



T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KATALİZÖR OLARAK KİRAL SKUARAMİT SENTEZİ VE
ENANTİYOSEÇİMLİ REAKSİYONLARDAKİ UYGULAMALARI**

SELDA CULHA

KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

HATAY
AĞUSTOS-2019



T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KATALİZÖR OLARAK KİRAL SKUARAMİT SENTEZİ VE
ENANTİYOSEÇİMLİ REAKSİYONLARDAKİ UYGULAMALARI**

SELDA CULHA

**KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**HATAY
AĞUSTOS-2019**

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını ve tez üzerinde Yükseköğretim Kurulu tarafından hiçbir değişiklik yapılamayacağı için tezin bilgisayar ekranında görüntülendiğinde asıl nüsha ile aynı olması sorumluluğunun tarafıma ait olduğunu beyan ederim.

Selda CULHA

ÖZET

KATALİZÖR OLARAK KİRAL SKUARAMİT SENTEZİ VE ENANTİYOSEÇİMLİ REAKSİYONLARDAKİ UYGULAMALARI

Kiralite kimyasal, biyolojik, farmasötik ve materyal bilimlerinde önemli bir rol oynar. Enantiyomerik bileşikler farklı koku ve tatlara sahiptirler. Şüphesiz ki farmakolojik aktiviteleri tarandığı zaman iki enantiyomer farklı bileşik olarak düşünülür. Kiral ilacın iki enantiyomeri genellikle farklı biyolojik aktiviteye sahiptir ve enantiyomerin biri oldukça etkili tedavi edici ilaç olarak rol oynayabilirken diğer enantiyomer oldukça toksik olabilir. Enantiyomerlerin aktivitelerindeki dramatik farklılığın en iyi bilinen örneği talidomittir. Sadece bir enantiyomeri-yararlı tedavi verici etki verirken diğer enantiyomer birçok doğum kusuruna neden olur. Heterohalkalı bileşikler kimyasının önemli bir kısmını teşkil eden pirazolon ve türevleri, başta analjezik olmak üzere, canlı sistemlerde çok çeşitli biyolojik etkilere sahip oldukları gibi, boyarmaddeler sınıfında da yer almaktadırlar. Bu grup bileşikler arasında yer alan edaravon adıyla bilinen 1-fenil-3-metilpirazol-5-on bileşiği, tıpta serbest radikal tutucu olarak in vitro oksidatif strese karşı nörovasküler birimi bileşenlerini korur, inme oluşumunu geciktirir. Bu konuda yapılan literatür çalışmaları neticesinde pirazolon türevleri ve geçiş metalleri ile yaptığı komplekslerin; antiviral, antineoplastik, antimalaryal, antifungal ve antimikrobiyal gibi önemli biyolojik aktiviteler göstermesinden dolayı pek çok araştırma grubu tarafından ilgi çektiği belirlenmiştir. Bu nedenle antikanser aktivite göstermesi beklenen kiral pirazolon türevlerinin sentezi önem kazanmıştır.

Bu çalışmada stereojenik merkeze sahip kiral katalizörlerin sentezi ve substitüe nitrostirenin pirazolona enantiyoseçimli Michael katılma reaksiyonunda katalizör olarak kullanılması amaçlanmıştır.

Tezin ilk bölümünde pirazolon türevleri ve kiral skuaramit katalizörleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler ¹H-NMR ve ¹³C-NMR teknikleri ile yapıları aydınlatılmıştır.

Tezin ikinci bölümünde enantiyoseçimli katılma reaksiyonlarının optimum reaksiyon koşullarını belirlemek için en etkili katalizörler kullanılarak solvent, katalizör miktarı, reaksiyon süresi ve sıcaklığın etkisi araştırılmıştır.

Belirlenen optimum reaksiyon koşullarında kiral skuaramit katalizörü varlığında pirazolona substitüe nitrostirenin enantiyoseçimli katılma reaksiyonu gerçekleştirilerek aktiviteleri belirlenmiştir. Enantiyoseçimli katılma tepkimesinden elde edilen kiral ürünlerin enantiyomerik fazlalık oranları HPLC’ de kiral kolon kullanılarak belirlenmiştir.

2019, 107 sayfa

Anahtar Kelimeler: Asimetrik Sentez, Kiral katalizör, Kiral Skuaramit, Enantiyoseçimli Reaksiyon

ABSTRACT

SYNTHESIS OF CHIRAL SQUARAMIDE AS CATALYST AND THEIR APPLICATIONS IN ENANTIOSELECTIVE REACTIONS

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

As a pyrazolone and their derivatives which form an important part of heterocyclic compounds chemistry, have a great variety of biological effects in living systems, especially analgesics, they also take part in pigment class. 1-phenyl-3-methyl-pyrazol-5-one compound which is called edaravone and take part between these group compounds, protect the neurovascular cell compounds against in vitro oxidative stress as free radical adsorbent in medicine, and retard the stroke formation. As a result of literature studies about this topic, due to the complexes with derivatives of pyrazolone show an important biological activities such as antiviral, antineoplastic, antimalarial, antifungal and antimicrobial, it is determined a draw attention by many research groups. Therefore, synthesis of chiral pyrazolone derivatives expected to exhibit anticancer activity has gained importance.

In this study, it was aimed to synthesize chiral catalysts having stereogenic center and use of pyrazolone substituted nitrostyrene as catalyst in enantioselective Michael addition reaction.

In the first part of the study, pyrazolone derivatives and chiral squaramide catalysts were synthesized. Structures of synthesized compounds have been illuminated by ^1H -NMR and ^{13}C -NMR techniques.

In the second part of the study, the effect of solvent, catalyst amount, reaction time and temperature were investigated by using the most effective catalyst to determine the optimum reaction conditions of enantioselective addition reactions.

The activities were determined by performing an enantioselective addition reaction of substituted nitrostyrene to pyrazolone in the presence of a chiral squaramide catalyst in the optimum reaction conditions. The enantiomeric excess ratios of the chiral products obtained from the enantioselective addition reaction were determined using the chiral column in HPLC.

2019, 107 pages

Key Words: Asymmetric Synthesis, Chiral Catalyst, Chiral Squaramide, Enantioselective Reaction

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tez konusunun belirlenmesinde, hazırlanmasında ve çalışmamın her anında yardımlarını esirgemeyen maddi, manevi her konuda desteğini arkamda hissettiğim bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren değerli danışman hocam Doç.Dr. Alime Ebru AYDIN' a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam süresince laboratuvarda çalışma imkanı sunan Kimya Bölüm Başkanlığı' na teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Ersen GÖKTÜRK' e teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarımda bana yardımcı olan değerli arkadaşlarım Çağla SÜRMELİOĞLU' na ve Yusuf REYHANOĞLU' na teşekkür ederim.

Yüksek Lisans Tezimin yazılması aşamasında manevi desteğinden dolayı kardeşim Yasemin CULHA' ya teşekkür ederim.

Yüksek Lisans Tez çalışmalarım da dahil bugüne kadar maddi manevi her türlü desteklerini sunan ve zor durumlarda hep yanımda olan canım aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
ÇİZELGELER DİZİNİ	XIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XIV
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Kiralite.....	2
1.2 Optikçe Aktivite.....	3
1.3 Stereoisomerler	3
1.3.1 Enantiyomerler	4
1.3.1.1 Enantiyomerlerin Biyolojik Önemi	5
1.4 Diastereomerler	7
1.5 Rasemik Karışım	7
1.6 Enantiyomerik Aşırılık (ee).....	7
1.7 Enantiyomerik Saflığın Belirlenme Yöntemleri.....	8
1.7.1 Polarimetrik Yöntem.....	8
1.7.2 Kiral Kromatografisi Yöntemi	9
1.7.3 NMR Spektrometresi Yöntemi	9
1.8 Enantiyomerik Olarak Saf Bileşiklerin Sentezi.....	10
1.8.1 Doğal Yollardan Eldesi	10
1.8.2 Rasematların Rezolüsyonu.....	11
1.8.3 Stereoseçimli Sentez	11
1.9 Enantiyoseçimli Reaksiyonların Mantığı	12
1.10 Asimetrik Sentez	13
1.11 Kiral Katalizörler.....	16
1.11.1 Organokatalizörler.....	18
1.12 Skuaramitler	20
1.12.1 Skuaramitlerin Sentezi	22
1.12.2 Skuaramitlerin Uygulama Alanları	24
1.13 Pirazolonlar	24
1.13.1 Pirazolon ve Türevlerinin Sentezi.....	25
1.14 Asimetrik Michael Katılma Reaksiyonları.....	27
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	30
2.1. Asimetrik Sentez Reaksiyonlarında Skuaramit Katalizörleri.....	30
2.2. Kiral Skuaramitlerin Kullanıldığı Pirazolona <i>Trans</i> -Nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonları	33

3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	37
3.1. Materyal.....	37
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	37
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	39
3.2. Yöntem	40
3.2.1. Pirazolon Türevlerinin Sentezi.....	40
3.2.2. 3-Metil-1-pirazol-5-on Sentezi (44)	40
3.2.2.1. 3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-5(4H)-on Sentezi (46)	41
3.2.3. Kiral Skuaramit Türevi Ligandların Sentezi	41
3.2.3.1. 3,4-Dietoksi-3-siklobüten-1,2-dion Sentezi (29)	42
3.2.3.2. 3,4-Bis (1-Feniletilamino)siklobüt-3-en-1,2-dion(125) Sentezi	42
3.2.3.3. Simetrik Olmayan Kiral Skuaramit Türevlerinin Sentezi	43
3.2.4. Pirazolona Substitüe Nitrostiren'in Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonu İçin Genel Prosedür	44
3.2.5. Pirazolona Substitüe <i>Trans</i> - β -nitrostiren'in Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonları	45
3.2.5.1. 5-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1- <i>p</i> -toliletil)-1H-pirazol-3-ol (128)	45
3.2.5.2. 4-((<i>R</i>)-1-(4-Metoksifenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (129)	46
3.2.5.3. 4-((<i>R</i>)-1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (130)	47
3.2.5.4. 4-((<i>R</i>)-1-(4-Florofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (131) ...	47
3.2.5.5. 4-((<i>R</i>)-1-(4-Klorofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (132)...	48
3.2.5.6. 4-((<i>R</i>)-1-(4-Bromofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (133) .	48
3.2.5.7. 4-((<i>R</i>)-1-(2-Florofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (134) ...	49
3.2.5.8. 4-((<i>R</i>)-1-(2-Klorofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (135)...	50
3.2.5.9. 4-((<i>R</i>)-1-(2-Bromofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (136) .	50
3.2.5.10. 5-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1-(2-nitrofenil)etil)-1H-pirazol-3-ol (137)	51
3.2.5.11. 5-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1-(3-nitrofenil)etil)-1H-pirazol-3-ol (138)	51
3.2.5.12. 4-((<i>R</i>)-1-(Furan-2-il)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (139)	52
3.2.5.13. 5-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1-(tiyofen-2-il)etil)-1H-pirazol-3-ol (140)	53
3.2.5.14. 3-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1-feniletil)-1-fenil-1H-pirazol-5-ol (141).....	53
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	55
4.1. Pirazolon Türevlerinin Sentezi	55
4.1.1. 3-Metil-1-pirazol-5-on Sentezi.....	55
4.1.2. 3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-5(4H)-on Sentezi	56
4.2. Kiral Skuaramit Sentezi.....	58
4.2.1. 3,4-Dietoksi-3-siklobüten-1,2-dion Sentezi	58
4.2.2. (<i>R</i> ve <i>S</i>)-3,4-Bis (1-feniletilamin) siklobüt-3-en-1,2-dion (125) Sentezi ..	59
4.3. Enantiyoseçimli Reaksiyonlar	65

4.3.1. Pirazolona Substitüe Nitrostirenin Kiral Katalizör Varlığında Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonları	65
4.3.2. Farklı Solvent Varlığında Pirazolona <i>Trans-β</i> -Nitrostirenin Katılma Reaksiyonu.....	69
4.3.3. Farklı Sıcaklıklarda Pirazolona <i>Trans-β</i> -Nitrostirenin Katılma Reaksiyonları	70
4.3.4. Farklı Katalizör Oranlarında Pirazolona <i>Trans-β</i> -Nitrostirenin Katılma Reaksiyonları	70
4.3.5. Pirazolona Enantiyoseçimli Katılma Tepkimesi İçin Optimum Reaksiyon Koşulları.....	71
4.3.6. Pirazolona Sübstitüe <i>Trans-β</i> -Nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması...	71
4.3.6.1. Pirazolona <i>Trans</i> -4-metil- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması	72
4.3.6.2. Pirazolona <i>Trans</i> -4-metoksi- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması	73
4.3.6.3. Pirazolona <i>Trans</i> -2-metoksi- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması	74
4.3.6.4. Pirazolona <i>Trans</i> -4-floro- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması	75
4.3.6.5. Pirazolona <i>Trans</i> -4-kloro- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması	76
4.3.6.6. Pirazolona <i>Trans</i> -4-bromo- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması	78
4.3.6.7. Pirazolona <i>Trans</i> -2-floro- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması	79
4.3.6.8. Pirazolona <i>Trans</i> -2-kloro- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması	80
4.3.6.9. Pirazolona <i>Trans</i> -2-bromo- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması	81
4.3.6.10. Pirazolona <i>Trans</i> -2-nitro- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması	82
4.3.6.11. Pirazolona <i>Trans</i> -3-nitro- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması	83
4.3.6.12. Pirazolona 2-((E)-2-Nitrovinil)furan'ın Enantiyoseçimli Katılması	84
4.3.6.13. Pirazolona 2-((E)-2-Nitrovinil)tiyofen'in Enantiyoseçimli Katılması	85
4.3.6.14. <i>N</i> -Süstitüe Pirazolona <i>Trans-β</i> -Nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması	86
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	88
KAYNAKLAR	90
ÖZGEÇMİŞ	94
EKLER.....	95
Ek 1. 5-metil-4-((R)-2-nitro-1-feniletil)-1H-pirazol-3-ol (92)'un HPLC Kromatogramı	95
Ek 2. 5-metil-4-((R)-2-nitro-1- <i>p</i> -toliletil)-1H-pirazol-3-ol (128)'un HPLC Kromatogramı	96
Ek 3. 4-((R)-1-(4-metoksifenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (129)'un HPLC Kromatogramı	97

Ek 4. 4-((R)-1-(2-metoksifenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (130)'un HPLC Kromatogramı	98
Ek 5. 4-((R)-1-(4-florofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (131)'un HPLC Kromatogramı	99
Ek 6. 4-((R)-1-(4-klorofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (132)'un HPLC Kromatogramı	100
Ek 7. 4-((R)-1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (133)'un HPLC Kromatogramı	101
Ek 8. 4-((R)-1-(2-florofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (134)'un HPLC Kromatogramı	102
Ek 9. 4-((R)-1-(2-klorofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (135)'un HPLC Kromatogramı	103
Ek 10. 4-((R)-1-(2-bromofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (136)'un HPLC Kromatogramı	104
Ek 11. 5-metil-4-((R)-2-nitro-1-(2-nitrofenil)etil)-1H-pirazol-3-ol (137)'un HPLC Kromatogramı	105
Ek 12. 5-metil-4-((R)-2-nitro-1-(3-nitrofenil)etil)-1H-pirazol-3-ol (138)'un HPLC Kromatogramı	106
Ek 13. 3-metil-4-((R)-2-nitro-1-feniletil)-1-fenil-1H-pirazol-5-ol (141)'un HPLC Kromatogramı	107

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Karvon'un İki Enantiyomeri	2
Şekil 1.2. Kirallik ve Ayna Görüntüsü	3
Şekil 1.3. Enantiyomerlerin Polarize Işık Düzlemini Çevirmeleri	3
Şekil 1.4. (R) ve (S)-2-Bütanol'ün Fiziksel Özellikleri.....	5
Şekil 1.5. Penisilamin İki Enantiyomeri	6
Şekil 1.6. İbuprofen İki Enantiyomeri.....	6
Şekil.1.7. Bir polarimetrenin temel parçaları	8
Şekil.1.8. Enantiyomerikçe saf bileşikler sentezleme yöntemleri	10
Şekil 1.9. Stereoseçimli Sentez	12
Şekil 1.10. Enantiyoseçimli Reaksiyonların Oluşum Mekanizması	12
Şekil 1.11. Talidomid enantiyomerleri	14
Şekil 1.12. Ornidazol bileşiğinin enantiyomerleri	15
Şekil 1.13. Naproxen'nin (R) ve (S) enantiyomerleri	15
Şekil 1.14. L-DOPA ve D-DOPA enantiyomerleri.....	15
Şekil 1.15. Kiral katalizörlerin kullanılması ile asimetrik sentez	17
Şekil 1.16. Organokatalizör Çeşitleri	19
Şekil 1.17. Bifonksiyonel katalizörlere karşı geleneksel katalizörler	19
Şekil 1.18. Bazı tiyoüre bazlı organokatalizörler	20
Şekil 1.19. Skuaramit katalizör yapısı	21
Şekil.1.20. Skuaramit yapısının zwitter iyonik formunun incelenmesi	21
Şekil 1.21. Sinkon türevli skuaramit sentezi.....	22
Şekil 1.22. Skuaramit Sentezi	23
Şekil 1.23. Bakır vasıtasıyla skuaramit sentezi.....	23
Şekil 1.24. Skuaramit organokatalizörü için sentetik yol	23
Şekil.1.25. Pirazolon Türleri	25
Şekil. 1.26. 3-Metil-1-pirazol-5-on sentezi	26
Şekil. 1.27. 3-Metil-1-fenil-pirazol-5-on sentezi	26
Şekil. 1.28. Farklı R grubu içeren pirazolon türevleri.....	26
Şekil. 1.29. 2-(2,4-Dinitro-fenil)-5-metil-pirazol-3-on	27
Şekil. 1.30. 2-İzonikotinol-5-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-on sentezi	27
Şekil 1.31. Michael katılma reaksiyon mekanizması	28
Şekil 1.32. Enamin ve iminyum iyonu oluşumu	28
Şekil 1.33. Hidroksikumarinlerin β - γ -doymamış α -ketoesterlere asimetrik Michael katılması	29
Şekil 1.34. <i>Trans</i> -kalkona nitroalkanların enantiyoselektif Michael katılması	29
Şekil 2.1. Skuaramit ligand ile bir prokiral ketonun indirgenmesi	30
Şekil 2.2. Nitroolefinlere dikarbonil bileşiklerinin asimetrik katılması.....	30

Şekil 2.3. Skuaramit katalizörü varlığında nitroalkenlere difenilfosfit'in asimetrik Michael katılması.....	31
Şekil 2.4. İndoller ile N-sülfoniliminlerin friedel-crafts reaksiyonu.....	31
Şekil 2.5. Doymamış açilfosfanatlara siklik dikarbonillerin konjuge katılması	31
Şekil 2.6. <i>Trans</i> -kalkon'a tiyollerin skuaramit katalizli Sülfä-Michael katılması	32
Şekil 2.7. <i>Trans</i> -kalkona nitroalkenin skuaramit katalizörü vasıtasıyla enantiyoseçimli Michael Katılması	32
Şekil 2.8. PS-Skuaramit bifonksiyonel organokatalizörü ile yapılan Michael katılma reaksiyonu	33
Şekil 2.9. Kinin türevli skuaramit organokatalizörü varlığında Michael-Aza-Henry siklizasyon reaksiyonu	33
Şekil 2.10. Kinin türevli skuaramit katalizörü varlığında pirazolona <i>trans</i> - β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılması.....	34
Şekil 2.11. 5-Substitue pirazolon halkasına substitüe <i>trans</i> - β -nitrostiren'in enantiyoseçimli katılması.....	34
Şekil 2.12. Skuaramit türevi kiral katalizör varlığında pirazolon türevi bileşiklere nitrostiren'in konjuge katılması	35
Şekil 3.1. 3-Metil-1-pirazol-5-on sentezi	40
Şekil 3.2. 3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-5(4H)-on sentezi.....	41
Şekil 3.3. Kiral skuaramit retro sentez planı	41
Şekil 3.4. Pirazolona Substitüe Nitrostiren'in Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonu	44
Şekil 3.5. 5-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1-feniletıl)-1H-pirazol-3-ol (92) kimyasal yapısı.....	45
Şekil 3.6. 5-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1- <i>p</i> -toliletıl)-1H-pirazol-3-ol (128) kimyasal yapısı ..	45
Şekil 3.7. 4-((<i>R</i>)-1-(4-Metoksifenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (129) kimyasal yapısı	46
Şekil 3.8. 4-((<i>R</i>)-1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (130) kimyasal yapısı	47
Şekil 3.9. 4-((<i>R</i>)-1-(4-Florofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (131) kimyasal yapısı	47
Şekil 3.10. 4-((<i>R</i>)-1-(4-Klorofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (132) kimyasal yapısı	48
Şekil 3.11. 4-((<i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (133) kimyasal yapısı	49
Şekil 3.12. 4-((<i>R</i>)-1-(2-Florofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (134) kimyasal yapısı	49
Şekil 3.13. 4-((<i>R</i>)-1-(2-Klorofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (135) kimyasal yapısı	50
Şekil 3.14. 4-((<i>R</i>)-1-(2-Bromofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (136) kimyasal yapısı	50
Şekil 3.15. 5-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1-(2-nitrofenil)etil)-1H-pirazol-3-ol (137) kimyasal yapısı	51
Şekil 3.16. 5-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1-(3-nitrofenil)etil)-1H-pirazol-3-ol (138) kimyasal yapısı	52

Şekil 3.17. 4-((<i>R</i>)-1-(Furan-2-il)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (139) kimyasal yapısı	52
Şekil 3.18. 5-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1-(tiyofen-2-il)etil)-1H-pirazol-3-ol (140) kimyasal yapısı	53
Şekil 3.19. 3-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1-feniletil)-1-fenil-1H-pirazol-5-ol (141) kimyasal yapısı	53
Şekil 4.1. 3-Metil-1-pirazol-5-on (44)’un ¹ H-NMR spektrumu	55
Şekil 4.2. 3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-5(4H)-on (46)’un ¹ H-NMR spektrumu	56
Şekil 4.3. 5-Metil-2-fenil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-on (46) Bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	57
Şekil 4.4. 3,4-Dietoksi-3-siklobüten-1,2-dion(29)’un sentez reaksiyonu	58
Şekil 4.5. 3,4-Dietoksi-3-siklobüten-1,2-dion (29) Bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	58
Şekil 4.6. (<i>R</i>)-3,4-Bis(1-feniletilamin)siklobüt-3-en-1,2-dion ((<i>R</i>)- 125a) bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	59
Şekil 4.7. (<i>R</i>)-3,4-Bis(1-feniletilamin)siklobüt-3-en-1,2-dion ((<i>R</i>)- 125a) bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	60
Şekil 4.8. 3-(3,5-Bis(triflorometil)fenilamino)-4-etoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (124) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	61
Şekil 4.9. (<i>S</i>)-3-(1-Fenil-2-(piperidin-1-il)etilamino)-4-(3,5-bis(triflorometil)fenilamino) siklobüt-3-en-1,2-dion (126) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	62
Şekil 4.10. (<i>S</i>)-3-(1-Fenil-2-(piperidin-1-il)etilamino)-4(3,5bis(triflorometil)fenilamino) siklobüt-3-en-1,2-dion (126) bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	63
Şekil 4.11. (<i>S</i>)-3-(3-Fenil-1-(piperidin-1-il)propan-2-ilamino))-4-(3,5 bis(triflorometil)fenilamino)siklobüt-3-en-1,2-dion (127) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	64
Şekil 4.12. (<i>S</i>)-3-(3-Fenil-1-(piperidin-1-il)propan-2-ilamino))-4-(3,5 bis(triflorometil)fenilamino)siklobüt-3-en-1,2-dion (127) bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	65
Şekil 4.13. 3-Metil-5-pirazolona <i>trans</i> - β -nitrostirenin katılma reaksiyonu	66
Şekil 4.14. 3-Metil-5-pirazolona <i>trans</i> - β -nitrostirenin katılma mekanizması	66
Şekil 4.15. 5-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1-feniletil)-1H-pirazol-3-on (92) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrum.....	67
Şekil 4.16. 5-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1-feniletil)-1H-pirazol-3-ol (92) ¹³ C-NMR spektrumu.....	68
Şekil 4.17. 3-Metil-5-pirazolona <i>trans</i> -4-metil- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi	72
Şekil 4.18. 5-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1- <i>p</i> -toliletil)-1H-pirazol-3-ol (128)’un ¹ H-NMR spektrumu.....	72
Şekil 4.19. 3-Metil-5-pirazolona <i>trans</i> -4-metoksi- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi	73
Şekil 4.20. 4-((<i>R</i>)-1-(4-Metoksifenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (129)’un.....	74
¹ H-NMR Spektrumu	74
Şekil 4.21. 3-Metil-5-pirazolona <i>trans</i> -2-metoksi- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi	74
Şekil 4.22. 4-((<i>R</i>)-1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (130)’un.....	75

¹ H-NMR Spektrumu	75
Şekil 4.23. 3-Metil-5-pirazolona <i>trans</i> -4-floro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi	76
Şekil 4.24. 4-((<i>R</i>)-1-(4-Florofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (131)’un	76
¹ H-NMR Spektrumu	76
Şekil 4.25. 3-Metil-5-pirazolona <i>trans</i> -2-kloro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi	77
Şekil 4.26. 4-((<i>R</i>)-1-(4-Klorofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (132)’un	77
¹ H-NMR Spektrumu	77
Şekil 4.27. 3-Metil-5-pirazolona <i>trans</i> -4-bromo- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi	78
Şekil 4.28. 4-((<i>R</i>)-1-(4-Bromofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (133)’un.....	78
¹ H- NMR Spektrumu	78
Şekil 4.29. 3-Metil-5-pirazolona <i>trans</i> -2-floro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi	79
Şekil 4.30. 4-((<i>R</i>)-1-(2-Florofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (134)’un	79
¹ H-NMR Spektrumu	79
Şekil 4.31. 3-Metil-5-pirazolona <i>trans</i> -2-kloro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi	80
Şekil 4.32. 4-((<i>R</i>)-1-(2-Klorofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (135)’ un	80
¹ H-NMR Spektrumu	80
Şekil 4.33. 3-Metil-5-pirazolona <i>trans</i> -2-bromo- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi	81
Şekil 4.34. 4-((<i>R</i>)-1-(2-Bromofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (136)’un.....	81
¹ H-NMR Spektrumu	81
Şekil 4.35. 3-Metil-5-pirazolona <i>trans</i> -2-nitro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi	82
Şekil 4.36. 5-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1-(2-nitrofenil)etil)-1H-pirazol-3-ol (137)’un.....	82
¹ H-NMR Spektrumu	82
Şekil 4.37. 3-Metil-5-pirazolona <i>trans</i> -3-nitro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi	83
Şekil 4.38. 5-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1-(3-nitrofenil)etil)-1H-pirazol-3-ol (138)’un.....	83
¹ H-NMR Spektrumu	83
Şekil 4.39. 3-Metil-5-pirazolona 2-((<i>E</i>)-2-nitrovinil)furan’ın enantiyoseçimli katılma tepkimesi	84
Şekil 4.40. 4-((<i>R</i>)-1-(Furan-2-il)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (139)’un ¹ H-NMR Spektrumu	84
Şekil 4.41. 3-Metil-5-pirazolona 2-((<i>E</i>)-2-nitrovinil)tiyofen’in enantiyoseçimli katılma tepkimesi	85
Şekil 4.42. 5-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1-(tiyofen-2-il)etil)-1H-pirazol-3-ol (140)’un.....	85
¹ H-NMR Spektrumu	85

Şekil 4.43. 3-Metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i>)-on'a <i>trans</i> -3-nitro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi	87
Şekil 4.44. 3-Metil-4-((<i>R</i>)-2-nitro-1-feniletıl)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-ol (141)'un ¹ H-NMR Spektrumu	87



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2 1. 5-Substitue pirazolon halkasına substitüe trans- β -nitrostiren'in enantiyoseçimli katılma çalışması.....	35
Çizelge 2. 2. Skuaramit türevi katalizör varlığında enantiyoseçimli aldol katılma çalışması.....	36
Çizelge 3 1. Kullanılan Kimyasallar ve Kimyasal yapıları.....	37
Çizelge 3 1. (Devam) Kullanılan Kimyasallar ve Kimyasal yapıları.....	38
Çizelge 3 1. (Devam) Kullanılan Kimyasallar ve Kimyasal yapıları.....	39
Çizelge 4.1. Farklı Katalizör varlığında enantiyoseçimli katılma tepkimesi.....	68
Çizelge 4. 2. Farklı Solvent Varlığında Pirazolona Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonunun Etkisi	69
Çizelge 4. 3. Farklı Sıcaklıklarda Pirazolona Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonuna Etkisi	70
Çizelge 4.4. Farklı Katalizör Oranlarının Pirazolonun Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonuna Etkisi.....	71
Çizelge 4. 5. Pirazolon Türevlerine Sübstitüe Nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonuna Etkisi.....	86

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CHCl ₃	: Kloroform
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DCM	: Diklorometan
DCE	: Dikloroetan
Ee	: Enantiyomerik fazlalık
HCl	: Hidroklorik asit
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
Rt	: Oda sıcaklığı
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
THF	: Tetrahidrofuran

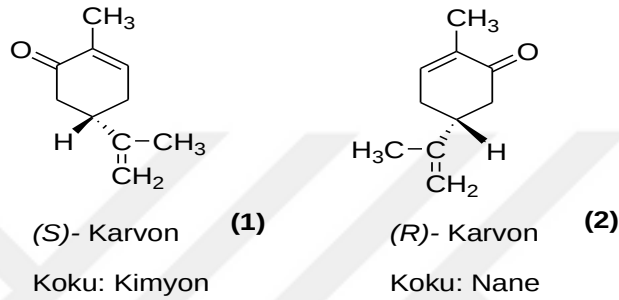
1. GİRİŞ

Kiralite canlı yapısında genel olarak görülmesinin yanında yaşamsal fonksiyonlarda da önemli bir rol oynamaktadır. Vücudumuzdaki enzimler, karbonhidratlar, nükleik asitler, amino asitler, yağlar, metabolik ara ürünler ve diğer birçok biyomoleküller kiral özelliktedir. İlaç sanayisi başta olmak üzere, kimya, petrokimya, zirai kimyasallar, gıda ve parfüm endüstrisi için enantiyomerikçe saf bileşiklerin elde edilmesi önem oluşturmaktadır. Kiral bileşikler (*S*) ve (*R*) olmak üzere iki enantiyomere sahiptir. Enantiyomerlerin farklı biyolojik özellik göstermesi optikçe aktif ürünlere ilginin başlıca nedenidir. Kiral bileşiklerde enantiyomerlerin farklı biyolojik etkilerinden dolayı enantiyomerlerden sadece biri istenen aktiviteyi sağlar ve farmakolojik açıdan ilgi görürken, diğer enantiyomer ise farklı ve çoğu zaman zararlı farmakolojik özelliklere sahiptir (Ong ve ark., 2006; Kordikowski ve ark., 1998). Rasematlarda enantiyomerler farklı biyolojik etkiler gösterebilmektedir. İki enantiyomer birbirinden bağımsız olarak farklı aktivitelere sahip olup farklı tedavi edici özellik gösterebilir ya da her iki enantiyomerin bir arada bulunmasıyla tedavi için avantaj elde edilebilmektedir. İstenen aktiviteyi sağlamada inaktif olan enantiyomer ise ciddi yan etkiler gösterebilmektedir (Aitken, 1992).

Tek izomerler ve rasemat bileşiklerde biyolojik etken maddelerin yapı ve aktivite ilişkileri incelendiğinde tek izomerlerin hedef seçici olmalarından dolayı rasematlara göre çok daha etken oldukları görülmektedir. Bunun yanında tek veya iki enantiyomerden oluşan ilaçların ya çok az ya da hiç yan etkilerinin bulunmaması da etken maddelerde bu enantiyomerlerin elde edilmesine olan ilgiyi arttırmaktadır (Sheldon, 1993).

Bir kiral ilaç etken maddesinin enantiyomerlerinden biri vücutta fizyolojik olarak değişiklik yaparken diğer enantiyomeri pasif ya da ciddi fizyolojik hasarlara neden olabilir (Kordikowski ve ark., 1998). Bunun sonucu olarak biyolojik sistemler ve ilaçlar arasındaki kiral tanınma oldukça önemlidir. Örneğin (*S*)-propranolol antihipertansif ve antiaritmik olup kalple ilgili rahatsızlıkların iyileştirilmesinde kullanılırken, (*R*)-enantiyomer ise gebe kalmayı önleyici olarak kullanılır. Örnekte görüldüğü üzere ilaç olarak kullanılacak aktif enantiyomeri ayırmak veya enantiyoseçimli çıkış maddeleri ile ilaç üretmek, diğer enantiyomerin hastada oluşturacağı olumsuz etkileri önlemek açısından büyük önem taşımaktadır. Şekil 1.1’de görülen (*R*) ve (*S*) Karvon’un iki

enantiyomeri farklı davranışlar sergilemektedir. (*S*)-Karvon kimyon yağı kokusundan sorumluyken; onun enantiyomeri olan (*R*)-Karvon, nane yağının ana bileşenidir ve bunun karakteristik kokusunu verir. Karvon enantiyomerlerinin aynı şekilde kokmaması bu bileşikler algılayan burundaki algılayıcı reseptörlerin kiral olduğunu, uygun bir enantiyomerin kendine uygun bir kısma uyacağını göstermektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı yeni asimetrik sentez metodlarının geliştirilmesine duyulan ihtiyaç artmıştır ve son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar oldukça önem kazanmıştır (Kilenyi, 1992).

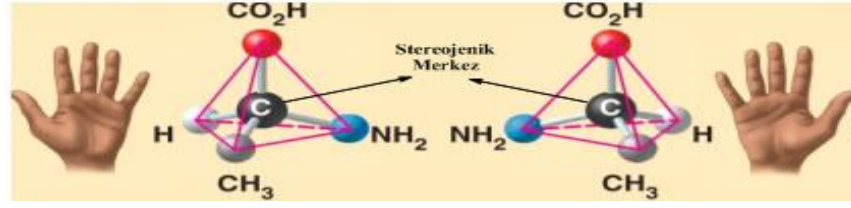


Şekil 1.1. Karvon'un İki Enantiyomeri

1.1 Kiralite

Hollandalı kimyacı Van't Hoff ve Fransız kimyacı J. A. Le Bel stereokimyanın temelini 1874'de birbirlerinden bağımsız olarak yaptıkları çalışmada, dört farklı atom ya da grubun bağlı olduğu sp^3 hibritleşmesi yapmış olan herhangi bir karbon içeren moleküller olduğunu ve bu moleküllerin kiral moleküller olduğunu ortaya koymuşlardır. Kirallik; üç boyutlu nesnelerin temel simetri özelliğidir. Ayna görüntüsü kendisi ile üst üste çakışmayan moleküller kiral, ayna görüntüsü ile üst üste çakışan moleküller ise akiral olarak tanımlanmaktadır. Genel olarak dört farklı atom ya da grubun bağlı olduğu karbon içeren moleküller kiral molekül ve bu karbon merkezide stereojenik merkez olarak adlandırılır (Wiberg, 2002).

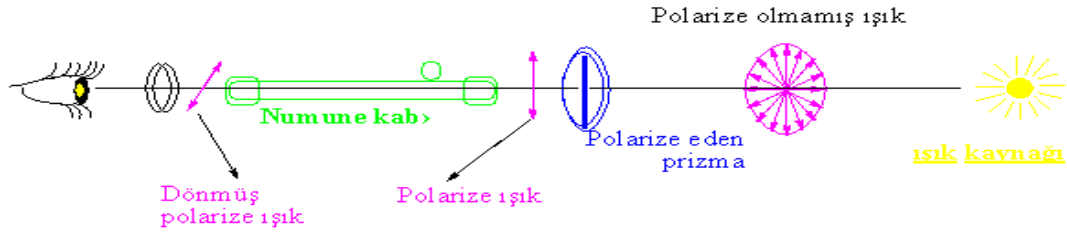
Kiral kelimesi Yunancada el anlamına gelen cheir sözcüğünden gelmektedir. Birbirinin ayna görüntüleri olan nesneler kiraldır (Şekil 1.2) (Conteras, 2007). Birçok bileşik; molekül yapıları tamamen aynı, fakat ayna görüntülerinden kaynaklanan, atomların uzaydaki dizilişleri farklı olan iki farklı şekilde elde edilebilirler (Sheldon, 1993).



Şekil 1.2. Kirallik ve Ayna Görüntüsü

1.2 Optikçe Aktiflik

Kiral bir molekülün polarize ışığın polarizasyon düzlemini çevirme kabiliyeti optikçe aktiflik olarak tanımlanır. Kiral molekülün iki enantiyomeri de optikçe aktiflik gösterir. Bir molekülün iki enantiyomerinden her biri düzlem polarize ışığın polarizasyon düzlemini eşit miktarda ama zıt yönlü çevirirler. Enantiyomerlerinden eşit miktarda içeren bir karışım optikçe aktiflik göstermez ve rasemat olarak tanımlanır. Ayrıca Akiral moleküllerde optikçe aktiflik göstermez.



Şekil 1.3. Enantiyomerlerin Polarize Işık Düzlemini Çevirmeleri

1.3 Stereoizomerler

Stereoizomer aynı molekül formülüne sahip ve atomların birbirine bağlanma sıraları aynı olan, fakat atomların uzaydaki yönelişleri farklı olan moleküllerdir. Stereoizomerlerde atomların uzaydaki yönelimleri farklı olduğu için moleküller uzayda döndürülseler bile birbirine dönüşemezler. Simetri özelliklerine göre yapılan sınıflandırma, izomerlerin birbirinin ayna görüntüsü olup olmasına dayanır. Bu sınıflandırmaya göre stereoizomerlik;

1. Enantiyomerler (optik izomeri)
2. Diastereoizomerler (geometrik izomeri) olmak üzere ikiye ayrılır.

1.3.1 Enantiyomerler

Ayna görüntüleriyle çakışmayan optik izomerlere enantiyomer denir. Asimetrik molekül, ayna görüntüsüyle çakışmayan molekül olarak tanımlanır. Kiral bileşikler molekül içi simetri düzlemi içermediğinden asimetrik moleküller olup polarize ışığı farklı yöne çeviren ve kendi ayna görüntüsü ile çakışmayan iki konfigürasyon izomerine sahiptir. Bu izomerler enantiyomerler olarak adlandırılır.

Enantiyomerler aynı erime ve kaynama noktalarına sahiptir. Enantiyomerlerin kırılma indisleri, yaygın çözücülerdeki çözünürlükleri, infrared spektrumları ve akiral reaktiflerle tepkime hızları gibi fiziksel ve kimyasal özellikleri aynı olmakla beraber sadece iki adet farklı özellikleri vardır (Smith ve ark., 2001). Bu farklılıklar,

- Enantiyomerler, polarize ışık düzlemini sağa ve sola zıt yönlerde, eşit miktarda çevirmektedirler. Düzlemi sola yani saat yönünün tersine çeviren izomere *levo* izomer adı verilir ve (-) ya da l- işareti ile gösterilir. Düzlemi sağa yani saat yönünde çeviren izomere ise *dekstro* izomer adı verilir ve (+) veya d- işareti ile gösterilir (Smith ve ark., 2001).
- Enantiyomerler, başka bir kiral bileşik ile etkileştiği zaman farklı davranış sergiler. Yani enantiyomerler diğer kiral moleküllere karşı tek bir enantiyomeri veya enantiyomerlerden birinin aşırısını içeren reaktiflere karşı farklı hızda reaksiyona girerler. Bu reaksiyon hızları birbirine çok yakın olabilmekle beraber birbirinden çok farklı da olabilmektedir (Smith ve ark., 2001).

Enantiyomerlerden biri hiç reaksiyona girmezken diğeri rahatlıkla reaksiyona girebilir. Birçok bileşik biyolojik olarak aktifken bu bileşiklerin enantiyomerlerinin niçin aktif olmadığını bu durum açıklamaktadır. Enantiyomerler, tek bir enantiyomerden oluşan veya bir enantiyomerin aşırısını bulunduran solventlerde de farklı çözünürlük gösterir. Çizelge 1.1’de örnek olarak verilen 2-bütanol’ün enantiyomerlerinin bazı fiziksel özellikleri verilmiştir (Vollhardt ve ark., 2011).

	 (S)-bütan-2-ol	 (R)-bütan-2-ol
Fiziksel Özellik	(S)-2-Bütanol	(R)-2-Bütanol
Kaynama noktası (1 atm)	99,5 °C	99,5 °C
Yoğunluk (g mL ⁻¹ , 20 °C)	0,808	0,808
Kırma İndisi (20 °C)	1,397	1,397

Şekil 1.4. (R) ve (S)-2-Bütanol'ün Fiziksel Özellikleri

1.3.1.1 Enantiyomerlerin Biyolojik Önemi

Moleküler seviyede simetrinin biyolojik süreçlere hakim olması nedeniyle kiralite, biyolojik aktivite için önemlidir. Kiralite biyoaktivite için bir ön koşul değildir. Ancak stereojenik merkeze sahip biyoaktif moleküllerde enantiyomerlerin aktivitelerinde büyük farklılık gözlenmektedir. Bu olgu ilaç, insektisit, herbisit, tat ve koku vericiler ve gıda katkı maddeleri gibi tüm biyoaktif maddelerde görülür. Gerçekten de canlı organizmaların moleküler bileşenleri çoğunlukla kiraldir ve kiralite bu moleküllerin biyoaktif maddelerle etkileşimlerinde baskın bir rol oynar (Sheldon, 1993).

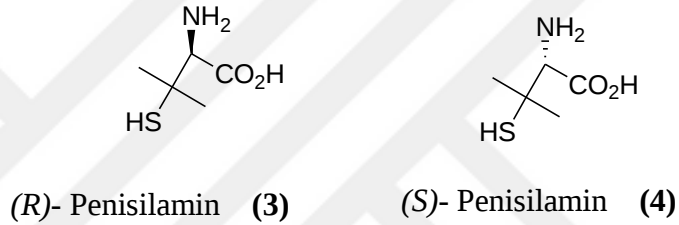
Enantiyomerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri aynı olmasına rağmen biyolojik etkileri birbirinden tamamen farklıdır. Uzayda atomların düzenlenmesine bağlı olarak farklı özellikler gösterebilirler. Eğer enantiyomerler arasındaki tek farklılık sadece onların düzlemsel polarize ışığı çevirme yönleri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

kimyasal özellikleri de farklıdır. Canlı sistemlerin de kiral özelliğe sahip olmasından dolayı enantiyomerler bu sistemler üzerine iki farklı şekilde etki gösterebilirler.

➤ Enantiyomerler birbirine zıt etki gösterebilirler:

Örneğin, (S)-(-)-propranolol 1960’larda kalp hastalığının tedavisi için β -bloker olarak tanımlanmıştır. Ancak enantiyomeri (R)-(+)-propranolol gebe kalmayı önleyici olarak etki eder. Bu nedenle tıbbi kullanımda bu bileşiğin enantiyomerik saflığı çok önemlidir (Kordikowski ve ark., 1998).

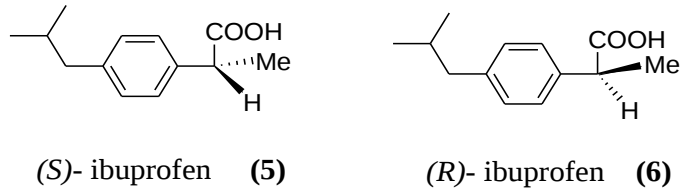
(R)- Penisilamin romatizmal hastalıkların tedavisi için ve vücudun ağır metal (Pb, Au, Hg) zehirlenmelerinde antidot olarak kullanılarak ağır metallerin vücuttan atılmasına yardımcı olur (S)-Penisilamin körlüğe neden olmaktadır (Şekil 1.5) (Walshe, 2003).



Şekil 1.5. Penisilamin İki Enantiyomeri

➤ Enantiyomerlerden biri aktif diğeri inaktif özellik gösterebilirler:

Örneğin (S)-ibuprofen enantiyomeri ağrı kesici olarak etki ederken, (R)-ibuprofen enantiyomeri ise inaktiftir.



Şekil 1.6. İbuprofen İki Enantiyomeri

Genel olarak enantiyomerlerden sadece bir tanesi biyolojik olarak aktiftir ve farmakolojik açıdan ilgi görür. İstenmeyen enantiyomer safsızlık olarak nitelendirilir,

yan etki ve toksik etki edebilir ya da diğer enantiyomerin etkisini azaltacak yönde etki edebilir. İstenmeyen enantiyomerin ilaç etken maddesinde % 0.1 seviyesinde olması istenir. Bu nedenle de bu enantiyomerlerin ayrılması ilaç endüstrisi için büyük öneme sahiptir (Kordikowski ve ark., 1998). Rasematlardaki izomerlerden tek bir tanesinin aktif olmasından dolayı optikçe aktif bileşiklerin kullanımı biyokimya, farmasötik gıda ve parfüm endüstrisi için önemlidir.

1.4 Diastereomerler

Molekülleri birbirinin ayna görüntüsü olmayan stereoizomerlere ise diastereomer adı verilmektedir. Asimetrik moleküllerle diastereomerlerin tepkime hızları belirgin farklılık gösterir. Diastereoizomerler birbirlerinden oldukça farklı fiziksel ve kimyasal özellikler gösterir ve optikçe çevirme açıları birbirinden farklıdır. Kristallendirme, destilasyon veya kromatografik metotlarla birbirinden ayrılabilir. Biyolojik aktiviteleri tamamen farklıdır (Solomons ve Fryhle 2000).

1.5 Rasemik Karışım

(-) ve (+) enantiyomerleri eşit miktarda içeren karışıma rasemik karışım adı verilmektedir. Rasemik karışım optikçe aktif değildir. Enantiyomerler karıştırıldıklarında enantiyomerlerden birisi tarafından meydana gelen optikçe döndürme etkisi diğerinin eşit miktardaki ters yöndeki döndürmesiyle yok olur. Rasemik karışımları göstermek için ($\pm$) işareti kullanılmaktadır (Morrison ve ark., 1966).

1.6 Enantiyomerik Aşırılık (ee)

Enantiyomerik saflık; bir enantiyomerin diğerinden aşırı fazla miktarda olduğu zaman tanımlanabilir ve genelde % olarak (% ee) ifade edilir. Enantiyomerik aşırılık (ee) aşağıdaki gibi tanımlanır.

$$\% \text{ Enantiyomerik Aşırılık} = \frac{\text{bir enantiyomerin mol sayısı} - \text{diğer enantiyomerin mol sayısı}}{\text{iki enantiyomerin toplam mol sayısı}} \times 100$$

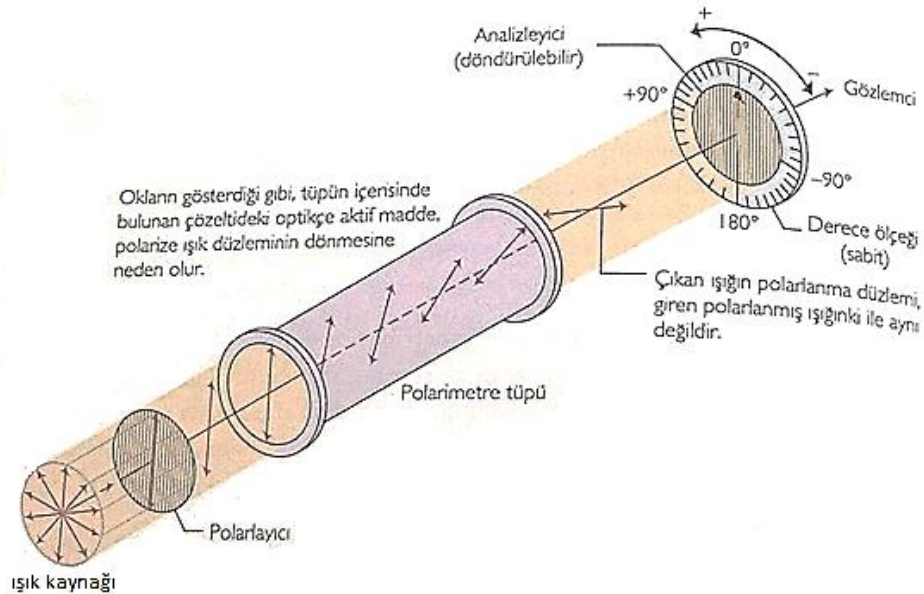
Enantiyomerik aşırılık optik çevirmeden hesaplanabilir. Enantiyomerik saflık; gözlenen optik çevirme $[\alpha]_{\text{deneysel}}$ 'in saf enantiyomerin optik çevirmesi $[\alpha]^0$ 'a oranına eşittir.

$$\text{Optikçe \% saflık} = (\% \text{ ee} = \text{enantiyomerik fazlalık}) = \frac{[\alpha]}{[\alpha]_0} \times 100$$

1.7 Enantiyomerik Saflığın Belirlenme Yöntemleri

1.7.1 Polarimetrik Yöntem

Bir bileşiğin enantiyomerik saflığının belirlenmesinde kullanılan en klasik yöntemdir. Optikçe aktif maddelerin polarize ışığı sapıtma özelliklerine dayanarak bu maddelerin bir solventteki miktarlarını tayin etmede, aynı zamanda spesifik çevirme açısı $[\alpha]$ ölçülerek saf optikçe aktif maddelerin tanınmasında polarimetreden yararlanılır. Bir polarimetre taslağı Şekil 1.7'de görülmektedir (Holum, 1975). Bu metot, yapılarında asimetrik karbon atomu bulunan maddelerin (optikçe aktif maddeler) polarize ışığı sağa veya sola çevirme özelliklerine dayanır. Işığın polarizasyon düzleminin çevrilmesi; konsantrasyon, maddeden geçen ışık yolu ve kullanılan ışığın dalga boyu ile orantılıdır (Solomons ve Fryhle, 2002).



Şekil.1.7. Bir polarimetrenin temel parçaları

Kiral bir maddenin optik çevirmesi, özgül çevirme $[\alpha]$ ile belirtilir. Özgül çevirme aşağıdaki denklem ile hesaplanır:

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

α = gözlenen çevirme

l = ışığın çözelti içinden geçtiği mesafenin dm olarak uzunluğu (1 dm= 10 cm)

c =100 mL çözücündeki maddenin g konsantrasyonu

t = sıcaklık (°C)

λ = ışığın dalga boyu

1.7.2 Kiral Kromatografisi Yöntemi

Optikçe aktif enantiyomerleri gaz ve sıvı kromatografisinin her ikisiyle de birbirinden ayırmak amacıyla, 1960'lı yılların ortalarında, kimyacılar kiral durgun fazlar (CSP) kullanmaya başladılar. Bu teknik, GC'de kullanılsada, kolon ve HPLC'ye daha uygun görülmektedir. Çünkü gaz kromatografik kolonlardaki yüksek sıcaklıklarda diastereomerlerin dağılma katsayılarındaki fark gittikçe azalmaktadır. Ayrıca yüksek kolon sıcaklıkları çoğu zaman kiral durgun fazların rasemleşmesine sebep olmaktadır.

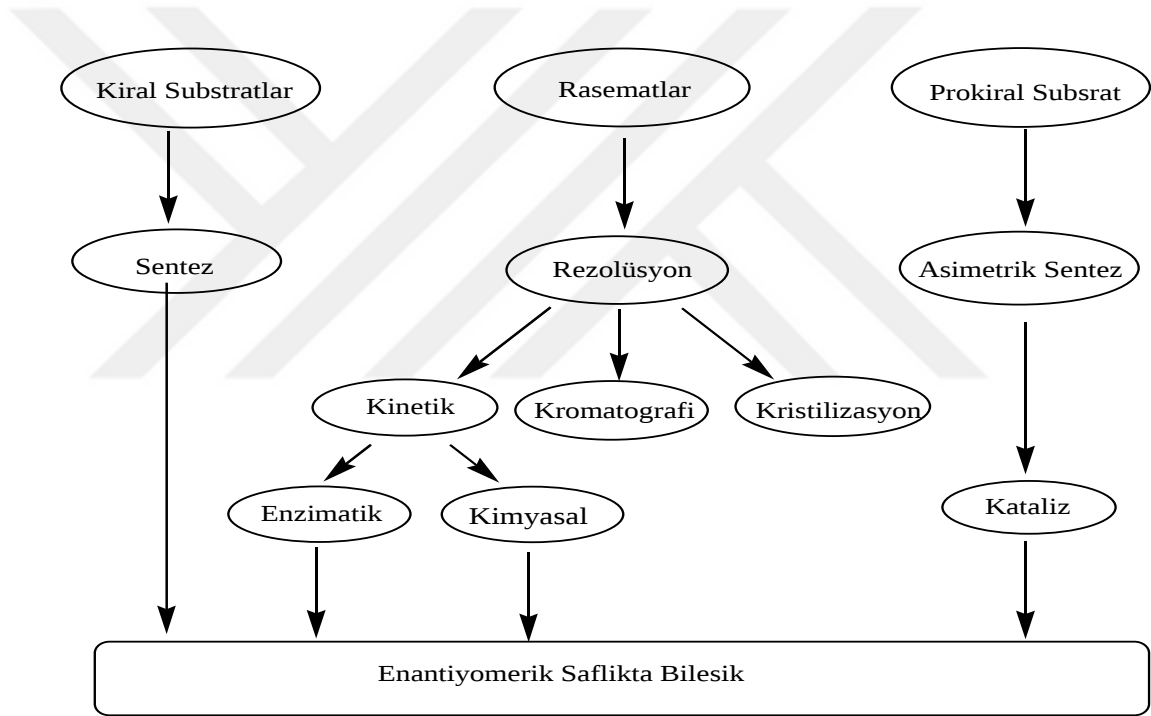
1.7.3 NMR Spektrometresi Yöntemi

Bu yöntem kullanılarak enantiyomerik saflığın belirlenmesi, enantiyomerlerin kiral bir madde aracılığı ile diastereomerlere dönüştürülmesi ile olur. Gözlenen kimyasal kaymanın büyüklüğü, yarıлма için yeterli ise uygun sinyallerin entegrasyonu, diastereomerik bileşiklerin oranını verir. NMR spektroskopisinde üç tür kiral yardımcı madde kullanılır. Bunlar; kiral çözücü reaktifleri (Weissman, 1983), kiral türevlendirme reaktifleri (Yamaguchi, 1983) ve kiral lantanid shift reaktifleri (Fraser, 1983). Kiral türevlendirme maddeleri güvenilir ve etkilidir. Ama deneysel olarak meşakkatlidir. Kiral lantanit kaydırma reaktifleri de eşdeğer olarak etkilidir. Ancak uygulamaları deneme-yanılma yöntemine ihtiyaç duyar. Kiral çözme maddeleri verimli ve basittir. Ancak yeterince gelişmemiştir ve şimdiye kadar uygulama oranları sınırlıdır. Etkili bir kiral yardımcı madde, NMR'da önemli bir kimyasal kaymaya neden olur. Çözücü olarak; *d*-

kloroform gibi polar olmayan çözücüler ile *d6*-benzen ve *d8*-toluen gibi aromatik çözücüler kullanılır.

1.8 Enantiyomerik Olarak Saf Bileşiklerin Sentezi

Enantiyomerik saflıkta ($ee > 99\%$) ya da enantiyomerik açıdan zenginleştirilmiş bileşiklerin elde edilmesi için kullanılan genel olarak başlangıç noktasına göre kiral substratlar, prokiral substratlar veya rasemik karışımlar olmak üzere üç farklı yöntem bulunmaktadır (Aitken, 1992). Şekil 1.8’de enantiyomerik olarak saf bileşiklerin sentezinde kullanılabilecek farklı yollar şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil.1.8. Enantiyomerikçe saf bileşiklerin sentezleme yöntemleri

1.8.1 Doğal Yollardan Eldesi

Doğal olarak meydana gelen kiral bileşikler enantiyomerik saflıkta bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak ya da organik sentezde enantiyoseçimli ligant olarak kullanılır. Doğal bileşiklerin çoğunun iki enantiyomerinin de mevcut olmaması ise kısıtlayıcı faktördür.

1.8.2 Rasematların Rezolüsyonu

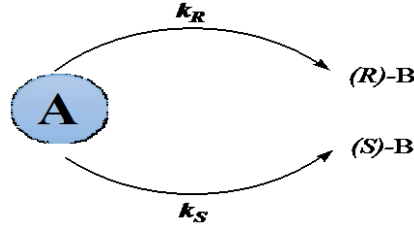
Bir rasemik karışımın enantiyomerlerine ayrılma işlemi rezolüsyon olarak tanımlanır. Bu işlem için başta kristallendirme olmak üzere bir takım fiziksel ve kimyasal yöntem geliştirilmiştir. Rezolüsyonun birçok uygulama alanı vardır. Örnek olarak ilaç olarak kullanılacak bileşik disimetrik bir molekül ise bunun yalnız bir enantiyomeri etkindir, diğer enantiyomerin ise ilaç etkinliği yoktur veya çok azdır. Böyle bir bileşik kimyasal yöntemlerle sentezlendiğinde çoğunlukla rasem seklinde elde edilir, sonrasında ise rasemik bileşiğin rezolüsyonu yapılarak etkin enantiyomer elde edilir. Enantiyomerlerin rezolüsyonu için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir ve bu yöntemler tercihli kristalizasyon, diastereomerik tuzların kristalizasyonu, kromatografi ve kinetik rezolüsyon yöntemleri olmak üzere dörde ayrılabilir.

1.8.3 Stereoseçimli Sentez

Stereoseçimli sentez, enantiyomerikçe saf bileşiklerin sentezleri sırasında kiral katalizörlerin kullanılmasıdır (Ojima 2000). Bu bir enzim olabileceği gibi katalizör olarak kullanılabilen herhangi bir optikçe aktif molekül de (organokatalizör vb.) olabilir. Hatta bunun için kiral bir çözücü de kullanılabilir. Enantiyomerler eş enerjili oldukları için diğer iki yoldan elde edilen miktarlar en fazla % 50: 50 oranında olacaktır. Fakat kiral bir katalizör yardımıyla enantiyomerler daha büyük oranlarda elde edilebilmektedir (Şekil 1.9).

Stereoseçimli sentez için en umut verici ve en cazip yöntem asimetrik katalizdir (Dong, 2004). Asimetrik kataliz, enantiyosaf bileşiklerin eldesinde başvurulmuş önemli stratejilerden biridir. Bu türden dönüşümlere yönelik üç stratejiden biri olan kiral katalizör kullanımı; kiral havuz ve kiral yardımcı stratejilerine göre maliyeti, etkinliği ve çevre dostu nitelikleriyle üstünlük arz etmektedir. Prensipinde tek bir kiral katalizör molekül ile milyonlarca hedef ürünün oluşumuna imkan sağlayan bu bakış açısı, 2001 yılında William S. Knowles ve Ryoji Noyori'ye kiral katalizörlü olefin hidrojenasyonu ile ve Barry K. Sharpless'e kiral katalizörlü olefin epoksidasyonu ve dihidroksilasyonu ile Nobel kimya ödülleri kazandırmıştır (Yeboah ve ark., 2011; Dondoni ve ark., 2008). Bu durum da asimetrik sentez çalışmalarının ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

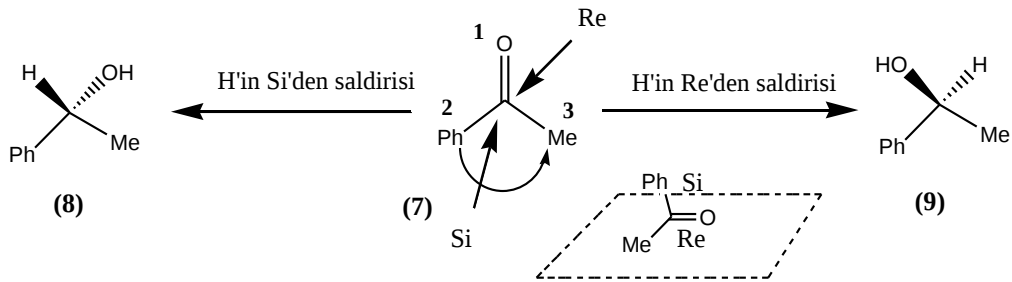
Ayrıca kiral bileşiklerin tam seçici ve tepkime kontrollü olarak kullanıldığı asimetrik katalitik tepkimeler, saf enantiyomerik bileşiklerin sentezlenmesinde etkili, verimli ve kullanışlı bir yöntemdir. Bu tepkimelerde katalizör miktarının ayarlanması ile kiralik arttırılabilmekte ve tam seçicilik daha yüksek oranlarda sağlanabilmektedir (Dong, 2004).



Şekil 1.9. Stereoseçimli Sentez

1.9 Enantiyoseçimli Reaksiyonların Mantığı

Herhangi bir enantiyoseçimli reaksiyonun gerçekleşme yönü tayin edilebilir. Substrat bileşimimiz üç boyutlu düşünüldüğü zaman Chan-Ingold-Prelog sistemine göre enantiyotopik yüzler önceliğin saat yönünde azaldığı yüz “Re”, saatin tersi yönünde azaldığı yüz ise “Si” olarak adlandırılır. Aşağıdaki asetofenonun indirgenmesi örneğinde (7) nolu bileşikte ön yüz Si ve arka yüz Re’dir.(Şekil 1.10).



Şekil 1.10. Enantiyoseçimli Reaksiyonların Oluşum Mekanizması

Burada önemli bir nokta *R/S* ile *Re/Si* arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Hidrür iyonunun “Re” yüzünden saldırmasıyla oluşan reaksiyonun ürünü (9) (*S*) formunda iken “Si” yüzünden saldırıyla oluşan ürün (8) (*R*) formundadır. Yani ürünün konfigürasyonu saldırıyı yapan grubun önceliğine göre değişir (Bu reaksiyonda H iyonu).

1.10 Asimetrik Sentez

Asimetrik sentez ilk olarak Marckwald tarafından 1904 yılında tanımlanmıştır. Marckwald'a göre asimetrik sentez bir kiral reaktif ile bir kiral substratın reaksiyon aracılığıyla optikçe aktif bileşenin oluşum işlemidir. Asimetrik sentezdeki amaç; kiral olan ya da olmayan herhangi bir bileşikten çıkarak yeni bir stereojenik merkezin olduğu ürünü elde etmektir (Lednicer, 2008).

Asimetrik sentez kolay bir yöntem değildir. Asimetrik sentez gerçekleştirip sonlanan bir şey de değildir. Her zaman daha iyi optikçe saflığı, daha verimli, daha ucuz, daha çevre dostu olanı istenmektedir. Bu da, bu konudaki araştırmaların durmak bilmemesi ve her geçen gün yeni asimetrik sentezlerin gerçekleştirilmesi anlamına gelmektedir. Bundan dolayıdır ki bizim istediğimiz; moleküllerin, mümkün olduğunca enantiyosafılıkta, yüksek bir verimde, ucuza sentezidir.

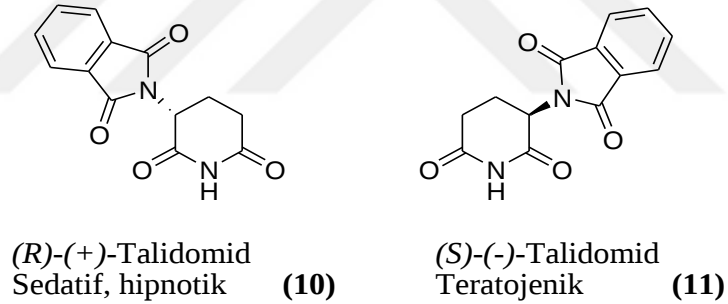
Enantiyomerik olarak saf yapı taşlarının elde edilmesinde kullanılan son metot prokiral bir bileşikten başlayarak asimetrik sentez gerçekleştirmektir. Kiral olmayan başlangıç maddelerini enantiyomerik olarak saf ürünlere dönüştürerek enantiyoseçimli reaksiyonlar gerçekleştirilir. Basit bir örnek olarak, kiral olmayan bir substrat sadece bir asimetrik merkez taşıyan kiral bir ürünün iki enantiyomerinin eşit olmayan karışımlarına dönüştürülür. Amaç, sentezlenmesi istenen enantiyomerin oranını arttırmaktır. Bu da enantiyoseçiciliği maksimuma ulaştırmak anlamına gelir. Bir tepkimenin enantiyoseçimli olabilmesi için kiral bir reaktant, solvent veya ligant, tepkime üzerinde etkili olmalıdır (Kazıcı ve Mehmetoğlu, 2015).

Kiral bileşiklere talep genellikle tek enantiyomerler halinde son yıllarda hızla artan bir artış göstermektedir. Bu artış sadece ilaç endüstrisinin değil aynı zamanda tarım kimyasalları, tatlar, kokular ve özellikle kiral polimerlerdeki ve sıvı kristallerdeki maddeleri içeren diğer uygulama alanlarını da kapsamaktadır. Reçeteli ilaçların üçte ikisi, yeni ilaçların büyük çoğunluğu tek enantiyomer içeren kiral ilaçlardır. Enantiyomerik olarak saf kiral bileşiklere yoğun talep, benzer bileşiklerin sentezi için çeşitli metodların geliştirilmesine yönelik çalışmaları arttırmıştır (Goswami, 2010).

Rasematı meydana getiren iki enantiyomerden sadece bir tanesini sentezlemek amacıyla gerçekleştirilen kimyasal reaksiyon olan asimetrik sentez, son yıllarda sanayi ve araştırma dünyası için en ilgi çekici konulardan biri haline gelmiştir. Bu konu, sadece

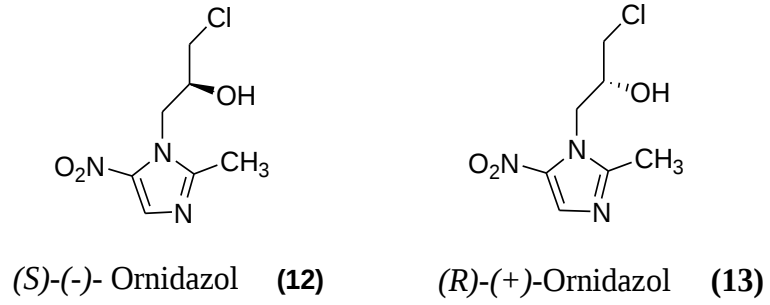
bilim adamlarının araştırma alanı değil ayrıca gelişmiş teknolojilerle yüksek değer tıbbi ilaçların ve kimyasal tarım ilaçlarının üretimi için verimli bir sahadır (Dalko, 2001).

Asimetrik sentez; bir bileşiğin her bir enantiyomeri farklı metabolik aktivite ve farklı biyolojik etki gösterdiğinden dolayı ilaç endüstrisinde önemli bir yere sahiptir. İlaç enantiyomerleri farklı farmakodinamik, toksikolojik ve farmakokinetik özelliklere sahip olabilmektedir. 1950 yıllarında Avrupa’da talidomid ilacı ile ilgili bir trajedi meydana gelmiştir. Bu ilaç özellikle hamileliğin erken dönemlerinde kullanmak için uygun güçlü bir yatıştırıcı ve bulantı ajanı olarak düşünülmekteydi. Ne yazık ki bu ilacın çok güçlü bir teratojen olması nedeniyle fetusa çok zararlı etkileri olduğu bulundu. Daha ileriki çalışmalarda bu teratojeniteye (*S*)-izomerin (çok az yatıştırıcı etkiye sahip) neden olduğu bulundu, fakat ilaç rasemik formda satılmıştı (Şekil 1.11). (*R*)-İzomerin (aktif yatıştırıcı) yüksek dozlarda bile hayvanlarda deformite yaratmadığı bulundu. Benzer şekilde, doğal olarak meydana gelen (-)-nikotinin toksisitesi doğal olmayan (+)-nikotinden daha büyüktür (Lin ve ark., 2001).



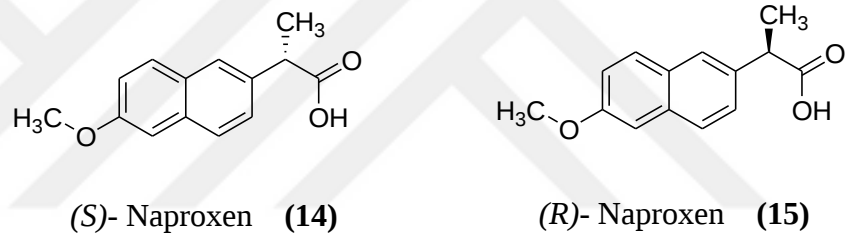
Şekil 1.11. Talidomid enantiyomerleri

Örneğin; (*R*)-(+)-Ornidazol enantiyomeri merkezi sinir sistemi üzerinde yatıştırıcı ve kasılma önleyici bir etkiye sahiptir. (*S*)-(-)-Ornidazol enantiyomeri ise 2009 yılında Çin’de yeni bir antimikrobiyal ajan olarak pazarlanmıştır (Şekil 1.12) (Du ve ark., 2014).



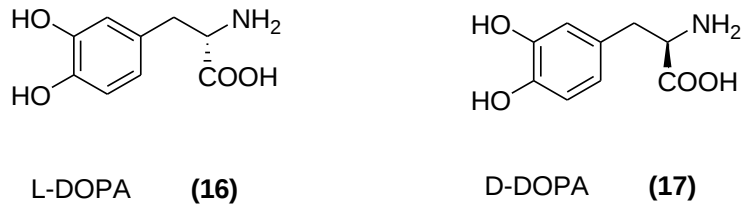
Şekil 1.12. Ornidazol bileşiğinin enantiyomerleri

(S)-Naproxen enantiyomeri yaygın bir ağrı kesicidir. Ayrıca, siklooksijenaz enzimine bağlanarak inhibe etmekte ve Prostaglandinlerin sentez faaliyetlerine katılmaktadır. (R)-Naproxen enantiyomeri ise siklooksijenaz enzimine bağlanmaz ve karaciğer için toksiktir (Şekil 1.13) (Sekhon, 2013).



Şekil 1.13. Naproxen'nin (R) ve (S) enantiyomerleri

Parkinson hastalığının tedavisi için kullanılan L-DOPA tek enantiyomer olarak pazarlanmaktadır; çünkü D-izomerinin granülositopeni (kandaki granülosit yoğunluğunun anormal biçimde düşük olması durumu) gibi ciddi yan etkileri vardır (Şekil 1.14) (Lin, 2001).



Şekil 1.14. L-DOPA ve D-DOPA enantiyomerleri

Asimetrik sentezin önemi de, vücudumuz için kullandığımız ilaçların da asimetrik olmaları gerektiğinden dolayı ortaya çıkmaktadır. İlaçların asimetrik olması yani optikçe aktif olması, sadece tek bir enantiyomer halinde bulunması gerektiğidir. İlaçlarda rasemik moleküllerin kullanılması, alınan ilacın bir enantiyomeri fayda verirken, diğer enantiyomerinin ise hiçbir etki göstermemesi ya da olumsuz yan etkilere neden olması demektir. Bu da günümüzde ilaç endüstrisinde optikçe aktif ilaçların asimetrik sentezinin önemini göstermektedir (Tümerdem, 2004).

Asimetrik sentezin önem kazanmasıyla; 2000 yılından sonra ilaç şirketlerinin tek enantiyomer eldesi yönündeki çalışmaları hızla artmıştır. Bu tür bileşikler ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılır. Bunlar arasında, heterosiklik bileşikler organik kimyanın klasik en büyük bölümünü oluşturur ve çok geniş biyolojik ve endüstriyel öneme sahiptir. Biyolojik olarak aktif bileşiklerin büyük çoğunluğu olan heterosiklikler aynı zamanda kozmetik endüstrisinde uygulamalı olarak katkı maddesi ve tamamlayıcı olarak, fotoğraf, bilgi depolama ve plastiklerde kullanılır. Heterosiklik bileşikler ayrıca, eczacılık ve tarımda kullanılır. Heterosiklik bileşikler farmasötik aktiviteleri nedeniyle daha fazla önem kazanmaktadır. Biyolojik aktivitenin geniş spektrumu ve çeşitli biyoaktif moleküllerin tasarımı içinde sentetik araç gibi geniş kapsamlı yarar sağladığından dolayı pirazolonlar oldukça önemli bileşiklerdir (Himly ve ark., 2003).

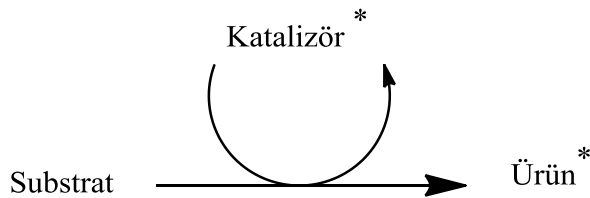
1.11 Kiral Katalizörler

Kiral moleküllerle asimetrik sentez son yıllarda büyük ilgi toplamış ve organik senteze katkıları çok önemli bir hal almıştır. Kiral katalizörlerin tasarımı ve elde edilişi sentetik kimyada asimetrik geçiş metal katalizörleri için yeni prosesler geliştirilmiştir. Tasarlanan katalizörlerin ekonomik olarak elde edilme, kimyasal seçiciliği kontrol edilebilme, farklı reaksiyonlarda kullanılacağı için çeşitli şartlara karşı dayanıklı olabilme gibi bazı avantajlara sahip olmalıdır. Katalizör kullanılarak, reaksiyonun hızı, verimi ve kimyasal seçiciliği kontrol edilebildiği gibi, asimetrik katalizör kullanılarak stereoseçicilik de sağlanabilir (Seayed ve ark., 2005). Skuarik asit ve kiral amin ve amino alkollerden kolayca hazırlanabilmeleri ve skuaranit yapısındaki güçlü H-bağı etkileşimlerinden dolayı bu tür katalizörler enantiyoseçimli reaksiyonlarda yaygın olarak kullanılırlar.

Kiral katalizörler stereoseçimli sentez reaksiyonlarından elde edilen ürünlerde stereoseçimliliği arttırmak için kullanılır ve kiral katalizörler kimyasal ya da biyolojik olabilir. Kiral katalizörler stokiometrik miktarlarda reaksiyon ortamında bulunur ve kiral olan kısım kovalent bağ olarak kiral olmayan substrata bağlanır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kiral katalizör ortamdan uzaklaştırıldığında optik olarak aktif ürünler elde edilir ve başarılı bir tepkimede kiral bileşikler yaklaşık olarak % 100 optik saflıkta elde edilebilir.

Küçük organik moleküllerin kiral katalizör olarak kullanılması ancak yakın zamanlarda asimetrik sentezde önemli bir yöntem olarak görülmeye başlanmıştır. Organokataliz, hem ayırt edici bilimsel ilgi hem de bu yeni alanın muazzam potansiyelinin bilinmesinden dolayı pratik sentez çalışmalarına doğru gelişim göstermiştir (Berkessel ve Gröger 2005), (Dalko ve Moisan 2005), (List ve Bolm 2004). Aslında asimetrik organokataliz reaksiyonlarının uzun zamandan beri elverişsiz ve kısıtlı bir alana sahip olduğu düşünülmüştür. Buna paralel olarak organometalik katalizörler bütün reaksiyon türleri için esnek bir alan oluşturmuş ve bu yüzden dengesiz bir ilgi görmektedir. Her ne kadar günümüzde asimetrik katalizdeki reaksiyonların çoğu organometalik komplekslere bağlı kalmaya devam etse de bu durum değişmektedir ve organokataliz, organik kimyanın gittikçe daha önemli bir bölümünü oluşturmakta ve metale dayalı ve biyoorganik metotlara göre çok fazla avantaj sağlamaktadır.

Geçmişten günümüze asimetrik organokataliz reaksiyonları için başta metaller, enzimler, organometalik bileşikler, organokatalizörler olmak üzere birçok kiral katalizör keşfedilmiştir. Fakat bunlar içerisinde enantiyoseçimli tepkimelerde kullanılan ve araştırmacılar için oldukça ilgi çekici olan ise kiral katalizörlerdir. Kiral katalizörler kendi içerisinde üç kısma ayrılır. Bunlar biyokatalizör, organometalik katalizör ve organokatalizörlerdir.

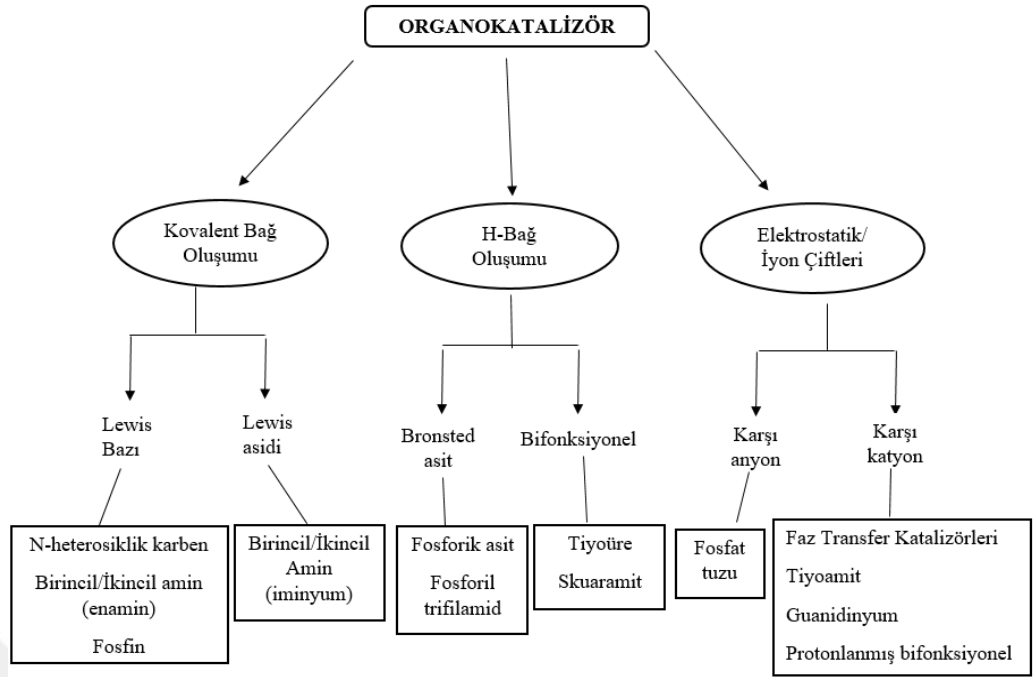


Şekil 1.15. Kiral katalizörlerin kullanılması ile asimetrik sentez

1.11.1 Organokatalizörler

Organokatalizörler, daha çok metal temelli prosedürlere alternatif bir metod olarak tanınmaktadır. Organokatalizör olarak adlandırılan bu bileşikler, metal atomu içermeyen organik bileşiklerdir ve az miktarda kullanılarak organik reaksiyonların dönüşümlerini hızlandırırlar. Günümüzde, çevresel sorunlardan dolayı, metalsiz kimyaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun sonucu olarak, organokatalizörler, çok ılımlı ve basit reaksiyon şartları altında, organokatalizörün tekrar kullanımına olanak sağlayarak ve yüksek enantiyoselektivitelerle organik reaksiyonları etkin bir şekilde gerçekleştirecek bir yöntem olarak sürekli gelişmeye devam etmektedir. Organokatalizörler geçiş metali ya da biyokatalizörler ile kıyaslandığı zaman çok sayıda avantajı bulunmaktadır. Organokatalizörlerin diğer geçiş metali ve biyokatalizörlere olan bu avantajlarını neme ve oksijene duyarlılık içermemesi, kolaylıkla hazırlanması ya da bulunabilmesi, düşük maliyetli ve düşük toksisitede olmasıdır. Bu düşük toksisite, metal katalizörler ile kıyaslandığında, onları farmasötik ara ürünlerin üretiminde daha cazip kılmaktadır (Bernard ve Bulow, 2004). Molekül içindeki uzaysal yönlenmelerle birlikte yapı ve özelliklerde de değişim olmaktadır. Bu temel özelliklerin değişiminin incelenmesi için organokatalizörler kullanılarak uygun enantiyoseçici sentezler gerçekleştirilmektedir. Katalitik miktarda kullanılan bu katalizörler son derece yüksek enantiyoseçicilik sağlamaktadır. Özellikle, aldol kondenzasyonu ve Michael reaksiyonu, sentetik organik kimyada yeni bir C-C bağ oluşumunu sağlayan önemli reaksiyonlardır. Ayrıca; kompleks, rasemik olmayan asimetric merkezli moleküllerin oluşumuna olanak sağladığı için başta ilaç sektörü olmak üzere boyalarda, polimerlerde ve sentetik kimya üretiminde endüstriyel uygulamaları bulunmaktadır.

Organokatalizörler geçiş durumunda katalizör substrat etkileşimi açısından iki gruba ayrılır, bunlar kovalent kataliz ve kovalent olmayan katalizdir. İlk durumda mekanizmanın oluşumu substrat ve katalizör arasındaki kovalent etkileşimin oluşmasına bağlıdır. Kovalent olmayan katalizde kovalent etkileşim yerine hidrojen bağı veya iyon çifti oluşumu olabilir. Şekil 1.16'de organokatalizör çeşitleri gösterilmiştir. (Chuanjie, 2013).



Şekil 1.16. Organokatalizör Çeşitleri

Asimetrik sentezde hidrojen bağına dayalı katalizörler son yıllarda önemli derecede hız kazanmıştır. Bifonksiyonel katalizörler geleneksel ve klasik katalizörlerden farklıdır. Geleneksel katalizörler tek bir substrat aktivitesi ve aktivite alanına sahipken bifonksiyonel katalizörler iki ya da daha fazla alana ve de eş zamanlı olarak iki ya da daha fazla substrata aktive gösterebilir (Şekil 1.17) (Shibasaki ve Yoshikawa, 2002). Bugünlerde organokatalizörlerin çoğu bifonksiyonel organokatalizörlerdir. Çünkü onlar hem elektrofil hem de nükleofil olarak aktive ederler bu yüzden reaksiyon hızını önemli ölçüde hızlandırırlar (Dalko, 2004).

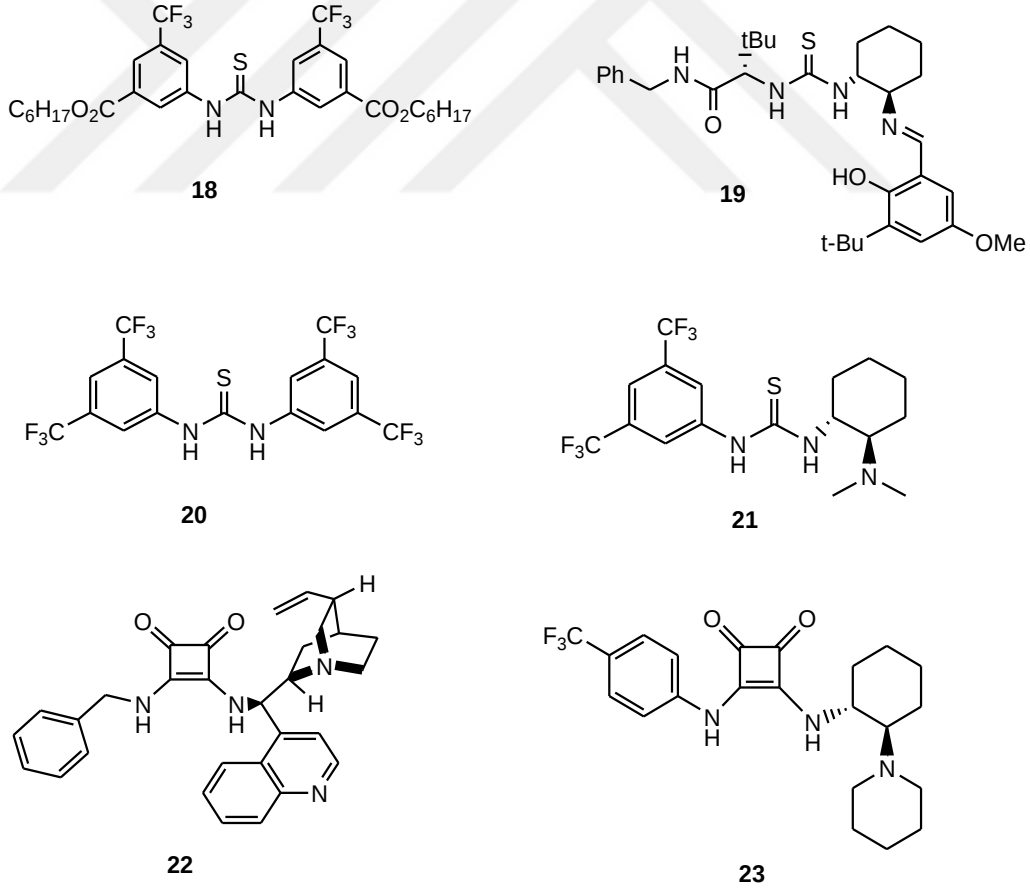


Şekil 1.17. Bifonksiyonel katalizörlere karşı geleneksel katalizörler

1.12 Skuaramitler

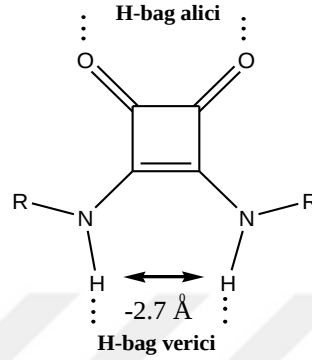
Organokatalizde hidrojen bağı aktive edici bir kuvvet olarak yaygındır. Başlangıçta tiyoüre bazlı H-bağ donör organokatalizörleri bu alanda baskındı. İlk olarak Curran ve ark. tarafından diartitioüre katalizörü tasarlanmıştır. Sonra Jacobsen ve ark. tiyoüre katalizörünü sentezleyip strecker reaksiyonunda kullanmışlardır. Daha sonra Schneiner'in ve Takemoto'nun önceki sentezlenen katalizörlerden sonra tiyoüre çekirdeklerine dayanan H-bağ verici katalizörlerinde çarpıcı bir iyileşme sağlanmıştır (Şekil 1.18).

2008 yılında Rawal tarafından bildirilen öncü çalışmanın ardından, birçok kiral skuaramit katalizörü geliştirilmiş ve çeşitli asimetrik reaksiyonlarda başarıyla uygulanmıştır. Organokatalizörde hidrojen bağ verici yeni bir tür olarak, kiral skuaramit giderek kullanılmaya başlanmıştır.



Şekil 1.18. Bazı tiyoüre bazlı organokatalizörler

Skuaramitler çok önemli elektron delokalizasyonu ile birlikte sert yapılı 4 üyeli halka özelliği taşımaktadır. Bu nedenle çok önemli yüksek hidrojen bağ alma ve verme yeteneğine sahiptirler. Skuaramit yapılarındaki iki N-H gruplarının bağları arasında 2.7 Å mesafe vardır (Şekil 1.14) (Storer ve ark., 2011).

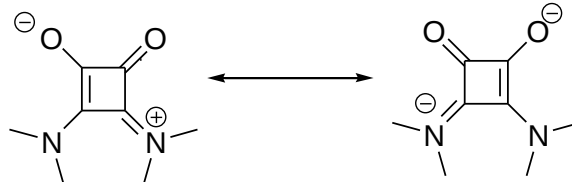


Şekil 1.19. Skuaramit katalizör yapısı

Skuaramitler özellikle anyonların tanınması için molekül tanımda yaygın olarak kullanılan önemli bir molekül grubunun ayrıcalıklı üyeleridir.

Skuaramitler skuarik asit türevidir. Skuarik esterler ile aminlerin skuaramidlere kolaylıkla dönüşmesini sağlayan yapılardır. Skuarik asit ve türevlerinden skuaramidlerin sentezi için çeşitli yöntemler mevcuttur (Ramalingam ve ark., 2007; Thorpe, 1968).

Skuarik asitin amino türevleri skuaramitler, vinil amidler olarak kabul edilebilir ve bunlar önemli hidrojen bağ yapabilme özelliğine sahiptirler (Rotger ve ark., 2004). Bu nedenle şekil 1.20’de görülen azot atomundaki yalın elektron çifti siklobütenedion sisteminin C-O çift bağına delokalizasyonu ve siklobütenedion sisteminin kısmi aromatik karakterinin bir sonucu olarak daha fazla delokolazasyonu nedeniyle C-N tek bağının dönüşü kısıtlanmıştır.



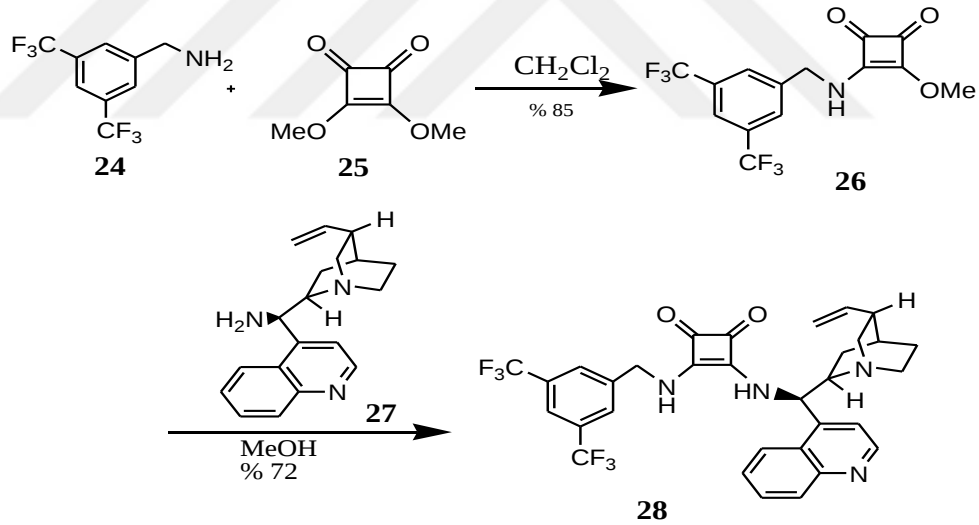
Şekil.1.20. Skuaramit yapısının zwitter iyonik formunun incelenmesi

Li ve Cheng, 2014 yılında iki fonksiyonlu hidrojen bağa dayalı skuaramit organokatalizörlerinin asitliği üzerine çalışmışlardır. Çalışmanın ardından bu katalizörlerin pKa aralığını 8,4- 16,5 olarak bulmuşlardır.

1.12.1 Skuaramitlerin Sentezi

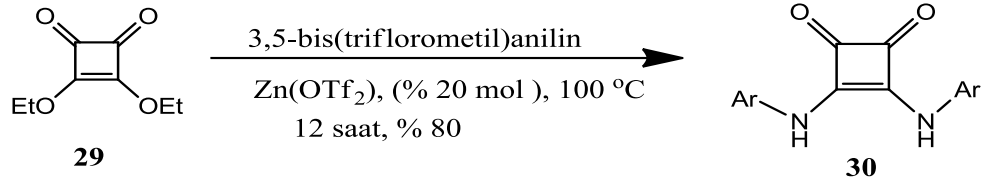
Skuaramit katalizörü skuarik asit ve hidrojen bağ eğilimine sahip yapılardan kolayca sentezlenebilir. Skuarik asit ile farklı aminlerin sentezinden farklı yapıdaki skuaramit katalizörleri sentezlenebilir. Skuaramit sentezi üzerine yapılan bazı çalışmalar;

Bir çalışmada skuaramit sentezi iki aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada dimetilskuarat ile amin grubu içeren bileşiğin reaksiyonundan ilk substitüsyon reaksiyon oluşturulmuştur. Daha sonra ikinci aşamada sinkon türevli sekonder amin ile etkileştirilerek % 85 verimle skuaramit sentezi gerçekleştirilmiştir (Jeremiah ve ark., 2008).



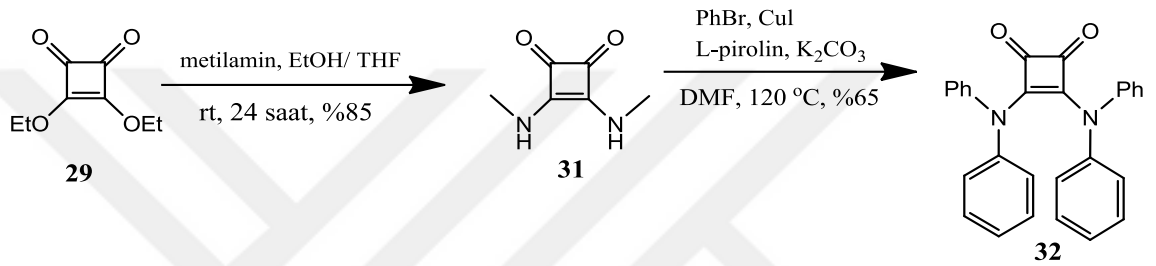
Şekil 1.21. Sinkon türevli skuaramit sentezi

Başka bir çalışmada skuarik asit ile aromatik aminin $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 12 saat boyunca tepkimesiyle % 80 verimle skuaramit katalizörü sentezlenmiştir (Rostami ve ark., 2010).



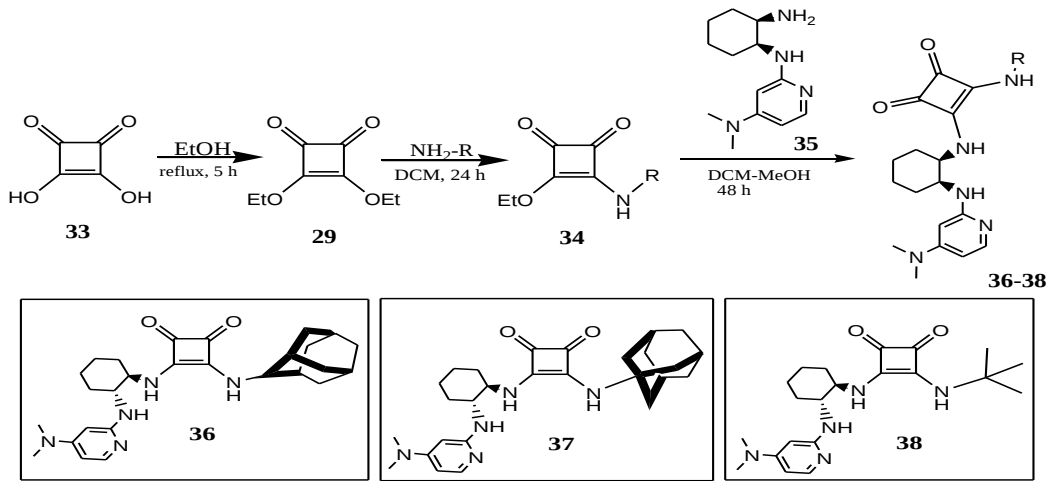
Şekil 1.22. Skuaramit Sentezi

Diğer bir çalışmada skuaramit türevi olan tersiyer diaril skuaramit katalizörü skuarik asit ile başlayarak bakır vasıtasıyla sentezlenmiştir (Ramalingam ve ark.).



Şekil 1.23. Bakır vasıtasıyla skuaramit sentezi

Bir diğer çalışmada Tanyeli ve grubu 2011 yılında skuarik asitten dietil skuaratı 5 saat içerisinde etanol ile reflux yaparak sentezlemiştir. Daha sonra diklorometan içerisinde monoskuaratı sentezledikten sonra 2-aminodimetilamino piridin'le reaksiyona sokularak farklı yapıdaki skuaramit katalizörlerini sentezlemiştir.



Şekil 1.24. Skuaramit organokatalizörü için sentetik yol

1.12.2 Skuaramitlerin Uygulama Alanları

Skuaramitler biyolojik olarak aktif ajanlar olarak davranması ve fosfat grubunu taklit edebilmesinden dolayı protein, nükleotid ve sakkarit gibi yapılar arasında bağlayıcı olarak işlev görebilmektedir (Süleymanoğlu ve ark., 2012).

Skuaramitler, bisaminoketonların ön maddesi olmasından dolayı, biyokonjugasyon için bağlayıcı olarak ve altyapı oluşturması özelliğinden dolayı kristal mühendisliğinde kullanılmaktadır (Rostami ve ark., 2010).

İlaç kimyasında da farmakoforun gelişmesi içinde yer almaktadır.

Skuarbisamidler, lazer flash fotolizi kullanılarak bisketenlerin uygulanmasında, biyoester ile molekül algılayıcı grup ve organobileşikler olarak kullanılmaktadır (Süleymanoğlu ve ark., 2011).

Materyal Biliminde yeni asimetrik metotların geliştirilmesinde kullanılmaktadır.

1.13 Pirazolonlar

Heterosiklik bileşikler organik kimyanın klasik en büyük bölümünü oluşturur ve çok geniş biyolojik ve endüstriyel öneme sahiptir. Biyolojik olarak aktif bileşiklerin büyük çoğunluğu olan heterosiklik bileşikler aynı zamanda kozmetik endüstrisinde uygulamalı olarak katkı maddesi ve tamamlayıcı olarak, fotoğraf, bilgi depolama ve plastiklerde kullanılır. Heterosiklik bileşikler ayrıca, eczacılık ve tarımda kullanılır. Heterosiklik bileşikler farmasötik aktiviteleri nedeniyle daha fazla önem kazanmaktadır. Biyolojik aktivitenin geniş spektrumu ve çeşitli bioaktif moleküllerin tasarımı içinde sentetik araç gibi geniş kapsamlı yarar sağladığından dolayı pirazolonlar oldukça önemli bileşiklerdir (Himly ve ark., 2003).

Pirazolonlar birbirine komşu iki azot atomu ve bir ketonik grup içeren beş üyeli heterosiklik bir bileşiktir. 1883 yılında kinolin türevi sentezlemeye çalışan Ludwig Knorr, fenilhidrazin ile asetoasetik esteri tepkimeye sokarak metilasyon sonrası izole ettiği ürünün bir pirazolon türevi olduğunu bulmuştur (Pal ve ark., 2008). Knorr'un başlattığı pirazolonlar üzerindeki çalışmalar, bu gruptaki maddelerin antipiretik etkisinin saptanması üzerine kısa sürede yoğun ilgi görmüştür. Pirazolonlardan antipiretik ve analjezik kullanım dışında analitik amaçlarla tekstil sanayisinde boya olarak ve renkli

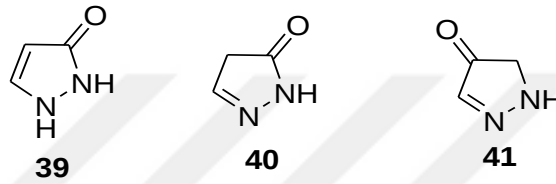
fotoğrafçılıkta yararlanılabileceği ortaya konulmuştur. Bu çalışmalarda, çok sayıda maddenin sentezi yapılmış ve çeşitli sentez yöntemleri geliştirilmiştir (Al-Haiza ve ark., 2001; Mariyappan, ve ark., 2010).

Pirazolonlar en iyi aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

3-pirazolin-5-one **(39)**

2-pirazolin-5-one **(40)**

4-pirazolone, ya da 2-pirazolin-4-one **(41)** olarak da adlandırılır (Metwally ve ark., 2012).

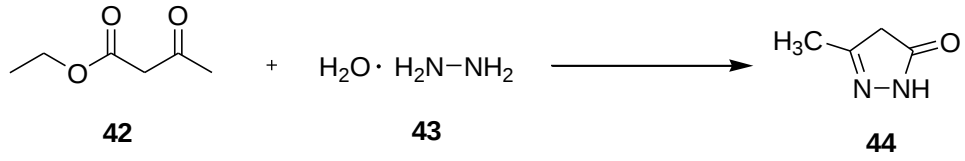


Şekil.1.25. Pirazolon Türleri

Pirazolonlar biyolojik önemi açısından ilaç endüstrisinde ilaç maddeleri olarak önem kazanmıştır. Örneğin, pirazolonlar için fenazon, propifenazon, ampyrone ve metamizol yararlı ateş düşürücü ve ağrı kesici ilaçlardır. Buna ek olarak, pirazolonlar antimikrobiyal, antifungal, antimikrobakteriyel, antibakteriyel, anti-enflamatuar, antitümör, gastrik sekresyon uyarıcı, anti-depresan ve antifilarial aktivitelere sahiptir. Ayrıca ekstraksiyon uygulamaları ve çeşitli metal iyonlarının ayrılmasında kullanılmasının yanında boyalar, pigmentler, pestisitler ve bağlayıcı maddelerinin öncü maddesi olarak da kullanılmaktadır (Shweta, 2013).

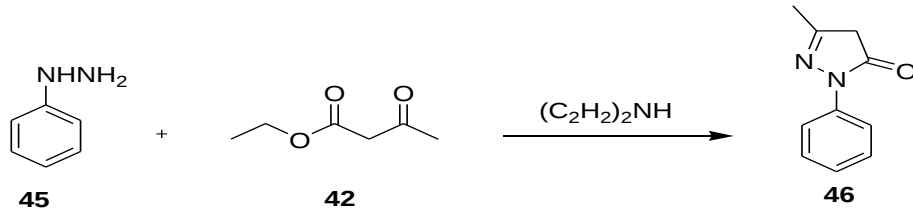
1.13.1 Pirazolon ve Türevlerinin Sentezi

Mariyappan ve ark. (2010) yaptığı çalışmada etilasetoasetat **(42)** ile hidrazin hidrat **(43)** karışımı geri soğutucu altında 60 °C'de 1 saat ısıtılarak reaksiyona sokulmuştur. Daha sonra karışım soğutulup süzildükten sonra kurutulmuş ve kristalize edilmiştir. Reaksiyon sonucunda 3-metil-1-pirazol-5-on **(44)** sentezlenmiştir (Şekil 1.26).



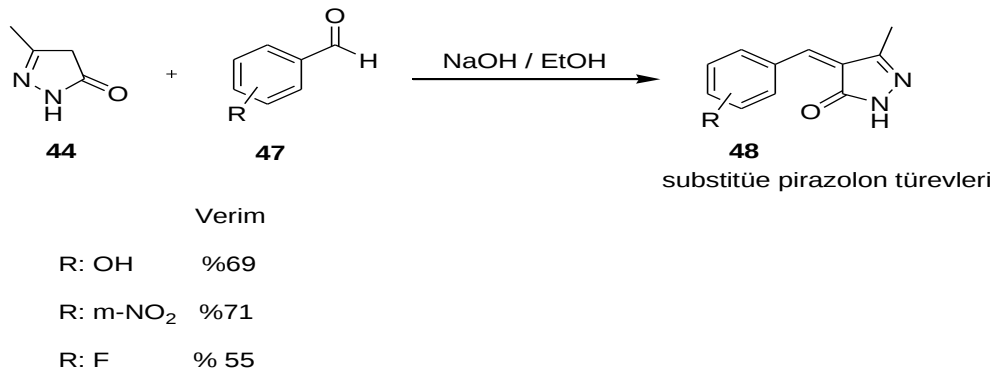
Şekil. 1.26. 3-Metil-1-pirazol-5-on sentezi

Diğer bir çalışmada fenilhidrazin (**45**) ile etilasetoasetat (**42**) asetik asit varlığında ve katalizör olarak etilenamin kullanılarak tepkimeye sokulmuştur. Karışım 1 saat karıştırıldıktan sonra soğutulup süzildükten sonra elde edilen ürün kurutulmuş ve kristalize edilmiştir. Reaksiyon sonucunda % 89 verimle 3-metil-1-fenil-pirazol-5-on (**46**) sentezlenmiştir (Şekil 1.21) (Parajuli ve ark. 2015).



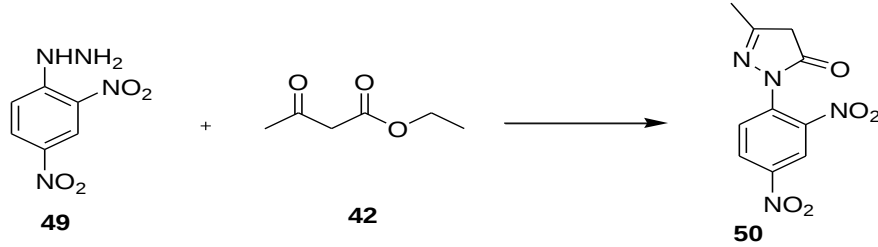
Şekil. 1.27. 3-Metil-1-fenil-pirazol-5-on sentezi

Bir başka çalışmada 3-metil-5-pirazolon üzerine % 20 sodyum hidroksit (alkollü çözelti) eklenerek 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Daha sonra bu reaksiyon karışımına farklı substitüe gruplar bağlı aromatik aldehytler karışıma eklenerek 8 saat boyunca karıştırılmıştır. Tepkime karışımı soğutularak HCl ile çökeltilmiştir ve oluşan substitüe pirazolon türevleri farklı verimlerle elde edilmiştir (Mariappan ve ark., 2010).



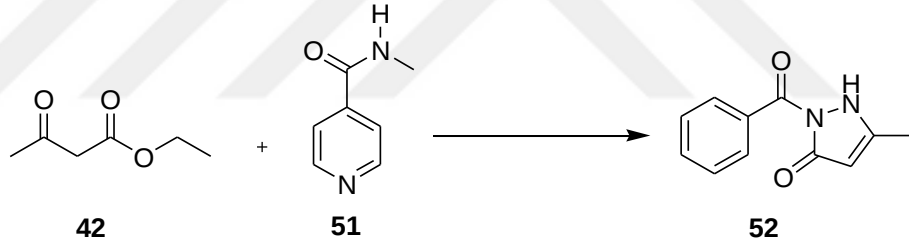
Şekil. 1.28. Farklı R grubu içeren pirazolon türevleri

2,4-dinitrofenil hidrazin (**49**) ile etil asetoasetat (**42**) dietilamin varlığında sıcaklık 146-148 °C’de reflux edilmiştir. Ürün 2-(2,4-dinitrofenil)-5-metil-pirazol-3-on (**50**) % 98 verimle elde edilmiştir (Satyanarayana ve Rao, 1995).



Şekil. 1.29. 2-(2,4-Dinitro-fenil)-5-metil-pirazol-3-on

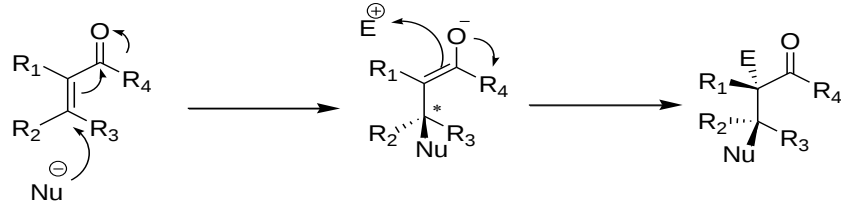
İsoniazide (**51**) ve etil asetoasetat (**42**) 1:1 oranında tepkimesinden % 82 verimle 2-izonikotinol-5-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-on (**52**) ürünü elde edilmiştir (Naik ve Malik, 2010).



Şekil. 1.30. 2-İzonikotinol-5-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-on sentezi

1.14 Asimetrik Michael Katılma Reaksiyonları

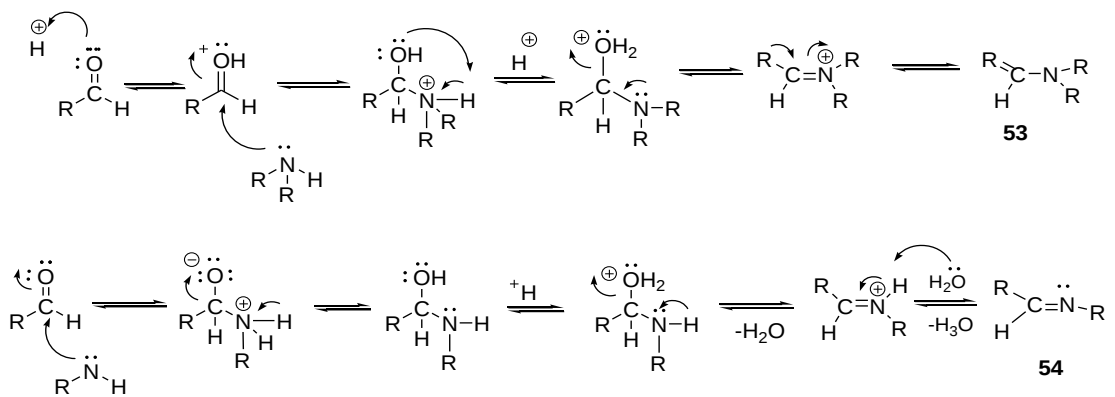
Michael katılma reaksiyonlarında Michael alıcısı olarak kabul edilen α,β - doymamış karbonil bileşikler ve Michael vericisi olarak adlandırılan bir nükleofil grubu vardır. Reaksiyon mekanizması α,β -doymamış karbonil bileşiklerine nükleofilin β -karbonuna saldırmasıyla başlar. Çift bağ yana kayarken, karbonildeki çift bağın biri oksijenin üzerine toplanır ve daha sonra asidik ortama sokularak oksijen üzerindeki yük eski haline gelerek karbonil grubuna dönüşür (Berkessel ve Gröger, 2005).



Şekil 1.31. Michael katılma reaksiyon mekanizması

Karbon-karbon bağı oluşumu organik sentezde en önemli süreçtir ve C-C bağı oluşturmaya reaksiyonların çekici tarafı kiral molekülleri sentezleme olanağıdır. Michael katılması reaksiyonu enantiyoselektif C-C bağı oluşumu için en önemli ve etkili yöntemlerden biridir ve birçok biyolojik olarak aktif bileşik ve doğal ürünün sentezinde önemli bir adım olarak kullanılır.

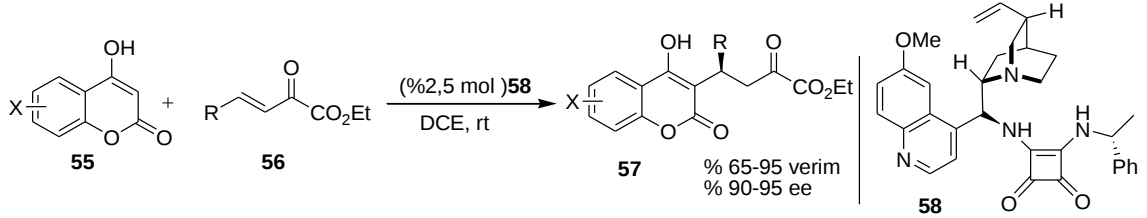
Enantiyoselektif Michael katılma reaksiyonlarında, elektrofilin, nükleofilin veya her iki reaktifin H-bağlanma, iyon eşleştirmesi veya kovalent bağlanma gibi çok daha güçlü etkileşimlerle aktivasyon sürecinde organokatalizörler tarafından kiral bileşikler oluşturmaya en basit yolu olarak kabul edilebilir. Bunlardan enamin katalizi, nükleofil aktivasyonunun bir kiral enamin (**53**) ara maddesi ile gerçekleştiği ve daha sonra nükleofilin çeşitli elektrofillerle reaksiyona girebileceği Michael katılma reaksiyonları için bu organokataliz en çekici olanıdır. Bir diğeri ise Michael alıcısını aktive ederek iminyum iyonu (**54**) oluşturma yoludur (Şekil 1.35) (Berkessel ve Gröger, 2005).



Şekil 1.32. Enamin ve iminyum iyonu oluşumu

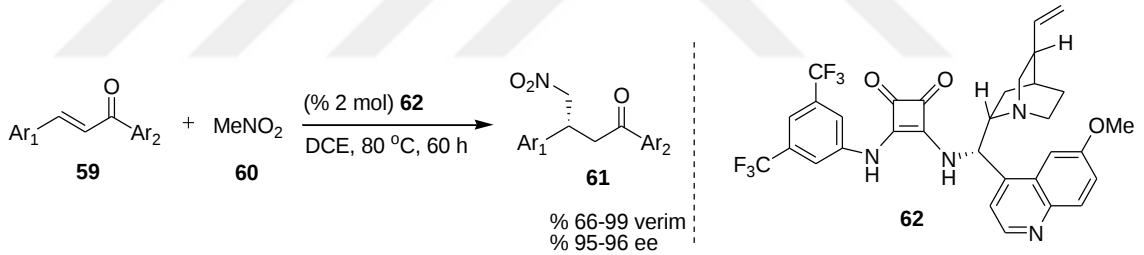
2010 yılında Xu ve ark., tarafından 4-hidroksikumarinlerin β - γ -doymamış α -ketoesterlere enantiyoselektif Michael katılma reaksiyonunda kiral skuaranit türevli

organokatalizörleri kullanmışlardır. Çalışma sonunda yüksek verimlilik ve enantioseçicilik kaydetmişlerdir.



Şekil 1.33. Hidroksikumarinlerin β - γ -doymamış α -ketoesterlere asimetrik Michael katılması

Du ve ark., tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada *trans*-kalkonlara nitroalkanların katılmasını skuaramidin katalize ettiği enantioselektif Michael reaksiyonunu yayınlamışlardır. Bu çalışmada sıcaklık arttıkça hem enantioselektiflik hem de verim arttığından reaksiyonlar 80 °C’de gerçekleştirilmiştir. İstenen Michael katılma ürünleri çok yüksek bir verimle ve enantioselektiflik ile elde edilmiştir.

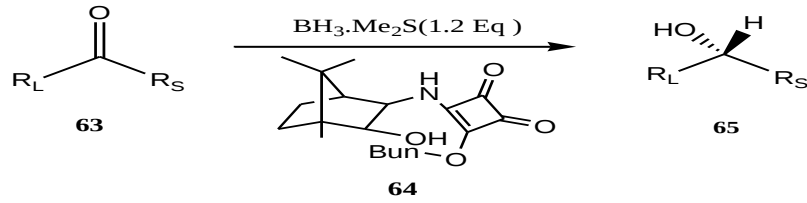


Şekil 1.34. *Trans*-kalkona nitroalkanların enantioselektif Michael katılması

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

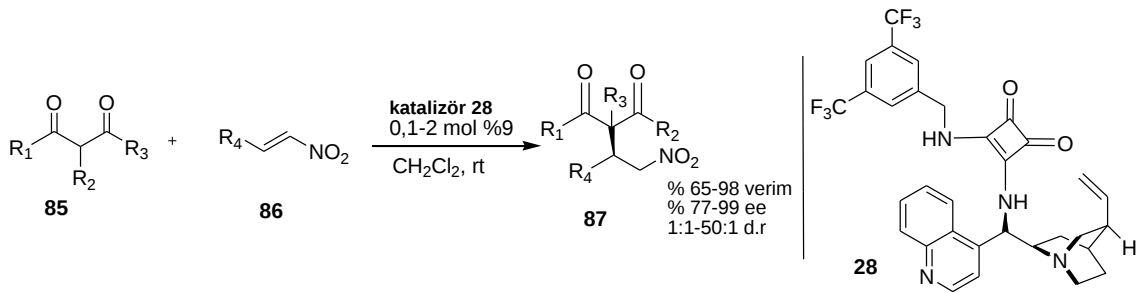
2.1. Asimetrik Sentez Reaksiyonlarında Skuaramit Katalizörleri

2005 yılında skuaramit iskeleti kullanılarak yapılan ilk çalışma Xie tarafından yapılmıştır. Boran dimetil sülfür kullanarak ketonların indirgemesi yapılmış ve burada skuarik amit alkol bifonksiyonel katalizör olarak değil ligand olarak kullanılmıştır (Zou ve ark., 2005).



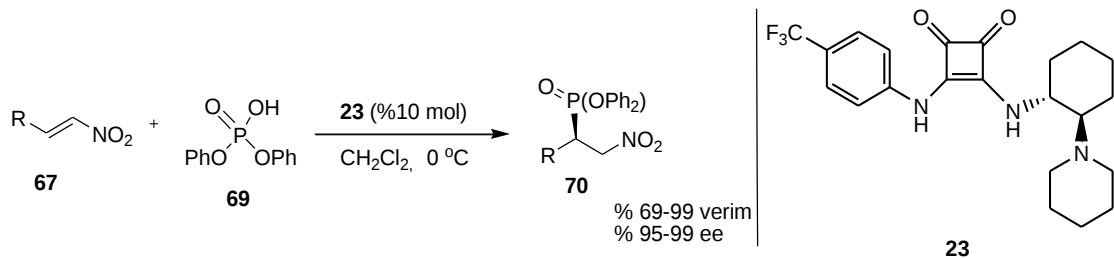
Şekil 2.1. Skuaramit ligand ile bir prokiral ketonun indirgenmesi

2008 yılında Rawal ilk skuaramite dayalı bifonksiyonel organokatalizörün çalışmasını yapmıştır. Sinkonin türevli skuaramit katalizörünü kullanarak nitroolefinlere dikarbonil bileşiklerin asimetrik konjuge ilavesini test etmiştir. Verimi % 65-98 arasında enantiyoseçiciliği % 77-99 arasında elde etmiştir (Rawal ve ark., 2008).



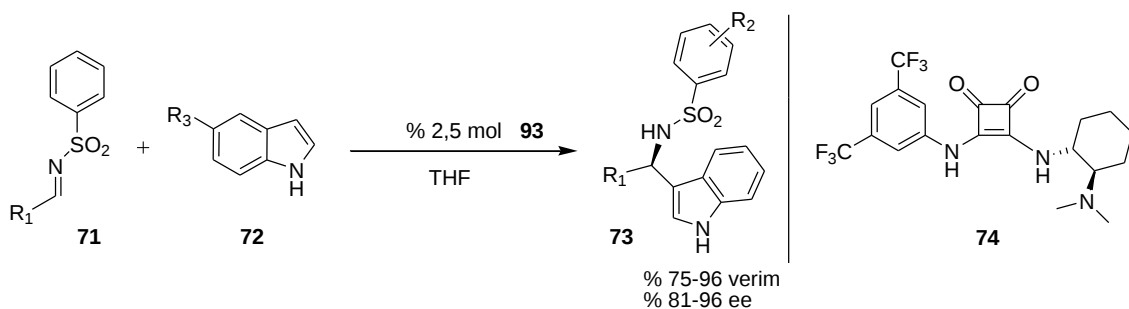
Şekil 2.2. Nitroolefinlere dikarbonil bileşiklerinin asimetrik katılması

Rawal 2010 yılında bifonksiyonel skuaramit katalizörü varlığında nitroalken ve difenilfosfit reaksiyonunu gerçekleştirilmiş verimi % 69-99 arasında enantiyoseçiciliği ise % 95-99 arasında değişen sonuçlar elde etmiştir (Rawal ve ark., 2010).



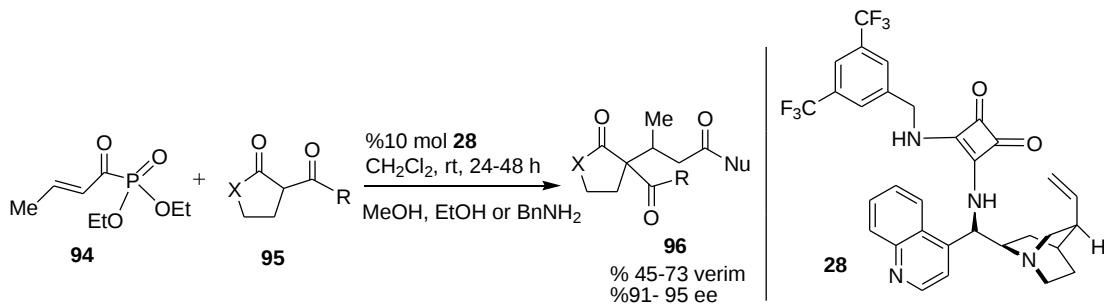
Şekil 2.3. Skuaramit katalizörü varlığında nitroalkenlere difenilfosfit'in asimetrik Michael katılması

2010 yılında Rawal ve ark. indollerle arılsülfoniliminin Fiedel Crafts reaksiyonunu incelemiş bu reaksiyonda en geleneksel skuaramit türevi olan sikloheksildiamin türevli skuaramit kullanıp yüksek verim ve enantiyoseçicilik elde etmişlerdir (Qian ve ark., 2010).



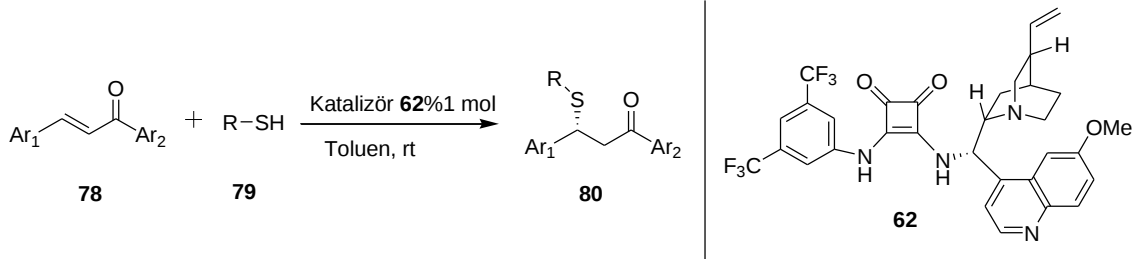
Şekil 2.4. İndoller ile *N*-sülfoniliminlerin friedel-crafts reaksiyonu

2010 yılında yapılan başka bir çalışmada doymamış ketoesterlere 4-hidroksikumarinin enantiyoseçimli Michael katılmasında kiral skuaramit organokatalizörü kullanılmış ve % 65-95 arasında verim ile % 90-99 arasında enantiyoseçicilik elde etmişlerdir (Qian ve ark., 2010).



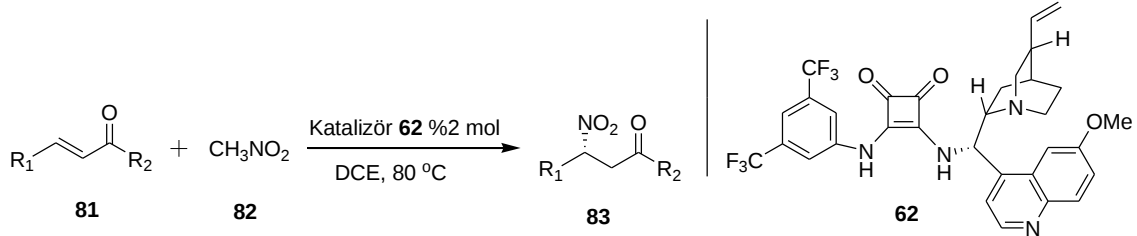
Şekil 2.5. Doymamış açilfosfanatlara siklik dikarbonillerin konjuge katılması

2010 yılında Chen ve arkadaşları *trans*-kalkona tiyollerin enantiyoseçimli sülfamichael katılması reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. Bu reaksiyonda kiral skuaranit organokatalizörünü kullanmışlardır. Bu reaksiyonun verimini % 55-98 enantiyoseçiciliği % 61-96 olarak elde etmişlerdir.



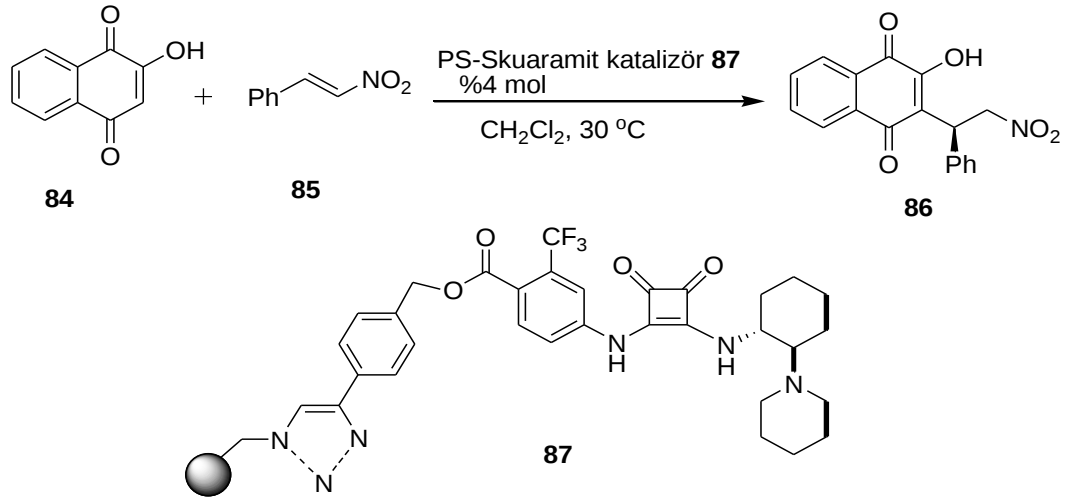
Şekil 2.6. *Trans*-kalkon'a tiyollerin skuaranit katalizli Sülfamichael katılması

Diğer bir çalışmada 2010 yılında Yang ve ark., *trans*-kalkonla nitroalkenlerin Michael reaksiyonunda sinkonidin türevli skuaranit organokatalizörünü kullanmıştır. Yüksek enantiyoseçicilik ve verim elde etmiştir.



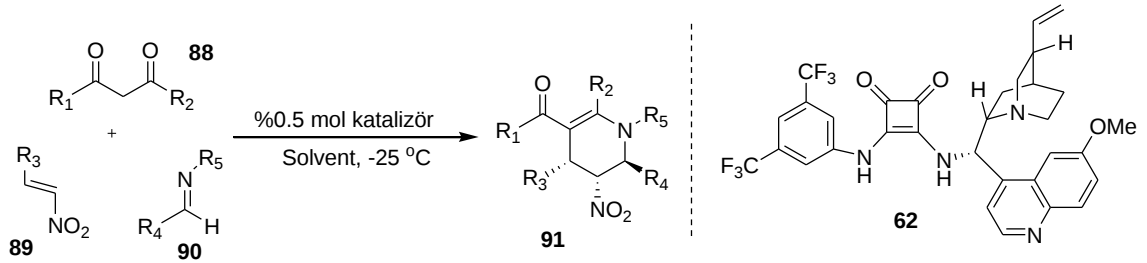
Şekil 2.7. *Trans*-kalkona nitroalkenin skuaranit katalizörü vasıtasıyla enantiyoseçimli Michael Katılması

2013 yılında yapılan başka bir çalışmada nitroalkene, 2-hidroksi-1,4-naftakinon'un Michael katılmasında katalizör olarak polistiren destekli bifonksiyonel skuaranit organokatalizörü kullanılmıştır. Reaksiyonda düşük katalizör yüklemesiyle yüksek enantiyoseçicilik ve yüksek verim elde edilmiştir (Kasaplar ve ark., 2013).



Şekil 2.8. PS-Skuaramit bifonksiyonel organokatalizörü ile yapılan Michael katılma reaksiyonu

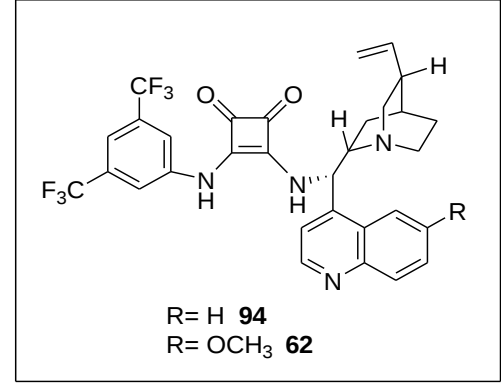
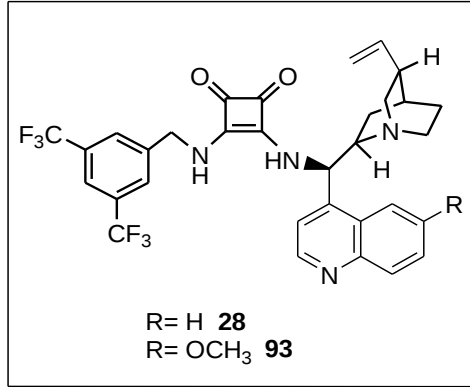
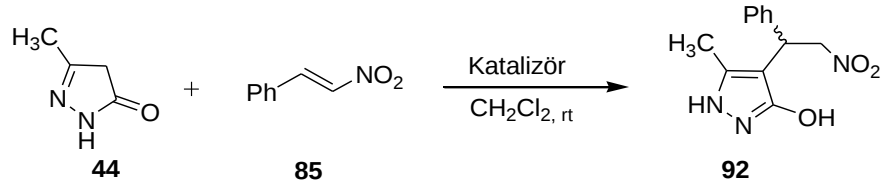
2014 yılında yapılan bir çalışmada 1,3-dikarbonil bileşikleri ile β -nitroolefinler ve aldiminler arasında gerçekleşen Michael/aza-Henry/siklizasyon reaksiyonunda kinin türevli skuaramit organokatalizörü kullanılmış yüksek verim ve enantiyoseçicilik elde edilmiştir (Blümel ve ark., 2014).



Şekil 2.9. Kinin türevli skuaramit organokatalizörü varlığında Michael-Aza-Henry siklizasyon reaksiyonu

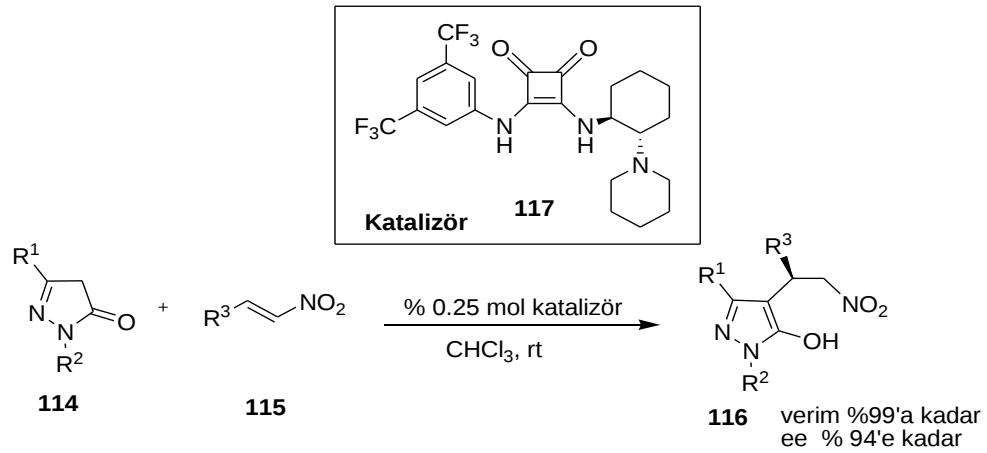
2.2. Kiral Skuaramitlerin Kullanıldığı Pirazolona *Trans*-Nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonları

Bir çalışmada kiral skuaramit türevi ligandlar 3-metil-1-pirazol-5-on bileşiğine nitrostirenin konjuge katılmasında katalizör olarak kullanılmıştır (Li ve Du, 2013).



Şekil 2.10. Kinin türevli skuaramit katalizörü varlığında pirazolona *trans*- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılması

Başka bir çalışmada skuaramit türevi olan kiral ligand varlığında 5-substitue pirazolon halkasına nitrostiren katılması gerçekleştirilmiş % 94 enantiyomerik fazlalıkla kiral ürün elde edilmiştir (Rao ve ark., 2016).

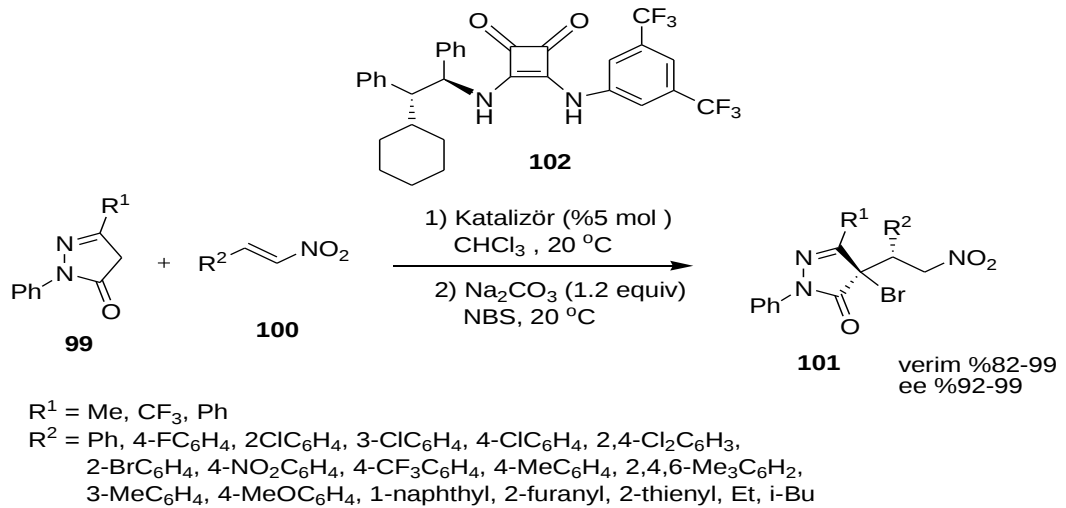


Şekil 2.11. 5-Substitue pirazolon halkasına substitüe *trans*- β -nitrostiren'in enantiyoseçimli katılması

Çizelge 2 1. 5-Substitue pirazolon halkasına substitüe *trans*- β -nitrostiren'in enantiyoseçimli katılma çalışması

No	R ¹	R ²	R ³	(%) Verim	(%) ee
1	H	CH ₃	C ₆ H ₅	95	70
2	H	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	86	66
3	H	CH ₃	4- CH ₃ OC ₆ H ₄	84	69
4	H	CH ₃	2- CH ₃ OC ₆ H ₄	89	77
5	H	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	86	70
6	H	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	85	77
7	H	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄	80	35
8	H	CH ₃	2-FC ₆ H ₄	90	85
9	H	CH ₃	2-ClC ₆ H ₄	84	67
10	H	CH ₃	2-BrC ₆ H ₄	82	71
11	H	CH ₃	2-NO ₂ C ₆ H ₄	89	75
12	H	CH ₃	3-NO ₂ C ₆ H ₄	91	85
13	H	CH ₃	1-Naftil	83	66
14	H	CH ₃	2-Naftil	79	65
15	H	CH ₃	2-Furanil	92	83
16	H	CH ₃	2-Tiyenil	88	76
17	H	CH ₃	3,4-(O ₂ CH ₂)C ₆ H ₃	90	78
18	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	96	96
19	C ₆ H ₅	CH ₃	2-Furanil	92	93
20	C ₆ H ₅	CH ₃	2-Tiyenil	95	96
21	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	89	75

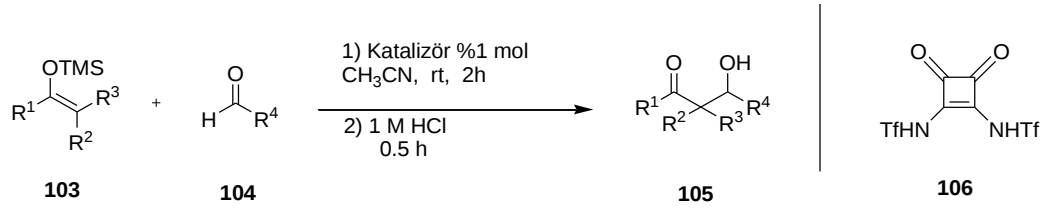
Diğer bir çalışmada ise 5-substitue pirazolon halkasına nitrostirenin konjuge katılması tepkimesinde skuaramit türevi olan kiral ligand kullanılarak % 92-99 enantiyomerik fazlalıkla kiral ürün elde edilmiştir (Wang ve ark., 2013).



Şekil 2.12. Skuaramit türevi kiral katalizör varlığında pirazolon türevi bileşiklere nitrostiren'in konjuge katılması

Son zamanlarda Mukaiyama, *N,N*-bis(triflorometansülfonil) süstitüe edilmiş skuaramit, Brønsted asit katalizörü olarak aldol reaksiyonlarında kullanılmıştır (Cheon ve Yamamoto, 2010; Cheon ve Yamamoto, 2011).

Çizelge 2. 2. Skuaramit türevi katalizör varlığında enantiyoseçimli aldol katılma çalışması



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Verim (dr)
1	Ph	H	H	Ph	96
2	Ph	H	H	Cy	91
3	Ph	H	H	t-Bu	98
4	2-Tol	H	H	Ph	98
5	-(CH ₂) ₄ -		H	Ph	86
					(1:4)

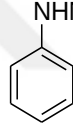
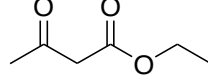
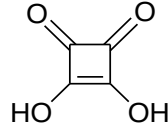
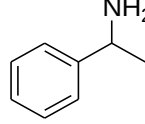
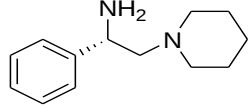
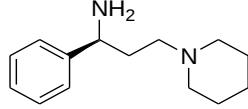
3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

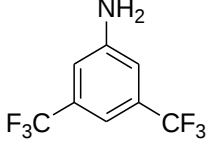
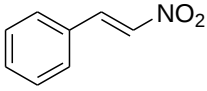
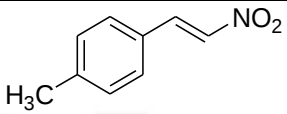
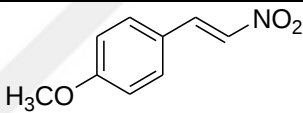
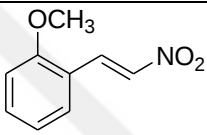
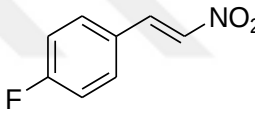
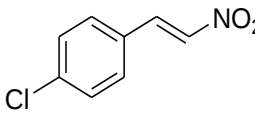
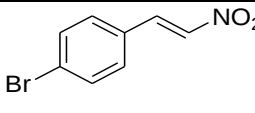
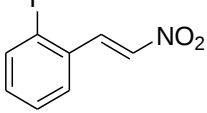
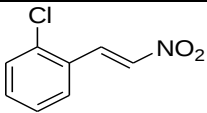
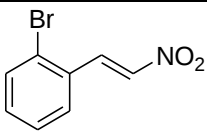
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmada pirazolon türevinin, kiral skuaramit yapısı içeren katalizörlerin ve enantiyoseçimli reaksiyonda kullanmak üzere aşağıda belirtilen kimyasallar kullanılmıştır. Kullanılan kimyasallar Merck ve Sigma-Aldrich firmalarından temin edilmiştir.

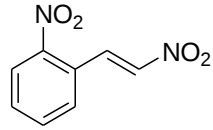
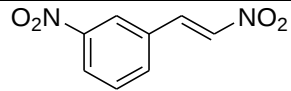
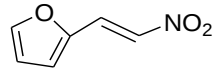
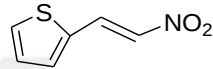
Çizelge 3 1. Kullanılan Kimyasallar ve Kimyasal yapıları

No	Kullanılan Kimyasallar	Kimyasal Yapıları
1	Hidrazin hidrat (43)	$H_2O \cdot H_2N-NH_2$
2	Fenil hidrazin (45)	
3	Etil asetoasetat (42)	
4	Skuaik asit (33)	
5	1-Fenil etil amin (<i>R</i>) ve (<i>S</i>) enantiyomeri (107)	
6	(<i>S</i>)-1-Fenil-2-(piperidin-1-il)etanamin (108)	
7	(<i>S</i>)-1-Fenil-3-(piperidin-1-il)propan-1-amin (109)	

Çizelge 3 1. (Devam). Kullanılan Kimyasallar ve Kimyasal yapıları

No	Kullanılan Kimyasallar	Kimyasal Yapıları
8	3,5-Bis(triflorometil)anilin(110)	
9	<i>Trans</i> - β -nitrostiren (85)	
10	<i>Trans</i> -4-metil- β -nitrostiren(111)	
11	<i>Trans</i> -4-metoksi- β -nitrostiren(112)	
12	<i>Trans</i> -2-metoksi- β -nitrostiren(113)	
13	<i>Trans</i> -4-floro- β -nitrostiren(114)	
14	<i>Trans</i> -4-kloro- β -nitrostiren(115)	
15	<i>Trans</i> -4-bromo- β -nitrostiren(116)	
16	<i>Trans</i> -2-floro- β -nitrostiren(117)	
17	<i>Trans</i> -2-kloro- β -nitrostiren(118)	
18	<i>Trans</i> -2-bromo- β -nitrostiren(119)	

Çizelge 3 1. (Devam) Kullanılan Kimyasallar ve Kimyasal yapıları

No		Kullanılan Kimyasallar	Kimyasal Yapıları
19		1-Nitro-2-((E)-2-nitrovinil)benzen (120)	
20		1-Nitro-3-((E)-2-nitrovinil)benzen (121)	
21		2-((E)-2-Nitrovinil)furan (122)	
22		2-((E)-2-Nitrovinil)tiyofen (123)	

Sentez sırasında CHCl_3 , toluen, DCM, MeOH, dietil eter, EtOH gibi organik çözücüler kullanılmıştır.

Elde edilen ürünlerin saflaştırılması sırasında uygulanan kristallendirme ve kolon kromatografisi için metanol, hekzan, etil asetat gibi çözücüler ve kolon dolgu maddesi olarak silika jel kullanılmıştır.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

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

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

FT-IR Spektrumları 2000 Perkin-Elmer spektrometresinde ölçülmüştür

Elementel analizleri LECO CHNS-932 model cihazla yapılmıştır.

Çevirme Açıları AutoPol IV. Model polarimetre ile belirlenmiştir.

Erime noktası ölçümleri, Electrothermal marka cihazla belirlenmiştir.

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

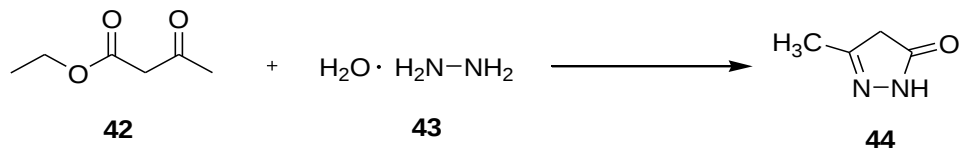
3.2. Yöntem

3.2.1. Pirazolon Türevlerinin Sentezi

Tez kapsamında, literatürde bilinen yöntemlerle farklı fenil hidrazinler ve etil asetoasetat kullanılarak akiral ve kiral yapıda pirazolon türevleri sentezlenmiştir (Messina ve ark., 2000). Sentezlenen bu pirazolon türevleri enantiyoseçimli reaksiyonda substrat olarak kullanılmıştır.

3.2.2.3-Metil-1-pirazol-5-on Sentezi (44)

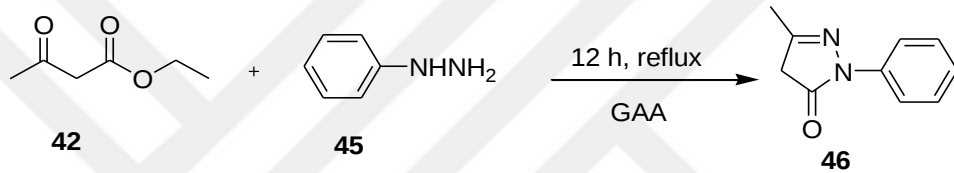
Etil asetoasetat (**42**) (0.5 mol), 250 mL'lik konik bir balona alındı ve üzerine 40 mL saf etanol içindeki hidrazin hidrat (**43**) (0.5 mol) çözeltisi yavaş yavaş eklenerek karıştırıldı. Reaksiyon karışımının sıcaklığı reaksiyon sırasında arttırılarak 60°C civarında düzenlendi. Reaksiyon 60°C'de 1 saat karıştırıldıktan sonra kristalli bir tortu ayrıldı. Reaksiyon karışımı kristalleşmeyi tamamlamak için bir buz banyosu içinde soğutuldu. Kristalleşmenin tamamlanması için bekletildikten sonra süzüldü ve tortu, soğuk alkolden yeniden kristalleştirilerek 3-metil-1-pirazol-5-on (**44**) elde edildi. (Mariappan ve ark., 2010; Desai ve ark., 2008).



Şekil 3.1. 3-Metil-1-pirazol-5-on sentezi

3.2.2.1. 3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-5(4H)-on Sentezi (46)

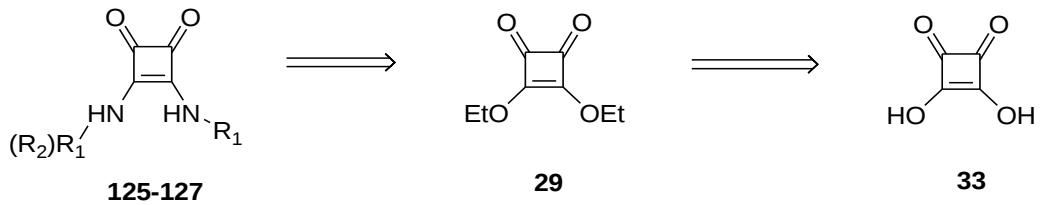
2,2 mL (17 mmol) etil asetoasetat (**42**), 1,4 ml (14 mmol) fenil hidrazin (**45**) ve 5 mL glasiyelasetik asit 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı. Geri soğutucu altında 12 saat yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırıldı. Geriye kalan yağimsı kalıntıya soğuk dietil eter ilave edilerek buz banyosu içerisinde katılaşması sağlandı. Gooch krozesinden süzülen katılar 2-3 defa soğuk eterden geçirildi. Elde edilen katılar benzen-petrol eteri çözücü sisteminde kristallendirilerek 3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-5(4H)-on (**46**) elde edildi. (SiO₂; n-hekzan/etil asetat 2:1) (Huang ve ark., 2009).



Şekil 3.2. 3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-5(4H)-on sentezi

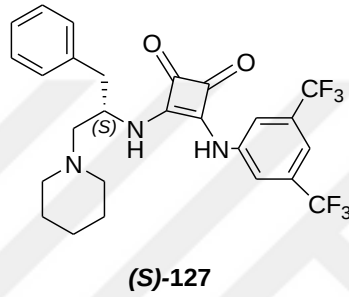
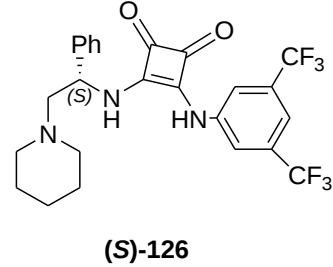
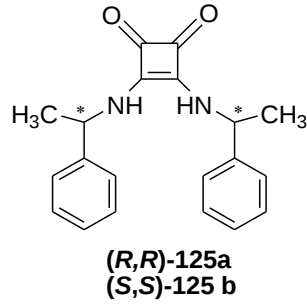
3.2.3. Kiral Skuaramit Türevi Ligandların Sentezi

3,4-Dihidroksi-3-siklobüten-1,2-dion (**33**) etanol ile tepkimesinden oluşan 3,4-dietoksi-3-siklobüten-1,2-dion (**29**) 3,5-bis(triflorometil)anilin ve kiral aminlerle reaksiyona sokularak kiral skuaramitlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Kiral amin olarak 1-feniletıl amin (**107 a.b**) ((*R*)- ve (*S*)- enantiyomerleri), 1-fenil-2-(piperidin-1-il)etanamin (**S**), **108**) 1-fenil-3-(piperidin-1-il)propan-2-amin (**S**), **109** kullanılmıştır. Sentezlenen kiral skuaramit türevi bileşikler için retrosentez planı ve sentezlenen bileşiklerin yapıları aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 3.3. Kiral skuaramit retro sentez planı

Sentezlenen skuaramit yapısındaki kiral ligandlar;



3.2.3.1. 3,4-Dietoksi-3-siklobüten-1,2-dion Sentezi (29)

3,4-Dihidroksi-3-siklobüten-1,2-dion (**33**) etanol ile geri soğutucu altında 3 saat boyunca karıştırarak reaksiyona sokuldu. Tepkime TLC ile kontrolü yapılarak 3,4-dietoksi-3-siklobüten-1,2-dion (**29**) renksiz sıvı olarak elde edilince sonlandırıldı. Daha sonra ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3.2.3.2. 3,4-Bis (1-Feniletilamino)siklobut-3-en-1,2-dion(125) Sentezi

1 mL 3,4-dietoksi-3-siklobüten-1,2-dion (**29**) ve 50 mL etanol dibi yuvarlak balona alındı. Üzerine 0,174 mL fenil etil amin çözeltiye eklendi. Reaksiyon TLC kontrolü yapılarak tamamlandı. Daha sonra karışım evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırılarak beyaz katı elde edildi. Daha sonra elde edilen katı madde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (SiO₂; n-hekzan/etil asetat 2:1)

3.2.3.3. Simetrik Olmayan Kiral Skuaramit Türevlerinin Sentezi

Dietilskuarat (1.74 mL, 11.75 mmol, 1 eqv.) üzerine azar azar 5 mL etanol içerisindeki 3,5-bis(triflorometil)anilin (1.84 mL, 11.75 mmol, 1 eqv.) karışımı eklenir. 24 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Oluşan katı süzülür ve EtOH ile yıkanır. (3.28 g, % 79 verim).

Elde edilen 3-(3,5-bis(triflorometil)fenilamino)-4-etoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (**124**) (3.0 mmol) 15 mL DCM'da çözülür ve DCM'da (15 mL) çözölmüş kiral amine (3.0 mmol) eklenir. Oda sıcaklığında karıştırılır, TLC kontrolü yapılarak reaksiyon sonlandırılır. Oluşan katı süzülür. Eter ile yıkanarak kurutularak kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırılır.

3-(3,5-Bis(triflorometil)fenilamino)-4-etoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (**124**) :

¹H-NMR, (DMSO-*d*₆, 400. MHz) δ (ppm), J (Hz): 1.41 (t, *J* = 7.1, 3H, CH₃), 4.79 (q, *J* = 7.1, 2H, CH₂), 7.78 (s, 1H, ArH), 8.03 (s, 2H, ArH), 11.19 (br, 1H, NH).

(S)-3-(1-Fenil-2-(piperidin-1-il)etilamino)-4-(3,5bis(triflorometil)fenilamino) siklobüt-3-en-1,2-dion (**126**):

Katı; 1.196 g, % 78 verim; mp 230–233 °C; $[\alpha]_D^{25}$ = 17.08 (c = 0.5, aseton).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.29–1.38 (m, 2H), 1.38–1.50 (m, 4H), 2.35 (br, 2H), 2.50–2.63 (m, 3H), 2.73–2.82 (m, 1H), 7.28–7.34 (br m, 1H), 7.36–7.41 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 8.16 (br s, 1H), 10.19 (br s, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 23.8, 25.5, 54.1, 55.6, 64.2, 114.7, 118.1, 123.2 (q, *J*_{C-F} = 271.0 Hz), 126.5, 127.7, 128.7, 131.3 (q, *J*_{C-F} = 33.0 Hz), 140.6, 141.0, 162.3, 169.6, 180.5, 184.5.

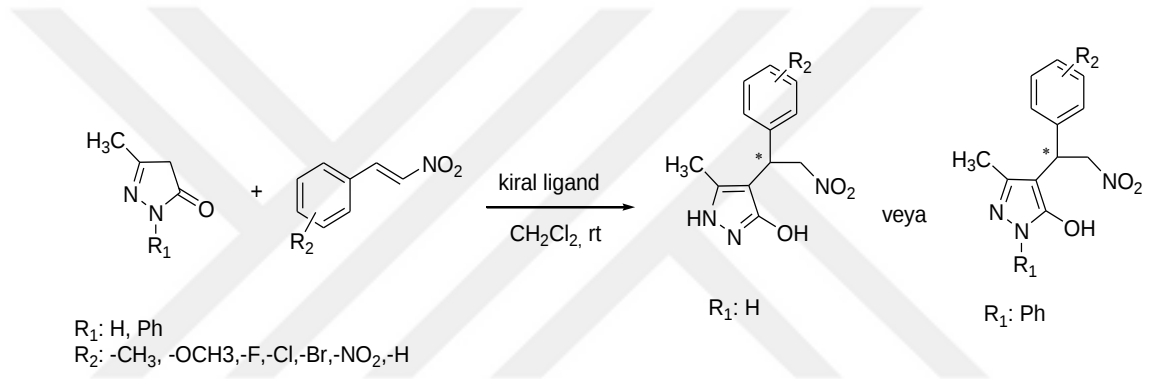
(S)-3-(3-Fenil-1-(piperidin-1-il)propan-2-ilamino))-4-(3,5bis(triflorometil)fenilamino)siklobüt-3-en-1,2-dion (**127**):

Katı; 1.024 g, % 65 verim; mp 248–250 °C; $[\alpha]_D^{25}$ = –49.65 (c = 0.5, DMSO).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 1.25–1.35 (m, 2H), 1.36–1.46 (m, 4H), 2.19–2.32 (br, 2H), 2.34–2.47 (m, 4H), 2.76 (ABqd, *J* = 13.8, 8.3 Hz, 1H), 2.94 (*J* = 3.8, 5.0 Hz, 1H), 7.11–7.32 (m, 5H), 7.60 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 8.00 (s, 2H), 10.09 (br s, 1H);

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 23.9, 25.6, 53.7, 54.4, 62.7, 114.7, 118.0, 123.2 (q, *J*_{C-F} = 271.0 Hz), 126.4, 128.4, 129.3, 131.4 (q, *J*_{C-F} = 34.0 Hz), 137.8, 141.1, 161.9, 170.0, 180.2, 184.5;

3.2.4. Pirazolona Substitüe Nitrostiren'in Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonu İçin Genel Prosedür

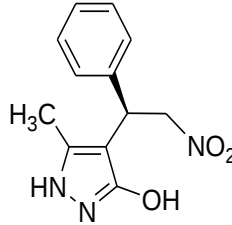


Şekil 3.4. Pirazolona Substitüe Nitrostiren'in Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonu

Kiral ligand varlığında 3-metil-5-pirazolon ve türevine sübstitüe nitrostirenin konjuge katılması model reaksiyon olarak seçilmiştir. Kiral ligand varlığında 3-metil-5-pirazolon türevi bileşiklere substitüe nitrostiren'in katılma reaksiyonu için genel prosedür;

CH₂Cl₂ (1,5 mL) içindeki substitüe nitrostiren (0,33 mmol) çözeltisine kiral skuaramit katalizörü (0,0033 mmol, % 1 mol) eklenir ve karışım N₂ atmosferi altında 5 dakika karıştırılır. Daha sonra % 1 HCl çözeltisine 3-metil-5-pirazolon (0,4 mmol) eklenir ve karışım substitüe nitrostiren çözeltisine eklenir. Oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek tamamlanır. Karışım evaporatörde çözücüsünden giderilir. Silikajel ile kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemi yapılır (Hekzan: EtOAc/ 1:1).

Şekil 3.5’de 3-metil-5-pirazolon ve *trans*- β -nitrostiren’in katılma reaksiyonundan sentezlenen 5-metil-4-((*R*)-2-nitro-1-feniletıl)-1H-pirazol-3-ol (**92**) bileşığının kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 3.5. 5-Metil-4-((*R*)-2-nitro-1-feniletıl)-1H-pirazol-3-ol (**92**) kimyasal yapısı

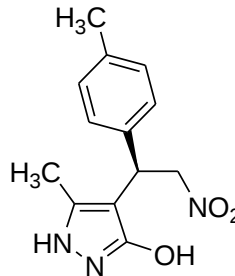
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 7.43-7.38 (m, 2H), 7.32-7.16 (m, 3H), 5.15 (dd, $J = 8.6, 12.9$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 7.6, 12.7$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 158.6, 138.8, 136.4, 127.1, 126.3, 125.5, 97.7, 76.6, 37.8, 8.6;

HPLC (AD-H, % 20 *i*-PrOH -Hekzan, 1 ml/dak, 254 nm): $t_{\text{major}} = 7.5$ dak, $t_{\text{minor}} = 6.8$ dak, % 68 ee.

3.2.5. Pirazolona Substitüe *Trans*- β -nitrostiren’in Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonları

3.2.5.1. 5-Metil-4-((*R*)-2-nitro-1-*p*-toliletıl)-1H-pirazol-3-ol (**128**)



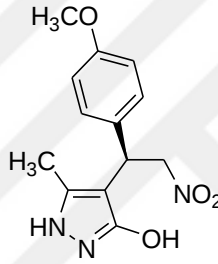
Şekil 3.6. 5-Metil-4-((*R*)-2-nitro-1-*p*-toliletıl)-1H-pirazol-3-ol (**128**) kimyasal yapısı

3-Metil-5-pirazolon ve 4-metil nitrostiren'in katılma reaksiyonu genel prosedürde belirtilen yöntem ile uygulanarak 24 saatte % 86 verimle beyaz katı elde edilmiştir. $[\alpha]_D^{25} = -75.3$ (c = 0.5, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃+ CD₃OD), δ (ppm): 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.22 (dd, *J* = 12.6, 8.7 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 12.6, 7.5 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 8.0, 7.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

HPLC (IC, % 10 *i*-PrOH -Hekzan, 1 ml/dak, 254 nm): *t*_{major} = 24.9 dak, *t*_{minor} = 17.5 dak, % 66 ee.

3.2.5.2. 4-((*R*)-1-(4-Metoksifenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (129)



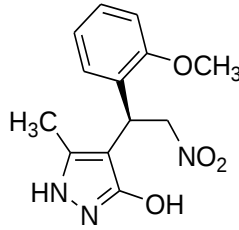
Şekil 3.7. 4-((*R*)-1-(4-Metoksifenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**129**) kimyasal yapısı

3-Metil-5-pirazolon ve 4-metoksi nitrostiren'in katılma reaksiyonu genel prosedürde belirtilen yöntem ile uygulanarak 24 saatte % 84 verimle beyaz katı elde edilmiştir. $[\alpha]_D^{25} = -38.8$ (c = 0.5, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃+DMSO-*d*₆), δ (ppm): 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.11 (dd, *J* = 8.4, 12.6 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 7.7, 12.6 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 7.9, 8.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.11 (s, 3H);

HPLC (AD-H, % 20 *i*-PrOH-Hekzan, 1 ml/dak, 254 nm): *t*_{major} = 14.9 dak, *t*_{minor} = 10.7 dak, % 70 ee.

3.2.5.3. 4-((*R*)-1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**130**)



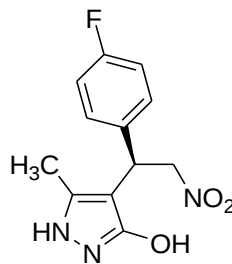
Şekil 3.8. 4-((*R*)-1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**130**) kimyasal yapısı

3-Metil-5-pirazolon ve *trans*-2-metoksi nitrostiren'in katılma reaksiyonu genel prosedürde belirtilen yöntem ile uygulanarak 24 saatte % 89 verimle beyaz katı elde edilmiştir. $[\alpha]_D^{25} = -59.5$ (c = 0.5, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃+DMSO-*d*₆), δ (ppm): 7.43-7.32 (m, 2H), 6.96 (t, *J* = 8.5, 8.6 Hz, 2H), 5.13 (dd, *J* = 8.3, 12.8 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 7.7, 12.6 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H);

HPLC (IC, % 10 *i*-PrOH-Hekzan, 1 ml/dak, 254 nm): $t_{\text{major}} = 20.6$ dak, $t_{\text{minor}} = 14.7$ dak, % 71 ee.

3.2.5.4. 4-((*R*)-1-(4-Florofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**131**)



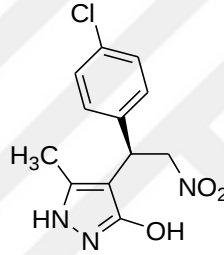
Şekil 3.9. 4-((*R*)-1-(4-Florofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**131**) kimyasal yapısı

3-Metil-5-pirazolon ve *trans*-4-floro- β -nitrostiren'in katılma reaksiyonu genel prosedürde belirtilen yöntem ile uygulanarak 24 saatte % 86 verimle beyaz katı elde edilmiştir. $[\alpha]_D^{30} = -59.6$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 7.43-7.32 (m, 2H), 6.96 (t, $J = 8.5$, 8.6 Hz, 2H), 5.13 (dd, $J = 8.3$, 12.8 Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 7.7$, 12.6 Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H).

HPLC (IC, % 10 *i*-PrOH-Hekzan, 1 ml/dak, 254 nm): $t_{\text{major}} = 20.6$ dak, $t_{\text{minor}} = 14.7$ dak, % 71 ee.

3.2.5.5. 4-((*R*)-1-(4-Klorofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (132)



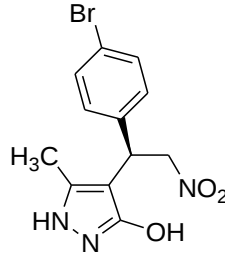
Şekil 3.10. 4-((*R*)-1-(4-Klorofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (132) kimyasal yapısı

3-Metil-5-pirazolon ve *trans*-4-kloro- β -nitrostiren'in katılma reaksiyonu genel prosedürde belirtilen yöntem ile uygulanarak 24 saatte % 85 verimle beyaz katı elde edilmiştir. $[\alpha]_D^{25} = -76.7$ ($c = 0.5$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.16-4.95 (m, 2H), 4.55 (t, $J = 7.9$, 8.1 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H).

HPLC (AD-H, % 10 *i*-PrOH -Hekzan, 1 ml/dak, 254 nm): $t_{\text{major}} = 15.1$ dak, $t_{\text{minor}} = 16.5$ dak, % 78 ee.

3.2.5.6. 4-((*R*)-1-(4-Bromofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (133)



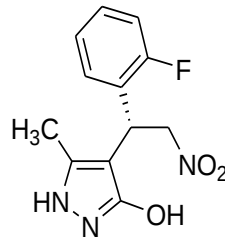
Şekil 3.11. 4-((*R*)-1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**133**) kimyasal yapısı

3-Metil-5-pirazolon ve *trans*-4-bromo- β -nitrostiren'in katılma reaksiyonu genel prosedürde belirtilen yöntem ile uygulanarak 24 saatte % 80 verimle beyaz katı elde edilmiştir. $[\alpha]_D^{30} = -19.6$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 +DMSO- d_6), δ (ppm): 7.45-7.37 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 5.17-4.95 (m, 2H), 4.62-4.48 (m, 1H), 2.12 (s, 3H).

HPLC (AD-H, % 20 *i*-PrOH-Hekzan, 1 ml/dak, 254 nm): $t_{\text{major}} = 6.2$ dak, $t_{\text{minor}} = 6.9$ dak, % 54 ee.

3.2.5.7. 4-((*R*)-1-(2-Florofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**134**)



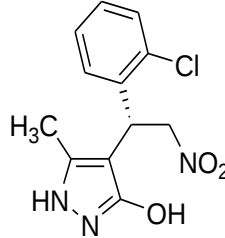
Şekil 3.12. 4-((*R*)-1-(2-Florofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**134**) kimyasal yapısı

3-metil-5-pirazolon ve *trans*-2-floro- β -nitrostiren'in katılma reaksiyonu genel prosedürde belirtilen yöntem ile uygulanarak 24 saatte % 90 verimle beyaz katı elde edilmiştir. $[\alpha]_D^{25} = -33.7$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 +DMSO- d_6), δ (ppm) 7.59-7.48 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.13-6.97 (m, 2H), 5.25-5.11 (m, 1H), 5.04-4.90 (m, 2H), 2.15 (s, 3H).

HPLC (IC, % 15 *i*-PrOH-Hekzan, 1 ml/dak, 254 nm): $t_{\text{major}} = 10.9$ dak, $t_{\text{minor}} = 11.9$ dak, % 86 ee.

3.2.5.8. 4-((*R*)-1-(2-Klorofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (135)



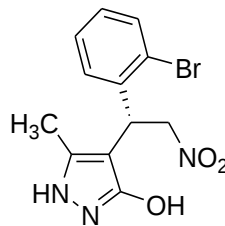
Şekil 3.13. 4-((*R*)-1-(2-Klorofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**135**) kimyasal yapısı

3-Metil-5-pirazolon ve *trans*-2-kloro- β -nitrostiren'in katılma reaksiyonu genel prosedürde belirtilen yöntem ile uygulanarak 24 saatte % 84 verimle beyaz katı elde edilmiştir. $[\alpha]_D^{25} = -62.5$ ($c = 0.2$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 7.67-7.60 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 5.26-5.08 (m, 2H), 4.93-4.82 (m, 1H), 2.14 (s, 3H);

HPLC (AD-H, % 10 *i*-PrOH-Heksan, 1 ml/dak, 230 nm): $t_{\text{major}} = 19.7$ dak, $t_{\text{minor}} = 16.5$ dak, % 68 ee.

3.2.5.9. 4-((*R*)-1-(2-Bromofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (136)



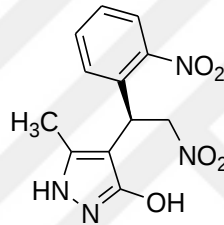
Şekil 3.14. 4-((*R*)-1-(2-Bromofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**136**) kimyasal yapısı

3-Metil-5-pirazolon *trans*-2-bromo- β -nitrostiren'in katılma reaksiyonu genel prosedürde belirtilen yöntem ile uygulanarak 24 saatte % 82 verimle beyaz katı elde edilmiştir. $[\alpha]_D^{25} = -73.5$ (c = 0.5, CHCl₃).

¹H-NMR (4300 MHz, CDCl₃+DMSO-*d*₆), δ (ppm): 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.25-5.11 (m, 2H), 4.82 (dd, *J* = 5.5, 12.3 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H).

HPLC (IC, % 10 *i*-PrOH-Hekzan, 1 mL/dak, 254 nm): *t*_{major} = 27.8 min, *t*_{minor} = 14.2 dak, % 72 ee.

3.2.5.10. 5-Metil-4-((*R*)-2-nitro-1-(2-nitrofenil)etil)-1H-pirazol-3-ol (137)



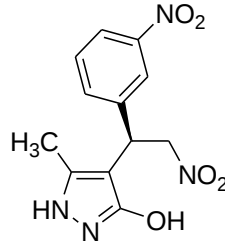
Şekil 3.15. 5-Metil-4-((*R*)-2-nitro-1-(2-nitrofenil)etil)-1H-pirazol-3-ol (137) kimyasal yapısı

3-Metil-5-pirazolon ve 1-nitro-2-((*E*)-2-nitrovinil)benzen'in katılma reaksiyonu genel prosedürde belirtilen yöntem ile uygulanarak 24 saatte % 89 verimle beyaz katı elde edilmiştir. $[\alpha]_D^{25} = -92.8$ (c = 0.25, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃+DMSO-*d*₆), δ (ppm): 7.89-7.80 (m, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.9, 7.6 Hz, 1H), 5.31-5.20 (m, 2H), 4.97-4.86 (m, 1H), 2.07 (s, 3H).

HPLC (IC, % 15 *i*-PrOH-Hekzan, 1 ml/dak, 254 nm): *t*_{major} = 19.0 dak, *t*_{minor} = 12.5 dak, % 76 ee.

3.2.5.11. 5-Metil-4-((*R*)-2-nitro-1-(3-nitrofenil)etil)-1H-pirazol-3-ol (138)



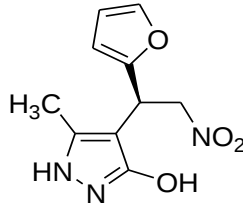
Şekil 3.16. 5-Metil-4-((*R*)-2-nitro-1-(3-nitrofenil)etil)-1H-pirazol-3-ol (**138**) kimyasal yapısı

3-Metil-5-pirazolon ve 1-nitro-3-((*E*)-2-nitrovinil)benzen'in katılma reaksiyonu genel prosedürde belirtilen yöntem ile uygulanarak 24 saatte % 91 verimle beyaz katı elde edilmiştir. $[\alpha]_D^{30} = -36.4$ ($c = 0.16$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 8.33 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.72 (t, $J = 7.9, 8.1$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H).

HPLC (IC, % 15 *i*-PrOH-Hekzan, 1 ml/dak, 254 nm): $t_{\text{major}} = 23.3$ dak, $t_{\text{minor}} = 20.0$ dak, % 86 ee.

3.2.5.12. 4-((*R*)-1-(Furan-2-il)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**139**)



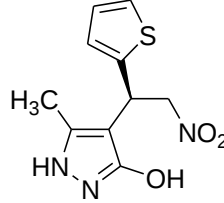
Şekil 3.17. 4-((*R*)-1-(Furan-2-il)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**139**) kimyasal yapısı

3-Metil-5-pirazolon ve 2-((*E*)-2-nitrovinil)furan'ın katılma reaksiyonu genel prosedürde belirtien yöntem ile uygulanarak 24 saatte % 92 verimle beyaz katı elde edilmiştir. $[\alpha]_D^{30} = -26.8$ ($c = 0.1$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm) 7.42 (s, 1H), 6.36-6.25 (m, 1H), 6.13 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.11-4.89 (m, 2H), 4.71 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H).

HPLC (AD-H, % 10 *i*-PrOH-Hekzan, 1 ml/dak, 210 nm): $t_{\text{major}} = 20.5$ dak, $t_{\text{minor}} = 19.2$ dak, % 85 ee.

3.2.5.13. 5-Metil-4-((*R*)-2-nitro-1-(tiyofen-2-il)etil)-1H-pirazol-3-ol (140)



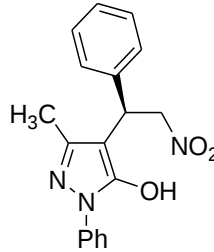
Şekil 3.18. 5-Metil-4-((*R*)-2-nitro-1-(tiyofen-2-il)etil)-1H-pirazol-3-ol (**140**) kimyasal yapısı

3-Metil-5-pirazolon ve 2-((*E*)-2-nitrovinil)tiyofen'in katılma reaksiyonu genel prosedürde belirtilen yöntem ile uygulanarak 24 saatte % 88 verimle beyaz katı elde edilmiştir. $[\alpha]_D^{25} = -52.4$ ($c = 0.25$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$), δ (ppm) 7.21-7.14 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 5.15-4.98 (m, 2H), 4.85 (t, $J = 7.7, 8.1$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H).

HPLC (IC, % 10 *i*-PrOH-Hekzan, 1 mL/dak, 210 nm): $t_{\text{major}} = 25.5$ dak, $t_{\text{minor}} = 20.0$ min, % 77 ee.

3.2.5.14. 3-Metil-4-((*R*)-2-nitro-1-feniletıl)-1-fenil-1H-pirazol-5-ol (141)



Şekil 3.19. 3-Metil-4-((*R*)-2-nitro-1-feniletıl)-1-fenil-1H-pirazol-5-ol (**141**) kimyasal yapısı

3-Metil-5-pirazolon ve *trans*- β -nitrostiren'in katılma reaksiyonu genel prosedürde belirtilen yöntem ile uygulanarak 24 saatte % 96 verimle beyaz katı elde edilmiştir. $[\alpha]_D^{25} = -15.8$ (c = 0.5, CHCl₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃+DMSO-*d*₆), δ (ppm): 7.48-7.34 (m, 11H), 7.35-7.19 (m, 4H), 5.28 (dd, *J* = 9.0, 12.6 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 7.1, 12.6 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 7.3, 7.5 Hz, 1H).

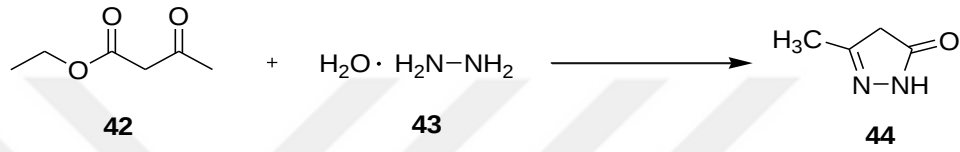
HPLC (AD-H, % 25 *i*-PrOH-Hekzan, 1 ml/dak, 230 nm): *t*_{major} = 11.0 dak, *t*_{minor} = 22.9 dak, % 96 ee.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

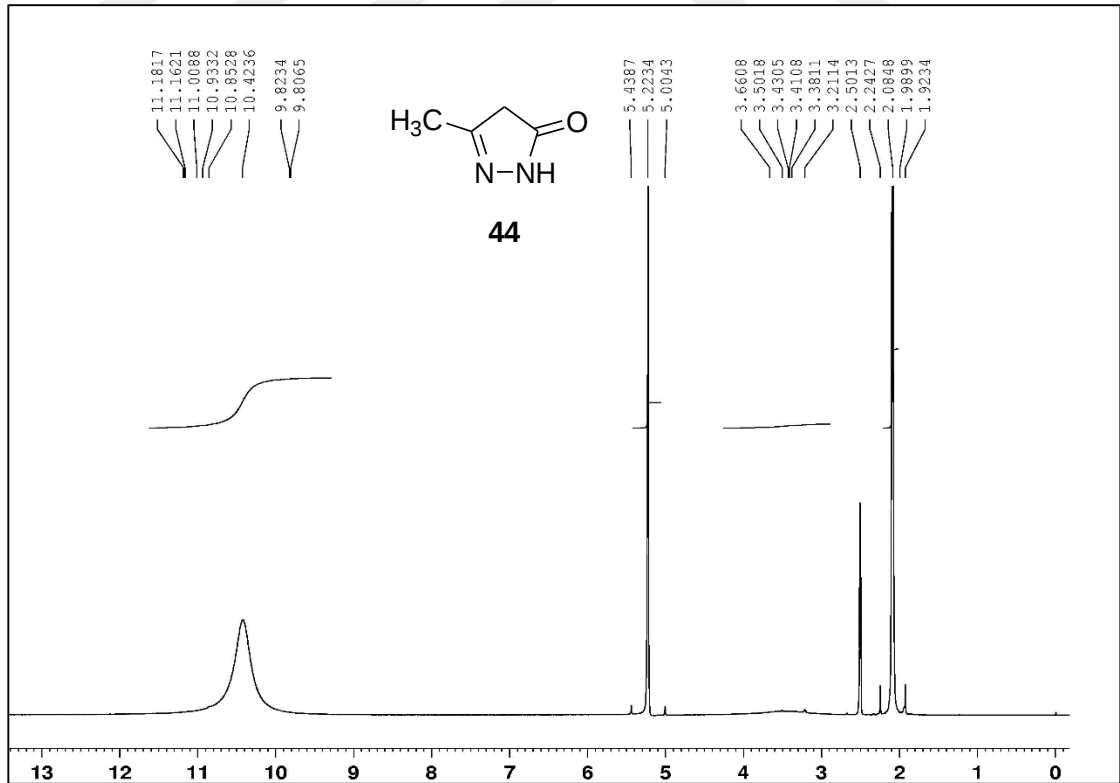
4.1. Pirazolon Türevlerinin Sentezi

4.1.1.3-Metil-1-pirazol-5-on Sentezi

Enantiyoseçimli reaksiyonlarda kullanılacak olan pirazolon türevi bileşikler ilgili eseter bileşiği ve hidrazin türevlerinin reaksiyonlarından elde edilmiştir.



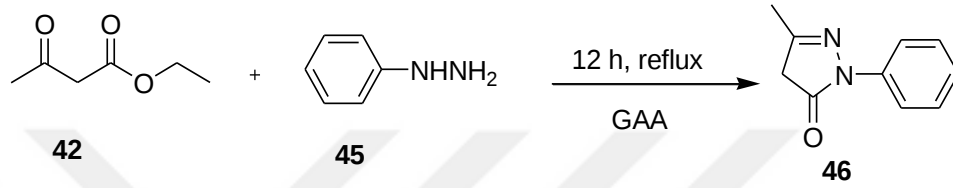
Sentezlenen 3-metil-5-pirazolon bileşiğinin yapı analizi $^1\text{H-NMR}$ spektrumu alınmıştır. Bu spektrumu aşağıda verilmiştir.



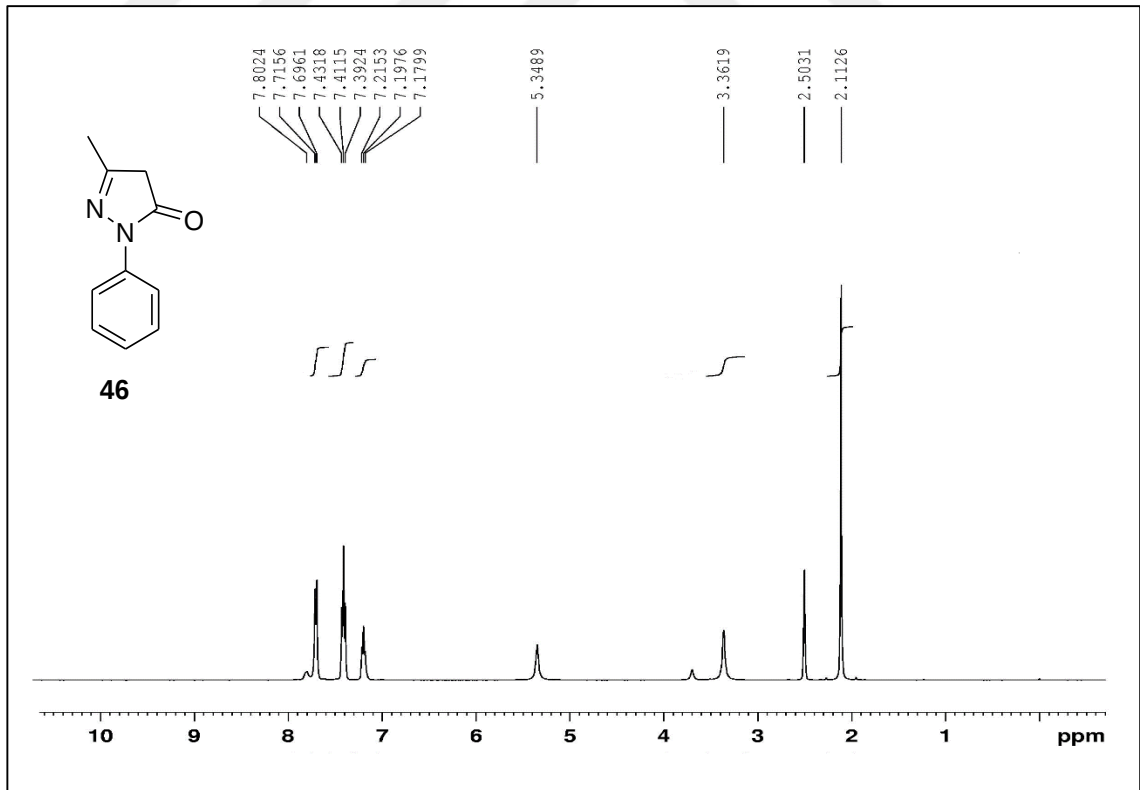
Şekil 4.1. 3-Metil-1-pirazol-5-on (44)'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 4.1'deki spektruma göre 2.10 ppm'de görülen singlet pik halkanın 3 konumundaki metil grubuna aittir. Halka metilen protonları 5.22 ppm de singlet olarak sinyal vermiştir. 10.42-11.00 ppm arasındaki yayvan pik N atomuna bağlı protona aittir. Spektrumda görülen piklerin yarıma şekilleri ve kimyasal kayma değerleri dikkate alındığında spektrum yapıyı doğrulamaktadır.

4.1.2. 3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-5(4H)-on Sentezi



3-Metil-1-fenil-2-pirazol-5-on bileşiğin saflaştırma işlemi gerçekleştirilerek yapı analizi için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu alınmıştır.

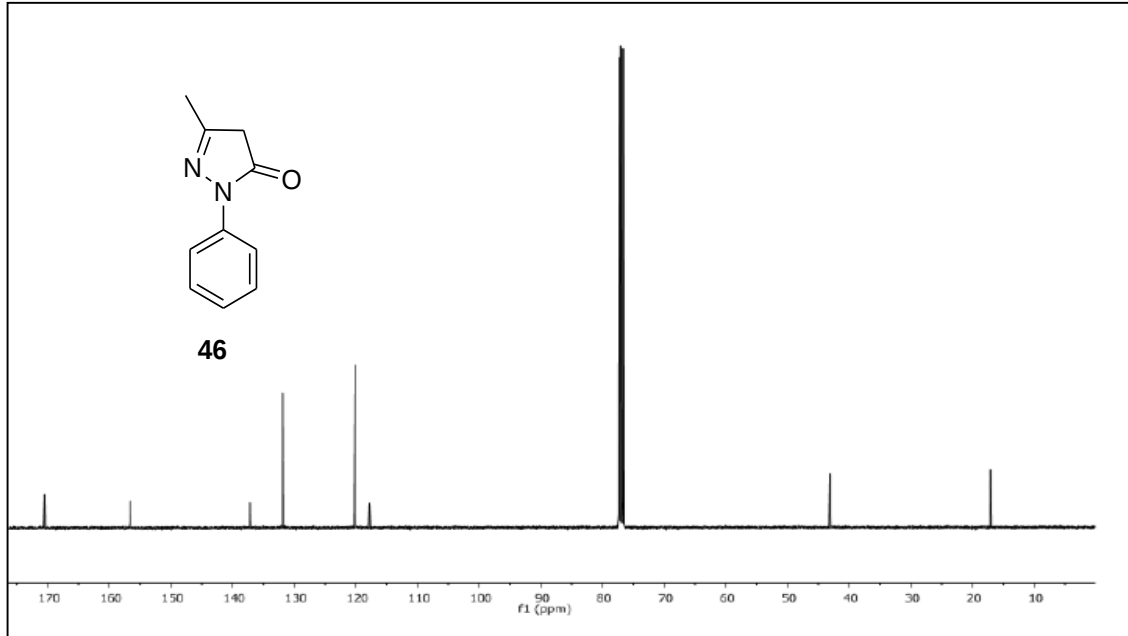


Şekil 4.2. 3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-5(4H)-on (46)'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 4.2’de görülen spektruma göre 2.11 ppm’de görülen singlet pik halkanın 3 konumundaki metil grubuna aittir. Halka metilen protonları 3.36 ppm’de singlet olarak sinyal vermiştir. 7.18-7.80 ppm arasındaki çoklu pik grubu ise fenil halkası protonlarına aittir. 2.50 ppm ve 5.35 ppm deki pikler ise çözücünden kaynaklı piklerdir. Spektrumda görülen piklerin yarıлма şekilleri ve kimyasal kayma değeri dikkate alındığında spektrum yapıyı doğrulamaktadır.

Sentezlenen 5-metil-2-fenil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-on (**46**) bileşiğinin yapısı ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 4.3) verileri ile de doğrulanmıştır. Pirazolon halkasına 3 konumundan bağlı metil ($-\text{CH}_3$) grubuna ait karbon piki 17.2 ppm’de rezonans olurken, pirazolon halkasının $-\text{CH}_2$ (C4 karbonu) karbonu 43.3 ppm’de rezonans olmaktadır. 170.8 ppm’de rezonans ($\text{C}=\text{O}$ pirazolon) olan pirazolon karbonili bize yapının $-\text{CH}_2$ formuyla uyumlu olduğunu göstermektedir.

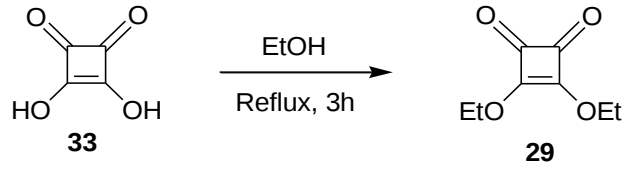
Pirazolon halkasının C3 karbonu 156.8 ppm’de ($\text{C}=\text{N}$ pirazolon) rezonans olmaktadır. Pirazolon halkasının N atomuna bağlı benzenin C4 karbonu 137.9 ppm’de rezonans olurken ($\text{C}-\text{N}$), C2 ve C6 karbonları 132.1 ppm’de, C3 ve C5 karbonları 117.9 ppm’de rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda yapı ile uyumlu 8 karbon sinyali bulunmaktadır.



Şekil 4.3. 5-Metil-2-fenil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-on (**46**) Bileşiğine ait ^{13}C -NMR Spektrumu

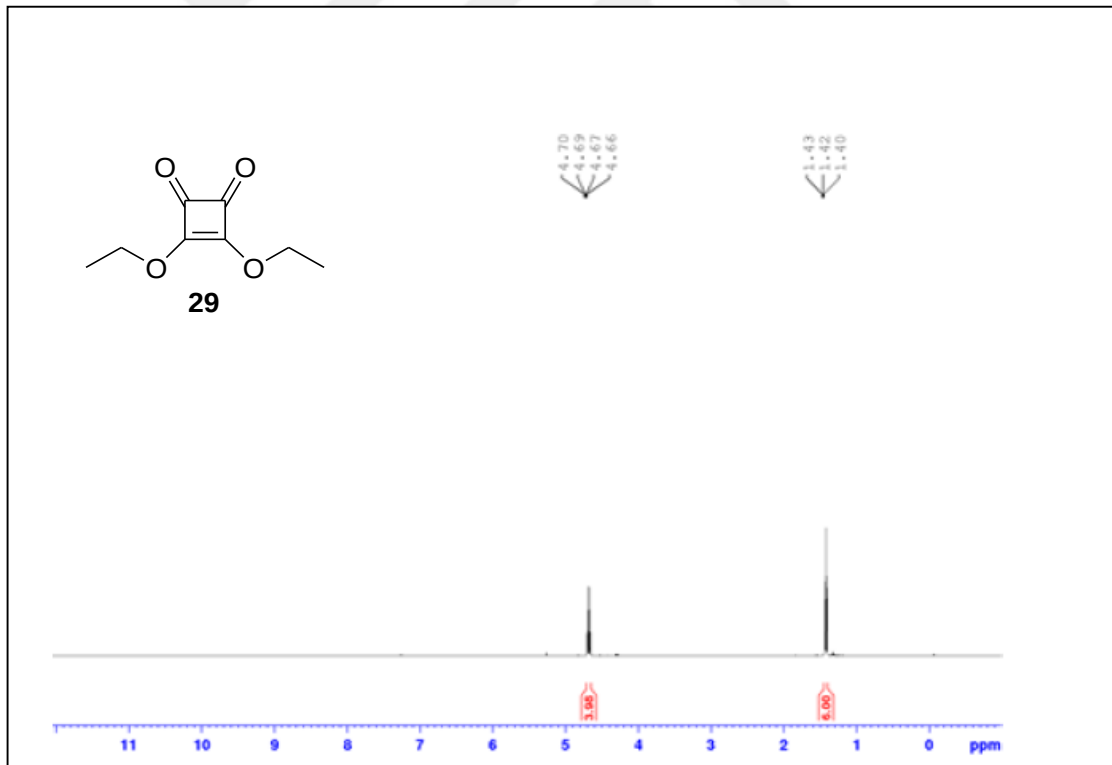
4.2. Kiral Skuaramit Sentezi

4.2.1. 3,4-Dietoksi-3-siklobüten-1,2-dion Sentezi



Şekil 4.4. 3,4-Dietoksi-3-siklobüten-1,2-dion(**29**)'un sentez reaksiyonu

Sentezlenen 3,4-dietoksi-3-siklobüten-1,2-dion bileşiği sentezlenerek yapı analizi için ^1H -NMR spektrumu alınmıştır. Spektruma göre 1.42 ppm' deki triplet pik etil grubu metil protonlarına, 4.65 ppm'deki kuartet pik metilen grubu protonlarına aittir.



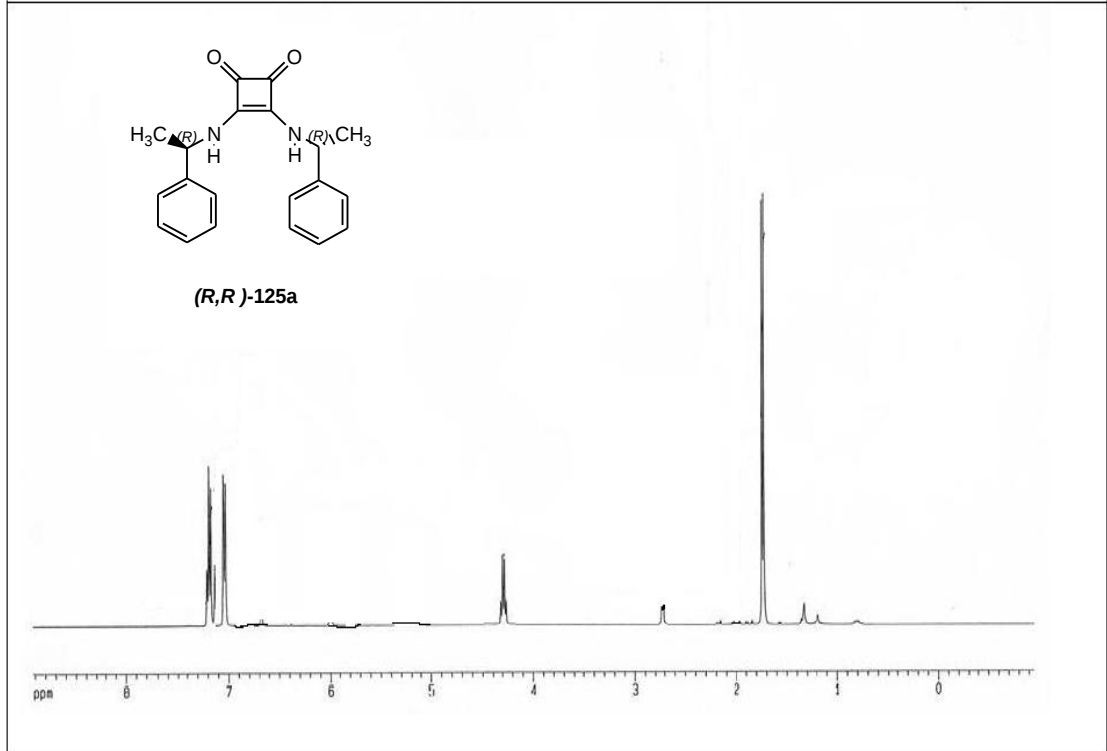
Şekil 4.5. 3,4-Dietoksi-3-siklobüten-1,2-dion (**29**) Bileşiğine ait ^1H -NMR Spektrumu

4.2.2. (R ve S)-3,4-Bis (1-feniletilamin) siklobüt-3-en-1,2-dion (125) Sentezi

3,4-Dietoksi-3-siklobüten-1,2-dion (29) ve enantiyomerik feniletilamin reaksiyonundan elde edilmiştir. Elde edilen ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Kiral aminin her iki enantiyomeride kullanılarak enantiyomerik kiral ligandların sentezi gerçekleştirilmiştir.

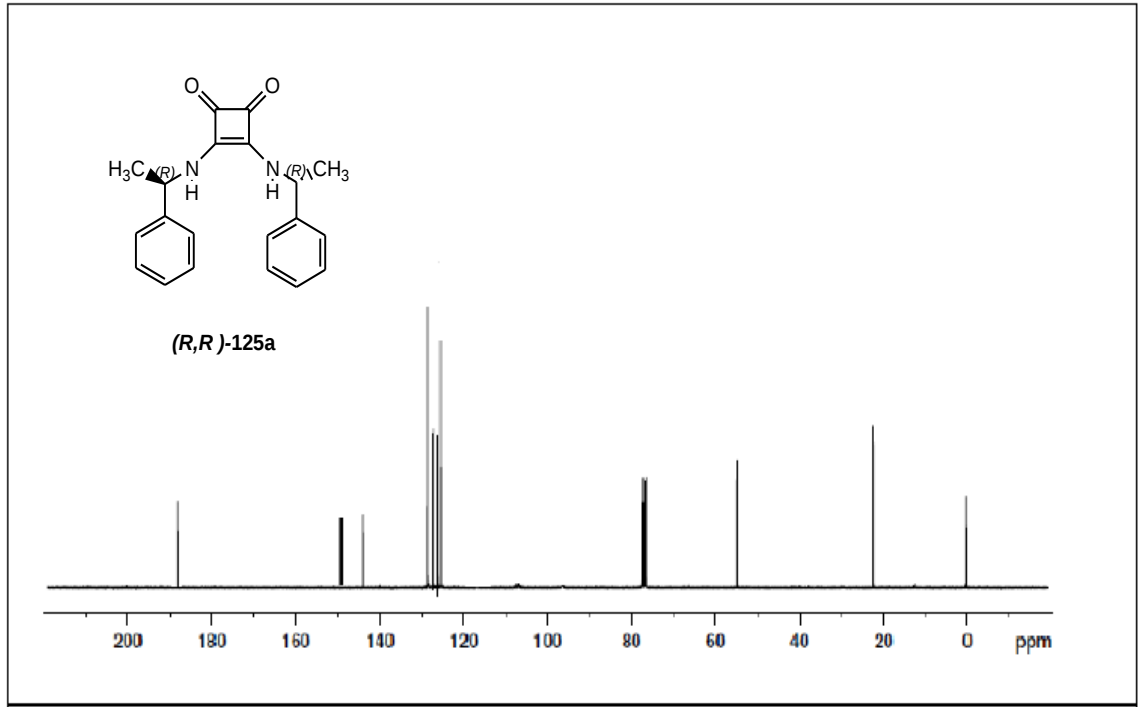
Sentezlenen kiral skuaramit 3,4-bis (1-feniletilamin) siklobut-3-en-1,2-dion (125) bileşiğin saflaştırma işlemi gerçekleştirilerek yapı analizi ^1H -NMR spektrumu alınmıştır (Şekil 4.6)

Şekil 4.6'de görüldüğü gibi 3,4-bis-(1-feniletilamin) siklobut-3-en-1,2-dion (125) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda azot atomuna bağlı etil grubunun metil protonları için 1.79 ppm'de bir dublet, metin protonu için 4.35 ppm'de bir quartet olarak sinyal göstermiştir. Fenil halkasının protonları 7.24-7.35 ppm arasında bir multiplet sinyali olarak ortaya çıkmıştır.



Şekil 4.6. (R)-3,4-Bis(1-feniletilamin)siklobut-3-en-1,2-dion ((R)-125a) bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

Şekil 4.7'de görüldüğü gibi (*R*)-3,4-Bis(1-feniletılamin)siklobut-3-en-1,2-dion (**(*R*)-125a**) bileşiğın ^{13}C -NMR spektrumunda azot atomuna bağılı etil grubu metil karbonu 22.51 ppm'de sinyal verir. 54.85 ppm'deki azot atomuna bağılı etil grubunun metin karbonuna aittir. Fenil halkasının karbonları (CH) 126.55 ppm, (CH) 127.05 ppm, (CH) 128.58 ppm, (C) 143.86 ppm'de sinyal gösterir. 148.3 ppm'deki sinyal siklobüten halkası 3 ve 4 numaralı karbonlarına aittir. 187.3 ppm'deki sinyal karbonil karbonlarına aitti.



Şekil 4.7. (*R*)-3,4-Bis(1-feniletılamin)siklobut-3-en-1,2-dion (**(*R*)-125a**) bileşiğın ^{13}C -NMR spektrumu

Aynı reaksiyon koşullarında kiral amin olarak (*S*)-fenil etılamin kullanılarak (*S*)-3,4-bis(1-feniletılamin)siklobut-3-en-1,2-dion (**(*S*)-125b**) bileşiğının sentezi gerçekleştirilmiştir.

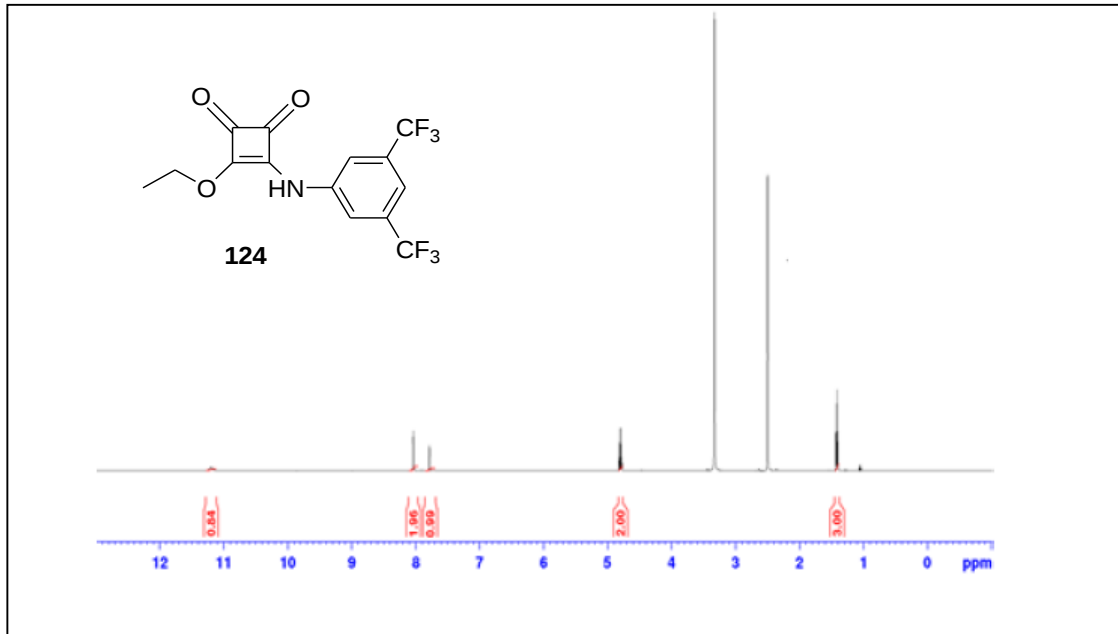
(*S*)-Feniletılamin kullanılarak (*S*)-3,4-bis(1-feniletılamin)siklobut-3-en-1,2-dion (**(*S*)-125b**) yukarıda ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları verilen 2(*R*)-3,4-bis(1-feniletılamin)siklobut-3-en-1,2-dion (**(*R*)-125a**) ile enantiyomer olduğundan aynı spektrumları verdiğinden tekrar spektrumları verilmemiştir.

4.2.3. Simetrik Olmayan Kiral Skuaramit Türevlerinin Sentezi

Simetrik olmayan kiral skuaramit türevlerinin sentezi için 3,5-bis(triflorometil)anilin ve kiral amin olarak 1-fenil-2-(piperidin-1-il)etanamin ((*S*), **108**) 1-fenil-3-(piperidin-1-il)propan-2-amin ((*S*), **109**), 3-metil-1-(piperidin-1-il)pentan-2-amin ((*2S,3R*), **110**) kullanılmıştır. Öncelikle dietilskuarat ile 3,5-bis(triflorometil)anilin'in tepkimesinden 3-(3,5-bis(triflorometil)fenilamino)-4-etoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (**124**) bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin kiral aminlerle olan tepkimesinden ilgili kiral merkez içeren skuaramit türevi kiral ligandların sentezleri gerçekleştirilmiştir.

Senetzlenen bileşiklerinin karakterizasyonu $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektroskopisi yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

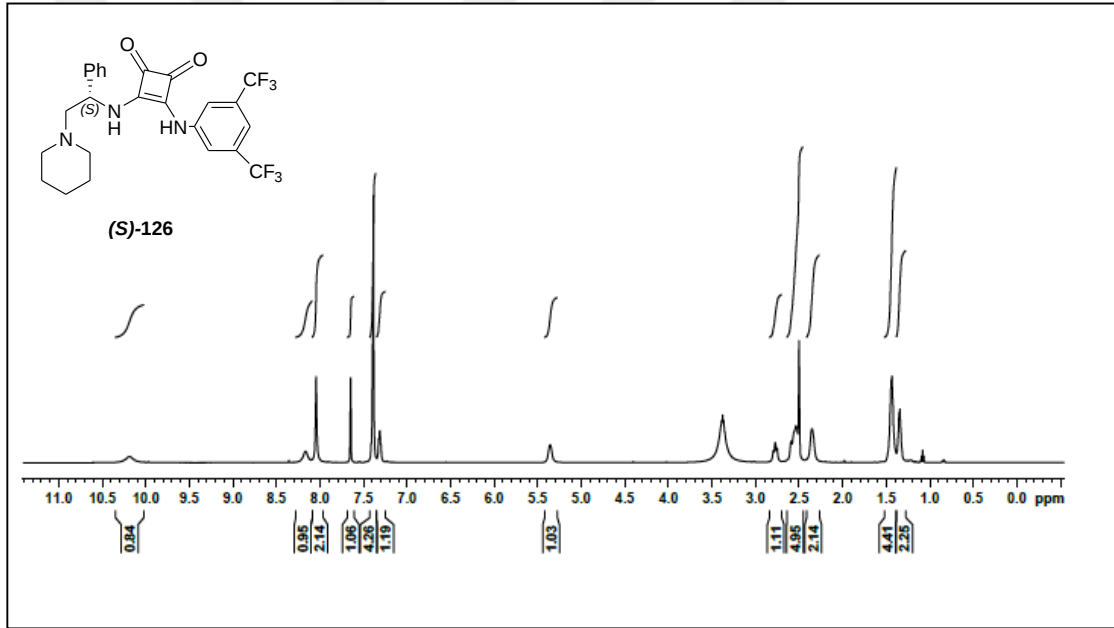
Şekil 4.8'de görüldüğü gibi 3-(3,5-bis(triflorometil)fenilamino)-4-etoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (**124**) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda etoksi grubunun metil protonları için 1.41 ppm'de triplet, metilen protonu için 4.79 ppm'de bir quartet olarak sinyal göstermiştir. Fenil halkasının protonları 7.78 ve 8.03 ppm'de sinyal vermiştir. 11.19 ppm'de ise N proton sinyali gözlenmiştir. 2,5 ppm ve 3.2 ppm'de sırasıyla DMSO ve H_2O pikleri gözlenmiştir.



Şekil 4.8. 3-(3,5-Bis(triflorometil)fenilamino)-4-etoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (**124**) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

(S)-3-(1-Fenil-2-(piperidin-1-il)etilamino)-4-(3,5 bis(triflorometil) fenilamino) siklobüt-3-en-1,2-dion (126):

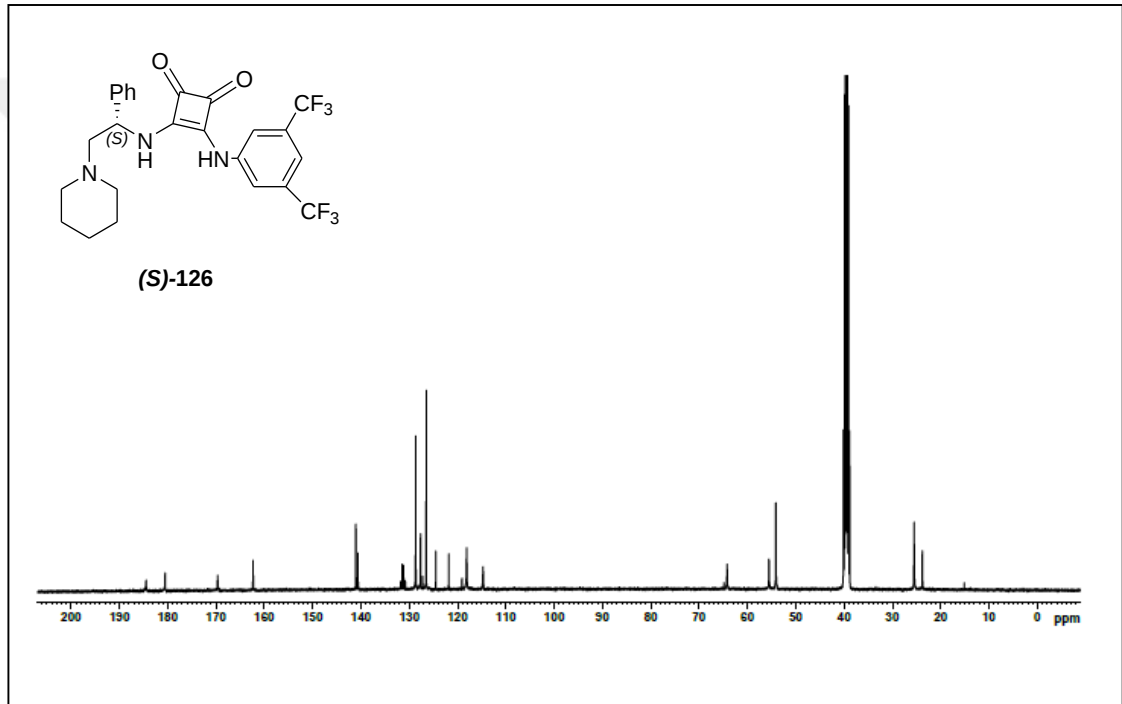
Şekil 4.9'de görüldüğü gibi (S)-3-(1-fenil-2-(piperidin-1-il)etilamino)-4-(3,5 bis(triflorometil) fenilamino) siklobüt-3-en-1,2-dion (**126**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda 1.29–1.38 ppm, 1.39-1.50 ppm aralıklarındaki ve 2.35 ppm'deki pikler piperidin halkası metilen protonlarına aittir N atomuna bağlı metilen protonu 2.50-2.63 ppm aralığında, fenil halkasının bağlı olduğu metin protonunda 2.73–2.82 ppm aralığında multiplet olarak sinyaller vermişlerdir. 7.28–8.04 ppm aralığında fenil gruplarına ait protonlar sinyal vermiştir. Metin grubuna bağlı NH grubu protonu 8.16 ppm'de, triflorometilfenil grubunun bağlı olduğu NH protonu 10.19 ppm'de sinyal vermiştir.



Şekil 4.9. (S)-3-(1-Fenil-2-(piperidin-1-il)etilamino)-4-(3,5-bis(triflorometil) fenilamino) siklobüt-3-en-1,2-dion (**126**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 4.10'da görüldüğü gibi (S)-3-(1-fenil-2-(piperidin-1-il)etilamino)-4-(3,5 bis(triflorometil) fenilamino) siklobüt-3-en-1,2-dion (**126**) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda 23.8 ppm, 25.5 ppm, 54.1 ppm'deki sinyaller piperidin halkası metilen karbonlarına ait sinyallerdir. Fenil grubunun bağlı olduğu metin grubu karbonu 55.6 ppm'de, metilen karbonu ise 64.2 ppm'de rezonans olmuştur. 114.7 ppm ve 118.1

ppm'deki sinyaller triflorometil substituenti içeren fenil grubu metin karbonları, 123.2 ppm'deki sinyal ise triflorometil grubunun bağlı olduğu fenil karbonudur. 126.5, 127.7, 128.7 ppm'deki sinyaller fenil grubu karbonlarına aittir. 131.3 ppm'deki sinyal triflorometil grubu karbonuna aittir. 140.6 ppm'deki sinyal fenil grubu karbonuna, 141.0 ppm'deki sinyal siklobüten halkasının 4 numaralı karbonuna, 162.3 ppm'deki sinyal triflorometil substituenti içeren fenil grubu karbonuna, 169.6 ppm'deki sinyal ise siklobüten halkasının 3 numaralı karbonuna aittir. 180.5 ve 184.5 ppm'deki sinyallaer ise siklobüten halkası karbonil gruplarına aittir.

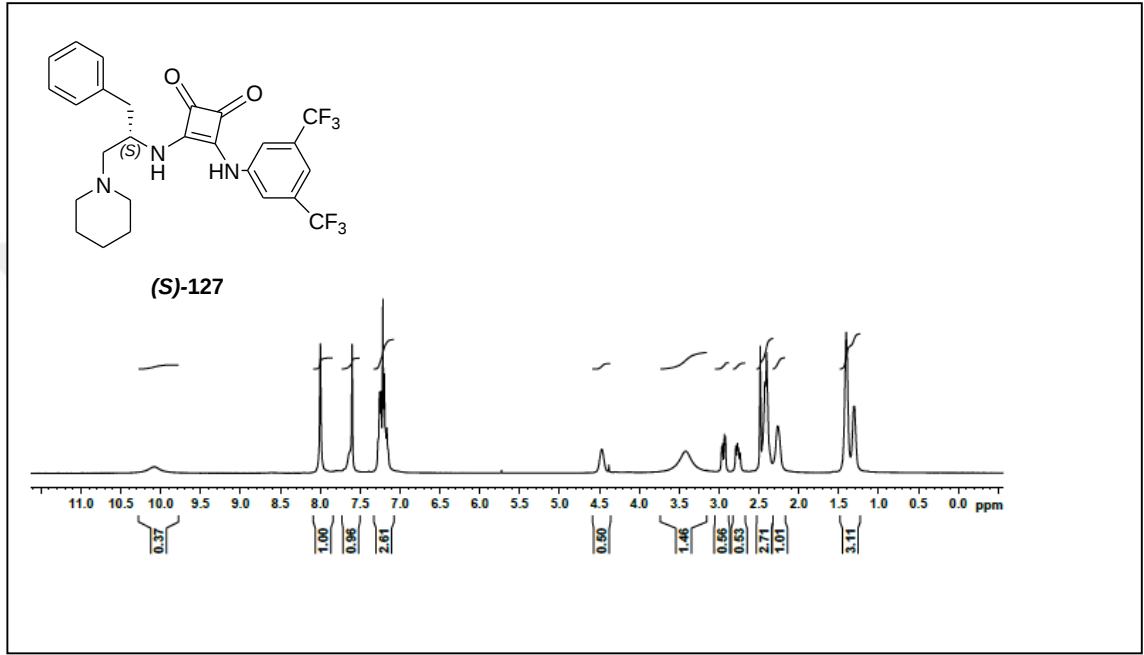


Şekil 4.10. (S)-3-(1-Fenil-2-(piperidin-1-il)etilamino)-4(3,5bis(triflorometil) fenilamino) siklobüt-3-en-1,2-dion (**126**) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

(S)-3-(3-Fenil-1-(piperidin-1-il)propan-2-ilamino))-4-(3,5bis(triflorometil) fenilamino)siklobüt-3-en-1,2-dion (127**):**

Şekil 4.11'de görüldüğü gibi (S)-3-(1-fenil-2-(piperidin-1-il) etilamino)-4-(3,5 bis (triflorometil) fenilamino) siklobüt-3-en-1,2-dion (**127**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda 1.25-1.35 ppm, 1.36-1.47 ppm aralıklarındaki ve 2.19-2.32 ppm'deki pikler piperidin halkası metilen protonlarına aittir. Piperidin halkası N atomuna bağlı

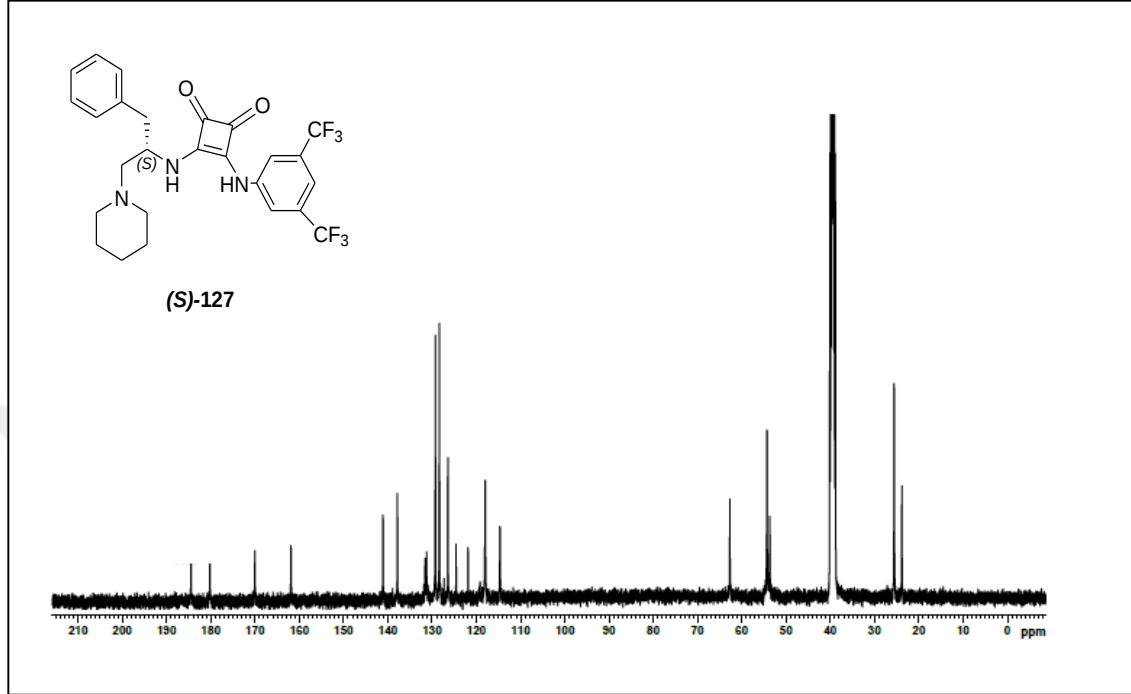
metilen protonu ve piperidin halkası metilen grubu protonları 2.50-2.63 ppm aralığında multipler olarak sinyal vermiştir. Fenil halkasının bağlı olduğu metilen grubu protonları ise protonuda 2.79 ppm ve 2.94 ppm'de sinyaller vermiştir. 7.11–7.61 ppm aralığında ve 8.0 ppm'de fenil gruplarına ait protonlar sinyal vermiştir. Triflorometil fenil grubunun bağlı olduğu NH protonu 10.09 ppm'de sinyal vermiştir.



Şekil 4.11. (S)-3-(3-Fenil-1-(piperidin-1-il)propan-2-ilamino))-4-(3,5 bis(triflorometil) fenilamino)siklobüt-3-en-1,2-dion (**127**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

Şekil 4.12'da görüldüğü gibi (S)-3-(3-fenil-1-(piperidin-1-il)propan-2-ilamino))-4-(3,5 bis(triflorometil) fenilamino)siklobüt-3-en-1,2-dion (**127**) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda 23.9 ppm, 25.6 ppm, 53.7 ppm'deki sinyaller piperidin halkası metilen karbonlarına ait sinyallerdir. Fenil grubunun bağlı olduğu metin grubu karbonu 54.4 ppm'de, metilen karbonu ise 62.7 ppm'de rezonans olmuştur. 114.7 ppm ve 118.0 ppm'deki sinyaller triflorometil substituenti içeren fenil grubu metin karbonları, 123.2 ppm'deki sinyal ise triflorometil grubunun bağlı olduğu fenil karbonudur. 126.4, 128.4, 129.3 ppm'deki sinyaller fenil grubu karbonlarına aittir. 131.4 ppm'deki sinyal triflorometil grubu karbonuna aittir. 137.8 ppm'deki sinyal fenil grubu karbonuna, 141.1 ppm'deki sinyal siklobüten halkasının 4 numaralı karbonuna, 161.9 ppm'deki sinyal triflorometil substituenti içeren fenil grubu karbonuna, 170.06 ppm'deki sinyal ise

siklobüten halkasının 3 numaralı karbonuna aittir. 180.2 ve 184.5 ppm'deki sinyaller ise siklobüten halkası karbonil gruplarına aittir.

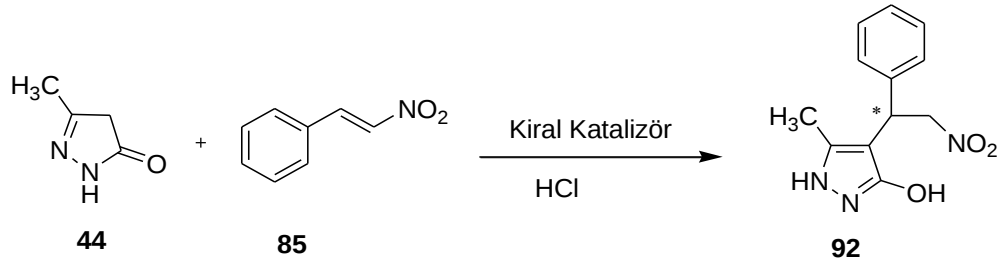


Şekil 4.12. (S)-3-(3-Fenil-1-(piperidin-1-il)propan-2-ilamino))-4-(3,5 bis(triflorometil) fenilamino)siklobüt-3-en-1,2-dion (**127**) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

4.3. Enantiyoseçimli Reaksiyonlar

Sentezi gerçekleştirilen kiral skuaramitler farklı enantiyoseçimli reaksiyonlarda katalizör olarak kullanılmıştır. Reaksiyonlarda kiral katalizör varlığında farklı solvent, farklı katalizör oranları, farklı reaksiyon sıcaklıkları gibi farklı reaksiyon koşulları uygulanarak enantiyoseçimli katılma reaksiyonu için optimum koşullar belirlenmiştir. Belirlenen optimum koşullar 3-metil-5-pirazol-on ve türevi bileşiklere farklı substitüe içeren nitrostirenin enantiyoseçimli katılma reaksiyonunda uygulanarak enantiyoseçiciliğe etkisi araştırılmıştır.

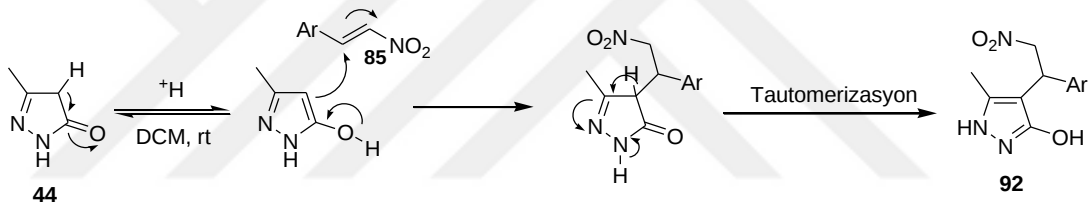
4.3.1. Pirazolona Substitüe Nitrostirenin Kiral Katalizör Varlığında Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonları



Şekil 4. 13. 3-Metil-5-pirazolona *trans*- β -nitrostirenin katılma reaksiyonu

Sentezlenen kiral katalizörler varlığında *trans*- β -nitrostirenin katılma reaksiyonunda 3-metil-5-pirazol-on ve türevleri substrat olarak kullanılmıştır. Bu amaçla model substrat olarak 3-metil-5-pirazolona, *trans*- β -nitrostirenin katılma reaksiyonu model reaksiyon seçilmiştir (Şekil 4.13).

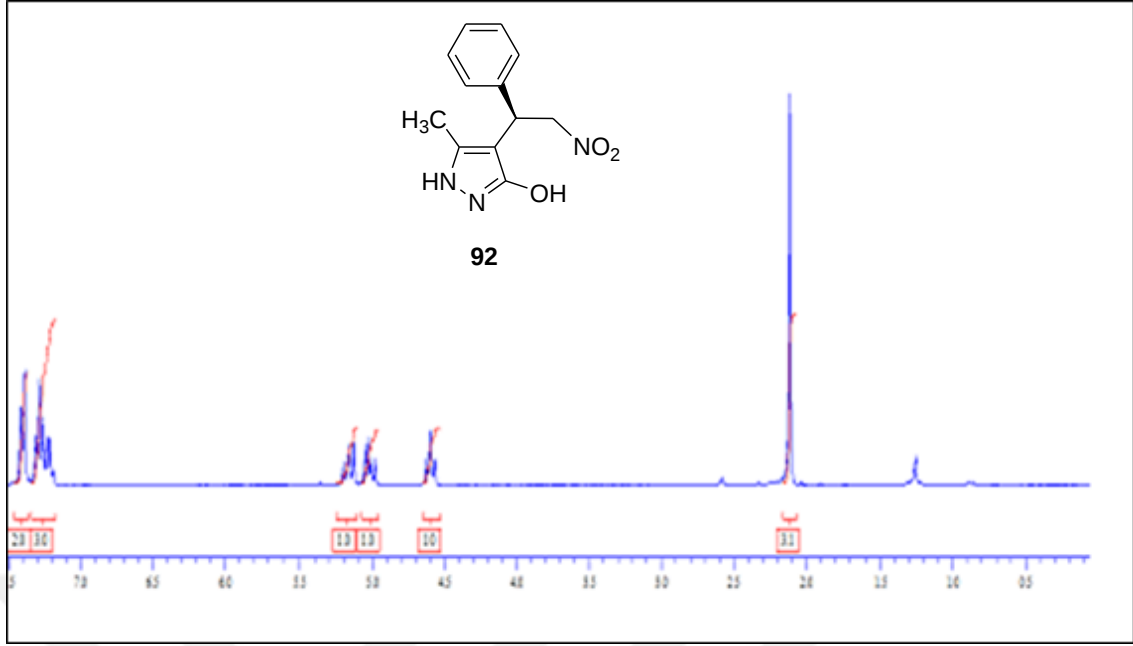
Bu model reaksiyon için aşağıdaki mekanizmayı yazabiliriz.



Şekil 4.14. 3-Metil-5-pirazolona *trans*- β -nitrostirenin katılma mekanizması

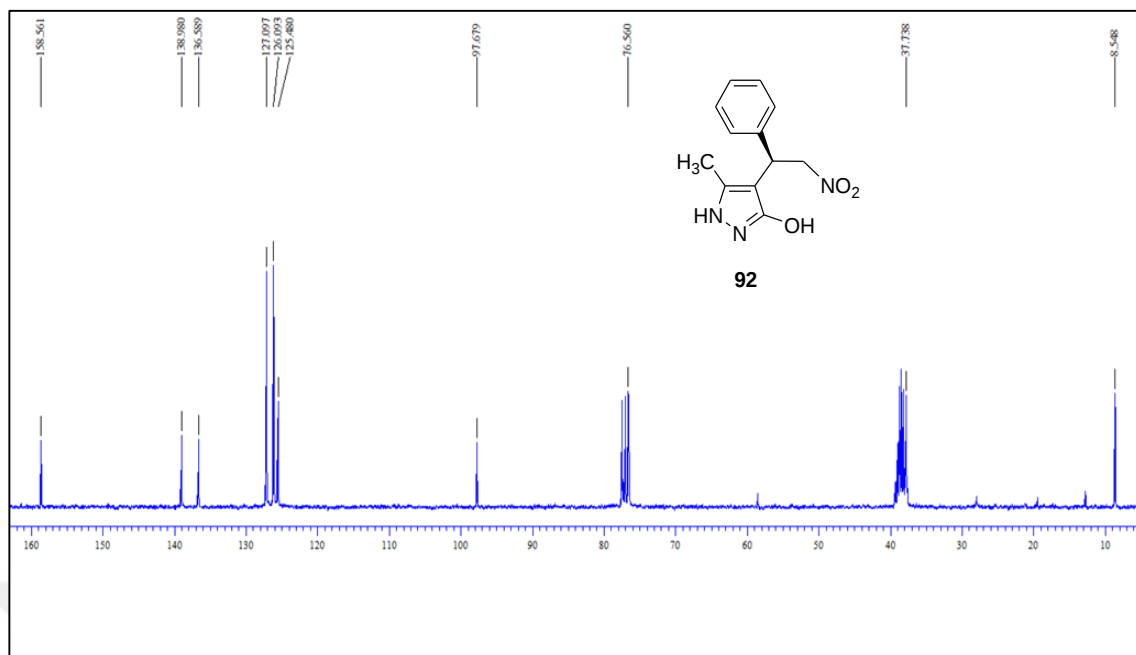
Keto formunda bulunan pirazolon bir proton (^+H) alarak enol formuna gelir ve ardından β -nitrostiren ile konjuge katılma işlemine tabi tutulur daha sonra tautomerizasyon yapılarak istenen ürün elde edilir (Şekil 4.14).

Sentezlenen 1,2-dihidro-5-metil-4-((R)-2-nitro-1-feniletıl)pirazol-3-on (92) bileşiminin 1H -NMR spektrumu şekil 4.15'de görülmektedir. Şekil 4.15'de görülen 2.10 ppm'deki singlet pik metil grubu protonlarına, 4.59 ppm'deki triplet pik metin protonuna aittir. 5.02 ppm ve 5.15 ppm görülen dubletin dubleti pikler -NO₂ grubuna bağlı metilen protonlarına aittir. 7.16-7.43 ppm arasındaki pikler fenil grubu protonlarına aittir.



Şekil 4.15. 5-Metil-4-((*R*)-2-nitro-1-feniletıl)-1H-pirazol-3-on (**92**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrum

Şekil 4.16'de görüldüğü gibi 1,2-dihidro-5-metil-4-((*R*)-2-nitro-1-feniletıl)pirazol-3-on (**92**) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda 8.6 ppm'deki sinyal metil grubu karbonuna, 37.8 ppm'deki pik metin karbonuna, 76.6 ppm'deki pik metilen karbonuna aittir. 97.7 ppm'deki pik 4 numaralı halka karbonuna aittir. 125.5, 126.3, 127.1, 136.4 fenil grubu karbonlarına ait sinyallerdir. 138.8 ve 158.6 ppm'deki pikler sırasıyla 5 ve 3 numaralı halka karbonlarına ait sinyallerdir.



Şekil 4.16. 5-Metil-4-((*R*)-2-nitro-1-feniletıl)-1H-pirazol-3-ol (**92**) ¹³C-NMR spektrumu

Öncelikle sentezlenen kiral ligandlar katılma reaksiyonunda katalizör olarak kullanılarak en yüksek seçiciliği veren katalizör belirlenmiştir. Çizelge 4.1’de görüldüğü gibi en yüksek enantiyomerik fazlalık kiral katalizör (*R,R*)-125a ve 127 ile elde edilmiştir.

Çizelge 4.1. Farklı Katalizör varlığında enantiyoseçimli katılma tepkimesi

No	Katalizör (% mmol)	Reaksiyon Sıcaklığı (°C)	% verim	% ee	Konf.
1	(<i>R,R</i>)-125a	Rt	60	68	<i>R</i>
2	(<i>S,S</i>)-125b	Rt	78	66	<i>S</i>
3	126	Rt	78	70	<i>S</i>
4	127	Rt	76	75	<i>S</i>

En yüksek enantiyomerik seçiciliği veren kiral katalizörler kullanılarak farklı solvent, farklı katalizör oranları, farklı reaksiyon sıcaklıkları gibi farklı reaksiyon koşulları uygulanarak 3-metil-5-pirazolon ve türevi bileşiklere nitrostirenin enantiyoseçimli katılma reaksiyonu için optimum koşullar belirlenmiştir. Belirlenen optimum koşullar 3-metil-5-pirazolon ve türevi bileşiklere farklı substitüe içeren nitrostirenin enantiyoseçimli katılma reaksiyonunda uygulanarak enantiyoseçiciliğe etkisi araştırılmıştır.

4.3.2. Farklı Solvent Varlığında Pirazolona *Trans-β*-Nitrostirenin Katılma Reaksiyonu

Farklı solventler kullanılarak 3-metil-5-pirazolon ve türevine *trans-β*-nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Çözücü olarak DCM kullanıldığı reaksiyonlarda her iki katalizör varlığında en yüksek enantiyomerik seçicilikle katılma ürünleri elde edilmiştir. MeOH ve EtOH çözücü olarak kullanıldığında hem kimyasal verimde hem de seçicilikte düşüşler gözlenmiştir (Çizelge 4.2)

Çizelge 4. 2. Farklı Solvent Varlığında Pirazolona Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonunun Etkisi

No	Çözücü	Katalizör (% mmol)	Reaksiyon Sıcaklığı(°C)	% verim	% ee	Konf.
1	DCM	(<i>R,R</i>)-125a	Rt	60	68	<i>R</i>
2	EtOH	(<i>R,R</i>)-125a	Rt	78	52	<i>R</i>
3	MeOH	(<i>R,R</i>)-125a	Rt	65	58	<i>R</i>
4	THF	(<i>R,R</i>)-125a	Rt	67	62	<i>R</i>
5	DCM	127	Rt	76	75	<i>S</i>
6	EtOH	127	Rt	79	72	<i>S</i>
7	MeOH	127	Rt	74	68	<i>S</i>
8	THF	127	Rt	65	64	<i>S</i>

4.3.3. Farklı Sıcaklıklarda Pirazolona *Trans-β*-Nitrostirenin Katılma Reaksiyonları

Farklı sıcaklıklarda pirazolona *trans-β*-nitrostirenin enantiyoseçimli katılma reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Çizelge-4.3'de görüldüğü gibi enantiyoseçimli katılma tepkimesi oda sıcaklığında gerçekleştirildiğinde kiral katalizör (***R,R***)-125a ve 127 varlığında sırasıyla % 68 ve % 75 enantiyomerik fazlalıkla katılma ürünleri elde edilmiştir.

Çizelge 4. 3. Farklı Sıcaklıklarda Pirazolona Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonuna Etkisi

No	Çözücü	Katalizör (% mmol)	Reaksiyon Sıcaklığı(°C)	% verim	% ee	Konf.
1	DCM	(<i>R,R</i>)-125a	0	61	52	<i>R</i>
2	DCM	(<i>R,R</i>)-125a	40	64	54	<i>R</i>
3	DCM	(<i>R,R</i>)-125a	Rt	60	68	<i>R</i>
4	DCM	127	0	68	62	<i>S</i>
5	DCM	127	40	65	59	<i>S</i>
6	DCM	127	Rt	76	75	<i>S</i>

4.3.4. Farklı Katalizör Oranlarında Pirazolona *Trans-β*-Nitrostirenin Katılma Reaksiyonları

Enantiyomerik seçiciliğe katalizör oranının etkisini belirlemek amacıyla farklı katalizör oranları kullanılarak katılma reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Çizelge 4.4'de görüldüğü gibi katalizör oranları arttırıldığında kimyasal verimler artarken seçicilikte düşüşler gözlenmiştir. En yüksek enantiyomerik fazlalık % 1 mmol katalizör kullanıldığında elde edilmiştir. % 5 mmol kiral katalizör (***R,R***)-125a ve 127 kullanıldığında sırasıyla seçicilik % 61 ve % 70 olarak belirlenmiştir.

Çizelge 4.4. Farklı Katalizör Oranlarının Pirazolonun Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonuna Etkisi

No	Katalizör (% mmol)	Reaksiyon Sıcaklığı (°C)	% verim	% ee	Konf.
1	(<i>R,R</i>)-125a (1)	rt	60	68	<i>R</i>
2	(<i>R,R</i>)-125a (2)	rt	80	65	<i>R</i>
3	(<i>R,R</i>)-125a (5)	rt	78	61	<i>R</i>
4	127 (1)	rt	76	75	<i>S</i>
5	127 (2)	rt	74	72	<i>S</i>
6	127 (5)	rt	80	70	<i>S</i>

4.3.5. Pirazolona Enantiyoseçimli Katılma Tepkimesi İçin Optimum Reaksiyon Koşulları

Farklı çözücüler kullanılarak enantiyoseçimli reaksiyon gerçekleştirildiğinde en yüksek seçicilik DCM ile elde edilmiştir (Çizelge 4.2).

Farklı sıcaklıklardaki katılma tepkimelerinde Çizelge 4.3’de görüldüğü gibi oda sıcaklığında gerçekleştirilen enantiyoseçimli reaksiyon en yüksek enantiyoseçicilik değerine sahiptir. Sıcaklık artırıldığında enantiyoseçiciliğin düştüğü görülmektedir.

Farklı katalizör oranları ile denendiğinde % 1 mmol katalizör kullanılarak yapılan enantiyoseçimli katılma reaksiyonunda en yüksek enantiyoseçicilik görülmüştür. Katalizör oranı arttırıldığında enantiyoseçiciliğin düştüğü gözlemlenmiştir (Çizelge-4.4).

Pirazolona *trans*- β -nitrostirenin enantiyoseçimli reaksiyonu için oda sıcaklığında DCM varlığında % 1 mmol katalizör oranında optimum reaksiyon koşulları olarak belirlenmiştir.

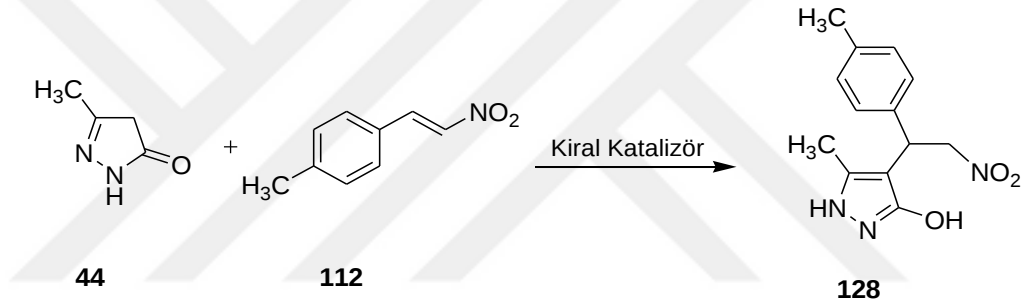
4.3.6. Pirazolona Sübstitüe *Trans*- β -Nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması

Sübstitüe *trans*- β -Nitrostiren yapısındaki elektron çekici ve elektron verici grupların enantiyomerik seçiciliğe etkisini belirlemek amacıyla optimum reaksiyon koşulları uygulanarak pirazolona sübstitüe *trans*- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi gerçekleştirilmiştir.

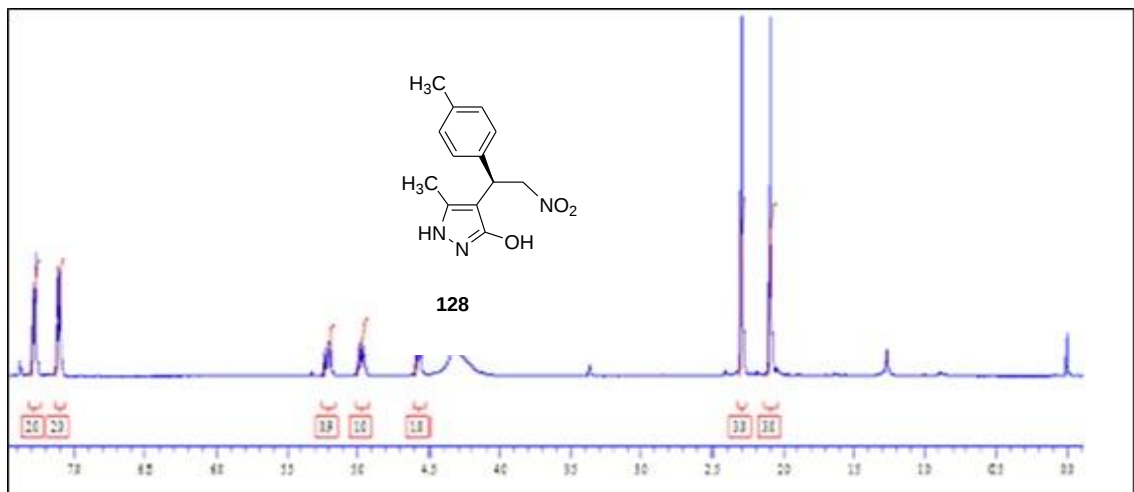
4.3.6.1. Pirazolona *Trans*-4-metil- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması

p-Süstituent etkisini belirlemek amacıyla *trans*-4-metil- β -nitrostiren kullanılmıştır. Pirazolona *trans*-4-metil- β -nitrostirenin enantiyoseçimli reaksiyonu oda sıcaklığında DCM varlığında % 1 mmol katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiş ve kiral katalizör **(R,R)**-125a ve 127 varlığında sırasıyla kimyasal verim % 86 ve % 80 enantiyoseçicilik ise % 66 ve % 82 olarak belirlenmiştir.

Şekil 4.18’de görüldüğü gibi 2.11 ppm’deki singlet pik pirazolon halkasındaki metil grubu protonlarına, 2.32 ppm’deki singlet pik ise fenil halkasına bağlı metil grubu protonlarına aittir. 4.58 ppm’deki triplet metin grubu protonlarına aittir. 4.98 ppm ve 5.22 ppm’deki dubletin dubleti pikler metilen grubu protonlarına aittir. 7.12 ppm ve 7.29 ppm’deki dublet pikler fenil grubu protonlarına aittir.



Şekil 4.17. 3-Metil-5-pirazolona *trans*-4-metil- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi

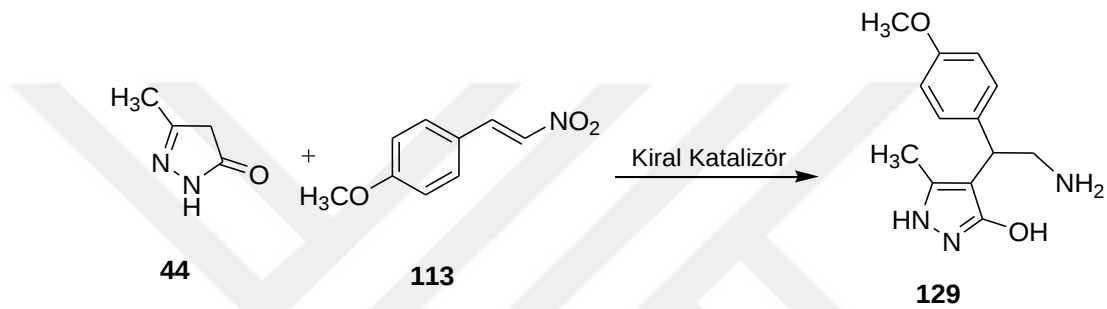


Şekil 4.18. 5-Metil-4-((*R*)-2-nitro-1-*p*-toliletil)-1H-pirazol-3-ol (**128**)’un ¹H-NMR spektrumu

4.3.6.2. Pirazolona *Trans*-4-metoksi- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması

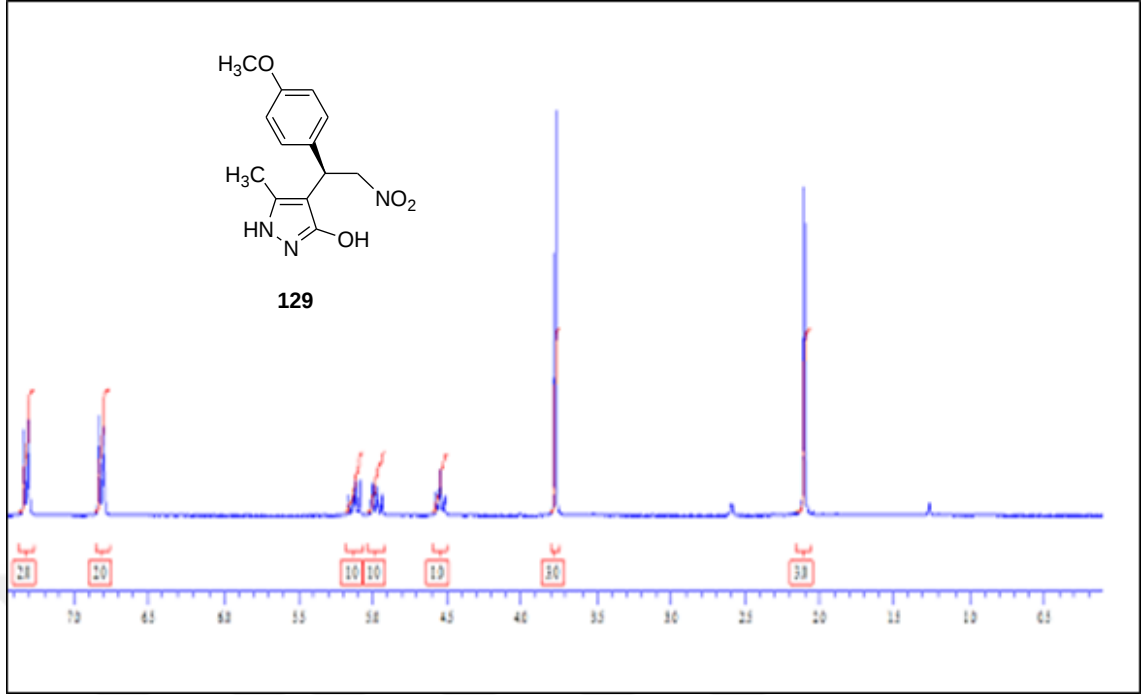
Enantiyoseçiciliğe elektron verici grup etkisini belirlemek amacıyla *trans*-4-metoksi- β -nitrostiren kullanılmıştır.

Pirazolona *trans*-4-metoksi- β -nitrostirenin enantiyoseçimli reaksiyonu oda sıcaklığında DCM varlığında %1 mmol katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.19). Reaksiyon sonucunda kiral katalizör (***R,R***)-125a ve 127 varlığında sırasıyla kimyasal verim % 84 ve % 85 enantiyoseçicilik ise % 70 ve % 78 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.19. 3-Metil-5-pirazolona *trans*-4-metoksi- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi

Şekil 4.20’de görüldüğü gibi 2.11 ppm’deki singlet pik pirazolon halkasındaki metil grubu protonlarına aittir. 3.77 ppm’deki singlet pik ise fenil halkasına bağlı metoksi grubu protonlarına aittir. 4.53 ppm’deki triplet pik metin grubu protonuna, 4.97 ve 5.11 ppm’deki dubletin dubleti pikler metilen grubu protonlarına aittir. 6.81-7.33 ppm’deki dublet pikler fenil halkası protonlarına aittir.

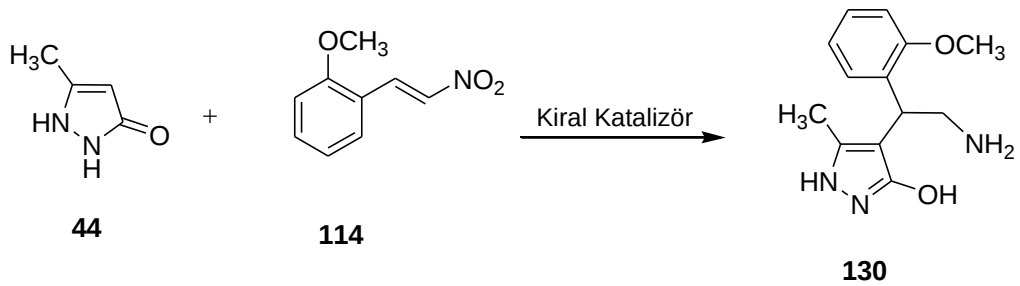


Şekil 4.20. 4-((*R*)-1-(4-Metoksifenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**129**)'un ¹H-NMR Spektrumu

4.3.6.3. Pirazolona *Trans*-2-metoksi- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması

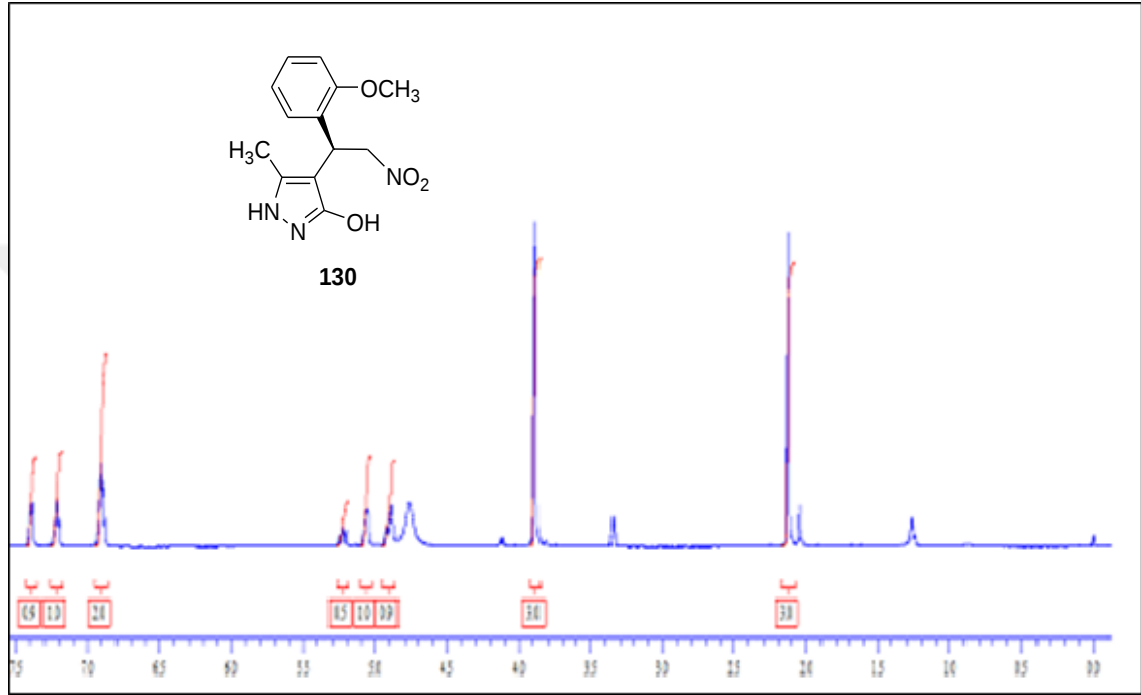
Enantiyoseçiciliğe elektron verici grup etkisini belirlemek amacıyla *trans*-2-metoksi- β -nitrostiren kullanılmıştır.

Pirazolona *trans*-2-metoksi- β -nitrostirenin enantiyoseçimli reaksiyonu oda sıcaklığında DCM varlığında %1 mmol katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiş ve kiral katalizör (*R,R*)-**125a** ve **127** varlığında sırasıyla kimyasal verim % 89 ve % 78 enantiyoseçicilik ise % 78 ve % 83 olarak belirlenmiştir (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. 3-Metil-5-pirazolona *trans*-2-metoksi- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi

Şekil 4.22’de görüldüğü gibi 2.10 ppm’deki singlet pik pirazolon halkasındaki metil grubu protonlarına aittir. 4.57 ppm’deki singlet pik ise fenil halkasına bağlı metoksi grubu protonlarına aittir. 4.98 ppm’deki pik metin grubu protonuna aittir. 5.13 ve 6.96 ppm’deki pikler metilen grubu protonlarına aittir. 7.32-7.43 ppm arasında görülen pikler fenil halkası protonlarına aittir.

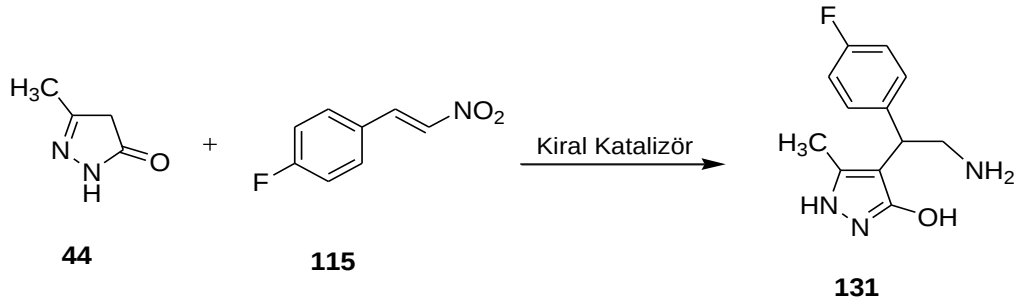


Şekil 4.22. 4-((R)-1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**130**)’un ¹H-NMR Spektrumu

4.3.6.4. Pirazolona *Trans*-4-floro- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması

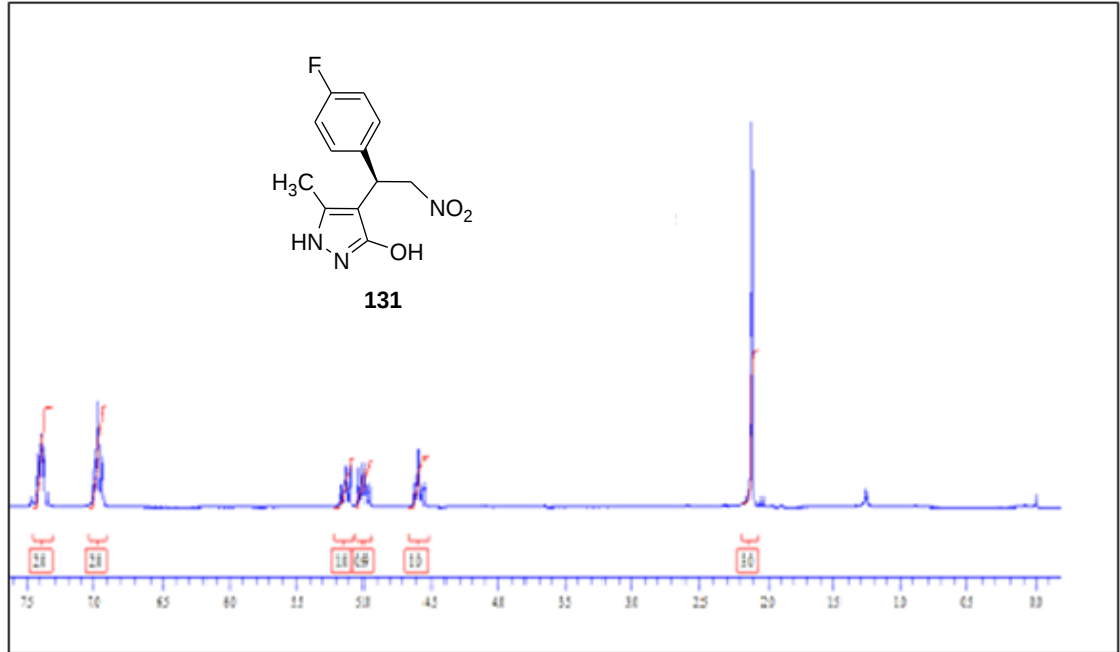
Enantiyoseçiciliğe elektron verici grup etkisini belirlemek amacıyla *trans*-4-floro- β -nitrostiren kullanılmıştır.

Pirazolona *trans*-4-floro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli reaksiyonu oda sıcaklığında DCM varlığında % 1 mmol katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiş ve kiral katalizör (**R,R**)-**125a** ve **127** varlığında sırasıyla kimyasal verim % 86 ve % 82 enantiyoseçicilik ise % 71 ve % 78 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.23. 3-Metil-5-pirazolona *trans*-4-floro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi

Şekil 4.24'te görüldüğü gibi 2.10 ppm'deki singlet pik pirazolon halkasındaki metil grubu protonlarına aittir. 4.57 ppm'deki triplet pik metin grubu protonuna aittir. 4.98 ve 5.13 ppm'deki dubletin dubleti pikler metilen grubu protonlarına aittir. 6.96 ve 7.32-7.43 ppm'deki dublet pikler fenil halkası protonlarına aittir.

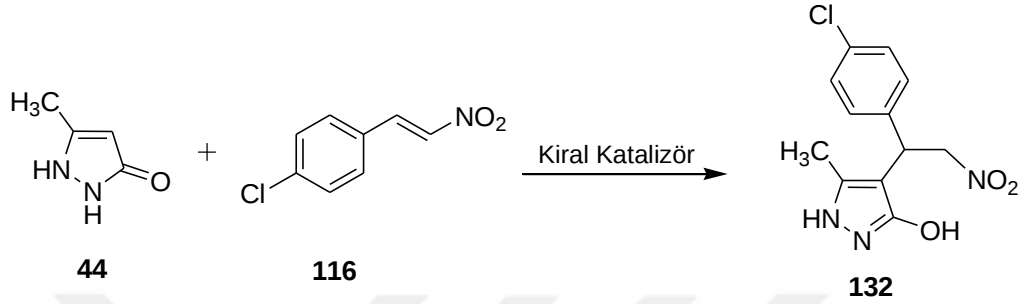


Şekil 4.24. 4-((*R*)-1-(4-Florofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**131**)'un ^1H -NMR Spektrumu

4.3.6.5. Pirazolona *Trans*-4-kloro- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması

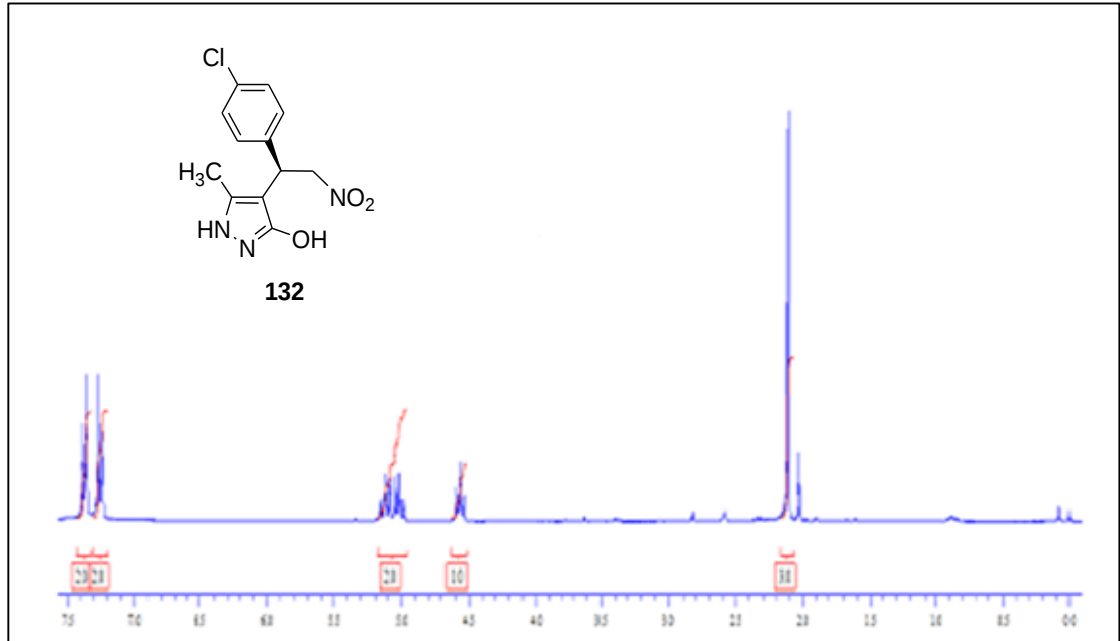
Enantiyoseçiciliğe elektron verici grup etkisini belirlemek amacıyla *trans*-4-kloro- β -nitrostiren kullanılmıştır.

Pirazolona *trans*-4-kloro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli reaksiyonu oda sıcaklığında DCM varlığında %1 mmol katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiş ve kiral katalizör **(R,R)**-125a ve 127 varlığında sırasıyla kimyasal verim % 85 ve % 85 enantiyoseçicilik ise % 78 ve % 79 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.25. 3-Metil-5-pirazolona *trans*-2-kloro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi

Şekil 4.26’te görüldüğü gibi 2.10 ppm’deki singlet pik pirazolon halkasındaki metil grubu protonlarına aittir. 4.55 ppm’deki triplet pik metin grubu protonuna aittir. 4.95-5.16 ppm’deki dubletin dubleti pikler metilen grubu protonlarına aittir. 7.24 ve 7.38 ppm’deki dublet pikler fenil halkası protonlarına aittir.

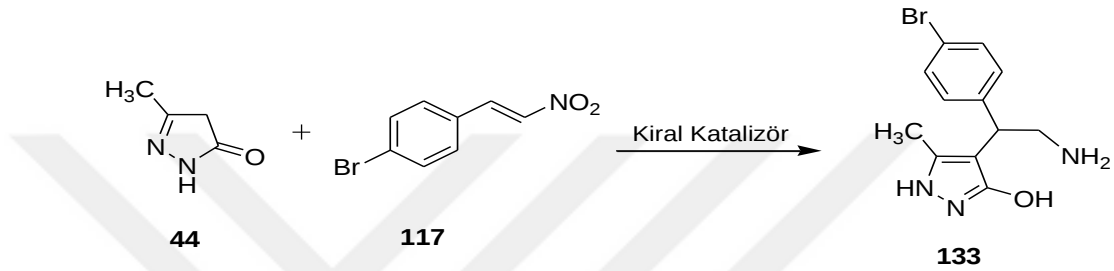


Şekil 4.26. 4-((*R*)-1-(4-Klorofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**132**)’un ¹H-NMR Spektrumu

4.3.6.6. Pirazolona *Trans*-4-bromo- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması

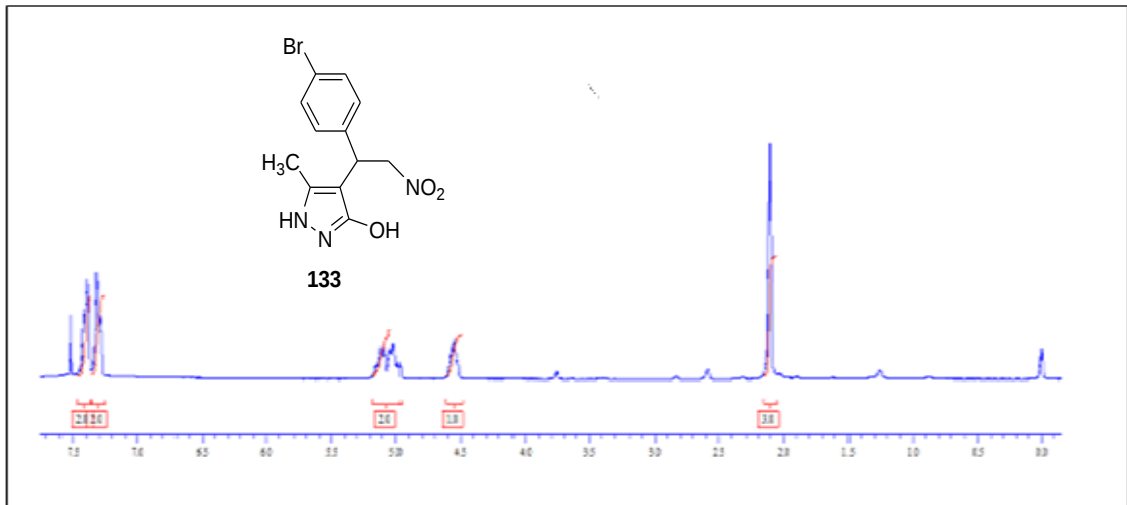
Enantiyoseçiciliğe elektron verici grup etkisini belirlemek amacıyla *trans*-4-bromo- β -nitrostiren kullanılmıştır.

Pirazolona *trans*-4-bromo- β -nitrostirenin enantiyoseçimli reaksiyonu oda sıcaklığında DCM varlığında % 1 mmol katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiş ve kiral katalizör **(R,R)**-125a ve 127 varlığında sırasıyla kimyasal verim % 80 ve % 80 enantiyoseçicilik ise % 54 ve % 62 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.27. 3-Metil-5-pirazolona *trans*-4-bromo- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi

Şekil 4.28’de görüldüğü gibi 2.12 ppm’deki singlet pik pirazolon halkasındaki metil grubu protonlarına aittir. 4.48-4.62 ppm’deki görülen pikler metin grubu protonuna aittir. 4.95-5.17 ppm’deki pikler metilen grubu protonlarına aittir. 7.25-7.35 ve 7.37-7.45 ppm arasındaki çoklu pikler fenil halkası protonlarına aittir.

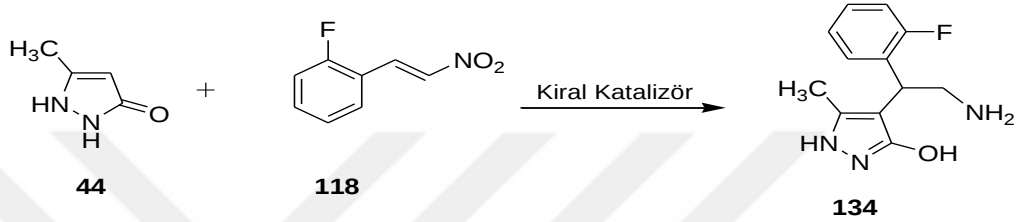


Şekil 4.28. 4-((*R*)-1-(4-Bromofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**133**)’un ¹H- NMR Spektrumu

4.3.6.7. Pirazolona *Trans*-2-floro- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması

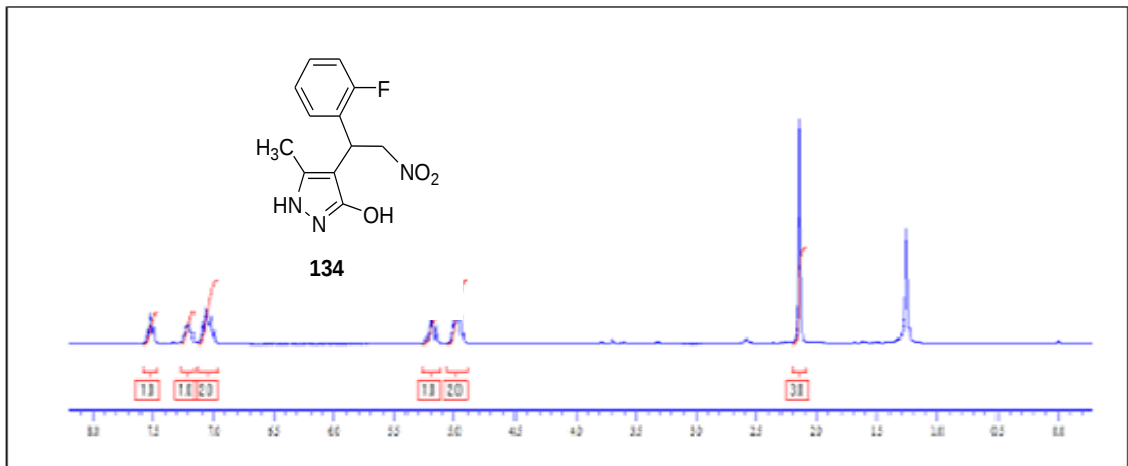
Enantiyoseçiciliğe elektron verici grup etkisini belirlemek amacıyla *trans*-2-floro- β -nitrostiren kullanılmıştır.

Pirazolona *trans*-2-floro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli reaksiyonu oda sıcaklığında DCM varlığında % 1 mmol katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiş ve kiral katalizör **(R,R)**-125a ve 127 varlığında sırasıyla kimyasal verim % 90 ve % 83 enantiyoseçicilik ise % 86 ve % 81 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.29. 3-Metil-5-pirazolona *trans*-2-floro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi

Şekil 4.30’da görüldüğü gibi 2.15 ppm’deki singlet pik pirazolon halkasındaki metil grubu protonlarına aittir. 1.25 ppm’de görülen pik çözücünden kaynaklı piktir. 4.9-5.04 ppm’de görülen pik metin grubu protonuna aittir. 5.11-5.25 ppm’deki pikler metilen grubu protonlarına aittir. 6.97-7.13, 7.15-7.24 ve 7.48-7.59 ppm’de görülen pikler fenil halkası protonlarına aittir.

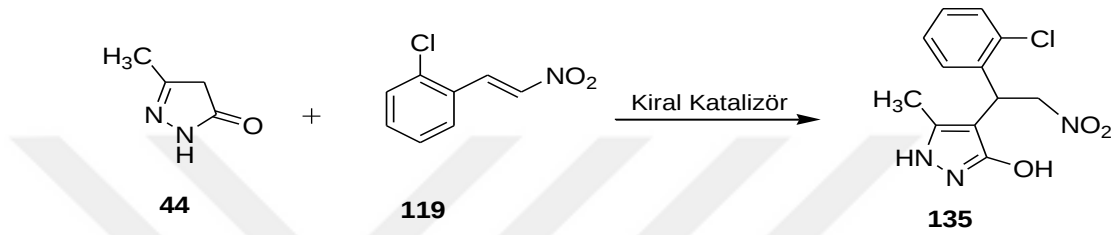


Şekil 4.30. 4-((*R*)-1-(2-Florofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**134**)’un ¹H-NMR Spektrumu

4.3.6.8. Pirazolona *Trans*-2-kloro- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması

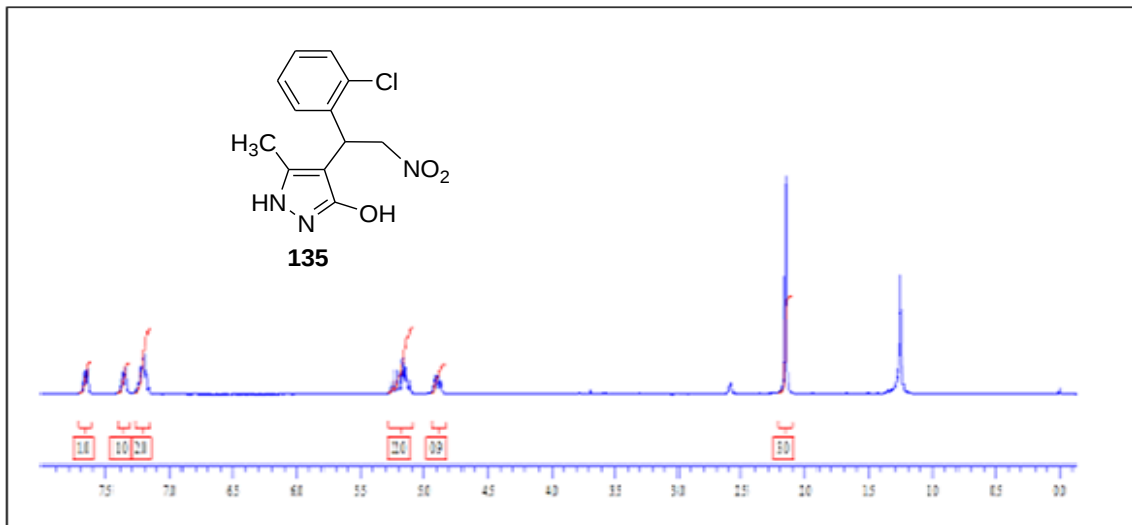
Enantiyoseçiciliğe elektron verici grup etkisini belirlemek amacıyla *trans*-2-kloro- β -nitrostiren kullanılmıştır.

Pirazolona *trans*-2-kloro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli reaksiyonu oda sıcaklığında DCM varlığında % 1 mmol katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiş ve kiral katalizör **(R,R)**-125a ve 127 varlığında sırasıyla kimyasal verim % 84 ve % 83 enantiyoseçicilik ise % 68 ve % 70 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.31. 3-Metil-5-pirazolona *trans*-2-kloro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi

Şekil 4.32’de görüldüğü gibi 2.14 ppm’deki singlet pik pirazolon halkasındaki metil grubu protonlarına aittir. 4.82-4.93 ppm’deki triplet pik metin grubu protonuna aittir. 5.08-5.26 ppm’deki dubletin dubleti pik metilen grubu protonlarına aittir. 7.13-7.25, 7.32-7.41 ve 7.60-7.67 ve ppm arasındaki görülen pikler fenil halkası protonlarına aittir.

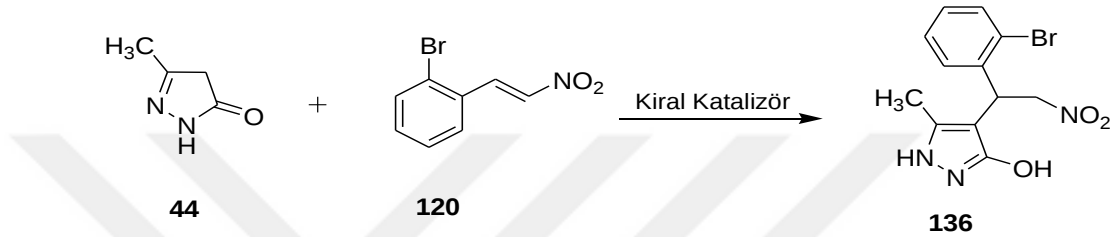


Şekil 4.32. 4-((*R*)-1-(2-Klorofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**135**)’ un ¹H-NMR Spektrumu

4.3.6.9. Pirazolona *Trans*-2-bromo- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması

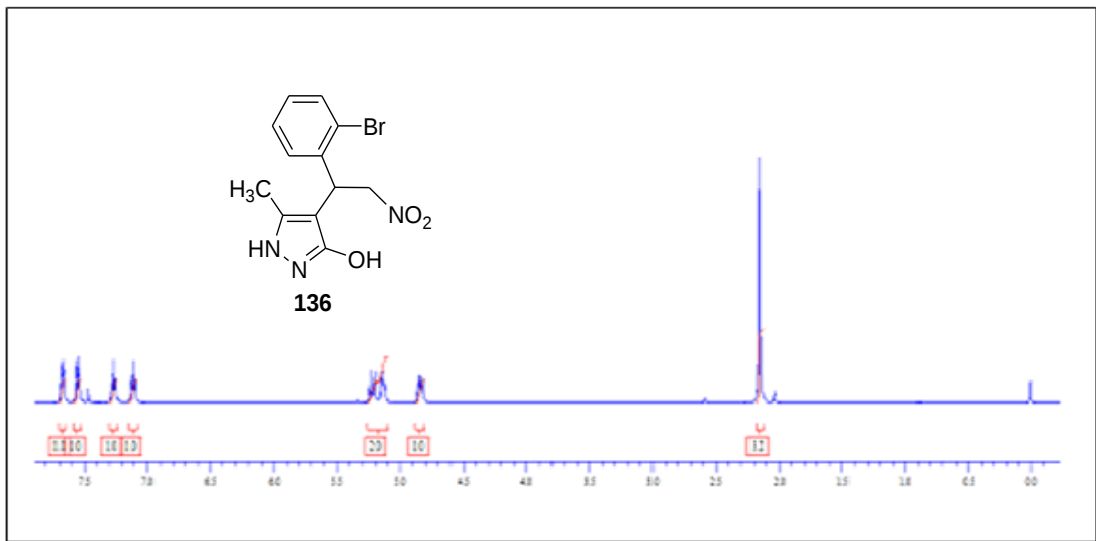
Enantiyoseçiciliğe elektron verici grup etkisini belirlemek amacıyla *trans*-2-bromo- β -nitrostiren kullanılmıştır.

Pirazolona *trans*-2-bromo- β -nitrostirenin enantiyoseçimli reaksiyonu oda sıcaklığında 0 DCM varlığında % 1 mmol katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiş ve kiral katalizör **(R,R)**-125a ve 127 varlığında sırasıyla kimyasal verim % 82 ve % 78 enantiyoseçicilik ise % 72 ve % 76 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.33. 3-Metil-5-pirazolona *trans*-2-bromo- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi

Şekil 4.34’de görüldüğü gibi 2.14 ppm’deki singlet pik pirazolon halkasındaki metil grubu protonlarına aittir. 4.82 ppm’deki triplet pik metin grubu protonuna aittir. 5.11-5.25 ppm’de görülen dubletin dubleti pik metilen grubu protonlarına aittir. 7.12, 7.27, 7.56 ve 7.69 ppm arasındaki dublet pikler fenil halkası protonlarına aittir.

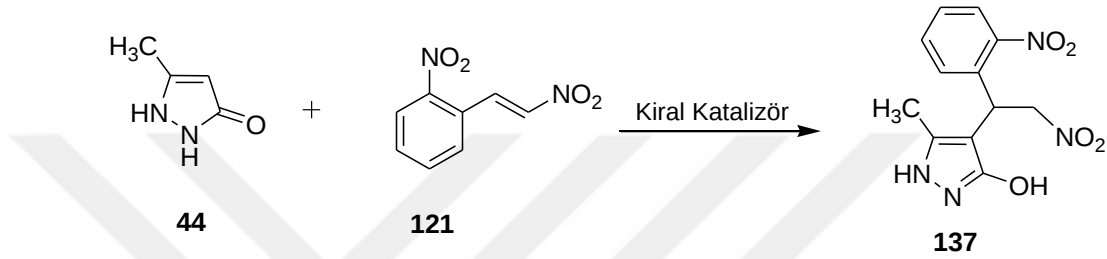


Şekil 4.34. 4-((*R*)-1-(2-Bromofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**136**)’un ¹H-NMR Spektrumu

4.3.6.10. Pirazolona *Trans*-2-nitro- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması

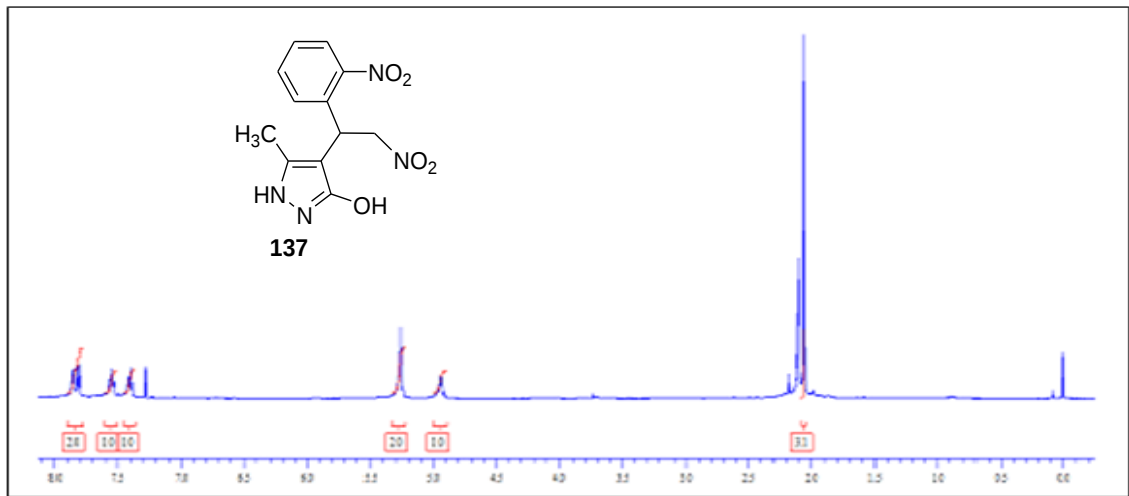
Enantiyoseçiciliğe elektron verici grup etkisini belirlemek amacıyla *trans*-2-nitro- β -nitrostiren kullanılmıştır.

Pirazolona *trans*-2-nitro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli reaksiyonu oda sıcaklığında DCM varlığında % 1 mmol katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiş ve kiral katalizör **(R,R)**-125a ve 127 varlığında sırasıyla kimyasal verim % 89 ve % 88 enantiyoseçicilik ise % 76 ve % 79 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.35. 3-Metil-5-pirazolona *trans*-2-nitro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi

Şekil 4.36' te görüldüğü gibi 2.07 ppm'deki singlet pik pirazolon halkasındaki metil grubu protonlarına aittir. 4.86-4.97 ppm'deki triplet pik metin grubu protonuna aittir. 5.20-5.31 ppm'de görülen pik metilen grubu protonlarına aittir. 7.41, 7.55 ve 7.80-7.89 ppm arasındaki dublet pikler fenil halkası protonlarına aittir

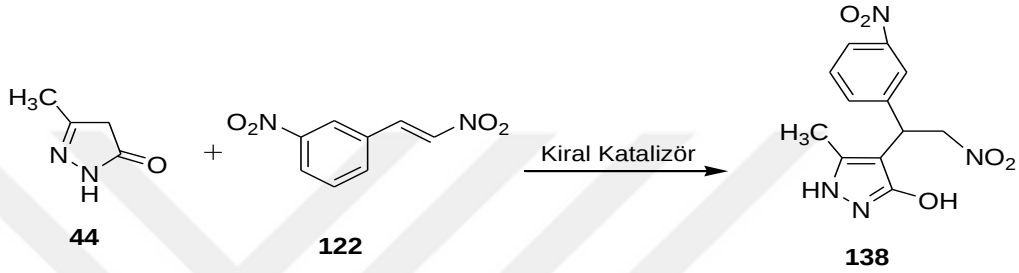


Şekil 4.36. 5-Metil-4-((*R*)-2-nitro-1-(2-nitrofenil)etil)-1H-pirazol-3-ol (**137**)'un ¹H-NMR Spektrumu

4.3.6.11. Pirazolona *Trans*-3-nitro- β -nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması

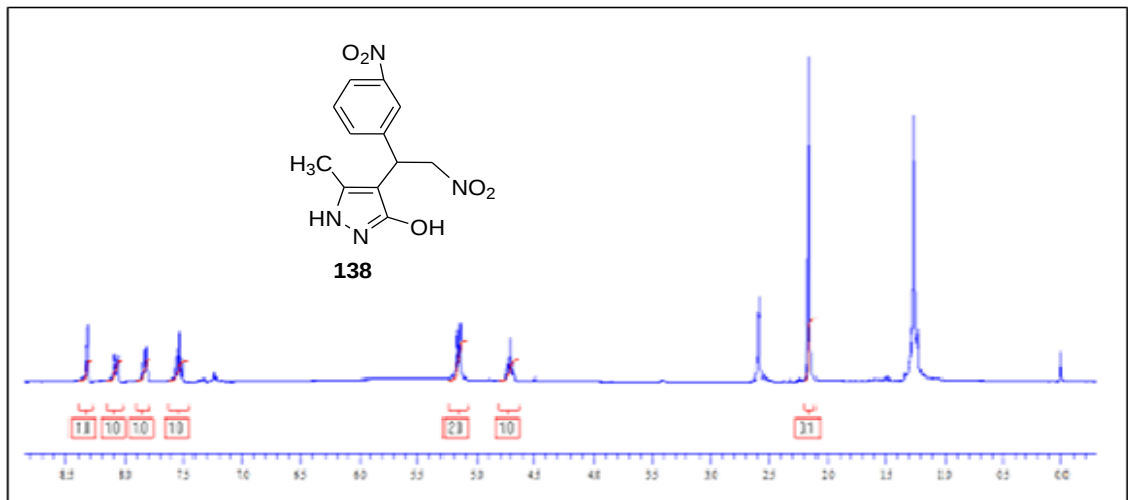
Enantiyoseçiciliğe elektron verici grup etkisini belirlemek amacıyla *trans*-3-nitro- β -nitrostiren kullanılmıştır.

Pirazolona *trans*-3-nitro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli reaksiyonu oda sıcaklığında DCM varlığında % 1 mmol katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiş ve kiral katalizör **(R,R)**-125a ve 127 varlığında sırasıyla kimyasal verim % 91 ve % 85 enantiyoseçicilik ise % 86 ve % 81 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.37. 3-Metil-5-pirazolona *trans*-3-nitro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi

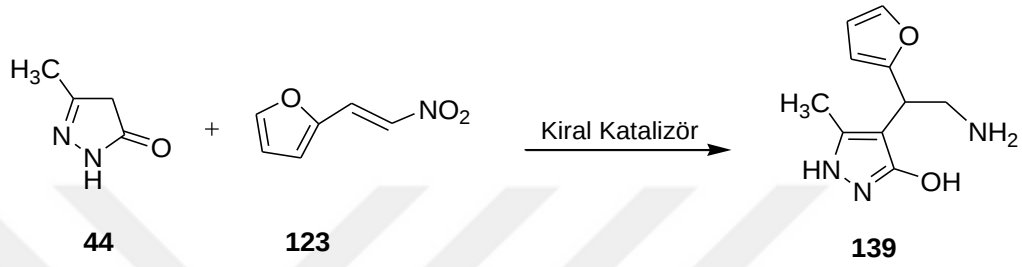
Şekil 4.38’de görüldüğü gibi 2.16 ppm’deki singlet pik pirazolon halkasındaki metil grubu protonlarına aittir. 1.25 ve 2.6 ppm’de görülen pikler çözücüden kaynaklı piklerdir. 4.72 ppm’deki triplet pik metin grubu protonuna aittir. 5.17 ppm’de dubletin dubleti pik metilen grubu protonlarına aittir. 7.55, 7.84, 8.06 ve 8.3 ppm arasındaki pikler fenil halkası protonlarına aittir.



Şekil 4.38. 5-Metil-4-((*R*)-2-nitro-1-(3-nitrofenil)etil)-1H-pirazol-3-ol (**138**)’un ¹H-NMR Spektrumu

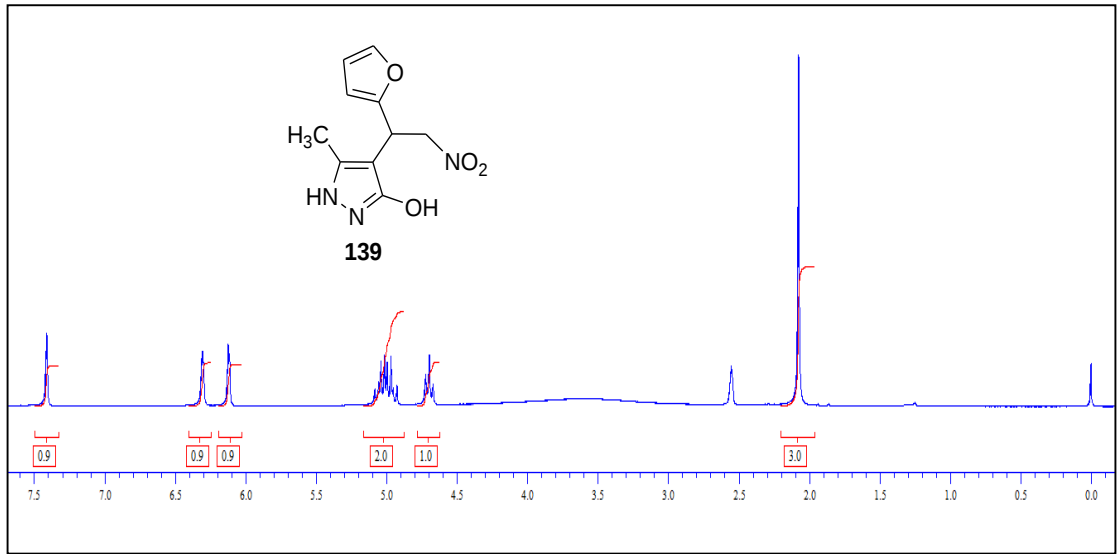
4.3.6.12. Pirazolona 2-((E)-2-Nitrovinil)furan'ın Enantiyoseçimli Katılması

Pirazolona 2-((E)-2-Nitrovinil)furan'ın enantiyoseçimli reaksiyonu oda sıcaklığında DCM varlığında % 1 mmol katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiş ve kiral katalizör **(R,R)-125a** ve **127** varlığında sırasıyla kimyasal verim % 92 ve % 84 enantiyoseçicilik ise % 85 ve % 78 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.39. 3-Metil-5-pirazolona 2-((E)-2-nitrovinil)furan'ın enantiyoseçimli katılma tepkimesi

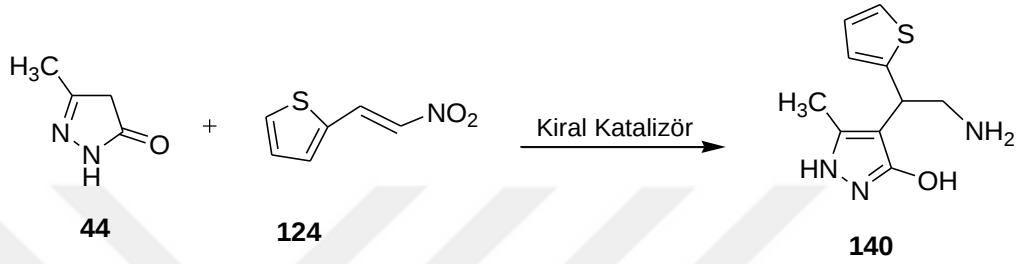
Şekil 4.40'ta görüldüğü gibi 2.09 ppm'deki singlet pik pirazolon halkasındaki metil grubu protonlarına aittir. 4.71 ppm'deki triplet pik metin grubu protonuna aittir. 4.89-5.11 ppm'de görülen dubletin dubleti pik metilen grubu protonlarına aittir. 6.13, 6.25-6.36 ve 7.42 ppm'deki pikler furan halkası protonlarına aittir.



Şekil 4.40. 4-((R)-1-(Furan-2-il)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**139**)'un ¹H-NMR Spektrumu

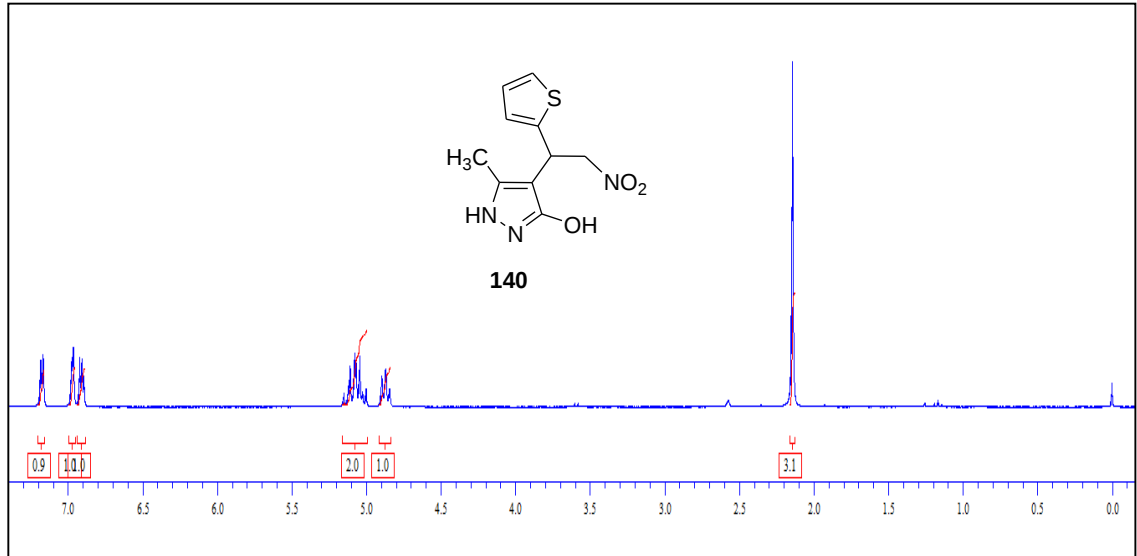
4.3.6.13. Pirazolona 2-((E)-2-Nitrovinil)tiyofen'in Enantiyoseçimli Katılması

Pirazolona 2-((E)-2-Nitrovinil)tiyofen'in enantiyoseçimli reaksiyonu oda sıcaklığında DCM varlığında % 1 mmol katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiş ve kiral katalizör **(R,R)**-125a ve 127 varlığında sırasıyla kimyasal verim % 88 ve % 85 enantiyoseçicilik ise % 77 ve % 78 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.41. 3-Metil-5-pirazolona 2-((E)-2-nitrovinil)tiyofen'in enantiyoseçimli katılma tepkimesi

Şekil 4.42'de görülen 2.13 ppm'deki singlet pik pirazolon halkasındaki metil grubu protonlarına aittir. 4.85 ppm'deki triplet pik metin grubu protonuna aittir. 4.98-5.15 ppm'de görülen dubletin dubleti pik metilen grubu protonlarına aittir. 6.86-6.92, 6.94-6.98 ve 7.14-7.21 ppm'deki pikler tiyofen halkası protonlarına aittir.



Şekil 4.42. 5-Metil-4-((R)-2-nitro-1-(tiyofen-2-il)etil)-1H-pirazol-3-ol (**140**)'un ¹H-NMR Spektrumu

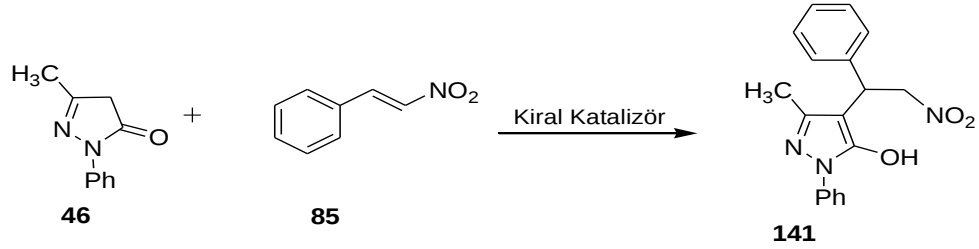
Tablo 4. 5'den de görüleceği gibi her iki katalizör varlığında elektron çekici grup içeren nitrostirenle gerçekleştirilen enantiyoseçimli katılma tepkimesinde daha yüksek enantiyomerik fazlalıkla katılma ürünleri vermiştir.

Çizelge 4. 5. Pirazolon Türevlerine Sübstitüe Nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılma Reaksiyonuna Etkisi

No	Substrat	(R,R)-125a			127		
		% verim	% ee	Konf.	% verim	% ee	Konf.
1	Nitrostiren	60	68	R	76	75	S
2	4-metil nitrostiren	86	66	R	80	82	S
3	4-metoksi nitrostiren	84	70	R	85	78	S
4	2-metoksi nitrostiren	89	78	R	78	83	S
5	4-floronitrostiren	86	71	R	82	78	S
6	4-kloronitrostiren	85	78	R	85	79	S
7	4-bromonitrostiren	80	54	R	80	62	S
8	2-floronitrostiren	90	86	R	83	81	S
9	2-kloronitrostiren	84	68	R	83	70	S
10	2-bromonitrostiren	82	72	R	78	76	S
11	2-nitronitrostiren	89	76	R	88	79	S
12	3-nitronitrostiren	91	86	R	85	81	S
13	2-(2-Nitrovinil)furan	92	85	R	84	78	S
14	2-(2-Nitrovinil)tiyofen	88	77	R	85	78	S

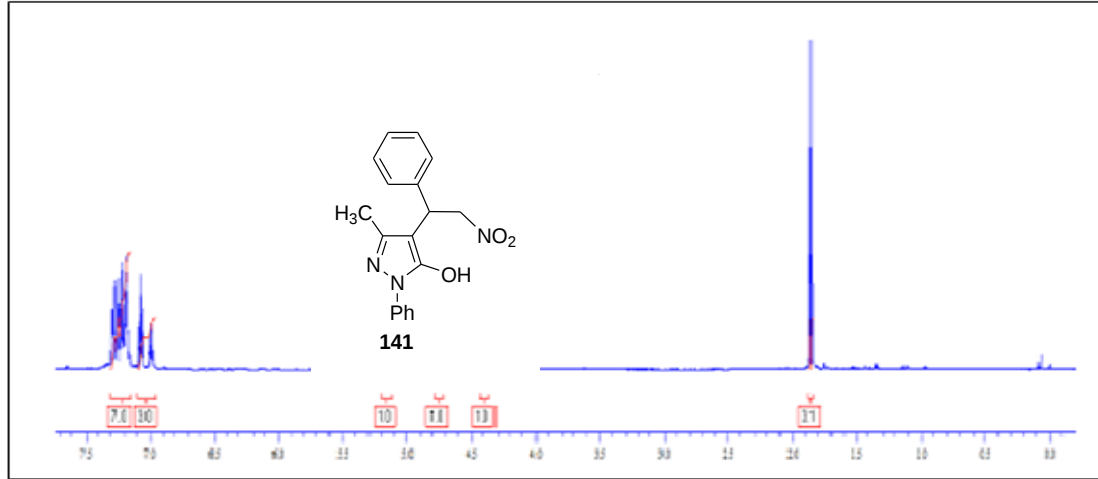
4.3.6.14. N-Sübstitüe Pirazolona *Trans-β*-Nitrostirenin Enantiyoseçimli Katılması

3-Metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on'a *trans*- β -nitrostirenin enantiyoseçimli reaksiyonu oda sıcaklığında DCM varlığında % 1 mmol katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.43. 3-Metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on'a *trans*-3-nitro- β -nitrostirenin enantiyoseçimli katılma tepkimesi

Şekil 4.44'te görüldüğü gibi 4.72 ppm'deki triplet pik metin grubu protonuna aittir. 4.05 ve 5.28 ppm'de görülen dubletin dubleti pikler metilen grubu protonlarına aittir. 7.19-7.35 arası dublet pikler ve 7.34-7.48 ppm'deki multipet pik fenil grupları protonlarına aittir.



Şekil 4.44. 3-Metil-4-((*R*)-2-nitro-1-feniletıl)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ol (141)'un ¹H-NMR Spektrumu

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kiral organik bileşikler günümüz kimyasında ve ilaç endüstrisi, boya endüstrisi gibi alanlarda da geniş yer tutmaktadır. Organik kimyada organik bileşiklerin doğal saflıkta sentezlenmesinin sağlanması için asimetrik reaksiyonlar geliştirilmiştir. Asimetrik reaksiyonlarda kiral bir bileşiğin enantiyoseçiciliği saflığı belirlemektedir. Saf bileşiklerin sentezi sentetik kimya açısından oldukça büyük bir öneme sahiptir. Bu amaçla kiral katalizörler enantiyomerik zenginliği yüksek bileşiklerin sentezinde kullanılmaktadır. Enantiyomerlerin farklı biyolojik aktiviteler sergilemesi optikçe aktif ürünlere ilginin başlıca nedenidir. Heteroatomlu bileşikler organik bileşikler sınıfının büyük bir bölümünü oluştururlar ve çok geniş biyolojik ve endüstriyel açıdan önemli yer tutarlar. Pirazolon türevleri birçok ilaç ve sentetik üründe ortaya çıkan önemli bir heterosiklik bileşik sınıfıdır. Literatür taramasında pirazolon türevlerinin, antimikrobiyal, antiinflamatuar, analjezik, antikanser ve antitüberküloz gibi birçok biyolojik aktivitede yer aldığı görülmektedir.

Tez kapsamında pirazolon türevlerinin, skuaramit yapısında kiral katalizörlerin sentezlenerek bu katalizörlerin enantiyoseçimli reaksiyonlarda kullanılarak aktiviteleri belirlenmiştir.

Çalışma kapsamında;

- Pirazolon türevi bileşikler ve kiral skuaramit türevleri sentezlenmiştir.
- Elde edilen bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri ile yapıları aydınlatılmıştır.
- Sentezlenen kiral skuaramit katalizörü enantiyoseçimli pirazolon türevi bileşiklere nitrostiren katılması tepkimesinde katalizör olarak kullanılmıştır.
- En yüksek enantiyoseçiciliği veren kiral skuaramit katalizör varlığında farklı çözücü, farklı katalizör oranları, farklı reaksiyon sıcaklıkları gibi reaksiyon koşulları uygulanarak enantiyoseçimli katılma reaksiyonu için optimum reaksiyon koşulları belirlenmiştir.
- Enantiyoseçimli reaksiyonlardan elde edilen kiral konjuge katılma ürünlerinin yapı analizlerinden elde edilen, ^1H -NMR değerlendirilmiştir.
- **(R,R)-125a** varlığında substrat olarak 3-metil-5-pirazolon kullanıldığında kimyasal verim % 60 ve enantiyomerik fazlalık % 68 olarak elde edilmiştir.

- **127** varlığında substrat olarak 3-metil-5-pirazolon kullanıldığında kimyasal verim % 76 ve enantiyomerik fazlalık % 75 olarak elde edilmiştir.
- Enantiyoseçimli reaksiyon için belirlenen optimum reaksiyon koşulları ve katalizör olarak **(R,R)-125a** ve **127** uygulanarak farklı substitüe grup içeren nitrostiren ve pirazolon türevi bileşiğindeki elektron çekici ve elektron verici substitüentlerin kimyasal verim ve enantiyoseçicilik üzerine etkileri incelenmiştir.
- **(R,R)-125a** ve **127** varlığında, 3-metil-5-pirazolon ve substitüent olarak nitrostirendeki fenil halkasına bağlı elektron çekici grup (F, Cl, Br, NO₂) kullanıldığında enantiyomerik fazlalıkta artış gözlenmiştir.
- **(R,R)-125a** varlığında, 3-metil-5-pirazolon ve substitüent olarak nitrostirendeki fenil halkasına *p*-flor ve *o*-flor konumunda bağlı elektron çekici grup kullanıldığında sırasıyla % 86 kimyasal verim ve % 71 enantiyomerik fazlalıkla, kimyasal verim % 90 ve enantiyomerik fazlalık % 86 olarak elde edilmiştir. *o* konumuna bağlı elektron çekici grup *p* konumuna göre daha fazla enantiyoseçicilik göstermiştir.
- **127** varlığında, 3-metil-5-pirazolon ve substitüent olarak nitrostirendeki fenil halkasına *p*-flor ve *o*-flor konumunda bağlı elektron çekici grup kullanıldığında sırasıyla % 82 kimyasal verim ve % 78 enantiyomerik fazlalıkla, kimyasal verim % 83 ve enantiyomerik fazlalık % 81 olarak elde edilmiştir.
- Konjuge katılma tepkimesinden elde edilen kiral ürünlerin enantiyomerik fazlalık oranları HPLC’de kiral kolon kullanılarak belirlenmiştir.
- **(R,R)-125a** varlığında furan, tiyofen gibi heterosiklik yapıda bileşikler kullanıldığında ise sırasıyla % 92 kimyasal verim ve % 85 enantiyomerik fazlalıkla, % 88 kimyasal verim ve % 77 enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Aitken, A. R., 1992. Asymmetric Synthesis, **Kilenyi, ed. Blackie Academic and Professional**, London, ISBN 0-7514-0190-0.
- Al-Haiza M.A, El-Assiery SA, Sayed GH. 2001. Synthesis and potential antimicrobial activity of some new compounds containing the pyrazol-3-one moiety. **Acta Pharm**, 51:251-61.
- Babaarslan, Ç., 2008. **Biyokatalitik Olarak Enantiyoseçimli α -Hidroksi Keton üretim Prosesinin Geliştirilmesi**, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Berkessel, A. and Gröger, H. 2005. Asymmetric Organocatalysis, **Wiley-VCH**, New York.
- Berkessel, A., Gröger, H., 2005. Asymmetric Organocatalysis- From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis. 1st ed.; **Wiley-VCH**, Weinheim.
- Blümel, M., Chauhan, P., Hahn, R., Raabe, R., 2014. **Org. Lett.** 16, 6012–6015.
- Bernard, H., Bulow, G., Lange, U.E.W., Mack, H., Pfeiffer, T., Schafer, B., Seitz, W., Zierke, T. 2004. **Technical Scale Synthesis of a New and Highly Potent Thrombin Inhibitor Synthesis**, (14):2367–2375.
- Cheon, C.; Yamamoto, H. 2010. **Tetrahedron**. 66, 4257.
- Cheon, C.; Yamamoto, H. 2011. **Chem. Commun.** 47, 3043.
- Chuanjie, L., 2013. **Meerning Organocatalysis and Transition Metals in Enantioselective One-Pot Sequential Reactions and New Concepts in Organocatalytic Domino Reactions**, Technical University of Munich.
- Connon, S. J. **Chem. Eur. J.** 2006. 12, 5418-5427.
- Curran, D. P.; Kuo, L. H. **J. Org. Chem.** 1994. 59, 3259-3261.
- Dalko, P.I. ve Moisan, L., 2001. Enantioselective Organocatalysis, **Angewandte Chemie International Edition**, 40: 3726-3748.
- Dalko, P. I.; Moisan, L. 2004. **Angew. Chem. Int. Ed.** 43, 5138 – 5175.
- Dalko, P.I., Moisan, L. 2005. **Angew. Chem.** Sonderausgabe A147–A184.
- Dai, L.; Wang, S.-X.; Chen, F.-E. 2010. **Adv. Synth. Catal.** 352, 2137-2141.
- Dondoni, A. ve Massi, A., 2008. “Asymmetric Organocatalysis: From Infancy to Adolescence”, **Angewandte Chemie International Edition**, 47: 4638-4660.
- Dong, X., 2004. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, 211 :73–81.
- Du, J., Zhang, Y., Chen, Y., Liu, D., Chen, X. ve Zhong, D., (2014). “Enantioselective HPLC Determination and Pharmacokinetic Study of Secnidazole Enantiomers in Rats”, **Journal of Chromatography B**, 965: 224-230.
- Ghanem, A., 2002. **The utility of modified cyclodextrin, sol-gel procedure and gas chromatography in lipase mediated enantioselective catalysis: kinetic resolution of secondary alcohols**, Doktora Tezi, der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften.
- Fraser, R. R., 1983, **Asymmetric Synthesis, Vol.1**, No.9. Orlando.
- Goswami, D., 2010. **Asymmetric Strategies for the Synthesis of Biologically Relevant Molecules**, Homi Bhabha National Institute, Mumbai.
- Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F. 2003. **J Allergy Clin Immunol**,;111:882-888.
- Holum, J.R. 1975. Organic Chemistry: A Brief Course; **Wiley**, New York, s.316.

- Jiang, H.; Paixao, M. W.; Monge, D.; Jørgensen, K. A. 2010. **J. Am. Chem. Soc.** 132, 2775-2783.
- Kadiyala S.R., Pambala R. , Trivedi, R., Lakshmi K. 2016. **Tetrahedron Letters**, 571227-1231.
- Kasaplar, P.; Rodrigez, C.; Pericas, M, A. 2013. **Organic Letters**. Vol. 15, No. 14 3498-3501.
- Kasprzyk-Hordern, B., (2010). “Pharmacologically Active Compounds in the Environment and Their Chirality”, **Chemical Society Reviews**, 39: 4466-4503.
- Kazıcı H.Ç., Mehmetoğlu Ü., 2015. **Enantiyomerik Olarak Saf Sekonder Alkollerin Üretiminde Bitki Biyokatalizörleri Kullanımı**, Gazi Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Dergisi, Cilt 30, No 1, 49-56.
- Kordikowski, A., York, P., Latham, D. 1998. Resolution of Ephedrine in Supercritical CO₂: A Novel Technique for the Separation of Chiral Drugs, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 88:786-791.
- Lednicer, D., 2008. Strategies for Organic Drug Synthesis and Design, **Wiley interscience** October 27.
- Li, J.-H.; Du, D, -M. 2013. **Org. Biomol Chem.** 11, 6214-6223.
- Lin, G.Q., Li, Y.M. ve Chan, A.S.C., 2001. Principles and Applications of Asymmetric Synthesis, **John Wiley Publication**, New York.
- List, B. Bolm, C. 2004. Special issues on asymmetric organocatalysis. **Adv. Synth. Catal.** 346:1007–1249.
- Messina, F., Botta, M., Corelli, F., Paladino, A. 2000. **Tetrahedron: Asymmetry**, 11, 4895-4901.
- Morrison, T.R., Boyd, N.R., 1966. Organic Chemistry, 2nd Ed., pp. 83-84, **Allyn and Bacon, Inc.** Boston.
- Malerich, J.P., Hagihara, K., Rawal, V.H. 2008. Chiral squaramide derivatives are excellent hydrogen bond donor catalysts. **J. Am. Chem. Soc.**, 130: 14416-14417.
- Metwally, M.A., Bondock, S. A., El-Desouky S.I., and Abdou, M.M., 2012. **International Journal of Modern Organic Chemistry**, 1(1): 19-54.
- Mariyappan, G., Saha, B.P , Sutharson, L. 2010. **Indian Journal of Chemistry**, 49B, 1671-1674.
- Mariappan G, Saha BP, Sutharson L, Garg S, Pandey L, Kumar D., Ankit S. 2010. **Journal of Pharmacy Research**, 3:2856-2859.
- Naik, C.G., and Malik, G.M. 2010, **Oriental Journal of Chemistry**. 26(1), 113-116.
- Ong, A.L., Kamaruddin, A.H., Bhatia, S., Long, W.S., Lim, S.T., Kumari, R. 2006. **Performance of free Candida antarctica lipase B in the enantioselective esterification of (R)-ketoprofen**. Enzyme and Microbial Technology, in press.
- Ojima, I., 2000. Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd ed, **Wiley-Vch. Inc.**: New York.
- Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. 2003. **J. Am. Chem. Soc.** 125, 12672-12673.
- Parajuli, R., Banerjee, J., Khanal, H. 2015. **Oriental J. Of Chem.** 31(4), 2099-2106.
- Ramalingam, V., Muthyala, R. S. 2007. Copper-mediated synthesis of tertiary diaryl squaramides. **J. Org. Chem.** 72(10): 3976-3979.
- Rotger, C. M., Costa, A., Deya, P. M. 2004. Conformational preferences and self-template macrocyclization of squaramide-based foldable modules. **J. Org. Chem.** 69(7): 2302-2308.
- Rostami, A.; Colin, A.; Li, X.; Chudzinski, M.; Lough, A.; Taylor, M. 2010. **J. Org. Chem.** 75, 3983.

- Seayed, J. ve List, B. 2005. **Organic & Biomolecular Chemistry**. 3: 719-724.
- Sheldon, R. A. 1993. Industrial Synthesis of Optically Active Compounds, **Marcel Dekker Inc.** New York.
- Solomons, T.W.G., 1992. Organic Chemistry, 5th Ed., pp. 164-166, **John Wiley&Sons, Inc.** New York.
- Solomons, G. and Fryhle, C. 2000. Organic Chemistry. **John Wiley& Sons, Inc.** 184-210, New York.
- Solomons, G. and Fryhle, C. 2002. Organik Kimya (Çev. Okay G., Yıldırım Y.), İstanbul; **Literatür Yayıncılık**, 7. bs.
- Smith, B.M., March, J., 2001. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th Ed., pp. 125-127, **John Wiley&Sons, Inc.** New York.
- Sekhon, B.S., 2013. "Exploiting the Power of Stereochemistry in Drugs: an Overview of Racemic and Enantiopure Drugs ", **Journal of Modern Medicinal Chemistry**, 1 (1): 10-36.
- Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. 2002. **Chem. Rev.** 102, 2187-2210.
- Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. 1998. **J. Am. Chem. Soc.** 120, 4901-4902.
- Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. 2002. **Org. Lett.** 4, 217-220.
- Storer, R.; Aciro, C.; Jones, L. 2011. **Chem. Soc. Rev.** 40, 2330.
- Süleymanoğlu, N., Eydurhan, F. 2011. Experimental (¹³C NMR, ¹H NMR, FT-IR, single-crystal X-ray diffraction) and DFT studies on 3,4-bis(isopropylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione. **Spectrochimica Acta Part A**. 83: 472– 477.
- Süleymanoğlu, N., Eydurhan, F. 2012. Experimental and theoretical investigation of the molecular and electronic structure of 3-ethoxy-4-isopropylaminocyclobut-3-ene-1,2-dione. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, 96: 35–41.
- Shweta S. Bule, M. R. Kumbhare, P.R. Dighe. 2013. **J. Chem. Bio. Phy. Sci. Sec. B**; 3(3); 1996-2005.
- Satyanarayana K, Rao M.N.A. 1995. **Eur J Med Chem.**; 30: 641-45.
- Tümerdem, R. 2004. **Yeni Kiral Schiff Bazlarının Sentezi ve Bunların Karbonil Bileşiklerinin Asimetrik İndirgenmesinde Kullanılması**, Doktora Tezi.
- Walshe, J.M., 2003. The Story of Penicillamine: a Difficult Birth, **Movement Disorders** 18(3): 853-859.
- Wang, H., Wang, Y., Song, H., Zhou, Z., and Tang, C., 2013. **Eur. J. Org. Chem.** 4844–4851.
- Weissman, G.R., 1983. **Asymmetric Synthesis, Vol.1**, No.8. Orlando.
- Xu, D.-Q.; Wang, Y.-F.; Zhang, W.; Luo, S.-P.; Zhong, A.-G.; Xia, A.-B.; Xu, Z.-Y. 2010, **Chem. Eur. J.** 16, 4177-4180.
- Xiang, N.; Li, X.; Wang, Z.; Cheng, J.-P. 2014. **Org. Lett.** 16, 1786-1789.
- Qian, Y., G. Ma, A. Lv, H.-L. Zhu, J. Zhao, V. H. Rawal 2010. **Chem. Commun.** 46, 3004-3006
- Quinonero, D., Prohens, R., Garau, C., Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A., Deya, P., 2002. **Chem. Phys. Lett.** 351, 115.
- Vollhardt, P., Schore, N., 2011. Organik Kimya Yapı ve İşlev (Çev. Uyar T., Düz F.S.), Ankara: **Palme Yayıncılık**, 6. bs.
- Yang, W.; Du, D.-M. 2010. **Org. Lett.** 12, 5450-5453.
- Yamaguchi, S., 1983, **Asymmetric Synthesis, Vol 1**, No. 7. Orlando.

- Yeboah, E.M.O., Yeboah, S.O. ve Singh, G.S., 2011. Recent Applications of Cinchona Alkoloids and Their Derivatives as Catalysts in Metal-free Asymmetric Synthesis, **Tetrahedron**, 67: 1725-1762.
- Zhu, Y., Malerich, J. P., Rawal, V. H. 2010. **Angew. Chem. Int. Ed.** 49, 153-156.
- Zou, H. H.; Hu, J.; Zhang, J.; You, J. S.; Ma, D.; Lü, D.; Xie, R.-G. 2005. **J. Mol. Catal. A.** 242, 57-61.

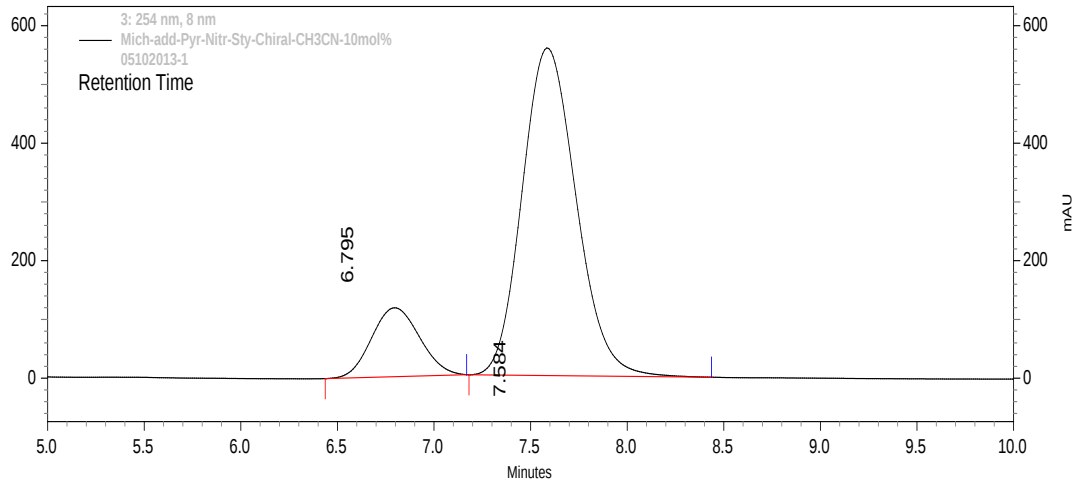


ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Hatay’da doğdum. 2010 yılında başladığım Mustafa Kemal Üniversitesi Kimya Bölümü’nden 2014 yılında mezun oldum. 2015 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilimdalı’nda Yüksek Lisans programına başladım. 2018 yılında Ar-Ge kimyageri olarak işe başladığım Tosyalı Holding’te halen çalışmaya devam etmekteyim.

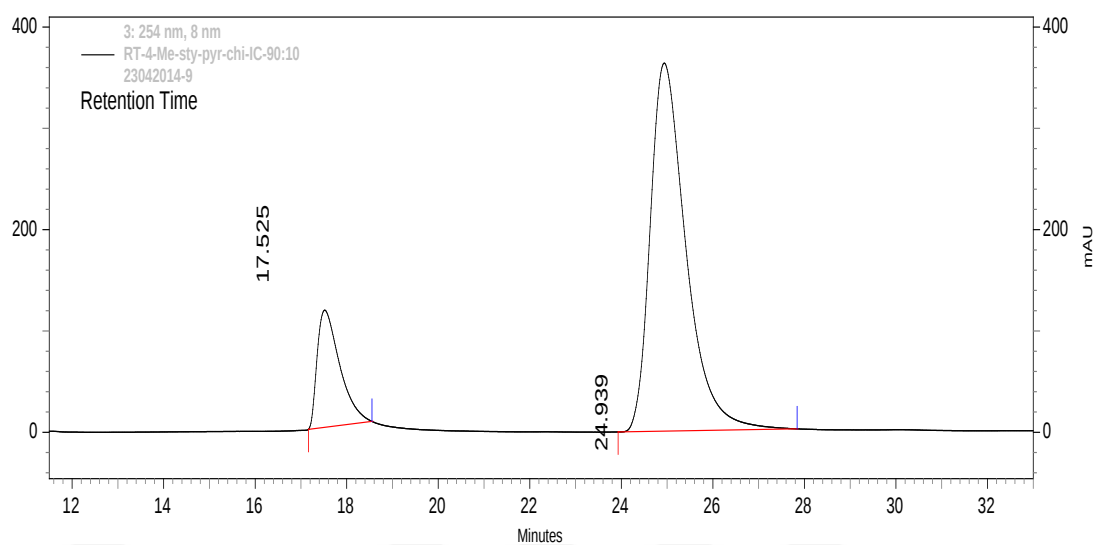


EKLER



3: 254 nm, 8 nm				
Pk #	Retention Time	Area	Area Percent	Height
1	6.795	2024606	15.73	117322
2	7.584	10845749	84.27	557629
Totals		12870355	100.00	674951

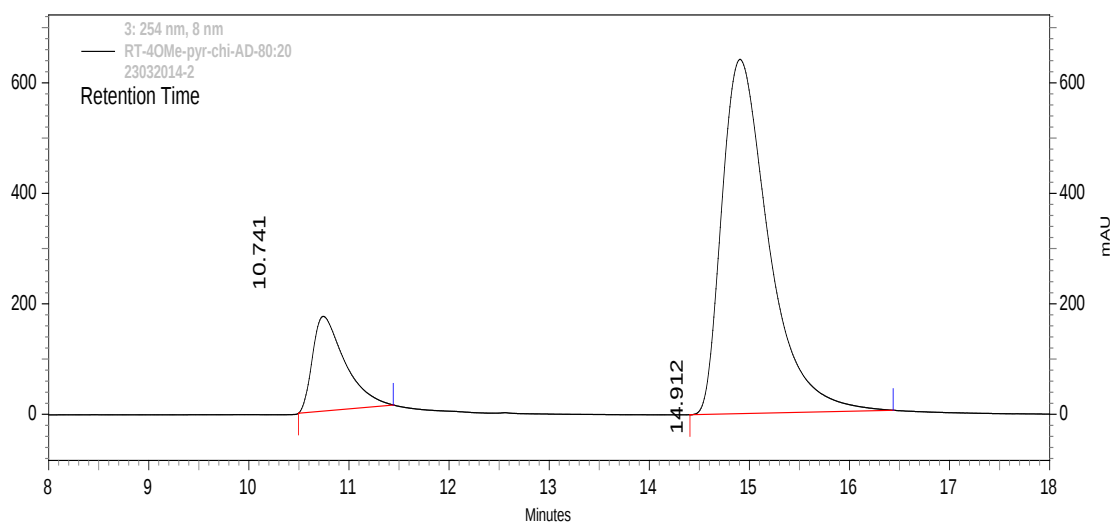
Ek 1. 5-metil-4-((R)-2-nitro-1-feniletil)-1H-pirazol-3-ol (**92**)’un HPLC Kromatogramı



3: 254 nm, 8 nm				
Pk #	Retention Time	Area	Area Percent	Height
1	17.525	3956121	16.73	115557
2	24.939	19695079	83.27	363216
Totals		23651200	100.00	478773

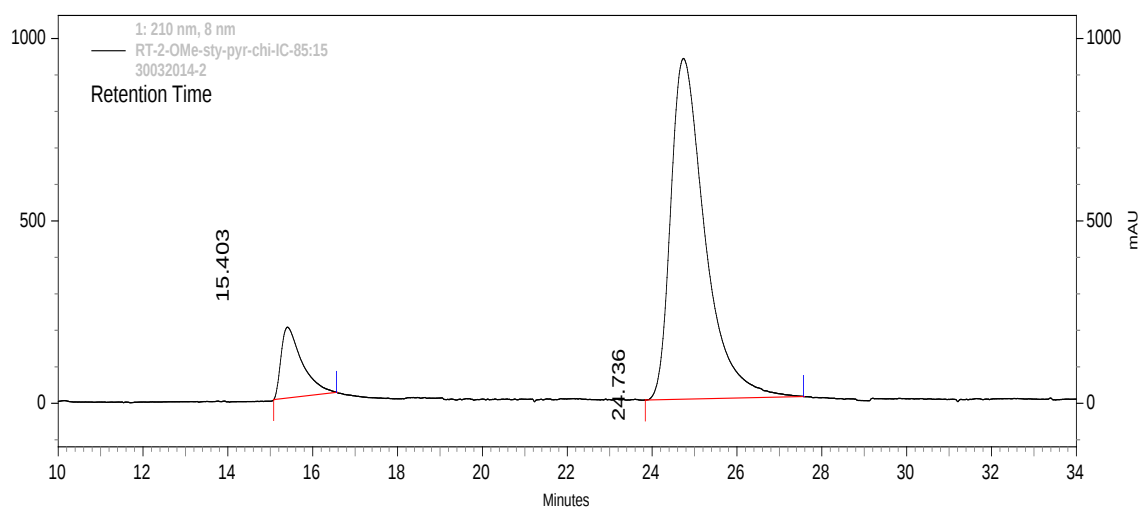
Ek 2. 5-metil-4-((R)-2-nitro-1-*p*-toliletil)-1H-pirazol-3-ol (**128**)’un HPLC

Kromatogramı



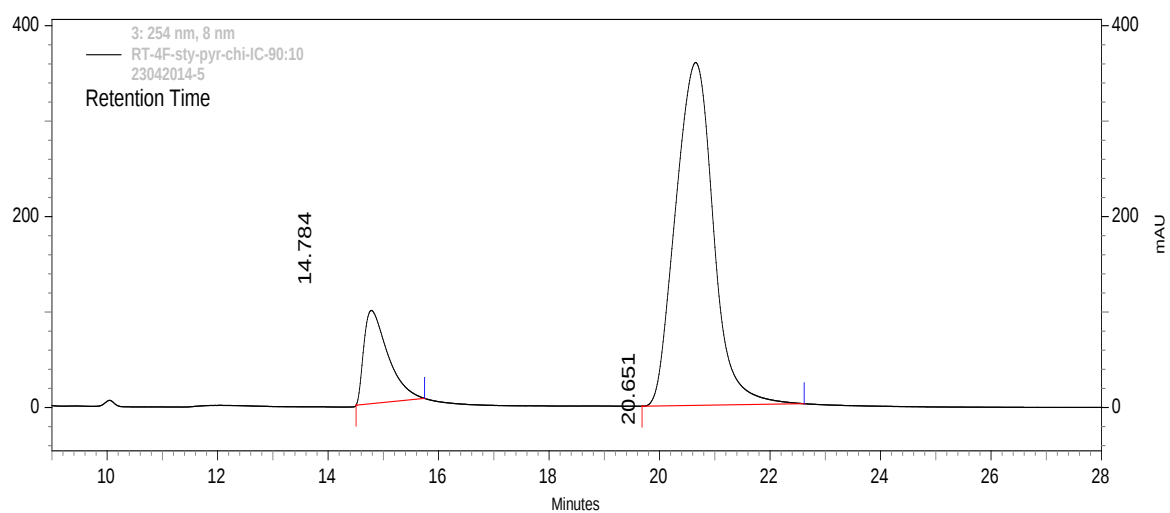
3: 254 nm, 8 nm				
Pk #	Retention Time	Area	Area Percent	Height
1	10.741	3850454	15.60	171444
2	14.912	20834369	84.40	641022
Totals		24684823	100.00	812466

Ek 3. 4-((R)-1-(4-metoksifenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**129**)'un HPLC Kromatogramı



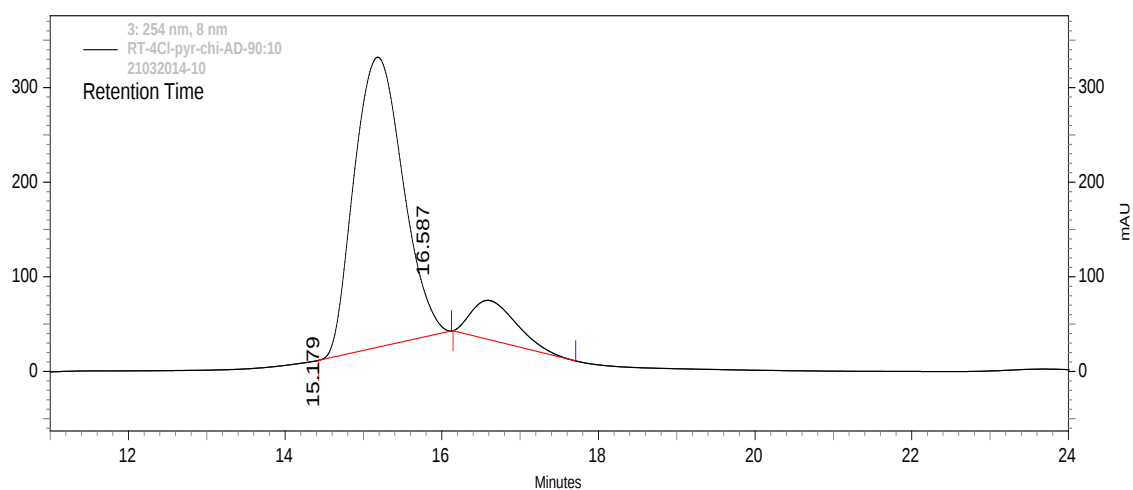
1: 210 nm, 8 nm				
Pk #	Retention Time	Area	Area Percent	Height
1	15.403	6638891	11.27	193849
2	24.736	52254390	88.73	933598
Totals		58893281	100.00	1127447

Ek 4. 4-((R)-1-(2-metoksifenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**130**)'un HPLC Kromatogramı



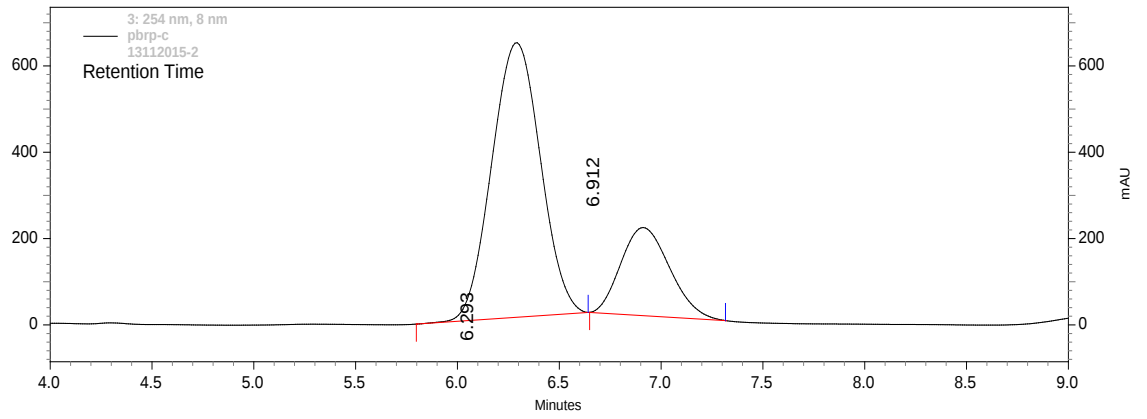
3: 254 nm, 8 nm				
Pk #	Retention Time	Area	Area Percent	Height
1	14.784	2958944	14.79	97629
2	20.651	17046705	85.21	359141
Totals		20005649	100.00	456770

Ek 5. 4-((R)-1-(4-florofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**131**)’un HPLC Kromatogramı



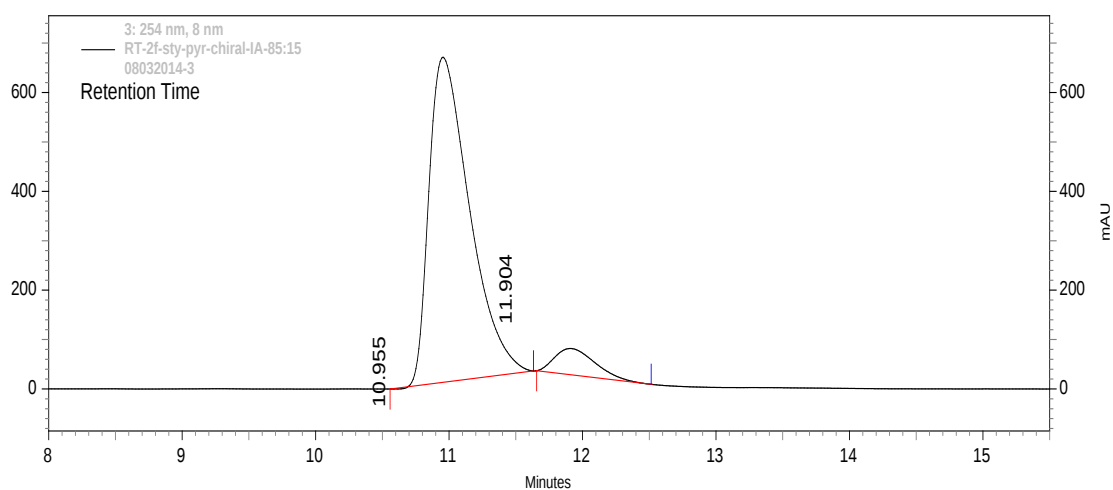
3: 254 nm, 8 nm				
Pk #	Retention Time	Area	Area Percent	Height
1	15.179	13267701	88.71	306645
2	16.587	1687981	11.29	41291
Totals		14955682	100.00	347936

Ek 6. 4-((R)-1-(4-klorofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**132**)'un HPLC Kromatogramı



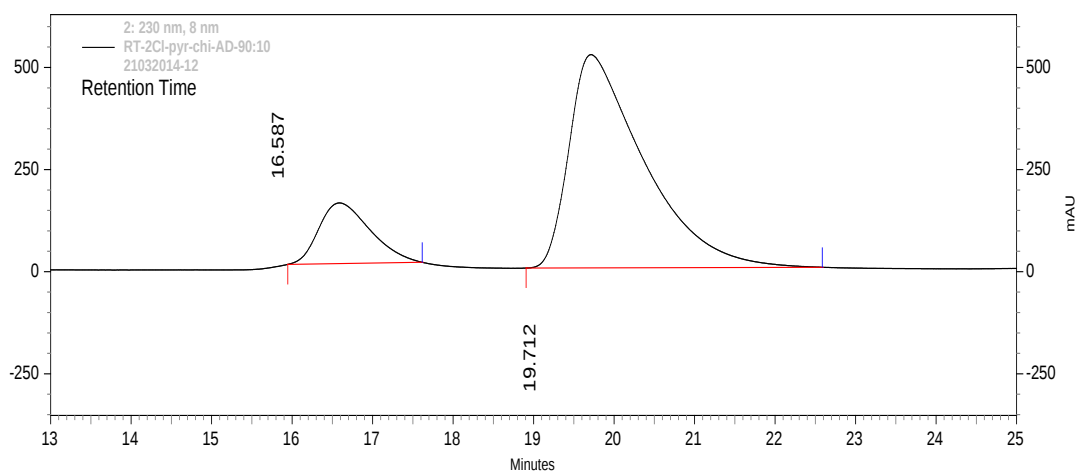
3: 254 nm, 8 nm				
Pk #	Retention Time	Area	Area Percent	Height
1	6.293	10602523	75.66	636084
2	6.912	3411624	24.34	204200
Totals		14014147	100.00	840284

Ek 7. 4-((R)-1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (133)'un HPLC Kromatogramı



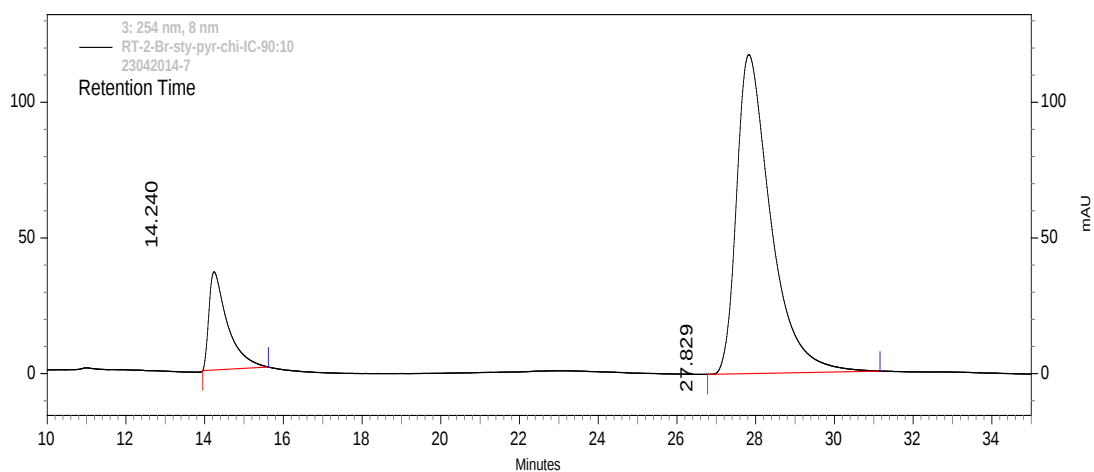
3: 254 nm, 8 nm				
Pk #	Retention Time	Area	Area Percent	Height
1	10.955	13912197	92.53	657999
2	11.904	1122827	7.47	52848
Totals		15035024	100.00	710847

Ek 8. 4-((R)-1-(2-florofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol **(134)**'un HPLC Kromatogramı



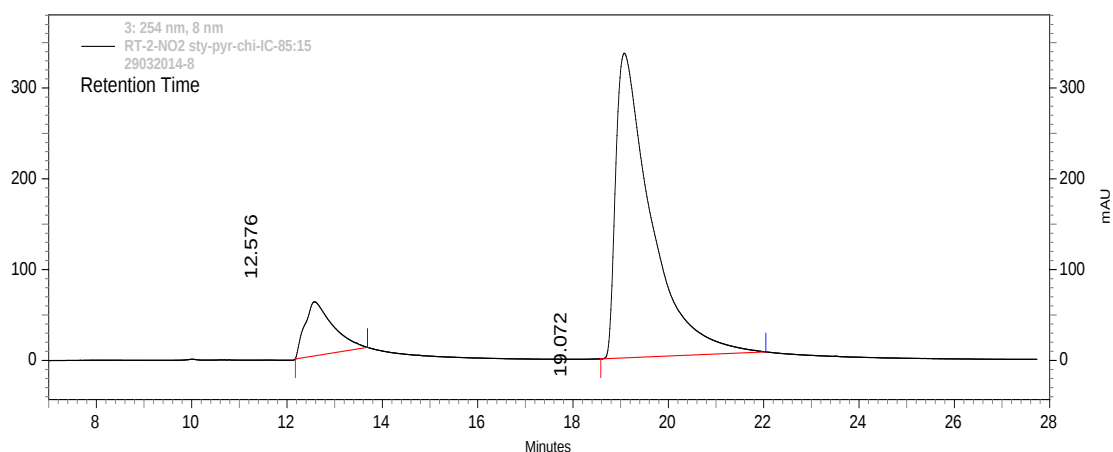
2: 230 nm, 8 nm				
Pk #	Retention Time	Area	Area Percent	Height
1	16.587	6566500	16.29	148422
2	19.712	33755369	83.71	522045
Totals		40321869	100.00	670467

Ek 9. 4-((R)-1-(2-klorofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**135**)'un HPLC Kromatogramı



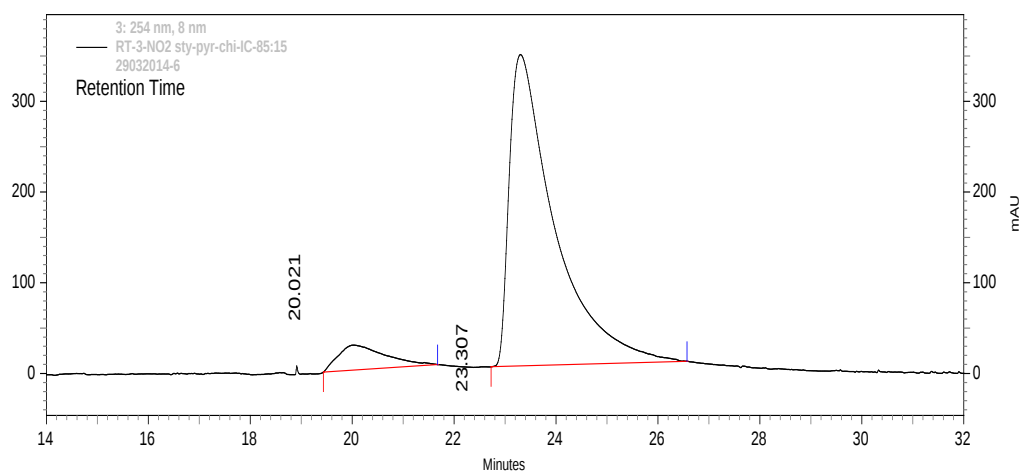
3: 254 nm, 8 nm				
Pk #	Retention Time	Area	Area Percent	Height
1	14.240	1188154	14.37	36166
2	27.829	7081910	85.63	117524
Totals		8270064	100.00	153690

Ek 10. 4-((R)-1-(2-bromofenil)-2-nitroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol (**136**)'un HPLC Kromatogramı



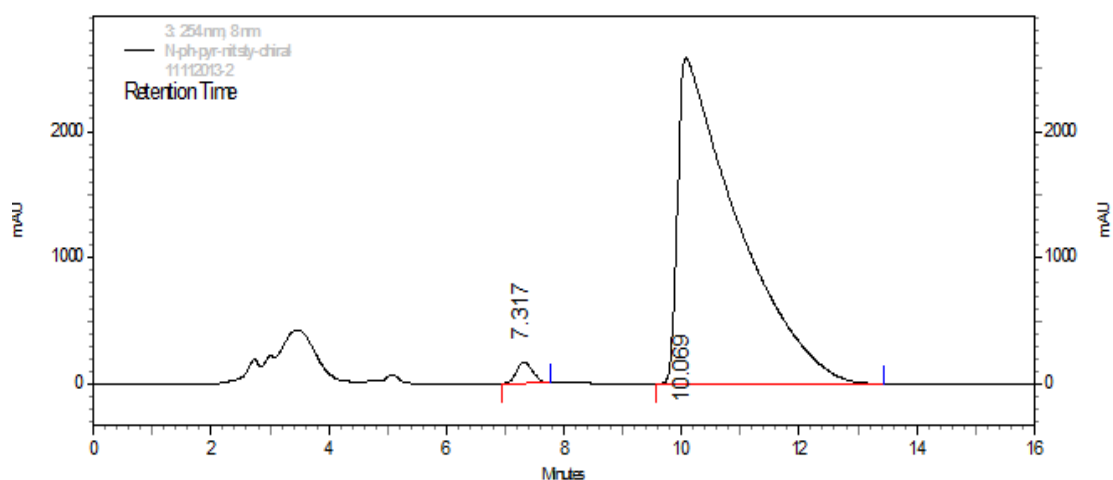
3: 254 nm, 8 nm				
Pk #	Retention Time	Area	Area Percent	Height
1	12.576	2431186	12.32	59452
2	19.072	17296138	87.68	335399
Totals		19727324	100.00	394851

Ek 11. 5-metil-4-((R)-2-nitro-1-(2-nitrofenil)etil)-1H-pirazol-3-ol **(137)**'un HPLC Kromatogramı



3: 254 nm, 8 nm				
Pk #	Retention Time	Area	Area Percent	Height
1	20.021	1754140	7.67	27494
2	23.307	21111177	92.33	343139
Totals		22865317	100.00	370633

Ek 12. 5-metil-4-((R)-2-nitro-1-(3-nitrofenil)etil)-1H-pirazol-3-ol (**138**)'un HPLC Kromatogramı



3: 254 nm, 8 nm				
Pk #	Retention Time	Area	Area Percent	Height
1	7.317	3252103	1.76	168112
2	10.069	181395479	98.24	2576787
Totals		184647582	100.00	2744899

Ek 13. 3-metil-4-((R)-2-nitro-1-feniletil)-1-fenil-1H-pirazol-5-ol (**141**)'un HPLC Kromatogramı