

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AMİNONİTRİL SENTEZİNDE ÇEŞİTLİ ORGANOKATALİZÖRLERİN
ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ**

ÖZGE AYDIN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. FERAY AYDOĞAN**

İSTANBUL, 2014

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AMİNONİTRİL SENTEZİNDE ÇEŞİTLİ ORGANOKATALİZÖRLERİN
ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

Özge AYDIN tarafından hazırlanan tez çalışması 30.04.2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Feray Aydoğan
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Feray Aydoğan
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Çiğdem Yolaçan
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Ayşe Yusufoglu
İstanbul Üniversitesi

Bu alışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün 2012-01-02-KAP09 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasıyla özenle ilgilenen, değerli bilgileriyle beni yönlendirip her konuda yakın ilgisini ve yardımlarını esirgemeyen, tecrübe ve güler yüzü ile çalışmama ışık tutan, bu çalışmayla kendimi geliştirmeye yönelik birkaç adım ileride olmamı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Feray AYDOĞAN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, önerileri ve yol göstericiliği ile her konuda yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Çiğdem Yolaçan'a;

Laboratuvar çalışmalarım ve bilimsel hazırlık aşamasında birlikte çalıştığım maddi ve manevi desteğini, fikir ve yardımlarını eksik etmeyen değerli hocam Murat Emrah Maviş'e;

Tüm öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyerek bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan ve her zaman yanımda olarak tüm sıkıntılarımı paylaşan biricik AİLEM'e sonsuz teşekkürler.

Nisan, 2014

Özge AYDIN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ	viii
KISALTIMA LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÇİZELGE LİSTESİ	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xvi
BÖLÜM 1	
GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	3
1.3 Hipotez	3
BÖLÜM 2	
α -AMİNONİTRİLLER	4
2.1 Strecker Reaksiyonu	4
2.1.1 Strecker Reaksiyonun Mekanizması	6
2.2 Asimetrik Strecker Reaksiyonları	8
2.3 Strecker Reaksiyonlarında Kullanılan Organokatalizörler	12
2.3.1 Hidrojen-Bağı Etkileşimleri ile Katalizleme	15
2.3.1.1 Bronsted Asitleri	15
2.3.1.2 Protonlanmış Amonyum Tuzları	20
2.3.1.3 Üreler ve Tiyoüreler	22
2.3.1.4 Diğer H-Bağı Katalizörleri	27
2.4 α -Aminonitrillerin Reaksiyonları	31
2.5 α -Aminonitrillerin Biyolojik Aktivitesi	38

BÖLÜM 3

MATERYAL VE YÖNTEM	41
3.1 Kullanılan Kimyasal ve Maddeler	42
3.2 Kullanılan Yardımcı Gereçler	44
3.2.1 Susuz Diklorometan Hazırlanması	44
3.2.2 Susuz Tetrahidrofuran Hazırlanması	44
3.2.3 Ninhidrin Belirtecini Hazırlanması	44
3.3 Organokatalizörlerin Hazırlanması	46
3.3.1 (S)-1-(Fenilkarbamoil)pirolidin-2-karboksilik asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃).....	46
3.3.1.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri	46
3.3.2 Amidleşme Reaksiyonlarında Kullanılan Genel Yöntem.....	50
3.3.3 (2S)-N ¹ -Fenil-N ² -[(1R)-1-feniletıl]pirolidin-1,2-dikarboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₂).....	50
3.3.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri	50
3.3.4 (S)-Metil 2-((S)-N ¹ -fenilpirolidin-1,2-dikarboksamido)-3-fenilasetat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₄).....	55
3.3.4.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri	55
3.3.5 (2S)-N ² -((R)-1-Hidroksibutan-2-il)-N ¹ -fenilpirolidin-1,2-dikarboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 4, C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₃).....	59
3.3.5.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri	59
3.3.6 (S,S)-N ¹ -(2-(N ¹ -Fenilpirolidin-1,2-dikarboksamido)etil)-N ² - fenilpirolidin-1,2-dikarboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₄)	64
3.3.6.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri	64
3.3.7 (S)-Metil 2-((S)-N ¹ -fenilpirolidin-1,2-dikarboksamido)-3- fenilpropanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 6, C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₄).....	68
3.3.7.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri	68
3.3.8 (S)-2-((S)-N ¹ -fenilpirolidin-1,2-dikarboksamido)-3-fenilpropanoik Asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 7, C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₄).....	71
3.3.8.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri	71
3.3.9 (S)-Metil 2-((S)-3-fenil-2-((S)-N ¹ -fenilpirolidin-1,2- dikarboksamido)propanamido)-3-fenilpropanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 8, C ₃₁ H ₃₄ N ₄ O ₅).....	74
3.3.9.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri	74
3.3.10 (S)-1-(<i>ters</i> -Butoksikarbonil)pirolidin-2-karboksilik Asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 9, C ₉ H ₁₇ NO ₄).....	78
3.3.10.1 Bileşik 9' un Spektroskopik Analiz Verileri	78
3.3.11 <i>ters</i> -Butil 2-((metoksikarbonil)(fenil)metilkarbamoil)pirolidin-1- karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 10, C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₅).....	80
3.3.11.1 Bileşik 10'nun Spektroskopik Analiz Verileri.....	80
3.3.12 <i>ters</i> -Butil 2-(1-hidroksi-3-fenilpropan-2-ilkarbamoil)pirolidin-1- karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 11, C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₄).....	83
3.3.12.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri	83
3.4 Aminonitril Bileşiklerinin Sentezinde Kullanılan Genel Yöntem	87

3.4.1	2-(Benzilamino)-2-fenilasetonitril Bileşğinin Sentezi (Bileşik 12, $C_{15}H_{14}N_2$)	87
3.4.1.1	Bileşik 12 'nin Spektroskopik Analiz Verileri	87
3.4.2	2-(Benzilamino)-2-p-tolilasetonitril Bileşğinin Sentezi (Bileşik 13, $C_{16}H_{16}N_2$)	91
3.4.2.1	Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri	91
3.4.3	2-(Benzilamino)-2-(4-bromofenil)asetonitril Bileşğinin Sentezi (Bileşik 14, $C_{15}H_{13}N_2Br$)	94
3.4.3.1	Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri	94
3.4.4	2-(Benzilamino)-3-metilbutannitril Bileşğinin Sentezi (Bileşik 15, $C_{12}H_{16}N_2$)	97
3.4.4.1	Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri	97
3.4.5	2-(Benzilamino)-2-(5-methylfuran-2-il)asetonitril Bileşğinin Sentezi (Bileşik 16, $C_{14}H_{14}N_2O$)	100
3.4.5.1	Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri	100

BÖLÜM 4

SONUÇ VE ÖNERİLER	103
-------------------------	-----

KAYNAKLAR.....	112
----------------	-----

ÖZGEÇMİŞ.....	120
---------------	-----

SİMGE LİSTESİ

%	Yüzde
°C	Santigrat
dk	Dakika
ek	Ekivalent
s	Saat
°A	Amstrong

KISALTMA LİSTESİ

(Boc) ₂ O	Di-ter-butil dikarbonat
BINOL	1,1'-Binaftalen-2,2'-diol
DCC	N,N'-Disikloheksilkarbodiimid
DCE	Dikloroetan
DFT	Yoğunluk fonksiyonel teorisi
ee	Enantiomerik Fazlalık
FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
HOBt	1-Hidroksibenzotriazol hidrat
MS	Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
TADDOL	$\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -Tetraaril-1,3-dioksolan-4,5-dimetanol
TEA	Trietilamin
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
TMSCN	Trimetilsililsiyaniür

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2. 1	Strecker reaksiyonunun genel gösterimi 4
Şekil 2. 2	Strecker reaksiyonlarının modifikasyonları 5
Şekil 2. 3	Katalitik asimetrik Strecker reaksiyonları 10
Şekil 2. 4	Strecker reaksiyonlarında kullanılan bazı kiral metal katalizörler 11
Şekil 2. 5	Strecker reaksiyonlarında kullanılan kiral metal katalizörlere örnekler 12
Şekil 2. 6	Strecker reaksiyonlarına kullanılan organokatalizörlere örnekler 14
Şekil 2. 7	Aldiminlerin BINOL fosfat katalizli hidrosiyantasyonu 15
Şekil 2. 8	Ketiminlerin BINOL fosfat katalizli hidrosiyantasyonu 16
Şekil 2. 9	Fosfat ile imin aktivasyonunun katalitik döngüsü 16
Şekil 2. 10	Fosfat katalizör için önerilen katalitik model 17
Şekil 2. 11	İminlerin organokatalitik açılış reaksiyonu 17
Şekil 2. 12	N-4-NO ₂ -Benzoil-korumalı alifatik hidrazonların kiral fosforik asit katalizörlü asimetrik Strecker reaksiyonu 18
Şekil 2. 13	Ketiminlerin üç bileşenli asimetrik Strecker reaksiyonu 18
Şekil 2. 14	N-Difenilfosfinoil ketiminlerin BINOL türevli fosforik asit sodyum tuzuyla katalizlenen enantioseçici Strecker reaksiyonu 19
Şekil 2. 15	Sülfamik asit katalizli Strecker reaksiyonu 19
Şekil 2. 16	Siyanürük asit için önerilen katalitik aktivite 20
Şekil 2. 17	Guanidin hidroklorür tarafından katalizlenen Strecker reaksiyonu 20
Şekil 2. 18	İminlerin Bileşik 10 ile katalizlenen asimetrik hidrosiyantasyonu 21
Şekil 2. 19	Bileşik 11' in aktivasyon modeli 21
Şekil 2. 20	N-Alliliminlerin enantioselektif Strecker reaksiyonu 22
Şekil 2. 21	İminlerin üre 14 tarafından katalizlenen hidrosiyantasyonu 22
Şekil 2. 22	Jacobsen üresi ve tiyoüre katalizörlerin karşılaştırılması 23
Şekil 2. 23	(Tiyo)üre hidrojen-bağı etkileşimleri için önerilen model 23
Şekil 2. 24	İmidazol türevli tiyoüreler 24
Şekil 2. 25	Aldiminlerin üre 18 tarafından katalizlenen hidrosiyantasyonu 24
Şekil 2. 26	İminlerin tiyoüreler tarafından katalizlenen açılış reaksiyonu 25
Şekil 2. 27	Tiyoüre 19 tarafından katalizlenen üç bileşenli Strecker reaksiyonu 25
Şekil 2. 28	Tiyoüre 22 katalizli enantioselektif üç bileşenli Strecker reaksiyonu 26
Şekil 2. 29	Nitronlara organokatalizli TMSCN katılması 26
Şekil 2. 30	N-PMP-Korumalı triflorometil tiyoüre katalizli enantioselektif Strecker reaksiyonu 27

Şekil 2. 31	Quinine-tiyo üre katalizörlü 3-amino-3-siyanoooksindol sentezi.....	27
Şekil 2. 32	Diketopiperazin türevi ile katalizlenen asimetrik Strecker reaksiyonu	28
Şekil 2. 33	iminlerin TADDOL tarafından katalizlenen hidrosiyantasyonu	28
Şekil 2. 34	İminlerin bis-formamid katalizli organokatalitik siyantasyonu	29
Şekil 2. 35	Bis-formamid 30 katalizli hidrosiyantasyon için geçiş yapısı.....	29
Şekil 2. 36	Etil siyanoformat ile N-benzhidriliminlerin asimetrik Strecker sentezi	30
Şekil 2. 37	İminlerin β -siklodekstrin katalizli hidrosiyantasyonu.....	30
Şekil 2. 38	Strecker reaksiyonunda siklodekstrin kataliz mekanizması.....	31
Şekil 2. 39	α -Aminonitrillerin reaktifliğinin çeşitli biçimleri	31
Şekil 2. 40	α -Aminonitrillerden elde edilen karbanyonun reaksiyonları	33
Şekil 2. 41	α -Aminonitrillerden imidazolin türevlerinin sentezi	34
Şekil 2. 42	α -Aminonitrillerden ditiyokarboksilik asitler ile kondenzasyonu	34
Şekil 2. 43	Aminonitrilden piridin türevlerinin sentezi	34
Şekil 2. 44	α -Aminonitrillerden 4-haloimidazollerin oluşumu	35
Şekil 2. 45	N-Aril- α -aminonitrillerden 4-kinolonların sentezi	36
Şekil 2. 46	Monosubstitue aminonitrillerden vicinalamino alkollerin sentezi.....	36
Şekil 2. 47	Doğal olarak bulunan L-amino asitler	37
Şekil 2. 48	Saframycin A	38
Şekil 2. 49	Saxagliptin ve Vildagliptin	38
Şekil 2. 50	ATRA ve yeni retinoidlerin yapısı	39
Şekil 2. 51	5 α -Streoid türevi aminonitril	39
Şekil 2. 52	Katepsin K inhibitörünün aktif kısmının şematik gösterimi	40
Şekil 3. 1	Yeni prolinamid türevlerinin sentetik akış şeması	45
Şekil 3. 2	S-(-)-Prolin'in FTIR (ATR) spektrumu	47
Şekil 3. 3	Bileşik 1'in FTIR (ATR) spektrumu	48
Şekil 3. 4	Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	49
Şekil 3. 5	Bileşik 2'nin FTIR (ATR) spektrumu	52
Şekil 3. 6	Bileşik 2'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	53
Şekil 3. 7	Bileşik 2' nin kütle spektrumu.....	54
Şekil 3. 8	Bileşik 3'ün FTIR (ATR) spektrumu	56
Şekil 3. 9	Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	57
Şekil 3. 10	Bileşik 3'ün kütle spektrumu.....	58
Şekil 3. 11	Bileşik 4'ün FTIR (ATR) spektrumu	60
Şekil 3. 12	Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	61
Şekil 3. 13	Bileşik 4'ün kütle spektrumu.....	62
Şekil 3. 14	Bileşik 5'in FTIR (ATR) spektrumu	64
Şekil 3. 15	Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	65
Şekil 3. 16	Bileşik 5'in kütle spektrumu.....	66
Şekil 3. 17	Bileşik 6'nın FTIR (ATR) spektrumu	68
Şekil 3. 18	Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	69
Şekil 3. 19	Bileşik 7'nin FTIR (ATR) spektrumu	71
Şekil 3. 20	Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	72
Şekil 3. 21	Bileşik 8'in FTIR (ATR) spektrumu	74
Şekil 3. 22	Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	75
Şekil 3. 23	Bileşik 8'in kütle spektrumu.....	76
Şekil 3. 24	Bileşik 9'un FTIR (ATR) spektrumu	78

Şekil 3. 25	Bileşik 10'nun FTIR (ATR) spektrumu	80
Şekil 3. 26	Bileşik 10'nun ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	81
Şekil 3. 27	Bileşik 11'in FTIR (ATR) spektrumu	83
Şekil 3. 28	Bileşik 11'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	84
Şekil 3. 29	Sentezlenen aminonitril bileşiklerinin toplu gösterimi.....	85
Şekil 3. 30	Bileşik 12'nin FTIR (ATR) spektrumu	88
Şekil 3. 31	Bileşik 12'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	89
Şekil 3. 32	Bileşik 13'ün FTIR (ATR) spektrumu	91
Şekil 3. 33	Bileşik 13'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	92
Şekil 3. 34	Bileşik 14'ün FTIR (ATR) spektrumu	94
Şekil 3. 35	Bileşik 14'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	95
Şekil 3. 36	Bileşik 15'in FTIR (ATR) spektrumu	97
Şekil 3. 37	Bileşik 15'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	98
Şekil 3. 38	Bileşik 16'nın FTIR (ATR) spektrumu	100
Şekil 3. 39	Bileşik 16'nın ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	101
Şekil 4. 1	Üre hidrojen-bağı etkileşimleri için literatürde önerilen model.....	103
Şekil 4. 2	Planlanan prolinamid bileşikleri için önerilen geçiş aşaması.....	104
Şekil 4. 3	Sentezlenen prolin türevlerinin yapıları	105
Şekil 4. 4	Prolinamid ve üre yapısını bir arada bulunduran bileşiklerin literatürde verilen sentez şeması	106
Şekil 4. 5	Prolinamid ve üre yapısını bir arada bulunduran bileşiklerin genel sentez şeması	107

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 3. 1	Kullanılan kimyasal maddeler 42
Çizelge 4. 1	Prolinamid bileşikleri ile gerçekleştirilen Strecker reaksiyonlarından elde edilen sonuçlar 109
Çizelge 4. 2	Bileşik 3 varlığında gerçekleştirilen reaksiyonlarda çözücü etkisi..... 109
Çizelge 4. 3	Sentezlenen aminonitril bileşikleri..... 110

AMİNONİTRİL SENTEZİNDE ÇEŞİTLİ ORGANOKATALİZÖRLERİN ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

Özge AYDIN

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Feray Aydoğan

α -Aminonitriller, yararlı açıl anyon ve iminyum ekivalenti olmalarının yanı sıra α -amino asitler, 1,2-diaminler, azot içeren çeşitli heterosiklik bileşikler ve biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde önemli ara ürünlerdir. Strecker reaksiyonu olarak bilinen, aldehit, amin ve siyanürün üç bileşenli reaksiyonu α -aminonitrillerin sentezi için geleneksel bir yol sağlamaktadır. Reaksiyonun etkinliğini arttırmak için pek çok modifikasyon ve yeni katalizörler geliştirilmiştir. Aminonitrillerin biyolojik sistemler için önemli olan bileşiklerin elde edilmesinde öncü olmaları nedeniyle özellikle asimetric sentezleri organik kimyada büyük önem taşımaktadır. Asimetric aminonitril sentezleri için iki farklı strateji geliştirilmiştir. Bunlardan birincisi kiral öncü veya yardımcı kullanımı, diğeri ise kiral katalizörlerin kullanımudur. Özellikle son yıllarda metal içeren ya da içermeyen kiral katalizörlerin kullanımı araştırmacıların ilgi odağı olmuş ve bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmanın ilk aşamasında, literatürde yer almayan, prolinamid ve üre yapısını bir arada bulunduran, optikçe saf beş adet bifonksiyonel organokatalizörün sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin üç bileşenli Strecker reaksiyonunda hidrojen bağı etkileşimi ile önemli bir asimetric indüksiyona yol açacağı düşünülmüştür. Bu amaçla L-prolinin fenilzosiyanat ile reaksiyonundan elde edilen 1-(fenilkarbamoyl)pirolidin-2-

karboksilik asidin amin, aminoalkol ve amino asit esterleri ile amidleşme reaksiyonundan yararlanılmıştır. Daha sonraki aşamada elde edilen organokatalizörlerin aminonitril sentezindeki etkinlikleri incelenmiştir. Çeşitli sıcaklık, çözücü, katkı maddesi gibi koşullarda yapılan çalışmalarda organokatalizörlerin reaksiyonu iyi verimlerle katalizlemesine rağmen önemli ölçüde bir asimetric induksiyona neden olmadıkları belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: α -Aminonitril, Asimetrik Strecker sentezi, Organokatalizör, Prolinamit.

**INVESTIGATION OF ACTIVITIES OF VARIOUS ORGANOCATALYSTS IN
AMINONITRILE SYNTHESIS**

Özge AYDIN

Department of Chemistry
MSc. Thesis

Advisor: Prof. Dr. Feray AYDOĞAN

α -Aminonitriles are useful acyl anion and iminium ion equivalents and also very versatile intermediates for the synthesis of α -amino acids, 1,2-diamines, various nitrogen containing heterocycles and several biologically active compounds. Three component reactions of aldehydes, amines and cyanide known as the Strecker reaction provides a traditional way to α -aminonitriles. Many modifications and catalysts have been developed to enhance the efficiency of the reaction. Asymmetric synthesis of α -aminonitriles have great importance in organic chemistry, because they are precursors of important compounds for biological systems. Two different strategies have been developed for their asymmetric synthesis. One of these strategies is using chiral auxiliary or precursor, the other one is using chiral catalysts. Recently, researchers have focused on using chiral catalysts with or without metal and many researches have been done on this subject.

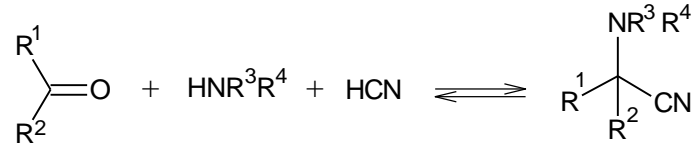
In the first part of this research, optically pure five new bifunctional organocatalysts having urea and prolinamide structure have been synthesized. It was expected that these compounds would show asymmetric induction in three component Strecker reaction via hydrogen bonding interaction. By this aim, the amidation reaction of 1-(phenylcarbamoyl)pyrrolidin-2-carboxylic acid, which was obtained from the reaction of *L*-prolin with phenylisocyanate, with amine, aminoalcohol and amino acid esters

have been used. In the following part, activities of obtained organocatalysts in the synthesis of aminonitriles have been investigated under several conditions such as temperature, solvent and additive. It has been shown that the organocatalysts catalyzed the reaction with good yields, while they have not showed any significant asymmetric induction.

Keywords: α -Aminonitrile, Asymmetric Strecker synthesis, Organocatalyst, Prolinamide.

1.1 Literatür Özeti

Aminonitril sentezlerinde en önemli ve en yaygın kullanılan yöntemlerden biri Strecker reaksiyonudur. Strecker reaksiyonu, 1850 yılında Strecker tarafından geliştirilmiştir. Bu reaksiyon bir aldehit, amin ve hidrojen siyanürün α -aminonitrili oluşturduğu üç bileşenli reaksiyondur.



Nitrilin aside hidrolizi sonucu rasemik bir α -amino asit oluşur. Bu sentez organik kimyacıların ve biyokimyacıların gittikçe artan bir ilgisini çekmiştir, yaklaşık 160 yıl sonra bugün bile popülerliğini korumuştur. Bunun en büyük nedeni doğal olan ya da olmayan amino asitlere direkt ve ekonomik bir yol sağlamasıdır. Amino asit öncüsü olmalarının yanı sıra aminonitriller yararlı ve değerli açıl anyon ekivalentleridir. Ayrıca, belirli koşullarda siyanür iyonu kaybettiklerinde doğal bileşiklerin, heterosiklik bileşiklerin ve diğerlerinin sentezinde önemli rol oynayan iminyum iyonu ekivalenti olarak davranırlar [1], [2], [3]. Bunun yanı sıra çeşitli biyolojik aktif bileşiklerin yapısında yer almaları aminonitrillerin önemini arttırmaktadır [4], [5], [6], [7].

Strecker reaksiyonu α -amino asitleri sentezlemek için en uygun yöntemlerden biridir ve bir çok araştırma bu reaksiyonun asimetric formunun geliştirilmesine odaklanmıştır. Enantiomerik olarak saf (*R*)-amino asitlere karşı biyoloji, kimya ve diğer endüstriyel

uygulamalarda artan talep asimetrik Strecker reaksiyonunu organik kimyadaki en ilgi çekici konulardan biri haline getirmiştir. Lipton'un 1996 yılında bildirdiği [8] ilk katalitik asimetrik Strecker reaksiyonundan sonra bu konudaki çalışmalar hızla artmış ve son yıllarda bu alana katkı sağlayan pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarını kapsayan pek çok derleme yayınlanmıştır [1], [9], [10], [11], [12], [13], [14]. Genellikle başarılı bir asimetrik Strecker reaksiyonu için iki strateji uygulanır. Birincisi kiral nonrasemik iminlere siyanür iyonunun katılması, diğeri ise akiral iminlerin katalitik enantioselektif siyanasyonudur. Kiral nonrasemik imin yaklaşımında iminin kiralitesi aldehit, keton ya da amin kaynaklı olabilir. Kiral aldehit veya ketondan türeyen iminlerin kullanımı son derece spesifik ve yapıya bağlı olarak ilerlemektedir. Yüksek enantioseçiciliğe ulaşmak için optikçe saf aminlerin kiral yardımcıları olarak kullanımı daha genel ve daha yararlı bir yöntem olarak görülmektedir. Bu yöntemde stokiometrik oranda kiral yardımcı kullanılmakta ve reaksiyon sonunda yapıdan uzaklaştırılmaktadır. Bazı durumlarda bu kiral yardımcıları yeniden kullanılabilir. Pek çok durumda yüksek verim ve diastereoseçiciliğe ulaşılmıştır. Bu amaçla kullanılan ilk kiral yardımcı (S)-feniletilamindir. (S)-Feniletilaminin yanı sıra (R)-amino asitler, (R)-aminoamidler, (R)-aminoalkoller, sulfonamidler, glikozilaminler, hidrazinler gibi pek çok bileşik kiral yardımcı olarak başarıyla kullanılmıştır.

İkinci yöntem olan, katalitik enantioseçici Strecker reaksiyonları diğeri bir önemli strateji olarak karşımıza çıkmaktadır. Burada genellikle prokiral substrat ile birlikte katalitik miktarda kiral katalizör kullanılmaktadır. Bu alan kiral yardımcı kullanımına göre oldukça yenidir ve en önemli gelişmeler son 15-20 yılda görülmektedir. Günümüze kadar çeşitli yeni ve etkin katalizörler geliştirilmiştir. Bu katalizörler arasında hidrojen bağı aktivasyonu [15], Lewis bazı aktivasyonu ve Lewis asidi-Lewis bazı bifonksiyonel aktivasyonuna [16] dayalı katalitik aktivite gösteren çeşitli katalizörler dikkat çekmektedir. Gerçekten de katalitik enantioseçici Strecker reaksiyonu kiral rasemik olmayan aminonitrillerin sentezinde önemli bir yöntem olmuş ve bu önemini günümüzde de korumaktadır [17], [18], [19], [20]. Bu amaçla geliştirilen metal içeren [21], [22], [23] ve içermeyen kiral katalizörler [18], [19], [24] çeşitli oranlarda enantioseçicilik ve verimlerle etki göstermektedirler.

1.2 Tezin Amacı

Son yıllarda asimetrik Strecker reaksiyonu ile ilgili çalışmalar oldukça ilgi çekmektedir. Özellikle reaksiyon sonucunda oluşan optikçe saf α -aminonitriller ve α -amino asitlerin biyolojik ve sentetik açıdan önemli olması nedeniyle reaksiyonun asimetrik versiyonu için yeni organokatalizörlerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Yapılan literatür çalışmalarında çeşitli mekanizmalarla katalitik etki gösterebilen değişik katalizörlerin geliştirildiği görülmektedir. Ancak etkili asimetrik organokatalizörler olmaları nedeniyle asimetrik sentezde önemli bir yere sahip prolin türevlerinin Strecker reaksiyonunda kullanılmadığı görülmüştür. Bu tez çalışmasında uygun fonksiyonel gruplarla daha etkin katalitik etkiye sahip olabilecek prolin türevlerinin planlanarak ucuz başlangıç maddelerinden kolay yöntemlerle sentezlenmesi ve bu bileşiklerin Strecker reaksiyonundaki etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

1.3 Bulgular

Bu çalışmada literatürde yer almayan prolinamid ve üre yapısını bir arada bulunduran, optikçe saf bifonksiyonel organokatalizörlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla L-prolinin fenilzosiyanat ile reaksiyonu ve daha sonra L-prolinin asit kısmının kiral amino asit türevi, aminoalkol ve diamin gibi çeşitli bileşiklerle amidleşme reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Tüm bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

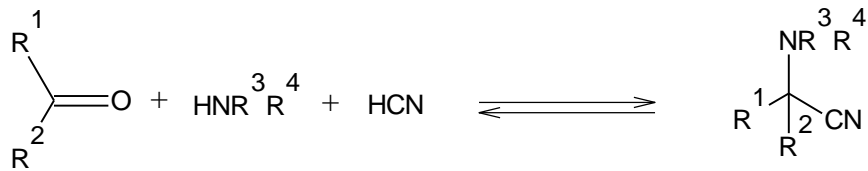
Çalışmanın ikinci aşamasında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin aminonitril sentezindeki katalitik aktiviteleri incelenmiştir. Bu amaçla model reaksiyon olarak seçilen benzilamin ile benzaldehidin trimetilsilil siyanür ile reaksiyonu çeşitli sıcaklık ve çözücü koşullarında gerçekleştirilmiştir. Yapıları nedeniyle hidrojen bağı etkileşimi ile önemli katalitik aktivite göstermesi beklenen bileşiklerin önemli bir asimetrik indüksiyona yol açmadıkları, ancak belirlenen koşullarda reaksiyon verimine önemli katkıda buldukları gözlenmiştir.

α -AMİNONİTRİLLER

α -Aminonitriller gibi yapıdaki fonksiyonel gruplara sahip bileşikler son derece faydalı ara ürünlerdir. Bifonksiyonel α -aminonitriller de, sadece organik sentezde çok yönlü ara ürünler olmayıp sentetik uygulamaların geniş bir aralığında da çift reaktivlik özelliği gösteren değerli bileşiklerdir. Strecker'in aldehit, amonyak ve hidrojen siyanür'ün üç bileşenli reaksiyonunu bildirmesinden bu zamana kadar organik kimyadaki uygulamaları olduğundan az gibi görünse de önemli bir yer teşkil etmekte olup genelde iminlere siyanür anyonunun nükleofilik katılmasıyla sentezlenmektedirler. Literatürde α -aminonitrillerin Strecker yöntemi ile sentezi için çok sayıda metot tanımlanmıştır ve çoğu yöntem aldehitler ile sınırlıdır [2], [25], [26].

2.1 Strecker Reaksiyonu

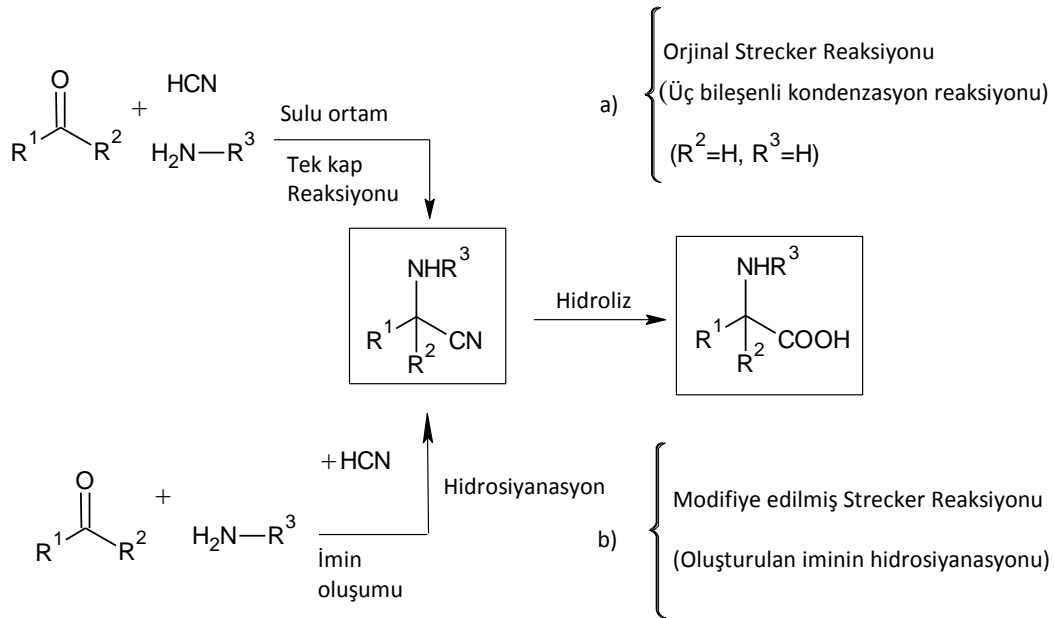
1850 yılında Strecker, formaldehit ve asetaldehiti sulu amonyak ve HCN ile muamele edip oluşan α -aminoasetonitril ve α -aminopropiyonitrili hidroliz ederek glisin ve alanin sentezini gerçekleştirmiştir.



Şekil 2.1 Strecker reaksiyonunun genel gösterimi

Daha sonraki yıllarda Strecker reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyon (Şekil 2.1) ketonlar ile aminler için yaygın hale gelmiş ve ilk sentezden günümüze kadar reaksiyonda kullanılan sentez yöntemleri ile ilgili pek çok gelişme kaydedilmiştir. Örneğin Zelinskii ve Stadnikov tarafından uçucu hidrosiyanik asit ile amonyak yerine

KCN veya NaCN ve amonyum tuzu karışımı önerilmiştir. Bu durumda amonyum klorür veya sülfat direkt olarak tepkimeye sokulur ya da reaksiyon sırasında oluşturulur. Tiemann tarafından önerilen Strecker reaksiyonunun modifikasyonu reaktif karışımının düzenlenmesini içerir ve reaksiyon sırasında α -hidroksinitrilin (siyanohidrin) katılımına bağlı olarak α -aminonitrilin yüzdesi artar. Düşük reaktiviteye sahip aldehitler bisülfidleri haline dönüştürülerek Strecker reaksiyonuna sokulur. Strecker reaksiyonu Knoevenagel-Bucherer metodunda primer ve sekonder α -aminonitriller hazırlanacağı zaman reaksiyon sulu ortamda aşırı serbest bazın varlığında amonyum veya alkil amonyum tuzları ile suda gerçekleştirilir. Zelinskii-Stadnikov, Tiemann ve Knoevenagel-Bucherer-Bergs modifikasyonları diğer substratlarla ve solventlerle tekrar edilerek Şekil 2.2’de gösterildiği gibi genişletilmektedir [3], [9].



Şekil 2.2 Strecker reaksiyonlarının modifikasyonları

α -Aminonitrillerin sentezi, susuz koşullar altında amin aşırısı ile, alkol, THF, benzen gibi organik çözücü içeren sistemlerle ve çözücü içermeyen sistemlerle gerçekleştirilmiştir. Sıvı amonyak varlığında reaksiyon gerçekleştiğinde primer α -aminonitril elde edilmesi zor olduğundan düşük sıcaklık ve yüksek basınç gereklidir. Yapılan çalışmalarda su-metanol ve DMSO-H₂O (9:1, 19:1 ve 20:1) gibi sulu çözücü sistemleri kullanılıp aldehitlerin çözünürlüğü artırılarak α -aminonitril verimi yükseltilmiştir. Reaksiyon sırasında oluşan ve kullanılan su sadece bir çözücü olarak kalmayıp aynı zamanda kinetik olarak kontrol edilen α -aminonitrillerin epimerizasyonunu hızlandırmaktadır. Bu

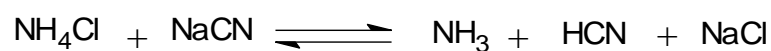
sebepten dolayı su sistem için bir katalizör görevi görmektedir. Ayrıca reaksiyon sırasında ortamın pH'ı, reaksiyon sıcaklığı ve reaktif oranı oluşan ürünlerin özelliğini etkilemektedir [3]. Liu ve çalışma arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada N-*t*-butansulfinil ketiminlerle solvante bağlı olarak farklı diastereoseçicilik gözlenmiştir. Buna göre hekzan içinde (*S*)-izomeri baskınken, DMF içinde (*R*)-izomeri baskındır [27], [28].

Bunun yanı sıra yeni siyano grubu kaynaklarının bulunması Strecker reaksiyonunun gelişmesine önemli katkıda bulunmuştur. Örneğin sodyum siyanür, potasyum siyanür, trimetilsilil siyanür [3], aseton siyanohidrin [29], isobutiral siyanohidrin, benzoil siyanohidrin, dietilfosfonosiyanoür [30], potasyum hekzasiyanoferat (II) [31], *t*-BuMe₂SiCN [32], etil siyanoformat [33], [34], çinko siyanür [35] bu kaynaklar arasında sayılabilir.

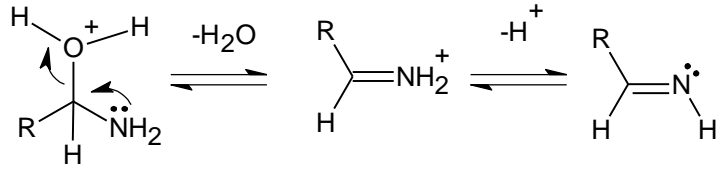
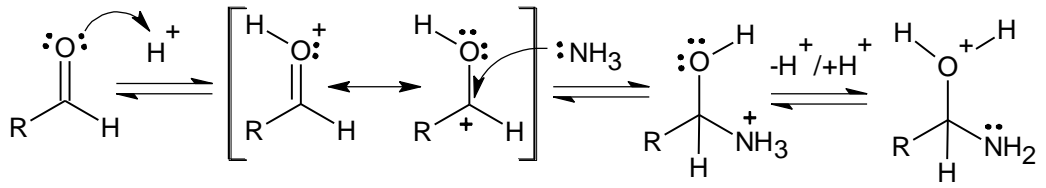
α -Aminonitril sentezinde etkinliğin artırılması için çeşitli katalizörlerin kullanımı da önem taşımaktadır. Reaksiyonun gerçekleştirilebilmesi için çeşitli katalizörler başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bunlar arasında I₂ [26], NiCl₂ [36], InCl₃ [37], Zr(HSO₄)₄, Bu₄NHSO₄ [38], Cu(OTf)₂ [39], oksalik asit [40] gibi bileşikler, doğal bir polimer olan citosan [41], heteropoliasitler [42], sülfürik asit-modifiye PEG-6000 [43], modifiye killer [44], [45] α -aminonitrillerin sentezinde katalizör olarak başarılı bir şekilde kullanılmışlardır. Bu katalizörlerin yanı sıra çeşitli organokatalizörler ve metal içeren katalizörler özellikle asimetrik Strecker reaksiyonu ile ilgili çalışmalarda önemli bir yer tutmaktadır.

2.1.1 Strecker Reaksiyonunun Mekanizması [46]

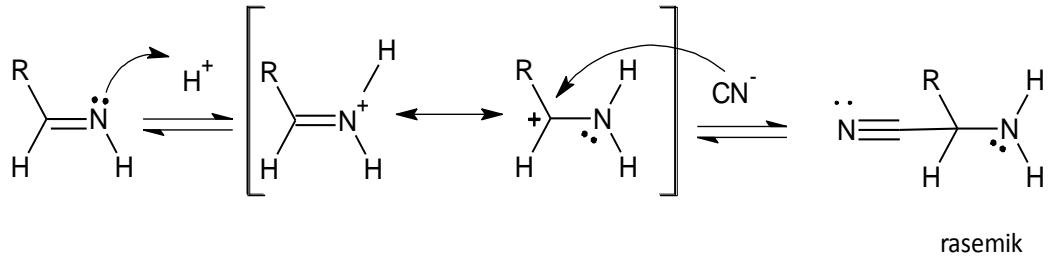
Yapılan ilk çalışmalarda Strecker reaksiyonunun mekanizması siyanohidrin üzerinden yürüdüğü düşünülürken son yıllardaki çalışmalarda imin üzerinden giden mekanizmalara ağırlık verilmiştir. Reaksiyon asit tarafından düzenlendiğinden reaksiyona HCN eklenmeli ya da reaksiyon ortamında siyanür tuzlarından HCN elde edilmelidir.



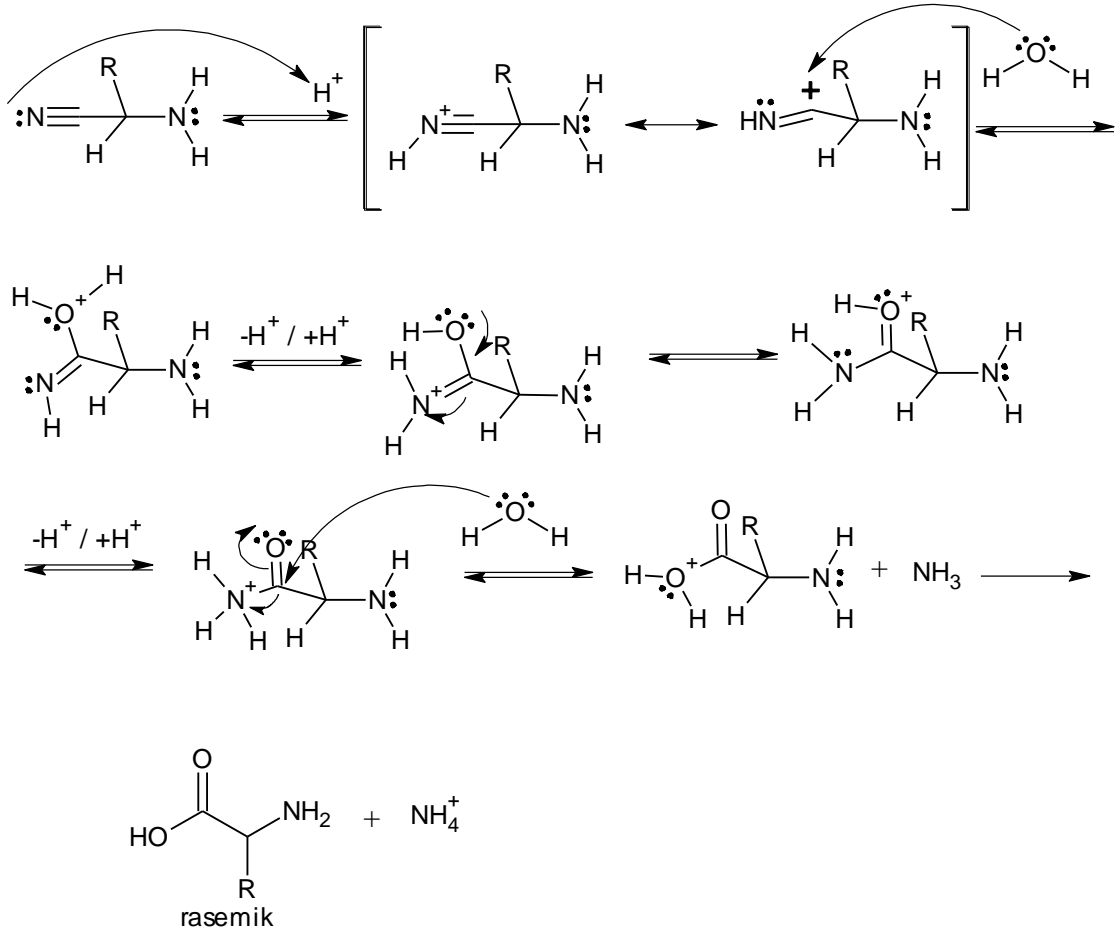
İlk basamak: Aldehit ile amonyağın kondenzasyonu ile imin oluşumu:



İkinci basamak: İmin karbonuna nükleofil olarak siyanür anyonunun katılması ile α -aminonitril elde edilmesi:



Üçüncü basamak: Elde edilen ürünün hidroliziyle uygun α -amino asit eldesi:



2.2 Asimetrik Strecker Reaksiyonları

Yaşam bilimlerinde, kimyada ve birçok endüstriyel alanda enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş α -amino asitlerin kullanımına giderek artan talep nedeniyle, son yıllarda organik kimyada en sıcak konulardan biri asimetrik Strecker reaksiyonları olmuştur. Yapılan kapsamlı çalışmalar bu alanda önemli ilerlemeler sağlamıştır. Başarılı asimetrik Strecker reaksiyonu ve optik olarak aktif α -aminonitrili elde etmek için genel olarak iki strateji kullanılmıştır. Bunlardan ilki, kiral rasemik olmayan iminlere siyanürün nükleofilik katılmasıdır. İkincisi akiral iminlerin katalitik enantioselektif siyanürlenmesidir.

Asimetrik Strecker reaksiyonları için kiral rasemik olmayan imin stratejisinde, iminin kiral grupları aldehit/keton ya da amin veya her ikisinden kaynaklı olabilir. Kiral aldehit veya ketonlardan türetilmiş iminlerin kullanıldığı asimetrik Strecker reaksiyonları özel

yapıdaki pek çok doğal bileşiğin sentezinde kullanılmalarına rağmen, bu strateji son derece spesifik ve yapıya bağımlıdır.

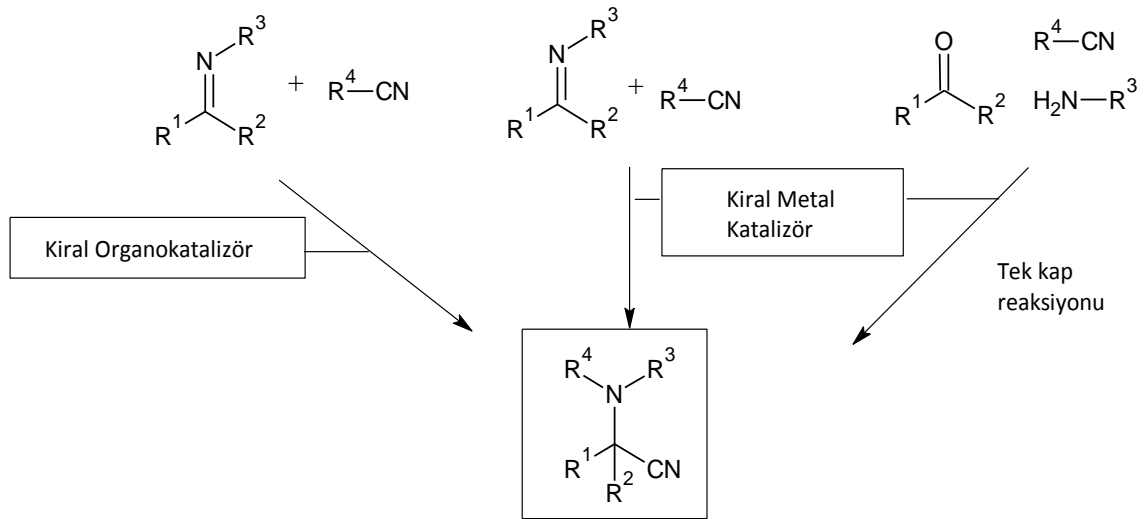
Aksine, yüksek diastereoselektif Strecker reaksiyonu gerçekleştirmek üzere kiral yardımcı olarak optikçe saf aminlerin kullanımı nispeten genel ve güçlü bir yaklaşım olarak geliştirilmiştir [1], [47], [48]. Bu tip reaksiyonda stokiyometrik miktarlarda kiral yardımcı gerekir. Tepkime sonrasında yardımcı grup ürünlerden ayrılmalıdır. Bazı durumlarda kiral yardımcı geri kazanılır ve yeniden kullanılabilir. Bir kiral yardımcı destekli Strecker reaksiyonun ilk örneği Harada tarafından 1963 yılında, Strecker reaksiyonun keşfinden 110 yıl sonra, bildirilmiştir. Enantiyosaf (S)- α -feniletilamin klasik Strecker reaksiyonundaki amonyağın yerine kullanılmıştır. Bu modifikasyonun sonucunda karşılık gelen α -aminonitril 3.3:1 diastereoselektivite oranıyla oluşturulmuştur. Gerekli dönüşümlerden sonra kiral alanin % 17 genel verim ve % 90 ee ile elde edilmiştir.

Bu önemli buluşun sonucunda, pek çok optikçe aktif α -amino asit başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Buna ek olarak, α -amino asitler, α -aminoamidler, α -aminoalkoller, sülfamidler, glikozilaminler, hidrazinler ve diğerleri gibi çeşitli kiral aminlerin kiral yardımcı olarak kullanıldığı çalışmalar ardarda yapılmıştır. Pek çok durumda yüksek verim ve diastereoselektivite elde edilmiştir.

Öte yandan, enantiyomerik saf α -aminonitrilleri elde etmek için katalitik enantiyoseçici Strecker reaksiyonları potansiyel bir strateji haline gelmektedir. Genel olarak, prokiral bir substrat ve substokiyometrik miktarda kiral katalizör gerekir. Bu stratejinin en önemli noktası, enantioselektif Strecker reaksiyonunu gerçekleştirmek için gerekli etkin kiral katalizörün seçimidir. Kiral yardımcı destekli Strecker reaksiyonu ile karşılaştırıldığında bu yaklaşım oldukça yeni bir araştırma alanı olmasına rağmen, 1996 yılında bildirilen ilk çalışmadan bu yana gelişimi son derece hızlı olmuştur. Bugüne kadar, hidrojen bağı aktivasyonu, Lewis bazı aktivasyonu ve Lewis asidi-Lewis bazı çift fonksiyonlu aktivasyonu gibi katalitik modelleri temel alan çeşitli yeni ve etkili katalizörler bildirilmiştir. Aslında katalitik enantiyoselektif Strecker reaksiyonları kiral rasemik olmayan aminonitrillerin sentezinde önemli bir seçenek haline gelmiştir [1].

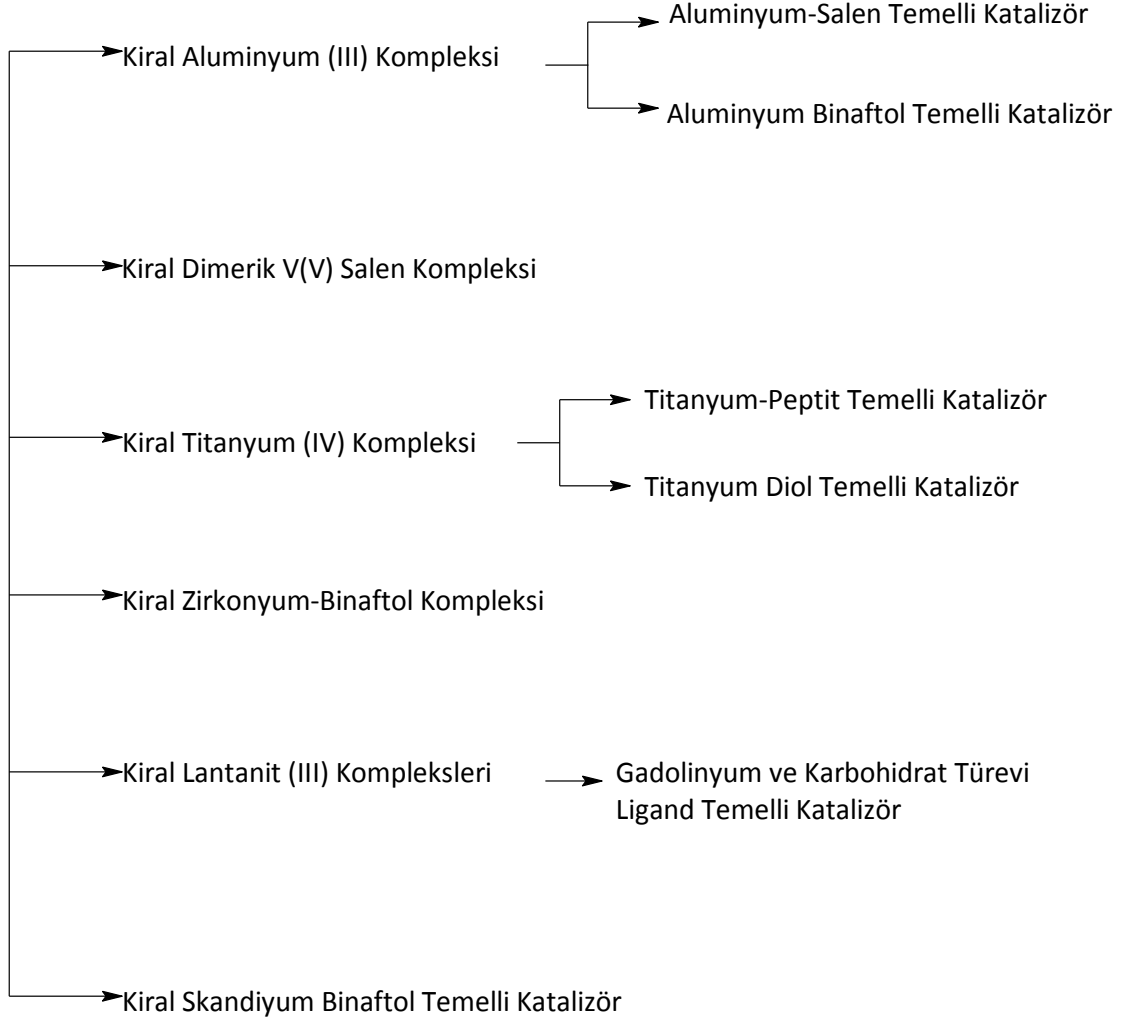
İlk asimetrik Strecker katalizörü 1996 yılında Lipton tarafından iminlere hidrojen siyanür katılmasını katalizlemede diketopiperazin kullanılmasıyla bildirilmiştir. Bu

katalizörün etkisi halen tartışılmakla birlikte diğer organokatalizörlerin, metal içeren katalizörlerin ve Reissert reaksiyonu ile hidrazonlara siyanür katılması gibi ilgili proseslerin gelişmesine yardımcı olmaktadır [49]. Kullanılan katalizörler birçok substrat için mükemmel seçicilik sağladığı halde en etkili olanları birden fazla stereojenik merkeze sahip kompleks ve büyük moleküllerdir [50]. Genelde kullanılan asimetrik reaksiyonların ilk basamağı imin oluşumuna, ikinci basamağı ise kiral katalizör varlığında TMSCN veya HCN'ün nükleofilik katılmasına dayanmaktadır. Bununla beraber, tek kap tipi asimetrik Strecker sentezleri de Şekil 2.3'de gösterildiği gibi başarıyla geliştirilmektedir [9]. Katalitik asimetrik Strecker reaksiyonu optikçe saf α -amino asit türevlerinin, nükleik asitlerin, çeşitli azot ve kükürt içeren heterosiklik bileşiklerin ve ilaçların sentezi için basit ve etkili bir yol sunmaktadır [18].

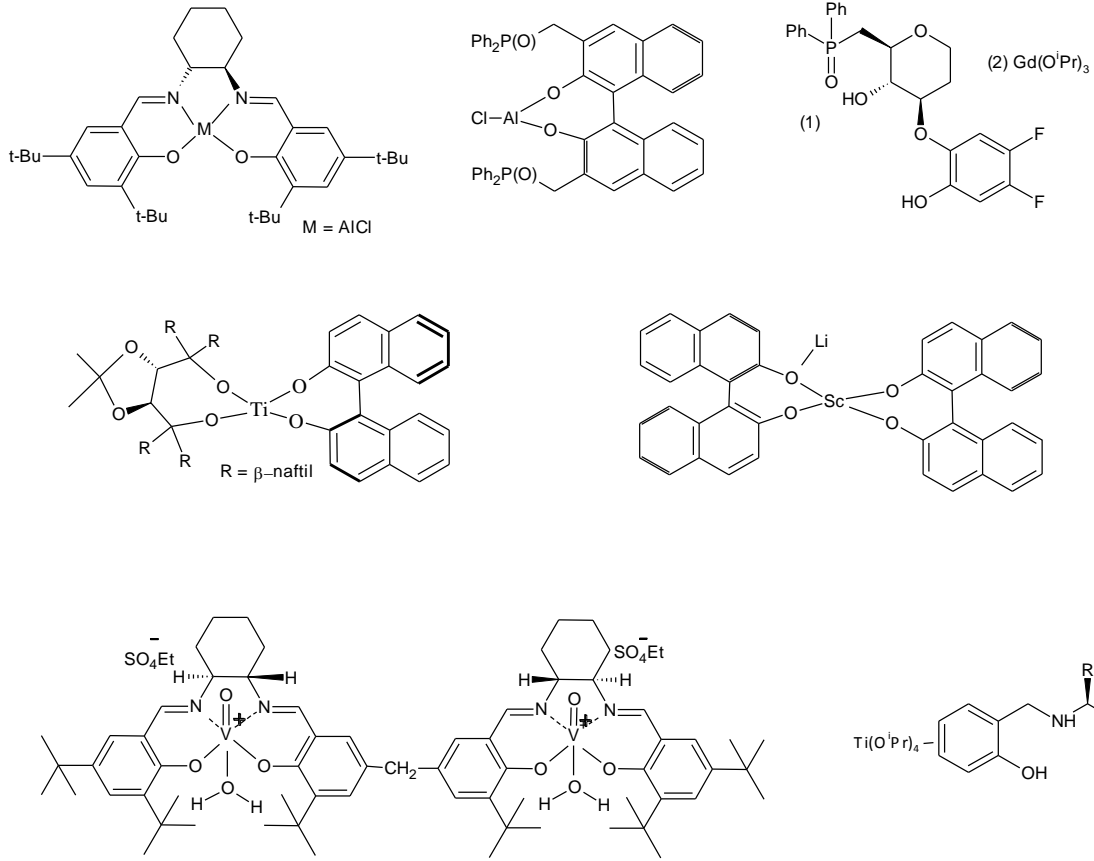


Şekil 2.3 Katalitik asimetrik Strecker reaksiyonları [9]

Bu sentezlerin gerçekleştirilmesi için pek çok kiral katalizör geliştirilmiştir. 1998 yılından itibaren Strecker reaksiyonları Şekil 2.4 ve Şekil 2.5'de verilen alüminyum, titanyum, zirkonyum ve lantanoidler gibi metal içeren Lewis asidik asimetrik metal kompleksleri tarafından katalizlenerek geliştirilmeye başlanmıştır [2], [9], [16], [17], [21], [22], [23], [51], [52], [53], [54] [55]. Yapılan çalışmalarda her katalizörün iyi verimde sonuç verebilmesi için spesifik N-substitüentin kullanılması dikkat çekicidir [9], [10], [11], [21].



Şekil 2.4 Strecker reaksiyonlarında kullanılan bazı kiral metal katalizörler



Şekil 2.5 Strecker reaksiyonlarında kullanılan kiral metal katalizörlere örnekler

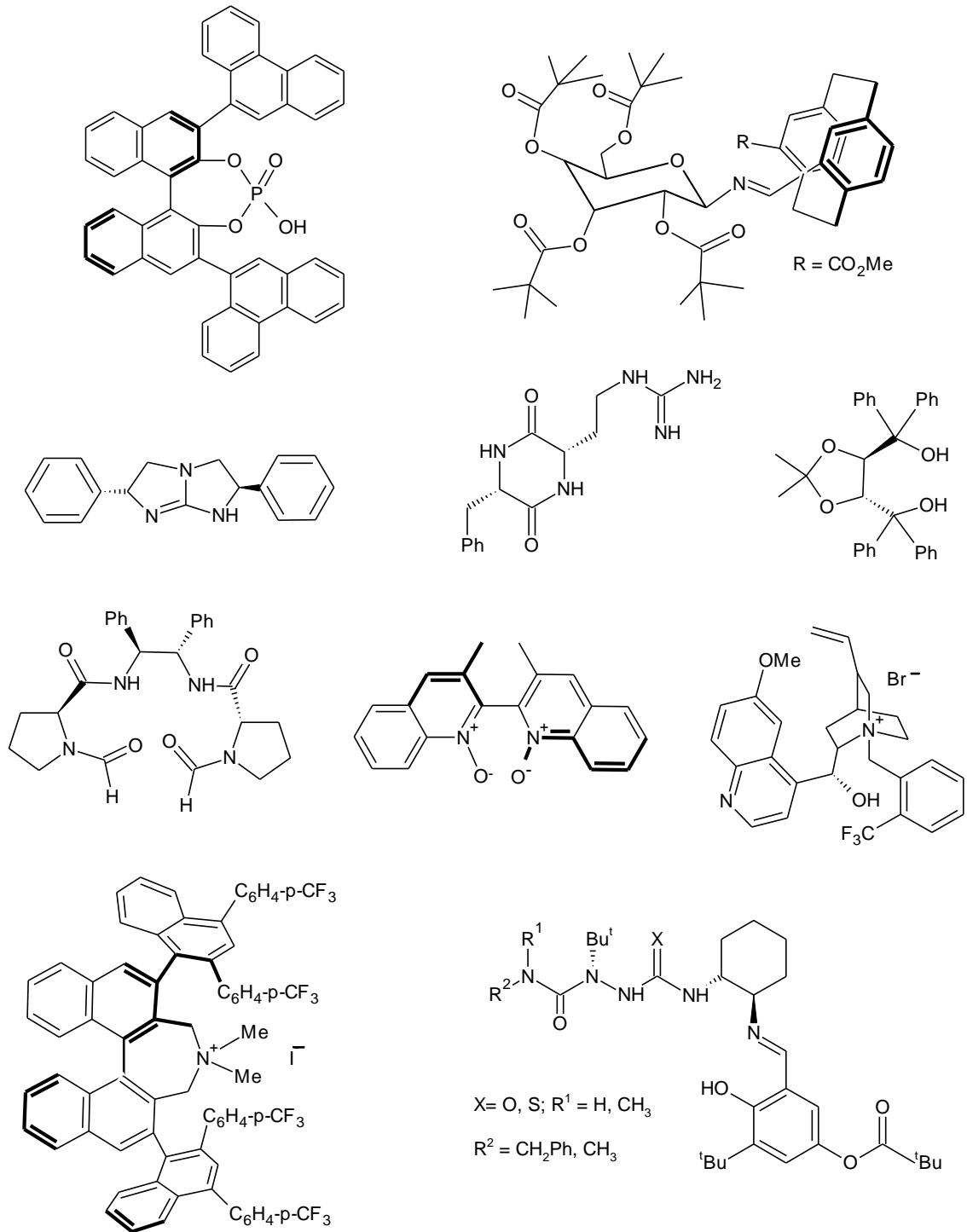
2.3 Strecker Reaksiyonlarında Kullanılan Organokatalizörler

Kimyasal reaksiyonları hızlandırmak için organokatalizör olarak genellikle C, H, O, N, S veya P'dan oluşan küçük organik moleküller kullanılır. Organokatalizörler neme ve oksijene karşı duyarlılıklarının az olması, düşük maliyet, düşük toksisite, metal katalizörler ile karşılaştırıldığında ilaç üretimi için kullanılabilir faydalı ara ürün olma gibi avantajlara sahiptirler. Bütün organokatalizörler geçici kovalent bağı kurabilirler ve enantiyoseçici dönüşümü kolaylaştırmak gibi belirli bir görev için özel olarak tasarlanabilirler. Geçiş metal kompleksleri içeren geleneksel katalizde olduğu gibi, organik katalizörler kullanılarak da, büyük miktarlardaki ürünlerin küçük organik moleküllerin minimum miktarları kullanılarak hazırlanması beklenmektedir. Ayrıca enantiomerik olarak saf organik katalizörlerle çalışıldığında, metal içeren klasik asimetric katalize benzer şekilde optikçe aktif bileşikler elde edilmektedir. Bu kapsamda, pek çok önemli reaksiyon organik katalizörler kullanılarak mükemmel enantioselektiviteyle yürütülmüştür. Bunlar arasında aldol kondenzasyonları, Mannich

reaksiyonları gibi çok bileşenli reaksiyonlar, konjuge katılmalar ve karbonil bileşiklerinin α -heterofonksiyonlandırılması da vardır.

Metal katalizli asimetrik siyanasyonlarına alternatif olarak gelecekte ekolojik ve ekonomik olarak daha dikkat çekici olması muhtemel olan organokatalizör kullanımına dayalı prosesler katalitik kimyasal teknolojisinin gelişmesinde en önemli konulardan biri olarak ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar sırasında katalitik hidrosiyantasyon özelliğine sahip tamamen farklı organik moleküller bulunmuştur. İmin içeren (tiyo)üre türevleri, kiral ketopiperazin, bisiklik guanidin, BINOL fosfat, TADDOL, bisformamit, *N*-oksit katalizörü, *N*-galaktozil[2,2]parasiklofen ve kiral faz transfer katalizörlerini kapsayan bazı organokatalizörlerin yapıları Şekil 2.6'da verilmiştir [9], [11], [56]. Kullanılan bazı bileşiklerin ortak karakteristik özelliği hidrosiyantasyon proseslerini katalizleyebilmede faydalı olan imino bağ kısmının varlığıdır. Bu çalışmalarda siyanür kaynağı olarak genelde HCN kullanılmıştır [9], [11].

Strecker reaksiyonunda kullanılan katalizörler çeşitli etkileşimler sonucunda etkinlik göstermektedirler. Bunlar arasında en önemli aktivasyon yöntemi hidrojen bağı etkileşimleri ile olmaktadır. Bunun yanı sıra *N*-oksitler, heterosiklik karbenler, aminler gibi Lewis bazları ve faz transfer katalizörleri de reaksiyonda etkinlik gösteren diğer katalizör türleridir.

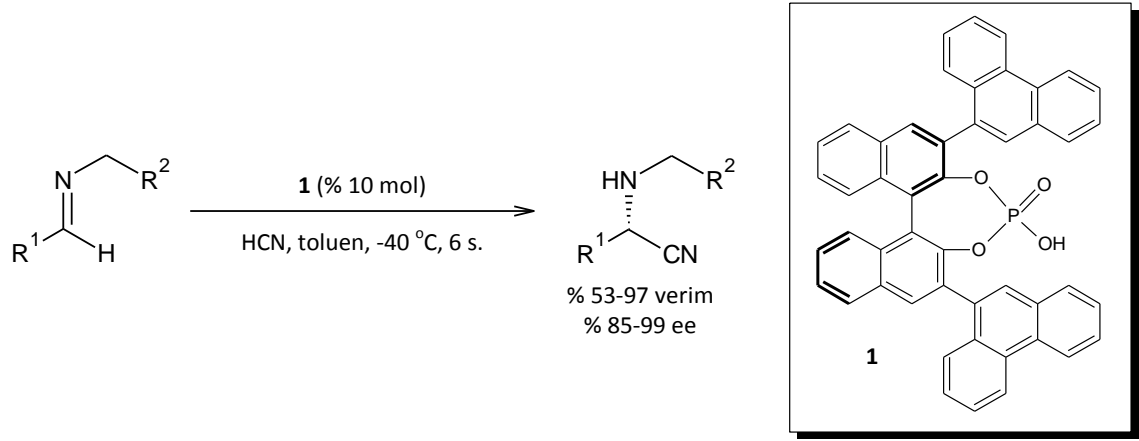


Şekil 2.6 Strecker reaksiyonlarına kullanılan organokatalizörlere örnekler

2.3.1 Hidrojen-Bağı Etkileşimleri ile Katalizleme

2.3.1.1 Bronsted Asitleri

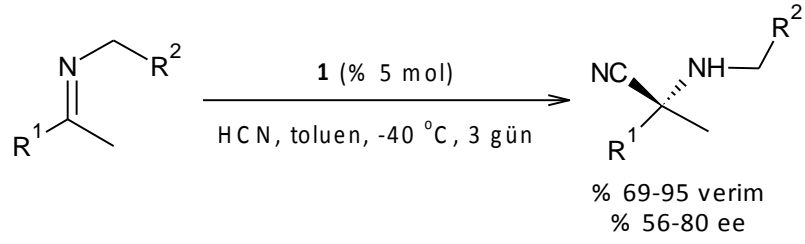
Hidrosiyantasyon reaksiyonunda kirallığı sağlamak amacıyla, Bronsted asidik özellik gösteren kiral fosfatlarla kullanımı ile ilgili önemli çalışmalar yapılmıştır. Böylece, kiral BINOL fosfatların katalitik kullanımı ile aromatik iminlerin HCN ile (*S*)- α -aminonitril verecek şekilde reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 Aldiminlerin BINOL fosfat katalizli hidrosiyantasyonu

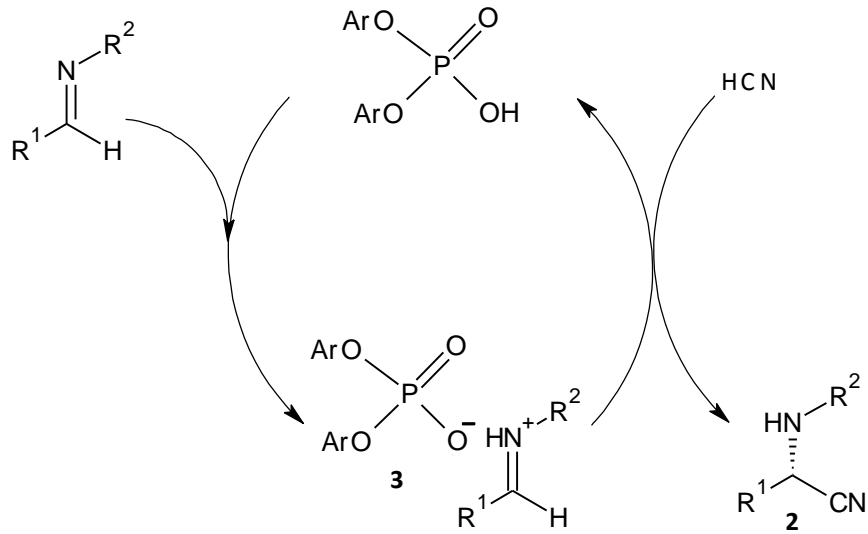
BINOL fosfatın 3,3'-pozisyonlarındaki aromatik sübstitüentlerin etkisi reaksiyonun enantioselektifliği açısından önemlidir. Birçok 3,3'-süstitüe fenil, bifenil, naftil ve diğer süstitüe aromatik halkalar çalışılmış ve en iyi seçicilikler çözücü olarak toluen içinde düşük sıcaklıkta sterik olarak kalabalık 3,3'-bis-(9-fenantril) BINOL (**1**) ile elde edilmiştir. Diğer taraftan, en iyi ee değerleri polar olmayan aromatik çözücülerde elde edilirken, kloroform, diklorometan, asetonitril ve tetrahidrofuran gibi diğer çözücüler içinde çok daha düşük ee değerleri elde edilmiştir. Genel olarak, en iyi sonuçlar N-benziliminler ile elde edilmiştir.

Kiral BINOL fosfat aromatik ketiminelere HCN katılmasında da başarılı bir şekilde kullanılmış, ancak aldiminlerden daha düşük ee değerleri elde edilmiştir. Kiral Bronsted asidi **1**'in katalitik miktarlarda ilavesi (% 5 mol) ile özellikle N-benzil korumalı ketiminelere iyi sonuçlar elde edilmiştir, fakat sonuçlar aldiminler için gözlenenler kadar iyi değildir (Şekil 2.8).



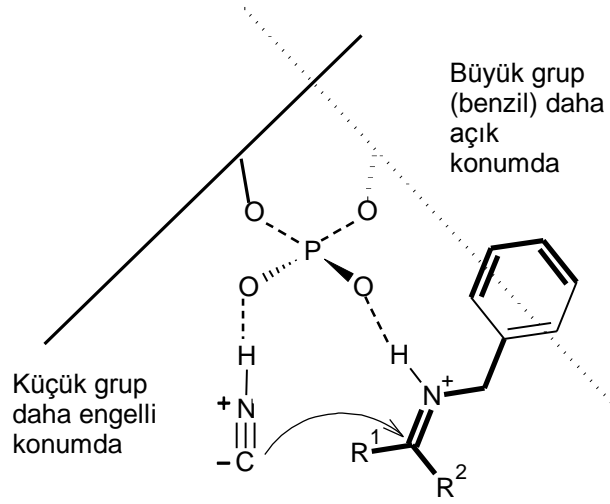
Şekil 2.8 Ketiminlerin BINOL fosfat katalizli hidrosiyantasyonu

İminlerin aktivasyonu, iminyum araürünü **3**'ün oluştuğu katalitik protonasyon ile gerçekleşmektedir. Şekil 2.9'daki katalitik döngü içerisinde gösterildiği gibi bu araürüne HCN katılması ile kiral α -aminonitril oluşur ve fosfat yeniden meydana gelir.



Şekil 2.9 Fosfat ile imin aktivasyonunun katalitik döngüsü

Goodman ve arkadaşları yaptıkları teorik hesaplamalara dayanarak bu reaksiyon için katalizörün aynı anda hem imin hem de HCN'e bağlanmış olduğu olası bir katalitik model önermişlerdir (Şekil 2.10).

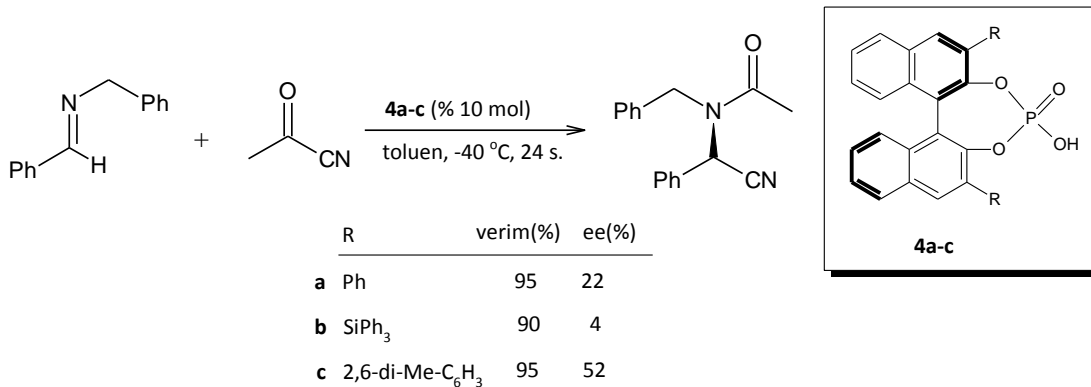


$R^1 = \text{Ar}, R^2 = \text{H}$ ise *E* imin tercih edilir

$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Ar}$ ise *Z* imin tercih edilir

Şekil 2.10 Fosfat katalizör için önerilen katalitik model

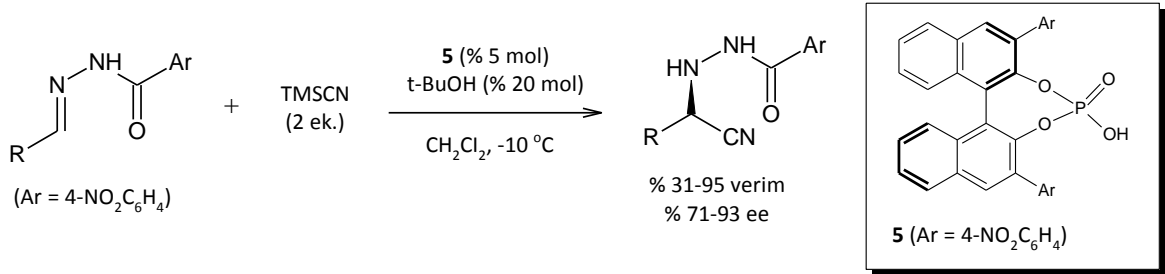
List ve arkadaşları asit katalizör varlığında uçucu ve son derece toksik HCN yerine asetil siyanür kullanımının uygunluğunu vurgulamışlardır. Toluen ve diklorometan içinde fenilfosforik asit ile iyi dönüşümler gözlemlenmiştir, fakat BINOL türevli fosforik asit (**4a-c**) katalizör olarak kullanıldığında düşük enantioselektivite elde edilmiştir (Şekil 2.11). Yeni ufuklar açan bu çalışma, reaksiyonun sadece kuvvetli asit kataliz ile değil aynı zamanda hidrojen-bağ-tipi genel asit katalizörler ile de katalizlenebileceğini göstererek, tiyoürelere gibi diğer katalizörler için de yeni olanaklar sağlamıştır [11].



Şekil 2.11 İminlerin organokatalitik açilsiyantasyonu

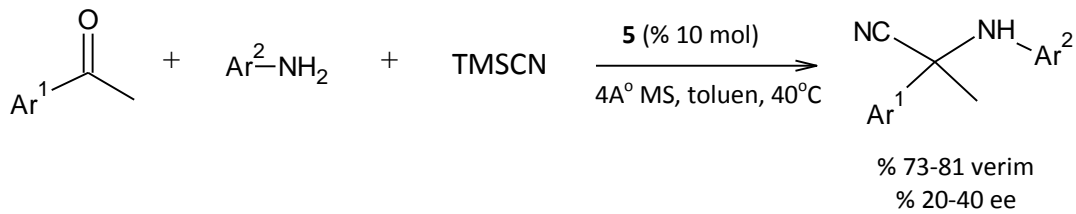
2010 yılında, Tsogoeva grubu alifatik aldehitlerden türemiş hidrazonların asimetrik hidrosiyantasyonu için kiral BINOL-fosforik asit (**5**) kullanmışlardır. Bir dizi N-4-NO₂-benzoil korumalı alifatik hidrazonun iyi performans gösterdiği bulunmuştur. Ürünler

tek bir adımda ve kantitatif verimlerle α -hidrazino asitlere kolaylıkla dönüştürülmüştür (Şekil 2.12). İlginç bir şekilde; BINOL fosforik asitten (**5**) türetilen O-sillillenmiş BINOL fosfat ve TMSCN'ün gerçek katalizör olarak davrandığı bulunmuştur [1].



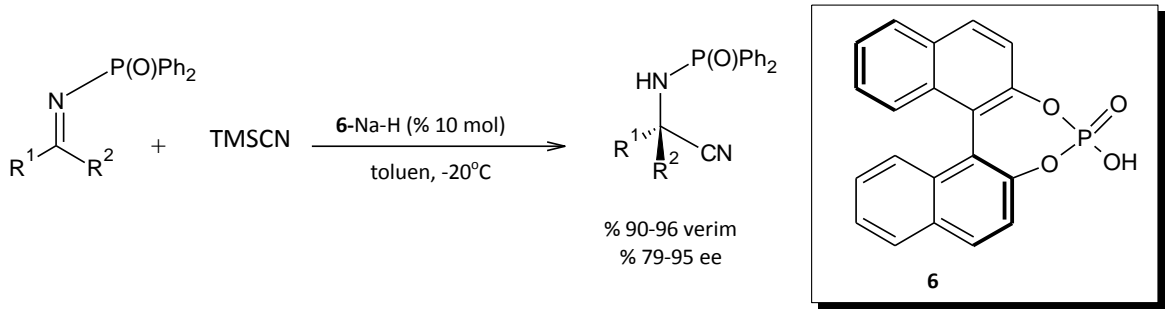
Şekil 2.12 *N*-4-NO₂-Benzoil-korunmalı alifatik hidrazonların kiral fosforik asit katalizörlü asimetric Strecker reaksiyonu

Yine 2010 yılında, Ma grubu tarafından katalizör olarak fosforik asitten türetilmiş BINOL kullanılarak ketiminlerin tek kap üç bileşenli Strecker reaksiyonu için etkili bir yöntem bildirilmiştir. Farklı sübstituentler içeren pek çok rasemik α -aminonitril, çeşitli keton ve sübstitüe anilinlerden ılımlı koşullar altında yüksek verimlerle sentezlenmiştir. Reaksiyonu enantioselektif olarak gerçekleştirmek için fosforik asitten türetilmiş bazı 3,3'-disübstitüe BINOL'ler araştırılmıştır. Yapılan ön çalışmalarda katalizör olarak **5** ile sadece en fazla % 40 ee elde edilmiş olmasına rağmen, bu katalizör sisteminin ketiminlerin son derece enantioselektif üç bileşenli Strecker reaksiyonlarına ulaşmak için büyük bir potansiyele sahip olduğu öne sürülmüştür (Şekil 2.13).



Şekil 2.13 Ketiminlerin üç bileşenli asimetric Strecker reaksiyonu

2009 yılında Feng grubu, Bronsted asit katalizörleri olarak fosforik asitlerin kullanımı yerine, fosforik asit sodyum tuzundan türetilmiş sübstitüe olmayan (*S*)-BINOL'ün *N*-difenilfosfinoil korunmalı ketiminlerin Strecker reaksiyonu için son derece etkili katalizör olduğunu bulmuştur (Şekil 2.14).



Şekil 2.14 *N*-Difenilfosfinoil ketiminlerin BINOL türevli fosforik asit sodyum tuzuyla katalizlenen enantioseçici Strecker reaksiyonu

2-(1-Adamantil)-4-(*t*-Bu)-fenol'ün katkı maddesi olarak (% 10 mol) kullanımının enantioseçiciliğın arttırılmasında son derece önemli olduğu gözlenmiştir.

Birçok çeşit ketiminler ılımlı reaksiyon koşulları altında incelenmiş ve ürünler % 95'e kadar ee ve % 96'ya kadar verim ile elde edilmiştir. İlginç bir şekilde, siyanür kaynağı olarak TMSCN yerine HCN kullanıldığında, reaksiyon çok yavaş ilerlemiş ve herhangi bir enantioselektiflik gözlenmemiştir [1].

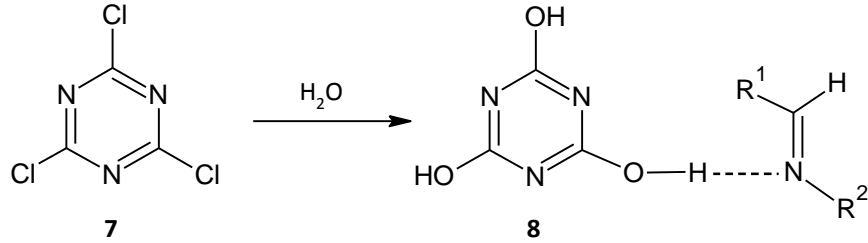
Üç bileşenli Strecker reaksiyonunun sülfamik asit tarafından oda sıcaklığında katalizlenebildiği de rapor edilmiştir (Şekil 2.15). Karşılık gelen α -aminonitriller % 74-94 kimyasal verimle izole edilmiştir. Çeşitli aromatik aldehit ve iminler uygun substratlar olarak kullanılmıştır. İzobütiraldehid gibi alifatik aldehitler hem anilin hem de benzilaminle mükemmel verim vermiştir. Reaksiyon nemli ortamda asetonitril çözücüsü içinde gerçekleştirilmiştir. Yazarlar çözücü madde içinde bulunan ya da reaksiyon ortamında oluşan çok az miktardaki suyun reaksiyon seyri üzerinde önemli bir rolü olduğuna işaret etmiştir.



Şekil 2.15 Sülfamik asit katalizli Strecker reaksiyonu

Bu kapsamda, aldehid, amin ve trimetilsilil siyanürden α -amino nitrillerin sentezinin 2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin (TCT) (**7**) ile katalizlenebildiği bildirilmiştir. Şekil 2.16'da gösterildiği gibi, reaksiyon ortamında oluşan siyanürik asit (**8**) hidrojen bağı etkileşimleri ile imini aktive eder. **Bileşik 7** 'nin imin oluşumu ile açığa çıkan su ile

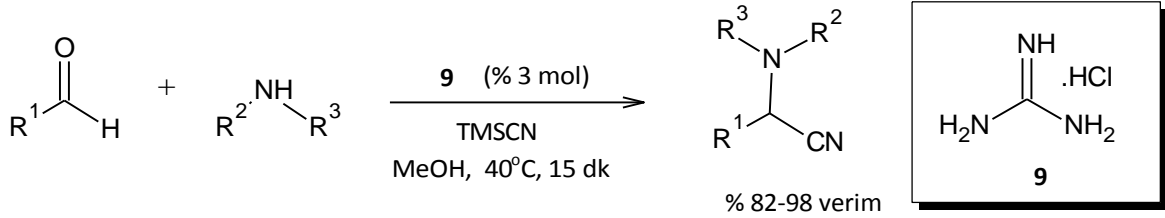
bileşik 8'i verecek şekilde reaksiyona girdiği bilinmektedir. Susuz koşullar altında reaksiyonun tamamen başarısız olmuş, katalitik miktarda HCl ilave edilmesiyle ve TCT (**7**) yokluğunda sadece karşılık gelen ara iminler izole edilmiştir [11], [57].



Şekil 2.16 Siyanürik asit için önerilen katalitik aktivite

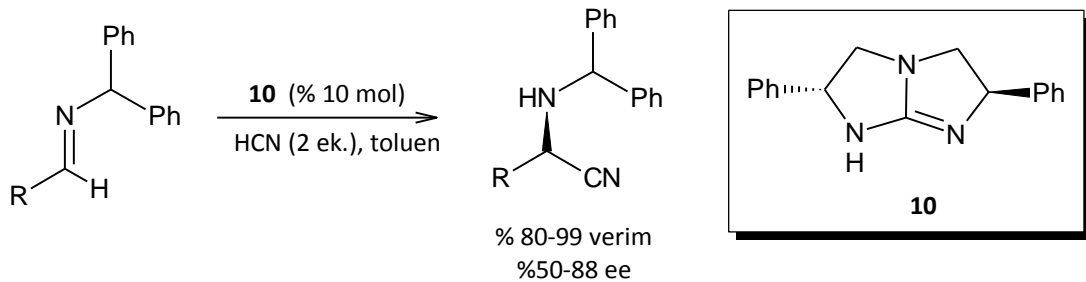
2.3.1.2 Protonlanmış Amonyum Tuzları

Protonlanmış organik katalizörler çeşitli organik reaksiyonlar için büyük bir alan oluşturmaktadır. Ticari olarak temin edilebilen guanidin hidroklorür (**9**) üç bileşenli Strecker reaksiyonu için dikkate değer bir katalizör olarak rapor edilmiştir. Çok çeşitli alifatik ve aromatik aldehitler ile aminler, iyi verimlerle karşılık gelen α -aminonitrilleri vermek için kullanılabilir (Şekil 2.17).



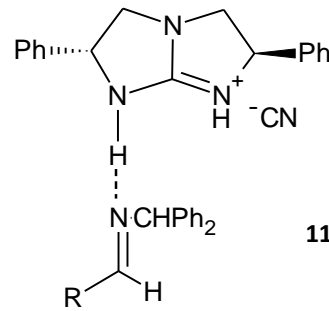
Şekil 2.17 Guanidin hidroklorür tarafından katalizlenen Strecker reaksiyonu

Corey ve meslektaşları ariliminlerin hidrosiyantasyonu için katalizör olarak bir kiral bisiklik guanidinin (**10**) yararlılığını göstermiştir (Şekil 2.18).



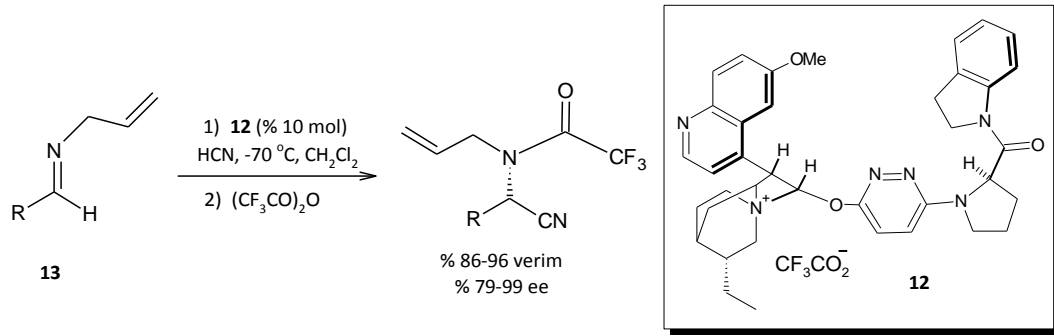
Şekil 2.18 İminlerin bisiklik guanidin ile katalizlenen asimetrik hidrosiyantasyonu

Guanidin (**10**) kendi başına katalitik olarak aktif değildir, ortama iki katı fazla katılan HCN aktif protonlanmış kompleks oluşturur ve bu kompleks imini de hidrojen bağı etkileşimi ile aktifleştirerek bifonksiyonel katalizör olarak rol oynar. Siyanür atağının **11** yapısındaki iyon çiftinde olduğu önerilmiştir, bu yapı katalizörün bir fenil grubu ile imin benzhidril koruyucu grubu arasındaki π -istifleme sonucu olarak iyi bir enantiyoselektiflik sağlamaktadır (Şekil 2.19). Ayrıca DFT hesaplamaları, aminonitrillerin oluşumunu sağlayan iki yol tanımlanabileceğini göstermiştir: **i**) HCN'in HNC'ye izomerizasyonu ve imine katılması ve **ii**) HCN'in imine katılmasıyla oluşan amino izonitril araürününün α -aminonitrile izomerizasyonu.



Şekil 2.19 Bileşik 11'in aktivasyon modeli

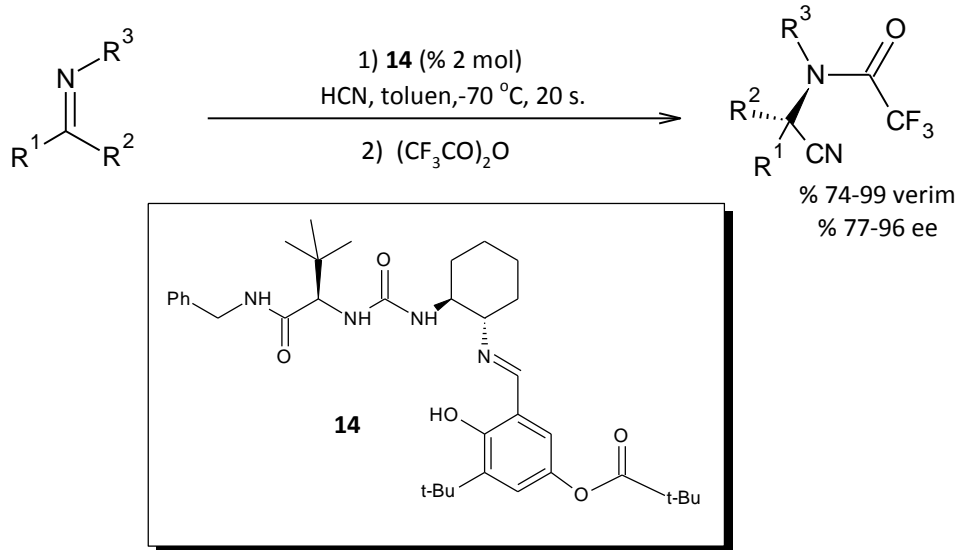
Kararlı kristalize trifloroasetat (**12**), *N*-allil aromatik aldiminlerin (**13**) Strecker reaksiyonu için mükemmel bir katalizör olarak görev yapmıştır (Şekil 2.20). Bu durumda, *N*-allil türevleri karşılık gelen *N*-benzil bileşiklerine göre daha yüksek enantiyoselektiviteye yol açar. Şekil 2.18'de gösterilen ve α -aminonitrilleri toluen içinde çok daha düşük ee' ler ile veren reaksiyonun aksine, bu reaksiyonda diklorometanın daha iyi bir solvent olduğu bulunmuştur. Bu gözlem, aldiminin aldehitten türeyen kısmının tutulmasına katkı sağlayan U-şeklinde bağlayıcı cep oluşumunu içeren enzim benzeri bir model ile uyum içindedir. Bu model için daha ileri bir destek özellikle cep ile etkileşimin mümkün olmadığı hacimli grupları olan ve düşük enantiyoselektiviteye yol açan alifatik aminlerle verilebilir.



Şekil 2.20 N-Alliliminlerin enantioselektif Strecker reaksiyonu

2.3.1.3 Üreler ve Tiyöreler

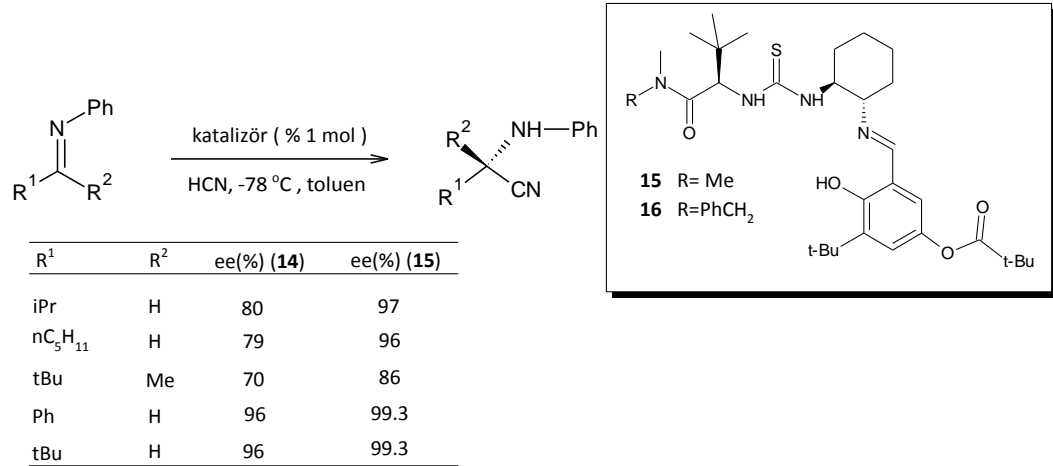
Jacobsen ve arkadaşları, asimetrik Strecker reaksiyonu için katalizör olarak belirli üreler ve tiyöreleri geliştirmiştir [11], [58], [59]. Çözünür analoglarının hazırlanması ile en iyi sonuçları doğruladıktan sonra, üre **14** % 2 mol civarında yüklemelerinde bile etkili katalizör olarak ortaya çıkmıştır. Aldimin ve ketiminlerin her ikisiyle de mükemmel enantiyoselektifliğe yol açmıştır (Şekil 2.21).



Şekil 2.21. İminlerin üre 14 tarafından katalizlenen hidrosiyantasyonu

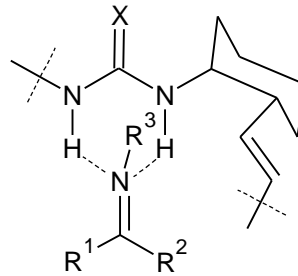
Hem amino asit kısmındaki hem de salisiliminin 3-pozisyonundaki hacimli substituent yüksek enantiyoselektiflik elde edilmesi için çok önemlidir. Yapısal ve mekanistik çalışmalar sadece iki üre hidrojeninin imin ile etkileştiğini göstermiştir. Ayrıca, çok sayıda deneysel gözlemler Z-izomerinin substrat-katalizör kompleksine katıldığını açıkça göstermektedir. NMR deneyleri ve DFT hesaplamaları üç boyutlu kompleksin yapısının ayrıntılı olarak belirlenmesine ve hidrosiyantasyon reaksiyonları için daha

etkin katalizörler olan tiyoüre katalizörler **15** ve **16**'nın tasarlanmasına olanak sağlamıştır. Katalizörün sadece % 1 mol kullanılarak seçilen substratlar için **14** ve **15** katalizörlerinin karşılaştırılması ile tiyoüre katalizörlerin sentetik yararı ve avantajları açıkça gösterilmiştir (Şekil 2.22).



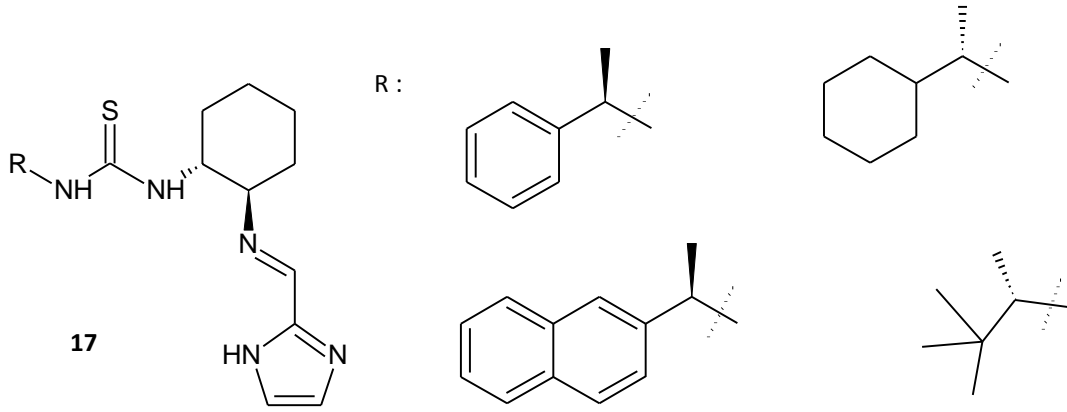
Şekil 2.22 Jacobsen üresi ve tiyoüre katalizörlerin karşılaştırılması

Yukarıda bahsedilen NMR çalışmaları iminin aktivasyonunun üre hidrojenleri ile (tiyo)üre düzlemine dik bir şekilde etkileşmesi sonucu olduğunu göstermiştir (Şekil 2.23).



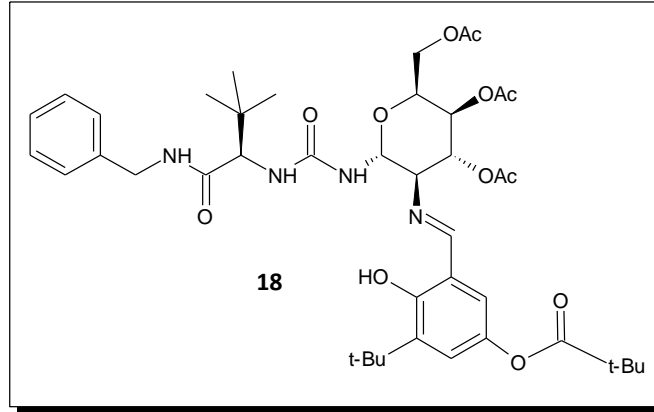
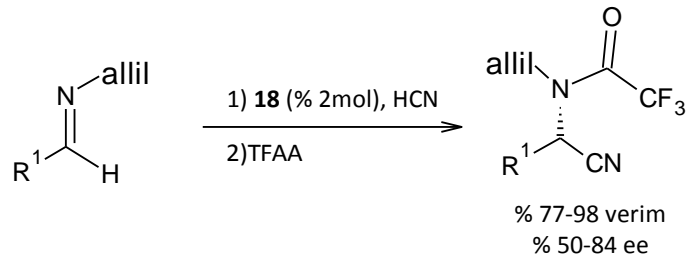
Şekil 2.23 (Tiyo)üre hidrojen-bağı etkileşimleri için önerilen model

Amino asit kısmındakilerde olduğu kadar amid bağı ve üre yapılarındaki modifikasyonlar da katalizörler **15** ve **16** için en iyi sonuçları vermiştir. Tiyoüre **16**'nın, aromatik ve alifatik aldeminler ile etkili olduğu gösterilmiştir. Jacobsen'in yeni ufuklara yol açan bu çalışmasının ardından bir tiyoüre yapısı ve bir imidazol birimini beraber taşıyan yeni çift fonksiyonlu katalizörler (**17**) hazırlamıştır (Şekil 2.24). Ancak, aromatik aldeminler ile düşük enantioselektivite gözlenmiştir.



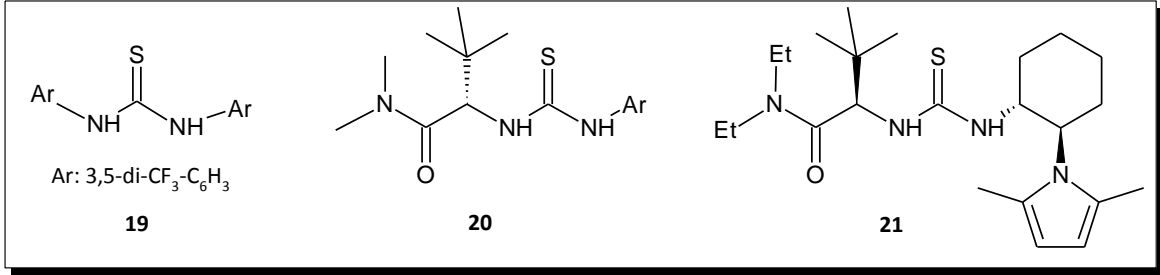
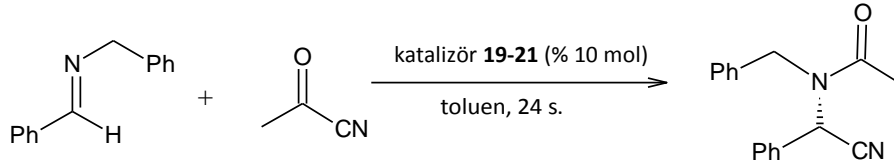
Şekil 2.24 İmidazol türevli tiyoüreler

Kunz ve meslektaşları tarafından geliştirilen ürenin (**18**), çeşitli aromatik *N*-allil aldiminler için etkili katalizör olduğu kanıtlanmıştır (Şekil 2.25).



Şekil 2.25 Aldiminlerin üre **18** tarafından katalizlenen hidrosiyantasyonu

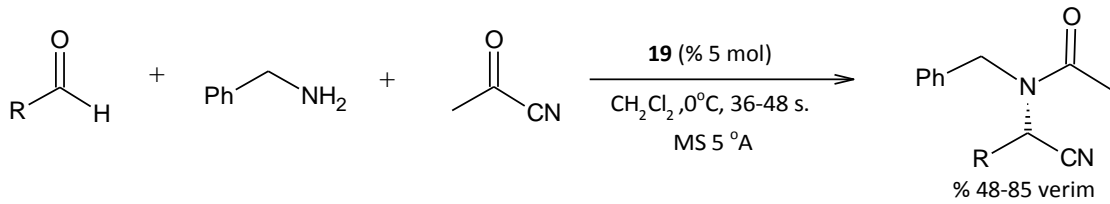
Uçucu ve son derece toksik HCN kullanımını önlemek amacıyla List ve arkadaşları, açıl siyanür ve tiyoüre (**19**) kullanarak iminlerin katalitik açilsiyantasyonunu geliştirmişlerdir (Şekil 2.26). Aynı yazarlar reaksiyonun asimetric versiyonu olan *N*-benzil benzaldiminin açilsiyantasyonunda Jacobsen tiyoüresiyle (**15**) en iyi sonuçları elde etmişlerdir.



Katalizör	T (°C)	Verim (%)	ee(%)
19	0	99	---
20	-40	99	20
21	-40	98	94
15	-40	98	99

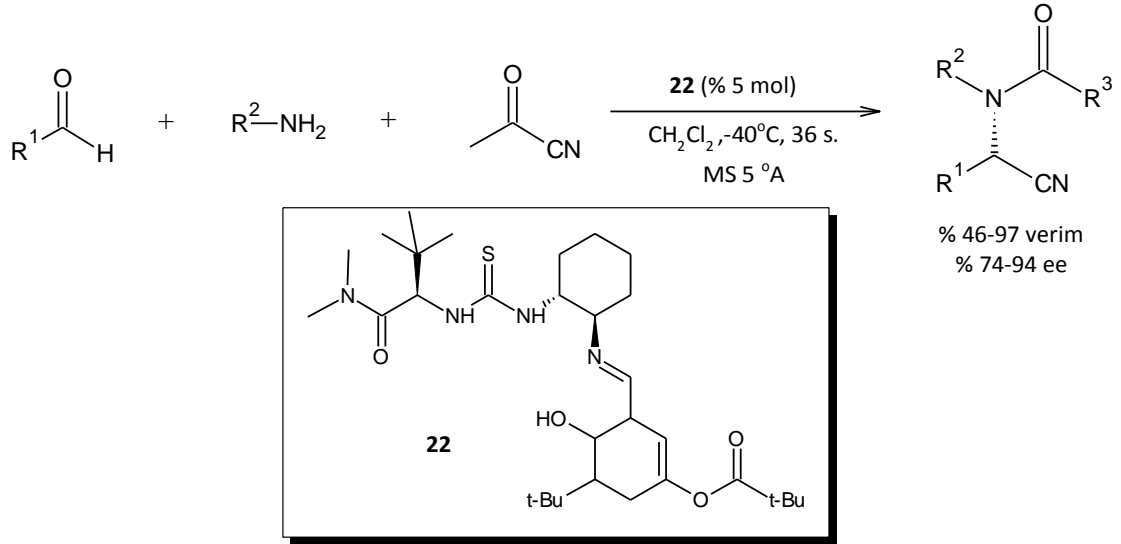
Şekil 2.26 İminlerin tiyöureler tarafından katalizlenen açilsiyantasyonu

Tiyöüre **19** ayrıca Şekil 2.27’de gösterildiği gibi üç bileşenli Strecker reaksiyonunu da katalizlemiştir. Özellikle, herhangi bir katalizör olmadığında dönüşüm % 42’ye kadar gözlemlendiğinden reaksiyonda önemli bir katkı söz konusudur. Diğer taraftan, ılımlı reaksiyon koşullarında hem aromatik hem de alifatik aldehitler için iyi bir dönüşüme yol açmıştır.



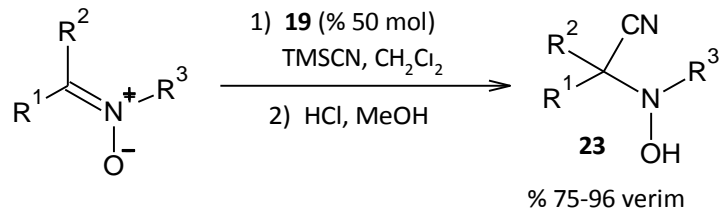
Şekil 2.27 Tiyöüre 19 tarafından katalizlenen üç bileşenli Strecker reaksiyonu

Aynı grup, katalizör olarak tiyöüre (**22**) kullanarak reaksiyonun enantiyoselektif versiyonunu geliştirmiştir. Aromatik ve alifatik amidonitrillerin her ikisi de, karşılık gelen aldehit, benzilamin ve asetil siyanür ile % 5 mol katalizör **22** kullanılmasıyla mükemmel verim ve enantiyoselektiviteyle hazırlanmıştır (Şekil 2.28).



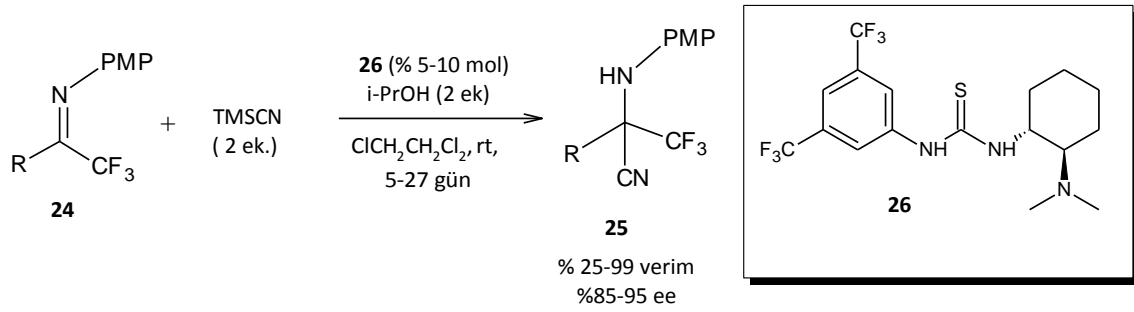
Şekil 2.28 Tiyöüre 22 katalizli enantioselektif üç bileşenli Strecker reaksiyonu

Üreler ve tiyöürelere, trimetilsilil siyanürün nitronlara nükleofilik katılmasını katalize etmek için de kullanılmıştır. En iyi sonuçlar tiyöüre **19** ile gözlenmiştir. Ürünlerin oluşumunda belirgin bir hızlanma 0,5 eşdeğer katalizör varlığında elde edilmiştir (Şekil 2.29) [11].



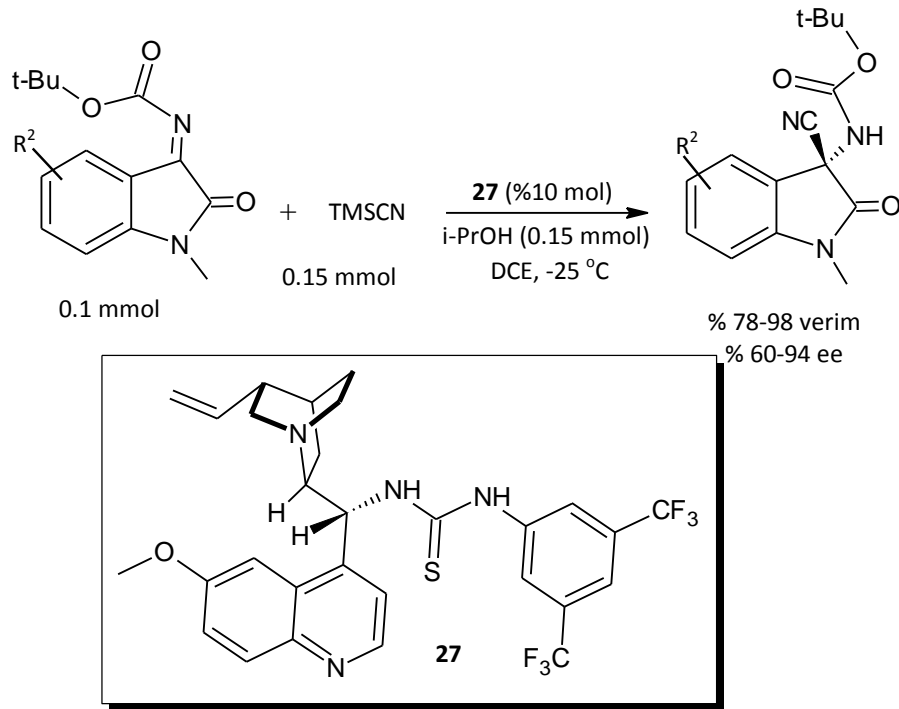
Şekil 2.29 Nitronlara organokatalizli TMSCN katılması

Enders ve çalışma arkadaşları N-PMP (*p*-metoksifenil) ile korunan triflorometil ketiminlerin (**24**) tiyöüre katalizli enantioselektif Strecker reaksiyonunu bildirmişlerdir. Takemoto tarafından bir dizi substrat için etkili tiyöüre katalizör (**26**) sentezlenmiştir (Şekil 2.30). Reaksiyon yavaş (5-27 gün) ilerlemesine rağmen, genelde çeşitli triflorometil ketiminler için iyi verim ve enantioselektivite elde edilmiştir. Ayrıca, elde edilen optik olarak aktif α -aminonitriller, siyano fonksiyonunun hidrolizi ve korumanın kaldırılmasının ardından kolaylıkla terapötik açıdan önemli α -kuarterner, α -triflorometilamino asitlere dönüştürülebilir [1].



Şekil 2.30 N-PMP-Korumalı triflorometil ketiminlerin tiyoüre katalizli enantioselektif Strecker reaksiyonu

Wang ve çalışma arkadaşları, geliştirdikleri çeşitli quinine-tiyo üre katalizörlerin etkinliğini 3-amino-3-siyanoooksindollerin organokatalitik enansiyoselektif sentezinde incelemişler ve katalizör **27**'nin *N*-Boc-ketiminlere TMSCN katılmasında iyi verim ve enansiyoseçicilik gösterdiğini bulmuşlardır (Şekil 2.31) [60].

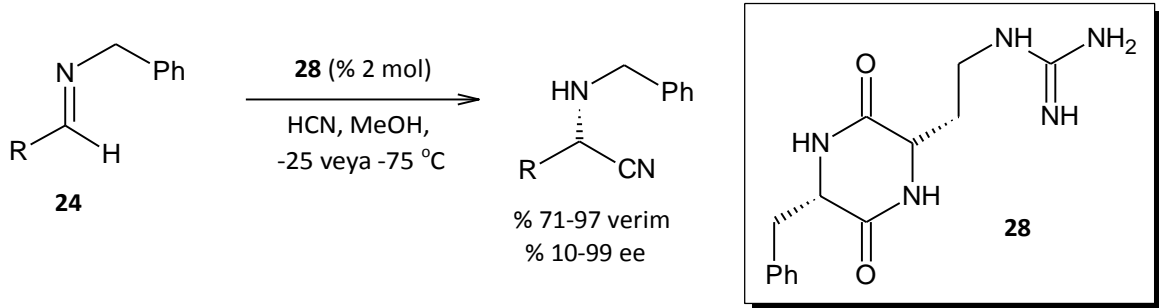


Şekil 2.31 Quinine-tiyo üre katalizörlü 3-amino-3-siyanoooksindol sentezi

2.3.1.4 Diğer H-Bağı Katalizörleri

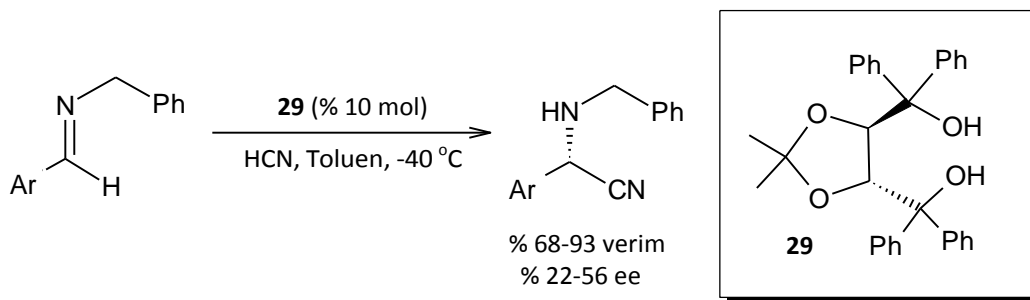
H-Bağı katalizörleri ile ilgili 1996 yılında yayınlanan ilk çalışma, organokatalizli Strecker reaksiyonunda kiral katalizör olarak diketopiperazin (**28**) kullanımı ile ilgilidir (Şekil 2.32). Katalizör **28** kullanılarak substrata bağlı olarak değişik enantiyoselektiflikler gözlenmiştir. Aromatik aldiminlerin hidrosiyantasyonu ile yüksek enantiyoseçicilikle (*S*)-

α -aminonitriller oluşmasına rağmen, aromatik halkada elektron çekici grup varlığında rasemik ürünler oluşmuştur (Şekil 2.32). Benzer bir eğilim piridin ve furandan elde edilen iminler ve alifatik iminler için de gözlenmiştir. NMR deneyleri döteryum değişimini göstermemesine rağmen, HCN katılmasındaki hızlı geri dönüşüm ile son üründe rasemizasyon oluşumu engellenememiştir.



Şekil 2.32 Diketopiperazin türevi ile katalizlenen asimetrik Strecker reaksiyonu

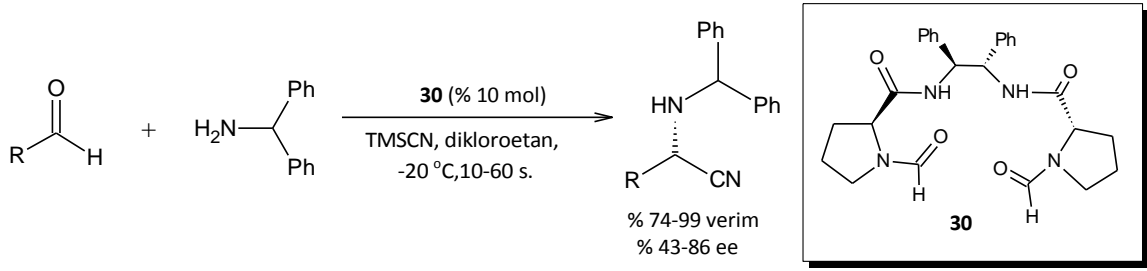
Metal-temelli asimetrik kataliz için mükemmel bir ligand olan TADDOL (**29**), aromatik N-benziliminlerin hidrosiyantasyonu için de organokatalizör görevi görmektedir. Şekil 2.33'de gösterildiği gibi, elektron verici üç örnek ile yapılan çalışmalarda bir dereceye kadar enantioselektiflik gözlenmiştir, ancak diğer benzil gruplarının kullanımı selektivite kaybına neden olmaktadır. Bir diol ile katalizlenen enantioselektif Strecker reaksiyonu için ilk örneği oluşturduğundan, gözlenen ee'ler düşük olmasına rağmen bu sonuçlara bir ilgi oluşmuştur.



Şekil 2.33 İminlerin TADDOL tarafından katalizlenen hidrosiyantasyonu

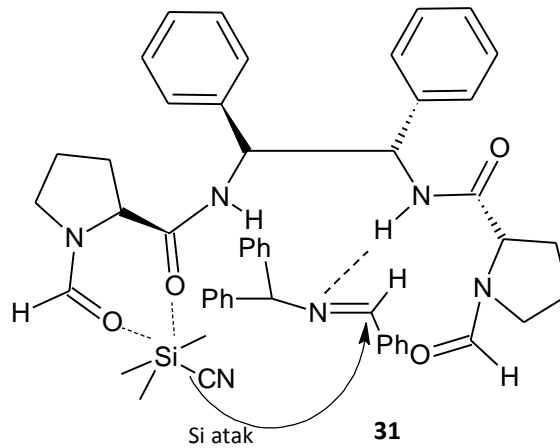
C_2 -Simetrik kiral rasemik olmayan bis-formamid (**30**) üç bileşenli Strecker reaksiyonunu mükemmel verim ve iyi enantioselektivite ile katalizleyerek α -aminonitrilleri oluşturur (Şekil 2.34). Çözücü etkileri, katalizör miktarı, mol oranı ve konsantrasyon

gibi reaksiyon şartlarının optimizasyonu bileşik **30**'un reaksiyonu etkili bir şekilde katalizlediğini göstermiştir [61].



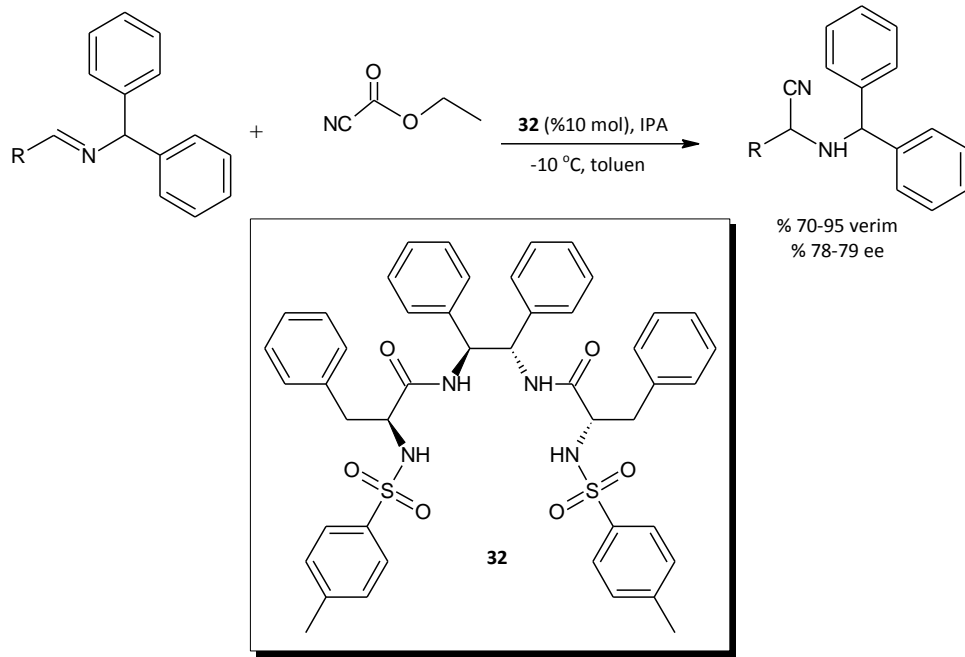
Şekil 2.34 İminlerin bis-formamid katalizli organokatalitik siyanasyonu

Gözlemlenen enantioselektiflik geçiş yapısı **31** ile açıklanabilir, burada reaksiyon ortamında üretilen iminin aktivasyonu azot atomu üzerinden amid hidrojeni ile koordinasyon ile sağlanır ve trimetilsilil siyanür silisyum ile koordine olan iki oksijen atomu tarafından aktive edilir.



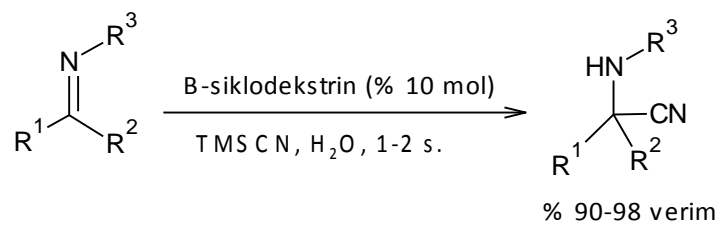
Şekil 2.35 Bis-formamid 30 katalizli hidrosiyantasyon için geçiş yapısı

Khan ve çalışma arkadaşları, kiral amid temelli organokatalizör **32**'nin siyanür kaynağı olarak etil siyanoformat varlığında aromatik ve alifatik *N*-benzhidrilaminlerin asimetrik Strecker reaksiyonunu yüksek verim ve mükemmel enantioseçiciliklerle katalizlediğini bulmuşlardır (Şekil 2.36). Katalizörün bir diğer avantajı geri dönüştürülebilir olmasıdır [33].

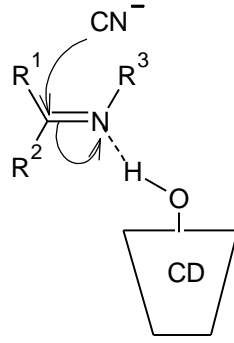


Şekil 2.36 Etil siyanofomat ile N-benzhidriliminlerin asimetrik Strecker sentezi

Suda iminlere trimetilsilil siyanür katılması, β -siklodekstrin ile katalizlenmiştir (Şekil 2.37) [11]. İmin aktivasyonunun, bir siklodekstrin hidroksili ve imin azotunun hidrojen bağı yoluyla olduğu kabul edilmektedir (Şekil 2.38). Reaksiyon pek çok aromatik aldiminleri ve ketiminleri kapsamaktadır. Ayrıca azot koruma gruplarının bazı varyasyonları da mümkün olmuştur [62].



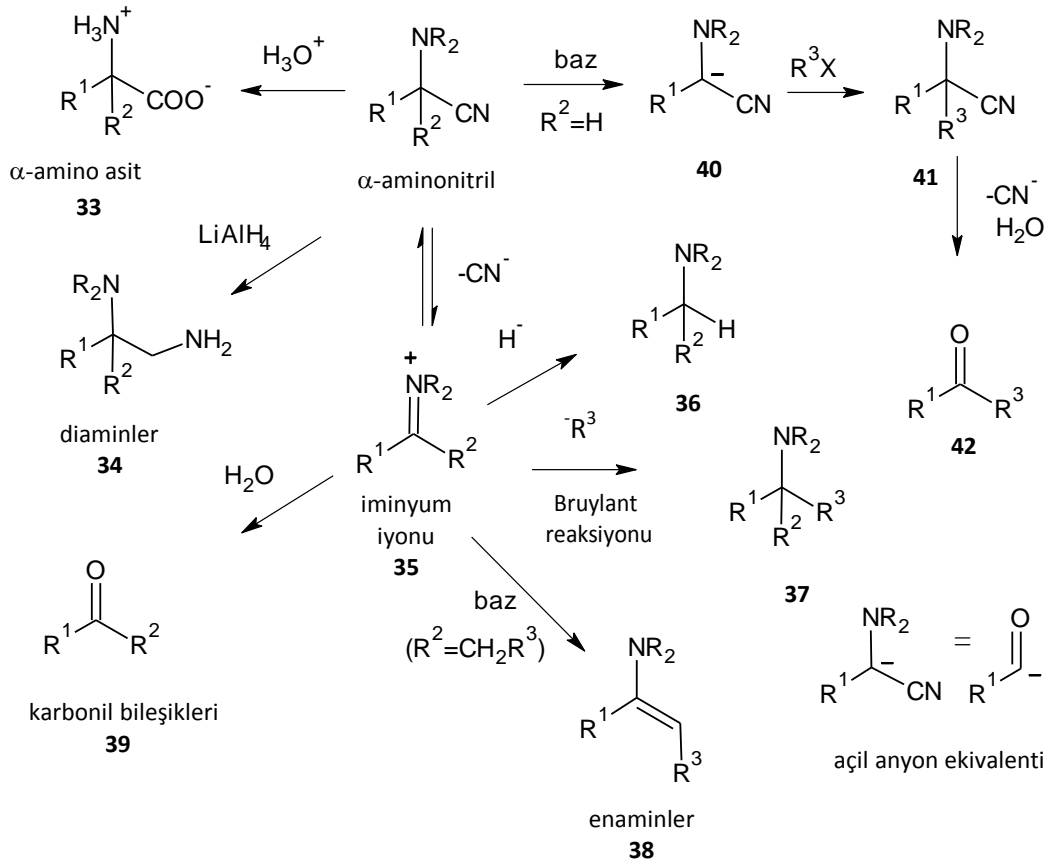
Şekil 2.37 İminlerin β -siklodekstrin katalizli hidrosiyantasyonu



Şekil 2.38 Strecker reaksiyonunda siklodekstrin kataliz mekanizması

2.4 α -Aminonitrillerin Reaksiyonları

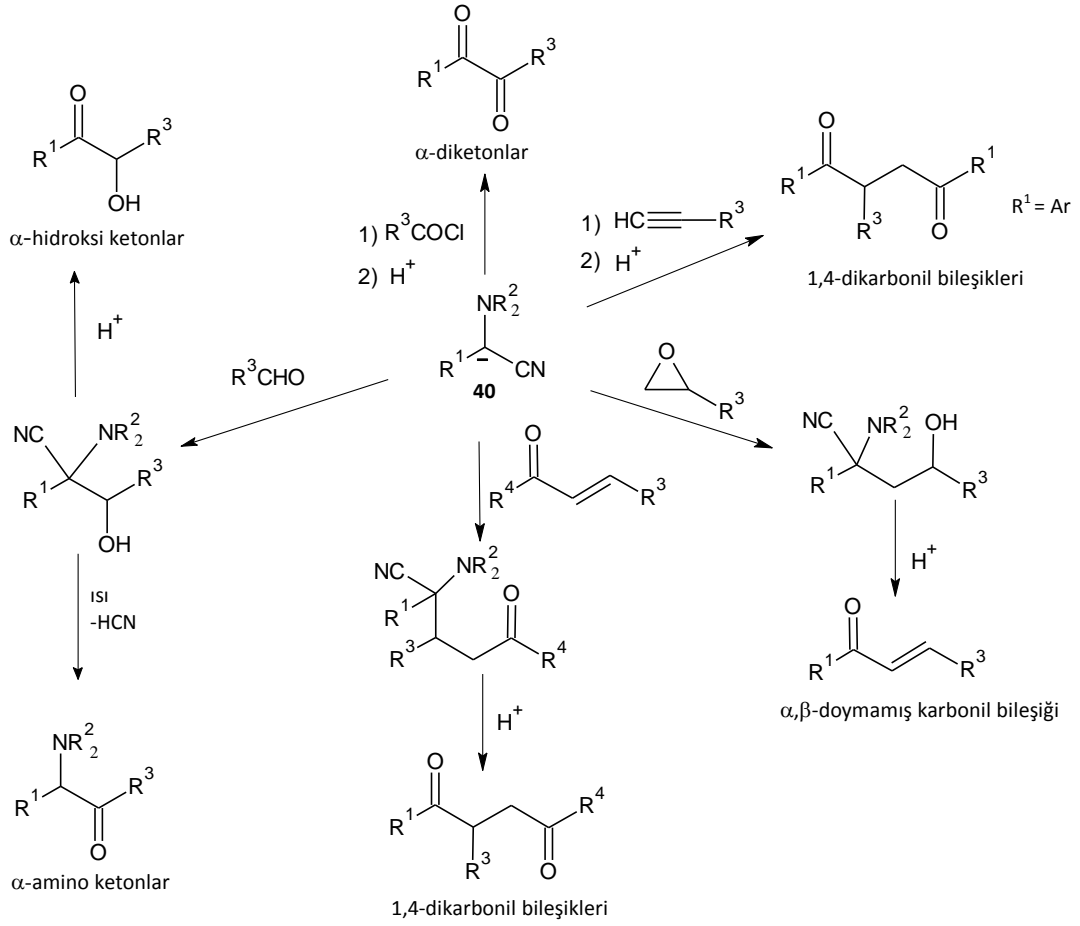
α -Aminonitriller; amino asitler, 1,2-diamin, amit, tiyadiazol ve imidazol gibi çeşitli azot içeren heterosiklik bileşikler ve farmakolojik olarak faydalı ürünlerin sentezi için son derece yararlı ve çok yönlü ara ürünlerdir [3], [25], [26], [36], [63], [64]. α -Aminonitrillerden elde edilen bileşikler Şekil 2.39'da gösterildiği gibi oldukça çeşitlidir [2].



Şekil 2.39 α -Aminonitrillerin reaktivliğinin çeşitli biçimleri

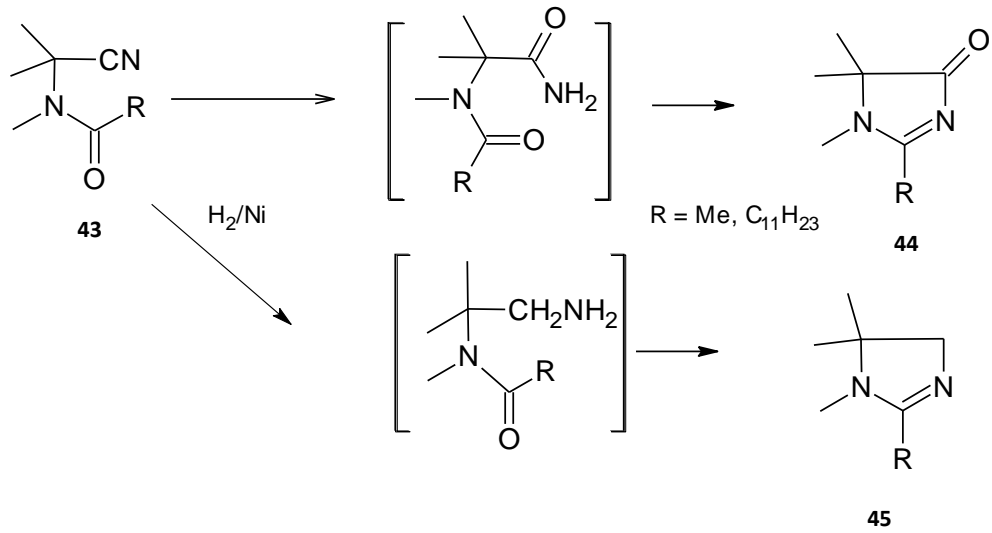
α -Aminonitrillerin reaktifliklerinin bir özelliği orijinal karbon atomu bağlantısının korunduğu nitril grubunun fonksiyonel grup iç dönüşümünü içermesidir. Tarihsel açıdan amino asitlerin (33) üretimi için nitril gruplarının hidrolizi alfa aminonitrillerin en önemli kullanım alanıdır. 1,2-Diaminlerin (34) hazırlanması için uygun metot lityum alüminyum hidrür kullanılarak nitril gruplarının indirgenmesiyle mümkün olmaktadır. α -Aminonitrillerin son derece önemli ikinci kullanım alanı; değişik koşullar altında (gümüş tuzları, bakır tuzları, Bronsted veya Lewis asitleri ya da termoliz) siyanür iyonunun ayrılmasıyla meydana gelen iminyum iyonları (35) için kararlı öncüler olmalarıdır. Bu tip iminyum iyonları nükleofilik reaktiflerle reaksiyona girebilir ve böylece bir bor hidrür reaktifi kullanılarak hidrojen atomu ile veya Bruylant reaksiyonunda olduğu gibi organometalik reaktif kullanılarak karbon zinciri ile ya da başka karbon nükleofili kullanılarak 36 ve 37 gibi değişik süstitüe aminler elde edilir. Ara ürün iminyum iyonunun düzenlenmesiyle uygun bir enamine (38) ya da hidroliz olmasıyla uygun karbonil bileşimine (39) dönüşebilirler. Alfa karbon atomunda polarite tersinir olduğundan üçüncü reaktiflik biçimi de ikincisinin tamamlayıcısı şeklindedir.

α -Aminonitrillerin kuvvetli baz kullanılmasıyla bir alfa hidrojen vererek bu pozisyonda deprotonlaşması mümkündür. Üretilen karboanyon (40) nükleofilik özelliğe sahip olduğundan dolayı farklı türdeki birçok elektrofile saldırabilir ve daha önce belirtilen dönüşümlerin herhangi birine uğrayabilen yeni α -aminonitrilleri (41) oluşturabilir. Örneğin, α -aminonitrillerin uygun karbonil bileşimine (42) hidrolizi genel bir nükleofilik açılışondur. Bunun yanı sıra α -aminonitrillerin deprotonasyonu ile oluşan anyonun (40) alkilasyon, α,β -doymamış karbonil bileşiklerine konjuge katılma, karbonil bileşiklerine ve analoglarına 1,2-katılması, alkine katılma ve epoksit halkasının açılma reaksiyonu gibi örnekler Şekil 2.40'ta verilmiştir [2].



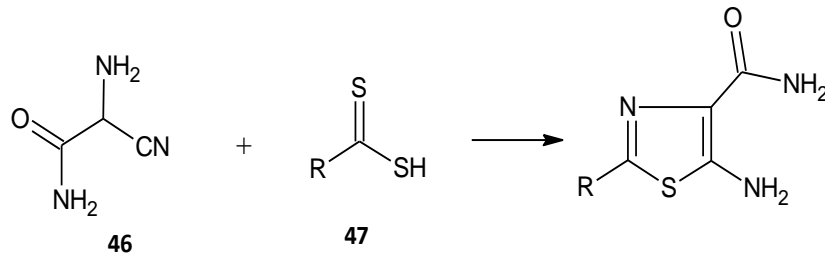
Şekil 2.40 α -Aminonitrillerden elde edilen karbanyonun reaksiyonları [10]

α -Aminonitriller farklı sayıda reaksiyon merkezi bulundurdıklarından çeşitli reaksiyonlar vermektelerdir. Bu reaksiyonlar arasında heterohalkalı bileşiklerin oluşumu önemli bir yer tutmaktadır. Örneğin N-açillenmiş α -aminonitriller (**43**) reaksiyon koşullarına bağlı olarak imidazolinonları (**44**), imidazolinleri (**45**) oluştururlar (Şekil 2.41) [3].



Şekil 2.41 α -Aminonitrillerden imidazolin türevlerinin sentezi

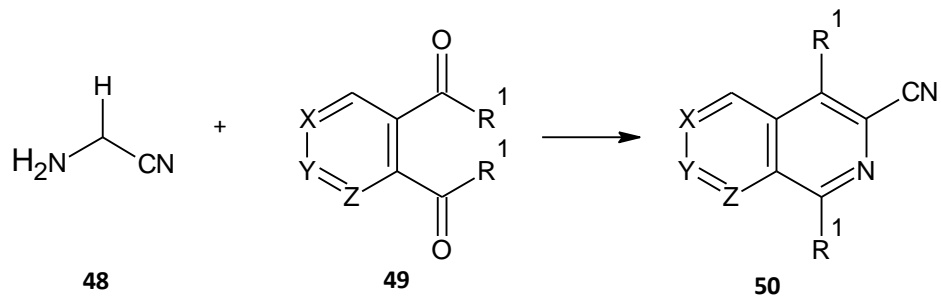
Ditiyokarboksilik asitler (47), α -aminonitriller (46) için kondenzasyon ajanı oluşturmaktadırlar (Şekil 2.42).



R = H, Bn

Şekil 2.42 α -Aminonitrillerden ditiyokarboksilik asitler ile kondenzasyonu

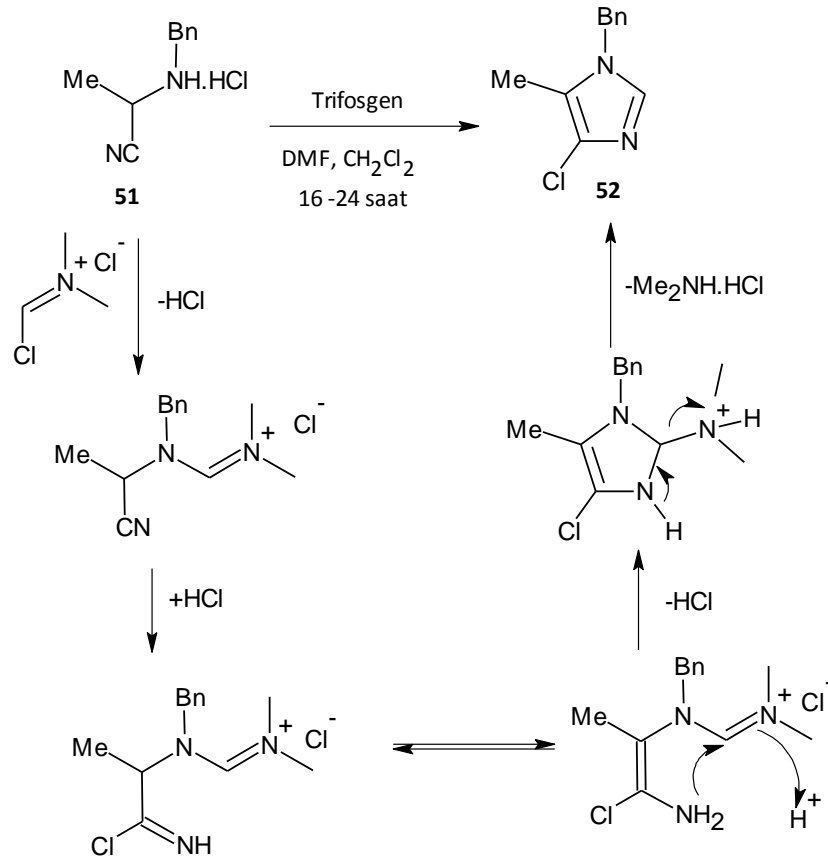
Aminoasetonitrillerin (48) *o*-dikarbonil bileşikleriyle (49) reaksiyonu kondense olmuş piridinleri (50) vermiştir (Şekil 2.43) [3].



X, Y, Z = CH, N

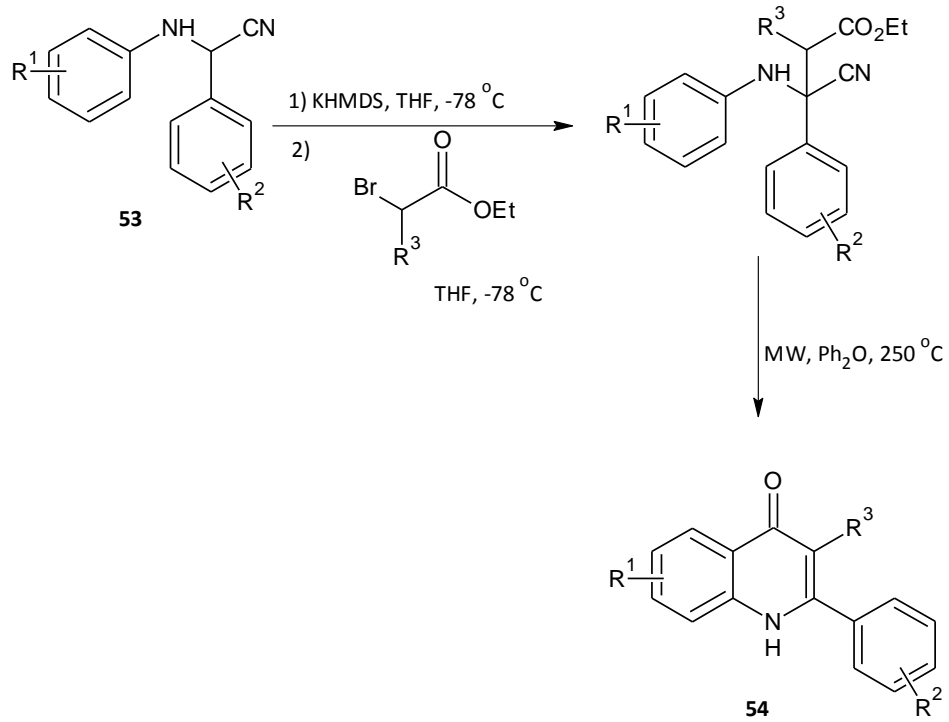
Şekil 2.43 Aminonitrilden piridin türevlerinin sentezi

α -Aminonitrillerden başlayarak farmasötik olarak önemli 1,5-disübstitüe edilmiş 4-haloimidazoller (**52**) sentezlenmiştir (Şekil 2.44) [65].



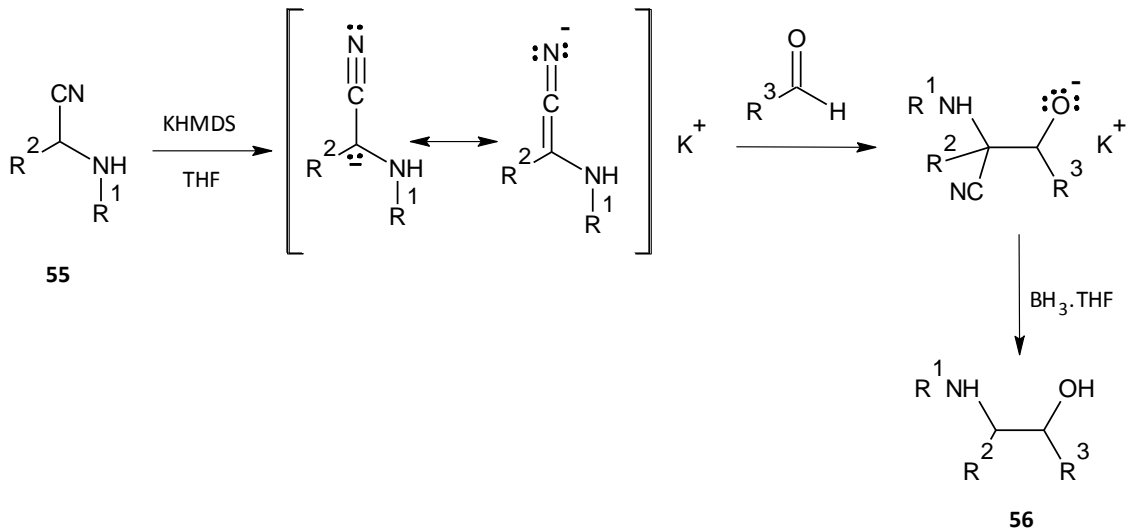
Şekil 2.44 α -Aminonitrillerden 4-haloimidazollerin oluşumu

Deprotonlanmış N-aril- α -aminonitriller (**53**) α -bromoesterler ile alkilasyonu sonucunda ilaç kimyası için ilginç bir sınıf olan antibakteriyel özelliğe sahip 4-kinolonları (**54**) oluşturmuştur (Şekil 2.45) [66].



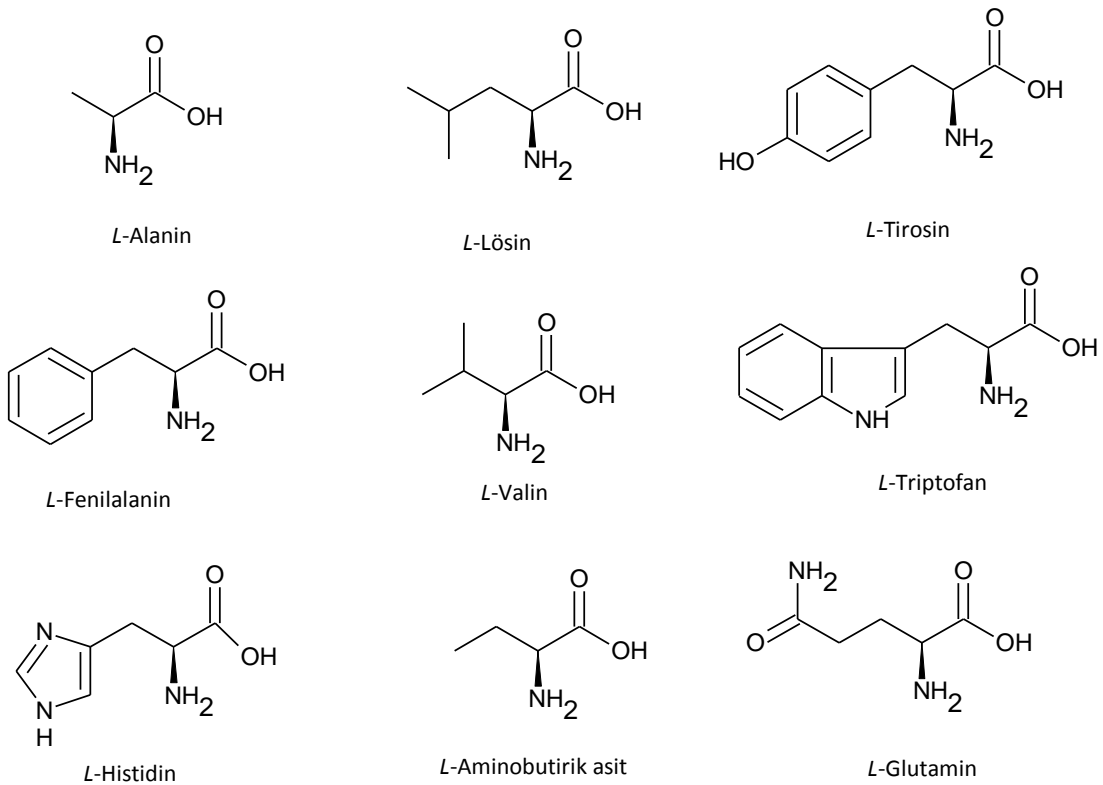
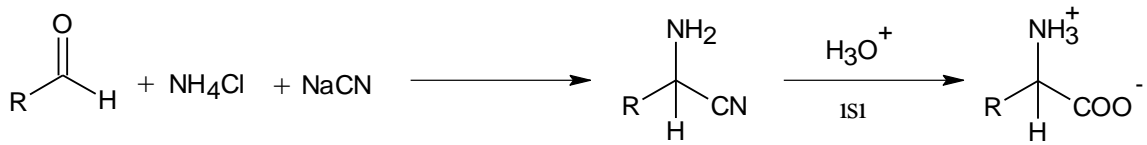
Şekil 2.45 N-Aril- α -aminonitrillerden 4-kinolonların sentezi

Nörotransmitterler, hormonlar veya enzim inhibitörlerinin bileşenleri olarak rol oynayan komşu aminoalkoller 1,2-difonksiyonel bileşiklerin önde gelen üyelerindedir. Ayrıca heterosiklik bileşiklerin hazırlanması için yararlı sentetik ara ürünlerdir. N,1,2-trisübstitüe visinal aminoalkoller (56) N-monosübstitüe α -aminonitriller (55) ve aldehitlerden elde edilebilirler (Şekil 2.46) [67].



Şekil 2.46 Monosubstitüe aminonitrillerden vicinal amino alkollerin sentezi

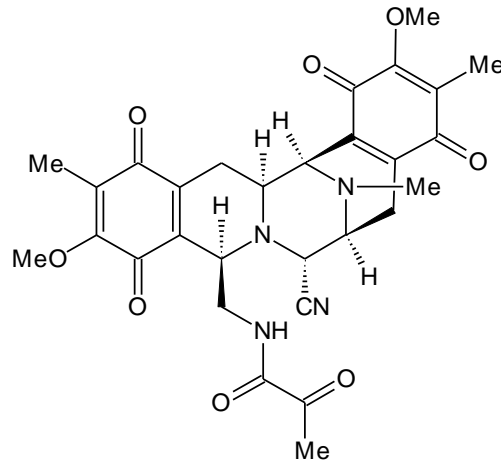
Kiral amino asitler önemli biyolojik moleküller olup proteinlerin yapı taşlarıdır. 20 tane L-proteojenik amino asit bulunmaktadır ve bu moleküller biyolojik önemleri nedeniyle kiral sentetik çalışmaların hedefi olmuşlardır. Doğal olarak bulunan amino asitler L-amino asitlerdir (Şekil 2.47); ancak bazı D-amino asitler de doğal olarak meydana gelebilir. L-amino asitler (S) konfigürasyonuna sahiptir. Enzimatik sentezlerle kiral amino asitler meydana gelirken doğal olmayan yan zincire sahip amino asitler için sentetik metotlar geliştirilmektedir. α -Aminonitrillerin önemli ara ürün olduğu Strecker reaksiyonları amino asit sentezi için önemli bir yer teşkil etmektedir [68]:



Şekil 2.47 Doğal olarak bulunan L-amino asitler

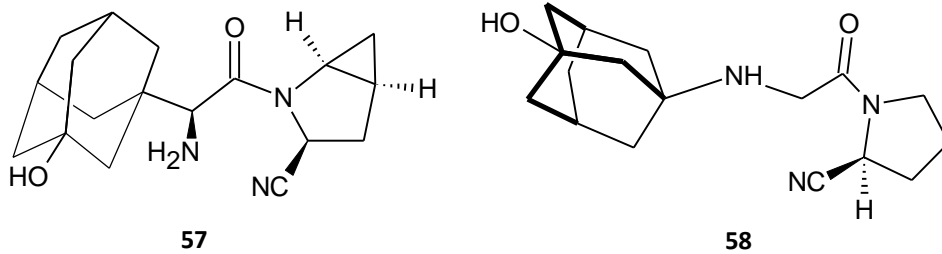
2.5 α -Aminonitrillerin Biyolojik Aktivitesi

α -Aminonitrillerin biyolojik ve biyokimyasal özellikleri ile ilgili yaygın çalışmalar yapılmaktadır. Örneğin aminoasetonitriller, monoaminooksidaz, dimetilaz, glisin karboksilaz ve nitrilaz gibi farklı enzimleri durdurmaktadır, ayrıca bu bileşikler kasların kasılmasına, kemiklerin mekaniksel özelliklerine ve parazit kontrolüne etki etmektedir. 2-Amino-2-fenilasetonitril türevlerinin antitümör etkisi ilk defa 1983 yılında yayınlanmıştır. Bu grubun üç üyesi kanser ve seminom hastalıklarında yüksek derecede etkilidir [3], [69]. Örneğin anti-tümör özelliği gösteren Saframycin A (Şekil 2.48) bileşiğinde kararlı bir α -aminonitril yapı birimi bulunmaktadır [4].



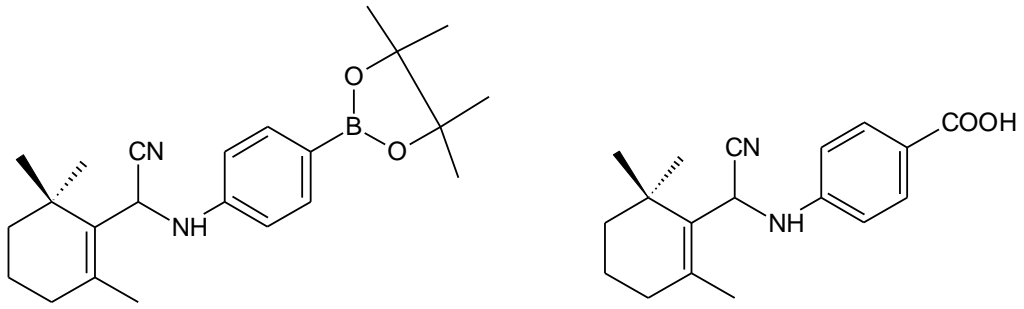
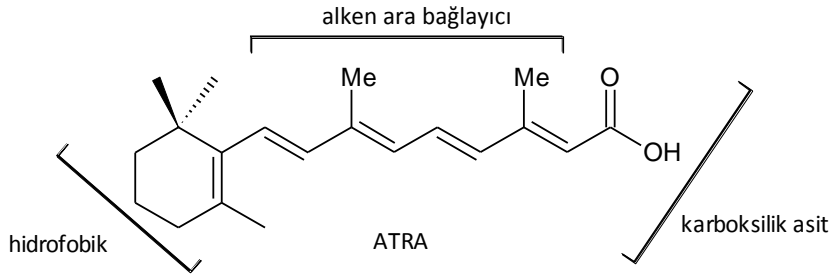
Şekil 2.48 Saframycin A

Çeşitli α -aminonitriller diyabet tedavisi için dipeptidil peptidazların tersinir inhibitörü olarak geliştirilmiştir. Örneğin Saxagliptin (**57**) ve Vildagliptin (**58**) kanda şeker düzenlenmesi için kullanılır [5].



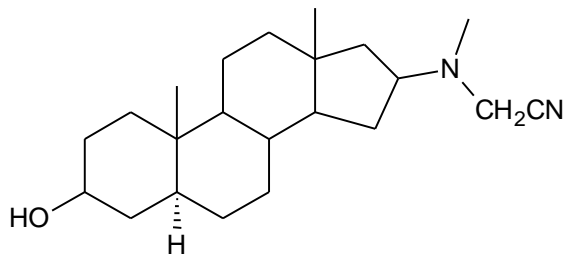
Şekil 2.49 Saxagliptin ve Vildagliptin

Trans retinoik asit ve metabolitleri yetişkinlerde birçok hastalıkta, hücre ölümünün düzenlenmesinde ve hemostazın devam etmesi gibi fizyolojik fonksiyonlarda kritik rol oynamaktadır. Das ve ekibi tarafından, α -aminonitril grubu içeren yeni retinoitler (Şekil 2.50) sentezlenmiştir ve sentezlenen bu bileşiklerde bulunan α -aminonitril yapısının ATRA ile yapılan tedavilerde etkiyi ve potansiyeli arttırdığı görülmüştür [6].



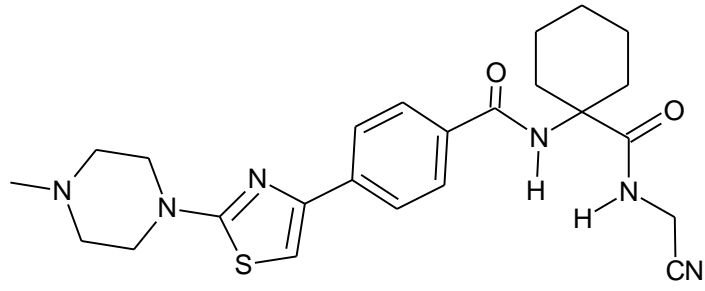
Şekil 2.50 ATRA ve yeni retinoidlerin yapısı

5 α -Steroid türevi olan aminonitriller de (Şekil 2.51) antitümör aktivitesine sahiptir [7].



Şekil 2.51 5 α -Steroid türevi aminonitril

Sistein proteazı olan Katepsin K inhibitörü kemik formasyonu devam ederken kemik resorpsiyonunu önlemekte olup osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu inhibitör için aminonitril türevleri (Şekil 2.52) ile aktif inhibitör değerlerinin arttığı görülmüştür [70].



Şekil 2.52 Katepsin K inhibitörünün aktif kısmının şematik gösterimi

MATERYAL ve YÖNTEM

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemi sırasında çözücülerin uzaklaştırılması için "IKA marka RV 05 ST 1BP 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 fluoresans indikatörlü Merck 5554 silikajel tabakalar ve UVGL-58 Handheld 254/365 nm UV lambası kullanıldı.

Infrared spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi, Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda "Perkin Elmer, FT-IR" ve "Bruker, Tensor 27 FT-IR" spektrofotometresinde ATR yardımıyla alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H NMR), Yıldız Teknik Üniversitesi Nükleer Magnetik Rezonans Laboratuvarı'nda "Bruker AVANCE 3, 500 MHz NMR" cihazı ile kloroform-d (CDCl_3) içerisinde TMS standartına karşı alındı.

Optik çevirme açısı ölçümleri "Bellingham+Stanley, ADP 410 Polarimeter" cihazıyla gerçekleştirildi. Konsantrasyonlar g/100 ml olarak verildi.

Kütle spektrumları İstanbul Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda MS "Thermo Finnigan LCQ Advantage MAX Surveyor LC Pump" LC-MS cihazına alındı.

3.1 Kullanılan Kimyasal ve Maddeler

Deneysel çalışmada kullanılan kimyasallar Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler

Madde Adı	Firma Adı	Katalog No
Alüminyum oksit 90 active neutral	Merck	101077
(R)-(-)-2-Amino-1-bütanol	Acros Organics	158071000
(S)-2-Amino-3-fenil-1-propanol	Aldrich	190438
Aseton	Merck	100013
Asetonitril	Merck	100030
Benzaldehit	Merck	801756
Benzilamin	Merck	801812
Benzoik asit	Merck	100136
p-Bromobenzaldehit	Merck	804146
1,2-Dikloroetan	Merck	100955
Diklorometan	Merck	822271
N,N'-Disikloheksilkarbodiimid (DCC)	Merck	802954
Di-ter-butyl dikarbonat ((Boc) ₂ O)	Merck	818282
Etil asetat	Merck	100864
Etilendiamin	Merck	800947
L-Fenilalanin metil ester hidroklorür	Alfa-Easer	A13238
(S)-(-)-Feniletilamin	Merck	807047
(S)-(+)-2-Fenilglisin metil ester hidroklorür	Aldrich	308676
Fenilzosiyanat	Merck	821001
n-Hekzan	Merck	104368
Hidroklorik asid	Merck	109058

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler (devamı)

1-Hidroksibenzotriazol hidrat (HOBt)	Aldrich	157260
İsobütiraldehit	Alfa-Aesar	L13239
(S)-(+)-10-Kamforsülfonik asit	Aldrich	C2107
Kloroform	Merck	102395
Magnezyum sülfat heptahidrat	Merck	105886
5-Metilfurfural	Merck	821522
Metanol	Merck	105012
Potasyum bisülfat	Merck	110385
Potasyum karbonat	Merck	104928
(S)-(-)-Prolin	Merck	816019
p-Tolualdehit	Alfa Aesar	L04978
Silikajel 60	Merck	107734
Sodyum bikarbonat	Teknik	-
Sodyum hidroksit	Merck	106482
Sodyum sülfat	Fluka	71962
Tetrahidrofuran (THF)	Merck	109731
Toluen	Merck	108323
Trietilamin	Merck	808352
Trimetilsililsianür(TMSCN)	Aldrich	212849

3.2 Kullanılan Yardımcı Gereçler

3.2.1 Susuz Diklorometan Hazırlanması

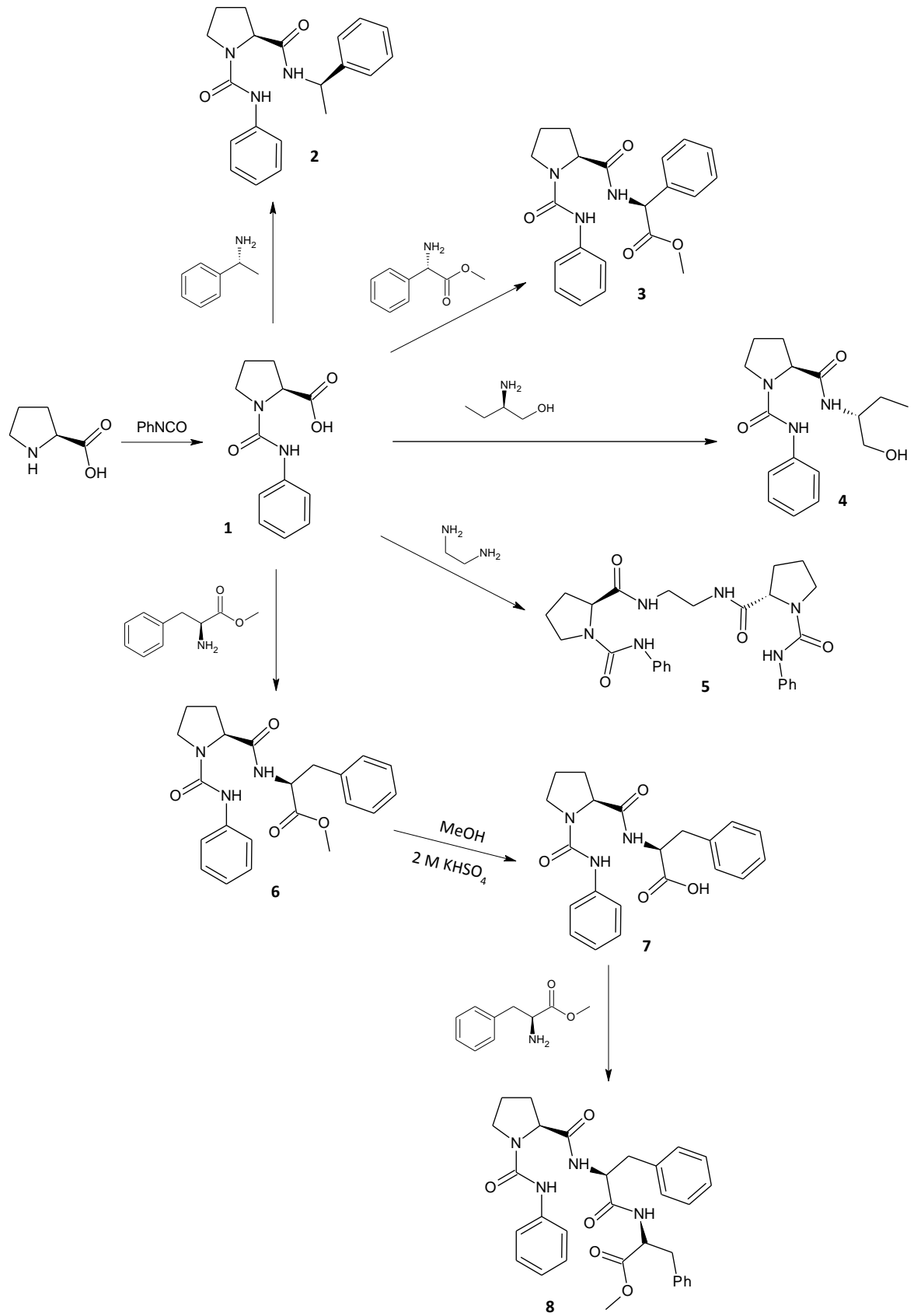
250 ml diklorometan, CaCl_2 içerisinde bir gece boyunca bekletildi, süzüldü. CaSO_4 üzerinde 3-4 saat kaynatıldı ve destillendi [71].

3.2.2 Susuz Tetrahidrofuran Hazırlanması

Tetrahidrofuran, azot atmosferi altında ve Na metali ile benzofenon varlığında yaklaşık 5-6 saat kaynatıldıktan sonra destillenerek taze olarak kullanıldı [71].

3.2.3 Ninhidrin Belirtecinin Hazırlanması

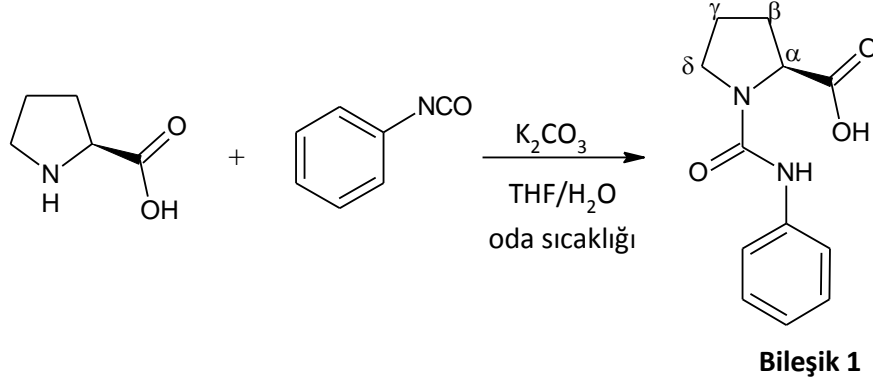
Bu belirteç, 200 mg ninhidrin bileşiğinin 50 mL suda çözünmesiyle hazırlandı [72].



Şekil 3.1 Yeni prolinamid türevlerinin sentetik akış şeması

3.3 Organokatalizörlerin Hazırlanması

3.3.1 (S)-1-(Fenilkarbamoil)pirolidin-2-karboksilik Asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, C₁₂H₁₄N₂O₃):



(S)-Prolin (1.0 mmol) ile K₂CO₃ (1.1 mmol), THF/su (3:1) karışımında (10 mL) çözüldü. Üzerine fenilizosiyanat (1.1 mmol) eklenerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi TLC kontrolleriyle takip edildi. THF uzaklaştırıldıktan sonra 5 mL su eklenen karışım etil asetat ile yıkandı. Sulu faz HCl ile asitlendirildikten sonra tekrar etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, uçuruldu. Yeterince saf olan **Bileşik 1** saflaştırılmadan bir sonraki aşamada kullanıldı.

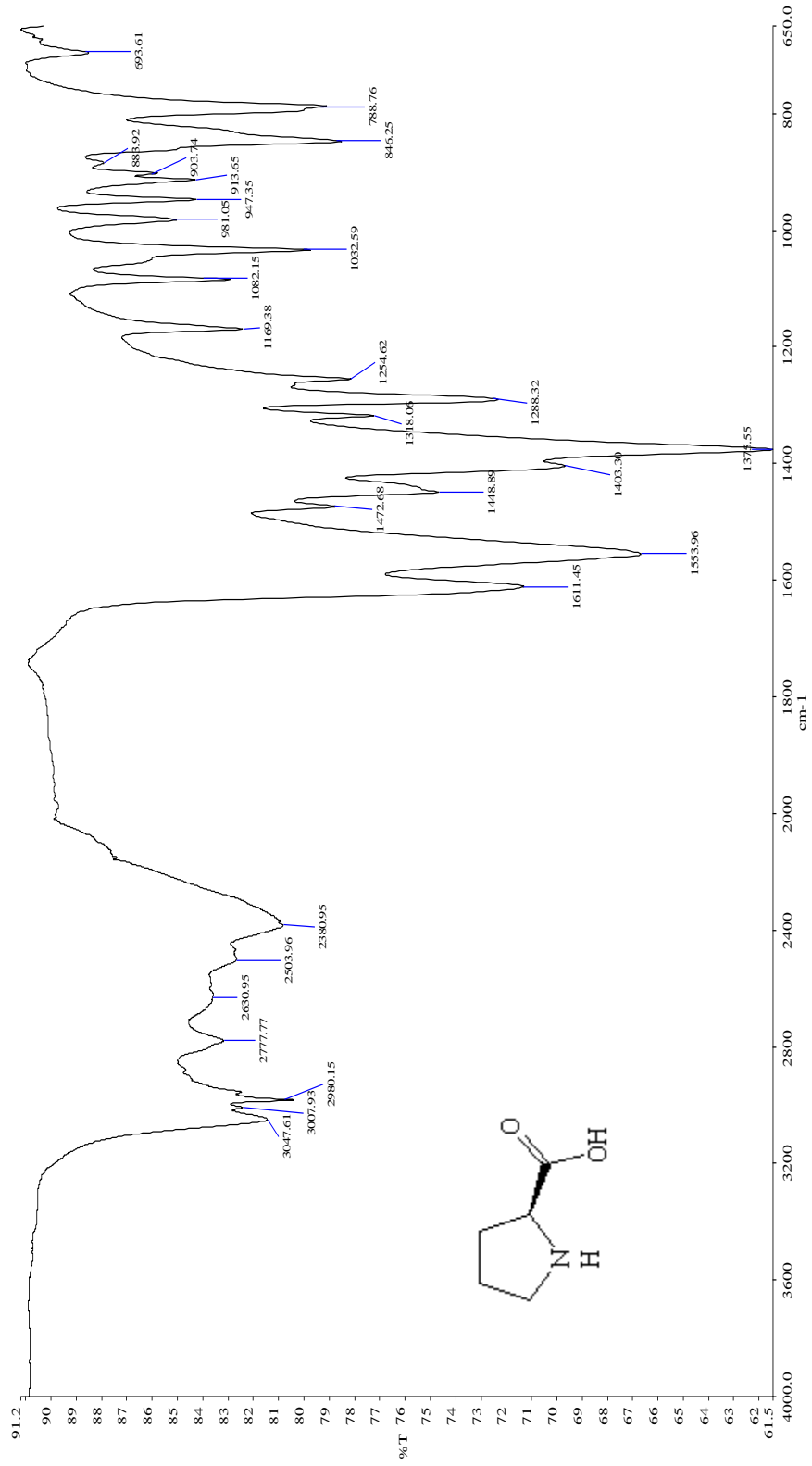
Verim: % 80, Beyaz katı, e.n 141.5-142 °C.

[α]_D²⁰ = -66.93 ° (c = 1.8, CH₃OH)

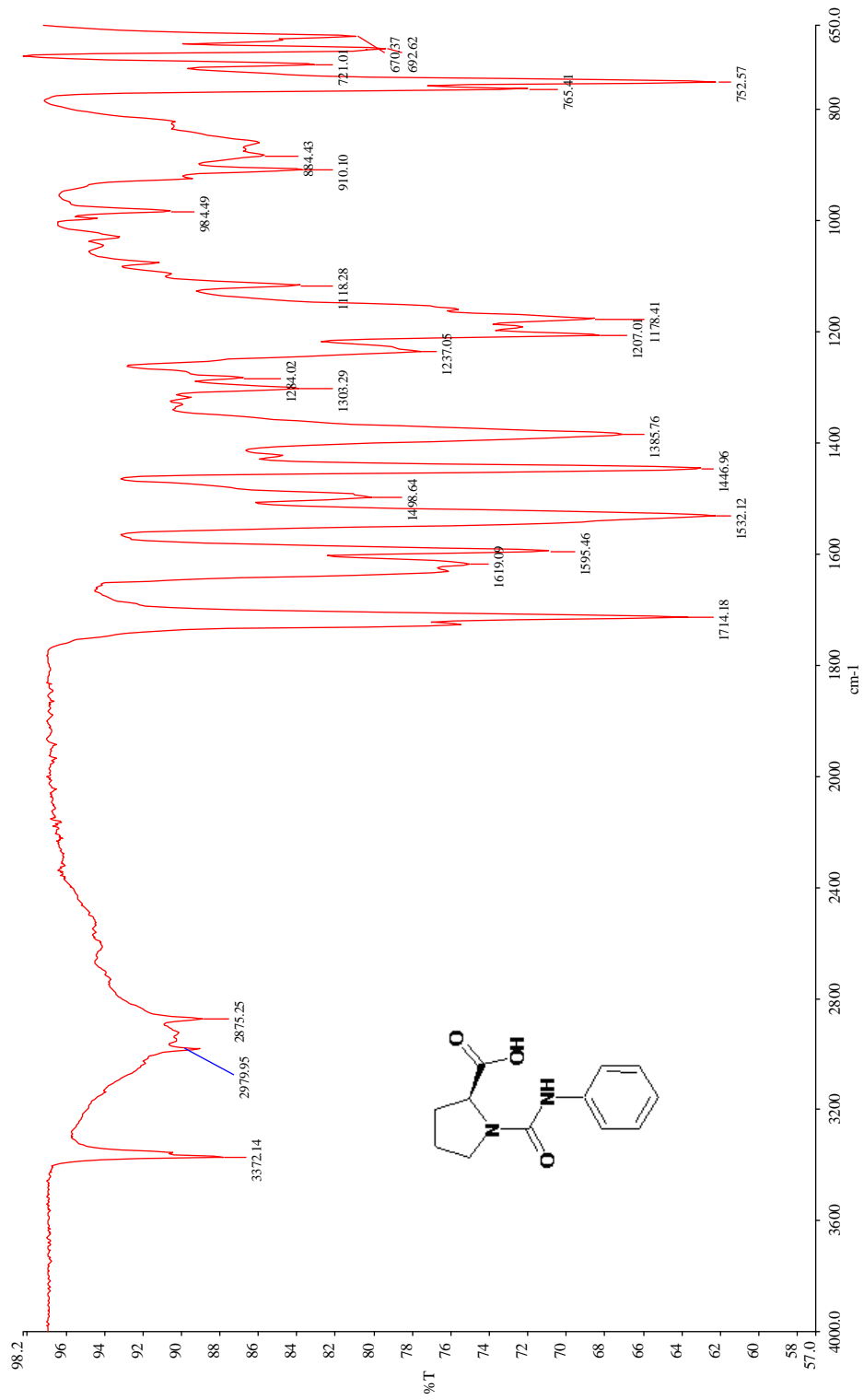
3.3.1.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3372 (NH gerilimi), 2979 (aromatik, =C-H gerilimi), 2875 (alifatik, C-H gerilimi), 1714 ve 1619 (C=O gerilimleri), 1446 ve 1385 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1207 (C-O gerilimi), 1178 (C-N salınımı) cm⁻¹.

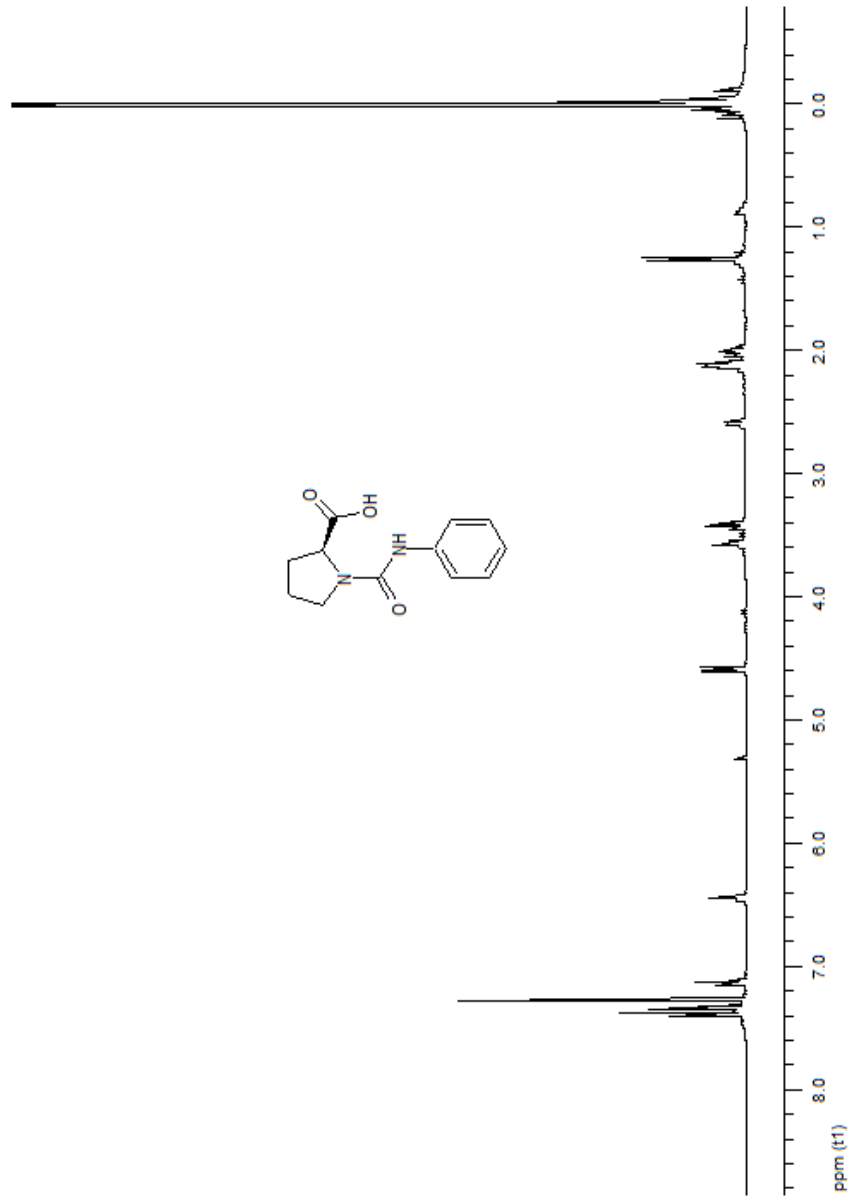
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.21-1.29 (m, 2H, Pro- γ), 1.95-2.03 (m, 1H, Pro- β), 2.57-2.60 (m, 1H, Pro- β), 3.38-3.43 (m, 1H, Pro- δ), 3.55-3.58 (m, 1H, Pro- δ), 4.58 (d, J = 8.00 Hz, 1H, Pro- α), 6.44 (brs, 1H, NH), 7.12 (t, J = 7.30 Hz, 1H, ArH), 7.31-7.39 (m, 4H, ArH) ppm.



Şekil 3.2 S-(-)-Prolin'in FTIR (ATR) spektrumu



Şekil 3.3 Bileşik 1'in FTIR (ATR) spektrumu

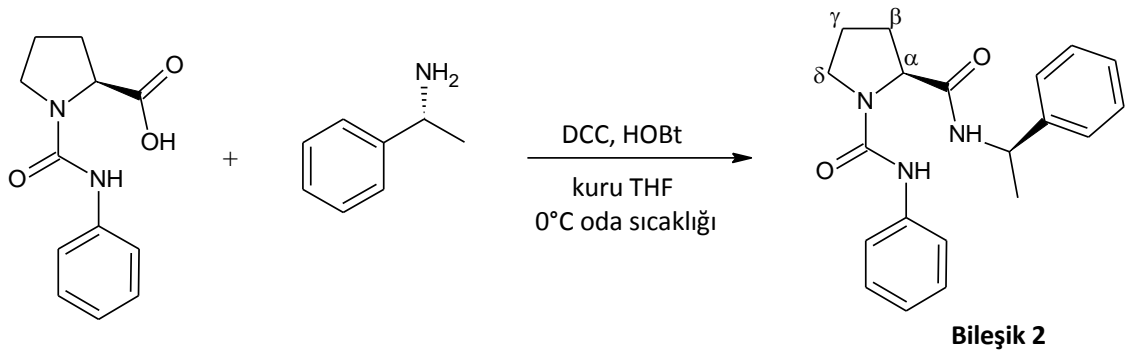


Şekil 3.4 Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

3.3.2 Amidleşme Reaksiyonlarında Kullanılan Genel Yöntem:

Susuz THF içerisindeki **Bileşik 1** veya **Bileşik 9** (0.92 mmol) üzerine HOBt (1.0 mmol) ilave edildi. 0 °C'de azot atmosferi altında 10 dakika karıştırıldı ve DCC (1.0 mmol) eklendi. Diğer bir reaksiyon balonunda ilgili amin, aminoasit esteri veya aminoalkol (1.02 mmol) susuz THF de çözüldü, çözeltiye Et₃N (1.0 mmol) eklenerek 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım, diğerine ilave edildi ve 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC kontrolü ile reaksiyon takip edildi. THF uzaklaştırıldı. Karışıma 50 mL etil asetat eklendi. Sırasıyla doygun NaHCO₃, % 5'lik KHSO₄ ve brine ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, uçuruldu. Ham ürün uygun çözücü sistemlerinde silikajel kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı [73].

3.3.3 (2S)-N¹-Fenil-N²-[(1R)-1-feniletıl]pirolidin-1,2-dikarboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, C₂₀H₂₃N₃O₂)



Genel yöntemeye göre (*R*)-feniletılamin kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda elde edilen ham ürüne etil asetat: hekzan (6:1) karışımı ile uygulanan kolon kromatografisi sonucunda **Bileşik 2** elde edildi.

Verim: % 53, Beyaz katı, en. 197-198 °C.

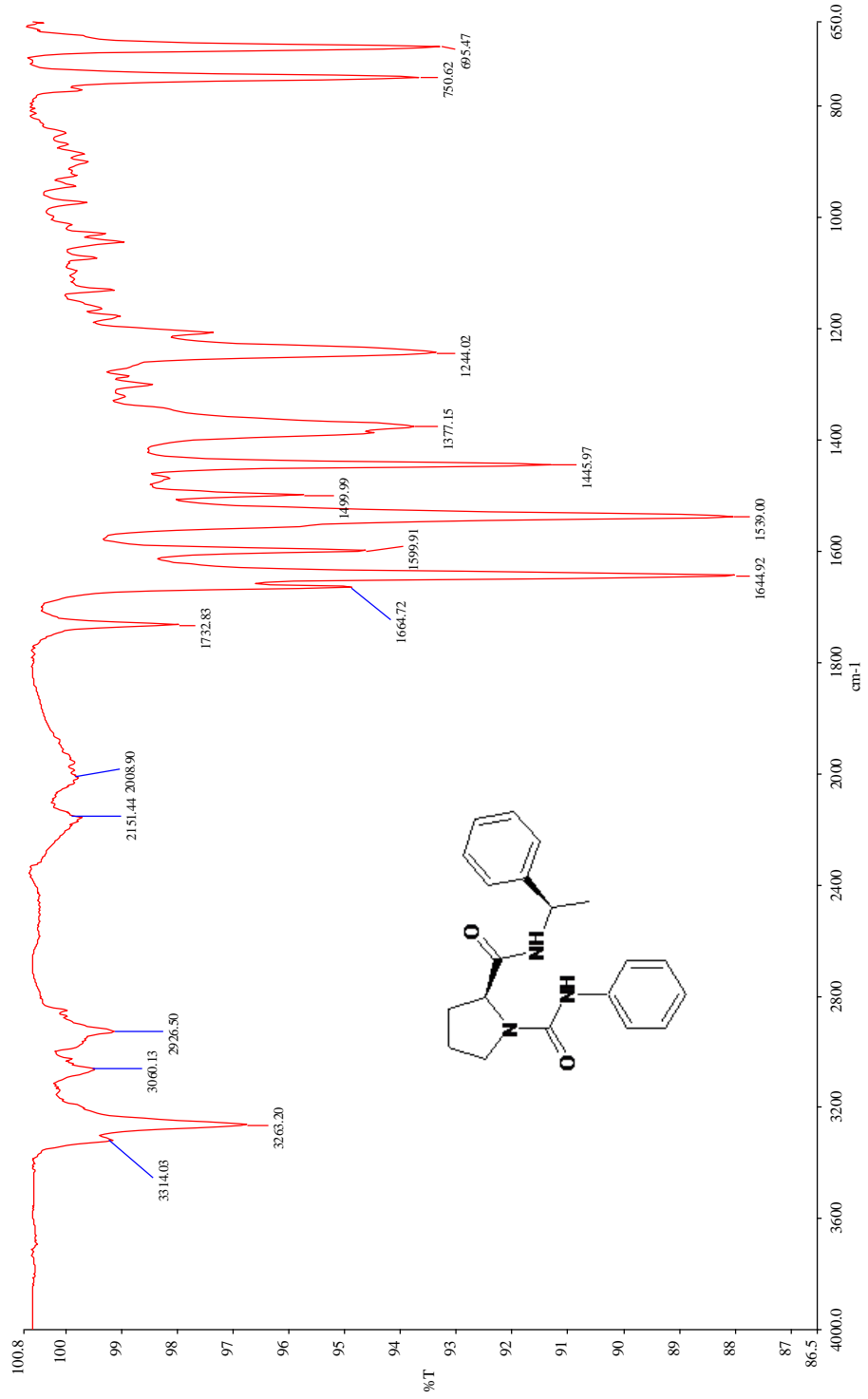
$[\alpha]_D^{20} = -118.1^\circ$ (c = 1.7, CHCl₃)

3.3.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

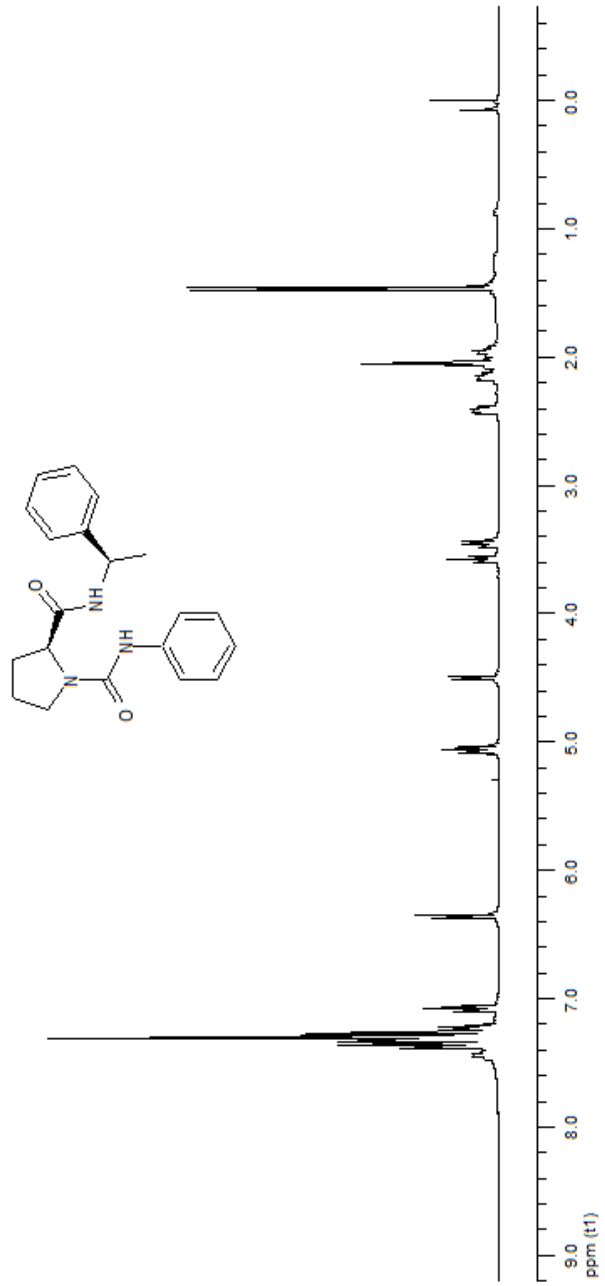
FTIR (ATR): $\nu = 3314$ ve 3263 (NH gerilimleri), 3060 (aromatik, =C-H gerilimi), 2926 (alifatik, C-H gerilimi), 1664 ve 1644 (C=O gerilimleri), 1445 ve 1377 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (d, *J*= 6.95 Hz, 3H, CH₃), 1.91-2.00 (m, 1H, Pro-γ), 2.02-2.06 (m, 1H, Pro-γ), 2.07-2.17 (m, 1H, Pro-β), 2.39-2.42 (m, 1H, Pro-β), 3.42-3.47 (m, 1H, Pro-δ), 3.55-3.59 (td, *J*= 2.25, 8.24 Hz, 1H, Pro-δ), 4.50 (brd, *J*= 7.25 Hz, 1H, Pro-α), 5.02-5.08 (m, 1H, CHPh), 6.35 (brs, 1H, NHPh), 7.05-7.08 (t, *J*= 7.30 Hz, 1H, ArH), 7.20-7.37 (m, 9H, ArH), 7.43 (brs, 1H, CHNH) ppm.

ESI⁽⁺⁾-MS: *m/z* = 360.1 [M+Na]⁺.

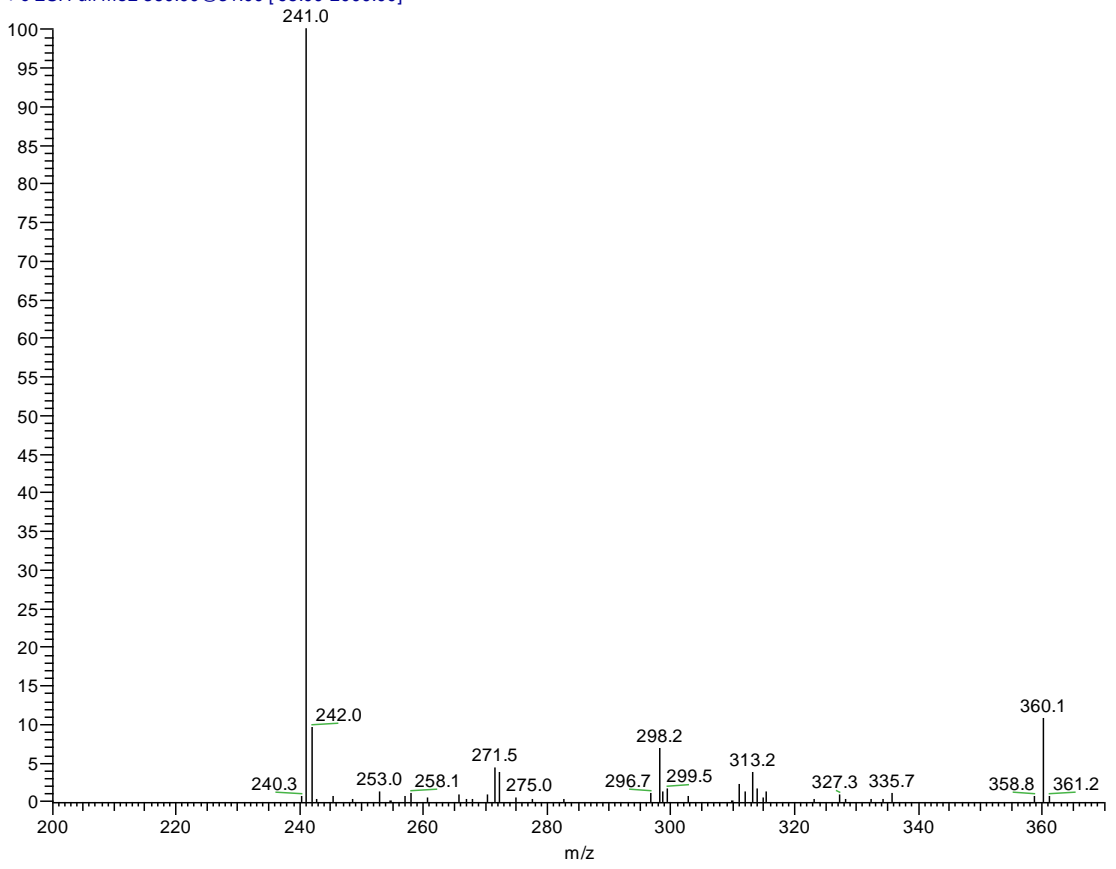


Şekil 3.5 Bileşik 2'nin FTIR (ATR) spektrumu



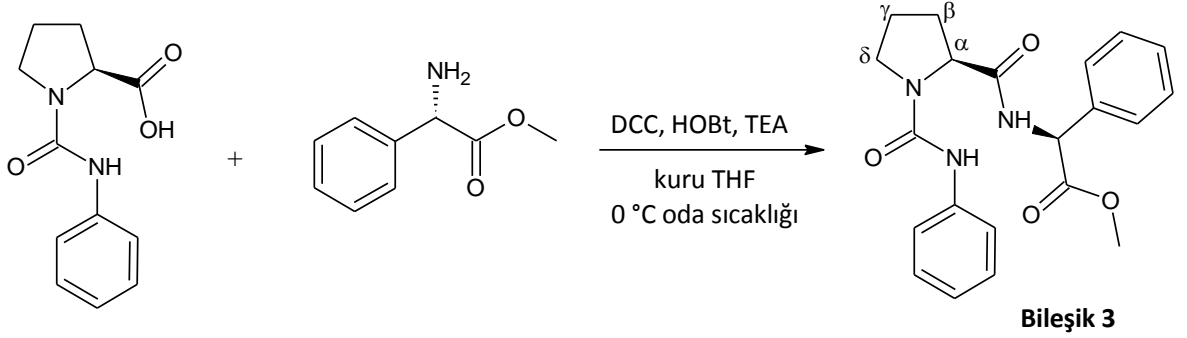
Şekil 3.6 Bileşik 2'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

14010-Feray AYDOGAN-Ozge-OA-27 #36-37 RT: 1.12-1.16 AV ? NI · 1 5855
T: + c ESI Full ms2 360.00@31.00 [95.00-2000.00]



Şekil 3.7 Bileşik 2' nin kütle spektrumu

3.3.4 (S)-Metil 2-((S)-N¹-fenilpirolidin-1,2-dikarboksamido)-3-fenilasetat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, C₂₁H₂₃N₃O₄)



Genel yöntemeye göre (S)-2-fenilglisin metil ester hidroklorür kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda elde edilen ham ürüne etil asetat/ hekzan (1:1) ardından (10:1) yürütücü sistemiyle uygulanan kolon kromatografisi sonucunda **Bileşik 3** elde edildi.

Verim: % 80, Renksiz camsı.

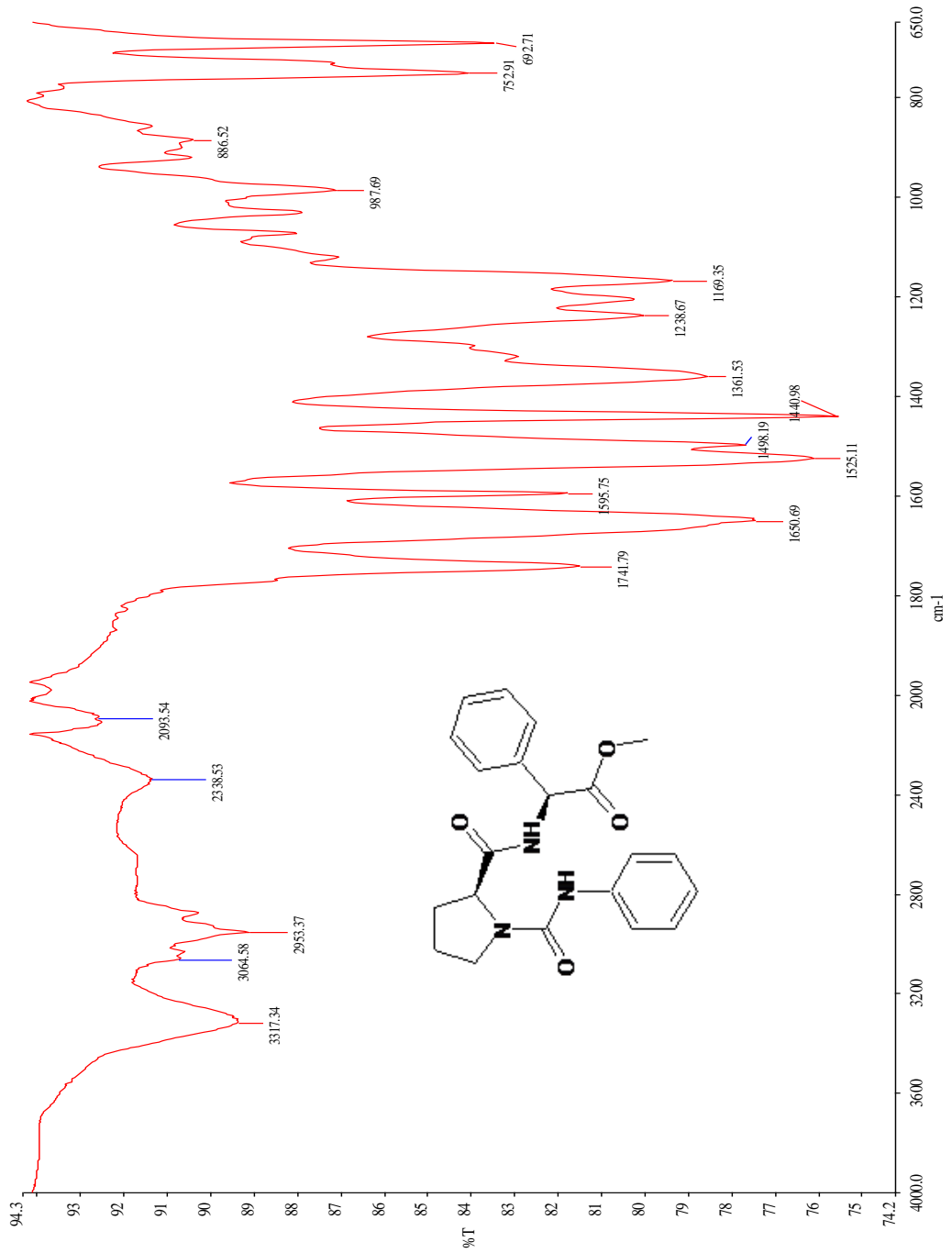
$[\alpha]_D^{20} = -55.68^\circ$ (c = 1.8, CHCl₃)

3.3.4.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

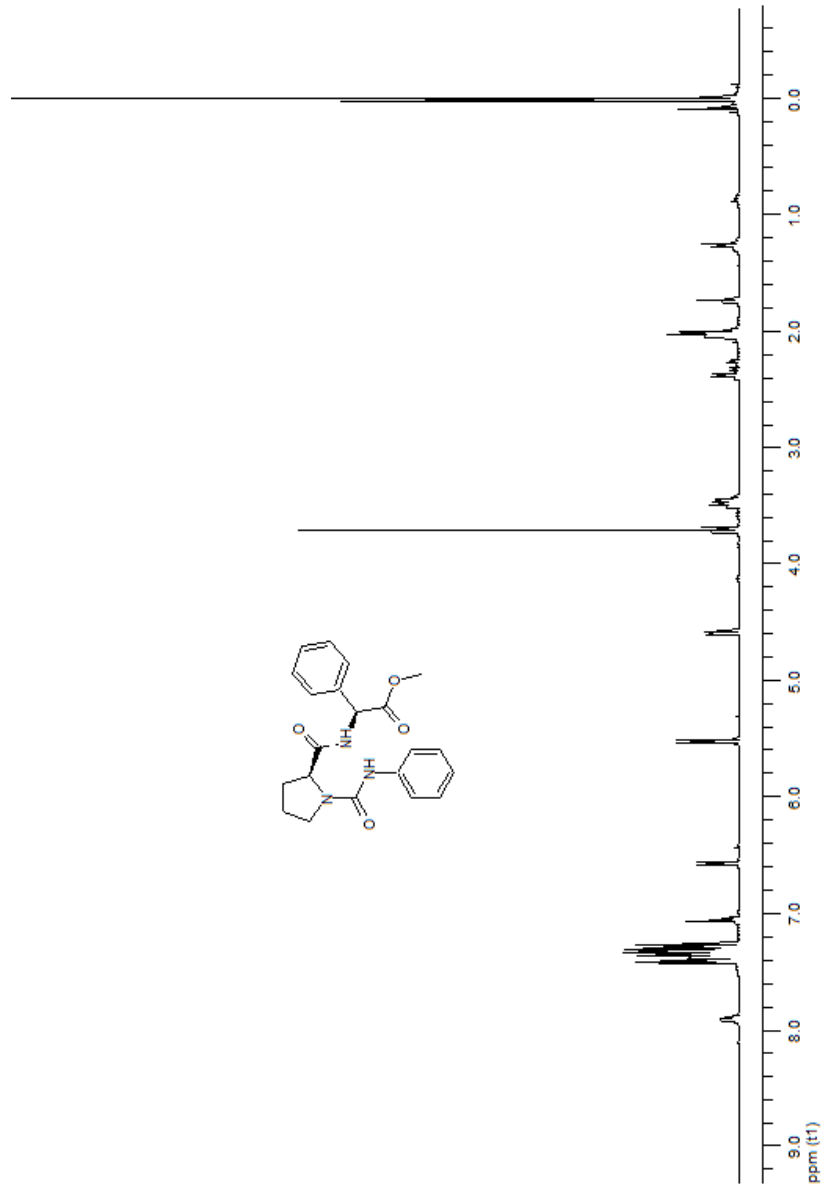
FTIR (ATR): $\nu = 3317$ (NH gerilimleri), 3064 (aromatik, =C-H gerilimi), 2953 (alifatik, C-H gerilimi), 1741 ve 1650 (C=O gerilimleri), 1440 ve 1361 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1238 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.73 (brs, 1H, Pro- γ), 2.00-2.04 (m, 2H, Pro- γ , Pro- β), 2.36-2.37 (m, 1H, Pro- β), 3.44-3.49 (m, 2H, Pro- δ), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.58 (brd, $J = 6.15$ Hz, 1H, Pro- α), 5.51 (d, $J = 7.10$ Hz, 1H, NHCH), 6.56 (brs, 1H, NHPh), 7.05 (t, $J = 7.35$ Hz, 1H, ArH), 7.27-7.41 (m, 9H, ArH), 7.89 (brd, $J = 5.40$ Hz, 1H, NHCH) ppm.

ESI⁽⁻⁾-MS: $m/z = 404.07$ [M+Na]⁺.

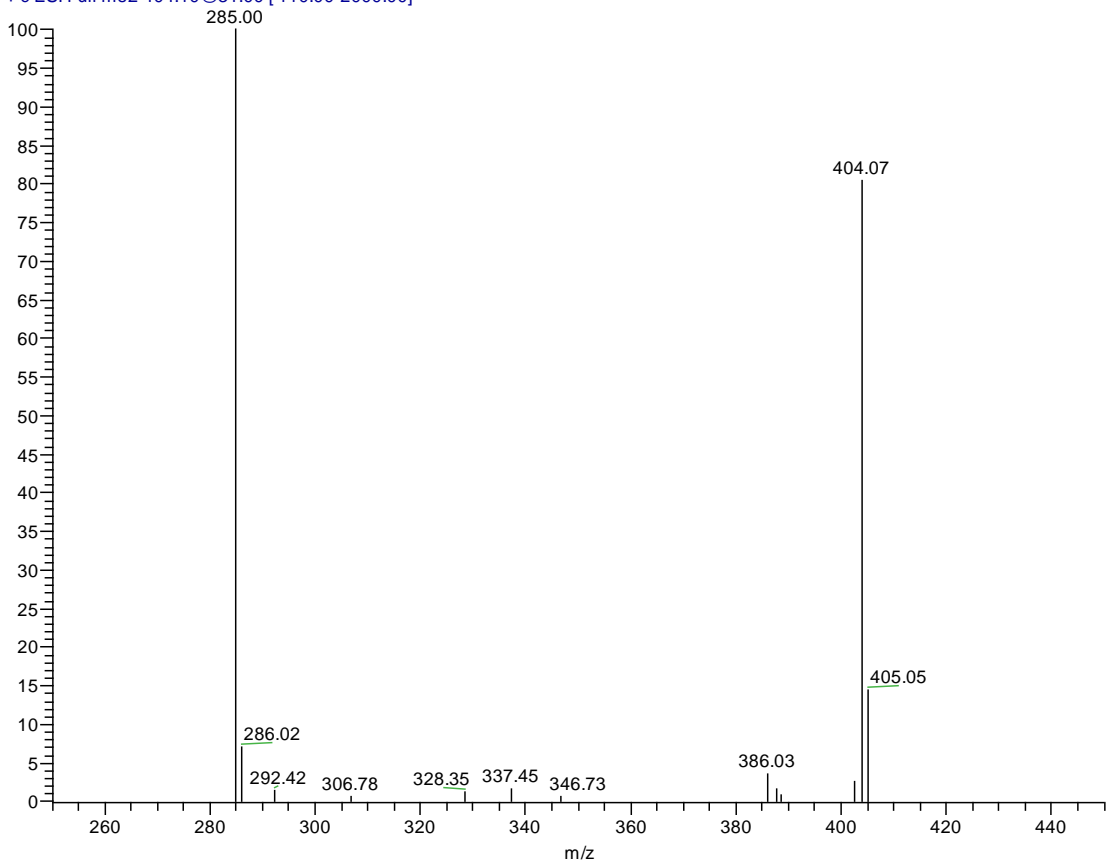


Şekil 3.8 Bileşik 3'ün FTIR (ATR) spektrumu



Şekil 3.9 Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

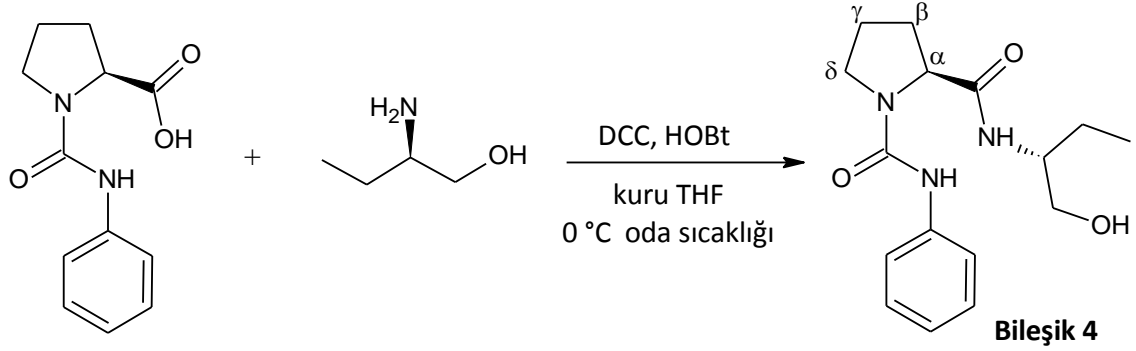
14010-Feray AYDOGAN-Ozge-OA-22-p #275 RT: 7.69 AV: 1 NI: 1 32F5
T: + c ESI Full ms2 404.10@31.00 [110.00-2000.00]



Şekil 3.10 Bileşik 3'ün kütle spektrumu

3.3.5 (2S)-N²-((R)-1-Hidroksibutan-2-il)-N¹-fenilpirolidin-1,2-dikarboksamid

Bileşik 4'nin Sentezi (Bileşik 4, C₁₆H₂₃N₃O₃)



Genel yöntemle göre (R)-(-)-2-amino-1-butanol kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda elde edilen ham ürüne önce etil asetat/hekzan (1:1) sonra etil asetat/metanol (7:1) sistemiyle uygulanan kolon kromatografisi sonucunda **Bileşik 4** elde edildi.

Verim: % 93, Beyaz katı, en. 174,8 °C.

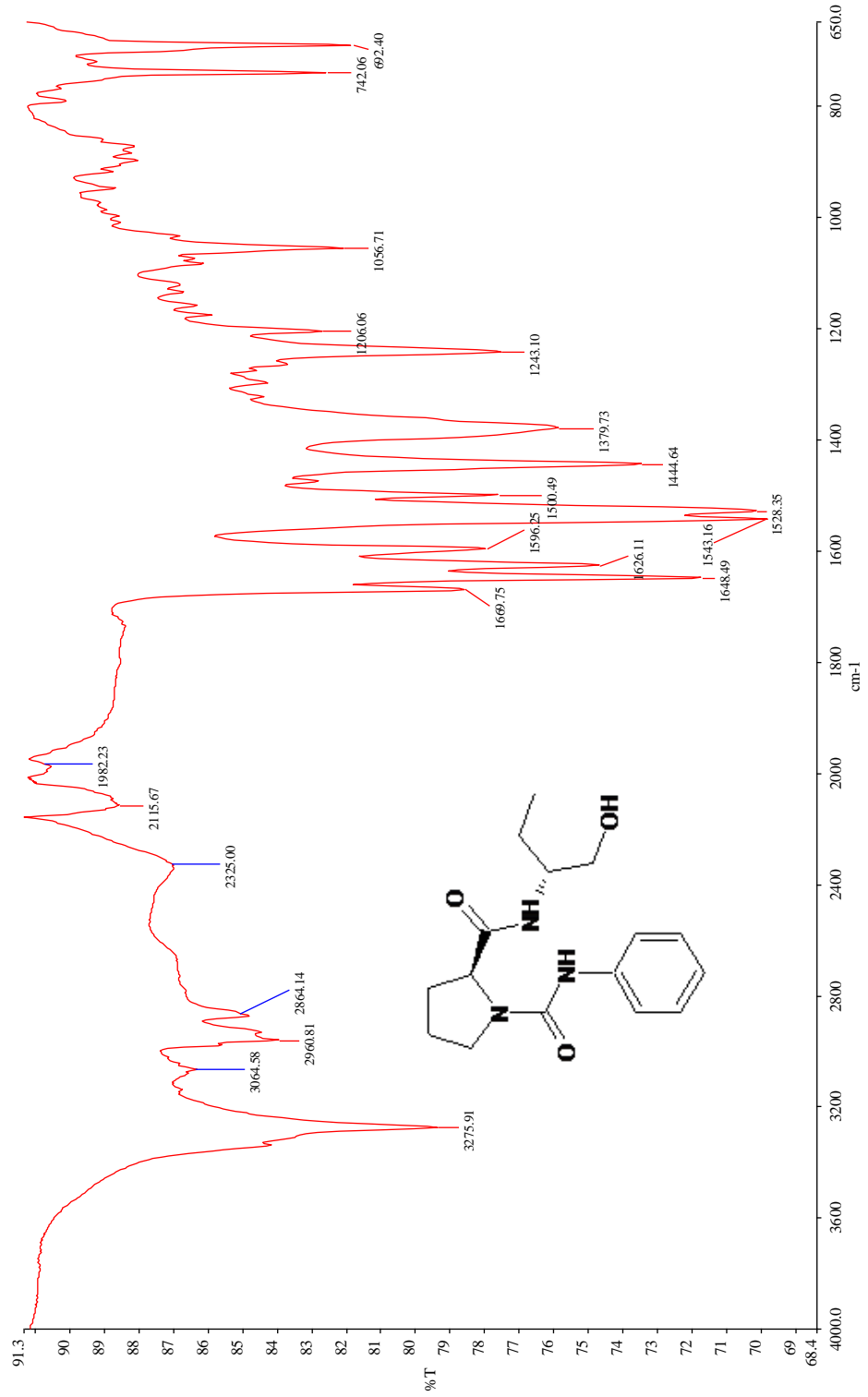
$[\alpha]_D^{20} = -49.2^\circ$ (c = 1.6, CHCl₃)

3.3.5.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

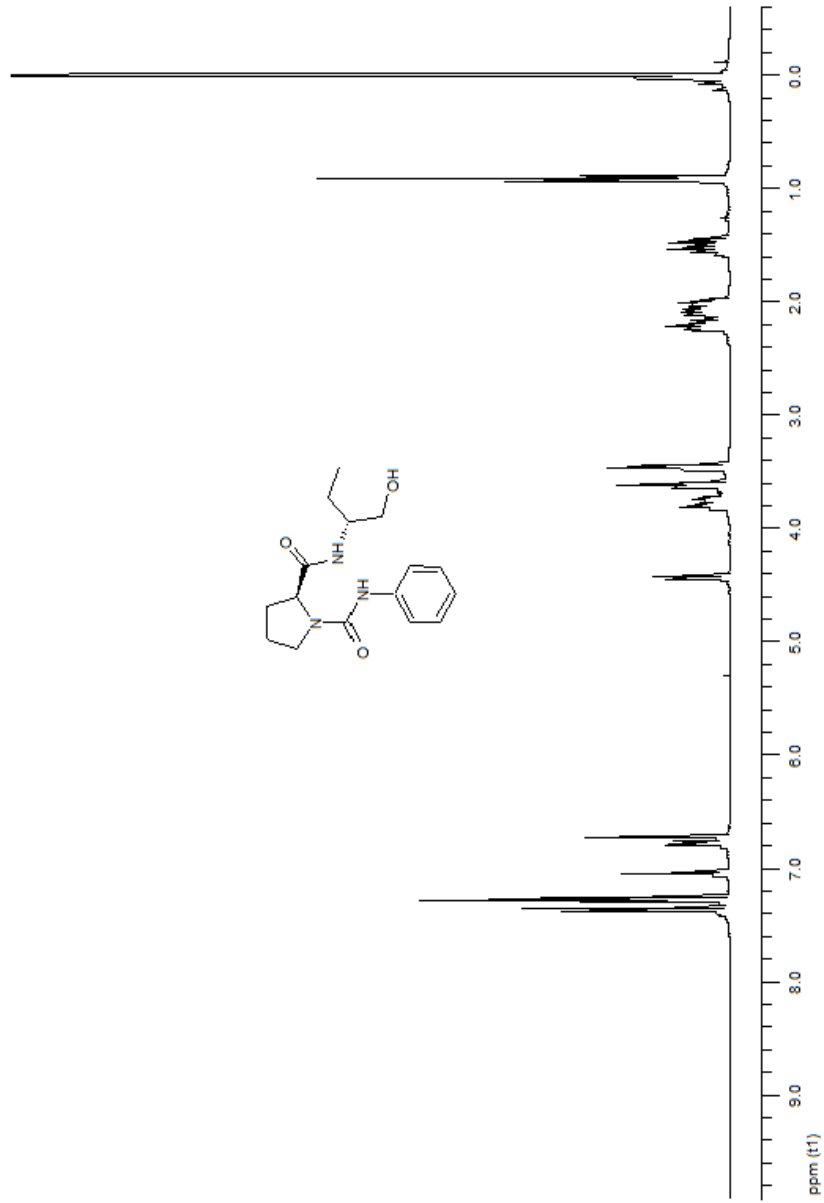
FTIR (ATR): $\nu = 3275$ (NH gerilimi), 3064 (aromatik, =C-H gerilimi), 2960 ve 2864 (alifatik, C-H gerilimleri), 1669 ve 1648 (C=O gerilimleri), 1444 ve 1379 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1243 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H, CH₃), 1.43-1.47 (m, 1H, CH₃CH_A), 1.51-1.56 (m, 1H, CH₃CH_B), 1.98-2.05 (m, 2H, Pro- γ), 2.15-2.20 (m, 2H, Pro- β), 3.42-3.46 (m, 2H, Pro- δ), 3.58-3.61 (m, 2H, CH₂OH), 3.73 (brs, 1H, OH), 3.77-3.82 (m, 1H, CHNH), 4.42 (dd, $J = 3.00, 7.92$ Hz, 1H, Pro- α), 6.71 (brs, 1H, NHPh), 6.77 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H, CHNH), 7.03 (t, $J = 7.30$ Hz, 1H, ArH), 7.25-7.36 (m, 4H, ArH) ppm.

ESI⁽⁻⁾-MS: m/z = 305.9 [M+Na]⁺.

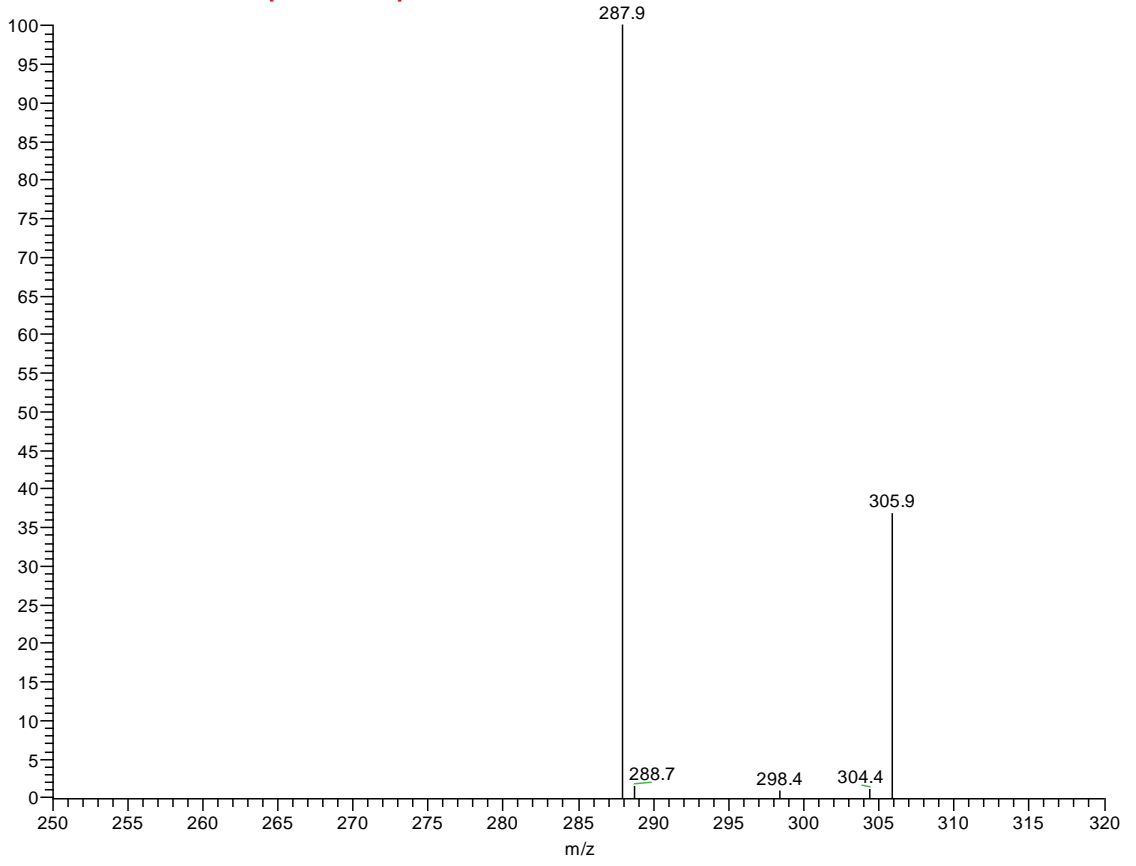


Şekil 3.11 Bileşik 4'ün FTIR (ATR) spektrumu



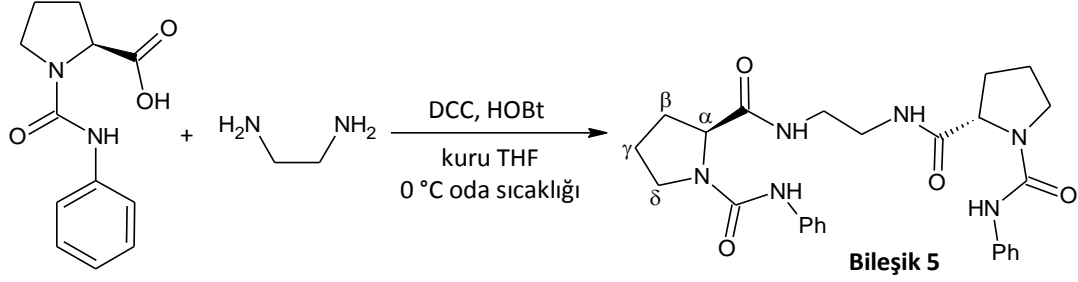
Şekil 3.12 Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

14010-Feray AYDOGAN-Ozge-OA-17 #55-56 RT: 1.66-1.70 AV: 2 NI: 8 60F4
F: + c ESI Full ms2 306.00@18.00 [80.00-2000.00]



Şekil 3.13 Bileşik 4'ün kütle spektrumu

3.3.6 (S,S)-N¹-(2-(N¹-Fenilpirolidin-1,2-dikarboksamido)etil)-N²-fenilpirolidin-1,2-dikarboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, C₂₆H₃₂N₆O₄)



Genel yöntemeye göre **Bileşik 1** (2.0 mmol) ve etilendiamin (1.0 mmol) kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda elde edilen ham ürüne etil asetat: hekzan (3:1) ardından kloroform: metanol (10:1) ile uygulanan kolon kromatografisi sonucunda **Bileşik 5** elde edildi.

Verim: % 76, Beyaz katı, en. 142,6 °C.

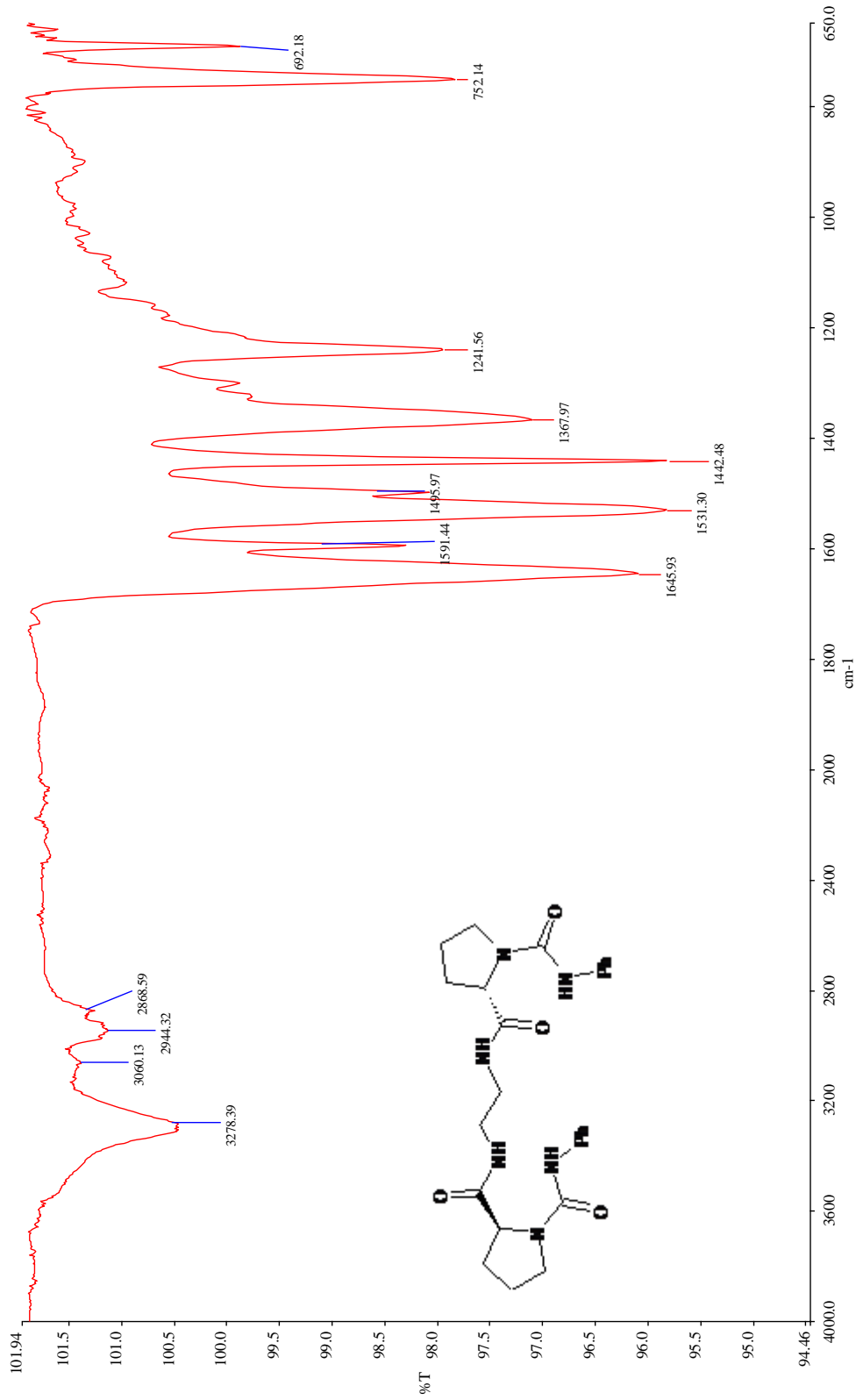
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -62.6^\circ$ (c = 1.5, CHCl_3)

3.3.6.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

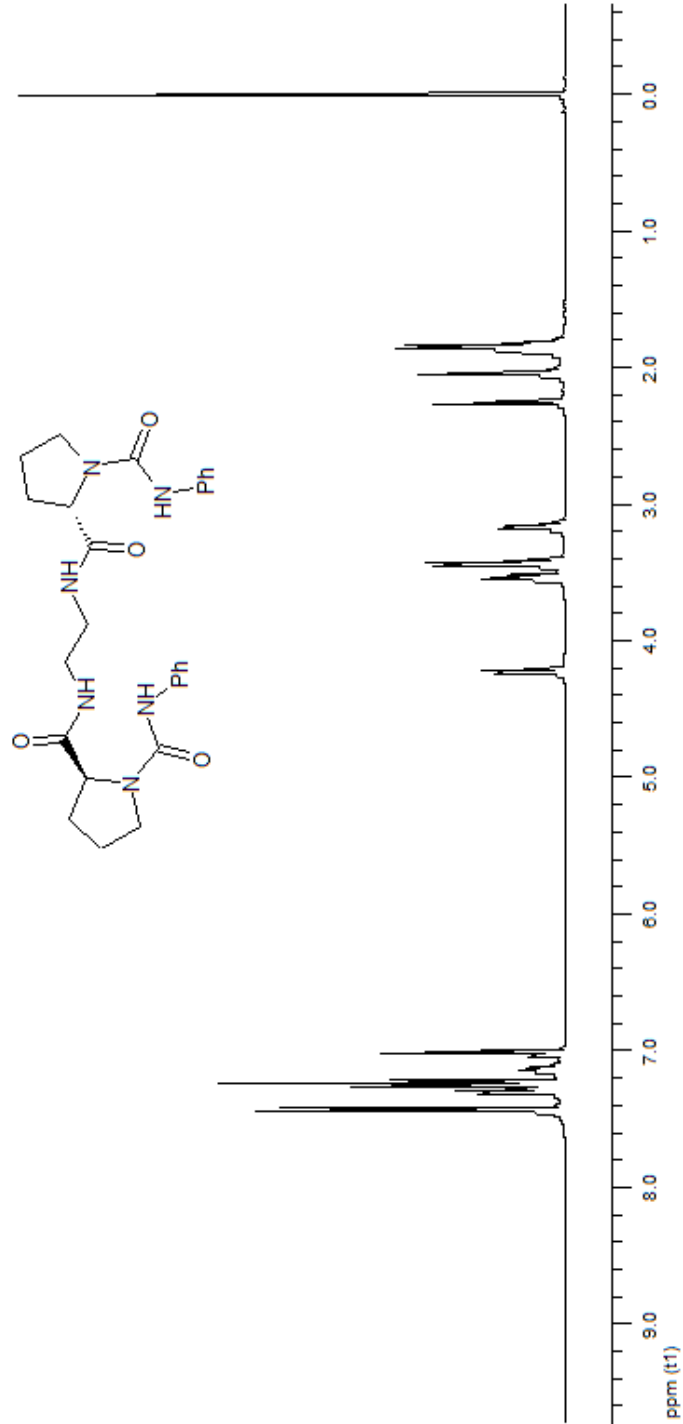
FTIR (ATR): $\nu = 3278$ (NH gerilimleri), 3060 (aromatik, =C-H gerilimi), 2944, 2868 (alifatik, C-H gerilimi), 1645 ve 1591 (C=O gerilimleri), 1442 ve 1367 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1241 (C-O gerilimi) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.84 (brs, 4H, Pro- γ), 2.04 (brs, 2H, Pro- β -CH_A), 2,25 (brs, 2H, Pro- β -CH_B), 3.14-3.17 (m, 2H, Pro- δ -CH_A), 3.40-3.44 (m, 4H, NHCH₂), 3.51-3.54 (m, 2H, Pro- δ -CH_B), 4.21 (brs, 2H, Pro- α), 6.99-7.02 (m, 2H, ArH), 7.13 (brs, 2H, NH), 7.22-7.25 (m, 4H, ArH), 7.29 (brs, 2H, NH), 7.42-7.44 (m, 4H, ArH) ppm.

ESI⁽⁻⁾-MS: $m/z = 515.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

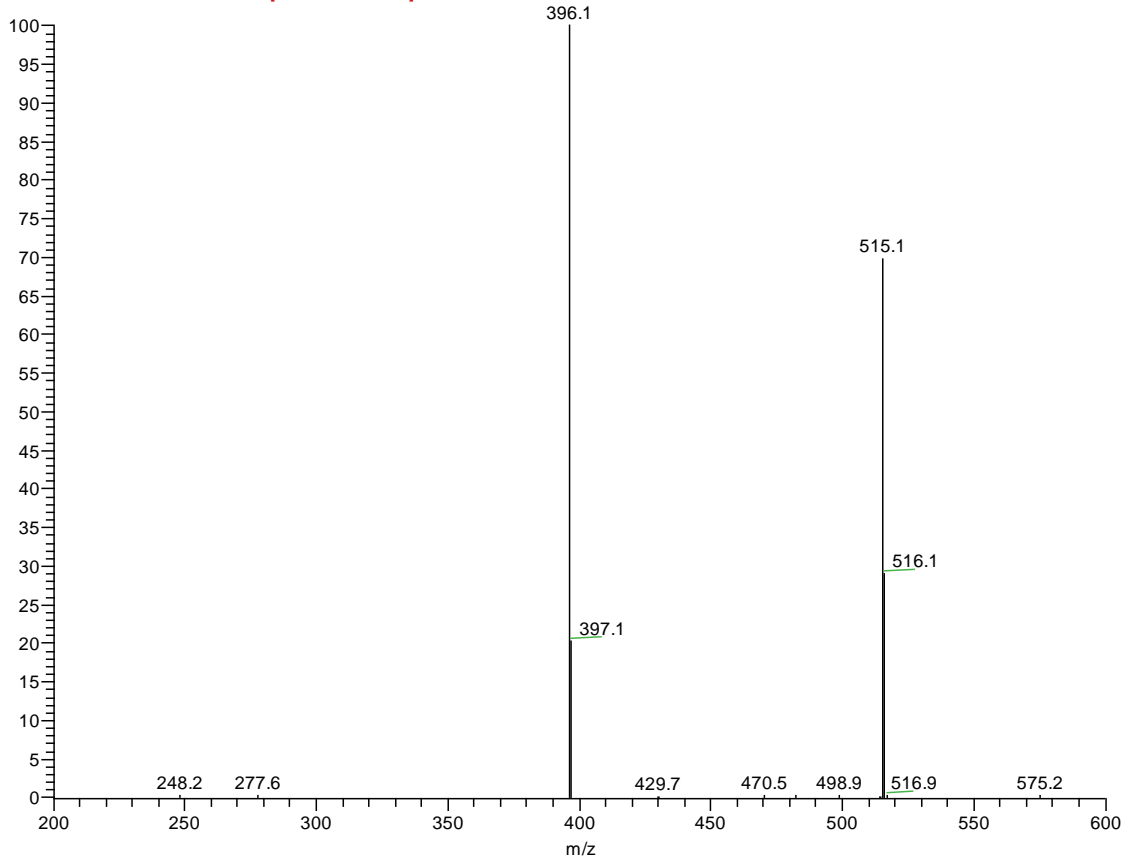


Şekil 3.14 Bileşik 5'in FTIR (ATR) spektrumu



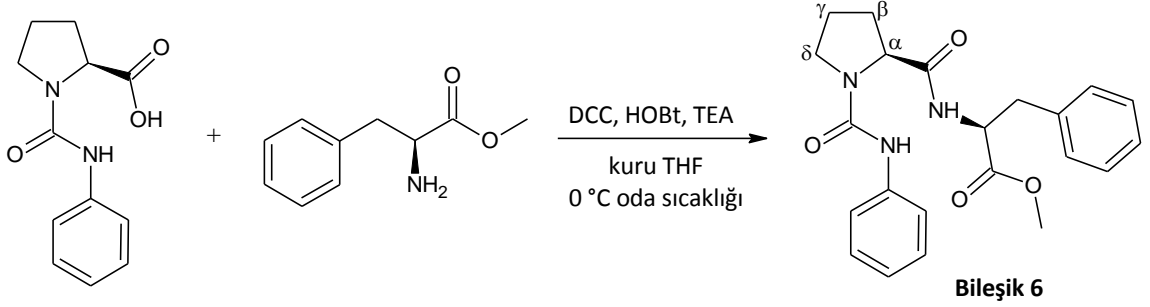
Şekil 3.15 Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

14010-Feray AYDOGAN-Ozge-OA-40 #505 RT: 9.21 AV: 1 NL: 5 31F5
F: + c ESI Full ms2 515.30@27.00 [140.00-2000.00]



Şekil 3.16 Bileşik 5 'in kütle spektrumu

3.3.7 (S)-Metil 2-((S)-N¹-fenilpirolidin-1,2-dikarboksamido)-3-fenilpropanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 6, C₂₂H₂₅N₃O₄)



Genel yöntemle göre **Bileşik 1** ve L-fenilalanin metilester hidroklorür kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda elde edilen ham ürüne etil asetat: hekzan (1:1) ile uygulanan kolon kromatografisi sonucunda **Bileşik 6** elde edildi.

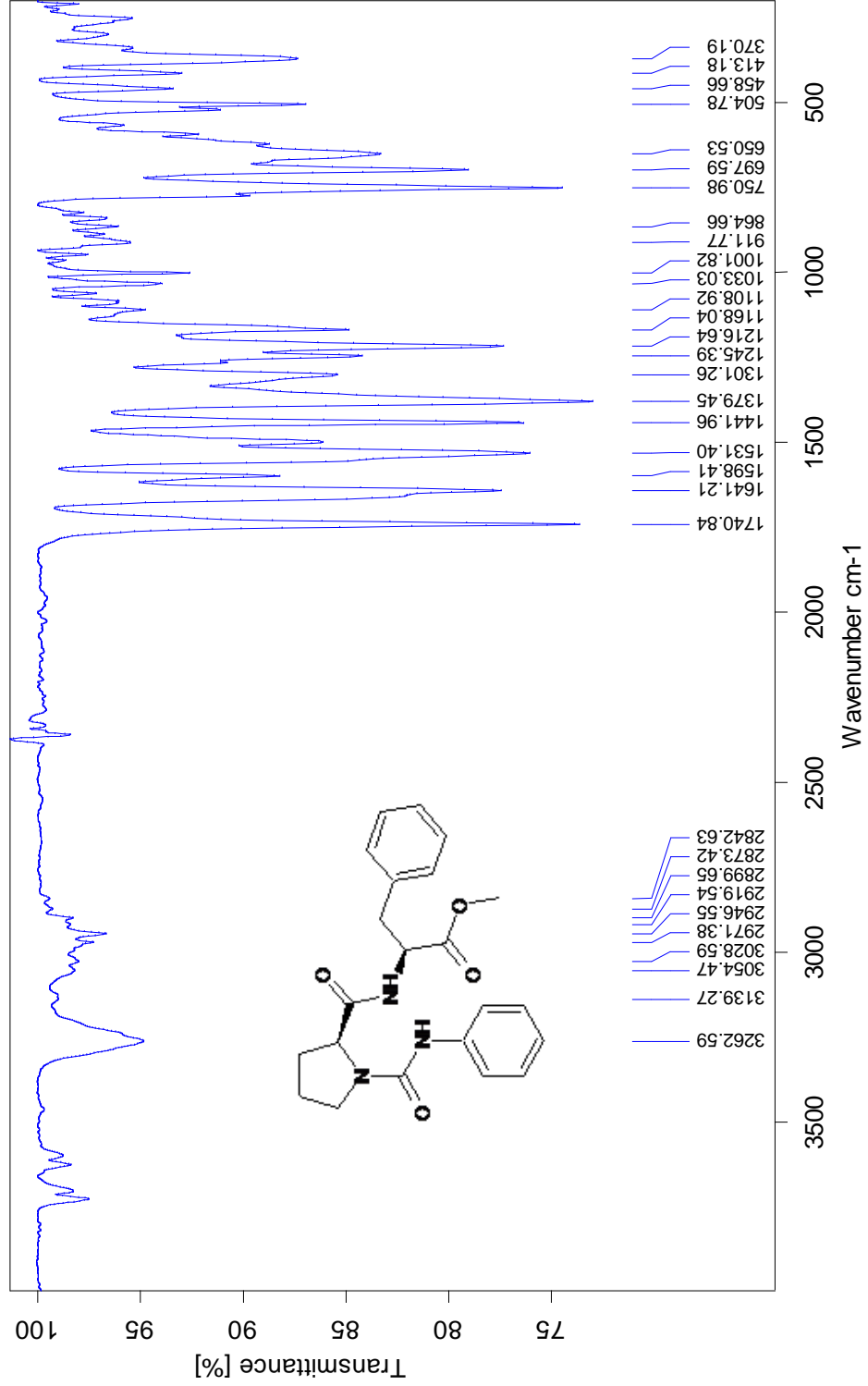
Verim: % 69, Beyaz katı, en. 134 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -109.0^\circ$ (c = 2.21, CHCl₃)

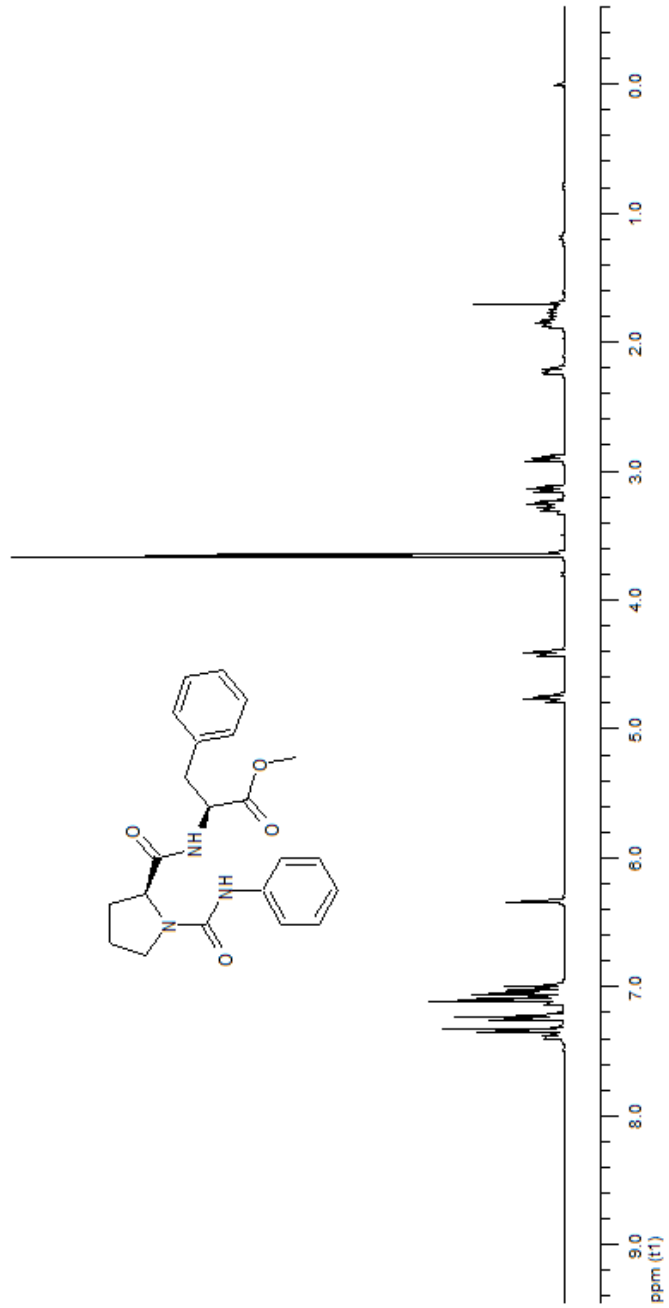
3.3.7.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): $\nu = 3262$ (NH gerilimleri), 3054 ve 3028 (aromatik, =C-H gerilimi), 2971 (alifatik, C-H gerilimi), 1740 ve 1641 (C=O gerilimleri), 1441 ve 1379 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1245 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.72-1.87 (m, 3H, Pro- γ ve Pro- β), 2.20-2.23 (m, 1H, Pro- β), 2.88-2.92 (m, 1H, CH_APh), 3.12-3.15 (m, 1H, CH_BPh), 3.22-3.31 (m, 2H, Pro- δ), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (brd, $J = 6.62$ Hz, 1H, Pro- α), 4.73-4.77 (m, 1H, CHNH), 6.33 (brs, 1H, NHPh), 6.97-7.04 (m, 3H, ArH), 7.08-7.12 (m, 3H, ArH), 7.22-7.24 (m, 2H, ArH), 7.32-7.34 (m, 2H, ArH), 7.38 (brd, $J = 7.56$ Hz, 1H, NHCH) ppm.

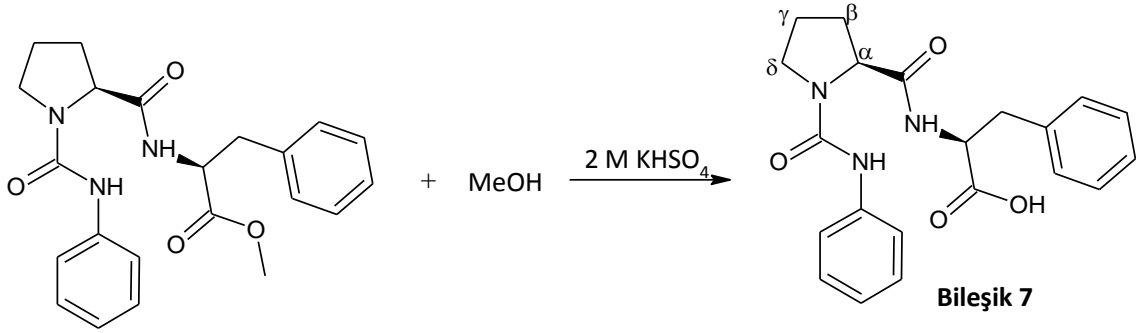


Şekil 3.17 Bileşik 6'nın FTIR (ATR) spektrumu



Şekil 3.18 Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

3.3.8 (S)-2-((S)-N¹-Fenilpirolidin-1,2-dikarboksamido)-3-fenilpropanoik Asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 7, C₂₁H₂₃N₃O₄)



Bileşik 6 ilk olarak 6 ml metanolde 0 °C de çözümlenerek karıştırıldı. Daha sonra 2 M KHSO₄ ile pH 11'e ayarlandı ve 24 saat oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. TLC kontrolünden sonra doygun KHSO₄ ile önce pH 7'ye ayarlandı sonra çözücüsü uçurulup tekrar pH 2'ye ayarlandı. Etil asetat ile üç kez ekstraksiyon ardından, organik faz 2 kez de brine ile yıkandı ve susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Yeterince saf olan bileşik saflaştırılmadan kullanıldı.

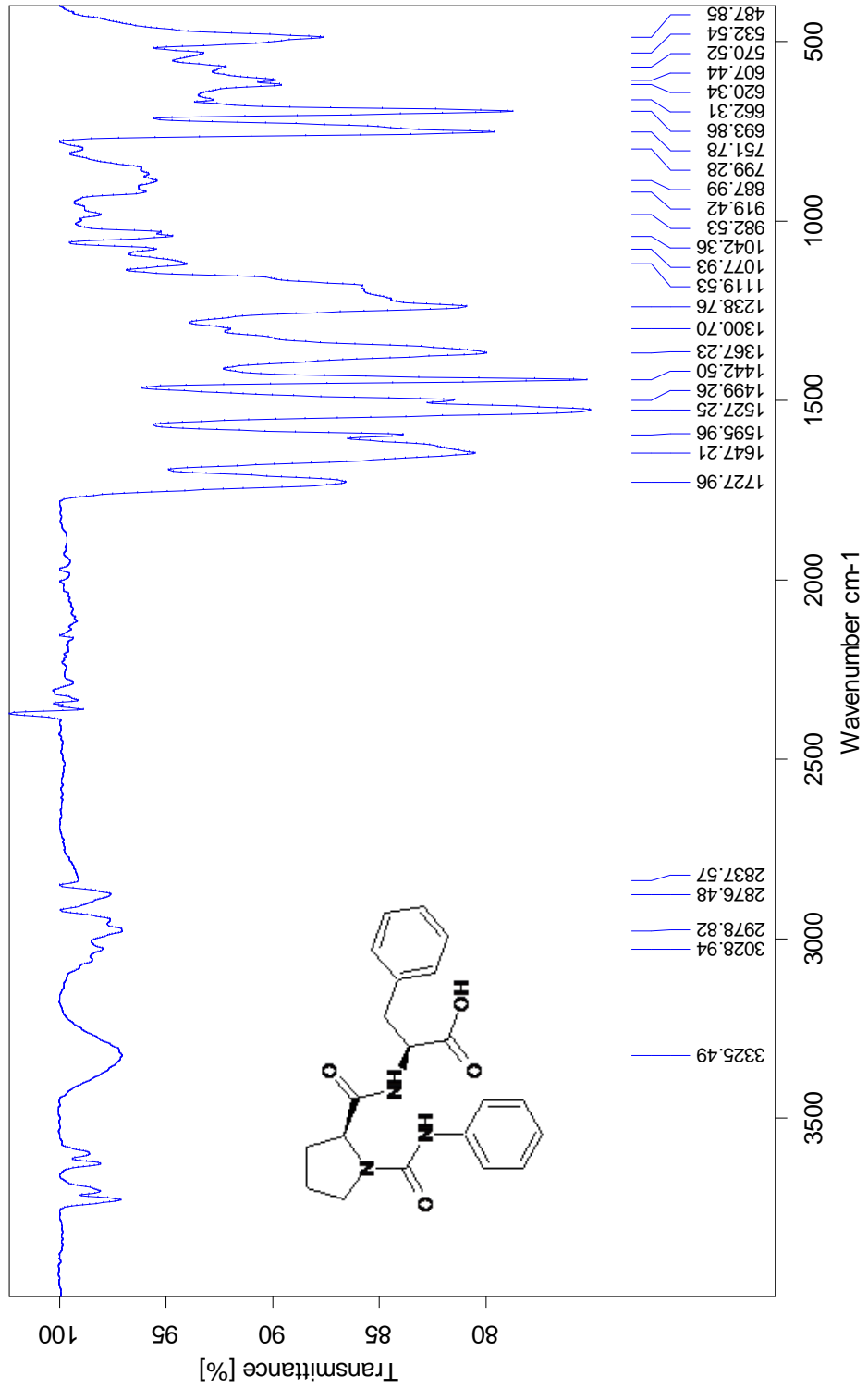
Verim: % 78, Beyaz katı, en. 89,4°C.

$[\alpha]_D^{20} = -87.56^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃)

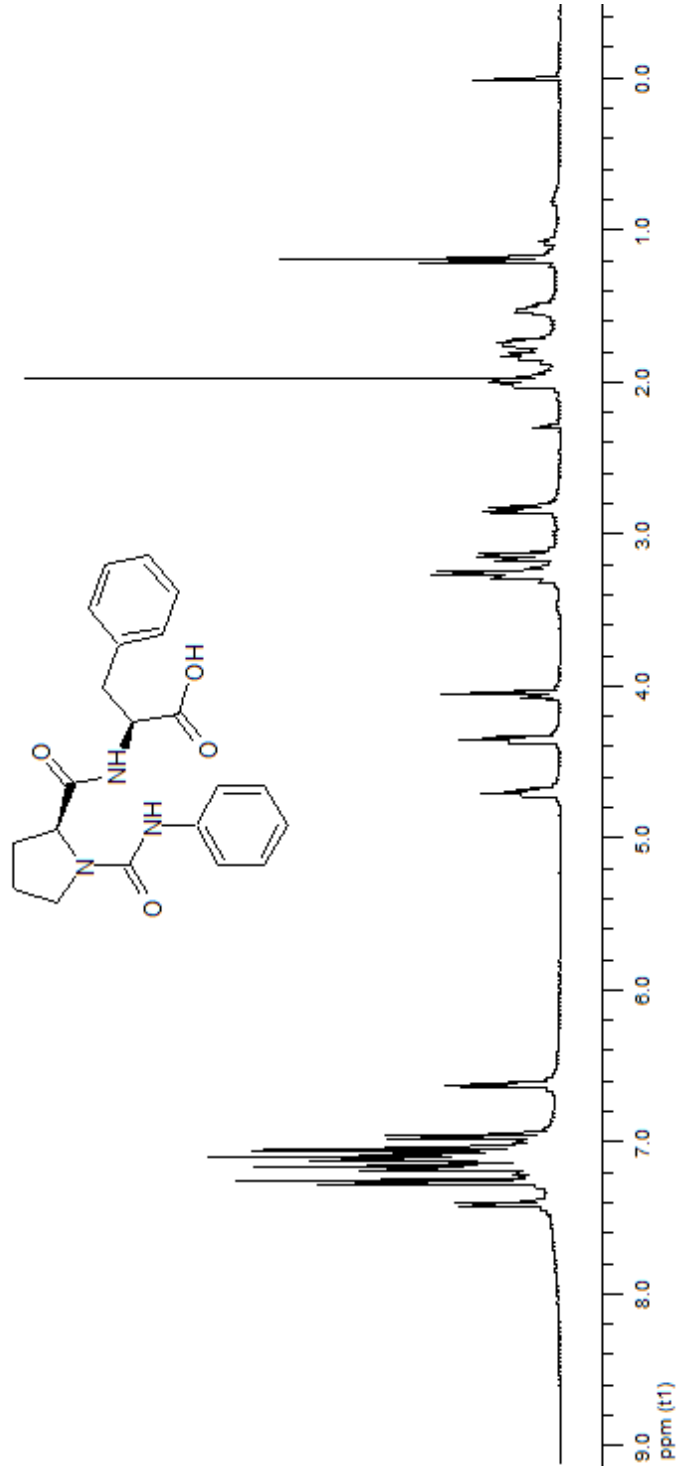
3.3.8.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): $\nu = 3325$ (NH gerilimleri), 3028 (aromatik, =C-H gerilimi), 2978 (alifatik, C-H gerilimi), 1727 ve 1647 (C=O gerilimleri), 1499 ve 1442 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1238 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.52 (brs, 1H, Pro- γ), 1.72-1.75 (m, 1H, Pro- γ), 1.78-1.86 (m, 1H, Pro- β), 1.99-2.01 (m, 1H, Pro- β), 2.81-2.86 (m, 1H, CH_APh), 3.14 (dd, J= 5.00, 14.05 Hz, 1H, CH_BPh), 3.23-3.30 (m, 2H, Pro- δ), 4.34 (brd, J= 7.95, 1H, Pro- α), 4.67-4.72 (m, 1H, NHCH), 6.62 (brs, 1H, NHCH), 6.92-7.30 (m, 10H, ArH), 7.40 (brd, J= 8.00, 1H, NHPh) ppm.

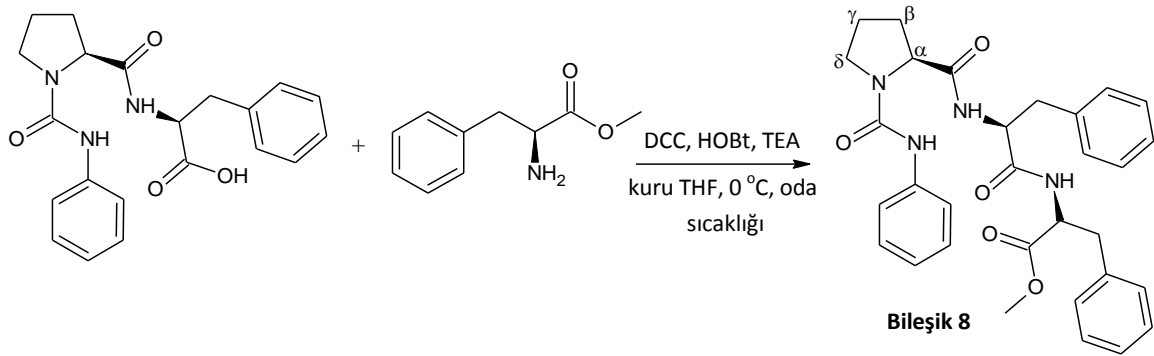


Şekil 3.19 Bileşik 7'nin FTIR (ATR) spektrumu



Şekil 3.20 Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

3.3.9 (S)-Metil 2-((S)-3-fenil-2-((S)-N1-fenilpirolidin-1,2 dikarboksamido)propanamido)-3-fenilpropanoat Bileşik 8, C₃₁H₃₄N₄O₅)



Genel yöntemle göre **Bileşik 7** ve *L*-fenilalanin metil ester hidroklorür kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda elde edilen ham ürüne etil asetat: hekzan (5:1) ile uygulanan kolon kromatografisi sonucunda **Bileşik 8** elde edildi.

Verim: % 63, Beyaz katı, en. 161 °C.

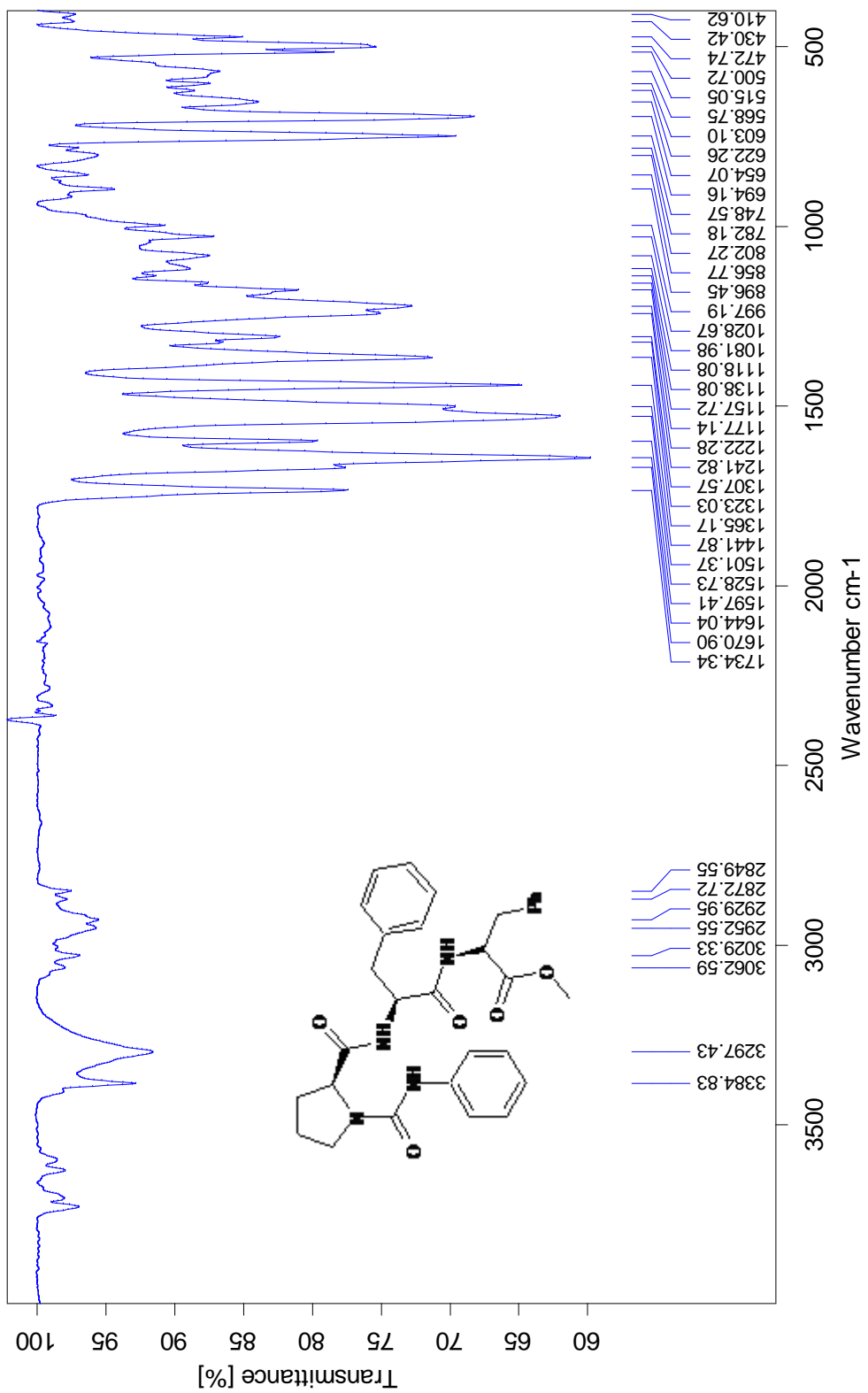
$[\alpha]_D^{20} = -94.6^\circ$ ($c = 1.5$, CHCl₃)

3.3.9.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): $\nu = 3384$ ve 3297 (NH gerilimleri), 3062 ve 3029 (aromatik, =C-H gerilimi), 2952 , 2929 (alifatik, C-H gerilimi), 1734 ve 1670 (C=O gerilimleri), 1441 ve 1365 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1241 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

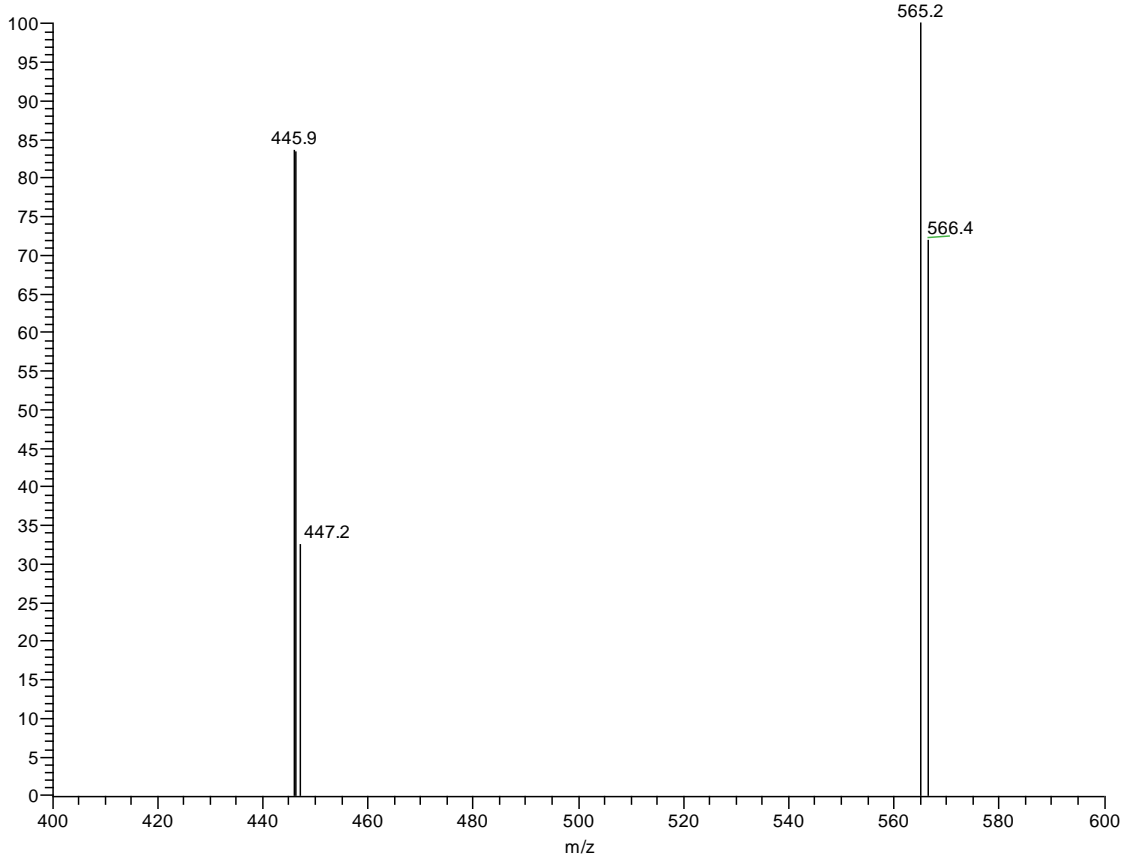
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.67-1.69 (m, 1H, Pro- γ), 1.78-1.89 (m, 2H, Pro- β ve Pro- γ), 2.12-2.15 (m, 1H, Pro- β), 2.81 (dd, $J = 8.75, 14.20$ Hz, 1H, CH_APh), 2.88 (dd, $J = 7.00, 13.83$ Hz, 1H, CH_BPh), 3.00 (dd, $J = 6.05, 14.42$ Hz, 1H, CH_APh), 3.07 (dd, $J = 5.60, 14.32$ Hz, 1H, CH_BPh), 3.15- 3.23 (m, 2H, Pro- δ), 3.58 (s, 3H, CH₃), 4.34 (d, $J = 7.20$ Hz, 1H, Pro- α), 4.55-4.59 (m, 1H, CHNH), 4.68-4.73 (m, 1H, CHNH), 6.40 (brs, 1H, NH), 6.75 (brd, $J = 7.80$ Hz, 1H, NH), 6.95-7.34 (m, 15H, ArH) ppm.

ESI⁽⁻⁾-MS: $m/z = 565.2$ [M+Na]⁺.



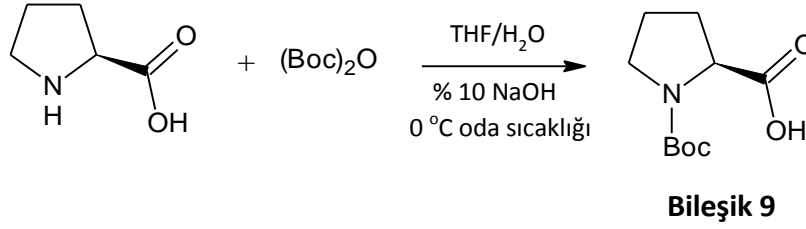
Şekil 3.21 Bileşik 8'in FTIR (ATR) spektrumu

14010-Feray AYDOGAN-Ozge-OA-51 #121-122 RT: 3.53-3.57 AV: 2 NI: 2 17F3
F: + c ESI Full ms2 565.26@30.00 [155.00-2000.00]



Şekil 3.23 Bileşik 8'in kütle spektrumu

3.3.10 (S)-1-(*tert*-Butoksikarbonil)pirolidin-2-karboksilik Asid Bileşğinin Sentezi (Bileşik 9, C₉H₁₇NO₄)

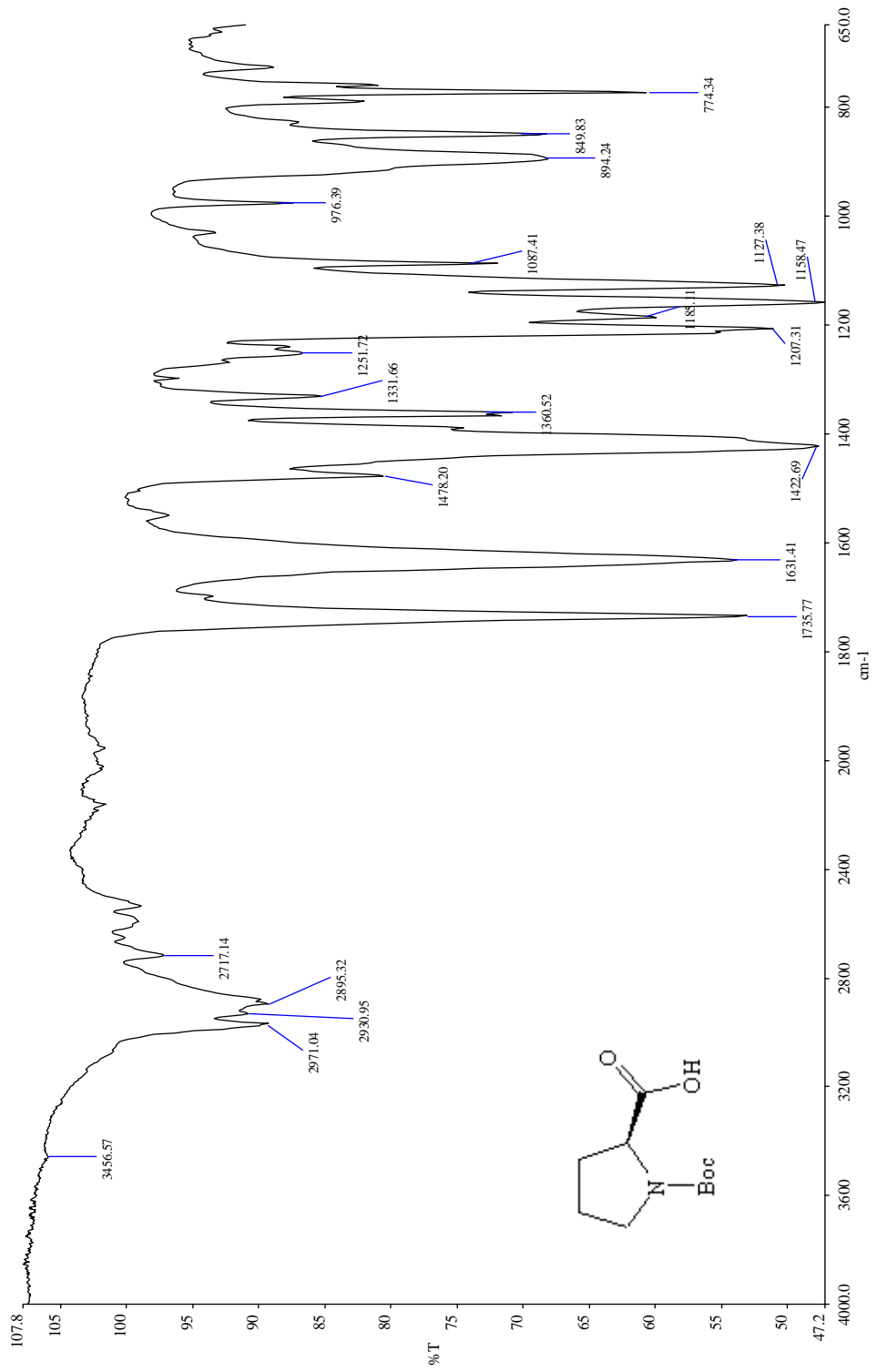


10 mL THF/H₂O (2:1) içerisindeki (S)-prolin (1.0 mmol) süspansiyonuna % 10 NaOH (0.2 mL, pH=11-12) ve Boc₂O (1.1 mmol) 0 °C'de eklendi. Reaksiyon 3-4 saat 0 °C'de ardından oda sıcaklığında 24 saat karışmaya bırakıldı. Karışımın çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürüne etil asetat eklenerek doymuş KHSO₄ çözeltisi ile pH 2'ye ayarlandı. Organik faz su ve brine ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün n-heksandan kristallendirildi [74].

Verim: % 75, Beyaz katı, e.n. 135 °C, [lit. 134-136 °C; 75].

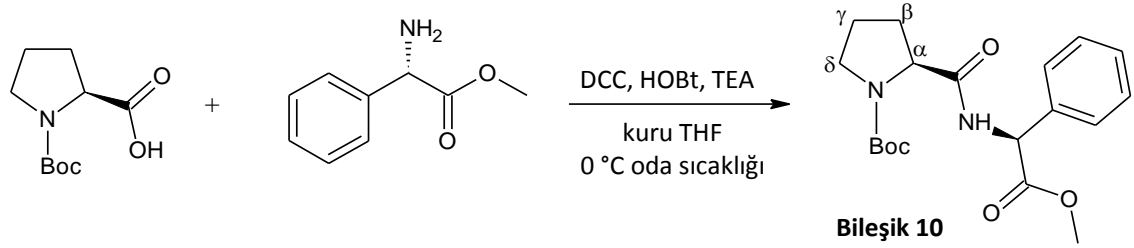
3.3.10.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri

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



Şekil 3.24 Bileşik 9'un FTIR (ATR) spektrumu

3.3.11 *ters*-Butil 2-((metoksikarbonil)(fenil)metilkarbamoi)pirolidin-1-karboksilat Bileşik 10, C₁₈H₂₆N₂O₅)



Genel yöntemle göre **Bileşik 9** ve (S)-2-fenilglisin metil ester hidroklorür kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda elde edilen ham ürüne etil asetat: hekzan (1:1) karışımı ile uygulanan kolon kromatografisi sonucunda **Bileşik 10** elde edildi.

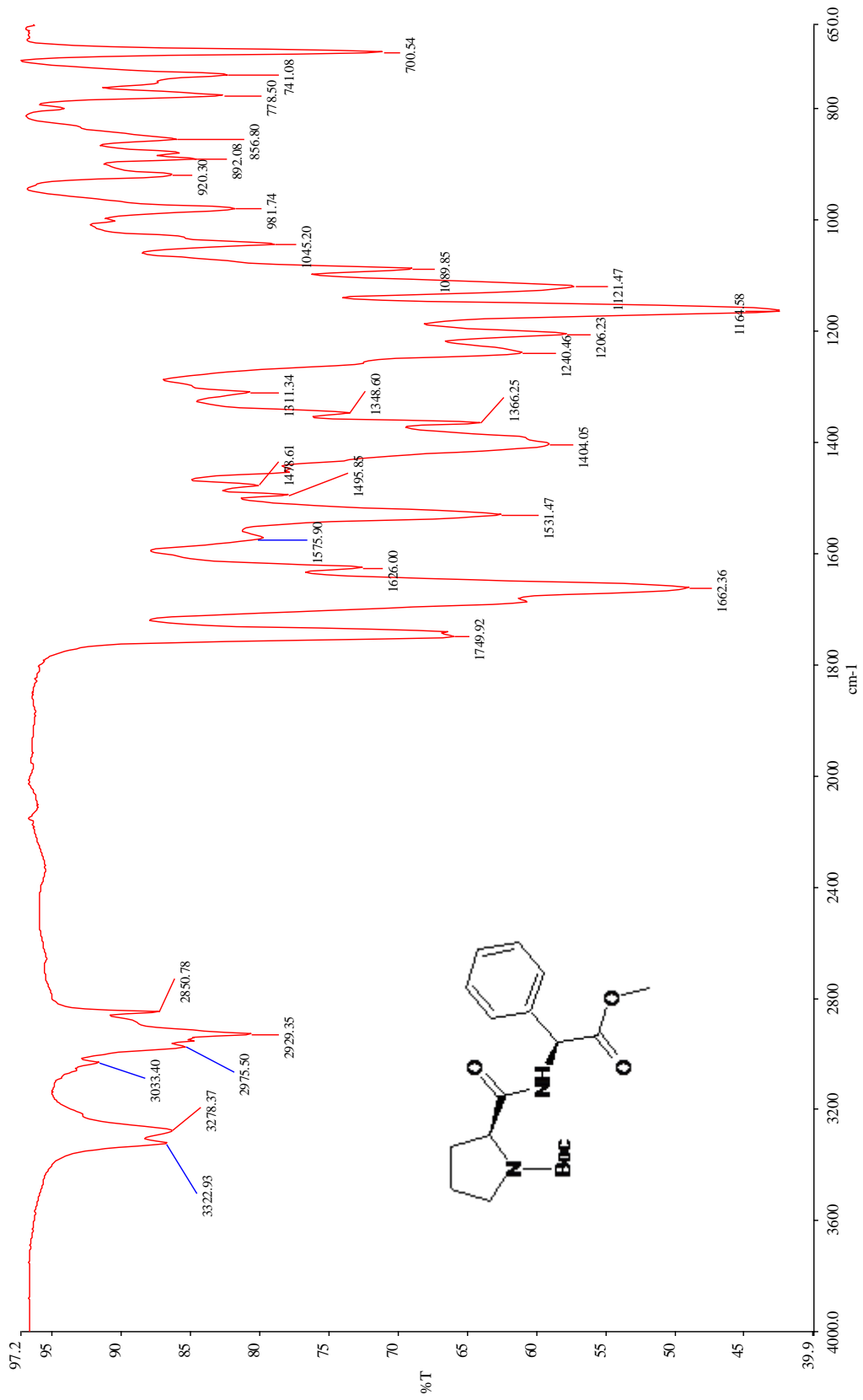
Verim: % 82, Beyaz katı, en. 62,1 °C [lit. 62-64 °C; 76].

$[\alpha]_D^{20} = +9.83^\circ$ (c = 1.6, CHCl₃)

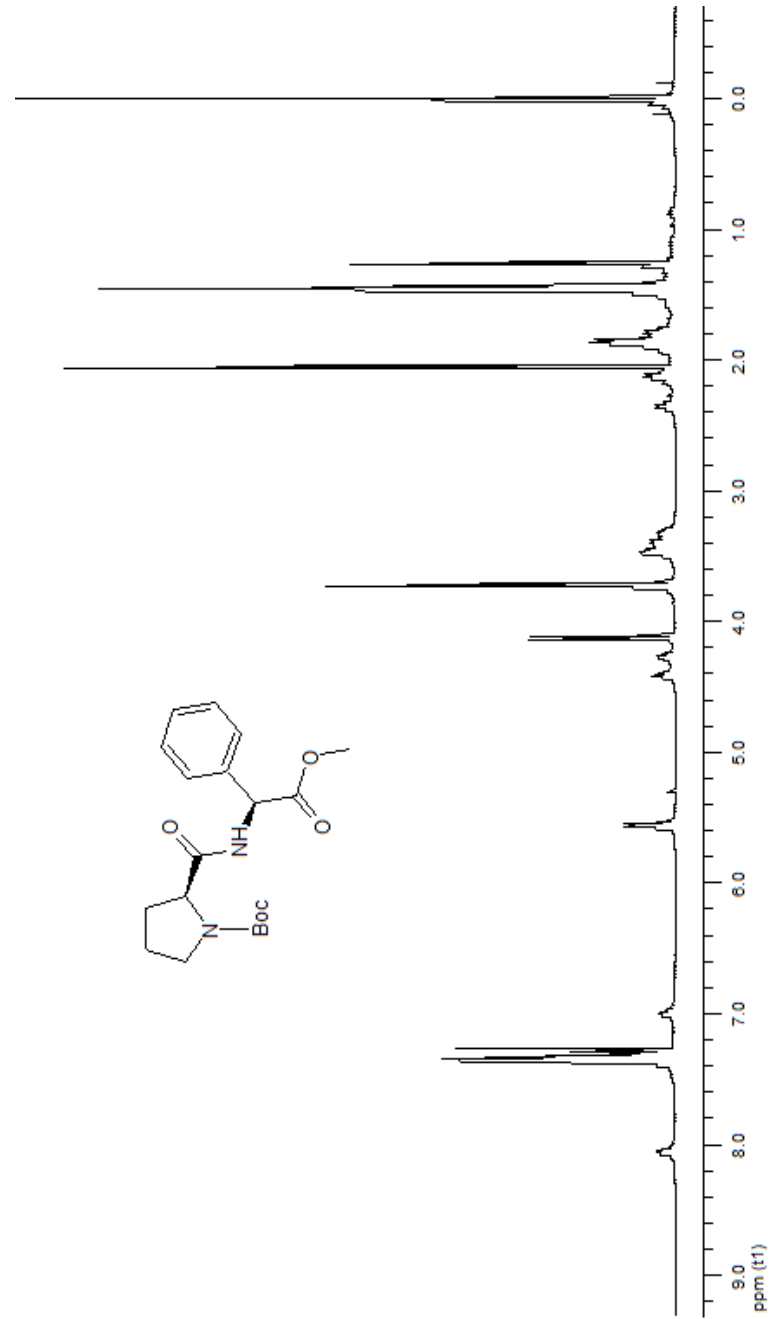
3.3.11.1 Bileşik 10'nun Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): $\nu = 3322, 3278$ (NH gerilimleri), 3033 (aromatik, =C-H gerilimi), 2975, 2929 (alifatik, C-H gerilimi), 1749 ve 1662 (C=O gerilimleri), 1404 ve 1366 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1206 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (brs, 9H, CH₃), 1.78-1.91 (m, 2H, Pro- γ), 2.12 (brs, 1H, Pro- β), 2.35 (brs, 1H, Pro- β), 3.31-3.47 (m, 2H, Pro- δ), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.25 ve 4.35 (brs, 1H, Pro- α , rotamerler), 5.55 (brs, 1H, NHCH), 6.99 ve 8.05 (brs, 1H, NH, rotamerler), 7.34 (brs, 5H, ArH) ppm.

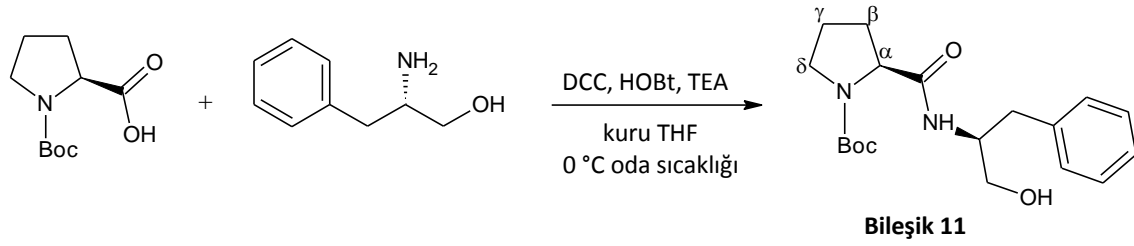


Şekil 3.25 Bileşik 10'nun FTIR (ATR) spektrumu



Şekil 3.26 Bileşik 10'nun ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

3.3.12 *ters*-Butil 2-(1-hidroksi-3-fenilpropan-2-ilkarbamoil)pirolidin-1-karboksilat Bileşikinin Sentezi (Bileşik 11, C₁₈H₂₈N₂O₄)



Genel yöntemeye göre **Bileşik 9** ve (*S*)-2-amino-3-fenil-1-propanol kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda elde edilen ham ürüne etil asetat: hekzan (10:1) karışımı ile uygulanan kolon kromatografisi sonucunda **Bileşik 11** elde edildi.

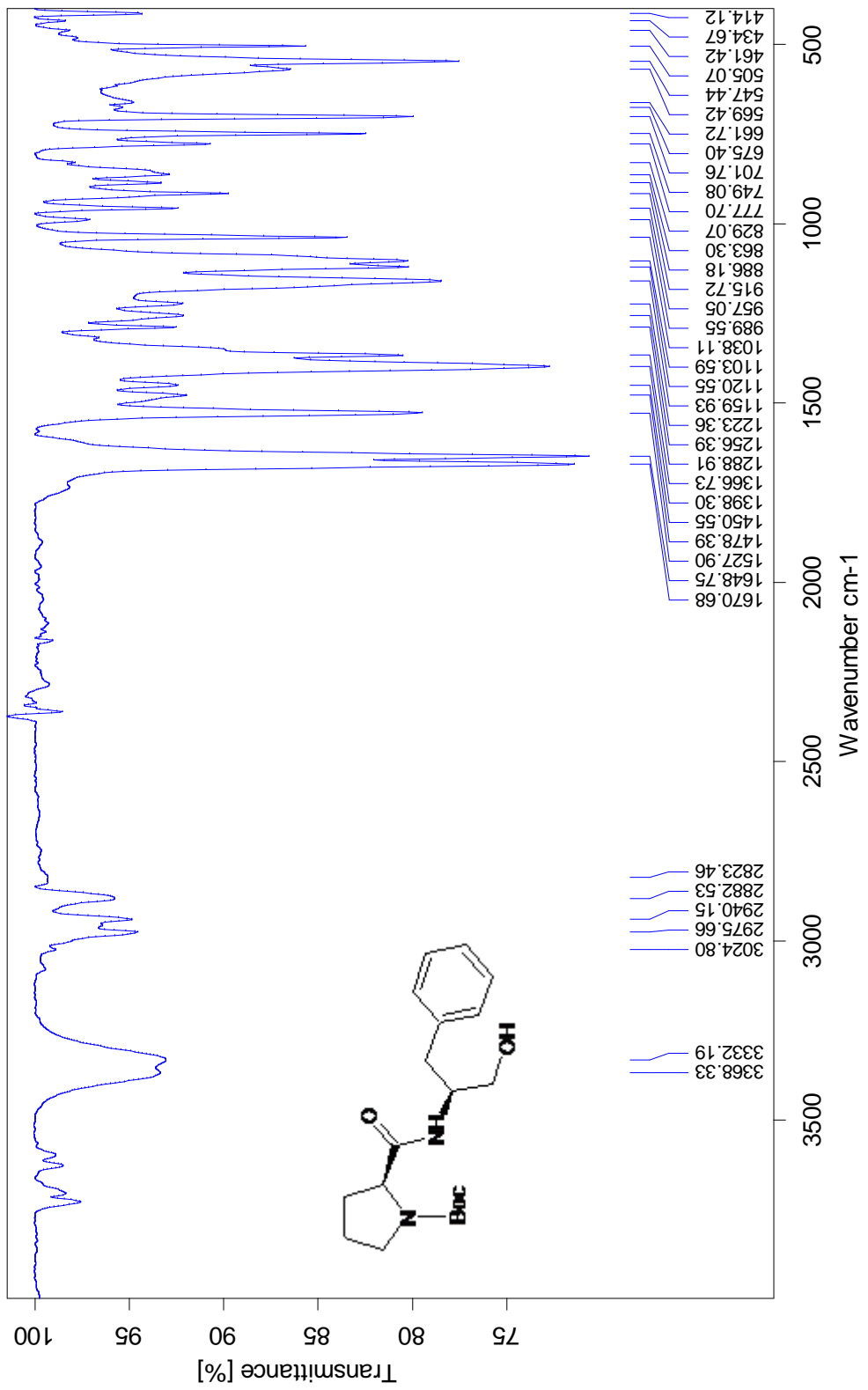
Verim: % 78, Beyaz katı, en. 157 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -112.7^\circ$ (c = 1.8, CHCl₃)

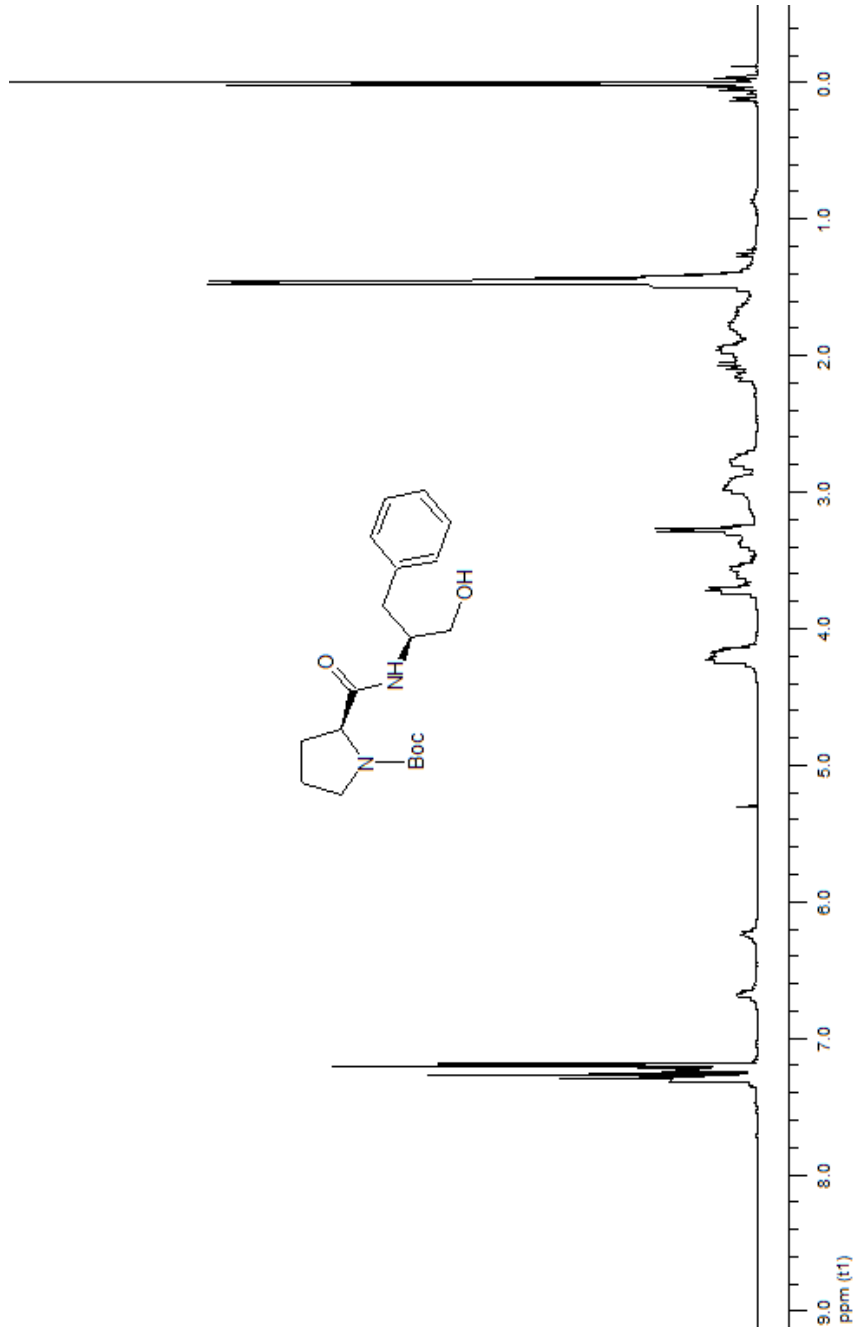
3.3.12.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): $\nu = 3368$ ve 3332 (NH gerilimleri), 3024 (aromatik, =C-H gerilimi), 2975 , 2940 , 2882 (alifatik, C-H gerilimi), 1670 ve 1648 (C=O gerilimleri), 1478 ve 1450 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1223 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

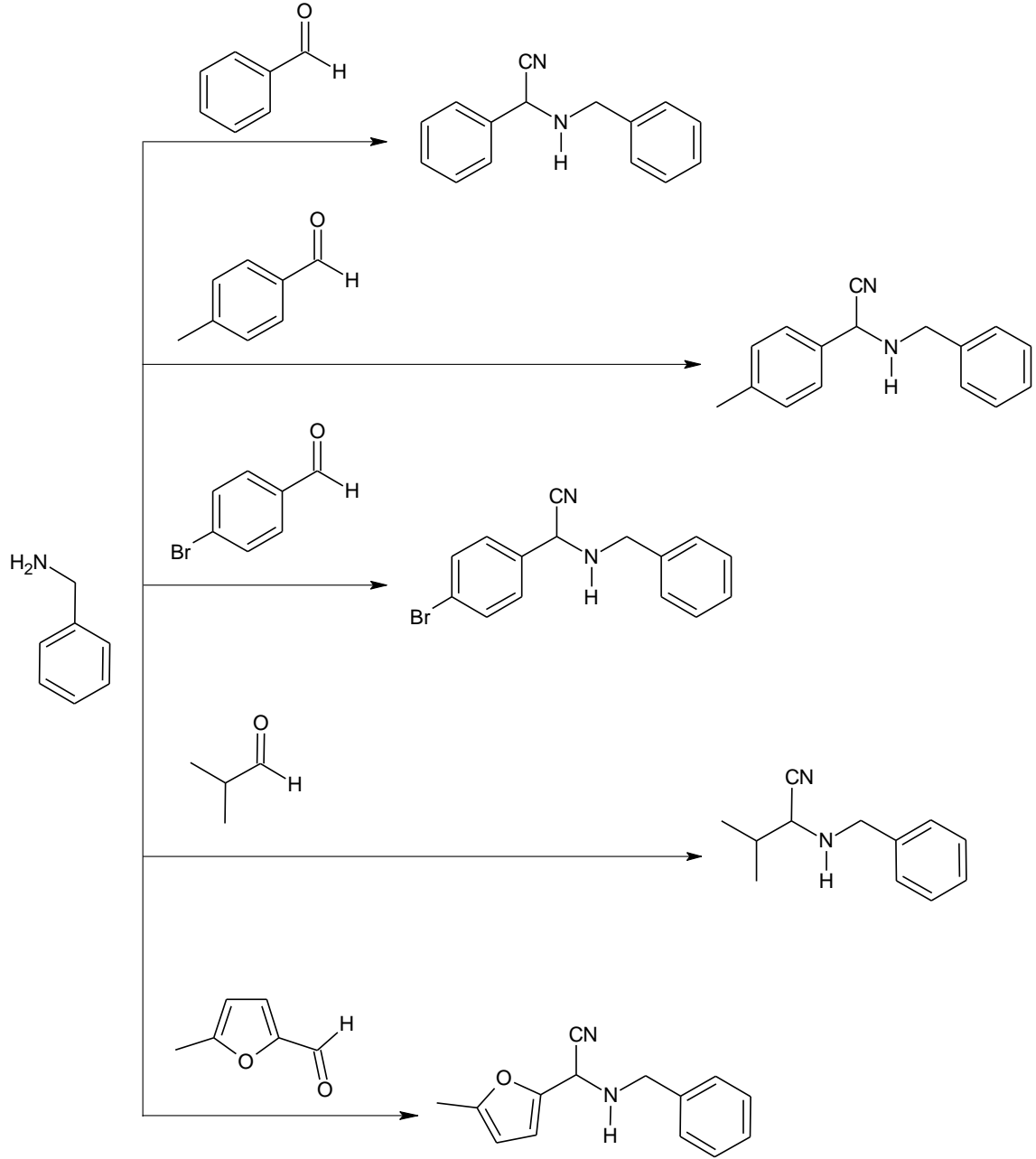
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (s, 9H, Boc, ter-butil), 1.63-1.77 (m, 2H, Pro- γ), 1.95-2.17 (m, 2H, Pro- β), 2.76-2.97 (m, 2H, Ph), 3.27-3.37 (m, 2H, Pro- δ), 3.55-3.70 (m, 2H, CH₂OH), 4.16-4.21 (brs, 2H, Pro- α ve NHCH), 6.23 ve 6.67 (brs, 1H, NH, rotamerler), 7.12-7.23 (m, 3H, ArH), 7.28-7.31 (m, 2H, ArH) ppm.



Şekil 3.27 Bileşik 11'in FTIR (ATR) spektrumu



Şekil 3.28 Bileşik 11'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

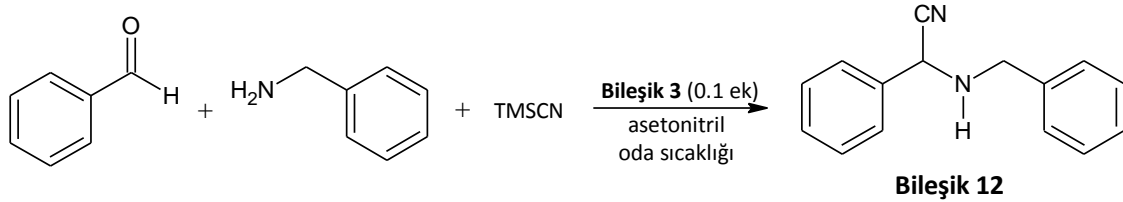


Şekil 3.29 Sentezlenen aminonitril bileşiklerinin toplu gösterimi

3.4 Aminonitril Bileşiklerinin Sentezinde Kullanılan Genel Yöntem

Aldehit (1.0 mmol) ve benzilamin (1.0 mmol) asetonitril içinde çözüldü. Çözelti 24 saat oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyon ilerleyişi TLC kontrolleriyle takip edildi. Karışıma **Bileşik 3** (0.1 mmol) ve trimetilsililsiyaniür (3.0 mmol) eklenerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına doygun NaHCO₃ (10 mL) eklendi. Asetonitril uçurulduktan sonra, diklorometan eklendi, organik faz ayrılarak su ile yıkandı, susuz MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün % 1 trietilamin (Et₃N) içeren uygun çözücü karışımları ve silikajel kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3.4.1 2-(Benzilamino)-2-fenilasetonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 12, C₁₅H₁₄N₂)



Benzaldehit ve benzilamin genel yöntemde belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. TLC kontrolleri sonucunda reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı görüldü. Etil asetat/n-hekzan (1:1) çözücü karışımıyla yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırma sonucunda **Bileşik 12** elde edildi.

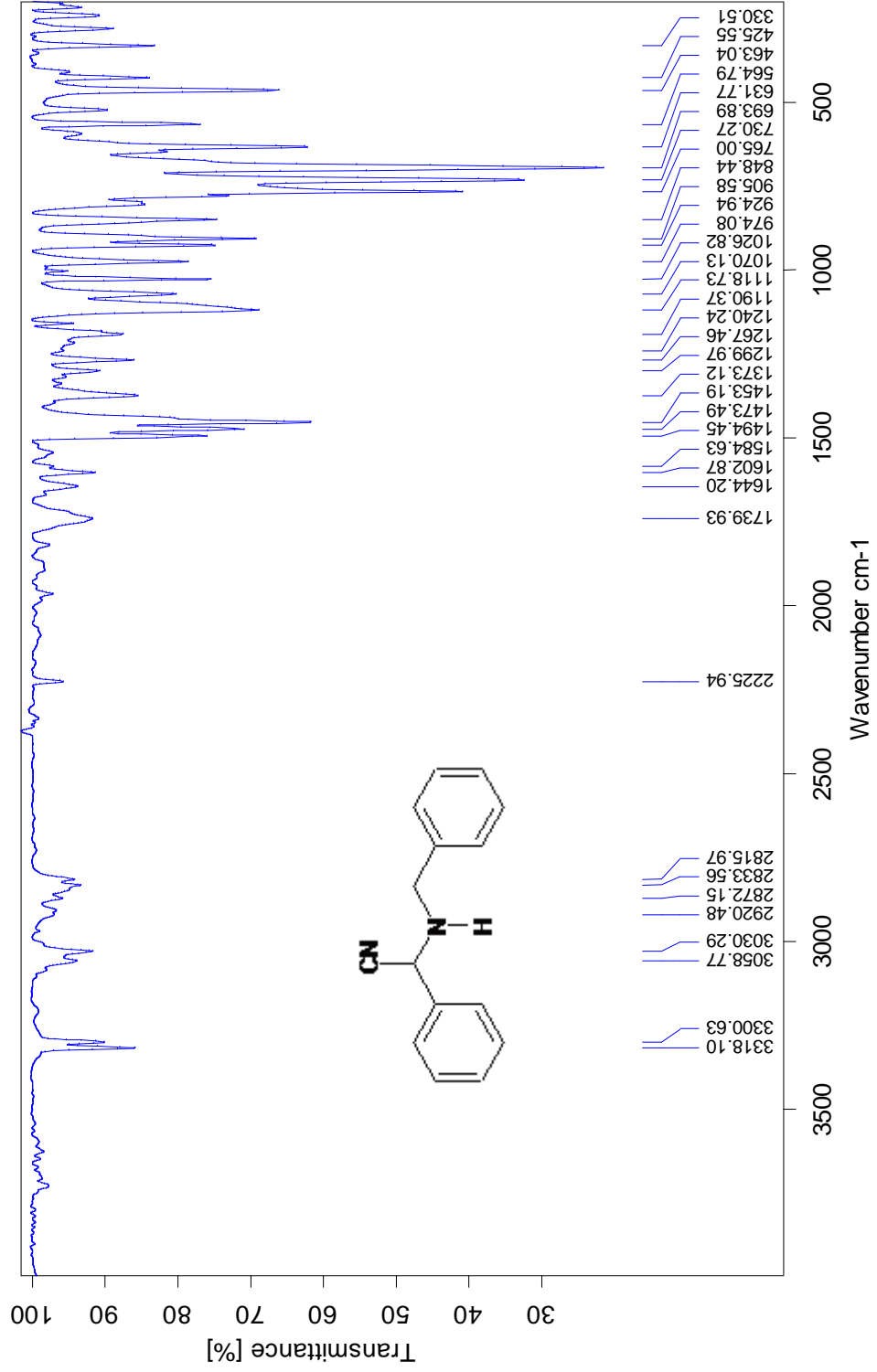
Verim: % 98, Renksiz yağ [lit. Renksiz yağ; 77].

$[\alpha]_D^{20} = +3.11^\circ$ (c = 1.9, CHCl₃)

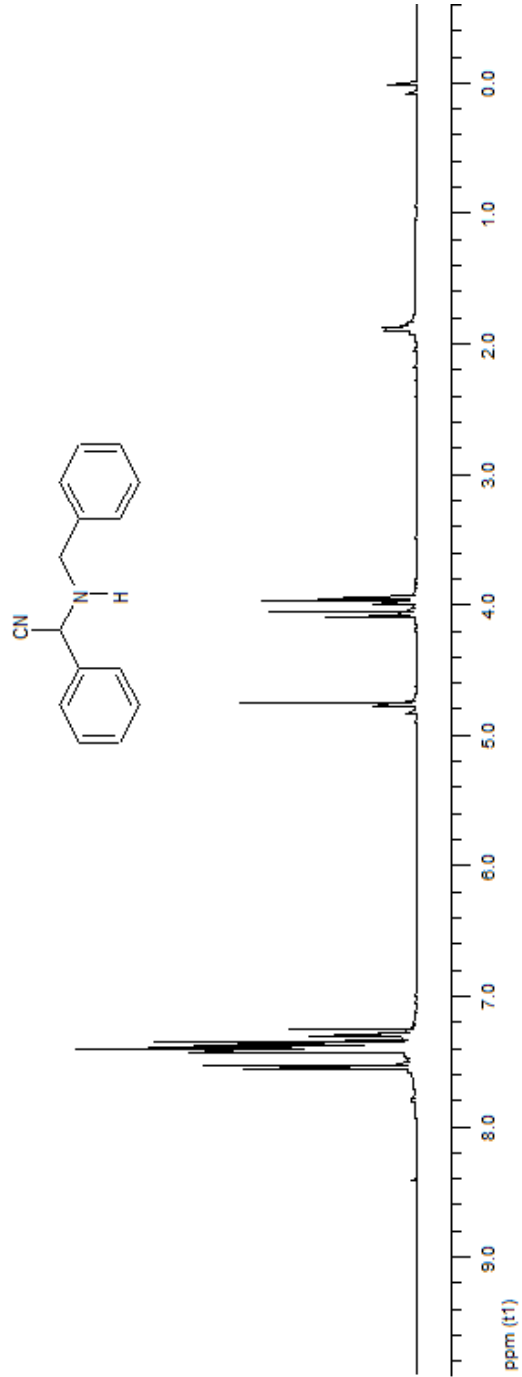
3.4.1.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): $\nu = 3318$ (N-H gerilimi), 3058 ve 3030 (aromatik =C-H gerilimleri), 2920 ve 2872, (alifatik C-H gerilimleri), 2225 (C≡N gerilimi), 1602 (N-H düzlem içi eğilimi), 1494 (aromatik C=C gerilimi), 1453 (alifatik düzlem içi C-H eğilimi) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.87 (brs, 1H, NH), 3.96 (d, *J*= 12.95 Hz, 1H, CH_APh), 4.06 (d, *J*= 12.95 Hz, 1H, CH_BPh), 4.75 (s, 1H, CHCN), 7.28-7.42 (m, 8H, ArH), 7.54 (brd, *J*= 7.10 Hz, 2H, ArH) ppm [78].

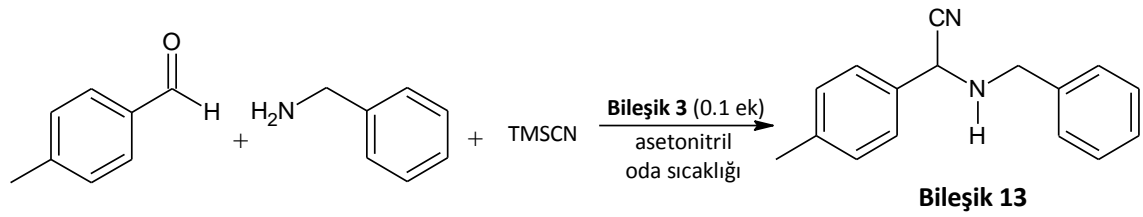


Şekil 3.30 Bileşik 12'nin FTIR (ATR) spektrumu



Şekil 3.31 Bileşik 12'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

3.4.2 2-(Benzilamino)-2-p-tolilasetonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 13, C₁₆H₁₆N₂)



p-Tolualdehit ve benzilamin genel yöntemde belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. TLC kontrolleri sonucunda reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı görüldü. Etil asetat/*n*-hekzan (1:1) çözücü karışımıyla yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırma sonucunda **Bileşik 13** elde edildi.

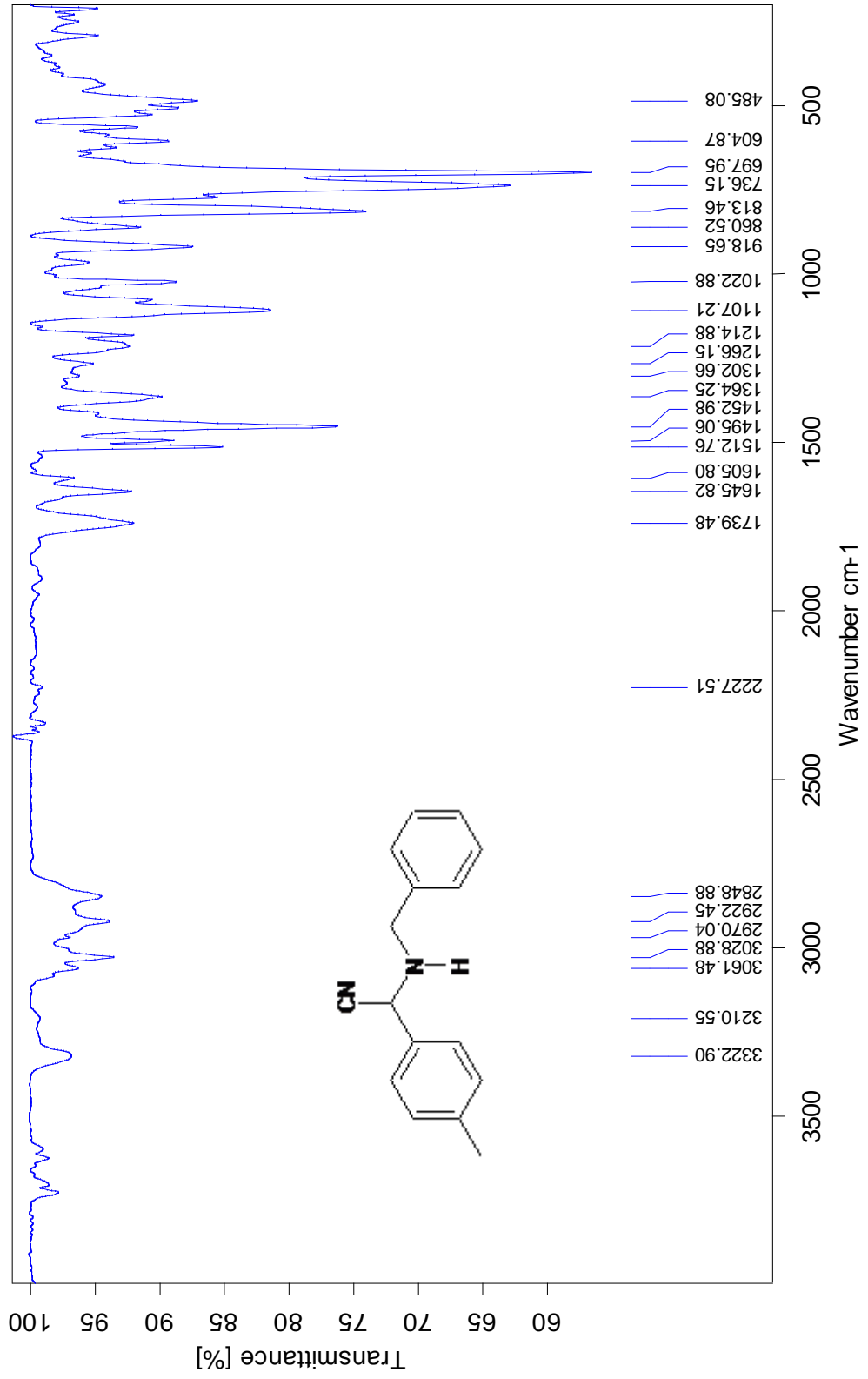
Verim: % 89, Renksiz yağ, [lit. Renksiz yağ; 77].

$[\alpha]_D^{20} = +2.15^\circ$ ($c = 1.8$, CHCl₃)

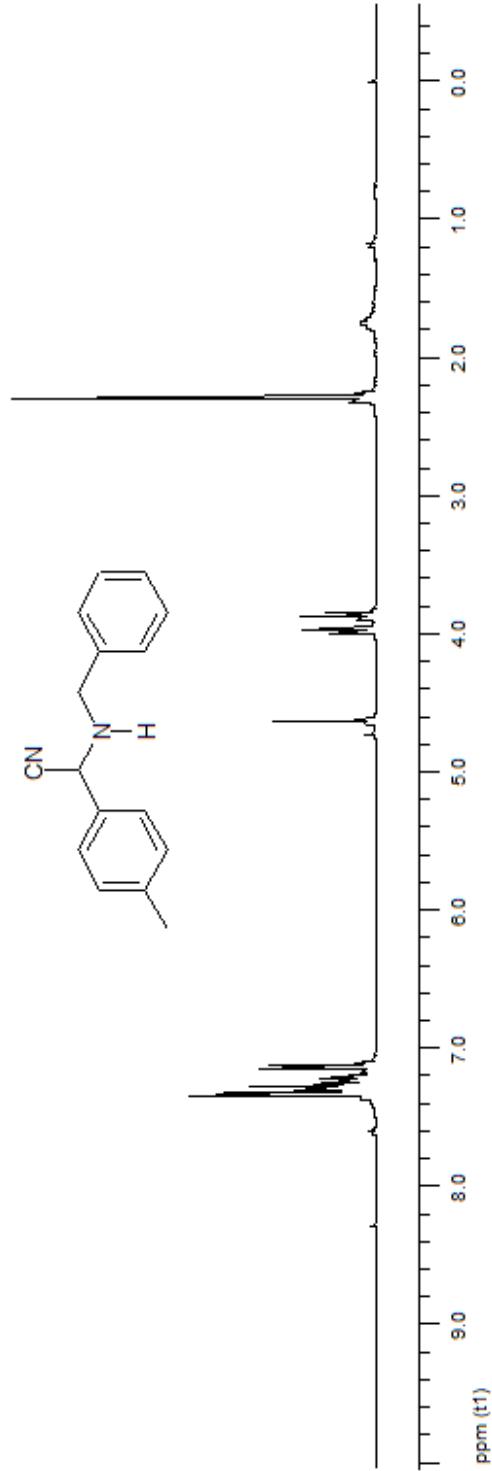
3.4.2.1 Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): $\nu = 3322$ (N-H gerilimi), 3061 ve 3028 (aromatik =C-H gerilimi), 2970 ve 2922 (alifatik C-H gerilimleri), 2227 (C≡N gerilimi), 1605 (N-H düzlem içi eğilimi), 1495 (aromatik C=C gerilimi), 1452 (alifatik düzlem içi C-H eğilimi) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.74 (brs, 1H, NH), 2.28 (s, 3H, CH₃), 3.86 (d, $J = 13.00$ Hz, 1H, CH_APh), 3.97 (d, $J = 13.00$ Hz, 1H, CH_BPh), 4.63 (s, 1H, CHCN), 7.12-7.34 (m, 9H, ArH) ppm [78].

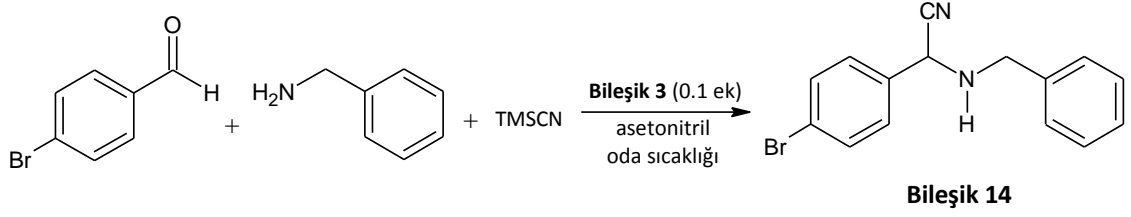


Şekil 3.32 Bileşik 13'ün FTIR (ATR) spektrumu



Şekil 3.33 Bileşik 13'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

3.4.3 2-(Benzilamino)-2-(4-bromofenil)asetonitril Bileşığının Sentezi (Bileşik 14, C₁₅H₁₃N₂Br)



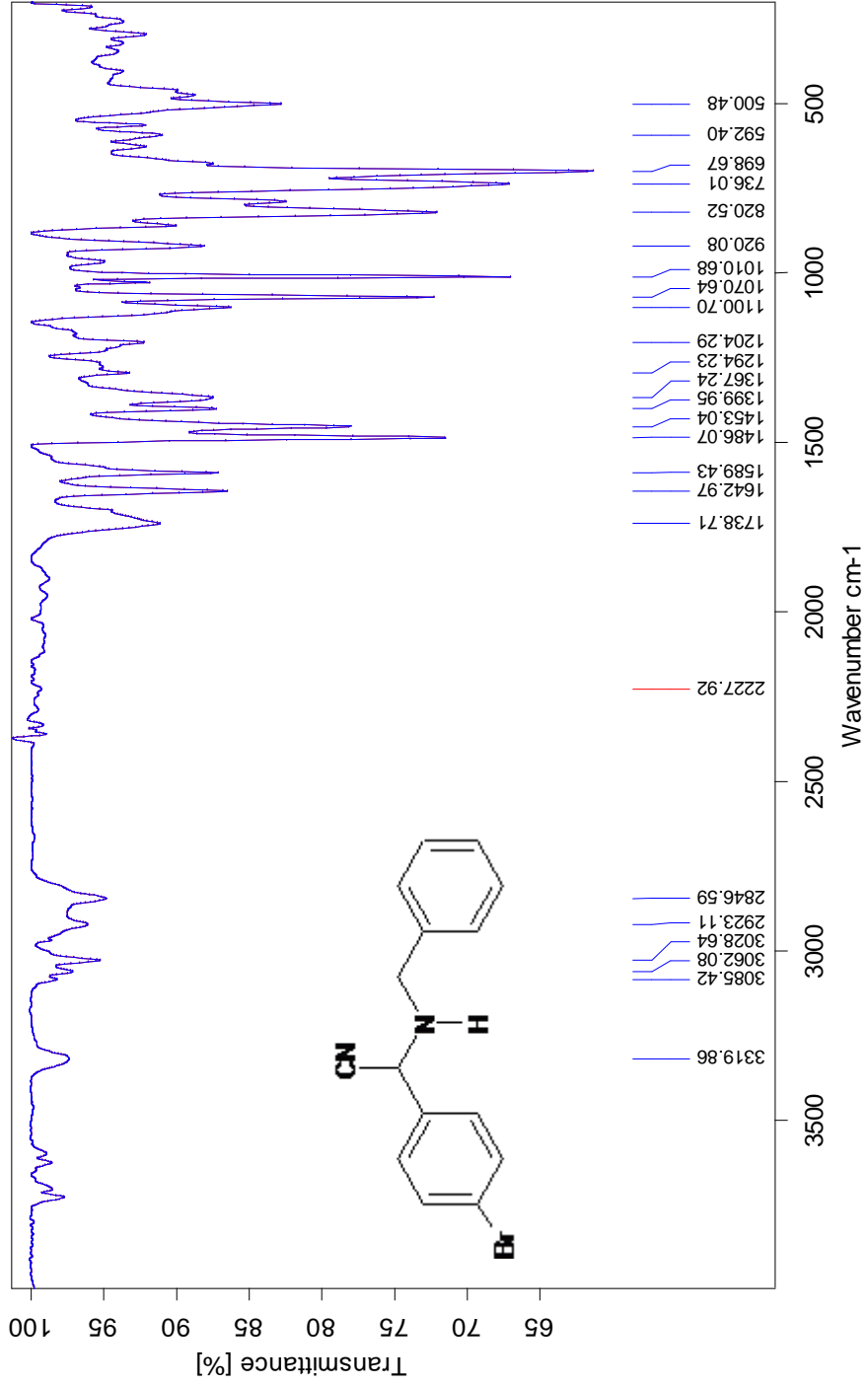
p-Bromobenzaldehit ve benzilamin genel yöntemde belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. TLC kontrolleri sonucunda reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı görüldü. Etil asetat/*n*-hekzan (1:1) çözücü karışımıyla yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırma sonucunda **Bileşik 14** elde edildi.

Verim: % 79, Renksiz yağ, [lit. Açık sarı yağ; 79].

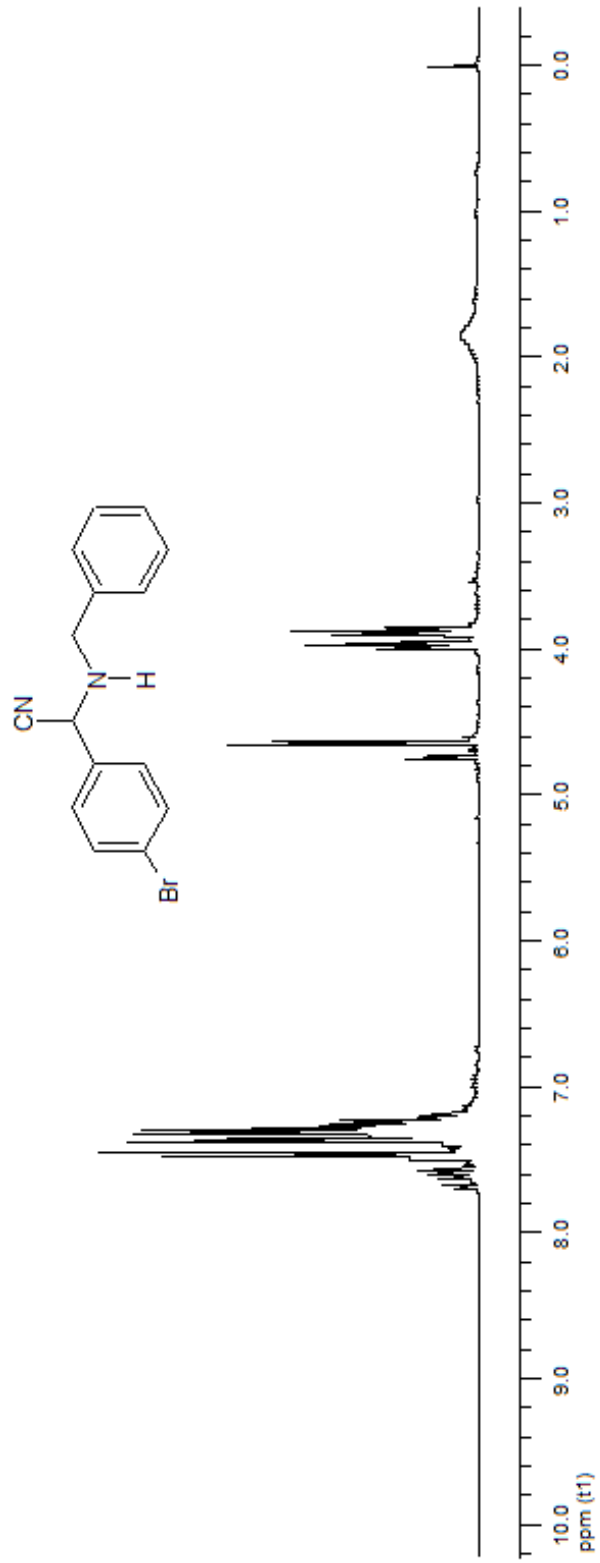
3.4.3.1 Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): $\nu = 3319$ (N-H gerilimi), 3062 ve 3028 (aromatik =C-H gerilimleri), 2923 (alifatik C-H gerilimi), 2227 (C≡N gerilimi), 1589 (N-H düzlem içi eğilimi), 1486 (aromatik C=C gerilimi), 1453 (alifatik düzlem içi C-H eğilimi) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.84 (brs, 1H, NH), 3.87 (d, $J = 12.95$ Hz, 1H, CH_APh), 3.97 (d, $J = 12.95$ Hz, 1H, CH_BPh), 4.64 ve 4.73 (s, 1H, CHCN, rotamerler), 7.23-7.32 (m, 5H, ArH), 7.35 (d, $J = 8.35$ Hz, 2H, ArH), 7.46 (d, $J = 8.50$ Hz, 2H, ArH) ppm.

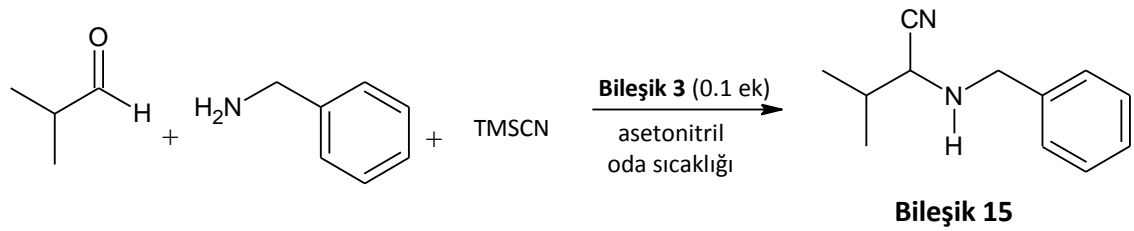


Şekil 3.34 Bileşik 14'ün FTIR (ATR) spektrumu



Şekil 3.35 Bileşik 14'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

3.4.4 2-(Benzilamino)-3-metilbutannitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 15, C₁₂H₁₆N₂)



İsobütiraldehit ve benzilamin genel yöntemde belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. TLC kontrolleri sonucunda reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı görüldü. Etil asetat/n-hekzan (1:1) çözücü karışımıyla yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırma sonucunda **Bileşik 15** elde edildi.

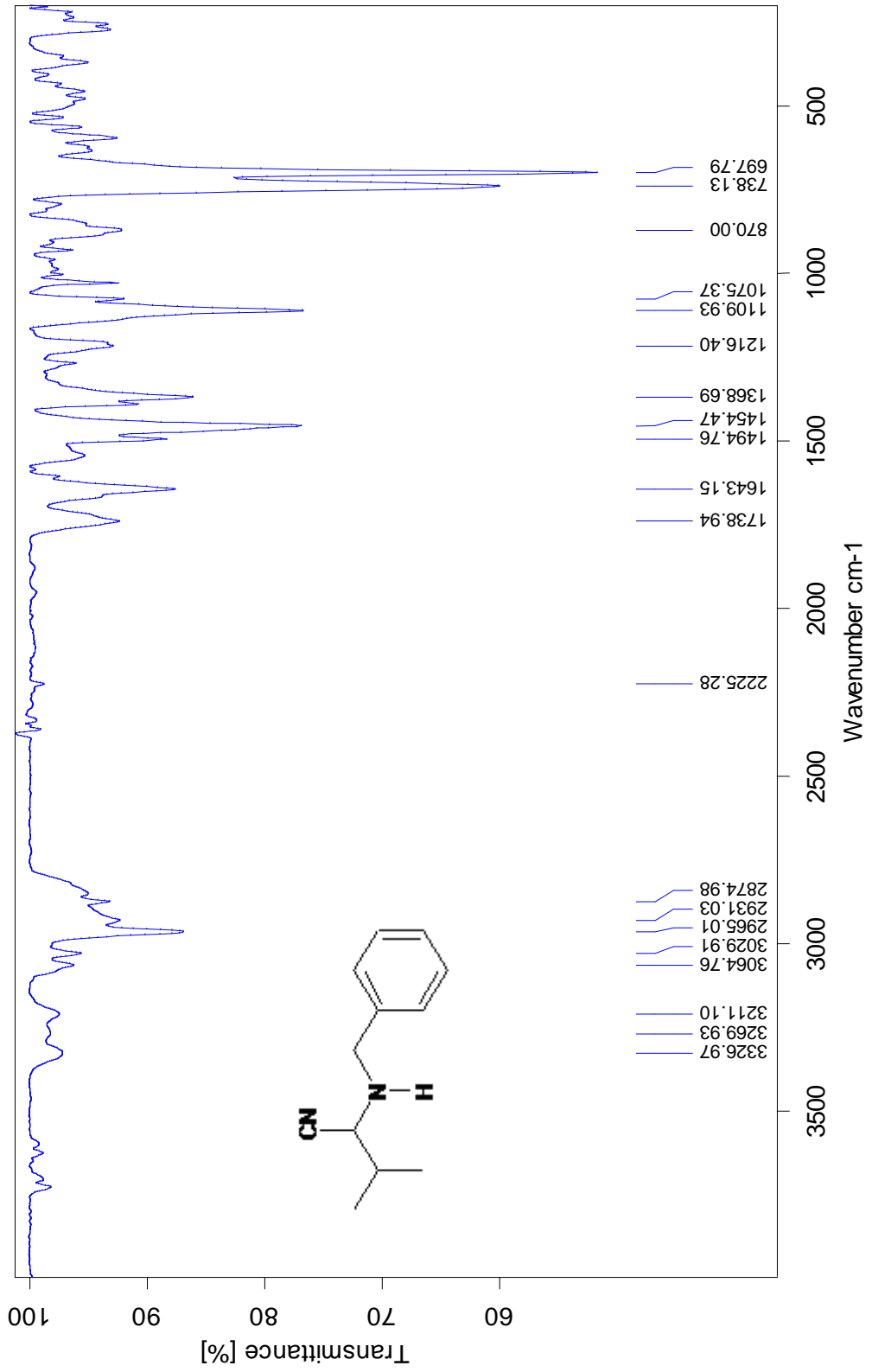
Verim: % 49, renksiz viskoz sıvı [lit. Renksiz yağ, 80].

$$[\alpha]_D^{20} = +1.02^\circ \text{ (c = 1.9 g/ 100 mL, CHCl}_3\text{)}$$

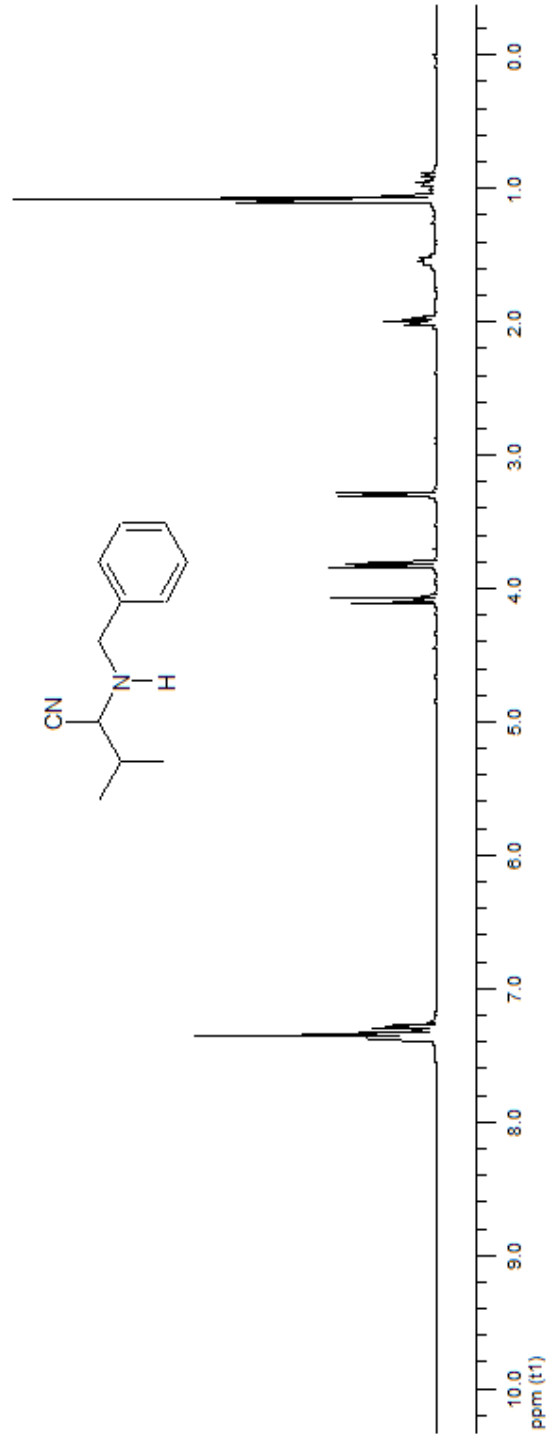
3.4.4.1 Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): $\nu = 3326$ (N-H gerilimi), 3064 ve 3029 (aromatik =C-H gerilimleri), 2965 ve 2931 (alifatik C-H gerilimleri), 2225 (C≡N gerilimi), 1494 (aromatik C=C gerilimi), 1454 (alifatik düzlem içi C-H eğilimi) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.07 (d, $J = 4.60$ Hz, 3H, CH₃), 1.08 (d, $J = 4.55$ Hz, 3H, CH₃), 1.53 (brs, 1H, NH), 1.96-2.03 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.28 (d, $J = 6.00$ Hz, 1H, CHCN), 3.81 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, CH_APh), 4.08 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, CH_BPh), 7.24-7.37 (m, 5H, ArH) ppm [81].

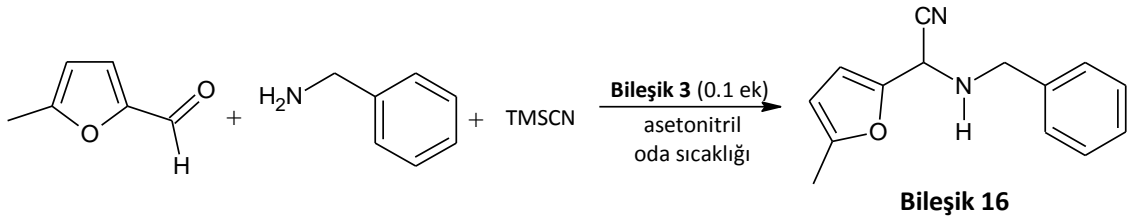


Şekil 3.36 Bileşik 15'in FTIR (ATR) spektrumu



Şekil 3.37 Bileşik 15'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

3.4.5 2-(Benzilamino)-2-(5-methylfuran-2-il)asetonitril Bileşğinin Sentezi (Bileşğ 16, C₁₄H₁₄N₂O)



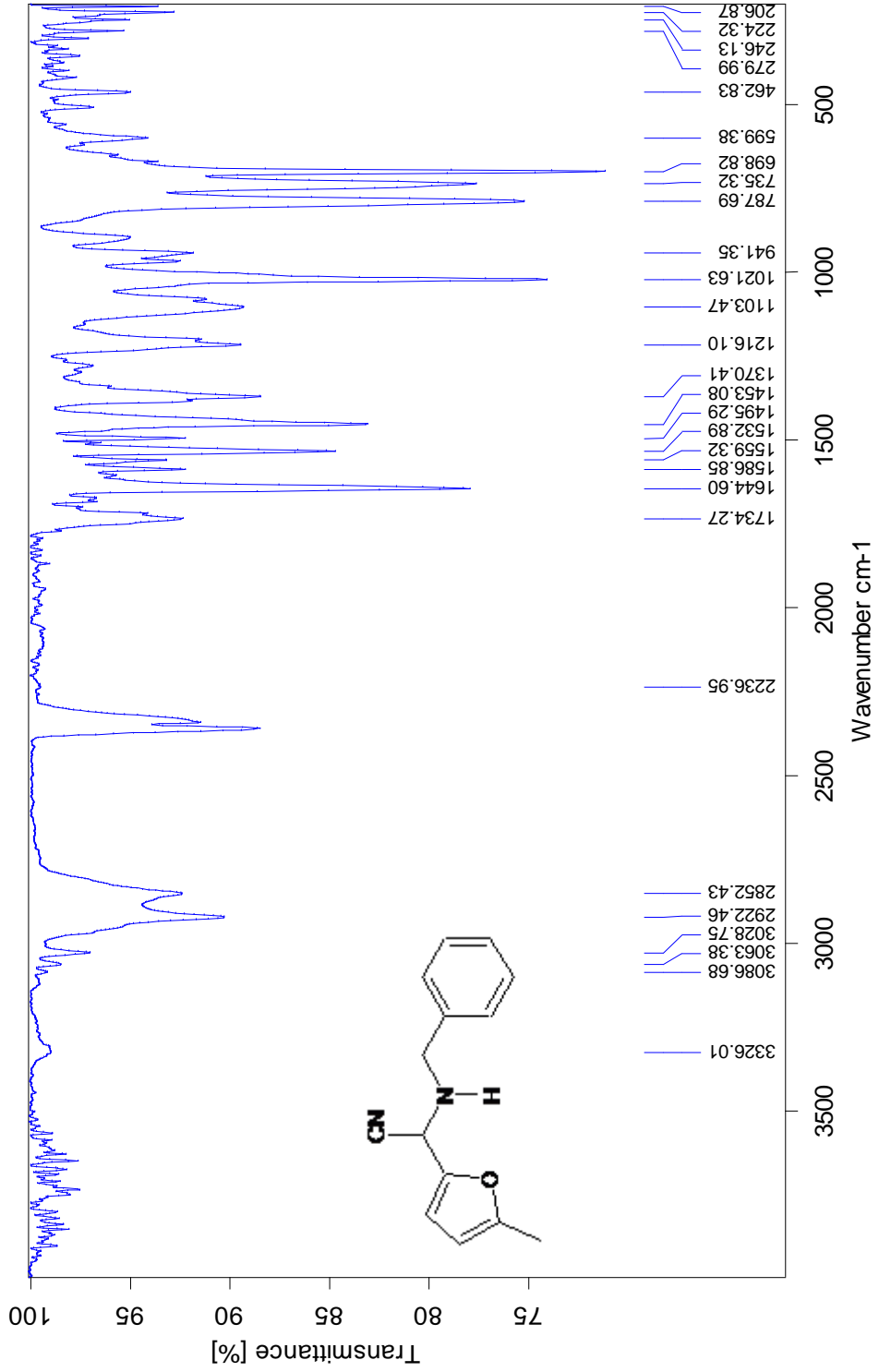
5-Metilfurfural ve benzilamin genel yöntemde belirtildiğı üzere reaksiyona sokuldu. TLC kontrolleri sonucunda reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı görüldü. Etil asetat/n-hekzan (1:2) çözücü karışımıyla yapılan alümina kolon kromatografisi ile saflaştırma sonucunda **Bileşğ 16** elde edildi.

Verim: % 48, Renksiz yağ.

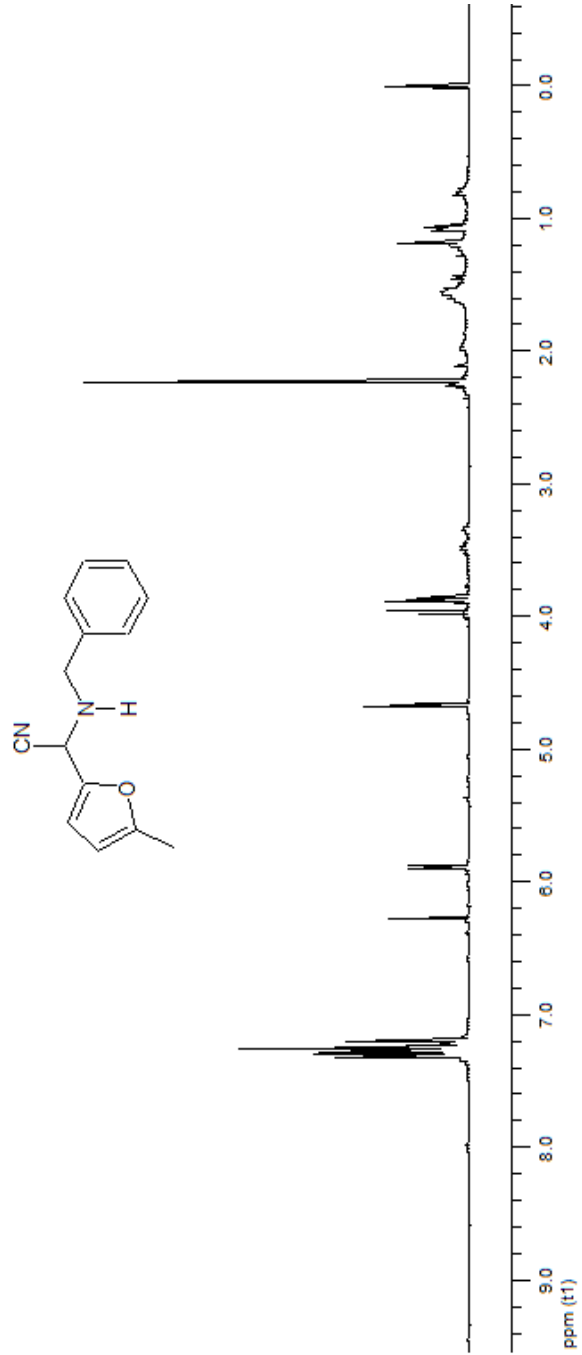
3.4.5.1 Bileşğ 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3326 (N-H gerilimi), 3063 ve 3028 (aromatik =C-H gerilimleri), 2922, 2852 (alifatik C-H gerilimleri), 2236 (C≡N gerilimi), 1586 (N-H düzlem içi eğilimi), 1495 (aromatik C=C gerilimi), 1453 (alifatik düzlem içi C-H eğilimi) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.54 (brs, 1H, NH), 2.22 (s, 3H, CH₃), 3.86 (d, J = 12.92 Hz, 1H, CH_APh), 3.96 (d, J = 12.92 Hz, 1H, CH_BPh), 4.66 (s, 1H, CHCN), 5.88 (d, J = 3.15 Hz, 1H, furan H), 6.27 (d, J = 3.15 Hz, 1H, furan H), 7.22-7.32 (m, 5H, ArH) ppm.



Şekil 3.38 Bileşik 16'nın FTIR (ATR) spektrumu



Şekil 3.39 Bileşik 16'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

BÖLÜM 4

TARTIŞMA VE SONUÇ

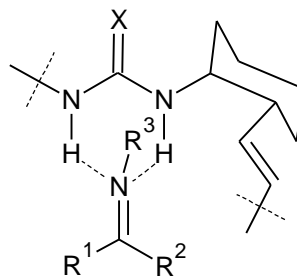
Yapılarında sekonder amin ve siyano grubu içeren bifonksiyonel yapıdaki α -aminonitriller biyolojik ve sentetik açıdan son derece yararlı araürünlerdir. Özellikle nitrilin aside hidrolizi sonucu bir α -amino asit oluşumu organik kimyacıların ve biyokimyacıların gittikçe artan bir ilgisini çekmiş ve Strecker'in ilk sentezinden yaklaşık 160 yıl sonra bugün bile popülerliğini korumuştur. Bunun en büyük nedeni aminonitrillerin doğal olan ya da olmayan amino asitlere direkt ve ekonomik bir yol sağlamasıdır. Amino asit öncüsü olmalarının yanı sıra aminonitriller yararlı ve değerli açıl anyon ekivalentleridir. Ayrıca, belirli koşullarda siyanür iyonu kaybettiklerinde doğal bileşiklerin, heterosiklik bileşiklerin ve diğerlerinin sentezinde önemli rol oynayan iminyum iyonu ekivalenti olarak davranırlar [1],[2],[3]. Bunun yanı sıra 1,2-diaminler ile imidazoller, piroller, kinolonlar, pirazinonlar gibi azot içeren çeşitli heterohalkalı bileşikler ve çeşitli biyolojik aktif bileşikler için yararlı başlangıç maddeleri olan bifonksiyonel bileşikler olmaları ve çeşitli biyolojik aktif bileşiklerin yapısında yer almaları aminonitrillerin önemini arttırmaktadır.

Aminonitrillerin biyolojik sistemler için önemli olan bileşiklerin elde edilmesinde öncü olmaları nedeniyle özellikle asimetric sentezleri büyük önem taşımaktadır. Asimetric aminonitril sentezleri için iki farklı strateji geliştirilmiştir. Bunlardan birincisi kiral öncü veya yardımcı kullanımı, diğeri ise kiral katalizörlerin kullanımınıdır. Özellikle son yıllarda metal içeren ya da içermeyen kiral katalizörlerin kullanımı araştırmacıların ilgi odağı olmuş ve bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Aminonitril sentezlerinde kullanılan organokatalizörler çeşitli yollarla aktivasyon göstermektedir. Bunlar arasında en önemli

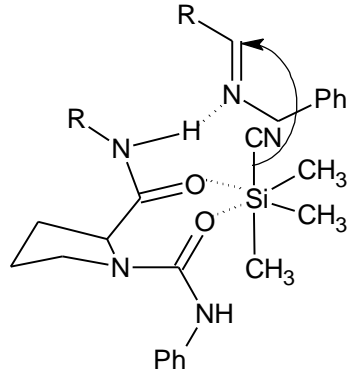
aktivasyon yöntemi hidrojen bağı etkileşimleri ile olmaktadır. Hidrojen bağı ile aktivasyon gösteren Brosted asitleri, protonlanmış amonyum tuzları, üre ve tiyoüreler, diketopiperazin türevleri gibi pek çok organokatalizör başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Ancak bu katalizörlerin pek çoğunun karmaşık yapılaraya sahip bileşikler olmaları ve çok basamaklı sentezlerle elde edilebilmeleri, sentezi kolay, küçük moleküllerin geliştirilmesini gündeme getirmiştir. Basit organik moleküllerin asimetric aminonitril sentezinde kullanıldığı az sayıda çalışma literatürde yer almaktadır [82], [83].

Prolin ve türevlerinin etkin asimetric katalizörler olmaları nedeniyle asimetric sentezde önemli bir yere sahip oldukları görülmektedir. Özellikle ucuz, kolay bulunabilir, toksik olmayan bir bileşik olması prolin ve türevlerinin ilgi çekici katalizörler olmasını sağlamış ve yapılan çalışmalarda özellikle aldol kondenzasyonu ve Michael reaksiyonu gibi pek çok reaksiyonda etkili bir şekilde kullanılabilecekleri gösterilmiştir.

Yapılan literatür çalışmalarında, bir organokatalizörde aranan pek çok özelliğe sahip olmasına rağmen prolin ve türevlerinin asimetric aminonitril sentezi için katalizör olarak incelenmediği görülmüştür. Bu tez çalışmasında asimetric Strecker reaksiyonunda uygun fonksiyonel gruplarla daha etkin katalitik etkiye sahip olabileceği düşünülen prolin temelli basit organokatalizörlerin planlanarak sentezlenmesi ve Strecker reaksiyonunda etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Yapılan literatür çalışmalarında üre yapısını içeren büyük molekülü organokatalizörlerin üç bileşenli Strecker reaksiyonunda hidrojen bağı etkileşimi ile iyi enansiyoselektiviteler gösterdiği görülmüştür (Şekil 4.1) [11].

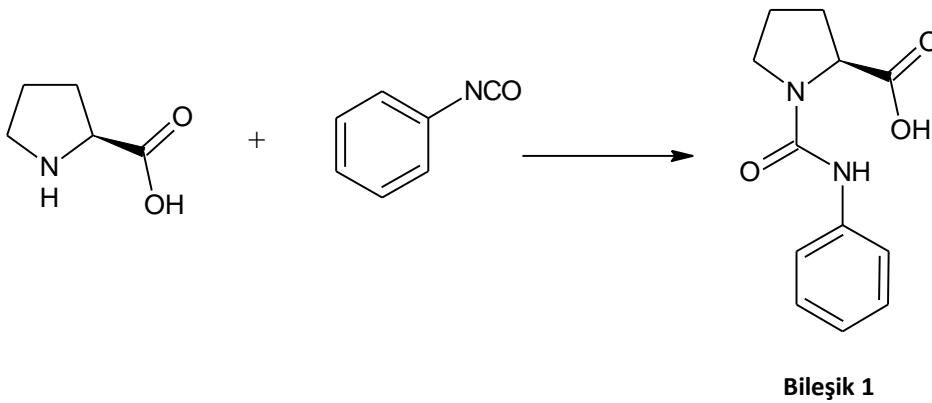


Şekil 4.1 Üre hidrojen-bağı etkileşimleri için literatürde önerilen model



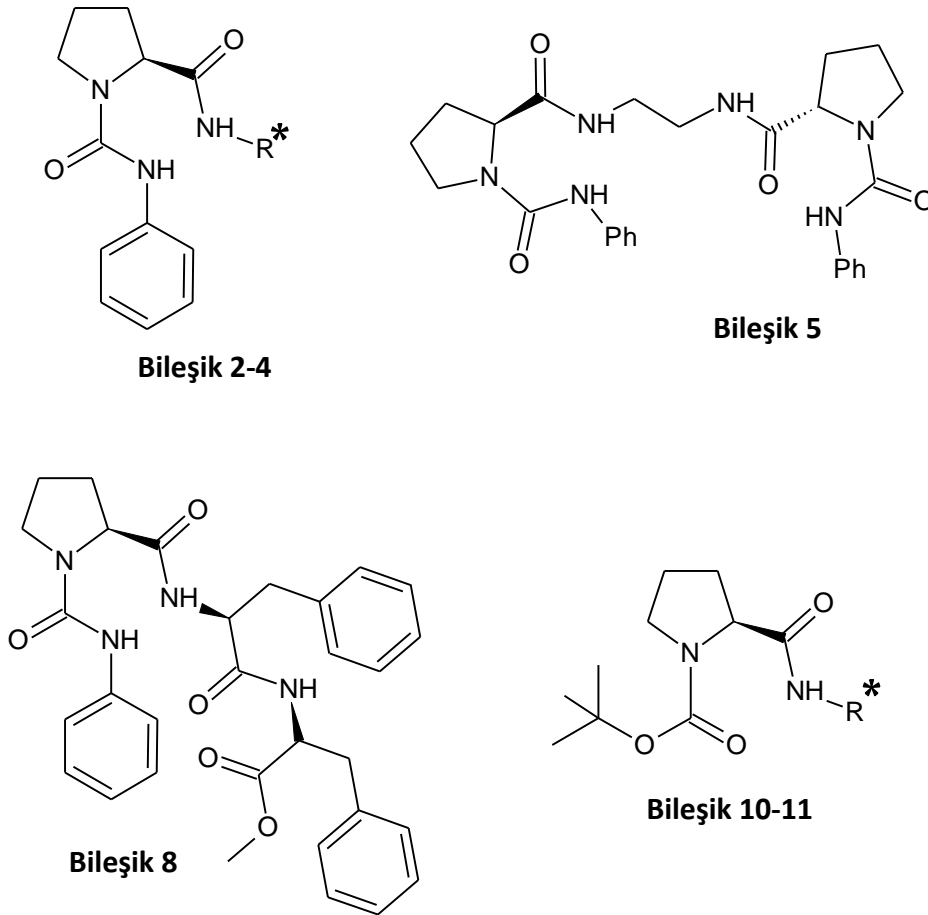
Şekil 4.2 Planlanan prolinamid bileşikleri için önerilen geçiş aşaması

Çalışmanın ilk aşamasında, literatür bilgilerinin ışığında Şekil 4.2’de görülen geçiş halinde olduğu gibi hidrojen bağı etkileşimi ile üç bileşenli Strecker reaksiyonunda önemli bir asimetrik indüksiyona yol açacağı düşünülen ve literatürde yer almayan beş adet prolinamid ve üre yapısını bir arada bulunduran, optikçe saf bifonksiyonel organokatalizörün (**Bileşik 2-5 ve 8**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Bunun yanı sıra karşılaştırma amacıyla iki farklı Boc-korunmuş prolinamid bileşiği de (**Bileşik 10-11**) sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin sentezi için optimum koşulların belirlenebilmesi amacıyla pek çok ön çalışma yapılmış ve bileşiklerin sentezi yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada L-prolinin fenilizosiyanat ile reaksiyonundan 1-(fenilkarbamoyl)pirolidin-2-karboksilik asidin (**Bileşik 1**) [84] sentezi gerçekleştirilmiştir.



Daha sonra bu bileşiğin amidleşme reaksiyonundan yararlanarak hedeflenen beş yeni kiral katalizörün (**Bileşik 2-5 ve 8**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Amidleşme reaksiyonlarının gerçekleştirilmesinde uygun katalizörün ve reaksiyon şartlarının belirlenmesi için bir dizi çalışma yapılmıştır. Reaksiyonların DCC ve HOBt varlığında susuz THF içinde en etkin şekilde gerçekleştiği görülmüştür. **Bileşik 2-5**, **Bileşik 1**’in

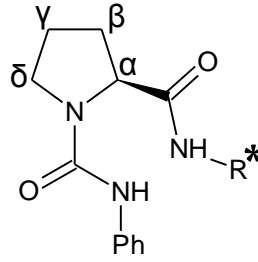
amitleşme reaksiyonundan tek basamakta sentezlenmiştir. **Bileşik 8** ise fenilalanin metil ester ile amitleşme reaksiyonu ile elde edilen **Bileşik 6**'nın literatürde belirtilen yöntem [73] göre hidrolizinin ardından gerçekleştirilen ikinci amitleşme ile elde edilmiştir. Ortamdan izole edilmelerinin ardından uygulanan kolon kromatografisi çalışmaları ile saflaştırılan bileşiklerin yapı aydınlatma çalışmalarına başlanmış, IR ve $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelenerek yapıları doğrulanmıştır. Elde edilen yeni bileşiklerin yapıları Şekil 4.3'de yer almaktadır.



Şekil 4.3 Sentezlenen prolin türevlerinin yapıları

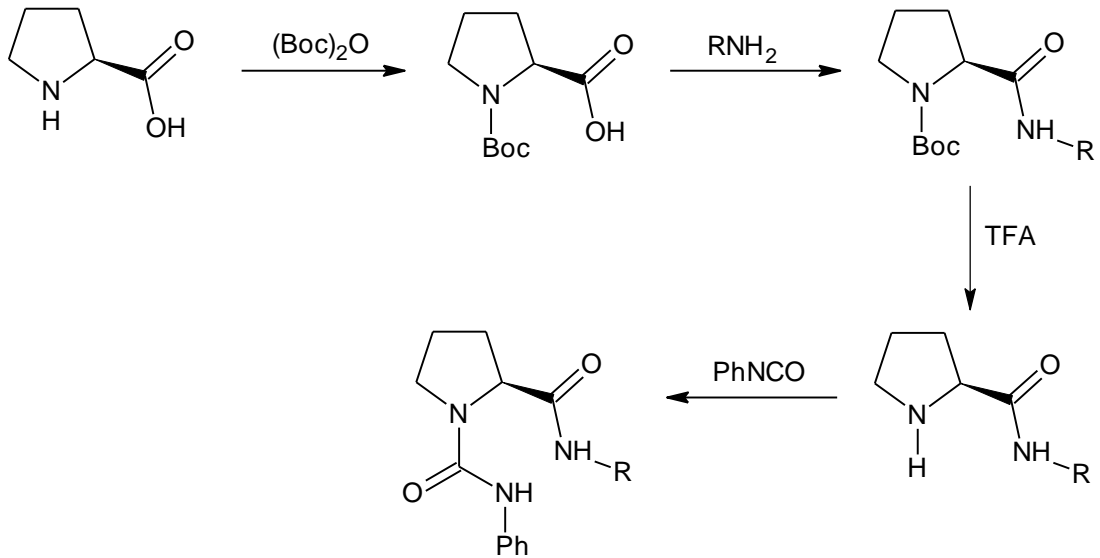
Bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde NH grubuna ait gerilim pikleri $3384\text{-}3263\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil gruplarına ait gerilim pikleri ise $1741\text{-}1591\text{ cm}^{-1}$ de kaynak verilerle uyumlu olarak beklenen yerlerde gözlenmiştir [85], [86]. Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında da prolin halkasında yer alan α -protonunun $4.21\text{-}4.58\text{ ppm}$ de geniş dubletler şeklinde, β -protonlarının $1.78\text{-}2.04$ ve $2.12\text{-}2.42\text{ ppm}$ de genellikle multiyet şeklinde, γ -protonlarının $1.67\text{-}1.73$ ve $1.78\text{-}2.06\text{ ppm}$ de genellikle multiyet olarak ve

δ -protonlarının da 3.14-3.47 ve 3.49-3.59 ppm de multiyet şeklinde rezonans olduğu gözlenmiştir:

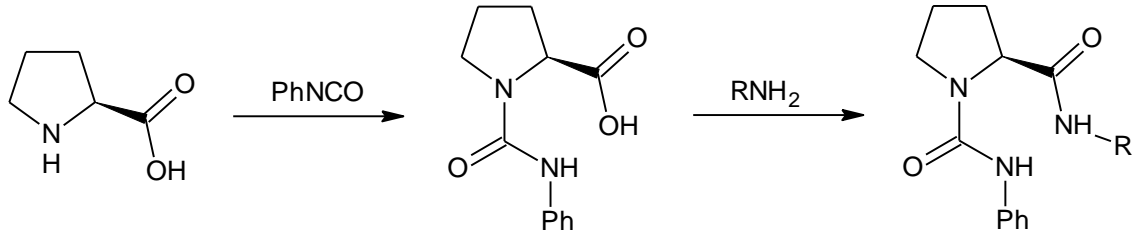


Diğer gruplara ait pikler ise literatürle uyumlu olarak beklenen yerlerde gözlenmiştir [87]. Bileşiklerin LC-MS spektrumları da molekül ağırlıklarını doğrulamıştır.

Prolinamid ve üre yapısını bir arada bulunduran bileşiklerle ilgili literatürde bulunan az sayıdaki çalışmaya bakıldığında bu bileşiklerin önemli biyolojik aktiviteler gösterdiği görülmektedir [88], [89], [90]. Literatürde bu bileşiklerin sentezi prolinin Boc koruması, amidleşme, korumanın kaldırılması ve üre fonksiyonunun katılması şeklinde dört basamakta gerçekleştirilmektedir (Şekil 4.4). Bu tez çalışmasında ise bileşiklerin sentezi iki basamakta yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.5).



Şekil 4.4 Prolinamid ve üre yapısını bir arada bulunduran bileşiklerin literatürde verilen sentez şeması



Şekil 4.5 Prolinamid ve üre yapısını bir arada bulunduran bileşiklerin genel sentez şeması

Boc-Korunmuş prolinamid türevleri (**Bileşik 10-11**) de prolinin Boc ile korunmasının ardından aynı koşullarda gerçekleştirilen amitleşme reaksiyonları ile sentezlenmiştir. Literatürde bilinen bu bileşiklerin yapıları IR ve $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri ile doğrulanmıştır [76], [91], [92].

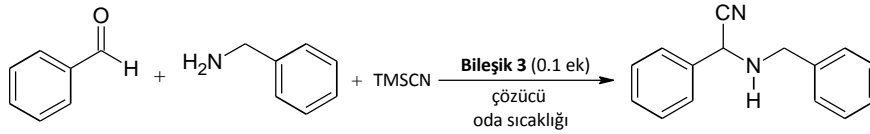
Daha sonra sentezlenen prolinamid türevlerinin üç bileşenli Strecker reaksiyonundaki etkinliği incelenmiştir. Model olarak seçilen benzilamin, benzaldehit ve TMSCN'nin diklorometan içindeki reaksiyonu prolinamid türevlerinin katalitik miktarlarının varlığında çeşitli sıcaklıklarda incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.1'de verilmiştir. İncelenen bileşikler arasında çok düşük olmasına rağmen **Bileşik 3**'ün oda sıcaklığında en iyi enansiyoseçiciliği verdiği görülmüştür. Elde edilen aminonitril bileşiğinin enansiyomerik fazlalığı (*S*)-(+)-10-kamforsülfonik asit kiral kaydırıcı reaktifi varlığında alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumundan hesaplanmıştır. Burada üründe bulunan CHCN protonuna ait pikin kiral kaydırıcı ile oluşan diastereomerlerde farklı alanlarda rezonans olmasından yararlanılmıştır. Çevirme açısı ölçümleri de hesaplanan ee değerlerini desteklemektedir. Bu nedenle daha sonra yapılan tüm çalışmalarda çevirme açısı ölçümleri kullanılmıştır. Bir sonraki aşamada, enansiyoseçiciliği ve verimi arttırabilmek amacıyla **Bileşik 3** katalizörlüğünde reaksiyon çeşitli çözücüler ve katkı olarak benzoik asit denenmiştir. Bu çalışmalarda en iyi verimin asetonitril içerisinde yapılan çalışmalarda elde edildiği Çizelge 4.2'de yer alan sonuçlardan görülmektedir. En yüksek ee değerinin diklorometan içinde yapılan denemeden elde edilmiş olmasına rağmen önemli bir enansiyoseçicilik olmaması nedeniyle daha sonraki reaksiyonlar en yüksek verimin elde edildiği asetonitril içinde gerçekleştirilmiştir. Asetonitril içinde katalizör kullanmadan yapılan denemelerde ulaşılan verim % 65'tir.

Çizelge 4.1 Prolinamid bileşikleri ile gerçekleştirilen Strecker reaksiyonlarından elde edilen sonuçlar



Katalizör	Sıcaklık	Verim(%)	[α] değerleri
Bileşik 2	Oda sıcaklığı	80	+2.40
Bileşik 3	Oda sıcaklığı	66.6	+5.73
	-10 °C,	37.5	+1.62
	-30 °C	49.6	0
Bileşik 4	Oda sıcaklığı	78	+2.38
Bileşik 5	Oda sıcaklığı	58.8	+2.0
Bileşik 8	Oda sıcaklığı	81.8	0
Bileşik 10	Oda sıcaklığı	28.1	+1.95
Bileşik 11	Oda sıcaklığı	86	0

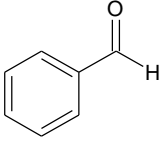
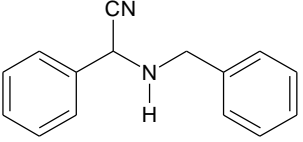
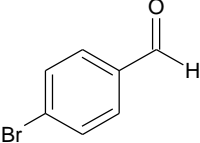
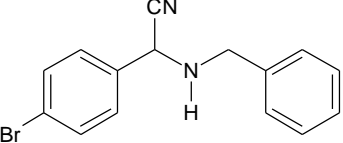
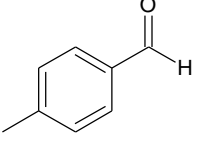
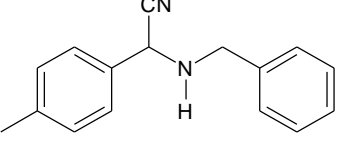
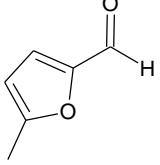
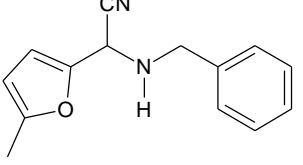
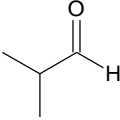
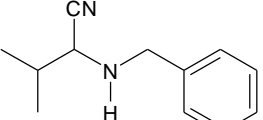
Çizelge 4.2 Bileşik 3 varlığında gerçekleştirilen reaksiyonlarda çözücü etkisi



Çözücü	Katkı	Verim (%)	[α] değerleri
Diklorometan	-	66,6	+5,73
Metanol	-	71,2	+3,23
Asetonitril	-	98,9	+3,11
Asetonitril	Benzoik asit	60,1	+2,70
THF	-	70.5	0
Toluen	-	26.1	+5,33
1,2-Dikloroetan	-	71.8	+3,63

Belirlenen optimum koşulları kullanarak çeşitli aldehitlerin benzilamin ve TMSCN ile olan tek kap üç bileşenli reaksiyonu iyi verimlerle gerçekleştirilmiştir (Çizelge 4.3). Alifatik bir aldehit olan izobutiraldehit ile orta derecede bir verime ulaşılmıştır. Literatürde yer almayan 2-(benzilamino)-2-(5-metilfuran-2-il)asetonitril bileşiğinde ise verim düşüktür. Bunun nedeni bileşiğin kararsız olması nedeniyle izolasyon ve saflaştırma sırasında yaşanan kayıplardır. Elde edilen bileşiklerde katalizörün herhangi bir asimetrik indüksiyona yol açmadığı görülmüştür.

Çizelge 4.3 Sentezlenen aminonitril bileşikleri

Aldehit	Ürün	Reaksiyon süresi	Verim (%)
		24 s.	98
		24 s.	84
		24 s.	89
		24 s.	48
		24 s.	49.5

Sonuç olarak, üre ve prolinamit yapısını bir arada bulunduran, biyolojik olarak aktif olabilecek ve literatürde yer almayan beş adet yeni bileşiğin sentezi literatürdekine göre çok daha kısa bir yolla ve yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin aminonitril sentezinde hidrojen bağı etkileşimiyle etkin olacağı düşünülmüş ve

benzilaminin benzaldehit ve TMSCN ile olan reaksiyonundaki etkinlikleri incelenmiştir. Ayrıca, Boc-korunmuş iki adet prolinamidin aynı reaksiyondaki aktivitesi de karşılaştırılmıştır. Özellikle **Bileşik 3**'ün yüksek verimlerle reaksiyonu katalizlediği, ancak belirlenen koşullarda herhangi bir asimetrik indüksiyona yol açmadığı görülmüştür.

KAYNAKLAR

-
- [1] Wang, J., Liu, X. ve Feng, X., (2011). "Asymmetric Strecker Reactions", *Chemical Reviews*, 111: 6947–6983.
- [2] Enders, D. ve Shilvock, J.P., (2000). "Some Recent Applications of α -Aminonitrile Chemistry", *Chemical Social Reviews*, 29: 359-373.
- [3] Shafran, Y.M., Bakulev, V.A. ve Mokrushin, V.S., (1989). "Synthesis and Properties of α -Aminonitriles", *Russian Chemical Reviews*, 58(2): 148-192.
- [4] Scott, J.D. ve Williams, R.M., (2002). "Chemistry and Biology of the Tetrahydroisoquinoline Antitumor Antibiotics", *Chemical Reviews*, 102: 1669-1730.
- [5] Fleming, F.F., Lihua, Y., Ravikumar, P.C., Funk, L. ve Shook, B.C., (2010). "Nitrile-Containing Pharmaceuticals: Efficacious Roles of the Nitrile Pharmacophore", *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(22): 7902-7917.
- [6] Das, B.C., Anguiano, J. ve Mahalingam, S.M., (2009). "Design and Synthesis of α -Aminonitrile-Functionalized Novel Retinoids", *Tetrahedron Letters*, 50: 5670-5672.
- [7] Merlani, M.I., Amiranashvili, L.S., Mulkidzhanyan, K.G. ve Shelar, A.R., (2008). "Synthesis and Antitumor Activity of Some 5α -Steroid Derivatives", *Chemistry of Natural Compounds*, 44(6): 819-820.
- [8] Iyer, M.S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M.,(1996). "Asymmetric Catalysis of the Strecker Amino Acids Synthesis by a Cyclic Dipeptide", *Journal American Chemical Society*, 118: 4910,4911.
- [9] Gröger, H., (2003). "Catalytic Enantioselective Strecker Reactions and Analogous Synthesis", *Chemical Reviews*, 103: 2795-2827.
- [10] Nájera, C. ve Sansano, J.M., (2007). "Catalytic Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids", *Chemical Reviews*, 107: 4584-4671.
- [11] Merino, P., Marqué-López, M., Tejero, T. ve Herrera, R.P., (2009). "Organocatalyzed Strecker Reactions", *Tetrahedron*, 65: 1219-1234.
- [12] Yet, L., (2001). "Recent Developments in Catalytic Asymmetric Strecker-Type Reactions", *Angewandte Chemie International Edition*, 40: 875.

- [13] Spino, C., (2004). "Recent Developments in the Catalytic Asymmetric Cyanation of Ketimines", *Angewandte Chemie International Edition*, 43: 1764-1766.
- [14] Connon, S. J., (2008). "The Catalytic Asymmetric Strecker Reaction: Ketimines Continue to Join the Fold", *Angewandte Chemie International Edition*, 47: 1176-1178.
- [15] Negru, M., Schollmeyer, D. ve Kunz, H., (2007). "Enantioselective Strecker Reaction Catalyzed by an Organocatalyst Lacking a Hydrogen-Bond-Donor Function", *Angewandte Chemie International Edition*, 46: 9339-9341.
- [16] Takamura, M., Hamashima, Y., Usuda, H., Kanai, M. ve Shibasaki, M., (2000). "A Catalytic Asymmetric Strecker-Type Reaction Promoted by Lewis Acid-Base Bifunctional Catalyst", *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 48(10): 1586-1592.
- [17] Kato, N., Suzuki, M., Kanai, M. ve Shibasaki, M., (2004). "General and Practical Catalytic Enantioselective Strecker Reaction of Ketoimines: Significant Improvement Through Catalyst Tuning by Protic Additives", *Tetrahedron Letters*, 45: 3147-3151.
- [18] Jiao, Z., Feng, X., Liu, B., Chen, F., Zhang, G. ve Jiang, Y., (2003). "Enantioselective Strecker Reactions Between Aldimines and Trimethylsilyl Cyanide Promoted by Chiral *N,N*-Dioxides", *European Journal of Organic Chemistry*, 19: 3818-3826.
- [19] Ooi, T., Uematsu, Y. ve Maruoka, K., (2006). "Asymmetric Strecker Reaction of Aldimines Using Aqueous Potassium Cyanide by Phase Transfer Catalysis of Chiral Quaternary Ammonium Salts with a Tetranaphthyl Backbone", *Journal of The American Chemical Society*, 128: 2548-2549.
- [20] Vachal, P. ve Jacobsen, E.N., (2002). "Structure-Based Analysis and Optimization of a Highly Enantioselective Catalyst for the Strecker Reaction", *Journal of The American Chemical Society*, 124(34): 10012-10014.
- [21] Ishitani, H., Komiyama, S., Hasegawa, Y. ve Kobayashi, S., (2000). "Catalytic Asymmetric Strecker Synthesis. Preparation of Enantiomerically Pure α -Amino Acid Derivatives from Aldimines and Tributyltin Cyanide or Achiral Aldehydes, Amines and Hydrogen Cyanide Using a Chiral Zirconium Catalyst", *Journal of The American Chemical Society*, 122: 762-766.
- [22] Byrne, J.J., Chavarot, M., Chavant, P.V. ve Vallée, Y., (2000). "Asymmetric Strecker Reactions of Ketimines Catalysed by Titanium-Based Complexes", *Tetrahedron Letters*, 41: 873-876.
- [23] Khan, N.H., Saravanan, S., Kureshy, R.I., Abdi, S.H.R., Sadhukan, A. ve Bajaj, H.C., (2010). "Asymmetric Addition of Trimethylsilyl Cyanide to *N*-Benzylimines Catalyzed by Recyclable Chiral Dimeric V(V) Salen Complex", *Journal of Organometallic Chemistry*, 695: 1133-1337.
- [24] Corey, E.J. ve Grogan, M.J., (1999). "Enantioselective Synthesis of α -Aminonitriles from *N*-Benzhydryl Imines and HCN with a Chiral Bicyclic Guanidine as Catalyst", *Organic Letters*, 1(1): 157-160.

- [25] Karimi, B. ve Zareyee, D., (2009). "Solvent-Free Three Component Strecker Reaction of Ketones Using Highly Recyclable and Hydrophobic Sulfonic Acid Based Nanoreactors", *Journal of Materials Chemistry*, 19: 8665-8670.
- [26] Royer, L., De, S.K. ve Gibbs, R.A., (2005). "Iodine as a Novel and Efficient Reagent for the Synthesis of α -Aminonitrile by a Three Component Condensation of Carbonyl Compounds, Amines and Trimethylsilyl Cyanide", *Tetrahedron Letters*, 46: 4595-4597.
- [27] Yuan, M.X., Xu, J., Liu, Z.J., Yang, X.J., Wang, L.M., Zhang, Y., Yang, X.Y., He, X.P. ve Liu, J.T., (2012). "The Regio-specific Solvent Controlled Asymmetric Strecker Reaction of Trifluoromethyl, α,β -Unsaturated N-tert-Butanesulfinyl Ketimines with Trimethylsilyl Cyanide", *Journal of Fluorine Chemistry*, 144: 102-107.
- [28] Wang, H., Zhao, X., Li, Y. ve Lu, L., (2006). "Solvent-Controlled Asymmetric Strecker Reaction: Stereoselective Synthesis of α -Trifluoromethylated α -Amino Acids", *Organic Letters*, 8(7): 1379-1381.
- [29] Jablonkai, I. ve Sipos, S., (2009). "One-Pot Synthesis of α -Aminonitriles from Alkyl and Aryl Cyanides: A Strecker Reaction via Aldimine Alanes", *Tetrahedron Letters*, 50: 1844-1846.
- [30] Hajipour, A.R., Ghayeb, Y. ve Sheikhan, N., (2010). "Zr(HSO₄)₄ Catalyzed One-Pot Synthesis of α -Amino Nitriles from Aldehydes and Ketones Under Solvent-Free Conditions", *Journal of the Iranian Chemical Society*, 7(2): 447-454.
- [31] Li, Z., Ma, Y., Xu, J., Shi, J. ve Cai, H., (2010). "One-Pot Three-Component Synthesis of α -Aminonitriles Using Potassium Hexacyanoferrate(II) as an Eco-Friendly Cyanide Source", *Tetrahedron Letters*, 51: 3922-3926.
- [32] Ladraa, S., Berrée, F., Bouraiou, A., Bouacida, S., Roisnel, T., Carboni, B. ve Belfaitah, A., (2013). "Efficient Synthesis and X-Ray Structures of New α -Quinolin-3-yl- α -Aminonitriles and Derivatives", *Tetrahedron Letters*, 54: 749-752.
- [33] Saravanan, S., Sadhukhan, A., Khan, N.H., Kureshy, R.I., Abdi, S.H.R. ve Bajaj, C.H., (2012). "C₂-Symmetric Recyclable Organocatalyst for Enantioselective Strecker Reaction for the Synthesis of α -Amino Acid and Chiral Diamine- an Intermediate for APN Inhibitor", *Journal of Organic Chemistry*, 77: 4375-4384.
- [34] Abell, J.P. ve Yamamoto, H. (2009) "Dual-Activation Asymmetric Strecker Reaction of Aldimines and Ketimines Catalyzed by a Tethered Bis(8-quinolinolato) Aluminum Complex", *Journal of American Chemical Society*, 131: 15118-15119.
- [35] Shah, S. ve Singh, B., (2012). "Catalyst-Free, Facile, and an Efficient Synthesis of α -Aminonitriles Employing Zn(CN)₂ as an Ecofriendly Cyanating Agent", *Tetrahedron Letters*, 53: 151-156.
- [36] De, S.K., (2005). "Nickel(II) Chloride Catalyzed One-Pot-Synthesis of α -Aminonitriles", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 225: 169-171.
- [37] Ranu, B.C., Dey, S.S. ve Hajra, A., (2002). "Indium Trichloride Catalyzed One-Step Synthesis of α -Aminonitriles by a Three-Component Condensation of

- Carbonyl Compounds, Amines and Potassium Cyanide”, *Tetrahedron*, 58: 2529-2532.
- [38] Mojtahedi, M.M., Abaee, M.S. ve Abbasi, H., (2006). “Environmentally Friendly Room Temperature Strecker Reaction: One-Pot Synthesis of α -Aminonitriles in Ionic Liquid”, *Journal of the Iranian Chemical Society*, 3(1): 93-97.
- [39] Paraskar, A.S. ve Sudalai, A., (2006). “Cu(OTf)₂ or Et₃N Catalyzed Three-Component Condensation of Aldehydes, Amines and Cyanides: a High Yielding Synthesis of α -Aminonitriles”, *Tetrahedron Letters*, 47: 5759-5762.
- [40] Vahdat, S.M., Khaksar, S. ve Khavarpour, M., (2011). “Oxalic acid as a Simple and Efficient Organocatalyst for Three-Component Synthesis of α -Amino Nitriles”, *Chinese Chemical Letters*, 22: 543–546.
- [41] Dekamin, M.G., Azimoshan, M. ve Leila, R., (2013). “Chitosan: a Highly Efficient Renewable and Recoverable Bio-polymer Catalyst for The Expeditious Synthesis of α -Amino Nitriles and Imines under Mild Conditions”, *Green Chemistry*, 15: 811.
- [42] Rafiee, E., Rashidzadeh, S., Eavani, S. ve Joshaghani, M., (2010). “KSF-Supported Heteropoly Acids Catalyzed One-Pot Synthesis of α -Aminonitriles”, *Bulletin Chemical Society of Ethiopia*, 24(2): 209-215.
- [43] Shekouhy, M., (2012). “Sulfuric acid-modified PEG-6000 (PEG-OSO₃H): An Efficient Brønsted Acid–Surfactant Combined Catalyst for The One-Pot Three Component Synthesis of α -Aminonitriles in Water”, *Catalysis Science and Technology*, 2: 1010-1020.
- [44] Shah, A.K., Khan, N.H., Sethia, G., Saravanan, S., Kureshy, R.I., Abdi, S.H.R. ve Bajaj, H.C., (2012). “Tin Exchanged Zeolite as Catalyst for Direct Synthesis of α -Amino Nitriles under Solvent-free Conditions”, *Applied Catalysis A: General*, 419-420: 22-30.
- [45] Yıldırım, Ç., Yolaçan, Ç. ve Aydoğan, F., (2012). “Synthesis of α -Aminonitriles Catalyzed by Montmorillonite K10 in the Presence of Dicationic Phosphonium Salt in Water under Ultrasonic Effect”, *Turkish Journal of Chemistry*, 36: 101-109.
- [46] Vachal, P. ve Jacobsen, E.N., (2002). “Structure-Based Analysis and Optimization of a Highly Enantioselective Catalyst for the Strecker Reaction”, *Journal of The American Chemical Society*, 124(34): 10012-10014.
- [47] Pori, M., Galletti, P., Soldati, R. ve Giacomini, D., (2013). “Asymmetric Strecker Reaction with Chiral Amines: a Catalyst-Free Protocol Using Acetone Cyanohydrin in Water”, *European Journal of Organic Chemistry*, 1683-1695.
- [48] Perez-Fuertes, Y., Taylor, J.E., Tickell, D.A., Mahon, M.F., Bull, S.D. ve James, T.D., (2011). “Asymmetric Strecker Synthesis of α -Arylglycines”, *Journal of Organic Chemistry*, 76: 6038–6047.
- [49] Blacker, J., Clutterbuck, L.A., Crampton, M.R., Grosjeanc, C. ve North, M., (2006). “Catalytic, Asymmetric Strecker Reactions Catalysed by Titanium^{IV} and Vanadium^V (Salen) Complexes”, *Tetrahedron: Asymmetry*, 17: 1449-1456.

- [50] Banphavichit, V., Mansawat, W., Bhanthumnavin, W. ve Vilaivan, T., (2004). "A Highly Enantioselective Strecker Reaction Catalyzed by Titanium-N-salicyl- β -aminoalcohol Complexes", *Tetrahedron*, 60: 10559-10568.
- [51] Banphavichit, V., Mansawat, W., Bhanthumnavin, W. ve Vilaivan, T., (2009). "A Practical Synthesis of Optically Active Arylglycines via Catalytic Asymmetric Strecker Reaction", *Tetrahedron*, 65: 5849–5854.
- [52] Chavarot, M., Byrne, J.J., Chavant, P.Y. ve Vallee, Y.,(2001). " Sc(BINOL)₂Li: A New Heterobimetallic Catalyst for the Asymmetric Strecker Reaction", *Tetrahedron: Asymmetry*, 12: 1147-1150.
- [53] Banphavichit, V., Bhanthumnavin, W. ve Vilaivan, T., (2007). "Synthesis of New Tridentate Chiral Aminoalcohols by a Multicomponent Reaction and Their Evaluation as Ligands for Catalytic Asymmetric Strecker Reaction", *Tetrahedron*, 63: 8727-8734.
- [54] Jarusiewicz, J., Choe, Y., Yoo, S.K., Park, C.P. ve Jung, K. W., (2009). "Efficient Three-Component Strecker Reaction of Aldehydes/Ketones via NHC-Amidate Palladium(II) Complex Catalysis", *Journal of Organic Chemistry*, 74: 2873-2876.
- [55] Esteves, M.A, Gigante, B., Santos, C., Guerreiro, A.M. ve Baleizao, C., (2013). "New Heterogeneous Catalysts for the Synthesis of Chiral Amino Acids: Functionalization of Organic Resins with Chiral Salen Complexes", *Catalysis Today*, 218-219(2013): 65-69.
- [56] Pellisier, H., (2007). "Asymmetric Organocatalysis", *Tetrahedron*, 63: 9267-9331.
- [57] Das, B., Kumar, R.A. ve Thirupathi P., (2007). "One-Pot Three-Component Synthesis of α -Amino Nitriles Catalyzed by 2,4,6-Trichloro-1,3,5-triazine (Cyanuric Acid)", *Helvetica Chimica Acta*, 90: 1206-1210.
- [58] Su, T.J., Vachal, P. ve Jacobsen, E.N., (2001). "Practical Synthesis of a Soluble Schiff Base Catalyst for the Asymmetric Strecker Reaction", *Advanced Synthesis and Catalysis*, 343: 197-200.
- [59] Vachal, P. ve Jacobsen, E.N., (2002). "Structure-Based Analysis and Optimization of a Highly Enantioselective Catalyst for the Strecker Reaction", *Journal of the American Chemical Society*, 124: 10012-10014.
- [60] Wang, D., Liang, J., Feng, J., Wang, K., Sun, Q., Zhao, L., Li, D., Yan, W. ve Wang, R., (2013). "The Quinine Thiourea-Catalyzed Asymmetric Strecker Reaction: An Approach for the Synthesis of 3- Aminooxindoles", *Advanced Synthesis and Catalysis*, 355: 548-558.
- [61] Wen, Y., Xiong, Y., Chang, L., Huang, J., Liu, X. ve Feng, X., (2007). "Chiral Bisformamides as Effective Organocatalysts for the Asymmetric One-Pot, Three-Component Strecker Reaction", *Journal of Organic Chemistry*, 72: 7715-7719.
- [62] Surendra, K., Krishnaveni, S., Mahesh, A. ve Rao, K.R., (2006). "Supramolecular Catalysis of Strecker Reaction in Water under Neutral Conditions in the Presence", *Journal of Organic Chemistry*, 71: 2532-2534.

- [63] Yadav, J.S., Reddy, B.V.S., Eeshwaraiah, B. ve Srinivas, M., (2004). "Montmorillonite KSF Clay Catalyzed One-Pot Synthesis of α -Aminonitriles", *Tetrahedron*, 60: 1767-1771.
- [64] Yang, J., (1998). Part I: Synthesis of Aromatic Polyketones via Soluble Precursors Derived from Bis(α -Aminonitrile)s, Part II: Modifications of Epoxy Resins with Functional Hyperbranched Poly(Arylene Ester)s, Doctor of Philosophy Thesis in Chemistry, The Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, Virginia.
- [65] Pawar, V.G., Borggraeve, W.M.D., Robeyns, K., Meervelt, L.V., Compennolle, F. ve Hoornaert, G., (2006). "Synthesis of 1,5-Disubstituted 4-Haloimidazoles from α -Aminonitriles", *Tetrahedron Letters*, 47: 5451-5453.
- [66] Romek, A. ve Opatz, T., (2010). "Microwave-Assisted Synthesis of Polysubstituted 4-Quinolones from Deprotonated α -Aminonitriles", *European Journal of Organic Chemistry*, 2010(30): 5841-5849.
- [67] Kison, C. ve Opatz, T., (2008). "One-Pot Synthesis of Trisubstituted 1,2-Amino Alcohols from Deprotonated α -Aminonitriles", *European Journal of Organic Chemistry*, 2008(16): 2740-2745.
- [68] Rosen, M.C., (2003). Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids: New Twists on Old Ideas, <http://www.chem.wisc.edu/areas/organic/studsemin/rosen/Rosen-abs.pdf>, 04 Ocak 2011.
- [69] Ducray, P. ve Goebel, T., (2009). "Aminoacetonitrile Derivatives Suitable for Controlling Parasites", *United States Patent*, US 7,521,476 B2: 1-20.
- [70] Ravikumar, M., Pavan, S., Bairy, S., Pramod, A.B., Sumakanth, M., Kishore, M. ve Sumithra, T., (2008). "Virtual Screening of Cathepsin K Inhibitors Using Docking and Pharmacophore Models", *Chemical Biology & Drug Design*, 72: 79-90.
- [71] Perrin, D. D., Armanego, W.L.F. ve Perin, D.R., (1980), "Purification of Laboratory Chemicals", Second Edition, Pergamon Pres, Oxford.
- [72] Öcal, N. ve Aydoğan, F., (2004). *Organik Laboratuvar Teknikleri*, Yıldız Teknik Üniversitesi Basım-Yayın Merkezi, İstanbul.
- [73] Cheng, S., Zheng, X., Wang, W., Zhao, M., Zheng, M., Chang, H.W., Wu, J. ve Peng, S., (2009). *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 4904-4919.
- [74] Thomas, C.A., Talaty, E.R. ve Bann, J.G., (2009). "3S-Fluoroproline as a probe to monitor proline isomerization during protein folding by ^{19}F -NMR", *Chemical Communications*, 3366-3368.
- [75] Thomas, C.A., Talaty, E.R. ve Bann, J.G., (2009). "3S-Fluoroproline as a probe to monitor proline isomerization during protein folding by ^{19}F -NMR", *Chemical Communications*, 3366-3368.
- [76] Long, Y.Q., Mou, Q.Y., Qiu, D.P., ve Wu, R.Q., (2002). "Enantiospecific Synthesis of All Four Stereoisomers of Novel Bicyclic Arylacetamides as K-Opioid Agonists", *Chinese Journal of Chemistry*, 20: 1073-1079.

- [77] Majhi, A., Kim, S.S. ve Kadam, S.T., (2008). "Rhodium(III) iodide Hydrate Catalyzed Three-Component Coupling Reaction: Synthesis of α -Aminonitriles from Aldehydes, Amines, and Trimethylsilyl Cyanide", *Tetrahedron*, 64: 5509-5514.
- [78] Khan, N.H., Saravanan, S., Kureshy, R.I., Abdi, S.H.R. ve Bajaj, H.C., (2010). "Mn(III) Salen Complexes-Catalyzed Enantioselective Addition of Trimethyl Silylcyanide to N-benzylimines in the Presence of 4-Phenylpyridine-N-oxide as an Additive", *Tetrahedron: Asymmetry* 21: 2076–2080.
- [79] Wiles, C. Ve Watts, P., (2008). "Evaluation of the Heterogeneously Catalyzed Strecker Reaction Conducted Under Continuous Flow", *European Journal of Organic Chemistry*, 5597-5613.
- [80] Nikham, K., Saberi, D. ve Sefat, M.N., (2010). "Silica-bonded S-sulfonic Acid: an Efficient and Recyclable Solid Acid Catalyst for Three-Component Synthesis of α -Amino Nitriles", *Tetrahedron Letters*, 51: 2959-2962.
- [81] De, K.S., (2005). "Nickel(II) Chloride Catalyzed One-pot Synthesis of α -Aminonitriles", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 225: 169-171.
- [82] Saravanan, S., Khan, N.H., Kureshy, R.I., Abdi, S.H.R., ve Bajaj, H.C., (2013). "Small Molecule as a Chiral Organocatalyst for Asymmetric Strecker Reaction ", *ACS Catalysis*, 3: 2873-2880.
- [83] Sakai, T., Soeta T., Endo, K., Fujinami, S., ve Ukaji, Y., (2013). "Magnesium-Tartramide Complex Mediated Asymmetric Strecker-Type Reaction of Nitrones Using Cyanohydrin", *Organic Letters*, 8(7): 2422-2425.
- [84] Ger. (East) (1991), DD 285975 A5 19910110.
- [85] Crews, P., Roriquuez, J. ve Jaspars, M., (1998). *Organic Structural Analysis*, Oxford University Press, New York.
- [86] Lambert, J.B., Shurvell, H.F., Lightner, D.A. ve Cooks, R.G., (1998). *Organic Structural Spectroscopy*, Prentice Hall, New Jersey.
- [87] Balcı, M., (2000). *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*, ODTÜ Yayıncılık, Ankara.
- [88] Kohrt, T.J., Bigge, C.F., Bryant, J.W., Casimiro-Garcia, A., Chi, L., Cody, W.L., Dahring, T., Dudley, D.A., Filipski, K.J., Haarer, S., Heemstra, R., Janiczek, N., Narasimhan, L., McClanahan, T., Peterson, J.T., Sahasrabudhe, V., Schaum, R., Huis, C.A.V., Welch, K.M., Zhang, E., Leadley, R.J. ve Edmunds, J.J., (2007). "The Discovery of (2R,4R)-N-(4-Chlorophenyl)-N-(2-fluoro-4-(2-oxopyridin-1(2H)-yl)phenyl)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide (PD0348292), an Orally Efficacious Factor Xa Inhibitor)", *Chem Biol Drug Des*, 70: 100-112.
- [89] Merritt, R., Liu, J., Quadros, E., Morris. M.L., Liu, R., Zhang, R., Jacob, B., Postelnek, J., Hicks, C.M., Chen, W., Kimble, E.F., Rogers, Q'Brien, L., White, N., Desai, H., Bansal, S., King, G., Ohlmeyer, M.J., Appell, K.C. ve Webb, M.L., (2009). "Novel Pyrrolidine Ureas as C-C Chemokine Receptor 1 (CCR1) Antagonists", *Journal of Medical Chemistry*, 52: 1295-1301.

- [90] Wei, L., Wu, Y.Q., Wilkinson, D.E., Soni, Y.C.R., Scott, C., Ross, D.T. Guo, H., Howorth, P., Valentina, H., Liang, S., Spicer, D., Fuller, M., Steiner, J. ve Hamilton, G.S., (2002). "Solid-Phase Synthesis of FKBP12 Inhibitors: *N*-Sulfonyl and *N*-Carbamoylprolyl/pipecolyl Amides", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12: 1429-1433.
- [91] Budesinsky M., Ragnarsson, U., Lankiewicz, L., Grehn, L., Slaninova, J. ve Havacek, J., (2005). "Synthesis and Utilization of ¹³C and ¹⁵N Backbone-Labeled Proline: NMR Study of Synthesized Oxytocin with Backbone-Labeled C-Terminal Tripeptide Amide", *Amino Acids*, 29(2): 151-160.
- [92] Cheng S., Zhang X., Wang W., Zhao M., Zheng M., Chang H. W., Wu J. ve Peng S., (2009). "A Class of Novel *N*-(3*S*-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carbonyl)-*L*-amino Acid Derivates: Their synthesis, anti-Thrombotic Activity Evaluation, and 3D QSAR", *Analysis European Journal of Medicinal Chemistry*, 44: 4904-4913.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Özge Aydın
Doğum Tarihi ve Yeri : 22.11.1988
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : ozge_aydinn@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2014
Lisans	Kimya	Trakya Üniversitesi	2011
Lise	Fen	Ataköy Cumhuriyet Lisesi	2005

