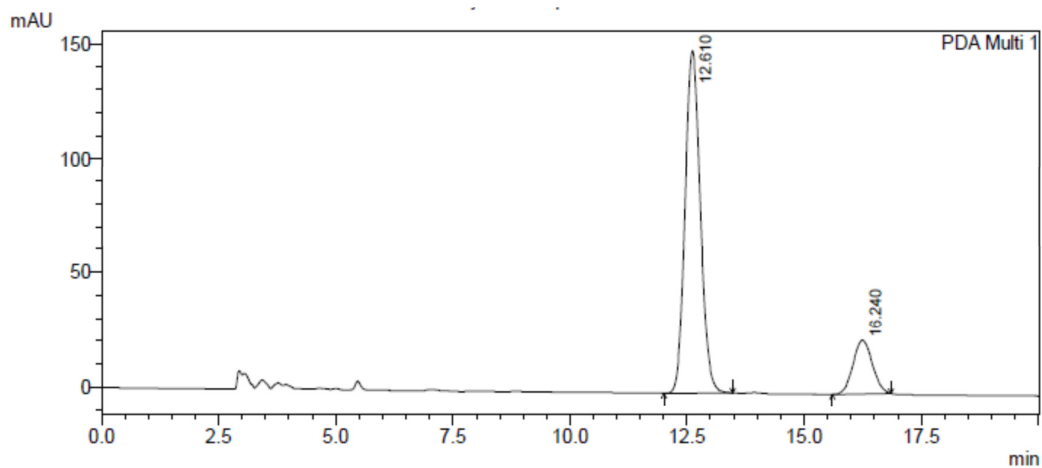
1 PDA Multi 1/230nm 4nm

Quantitative Results

PDA

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	7.438	2755228	80.394
2	S	8.556	671931	19.606

(*R*)-1-(3-Methoxyphenyl)-2-nitroethanol (**13d**)



1 PDA Multi 1/230nm 4nm

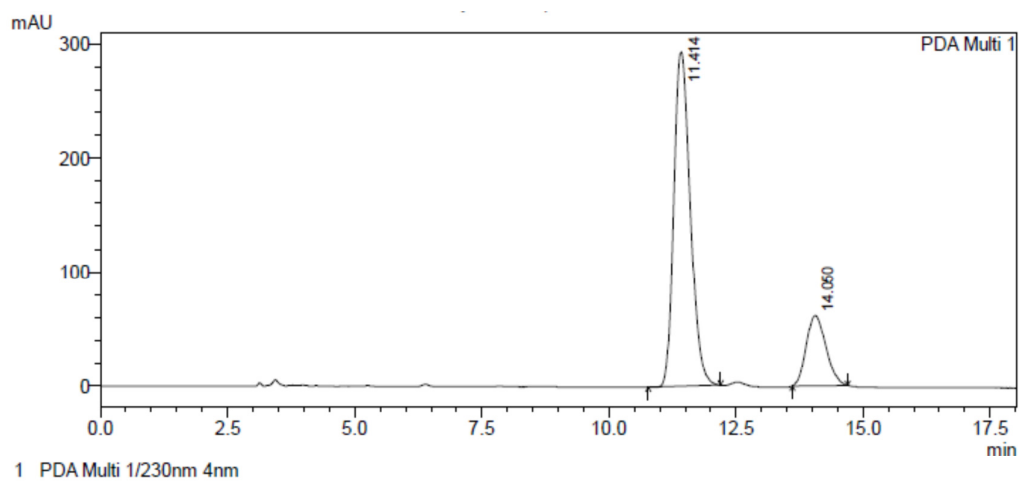
Quantitative Results

PDA

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	12.610	3380439	83.685
2	S	16.240	659023	16.315



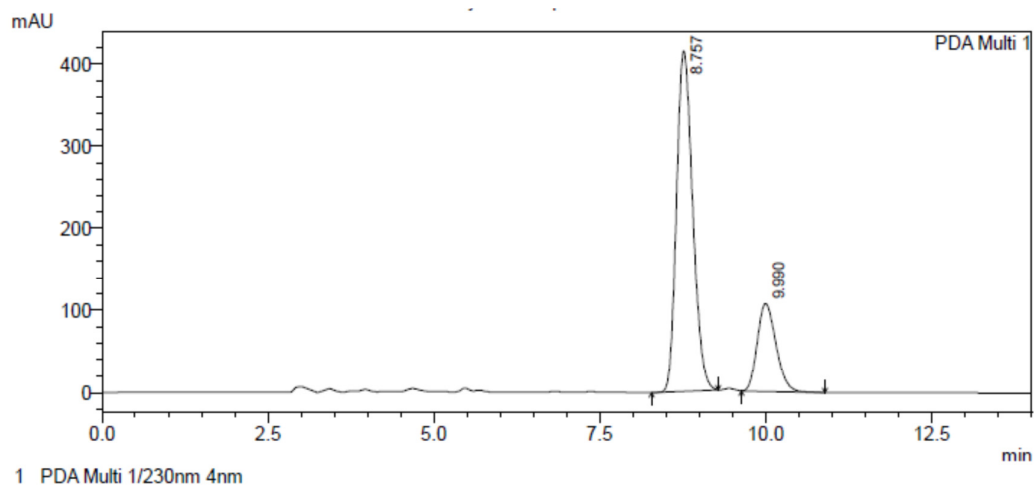
(*R*)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethanol (**13e**)



Quantitative Results

PDA				
ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	11.414	6599647	79.769
2	S	14.050	1673759	20.231

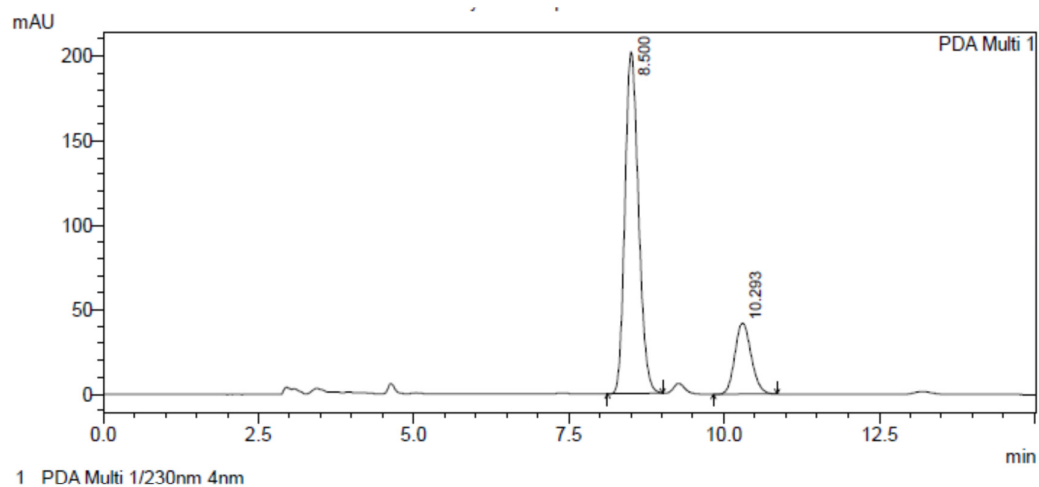
(*-*)-1-(4-Ethoxyphenyl)-2-nitroethanol (**13f**)



Quantitative Results

PDA				
ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	8.757	7024220	77.020
2	S	9.990	2095801	22.980

(*R*)-1-(4-Methylphenyl)-2-nitroethanol (**13g**)

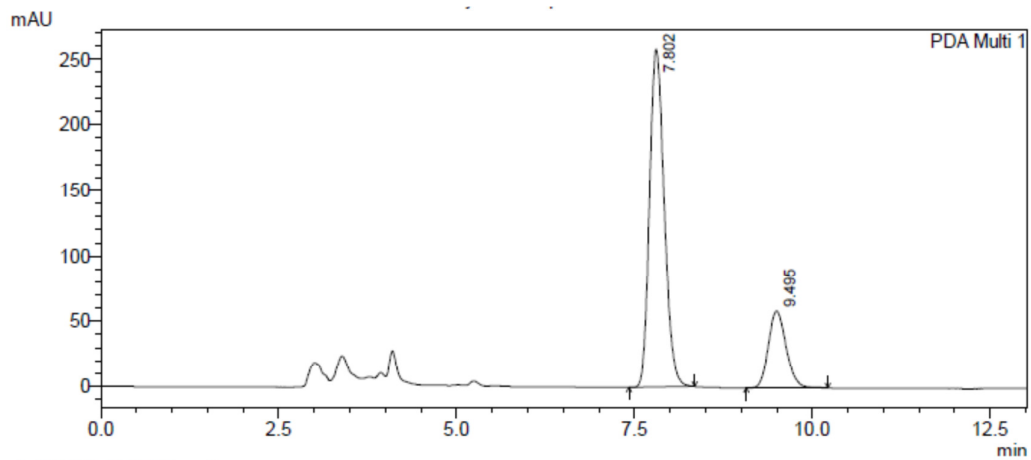


1 PDA Multi 1/230nm 4nm

Quantitative Results

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	8.500	3071473	80.057
2	S	10.293	765144	19.943

(*R*)-1-(4-Chlorophenyl)-2-nitroethanol (**13h**)

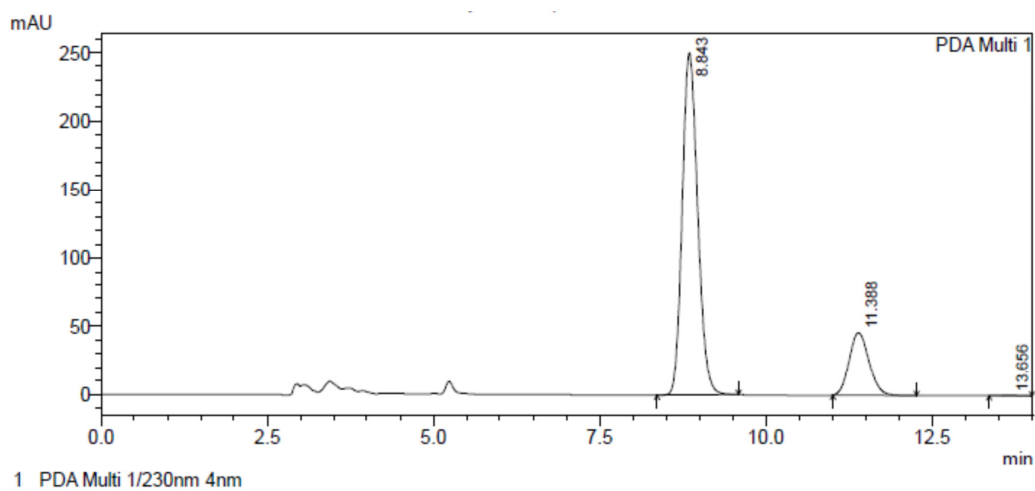


1 PDA Multi 1/230nm 4nm

Quantitative Results

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	7.802	3719736	78.207
2	S	9.495	1036543	21.793

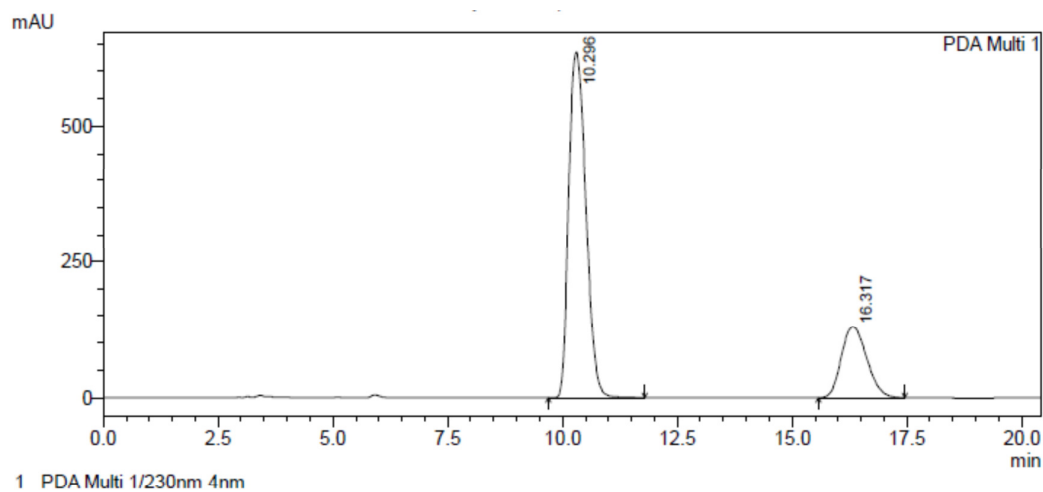
(*R*)-1-(3-Bromophenyl)-2-nitroethanol (**13i**)



Quantitative Results

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	8.843	4057012	80.827
2	S	11.388	952782	18.982

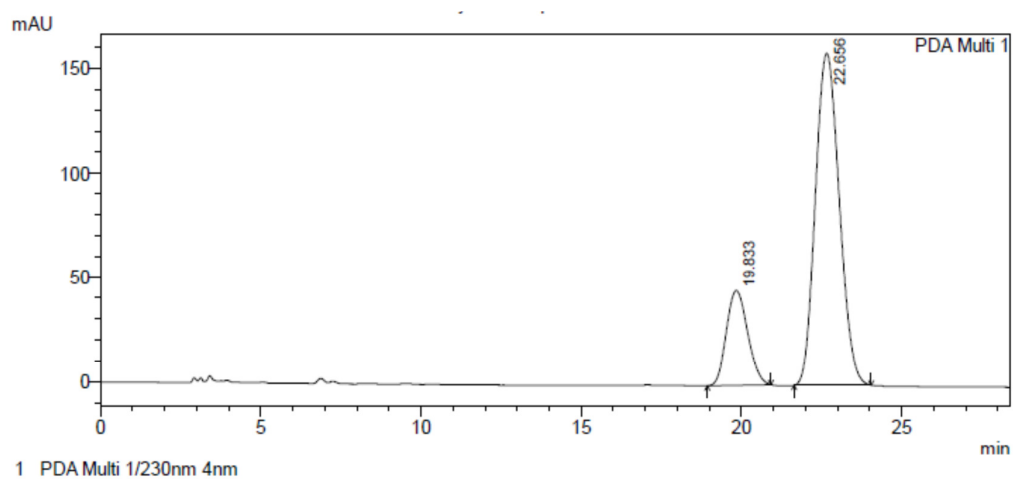
(*R*)-1-(1-Naphthyl)-2-nitroethanol (**13j**)



Quantitative Results

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	R	10.296	16492638	76.834
2	S	16.317	4972532	23.166

(*R,E*)-1-Nitro-4-phenyl-3-buten-2-ol (**13k**)



1 PDA Multi 1/230nm 4nm

Quantitative Results

ID#	Name	Ret. Time	Area	Area %
1	S	19.833	2085457	20.207
2	R	22.656	8235130	79.793

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı : Delikuş Rabia

Uyruğu : T.C

Doğum Tarihi ve Yeri : 02.08.1989 / Kayseri

e-mail : [rbiadelikus@hotmail.com](mailto:rbiadelikus@hotmail.com)

### EĞİTİM

Lise : Sema Yazar Anadolu Lisesi / Kayseri

Üniversite : Ahi Evran Üniversitesi / Kırşehir

Yüksek Lisans : Ahi Evran Üniversitesi / Kırşehir

Yüksek Lisans Tezi : Kiral Norbornadien Bisokszolin Ligandlarının Asimetrik

Nitroaldol (Henry) Reaksiyonundaki Uygulamaları

### YABANCI DİL

İngilizce-Almanca