

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ORGANİK REAKSİYONLARDA N-HETEROSİKLİK  
KARBENLERİN KATALİZÖR OLARAK KULLANIMI**

Kimyager Murat Emrah MAVİŞ

**FBE Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında  
Hazırlanan**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Çiğdem YOLAÇAN (YTÜ)**

**İSTANBUL, 2009**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
ÇİZELGE LİSTESİ .....	ix
ÖNSÖZ .....	x
ÖZET .....	xi
ABSTRACT .....	xii
1. GİRİŞ .....	1
1.1 Genel Bilgi .....	1
1.2 Karbenlerin Yapı Ve Reaktiviteleri .....	3
1.2.1 İndüktif etki .....	5
1.2.2 Mezomerik etki .....	5
1.3 N-Heterosiklik Karbenler .....	5
1.4 Asimetrik Reaksiyonlarda Nükleofilik Karbenler .....	13
1.5 Nükleofilik Karbenlerin Elde Edilmeleri .....	17
2. N-HETEROSİKLİK KARBENLERİN ORGANİK REAKSİYONLARDA KULLANIMI .....	21
2.1 Benzoin Kondenzasyonu .....	21
2.1.1 Asimetrik Benzoin Kondenzasyonları .....	25
2.1.2 Karşılıklı Benzoin Kondenzasyonu .....	31
2.1.3 Molekül İçi Karşılıklı Benzoin Kondenzasyonu .....	36
2.2 Formoin Kondenzasyonu .....	40
2.3 Stetter Reaksiyonu .....	41
2.3.1 Moleküllerarası Stetter Reaksiyonları .....	41
2.3.2 Molekül İçi Stetter Reaksiyonu .....	44
2.3.3 Özel Molekül İçi Stetter Reaksiyonları .....	49
2.3.4 Stetter-Paal-Knorr Reaksiyonları .....	50
2.3.5 Polimer-Destekli Stetter Reaksiyonları .....	53
2.3.6 Doğal Ürün Sentezi .....	54
2.4 Homoenolat ekivalentler olarak $\alpha,\beta$ -doymamış Aldehitlerin Kondenzasyonu .....	55
2.4.1 Enallerin ve 1,2-Dionların Karşılıklı Kondenzasyonu .....	58
2.4.2 Enallerin ve Enonların Karşılıklı Kondenzasyonu .....	59
2.5 Transesterleşme Reaksiyonları .....	61
2.6 Üç Üyeli Halkaların Halka Açılması Reaksiyonları .....	65
2.7 Aldehitlere ve Ketonlara 1,2 Katılmalar .....	69
2.8 Aldiminlere ve Ketiminlere 1,2-Katılması .....	73

3.	DENEYSSEL ÇALIŞMA.....	75
3.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	75
3.2	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler .....	76
3.2.1	Kuru Etanol Hazırlanması .....	77
3.2.2	Kuru Asetonitril Harırlanması .....	77
3.3	Kiral Dikatyonik İmidazolyum Tuzunun Hazırlanması .....	79
3.3.1	N- [(1S)-Feniletil]etan-1,2-diamin Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> ).....	79
3.3.1.1	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri .....	80
3.3.2	1-[(1S)-1-Feniletil]-4,5-dihidro-1H-imidazol Sentezi (Bileşik 2, C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> ).....	85
3.3.2.1	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri .....	86
3.3.3	1-[(1S)-1-Feniletil]-1H imidazol Sentezi (Bileşik 3, C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> ).....	90
3.3.3.1	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri .....	91
3.3.4	1,6-Bis(3-(1S)-1-feniletilimidazolyum-1-il)hekzan Dibromür Sentezi (Bileşik 4, C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>4</sub> ).....	94
3.3.4.1	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri .....	95
3.4	Bileşik 4 Katalizörlüğünde Açiloin Kondenzasyonu .....	99
3.4.1	Bileşik 4 Katalizörlüğünde Benzaldehit'in Kondenzasyonu (Bileşik 5, C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> ).....	99
3.4.1.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri .....	100
3.4.2	Bileşik 4 Katalizörlüğünde p-Metilbenzaldehit'in Kondenzasyonu (Bileşik 6, C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> ).....	105
3.4.2.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri .....	106
3.5	N-Heterosiklik Karben Olarak Kullanılan Mono ve Dikatyonik İmidazolyum Tuzlarının Hazırlanması ve Benzoin/Açiloin Kondenzasyonunda Kullanılması 112	
3.5.1	Dikatyonik Tuzların Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem .....	112
3.5.2	Monokatyonik Tuzların Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem.....	112
3.5.3	1,4-Bis(3-metilimidazolyum-1-il)butan Dibromür Sentezi (Bileşik 7, C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>4</sub> ).....	113
3.5.3.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri .....	113
3.5.4	1-Metil-3-butil-1-H-3-imidazolyum İyodür Sentezi (Bileşik 8, C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> I).....	118
3.5.4.1	Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri .....	118
3.5.5	Açiloin Kondenzasyonlarında Kullanılan Genel Yöntem .....	122
3.5.6	Bileşik 7 ve Bileşik 8 Katalizörlüğünde Benzaldehit Kondenzasyonunun İncelenmesi (Bileşik 5).....	122
3.5.7	1,8-Bis(3-metilimidazolyum-1-il)oktan Dibromür Sentezi (Bileşik 9, C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>4</sub> ).....	124
3.5.7.1	Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri .....	124
3.5.8	1-Metil-3-oktil-1-H-3-imidazolyum Bromür Sentezi (Bileşik 10, C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>2</sub> ).....	128
3.5.8.1	Bileşik 10'nun Spektroskopik Analiz Verileri .....	128
3.5.9	Bileşik 7 ve Bileşik 8 Katalizörlüğünde Benzaldehit Kondenzasyonunun İncelenmesi (Bileşik 5).....	132
3.5.10	1,12-Bis(3-metilimidazolyum-1-il)dodekan Dibromür Sentezi (Bileşik 11, C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>4</sub> ).....	133
3.5.10.1	Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri .....	134
3.5.11	Bileşik 11 Katalizörlüğünde Benzaldehit Kondenzasyonunun İncelenmesi .....	138
3.6	Bileşik 7, Bileşik 9 ve Bileşik 11 Katalizörlüğünde p-Anisaldehit Kondenzasyonunun İncelenmesi (Bileşik 12, C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> ) .....	139
3.6.1	Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri .....	140

3.7	Bileşik 7, Bileşik 9 ve Bileşik 11 Katalizörlüğünde p-Tolualdehit Kondenzasyonunun İncelenmesi (Bileşik 6, C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> ).....	145
3.8	Bileşik 7, Bileşik 9 ve Bileşik 11 Katalizörlüğünde p-Fluorobenzaldehit Kondenzasyonunun İncelenmesi (Bileşik 13, C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> F <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ).....	146
3.8.1	Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri .....	147
4.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	152
	KAYNAKLAR.....	165
	ÖZGEÇMİŞ.....	169

## KISALTMA LİSTESİ

DMSO	Dimetilsulfoksit
DMF	Dimetilformamid
DMA	N,N-Dimetilasetamid
DCM	Diklorometan
DBU	1,8-Diazabisikloundek-7-en
TIPS	Triizopropilsilil
KHMDS	Potasyum bis(trimetilsilil)amid
TFA	Trifluoroasetik asit
TMSCN	Trimetilsilil siyanür
FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
GC	Gaz Kromatografisi
MS	Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
THF	Tetrahidrofur
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1	L-pirolin katalizörlü aldol reaksiyonu .....	2
Şekil 1.2	Kiral amin tuzları katalizörlüğünde Diels-Alder reaksiyonu .....	2
Şekil 1.3	Singlet ve triplet karbenlerin yapıları .....	4
Şekil 1.4	N-Heterosiklik karbenlerin reaktivitesi .....	6
Şekil 1.5	N-Heterosiklik karbenlerin genel yapıları .....	7
Şekil 1.6	N-Heterosiklik karbenlerin elektronik yapısı .....	7
Şekil 1.7	N-Heterosiklik karbenlerin rezonans yapıları .....	8
Şekil 1.8	N-Heterosiklik karbenlerin Heck reaksiyonunda ligand olarak ilk kullanımı .....	8
Şekil 1.9	Organokatalizör olarak N-heterosiklik karbenin aksiyon tipleri .....	9
Şekil 1.10	İlk karben izolasyon denemesi .....	10
Şekil 1.11	İlk izole ve karakterize edilen stabil karben .....	11
Şekil 1.12	Tipik Wanzlick karbenleri .....	11
Şekil 1.13	İmidazolin-2-iliden karbenlerin hazırlanması .....	12
Şekil 1.14	Trifeniltriazol-5-iliden eldesi .....	12
Şekil 1.15	Trifenil triazol-5-ilidenin tipik reaksiyonları .....	13
Şekil 1.16	Koenzim tiyamin (Vitamin B1) .....	14
Şekil 1.17	Saccharomyces cerevisiae' dan izole edilen transketolaz enzimini yapısı .....	15
Şekil 1.18	Kiral azolyum tuzu örnekleri .....	17
Şekil 1.19	Serbest karbenleri reaksiyon ortamında oluşturma metodları .....	18
Şekil 1.20	Gümüş (I) karben kompleksine örnek .....	19
Şekil 1.21	CS <sub>2</sub> karben tuzağı .....	20
Şekil 2.1	Breslow tarafından önerilen benzoin kondenzasyonunun katalitik çevrimi .....	22
Şekil 2.2	Tiyazolin-2-iliden dimeri .....	23
Şekil 2.3	Stetter'in kullandığı tiyazolyum tuzları .....	23
Şekil 2.4	Benzoin kondenzasyonunda katalizör olarak kullanılan iyonik sıvılar .....	24
Şekil 2.5	Suda benzoin reaksiyonu için kullanılan benzimidazolyum tuzu .....	24
Şekil 2.6	Asimetrik benzoin kondenzasyonu .....	25
Şekil 2.7	Asimetrik benzoin kondenzasyonu için kiral tiyazolyum tuzları .....	26
Şekil 2.8	Benzoin kondenzasyonunda güncel olarak kullanılan katalizörler .....	28
Şekil 2.9	Katalizör 43 varlığında asimetrik benzoin kondenzasyonu .....	29
Şekil 2.10	Kiral heterazolyum tuzları .....	29
Şekil 2.11	Aromatik aldehitlerin asimetrik benzoin kondenzasyonu .....	30
Şekil 2.12	Enantiyosaf pirolizidinon amino asitin sentezi .....	31
Şekil 2.13	Karşılıklı benzoin kondenzasyonu .....	32
Şekil 2.14	Karşılıklı açiloin kondenzasyonu .....	33
Şekil 2.15	Azabenzoin kondenzasyonu .....	33
Şekil 2.16	Siyanür katalizörlü karşılıklı silil benzoin kondenzasyonu .....	34
Şekil 2.17	N-Fosfonilat aminoketonların sentezi .....	35
Şekil 2.18	Moleküllerarası aldehit-imin çapraz bağlanması .....	35
Şekil 2.19	Molekül içi açiloin kondenzasyonu .....	36
Şekil 2.20	Suzuki ve ekibinin molekül içi çapraz benzoin kondenzasyonu .....	37
Şekil 2.21	Asimetrik molekül içi çapraz benzoin kondenzasyonu .....	38
Şekil 2.22	Eucomol'un enantioselektif sentezi .....	39
Şekil 2.23	4-Kromanon'un asimetrik sentezi .....	39
Şekil 2.24	Formoin kondenzasyonunda oluşan ürünler .....	40
Şekil 2.25	Stetter reaksiyonunun ilerleyişi .....	42
Şekil 2.26	Asimetrik Stetter reaksiyonu .....	43
Şekil 2.27	Molekül içi Stetter reaksiyonu .....	44
Şekil 2.28	İlk asimetrik molekül içi Stetter reaksiyonu .....	45

Şekil 2.29	Asimetrik molekül içi Stetter reaksiyonu ve katalizörler .....	45
Şekil 2.30	Molekül içi Stetter reaksiyonundaki alifatik substratlar .....	46
Şekil 2.31	Kuarterner stereomerkez oluşturulması .....	47
Şekil 2.32	Alifatik substratlarla asimetrik molekül içi Stetter reaksiyonu .....	47
Şekil 2.33	Enantiyo- ve diastereoselektif molekül içi Stetter reaksiyonu .....	48
Şekil 2.34	Tek kap ardışık multikatalitik işlem .....	48
Şekil 2.35	Sila-Stetter reaksiyonu .....	49
Şekil 2.36	Sila-Stetter reaksiyonu için mekanistik öneri .....	50
Şekil 2.37	Pirol ve furan'ın tek-kap sentezi .....	51
Şekil 2.38	Substitue imidazol sentezi .....	52
Şekil 2.39	Oksazol ve tiyazol sentezi .....	52
Şekil 2.40	Stetter reaksiyonu ile heterosiklik polimer sentezi .....	53
Şekil 2.41	1,4-diketonların katı-faz sentezi .....	53
Şekil 2.42	Trans-sabinen hidrat sentezi .....	54
Şekil 2.43	Haloperidol sentezi .....	55
Şekil 2.44	Homoenolat reaktivitesi .....	55
Şekil 2.45	$\gamma$ -Butirolakton eldesi .....	56
Şekil 2.46	$\gamma$ -Butirolaktonların karben katalizörlü oluşumunun katalitik çevrimi .....	57
Şekil 2.47	1,2-Sikloheksandionların karben katalizörlü reaksiyonu .....	58
Şekil 2.48	İsatin türevlerinin karben katalizörlü reaksiyonu .....	58
Şekil 2.49	Homoenolatlar ile $\alpha,\beta$ -doymamış ketonların reaksiyonu .....	59
Şekil 2.50	Homoenolatlar ile $\alpha,\beta$ -doymamış ketonların reaksiyonunda katalitik çevrim .....	60
Şekil 2.51	Transesterleşme reaksiyonu .....	61
Şekil 2.52	Reaktif olmayan esterlerin amino alkoller ile amitleştirilmesi .....	62
Şekil 2.53	Amino alkoller ile esterlerin amitleşme mekanizması .....	63
Şekil 2.54	Sekonder alkollerin ilk karben katalizörlü kinetik ayrışma reaksiyonu .....	64
Şekil 2.55	Sekonder alkollerin karben katalizörlü kinetik ayrışması .....	64
Şekil 2.56	Mezo-epoksitlerin trialkilalüminyum ile halka açılması reaksiyonu .....	65
Şekil 2.57	Aziridinlerin 8d karben katalizörlü halka açılması .....	66
Şekil 2.58	Aziridinlerin anhidrid nükleofili varlığında karben katalizörlü halka açılması reaksiyonu .....	66
Şekil 2.59	Aziridinlerin anhidritler ile halka açılması reaksiyon mekanizması .....	67
Şekil 2.60	Aerobik koşullarda aziridinlerin halka açılması reaksiyonu .....	68
Şekil 2.61	Karboksillenmiş 1,2-amino alkollerin oluşum reaksiyonu .....	68
Şekil 2.62	Aziridinlerin karben katalizli halka açılması reaksiyonu için katalitik çevrim .....	69
Şekil 2.63	Aldehitlerin nitrillere siyanosillilasyonu .....	70
Şekil 2.64	Siyanolama reaksiyonu .....	71
Şekil 2.65	Aldehitlerin siyanolanma mekanizması .....	71
Şekil 2.66	Aldehit ve ketonların N-heterosiklik karben katalizörlü trifluorometillendirilmesi .....	72
Şekil 2.67	Ketonların siyanosillilasyon reaksiyonu .....	72
Şekil 2.68	Ketonların siyanosillilasyon mekanizması .....	73
Şekil 2.69	Aldiminlerin ve ketiminlerin siyanosillilasyon reaksiyonu .....	74
Şekil 3.1	Dikasyonik kiral imidazolyum tuzunun hazırlanması ve reaksiyon ürünlerinin toplu gösterimi .....	78
Şekil 3.2	(S)- $\alpha$ -Metilbenzilamin'in FTIR (Atr) spektrumu .....	81
Şekil 3.3	2-Kloroetilamin hidroklorür'ün FTIR (Atr) spektrumu .....	82
Şekil 3.4	Bileşik 1'in FTIR (Atr) spektrumu .....	83
Şekil 3.5	Bileşik 1'in GC-MS spektrumu .....	84
Şekil 3.6	Trietilortoformiyat'ın FTIR (Atr) spektrumu .....	87
Şekil 3.7	Bileşik 2'nin FTIR (Atr) spektrumu .....	88

Şekil 3.8	Bileşik 2'nin GC-MS spektrumu.....	89
Şekil 3.9	Bileşik 3'ün FTIR (Atr) spektrumu.....	92
Şekil 3.10	Bileşik 3'ün GC-MS spektrumu.....	93
Şekil 3.11	1,6-Dibromoheksan'ın FTIR (Atr) spektrumu.....	96
Şekil 3.12	Bileşik 4'ün FTIR (Atr) spektrumu.....	97
Şekil 3.13	Bileşik 4'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CD <sub>3</sub> OD).....	98
Şekil 3.14	Benzaldehit'in FTIR (Atr) spektrumu.....	101
Şekil 3.15	Bileşik 5'in FTIR (Atr) spektrumu.....	102
Şekil 3.16	Bileşik 5'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	103
Şekil 3.17	Bileşik 5'in GC-MS spektrumu.....	104
Şekil 3.18	p-Metilbenzaldehit'in FTIR (Atr) spektrumu.....	107
Şekil 3.19	Bileşik 6'nın FTIR (Atr) spektrumu.....	108
Şekil 3.20	Bileşik 6'nın <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	109
Şekil 3.21	Bileşik 6'nın GC-MS spektrumu.....	110
Şekil 3.22	Kiral olmayan mono- ve dikatyonik tuzların sentezi ve açılın ürünlerinin toplu gösterimi.....	111
Şekil 3.23	1-Metilmidazol'ün FTIR (Atr) spektrumu.....	114
Şekil 3.24	1,4-Dibromobutan'ın FTIR (Atr) spektrumu.....	115
Şekil 3.25	Bileşik 7'nin FTIR (Atr) spektrumu.....	116
Şekil 3.26	Bileşik 7'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CD <sub>3</sub> OD).....	117
Şekil 3.27	1-İyodobutan'ın FTIR (Atr) spektrumu.....	119
Şekil 3.28	Bileşik 8'in FTIR (Atr) spektrumu.....	120
Şekil 3.29	Bileşik 8'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CD <sub>3</sub> OD).....	121
Şekil 3.30	1,8-Dibromoktan'ın FTIR (Atr) spektrumu.....	125
Şekil 3.31	Bileşik 9'un FTIR (Atr) spektrumu.....	126
Şekil 3.32	Bileşik 9'un <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CD <sub>3</sub> OD).....	127
Şekil 3.33	1-Bromoktan'ın FTIR (Atr) spektrumu.....	129
Şekil 3.34	Bileşik 10'un FTIR (Atr) spektrumu.....	130
Şekil 3.35	Bileşik 10'nun <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CD <sub>3</sub> OD).....	131
Şekil 3.36	1,12-Dibromododekan'ın FTIR (Atr) spektrumu.....	135
Şekil 3.37	Bileşik 11'in FTIR (Atr) spektrumu.....	136
Şekil 3.38	Bileşik 11'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CD <sub>3</sub> OD).....	137
Şekil 3.39	p-Metoksibenzaldehit'in FTIR (Atr) spektrumu.....	141
Şekil 3.40	Bileşik 12'nin FTIR (Atr) spektrumu.....	142
Şekil 3.41	Bileşik 12'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	143
Şekil 3.42	Bileşik 12'nin GC-MS spektrumu.....	144
Şekil 3.43	p-Fluorobenzaldehit'in FTIR (Atr) spektrumu.....	148
Şekil 3.44	Bileşik 13'ün FTIR (Atr) spektrumu.....	149
Şekil 3.45	Bileşik 13'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	150
Şekil 3.46	Bileşik 13'ün GC-MS spektrumu.....	151
Şekil 4.1	Karben katalizörlü reaksiyonlar.....	152
Şekil 4.2	Siyanür katalizörlü benzoin reaksiyonu.....	154
Şekil 4.3	Tiyamin katalizörlü benzoin reaksiyonu.....	155
Şekil 4.4	Bileşik 1'in MS spektrumu.....	157
Şekil 4.5	Bileşik 2 ve Bileşik 3 MS spektrumları.....	158
Şekil 4.6	Bileşik 6'nın MS spektrumu.....	160
Şekil 4.7	Dikatyonik tuz (Bileşik 9) ve Monokatyonik tuzun (Bileşik 10) <sup>1</sup> H NMR spektrumları (aromatik bölge).....	161



## ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 3.1	Kullanılan kimyasal maddeler .....	75
Çizelge 3.2	Bileşik 7 (Dikatyonik) varlığında benzoin kondenzasyonu sonuçları.....	123
Çizelge 3.3	Bileşik 8 (Monokatyonik) varlığında benzoin kondenzasyonu sonuçları .....	123
Çizelge 3.4	Bileşik 9 (Dikatyonik) varlığında benzoin kondenzasyonu sonuçları.....	132
Çizelge 3.5	Bileşik 10 (Monokatyonik) varlığında benzoin kondenzasyonu sonuçları .....	133
Çizelge 3.6	Bileşik 11 (Dikatyonik) varlığında benzoin kondenzasyonu sonuçları.....	138
Çizelge 3.7	Katalizör 7, 9 ve 11 ile p-metoksibenzaldehyt kondenzasyon sonuçları .....	139
Çizelge 3.8	Katalizör 7, 9 ve 11 ile p-metilbenzaldehyt kondenzasyon sonuçları.....	145
Çizelge 3.9	Katalizör 7, 9 ve 11 ile p-fluorobenzaldehyt kondenzasyon sonuçları .....	146
Çizelge 4.1	Sentezlenen mono ve dikatyonik tuzların benzaldehyt kondenzasyon sonuçları .....	162
Çizelge 4.2	Sentezlenen dikatyonik tuzlarla açiloin kondenzasyonu sonuçları .....	164

## ÖNSÖZ

Kimyaya olan ilgimin nirengi noktasını teşkil eden organik kimya alanında yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmamı derin bilgi birikimi ve tecrübesi ışığında, ihtimamla yönlendiren, her konuda yakın ilgi ve samimi yardımlarını esirgemeyen, tüm övgülere layık seciyesiyle Sayın Doç. Dr. Çiğdem YOLAÇAN'a gönülden sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım süresince, önemli desteklerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Feray AYDOĞAN başta olmak üzere yardımlarını her daim sunan Sayın Prof. Dr. Nüket ÖCAL ve Sayın Prof. Dr. Zuhul TURGUT'a kıymetli katkıları için müteşekkirim.

Kıskandıracak bir intibakla samimi laboratuvar atmosferini oluşturan tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Maddi ve manevi yardımları ile bana destek veren aile efradına teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (Proje No: 28-01-02-02) çalışmamıza sağladığı maddi destekten dolayı teşekkür ederiz.

## ÖZET

N- Heterosiklik karbenler, açıl anyon ekivalentleri oluşturabilme yeteneklerinden dolayı, son zamanlarda organik reaksiyonların katalizlenmesinde oldukça ilgi çekmektedirler. Bu özellikleri pek çok katalitik reaksiyonlarda başarıyla kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde, benzoin kondenzasyonu, Stetter reaksiyonu, alkollerin açılması/transesterifikasyon reaksiyonu ve  $\gamma$ -butirolaktonların sentezi önemli örnekler arasında yer almaktadır.

Benzoin kondenzasyonu, başlangıç maddesi olarak aldehitlerden karbon-karbon bağlarının oluşumunda uygun ve güçlü bir metot sağlamaktadır. Bu reaksiyon, çok çeşitli  $\alpha$ -hidroksiketonların hazırlanması için kullanılan bir yöntem olarak görülmektedir.  $\alpha$ -Hidroksikarbonil grubu doğal ürünler, endüstriyel ve farmasötik meteryal için önemli bir yapıdır. Geleneksel metotda reaksiyon genellikle bazik ortamda, toksik siyanür iyonu katalizörlüğünde gerçekleştirilmektedir.

Bu reaksiyonlarda açıl anyon eşdeğerleri olarak kullanılan çeşitli nükleofilik karbenler tiyazol, triazol ve imidazol gibi çeşitli heterosiklik bileşiklerden meydana gelmektedir.

Çok sayıda kiraz azolyum tuzu, kiral N-heterosiklik karben öncüsü olarak geliştirilmiş ve bazıları mükemmel kiral indüksiyon yeteneği göstermişlerdir.

Bu çalışmada, öncelikle imidazol halkasındaki azot atomları arasında uzun alifatik zincirler içeren kiral ya da kiral olmayan dikatyonik imidazolyum tuzları ile azot atomunda alifatik yan zincir içeren monokatyonik imidazolyum tuzları sentezlenmiştir.

Bu tuzlardan THF içerisinde bazik ortamda oluşturulan yeni N-heterosiklik karbenler benzoin/açılın kondenzasyonunu katalizleyerek iyi verimlerle  $\alpha$ -hidroksiketonları meydana getirmişlerdir.

Dikatyonik tuzların, monokatyonik analoglarından daha etkin katalizörler olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** N-Heterosiklik karbenler, dikatyonik imidazolyum tuzları, benzoin kondenzasyonu, açıl-anyon ekivalenti, umpolung.

## ABSTRACT

### Using of N-Heterocyclic Carbenes in Organic Reactions as Catalyst

N-Heterocyclic carbenes have received much attention recently for the catalysis of organic reactions due to their ability to form acyl-anion equivalents. This feature has been successfully exploited in numerous catalytic reactions. Notable examples include that the benzoin condensation, Stetter reaction, the acylation/trans-esterification of alcohols and the synthesis of  $\gamma$ -butyrolactones.

The benzoin condensation provides a convenient and powerful method for the formation of C-C bonds from aldehyde starting material. It has been recognized as one of the promising methods for the preparation of a variety of  $\alpha$ -hydroxyketones.  $\alpha$ -Hydroxycarbonyl group is an important synthon for the synthesis of natural products, industrial and pharmaceutical materials. In traditional method, the reaction is usually carried out in basic media and promoted by toxic cyanide ion.

Several nucleophilic carbenes are derived from heterocyclic compounds including thiazole, triazole and imidazole which are also employed in this reaction as the acyl-anion synthons.

A large number of chiral azolium salts have been developed as precursors of chiral N-heterocyclic carbenes and some of them exhibited on excellent chiral induction ability.

In this study, firstly chiral or non-chiral dicationic imidazolium salts with long aliphatic chains between two imidazole ring on nitrogen atoms and monocationic imidazolium salts with aliphatic side chains on the nitrogen atoms are synthesized.

New N-heterocyclic carbenes formed from these salts under basic conditions in THF catalysed benzoin/acyloin reactions to give  $\alpha$ -hydroxyketones in moderate to excellent yields.

It is investigated that dicationic salts are more effective catalysis than monocationic analogues.

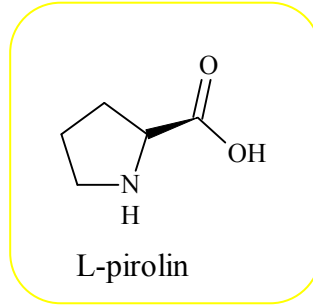
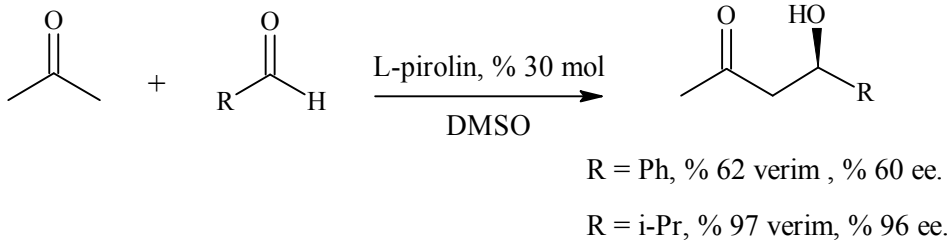
**Keywords:** N-Heterocyclic carbenes, dicationic imidazolium salts, benzoin condensation, acyl-anion equivalent, umpolung.

## 1. GİRİŞ

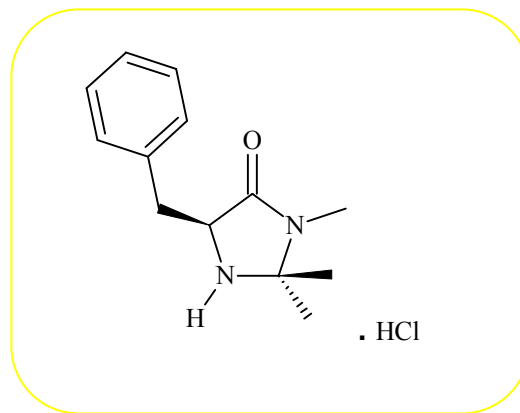
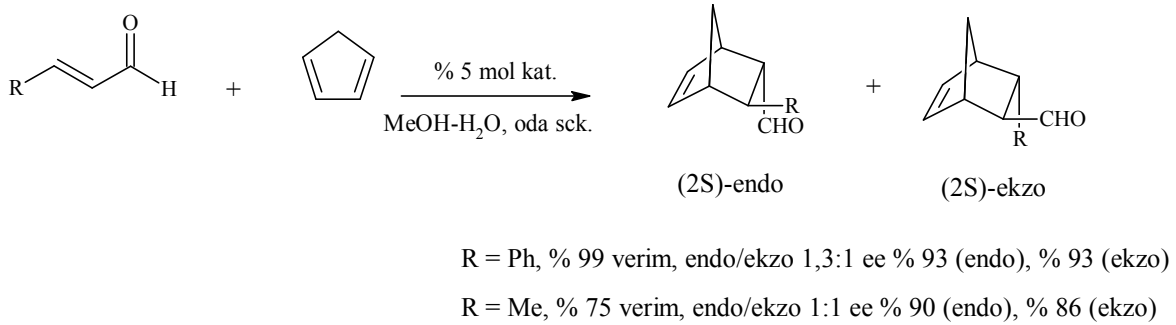
### 1.1 Genel Bilgi

Karbon-karbon bağ oluşunu moleküler iskelet dizaynlarında ve kimyasal varyasyon yatkınlığının incelenmesinde son derece önemli bir yere sahiptir. Bu tip reaksiyonların doğal gelişim sürecinde dikkat çeken organokatalitik işlemler, sentetik kimya alanında özellikle doğal ürün ve farmasötik sentezlerde yeni, ekonomik ve ekolojik stratejiler üretme misyonunu üstlenmeye başlamıştır.

Organik katalizörler, Wohler ve Liebig'in siyanür iyonu katalizörlüğünde gerçekleştirdiği benzoin kondenzasyonunu öncü örnek olarak sunabileceği uzun ve saygıdeğer geçmişe sahiptir. Organokatalizör kelimesi David MacMillan tarafından türetilmesine karşın "Organische Katalysatoren" terimiyle Langberck tarafından geçen yüzyılın otuzlu yıllarında kullanılmıştır. Organokatalizörler, metal içermeyen küçük organik bileşikler olarak tanımlanarak bu alanda öncü iki yayın 2000 yılında basılmıştır. Bunlardan ilki, List ve yardımcıları tarafından geliştirilen L-prolin katalizörü yardımıyla aldol reaksiyonunun moleküler arası versiyonudur (Şekil 1.1) (List vd., 2000). İkincisinde ise MacMillan, kiral sekonder amin.HCl tuzu katalizörlüğünde Diels-Alder reaksiyonunu yüksek enantiyoselektiviteyle gerçekleştirdiğini bildirmiştir (Şekil 1.2) (Ahrendt vd., 2000). Son birkaç yıldır literatürlerde de belirtildiği üzere bu alanda yeni katalizörler ve yeni metotlarla etkileyici ilerlemeler sağlanmıştır (Han, 2008).



Şekil 1.1 L-pirolin katalizörlü aldol reaksiyonu



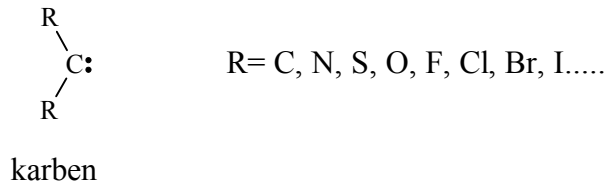
Şekil 1.2 Kiral amin tuzları katalizörlüğünde Diels-Alder reaksiyonu

Organokatalitik işlemlerin kolay ilerlemesi, seçiliği ve çevre dostu olması yeni sentetik metotlara ulaşma konusunda olumlu sonuçlar doğurmuştur. Bu bağlamda normal reaktiviteyi tersine çevirebilen umpolung ya da diğer adıyla polarite değişim prosesleri bu alanda tüm dikkatleri üzerine toplamaya başlamıştır.

Fonksiyonel grubun normal polarizasyonunu tersine çeviren bu yöntem, yeni bağ oluşumlarına olanak sağlarken ayrıca konvensiyonel reaktivitenin değişimi esaslı araştırmalarla alternatif sentetik stratejilere yol göstermektedir. Organokatalizörler olarak çok iyi bilinen tiyazolyum tuz türevli bileşikler, örneğin doğal olarak meydana gelen ve bioproseslerde önemli roller üstlenen tiyazolyum tuzu koenzim tiyamin (vitamin B<sub>1</sub>) yıllar boyunca benzoin kondenzasyonu ya da Stetter reaksiyonu gibi nükleofilik açılasyon prosesleri içeren umpolung reaksiyonlarında görev almıştır. Bu veriler doğrultusunda katalitik olarak aktif türlerden nükleofilik karbenler üzerindeki araştırmalar son yıllarda oldukça ilgi çekmektedir. 1890-1990 yılları arasında Bertnard ve Arduengo, kararlı nükleofilik karbenler ile ilgili ilk makaleleri yayınlayan bilim adamlarıdır. 1991 yılında ilk izole edilen ve karakterizasyonu gerçekleştirilen serbest N-heterosiklik karben bir buluş olarak kabul edilmiş ve bu alan üzerinde geniş kapsamlı araştırma programları başlatılmıştır (Glorius vd., 2008).

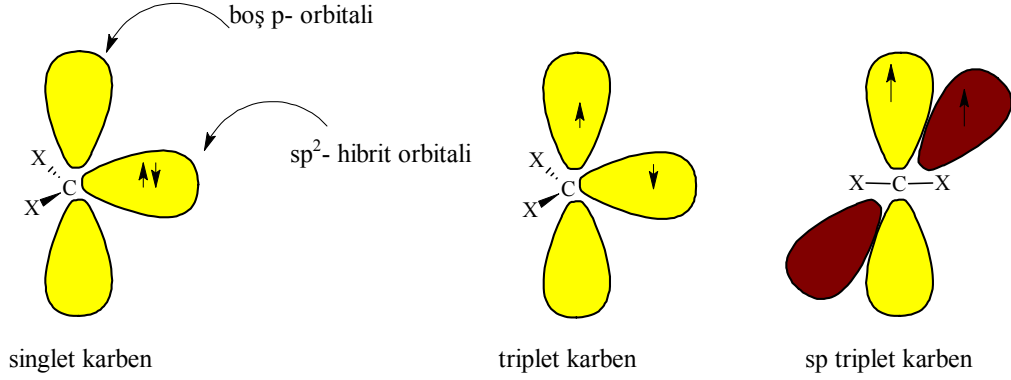
## 1.2 Karbenlerin Yapı Ve Reaktiviteleri

Karben kelimesi ilk kez 1951 yılında ünlü kimyagerlerden Woodward, Doering ve Winstein tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Karbenler, merkez karbon atomuna iki atomun bağlı olduğu (divalent) ve dış yörüngesinde altı elektron içeren reaktif nötral ara ürünlerdir. Dış yörüngedeki elektron boşluğundan dolayı karbenler kısa ömürlüdürler ve aşırı reaktivite gösterirler.



Süstitüentlerin temel haldeki spin çeşidi ve hibrit yapıları üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulduğunda karbenler iki çeşitle karşımıza çıkmaktadır: singlet (spin-eşli ve sp<sup>2</sup> hibridize yapı) ve triplet (eşleşmemiş elektronlar). Karbenler genel olarak sp<sup>2</sup> hibritleşmiş karbon atomu içerirler. Üç adet sp<sup>2</sup>- hibrit orbitallerinden ikisi karben süstitüentleri ile bağ

yapar. Geriye iki boş orbital kalır. Bunlardan biri  $sp^2$ - hibrit orbitali, diğeri ise boş p-orbitalidir. Bağ yapmayan iki adet karbon elektronlarının bu orbitallere yerleştirilmesi gerekir. Eğer iki elektron aynı orbitale yerleşirse ( $sp^2$ - hibrit orbitalinin enerji seviyesi daha düşük olacağından bu orbital tercih edilir), elektron spinleri zıt yönde olacağından, bu karbena singlet karbon adı verilir. Elektronlar farklı orbitallere yerleşirse, Hund yasasına göre paralel spinler tercih edileceğinden, oluşan karbena triplet karbon denir.



Şekil 1.3 Singlet ve triplet karbonların yapıları

Spin katlılığı  $M = 2s + 1$  formülüne göre belirlenir. Birinci karbende spinler zıt yönde olduğundan, toplam spin  $s = 0$  olacağından, spin katlılığı  $M = 2*0 + 1 = 1$  olur. Bu nedenle bu karbonlara singlet karbon denir. Spinlerin paralel olduğu durumda ise toplam spin  $\frac{1}{2} + \frac{1}{2} = 1$  olacağından;  $M = 2*1 + 1 = 3$  olur ve ilgili karbon, triplet karbon olarak adlandırılır. Karbon katlılığı genel olarak  $\sigma$ - ve  $\pi$ - orbitalleri arasındaki enerji farkına bağlıdır. Bu orbitaller arasındaki enerji farkı en az 2 eV ise, elektronlar öncelikle düşük enerji seviyeli orbitale dolduracaklarından, karbon singlet özelliği kazanır. Eğer bu fark 1.5 eV'un altında ise, karbonun elektronik konfigürasyonu triplet olur. Karbonun elektronik yapısı doğrudan karbonun reaktivitesini belirler.

Triplet karbonlar doğrusal yapıda da olabilir. Bu durumda süstitüentlerin bağlı olduğu karbon atomunun hibritleşmesinin  $sp$  olması gerekir. Şekil 1.3'de görüldüğü gibi geriye iki boş p-orbitali kalır. Bu orbitallerin enerji düzeyleri eşit olacağından (dejenere orbitaller) Hund yasasına göre; eşit enerji düzeyindeki orbitaller öncelikle tek doldurulacağından, karbon elektronları ayrı ayrı p orbitallerine yerleşir ve karbon triplet karbon özelliğini kazanır. Bugüne kadar yapılan incelemeler, karbonların genellikle açısız bir yapıya sahip olduklarını ve elektronik yapılarının temel halde triplet olduğunu göstermektedir. Yapılan hesaplamalar;



triplet karbenlerin, singlet karbenlere göre 8-9 kcal/mol daha kararlı olduklarını ortaya koymaktadır.

### 1.2.1 İndüktif etki

Karben karbonuna bağlı olan sübstitüentler, elektron çekici gruplar ise, karben singlet yapıyı tercih eder.  $\sigma$ - Elektron çekici gruplar karben karbonuna bağlı olan  $\sigma$ - orbitalini kararlı kılarak,  $\sigma$ - ile  $\pi$ - orbitali arasındaki enerji farkını arttırmaları ve elektronlar  $\sigma$ - orbitaline yerleşerek  $\pi$ - orbitalini boş bırakırlar. Tam tersine, karben karbon atomuna bağlı sübstitüentler  $\sigma$ - bağı aracılığı ile elektron verici gruplar ise (Li-C-Li) karben, triplet yapıyı singlet yapıya tercih eder.

### 1.2.2 Mezomerik etki

İndüktif etki, karbenin elektron yapısını nasıl etkiliyorsa, mezomerik etki de karben yapısını önemli derecede etkilemektedir. Karben merkezi ile mezomerik olarak etkileşim içinde olan sübstitüentleri iki grup altında incelememiz gerekir

1. Mezomerik elektron verici gruplar: -OR, -SR, -NR<sub>2</sub>, -PR<sub>2</sub>, -F, -Cl, -Br, -I gibi üzerinde bağı yapmayan elektron çifti bulunduran bileşikler.
2. Mezomerik elektron çekici gruplar: -COR, -CN, -SiR<sub>3</sub>, -PR<sub>3</sub><sup>+</sup> gibi

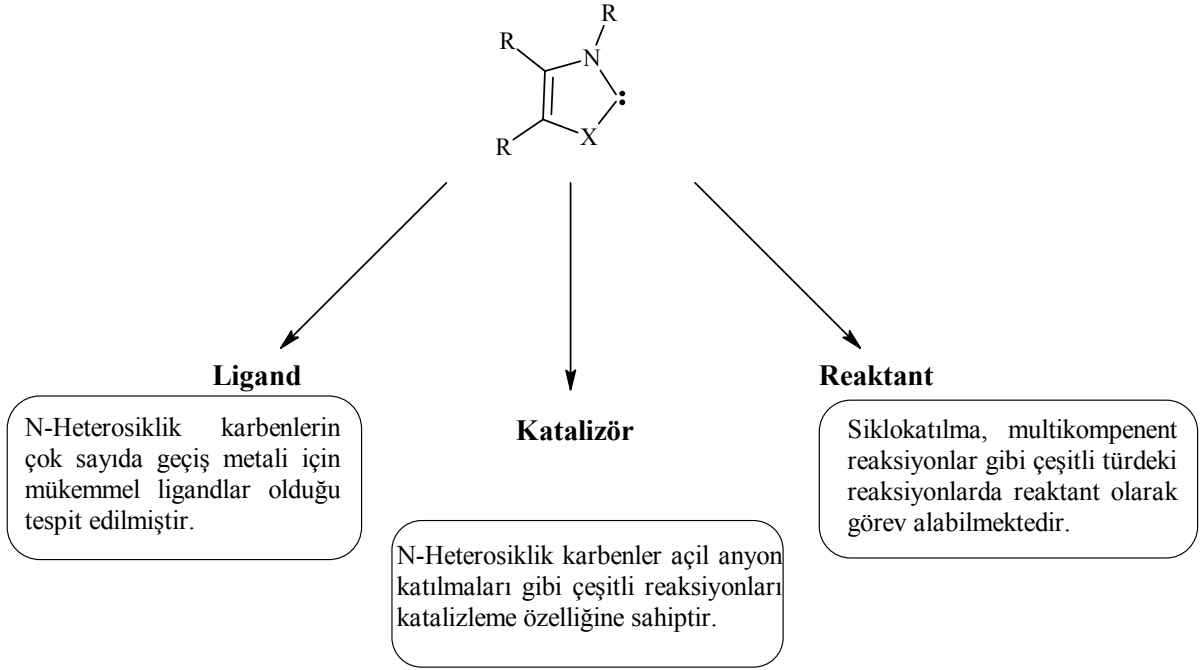
Karben karbonuna bağlı atomlar, bağı yapmayan serbest elektron çiftlerine sahip iseler (azot, oksijen, kükürt ve halojen gibi), bu atomlar elektronlarını kolayca karben karbonuna vererek orbitallerden birini doldururlar ve karben elektronlarının tek bir orbitale yerleşmesini sağlarlar. Bu durumda, karbenler temel halde singlet konfigürasyonunu tercih ederler ve aynı zamanda daha kararlı duruma geçerler. Örneğin, dibromokarben temel halde singlettir. Brom atomu üzerindeki elektronlar karben karbonu ile konjuge olur ve karben kararlılığını artırır (Balci, 2008).

## 1.3 N-Heterosiklik Karbenler

Çeşitli organik bileşiklerin sentezi sürecinde çevre dostu ve pratik işlevselliğin ön planda olduğu metodların gelişimi maksadıyla yeni N-heterosiklik karbenlerin organokatalizörler olarak kullanılmaya başlanması kiral organokatalizörler içeren organokatalitik reaksiyonlara

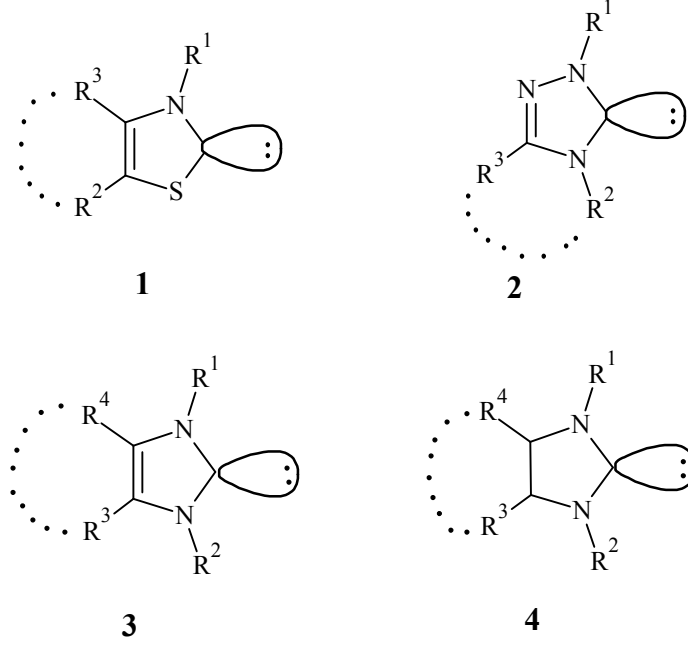
olan ilgiyi gün geçtikçe yoğunlaştırmaktadır. N-Heterosiklik karbenlerin enantiyoselektif organokatalizörler olarak uygulanması, özellikle yararlı kiral moleküllerin enantiyosaf olarak eldesinde kilit stratejik metod olarak addolunmaktadır.

N-Heterosiklik karbenler hem önemli organokatalizör sınıfına ve hem de geçiş-metal reaksiyonlarında ligand sınıfına girmeye başlamıştır. Son yıllarda N-heterosiklik karben katalizörlü dönüşümlere ve birçok yeni reaksiyonların gelişimine yönelik çalışmalara olan ilgi sürekli olarak artmaktadır (Bourissou vd., 2002; Enders vd., 2004; Nair vd., 2004).



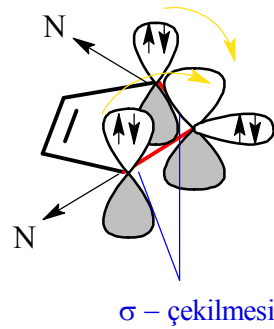
Şekil 1.4 N-Heterosiklik karbenlerin reaktivitesi

Metal temelli katalitik reaksiyonlarda mükemmel bir ligand olmalarının yanı sıra, organokatalitik karben katalizörler sentetik organik kimyada önemli bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmıştır. Örneğin; tiyazol- (1), triazol- (2), imidazol- (3) ve imidazolin-2-ilidenler (4) çeşitli organik metotlarda uygulama alanları olan heterosiklik karbenler arasında yer almaktadırlar (Enders vd., 2007) (Şekil 1.5):

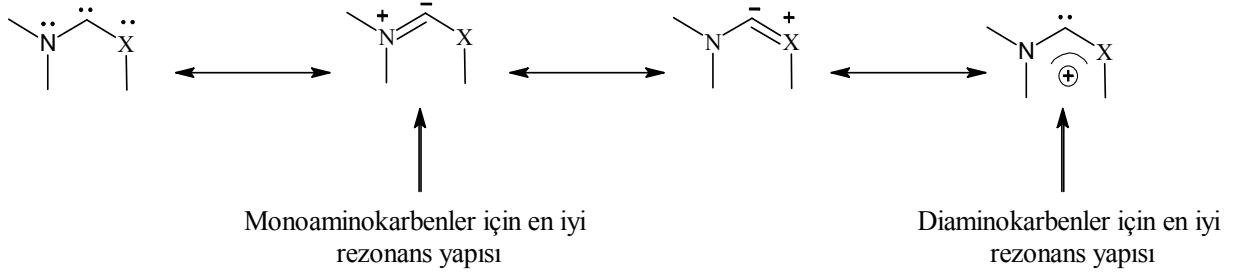


Şekil 1.5 N-Heterosiklik karbenlerin genel yapıları

N-Heterosiklik karbenlerin sahip olduğu üstün kararlılık eşsiz elektronik yapısından kaynaklanmaktadır. Karben karbon atomu  $sp^2$  hibridize haldedir ve komşu azotların yüksek elektronegativitesi sonucu ( $\sigma$  çekilmesi stabilizasyonu) kararlılık sağlanır. Bu kararlılık, azottaki eşleşmemiş elektronun  $\pi_N - \pi_C$  donör etkileşimiyle karben karbon atomundaki boş p-orbitaline ( $\pi$  itilmesi stabilizasyonu) geçmesiyle desteklenir ve karben karbonunun konfigürasyonu tamamlanarak N-heterosiklik karbenin stabilitesi ortaya çıkar.

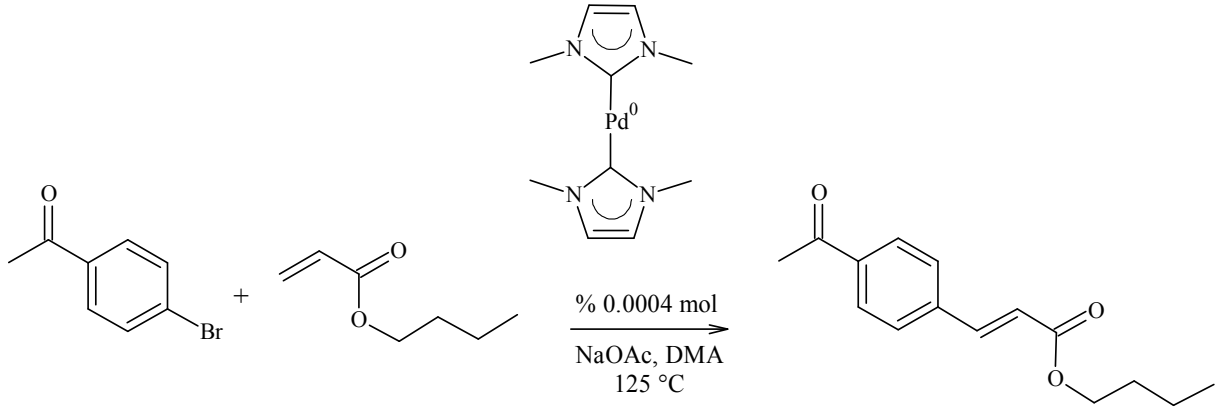


Şekil 1.6 N-Heterosiklik karbenlerin elektronik yapısı



Şekil 1.7 N-Heterosiklik karbenlerin rezonans yapıları (Arduengo vd., 1991)

N-Heterosiklik karbenlerin elektronik yapısından yola çıkılarak bu bileşiklerin kuvvetli  $\sigma$ -donör ancak zayıf  $\pi$ -akseptör ligandlar olduğu belirlenmiştir. Bu özelliği sayesinde ligand olarak geçiş metaller ile koordine olabilmektedir. Sonuç olarak, N-heterosiklik karbenlerin geçiş-metal katalizörlü reaksiyonlarda ligand olarak uygulandığı ilk reaksiyon 1995 yılında Hermann tarafından yayınlanan paladyum katalizörlü Heck reaksiyonudur. Bundan sonra N-heterosiklik karbenlerin farklı birçok geçiş-metal katalizörlü dönüşümlerinde uygulanması, bu karbenlerin karşılıklı coupling ve metates reaksiyonları gibi reaksiyonlarda kullanılabilir ligand sınıfı haline gelmesine olanak sağlamıştır.

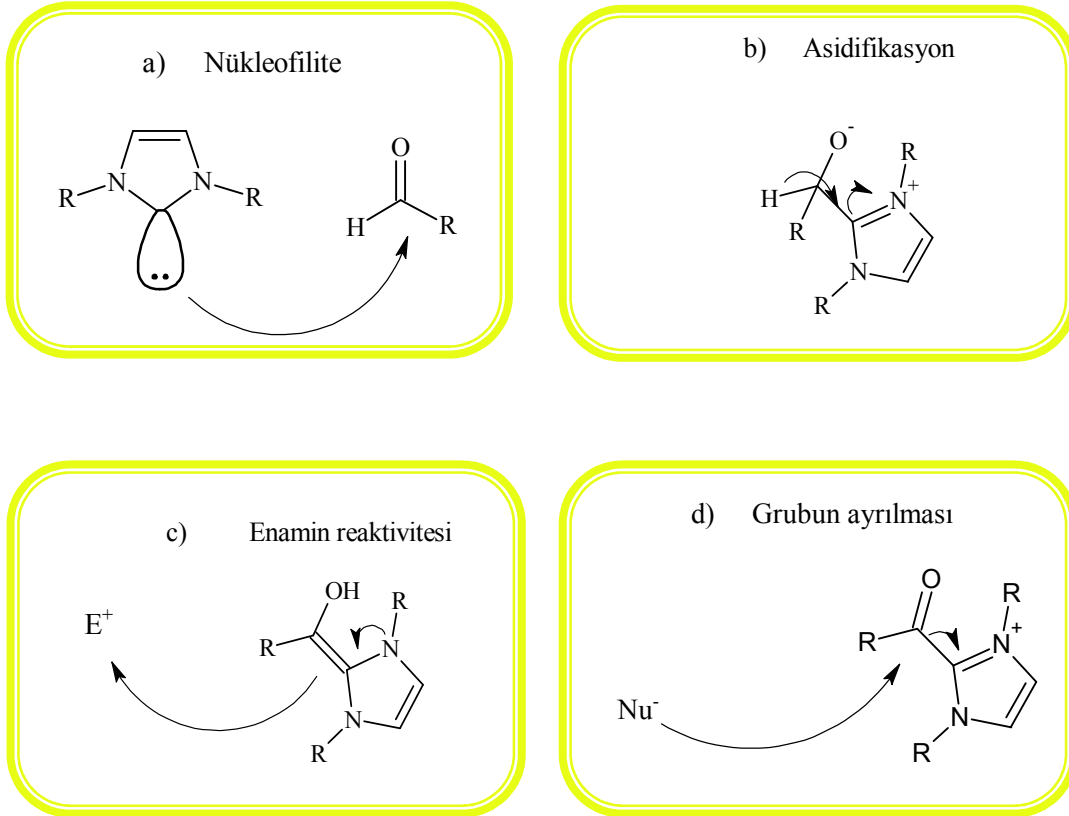


Şekil 1.8 N-Heterosiklik karbenlerin Heck reaksiyonunda ligand olarak ilk kullanımı

Organokatalizörler olarak tiyazolyum tuzu temelli karbenler yıllar boyunca benzoin kondenzasyonu ya da Stetter reaksiyonu gibi umpolung reaksiyonlarında yaygın olarak kullanılmışlardır. Son yıllarda organokatalizörler olarak N-heterosiklik karbenlere olan ilginin artışı, asimetrik benzoin kondenzasyonu, transtesterifikasyonlar, polimerizasyonlar, redoks

reaksiyonları gibi güçlü dönüşümlerle sonuçlanmıştır. N-Heterosiklik karbenlerin sahip olduğu ilgi çekici özellikler:

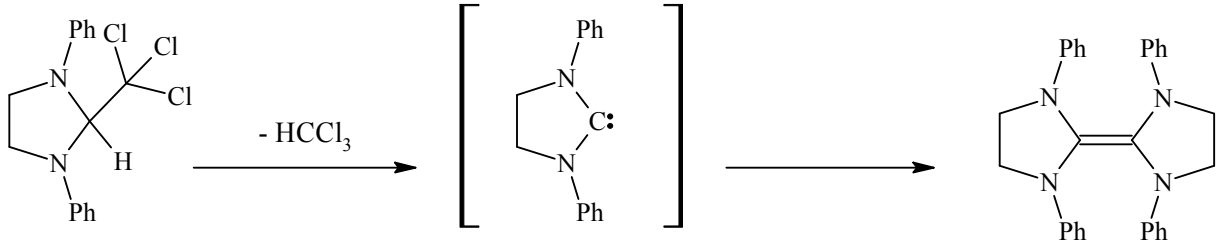
- A) Organokatalizör olarak N-heterosiklik karbenler farklı şekillerde aktivasyon gösterebilirler bunların arasında en göze çarpanı Şekil 1.9’de verilmektedir. Öncelikle N-heterosiklik karbenin bariz olan nükleofilik özelliği, aldehytlar gibi elektrofillere katılmasına olanak sağlamaktadır (a). Buna ilaveten katalizörün güçlü elektron çekici pozitif yüklü azolyum tuzu formunda olması  $\sigma$ -pozisyonunu önemli ölçüde asidik hale getirmektedir (b). Bunu yanı sıra, enamin motifle N-heterosiklik karben birleşimi nükleofil olarak davranmasıyla sonuçlanır (c). En sonunda katalizör ayrılan grup olarak (d) davranarak molekülden uzaklaşır ve tekrar katalitik çevrimde yerini alır.
- B) N-Heterosiklik karbenin elektronik ve sterik özellikleri geniş yelpazede azotlu heterosiklik bileşiklerin seçilmesiyle değiştirilebilir. Molekül yapılarında uygulanan ince değişimler katalitik aktivite ve selektivite de değişikliklere sebep olabilmektedir.



Şekil 1.9 Organokatalizör olarak N-heterosiklik karbenin aksiyon tipleri

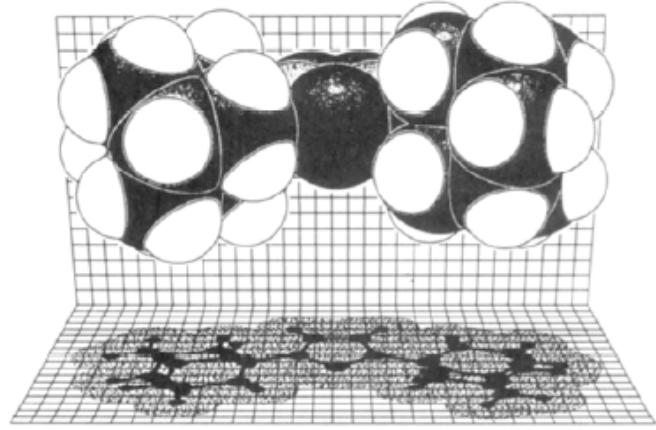
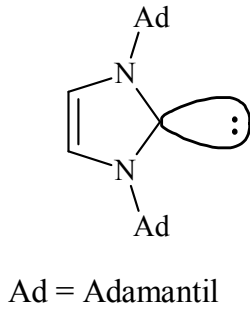
C) N-Heterosiklik karbenin 1- ve 3- numaralı pozisyonlarındaki R grupları temel alındığında karben etrafındaki alanın bu grupların etkisi altında olması nedeniyle farklı uygulamalarda çeşitlendirmeler yapılabilmektedir (Glorius vd., 2008).

Nükleofilik karben kimyası, Wanzlick ve diğerleri tarafından 1960'larda yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Wanzlick ve ekibi N-heterosiklik karbenleri başlangıçta izole edilemeyen elektronca zengin olefinler olarak ifade etmişlerdir. O yıllarda gerçek bir karbeni izole etmenin Şekil 1.10'da gösterildiği gibi sahip olduğu belirgin reaktiviteden dolayı (kolayca dimerize olması gibi) mümkün olmadığı öngörülmekteydi (Bourissou vd., 2000; Enders vd., 2004; Nair vd., 2004).



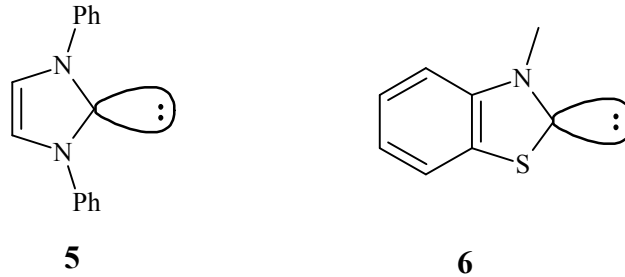
Şekil 1.10 İlk karben izolasyon denemesi

Ancak yirmi yıl sonra karben kimyası üzerinde yoğun ilerlemeler sonucu Bertrand ve Arduengo tarafından oda sıcaklığında stabil karbenler bileşiklerinin başarıyla sunulması karben yapılarının kabul görmesini sağlamıştır. Arduengo 1991 yılında imidazol-2-iliden molekülünü sentezleyerek izole ve karakterize edilen ilk stabil karbeni sunmuştur (Şekil 1.11).



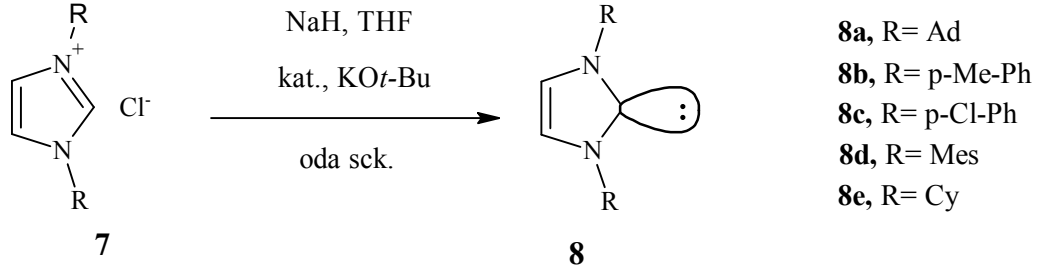
Şekil 1.11 İlk izole ve karakterize edilen stabil karben

En iyi bilinen diğer örnekler imidazolin-2-iliden (**5**), ve türevleri (**6**), yaygın olarak Wanzlick karbenleri olarak adlandırılmaktadır (Şekil 1.12):



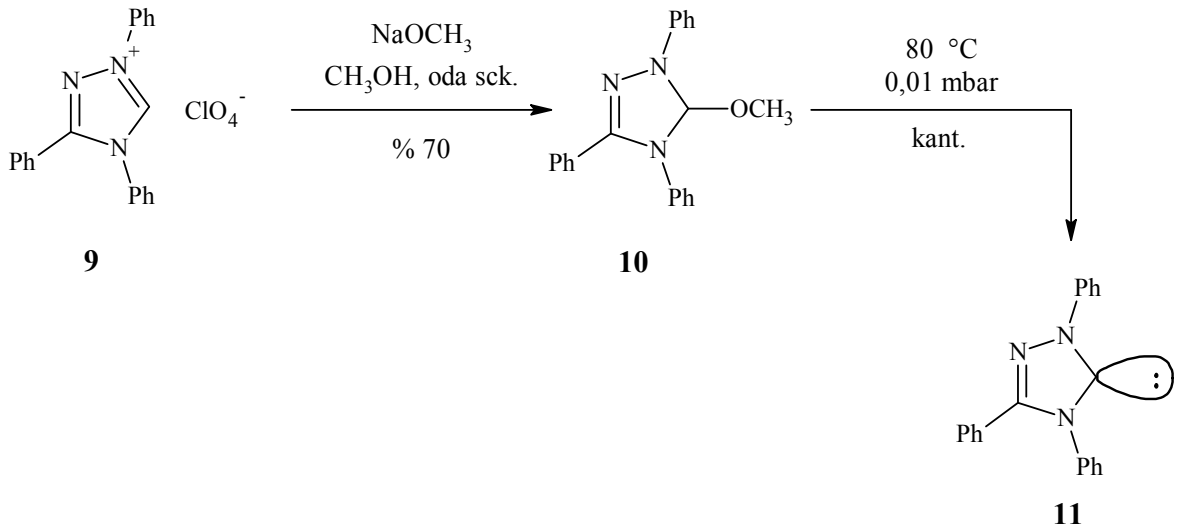
Şekil 1.12 Tipik Wanzlick karbenleri

Bu karbenler karşılık gelen imidazolyum tuzunun (**7**), deprotonlanmasıyla hazırlanmaktadır. Ayrıca daha az hacimli kararlı karbenlerde (**8**) sentezlenmiştir (Arduengo vd., 1992). Bu karbenlerin yapıları Wanzlick karbenleri ile eşdeğerdir (Şekil 1.13).



Şekil 1.13 İmidazolin-2-iliden karbenlerin hazırlanması

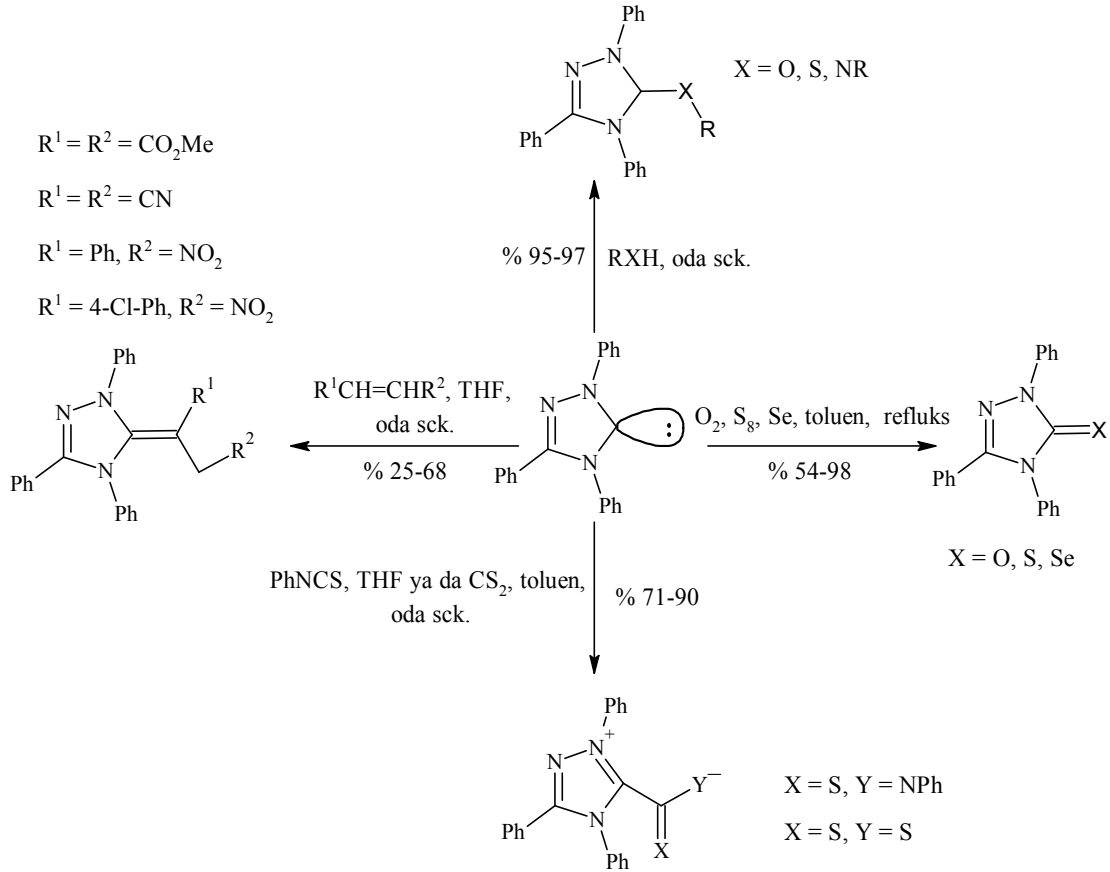
N-Heterosiklik karbenlerin doğal kararlılığının elektronik ve sterik etkileri bağlı olmasından yola çıkarak 1995 yılında Enders ve grubu ile Teles ve grubu alternatif olarak triazol heterosiklik yapılar üzerinde çalışmışlardır. Triazol-5-iliden, triazol (**9**)’den başlanarak elde edilmiş ve bu kristalize karbenin (**11**) hava ve nem olmaksızın 150 °C ye kadar sıcaklıklarda kararlı halde korunabilmesi sağlanmıştır. Böylece trifeniltriazol-5-iliden ticari olarak sunulan ilk karben olmuştur (Enders vd., 2004).



Şekil 1.14 Trifeniltriazol-5-iliden eldesi

Trifeniltriazol-5-iliden’in çeşitli reaktiflerle katalizlediği dönüşümler aşağıda verilmektedir:



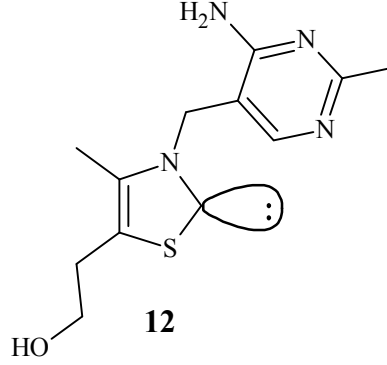


Şekil 1.15 Trifenil triazol-5-ilidenin tipik reaksiyonları

#### 1.4 Asimetrik Reaksiyonlarda Nükleofilik Karbenler

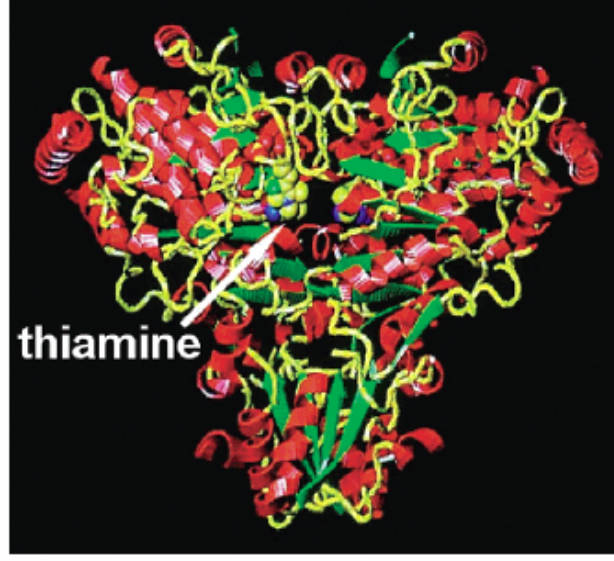
Araştırmacılar her zaman kompleks kimyasal yapılar eldesinde mükemmel metotlar kullanan doğayı taklit etme konusunda hevesli olmuşlardır. Stereospesifik karbon-karbon bağ oluşum reaksiyonlarının gelişimi sentetik kimya alanında özellikle doğal ürün ve farmasötik sentezlerde önemli yer tutmaktadır. Farmasötik olarak yarara sahip bir çok doğal ürün kiral merkez içerdiğinden organik bileşikler üzerine kiral merkezlerin yerleştirilmesi konusunda enantioselektif reaksiyonların önemi artmıştır. Organokatalizörler bu alanda ilgi çekici alternatifler olarak yer almaya başlamışlardır. Bu katalizörler, katalitik aktivitesinin yanı sıra ucuz, bulunabilir, atmosferik şartlarda kararlı ve dirençlidir. Bu doğal proseslerde ürünlerin kiralitesi asimetrik sentez konusunda yaygın bir bakış açısının oluşumuna olanak sağlamıştır. Böylece sentez stratejilerinin doğal enzim katalizörlü reaksiyonları taklit etme girişimleri her zaman sahip oldukları stereoselektivitelelerinden kaynaklanmıştır. Kompleks biyokimyasal reaksiyonların çoğu aktif bölgelerinde metal içermeyen enzimler tarafından katalizlenmektedirler. Bu reaksiyonlar içerisinde yer alan, nükleofilik açillenme reaksiyonları

koenzim tiyamin (**12**, Vitamin B1) varlığında transketolaz enzimleriyle katalizlenebilmektedir. Örneğin; bu koenzim ekmekteki bira mayasında mevcuttur ve canlı hücrelerde başarıyla uygulanabilen yüksek seçicilikteki kimyasal reaksiyonlar için enzim olarak görev alabilir. 1954 yılında Mizuhara, koenzim tiyaminin nükleofilik karben olarak katalitik bir tür olduğunu bulmuştur (Şekil 1.16). Tiyamin bağlı enzimlerin biyokimyası detaylıca incelenmiştir.



Şekil 1.16 Koenzim tiyamin (Vitamin B1)

Tiyamin bağlı transketolaz enziminin X-ray yapısı Schneider tarafından *saccharomyces cerevisiae*'dan 1990'larda izole edildikten sonra saptanmıştır (Şekil 1.17). Tiyamin kofaktörü enzimin merkezindeki dar bir kanala gömülmüştür. Açıkça görülüyor ki bu kanaldaki katalik olarak aktif bölgede meydana gelen kimyasal reaksiyonlar yüksek seçicilikle ilerlemektedir. Bu tarz reaksiyonlarda tiyaminin katalitik aktivitesini nükleofilik karben oluşumundan kazandığı öngörüldüğünden birçok kimyager enzim gibi işlev görebilen asimetrik karbenler sentezleme çalışmalarında bulunmuştur.

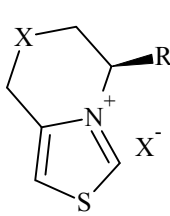


Şekil 1.17 Saccharomyces cerevisiae' dan izole edilen transketolaz enzimini yapısı

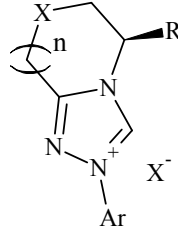
Birçok organik kimyacının amacı bu enzimatik sisteme benzer sentetik katalizörler geliştirmektir. Böylece, büyük enzim proteinleri etrafında olduğu gibi büyük ama gerekli olmayan bölgeleri içermeyen katalitik aktif bölge, organik reaksiyonlarda etkili ve seçici olarak kullanılacaktır (Enders vd., 2007).

Uzun ve çaba gerektiren araştırmalar sonucunda kararlı karbenler izole edilmiş, karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Bunun sonucunda enantiyoselektif benzoin kondenzasyonu ve enantiyoselektif molekül içi Stetter reaksiyonları gibi önemli nükleofilik açılasyon reaksiyonlarının karben katalizörlüğünde gerçekleştirilmesi mümkün kılınmıştır. N-Heterosiklik karbenlerin sahip olduğu yegane özellikler ve geniş kullanım potansiyeli araştırmacıların bu alan üzerine ilgisini yoğunlaştırmıştır. N-Heterosiklik karbenlerin sahip olduğu kimyasal yapının pozitif katkısıyla çok kapsamlı ligand olarak geçiş metal temelli reaksiyonlarda (Huang vd., 1999) görev alabilmesinin yanında N-heterosiklik karbenler metal içermeyen organokatalizörler olarak farklı sistemlerde zor şartlar altında gerçekleştirilen birçok farklı türlerdeki organik dönüşümlerin meydana gelmesini sağlamaktadır (Johnson, 2004). Bu tarz çalışmaların yaygınlaşması kiral N-heterosiklik karbenlerin enantiyoselektif organik dönüşümlerde geliştirilmesini önemli kılmıştır. Gerçekte çok sayıda kiral azolyum tuzları (imidazolyum, imidazolinium, triazolyum ve tiyazolyum tuzları) kiral N-heterosiklik karben öncüleri olarak geliştirilmiş hatta bunlardan bazıları sahip olduğu kiral indüksiyon yeteneğiyle sunulmuştur (Marion vd., 2007).

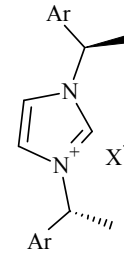
Kiral N-heterosiklik karben organokatalizörlerin bisiklik iskeletlerle sentezlenmesi yüksek enantioselektivite açısından en umut verici sınıfı teşkil etmektedir. N(3)-C(4) köprülü tiyazolyum tuzları (Şekil 1.18) ve C(3)-N(4) köprülü tiyazolyum tuzları (B) benzoin kondenzasyonu ve Stetter reaksiyonu gibi aldehit umpolung dönüşümlerini içeren çok çeşitli asimetrik reaksiyonları başarılı biçimde katalizlemiştir. N-Heterosiklik karbenlerin, temel azolyum tuzlarının özellikleri (nükleofilitesi, bazikliği, katalitik aktivitesi gibi) ve yapı/tür arasındaki ilişki göz önüne alındığında ilgili kaynaşmış halkalı imidazolyum tuzlarından türevlendirilmiş kiral imidazolidinler, tiyazolyum ve triazolyum tuzlarından elde edilen geleneksel N-heterosiklik karbenlerde tamamlayıcı bir rol üstlenebileceği düşünülmektedir. Günümüzde kiral imidazolyum tuzlarının sınırlandırılmış yapıları, diğer azolyum tuzları ile karşılaştırma olanağını kısıtlamasına karşın N(1) ve N(3) pozisyonlarında (C ve D) iki adet 1-aretil substitüenti taşıyan basit imidazolyum tuzları kiral imidazolidin öncüleri olarak oldukça geniş kullanım alanına sahiptir. Nadir ve dikkate değer istisnalar bisiklik/trisiklik imidazolyum tuzlarıdır ki (F ve G) bu katalizör öncüleri organik dönüşümlerde incelenmekte ve hala gelişim aşamasındadır. Ayrıca bu çalışmalar N(3)-C(4) köprülü imidazolyum tuzlarının sentezini teşvik edici olmaktadır (H) (Matsuoka vd., 2008).



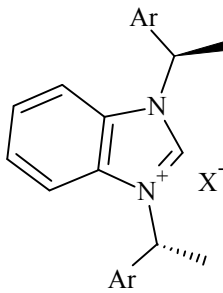
A



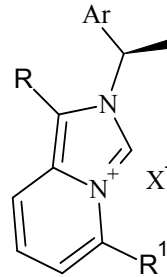
B



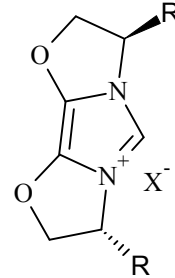
C



D



E



F

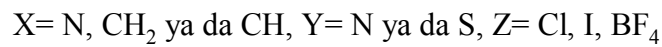
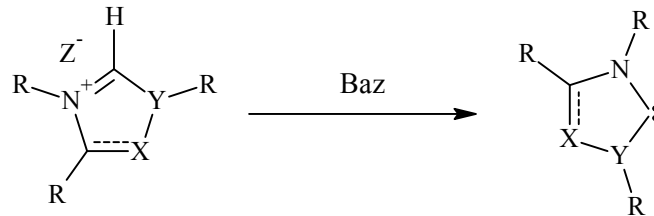


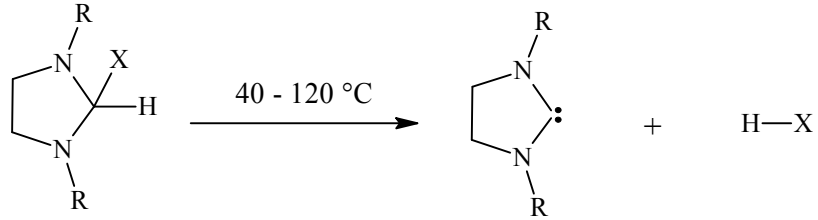
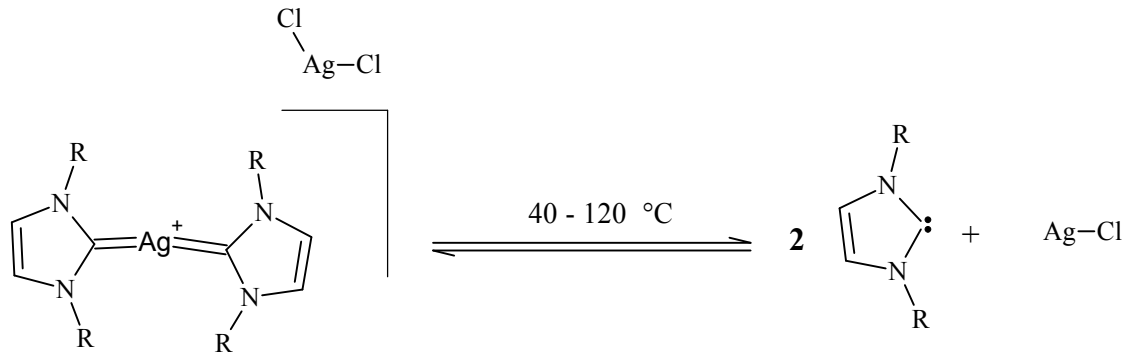
Şekil 1.18 Kiral azolyum tuzu örnekleri

### 1.5 Nükleofilik Karbenlerin Elde Edilmeleri

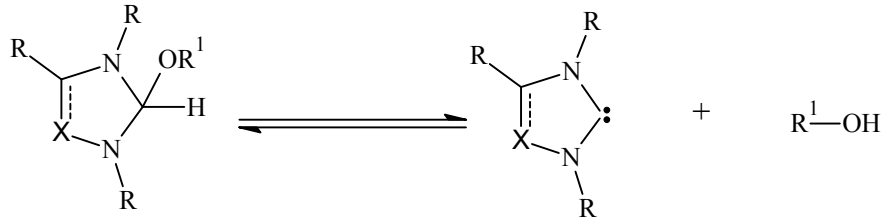
Reaktif ara ürünler olarak karbenlerin üzerinde uzun süredir çalışılmakta olup bu aktif türün reaksiyon ortamında oluşturulması için çeşitli stratejiler geliştirilmektedir. N-Heterosiklik karbenlerin yüksek kararlılığı bu maddelerin izolasyonunu ve çalışılmasını kolaylaştırmaktadır. Ancak bu reaktif türlerin kararlı başlangıç maddelerinden reaksiyon esnasında üretimi deneysel açıdan daha uygundur.

N-Heterosiklik karben oluşturulmasında birçok yöntem mevcut olmasına karşın en çok tercih edilen metod imidazolyum, triazolyum ya da tiyazolyum tuzlarının deprotonlanmasıdır. Bu yöntemle serbest karbenlerin eldesinde genel olarak trietilamin ya da t-butoksit gibi bazlar, tuzlarının pKa değeri sebebiyle kullanılmaktadır (Şekil 1.19). Birçok sebepten dolayı örneğin proton koparılmasının reaksiyon ortamında yürütülmesi gibi teknikler karben bileşiklerinin aktivite ve selektivitesini incelemeye yaygın olarak tercih edilmektedir (Nolan, 2006).



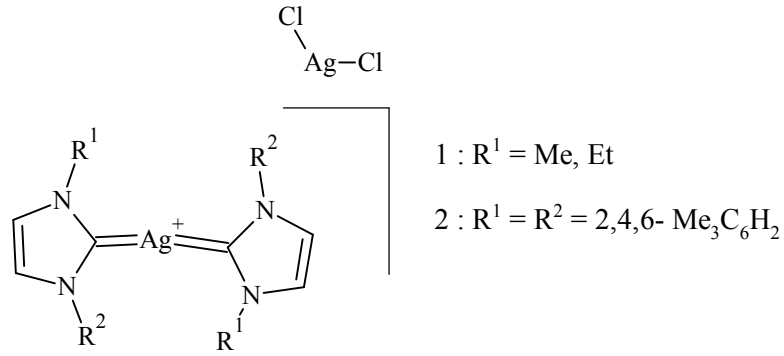


X= Fluoroaril,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CCl}_3$



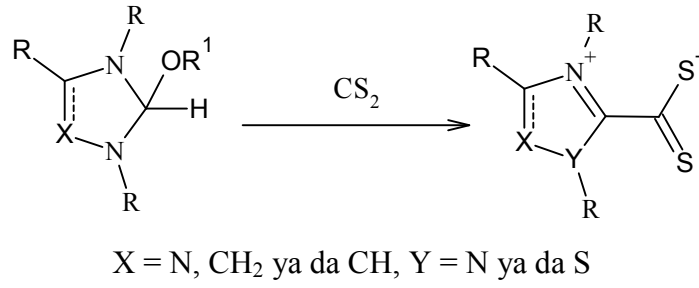
X= N ya da  $\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^1$ = Alkil

Şekil 1.19 Serbest karbenleri reaksiyon ortamında oluşturma metodları



Şekil 1.20 Gümüş (I) karben kompleksine örnek

N-Heterosiklik karbenlerin geçiş metallerinde ligand olabilme yeteneğinden yola çıkılarak bu alanda çeşitli stratejiler tasarlanmıştır. Gümüş (I) karben (Şekil 1.20) komplekslerinin geçiş metali komplekslerinin üretiminde transfer ajanı görevi üstlenmesi Waymouth ve Hedrick'i halka-açılma polimerizasyonu ve transesterifikasyonda bu tür gümüş komplekslerinin serbest karbenlerin eldesindeki potansiyelini incelemesine teşvik etmiştir (Sentman vd., 2005). Bu tip kompleksler imidazolyum klorür ile gümüş (I) oksidin reaksiyonuyla elde edilmektedir ve çeşitli doymamış imidazol-2-iliden bileşiklerinin (Şekil 1.19) sentezinde genel bir yöntemdir. Serbest karben eldesi diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) ve termogravimetrik (TGA) analizler ile kanıtlanmıştır. Ayrıca imidazolyum tuzu iyonik sıvılar olarak efektif ön katalizör kaynağı olarak kullanılabilir. Halka açılma polimerizasyonu, hem susuz iyonik sıvıda hem de iyonik sıvı THF bifazik sisteminde başarılı olmuştur (Nyce vd., 2003). Elektron çekici grup içeren karben ürünleri, diamininin benzaldehit türevleri ya da bir yarı asetal ile reaksiyonu sonucu iyi verimlerle gerçekleştirilmiştir. Fluoroaril bileşikleri ısı altında serbest karben ve fluorobenzen oluşturmak üzere bozunur ve geçiş sıcaklığı aril grubunun fluorlanma derecesine bağlıdır (Şekil 1.19). Yapısında zayıf elektron çekici gruplar barındıran trifluorometan, benzen ve 2,3,4-trifluorobenzen gibi maddeler termal olarak çok kararludur ve 100 °C de dahi serbest karben oluşturmak üzere bozunmaz. Pentafluorobenzen molekülü diamin ve aldehitten elde edilebilir ve termal olarak 60 °C de karbene dönüşebilir. Kloroform ürünleri, kloroform ile serbest karben arasındaki reaksiyonda ya da imidazolinyum tuzunun sodyum hidroksit ve kloroform ile muamele edilmesinde kullanılabilir. Şekil 1.21'de termoliz ile serbest karben eldesi ve CS<sub>2</sub> ile tuzaklanması gösterilmektedir.



Şekil 1.21 CS<sub>2</sub> karben tuzağı

Karbenlerin alkol türevleri geniş çapta incelenmektedir (Şekil 1.21). İmidazolin- ve triazolin-2-ilidenler kararlı alkol ürünleri oluşturabilmektedir. Alkoksi triazolidinin vakum altında 80°C'ye ısıtılması serbest karbenlerin oluşumunu sağlamaktadır ki Hedrick and Waymouth alkol ürünlerinin çözelti içinde yüksek sıcaklıklarda karbenler için yararlı başlangıçlar oluşturduğunu göstermiştir (Csihony vd., 2005).

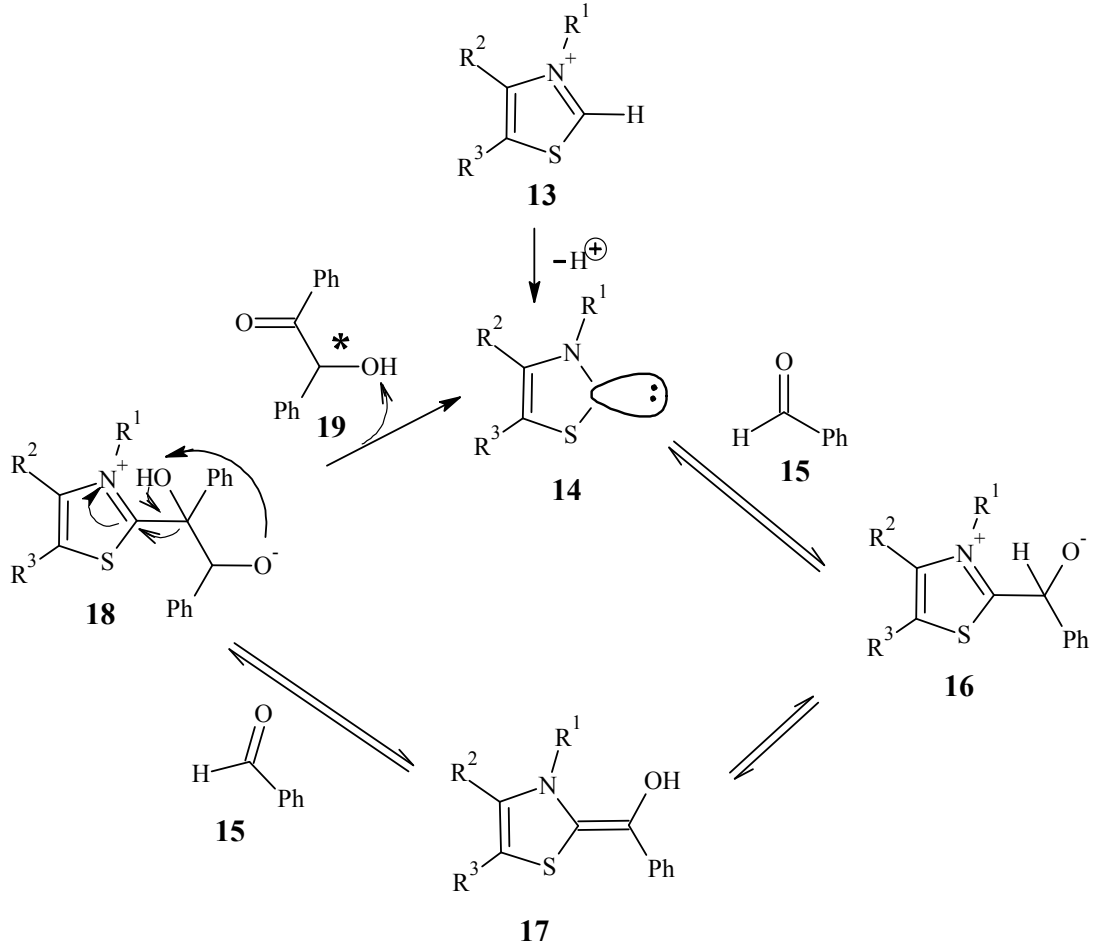


## 2. N-HETEROSİKLIK KARBENLERİN ORGANİK REAKSİYONLARDA KULLANIMI

### 2.1 Benzoin Kondenzasyonu

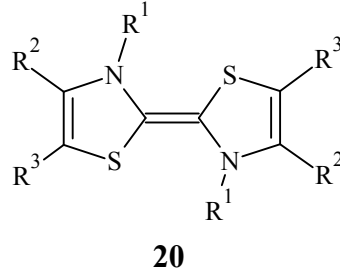
N-Heterosiklik karbenler içeren ilgi çekici organokatalitik reaksiyonlardan biri benzaldehitin kendi kendine kondenzasyonu sonucu benzoine dönüşümüdür. Bu reaksiyonun siyanür anyonu katalizörlüğünde gerçekleştirilmesi rapor edilmesine karşın reaksiyonun dönüşüm basamaklarının neler olduğu konusunda aydınlatıcı bir sonuç elde edilememiştir. Bu sonuçları takiben ileriki yıllarda Lapworth, bu reaksiyonun mekanizmasında benzaldehite hidrojen siyanür katılmasını takiben deprotonlama ile bir karbanyon ara ürününün oluştuğunu ileri sürmüştür. Bu mekanizma doğrultusunda, ilk karbonil karbonunun reaktivitesinin değişerek nükleofilik nitelik kazandığı düşünülmüştür. “Aktif aldehit” olarak tanımlanan bu ara ürün Seebach’ın tarif ettiği “Umpolung” kavramına uygunluk göstermektedir (Nolan, 2006).

Karbenlerin organokatalizör olarak benzoin dönüşümünde kullanımı ilk defa 1943 yılında Ukai tarafından sunulmuştur. Katalizör öncüsü olarak tiyazolyum tuzları, baz varlığında katalitik aktivite özelliğine sahip karben bileşiklerine reaksiyon ortamında dönüşmektedir. Tiyazolin-2-ilidenler kullanılarak gerçekleştirilen benzoin kondenzasyonunun mekanizması için 1958 yılında döteryum değiştirme denemelerini temel alarak Breslow bir model önermiştir. Bu model ışığında Breslow, tiyazolin-2-iliden’in (14) oluşumu için, tiyazolyum tuzunun (13) en asidik pozisyonundan deprotonlanacağını kabul etmiştir. Aldehit’in (15) karbonil grubuna nükleofilik saldırı sonucu tiyazolyum tuzu (16) oluşmaktadır. Deprotonlama/reprotonlama rezonans kararlı enaminol-tipi Breslow ara ürünü (17) meydana gelmektedir. Daha sonra hidroksienamin (Breslow ara ürünü) açıl anyon ekivalenti olarak davranarak elektrofilik substrat olarak ikinci benzaldehit molekülünün karbonil grubuna saldırmakta ve ara ürün 18’den benzoin (19) ayrılmasıyla orijinal karben katalizörü (14) tekrar meydana gelmektedir.



Şekil 2.1 Breslow tarafından önerilen benzoin kondenzasyonunun katalitik çevrimi

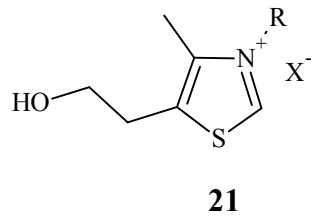
Lemal, kolay oluşan karben dimerlerini (20) temel alarak alternatif bir mekanistik model geliştirmiştir ve bu Lopez Calahorra tarafından geliştirilmiştir (Şekil 2.2). Sonuç olarak bu karben dimer mekanizması Breslow mekanizması karşısında çok önem kazanmamıştır.



Şekil 2.2 Tiyazolin-2-iliden dimeri

Stetter, preparatif ölçekte açiloin ve benzoin bileşiklerinin hazırlanması için katalizör olarak tiyazolyum tuzlarını ilk kez kullanmıştır. Bu sentetik metodu, çok sayıdaki  $\alpha$ -hidroksiketonların hazırlanması için kullanmışlardır.

Alifatik aldehitler, katalizör **21a** ile en iyi sonuçları göstermektedirler. Buna karşın, aromatik substratlar için tiyazolyum tuzları **21b** veya **21c** daha uygun katalizörler olarak bulunmuşlardır (Şekil 2.3):



**21a**, R= Bn, X=Cl

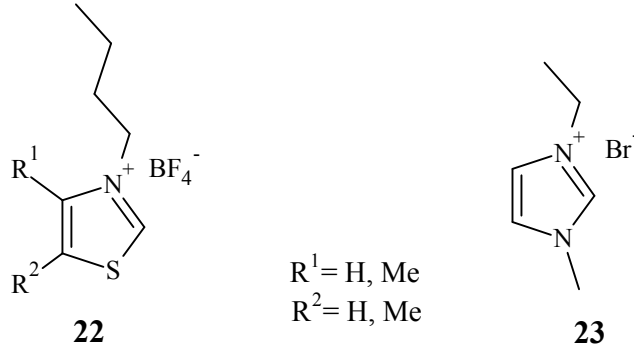
**21b**, R= Me, X=I

**21c**, R= Et, X=Br

Şekil 2.3 Stetter'in kullandığı tiyazolyum tuzları

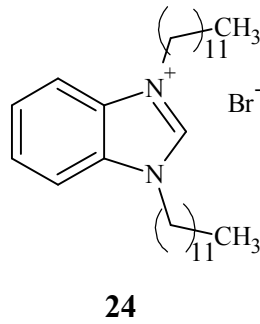
İmidazolyum tuzu temelli iyonik sıvılar geleneksel çözücülere alternatif olarak umut verici özellikleri bünyelerinde barındırırlar. İyonik sıvılar sahip olduğu yüksek termal stabilite, iyi solvatizasyon, ayarlanabilir polarite gibi eşsiz özellikleriyle yeşil solventler olarak kullanılmaktadırlar. Sonuç olarak çevre dostu kimliği ve selektivite artırma potansiyeli göz önüne alındığında imidazolyum temelli iyonik sıvılar organik sentez uygulamalarında günden güne artışla yer bulmaktadır. Bu duruma en güzel örnek ise imidazolyum tuzlarıyla daha ılımlı şartlarda efektif olarak gerçekleştirilen benzoin kondenzasyonudur. Davis ve Forrester ve sonrasında Xu, tiyazolyum- ve imidazolyum- iyonu esaslı iyonik sıvıların benzoin kondenzasyonunda etkin bir şekilde uygulamışlardır. Oda sıcaklığındaki organik iyonik sıvılar (**22**), benzaldehitin benzoin kondenzasyonunu, trietilaminin küçük bir miktarı ile

sağlamaktadır. 1-N-Alkil-3-metilimidazolyum tuzları (**23**) (EMIMBr), alifatik ve aromatik aldehitlerden uygun  $\alpha$ -hidroksiketon elde edilmesinde kullanılmışlardır (Şekil 2.4):



Şekil 2.4 Benzoin kondenzasyonunda katalizör olarak kullanılan iyonik sıvılar

Sudaki ilk benzoin kondenzasyonu benzimidazolyum tuzu varlığında gerçekleştirilmiştir. (**24**)'de olduğu gibi uzun hidrofobik N-alkil zincirinin en iyi ürünü verdiği kanıtlanmıştır. Çünkü elde edilen  $\alpha$ -hidroksiketonlar başka bir saflaştırma işleme ihtiyaç duyulmaksızın basitçe filtre edilebilmektedir. Bu yöntem yeşil kimya açısından oldukça ilgi çekmektedir (Şekil 2.5):

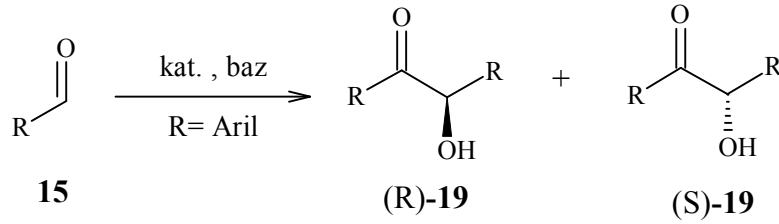


Şekil 2.5 Suda benzoin reaksiyonu için kullanılan benzimidazolyum tuzu

Degani'nin araştırma grubu sulu reaksiyon ortamında mikrodalga-destekli benzoin kondenzasyonunu geliştirmiştir. Vitamin B1'den türetilmiş katalizör yüksek verimde benzoin ürünü vermiştir ve reaksiyon 20 saniyede tamamlanmıştır (Enders vd., 2007).

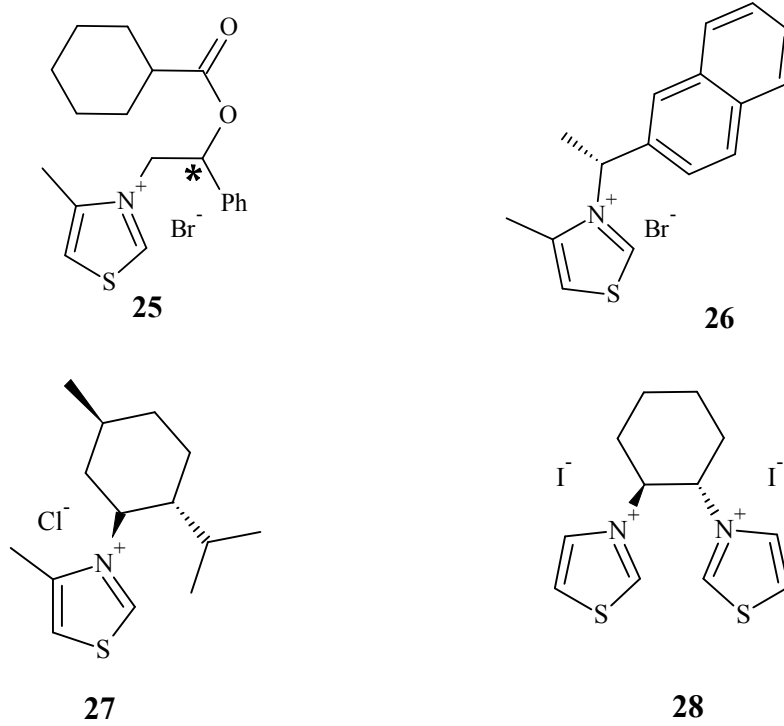
### 2.1.1 Asimetrik Benzoin Kondenzasyonları

Benzoin kondenzasyon ürünü stereomerkez taşıdığından enantiyosaf ürün eldesi amaçlı araştırmalar asimetrik katalizör dizaynları üzerine odaklanmıştır. 1966 (Sheehan vd., 1966) yılında başlayan çalışmalara rağmen enantiyoselektif organokatalizör hazırlama ve uygulama alanında sadece birkaç yıl içinde kayda değer ilerlemeler sağlanmıştır (Nolan, 2006).



Şekil 2.6 Asimetrik benzoin kondenzasyonu

1966 yılında, Sheehan ve Hunneman katalizör öncüsü olarak kiral tiyazolyum tuzu (**25**) kullanarak asimetrik benzoin kondenzasyonuna ait ilk sonuçları sunmuşlardır. Ancak ne var ki elde edilen benzoinin enantiyomerik fazlalığı (ee) sadece % 22 olarak tespit edilmiştir. Birkaç yıl sonra, (**26**) gibi tiyazolyum tuzlarını modifiye ederek enantiyomerik fazlalığın % 51'e çıkmasını sağlamışlar fakat düşük verimlerde ürünler elde etmişlerdir (% 6). Daha sonra Dvorak ve Rawal daha yüksek verimle % 48 ee benzoin oluşmasını sağlayarak Sheehan ve ekibinin oluşturduğu reaksiyon şartlarını iyileştirmişlerdir. Bu gelişmeleri takiben Tagaki tarafından mentil-substitue tiyazolyum tuzları, örneğin; (**27**) sentezlenmiş elde edilen bu karben öncüleri enantiyomerik fazlalığın % 35 olduğu ve verimin % 20'ye yükseltildiği iki fazlı reaksiyon sistemlerindeki benzoin oluşumunu katalizlemiştir. Zhao ve diğer araştırmacılar, Takagi reaksiyon şartları ile Sheehan katalizörlerini birleştirmiş ve enantiyomerik fazlalığın % 47-57, verimin % 20-30 olduğu asimetrik benzoin kondenzasyonunu gerçekleştirmişlerdir (Zhao vd., 2001). Lopez Calahorra, bistiyaolyum tuzu (**28**) katalizörlerini sentezleyerek % 27 ee ve % 21 verim elde etmişlerdir (Şekil 2.7):

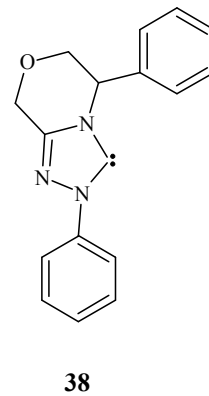
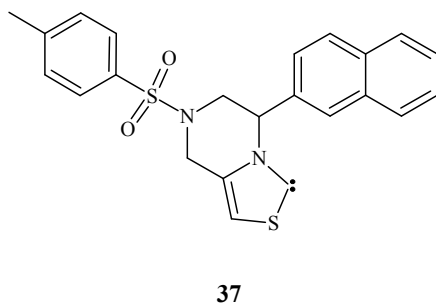
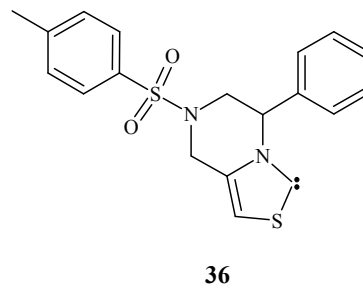
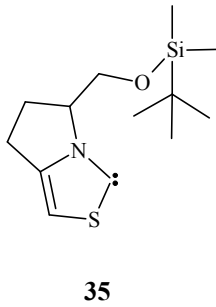
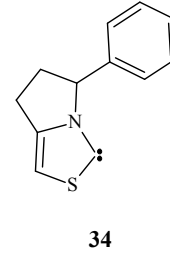
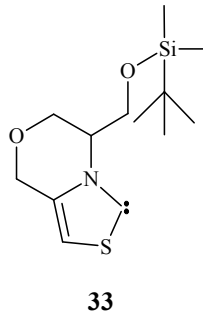
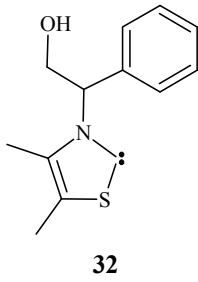
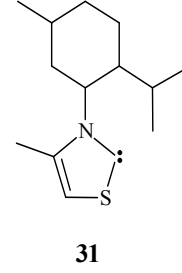
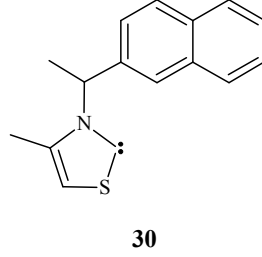
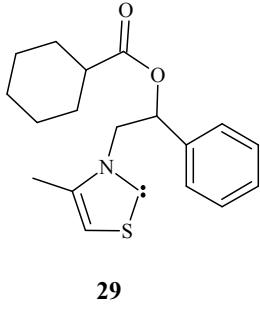


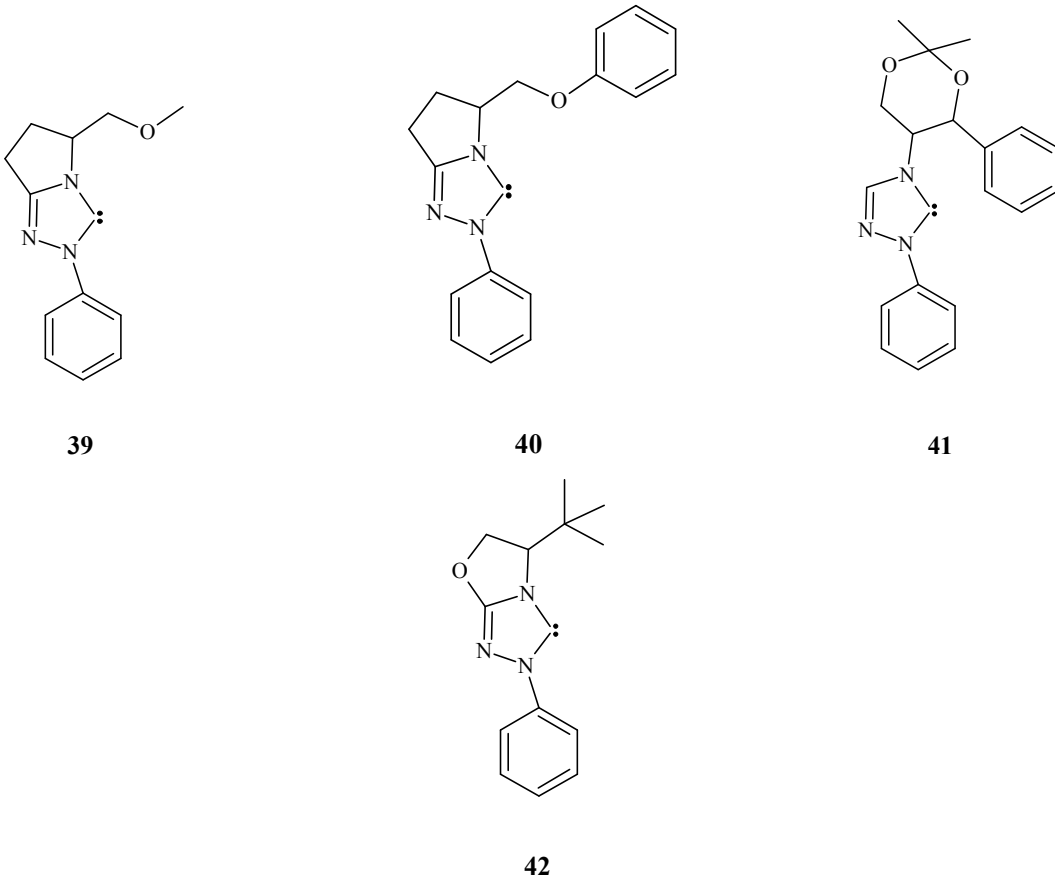
Şekil 2.7 Asimetrik benzoin kondenzasyonu için kiral tiyazolyum tuzları

Azot üzerinde substituent içeren sterik engelli, örneğin 4- ve 5- pozisyonları metillendirilmiş tiyazol temelli katalizörler üzerinde araştırmalar yapılmış; fakat ilk çalışmalar neticesinde ele geçen enantiyomerik fazlalıklar maksimumu % 52 olmak üzere çok iyi sonuçlar elde edilememiştir (Sheehan, 1974). Ayrıca bisiklik ve polisiklik tiyazoller üzerinde de araştırmalar yapılmış ancak çok az miktarda enantioselektiviteye sahip bileşikler elde edilmiştir. 1,3-Tiyazol-bazlı organokatalizörler dışında ayrıca 1,2,4-triazol temelli N-heterosiklik karbenlerin de asimetrik benzoin kondenzasyonunda uygulamaları bulunmaktadır. Triazol temelli organokatalizörlerin karben merkezleri çevresinde daha kalabalık gruplar taşınması nedeniyle ee yüzdelerinin daha iyi olduğu görülmüştür: hacimli fenil-substitue N- atomu, substitue olmamış S- atomuna göre asimetrik benzoin kondenzasyonlarında daha başarılı sonuçlar alınmasını sağlamıştır. Şekil 2.8 güncel olarak kullanılan organokatalizörleri göstermektedir.

En başarılı katalizörün **42** numaralı bileşik olduğu saptanmıştır (Enders vd., 2002). Bu katalizöre özgü olarak Breslow ara ürününün Si- yüzü koruma altında olduğu için ikinci aldehit molekülü daha az engelli Re- yüzünden atak yapmak zorundadır. Bundan başka N-fenil substituent ikinci benzaldehit molekülünün ön hizalanmasına neden olmaktadır

(Nolan, 2006) (Şekil 2.8). Bu gözlemler bilgisayar tahminleriyle de desteklenmiştir. Şekil 2.8’de bahsedilen birçok katalizör diğer aromatik ve alifatik aldehyitlerin kondenzasyonunda da kullanılmıştır (Nolan, 2006). Ayrıca molekül içi çapraz aldehyit-keton benzoin reaksiyonları da bildirilmiştir (Hachisu vd., 2003). Prensipite bu kondenzasyonlar benzoin kondenzasyonunun analogları olup aynı mekanistik yolları takip ederler.

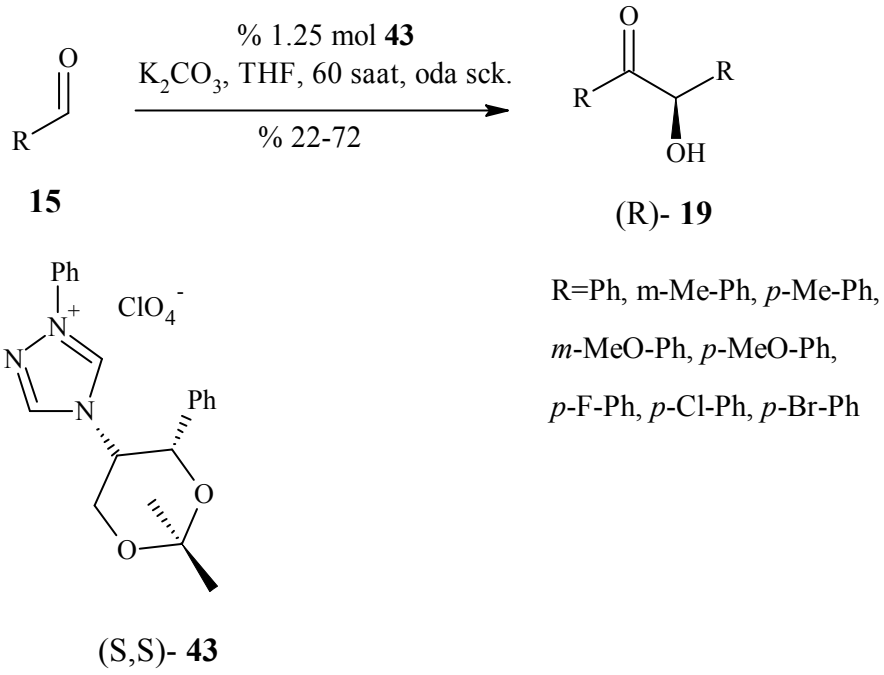




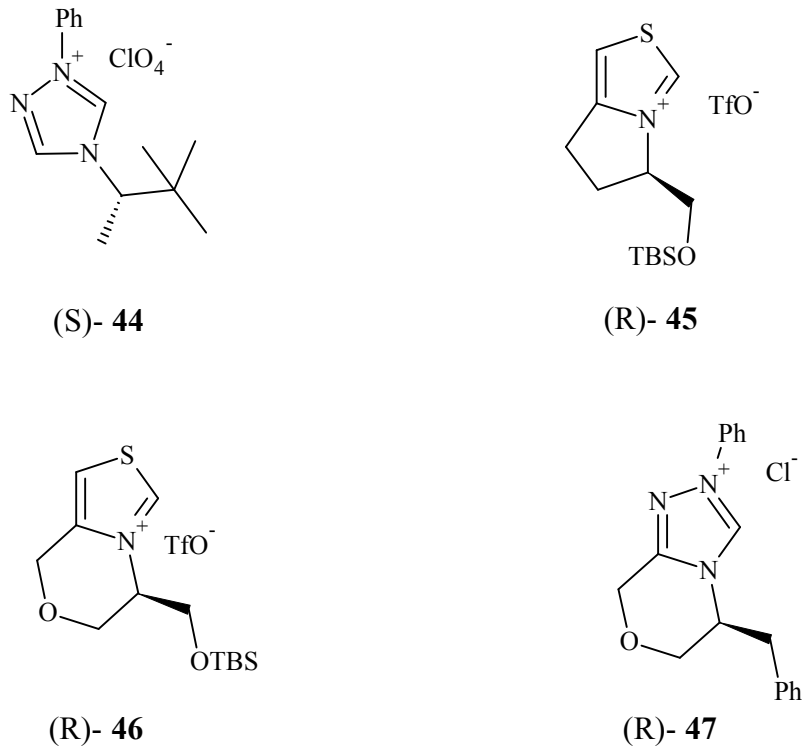
Şekil 2.8 Benzoin kondenzasyonunda güncel olarak kullanılan katalizörler

Geniş kapsamlı araştırmalar sonucunda elde edilen veriler enantiyomerik fazlalığın ve katalitik aktivitenin triazolyum sisteminin substitusyonuna önemli derecede bağlı olduğunu göstermiştir. En aktif katalizör (S,S)-**43**, % 75 ee ve % 66 ürün ile (R)- konfigürasyonunda benzoin (**19**) oluşmasını sağlamıştır. Katalitik sistemin diğer elektronca zengin aromatik aldehitlerde (**15**) kullanımı, enantiyomerik fazlalığı % 86'nın üzerinde olan uygun  $\alpha$ -hidroksiketonların (**19**) oluşmasına olanak sağlamıştır. Elektronca zayıf aldehitler önemli ölçüde daha düşük ee göstermişlerdir.





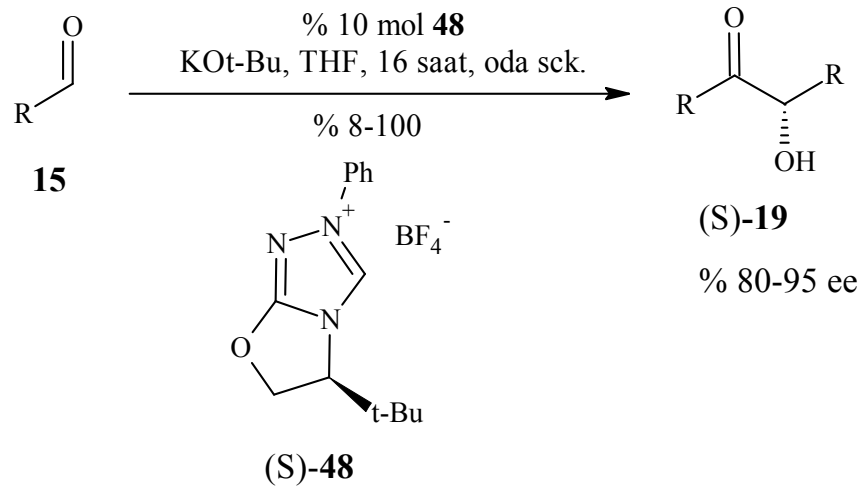
Şekil 2.9 Katalizör **43** varlığında asimetrik benzoin kondenzasyonu



Şekil 2.10 Kiral heterazolyum tuzları (Knight vd., 1998)

Leeper ve ekibi bisiklik tiyazolyum tuzlarının asimetrik benzoin kondenzasyonundaki etkilerini 1997’de inceleme fırsatını yakalamışlardır. Bu araştırmalar ışığında katalizör (R)-**44** ile % 21 ee, % 50 verimli asimetrik benzoin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Buna ilaveten (R)-**45**’in kullanılmasıyla enantiyomerik fazlalığı % 33 (% 75 verim) olan alifatik bütiroinler elde edilmiştir. (R)-**46** gibi kiral bisiklik triazolyum tuzlarının (Şekil 2.10) kullanılması % 20-83 ee’ye sahip çeşitli aromatik açiloinlerin elde edilmesine olanak sağlamıştır.

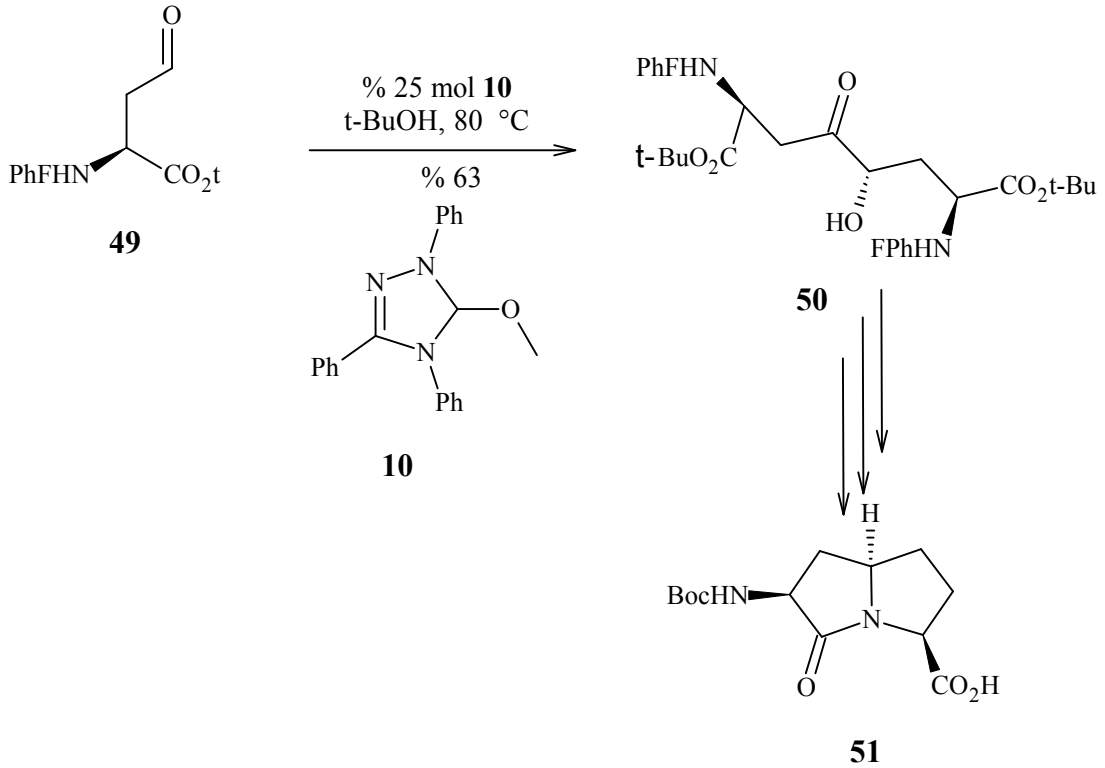
(S)-ters-Lösin’den türetilen triazolyum tuzu (S)-**47**, asimetrik benzoin kondenzasyonunda kullanılmıştır. (S)-Benzoin (**19**) çok iyi enantiyoseçici özellikte (% 90 ee, % 83 verim) sentezlenmiştir. Çeşitli aromatik aldehitlerin (**15**) kondenzasyonu % 99’un üzerinde mükemmel enantiyomerik fazlalıkla uygun  $\alpha$ -hidroksiketonların elde edilmesini sağlamıştır. Daha önceki mevcut gözlemlere dayanarak; elektronca zengin aldehitlerin, elektronca zayıf aldehitlere göre daha yüksek asimetrik indüksiyon gösterdiği belirlenmiştir. Oda sıcaklığı yerine 0°C gibi düşük reaksiyon sıcaklığı veya düşük katalizör miktarı verimin azalmasına sebep olmasına karşın enantiyomerik fazlalığı az da olsa arttırmıştır (Şekil 2.11):



Şekil 2.11 Aromatik aldehitlerin asimetrik benzoin kondenzasyonu

Benzoin kondenzasyonunun ilginç bir uygulaması da enantiyosaf pirolizidinon amino asitin Dietrich ve Lubell tarafından sentezinde ön katalizör, (**10**) bileşiminin kullanılmasıdır. Aspartat  $\beta$ -aldehit’in (**49**), 80°C’de ters-butil alkolde, açiloin kondenzasyonu, katalizörü aktive etmek için baza ihtiyaç duyulmaksızın iyi bir verimle uygun  $\alpha$ -hidroksiketonu (**50**) oluşturmaktadır (Şekil 2.12).

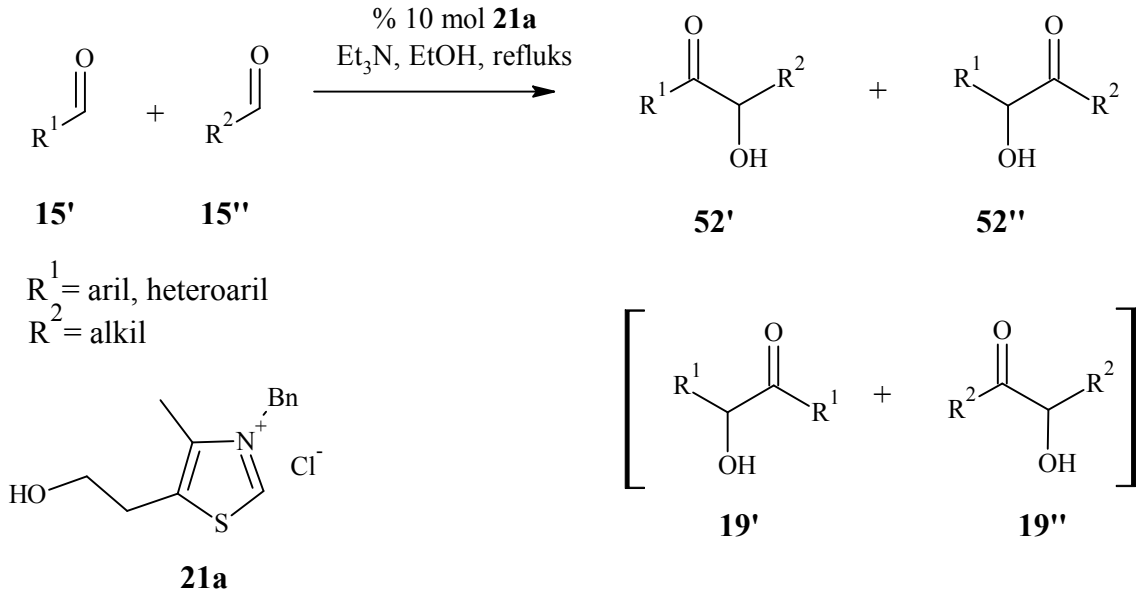
Pirolizidon'un dipeptit yapısı (**51**) biyolojik olarak aktif peptitlerin konformasyon-aktivite ilişkisinin araştırılmasında kullanılmıştır ((Dietrich vd., 2003; Enders vd., 2007)



Şekil 2.12 Enantiyosaf pirolizidinon amino asitin sentezi

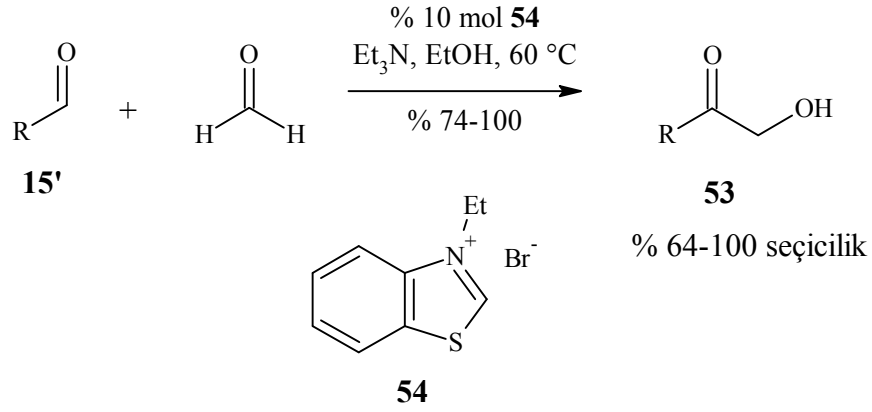
### 2.1.2 Karşılıklı Benzoin Kondenzasyonu

Çeşitli aldehitler ile aldehitlerin ya da ketonların karşılıklı benzoin kondenzasyonu geniş kapsamda araştırılmıştır. Karşılıklı açiloin kondenzasyonunda genellikle ihtimal dahilindeki tüm simetrik ve asimetrik açiloinlerin **19'**-**19''** ve **52'**-**52''** karışımı meydana gelmektedir. Stetter ve Dambkes, bazı spesifik durumlarda, aromatik veya heteroaromatik aldehitler ( $R^1 = o\text{-Cl-Ph}$ , tiyofenil) (3:1) ile kombinasyonda alifatik aldehit ( $R^2 = i\text{-Bu}$ ) aşırısının kullanılması durumunda iki asimetrik açiloinden (**52'**) birini seçici olarak oluşturduğunu göstermiştir (Şekil 2.13). Bu kimyasal selektivite, aromatik aldehitten türeyen daha kararlı Breslow ara ürünü ile daha reaktif olan alifatik aldehit arasındaki reaksiyon ile açıklanabilmektedir.



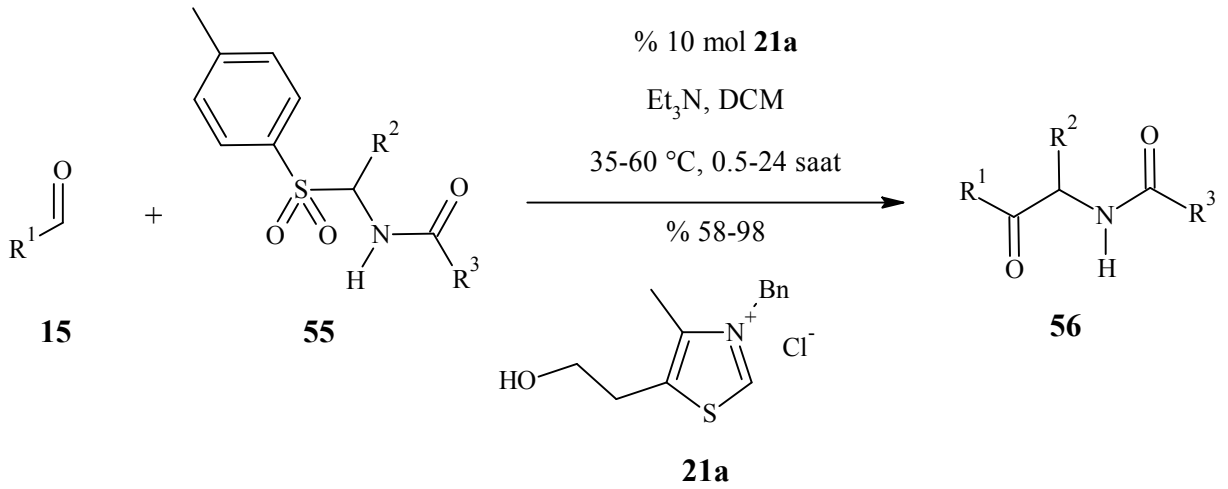
Şekil 2.13 Karşılıklı benzoin kondenzasyonu

Inoue ve ekibi aldehit (**15'**) ile formaldehitin, sadece 1-hidroksi-2-on (**53**), oluşturmak üzere gerçekleştirdiği seçici karşılıklı açiloin kondenzasyonunu incelemiştir. Uygulanan katalizörler arasında, 3-etilbenzotiyazolyum bromür'ün (**54**), solvent olarak alkol ile kombinasyonu reaktivite ve seçicilik açısından en iyi sonucu gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 2.14). Öngörülen katalitik çevrimde, karben katalizörü başlangıçta selektif olarak Breslow ara ürünündeki (**17**), R-gruplarının dengeleyici unsur olmasından dolayı aldehite saldırır (Şekil 2.1). Formaldehit'e seçici saldırısının altında diğer aldehit ile mukayese edildiğinde formaldehitin daha yüksek elektrofilik karaktere sahip olması yatmaktadır.



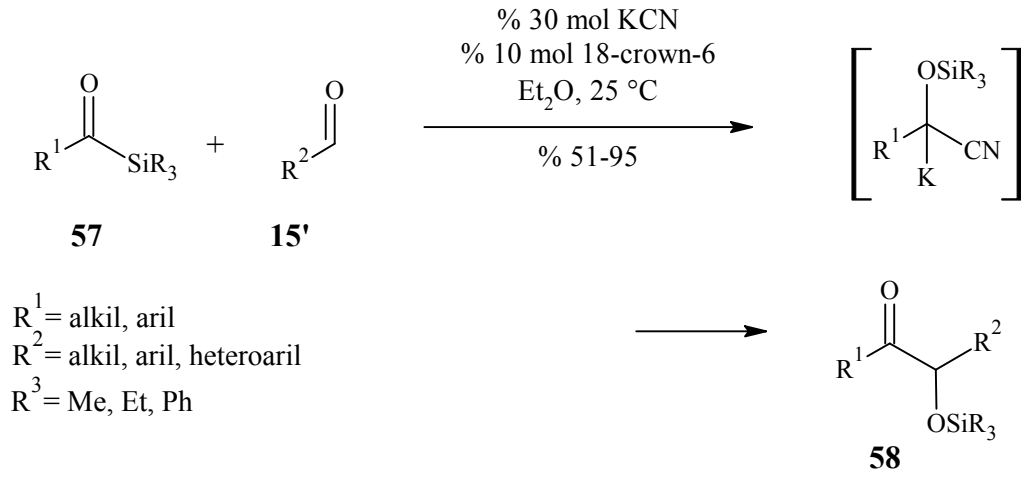
Şekil 2.14 Karşılıklı açiloin kondenzasyonu

Çapraz benzoin kondenzasyonu, aldehit-aldehit bağlanması ile sınırlı değildir. Reaksiyonun aldehitler ile aldiminler arasında da gerçekleşmesi mümkündür. Murry, aldehitlerin (**15**), azabenzoin kondenzasyonuna benzer bir reaksiyon ile N-açiliminlere tiyazolyum-katalizörlü (**21a**) katılmalarını geliştirmiştir (Murry vd., 2001) (Şekil 2.15):



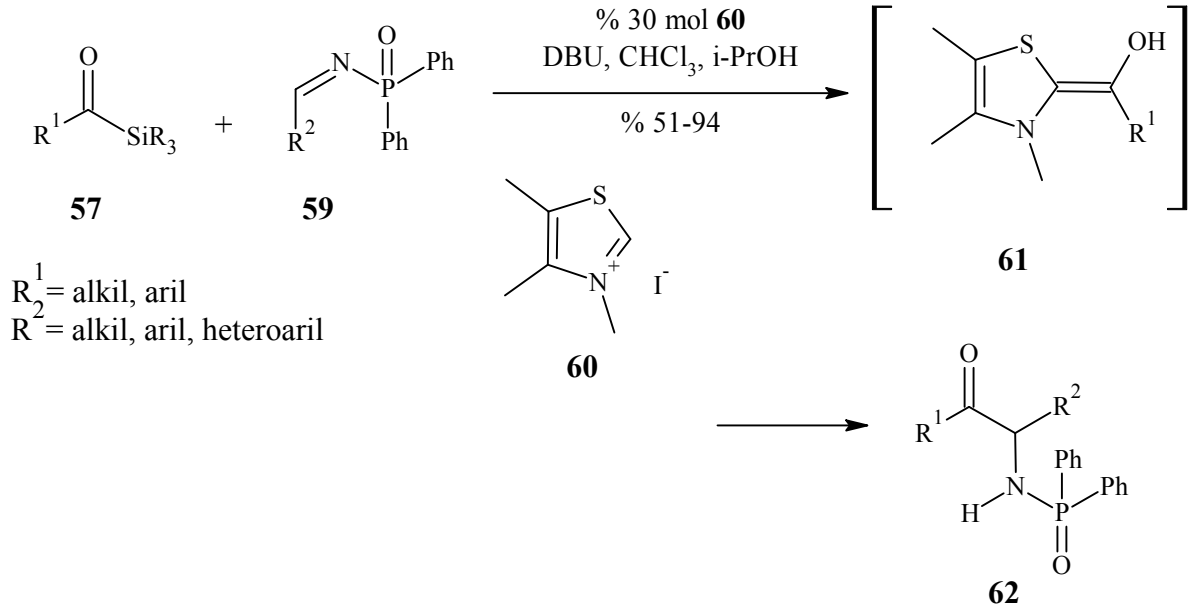
Şekil 2.15 Azabenzoin kondenzasyonu

Johnson ve ekibi son yıllarda siyanürle katalizlenmiş çapraz silil benzoin kondenzasyonu üzerine araştırmalarda bulunmuşlardır. Açılılanlar (**57**), açilyon öncüsü olarak kullanılabilir nitelikte yapılarıdır.  $\alpha$ -Siloksiketonlar (**58**), KCN/18-crown-6 katalizör sistemli tam regio- kontrollü Brook çevrilmesiyle sentzlenebilmiştir (Enders vd., 2007) (Şekil 2.16):



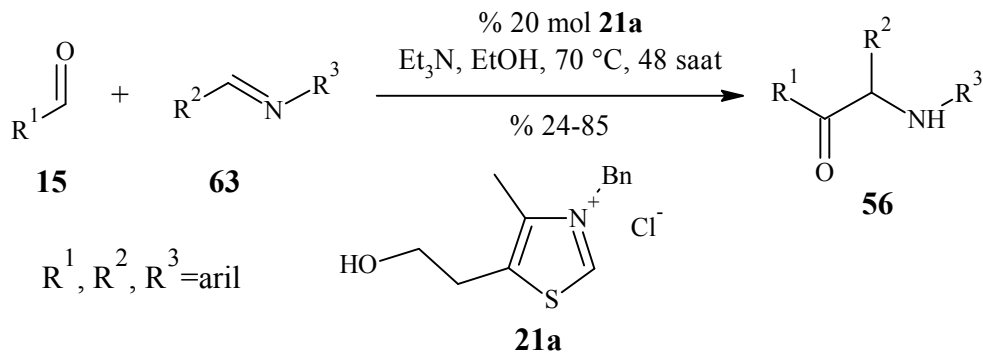
Şekil 2.16 Siyanür katalizörlü karşılıklı silil benzoin kondenzasyonu

Mattson ve Scheidt,  $\alpha$ -aminoketonların (**62**), sentezinde açilsilanların (**57**), iminlere (**59**) katalitik katılmalarını kullanmışlardır. Uygun tiyazolyum tuzunun (**60**) karben öncüsü olarak kullanılmasıyla, N-fosfinilat aminoketonların doğrudan sentezi mümkün olmuştur ki bu duruma ilaveten benzoin oluşumu tamamıyla önlenmiştir. Önerilen katalitik çevrimde, Brook çevrilmesinden sonra, bir enolsilan oluşur ve alkol varlığında (i-PrOH) Breslow ara ürününe (**61**) dönüşür (Mattson vd., 2004) (Şekil 2.17):



Şekil 2.17 N-Fosfonilat aminoketonların sentezi

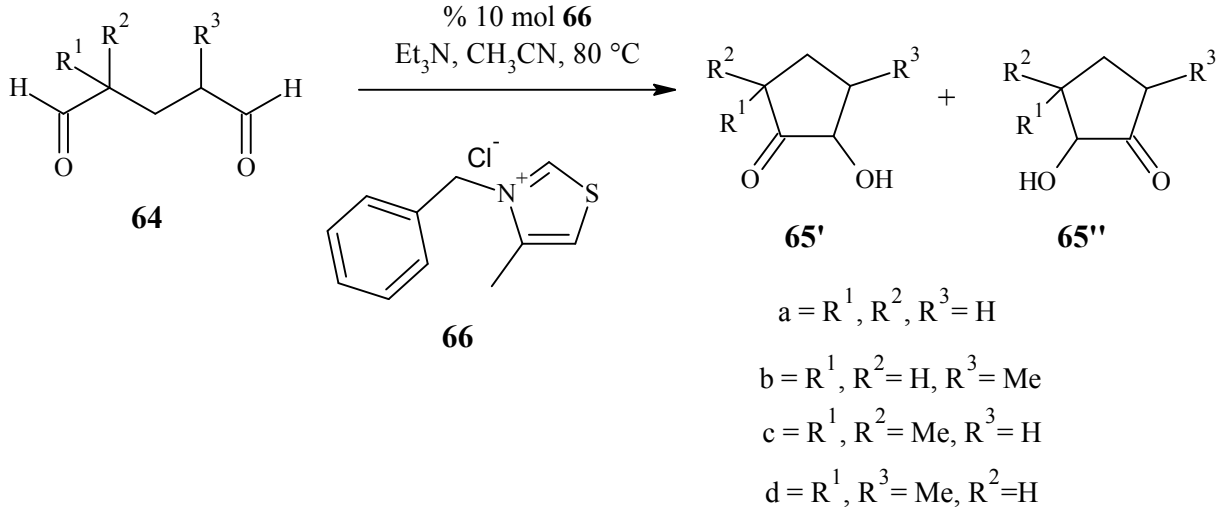
You ve ekibi son zamanlarda, sıcaklık kontrolü altında  $\alpha$ -aminoketon (**56**) oluşturmak üzere aromatik aldehytlerin (**15**), aktive olmamış iminlere (**63**) (R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>= aril) bağlanabildiğini göstermiştir. Tiyazolyum klorür'den (**21a**) yararlanarak, substratların geniş bir sınıfı değişken ürünlerle bu reaksiyonda kullanılmıştır (Enders vd., 2007) (Şekil 2.18):



Şekil 2.18 Moleküllerarası aldehit-imin çapraz bağlanması

### 2.1.3 Molekül İçi Karşılıklı Benzoin Kondenzasyonu

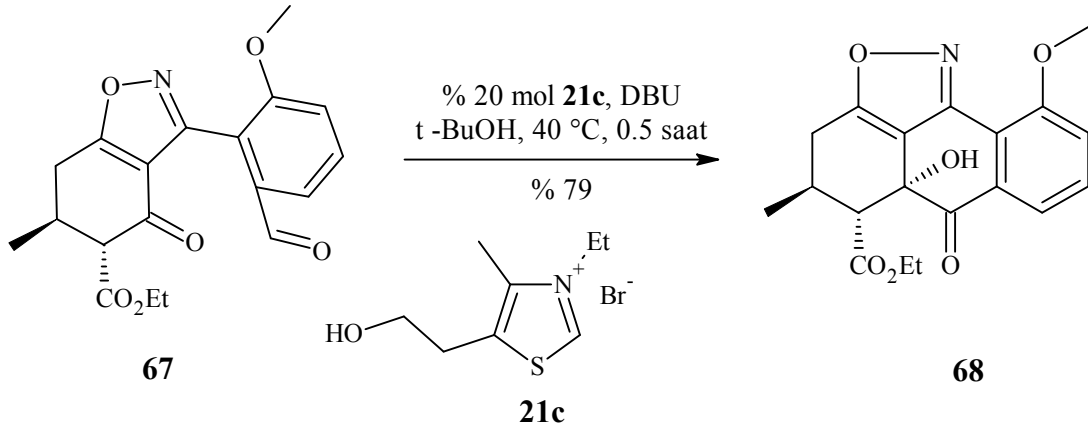
Cookson ve Lane 1976'da tiyazolyum tuzu katalizörü (**66**) ile glutarik aldehytlerin (**64**) halkalanma reaksiyonu üzerine çalışmışlar bu araştırmalardan elde edilen veriler eşliğinde karşılık gelen hidroksilsiklopentanonları (**65'** ve **65''**) sentezlemişlerdir (Şekil 2.19):



Şekil 2.19 Molekül içi açiloin kondenzasyonu

Suzuki, antrakinin sentezi amaçlı diastereoseçici molekül içi çapraz aldehyt-ke-ton benzoin kondenzasyonunda Stetter ve ekibi tarafından geliştirilen ve tiyamine benzer sentetik tiyazolyum tuzlarını (**21c**) kullanmıştır. Substrat olarak yüksek fonksiyonelite de izoksazol (**67**) kullanılmasıyla, tetrasiklik  $\alpha$ -hidroksiketone (**68**) iyi bir verimle siklokondenzasyonla elde edilmiştir (Şekil 2.20):

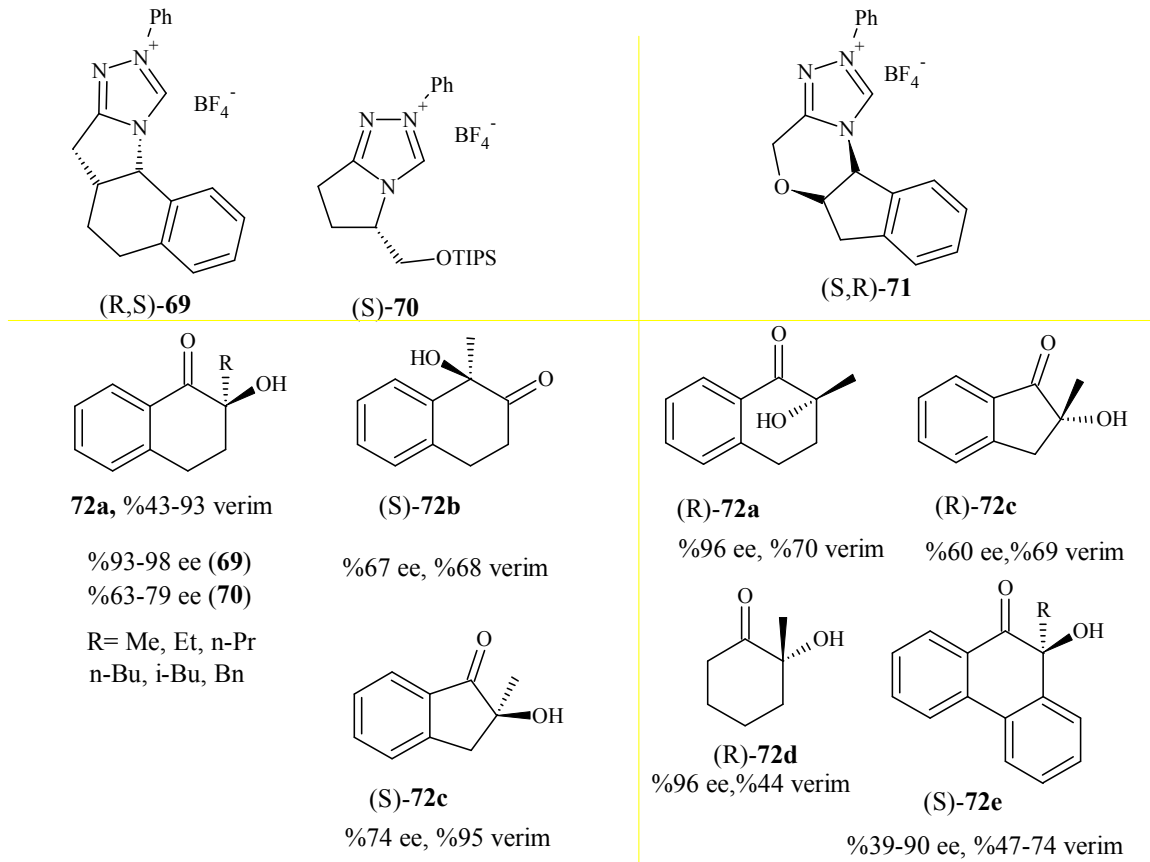




Şekil 2.20 Suzuki ve ekibinin molekül içi çapraz benzoin kondenzasyonu

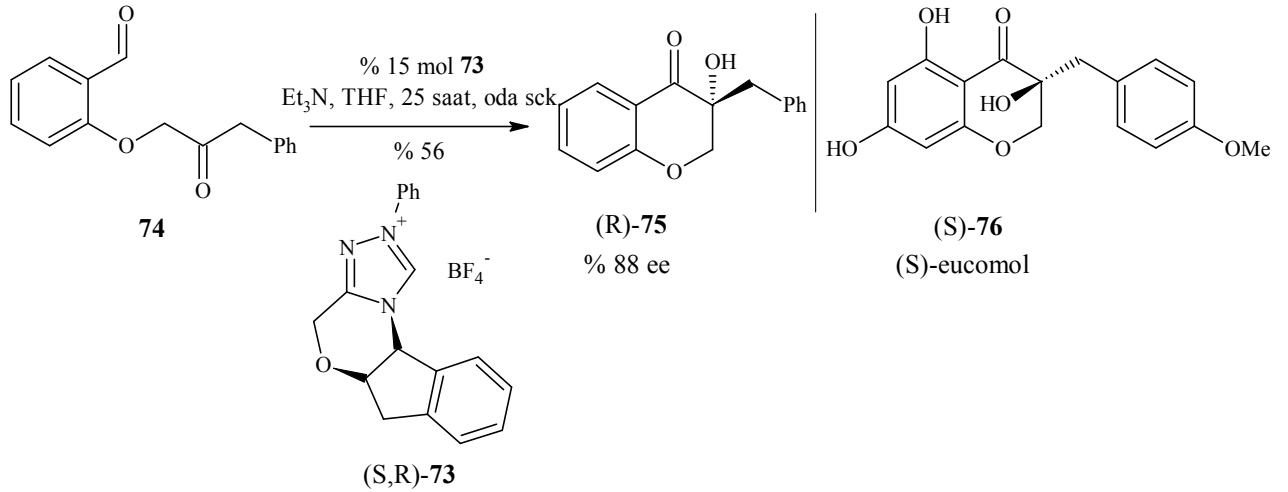
Molekül içi karşılıklı benzoin kondenzasyonundaki bir sonraki önemli hedef stereoselektif açıdan incelenmesidir. Şayet, kiral bisiklik triazolyum tuzunun (S)-**48** enantiyoseçici moleküller arası benzoin kondenzasyonu için mükemmel bir katalizör olmasına karşın molekül içi reaksiyonlarda etkisiz olduğu ortaya çıkmıştır.

Alternatif katalizörler olarak kolay sentezlenebilir enantiyosaf polisiklik  $\gamma$ -laktamlar'dan başlayarak triazolyum tuzları (**69**) ve (**70**) sentezlenmiştir. Ön katalizör (**69**) ile aldehit ve ketonların molekül içi çapraz benzoin kondenzasyonlarında mükemmel sonuçlar elde edilmiştir. Kuarterner stereomerkez taşıyan açiloinler mükemmel verim ve ee ile (% 93-98 ee) sentezlenmişlerdir. L-Piroglutamik asitten kolaylıkla sentezlenen katalizör (**70**) çok aktif olmasına ve iyi verimler sağlamasına rağmen, daha düşük ee'ler (% 63-84 ee) elde edilmiştir (Enders vd., 2007) (Şekil 2.21):



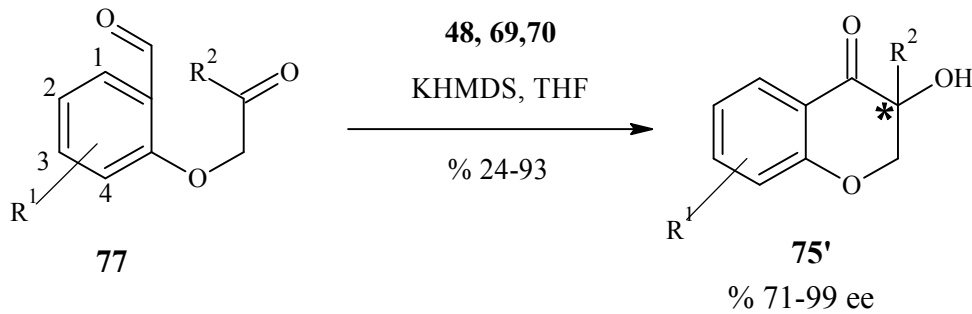
Şekil 2.21 Asimetrik molekül içi çapraz benzoin kondenzasyonu

Suzuki ve ekibi aynı zamanda bu yaklaşımı (S)-eucomol gibi doğal ürünlerin karakteristik özelliği olan 4-kromanon'un asimetrik sentezini açıklamak için kullanmışlardır (Şekil 2.22):



Şekil 2.22 Eucomol'un enantiyoselektif sentezi

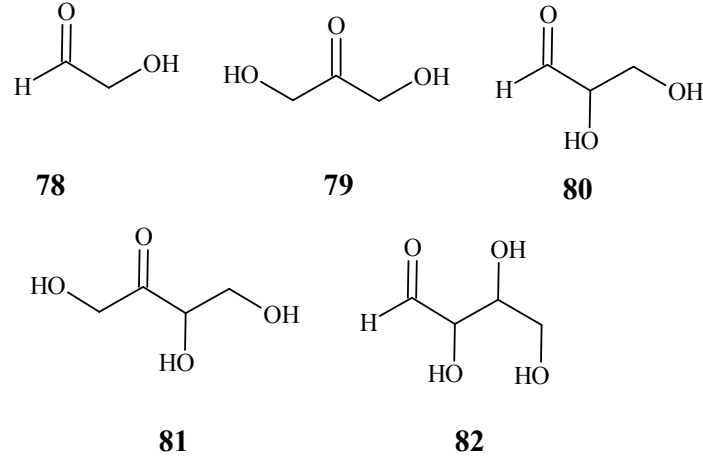
Karşılık gelen aldehitler ve ketonlardan (**77**), N-heterosiklik karbenlerin katalizör olarak kullanılmasıyla, çeşitli 3-hidroksi-4-kromanonların (**75'**), asimetrik sentezi gerçekleştirilmiştir. Üç farklı triazolium katalizör sistemi kullanılmış ve bu katalizörlerin sterik ve elektronik faktörlere uygunluğu araştırılmıştır. Tetrasiklik katalizör (R,S)-**69**'un geniş bir substrat sınıfı için daha uygun olduğu tespit edilmiştir. Aktive edilmiş substratlar, daha hacimli katalizör (S)-**48** ile daha kısa zamanda ve daha iyi indüksiyon ile ürünlere dönüşmüştür (Enders vd., 2007) (Şekil 2.23):



Şekil 2.23 4-Kromanon'un asimetrik sentezi

## 2.2 Formoin Kondenzasyonu

Heterosiklik karbenlerin katalizörlüğünde gerçekleşen reaksiyonlardan biri de formoin kondenzasyonudur (Matsumoto vd., 1984). Formoin kondenzasyonunun mekanizması benzoin kondenzasyonu ile aynıdır. Bu reaksiyonun ürünlerinden biri en basit monosakkarit olan ve endüstriyel biyosentezi önemli glikolaldehittir. Formoin kondenzasyonun, tiyazolyum esaslı katalizörlerden yararlanılarak glikolaldehit sentezinde kullanımı 1980'lerin başından beri süregelmektedir. Aldehitler ve formaldehit benzoin tipi kondenzasyonlarında ve/veya baz katalizörlü aldol kondenzasyonlarında ürünler yarışma halinde olup C2, C3, C4 ve hatta daha yukarı dereceden ürünler karışımına neden olmaktadır (Şekil 2.24).



Şekil 2.24 Formoin kondenzasyonunda oluşan ürünler

Triazolin-5-iliden “formoin reaksiyonunda” formaldehitin glikol aldehite dönüşmesi sırasında çok güçlü bir katalizör işlevi görmüştür. Bu reaktivite ürün olarak esasında 1,3-dihidroksiaseton oluşturan tiyazolyum tuzunun katalitik özellikleri için çok yararlı bir tamamlayıcıdır. Tiyazolyum ilidleri, tiyazolyum ilidlerine göre daha kararlı olduğu için glikolaldehitin eliminasyonu üçüncü formaldehit molekülünün katılmasından daha hızlı gerçekleşmektedir.

Trioz genelde tiyazolyum katalizörleri ile bulunmuştur. Görünen o ki Breslow ara ürün analogları daha fazla ekivalent formaldehit ile trioz oluşturabilecek derecede reaktiviteye sahiptir (Teles vd., 1996). 1996 yılında Enders tarafından önemli bir buluş sunuldu. Çeşitli tiyazolyum ve imidazolyum tuzlarının incelenmesinin ardından Enders, tiyazolyum

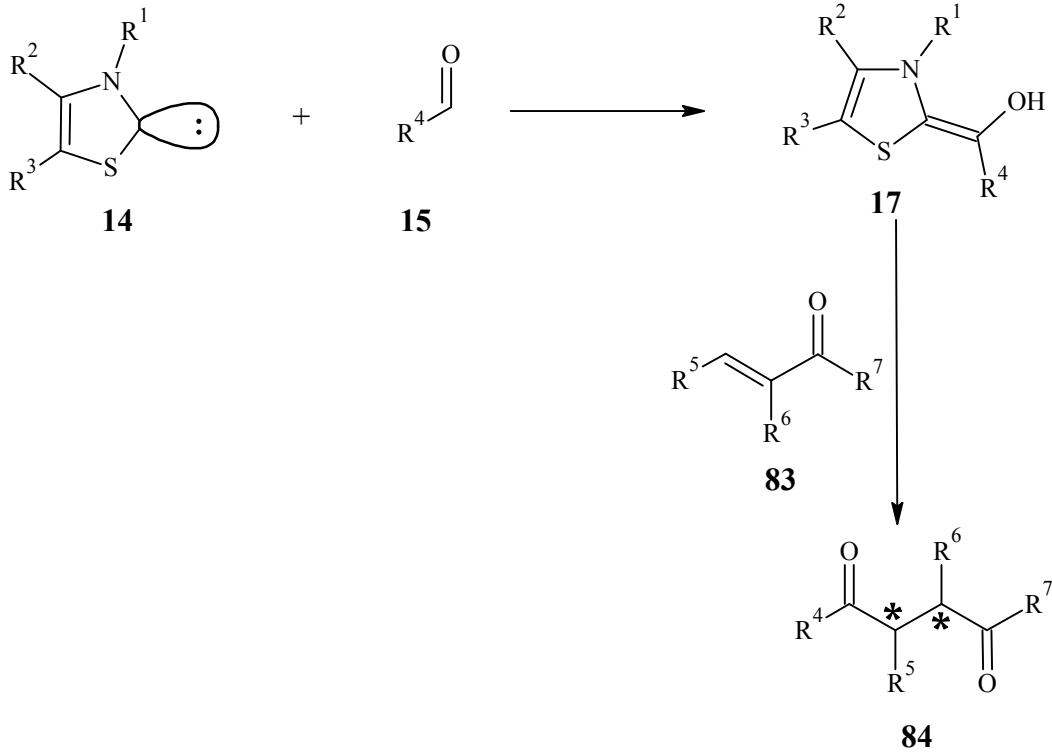
tuzlarından türevlendirilmiş katalizörlerin % 60 formaldehit dönüşümüyle % 85 verimli glikoaldehit oluşturduğunu tespit etmiştir. Triazol halkasında farklı substituentlerin takılmış olması katalizör reaktivitesini etkilemiş fakat ne yazık ki selektiviteyi etkilememiştir böylece sterik engelin katalitik performansı belirlediği önerilmiştir. Formoin kondenzasyonunda organokatalizör olarak triazolün kinetik kontrol altında kullanımı göstermiştir ki glikoladehit seçiciliği tiyazol ve imidazol katalizörlerine göre daha yüksektir (Nolan, 2006).

## 2.3 Stetter Reaksiyonu

### 2.3.1 Moleküllerarası Stetter Reaksiyonları

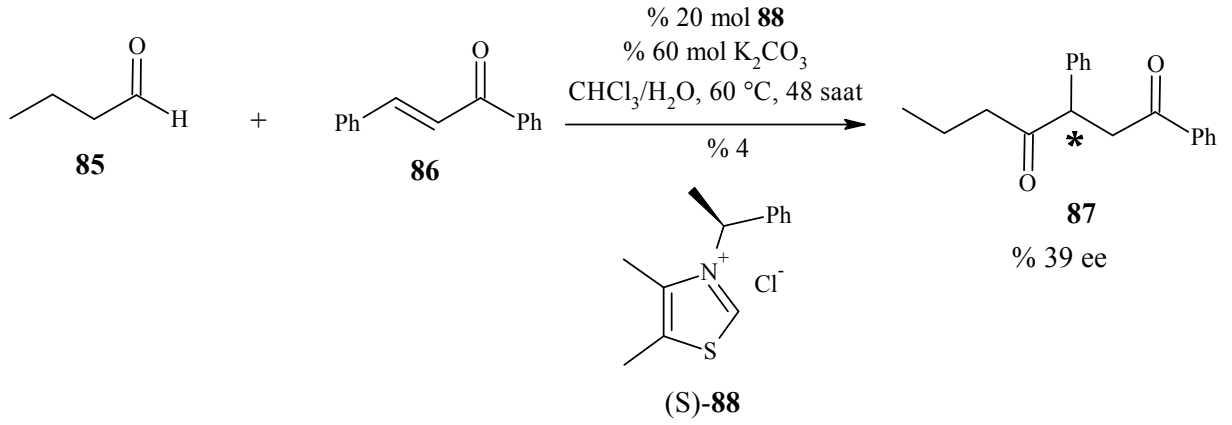
Aldehitlerin aktif çift bağ taşıyan moleküllere örneğin  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış ketonlara, esterlere ya da nitrillere, 1, 4-katılmasıyla 4-keto ürünlerin elde edilmesi Stetter reaksiyonu olarak bilinmektedir (Stetter vd., 1976). Stetter reaksiyonunda başlangıçta katalizör olarak siyanür tuzları kullanılırken, tiyazoller ve imidazollerden elde edilen azolyum tuzlarının benzoin kondenzasyonundaki başarılı uygulamaları, bu reaksiyon için katalitik öncüler olarak hızlıca adaptasyonunu sağlamıştır. Bu katalizörlerin kullanımı alifatik, aromatik ve heterosiklik aldehitlerde yaygın hale gelmiştir. Düz-zincirli aldehitlerle, genellikle % 60-80 oranında verim elde edilmiştir.  $\alpha$ -Dallanmış alifatik aldehitler düşük verime neden olmuşlardır. Konjuge veya izole çifte bağ içeren doymamış aldehitler, izole üçlü bağ içeren aldehitler kadar iyi sonuçlar vermişlerdir. Aromatik ve heterosiklik  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış ketonlar özellikle çok uygundur. Bu metod organik ara ürünlerin ve çeşitli doğal ürünlerin sentezinde çok geniş bir kullanım alanı bulmuştur (Nolan, 2006).

Azolyum tuzlarıyla katalizlenen Stetter reaksiyonu, baz varlığında aktif karben oluşturur ve bu yapı aldehite katılarak benzoin kondenzasyonunda ara ürün olan hidroksi enamin düzenlenmesini uyarır. Bu açıl anyon ekivalentinin  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerine konjuge katılması, proton transferini takiben tetrahedral ara üründen eliminasyonu ve N-heterosiklik karben katalizörünün rejenerasyonu basamaklarını içerir ( Şekil 2.25). Benzoin kondenzasyon ürünleri eş zamanlı oluşur fakat benzoin kondenzasyonunun tersinir özelliği ve konjuge katılmanın tersinir olmayan özelliği doymamış karbonil bileşiklerine eliminasyonu Stetter reaksiyon ürünlerinin yüksek verimlerde izolasyonunu sağlamaktadır.



Şekil 2.25 Stetter reaksiyonunun ilerleyişi

Kiral tiyazolyum tuzlarıyla benzoin kondenzasyonundaki enantioselektif başarılarının ardından Enders ve grubu, kiral tiyazolyum tuzları katalizörlüğünde molekül içi Stetter reaksiyonunu iyi verimlerle (% 20-70) ve % 74'e varan oranlarda enantiyomerik fazlalıklarla gerçekleştirmişlerdir (Enders vd., 1996). Asimetrik Stetter reaksiyonunun ilk denemesi 1989 yılında katalizör olarak kullanılan kiral tiyazolyum tuzlarının (88) araştırılması ile yapılmıştır. n-Butanal'in (85) chalcone ile (86) iki fazlı sistemdeki reaksiyonu sadece % 4 kadar düşük bir ürün fakat % 39 enantiyomerik fazlalıkla 1, 4-diketone (87) vermiştir (Enders vd., 2007) (Şekil 2.26):



Şekil 2.26 Asimetrik Stetter reaksiyonu

Rovis ve çalışma arkadaşları, kiral kaynaşmış halka substituentler bulunan triazolium tuzlarının enantioselektif Stetter reaksiyonunda etkili olduğunu bulmuşlardır (Kerr vd., 2002, 2004; Read de Alaniz vd., 2005). Benzen köprülü substratların molekül içi reaksiyonlarında, kaynaşmış halkalı triazolium tuzlarının kullanımı sonucunda % 95'e varan verimlerle yüksek diastereoselektiviteyle ( $>10:1$ ) ve % 90 enantiyomerik fazlalıklı sonuçlar elde edilmiş; alkil köprülü substratlar da ise düşük verimli ancak yüksek ee oranlı sonuçlara ulaşılmıştır. Benzo-kaynaşmış ürünlerde kuaterner merkez oluşturma, tutarlı yüksek ee ( $> \% 90$ ) ve beş üyeli halkaların yüksek verimlerle meydana gelmesini sağlamıştır. Altı üyeli halkaların analoglarının verimleri ise düşük olmuştur (% 55). Elektron verici substituent takılı olan fenil halkası, altı üyeli halkaların yüksek verimli oluşumuna, elektron çekici substituentler ise beş üyeli halkaların verimli oluşumuna sebep olmaktadır. Yüksek verimler ve daha iyi diastereoselektiviteler genel olarak, reaksiyon ortamında baz ilavesiyle triazolium tuzlarından oluşturulan katalizörlerle karşılaştırıldığında izole triazolidinlerden elde edilmiştir.

### 2.3.2 Molekül İçi Stetter Reaksiyonu

1995 yılında Ciganek, Stetter reaksiyonunun molekül içi versiyonunu yayınlamıştır. 2-Formilfenoksikrotonatlar ve formilfenoksiakrilatların (**89**), Stetter reaksiyonu için yüksek aktiflikte substrat özelliği gösterdiği bulunmuştur (Enders vd., 2007) (Şekil 2.27):

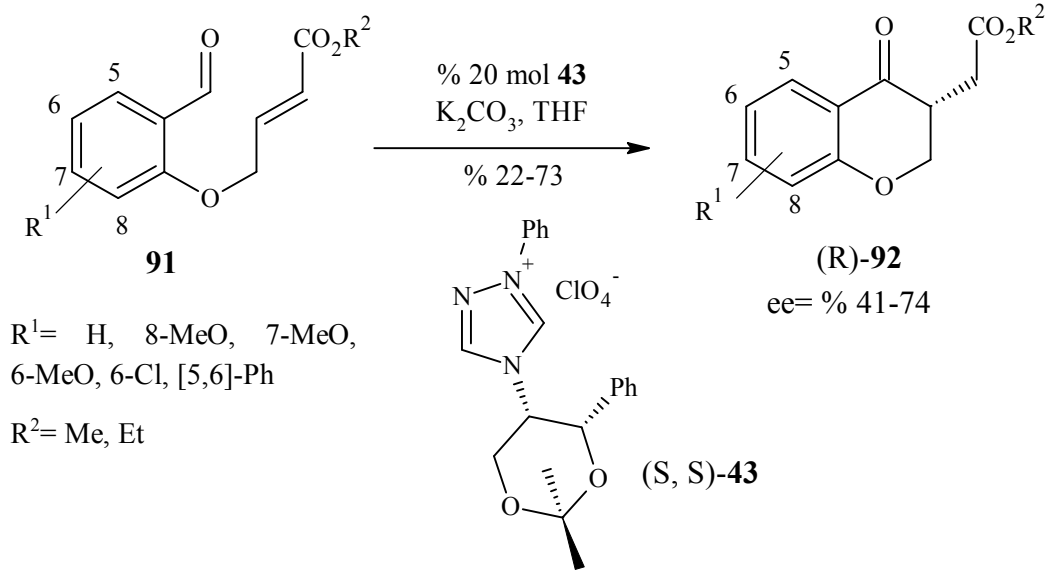


Şekil 2.27 Molekül içi Stetter reaksiyonu

Kaynaşmış mentil substitue tiyazolyumların molekül içi Stetter reaksiyonunu % 75 verimle birlikte % 50 ee ile katalizlediği, Bach ve çalışma grubu tarafından bildirilmiştir (Pesch vd., 2004). Yapay amino asit olan  $\beta$ -(N-benziltiyazolil)alanin (“Taz”) Stetter reaksiyonunu kiral merkezin nükleofilik karbondan uzaklığı dikkate alınarak ılımlı verimle (% 40 ve iyi ee (% 80) ile katalizlediği Miller ve araştırma grubu tarafından bildirilmiştir. Bunun yanı sıra formülasyonun amino asit olması basit peptid oluşumlarına olanak sağlar ki bu durum verim ve selektiviteyi optimize etme konusunda bütünsel çalışmalara olanak sağlar. Örneğin, Taz molekülünün basit bir modifikasyonu verimi düzeltirken (% 67) bir miktar ee yüzdesini azaltmıştır (% 73) (Nolan, 2006).

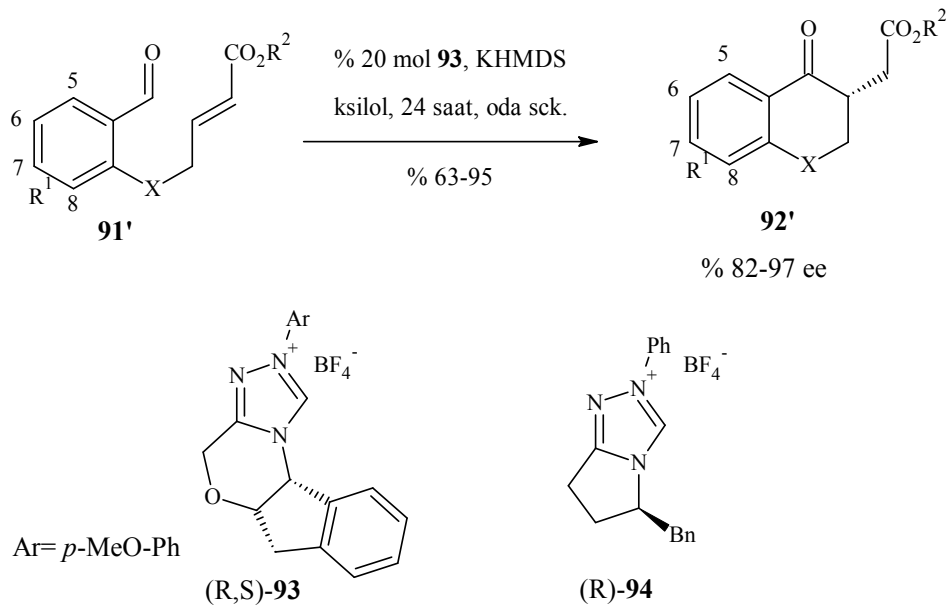
Stetter reaksiyonunda katalizör olarak triazolyum tuzlarının (örneğin; (S,S)-**43**) aktivitesi gözlenmiştir. Çeşitli 4-kromanonların {(R)-**92**} enantiyoseçici sentezi % 41-74 enantiyomerik fazlalık ve % 22-73 verimle gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.28):





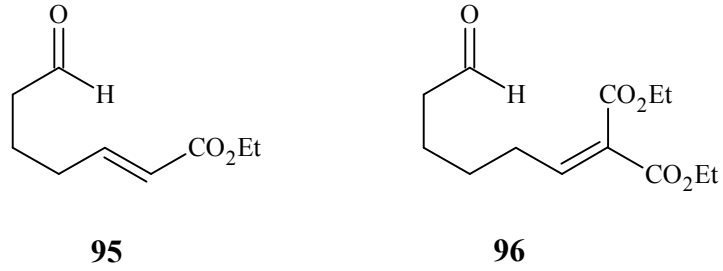
Şekil 2.28 İlk asimetric molekül içi Stetter reaksiyonu

Aminoindanol esaslı triazolonyum tuzunun (**93**) veya (**94**)'ün kullanılmasıyla, aza-, tiya- ve karboksilik kromanonların geniş bir sınıfı (**92'**), % 82-97 enantiyomerik fazlalıkla ve % 63-95 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.29):



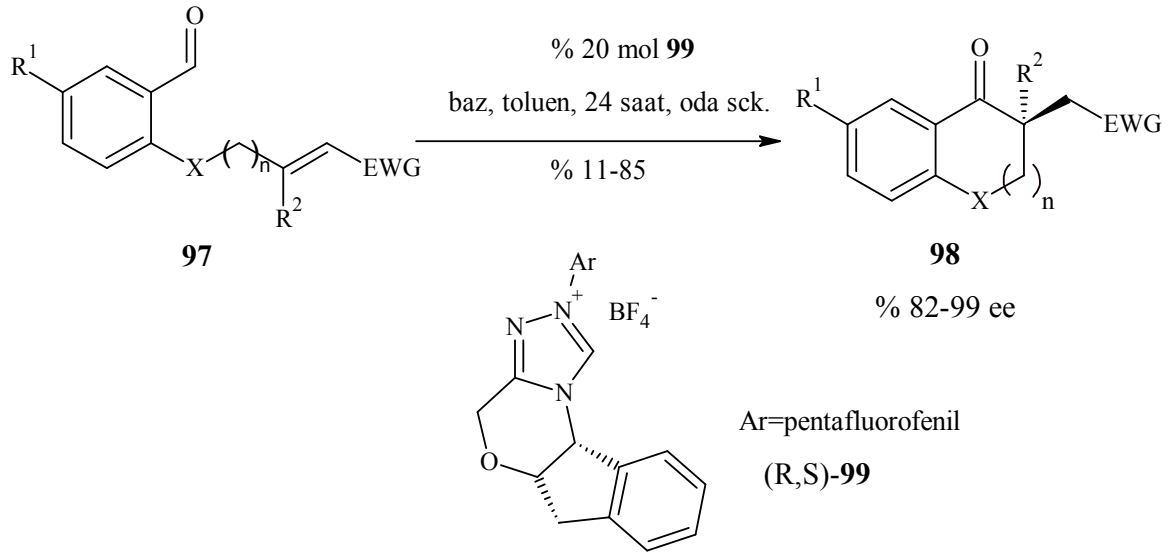
Şekil 2.29 Asimetric molekül içi Stetter reaksiyonu ve katalizörler

Bunun yanı sıra Michael akseptörleri, (E)-alkenler konfigürasyonunda yeterli aktifliğe sahip olduğundan sadece bu konfigürasyonda uygulama alanı bulmuştur. Akseptörlerin  $\gamma$ -pozisyonunda bir heteroatomu taşımayan alifatik substratlar, katalizör (R)-**94** ile bu reaksiyonda tercih edilebilirler. Olumlu yönden modifiye edilmiş konformasyonel yapının sonucu olarak Michael akseptörünün elektrofilik özelliğindeki artışı uygun sikloalkanların oluşumunda etkili olmaktadır. Beş üyeli halka (**95**) için bir ester sübstituenti ve altı üyeli halka (**96**) için iki ester sübstituenti ile aktivasyonun elverişli olduğu bulunmuştur. Enantiyoselektivitenin % 95 ve kimyasal ürünün veriminin % 97'nin üzerinde olması sağlanmıştır (Şekil 2.30):



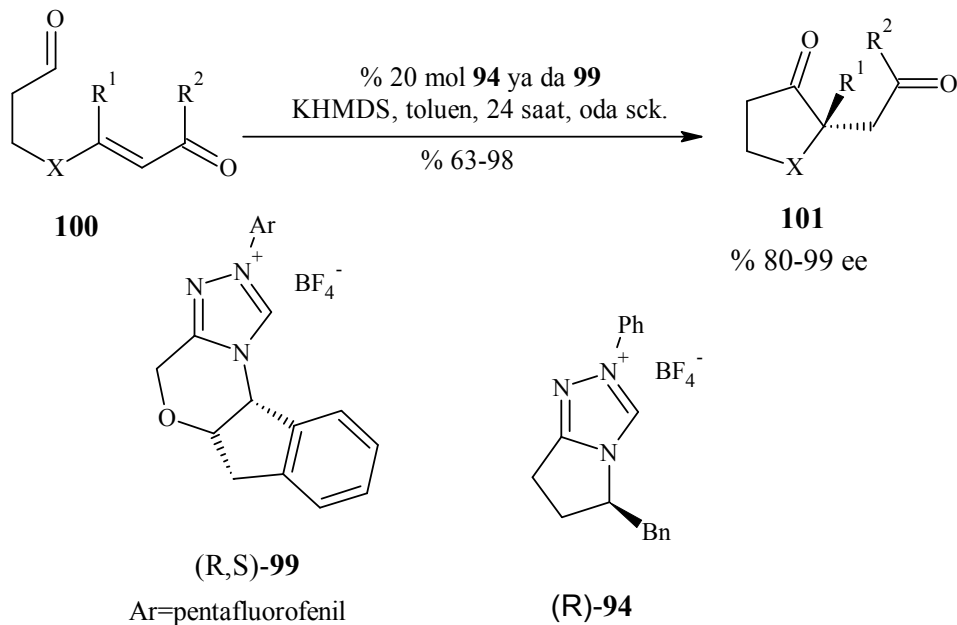
Şekil 2.30 Molekül içi Stetter reaksiyonundaki alifatik substratlar

Rovis ve sonrasında da Hamada ve ekibi aynı zamanda kuarternier stereomerkez oluşturmanın çözülmesi gereken bir sorun olduğunu kabul etmişlerdir. Katalizörün fenil halkasındaki sübstitusyon biçiminin etkili bir parametre olduğu bulunmuştur. Bu durumda N-pentafluorofenil substituentli katalizörün (R,S)-**99**, % 99'un üzerinde enantiyomerik fazlalıkla  $\beta,\beta$ -disubstitue substratların (**97**) uygun halkalı ürünlere (**98**) dönüşümü için çok etkili oldukları ispatlanmıştır (Şekil 2.31). Aldehitlere ve Michael alıcısına bağlanan oksijen ve sülfür gibi çeşitli heteroatomlar bu tarz dönüşümlerde fayda sağlamaktadırlar. (E)-izomerleri, uygun (Z)-konfigürasyonlu substratlara göre daima daha verimli ürün ve enantiyoselektivite sağlamaktadır.



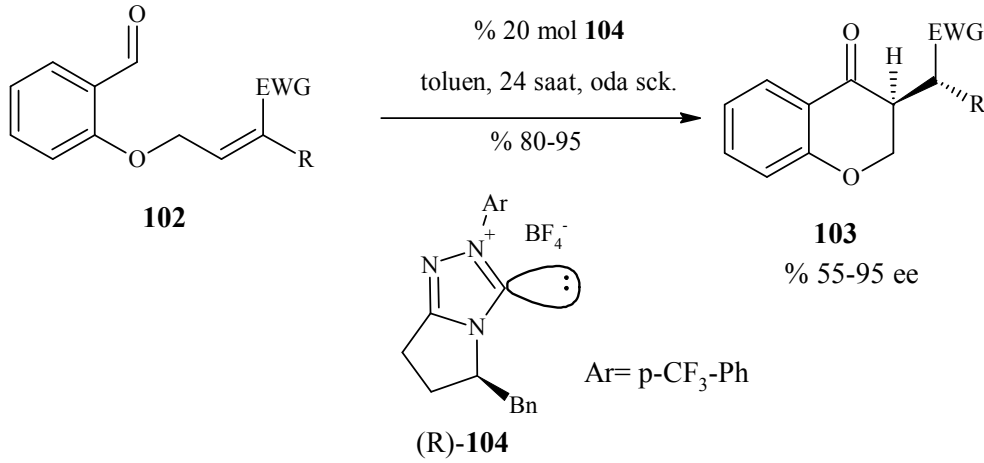
Şekil 2.31 Kuartern stereomerkez oluşturulması

Teknik, alifatik karakterli substratlar üzerinde de denenmiştir. Aromatik substratlarda olduğu gibi (E)-alkenler (**100**) daha iyi sonuçlar vermiştir. Tiyoeter substratların bu tür reaksiyonlar için uygun olmadıkları kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, sülfid yerine bir elektron çekici sülfon ile bağlanması sonucu ürün (**101**) % 98 verimle ve % 80 ee ile elde edilmiştir. Azot içeren substratlar verimlerde küçük ölçülerde azalmaya neden olmaktadır (Şekil 2.32):



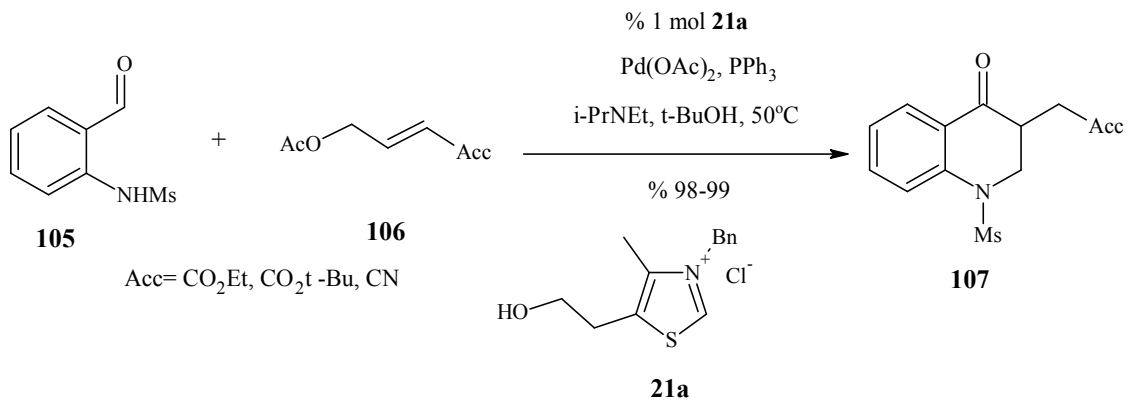
Şekil 2.32 Alifatik substratlarla asimetric molekül içi Stetter reaksiyonu

$\alpha$ ,  $\beta$ -Disubstitue akseptörlerden (**102**) yararlanarak enantiyo- ve diastereoselektif molekül içi Stetter reaksiyonu üzerinde çalışılmıştır. Serbest karben (R)-**104**, % 95 enantiyomerik fazlalık ve 35:1 diastereomerik oranla kromanon (**103**) meydana getirmiştir (Şekil 2.33):



Şekil 2.33 Enantiyo- ve diastereoselektif molekül içi Stetter reaksiyonu

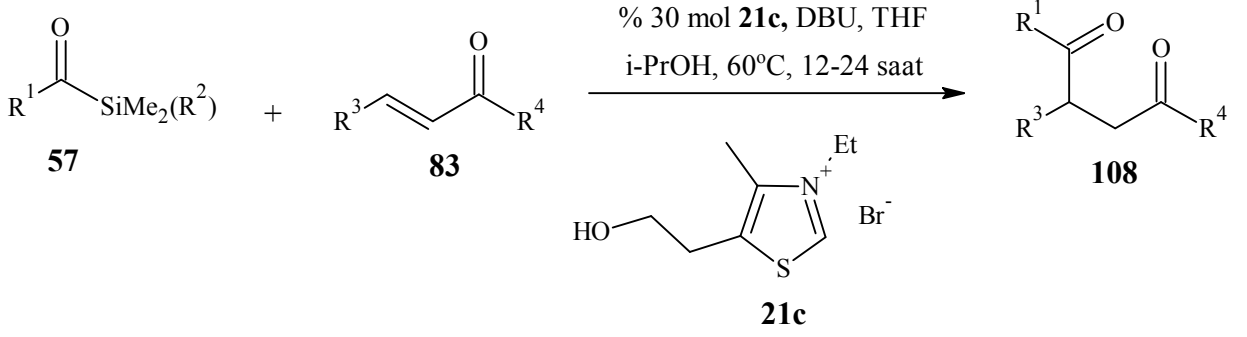
Alifatik aldehytlerin aynı zamanda % 80'in üzerinde ürünle ve iyi enantiyo- ve diastereoseçicilikle çok geçerli bir substratlar oldukları tespit edilmiştir. Bir seri ardışık multikatalitik işlem, bir Pd-katalizörlü allilik aminasyon-tiyazolyum tuzu-katalizörlü Stetter reaksiyonu, tek basamaklı olarak Hamada ve ekibi tarafından geliştirilmiştir. Fonksiyonize rasemik dihidrokinolinonlar (**107**), ticari olarak bulunabilen tiyazolyum tuzu (**21a**) kullanılarak 2-amino-benzaldehyt türevi (**105**) ve  $\gamma$ -asetoksi,  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış karbonil bileşiğinden (**106**) başlanarak tek basamaklı reaksiyondan doğrudan doğruya elde edilebilmektedir (Enders vd., 2007) (Şekil 2.34):



Şekil 2.34 Tek kap ardışık multikatalitik işlem

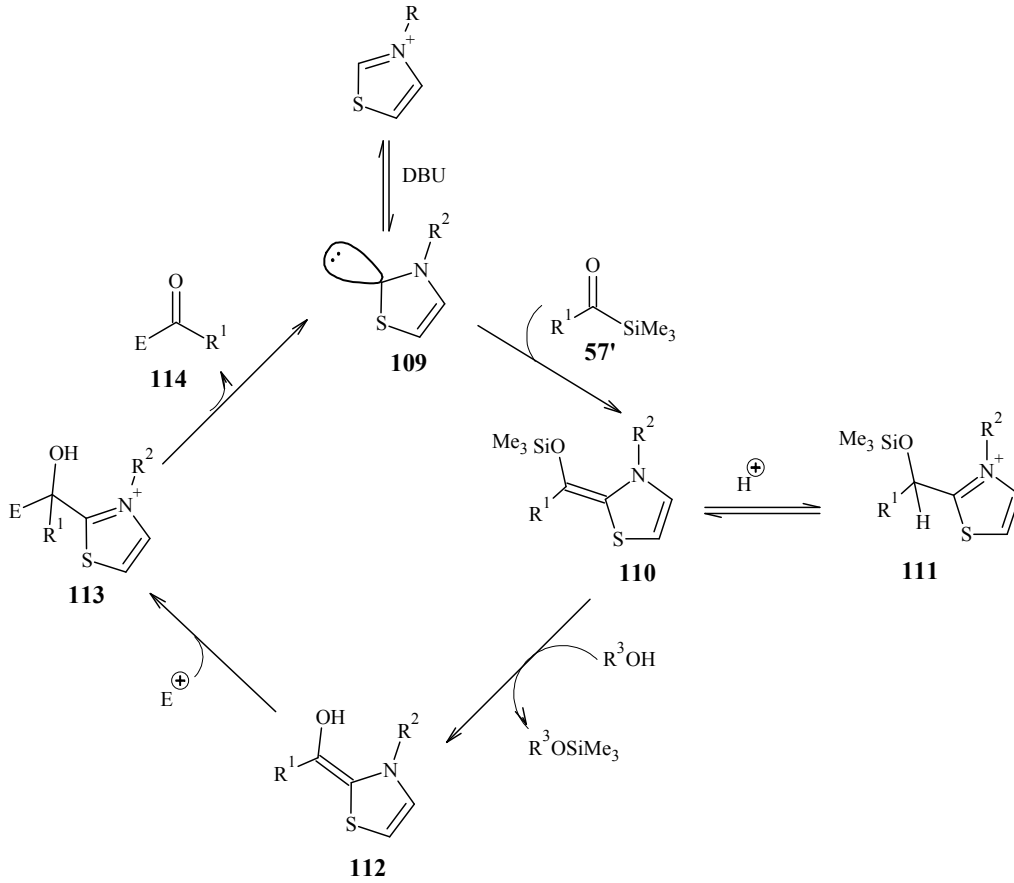
### 2.3.3 Özel Molekül İçi Stetter Reaksiyonları

Moleküller arası Stetter reaksiyonunda, elektron verici aldehitin kendi kendine kondenzasyonu prensipte, hedeflenen 1,4-katılma ürününün yanı sıra yan ürün olarak benzoin vermektedir. Bu sorunun çözümü için Scheidt ve araştırma arkadaşları, açıl anyon ekivalenti olarak kullanabilecekleri açilsilanlar geliştirmişlerdir. Açilsilanların (**57**) ve konjuge akseptörlerin (**83**) tiyazolyum katalizör eşliğindeki reaksiyonu iyi verimlerle, karşılık gelen 1,4-dikarbonil bileşiklerini (**108**) vermektedirler.  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış sistemdeki elektron alıcı ve elektron verici grupların her ikisi de reaksiyon sonucu üzerinde önemli bir etki gösterememişlerdir. (Şekil 2.35):



Şekil 2.35 Sila-Stetter reaksiyonu

Sila-Stetter reaksiyonu için kabul edilen katalitik çevrimde, karben katalizörü (**109**) başlangıçta açilsilan'a (**57'**) saldırır. 1,2-silil göçü yoluyla ( Brook çevrilmesi), (**111**) ile dengede olan ara ürün (**110**) oluşur ve alkol ilave edilmesinden ve mevcut DBU'dan dolayı Breslow ara ürününe (**112**) ulaşılır. Açilsilanın elektrofilitesinin azalması, konjuge katılmayı favori kılar ve karbon-karbon bağı oluşur (**113**). Katalitik çevrim, **113**'ün ayrışması sonucu tekrar karben **109** ve ürün **114** oluşumuyla tamamlanır (Enders vd., 2007) (Şekil 2.36):



Şekil 2.36 Sila-Stetter reaksiyonu için mekanistik öneri

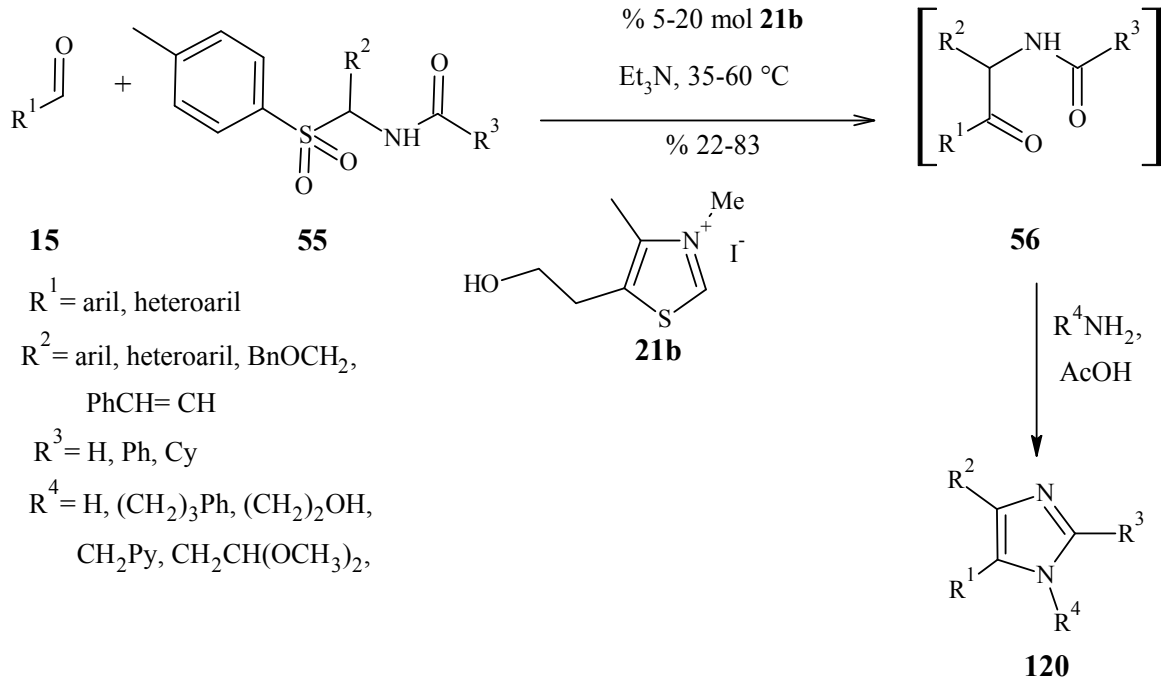
### 2.3.4 Stetter-Paal-Knorr Reaksiyonları

Stetter reaksiyonları sonucunda oluşan 1, 4-dikarbonil bileşikleri (117) heterosiklik moleküllerin sentezinde kullanılmıştır. Bu bileşiklerden, yüksek substitue pirollerin (119) sentezi için tek aşamalı Stetter-Paal-Knorr sentezinde etkin olarak yararlanılmıştır.

Müller, dört bileşenli üç aşamalı bir reaksiyonu tek kap reaksiyonu ile gerçekleştirerek tetrasubstitue pirolleri sentezlemeyi başarmıştır. Ayrıca, Stetter-Paal-Knorr reaksiyonu, aril halojenür (115), uç propargil alkol (116) aldehit ve primer amin varlığında gerçekleştirilmiştir. Benzer bir yolla, pirol sentezi Scheidt ve çalışma grubu tarafından, Sila-Stetter yöntemine benzer bir şekilde yapılmıştır.

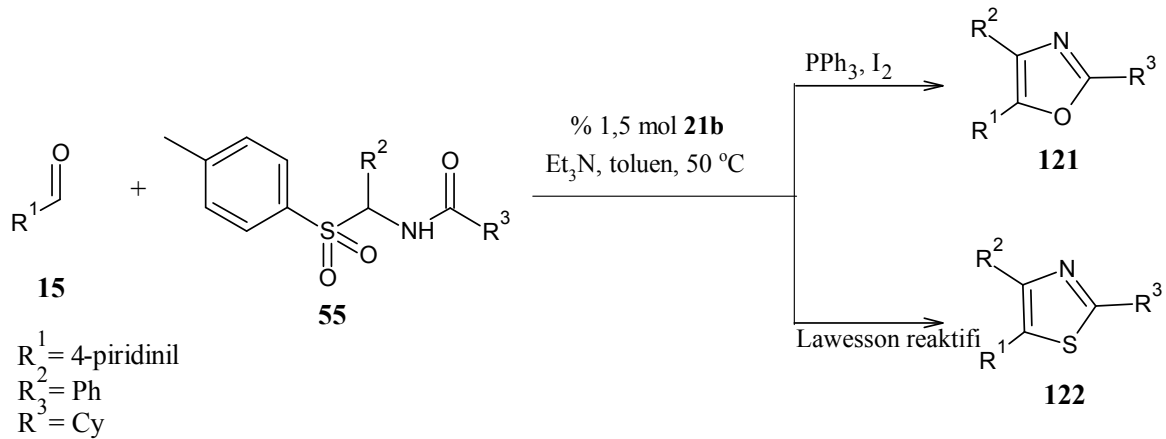
1, 4-Dikarbonil bileşiğine (117), asit varlığında birincil bir aminin ilavesi iyi verimde pirol (119) oluşturmaktadır. Müller ve Scheidt bu yöntemi furanların (118) sentezinde de kullanmışlardır (Mattson vd., 2006) (Şekil 2.37):





Şekil 2.38 Substitue imidazol sentezi

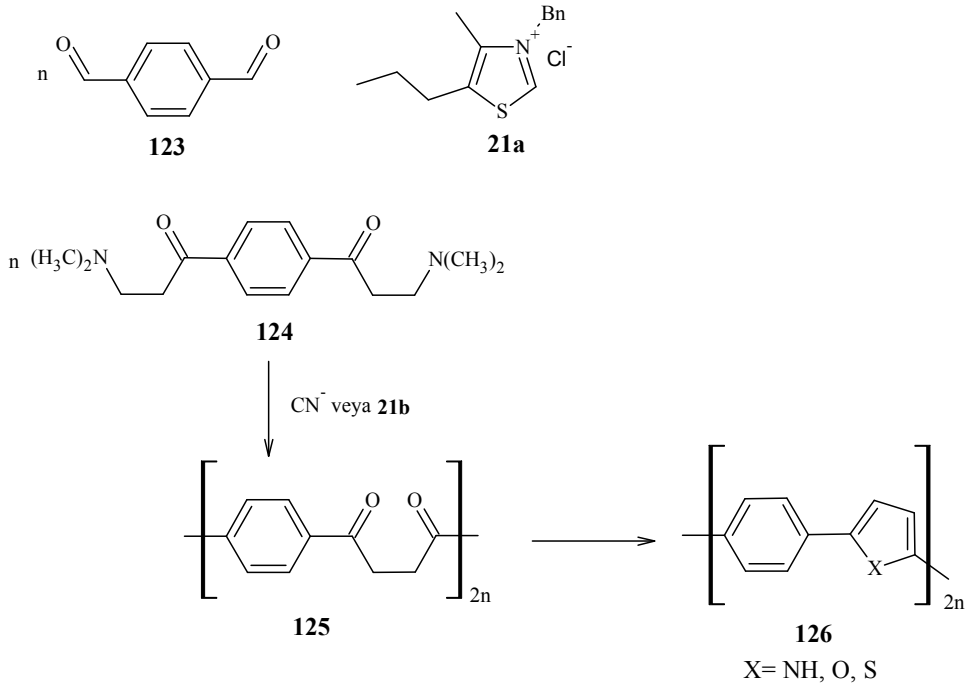
Bu reaksiyonun farklı bir uygulamasında ise, aynı başlangıç maddelerinden yararlanarak, benzer substitüsyonlu imidazol, oksazol ve tiyazoller elde edilmişlerdir (Şekil 2.39):



Şekil 2.39 Oksazol ve tiyazol sentezi

Stetter-Paal-Knorr reaksiyonu, farklı heterosiklik sistemlerin sentezinde de faydalı olmaktadır. Örneğin; poli-1, 4-diketonlar (**125**) diformilarenler (**123**) ile bir bis-Mannich bazının (**124**) reaksiyonundan elde edilmişlerdir. Halka kapanması sonrasında ise alternatif kopolimerler (**126**) üretilmiştir (Enders vd., 2007) (Şekil 2.40):

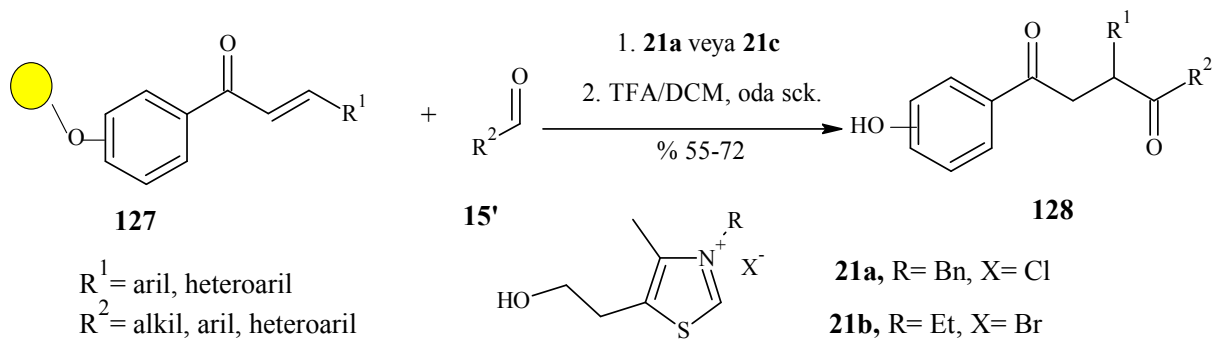




Şekil 2.40 Stetter reaksiyonu ile heterosiklik polimer sentezi

### 2.3.5 Polimer-Destekli Stetter Reaksiyonları

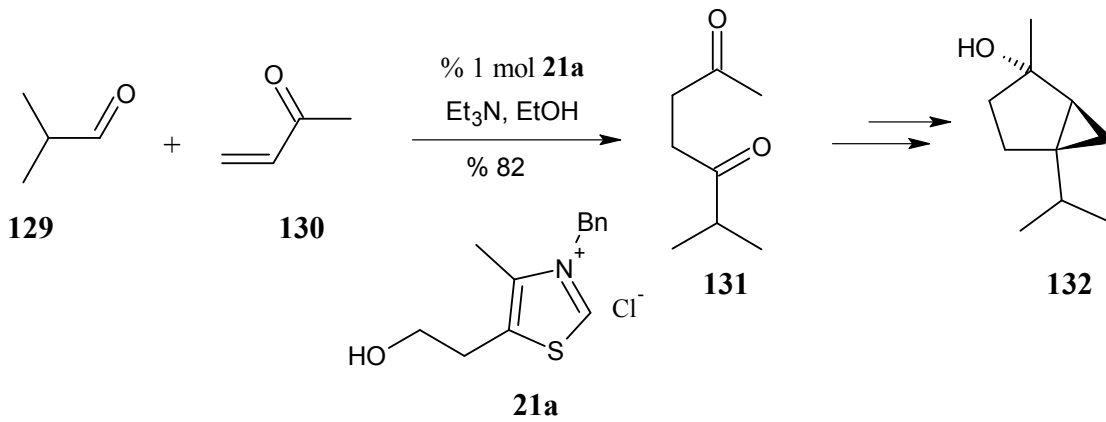
Reçine-bağlı  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerinin (**127**) Stetter reaksiyonu üzerine incelemeler Raghavan, Anuradha ve Kobayashi tarafından gerçekleştirilmiştir. Farklı türdeki 1, 4-diketonlar (**128**), katı fazdan ayrılmayla sentezlenmiştir (Enders vd., 2007) (Şekil 2.41):



Şekil 2.41 1, 4-diketonların katı-faz sentezi

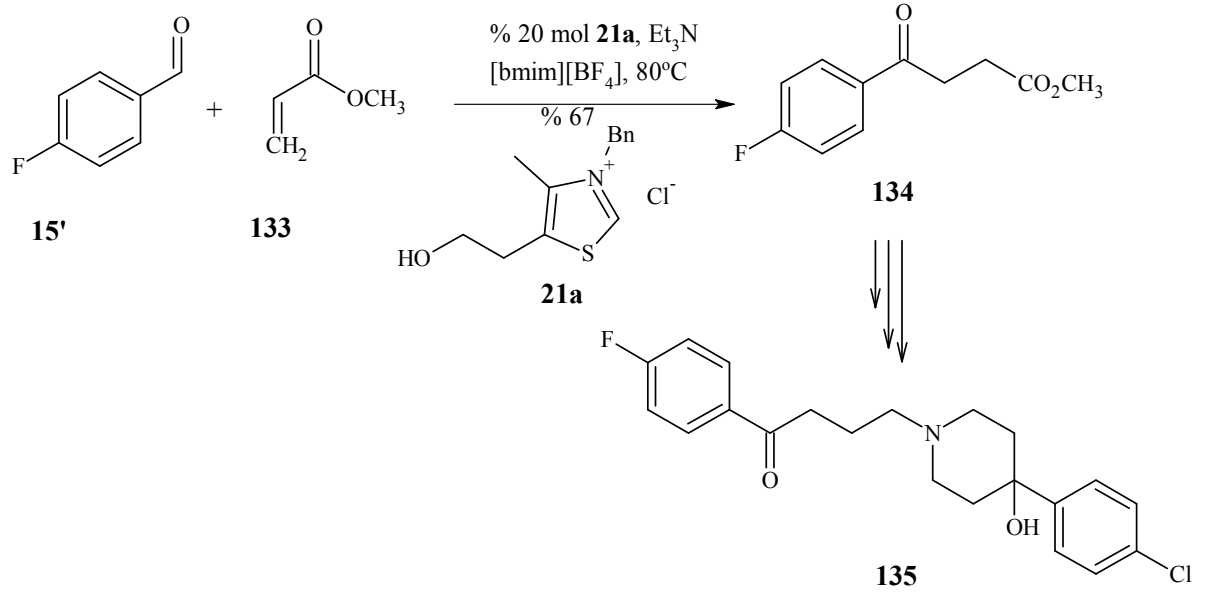
### 2.3.6 Doğal Ürün Sentezi

Stetter reaksiyonunun 1, 4-dikarbonil bileşiklerinin sentezinde büyük kolaylık sağlaması doğal ürünlerin sentezinde başvurulan bir yöntem olarak birçok örnekte göze çarpmaktadır. Bu örneklerden biri de Galopin adı verilen nane ve bitkilerde esansiyel yağlardaki kimyasal tatlandırıcı olarak bulunan (R,S)-trans-sabinen hidrat'ın (**132**) sentezinde, moleküller arası Stetter reaksiyonunu kullanılmasıdır. İzovaleraldehit (**129**) ve metilvinilketon (**130**) arasındaki Stetter reaksiyonu sonucu elde edilen dion (**131**), **132**'nin sentezinde anahtar ara ürün olarak kullanılan siklopentanonun elde edilmesine olanak sağlamaktadır (Şekil 2.42):



Şekil 2.42 Trans-sabinen hidrat sentezi

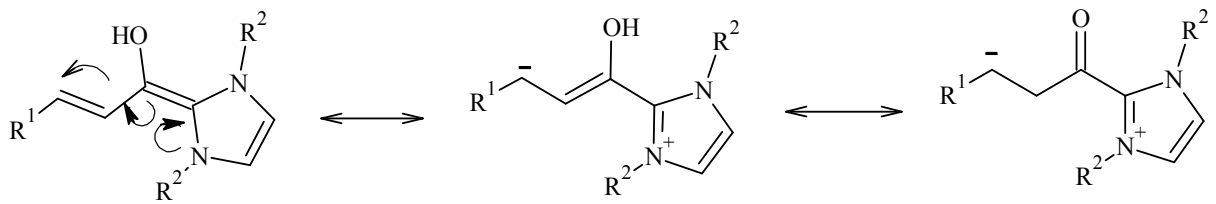
Gree ve çalışma grubu, haloperidol'ün (**135**) sentezi için intermoleküller Stetter reaksiyonunun ilginç bir uygulamasını gerçekleştirmişlerdir. İlk olarak, Stetter reaksiyonunda imidazolyum tipi iyonik sıvıları çözücü olarak kullanmışlardır. Ancak iyonik sıvının kendisi 1, 4-katılma ürününün oluşmasına yeterli olmadığından tiyazolyum katalizörü **21a**'yı reaksiyon ortamına eklemişlerdir (Enders vd., 2007) (Şekil 2.43):



Şekil 2.43 Haloperidol sentezi

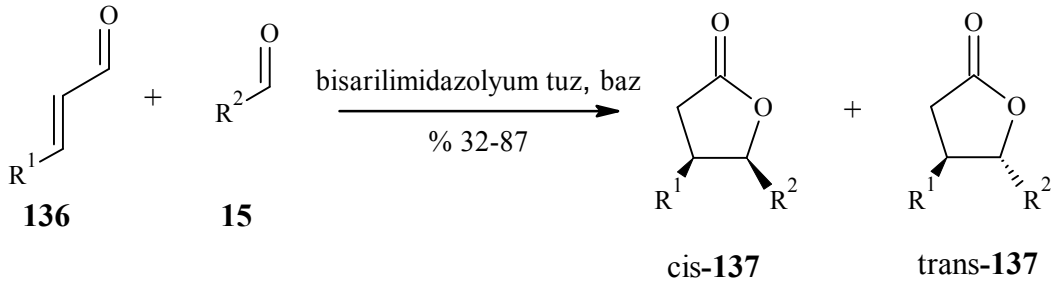
#### 2.4 Homoenolat Ekvivalentler Olarak $\alpha$ , $\beta$ -Doymamış Aldehitlerin Kondenzasyonu

Karben katalizörlü reaksiyonlarda,  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış aldehitlerin reaksiyon sırasında homoenolat reaktivitesi ön planda olduğundan doymuş aldehitler ile karşılaştırıldığında aktivite açısından farklılık göstermektedir.



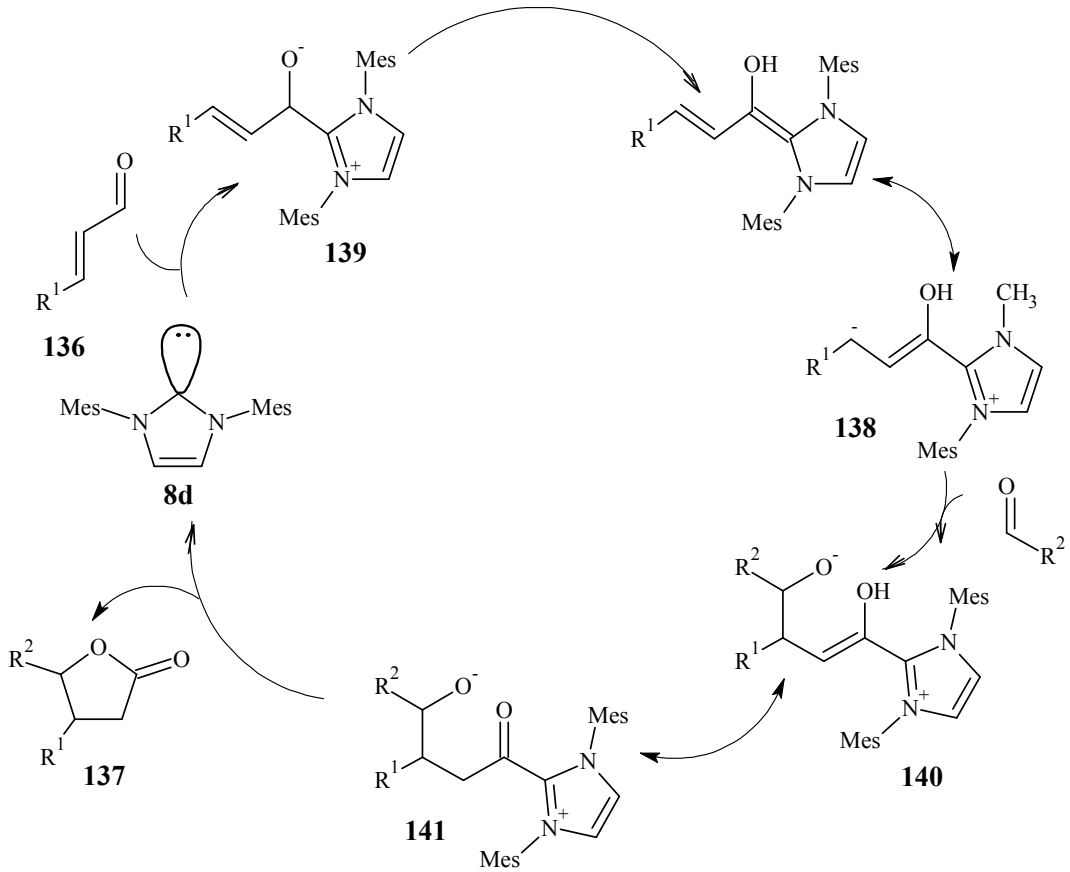
Şekil 2.44 Homoenolat reaktivitesi

Glorius ve Bode'un araştırma grupları tarafından eş zamanlı olarak yayınlanan çalışmada, aldehitler ile  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış aldehitlerin (**136**) reaksiyonundan,  $\gamma$ -butirolaktonların oluşumu, homoenolat ara ürününün katalitik oluşumu üzerine temel uygulamalardan biridir. Her iki yaklaşımda da ticari olarak bulunabilen N-heterosiklik bisarilimidazolyum tuzları kullanılmıştır (Enders vd., 2007)



Şekil 2.45  $\gamma$ -Butirolakton eldesi

Kabul edilen katalitik çevrimde, reaksiyon ortamında oluşan karben (**8d**),  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış aldehite (**136**) saldırılmaktadır. Oluşan zwitter iyonik ara ürün (**139**), konjuge Breslow ara ürününe (**138**) tautomerize olmaktadır. IMes'in (1,3-dimesitilimidazol-2-ilidin) sterik etkisi sonucu aldehit, ara ürün hidroksienaminin  $\beta$ -pozisyonuna saldırılmayı tercih eder ve alkoloat (**140**) meydana gelir. **140**'nin tautomerizasyonu ile açilimidazolium ara ürününe (**141**) dönüşür. Alkolat oksijeninin karbonil grubuna intramoleküler saldırısı  $\gamma$ -butirolakton (**137**) oluşturur ve katalizörün yeniden oluşumu meydana gelir (Şekil 2.46). Reaksiyon,  $\beta$ -pozisyonundaki nükleofilliğe karşın önemli ara ürün oluşturmaksızın protik solventlerde yürütülebilir (Sohn vd., 2004; Burstein vd., 2004).

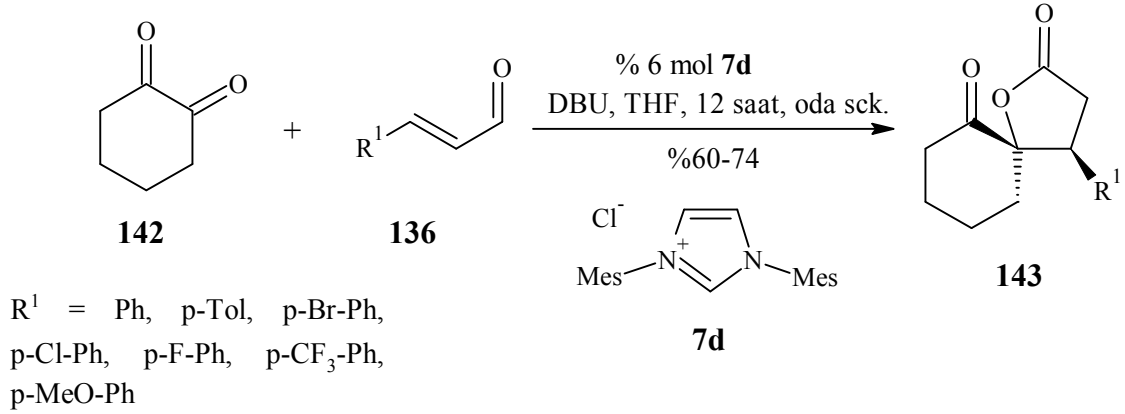


Şekil 2.46  $\gamma$ -Butirolaktonların karben katalizörlü oluşumunun katalitik çevrimi

Karbenin doğası bu reaksiyonlar için hassastır. IMes,  $\gamma$ -butirolaktonlar oluşumunda en iyi sonucu vermektedir. Tiyazolyum ve triazolyum tuzları, Icy (1,3-disikloheksilimidazol-2-ilidin) ya da IPr (1,3-di-iso-propilimidazol-2-ilidin) gibi daha az etkilidir. Reaksiyonun diastereoselektivitesi gösteriyor ki IMes kullanıldığında genel tercih cis üründür (cis/trans = 4 :1-8:1). Kaynaşmış trisiklik imidazolyum tuzlarını katalizör başlangıcı olarak kullanıldığında enantioselektivitenin az miktarda olduğu tespit edilmiştir. Sinamaldehytler aromatik substituentlerle ya da aromatik substituent olmaksızın substitue benzaldehytler ya da  $\text{PhCOCF}_3$  gibi aktif ketonlardan türevlendirilmiş elektrofilik partnerler için tipik nükleofilik partnerlerdir. İlâveten, N-sülfoniminler elektrofil olarak kullanıldığında (He vd., 2005)  $\gamma$ -laktam ürünleri oluşmaktadır. Alternatif olarak, homoenolat ara ürünleri protonlanabilir ve daha sonra ayrı bir alkolle tutularak doymuş esterler elde edilebilir (Chan vd., 2005). Kiral imidazoliden karbenlerinin reaksiyonda kullanımı kiral sekonder alkollerin kinetik rezolüsyonunu sağlamaktadır.

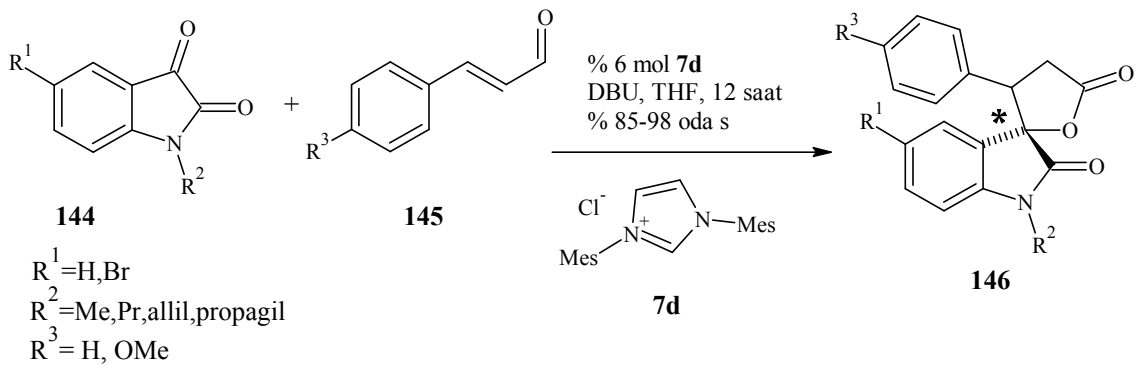
### 2.4.1 Enallerin ve 1,2-Dionların Karşılıklı Kondenzasyonu

Nair,  $\gamma$ -butirolaktonların sentezi için karben katalizörlü bir metot geliştirmiştir. Çeşitli  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış aldehitler (**136**) ile 1,2-sikloheksandion'un reaksiyonu,  $\gamma$ -spiro laktonların (**143**) sentezine olanak sağlamaktadır (Nair vd., 2006) (Şekil 2.47):



Şekil 2.47 1,2-Sikloheksandionların karben katalizörlü reaksiyonu

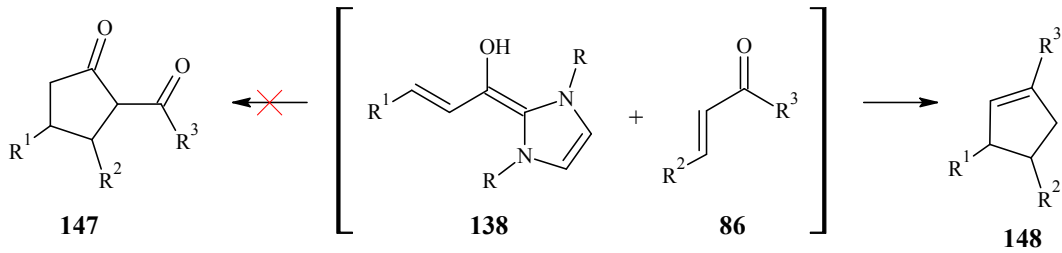
Ayrıca bu metot, isatin türevleri (**144**) gibi 1,2-dionlar ile de uygulanabilmektedir. Karşılık gelen spiro yapılı oksindollerin gözlenen verimleri, spiro laktonlardan (**143**) daha yüksektir. Ancak, iki diastereomer karışımı oluşmaktadır (**146**) (Enders vd., 2007) (Şekil 2.48):



Şekil 2.48 İsatın türevlerinin karben katalizörlü reaksiyonu

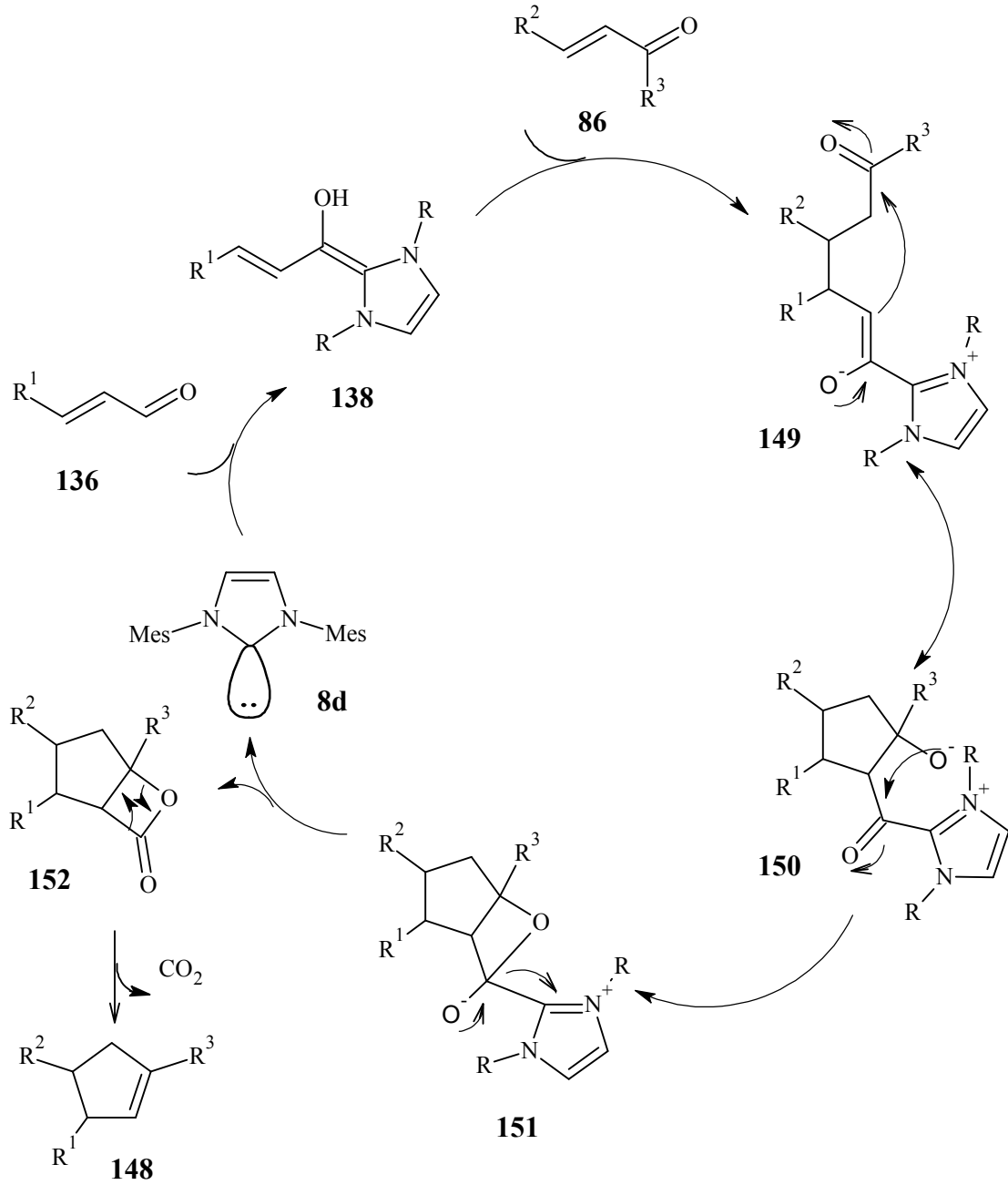
### 2.4.2 Enallerin ve Enonların Karşılıklı Kondenzasyonu

Homoenolatın (**138**),  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış keton (**86**) ile reaksiyonu tahmin edilen  $\beta$ -ketosiklopentanon (**147**) yerine siklopenten (**148**) oluşumuna neden olmaktadır. Bu gözlem yeni bir N-heterosiklik karben katalizörlü siklopentanulasyon metodunun gelişmesi için kullanılmıştır. Nair, bu metodu kullanarak, farklı doymamış aldehit ve ketonlar ile çeşitli siklopentenlerin (**148**) sentezini gerçekleştirmiştir (Şekil 2.49):



Şekil 2.49 Homoenolatlar ile  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış ketonların reaksiyonu

Katalitik çevrimde, oluşan homoenolat, Michael katılmasında olduğu gibi, zwitter iyonik enolat (**149**) oluşturmak için bir  $d^3$  nükleofil olarak doymamış ketona (**86**) saldırmaktadır. Proton transferinden sonra, (**150**)'yi oluşturmak üzere molekül içi aldol reaksiyonu meydana gelmektedir, sonrasında ise (**151**) aracılığıyla  $\beta$ -laktonizasyon işlemi ile katalizör tekrar meydana gelmekte ve bisiklik lakton (**152**) oluşmaktadır. Bu lakton karbondioksitin ayrılmasıyla trisubstitue siklopenten'e (**148**) dönüşmektedir (Enders vd., 2007) (Şekil 2.50):

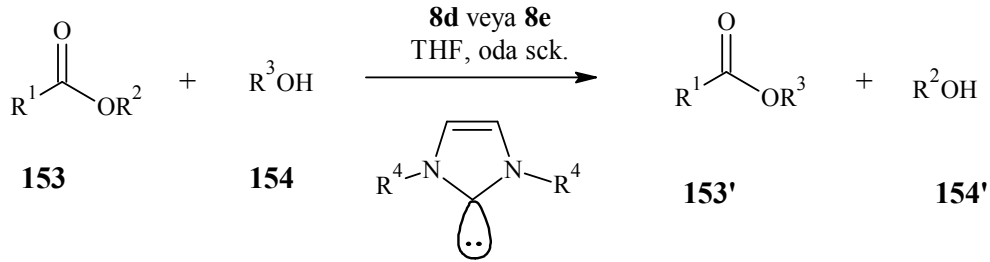


Şekil 2.50 Homoenolatlar ile  $\alpha, \beta$ -doymamış ketonların reaksiyonunda katalitik çevrim



## 2.5 Transesterleşme Reaksiyonları

N-Heterosiklik karbenlerin nükleofilitesi, yaygın olarak bilinen nükleofilik transesterifikasyon ajanı 4-dimetilaminopiridin (DMAP) ile benzerdir. Bu amaçla kullanılan N-heterosiklik karbenlerin verimliliği Hedrick ve Nolan'ın grupları tarafından bildirilmiştir (Nyce vd., 2002; Grasa vd., 2003; Singh vd., 2004).



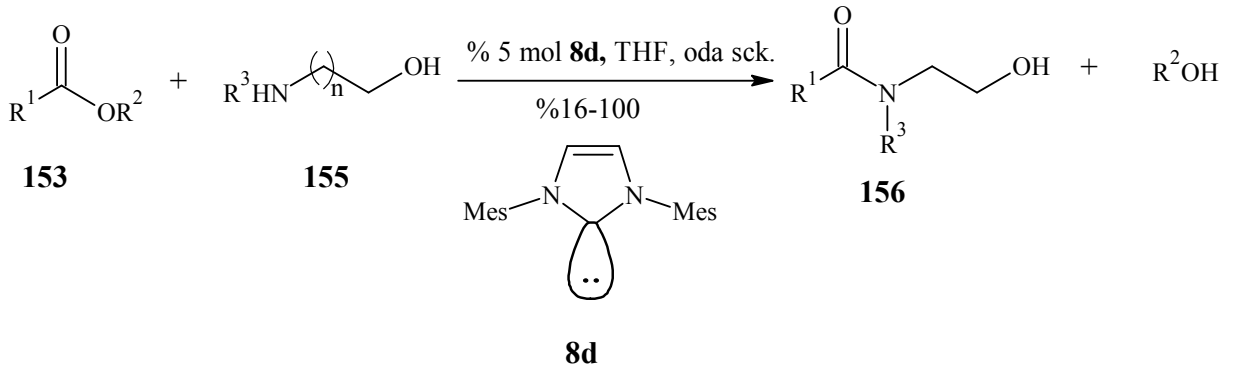
Şekil 2.51 Transesterleşme reaksiyonu

Etanolün fazlalığında (20 ekv) doymamış karben IMes (% 4 mol) metil benzoatın etil benzoata transesterifikasyonunu katalizlemektedir. Benzer şekilde benzil alkol ile vinil asetat (1.2 ekv) arasındaki reaksiyon, IMes (% 0.5 mol) katalizliğinde 5 dakika içinde kantitatif olarak benzil asetat oluşumunu sağlamaktadır. Transesterifikasyon denge reaksiyonu olduğu için ürünlerin yüksek verimlerle eldesi (a) alkolün fazlasının kullanımına, (b) moleküler sieve yardımıyla küçük alkolik yan ürünlerin uzaklaştırılmasına (örneğin metanol), ya da (c) vinil esterlerin kullanılmasıyla oluşan vinil alkollerin hızlıca aldehit olarak düzenlenmesine bağlıdır.

Transesterifikasyon reaksiyonu katalizleyen N-heterosiklik karbenlerden IMes gibi doymamış imidazolidinler, SIMes gibi doymuş imidazolidinlerden daha aktiftir. N-Alkil substituentler taşıyan N-heterosiklik karbenler, N-Aril substituentler taşıyanlara göre muhtemelen büyük elektron yoğunluğu ve nükleofilitesine bağlı olarak daha aktiftir. Sonuçta küçük alkil grubu taşıyan (örneğin Me, Et) N-heterosiklik karbenler daha hacimli grup (1-adamantil, 1-sikloheksil) taşıyanlara göre transesterifikasyon reaksiyonunda daha aktiftir. N-Heterosiklik karben-katalizli transesterifikasyonlar sterik etkiye karşı hassastır; primer alkoller kolayca esterlenebilir, sekonder alkollerdeyse daha yavaştır ve tersiyer alkoller ancak uzun sürelerde reaksiyonu gerçekleştirebilir. Bu durum poliöl substratların olması halinde selektif esterifikasyona olanak sağlamaktadır. N-Heterosiklik karben katalizli transesterifikasyon

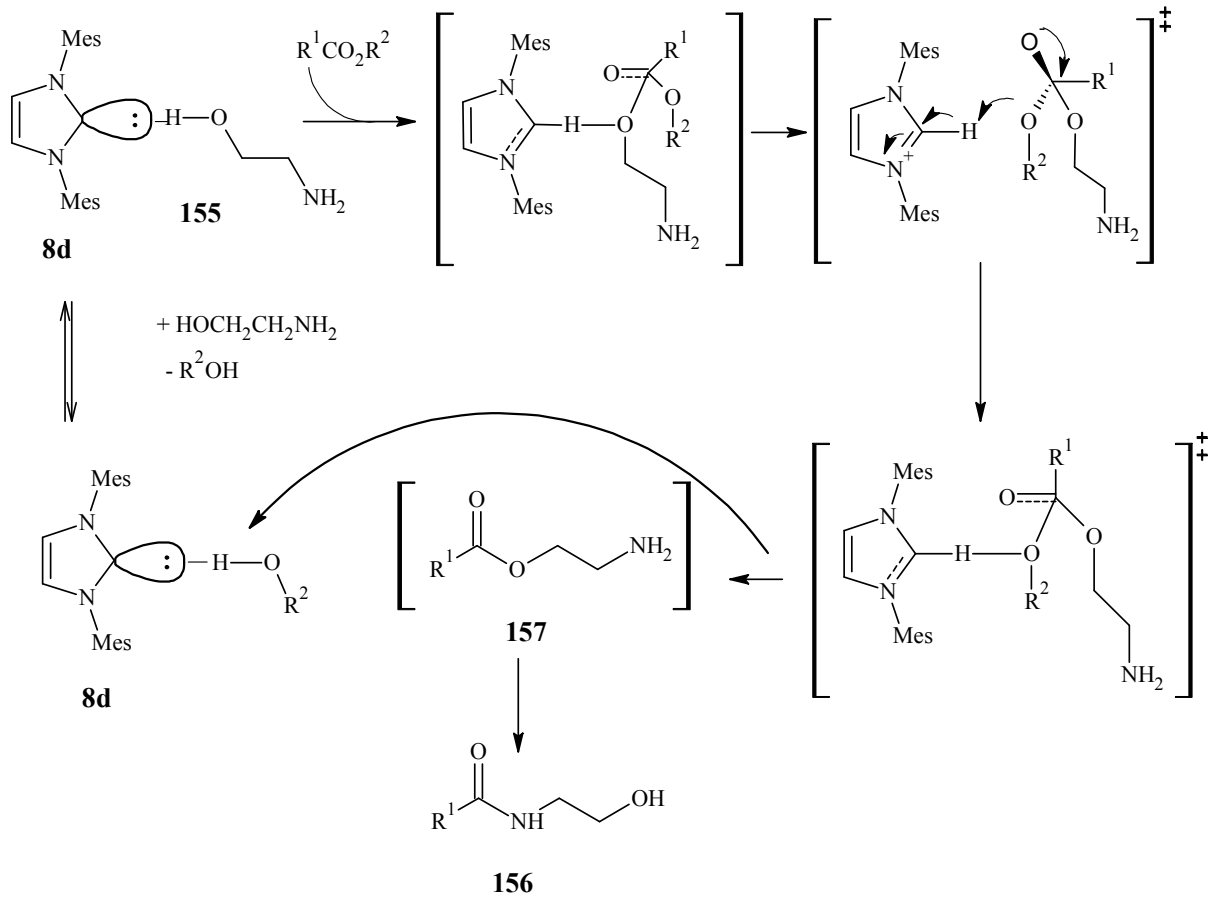
mekanizması hakkında ilk öneri DMAP için önerilenle benzerdir: N-Heterosiklik karbenin karboksilata nükleofilik atağı alkoksit eliminasyonuna neden olur ve aktif açıl imidazolyum ara ürününün oluşumunu sağlar (Nyce vd., 2002). Alkol ilavesinden elde edilen alkoksitin açılması esteri meydana getirir ve karben katalizörünün rejenerasyonunu sağlar. Spektroskopik ve kristalografik bulgular doymamış karbenlerin alkollerle hidrojen bağı oluşturduğunu ortaya çıkarmıştır ki bu durum N-heterosiklik karbenlerin transesterifikasyon reaksiyonlarında genel baz olarak davranabileceği olasılığını arttırmaktadır (Movassaghi vd., 2005). Açıl imidazolyum tuzlarının benzoil klorürden başlayarak yapılan bağımsız sentezi ve alkoksit ile hızlıca reaksiyon vermesi nükleofilik mekanizmayı destekleyen kanıtları sağlamaktadır. Buna rağmen genel baz katalizörlü mekanizma reddedilmemektedir.

2005 yılında, Movassaghi ve Schmidt reaktif olmayan esterler (**153**) ile aminoalkollerin (**155**), N-heterosiklik karbenler ile desteklenmiş amitleştirilmesini yayınlamışlardır (Şekil 2.52):



Şekil 2.52 Reaktif olmayan esterlerin amino alkoller ile amitleştirilmesi

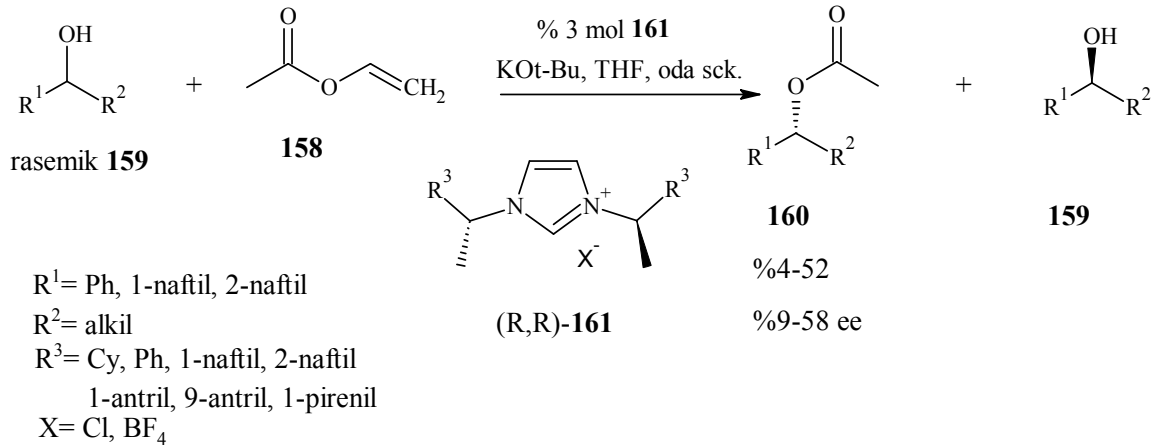
Bu metot ile, Movassaghi ve Schmidt farklı fonksiyonalite taşıyan alifatik ve aromatik esterler ile (**153**), çeşitli amino alkollerden (**155**) faydalanarak amitleşme ürünlerini (**156**), mükemmel verimlerle elde etmişlerdir. Reaksiyon için önerilen mekanizma Şekil 2.53'de gösterilmektedir:



Şekil 2.53 Amino alkoller ile esterlerin amitleşme mekanizması

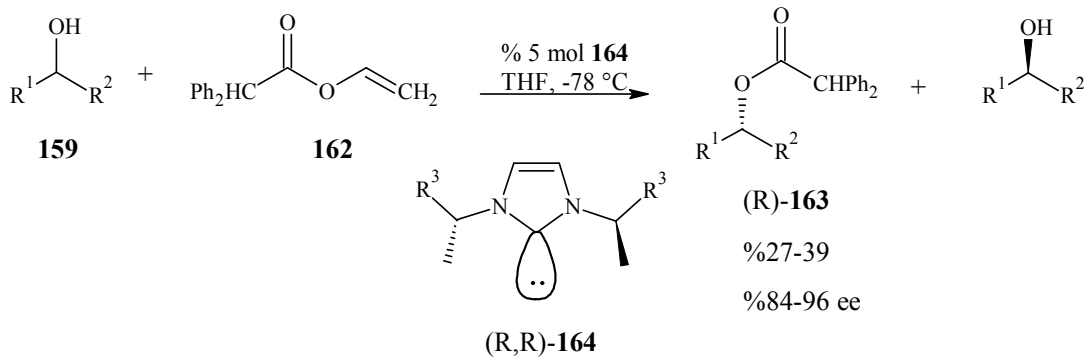
İlk aşamada, karben katalizörü (8d) yardımıyla, amino alkolün (155) hidroksil grubunun nükleofilik aktivasyonu meydana gelmekte, bunu takiben ester (157) ile transesterleşme oluşmaktadır. En sonunda ise N→O açıl transferi ile amid (156) oluşumu gözlenmektedir.

Suzuki, Maruoka ve çalışma arkadaşları, enantiyoselektif açılasyon ile karben katalizörlü transesterleşme reaksiyonunda bazı ilerlemeler kaydetmişlerdir. C<sub>2</sub>-simetrik kiral imidazolyum tuzları 161 ve vinil asetat 158 ile Suzuki hem % 58 ee hem de sekonder alkollerin ilk karben katalizörlü kinetik ayrışmasını gerçekleştirmiştir (Şekil 2.54):



Şekil 2.54 Sekonder alkollerin ilk karbon katalizörlü kinetik ayrışma reaksiyonu

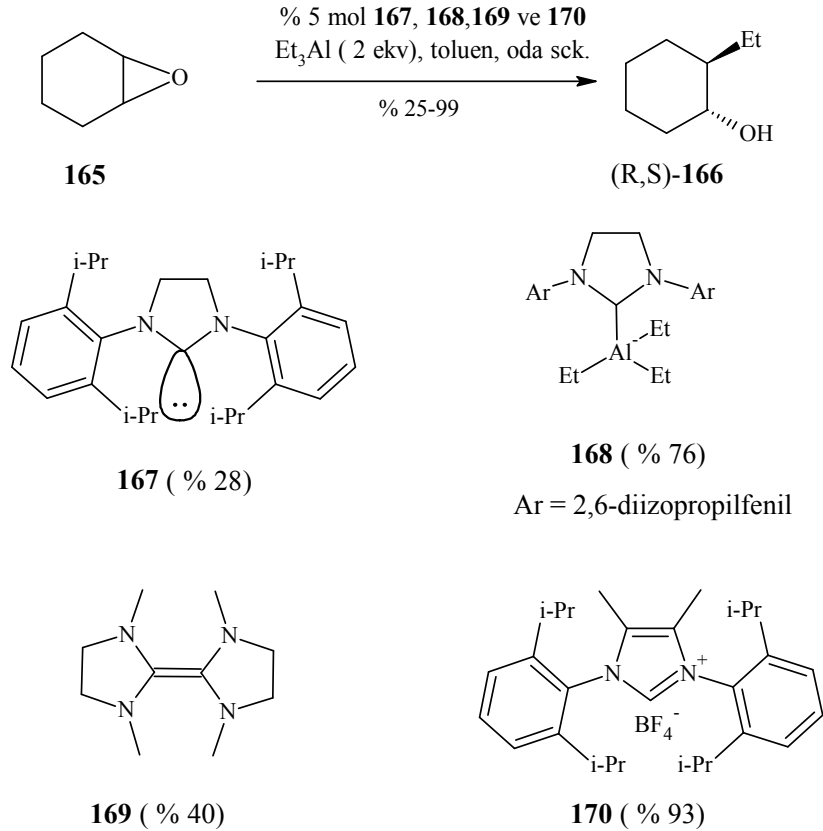
Suzuki, bu uygulamada sterik engelli katalizörlerin iyi selektivite göstermediğini farketmiştir. Daha sonra, Maruoka ve araştırma grubu, sekonder alkollerin karbon katalizörlü kinetik ayrışması üzerine yeni bir çalışma geliştirmişlerdir. Sterik engelli açılma belirteçleri kullanarak (örneğin; vinil difenil asetat, **162**) yaklaşık % 96 ee'ye ulaşan seçicilik elde etmişlerdir (Enders vd., 2007) (Şekil 2.55) :



Şekil 2.55 Sekonder alkollerin karbon katalizörlü kinetik ayrışması

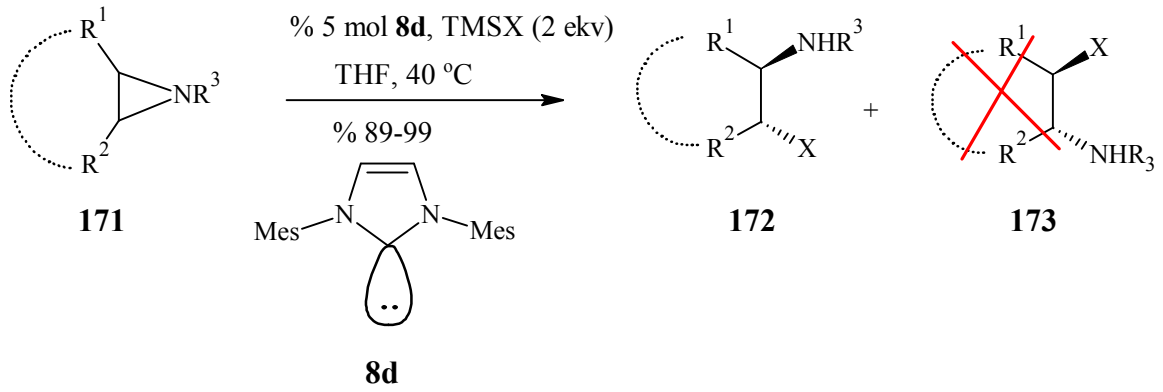
## 2.6 Üç Üyeli Halkaların Halka Açılması Reaksiyonları

İlk halka açılması reaksiyonlarına katkı, Nguyen tarafından yapılmıştır. Mezo-epoksitlerin (**165**) trialkilalüminyum ile halka açılması reaksiyonu, imidazolidin türevli karben, bir trialkilalüminyum imidazolin kompleksi (**168**) ve Wanzlick tipi olefin (**169**) tarafından katalizlenmektedir (Şekil 2.56):



Şekil 2.56 Mezo-epoksitlerin trialkilalüminyum ile halka açılması reaksiyonu

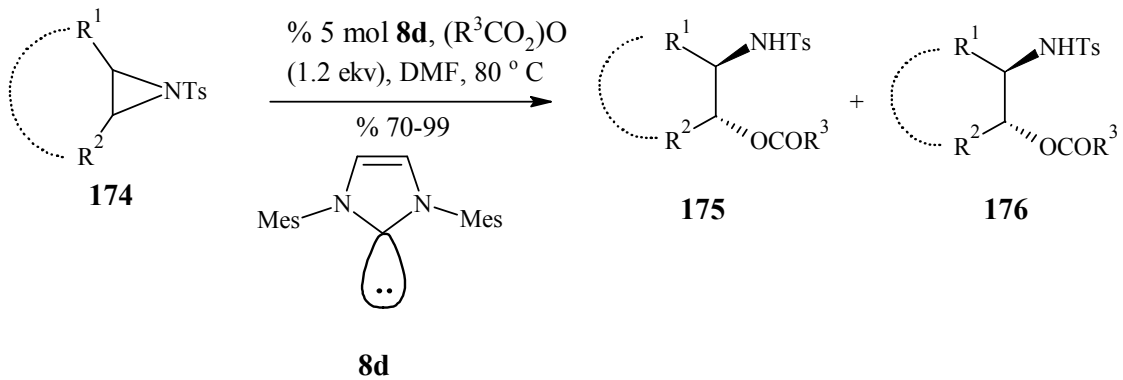
Son yıllarda Wu ve ekibi aziridinlerin (**171**), karben katalizörlü halka açılması reaksiyonu ile karşılık gelen 1,2-difonksiyonalle bileşiklerin (**172**) oluşumu için iki farklı metot önermişlerdir. İlk yöntemde, aziridin halkası TMSN<sub>3</sub>, TMSCl ve TMSI gibi silil nükleofiller ile katalizör **8d** varlığında açılmıştır (Şekil 2.57):



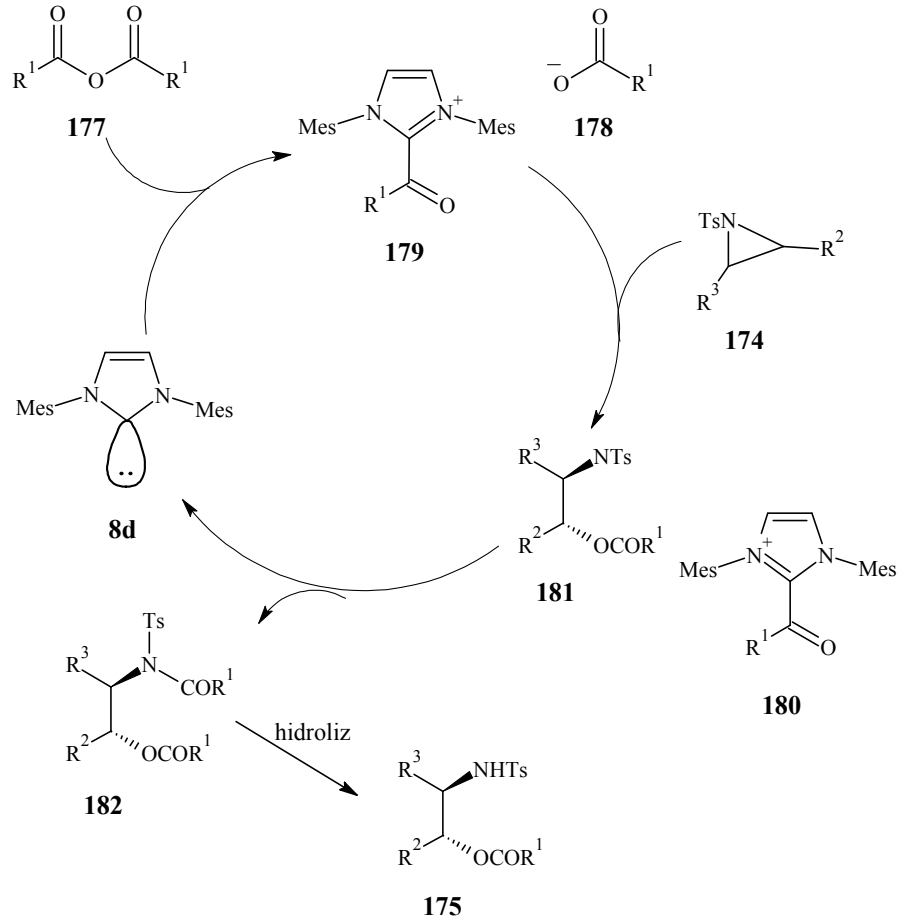
Şekil 2.57 Aziridinlerin **8d** karben katalizörlü halka açılması

Simetrik olmayan substitue aziridinler, daha az sterik engelli aziridin karbonundan regioselektif olarak nükleofilik saldırıya uğramaktadırlar. Bundan dolayı **173** oluşmamaktadır.

Aziridinlerin halka açılmasında kullanılan ikinci metotta ise Wu ve çalışma arkadaşları nükleofil olarak anhidridleri, katalizör olarak imidazolyum temelli karbeni (**8d**) kullanmışlardır (Şekil 2.58):



Şekil 2.58 Aziridinlerin anhidrid nükleofili varlığında karben katalizörlü halka açılması reaksiyonu

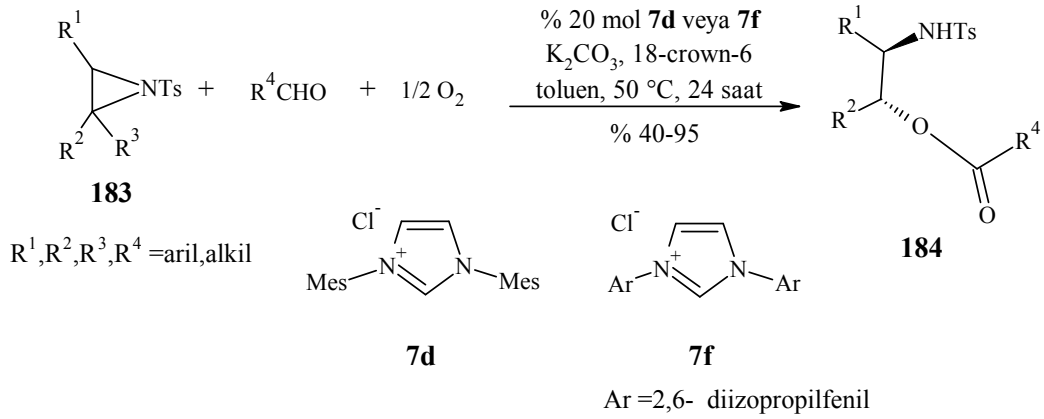


Şekil 2.59 Aziridinlerin anhidritlerle halka açılması reaksiyon mekanizması

Beklenen ürünler, anti konfigürasyonda elde edilmişlerdir. Asimetrik substitue aziridinler, genellikle daha az engelli aziridin karbonundan, nükleofilin regioselektif atağı ile ürünlere çevrilmektedir. Reaksiyon için önerilen mekanistik model Şekil 2.59'de görülmektedir (Enders vd., 2007).

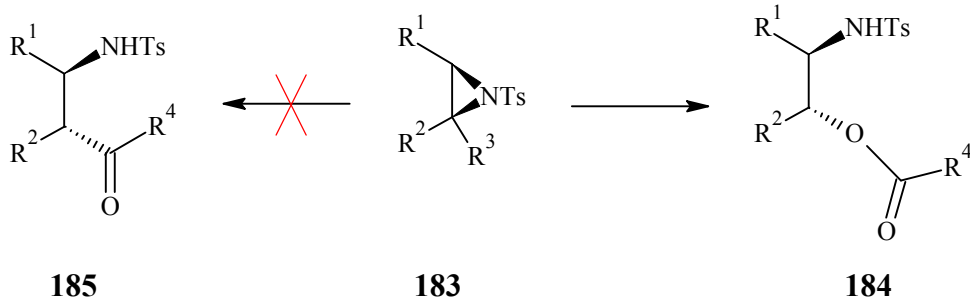
Katalitik çevrim, karbenin anhidride atağı ile başlamakta ve karboksilat iyonu (**178**) oluşmaktadır. Daha sonra aziridin halkası (**174**), karboksilat anyonunun (**178**) nükleofilik atağı ile açılmaktadır. Oluşan (**181**)'deki azot anyonun, açilimidazolyum ara ürününün karbonil grubuna (**179**) saldırısı katalizörü tekrar oluşturmakta ve bis-açillenmiş ürün (**182**) meydana gelmektedir. Hidroliz ile ürün (**175**) oluşmaktadır.

Aziridinlerin halka açılması ile ilgili diğer bir yaklaşım Chen tarafından geliştirilmiştir. Araştırma grubu aerobik koşullarda, N-heterosiklik karbenler varlığında aldehitler ile aziridinlerin kemoselektif halka açılması reaksiyonunu geliştirmiştir (Şekil 2.60):



Şekil 2.60 Aerobik koşullarda aziridinlerin halka açılması reaksiyonu

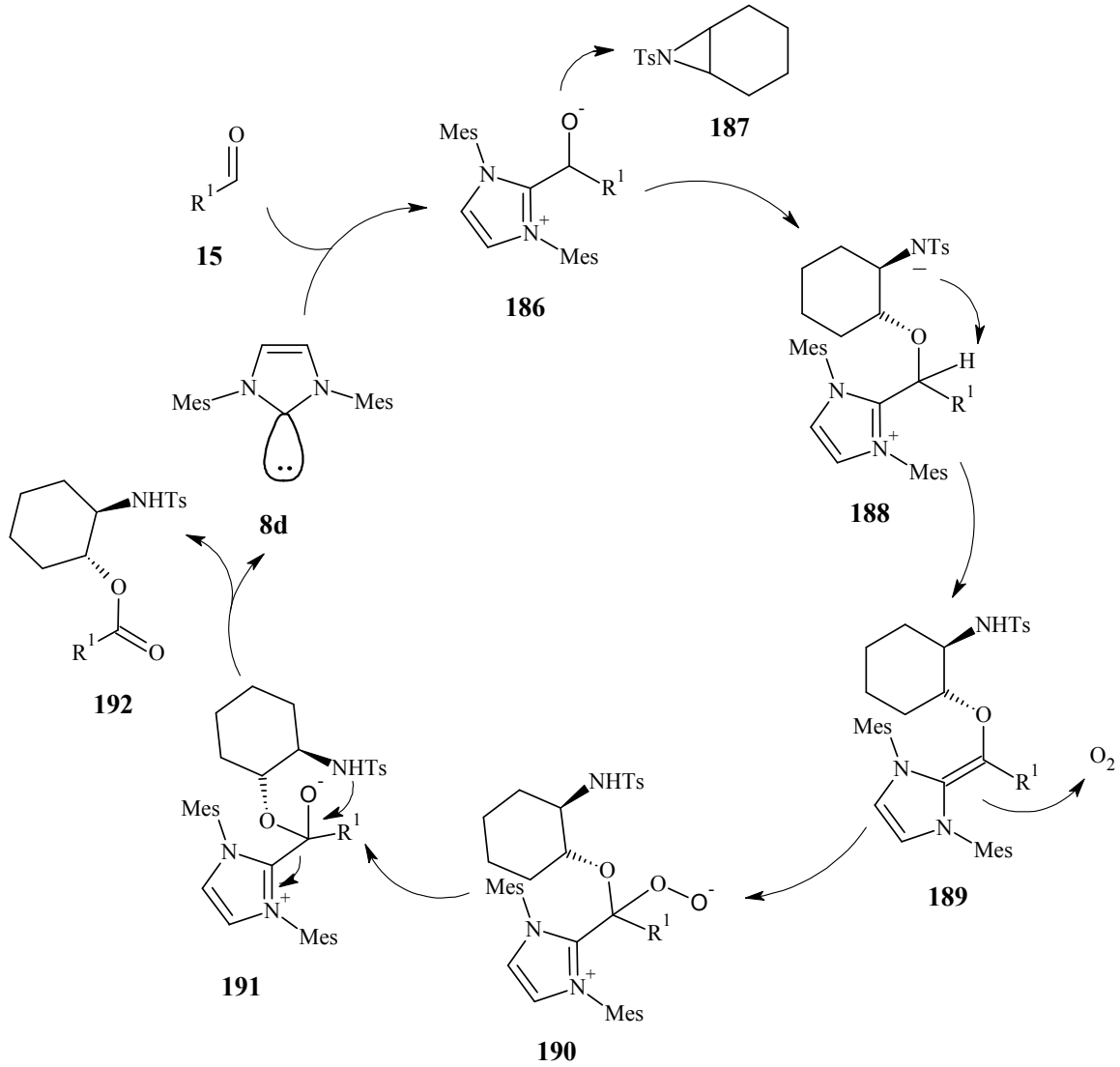
Bu reaksiyon sonucunda beklenmedik bir şekilde,  $\beta$ -aminoketonların (**185**) yerine karboksillenmiş 1,2-amino alkollerin (**184**) oluştuğu gözlenmiştir (Şekil 2.61):



Şekil 2.61 Karboksillenmiş 1,2-amino alkollerin oluşum reaksiyonu

Gözlenen reaktivite için aşağıdaki mekanizma önerilmektedir (Şekil 2.62). İlk basamakta, aldehit (**15**) nükleofilik karben katalizörü tarafından (**8d**) saldırıya uğramakta ve sonuçta zwitter iyonik alkoloat (**186**) oluşmaktadır. (**188**) Tautomerleşme ile hidroperoksit anyon (**190**) oluşturmak için oksijen ile yükseltgenebilen enamino eter (**189**) dönüşmektedir. (**190**) Anyonu enamino eterin diğer molüyle indirgenmekte ve iki molekül zwitter iyonik (**191**) tür meydana gelmektedir. Katalitik çevrim, karben biriminin eliminasyonu ve (**192**) ürününün oluşumuyla tamamlanmaktadır (Enders vd., 2007).



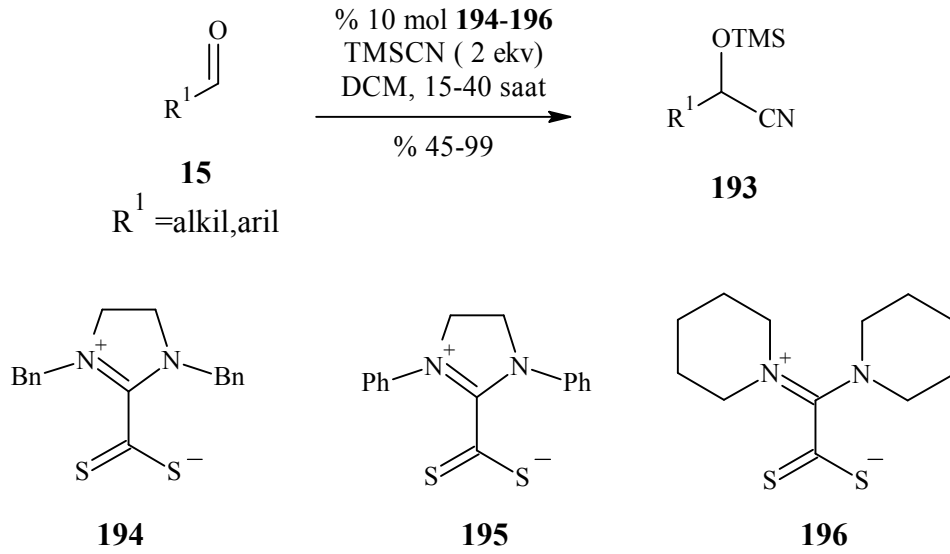


Şekil 2.62 Aziridinlerin karben katalizli halka açılması reaksiyonu için katalitik çevrim

## 2.7 Aldehitlere ve Ketonlara 1, 2 Katılmalar

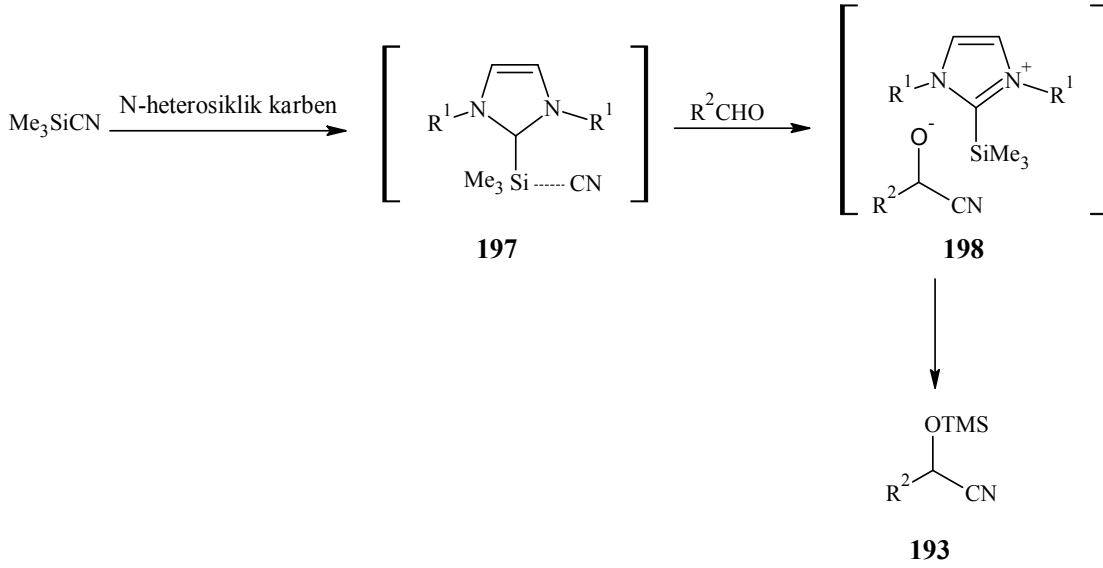
2004 yılında, Blanrue ve Wilhelm, karben katalizörlü 1, 2-katılmalara ait ilk çalışmaları yayınlamışlardır. Aldehitlerin (15), nitrillere (193) siyanosillilasyonu imidazolyum karboditiyoatlar kullanılmasıyla (194-196) diklorometan içerisinde ve oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.63).

Bu reaksiyonda (194) katalizörünün en etkin olduğu bulunmuştur. Alkil- ve arilsubstitüe aldehitler iyi verimlerle ve ılımlı koşullarda siyonlanmış ürünlere (193) dönüştürülmüştür. Tanımlanan uygulama ile ürünler elde edilmesine rağmen, bu yaklaşımın bir dezavantajı, reaktivitenin yavaş olmasıdır. Birçok araştırmacı bu problemi çözmek için çeşitli çalışmalar yapmışlardır.



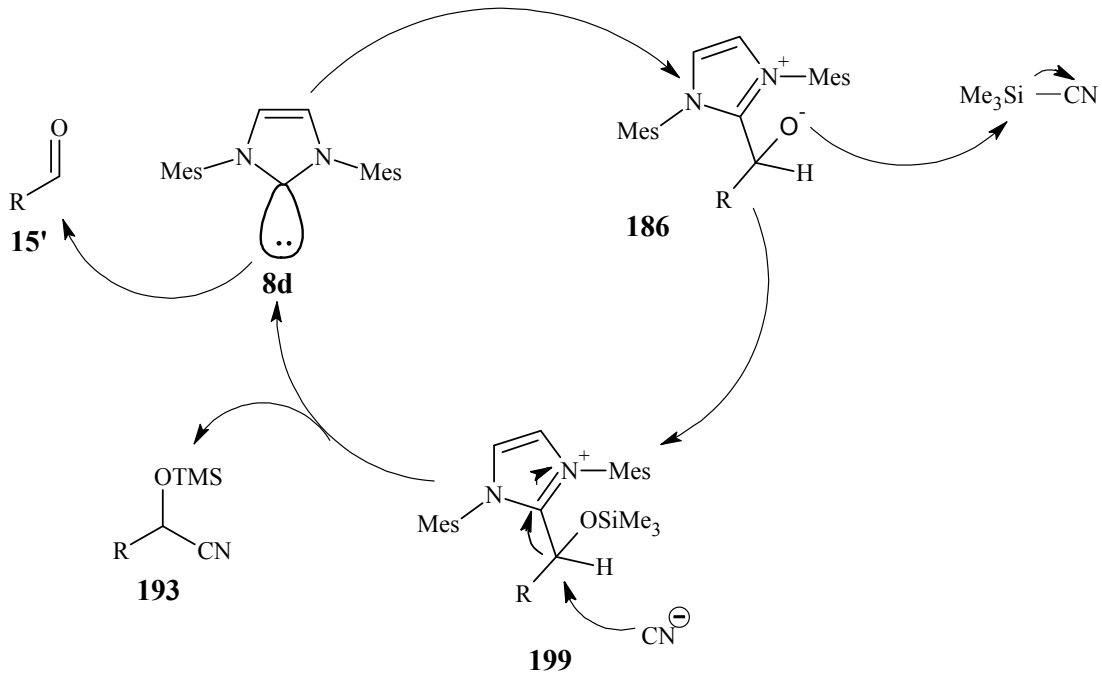
Şekil 2.63 Aldehitlerin nitrillere siyanosillilasyonu

Aoyama, Maruoka, Song ve Suzuki çalışma grupları, farklı imidazolyum temelli katalizörlerin geliştirilmesine odaklanmışlardır. Farklı reaksiyon koşulları test edilmiştir. Bütün reaksiyonlar yaklaşık 1 saatte tamamlanmış ve gözlemlenen ürünler aynı oranda elde edilmiştir. Bütün geliştirilen katalizörler bu siyanolama için uygun olmasına rağmen 15 g katalizör en aktif olarak bulunmuştur. Düşük katalizör miktarı ile (% 0,5 mol) ve hızlı bir sürede (10 dk) yüksek verimlilik elde edilmiştir. Gözlenen reaksiyonlar için iki makul mekanizma önerilmiştir. Birinci mekanizmada, karbenin, trimetilsililsiyaniüre katılmasıyla oluşan hipervalent silikat (**197**) aktif ara ürünü meydana gelmektedir. Bu aktif ara ürün, siyanürün, aldehite nükleofilik atağına imkan sağlamaktadır (Şekil 2.64):



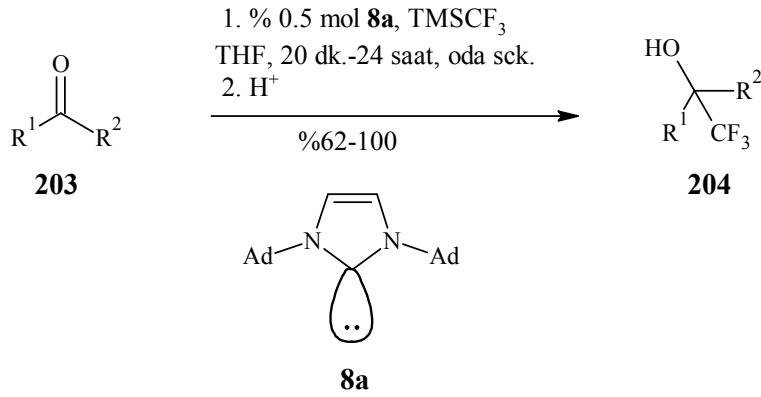
Şekil 2.64 Siyanolama reaksiyonu

İkinci mekanizmada ise, karben katalizörün aldehite katılmasıyla oluşan zwitter iyonik alkoloat (**186**) üzerinden meydana gelmektedir. Bu aktif ara ürün TMS-CN ile reaksiyona girmekte ve silileter (**199**) meydana gelmektedir. Silil etere, siyanür anyonunun saldırması sonucu katalizör tekrar oluşmakta ve beklenen ürün (**193**) meydana gelmektedir (Şekil 2.65):



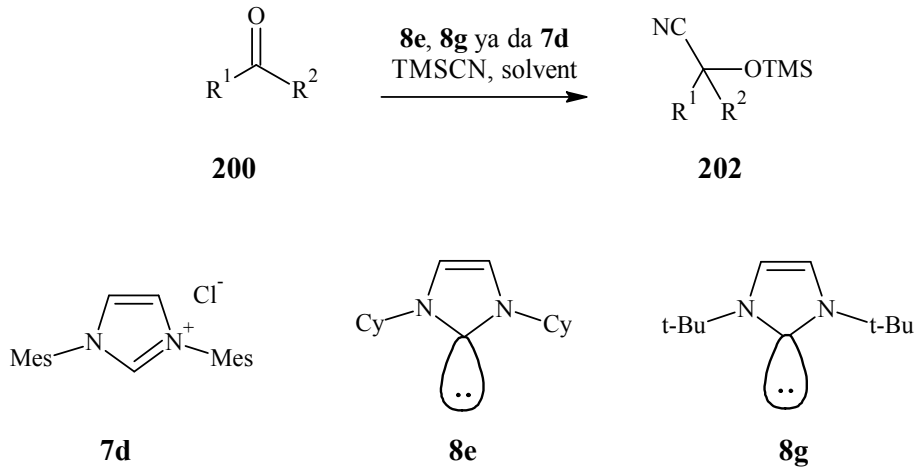
Şekil 2.65 Aldehitlerin siyanolanma mekanizması

Song ve çalışma grubu trifluorometillendirme belirteci olarak  $\text{TMSCF}_3$  ve katalizör olarak da N-heterosiklik karbenleri kullanarak karbonil bileşiklerinin trifluorometillendirilmesi için yeni bir metot geliştirmişlerdir. Adamantil-subtitue imidazolyum karbenlerin (**8a**) geliştirilmesi, substitue trifluorometilasyon ürünlerinin (**204**) mükemmel verimlerle sentezine olanak sağlamaktadır (Şekil 2.66):



Şekil 2.66 Aldehit ve ketonların N-heterosiklik karben katalizörlü trifluorometillendirilmesi

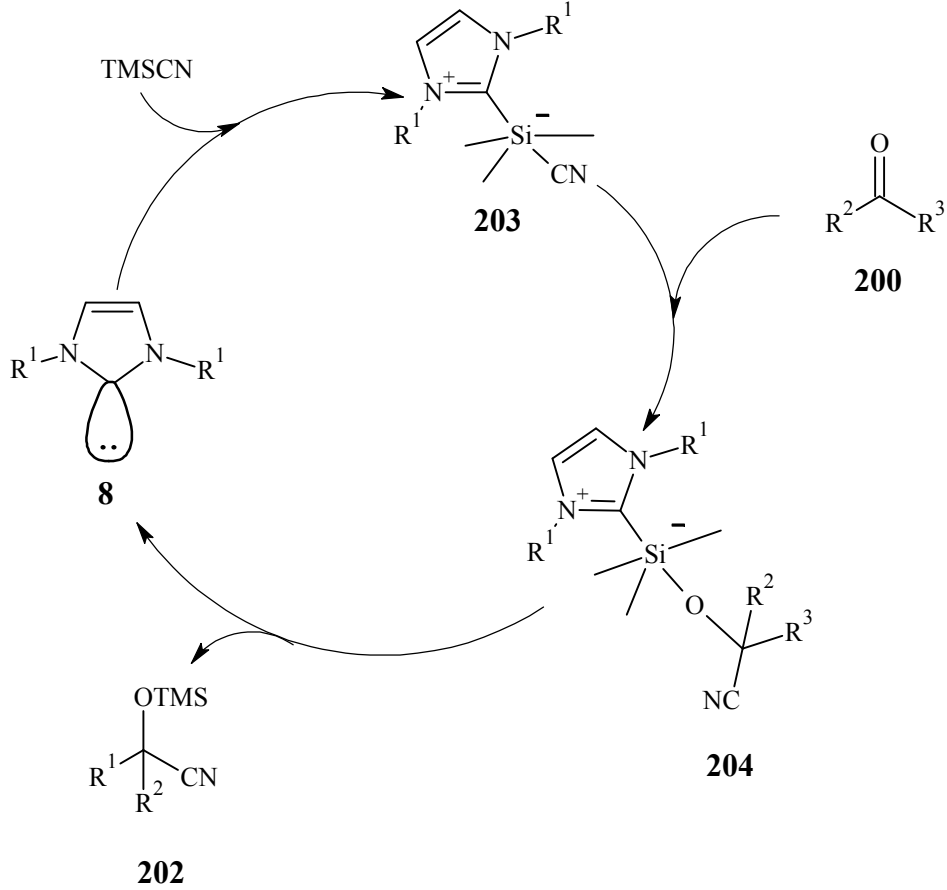
Birçok araştırma grubu,  $\text{TMSCN}$ 'in, ketonlara (**200**) 1, 2 katılması ile ilgili sonuçlar yayınlamışlardır (Şekil 2.67):



Şekil 2.67 Ketonların siyanosillilasyon reaksiyonu

Reaksiyon Şekil 2.68'deki mekanizma ile açıklanabilir. Karbenin (**8**)  $\text{TMSCN}$ 'e katılmasıyla, pentavalent silikat aktif ara ürünü (**203**) oluşmaktadır. Bu zwitter iyonik yapı (**203**), keton

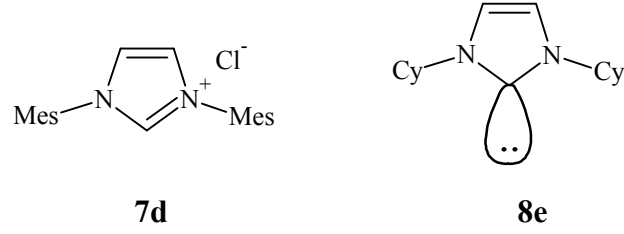
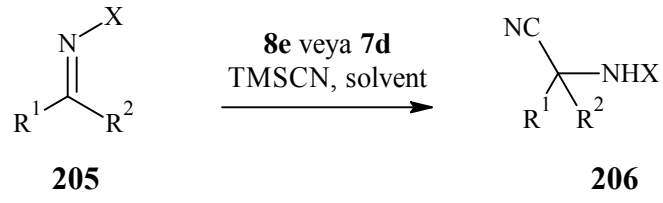
(200) ile reaksiyona girerek, (204) ürününün oluşmasına neden olmaktadır. Katalizörün eliminasyonuyla umulan ürün elde edilmektedir (Enders vd., 2007).



Şekil 2.68 Ketonların siyanosililasyon mekanizması

## 2.8 Aldiminelere ve Ketiminelere 1, 2-Katılması

TMSCN'in aldehitlere ve ketonlara karben katalizörlü 1,2- katılmasının başarılı sonuçlar vermesi, aldiminlerin ve ketiminlerin (205) siyanosililasyonuna bir yol göstermiştir. Reaksiyon şartları benzerdir ve 1, 2-katılma ürünleri (206), yüksek verimlerde elde edilmişlerdir (Enders vd., 2007) (Şekil 2.69):



Şekil 2.69 Aldiminlerin ve ketiminlerin siyanosillilasyon reaksiyonu

### 3. DENEYSEL ÇALIŞMA

#### 3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler

<b>Madde Adı</b>	<b>Firma Adı</b>	<b>Katalog No</b>
Kloroetilamin hidroklorür	Merck	820265
(S)- $\alpha$ -Metilbenzilamin	Merck	807047
p-Metoksibenzaldehit	Alfa Aesar	A15364
p-Metilbenzaldehit	Alfa Aesar	A11384
p-Fluorobenzaldehit	Alfa Aesar	A15383
Benzaldehit	Merck	801756
1,4-Dibromoktan	Alfa Aesar	A11669
1,6-Dibromoheksan	Fluka	34191
1,4-Dibromobutan	Alfa Aesar	A11669
1,12-Dibromododekan	Merck	801969
1-Bromoktan	Fluka	34150
1-İyodobutan	Merck	804786
1-Metilimidazol	Merck	805852
Benziltriethylamonyum klorür	Merck	810298
Trietil ortoformat	Merck	800892
Benzen	Merck	128082
Asetik asit	Merck	100063
Metanol	Merck	106008
Silikajel 60	Merck	107734
Aluminyum Oksit 90 (nötr)	Merck	101077
Celite 281	Merck	2686
Sodyum tiyosülfat	Alfa Aesar	14518
Potasyum permanganat	Merck	5080
Asetonitril	Merck	114291
Sodyum sülfat	Fluka	71962
Potasyum hidroksit	Merck	105012
Potasyum karbonat	Merck	104928

Kalsiyum oksit	Merck	102109
Kalsiyum klorür	Merck	102083
Etanol	Merck	100983
Sodyum hidroksit	Teknik	-
Magnezyum sülfat	Teknik	-
Etilasetat	Merck	100864
n-Hekzan	Merck	104368
Diklorometan	Merck	106049
Tetrahidrofuran	Merck	108114
Moleküler sieve 4A	Merck	105696

### 3.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

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) ile “Merck Alüminyum Oksit 90 (nötr)”, floresans indikatörlü Merck 5554 silikajel tabakalar, 5555 alumina tabakalar ve preparatif tabaka hazırlanmasında “Merck Silikajel 60 HF 254” kullanıldı.

Camag 254/366 nm UV lambası kullanıldı.

Infrared spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda “Perkin Elmer, FT-IR” spektrofotometresinde alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (<sup>1</sup>H NMR) Boğaziçi Üniversitesi İleri Teknolojiler Arge Merkez Laboratuvarında “Mercury-VX 400 MHz NMR” cihazıyla CDCl<sub>3</sub> ve CD<sub>3</sub>OD da alındı.

Kütle spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda "Agilent 6890N GC System-5973 MSD" kütle spektrofotometre cihazıyla çekildi.

Optik çevirme açısı ölçümleri “Optical Activity LTD. AA-55 Polarimetre” cihazıyla gerçekleştirildi.



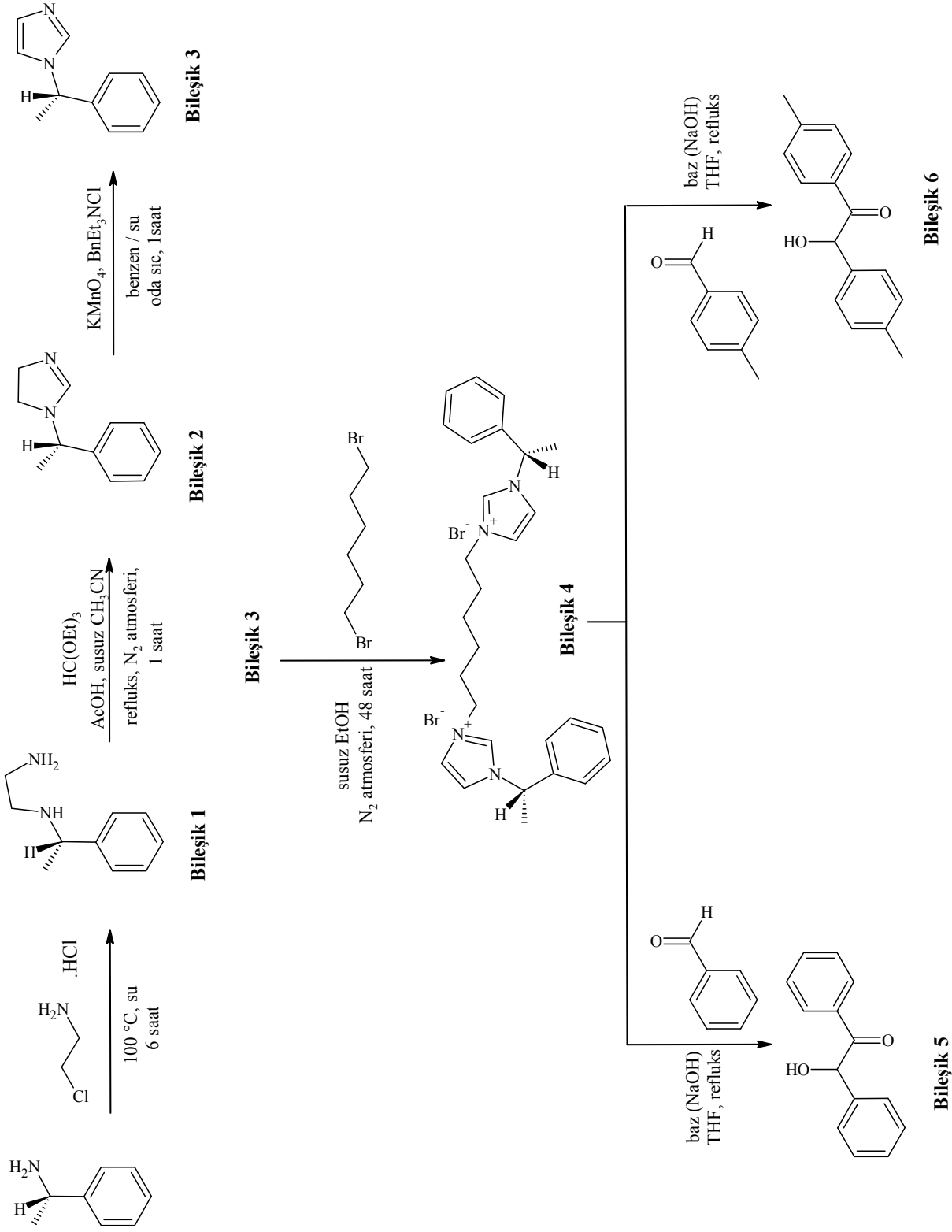
### 3.2.1 Kuru Etanol Hazırlanması

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

3L'lik balona 2- 2,25 L etanol konur, içerisine fırında yeni kurutulup desikatörde soğutulmuş 500 g kalsiyum oksit eklenir. Üzerine kalsiyum klorürlü bir kurutma başlığı takılmış geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldıktan sonra bir gece bekletilir. Soğutucuya bir sıçrama başlığı takılarak etanol destillenir, bu sırada sistemin çıkışına kurutma başlığı takılmalıdır. İlk 20 mL'si atılarak toplanan destilat ağzı sıkı kapanan şişede saklanmalıdır (Perrin vd., 1980).

### 3.2.2 Kuru Asetonitril Hazırlanması

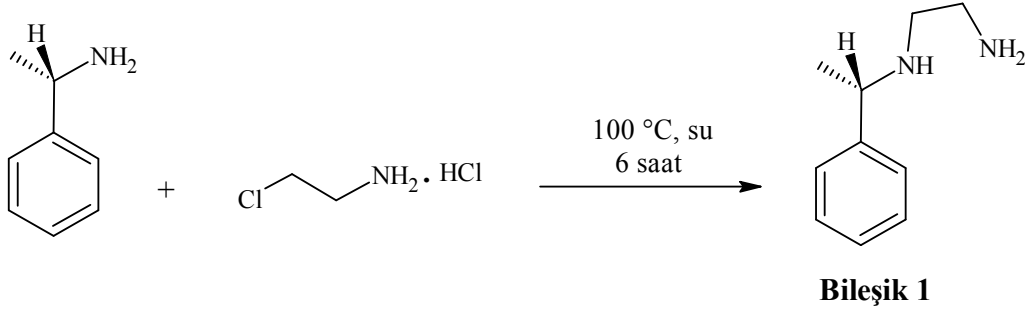
Kuru asetonitril hazırlanmasında susuz  $\text{CaSO}_4$  ya da  $\text{CaCl}_2$  gibi kurutucu ajanlar verimli olmadığından asetonitril 4A moleküler sieve kullanılarak kuru hale getirilmiştir (Perrin vd., 1980).



Şekil 3.1 Dikatyonik kiral imidazolyum tuzunun hazırlanması ve reaksiyon ürünlerinin toplu gösterimi

### 3.3 Kiral Dikatyonik İmidazolyum Tuzunun Hazırlanması

#### 3.3.1 N- [(1S)-Feniletil]etan-1,2-diamin Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>)



2-Kloroetilamin hidroklorür (5 g, 43.1 mmol), 8 mL suda çözüldü ve 3-4 olan pH değeri pH 8 olana kadar doymun K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisinden damla damla ilave edildi. Elde edilen serbest amin çözeltisine (S)- $\alpha$ -metilbenzilamin (11.0 ml, 85.8 mmol, 2 ekv) damla damla eklenerek 100 °C de 3 saat boyunca karıştırıldı. Katma işlemleri tamamlandıktan sonra, 3 saat daha aynı koşullarda karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi TLC kontrolüyle takip edildi (etil asetat). Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Daha sonra kuvvetlice karışmakta olan karışıma % 25 KOH çözeltisi (8 mL) ve CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) ilave edildi. Sulu faz (pH 8), KOH pelletleri yardımıyla bazik hale getirildi (pH 10) ve organik faz dekantasyon ile ayrıldı. Sulu faza CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile (3 x 100 mL) ekstraksiyon işlemi uygulandı. Organik fazlar birleştirildi ve susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü ve çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürüne, nötral Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> kullanılarak kolon kromatografisi uygulandı. Reaksiyona girmeyen kirale amin etil asetat yürütücü sistemi kullanılarak uzaklaştırıldı. Kirale aminin tükendiği TLC kontrolüyle belirlendikten sonra, çözücü sisteminin polaritesi metanol ile artırılarak renksiz sıvı halindeki **Bileşik 1** saf olarak elde edildi (Ge'nisson vd., 2005).

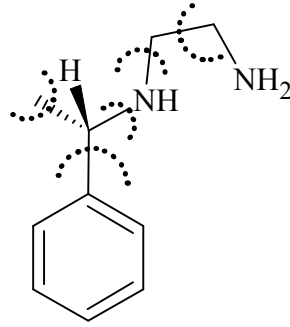
Verim % 45

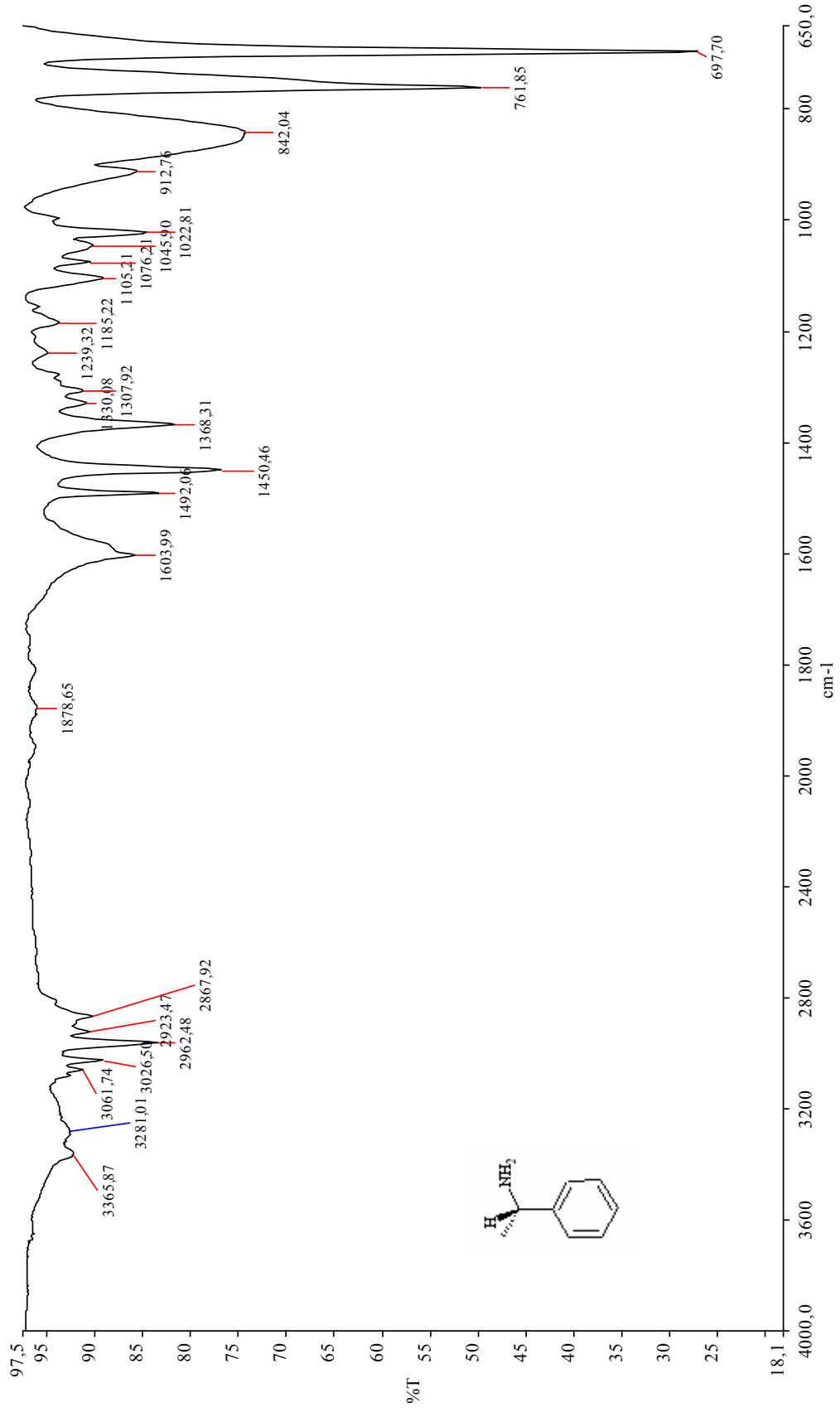
### 3.3.1.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (Atr):**  $\nu = 3346$  ve  $3270$  (N-H ve  $\text{NH}_2$  gerilimleri),  $3058$  ve  $3026$  (aromatik,  $=\text{C-H}$  gerilimleri),  $2970$ ,  $2921$  ve  $2865$  (alifatik, C-H gerilimleri),  $1550$  ( N-H düzlem içi eğilimi),  $1453$ ,  $1403$  ve  $1373$  (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri),  $698$  ve  $763$  (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$

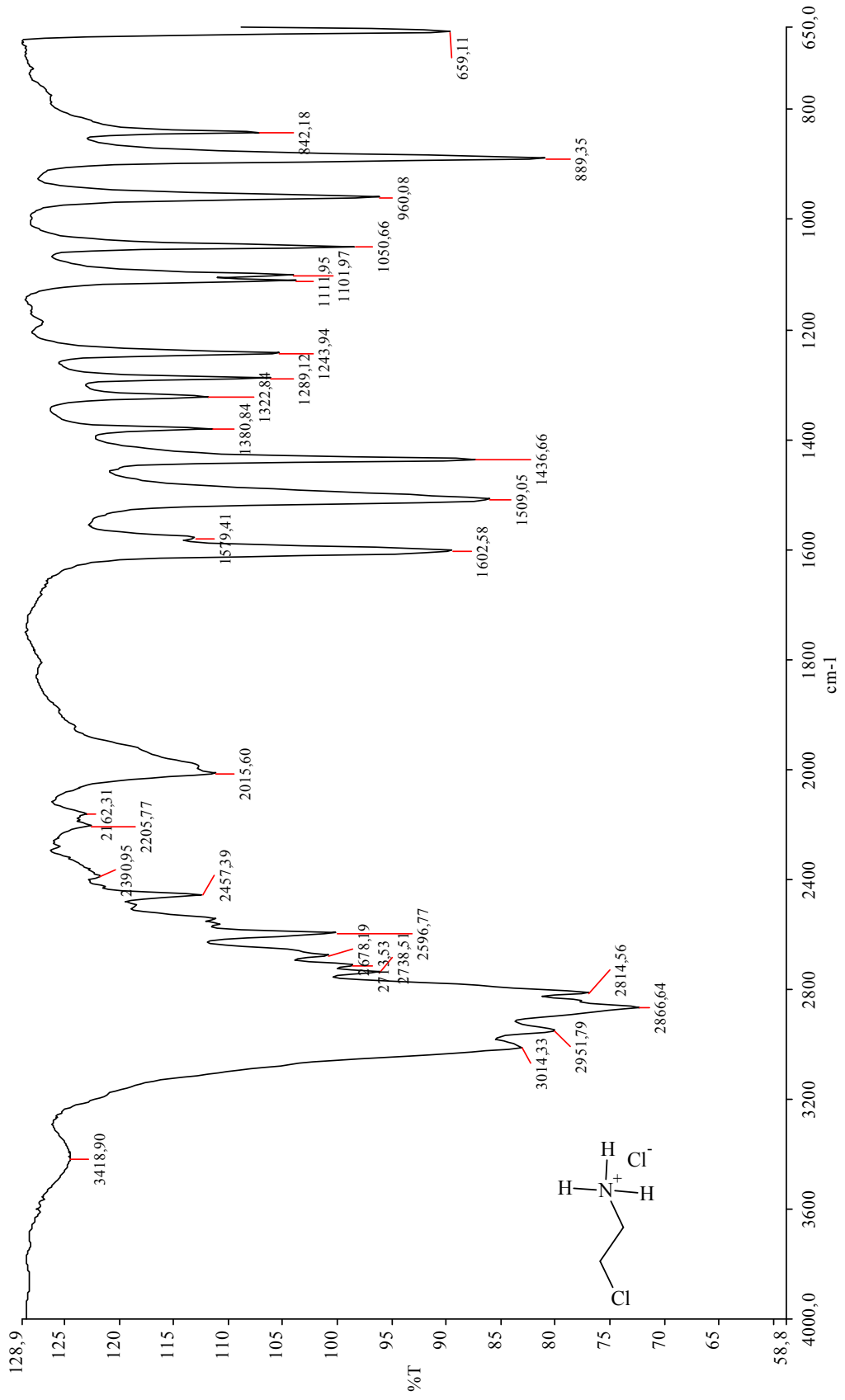
**GC-MS (Etilasetat):** 13.80 dakika

**MS (EI, 70 eV)  $m/z$  :**  $164$  ( $\text{M}^+$ ),  $149$  ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ),  $134$  ( $\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{N}$ ),  $120$  ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_6\text{N}$ ),  $105$  ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_7\text{N}_2$ ),  $77$  ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

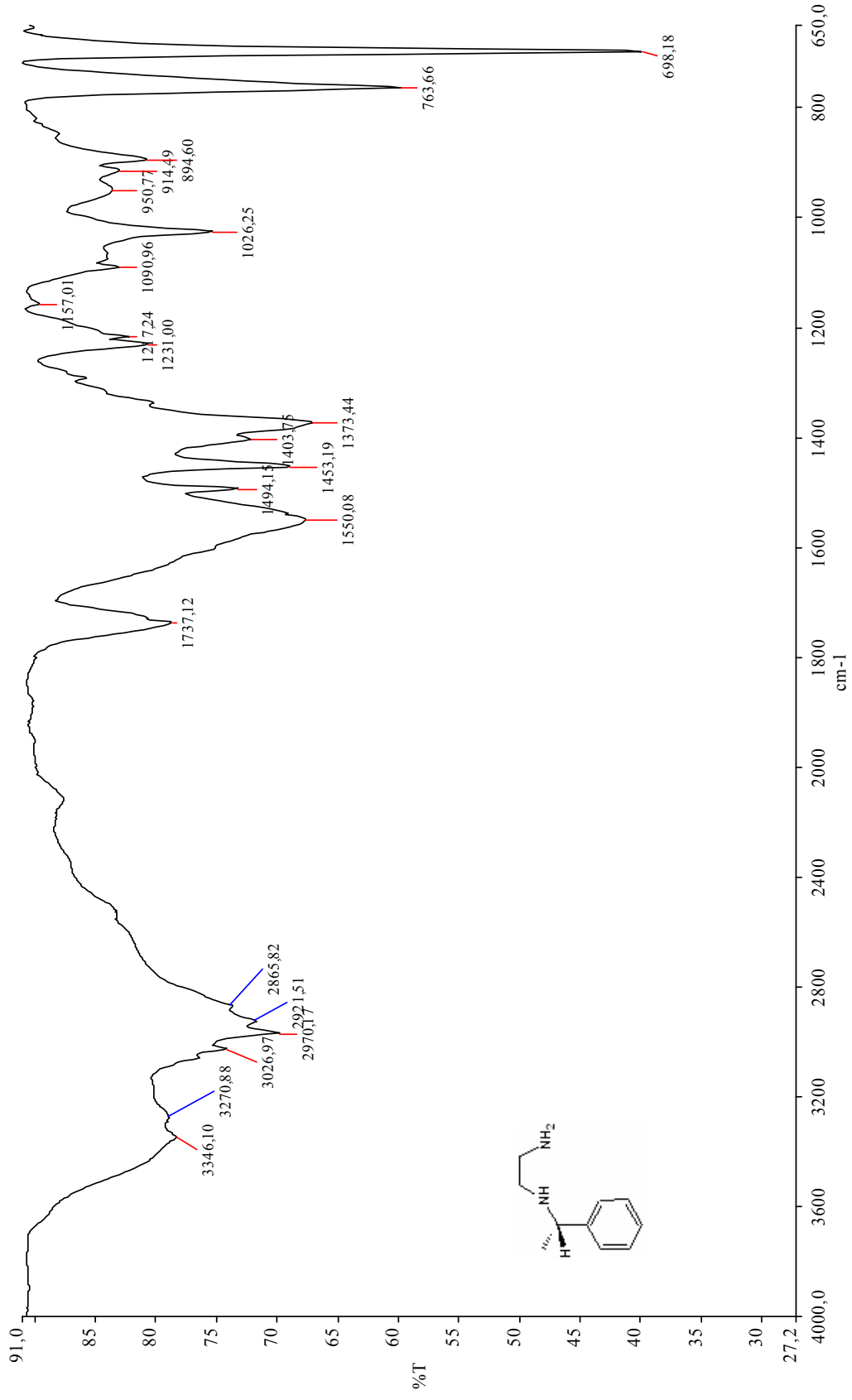




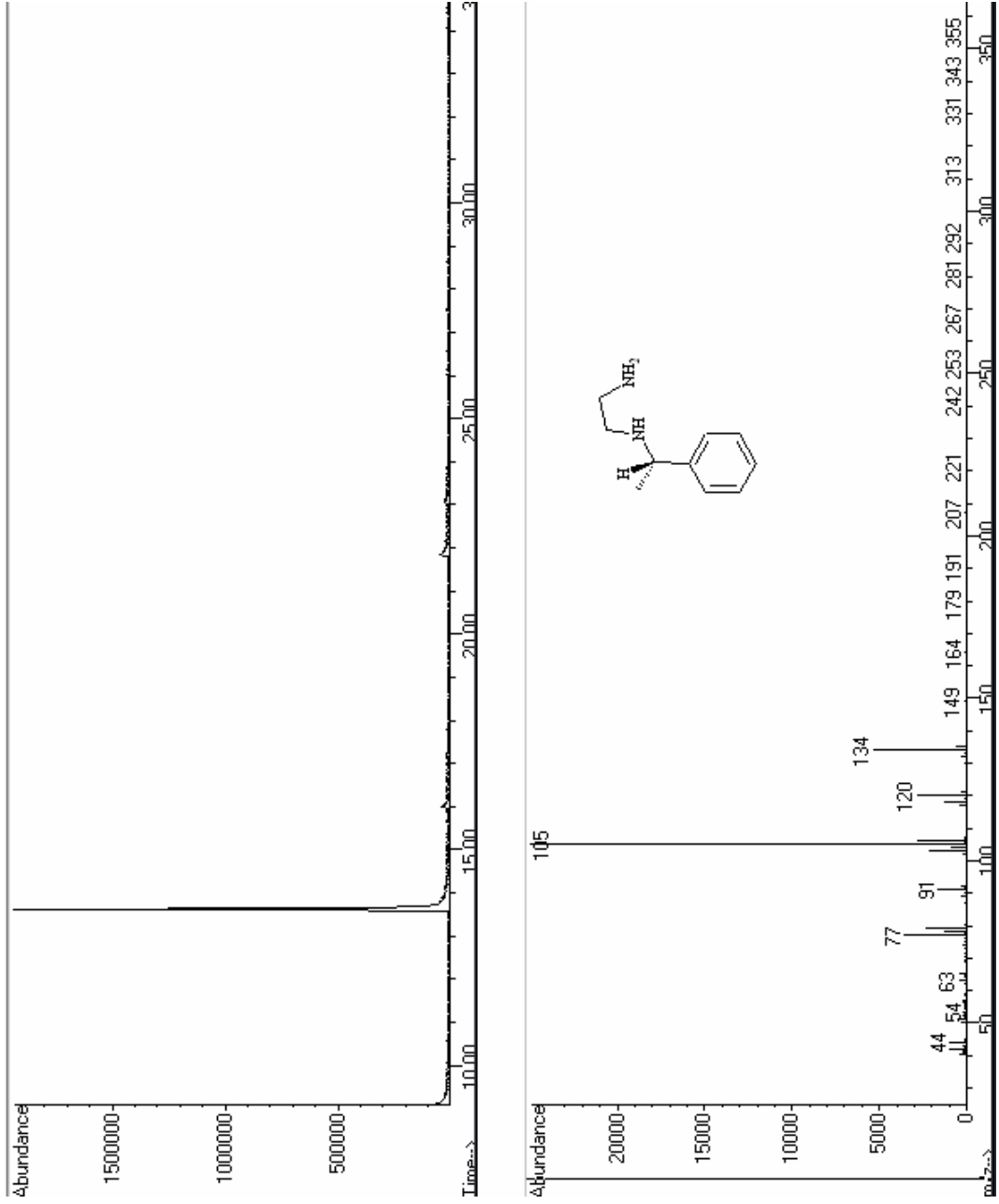
Şekil 3.2 (S)- $\alpha$ -Metilbenzilamin'in FTIR (Atr) spektrumu



Şekil 3.3 2-Kloroetilamin hidroklorür'ün FTIR (Atr) spektrumu



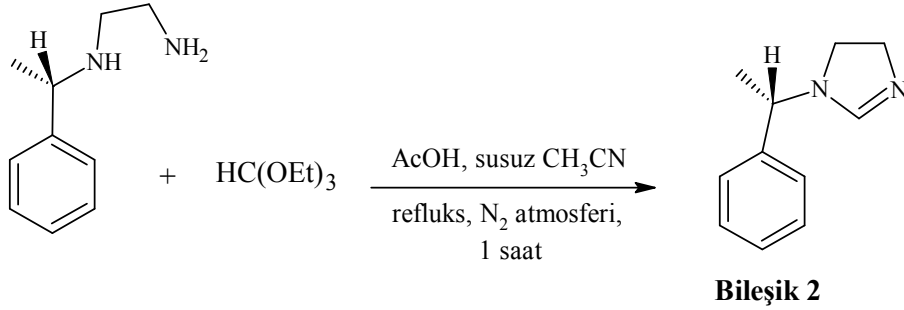
Şekil 3.4 Bileşik 1'in FTIR (Atr) spektrumu



Şekil 3.5 Bileşik 1'in GC-MS spektrumu



### 3.3.2 1-[(1*S*)-1-Feniletil]-4,5-dihidro-1*H*-imidazol Sentezi (**Bileşik 2**, C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>)



Diamin (**Bileşik 1**) (2 g, 12.2 mmol), trietilortoformiyat (2.2 mL, 12.9 mmol, 1.06 ekv) ve asetik asit (0.74 mL, 12.9 mmol, 1.06 ekv) karışımı azot atmosferi altında susuz CH<sub>3</sub>CN içerisinde 1 saat reflüks edildi. Reaksiyonun tamamlandığı TLC kontrolüyle belirlendikten sonra (etil asetat), karışım oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çözücüsü uzaklaştırılarak konsantre hale getirildi ve % 40 KOH çözeltisiyle (6 mL) muamele edilerek CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 40 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek KOH pelletleri üzerinde kurutuldu, süzüldü ve çözücü uzaklaştırıldı. Renksiz sıvı halindeki **Bileşik 2** ham ürün olarak elde edildi (Ge'nisson vd., 2005).

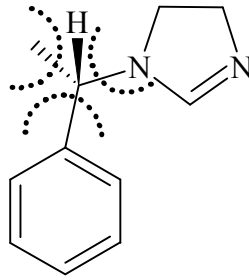
Verim % 90

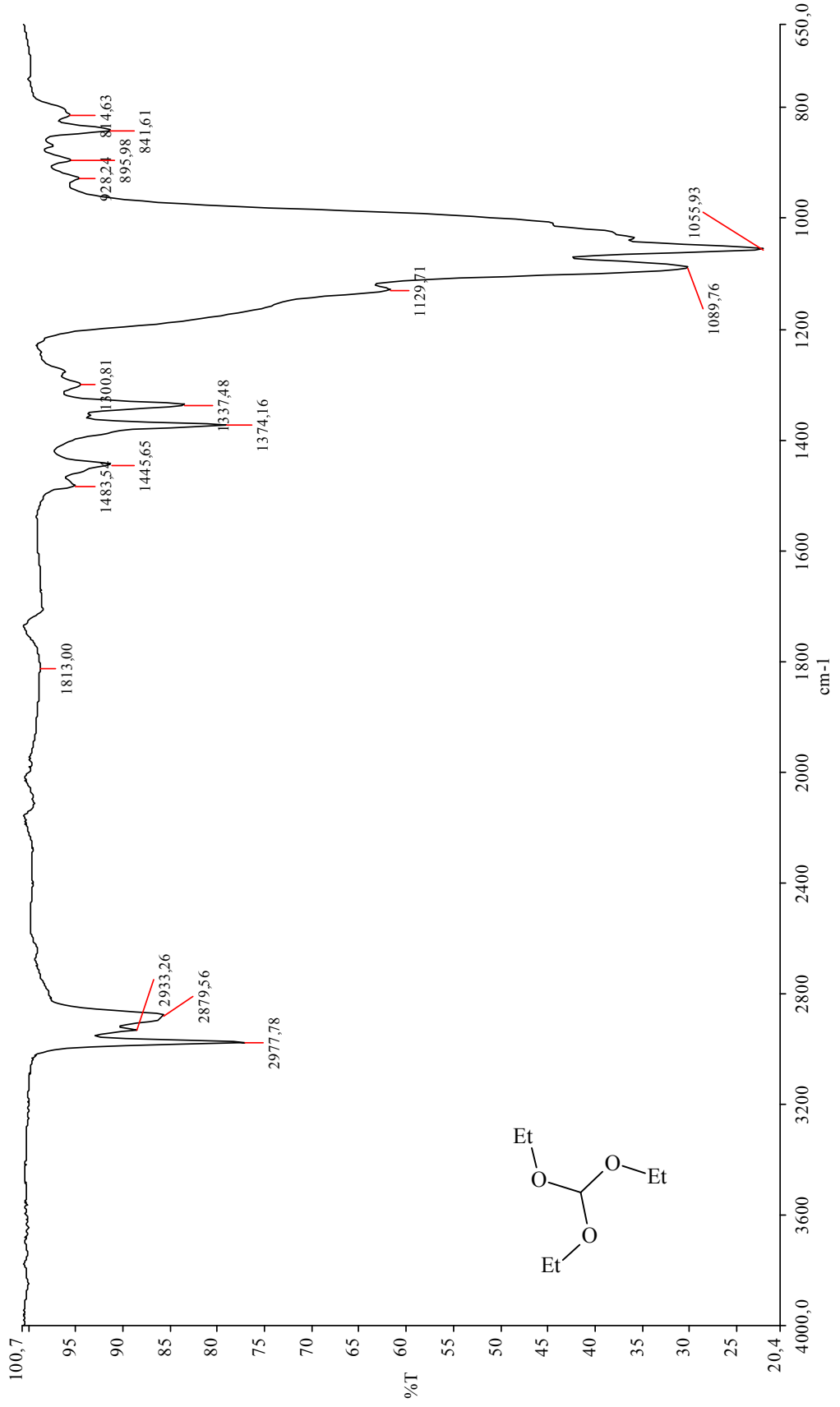
### 3.3.2.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (Atr):**  $\nu = 3060$  ve  $3027$  (aromatik, =C-H gerilimleri),  $2969$ ,  $2926$  ve  $2869$  (alifatik, C-H gerilimleri),  $1651$  (C=N gerilimi),  $1601$  ve  $1583$  (aromatik, C=C gerilimleri),  $1492$ ,  $1448$  ve  $1375$  (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri),  $756$  ve  $696$  (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

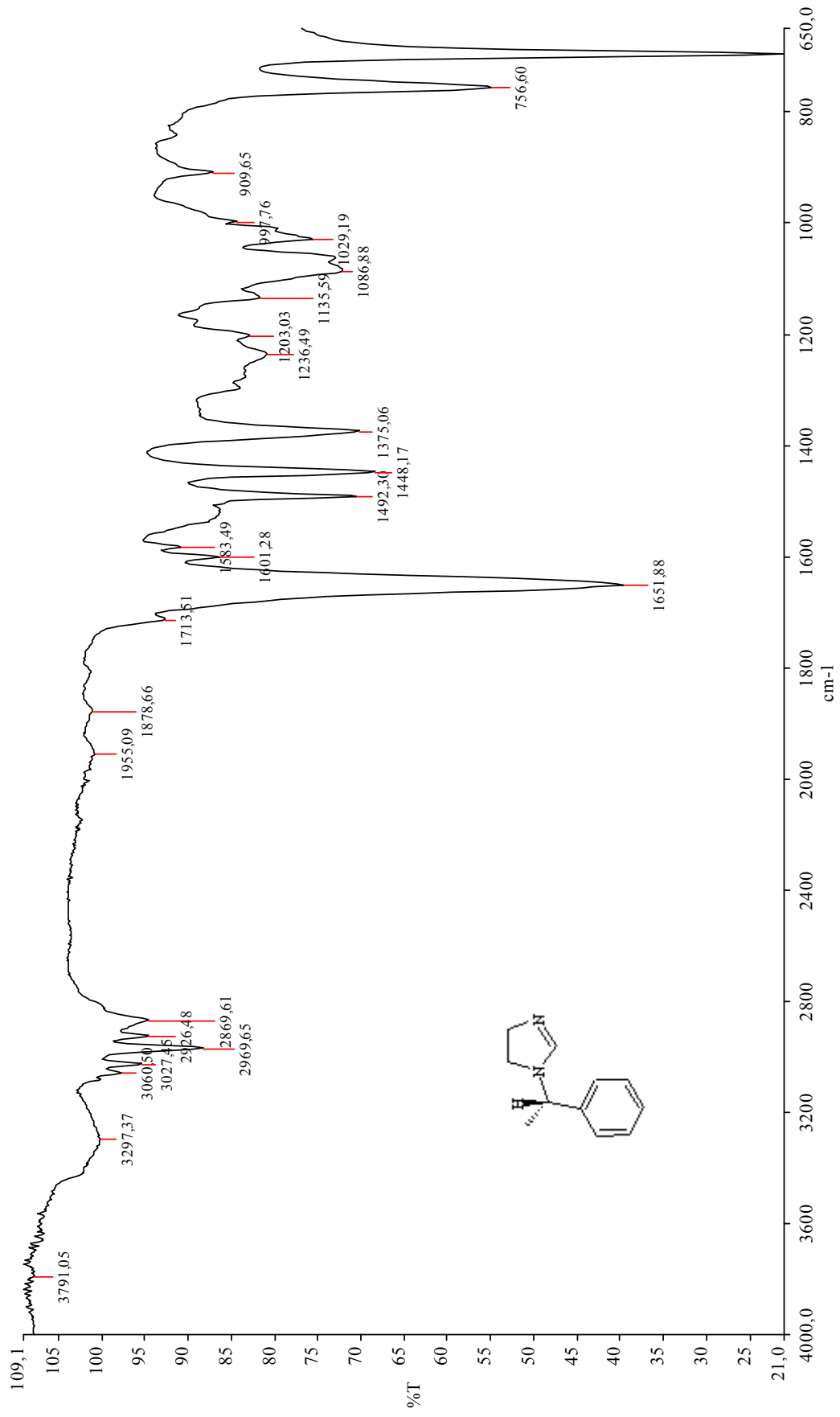
**GC-MS (Etil asetat) :** 18.40 dakika

**MS (EI, 70 eV)  $m/z$  :** 174 ( $M^+$ ), 159 ( $M^+ - \text{CH}_3$ ), 105 ( $M^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{N}_2$ ), 77 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

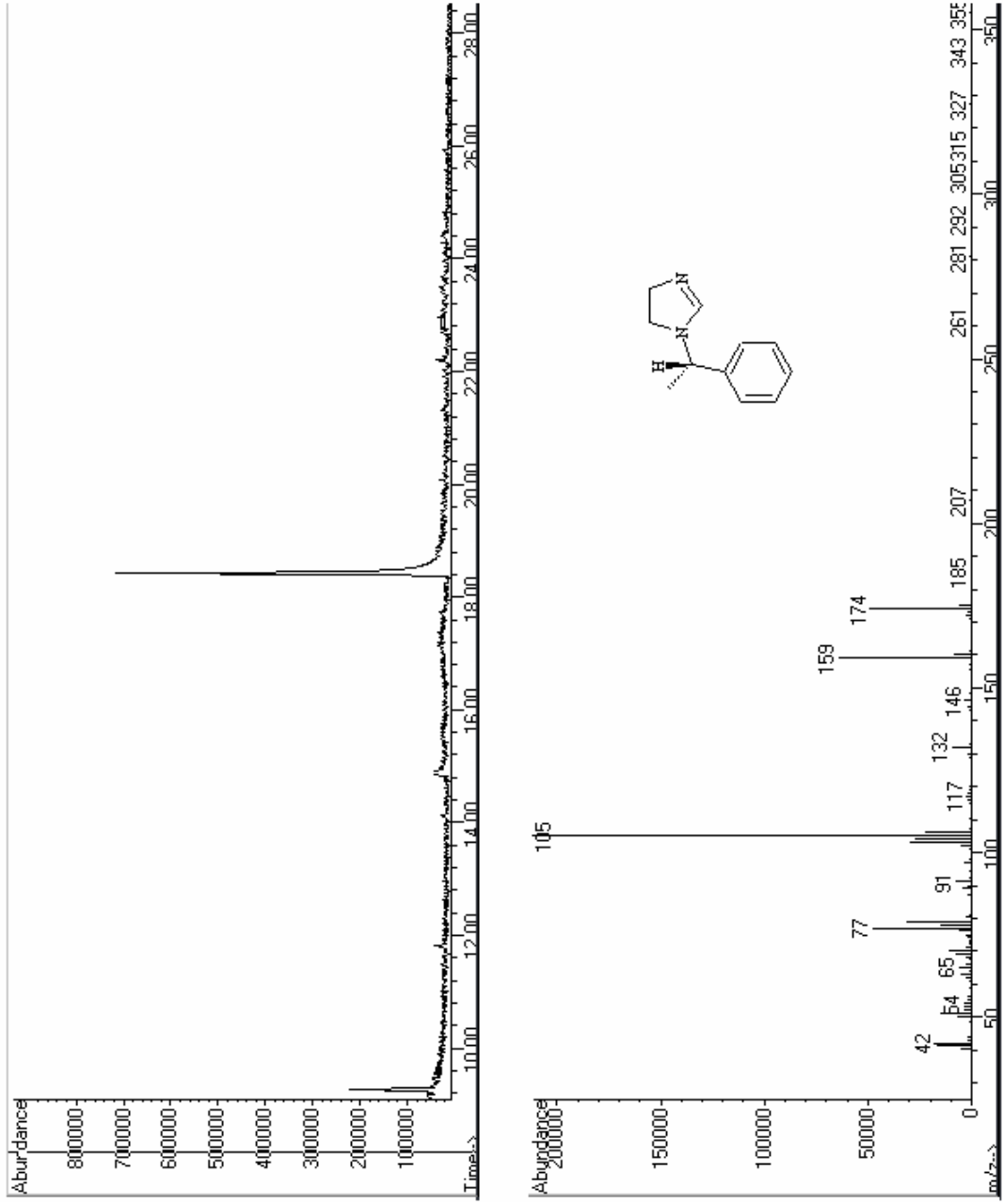




Şekil 3.6 Trietilortoformiyat'ın FTIR (Atr) spektrumu

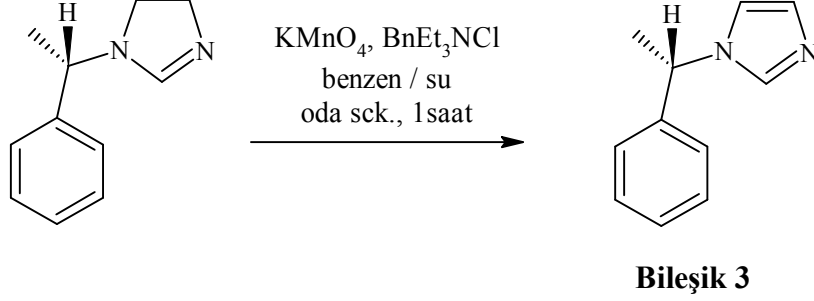


Şekil 3.7 Bileşik 2'nin FTIR (Atr) spektrumu



Şekil 3.8 Bileşik 2'nin GC-MS spektrumu

### 3.3.3 1-[(1*S*)-1-Feniletıl]-1*H*-imidazol Sentezi (**Bileşik 3**, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>)



Benzen (6 mL) içerisinde çözülmüş dihidroimidazol (**Bileşik 2**) (0.198 g 1.14 mmol), suda (12 mL) çözülmüş KMnO<sub>4</sub> ( 0.27 g , 1.71 mmol, 1.5 ekv) ve benziltriethylamonyum klorür (0.0125 g)'den oluşan bifazik sistem oda sıcaklığında 1 saat boyunca kuvvetlice karıştırıldı. TLC kontrolünden sonra (etil asetat), doymun Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3 mL) çözeltisi kullanılarak reaksiyona girmeyen KMnO<sub>4</sub> uzaklaştırıldı. Celite üzerinden süzmeden önce CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile seyreltildi. Süzüldü, Celite üzerinde kalan katı kısım su ve diklorometanla yıkandı. Organik kısım ayrıldı, NaCl çözeltisi ile muamele edildi, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Ham ürün kolon kromatografisi (etil asetat) yöntemiyle saflaştırılarak sarı sıvı halindeki **Bileşik 3** saf olarak elde edildi (Ge'nisson vd., 2005).

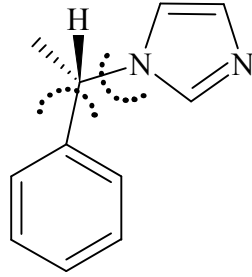
Verim % 59

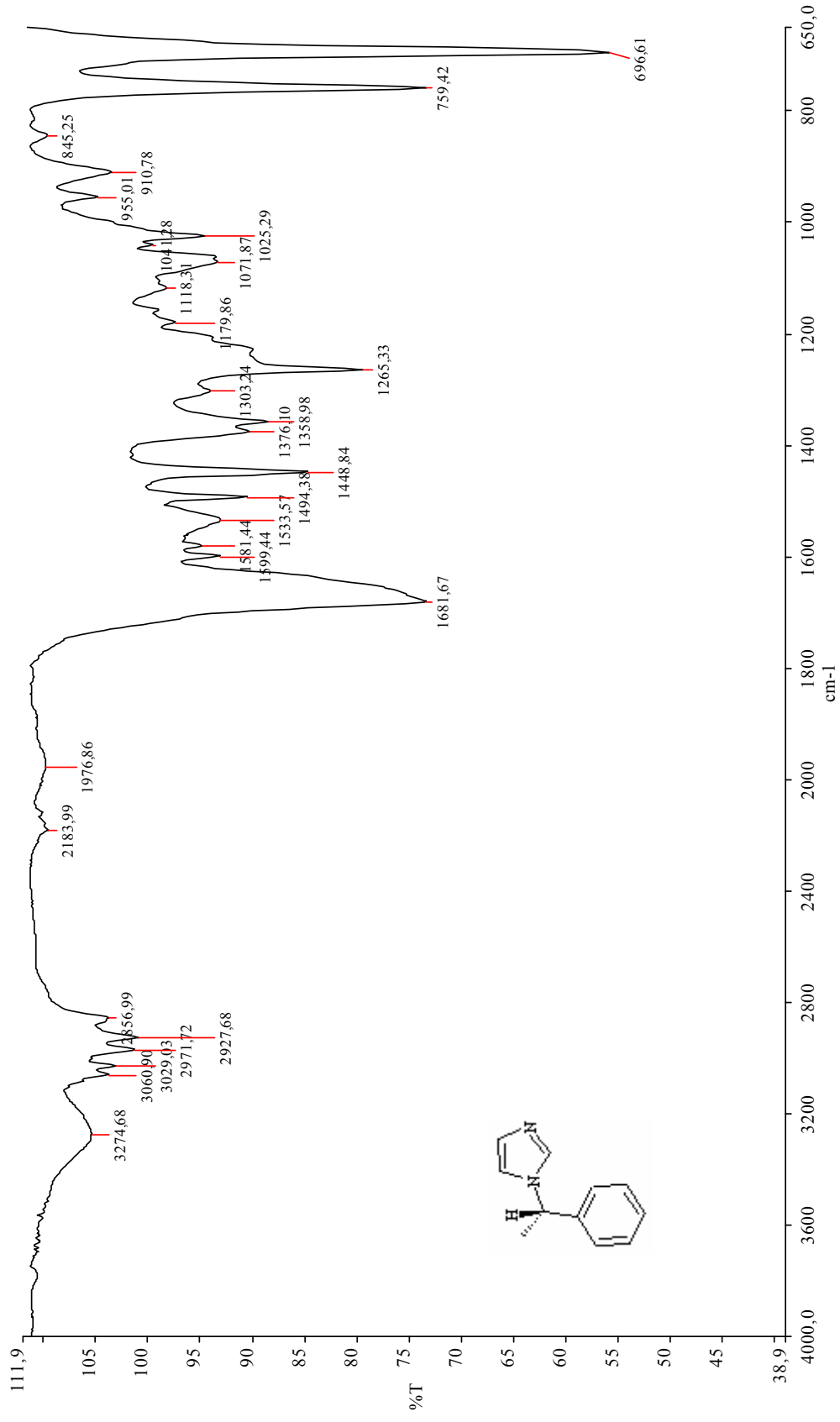
### 3.3.3.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (Atr):**  $\nu = 3060$  ve  $3029$  (aromatik, =C-H gerilimleri),  $2971$ ,  $2927$  ve  $2856$  (alifatik, C-H gerilimleri),  $1681$  (C=N gerilimi),  $1599$ ,  $1581$  ve  $1533$  (aromatik, C=C gerilimleri)  $1494$ ,  $1448$  ve  $1376$  (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri),  $759$  ve  $696$  (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

**GC-MS (Etil asetat) :** 19.18 dakika

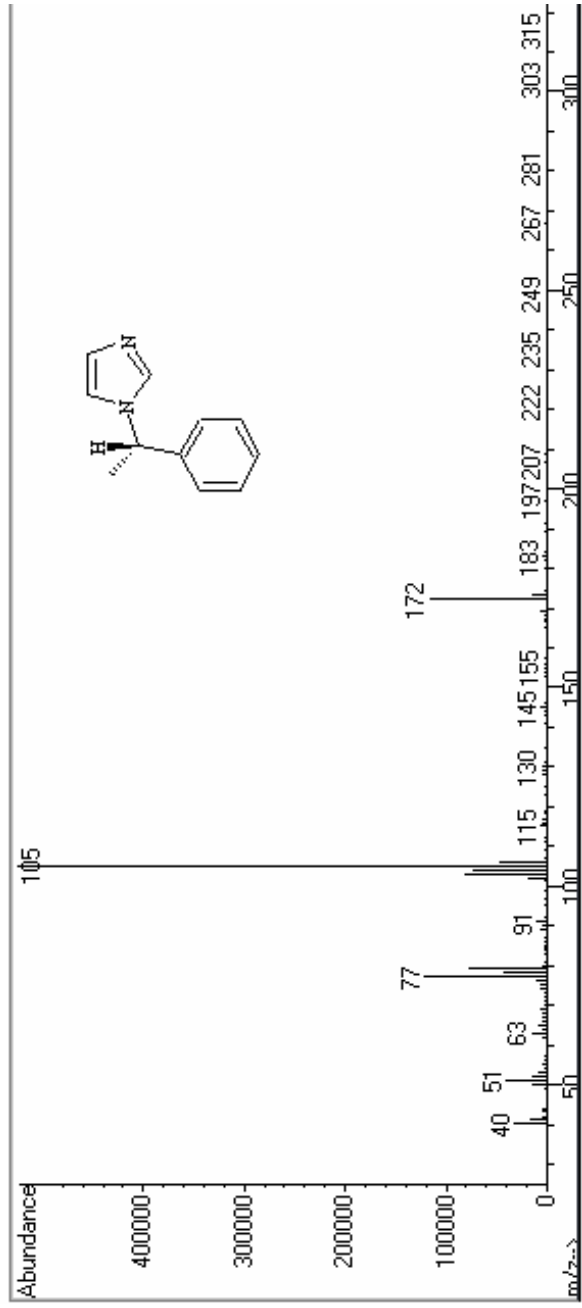
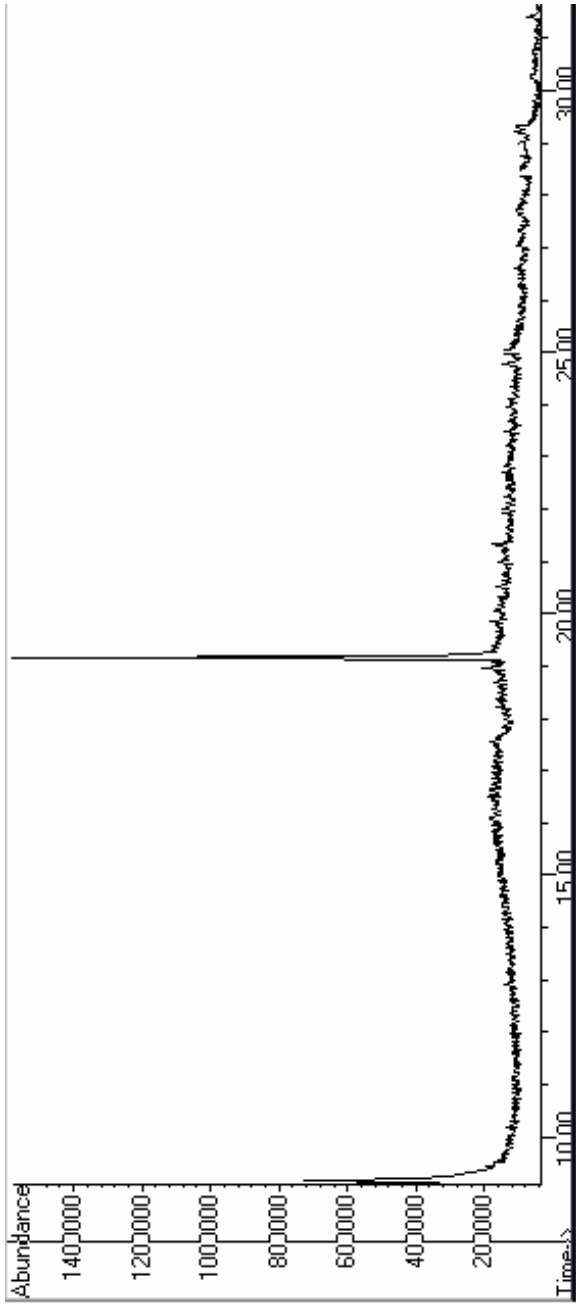
**MS (EI, 70 eV)  $m/z$  :**  $172$  ( $M^+$ ),  $105$  ( $M^+ - C_3H_3N_2$ ),  $77$  ( $C_6H_5$ ).





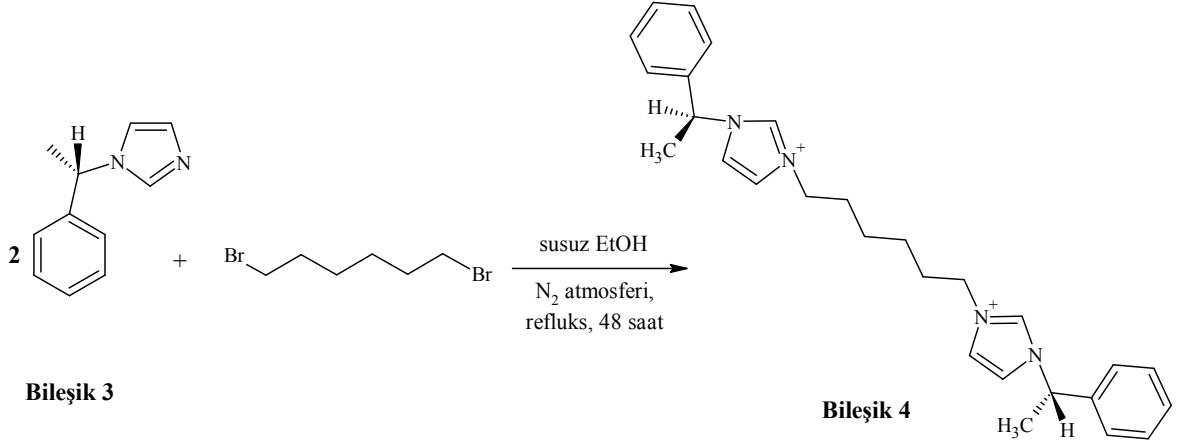
Şekil 3.9 Bileşik 3'ün FTIR (Atr) spektrumu





Sekil 3.10 Bilesik 3'ün GC-MS spektrumu

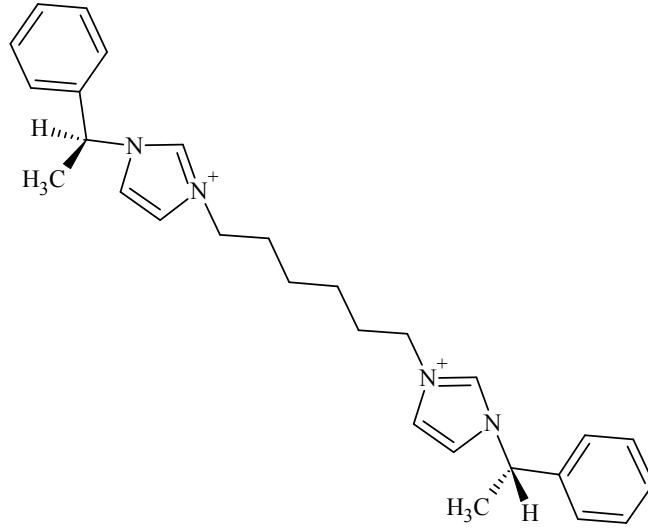
**3.3.4 1,6-Bis(3-(1S)-1-feniletilimidazolyum-1-il)hekzan Dibromür Sentezi (Bileşik4, C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>)**



**Bileşik 3** (0.11 g, 0.633 mmol, 2 ekv) ile 1,6-dibromobutan (77.1 mg, 0.316 mmol) azot atmosferi altında ve susuz etanol içerisinde 48 saat kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi TLC kontrolüyle takip edildi (etil asetat/n-hekzan 2:1). Karışımdan çözücünün uzaklaştırılması ile ham ürün **Bileşik 4** izole edildi.

Verim % 68, sarı viskoz yağ

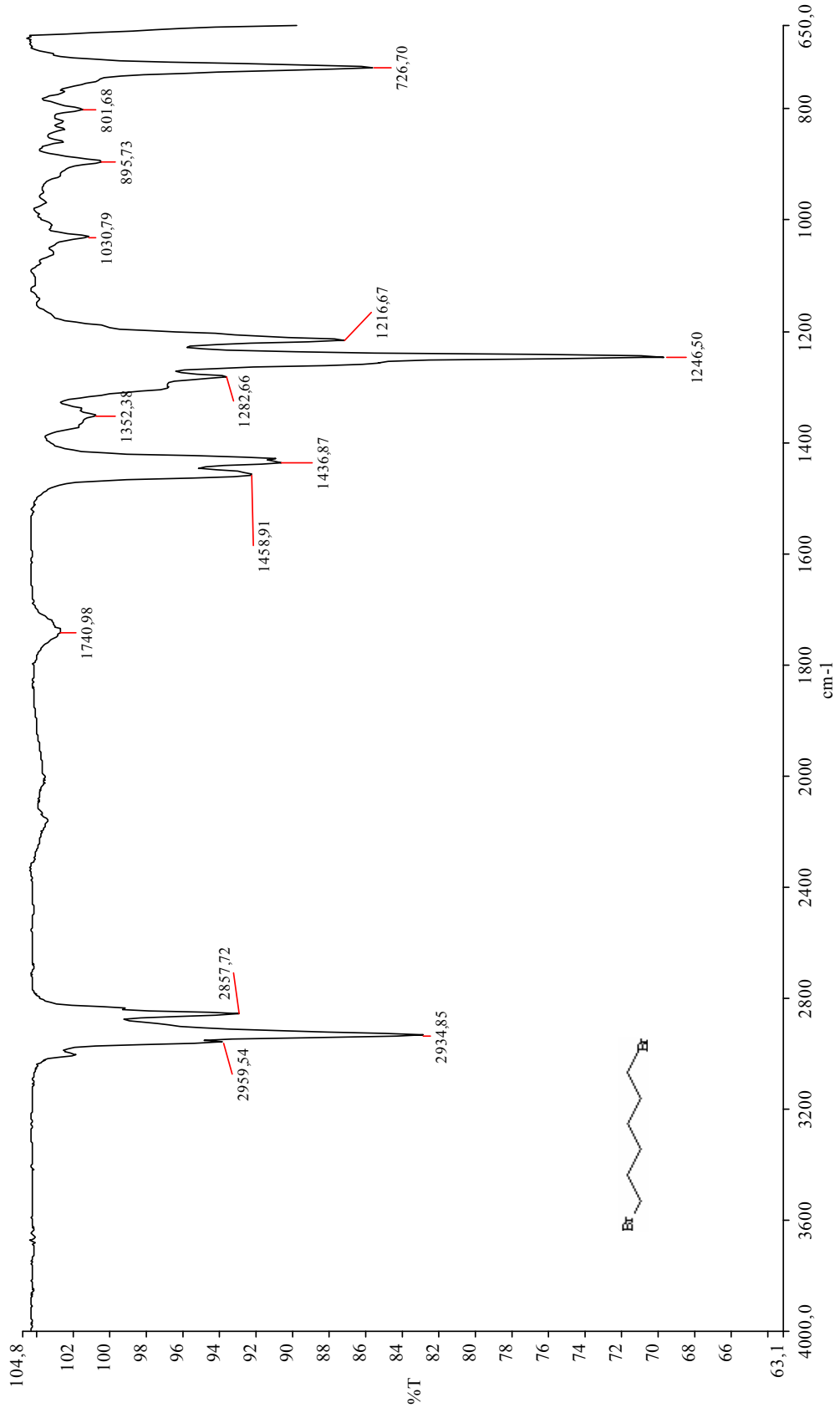
### 3.3.4.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri



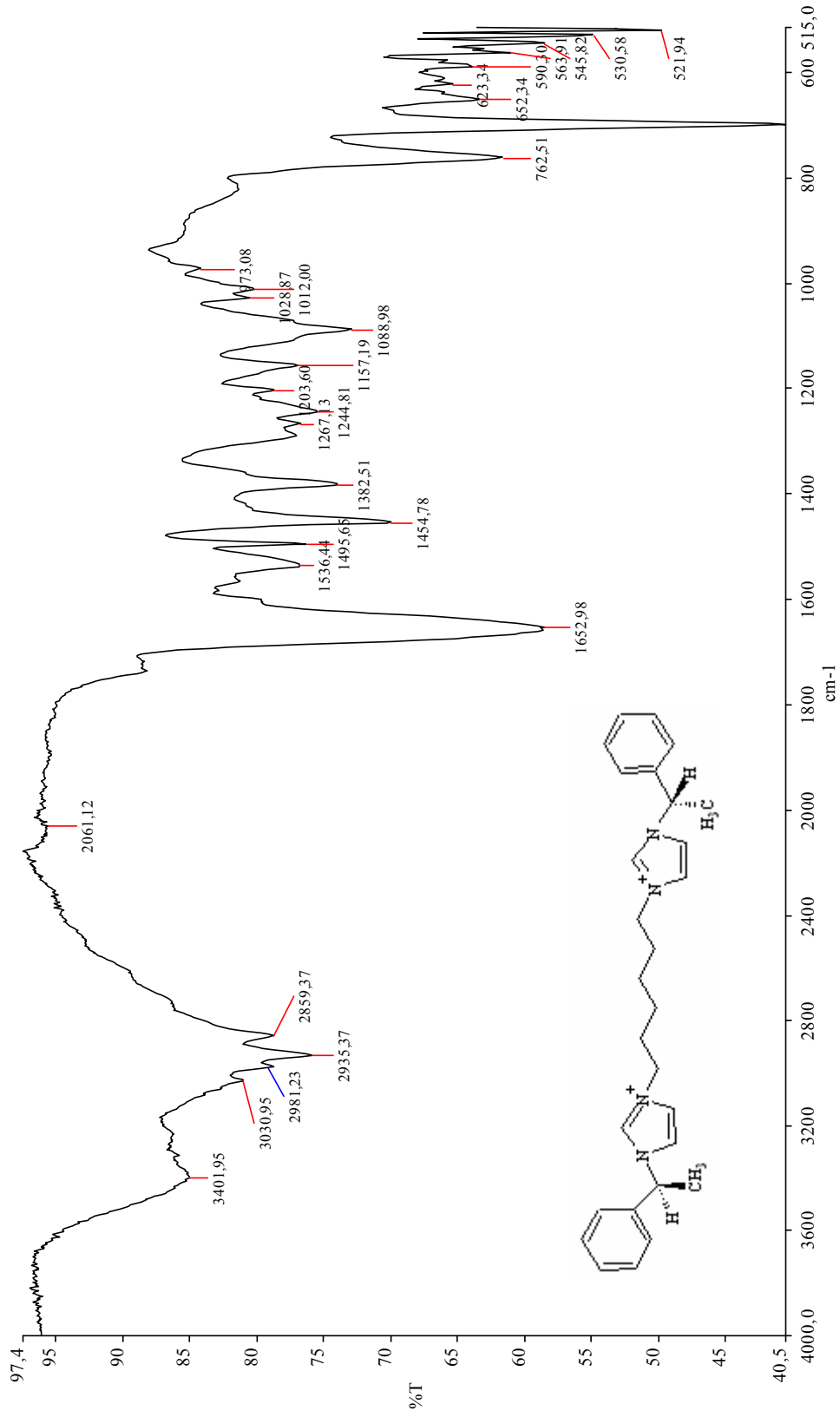
**FTIR (Atr):**  $\nu = 3030$  (aromatik, =C-H gerilimi), 2981, 2935 ve 2859 (alifatik, C-H gerilimleri), 1652 (C=N gerilimi), 1536 ve 1495 (aromatik, C=C gerilimleri), 1454 ve 1382 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 762 ve 699 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):**  $\delta = 1.32\text{-}1.41$  (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.79-1.97 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4.22-4.27 (m, 4H, N- $\text{CH}_2$ ), 5.78-5.83 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H, CH), 7.28-7.47 (m, 10H, aromatik), 7.53 (bs, 2H, aromatik), 7.64 (bs, 2H, aromatik), 9.07 (s, 2H, aromatik) ppm.

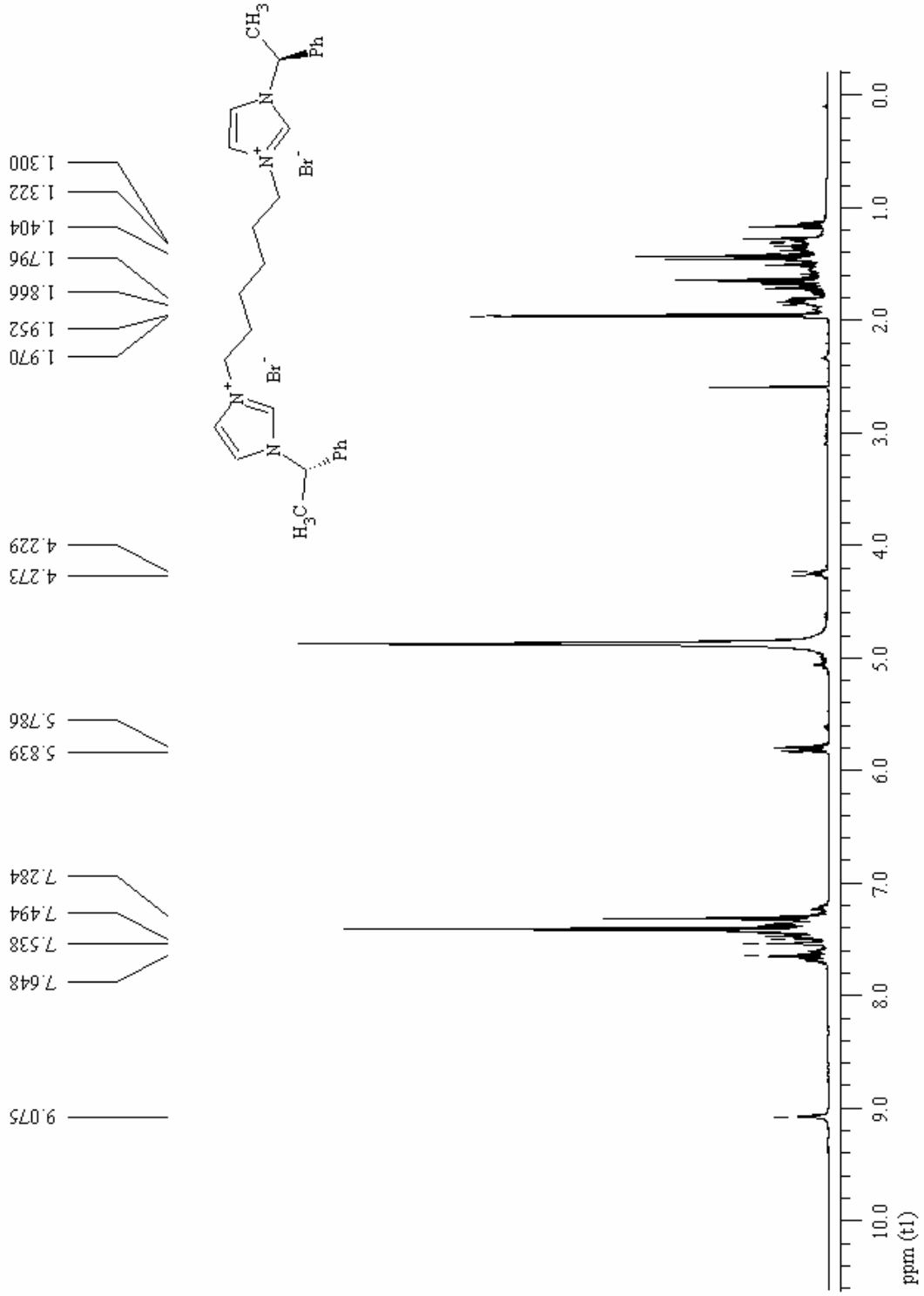
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -131,11^\circ$  (c = 9.0,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )



Şekil 3.11 1,6-Dibromoheksan'ın FTIR (Atr) spektrumu



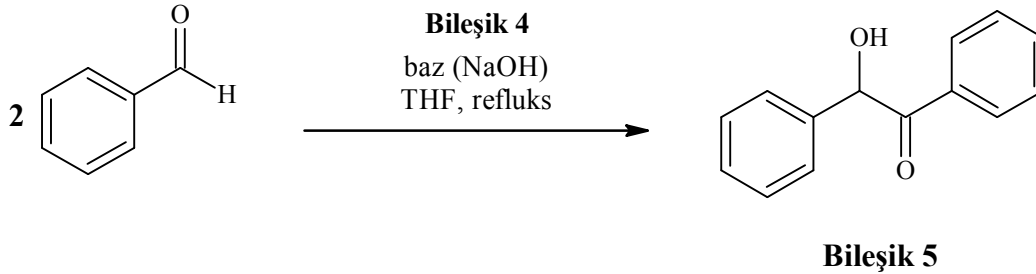
Şekil 3.12 Bileşik 4'ün FTIR (Atr) spektrumu



Şekil 3.13 Bileşik 4'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

### 3.4 Bileşik 4 Katalizörlüğünde Açıloin Kondenzasyonu

#### 3.4.1 Bileşik 4 Katalizörlüğünde Benzaldehit'in Kondenzasyonu (Bileşik 5, C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>)



Benzaldehit ( 0.25 g) ile **Bileşik 4** (% 1 mol), % 50'lik NaOH çözeltisinden molce % 20'lik (0.151 g) bir miktar ilave edilerek THF içerisinde reflux edildi. Reaksiyonun ilerleyişi TLC kontrolü ile takip edildi (etil asetat/n-hekzan 1:4) ve reaksiyonun 1 saat 45 dakikada tamamlandığı saptandı. Reaksiyon sonucunda elde edilen karışıma su ilave edilerek, Bileşik 4'ün su fazına geçmesi sağlandı. Daha sonra çözelti CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL) ile ekstrakte edilerek elde edilen organik fazlar toplandı, MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün etil alkolden kristallendirildi. Saf benzoin (**Bileşik 5**) elde edildi.

Kiral tuz kullanılması ve benzoinin stereomerkez barındırması nedeniyle elde edilen benzoinin 1.1 mL kloroform ile hazırlanan çözeltisinin çevirme açısı ölçüldü, ancak kiral merkezde rasemleşme olduğu gözlemlendi.

Verim % 48, beyaz kristal, e.n 135.3-136 °C

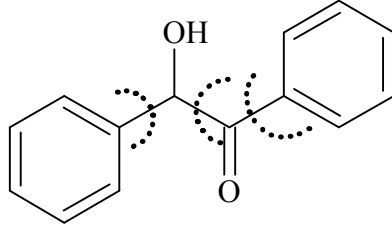
### 3.4.1.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (Atr):**  $\nu = 3406$  (OH gerilimi), 3084, 3060 ve 3029 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2933 (alifatik, C-H gerilimi), 1677 (C=O gerilimi), 1595 ve 1577 (aromatik, C=C gerilimleri), 1490, 1449 ve 1386 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1179 ve 1079 (aromatik, düzlem içi =C-H eğilimleri), 753 ve 694 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

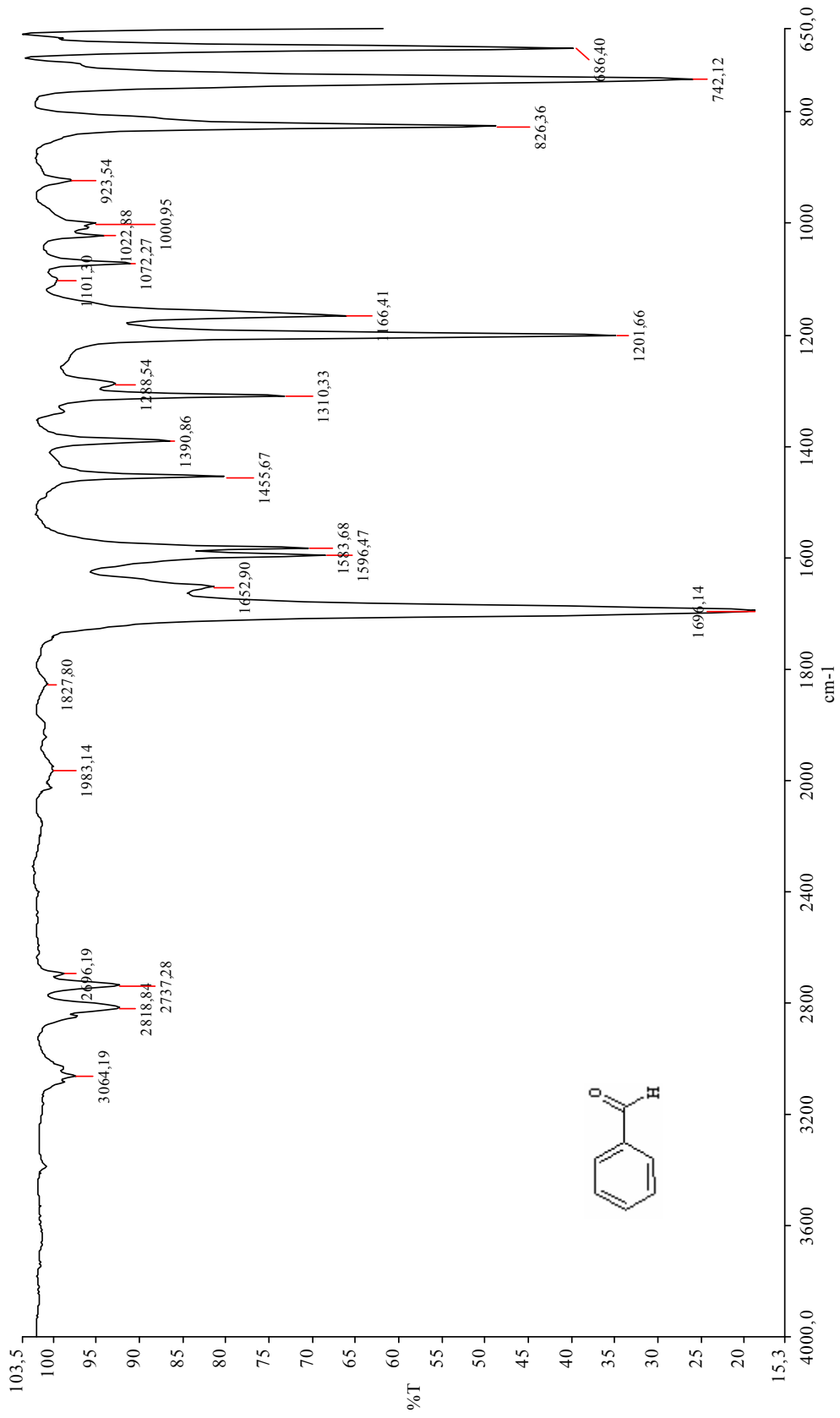
**$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 4.56$  (bs, 1H, OH), 5.95 (bs, 1H, CH), 7.27-7.39 (m, 7H, aromatik), 7.48-7.51 (m, 1H, aromatik), 7.91 (bs, 2H, aromatik) ppm.

**GC-MS (Etil asetat) :** 24.00 dakika

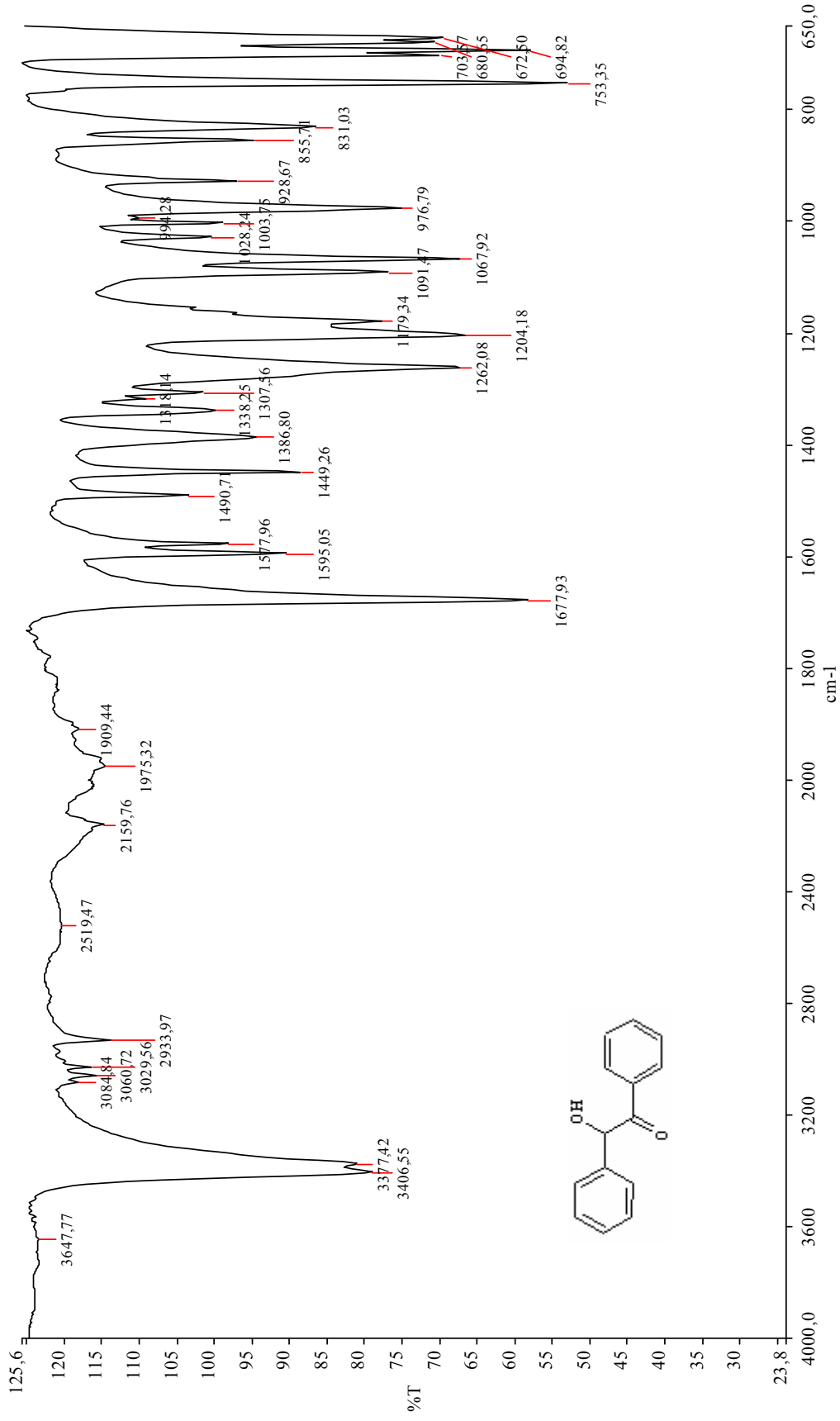
**MS (EI, 70 eV)  $m/z$  :** 212 ( $\text{M}^+$ ), 105 ( $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}$ ), 107 ( $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_5\text{O}$ ), 77 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ).



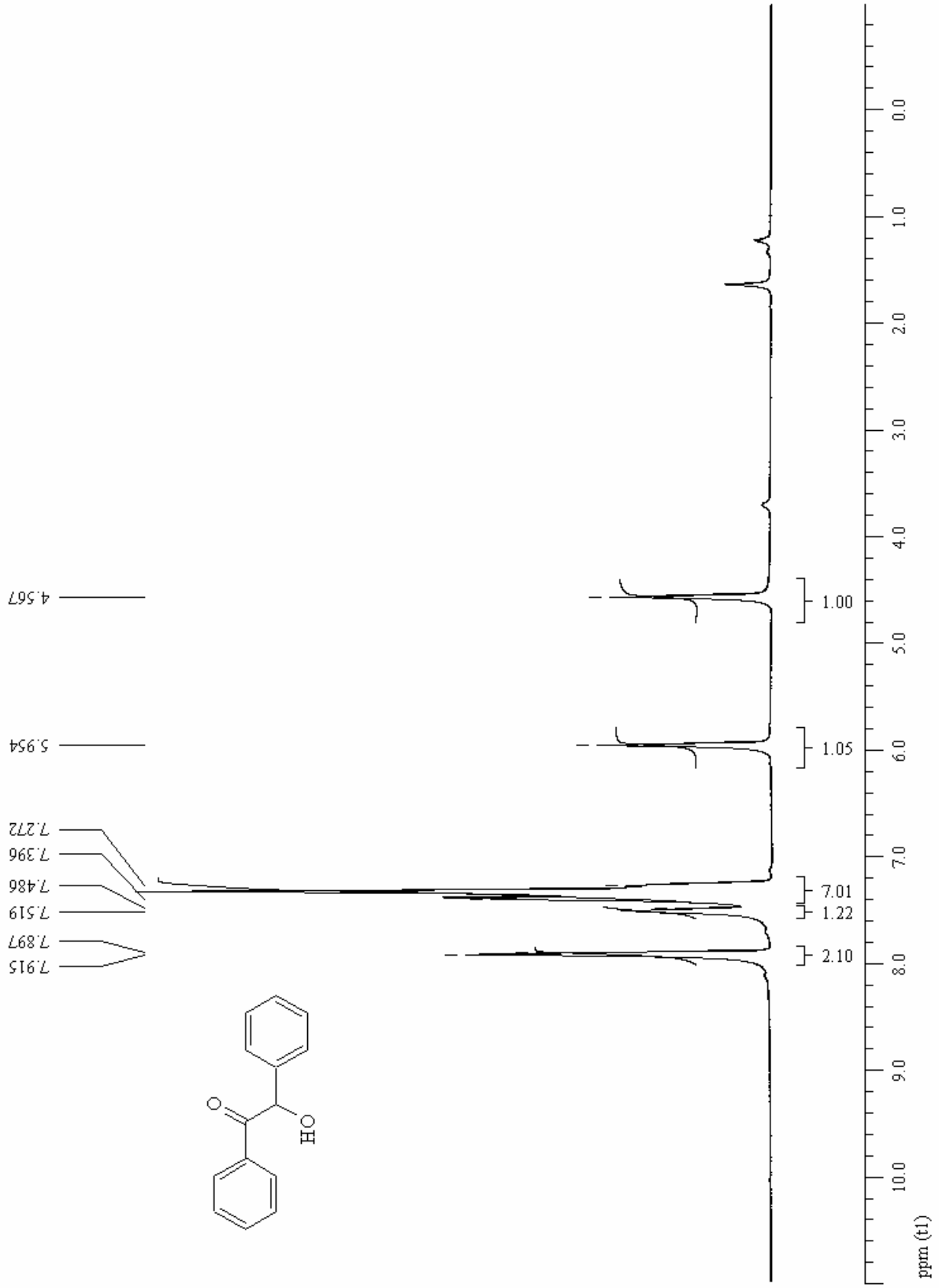


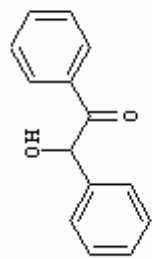
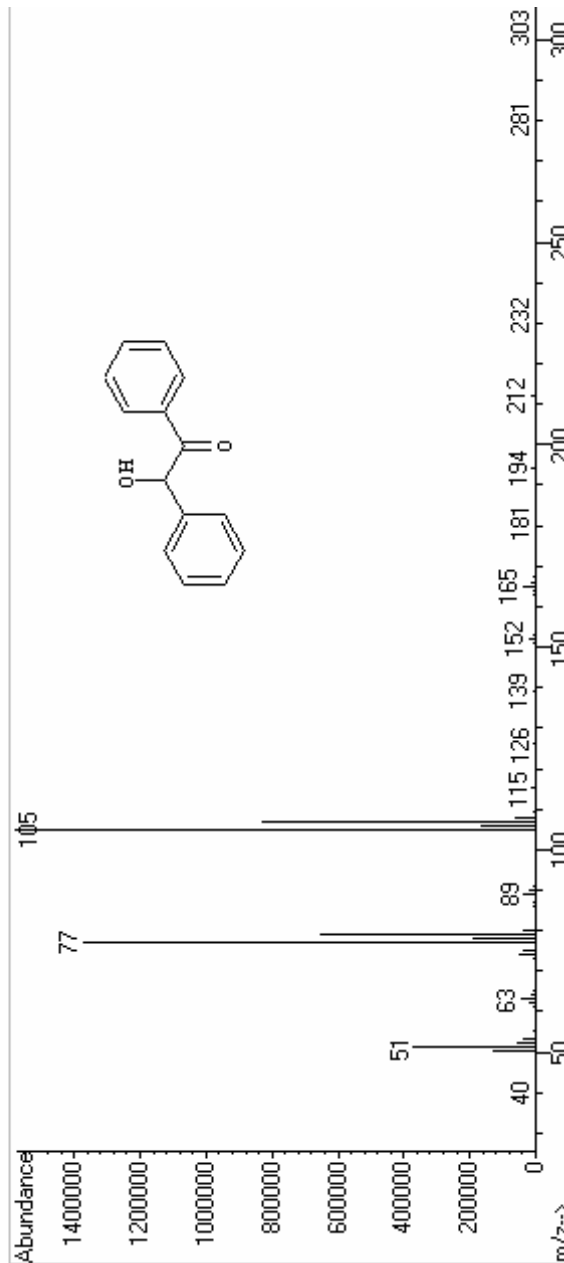
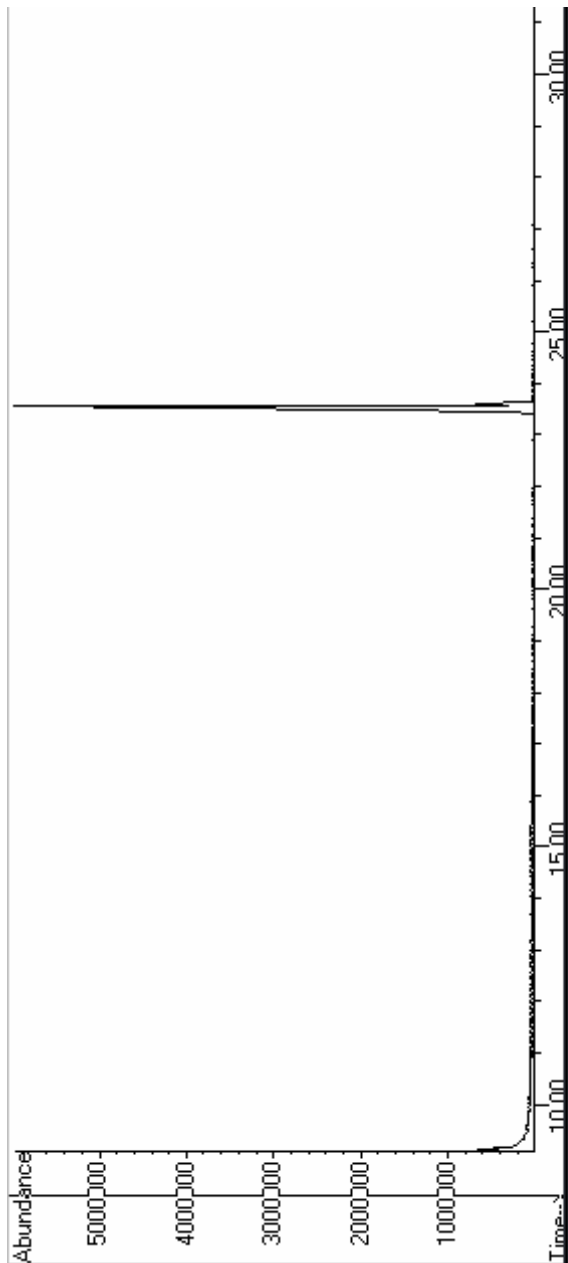


Şekil 3.14 Benzaldehit'in FTIR (Atr) spektrumu



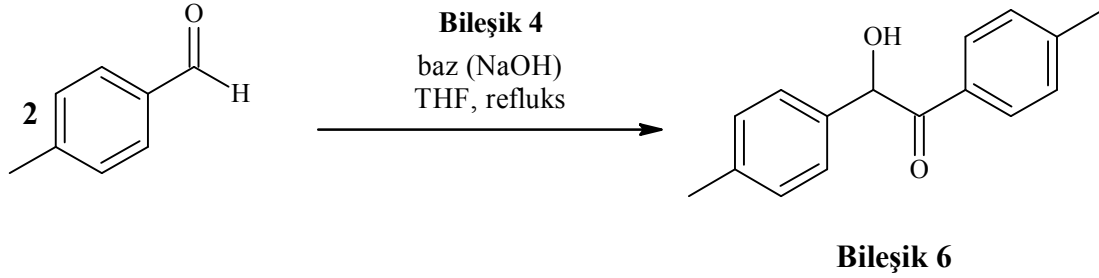
Şekil 3.15 Bileşik 5'in FTIR (Atr) spektrumu

Şekil 3.16 Bileşik 5'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



Sekil 3.17 Bilesik 5'in GC-MS spektrumu

**3.4.2 Bileşik 4 Katalizörlüğünde p-Metilbenzaldehit'in Kondenzasyonu (Bileşik 6, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>)**



p-Metilbenzaldehit (0.25 g) ile **Bileşik 4** (% 1 mol), % 50'lik NaOH çözeltisinden molce % 20'lik (0.151 g) bir miktar katılarak THF içerisinde reflüks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi TLC kontrolü ile gözlemlendi (etil asetat/n-hekzan 1:4) ve reaksiyonun 2 saat 10 dakikada tamamlandığı saptandı. Reaksiyon sonucunda elde edilen karışıma su ilave edilerek, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile (3 x 25 mL) ekstrakte edildi, organik fazlar toplandı, MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürüne kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan 1:4) uygulanarak **Bileşik 6** saf olarak izole edildi.

Çevrilme açısı ölçüldü, kiral merkezde rasemizasyon gözlemlendi.

Verim % 42 , beyaz katı, e.n 87.2-88.1 °C

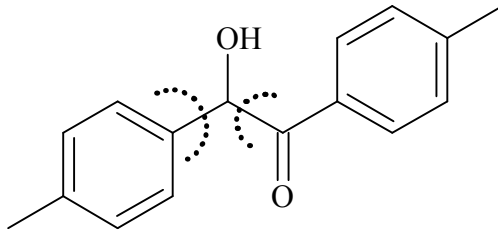
### 3.4.2.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

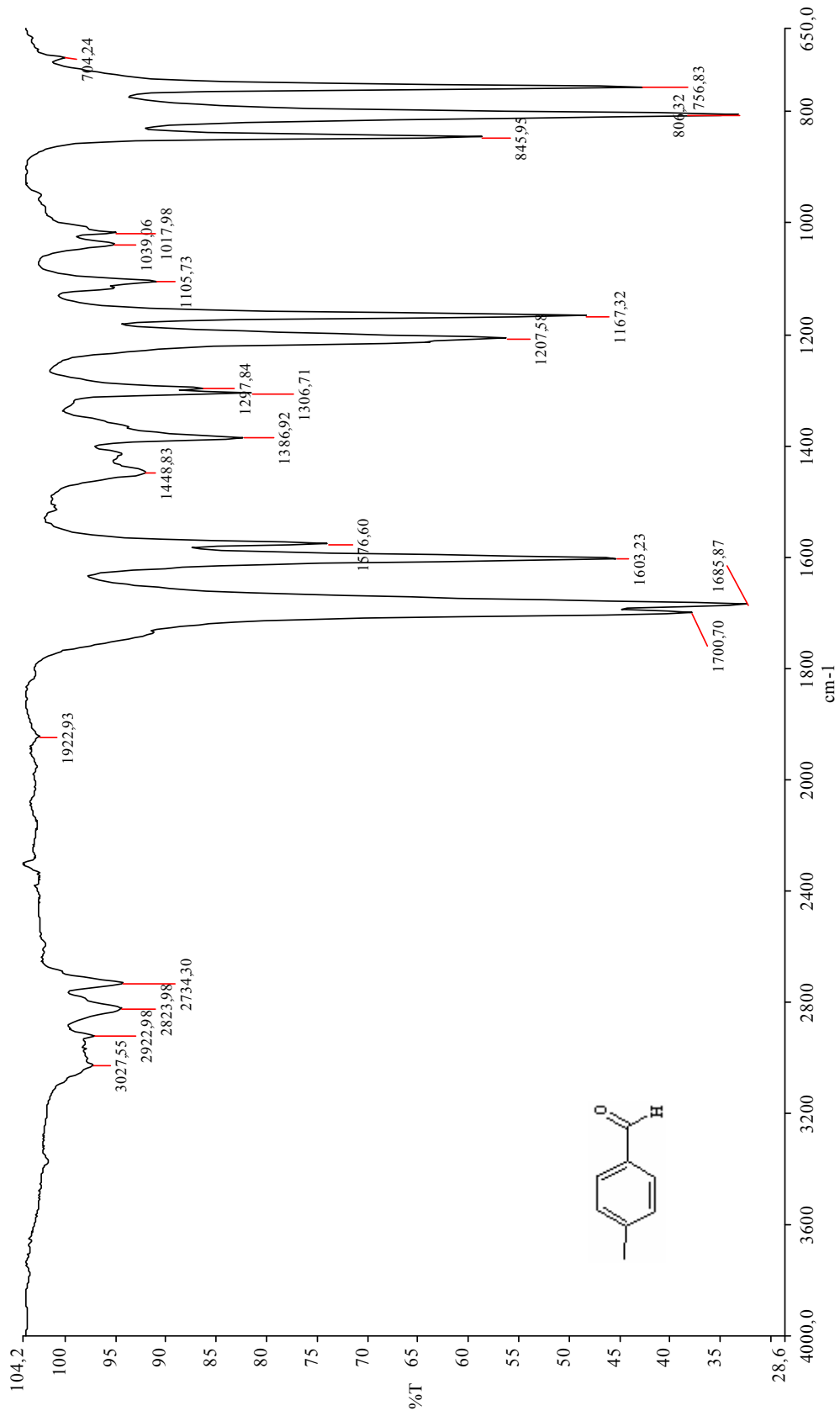
**FTIR (Atr):**  $\nu = 3469$  (OH gerilimi)  $3029$  (aromatik, =C-H gerilimi),  $2920$  (alifatik, C-H gerilimi),  $1672$  (C=O gerilimi),  $1605$  ve  $1570$  (aromatik, C=C gerilimleri),  $1414$  ve  $1394$  (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri)  $1182$  ve  $1168$  (aromatik, düzlem içi =C-H eğilimleri),  $851$  (1,4-disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 2.19$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $2.26$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $4.47$  (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, OH),  $5.81$  (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, CH),  $7.02$ - $7.04$  (m, 2H, aromatik),  $7.08$ - $7.14$  (m, 4H, aromatik),  $7.73$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, aromatik) ppm.

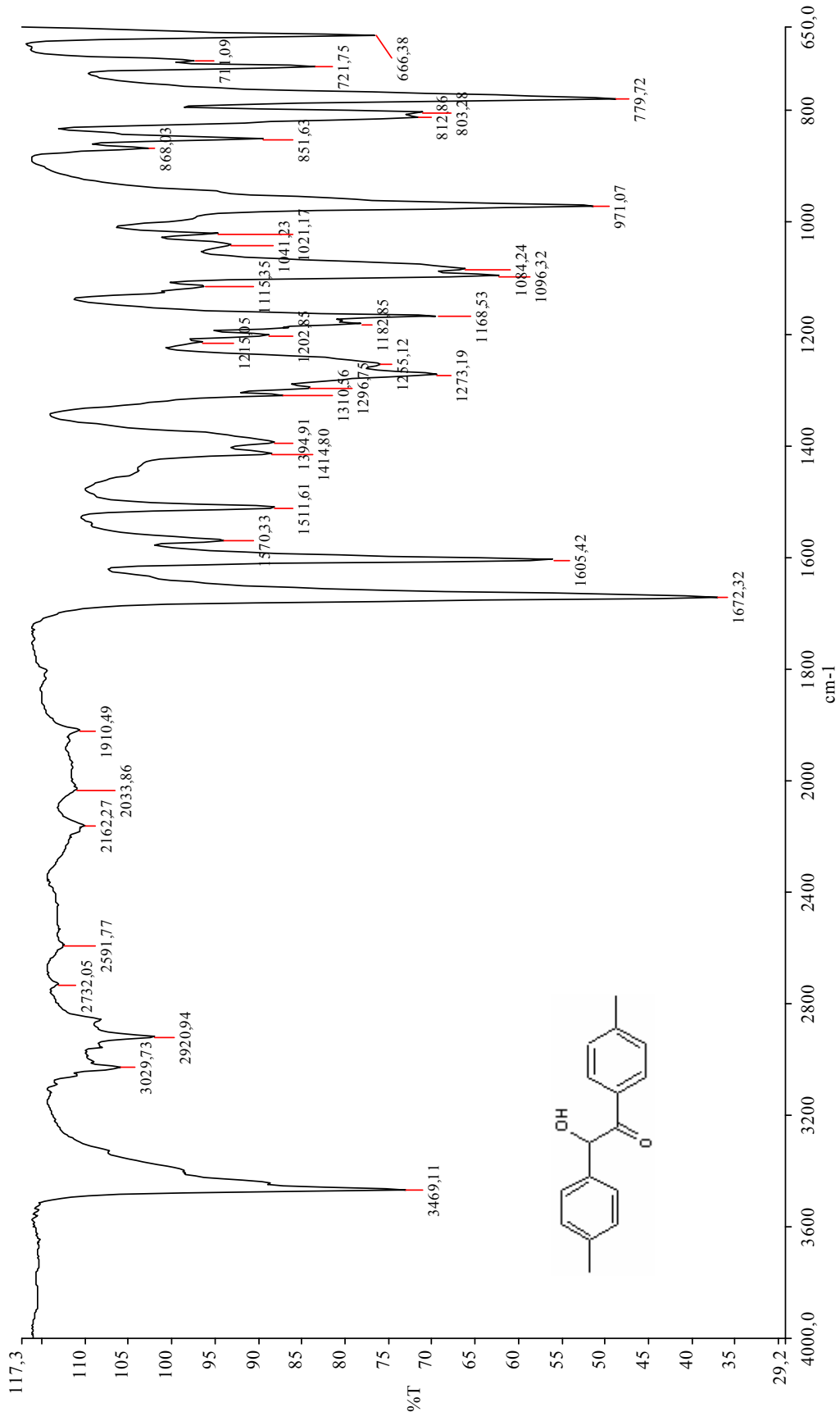
**GC-MS (Etil asetat) :** 28.00 dakika

**MS (EI, 70 eV)  $m/z$  :** 240 ( $\text{M}^+$ ), 119 ( $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_9\text{O}$ ), 121 ( $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_7\text{O}$ ), 91 ( $\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2$ ), 77 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ).



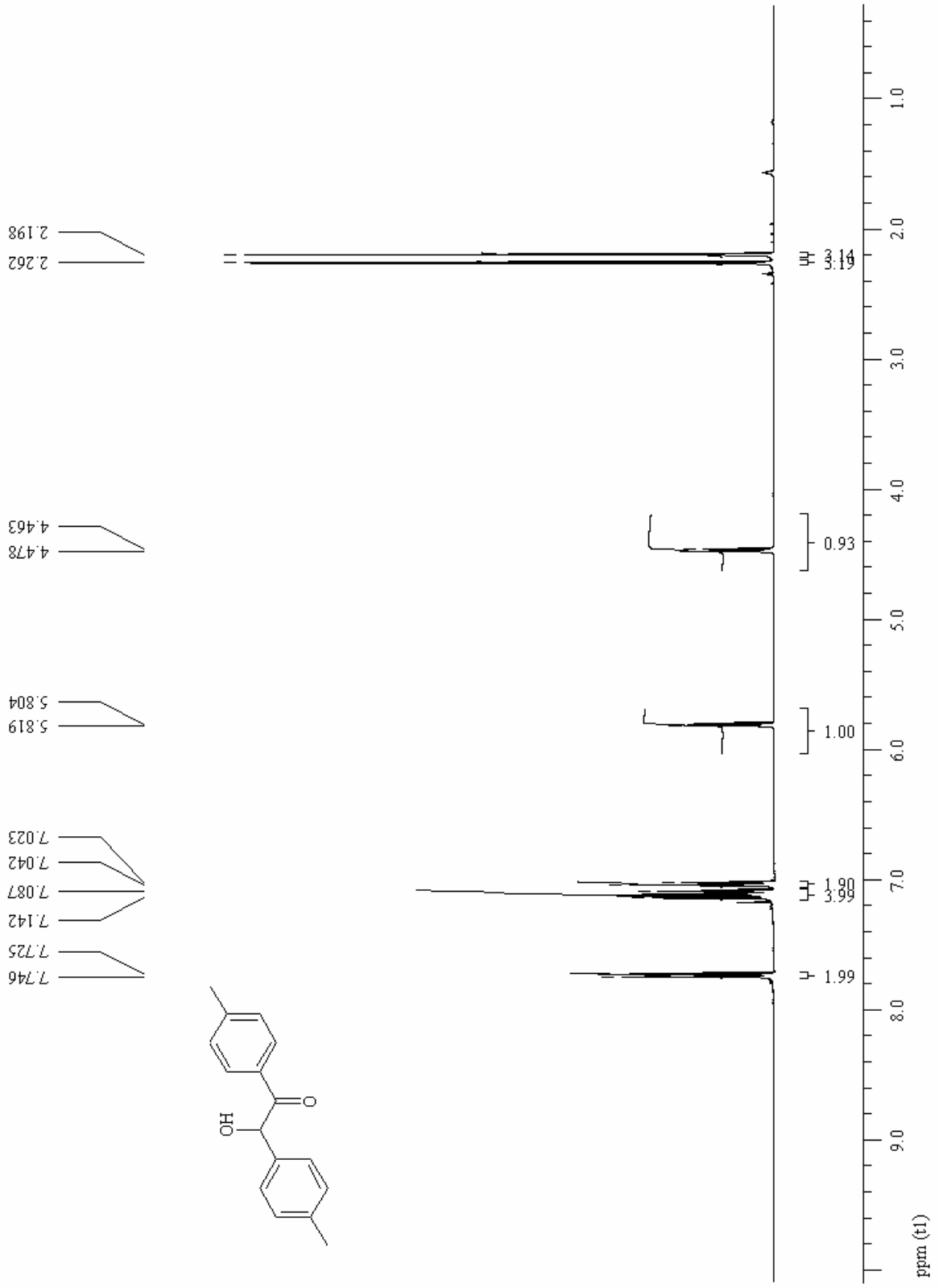


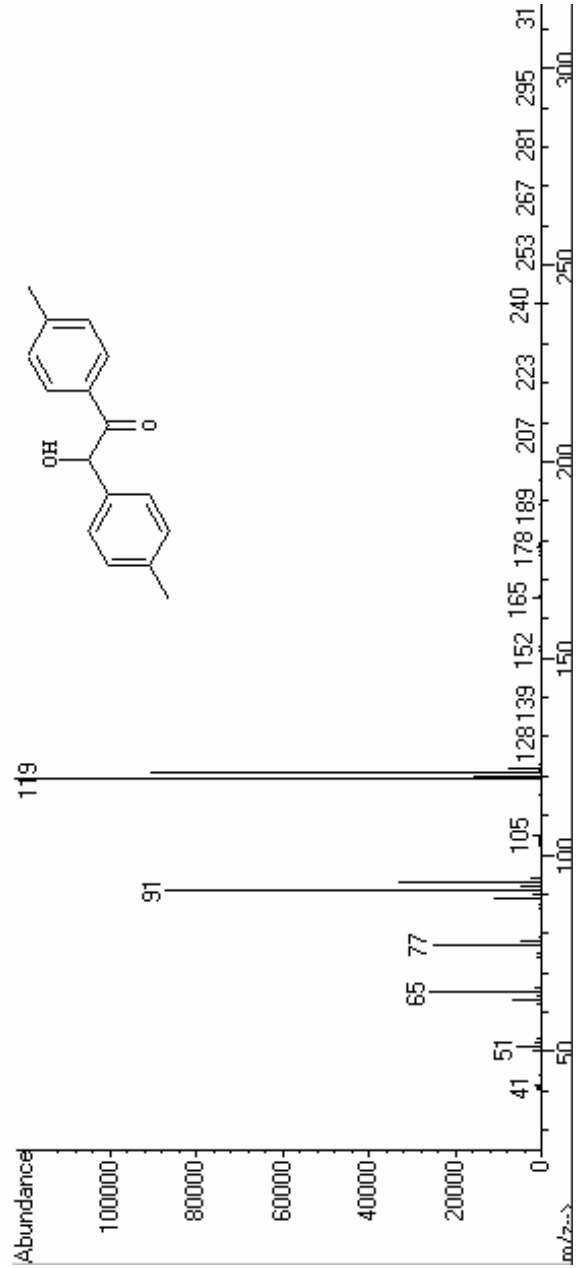
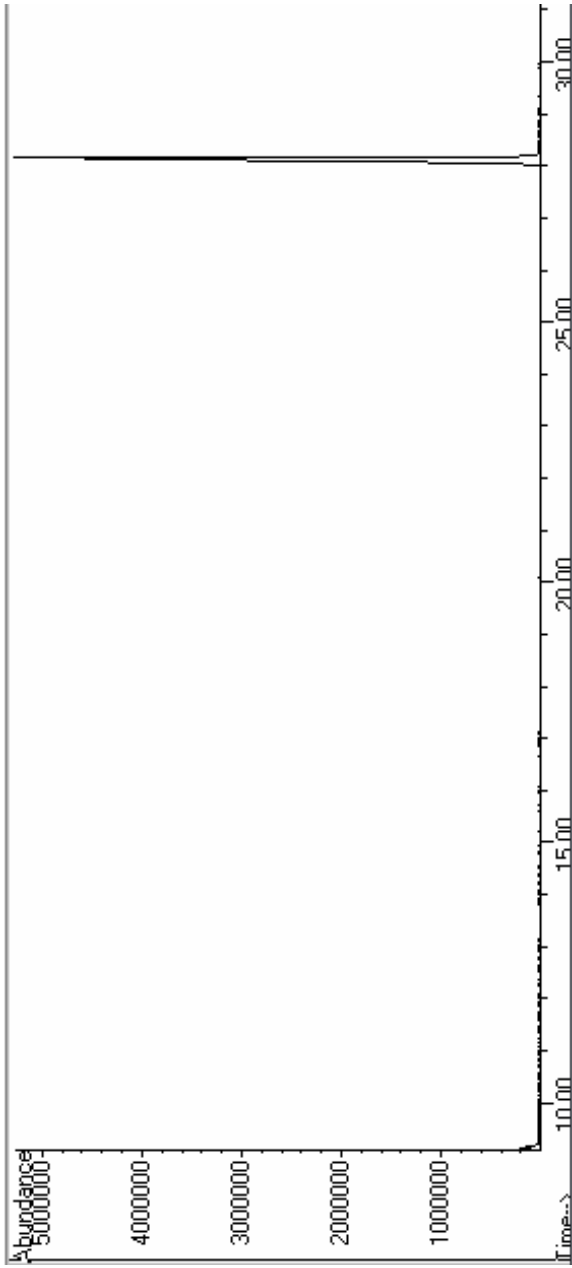
Şekil 3.18 p-Metilbenzaldehit'in FTIR (Atr) spektrumu



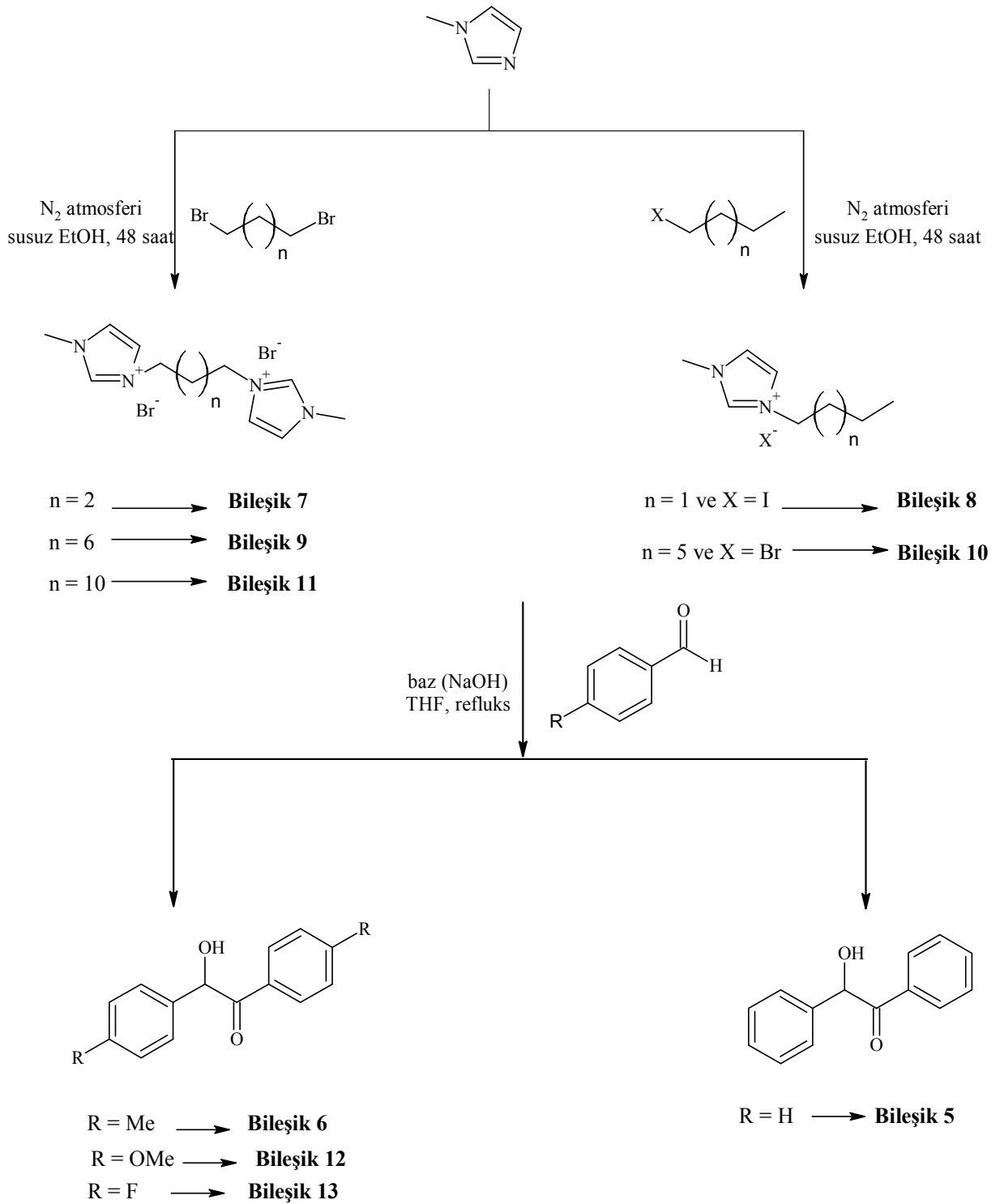
Şekil 3.19 Bileşik 6'nın FTIR (Atr) spektrumu



Şekil 3.20 Bileşik 6'nın <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



Sekil 3.21 Bilesik 6' nin GC-MS spektrumu



Şekil 3.22 Kiral olmayan mono- ve dikatyonik tuzların sentezi ve açiloin ürünlerinin toplu gösterimi

### **3.5 N-Heterosiklik Karben Olarak Kullanılan Mono ve Dikatyonik İmidazolyum Tuzlarının Hazırlanması ve Benzoin/Açiloin Kondenzasyonunda Kullanılması**

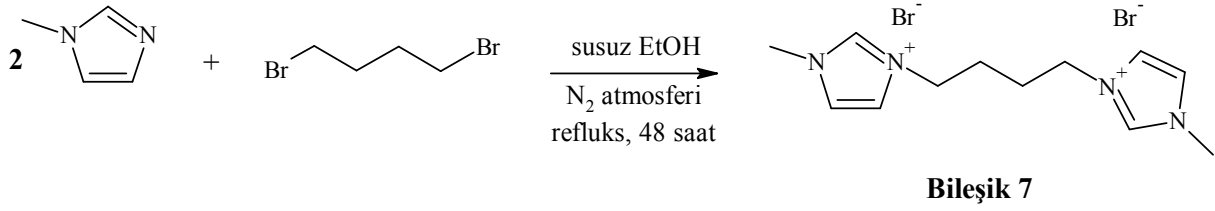
#### **3.5.1 Dikatyonik Tuzların Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem**

1-Metilimidazol (0.0122 mol, 2 ekv) ile uygun dihaloalkan bileşiğinin (0.0061 mol) iki boyunlu balonda azot atmosferi altında susuz etanol içerisinde refluks edilmesiyle dikatyonik tuz sentezi gerçekleştirildi. Reaksiyonun ilerleyişi TLC kontrolüyle takip edildi (etil asetat/n-hekzan 2:1). Tüm reaksiyonların 48 saatte tamamlandığı tespit edildi. Karışımdan çözücünün uzaklaştırılması ile ham ürün elde edildi.

#### **3.5.2 Monokatyonik Tuzların Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem**

1-Metilimidazol (0.0122 mol) ile uygun monohaloalkan bileşiğinin (0.0122 mol) iki boyunlu balonda azot atmosferi altında susuz etanol içerisinde refluks edilmesiyle monokatyonik tuzlar sentezlendi. Reaksiyonun ilerleyişi TLC ile izlendi (etil asetat/n-hekzan 2:1). Reaksiyonların yaklaşık 48 saatte tamamlandığı tespit edildi. Karışımdan çözücünün uzaklaştırılması ile ham ürün elde edildi.

### 3.5.3 1,4-Bis(3-metilimidazolyum-1-il)butan Dibromür Sentezi (Bileşik 7, C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>)



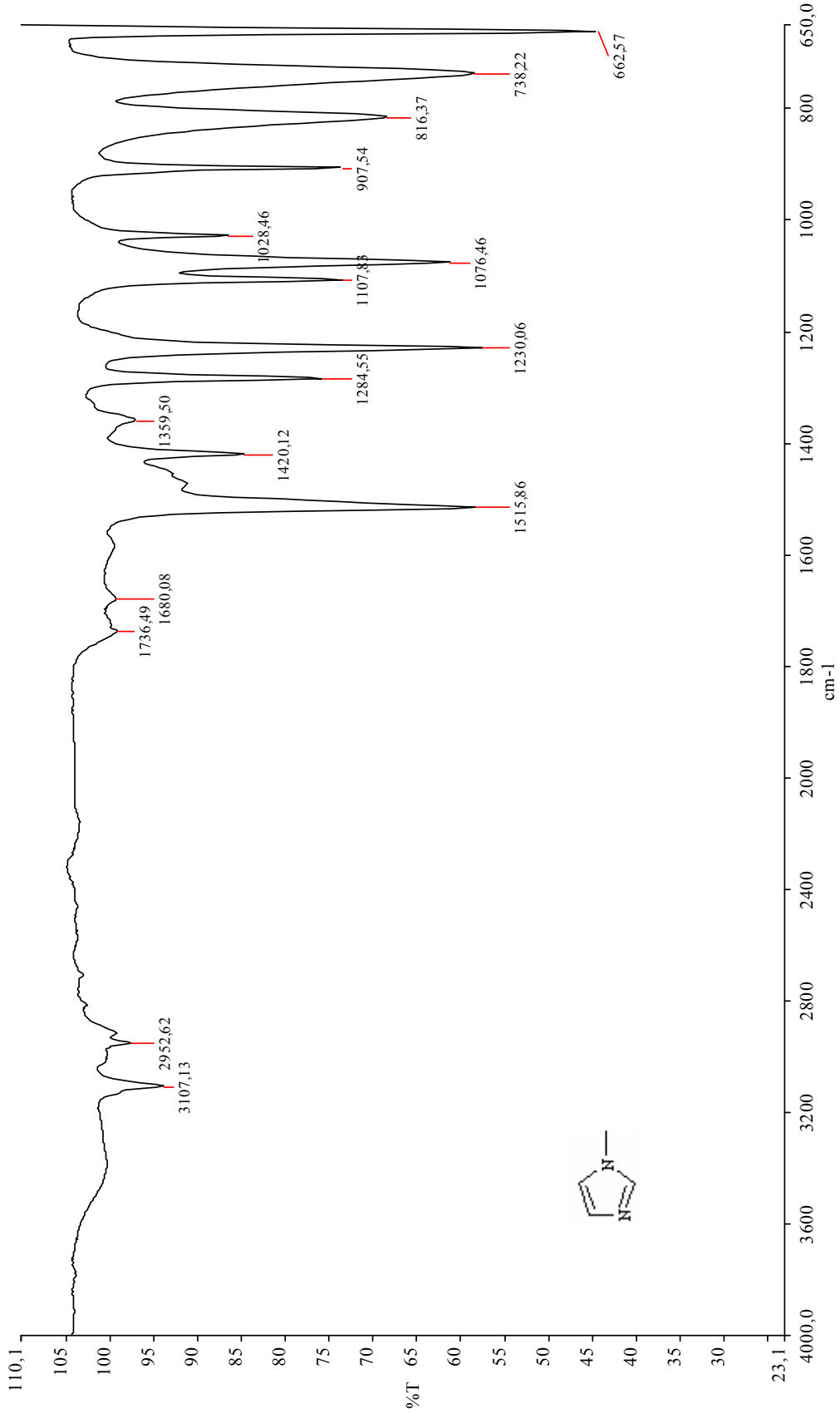
**Bileşik 7**, dikatyonik tuzların hazırlanmasında kullanılan genel yöntemeye göre 1-metilimidazol ile 1,4-dibromobutan bileşiklerin reaksiyonundan hazırlandı.

Verim: % 77, krem renkte yağmsı

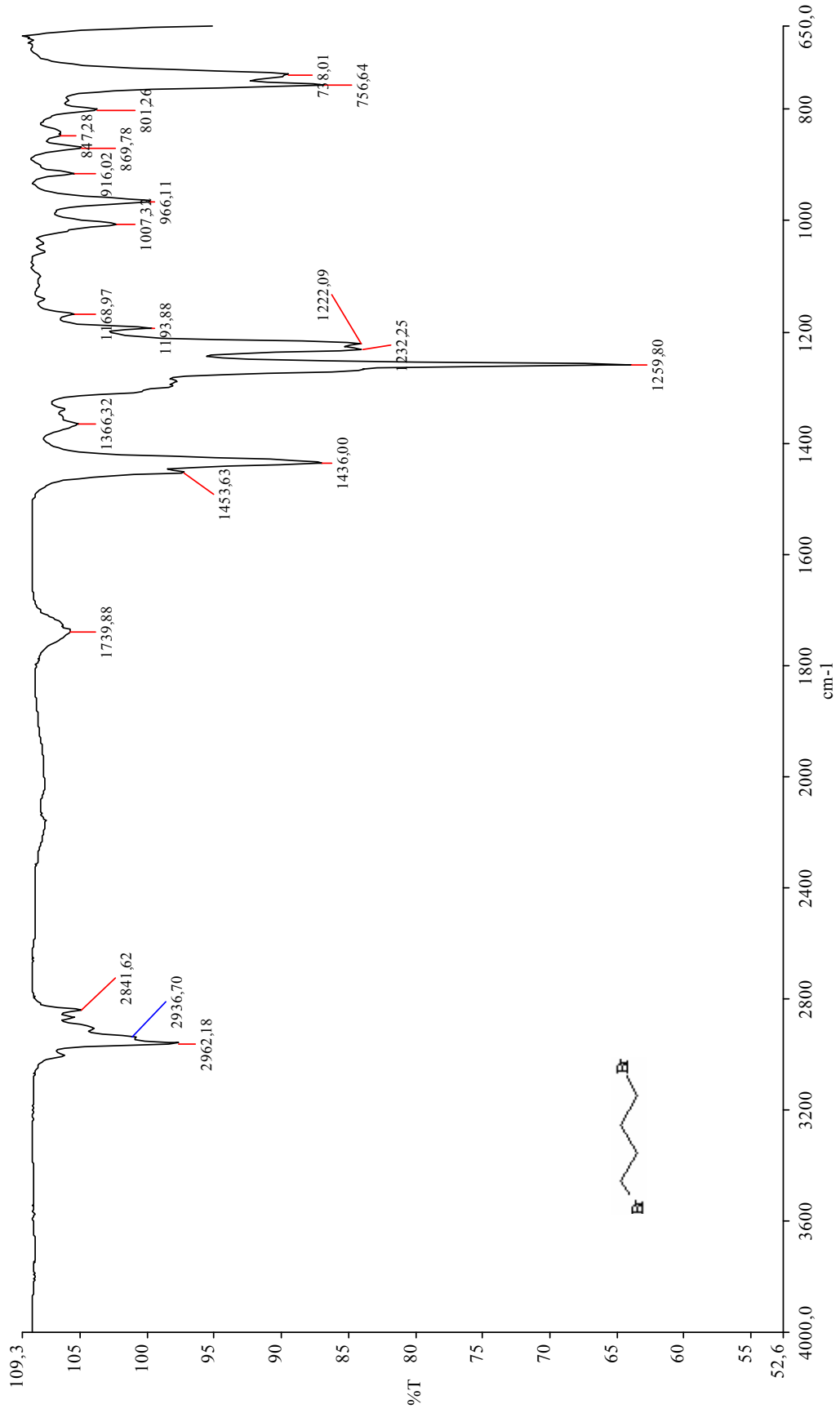
#### 3.5.3.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (Atr):**  $\nu = 3073$  (aromatik, =C-H gerilimi), 2955 ve 2863 (alifatik, C-H gerilimleri), 1631 (C=N gerilimi), 1576 ve 1562 (aromatik, C=C gerilimleri), 1455, 1428 ve 1367 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

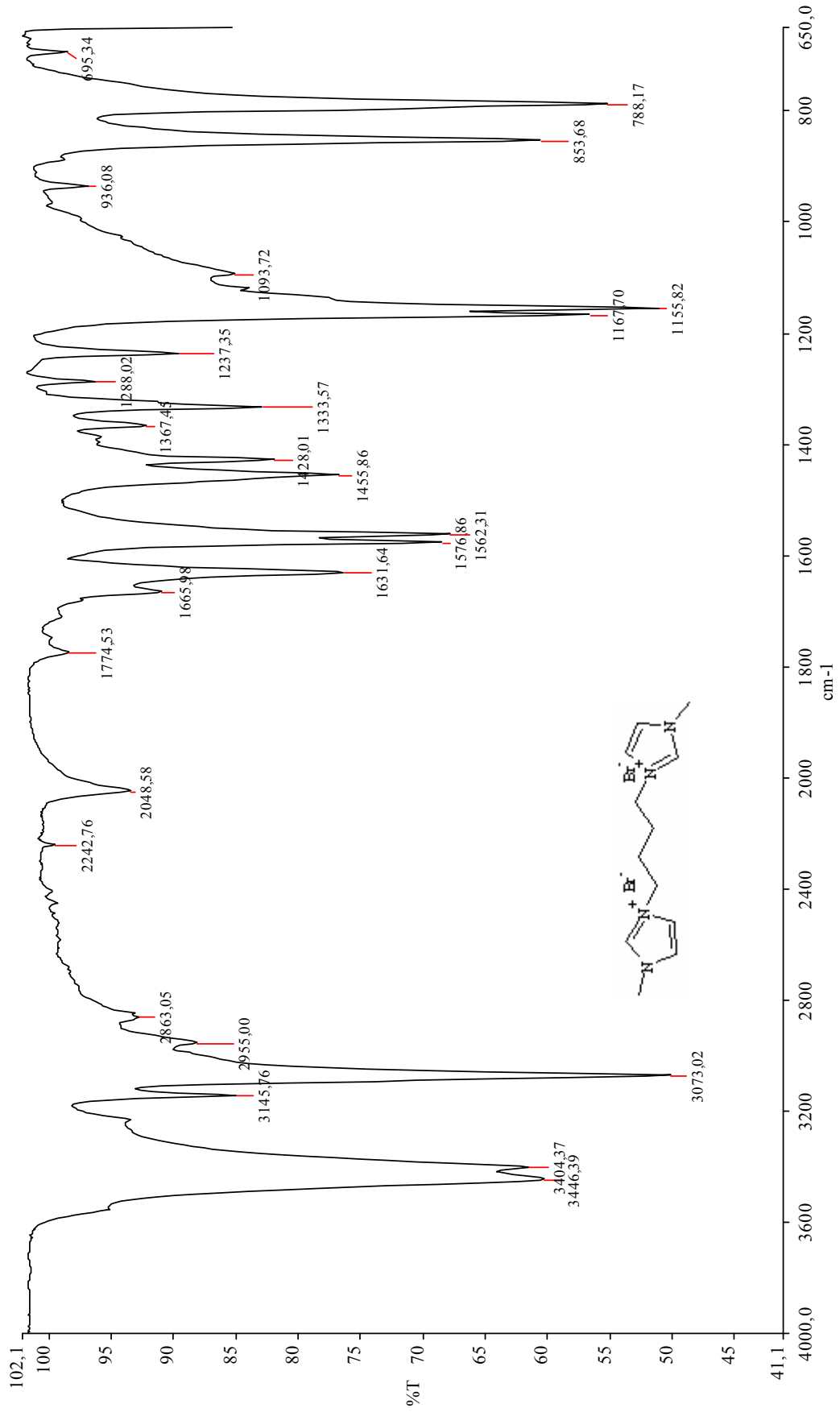
**<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):**  $\delta = 1.96\text{-}2.00$  (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 6H, N-CH<sub>3</sub>), 4.32 (t,  $J=7.2$  Hz, 4H, N-CH<sub>2</sub>), 7.31 (bs, 2H, aromatik) 7.67 (bs, 2H, aromatik), 9.38 (s, 2H, aromatik) ppm.



Şekil 3.23 1-Metilimidazol'ün FTIR (Atr) spektrumu

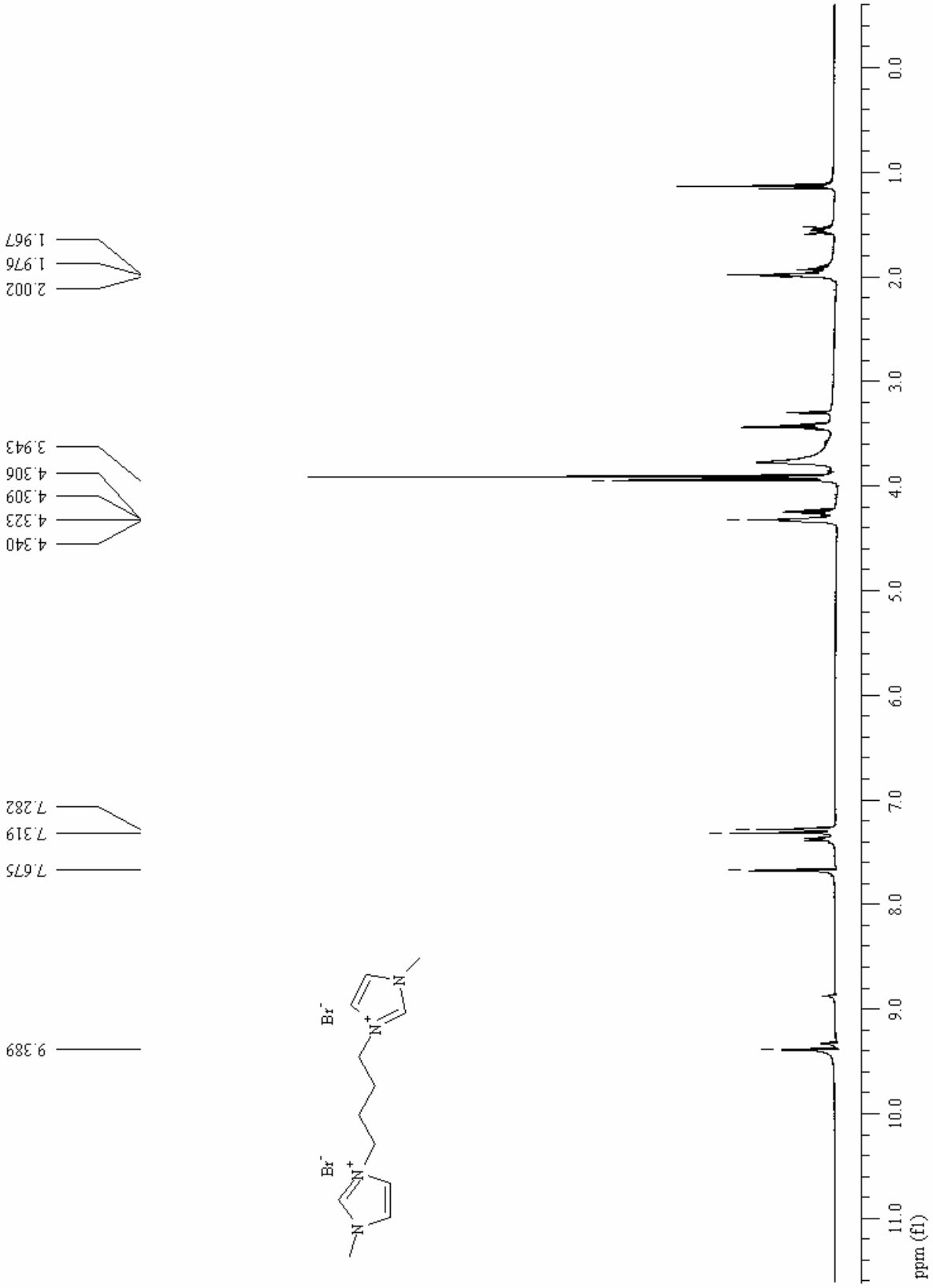


Şekil 3.24 1,4-Dibromobutan'ın FTIR (Atr) spektrumu



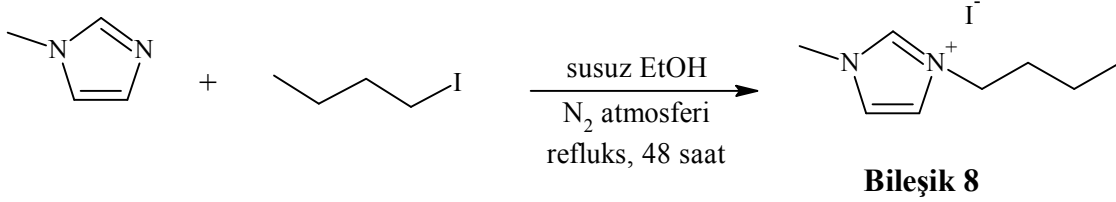
Şekil 3.25 Bileşik 7'nin FTIR (Atr) spektrumu





Şekil 3.26 Bileşik 7'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

### 3.5.4 1-Metil-3-butil-1-*H*-3-imidazolyum İyodür Sentezi (Bileşik 8, C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>I)



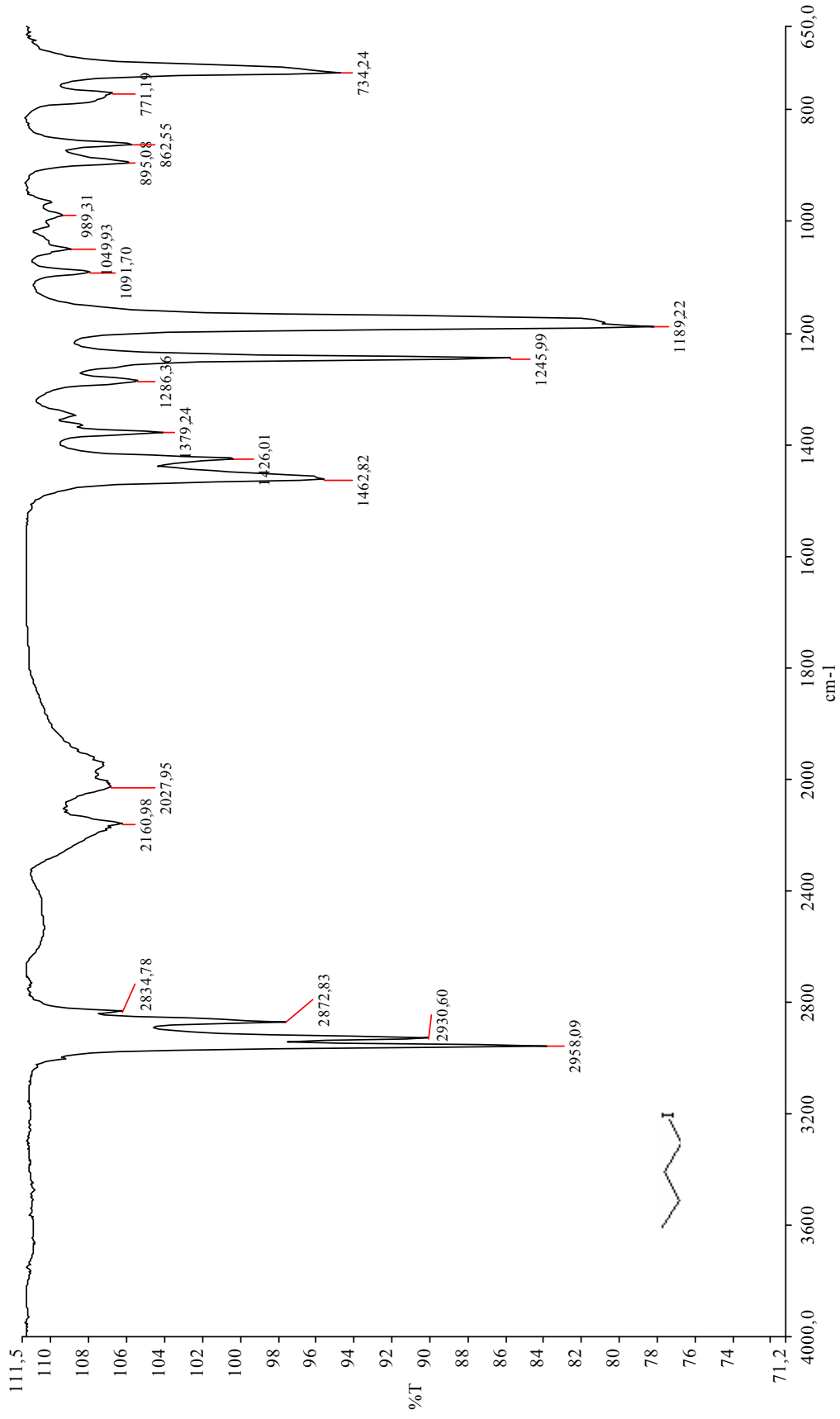
Monokatyonik tuzların hazırlanmasında kullanılan genel yöntemeye göre, 1-metilimidazol ile 1-iyodobutan bileşiklerin reaksiyonundan **Bileşik 8** sentezlendi.

Verim: % 81, turuncu viskoz sıvı

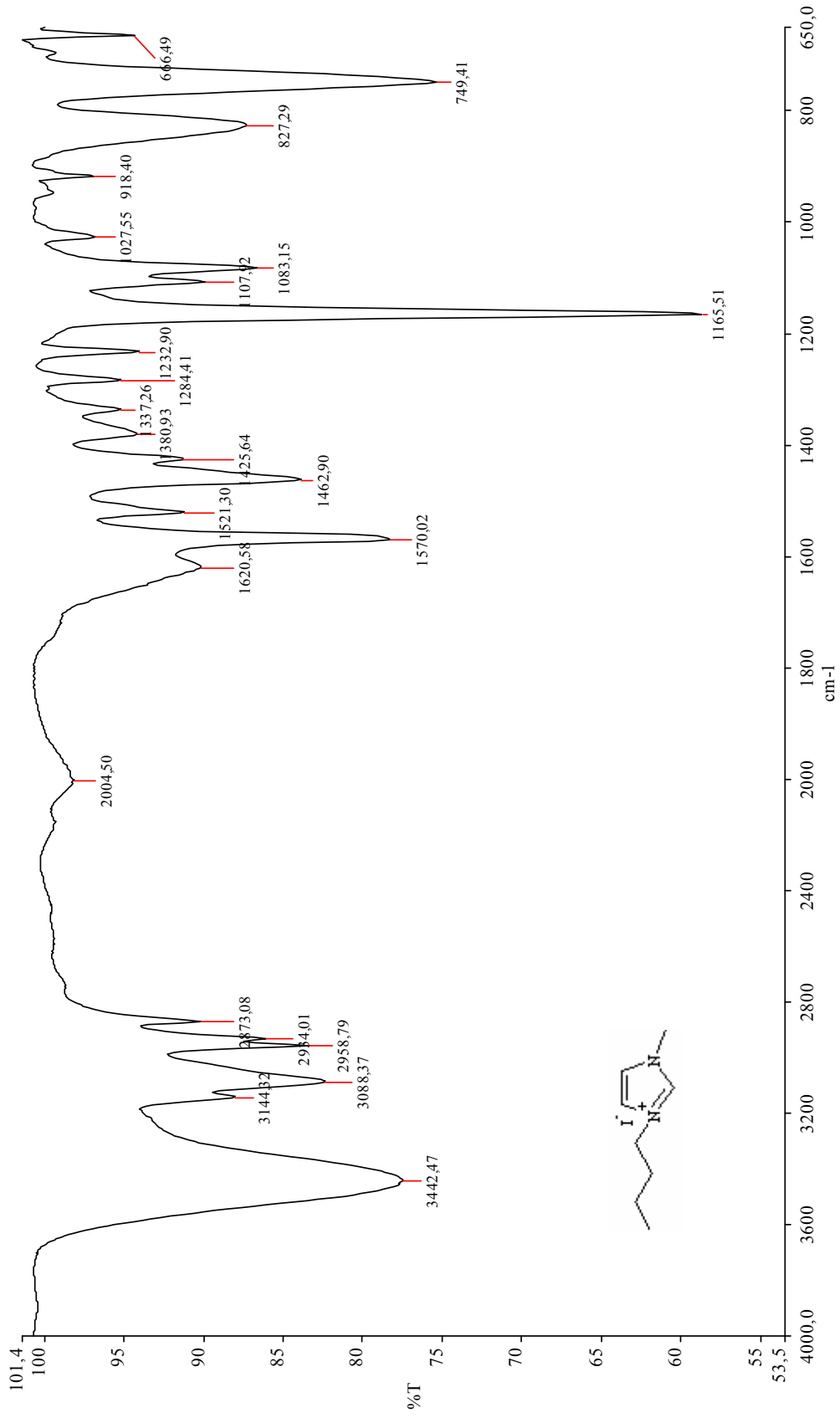
#### 3.5.4.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (Atr):**  $\nu = 3144$  ve  $3088$  (aromatik, =C-H gerilimleri),  $2958$  ve  $2934$  (alifatik, C-H gerilimleri),  $1620$  (C=N gerilimi),  $1570$  ve  $1521$  (aromatik, C=C gerilimleri),  $1462$ ,  $1425$  ve  $1380$  (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

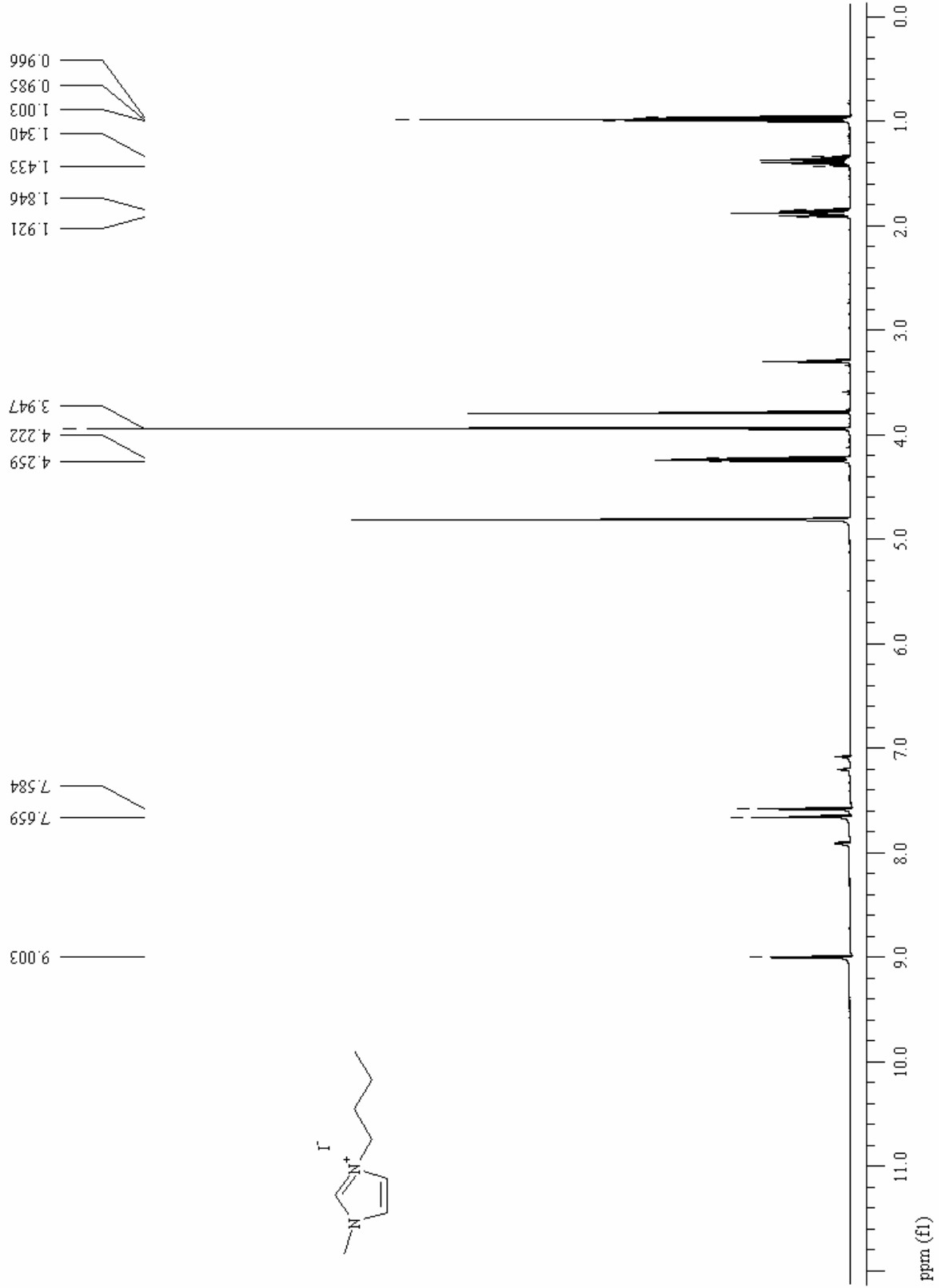
**<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):**  $\delta = 0.96$ - $1.00$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>),  $1.34$ - $1.43$  (m, 2H, CH<sub>2</sub>),  $1.84$ - $1.92$  (m, 2H, CH<sub>2</sub>),  $3.94$  (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>),  $4.24$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>),  $7.58$  (bs, 1H, aromatik),  $7.65$  (bs, 1H, aromatik),  $9.00$  (s, 1H, aromatik) ppm.



Şekil 3.27 1-İyodobutan'ın FTIR (Atr) spektrumu



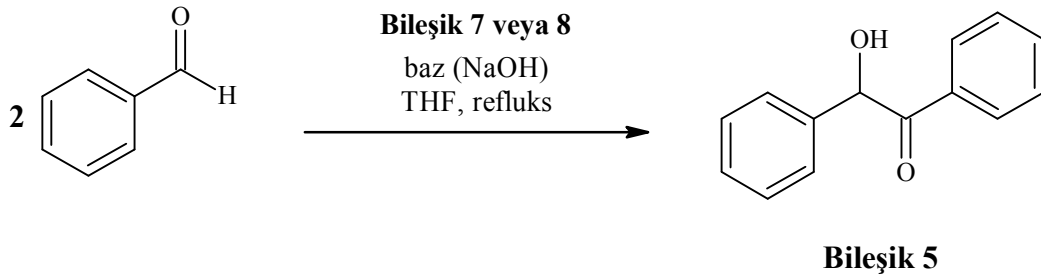
Şekil 3.28 Bileşik 8'in FTIR (Atr) spektrumu

Şekil 3.29 Bileşik 8'in <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CD<sub>3</sub>OD)

### 3.5.5 Açiloin Kondenzasyonlarında Kullanılan Genel Yöntem

Uygun aldehit (0.0095 mol) ile molce farklı konsantrasyonlardaki (% 0.05, % 0.1, % 0.25, % 0.5 ve % 1'lik) dikatyonik ya da monokatyonik imidazolyum tuzları, % 50'lik NaOH çözeltisinden molce % 20'lik (0.151 g) bir miktar eklenerek THF içerisinde reflüks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi TLC kontrolü ile takip edildi (etil asetat/n-hekzan 1:4). Reaksiyon sonucunda elde edilen karışıma su ilave edilerek kullanılan katalizörler bertaraf edildi. Karışım, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL) ile ekstrakte edilerek organik fazlar toplandı, MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü ve çözücünün uzaklaştırılmasıyla ham ürün elde edildi. Ham ürün, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan 1:4) ya da kristallendirme (etanol) yöntemiyle saflaştırıldı. Reaksiyonların süreleri ve oluşan ürünlerin verimleri ilgili çizelgelerde karşılaştırıldı.

### 3.5.6 Bileşik 7 ve Bileşik 8 Katalizörlüğünde Benzaldehit Kondenzasyonunun İncelenmesi (Bileşik 5)



Benzaldehitin kondenzasyonu genel yönteme göre, N-heterosiklik karben katalizörü olarak sırasıyla % 0.05, % 0.1, % 0.25, % 0.5 ve % 1'lik **Bileşik 7** ve **Bileşik 8** kullanılarak gerçekleştirildi. Ham ürünler etanolden kristallendirildi. Tüm reaksiyonların süreleri ve oluşan ürünlerin verimleri karşılaştırıldı (Çizelge 3.2 ve 3.3).

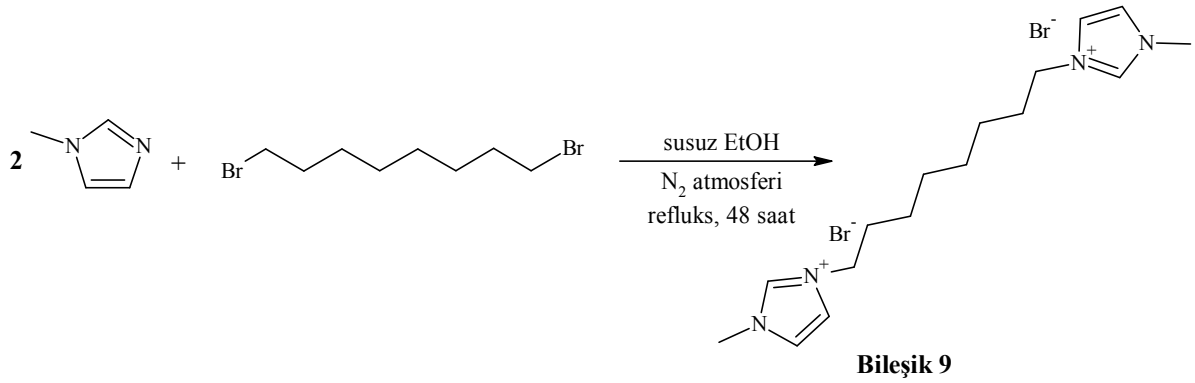
Çizelge 3.2 **Bileşik 7** (Dikatyonik) Varlığında Benzoin Kondenzasyonu Sonuçları

<b>Bileşik 7 (% mol)</b>	<b>Zaman (dk)</b>	<b>Verim (%)</b>
1.0	24	63.6
0.5	45	56.2
0.25	67	51.4
0.1	75	47.6
0.05	91	41.7

Çizelge 3.3 **Bileşik 8** (Monokatyonik) Varlığında Benzoin Kondenzasyonu Sonuçları

<b>Bileşik 8 (% mol)</b>	<b>Zaman (dk)</b>	<b>Verim (%)</b>
1.0	31	58.3
0.5	50	50.2
0.25	72	48.6
0.1	84	41.0
0.05	103	34.5

### 3.5.7 1,8-Bis(3-metilimidazolyum-1-il)oktan Dibromür Sentezi (Bileşik 9, C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>)



**Bileşik 9**, dikatyonik tuzların hazırlanmasında kullanılan genel yöntemle göre, 1-metilimidazol ile 1,8-dibromoktan bileşiklerin reaksiyonundan hazırlandı.

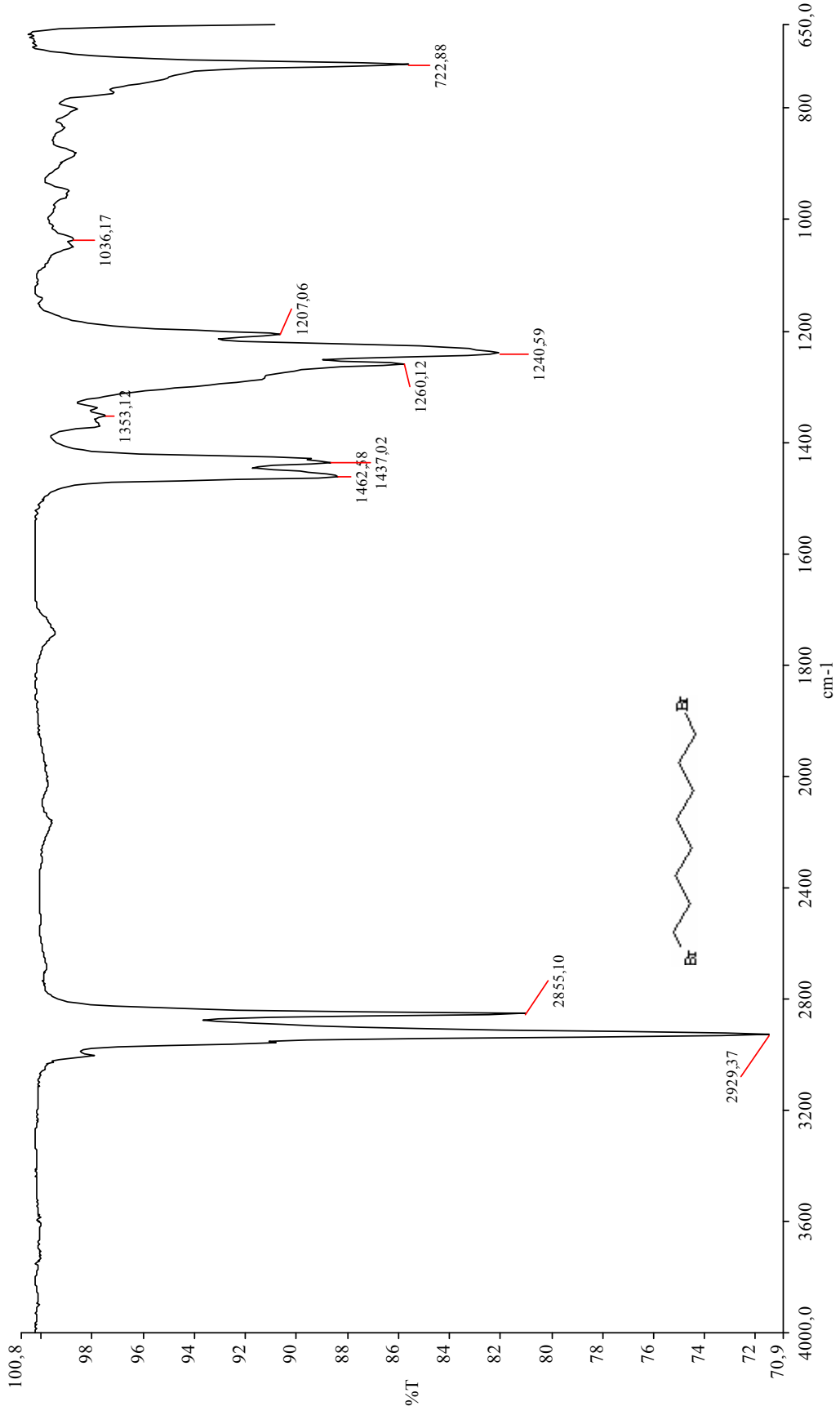
Verim: % 83.5, açık sarı yağ

#### 3.5.7.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri

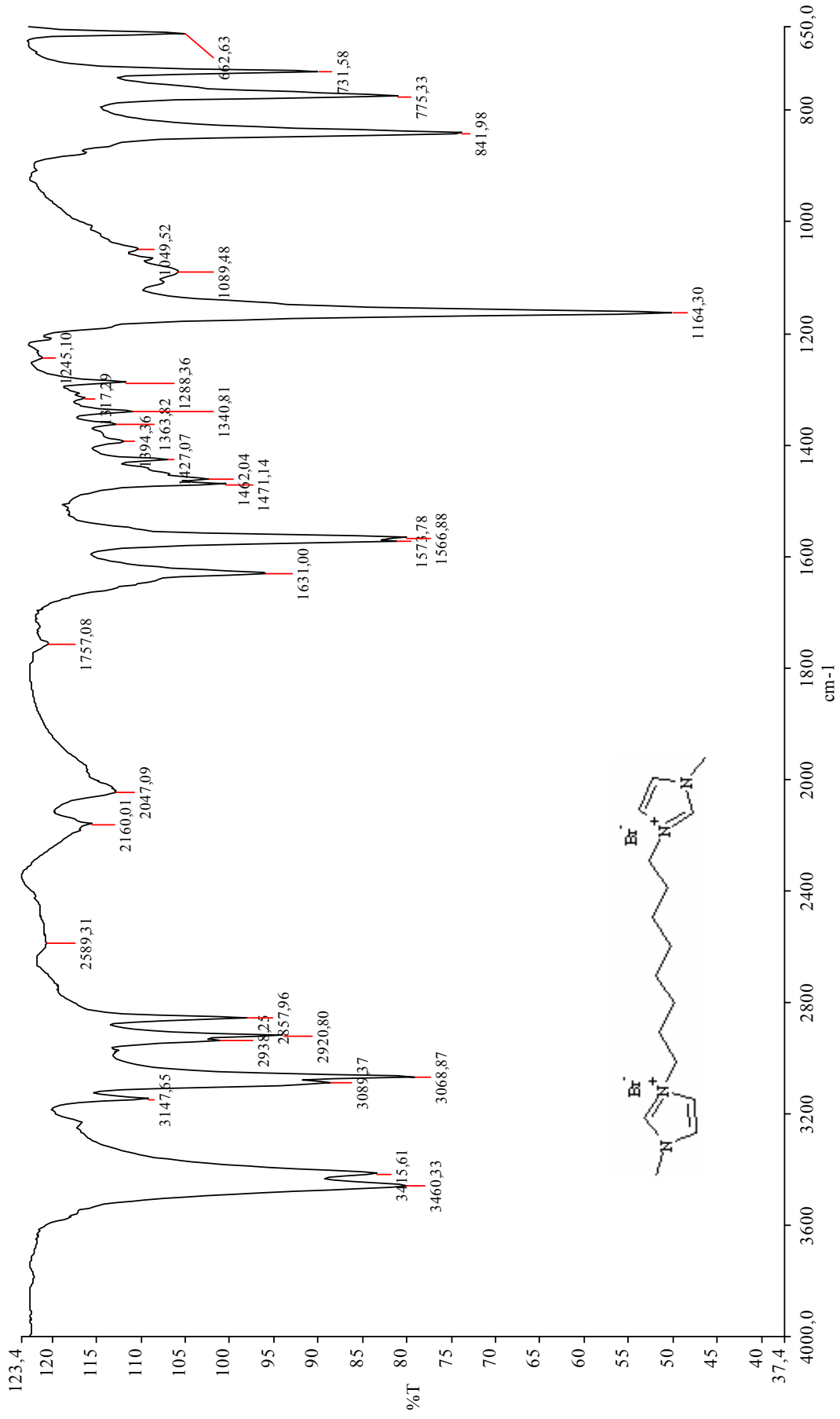
**FTIR (Atr):**  $\nu = 3089$  ve  $3068$  (aromatik, =C-H gerilimleri),  $2938$ ,  $2920$  ve  $2857$  (alifatik, C-H gerilimleri),  $1631$  (C=N gerilimi),  $1573$  ve  $1566$  (aromatik, C=C gerilimleri),  $1471$ ,  $1462$  ve  $1394$  (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):**  $\delta = 1.35$ - $1.39$  (m, 8H, CH<sub>2</sub>),  $1.87$ - $1.94$  (m, 4H, CH<sub>2</sub>),  $3.96$  (s, 6H, N-CH<sub>3</sub>)  $4.25$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H, N-CH<sub>2</sub>),  $7.60$  (bs, 2H, aromatik),  $7.69$  (bs, 2H, aromatik),  $9.06$  (s, 2H, aromatik) ppm.

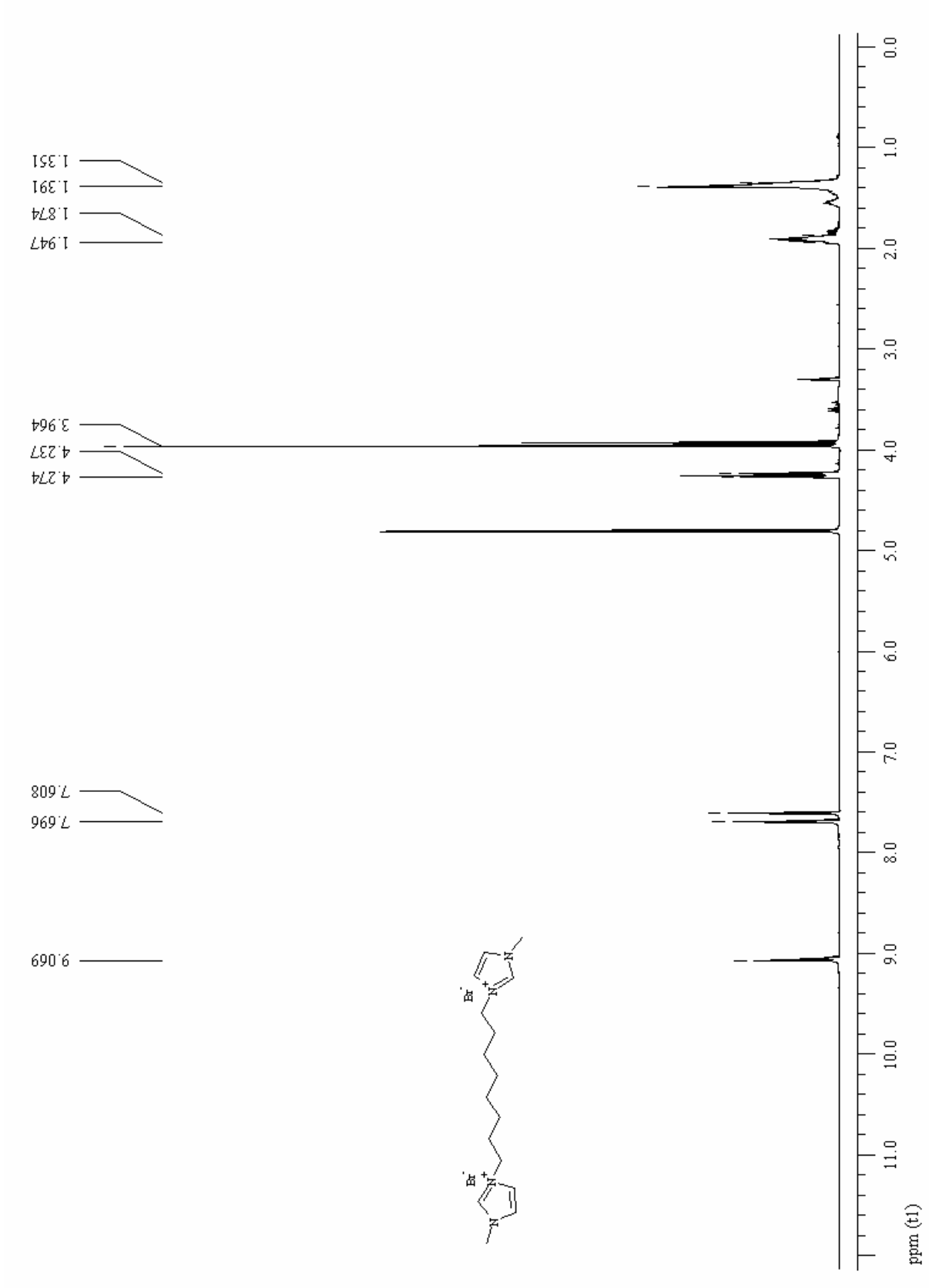




Şekil 3.30 1,8-Dibromoktane'in FTIR (Atr) spektrumu

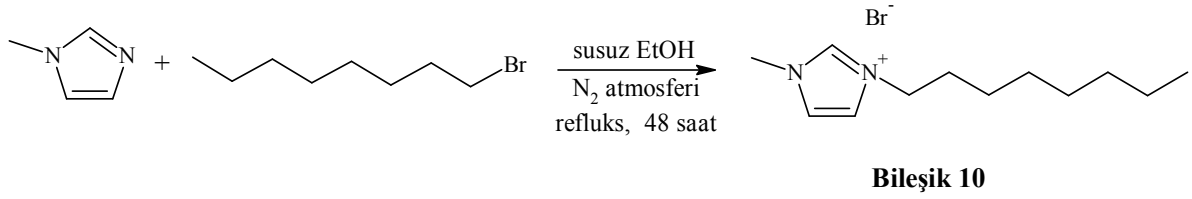


Şekil 3.31 Bileşik 9'un FTIR (Atr) spektrumu



Şekil 3.32 Bileşik 9'un  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

### 3.5.8 1-Metil-3-oktil-1-H-3-imidazolyum Bromür Sentezi (Bileşik 10, C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>)



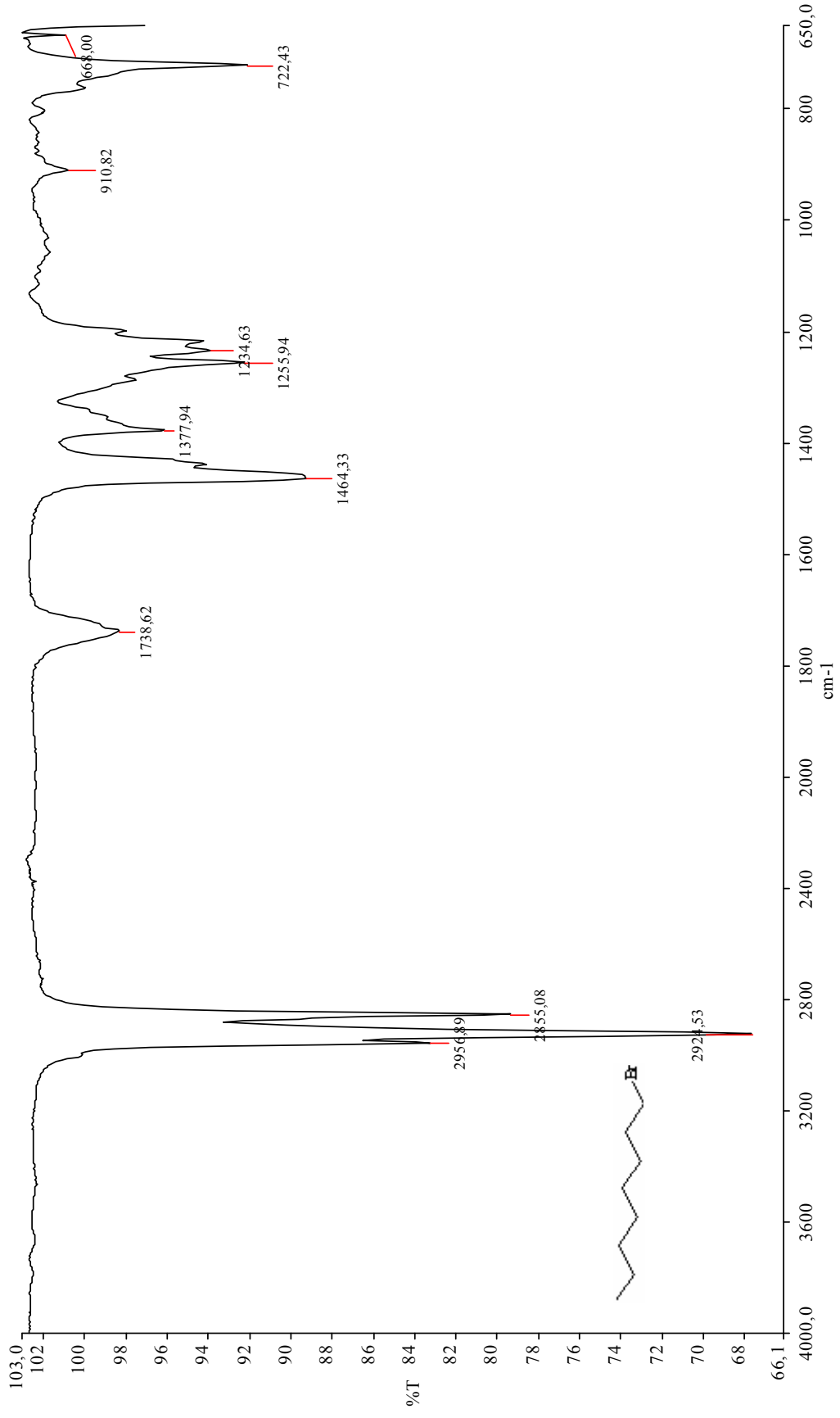
Monokatyonik tuzların sentezinde kullanılan genel yöntemeye göre, 1-metilimidazol ile 1-bromoktan bileşiklerin reaksiyonundan **Bileşik 10** elde edildi.

Verim: % 80, renksiz viskoz sıvı

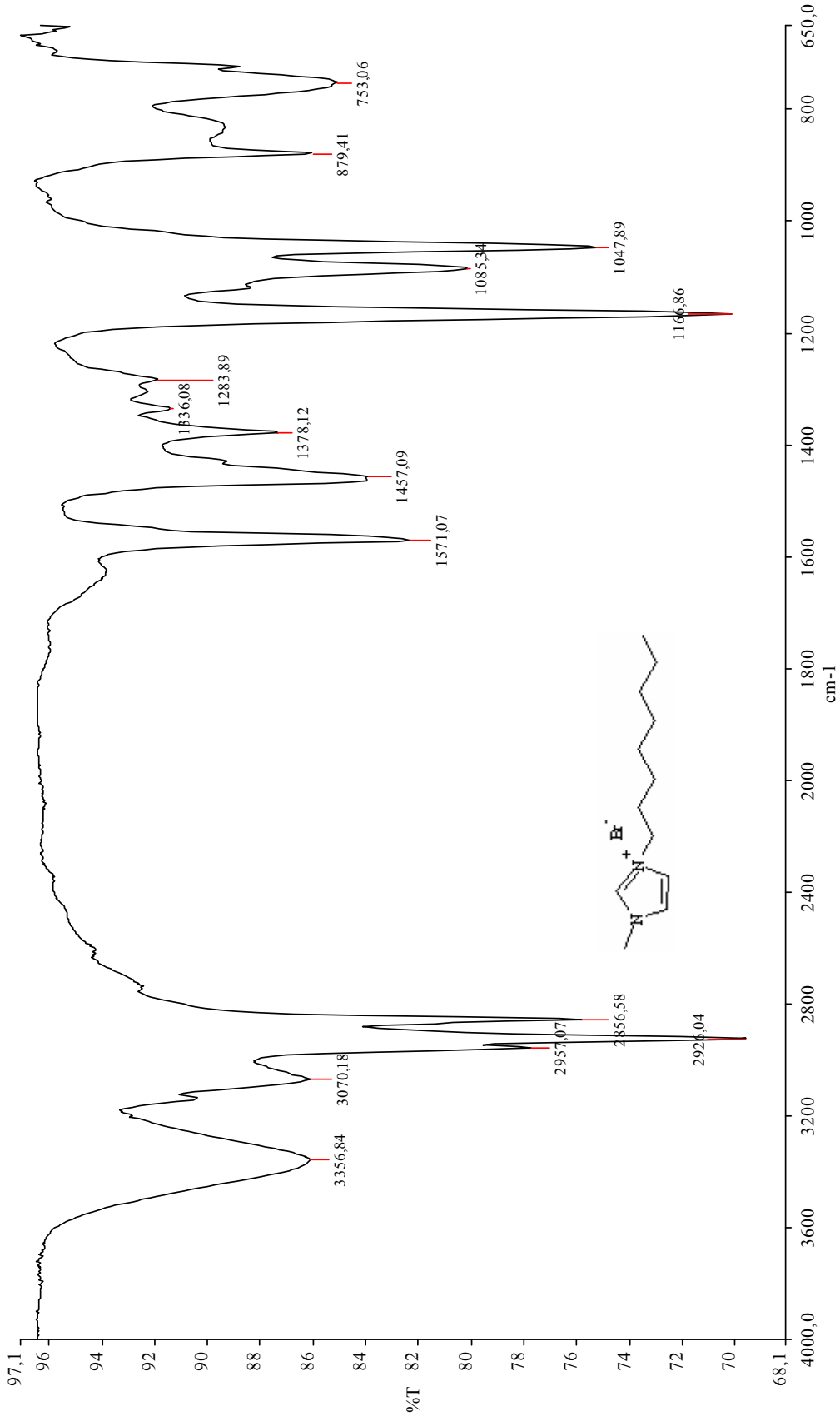
#### 3.5.8.1 Bileşik 10'nun Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (Atr):**  $\nu = 3070$  (aromatik, =C-H gerilimi), 2957, 2926 ve 2856 (alifatik, C-H gerilimleri), 1571 (aromatik, C=C gerilimi), 1457 ve 1378 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

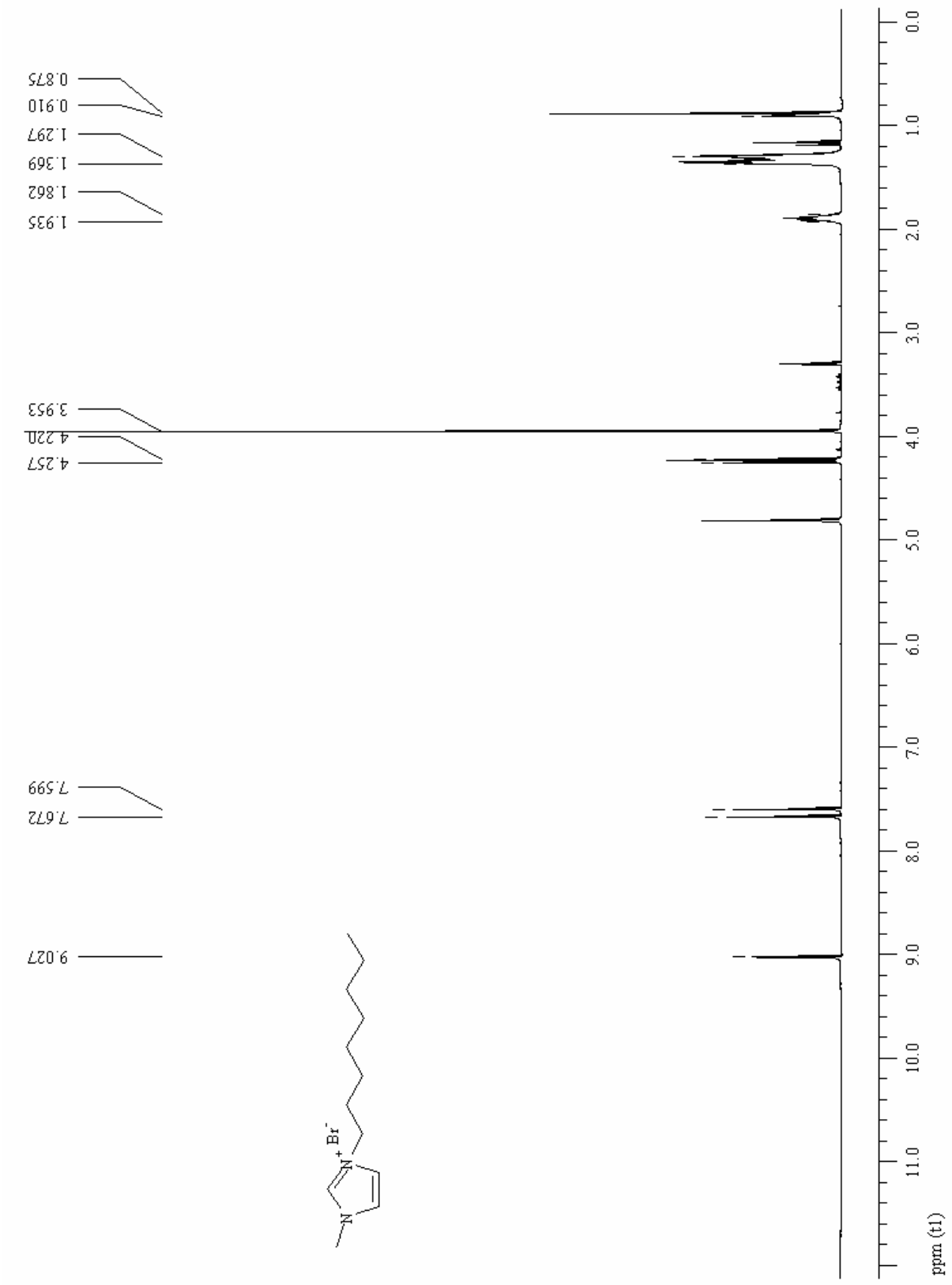
**<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):**  $\delta = 0.89$  (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.29-1.36 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 1.86-1.93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.95 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.59 (bs, 1H, aromatik), 7.67 (bs, 1H, aromatik), 9.02 (bs, 1H, aromatik) ppm.



Şekil 3.33 1-Bromoketan'ın FTIR (Atr) spektrumu

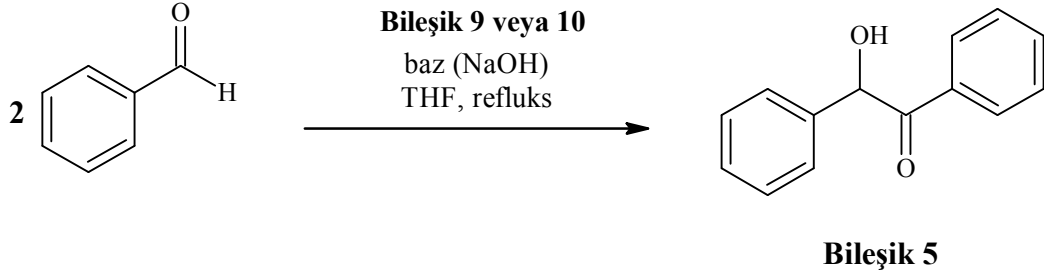


Şekil 3.34 Bileşik 10'un FTIR (Atr) spektrumu



Şekil 3.35 Bileşik 10'nun  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

### 3.5.9 Bileşik 7 ve Bileşik 8 Katalizörlüğünde Benzaldehit Kondenzasyonunun İncelenmesi (Bileşik 5)



Benzaldehitin kondenzasyonu genel yöntemle göre, N-heterosiklik karbon katalizörü olarak sırasıyla % 0.05, % 0.1, % 0.25, % 0.5 ve %1'lik **Bileşik 9** ve **Bileşik 10** kullanılarak gerçekleştirildi. Ham ürünler etanolden kristallendirildi. Tüm reaksiyonların süreleri ve oluşan ürünlerin verimleri karşılaştırıldı (Çizelge 3.4 ve 3.5).

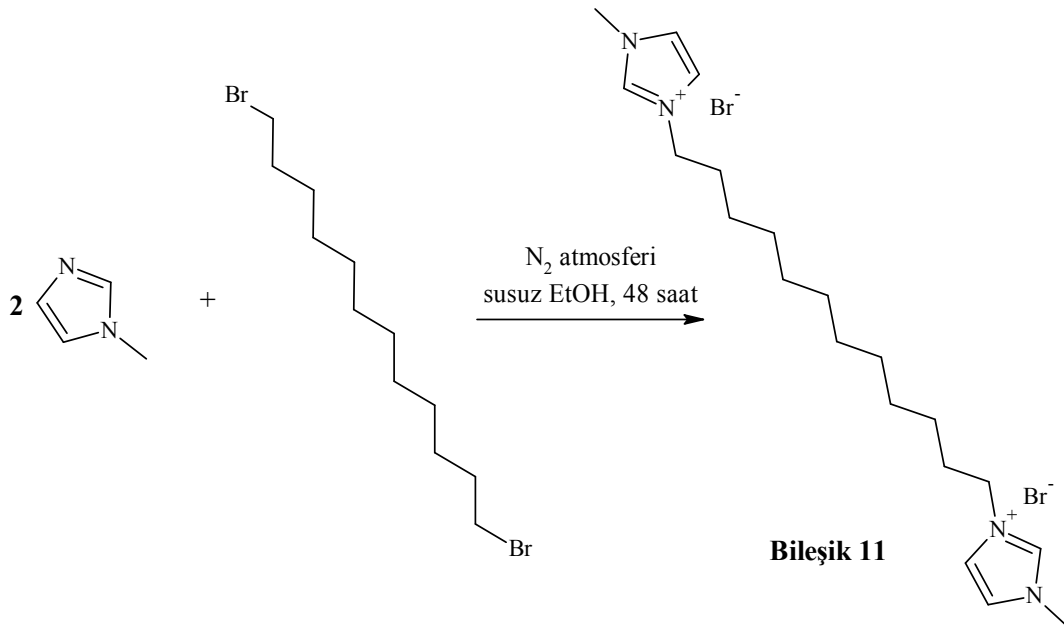
Çizelge 3.4 **Bileşik 9** (Dikasyonik) Varlığında Benzoin Kondenzasyonu Sonuçları

Bileşik 9 (% mol)	Zaman (dk)	Verim (%)
1.0	19	66.7
0.5	39	60.4
0.25	56	56.8
0.1	68	48.3
0.05	87	42.6



Çizelge 3.5 **Bileşik 10** (Monokatyonik) Varlığında Benzoin Kondenzasyonu Sonuçları

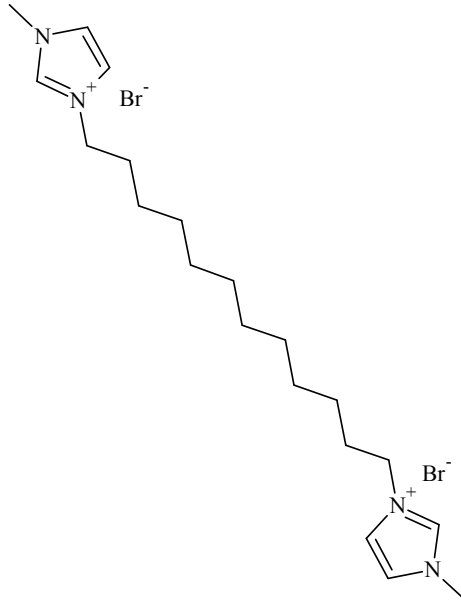
Bileşik 10 (% mol)	Zaman (dk)	Verim (%)
1.0	27	59.1
0.5	42	54.3
0.25	66	52.6
0.1	75	43.7
0.05	101	40.8

3.5.10 1,12-Bis(3-metilimidazolyum-1-il)dodekan Dibromür Sentezi (**Bileşik 11**,

Dikatyonik tuzların eldesinde kullanılan genel yöntemle göre, 1-metilimidazol ile 1,12-dibromododekan bileşiklerin reaksiyonundan **Bileşik 11** hazırlandı.

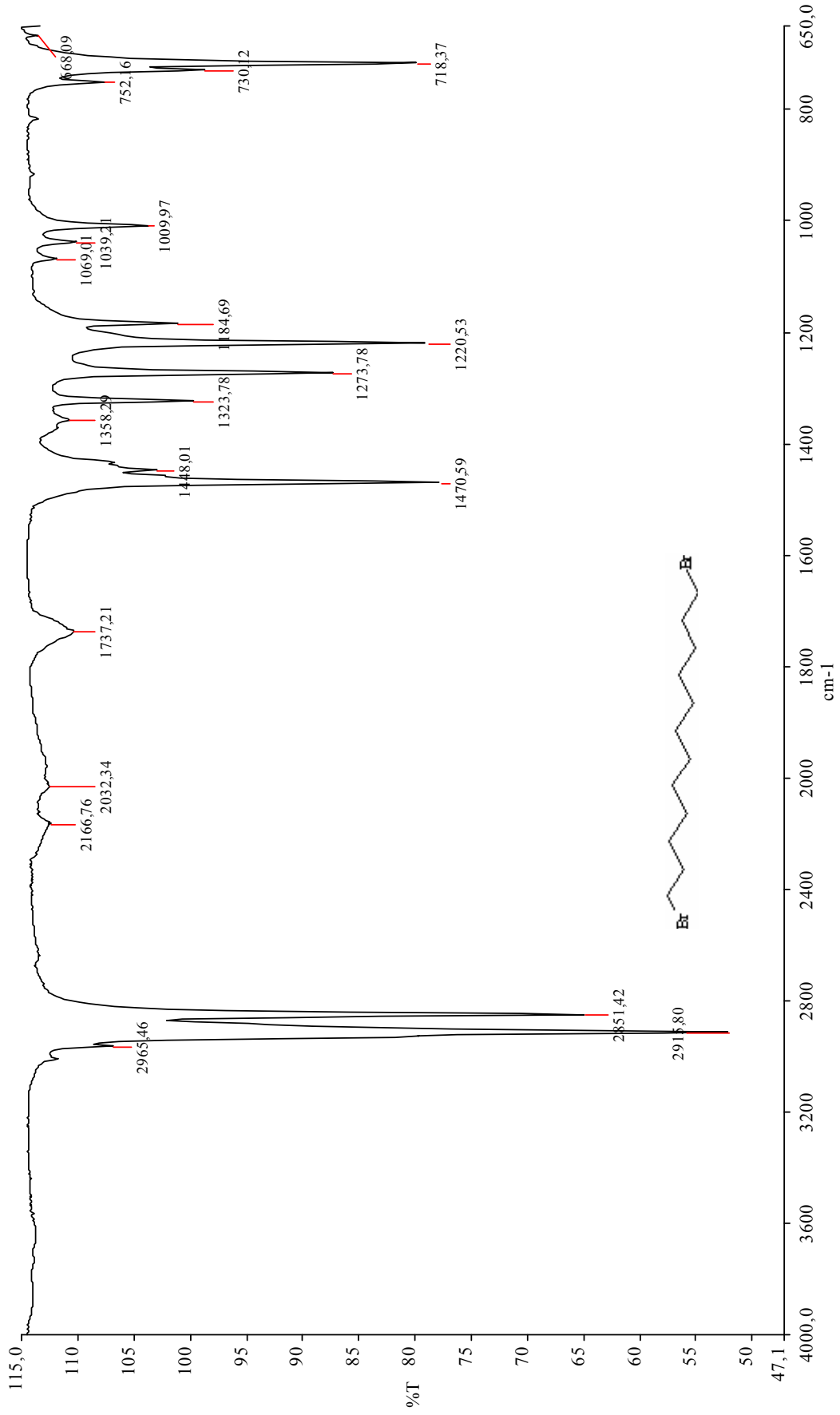
Verim: % 79.4, sarı yağ

### 3.5.10.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri

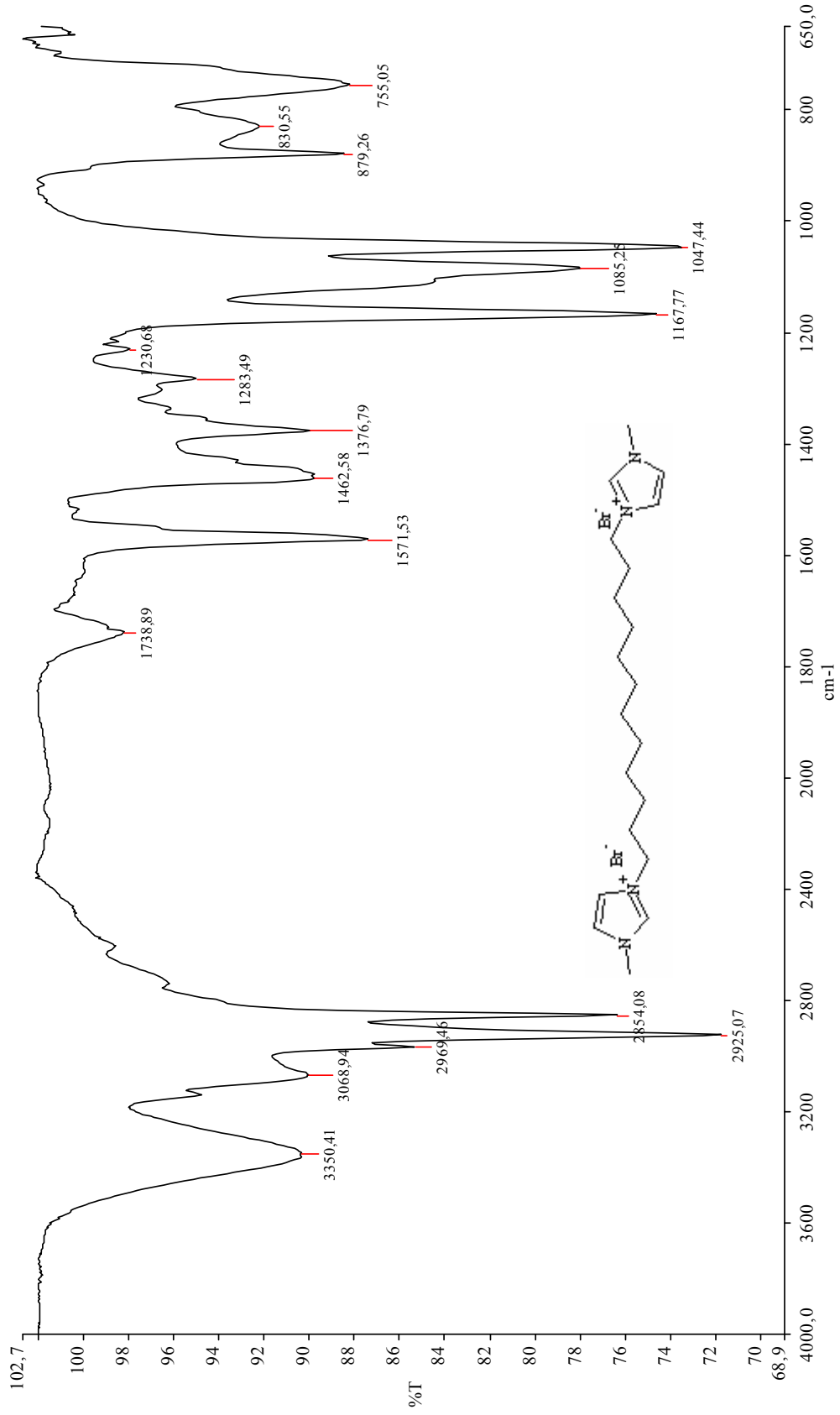


**IR (ATR):**  $\nu = 3068$  (aromatik, =C-H gerilimi), 2969, 2925 ve 2854 (alifatik, C-H gerilimleri), 1571 (aromatik, C=C gerilimi), 1462 ve 1376 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

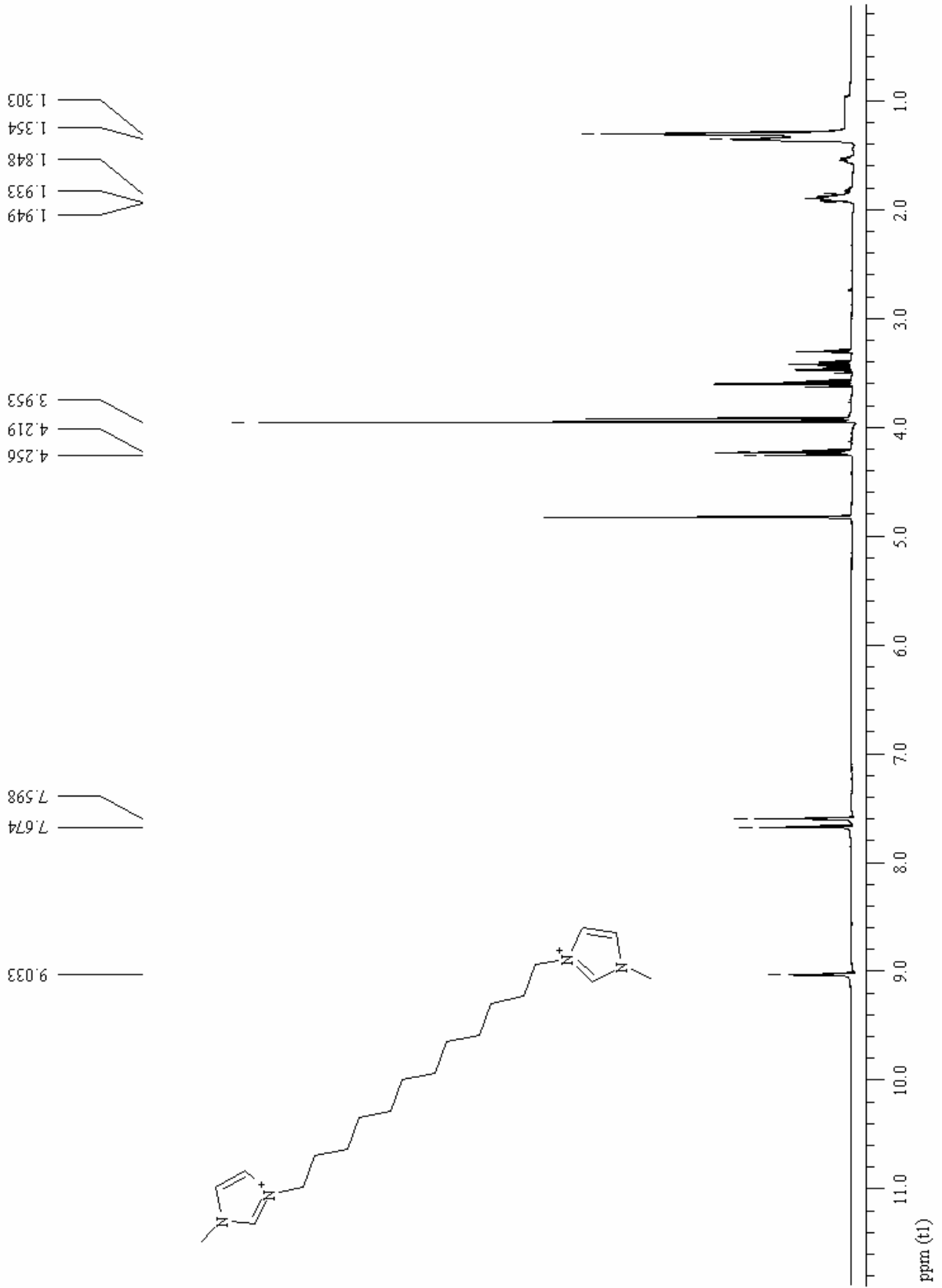
**<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):**  $\delta = 1.30-1.35$  (m, 16H, CH<sub>2</sub>), 1.84-1.94 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.95 (s, 6H, N-CH<sub>3</sub>), 4.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H, N-CH<sub>2</sub>), 7.59 (bs, 2H, aromatik), 7.67 (bs, 2H, aromatik), 9.03 (s, 2H, aromatik) ppm.



Şekil 3.36 1,12-Dibromododekan'ın FTIR (Atr) spektrumu

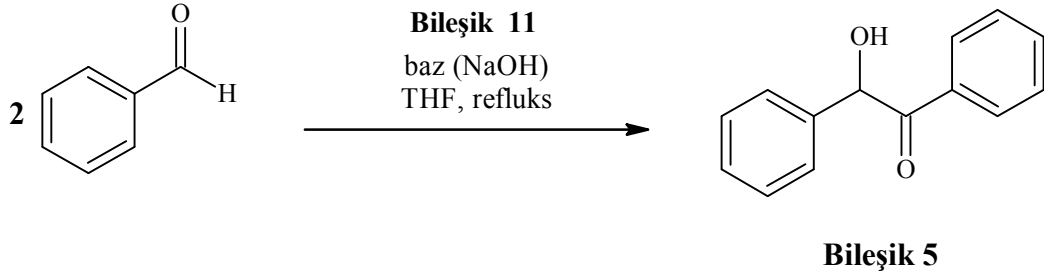


Şekil 3.37 Bileşik 11'un FTIR (Atr) spektrumu.



Şekil 3.38 Bileşik 11'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

### 3.5.11 Bileşik 11 Katalizörlüğünde Benzaldehit Kondenzasyonunun İncelenmesi

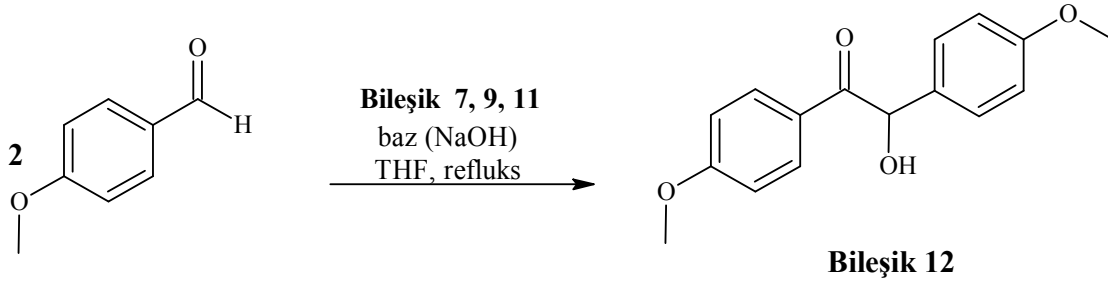


Benzaldehitin kondenzasyonu genel yöntemle göre, N-heterosiklik karben katalizörü olarak sırasıyla % 0.05, % 0.1, % 0.25, % 0.5 ve %1'lik **Bileşik11** kullanılarak gerçekleştirildi. Ham ürünler etanolden kristallendirildi. Tüm reaksiyonların süreleri ve oluşan ürünlerin verimleri karşılaştırıldı (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6 **Bileşik 11** (Dikasyonik) Varlığında Benzoin Kondenzasyonu Sonuçları

Bileşik 11 (% mol)	Zaman (dk)	Verim (%)
1.0	15	69.9
0.5	27	62.6
0.25	38	58.7
0.1	57	49.1
0.05	74	44.6

### 3.6 Bileşik 7, Bileşik 9 ve Bileşik 11 Katalizörlüğünde p-Anisaldehit Kondenzasyonunun İncelenmesi (Bileşik 12, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, p-metoksibenzaldehit'in (p-anisaldehit) kondenzasyonu, dikatyonik imidazolyum tuzları olan **Bileşik 7**, **Bileşik 9** ve **Bileşik 11** (% 1 mol) kullanılarak gerçekleştirildi. Kolon kromatografisi kullanılarak genel prosedürde belirtilen yürütücü sistemiyle ham ürünler saflaştırıldı ve **Bileşik 12** izole edildi. Elde edilen tüm sonuçlar karşılaştırmalı olarak Çizelge 3.7'de verildi.

Açık sarı katı, e.n 119.7-120.4 °C

Çizelge 3.7 **Katalizör 7,9 ve 11** ile p-metoksibenzaldehit kondenzasyonu sonuçlarının karşılaştırılması

<b>Katalizör</b> <b>(% 1 mol)</b>	<b>Verim (%)</b>	<b>Süre (dk)</b>
Bileşik 7	40	155
Bileşik 9	42	135
Bileşik 11	43	120

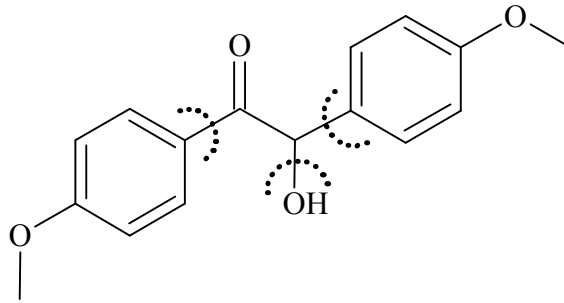
### 3.6.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (Atr):**  $\nu = 3463$  (OH gerilimi), 3077 ve 3001 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2982, 2938 ve 2921 (alifatik, C-H gerilimleri), 2842 (OCH<sub>3</sub> gerilimi), 1664 (C=O gerilimi), 1594 ve 1510 (aromatik, C=C gerilimi), 1468, 1441 ve 1413 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri) 1261 ve 1237 (asimetrik C-O gerilimleri) 1179 (aromatik, düzlem içi =C-H gerilimleri), 860 (1,4-disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm<sup>-1</sup>.

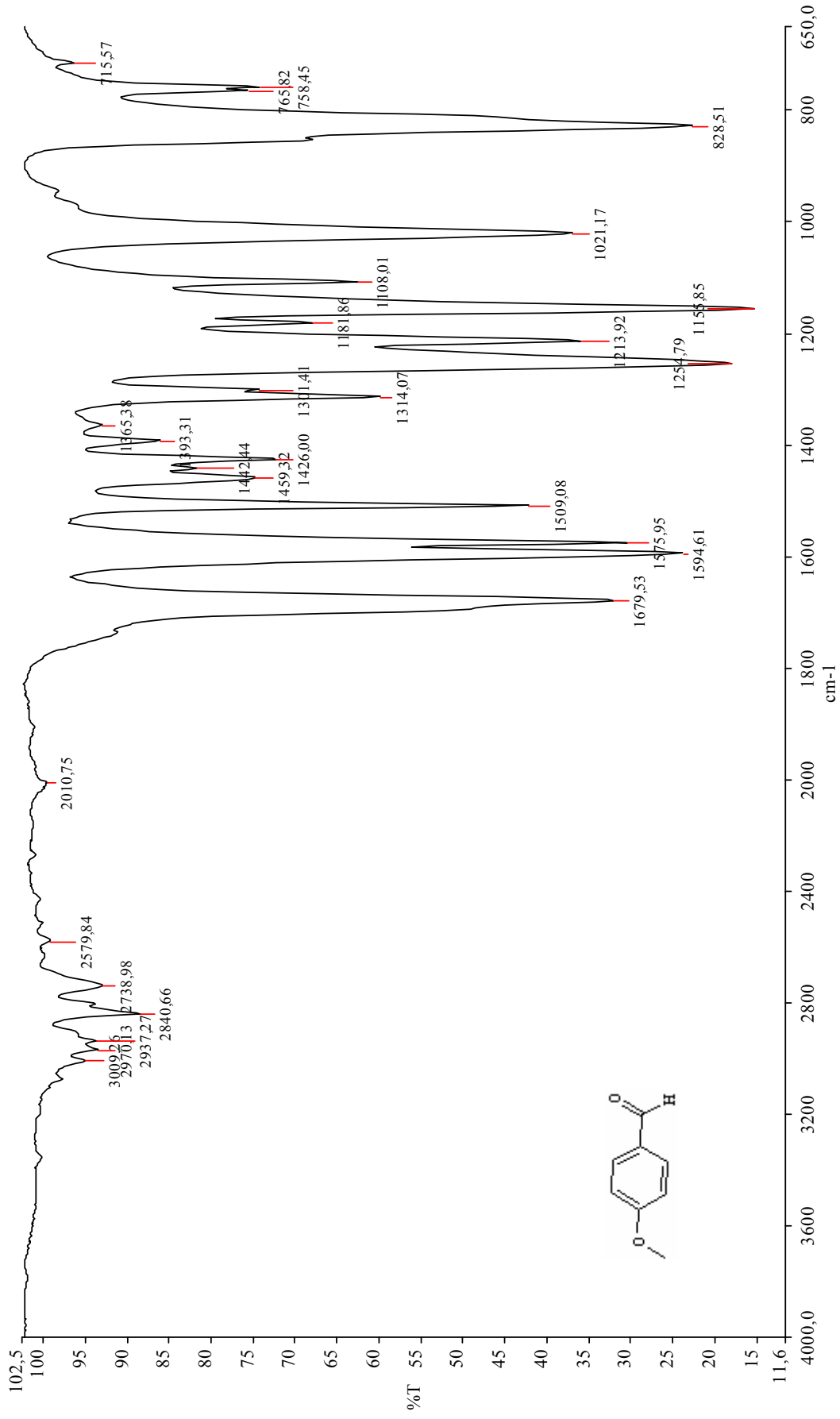
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 3.74$  (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.58 (s, 1H, OH), 5.84 (s, 1H, CH), 6.82-6.86 (m, 4H, aromatik), 7.24 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, aromatik), 7.89 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H, aromatik) ppm.

**GC-MS (Etil asetat) :** 34.10 dakika

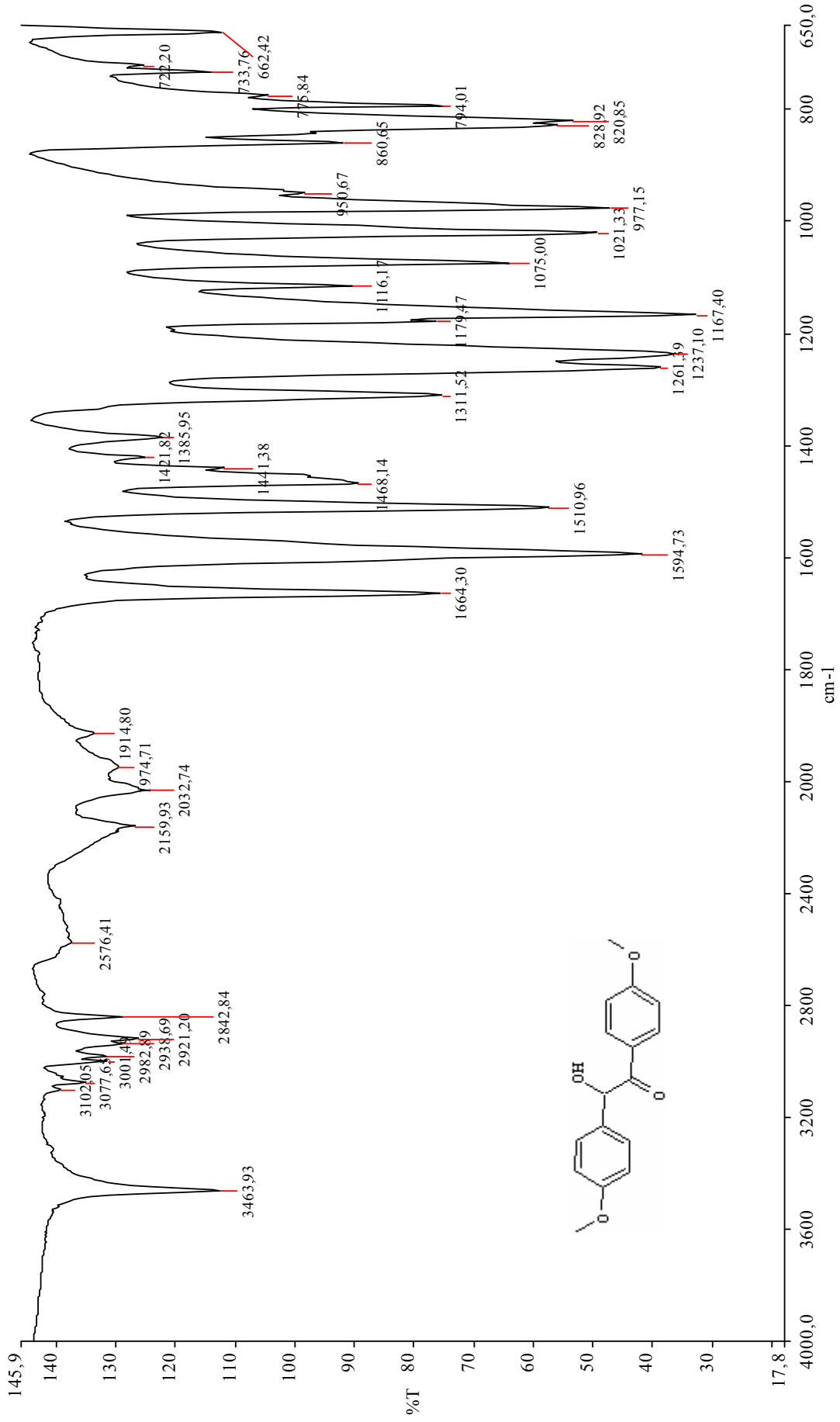
**MS (EI, 70 eV)  $m/z$  :** 272 (M<sup>+</sup>), 137 (M<sup>+</sup>-C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>), 135 (M<sup>+</sup>-C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>), 107 (M<sup>+</sup>- C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>), 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).



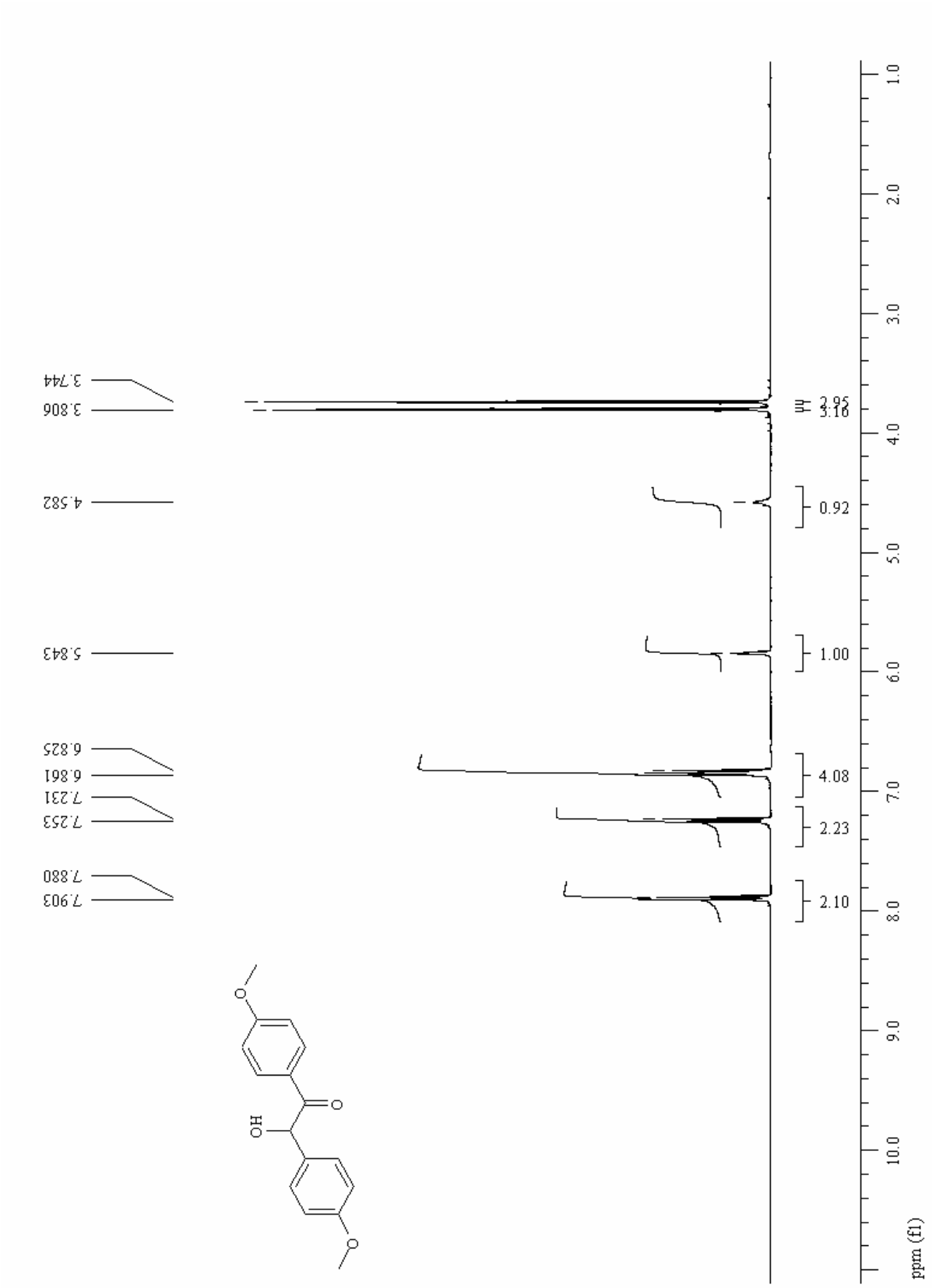


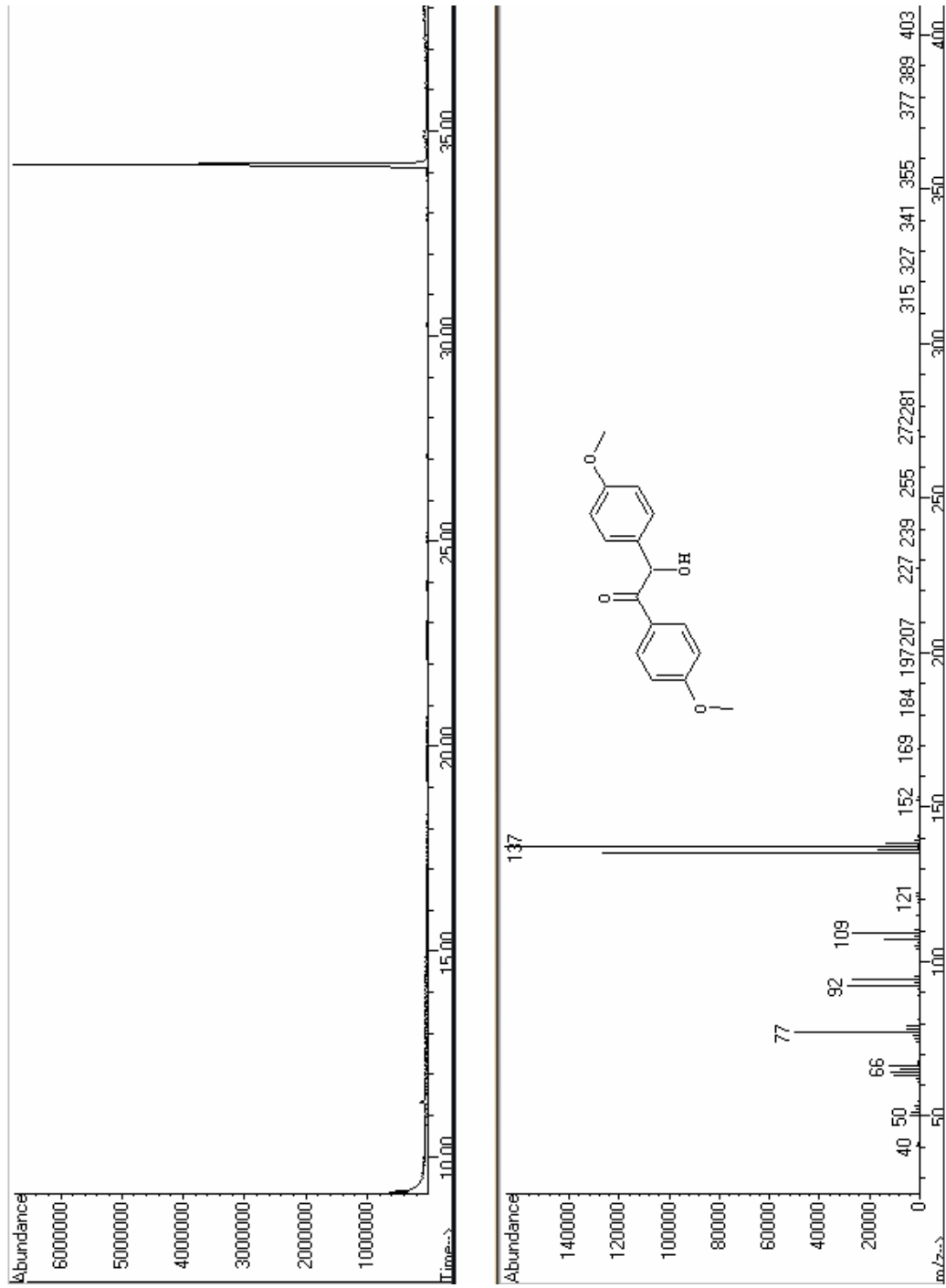


Şekil 3.39 p-Metoksibenzaldehit'in FTIR (Atr) spektrumu



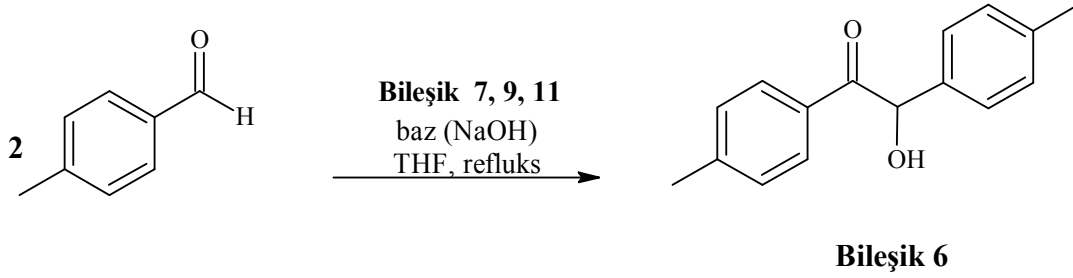
Şekil 3.40 Bileşik 12'nin FTIR (Atr) spektrumu

Şekil 3.41 Bileşik 12'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



Sekil 3.42 Bilesik 12'nin GC-MS spektrumu

### 3.7 Bileşik 7, Bileşik 9 ve Bileşik 11 Katalizörlüğünde p-Tolualdehit Kondenzasyonunun İncelenmesi (Bileşik 6, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>)



Genel prosedürde belirtildiği gibi p-metilbenzaldehit'in dikatyonik imidazolyum tuzları olan **Bileşik 7**, **Bileşik 9** ve **Bileşik 11** (% 1 mol) ile reaksiyonu sonucunda **Bileşik 6** elde edildi.

Beyaz katı ürün, e.n 87.2-88.1 °C

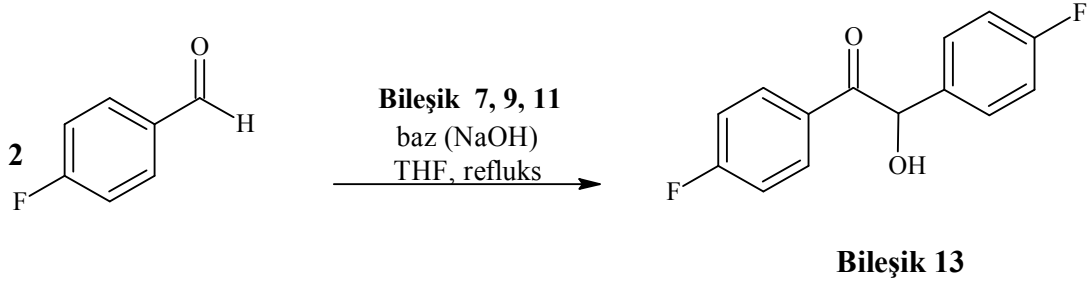
Çizelge 3.8 **Katalizör 7,9 ve 11** ile p-metilbenzaldehit kondenzasyonu sonuçlarının Karşılaştırılması

Katalizör (% 1 mol)	Verim (%)	Süre (dk)
Bileşik 7	41	215
Bileşik 9	44	190
Bileşik 11	46	170

Bileşik 6'nın spektroskopik analiz verileri sayfa 106'da verilmiştir.

### 3.8 Bileşik 7, Bileşik 9 ve Bileşik 11 Katalizörlüğünde p-Fluorobenzaldehit

#### Kondenzasyonunun İncelenmesi (Bileşik 13, C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)



**Bileşik 13** genel yöntemde belirtildiği üzere p-fluorobenzaldehit ile **Bileşik 7**, **Bileşik 9** ve **Bileşik 11**'in (% 1 mol) reaksiyonu sonucunda sentezlenmiştir.

Açık sarı katı ürün, e.n 79.6-80.2 °C

Çizelge 3.9 Katalizör 7,9 ve 11 ile p-fluorobenzaldehit kondenzasyonu sonuçlarının karşılaştırılması

Katalizör (% 1 mol)	Verim (%)	Süre (dk)
Bileşik 7	42	200
Bileşik 9	43	165
Bileşik 11	45	125

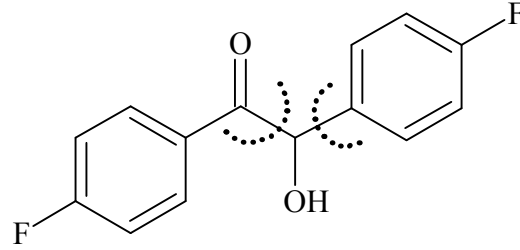
### 3.8.1 Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri

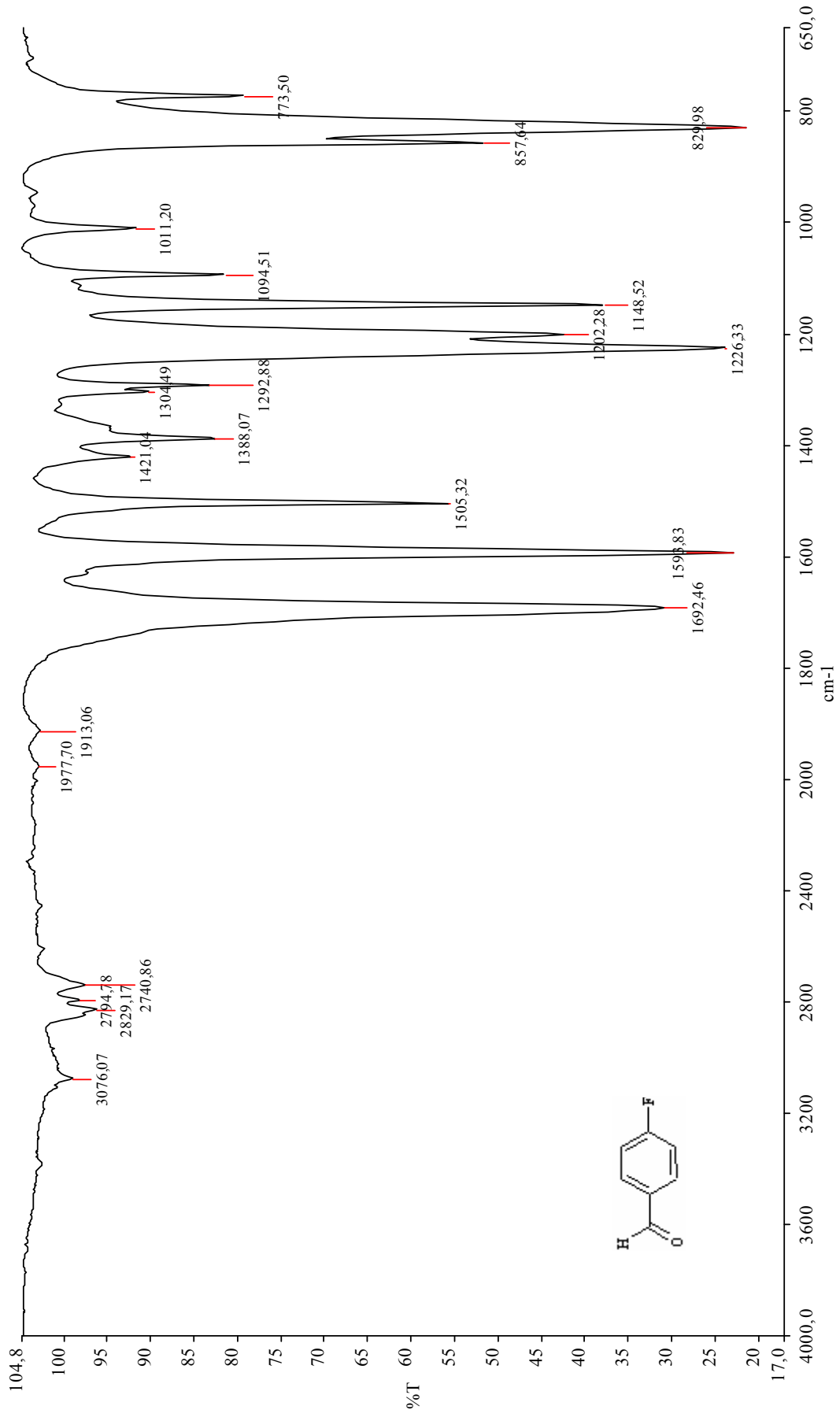
**FTIR (Atr):**  $\nu = 3429$  (OH gerilimi)  $3079$  (aromatik, =C-H gerilimi),  $2922$  (alifatik, C-H gerilimi),  $1680$  (C=O gerilimi),  $1597$ ,  $1594$  ve  $1505$  (aromatik, C=C gerilimleri),  $1412$  ve  $1384$  (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri),  $835$  (1,4-disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 4.43$  (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, OH),  $5.82$  (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, CH),  $6.92$ - $7.02$  (m, 4H, aromatik),  $7.20$ - $7.24$  (m, 2H, aromatik),  $7.83$ - $7.87$  (m, 2H, aromatik) ppm.

**GC-MS (Etil asetat) :** 23.00 dakika

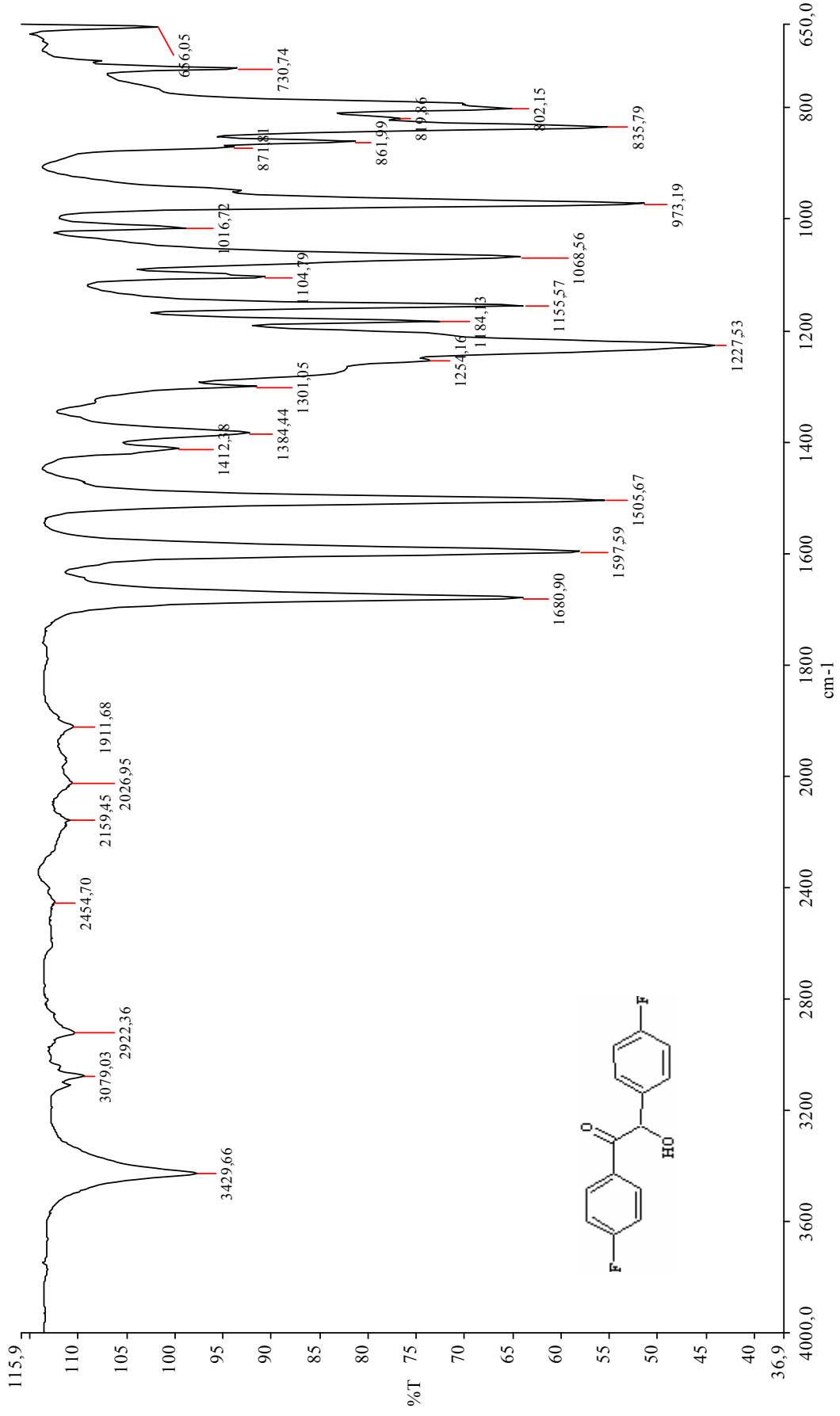
**MS (EI, 70 eV)  $m/z$  :** 248 ( $\text{M}^+$ ), 125 ( $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_4\text{FO}$ ), 123 ( $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_6\text{FO}$ ), 95 ( $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_6\text{FO}_2$ ), 77 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ).



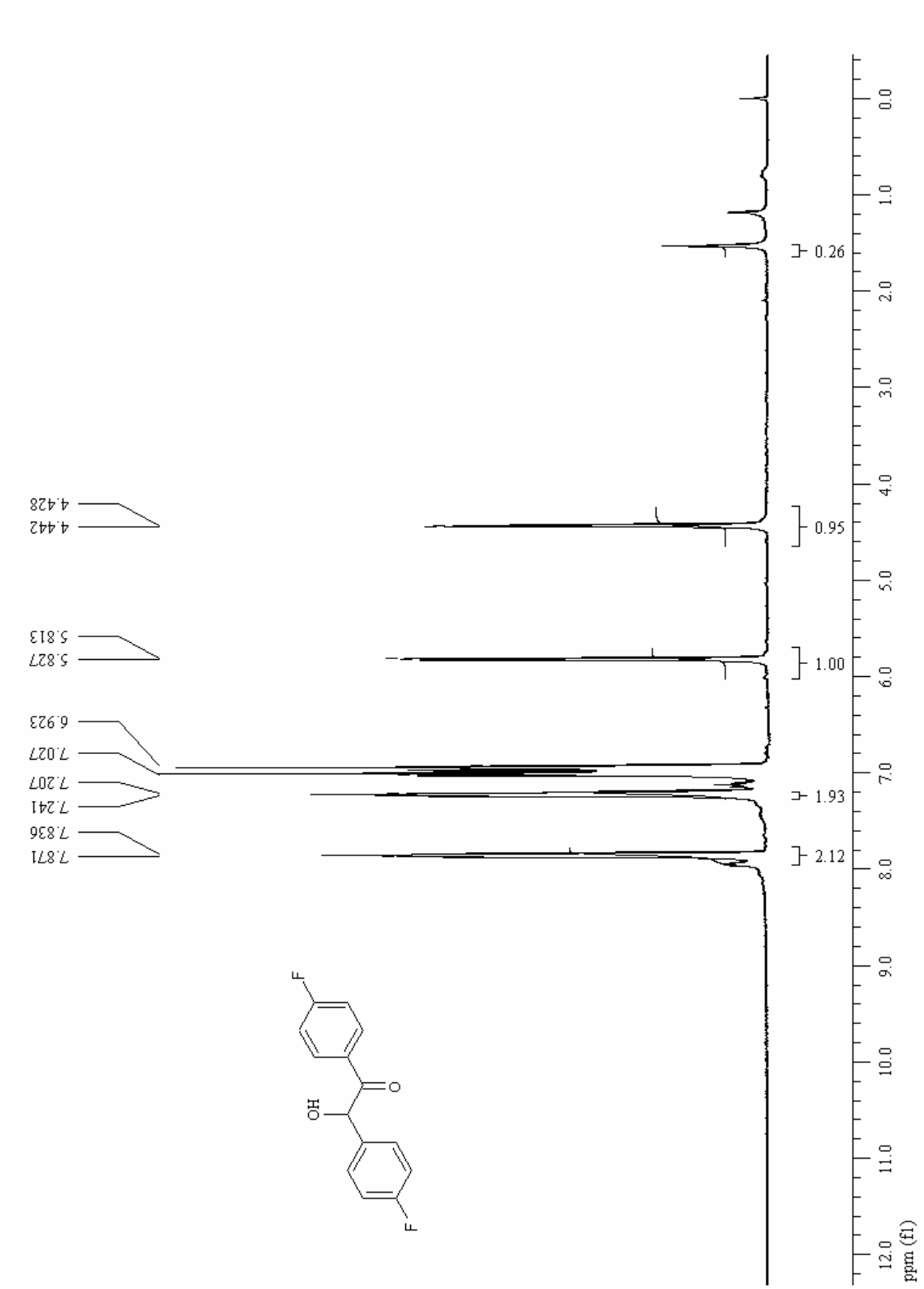


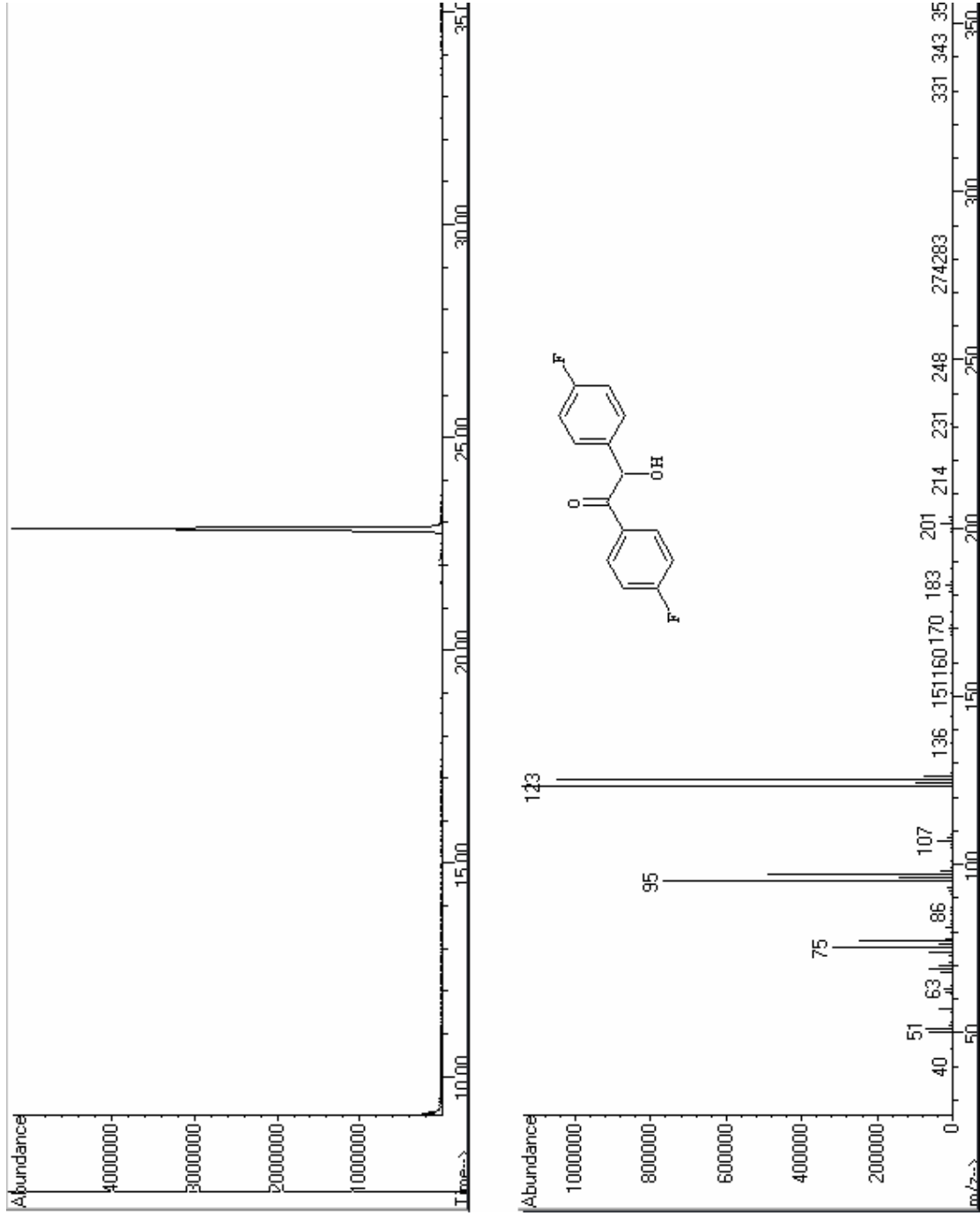
Şekil 3.43 p-Fluorobenzaldehit'in FTIR (Atr) spektrumu





Şekil 3.44 Bileşik 13'ün FTIR (Atr) spektrumu

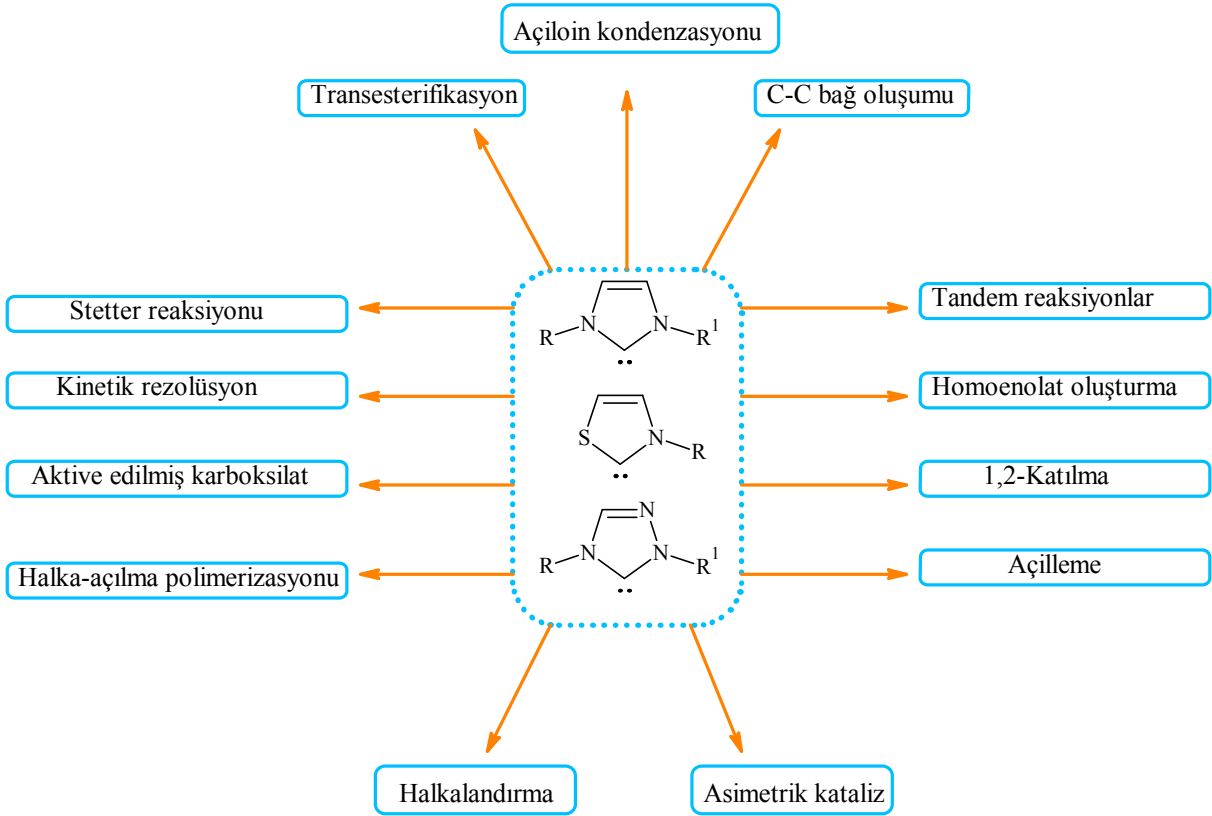
Şekil 3.45 Bileşik 13'ün <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



Sekil 3.46 Bilesik 13'ün GC-MS spektrumu

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

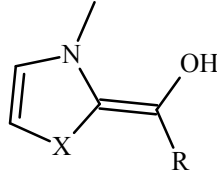
Son yıllarda, organik reaksiyonların katalizlenmesinde N-heterosiklik karbenler giderek artan bir öneme sahip olmaktadır (Arduengo, 1999; Bourissou vd., 2000). Bu tür katalizörlerin; açıl anyon ekivalentleri oluşturabilme yeteneğinden dolayı karben katalizörlü reaksiyonlar hakkında birçok bildiri yer almaktadır (Enders vd., 2004). Bu özelliğinden yola çıkılarak çeşitli katalitik reaksiyonlarda başarılı sonuçlara ulaşılmıştır (Marion vd., 2007):



Şekil 4.1 Karben katalizörlü reaksiyonlar

Bu hususta adı geçen birçok dönüşümden biri de benzoin reaksiyonudur. Benzoin kondenzasyonu başlangıç maddesi olarak aldehitlerden karbon-karbon bağ oluşumu için uygun ve güçlü bir metod sağlamakta ve  $\alpha$ -hidroksikarbonil bileşiklerinin sentezlenmesinde yaygın olarak kullanılan bir organik reaksiyon olarak güncelliğini korumaktadır. Çünkü  $\alpha$ -hidroksikarbonil bileşikleri doğal ürünler, endüstriyel ve farmasötik materyal sentezinde önemli bir konuma sahiptir (Storey vd., 2005). Tiyazolyum ve imidazolyum gibi azolyum tuzlarının benzoin/açiloin reaksiyonlarını katalizleme yeteneği 1943'de Ukai tarafından

bulunmuştur. Sonrasında Breslow, azolyum katalizörlü benzoin kondenzasyonunun şu anda da kabul gören mekanizmasını önermiştir. Benzoin kondenzasyonunun mekanizmasında anahtar basamak, açıl anyon olarak karbonil karbonunda polaritenin değişimidir (umpolung). Azolyum tuzlarından türeyen N-heterosiklik karben aldehite katılır ve bir açıl anyon ekivalenti meydana gelir:

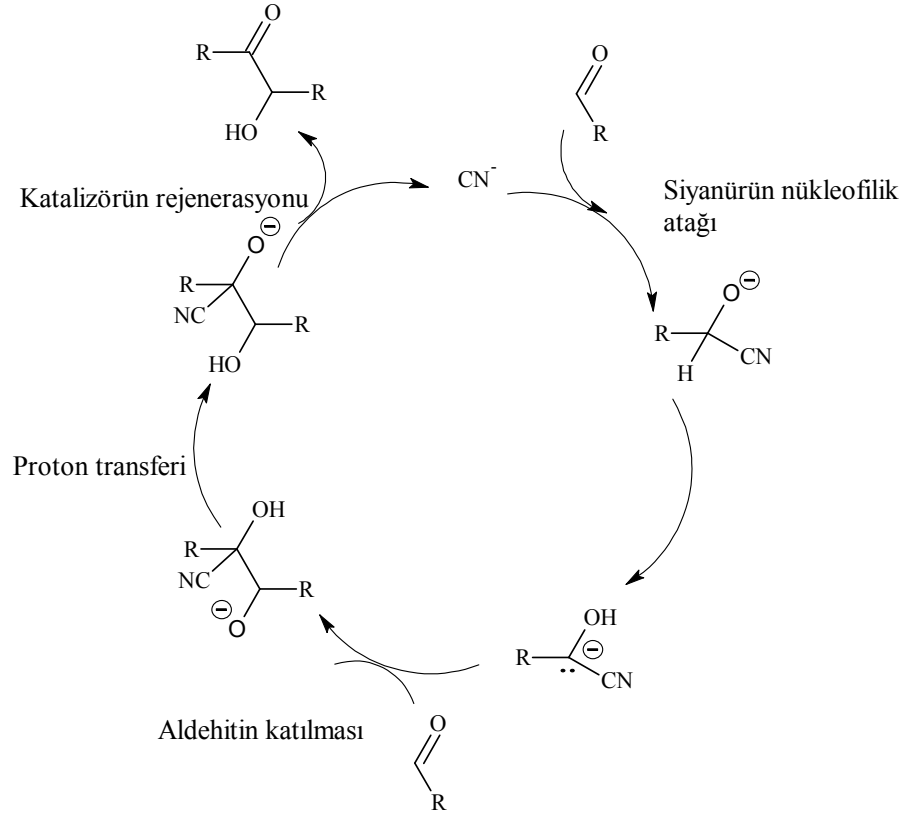


X= S, N-R'

Bu nükleofilik araürün benzoin ya da açiloin ürününü vermek üzere diğer aldehid molekülüne katılır. Bu umpolung türlerinin kullanıldığı diğer önemli bir örnek ise Stetter reaksiyonudur. Bu durumda, açıl anyon ekivalenti Michael akseptörüne katılır ve 1,4-dikarbonil bileşiği meydana gelir. Her iki reaksiyonda sentetik olarak kullanışlıdır ve kiral tuzların kullanılmasıyla asimetrik sentezlere uygulanabilmektedirler (Suzuki, vd, 2006).

Buna göre, tiyamin, triazol, heteroazolyum karbenler, siyanür anyonu ya da tiyazolyum tuzları gibi katalizörler benzoin kondenzasyonunda başarıyla kullanılmaktadır (Estager vd., 2007).

Benzoin kondenzasyonu geleneksel yöntem doğrultusunda toksik siyanür anyonu tarafından katalizlenmektedir (Kuebrich vd., 1971):



Şekil 4.2 Siyanür katalizörlü benzoin reaksiyonu (Seebach, 1979)

Benzoin kondenzasyonunda, toksik siyanür anyonunun yerine daha çevre dostu triazol, tiyazol ve imidazol gibi heterosiklik bileşiklerden elde edilen N-heterosiklik karbenlerin tercih edilmesi, açıl anyon ekivalenti oluşturabilme yeteneklerinden kaynaklanmaktadır. (Enders, 2004).

N-Heterosiklik karbenlerin çeşitli reaksiyonlarda açıl anyon ekivalenti olarak kullanılmaya başlanması ve bu katalizörlerin gelişimi aşağıdaki kronolojik sırayı takip etmektedir:

1943 Ukai – Tiyazolyum katalizli benzoin reaksiyonu

1958 Breslow – Tiyazolyum katalizli benzoin reaksiyonları için mekanistik model

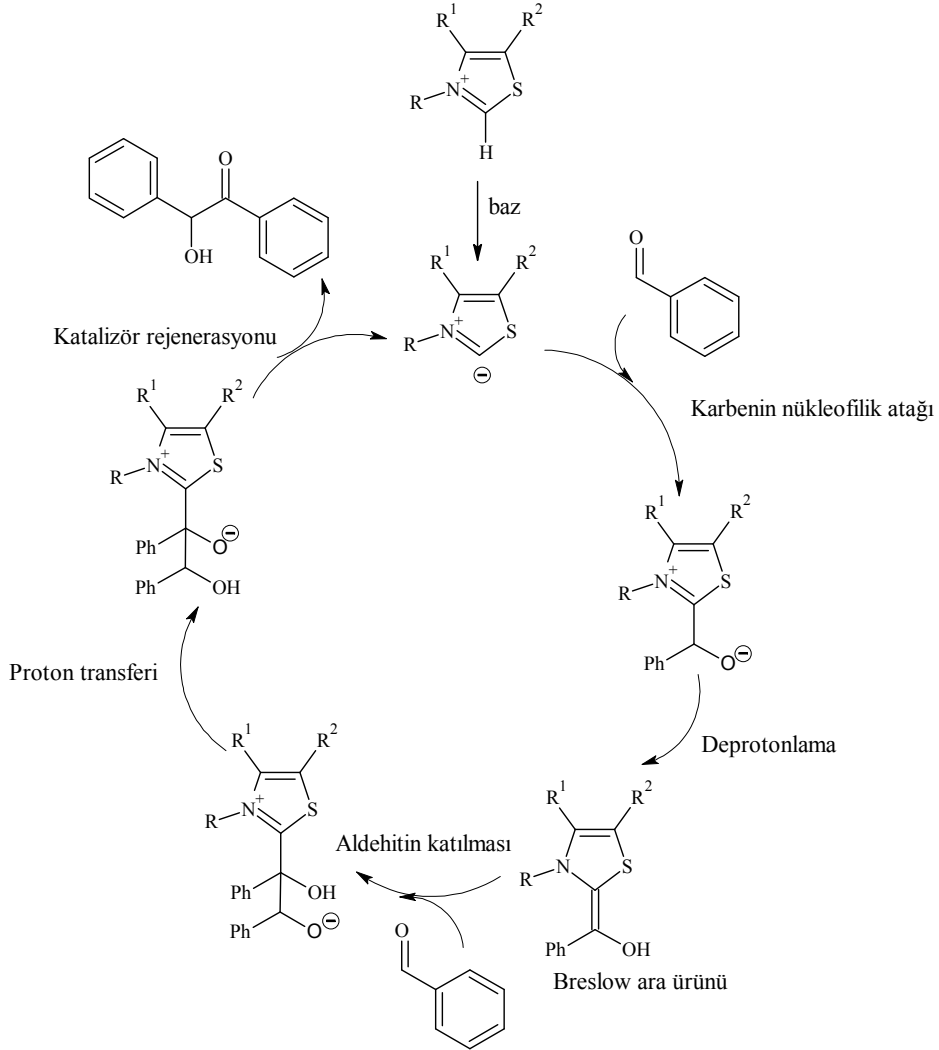
1973 Stetter – Tiyazolyum katalizli aldehitlerin  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış karbonillere katılması

1966 Sheehan – Asimetrik benzoin

1996 Enders – Asimetrik Stetter

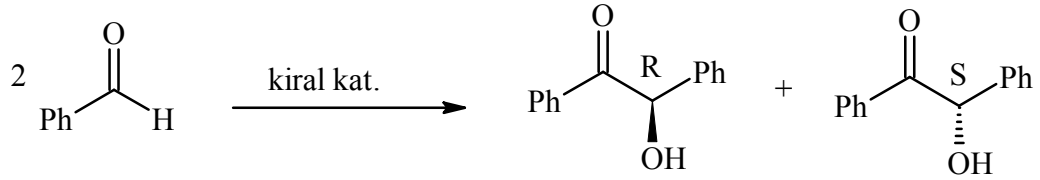
Tiyazolyum tuzu katalizörlü benzoin kondenzasyonunun mekanistik çalışmaları yukarıda da belirtildiği üzere Breslow tarafından yapılmıştır. Tiyazolyum tuzlarının aktivitesi birçok biyokimyasal proste önemli rol oynayan doğal tiyamin (vitamin B1) profosfata büyük benzerlik göstermektedir (Pesch vd., 2004).

Breslow'un ko-katalizör olarak baz ve tiyazolyum tuzlarıyla katalizlenmiş benzoin kondenzasyonuna ait çevrim Şekil 4.3'de gösterilmektedir (Breslow, 1958; Enders, 2004):



Şekil 4.3 Tiyamin katalizörlü benzoin reaksiyonu

Katalitik asimetrik karbon-karbon bağ oluşumu reaksiyonlarının geliştirilmesi son yıllarda organik sentezin en önemli konularından biri haline gelmiştir. Kiral katalizörler varlığında gerçekleştirilen benzoin kondenzasyonunda, aldehitin bir prostereojenik merkeze katılması enantiyomerlerin oluşumuna neden olmaktadır (Pesch vd., 2004):



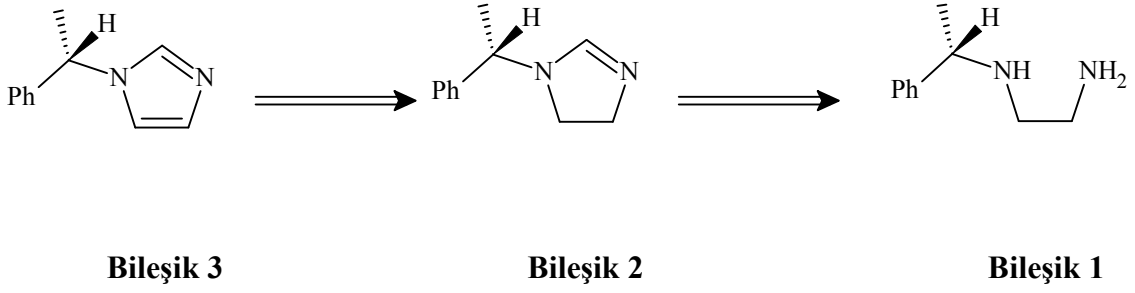
Basit imidazolyum iyonlarının ılımlı koşullar altında inorganik bazlar kullanılarak benzoin kondenzasyonunu katalizlediği bulunmuştur (Xu vd., 2005). Bunun yanı sıra literatürde, iki metil imidazolyum halkası içeren ve karbon uzunluğu 1-12 arasında değişen dikatyonik tuzların iyonik sıvı olarak özellikleri, karakterizasyonu ve çeşitli reaksiyonlardaki etkileri incelenmiştir (Liu vd., 2006). Ancak, yapılan literatür çalışmalarına göre, bu tür dikatyonik karben özelliği gösterebilecek imidazolyum bileşiklerin benzoin/açiloin kondenzasyondaki katalizör özellikleri incelenmemiştir.

Kiral non-rasemik piridinyum tuzları, azot atomuna komşu stereojenik merkez taşıdıklarından oldukça ilgi çekmektedirler. Bu tuzlar yüksek derecede değerli sentetik araürünlerdir ve son zamanlarda kiral iyonik sıvıların bir üyesi olarak yaygın kullanım alanına sahiptir. Bu piridinyum tuzlarının imidazolinik eşdeğerleri, daha az kullanılmakta olan ancak son zamanlarda popüler hale gelmiş maddelerdir. Kiral imidazolyum tuzları literatürde iyonik sıvı ya da asimetric faz transfer katalizörü adayları olarak gösterilmektedir (Ge'nisson vd., 2005). Ayrıca bu tuzların elektronca zengin dihidroimidazol ya da imidazol formları kiral baz ya da nükleofil olarak ilgi çekmektedir. Bunun yanı sıra, dikatyonik kiral imidazolyum tuzlarının da benzoin/açiloin kondenzasyonundaki kullanımı literatürde yer almamaktadır.

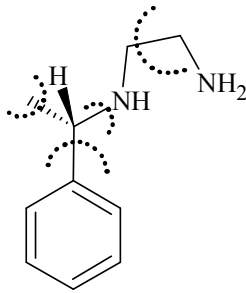
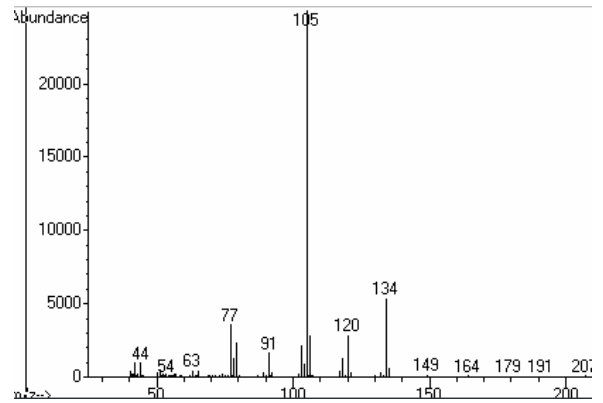
Planlanan çalışmada, ilk olarak kiral dikatyonik imidazolyum tuzunun sentezlenmesine çalışılmıştır.

Literatürde belirtildiği üzere, anahtar imidazolinik kısmın hazırlanması, kısmen doymuş heterosiklik halkanın oksidatif dehidrojenasyonunu temel almaktadır (Ge'nisson vd., 2005). İhtiyaç duyulan monosubstitue diamin'in (**Bileşik 1**) hazırlanması, 2-kloroetilamin hidroklorür ile kiral primer amin (S)- $\alpha$ -metilbenzilamin'in reaksiyonundan gerçekleştirilmiştir. 1,2-Diaminler, 4,5-dihidroimidazollerini oluşturmak için ortoester gibi uygun elektrofillerle muamele edildiği zaman kolaylıkla halka kapanması oluşturan bileşikler olarak bilinmektedir. Diamin ekimolar miktarda asetik asit varlığında trietilortoformat ile ısıtılmış ve beklenen ürün beş üyeli heterosiklik halkanın (**Bileşik 2**) sentezi gerçekleştirilmiştir. 4,5-Dihidroimidazolün, faz transfer katalizörü şartları altında güçlü  $\text{KMnO}_4$  ile oksidasyonu kiral imidazol bileşiğinin (**Bileşik 3**) oluşmasına olanak sağlamıştır.

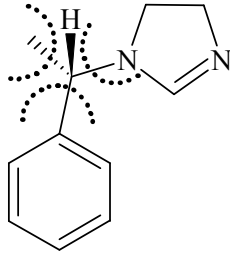
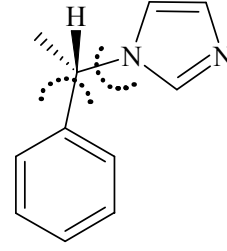
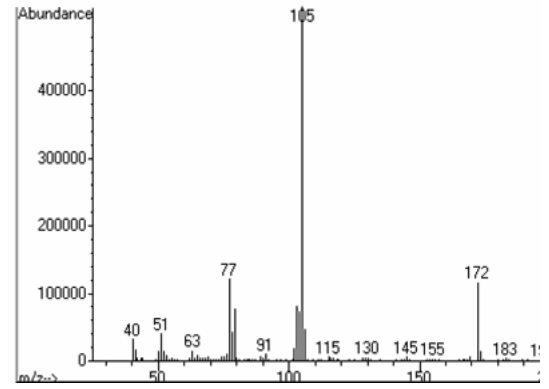
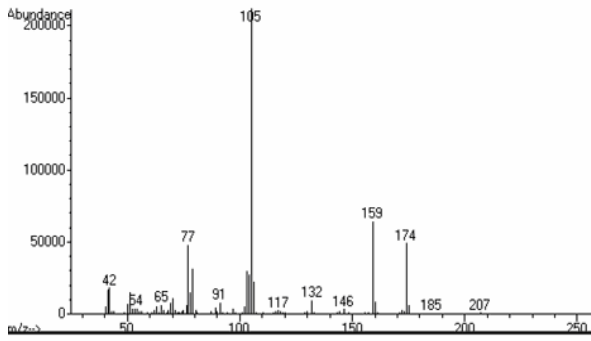




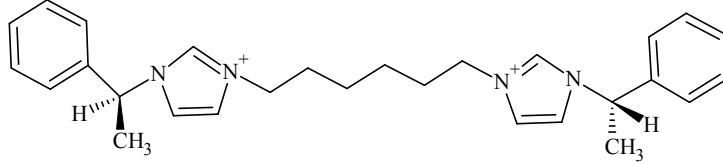
Sentezleri gerçekleştirilen Bileşik 1, Bileşik 2 ve Bileşik 3'ün spektral verilerinin literatürde verilen değerler ile uyum içerisinde olduğu tespit edilmiştir (Ge'nisson vd., 2005). Örneğin MS spektrumları incelendiğinde maddelerin saf olarak izole edildiği ve moleküler iyon piklerinin ( $M^+ = 164, 174$  ve  $172$ ) yanında moleküler bölünmelerin kaynaklara (Porter, 1985) uyum sağladığı görülmüştür.

**Bileşik 1****Bileşik 1'in MS spektrumu**

Şekil 4.4 Bileşik 1'in MS spektrumu

**Bileşik 2****Bileşik 3****Şekil 4.5 Bileşik 2 ve Bileşik 3 MS spektrumları**

Kiral imidazol (**Bileşik 3**) ile 1,6-dibromobutan bileşiği azot atmosferi altında ve susuz etanol içerisinde 48 saat kaynatılmış ve gerekli deneysel işlemlerden sonra kiral dikatyonik imidazolyum tuzu (**Bileşik 4**) sentezlenmiştir. Bu bileşik literatürde yer almamaktadır. Ayrıca bileşiğin optik çevrilme açısı metanolde çözülerek ölçülmüştür  $\{[\alpha]_D^{20} = -131,11^\circ (c = 9.0, CH_3OH)\}$ .



Daha sonraki aşamada ise sentezlenen yeni kiral dikatyonik tuzun benzoin/açiloin kondenzasyonu üzerindeki katalizör etkisi incelenmiştir. Başlangıç aldehytleri olarak benzaldehit ve p-metilbenzaldehyt seçilmiştir. Benzaldehit'in, Bileşik 4 (% 1) katalizörü ile reaksiyonu, THF içerisinde baz olarak NaOH kullanılarak refluks edilmek suretiyle gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonucunda benzoinin (**Bileşik 5**) elde edildiği çeşitli spektral datalara dayanarak ispatlanmıştır. Bu sonuç, dikatyonik tuzun bu reaksiyonda katalizör olarak aktif olduğunu göstermiştir.

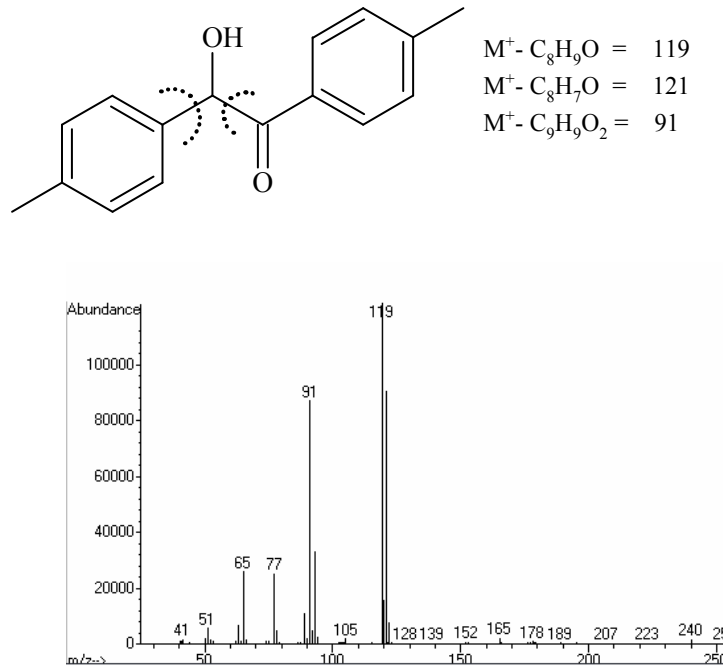
p-Metilbenzaldehyt ile yapılan çalışmalar da başarıyla sonuçlanmıştır. Aynı şartlar altında yapılan deneysel çalışmalar sonucunda p-toluoin (**Bileşik 6**) sentezi başarıyla gerçekleştirilmiştir.

Bileşik 5 ve Bileşik 6'nın optik çevrilme açıları ölçüldüğünde ( $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ ), açiloin ürünlerinin kiral merkezinde rasemleşmenin olduğu bulunmuştur. Kiral tuz (**Bileşik 4**) ile kondenzasyon gerçekleştirilmesine rağmen, sentezlenen kiral dikatyonik tuzun asimetric induksiyona herhangi bir katkısının olmadığı tespit edilmiştir.

Tüm sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin FTIR spektrumları incelendiğinde kiral dikatyonik imidazolyum tuzunda başlangıç maddesine göre alifatik bölgelerdeki (2971, 2933, 2860, 1448 ve 1379  $cm^{-1}$ ) piklerde artış gözlenmesi tuzun oluştuğunun ilk kanıtları olmuştur. Bunun yanı sıra açiloin ürünlerinde (**Bileşik 5** ve **Bileşik 6**) başlangıç maddelerinin FTIR spektrumlarında gözlenmeyen, 3406 ve 3469  $cm^{-1}$  üzerinde görülen OH gerilimlerine ait pikler açiloin ürünlerinin oluştuğunun en belirgin ispatı

olmuştur. Ayrıca aril ketonların C=O gerilimleri kaynaklarda belirtildiği üzere 1677 ve 1672  $\text{cm}^{-1}$  civarında görülmektedir (Crews vd., 1998).

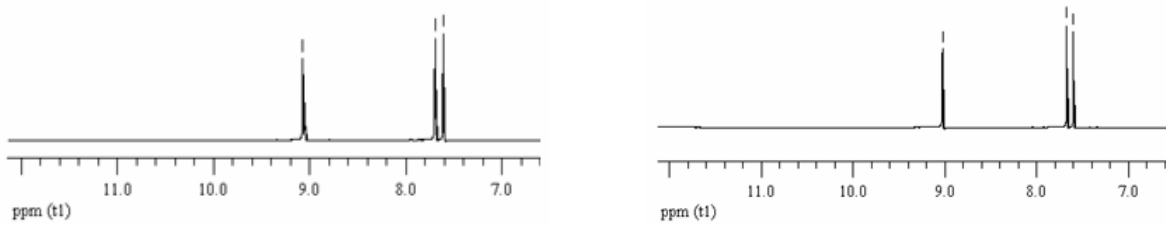
Bileşiklerin yapılarına kesinlik kazandırmak amacıyla  $^1\text{H}$  NMR spektrumları kloroform-d ( $\text{CDCl}_3$ ) ve metanol-d ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) içerisinde TMS standartlarına göre alınmıştır. Bileşik 4'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde, her iki imidazol halkasındaki altı proton kaynak verilerle (Lambert vd., 1998; Balcı, 2000) uyumlu olarak 7.53, 7.64 ve 9.07 ppm değerlerinde gözlenmiştir. Azot atomuna bağlı kiral gruplar üzerindeki metil (1.96 ppm) protonları dublete ayrılmıştır. CH protonu ise 5.78-5.85 ppm değerlerinde kuartet olarak bulunmaktadır. Ayrıca alifatik gruplara ait yarılmalar 1.32-1.41, 1.79-1.97, 4.22-4.25 (N- $\text{CH}_2$ ) ppm bölgesinde yer almaktadırlar. Bileşik 5 ve Bileşik 6'nın  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında OH pikleri 4.56 ve 4.47 ppm'de, CH pikleri ise 5.78 ve 5.81 ppm'de rezonans olmuşlardır. Bileşiklerin GC-MS spektrumları alınmış bu spektrumlarda moleküler iyon piklerinin ( $\text{M}^+ = 212, 240$ ) yanı sıra gözlenen moleküler bölünmelerinin literatürle (Porter, 1985; Erdik, 2005) uyum içerisinde olduğu görülmüştür. Aşağıda örnek olarak Bileşik 6'nın kütle bölünmeleri verilmiştir:



Şekil 4.6 Bileşik 6'nın MS spektrumu

Planlanan çalışmanın ikinci aşamasında ise benzoin kondenzasyonunda N-heterosiklik karbon olarak kullanımlarına rastlanılmayan iki N-metilimidazol halkası taşıyan çeşitli karbon zinciri uzunluğuna (4, 8 ve 12 C) sahip dikatyonik tuzların sentezi gerçekleştirilmiştir. Ayrıca dikatyonik tuzların açiloin kondenzasyonlarındaki etkilerini (reaksiyon verimi, süresi, karbon zincirinin uzunluğunun etkisi) karşılaştırmak amacıyla N-metil imidazol temelli çeşitli karbon zinciri uzunluğunda (4 ve 8 C) monokatyonik tuzlar da sentezlenmiştir.

1-Metilimidazol ile uygun dihaloalkan bileşiğinin (1,4-dibromobutan, 1,8-dibromoktan ve 1,12-dibromododekan) azot atmosferi altında susuz etanol içerisinde reflux edilmesiyle dikatyonik tuzlar (**Bileşik 7**, **Bileşik 9** ve **Bileşik 11**) yüksek verimlerle (% 77, % 83.5 ve % 79.4) sentezlenmiştir. Sentezlenen dikatyonik tuzların  $^1\text{H}$  NMR spektrumları incelendiğinde her iki imidazol halkasına ait karakteristik pikler, Bileşik 7 için 7.31, 7.67 ve 9.38 ppm'de, Bileşik 9 için 7.60, 7.69 ve 9.06 ppm'de, Bileşik 11 için 7.59, 7.67 ve 9.03 ppm'de gözlenmiştir. Dikasyonik tuzların açiloin kondenzasyonundaki sonuçlarını karşılaştırmak üzere, sentezlenmesi hedeflenen monokatyonik tuzlar, 1-metilimidazol ile uygun monohaloalkan (1-iyodobutan, 1-bromooktan) bileşiklerinin azot atmosferi altında susuz etanol içerisinde 48 saat reflux edilmesiyle hazırlanmıştır (**Bileşik 8** ve **Bileşik 10**). Bileşik 8 ve Bileşik 10'un  $^1\text{H}$  NMR spektrumları incelendiğinde imidazol halkasına ait pikler 7.58, 7.65 ve 9.00 ppm ile 7.59, 7.67 ve 9.02 ppm'de gözlenmiştir.

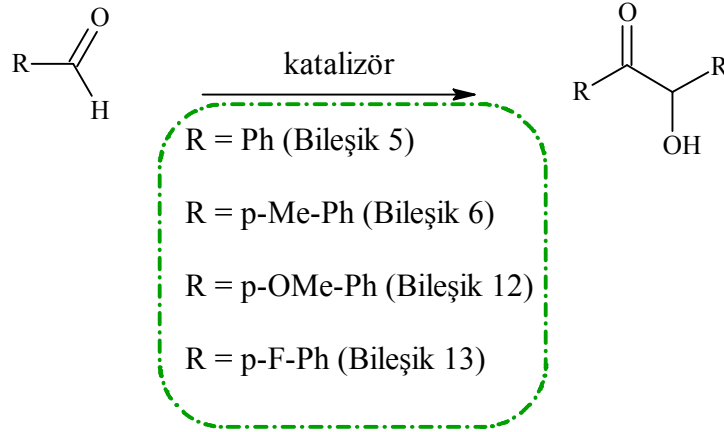


Şekil 4.7 Dikasyonik tuz (**Bileşik 9**) ve Monokasyonik tuzun (**Bileşik 10**)

$^1\text{H}$  NMR spektrumları (aromatik bölge)

Çalışmanın son aşamasında, sentezlenen monokasyonik ve dikasyonik tuzların benzoin/açiloin kondenzasyonunda N-heterosiklik karbon katalizörü olarak etkileri incelenmiştir. Reaksiyon için öncelikle optimum koşullar belirlenmiştir. Çözücü olarak asetonitril ve THF denenmiş, THF'de reaksiyon sürelerinin kısa ve verimlerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Baz olarak

NaOH'in reaksiyon ortamında karben oluşumunda etkin olduğu bulunmuştur. Denemeler ilk olarak başlangıç maddesine göre % 10 mol NaOH kullanılmasıyla yapılmış, ancak ürün dönüşümleri tam olarak sağlanamamıştır. % 20 mol NaOH reaksiyonlar için en uygun baz miktarı olmuştur. % 30 mol NaOH kullanıldığında ise açiloin ürünlerinin miktarlarında düşüş gözlenmiştir. Çünkü NaOH'in fazlası benzoin ürünlerinin sodyum tuzlarının oluşumuna neden olmaktadır. Reaksiyonlar THF ve NaOH içerisinde çeşitli sıcaklıklarda denenmiş ama en iyi sonuçların refluks edilerek elde edildiği belirlenmiştir. Optimum koşulların belirlenmesinin ardından, çeşitli aldehitler (benzaldehit, p-tolualdehit, p-anisaldehit ve p-fluorobenzaldehit) ile benzoin/açiloin kondenzasyonları mono- ve dikatyonik tuzların (% 0.05, % 0.1, % 0.25, % 0.5 ve % 1 mol) kullanılmasıyla denenmiş ve karşılaştırmalı sonuçlar tablolarda verilmiştir:



Çizelge 4.1 Sentezlenen monokatyonik ve dikatyonik tuzların benzaldehit kondenzasyonu sonuçları

Katalizör	Katalizör miktarı (% mol)	Süre (dk)	İzole edilen verim (%)
Bileşik 7	1	24	63.6
Bileşik 7	0.5	45	56.2
Bileşik 7	0.25	67	51.4
Bileşik 7	0.1	75	47.6
Bileşik 7	0.05	91	41.7

<b>Bileşik 8</b>	1	31	58.2
<b>Bileşik 8</b>	0.5	50	50.2
<b>Bileşik 8</b>	0.25	72	48.6
<b>Bileşik 8</b>	0.1	84	41.0
<b>Bileşik 8</b>	0.05	103	34.5
<b>Bileşik 9</b>	1	19	66.7
<b>Bileşik 9</b>	0.5	39	60.4
<b>Bileşik 9</b>	0.25	56	56.8
<b>Bileşik 9</b>	0.1	68	48.3
<b>Bileşik 9</b>	0.05	87	42.6
<b>Bileşik 10</b>	1	27	59.1
<b>Bileşik 10</b>	0.5	42	54.3
<b>Bileşik 10</b>	0.25	66	52.6
<b>Bileşik 10</b>	0.1	75	43.7
<b>Bileşik 10</b>	0.05	101	40.8
<b>Bileşik 11</b>	1	15	69.9
<b>Bileşik 11</b>	0.5	27	62.6
<b>Bileşik 11</b>	0.25	38	58.7
<b>Bileşik 11</b>	0.1	57	49.1
<b>Bileşik 11</b>	0.05	74	42.6

Reaktan : Benzaldehit, Çözücü : THF, Baz : NaOH (% 20 mol)

Çizelge 4.2 Sentezlenen Dikatyonik tuzlarla açiloin kondenzasyonu sonuçları

<b>Katalizör</b>	<b>Katalizör miktarı (% mol)</b>	<b>Reaktan</b>	<b>Süre (dk)</b>	<b>Verim (%)</b>
<b>Bileşik 7</b>	1	p-Anisaldehit	155	40
<b>Bileşik 7</b>	1	p-Tolualdehit	215	41
<b>Bileşik 7</b>	1	p-Fluorobenzaldehit	200	42
<b>Bileşik 9</b>	1	p-Anisaldehit	135	42
<b>Bileşik 9</b>	1	p-Tolualdehit	190	44
<b>Bileşik 9</b>	1	p-Fluorobenzaldehit	165	43
<b>Bileşik 11</b>	1	p-Anisaldehit	120	43
<b>Bileşik 11</b>	1	p-Tolualdehit	170	46
<b>Bileşik 11</b>	1	p-Fluorobenzaldehit	125	45

Çözücü: THF, Baz: NaOH (% 20 mol)

Sonuç olarak bu çalışmada sentezleri gerçekleştirilen kiral ve kiral olmayan dikatyonik N-heterosiklik karbenler benzoin/açiloin kondenzasyonunda ilk defa denenmiştir. Sentezlenen karbenlerin tüm reaksiyonlar için aktif katalizörler olduğu bulunmuştur. Ayrıca elde edilen tüm sonuçlar değerlendirildiğinde dikatyonik tuzların, monokatyonik tuzlara göre hem reaksiyon süresi hem de izole edilen verimler olarak daha iyi sonuçlar verdiği bulunmuştur. Bunun yanı sıra, katalizör konsantrasyonunun artmasıyla reaksiyon süreleri kısalmakta, verimler artmaktadır. Bu durumda, her iki imidazol halkasının da N-heterosiklik karben olarak davrandığı ve reaksiyon sırasında aynı anda işlev gördüğü düşünülmektedir. Ayrıca iki halka arasındaki karbon zincir uzunluğu arttıkça hem benzaldehit hem de substitue aldehitlerde reaksiyon sürelerinin kısılması ve reaksiyon verimlerinin artması bu düşüncemizi desteklemektedir.



**KAYNAKLAR**

- Ahrendt, K. A., Borths, C. J., MacMillan, D. W. C., (2000), "New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction", *J. Am. Chem. Soc.*, 122: 4243.
- Arduengo, A., Harlow, R., Kline, M., (1991), "A Stable Crystalline Carbene", *J. Am. Chem. Soc.*, 113: 361-363.
- Arduengo, A., Dias, H., Harlow, R., Kline, M., (1992), "Electronic Stabilization of Nucleophilic Carbenes", *J. Am. Chem. Soc.*, 114: 5530-5534.
- Arduengo, A. J., (1999), "Looking for Stable Carbenes; The Difficulty in Starting Anew", *Acc. Chem. Res.*, 32: 913-921.
- Balcı, M., (2000), *Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi*, 1. Baskı, ODTÜ Yayıncılık, Ankara.
- Balcı, M. (2008), *Reaksiyon Mekanizmaları*, Türkiye Bilimler Akademisi, Ankara
- Breslow, R., (1958), "On the Mechanism of Thiamine Action. IV. Evidence from Studies on Model Systems", *J. Am. Chem. Soc.*, 80: 3719.
- Bourissou, D., Guerret, O., Gabbai, F., Bertrand, G., (2000), "Stable Carbenes", *Chem. Rev.*, 100: 39-91.
- Burstein, C., Glorius, F., (2004), "Organocatalyzed Conjugate Umpolung of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes for the Synthesis of  $\gamma$ -Butyrolactones", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 6205–6208.
- Chan, A., Scheidt, K. A., (2005), "Conversion of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes into Saturated Esters: An Umpolung Reaction Catalyzed by Nucleophilic Carbenes", *Org. Lett.*, 7: 905–908.
- Crews, P., Rodriguez, J., Jaspars, M., (1998), *Organic Structural Analysis*, Oxford University Press, New York.
- Csihony, S., Culkin, D. A., Sentman, A. C., Dove, A. P., Waymouth, R. M., Hedrick, J. L., (2005), "Single-Component Catalyst/Initiators for the Organocatalytic Ring-Opening Polymerization of Lactide", *J. Am. Chem. Soc.*, 127: 9079–9084.
- Dietrich, E., Lubell, W. D., (2003), "Efficient Synthesis of Enantiopure Pyrrolizidinone Amino Acid", *J. Org. Chem.*, 68: 6988.
- Enders, D., Breuer, K., Teles, J. H., (1996), "A Novel Asymmetric Benzoin Reaction Catalyzed by a Chiral Triazolium Salt. Preliminary communication", *Helv. Chim. Acta*, 79: 1217–1221.
- Enders, D., Kallfass, U., (2002), "An Efficient Nucleophilic Carbene Catalyst for the Asymmetric Benzoin Condensation", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41: 1743–1745.
- Enders, D. ve Balensiefer, T. (2004), "Nucleophilic Carbenes in Asymmetric Organocatalysis", *Acc. Chem. Res.*, 37: 534-541.
- Enders, D., Niemeier, O., Henseler, A., (2007), "Organocatalysis by N-Heterocyclic Carbenes", *Chem. Rev.*, 107: 5606-5655.
- Erdik, E., (2005), *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, 3. Baskı, Gazi Kitabevi, Ankara.

- Estager, J., Leveque, J., Turgis, R., Draye, M., (2007), "Neat Benzoin Condensation In Recyclable Room-Temperature Ionic Liquids Under Ultrasonic Activation", *Tetrahedron Lett.*, 48: 755-759.
- Ge'nisson, Y., Viguerie, N., Andre', C., Baltas, M., Gorrichon, L., (2005), "New Chiral Imidazolinic Derivatives", *Tetrahedron: Asymmetry* 16: 1017-1023.
- Glorius, F. ve Hirano, K. (2008), "Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings", Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Vol. 2, pp. 159-181.
- Grasa, G. A., Guveli, T., Singh, R., Nolan, S. P., (2003), "Efficient Transesterification/Acylation Reactions Mediated by *N*-Heterocyclic Carbene Catalysts", *J. Org. Chem.*, 68: 2812-2819.
- Hachisu, Y., Bode, J. W., Suzuki, K., (2003), "Catalytic Intramolecular Crossed Aldehyde-Ketone Benzoin Reactions: A Novel Synthesis of Functionalized Preanthraquinones", *J. Am. Chem. Soc.*, 125: 8432-8433.
- Han, J. (2008), "Carbene-catalyzed Asymmetric Nucleophilic Acylations with Novel Triazolium Salts" Adlı Yüksek Lisans Tez Çalışması, Institute of Organic Chemistry of RWTH Aachen University.
- He, M., Bode, J. W., (2005), "Catalytic Synthesis of  $\gamma$ -Lactams via Direct Annulations of Enals and *N*-Sulfonylimines", *Org. Lett.*, 7: 3131-3134.
- Huang, J., Stevens, E. D., Nolan, S. P., Petersen, J. L., (1999), "Olefin Metathesis-Active Ruthenium Complexes Bearing a Nucleophilic Carbene Ligand", *J. Am. Chem. Soc.*, 121: 2674.
- Johnson, J. S., (2004), "Catalyzed Reactions of Acyl Anion Equivalents", *Angew. Chem., Int. Ed.*, 43: 1326.
- Kerr, M.S., de Alaniz, J.R., Rovis, T., (2002), "A Highly Enantioselective Catalytic Intramolecular Stetter Reaction", *J. Am. Chem. Soc.*, 124: 10 298-10 299.
- Kerr, M. S., Rovis, T., (2004), "Enantioselective Synthesis of Quaternary Stereocenters via a Catalytic Asymmetric Stetter Reaction", *J. Am. Chem. Soc.*, 126: 8876-8877.
- Knight, R. L. Ve Leeper, F. J., (1998), "Comparison of Chiral Thiazolium and Triazolium Salts as Asymmetric Catalysts for The Benzoin Condensation", *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1: 1891.
- Kuebrich, J. P., Schowen, R. L., Wang, M-S., Lupes, M. E., (1971), "Mechanism of The Benzoin Condensation", *J. Am. Chem. Soc.*, 93: 1214-1220.
- Lambert, J. B., Shurvell, H. F., Lighner, D. A ve Cooks R. G., (1998) *Organic Structural Spectroscopy*, Prentice Hall, New Jersey.
- List, B., Lerner, R. A., Barbas, C. F., III, (2000), "Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions", *J. Am. Chem. Soc.* 122: 2395.
- Liu, Q., Rontwijk, F., Sheldon, R., (2006), "Synthesis and Application of Dicationic Ionic Liquids", *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 81: 401-405.
- Marion, N., Díez-González, S., Nolan, S. P., (2007), "N-Heterocyclic Carbenes as Organocatalysts", *Angew. Chem., Int. Ed.*, 46: 2988.
- Mattson, A., Scheidt, K. A., (2004), "Catalytic Additions of Acylsilanes to Imines: An Acyl Anion Strategy for the Direct Synthesis of  $\alpha$ -Amino Ketones", *Org. Lett.*, 6: 4363.

- Mattson, A., Bharadwaj, A. R., Zuhl, A. M., Scheidt, K. A., (2006), "Thiazolium-Catalyzed Additions of Acylsilanes: A General Strategy for Acyl Anion Addition Reactions", *J. Org. Chem.*, 71: 5715.
- Matsumoto, T., Yamamoto, H., Inoue, S., (1984), "Selective formation of triose from formaldehyde catalyzed by thiazolium salt", *J. Am. Chem. Soc.*, 106: 4829–4832.
- Movassaghi, M., Schmidt, M. A., (2005), "N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Amidation of Unactivated Esters with Amino Alcohols", *Org. Lett.*, 7: 2453–2456.
- Matsuoka, Y., Ishida, Y. ve Saigo, K. (2008), "Chiral Bicyclic Imidazolium Salts As a New Class of N-Heterocyclic Carbene Precursors", *Tetrahedron Lett.*, 49: 2985-2989.
- Murry, J. A., Frantz, D. E., Soheili, A., Tillyer, R., Grabowski, E. J., Reider, P. J., (2001), "Synthesis of  $\alpha$ -Amido Ketones via Organic Catalysis: Thiazolium-Catalyzed Cross-Coupling of Aldehydes with Acylimines", *J. Am. Chem. Soc.*, 123: 9696.
- Nair, V., Bindu, S., Sreekumar, V., (2004), "N-Heterocyclic Carbenes: Reagents, Not Just Ligands!", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43: 5130-5135.
- Nair, V., Vellalath, S., Poonoth, M., Mohan, R., Suresh, E., (2006), "N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Reaction of Enals and 1,2-Dicarbonyl Compounds: Stereoselective Synthesis of Spiro  $\gamma$ -Butyrolactones", *Org. Lett.*, 8: 507.
- Nyce, G. W., Lamboy, J. A., Connor, E. F., Waymouth, R. M., Hedrick, J. L., (2002), "Expanding the Catalytic Activity of Nucleophilic N-Heterocyclic Carbenes for Transesterification Reactions", *Org. Lett.*, 4: 3587–3590.
- Nyce, G. W., Lamboy, J. A., Connor, E. F., Waymouth, R. M., Hedrick, J. L., (2003), "In Situ Generation of Carbenes: A General and Versatile Platform for Organocatalytic Living Polymerization", *Org. Lett.*, 4: 3587–3590.
- Nolan, S. P., (2006), *Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- Perrin, D. D., Armarego, W. L. F., Perrin, D. R., (1980), *Purification of Laboratory Chemicals*, Second Edition, Pergamon Press GmbH, 6242 Kronberg-Taunus.
- Pesch, J., Harms, K., Bach, T., (2004), "Preparation of Axially Chiral N,N-Diarylimidazolium and N-Arylthiazolium Salts Evaluation of Their Catalytic Potential In The Benzoin and In The Intramolecular Stetter Reaction", *Eur. J. Org. Chem.*, 2025-2035.
- Porter, Q. N., (1985) *Mass Spectrometry of Heterocyclic Compound*, Second Edition, John Wiley and Sons, New York.
- Read de Alaniz, J., Rovis, T., (2005), "A Highly Enantio- and Diastereoselective Catalytic Intramolecular Stetter Reaction", *J. Am. Chem. Soc.*, 127: 6284–6289.
- Seebach, (1979), "Methods of Reactivity Umpolung", *ACIEE*, 18: 239.
- Sentman, A. C., Csihony, S., Waymouth, R. M., Hedrick, J. L., (2005), "Silver(I)–Carbene Complexes/Ionic Liquids: Novel N-Heterocyclic Carbene Delivery Agents for Organocatalytic Transformations", *J. Org. Chem.*, 70: 2391–2393.
- Sheehan, J. C., Hunneman, D. H., (1966), "Homogeneous Asymmetric Catalysis", *J. Am. Chem. Soc.*, 88: 3666–3667.

- Sheehan, J. C., Hara, T., (1974), "Asymmetric thiazolium salt catalysis of the benzoin condensation", *J. Org. Chem.*, 39: 1196–1199.
- Singh, R., Kissling, R. M., Letellier, M. A., Nolan, S.P., (2004), "Transesterification/Acylation of Secondary Alcohols Mediated by *N*-Heterocyclic Carbene Catalysts", *J. Org. Chem.*, 69: 209–212.
- Sohn, S. S., Rosen, E. L., Bode, J. W., (2004), "N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Generation of Homoenolates:  $\gamma$ -Butyrolactones by Direct Annulations of Enals and Aldehydes", *J. Am. Chem. Soc.*, 126: 14 370–14 371.
- Stetter, H., (1976), "Catalyzed Addition of Aldehydes to Activated Double Bonds - A New Synthetic Approach", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 15: 639–647.
- Storey, J. M. D., Williamson, C., (2005), "Imidazole Based Solid-Supported Catalysts for The Benzoin Condensation", *Tetrahedron Lett.*, 46: 7337-7339.
- Suzuki, Y., Muramatsu, K., Yamauchi, K., Morie, Y., Sato, M., (2006), "Chiral N-Heterocyclic Carbenes as Asymmetric Acylation Catalysts", *Tetrahedron*, 62: 302-310.
- Teles, J.H., Melder, J.P., Ebel, K., Schneider, R., Gehrler, E., Harder, W., Brode, S., Enders, D., Breuer, K., Raabe, G., (1996), "The Chemistry of Stable Carbenes. Part 2. Benzoin-type condensations of formaldehyde catalyzed by stable carbenes", *Helv. Chim. Acta*, 79: 61–83.
- Xu, L., Gao, Y., Yin, J., Li, L., Xia, C., (2005), "Efficient and Mild Benzoin Condensation Reaction Catalyzed by Simple 1-N-Alkyl-3-Methylimidazolium Salts", *Tetrahedron Lett.*, 46: 5317-5320.
- Zhao, H., Campbell, E. J., Nguyen, S. T., (2001), "Imidazolium Salts as Catalysts for the Ring-Opening Alkylation of *meso* Epoxides by Alkylaluminum Complexes", *Org. Lett.*, 3: 2229.

**ÖZGEÇMİŞ**

Doğum tarihi	23.08.1985	
Doğum yeri	İstanbul	
Lise	1999-2003	Şehremini Lisesi (YDA)
Lisans	2003-2007	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Kimya Bölümü
Yüksek Lisans	2007-2009	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı