

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

**FAZ TRANSFER KATALİZÖRLERİNİN SENTEZİ VE  
UYGULAMALARI**

**ÇİĞDEM YILDIRIM**

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

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. FERAY AYDOĞAN**

**İSTANBUL, 2011**

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

**FAZ TRANSFER KATALİZÖRLERİNİN SENTEZİ VE**  
**UYGULAMALARI**

Çiğdem YILDIRIM tarafından hazırlanan tez çalışması 12.10.2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**Tez Danışmanı**

Doç. Dr. Feray Aydoğan  
Yıldız Teknik Üniversitesi

**Jüri Üyeleri**

Doç. Dr. Feray Aydoğan  
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Çiğdem Yolaçan  
Yıldız Teknik Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Zerrin Zerenler Çalışkan  
Yıldız Teknik Üniversitesi

---

---

---

Bu alışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün 29-01-02-KAP02 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

## ÖNSÖZ

---

Hayat kalitemizin artmasıyla gereksinimlerimize cevap vermek için teknoloji sürekli gelişmektedir. Ancak bu gelişmeyle beraber toplum ve çevre için olumsuz sonuçlar meydana gelmektedir. Bu nedenle bilim dünyası, daha duyarlı koşullar, ürünler ve yöntemler geliştirmeye çalışmaktadır. Bu çalışmaların en önemlilerinden biri de reaksiyon koşulları ve sonuçları açısından sonokimya ve faz transfer katalizörleridir.

Kimyaya olan ilgimin doruk noktasını teşkil eden Organik Kimya alanında Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışmamın her aşamasında derin bilgi birikimi ve tecrübesi ışığında beni yönlendiren, destekleyen, yanımda olan ve en önemlisi bana bu fırsatı sunan, tüm övgülere layık Sayın Doç. Dr. Feray AYDOĞAN'a gönülden sonsuz saygılarımı sunar teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarımı yürütürken manevi destek veren ve her konuda yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Çiğdem YOLAÇAN'a;

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

Laboratuvar çalışmalarına başladığım ilk günden beri sıcak bir çalışma ortamı sağlayan ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bütün eğitim hayatım boyunca desteğini ve yardımını aldığım, her koşulda yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Temmuz, 2011

Çiğdem YILDIRIM

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ .....	viii
KISALTIMA LİSTESİ .....	ix
ŞEKİL LİSTESİ .....	x
ÇİZELGE LİSTESİ .....	xii
ÖZET .....	xiii
ABSTRACT .....	xv
BÖLÜM 1	
GİRİŞ .....	1
1.1 Literatür Özeti .....	1
1.2 Tezin Amacı .....	2
1.3 Bulgular .....	3
BÖLÜM 2	
YEŞİL KİMYA .....	4
2.1 Yeşil Kimya Nedir? .....	4
2.2 Yeşil Kimyanın Prensipleri .....	6
BÖLÜM 3	
FAZ TRANSFER KATALİZÖRLERİ .....	10
3.1 Giriş .....	10
3.2 Yaygın Olarak Kullanılan Faz Transfer Katalizörleri .....	14
3.3 Faz Transfer Katalizör Reaksiyonlarının Sınıflandırılması .....	16
3.4 Faz Transfer Katalizörlerinin Mekanizması .....	17
3.5 Transfer ve Genel Hıza Değişkenlerin Etkisi .....	18
3.5.1 Katalizör Yapısı .....	19
3.5.2 Karıştırma .....	20
3.5.3 İnorganik Reaktif Konsantrasyonu ve Cinsi, Eklenen Su Miktarı ....	20
3.5.4 Kullanılan Organik Solventlerin Türü ve Miktarı .....	21
3.5.5 Sıcaklık .....	21

3.5.6	Kokatalizörler .....	21
3.6	Kuaterner Fosfonyum Tuzlarının Sentezi .....	22
3.7	Faz Transfer Katalizörlü Reaksiyonlara Örnekler .....	24
<b>BÖLÜM 4</b>		
$\alpha$ -AMİNONİTRİLLER .....		30
4.1	Strecker Reaksiyonu .....	30
4.1.1	Strecker Reaksiyonun Mekanizması .....	39
4.2	$\alpha$ -Aminonitrillerin Reaksiyonları .....	41
4.3	$\alpha$ -Aminonitrillerin Biyolojik Aktivitesi .....	48
<b>BÖLÜM 5</b>		
MATERYAL VE YÖNTEM .....		52
5.1	Kullanılan Kimyasal ve Maddeler .....	53
5.2	Kullanılan Yardımcı Gereçler .....	54
5.2.1	Kuru Etanol Hazırlanması .....	54
5.2.2	Anisaldehit Belirtecinin Hazırlanması .....	54
5.3	Fosfonyum Tuzlarının Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem .....	56
5.3.1	1,6-Bis(trifenilfosfonyum)hekzan Dibromür Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, C <sub>42</sub> H <sub>42</sub> P <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> ) .....	56
5.3.1.1	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri .....	57
5.3.2	1,12-Bis(trifenilfosfonyum)dodekan Dibromür Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, C <sub>48</sub> H <sub>54</sub> P <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> ) .....	60
5.3.2.1	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri .....	60
5.4	1,12-Bis(dodesildimetilamino)dodekan Dibromür Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, C <sub>40</sub> H <sub>86</sub> N <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> ) .....	62
5.4.1	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri .....	62
5.5	Feniletilamin ile Aldehitlerden Optimum Koşullarda $\alpha$ -Aminonitril Sentezinde Kullanılan Genel Yöntem .....	66
5.5.1	( <i>S,S</i> ) ve ( <i>R,S</i> )-2-Fenil-2-(1-feniletilamino)asetonitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 4a, Bileşik 4b, C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> ) .....	67
5.5.1.1	Bileşik 4a ve 4b'nin Spektroskopik Analiz Verileri .....	67
5.5.2	( <i>R,R</i> ) ve ( <i>S,R</i> )-2-Fenil-2-(1-feniletilamino)asetonitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 5a, Bileşik 5b, C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> ) .....	70
5.5.2.1	Bileşik 5a ve 5b'nin Spektroskopik Analiz Verileri .....	70
5.5.3	( <i>S,S</i> ) ve ( <i>R,S</i> )-2-(4-Metilfenil)-2-(1-feniletilamino)asetonitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 6a ve Bileşik 6b, C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> ) .....	73
5.5.3.1	Bileşik 6a ve 6b'nin Spektroskopik Analiz Verileri .....	73
5.5.4	( <i>S,S</i> ) ve ( <i>R,S</i> )-2-(4-Florofenil)-2-(1-feniletilamino)asetonitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 7a, Bileşik 7b, C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> F) .....	76
5.5.4.1	Bileşik 7a ve 7b'nin Spektroskopik Analiz Verileri .....	76
5.5.5	( <i>S,S</i> ) ve ( <i>R,S</i> )-2-(4-Metoksifenil)-2-(1-feniletilamino)asetonitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 8a, Bileşik 8b, C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O) .....	79
5.5.5.1	Bileşik 8a ve 8b'nin Spektroskopik Analiz Verileri .....	79
5.5.6	( <i>S,S</i> ) ve ( <i>R,S</i> )-2-(4-Metiltiyofenil)-2-(1-feniletilamino)asetonitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 9a, Bileşik 9b, C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> S) .....	82
5.5.6.1	Bileşik 9a ve 9b'nin Spektroskopik Analiz Verileri .....	82
5.5.7	( <i>R,S</i> ) ve ( <i>S,S</i> )-2-(5-Metilfuran-2-il)-2-(1-feniletilamino)asetonitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 10a, Bileşik 10b, C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O) .....	85

5.5.7.1	Bileşik 10a ve 10b'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	85
5.5.8	( <i>S,S</i> ) ve ( <i>R,S</i> )-2-(1-Feniletülamino)-2-(piridin-3-il)asetonitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 11a, Bileşik 11b, C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> ) .....	88
5.5.8.1	Bileşik 11a ve 11b'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	88
5.5.9	( <i>S,S</i> ) ve ( <i>R,S</i> )-3-Metil-2-(1-feniletülamino)butironitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 12a, Bileşik 12b, C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> ) .....	91
5.5.9.1	Bileşik 12a ve 12b'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	91
BÖLÜM 6		
SONUÇ VE ÖNERİLER.....		94
KAYNAKLAR.....		105
ÖZGEÇMİŞ.....		113

## SİMGE LİSTESİ

---

Dk	Dakika
MHz	Megahertz
s	Saniye
°C	Santigrat
))))	Ultrason
%	Yüzde



## KISALTMA LİSTESİ

---

BTEAB	Benziltriethylamonyum Bromür
BTEAC	Benziltriethylamonyum Klorür
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetil Sülfoksit
d.r.	Diastreomer Oranı
EPA	Çevre Koruma Topluluğu
FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
IL	İyonik Sıvı
KHMDS	Potasyum Hekzametildisilazit
MS	Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
PEG	Polietilenglikol
PTC	Faz Transfer Katalizörü
TAA	Tetraalkilamonyum
TBAB	Tetrabutilamonyum Bromür
TEAB	Tetraetilamonyum Bromür
TEBA	Trietilbenzilamonyum Klorür
THAB	Tetraheksilamonyum Bromür
THF	Tetrahidrofur
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
TOAB	Tetraoktilamonyum Bromür
TOMAC	Metiltrioktilamonyum Klorür
TTEAMCM	2,4,6-Tris(triethylamonyummetilenklorür)mesitilen
US	Ultrason

## ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 3. 1	PTC reaksiyonlarının sınıflandırılması..... 16
Şekil 4. 1	Strecker reaksiyonlarının modifikasyonları..... 31
Şekil 4. 2	Katalitik asimetrik Strecker reaksiyonları ..... 33
Şekil 4. 3	Strecker reaksiyonlarında kullanılan bazı kiral metal katalizörler ..... 34
Şekil 4. 4	$\alpha$ -Aminonitrillerin reaktifliğinin çeşitli biçimleri ..... 41
Şekil 4. 5	$\alpha$ -Aminonitrillerden elde edilen karbanyonun reaksiyonları ..... 42
Şekil 4. 6	Doğal olarak bulunan L-amino asitler ..... 48
Şekil 4. 7	Safamycin A ..... 49
Şekil 4. 8	Saxagliptin ve Vildagliptin ..... 49
Şekil 4. 9	ATRA ve yeni retinoidlerin yapısı ..... 50
Şekil 4. 10	5 $\alpha$ -Streoid türevi aminonitril ..... 50
Şekil 4. 11	Katepsin K inhibitörü ..... 51
Şekil 4. 12	Katepsin K inhibitörünün aktif kısmının şematik gösterimi ..... 51
Şekil 5. 1	Sentezlenen tuzların şematik gösterimi ..... 55
Şekil 5. 2	Bileşik 1'in FTIR (ATR) spektrumu..... 58
Şekil 5. 3	Bileşik 1'in $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) ..... 59
Şekil 5. 4	Bileşik 2'nin FTIR (ATR) spektrumu..... 61
Şekil 5. 5	Bileşik 3'ün FTIR (ATR) spektrumu..... 63
Şekil 5. 6	Bileşik 3'ün $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) ..... 64
Şekil 5. 7	$\alpha$ -Aminonitrillerin sentez reaksiyonları..... 65
Şekil 5. 8	Bileşik 4a ve 4b'nin FTIR (ATR) spektrumu..... 68
Şekil 5. 9	Bileşik 4a ve 4b'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) ..... 69
Şekil 5. 10	Bileşik 5a ve 5b'nin FTIR (ATR) spektrumu..... 71
Şekil 5. 11	Bileşik 5a ve 5b'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) ..... 72
Şekil 5. 12	Bileşik 6a ve 6b'nin FTIR (ATR) spektrumu..... 74
Şekil 5. 13	Bileşik 6a ve 6b'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) ..... 75
Şekil 5. 14	Bileşik 7a ve 7b'nin FTIR (ATR) spektrumu..... 77
Şekil 5. 15	Bileşik 7a ve 7b'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) ..... 78
Şekil 5. 16	Bileşik 8a ve 8b'nin FTIR (ATR) spektrumu..... 80
Şekil 5. 17	Bileşik 8a ve 8b'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) ..... 81
Şekil 5. 18	Bileşik 9a ve 9b'nin FTIR (ATR) spektrumu..... 83
Şekil 5. 19	Bileşik 9a ve 9b'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) ..... 84
Şekil 5. 20	Bileşik 10a ve 10b'nin FTIR (ATR) spektrumu..... 86
Şekil 5. 21	Bileşik 10a ve 10b'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) ..... 87
Şekil 5. 22	Bileşik 11a ve 11b'nin FTIR (ATR) spektrumu..... 89

Şekil 5. 23	Bileşik 11a ve 11b'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) .....	90
Şekil 5. 24	Bileşik 12a ve 12b'nin FTIR (ATR) spektrumu.....	92
Şekil 5. 25	Bileşik 12a ve 12b'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) .....	93
Şekil 6. 1	Bileşik 4a ve 4b için PTC'siz ortamda kil ve US etkisi altında elde edilen ham ürünün $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	97
Şekil 6. 2	Fosfonyum tuzunun aldehit ve iminle oluşturduğu kompleksin yapısı.....	98
Şekil 6. 3	( <i>S,S</i> )-Bileşik 4'ün $^1\text{H}$ -NMR spektrumu .....	102
Şekil 6. 4	Bileşik 5'in GC-MS spektrumu .....	103

## ÇİZELGE LİSTESİ

---

	Sayfa
Çizelge 3. 1	Faz transfer katalizörlerinin bazı reaksiyonları..... 12
Çizelge 3. 2	Yaygın olarak kullanılan PTC'ler ve özellikleri ..... 15
Çizelge 3. 3	PTC reaksiyonlarına reaksiyon değişkenlerinin genel etkisi ..... 19
Çizelge 4. 1	Strecker reaksiyonlarında kullanılan kiral metal katalizörlere örnekler . 35
Çizelge 4. 2	Strecker reaksiyonlarında kullanılan organokatalizörlere örnekler ..... 37
Çizelge 5. 1	Kullanılan kimyasal maddeler..... 53
Çizelge 6. 1	Faz transfer katalizörlerinin etkilerinin karşılaştırılması ..... 99
Çizelge 6. 2	(S)-(-)- $\alpha$ -Feniletülin ile sentezlenen $\alpha$ -aminonitriller..... 100

# FAZ TRANSFER KATALİZÖRLERİNİN SENTEZİ VE UYGULAMALARI

Çiğdem YILDIRIM

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Feray Aydoğan

Günümüzde, teknoloji ve kimya endüstrisinin hızlı gelişimi çevre sorunlarını da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle bilim adamları, son yıllarda çevreye ve topluma daha duyarlı yöntem ve kimyasalların geliştirilmesine yönelmektedir. Bu yönelim atıkların ve çözücü tüketiminin azaltılmasına, zararlı yöntem ve kimyasalların minimuma indirilmesine, enerjinin etkin şekilde kullanımına ve doğal hammaddelerin yaygınlaştırılmasına odaklanan ‘Yeşil Kimya’ kavramını ön plana çıkarmaktadır. Özellikle son yıllarda geliştirilen katalizörlerin kullanımıyla reaksiyon süreleri oldukça kısaltılmış, zararlı atık miktarları azaltılmış ve reaksiyonların seçiciliği artırılmıştır. Bu katalizörler arasında yer alan faz transfer katalizörleri farklı fazlarda çözünen reaktiflerin reaksiyona girmesini kolaylaştırmaları, yüksek verimli temiz reaksiyonlar ve kısa reaksiyon süreleri sağlamaları nedeniyle oldukça dikkat çekmekte ve her geçen gün yeni katalizörlerin geliştirilmesi için çalışmalar yapılmaktadır.

Strecker reaksiyonu olarak bilinen, aldehit, amin ve siyanürün üç bileşenli reaksiyonu  $\alpha$ -aminonitrillerin sentezi için geleneksel bir yol sağlamaktadır.  $\alpha$ -Aminonitriller, yararlı açıl anyon ve iminyum ekivalenti olmalarının yanı sıra  $\alpha$ -amino asitler, 1,2-diaminler, azot içeren çeşitli heterosiklik bileşikler ve biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde önemli ara ürünlerdir. Reaksiyonun etkinliğini arttırmak için pek çok modifikasyon ve yeni katalizörler geliştirilmiştir.

Bu çalışmada, dikatyonik yapıdaki fosfonyum tuzlarının Strecker reaksiyonundaki etkinliği incelenmiş ve bu etkinlikler monokatyonik ve dikatyonik yapıdaki amonyum tuzları ile karşılaştırılmıştır. Yapılan denemeler sonucunda dikatyonik fosfonyum tuzlarının amonyum tuzlarından daha etkin rol oynadığı görülmüştür. Bu tuzların faz

transfer katalizörü olarak kullanımıyla  $\alpha$ -aminonitrillerin sentezi, sulu ortamda ve ultrason etkisi altında çeşitli aldehitlerin (*S*)-(-)- $\alpha$ -feniletilamin ve sodyum siyanürün tek kap üç bileşenli reaksiyonuyla iyi verimler ve iyi diastereoseçicilikle gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlarda asit katalizör olarak Montmorillonit K10 kullanılmıştır.  $\alpha$ -Aminonitrillerin sentezinde ilk kez kil, PTC ve ultrasonik etki bir arada kullanılmıştır. Geliştirilen bu yeni yöntem literatürdeki yöntemlerle karşılaştırıldığında, çözücü olarak çevre dostu suyun kullanımı, çevre dostu katalizör olarak kilin kullanımı, ultrason etkisi altında kısa reaksiyon süreleri ve kolay ayırma işlemleri gibi çeşitli avantajlara sahiptir. Bu yönleriyle geliştirilen yöntem yeşil kimya alanına da katkı sağlamaktadır.

**Anahtar kelimeler:**  $\alpha$ -Aminonitril, asimetrik Strecker sentezi, Montmorillonit K10, faz transfer katalizörü, dikatyonik fosfonyum tuzu.

## ABSTRACT

---

# SYNTHESIS AND APPLICATIONS OF PHASE TRANSFER CATALYSTS

Çiğdem YILDIRIM

Department of Chemistry  
MSc. Thesis

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Feray AYDOĞAN

Nowadays, fast development of technology and chemical industry causes environmental problems. In this fact, scientists aimed to produce safer chemicals and processes for human and environment. This orientation brings out the term of ‘Green Chemistry’ that focused on minimisation or elimination of waste and solvent use, developing of safer chemical processes and products, desining more energy efficient processes, using more environmental friendly raw materials. Reaction times and waste amounts have been reduced and the selectivity of reactions have been developed by using the new catalysts. Among these catalysts, phase transfer catalysts are very attractive since they provide high yielded clean reactions and short reaction time for the reaction of the reagents dissolved in different phases and new catalysts have been developed.

Three component reactions of aldehydes, amines and cyanide known as the Strecker reaction provides a traditional way to  $\alpha$ -aminonitriles. These compounds are useful acyl anion and iminium ion equivalents and also very versatile intermediates for the synthesis of  $\alpha$ -amino acids, 1,2-diamines, various nitrogen containing heterocycles and several biologically active compounds. Many modifications and catalysts have been developed to enhance the efficiency of the reaction.

In this research, the effect of dicationic phosphonium salts on the Strecker reaction as phase transfer catalyst was investigated and compared with mono- and dicationic ammonium salts. It was investigated that the dicationic phosphonium salts are more effective than the ammonium salts. The synthesis of  $\alpha$ -aminonitriles was successfully accomplished by the one-pot three component reaction of several aldehydes with (*S*)- $\alpha$ -phenylethylamine and sodium cyanide in water under ultrasonic effect by using dicationic phosphonium salt as phase transfer catalyst with good yield and moderate diastereoselectivity. Montmorillonite K10 was used as acid catalyst. The combination of clay, PTC and ultrasonic effect for the synthesis of  $\alpha$ -aminonitriles has been used for the first time. This new method provides several advantages such as using water as an

environmentally friendly solvent and clay as environmentally friendly catalyst, short reaction times under ultrasonic irradiation, easy work up procedure, so it is also important procedure from the viewpoint of green chemistry.

**Keywords:**  $\alpha$ -Aminonitrile, asymmetric Strecker synthesis, Montmorillonite K10, phase transfer catalysis, dicationic phosphonium salt.



#### 1.1 Literatür Özeti

Organik sentez, farmasötikler, bitki koruyucu ilaçlar, boyalar, fotografik kimyasallar, monomerler gibi pratikte önemli uygulamaları olan kimyasal ürünlerin üretimi için temel bir yol oluşturmaktadır. Başlangıç maddelerinin istenen ürünlere dönüşümü ek reaktifler, katalizörler, çözücüler gibi yardımcıların kullanıldığı bir dizi kimyasal işlemlerin uygulanmasını gerektirmektedir. Dönüşümlerin kantitatif ve seçici olmamaları ve kullanılan bu yardımcı maddeler nedeniyle istenen ürünlerin yanı sıra atık olarak değerlendirilen istenmeyen yan ürünlerin oluşumu çevre sorunlarını da beraberinde getirmektedir [1]. Bu nedenle organik reaksiyonların çevre dostu ve etkin bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için her geçen gün yeni yöntemlerin geliştirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Organik reaksiyonlarda sık sık karşılaşılan sorunlardan biri de organik çözücüde çözünen substratın suda çözünen iyonik reaktiflerle reaksiyonunda yaşanmaktadır. Fazların ara yüzeyinde meydana gelen bu reaksiyonlar oldukça yavaş ve düşük verimlerle yürümektedir. Bu sorunun çözülmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmişse de en etkin yöntem faz transfer katalizörlerinin kullanımındır. Faz transfer katalizörleri organik çözücülerin, pahalı ve tehlikeli reaktiflerin kullanımının azaltılması, yüksek seçicilik ve reaktivite, yüksek verim, ılımlı reaksiyon koşulları, işlem kolaylığı gibi pek çok avantajı da beraberinde getirmektedir [2], [3], [4].

Yapılan literatür çalışmalarında, çeşitli -onyum tuzlarının faz transfer katalizörü olarak pek çok reaksiyonda etkin bir şekilde kullanıldığı görülmüştür. İki katyonik merkez içeren -onyum tuzlarının daha etkili olup olmayacağı düşüncesiyle yapılan araştırmalarda dikatyonik yapıdaki faz transfer katalizörlerinin kullanımına ilişkin literatürde az sayıda çalışmaya rastlanmıştır [5], [6], [7]. Daha önce çalışma grubumuz

tarafından uzun alifatik zincir içeren dikatyonik yapıdaki amonyum tuzları aldol kondenzasyonu ve Michael reaksiyonunda başarılı bir şekilde kullanılmıştır [8], [9].

$\alpha$ -Aminonitriller, yararlı açıl anyon ve iminyum iyonu ekivalenti olmalarının yanı sıra  $\alpha$ -amino asitler, 1,2-diaminler ile imidazoller, piroller, kinolonlar, pirozinonlar gibi azot içeren çeşitli heterohalkalı bileşikler ve çeşitli biyolojik aktif bileşikler için yararlı başlangıç maddeleri olan bifonksiyonel bileşiklerdir. Strecker'in ilk raporundan günümüze kadar orijinal yöntemin etkinliğini arttırmak için pek çok modifikasyonlar yapılmıştır [10-20]. Genel olarak  $\alpha$ -aminonitriller, bir aldehit ile bir aminin Lewis asit katalizörlüğündeki kondenzasyonundan oluşan imine siyanür iyonunun nükleofilik katılması ile elde edilirler. Lewis asit katalizörü olarak çeşitli asitler, metal bileşikleri ve silika destekli heteropoliasitler, selüloz sülfürik asit gibi katı asitler kullanılmıştır [21], [22]. Bunun yanı sıra  $\alpha$ -aminonitrillerin enansiyoseçici olarak sentezlenmesi amacıyla pek çok kiral organokatalizörler ve kiral ligant içeren metal katalizörler geliştirilmiş ve başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Geliştirilen tüm bu yöntemlerde amaç çevreye duyarlı, enansiyoseçiciliği yüksek etkin yolların geliştirilmesidir.

## 1.2 Tezin Amacı

Çevrenin kimyasal etkilerden korunması amacıyla yeni katalizör sistemlerinin geliştirilmesi son yıllarda araştırmacıların ilgi odağı olmaktadır. Bu katalizörler arasında faz transfer katalizörleri ılımlı reaksiyon koşullarının sağlanması, güvenli olması, işlem kolaylığı ve seçicilik sağlamaları nedeniyle heterojen sistemlerde iyonik reaktiflerin kullanıldığı reaksiyonların gerçekleştirilmesinde güçlü ve çevre dostu katalizörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Literatürde amonyum ve fosfonyum tuzlarının çeşitli reaksiyonlarda katalizör olarak kullanımlarına rastlanmaktadır. Her geçen gün daha üstün özelliklere sahip faz transfer katalizörleri literatüre kazandırılmaktadır. Özellikle tekli katyonik merkez içeren faz transfer katalizörleri yaygın olarak kullanılmakla birlikte birden fazla katyonik merkez içeren katalizörlerle ilgili çalışmalar sınırlıdır. Buna rağmen çoklu katyonik katalizörlerin etkinliğinin pek çok durumda daha iyi olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, dikatyonik yapıdaki fosfonyum tuzlarının Strecker reaksiyonundaki etkinliğinin incelenmesi planlanmıştır. Strecker reaksiyonu sonucunda oluşan  $\alpha$ -aminonitriller başta  $\alpha$ -amino asitler olmak üzere pek çok önemli bileşiğin sentezinde

önemli çıkış maddesi olma özelliğine sahip bileşiklerdir. Bu nedenle,  $\alpha$ -aminonitriller için fosfonyum tuzlarının faz transfer katalizörü olarak kullanıldığı çevre dostu yeni bir sentez yolu geliştirilmesi de çalışmanın önemli bir amacını oluşturmaktadır.

### 1.3 Bulgular

Bu çalışmada, dikasyonik yapıdaki fosfonyum tuzlarının Strecker reaksiyonundaki etkinliği incelenmiş ve bu etkinlikler monokasyonik ve dikasyonik yapıdaki amonyum tuzları ile karşılaştırılmıştır. Yapılan denemeler sonucunda dikasyonik fosfonyum tuzlarının amonyum tuzlarından daha etkin rol oynadığı görülmüştür. Bu katalizörlerin kullanımıyla Strecker reaksiyonu için çevre dostu yeni bir yöntem geliştirilmesi doğrultusunda yapılan çalışmalarda, önemli başlangıç maddesi olma potansiyeline sahip bifonksiyonel yapıdaki  $\alpha$ -aminonitrillerin sentezi, çeşitli aldehitlerin (S)-(-)- $\alpha$ -feniletilamin ve sodyum siyanür ile tek kap üç bileşenli reaksiyonuyla iyi verimler ve iyi diastereoseçicilikle gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlarda asit katalizör olarak Montmorillonit K10 ve ultrasonik etki kullanılmıştır.  $\alpha$ -Aminonitrillerin sentezinde ilk kez kil, PTC ve ultrasonik etki bir arada kullanılmıştır. Geliştirilen bu yeni yöntem literatürdeki yöntemlerle karşılaştırıldığında, çözücü olarak çevre dostu suyun kullanımı, çevre dostu katalizör olarak kilin kullanımı, ultrason etkisi altında kısa reaksiyon süreleri ve kolay ayırma işlemleri gibi çeşitli avantajlara sahiptir. Bu yönleriyle geliştirilen yöntem yeşil kimya alanına da katkı sağlamaktadır.

## BÖLÜM 2

---

### YEŞİL KİMYA

#### 2.1 Yeşil Kimya Nedir?

Toplumun mevcut yaşam standartlarını korumak ve hayatımızın kalitesini arttırmak için kimya sanayine birçok yönden bağımlı bulunmaktayız. Son yıllarda kimya açısından başarılı bir dönem olmuştur. Su arıtmadaki gelişmeler, atık ayrıştırma yöntemleri, tarım ilaçları, çeşitli ilaçlar, polimerler, malzeme bilimleri, deterjan, petrol katkı maddeleri ve benzerleri tüm yaşam kalitemizin gelişmesine katkıda bulunmuştur. Ancak bu gelişmeler kirliliği de beraberinde getirmektedir. Bugün, sürdürülebilir kalkınma için gerek sanayi gerekse akademik anlamda ve halk ile çevreci alternatif yöntemlerin bulunması gerekliliği giderek artan bir baskıdır. Kimya sanayi, akademik dünyadan bilim adamları ve mühendisler, çevre dostu metotlar ve ürünlerin geliştirilmesi gibi yeşil kavramlarla kirlilik sorunlarını düzeltmek için çaba göstermektedir [1]. Sanayileşmiş toplumlarda, çevre kirliliğini ve zararlı kimyasallara maruz kalmayı azaltmak için alınabilecek kolay ve ucuz önlemlerin çoğu uygulamaya konulmaktadır; ancak çevre korumasında yapılacak küçük artışlar bile nispeten büyük yatırımlara ve ekstra çabaya yol açmaktadır. Bu sebepten dolayı daha iyi bir yol olarak yeşil kimya bulunmuştur. Yeşil kimya; güvenli, sürdürülebilir, kirletici olmayan, çok az atık madde üreterek ya da hiç atık madde üretmeyerek malzeme ve enerjiyi minimum miktarda tüketen kimyasal bilim ve üretim pratiği olarak tanımlanabilir. Yeşil kimya uygulaması; üretim, işleme ve kimyasal ürünlerin ayrıştırılmasından kaynaklı olarak ortaya çıkmıştır. Yeşil kimya ve yeşil kimya mühendisliğinin amaçları içerisinde değiştirilebilir ya da kimyasal atıkların üretimini ve kullanımı en aza indirecek kimyasal ürünler ve süreçlerin yeniden tasarlanması vardır. Yeşil kimyanın ne olduğu halen tartışılmaktadır.

Bunun sebebi; kimya alanında hızla gelişen ve gelişmekte olan bir alt disiplin olmasıdır. Yeşil kimya sürdürülebilir kimyadır ve sürdürülebilir olmasının birkaç önemi vardır:

- ❖ Normalde uygulanan kimyadan daha az maliyetli olmasıyla,
- ❖ Maksimum geri dönüşüm ve ham maddelerin minimum kullanılmasıyla,
- ❖ Mümkün olduğunca az atık kullanılarak hatta tamamen üretiminin ortadan kaldırılmasıyla yeşil kimya açısından sürdürülebilirlik sağlanır [23].

Adından da anlaşılacağı gibi yeşil kimya insan ve çevre için riskli kimyasalların azaltılarak kullanıldığı sentezler ve prosesler için bir yaklaşımdır. Çevre Koruma Ajansı'ndan (EPA) Paul Anastas tarafından ifade edilen yeşil kimya terimi çevresel olarak negatif özellik taşıyan kimyasal süreçlerin daha az kirletici ya da kirletici olmayan farklı alternatifleri ile değiştirebilir olduğu varsayımını sunar. Yeşil kimya belirli bir sentez ve proses ile ilgili olan kimyasal ürünün uygulaması ve üretiminin dizaynında tehlikeli maddelerin elimine edilmesi veya azaltılması için bir dizi prensipten oluşmaktadır. İnsanlar ve çevre için riskleri azaltmakta kullanılan kimyasalların sentezi, kullanımı ve prosesiyle ilgili yaklaşımlarda bulunan yeşil kimya şu alanları kapsamaktadır:

- 1) Endüstriyel proseslerin kurulması için yenilikçi teknolojilerin uygulanması
- 2) Önemli ürünler için çevresel olarak düzeltilmiş yolların seçilmesi
- 3) Yeşil kimyasal ve materyallerin dizaynı
- 4) Kaynakların sürdürülebilir kullanımı
- 5) Biyoteknolojik alternatiflerin kullanımı
- 6) Çevresel etkilerin değerlendirilmesi için yöntem bilimlerinin ve araçlarının bulunmasıdır.

Yeşil kimya çevresel problemleri çözmek ve çevre kirliliğini önlemek için kimyasal sentezlerin ve kimyasal ürünlerin dizaynı ile ilgilenir. Yeşil kimya için beklenen ve araştırılan uygulamalar şunlardır:

- 1) Temiz sentez
- 2) Atom optimizasyonu
- 3) Stokiyometrik reaktiflerin değiştirilmesi

- 4) Yeni solventler ve reaksiyon ortamları
- 5) Su bazlı proses ve ürünler
- 6) Tehlikeli reaktifler için deęişim
- 7) Yeni ayırma teknikleri (florlu faz içeren yeni bifazik sistemlerin kullanımı)
- 8) Alternatif hammadeler, yeni daha güvenilir kimyasallar ve materyaller
- 9) Atıkların azaltılması

## 2.2 Yeşil Kimyanın Prensipleri

Kimyasalların kullanımını içeren çoğu prosesin çevre üzerinde olumsuz bir etkiye neden olma potansiyeli vardır. Bu risklerin ortadan kaldırılması ya da en azından kabul edilebilir bir seviyeye indirilmesi çok önemlidir. En basit haliyle risk

$$\text{Risk} = \text{Tehlike} \times \text{Maruz Kalma}$$

olarak ifade edilebilir. Yeşil kimyanın en yaygın olarak kabul edilen tanımı insan sağlığı ve çevre için tehlikeli maddeleri azaltmak ya da elimine etmek için kullanılan kimyasal ürünlerin ve proseslerin geliştirilmesi ve tasarlanmasıdır [3]. Anastas ve Warner tarafından yeşil kimyanın pratikte ne anlama geldiğini açıklamak için 12 prensip geliştirilmiş ve aşağıda sıralanmıştır:

**1) Atıkların önlenmesi:** Atık oluşumu önleyecek, atık oluşturmayacak veya atık temizleme işlemleri gerektirmeyen kimyasal sentez yolları tasarlanmalıdır. Bir atığın oluşumunu önlemek, atık oluşuktan sonra onun arıtılması ve temizlenmesinden daha uygundur. Bu nedenle, atık ortaya çıktıktan sonra onu nasıl daha az zararlı duruma getireceğimizi düşünmektense en başta atık çıkmasını engellemek en kısa yoldur ve maliyeti düşürür.

**2) Atom ekonomisi:** Üretim sürecine giren tüm malzemelerin, son ürün içindeki miktarını, enerjisini maksimize edecek üretim süreçleri tasarlanmalıdır. Bu da ancak minimum yan ürün ve atığın olduğu süreçler ile olanaklıdır. Atom optimizasyonunu sağlamak, hammaddelerin tam anlamıyla verimli kullanılmasını sağlar. Boşa gitmeyen her bir atom hem çevre hem üretici için yararlıdır.

**3) Daha güvenli çözücüler ve reaksiyon koşullarının kullanılması:** Üretim esnasında yardımcı maddeler (örneğin çözücüler, ayırma maddeleri vb.) mümkünse kullanılmamalı veya kullanılmak zorunda kalırsa en tehlikesizi seçilmelidir.

**4) Tehlikeli kimyasalların azaltılması:** Çevre ve insan sağlığına etkisi çok az olan veya tehlikesiz maddelerin kullanımını ve üretilmesini temin edecek üretim süreçleri tasarlanmalıdır.

**5) Stokiyometrik belirteç yerine katalizör kullanılması:** Katalitik reaktifler özellikle de selektif olanlar stokiyometrik olanlara göre üstündür. Üretim sürecinde katalizörler kullanılarak verim artırılabilir. Yüksek sıcaklık ya da basınç gibi enerji maliyeti yüksek olan reaksiyonların daha makul koşullar altında gerçekleşmesine olanak sağlamaları bakımından katalizörler önem arz eder. Ayrıca reaksiyon hızını arttırarak reaksiyon süresini kısaltırlar.

**6) Enerji tasarrufu:** Kimyasal süreçlerin enerji gereksinimleri, çevresel ve ekonomik etkileri göz önüne alınarak belirlenmeli ve minimize edilmelidir. Üretim şartları, enerji tasarrufunun en üst seviyede tutulacağı koşullara göre düzenlemelidir.

**7) Yan ürünlerin azaltılması:** Gereksiz engelleyici grupların kullanımı, koruma/korumanın kaldırılması, kimyasal/fiziksel süreçlerin geçici olarak değiştirilmesi gibi gereksiz işlemler mümkün olduğunca azaltılmalı veya kullanılmamalıdır. Çünkü bu işlemlerin her birinde gereksiz maddeler kullanılır ve atık oluşabilir.

**8) Bozunmanın tasarımı:** Kimyasal ürünler, ömrünü tamamladıklarında doğada atık olarak kalmayıp çevreye zararlı olmayacak bozunma ürünleri vererek parçalanabilecek şekilde tasarlanmalıdır.

**9) Kirliliği önlemenin izlenmesi ve çözümlenmesi:** Tehlikeli maddelerin oluşumundan önce üretim sürecinin sürekli izlenmesine ve kontrol edilmesine olanak sağlayacak ileri analitik yöntemlerinin geliştirilmesine çalışılmalıdır.

**10) Yenilenebilir kaynakların kullanımı:** Teknik ve ekonomik olarak olanaklı olduğu takdirde tükenen kaynaklar yerine yenilenebilir ham madde ve besin kaynakları tercih edilmelidir.

**11) Güvenli kimyasalların tasarımı:** Kimyasal süreçler, o ürünlerden beklenen performansı koruyarak toksik etkilerini en aza düşürecek şekilde tasarlanmalıdır. Çevre ve insan sağlığına zararlı olduğu bilinen kimyasal maddeler üretilmemeli ve zehir etkilerini en aza düşürecek tasarım çalışmaları yapılmalıdır. Yani yapılan işin kalitesini değiştirmeden aynı işi görecektir ve çevreye daha az zararı dokunacak maddelerin sentez yolları aranmalıdır.

**12) Kaza riskinin en aza indirilmesi:** Kimyasalların patlama, yangın ve çevreye salıverilmesini içeren kimyasal kazaların riskini en aza indirmek için kimyasallar ve biçimlerinin (katı, sıvı ya da gaz) planlanmasıdır [4].

Birçok kimyasal reaksiyonda başlıca bileşen olan solventlerin geniş kullanım alanlarının olması ve oldukça fazla hacimlerde harcanılması nedeniyle insan sağlığı ve çevre için olumsuz etkileri oldukça fazladır. Yeşil kimya, temiz solvent alanında yeni araştırma teknikleri ve geliştirme yöntemleriyle yeni çözücü sistemleri ile solvent proseslerini sağlamaktadır. Solventler binlerce yıldır temizleme dışında ayırma ve ekstraksiyonda kullanılmaktadır. Belirli bir uygulama için solvent seçileceği zaman aranan özellikler arasında çözünebilirlik, polarite, viskozite, uçuculuk dikkate alınır. Ancak kullanılan solventlerin toksisite, yanıcılık, stratosferik ozon tabakasının inceltmesi gibi dezavantajları olduğundan endüstri ve akademik araştırmacılar tarafından yeşil kimya prensipleri kullanılarak yeni çözücüler ve geleneksel solventlerin etkisini azaltacak çözücü sistemleri geliştirilmektedir. Bazı durumlarda solvent olarak kullanılabilen yeni maddeler dizayn edilirken bazı durumlarda iyi bilinen ve karakterize edilmiş maddelerin solvent olarak kullanılması için yeni uygulamalar bulunmaktadır. Alternatif yeşil solventler olarak; sulu çözücüler, süperkritik akışkanlar, iyonik sıvılar, immobilize edilmiş solventler (solventin ya da solvent moleküllerinin polimerik bir yapıya bağlanması), solventsiz koşullar, tehlikesi azaltılmış organik solventler (dibazik esterler) geliştirilmiştir [24].

Katalizör bazı proseslerde tehlikeli maddeler ve basamaklar devam ettiği halde, artan kirliliğin önlenmesi için pozitif katkı sağlamaktadır. Katalizörlerin merkezi rolü tehlikeli maddelerin kullanımını ve üretimini azaltmaktır. Katalizör kullanımı ile kimyasal ve enerji bakımından verimli reaksiyonlar gerçekleşir [25].

Uçucu ve toksik olmayan solventlerin çoğu özellikle de organik sentezlerde yaygın olarak kullanılan klorlanmış hidrokarbonlar çevre için tehdit oluşturmaktadırlar. Bu solventlerin kullanımını en aza indirmek için kullanılan yöntemler ilgi odağı olmuştur. Yakın zamanda geliştirilen yöntemlerden biri organik reaksiyonlar için su kullanılmasıdır. Su toksik ve yanıcı olmayan, kolay bulunabilen ve ucuz bir çözücü olup yüksek polar karakteri nedeniyle özellikle organokatalizörlü reaksiyonlarda reaktivite ve seçicilik göstermektedirler. İki fazlı gerçekleştirilen reaksiyonlarda sulu fazda kalan katalizör basit bir faz ayırımı ile uzaklaştırılarak tekrar kullanılabilir [26]. Ancak



kullanımları organik bileşiklerin düşük çözünürlüğü sebebiyle sınırlıdır. Suyun bu sınırlandırmasının üstesinden gelmek ve su bazlı organik sentez kapsamını genişletmek için faz transfer katalizörleri kullanılmaya başlanmıştır. Faz transfer katalizörleri suda çözünebilir reaktifler ile organik çözünebilir substratlar arasında reaksiyonları kolaylaştırarak ılımlı koşullar altında yüksek dönüşüm ve ürün seçiciliği sağlamaktadırlar. Yaygın olarak organik reaksiyonlarda kullanılan PTC'ler kuaterner fosfonyum ve amonyum tuzlarıdır [27], [28].

Sonokimya, daha az tehlikeli kimyasallar ve çevre dostu solventlerin kullanılmasını, kimyasal dönüşümler için enerjiyi en aza indirmeyi, ürün seçiciliğini arttırmak için reaksiyon koşullarının geliştirilmesini, biyomateryaller gibi alternatif ve yenilenebilir hammaddelerin kullanımını içermektedir [29]. Yeşil sentetik yaklaşım olarak ultrasonik-destekli sentez, organik reaksiyonları çok daha fazla hızlandıran güçlü bir tekniktir. Sonokimya geleneksel yöntemlerle kıyaslandığında daha yüksek verim, daha saf ürünlerin oluşumu, gelişmiş reaksiyon hızı, kolay manipülasyon, enerji tasarrufu ve atık minimizasyonu açısından işlem kolaylığı sağladığından yeşil kimya kavramlarına uymaktadır [30]. Nüfus artışı, enerji üretimi, gıda üretimi, küresel iklim değişikliği ve kaynakların tükenmesi sürdürülebilirlik için başlıca sorunlar olduğundan yeşil kimya bu önemli konulara odaklanmıştır [24].

Gelecek yıllarda çevre korumasına yönelik olarak yapılması gerekenler:

- Polimer üretiminde atık oranı hemen hemen % 100 azaltılmalı.
- Çevreye zararlı etkileri olan tüm çözücüler ve asit-baz katalizörler yerlerini çevreci katılara ya da alternatiflere bırakmalı.
- Atıkların % 30- 40 azaltılması hedeflenmeli.
- Doğadaki atık plastiklerin miktarı % 50'den daha aşağı indirilmeli.

Yeşil kimyanın prensiplerinin göz önünde bulundurulmasıyla çevre ve insan sağlığı için tehlikeli maddelerin üretiminin ya da kullanımının azaltılması veya tamamen ortadan kaldırılması ile ilgili çalışmalar hızlı bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmalar kapsamında enerji kaynaklarının ekonomik kullanımı, atom ekonomisinin sağlanması ve çözücü seçimiyle ilgili çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin ayrı ayrı ya da birbirleriyle kombineli olarak kullanımıyla çevre korunmasına katkıda bulunabilecek yeni yöntemlerin endüstriyel alanda da kullanımı ön plana çıkmaktadır.

### FAZ TRANSFER KATALİZÖRLERİ (PTC)

#### 3.1 GİRİŞ

Başlangıç materyallerinin arzu edilen son ürünlere dönüşümü için ekstra reaktifler, katalizörler, çözücüler vb. kullanımını gerektiren çeşitli kimyasal işlemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle sentezlerde arzu edilen ürünün yanında çok sayıda yan ürün oluşmaktadır. Bu atıkların dönüştürülmesi veya yok edilmesi için enerjinin çok sarf edilmesi çevre üzerinde ağır bir yük yaratmaktadır. Bunun için, problemleri azaltacak sentetik metotların kullanılması ve geliştirilmesi çok önemlidir ve bu gerekliliği yerine getirecek en genel ve etkili metotlardan biri faz transfer katalizörleridir [2]. Faz transfer katalizörleri kimyanın birçok alanında güçlü bir araçtır ve belirli ürünlerin elde edilmesinde en iyi pratik yöntemi sunmaktadır. PTC ile katalizleme, iki veya daha fazla fazlı bir sistemde iki veya daha fazla reaktif arasında gerçekleşen reaksiyonlarda kullanılan bir tekniktir. Faz transfer reaktifi, reaktiflerden birinin hızlı ve uygun bir şekilde diğer reaktif ile reaksiyona gireceği bölgeye transferi için kullanılır. Transfer edilecek reaktifin yüksek derecede aktif halde olması gerekir, aksi durumda bu katalizörden oldukça fazla kullanılır. Ancak reaktifler yeterince aktif olduğunda katalitik miktarda faz transfer katalizörü kullanmak yeterlidir [31]. Faz transfer katalizörleri katalitik miktarlarda kullanıldıklarında karışmayan iki faz içindeki reaktifler arasında reaksiyonları kolaylaştırmaktadırlar. Faz transfer katalizörlerinin temeli Starks (1971), Makosza (1975) ve Brandstörn (1977)'ün çalışmalarına dayanmakta olup PTC'ler çok çeşitli kimyasalların sentezi için özellikle de saf kimyasal endüstrisinde ekonomik ve çevre dostu yollar sağlamaktadırlar [32].

PTC'nin hem laboratuvar çalışmalarında hem de endüstriyel uygulamalarda birçok avantajı bulunmaktadır:

- ❖ Organik solventlerin eliminasyonu
- ❖ Alkali metal amit, hidrür, alkolat gibi uygun olmayan ve pahalı bazların kullanımının azaltılması
- ❖ Yüksek verimler
- ❖ Ürünlerin saflığı
- ❖ Endüstriyel atıkların azaltılması, düşük yatırım maliyeti
- ❖ Aktif ara ürünlerin yüksek reaktivite ve seçiciliği
- ❖ Prosedürün basitliği
- ❖ Düşük enerji sarfıyatı [2], [33].

PTC yaygın olarak basit kimyasal reaksiyonlarda, ilaçların, parfümlerin, flavorantların, boyaların sentez basamaklarında, polimer modifikasyonlarında, monomer sentezlerinde ve diğer birçok uygulama için kullanılmaktadır [31]. Başlıca uygulamaları; nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarında ve bazların varlığında, ılımlı ve zayıf asidik organik bileşiklerin deprotonasyonunu içeren reaksiyonlardır. PTC'ler indirgenme, oksidasyon, polimerizasyon reaksiyonlarında, geçiş metalleri kullanılarak katalizlenen reaksiyonlarda, karbenlerin sentezinde ve karbenlerin daha ileri reaksiyonlarında, katılma reaksiyonlarında, kondenzasyonlarda ve saf kimyasalların çok basamaklı sentez prosesinin bir parçası olarak da kullanılmaktadırlar. Zayıf asidik bileşiklerin (pKa 15-24) baz varlığında alkilasyonunda PTC;  $K_2CO_3$  ve sulu NaOH çözeltisi gibi daha ucuz ve daha kolayca kullanılabilir alternatif ham maddelerin kullanımını mümkün kılmaktadır. Bu reaksiyonlar bifazik sistemlerde PTC varlığında gerçekleştiğinde, toksik alkali metal alkoksitler, amitler ve hidrürler yerine NaOH ve  $K_2CO_3$  gibi basit, ucuz ve ılımlı bazlar kullanılabilir. Örneğin, Makosza (1975-1977) tarafından, aktive edilmiş benzilik nitriller, aktive edilmiş hidrokarbonlar ve aktive edilmiş ketonlar gibi aktif metilen bileşiklerinin PTC/ $OH^-$  koşulları altında C-alkilasyonu gerçekleştirilmiştir ve bu reaksiyonlar bundan sonraki çalışmalara öncü olmuştur. Bazı durumlarda artan seçicilik bu reaksiyonların diğer bir avantajıdır. Örneğin, %50 NaOH varlığında karben reaksiyonlarında faz ayırımından dolayı organik substratın hidrolizi engellenmektedir.

PTC organik kimya için genel bir tekniktir ve yüzlerce reaksiyon için kullanılmıştır. Çizelge 3.1’de anyonların transferini içeren reaksiyonlardan bazıları gösterilmiştir. Birçok yayın çoğunlukla sulu veya katı fazdan organik faza anyon transferi reaksiyonları ile ilgilidir, çünkü en pratik PTC organik reaksiyonları bu şekilde yürümektedir [34].

Çizelge 3.1 Faz transfer katalizörlerinin bazı reaksiyonları

<p>a) Alkil halojenürler ve anyonlar ile S<sub>N</sub>2 yerdeğiştirme reaksiyonları:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•CN<sup>-</sup>, SCN<sup>-</sup>, CNO<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, N<sub>3</sub><sup>-</sup>, SH<sup>-</sup>, HSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, RS<sup>-</sup>, RO<sup>-</sup>, ArO<sup>-</sup>, RCO<sub>2</sub><sup>-</sup>, v.s</li> </ul>
<p>b) NaOH (sulu) ve alkil halojenürler kullanılarak alkilasyon reaksiyonları:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•C-Alkilasyon: Aktive edilmiş nitriller, ketonlar, esterler, nitro bileşikleri, siklopentadienler, diğer asidik C-H bileşikleri ile</li> <li>•N-Alkilasyon: İmidler, amidler, sülfamidler, heterosiklik N-bileşikleri ile</li> <li>•S-Alkilasyon</li> </ul>
<p>c) Olefinler ve asetilenlerin oluşturduğu eliminasyon reaksiyonları</p>
<p>d) Anorganik yükseltgenler kullanarak birçok bileşiğin oksidasyon reaksiyonları:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•MnO<sub>4</sub><sup>-</sup>, OCl<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, IO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HNO<sub>3</sub>, v.s.</li> </ul>
<p>e) Birçok bileşiğin indirgenme reaksiyonları:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•BH<sub>4</sub><sup>-</sup>, AlH<sub>4</sub><sup>-</sup>, HCO<sub>2</sub><sup>-</sup>, v.s.</li> </ul>
<p>f) Polimerizasyon reaksiyonları ve polimer modifikasyonları</p>
<p>g) Kokatalizör olarak geçiş metalleri içeren reaksiyonlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Karbonilasyon, karboksilasyon, hidrojenasyon</li> </ul>
<p>h) Döteryum değiştirme reaksiyonları</p>

PTC ile reaksiyonların uygulanması iki ana kategoriye ayrılabilir:

1. Tuz olarak kullanılan anyonların reaksiyonları. Örneğin sodyum siyanür, sodyum azit, sodyum asetat, vb.

2. Reaksiyon ortamında meydana gelen anyonların reaksiyonları. Örneğin alkoksit, fenolatlar, amidlerin veya heterosiklik bileşiklerin N-anyonları ve karbanyonlar

Son ürün elde edilmesinde substrat dönüşümleri için kullanılan reaksiyonlar arasında C, O, N, S gibi atomlar üzerindeki asidik protonların ayrılması ile ilgili anyonların oluşumu önemli yer almaktadır ve nükleofilik reaktif olan bu anyonlar elektrofilik ortakları ile çeşitli reaksiyonlara girmektedirler. Baz tarafından uyarılan reaksiyonlar için kullanılan baz-solvent sisteminin doğru seçimi kritik öneme sahiptir. Faz transfer kataliz organik ve inorganik anyonlar ile organik substratlar arasında gerçekleşen reaksiyonlarda kullanılan genel, etkili ve verimli yöntemler olarak görülmektedirler. Bu metoda göre, reaksiyon karışmayan iki faz arasında gerçekleşir. İnorganik fazı organik anyon üretmek için bazlar veya inorganik anyon olarak kullanılabilen tuzlar oluşturmaktadır. Sulu çözelti olarak tuzlar ve bazlar kullanılır. Organik fazda ise genelde temiz organik reaktanlar veya uygun solventteki çözeltileri kullanılabilir. Katalizör girişiyle ara yüzeyde oluşan veya tepkimeye girecek var olan anyonların katalizör katyonuyla lipofilik iyon çifti oluşturması ile organik faza sürekli transferi meydana gelir.

Başlangıç maddeleri ve ürünler sıvı olduğunda solvent olarak rol oynayarak organik faz oluşturduklarından reaksiyon verecek anyonlar katalizör tarafından bu organik faza aktarılır. Katalizörün % 1 molar kullanıldığı dikkate alınır solvent kullanılmadığı halde, reaksiyon, reaksiyon anyonları açısından seyreltilmiş sistem içinde ilerler. Anyonlar tetraalkilamonyum katyonları ile birleştiğinde yüksek aktivite gösterirler ve anyonlar ile reaksiyona girecek moleküllerin yüksek konsantrasyonundan dolayı, reaksiyonların hızı yüksektir. Bu şartlardan dolayı, PTC reaksiyonları genellikle yüksek verim ve seçicilik içinde ve düşük miktarda istenilmeyen yan ürünler oluşumu ile ilerler. PTC uygulamaları, organik sentezin endüstriyel prosesleri için geleneksel teknolojiler yerine çevre için önemli avantajlar sağlar [2]. Örneğin, nitrilleri elde etmenin en iyi yolu alkil klorürlerin siyanürlenmesidir:



RCl ve NaCN birbirine karışmadığından reaksiyonun ilerleyebilmesi için sistemin homojenleştirilmesi amacıyla geleneksel çözücülerin kullanılması zorunludur. Proseste genellikle alkol-su karışımları uygulanmaktadır, bu karışımda anyonların solvasyonları nedeniyle reaksiyon oldukça yavaştır ve uzun süre ısıtmayı gerektirir. Ürünün solventten ayrılması ve oluşan çok miktardaki atığın yok edilmesi gerekir. Reaksiyon DMF veya DMSO gibi dipolar aprotik solventler içinde daha hızlı gerçekleşir. Fakat ürünün izolasyonu ve solventin geri kazanılması çok zordur.

PTC metodunda yaklaşık % 1 molar katalizör içeren alkil klorür NaCN'ün doymuş sulu çözeltisi ile karıştırılır. Reaksiyon bitiminde saf ürün içeren organik faz ayrılır ve ürün kolayca saflaştırılabilir veya diğer basamaklarda kullanılabilir. Sulu faz, kalan NaCl ayrıldığında, NaCN ilavesiyle yeniden kullanılabilir, bu durumda tek atık NaCl'dür.

### **3.2 Yaygın Olarak Kullanılan Faz Transfer Katalizörleri**

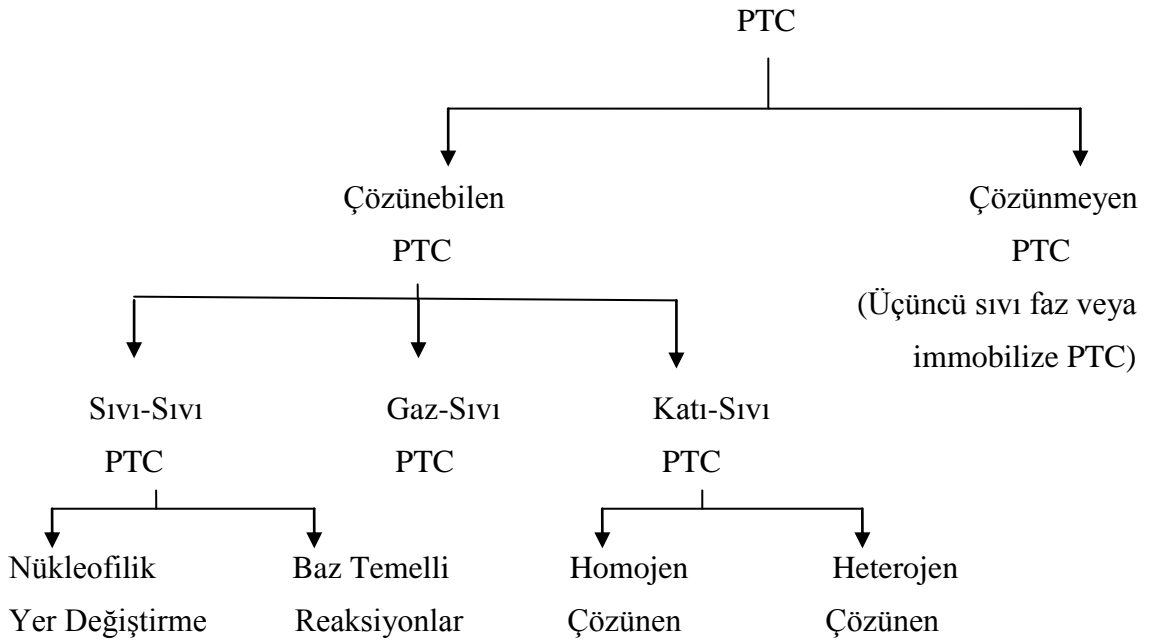
Faz transfer katalizörleri olarak -onyum tuzları (amonyum ve fosfonyum tuzları), makrosiklik polieterler (crown eterleri), aza-makrobisiklik eterler (kriptandlar), açık zincirli polieterler (PEG'ler ve onların dimetil eterleri) kullanılmaktadır. Genellikle kullanılan faz transfer katalizörlerinin bazı özellikleri Çizelge 3.2'de özetlenmiştir. Kuaterner onyum tuzları genellikle kuatlar olarak adlandırılır, endüstriyel olarak da uygun amonyum ve fosfonyum tuzu PTC olarak kullanılmaktadır. Bir kuaterner amonyum tuzu, PTC belirteci olarak tersiyer aminler kullanılması durumunda reaksiyon ortamında da oluşturulabilmektedir. Crown eterler ve kriptandlar gibi makrosiklik ve makrobisiklik polidentat ligandlar özellikle katı-sıvı sistemlerde metal katyonunu çözebilme ve kompleks oluşturabilme yeteneklerinden dolayı PTC olarak geniş kullanım alanına sahiptirler. Bunun yanı sıra, PTC olarak yüksek aktiviteye sahip olmalarına rağmen, crown eterler ve kriptandlar yüksek fiyatları ve toksisiteyi nedeniyle endüstriyel uygulamalarda uygun değildirler. Polietilen glikoller (PEG) ve türevleri gibi açık zincirli polieterler de PTC olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Kuaterner amonyum tuzlarından ve crown eterlerden daha az aktif olmalarına rağmen, ucuz olmaları, çevre dostu olmaları, dönüşüm kolaylığı, toksik olmamaları, kolaylıkla biyobozundurulmaları ve kolay bulunabilmeleri bu katalizörleri daha cazip hale getirmektedir.

Çizelge 3.2 Yaygın olarak kullanılan PTC'ler ve özellikleri [34]

<b>Katalizör</b>	<b>Fiyat</b>	<b>Dayanıklılık ve Aktivite</b>	<b>Kullanımı ve Geri Kazanımı</b>
Amonyum Tuzları	Ucuz	Bazik şartlar altında 100°C ye kadar kısmen kararlıdır. Bazik şartlarda, Hoffmann eliminasyonu ile bozunur. Kısmen aktiftir.	Kullanımı yaygındır. Geri kazanımı nispeten zordur.
Fosforyum Tuzları	Amonyum tuzlarına kıyasla pahalı	Termal ve bazik şartlar altında kararlılığı amonyum tuzundan daha fazladır.	Kullanımı yaygındır. Geri kazanımı nispeten zordur.
Crown Eterler	Pahalı	Bazik şartlar ve yüksek sıcaklıklarda (150-200°C) kararlı ve yüksek aktiviteye sahip katalizörlerdir.	Toksik olduklarından çevresel sorunlara neden olmaktadır.
Kriptandlar	Pahalı	Güçlü asitlerin var olduğu durumlar dışında yüksek reaktivite ve kararlılık gösterirler.	Yüksek reaktivitelerine rağmen pahalı ve toksik oluşlarından dolayı sık kullanılamazlar.
PEG	Çok ucuz	Kuaterner amonyum tuzlarından daha kararlıdır, fakat aktivitesi düşüktür.	Sık kullanılır. Katalizörler fazla kullanıldığı zaman herhangi bir probleme neden olmaz. Geri kazanımları nispeten kolaydır.

### 3.3 Faz Transfer Katalizör Reaksiyonlarının Sınıflandırılması

PTC reaksiyonları Şekil 3.1’de gösterildiği gibi çözünebilen PTC ve çözünmeyen PTC olarak iki sınıfa ayrılabilir. Her grup içerdiği fazlara göre sıvı-sıvı PTC (LLPTC), katı-sıvı PTC (SLPTC) ve gaz-sıvı PTC (GLPTC) olarak bir kez daha sınıflandırılır.



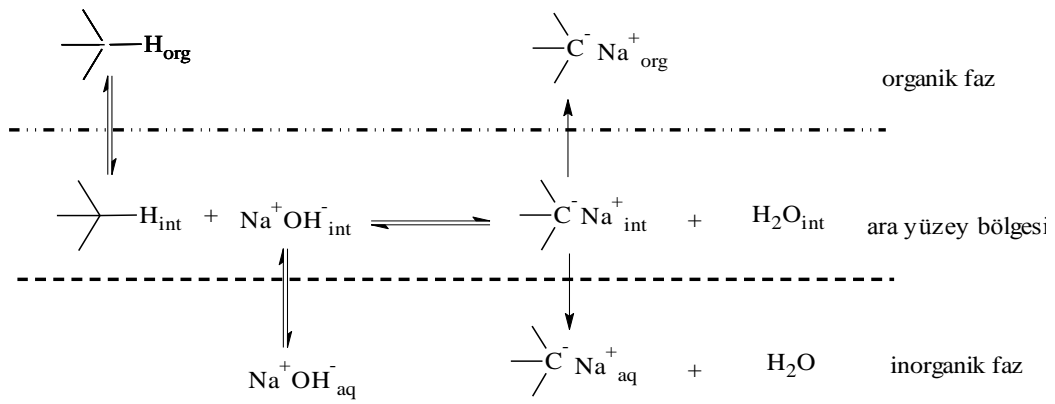
Şekil 3.1 PTC reaksiyonlarının sınıflandırılması

Sıvı-sıvı PTC’de (-onyum tuzları), nükleofil ( $M^+ Y^-$ ) sulu fazda çözülmüş iken, katı-sıvı PTC’de (kriptandlar, taç eterler) katı süspanse halde organik fazda yer almaktadır. Katı-sıvı sistemleri sıvı-sıvı sistemlere göre daha az kullanılmasına rağmen farklı avantajları bulunmaktadır. Bunun sebebi; bazı reaksiyonlarda sıvı fazdaki eliminasyonundan dolayı iyon çiftinin hidrasyon derecesi düşer ki onun reaktivitesindeki artışın ana sebebi budur. Böylece bazen sıvı-sıvı (sulu-organik) sistemle karşılaştırıldığında katı-sıvı sistemde reaksiyon daha yüksek seçicilik ve verimle gerçekleşebilir. GLTPC gaz-sıvı-katı sistemlerde PTC kullanımını kapsamaktadır. Burada organik substrat gaz fazındadır. İnorganik reaktifler veya diğer organik reaktifler ve kokatalizörler (genellikle katı  $K_2CO_3$ ) katı halde ya da inert destek üzerinde yer alırlar. Faz transfer katalizörü bu katıların üzerinde eriyiği şeklinde bir tabaka halinde kaplanmıştır ve gaz fazdaki organik substratın katı reaktif ile etkileşmesini sağlar [34].



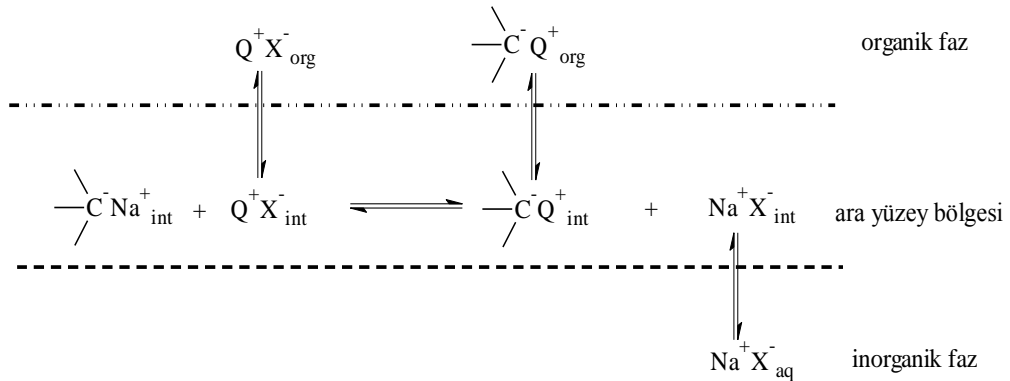
### 3.4 Faz Transfer Katalizörlerinin Mekanizması [33]

Sıvı-sıvı sistemlerde sulu KOH, NaOH çözeltisi kullanılırken, sıvı-katı sistemlerde toz alkali metal karbonatlar veya hidroksitler kullanılmaktadır. PTC sistemlerinde organik anyonlar iki karışmayan fazın ara yüzeyinde uygun ara öncünün deprotonasyonu ile üretilir. Organik faz; CH, OH, NH, SH gibi asitleri, elektrofilik reaktifleri ve katalizör içerir. Sodyum ve potasyum tuzları sulu fazda kuvvetli olarak çözündüğünden oluşan anyonlar organik faza geçemezler ve ara yüzeyde adsorbe olmuş halde bulunabilirler. Bu durumda bulunan organik anyonlar çok reaktif değildir ve sadece kuvvetli elektrofillerle reaksiyon verebilirler.



Katalizör varlığında tetraalkilamonyum (TAA) tuzu veya crown eter ile kompleksleşmiş alkali metal katyonları veya polietilen glikollerin eteri gibi organik katyonlar hızlı ve kontrollü bir şekilde meydana gelen iyon değişimiyle organik anyonla lipofilik iyon çifti (TAA katyon/Organik anyon) oluşturur ve daha sonra bu iyon çifti faz sınırından organik faza transfer olur.

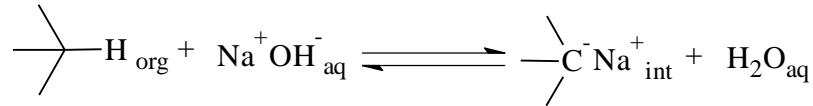
$Q^+$  = TAA katyonu



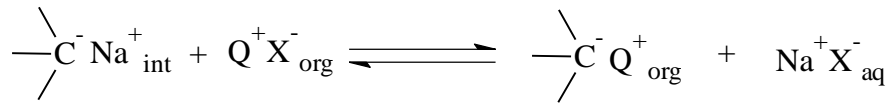
Alkilasyon gibi daha ileri reaksiyonlar organik fazda meydana gelir.



Reaksiyon merkezinin karşı kısmında pozitif yükün etkisi ile geçiş halinin enerjisinin azaldığı deprotonlaşma basamağında katalizör katyonu önemli rol oynamaktadır. Anyon öncüsünün deprotonasyon derecesi faz sınırındaki asitliğinin bir fonksiyonudur.



İyon değişimiyle meydana gelen lipofilik iyon çiftinin faz sınırından ayrılmasıyla (denge bileşenlerinden biri ayrıldığında) denge sağa kayar.



Bu etkiden dolayı düşük asitli organik bileşikler (pKa~24 değerine kadar) uygun anyona verimli bir şekilde dönüştürülür ve daha sonra istenen reaksiyona sokulur. Suyun pKa (~15.7) değeri dikkate alındığında, PTC ile katalizlenmiş reaksiyonlarda sodyum hidroksitin hiperbazik etkisi ile reaksiyonları ilerlettiği görülmektedir. Sodyum amit, sodyum hidrür, potasyum t-butoksit gibi kuvvetli bazlar yerine hiperbazik etkiye sahip sulu sodyum hidroksit organik anyonların ve karbanyonların üretim ve reaksiyonları için kullanılabilir.

### 3.5 Transfer ve Genel Hıza Reaksiyon Değişkenlerinin Etkisi [31]

Organik-faz reaksiyonlarının hızı, bütün reaktanların çözücü içinde olduğu sistemlerde literatür çalışmalarının incelenmesiyle tahmin edilebilir. Reaksiyon özellikle oda sıcaklığında hızlı gerçekleşiyorsa (olefinlerin permanganat oksidasyonu), PTC sisteminde de hızlı olacaktır. Tersine reaksiyon çözücü içerisinde yüksek sıcaklıklarda bile yavaş ve zor oluyorsa (florür ve 2-klorooktanın reaksiyonu) PTC sisteminde de yavaş gerçekleşecektir. Reaktan anyonların hidrasyonu nedeniyle organik çözücü içinde homojen reaksiyon ile aynı reaksiyonun sıvı-sıvı PTC koşulları altındaki reaksiyonunda

farklılık olacağı unutulmamalıdır. Literatürdeki verilerin ve daha önce yapılan deneysel çalışmalardaki PTC reaksiyonlarının herhangi bir reaksiyon için başarılı olduğu dikkate alınarak maksimum hız, düşük maliyet, kolay proses işlemleri için ve genel olarak prosesi optimize etmek için reaksiyon değişkenlerinin nasıl düzenleneceği önemlidir. Bu değişkenler, transfer ve genel reaksiyonu aynı şekilde etkilemediği için her adımın bu değişkenler tarafından nasıl etkilendiğinin belirlenmesi uygun olacaktır. Bazı değişkenlerin transfer basamağına ve genel reaksiyona etkisi Çizelge 3.3'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3 PTC reaksiyonlarına reaksiyon değişkenlerinin genel etkisi [31]

<b>Değişkenler</b>	<b>Transfer basamağına etkisi</b>	<b>Genel reaksiyona etkisi</b>
Katalizör yapısı	+++	+++
Karıştırma	++++	-
İnorganik anyon türü	++++	++++
Su konsantrasyonu	++	+
Organik solvent	+	++
Sıcaklık	+	+++
Kokatalizör	++	+++
Organik reaktant yapısı	-	++++

### 3.5.1 Katalizör Yapısı

Faz transfer katalizörünün seçimi, faz transfer prosesinin geliştirilmesinde ve dizayn edilmesinde genellikle en önemli basamaktır. PTC reaksiyonunun etkili olması için reaksiyona girecek anyon ve katalizör katyonu organik fazda çözünmelidir. Tetrametil- ve tetraetilamonyum katyonları gibi küçük hacimli ve yüksek hidrasyonlu olan tetraalkilamonyum tuzları etkili transfer için yeterli organofilik özellik taşımamaktadır. Tetraheksil- veya trioktilmetilamonyum tuzları gibi büyük kuaterner tuzlar, tek değerlikli anyonların çoğunu, birçok organik faz içine kolayca transfer eder. Tetrabutil-, tetrapentil- veya tetraheksilamonyum tuzları gibi büyük hacimli kuaterner katyonlar

anyonlar için daha çok aktivite sağlarlar ve yavaş organik faz reaksiyonlarına eğilimi olan reaksiyonlar için çok iyidirler. Yüksek polariteye sahip organik solventlerin kullanılması katyon-anyon bağlarının kaybına neden olur ve böyle solventler küçük hacimli kuaterner tuzlarının başarılı olmasını sağlarlar. Ticari olarak üretilen kuaterner tuzlar, hidroksit, florür, hipoklorit veya iki değerlikli anyonlar ile reaksiyonlarda olduğu gibi yavaş anyon transferinden dolayı hızı sınırlandırılmış reaksiyonlar için iyidir. Tetrabütülamonyum tuzları, ara yüzeye yerleşerek anyon transferini arttırmaları ve anyon aktivasyonunu sağlarlar. Transfer basamağı ve genel organik reaksiyon basamağı yavaş olduğunda, iki faz transfer katalizörü kullanımı önerilir. Bunlardan biri transfer hızını arttırırken diğeri transfer edilen anyonları aktive eder. Her iki basamak da hızlıysa hemen hemen her katalizör yeterince etkilidir.

### **3.5.2 Karıştırma**

Sulu fazdan organik faza anyonların transferi karıştırmayı gerektirir. Karıştırma olmadan, PTC reaksiyonları genellikle çok yavaştır. Karıştırma organik faz ile sulu faz arasındaki temas yüzeyini arttırarak transfer hızını arttırır. Yavaş transfer hızından dolayı sınırlandırılan reaksiyonlar karıştırmayla hızlandırılır. Ultrason olağanüstü etkili karıştırma olarak PTC literatürlerinde kullanılmıştır ve genellikle reaksiyonun süresini azaltır ve verimini arttırır.

### **3.5.3 İnorganik Reaktif Konsantrasyonu ve Cinsi, Eklenen Su Miktarı**

Anyonların sulu fazdan, organik faza kolay transferi, transfer edilen anyonun türüne önemli derecede bağlıdır. Örneğin hidroksit, florür ve hipoklorit anyonları zor transfer edilir; iyodür, perklorat, permanganat ve tosilat kolay transfer edilir; klorür, siyanür, bromür ve nitrat ara yüzeyde yer alır. Sulu faz içindeki inorganik reaktiflerin konsantrasyonu önemlidir. Örneğin, siyanürün yer değiştirme reaksiyonunda, sulu fazda siyanür iyonunun yüksek konsantrasyonunu korumak önemlidir. Bu durum  $Q^+Cl^-$  gibi kuaterner tuzların bir dereceye kadar ortamda azaltılmasına katkıda bulunur. Sulu fazın NaCN ile doyurulması hatta karışımda katı NaCN bulunması ve su miktarının az tutulması uygun bir transfer hızı sağlar. Özellikle PEG ve taç eterleri gibi katı formdan inorganik bileşiklerin transfer edilmesinde yetenekli olan faz-transfer ajanlarının varlığında bazen çok az su eklenmesi veya hiç eklenmemesi düşünülebilir. Her ne kadar transferin hızlıca meydana gelmesi için küçük miktarda su gerekse de, bu miktardaki su

inorganik katı üzerinde de bulunabilir. Çok fazla suyun varlığı polietilerler ile komplekslerin oluşumunu engeller. İyonların hidrasyonu için kullanılan su miktarı azaltılır ve çok hızlı PTC reaksiyonları için, ılımlı miktarda su eklenmesi ile reaksiyonun kontrol edilmesi istenir.

#### **3.5.4 Kullanılan Organik Solventlerin Türü ve Miktarı**

PTC reaksiyonlarının belirgin özelliklerinden biri, organik solvent olmadan reaksiyonlara yön vermeye olanak sağlamasıdır. Bazen polar solvent gereklidir; örneğin, organik faza anyon transferinde uygun hıza ulaşmak için gerekli olabilir; solvent organik faz reaksiyonunun hızının artışı için gerekli olabilir; veya reaktif reaksiyon sıcaklığında aktif olmayan katı olabildiğinde solvent gerekli olabilir. Metilen klorür kuaterner tuzları ve diğer faz transfer reaktifleri çözebildiğinden ayrıca polar özelliği sayesinde transfer ve organik reaksiyon basamağını hızlandırdığından PTC çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. PTC yüksek kaynama noktasına sahip solventlerin ve ürünün düşük kaynama noktasına sahip olduğu reaksiyonlarda kullanılabilir. Bir solvent, üçüncü faz oluşumunu sağlamak amacıyla organik faz içindeki faz transfer katalizörlerinin çözünürlüğünü azaltmak için seçilebilir.

#### **3.5.5 Sıcaklık**

Çoğu organik reaksiyon, artan sıcaklık ile güçlü bir şekilde hızlandırılır. Bu nedenle, sıcaklığın artırılması yavaş reaksiyonlar için ve yavaş organik-faz hızına sahip PTC sistemleri için ilk deneysel değişkendir. Kuaterner amonyum ve diğer onyum tuzları genellikle yüksek sıcaklıklarda bozunur. Nötr tuzlar 120-150°C'den daha yüksek sıcaklıklarda, derişik sodyum veya potasyum hidroksit içeren sistemler daha düşük sıcaklıklarda örneğin 50-70°C'de bozunur. Polietilen glikol ve taç eterler gibi diğer katalizörler bazik şartlarda termal parçalanmaya dayanıklıdır, fakat asidik şartlara duyarlıdır.

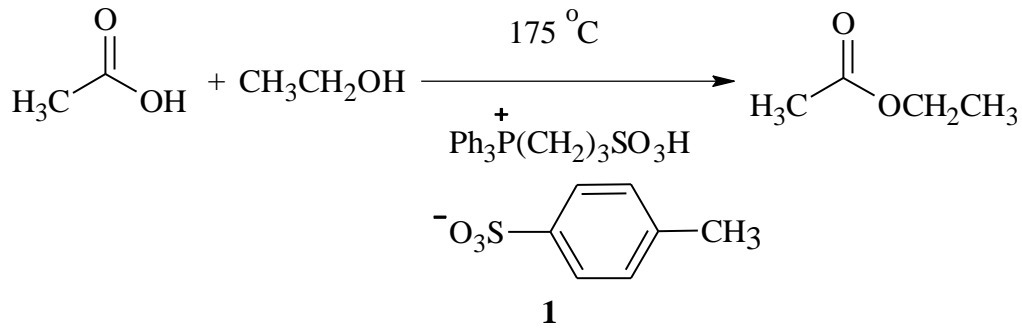
#### **3.5.6 Kokatalizörler**

Kokatalizörler, PTC reaksiyonlarında başta ardışık veya eş zamanlı gerçekleşen reaksiyonları arttırmak için de ilave edilir. Örneğin, alkil halojenürler ile karbon monoksitten NaOH varlığında karbonilasyonu ile karboksilik asit elde edilmesinde kuaterner tuzlar ve geçiş metali kompleksleri kokatalizör olarak kullanılır.

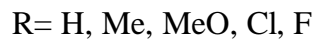
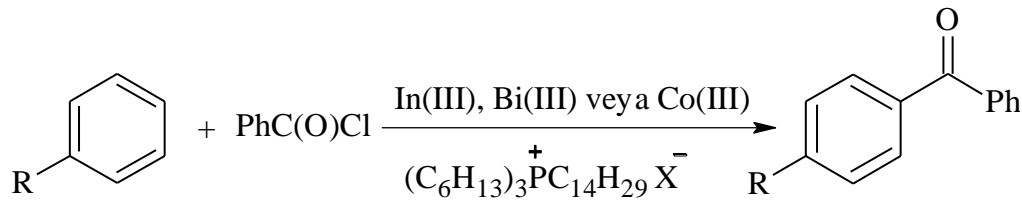
### 3.6 Kuaterner Fosfonyum Tuzlarının Sentezi [35]

Kuaterner fosfonyum tuzları fosfor içeren iyonik sıvıların küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Fosfonyum tuzları amonyum ve imidazolyum tuzlarından termal olarak daha kararlı olduklarından 100°C'nin üzerindeki reaksiyonlarda kullanılmaktadırlar. Asidik protona sahip olmadıklarından bazik koşullar altında kararlıdırlar. Yoğunluğu sudan düşük olmasından dolayı çalışma prosedürü açısından kolaylık sağlarlar. Fosfonyum tuzları ile birçok reaksiyon başarı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

Direkt esterifikasyon ve Friedel Crafts reaksiyonları gibi açilasyonlar fosfonyum tuzları ile gerçekleştirilebilir. Asetik asit ve etanolün Bronsted asidi ile katalizlenmiş reaksiyonu esterifikasyona örnek gösterilebilir ve bu reaksiyonda fosfonyum tuzunun (1) sülfopropil kısmı asit olarak rol oynar.

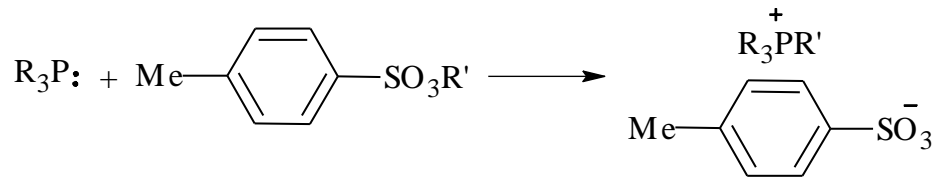
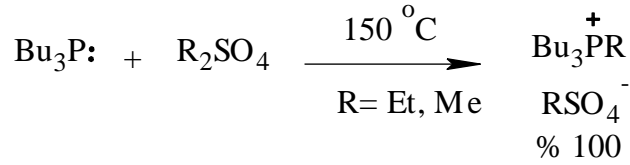
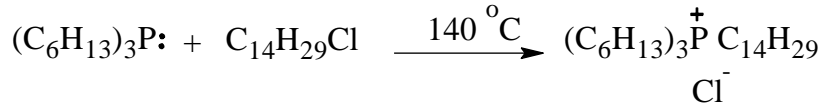


In(III), Bi(III) veya Co(III) katalizörleri varlığında benzoil klorür ile süstitüe benzenlerin reaksiyonları Friedel Crafts açilasyonuna tipik örnektir.



Fosfonyum tuzlarının sentezi üç metotla gerçekleşmektedir:

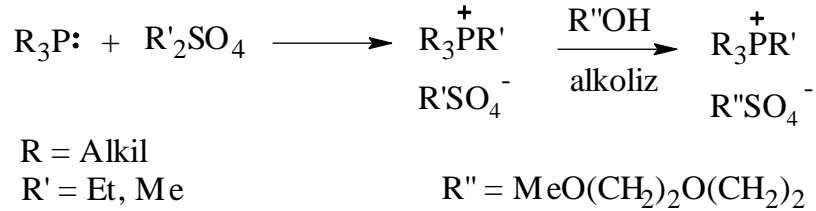
1) Alkil halojenür, dialkil sülfat, alkil tosilat ile fosfinlerin kuaternerleşmesi:



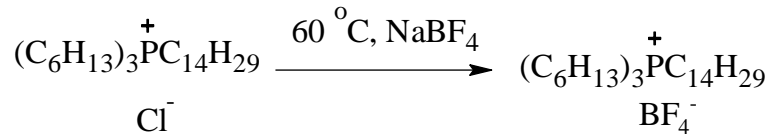
R = Et, <sup>n</sup>Pr, <sup>n</sup>Bu, <sup>i</sup>Bu

R' = Me, Et

2) Alkoliz ile fosfonyum tuzlarının anyon değişimi:

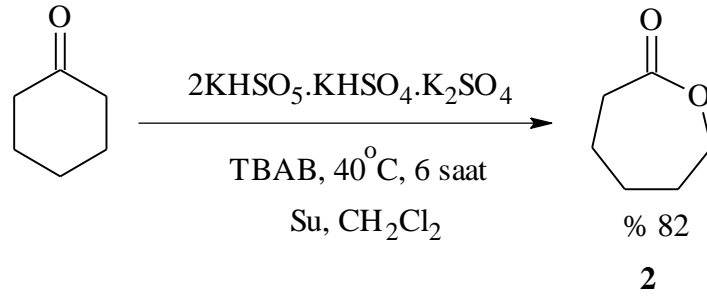


3) Fosfonyum halojenürlerin sodyum/potasyum floroboratla reaksiyonu:

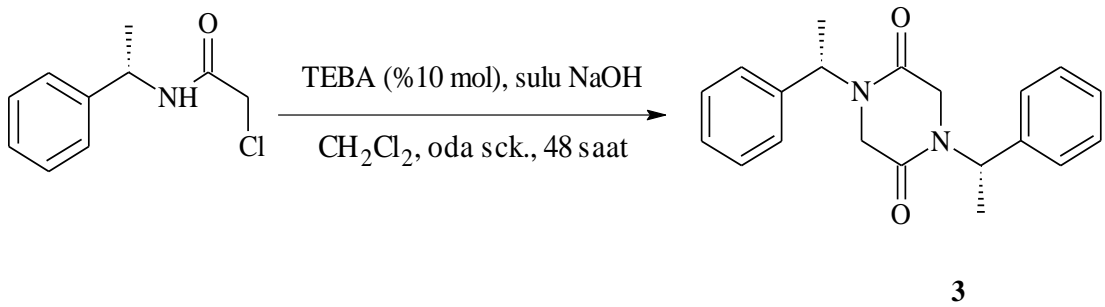


### 3.7 Faz Transfer Katalizörlü Reaksiyonlara Örnekler

Baj ve grubu tarafından organik reaksiyonlarda en önemli dönüşümlerden biri olan sikloheksanonun Baeyer-Villiger oksidasyonu baz alınarak  $\epsilon$ -kaprolakton sentezi gerçekleştirilmiştir. Halkalı ketonların  $\epsilon$ -kaprolaktona (**2**) dönüşüm reaksiyonlarında faz transfer koşulları altında oksidasyon ajanı olarak potasyum peroksomonosülfat kullanılmıştır. Reaksiyon su, diklorometan ve TBAB varlığında en iyi verim ve seçicilikle gerçekleşmiştir [36].

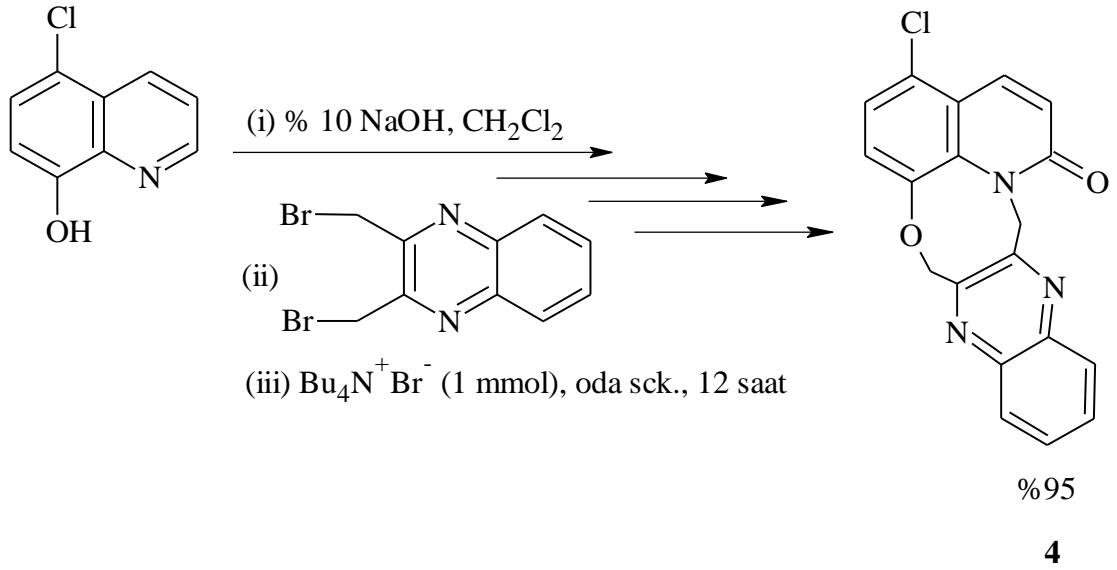


Biyolojik olarak aktif doğal bileşiklerin yapısında bulunan diketopiperazinler (**3**) biyoloji ve ilaç sentezi açısından ilgi çekmelerinin yanısıra, içerdikleri amino asit yapısı nedeniyle yaygın peptidler için önemli bir alternatif oluşturmaktadırlar. 1,4-Disubstitüe piperazin-2,5-dionların TEBA kullanılarak % 90 verime ulaşan sentezi gerçekleştirilmiştir [37].

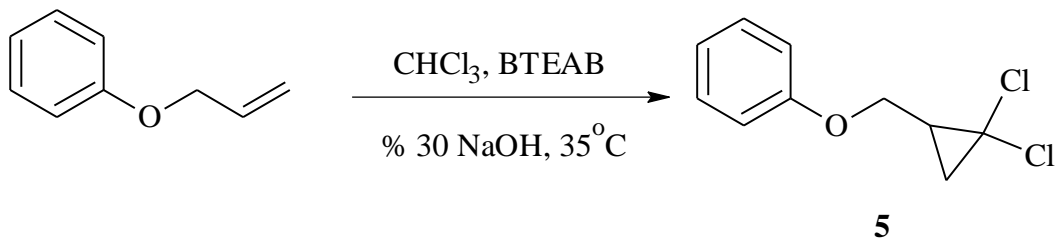


Paiva ve grubu, pentasiklik kinolonokinoksalinooksazosin'in (**4**) basit ve etkili sentezini faz transfer koşulları altında gerçekleştirerek yeni kinolin antibiyotikleri için dikkat çekici uygulamaları sunmuştur [38].

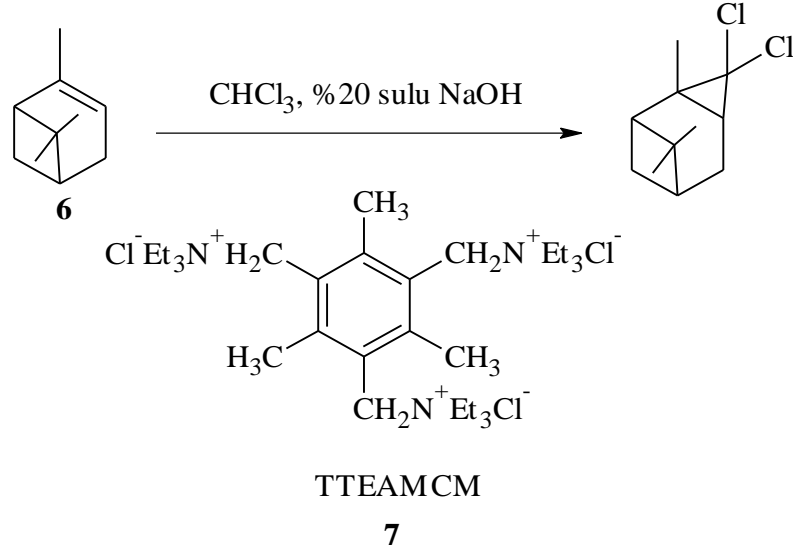




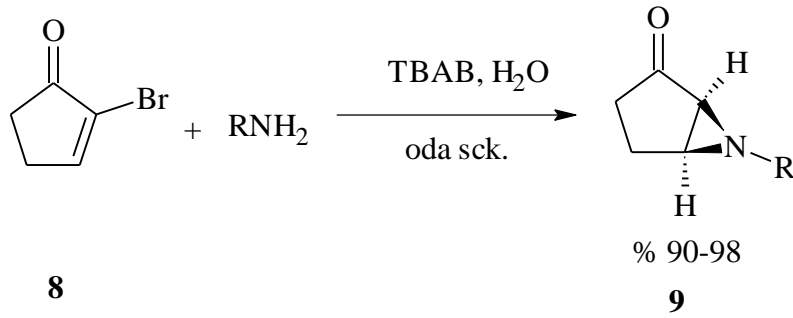
PTC koşulları altında NaOH/organik solvent içeren bazik çözeltide kloroform ve alil fenil eterin reaksiyonundan magnezyum veya sodyum ile muamele edilerek allenleri veren siklopropan türevlerine indirgenebilen (2,2-diklorosiklopropilmetoksi)benzen (**5**) elde edilmiştir. Aktif diklorokarben organik ve sulu faz arasındaki ara yüzeyde kloroform, kuaterner amonyum tuzu ve NaOH'in reaksiyonundan meydana gelmiştir. Yüksek konsantrasyonda diklorokarben oluşumu dikloropropan oluşumunun verimini etkilemektedir. Yapılan kinetik çalışmada TOAB, THAB, TBAB, BTEAB, TEAB gibi çeşitli kuaterner amonyum tuzları ile çalışılmış ve TOAB'ün bu reaksiyon için reaktivitesinin en yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca optimum koşulların belirlenmesinde PTC olarak BTEAB kullanılarak karıştırma hızının, kloroform hacminin, katalizör miktarının, sodyum hidroksit miktarının, alil fenil eter konsantrasyonunun reaksiyon hızına etkisi incelenmiştir [39].



Murugan ve çalışma arkadaşları faz transfer katalizörlüğünde gerçekleşen  $\alpha$ -pinenlere (6) diklorokarben katılmasında çok dallı katalizörlerin (7) tek dallı olanlara göre daha etkili olduğunu kinetik olarak incelemiştir [40].

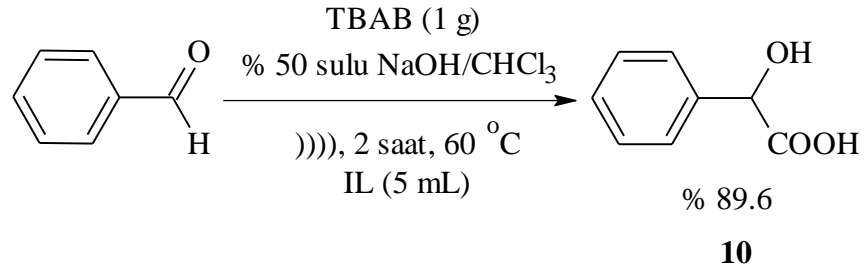


Bisiklik- $\alpha$ -keto-aziridinler biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezinde kullanılan oldukça gergin bileşiklerdir. Oda sıcaklığında su ortamında PTC kullanılarak alifatik aminler ve 2-bromo-2-siklopentenondan (8) yüksek derecede seçicilikle etkili bir şekilde bisiklik  $\alpha$ -keto-aziridinler (9) sentezlenmiştir [41].

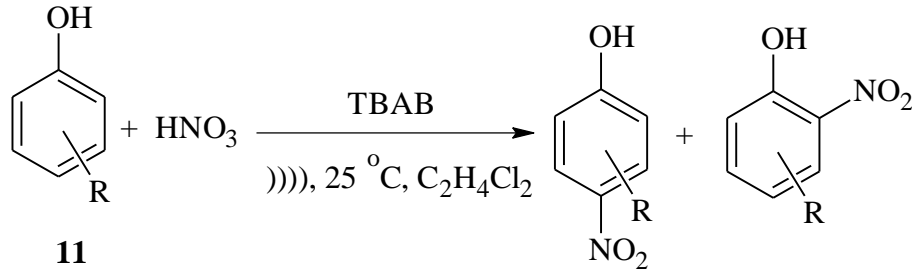


PTC reaksiyonlarında ultrasonun, mekanik karıştırma etkisi nedeniyle anyon transferini hızlandıracağı açıktır. Ancak literatürde ultrason etkisi altında PTC ile gerçekleştirilen çok fazla reaksiyona rastlanmamaktadır. Bu tür çalışmalara örnekler aşağıda verilmiştir:

Hua ve ekibi, iyonik sıvıda ultrason kullanarak PTC yardımıyla mandelik asit (**10**) sentezi için etkili ve kolay sentez prosesi gerçekleştirmiştir. Bu yöntemin avantajı sadece reaksiyon yan ürününün azaltılıp verimin artırılması değil, çevrenin korunması için zehirli reaktiflerden kaçınılmış olmasıdır [42].

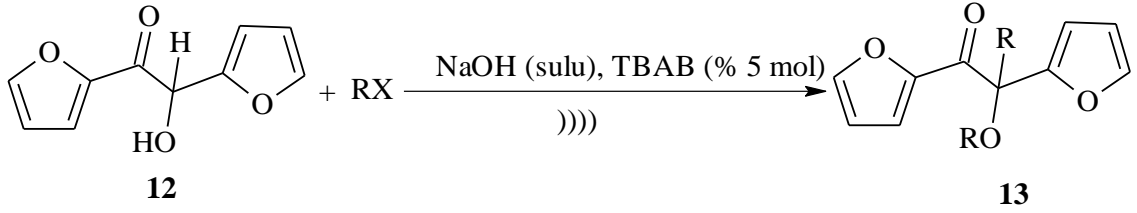


Saf kimyasalların ve ilaçların sentezinde aromatik bileşiklerin nitrolanma reaksiyonları önemli yer tutmaktadır. Çeşitli fenollerin (**11**) nitrolanma reaksiyonlarında faz transfer katalizörü olarak TBAB kullanılmıştır. % 6'lık nitrik asit kullanılarak yapılan reaksiyonda ultrason etkisi incelenmiştir [43].



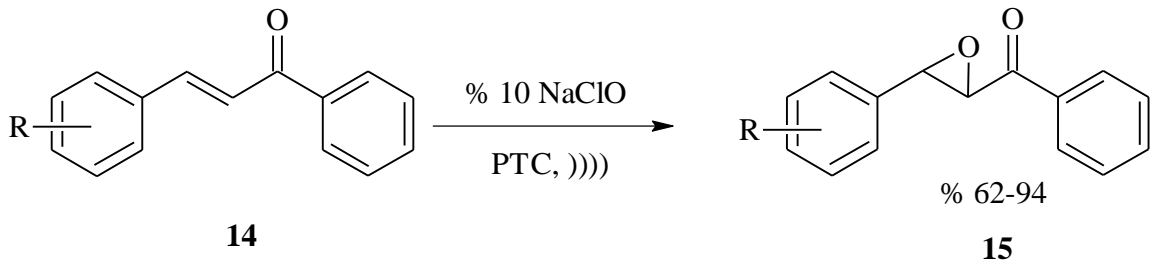
Substrat	Koşul	Süre	Dönüşüm	Seçicilik	
				<i>o</i> -nitro	<i>p</i> -nitro
<i>p</i> -klorofenol	Klasik	14 saat	% 100	% 90	-
<i>p</i> -klorofenol	))))	45 dk	% 100	% 94	-
Fenol	Klasik	6 saat	% 90	% 59	% 41
Fenol	))))	20 dk	% 95	% 83	% 16

$\alpha$ -Hidroksiketon (**12**) gibi aktif hidroksi grubu bulunduran bileşikler PTC varlığında alkil halojenürler ile kolayca alkillenmektedir. Reaksiyon genelde kuaterner amonyum tuzu varlığında derişik sulu NaOH veya KOH çözeltisinde gerçekleştirilir. Ultrasonik metotlar geleneksel metotlarla kıyaslandığında reaksiyon daha kısa sürede gerçekleşmesinin yanı sıra zayıf alkali ortamlarda karbanyon ara ürünün oluşumuna yardımcı olmaktadır [44].

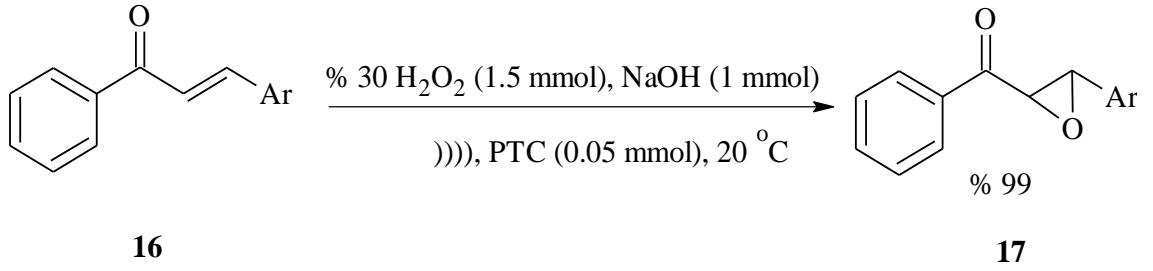


R-X	Süre		Sıcaklık		Verim	
	Klasik	Ultrason	Klasik	Ultrason	Klasik	Ultrason
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Br	3 saat	10 dk	65 °C	50 °C	% 30	% 75
n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> Br	3 saat	10 dk	65 °C	50 °C	% 32	% 76

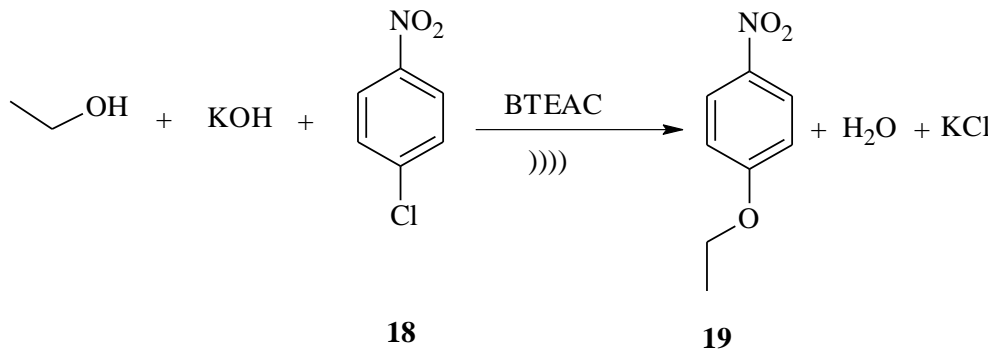
Ultrason etkisi altında benzildimetiltetradesil amonyum klorür kullanılarak kalkonun (**14**) sulu sodyum hipoklorür ile epoksidasyonundan 2,3-epoksi-1,3-diaril-1-propanon (**15**) sentezlenmiştir. Geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında güvenli oksidanlar, ılıman koşullar, toksik olmayan solvent kullanılması ve reaksiyon süresinin kısalığı bu yöntemin avantajlarıdır [45].



Epoksi karbonil bileşikleri ilaç moleküllerinin ve doğal ürünlerin sentezinde kullanılan çok önemli ara ürünlerdir. Li ve ekibi, ultrason koşulları altında faz transfer katalizörü olarak benzildimetiltetradesilamonyum klorür kullanarak 1-fenil-3-aril-2-propen-1-onun (**16**) epoksidasyonundan 2,3-epoksi-1-fenil-3-aril-1-propanon (**17**) sentezlemişlerdir [46].



Wang ve grubu, ultrason koşulları altında 50 °C'de benziltriethylamonyum klorür kullanarak homojen sistemde potasyum etoksit ile 4-kloronitrobenzenin (**18**) reaksiyonundan 4-etoksinitrobenzen (**19**) sentezlemişlerdir. Reaksiyonun kinetiğinin katalizör miktarına, kuaterner amonyum tuzlarına, karıştırma hızına, potasyum hidroksit ve etanol miktarına, sıcaklığa ve ultrason dalgalarının frekansına bağlı olduğu incelenmiş olup sıcaklık, katalizör miktarı ve ultrason frekansının artması ile reaksiyonun hızının yükseldiği etanolün miktarının artışı ile reaktanların konsantrasyonu seyreltiği için reaksiyon hızının azaldığı görülmüştür [47].



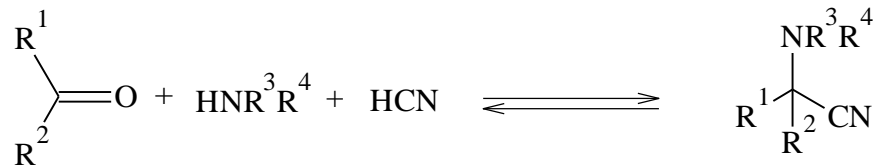
## BÖLÜM 4

### $\alpha$ -AMİNONİTRİLLER

$\alpha$ -Aminonitriller gibi çeşitli fonksiyonel gruplara sahip bileşikler son derece faydalı ara ürünlerdir. Bifonksiyonel  $\alpha$ -aminonitriller, sadece organik sentezde çok yönlü ara ürünler olmayıp sentetik uygulamaların geniş bir aralığında da çift reaktivlik özelliği gösteren değerli bileşiklerdir. Strecker'in aldehit, amonyak ve hidrojen siyanür'ün üç bileşenli reaksiyonunu bildirmesinden bu zamana kadar organik kimyadaki uygulamaları olduğundan az gibi görünse de önemli bir yer teşkil etmekte olup genelde iminlere siyanür anyonunun nükleofilik katılmasıyla sentezlenmektedirler. Literatürde  $\alpha$ -aminonitrillerin Strecker yöntemi ile sentezi için çok sayıda metot tanımlanmıştır ve çoğu yöntem aldehitler ile sınırlıdır [10], [48], [49].

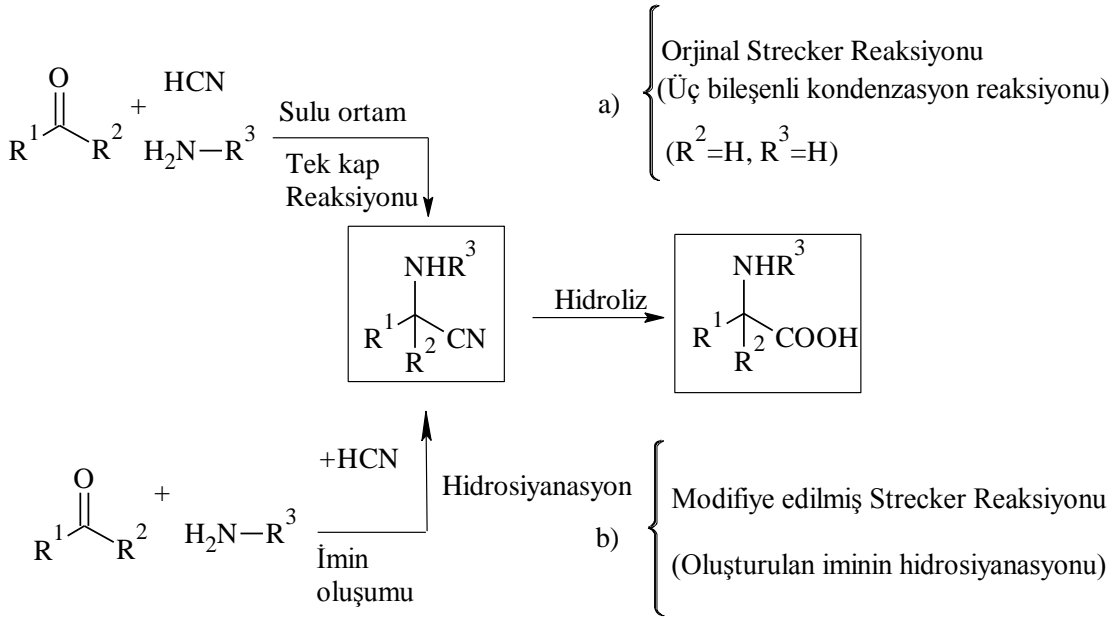
#### 4.1 Strecker Reaksiyonu

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



Daha sonraki yıllarda Strecker reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyon ketonlar ile aminler için de genişletilmiş ve ilk sentezden günümüze kadar reaksiyonda kullanılan sentez yöntemleri ile ilgili pek çok gelişme kaydedilmiştir. Örneğin Zelinskii ve Stadnikov tarafından uçucu hidrosiyanik asit ile amonyak yerine KCN veya NaCN ve

amonyum tuzu karışımı önerilmiştir. Bu durumda amonyum klorür veya sülfat direkt olarak tepkimeye sokulur ya da reaksiyon sırasında oluşturulur. Tiemann tarafından önerilen Strecker reaksiyonunun modifikasyonu reaktif karışımının düzenlenmesini içerir ve reaksiyon sırasında  $\alpha$ -hidroksinitrilin (siyanohidrin) katılımına bağlı olarak  $\alpha$ -aminonitrilin yüzdesi artar. Düşük reaktiviteye sahip aldehitler bisülfidleri haline dönüştürülerek Strecker reaksiyonuna sokulur. Strecker reaksiyonu Knoevenagel-Bucherer metodunda primer ve sekonder  $\alpha$ -aminonitriller hazırlanacağı zaman reaksiyon sulu ortamda aşırı serbest bazın varlığında amonyum veya alkil amonyum tuzları ile suda gerçekleştirilir. Zelinskii-Stadnikov, Tiemann ve Knoevenagel-Bucherer-Bergs modifikasyonları diğer substratlarla ve solventlerle tekrar edilerek Şekil 4.1’de gösterildiği gibi genişletilmektedir [50], [51].

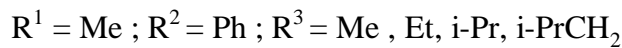
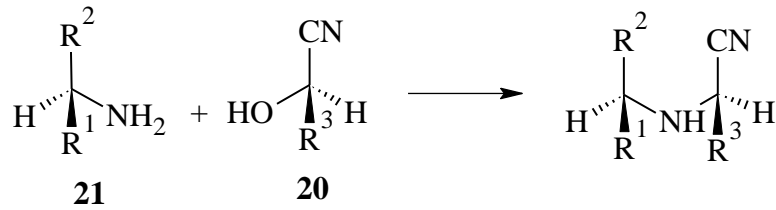


Şekil 4.1 Strecker reaksiyonlarının modifikasyonları [51]

$\alpha$ -Aminonitrillerin sentezi, susuz koşullar altında amin aşırısı, alkol, THF, benzen gibi organik çözücü içeren sistemlerle ve çözücü içermeyen sistemlerle gerçekleştirilmiştir. Sıvı amonyak varlığında reaksiyon gerçekleştiğinde primer  $\alpha$ -aminonitril elde edilmesi zor olduğundan düşük sıcaklık ve yüksek basınç gereklidir. Yapılan çalışmalarda su-metanol ve DMSO-H<sub>2</sub>O (9:1, 19:1 ve 20:1) gibi sulu çözücü sistemleri kullanılıp aldehitlerin çözünürlüğü artırılarak  $\alpha$ -aminonitril verimi yükseltilmiştir. Reaksiyon sırasında oluşan ve kullanılan su sadece bir çözücü olarak kalmayıp aynı zamanda kinetik olarak kontrol edilen  $\alpha$ -aminonitrillerin epimerizasyonunu hızlandırmaktadır. Bu sebepten dolayı su sistem için bir katalizör görevi görmektedir. Ayrıca reaksiyon sırasında ortamın pH'ı, reaksiyon sıcaklığı ve reaktif oranı oluşan ürünlerin özelliğini etkilemektedir [50].

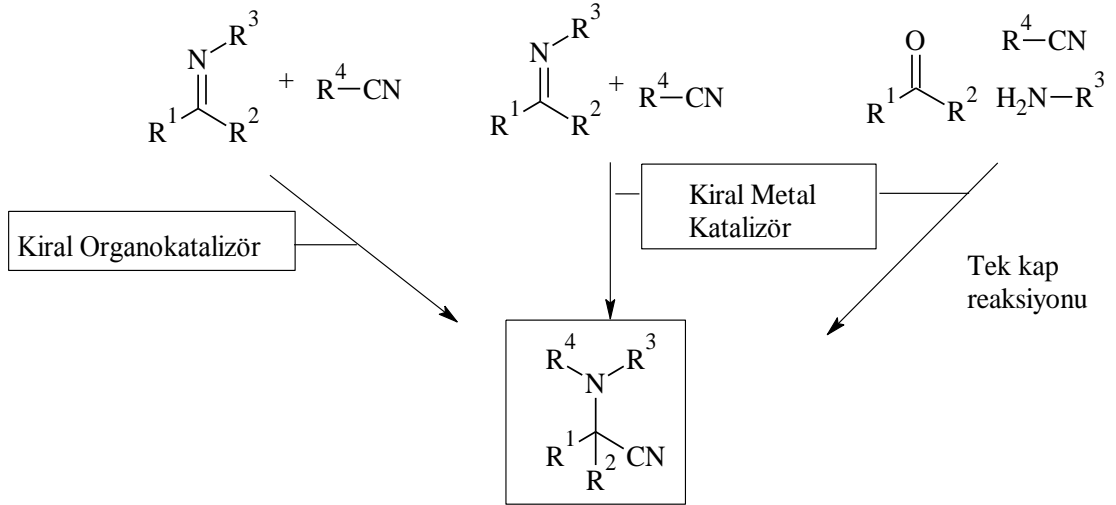
Bunun yanı sıra yeni siyano grubu kaynaklarının bulunması Strecker reaksiyonunun gelişmesine önemli katkıda bulunmuştur. Örneğin aseton siyanohidrin, isobutiral siyanohidrin, benzoil siyanohidrin, dietilfosfonosiyanür, trimetilsilil siyanür, sodyum siyanür, potasyum siyanür bu kaynaklar arasında sayılabilir [50], [52].

$\alpha$ -Aminonitriller konfigürasyonlarına bağlı olarak biyolojik aktiviteye sahip olduklarından  $\alpha$ -amino asitlerin sentezi için yaygın olarak kullanılmaktadırlar ve bu özelliklerinden dolayı sentetik kimyacılar  $\alpha$ -aminonitrillerin sentezi için stereoselektif metotlara önem vermiştir. Tiemann reaksiyonunda optikçe saf bir reaktif kullanılarak optikçe aktif ürünler ele geçirilmiştir. Örneğin optikçe aktif siyanohidrinlerin amonyak veya aminler ile reaksiyonu dikkate değer bir şekilde kiral merkezin dönüşümü ile sonuçlanır. Siyanohidrinlerin rasemik karışımından, baskın olan (*R*)-formu (**20**) (*S*)-amin (**21**) ile reaksiyona girmiştir. Son reaksiyon Strecker metoduna göre gerçekleştiğinde ilk metotla başarılandan biraz daha farklı olarak optik saflığa sahip optikçe aktif ürün ele geçirilmiştir (Sırasıyla % 36-51 ve % 44-48) [50].



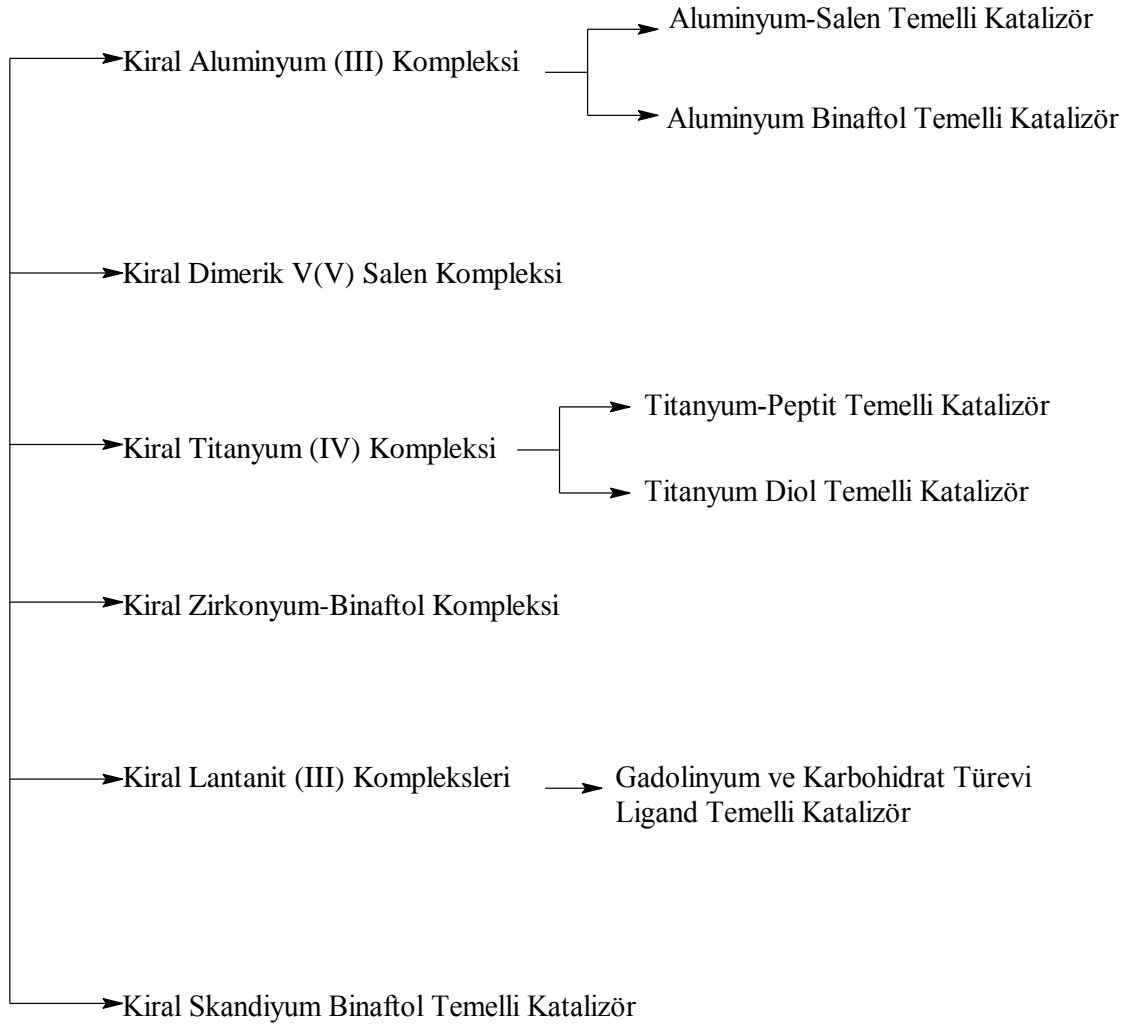


İlk asimetrik Strecker katalizörü 1996 yılında Lipton tarafından iminlere hidrojen siyanür katılmasını katalizlemede diketopiperazin kullanılmasıyla bildirilmiştir. Bu katalizörün etkisi halen tartışılmakla birlikte diğer organokatalizörlerin, metal içeren katalizörlerin ve Reissert reaksiyonu ile hidrazonlara siyanür katılması gibi ilgili proseslerin gelişmesine yardımcı olmaktadır [53]. Kullanılan katalizörler birçok substrat için mükemmel seçicilik sağladığı halde en etkili olanları birden fazla stereojenik merkeze sahip kompleks ve büyük moleküllerdir [54]. Genelde kullanılan asimetrik reaksiyonların ilk basamağı imin oluşumuna ikinci basamağı ise kiral katalizör varlığında TMSCN veya HCN'nün nükleofilik katılmasına dayanmaktadır. Bununla beraber, tek kap tipi asimetrik Strecker sentezleri de Şekil 4.2'de gösterildiği gibi başarıyla geliştirilmektedir [51]. Katalitik asimetrik Strecker reaksiyonu optikçe saf  $\alpha$ -amino asit türevlerinin, nükleik asitlerin, çeşitli azot ve kükürt içeren heterosiklik bileşiklerin ve ilaçların sentezi için basit ve etkili metot sunmaktadır [55].



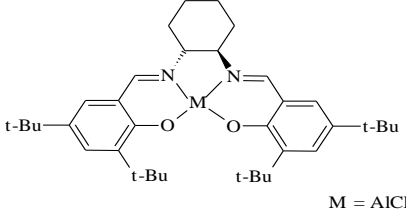
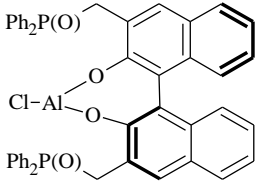
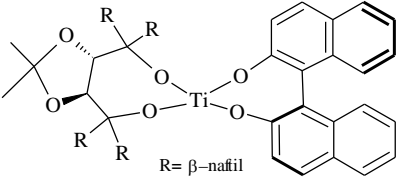
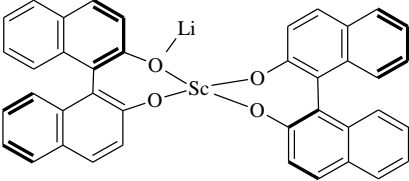
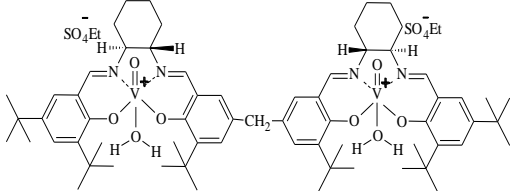
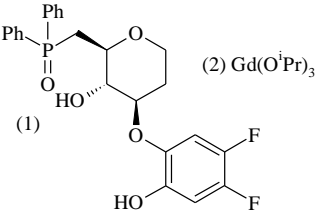
Şekil 4.2 Katalitik asimetrik Strecker reaksiyonları [51]

Bu sentezlerin gerçekleştirilmesi için pek çok kiral katalizör geliştirilmiştir. 1998 yılından itibaren Strecker reaksiyonları Şekil 4.3 ve Çizelge 4.1’de verilen alüminyum, titanyum, zirkonyum ve lantanoidler gibi metal içeren Lewis asidik asimetric metal kompleksleri tarafından katalizlenerek geliştirilmeye başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda her katalizörün iyi verimde sonuç verebilmesi için spesifik N-sübstitüentin kullanılması dikkat çekicidir [51], [56-58].

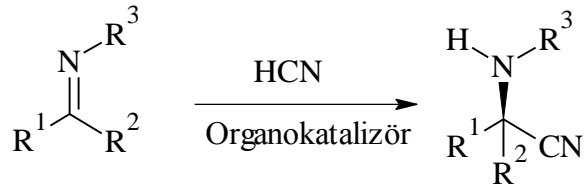


Şekil 4.3 Strecker reaksiyonlarında kullanılan bazı kiral metal katalizörler

Çizelge 4.1 Strecker reaksiyonlarında kullanılan kiral metal katalizörlere örnekler

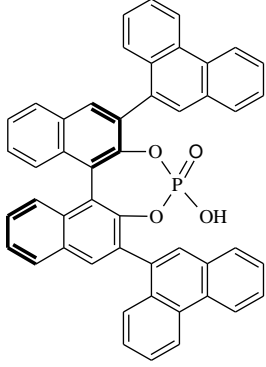
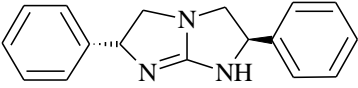
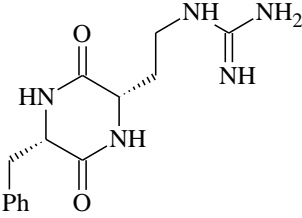
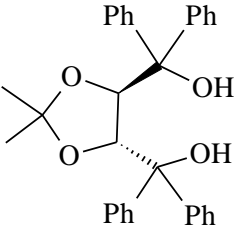
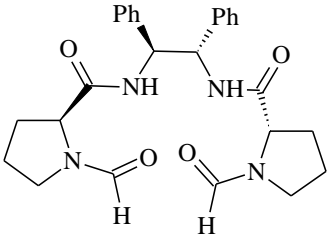
Katalizör Yapısı	Substratlar	Katalizör Miktarı (%)	Verim (%)	ee (%)	Ref.
 <p>M = AlCl</p>	Aromatik aldimin (alifatik aldimin için orta ee değeri)	5 mol	91-99	79-95	[10], [51], [57]
	Aromatik, heteroaromatik, α, β-doymamış, alifatik aldiminler	9 mol	66-97	70-96	[59]
 <p>R = β-nafil</p>	Ketimin (bir çalışma)	10 mol	75-95	45-59	[51], [60]
	Aromatik aldiminler Ketimin (bir çalışma)	10 mol	80-95 70	86-95 45-55	[51]
	Aromatik aldiminler	10 mol	65-89	22-94	[55]
 <p>(1) (2) Gd(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub></p>	Aromatik, heteroaromatik, α, β-doymamış, siklik, alifatik ketiminler	2-5 mol (1) 1-2.5mol (2)	73-99	53-99	[61]

Kimyasal reaksiyonları hızlandırmak için organokatalizör olarak genellikle C, H, O, N, S veya P'dan oluşan küçük organik moleküller kullanılır. Organokatalizörler neme ve oksijene karşı duyarlılıklarının az olması, düşük maliyet, düşük toksisite, metal katalizörler ile karşılaştırıldığında ilaç üretimi için kullanılacak faydalı ara ürün olma gibi avantajlara sahiptirler. Bütün organokatalizörler geçici kovalent bağ kurabilirler ve enantioseçici dönüşümü kolaylaştırmak gibi belirli bir görev için özel olarak tasarlanabilirler. Metal katalizli asimetrik siyanasyonlarına ek olarak gelecekte ekolojik ve ekonomik olarak daha dikkat çekici olması muhtemel olan organokatalizör kullanımına dayalı prosesler katalitik kimyasal teknolojisinin gelişmesinde en önemli konulardan biri olarak ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar sırasında katalitik hidrosiyantasyon özelliğine sahip tamamen farklı organik moleküller bulunmuştur. İmin içeren (tiyo)üre türevleri, kiral ketopiperazin, bisiklik guanidin, BINOL fosfat, TADDOL, bisformamit, N-oksit katalizörü, N-galaktozil[2,2]parasiklofen karbaldimin ve kiral faz transfer katalizörlerini kapsayan organokatalizörler ile yapılmış reaksiyonlar Çizelge 4.2'de özetlenmiştir. Kullanılan bazı bileşiklerin ortak karakteristik özelliği hidrosiyantasyon proseslerini katalizleyebilmede faydalı olan imino bağ kısmının varlığıdır. Bu çalışmalarda siyanür kaynağı olarak genelde HCN kullanılmıştır [51], [58].

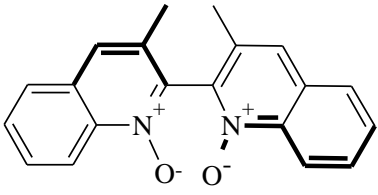
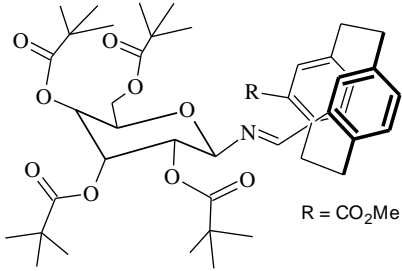
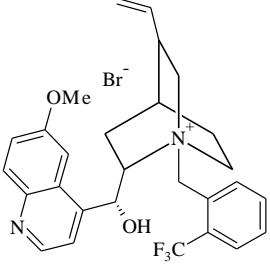
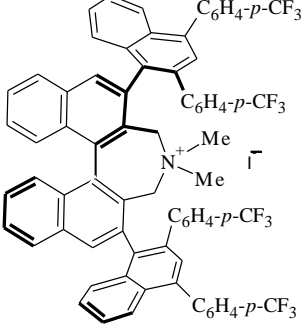
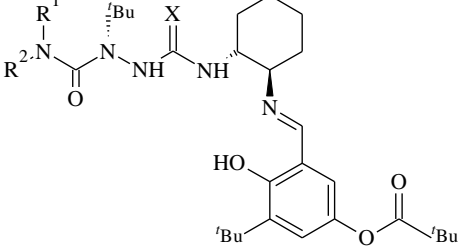


Bu tür kiral katalizörlerin yanı sıra NiCl<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O, GdCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O, InCl<sub>3</sub>, Zr(HSO<sub>4</sub>)<sub>4</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>, RuCl<sub>3</sub>, RhI<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O, TOMAC, Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> gibi bileşikler de kiral olmayan α-aminonitrillerin sentezinde katalizör olarak başarılı bir şekilde kullanılmışlardır [49], [52], [58], [62-65].

Çizelge 4.2 Strecker reaksiyonlarında kullanılan organokatalizörlere örnekler

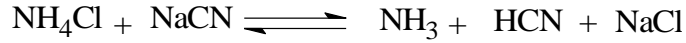
Katalizör Yapısı	Substratlar	Katalizör Miktarı (%)	Verim (%)	ee (%)	Ref.
	Aromatik aldiminler, ketimin	10 mol	53-92	56-98	[58], [66]
	Aromatik aldiminler	10 mol	80-99	50-88	[67]
	Aromatik aldiminler (-NO <sub>2</sub> substratı ve heteroatomlar hariç)	2 mol	82-97	80-99	[51], [58]
	Aromatik aldiminler	10 mol	68-93	22-56	[58]
	Heteroaromatik, aromatik, alifatik aldiminler	10 mol	74-99	43-86	[58]

Çizelge 4.2'nin devamı

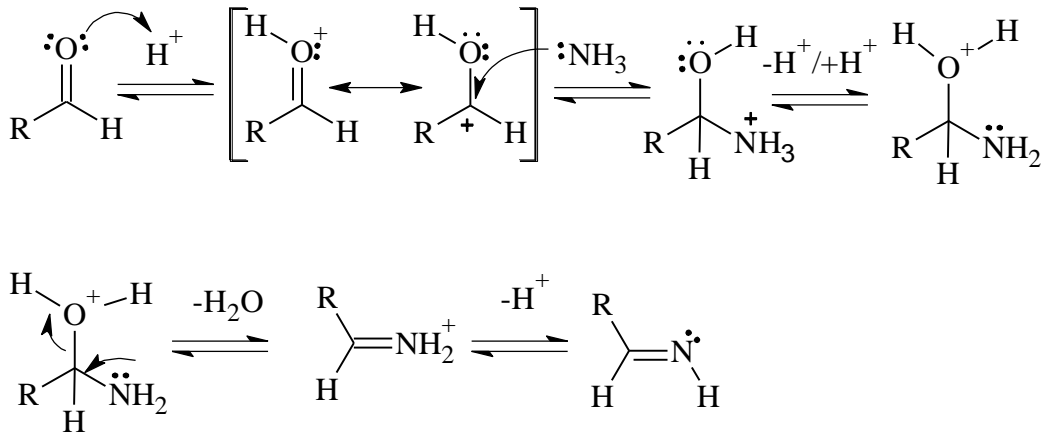
	<p>Heteroaromatik, aromatik aldiminler</p>	<p>10 mol</p>	<p>30-96</p>	<p>12-99</p>	<p>[68]</p>
 <p>R = CO<sub>2</sub>Me</p>	<p>Aromatik, alifatik aldiminler</p>	<p>5-10 mol</p>	<p>15-89</p>	<p>34-99</p>	<p>[69]</p>
	<p>N-Boc-<math>\alpha</math>-amido sulfonlar</p>	<p>10 mol</p>	<p>85-95</p>	<p>50-88</p>	<p>[58]</p>
	<p>Aromatik, alifatik aldiminler</p>	<p>1 mol</p>	<p>81-95</p>	<p>88-98</p>	<p>[70]</p>
 <p>X=O,S R<sup>1</sup>= H, CH<sub>3</sub> R<sup>2</sup>= CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>3</sub></p>	<p>Aromatik, alifatik, aldiminler</p>	<p>0.1-2 mol</p>	<p>65-98</p>	<p>70-99</p>	<p>[51], [71]</p>
<p>Ketiminler</p>	<p>45-100</p>	<p>42-95</p>			

#### 4.1.1 Strecker Reaksiyonu Mekanizması [72]

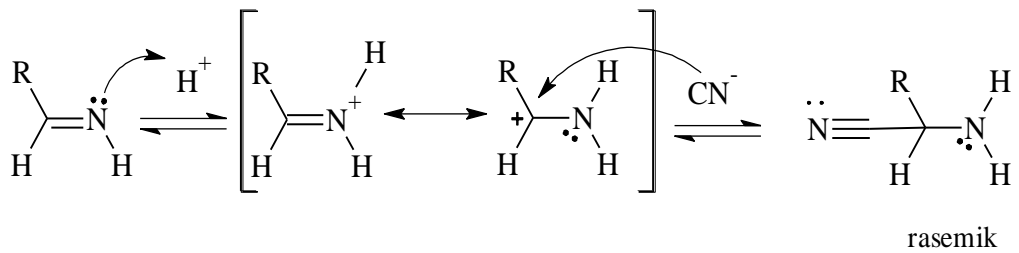
Yapılan ilk çalışmalarda Strecker reaksiyonunun mekanizması siyanohidrin üzerinden yürüdüğü düşünülürken son yıllardaki çalışmalarda imin üzerinden giden mekanizmalara ağırlık verilmiştir. Reaksiyon asit tarafından düzenlendiğinden reaksiyona HCN eklenmeli ya da reaksiyon ortamında siyanür tuzlarından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



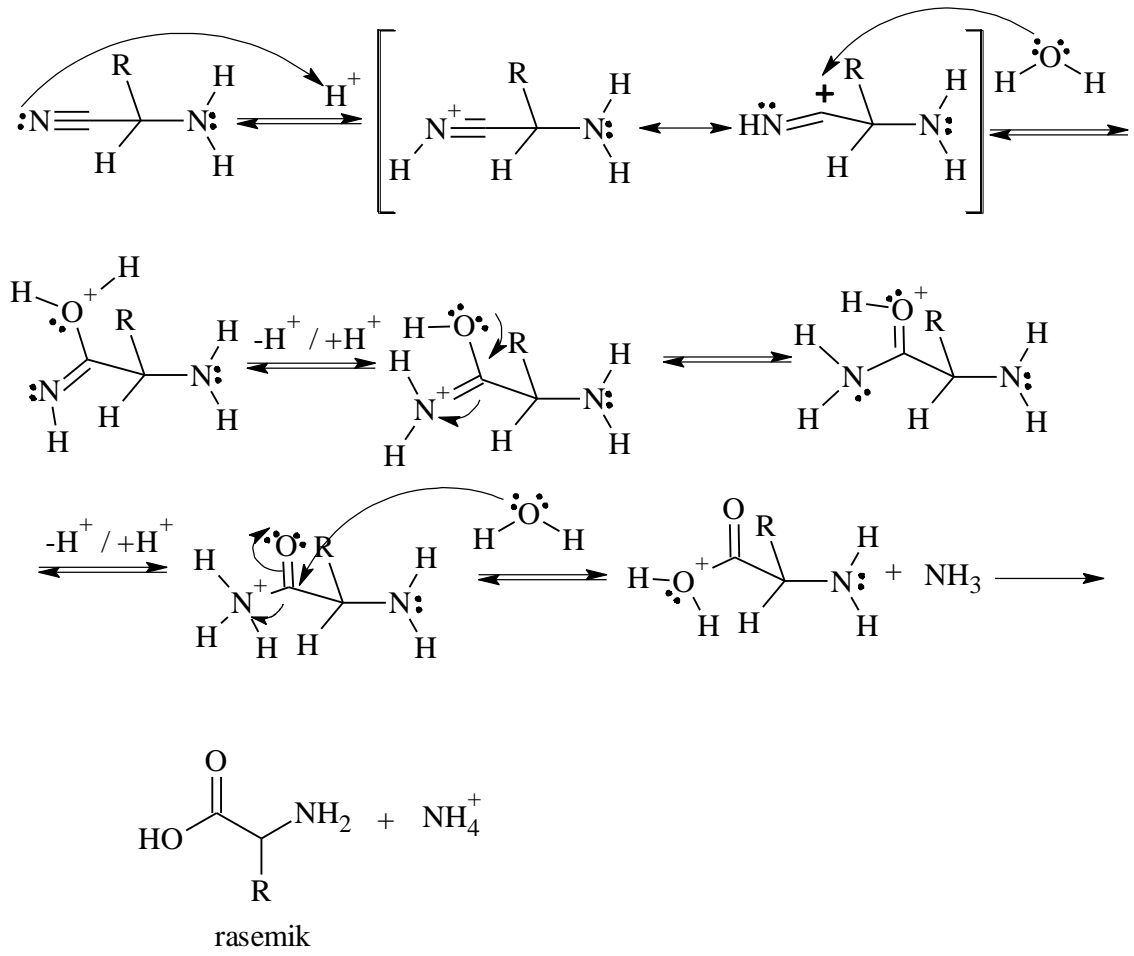
**İlk basamak:** Aldehit ile amonyağın kondenzasyonu ile imin oluşumu:



**İkinci basamak:** İmin karbonuna nükleofil olarak siyanür anyonunun katılması ile  $\alpha$ -aminonitril elde edilmesi:



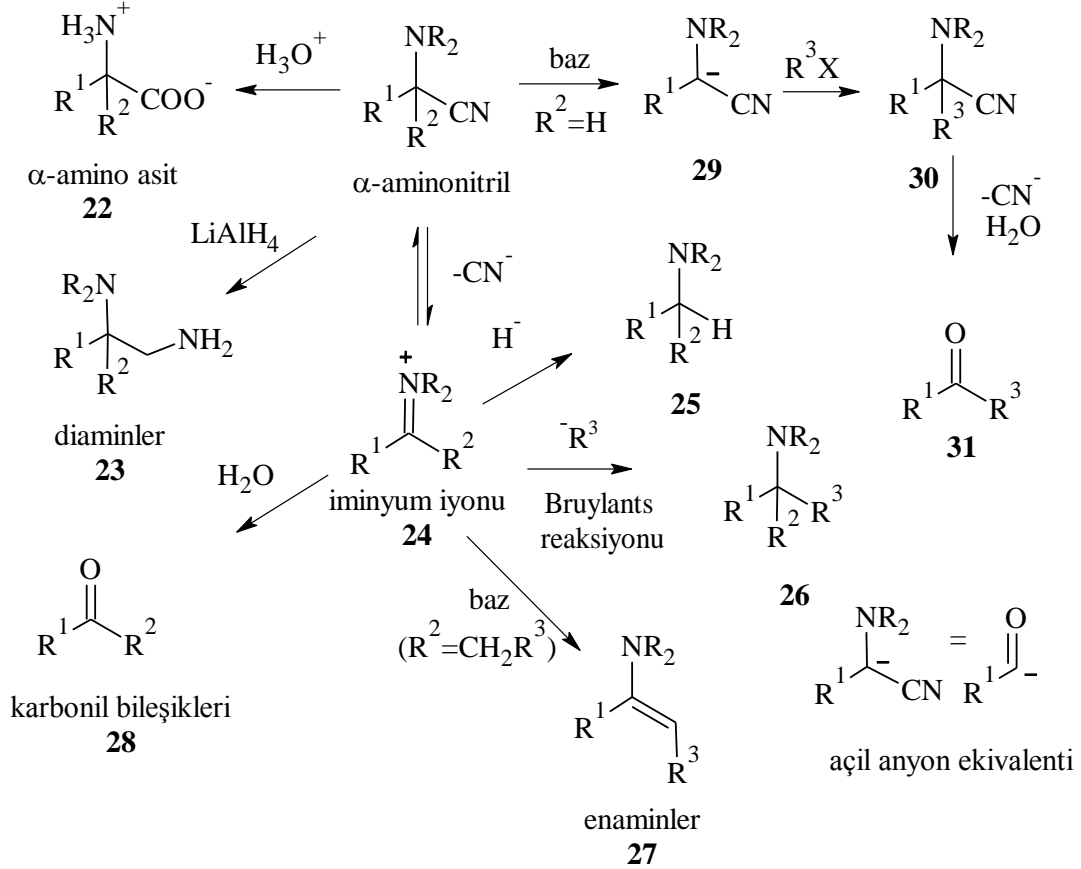
**Üçüncü basamak:** Elde edilen ürünün hidroliziyle uygun  $\alpha$ -amino asit eldesi:





## 4.2 $\alpha$ -Aminonitrillerin Reaksiyonları

$\alpha$ -Aminonitriller; amino asitler, 1,2-diamin, amit, tiyadiazol ve imidazol gibi çeşitli azot içeren heterosiklik bileşikler ve farmakolojik olarak faydalı ürünlerin sentezi için son derece yararlı ve çok yönlü ara ürünlerdir [48], [49], [62], [73].  $\alpha$ -Aminonitrillerden elde edilen bileşikler Şekil 4.4’de gösterildiği gibi oldukça çeşitlidir.

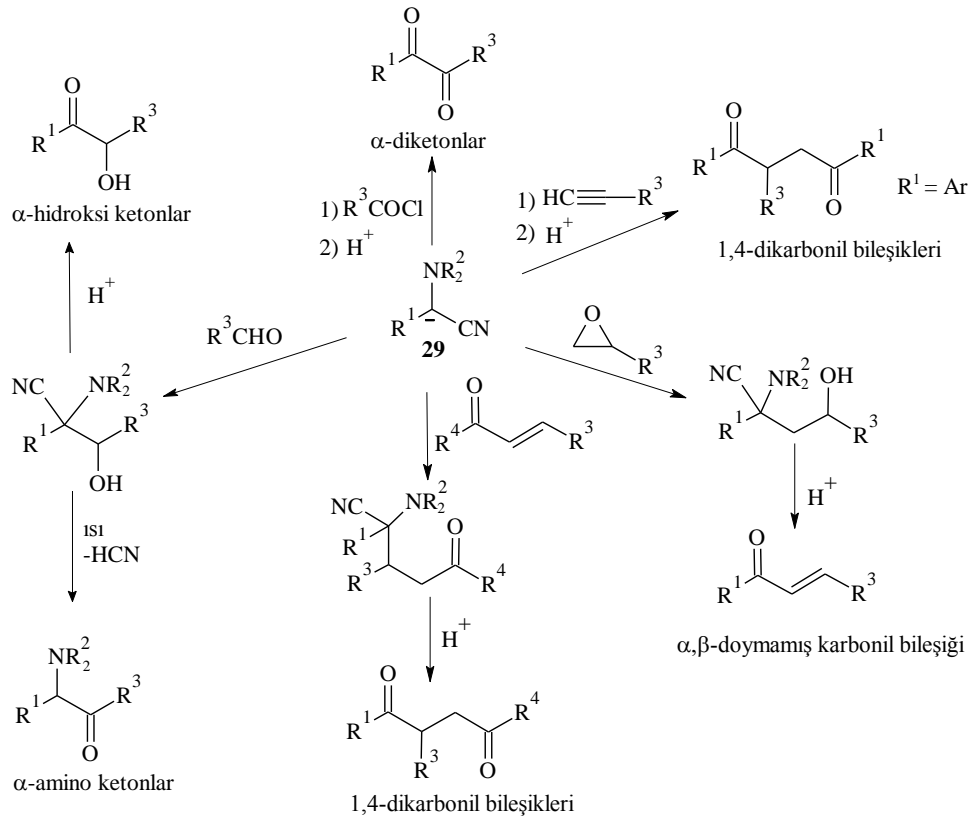


Şekil 4.4  $\alpha$ -Aminonitrillerin reaktifliğinin çeşitli biçimleri [10]

$\alpha$ -Aminonitrillerin reaktifliklerinin bir özelliği orijinal karbon atomu bağlantısının korunduğu nitril grubunun fonksiyonel grup iç dönüşümünü içermesidir. Tarihsel açıdan amino asitlerin (**22**) üretimi için nitril gruplarının hidrolizi alfa aminonitrillerin en önemli kullanım alanıdır. 1,2-Diaminlerin (**23**) hazırlanması için uygun metot lityum alüminyum hidrür kullanılarak nitril gruplarının indirgenmesiyle mümkün olmaktadır.  $\alpha$ -Aminonitrillerin son derece önemli ikinci kullanım alanı; değişik koşullar altında (gümüş tuzları, bakır tuzları, Bronsted veya Lewis asitleri ya da termoliz) siyanür iyonunun ayrılmasıyla meydana gelen iminyum iyonları için kararlı öncüler olmalarıdır. **24** Tipi iminyum iyonları nükleofilik reaktiflerle reaksiyona girebilir ve böylece bir bor hidrür reaktifi kullanılarak hidrojen atomu ile veya Bruylants reaksiyonunda olduğu gibi

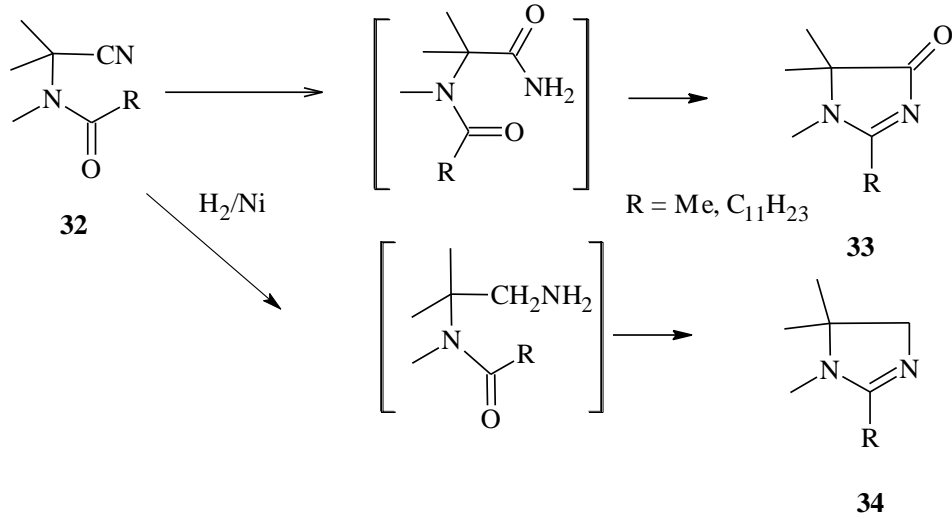
organometalik reaktif kullanılarak karbon zinciri ile ya da başka karbon nükleofili kullanılarak **25** ve **26** gibi değişik süstitüe aminler elde edilir. Ara ürün iminyum iyonunun tautomerleşmesiyle uygun bir enamine (**27**) ya da hidroliz olmasıyla uygun karbonil bileşiğine (**28**) dönüşebilirler. Alfa karbon atomunda polarite tersinir olduğundan üçüncü reaktiflik biçimi de ikincisinin tamamlayıcısı şeklindedir.

$\alpha$ -Aminonitrillerin kuvvetli baz kullanılmasıyla bir alfa hidrojen vererek bu pozisyonda deprotonlaşması mümkündür. Üretilen karbanyon (**29**) nükleofilik özelliğe sahip olduğundan dolayı farklı türdeki birçok elektrofile saldırabilir ve daha önce belirtilen dönüşümlerin herhangi birine uğrayabilen yeni  $\alpha$ -aminonitrilleri (**30**) oluşturabilir. Örneğin,  $\alpha$ -aminonitrillerin uygun karbonil bileşiğine (**31**) hidrolizi genel bir nükleofilik açılısyondur. Bunun yanı sıra  $\alpha$ -aminonitrillerin deprotonasyonu ile oluşan anyonun (**29**) alkilasyon,  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerine konjuge katılma, karbonil bileşiklerine ve analoglarına 1,2-katılması, alkine katılma ve epoksit halkasının açılma reaksiyonu gibi örnekler Şekil 4.5'te verilmiştir [10].

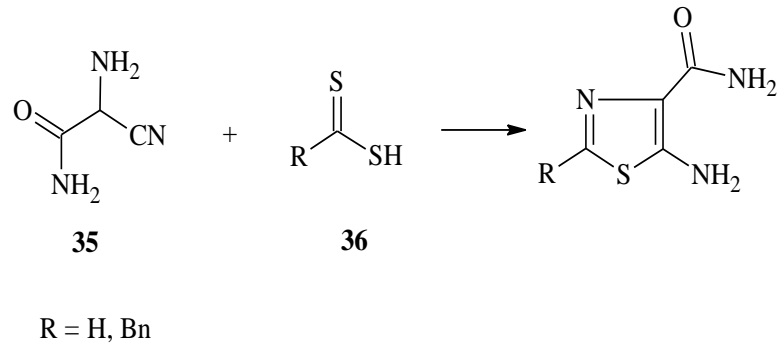


Şekil 4.5  $\alpha$ -Aminonitrillerden elde edilen karbanyonun reaksiyonları [10]

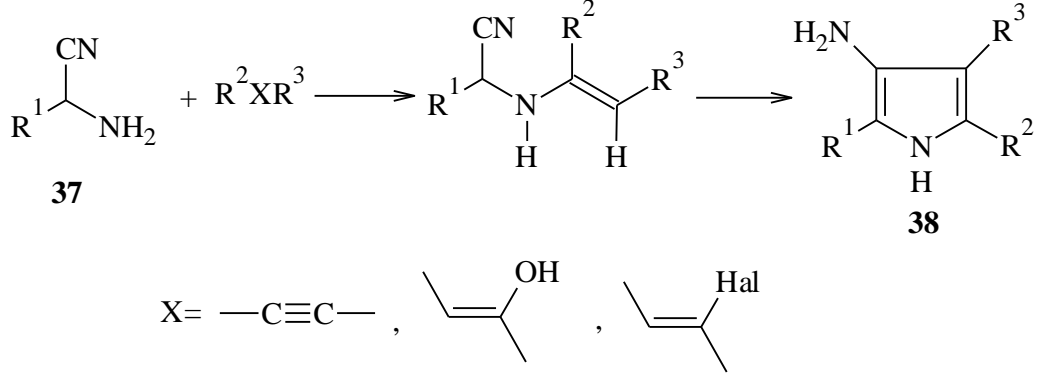
$\alpha$ -Aminonitriller farklı sayıda reaksiyon merkezi bulundurduklarından çeşitli reaksiyonlar vermektedirler. Örneğin *N*-açillenmiş  $\alpha$ -aminonitriller (**32**) reaksiyon koşullarına bağlı olarak imidazolinonları (**33**), imidazolinleri (**34**) oluştururlar [50].



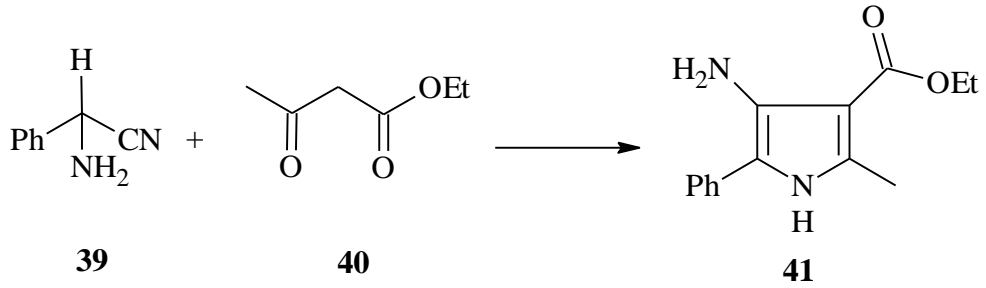
Ditiyokarboksilik asitler (**36**)  $\alpha$ -aminonitriller (**35**) için kondenzasyon ajanı oluşturmaktadırlar.



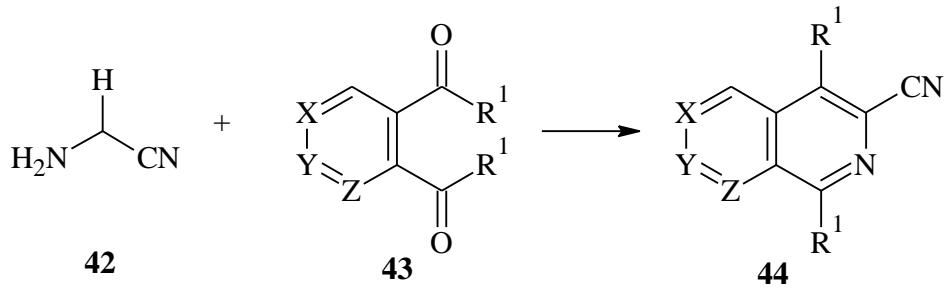
$\alpha$ -Aminonitriller (**37**) hidrojen halojenür veya su ile cis-eliminasyona uğrayabilen asetilen veya olefinler ile 3-aminopirolleri (**38**) oluştururlar.



2-Fenil-2-aminoasetonitril (**39**) etil asetoasetat (**40**) ile kondenzasyonuyla aminopirol (**41**) verir.

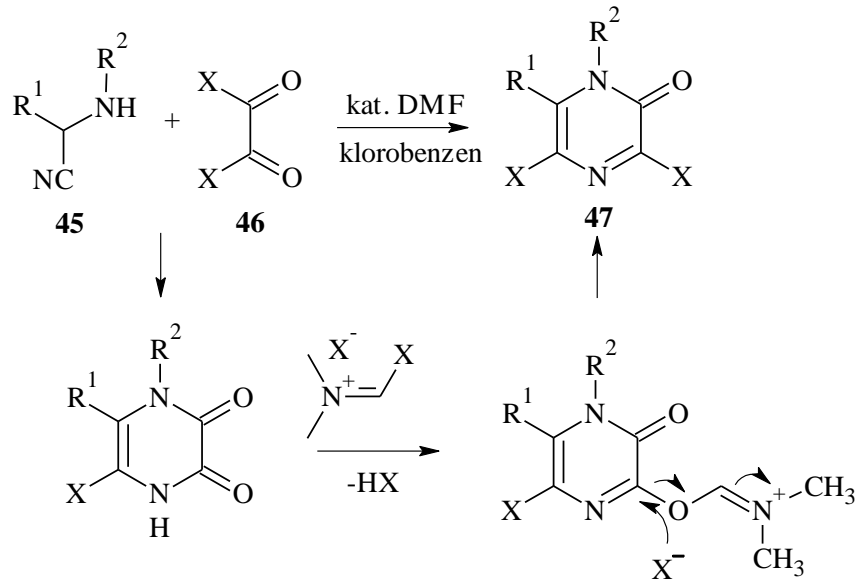


Aminoasetonitrillerin (**42**) *o*-dikarbonil bileşikleriyle (**43**) reaksiyonu kondense olmuş piridinleri (**45**) verir [50].

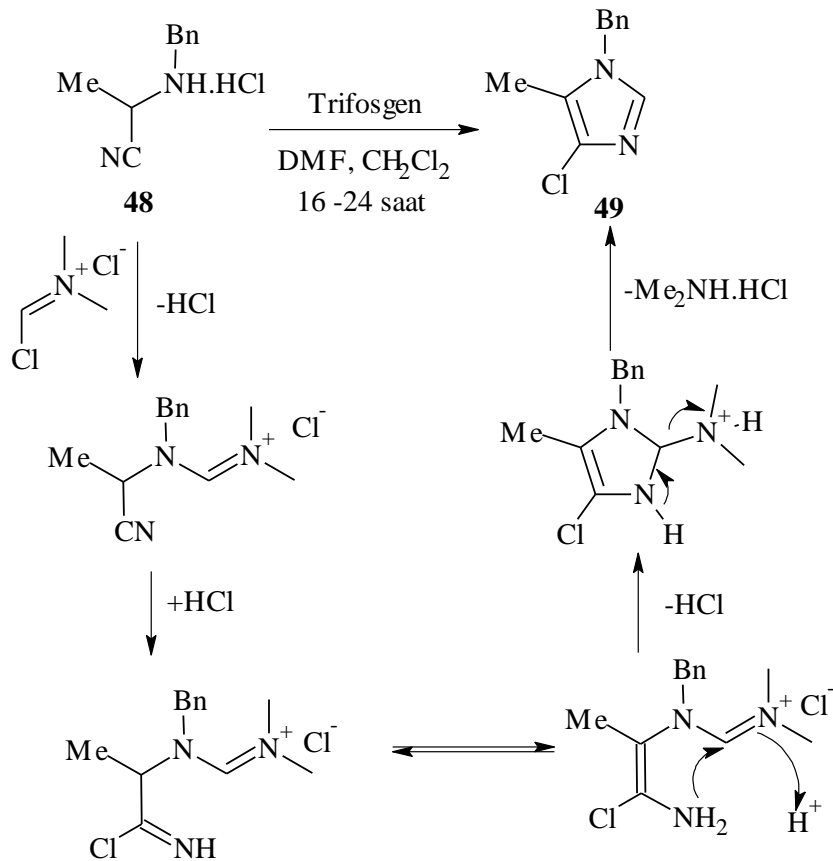


X, Y, Z = CH, N

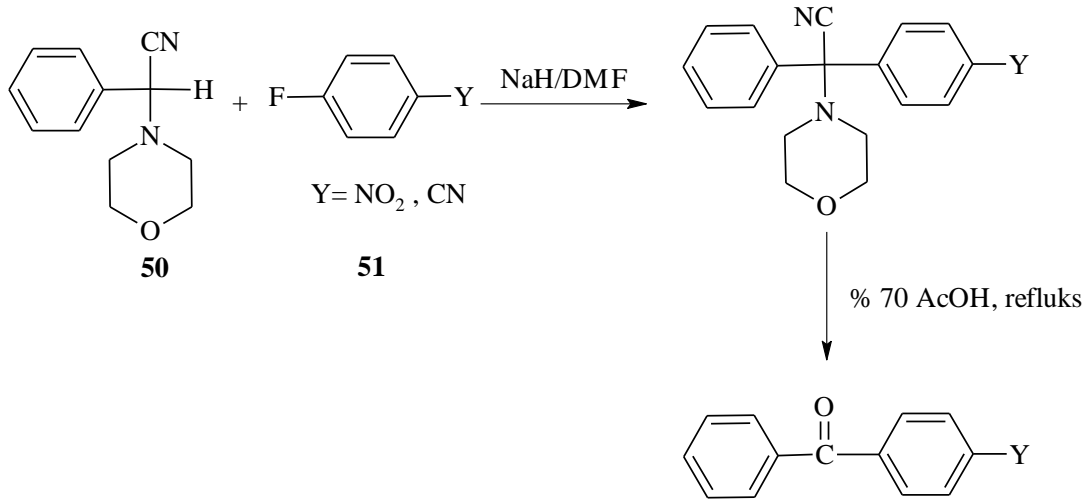
Katalitik DMF varlığında  $\alpha$ -aminonitriller (**45**) okzalil halojenürler (**46**) ile dihalo-2(*H*) pirazinonları (**47**) verir.



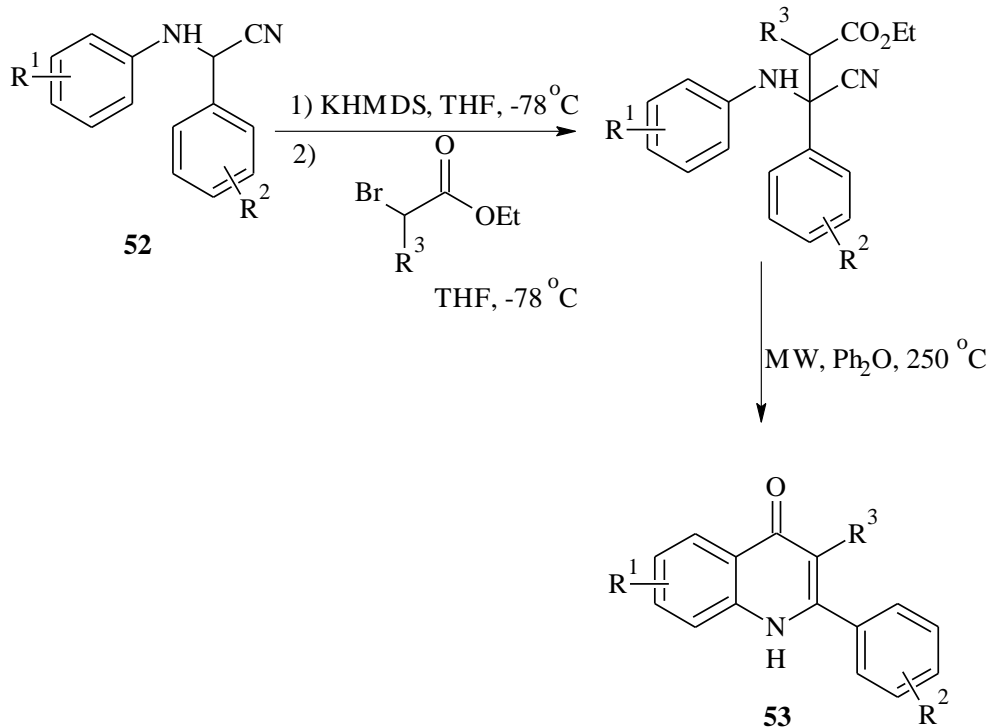
$\alpha$ -Aminonitrillerden (**48**) başlayarak farmasötik olarak önemli 1,5-disübstitüe edilmiş 4-haloimidazoller (**49**) sentezlenir [74].



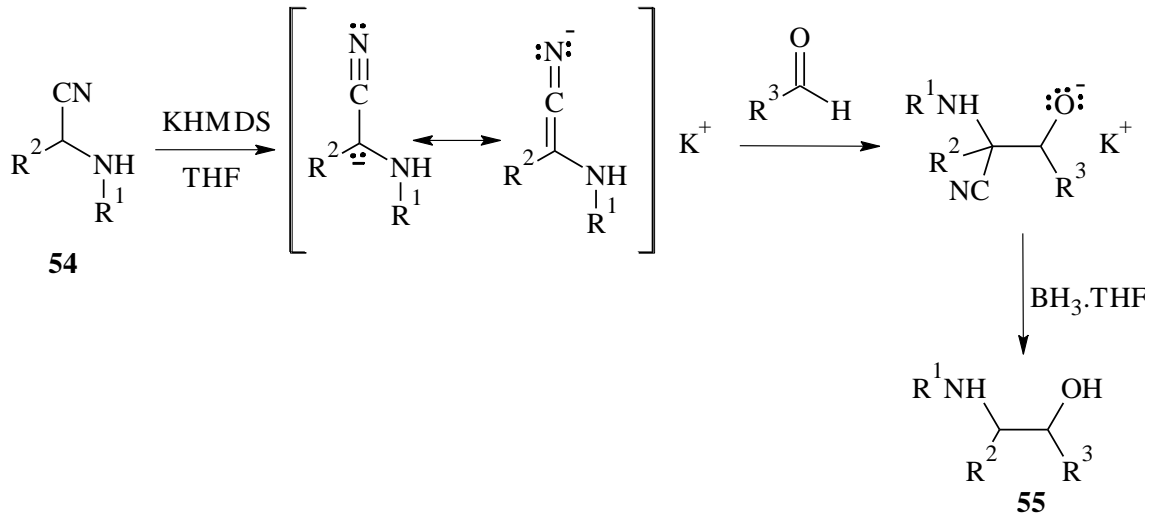
Benzaldehit ve morfolinden türetilmiş  $\alpha$ -aminonitril (**50**) açıl anyon ekvivalenti olarak aktive olmuş aromatik halojenür (**51**) ile reaksiyona girer [75].



Deprotonlanmış *N*-aril- $\alpha$ -aminonitriller (**52**)  $\alpha$ -bromoesterler ile alkilasyonu sonucunda ilaç kimyası için ilginç bir sınıf olan antibakteriyel özelliğe sahip 4-kinolonları (**53**) oluştururlar [16].

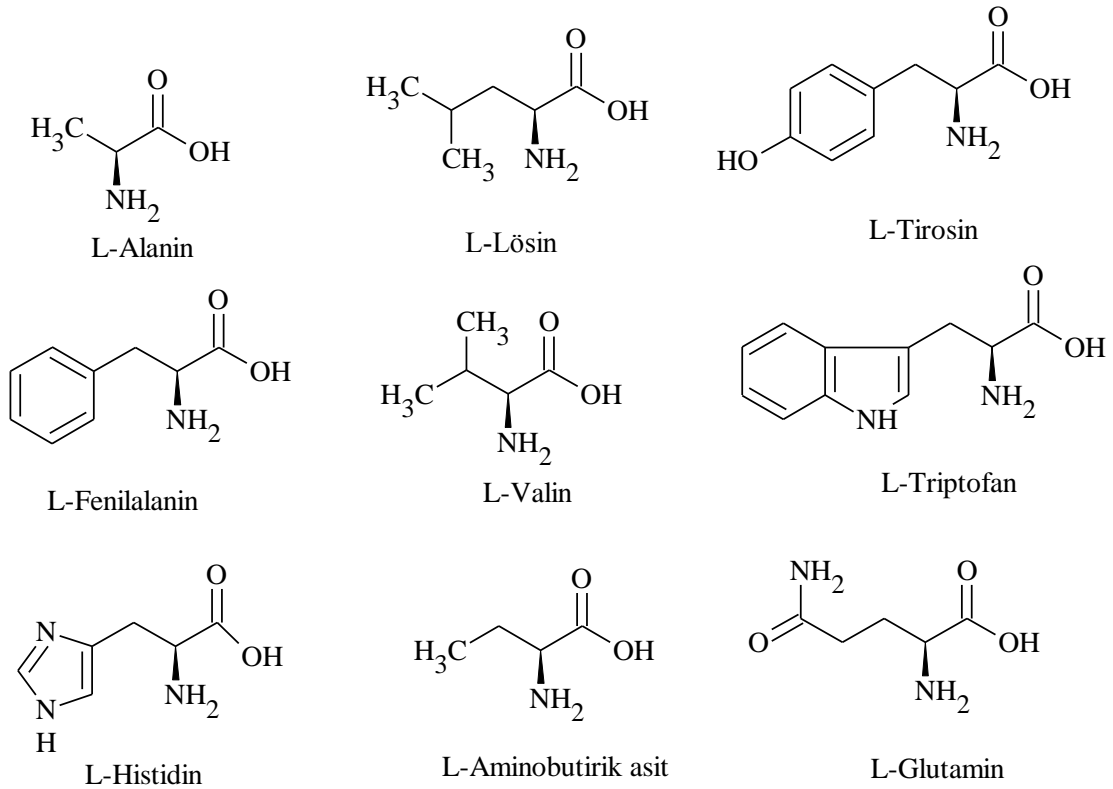
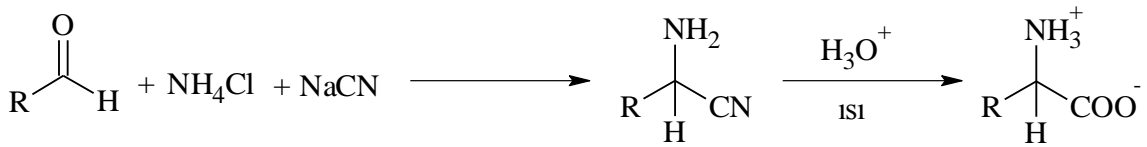


Nörotransmitterler, hormonlar veya enzim inhibitörlerinin bileşenleri olarak rol oynayan komşu aminoalkoller 1,2-difonksiyonel bileşiklerin önde gelen üyelerindedir. Ayrıca heterosiklik bileşiklerin hazırlanması için yararlı sentetik ara ürünlerdir. N,1,2-trisübstitüe visinal aminoalkoller (**55**) N-monosübstitüe  $\alpha$ -aminonitriller (**54**) ve aldehitlerden elde edilebilirler [76].



### 4.3 $\alpha$ -Aminonitrillerin Biyolojik Aktivitesi

Kiral amino asitler önemli biyolojik moleküller olup proteinlerin yapı taşlarıdır. 20 tane L-proteojenik amino asit bulunmaktadır ve bu moleküller biyolojik önemleri nedeniyle kiral sentetik çalışmaların hedefi olmuşlardır. Doğal olarak bulunan amino asitler L-amino asitlerdir (Şekil 4.6); ancak bazı D-amino asitler de doğal olarak meydana gelebilir. L-amino asitler (S) konfigürasyonuna sahiptir. Enzimatik sentezlerle kiral amino asitler meydana gelirken doğal olmayan yan zincire sahip amino asitler için sentetik metotlar geliştirilmektedir.  $\alpha$ -Aminonitrillerin önemli ara ürün olduğu Strecker reaksiyonları amino asit sentezi için önemli bir yer teşkil etmektedir [77]:

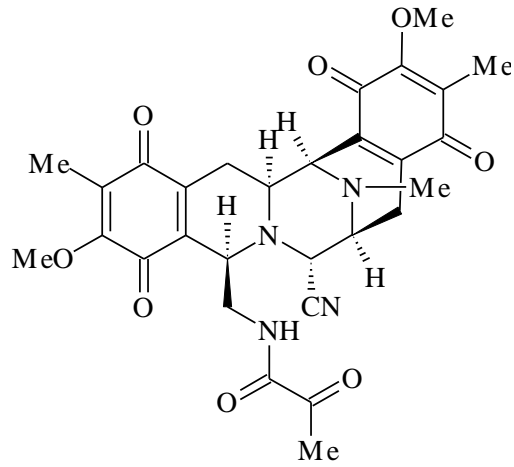


Şekil 4.6 Doğal olarak bulunan L-amino asitler



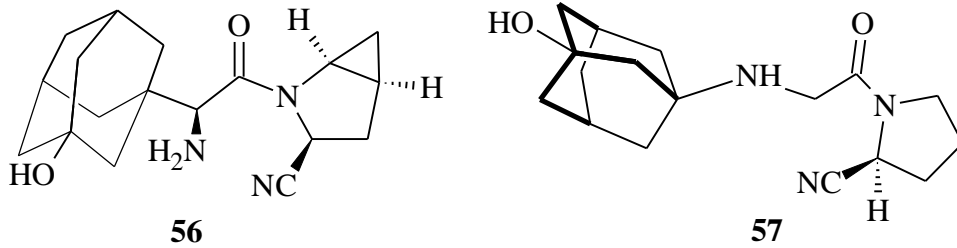
$\alpha$ -Aminonitrillerin biyolojik ve biyokimyasal özellikleri ile ilgili yaygın çalışmalar yapılmaktadır. Örneğin aminoasetonitriller, monoaminooksidaz, dimetilaz, glisin karboksilaz ve nitrilaz gibi farklı enzimleri durdurmaktadır, ayrıca bu bileşikler kasların kasılmasına, kemiklerin mekaniksel özelliklerine ve parazit kontrolüne etki etmektedir. 2-Amino-2-fenilasetonitril türevlerinin antitümör etkisi ilk defa 1983 yılında yayınlanmıştır. Bu grubun üç üyesi kanser ve seminom hastalıklarında yüksek derecede etkilidir [50], [78].

Anti-tümör özelliği gösteren Saframycin A (Şekil 4.7) bileşiğinde kararlı  $\alpha$ -aminonitril yapı birimlerinden biri bulunmaktadır [79].



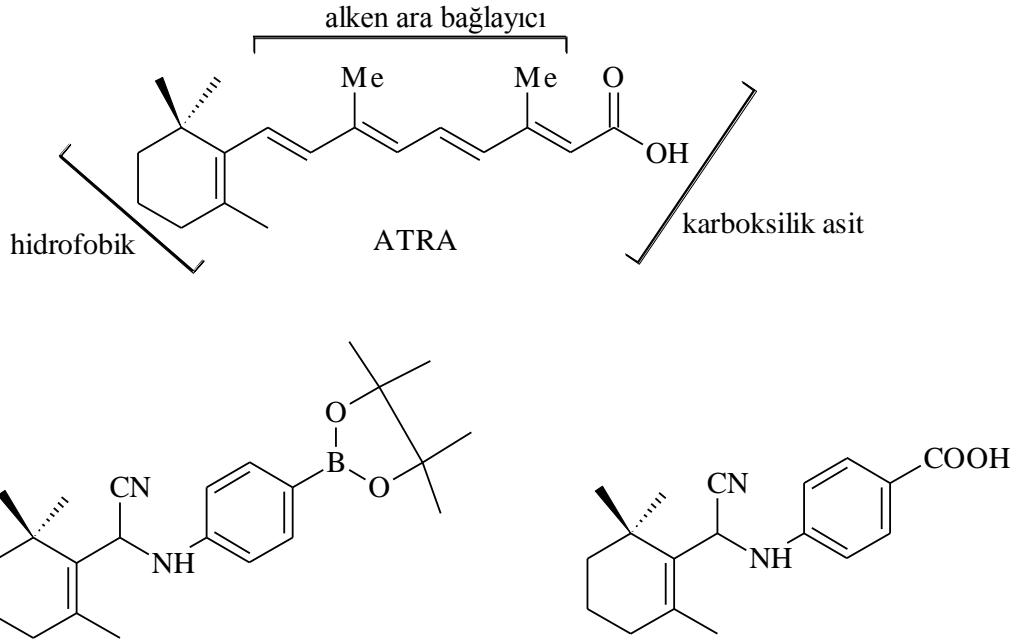
Şekil 4.7 Saframycin A

Çeşitli  $\alpha$ -aminonitriller diyabet tedavisi için dipeptidil peptidazların tersinir inhibitörü olarak geliştirilmiştir. Örneğin Saxagliptin (**56**) ve Vildagliptin (**57**) kanda şeker düzenlenmesi için kullanılır [80].



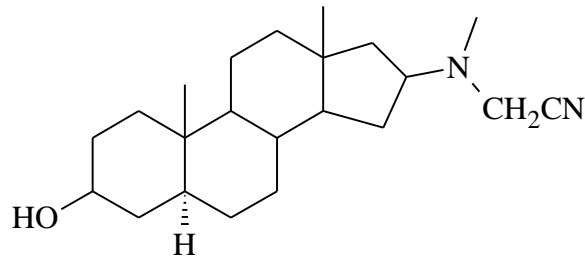
Şekil 4.8 Saxagliptin ve Vildagliptin

Trans retinoik asit ve metabolitleri yetişkinlerde birçok hastalıkta, hücre ölümünün düzenlenmesinde ve hemostazın devam etmesi gibi fizyolojik fonksiyonlarda kritik rol oynamaktadır. Das ve ekibi tarafından,  $\alpha$ -aminonitril grubu içeren yeni retinoitler (Şekil 4.9) sentezlenmiştir ve sentezlenen bu bileşiklerde bulunan  $\alpha$ -aminonitril yapısının ATRA ile yapılan tedavilerde etkiyi ve potansiyeli arttırdığı görülmüştür [81].



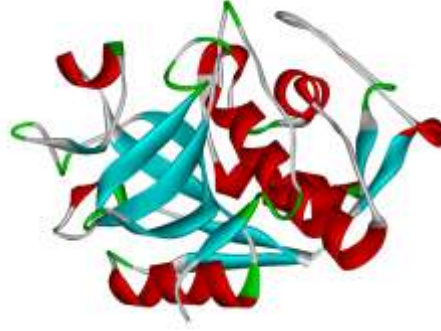
Şekil 4.9 ATRA ve yeni retinoidlerin yapısı

$5\alpha$ -Steroid türevi olan aminonitriller (Şekil 4.10) antitümör aktivitesine sahiptir [82].

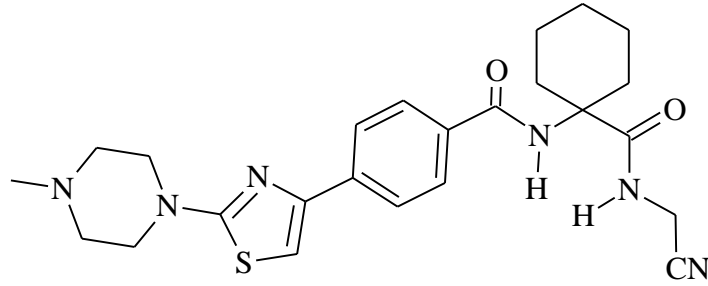


Şekil 4.10  $5\alpha$ -Steroid türevi aminonitril

Sistein proteazı olan Katepsin K inhibitörü (Şekil 4.11) kemik formasyonu devam ederken kemik resorpsiyonunu önlemekte olup osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu inhibitör için aminonitril türevleri (Şekil 4.12) ile aktif inhibitör değerlerinin arttığı görülmüştür [83].



Şekil 4.11 Katepsin K inhibitörü



Şekil 4.12 Katepsin K inhibitörünün aktif kısmının şematik gösterimi

## BÖLÜM 5

---

### MATERYAL ve YÖNTEM

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemi sırasında çözücülerin uzaklaştırılması için “IKA marka RV 05 ST 1BP model” döner buharlaştırıcı kullanıldı.

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

Kolon kromatografisinde “Merck Silikajel 60” (70-230 mesh), ince tabaka kromatografisinde fluoresans indikatörlü Merck 5554 silikajel tabakalar ve Camag 254/366 nm UV lambası kullanıldı.

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

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (<sup>1</sup>H NMR) Boğaziçi Üniversitesi İleri Teknolojiler Arge Merkez Laboratuvarı’nda “Mercury-VX 400 MHz” NMR cihazı ile kloroform-d (CDCl<sub>3</sub>) içinde TMS standardına karşı alındı.

Optik çevirme açısı ölçümleri “Optical Activity Ltd. AA-55 Polarimeter” cihazıyla gerçekleştirildi.

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

Reaksiyonlarda ultrasonik etkiyi yaratmak amacıyla “Bandelin Sonorex marka U 230 model (320 watt)” ultrasonik banyo kullanıldı.

## 5.1 Kullanılan Kimyasal ve Maddeler

Deneysel çalışmada kullanılan kimyasallar Çizelge 5.1’de verilmiştir.

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler

Madde Adı	Firma Adı	Katalog No
1,12-Dibromododekan	Merck	801969
1,6-Dibromoheksan	Alfa Aesar	A-13417
4-Florobenzaldehit	Alfa Aesar	A-15383
4-Metilbenzaldehit	Alfa Aesar	A-11384
4-Metoksibenzaldehit	Alfa Aesar	A-15364
5-Metilfuran-2-karbaldehit	Alfa Aesar	A-13264
4-(Metiltiyo)benzaldehit	Merck	844190
Asetik asit	Merck	100063
Benzaldehit	Merck	801756
Benziltriethylamonyum bromür	Alfa Aesar	A-14291
Dietil eter	Merck	100926
Diklorometan	Merck	106049
Etanol	Merck	100983
Etilasetat	Merck	100964
(S)-(-)-Feniletilamin	Merck	807047
(R)-(+)-Feniletilamin	Merck	807031
İzobutiraldehit	Alfa Aesar	A-12106
Kalsiyum klorür	Merck	102083
Kloroform	Merck	102395
Magnezyum sülfat	Teknik	-
Metanol	Merck	106008
Montmorillonit K10	Aldrich	281522

Çizelge 5.1'in devamı

n-Hekzan	Merck	104368
N,N-Dimetildodesilamin	Fluka	39149
Piridin-3-karbaldehit	Merck	807468
Silikajel 60	Merck	107734
Silikajel 60 F254	Merck	105554
Sodyum siyanür	Merck	106437
Trifenilfosfin	Merck	808270

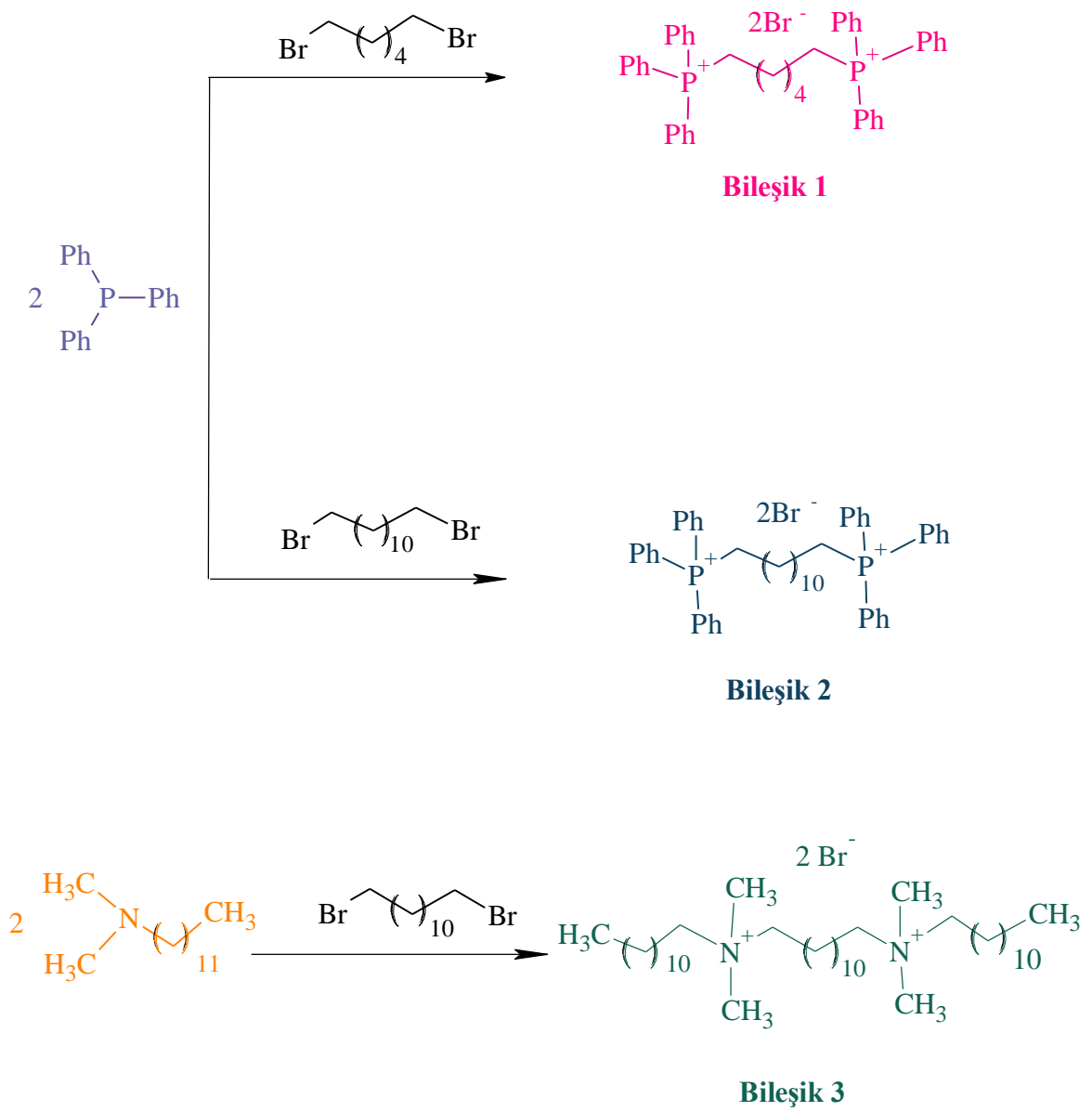
## 5.2 Kullanılan Yardımcı Gereçler

### 5.2.1 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 kurutulmuştur: 3 L'lik balona 2 L etanol konuldu, içerisine fırında yeni kurutulup desikatörde soğutulmuş 500 g kalsiyum oksit eklendi. Üzerine kalsiyum klorürlü bir kurutma başlığı takılmış geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldıktan sonra bir gece bekletildi. Soğutucuya bir sıçrama başlığı takılarak etanol destillendi. Bu sırada sistemin çıkışına kurutma başlığı takıldı. İlk 20 mL'si atılarak toplanan destilat ağzı sıkı kapanan şişede saklandı [84].

### 5.2.2 Anisaldehit Belirtecinin Hazırlanması

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

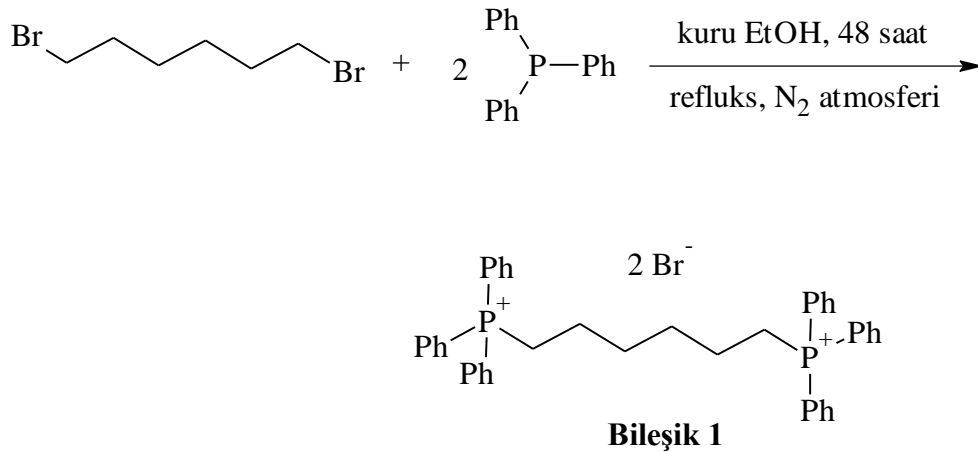


Şekil 5.1 Sentezlenen tuzların şematik gösterimi

### 5.3 Fosfonyum Tuzlarının Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

Trifenil fosfin ile uygun dihaloalkan (1,6-dibromohekzan, 1,12-dibromododekan) bileşiğinin iki boyunlu balonda susuz etanol (60 ml) içinde azot atmosferi altında refluks edilmesiyle dikatyonik fosfonyum tuzları sentezlendi. Reaksiyonların yürüyüşü etil asetat/n-hekzan (1:1) karışımlarıyla yapılan TLC kontrolleri ile takip edildi ve reaksiyonların 48 saatte tamamlandığı görüldü. Karışımdan çözücünün uzaklaştırılmasından sonra elde edilen ham ürün dietil eter/etanol (2:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

#### 5.3.1 1,6-Bis(trifenilfosfonyum)hekzan Dibromür Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, $C_{42}H_{42}P_2Br_2$ )



**Bileşik 1**, trifenilfosfin (2.15 g, 8.21 mmol) ile 1,6-dibromohekzan (1 g, 4.1 mmol) bileşiklerinden fosfonyum tuzlarının sentezlenmesinde uygulanan genel yöntemle sentezlendi.

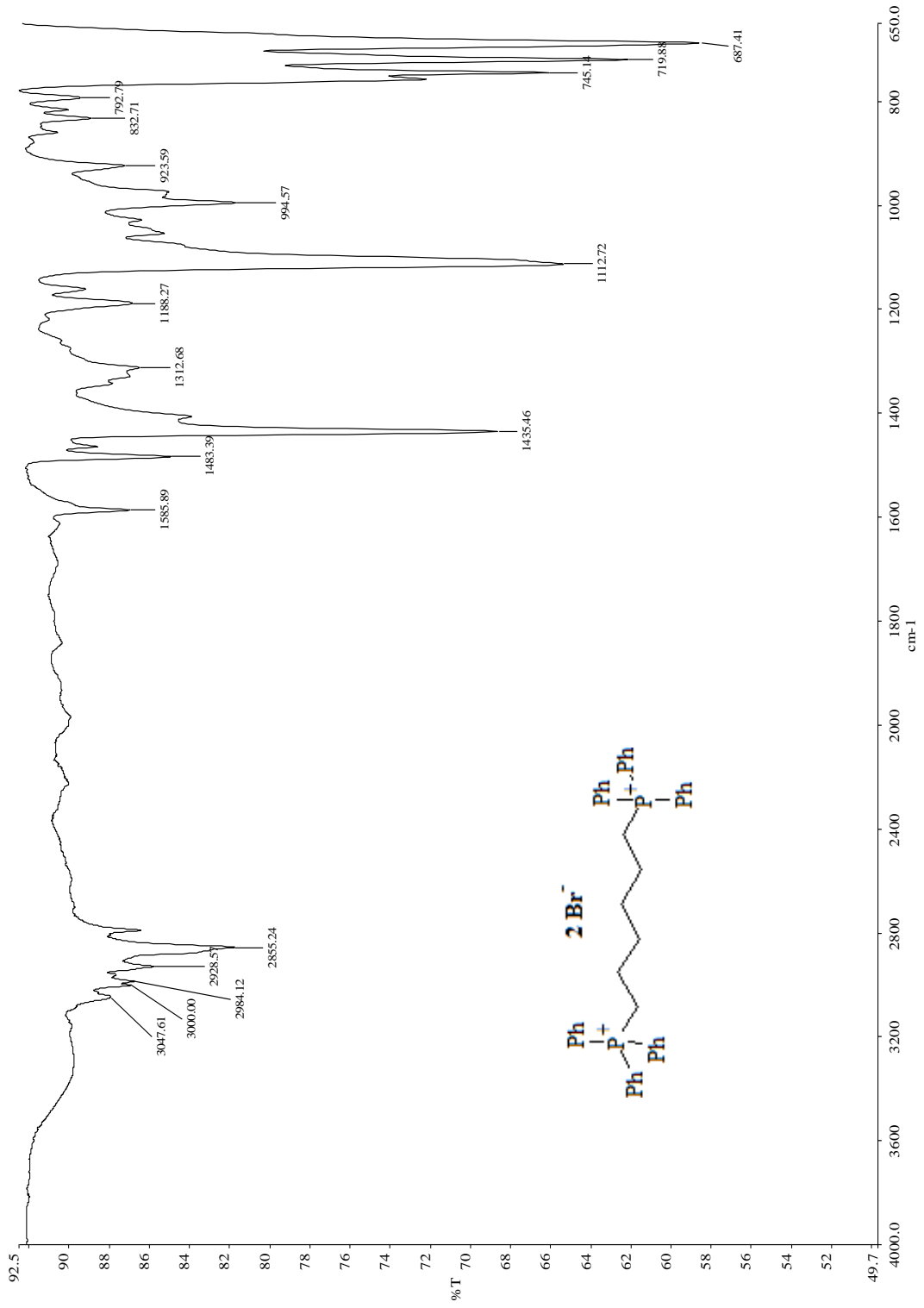
Verim % 49.7, Beyaz katı, e.n 311-312 °C



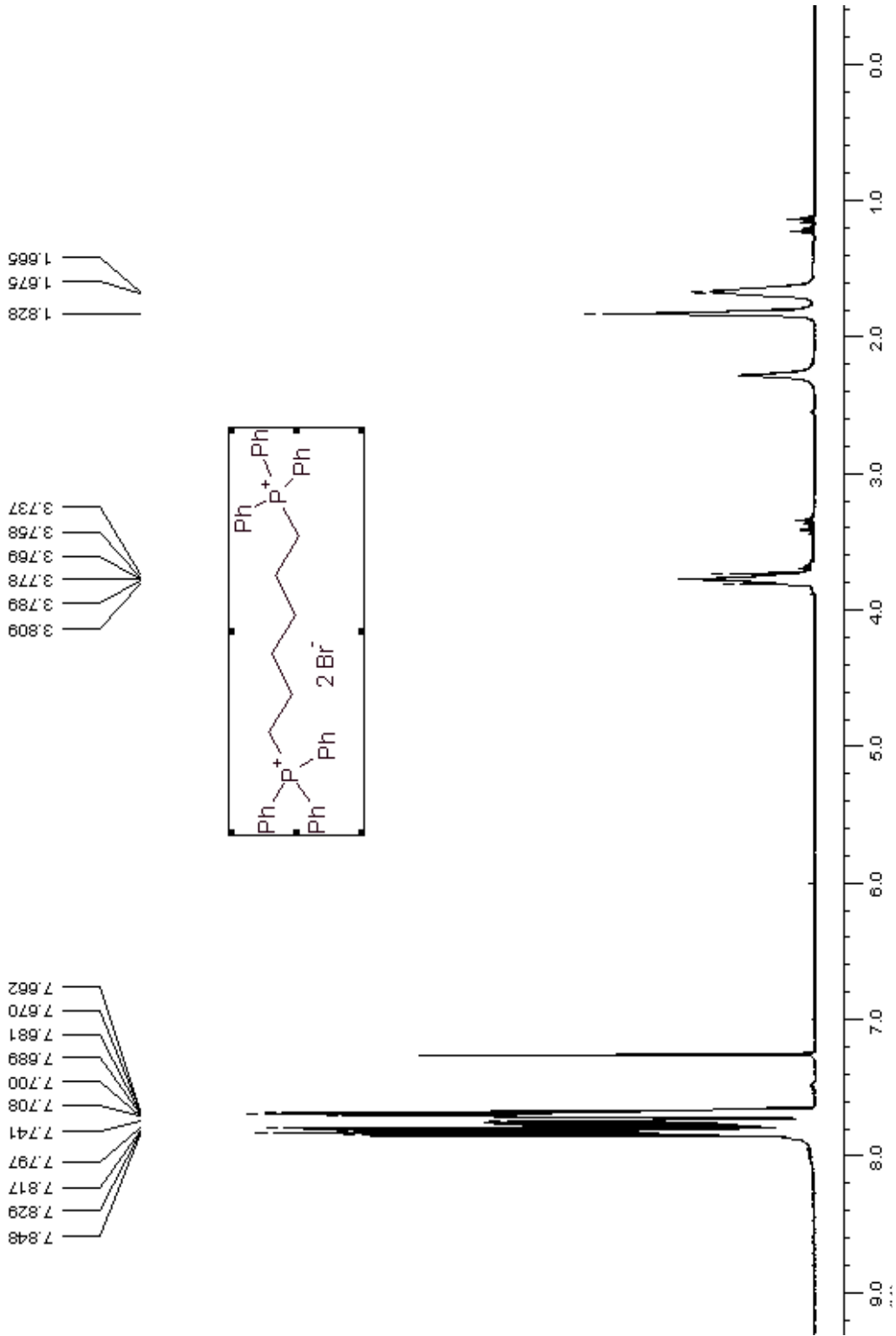
### 5.3.1.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (ATR):**  $\nu = 3047, 3000$  (aromatik =C-H gerilimleri), 2984, 2928, 2855 (alifatik C-H gerilimleri), 1483 (aromatik C=C gerilimi), 1435 (alifatik düzlem içi C-H eğilimi)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 1.67$  (brs, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.83 (brs, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.74-3.81 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 7.66-7.84 (m, 30H, ArH) ppm.

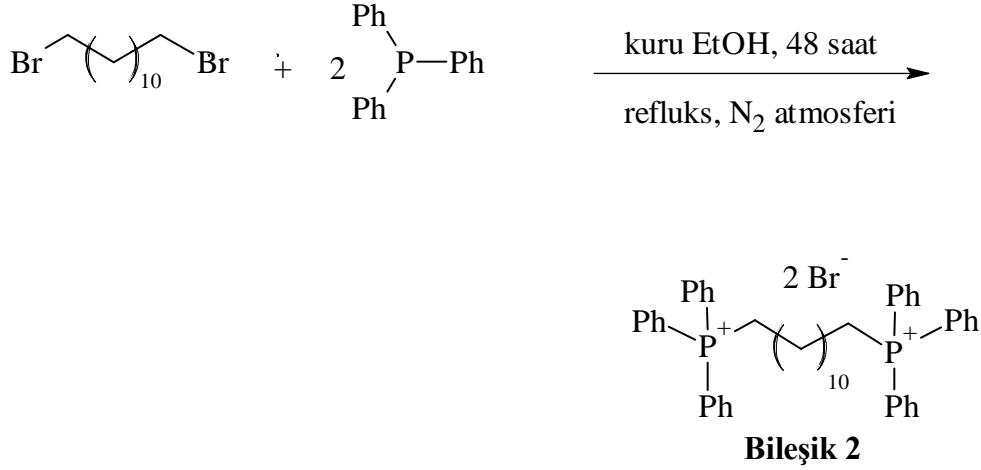


Şekil 5.2 Bileşik 1'in FTIR (ATR) spektrumu



Şekil 5.3 Bileşik 1'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

### 5.3.2 1,12-Bis(trifenilfosfonyum)dodekan Dibromür Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, C<sub>48</sub>H<sub>54</sub>P<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>)

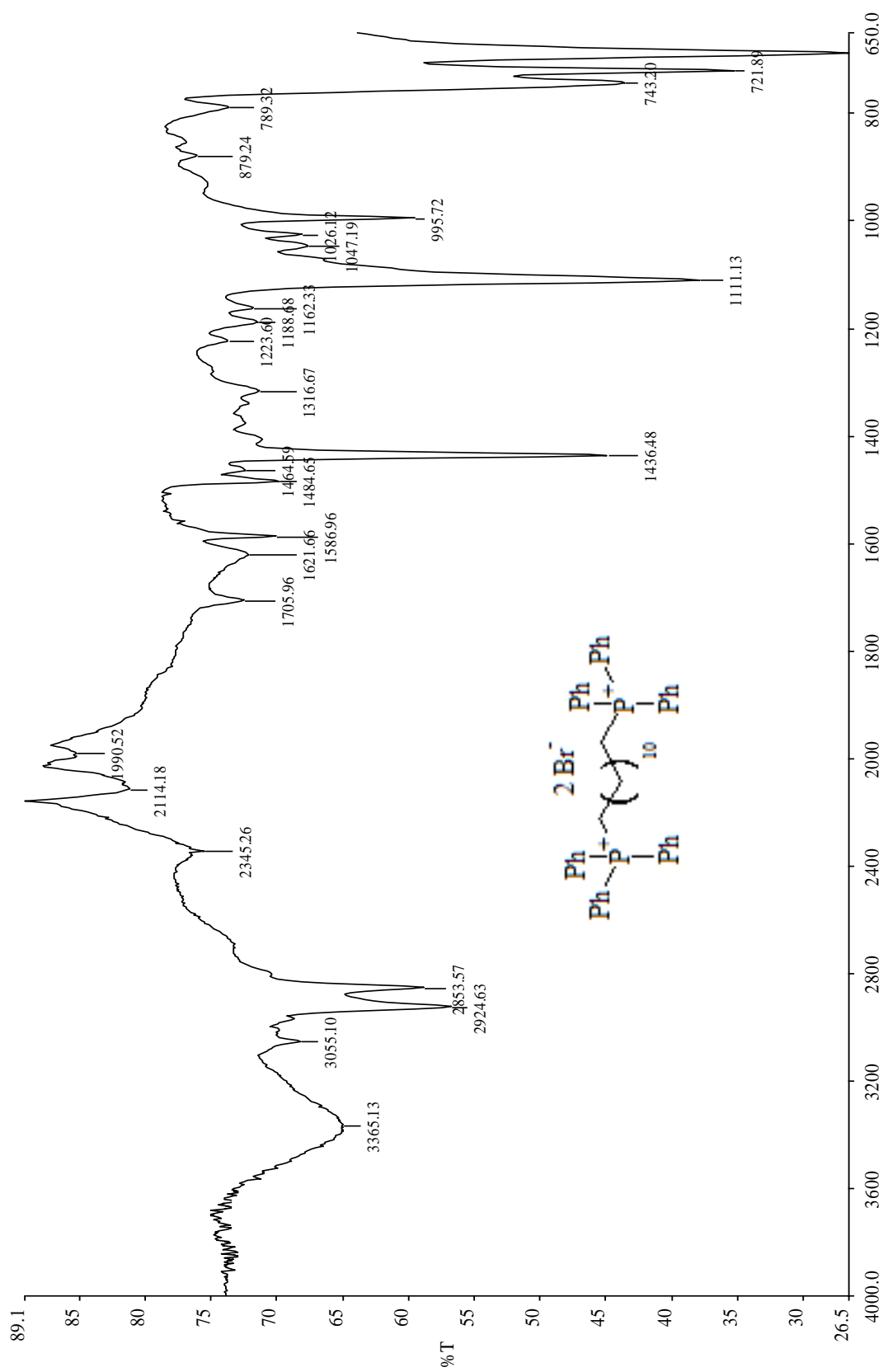


**Bileşik 2**, trifenil fosfin (2.39 g, 9.12 mmol) ile 1,12-dibromododekan (1.5 g, 4.58 mmol) bileşiklerinden fosfonyum tuzlarının sentezlenmesinde uygulanan genel yöntemeye göre sentezlendi.

Verim % 98, Turuncu renkli viskoz sıvı.

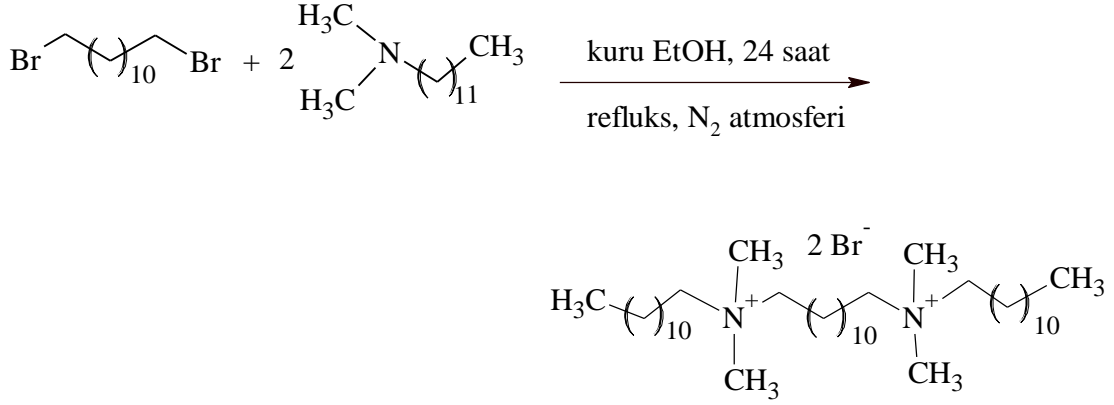
#### 5.3.2.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (ATR):**  $\nu = 3055$  (aromatik =C-H gerilimi), 2924, 2853 (alifatik C-H gerilimleri), 1484, 1464 (aromatik C=C gerilimleri), 1436 (alifatik düzlem içi C-H eğilimi) cm<sup>-1</sup>.



Şekil 5.4 Bileşik 2'nin FTIR (ATR) spektrumu

#### 5.4 1,12-Bis(dodesildimetilamino)dodekan Dibromür Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 3, C<sub>40</sub>H<sub>86</sub>N<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>)



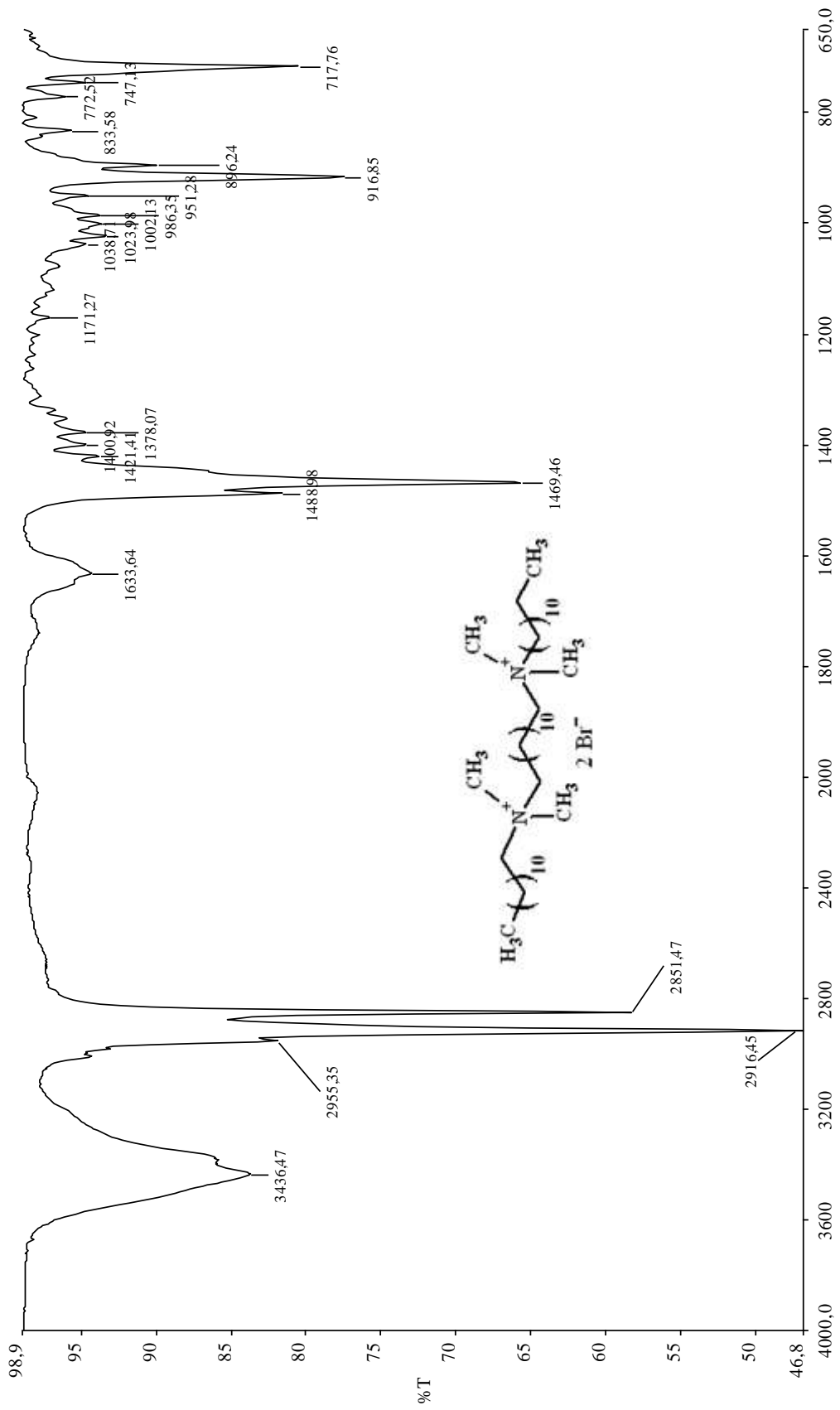
N,N-Dimetildodesilamin (2.13 g, 10 mmol) ile uygun dihaloalkan (1.64 g, 5 mmol) bileşiği azot atmosferi altında susuz etanol (60 mL) içinde geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonların yürüyüşü etil asetat/n-hekzan (2:1) karışımlarıyla yapılan TLC kontrolleri ile takip edildi. Reaksiyonların 24 saatte tamamlandığı görüldü. Karışımdan çözücünün uçurulmasından sonra elde edilen ham ürün dietil eter/etanol (2:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim % 98, Beyaz katı, e.n 135-136 °C.

##### 5.4.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (ATR):**  $\nu = 2955, 2916, 2851$  (alifatik C-H gerilimleri),  $1488, 1469, 1421, 1400, 1378$  (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

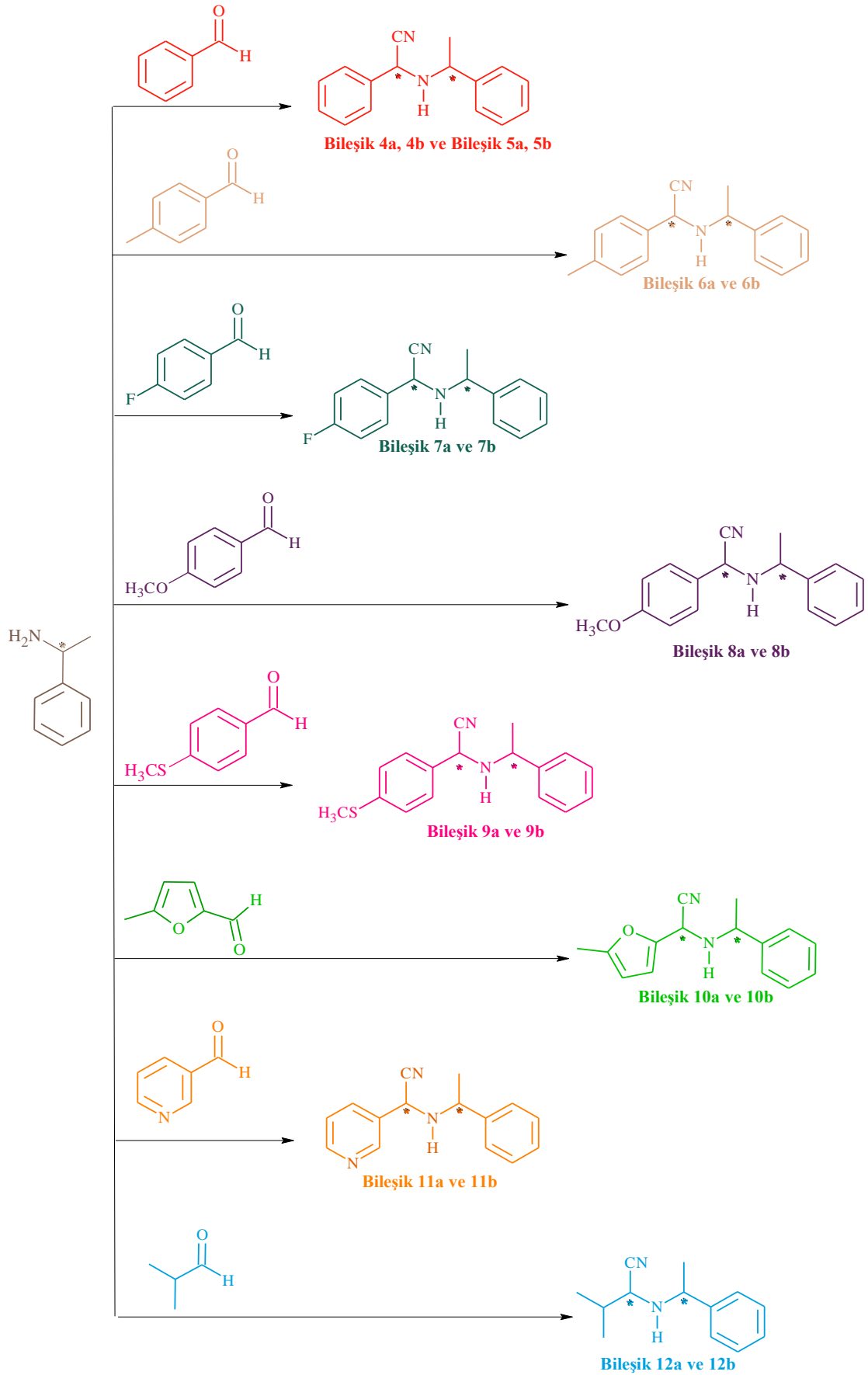
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 0.82$  (t,  $J = 6.8$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub>),  $1.21$  (m, 40H, CH<sub>2</sub>),  $1.32$  (brs, 8H, CH<sub>2</sub>),  $1.66$  (brs, 8H, CH<sub>2</sub>),  $2.43$  (brs, 4H, CH<sub>2</sub>),  $3.29$  (s, 12H, N-CH<sub>3</sub>),  $3.42$  (m, 4H, CH<sub>2</sub>),  $3.50$  (m, 4H, CH<sub>2</sub>) ppm.



Şekil 5.5 Bileşik 3'ün FTIR (ATR) spektrumu



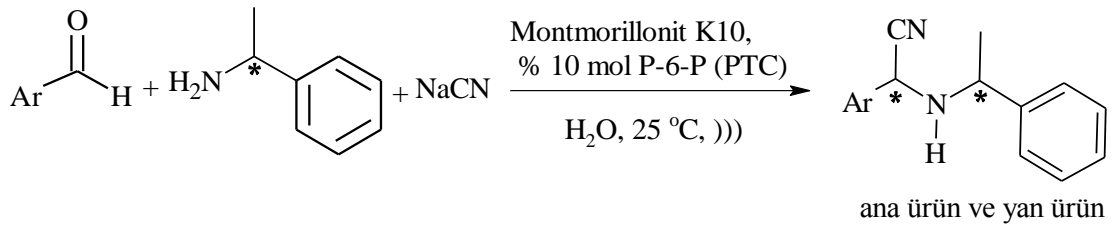




Şekil 5.7  $\alpha$ -Aminonitrillerin sentez reaksiyonları

## 5.5 Feniletilamin ile Aldehitlerden Optimum Koşullarda $\alpha$ -Aminonitril Sentezinde Kullanılan Genel Yöntem

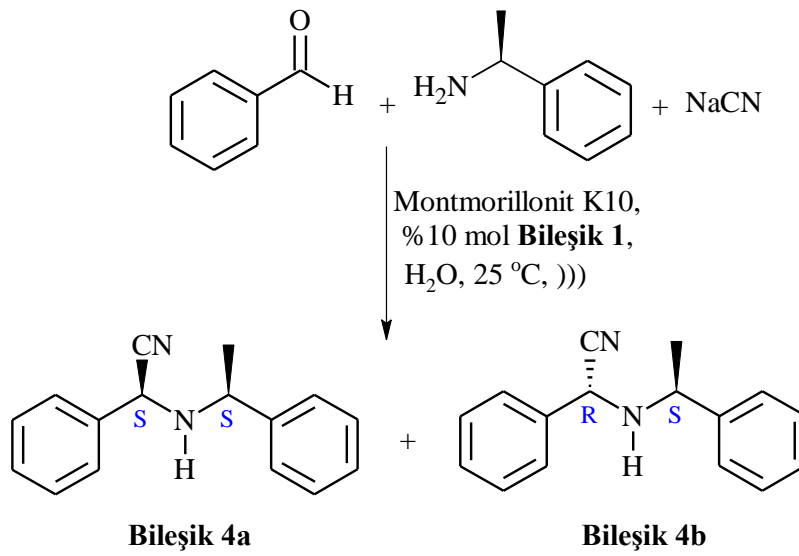
NaCN (0.049 g, 1 mmol) ve faz transfer katalizörü (0.0768 g, 0.1 mmol) (Bileşik 1) suda (20 ml) çözüldü. Aldehit (1 mmol), feniletilamin (0.121 g, 1 mmol) ve Montmorillonit K10 (0.25 g) karışıma ilave edildi ve reaksiyon kabı ultrasonik banyoda ultrasonik şiddetin en yüksek olduğu bölgeye yerleştirilerek ultrason uygulandı. Reaksiyon sırasında ultrasonik banyonun sıcaklığı soğuk su devredilerek  $20 \pm 5$  °C de sabit tutuldu. Reaksiyonun ilerleyişi TLC kontrolleriyle takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışıma dietil eter (3 x 20 mL) ile ekstraksiyon uygulandı. Ayrılan organik fazlar birleştirildi ve susuz MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzülme ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünler %1 trietilamin (Et<sub>3</sub>N) içeren uygun çözücü karışımları ve silikajel kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.



### 5.5.1 (*S,S*) ve (*R,S*)-2-Fenil-2-(1-feniletilamino)asetonitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 4a, Bileşik 4b, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>)

Benzaldehit (0.106 g, 1 mmol) ve (*S*)-(-)- $\alpha$ -feniletilamin genel yöntemde belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. TLC kontrolleri sonucunda reaksiyonun 2 saatte tamamlandığı görüldü. Etil asetat/n-hekzan (1:15) çözücü karışımıyla yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırma sonucunda **Bileşik 4a** ve **Bileşik 4b** diastereomer karışımı (2.6:1) renksiz viskoz sıvı şeklinde elde edildi.

Verim % 85 ,  $[\alpha]_D^{20} = -11.03^\circ$  (c = 5.8 g/ 100 mL, CHCl<sub>3</sub>)



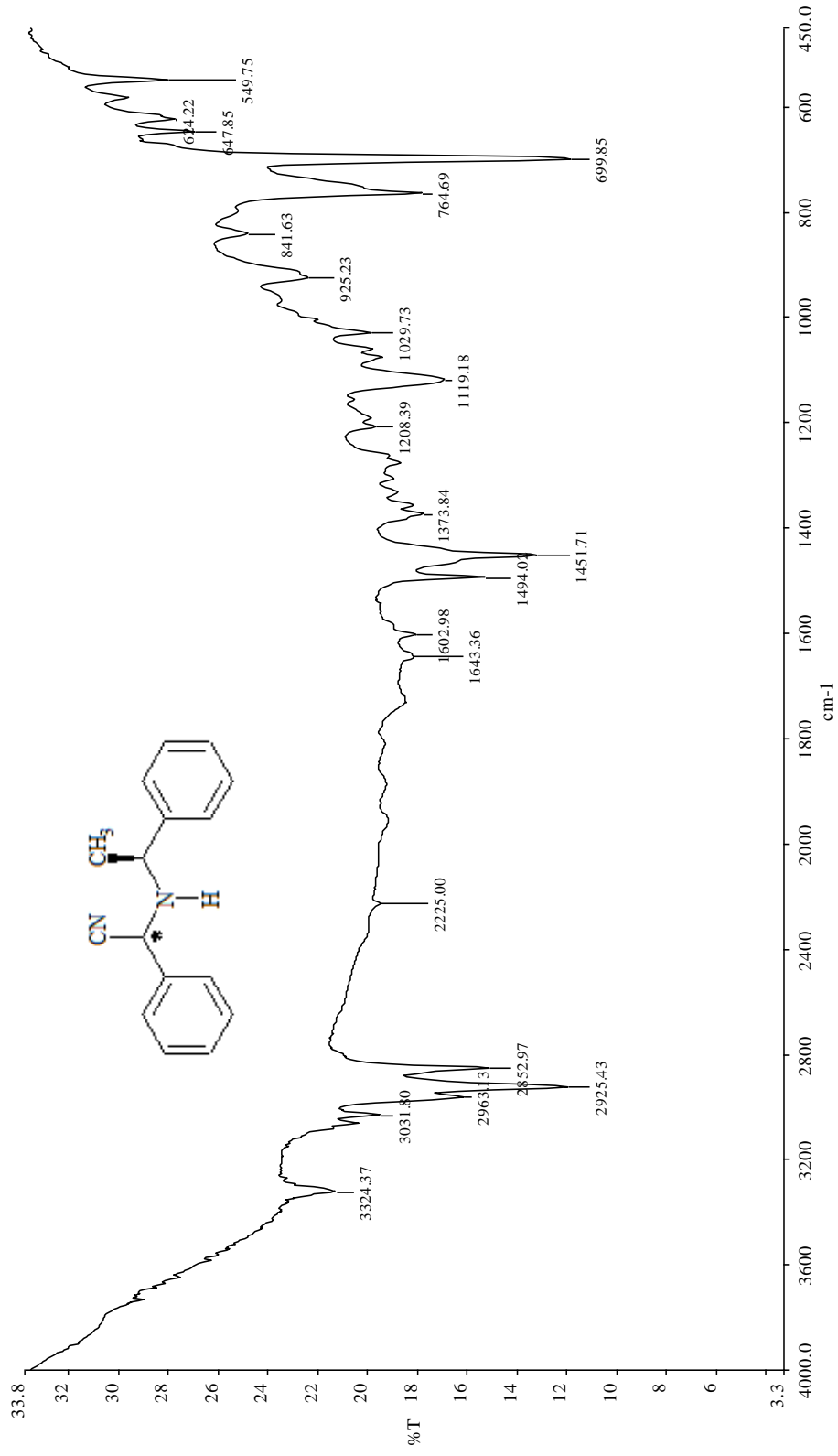
#### 5.5.1.1 Bileşik 4a ve 4b'nin Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (ATR):**  $\nu = 3324$  (N-H gerilimi), 3031 (aromatik =C-H gerilimi), 2963, 2925, 2852 (alifatik C-H gerilimleri), 2225 (C $\equiv$ N gerilimi), 1602 (N-H düzlem içi eğilimi), 1494 (aromatik C=C gerilimi), 1451 (alifatik düzlem içi C-H eğilimi) cm<sup>-1</sup>.

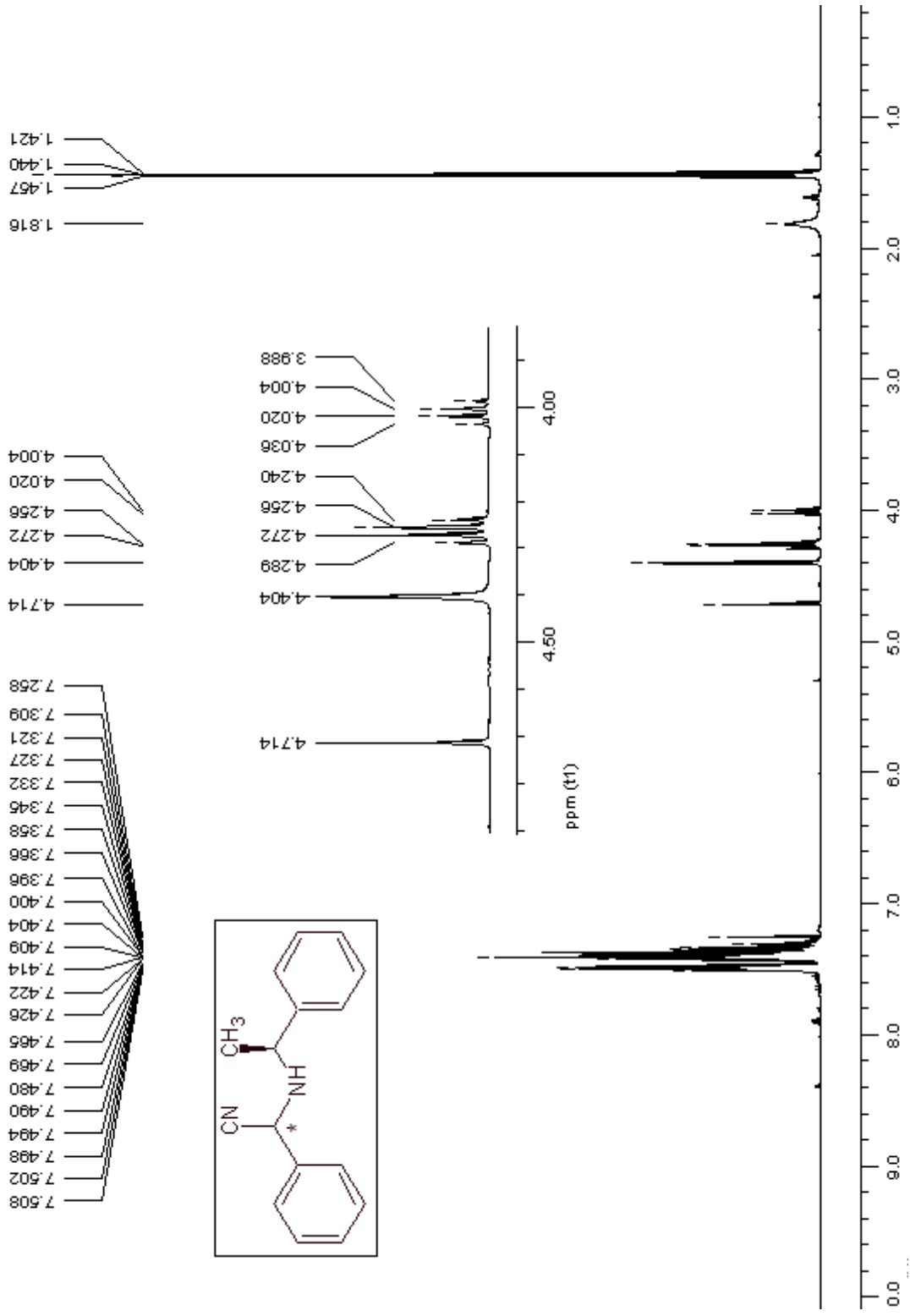
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) :**

**(*S,S*) izomeri:**  $\delta = 1.45$  (d,  $J = 6.25$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.81 (brs, 1H, NH), 4.26 (q,  $J = 6.25$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.40 (brs, 1H, CHCN), 7.30-7.51 (m, 10H, ArH) ppm.

**(*R,S*) izomeri:**  $\delta = 1.43$  (d,  $J = 6.64$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.81 (brs, 1H, NH), 4.01 (q,  $J = 6.64$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.71 (brs, 1H, CHCN), 7.30-7.51 (m, 10H, ArH) ppm.



Şekil 5.8 Bileşik 4a ve 4b'nin FTIR (ATR) spektrumu

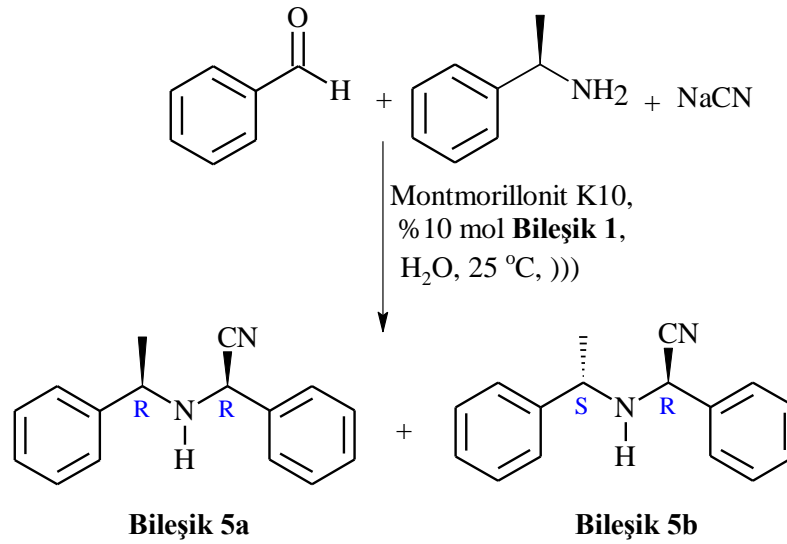


Şekil 5.9 Bileşik 4a ve 4b'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

### 5.5.2 (*R,R*) ve (*S,R*)-2-Fenil-2-(1-feniletilamino)asetonitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 5a, Bileşik 5b, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>)

Benzaldehit (0.106 g, 1 mmol) ve (*R*)-(+)- $\alpha$ -feniletilamin genel yöntemde belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. TLC kontrolleri sonucunda reaksiyonun 2 saatte tamamlandığı görüldü. Etil asetat/n-hekzan (1:15) çözücü karışımıyla yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırma sonucunda **Bileşik 5a** ve **Bileşik 5b** diastereomer karışımı (2.7:1) renksiz viskoz sıvı şeklinde elde edildi.

Verim: % 88,  $[\alpha]_D^{20} = +8.78^\circ$  (c = 9.56 g/ 100 mL, CHCl<sub>3</sub>)



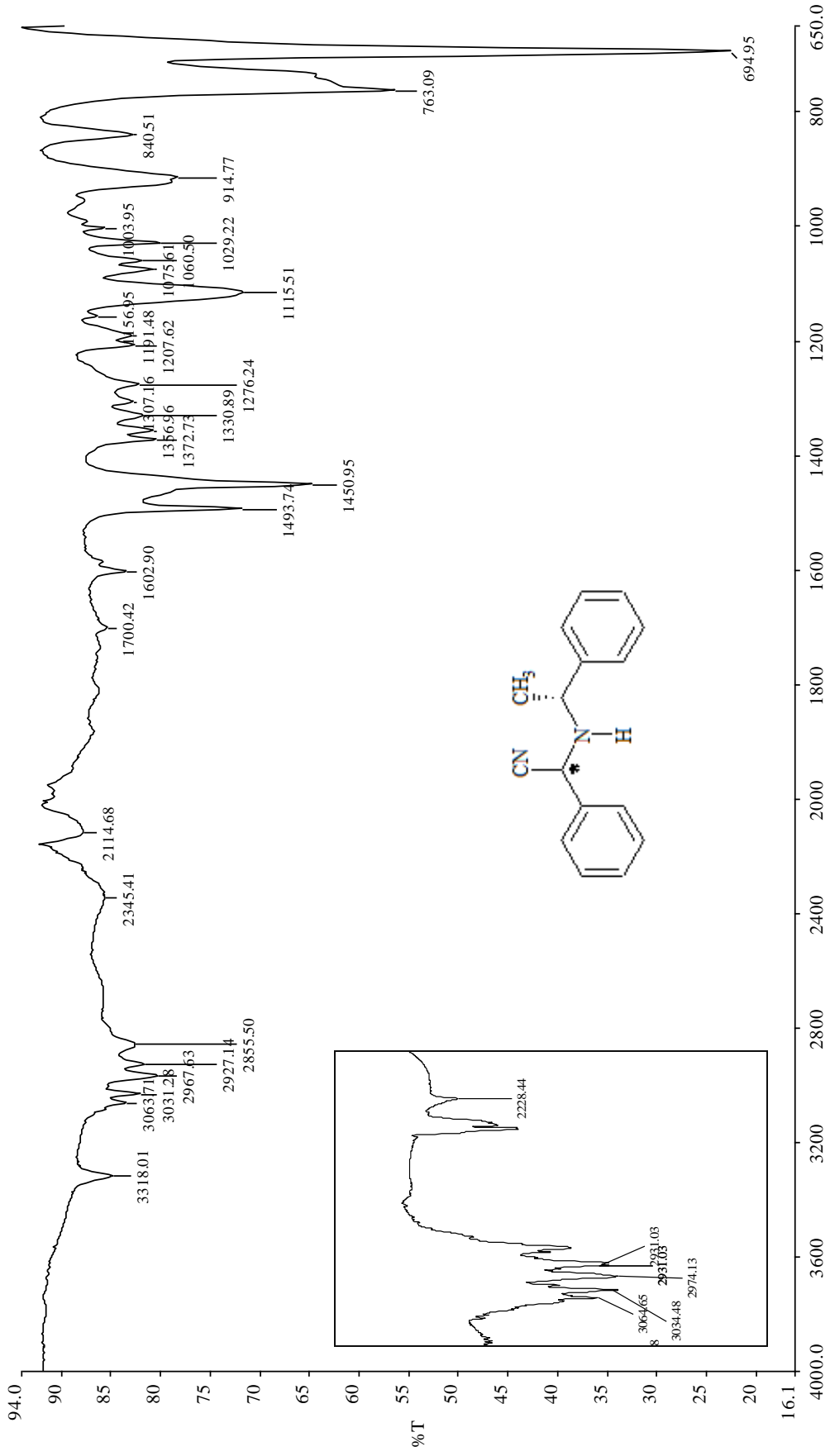
#### 5.5.2.1 Bileşik 5a ve 5b'nin Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (ATR):**  $\nu = 3318$  ( N-H gerilimi), 3063, 3031 (aromatik =C-H gerilimleri), 2967, 2927, 2855 (alifatik C-H gerilimleri), 2228 (C $\equiv$ N gerilimi), 1602 (N-H düzlem içi eğilimi), 1493 (aromatik C=C gerilimi), 1450 (alifatik düzlem içi C-H eğilimi) cm<sup>-1</sup>.

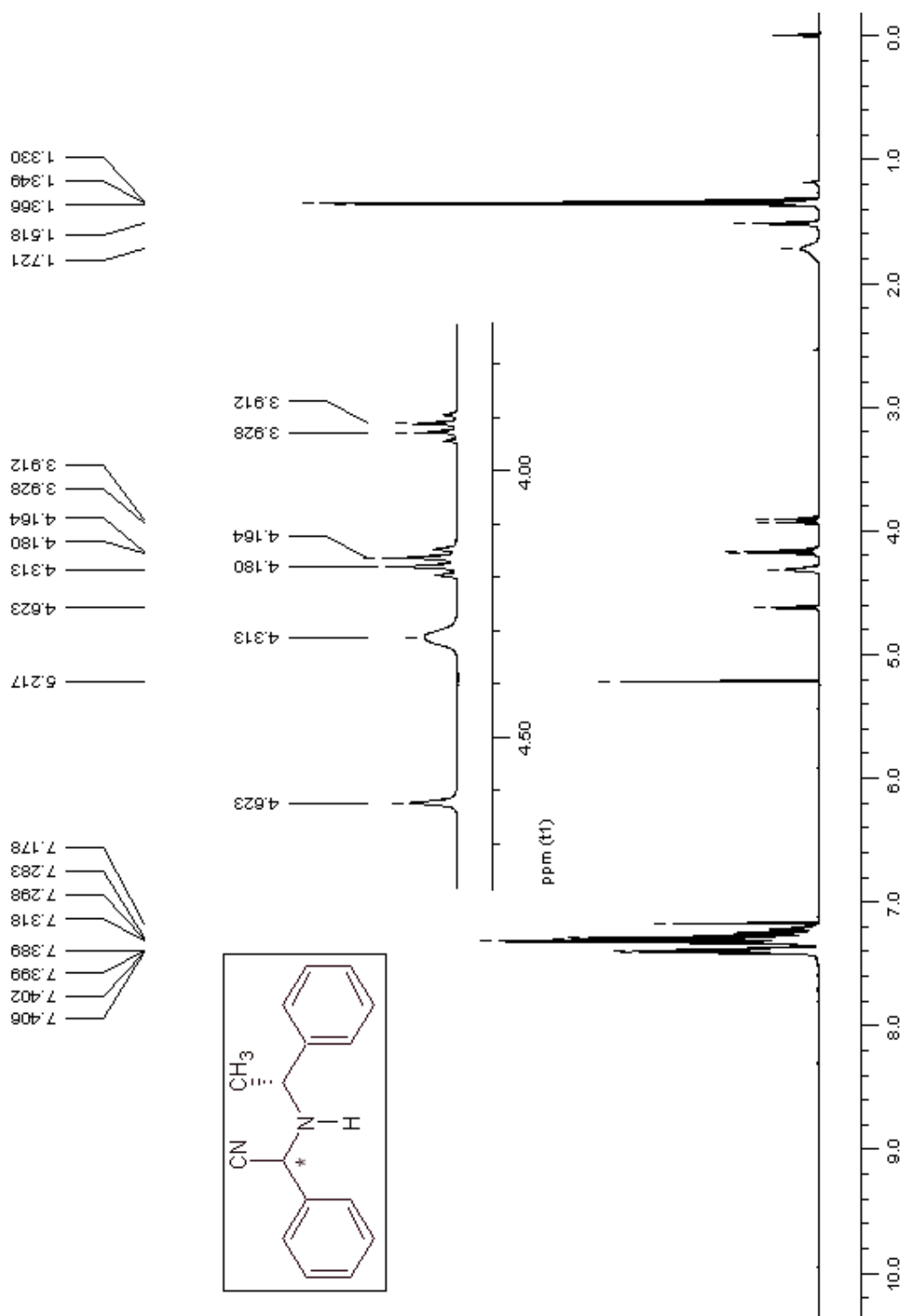
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) :**

**(*R,R*) izomeri:**  $\delta = 1.36$  (d,  $J = 6.64$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.72 (brs, 1H, NH), 4.17 (q,  $J = 6.25$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.31 (brs, 1H, CHCN), 7.21-7.42 (m, 10H, ArH) ppm.

**(*S,R*) izomeri:**  $\delta = 1.34$  (d,  $J = 6.25$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.51 (brs, 1H, NH), 3.92 (q,  $J = 6.25$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.62 (brs, 1H, CHCN), 7.21-7.42 (m, 10H, ArH) ppm.



Şekil 5.10 Bileşik 5a ve 5b'nin FTIR (ATR) spektrumu



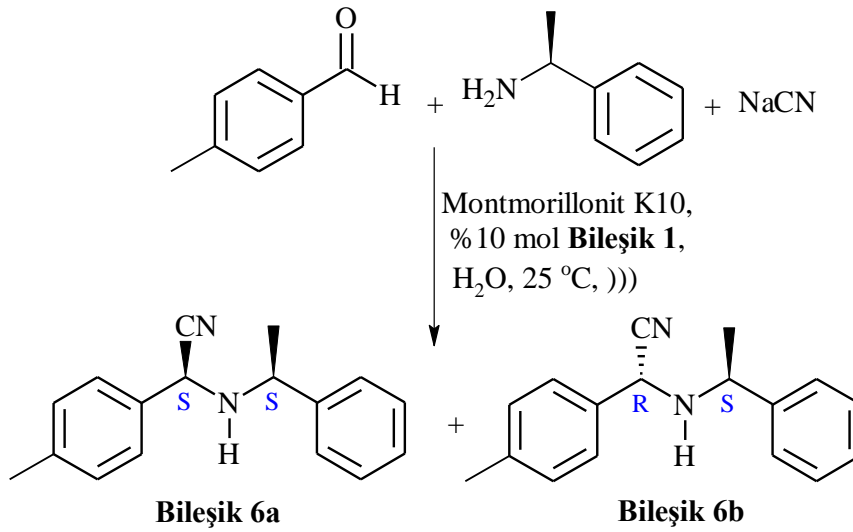
Şekil 5.11 Bileşik 5a ve 5b'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



### 5.5.3 (*S,S*) ve (*R,S*)-2-(4-Metilfenil)-2-(1-feniletilamino)asetonitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 6a ve Bileşik 6b, C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>)

4-Metilbenzaldehit (0.12 g, 1 mmol) ve (*S*)-(-)- $\alpha$ -feniletilamin genel yöntemde belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. Yapılan TLC kontrolleri sonucunda reaksiyonun 4 saatte tamamlandığı görüldü. Etil asetat/n-hekzan (1:15) çözücü karışımıyla yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırma sonucunda **Bileşik 6a** ve **Bileşik 6b** diastereomer karışımı (3.4:1) turuncu viskoz sıvı şeklinde elde edildi.

Verim: % 87,  $[\alpha]_D^{20} = -16.43^\circ$  (c = 0.73 g/ 100 mL, CHCl<sub>3</sub>)



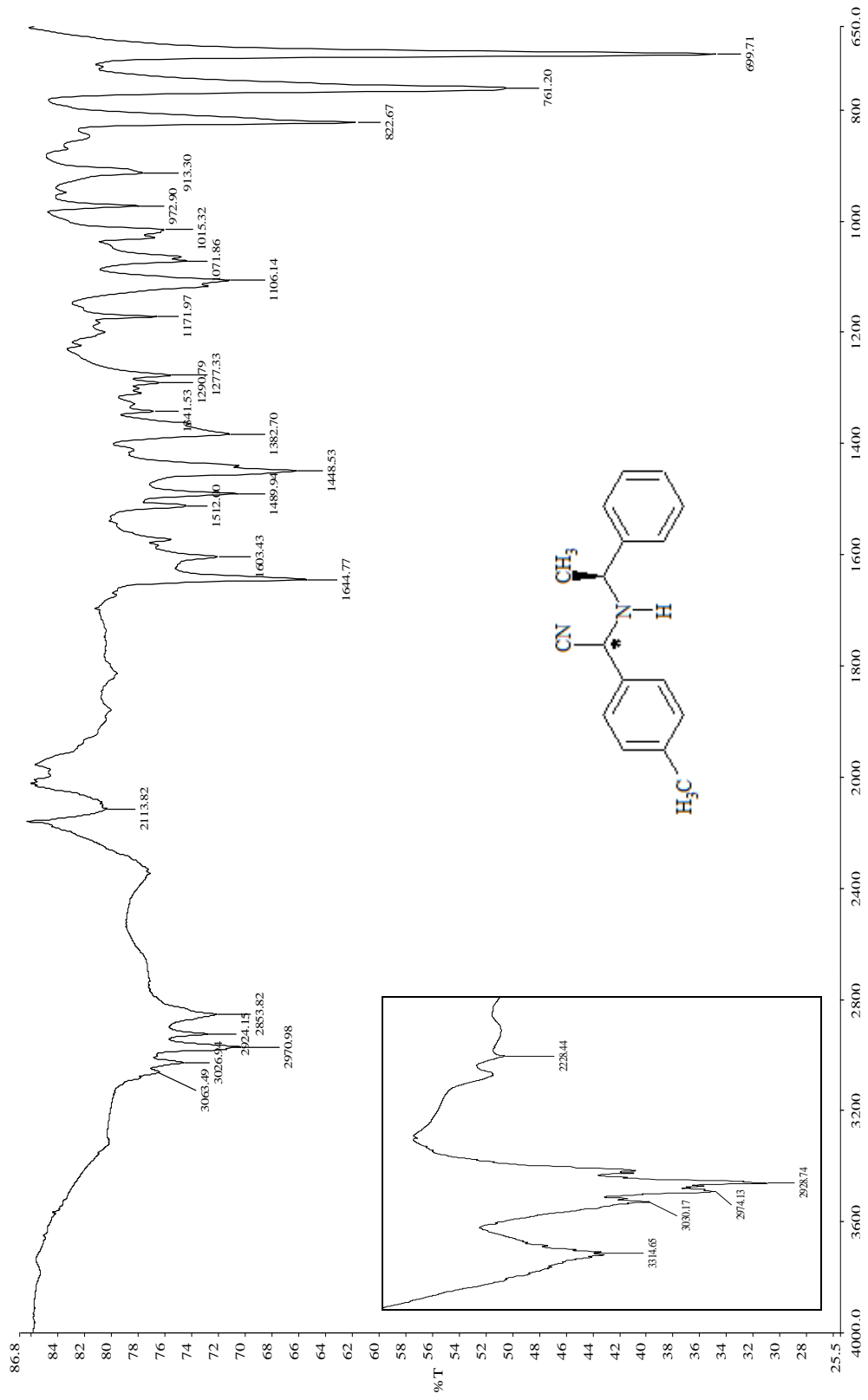
#### 5.5.3.1 Bileşik 6a ve 6b'nin Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (ATR):**  $\nu = 3314$  (N-H gerilimi), 3063, 3026 (aromatik =C-H gerilimleri), 2970, 2924, 2853 (alifatik C-H gerilimleri), 2228 (C $\equiv$ N gerilimi), 1603 (N-H düzlem içi eğilimi), 1512, 1489 (aromatik C=C gerilimleri), 1448 (alifatik düzlem içi C-H eğilimi) cm<sup>-1</sup>.

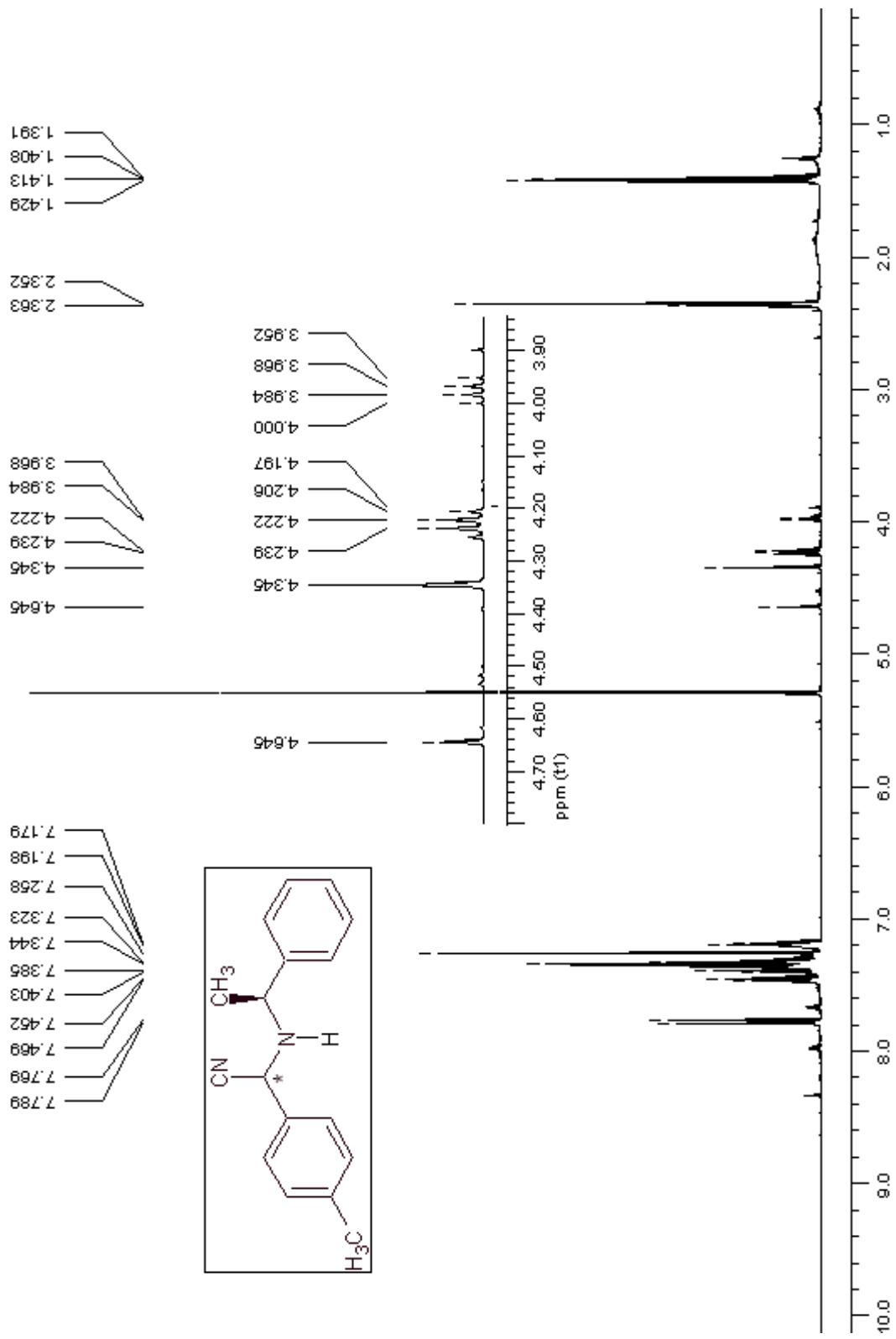
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) :**

**(*S,S*) izomeri:**  $\delta = 1.42$  (d,  $J = 6.64$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.95 (brs, 1H, NH), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.23 (q,  $J = 6.64$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.35 (s, 1H, CHCN), 7.18-7.47 (m, 7H, ArH), 7.77-7.79 (m, 2H, ArH) ppm.

**(*R,S*) izomeri:**  $\delta = 1.39$  (d,  $J = 6.25$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.95 (brs, 1H, NH), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.97 (q,  $J = 6.25$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.64 (s, 1H, CHCN), 7.18-7.47 (m, 7H, ArH), 7.77-7.79 (m, 2H, ArH) ppm.



Şekil 5.12 6a ve 6b'nin FTIR (ATR) spektrumu

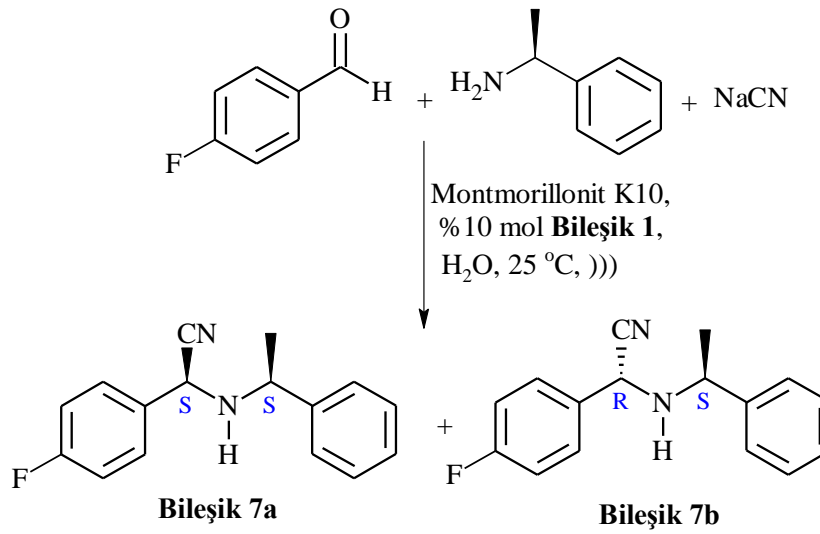


Şekil 5.13 Bileşik 6a ve 6b'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

#### 5.5.4 (*S,S*) ve (*R,S*)-2-(4-Florofenil)-2-(1-feniletilamino)asetonitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 7a, Bileşik 7b, C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>F)

4-Florobenzaldehit (0.124 g, 1 mmol) ve (*S*)-(-)- $\alpha$ -feniletilamin genel yöntemde belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. Yapılan TLC kontrolleri sonucunda reaksiyonun 4 saatte tamamlandığı görüldü. Etil asetat/n-hekzan (1:15) çözücü karışımıyla yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırma sonucunda **Bileşik 7a** ve **Bileşik 7b** diastereomer karışımı (2.4:1) açık sarı renkli viskoz sıvı şeklinde elde edildi.

Verim % 79,  $[\alpha]_D^{20} = -37.33^\circ$  (c = 1.5 g/ 100 mL, CHCl<sub>3</sub>)



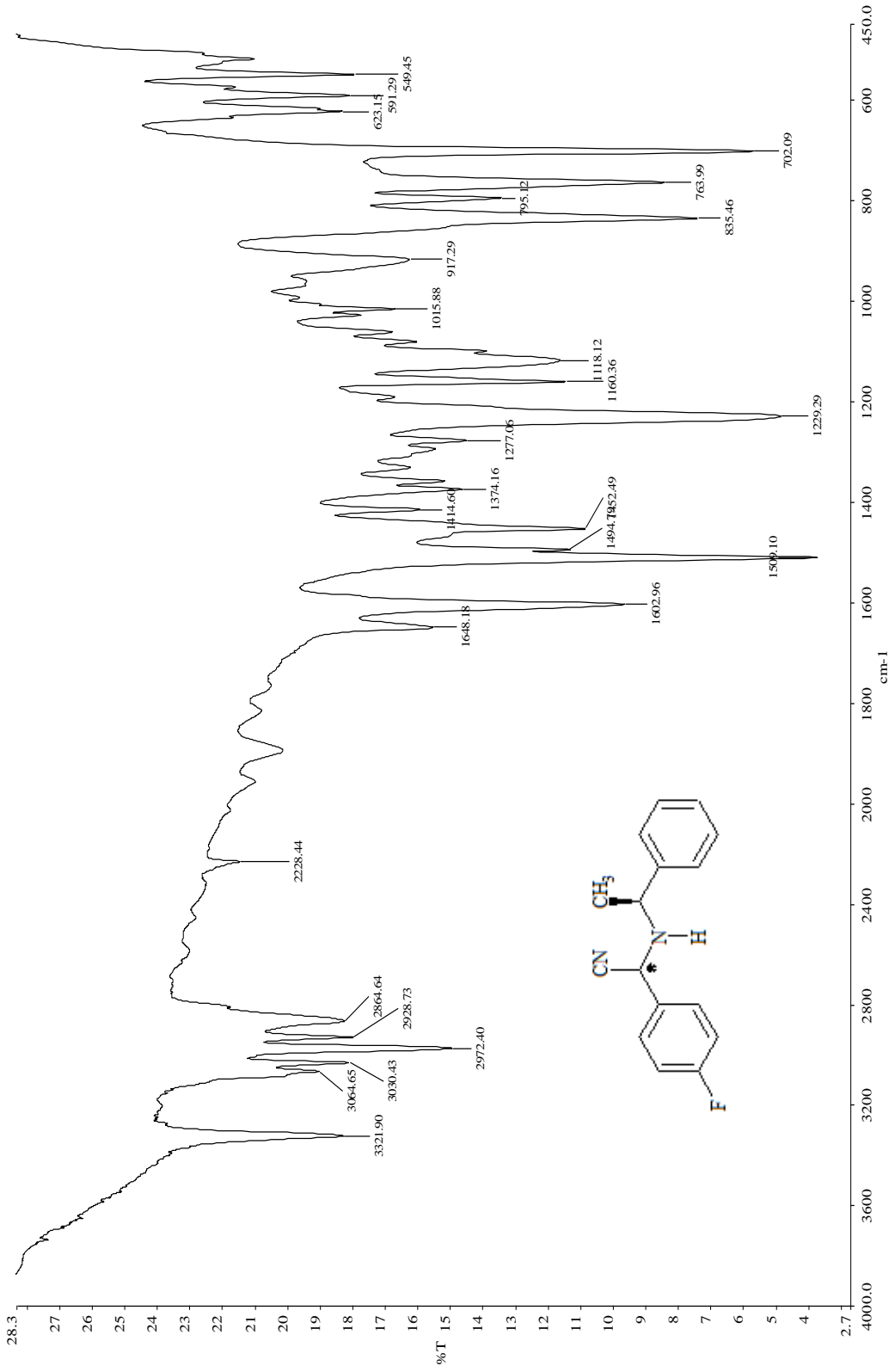
##### 5.5.4.1 Bileşik 7a ve 7b'nin Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (ATR):**  $\nu = 3321$  (N-H gerilimi), 3064, 3030 (aromatik =C-H gerilimleri), 2972, 2928, 2864 (alifatik C-H gerilimleri), 2228 (C $\equiv$ N gerilimi), 1602 (N-H düzlem içi eğilimi), 1509, 1494 (aromatik C=C gerilimleri), 1452 (alifatik düzlem içi C-H eğilimi) cm<sup>-1</sup>.

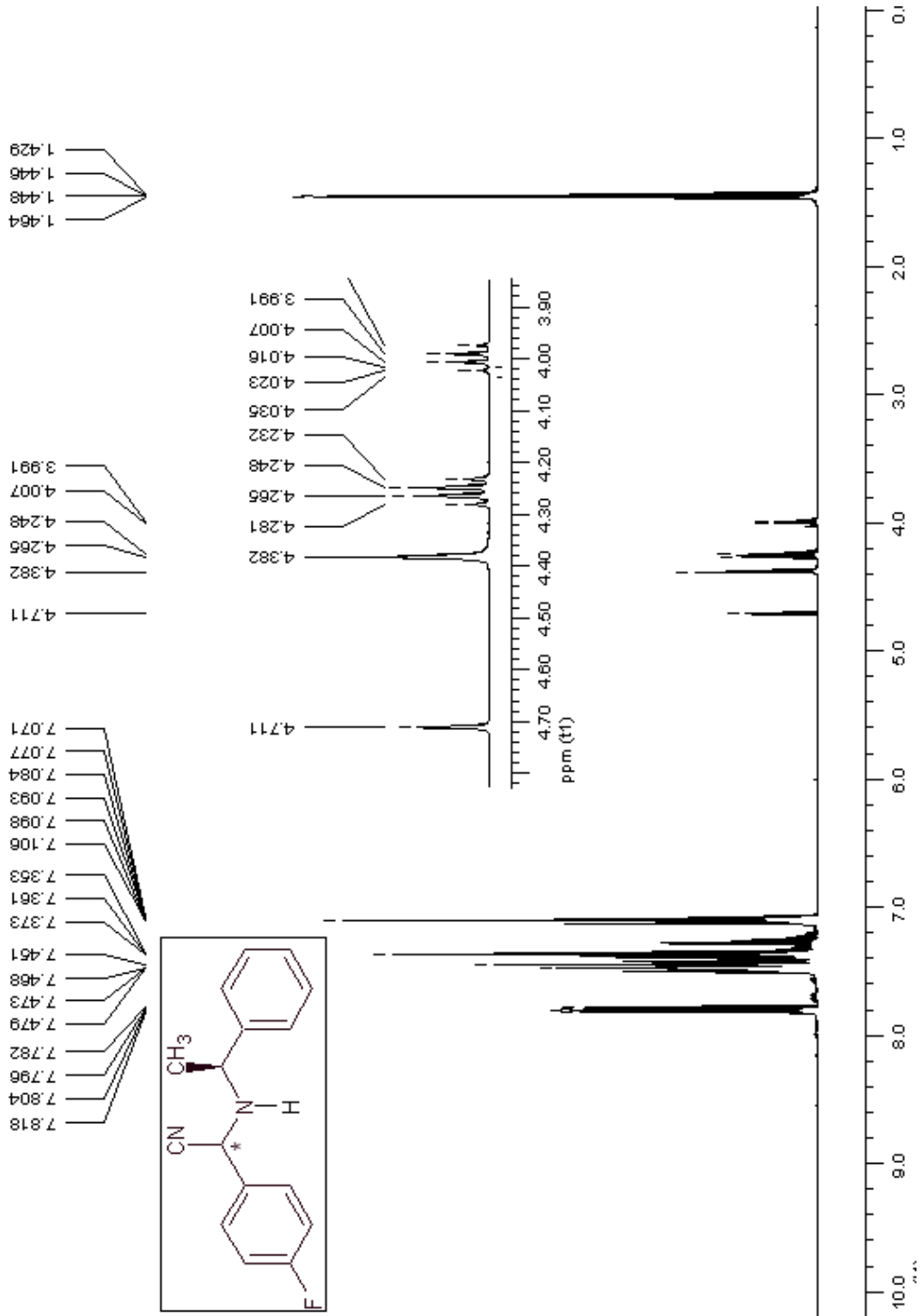
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) :**

**(*S,S*) izomeri:**  $\delta = 1.45$  (d,  $J = 6.64$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.25 (q,  $J = 6.40$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.38 (brs, 1H, CHCN), 7.07-7.12 (m, 2H, ArH), 7.25-7.50 (m, 6H, ArH), 7.78-7.81 (m, 1H, ArH) ppm.

**(*R,S*) izomeri:**  $\delta = 1.43$  (d,  $J = 6.65$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.99 (q,  $J = 6.40$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.71 (brs, 1H, CHCN), 7.07-7.12 (m, 2H, ArH), 7.25-7.50 (m, 6H, ArH), 7.78-7.81 (m, 1H, ArH) ppm.



Şekil 5.14 7a ve 7b'nin FTIR (ATR) spektrumu

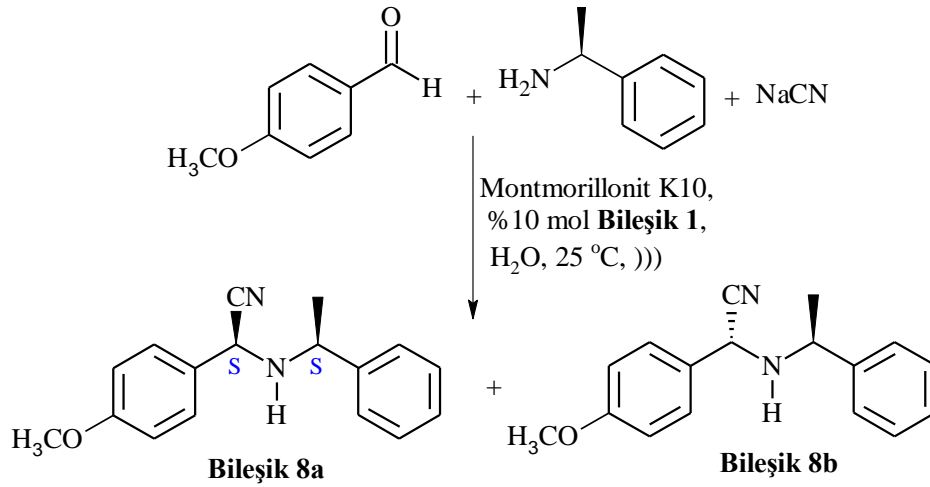


Şekil 5.15 Bileşik 7a ve 7b'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

### 5.5.5 (*S,S*) ve (*R,S*)-2-(4-Metoksifenil)-2-(1-*feniletilamino*)asetonitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 8a, Bileşik 8b, C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O)

4-Metoksibenzaldehyt (0.136 g, 1 mmol) ve (*S*)-(-)- $\alpha$ -feniletilamin genel yöntemde belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. TLC kontrolleri sonucunda reaksiyonun 6 saatte tamamlandığı görüldü. Etil asetat/n-hekzan (2:1) çözücü karışımıyla yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırma sonucunda **Bileşik 8a** ve **Bileşik 8b** diastereomer karışımı (2.4:1) sarı renkli viskoz sıvı şeklinde elde edildi.

Verim % 79,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.32^{\circ}$  (c = 1.48 g/ 100 mL, CHCl<sub>3</sub>)



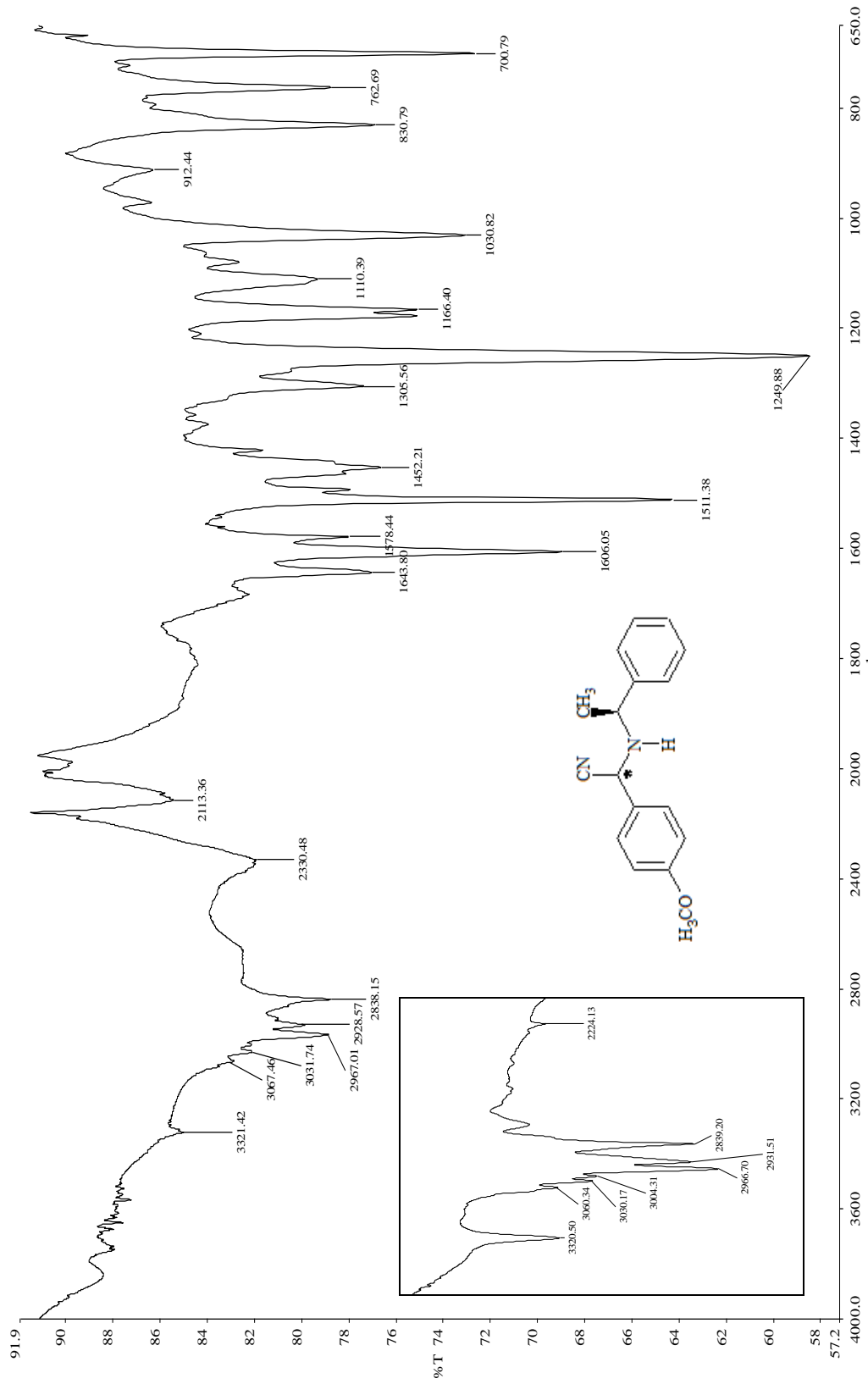
#### 5.5.5.1 Bileşik 8a ve 8b'nin Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (ATR):**  $\nu = 3321$  (N-H gerilimi), 3067, 3031 (aromatik =C-H gerilimleri), 2967, 2928, 2838 (alifatik C-H gerilimleri), 2224 (C $\equiv$ N gerilimi), 1606 (N-H düzlem içi eğilimi), 1511 (aromatik C=C gerilimi), 1452 (alifatik düzlem içi C-H eğilimi) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) :**

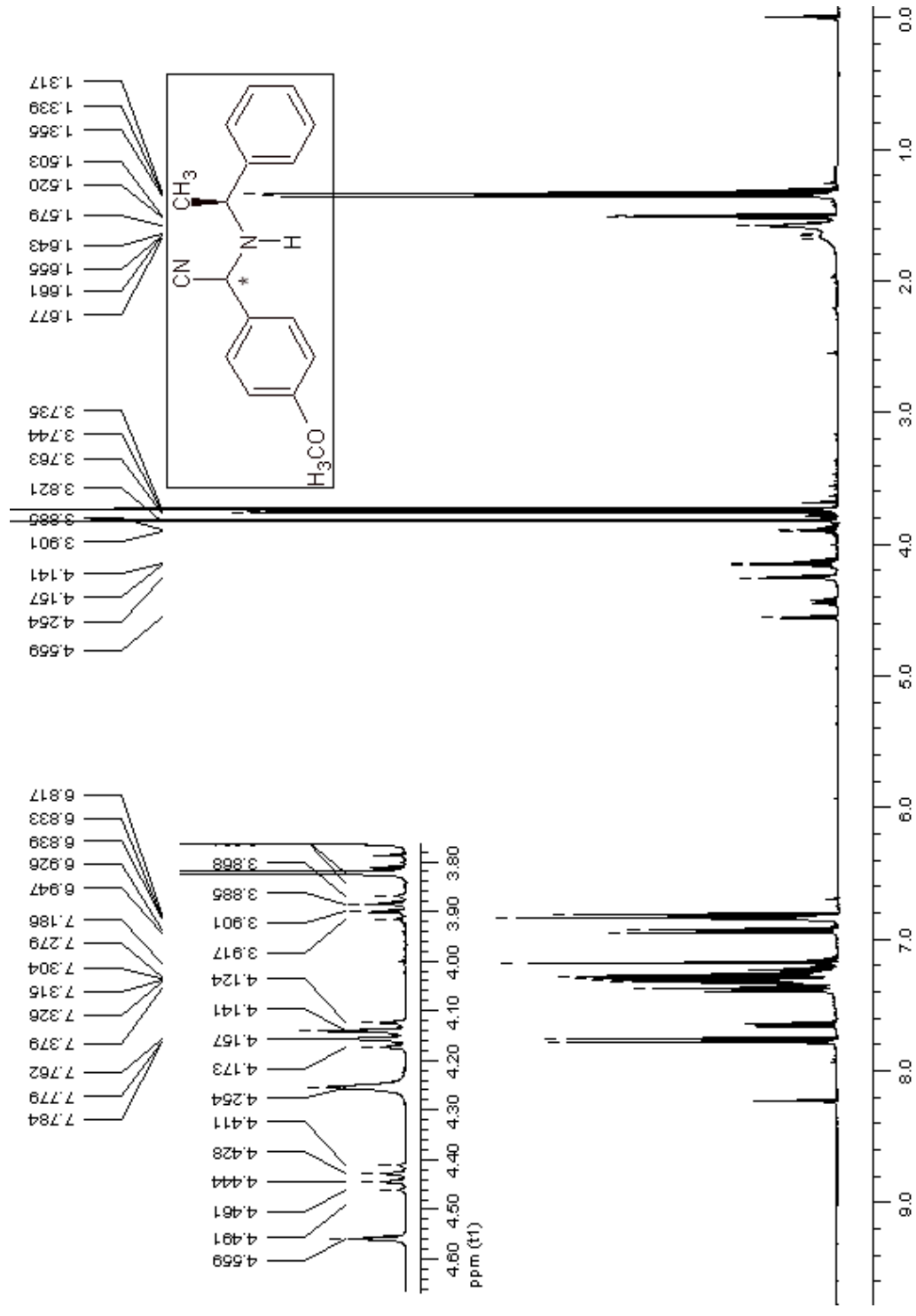
**(*S,S*) izomeri:**  $\delta = 1.35$  (d,  $J = 6.63$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.57 (brs, 1H, NH), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.14 (q,  $J = 6.64$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.25 (s, 1H, CHCN), 6.82-6.85 (m, 2H, ArH), 7.21-7.39 (m, 5H, ArH), 7.75-7.79 (m, 2H, ArH) ppm.

**(*R,S*) izomeri:**  $\delta = 1.32$  (d,  $J = 6.64$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.66 (brs, 1H, NH), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (q,  $J = 6.64$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.56 (s, 1H, CHCN), 6.82-6.85 (m, 2H, ArH), 7.21-7.39 (m, 5H, ArH), 7.75-7.79 (m, 2H, ArH) ppm.



Şekil 5.16 Bileşik 8a ve 8b'nin FTIR (ATR) spektrumu



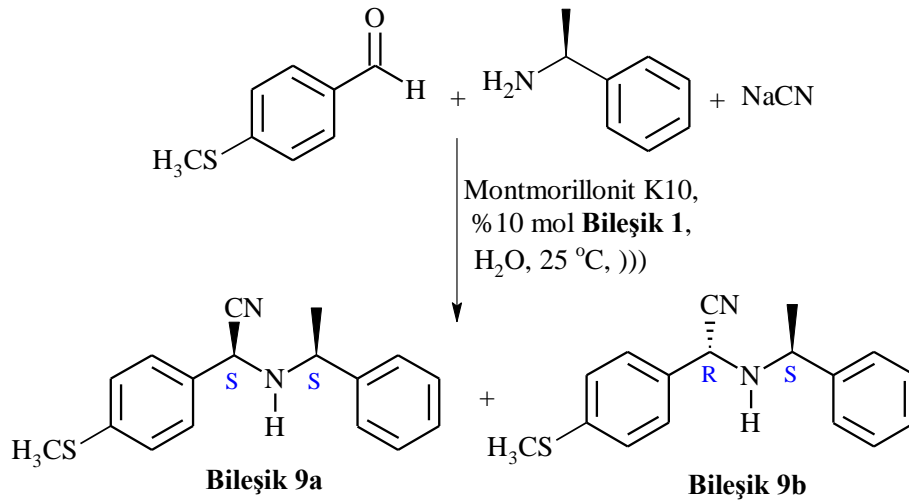


Şekil 5.17 Bileşik 8a ve 8b'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

### 5.5.6 (S,S) ve (R,S)-2-(4-Metiltiyofenil)-2-(1-feniletilamino)asetonitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 9a, Bileşik 9b, C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S)

4-(Metiltiy)benzaldehit (0.152 g, 1 mmol) ve (S)-(-)- $\alpha$ -feniletilamin genel yöntemde belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. TLC kontrolleri sonucunda reaksiyonun 4 saatte tamamlandığı görüldü. Etil asetat/n-hekzan (1:5) çözücü karışımıyla yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırma sonucunda **Bileşik 9a** ve **Bileşik 9b** diastereomer karışımı (3.3:1) açık sarı renkli viskoz sıvı şeklinde elde edildi.

Verim % 85,  $[\alpha]_D^{20} = -52.05^\circ$  (c = 7.3 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>)



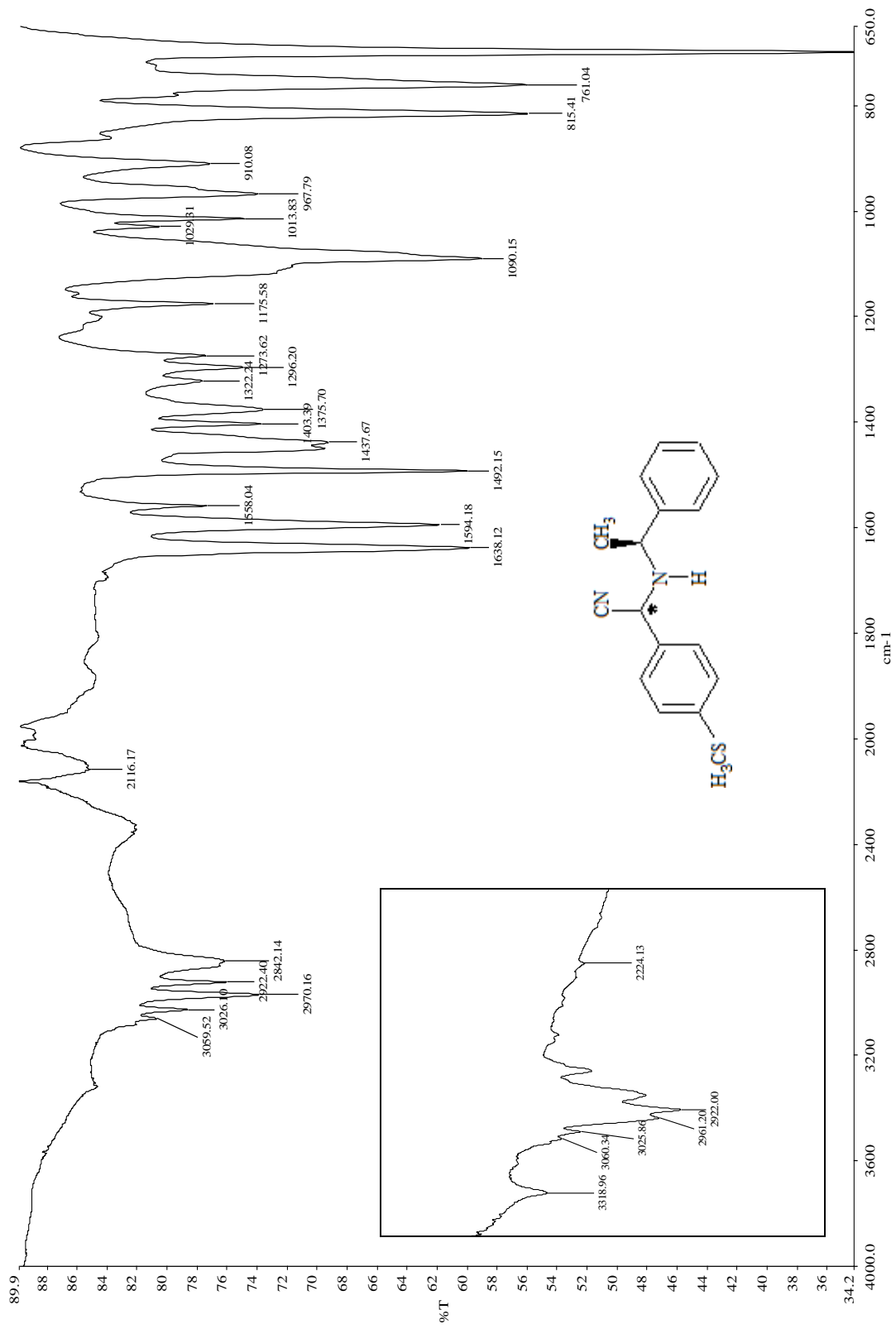
#### 5.5.6.1 Bileşik 9a ve 9b'nin Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (ATR):**  $\nu = 3318$  (N-H gerilimi), 3059, 3026 (aromatik =C-H gerilimleri), 2970, 2922, 2842 (alifatik C-H gerilimleri), 2224 (C $\equiv$ N gerilimi), 1594 (N-H düzlem içi eğilimi), 1492 (aromatik C=C gerilimi), 1437, 1403 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri) cm<sup>-1</sup>.

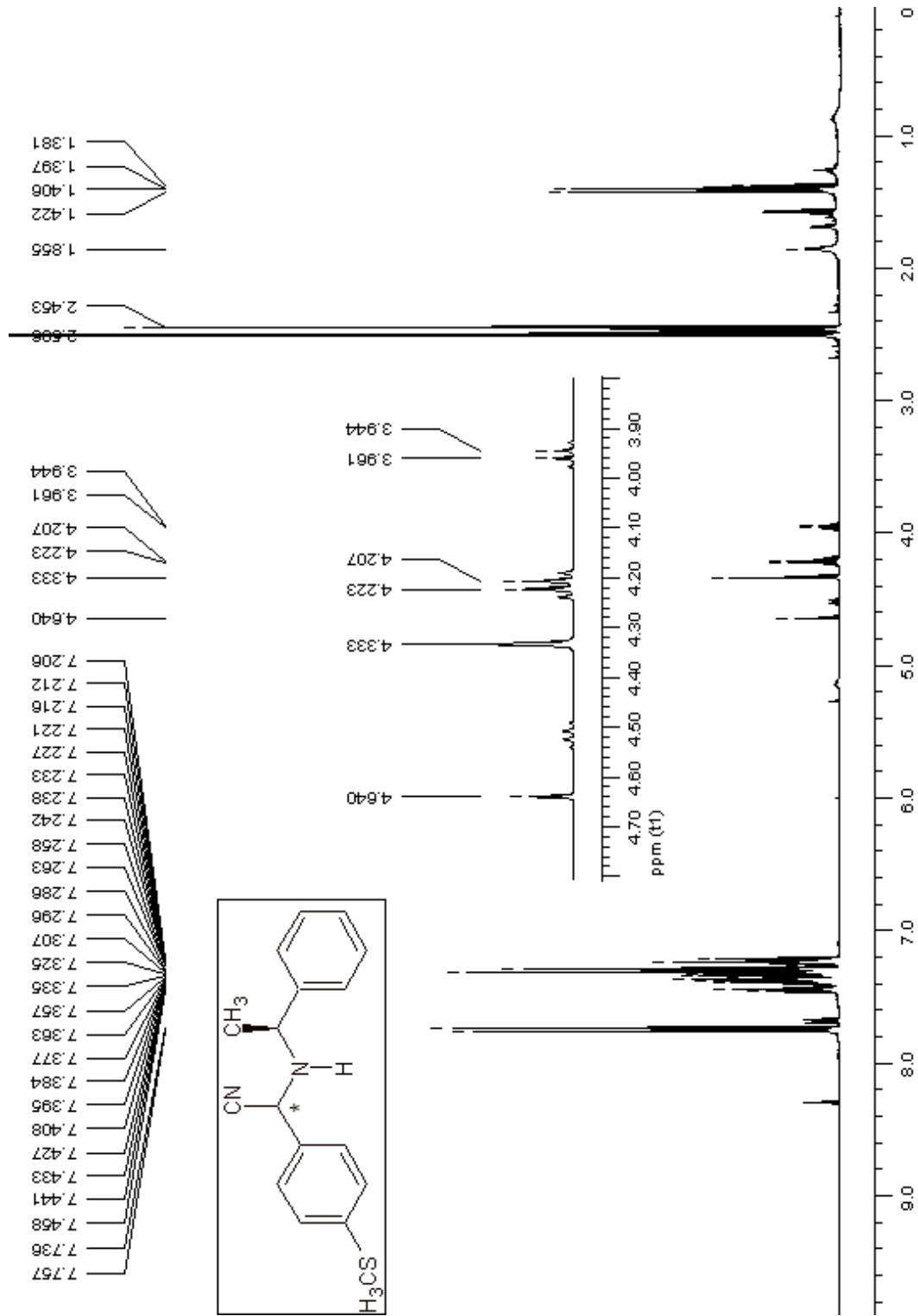
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) :**

**(S,S) izomeri:**  $\delta = 1.41$  (d,  $J = 6.64$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.85 (brs, 1H, NH), 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.21 (q,  $J = 6.64$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.33 (s, 1H, CHCN), 7.20-7.46 (m, 7H, ArH), 7.73-7.76 (m, 2H, ArH) ppm.

**(R,S) izomeri:**  $\delta = 1.38$  (d,  $J = 6.25$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.85 (brs, 1H, NH), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.95 (q,  $J = 6.25$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.64 (s, 1H, CHCN), 7.20-7.46 (m, 7H, ArH), 7.73-7.76 (m, 2H, ArH) ppm.



Şekil 5.18 Bileşik 9a ve 9b'nin FTIR (ATR) spektrumu

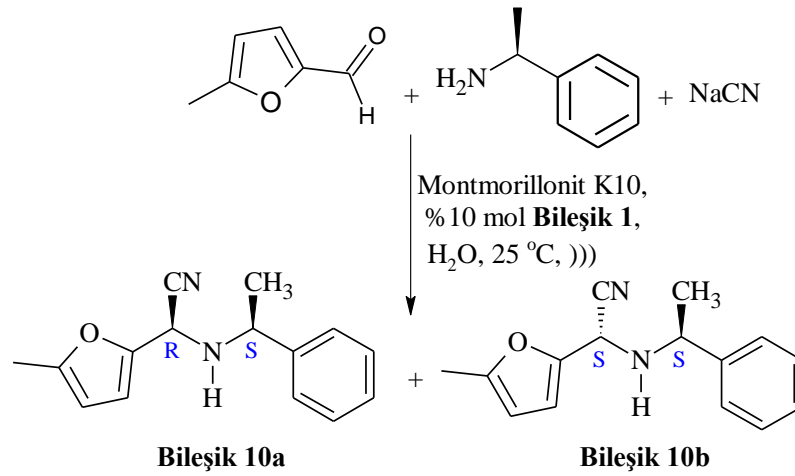


Şekil 5.19 Bileşik 9a ve 9b'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

### 5.5.7 (R,S) ve (S,S)-2-(5-Metilfuran-2-il)-2-(1-feniletilamino)asetonitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 10a, Bileşik 10b, C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O)

5-Metil-2-furfural (0.11 g, 1 mmol) ve (S)-(-)- $\alpha$ -feniletilamin genel yöntemde belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. TLC kontrolleri sonucunda reaksiyonun 4 saatte tamamlandığı görüldü. Etil asetat/n-hekzan (1:15) çözücü karışımıyla yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırma sonucunda **Bileşik 10a** ve **Bileşik 10b** diastereomer karışımı (1.9:1) koyu sarı viskoz sıvı şeklinde elde edildi.

Verim % 84,  $[\alpha]_D^{20} = -14.93^\circ$  (c = 0.67 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>)



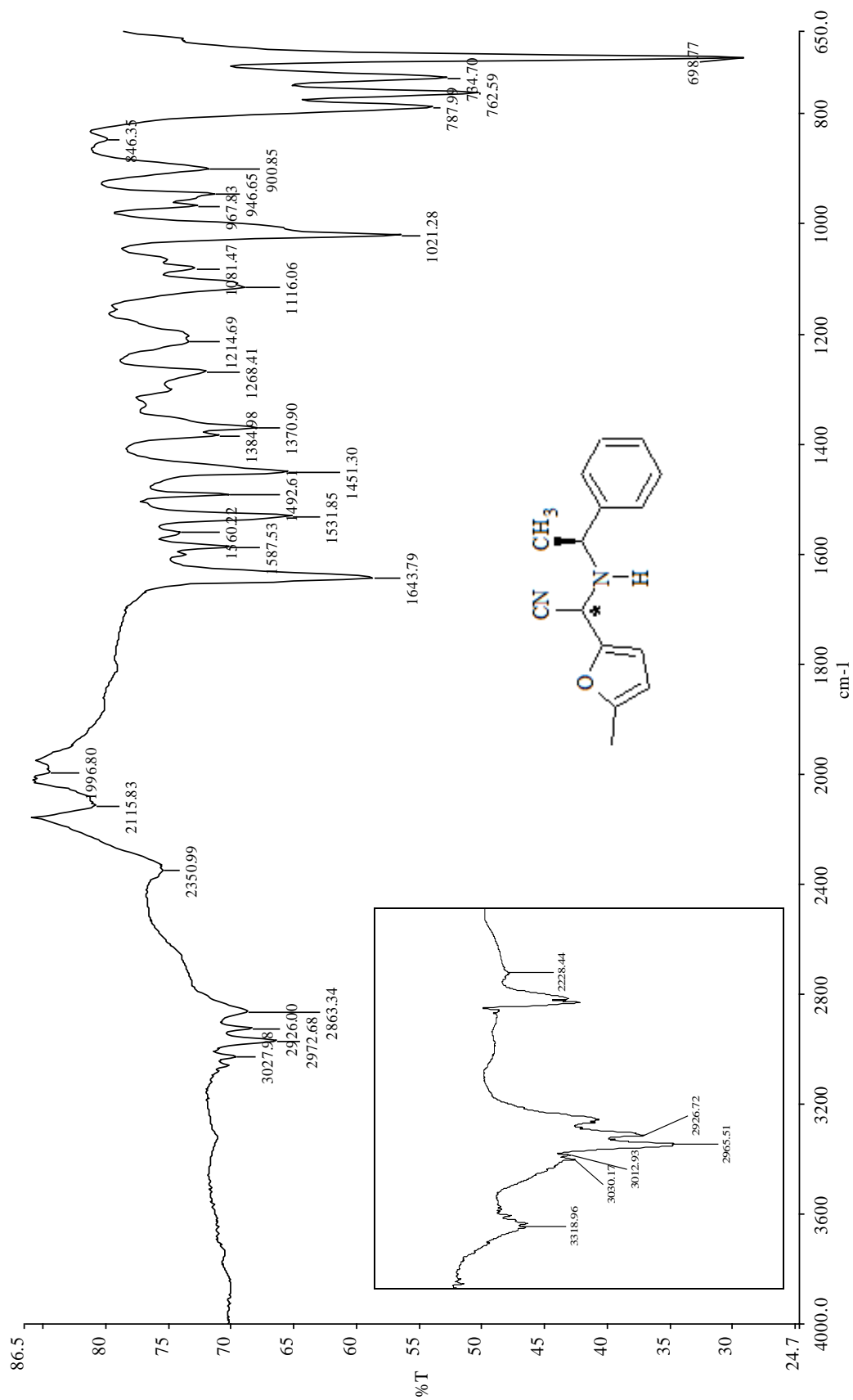
#### 5.5.7.1 Bileşik 10a ve 10b'nin Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (ATR) :**  $\nu = 3318$  ( N-H gerilimi), 3027 (aromatik =C-H gerilimleri), 2972, 2926, 2863 (alifatik C-H gerilimleri), 2228 (C $\equiv$ N gerilimi), 1587 (N-H düzlem içi eğilimi), 1531, 1492 (aromatik C=C gerilimleri), 1451 (alifatik düzlem içi C-H eğilimi) cm<sup>-1</sup>.

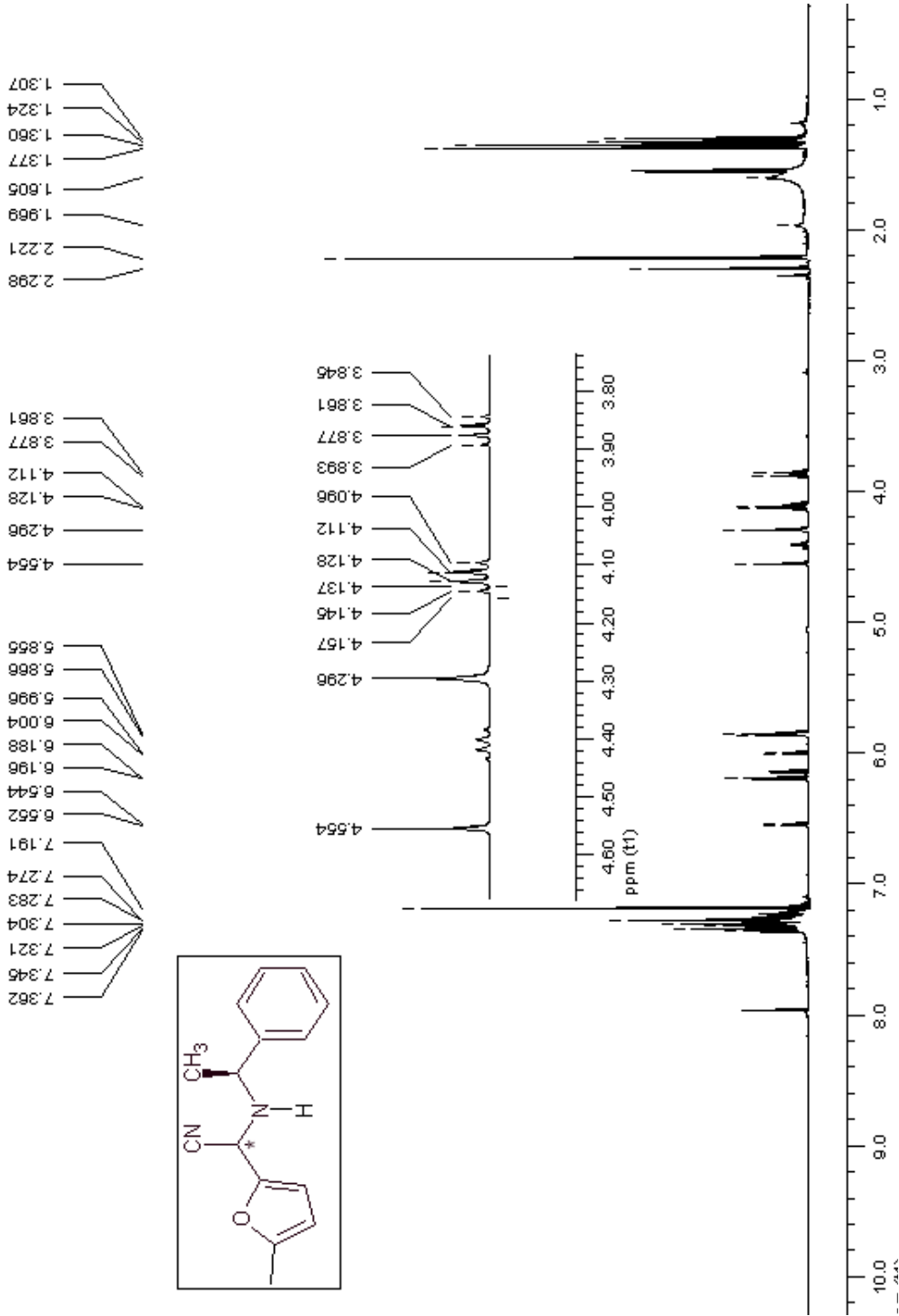
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) :**

**(R,S) izomeri:** 1.36 (d,  $J = 6.64$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.60, (brs, 1H, NH), 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.11 (q,  $J = 6.64$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.29 (brs, 1H, CHCN), 5.84-5.86 (m, 1H, HetarilH), 6.19 (d,  $J = 3.12$  Hz, 1H, HetarilH), 7.14-7.34 (m, 5H, ArH) ppm.

**(S,S) izomeri:** 1.31 (d,  $J = 6.64$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.97 (brs, 1H, NH), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.86 (q,  $J = 6.64$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.55 (brs, 1H, CHCN), 5.99-6.00 (m, 1H, HetarilH), 6.54 (d,  $J = 3.52$  Hz, 1H, HetarilH), 7.14-7.34 (m, 5H, ArH) ppm.



Şekil 5.20 Bileşik 10a ve 10b'nin FTIR (ATR) spektrumu

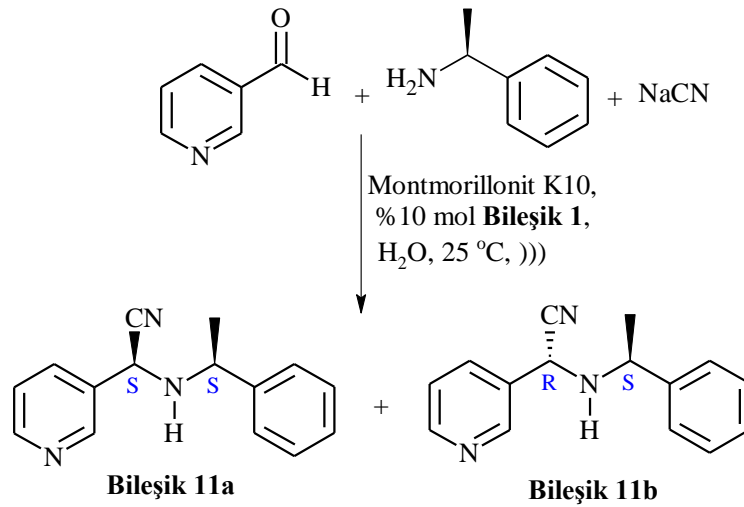


Şekil 5.21 Bileşik 10a ve 10b'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

### 5.5.8 (*S,S*) ve (*R,S*)-2-(1-Feniletilamino)-2-(piridin-3-il)asetonitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 11a, Bileşik 11b, C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>)

3-Piridinkarbaldehit (0.107 g, 1 mmol) ve (*S*)-(-)- $\alpha$ -feniletilamin genel yöntemde belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. TLC kontrolleri sonucunda reaksiyonun 3 saatte tamamlandığı görüldü. Etil asetat/n-hekzan (1:1) çözücü karışımıyla yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırma sonucunda **Bileşik 11a** ve **Bileşik 11b** diastereomer karışımı (3.1:1) sarı renkli viskoz sıvı şeklinde elde edildi.

Verim % 79,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52.05^{\circ}$  (c = 7.3 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>)



#### 5.5.8.1 Bileşik 11a ve 11b'nin Spektroskopik Analiz Verileri

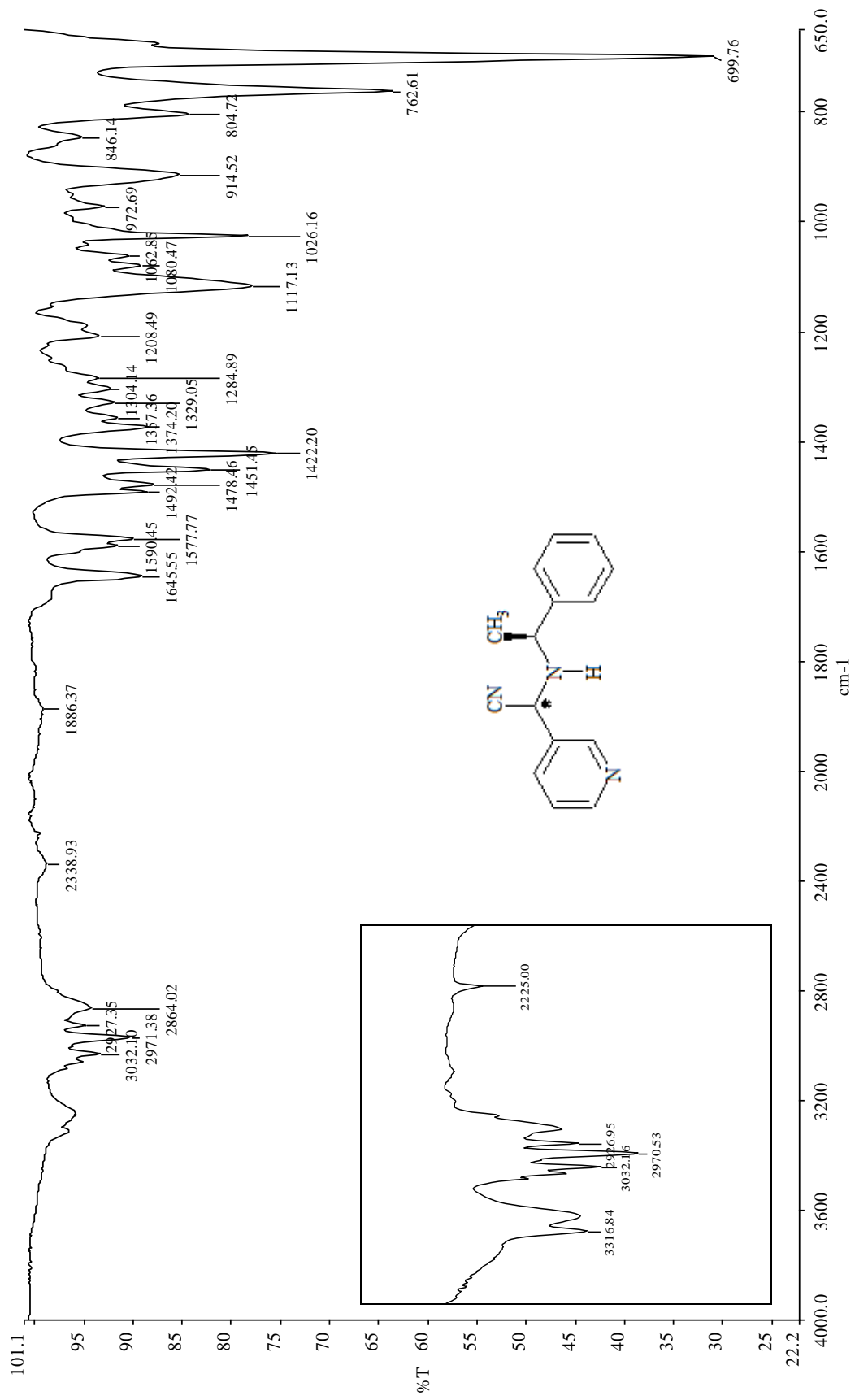
**FTIR (ATR):**  $\nu = 3316$  (N-H gerilimi), 3032 (aromatik =C-H gerilimi), 2970, 2926 (alifatik C-H gerilimleri), 2225 (C $\equiv$ N gerilimi), 1590 (N-H düzlem içi eğilimi), 1492, 1478 (aromatik C=C gerilimleri), 1451, 1422 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) :**

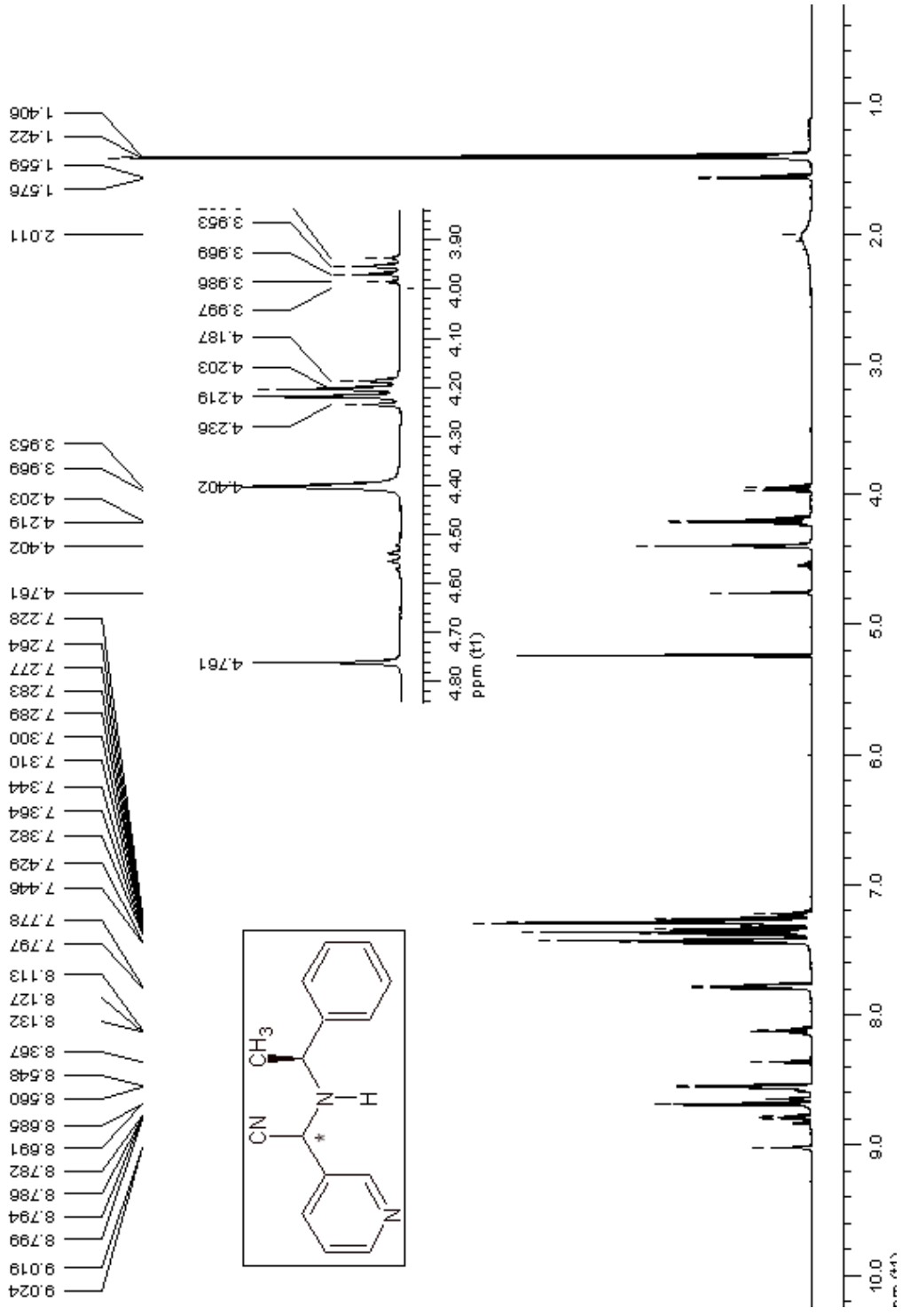
**(*S,S*) izomeri:**  $\delta = 1.41$  (d,  $J = 6.25$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.10 (brs, 1H, NH), 4.21 (q,  $J = 6.25$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.40 (brs, 1H, CHCN), 7.25-7.45 (m, 5H, ArH), 7.78 (m, 1H, HetarilH), 8.55 (dd,  $J = 4.68, 1.56$  Hz, 1H, HetarilH), 8.68 (d,  $J = 2.34$  Hz, 1H, HetarilH), 9.02 (d,  $J = 1.56$  Hz, 1H, HetarilH) ppm.

**(*R,S*) izomeri:**  $\delta = 1.56$  (d,  $J = 6.64$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.10 (brs, 1H, NH), 3.96 (q,  $J = 6.64$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.76 (brs, 1H, CHCN), 7.25-7.45 (m, 5H, ArH), 8.21 (m, 1H, HetarilH), 8.64 (d,  $J = 2.34$  Hz, 1H, HetarilH), 8.79 (dd,  $J = 4.69, 1.56$  Hz, 1H, HetarilH), 8.83 (d,  $J = 1.56$  Hz, 1H, HetarilH) ppm.





Şekil 5.22 Bileşik 11a ve 11b'nin FTIR (ATR) spektrumu

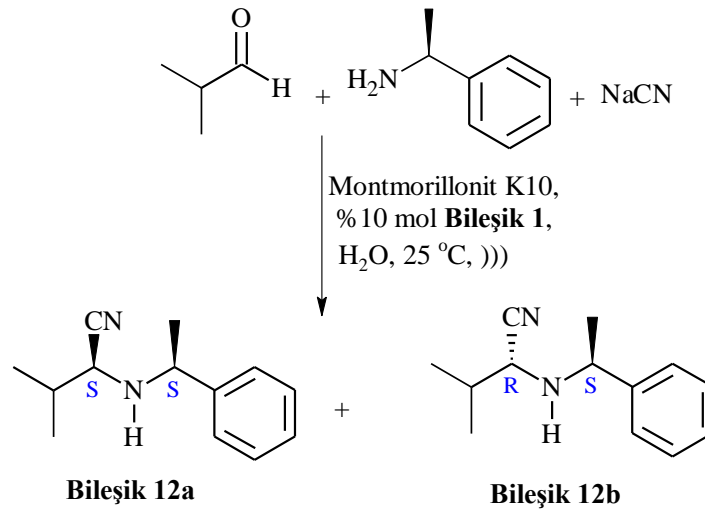


Şekil 5.23 Bileşik 11a ve 11b'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

### 5.5.9 (*S,S*) ve (*R,S*)-3-Metil-2-(1-feniletilamino)butironitril Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 12a, Bileşik 12b, C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>)

İzobutiraldehit (0.072 g, 1 mmol) ve (*S*)-(-)- $\alpha$ -feniletilamin genel yöntemde belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu. TLC kontrolleri sonucunda reaksiyonun 2.5 saatte tamamlandığı görüldü. Etil asetat/n-hekzan (1:15) çözücü karışımıyla yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırma sonucunda **Bileşik 12a** ve **Bileşik 12b** diastereomer karışımı (1.8:1) renksiz viskoz sıvı şeklinde elde edildi.

Verim % 90,  $[\alpha]_D^{20} = -63.04^\circ$  (c = 4.6 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>)



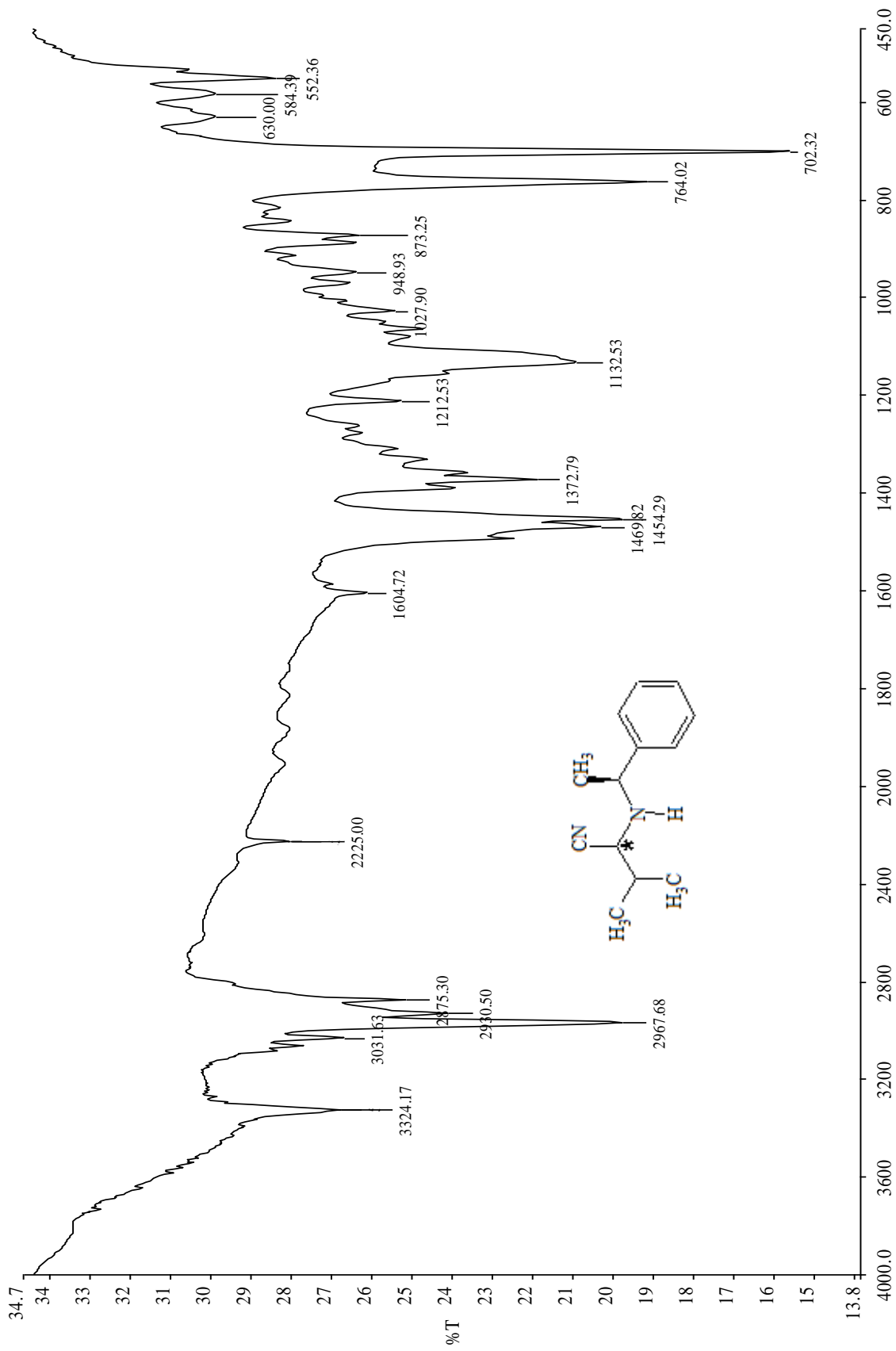
#### 5.5.9.1 Bileşik 12a ve 12b'nin Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (ATR):**  $\nu = 3324$  ( N-H gerilimi), 3031 (aromatik =C-H gerilimi), 2967, 2930, 2875 (alifatik C-H gerilimleri), 2225 (C $\equiv$ N gerilimi), 1604 (N-H düzlem içi eğilimi), 1469 (aromatik C=C gerilimi), 1454, 1372 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri) cm<sup>-1</sup>.

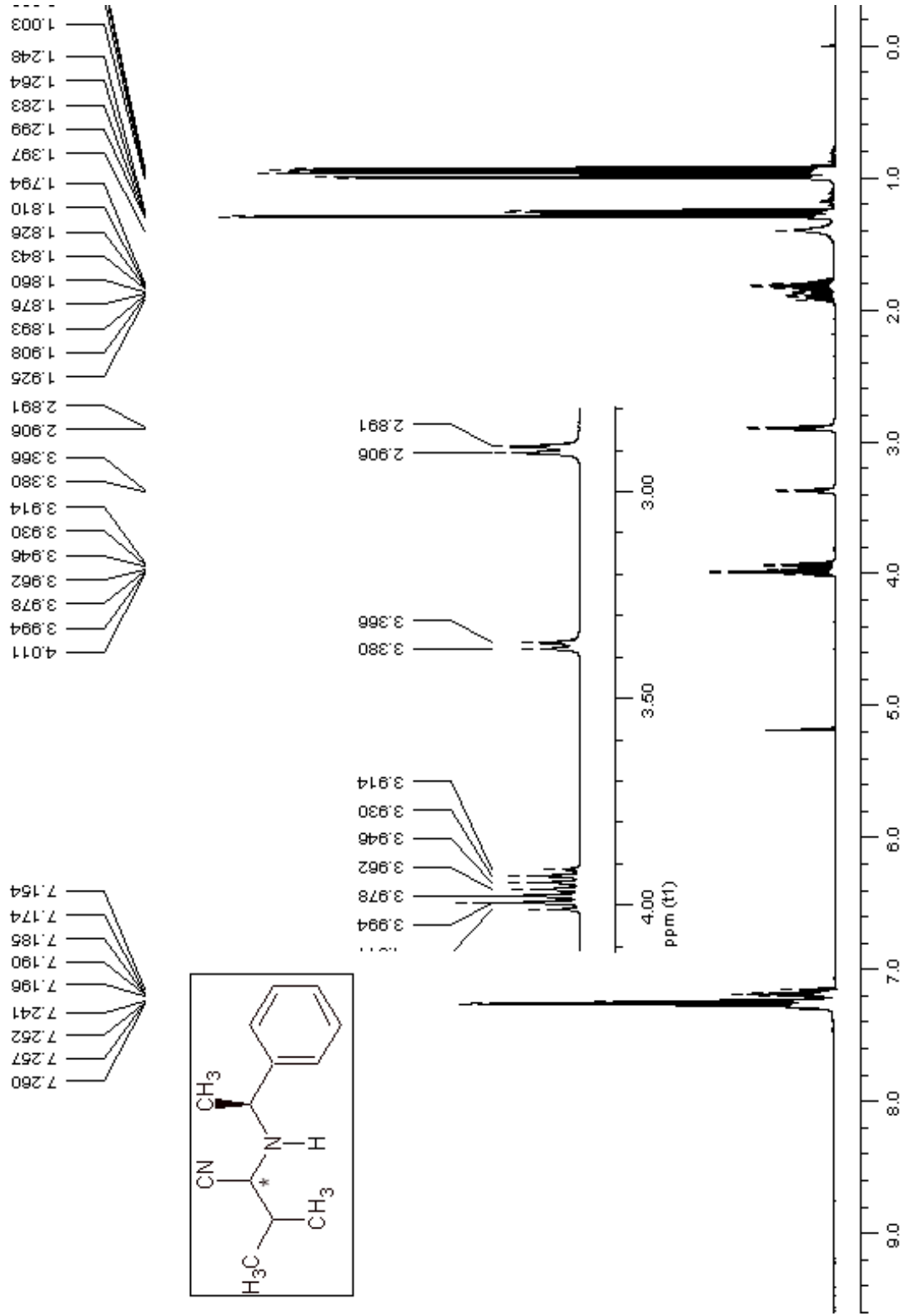
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) :**

**(*S,S*) izomeri :**  $\delta = 0.93$  (d,  $J = 6.80$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.96 (d,  $J = 6.80$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.29 (d,  $J = 6.80$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (brs, 1H, NH), 1.77-1.86 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.89 (d,  $J = 6.00$  Hz, 1H, CHCN), 3.98 (q,  $J = 6.40$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 7.15-7.25 (m, 5H, ArH) ppm.

**(*R,S*) izomeri:**  $\delta = 0.99$  (d,  $J = 6.80$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.26 (d,  $J = 6.80$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (brs, 1H, NH), 1.86-1.92 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.37 (d,  $J = 6.00$  Hz, 1H, CHCN), 3.94 (q,  $J = 6.40$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 7.15-7.25 (m, 5H, ArH) ppm.



Şekil 5.24 Bileşik 12a ve 12b'nin FTIR (ATR) spektrumu



Şekil 5.25 Bileşik 12a ve 12b'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

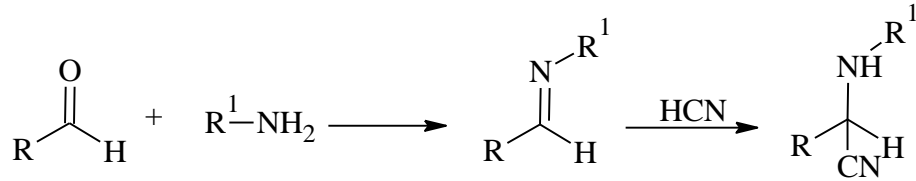
### SONUÇ VE ÖNERİLER

Organik sentez, farmasötikler, bitki koruyucu ilaçlar, boyalar, fotografik kimyasallar, monomerler gibi pratikte önemli uygulamaları olan kimyasal ürünlerin üretimi için temel bir yol oluşturmaktadır. Başlangıç maddelerinin istenen ürünlere dönüşümü ek reaktifler, katalizörler, çözücüler gibi yardımcıların kullanıldığı bir dizi kimyasal işlemlerin uygulanmasını gerektirmektedir. Dönüşümlerin kantitatif ve seçici olmamaları ve kullanılan bu yardımcı maddeler nedeniyle istenen ürünlerin yanı sıra atık olarak değerlendirilen istenmeyen yan ürünlerin oluşumu çevre sorunlarını da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle organik reaksiyonların çevre dostu ve etkin bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için her geçen gün yeni yöntemlerin geliştirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Organik reaksiyonlarda sık sık karşılaşılan sorunlardan biri de organik çözücüde çözünen substratın suda çözünen iyonik reaktiflerle olan reaksiyonunda yaşanmaktadır. Fazların ara yüzeyinde meydana gelen bu reaksiyonlar oldukça yavaş ve düşük verimlerle yürümektedir. Bu sorunun çözülebilmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmişse de en etkin yöntem faz transfer katalizörlerinin kullanımıdır. Faz transfer katalizörleri; organik çözücülerin, pahalı ve tehlikeli reaktiflerin kullanımının azaltılması, yüksek seçicilik ve reaktivite, yüksek verim, ılımlı reaksiyon koşulları, işlem kolaylığı gibi pek çok avantajı da beraberinde getirmektedir [2].

Yapılan literatür çalışmalarında, çok çeşitli -onyum tuzlarının faz transfer katalizörü olarak pek çok reaksiyonda etkin bir şekilde kullanıldığı görülmüştür. İki katyonik merkez içeren -onyum tuzlarının daha etkili olup olmayacağı düşüncesiyle yapılan araştırmalarda dikatyonik yapıdaki faz transfer katalizörlerinin kullanımına ilişkin literatürde az sayıda çalışmaya rastlanmıştır [5], [6], [7]. Daha önce çalışma grubumuz

tarafından uzun alifatik zincir içeren dikatyonik yapıdaki amonyum tuzları aldol kondenzasyonu ve Michael reaksiyonunda başarılı bir şekilde kullanılmıştır [8], [9]. Bu tez çalışmasında da dikatyonik -onyum tuzlarının  $\alpha$ -aminonitrillerin sentezindeki etkinliğinin incelenmesi planlanmıştır.

$\alpha$ -Aminonitriller, yararlı açıl anyon ve iminyum iyonu ekivalenti olmalarının yanı sıra  $\alpha$ -amino asitler, 1,2-diaminler ile imidazoller, piroller, kinolonlar, pirazinonlar gibi azot içeren çeşitli heterohalkalı bileşikler ve çeşitli biyolojik aktif bileşikler için yararlı başlangıç maddeleri olan bifonksiyonel bileşiklerdir. Strecker'in ilk raporundan günümüze kadar orijinal yöntemin etkinliğini arttırmak için pek çok modifikasyon yapılmıştır [10-20]. Genel olarak  $\alpha$ -aminonitriller, bir aldehit ile bir aminin Lewis asit katalizörlüğündeki kondenzasyonundan oluşan imine siyanür iyonunun nükleofilik katılması ile elde edilirler. Lewis asit katalizörü olarak çeşitli asitler, metal bileşikleri ve silika destekli heteropoliasitler, selüloz sülfürik asit gibi katı asitler kullanılmıştır [21], [22].



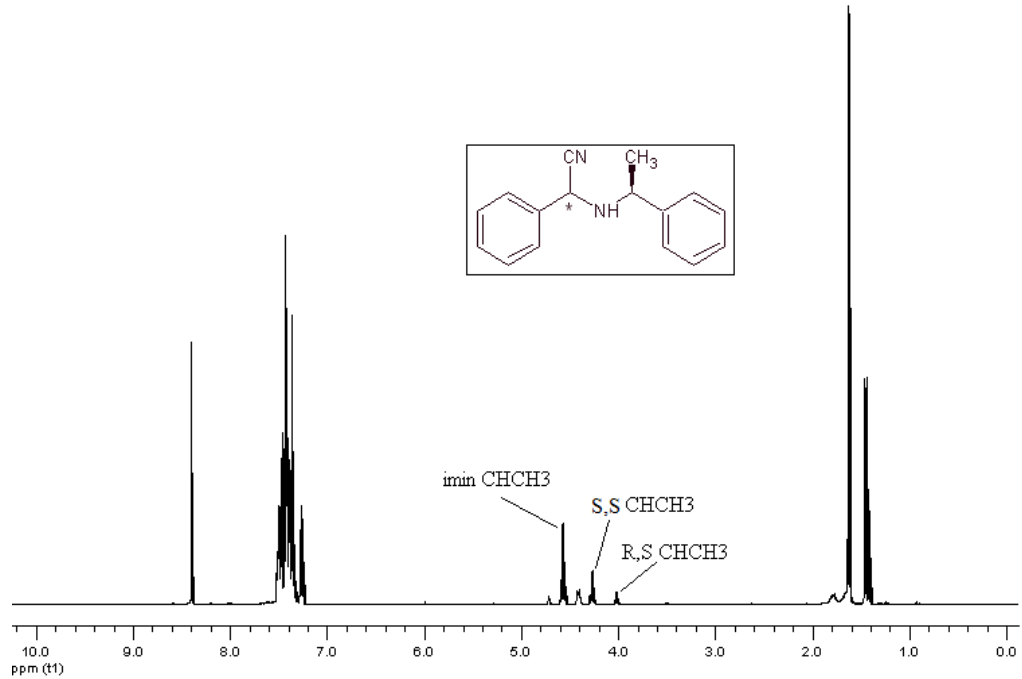
Killer, doğal ve iyon değiştirilmiş formlarıyla hem Lewis hem de Bronsted asit özellikleri göstermektedirler. Bronsted ve Lewis asitleriyle katalizlenen pek çok organik reaksiyon killerle çok etkin bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Asidik özellik gösteren killerin klasik asitlere göre birçok avantajı bulunmaktadır; bunlar güçlü asitlikleri, ucuz olmaları, ılımlı reaksiyon koşulları, yüksek verim ve seçicilik, çalışma kolaylığı ve korozif olmayan özellikleridir [86], [87]. Bu özelliklerin yanı sıra kolay ayrılabilir ve yeniden kullanılabilir olmaları sentetik işlemin ekonomik olmasının yanı sıra çevre dostu olmasına da olanak sağlamaktadır. Montmorillonit killer pek çok organik sentezde başarıyla kullanılmasına rağmen [88], literatürde killerin  $\alpha$ -aminonitrillerin sentezinde kullanımına ilişkin sadece bir çalışmaya rastlanmıştır [73]. Bu çalışmada Montmorillonit KSF diklorometan çözücüsü içinde Strecker sentezini katalizlemek amacıyla kullanılmıştır. Teknolojideki gelişmelerin çevre sorunlarını da beraberinde getirmesiyle birlikte, çevre dostu yöntemlerin organik sentezlerde uygulanmasının





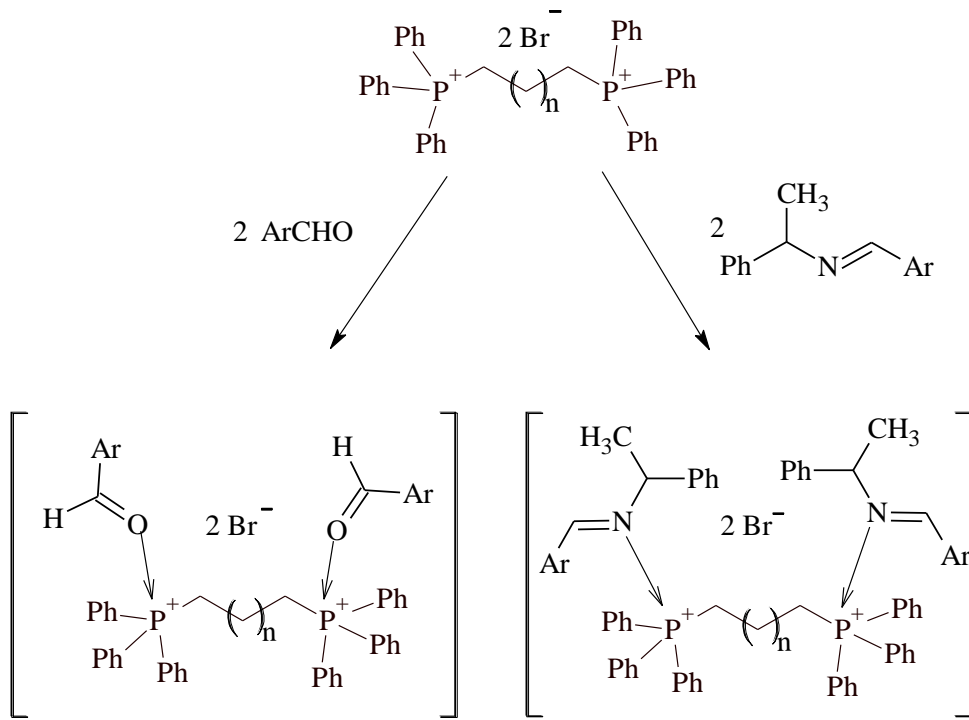
gerçekleştirilmiştir. Öncelikle uygun kilin saptanması amacıyla faz transfer katalizörü kullanmadan Bentonit ve Montmorillonit K10 ile reaksiyon denenmiştir. Yapılan denemelerde  $\alpha$ -aminonitril oluşumu gözlenmiş, Montmorillonit K10 (% 60) ile verimin bentonitten (% 52) daha yüksek olduğu ve reaksiyon süresinin 18-22 saat arasında değiştiği gözlenmiştir.

Ultrasonik dalgaların reaksiyonların gerçekleştirilmesinde kullanımı son yıllarda oldukça yaygınlaşmıştır. Kavitasyon baloncuklarının çökmesi sonucu açığa çıkan termal etki, geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında pek çok reaksiyon için yüksek verim, kısa reaksiyon süreleri, ılımlı reaksiyon koşulları gibi avantajlar sağlamaktadır [45], [93], [94]. Bu termal etkinin yanı sıra özellikle heterojen sistemlerde daha etkin olan mekanik karıştırma etkisi de reaksiyonların ilerleyişi için önemlidir. İncelenen reaksiyonlara bu etkilerin bir katkısı olup olmayacağı belirlenmesi için reaksiyonların ultrason etkisi altında gerçekleştirilmesine çalışılmıştır. Yine faz transfer katalizörü kullanmadan kil varlığında yapılan çalışmalar sonucunda reaksiyon süresinin 2 saate düştüğü ancak reaksiyon sırasında ara ürün olarak oluşan iminin büyük bir kısmının reaksiyona girmediği görülmüştür. Elde edilen ham ürüne ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda bu durum açıkça görülmektedir (Şekil 6.1).



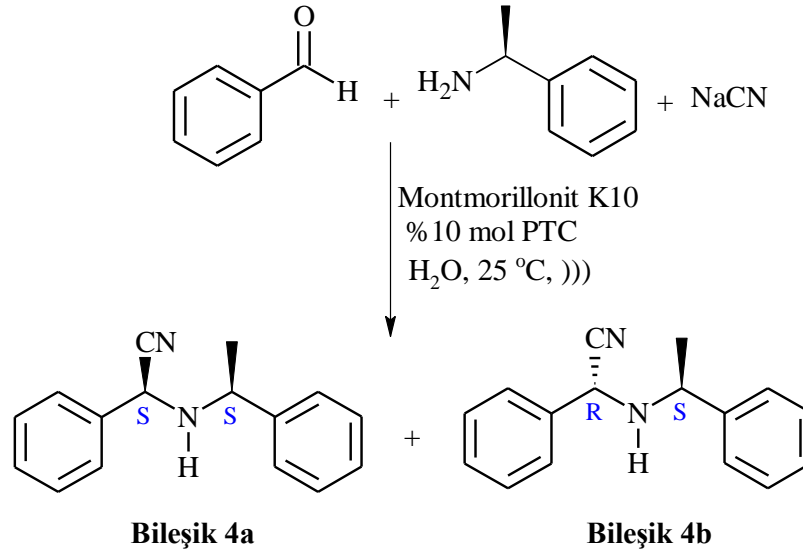
Şekil 6.1 Bileşik 4a ve 4b için PTC'siz ortamda kil ve US etkisi altında elde edilen ham ürünün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

Bundan sonraki aşamada belirlenen bu koşullarda dikatyonik tuzların faz transfer katalizörü olarak etkinlikleri incelenmiştir. Sentezlenen dikatyonik yapıdaki tuzların yanı sıra karşılaştırma amacıyla monokatyonik yapıdaki benziltriethylamonyum bromür (BTEAB) kullanılmıştır. Yapılan denemeler sonucunda oluşan iminin büyük bir kısmının reaksiyonda tükendiği görülmüştür. Çizelge 6.1'den de görüleceği gibi en iyi verimler fosfonyum tuzları ile elde edilmiştir. Bunun nedeni, fosfonyum tuzunun organik fazdaki çözünürlüğünün daha iyi olmasının yanı sıra fosfor atomunun aldehidin oksijen atomu ve iminin azot atomu ile oluşturacağı  $\pi$ -kompleksine (Şekil 6.2) benzer etkileşimin imini ve aldehidi katılmaya karşı aktifleştirmesi olarak açıklanabilir [95]. Fosfonyum tuzlarının aktivitelerinin birbirine yakın olması nedeniyle daha ucuz başlangıç maddesi olan 1,6-dibromoheksandan yola çıkılarak elde edilen **Bileşik 1**, belirlenen optimum koşullarda çeşitli aldehitlerden başlanarak  $\alpha$ -aminonitrillerin elde edilmesinde faz transfer katalizörü olarak kullanılmıştır.



Şekil 6.2 Fosfonyum tuzunun aldehit ve iminle oluşturduğu kompleksin yapısı

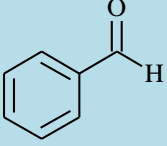
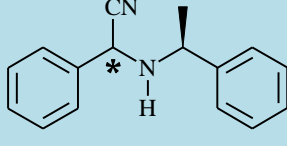
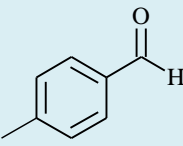
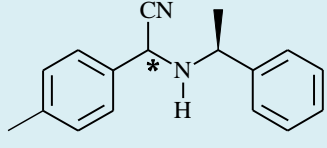
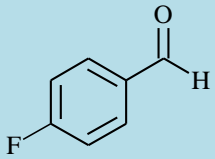
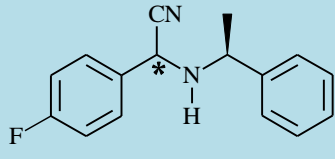
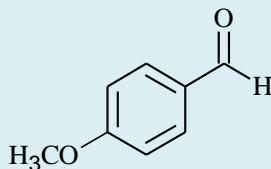
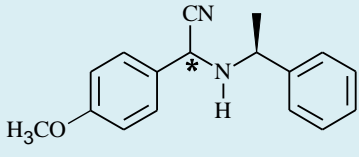
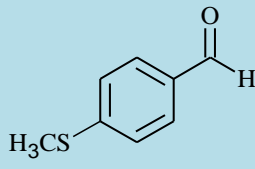
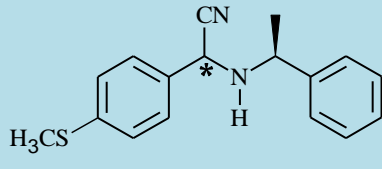
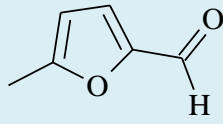
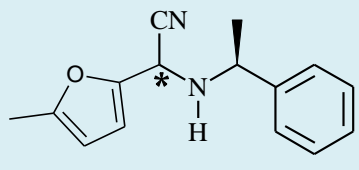
Çizelge 6.1 Faz transfer katalizörlerinin etkilerinin karşılaştırılması



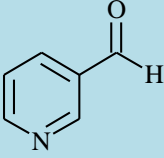
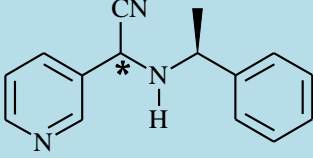
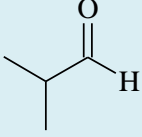
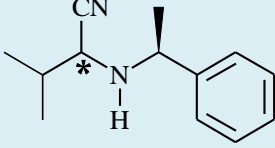
PTC	Verim (%)	d.r. (4b:4a)
-	60	1:2.6
BTEAB	65	1:2.6
Bileşik 1	85	1:2.6
Bileşik 2	84	1:2.7
Bileşik 3	76	1:2.6

Belirlenen optimum koşulları kullanarak çeşitli aldehitlerin (*S*)-(-)- $\alpha$ -feniletilamin ve sodyum siyanür ile olan tek kap üç bileşenli reaksiyonu iyi verimler, kısa reaksiyon süreleri ve orta derecede stereoseçicilikle gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bileşiklerin verimleri ve diastereomerik oranları Çizelge 6.2’de verilmiştir.

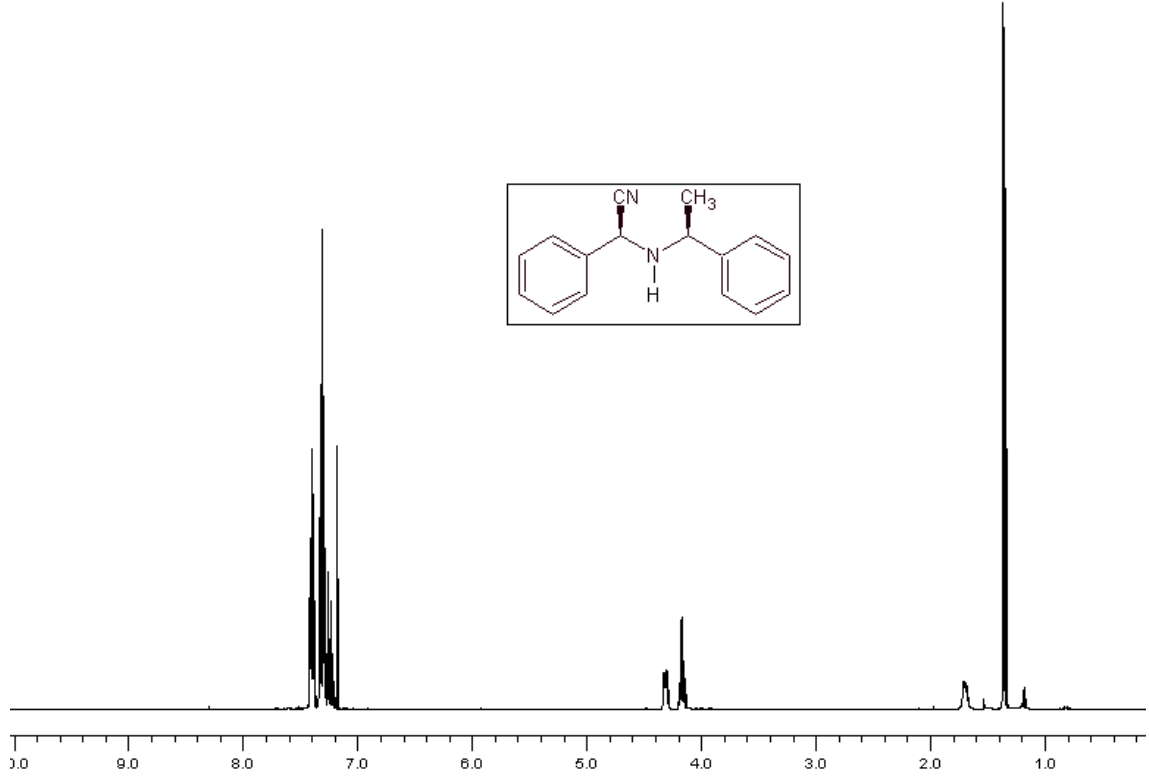
Çizelge 6.2 (S)-(-)- $\alpha$ -Feniletilamin ile sentezlenen  $\alpha$ -aminonitriller

Aldehit	Ürün	Reaksiyon Süresi (s)	Verim (%)	d.r. (b:a)
	 <b>4a-4b</b> [96]	2	85	1:2.6
	 <b>6a-6b</b> [97]	4	87	1:3.4
	 <b>7a-7b</b> [98]	4	79	1:2.4
	 <b>8a-8b</b> [97]	6	79	1:2.4
	 <b>9a-9b</b> [99]	4	85	1:3.3
	 <b>10a-10b</b> [100]	4	84	1:1.9

Çizelge 6.2'nin devamı

		3	79	1:3.1
<b>11a-11b</b> [100]				
		2.5	90	1:1.8
<b>12a-12b</b> [98]				

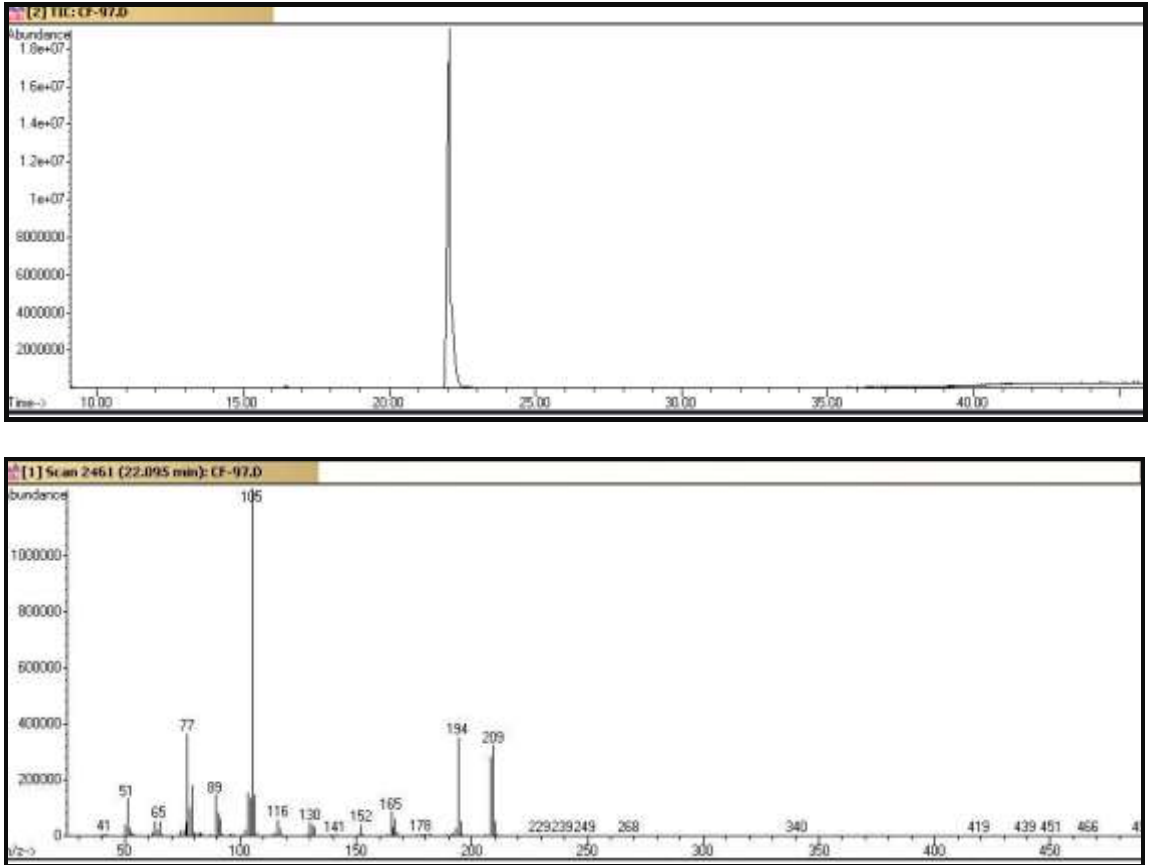
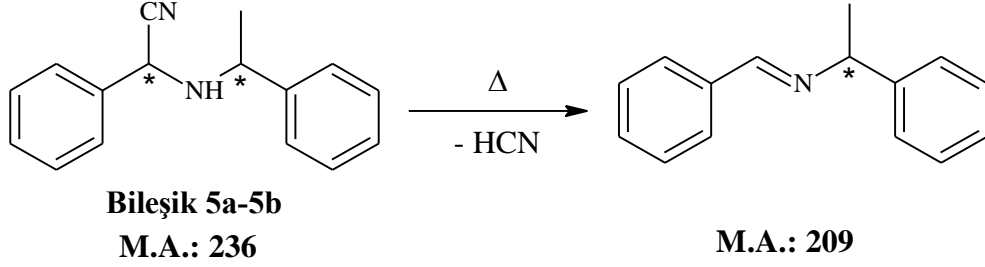
Ürünlerin kil ve fosfonyum tuzundan ayırımı, reaksiyon karışımından dietil eter ile ekstraksiyon yapılarak basit bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin çoğunda diastereomerler ile araürün olan iminlerin R<sub>f</sub> değerleri birbirine çok yakındır. Özellikle ürünlerdeki diastereomerik oranın kesin olarak belirlenebilmesi için bu izomerlerin birbirinden ayrılmasına çalışılmamıştır. Ancak daha sonra denenecek uygun çözücü karışımları ile bu izomerlerin birbirinden ayrılması mümkün olabilecektir. Bu aşamada sadece ortamda olabilecek az miktardaki diğer safsızlıklardan ayırım için hızlı bir kolon kromatografisi çalışması yapılmıştır. Yalnızca **Bileşik 4**'ün (*S,S*)-izomeri saf olarak izole edilmiş ve <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil 6.3'de verilmiştir. Bileşiklerdeki diastereomer oranı <sup>1</sup>H NMR spektrumunda –CN grubuna bağlı –CH protonlarına ait piklerin integral oranlarından belirlenmiştir. <sup>1</sup>H NMR spektrumunda karışım olarak gözlenen piklerden hangisinin hangi izomere ait olduğu literatür verilere dayanarak kolaylıkla belirlenmiştir [96], [100]. Buna göre (*S,S*)- ve (*R,R*)-izomerlerinin CHCH<sub>3</sub> protonuna ait pikler birer kuartet olarak aşağı alanda, (*R,S*)- ve (*S,R*)-izomerlerine ait pikler ise yukarı alanda yer almaktadır. Bunun yanı sıra (*S,S*)- ve (*R,R*)-izomerlerinin CHCN protonuna ait pikler yukarı alanda, (*R,S*)- ve (*S,R*)-izomerlerine ait pikler ise aşağı alanda yer almaktadır.



Şekil 6.3 (S,S)-Bileşik 4'ün <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Elde edilen tüm bileşiklerin yapıları IR ve <sup>1</sup>H NMR spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Bileşiklerin infrared spektrumları incelendiğinde N-H grubuna ait pikler 3316-3324 cm<sup>-1</sup> de, -CN grubuna ait pikler 2224-2228 cm<sup>-1</sup> de beklenen yerlerde görülmektedir [92]. Bileşiklerin kloroform-d içinde TMS standardına karşı alınan <sup>1</sup>H NMR spektrumlarında -CH<sub>3</sub> ve -CN gruplarına bağlı CH protonları kaynak verilerle [91], [101] uyumlu olarak sırasıyla başlıca izomer için 3.98-4.26 ve 2.89-4.40 ppm aralıklarında, az miktardaki izomer için ise 3.86-4.01 ve 3.37-4.76 aralıklarında, diğer gruplara ait pikler ise beklenen yerlerde gözlenmiştir.

Bileşiklerin kütle spektrumları GC-MS spektrometresi kullanılarak alınmaya çalışılmış, ancak kolon şartlarında bileşiklerin HCN kaybederek imin yapısına dönüşmeleri nedeniyle gaz kromatogramında sadece imin bileşiklerine ait tek bir sinyale rastlanmıştır. Şekil 6.4’de örnek olarak **Bileşik 5**’in GC-MS spektrumu görülmektedir.



Şekil 6.4 Bileşik 5’in GC-MS spektrumu

Sonuç olarak, önemli bifonksiyonel başlangıç maddesi olma potansiyeline sahip  $\alpha$ -aminonitrillerin sentezi, çeşitli aldehitlerin (*S*)-(-)- $\alpha$ -feniletilamin ve sodyum siyanür ile faz transfer katalizörü olarak dikatyonik fosfonyum tuzu varlığında tek kap üç bileşenli reaksiyonuyla gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlarda asit katalizör olarak Montmorillonit K10 ve ultrasonik etki kullanılmıştır. Dikatyonik yapıdaki fosfonyum tuzlarının bu reaksiyonda faz transfer katalizörü olarak amonyum tuzlarına göre daha etkili olduğu görülmüştür. Kullanılan fosfonyum tuzları ucuz ve kolay bulunabilir başlangıç maddelerinden basit bir şekilde hazırlanmaları, kararlı olmaları, üründen kolaylıkla ayrılabilmeleri açısından oldukça yararlı katalizörler olarak değerlendirilebilir.  $\alpha$ -Aminonitrillerin sentezinde ilk kez kil, PTC ve ultrasonik etki bir arada kullanılmıştır. Geliştirilen bu yeni yöntem literatürdeki yöntemlerle karşılaştırıldığında, çevre dostu yardımcıları olarak su ve kilin kullanımı, ultrason etkisi altında kısa reaksiyon süreleri ve kolay ayırma işlemleri gibi çeşitli avantajlara sahiptir ve bu özellikleri ile yeşil kimya alanına da katkıda bulunmaktadır.



## KAYNAKLAR

---

- [1] Sanghi, R., (2000). "Better Living Through Sustainable Green Chemistry", *Current Science*, 9(12): 1662-1665.
- [2] Makosza, M., (2000). "Phase-Transfer Catalysis. A General Green Methodology in Organic Synthesis", *Pure and Applied Chemistry*, 72(7): 1399-1403.
- [3] Poliakoff, M., Fitzpatrick, J.M., Farren, R.T. ve Anastas, P.T., (2002). "Green Chemistry: Science and Politics of Change", *Science*, 297(5582): 807-808.
- [4] Anastas, P.T. ve Warner, J.C., (1998). *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press., New York.
- [5] Kowtonuik, W., Rueffer, M.E. ve MacFarland, D.K., (2004). "Synthesis and Competency of a Novel Dicationic Phase-Transfer Catalyst", *Tetrahedron: Asymmetry*, 15: 151-154.
- [6] Kowtonuik, W., MacFarland, D.K. ve Grover, G.N., (2005). "Combining Chiral Elements: A Novel Approach to Asymmetric Phase-Transfer Catalyst Design", *Tetrahedron Letters*, 46: 5703-5705.
- [7] Arai, S., Tokumaru, K. ve Aoyama, T., (2004). "Phase-Transfer Catalyzed Asymmetric Darzens Reaction Using a New Chiral Ammonium Salt", *Tetrahedron Letters*, 45: 1845-1848.
- [8] Esen, I., Yolacan, C. ve Aydogan, F., (2010). "Long Chain Dicationic Phase Transfer Catalysts in the Condensation Reactions of Aromatic Aldehydes in Water Under Ultrasonic Effect", *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 31(8): 2289-2292.
- [9] Öge, A., (2009). *Mono ve Dikasyonik Faz Transfer Katalizörlerinin Organik Reaksiyonlardaki Etkinliğinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [10] Enders, D. ve Shilvock, J.P., (2000). "Some Recent Applications of  $\alpha$ -Aminonitrile Chemistry", *Chem. Soc. Rev.*, 29: 359-373.
- [11] Davies, A.J., Ashwood, M.S. ve Cottrell, I.F., (2000). "A Facile Synthesis of Substituted Phenylglycines", *Synthetic Communications*, 30: 1095-1102
- [12] Boesten, W.H.J., Seerden, J.P.G., Lange, B., Dielemans, H.J.A., Elsenberg, H.L.M., Kaptein, B., Kellog, H.N. ve Broxtermann, Q.B., (2001). "Asymmetric Strecker Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids via a Crystallization-Induced

- Asymmetric Transformation Using (*R*)-Phenylglycine Amide as Chiral Auxiliary”, *Organic Letters*, 3: 1121-1124.
- [13] Leclerc, E., Mangency, P. ve Henryon, V., (2000). “Enhancement of the Diastereoselectivity in the Addition of Trimethylsilyl Cyanide to Chiral Aldimines by Catalysis with a Chiral 1,2-Diamine: Unexpected Mechanistic Results”, *Tetrahedron: Asymmetry*, 11: 3471-3474.
- [14] Gonzalez-Vera, J.A., Garcia-Lopez, M.T. ve Herranz, R., (2005). “Molecular Diversity via Amino Acid Derived  $\alpha$ -Amino Nitriles: Synthesis of Spirocyclic 2,6-Dioxopiperazine Derivatives”, *The Journal of Organic Chemistry*, 70: 3660-3666.
- [15] Bergner, I., Wiebe, C., Meyer, N. ve Opatz, T., (2009). “Cyclocondensation of  $\alpha$ -Aminonitriles and Enones: A Short Access to 3,4-Dihydro-2H-pyrrole-2-carbonitriles and 2,3,5-Trisubstituted Pyrroles”, *The Journal of Organic Chemistry*, 74: 8243-8253.
- [16] Romek, A. ve Opatz, T., (2010). “Microwave-Assisted Synthesis of Polysubstituted 4-Quinolones from Deprotonated  $\alpha$ -Aminonitriles”, *European Journal of Organic Chemistry*, 2010(30): 5841-5849.
- [17] Gising, J., Ortqvist, P., Sandstrom, A. ve Larhed, M., (2009). “A Straightforward Microwave Method for Rapid Synthesis of N-1, C-6 Functionalized 3,5-Dichloro-2(1*H*)-pyrazinones”, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 7: 2809-2815.
- [18] Louafi, F., Hurvois, J.P., Chibani, A. ve Roisnel, T., (2010). “Synthesis of Tetrahydroisoquinoline Alkaloids via Anodic Cyanation as the Key Step”, *The Journal of Organic Chemistry*, 75: 5721-5724.
- [19] Mykhailiuk, P., Voievoda, N.M., Afonin, S., Ulrich, A.S. ve Komarov, I.V.J., (2010). “An Optimized Protocol for the Multigram Synthesis of 3-(Trifluoromethyl)bicyclo[1.1.1]pent-1-ylglycine (CF(3)-Bpg)”, *Journal of Fluorine Chemistry*, 131(2): 217-220.
- [20] Lorenz, J.C., Busacca, C.A., Feng, X., Grinberg, N., Haddad, N., Johnson, J., Kapadia, S., Lee, H., Saha, A., Sarvestani, M., Spinelli, E.M., Varsolona, R., Wei, X., Zeng, X. ve Senanayake, C.H., (2010). “Large-Scale Asymmetric Synthesis of a Cathepsin S Inhibitor”, *The Journal of Organic Chemistry*, 75: 1155-1161.
- [21] Rafiee, E., Rashidzadeh, S. ve Azad, A., (2007). “Silica-Supported Heteropoly Acids: Highly Efficient Catalysts for Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitriles Using Trimethylsilyl Cyanide or Potassium Cyanide”, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 261: 49-52.
- [22] Shaabani, A. ve Maleki, A. (2007). “Cellulose Sulfuric Acid as a Bio-Supported and Recyclable Solid Acid Catalyst for the One-Pot Three-Component Synthesis of  $\alpha$ -Amino Nitriles”, *Applied Catalysis A: General*, 331: 149-151.
- [23] Manahan, S.E., (2005). *Green Chemistry and the Ten Commandments of Sustainability*, Second Edition, ChemChar Research, Inc., Columbia, Missouri U.S.A.

- [24] Anastas, P.T. ve Lankey, R.L., (2002). *Advancing Sustainability Through Green Chemistry and Engineering*, 823, ACS Symposium Series, American Chemical Society, Washington, D.C.
- [25] Anastas, P.T., Barlett, L.B., Kischoff, M.M. ve Williamson, T.C., (2000). "The Role of Catalysis in the Design, Development and Implementation of Green Chemistry", *Catalysis Today*, 55(1-2): 11-22.
- [26] Sheldon, R.A., Arends, I. ve Hanefeld, U., (2008). *Green Chemistry and Catalysis*, Third Edition, Wiley-VCH Verlag, Weinheim.
- [27] Gorjizadeh, M. ve Sayyahi, S., (2011). "A Novel and Efficient Synthesis of Alkyl Thiocyanate from Alkyl Halides in Water Using Phase Transfer Catalysts", *Chinese Chemical Letters*, 22: 659-662.
- [28] Yong, H.M. ve Chiu, C.C., (2011). "Ultrasound-Assisted Phase Transfer Catalysis: Benzoylation of Sodium 4-Acetylphenoxide by Dual Site Phase Transfer Catalyst in a Tri-Liquid System", *Ultrasonic Chemistry*, 18(1): 363-369.
- [29] Mason, T.J., (2007). "Sonochemistry and the Environment-Providing a 'Green' Link Between Chemistry, Physics and Engineering", *Ultrasonics Sonochemistry*, 14: 476-483.
- [30] Noei, J. ve Khosropour, A.R., (2009). "Ultrasound-Promoted a Green Protocol for the Synthesis of 2,4-Diarylthiazoles Under Ambient Temperature in [bmim]BF<sub>4</sub>", *Ultrasonics Sonochemistry*, 16: 711-717.
- [31] Starks, C.M., Liotta, C.L. ve Halpern, M., (1994). *Phase Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications and Industrial Perspectives*, Chapman&Hall, New York.
- [32] Samant, K.D., Singh, D.J. ve Ng, K.M., (2001). "Design of Liquid-Liquid Phase Transfer Catalytic Processes", *AIChE Journal*, 47(8): 1832-1848.
- [33] Fedorynski, M., Jezierska-Ziebam, M. ve Kakoli, B., (2008). "Phase Transfer Catalysis in Pharmaceutical Industry-Where Are We?", *Acta Poloniae Pharmaceutica in Drug Research*, 65(6): 647-654.
- [34] Naik, D.S. ve Doraiswamy, L.K., (1998). "Phase Transfer Catalysis: Chemistry and Engineering", *AIChE Journal*, 44(3): 612-646.
- [35] Keglevich, G., Baán, Z., Hermeecz, I., Novák, T. ve Odinet, I.L., (2007). "The Phosphorus Aspects of Green Chemistry: The Use of Quaternary Phosphonium Salts and 1,3-Dialkylimidazolium Hexafluorophosphates in Organic Synthesis", *Current Organic Chemistry*, 11: 107-126.
- [36] Baj, S., Chrobok, A. ve Siewniak, A., (2011). "New and Efficient Technique for the Synthesis of  $\epsilon$ -caprolactone Using KHSO<sub>5</sub> as an Oxidising Agent in the Presence of a Phase Transfer Catalyst", *Applied Catalysis A: General*, 395: 49-52.
- [37] O'Reilly, E., Lestini, E., Balducci, D. ve Paradisi, F., (2009). "One-Step Diketopiperazine Synthesis Using Phase Transfer Catalysis", *Tetrahedron Letters*, 50: 1748-1750.

- [38] Paira, P., Paira, R., Hazra, A., Naskar, S., Sahu, K.B., Saha, P., Mondal, S., Maity, A., Banerjee, S. ve Mondal, N.B., (2009). "Facile Synthesis of 6,6,8,6,6-Ring Fused Pentacyclic Heterocycles: Annulation of Quinolines to Quinoxalines Under PTC Condition", *Tetrahedron Letters*, 50: 4619-4623.
- [39] Rajendran, V. ve Ling, W.M., (2008). "Dichlorocarbene Addition to Allyl Phenyl Ether Under Phase-Transfer Catalysis Conditions-A Kinetic Study", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 288: 23-27.
- [40] Murugan, E. ve Gopinath, P., (2008). "Catalytic Activity of Novel Soluble Multi-Site Phase Transfer Catalyst in Dichlorocarbene Addition to  $\alpha$ -Pinene", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 294: 68-73.
- [41] Mekonnen, A. ve Carlson, R., (2006). "Phase Transfer Catalyzed Aziridination of  $\alpha$ -Bromo-2-cyclopenten-1-one", *Tetrahedron*, 62: 852-856.
- [42] Hua, Q., Dabin, L. ve Chunxu, L., (2011). "Ultrasonically-Promoted Synthesis of Mandelic Acid by Phase Transfer Catalysis in An Ionic Liquid", *Ultrasonics Sonochemistry*, 18: 1035-1037.
- [43] Nandurkar, N.S., Bhanushali, M.J., Jagtap, S.R. ve Bhanage, B.M., (2007). "Ultrasound Promoted Regioselective Nitration of Phenols Using Dilute Nitric Acid in the Presence of Phase Transfer Catalyst", *Ultrasonics Sonochemistry*, 14: 41-45.
- [44] Zhang, F., Sun, J., Gao, D., Li, Y., Zhang, Y., Zhao, T. ve Chen, X., (2007). "An Efficient and Convenient Procedure for the Synthesis of 2-Alkyl-2-alkoxy-1,2-di(furan-2-yl)ethanone Under Ultrasound in the Presence of Solid-Liquid Phase Transfer Catalysis Conditions", *Ultrasonics Sonochemistry*, 14: 493-496.
- [45] Li, J.T. ve Liu, X.F., (2008). "An Efficient and Practical Synthesis of 2,3-Epoxy-1,3-diaryl-1-propanone by Combination of Phase Transfer Catalyst and Ultrasound Irradiation", *Ultrasonics Sonochemistry*, 15: 330-333.
- [46] Li, J.T., Liu, X.F., Yin, Y. ve Du, C., (2009). "Synthesis of 2,3-Epoxy-1-phenyl-3-aryl-1-propanone by Combination of Phase Transfer Catalyst and Ultrasound Irradiation", *Organic Communications*, 2(1): 1-6.
- [47] Wang, M.L. ve Rajendran, V., (2007). "Ethoxylation of *p*-Chloronitrobenzene Using Phase-Transfer Catalysts by Ultrasound Irradiation-A Kinetic Study", *Ultrasonics Sonochemistry*, 14: 368-374.
- [48] Karimi, B. ve Zareyee, D., (2009). "Solvent-Free Three Component Strecker Reaction of Ketones Using Highly Recyclable and Hydrophobic Sulfonic Acid Based Nanoreactors", *Journal of Materials Chemistry*, 19: 8665-8670.
- [49] Royer, L., De, S.K. ve Gibbs, R.A., (2005). "Iodine as a Novel and Efficient Reagent for the Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitrile by a Three Component Condensation of Carbonyl Compounds, Amines and Trimethylsilyl Cyanide", *Tetrahedron Letters*, 46: 4595-4597.
- [50] Shafran, Y.M., Bakulev, V.A. ve Mokrushin, V.S., (1989). "Synthesis and Properties of  $\alpha$ -Aminonitriles", *Russian Chemical Reviews*, 58(2): 148-192.
- [51] Gröger, H., (2003). "Catalytic Enantioselective Strecker Reactions and Analogous Synthesis", *Chemical Reviews*, 103: 2795-2827.

- [52] Hajipour, A.R., Ghayeb, Y., ve Sheikhan, N., (2010). "Zr(HSO<sub>4</sub>)<sub>4</sub> Catalyzed One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Amino Nitriles from Aldehydes and Ketones Under Solvent-Free Conditions", *Journal of the Iranian Chemical Society*, 7(2): 447-454.
- [53] Blacker, J., Clutterbuck, L.A., Crampton, M.R., Grosjeanc, C. ve North, M., (2006). "Catalytic, Asymmetric Strecker Reactions Catalysed by Titanium<sup>IV</sup> and Vanadium<sup>V</sup> (Salen) Complexes", *Tetrahedron: Asymmetry*, 17: 1449-1456.
- [54] Banphavichit, V., Mansawat, W., Bhanthumnavin, W. ve Vilaivan, T., (2004). "A Highly Enantioselective Strecker Reaction Catalyzed by Titanium-N-salicyl- $\beta$ -aminoalcohol Complexes", *Tetrahedron*, 60: 10559-10568.
- [55] Khan, N.H., Saravanan, S., Kureshy, R.I., Abdi, S.H.R., Sadhukan, A. ve Bajaj, H.C., (2010). "Asymmetric Addition of Trimethylsilyl Cyanide to N-Benzylimines Catalyzed by Recyclable Chiral Dimeric V(V) Salen Complex", *Journal of Organometallic Chemistry*, 695: 1133-1337.
- [56] Nájera, C. ve Sansano, J.M., (2007). "Catalytic Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids", *Chemical Reviews*, 107: 4584-4671.
- [57] Ishitani, H., Komiyama, S., Hasegawa, Y. ve Kobayashi, S., (2000). "Catalytic Asymmetric Strecker Synthesis. Preparation of Enantiomerically Pure  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives from Aldimines and Tributyltin Cyanide or Achiral Aldehydes, Amines and Hydrogen Cyanide Using a Chiral Zirconium Catalyst", *Journal of The American Chemical Society*, 122: 762-766.
- [58] Merino, P., Marqué-López, M., Tejero, T. ve Herrera, R.P., (2009). "Organocatalyzed Strecker Reactions", *Tetrahedron*, 65: 1219-1234.
- [59] Takamura, M., Hamashima, Y., Usuda, H., Kanai, M. ve Shibasaki, M., (2000). "A Catalytic Asymmetric Strecker-Type Reaction Promoted by Lewis Acid-Base Bifunctional Catalyst", *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 48(10): 1586-1592.
- [60] Byrne, J.J., Chavarot, M., Chavant, P.V., ve Vallée, Y., (2000). "Asymmetric Strecker Reactions of Ketimines Catalysed by Titanium-Based Complexes", *Tetrahedron Letters*, 41: 873-876.
- [61] Kato, N., Suzuki, M., Kanai, M. ve Shibasaki, M., (2004). "General and Practical Catalytic Enantioselective Strecker Reaction of Ketoimines: Significant Improvement Through Catalyst Tuning by Protic Additives", *Tetrahedron Letters*, 45: 3147-3151.
- [62] De, S.K., (2005). "Nickel(II) Chloride Catalyzed One-Pot-Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitriles", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 225: 169-171.
- [63] Ranu, B.C., Dey, S.S. ve Hajra, A., (2002). "Indium Trichloride Catalyzed One-Step Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitriles by a Three-Component Condensation of Carbonyl Compounds, Amines and Potassium Cyanide", *Tetrahedron*, 58: 2529-2532.
- [64] Mojtahedi, M.M., Abaee, M.S. ve Abbasi, H., (2006). "Environmentally Friendly Room Temperature Strecker Reaction: One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitriles in Ionic Liquid", *Journal of the Iranian Chemical Society*, 3(1): 93-97.

- [65] Paraskar, A.S. ve Sudalai, A., (2006). "Cu(OTf)<sub>2</sub> or Et<sub>3</sub>N Catalyzed Three-Component Condensation of Aldehydes, Amines and Cyanides: a High Yielding Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitriles", *Tetrahedron Letters*, 47: 5759-5762.
- [66] Pellisier, H., (2007). "Asymmetric Organocatalysis", *Tetrahedron*, 63: 9267-9331.
- [67] Corey, E.J. ve Grogan, M.J., (1999). "Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitriles from N-Benzhydryl Imines and HCN with a Chiral Bicyclic Guanidine as Catalyst", *Organic Letters*, 1(1): 157-160.
- [68] Jiao, Z., Feng, X., Liu, B., Chen, F., Zhang, G., ve Jiang, Y., (2003). "Enantioselective Strecker Reactions Between Aldimines and Trimethylsilyl Cyanide Promoted by Chiral *N,N*-Dioxides", *European Journal of Organic Chemistry*, 19: 3818-3826.
- [69] Negru, M., Schollmeyer, D. ve Kunz, H., (2007). "Enantioselective Strecker Reaction Catalyzed by an Organocatalyst Lacking a Hydrogen-Bond-Donor Function", *Angewandte Chemie International Edition*, 46: 9339-9341.
- [70] Ooi, T., Uematsu, Y., ve Maruoka, K., (2006). "Asymmetric Strecker Reaction of Aldimines Using Aqueous Potassium Cyanide by Phase Transfer Catalysis of Chiral Quaternary Ammonium Salts with a Tetranaphthyl Backbone", *Journal of The American Chemical Society*, 128: 2548-2549.
- [71] Vachal, P. ve Jacobsen, E.N., (2002). "Structure-Based Analysis and Optimization of a Highly Enantioselective Catalyst for the Strecker Reaction", *Journal of The American Chemical Society*, 124(34): 10012-10014.
- [72] Organic Chemistry Portal, Strecker Synthesis, <http://www.organic-chemistry.org/namedreaction/strecker-synthesis.shtm>, 2 Haziran 2011.
- [73] Yadav, J.S., Reddy, B.V.S., Eeshwaraiah, B. ve Srinivas, M., (2004). "Montmorillonite KSF Clay Catalyzed One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitriles", *Tetrahedron*, 60: 1767-1771.
- [74] Pawar, V.G., Borggraeve, W.M.D., Robeyns, K., Meervelt, L.V., Compennolle, F. ve Hoornaert, G., (2006). "Synthesis of 1,5-Disubstituted 4-Haloimidazoles from  $\alpha$ -Aminonitriles", *Tetrahedron Letters*, 47: 5451-5453.
- [75] Yang, J., (1998). Part I: Synthesis of Aromatic Polyketones via Soluble Precursors Derived from Bis( $\alpha$ -Aminonitrile)s, Part II: Modifications of Epoxy Resins with Functional Hyperbranched Poly(Arylene Ester)s, Doctor of Philosophy Thesis in Chemistry, The Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, Virginia.
- [76] Kison, C. ve Opatz, T., (2008). "One-Pot Synthesis of Trisubstituted 1,2-Amino Alcohols from Deprotonated  $\alpha$ -Aminonitriles", *European Journal of Organic Chemistry*, 2008(16): 2740-2745.
- [77] Rosen, M.C., (2003). Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids: New Twists on Old Ideas, <http://www.chem.wisc.edu/areas/organic/studsemin/rosen/Rosen-abs.pdf>, 04 Ocak 2011.
- [78] Ducray, P. ve Goebel, T., (2009). "Aminoacetonitrile Derivatives Suitable for Controlling Parasites", United States Patent, US 7,521,476 B2: 1-20.

- [79] Scott, J.D. ve Williams, R.M., (2002). "Chemistry and Biology of the Tetrahydroisoquinoline Antitumor Antibiotics", *Chemical Reviews*, 102: 1669-1730.
- [80] Fleming, F.F., Lihua, Y., Ravikumar, P.C., Funk, L. ve Shook, B.C., (2010). "Nitrile-Containing Pharmaceuticals: Efficacious Roles of the Nitrile Pharmacophore", *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(22): 7902-7917.
- [81] Das, B.C., Anguiano, J. ve Mahalingam, S.M., (2009). "Design and Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitrile-Functionalized Novel Retinoids", *Tetrahedron Letters*, 50: 5670-5672.
- [82] Merlani, M.I., Amiranashvili, L.S., Mulkidzhanyan, K.G. ve Shelar, A.R., (2008). "Synthesis and Antitumor Activity of Some 5 $\alpha$ -Steroid Derivatives", *Chemistry of Natural Compounds*, 44(6): 819-820.
- [83] Ravikumar, M., Pavan, S., Bairy, S., Pramod, A.B., Sumakanth, M., Kishore, M. ve Sumithra, T., (2008). "Virtual Screening of Cathepsin K Inhibitors Using Docking and Pharmacophore Models", *Chemical Biology & Drug Design*, 72: 79-90.
- [84] Perrin, D.D., Armarego, W.L.F. ve Perrin, D.R., (1980). *Purification of Laboratory Chemicals*, Second Edition, Pergamon Press, Oxford.
- [85] Öcal, N. ve Aydoğan, F., (2004). *Organik Laboratuvar Teknikleri*, Yıldız Teknik Üniversitesi Basım-Yayın Merkezi, İstanbul.
- [86] Davood, H. ve Marivio, O., (2006). "Montmorillonite KSF and Montmorillonite K-10 Clays as Efficient Catalysts for the Solventless Synthesis of Bismaleimides and Bisphthalimides Using Microwave Irradiation", *ARKIVOC(xiii)*: 8-15.
- [87] Nagendrappa, G., (2002). "Organic Synthesis Using Clay Catalysts", *Resonance*, 7(1): 64-77.
- [88] Nagendrappa, G., (2010). "Organic Synthesis Using Clay and Clay-Supported Catalysts", *Applied Clay Science*, 53(2): 106-138.
- [89] Linstrom, U.M., (2002). "Stereoselective Organic Reactions in Water", *Chemical Reviews*, 102: 2751-2772.
- [90] Bagha, A.R., Bahrami, H., Movassagh, B., Arami, M. ve Menger, F.M., (2007). "Interactions of Gemini Cationic Surfactants with Anionic Azo Dyes and Their Inhibited Effects on Dyeability of Cotton Fabric", *Dyes and Pigments*, 72: 331-338.
- [91] Balcı, M., (2000). *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*, ODTÜ Yayıncılık, Ankara.
- [92] Crews, P., Roriquéz, J. ve Jaspars, M., (1998). *Organic Structural Analysis*, Oxford University Press, New York.
- [93] Rostamizadeh, S., Amani, A.M., Mahdavinia, G.H., Amiri, G. ve Sepehrian, H., (2010). "Ultrasound Promoted Rapid and Green Synthesis of 1,8-Dioxo-octahydroxanthenes Derivatives Using Nanosized MCM-41-SO<sub>3</sub>H as a Nanoreactor, Nanocatalyst in Aqueous Media", *Ultrasonics Sonochemistry*, 17: 306-309.



- [94] Dandia, A., Singh, R. ve Bhaskaran, S. (2011). "Facile Stereoselective Synthesis of Spiro[Indole-Oxiranes] by Combination of Phase Transfer Catalyst and Ultrasound Irradiation and Their Bioassay", *Ultrasonics Sonochemistry*, 18: 1113-1117.
- [95] McNulty, J., Dyck, J., Larichev, V., Capretta, A. ve Robertson, A.J., (2004). "Phosphonium Salt Catalyzed Henry Nitroaldol Reactions", *Letters in Organic Chemistry*, 1: 137-139.
- [96] Lee, T. ve Ahn, Y., (2002). "Enzymatic Introduction of Cyanide into Imine for Constructing Optically Active Compound by (*R*)-Oxy-nitrilase in Almond Meal", *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 23(10): 1490.
- [97] Stout, D.V., Black, L.A. ve Matier, W.L., (1983). "Asymmetric Synthesis: Isolation of Pure Enantiomers and Mechanistic Implications", *The Journal of Organic Chemistry*, 48: 5369.
- [98] Kazemeini, A., Azizi, N. ve Saidi, M.R., (2006). "One-Pot Diastereoselective Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitriles from Aldehydes, Chiral Amines, and Trimethylsilyl Cyanide under Solvent-Free Conditions", *Russian Journal of Organic Chemistry*, 42: 48-51.
- [99] Mai, K. ve Patil, G., (1984). "Asymmetric-Synthesis of alpha-Aminonitriles", *Synthetic Communications*, 14: 1299.
- [100] Iovel, I., Golombo, L., Popelis, J. ve Lukevics, E., (2002). "Diastereoselective Addition of Trimethylsilyl Cyanide to Chiral *O*-, *S*- and *N*-Heterocyclic Aldimines", *Applied Organometallic Chemistry*, 16: 133-140.
- [101] Lambert, J.B., Shurvell, H.F., Lightner, D.A. ve Cooks, R.G., (1998). *Organic Structural Spectroscopy*, Prentice Hall, New Jersey.



## ÖZGEÇMİŞ

---

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı** : Çiğdem Yıldırım  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 08.11.1985 İstanbul  
**Yabancı Dili** : İngilizce  
**E-posta** : cigdem.yildirim@hotmail.com

### ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2011
Lisans	Kimya	Marmara Üniversitesi	2008
Lise	Fen	Şehremini YDA	2003

