



## Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/yyufbed>



Araştırma Makalesi

### Yeni Potansiyel Şeker-Ferrosenil İmin Katalizörler Sentezi ve Spektroskopik Yöntemlerle Karakterizasyonu

Cansu ÖZKARA, Özer IŞILAR, Adnan BULUT\*

Kırıkkale Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Kimya Bölümü, 71450, Kırıkkale, Türkiye  
Cansu ÖZKARA, ORCID No: 0009-0000-3410-5714, Özer IŞILAR, ORCID No: 0000-0001-7547-2537,  
Adnan BULUT, ORCID No: 0000-0001-9322-0325

\*Sorumlu yazar e-posta: [adnbnlt@kku.edu.tr](mailto:adnbnlt@kku.edu.tr)

#### Makale Bilgileri

Geliş: 20.04.2024  
Kabul: 08.08.2024  
Online Ağustos 2024

DOI:10.53433/yyufbed.1471479

#### Anahtar Kelimeler

Ferrosen,  
Schiff bazı,  
Şeker

**Öz:** Şekerler doğal stereoizomerlerdir ve polihidroksikarbonil bileşikleri olarak tanımlanabilirler. Yeni türevlerine geçiş, bize yeni saflaştırılabilen şeker türevi diastereomerler vermektedir. Enantioselektif tepkimelerin molekülün tek yüzeyinden, yani "re-face" ya da "si-face" yönünden olması hedeflenir. Şekerin büyüklüğü (sterik engeli) ve kiral yapısı, asimetrik tepkimelerde enantioseçiciliği sağlayabilir. Bu amaç doğrultusunda şeker türevi kiral Schiff bazları sentezlenmiştir ve spektroskopik yöntemler ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR ve IR) ile karakterize edilmiştir. Sentetik bölümde ilk olarak amino şekerler üç basamakta elde edilmiştir. Bunlar sırası ile serbest hidroksili tosilleme, azür türevine çevirme ve amino şeker sentezleridir. Sentetik bölümün son basamağında ferrosen-2-karboksaldehit ile sentezlenen amino şekerler kondenzasyon tepkimesi ile literatürde bilinmeyen ferrosen-şeker türevi kiral imin türevlerine çevrilmiştir.

### New Potential Sugar-Ferrocenyl Imine Catalysts Synthesis and Their Characterizations via Spectroscopic Methods

#### Article Info

Recieved: 20.04.2024  
Accepted: 08.08.2024  
Online August 2024

DOI:10.53433/yyufbed.1471479

#### Keywords

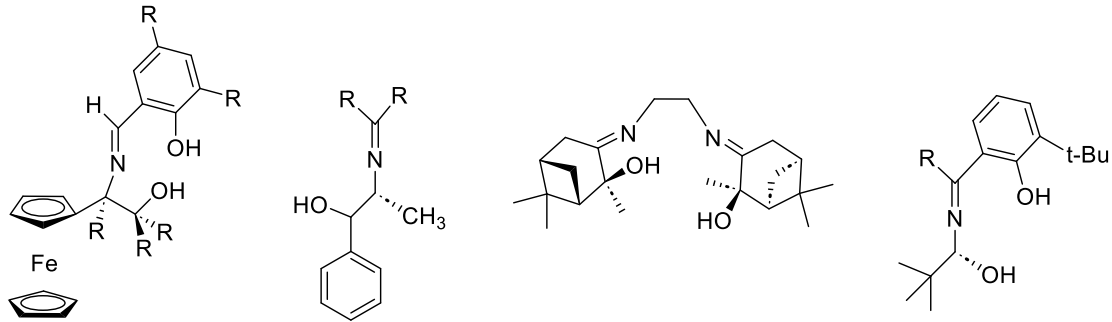
Ferrocene,  
Schiff base,  
Sugar

**Abstract:** Sugars are natural stereoisomers and can be defined as polyhydroxycarbonyl compounds. The derivatization of them gives us new purifiable sugar diastereomers. Enantioselective reactions are aimed to occur on a single surface of the molecule, that is, "re-face" or "si-face". The size (steric effect) and enantiopurity of sugar can enable us to achieve this goal. For this purpose, the sugar-derived chiral Schiff bases were synthesized and characterized by spectroscopic methods ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, and IR). In the synthetic part, amino sugars were obtained in three steps. These are, tosylating the free hydroxyl, converting it into azide derivatives, and reduction to amino sugars, respectively. In the last step of the synthetic section, ferrocene-2-carboxaldehyde and amino sugars were converted into novel ferrocene-sugar-imine derivatives by condensation reaction.

#### 1. Giriş

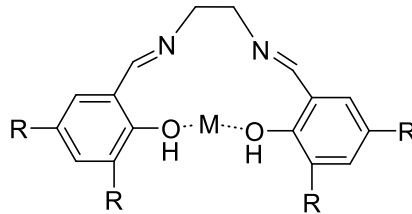
Enantiyosaf bileşiklerin materyal ve ilaç kimyasındaki önemi, sentezleri için yapılan araştırmaları son 50 yılda giderek önemini ve hızını artırmıştır (Morrison, 1985; Noyori, 1994). 2001 yılında Nobel Kimya Ödülü Ryoji Noyori, K. Barry Sharpless ve William S. Knowles'a bu alana yaptıkları katkılarından dolayı verilmiştir. Bu alanda birçok makale yapılmış olsa da hala çözülmesi gereken problemler mevcuttur. Ucuz katalizör sentezi ve birçok tepkimeyi katalizleyecek katalizör sentezi bu sorunlardan birkaçıdır. Yeni saf enantiyomer sentezi gerek materyal kimyası (Wang ve ark., 2020) ve gerekse sentetik organik kimya için önemini korumaktadır. Rasemik karışım içeren bileşikler

saf stereoizomere kıyasla daha az veya ters aktivite göstermektedir. Bu konuda ilaç kimyasında birçok trajedi mevcuttur (Kim & Scalli, 2011). Rasemik karışımları rezolüsyonu pahalı ve verimi düşük tepkimelerdir. Doğada ve canlılarda enantiyosaf tepkimeler mevcut olsa da tepkime balonunda enantiyosaf bileşikler elde etmek kolay değildir. Bu yüzden birçok doğadaki bileşik ilaç olarak kullanımı daha güvenli olduğu söylenebilir. Tepkime ortamında enantiyosafılığı yüksek stereoizomerler elde etmek için kiral yönlendiriciler kullanmak gerekir (Ojima, 2000; Aitken & Kilenyi, 2012). Kiral yönlendiricileri kabaca kiral ligand ve organokatalizörler olarak ikiye ayırabiliriz. Her ne kadar kiral ligand katalizörlerinin metal kullanım sorunu olsa da yüksek verim ve enantiyoseçiciliği yakalayabildiği için asimetrik sentezlerde kullanımı devam etmektedir. Tepkimelerde organokatalizör kullanımı ise, metal gibi istenmeyen kimyasal atık vermediği için giderek önemini asimetrik tepkimelerde artırmaktadır (Kuroki & Iseki, 1999; Xiang & Tan, 2020). Asimetrik sentezlerde alternatif yöntemler olarak rasemik rezolüsyon (Keith ve ark., 2001), kiral yardımcımlar (chiral auxiliaries) (Chung & Rhee, 2003), kiral reaktif ve kiral substrat kullanımı verilebilir. Karbohidratlar diğer adı ile şekerler büyük kiral iskelete sahip polihidroksi bileşiklerdir. Bu özelliğinden yararlanarak birçok şeker iskeletli kiral katalizörler sentezlenmiştir (Wojaczynska ve ark., 2021). Literatürde asimetrik katalizör olarak kullanılan birçok sentezlenmiş kiral imin bulunmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Bazı imin iskeletli katalizörler.

Karşıma en sık çıkan imin katalizörlerinden birisi de “Salen” türevleridir (Şekil 2). Özellikle metal-ligand türevleri, birçok tepkimede asimetrik olarak kataliz özelliği göstermiştir (Cozzi, 2004).



Şekil 2. Çok yönlü (privileged) metal-Salen kiral katalizörü.

Bu çalışma ile yeni kiral ferrosen-şeker-imin (Schiff bazı) sentezlenmiş ve böylece asimetrik tepkimelerde kullanıma potansiyeli olan katalizörler literatüre sunulmuştur.

## 2. Materyal ve Yöntem

Başlangıç şekerlerinin tamamı Sigma-Aldrich firmasından satın alınmıştır. Elde edilen ürünlerin saflaştırma işlemleri flaş kolon kromatografisi ile silika jel 60 kullanılarak (Merck, 230-400 mesh ASMT) yapıldı. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyon takibi Merck F254 plakaları ile yapıldı. 254 nm’de UV lambası ile veya renklendiriciler (molibdik asit gibi) kullanılarak İTK’da izlendi. İnfrared spektrumlarında seçilmiş sinyaller rapor edildi. NMR analizleri için 400 MHz’lik NMR cihazı (Bruker Ultrashield Superconducting 400 MHz) kullanılmıştır.

### 2.1. 3-*O-p*-Toluensülfonil-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-allofuranoz (2) Sentezi

1.0 g (0.0038 mol) 1,2:5,6-Di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-allofuranoz (1) 4.3 mL piridinde çözüldü. Üzerine 0.73 g (0.0038 mol) *p*-TsCl (*p*-toluensülfonilchlorür) tek seferde eklendi. İki gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile 10:1 toluen:metanol sisteminde izlendi. Tepkimenin bittiği anlaşıldığında su-buz karışımına döküldü. Katı şeker süzüldü ve kurumaya bırakıldı. 0.80 g beyaz renkli katı ürün elde edildi (Verim: %57) Erime noktası: 175 °C (Richardson, 1972).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.80 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.28 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, Ar-H), 5.69 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H, Anomerik), 4.58 (m, 2H, H-Şeker), 4.19 - 4.02 (m, 2H, H-Şeker), 3.86 (dd,  $J$  = 8.5, 6.7 Hz, 1H, H-Şeker), 3.71 (dd,  $J$  = 8.5 - 6.5 Hz, 1H, H-Şeker), 2.38 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3H, İp-Me), 1.25 (s, 3H, İp-Me), 1.22 (s, 3H, İp-Me), 1.21 (s, 3H, İp-Me). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  145.19 (Aromatik C), 133.16 (Aromatik C), 129.67 (Aromatik C), 128.35 (Aromatik C), 113.60 (C-Şeker), 109.91 (C-Şeker), 103.82 (C-Şeker), 77.97 (C-Şeker), 74.67 (C-Şeker), 65.19 (C-Şeker), 26.65 (İp-C), 26.59 (İp-C), 26.06 (İp-C), 25.07 (İp-C), 21.67 (Ar-CH<sub>3</sub>).

### 2.2. 3-Deoksi-3-azido-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-glukofuranoz (3) Sentezi

0.45 g (0.00108 mol) 3-*O-p*-Toluensülfonil-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-allofuranoz (2) 10 ml DMF (*N,N*-dimetilformamit) içinde çözüldü. Üzerine 1.156 g (0.01779 mol) NaN<sub>3</sub> eklendi. 153 °C'de geri soğutucu altında 4 saat karıştırıldı. Tepkime bittikten sonra ürünün bulunduğu balonun üzerine 20 ml doymuş NH<sub>4</sub>Cl eklendi. Balon oda sıcaklığına ulaştıktan sonra önce 6x25 ml CHCl<sub>3</sub> ile ekstraksiyon işlemi yapıldı. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Evaporatörde düşük basınç altında konsantre edildi. 0.25 g sarı jelimsi ürün elde edildi (Verim: %83) (Nayak & Whistler, 1969).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.79 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, Anomerik), 4.56 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, H-Şeker), 4.22 - 4.13 (m, 1H, H-Şeker), 4.07 (dd,  $J$  = 8.7, 6.1 Hz, 1H, H-Şeker), 4.03 (m, 2H, H-Şeker), 3.92 (dd,  $J$  = 8.7, 4.7 Hz, 1H, H-Şeker), 1.45 (s, 3H, İp-Me), 1.37 (s, 3H, İp-Me), 1.30 (s, 3H, İp-Me), 1.26 (s, 3H, İp-Me). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  109.60 (C-Şeker), 105.05 (C-Anomerik), 80.49 (C-Şeker), 73.05 (C-Şeker), 67.66 (C-Şeker) 26.88 (İp-Me), 26.66 (İp-Me), 26.20 (İp-Me), 25.16 (İp-Me). IR (cm<sup>-1</sup>): 2987, 2105 (N<sub>3</sub>), 1373, 1213, 1164, 1018, 845.

### 2.3. 5-*O-p*-Toluensülfonil-1,2-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoz sentezi (5)

1.0 g (0.0053 mol) 1,2-*O*-İzopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoz (4) 7.6 mL piridinde -5 °C'de (tuz-buz karışımı) çözüldü. Üzerine damla damla 10 ml piridin'de çözülmüş *p*-TsCl eklendi. İnce tabaka kromatografisi ile 10:1 toluen:metanol sisteminde izlendi. Bir gece bu sıcaklıkta karıştırıldı ve deney bittikten sonra 20 ml saf su ve 20 ml CHCl<sub>3</sub> ile ekstraksiyon yapıldı. Evaporatörde düşük basınç altında konsantre edildi. 1.41 g beyaz katı ürün elde edildi (Verim: %77) Erime noktası: 135 °C (Sharma & Gopinath, 2003).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.74 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.30 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, Ar-H), 5.81 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, Anomerik), 4.45 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, H-Şeker), 4.32 - 4.21 (m, 3H, H-Şeker), 4.06 (dd,  $J$  = 13.5, 8.6 Hz, 1H, H-Şeker), 2.39 (s, 3H, Ar-H), 2.17 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H, H-Şeker), 1.40 (s, 3H, İp-Me), 1.23 (s, 3H, İp-Me). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  145.27 (C-Ar), 132.18 (C-Ar), 130.00 (C-Ar), 128.01 (C-Ar), 104.94 (C-Anomerik), 84.99 (C-Şeker), 74.26 (C-Şeker), 65.98 (C-Şeker), 26.76 (İp-Me), 26.18 (İp-Me), 21.81 (Toluen-Me).

### 2.4. 5-Deoksi-5-azido -1,2-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoz sentezi (6)

0.92 g (0.0026 mol) 5-*O-p*-Toluensülfonil-1,2-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoz (5) 19 ml DMF içinde çözüldü. Üzerine 2.86 g (0.0439 mol) NaN<sub>3</sub> eklendi. 150 °C'de dört saat karıştırıldı. Tepkime bittikten sonra ürünün bulunduğu balonun üzerine 20 ml saf eklendi. Balon oda sıcaklığına ulaştıktan sonra önce 6x25 ml CHCl<sub>3</sub> ile sonra 4x75 ml saf su ile ekstraksiyon işlemi yapıldı. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Evaporatörde düşük basınç altında konsantre edildi. 0.45 g beyaz renkli katı ürün elde edildi (Verim: %80). Erime noktası: 70 °C (McDevitt & Lansbury, 1996).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.88 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, Anomerik), 4.46 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, H-Şeker), 4.21 (tt,  $J$  = 8.5, 4.2 Hz, 1H, H-Şeker), 4.16 (s, 1H, H-Şeker), 3.53 (dd,  $J$  = 6.1, 3.5 Hz, 2H, H-

Şeker), 3.08 (s, 1H, HO-Şeker), 1.43 (s, 3H, İp), 1.25 (s, 3H, İp). <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 111.78 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 104.54 (C-Anomerik), 85.07 (C-Şeker), 78.48 (C-Şeker), 74.51 (C-Şeker), 49.12 (N3-C), 26.67 (İp-Me), 26.02 (İp-Me). IR (cm<sup>-1</sup>): 3446 (OH), 2943, 2099 (-N<sub>3</sub>), 1661, 1375, 1215, 1071, 1013, 859.

### 2.5. 3-*O*-*p*-Toluensülfonil-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-galaktofuranoz (8) sentezi

1.0 g (0.0038 mol) 1,2:5,6-di-*O*-İzopropiliden- $\alpha$ -D-galaktofuranoz (7) 4.3 mL piridin içerisinde çözüldü. Üzerine 0.73 g (0.0038 mol) *p*-TsCl tek seferde eklendi. İki gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile 10:1 toluen:metanol sisteminde izlendi. Tepkimenin bittiği anlaşıldığında su-buz karışımına döküldü. Katı şeker süzüldü ve kurumaya bırakıldı. 0.85 g beyaz renkli katı ürün elde edildi (Verim: %52) Erime noktası: 156 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.46 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 5.1, 2.6 Hz, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 2H), 4.12 – 4.01 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.76 (s), 132.85 (s), 129.74 (s), 128.05 (s), 109.52 (s), 108.86 (s), 96.09 (s), 70.50 (s), 70.39 (s), 70.34 (s), 68.22 (s), 65.86 (s), 25.94 (s), 25.78 (s), 24.88 (s), 24.32 (s), 21.56 (s).

### 2.6. 3-Deoksi-3-azido-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-gulofuranoz (9) sentezi

0.45 g (0.00108 mol) 3-*O*-*p*-Toluensülfonil-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-galaktofuranoz (8) 10 ml DMF içinde çözüldü. Üzerine 1.156 g (0.01779 mol) NaN<sub>3</sub> eklendi. 150 °C'de dört saat karıştırıldı. Tepkime bittikten sonra ürünün bulunduğu balonun üzerine 20 ml saf eklendi. Balon oda sıcaklığına ulaştıktan sonra önce 6x25 ml CHCl<sub>3</sub> ile sonra 4x75 ml saf su ile ekstraksiyon işlemi yapıldı. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kuruldu. Evaporatör de düşük basınç altında konsantre edildi. 0.30 g sarı jelimsi ürün elde edildi (Verim: %87).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.47 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 5.1, 2.6 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 3.86 (ddd, *J* = 7.6, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 12.8, 7.8 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 109.61 (s), 108.80 (s), 96.34 (s), 71.15 (s), 70.79 (s), 70.38 (s), 66.99 (s), 50.66 (s), 26.02 (s), 25.93 (s), 24.87 (s), 24.42 (s).

### 2.7. 3-Deoksi-3-amino-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-glukofuranoz (10)'un sentezi

0.5 g (1.75 mmol) 3-Deoksi-3-azido-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-glukofuranoz (3) –10 °C'de çift boyunlu balonda 15 mL kurutulmuş THF içinde azot gazı altında çözüldü. 15 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 0.27 g (7.00 mmol) LiAlH<sub>4</sub> eklendi. 4 saat karıştırıldıktan sonra doymuş NH<sub>4</sub>Cl ile hidroliz edildi. 3 defa 25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile ekstrakte edildi. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kuruldu ve vakumda çözücü uzaklaştırıldı. Sarı jelimsi ürün elde edildi (0.34 g. %74 verim).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.78 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 3.91 (ddd, *J* = 13.1, 8.7, 4.2 Hz, 2H), 3.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 111.10, 108.93, 104.80, 86.30, 81.27, 72.71, 67.79, 57.10, 26.62, 26.58, 25.93, 25.05.

### 2.8. 5-Deoksi-5-amino-1,2-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoz (11)'un sentezi

0.5 g (2.32 mmol) 5-Deoksi-5-azido-1,2-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoz (5) –10 °C'de çift boyunlu balonda 15 mL kurutulmuş THF içinde azot gazı altında çözüldü. 15 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 0.35 g (9.28 mmol) LiAlH<sub>4</sub> eklendi. 4 saat karıştırıldıktan sonra doymuş NH<sub>4</sub>Cl ile hidrolize edildi. 3 defa 25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile ekstrakte edildi. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurulduktan sonra düşük basınç altında çözücü uzaklaştırıldı. Renksiz jelimsi ürün elde edildi (0.23 g 53 % verim).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.90 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 5.1, 3.2 Hz, 1H), 3.43 (m, 3H), 3.09 (dd, *J* = 13.3, 1.8 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 111.35, 105.02, 86.10, 78.20, 77.18, 40.87, 26.80, 26.13.

### 2.9. 3-Deoksi-3-amino-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-gulofuranoz (12)'un sentezi

0.5 g (1.75 mmol) 3-Deoksi-3-azido-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-gulofuranoz (9)  $-10^{\circ}\text{C}$ 'de çift boyunlu balonda 15 mL kurutulmuş THF içinde azot gazı altında çözüldü. 15 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 0.27 g (7.00 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  eklendi. 4 saat karıştırıldıktan sonra doymuş  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ile hidrolize edildi. 3 defa 25 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ile ekstrakte edildi.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutulduktan sonra düşük basınç altında çözücü uzaklaştırıldı. Renksiz jelimsi ürün elde edildi (0.37 g, % 82 verim).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.56 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J = 7.8, 2.2$  Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 5.2, 2.2$  Hz, 1H), 4.22 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 3.72 – 3.68 (m, 1H), 2.97 (dd,  $J = 13.1, 7.7$  Hz, 1H), 2.85 (dd,  $J = 13.1, 4.8$  Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  109.08, 108.34, 96.34, 71.69, 70.74, 70.56, 69.39, 42.28, 26.02, 25.92, 24.87, 24.30.

### 2.10. Şeker-ferrosenil imin (13) sentezi

0.5 g (1.09 mmol) 3-Deoksi-3-amino-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-glukofuranoz (10) ile 0.23 g (1.09 mmol) ferrosenkarboksaldehit 15 mL mutlak etanol içinde çözüldü. 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra düşük basınç altında etanol uzaklaştırıldı. 0.71 g imin elde edildi. Koyu kırmızı jelimsi ürün elde edildi (Verim %96) (Onar, 2014).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H-imin), 5.97 (s, 1H-anomerik), 4.69 (s, 1H-şeker), 4.46 (s, 1H-şeker), 4.30 (broad s, 3H(2H-Fc, 1H-şeker)), 4.19 (s, 1H-şeker), 4.15 (s, 5H-Ferrosen), 4.04 (broad s, 3H(2H-Fc, 1H-şeker)), 3.80 (s, 1H-şeker), 1.49 (s, 3H-İp-Me), 1.37 (s, 3H-İp-Me), 1.24 (s, 3H-İp-Me), 1.22 (s, 3H-İp-Me).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.88 (C=O), 111.59, 109.13, 105.69, 85.77, 81.85, 79.96, 75.66, 72.92, 70.84, 70.52, 70.06, 69.64, 69.15 (5C, s-Fc), 67.43, 67.16, 27.06, 26.95, 26.30, 25.53.

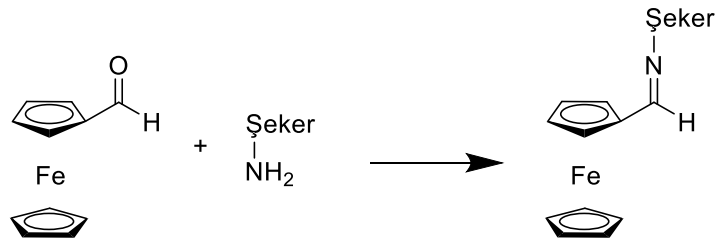
### 2.11. Şeker-ferrosenil imin (15) sentezi

0.5 g (1.09 mmol) 3-Deoksi-3-amino-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-gulofuranoz (12) ile 0.23 g (1.09 mmol) ferrosenkarboksaldehit 15 mL mutlak etanol içinde çözüldü. 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra düşük basınç altında etanol uzaklaştırıldı. 0.69 g imin elde edildi. Koyu kırmızı jelimsi ürün elde edildi (Verim %94) (Onar, 2014).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H-imin), 5.47 (s, 1H-anomerik), 4.60 (bs, 1H-şeker), 4.54 (s, 2H-Fc), 4.27 (s, 2H-Fc), 4.15 (s, 5H-Fc), 4.03 (bs, 1H-şeker), 3.67 (bs, 1H-şeker), 3.51 (bs, 1H-şeker), 1.50 (s, 3H-İp-Me), 1.43 (s, 3H-İp-Me), 1.26 (s, 3H-İp-Me), 1.25 (s, 3H-İp-Me).  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.66, 109.08, 108.50, 96.39, 80.22, 71.81, 70.81, 70.60, 70.45, 70.34, 69.62, 69.19, 68.76, 68.20, 67.10, 61.35, 26.12, 26.07, 25.01, 24.50.

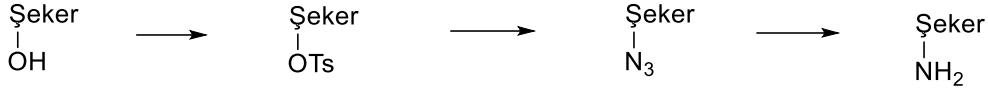
## 3. Bulgular

Çalışmamızda ana hedef yeni ferrosenil-şeker türevi kiral imin katalizörlerinin sentezlenmesi ve aldehitlere asimetrik etil katılmasında katalizör olarak test edilmesidir. Hedef kiral ferrosenil-şeker imin katalizörleri Şekil 3'deki yöntemle sentezlenmiştir.



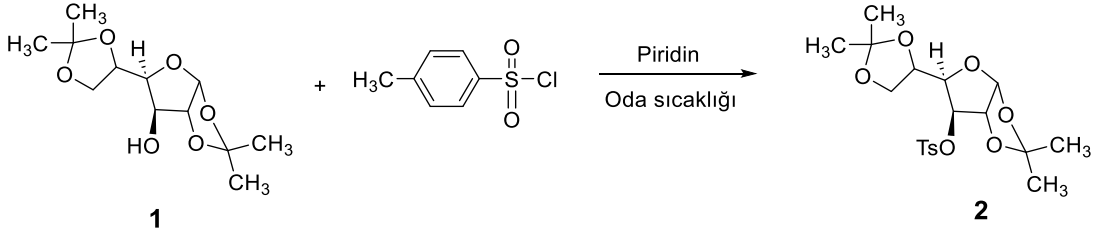
Şekil 3. Kiral ferrosenil-şeker imin katalizör sentezi.

Sentetik yöntemle göre amino-şekerlerin sentezi için azür-şekerler ve azür-şekerler için ise tosil-şeker bileşikleridir.



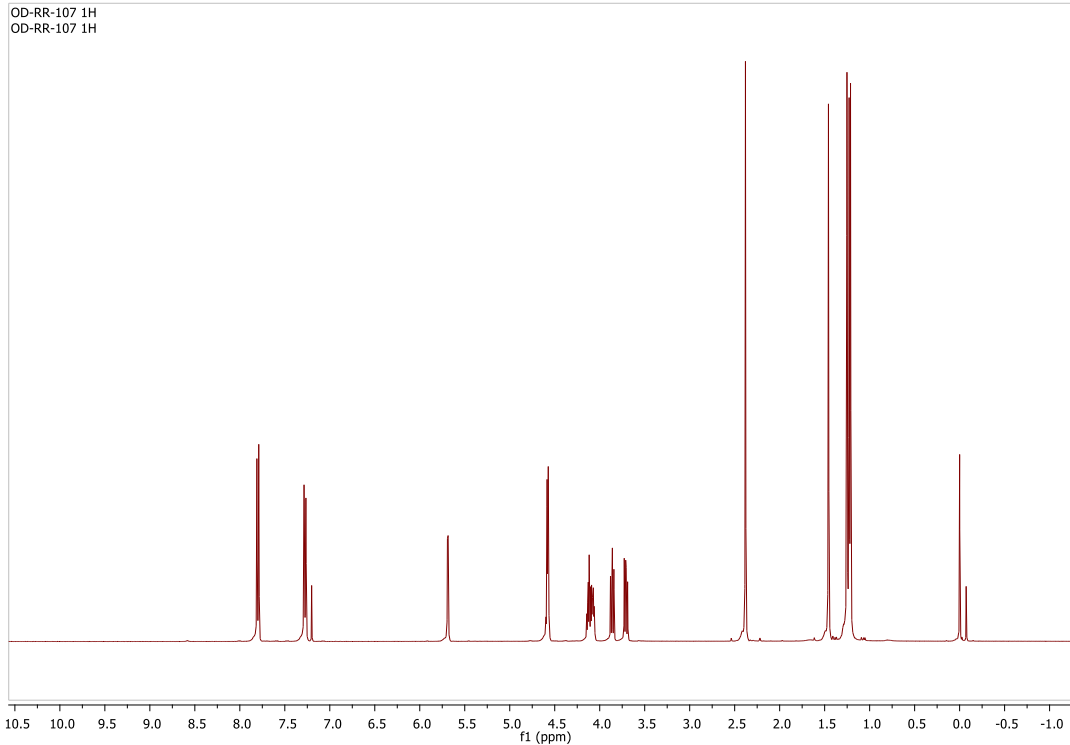
Şekil 4. Amino-şeker sentezi.

İlk tosil türevine dönüştürülen şeker, (1) numaralı bileşik olmuştur. Oda sıcaklığında aşırı miktarda *p*-TsCl kullanılarak piridin içinde yapılmıştır (Şekil 5). Ürün olarak 3-*O*-*p*-toluensülfonil-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-allofuranoz (2) saf bir şekilde elde edilmiştir.



Şekil 5. 3-*O*-*p*-toluensülfonil-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-allofuranoz sentezi.

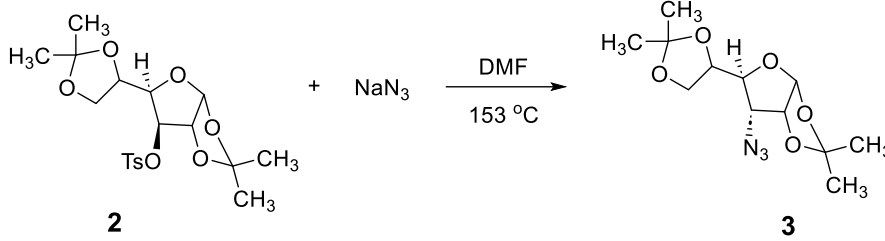
2 numaralı bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu serbest hidroksilin (3-OH) tamamının tosil esterlerine dönüştüğünü açıkça göstermektedir. Karbohidratların sentezinde saflık derecesi anomerik hidrojen ile kontrol edilmektedir. Bileşik 2'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumundaki anomerik hidrojenin (5.69 ppm) tek çeşit olması (tek çiftli pik olması) bileşiğin saf olduğunu göstermektedir. Anomerik karbondaki hidrojenin tek çeşit olması bize başlangıç bileşiğinin kalmadığını ispatlamaktadır (Şekil 6).



Şekil 6. 3-*O*-*p*-toluensülfonil-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-allofuranoz (2)'un <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

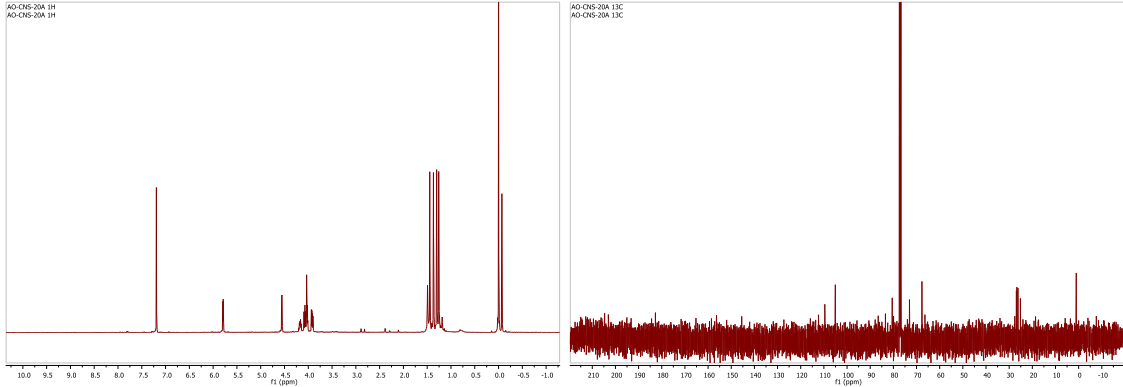
7.3 ve 7.7 ppm'lerdeki sinyaller ikilinin ikilisi (dd) olarak beklenildiği gibi yarılmıştır ve fenil grubundaki hidrojenlere ait sinyallerdir. 5.69 ppm'deki sinyal ise anomerik karbondaki hidrojene aittir, o da beklenildiği gibi ikili (d) olarak sinyal vermiştir. 2.45 ppm'deki sinyal ise tosil grubunun metiline aittir ve tekli (s) olarak sinyal vermiştir.

Bileşik 2'nin (3-*O*-*p*-toluensülfonil-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-allofuranoz) daha sonra  $\text{NaN}_3$  ile azür türevine (3) yer değiştirme tepkimesi ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) ile çevrilmiştir. Tepkime yaklaşık  $153\text{ }^\circ\text{C}$ 'de DMF (*N,N*-dimetilformamit) içinde yapılmıştır.  $\text{NaN}_3$  miktarı fazla kullanılmış ve tepkime bileşik 2'nin tamamı azür türevine, 3-deoksi-3-azido-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-glukofuranoz'a (3) dönüşmüştür (Şekil 7). DMF içinde  $\text{NaN}_3$ 'ün çözünürlüğü düşük olduğundan ötürü fazla miktarda kullanılmıştır. Daha düşük sıcaklıklardaki denemelerde ise tosil grubunun tamamen azür grubuna dönmediği görülmüştür.



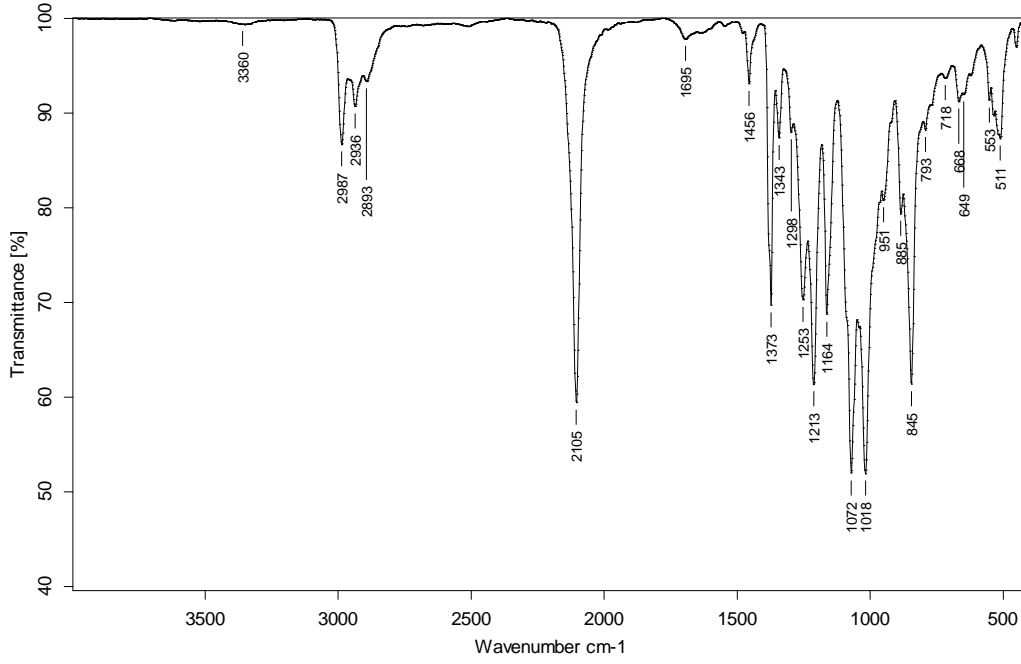
Şekil 7. 3-deoksi-3-azido-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-glukofuranoz (3) sentezi.

Elde edilen azür-gluko türevi (3) bileşiğin 3 numaralı karbondaki stereokimya değiştiği için bileşiğin ismi de değişmiştir ve allo şekeri değil gluko türevi olarak adlandırılmıştır (Jary ve ark., 1969).  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde tosil grubuna ait sinyallerin tamamen kaybolduğu net bir şekilde gözükmemektedir (Şekil 8).



Şekil 8. 3-deoksi-3-azido-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-glukofuranoz (3)'ün  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

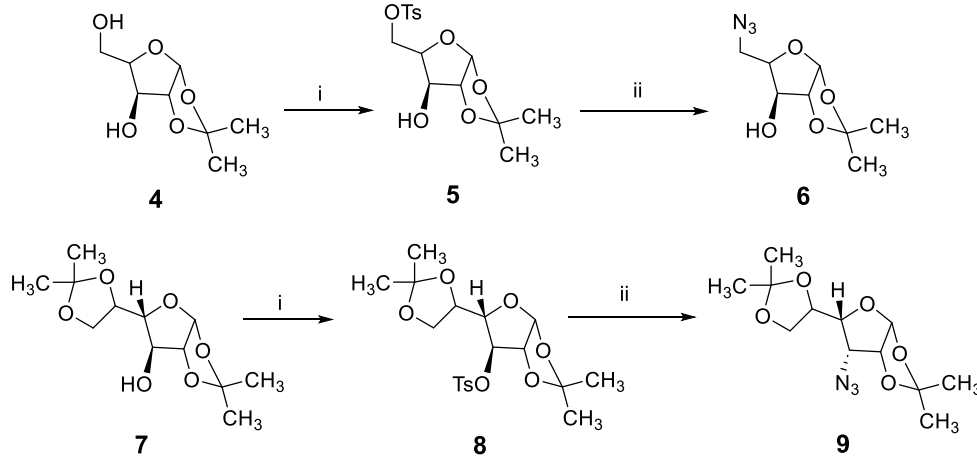
Başlangıç maddesinde (2)  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda 7.3 ve 7.7 ppm'deki sinyaller (Şekil 6) toluen grubunun feniline aittir ve ürünün (3)  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda tamamen kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca tosil grubunun 2.45 ppm'deki metil hidrojenlerine ait tekli sinyali de beklenildiği gibi kaybolmuştur. Anomerik karbondaki hidrojen ise beklenildiği gibi ikili (d) olarak gözükmemektedir ve ürünün (3) saf olduğunun bir göstergesidir. Bileşik 3'ün infrared (IR) spektrumu bileşiğin  $\text{N}_3$  grubuna çevrildiğini açıkça göstermektedir (Şekil 9).



Şekil 9. 3-deoksi-3-azido-1,2:5,6-di-O-izopropiliden- $\alpha$ -D-glukofuranoz IR spektrumu.

3-deoksi-3-azido-1,2:5,6-di-O-izopropiliden- $\alpha$ -D-glukofuranoz (3)'ün IR spektrumunda bulunan  $2105\text{ cm}^{-1}$  de bulunan keskin sinyal  $\text{N}_3$  grubuna aittir. Ayrıca bu spektrum  $3200\text{ cm}^{-1}$  üzerinde geniş ve büyük bir sinyal olmaması serbest hidroksil grubunun olmadığını da ispatlamaktadır.

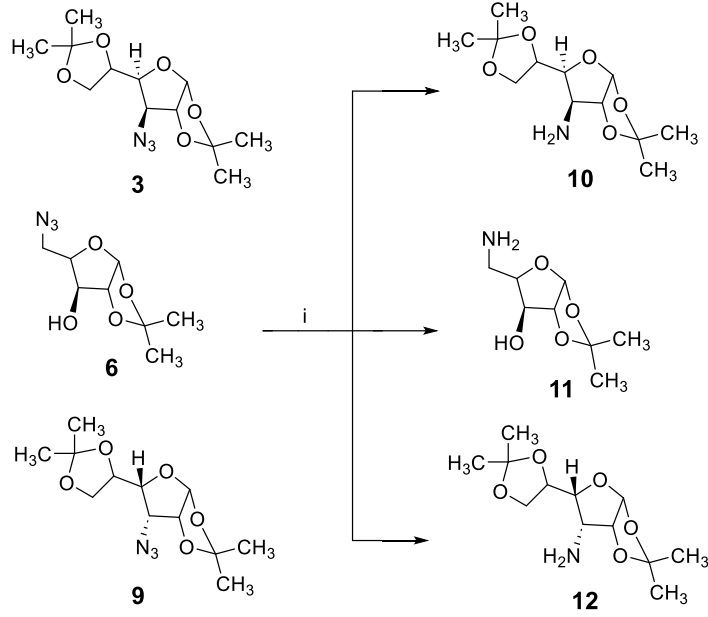
Çalışmanın devamında 3 no'lu azido-şeker türevinin sentetik yolu ile aynı metotlar kullanarak 6 ve 9 no'lu şekerlerin azür türevleri sentezlenmiştir (Şekil 10). Bileşik 5'in sentezinde başlangıç maddesi olan bileşik 4, seçici olarak tosil esterlerine  $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 'de çevrilmiştir. Bu seçicilik, alkollerin birinin primer diğerinin sekonder alkol olmasından kaynaklanmaktadır. Tepkime sonunda düşük sıcaklıkta sadece primer alkoller tosil esterlerine dönüşmektedir.



Şekil 10. 6 ve 9 no'lu azido şekerlerin sentezi. i) p-TsCl-piridin oda sıcaklığı, ii)  $\text{NaN}_3$ -DMF  $153\text{ }^\circ\text{C}$ .

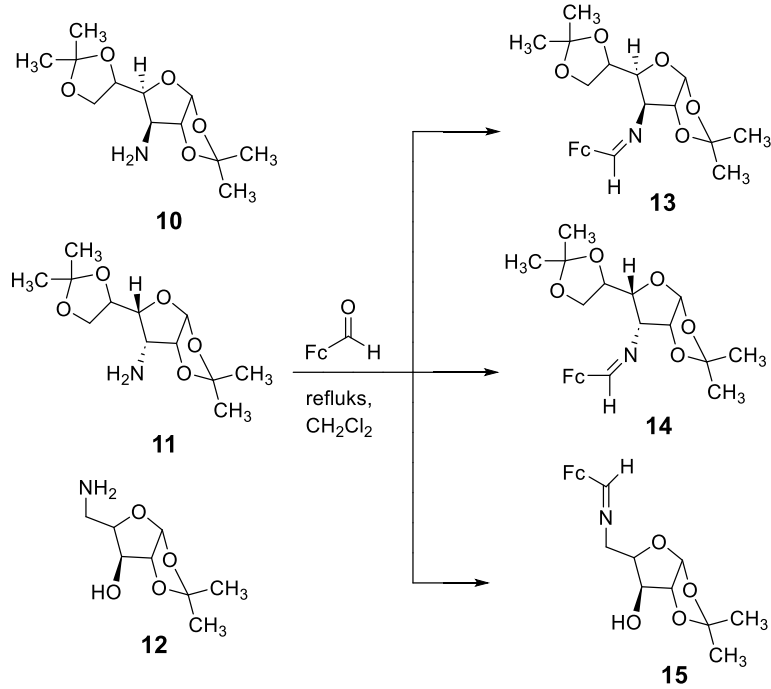
Sentezlenen azür-şekerler; 3-deoksi-3-azido-1,2:5,6-di-O-izopropiliden- $\alpha$ -D-glukofuranoz (3), 5-deoksi-5-azido-1,2-O-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoz (6) ve 3-deoksi-3-azido-1,2:5,6-di-O-izopropiliden- $\alpha$ -D-gulofuranoz (9)  $\text{LiAlH}_4$  indirgeni kullanılarak amino türevi şekerler elde edilmiştir (Şekil 11).





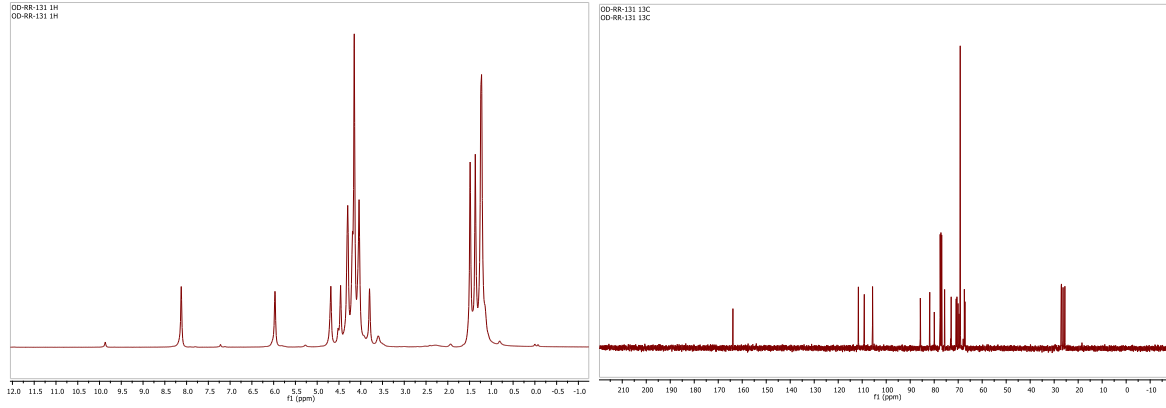
Şekil 11. Amino şeker sentezleri. i)  $\text{LiAlH}_4$ -Dietileter  $-10^\circ\text{C}$ .

Sentetik bölümün son basamağında kiral ferrosenil-şeker amin türevleri (10, 11 ve 12) ile ferrosen karboksaldehit diklorometan içinde reflüks edilmiştir ve kiral ferrosen-şeker imin türevleri sentezlenmiştir (Şekil 12).



Şekil 12. Kiral ferrosenil-şeker imin türevleri sentezi.

13 ve 15 no'lu iminler, ferrosen karboksaldehit ile 10 ve 12 no'lu aminlerden %95'den yüksek saflık derecesinde elde edilmiştir ve yapıları spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir (Şekil 13).



Şekil 13. 13 no'lu ferrosenil-şeker imin'in <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları.

14 no'lu imin ise aynı metot ile 11 no'lu aminden sentezlenmiştir. Bu bileşiğin (14) <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde, numune içinde aldehit oranının %5'in altında olduğu görülmektedir.

#### 4. Sonuç

Bu çalışma ile yapısında şeker ve ferrosen iskelet yapılarını içeren yeni imin türevleri (13-15) sentezlenmiş ve spektroskopik yöntemler ile karakterize edilmiştir. Bu kiral iminler yeni kiral bileşiklerin sentezinde kullanılabilirler. Ayrıca sentezlenen iminler enantiyoseçici tepkimelerde kiral ligand veya kiral organokatalizör olarak kullanılabilir yapısal potansiyele sahiptir. Çalışmada sentezlenen 13-15 no'lu iminler hem ferrosen hem de şeker iskeleti içeren ilk Schiff bazlarıdır. Gelecekte yeni tepkimelerde kiral katalizör olarak testlerinin yapılması planlanmaktadır.

#### Teşekkür

Bu çalışma TÜBİTAK 114Z688 no'lu proje ile desteklenmiştir. TÜBİTAK'a verdiği destekten dolayı teşekkür ederiz.

#### Kaynakça

- Aitken, R. A., & Kilenyi, S. N. (2012). *Asymmetric synthesis*. Springer Netherlands.
- Chung, Y.-M., & Rhee, H.-K. (2003). Silica-supported dendritic chiral auxiliaries for enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde. *Comptes Rendus Chimie*, 6(7), 695-705. [https://doi.org/10.1016/S1631-0748\(03\)00125-5](https://doi.org/10.1016/S1631-0748(03)00125-5)
- Cozzi, P. G. (2004). Metal-Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects. *Chemical Society Reviews*, 33, 410-421. <https://doi.org/10.1039/B307853C>
- Jary, J., Kefurtova, Z., & Kovar, J. (1969). Amino sugars. XX. Synthesis of 3-amino- and 6-amino-deoxyhexoses of the gluco and allo configuration. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 34, 1452-1458. <https://doi.org/10.1135/cccc19691452>
- Keith, J. M., Larrow, J. F., & Jacobsen, E. N. (2001). Practical considerations in kinetic resolution reactions. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 343, 5-26. [https://doi.org/10.1002/1615-4169\(20010129\)343:1%3C5::AID-ADSC5%3E3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1615-4169(20010129)343:1%3C5::AID-ADSC5%3E3.0.CO;2-I)
- Kim, J. H., & Scalli, A. R. (2011). Thalidomide: The tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicological Sciences*, 122(1), 1-6. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr088>
- Kuroki, Y., & Iseki, K. (1999). A chiral triaminosulfonium salt: design and application to catalytic asymmetric synthesis. *Tetrahedron Letters*, 40(47), 8231-8234. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)01724-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)01724-4)
- McDevitt, J. P., & Lansbury, P. T. (1996). Glycosamino acids: New building blocks for combinatorial synthesis. *Journal of American Chemical Society*, 118(16), 3818-3828. <https://doi.org/10.1021/ja9525622>
- Morrison, J. D. (1985). *Asymmetric synthesis*. Academic Press: New York.

- Nayak, U. G., & Whistler, R. L. (1969). Nucleophilic displacement in 1,2:5,6-di-O-isopropylidene-3-O-(p-tolysulfonyl)-D-glucofuranose. *Journal of Organic Chemistry*, 34(12), 3819-3822. <https://doi.org/10.1021/jo01264a017>
- Noyori, R. (1994). *Asymmetric catalysis in organic synthesis*. John Wiley: New York.
- Ojima, I. (2000). *Catalytic asymmetric synthesis*. Wiley-VCH: New York.
- Onar, K. (2014). *Yeni kiral imin katalizörleri ile benzaldehite asimetric dietilçinko katılması*. (Yüksek Lisans Tezi), Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale, Türkiye.
- Richardson, A. C. (1972). Amino sugars via reduction of azides: Derivatives of 3-Amino-3-deoxy-d-glucose and 2-Amino-2-deoxy-d-altrose. *General Carbohydrate Method*, 36, 218-223. [doi.org/10.1016/B978-0-12-746206-6.50043-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-746206-6.50043-6)
- Sharma, G. V. M., & Gopinath, T. (2003). Radical cyclisation approach for the synthesis of (+)dihydrocanadensolide, (+)dihydrosporothriolide and their C-3 epimers from d-xylose. *Tetrahedron*, 59(34), 6521-6530. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)01068-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)01068-8)
- Wang, R., Chen, H., Yan, W., Zheng, M., Zhang, T., & Zhang, Y. (2020). Ferrocene-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, mechanisms of action and structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 190, 112109. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112109>
- Wojaczynska, E., Steppeler, F., Iwan, D., Scherrmann, M.-C., & Marra, A. (2021). Synthesis and applications of carbohydrate-based organocatalysts. *Molecules*, 26(23), 7291. <https://doi.org/10.3390/molecules26237291>
- Xiang, S.-H., & Tan, B. (2020). Advances in asymmetric organocatalysis over the last 10 years. *Nature Communications*, 11, 3786. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17580-z>