T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ASİMETRİK NİKOTİN VE PROLİN TEMELLİ ORGANOKATALİZÖRLERİN SENTEZİ VE UYGULAMALARI

ASLI ÖZKAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI

DANIŞMAN
DOÇ. DR. ÇİĞDEM YOLAÇAN

İSTANBUL, 2012

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ASİMETRİK NİKOTİN VE PROLİN TEMELLİ ORGANOKATALİZÖRLERİN SENTEZİ VE UYGULAMALARI

Aslı ÖZKAN tarafından hazırlanan tez çalışması 27.06.2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Çiğdem YOLAÇAN

Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Çiğdem YOLAÇAN

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU

İstanbul Üniversitesi _____

Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün 2011-01-02-KAP02 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Eğitim hayatımın en önemli aşamalarından biri olan bu yolda sorularımı bıkmadan cevaplayan, bana bilim sevgisini aşılayan, bilgisiyle ve deneyimiyle beni aydınlatan, cümlelerle ifade edemeyeceğim kıymetli danışmanım Sayın Doç. Dr. Çiğdem YOLAÇAN'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Çalışmalarımı yürütürken manevi destek veren ve her konuda yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Feray AYDOĞAN'a;

Laboratuvar çalışmalarım süresince, önemli desteklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Nüket ÖCAL'a, Sayın Prof. Dr. Zuhal TURGUT'a ve emeği geçen tüm hocalarıma;

Laboratuvar çalışmalarım boyunca deneyimlerini benimle paylaşan, saygı ve sevgi dolu bir çalışma ortamı sağlayan Sayın Murat Emrah MAVİŞ'e, Sayın Ömer Tahir GÜNKARA'ya ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Attığım her adımda beni destekleyen ve zorlukları aşmamda bana güç veren aileme, dostlarıma ve tüm yakınlarıma teşekkür ederim.

Mayıs, 2012

Aslı ÖZKAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE LİSTESİ.....ix

KISALTMA LİSTESİ.....x

ŞEKİL LİSTESİ.....xi

ÇİZELGE LİSTESİ.....xiv

ÖZET.....xv

ABSTRACT.....xvii

BÖLÜM 1

GİRİŞ.....1

1.1 Literatür Özeti.....1
1.2 Tezin Amacı.....3
1.3 Bulgular.....4

BÖLÜM 2

ASİMETRİK SENTEZ.....5

2.1 Asimetrik Sentezin Önemi.....5
2.2 Asimetrik Sentez İçin Genel Metotlar.....10
2.2.1 Kiral Substrat (Kiral Havuz) Kullanımı.....11
2.2.2 Rasemat Rezolüsyonu.....11
2.2.3 Kimyasal Metotlar.....12
2.2.3.1 Kiral Belirteçler.....12
2.2.3.2 Kiral Substratlar.....12
2.2.3.3 Kiral Yardımcı Maddeler.....12
2.2.3.4 Kiral Çevre.....13
2.2.3.5 Kiral Katalizör Kullanımı.....13
2.2.4 Biyoteknolojik Metotlar.....13

BÖLÜM 3

ORGANOKATALİZÖRLER 14

3.1 Organokatalizörlerin Tarihsel Gelişimi 15

BÖLÜM 4

ORGANOKATALİZÖRLERİN AKTİVASYON TÜRLERİ 22

4.1 Kovalent Kataliz 24
4.1.1 Enamin Aktivasyonlu Kataliz 24
4.1.2 İminyum Aktivasyonlu Kataliz 29
4.1.3 Dienamin Aktivasyonlu Kataliz 34
4.1.4 SOMO Aktivasyon Katalizörleri 38
4.1.5 Karben Aktivasyon Katalizörleri 42
4.1.6 Lewis Baz Aktifleştirmeyle Kataliz 44
4.2 Kovalent Olmayan Kataliz 46
4.2.1 Hidrojen Bağlı ve Brönsted Asit Aktivasyon Katalizörleri 46
4.2.2 Brönted Baz ve Bifonksiyonel Aktivasyon Katalizörleri 50
4.2.3 Faz Transfer Katalizörleri 53

BÖLÜM 5

MATERYAL VE YÖNTEM 57

5.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler 57
5.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler 58
5.2.1 Susuz Etanol Hazırlanması 60
5.2.2 Susuz Aseton Hazırlanması 60
5.2.3 Susuz Diklorometan Hazırlanması 60
5.2.4 Susuz Tetrahidrofuran Hazırlanması 61
5.2.5 Anisaldehit Belirtecinin Hazırlanması 61
5.2.6 Fosfomolibdik Asit Belirtecinin Hazırlanması 61
5.2.7 Ninhidrin Belirtecinin Hazırlanması 61
5.3 Organokatalizörlerin Hazırlanması 62
5.3.1 (S)-N,N'-(Hekzan-1,6-diil)bis{3-[(S)-1-metilprolidin-2-il]piridinyum}Dibromür Bileşiğinin Sentezi ($C_{26}H_{40}Br_2N_4$, Bileşik 1) 62
5.3.1.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri 62
5.3.2 (S)-(-)-Prolin ve L-Hidroksiprolinin Korunmasında Kullanılan Genel Yöntem 68
5.3.3 (2S)-1-(*ter*-Butoksikarbonil)prolidin-2-karboksilik Asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, $C_{10}H_{17}NO_4$) 68
5.3.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri 68
5.3.4 (2S, 4R)-1-(*ter*-Butoksikarbonil)-4-hidroksiprolidin-2-karboksilik Asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, $C_{10}H_{17}NO_5$) 71
5.3.4.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri 71

5.3.5 Amitleşme Ürünlerinin Eldesinde Kullanılan Genel Yöntemler 74
5.3.6 (S)-*ter*-Butil 2-[(S)-1-metoksi-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilkarbamoil] prolidin- 1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 4, $C_{17}H_{30}N_2O_5$)....75
5.3.6.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri....75
5.3.7 (2S, 4R)-*ter*-Butil 4-Hidroksi-2-[(S)-1-metoksi-3,3-dimetil-1-oksobutan-2- ilkarbamoil]prolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, $C_{17}H_{30}N_2O_6$)....78
5.3.7.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri 78
5.3.8 (2S)-*ter*-Butil 2-(morfolin-4-ilkarbamoil)prolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 6, $C_{14}H_{25}N_3O_4$)....81
5.3.8.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri 81
5.3.9. Koruma Grubunun Kaldırılmasında Kullanılan Genel Yöntem 84
5.3.10 (2S)-Metil 3,3-dimetil-2-{[(2S)-prolidin-2-ilkarbonil]amino}butanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 7, $C_{12}H_{22}N_2O_3$)....84
5.3.10.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri 84
5.3.11 (S)-Metil-2-[(2S, 4R)-4-hidroksiprolidin-2karboksamido]-3,3-dimetilbutanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 8, $C_{12}H_{22}N_2O_4$)....89
5.3.11.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri 89
5.3.12 (2S)-N-(Morfolin-4-il)pirolidin-2-karboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 9, $C_9H_{17}N_3O_2$)....93
5.3.12.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri....93
5.4 Aldol Kondenzasyon Ürünlerinin Elde Edilmesi....97
5.4.1 Bileşik 1 Kullanılarak Aldol Kondenzasyon Ürünlerinin Elde Edilmesi 97
5.4.2 Bileşik 7, Bileşik 8 ve Bileşik 9 Katalizörleri Kullanılarak Aldol Kondenzasyon Ürünlerinin Elde Edilmesi....97
5.4.3 4-Hidroksi-4-(2-nitrofenil)bütan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 10, $C_{10}H_{11}NO_4$) 99
5.4.3.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri....100
5.4.4 4-Hidroksi-4-(4-nitrofenil)bütan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 11, $C_{10}H_{11}NO_3$) 104
5.4.4.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri 105
5.4.5 4-Hidroksi-4-(3-nitrofenil)bütan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 12, $C_{10}H_{11}NO_3$) 109
5.4.5.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri....109
5.4.6 4-Hidroksi-4-fenilbütan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 13, $C_{10}H_{12}O_2$)....115
5.4.6.1 Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri....115
5.4.7 4-Hidroksi-4-(piridin-3-il)butan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 14, $C_9H_{11}NO_2$)....121
5.4.7.1 Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri....122
5.4.8 4-Hidroksi-4-(4-metilfenil)butan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 15, $C_{11}H_{14}O_2$)....125
5.4.8.1 Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri 125

5.4.9 4-Hidroksi-4-(4-metoksifenil)butan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 16, $C_{11}H_{14}O_3$) 128
5.4.9.1 Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri 128
5.4.10 4-Hidroksi-4-(naftalen-2-il)butan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 17, $C_{14}H_{14}O_2$) 131
5.4.10.1 Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri 131
5.4.11 4-(4-Klorofenil)-4-hidroksibutan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 18, $C_{10}H_{11}ClO_2$) 134
5.4.11.1 Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri 135
5.4.12 4-(4-Florofenil)-4-hidroksibutan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 19, $C_{10}H_{11}FO_2$) 138
5.4.12.1 Bileşik 19'un Spektroskopik Analiz Verileri 138
5.4.13 4-(1-Hidroksi-3-oksobutil)benzonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 20, $C_{11}H_{11}NO_2$) 141
5.4.13.1 Bileşik 20'nin Spektroskopik Analiz Verileri 141

BÖLÜM 6

SONUÇ VE ÖNERİLER 144

KAYNAKLAR 157

ÖZGEÇMİŞ 164

SİMGE LİSTESİ

c	Konsantrasyon
dk	Dakika
MHz	Megahertz
s	Saniye
sa	Saat
λ	Dalga boyu
°C	Santigrat
$[\alpha]_D^{20}$	Spesifik Çevirme Açısı
%	Yüzde

KISALTMA LİSTESİ

BINOL	1,1'-Bi-2-Naftol
$(Boc)_2O$	Di-ter-butil Dikarbonat
DCC	N,N'-Disiklohekzilkarbodiimit
DIC	N-N'-Diisopropilkarbodiimit
DMAP	4-Dimetilaminopiridin
DMF	Dimetilformamit
d.r.	Diastereomer Oranı
ee	Enantiyomerik Fazlalık
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
HOBt	1-Hidroksibenzotriazol Hidrat
HOMO	En Yüksek Dolu Moleküler Orbital
HPLC	Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi
LC-MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi
LUMO	En Düşük Boş Moleküler Orbital
NMM	4-Metilmorfolin
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PTC	Faz Transfer Katalizörü
SOMO	Organo-Singly Occupied Moleküler Orbital
TFA	Trifloroasetikasit
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
TS	Geçiş Aşaması

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2. 1 (R) ve (S) limonen 6
Şekil 2. 2 Doğal bileşik karvonun enantiyomerleri 6
Şekil 2. 3 Celery ketonun enantiyomerleri 7
Şekil 2. 4 Karvedilol enantiyomerlerin yapısı ve farmakolojik etkileri 7
Şekil 2. 5 Talidomid enantiyomerleri 8
Şekil 2. 6 Penisilamin enantiyomerleri 8
Şekil 2. 7 Biyolojik olarak aktif bazı kiral moleküllerin enantiyomerlerinin yapıları ve farmakolojik etkileri 9
Şekil 2. 8 Enantiyomerik olarak saf bileşiklerin elde edilmesi 10
Şekil 3. 1 Asimetrik organokatalizörlerin mevcut hedefleri 16
Şekil 3. 2 J. Von Liebig'in oksamit sentezi 16
Şekil 3. 3 Kinin ve kinidin organokatalizörleri kullanılarak mondelonitril sentezi ...17
Şekil 3. 4 Pracejus'un fenil metil ketenden enantiyoselektif ester sentezi 19
Şekil 3. 5 L-prolin katalizli Robinson annulasyonu 20
Şekil 3. 6 Woodward'ın eritromisin sentezinde D-prolin katalizörlü intramoleküler aldol reaksiyonu 20
Şekil 4. 1 Organokatalizörlerin katalitik çevrimleri 23
Şekil 4. 2 Enamin katalitik çevrim 25
Şekil 4. 3 Karbonil grubu aktivasyonu: (a) Birincil veya ikincil amin organokatalizörler kullanarak, (b) Lewis asitleri kullanarak karbonil grubunun HOMO aktivasyonu 25
Şekil 4. 4 Prolin-katalizörlü aldol reaksiyonları 26
Şekil 4. 5 Prolin katalizörlü aldolizasyonun mekanizması ve geçiş hali 27
Şekil 4. 6 Enamin reaktivitesi için stereokimyasal modeller: (a) List-Houk model, (b) Sterik model ve (c) Seebach model 28
Şekil 4. 7 Bazı iminyum ve enamin aktivasyon katalizörleri 29
Şekil 4. 8 α, β-Doymamış karbonil bileşiklerinin amin-katalizli β-fonksiyonlandırılması için genel mekanizma 30
Şekil 4. 9 LUMO enerjisi düşürerek iminyum aktivasyonu 30
Şekil 4. 10 İminyumun katalizörlerin farklı aktivasyon şekilleri 31
Şekil 4. 11 İminyum ve enamin katalizör olarak kullanılan asidik olmayan gruplar içeren kiral aminler 32
Şekil 4. 12 Enallere amin-katalizli Michael katılmasının stereokimyasal sonucu 33
Şekil 4. 13 Macmillan'ın imidazolidinonyum tuz katalizörleri 33
Şekil 4. 14 (a) İminyum katalizli Diels-Alder reaksiyonu, (b) İminyum katalizli Friedel-Crafts alkilasyonu 23

Şekil 4. 15 α, β-Doymamış karbonil bileşiklerinde amin-katalizli γ-fonksiyonlandırılma için genel mekanizma 35
Şekil 4. 16 Moleküliçi asimetrik çapraz Rauhut Currier-tipi reaksiyon 36
Şekil 4. 17 (+)-Palitantinin total sentezinde α, β-doymamış aldehitlerin organokatalitik asimetrik Robinson annulasyonunun uygulaması 37
Şekil 4. 18 Domino aldol-oksa-Michael reaksiyonu için önerilen mekanizma 38
Şekil 4. 19 Organo-SOMO aktivasyon katalizörleri için mekanistik çevrim 39
Şekil 4. 20 SOMO- kataliz için üç farklı yöntem; bir veya iki oksidan ile radikalik karbokatyon ara ürününün reaksiyonu (a ve b); radikal reaktifi ile enaminin reaksiyonu (c). 40
Şekil 4. 21 Macmillan'ın organo-SOMO destekli siklokatılma reaksiyonu.....41
Şekil 4. 22 Karben aktivasyon katalizörlerinin temel mekanizması 42
Şekil 4. 23 Karben katalizör ile aldehitin oluşturduğu ara ürün 43
Şekil 4. 24 NHC'lerin öncüleri olarak kullanılan bazı kiral triazolyum tuzları.....43
Şekil 4. 25 Karben katalizli enantiyoselektif moleküliçi Stetter reaksiyonu 44
Şekil 4. 26 Lewis baz organokatalizör örnekleri.....44
Şekil 4. 27 Lewis baz katalizörü olarak fosforamitlerin ve formamitlerin kullanılması 45
Şekil 4. 28 Kiral fosfin katalizörlü katalizörlü siklokatılma örneği.....46
Şekil 4. 29 Asidik hidrojen içeren organik moleküller kullanarak farklı kataliz tipleri: (a, b) Bronsted asit aktivasyonlu kataliz, (c) hidrojen-bağlı aktivasyon katalizörü, (d, e) anyon-bağlı hidrojen-bağı-donör aktivasyon katalizörü. 47
Şekil 4. 30 Hidrojen-bağlı katalizör örnekleri 48
Şekil 4. 31 Maruoka'nın dienamin tabanlı hidrojen-bağlı organokatalizörle konjuge katılması 49
Şekil 4. 32 Maruoka'nın önerdiği geçiş modeli 49
Şekil 4. 33 Kiral etkileşen iyon çiftleri üzerinden reaksiyonlar için katalizör olarak cinchona alkaloitleri 50
Şekil 4. 34 Cinchona alkaloid katalizli asimetrik reaksiyon.....51
Şekil 4. 35 Bifonksiyonel amin tiyoüre katalizörler ile elektrofil ve nükleofilin aktivasyonu 51
Şekil 4. 36 Bifonksiyonel hidrojen-bağ donör/ Brönsted baz katalizörler 52
Şekil 4. 37 Coa ve çalışma arkadaşlarının bifonksiyonel organokatalizörler olarak pirolidin-üreleri kullanması 52
Şekil 4. 38 Cao ve çalışma arkadaşlarının önerdiği geçiş hali.....53
Şekil 4. 39 Kiral kuaterner amonyum tuzları kullanarak faz transfer katalizinin ara yüzey mekanizması.....54
Şekil 4. 40 N-benzil kinkoninyum tuzu katalizörlü indanonun α-metilasyonu 55
Şekil 4. 41 Yaygın olarak kullanılan bazı faz transfer katalizörleri.....56
Şekil 5. 1 (S)-(-)-Nikotin'in FTIR spektrumu (ATR) 64
Şekil 5. 2 1,6-Dibromohekzanın FTIR spektrumu (ATR).....65
Şekil 5. 3 Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR) 66
Şekil 5. 4 Bileşik 1'in ^{1}H NMR spektrumu (CD_3OD).....67
Şekil 5. 5 (S)-(-)-Prolinin FTIR spektrumu (ATR) 69
Şekil 5. 6 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (ATR).....70
Şekil 5. 7 L-Hidroksiprolin'in FTIR spektrumu (ATR) 72
Şekil 5. 8 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (ATR).....73
Şekil 5. 9 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (ATR).....76

Şekil 5. 10 Bileşik 4'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....77
Şekil 5. 11 Bileşik 5'in FTIR spektrumu (ATR) 79
Şekil 5. 12 Bileşik 5'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 80
Şekil 5. 13 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (ATR).....82
Şekil 5. 14 Bileşik 6'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....83
Şekil 5. 15 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu (ATR).....86
Şekil 5. 16 Bileşik 7'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....87
Şekil 5. 17 Bileşik 7'nin LC-MS spektrumu 88
Şekil 5. 18 Bileşik 8'in FTIR spektrumu (ATR) 90
Şekil 5. 19 Bileşik 8'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 91
Şekil 5. 20 Bileşik 8'in LC-MS spektrumu 92
Şekil 5. 21 Bileşik 9'un FTIR spektrumu (ATR).....94
Şekil 5. 22 Bileşik 9'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....95
Şekil 5. 23 Bileşik 9'un LC-MS spektrumu 96
Şekil 5. 24 Bileşik 10'un FTIR spektrumu (ATR).....101
Şekil 5. 25 Bileşik 10'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....102
Şekil 5. 26 Bileşik 10'un HPLC kromatogramı (katalizör: Bileşik 8) 103
Şekil 5. 27 Bileşik 11'in FTIR spektrumu (ATR).....106
Şekil 5. 28 Bileşik 11'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....107
Şekil 5. 29 Bileşik 11'in HPLC kromatogramı (katalizör: Bileşik 7) 108
Şekil 5. 30 Bileşik 12'nin FTIR spektrumu (ATR).....111
Şekil 5. 31 Bileşik 12'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....112
Şekil 5. 32 Bileşik 12'nin HPLC kromatogramı (katalizör: Bileşik 7) 113
Şekil 5. 33 Bileşik 12'nin HPLC kromatogramı (katalizör: Bileşik 8) 113
Şekil 5. 34 Bileşik 12'nin HPLC kromatogramı (katalizör: Bileşik 9) 114
Şekil 5. 35 Bileşik 13'ün FTIR spektrumu (ATR).....117
Şekil 5. 36 Bileşik 13'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....118
Şekil 5. 37 Bileşik 13'ün HPLC kromatogramı (katalizör: Bileşik 7) 119
Şekil 5. 38 Bileşik 13'ün HPLC kromatogramı (katalizör: Bileşik 8) 119
Şekil 5. 39 Bileşik 13'ün HPLC kromatogramı (katalizör: Bileşik 9) 120
Şekil 5. 40 Bileşik 14'ün FTIR spektrumu (ATR).....123
Şekil 5. 41 Bileşik 14'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....124
Şekil 5. 42 Bileşik 15'in FTIR spektrumu (ATR).....126
Şekil 5. 43 Bileşik 15'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....127
Şekil 5. 44 Bileşik 16'nın FTIR spektrumu (ATR).....129
Şekil 5. 45 Bileşik 16'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....130
Şekil 5. 46 Bileşik 17'nin FTIR spektrumu (ATR).....132
Şekil 5. 47 Bileşik 17'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....133
Şekil 5. 48 Bileşik 18'in FTIR spektrumu (ATR).....136
Şekil 5. 49 Bileşik 18'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....137
Şekil 5. 50 Bileşik 19'un FTIR spektrumu (ATR).....139
Şekil 5. 51 Bileşik 19'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....140
Şekil 5. 52 Bileşik 20'nin FTIR spektrumu (ATR).....142
Şekil 5. 53 Bileşik 20'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....143
Şekil 6. 1 Prolin ve prolinamit katalizörlerin aldol reaksiyonundaki geçiş aşamaları.....145
Şekil 6. 2 Sentezlenen prolin-temelli organokatalizörler 148
Şekil 6. 3 Amitleşme reaksiyonunda kullanılan yöntemler 149

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 5. 1 Kullanılan kimyasal maddeler.....58
Çizelge 5. 2 Bileşik 1 kullanılarak sentezlenen Bileşik 10'un deneysel sonuçları.....99
Çizelge 5. 3 Diğer katalizörler kullanılarak sentezlenen Bileşik 10'un deneysel sonuçları.....99
Çizelge 5. 4 Bileşik 1 kullanılarak sentezlenen Bileşik 11'in deneysel sonuçları.....104
Çizelge 5. 5 Diğer katalizörler kullanılarak sentezlenen Bileşik 11'in deneysel sonuçları.....104
Çizelge 5. 6 Bileşik 12'nin deneysel sonuçları.....109
Çizelge 5. 7 Bileşik 13'ün deneysel sonuçları.....115
Çizelge 5. 8 Bileşik 1 kullanılarak sentezlenen Bileşik 14'ün deneysel sonuçları....121
Çizelge 5. 9 Bileşik 7 kullanılarak sentezlenen Bileşik 14'ün deneysel sonuçları....121
Çizelge 5. 10 Bileşik 15'in deneysel sonuçları.....125
Çizelge 5. 11 Bileşik 16'nın deneysel sonuçları.....128
Çizelge 5. 12 Bileşik 17'nin deneysel sonuçları.....131
Çizelge 5. 13 Bileşik 1 kullanılarak sentezlenen Bileşik 18'in deneysel sonuçları.....134
Çizelge 5. 14 Diğer katalizörler kullanılarak sentezlenen Bileşik 18'in deneysel sonuçları.....135
Çizelge 5. 15 Bileşik 19'un deneysel sonuçları.....138
Çizelge 5. 16 Bileşik 20'nin deneysel sonuçları.....141
Çizelge 6. 1 Bileşik 1 ile elde eldilen deneysel bulgular 147
Çizelge 6. 2 Bileşik 4 ve Bileşik 5'in ^{1}H NMR verileri.....150
Çizelge 6. 3 Bileşik 6'nın ^{1}H NMR verileri 151
Çizelge 6. 4 Bileşik 7 ve Bileşik 8'in ^{1}H NMR verileri.....153
Çizelge 6. 5 Bileşik 9'un ^{1}H NMR verileri 154
Çizelge 6. 6 Katalizörlü ve katalizörsüz olarak elde edilen aldol ürünlerinin deneysel sonuçları.....155
Çizelge 6. 7 Bileşik 10 ve Bileşik 13'ün farklı katalizörlere göre ee verileri 156

ÖZET

ASİMETRİK NİKOTİN VE PROLİN TEMELLİ ORGANOKATALİZÖRLERİN SENTEZİ VE UYGULAMALARI

Aslı ÖZKAN

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Çiğdem YOLAÇAN

Çevre dostu, ekonomik ve zaman kazandıracak sentetik metotların gelişiminin araştırmacılar tarafından yoğun ilgi görmesi, asimetrik katalizörler alanında çok büyük gelişmelere yol açmıştır. Milenyumun başından beri, çok çeşitli enantiyoselektif dönüşümlerde organokatalizör olarak adlandırılan küçük, kiral moleküllerin katalizör amaçlı kullanımı büyük önem arz etmektedir. Ayrıca, bu bileşikler asimetrik sentezde kullanılan klasik yaklaşımları tamamlayıcı bir yöntem haline gelmişlerdir.

Organokatalizörlerin, geçiş metal katalizörlerine ve enzim katalizörlere göre bir takım avantajları bulunmaktadır. Genellikle, dayanıklı, ucuz, kolay elde edilebilir ve non-toksiktirler. Kararlılıkları nedeniyle inert atmosfer ve susuz çözücü gibi zorlu koşullar gerektirmezler.

Organokatalizörler, enantiyomerik açıdan zengin bileşiklerin dizaynı ve tasarımında önemli bir rol oynamaktadır. Son yıllarda, çeşitli asimetrik dönüşümler için pekçok kiral organokatalizör geliştirilmiştir. Bunlar arasında, kiral sekonder aminler organokatalizör olarak yoğun bir şekilde kullanılmaktadırlar. Özellikle, bir asimetrik katalizör olarak prolinin C-C ve C-heteroatom bağ oluşum reaksiyonlarında kullanımı dikkat çekicidir.

Diğer taraftan, faz transfer katalizörleri (PTC) ılımlı koşullar ve basit reaksiyon prosedürleri sağlamaları, güvenli ve ucuz reaktifler ve çözücüler kullanımına olanak sağlamaları ve ürün izolasyonunu önemli ölçüde kolaylaştırmaları nedeniyle asimetrik sentezde önemli avantajlar sağlarlar. Ancak, yapısal olarak iyi düzenlenmiş kiral, rasemik olmayan katalizörlerin kullanımına yönelik faz transfer katalizörlerinin gelişimi biraz daha yavaştır. Yine de bu alandaki büyük çabalar dikkate değer gelişmeleri

sağlamış ve faz transfer katalizi koşulları altında çeşitli bağ oluşum reaksiyonlarının gerçekleştirilmesini mümkün hale getirmiştir.

Karbon karbon bağ oluşumu reaksiyonları arasında stereoseçici aldol reaksiyonu, doğal ürün sentezi ve polioksijenlenmiş bileşiklerin elde edilmesinde anahtar basamak olarak önemli rol oynamaktadır. Güvenlik, maliyet ve çevresel faktörlerle ilgili olarak suyun istenen bir çözücü olması nedeniyle, suda gerçekleşen katalitik asimetrik reaksiyonlar günümüzde ilgi çekmektedir. Bu nedenle, asimetrik reaksiyonların sulu ortamda gerçekleştirilmesi amacıyla çalışmalar devam etmektedir. Sulu ortamda incelenmekte olan önemli organokatalitik reaksiyonlardan biri de asimetrik aldol reaksiyonudur.

Üç kısımdan oluşan bu araştırmada, direkt asimetrik aldol kondenzasyonları için yeni asimetrik katalizörlerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. İlk aşama, faz transfer katalizörü olarak kullanılacak dikatyonik nikotin temelli tuzun (Bileşik 1) sentezidir. İkinci aşamada, literatürde yer almayan prolin temelli bifonksiyonel asimetrik katalizörlerin (Bileşik 7, 8 ve 9) sentezi gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin yapıları FTIR, ^{1}H NMR, LC-MS spektral verilerine dayanarak aydınlatılmıştır. Tezin üçüncü aşamasında ise sentezleri gerçekleştirilen kiral organokatalizörler ile asimetrik aldol reaksiyonları çözücü kullanmaksızın sulu ortamda gerçekleştirilmiştir.

Sonuç olarak, direkt aldol reaksiyonları için suda etkin olabilecek enamin temelli asimetrik organokatalizörler ve bir dikatyonik nikotin temelli faz transfer katalizörü geliştirilmiştir. Özellikle amin-amit bifonksiyonel katalizörlerin kullanıldığı reaksiyonlar beklenen ürünleri kısa reaksiyon süreleri, yüksek verim ve orta derecede enantiyoseçicilik ile oluşturmuştur.

Anahtar Kelimeler: Asimetrik organokatalizörler, prolin, nikotin, aldol reaksiyonu.

ABSTRACT

THE SYNTHESIS OF ASYMMETRIC NICOTINE AND PROLINE-BASED ORGANOCATALYSTS AND THEIR APPLICATIONS

Aslı ÖZKAN

Department of Chemistry
MSc. Thesis

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN

The increasing demand from the researchers for the development of cost- and time-effective, environmentally benign synthetic methodologies has resulted in tremendous expansion of the field of the asymmetric catalysis. Since the turn of the millennium, the application of small, chiral molcules as catalysts for a variety of enantioselective transformations -termed organocatalysis- has attracted much attention and has become a complementary method to classical approaches utilized in asymmetric synthesis.

Organocatalysts have several advantages over transition-metal catalysts and enzymes. They are usually robust, inexpensive and readily available and non-toxic. Because of their robustness they often do not require demanding reaction conditions like inert atmosphere and absolute solvent.

Organocatalysis has played on increasingly prominent role in the design and synthesis of enantioenriched substances. Over the past few years, a number of chiral organocatalysis have been developed for different asymmetric transformations. Among them, chiral secondary amines are probably the most intensively used organocatalysts. Especially, the versatility of proline as an asymmetric catalyst is conspicuous from a broad range C-C or C-heteroatom bond formation reactions.

On the other hand, the use of phase transfer catalysts (PTC) for asymmetric synthesis offers further advantages, because it involves mild conditions, simple reaction procedures, safe and inexpensive reagents and solvents, and greatly simplifies product isolation. However, the development of asymmetric phase transfer catalysis based on the use of structurally well defined chiral, nonrasemic catalysis, has progressed rather

slowly. Nevertheless, the enarmous efforts that have been made have certainly resulted in notable achievements in this field, making it feasible to perform various bond-formation reactions under phase transfer catalyzed conditions.

The stereoselective aldol reaction plays a fundamental role among the carbon-carbon bond forming transformations as a key step in natural product synthesis and for the rapid access to polyoxygenated compounds. Catalytic asymmetric reactions that can be performed in water are of current interest, because water is a desirable solvent with respect to environmental concerns, safety and cost. So, the researches have been continued by the aim of the development of asymmetric reactions in water. One of the important organocatalytic reactions investigated in water is aldol reaction.

In this research, the development of new asymmetric organocatalysts for direct asymmetric aldol condensation was aimed. The first part was the synthesis of nicotine based dicationic salt (Compound 1) which can be used as phase transfer catalyst. In the second part, the synthesis of proline based bifunctional asymmetric catalysts (Compound 7, 8 and 9) which were not found in the literature was accomplished. The structures of these compounds were determined by the FTIR, ^{1}H NMR, LC-MS spectral data. In the third part, the organocatalytic asymmetric aldol reactions were succesfully carried out by using the synthesized asymmetric organocatalysts in water without any organic solvent.

As a result, enamine-based asymmetric organocatalysts and a nicotine-based dicationic phase transfer catalysis that can be effective for the direct aldol reactions were developed. Especially, reactions using amine-amide bifunctional catalysts afforded the desired products in high yield with moderate enantioselectivities at short reaction times.

Keywords: Asymmetric organocatalysis, proline, nicotine, aldol reaction.

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Çevre dostu, seçici ve yüksek verimli prosesler, yeni bileşiklerin ve yeni tedavi ajanlarının sentezinin ve geliştirilmesinin önemli bir ögesidir. Bu da doğada, daha da önemlisi insan vücudunda kiralitenin önemi ile birleştiğinde, modern organik sentezde enantiyomerik açıdan zenginleştirilmiş ürünlerin elde edilmesini etkili ve yeşil kılan önemli bir kazançtır. Moleküllerin uzaysal düzenlenmelerinin maddelerin temel özellikleri üzerindeki öneminin fark edilmesi nedeniyle son yıllarda kimyagerlerin enantiyoselektif senteze ilgisi giderek artmıştır. Farmasötiklerin sentezinde ara maddeler olarak tek enantiyomerlerin elde edilmesi için, optikçe aktif yapıdaki ürünlerin sentezinde yeni yöntemlerin geliştirilmesi hayati bir anlam taşımaktadır. Rasemik karışımların ayrılması gibi atık problemlerini önlemede asimetrik katalitik süreçler, kimya sanayi için cazip çözümler sunmaktadır. Bu süreçte kullanılan yaygın katalizör türleri; geçiş metal katalizörler veya enzim katalizörlerdir. Fakat son yıllarda bunlara ilaveten, hatta avantajlı olacak şekilde organokatalizörler de kullanılmaktadır [1], [2], [3].

Asimetrik organokatalizörler, enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş bileşiklerin hazırlanmasında çok güçlü ve ekonomik bir yaklaşım sunmaktadır. Asimetrik organokatalizörler, daha çok metal temelli prosedürlere alternatif bir metod olarak tanınmaktadır. Bu katalizörler, geçiş metali ya da biyokatalizörler ile kıyaslandığı zaman çok sayıda avantajı bulunmaktadır. 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 [4], [5], [6], [7], [8].

Ayrıca oda sıcaklığı ve basıncı altında inert atmosfere gerek duymaksızın uygulanabilme basitliği, organometalik dönüşümler için pahalı geçiş metallerine ihtiyaç olmaması ve çözücü olarak suyun kullanılabilme olasılığı organokatalizörlerin diğer avantajları olarak değerlendirilebilir [9].

Aldehit ve ketonlardan türeyen iminyum iyonları ya da enamin ara ürünlerinin oluşumuna dayanan asimetrik prosesler, çeşitli C-C ve C-heteroatom bağ oluşum reaksiyonlarında da yaygın olarak kullanılmaktadır. Üstelik, bu reaksiyonlar yüksek derecede stereokontrol ile ilerlemektedir [10], [11].

(S)-Prolin en basit amino asit olarak bilinmektedir ve çoğu durumda asimetrik reaksiyonların geniş bir alanında katalizör olarak kullanılmaktadır. Özelikle, intermoleküler aldol reaksiyonu için katalizör olarak (S)-prolinin kullanımı, kullanışlı sentetik bir strateji olarak bu yüzyılın başından beri organokatalizörlerin gelişiminde önemli bir yapı taşı haline gelmiştir. Prolin ve analogları, enamin mekanizması üzerinden intermoleküler aldol reaksiyonlarını katalizlemektedir. Ancak, prolin çok sayıda asimetrik dönüşümü başarıyla sağlamasına rağmen bazı dezavantajları bulunmaktadır. Organik çözücülerdeki düşük çözünürlüğü, genellikle yüksek katalizör miktarı, yapısal modifikasyon sonucu reaktivitenin sağlanmasının zor olması prolinin çekinceleridir. Bundan dolayı, prolinin kullanımında karşılaşılan zorlukları elimine edebilecek, yüksek reaktivite ve selektivite sergileyebilecek prolin iskeleti içeren türevlerin sentezlenmesi ve katalitik aktivitelerinin değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir [12], [13], [14], [15], [16].

Organokatalitik reaksiyonlar genel olarak DMSO, DMF ya da kloroform gibi organik çözücülerde oluşturulabilmektedir. Toksik atıkları azaltmak için çevre dostu katalizörlerin ve çözücülerin dizaynı ve kullanımı üzerine giderek artan bir ilgi vardır. Reaksiyonların hızını arttırabilmek ya da enantiyoselektivitelerini geliştirmek için küçük miktarlarda su sık olarak kullanılmasına rağmen, çok miktarda su ya da sulu tamponlar ortamında gerçekleştirilen reaksiyonlar düşük verim ve düşük enantiyoselektivitelerle sonuçlanmaktadır. Bu yüzden etkili su-uyumlu reaksiyonların gelişmesi büyük önem taşımaktadır. Aldol reaksiyonu suyun büyük miktarlarında meydana gelebilen birkaç organokatalitik reaksiyon arasında yer almaktadır.

Su eşsiz bir solventtir, ucuz, kolay bulunabilir ve çevre dostu olmasının yanı sıra temiz proses ve basit reaksiyon koşulları sağlamaktadır. Sudaki reaksiyonlar yavaş olmasına rağmen, geleneksel organik solventlerde gerçekleşen reaksiyonlardan daha seçicidirler [17], [18].

Organik katalizörler arasında yer alan faz transfer katalizörleri ise organik sentezde basit reaksiyon prosedürü, ılımlı reaksiyon koşulları, pahalı olmayan çevre dostu belirteçler olmaları nedeniyle etkili bir yöntem haline gelmiştir; bunlara ilaveten, kompleks, rasemik olmayan asimetrik merkezli moleküllerin oluşumuna olanak sağladığı için başta ilaç sektörü olmak üzere boya, polimer ve sentetik kimya üretiminde endüstriyel uygulamaları bulunmaktadır [19], [20], [21].

Yapılan literatür çalışmalarına göre; dikatyonik yapıdaki faz transfer katalizörlerine, monokatyonik yapıdaki türlerine oranla daha az rastlanılmaktadır. Daha önce çalışma grubumuz tarafından uzun alifatik zincir içeren dikatyonik yapıdaki amonyum tuzları aldol kondenzasyonu ve Michael reaksiyonunda başarıyla uygulanmıştır [22].

Bu nedenlerden dolayı, yapısal olarak iyi tasarlanmış katalizörlerin gelişimi, asimetrik organik sentez ve özellikle ilaç etken maddelerinin enantiyosaf olarak elde edilmesinde büyük önem taşımakta ve bu konuya ilgi her geçen gün daha da artmaktadır.

1.2 Tezin Amacı

İnsan sağlığı ve çevreyi korumayı temel görev edinen yeşil kimya, yeni kimyasal proseslerin dizaynı için performans kriteri olarak minimum zararı vurgulamaktadır. Bu hedefe ulaşmak için en iyi yaklaşımlardan biri, umulan reaksiyonları gerçekleştirmek için alternatif reaksiyon koşulları ve katalizörler keşfetmektir.

Bunlar içerisinde enantiyoselektif organokatalizörler, kiral moleküllerin asimetrik sentezinde önemli alanlardan biri haline gelmiştir. Organokatalizörler, çevre dostu katalizörlerdir ve metal kirliliğini tolere etmektedirler. Ayrıca bu yapılar genellikle yüksek etkili ve selektif, aerobik ve sulu reaksiyon şartlarında kararlı, non-toksik katalizörlerdir.

Pratik asimetrik sentez için yüksek stereoselektivite, yüksek oran ve üretilebilirlik, atom ekonomik, ucuz, uygulanabilme basitliği, çevre dostu ve düşük enerji tüketimli olması

gibi gereklilikler önemlidir. Bu çağdaş araştırma alanı içerisinde, amino katalitik yaklaşımlar aldol reaksiyonlarına basit ve ılımlı şartlar sunmaktadır.

Bu hızla gelişen sahada; prolin ve türevleri de kolay hazırlanabilmeleri ve yaygın bir uygulama alanı bulabilmelerinden dolayı önemli bir pozisyonu işgal etmektedirler.

Organik reaksiyonlarda sık karşılaşılan sorunlardan biri de, organik çözücüde çözünen substratın suda çözünen iyonik reaktifle olan reaksiyonunda yaşanmaktadır. Fazların ara yüzeylerinde meydana gelen bu reaksiyonlar oldukça yavaş ve düşük verimlerle yürümektedir. Bu sorunun çözülebilmesi için en etkin yöntem faz transfer katalizörlerinin kullanımıdır. Faz transfer katalizörleri, organik çözücülerin, pahalı ve tehlikeli reaktiflerin kullanımının azaltılması, yüksek seçicilik ve reaktivite, yüksek verim, ılımlı reaksiyon koşulları ve basit reaksiyon prosedürleri gibi pek çok avantajı da beraberinde getirmektedir.

Tüm bu veriler doğrultusunda, asimetrik organokatalizörlerin geliştirilmesi üzerine planladığımız bu tez çalışmasında, prolinin kendisinden daha etkili olabilecek yeni prolin temelli katalizörlerin ve faz transfer katalizörü olarak nikotinyum temelli dikatyonik tuz sentezi ile bu katalizörlerin asimetrik aldol reaksiyonu üzerindeki katalitik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.3 Bulgular

Tezin birinci bölümünde, dikatyonik yapıdaki nikotinyum tuzunun (Bileşik 1) sentezi gerçekleştirilmiş ve bu katalizörün PTC olarak aldol reaksiyonundaki katalitik etkileri araştırılmıştır. Elde edilen bulgular sonucunda, katalizörün reaksiyonların hızını ve verimini arttırdığı tespit edilmiştir. Ancak, kiral merkezde asimetrik indüksiyon sağlamamıştır.

Tezin ikinci bölümünde ise; asimetrik organokatalizörler olarak sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin (Bileşik 7, Bileşik 8 ve Bileşik 9), sulu ortamdaki aldol reaksiyonundaki katalitik aktiviteleri test edilmiştir. Reaksiyonlar sonucunda, organokatalizörlerin aldol ürünlerinin veriminde ve reaksiyon hızında etkin olduğu bulunmuştur. Ayrıca katalizörlerin, HPLC çalışmaları yapılabilen bazı örnekler üzerinde indüksiyona neden olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu proses, düşük katalizör miktarı ve çözücü olarak suyun kullanılmasıyla çevre dostu bir metot sunmaktadır.

BÖLÜM 2

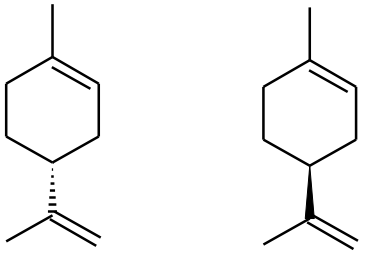
ASİMETRİK SENTEZ

2.1 Asimetrik Sentezin Önemi

Yaşayan organizmaların verilen bir molekülde yalnızca tek bir enantiyomer oluşturma eğiliminden dolayı, doğal olarak oluşan birçok madde optikçe aktiftir. Bu moleküllerdeki asimetri, onların üretiminden sorumlu enzimlerin doğasındaki kirallikten kaynaklanmaktadır. Ayrıca, fiziksel ve kimyasal özellikleri molekül içindeki atom ve grupların uzaysal yönlenmelerine bağlı olan sayısız doğal ürün, binlerce sentetik molekül mevcuttur.

Optikçe aktif bileşiklerin sentezi, modern kimyanın önemli sorunlarından biridir. Özellikle ilaç sektöründe saf enantiyomerler elde etmek oldukça değerlidir. Dört farklı gruba sahip karbon atomu, eşsiz özelliklere sahiptir. Bu atomun etrafındaki substitüentler, iki alternatif yolla düzenlenebilir. Bu iki molekül formu, her birinin diğeriyle ayna görüntüsü olmasıyla ilgidir. Aynı nesnenin iki ayrı formu olan bu moleküllere enantiyomerler denmektedir.

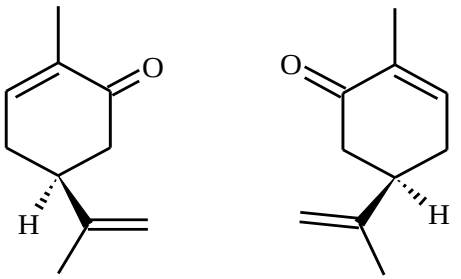
Enantiyomerler varlığında, molekül herhangi bir simetri elemanına sahip değildir ve molekül asimetriktir. Bununla birlikte asimetri için, kiralite zorunlu şart değildir. İki enantiyomer arasındaki fiziksel farklılık çok küçük gözükebilir; fakat tek bir fonksiyonel grubun uzaysal yöneliminin değişmesi belirgin özellikleri etkiler. Örneğin limon ve portakalın her ikisi de limonen içerir. Fakat bu meyvelerde bulunan farklı enantiyomerler, meyve aroması özellikleri üzerinde önemli değişikliklere yol açar. (R)-izomeri portakal, (S)-izomeri ise limon kokusunu vermektedir [23].



(R)-Limonen (S)-Limonen

Şekil 2. 1 (R) ve (S) limonen

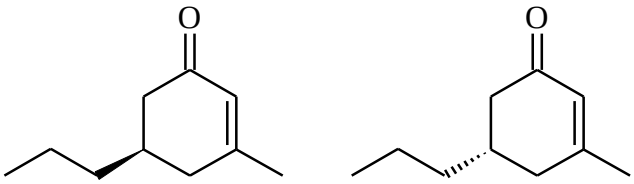
Benzer şekilde enantiyomerlerin her biri ayrı bir kokuya ve tada sahip olabilir. Terpen karvon klasik bir örnektir; (R)-(-)-karvon nane kokusuna sahipken, (S)-(+)-karvon enantiyomeri ise kimyon gibi kokmaktadır [24].



(S)-(+)-Karvon (R)-(-)-Karvon

Şekil 2. 2 Doğal bileşik karvonun enantiyomerleri

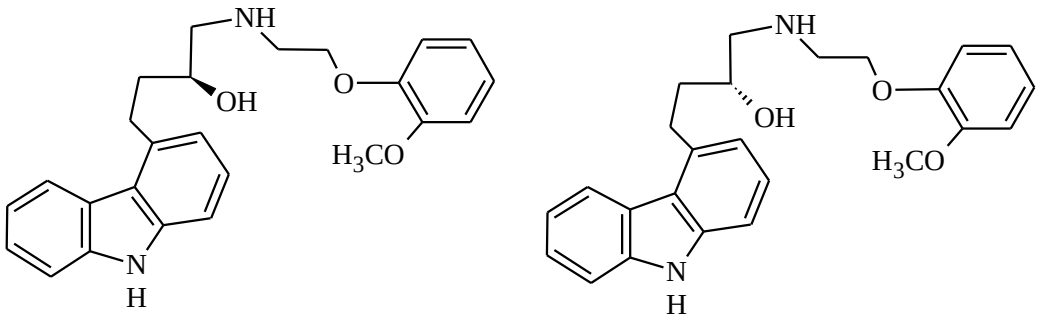
Bu koku farklılığı (R)-Celery keton (kereviz ketonu) ile de örneklendirilebilir. Bu molekül; kereviz karakterli güzel kokulu sentetik bir maddedir. Rasemik karışımlarda güçlü (R)-enantiyomer karakteristik kereviz kokusundan sorumlu iken; (S)-enantiyomer beş kat daha zayıf naneli anason gibi meyan kökü kokusuna sahiptir. Bu nedenle güzel koku ve parfüm üreticileri için bu iki enantiyomer arasındaki koku farklılıkları çok büyük önem taşımaktadır [25].



(R)-Celery keton (S)-Celery keton

Şekil 2. 3 Celery ketonun enantiyomerleri

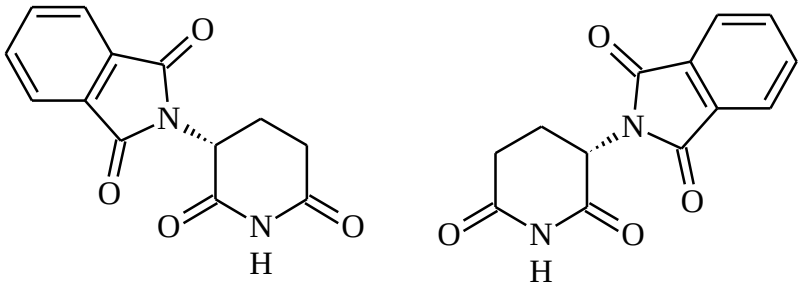
Enantiyomerlerdeki bu farklılıkların insan vücudu için önemli etkileri vardır. Verilen bir biyomolekülün farklı stereoizomerleri önemli derecede değişik biyolojik aktivite gösterebilir. Örneğin, enantiyomerlerden biri herhangi bir reseptör tipinde daha aktifken, diğer enantiyomer bu reseptör tipinde daha az aktif olabilir. Karvedilol'un (R)-enantiyomeri β reseptörde 100 kat daha güçsüz olmasına rağmen, (S)-enantiyomeri güçlü bir β reseptör engelleyicisidir. Buna karşın, iki enantiyomer de α reseptör engelleyicileri olarak hemen hemen eşdeğerdir [26].



beta reseptör engelleyici 100 kat daha güçsüz beta reseptör engelleyici

Şekil 2. 4 Karvedilol enantiyomerlerin yapısı ve farmakolojik etkileri

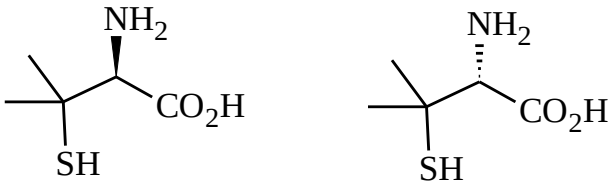
Talidomid isimli ilaç, 1960'larda hamile kadınlarda trajik sonuçlara yol açmıştır. (R)-Talidomid istenilen tedavi etkisine sahipken, (S)-enantiyomeri teratojeniktir. (R)-enantiyomeri yanında eşit miktarda (S)-enantiyomeri içeren ilaçlar; anne karnında ölümlere, yeni-doğan ölümlerine ve doğumsal bozukluklara sebep olmuştur [3].



(R)-(+)-Talidomid (S)-(-)-Talidomid

Şekil 2. 5 Talidomid enantiyomerleri

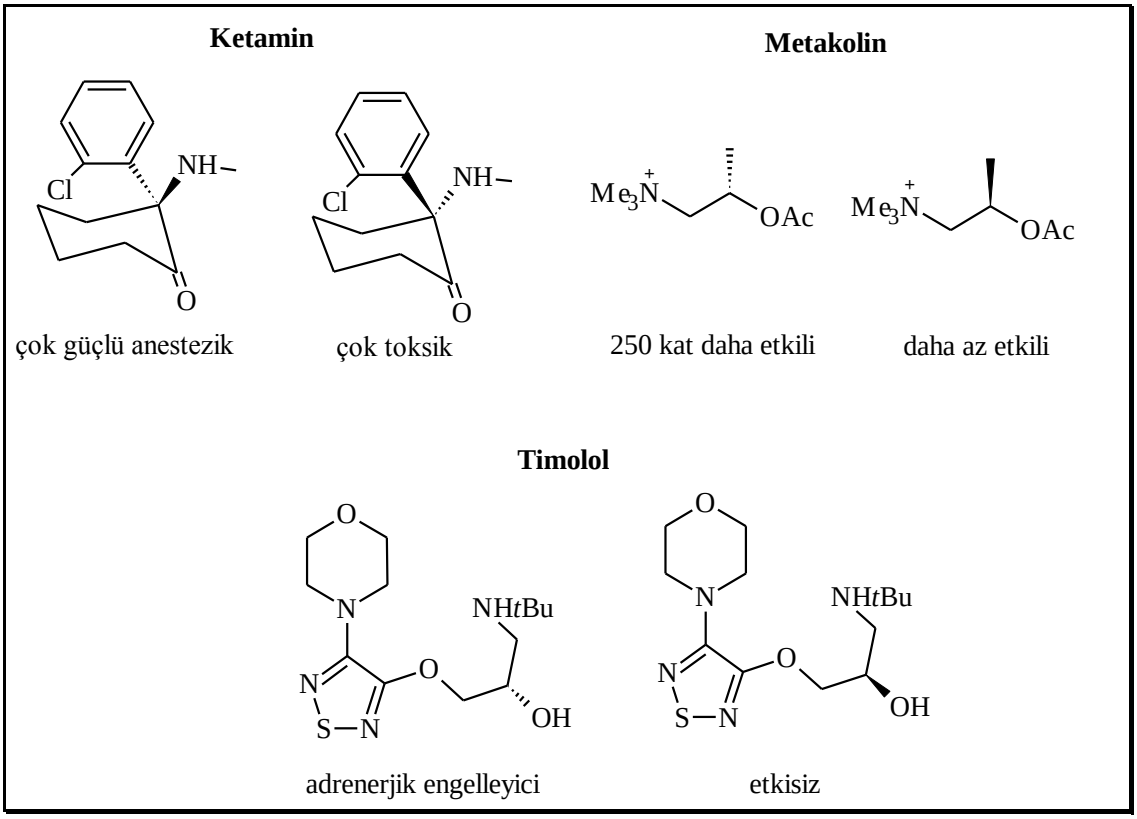
Vücudun ağır metal zehirlenmelerinde antidot olarak kullanılan ve bir α-aminoasit olan penisilaminin (R)- ve (S)-enantiyomerleri farklı etki gösterirler. (R)-Penisilamin ağır metallerin vücuttan atılmasına yardımcı olurken, (S)-Penisilamin körlüğe neden olmaktadır [27].



Pb, Au, Hg için panzehir Optik atrofiye neden olur.

Şekil 2. 6 Penisilamin enantiyomerleri

Metakolinin (S)-enantiyomeri parasempatomimetik bir ilaç olarak, (R)-enantiyomerinden 250 kat daha etkilidir. Diğer biyolojik olarak aktif bazı kiral molekül örneklerinin enantiyomerlerinin yapıları ve farmakolojik etkileri Şekil 2. 7'de yer almaktadır [28], [29], [30], [31].



Şekil 2. 7 Biyolojik olarak aktif bazı kiral moleküllerin enantiyomerlerinin yapıları ve farmakolojik etkileri

Biyolojik sistemlerde, ister bitki olsun ister hayvan ya da böcek olsun, bu örneklere benzer şekilde belli bir molekülün ayrı enantiyomerik formlarından etkilenen yüzlerce vaka bulunmaktadır.

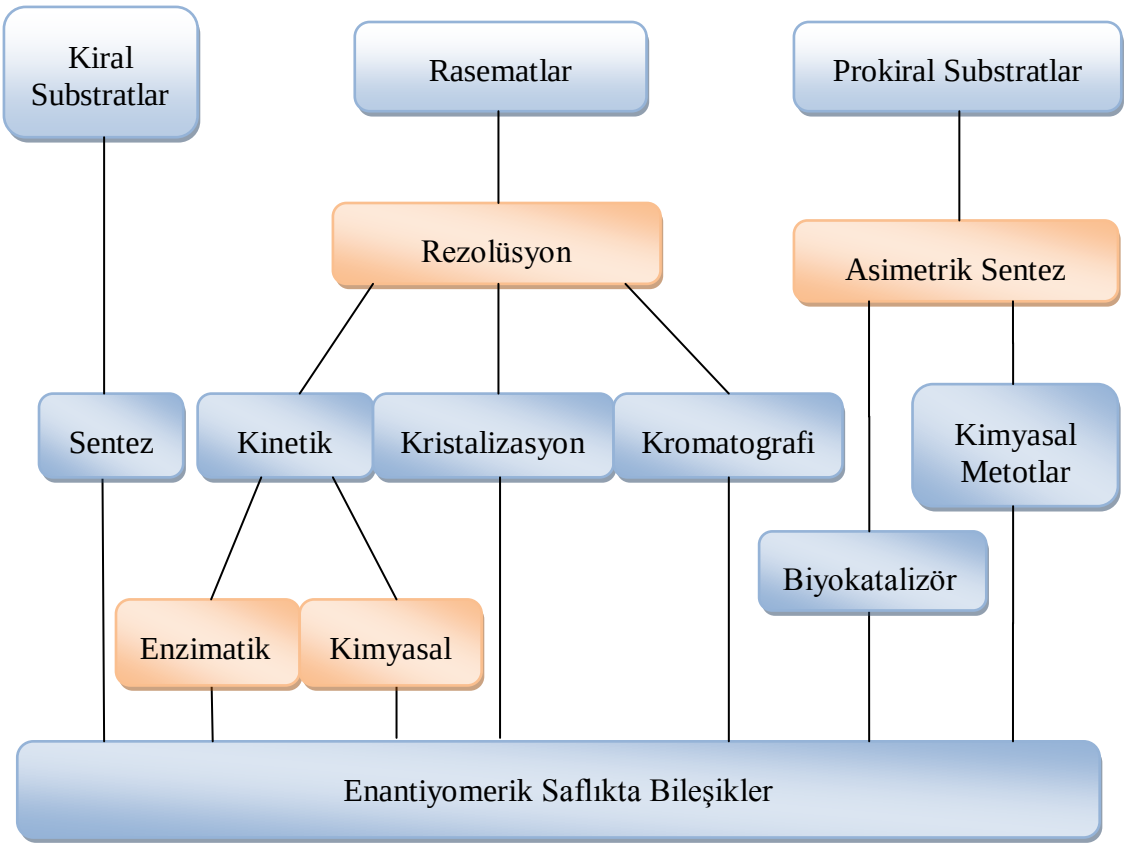
Zorunlu olmasa bile, kimyasal ve biyolojik açıdan önemli çalışmalarda, enantiyomerik açıdan saf moleküller tercih edilir. Biyolojik aktivitede enantiyomerin temel rolünün anlaşılması, enantiyomerik saf bileşiklerin önemini daha etkili bir hale getirmiştir. Farmasötik, tarım ilacı ve çeşitli kimyasallarla ilgili istenen biyolojik özelliğin, mutlak konfigürasyonla ilişkili olduğuna dair pek çok örnek mevcuttur.

Optikçe saf madde sentezlemek için gerekli sebepler şu şekilde özetlenebilir;

- ✓ Biyolojik faaliyetler tek bir enantiyomerle ilişkilidir.
- ✓ Enantiyomerler çok farklı aktiviteler gösterebilir; biri yararlıyken, diğeri istenmeyen etki gösterebilir.
- ✓ İstenmeyen izomer, zararsız olsa dahi çevresel kirliliktir.
- ✓ Rasemat halinin bloke etkisi olabileceğinden, optikçe saf bileşik iki kat daha etkili olabilir [32].

2. 2 Asimetrik Sentez İçin Genel Metotlar

Kiral başlangıç maddeleriyle başlamanın yanı sıra; enantiyomerik saflıkta (ee > % 99) ya da enantiyomerik açıdan zenginleştirilmiş bileşiklerin eldesinde kullanılan metotlar başlangıç maddesinin türüne bağlı olarak Şekil 2.8'de gösterilmiştir [33], [34], [35], [36].



Şekil 2. 8 Enantiyomerik olarak saf bileşiklerin elde edilmesi

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

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

2.2.1 Kiral Substrat (Kiral Havuz) Kullanımı

Doğa optik olarak saf olmasa bile optik olarak aktif materyallerin büyük bir kısmını üretir ve bu da asimetrik sentez için başlama noktası olarak kullanılır. Alkaloidler, terpenler, şekerler, α-amino- ve α-hidroksi asitler kiral havuzu oluşturan materyallerdir. Ancak kiral başlangıç maddesi kullanmada, kolayca bulunabilen moleküllerin yapısında, sınırlı bir değişim vardır ve hedef moleküle ulaşmak için çok aşamalı bir sentez gereklidir.

2.2.2 Rasemat Rezolüsyonu

Louis Pasteur, 1848 yılında sodyum amonyum tartaratın iki optik izomerinin kristallerini ayırdığında, mekanik rezolüsyon ile enantiyomerlerin ayrımını ilk kez gerçekleştirmiş oldu. Bu yöntem genel bir uygulamayı kapsamamasına rağmen; diastereomerik tuzun oluşumu ile bir enantiyomerin seçici şekilde kristallendirilmesi fikri, enantiyomerik açıdan saf asitlerin veya aminlerin büyük ölçekli hazırlanması için oldukça yaygın kullanılmaktadır. Fakat rasemat rezolüsyonunda maksimum verim % 50'dir ve istenmeyen enantiyomer atılmalıdır.

Rezolüsyonun diğer bir metodu, rasemik substrat ve enantiyomerik olarak saf bileşik arasında kovalent bağ oluşumunu içermektedir. Sonuç olarak diastereomerik ürün çoğu kez kromatografik tekniklerle ayrılabilir ve beklenen enantiyomer, kimyasal işlemlerle uygun diastereomerden tekrar oluşturulabilir. Daha fazla gelişmiş kiral kromatografik yöntemlerle gram ölçekli miktarlara kadar enantiyomerler ayrılabilmektedir. Fakat bu durum sentezdeki adım sayısını arttırır. Bunlara ilaveten yukarıdaki her bir yöntemle ilgili çeşitli sınırlamalar ve bir takım sorunlar yaşanmaktadır. Dahası stereoizomer sayısı, ek kiral merkezler varlığında 2^n faktörü ile artar. Sonuç olarak ikiden fazla kiral merkeze sahip moleküller olması durumunda; her bir enantiyomerin karışımdan ayrılması pratik değildir. Bu sorunun çözümü, asimetrik sentezdir. Bu durumda asimetrik katalizörler; sentez sonunda elde edilebilme olasılığı sayesinde ve sadece katalitik bir miktarlarının gerekmesinin yanı sıra akiral başlangıç maddelerinin kullanımına imkan vermesiyle avantajlıdırlar.

2.2.3 Kimyasal Metotlar

Sentez yoluyla optikçe saf bileşikler hazırlamak için kimyagerler, reaktif kontrollü (kiral belirteçler, kiral katalizörler) veya substrat kontrollü (kiral substratlar, kiral yardımcı maddeler) koşullardan yararlanırlar.

2.2.3.1 Kiral Belirteçler

Bu yöntemde, enantiyomerik açıdan zenginleştirilmiş ürün elde etmek için prokiral substrat, kiral bir reaktif ile muamele edilir. Oldukça pahalı olan kiral reaktifler, stokiyometrik miktarlarda kullanılmaktadırlar. Birçok yönden, doğa enzimler aracılığıyla bu yöntemi kullanan bir yaklaşımdadır.

Kullanılan reaktif, hem indüksiyon; hem de fonksiyonel grup spesifikliği açısından seçici olmalıdır. Koruma ihtiyacının olması dikkate alınırsa, bu durum ekstra adımların olmasına yol açar.

2.2.3.2 Kiral Substratlar

Kiral substratların varlığında reaksiyonun stereoselektivitesi kontrol edilebilmektedir. Doğa, "kiral havuzu" oluşturan kiral bileşikler üretmektedir. Bu yaklaşım çoğu zaman doğal ürünlerin kullanılabilirliği ve fiyatlarıyla sınırlanmaktadır. Mevcut kiral başlangıç maddeleriyle iyi tasarlanmış bir sentezin ardından, doğal ürünün kiralitesi yeni merkezlerde uygun stereokimyayı uyararak oluşan stereokimyanın kontrolünü düzenlemektedir.

2.2.3.3 Kiral Yardımcı Maddeler

Akiral grupların bir kısmına, kiral moleküller bağlanabilmektedir. Bu gruplar daha sonra, kimyasal bir reaksiyon sonucunu seçicilikten dolayı diastereoselektivite verecek şekilde indüklemektedir. Kiral yardımcı maddenin ayrılmasının ardından, enantiyomerik açıdan zenginleştirilmiş ürünün oluşumu sağlanır. Ancak bu yaklaşım modeli iki ekstra adım sunar; yardımcı maddenin eklenmesi ve kaldırılması. Bu maddeler tekrardan kullanılabilmektedir. İyi bir kiral yardımcı madde, dönüşüm sonunda tekrardan elde edilmelidir.

2.2.3.4 Kiral Çevre

Asimetrik sentezde kullanılan diğer bir yöntem de kiral reaksiyon ortamı kullanılarak yapılan sentezdir. Kiral ortam, kiral solventler kullanılarak ya da ortama kiral ligandlar ilave edilerek sağlanır. Kiral ortam diastereomerik geçiş durumunun serbest enerjisini farklılaştırır. Bazı reaksiyonlarda kullanılan kiral ligandlar, yüksek enantiyomerik saflık sağlarlar. Fakat kiral solvent kullanımı genel olarak diğerlerine göre verimli değildir.

2.2.3.5 Kiral Katalizör Kullanımı

Akiral başlangıç maddesi yine akiral bir reaktif ile kiral bir katalizör varlığında reaksiyona sokularak kiral bir ürüne dönüştürülür. Bahsedilen diğer yöntemlerde kullanılan yardımcı kiral bileşikler başlangıç maddeleriyle aynı miktarlarda kullanılırken, bu yöntemde kiral katalizör katalitik miktarda kullanılır. Daha sonraki bölümlerde kiral katalizörler ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiştir. Kiral katalizörler, organik katalizörler ve geçiş metallerinin oluşturduğu kiral katalizörler olarak iki farklı şekilde ele alınabilir.

2.2.4 Biyoteknolojik Metotlar

Asimetrik sentezde biyoteknolojik metotlarda enzimler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu enzimler genellikle bakteri, mantar veya mayalardan izole edilirler.

Enzimler üç boyutlu yapıya sahip aktif bölgeler içerirler. Aktif bölgeler substratın bağlandığı ve reaksiyonun gerçekleştiği yerlerdir. Aktif bölgelerin substratla olan etkileşimini açıklamak için anahtar-kilit modeli ve sonradan uyumluluk modeli olmak üzere iki model geliştirilmiştir. Anahtar-kilit modeli 1894 yılında E. Fischer tarafından geliştirilmiş ve enzimin yapısını sabit olarak kabul etmiştir. Bu model enzimin spesifikliğini çok iyi açıklamaktadır. Anahtar-kilit modeline göre, substratın enzime bağlanabilmesi için üç boyutlu aktif bir yapıya sahip olması gerekmektedir. Bu modelde enzim kilit rolünde, substrat ise anahtar rolündedir.

BÖLÜM 3

ORGANOKATALİZÖRLER

Katalizör olarak enzimleri kullanan doğa, enantiyomerik saf halde kiral bileşiklerin üretiminin tartışmasız ustasıdır. Kimyagerlerin ilham kaynağı doğadan geliyor olsa da, reaksiyonlardaki enantiyoselektivite için farklı yaklaşımlara güvenmek zorundadırlar.

Kimyasal sentez, modern ilaçların keşfi ve gelişiminde anahtar teknolojilerden biridir. Kiral ilaçların sayısındaki artıştan dolayı, asimetrik sentez ve etkili ayırma teknikleri giderek artan bir öneme sahiptir.

Enzimatik dönüşümler ve metal katalizörlü reaksiyonlar, organik sentez için önemli araçlardır ve farmasötik endüstrisinde tartışmasız bir değere sahiptirler. Son gelişmeler, asimetrik katalizör alanında üçüncü bir katalizör sınıfına dikkat çekmektedir. Bunlar organokatalizörler olarak adlandırılmaktadır [4], [37].

Asimetrik katalizörler, diğer stokiyometrik yöntemlere göre üstünlüklerinden ötürü yaygın olarak kullanılırlar. Yüksek selektivite ve yüksek reaktivitelerinden dolayı geçiş metal kompleksleri, endüstride sıkça asimetrik katalizörler olarak kullanılırlar. Geniş bir aralık içinde bir dizi kimyasal dönüşüm için, enzimleri taklit eden pek çok metal katalizör geliştirilmiştir. Geçiş metal katalizörleri o kadar önemli bir hale gelmiştir ki; Knowles, Noyori ve Sharpless asimetrik katalizörlere katkılarından dolayı Nobel Kimya Ödülü almışlardır [3], [38], [39]. Ancak, geçiş metal katalizörlerinin kullanımında bazı problemler vardır. Kullanılan bu metaller genellikle pahalı, toksik ve reaksiyon ürünlerinden geri kazanılması zor maddelerdir. Farmakolojik ürünlerde bu metallerin toksisitesi, maliyeti ve geri kazanılması bazı problemlere yol açabilir [40], [41].

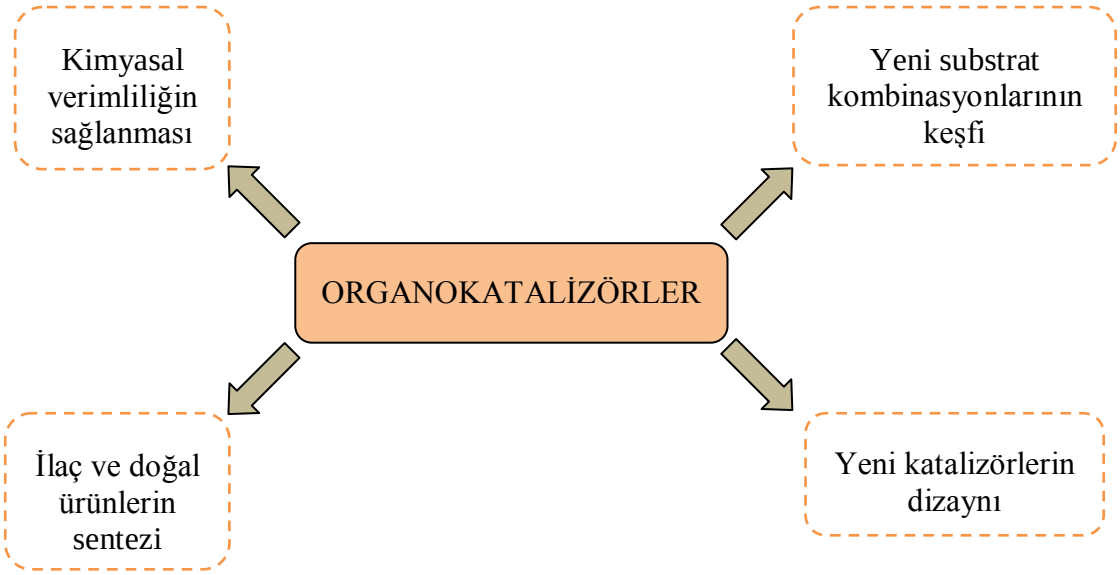
Pratikte saf enantiyomerlere ulaşım, büyük ölçüde biyokimyasal veya biyolojik yöntemlere dayalıdır. Bununla birlikte, enzim veya mikroorganizmalar kullanılarak yapılan yöntemler, biyokatalizörlerin doğal yapılarındaki kilit-anahtar ilişkisi şeklindeki özgüllükten dolayı sınırlıdır. Bu noktada organokatalizörler enzimlerdeki bu sınırlandırmayı kaldırmak, fazla sayıda substratta kullanımı sağlamak ve daha önce görülmemiş bir takım dönüşümleri gerçekleştirmek için alternatif bir çözüm yoludur. Ayrıca organokatalizörler protein katalizörlerin yolunu izleyecek şekilde, potansiyel olarak toksik ve pahalı metal katalizörlerin kullanımını engelleyecek biçimde ortaya çıkmıştır. Organokatalizörlerin uygulamadaki avantajları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- ✓ İnert atmosfer veya susuz solventler gerektirmezler,
- ✓ Metal katalizörlerden daha ucuzdurlar,
- ✓ Biyoorganik enzimlerden ve diğer katalizörlerden daha kararlıdırlar,
- ✓ Katı yüzeylere kolayca immobilize edilebilirler,
- ✓ Organokatalizörlerin moleküler yapıları kolaylıkla değiştirilebilir [4], [42], [43].

Organokatalizörler basitçe tanımlanacak olunursa; aktif merkezlerinde metal atomu içermeyen, katalitik miktarlarıyla kimyasal reaksiyonları hızlandıran küçük organik moleküllerdir [44].

Asimetrik organokatalizörler yapısal basitlikleri ve aktivasyon türlerinin çeşitlilikleriyle göze çarpmaktadırlar. Farklı bir özellikleri ise; mekanistik çalışma modelleri üzerinde rasyonalize edilebilir olmaları veya organokatalizli reaksiyonların sonucu stereokimyasal olarak tahmin edilebilir olmalarıdır [2].

Dünyada pek çok araştırma grubu, organokatalizörlerin yararlarının geliştirilmesi ve bu yöntemin güçlendirilmesi üzerinde çalışmaktadırlar. Organokatalizörlerin mevcut potansiyeli ve hedefleri aşağıdaki gibi sıralanabilir [40]:

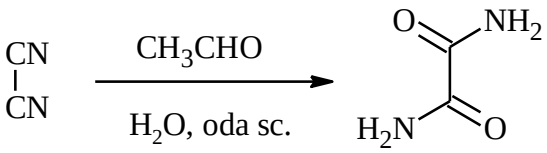


Şekil 3. 1 Asimetrik organokatalizörlerin mevcut hedefleri

3.1 Organokatalizörlerin Tarihsel Gelişimi

"Organik katalizör" ifadesi ilk defa 1900 yılında Otswald tarafından, katalizör olarak enzimlerden ve inorganik bileşiklerden organik bileşikleri ayırt etmek amacıyla ortaya atılmıştır. Öte yandan, organokatalitik reaksiyonların zengin bir geçmişi vardır. Şekerler gibi prebiyotik önemli yapı taşlarının oluşumunda belirleyici bir rol oynaması geçmişteki önemine bir kanıttır. Glikolaldehit ve formaldehit arasındaki şeker üreten reaksiyonlarda olduğu gibi, enantiyomerik açıdan zengin L-alanin ve L-izovalin gibi amino asitler glikolaldehitin aldol tipi dimerizasyonunu % 15'e kadar enantiyomerik fazlalık ile katalizleyebilmiştir [45].

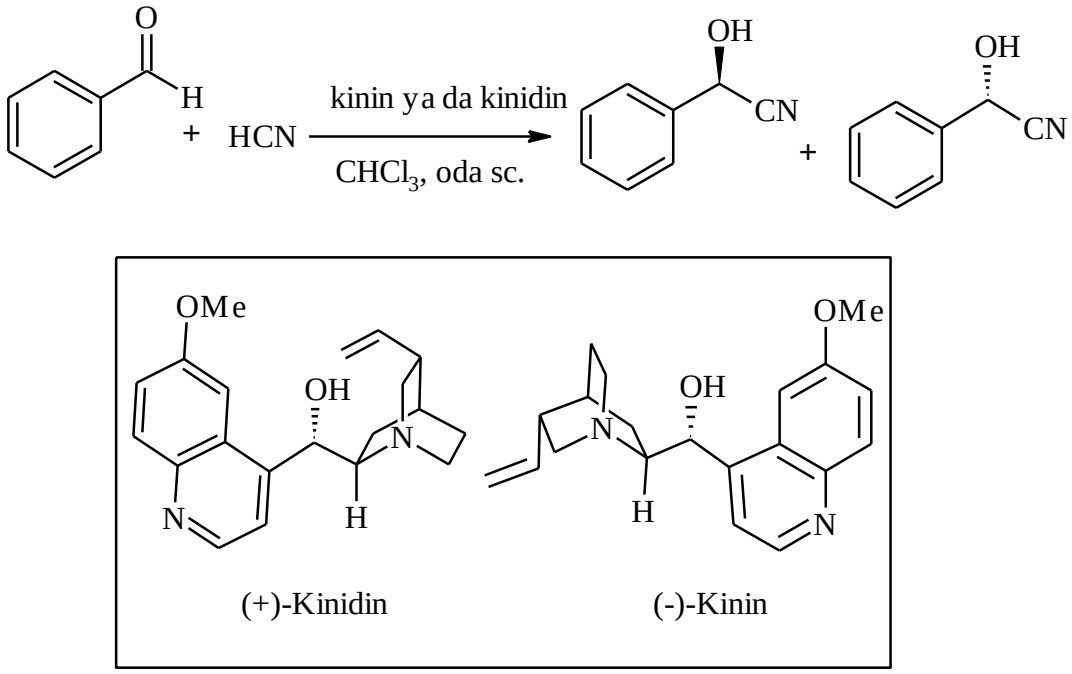
İlk organokatalitik reaksiyonun keşfi; J.Von Liebig tarafından 1871 yılında, disiyanür bileşiğinin asetaldehitin sulu çözeltisinde oksamide dönüşümü sırasında bulunmuştur (Şekil 3.2). Daha sonra bu reaksiyon, Degussa oksamit sentezinin temelini oluşturarak, endüstride de yer bulmuştur.



Şekil 3. 2 J. Von Liebig'in oksamit sentezi

Kuşkusuz, enzimler ve enzim fonksiyonlarının keşfinin, asimetrik katalitik reaksiyonların gelişimi üzerine etkisi büyük olmuştur. İlk asimetrik reaksiyon Pasteur tarafından, bir dekarboksilatif kinetik rezolüsyon örneği ile gerçekleştirilmiştir. 1900'lü yılların başında Georg Breding, asimetrik dekarboksilasyon reaksiyonlarını enzimatik olmayan koşullarda yeniden incelemiştir. Canlı organizmalarda gözlenen enzimatik aktivitenin kimyasal orijinini bulmak için Breding, oldukça geniş bir çalışma yürütmüştür. Bredig'in ilk denemeleri, d ve l limonenler varlığında optikçe aktif kamfor karboksilik asidin termal dekarboksilasyonunda enantiyomerik açıdan zenginleşme görmesi olmuştur. Bu çalışmaların bir uzantısı olarak nikotin ve kinidin gibi kiral alkaloidlerin varlığında dekarboksilasyon reaksiyonlarını çalışmış ve kinetik rezolüsyonun temel kinetik denklemlerini kurmuştur.

İlk asimetrik C-C bağı oluşturan tepkime de Breding adıyla anılır. Bu başarının dönüm noktası, izole edilmiş bir enzim varlığında benzaldehide HCN katarak, mondelonitril oluşumunun sağlanmış olmasıdır. Breding ayrıca, psödoenantiyomerik kinin ve kinidin gibi alkaloidleri bu reaksiyonda katalizör olarak kullanmıştır. Bu çalışmadaki reaksiyonların enantiyoseletivitesi oldukça düşük olsa dahi (ee < % 10), çalışma kavramsal çığır açıcı olarak kabul edilmiştir (Şekil 3.3).



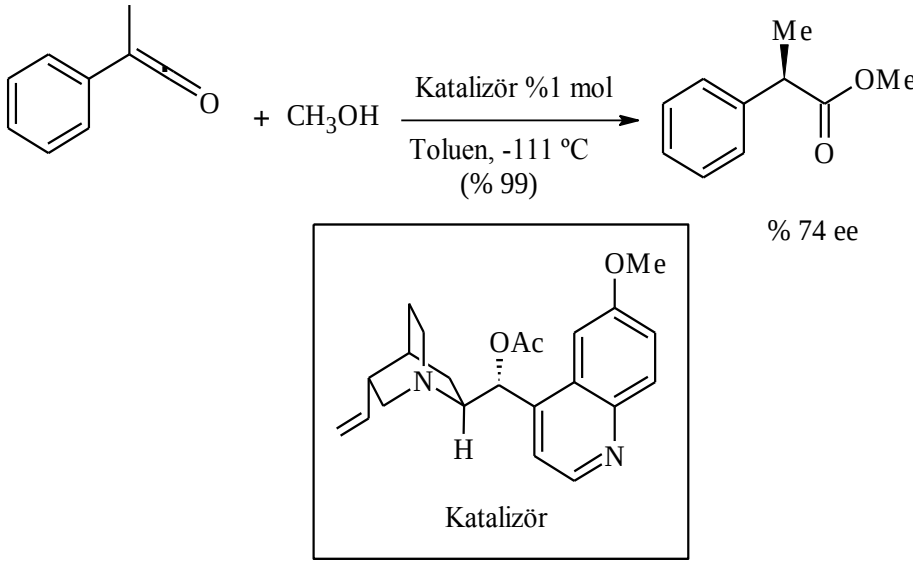
Şekil 3. 3 Kinin ve kinidin organokatalizörleri kullanılarak mondelonitril sentezi

Katalitik dönüşümler 1. Dünya Savaşı'ndan sonra önem kazanmış olmasına rağmen, asimetrik reaksiyonlar akademik ilgiye yol açtığı zaman göz önüne alınmıştır. Ancak, enantiyoselektivitenin belirlenmesi için etkili saflaştırma yöntemlerinin eksikliği ve aynı zamanda güvenilir analizlerin olmayışı ilerlemeyi engellemiştir. Kiral safsızlık varlığı -ki katalizör varlığında sıkça meydana gelir, optik çevirme ve ee değerlerinin doğru belirlenmesini engellenmektedir.

Alkaloidler gibi azot içeren doğal ürünler (özellikle striknin, brusin ve chinchona alkaloidleri) ve amino asitler (kısa oligopeptidler dahil) test edilecek ilk organokatalizörler arasındaydı. 1920'lerin sonunda Vavon ve Peignier tarafından Fransa'da ve onlardan bağımsız bir şekilde Wegler tarafından da Almanya'da rasemik sekonder alkollerin açilatif kinetik rezolüsyonu gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda brusin ve striknin alkaloidlerinin her birinin meso-dikarboksilik asitlerin esterifikasyonunda veya sekonder alkollerin kinetik rezolüsyonunda enantiyomerik zenginleştirmeyi sağlamışlardır.

Ayrıca Wolfgang Langenbeck'in katkısı unutulmamalıdır ki; o küçük oligopeptidler veya basit bir amino asit tarafından katalizlenen organik reaksiyonları geliştirmiştir. Bu çalışmaların önemli bir kısmında enzim fonksiyonları verilmiş küçük peptidler veya amino asitler kullanılarak reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Beklenildiği gibi, enamin tipi tepkimeler ilk keşifler arasındadır. 1909 yılında Dakin'in başlattığı çalışmalar, aktif metilen gruplu esterler veya karboksilik asitler ve aldehitler arasında Knoevenagel-tipi kondenzasyonun amino asitler kullanarak amin aracılı katalizlenebileceğini göstermiştir. Bu reaksiyon, 1930'ların başından itibaren aldol ve ilişkili dönüşümlere (özellikle de asimetrik olmayan sistemlere) yayılmış ve kayda değer sistematik başarılar elde edilmiştir. Breding'in asimetrik siyanohidrin çalışması, Prelog tarafından 1950'lerde tekrar incelenmiş, bu sayede asimetrik sentez kavramı daha da etkili sonuçlara yol açmıştır.

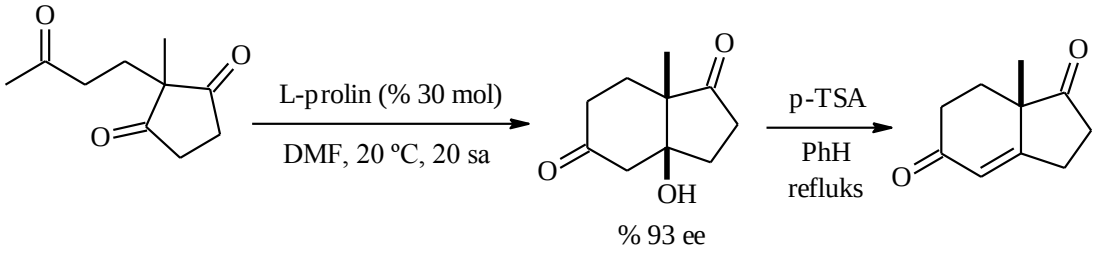
Pracejus 1950'lerin sonunda, O-asetilkinin katalizörünü kullanarak metil fenil keteni, (-)-α-fenil metilpropionata % 74 ee ile dönüştürmesi enantiyoselektif sentezin yararlı düzeye varış tarihi sayılabilir (Şekil 3.4):



Şekil 3. 4 Pracejus'un fenil metil ketenden enantiyoselektif ester sentezi

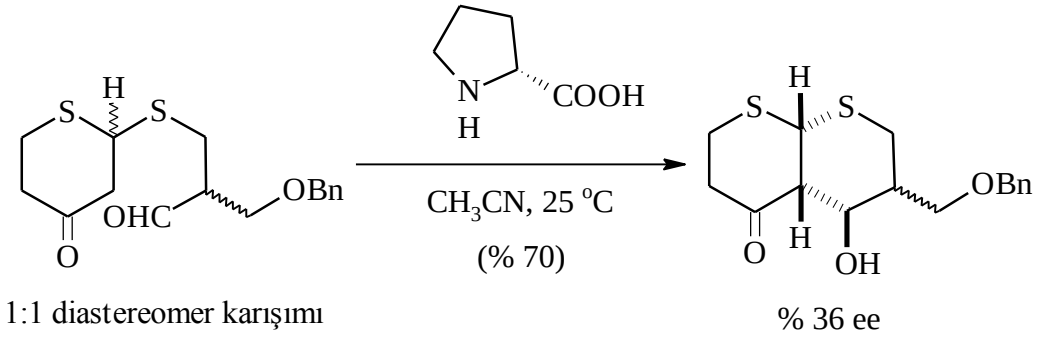
Bu çalışmadaki etkili sonuç, cinchona katalizör sistemi için diğer olası reaksiyonların incelenmesine esin kaynağı olmuştur. Bergson ve Langström, ilk kez akrolein ve β-keto esterlerin Michael katılmasını, 2-(hidroksimetil)kinuklidini katalizör olarak kullanarak başarmışlardır. Çalışmadaki enantiyomerik fazlalılığı belirleyememiş olmalarına rağmen, ürünlerinin optik aktivitelerini kaydetmişlerdir. Wynberg ve çalışma arkadaşları, kiral Lewis-baz/nükleofilik katalizörler olarak chinchona alkaloitlerinin kullanımıyla ilgili yoğun çalışmalar yürütmüşler ve karbonil bileşiklerine nükleofilik 1,2- ve 1,4-katılmaları geniş bir aralık içinde incelemişlerdir. Alkaloit sınıfını bu çalışmada çok yönlü bir katalizör olarak göstermişlerdir. Bu çalışmalarda kayda değer biçimde doğal cinchona alkaloitlerinin, C-9 hidroksil grubu modifiye edilmiş cinchona alkaloitlerinden katalitik aktivite ve seçicilik bakımından üstün olduğu gözlenmiştir.

Organokatalitik reaksiyonların tarihinin önemli bir olayı ise; 1970'lerin başında L-prolin aracılı asimetrik Robinson annulasyonun keşfi olmuştur. Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reaksiyonu (molekül içi bir aldol reaksiyonu) doğal ürünlerin sentezi için bazı anahtar ara ürünlere erişime yol açmış ve Wieland-Miescher ketonuna ulaşmak için pratik ve enantiyoselektif bir yol sunmuştur (Şekil 3.5), [45], [46]:



Şekil 3. 5 L-prolin katalizli Robinson annulasyonu

L-prolin aracılı annulasyon sentetik ve mekanistik açıdan oldukça ilgi çekmiştir. Bunun bir sonucu olarak; (R)-fenil alanin gibi diğer amino asitlerin, L-prolinin yerini alabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, total sentezlerdeki ilk uygulama Woodward'ın eritromisin sentezidir. Bu sentezde, rasemik bir keto aldehitin D-prolin katalizörü kullanılarak aldol reaksiyonu gerçekleştirilebilmiştir (Şekil 3. 6), [1]:



Şekil 3. 6 Woodward'ın eritromisin sentezinde D-prolin katalizörlü intramoleküler aldol reaksiyonu

1970'lerin sonu 1980'lerin başı, sadece daha etkili asimetrik organokatalizörlerin gelişimiyle değil, ayrıca organokatalitik reaksiyonların gelişimiyle de net bir dönüm noktası olmuştur. Bu dönem, cinchona alkaloid denemeleriyle ve iyon eşleştirme mekanizmaları üzerinden gerçekleşen bir dizi reaksiyonun ortaya çıkması açısından önemli olmuştur. Ayrıca Inoue, asimetrik hidrosiyanasyon reaksiyonları için kiral Bronsted asit katalizörleri olarak kiral diketopiperazinleride bu dönemde geliştirmiştir. Birkaç yıl sonra, Lipton ve Jacobsen grupları, aldiminlerin asimetrik hidrosiyanasyon reaksiyonları için kiral Bronsted asitlerini geliştirmişlerdir. 1980'lerin ortalarında etkili faz transfer katalizörlerinin gelişimi, substitue 2-fenil-1-indanon sistemlerinin, substitue N-benzilkinkonyum halojenürlerinin (% 50 NaOH/toluen) katalitik miktarları varlığında alkillenmesiyle başlamış ve % 94'e varan ee elde edilmiştir.

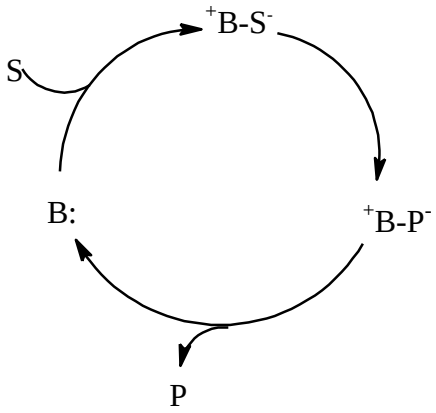
Kagan tarafından öncülük edilen, Julia reaksiyonu olarak adlandırılan tri- ve bifazik koşullar altında poliamino veya reçine bağlı poliamino asit kullanarak kalkonların enantiyoselektif oksidasyonu, kiral amin aracılı siklokatılma reaksiyonlarının ilk örneği olmuştur. 1990'ların sonlarında List ve Barbas tarafından Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reaksiyonunun tekrar incelenmesi, enantiyoselektif intermoleküler çapraz-aldol reaksiyonları gibi benzer dönüşümlere, Mannich, Michael ve Diels Alder tipi dönüşümlere ve bu dönüşümlerin multistep reaksiyonlarda uygulanmasına yol açmıştır [45].

BÖLÜM 4

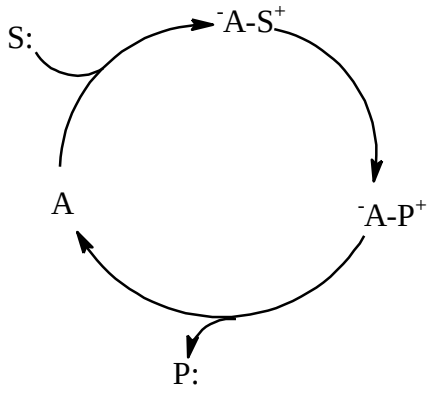
ORGANOKATALİZÖRLERİN AKTİVASYON TÜRLERİ

Bilim adamları, çalışmalarını daha iyi anlamak için organokatalizörlerin çeşitleri hakkında bazı sınıflandırmalar önermişlerdir. En yaygın sınıflandırma, katalizör ve substrat arasındaki etkileşime dayanmaktadır.

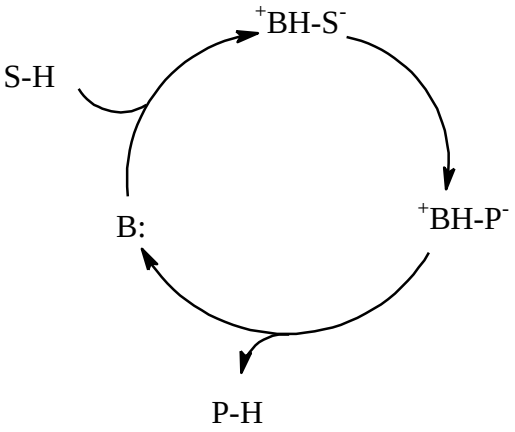
2005 yılında Seayad ve List tarafından, organokatalizörler için bir sınıflandırma yapılmıştır. Bu gruplandırma katalitik döngünün türünün, asidik veya bazik olmasına dayanmaktadır. Lewis baz, Lewis asit, Brönsted baz ve Brönsted asit diye dört katalitik döngü mevcuttur. Şekil 4.1'de gösterildiği gibi; Lewis baz katalizörün (B:), substrata (S) nükleofilik katılmasıyla katalitik çevrim başlamaktadır. Meydana gelen kompleksin reaksiyona uğramasıyla ürün (P) ayrışır ve katalizör yeniden çevrime katılır. Lewis asit katalizörler (A) de benzer işlemlerle nükleofilik substratları (S:) aktifleştirmektedirler. Brönsted baz ve asit katalizli çevrimler de kısmi deprotonasyon veya protonasyon ile başlatılabilirler [47].



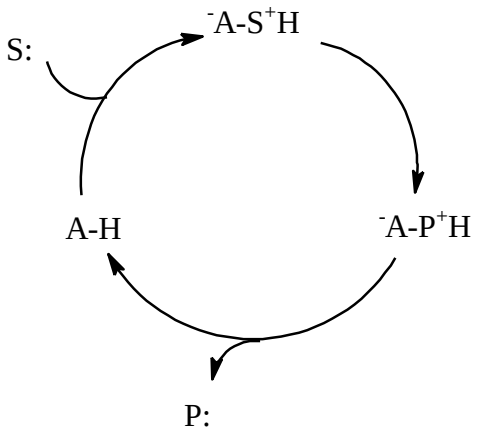
Lewis Baz Katalizörler



Lewis Asit Katalizörleri



Bronsted Baz Katalizörler



Bronsted Asit Katalizörler

Şekil 4. 1 Organokatalizörlerin katalitik çevrimleri

Bir başka sınıflandırma ise geçiş durumuna dayalıdır ve önceki çalışmalardan daha spesifiktir. Gaunt ve arkadaşları, organokatalizörler kapsamında farmasötik moleküllerin sentezinde nasıl uygulanabilir olduğunu 5 farklı mod ile rapor etmişlerdir. Bu katalizörler aşağıdaki gibidir;

1. Enamin üzerinden sekonder amin katalizörler
2. İminyum iyonları üzerinden sekonder amin katalizörler
3. Nükleofilik katalizörler ve Brönsted baz katalizörleri
4. Faz transfer katalizörleri
5. Hidrojen-bağlı katalizörler

Bu sınıflandırma çok spesifik görünse dahi, pek çok organokatalizörü kapsamaktadır [4].

Berkessel ve Gröger'e göre organokatalizörler, kovalent ve kovalent olmayan katalizörler olarak iki gruba ayrılırlar [46].

Kovalent katalizde, katalizör ve substrat arasında kovalent bağ oluşumu vardır. Substrat-katalizör arasındaki kovalent oluşum, tek basamaklı Lewis asit ve Lewis baz etkileşimiyle veya ikincil aminlerle aldehitlerden enamin oluşumundaki gibi çok basamaklı bir reaksiyon ile meydana gelebilir.

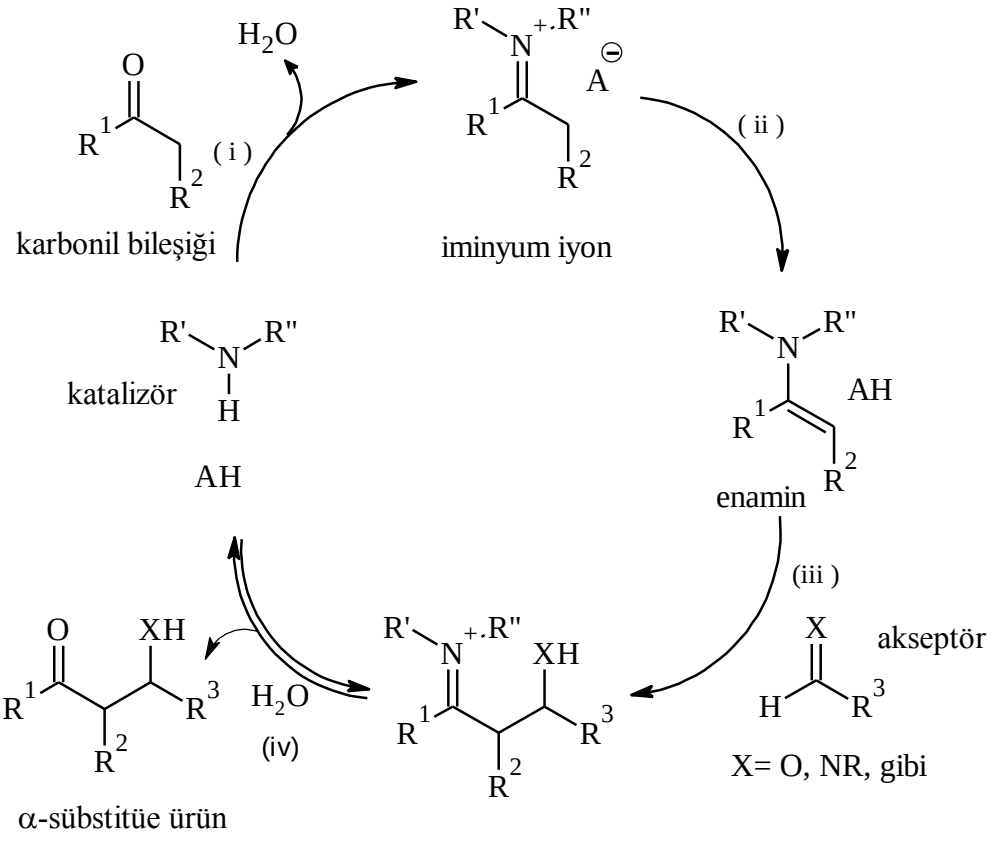
Kovalent olmayan kataliz ise; kovalent bağ oluşumu yerine, hidrojen bağı veya iyon çiftleri oluşumu gibi bir mekanizmayla kovalent olmayan etkileşimleri içerir. Kovalent olmayan katalizde birçok durumda, katalizör ve substrat arasında hidrojen bağı oluşumu veya protonasyon/deprotonasyona dayalı proseslerin oluşumu meydana gelmektedir. Organik faz transfer katalizörleri (PTC) de "kovalent olmayan katalizörler" grubuna dahildir. PTC'nin mekanizması biraz daha farklıdır. Çünkü PTC; reaktantların sadece kimyasal özelliklerini değiştirmesiyle değil, aynı zamanda taşıma olayıyla aktifleştirmeyi içermektedir.

4.1 Kovalent Kataliz

Organokatalitik reaksiyonların bir çoğu, aktifleşmiş bir kompleks oluşturmak üzere katalizör-substrat etkileşiminin kovalent bağ oluşumuyla meydana gelmektedir. Amino asitler, peptidler, alkaloitler ve sentetik azot içeren moleküllerin kiral katalizörler olarak kullanıldığı amin bazlı reaksiyonlar tipik örnekleridir [45].

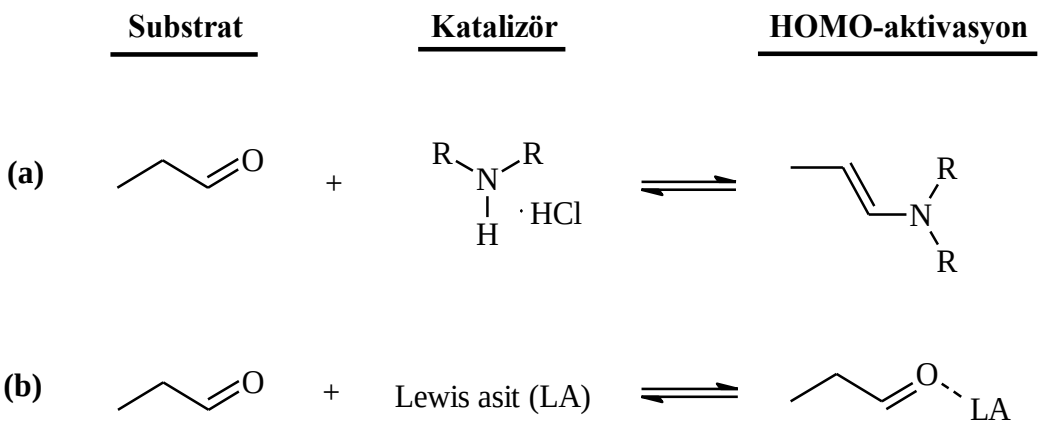
4.1.1 Enamin Aktivasyonlu Kataliz

Karbonil bileşiklerinin α-pozisyonunda elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarında sekonder veya primer aminler katalizör olarak kullanılarak, enamin katalizörler tanımlanmıştır. Enamin temelli katalitik çevrimin genel bir örneği Şekil 4.2'de gösterilmektedir. Bu katalitik çevrim; bir donör karbonil bileşiği ve amin içeren katalizör arasında iminyum iyonu oluşumunu (i), bu iminyum ara ürününden bir enamin oluşumunu (ii), enamin ve akseptör substrat arasında C-C bağının oluşumunu (iii) ve iminyum iyonunun hidrolizi sonucu ürünün (iv) açığa çıkmasını içermektedir [48], [49].



Şekil 4. 2 Enamin katalitik çevrim

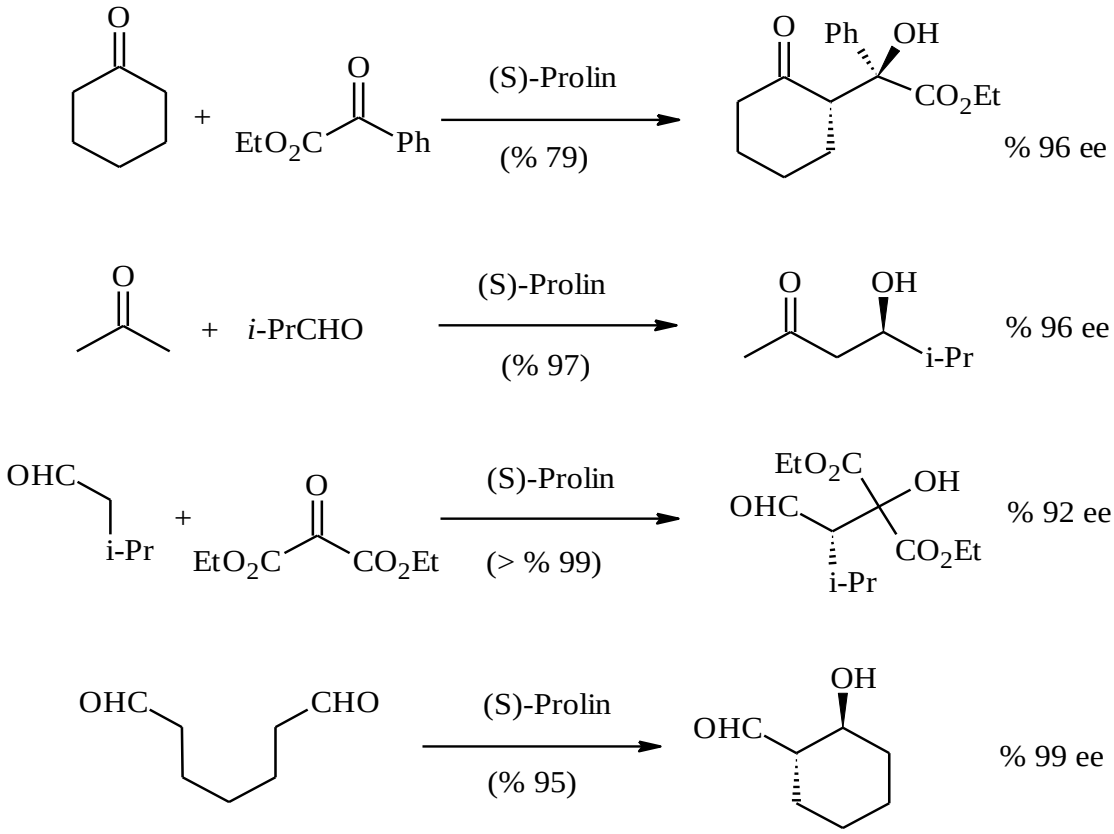
Enamin katalizörlerin kilit noktası, karbonil bileşiğinin enamine dönüşümünden gelişen nükleofillikteki artıştır. Bu dönüşüm HOMO'nun enerjisinin artışına yol açar ve karbonil bileşiklerinin Lewis aktivasyonu ile şekildeki gibi karşılaştırılabilir. Oluşan enaminin HOMO'su, karşılık gelen karbonil bileşiğinden daha yüksek enerjilidir ve böylelikle bir elektrofilin LUMO'suyla kombinasyona karşı aktifleştirilmiş olur [45].



Şekil 4. 3 Karbonil grubu aktivasyonu: (a) Birincil veya ikincil amin organokatalizörler kullanarak, (b) Lewis asitleri kullanarak karbonil grubunun HOMO aktivasyonu

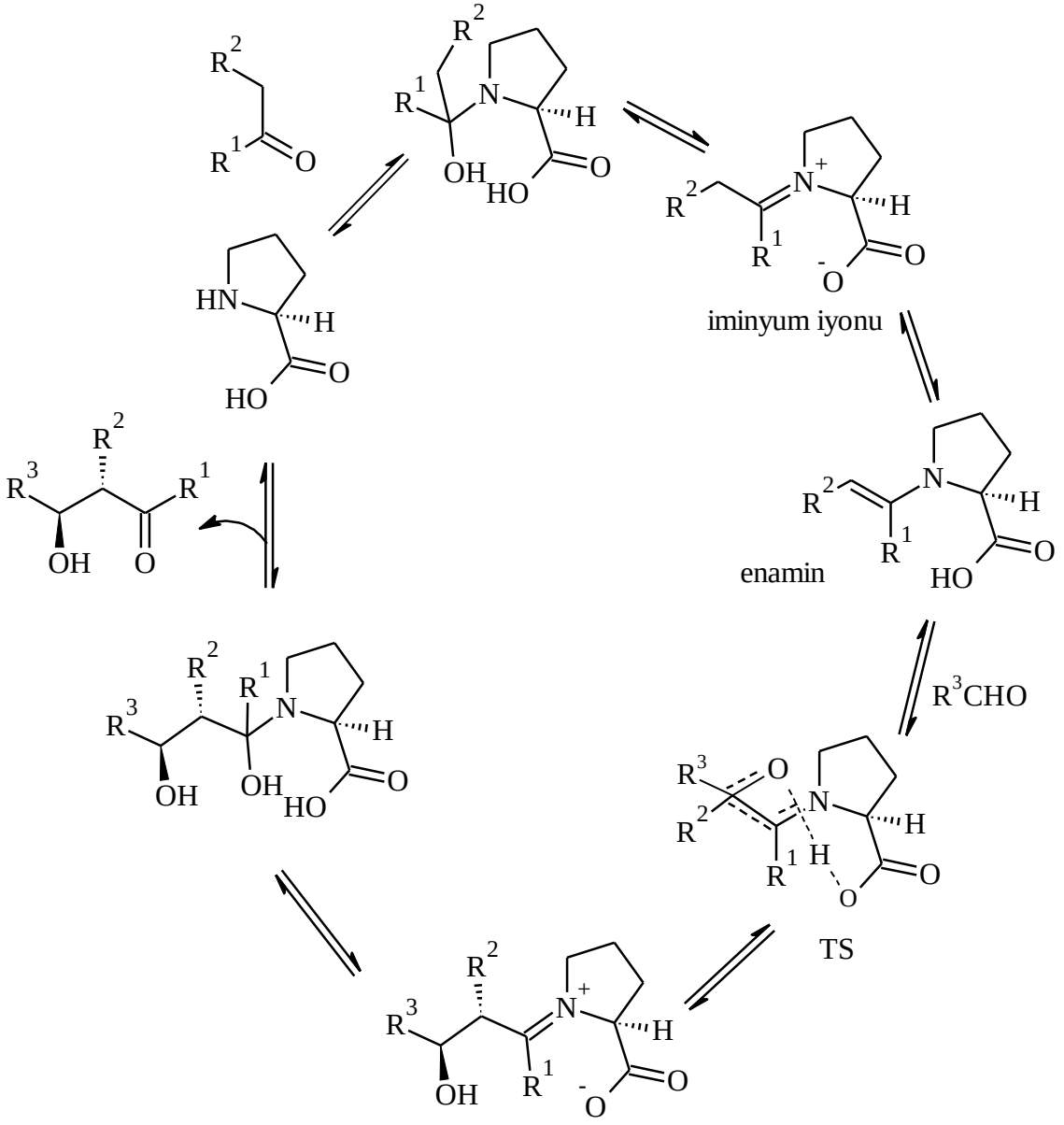
Enamin katalizörler üç çeşit tarihi köke sahiptirler. İlki Stork ve arkadaşları tarafından, organik sentezde nükleofiller olarak enaminlerin genel yararını özetlemek için geliştirilen stokiyometrik kimyadır. İkincisi ise; C-C bağı oluşumuna bir yaklaşım olarak enamin katalizörlerden yararlanarak aldolazlar ile biyokimyasal bir çalışmadır. Enamin katalizin üçüncü ve son ayağı ise, Hajos-Parrish ve Weichert, Sauer ve Eder'in (S)-prolin katalizli aldol reaksiyonu üzerine kurulmuştur. Çünkü asimetrik enamin katalizörlü ilk örnek bu reaksiyondur.

Organokatalitik koşullarda aldol kondenzasyonları, kapsamlı araştırmaların odak noktası olmuştur. Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reaksiyonlarına ilaveten, 2000 yılının başlarında List tarafından prolin katalizörlü intermoleküler aldolizasyon bulunmuştur. Bu sonucun ardından List'in tepkimesi, diğer substrat kombinasyonlarına (aldehit-aldehit, aldehit-keton, keton-keton gibi) kadar genişletildi. Prolin; aldol kondenzasyonunda etkili ve substrat kapsamı hala daha artan enanyitoselektif bir katalizör olarak gözükmektedir [14] .



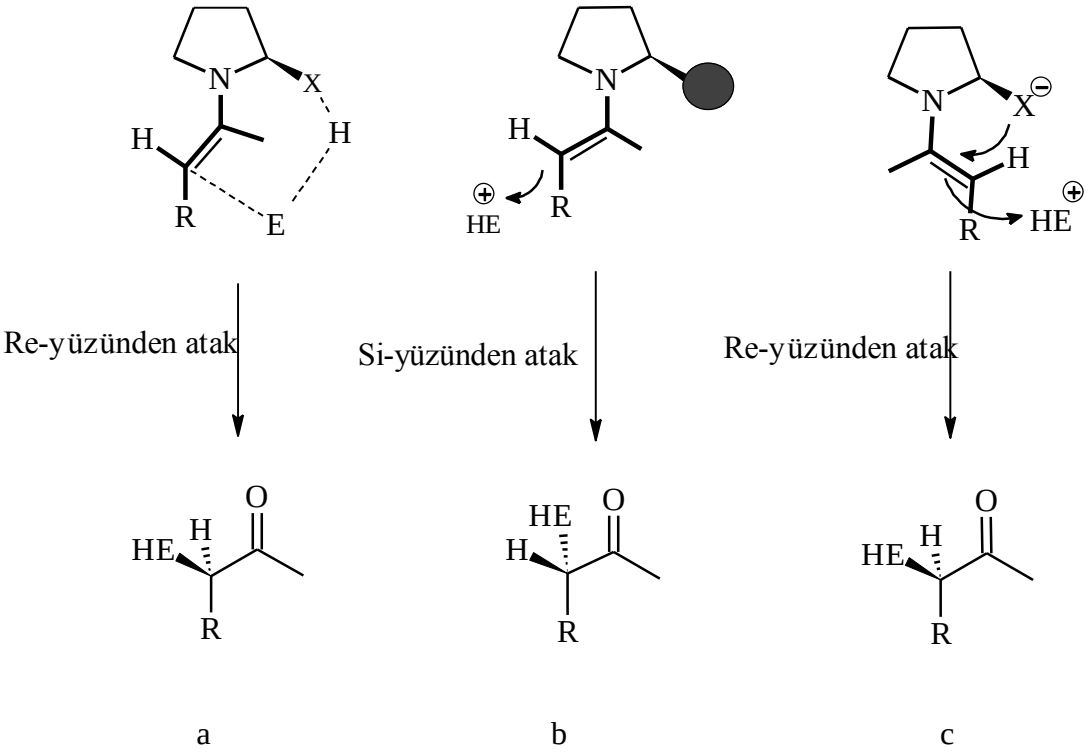
Şekil 4. 4 Prolin-katalizörlü aldol reaksiyonları

Deneysel ve teorik çalışmaların her ikisi de reaksiyon mekanizmasının açıklanmasına önemli katkıda bulunmaktadır. Prolin katalizörlü mekanizma Şekil 4.5'te gösterilmektedir. İminyum iyon ve enamin anahtar ara ürünlerdir. İminyum iyonu oluşumu, sistemin LUMO enerjisinin düşmesine neden olmaktadır. Sonuç olarak, nükleofilik katılmalar ve α-deprotonlama daha kolay hale gelir. Deprotonlanma, enaminin oluşumuyla sonuçlanır ve gerçek nükleofilik karbanyon ekivalenti meydana gelmiş olur. Karbonil bileşiği ile reaksiyon, geçiş aşaması (TS) üzerinden gerçekleşir ve hidroliz, enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş ürünü verir [14].



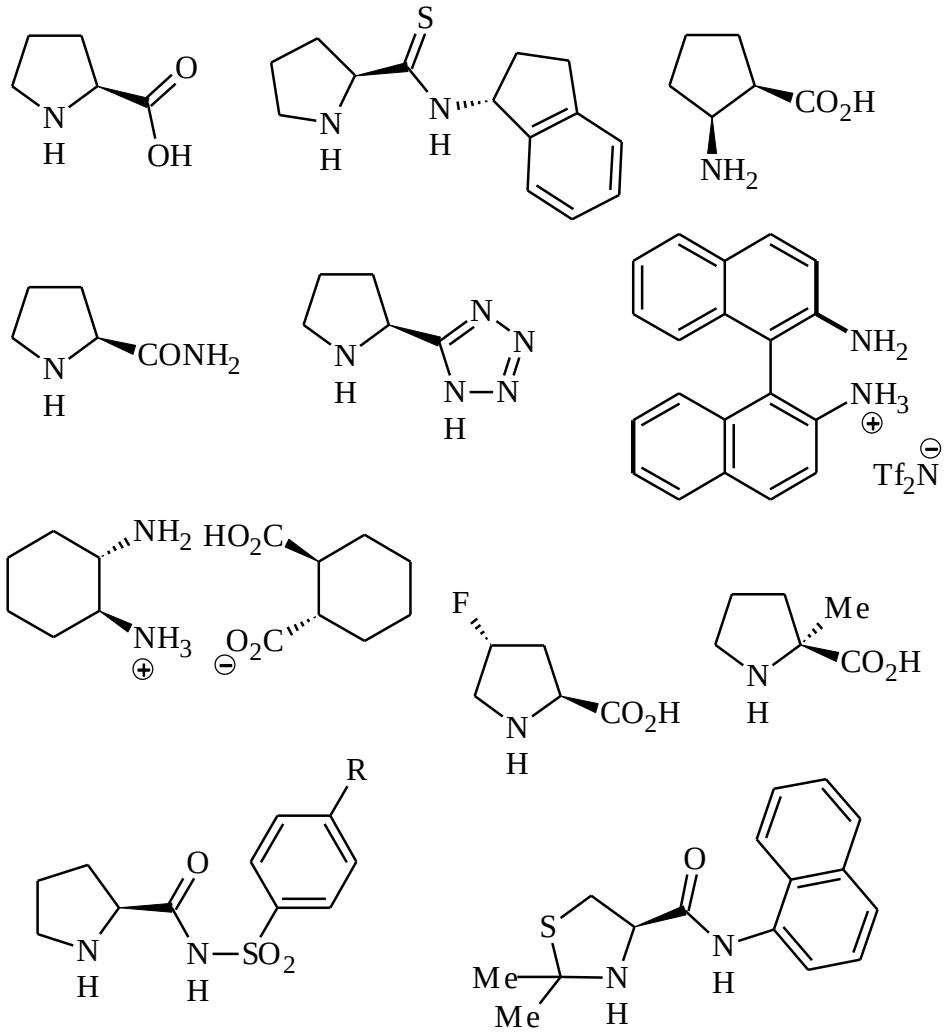
Şekil 4. 5 Prolin katalizörlü aldolizasyonun mekanizması ve geçiş hali

Elektrofil ile enaminin reaksiyonu enantiyoselektif bir basamaktır ve iki farklı yolla meydana gelebilir. Eğer kiral amin sübstitüenti hidrojen bağı yapabilecek bir grup içeriyorsa (karboksilik asit, amit veya tiyoamit, protonlanmış amin gibi); elektrofilin atağı, bir siklik geçiş aşamasıyla intramoleküler modelle meydana gelmektedir (List Houk model, Şekil 4.6a). Diğer taraftan amin substituenti hacimli ise ve asidik protonları yoksa, elektrofilin atağı yalnızca sterik etkiler ile yönlendirilir ve zıt taraftan stereoselektivite gözlenir (Sterik model, Şekil 4.6b). Seebach ve çalışma arkadaşları, ilk model için alternatif bir mekanizma önermişlerdir. Bu modelde, deprotonlanmış amin X'in anşimerik desteğiyle (komşu grup etkileşmesi) elektrofilik atağa uğramaktadır (Seebach model, Şekil 4.6c), [2]:



Şekil 4. 6 Enamin reaktivitesi için stereokimyasal modeller: (a) List-Houk model, (b) Sterik model ve (c) Seebach model

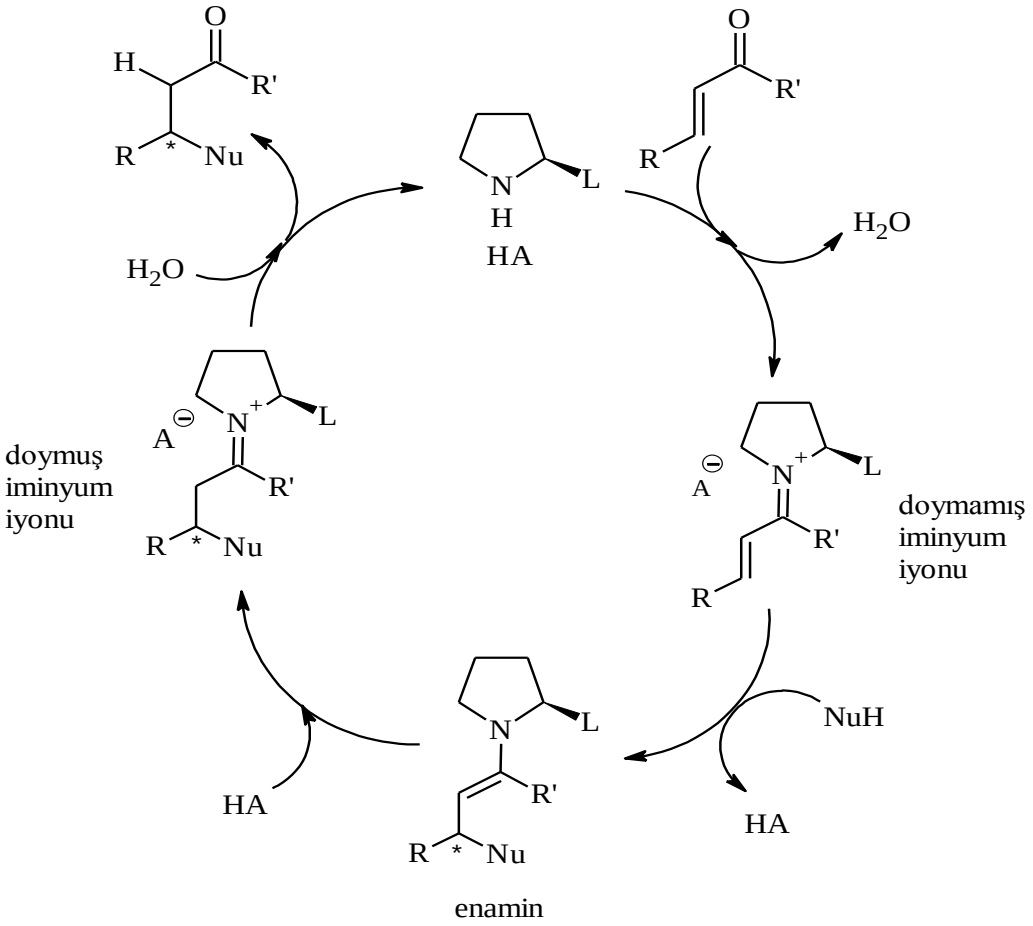
Enamin katalizörlerinden hidrojen bağı yapabilen kiral amin katalizörlerinin temsilcileri ve diğer bazı enamin katalizörleri Şekil 4.7'de yer almaktadır [2].



Şekil 4. 7 Bazı iminyum ve enamin aktivasyon katalizörleri

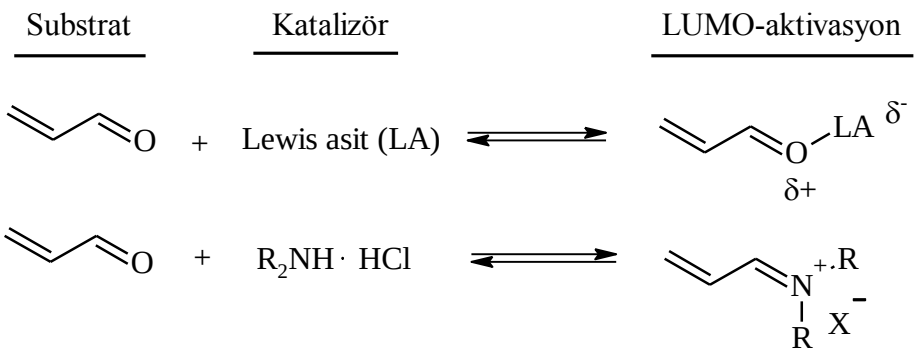
4.1.2 İminyum Aktivasyonlu Kataliz

İminyum aktivasyon katalizörleri, organokatalizörlerde bir başka önemli katalitik kavramdır. Bu alandaki ilk çalışmalar siklokatılmalar üzerine olmuştur. Onun ardından hızla Michael katılmaları yayılmış ve son yıllarda α, β-doymamış karbonil bileşiklerine nükleofilllerin asimetrik konjuge katılmaları için genel bir strateji olarak kabul edilmiştir. Şekil 4.8'de, α, β-doymamış karbonil bileşiğinin kiral prolidin katalizörlü β-fonksiyonlandırmasının katalitik çevrimi gösterilmiştir. Katalitik döngü, amin ile karbonil bileşiğinin asit destekli kondenzasyonuyla başlamaktadır ve doymamış iminyum iyonu oluşmaktadır. Bu reaktif ara ürün β-pozisyonunda nükleofilin katılmasına izin vermekte ve β-fonksiyonlandırılmış enamin oluşmaktadır. Daha sonra protonlanma, doymuş iminyum iyonunu vermektedir. Bu ara ürünün hidrolizi, ürünün ve katalizörün tekrar oluşmasına olanak sağlamaktadır [2].



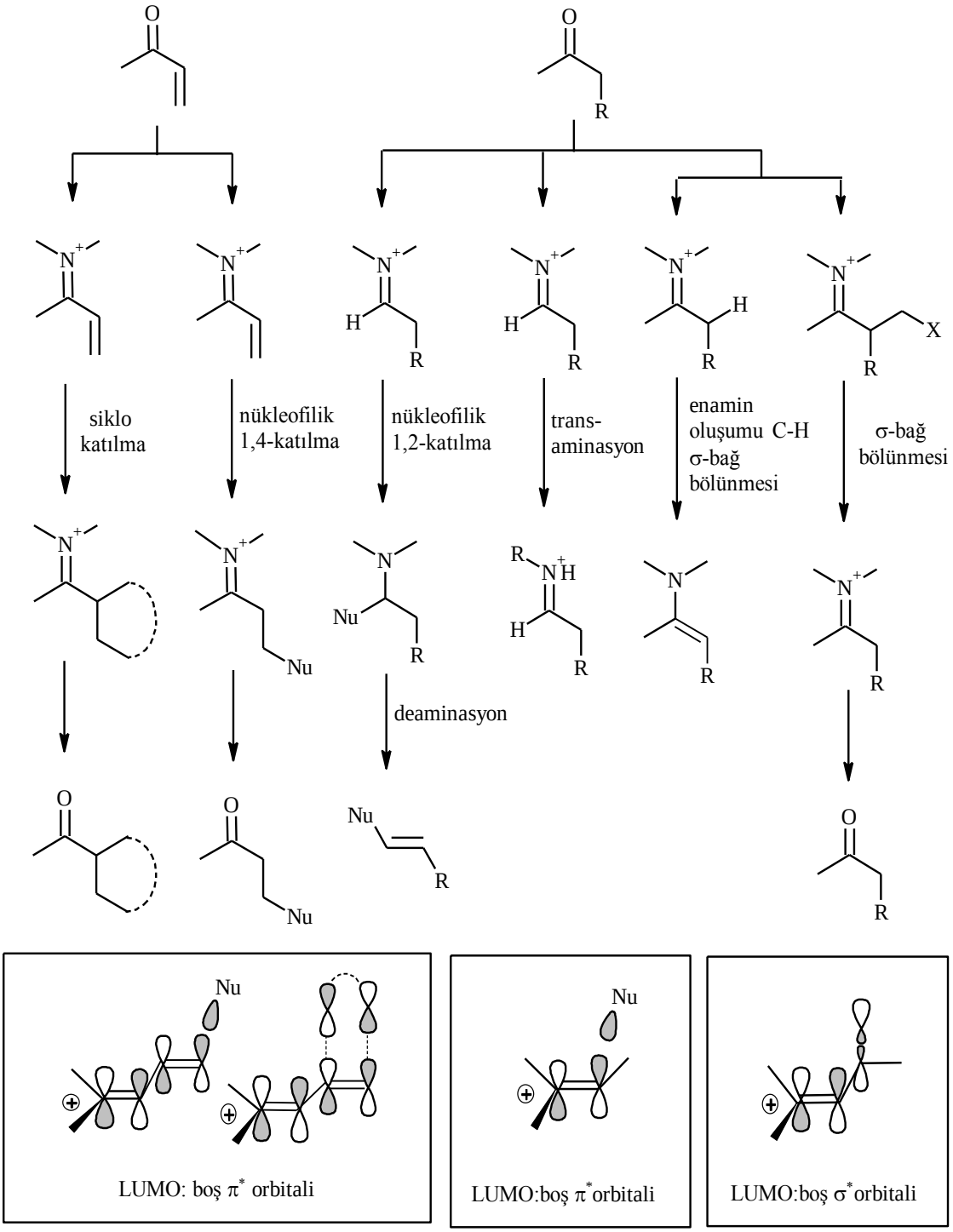
Şekil 4. 8 α, β-Doymamış karbonil bileşiklerinin amin-katalizli β-fonksiyonlandırılması için genel mekanizma

Primer ve sekonder aminlerle karbonil bileşiklerinin iminyum iyonu oluşturma yeteneği, nükleofilik türlerle yüksek duyarlılıkta reaksiyon vermelerine yol açmaktadır. Enonların ve enallerin iminyum iyonlarının yüksek reaktivitesi, konjuge çifte bağın boş π^*-orbitalinin düşük LUMO enerjisiyle izah edilebilir. 4-Pozisyonundan aktive edilmiş elektrofillik kısım, hem nükleofilik; hem de siklokatılmalara yatkındır [37].



Şekil 4. 9 LUMO enerjisi düşürerek iminyum aktivasyonu

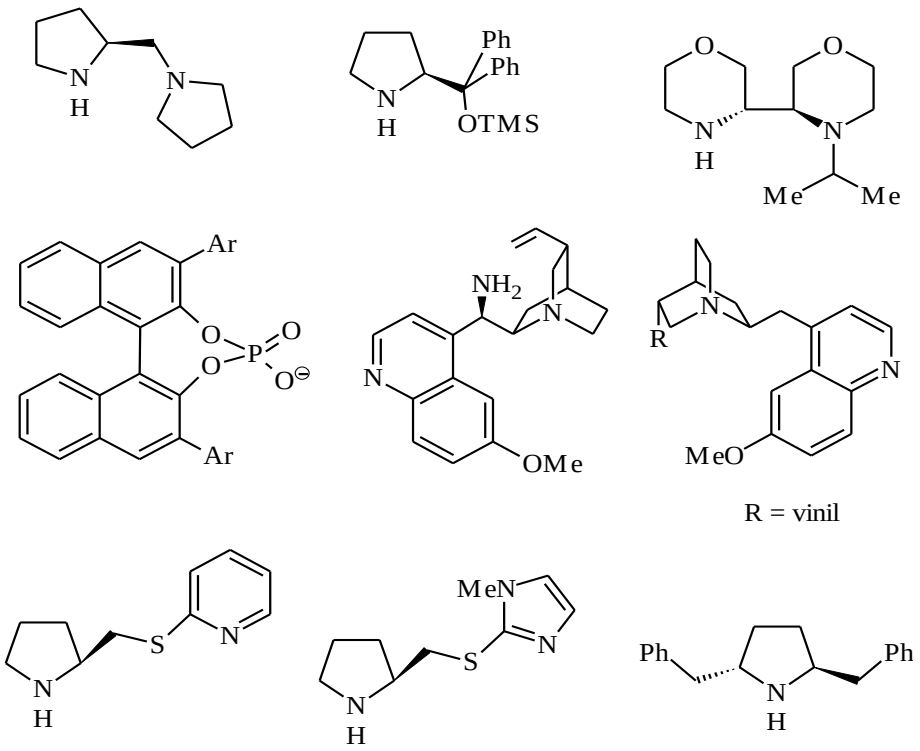
Doymuş bir karbonil türevi iminyum iyonu oluşumuyla aktive edildiğinde, iminin π^*-orbitali ve onun yakınındaki σ^*-orbitalinin her ikisinin de LUMO enerjisi düşürülür. Bu durum sırasıyla, aldol ve Knoevenagel-tipi kondenzasyonları ve α-karbonuna bitişik C-X σ-bağının bölünmesini kolaylaştırmaktadır. İminyum aktivasyon türleri Şekil 4.10'da gösterilmektedir [50]:



Şekil 4. 10 İminyumun katalizörlerin farklı aktivasyon şekilleri

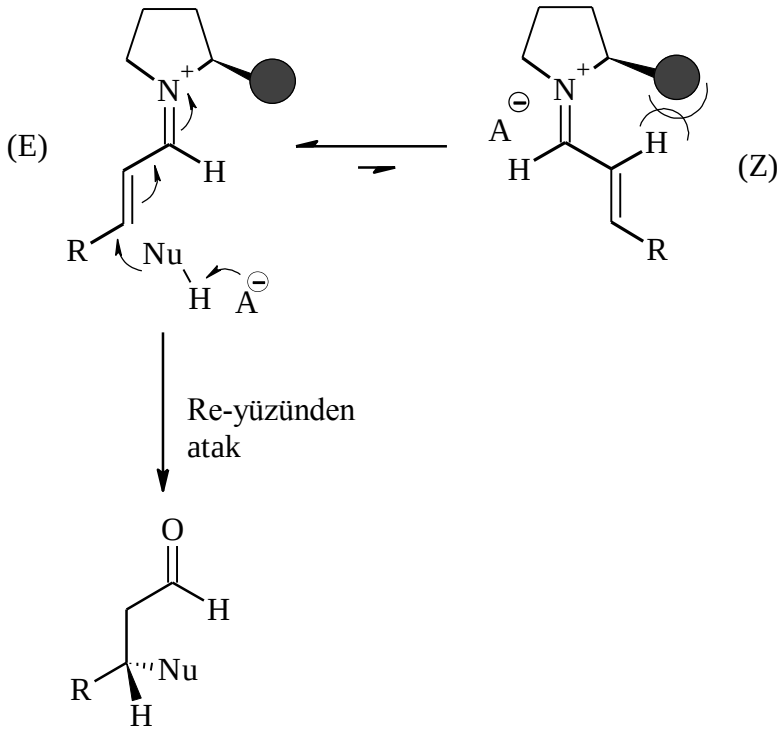
Her ne kadar Şekil 4.7'de gösterilenler gibi hidrojen bağı yapabilecek gruplar içeren kiral aminler iminyum aktivasyon katalizörleri olarak kullanabilse bile, genellikle en iyi sonuçlar hacimli non-asidik grup içeren substitue aminlerde gözlenmiştir.

Enallerin epoksidasyonunda, doymamış karbonil bileşiklerinin moleküliçi Michael katılmalarında ve asimetrik organokatalitik Diels-Alder siklokatılmalarında iminyum aktivasyon kataliz örnekleri bulunmaktadır. Yaygın olarak bilinen iminyum aktivasyon katalizörleri olarak kullanılan kiral aminler Şekil 4.11'de gösterilmektedir [2]:



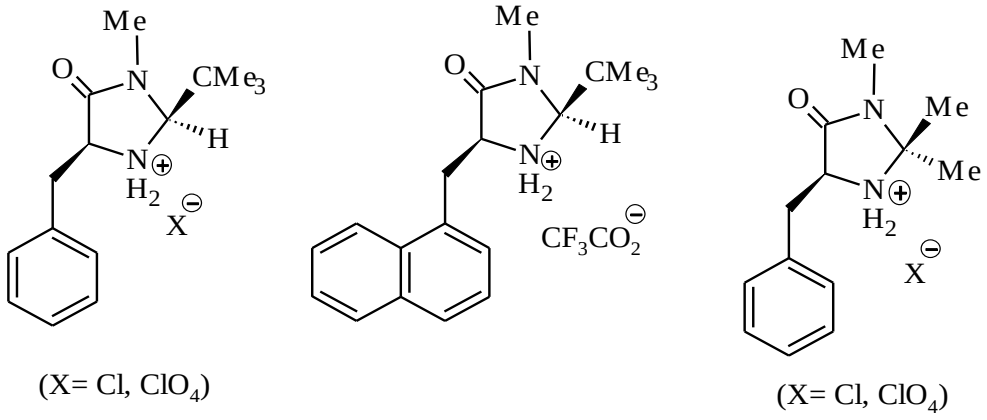
Şekil 4. 11 İminyum ve enamin katalizör olarak kullanılan asidik olmayan gruplar içeren kiral aminler

Enallere katılmanın steeokimyasal oluşumu Şekil 4.12'de gösterilen geçiş aşamalarıyla tahmin edilmektedir. (E)-Konfigürasyonlu doymamış iminyum iyonunun enerji bakımından favori s-trans konformerinde hacimli amin substituentine zıt yönden nükleofilik atak meydana gelmektedir:

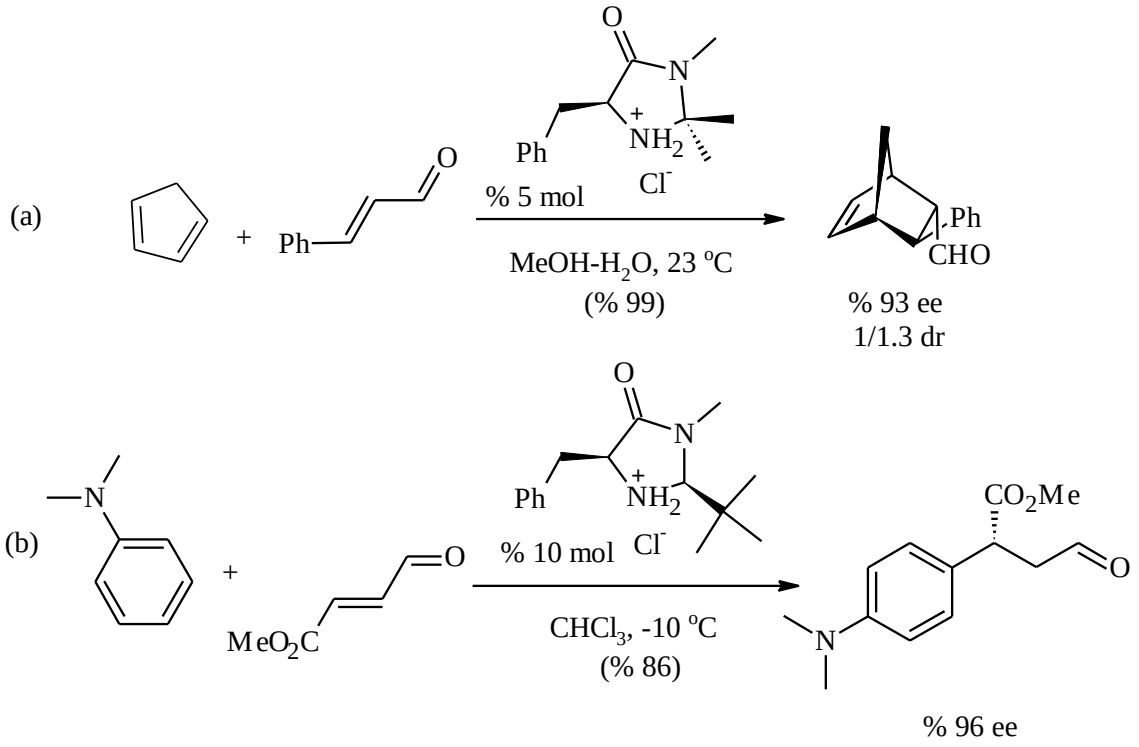


Şekil 4. 12 Enallere amin-katalizli Michael katılmasının stereokimyasal sonucu

Macmillan'ın kiral imidazolidinon katalizörleri (Şekil 4.13) kullanılarak α, β-doymamış aldehit ve ketonların dienlerle enantiyoselektif Diels-Alder reaksiyonları, modern iminyum katalizörlerin öncü örnekleridir (Şekil 4.14a). Enantiyosaf amin katalizör ile α, β-doymamış aldehitin kondenzasyonu düşük LUMO enerjiyle aktifleşmiş iminyum iyonunu oluşturur; bu da dien ile reaksiyona girerek Diels-Alder siklokatılmasını oluşturur. İminyum aktivasyonlu kataliz kavramı, α, β-doymamış aldehitlerin diğer reaksiyonlarıyla da genişletilmiştir. Bunlardan bazıları; nitronlarla [3+2] siklokatılmalar, pirol, indol ve benzen ile Friedel-Crafts alkilasyonu (Şekil 4.14b), Mukaiyama-Michael reaksiyonlarıdır [14], [47].



Şekil 4. 13 Macmillan'ın imidazolidinonyum tuz katalizörleri

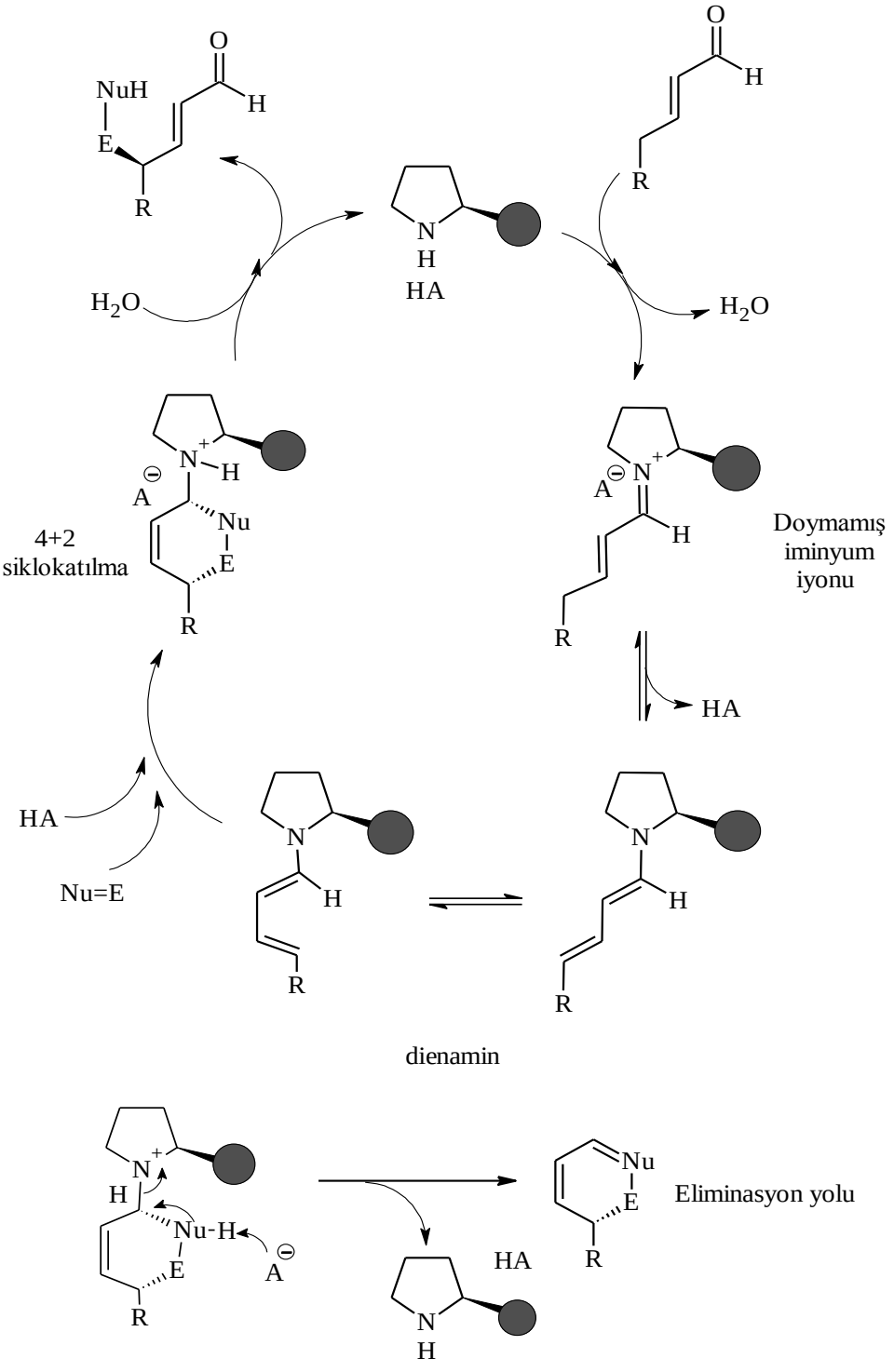


Şekil 4. 14 (a) İminyum katalizli Diels-Alder reaksiyonu, (b) İminyum katalizli Friedel-Crafts alkilasyonu

4.1.3 Dienamin Aktivasyonlu Kataliz

İlk olarak 2006 yılında keşfedilen dienamin aktivasyon katalizörleri, asimetrik organokatalizörler içerisinde giderek artan uygulamalara sahiptir [15].

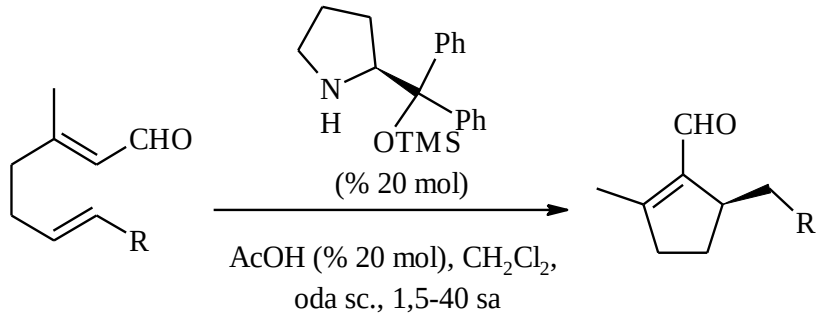
Mekanistik çevrim Şekil 4.8'de gösterilene benzerdir. Ancak asidik γ-hidrojenlerinin varlığında ilk olarak oluşan iminyum ara ürünü, s-cis konformasyonuna sahip elektronca zengin dienamin ara ürününün oluşumuna sebep olur ve bu ara ürün [4+2] siklokatılma reaksiyonlarını yüksek stereoselektivite ile oluşturmaktadır. Katalizörün ayrışması hidroliz ile (γ-fonksiyonlandırılmış karboniller verir) ya da E1cb-eliminasyonuyla gerçekleşir ve siklik bileşikler elde edilir (Şekil 4.15). Prolinol türevleri bu dönüşümleri için tipik katalizörlerdir [2].



Şekil 4. 15 α, β-Doymamış karbonil bileşiklerinde amin-katalizli γ-fonksiyonlandırılma için genel mekanizma

Christmann ve çalışma arkadaşları, moleküliçi asimetrik organokatalitik RC-tipi (Rauhut Currier-tipi) bir reaksiyon geliştirmişlerdir. Şekil 4.16'daki gibi çeşitli dienallar ile (S)-difenilprolinol türevi katalizör kullanılarak halkalanma sağlanmıştır.

Kokatalizör olarak asetik asidin kullanımı, reaksiyon hızını büyük ölçüde arttırmıştır. Ayrıca oda sıcaklığında siklopentenkarbaldehit eldesinde, diklorometan içinde % 96'ya varan ee elde edilmiştir [2].



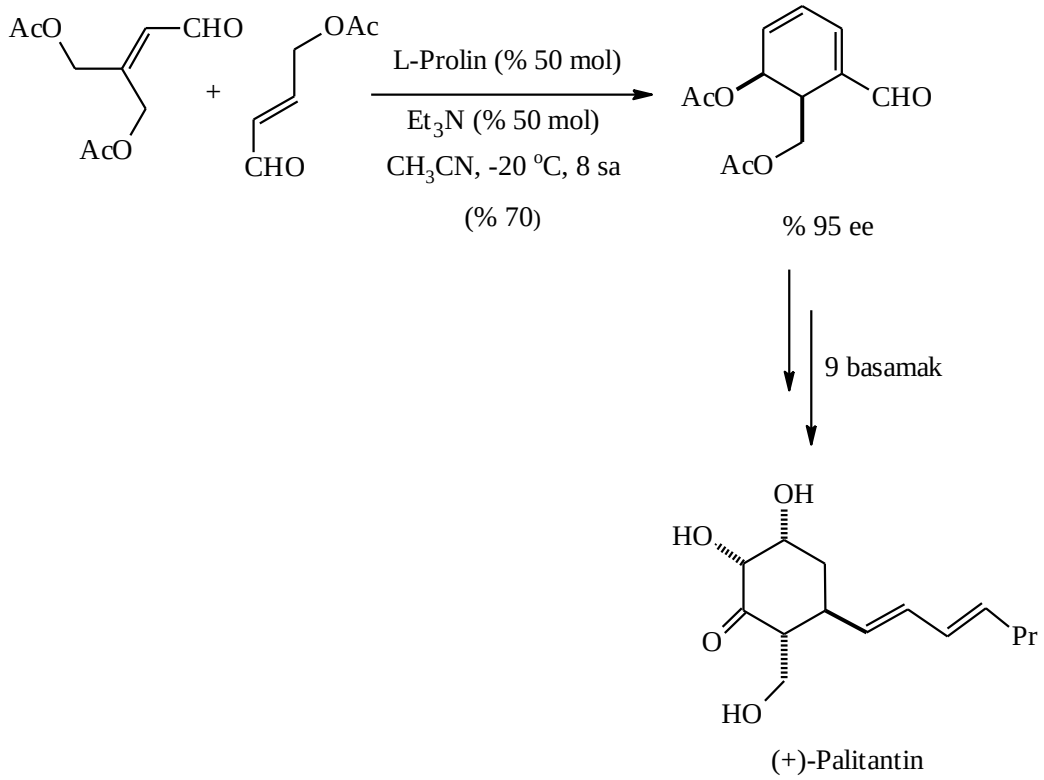
(R=CO-Me) % 63 verim, % 91 ee

(R=CO-Ph) % 68 verim, % 89 ee

(R=CO-(p-NO_2Ph)) % 73 verim, % 96 ee

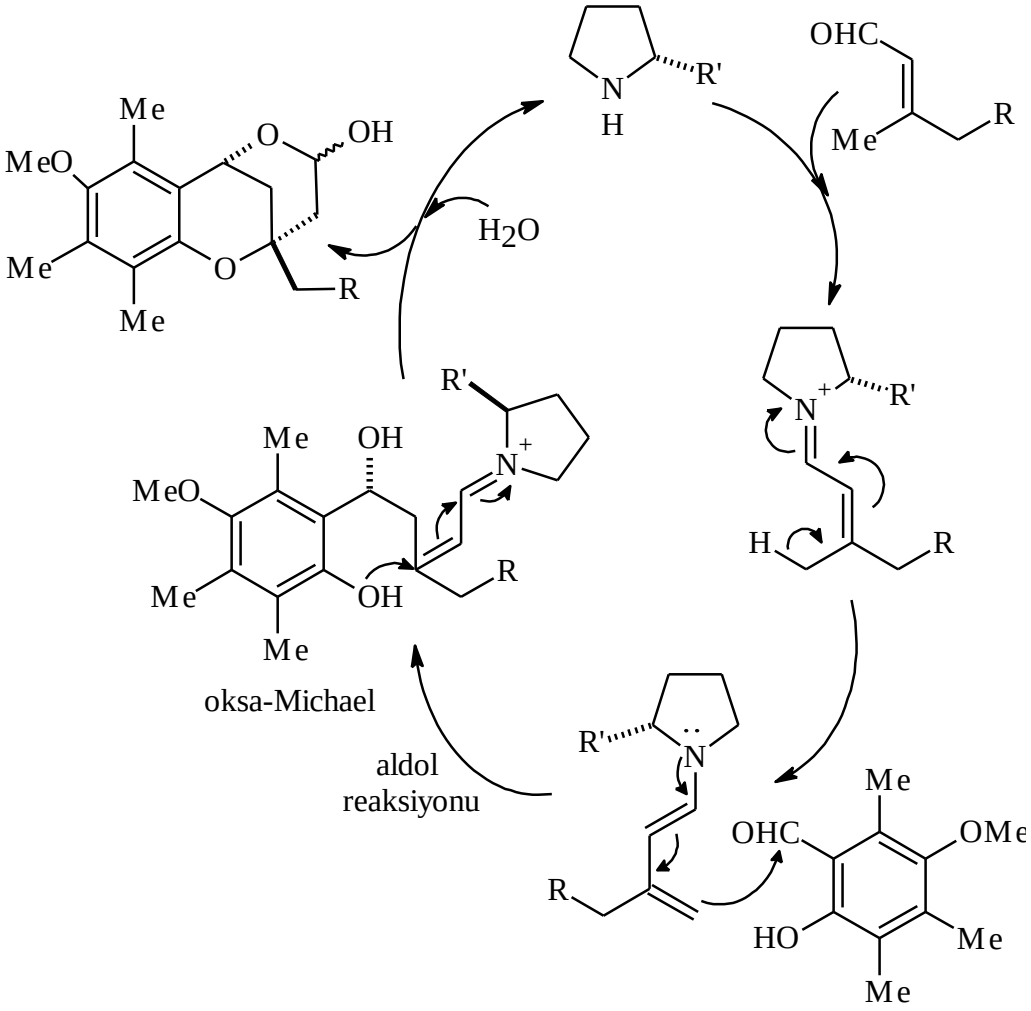
Şekil 4. 16 Moleküliçi asimetrik çapraz Rauhut Currier-tipi reaksiyon

Dienamin kataliz uygulamasının bir başka örneği ise; Hong ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilen (+)-Palitantin sentezidir. Palitantin, *Penicillium palitan*'dan izole edilebilen bir poliketit metabolittir [51]. *Penicillium*'un, HIV-1 integraz inhibitörü olmasının yanı sıra antibiyotik ve antifungal aktiviteleri mevcuttur. Buradaki sentez, α, β-doymamış aldehitlerin, enantiyoselektif organokatalitik asimetrik prolin katalizli Robinson annulasyonunu içerir. Kokatalizör olarak trietilamin kullanılmıştır. İyi bir verim ve yüksek enantiyoseletiviteyle sentezlenen ara molekülden, dokuz basamak sonra hedef molekül elde edilmektedir (Şekil 4.17), [52]:



Şekil 4. 17 (+)-Palitantinin total sentezinde α, β-doymamış aldehitlerin organokatalitik asimetrik Robinson annulasyonunun uygulaması

Dienamin katalizör kullanarak, Waggon ve çalışma arkadaşları, laktol türevini Şekil 4.18'deki gibi bir mekanizmayla sentezlemişlerdir. Reaksiyon dizisi, oluşan iminyum tuzunun hızla izomerize olmasıyla başlar. Bu ara ürün, salisilaldehit ile reaksiyona girer ve aldol katılma ürününü oluşturur. Oksa-Michael tipinde bir reaksiyon ile orto-hidroksil grubunun intramoleküler atağı meydana gelir. Sonuç olarak, prolin türevli katalizör, halka kapanmasıyla açığa çıkmaktadır [52].

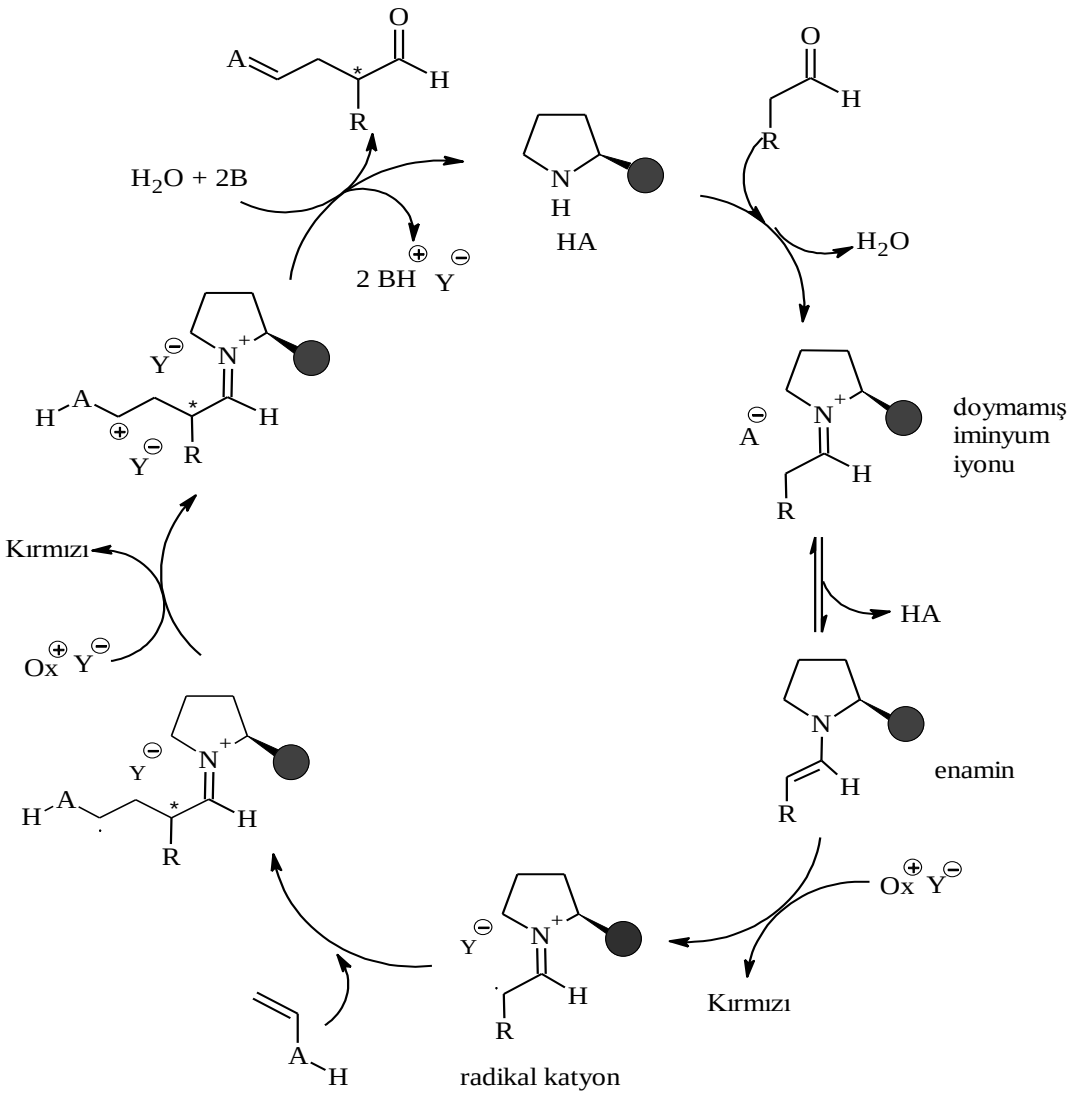


Şekil 4. 18 Domino aldol-oksa-Michael reaksiyonu için önerilen mekanizma

Bu örnekte altı üyeli laktolun syn-düzenlenmeyle stereoselektif oluşumu, aldol reaksiyonunu kontrol eden önemli bir adımdır.

4.1.4 SOMO Aktivasyon Katalizörleri

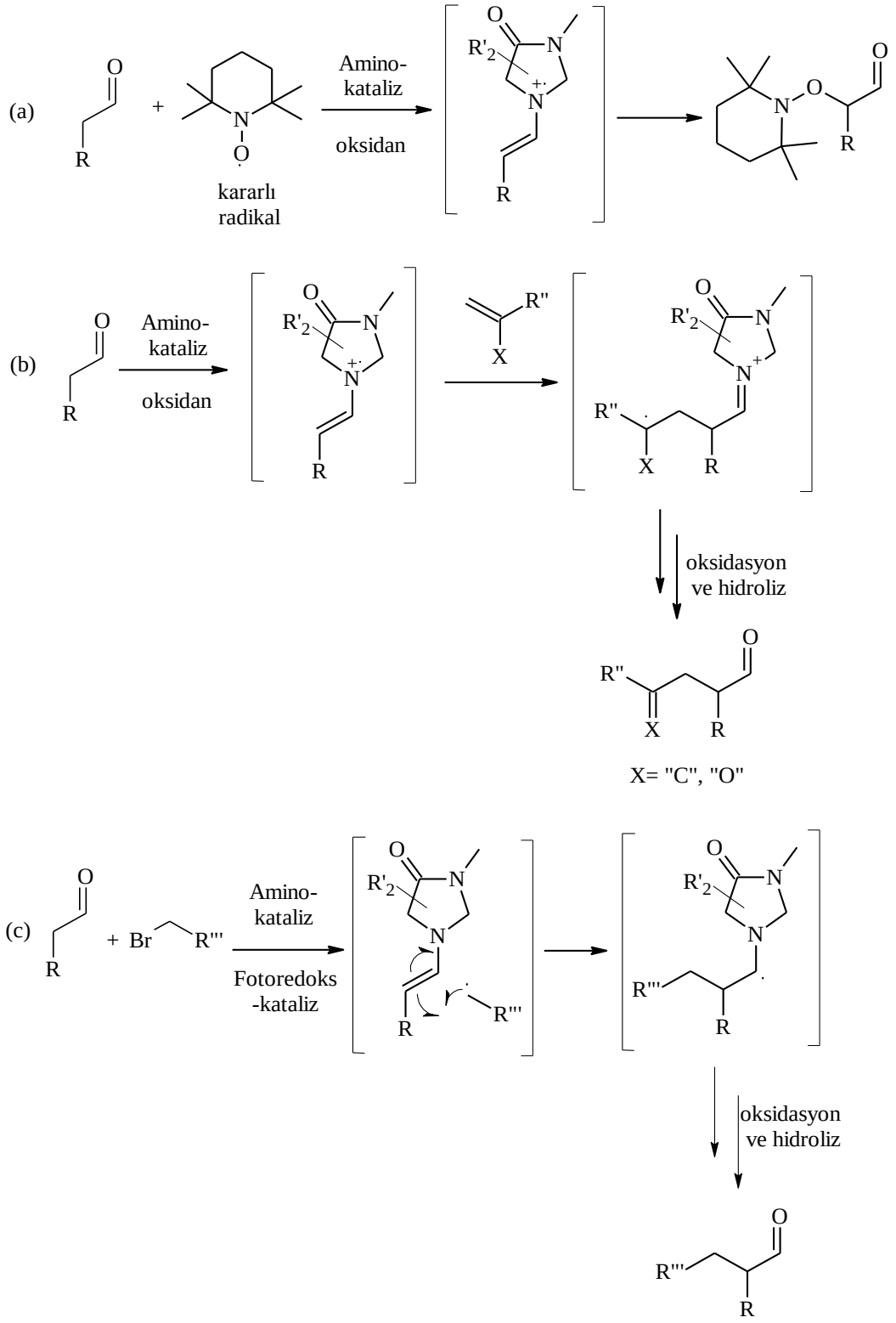
Organo-SOMO aktivasyon katalizörleri, α-fonksiyonlu asimetrik organokatalitik karbonil bileşikleri için 2007 yılında Macmillan ve çalışma arkadaşları tarafından bulunan alternatif bir yoldur. Buradaki mekanistik döngü Şekil 4.19'da özetlenmiştir. Sekonder amin katalizörleri ile kondenzasyon, ilk olarak iminyum iyonu, ardından da enamin oluşumuna yol açmaktadır. Zayıf bir oksidan varlığında (genellikle bir geçiş metali iyonu), enamin katyonik radikale dönüşür ve yeni bir katyonik radikal ara ürün olan radikofil ile reaksiyon verir. Hidrolizin meydana gelmesiyle oksitlenmiş bu ara ürün; α-fonksiyonel karbonili ve katalizörü açığa çıkarır. Bu yöntemde oksidandan 2 ekivalent ve bazdan da 2 ekivalent tüketilir [2].



Şekil 4. 19 Organo-SOMO aktivasyon katalizörleri için mekanistik çevrim

Aldehitlerin asimetrik organokatalitik α-alkilasyonu için geleneksel yaklaşımlar, katalizörün N-alkilasyonuyla engellenmektedir. Bu problemin çözümü; aldehitin, katalizörün ve alkilasyon reaktifinin reaktivitesinin, istenmeyen yan-reaksiyonu önleyecek şekilde ayarlanmasıdır. Enamin kimyasının mekanik özelliklerinden alıntı yapılarak; aminokataliz için iyi bilinen substratlarda bu yeni reaktivitenin başarılı olması için, kiral ara ürünlerde eşleşmemiş elektronların oluşabileceği ve yararlı olabileceği gösterilmiştir. Mekanistik incelemeler göstermiştir ki; enamin ara ürünü, amino katalitik α-fonksiyonlandırmalardan gelen bir karbokatyon radikali oluşturmak üzere oksitlenme eğilimindedir. Bu yeni reaktif ara madde ile enamin öncüsü, beklenildiği gibi farklı bir reaktivite gösterir. Bu durumun bir kanıtı olarak, kararlı radikal TEMPO ve radikal karbokatyon arasındaki reaksiyon sunulmuştur (Şekil 4.20a).

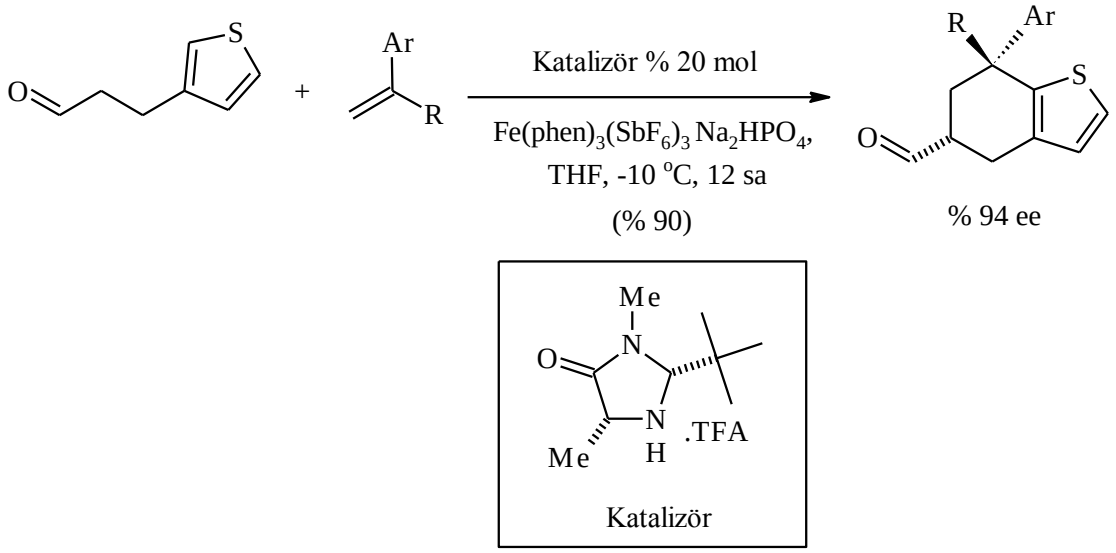
Alternatif olarak; organokatalitik SOMO-enamin C-C bağı oluşumunun, bir çift oksitlenme yöntemi yoluyla uygulanabilir olduğu gözlenmiştir [15].



Şekil 4. 20 SOMO- kataliz için üç farklı yöntem; bir veya iki oksidan ile radikalik karbokatyon ara ürününün reaksiyonu (a ve b); radikal reaktifi ile enaminin reaksiyonu (c).

Sekonder amin katalizör ve aldehit arasındaki kondenzasyon, enamin ile denge halinde bir iminyum iyonu oluşumuna yol açmaktadır. Zayıf bir oksidan varlığında, enamin karbokatyonik bir radikale dönüşmektedir. Bu radikal, yeni bir radikalik ara ürünü oluşturmak için SOMO-fil ile reaksiyona girer (Şekil 4.20b). İkinci bir oksidasyon molekülü kapalı shell yapıya dönüştürür, katalizör yeni bir katalitik döngüye girebilir ve sonra hidroliz meydana gelir. Son zamanlarda asimetrik organokatalizörler olarak radikallerin kullanımı farklı bir yaklaşımdır. Kiral radikalik enaminlerin gelişiminin aksine, bu yeni yaklaşım; klasik enamin ara ürünleriyle birlikte fotokimyasal olarak üretilen radikal reaktifleri kullanmaktadır. Sonuç olarak radikal olan ara madde, kokatalizör redoksa yeniden katılırken bir iminyum iyonuna yükseltgenmektedir. İminyum iyonunun hidrolizi, organokatalizörü ve ürünü salıverir (Şekil 4.20c). Sistemin karmaşılığı göz önüne alındığında, reaksiyonların kontrolü dikkat çekmektedir [15].

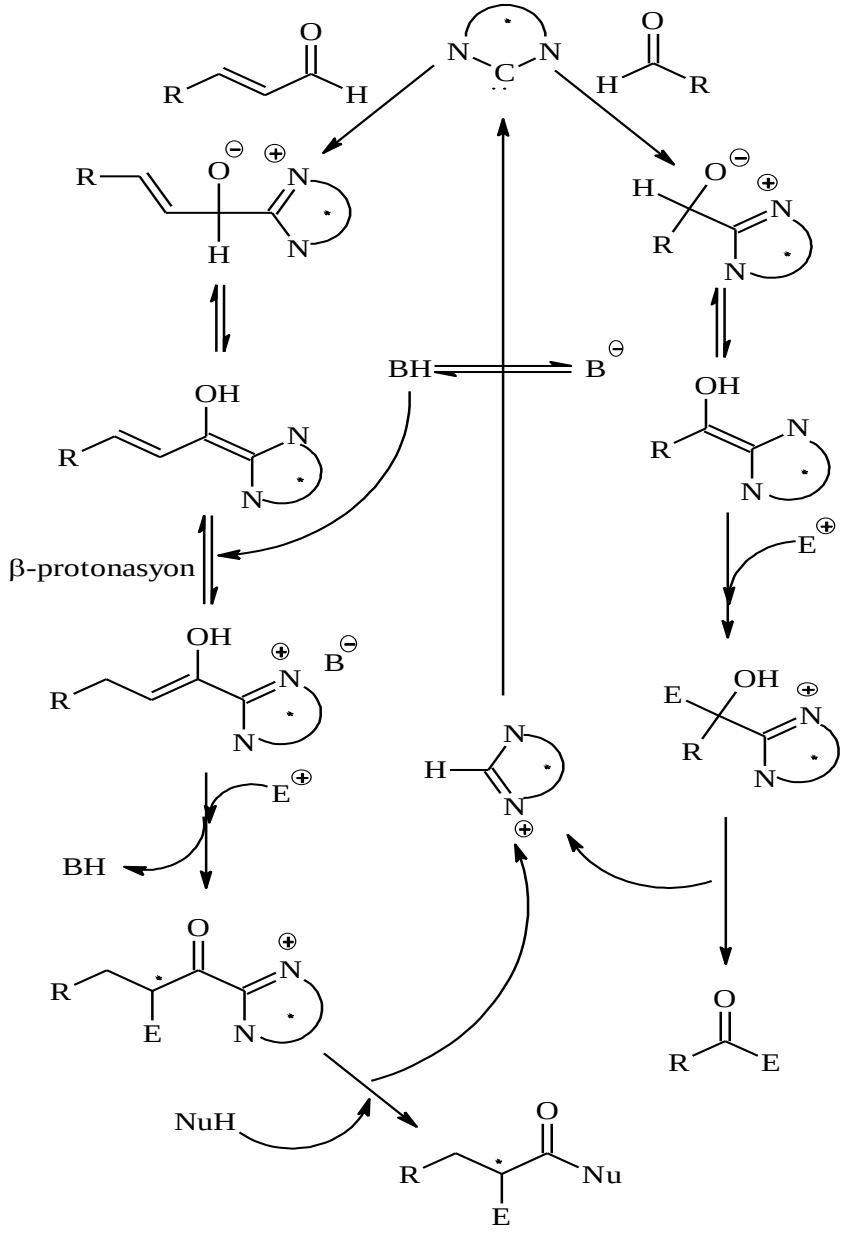
Macmillan ve çalışma arkadaşları tarafından Şekil 4.21'deki katalizör ve çeşitli heterosiklik bileşiklerle organo-SOMO destekli siklo katılmalar çalışılmıştır [53].



Şekil 4. 21 Macmillan'ın organo-SOMO destekli siklokatılma reaksiyonu

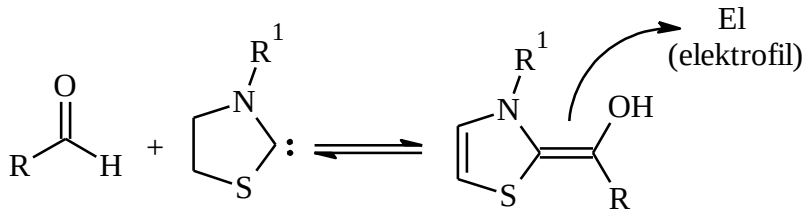
4.1.5 Karben Aktivasyon Katalizörleri

Kiral N-Heterosiklik karbenler (NHC'ler) Lewis baz katalizörlerinin bir sınıfıdır. Yeni asimetrik organokatalitik yöntemlerin keşfinde önemli rolleri vardır. Bu bileşikler iki temel reaksiyon tipini katalizlemektedirler. Bunlar; doymuş karbonil bileşiklerinin ipso-fonksiyonlandırılması ve doymamış karbonil bileşiklerinin enantiyoselektif α-fonksiyonlandırılmasıdır (Şekil 4.22). Bu katalizörler genellikle kiral triazolyum veya imidazolyum tuzlarının uygun bir bazla muamelesiyle reaksiyon ortamında hazırlanmaktadır [2], [54].



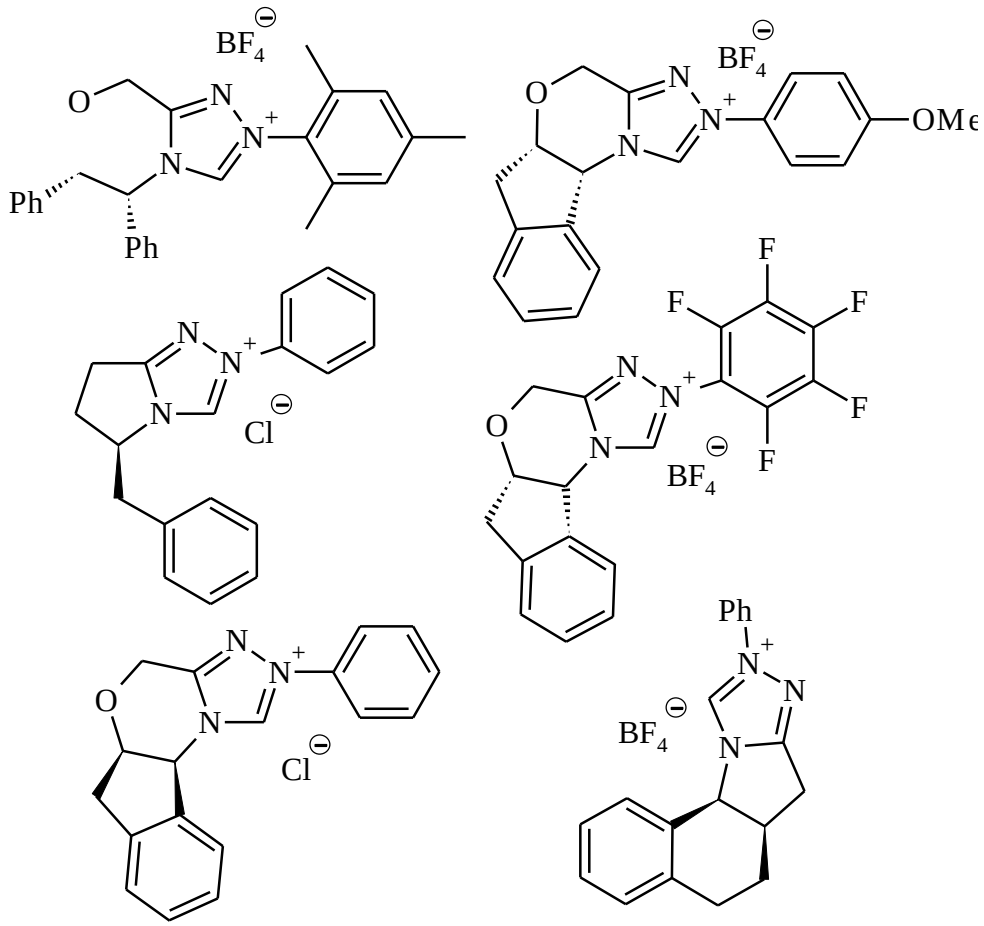
Şekil 4. 22 Karben aktivasyon katalizörlerinin temel mekanizması

Karben katalizör, nükleofilik Breslow ara ürününü oluşturmak üzere aldehit ile reaksiyona girer. Bu ara ürün bir elektrofile katılabilir. Karben katalizörün tipik örnekleri, aldehitin umpolung reaktivitesi olmasından dolayı açil anyon ekivalenti olarak davranması ve aldehit gibi bir elektrofille benzoin kondenzasyonu ya da elektronca zayıf bir alken ile Stetter reaksiyonudur [47], [54], [55].



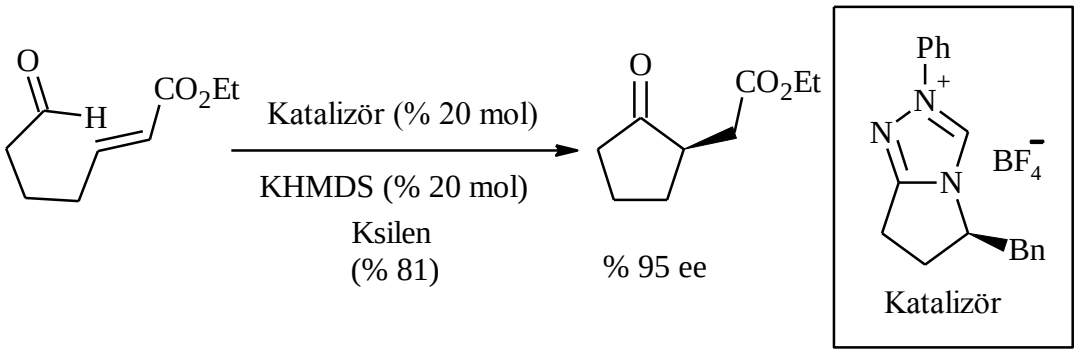
Şekil 4. 23 Karben katalizör ile aldehitin oluşturduğu ara ürün

Karben öncüleri olarak kullanılan bazı kiral triazolyum tuzları Şekil 4.24'te yer almaktadır.



Şekil 4. 24 NHC'lerin öncüleri olarak kullanılan bazı kiral triazolyum tuzları

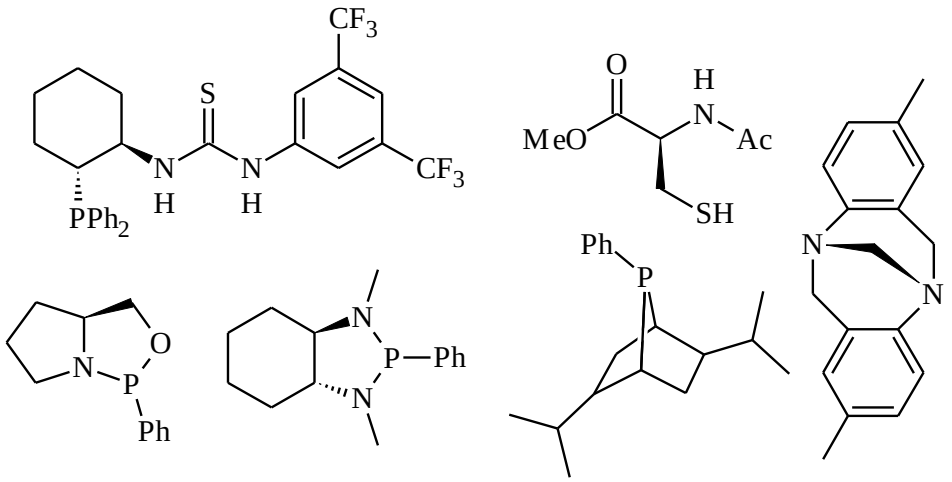
Rovis ve çalışma arkadaşları, triazolyum katalizörleri kullanarak enantiyoselektif moleküliçi Stetter reaksiyonu örneklerini rapor etmişlerdir [47].



Şekil 4. 25 Karben katalizli enantiyoselektif moleküliçi Stetter reaksiyonu

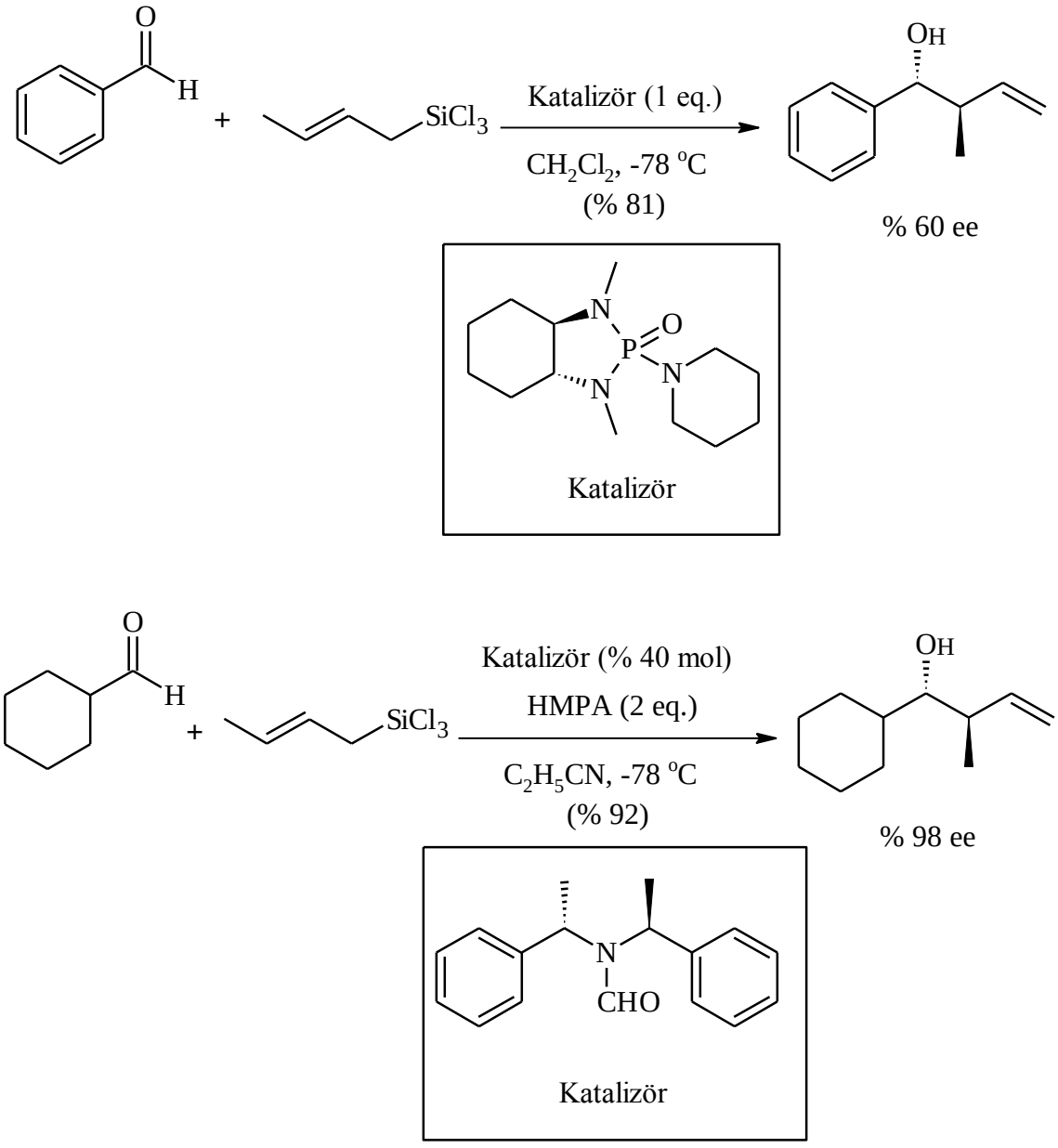
4.1.6 Lewis Baz Aktifleştirmeyle Kataliz

Kiral aminler ve fosfinler, Lewis baz katalizörler olarak asimetrik organokatalizlerde yaygın olarak kullanılmaktadır [47].



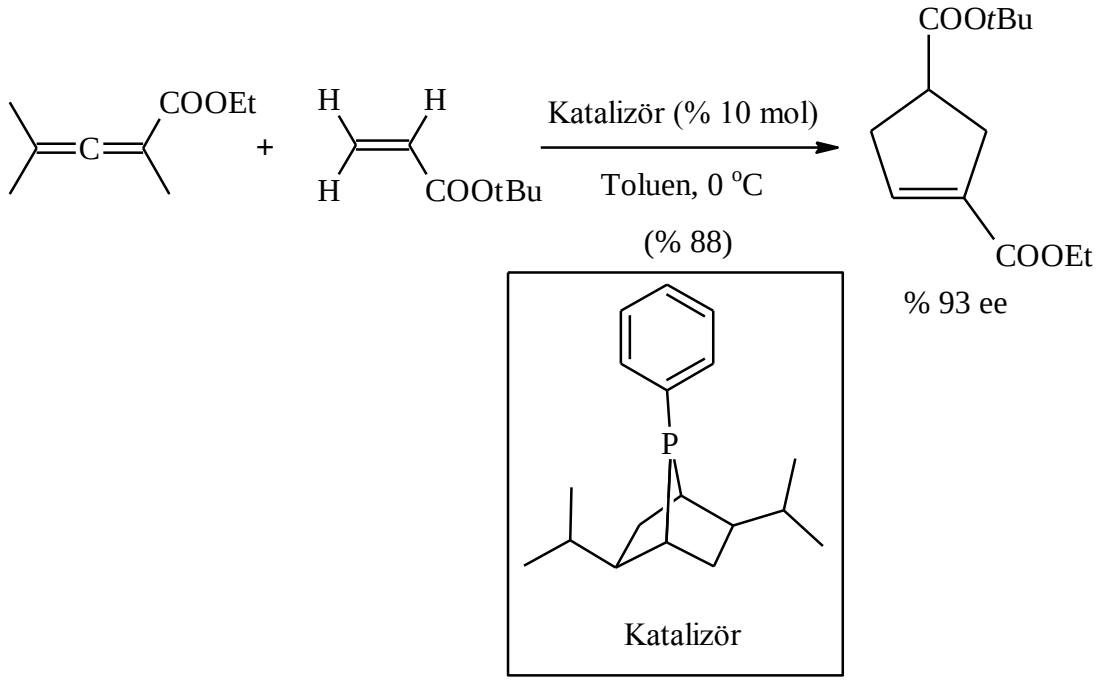
Şekil 4. 26 Lewis baz organokatalizör örnekleri

Denmark ve Iseki Lewis baz katalizörleri olarak kiral fosforamitler ve formamitleri aromatik ve alifatik aldehitlerin enantiyoselektif allilasyonunda ve krotonlandırılmasında kullanmışlardır.



Şekil 4. 27 Lewis baz katalizörü olarak fosforamitlerin ve formamitlerin kullanılması

Lewis baz katalizörünün diğer bir örneğinde Zhang ve çalışma arkadaşları, 2,3-butadienatlar ile elektronca zayıf alkenlerin kiral fosfin katalizörlü [3+2] siklokatılmalarını çalışmışlardır (Şekil 4.28).



Şekil 4. 28 Kiral fosfin katalizörlü katalizörlü siklokatılma örneği

4.2 Kovalent Olmayan Kataliz

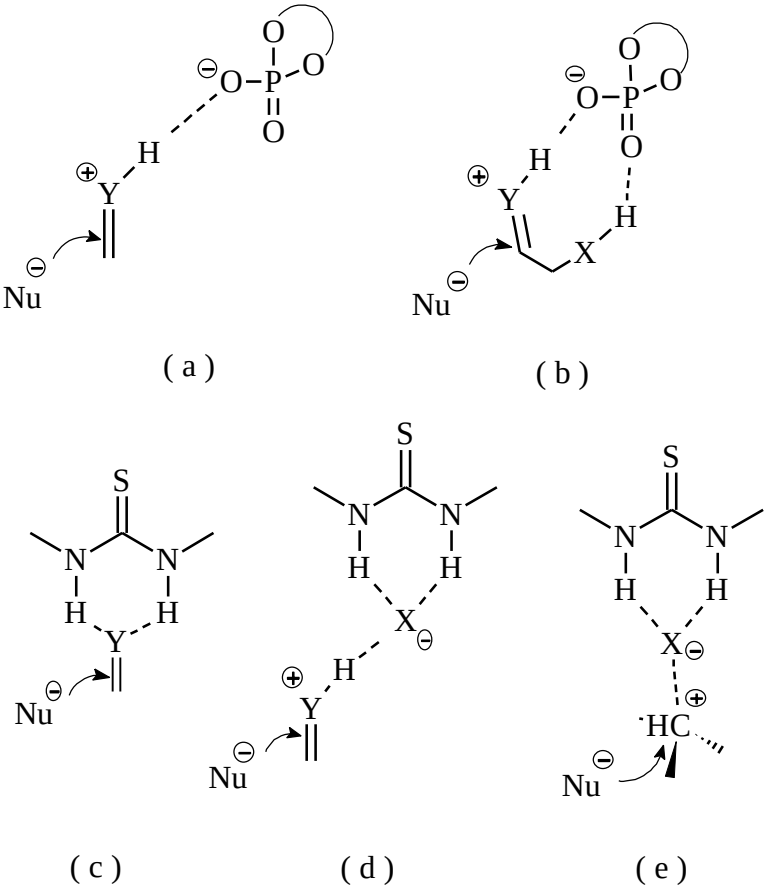
Zayıf etkileşimler içeren organokatalitik reaksiyonlar giderek artmaktadır. Bu tip katalizörlerde, katalizör ile substrat arasındaki ilişki; nötr konuk-konak kompleksleşmesini veya asit-baz ilişkisini kapsamaktadır. Birinci durum, reaktantların aktif kısmında kovalent bağ oluşumu olmadan bir arada etkileştikleri, bir çok enzimin etkili olduğu reaksiyonlardaki yolu andırmaktadır. Zayıf asit-baz kiral kompleks oluşumu ise; hidrojen bağlı katalizörleri ve faz transfer koşulları altındaki tepkimeleri kapsamaktadır [45].

4.2.1 Hidrojen Bağlı ve Brönsted Asit Aktivasyon Katalizörleri

Asidik hidrojene sahip kiral organik bileşikler, bazik fonksiyonel gruplar içeren substratlarla etkileştirilerek oldukça fazla çeşitte reaksiyon katalizleyebilmektedirler ve asimetrik organokatalizde son derece kullanışlı araçlar haline gelmektedirler [56]. Geçiş durumunda proton transferinin derecesine bağlı olarak; hidrojen bağlı katalizör (hidrojen hala katalizöre bağlı olduğu durumda) ve Brönsted asit aktivasyonlu katalizör

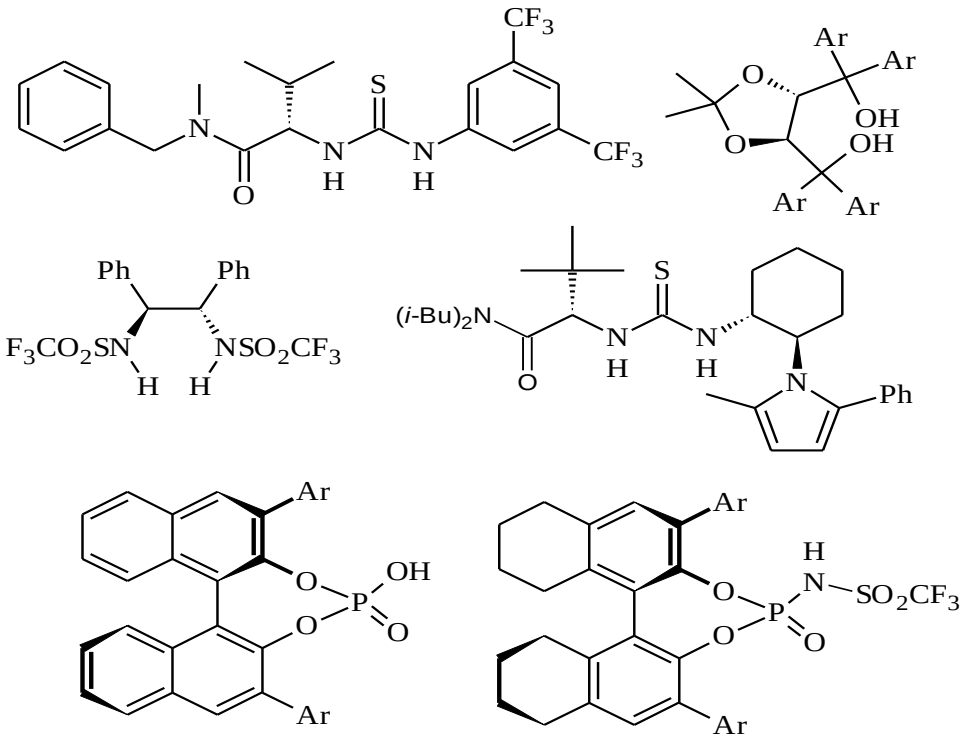
(katalizörden substrata proton tamamen aktarılmış durumda) şeklinde bir ayrım yapılabilir. Bunların dışında birkaç ara durum daha gözlemlemek mümkündür [57].

Hidrojen bağlı katalizör ve Brönsted asit aktivasyonlu katalizör arasındaki ilişki Jacobsen tarafından, anyon bağlayarak hidrojen-bağlı-dönor katalizör ilkesi yoluyla vurgulanmıştır [58]. Şekil 4.29'da asidik hidrojen içeren organik moleküllerin kataliz şekilleri özetlenmektedir. Brönsted asit aktivasyon katalizör (Şekil 4.29a, b), katalizör (kiral fosforik asit vb.) substratı daha elektrofilik yapmak için substrat merkezine bir proton transfer eder. Hidrojen bağlı katalizde ise (Şekil 4.29c); katalizör (kiral tiyoüredeki gibi) bir heteroatomla hidrojen bağı yaparak substratın elektrofilliğini arttırmaktadır. Bunlara ilaveten anyon bağlayarak hidrojen bağlı donör aktivasyonlu katalizde kiral katalizör, akiral Brönsted asidin asitliğini arttırmaktadır (Şekil 4.29d) ya da substratı nükleofilik sübstitüsyona daha yatkın hale getirmektedir (Şekil 4.29e), [2].



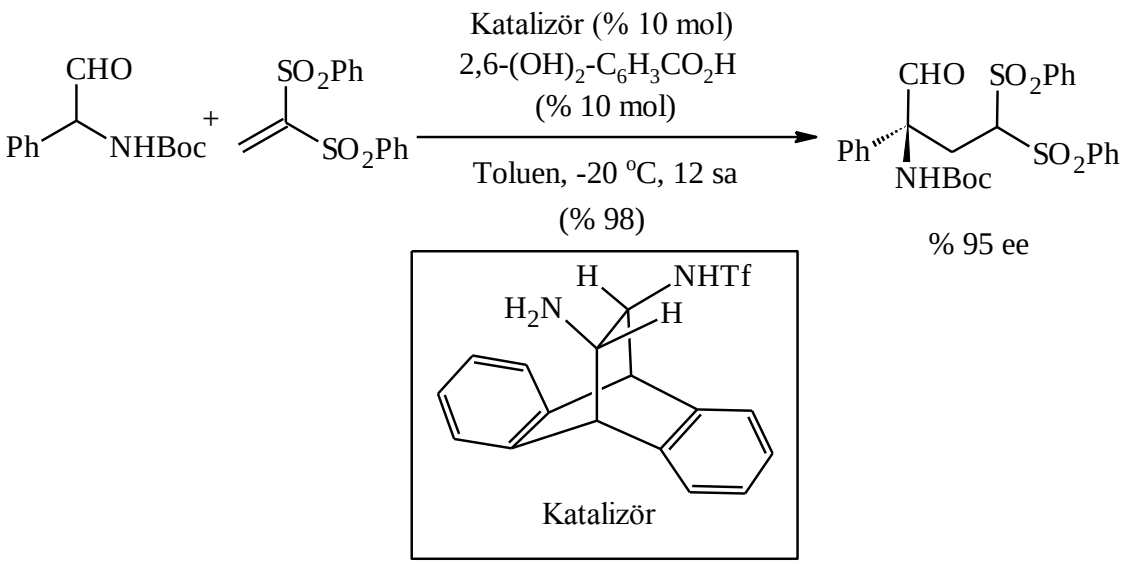
Şekil 4. 29 Asidik hidrojen içeren organik moleküller kullanarak farklı kataliz tipleri: (a, b) Bronsted asit aktivasyonlu kataliz, (c) hidrojen-bağlı aktivasyon katalizörü, (d, e) anyon-bağlı hidrojen-bağı-donör aktivasyon katalizörü.

Kiral tiyoüreler, kiral amidinyum iyonları ve kiral dioller bu tip katalizörler olarak yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Diğer yandan Brönsted asit aktivasyonlu organokataliz alanında, kiral BINOL türevli fosforik asitler açıkça üstündür. Bu türler daha sonra Akiyama ve çalışma arkadaşları tarafından, organokatalizörlerin en güçlü türlerinden biri olarak rapor edilmiştir. Şekil 4.30'da siklokatılma ve halka kapanması reaksiyonlarını katalizleyen etkili birkaç BINOL türevi fosforik asit ve amitler ile diğer bazı hidrojen-bağlı katalizör örnekleri gösterilmektedir.

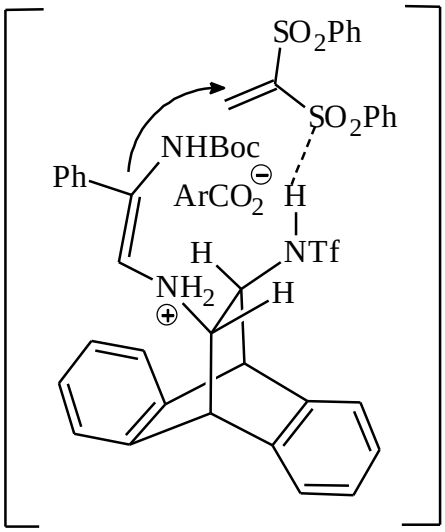


Şekil 4. 30 Hidrojen-bağlı katalizör örnekleri

Son birkaç yıldır hidrojen bağlı katalizörlerin uygulamaları önemli ölçüde artmıştır ve 2010 yılından itibaren oldukça ilginç çalışmalar gözlenmiştir. Maruoka ve çalışma arkadaşları diamin temelli organokatalizörleri kullanarak, vinil sulfonlara hetereosubstitue aldehitlerin son derece enantiyoselektif konjuge katılmasını gerçekleştirmişlerdir (Şekil 4.31), [53]:



Şekil 4. 31 Maruoka'nın dienamin tabanlı hidrojen-bağlı organokatalizörle konjuge katılması



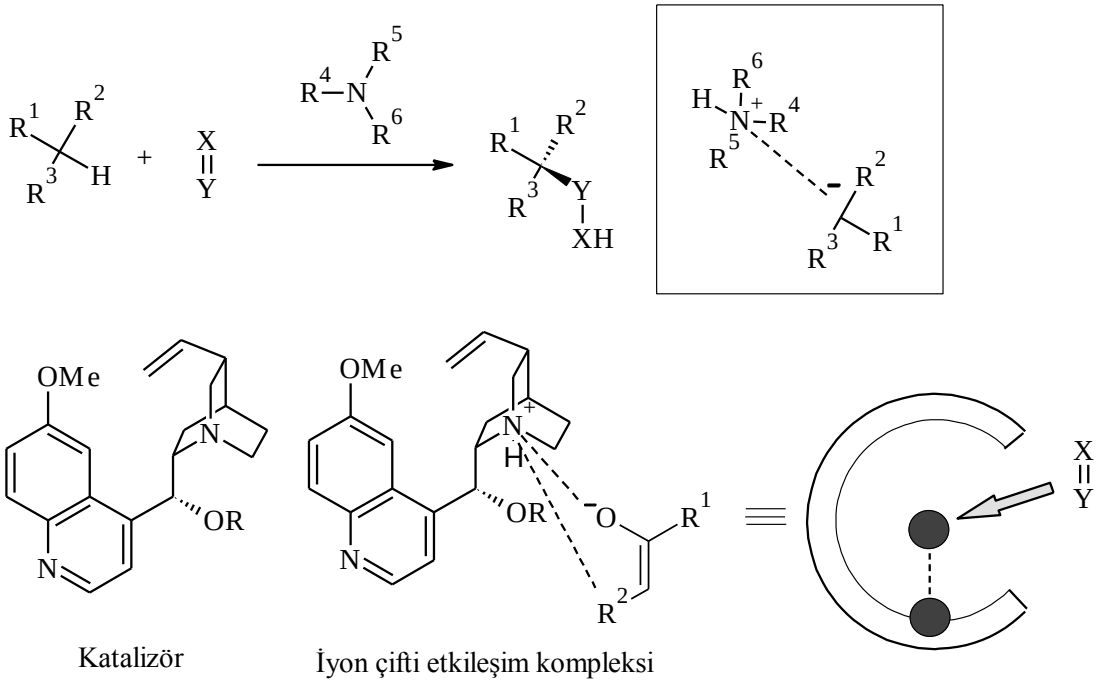
Şekil 4. 32 Maruoka'nın önerdiği geçiş modeli

Araştırmalar sonucu, N-Boc R-aminofenilasetaldehitten Z-enaminin yukarıdaki gibi bir geçiş modeliyle elde edildiğini ve Şekil 4.31'deki katalizörün, N-Boc grubu ile amonyum hidrojeni arasındaki hidrojen bağları sayesinde stabilize olacağını göstermiştir. Benzoik asit türevinin, Z-enaminin alt yüzünü kapattığı düşünülmektedir. Bundan ötürü; triflamit hidrojeni ve sulfonil grubununun hidrojen bağının ilave olmasıyla, 1,1-bis(benzensulfonil)etilen üst yüzeyden yaklaşmaktadır ve yüksek ee ile (S)-konfigürasyonunda istenilen ürünün eldesine yol açmaktadır [53].

4.2.2 Brönsted Baz ve Bifonksiyonel Aktivasyon Katalizörleri

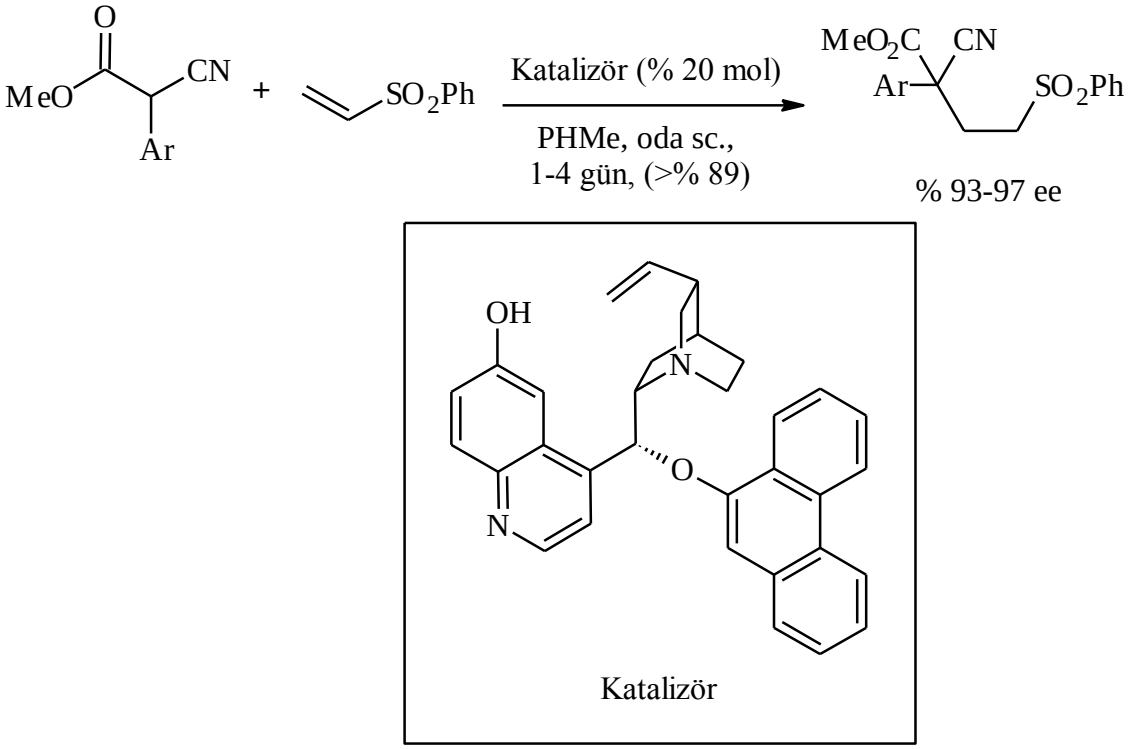
Brönsted baz katalizörler, birkaç istisna dışında en bilinen türleri cinchona alkaloidleri ve ilgili türleri olan (Şekil 4.36) yüksek enantiyoselektivite sağlayan organokatalizörlerdir. Brönsted baz katalizörler, yeni sentetik yöntemlerin gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır [59].

Cinchona alkaloidleri, asidik proton içeren substratları deprotonlamak için baz olarak kullanılabilmektedir. Sonuçta oluşan anyon ve protonlanmış amin arasında iyon çifti etkileşimi meydana gelmektedir. Bu etkileşim, anyonun etrafında kiral bir çevre oluşturmakta ve elektrofil ile enantiyoselektif reaksiyonlara izin vermektedir [4].



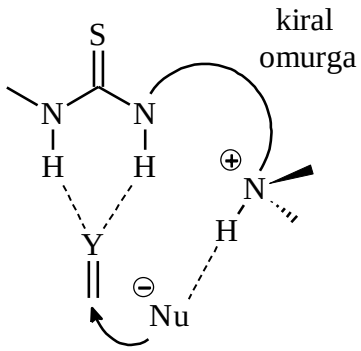
Şekil 4. 33 Kiral etkileşen iyon çiftleri üzerinden reaksiyonlar için katalizör olarak cinchona alkaloitleri

Deng ve çalışma arkadaşları iyon çiftleri arasındaki bu etkileşimi baz alarak, vinil sülfonlar ile enolatların C-C bağ oluşumunu içeren katılmalarını geliştirmişlerdir (Şekil 4.34), [4]:



Şekil 4. 34 Cinchona alkaloid katalizli asimetrik reaksiyon

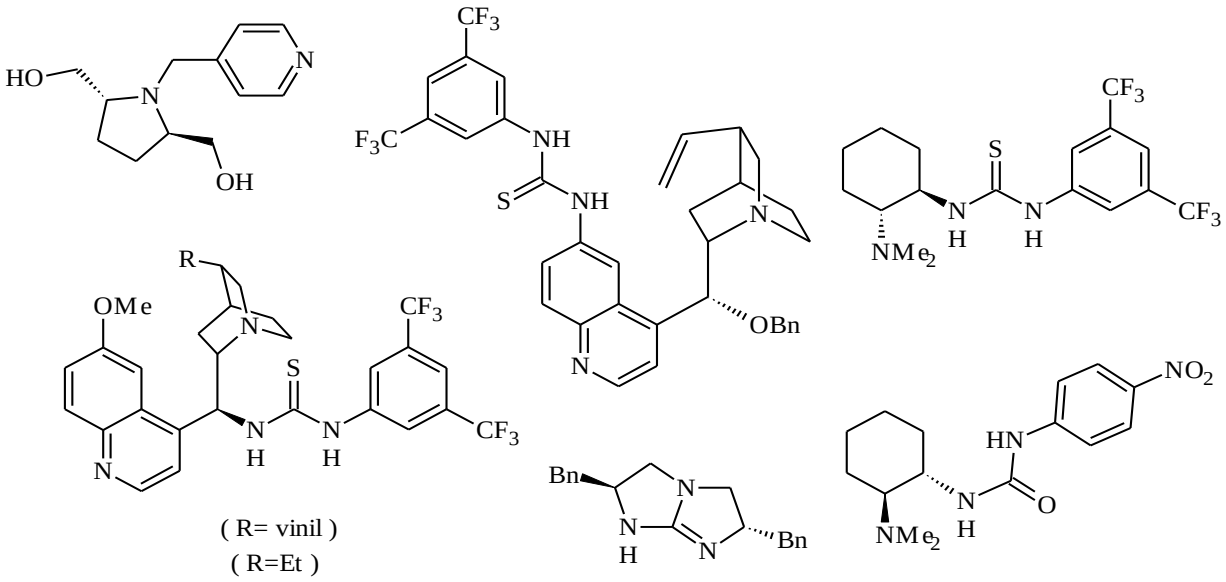
Öte yandan bifonksiyonel asimetrik kataliz kavramı, hem asidik; hem de bazik özellikteki aktivasyonu içeren substratlarda büyük ilgi görmektedir.



Şekil 4. 35 Bifonksiyonel amin tiyoüre katalizörler ile elektrofil ve nükleofilin aktivasyonu

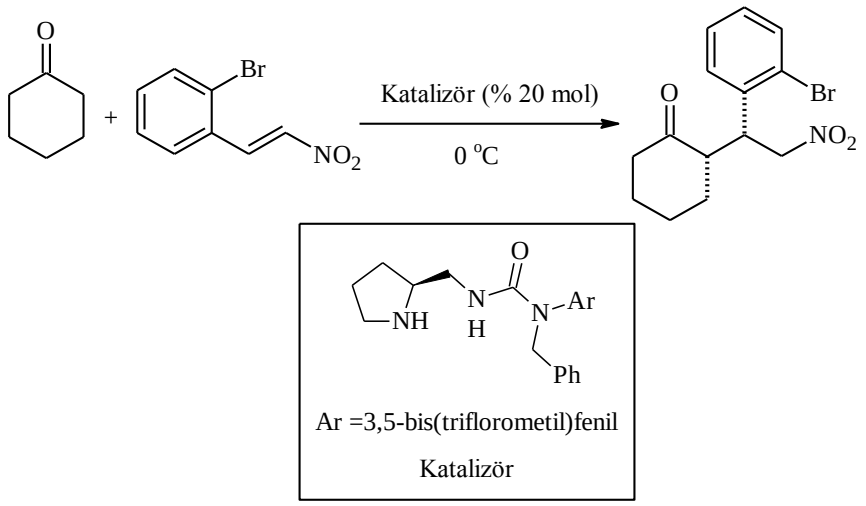
Başlangıçta moleküller arası Michael reaksiyonlarında kullanılan bifonksiyonel katalizörlerin, aslında moleküliçi Michael katılmalarında daha etkili olduğu gözlenmiştir. Bunun yanı sıra Nazarov halkalanmasında, halolaktonizasyon tepkimelerinde, çeşitli siklokatılmalarda ve çok bileşenli halkalanmalarda da kullanılmaktadırlar [60].

Bazı Bronsted baz ve bifonksiyonel organokatalizörler Şekil 4.36'da yer almaktadır.

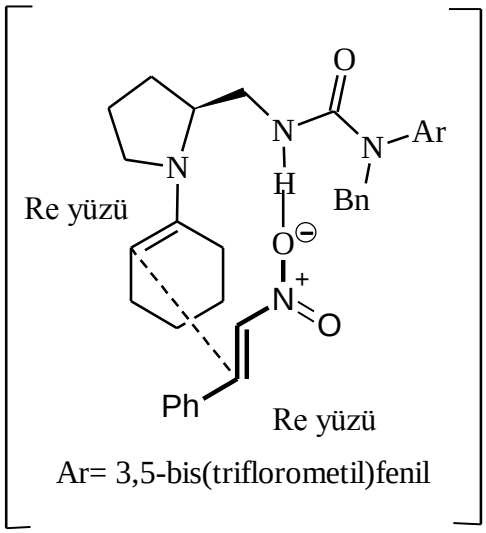


Şekil 4. 36 Bifonksiyonel hidrojen-bağ donör/ Brönsted baz katalizörler

Cao ve çalışma arkadaşları; nitroalkenlere ketonların asimetrik Michael katılmaları için bifonksiyonel katalizörler olarak prolidin-üreleri kullanmışlardır. Hidrojen bağının etkisiyle, çeşitli substratlarda beklenmedik şekilde yüksek ee'ler gözlemlemişlerdir [53].



Şekil 4. 37 Coa ve çalışma arkadaşlarının bifonksiyonel organokatalizörler olarak pirolidin-üreleri kullanması



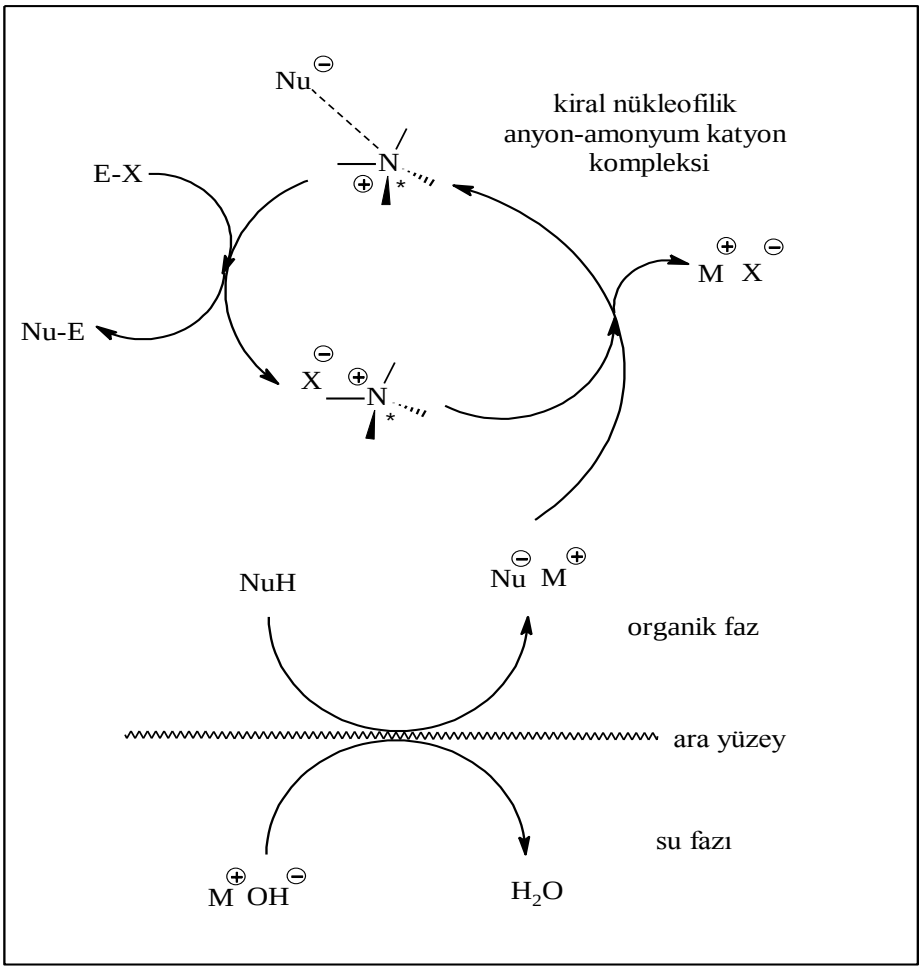
Şekil 4. 38 Cao ve çalışma arkadaşlarının önerdiği geçiş hali

4.2.3 Faz Transfer Katalizörleri

Faz transfer katalizörleri (PTC), türlerin fazlar arası geçişini kolaylaştıran katalitik miktarlarda kullanılan, karışmayan fazlardaki reaktiflerin reaksiyon vermesini sağlayan yapılardır. PTC hem sıvı-sıvı hem de katı-sıvı sistemlerde önemli organik kimyasalların sentezinde oldukça yaygın bir biçimde kullanılır**.**

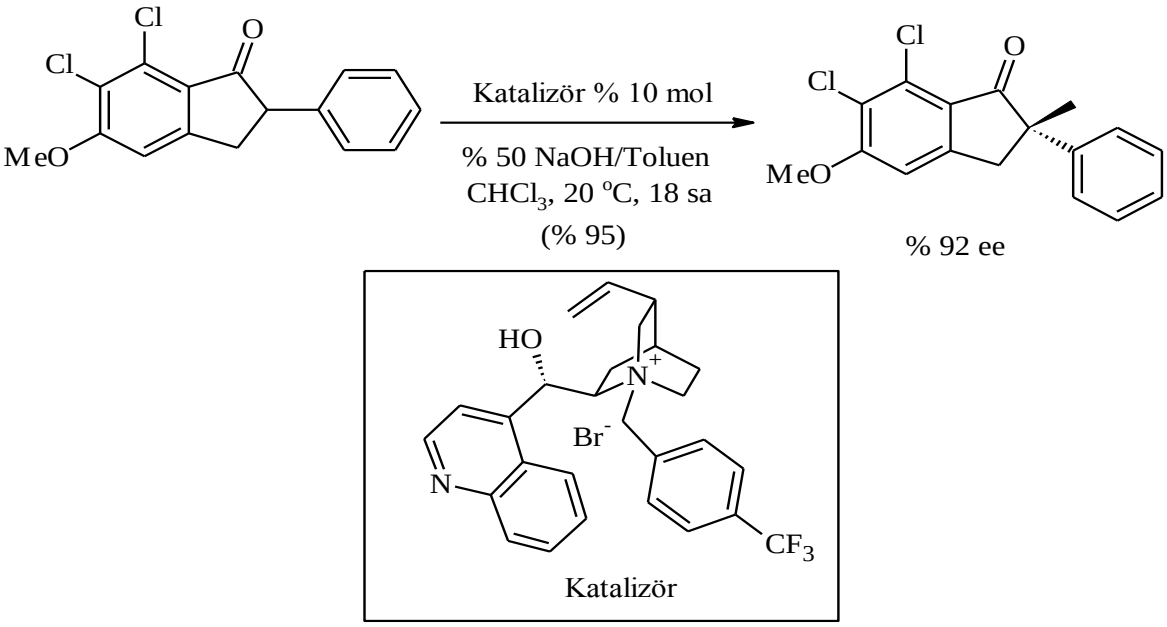
1984'te Cinchona alkaloidleri türevli kuaterner amonyum tuzlarının kiral faz transfer katalizörleri olarak başarılı bir biçimde kullanılmalarından bu yana; kiral kuaterner amonyum tuzlarının asimetrik katalizde kullanımında kayda değer bir büyüme yaşanmıştır. Özellikle, O'Donnell ve çalışma arkadaşları tarafından organokatalitik faz transfer katalizörü aracılığıyla glisin türevli Schiff bazlarının asimetrik alkilasyonuna öncülük edilmiştir. Ardından Lygo ve çalışma arkadaşları tarafından α-amino asitlerin enantiyoselektif hazırlanması için bu prosedür daha kullanışlı bir hale getirilmiştir [2].

Asimetrik PTC'ler için kabul edilen basitleştirilmiş genel mekanizma Şekil 4.39'dadır. Baz (alkali hidroksit) tarafından sulu faz ile organik fazın ara yüzeyinde nötral pronükleofilin deprotonasyonu ile oluşturulan nükleofilik anyon ile kuaterner amonyum katyonu sıkı bir iyonik kompleks oluşturur. Bu iyonik kompleks elektrofille reaksiyona girer. Ürün ve katalitik çevrim için ara yüzeye geri dönecek kuaterner amonyum tuzu oluşur. Kiral tetrahedral amonyum katyonu, nükleofilik anyon kompleksinin kiral çevresi üzerinden asimetrik indüksiyon oluşmasına ortam sağlar.



Şekil 4. 39 Kiral kuaterner amonyum tuzları kullanarak faz transfer katalizinin ara yüzey mekanizması

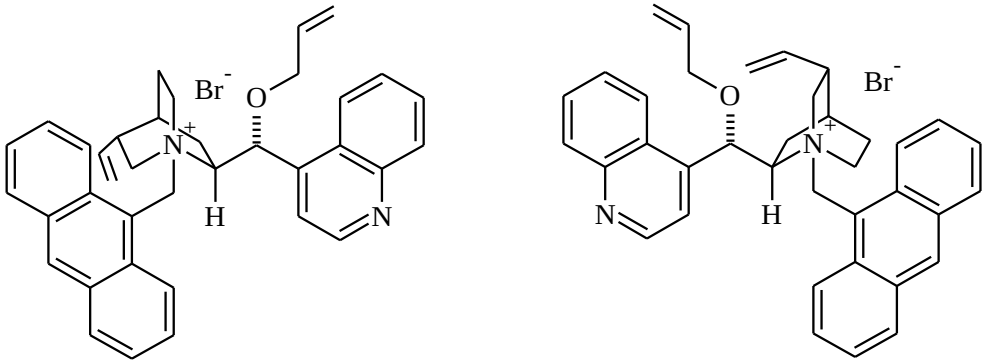
Merck tarafından geliştirilen ilk etkili kiral PTC, N-benzil kinkoninyum tuzu, indanonun α-metilasyonu için kullanılmıştır ve çok başarılı sonuçlar elde edilmiştir (% 95 verim, % 92 ee), (Şekil 4.40), [47], [61].



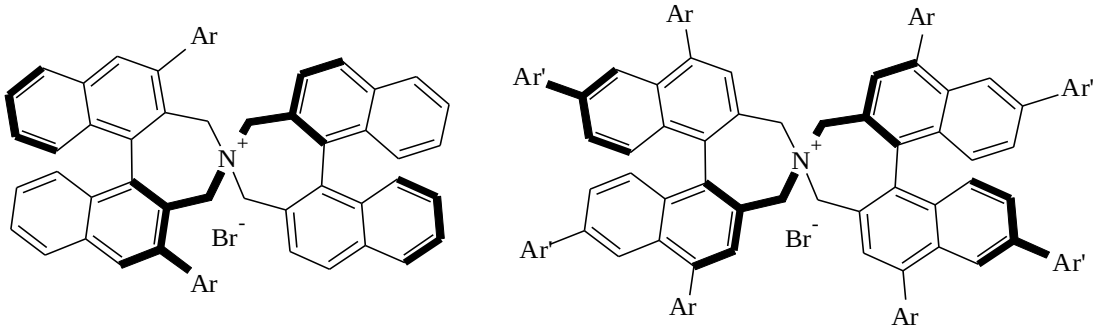
Şekil 4. 40 N-benzil kinkoninyum tuzu katalizörlü indanonun α-metilasyonu

Faz transfer katalizörleri birçok reaksiyonda rahatlıkla kullanılabilmektedir. Bu katalizörler reaksiyonlarında çok yönlü ve enantiyoselektiftirler. Fakat uzun sentez süreleri ve yüksek molekül ağırlıkları reaksiyonlarda kullanımlarını sınırlandırabilir. Buna rağmen bu katalizörlerin kullanımıyla başarılabilen reaksiyonlar aralığı durmadan artmaktadır ve bu onları kiral moleküllerin hazırlanması için en elverişli yöntem yapmaktadır [4], [62].

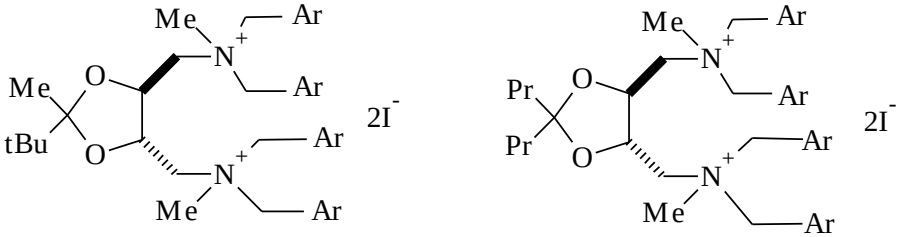
PTC olarak kullanılan bazı moleküller Şekil 4.41'de gösterilmektedir [1].



kinkoninyum alkoloid temelli faz- transfer katalizörleri



C_2-simetrik faz- transfer katalizörleri



Ar= p-$MeOC_6H_4$

Tartarat türevli faz transfer katalizörleri

Şekil 4. 41 Yaygın olarak kullanılan bazı faz transfer katalizörleri

BÖLÜM 5

MATERYAL ve YÖNTEM

5.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemi sırasında çözücülerin geri kazanılmasında "Heidolph" marka "Laborota 4000" model döner buharlaştırıcı kullanıldı.

İzole edilen saf maddelerin erime noktaları "Gallenkamp" dijital termometreli erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi; termometre düzeltilmesi yapılmadı.

Kolon kromatografisinde "Merck Silikajel 60" (70-230 mesh), ince tabaka kromatografisinde (TLC) fluoresans indikatörlü "Merck 5554" silikajel tabakalar kullanıldı. Renklendirme reaktifleri olarak anisaldehit, fosfomolibdik asit ve ninhidrin çözeltileri kullanıldı. Camag 254/366 nm UV lambası kullanıldı.

Infrared spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda "Perkin Elmer, FTIR" spektrofotometresinde alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^{1}H NMR), Yıldız Teknik Üniversitesi Nükleer Magnetik Rezonans Laboratuvarı'nda "Bruker AVANCE 3 500 MHz NMR" cihazı, Boğaziçi Üniversitesi İleri Teknolojiler AR-GE Merkez Laboratuvarı'nda "Mercury-VX 400 MHz NMR" cihazı ve İstanbul Üniversitesi İleri Analizler Laboratuvarı'nda "Varian-INOVA-500 MHz NMR" cihazı ile kloroform-d ($CDCl_3$) ve metanol-d (CD_3OD) içinde TMS standartına karşı alındı.

Optik çevirme açısı ölçümleri "Optical Activity Ltd. AA-55 Polarimeter" cihazıyla gerçekleştirildi, konsantrasyonlar g/100 mL cinsinden verildi.

HPLC ölçümleri LC-20 AT pompa ve SPD-20A dedektör ve 772si enjektörlü "Shimadzu" cihazıyla Chiralpak AD 250x4.6 mm, 5µ kolon kullanılarak gerçekleştirildi.

LC-MS spektrumları "Agilent 6460-A LC-Triple Quadruple MS/MS" sistem cihazı ile SEM Limited A.Ş.'de alındı.

5.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar Çizelge 5. 1'de verilmiştir.

Çizelge 5. 1 Kullanılan kimyasal maddeler

Madde Adı	**Firma Adı**	**Katalog No**
4-Aminomorfolin	Merck	820089
Amonyum klorür	Riedel	11209
Asetik asit	Merck	818755
Aseton	Merck	100013
Benzaldehit	Merck	801756
Benzofenon	Merck	801801
1,6-Dibromohekzan	Merck	801603
N-N'-Diisopropilkarbodiimit (DIC)	Merck	803649
Diklorometan	Merck	822271
4-Dimetilaminopiridin (DMAP)	Merck	820499
N,N'-Disiklohekzilkarbodiimit (DCC)	Merck	802954
Di-ter-butil dikarbonat ($(Boc)_2O$)	Sigma Aldrich	361941
Etanol	Merck	100983
Etil asetat	Merck	100864
4-Florobenzaldehit	Merck	818537
n-Hekzan	Merck	104368
Hidroklorik asit	Merck	109058

Çizelge 5. 1'in devamı

1-Hidroksibenzotriazol hidrat (HOBt)	Aldrich	157260
L-Hidroksiprolin	Merck	104506
İzopropanol	Merck	818766
Kalsiyum klorür	Merck	102391
Kalsiyum sülfat	Merck	101987
4-Klorobenzaldehit	Merck	802453
Kloroform	Merck	107024
L-ter-Lösin metil ester hidroklorür	Fluka	61891
Magnezyum sülfat	Merck	106067
Metanol	Merck	105012
4-Metilbenzaldehit	Merck	806179
4-Metilmorfolin (NMM)	Merck	805894
4-Metoksibenzaldehit	Merck	822314
Naftalen-2-karbaldehit	Merck	820845
Ninhidrin	Merck	106762
2-Nitrobenzaldehit	Merck	822293
3-Nitrobenzaldehit	Merck	806765
4-Nitrobenzaldehit	Merck	806766
Potasyum bisülfat	Merck	110385
Potasyum hidroksit	Merck	105012
Potasyum karbonat	Merck	104928
Piridin-3-karbaldehit	Merck	807468
(S)-(-)-Prolin	Merck	816019
Silikajel 60	Merck	107734
4-Siyanobenzaldehit	Merck	818530

Çizelge 5. 1'in devamı

Sodyum	Merck	822284
Sodyum bikarbonat	Teknik	-
Sodyum hidroksit	Merck	106482
Sodyum sülfat	Fluka	71962
Tetrahidrofuran	Merck	109731
Trietilamin	Merck	808352
Trifloroasetik asit	Merck	808260

5.2.1 Susuz Etanol Hazırlanması

Mutlak etanol % 99.5 oranında olup bu saflık pek çok uygulama için yeterlidir. Ticari alkol genellikle % 95.6'lık olarak satılmaktadır ve başta metanol olmak üzere çeşitli toksik maddeler katılarak denatüre edilmektedir. Etanol aşağıdaki gibi kurutulabilir:

3L'lik balona 2-2.5 L etanol konuldu ve içerisine fırında yeni kurutulup desikatörde soğutulmuş 500 g kalsiyum oksit eklendi. Üzerine kalsiyum klorürlü bir kurutma başlığı takılmış geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldıktan sonra bir gece bekletildi. Soğutucuya bir sıçrama başlığı takılarak etanol destillendi, bu sırada sistemin çıkışına kurutma başlığı takıldı. İlk 20 mL'si atılarak toplanan destilat ağzı sıkı kapanan şişede saklandı [63].

5.2.2 Susuz Aseton Hazırlanması

250 mL Aseton içerisine 25 g kuru $CaSO_4$ konuldu, bir gece bekletildi ve destillendi [63].

5.2.3 Susuz Diklorometan Hazırlanması

250 mL Diklorometan, $CaCl_2$ içerisinde bir gece boyunca bekletildi, süzüldü. $CaSO_4$ Üzerinde 3-4 saat kaynatıldı ve destillendi [63].

5.2.4 Susuz Tetrahidrofuran Hazırlanması

250 mL THF içerisine N_2 atmosfer altında metalik Na kesilerek konuldu ve bir gece bekletildi. Benzofenon ilavesiyle 6 saat kaynatıldı. Taze destillenerek kullanıldı [63].

5.2.5 Anisaldehit Belirtecinin Hazırlanması

Anisaldehit belirteci, 8 mL derişik sülfürik asit ile 0.5 mL anisaldehit karışımının buzlu suda soğutulmakta olan 85 mL metanol ve 10 mL glasial asetik asit çözeltisine yavaş yavaş katılmasıyla hazırlandı [64].

5.2.6 Fosfomolibdik Asit Belirtecinin Hazırlanması

Fosfomolibdik asit belirteci, 20 g fosfomolibdik asitin 100 mL etanol ya da izopropil alkol-metanol (70:30) karışımında çözülmesi ile hazırlandı [64].

5.2.7 Ninhidrin Belirtecinin Hazırlanması

Bu belirteç, 200 mg ninhidrin bileşiğinin 50 mL suda çözünmesiyle hazırlandı [64].

5.3 Organokatalizörlerin Hazırlanması

5.3.1 (S)-N,N'-(Hekzan-1,6-diil)bis{3-[(S)-1-metilprolidin-2-il]piridinyum} Dibromür Bileşiğinin Sentezi ($C_{26}H_{40}Br_2N_4$, Bileşik 1)

Bileşik 1

(S)-(-)-Nikotin (2.0 mmol) ve 1,6-dibromohekzanın (1.0 mmol) susuz etanol (25 mL) içerisinde azot altında 72 saat refluks edilmesiyle **Bileşik 1**'in sentezi gerçekleştirildi. Reaksiyonun ilerleyişi TLC ile kontrol edildi (metanol/kloroform 1:6). Elde edilen ham ürüne kolon kromatografisi uygulanarak (metanol/kloroform 1:6) ya da etanol-dietileter (1:10) ile yıkanarak **Bileşik 1** saf olarak elde edildi.

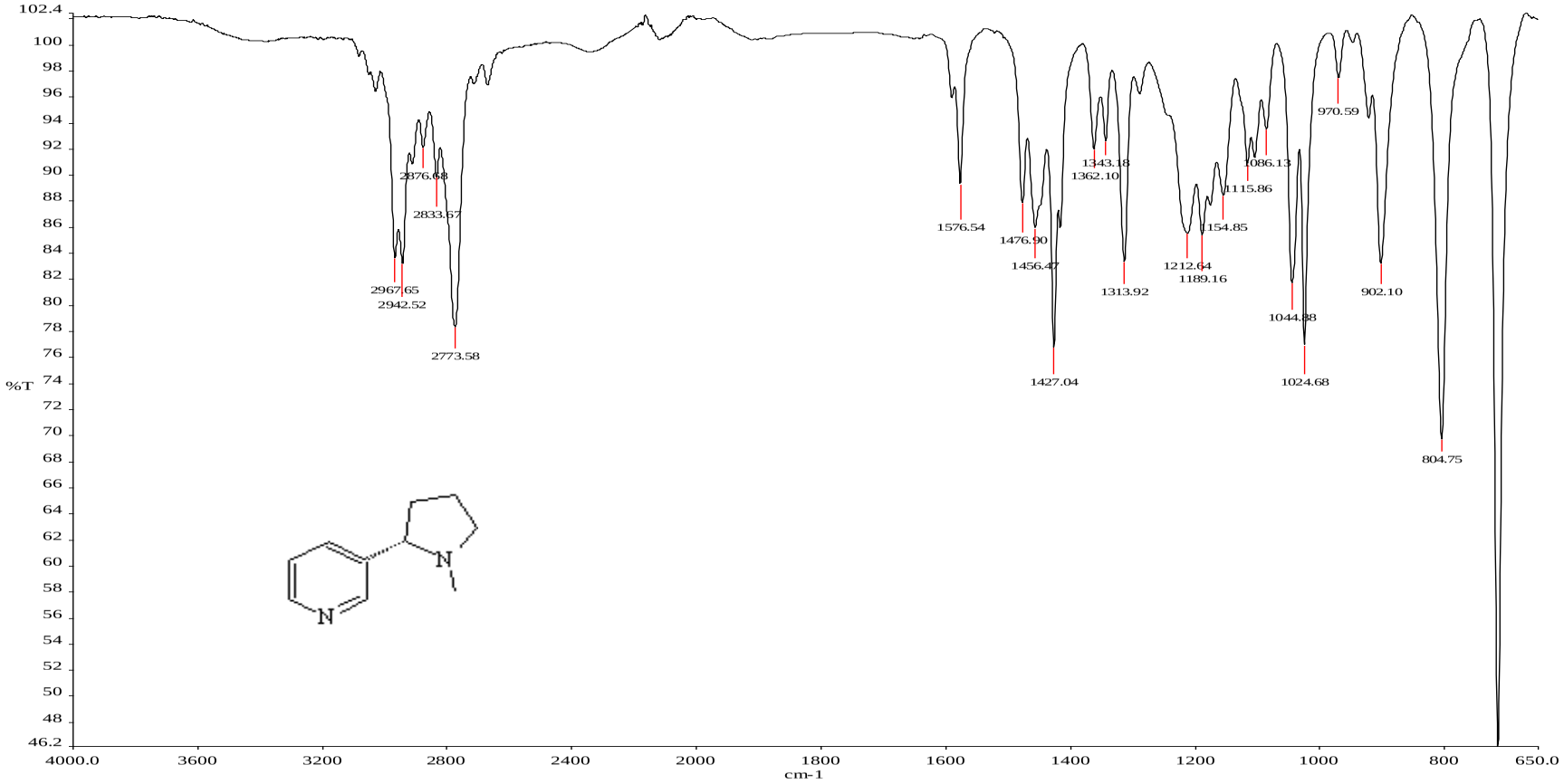
Verim: % 40, sarı viskoz yağ (lit. % 27, sarı viskoz yağ, [65], [66]).

$[\alpha]_D^{20}$ = - 49.12 (c = 1.14, CH_3OH)

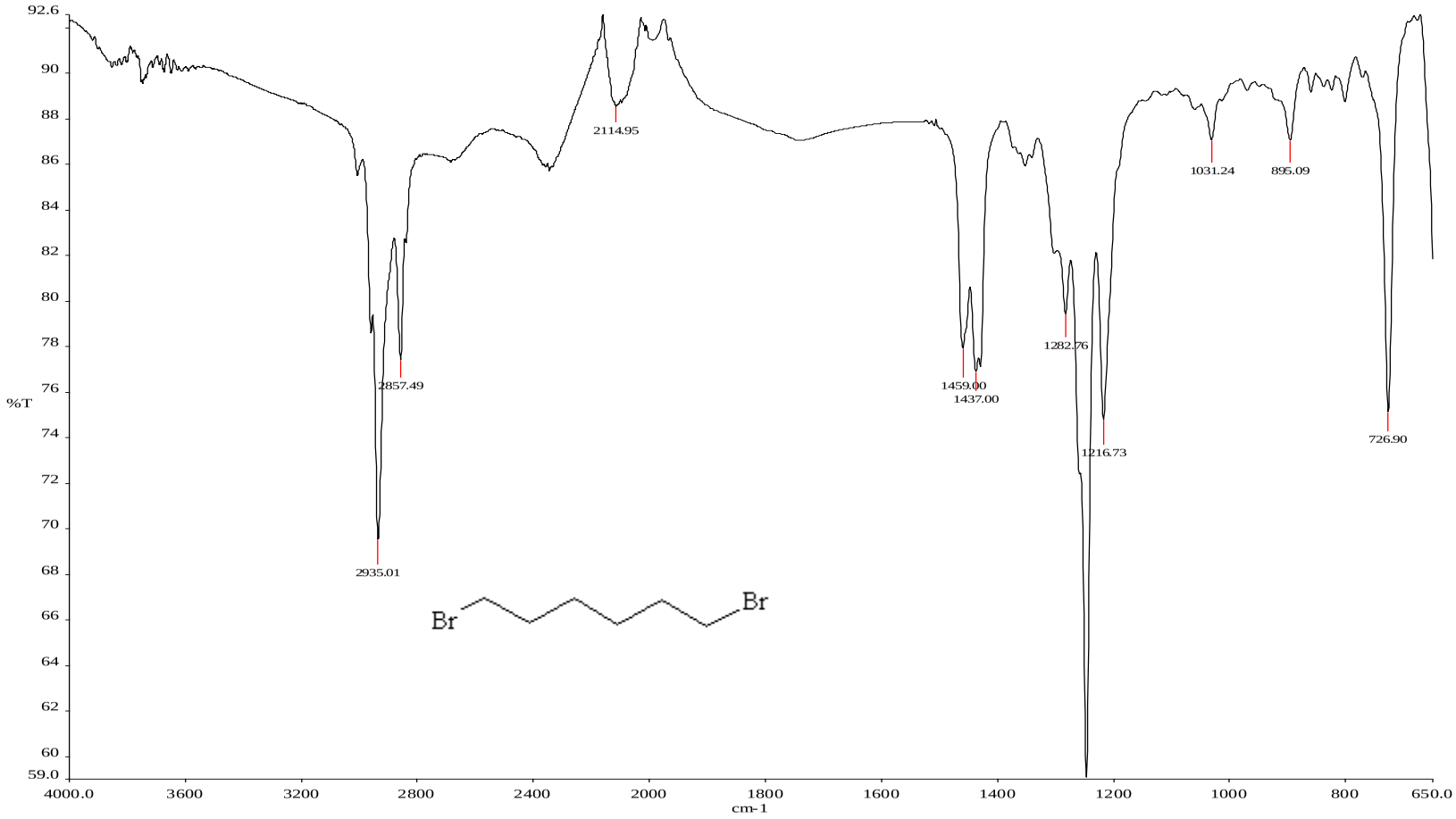
5.3.1.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3033 (aromatik, =C-H gerilimi), 2935, 2859 ve 2788 (alifatik, C-H gerilimleri), 1629 (C=N gerilimi), 1500 (aromatik, C=C gerilimi), 1456, 1373 ve 1344 (alifatik, düzlem içi eğilimleri), 1151 (C-N salınımı) cm^{-1}.

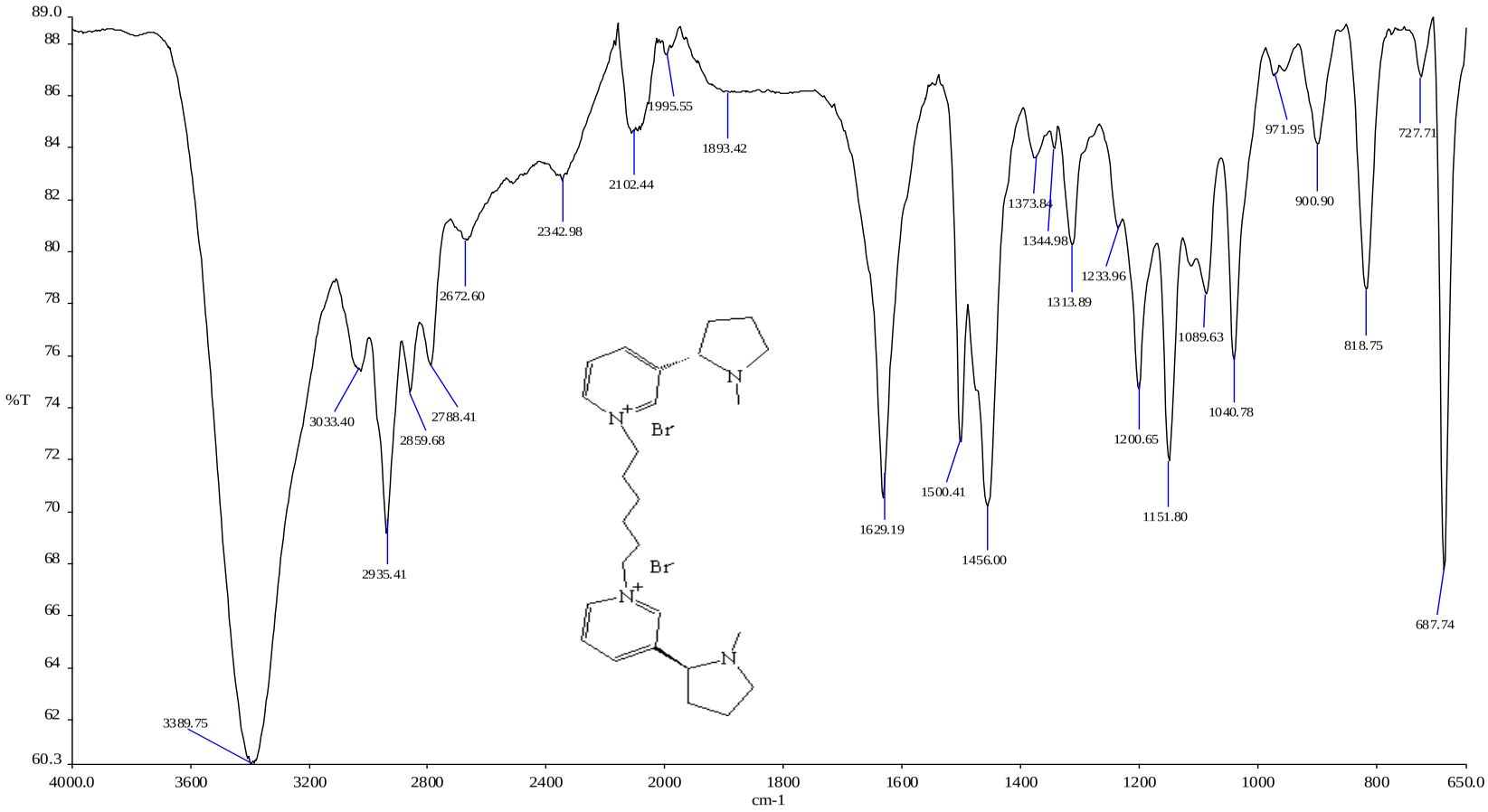
^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ = 1.50-1.58 (m, 4H, CH_2), 1.84-2.16 (m, 10H, CH_2), 2.35 (s, 6H, N-CH_3), 2.42-2.52 (m, 2H, prolin CH_2), 2.58-2.67 (q, 2H, *J* = 9.2 Hz, prolin N-CH_2), 3.38 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz, pirolin N-CH_2), 3.78 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz, prolin N-CH), 4.72 (t, 4H, *J* = 5.8 Hz, piridin N-CH_2), 8.12 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, piridin), 8.64 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, piridin), 9.03 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz, piridin), 9.17 (s, 2H, piridin) ppm.



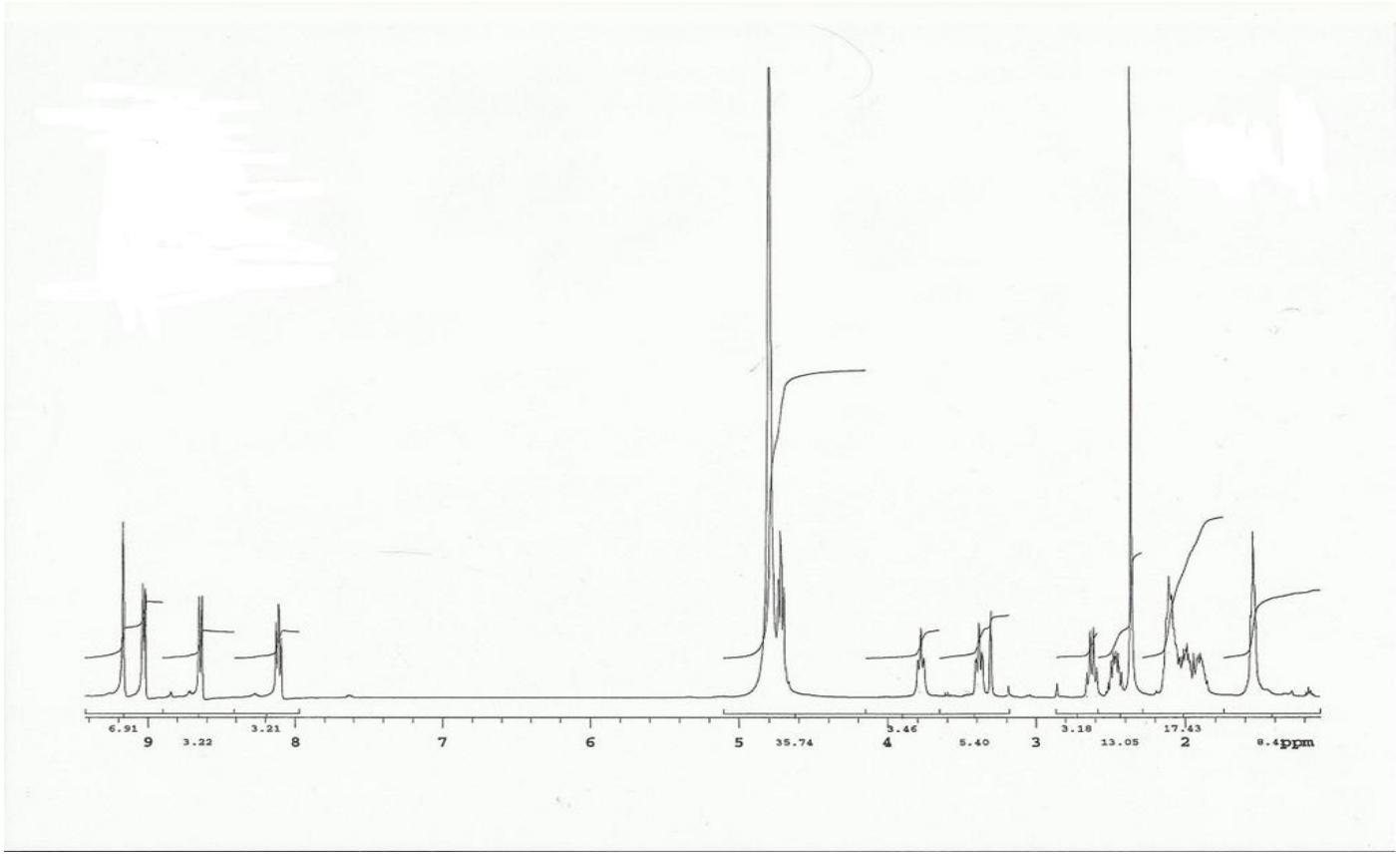
Şekil 5. 1 (S)-(-)-Nikotin'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5. 2 1,6-Dibromohekzanın FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5. 3 Bileşik 1’in FTIR spektrumu (ATR)

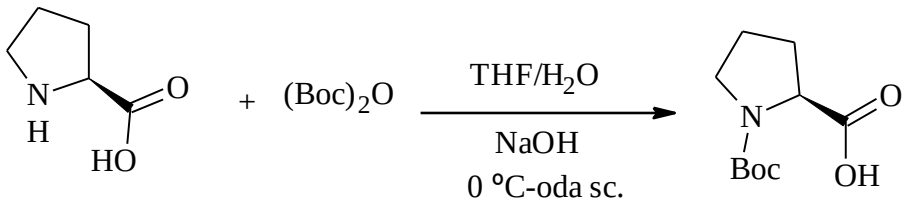


Şekil 5. 4 Bileşik 1'in ^{1}H NMR spektrumu (CD_3OD)

5.3.2 (S)-(-)-Prolin ve L-Hidroksiprolinin Korunmasında Kullanılan Genel Yöntem

10 mL THF/H_2O (2:1) içerisindeki (S)-(-)-prolin veya L-hidroksiprolin (1.0 mmol) süspansiyonuna NaOH (% 10'luk, 0.2 mL) ve di-ter-butil dikarbonat (1.1 mmol, $(Boc)_2O$) 0 ^oC'de eklendi. Çözelti oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Karışımın çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürüne etil asetat eklenerek doymuş $KHSO_4$ çözeltisi ile pH 2'ye ayarlandı. Organik faz su ve brine ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve çözücü uzaklaştırıldı [67].

5.3.3 (2S)-1-(*ter*-Butoksikarbonil)prolidin-2-karboksilik Asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, $C_{10}H_{17}NO_4$)



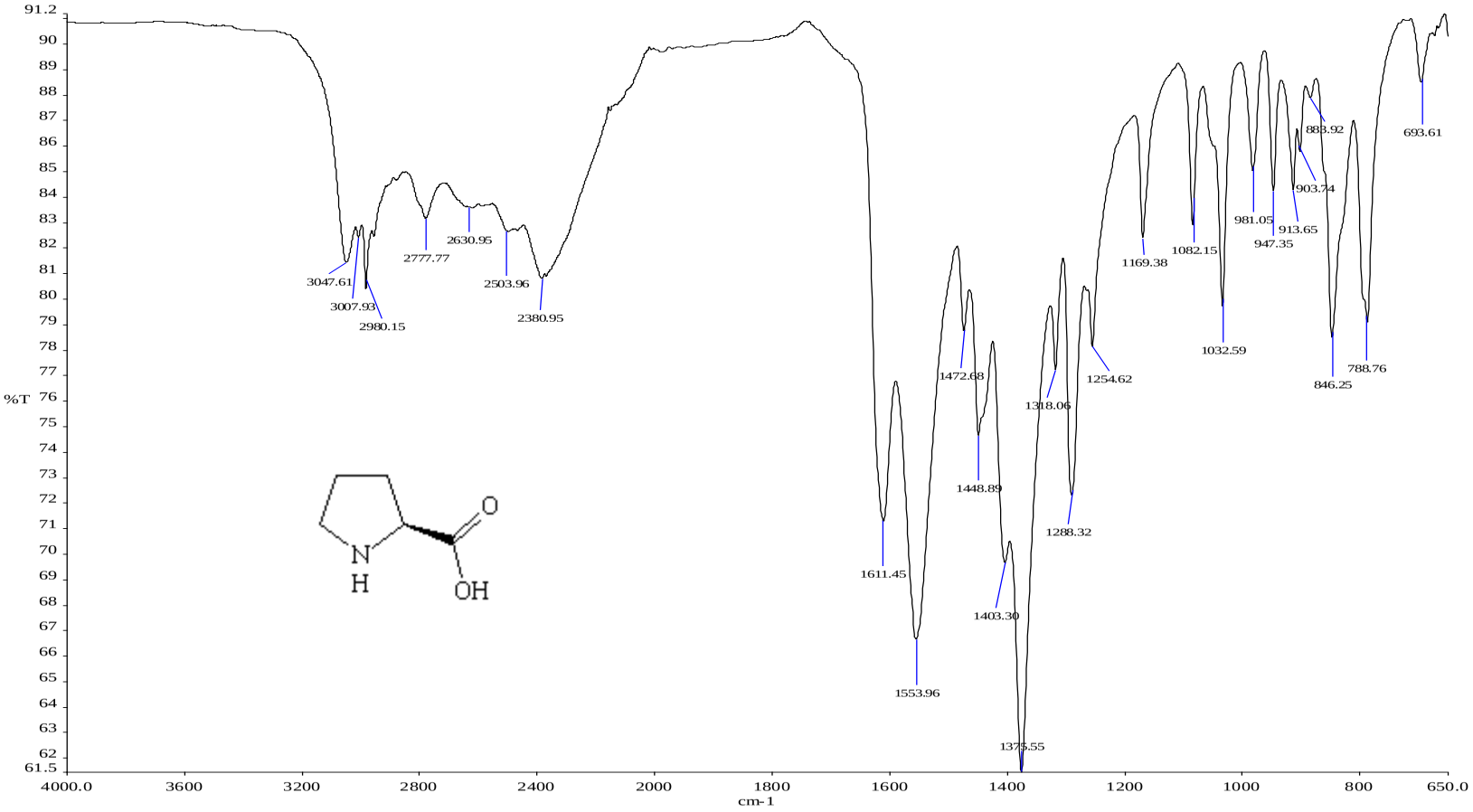
Bileşik 2

Bileşik 2, (S)-(-)-prolin (1.0 mmol) ve Boc_2O (1.1 mmol) kullanılarak genel yönteme göre hazırlandı. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı TLC kontrolü ile belirlendi (etil asetat/n-hekzan 4:1). Genel yöntemdeki yıkama işlemlerinin ardından ham ürün, n-hekzandan kristallendirildi.

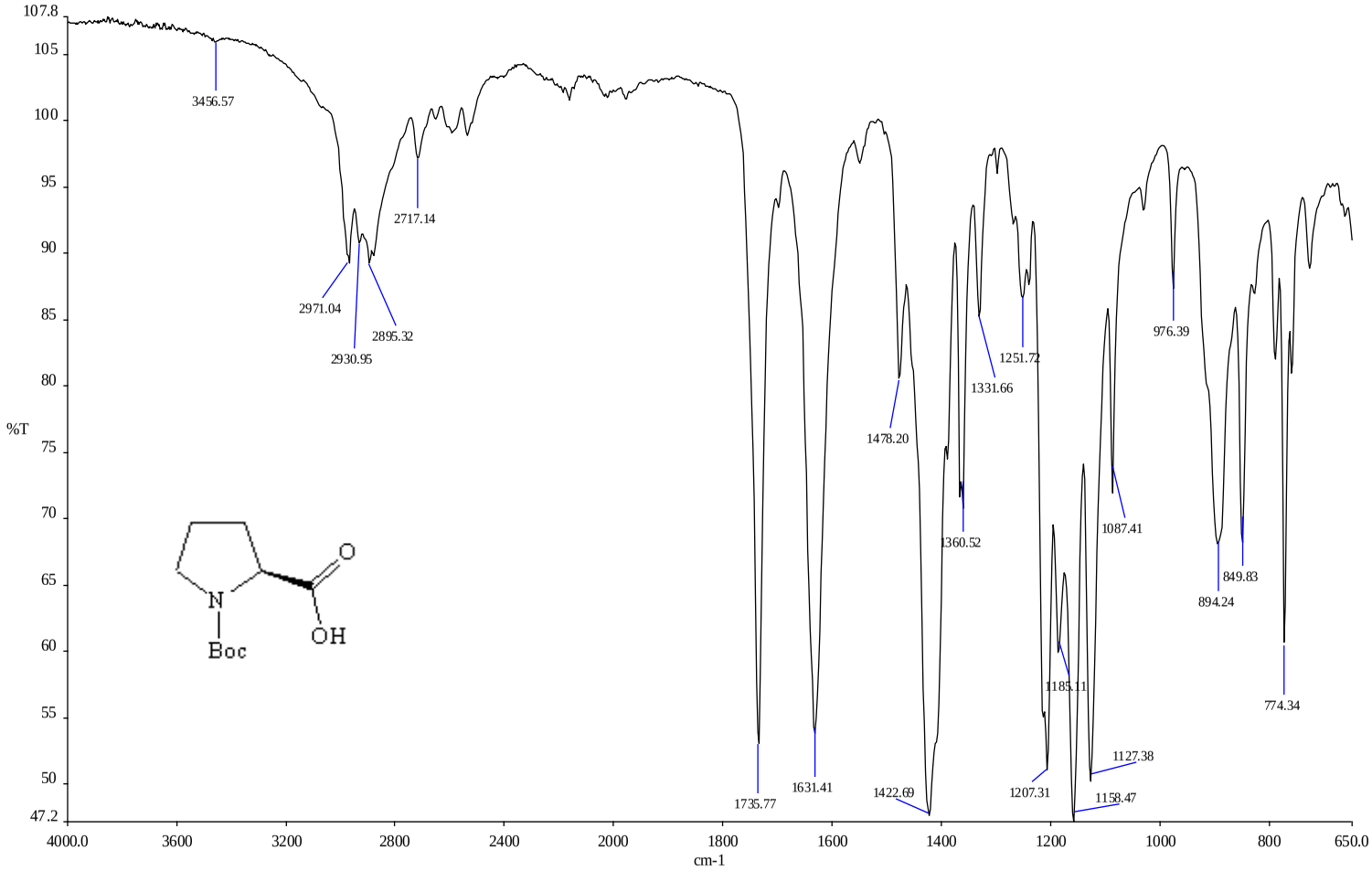
Verim: % 89, beyaz katı, e.n.= 135 ^oC (lit., % 87, beyaz katı, e.n.= 135-135.5 ^oC, [68]).

5.3.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3456 (OH gerilimi), 2971, 2930 ve 2895 (alifatik, C-H gerilimleri), 1735 ve 1631 (C=O gerilimleri), 1478, 1422 ve 1360 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1158 (C-N salınımı) cm^{-1}.

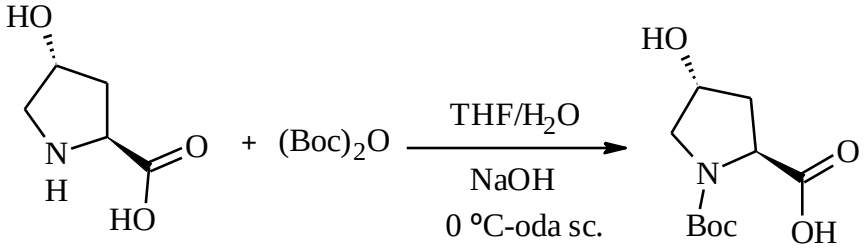


Şekil 5. 5 (S)-(-)-Prolinin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5. 6 Bileşik 2’nin FTIR spektrumu (ATR)

5.3.4 (2S, 4R)-1-(*ter*-Butoksikarbonil)-4-hidroksiprolidin-2-karboksilik Asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, $C_{10}H_{17}NO_5$)



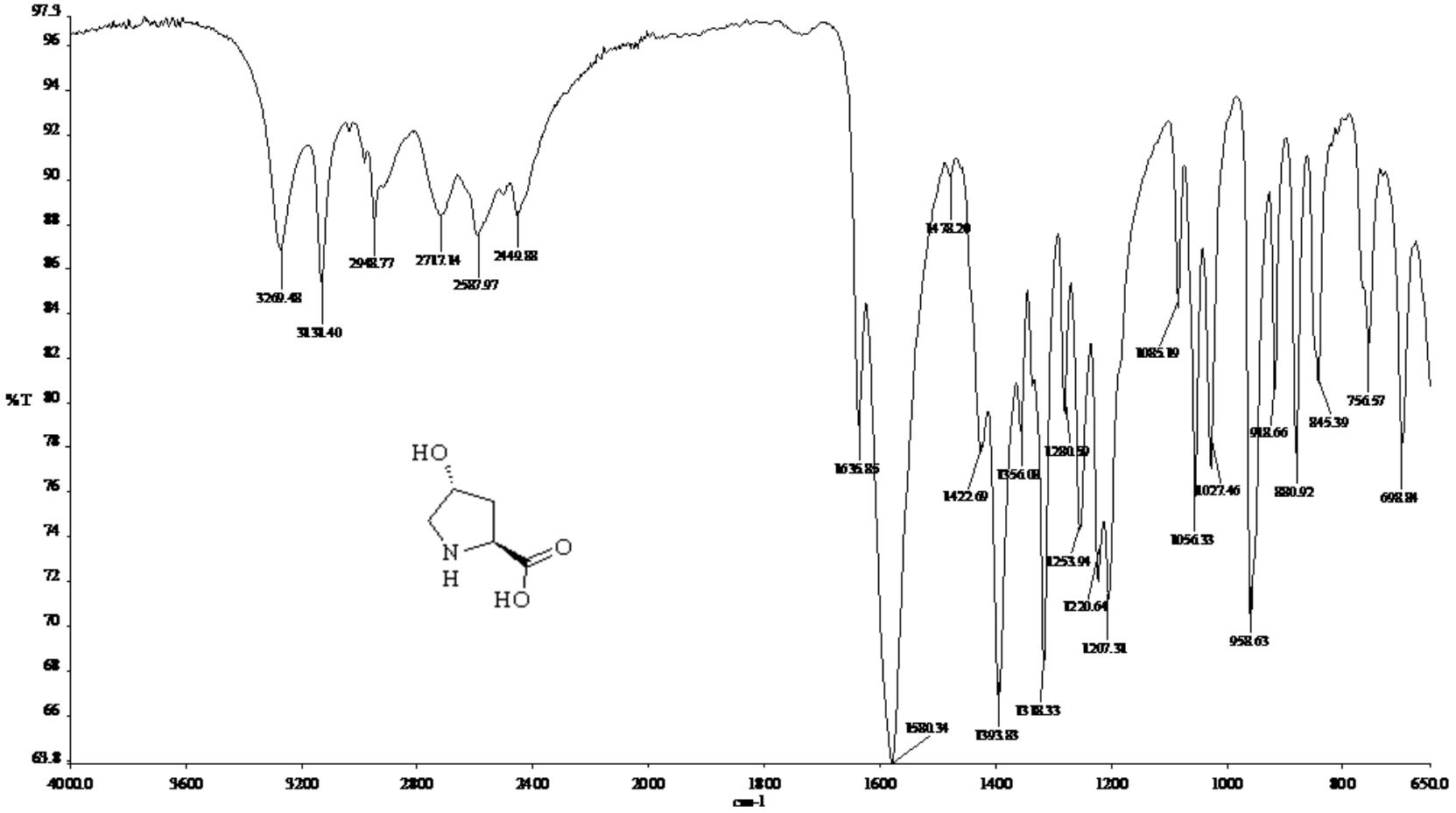
Bileşik 3

Bileşik 3, L-hidroksiprolin (1.0 mmol) ve Boc_2O (1.1 mmol) kullanılarak genel yönteme göre hazırlandı. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı TLC kontrolü ile belirlendi (metanol/etil asetat 1:1). Genel yöntemdeki yıkama işlemlerinin ardından, **Bileşik 3** saf olarak elde edildi [67].

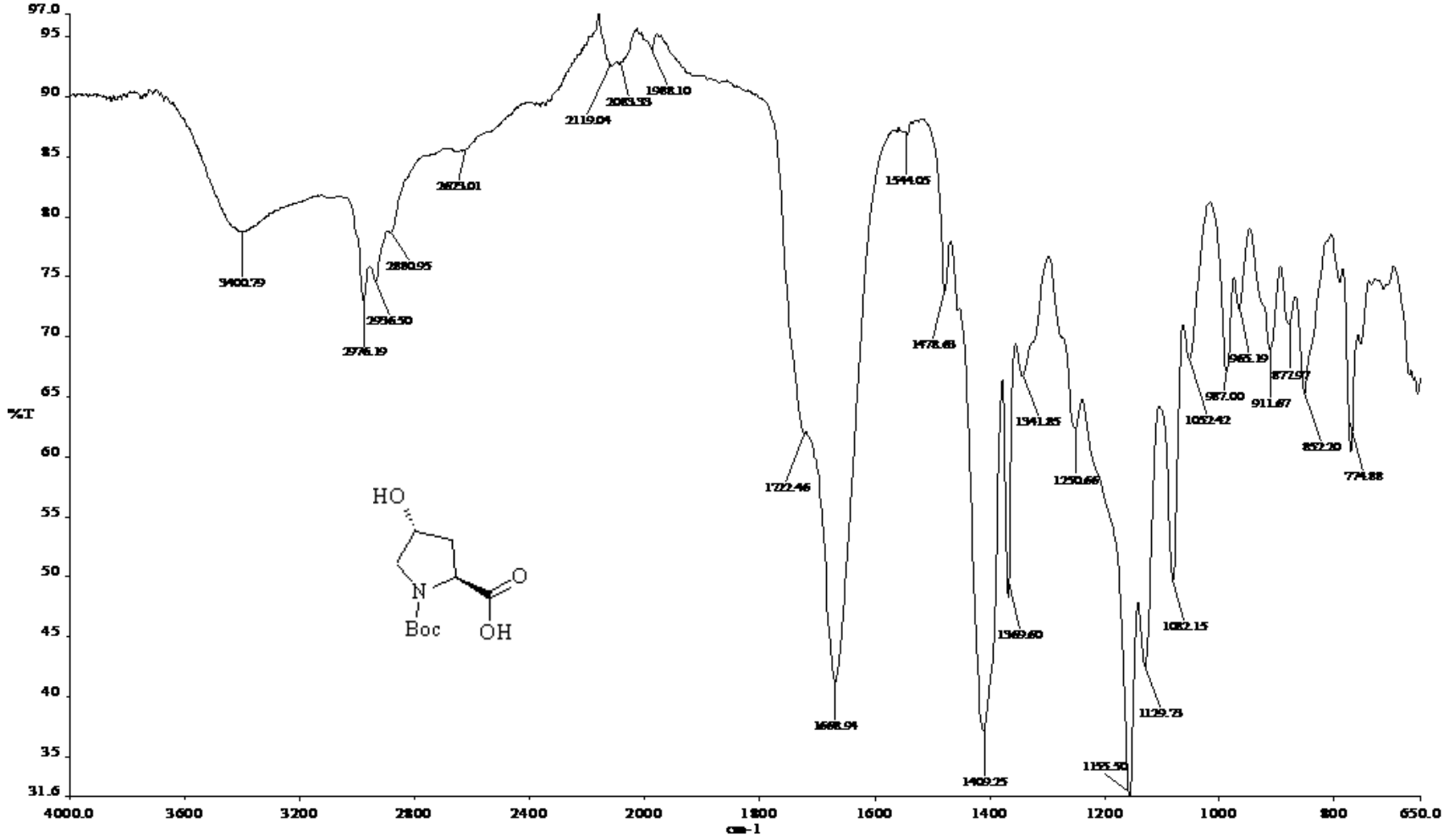
Verim: % 95, renksiz viskoz yağ, (lit., renksiz katı, e.n.= 96 ^oC, [69]).

5.3.4.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3400 (OH gerilimi), 2976, 2936 ve 2880 (alifatik, C-H gerilimleri), 1722 ve 1668 (C=O gerilimleri), 1478, 1409 ve 1369 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1250 (C-O gerilimi), 1155 (C-N salınımı) cm^{-1}.



Şekil 5. 7 L-Hidroksiprolin'in FTIR spektrumu (ATR)



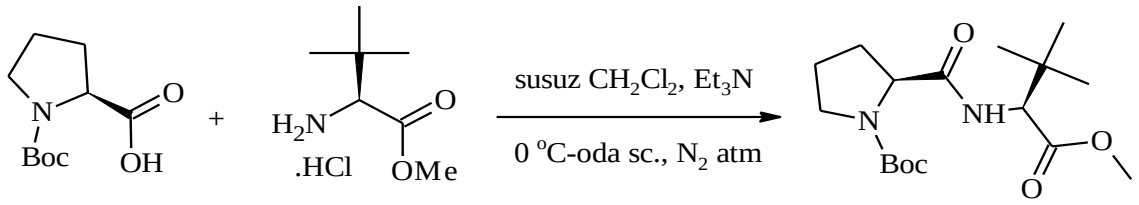
Şekil 5. 8 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (ATR)

5.3.5 Amitleşme Ürünlerinin Eldesinde Kullanılan Genel Yöntemler

Yöntem 1: Susuz CH_2Cl_2 veya susuz THF içerisindeki **Bileşik 2** veya **Bileşik 3** (1.0 mmol) ve L-ter-lösin metil ester hidroklorür (1.0 mmol) çözeltisine Et_3N (2.0 mmol) eklendi ve karışım 0 ^oC'de 30 dakika karıştırıldıktan sonra DCC (1.2 mmol) ve DMAP (3.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 0 ^oC'de 1 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi ve 16 saat karıştırıldı. Süzülen karışıma su ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. (Çözücü THF ise uzaklaştırıldı ve karışıma etil asetat ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı). Organik faz $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu, süzüldü. Çözücü uçurulduktan sonra elde edilen ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı [70].

Yöntem 2: Susuz THF içerisindeki **Bileşik 2** ya da **Bileşik 3** (0.9 mmol) ve HOBt (1.1 mmol) çözeltisine DIC (1.1 mmol) 0 ^oC'de ilave edildi. Ardından baz olarak Et_3N veya N-metilmorfolin (2.2 mmol) eklendi ve reaksiyon 15 dakika karıştırıldı. Amin olarak L-ter-lösin metil ester hidroklorür veya N-aminomorfolin (1.1 mmol) eklenerek 1 saat daha 0 ^oC'de karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon, oda sıcaklığına getirilerek 16-20 saat karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde karışım süzüldü, THF uçuruldu. Ham ürün etil asetat ile çözülerek sırasıyla; 1 M HCl, doygun $NaHCO_3$, brine ve su ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü. Çözücü uçurulduktan sonra elde edilen ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı [71].

5.3.6 (S)-*ter*-Butil 2-[(S)-1-metoksi-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilkarbamoil] prolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 4, $C_{17}H_{30}N_2O_5$)



Bileşik 2 **Bileşik 4**

Yöntem 1'e göre sentezlenen **Bileşik 4'**ün ham ürünü kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan 1:1) uygulanarak saflaştırıldı.

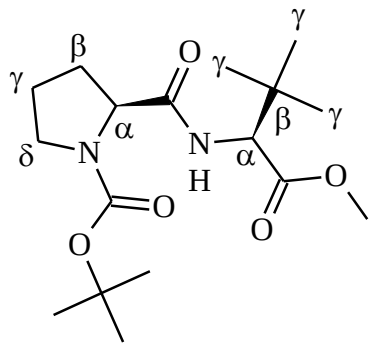
Verim: % 82.2, sarı renkli yağ.

Yöntem 2'ye göre sentezlenen **Bileşik 4**'ün ham ürünü kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan 3:2) uygulanarak saflaştırıldı.

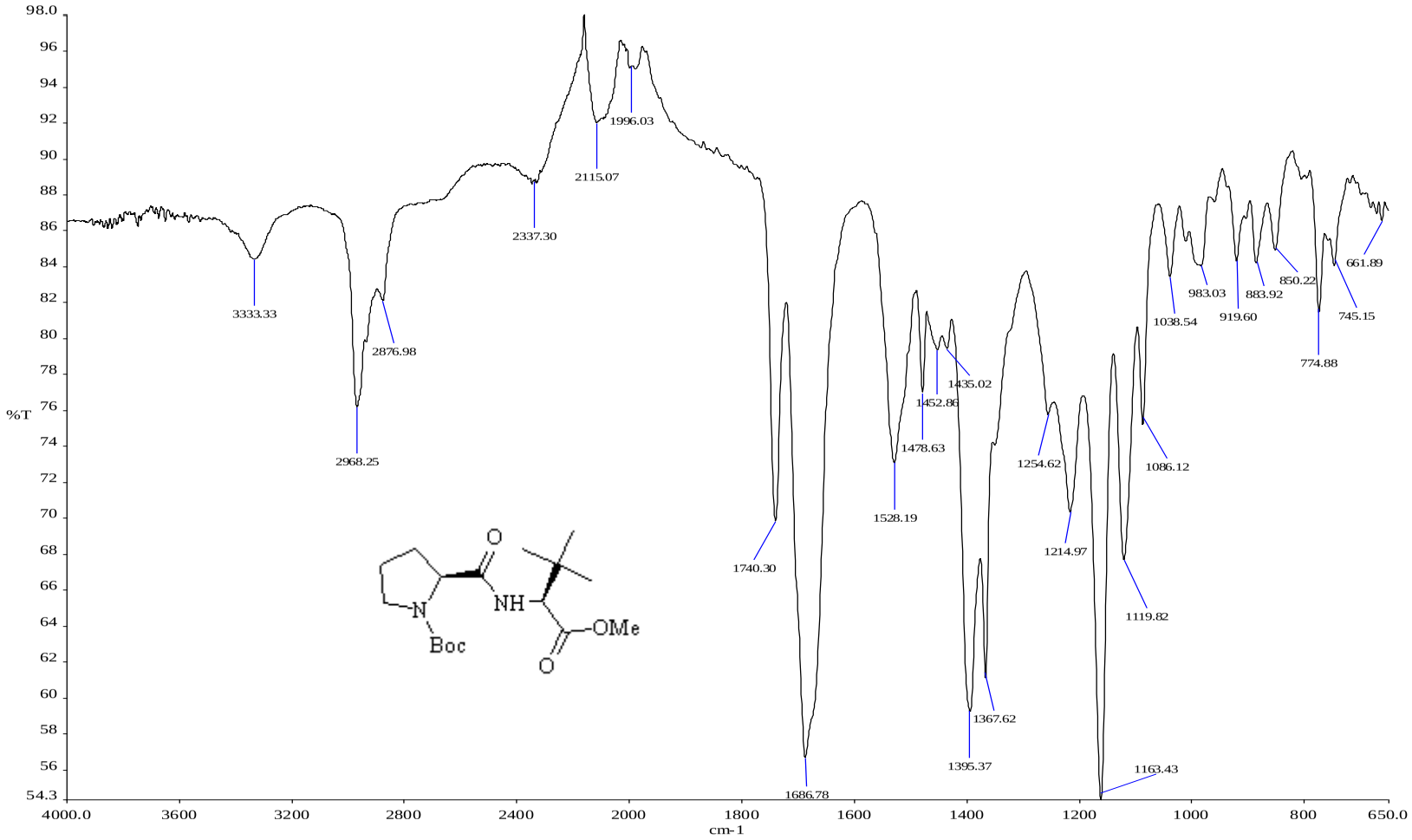
Verim: % 58, sarı renkli yağ.

5.3.6.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

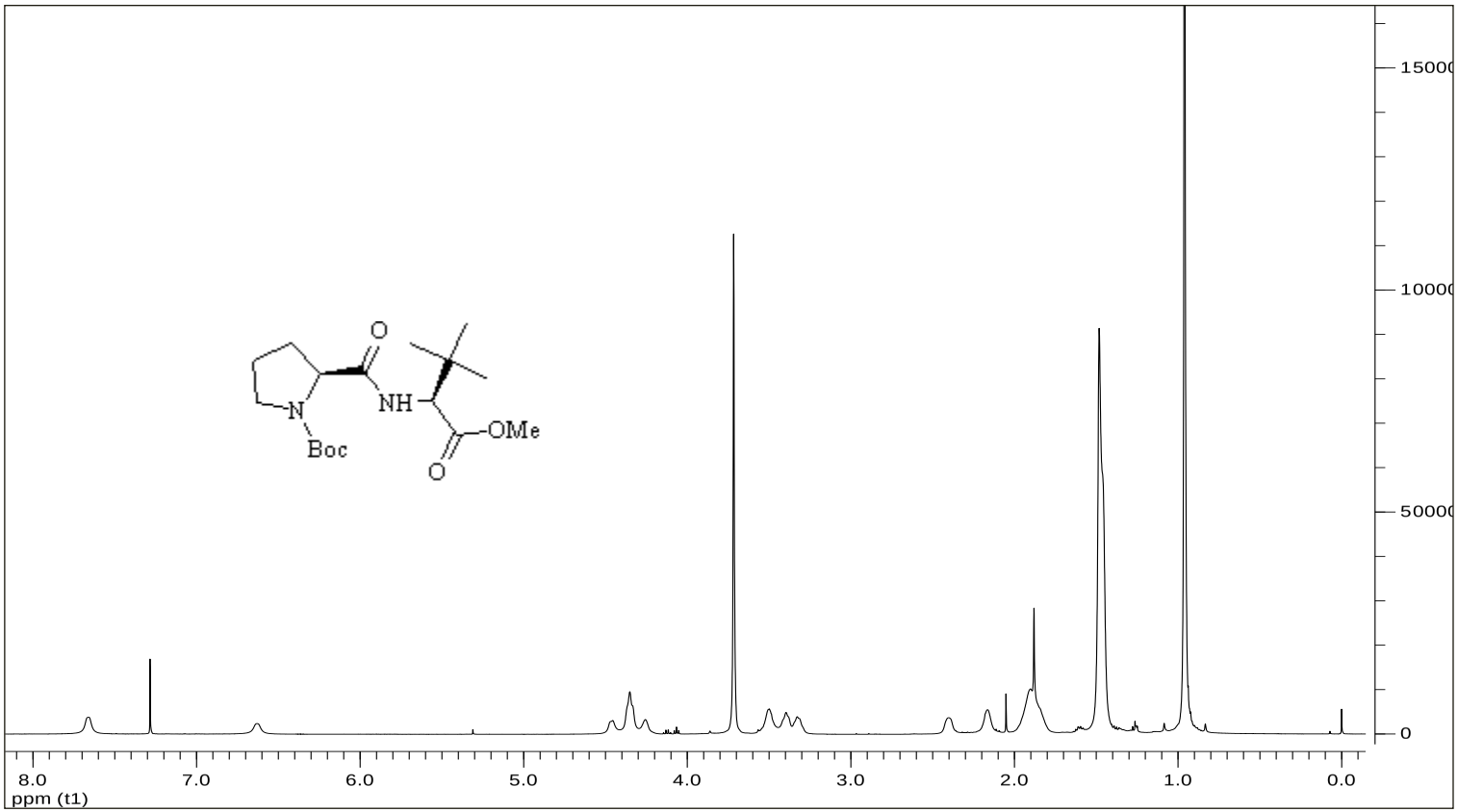
FTIR (ATR): ν = 3333 (NH gerilimi), 2968 ve 2876 (alifatik, C-H gerilimleri), 1740 ve 1686 (C=O gerilimleri), 1478, 1452, 1395 ve 1367 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1254 (C-O gerilimi), 1163 (C-N salınımı) cm^{-1}.



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.96 (s, 9H, ter-lösin-γ), 1.48 (s, 9H, ter-butil), 1.80-1.88 (m, 2H, Pro-γ), 2.16-2.20 (m, 1H, Pro-β), 2.36-2.42 (m, 1H, Pro-β), 3.31-3.49 (m, 2H, Pro-δ), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 4.25-4.46 (m, 2H, Pro-α ve ter-lösin-α), 7.65 (bs, 1H, ter-lösin NH) ppm.

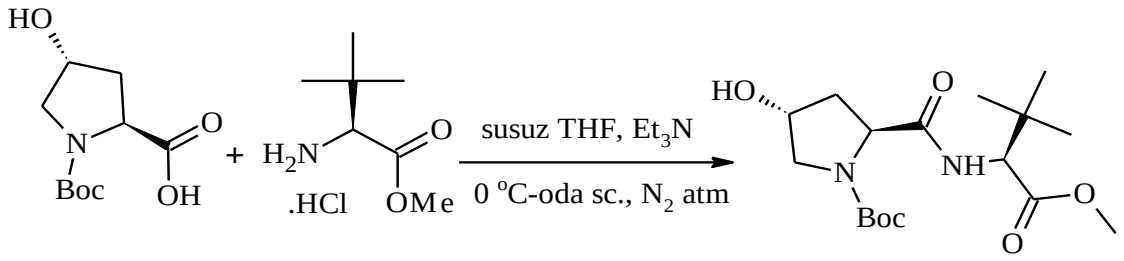


Şekil 5. 9 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5. 10 Bileşik 4'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.3.7 (2S, 4R)-*ter*-Butil 4-Hidroksi-2-[(S)-1-metoksi-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilkarbamoil]prolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, $C_{17}H_{30}N_2O_6$)



Bileşik 3 **Bileşik 5**

Yöntem 1'e göre sentezlenen **Bileşik 5**'in ham ürünü kolon kromatografisi (kloroform/etil asetat 1:4) uygulanarak saflaştırıldı.

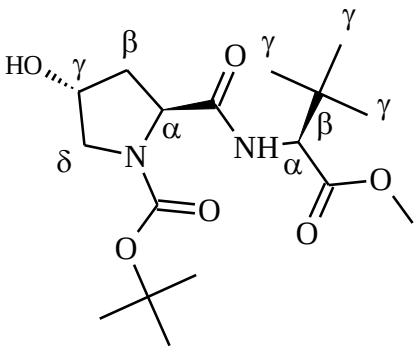
Verim % 38, sarı renkli yağ.

Yöntem 2'ye göre sentezlenen **Bileşik 5'**in ham ürünü kolon kromatografisi (kloroform/etil asetat 1:12) uygulanarak saflaştırıldı.

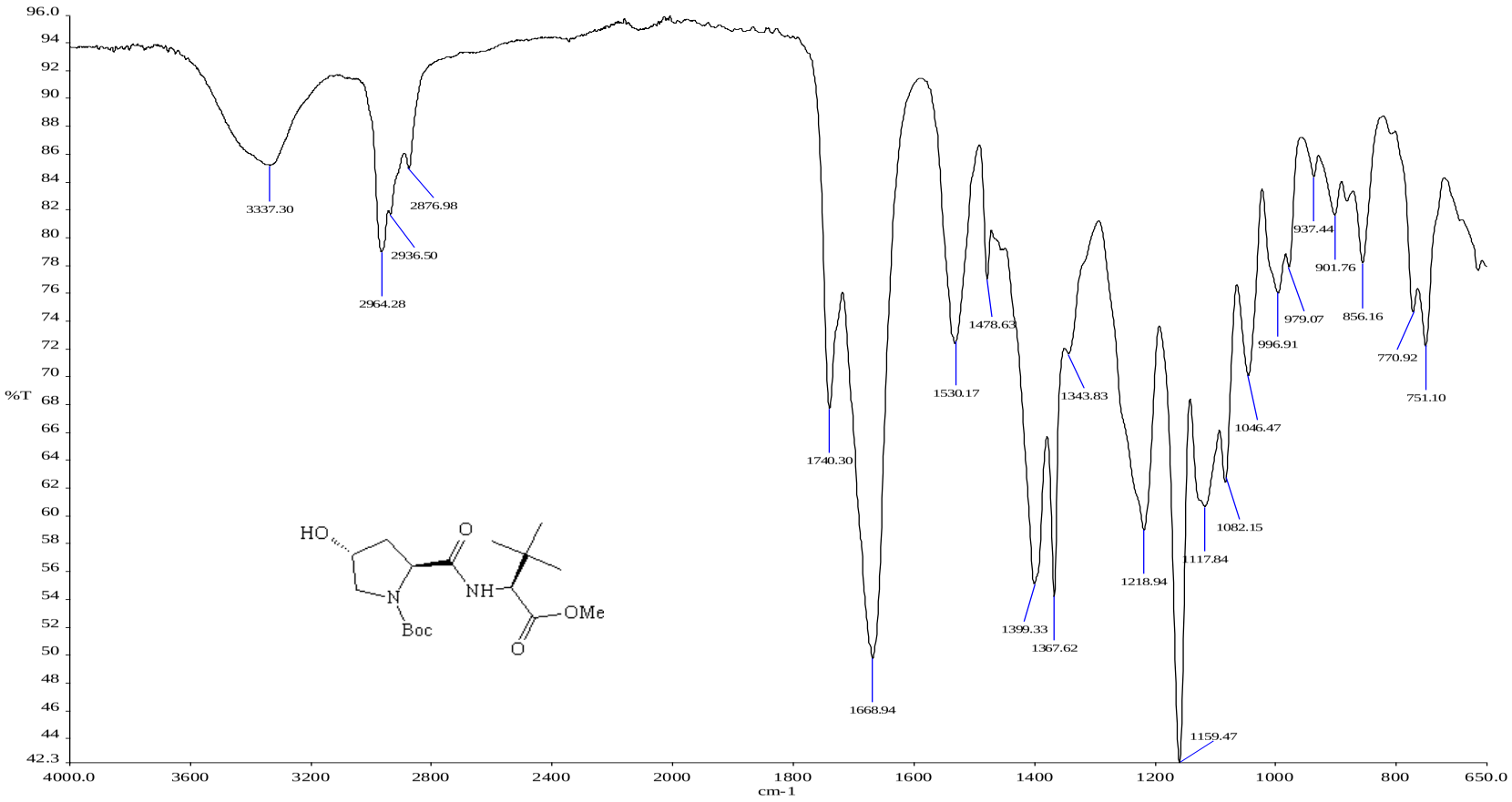
Verim: % 64, sarı renkli yağ.

5.3.7.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

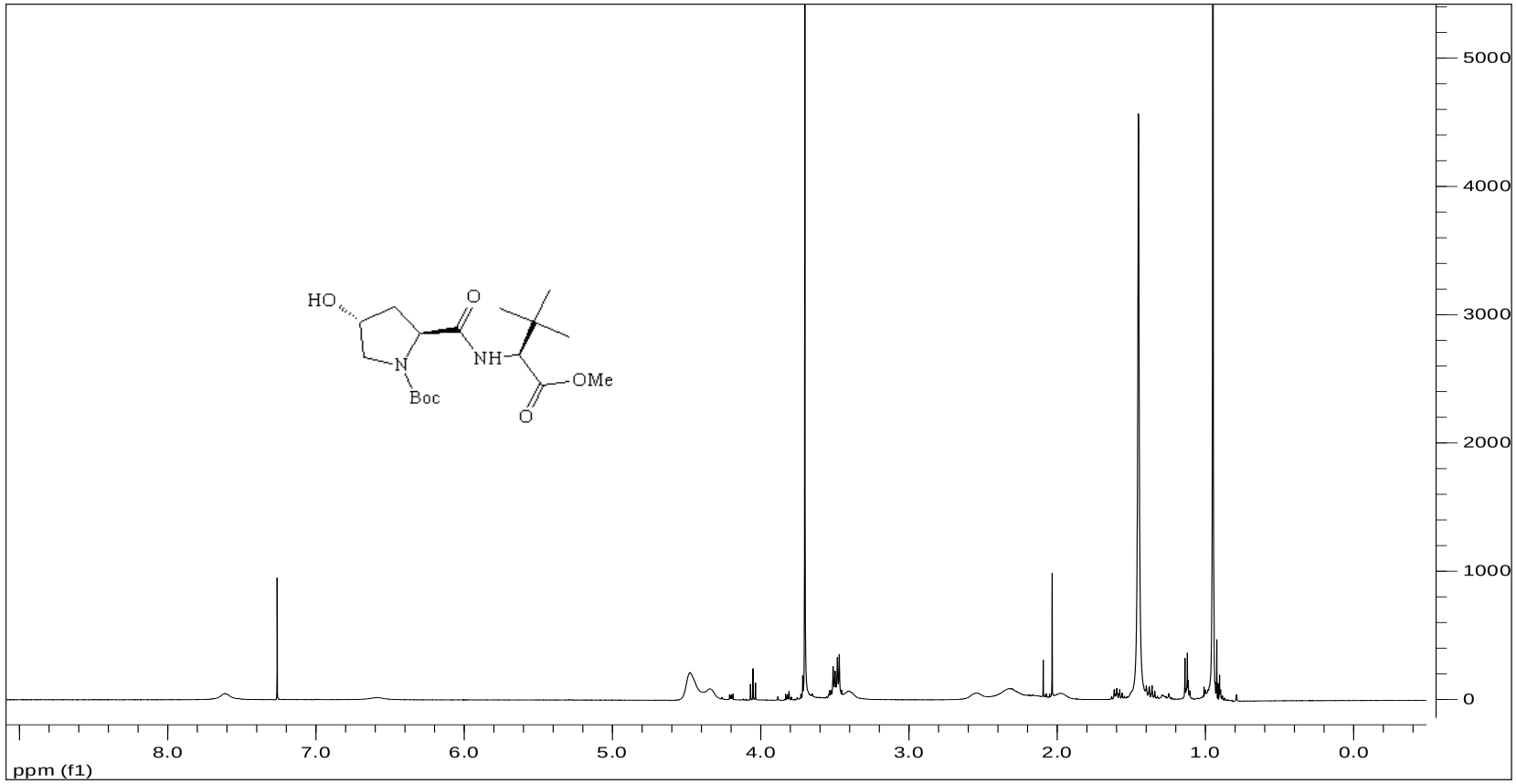
FTIR (ATR): ν = 3337 (NH ve OH gerilimi), 2964, 2936 ve 2876 (alifatik, C-H gerilimleri), 1740 ve 1668 (C=O gerilimleri), 1478, 1399 ve 1367 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1159 (C-N salınımı) cm^{-1}.



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0.95 (s, 9H, ter-lösin-γ), 1.47 (s, 9H, ter-butil), 1.97-2.54 (m, 2H, Pro-β), 3.47-3.51 (m, 2H, Pro-δ), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (t, 1H, *J* = 6.8 Hz, Pro-α), 4.34-4.47 (m, 3H, Pro-γ, ter-lösin-α ve OH), 7.61 (bs, 1H, ter-lösin NH) ppm.

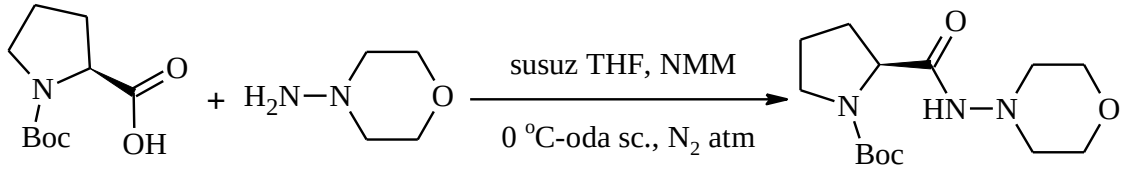


Şekil 5. 11 Bileşik 5'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5. 12 Bileşik 5'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.3.8 (2S)-*ter*-Butil 2-(morfolin-4-ilkarbamoil)prolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 6, $C_{14}H_{25}N_3O_4$)



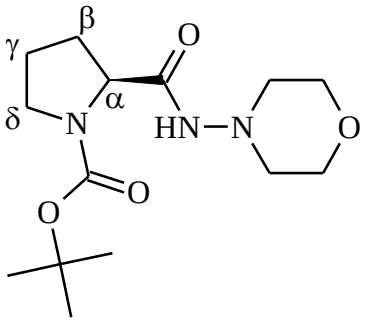
Bileşik 2 **Bileşik 6**

Yöntem 2'ye göre sentezlenen **Bileşik 6'**nın ham ürünü kolon kromatografisi (metanol/etil asetat 1:8) uygulanarak saflaştırıldı.

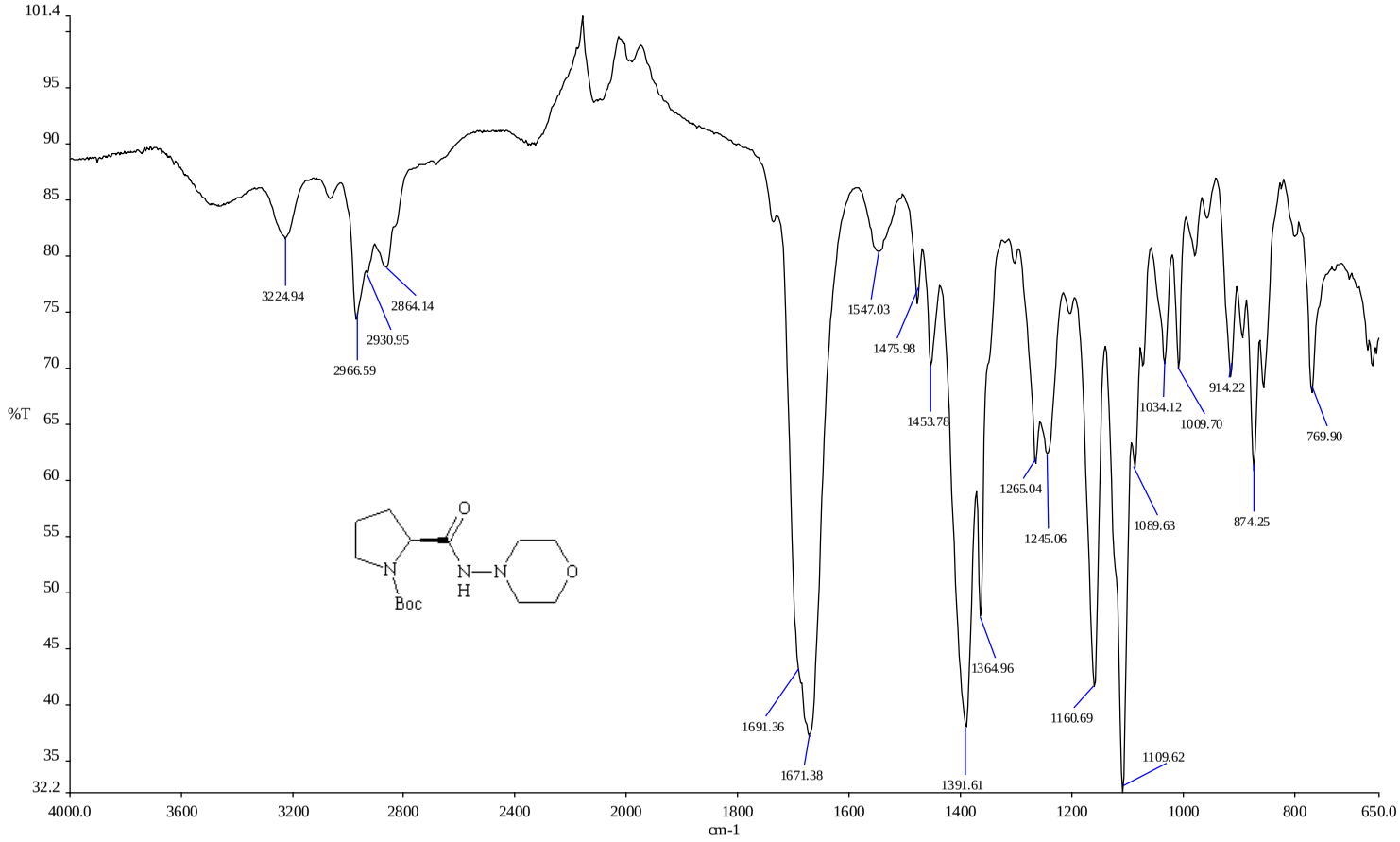
Verim: % 73, sarı renkli yağ.

5.3.8.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

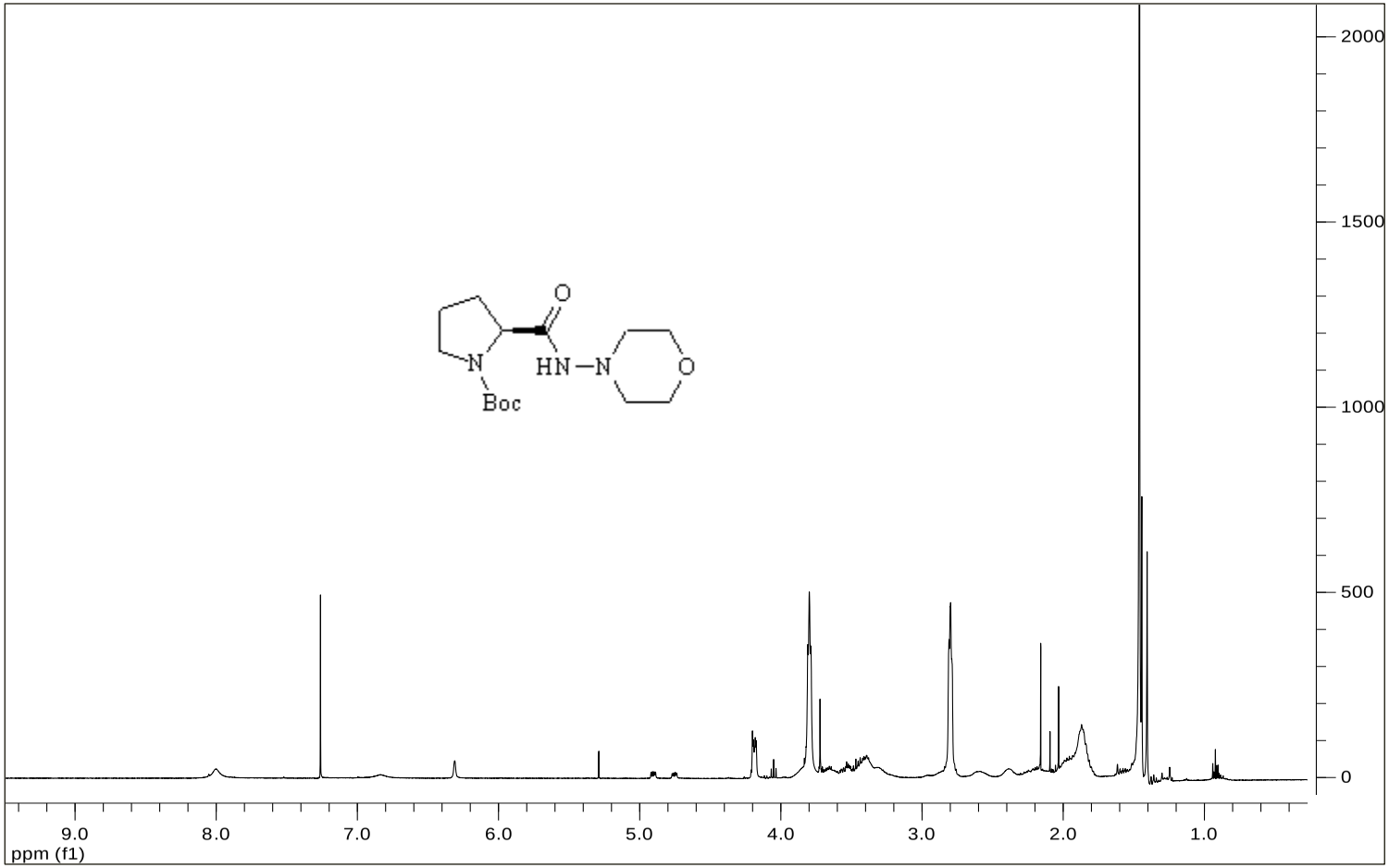
FTIR (ATR): ν = 3224 (NH gerilimi), 2966, 2930 ve 2864 (alifatik, C-H gerilimleri), 1691 ve 1671 (C=O gerilimleri), 1475, 1453, 1391 ve 1364 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1265 (C-O gerilimi), 1160 (C-N salınımı) cm^{-1}.



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1.46 (s, 9H, ter-butil), 1.70-2.22 (m, 4H, Pro-γ ve Pro-β), 2.80 (bt, 4H, morfolin N-CH_2), 3.34-3.50 (m, 2H, Pro-δ), 3.80 (bt, 4H, morfolin OCH_2), 4.16-4.22 (m, 1H, Pro-α), 8.0 (bs, 1H, NH) ppm.



Şekil 5. 13 Bileşik 6’nın FTIR spektrumu (ATR)

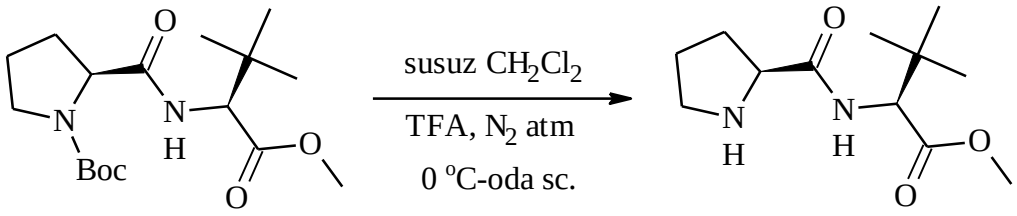


Şekil 5. 14 Bileşik 6'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.3.9 Koruma Grubunun Kaldırılmasında Kullanılan Genel Yöntem

Susuz CH_2Cl_2 (15 mL) içerisinde çözünmüş **Bileşik 4**, **Bileşik 5** veya **Bileşik 6** (1.0 mmol) üzerine 0 ^oC'de azot atmosferi altında trifloroasetik asit (TFA, 27 mmol) damla damla eklendi. Karışım 1 saat 0 ^oC'de karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirilerek 2 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 2 M K_2CO_3 çözeltisi ile bazikleştirildi. Organik faz su ile yıkandıktan sonra $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu, süzüldü, çözücü uzaklaştırıldı [72].

5.3.10 (2S)-Metil 3,3-dimetil-2-{[(2S)-prolidin-2-ilkarbonil]amino}butanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 7, $C_{12}H_{22}N_2O_3$)



Bileşik 4 **Bileşik 7**

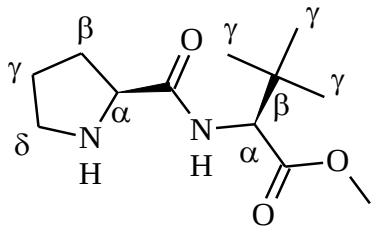
Bileşik 7, genel yöntemde belirtildiği üzere **Bileşik 4**'ün susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA ile muamelesi sonucu saf olarak elde edildi.

Verim: % 98, beyaz katı, e.n.= 90-91 ºC

$[\alpha]^{20}_D$ = -31.9 (c = 2.7, $CHCl_3$)

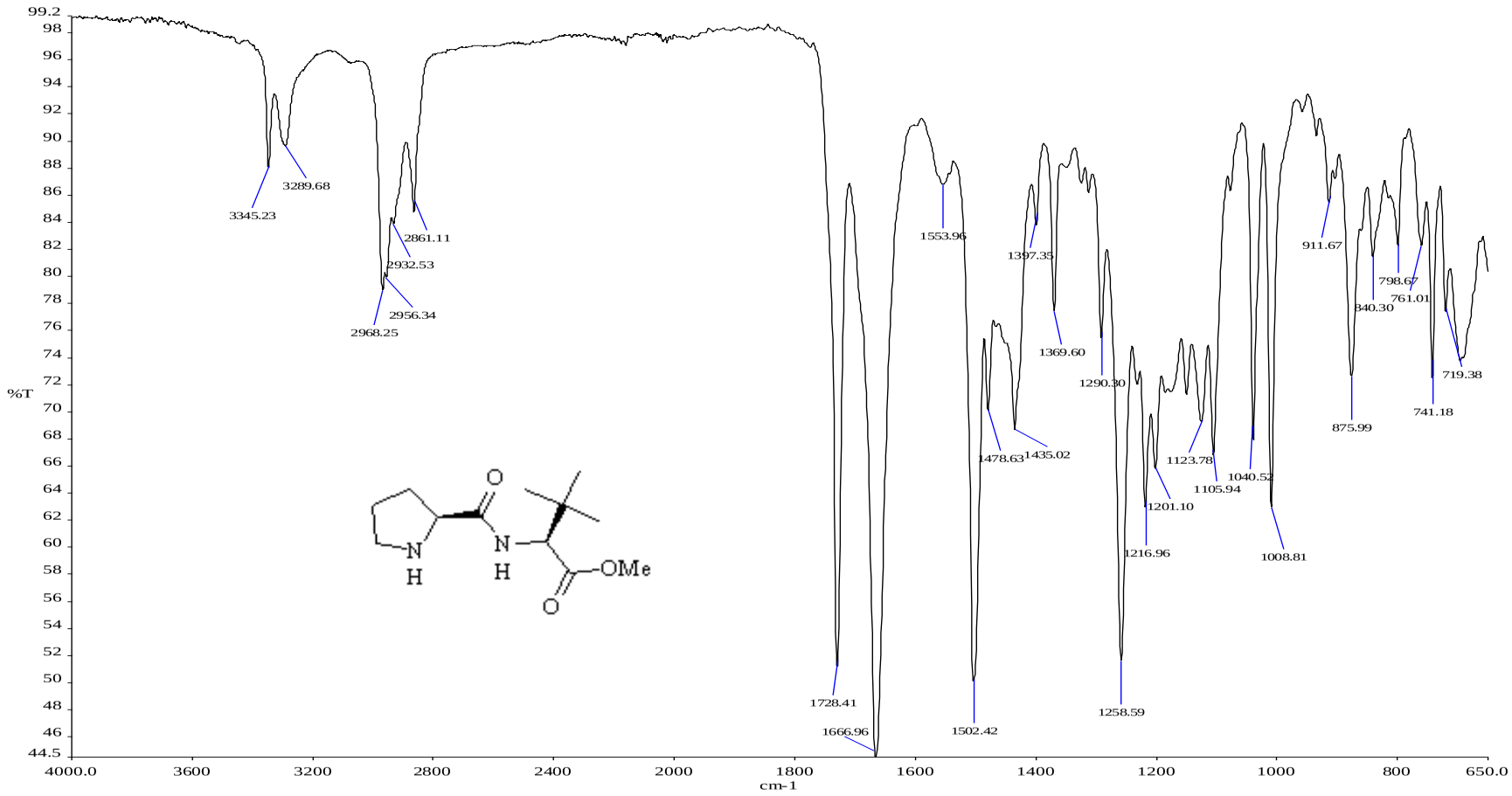
5.3.10.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3345 ve 3289 (NH gerilimleri), 2968, 2956, 2932 ve 2861 (alifatik, C-H gerilimleri), 1728 ve 1666 (C=O gerilimleri), 1478, 1435, 1397 ve 1369 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1258 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

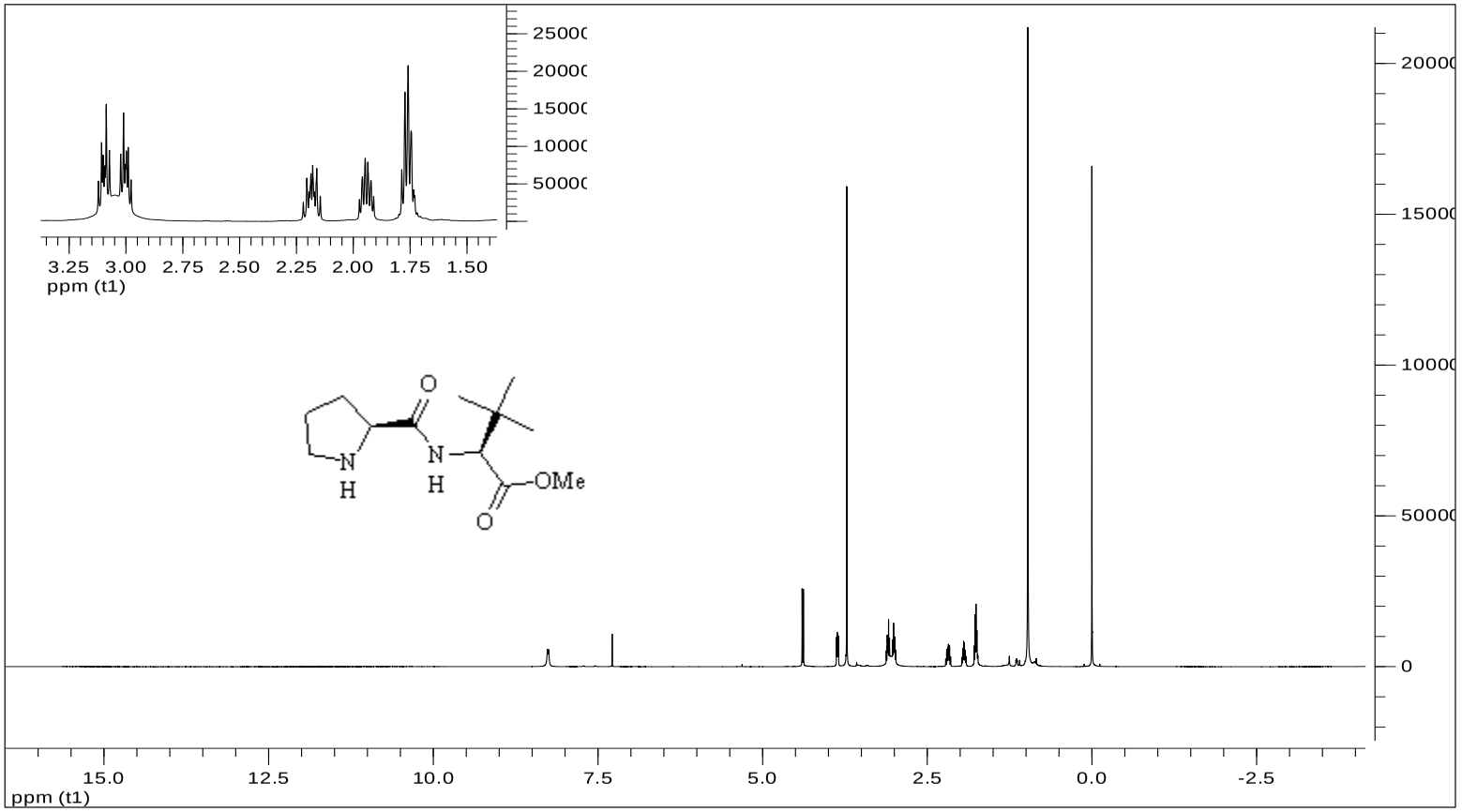


^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.97 (s, 9H, ter-lösin-γ), 1.72-1.79 (m, 2H, Pro-γ), 1.90-1.98 (m, 1H, Pro-β), 2.13-2.22 (m, 1H, Pro-β), 2.96-3.13 (m, 3H, 2xPro-δ, Pro-NH), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (dd, 1H, *J* = 9.2, 5.0 Hz, Pro-α), 4.39 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz, ter-lösin-α), 8.21 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, ter-lösin NH) ppm.

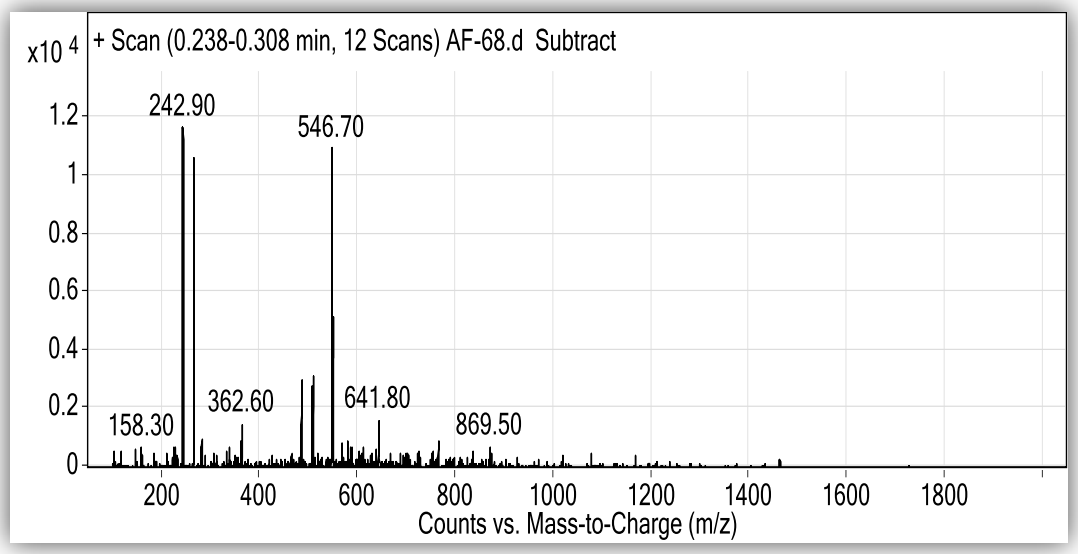
ESI$^{(-)}$-MS: *m/z* = 242.90 [M^+].



Şekil 5. 15 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu (ATR)

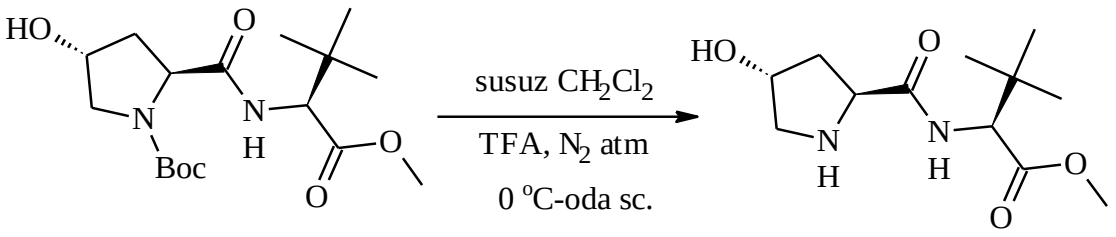


Şekil 5. 16 Bileşik 7'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5. 17 Bileşik 7'nin LC-MS spektrumu

5.3.11 (S)-Metil-2-[(2S, 4R)-4-hidroksiprolidin-2-karboksamido]-3,3-dimetil butanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 8, $C_{12}H_{22}N_2O_4$)



Bileşik 5 **Bileşik 8**

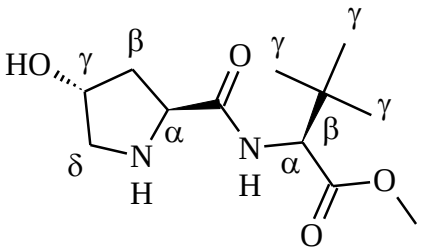
Bileşik 8, genel yöntemde belirtildiği üzere **Bileşik 5**'in susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA ile muamelesi sonucu saf olarak elde edildi.

Verim: % 95, sarı renkli yağ.

$[\alpha]^{20}_D$= -19.5 (c = 4.0, $CHCl_3$)

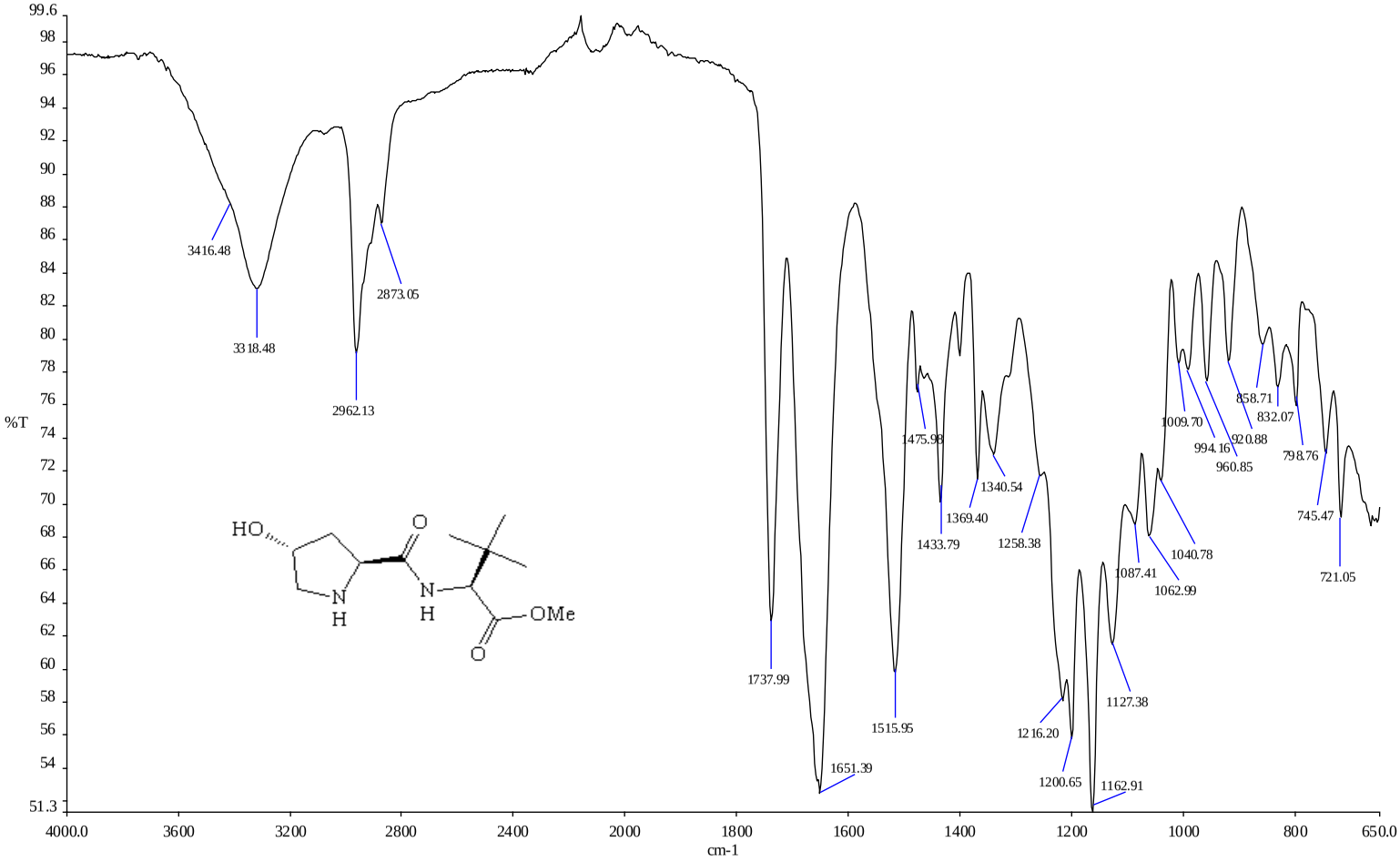
5.3.11.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3416-3318 (OH ve NH gerilimi), 2962, 2873 (alifatik, C-H gerilimleri), 1737 ve 1651 (C=O gerilimleri), 1475, 1433, 1369 ve 1340 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1162 (C-N salınımı) cm^{-1}.

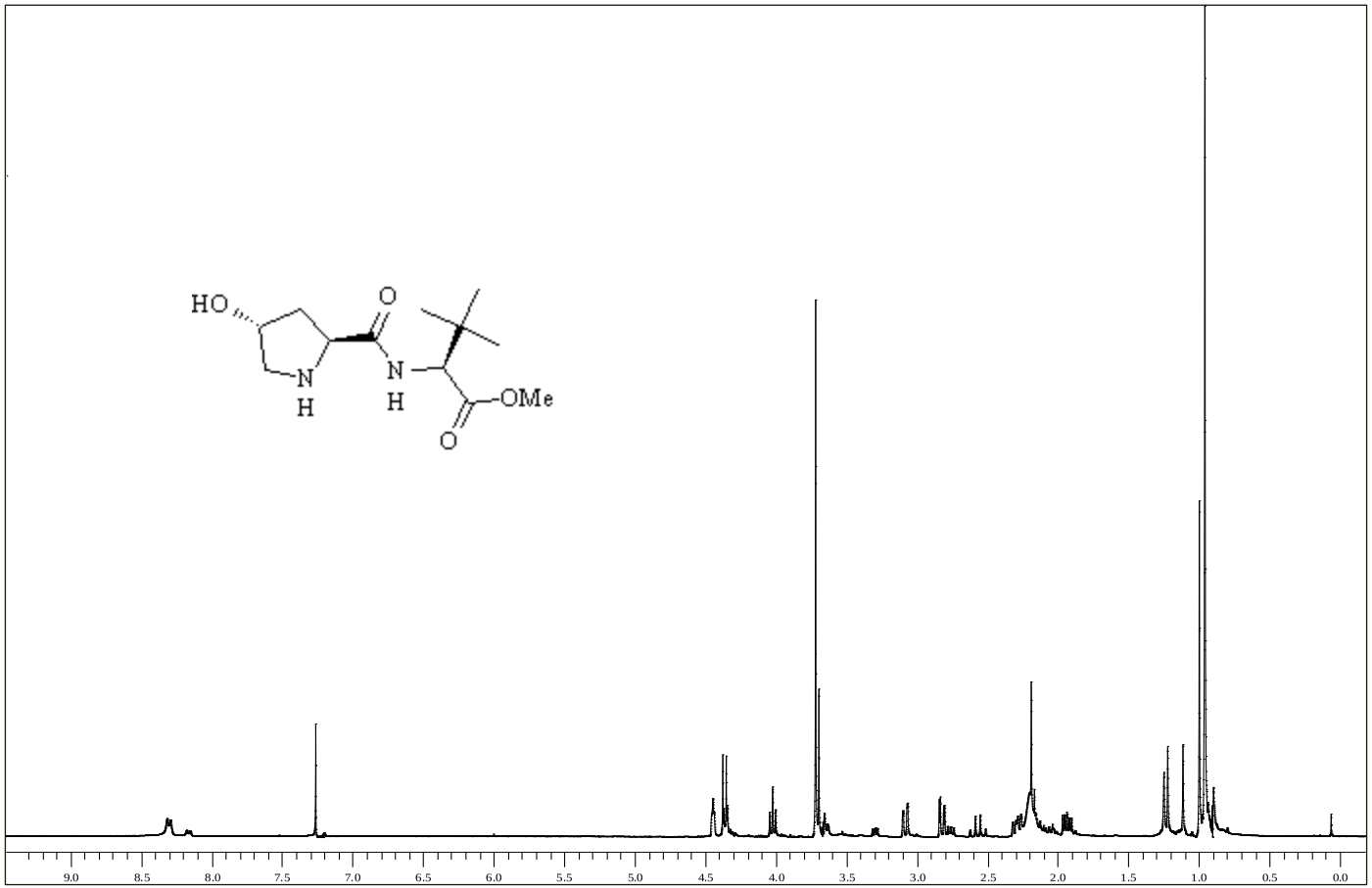


^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0.95 (s, 9H, ter-lösin-γ), 1.90-1.96 (m, 1H, Pro-β), 2.03-2.31 (m, 2H, Pro-β ve Pro-NH), 2.80-2.84 (dd, 1H, *J* = 12.4 Hz, 3.6 Hz, Pro-δ), 3.06-3.09 (bd, 1H, *J* = 12.4 Hz, Pro-δ), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 4.02 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, Pro-α), 4.34-4.37 (m, 2H, Pro-γ ve ter-lösin-α), 4.44 (bs, 1H, OH), 8.30 (bd, 1H, *J* = 8.8 Hz, ter-lösin NH) ppm.

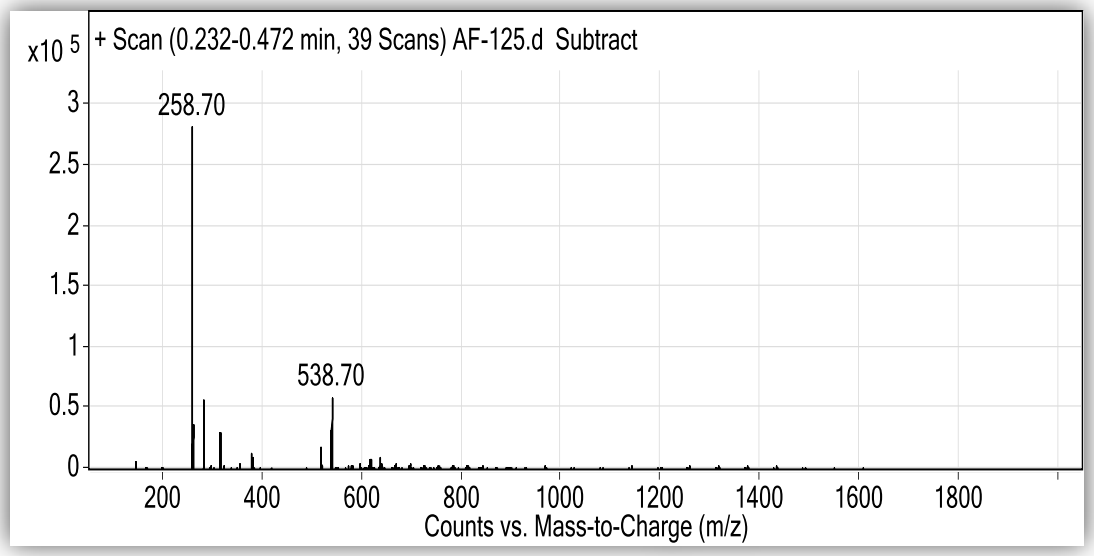
ESI$^{(-)}$-MS: *m/z* = 258.70 [M^+].



Şekil 5. 18 Bileşik 8’in FTIR spektrumu (ATR)

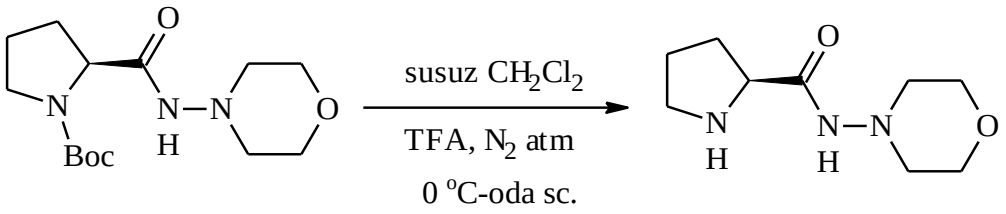


Şekil 5. 19 Bileşik 8'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5. 20 Bileşik 8'in LC-MS spektrumu

5.3.12 (2S)-N-(Morfolin-4-il)pirolidin-2-karboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 9, $C_9H_{17}N_3O_2$)



Bileşik 6 **Bileşik 9**

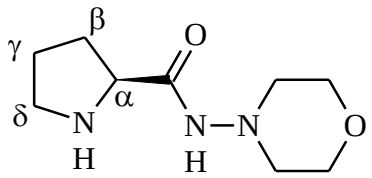
Bileşik 9, genel yöntemde belirtildiği üzere **Bileşik 6**'nın susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA ile muamelesi sonucu saf olarak elde edildi.

Verim: % 96, beyaz katı, e.n.= 103-105 ºC.

$[\alpha]^{20}_D$ = - 36.3 (c = 5.5, $CHCl_3$)

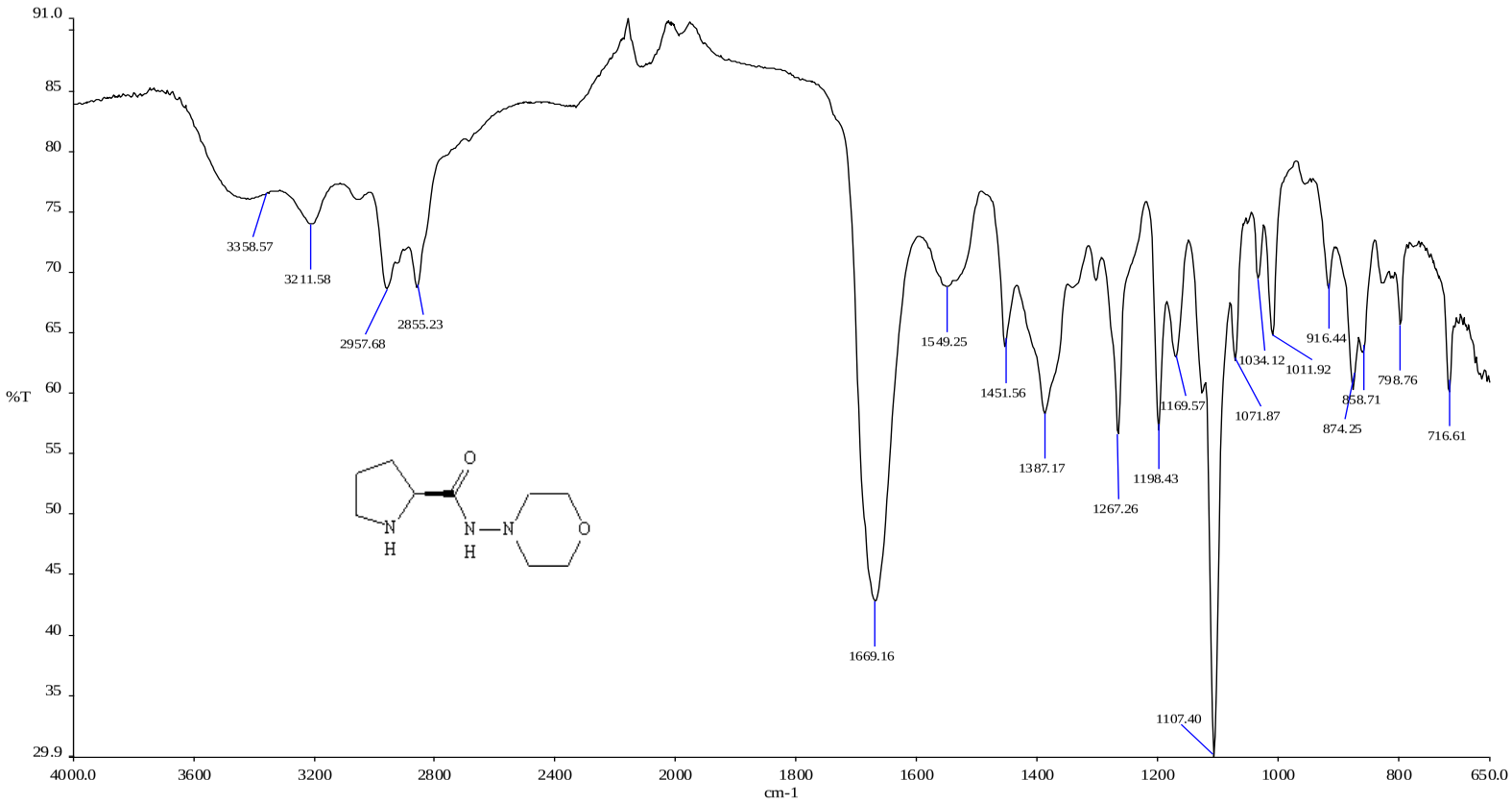
5.3.12.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3358 ve 3211 (NH gerilimleri), 2957 ve 2855 (alifatik, C-H gerilimleri), 1669 (C=O gerilimi), 1451 ve 1387 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1267 (C-O gerilimi), 1107 (C-N salınımı) cm^{-1}.

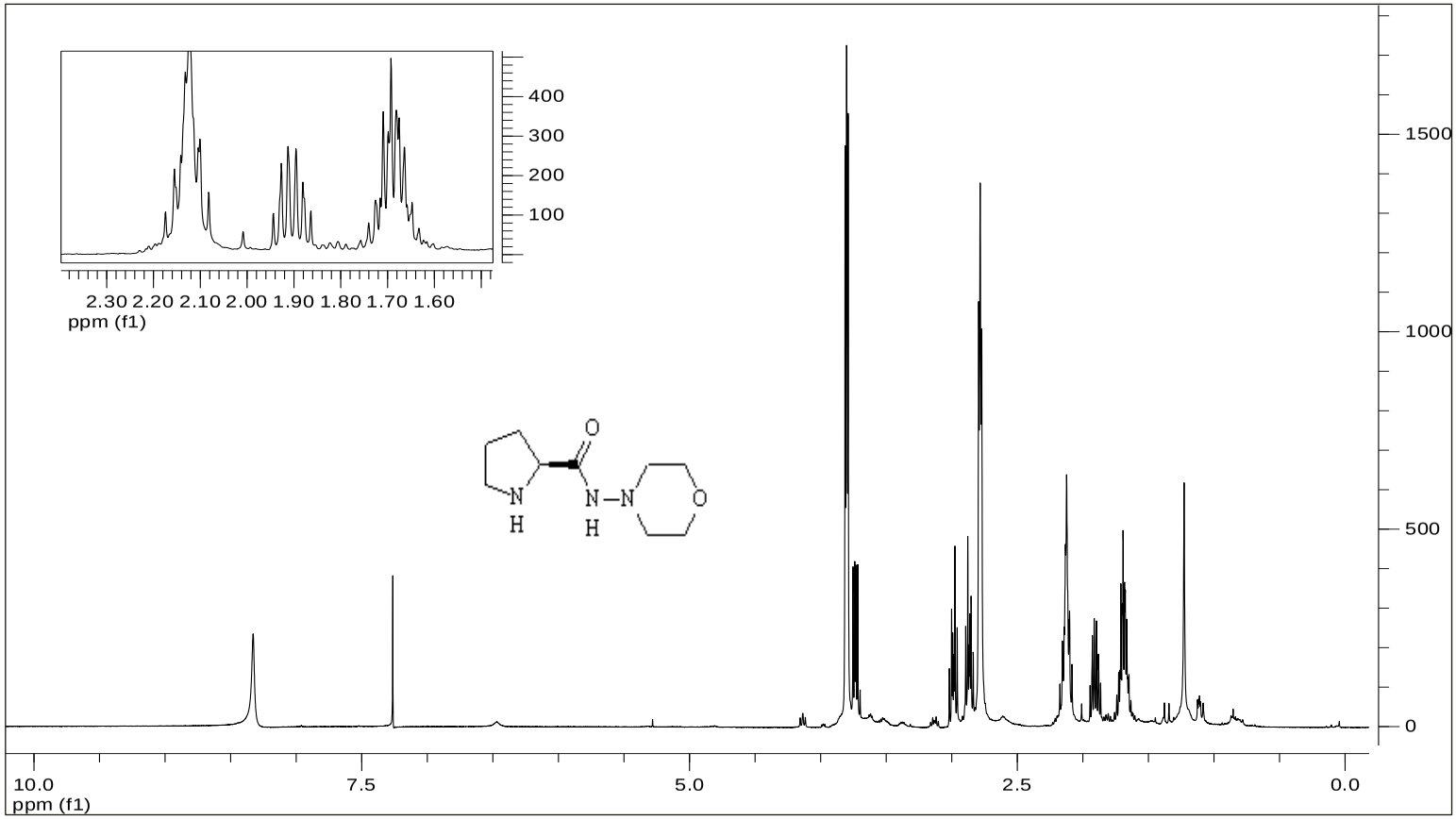


^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1.63-1.73 (m, 2H, Pro-γ), 1.86-1.94 (m, 1H, Pro-β), 2.08-2.17 (m, 2H, Pro-β ve Pro-NH), 2.78 (t, 4H, *J* = 4.7 Hz, morfolin N-CH_2), 2.83-2.89 (m, 1H, Pro-δ), 2.95-3.02 (m, 1H, Pro-δ), 3.69-3.76 (m, 1H, Pro-α), 3.80 (t, 4H, *J* = 5.08 Hz, morfolin OCH_2), 8.32 (bs, 1H, morfolin NH) ppm.

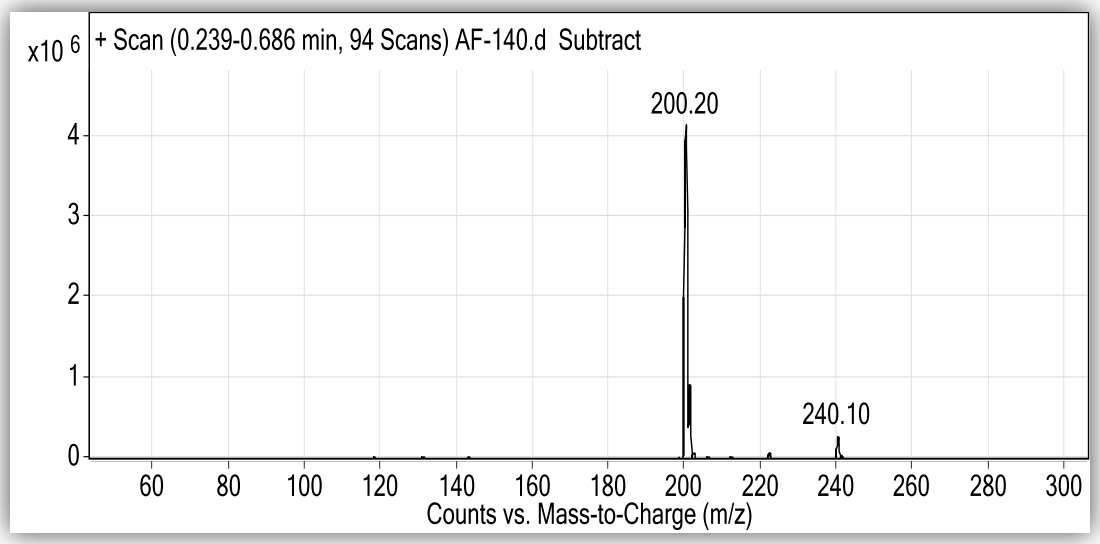
ESI$^{(-)}$-MS: *m/z* = 200.20 [M^+].



Şekil 5. 21 Bileşik 9’un FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5. 22 Bileşik 9'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

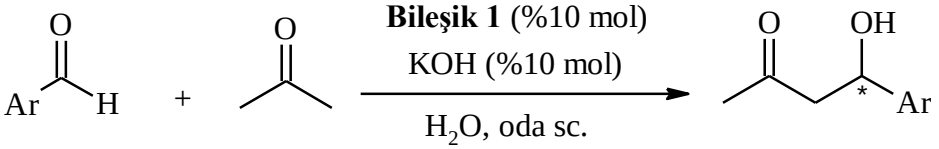


Şekil 5. 23 Bileşik 9'un LC-MS Spektrumu

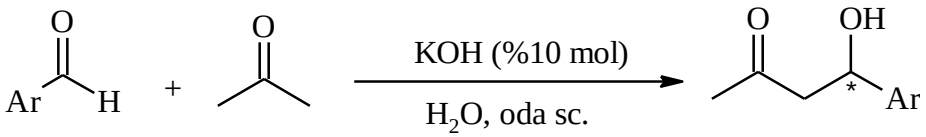
5.4 Aldol Kondenzasyon Ürünlerinin Elde Edilmesi

5.4.1 Bileşik 1 Kullanılarak Aldol Kondenzasyon Ürünlerinin Elde Edilmesi

Yöntem 1a (Katalizörlü Yöntem): Kuru aseton (5.5 mmol), uygun aldehitler (0.2 mmol), KOH (0.02 mmol) ve faz transfer katalizörü (**Bileşik 1**, 0.02 mmol) su içerisinde oda sıcaklığında, reaksiyon ilerleyişi TLC kontrolü ile takip edilerek karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım NH_4Cl ya da NaCl çözeltisi ile doyurulup etil asetat ile ekstraksiyon işlemi uygulandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün uygun çözücü karışımları kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı [73].

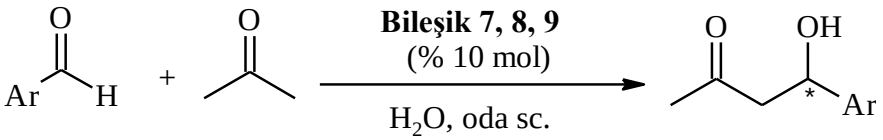


Yöntem 1b (Katalizörsüz Yöntem): Kuru aseton (5.5 mmol), uygun aldehitler (0.2 mmol), KOH (0.02 mmol) su içerisinde oda sıcaklığında, reaksiyon ilerleyişi TLC kontrolü ile takip edilerek karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım NH_4Cl ya da NaCl çözeltisi ile doyurulup etil asetat ile ekstraksiyon işlemi uygulandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve çözücü uçuruldu. Elde edilen ham ürün uygun çözücü karışımları kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

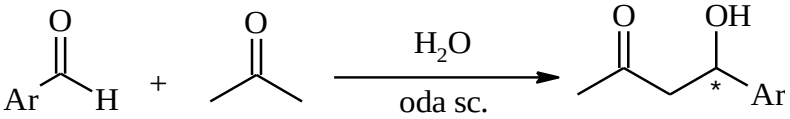


5.4.2 Bileşik 7, Bileşik 8 ve Bileşik 9 Katalizörleri Kullanılarak Aldol Kondenzasyon Ürünlerinin Elde Edilmesi

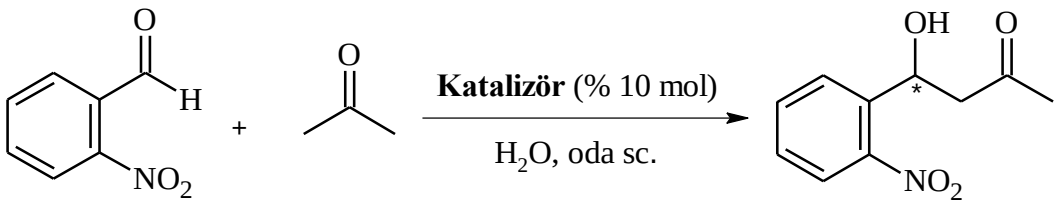
Yöntem 2a (Katalizörlü Yöntem): Aseton (10.0 mmol) ve su karışımına, organokatalizör (**Bileşik 7**, **Bileşik 8**, **Bileşik 9**), (% 10 mol) eklendi ve karıştırıldı. 30 Dakika sonra aldehit (1.0 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi TLC kontrolü ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra doymuş NH_4Cl çözeltisi ile muamele edildi. Etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı, organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü, çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürünler kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı [74].



Yöntem 2b (Katalizörsüz Yöntem): Aseton (10.0 mmol), aldehit (1.0 mmol) su içerisinde oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi TLC kontrolü ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra doymuş NH_4Cl çözeltisi ile muamele edildi. Etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı, organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü, çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürünler kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.



5.4.3 4-Hidroksi-4-(2-nitrofenil)bütan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 10, $C_{10}H_{11}NO_4$)



Bileşik 10

Aseton ve 2-nitrobenzaldehit su içerisinde genel yöntemde (1a ve 2a) belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. Reaksiyonun ilerleyişi TLC (etil asetat/n-hekzan 1:1) kontrolü ile takip edildi. Elde edilen ham ürüne kolon kromatografisi uygulandı (etil asetat/n-hekzan 1:1) ve **Bileşik 10** saf olarak elde edildi.

Sarı katı, e.n.= 60-62 ^{o}C, (lit., sarı katı, e.n.= 59-61 ^{o}C, [75]).

Çizelge 5. 2 Bileşik 1 kullanılarak sentezlenen Bileşik 10'un deneysel sonuçları

Katalizör	Yöntem	Verim (%)	Süre (dk)	Çevirme Açısı $[\alpha]^{20}_D$
Bileşik 1	1a	70	5	+ 0.92 (c = 2.1)
Yok	1b	56	15	-

Çizelge 5. 3 Diğer katalizörler kullanılarak sentezlenen Bileşik 10'un deneysel sonuçları

Katalizör	Yöntem	Verim (%)	Süre (sa)	Çevirme Açısı $[\alpha]^{20}_D$
Bileşik 7	2a	90	3	-16.0 (c = 3.1)
Bileşik 8	2a	41	5	-37.3 (c = 2.7)
Bileşik 9	2a	43	5	-15.2 (c = 1.0)
Yok	2b	20	48	-

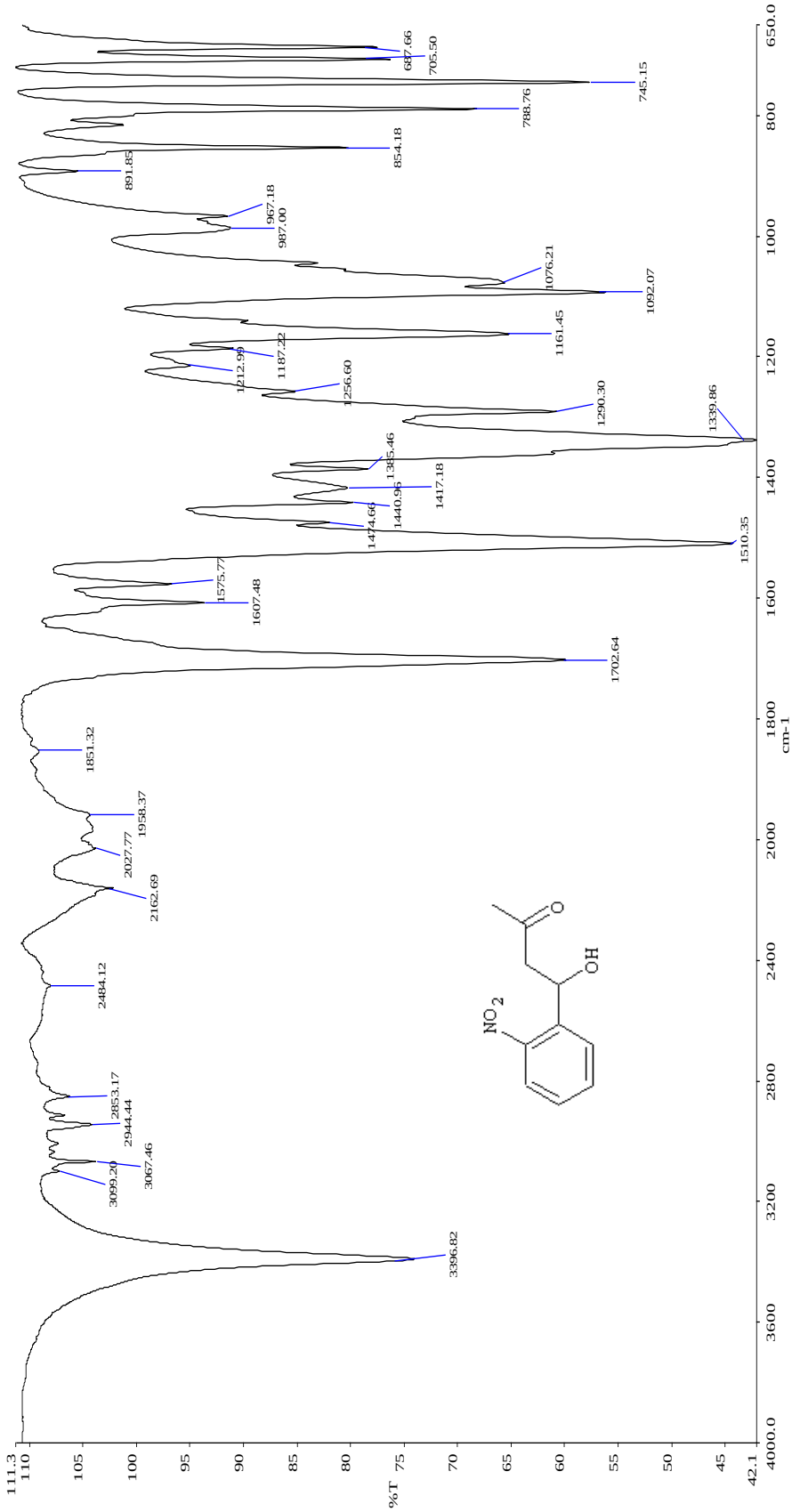
5.4.3.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3396 (OH gerilimi), 3099 ve 3067 (aromatik, =C-H gerilimi), 1702 (C=O gerilimi), 1607 ve 1575 (aromatik, C=C gerilimleri), 1510 ve 1339 (C-NO_2 gerilimleri), 1417 ve 1385 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 854 (disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1}.

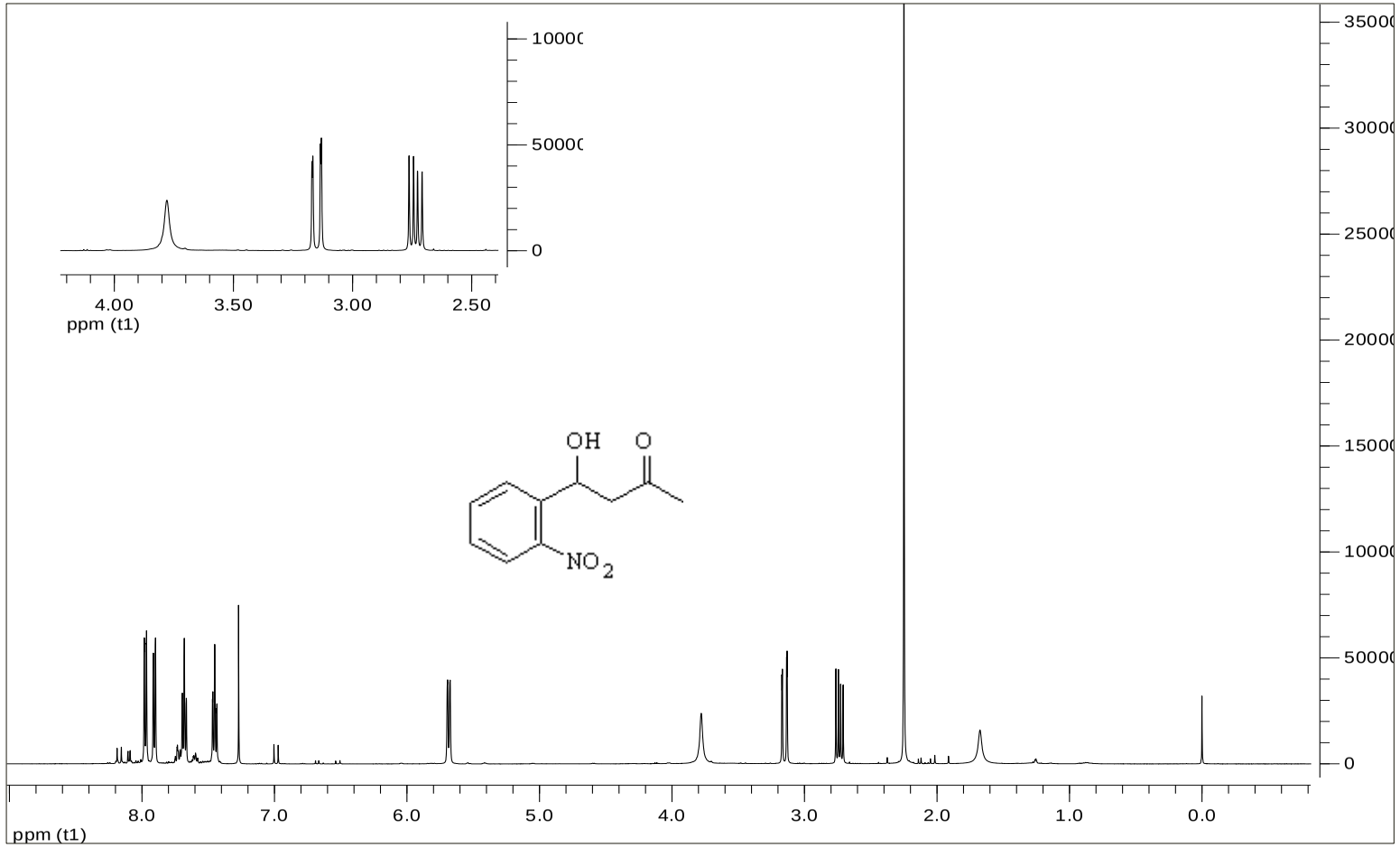
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.70-2.76 (m, 1H, CH_2), 3.13-3.18 (m, 1H, CH_2), 3.77 (bs, 1H, OH), 5.68 (bd, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH), 7.43-7.46 (m, 1H, aromatik), 7.66-7.69 (m, 1H, aromatik), 7.90 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, aromatik), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, aromatik) ppm.

Enantiyoselektivite: % 35.1 ee (katalizör: **Bileşik 8**), (t_R (major izomer, R-(-)) = 8.7 dk, t_R (minor izomer, S-(+)) = 11.1 dk).

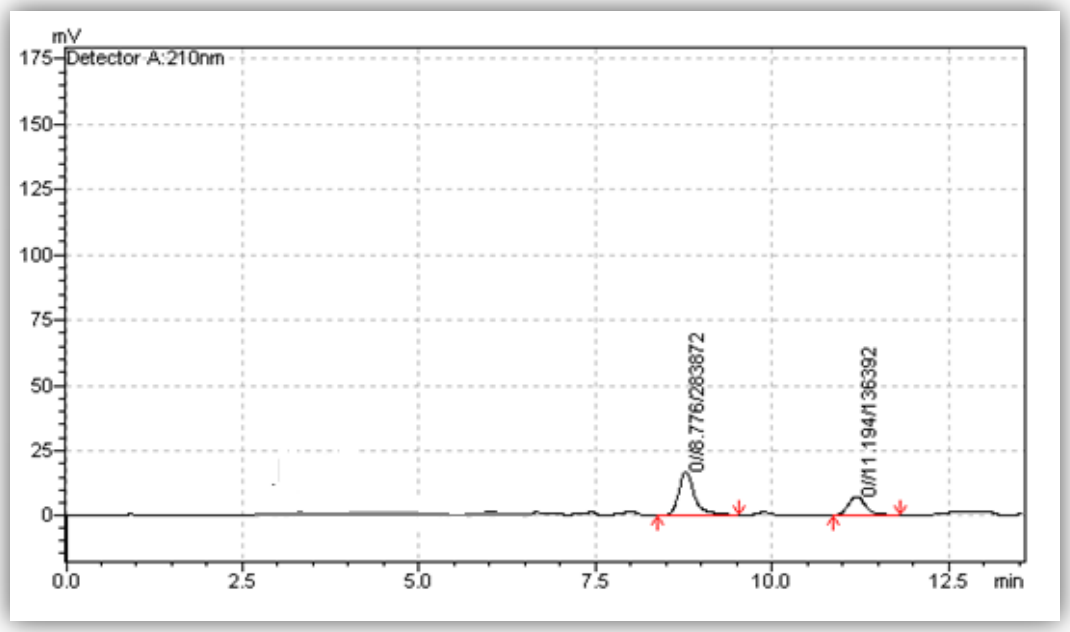
λ = 210 nm, akış hızı = 1.0 mL/dk, etanol/n-hekzan (5:95).



Şekil 5. 24 Bileşik 10'un FTIR spektrumu (ATR)

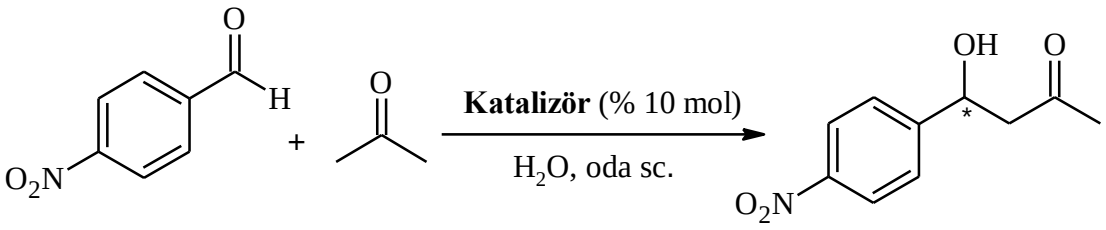


Şekil 5. 25 Bileşik 10'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5. 26 Bileşik 10'un HPLC kromatogramı (katalizör: Bileşik 8)

5.4.4 4-Hidroksi-4-(4-nitrofenil)bütan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 11, $C_{10}H_{11}NO_3$)



Bileşik 11

Aseton ve 4-nitrobenzaldehit su içerisinde genel yöntemde (1a ve 2a) belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. Reaksiyonun ilerleyişi TLC (etil asetat/n-hekzan 1:1) kontrolü ile takip edildi. Elde edilen ham ürüne kolon kromatografisi uygulandı (etil asetat/n-hekzan 1:1) ve **Bileşik 11** saf olarak elde edildi.

Sarı katı, e.n.= 60-62 ^{o}C (lit., sarı katı, e.n.= 60 ^{o}C, [76]).

Çizelge 5. 4 Bileşik 1 kullanılarak sentezlenen Bileşik 11'in deneysel sonuçları

Katalizör	Yöntem	Verim (%)	Süre (dk)	Çevirme Açısı $[\alpha]^{20}_D$
Bileşik 1	1a	56	5	0.0
Yok	1b	48	40	-

Çizelge 5. 5 Diğer katalizörler kullanılarak sentezlenen Bileşik 11'in deneysel sonuçları

Katalizör	Yöntem	Verim (%)	Süre (sa)	Çevirme Açısı $[\alpha]^{20}_D$
Bileşik 7	2a	83	3	+4.44 (c = 3.1)
Bileşik 8	2a	89	5	+13.2 (c = 3.0)
Bileşik 9	2a	68	4.5	+1.14 (c = 3.5)
Yok	2b	24	48	-

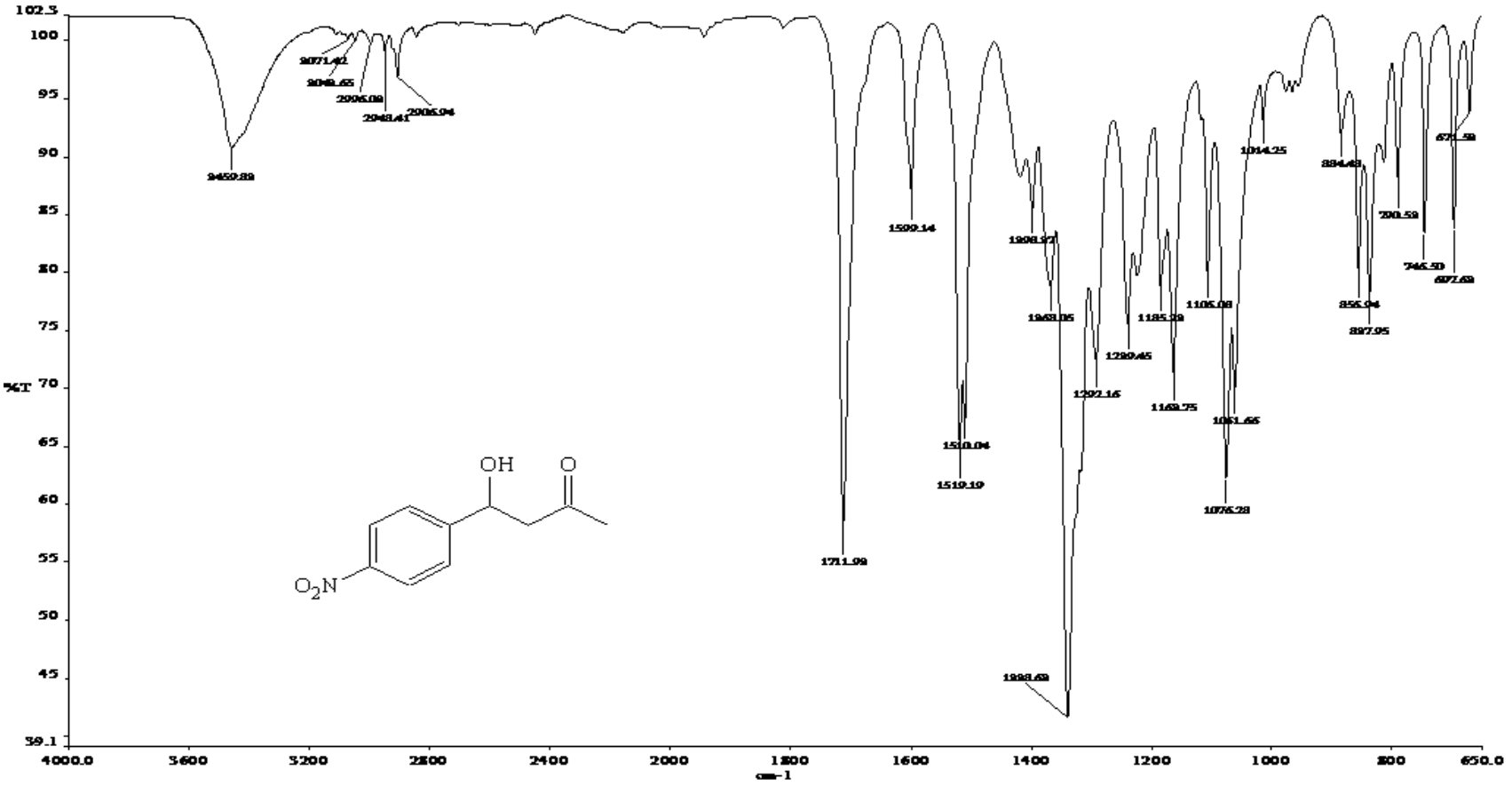
5.4.4.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3459 (OH gerilimi), 3071 ve 3043 (aromatik, =C-H gerilimi), 2996, 2948 ve 2906 (alifatik, C-H gerilimleri), 1711 (C=O gerilimi), 1599 ve 1510 (aromatik, C=C gerilimleri), 1519 ve 1338 (C-NO_2 gerilimleri), 1398 ve 1368 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 837 (disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1}.

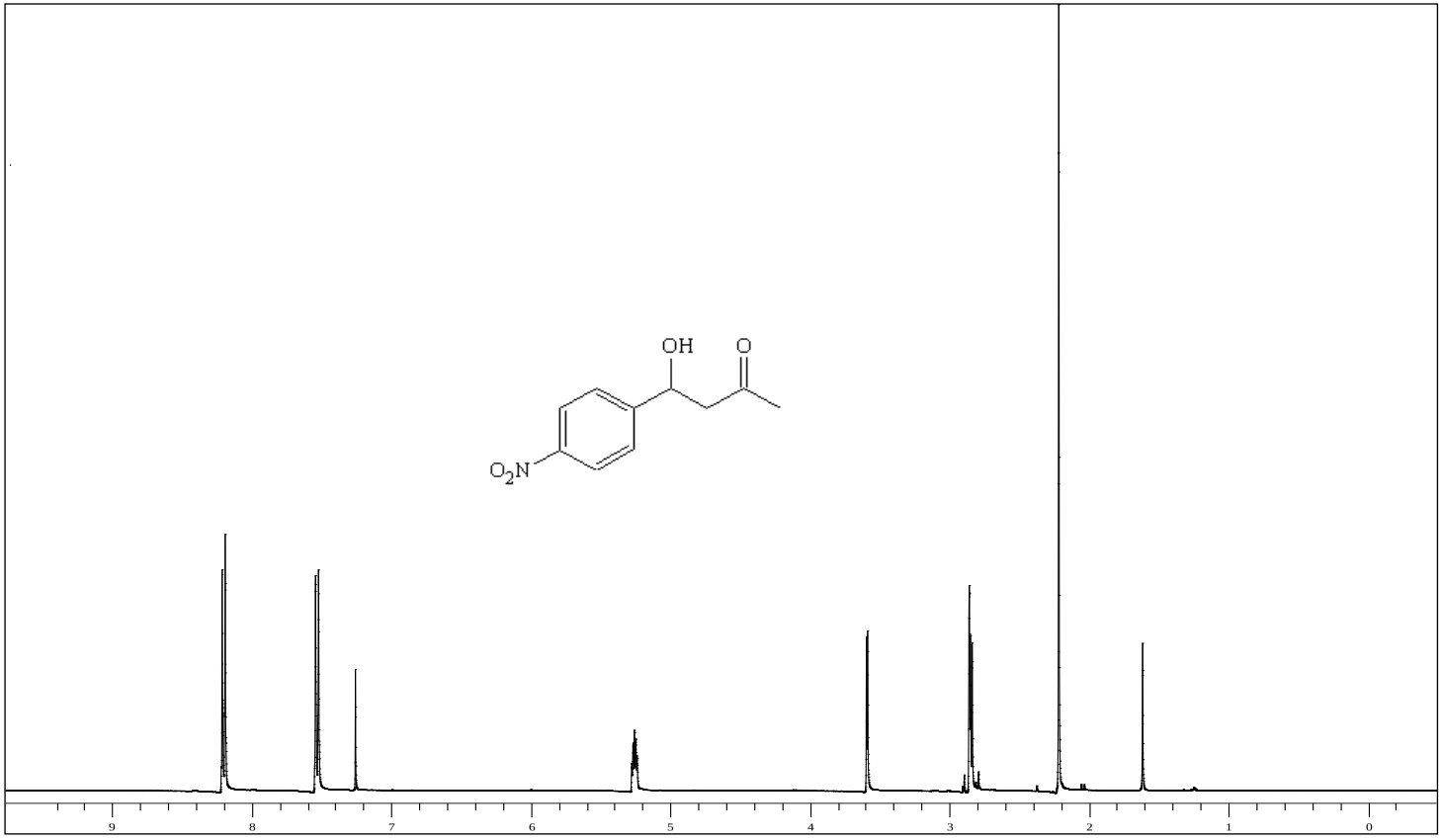
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.83-2.87 (m, 2H, CH_2), 3.59 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, OH), 5.52-5.54 (m, 1H, CH), 7.53 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, aromatik), 8.20 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, aromatik) ppm.

Enantiyoselektivite: % ~13.18 ee (katalizör: **Bileşik 7**), (t_R (minor izomer, R-(+)) = 42.02 dk, t_R (major izomer, S- (-)) = 43.05 dk).

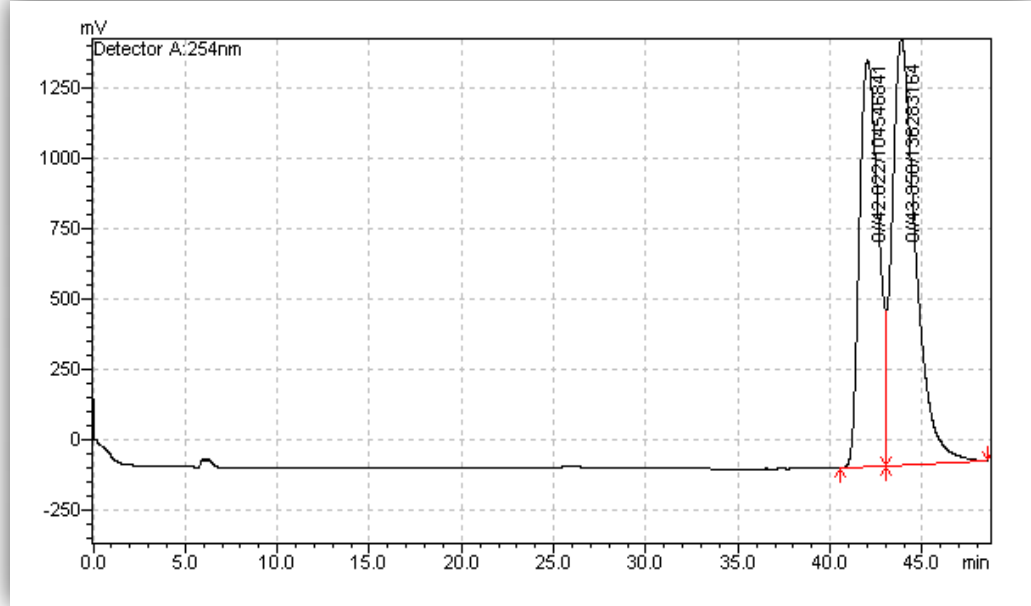
λ = 254 nm, akış hızı = 0.5 mL/dk, *i*-propanol/n-hekzan (8:92).



Şekil 5. 27 Bileşik 11'in FTIR spektrumu (ATR)

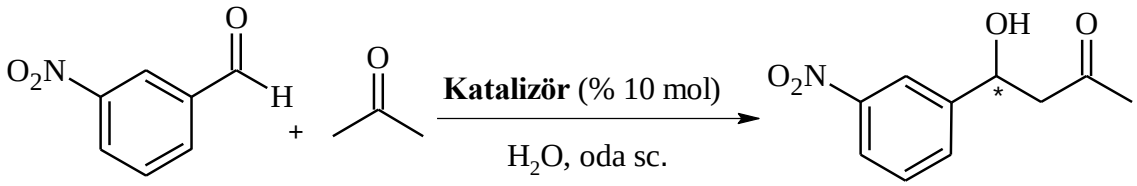


Şekil 5. 28 Bileşik 11'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5. 29 Bileşik 11'in HPLC kromatogramı (katalizör: Bileşik 7)

5.4.5 4-Hidroksi-4-(3-nitrofenil)bütan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 12, $C_{10}H_{11}NO_3$)



Bileşik 12

Aseton ve 3-nitrobenzaldehit su içerisinde genel yöntemde (2a) belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. Reaksiyonun ilerleyişi TLC (etil asetat/n-hekzan 1:1) kontrolü ile takip edildi. Elde edilen ham ürüne kolon kromatografisi uygulandı (etil asetat/n-hekzan 1:1) ve **Bileşik 12** saf olarak elde edildi.

Sarı renkli katı, e.n.= 51-53 ^{o}C (lit., sarı renkli katı, e.n.= 50-52 ^{o}C, [77]).

Çizelge 5. 6 Bileşik 12'nin deneysel sonuçları

Katalizör	Yöntem	Verim (%)	Süre (sa)	Çevirme Açısı $[\alpha]^{20}_{D}$
Bileşik 7	2a	61	2	+4.1 (c = 2.9)
Bileşik 8	2a	62	5	+12.1 (c = 3.8)
Bileşik 9	2a	46	4	+9.9 (c = 1.4)
Yok	2b	28	48	-

5.4.5.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3447 (OH gerilimi), 3091 (aromatik, =C-H gerilimi), 2917 ve 2850 (alifatik, C-H gerilimleri), 1700 (C=O gerilimi), 1580 (aromatik, C=C gerilimi), 1527 ve 1342 (C-NO_2 gerilimleri), 1416, 1342 ve 1325 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 812 (disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1}.

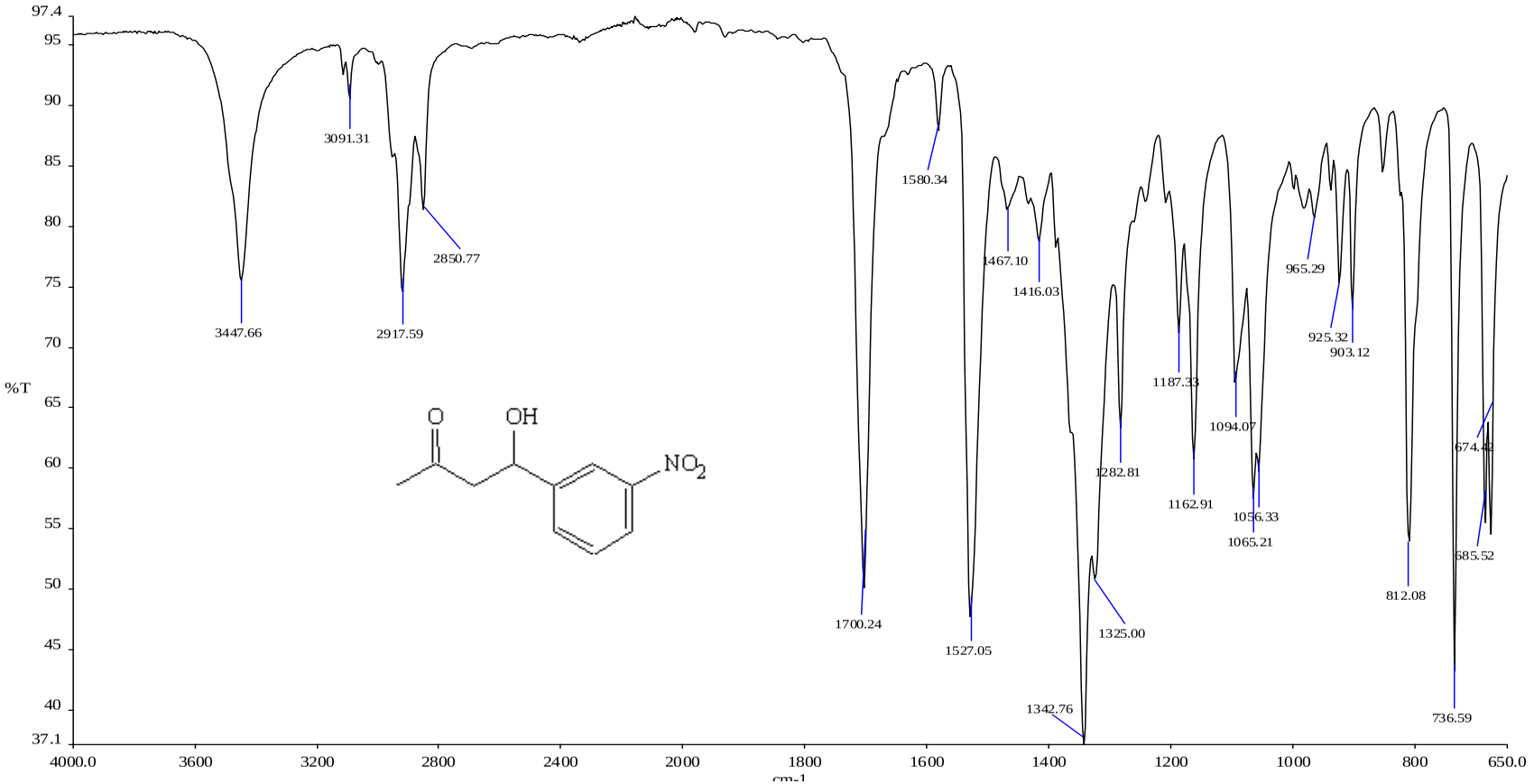
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.80-2.82 (m, 2H, CH_2), 3.56 (bd, 1H, *J* = 2.5 Hz, OH), 5.17-5.20 (m, 1H, CH), 7.44-7.47 (m, 1H, aromatik), 7.63-7.65 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, aromatik), 8.06-8.08 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, aromatik), 8.17 (bs, 1H, aromatik) ppm.

Enantiyoselektivite: % 6.0 ee (katalizör: **Bileşik 7**), (t_R (major izomer, R-(+)) = 16.0 dk, t_R (minor izomer, S-(-)) = 23.8 dk).

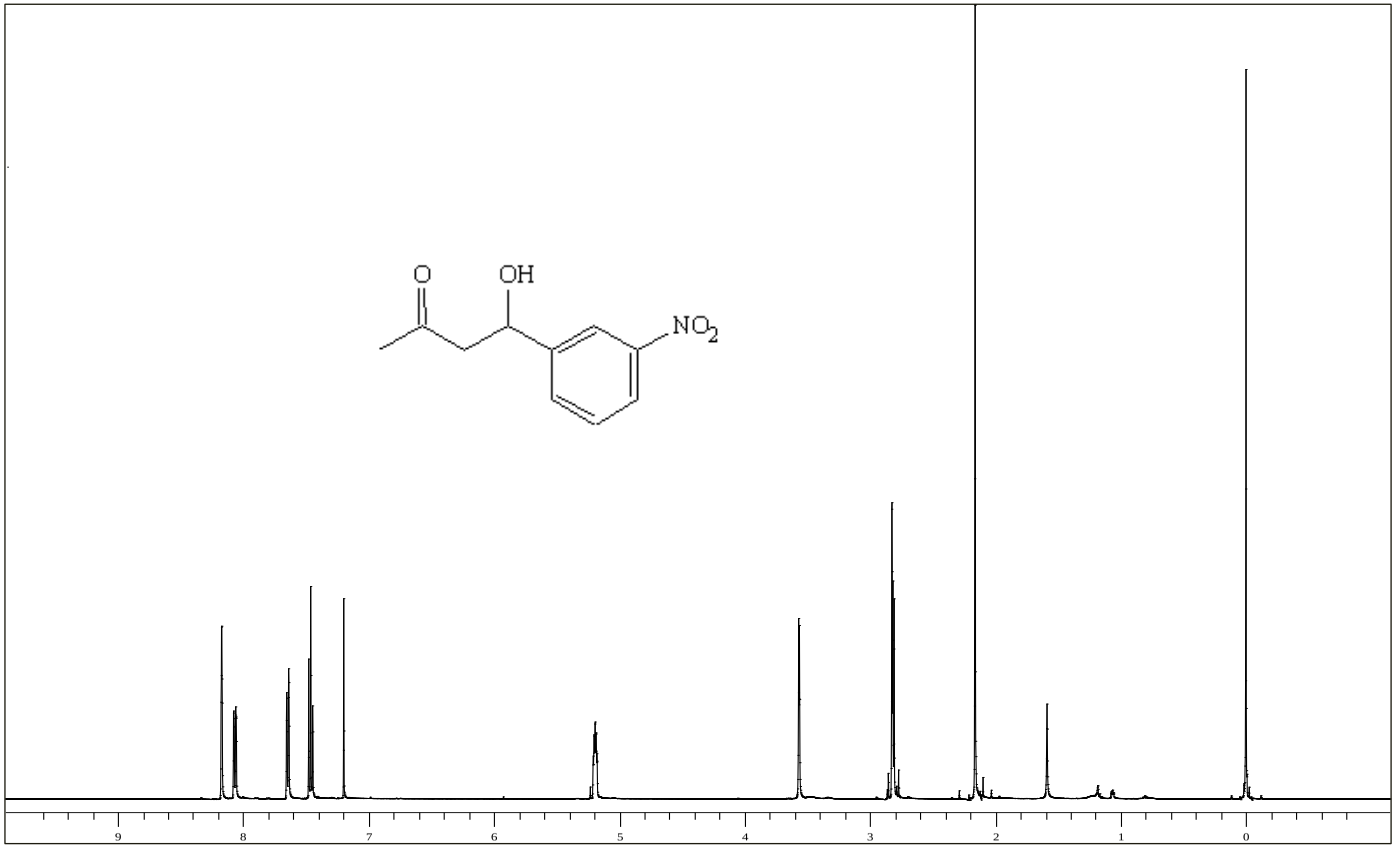
Enantiyoselektivite: % 24.1 ee (katalizör: **Bileşik 8**), (t_R (major izomer, R-(+)) = 16.1 dk, t_R (minor izomer, S-(-)) = 24.08 dk).

Enantiyoselektivite: % 9.7 ee (katalizör: **Bileşik 9**), (t_R (major izomer, R-(+)) = 16.2 dk, t_R (minor izomer, S-(-)) = 24.5 dk).

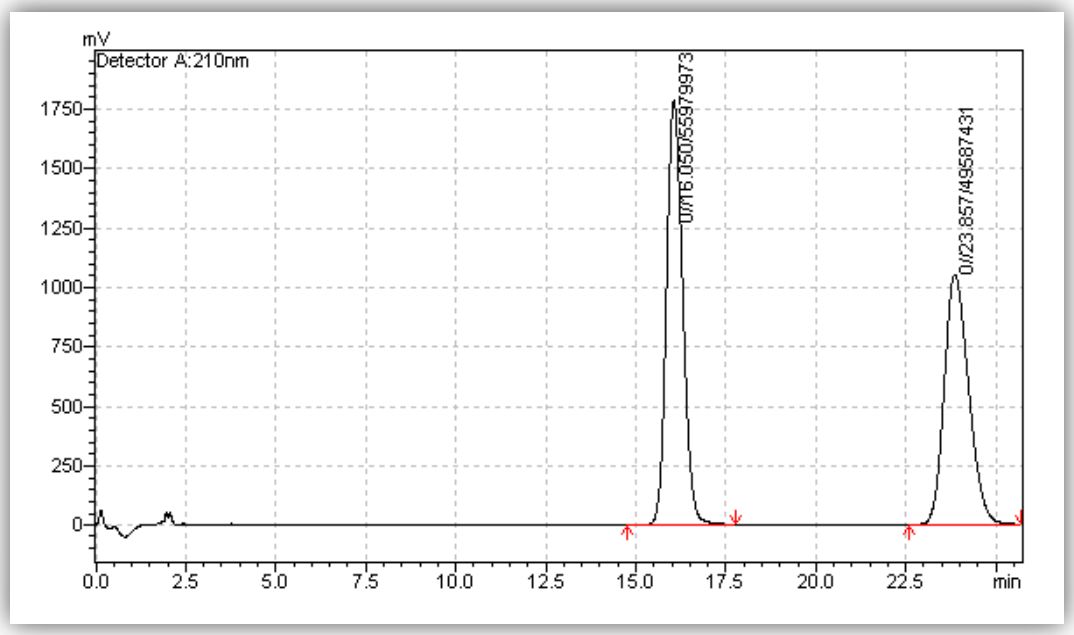
λ = 210 nm, akış hızı = 1.5 mL/dk, etanol/n-hekzan (10:90).



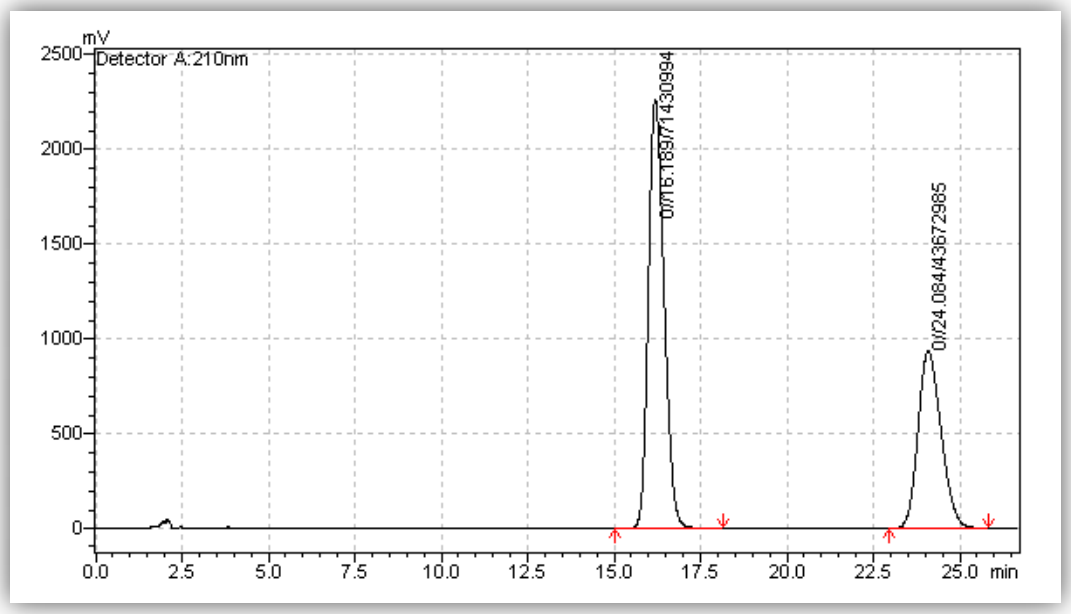
Şekil 5. 30 Bileşik 12’nin FTIR spektrumu (ATR)



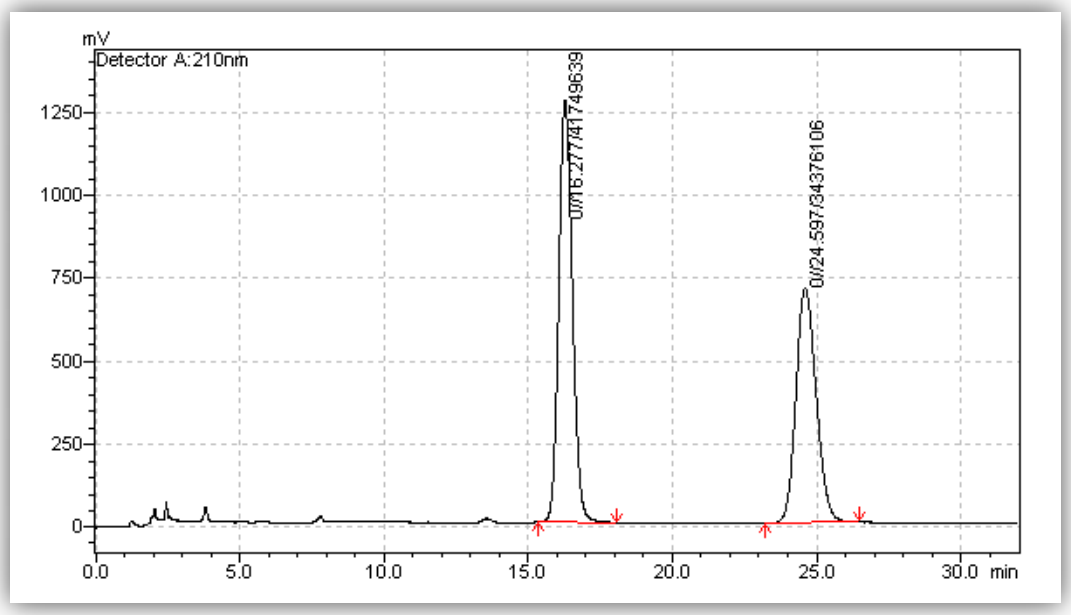
Şekil 5. 31 Bileşik 12'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5. 32 Bileşik 12'nin HPLC kromatogramı (katalizör: Bileşik 7)

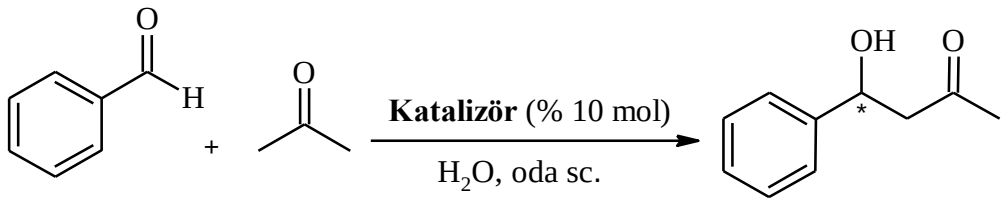


Şekil 5. 33 Bileşik 12'nin HPLC kromatogramı (katalizör: Bileşik 8)



Şekil 5. 34 Bileşik 12'nin HPLC kromatogramı (katalizör: Bileşik 9)

5.4.6 4-Hidroksi-4-fenilbütan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 13, $C_{10}H_{12}O_2$)



Bileşik 13

Aseton ve benzaldehit su içerisinde genel yöntemde (2a) belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. Reaksiyonun ilerleyişi TLC (etil asetat/n-hekzan 1:1) kontrolü ile takip edildi. Elde edilen ham ürüne kolon kromatografisi uygulandı (etil asetat/n-hekzan 1:2) ve **Bileşik 13** saf olarak elde edildi.

Renksiz yağ, (lit., renksiz yağımsı sıvı, [78]).

Çizelge 5. 7 Bileşik 13'ün deneysel sonuçları

Katalizör	**Yöntem**	**Verim (%)**	**Süre (sa)**	**Çevirme Açısı $[\alpha]^{20}_D$**
Bileşik 7	2a	84	5	+17.6 (c = 2.9)
Bileşik 8	2a	30	6	+24.0 (c = 0.5)
Bileşik 9	2a	28	3	+20.0 (c = 0.7)
Yok	2b	Dönüşüm yok	48	-

5.4.6.1 Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3438 (OH gerilimi), 3082, 3051 ve 3028 (aromatik, =C-H gerilimi), 2917 (alifatik, C-H gerilimi), 1700 (C=O gerilimi), 1600 (aromatik, C=C gerilimi), 1491, 1449, 1411 ve 1389 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 867 ve 812 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

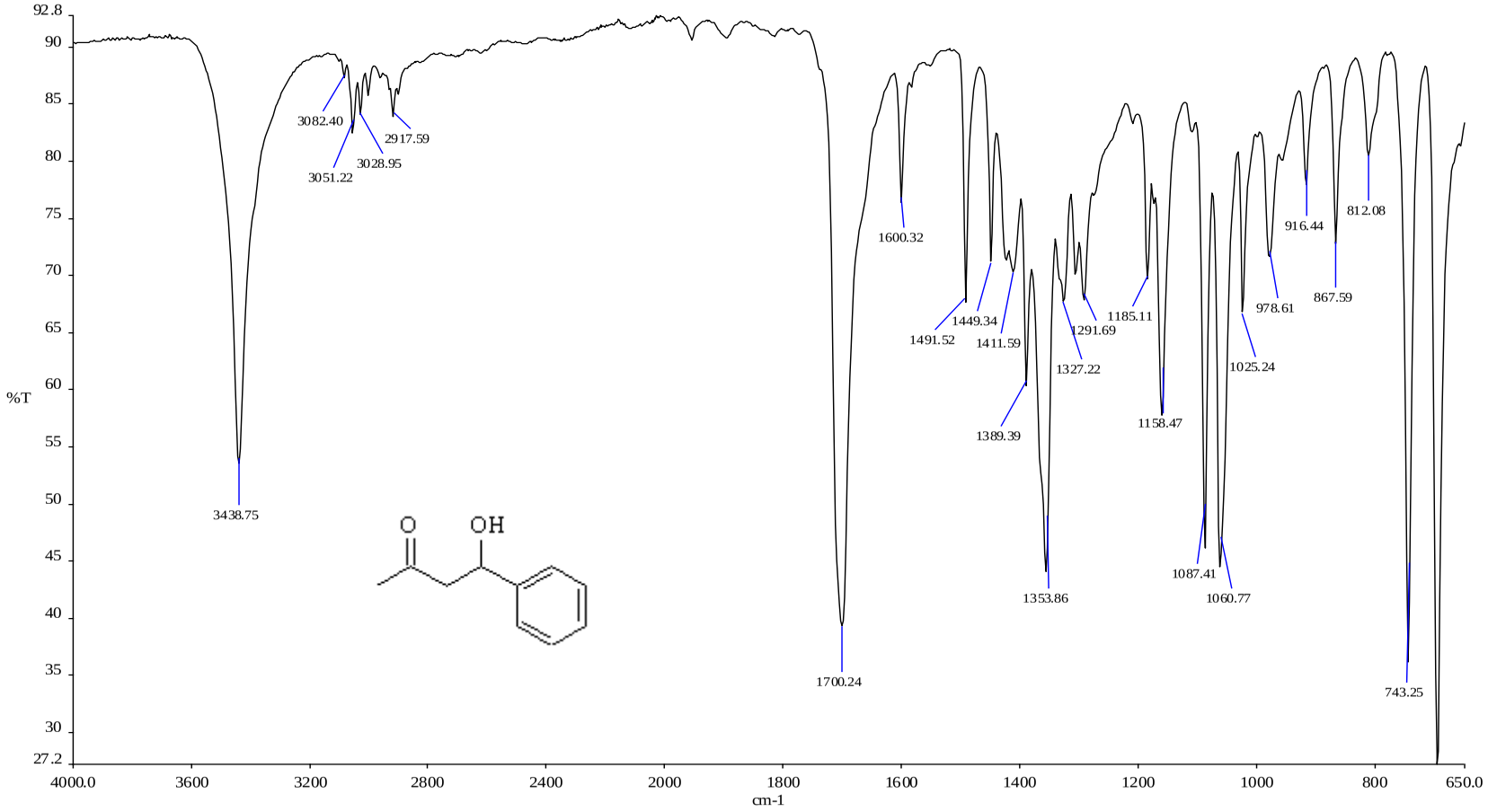
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 2.19 (s, 3H, CH_3), 2.79-2.91 (m, 2H, CH_2), 5.15 (dd, 1H, *J* = 9.5, 3.5 Hz, CH), 7.26-7.30 (m, 1H, aromatik), 7.35 (d, 4H, *J* = 4.5 Hz, aromatik) ppm.

Enantiyoselektivite: % 21.5 ee (katalizör: **Bileşik 7**), (t_R (major izomer, R-(+)) = 15.7 dk, t_R (minor izomer, S-(-)) = 17.2 dk).

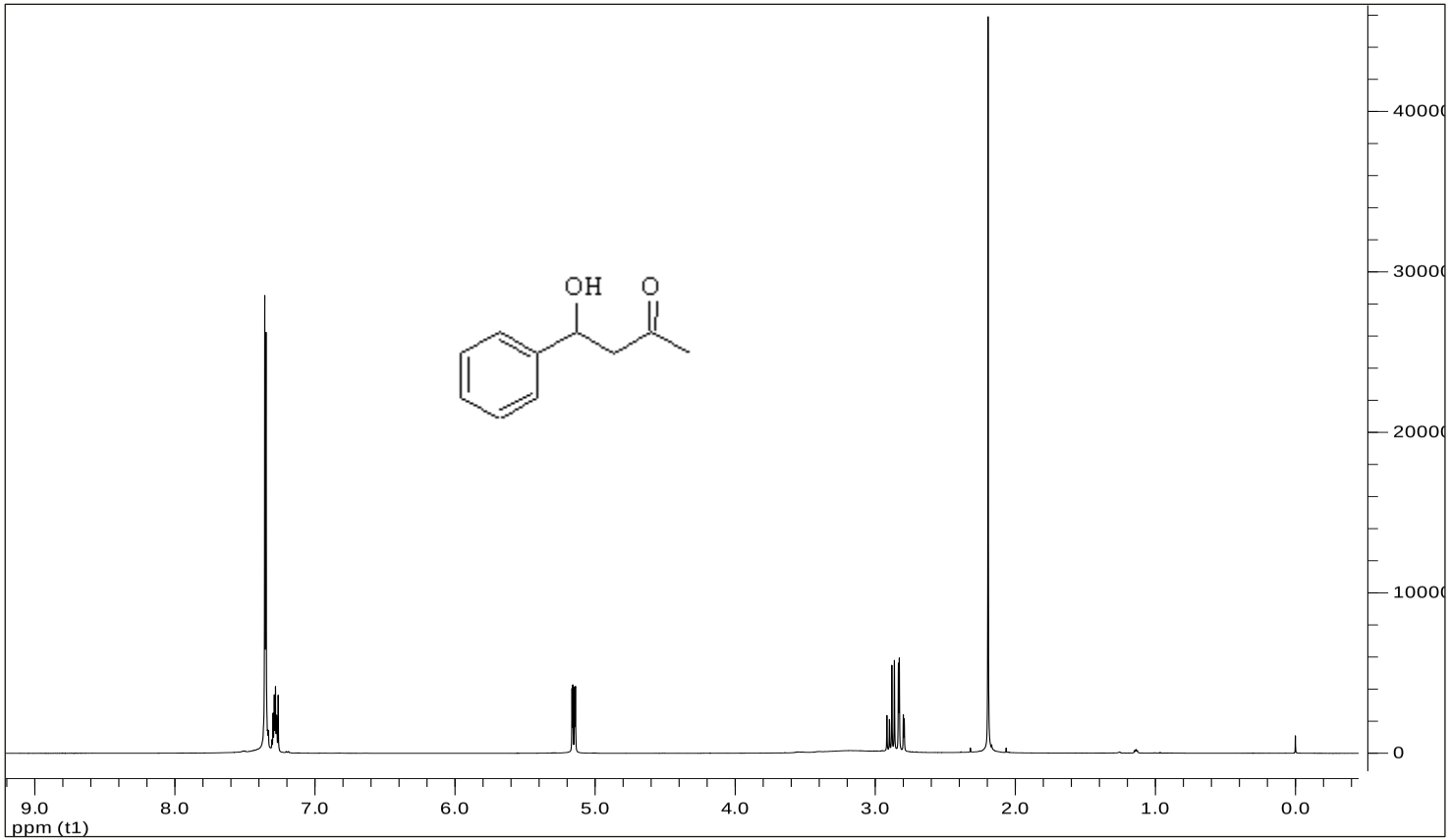
Enantiyoselektivite: % 30.0 ee (katalizör: **Bileşik 8**), (t_R (major izomer, R-(+)) = 15.3 dk, t_R (minor izomer, S-(-)) = 16.9 dk).

Enantiyoselektivite: % 48.8 ee (katalizör: **Bileşik 9**), (t_R (major izomer, R-(+)) = 15.06 dk, t_R (minor izomer, S-(-))= 16.6 dk).

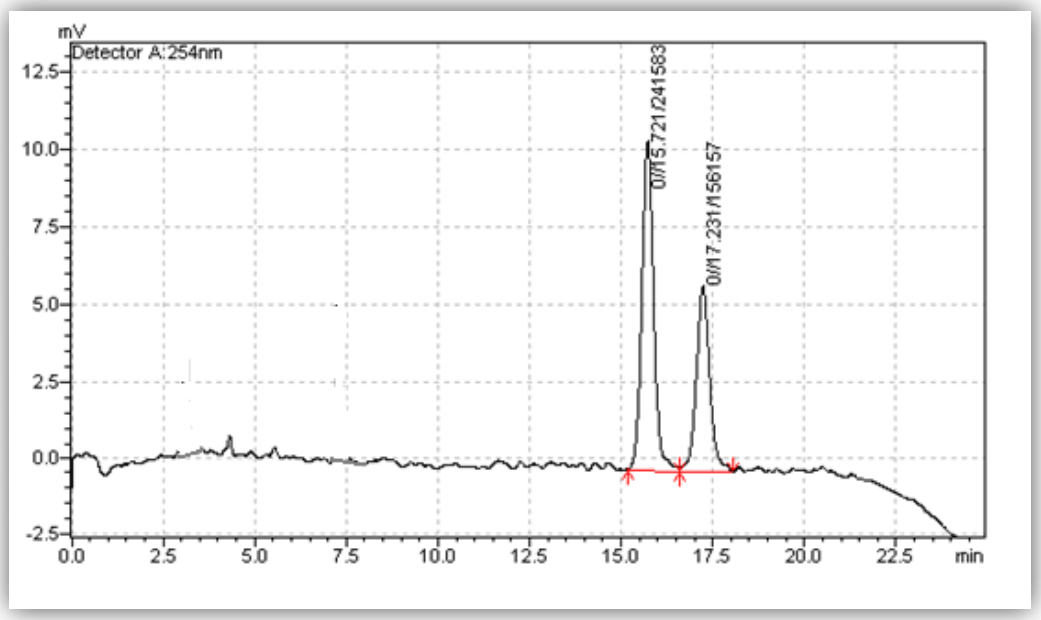
λ = 254 nm, akış hızı = 1.0 mL/dk, *i*-propanol/n-hekzan (5:95).



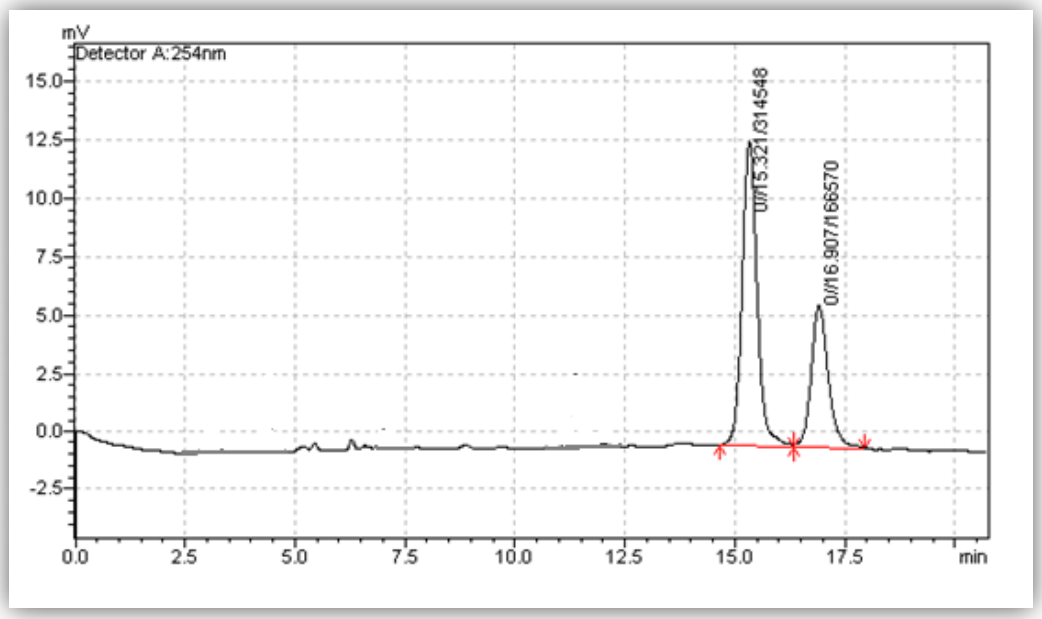
Şekil 5. 35 Bileşik 13'ün FTIR spektrumu (ATR)



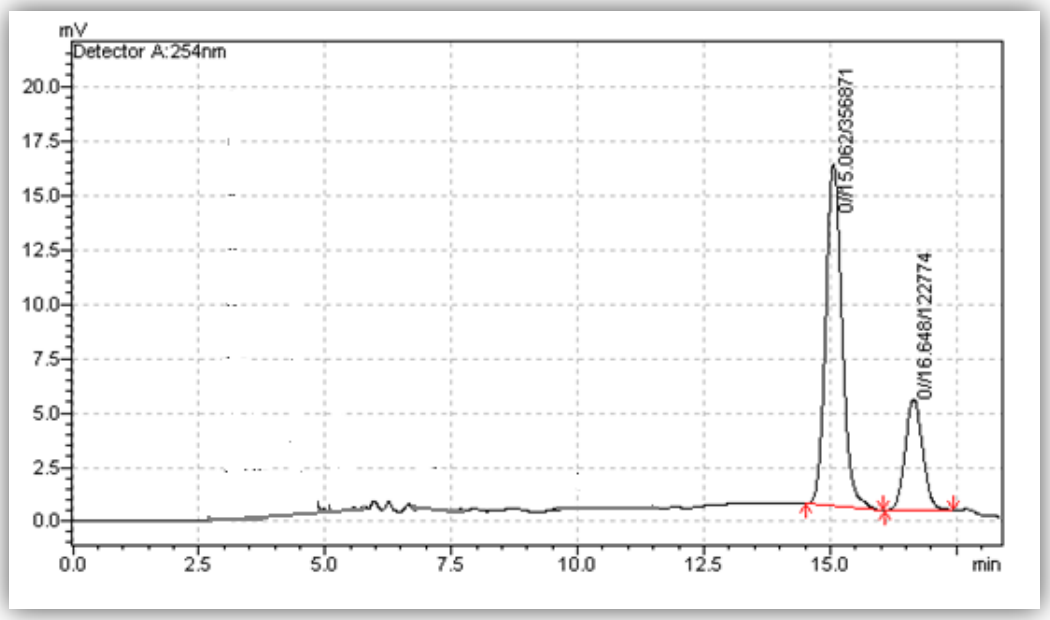
Şekil 5. 36 Bileşik 13'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5. 37 Bileşik 13'ün HPLC kromatogramı (katalizör: Bileşik 7)

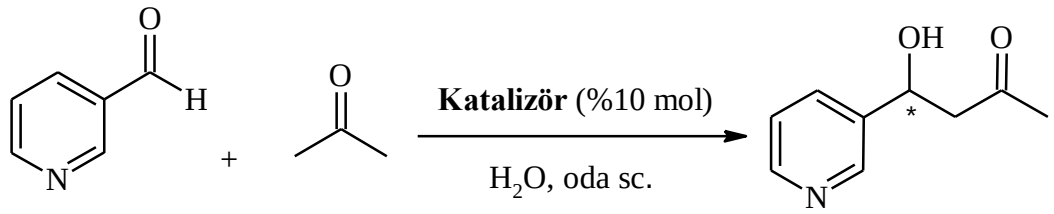


Şekil 5. 38 Bileşik 13'ün HPLC kromatogramı (katalizör: Bileşik 8)



Şekil 5. 39 Bileşik 13'ün HPLC kromatogramı (katalizör: Bileşik 9)

5.4.7 4-Hidroksi-4-(piridin-3-il)butan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 14, $C_9H_{11}NO_2$)



Bileşik 14

Aseton ve piridin-3-karbaldehit su içerisinde genel yöntemde (1a ve 2a) belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. Reaksiyonun ilerleyişi TLC (metanol/etil asetat 1:12) kontrolü ile takip edildi. Elde edilen ham ürüne kolon kromatografisi uygulandı (metanol/etil asetat 1:12) ve **Bileşik 14** saf olarak elde edildi.

Sarı renkli yağ, (lit., sarı renkli yağ, [79]).

Çizelge 5. 8 Bileşik 1 kullanılarak sentezlenen Bileşik 14'ün deneysel sonuçları

Katalizör	**Yöntem**	**Verim (%)**	**Süre (dk)**	**Çevirme Açısı $[\alpha]^{20}_D$**
Bileşik 1	1a	65	5	-0.49 (c = 4.0)
Yok	1b	68	10	-

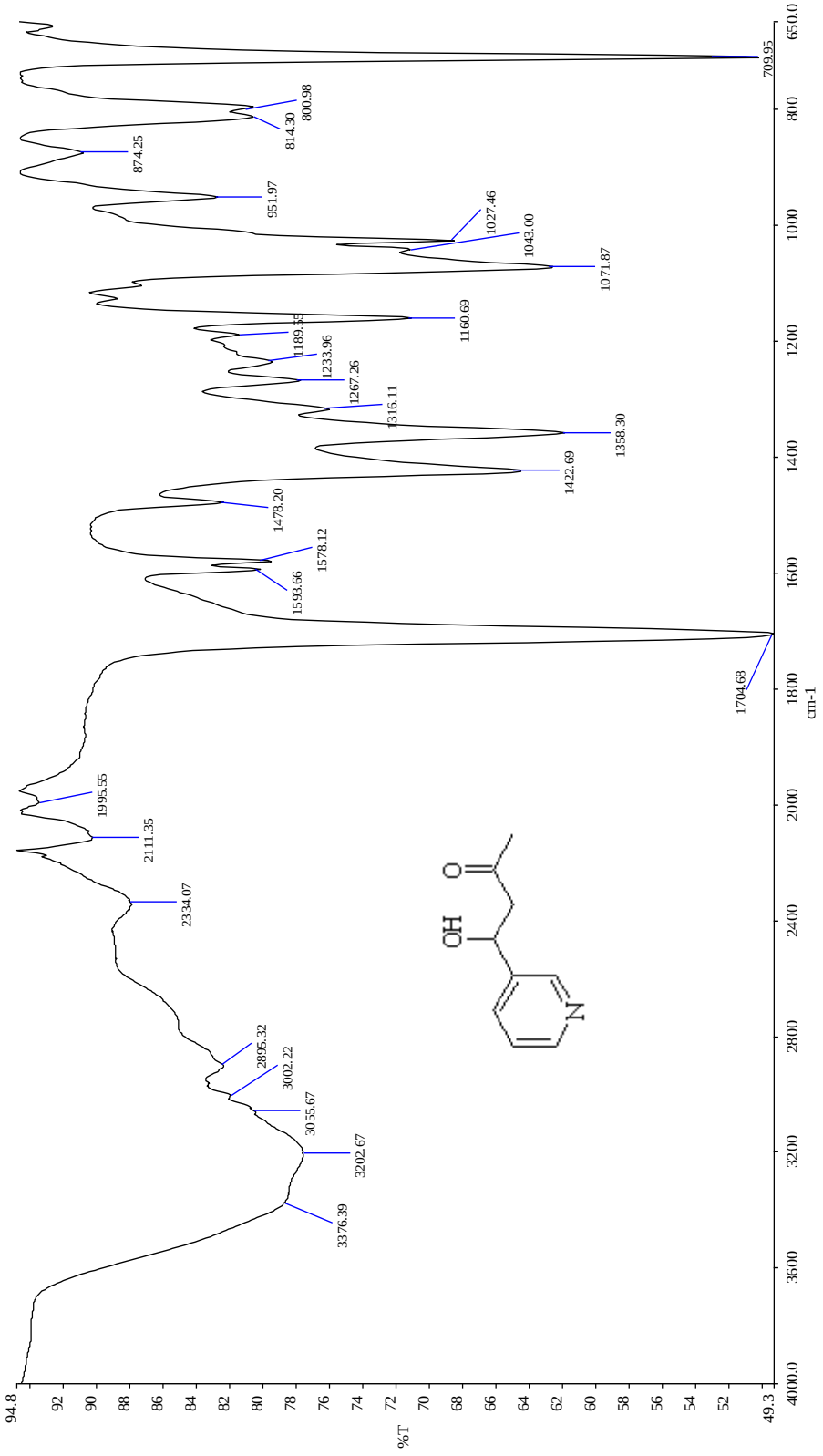
Çizelge 5. 9 Bileşik 7 kullanılarak sentezlenen Bileşik 14'ün deneysel sonuçları

Katalizör	**Yöntem**	**Verim (%)**	**Süre (sa)**	**Çevirme Açısı $[\alpha]^{20}_D$**
Bileşik 7	2a	92	2	+10.0 (c = 2.8)
Yok	2b	Dönüşüm yok	48	-

5.4.7.1 Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri

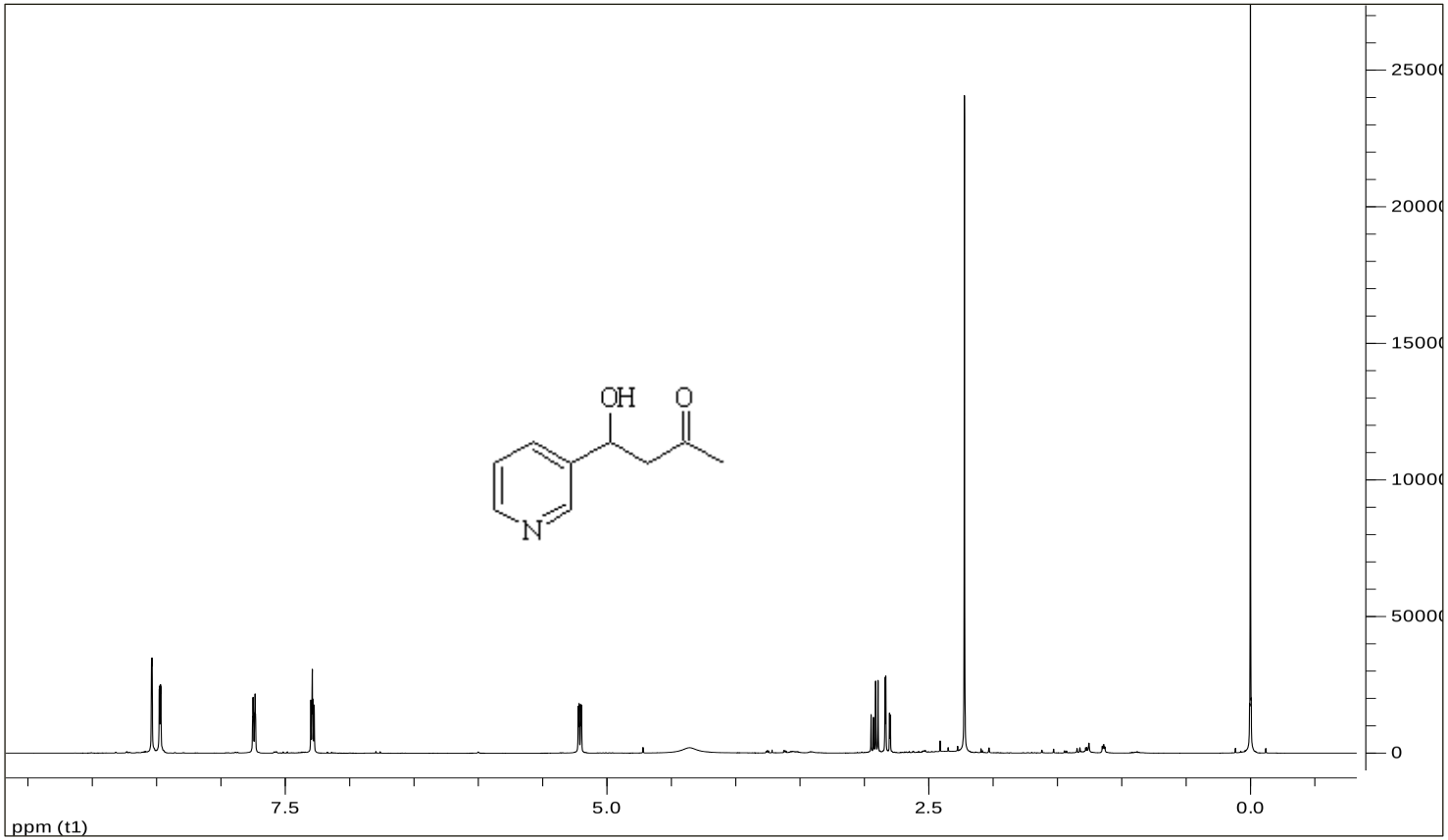
FTIR (ATR): ν = 3376-3202 (OH gerilimi), 3055 ve 3002 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2895 (alifatik, C-H gerilimi), 1704 (C=O gerilimi), 1593 ve 1578 (aromatik, C=C gerilimi), 1478, 1422 ve 1358 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 2.22 (s, 3H, CH_3), 2.79-2.85 (m, 1H, CH_2), 2.88-2.96 (m, 1H, CH_2), 4.35 (bs, 1H, OH), 5.21 (dd, 1H, *J* = 9.25 Hz, 3.0 Hz CH), 7.26-7.31 (m, 1H, piridin), 7.74 (bd, 1H, *J* = 8.0 Hz, piridin), 8.48 (dd, 1H, *J* = 4.8 Hz, 1.4 Hz, piridin), 8.54 (bs, 1H, piridin) ppm.



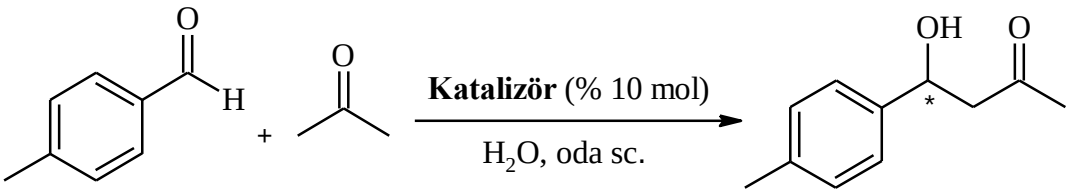
Şekil 5. 40 Bileşik 14'ün FTIR spektrumu (ATR)

,



Şekil 5. 41 Bileşik 14'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.4.8 4-Hidroksi-4-(4-metilfenil)butan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 15, $C_{11}H_{14}O_2$)



Bileşik 15

Aseton ve 4-metilbenzaldehit su içerisinde genel yöntemde (1a) belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. Reaksiyonun ilerleyişi TLC (etil asetat/n-hekzan 1:1) kontrolü ile takip edildi. Elde edilen ham ürüne kolon kromatografisi uygulandı (etil asetat/n-hekzan 1:1) ve **Bileşik 15** saf olarak elde edildi.

Renksiz yağ, (lit., renksiz yağ, [80]).

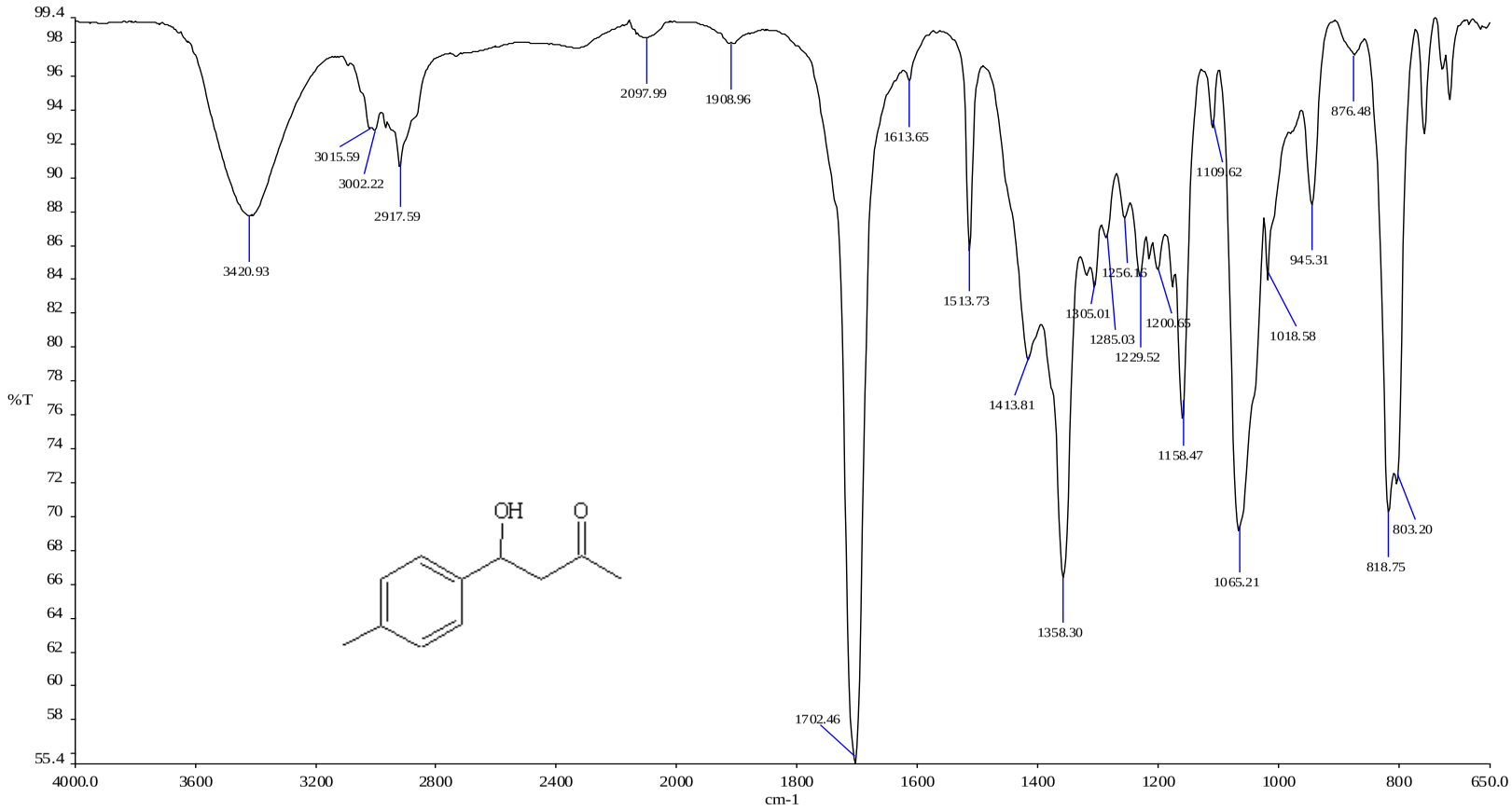
Çizelge 5. 10 Bileşik 15'in deneysel sonuçları

Katalizör	Yöntem	Verim (%)	Süre (dk)	Çevirme Açısı $[\alpha]^{20}_D$
Bileşik 1	1a	48	5	0.0
-	1b	41	25	-

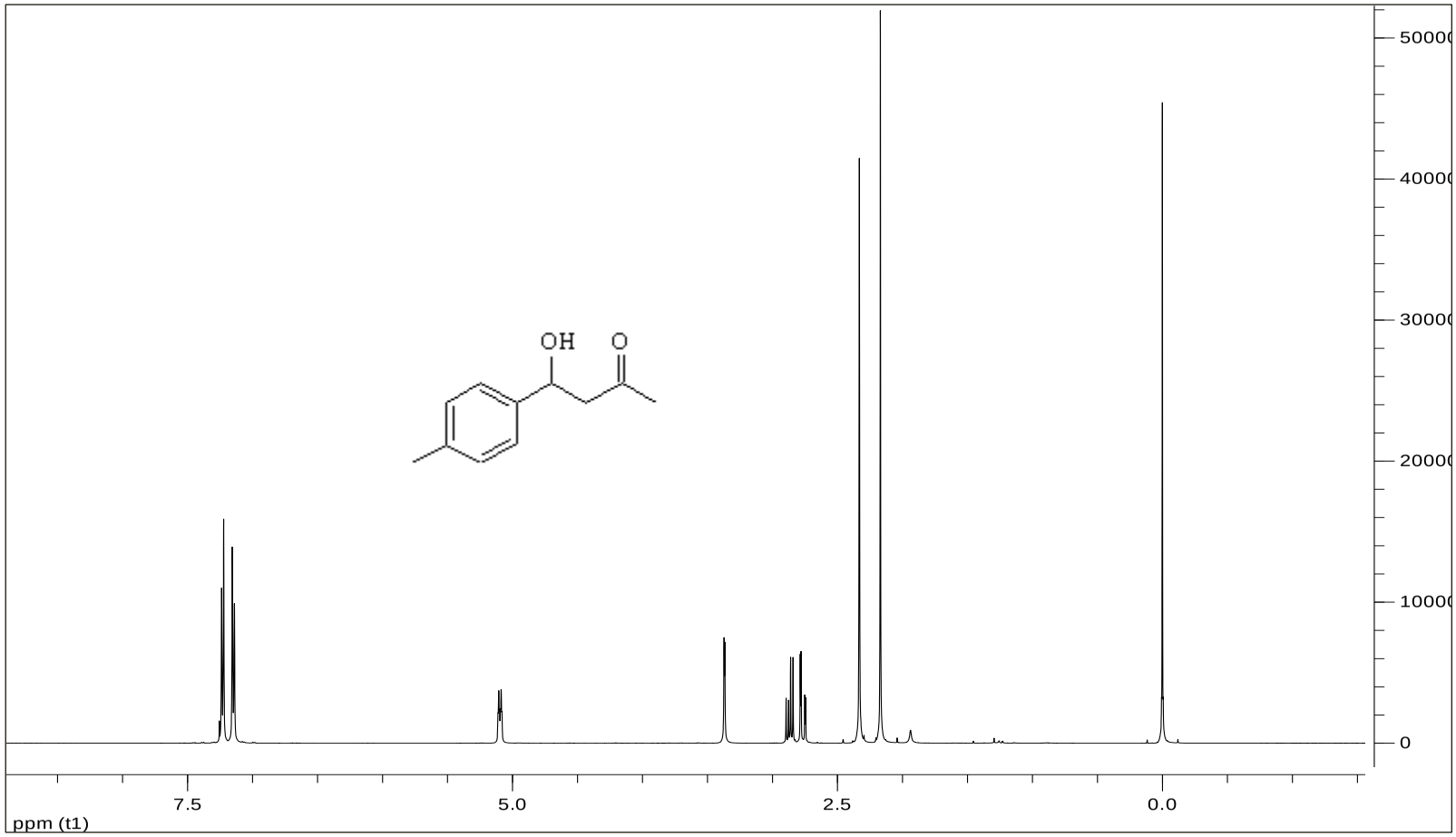
5.4.8.1 Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3420 (OH gerilimi), 3015 ve 3002 (aromatik, =C-H gerilimi), 2917 (alifatik, C-H gerilimi), 1702 (C=O gerilimi), 1513 (aromatik, C=C gerilimi), 1413 ve 1358 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 818 (disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.74-2.79 (m, 1H, CH_2), 2.83-2.90 (m, 1H, CH_2), 3.36 (bs, 1H, OH), 5.10 (dt, 1H, *J* = 9.6 Hz, 2.7 Hz, CH), 7.13-7.16 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, aromatik), 7.21-7.24 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, aromatik) ppm.

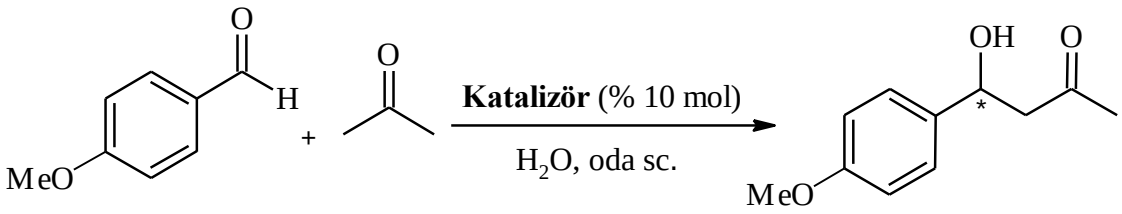


Şekil 5. 42 Bileşik 15’in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5. 43 Bileşik 15'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.4.9 4-Hidroksi-4-(4-metoksifenil)butan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 16, $C_{11}H_{14}O_3$)



Bileşik 16

Aseton ve 4-metoksibenzaldehit su içerisinde genel yöntemde (1a) belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. Reaksiyonun ilerleyişi TLC (etil asetat/n-hekzan 1:1) kontrolü ile takip edildi. Elde edilen ham ürüne kolon kromatografisi uygulandı (etil asetat/n-hekzan 1:1) ve **Bileşik 16** saf olarak elde edildi.

Renksiz yağ, (lit., renksiz yağ, [76], [81]).

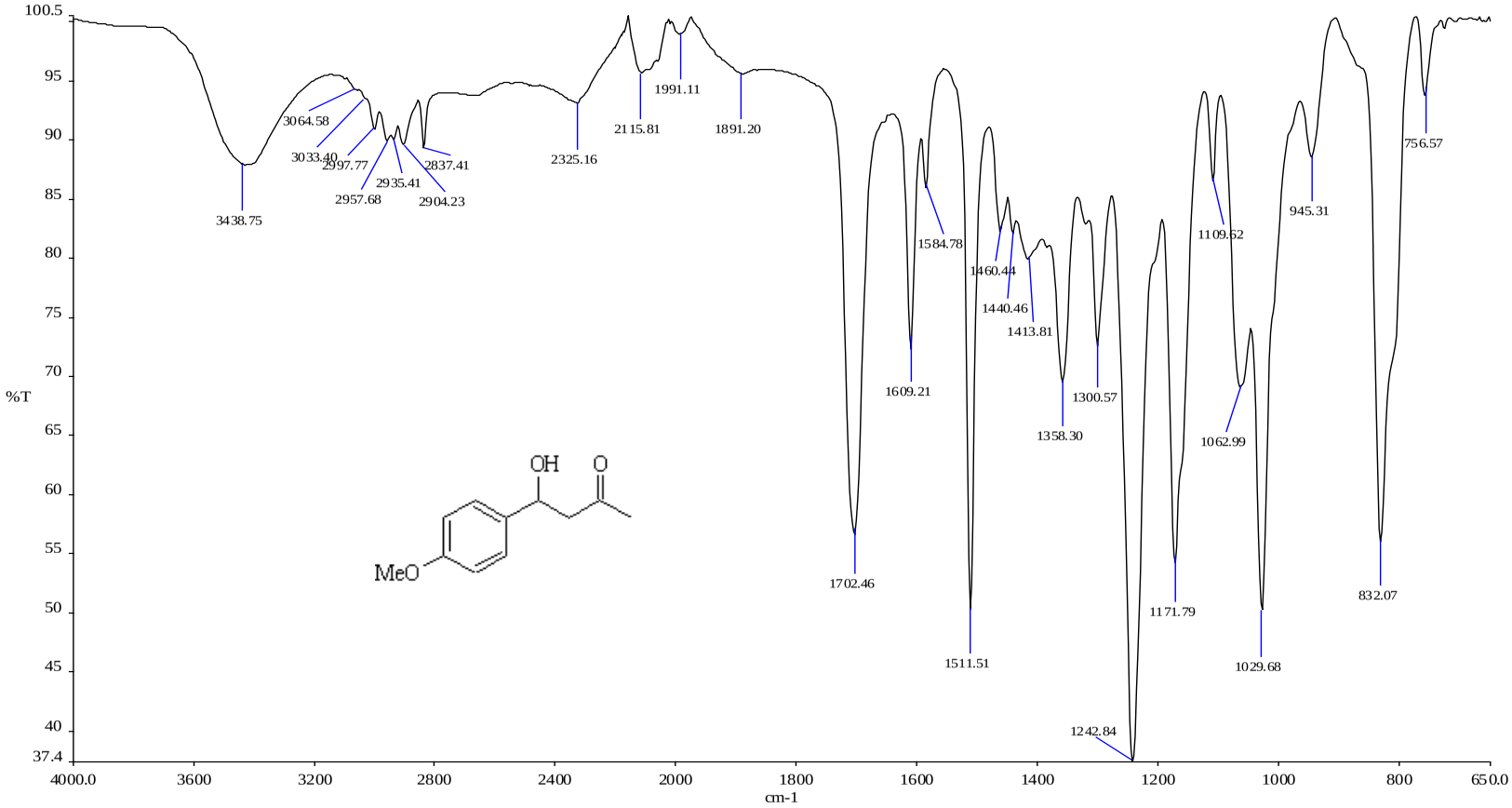
Çizelge 5. 11 Bileşik 16'nın deneysel sonuçları

Katalizör	Yöntem	Verim (%)	Süre (dk)	Çevirme Açısı $[\alpha]^{20}_D$
Bileşik 1	1a	46	5	0.0
Yok	1b	46	20	-

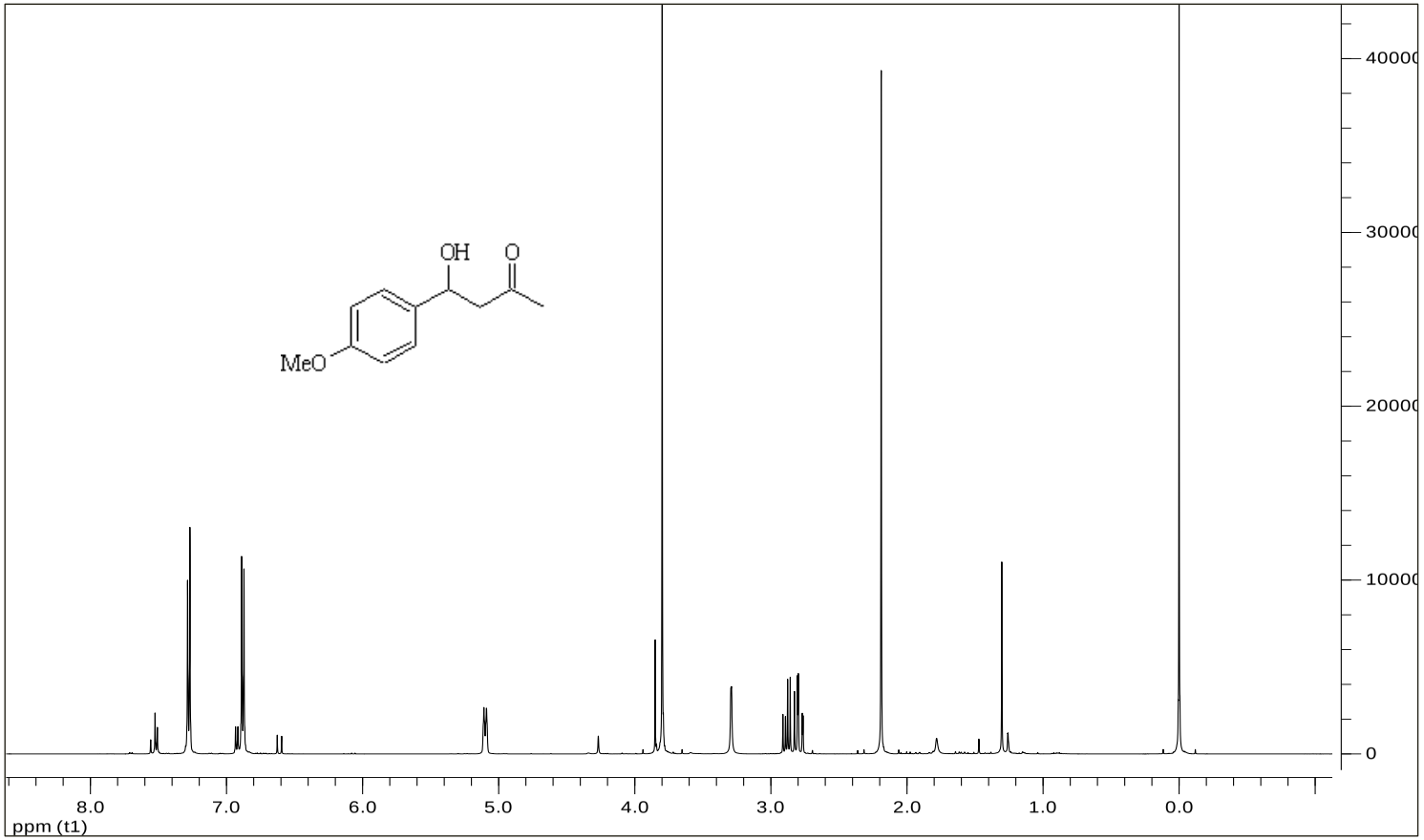
5.4.9.1 Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3438 (OH gerilimi), 3064 ve 3033 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2997, 2957, 2935, 2904 ve 2837 (alifatik, C-H gerilimleri), 1702 (C=O gerilimi), 1609, 1584 ve 1511 (aromatik, C=C gerilimleri), 1460, 1440, 1413 ve 1358 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1242 (C-O gerilimi) 832 (disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 2.19 (s, 3H, CH_3), 2.91-2.76 (m, 2H, CH_2), 3.29 (bs, 1H, OH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 5.10 (bd, 1H, *J* = 9.0 Hz, CH), 6.88-6.87 (m, 2H, aromatik), 7.28-7.25 (m, 2H, aromatik) ppm.

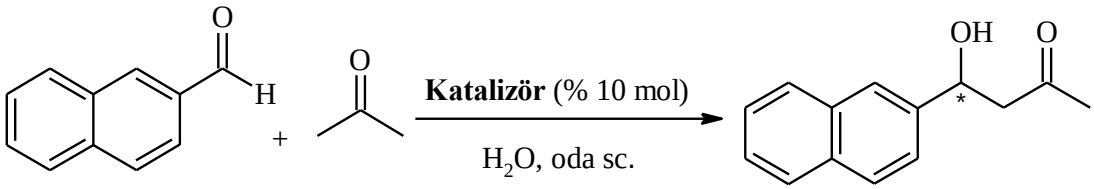


Şekil 5. 44 Bileşik 16’nın FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5. 45 Bileşik 16'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.4.10 4-Hidroksi-4-(naftalen-2-il)butan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 17, $C_{14}H_{14}O_2$)



Bileşik 17

Aseton ve naftalen-2-karbaldehit su içerisinde genel yöntemde (1a) belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. Reaksiyonun ilerleyişi TLC (etil asetat/n-hekzan 1:3) kontrolü ile tespit edildi. Elde edilen ham ürüne kolon kromatografisi uygulandı (etil asetat/n-hekzan 1:3) ve **Bileşik 17** saf olarak elde edildi.

Beyaz katı, e.n.= 63-65 ^{o}C, (lit., beyaz katı, e.n.= 58-60 ^{o}C, [78]).

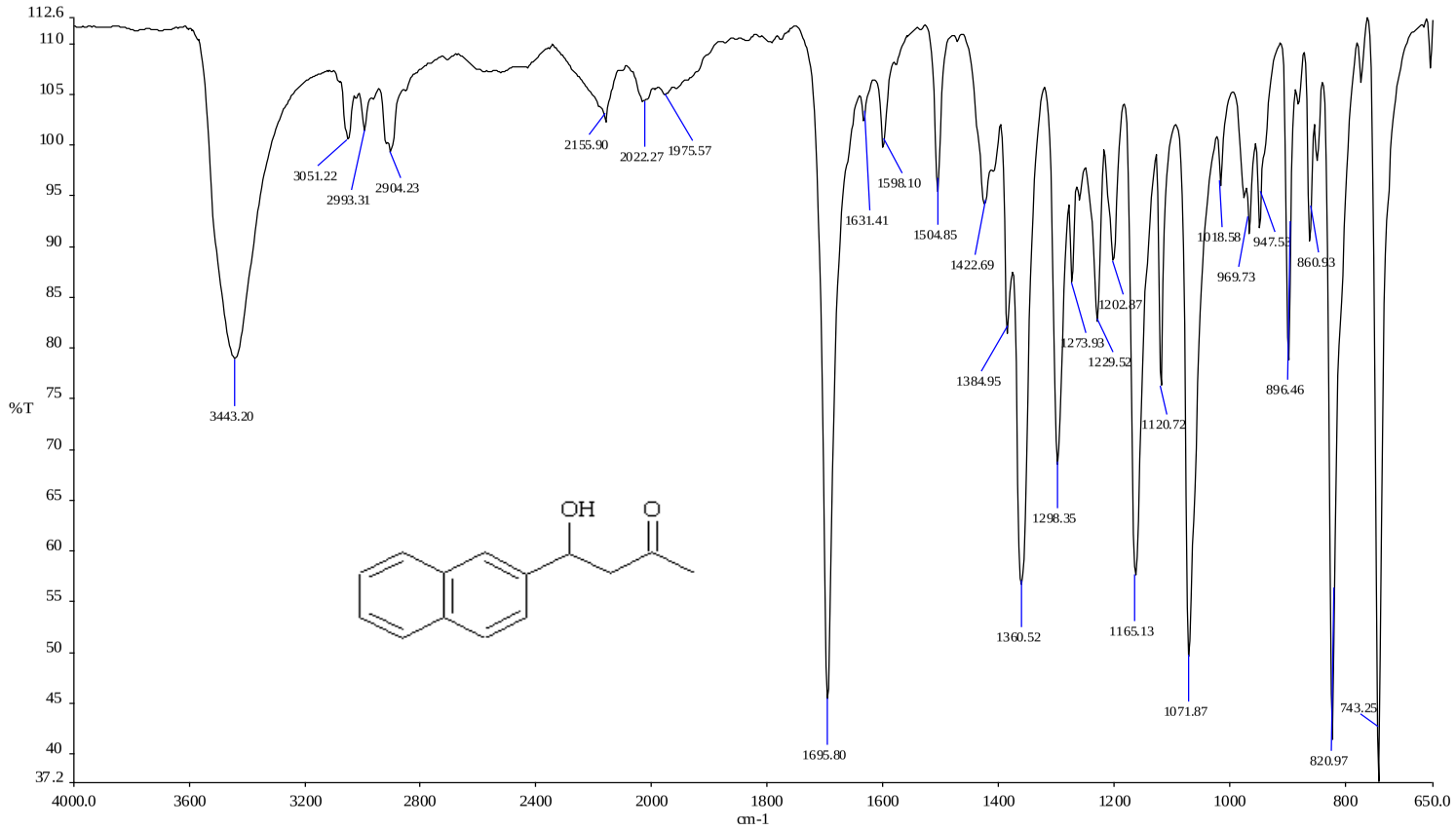
Çizelge 5. 12 Bileşik 17'nin deneysel sonuçları

Katalizör	Yöntem	Verim (%)	Süre (dk)	Çevirme Açısı $[\alpha]^{20}_{D}$
Bileşik 1	1a	70	5	-1.26 (c = 3.1)
Yok	1b	40	15	-

5.4.10.1 Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3443 (OH gerilimi), 3051 (aromatik, =C-H gerilimi), 2993 ve 2904 (alifatik, C-H gerilimleri), 1695 (C=O gerilimi), 1598 (aromatik, C=C gerilimi), 1422, 1384 ve 1360 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1298 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

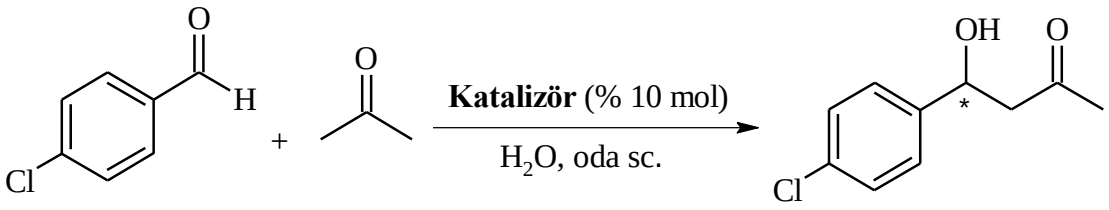
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.87-2.98 (m, 2H, CH_2), 3.48 (bs, 1H, OH), 5.31 (bd, 1H, *J* = 9.0 Hz, CH), 7.43-7.47 (m, 3H, aromatik), 7.81-7.83 (m, 4H, aromatik) ppm.



Şekil 5. 46 Bileşik 17’nin FTIR spektrumu (ATR)

Şekil 5. 47 Bileşik 17'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.4.11 4-(4-Klorofenil)-4-hidroksibutan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 18, $C_{10}H_{11}ClO_2$)



Bileşik 18

Aseton ve 4-klorobenzaldehit su içerisinde genel yöntemde (1a) belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. Reaksiyonun ilerleyişi TLC (etil asetat/n-hekzan 1:1) kontrolü ile takip edildi. Elde edilen ham ürüne kolon kromatografisi uygulandı (etil asetat/n-hekzan 1:1) ve **Bileşik 18** saf olarak elde edildi.

Beyaz katı, e.n.= 40-42 ^{o}C, (lit., beyaz katı, e.n.= 45 ^{o}C, [76]).

Çizelge 5. 13 Bileşik 1 kullanılarak sentezlenen Bileşik 18'in deneysel sonuçları

Katalizör	**Yöntem**	**Verim (%)**	**Süre (dk)**	**Çevirme Açısı $[\alpha]^{20}_{D}$**
Bileşik 1	1a	55	5	-5.9 (c = 1.7)
Yok	1b	58	15	-

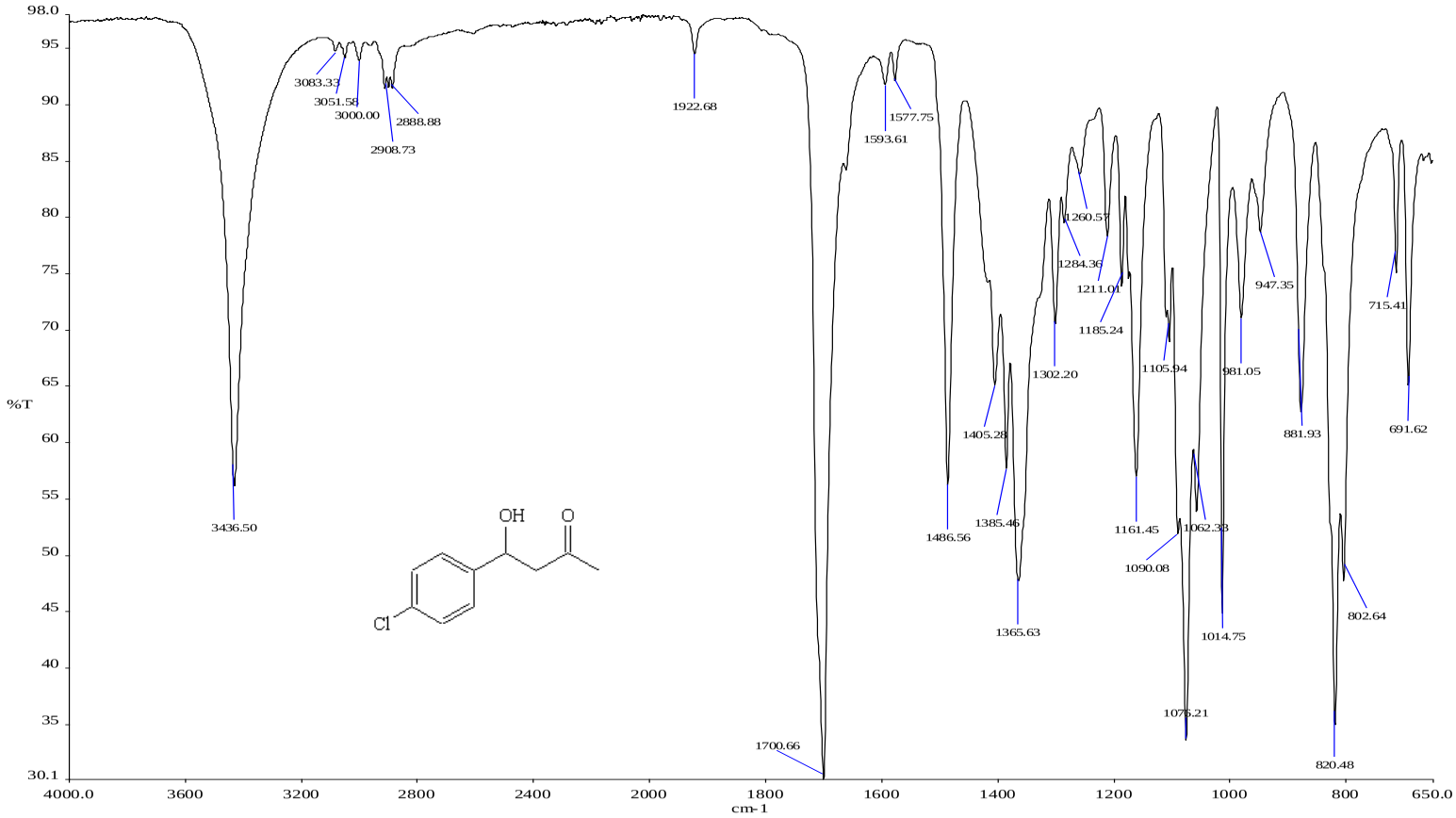
Çizelge 5. 14 Diğer katalizörler kullanılarak sentezlenen Bileşik 18'in deneysel sonuçları

Katalizör	Yöntem	Verim (%)	Süre (sa)	Çevirme Açısı $[\alpha]^{20}_{D}$
Bileşik 7	2a	85	4	+14.2 (c = 3.4)
Bileşik 8	2a	64	3	+21.6 (c = 2.9)
Bileşik 9	2a	Dönüşüm yok	48	-
Yok	2b	Dönüşüm yok	48	-

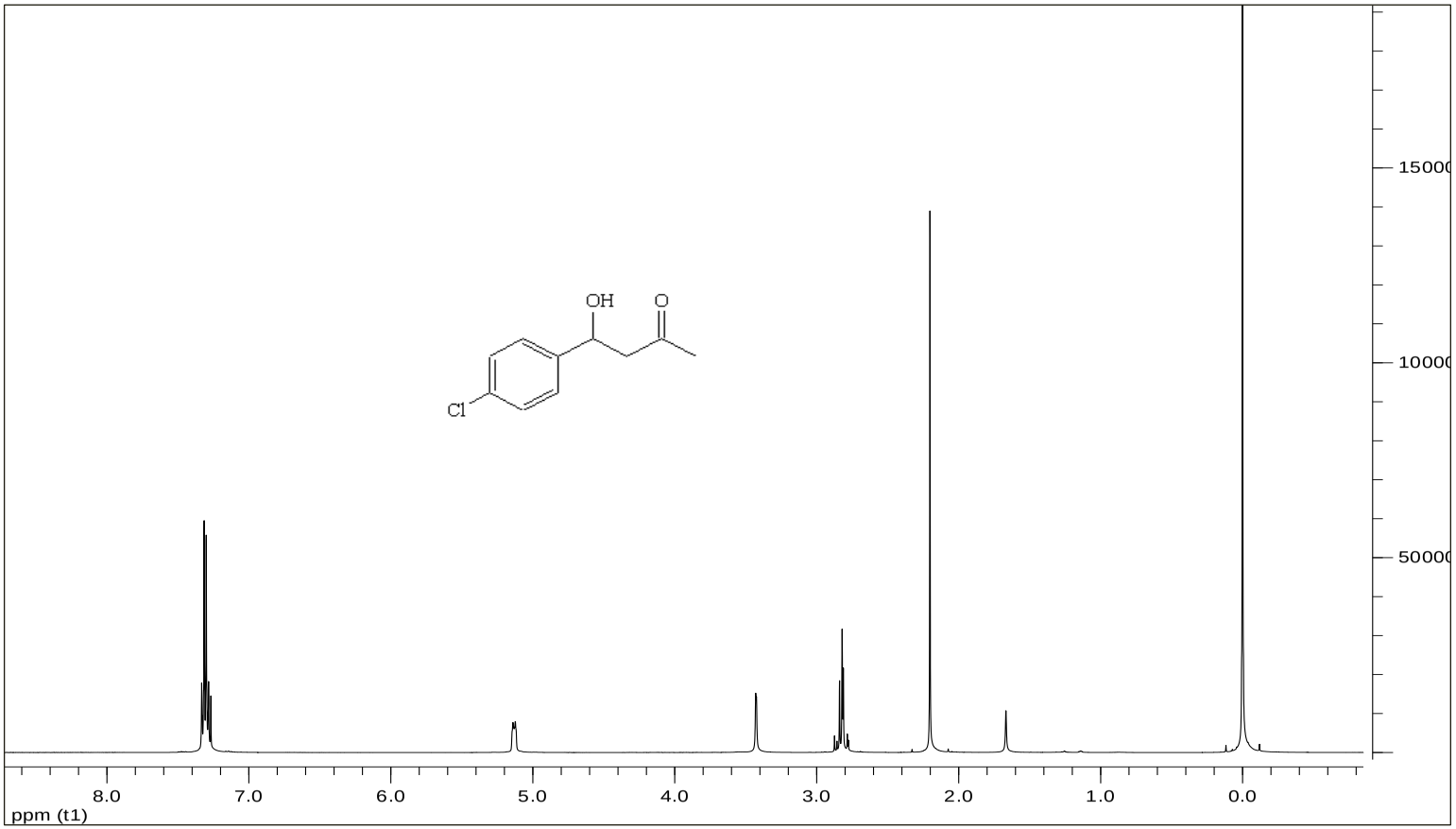
5.4.11.1 Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3436 (OH gerilimi), 3083 ve 3051 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2908 ve 2888 (alifatik, C-H gerilimleri), 1700 (C=O gerilimi), 1593 ve 1577 (aromatik, C=C gerilimleri), 1486, 1405, 1385 ve 1365 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 820 (disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 2.21 (s, 3H, CH_3), 2.77-2.88 (m, 2H, CH_2), 3.43 (bs, 1H, OH), 5.13 (bd, 1H, *J* = 5.5 Hz, CH), 7.26-7.34 (m, 4H, aromatik) ppm.

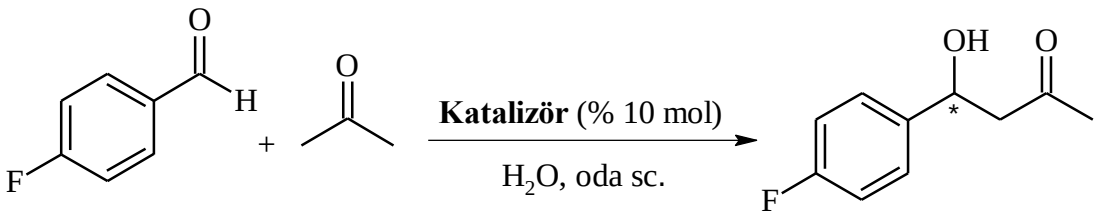


Şekil 5. 48 Bileşik 18'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5. 49 Bileşik 18'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.4.12 4-(4-Florofenil)-4-hidroksibutan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 19, $C_{10}H_{11}FO_2$)



Bileşik 19

Aseton ve 4-florobenzaldehit su içerisinde genel yöntemde (1a) belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. Reaksiyonun ilerleyişi TLC (etil asetat/n-hekzan 1:1) kontrolü ile takip edildi. Elde edilen ham ürüne kolon kromatografisi uygulandı (etil asetat/n-hekzan 1:1) ve **Bileşik 19** saf olarak elde edildi.

Beyaz katı, e.n.= 70-72 ^{o}C, (lit., beyaz katı, e.n.= 55 ^{o}C, [76]).

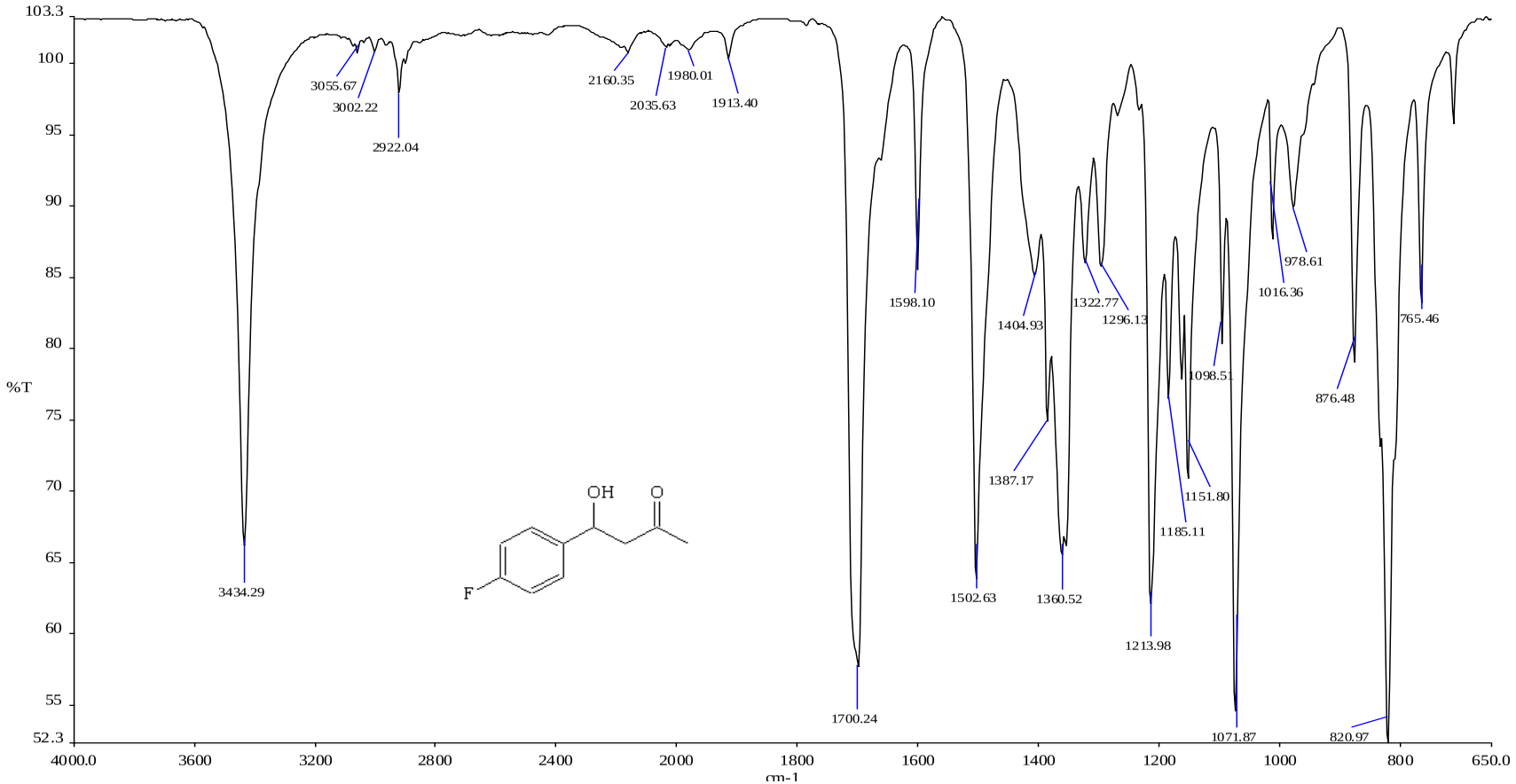
Çizelge 5. 15 Bileşik 19'un deneysel sonuçları

Katalizör	Yöntem	Verim (%)	Süre (dk)	Çevirme Açısı $[\alpha]^{20}_{D}$
Bileşik 1	1a	48	5	0.0
Yok	1b	43	30	-

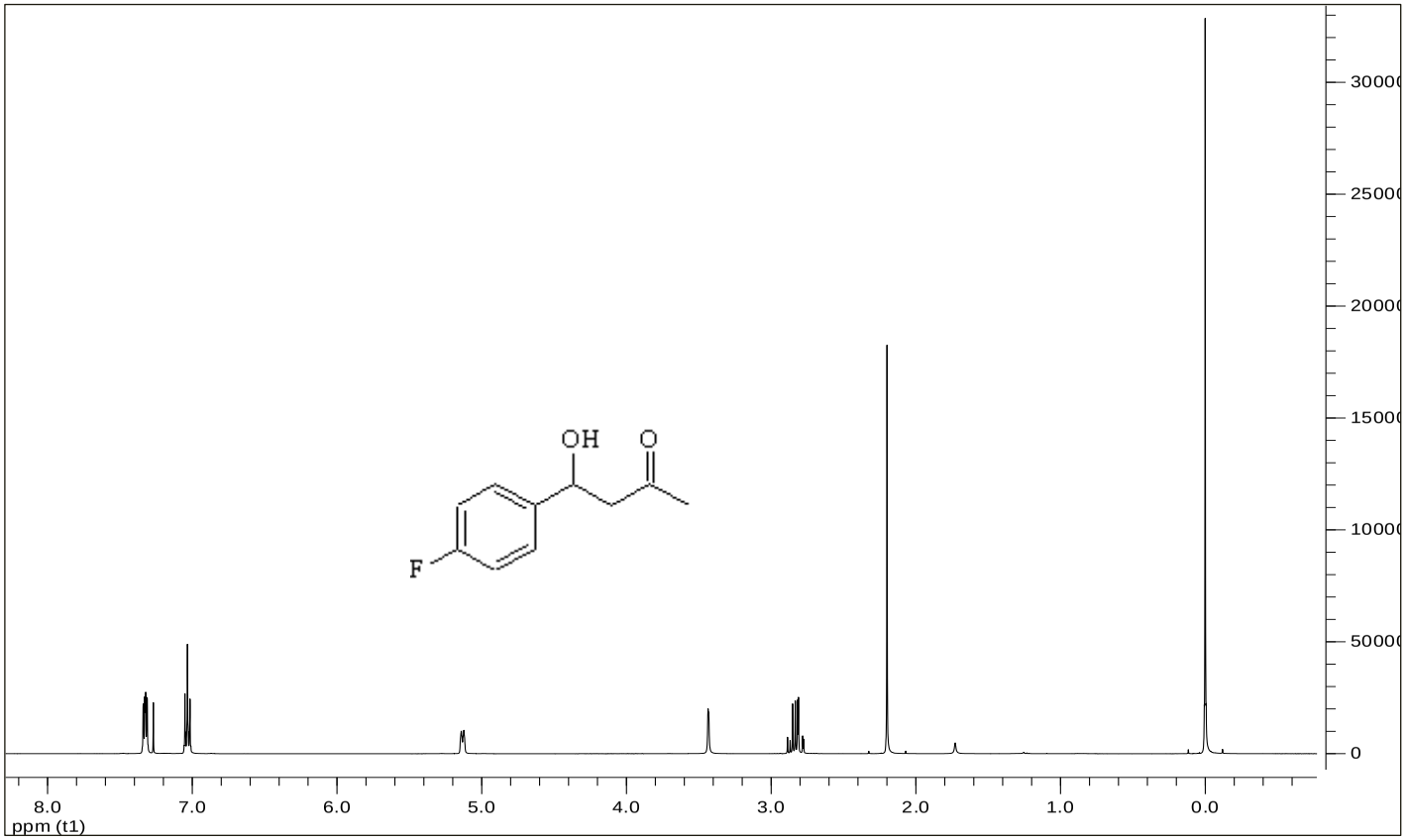
5.4.12.1 Bileşik 19'un Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3434 (OH gerilimi), 3055 ve 3002 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2922 (alifatik, C-H gerilimi), 1700 (C=O gerilimi), 1598 ve 1502 (aromatik, C=C gerilimleri), 1404, 1387 ve 1360 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 820 (disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.76-2.90 (m, 2H, CH_2), 3.44 (bs, 1H, OH), 5.14 (bd, 1H, *J* = 9.0 Hz, CH), 7.0-7.06 (m, 2H, aromatik), 7.28-7.34 (m, 2H, aromatik) ppm.

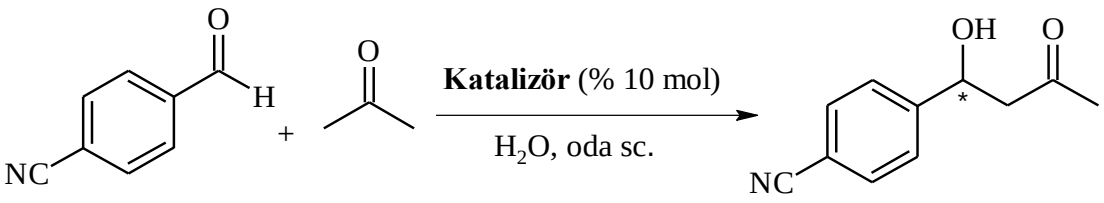


Şekil 5.50 Bileşik 19'un FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5. 51 Bileşik 19'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.4.13 4-(1-Hidroksi-3-oksobutil)benzonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 20, $C_{11}H_{11}NO_2$)



Bileşik 20

Aseton ve 4-siyanobenzaldehit su içerisinde genel yöntemde (2a) belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. Reaksiyonun ilerleyişi TLC (etil asetat/n-hekzan 1:1) kontrolü ile takip edildi. Elde edilen ham ürüne kolon kromatografisi uygulandı (etil asetat/n-hekzan 1:1) ve **Bileşik 20** saf olarak elde edildi.

Beyaz katı, e.n.= 53-55 ^{o}C, (lit., beyaz katı, e.n.= 53-54 ^{o}C, [82]).

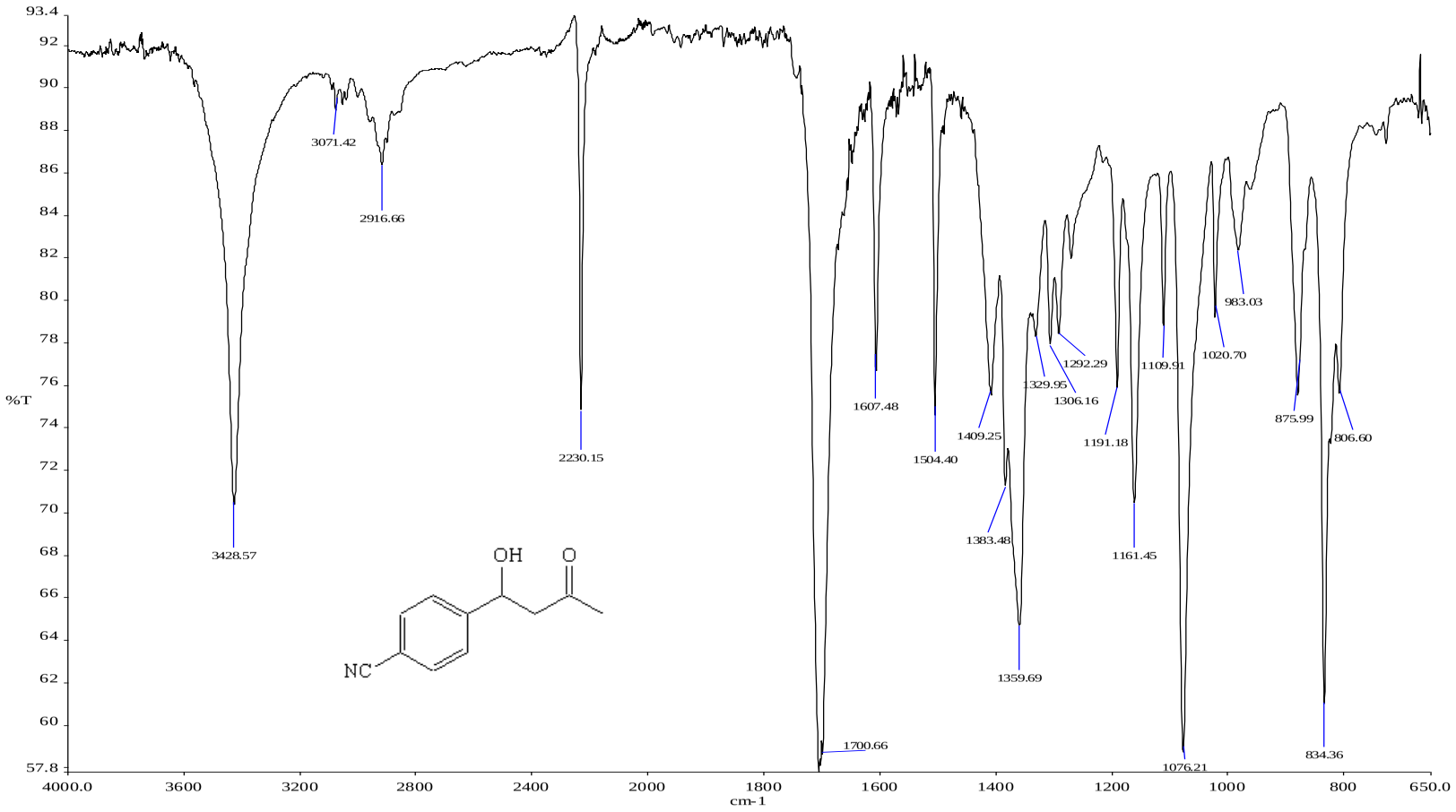
Çizelge 5. 16 Bileşik 20'nin deneysel sonuçları

Katalizör	Yöntem	Verim (%)	Süre (sa)	Çevirme Açısı $[\alpha]^{20}_{D}$
Bileşik 7	2a	95	3	+7.0 (c = 2.8)
Yok	2b	40	48	-

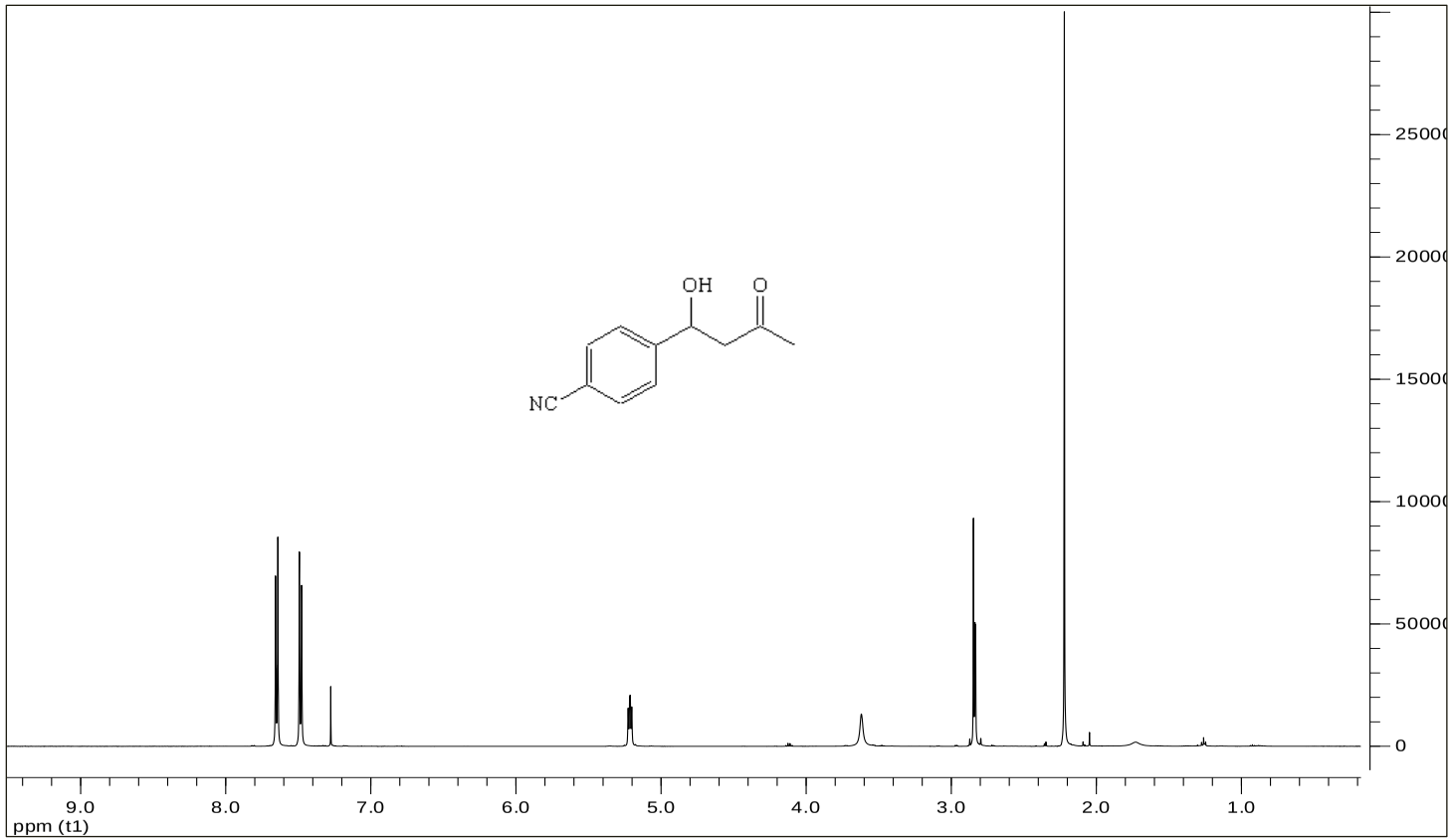
5.4.13.1 Bileşik 20'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3428 (OH gerilimi), 3071 (aromatik, =C-H gerilimi), 2916 (alifatik, C-H gerilimi), 2230 (CN gerilimi), 1700 (C=O gerilimi), 1607 ve 1504 (aromatik, C=C gerilimleri), 1409, 1383 ve 1359 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 834 (disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 2.23 (s, 3H, CH_3), 2.82-2.85 (m, 2H, CH_2), 3.52 (bs, 1H, OH), 5.19-5.23 (m, 1H, CH), 7.48 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, aromatik), 7.65 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, aromatik) ppm.



Şekil 5. 52 Bileşik 20’nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5. 53 Bileşik 20'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

BÖLÜM 6

SONUÇ VE ÖNERİLER

Enantiyoselektif reaksiyonları katalizlemek için metalsiz küçük organik moleküllerin gelişimi son yıllarda büyük ilgi çekmektedir. 2000 Yılında intermoleküler aldol reaksiyonunun başarısının gösterilmesinden beri etkili, basit ve çevre dostu proseslerin kullanımında kayda değer ilerlemeler olmuştur. Kiral yapısal blokların hazırlanması için çok yönlü kiral organokatalizörlerin sentezi ve dizaynı büyük önem arz etmektedir [83].

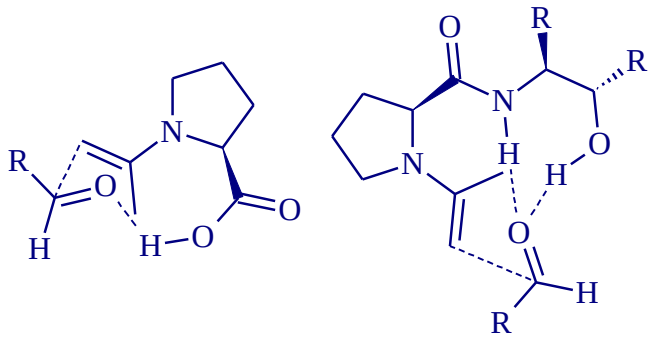
Metal katalizli reaksiyonlar çok geniş bir substrat alanına sahip olmasına rağmen, organokatalizörlerden farklı olarak, bu katalizörlerin hazırlanmasındaki yüksek fiyat ve toksisitesi dezavantajlarıdır. Bu küçük moleküllü organokatalizörler, metal katalizörler ile kıyaslandığında daha kararlı, ucuz, non-toksik, kolay bulunabilir ve çevre dostudurlar. Bunun yanı sıra, organokatalitik reaksiyonlar su ya da havaya duyarsızdırlar ve ambient koşullarda başarıyla gerçekleştirilebilirler. Bu katalizörler, enzimlere göre daha geniş substrat alanı sağlarlar. Bundan dolayı son yıllarda, asimetrik katalizör alanında biyokatalizör ve metal katalizörlere baskın şekilde organokatalizörler üçüncü güçlü metot olarak gelişmişlerdir [7].

Bunun yanı sıra, aldol reaksiyonları için küçük organik moleküller içeren asimetrik katalizörlerin etkili stratejilerinin geliştirilmesi sürekli büyüyen bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bununla birlikte sentetik organik kimyacılar için, ekonomik, çevre dostu ve pratik asimetrik proseslerin dizaynı en zor araştırma sahalarından biridir. Klasik aldol reaksiyonu yüksek atom-ekonomiktir; ancak selektiviteyle ilgili problemler sakıncalarıdır [1], [7].

Prolin ve türevleri, enamin mekanizması üzerinden intermoleküler aldol reaksiyonlarını katalizlemektedir. Ancak, prolin çok sayıda asimetrik dönüşümü başarıyla sağlamasına

rağmen bazı dezavantajları bulunmaktadır. Organik çözücülerdeki düşük çözünürlüğü, genellikle yüksek katalizör miktarı, yapısal modifikasyon sonucu reaktivitenin sağlanmasının zor olması prolinin çekinceleridir [13].

L-Prolinin asit kısmının modifiye edilmesiyle, hidrojen bağı etkileşimi oluşturabilen gruplara sahip oldukça etkili çok sayıda organokatalizör türevi sentezlenmiştir. Bu katalizörler için aldol reaksiyonunun önerilen mekanizmasına göre; örneğin prolin ile asetonun kondenzasyonundan türeyen enamin (TS-1) ya da amit yapısı içeren prolin temelli organokatalizörler, rigit (sabit) geçiş aşamaları (TS-2) oluşturur. Yeni C-C bağ oluşumunun stereokimyası, yaklaşan aldehitin karbonil grubuyla hidrojen bağı oluşmasıyla kontrol edilmektedir. Bundan dolayı, organokatalizörün yapısında asidik protonların varlığı önemli bir yapısal özelliktir [84].



TS-1 TS-2

Şekil 6. 1 Prolin ve prolinamit katalizörlerin aldol reaksiyonundaki geçiş aşamaları

Organokatalitik reaksiyonlar genel olarak DMSO, DMF ya da kloroform gibi organik çözücülerde oluşturulabilmektedir. Toksik atıkları azaltmak için çevre dostu katalizörlerin ve çözücülerin dizaynı ve kullanımı üzerine giderek artan bir ilgi vardır. Reaksiyonların hızını arttırabilmek ya da enantiyoselektivitelerini geliştirmek için küçük miktarlarda su sık olarak kullanılmasına rağmen, çok miktarda su ya da sulu tamponlar ortamında gerçekleştirilen reaksiyonlar düşük verim ve düşük enantiyoselektivitelerle sonuçlanmaktadır. Bu yüzden etkili su-uyumlu reaksiyonların gelişmesi büyük önem taşımaktadır. Aldol reaksiyonu suyun büyük miktarlarında meydana gelebilen birkaç organokatalitik reaksiyon arasında yer almaktadır [17].

Su eşsiz bir solventtir, ucuz, kolay bulunabilir ve çevre dostu olmasının yanı sıra temiz proses ve basit reaksiyon koşulları sağlamaktadır. Sudaki reaksiyonlar yavaş

olmasına rağmen, geleneksel organik solventlerde gerçekleşen reaksiyonlardan daha seçicidirler [18].

Sulu çevrede organokatalizörlerin etkili olabilmesi için iki faktör önemlidir. Bunlar: katalizörün hidrofobik/hidrofilik özellikleri ve katalizörün asitliğidir [85].

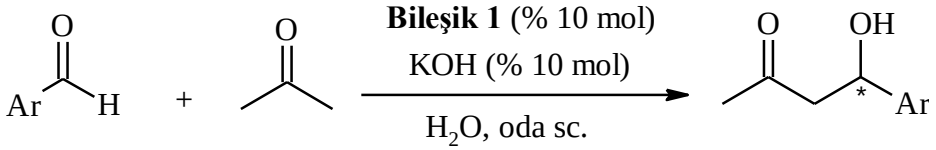
Asimetrik organokatalizörler, bir moleküle kiralitenin girmesi için son yıllarda yeni bir katalitik yöntem olarak yoğun ilgi görmektedir. Bunlar arasında, faz transfer katalizörleri (PTC) en önemli metodlardan biri olarak yerini almaktadır. Yapısal olarak iyi tasarlanmış, kiral, non-rasemik katalizörlerin kullanımını temel alan asimetrik faz transfer katalizörlerinin gelişimi kayda değer başarılarla sonuçlanmaktadır [19].

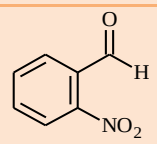
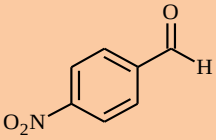
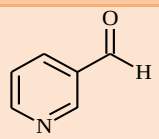
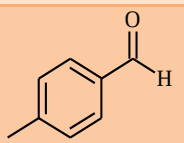
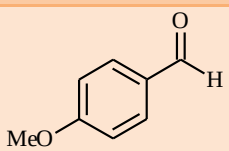
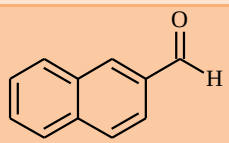
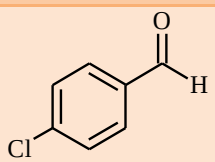
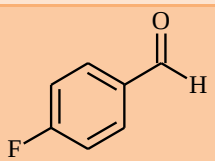
(S)-(-)-Nikotin, *Nicitiana* cinsi bitkilerden izole edilebilen doğal bir alkaloiddir ve merkezi sinir sistemi ile ilgili rahatsızlıklarda iyileştirici bir potansiyele sahip olduğundan son yıllarda büyük ilgi görmektedir. Nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAchRs) üzerinde bir agonist olarak aktivitesini göstermektedir. Nikotinin Alzheimer, Parkinson ve şizofreni gibi merkezi sinir sistemi ile ilgili hastalıklarda iyileştirici etkisi gözlenmektedir. Bunun yanı sıra, nikotin temelli kuaterner amonyum bileşikleri nikotin bağımlılarının tedavisi için nAchR antagonistleri olarak sentezlenmektedir [86], [87]. Farmakolojik çalışmalar için nikotin türevleri yoğun bir şekilde çalışılırken, nikotin temelli amonyum tuzlarının PTC olarak organik reaksiyonlardaki özellikle aldol reaksiyonundaki katalitik etkisinin araştırılmasına pek fazla rastlanılmamaktadır.

Tüm bu veriler doğrultusunda gerçekleştirilen çalışmanın ilk aşamasında, (S)-(-)-nikotin ve 1,6-dibromohekzanın susuz etanol içerisinde 72 saat refluks edilmesiyle bisnikotinyum dibromür bileşiğinin (**Bileşik 1**) sentezi gerçekleştirilmiştir. **Bileşik 1**, literatürde yer almaktadır. Ancak, PTC olarak aldol reaksiyonlarındaki etkinliği ilk olarak tarafımızdan araştırılmıştır. **Bileşik 1**'in yapısına kesinlik kazandırmak için gerçekleştirilen FTIR ve ^{1}H NMR ölçümleri sonucu elde edilen spektral verilerin, literatür ile uyum içinde olduğu görülmektedir [65], [66], [88], [89], [90].

Bileşik 1'in katalitik aktivitesini değerlendirmek için gerçekleştirilen aldol kondenzasyon reaksiyonlarında asetonun, çeşitli aldehitler ile olan reaksiyonu model olarak alınmıştır. Bu reaksiyonlar su içerisinde, KOH bazı varlığında ve oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Karşılaştırma yapmak için tüm reaksiyonlar, katalizörsüz olarak aynı şartlar altında denenmiştir. Sonuçlar Çizelge 6.1'de yer almaktadır.

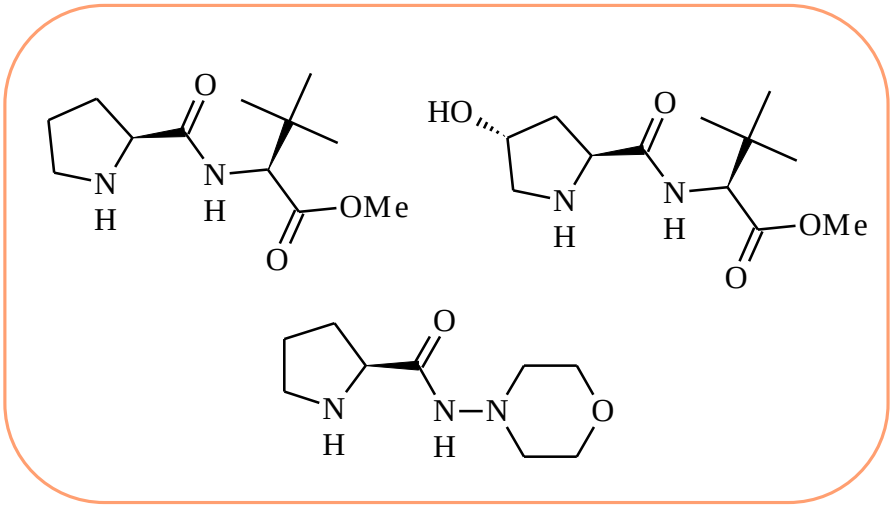
Çizelge 6. 1 Bileşik 1 ile elde eldilen deneysel bulgular



Aldehit	Verim (%)		Süre (dk)	
	Katalizörlü	Katalizörsüz	Katalizörlü	Katalizörsüz
	70	56	5	15
	56	48	5	40
	65	68	5	10
	48	41	5	25
	46	46	5	20
	70	40	5	15
	55	58	5	15
	48	43	5	30

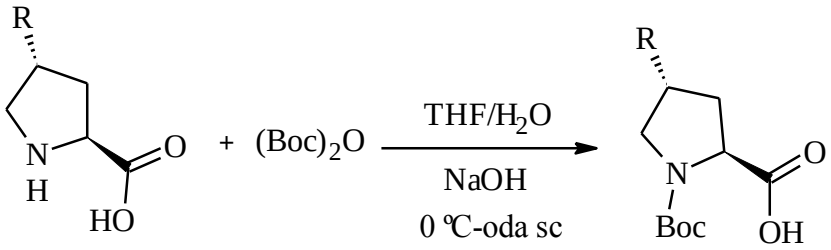
Çizelge 6.1'de verilen sonuçlar değerlendirildiğinde, **Bileşik 1**'in katalizör olarak reaksiyonları hızlandırdığı ve verimlerde de artışa neden olduğu belirlenmiştir. Elde edilen tüm aldol ürünlerinin çevirme açıları ölçülüp bazı değerler elde edilmesine rağmen, kayda değer ölçüde asimetrik indüksiyon sağlanmadığı saptanmıştır.

Çalışmanın ikinci aşaması ise prolin temelli çeşitli organokatalizörlerin hazırlanmasını kapsamaktadır. Sentezleri gerçekleştirilen organokatalizörler Şekil 6.2'de görülmektedir:



Şekil 6. 2 Sentezlenen prolin-temelli organokatalizörler

Prolin-temelli organokatalizörlerin sentezlenmesindeki ilk basamak, (S)-(-)-prolin ve L-hidroksiprolinin korunması işlemidir. Bu iki bileşiğin N atomunun korunması THF/H_2O içerisinde, NaOH varlığında, di-tert-butil dikarbonat bileşiği ile gerçekleştirilmiştir [67].

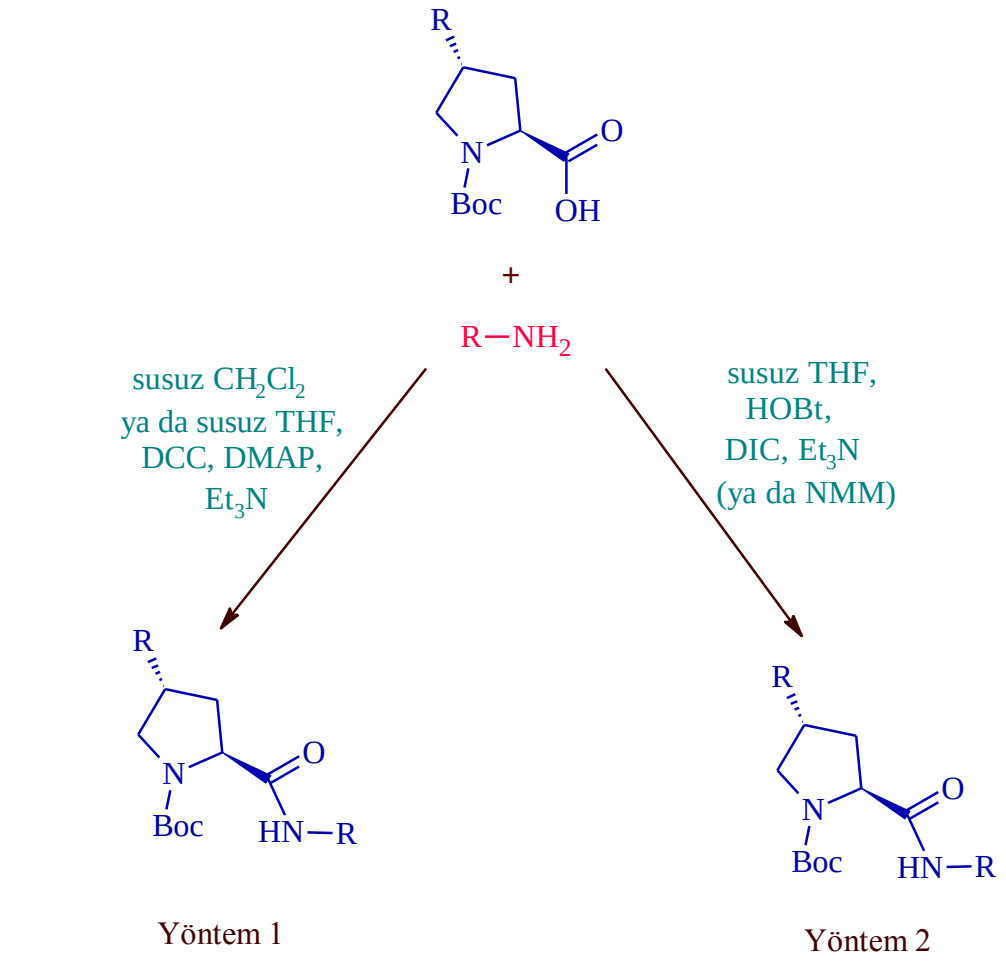


Bileşik 2 (R = H)

Bileşik 3 (R = OH)

Bileşik 2 ve **Bileşik 3**'ün erime noktaları ve FTIR spektral verileri literatür ile uyum içerisindedir [68], [69].

Organokatalizörlerin hazırlanmasındaki ikinci aşama ise; **Bileşik 2** ve **Bileşik 3**'ün çeşitli kiral ya da kiral olmayan aminler ile (L-ter-lösin metil ester hidroklorür ve N-aminomorfolin) amitleşme reaksiyonlarıdır. Amitleşme ürünlerinin elde edilmesinde verim arttırmaya yönelik iki farklı yöntem denenmiştir:

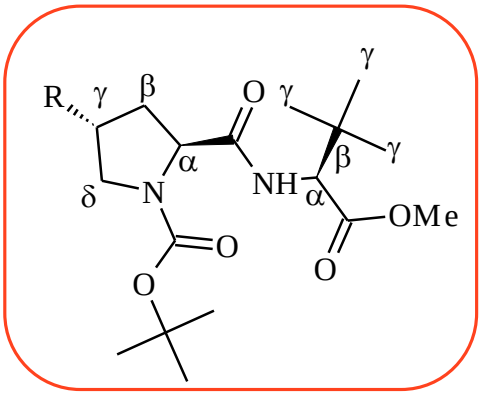


Şekil 6. 3 Amitleşme reaksiyonunda kullanılan yöntemler

Bileşik 4'ün sentezi için amitleşme reaksiyonu, **Bileşik 2** ve L-ter-lösin metil ester hidroklorür ile hem **Yöntem 1** hem de **Yöntem 2** uygulanarak gerçekleştirilmiştir. **Yöntem 1** ile daha yüksek verim elde edilmiştir. **Bileşik 4** literatürde yer almamaktadır. Bileşiğin yapısı FTIR ve ^{1}H NMR spektral verilerine dayandırılarak aydınlatılmıştır. **Bileşik 4**'ün FTIR spektrumunda, NH gerilimi (3333 cm^{-1}) ve C=O gerilimine (1740 ve 1686 cm^{-1}) ait bantların beklenen bölgelerde yer alması bileşiğin yapısıyla uyum göstermektedir. ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde; ter-lösin metil esterine ait ter-butil grubunun protonlarının 0.96 ppm'de, Boc grubuna ait ter-butil grubunun protonlarının 1.48 ppm'de yer alması, aynı zamanda pirolidin halkasına ait α-, β-, γ- ve

δ-protonlarının ve ter-lösin α-protonuna ait piklerin (Çizelge 6.2) literatürde belirtilen yerlerle uyum içerisinde olması bileşiğin yapısına kesinlik kazandırmaktadır [88], [89].

Bileşik 5'in sentezinde, **Yöntem 1** ve **Yöntem 2** kullanılarak **Bileşik 3** ile ter-lösin metil ester hidroklorürün amitleşme reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. **Yöntem 2** ile **Bileşik 5**'in sentezinde daha yüksek verim sağlanmıştır. **Bileşik 5** literatürde yer almamaktadır. Bileşiğin yapısının aydınlatılması FTIR ve ^{1}H NMR spektral verilerine göre yapılmıştır. **Bileşik 5**'in FTIR spektrumunda NH gerilimi (3337 cm^{-1}) ve C=O gerilimlerine (1740 ve 1668 cm^{-1}) ait bantların beklenen bölgelerde yer alması bileşiğin sentezinin gerçekleştiğinin ilk kanıtları olmuştur. ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde ise; ter-lösin metil estere ait 9H'lık ter-butil grubu piki 0.95 ppm'de, Boc grubuna ait ter-butil grubunun ise 1.47 ppm'de yer alması, pirolidin halkasına ait α-, β-, γ- ve δ-protonlarının ve ter-lösin grubuna ait α-protonlarının beklenen bölgelerde (Çizelge 6.2) rezonans olması bileşiğin yapısıyla uyum göstermektedir.

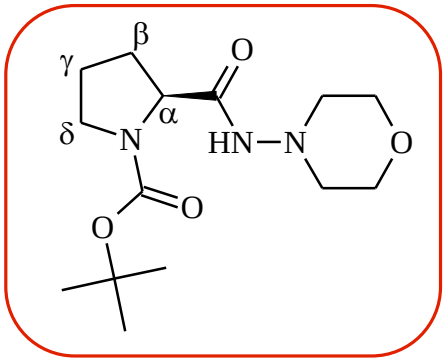


Çizelge 6. 2 Bileşik 4 ve Bileşik 5'in ^{1}H NMR verileri

	Pirolidin halkası				ter-Lösin metil ester		NH (ppm)
	α-H (ppm)	**β-H (ppm)**	**γ-H (ppm)**	**δ-H (ppm)**	**α-H (ppm)**	**γ-H (ppm)**	
Bileşik 4 (R = H)	4.25-4.46	2.16-2.20 2.36-2.42	1.80-1.88	3.31-3.49	4.25-4.46	0.96	7.65
Bileşik 5 (R = OH)	4.05	1.97-2.54	4.34-4.47	3.47-3.51	4.34-4.47	0.95	7.61

Bileşik 6'nın sentezi, **Bileşik 2** ile N-aminomorfolinin **Yöntem 2**'ye göre olan amitleşme reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. **Bileşik 6** literatürde yer almamaktadır. **Bileşik 6**'nın yapısının aydınlatılmasında FTIR ve ^{1}H NMR spektral verilerinden yararlanılmıştır. **Bileşik 6**'nın FTIR spektrumunda NH gerilimine (3219 cm^{-1}) ve C=O gerilimlerine (1692 ve 1673 cm^{-1}) ait bantlar bileşiğin yapısı ile uyum göstermektedir. Bileşiğin ^{1}H NMR spektrumunda 1.46 ppm'de Boc grubuna ait ter-butil grubunun protonları yer almaktadır. Pirolidin halkasına ait α-, β-, γ- ve δ- protonları ile morfolin halkasına ait protonların beklenen yerlerde (Çizelge 6.3) rezonans olması bileşiğin yapısına kesinlik kazandırmaktadır [88], [89], [90].

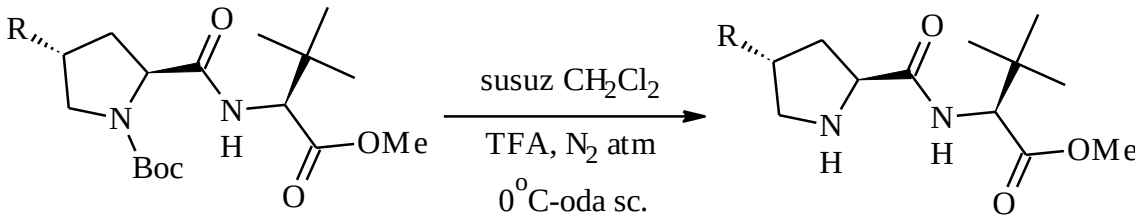
.



Çizelge 6. 3 Bileşik 6'nın ^{1}H NMR verileri

	Pirolidin halkası				Morfolin halkası		NH (ppm)
	α-H (ppm)	**β-H (ppm)**	**γ-H (ppm)**	**δ-H (ppm)**	**N-CH_2 (ppm)**	**O-CH_2 (ppm)**	
Bileşik 6	4.16-4.22	1.70-2.22	1.70-2.22	3.34-3.50	2.80	3.80	8.0

Organokatalizörlerin hazırlanmasındaki son aşama **Bileşik 4**, **Bileşik 5** ve **Bileşik 6** üzerindeki N-Boc gruplarının uzaklaştırılmasıdır. Bu reaksiyonlar susuz CH_2Cl_2 içerisinde, ilgili bileşiklerin trifloroasetik asit ile muamelesiyle gerçekleştirilmiştir.

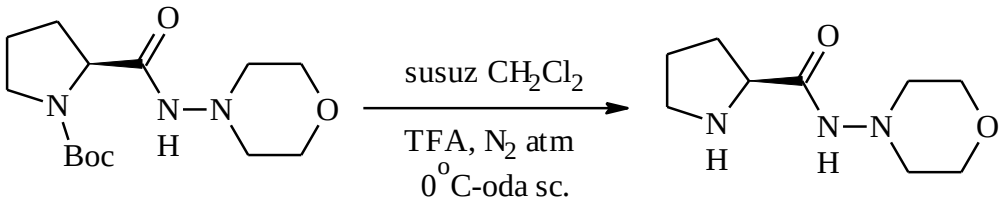


Bileşik 4 (R = H)

Bileşik 5 (R = OH)

Bileşik 7 (R = H)

Bileşik 8 (R = OH)



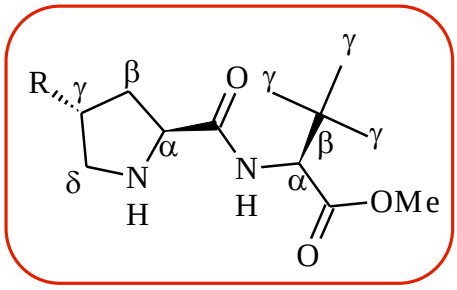
Bileşik 6

Bileşik 9

Bileşik 7, **Bileşik 4**'ün susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA ile muamelesi ile elde edilmiştir. **Bileşik 7** literatürde yer almamaktadır. Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında FTIR, ^{1}H NMR ve LC-MS spektrumlarından yararlanılmıştır. Bileşiğin FTIR spektrumunda NH gerilim (3345 ve 3289 cm^{-1}) ve C=O gerilim (1728 ve 1666 cm^{-1}) bantlarının beklenen bölgelerde yer alması bileşiğin sentezinin gerçekleştiğinin ilk kanıtları olmuştur. ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, pirolidin ve ter-lösin metil ester birimlerine ait piklerin beklenen yerlerde (Çizelge 6.4) rezonans olması bileşiğin yapısıyla uyum içerisindedir. LC-MS spektrumunda, moleküler iyon piki [242.90] bileşiğin yapısına kesinlik kazandırmaktadır.

Bileşik 8'in sentezi, **Bileşik 5**'in TFA ile reaksiyonuyla gerçekleştirilmiştir. **Bileşik 8**, literatürde yer almamaktadır. Bileşiğin yapısını aydınlatmak için alınan FTIR spektrumunda OH ve NH gerilimleri (3318 ve 3416 cm^{-1}) ile C=O gerilimlerine (1738 ve 1651 cm^{-1}) ait bantlar, beklenen bölgelerde yer almaktadır. Bileşiğin yapısına kesinlik kazandırmak amacıyla ^{1}H NMR spektrumundan yararlanılmıştır. Bu spektrum verilerine göre pirolidin ve ter-lösin metil ester birimlerine ait protonların beklenen bölgelerde (Çizelge 6.4) rezonans olması, bileşiğin yapısını aydınlatmaktadır. Ayrıca

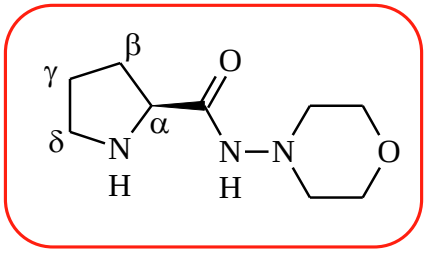
bileşiğe ait LC-MS spektrumunda moleküler iyon piki [258.70] net bir şekilde gözlenmektedir.



Çizelge 6. 4 Bileşik 7 ve Bileşik 8'in ^{1}H NMR verileri

	Pirolidin halkası				ter-Lösin metil ester		NH (ppm)
	α-H (ppm)	**β-H (ppm)**	**γ-H (ppm)**	**δ-H (ppm)**	**α-H (ppm)**	**γ-H (ppm)**	
Bileşik 7 (R = H)	3.85	1.90-1.98 2.13-2.22	1.72-1.79	2.96-3.13	4.39	0.97	8.21
Bileşik 8 (R = OH)	4.02	1.90-1.96 2.03-2.31	4.34-4.37	2.80-2.84 3.06-3.09	4.34-4.37	0.95	8.30

Bileşik 9'un sentezi, **Bileşik 6**'nın N-Boc grubunun TFA ile uzaklaştırılmasıyla gerçekleştirildi. **Bileşik 9** literatürde yer almamaktadır. Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında FTIR, ^{1}H NMR ve LC-MS spektral verilerinden yararlanılmıştır. Bileşiğin FTIR spektrumunda, NH gerilimlerine (3456 ve 3207 cm^{-1}) ve C=O gerilimine (1669 cm^{-1}) ait bantlar bulundukları bölge itibari ile bileşiğin yapısıyla uyum göstermektedir. ^{1}H NMR spektrumunda ise, pirolidin ve morfolin halkasına ait protonlar beklenen bölgelerde (Çizelge 6.5) rezonans olmaktadırlar. Bileşiğin LC-MS spektrumu, bileşiğin moleküler iyon pikini [200.20] net olarak vermektedir.



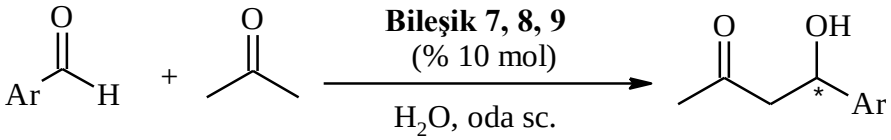
Çizelge 6. 5 Bileşik 9'un ^{1}H NMR verileri

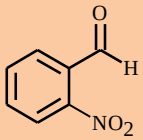
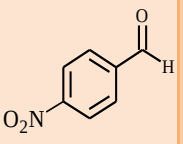
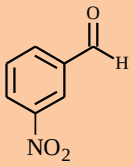
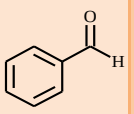
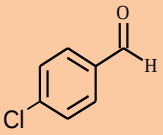
	Pirolidin halkası				Morfolin halkası		NH (ppm)
	α-H (ppm)	**β-H (ppm)**	**γ-H (ppm)**	**δ-H (ppm)**	**N-CH_2 (ppm)**	**O-CH_2 (ppm)**	
Bileşik 9	3.69-3.76	1.86-1.94 2.08-2.17	1.63-1.73	2.83-2.89 2.95-3.02	2.78	3.80	8.32

Çalışmanın son aşamasında, sentezleri gerçekleştirilen organokatalizörlerin aldol kondenzasyon reaksiyonlarındaki katalitik aktiviteleri araştırılmıştır.

Asetonun, çeşitli aldehitler ile reaksiyonu model reaksiyon seçilmiştir. Reaksiyonlar su içerisinde, **Bileşik 7**, **Bileşik 8** ve **Bileşik 9** katalizörleri kullanılarak oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Karşılaştırma yapmak için tüm reaksiyonlar, katalizörsüz olarak aynı şartlar altında denenmiştir. Sonuçlar Çizelge 6.6'da yer almaktadır:

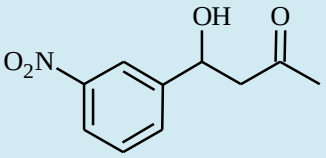
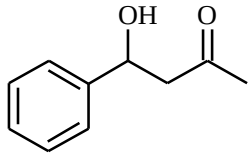
Çizelge 6. 6 Katalizörlü ve katalizörsüz olarak elde edilen aldol ürünlerinin deneysel sonuçları



Aldehit						
Bileşik 7	Süre (sa)	3	3	2	5	4
	Verim (%)	90	83	61	84	85
Bileşik 8	Süre (sa)	5	5	5	6	3
	Verim (%)	41	89	62	30	64
Bileşik 9	Süre (sa)	5	4.5	4	3	48
	Verim (%)	43	68	46	28	Dönüşüm yok
Katalizörsüz	Süre (sa)	48	48	48	48	48
	Verim (%)	20	24	28	Dönüşüm yok	Dönüşüm yok

Ayrıca aldol ürünlerinin ee değerlerini belirlemek üzere HPLC çalışması yapılmıştır Ancak elimizde mevcut olan kiral kolon ile bazı aldol ürünlerinin enantiyomerleri ayrılabilmiştir [91], [92].

Çizelge 6. 7 Bileşik 10 ve Bileşik 13'ün farklı katalizörlere göre ee verileri

Aldol Ürünü	Bileşik 7 ee (%)	Bileşik 8 ee (%)	Bileşik 9 ee (%)
	6.0	24.1	9.7
	21.5	30	48.8

Organokatalizörlerden **Bileşik 7**, diğer katalizörlere göre daha yüksek ürün verimleri sağlarken, daha düşük asimetrik indüksiyon sağlamıştır. **Bileşik 8** ve **Bileşik 9** için verimler düşük olmasına rağmen, ee değerleri biraz daha yüksektir.

Sonuç olarak;

- ✓ PTC olarak kullanılan **Bileşik 1**, sulu ortamda gerçekleştirilen aldol reaksiyonlarında kısa süreli, yüksek verimli etkin bir yöntem sağlamıştır. Ancak kiral merkezde asimetrik indüksiyon tespit edilememiştir.
- ✓ Sentezleri gerçekleştirilen organokatalizörler, aldol reaksiyonlarında katalizörsüz şartlara göre daha yüksek dönüşümler sağlamaktadır. Her organokatalizör, süre açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır.
- ✓ HPLC çalışmaları yapılan bazı aldol ürünlerinde yüksek miktarda ee sağlanmamasına rağmen, daha sonra sentezini planladığımız katalizörlerin yapısal modifikasyonuna bakış açısı sağlamaktadır.
- ✓ Çözücü olarak suyun kullanılması bu prosesi yeşil kılmaktadır.
- ✓ Ayrıca bu metot, düşük katalizör miktarı, ticari olarak ve kolaylıkla ulaşılabilen başlangıç maddeleri ve ılımlı reaksiyon koşulları açısından yararlı bir prosestir.

KAYNAKLAR

[1] Dalko, P.I. ve Moisan, L., (2001). "Enantioselective Organocatalysis", Angewandte Chemie International Edition, 40: 3726-3748.

[2] Moyano, A. ve Rios, R., (2011). "Asymmetric Organocatalytic Cyclization and Cycloaddition Reactions", Chemical Reviews, 111: 4703-4832.

[3] Noyori, R., (2002). "Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities", Angewandte Chemie International Edition, 41: 2008-2022.

[4] Gaunt, M.B., Johansson, C.C.C., McNally, A. ve Vo, N.T., (2007). "Enantioselective Organocatalysis", Drug Discovery Today, 12: 8.

[5] Riquet, E., (2009). "Novel Guanidinyl Pyrrolidine Salt-Based Bifunctional Organocatalysts: Application in Asymmetric Conjugate Addition of Malonates to Enones", Tetrahedron Letters, 50(29): 4283-4285.

[6] Wang, X. ve Tian, S.K., (2007). "Catalytic Cyanosilylation of Ketones with Simple Phosphonium Salt", Tetrahedron Letters, 48(34): 6010-6013.

[7] Bisai, V., Bisai, A. ve Singh, V.K., (2012). "Enantioselective Organocatalytic Aldol Reaction Using Small Organic Molecules", Tetrahedron, 68: 4541-4580.

[8] Reddy, R.J., Kuan, H.H., Chou, T.Y. ve Chen, K., (2009). "Novel Prolinamide-Comphor-Containing Organocatalysts for Direct Asymmetric Michael Addition of Unmodified Aldehydes to Nitroalkenes", Chemistry A European Journal, 15: 9294-9298.

[9] Stowe, G.N. ve Janda, K.D., (2011). "A Diels-Alder Reaction Conducted within the Parameters of Aqueous Organocatalysis: Still Just Smoke and Mirrors", Tetrahedron Letters, 52: 2085-2087.

[10] Hanessian, S., Stoffman, E., Mi, X. ve Renton, P., (2011). "Applications of Organocatalytic Asymmetric Synthesis to Drug Prototypes-Dual Action and Selective Inhibitors of n-Nitric Oxide Synthase with Activity Against the 5-$HT_{1D/1B}$ Subreceptors", Organic letters, 13(5): 840-843.

[11] Sunoj, R.B., (2011). "Proline-Derived Organocatalysis and Synergism Between Theory and Experiments", WIREs Computational Molecular Science, 1: 920-931.

[12] Guillena, G., Najera, C. ve Ramón, D.J., (2007). "Enantioselective Direct Aldol Reaction: The Blossoming of Modern Organocatalysis", Tetrahedron: Asymmetry, 18(19): 2249-2293.

[13] Schwab, R.S., Galetto, F.Z., Azeredo, J.B., Braga, A.L., Lüdtke, D.S. ve Paixao, M.W., (2008). "Organocatalytic Asymmetric Aldol Reactions Mediated by a Cysteine-Derived Prolinamide", Tetrahedron Letters, 49: 5094-5097.

[14] List, B., (2006). "The Ying and Yang of Asymmetric Aminocatalysis", Chemical Communications", 8: 819-824.

[15] Bertelsen, S. ve Jorgensen, K.A., (2009). "Organocatalysis-After the Gold Rush", The Royal Society of Chemistry, 38: 2178-2189.

[16] Dalko, P.I. ve Moisan, L., (2004). "In the Golden Age of Organocatalysis", Angewandte Chemie International Edition, 43(39): 5138-5175.

[17] Lei, M., Shi, L., Li, G., Chen, S., Fang, W., Ge, Z., Cheng, T. ve Li, R., (2007). "Dipeptide-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions in Presence of Water", Tetrahedron, 63: 7892-7898.

[18] Rosa, M.D. ve Soriente, A., (2011). "Water Opportunities: Catalyst and Solvent in Mukaiyama Aldol Addition of Rawal's Diene to Carbonyl Derivatives", Tetrahedron, 67: 5949-5955.

[19] Ooi, T., Ohara, D., Fukumoto, K. ve Maruoka, K., (2005). "Importance of Chiral Phase-Transfer Catalysts with Dual Functions in Obtaining High Enantioselectivity in the Michael Reaction of Malonates and Chalcone Derivatives", Organic Letters, 7(15): 3195-3197.

[20] Yang, H.M., Wu, P.I. ve Li, C.M., (2000). "Etherification of Halo-Ester by Phase-Transfer Catalysis in Solid–Liquid System", Applied Catalsis A: General, 193: 129-137.

[21] Siva, A. ve Murugan, E. (2005). "Syntheses of New Dimeric-*Cinchona* Alkaloid as a Chiral Phase Transfer Catalysts for the Alkylation of Schiff Base", Journal of Molecular Catalysis A Chemical, 241: 111-117.

[22] a) Esen, I., Yolacan, C. ve Aydogan, F., (2010). "Long Chain Dicationic Phase Transfer Catalysts in the Condensation Reactions of Aromatic Aldehydes in Water Under Ultrasonic Effect", Bulletin of the Korean Chemical Society, 31(8): 2289-2292.

b) Öge, A., (2009). Mono ve Dikatyonik Faz Transfer Katalizörlerinin Organik Reaksiyonlardaki Etkinliğinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[23] Fietzek, C., Hermle, T., Rosenstiel, W., Schurig, V. ve Fresenius, I., (2001**).** "Chiral Discrimination of Limonene by use of Beta-Cyclodextrin-Coated Quartz-Crystal-Microbalances (QCMs) and Data Evaluation by Artificial Neuronal Networks", Analytical Chemistry, 371: 58-63.

[24] Leitereg, T.J., Guadagni, D.G., Harris, J., Mon, T.R. ve Teranishi, R., (1974). "Chemical and Sensory Data Supporting the Difference Between the Odors of the Enantiomeric Carvones", Journal of Agricultural and Food Chemistry, 19 (4): 785-787.

[25] Zhou, J., Wakchaure, V., Kraft, P. ve List, B., (2008). "Primary-Amine-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Aldolizations", Angewandte Chemie International Edition, 47: 7656 –7658.

[26] Horiuchi, I., Nozawa, T., Fujii, N., Inoue, H., Honda, M., Shimizu, T., Taguchi, M. ve Hashimoto, Y., (2008). "Pharmacokinetics of R- and S-Carvedilol in Routinely Treated Japanese Patients with Heart Failure", Biological and Pharmaceuticall Bulletin, 31: 976-980.

[27] Walshe, J. M., (2003). "The Story of Penicillamine: a Difficult Birth", Movement Disorders 18(3): 853-859.

[28] Schmidt, A., Oye, I. ve Akeson, J., (2008). "Racemic, S(+)- and R(−)-Ketamine do not Increase Elevated Intracranial Pressure", Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 52: 1124-1130.

[29] Karhuvaara, S., Kaila, T. ve Huupponen, R., (1989). "Beta-Adrenoceptor Antagonist Activities and Binding Affinities of Timolol Enantiomers in Rat Atria", Journal of Pharmacy and Pharmacology, 41(9): 649-650.

[30] Fuder, H. ve Jung, B., (1985). "Affinity and Efficacy of Racemic, (+)-, and (-)-Methacholine in Muscarinic Inhibition of [3H]-Noradrenaline Release", British Journal of Pharmacology, 84: 477-487.

[31] William, O.F. ve Thomas, L.L., (2005). Foye's Principle of Medicinal Chemistry, Sixth Edition, Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer Business, USA.

[32] Erdem, M., (2007). Asymmetric Synthesis of Norbornene Based 1,4-Aminoalcohol Derivatives and Applications in Asymmetric Diethylzinc Reactions, Yüksek Lisans Tezi, ODTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

[33] Ghanem, A. ve Aboul-Enein H.Y., (2004). "Lipase-Mediated Chiral Resolution of Racemates in Organic Solvents", Tetrahedron: Asymmetry, 15: 3331-3351.

[34] Carvalho, P.O., Cass, Q. B., Calafatti, S. A., Contesini, F. J. ve Bizaco, R., (2006). "Review- Alternatives for the Separation of Drug Enantiomers: Ibuprofen as a Model Compound", Brazilian Journal of Chemical Engineering, 23(3): 291-300.

[35] Karakaya, D., (2005). 2-Kloro-1-(furan-2-il)etanolün Her İki Enantiyomerinin Kemoenzimatik Sentezi, Bilim Uzmanlığı Tezi, ZKÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Zonguldak.

[36] Odabaş, S., (2007). Asymmetric Synthesis of N-aryl Substituted Chiral 1,4-Amino Alcohol Derivatives and Applications in Various Asymmetric Transformation Reactions, Yüksek Lisans Tezi, ODTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

[37] Lelais, G. ve MacMillan, D.W.C., (2006). "Modern Strategies in Organic Catalysis: The Advent and Development of Iminium Activation", Aldrichimica Acta, 39(3): 79-87.

[38] Knowles, W.S., (2002). "Asymmetric Hydrogenations", Angewandte Chemie International Edition, 41: 1998-2007.

[39] Sharples, K.B., (2002). "Searching for New Reactivity", Angewandte Chemie International Edition, 41: 2024-2032.

[40] Dondoni, A. ve Massi, A., (2008). "Asymmetric Organocatalysis: From Infancy to Adolescence", Angewandte Chemie International Edition, 47: 4638-4660.

[41] Garret, C.E. ve Prasad, K., (2004). "The Art of Meeting Palladium Specifications in Active Pharmaceutical Ingredients Produced by Pd-Catalyzed Reactions", Advanced Synthesis & Catalysis, 346: 889-900.

[42] Bernal, P. ve Mange, D., 2010. "From Negative Result to a Highly Stereoselective Organocatalyst", The All Results Journals: Chem,1(1): 4-12.

[43] Barbas, C.F., (2008). "An Unseen Biosynthetic Apparatus", Angewandte Chemie International Edition, 47: 42 – 47.

[44] Park, S.E. ve Prasetyanto, E.A., (2009). "Organocatalytic Application of Direct Organo-Functionalized Mesoporous Catalysts Prepared by Microwave", Topics in Catalysis, 52 (1-2):91–100

[45] Dalko, P.I., (2007). Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures, Wiley-Vch Verlag GmbH & Co. KGaA, Paris.

[46] Berkessel, A. ve Groger, H. (2005). Asymmetric Organocatalysis, From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis, Wiley-Vch Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

[47] Seayed, J. ve List, B. (2005). "Asymmetric Organocatalysis", Organic & Biomolecular Chemistry, 3: 719-724.

[48] List, B., (2004). "Enamine Catalysis Is a Powerful Strategy for the Catalytic Generation and Use of Carbanion Equivalents", Accounts of Chemical Research, 37: 548-557.

[49] Mukherjee, S., Yang, J.W., Hoffmann, S. ve List, B., (2007). "Asymmetric Enamine Catalysis", Chemical Reviews, 107: 5471-5569.

[50] Erkkila, A., Majander, I. ve Pihko, P.M., (2010). "Iminium Catalysis", Chemical Reviews, 107(12): 5416-5470.

[51] Chaplen, P. ve Thomas, R., (1960). "Studies in the Biosynthesis of Fungal Metabolites: the Biosynthesis of Palitatin", Biochemical Journal, 77: 91-96.

[52] Lopez, E.M., Herrera, R.P. ve Christmann, M., (2010). "Asymmetric Organocatalysis in Total Synthesis-a Trial by Fire", Natural Product Reports, 27: 1138-1167.

[53] Buckley, B.R. ve Farah, M.M., (2011). "Organocatalysis", Annual Reports on the Progress of Chemistry: Section B", 107: 102-117.

[54] Johnson, J.S., (2004). "Catalyzed Reactions of Acyl Anion Equivalents", Angewandte Chemie International Edition, 43: 1326-1328.

[55] Enders, D. ve Kallfass, U., (2002). "An Efficient Nucleophilic Carbene Catalyst for the Asymmetric Benzoin Condensation", Angewandte Chemie International Edition, 41: 1743-1744.

[56] Doyle, A.G. ve Jacobsen, E.N., (2007). "Small-Molecule H-Bond Donors in Asymmetric Catalysis", Chemical Reviews, 107: 5713-5743.

[57] Taylor, M.S. ve Jacobsen, E.N., (2006). "Asymmetric Catalysis by Chiral Hydrogen-Bond Donors", Angewandte Chemie International Edition, 45: 1520-1543.

[58] Reisman, S.E., Doyle, A.G. ve Jacobsen, E.N., (2008). "Enantioselective Thiourea-Catalyzed Additions to Oxocarbenium Ions", Journal of the American Chemical Society, 130(23): 7198-7199.

[59] France, S., Guerin, D.J., Miller, S.J. ve Lectka, T., (2003). "Nucleophilic Chiral Amines as Catalysts in Asymmetric Synthesis", Chemical Reviews, 103: 2985-3012.

[60] Hoashi, Y., Okino, T. ve Takemoto, Y., (2005). "Enantioselective Michael Addition to α, β-Unsaturated Imides Catalyzed by a Bifunctional Organocatalyst", Angewandte Chemie International Edition, 44: 4032-4035.

[61] Martin, N.J.A., (2008). Organocatalytic Asymmetric Biomimetic Transfer Hydrogenations of Olefins, Doktora Tezi, der Mathematisch-Naturwissenschaftlichn Fakültat, der Universitat zu Köln.

[62] Hashimoto, T. ve Maruoka, K., (2007). "Recent Development and Application of Chiral Phase-Transfer Catalysts", Chemical Reviews, 107/12):5656-5682.

[63] Perrin, D. D., Armanego, W.L.F. ve Perin, D.R., (1980), "Purification of Laboratory Chemicals", Second Edition, Pergamun Pres, Oxford.

[64] Öcal, N. ve Aydoğan, F., (2004). Organik Laboratuar Teknikleri, Yıldız Teknik Üniversitesi Basım- Yayın Merkezi, İstanbul.

[65] Crooks, P.A., Dwoskin, L.P., Ayers, J.T., Grivenich, V., Sumithran, S.P. ve Deaciuc, A.G., (2002). "Bis-Azaaromatic Quaternary Ammonium Analogues: Ligands for α4β2* and α7* Subtypes of Neuronal Nicotinic Receptors", Biorganic and Medicinal Chemistry Letters, 12(21): 3067-3071.

[66] Crooks, P.A., Dwoskin, L.P., Ayers, J.T., Grinevich, V. ve Sumithran, S.P., (2005)." Preparation of Bis-Pyridinium and Bis-Isoquinolinium Compounds for Treating CNS Pathologies", The Patent Cooperation Treaty (PCT) International Patent, WO 2005066129 A2 20050721.

[67] Thomas, C. A., Erach, R. T. ve Bann, J. G., (2009). "3*S*-Fluoroproline as a Probe to Monitor Proline Isomerization During Protein Folding by ^{19}F-NMR", Chemical Communications, , 23: 3366-3368.

[68] Budesinsky M., Ragnarsson, U., Lankiewicz, L., Grehn, L., Slaninova, J. ve Havacek, J., (2005). "Synthesis and Utilization of ^{13}C and ^{15}N Backbone-Labeled Proline: NMR Study of Synthesized Oxytocin with Backbone-Labeled C-Terminal Tripeptide Amide", Amino Acids, 29(2): 151-160.

[69] Biel, M., Deck, P., Giannis, A. ve Waldmann, H., (2006). "Synthesis and Evalution of Acyl Protein Thioesterase 1 (APT1) Inhibitors", Chemistry European Journal, 12: 4121-4143.

[70] Liu, J., West, K.R., Bondy, C.R. ve Sanders, J.K.M, (2007). "Dynamic Combinatorial Libraries of Hydrazone-Linked Pseudo-Peptides: Dependence of Diversity on Bulding Block Structure and Chirality", Organic & Biomolecular Chemistry, 5: 778-786.

[71] Gurkan, A.S., Karabay, A.Z., Buyukbingol, Z. ve Buyukbingol, E., (2011). "Synthesis and Effcts of Some Novel Tetrahydronaphthalene Derivates on Proliferation and Nitric Oxide Production in Lipopolysaccharide Activated Raw 264.7 Macrophages", European Journal of Medicinal Chemistry, 46: 468-479.

[72] Mao, J., Guo, J., (2010). "Chiral Amino Amides for the Ruthenium(II)-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation Reaction of Ketones in Water", Chirality, 22, 173-181.

[73] Bellis, E. ve Kokotos, G., (2005). "4-Substituted Prolines as Organocatalysts for Aldol Reactions"**,** Tetrahedron, 61: 8669-8676.

[74] Chimni, S. ve Mahajan, D., (2006). **"**Small Organic Molecule Catalyzed Enantioselective Direct Aldol Reaction in Water", Tetrahedron: Asymmetry, 17: 2108-2119.

[75] Lei, M, Xia,Wang, J., Cheng, G., T., Li, R (2010). "An Efficient Dipeptide-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reaction of Equimolar Reactants in Solid Media", Chirality 22, 580-586.

[76] Singh, P., Bhardwaj, A., Kaur, S. ve Kumar, S., (2009). "Design, Synthesis and Evaluation of Tetrahydropyran Based COX-1/-2 Inhibitors", European Journal of Medicinal Chemistry, 44: 1278-1287.

[77] Zhou, Y. ve Shan, Z., (2006). "(R) or (S)-Bi-2-Naphthol Assisted, L-Proline Catalyzed Direct Aldol Reactions", Tetrahedron: Asymmetry, 17: 1671-1677.

[78] Joly, S. ve Nair, M.S., (2003). "Studies on the Enzymatic Kinetic Resolution of β-Hydroxy Ketones", Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 22: 151-160.

[79] Chimni, S.S. ve Mahajan, D. (2005). "Electron Deficiency of Aldehydes Controls the Pyrrolidine Catalyzed Direct Cross-Aldol Reaction of Aromatic/Heterocyclic Aldehydes and Ketones in Water", Tetrahedron Letters, 61 (21): 5019-5025.

[80] Yan, J. ve Wang, L., (2009). "Asymmetric Aldol Reactions Catalyzed by Efficient and Recyclable Silica-Supported Proline-Based Peptides", Chirality, 21(4): 413-420.

[81] Rachwalski, M., Lesniak, S. ve Kielbasinski, P., (2011). "Highly Enantioselective Asymmetric Direct Aldol Reaction Catalyzed by Amine-Functionalized Tridentate Sulfinyl Ligands", Tetrahedron: Asymmetry, 22(12): 1325-1327.

[82] Gruttadauria, M., Riela, S., Aprile, C., Meo, P. L., D'Anna, F. ve Noto, R., (2006). "Supported Ionic Liquids. New Recyclable Materials for the L-Proline-Catalyzed Aldol Reaction", Advanced Synthesis & Catalysis, 348: 82-92.

[83] Tzeng, Z.H., Chen, H.Y., Huang, C.T. ve Chen, K., (2008). "Camphor Containing Organocatalsts in Asymmetric Aldol Reaction on Water", Tetrahedron Letters, 49: 4134-4137.

[84] Russo, A., Botta, G. ve Lattanzi, A., (2007). "Highly Stereoselective Direct Aldol Reactions Catalyzed by (S)-NOBIN-L-Prolinamide", Tetrahedron, 63: 11886-11892.

[85] Tang, G., Hu, X. ve Altenbach, H.J., (2011). "L-Prolinamide Derivatives as Efficient Organocatalysts for Aldol Reactions on Water", Tetrahedron Letters, 52: 7034-7037.

[86] Pauline, W.O., Daniel, L.C., (2008). "Synthesis and Regioselective Substitution of C-6 Alkoxy Derivatives of (*S*)-Nicotine", Tetrahedron Letters, 49, 569-572.

[87] Zheng, G., Sumithran, S.P., Deaciuc, A.G., Dwoskin, L.P., Crooks, P.T., (2007). "tris-Azaaromatic Quaternary Ammonium Salts: Novel Templates as Antagonists at Nicotinic Receptors Mediating Nicotine-Evoked Dopamine Release" Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 17: 6701-6706.

[88] Crew, P., Rodriguez, J. ve Jaspars, M., (1998). Organic Structure Analysis, Oxford Universty, Press, New York.

[89] Lambert, J.B., Shurvell, H.F., Lightner, D.A. ve Cooks, R.G., (1998). Organic Structural Spectroscopy, Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey.

[90] Balcı, M., (2000). Nükleeer Magnetik Rezonans Spektroskopisi, 1. Baskı, METU Press, Ankara.

[91] Reddy, B.V.S., Bhavani, K., Raju, A. ve Yadav, J.S., (2011). "A Novel Trifunctional Organocatalyst for the Asymmetric Aldol Reaction: A Facile Enantioselective Synthesis of β-Hydroxyketones", Tetrahedron: Asymmetry, 22: 881-886.

[92] Fu, Y.Q., Li, Z.C., Ding, L.N., Tao, J.C., Zhang, S.H. ve Tang, M.S., (2006). "Direct Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by Simple Prolinamide Phenols", Tetrahedron: Asymmetry, 17: 3351-3357.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Aslı ÖZKAN

Doğum Tarihi ve Yeri : 26.07.1987-Of

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : asliozkan87@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2012
Lisans	Kimya	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2009
Lise	Fen	Trabzon AKL	2004