T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ASİMETRİK ORGANOKATALİZÖRLERİN ÇEŞİTLİ ORGANİK REAKSİYONLARDAKİ ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

MURAT EMRAH MAVİŞ

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI

DANIŞMAN
PROF. DR. ÇİĞDEM YOLAÇAN

İSTANBUL, 2014

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

ÖNSÖZ

Tez çalışmamda bilgisini, tecrübesini ve ilgisini samimiyetle benden esirgemeyen, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN'a en kalbi duygularla teşekkür eder, emeğinin kelime karşılıklarının kifayetsiz kalacağını belirterek şükranlarımı sunarım.

Araştırmalarım süresince, vizyon genişletici bilimsel değerlendirmeleri ve içten diyaloglarıyla katkı sunan Prof. Dr. Feray AYDOĞAN'a ve tez izleme komitesindeki hocalarım Prof. Dr. Nüket ÖCAL'a ve Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU'na teşekkür ederim.

Mekandan ve koşullardan bağımsız olarak gönülden sunduğu manevi desteğini her daim yaşadığım ve hissettiğim kıymetli arkadaşım Arş. Gör. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA'ya ve organik laboratuvarındaki tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında samimi duygularla yanımda olan ve değerlerini güzel hatıralarıma nakşettiğim Aslı ÖZKAN'a, Dilek Gül YILMAZ'a, Mahmut ÇİÇEK'e, Merve KARAOĞLU'na ve Tuğba YORULMAZ'a teşekkür ederim.

Varlığında varoluşumu keşfettiğim Çiğdem YILDIRIM'a gönülden teşekkür ederim.

Bu noktaya ulaşmamda gösterdikleri maddi manevi desteğin kelimelerdeki karşılığını bulmak gibi beyhude bir çabaya girmeyeceğim değerli aileme minnettarım.

Doktora eğitim süresince bana maddi destek sağlayan TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığına desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (Proje No: 2011-01-02-KAP-02) sağladığı destekten dolayı şükranlarımızı sunarız.

Mayıs, 2014

Murat Emrah MAVİŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE LİSTESİ xi

KISALTMA LİSTESİ xii

ŞEKİL LİSTESİ..... vii

ÇİZELGE LİSTESİ xx

ÖZET xxi

ABSTRACT xxiii

BÖLÜM 1

GİRİŞ 1

1.1 Literatür Özeti 1
1.2 Tezin Amacı 4
1.3 Hipotez 4

BÖLÜM 2

ASİMETRİK SENTEZ 5

2.1 Asimetrik Sentezin Önemi 5
2.2 Asimetrik Sentez İçin Genel Metotlar 11
2.2.1 Rasemat Rezolüyonu 13
2.2.2 Kiral Havuz Kullanımı 14
2.2.3 Kimyasal Metotlar 15
2.2.3.1 Kiral Belirteçler 15
2.2.3.2 Kiral Substratlar 15
2.2.3.3 Kiral Yardımcı Maddeler 15
2.2.3.4 Kiral Çevre 16
2.2.3.5 Kiral Katalizör Kullanımı 16
2.2.4 Biyoteknolojik Metotlar 17

BÖLÜM 3

ORGANOKATALİZÖRLER 18

3.1 Organokatalizörlerin Tarihsel Gelişimi 20

BÖLÜM 4

ORGANOKATALİZÖRLERİN AKTİVASYON TÜRLERİ 32

4.1 Kovalent Kataliz 36
4.1.1 Enamin Aktivasyonlu Kataliz 36
4.1.2 İminyum Aktivasyonlu Kataliz 42
4.1.3 SOMO Aktivasyon Katalizörleri 48
4.1.4 Dienamin Aktivasyonlu Kataliz 51
4.1.5 Karben Aktivasyon Katalizörleri 55
4.2 Kovalent Olmayan Kataliz 58
4.2.1 Hidrojen Bağlı ve Brönsted Asit Aktivasyon Katalizörleri 58
4.2.2 Brönted Baz ve Bifonksiyonel Aktivasyon Katalizörleri 62
4.2.3 Faz Transfer Katalizörleri 65

BÖLÜM 5

DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR 68

5.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler 68
5.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler 69
5.2.1 Susuz Etanol Hazırlanması 71
5.2.2 Susuz Aseton Hazırlanması 71
5.2.3 Susuz Diklorometan Hazırlanması 71
5.2.4 Susuz Tetrahidrofuran Hazırlanması 72
5.2.5 Susuz Asetonitril Hazırlanması 72
5.2.6 Anisaldehit Belirtecinin Hazırlanması 72
5.2.7 Ninhidrin Belirtecinin Hazırlanması 72
5.3 Asimetrik Organokatalizörlerin Sentezi 73
5.3.1 Amitleşme Ürünlerinin Eldesinde Kullanılan Genel Yöntem 78
5.3.2 Hidroliz Ürünlerinin Eldesinde Kullanılan Genel Yöntem 78
5.3.3 Koruma Grubunun Uzaklaştırılmasında Kullanılan Genel Yöntem 78
5.3.4 *(S)*-2-(*ter*-Butoksikarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksilik Asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, $C_{15}H_{19}NO_4$) 79
5.3.4.1 Bileşik 1'in Spektral Verileri 79
5.3.5 *(S)*-*ter*-Butil 3-(*(S)*-1-metoksi-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilkarbamoil)-3,4-dihidroizokinolin-2(1*H*)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, $C_{22}H_{32}N_2O_5$) 81
5.3.5.1 Bileşik 2'nin Spektral Verileri 81
5.3.6 *(S)*-Metil 3,3-dimetil-2-(*(S)*-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksamido)butanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, $C_{17}H_{24}N_2O_3$) 86
5.3.6.1 Bileşik 3'ün Spektral Verileri 86

5.3.7 *(S)-ter*-Butil 3-(*(S)*-1-feniletilkarbamoil)-3,4-dihidroizokinolin-2(1*H*)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 4, $C_{23}H_{28}N_2O_3$) 91
5.3.7.1 Bileşik 4'ün Spektral Verileri 91
5.3.8 *(S)-N*-(*(S)*-1-Feniletil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksamit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, $C_{18}H_{20}N_2O$)..... 94
5.3.8.1 Bileşik 5'in Spektral Verileri 94
5.3.9 *(S)-ter*-Butil 3-(*(S)*-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-ilkarbamoil)-3,4-dihidroizokinolin-2(1*H*)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 6, $C_{24}H_{30}N_2O_4$) 98
5.3.9.1 Bileşik 6'nın Spektral Verileri 98
5.3.10 *(S)-N*-(*(S)*-1-Hidroksi-3-fenilpropan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksamit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 7, $C_{19}H_{22}N_2O_2$) 101
5.3.10.1 Bileşik 7'nin Spektral Verileri 101
5.3.11 *(S)-ter*-Butil 3-(*(R)*-1-etoksi-3-merkapto-1-oksopropan-2-ilkarbamoil)-3,4-dihidroizokinolin-2(1*H*)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 8, $C_{20}H_{28}N_2O_5S$) 106
5.3.11.1 Bileşik 8'in Spektral Verileri 106
5.3.12 *(R)*-Etil 3-merkapto-2-(*(S)*-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksamido)propanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 9, $C_{15}H_{20}N_2O_3S$) 110
5.3.12.1 Bileşik 9'un Spektral Verileri 110
5.3.13 *(S)-ter*-Butil 3-(*(1S, 2S)*-1,3-dihidroksi-1-fenilpropan-2-ilkarbamoil) -3,4-dihidroizokinolin-2(1*H*)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 10, $C_{24}H_{30}N_2O_5$) 114
5.3.13.1 Bileşik 10'un Spektral Verileri 114
5.3.14 *(S)-N*-(*(1S, 2S)*-1,3-Dihidroksi-1-fenilpropan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksamit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 11, $C_{19}H_{22}N_2O_3$)..... 118
5.3.14.1 Bileşik 11'in Spektral Verileri 118
5.3.15 *(S)*-2-(*(S)*-2-(*ter*-Butoksikarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksamido)-3,3-dimetilbutanoik Asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 12, $C_{21}H_{30}N_2O_5$) 122
5.3.15.1 Bileşik 12'nin Spektral Verileri 122
5.3.16 *(S)-ter*-Butil 3-(*(S)*-1-(*(S)*-1-metoksi-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilamino)-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilkarbamoil)-3,4-dihidroizokinolin-2(1*H*)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 13, $C_{28}H_{43}N_3O_6$) 127
5.3.16.1 Bileşik 13'ün Spektral Verileri 127
5.3.17 (*(S)*-Metil-2-(*(S)*-3,3-dimetil-2-(*(S)*-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksamido)butanamido)-3,3-dimetilbutanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 14, $C_{23}H_{35}N_3O_4$) 130
5.3.17.1 Bileşik 14'ün Spektral Verileri 130
5.3.18 *(S)-ter*-Butil 3-(*(S)*-1-(*(S)*-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-ilamino)-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilkarbamoil)-3,4-hidroizokinolin-2(1*H*)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 15, $C_{30}H_{41}N_3O_5$) 135
5.3.18.1 Bileşik 15'in Spektral Verileri 135

5.3.19 *(S)*-*N*-(*(S)*-1-(*(S)*-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-ilamino)-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksamit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 16, $C_{25}H_{33}N_3O_3$) 138
5.3.19.1 Bileşik 16'nın Spektral Verileri 138
5.3.20 *(S)*-1-(*ter*-Butoksikarbonil)pirolidin-2-karboksilik Asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 17, $C_{10}H_{17}NO_4$) 143
5.3.20.1 Bileşik 17'nin Spektral Verileri 143
5.3.21 *(S)*-*ter*-Butil 2-(*(S)*-1-metoksi-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilkarbamoil)pirolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 18, $C_{17}H_{30}N_2O_5$) 145
5.3.21.1 Bileşik 18'in Spektral Verileri 145
5.3.22 *(S)*-Metil 3,3-dimetil-2-(*(S)*-pirolidin-2-karboksamido) butanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 19, $C_{12}H_{22}N_2O_3$) 148
5.3.22.1 Bileşik 19'un Spektral Verileri 148
5.3.23 *(S)*-*ter*-Butil 2-(*(S)*-1-feniletilkarbamoil)pirolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 20, $C_{18}H_{26}N_2O_3$) 153
5.3.23.1 Bileşik 20'nin Spektral Verileri 153
5.3.24 *(S)*-*N*-(*(S)*-1-Feniletil)pirolidin-2-karboksamit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 21, $C_{13}H_{18}N_2O$) 157
5.3.24.1 Bileşik 21'in Spektral Verileri 157
5.3.25 *(S)*-*ter*-Butil 2-(*(S)*-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-ilkarbamoil) pirolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 22, $C_{19}H_{28}N_2O_4$) 161
5.3.25.1 Bileşik 22'nin Spektral Verileri 161
5.3.26 *(S)*-*N*-(*(S)*-1-Hidroksi-3-fenilpropan-2-il)pirolidin-2- karboksamit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 23, $C_{14}H_{20}N_2O_2$) 164
5.3.26.1 Bileşik 23'ün Spektral Verileri 164
5.3.27 *(S)*-*ter*-Butil 2-(*(R)*-1-etoksi-3-merkapto-1-oksopropan-2-ilkarbamoil)pirolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 24, $C_{15}H_{26}N_2O_5S$) 168
5.3.27.1 Bileşik 24'ün Spektral Verileri 168
5.3.28 *(R)*-Etil 3-merkapto-2-(*(S)*-pirolidin-2-karboksamido) propanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 25, $C_{10}H_{18}N_2O_3S$) 172
5.3.28.1 Bileşik 25'in Spektral Verileri 172
5.3.29 *(S)*-*ter*-Butil 2-(*(1S, 2S)*-1,3-dihidroksi-1-fenilpropan-2-ilkarbamoil)pirolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 26, $C_{19}H_{28}N_2O_5$) 177
5.3.29.1 Bileşik 26'nın Spektral Verileri 177
5.3.30 *(S)*-*N*-(*(1S, 2S)*-1,3-Dihidroksi-1-fenilpropan-2-il)pirolidin-2-karboksamit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 27, $C_{14}H_{20}N_2O_3$) 181
5.3.30.1 Bileşik 27'nin Spektral Verileri 181
5.3.31 *(S)*-2-(*(S)*-1-(*ter*-Butoksikarbonil)pirolidin-2-karboksamido) -3,3-dimetilbutanoik Asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 28, $C_{16}H_{28}N_2O_5$) 185
5.3.31.1 Bileşik 28'in Spektral Verileri 185

5.3.32 *(S)*-*ter*-Butil 2-((*S*)-1-((*S*)-1-metoksi-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilamino)-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilkarbamoil)pirolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 29, $C_{23}H_{41}N_3O_6$) 189
5.3.32.1 Bileşik 29'un Spektral Verileri 189
5.3.33 (*(S)*-Metil-2-((*S*)-3,3-dimetil-2-((*S*)-pirolidin-2-karboksamido)butanamido)-3,3-dimetilbutanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 30, $C_{18}H_{33}N_3O_4$) 193
5.3.33.1 Bileşik 30'un Spektral Verileri 193
5.3.34 *(S)*-*ter*-Butil 2-((*S*)-1-((*S*)-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-ilamino)-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilkarbamoil)pirolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 31, $C_{25}H_{39}N_3O_5$) 198
5.3.34.1 Bileşik 31'in Spektral Verileri 198
5.3.35 *(S)*-*N*-((*S*)-1-((*S*)-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-ilamino)-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-il)pirolidin-2-karboksamit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 32, $C_{20}H_{31}N_3O_3$) 201
5.3.35.1 Bileşik 32'nin Spektral Verileri 201
5.3.36 *(R)*-*ter*-Butil 1-hidroksibutan-2-ilkarbamat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 33, $C_9H_{19}NO_3$) 206
5.3.36.1 Bileşik 33'ün Spektral Verileri 206
5.3.37 *(R)*-*ter*-Butil 1-iyodobutan-2-ilkarbamat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 34, $C_9H_{18}NO_2I$) 209
5.3.37.1 Bileşik 34'ün Spektral Verileri 209
5.3.38 *(S)*-Metil 1-((*R*)-2-((*ter*-butoksikarbonil)amino)butil) pirolidin-2-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 35, $C_{15}H_{28}N_2O_4$) 212
5.3.38.1 Bileşik 35'in Spektral Verileri 212
5.3.39 *(S)*-1-((*R*)-2-(*ter*-Butoksikarbonilamino)butil)pirolidin-2-karboksilik Asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 36, $C_{14}H_{26}N_2O_4$) 216
5.3.39.1 Bileşik 36'nın Spektral Verileri 216
5.3.40 *ter*-Butil *(R)*-1-((*S*)-2-((*S*)-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-ilkarbamoil) pirolidin-1-il)butan-2-il-karbamat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 37, $C_{23}H_{37}N_3O_4$) 220
5.3.40.1 Bileşik 37'nin Spektral Verileri 220
5.3.41 *(S)*-1-((*R*)-2-((*S*)-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-ilkarbamoil) pirolidin-1-il)butan-2-aminyum 2,2,2-trifluoroasetat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 38, $C_{20}H_{30}F_3N_3O_4$) 223
5.3.41.1 Bileşik 38'in Spektral Verileri 223
5.4 Asimetrik Direkt Aldol Kondenzasyonunda Kullanılan Genel Yöntem ... 227
5.4.1 2-(Hidroksi-4-(nitrofenil)metil)siklohekzanon Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 39, $C_{13}H_{15}NO_4$) 228
5.4.1.1 Bileşik 39'un Spektral Verileri 228
5.4.2 2-(Hidroksi-2-(nitrofenil)metil)siklohekzanon Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 40, $C_{13}H_{15}NO_4$) 244
5.4.2.1 Bileşik 40'ın Spektral Verileri 244
5.4.3 2-(Hidroksi-3-(nitrofenil)metil)siklohekzanon Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 41, $C_{13}H_{15}NO_4$) 248
5.4.3.1 Bileşik 41'in Spektral Verileri 248
5.4.4 4-(Hidroksi(2-oksosiklohekzil)metil)benzonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 42, $C_{14}H_{15}NO_2$) 252
5.4.4.1 Bileşik 42'nin Spektral Verileri 252

5.4.5 2-((4-Bromofenil(hidroksi)metil)siklohekzanon Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 43, $C_{13}H_{15}BrO_2$) 256
5.4.5.1 Bileşik 43'ün Spektral Verileri 256
5.4.6 2-(Hidroksi-4-(nitrofenil)metil)siklopentanon Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 44, $C_{12}H_{13}NO_4$) 260
5.4.6.1 Bileşik 44'ün Spektral Verileri 260
5.4.7 1-Hidroksi-1-(4-nitrofenil)propan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 45, $C_9H_{11}NO_4$) 264
5.4.7.1 Bileşik 45'in Spektral Verileri 264

BÖLÜM 6

SONUÇ VE ÖNERİLER 268

KAYNAKLAR 293

ÖZGEÇMİŞ 301

SİMGE LİSTESİ

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

KISALTMA LİSTESİ

Ac	Asetil
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
Bn	Benzil
Boc	*ter*-Butiloksikarbonil
Bz	Benzoil
DCC	*N*,*N*'-Disiklohekzilkarbodiimit
DMAP	4-Dimetilaminopiridin
DME	Dimetil eter
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
dr	Diastereomer Oranı
ee	Enantiyomerik Fazlalık
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GC-MS	Gaz Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi
HOBt	1-Hidroksibenzotriazol Hidrat
HOMO	En Yüksek Enerjili Dolu Moleküler Orbital
HPLC	Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi
LC-MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi
LUMO	En Düşük Enerjili Boş Moleküler Orbital
NHC	N-Heterosiklik Karben
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
Phen	Fenantrolin
PTC	Faz Transfer Katalizörü
PTSA	p-Toluen Sülfonik Asit
SOMO	Tek Doldurulmuş Moleküler Orbital
TADDOL	α,α,α,α-Tetraaril-1,3-Dioksolan-4,5-Dimetanol
TBME	*ter*-Butil Metil Eter
TFA	Trifluoroasetik asit
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
TMS	Tetrametilsilan
Tol	p-Tolil
TS	Geçiş Aşaması

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 Esomeprazole bileşiğinin yapısı 6
Şekil 2.2 Atorvastatin bileşiğinin yapısı 6
Şekil 2.3 Clopidogrel bileşiğinin yapısı 6
Şekil 2.4 Epinefrin-reseptör ilişkisi 7
Şekil 2.5 Talidomid enantiyomerleri 7
Şekil 2.6 Mefloquine rasematı 8
Şekil 2.7 Penisilamin enantiyomerleri 8
Şekil 2.8 Metil jasmonat izomerleri 9
Şekil 2.9 Diklorprop enantiyomerleri 10
Şekil 2.10 Enantiyosaf bileşik eldesinde izlenebilecek yollar 11
Şekil 2.11 Kiral katalizörün etkime mekanizması 12
Şekil 2.12 Rasematın diastereomerik tuz oluşumuyla ayrılması 13
Şekil 2.13 Kinetik Yarılma 14
Şekil 2.14 Dinamik kinetik yarılma 14
Şekil 2.15 Kiral havuz bileşiklerinden enantiyosaf bileşiklerin sentezi 14
Şekil 2.16 Kiral yardımcı maddelerin kullanılmasıyla asimetrik sentez 16
Şekil 2.17 Kiral katalizörlerin kullanılması ile asimetrik sentez 17
Şekil 2.18 Anahtar-kilit modeli 17
Şekil 3.1 *L*-Prolin'in yapısı ve fonksiyonu 20
Şekil 3.2 J. Von Liebig'in oksamit sentezi 21
Şekil 3.3 Knoevenagel kondenzasyonu 21
Şekil 3.4 Kinin ve kinidin organokatalizörlü mondelonitril sentezi 21
Şekil 3.5 Pracejus'un fenil metil ketenden enantiyoselektif ester sentezi 22
Şekil 3.6 *L*-Prolin katalizörlü intramoleküler aldol reaksiyonu 23
Şekil 3.7 Stereoid ara ürünlerinin organokatalitik tek-kap sentezi 23
Şekil 3.8 Eritromisin sentezinde *D*-prolin katalizörlü molekül içi aldol reaksiyonu 23
Şekil 3.9 Kiral dipeptit katalizörlüğünde siyanohidrin bileşiğinin eldesi 24
Şekil 3.10 PTC varlığında indanon bileşiğinin eldesi 24
Şekil 3.11 Organokatalitik Strecker amino asit sentezi 25
Şekil 3.12 Tripeptit katalizörlüğünde alkolün kinetik rezolüsyonu 25
Şekil 3.13 List'in *L*-prolin katalizörlü direkt asimetrik aldol reaksiyonu 26
Şekil 3.14 MacMillan'ın kiral imidazolidinon varlığında Diels-Alder reaksiyonu 26
Şekil 3.15 *(S)*-İpsenol bileşiğinin enantiyoselektif sentezi 26
Şekil 3.16 TADDOL katalizörlü hetero Diels-Alder reaksiyonu 27
Şekil 3.17 (+)-Conicol'ün organokatalitik total sentezi 28

Şekil 3.18 (+)-α-Trifluorometillenmiş alkollerin organokatalitik sentezi 28
Şekil 3.19 Kromen ve türevlerinin yapı ve aktiviteleri..... 29
Şekil 3.20 Lycoposerramine Z bileşiğinin organokatalitik sentezi..... 30
Şekil 3.21 (-)-Venlafaxine bileşiğinin sentezi 31
Şekil 4.1 Organokatalizörlerin katalitik çevrimleri 33
Şekil 4.2 Reaktif ara ürünlerine göre aminokatalizörlerin sınıflandırması..... 35
Şekil 4.3 Katalizör tarafından reaksiyonun stereoelektronik kontrolü 36
Şekil 4.4 Enamin katalitik çevrim..... 37
Şekil 4.5 a) Birincil veya ikincil amin organokatalizörler kullanarak
b) Lewis asitleri kullanarak karbonil grubunun HOMO aktivasyonu 38
Şekil 4.6 *L*-Prolin katalizörlü aldolizasyonun mekanizması ve geçiş hali 39
Şekil 4.7 Kiral pirolidin katalizörlü Michael katılması 40
Şekil 4.8 İzokinoline sekonder amin katalizörlüğünde intramoleküler katılma 40
Şekil 4.9 Oseltamivir bileşiğinin organokatalitik asimetrik sentezi 41
Şekil 4.10 β-Adrenerjik bloker ürünlerinin organokatalitik sentezi 41
Şekil 4.11 (-)-Bitingolide'nin organokatalitik sentezi 42
Şekil 4.12 Pirolidin katalizli β-fonksiyonlandırmada nükleofilin uzaysal yaklaşımı..... 43
Şekil 4.13 α, β-Doymamış karbonil bileşiklerinde amin-katalizli
β -fonksiyonlandırılma için genel mekanizma..... 44
Şekil 4.14 İminyum katalizörlerin farklı aktivasyon şekilleri 45
Şekil 4.15 Anilin türevlerinin enantiyoselektif sentezi..... 46
Şekil 4.16 Solanopyrone D bileşiğinin organokatalitik sentezi 46
Şekil 4.17 Amaminol A ve B bileşiklerinin organokatalitik sentezi 47
Şekil 4.18 *(S)*-Rolipram bileşiğinin organokatalitik sentezi 48
Şekil 4.19 Organo-SOMO aktivasyon katalizörleri için mekanistik çevrim 49
Şekil 4.20 Macmillan'ın organo-SOMO destekli reaksiyonları 50
Şekil 4.21 α, β-Doymamış karbonil bileşiklerinde amin-katalizli
γ-fonksiyonlandırılma için genel mekanizma..... 52
Şekil 4.22 (+)-Palitantin bileşiğinin asimetrik organokatalitik sentezi..... 53
Şekil 4.23 α-Tokoferol bileşiğinin organokatalitik sentezi..... 54
Şekil 4.24 Domino aldol-oksa-Michael reaksiyonu için önerilen mekanizma 55
Şekil 4.25 Karben aktivasyon katalizin mekanizması 56
Şekil 4.26 Kiral NHC katalizörlüğünde sekonder alkol rezolüsyonu..... 57
Şekil 4.27 Kiral NHC katalizörlüğünde siklokatılma 57
Şekil 4.28 Kiral NHC katalizli enantiyoselektif moleküliçi Stetter reaksiyonu 57
Şekil 4.29 Asidik hidrojen içeren organik moleküller kullanarak farklı kataliz tipleri:
(a, b) Bronsted asit aktivasyonlu kataliz, (c) hidrojen-bağlı aktivasyon
katalizörü, (d, e) anyon-bağlı hidrojen-bağı-donör aktivasyon katalizörü . 59
Şekil 4.30 (-)-Arboracine bileşiğinin BINOL fosforik asit katalizörlüğünde eldesi 60
Şekil 4.31 Kiral tiyoüre katalizörlüğünde (+)-Harmacine bileşiğinin sentezi 61
Şekil 4.32 Maruoka'nın hidrojen-bağlı organokatalizörle konjuge katılması 61
Şekil 4.33 Kiral etkileşen iyon çiftleri üzerinden reaksiyonlar için katalizör olarak
cinchona alkaloitleri..... 62
Şekil 4.34 Pregabalin bileşiğinin organokatalitik sentezi 63
Şekil 4.35 Bifonksiyonel organokatalizörler olarak pirolidin-üre kullanılması 64
Şekil 4.36 Cao ve çalışma arkadaşlarının önerdiği geçiş hali..... 64
Şekil 4.37 Kiral kuaterner amonyum tuzları kullanarak faz transfer katalizinin ara yüzey
mekanizması 66
Şekil 4.38 Kiral PTC ile Kurasoin B bileşiğinin sentezi 67

Şekil 4.39 İndanonun N-benzil kinkoninyum tuzu katalizörlü α-metilasyonu 67
Şekil 5.1 *(S)*-THIQA temelli organokatalizörlerin sentez şeması 73
Şekil 5.2 *(S)*-Prolin temelli organokatalizörlerin sentez şeması 74
Şekil 5.3 *(S)*-Prolin temelli primer amin organokatalizörün sentez şeması 75
Şekil 5.4 Sentezlenen organokatalizörlerin yapıları 76
Şekil 5.5 Bileşik 1'in sentezi 79
Şekil 5.6 Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR) 80
Şekil 5.7 Bileşik 2'nin sentezi 81
Şekil 5.8 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (ATR) 82
Şekil 5.9 Bileşik 2'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 83
Şekil 5.10 Bileşik 2'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 84
Şekil 5.11 Bileşik 2'nin GC-MS spektrumu 85
Şekil 5.12 Bileşik 3'ün sentezi 86
Şekil 5.13 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (ATR) 87
Şekil 5.14 Bileşik 3'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 88
Şekil 5.15 Bileşik 3'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 89
Şekil 5.16 Bileşik 3'ün GC-MS spektrumu 90
Şekil 5.17 Bileşik 4'ün sentezi 91
Şekil 5.18 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (ATR) 92
Şekil 5.19 Bileşik 4'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 93
Şekil 5.20 Bileşik 5'in sentezi 94
Şekil 5.21 Bileşik 5'in FTIR spektrumu (ATR) 95
Şekil 5.22 Bileşik 5'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 96
Şekil 5.23 Bileşik 5'in GC-MS spektrumu 97
Şekil 5.24 Bileşik 6'nın sentezi 98
Şekil 5.25 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (ATR) 99
Şekil 5.26 Bileşik 6'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 100
Şekil 5.27 Bileşik 7'nin sentezi 101
Şekil 5.28 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu (ATR) 102
Şekil 5.29 Bileşik 7'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 103
Şekil 5.30 Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 104
Şekil 5.31 Bileşik 7'nin LC-MS spektrumu 105
Şekil 5.32 Bileşik 8'in sentezi 106
Şekil 5.33 Bileşik 8'in FTIR spektrumu (ATR) 107
Şekil 5.34 Bileşik 8'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 108
Şekil 5.35 Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 109
Şekil 5.36 Bileşik 9'un sentezi 110
Şekil 5.37 Bileşik 9'un FTIR spektrumu (ATR) 111
Şekil 5.38 Bileşik 9'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 112
Şekil 5.39 Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 113
Şekil 5.40 Bileşik 10'un sentezi 114
Şekil 5.41 Bileşik 10'un FTIR spektrumu (ATR) 115
Şekil 5.42 Bileşik 10'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 116
Şekil 5.43 Bileşik 10'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 117
Şekil 5.44 Bileşik 11'in sentezi 118
Şekil 5.45 Bileşik 11'in FTIR spektrumu (ATR) 119
Şekil 5.46 Bileşik 11'in ^{1}H NMR spektrumu (CD_3OD) 120
Şekil 5.47 Bileşik 11'in ^{13}C NMR spektrumu (CD_3OD) 121
Şekil 5.48 Bileşik 12'nin sentezi 122

Şekil 5.49 Bileşik 12'nin FTIR spektrumu (ATR) 123
Şekil 5.50 Bileşik 12'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 124
Şekil 5.51 Bileşik 12'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 125
Şekil 5.52 Bileşik 12'nin GC-MS spektrumu 126
Şekil 5.53 Bileşik 13'ün sentezi 127
Şekil 5.54 Bileşik 13'ün FTIR spektrumu (ATR) 128
Şekil 5.55 Bileşik 13'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 129
Şekil 5.56 Bileşik 14'ün sentezi 130
Şekil 5.57 Bileşik 14'ün FTIR spektrumu (ATR) 131
Şekil 5.58 Bileşik 14'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 132
Şekil 5.59 Bileşik 14'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 133
Şekil 5.60 Bileşik 14'ün LC-MS spektrumu 134
Şekil 5.61 Bileşik 15'in sentezi 135
Şekil 5.62 Bileşik 15'in FTIR spektrumu (ATR) 136
Şekil 5.63 Bileşik 15'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 137
Şekil 5.64 Bileşik 16'nın sentezi 138
Şekil 5.65 Bileşik 16'nın FTIR spektrumu (ATR) 139
Şekil 5.66 Bileşik 16'nın ^{1}H NMR spektrumu (CD_3OD) 140
Şekil 5.67 Bileşik 16'nın ^{13}C NMR spektrumu (CD_3OD) 141
Şekil 5.68 Bileşik 16'nın LC-MS spektrumu 142
Şekil 5.69 Bileşik 17'nin sentezi 143
Şekil 5.70 Bileşik 17'nin FTIR spektrumu (ATR) 144
Şekil 5.71 Bileşik 18'in sentezi 145
Şekil 5.72 Bileşik 18'in FTIR spektrumu (ATR) 146
Şekil 5.73 Bileşik 18'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 147
Şekil 5.74 Bileşik 19'un sentezi 148
Şekil 5.75 Bileşik 19'un FTIR spektrumu (ATR) 149
Şekil 5.76 Bileşik 19'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 150
Şekil 5.77 Bileşik 19'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 151
Şekil 5.78 Bileşik 19'un LC-MS spektrumu 152
Şekil 5.79 Bileşik 20'nin sentezi 153
Şekil 5.80 Bileşik 20'nin FTIR spektrumu (ATR) 154
Şekil 5.81 Bileşik 20'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 155
Şekil 5.82 Bileşik 20'nin GC-MS spektrumu 156
Şekil 5.83 Bileşik 21'in sentezi 157
Şekil 5.84 Bileşik 21'in FTIR spektrumu (ATR) 158
Şekil 5.85 Bileşik 21'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 159
Şekil 5.86 Bileşik 21'in GC-MS spektrumu 160
Şekil 5.87 Bileşik 22'nin sentezi 161
Şekil 5.88 Bileşik 22'nin FTIR spektrumu (ATR) 162
Şekil 5.89 Bileşik 22'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 163
Şekil 5.90 Bileşik 23'ün sentezi 164
Şekil 5.91 Bileşik 23'ün FTIR spektrumu (ATR) 165
Şekil 5.92 Bileşik 23'ün ^{1}H NMR spektrumu (CD_3OD) 166
Şekil 5.93 Bileşik 23'ün GC-MS spektrumu 167
Şekil 5.94 Bileşik 24'ün sentezi 168
Şekil 5.95 Bileşik 24'ün FTIR spektrumu (ATR) 169
Şekil 5.96 Bileşik 24'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 170
Şekil 5.97 Bileşik 24'ün GC-MS spektrumu 171

Şekil 5.98 Bileşik 25'in sentezi 172
Şekil 5.99 Bileşik 25'in FTIR spektrumu (ATR) 173
Şekil 5.100 Bileşik 25'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 174
Şekil 5.101 Bileşik 25'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 175
Şekil 5.102 Bileşik 25'in GC-MS spektrumu 176
Şekil 5.103 Bileşik 26'nın sentezi 177
Şekil 5.104 Bileşik 26'nın FTIR spektrumu (ATR) 178
Şekil 5.105 Bileşik 26'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 179
Şekil 5.106 Bileşik 26'nın ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 180
Şekil 5.107 Bileşik 27'nin sentezi 181
Şekil 5.108 Bileşik 27'nin FTIR spektrumu (ATR) 182
Şekil 5.109 Bileşik 27'nin ^{1}H NMR spektrumu (CD_3OD) 183
Şekil 5.110 Bileşik 27'nin ^{13}C NMR spektrumu (CD_3OD) 184
Şekil 5.111 Bileşik 28'in sentezi 185
Şekil 5.112 Bileşik 28'in FTIR spektrumu (ATR) 186
Şekil 5.113 Bileşik 28'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 187
Şekil 5.114 Bileşik 28'in GC-MS spektrumu 188
Şekil 5.115 Bileşik 29'un sentezi 189
Şekil 5.116 Bileşik 29'un FTIR spektrumu (ATR) 190
Şekil 5.117 Bileşik 29'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 191
Şekil 5.118 Bileşik 29'un GC-MS spektrumu 192
Şekil 5.119 Bileşik 30'un sentezi 193
Şekil 5.120 Bileşik 30'un FTIR spektrumu (ATR) 194
Şekil 5.121 Bileşik 30'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 195
Şekil 5.122 Bileşik 30'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 196
Şekil 5.123 Bileşik 30'un LC-MS spektrumu 197
Şekil 5.124 Bileşik 31'in sentezi 198
Şekil 5.125 Bileşik 31'in FTIR spektrumu (ATR) 199
Şekil 5.126 Bileşik 31'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 200
Şekil 5.127 Bileşik 32'nin sentezi 201
Şekil 5.128 Bileşik 32'nin FTIR spektrumu (ATR) 202
Şekil 5.129 Bileşik 32'nin ^{1}H NMR spektrumu (CD_3OD) 203
Şekil 5.130 Bileşik 32'nin ^{13}C NMR spektrumu (CD_3OD) 204
Şekil 5.131 Bileşik 32'nin LC-MS spektrumu 205
Şekil 5.132 Bileşik 33'ün sentezi 206
Şekil 5.133 Bileşik 33'ün FTIR spektrumu (ATR) 207
Şekil 5.134 Bileşik 33'ün GC-MS spektrumu 208
Şekil 5.135 Bileşik 34'ün sentezi 209
Şekil 5.136 Bileşik 34'ün FTIR spektrumu (ATR) 210
Şekil 5.137 Bileşik 34'ün GC-MS spektrumu 211
Şekil 5.138 Bileşik 35'in sentezi 212
Şekil 5.139 Bileşik 35'in FTIR spektrumu (ATR) 213
Şekil 5.140 Bileşik 35'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 214
Şekil 5.141 Bileşik 35'in GC-MS spektrumu 215
Şekil 5.142 Bileşik 36'nın sentezi 216
Şekil 5.143 Bileşik 36'nın FTIR spektrumu (ATR) 217
Şekil 5.144 Bileşik 36'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 218
Şekil 5.145 Bileşik 36'nın ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 219
Şekil 5.146 Bileşik 37'nin sentezi 220

Şekil 5.147 Bileşik 37'nin FTIR spektrumu (ATR) 221
Şekil 5.148 Bileşik 37'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 222
Şekil 5.149 Bileşik 38'in sentezi 223
Şekil 5.150 Bileşik 38'in FTIR spektrumu (ATR) 224
Şekil 5.151 Bileşik 38'in ^{1}H NMR spektrumu (CD_3OD) 225
Şekil 5.152 Bileşik 38'in ^{13}C NMR spektrumu (CD_3OD) 226
Şekil 5.153 Bileşik 39'un sentezi 228
Şekil 5.154 Bileşik 39'un HPLC kromatogramı 229
Şekil 5.155 Bileşik 39'un FTIR spektrumu (ATR) 230
Şekil 5.156 Bileşik 39'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 231
Şekil 5.157 Bileşik 40'ın sentezi 244
Şekil 5.158 Bileşik 40'ın HPLC kromatogramı 245
Şekil 5.159 Bileşik 40'ın FTIR spektrumu (ATR) 246
Şekil 5.160 Bileşik 40'ın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 247
Şekil 5.161 Bileşik 41'in sentezi 248
Şekil 5.162 Bileşik 41'in HPLC kromatogramı 249
Şekil 5.163 Bileşik 41'in FTIR spektrumu (ATR) 250
Şekil 5.164 Bileşik 41'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 251
Şekil 5.165 Bileşik 42'nin sentezi 252
Şekil 5.166 Bileşik 42'nin HPLC kromatogramı 253
Şekil 5.167 Bileşik 42'nin FTIR spektrumu (ATR) 254
Şekil 5.168 Bileşik 42'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 255
Şekil 5.169 Bileşik 43'ün sentezi 256
Şekil 5.170 Bileşik 43'ün HPLC kromatogramı 257
Şekil 5.171 Bileşik 43'ün FTIR spektrumu (ATR) 258
Şekil 5.172 Bileşik 43'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 259
Şekil 5.173 Bileşik 44'ün sentezi 260
Şekil 5.174 Bileşik 44'ün HPLC kromatogramı 261
Şekil 5.175 Bileşik 44'ün FTIR spektrumu (ATR) 262
Şekil 5.176 Bileşik 44'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 263
Şekil 5.177 Bileşik 45'in sentezi 264
Şekil 5.178 Bileşik 45'in HPLC kromatogramı 265
Şekil 5.179 Bileşik 45'in FTIR spektrumu (ATR) 266
Şekil 5.180 Bileşik 45'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 267
Şekil 6.1 *L*-Prolin katalizörlüğünde enantiyoselektif aldol reaksiyonu 270
Şekil 6.2 *L*-Prolin katalizörlüğünde enantiyoselektif aldol reaksiyon mekanizması 271
Şekil 6.3 *L*-Fenilalanin'den korunmuş *(S)*-THIQA'nın sentezi 272
Şekil 6.4 Korunmuş *(S)*-THIQA temelli monopeptit bileşiklerin eldesi 272
Şekil 6.5 *(S)*-THIQA temelli monopeptit bileşiklerden koruma grubunun kaldırılması 275
Şekil 6.6 *(S)*-THIQA temelli monopeptit organokatalizörler 276
Şekil 6.7 Bileşik 2'nin hidrolizi 276
Şekil 6.8 Korunmuş *(S)*-THIQA temelli dipeptit bileşiklerin eldesi 277
Şekil 6.9 *(S)*-THIQA temelli dipeptit bileşiklerden koruma grubunun kaldırılması 278
Şekil 6.10 *(S)*-THIQA temelli dipeptit organokatalizörler 279
Şekil 6.11 *(S)*-Prolin'in korunması 280
Şekil 6.12 Korunmuş *(S)*-Prolin temelli monopeptit bileşiklerin eldesi 280
Şekil 6.13 *(S)*-Prolin temelli monopeptit bileşiklerden koruma grubunun kaldırılması 283

Şekil 6.14 *(S)*-Prolin temelli monopeptit organokatalizörler 284
Şekil 6.15 Bileşik 18'in hidrolizi 284
Şekil 6.16 Korunmuş *(S)*-Prolin temelli dipeptit bileşiklerin eldesi 285
Şekil 6.17 *(S)*-Prolin temelli dipeptit bileşiklerden koruma grubunun kaldırılması 286
Şekil 6.18 *(S)*-Prolin temelli dipeptit organokatalizörler 287
Şekil 6.19 *(R)*-(-)-2-Amino-1-butanol'den Bileşik 34'ün eldesi 288
Şekil 6.20 *L*-Prolin metil ester hidroklorür'ün N-alkillenmesi 288
Şekil 6.21 Bileşik 35'in hidrolizi ve amitleşmesi 289
Şekil 6.22 *(S)*-Prolin temelli primer amin organokatalizörün sentezi 290
Şekil 6.23 Bileşik 14'ün aktivitesi için önerilen geçiş aşaması 291
Şekil 6.24 Bileşik 25'in aktivitesi için önerilen geçiş aşaması 291

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 Metil jasmonat stereoizomerleri 9
Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler 69
Çizelge 5.2 Bileşik 14 katalizörlüğünde Bileşik 39 eldesi 232
Çizelge 5.3 Bileşik 30 katalizörlüğünde Bileşik 39 eldesi 233
Çizelge 5.4 Bileşik 16 katalizörlüğünde Bileşik 39 eldesi 234
Çizelge 5.5 Bileşik 32 katalizörlüğünde Bileşik 39 eldesi 235
Çizelge 5.6 Bileşik 7 katalizörlüğünde Bileşik 39 eldesi 235
Çizelge 5.7 Bileşik 23 katalizörlüğünde Bileşik 39 eldesi 236
Çizelge 5.8 Bileşik 3 katalizörlüğünde Bileşik 39 eldesi 236
Çizelge 5.9 Bileşik 19 katalizörlüğünde Bileşik 39 eldesi 237
Çizelge 5.10 Bileşik 5 katalizörlüğünde Bileşik 39 eldesi 237
Çizelge 5.11 Bileşik 21 katalizörlüğünde Bileşik 39 eldesi 238
Çizelge 5.12 Bileşik 9 katalizörlüğünde Bileşik 39 eldesi 238
Çizelge 5.13 Bileşik 25 katalizörlüğünde Bileşik 39 eldesi 239
Çizelge 5.14 Bileşik 11 katalizörlüğünde Bileşik 39 eldesi 239
Çizelge 5.15 Bileşik 27 katalizörlüğünde Bileşik 39 eldesi 240
Çizelge 5.16 Bileşik 38 katalizörlüğünde Bileşik 39 eldesi 240
Çizelge 5.17 Bileşik 14 ve farklı ko-katalizörler kullanılarak Bileşik 39 eldesi 241
Çizelge 5.18 Bileşik 9 ve farklı ko-katalizörler kullanılarak Bileşik 39 eldesi 242
Çizelge 5.19 Bileşik 25 ve farklı ko-katalizörler kullanılarak Bileşik 39 eldesi 243
Çizelge 5.20 Bileşik 14 ve 25 katalizörlüğünde Bileşik 40 eldesi 245
Çizelge 5.21 Bileşik 14 ve 25 katalizörlüğünde Bileşik 41 eldesi 249
Çizelge 5.22 Bileşik 14 ve 25 katalizörlüğünde Bileşik 42 eldesi 253
Çizelge 5.23 Bileşik 14 ve 25 katalizörlüğünde Bileşik 43 eldesi 257
Çizelge 5.24 Bileşik 14 ve 25 katalizörlüğünde Bileşik 44 eldesi 261
Çizelge 5.25 Bileşik 14 ve 25 katalizörlüğünde Bileşik 45 eldesi 265
Çizelge 6.1 Bileşik 1 ile kiral amin reaktiflerinden elde edilen ürünler 274
Çizelge 6.2 Bileşik 12 ile kiral amin reaktiflerinden elde edilen ürünler 278
Çizelge 6.3 Bileşik 17 ile kiral amin reaktiflerinden elde edilen ürünler 282
Çizelge 6.4 Bileşik 28 ile kiral amin reaktiflerinden elde edilen ürünler 286

ÖZET

ASİMETRİK ORGANOKATALİZÖRLERİN ÇEŞİTLİ ORGANİK REAKSİYONLARDAKİ ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

Murat Emrah MAVİŞ

Kimya Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN

Yapısal çeşitliliğe sahip fonksiyonel optikçe aktif bileşiklerin eldesi, moleküler iskeletlerin üç boyutlu yapısına hükmedebilme becerisiyle bağlantılıdır. Bu noktada asimetrik dönüşümler, ilaç endüstrisinde ve kimyasal sentezlerde yaygın olarak kullanılan enantiyomerik olarak zengin ve enantiyosaf bileşiklerin üretimine dair çeşitli yollar sunmaktadır. Enzimatik, metal-kataliz ve organokataliz yöntemlerini kapsayan katalitik metot uygulamaları, kiral ürünlerin yüksek selektivite ve atom verimliliği ile elde edilmesini sağlayan oldukça ilgi çekici stratejiler olarak düşünülmektedir. Geçen yüzyılın sonlarına kadar metal- ve biyokatalizörler egemen konumdayken, son yıllarda bu tür katalizörlere kıyasla daha uygulanabilir ve etkin araçlar olan organokatalizörler, sentetik bakış açısında değişiklik meydana getirmiştir.

Çevresel ve ekonomik açıdan enzimlere ve metal katalizörlere çeşitli üstünlükler taşıyan organokatalizörler, metal içermeyen küçük organik moleküllerdir. Bu yapılar, oksijene ve neme karşı duyarlı olmamalarından, inert gaz atmosfer ve susuz solvent gibi zorlu reaksiyon koşullarını gerektirmez. Buna ek olarak ucuz, kolay bulunabilen, geri kazanılabilen ve toksik olmayan bileşiklerdir. Bahsi geçen avantajlar nedeniyle, karbon-karbon bağ oluşum reaksiyonları gibi enantiyoselektif organokatalitik prosesler son zamanlarda önemli bir gelişim kaydetmiştir.

Doğal ürünlerin ve biyolojik aktif maddelerin sentezinde kilit bir nokta teşkil eden ve β-hidroksi karbonillerin eldesinde atom-ekonomik bir yaklaşım sağlayan aldol reaksiyonu, modern organik sentezde en önemli karbon-karbon bağ oluşum reaksiyonlarından biridir. Bu yararlı dönüşüm, küçük moleküllerden başlayarak yeni stereojenik merkez taşıyan daha büyük kompleks moleküllerin inşasına olanak tanımaktadır. Prolin bileşiğinin intermoleküler aldol reaksiyonunda katalizör olarak kullanımını takiben, prolinin bazı dezavantajlarını (çözünürlük problemi, fazlasını kullanma, orta ölçüde enantiyoselektiviteler vb.) elimine eden prolinamitler, hidrojen bağ donörleri olarak işlev yeteneğine sahip olmasından ötürü asimetrik aldol reaksiyonlarında sık sık kullanılmıştır. Böylece, asimetrik aldol reaksiyonlarındaki araştırmalar yüksek aktivite ve selektivite gösterebilecek yeni katalizörlerin tasarımına odaklanmıştır.

Araştırmamız, çeşitli reaksiyon koşullarında asimetrik direkt aldol reaksiyonunu katalizleyebilecek yapısal çeşitliliğe sahip yeni kiral organokatalizörlerin dizaynı fikrine dayanmaktadır. Bu amaçla *(S)*-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksilik asit (*(S)*-THIQA) ve *L*-Prolin temelli mono- ve dipeptit yapılı yeni kiral organokatalizörler sentezlenmiştir. Bu katalizörlerin yapıları FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, LC-MS ve GC-MS spektral verilerine dayanılarak belirlenmiştir. Son aşamada ise, sentezlenen organokatalizörlerin enantiyoselektif direkt aldol reaksiyonundaki katalitik atkisi incelenmiştir. Özellikle, bu alanda fazla incelenmemiş olan *(S)*-THIQA-temelli organokatalizörler ile elde edilen olumlu sonuçlar literatüre katkı sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Asimetrik organokatalizör, *L*-prolin *(S)*-1,2,3,4-tetrahidro izokinolin-3-karboksilik asit, asimetrik direkt aldol reaksiyonu.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFICIENCY OF ASYMMETRIC ORGANOCATALYSTS ON VARIOUS ORGANIC REACTIONS

Murat Emrah MAVIS

Department of Chemistry

PhD. Thesis

Adviser: Prof. Dr. Cigdem YOLACAN

The creation of functionalized optically active molecules with structural diversity is related to capability of managing the three-dimensional structure belongs to molecular framework. At this point, asymmetric transformations furnish various ways of generating enantiomerically enriched and enantiomerically pure compounds which are widely utilized in drug discovery and chemical synthesis. Applying catalytic methods that encapsulate enzymatic, metal-catalyzed and organocatalysis are considered as attractive strategies on providing chiral products with high selectivity and atom efficiency. Until the end of the last century, using metal and biocatalysts has predominated, recently organocatalysts which are feasible and effficient tools in comparision with these kinds of catalysts emerged a shift in synthetic perspective.

Organocatalysts are metal-free, small organic molecules that have several superiorities over enzymes and metal-catalysts from environmental and economical point of view. They do not entail demanding reaction conditions like inert gas atmosphere and anhydrous solvent due to the insensibility to oxygen and moisture. In addition, they are inexpensive, readily available, recoverable and non-toxic compounds. Owing to the aforementioned advantages, enantioselective organocatalytic processes such as carbon-carbon bond formation reactions has made important progress in recent years.

The aldol reaction, that provides an atom-economic approach to β-hydroxy carbonyls is one of the most important carbon-carbon bond forming reactions in modern organic synthesis, as a key step for the synthesis of natural products and biologically active

substances. This useful transformation facilitates the construction of larger complex molecules with new stereogenic centers from smaller ones. Subsequent to the using of proline as a catalyst in the intermolecular aldol reaction, prolinamides that eleminates some drawbacks (solubility problems, excessive using, moderate enantioselectivities etc.) of proline have been frequently used in the asymmetric aldol reaction on account of the ability to act as hydrogen bond donors. Thus, the researches on the asymmetric aldol reactions are focused on the design of new catalysts which display high activity and selectivity.

The idea behind our research is designing novel chiral organocatalysts with structural diverstiy to catalyze asymmetric direct aldol reaction in various conditions. By this aim, *(S)*-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid (*(S)*-THIQA) and *L*-Proline based new chiral organocatalysts having mono- and dipeptide structure were sythesized. The structure of these catalysts were determined by the FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, LC-MS and GC-MS spectral data. In the last step, catalytic effect of the synthesized organocatalysts in the enantioselective aldol reaction was investigated. Especially, the good results obtained from *(S)*-THIQA-based organocatalysts which have not been investigated widely in this field contributed to the literature.

Keywords: Asymmetric organocatalyst, *L*-proline, *(S)*-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid, asymmetric direct aldol reaction.

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Modern organik sentez, kolay ulaşılabilir başlangıç materyallerinin kompleks organik moleküllere dönüşümünü rasyonel biçimde tasarlama esasına dayanmaktadır. Gerek bir reaksiyonun basamaklarını gerekse reaksiyonların bütününü verimlilik olgusunun her açısından titizlikle planlamak ve vurgulamak akılcı rotada yol alındığının bir nişanesidir. Asimetrik sentez kapsamında yer alan kiral dönüşümlerin son yıllarda artan önemi bu alandaki unsurların ve faaliyetlerin gelişimi ve etkinliğiyle doğru orantılıdır [1].

Canlı sistemlerin en temel özelliklerinden biri olan kiralite, kimyasal olarak özdeş yapılara geometrik açıdan yeni boyut kazandıran bir kavramdır [2]. Bu bakış açısı, biyomoleküllerin var olduğu her noktada görmezden gelinemeyecek kadar değerli olan stereokimyasal özelliklerin ehemmiyetini ortaya çıkarmaktadır. Araştırmaların da işaret ettiği üzere rasemik karışım biyolojik sistemle temas ettiğinde (i) bir enantiyomer istenilen etkiyi gösterirken diğerinin inert olması (ii) iki enantiyomerin benzer aktivitede olması (iii) enantiyomerlerin farklı türden aktivite göstermesi durumlarıyla yüzleşilir [3]. Bu bağlamda, kiral yapı taşları üretimine dair metotlardaki gelişmeler; doğal ürün kimyası, tarım ilaçları ve özellikle enantiyosaf moleküllerin anahtar rol oynadığı farmasötik endüstrisinde büyük önem taşımaktadır [4]. Asimetrik kataliz, enantiyosaf bileşiklerin eldesinde başvurulan önemli stratejilerden biridir. Bu türden dönüşümlere yönelik üç stratejiden biri olan kiral katalizör kullanımı; kiral havuz ve kiral yardımcı stratejilerine maliyeti, efektifliği ve çevre dostu nitelikleriyle üstünlük arz etmektedir. Prensipte tek bir kiral katalizör molekül ile milyonlarca hedef ürünün oluşumuna imkan sağlayan bu bakış açısı, 2001 yılında William S. Knowles ve Ryoji

Noyori'ye kiral katalizörlü olefin hidrojenasyonu ile ve Barry K. Sharpless'e kiral katalizörlü olefin epoksidasyonu ve dihidroksilasyonuyla Nobel kimya ödülleri kazandırmıştır [5], [6]. Geçtiğimiz yıllarda, metal katalizörlerin ya da metal-ligand katalizörlerin egemenliği söz konusuyken, özellikle farmasötiklerin sentezinde son ürünün eser miktardaki ağır metal kalıntısıyla kirlenmesinin önüne geçmek adına tercih organokatalizörler lehine dönmüştür [7]. Metal içermeyen, düşük molekül ağırlıklı fakat etkin moleküller olan organokatalizörler, kiral kimyasal varlıkların stereoselektif sentezinde önemli bir yer teşkil etmektedir. Bu alanda dikkate değer çaba sarf eden kilit araştırmacı MacMillan, enzimatik reaksiyonlarda gözlemlenen stereoselektiviteyle yarışabilecek düzeyde organokatalizörler sentezleyerek önemli katkılar sunmuştur. Enzimlerin spesifik reaksiyonlarda faal olduğu göz önünde tutulursa, asimetrik organokatalizörlerin geniş reaksiyon skalasındaki etkinliği bu katalizörlere ayrıcalıklı bir pozisyon bahşetmiştir [5].

Enantiyoselektif organokataliz, kiral moleküllerin eldesinde ve bu süreçlerde kullanılan metotların geliştirilmesinde güçlü bir sentetik paradigma olarak karşımıza çıkmaktadır [4]. Yaşadığımız bu yüzyıl asimetrik organokatalizörlerin tasarımı ve geliştirilmesi üzerine yoğun bir araştırma rüzgarına tanıklık etmektedir. Organokatalizörlerin haiz olduğu ekoloji dostu, nem ve oksijene olan duyarsızlığı (aerobik atmosferde çalışılabilmesi), taşınması için özel ekipman gerektirmemesi, ucuz hammaddelerden kolayca hazırlanabilir olması ve immobilize edilmek suretiyle tekrar kullanım olanağı sağlaması gibi çeşitli avantajlar, bu rüzgarın şiddetini her geçen gün arttıran dinamikler olarak karşımıza çıkmaktadır [8], [9]. Organokatalizörler, karakteristik vasıflarının yanı sıra büyük ölçekli endüstriyel uygulamalara imkan tanıması ve stabilitesine bağlı olarak geri kazanım potansiyeli sunabilmesi ile ekonomik yönden avantaj sağlamaktadır [10]. Stereoseçiciliğin ön planda olduğu son yıllardaki çalışmalar organokatalizör tercihinin, nem ve oksijene karşı aşırı hassas geçiş metali katalizörlerine kıyasla ivme kazandığını göstermektedir [11]. Aldehit ve ketonlardan türeyen iminyum iyonları ya da enamin ara ürünlerinin oluşumuna dayanan asimetrik prosesler, çeşitli karbon-karbon ve karbon-heteroatom bağ oluşum reaksiyonlarında da yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bu reaksiyonlar yüksek derecede stereokontrol ile ilerlemektedir [12], [13]. Önemli bir karbon-karbon bağ oluşum reaksiyonu olan asimetrik aldol dönüşümlerini, biyolojik sistemlerde katalizleyen aldolaz enzimi (I. ve II. tip aldolaz) birçok sentetik kimyacıya yeni asimetrik organokatalizörlerin dizaynında ilham vermiştir. Özellikle I.

tip aldolaz enziminin enamin temelli aktivasyon gösterdiği kavrandıktan sonra organokatalizör araştırmalarına yeni bir kapı açılmıştır. List, Lerner ve Barbas III doğal siklik α-amino asit olan *L*-prolin molekülünü organokatalizör olarak direkt intermoleküler asimetrik aldol reaksiyonunda başarıyla kullanarak bu yeni araştırma sahasına giriş yapmıştır [14]. *L*-Prolin'in enamin mekanizması üzerinden intermoleküler aldol reaksiyonunu katalizlemesinin keşfiyle birlikte asimetrik organokatalizörlere dair araştırmalar oldukça dikkat çekici bir ilgiye mazhar olmuştur. Ancak, prolin çok sayıda asimetrik dönüşümü başarıyla sağlamasına rağmen bazı dezavantajları ihtiva etmektedir; uygulama darlığı (organik çözücülerdeki düşük çözünürlüğü), tatmin edici olmayan katalitik aktiviteler, çeşitli yan ürünlerin oluşumu ve düşük reaksiyon oranları bu moleküllerin kullanım yaygınlığını sınırlandırmaktadır. Bu engelleri aşabilmek adına, yüksek reaktivite ve selektivite sergileyebilecek prolin iskeletlerinin modifiye edilmesi ve katalitik aktivitelerinin değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir [15], [16], [17], [18], [19], [20].

(S)-1,2,3,4-Tetrahidroizokinolin-3-karboksilik asit (*(S)*-THIQA) türevleri biyoaktivite araştırmalarında oldukça rağbet gören bileşiklerdir. Örneğin hepatit C virüsünün NS3 proteaz enzimini deaktive eden makrosiklik inhibitörün sentezinde temel iskelet teşkil etmektedir [21]. Bir başka araştırma konusu olan sistik fibrosiz ise ilgili proteinin mutasyonundan kaynaklanan ölümcül bir genetik hastalıktır. Bu rahatsızlık kapsamında yer alan klorür transferindeki aktivite azalışı *(S)*-THIQA'nın diamit türevlerinin kullanımıyla durdurularak aktivite artış yönüne çevrilmiştir [22]. İntravasküler trombosiz dünya genelinde hastalık ve ölümlere sebep olan patolojik bir vakadır. Bu problemin önüne geçmek adına araştırma grupları *(S)*-THIQA'nın dipeptit türevlerini sentezleyerek ilgili bileşiklerin antitrombotik aktivitelerini kanıtlamıştır [23], [24]. Biyolojik aktivite çalışmalarının aksine kiral dönüşümlerde kullanımı daha az olan *(S)*-THIQA bileşiklerinin ligand olarak asimetrik hidrojenasyon ve asimetrik konjuge katılmada, guanidin bileşiğine bağlı olarak asimetrik Michael katılmasında, asimetrik Diels-Alder reaksiyonunda ve N-oksit türevleriyle aldehitlerin asimetrik allilasyonunda yer aldığı görülmektedir [25], [26], [27], [28], [29].

Yapılan literatür çalışmalarına göre; *(S)*-THIQA türevlerinin direkt asimetrik aldol reaksiyonundaki katalitik etkinliği araştırılmamıştır. Bu bulgudan yola çıkarak amaca yönelik uygun organokatalizörlerin tasarımı ve eldesi, bu sahada ufuk açıcı gelişmelere yön vereceği fikrini kuvvetlice desteklemektedir.

1.2 Tezin Amacı

Modern asimetrik katalizör alanında, çeşitli karbon-karbon bağ oluşum reaksiyonları arasında aldol reaksiyonu temel bir role sahiptir. Bu metod, biyolojik aktif doğal ürünlerde ve farmasötik olarak ilgi çekici ara ürünlerde bulunan çok yönlü sentetik motifler olan kiral β-hidroksi karbonil bileşiklerine ulaşmak için yararlı bir yol sağlamaktadır. Bu reaksiyon için yeni asimetrik metotların gelişimi büyük ilgi çekmektedir. Literatürde *(S)*-prolin ve türevlerinin asimetrik aldol reaksiyonu gibi önemli bir dönüşümde gösterdiği etkinliğe dair çok sayıda çalışma yer almaktadır. Araştırmacılar, reaktiviteyi ve selektiviteyi iyileştirmek adına prolin analoglarının geliştirilmesi için büyük çaba sarfetmektedirler. Bunun yanı sıra asimetrik aldol reaksiyonunda etkinliği ayrıntılı olarak incelenmemiş daha çok biyolojik aktivite yönünden tahkik edilmiş olan *(S)*-THIQA bileşikleri, ilgi çekici bir araştırma konusu olarak dikkat çekmektedir.

Tüm bu doneler ışığında, *(S)*-THIQA ve *(S)*-prolin iskeletli mono- ve dipeptit yapılı asimetrik organokatalizörlerin sentezlenmesi ve geliştirilmesi planlanmış olup tez kapsamınca bu katalizörlerin asimetrik aldol reaksiyonu üzerindeki katalitik etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

1.3 Hipotez

Enantiyoselektif organokatalizörlerin çevre duyarlılığı ve ekonomik hassasiyetler açısından diğer katalizör türlerine üstün gelmesi, stereoselektif reaksiyonlarda etkin bir rol kazanmasını sağlamıştır. Bu rolün hakkını verecek şekilde yeni ve etkin tasarımlara açık olan bu araştırma alanı, her geçen gün yüksek stereoselektivite, atom ekonomisi ve düşük enerji tüketimi gibi normlarda kayda değer gelişmeler göstererek modern organik sentezde özellikle amino katalitik yaklaşımlarda basit ve ılımlı şartlar sunmaktadır. *(S)*-Prolin bünyesinde barındırdığı olumlu nitelikleriyle bu sahada çarpıcı bir konum kazanmıştır.

Bu bağlamda, tarafımızca sentezlenen *(S)*-THIQA-temelli mono- ve dipeptit organokatalizörler ile *(S)*-Prolin-temelli analoglarının, sekonder amin katalizör etkinliği açısından incelendiğinde, literatüre katkı sağlayabilecek potansiyel katalizör olabilecekleri düşünülmüştür.

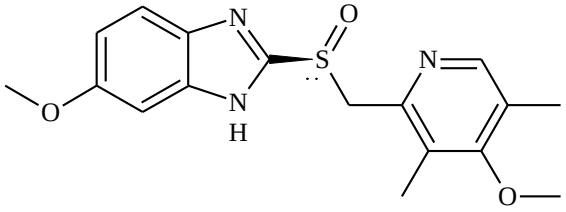
BÖLÜM 2

ASİMETRİK SENTEZ

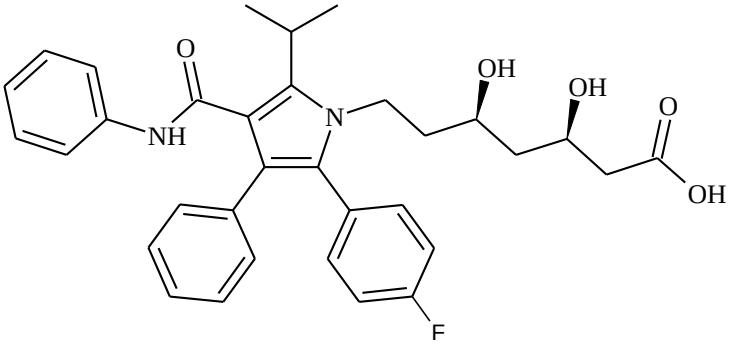
2.1 Asimetrik Sentezin Önemi

Yunanca "el" anlamındaki "cheir" sözcüğünden türemiş olan "kiralite" konsept olarak, Pasteur'un tartarik asit tuzuna ait izomerleri fiziksel olarak ayırmasını takip eden J.H. van't Hoff ve J.A. Le Belberi tarafından 1874'de geliştirilmiş, terim hüviyetine ise 20. yüzyılın başında kavuşmuştur [30].

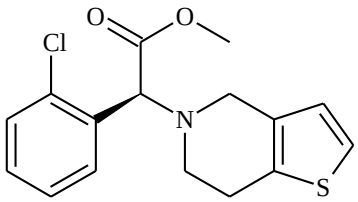
Bitki ve hayvan yaşamında önemli rol oynayan kiralite aynı zamanda tarım, ilaç ve kimya endüstrilerinde hayati bir öneme sahiptir. Enantiyomerik olarak saf bileşiklerin hazırlanması, enantiyomerlerin farklı aktivite gösterebilme yeteneğinden dolayı bu sektörler açısından oldukça talep gören bir vazife haline gelmiştir [31]. Asimetrik organik sentezde ve analitik ayırma teknolojisinde yaşanan gelişmelerin, ilaç endüstrisi ekseninde rasemattaki her enantiyomerin farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinin araştırılmasına yeni boyutlar kazandıracağı gayet açıktır. Bir ilaçta yer alan enantiyomerler benzer fizikokimyasal özellikler gösterirken; yayılma, metabolizma ve boşaltım gibi biyolojik nitelikleri açısından farklılık arz ederler. Böylece biyolojik sistemlerde stereoselektif olarak etkindirler. Farklı farmakolojik aktivitelerinin doğal sonucu olarak toksik etkileri de farklılaşmaktadır. Kiralitenin ilaca kazandırdığı biyolojik ve farmakolojik özellikler, kiral ilaçların global farmasötik pazarda önemli bir güç olarak varlığını devam ettirmesine imkan sağlamaktadır. 2010 yılında dünya genelinde en çok satan 10 ilaçtan 7'si enantiyosaf yapı olarak üretilmiştir. Bunlar arasında; ilk üçü 15 milyar dolar fatura ile Nexium® (Esomeprazole, Şekil 2.1), Lipitor® (Atorvastatin, Şekil 2.2) ve Plavix® (Clopidogrel, Şekil 2.3) ilaçlarıdır [32].



Şekil 2.1 Esomeprazole bileşiğinin yapısı



Şekil 2.2 Atorvastatin bileşiğinin yapısı

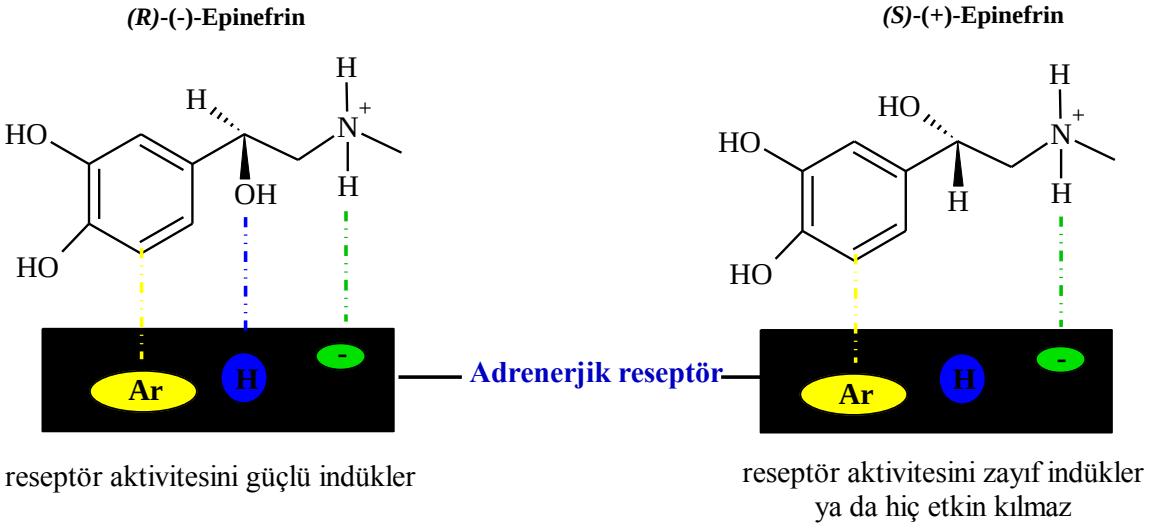


Şekil 2.3 Clopidogrel bileşiğinin yapısı

Günümüzde kiral ilaçlar bu pazarın % 40-50'sini kapsamakta olup ilaç üreticilerinin enantiyomerlerin önemine binaen patent talepleri dikkate değer bir artış göstermektedir. Madalyonun diğer yüzünde ise, bir çok kiral ilaç stereoselektif sentezinin maliyetinden, kiral ayrım zorluğundan ya da sadece rasematının klinik farmakoloji, toksikoloji ve teratoloji incelemeleri yapılmış olduğundan hala rasematları halinde üretilmektedir [33].

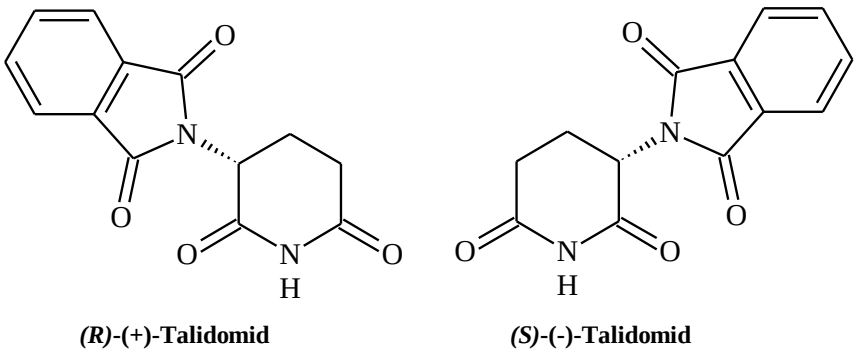
İnsan vücudu kiral çevre açısından oldukça kompleks yapıdadır. Kiral bir ilaç bu çevreyle temas ettiği andan itibaren enantiyomerleri farklı mekanizmalar üzerinden işlev görür. Farmakolojik aktivite, ilaç molekülünün hedefi olan yapılarla (protein, nükleik asit ve biyomembran) elektrostatik ve hidrofobik etkileşimlere girmesine bağlıdır [34]. Metaforik bir yaklaşımla ilaç molekülleri, spesifik olarak biyolojik yanıtlar ortaya çıkaran anahtarlardan oluşmaktadır. Canlı organizmadaki kilitler eğer kiral ise potansiyel enantiyomerik formlardan ancak bir tanesi anahtar işlevi görebilir [35].

Epinefrin örneğinde görüldüğü üzere, molekülün ilgili reseptördeki üç bağlantı noktasıyla olan etkileşimi, üzerindeki atom ya da atom gruplarının uzaysal durumuyla ilintilidir (Şekil 2.4), [34], [36]. İlaçlardaki enantiyomerler, canlı sistemlerdeki reseptörlere gösterdikleri afinite, metabolizma oranları, doku ve proteinlere bağlanma ilgileri hatta toksisite açısından farklılaşırlar. Çok sayıda enantiyosaf ilaç, rasemik formlarına göre klinik avantajlar sunmaktadır [32].



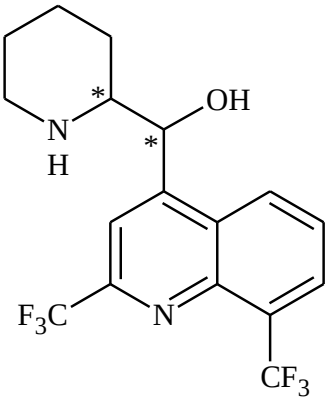
Şekil 2.4 Epinefrin-reseptör ilişkisi

Talidomid, tek kiral merkez taşıyan sedatif etkili mide bulantısını önleyen bir ilaç olarak piyasaya sürülmüştür (Şekil 2.5). Etken maddenin *(R)*-enantiyomeri endişe azaltıcı ve rahat uyku sunması gibi iyileştirici etkiye sahipken *(S)*-enantiyomeri teratojenik (mutajenik) ajan olarak anne karnında ölümlere, yeni-doğan ölümlerine ve doğumsal bozukluklara sebep olmaktadır [37].



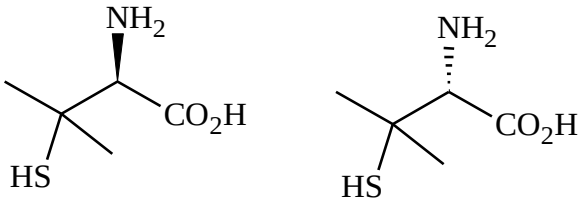
Şekil 2.5 Talidomid enantiyomerleri

Mefloquine (*R*, *S*) ve (*S*, *R*) rasemat karışımı olarak üretilmekte ve satılmaktadır (Şekil 2.6). (+)-Mefloquine sıtma tedavisinde kullanılırken (-)-Mefloquine, merkezi sinir sistemindeki adenozin reseptörüne bağlanmak suretiyle psikotropik etki göstermektedir [34].



Şekil 2.6 Mefloquine rasematı

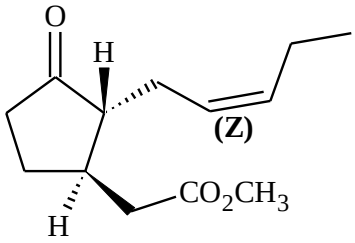
Vücudun ağır metal zehirlenmelerinde antidot olarak kullanılan ve bir α-aminoasit olan penisilaminin *(R)*- ve *(S)*-enantiyomerleri (Şekil 2.7) farklı etki gösterirler. *(R)*-Penisilamin ağır metallerin vücuttan atılmasına yardımcı olurken, *(S)*-Penisilamin körlüğe neden olmaktadır [38].



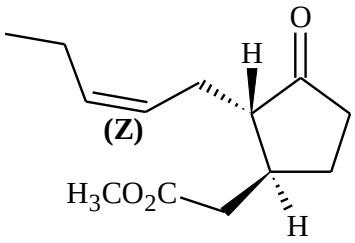
Pb, Au, Hg için panzehir Optik atrofiye neden olur.

Şekil 2.7 Penisilamin enantiyomerleri

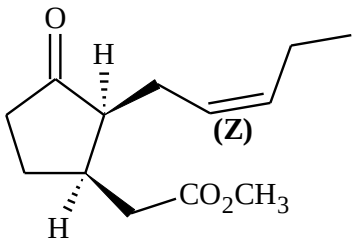
Kiralite bitki büyümesine dair regülasyonda etkin bir göreve sahiptir. Kiral metil jasmonat bileşiği bu duruma oldukça uygun bir örnek teşkil etmektedir (Şekil 2.8 ve Çizelge 2.1). Bu bileşik (i) bitki büyümesinden (ii) değerli koku unsurundan (iii) böcek semiyokimyasallarından (iv) kanser hücrelerine karşı etkisinden sorumludur.



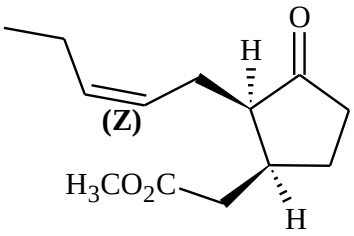
(*1R, 2R*)-(-)-Z-metil jasmonat



(*1S, 2S*)-(+)-Z-metil jasmonat



(*1R, 2S*)-(+)-Z-metil epijasmonat



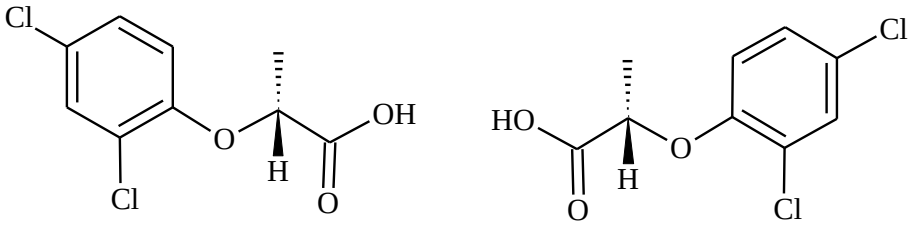
(*1S, 2R*)-(-)-Z-metil epijasmonat

Şekil 2.8 Metil jasmonat izomerleri

Çizelge 2.1 Metil jasmonat stereoizomerleri

Konfigürasyon	*Koku tanımı*
(*1R, 2R*)-(-)-	Zayıf koku
(*1S, 2S*)-(+)-	Kokusuz
(*1S, 2R*)-(-)-epi-	Kokusuz
(*1R, 2S*)-(+)-epi-	Güçlü koku

Kiral stereojenik merkez içeren herbisit ve pestisitlerde enantiyomerlerin etkinliği oldukça önemlidir. Kiral herbisitin enantiyomerleri, hedefi olan otlara karşı aktivite açısından farklılık gösterebildiği gibi hedef dışı olan organizmalara karşı enzim ve biyolojik reseptörleriyle gireceği etkileşim sebebiyle toksik etki açısından da farklılık göstermesi muhtemeldir. Örneğin diklorpropun *(R)*-enantiyomeri herbisit olarak aktif olup otları öldürürken *(S)*-enantiyomeri inaktiftir (Şekil 2.9). Herbisit kullanımını azaltmak ve olası yan etkilerinden korunmak gayesiyle çok sayıda Avrupa ülkesi bu bileşiğin *(R)*- formunu kullanma kararı almışlardır [30].



***(R)*-(+)-Diklorprop** ***(S)*-(-)-Diklorprop**

Şekil 2.9 Diklorprop enantiyomerleri

Organik kimya gelişim gösterdikçe birçok doğal ürün kaynaklarından izole edilip kimyasal yapıları aydınlatılmış ve bu süreçte asimetrik terapötik ajanlar sentezlenmiş ve tanımlanmıştır. Bu gelişmeler kiral ilaçlardaki enantiyomerlerin, farmakolojik etkileri ve biyolojik akıbetleri açısından karşılaştırılmasına olanak tanımıştır. Örneğin 1960'larda 3,4-dihidroksifenilalanin bileşiğinin rasemik karışımının ilk klinik denemelerinde Parkinson hastalığı tedavisinde etkili olduğu gözlemlenmiş ancak kısa sürede *D*-enantiyomerinin kabul edilemez toksisite gösterdiği tespit edilerek *L*-formu üzerinden ilaç geliştirilmiştir [36].

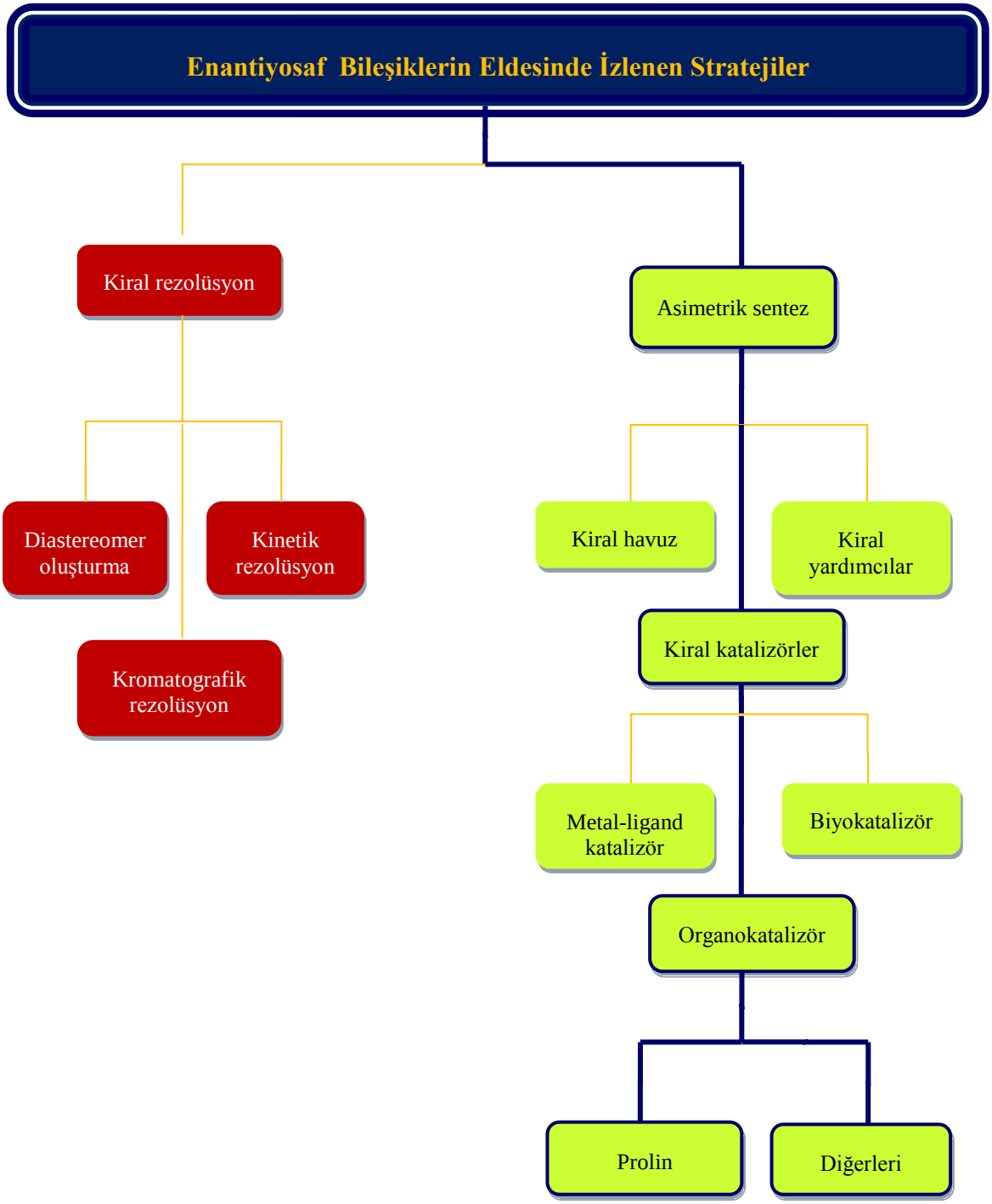
Bazı ilaçlarda yalnızca tek enantiyomer etkin olduğundan teoride efektif doz, rasemat halindeki dozun yarısıdır. Bu bağlamda kiralite; keşfedilmesi, tasarlanması, geliştirilmesi ve pazarlanması gereken büyük bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Stereokimyası göz önünde tutulmadan farmasötik sahada yapılan araştırmalar eksik değerlendirmeler ihtiva edeceğinden bu hususta titiz davranmak önemlidir. Çünkü farmakoterapi insanlığın faydası açısından etkin ve güvenilir olmak zorundadır [33], [39].

Özetle, optikçe saf madde sentezlemek için gerekçeler şu şekilde sıralanabilir;

- ✓ Biyolojik faaliyetler tek bir enantiyomerle ilişkilidir.
- ✓ Enantiyomerler çok farklı aktiviteler gösterebilir; biri yararlıyken, diğeri istenmeyen etki gösterebilir.
- ✓ İstenmeyen izomer, zararsız olsa dahi çevresel kirliliktir.
- ✓ Rasemat halinin bloke etkisi olabileceğinden, optikçe saf bileşik iki kat daha etkili olabilir [40].

2.2 Asimetrik Sentez İçin Genel Metotlar

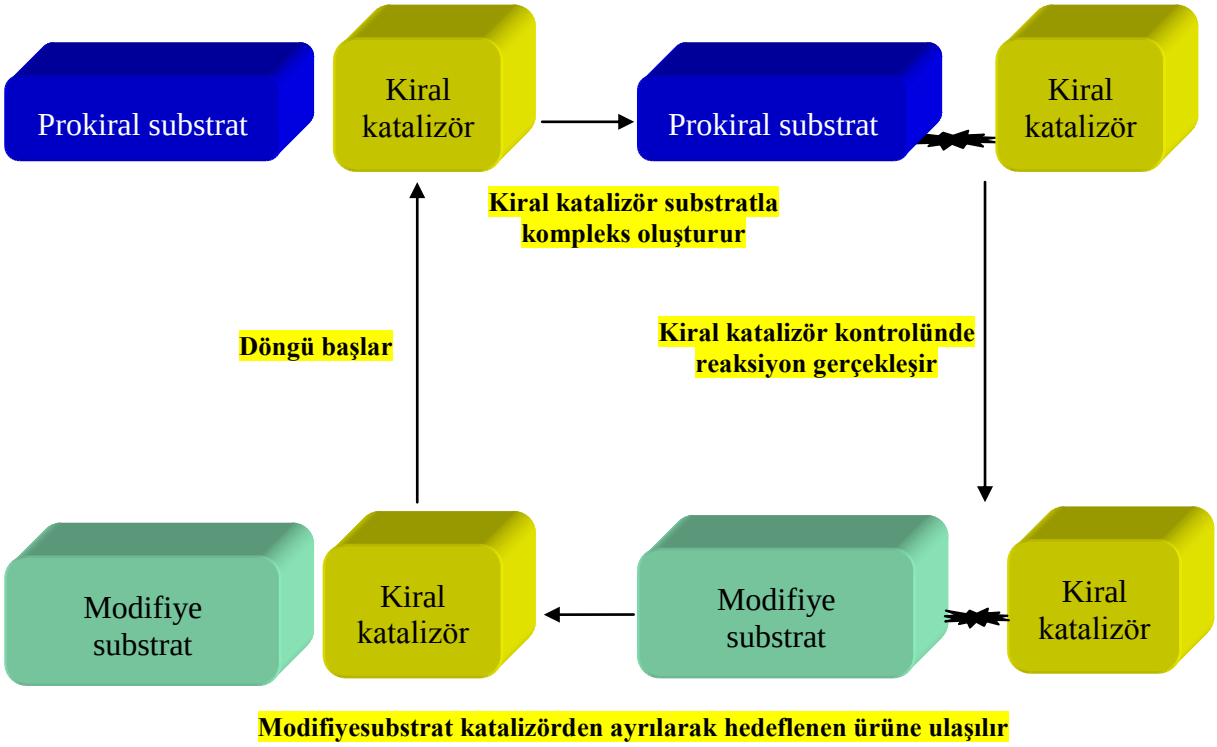
Seebach'ın 1980 yılında "enantiyomerik saf bileşiklerin sentezi" olarak terminolojiye kazandırdığı tanım, kiral enantiyosaf bileşiklerin hazırlanmasındaki tüm prosesleri kapsamaktadır (Şekil 2.10), [32].



Şekil 2.10 Enantiyosaf bileşik eldesinde izlenebilecek yollar

Asimetrik sentezin üç yaklaşımından biri olan asimetrik kataliz, etkinliği ve çevre dostu nitelikleriyle enantiyosaf bileşiklerin eldesinde güçlü bir strateji olarak popülerliğini her geçen gün arttırmaktadır.

Asimetrik reaksiyon döngüsünde görüldüğü üzere kiral katalizör substratla etkileşime girerek kompleks oluşturur ve kiral katalizörün kontrolü altında dönüşüm gerçekleşerek hedeflenen ürüne ulaşılır. Kiral katalizör, modifiye substrattan ayrılarak çevrimdeki faaliyetine devam eder (Şekil 2.11), [5].



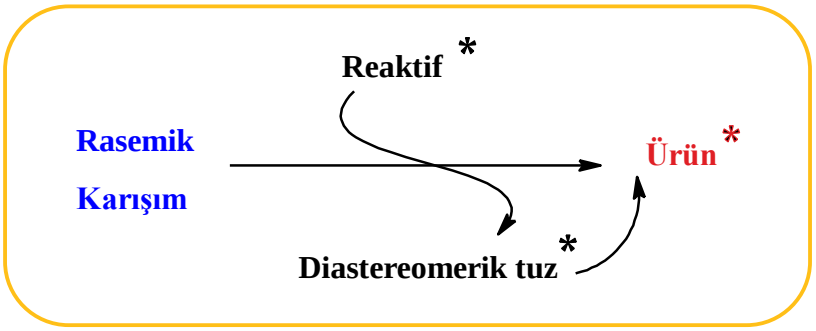
Şekil 2.11 Kiral katalizörün etkime mekanizması

Asimetrik sentezde optikçe aktiflik, kullanılacak olan kiral grup, kiral çevre ve kiral başlangıç maddesinden kaynaklanacağı için bu parametrelerin seçimi oldukça önemlidir. Bu kiral etkenlerin seçiminde aşağıdaki koşullar sağlanmalıdır:

- ✓ Yüksek enantiyoseçici olmalı.
- ✓ Kullanılan grup reaksiyon esnasında yeni bir kiral merkez oluşturmalı.
- ✓ Reaksiyon bitişini takiben hiçbir rasemizasyon olmamalı ve ortamdan kolayca uzaklaştırılabilmeli.
- ✓ Kullanılan kiral grubun enantiyosaflığında hiçbir değişiklik olmadan yüksek verimle geri kazanabilmeli.
- ✓ Kiral grubun elde edilmesi ucuz ve hızlı olmalı [41], [42], [43], [44].

2.2.1 Rasemat Rezolüsyonu

Diastereomerik tuz oluşturmak suretiyle enantiyomerlerin ayrılacağı fikri, 1848 yılında Louis Pasteur'un amonyum tartarat bileşiğinin iki uzaysal izomerini mekanik yollarla birbirinden izole etmesiyle beraber güç kazanmıştır. Prosesin temeli; kiral bir maddenin enantiyomeri ile muamele edilerek rasematın diastereomerik tuzlara çevrilmesine dayanmaktadır (Şekil 2.12). Elde edilen tuzların çözünme farklılıklarından yararlanarak her iki ürün ayrılarak baz ya da asit ile muamele etmek suretiyle enantiyomerlerine dönüştürülür [38]. Bu yöntem genel bir çözüm vaat etmemesine rağmen özellikle enantiyomerik açıdan saf asitlerin veya aminlerin büyük ölçekli hazırlanmasında yaygındır. Rasemat rezolüsyonun dezavantajı ise alınabilecek azami verimin % 50 olması ve istenmeyen enantiyomerin atılmasıdır.

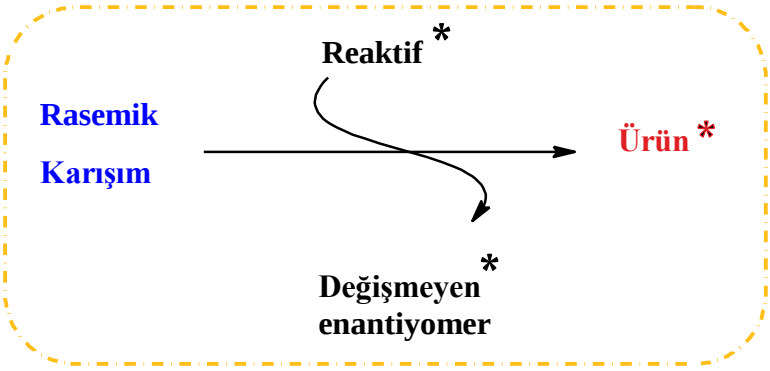


Şekil 2.12 Rasematın diastereomerik tuz oluşumuyla ayrılması

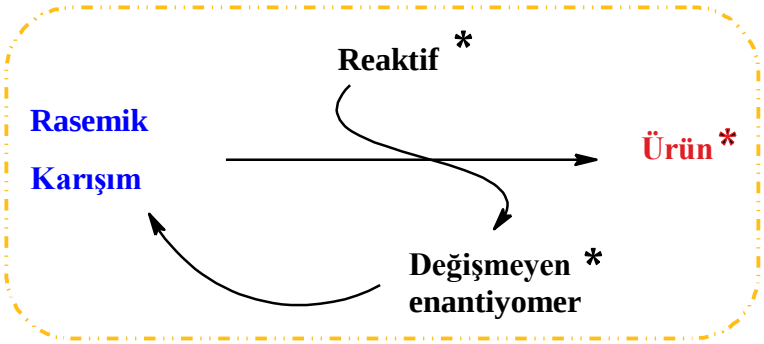
Rasemik substrat ve enantiyomerik olarak saf bileşik arasında kovalent bağ oluşturma rezolüsyonun diğer bir metodu olarak göze çarpmaktadır. Bu esasa göre diastereomerik ürün çoğu kez kromatografik tekniklerle ayrılabilir ve arzu edilen enantiyomer, kimyasal işlemlerle ilgili diastereomerden tekrar kazanılabilir. Ancak stereoizomer sayısı, ek kiral merkezler varlığında 2^n faktörü ile artacağından pratiklik açısından bu yöntem oldukça sınırlayıcıdır. Bu problemin çözümü, asimetrik sentezdir. Asimetrik katalizörler, katalitik miktarlarda çalışma imkanı sunması, akiral başlangıç maddelerinin kullanımına olanak tanıması ve geri kazanabilme potansiyeli taşıması gereğince avantajlı bir metod olarak dikkat çekmektedir.

Çözünürlük gibi fiziksel özelliğe bağlı ayırma işleminden başka kinetik ayırma olarak adlandırılan bir diğer ayırma prosesi de mevcuttur. Kinetik ayırma, kiral reaktif ile enantiyomerlerin eşit olmayan reaksiyon oranlarına dayanmaktadır (Şekil 2.13). Bu durumda, reaksiyon oranları, az reaktif ve reaktif olmayan enantiyomerleri geri kazanmak için yeterince farklı olmalıdır. Bir kinetik ayırma için maksimum teorik

verim her enantiyomer için % 50'dir ve bunlardan biri kimyasal olarak değişikliğe uğramaktadır. Dinamik kinetik yarılma ise (Şekil 2.14) rasemik karışımın tek enantiyosaf ürüne dönüşümüne izin vermektedir [33].



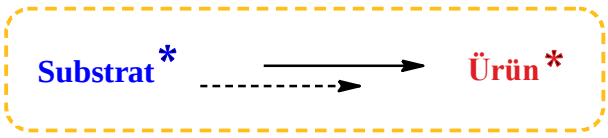
Şekil 2.13 Kinetik Yarılma



Şekil 2.14 Dinamik kinetik yarılma

2.2.2 Kiral Havuz Kullanımı

Tabiat, optik olarak saf olmasa bile optikçe aktif materyallerin büyük bir kısmını üreterek asimetrik sentez için bir başlangıç noktası sunar (Şekil 2.15). Alkaloidler, şekerler, terpenler, α-amino- ve α-hidroksi asitler kiral havuzu oluşturan ögelerdir. Ancak kiral başlangıç maddesiyle bir senteze başlandığı vakit, sınırlı bileşik türlerinden hedef moleküle ulaşmak için çok aşamalı bir rota takip etmek gerekmektedir.



Şekil 2.15 Kiral havuz bileşiklerinden enantiyosaf bileşiklerin sentezi

2.2.3 Kimyasal Metotlar

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

2.2.3.1 Kiral Belirteçler

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

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

2.2.3.2 Kiral Substratlar

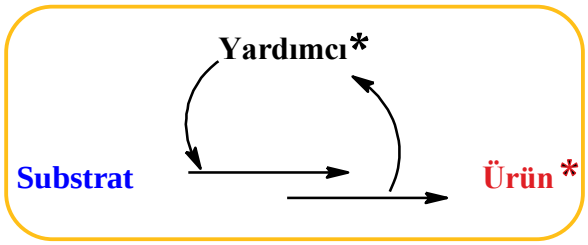
Kiral substratların varlığında reaksiyonun stereoselektivitesi kontrol edilebilmektedir. Doğa, "kiral havuzu" oluşturan kiral bileşikler üretmektedir. Bu yaklaşım çoğu zaman doğal ürünlerin kullanılabilirliği ve fiyatlarıyla sınırlanmaktadır. Mevcut kiral başlangıç maddeleriyle iyi tasarlanmış bir sentezin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

2.2.3.3 Kiral Yardımcı Maddeler

Kiral olmayan grupların bir kısmına, kiral moleküller bağlanabilmektedir. Bu gruplar kimyasal bir reaksiyonu seçicilikten dolayı diastereoselektivite verecek şekilde indüklemektedir. Kiral yardımcı maddenin ayrılmasının ardından, enantiyomerik açıdan zenginleştirilmiş ürün izole edilir. Tercih edilen kiral yardımcı maddenin dönüşüm sonunda tekrardan elde edilebilen türden olması bu yöntemin verimliliği açısından pozitif katkı sağlar. Ancak bu yaklaşım modeli iki ekstra adım sunar; bunlar yardımcı maddenin eklenmesi ve kaldırılmasıdır.

Kiral yardımcı maddelerin kullanımı kiralitenin oluşacağı prokiral substrattaki yeni kiral elementlerle kiral kısmın geçici etkileşimine dayanmaktadır (Şekil 2.16).

Proses; i) yardımcıların reaksiyona girişini ii) yeni kiral elementlerin oluşum prosesinde diastereoselektiviteyi iii) oluşan diastereoizomerlerin ayrılmasını iv) kiral yardımcıların geri kazanılmasını içermektedir. Kiral yardımcı stokiyometrik miktarlarda gerekli olduğundan, bunların hazırlanması kolay ve ucuz olmalıdır.



Şekil 2.16 Kiral yardımcı maddelerin kullanılmasıyla asimetrik sentez

Günümüzde iyi bilinen kiral yardımcılar çok sayıda reaksiyonun seçici dönüşümüne izin vermektedirler. Evans Oksazolidinon ya da Oppolzer sultamatları bu duruma iyi birer örnek teşkil etmektedirler. Gerek kiral yardımcı stratejisi olarak ve gerekse alkoloidlerin ve çeşitli azot içeren biyoaktif bileşiklerin efektif sentezinde azot kaynağı olarak önemli olarak rol oynayan bir başka bileşik grubu da kiral amino alkollerdir.

Kiral yardımcılar, diastereomerlerin ayrılmasından sonra % 100 saf enantiyomerler sunduğundan oldukça popüler olmuşlardır. Bununla birlikte kiral yardımcıların stokiyometrik miktarlarda kullanılma gerekliliği, yardımcı maddenin reaksiyona girmesi ve geri kazanılması adına ekstra işlem uygulanması dezavantajları olarak kayda geçmektedir. Bu etmenler dikkate alındığında kimyacıların ilgisi her geçen gün asimetrik ya da enantiyoselektif katalizörlere doğru kuvvetlice yönelmektedir.

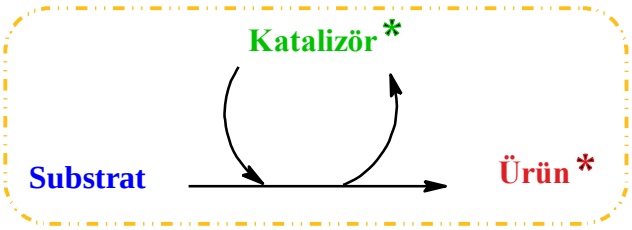
2.2.3.4 Kiral Çevre

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

2.2.3.5 Kiral Katalizör Kullanımı

Asimetrik katalizörler, diastereomerik ara ürünler üzerinden enantiyosaf bileşikler oluşturan kiral yardımcıların aksine, yüksek enantiyomerik fazlalıkla çok sayıda kiral

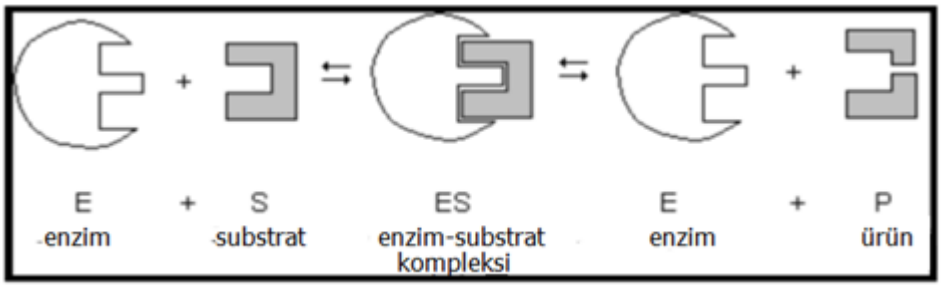
bileşiğin hazırlanmasına imkan sunarak prokiral bileşiklerden direkt olarak enantiyomerlerin elde edilmesini sağlamaktadır (Şekil 2.17). Enantiyoselektif katalizörler kiral katalizörlerin yapısına bağlı olarak üç ana alana ayrılabilir. Bunlar; biyokatalizör, organometalik katalizör ve organokatalizörlerdir.



Şekil 2.17 Kiral katalizörlerin kullanılması ile asimetrik sentez

2.2.4 Biyoteknolojik Metotlar

Bakteri, mantar veya mayalar gibi doğal kaynaklarından izole edilen enzimler, biyoteknolojik metotlarla enantiyosaf bileşiklerin eldesinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Enzimlerin yapı taşları olan *L*-amino asitler'in üç boyutlu kompleks yapıları nedeniyle biyokatalizörler kemo-, regio-, diastereo- ve enantiyoselektif proseslerde aktif rol alabilmektedir. Aktif bölgelerin substratla olan etkileşimini açıklamak için anahtar-kilit modeli ve sonradan uyumluluk modeli olmak üzere iki model geliştirilmiştir. Anahtar-kilit modeli 1894 yılında E. Fischer tarafından geliştirilmiş ve enzimin yapısını sabit olarak kabul etmiştir (Şekil 2.18). Bu model enzimin spesifikliğini çok iyi açıklamaktadır. Anahtar-kilit modeline göre, substratın enzime bağlanabilmesi için üç boyutlu aktif bir yapıya sahip olması gerekmektedir. Bu modelde enzim kilit rolünde, substrat ise anahtar rolündedir.



Şekil 2.18 Anahtar-kilit modeli

BÖLÜM 3

ORGANOKATALİZÖRLER

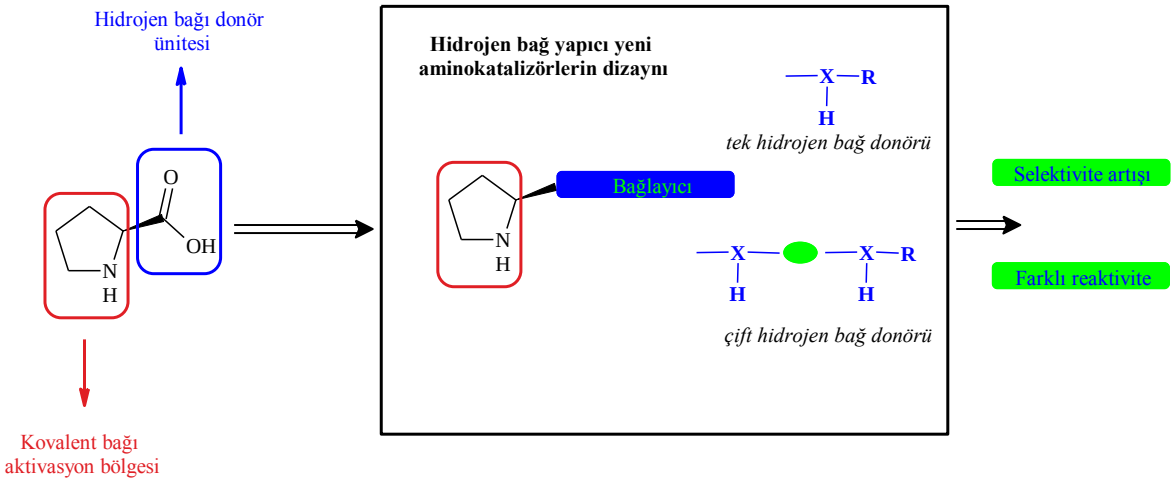
Organik kimyada "değer" olgusu direkt olarak "saflık" kavramıyla ilişkilidir. Bu bağlamda enantiyomerik olarak saf ürünlerin eldesine yönelik metod geliştirme çabaları yıllar içinde çarpıcı bir artış göstermiştir. Bu yöntemlerden en dikkat çekeni, en iyi atom ekonomisini sunan katalitik yolla enantiyosaf dönüşümlerin gerçekleştirilmesidir.

Uzun bir süre farmasötikler, tarım kimyasalları ya da sentetik ara ürünler gibi organik bileşiklerin sentezinde görev alan katalizörler iki genel kategoride değerlendirilmiştir; bunlar geçiş metal kompleksi ve enzimlerdir. Geçiş metal kompleksli katalizörlerin enzim yöntemlerinin aksine enantiyomerlerin her ikisini de elde edilebileceği bir proses sunduğu inancı, son yıllarda yapılan biyokatalizör alanındaki araştırma ve geliştirme faaliyetleriyle (yeni organizmalarda keşfedilen yararlı enzimler, selektif mutasyonla enzim performansını optimize edilmesi gibi) sorgulanmaya başlanmıştır. Enantiyosaf bileşiklerin endüstriyel üretiminde bu iki kategori başa baş bir mücadele vermekteyken işte tam bu noktada üçüncü bir yaklaşım olarak organokatalizörler bu araştırma sahasına girmiştir [8]. Yalın bir ifadeyle tanımlarsak organokatalizörler; aktif merkezlerinde metal atomu içermeyen, katalitik miktarlarıyla kimyasal reaksiyonları hızlandıran küçük organik moleküllerdir [45]. Asimetrik katalizör triosunun üçüncü temel direği ve 2000 yılında rönesansını yaşamış organokatalizörler; dayanıklı, ucuz, kolay hazırlanabilir ve toksik olmama gibi avantajlarıyla özellikle inert atmosfer, düşük sıcaklık ve susuz çözücü arayan metal katalizörlerine üstün gelmeye başlamıştır [46]. Ayrıca, organik iskeletleri amaca uygun kolayca modifiye edilebilen bu katalizörler, katı yüzeylere immobilize olmak suretiyle geri kazanıma olanak sağlamaktadır [4], [47], [48]. Organokatalizörlerin birçok avantajının yanında bazı dezavantajları da bulunmaktadır.

Bazı reaksiyonlarda verim ve stereoselektivite değerlerini iyileştirme amacıyla yüksek miktarda katalizör (% 30'a varan) kullanılmaktadır. Böylece katalitik döngünün tamamlanmasının ardından reaksiyon ortamındaki fazla katalizörün uzaklaştırılması ya da yeniden kazanımı için kaybedilen zaman ve çevre hassasiyeti dezavantajlarına örnek olarak verilebilir.

Organokatalizörler, çok yönlü başlangıç maddelerinin kolay prosedürler ile yüksek enantiyoselektif dönüşümlerine olanak tanıması, kolay taşınma ve saklanma özellikleri barındırması ve inert reaksiyon koşulları aramaması gibi pozitif yönleriyle metal- ve enzim- katalizörleri arasındaki boşluğun tamamlayıcısı olmuştur. Organokatalizörlerin modern araştırmaları; (i) günümüzdeki katalizörlerden verim ve selektivite açısından daha iyi yeni organokatalizörler sentezleme ve geliştirme (ii) farklı reaksiyonlardaki etkinliğini inceleme ve yeni organokatalitik reaksiyonlar geliştirme (iii) endüstride kullanılan metal katalizörlerin yerini alma hedeflerine yöneliktir [49].

Hermen Emil Fischer 1900'lerin başında siklik α-amino asit olan *L*-prolin ve 4-hidroksi türevini hem keşfedip hem de izole etmiştir. DNA'da kodlanmış 20 amino asitten biri olan prolin biyoloji ve biyokimya sahnelerinde hayati roller üstlenmektedir. Organik kimya alanında ise uzun yıllar asimetrik sentezlerde ucuz kiral başlangıç maddesi sunma görevini ifa etmiştir. Bu monoton resim, ilk olarak 1971 yılında daha sonra da 2000'li yılların başında prolinin kiral katalizör potansiyelinin açığa çıkmasıyla değişmiştir. Prolin katalizörlü reaksiyonların mekanizması hem deneysel hem teorik olarak dikkatlice incelenmiştir. Sekonder amin bölgesi aldol donörün kovalent aktivasyonunda görev alırken karboksilik asit bölgesi aldol akseptörünü kısmi hidrojen transferi ile aktive etmektedir (Şekil 3.1).

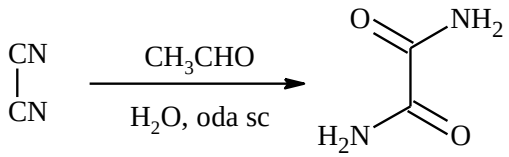


Şekil 3.1 *L*-Prolin'in yapısı ve fonksiyonu

Bu çifte aktivasyon modeli prolin temelli yeni asimetrik organokatalizörlerin sentezine olanak sağlamıştır [50]. Metal içermeyen düşük molekül ağırlıklı organokatalizörlerin asimetrik sentezde kullanıldığına dair ilk bildiriyi 1971 yılında *L*-prolin katalizörlü intramoleküler asimetrik aldol reaksiyonunu gerçekleştiren iki endüstriyel araştırma grubu yapmıştır. Sonraki otuz yıl boyunca sessizce bekleyen bu araştırma konusu yaşadığımız yüzyılın başında kozasını yırtarak gelişim sürecini başlatmıştır. Birçok asimetrik C-C ve C-heteroatom bağ oluşumları (Diels-Alder ve 1,3-dipolar siklokatılma, direkt aldol kondenzasyonu, Mannich ve Michael reaksiyonu, epoksidasyon, hidrür transferi, enona nitroalkan katılması, α-halojenasyon ve aldehitlerin aminasyonu gibi) organokatalitik metotlar kullanılarak gerçekleştirilebilir [6]. Bu yeni alanın en önemli getirisi, temel gelişmeleri takiben yeni ilerlemelerle biyolojik özellikleri açısından önem arz eden moleküllerin sentezine imkan sağlamasıdır [51]. Örneğin, organokatalizörlerin altın çağındaki ilk ilaç uygulamalarından biri Warfarin adlı farmasötiğin enantiyomerik olarak zenginleştirilmesidir. Antikoagülant aktiviteye sahip bu bileşik, imidazolidin katalizörlüğü varlığında benziliden aseton ve 4-hidroksikumarin kullanılarak Michael reaksiyonu esasınca sentezlenmektedir [52].

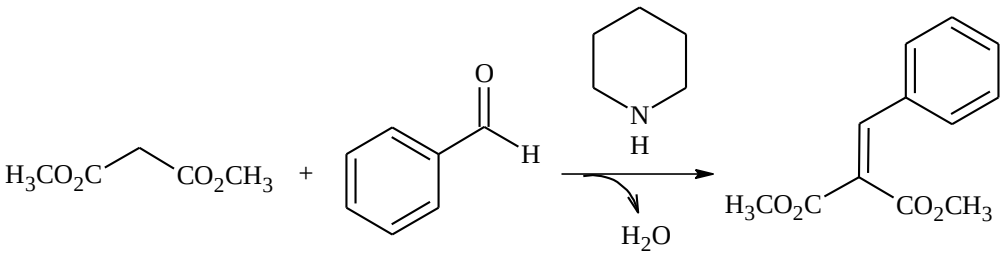
3.1 Organokatalizörlerin Tarihsel Gelişimi

Küçük organik moleküllerin enantiyoselektif prosesleri etkilediğine dair çalışmalar 1800'lerde araştırma yapan von Liebig'e kadar dayanmaktadır. Liebig, siyanojen'in sulu ortamda asetaldehit varlığında oksamite dönüşümünü gerçekleştirmiştir (Şekil 3.2).



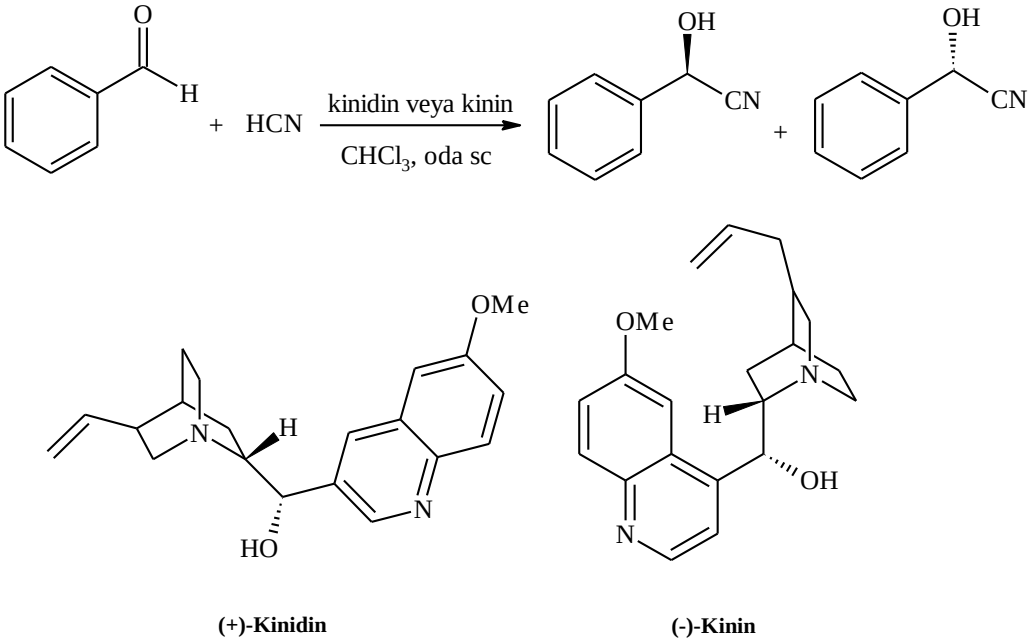
Şekil 3.2 J. Von Liebig'in oksamit sentezi

1896 yılında Emil Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonunu hızlandırmak için sekonder amin (piperidin) katalizörünü kullanmıştır (Şekil 3.3), [53].



Şekil 3.3 Knoevenagel kondenzasyonu

1912 yılında ise Bredig ve Fiske cinchona alkoloidler tarafından katalizlenen benzaldehite HCN'in asimetrik katılmasını çalışmışlardır (Şekil 3.4). Bu reaksiyonlar % 10'dan düşük bir enantiyomerik fazlalık ile meydana gelmiştir [32].



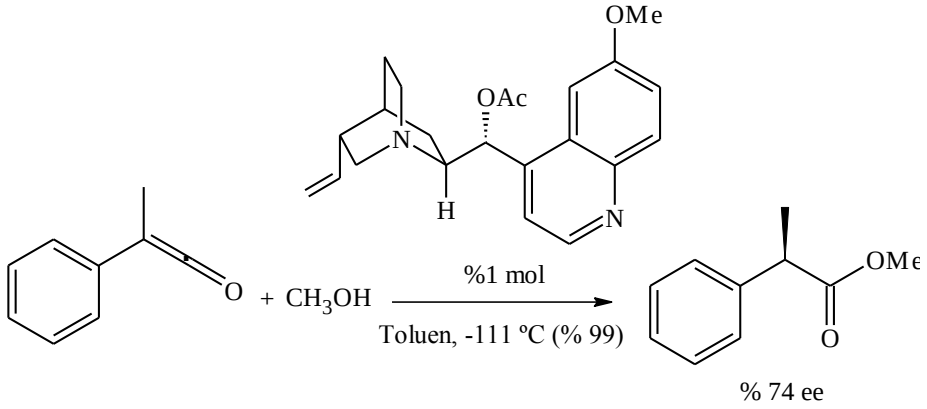
(+)-Kinidin **(-)-Kinin**

Şekil 3.4 Kinin ve kinidin organokatalizörlü mondelonitril sentezi

1. Dünya Savaşı'ndan sonra önem kazanan katalitik dönüşümler, enantiyoselektivitenin belirlenmesi için etkin saflaştırma yöntemlerinin eksikliği ve aynı zamanda güvenilir analizlerin olmayışı nedeniyle ilerleme kaydedememiştir. Alkaloidler gibi azot içeren

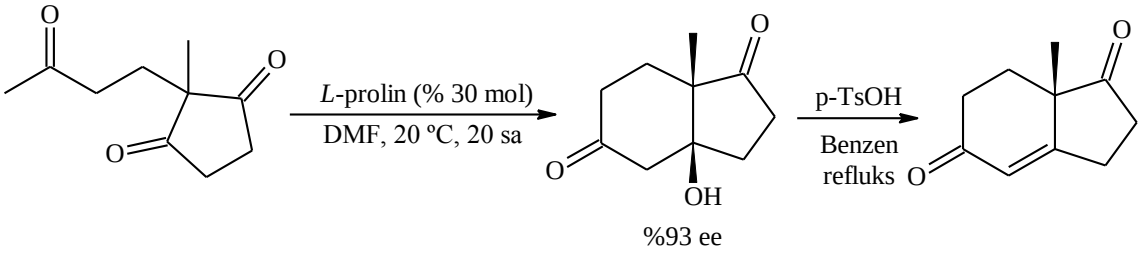
doğal ürünler (özellikle striknin, brusin ve chinchona alkaloidleri) ve amino asitler (kısa oligopeptidler dahil) test edilecek ilk organokatalizörler arasındaydı. Vavon ve Peignier tarafından 1920'lerin sonunda Fransa'da ve onlardan bağımsız bir şekilde Wegler tarafından Almanya'da rasemik sekonder alkollerin açilatif kinetik rezolüsyonu gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar kapsamında brusin ve striknin alkaloidlerinin her birinin meso-dikarboksilik asitlerin esterifikasyonunda veya sekonder alkollerin kinetik rezolüsyonunda enantiyomerik zenginleştirme sağlamıştır. Bunun yanı sıra Wolfgang Langenbeck küçük oligopeptidler veya basit bir amino asit tarafından katalizlenen organik reaksiyonları geliştirmiştir. Bu çalışmaların önemli bir kısmında enzim fonksiyonları kazandırılmış küçük peptidler veya amino asitler kullanılarak reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. 1909 Yılında Dakin'in başlattığı çalışmalar, aktif metilen gruplu esterler veya karboksilik asitler ve aldehitler arasında Knoevenagel-tipi kondenzasyonun amino asitler kullanarak katalizlenebileceğini göstermiştir. Bu reaksiyon, 1930'ların başından itibaren aldol ve ilişkili dönüşümlere (özellikle de asimetrik olmayan sistemlere) yayılmış ve kayda değer sistematik başarılar elde edilmiştir. Bredig'in asimetrik siyanohidrin çalışması, Prelog tarafından 1950'lerde tekrar incelenmiş, bu sayede asimetrik sentez kavramı daha da etkili sonuçlara yol açmıştır.

Daha sonra 1960 yılında Pracejus, O-asetilkinin katalizörlüğünde fenilmetilketen bileşiğine metanol katılmasını % 74 enantiyomerik fazlalıkla gerçekleştirmiştir (Şekil 3.5), [8].



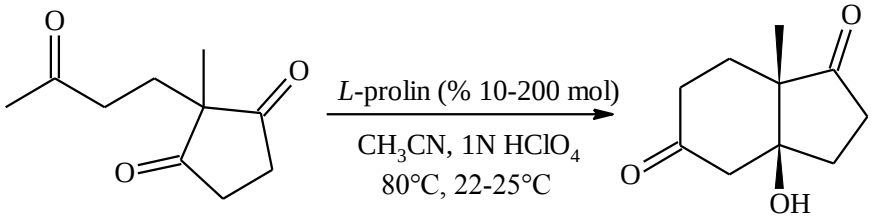
Şekil 3.5 Pracejus'un fenil metil ketenden enantiyoselektif ester sentezi

Organik moleküllerin katalizör olarak kullanıldığına dair ilk örnek 1971 yılında iki endüstriyel araştırma grubu tarafından bildirilmiştir. Hajos ve Parrish, triketonun prolin katalizörlü intramoleküler asimetrik aldol reaksiyonunu rapor etmiştir (Şekil 3.6).



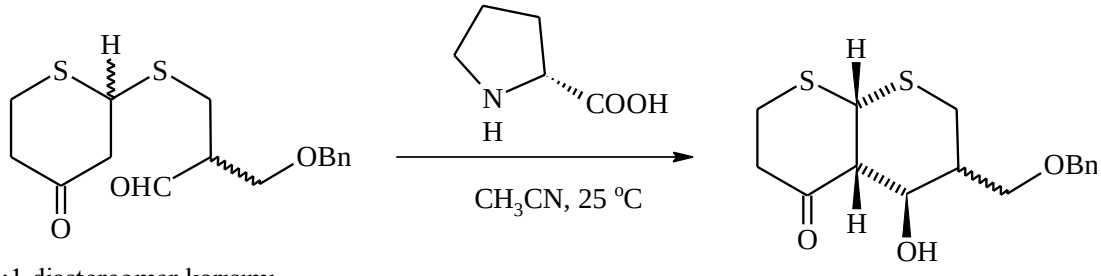
Şekil 3.6 *L*-Prolin katalizörlü intramoleküler aldol reaksiyonu

Eder, Sauer ve Wiechart ise hedef moleküle ulaşırken *L*-prolin'in yanı sıra yardımcı asit olarak $HClO_4$ kullanarak aldol kondenzasyonunu gerçekleştirmiştir (Şekil 3.7). Bu çalışmanın vurgulanması gereken diğer bir yanı da stereoid öncü bileşenlerin ve doğal ürünlerin enantiyoselektif sentezine olanak tanımasıdır [8], [10], [54].



Şekil 3.7 Stereoid ara ürünlerinin organokatalitik tek-kap sentezi

L-Prolin aracılı annulasyon sentetik ve mekanistik açıdan oldukça ilgi çekmiştir. Bunun bir sonucu olarak; *(R)*-fenilalanin gibi diğer aminoasitlerin, *L*-prolinin yerini alabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, total sentezlerdeki ilk uygulama Woodward'ın eritromisin sentezidir. Bu sentezde, rasemik bir keto aldehitin *D*-prolin katalizörü kullanılarak aldol reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.8), [55].

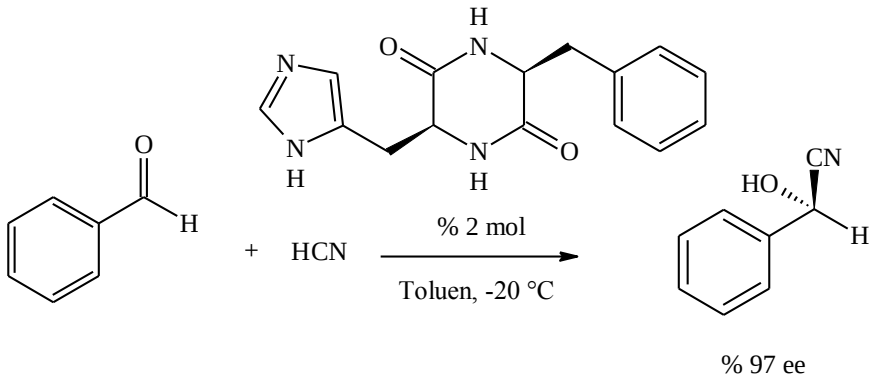


1:1 diastereomer karışımı

% 36 ee

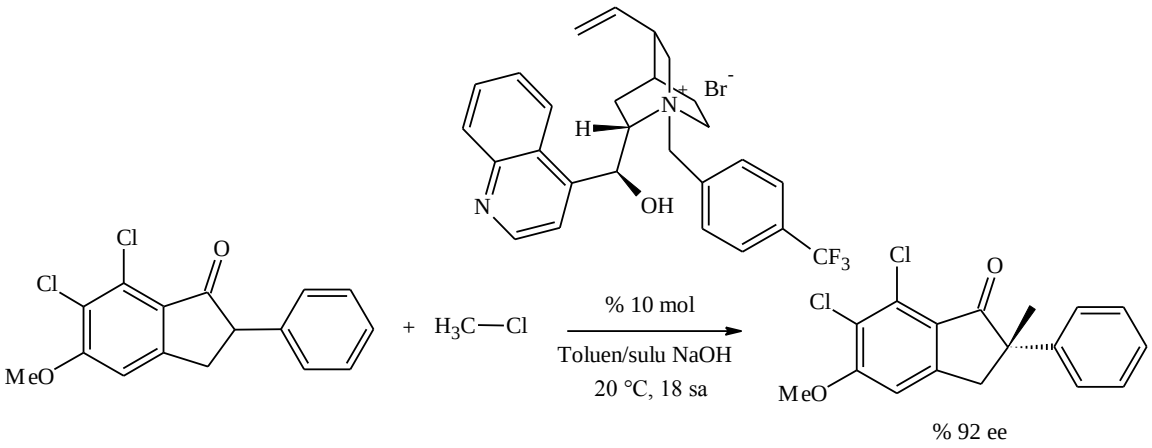
Şekil 3.8 Eritromisin sentezinde *D*-prolin katalizörlü molekül içi aldol reaksiyonu

Bu alanda dikkat çekici bir gelişme de 1981 yılında *L*-histidin ve *L*-fenilalanin gibi kolay bulunan başlangıç maddelerinden siklik dipeptit yapıların sentezlenmesidir. Bu katalizörün tasarımındaki temel gerekçe, bu türden proseslerde yer alan oksinitralaz enzimine alternatif geliştirmektir [56]. Inoue ve çalışma arkadaşları siklik dipeptit katalizörlüğünde benzaldehite HCN katılmasını yüksek enantiyomerik fazlalıkla gerçekleştirmiştir (Şekil 3.9), [8]. Bu reaksiyonun ürünü olan siyanohidrinler, α-hidroksi asit ve amino alkollerin sentezinde oldukça önemli kiral yapı taşlarıdır.



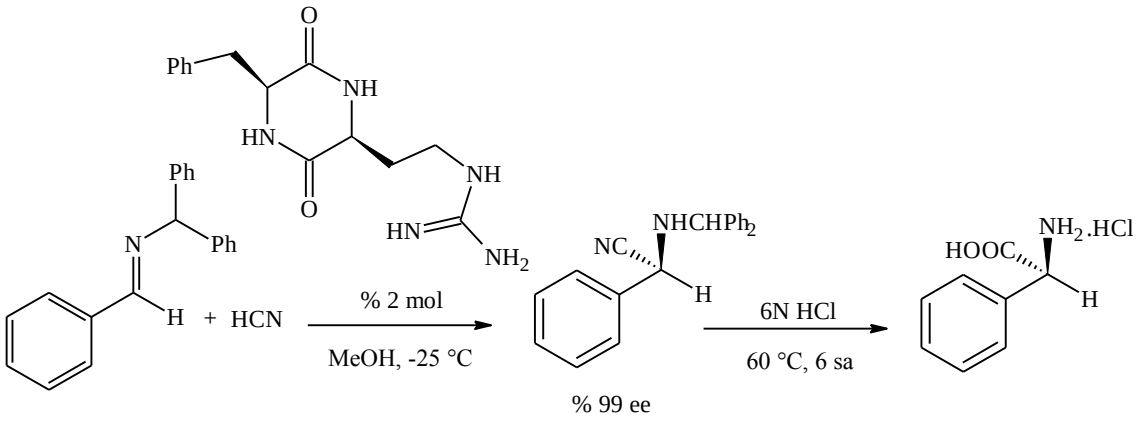
Şekil 3.9 Kiral dipeptit katalizörlüğünde siyanohidrin bileşiğinin eldesi

1984 yılında Dolling ve çalışma arkadaşları, faz transfer katalizörü (PTC) kullanarak indanon bileşiklerini yüksek enantioselektiviteyle alkillemişlerdir (Şekil 3.10), [53].



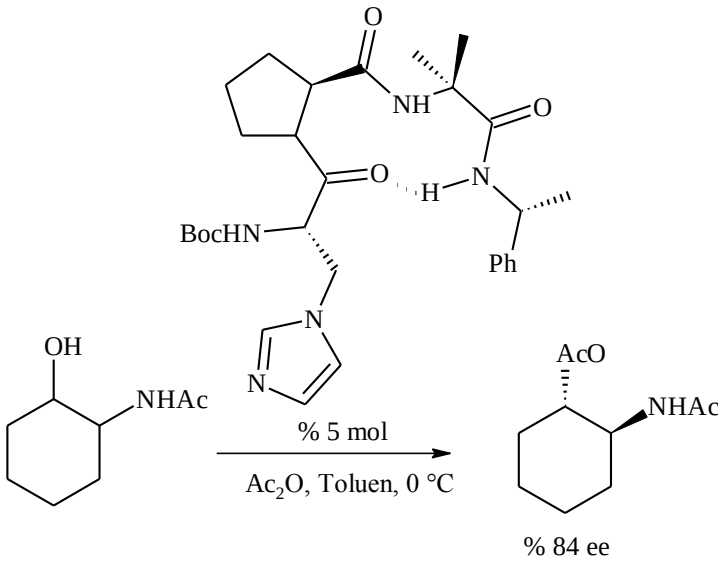
Şekil 3.10 PTC varlığında indanon bileşiğinin eldesi

Strecker amino asit sentezine yeni bir boyut kazandıran çalışma 1996 yılında Lipton ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.11). Bu sentetik faaliyet aldehitlerin hidrosiyanosyonuna benzer mekanistiğe sahiptir ve benzer katalizörlerin her iki prosesde etkin olduğu tespit edilmiştir [56].



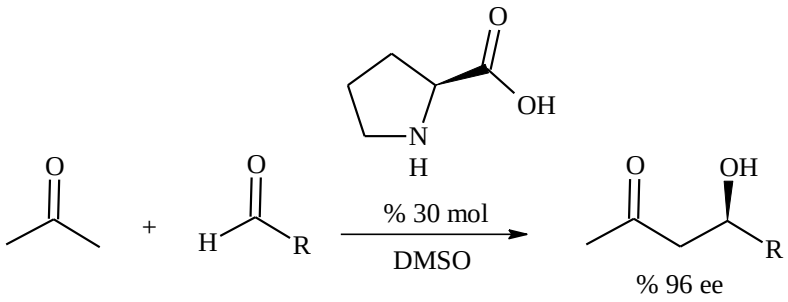
Şekil 3.11 Organokatalitik Strecker amino asit sentezi

Miller'in grubu 1998 yılında N-alkilimidazol tripeptit kullanarak alkollerin kinetik rezolüsyonunu katalizlemiştir (Şekil 3.12), [53].

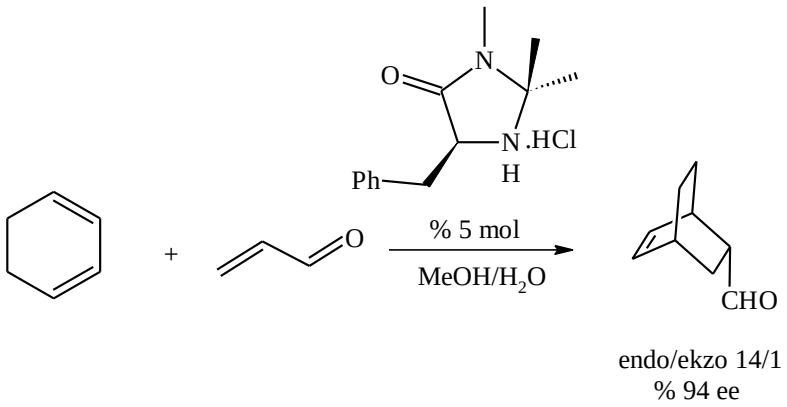


Şekil 3.12 Tripeptit katalizörlüğünde alkolün kinetik rezolüsyonu

2000 yılında List ve MacMillan'ın bu çalışma sahasındaki gösterdiği başarılı çıkış organokatalizör araştırmalarının canlanmasını ve genişlemesini sağlamıştır. List, *L*-prolin'in "mikroaldolaz" gibi asetonu enamin olarak aktive ederek, çeşitli aldehitlerle aldol reaksiyonunu katalizlediğini ispat etmiştir (Şekil 3.13), [57]. Bu zaman zarfında MacMillan da kiral imidazolidinon kullanarak iminyum iyonu üzerinden Diels-Alder reaksiyonu gerçekleştirmiştir (Şekil 3.14), [58].

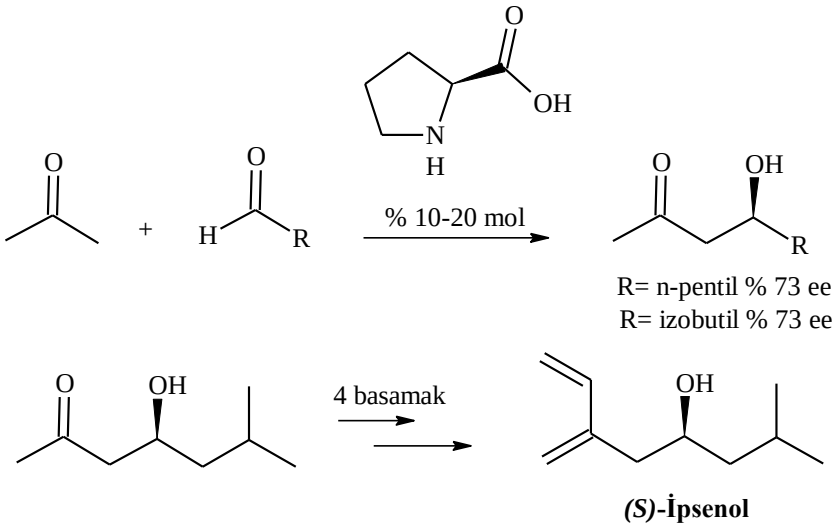


Şekil 3.13 List'in *L*-prolin katalizörlü direkt asimetrik aldol reaksiyonu



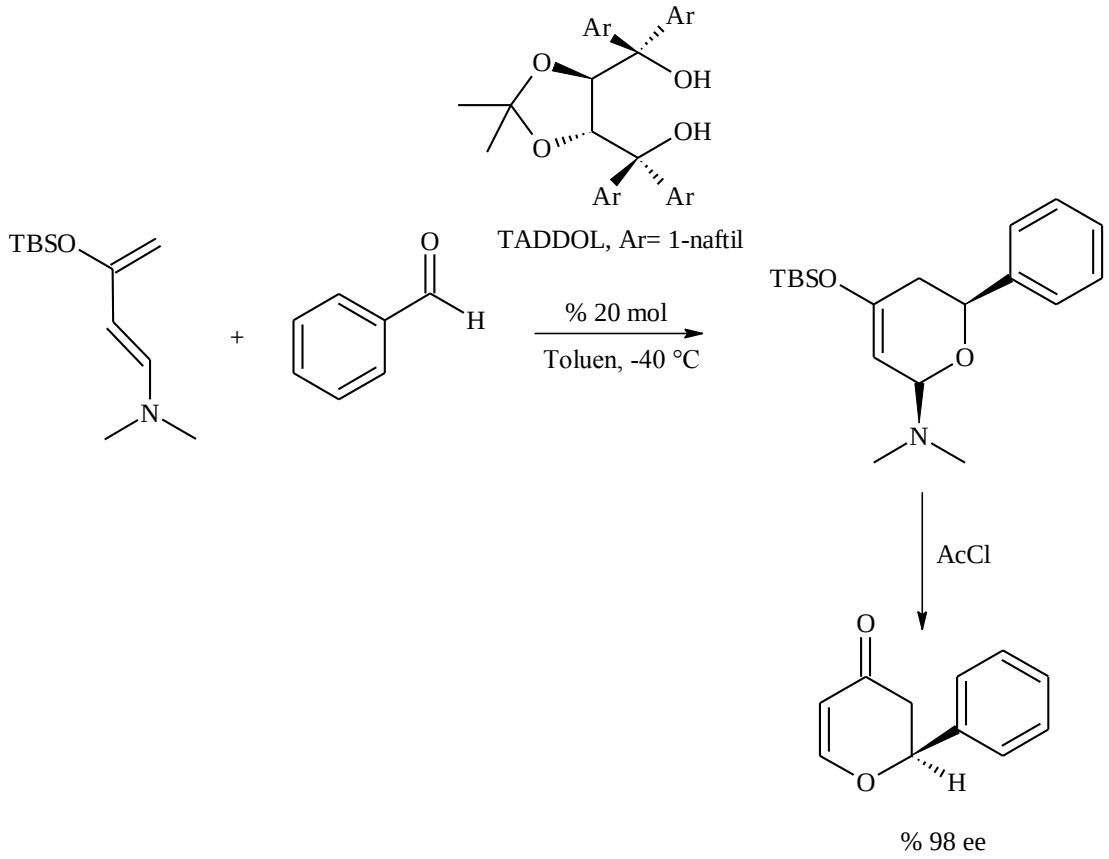
Şekil 3.14 MacMillan'ın kiral imidazolidinon varlığında Diels-Alder reaksiyonu

List ve çalışma arkadaşları 2001 yılında *L*-prolin katalizörlü direk asimetrik aldol reaksiyon metodunu, α-substitüe olmayan aldehitleri akseptör olarak kullanarak genişletmiştir (Şekil 3.15). Bu strateji böcek tuzağında kullanılan *(S)*-İpsenol bileşiğinin yüksek enantiyoselektiviteyle sentezlenmesine olanak tanımıştır [59].



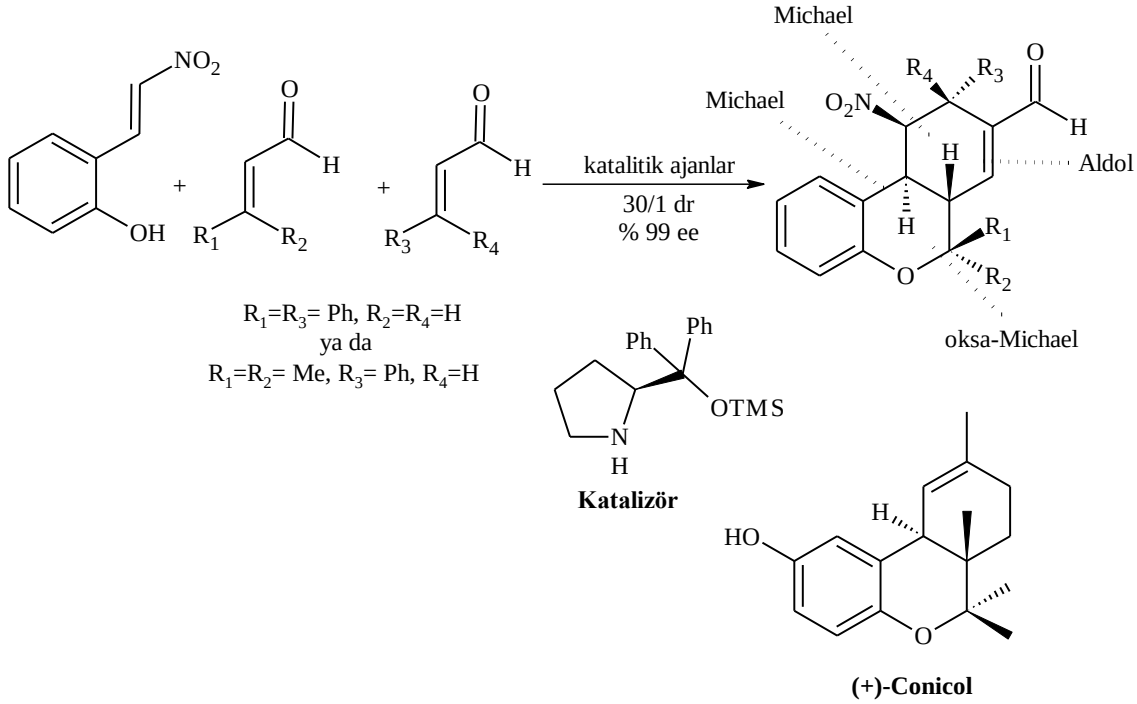
Şekil 3.15 *(S)*-İpsenol bileşiğinin enantiyoselektif sentezi

2003 yılında Rawal ve çalışma çalışma arkadaşları, metal temelli Lewis asit katalizörlerinin etkinlik alanı olarak gösterilen hetero Diels-Alder reaksiyonunu, TADDOL gibi hidrojen bağ yapıcı kiral dioller katalizörlüğünde yüksek enantiyoselektiviteyle gerçekleştirmiştir (Şekil 3.16), [8].



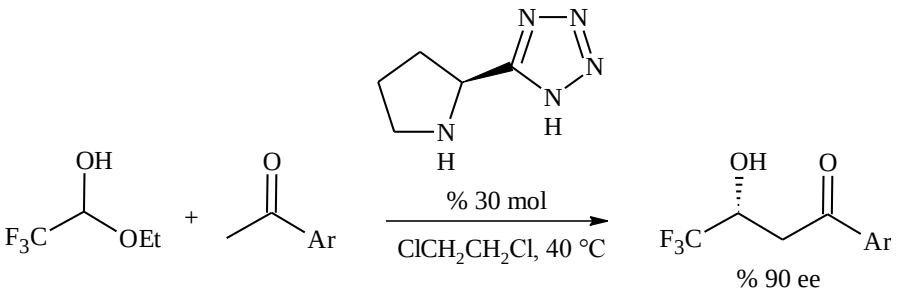
Şekil 3.16 TADDOL katalizörlü hetero Diels-Alder reaksiyonu

Antiproliferatif ve antibakteriyel aktivite gösteren (+)-Conicol, bazı bitki ve deniz organizmalarından izole edilen meroterpenler'in bir üyesidir. Hong ve çalışma arkadaşları, 2010 yılında bu bileşiğin organokatalitik enantiyoselektif total sentezini gerçekleştirmiştir. (+)-Conicol'ün asimetrik total sentezi 2-((E)-2-nitrovinil)benzen-1,4-diol ve α, β-doymamış aldehitlerin organokatalitik domino oksa Michael-Michael-Michael-aldol kondenzasyonunu içeren anahtar basamakla gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.17), [60].



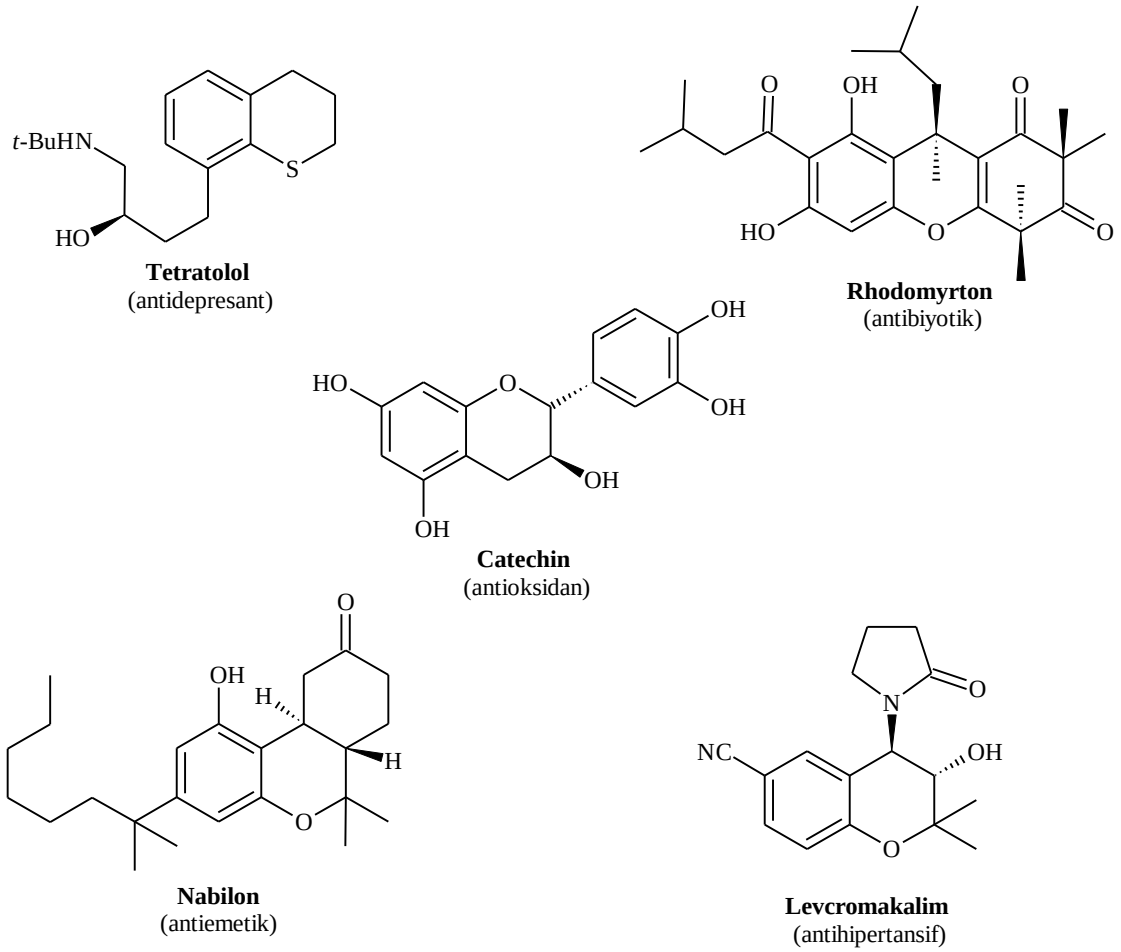
Şekil 3.17 (+)-Conicol'ün organokatalitik total sentezi

Fluor atomu içeren moleküllerin katalitik asimetrik sentezi, bu bileşik türlerinden elde edilen α-trifluorometillenmiş alkollerin kiral ilaç ve materyallerin alt birimleri olmasından dolayı oldukça dikkat çekmektedir. Funabiki ve çalışma arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı araştırmalar neticesinde hedeflenen ürünlere yüksek enantiyomerik fazlalıklarla ulaşılmıştır (Şekil 3.18), [61].



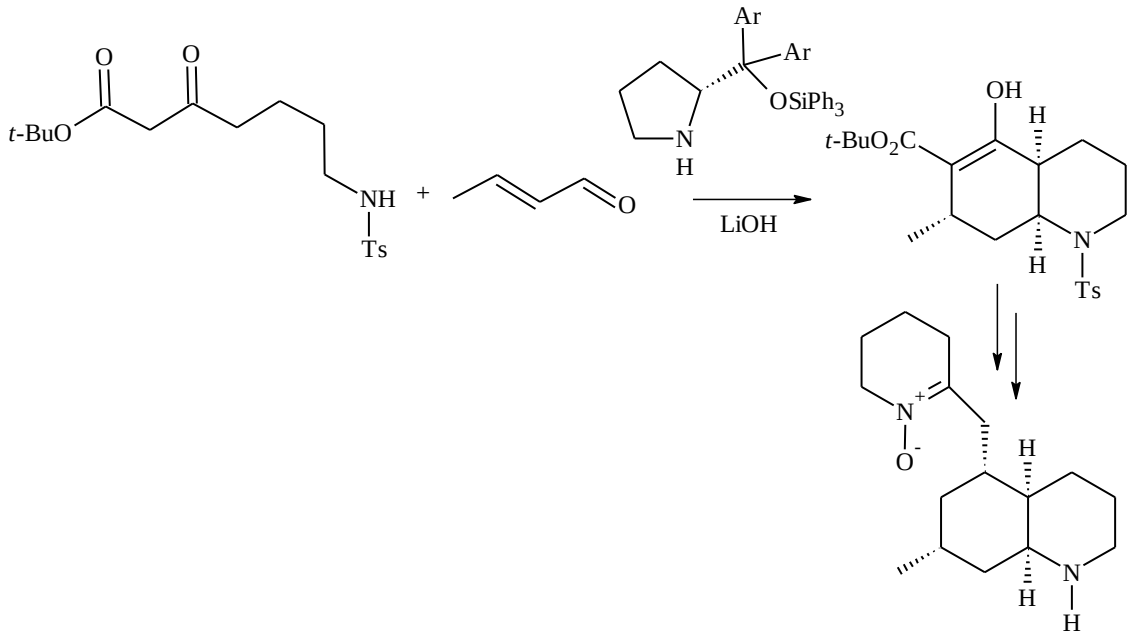
Şekil 3.18 (+)-α-Trifluorometillenmiş alkollerin organokatalitik sentezi

Kromen veya benzopiranlar ile bu bileşiklerin kükürt, azot analogları doğal ya da sentetik bileşiklerin yapısında bulunan önemli bir motif sınıfıdır (Şekil 3.19). Organokatalitik tandem Michael katılma reaksiyonları neticesinde sentezlenebilen bu tür bileşikler; antiviral, antitümör, antidiabetik, antimikrobiyal, diüretik ve antikoagülant gibi geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptir [62].



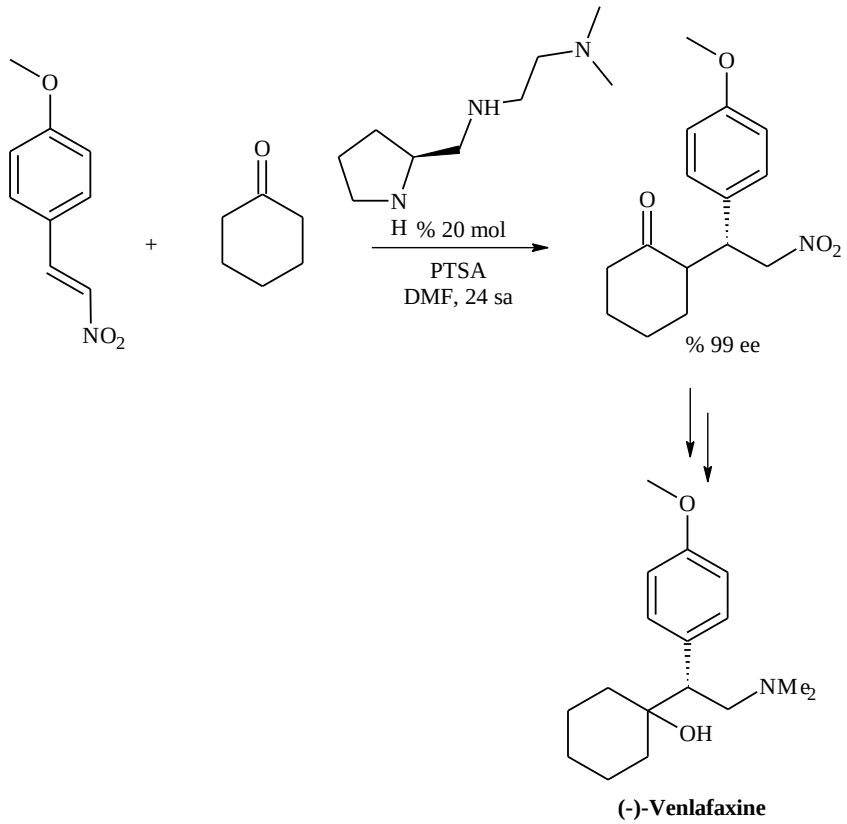
Şekil 3.19 Kromen ve türevlerinin yapı ve aktiviteleri

Nörodejeneratif hastalıklarda kullanım potansiyeline sahip cis-dekahidrokinolin türevi Lycoposerramine Z isimli alkoloid 2013 yılında Bradshaw ve çalışma arkadaşları tarafından organokatalizör kullanarak Robinson/aza-Michael reaksiyonları neticesinde sentezlenmiştir (Şekil 3.20), [63].



Şekil 3.20 Lycoposerramine Z bileşiğinin organokatalitik sentezi

Pfizer tarafından yeni jenerasyon anti-depresant olarak EffexorXR® ismiyle piyasaya sürülen (-)-Venlafaxin bileşiğinin sentezinde Chavan ve çalışma arkadaşları, Rh-katalizli Mannich reaksiyonunu içeren basamakta metal katalizörü yerine organokatalizör kullanmışlardır (Şekil 3.21), [64].

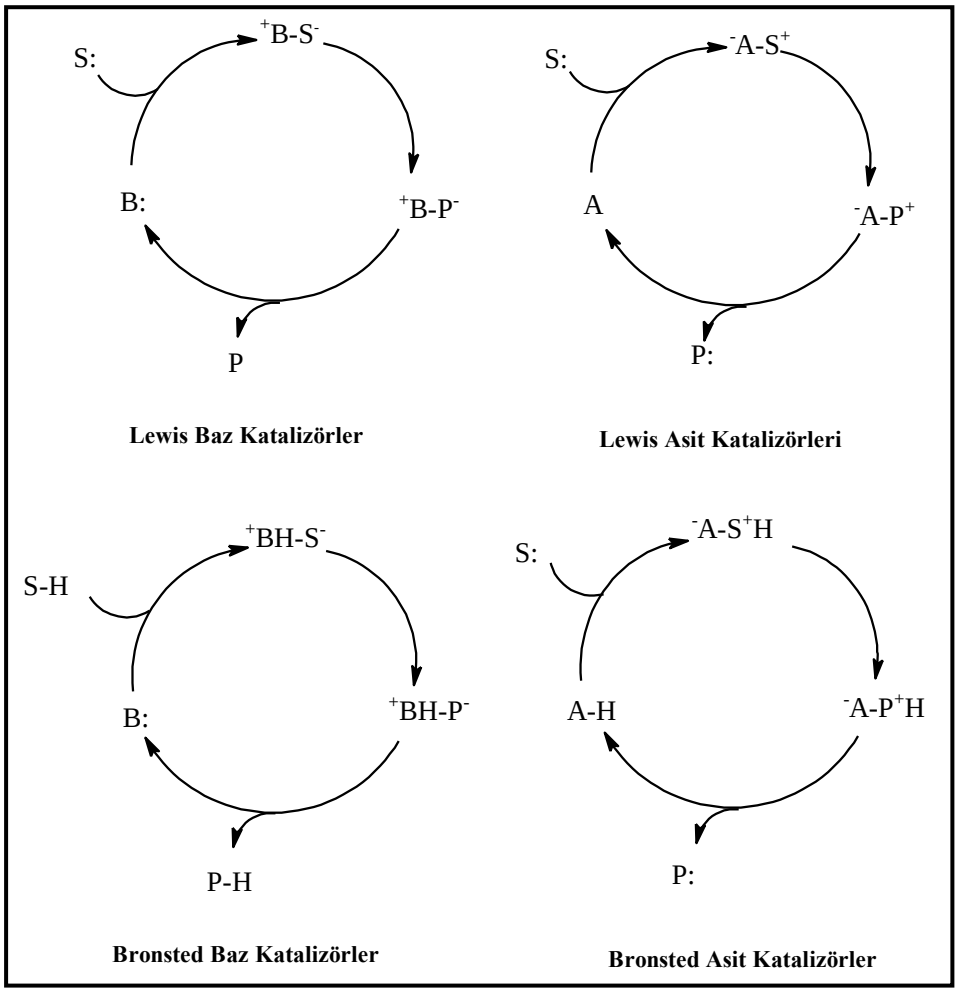


Şekil 3.21 (-)-Venlafaxine bileşiğinin sentezi

BÖLÜM 4

ORGANOKATALİZÖRLERİN AKTİVASYON TÜRLERİ

Stereoselektif kimyasal proseslerin başarıyla yürütülebilmesi, katalizörden hedef ürüne kiral bilginin aktarımıyla ilintilidir [32]. Bu bağlamda bilim insanları, organokatalizörlerin çalışma prensiplerini ve işleyiş mekanizmalarını daha iyi anlamak adına bazı sınıflandırmalar önermişlerdir. En yaygın sınıflandırma, katalizör ve substrat arasındaki etkileşime dayanmaktadır. Seayad ve List tarafından 2005 yılında yapılan sınıflandırma, katalitik döngünün asidik veya bazik olmasını temel almıştır. Bu esas doğrultusunda; Lewis baz, Lewis asit, Brönsted baz ve Brönsted asit olarak dört katalitik döngü tanımlanmıştır. Şekil 4.1 'de gösterildiği üzere; Lewis baz katalizörün (B:), substrata (S) nükleofilik katılmasıyla katalitik çevrim başlamaktadır. Meydana gelen kompleksin dönüşüme uğramasıyla ürün (P) ayrışır ve katalizör tekrar çevrime katılır. Lewis asit katalizörler (A) de benzer işlemlerle nükleofilik substratları (S:) aktifleştirmektedirler. Brönsted baz ve asit katalizli çevrimler de kısmi deprotonasyon veya protonasyon ile başlatılabilirler [65].



Şekil 4.1 Organokatalizörlerin katalitik çevrimleri

Gaunt ve çalışma arkadaşları, daha önceki önerilerin aksine geçiş durumunu temel alan spesifik bir sınıflandırma yapmışlardır. Farmasötik moleküllerin sentezinde uygulanabilirlik normundan yola çıkarak 5 farklı sınıf önerilmiştir [4]:

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

Bir başka sınıflandırmada Berkessel ve Gröger, organokatalizörleri; kovalent ve kovalent olmayan katalizörler olarak iki gruba ayırmışlardır [8].

Kovalent katalizde, substrat ve katalizör arasında kovalent bağ oluşumu vardır. Bu kovalent etkileşim, tek basamaklı Lewis asit ve Lewis baz etkileşimiyle veya ikincil aminlerle aldehitlerden enamin oluşumundaki gibi çok basamaklı bir reaksiyon ile gerçekleşebilir.

Kovalent olmayan kataliz ise; hidrojen bağı veya iyon çiftleri oluşumu gibi bir mekanizmayla meydana gelen etkileşimleri içerir. Kovalent olmayan katalizde birçok durumda, katalizör ve substrat arasında hidrojen bağı oluşumu veya protonasyon/deprotonasyona dayalı proseslerin oluşumu meydana gelmektedir. Organik faz transfer katalizörleri (PTC) de "kovalent olmayan katalizörler" grubuna dahil olmakla beraber mekanizma açısından farklılık arz eder. PTC aktivasyon modeli; reaktantların salt kimyasal niteliklerini değişimini değil, aynı zamanda transfer olayıyla aktifleştirmeyi de içermektedir.

Aminokatalizörler amin temelli bileşikler olup katalitik faaliyetleri açısından organokatalizörlerin önemli bir sınıfını teşkil etmektedir. Bertelsen, aminokatalitik dönüşümlerin temelinde yatan aktivasyon metotlarına göre aşağıdaki gibi bir gruplandırmaya gitmiştir [19], [32]:

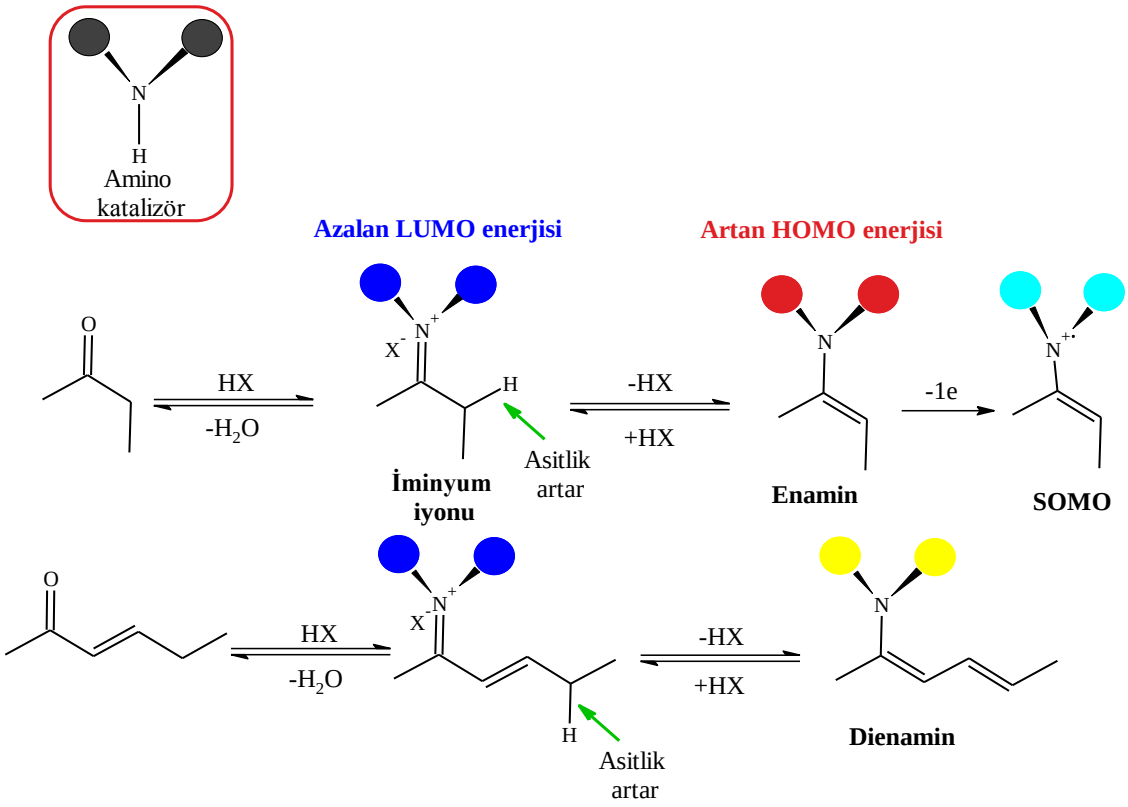
1) Karbonil bileşiklerinin α-fonksiyonlandırılması
2) α, β- Doymamış karbonil bileşiklerinin β-fonksiyonlandırılması
3) α, β- Doymamış karbonil bileşiklerinin γ-fonksiyonlandırılması
4) Radikalik ve fotoredoks prosesler

Organokatalitik araştırmalar kapsamında yeni aktivasyon modellerinin geliştirilmesi bu türden katalizörlerin organik sentezlerde kullanımını genişletmektedir. Arroniz'in yaptığı sınıflandırma da kovalent etkileşimin varlığını temel almaktadır [32]:

1. Kovalent olmayan etkileşimler
   a) İyon çifti oluşturma
      i) Faz transfer katalizörü
      ii) Bronsted baz katalizörü
   b) Hidrojen bağı oluşturma
2. Kovalent etkileşimler

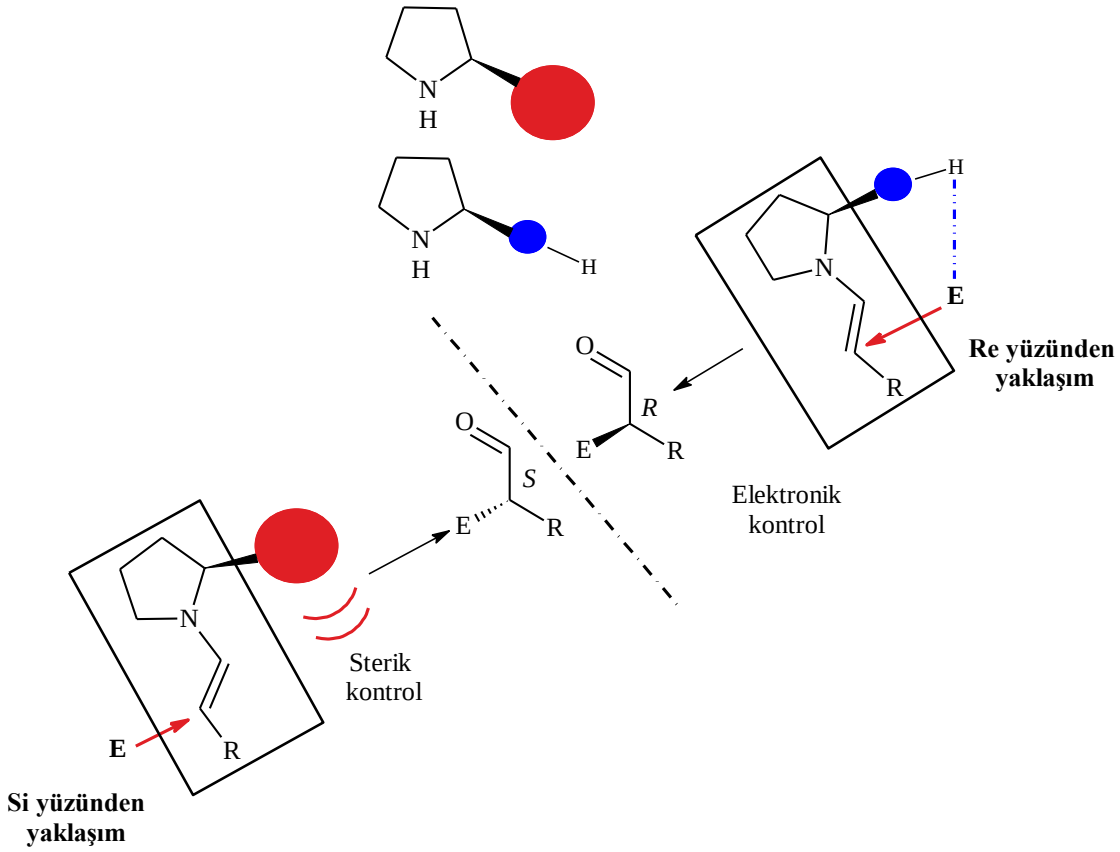
a) N-Heterosiklik karbenler
b) Amin katalizörler (iminyum, enamin, dienamin ve radikal katyon)

Substrat ve katalizör arasındaki etkileşim neticesinde ortaya çıkan reaktif türleri aktivasyon modellemesinde esas alınan unsurlardır [32]. Şekil 4.2'de görüldüğü üzere tüm aktivasyon modelleri, amino katalizörün karbonil substratıyla tersinir kondenzasyon sonucunda meydana getirdiği iminyum iyonuyla başlar. Nötral karbonil bileşiklerin iminyum iyonuna dönüşümü LUMO enerji sistemini düşürerek α-hidrojenin asitliğini yükseltir. Doygun karbonil substratlarında α-pozisyonu deprotonlanarak HOMO enerji sistemi yüksek enamin formuna ulaşılır. Enamin'in oksitlenmesi neticesinde ise radikal katyon oluşur (SOMO). İminyum oluşum basamağında γ-hidrojenin kaybıyla dienamin formu meydana gelir [2].



Şekil 4.2 Reaktif ara ürünlerine göre aminokatalizörlerin sınıflandırması

Aminokatalizörlerin stereoelektronik özellikleri asimetrik indüksiyondan sorumludur. Şekil 4.3'de görüldüğü üzere bir reaksiyonun stereokontrolü; sterik faktörlere, elektronik faktörlere ya da her ikisinin kombinasyonuna bağlıdır [32].



Şekil 4.3 Katalizör tarafından reaksiyonun stereoelektronik kontrolü

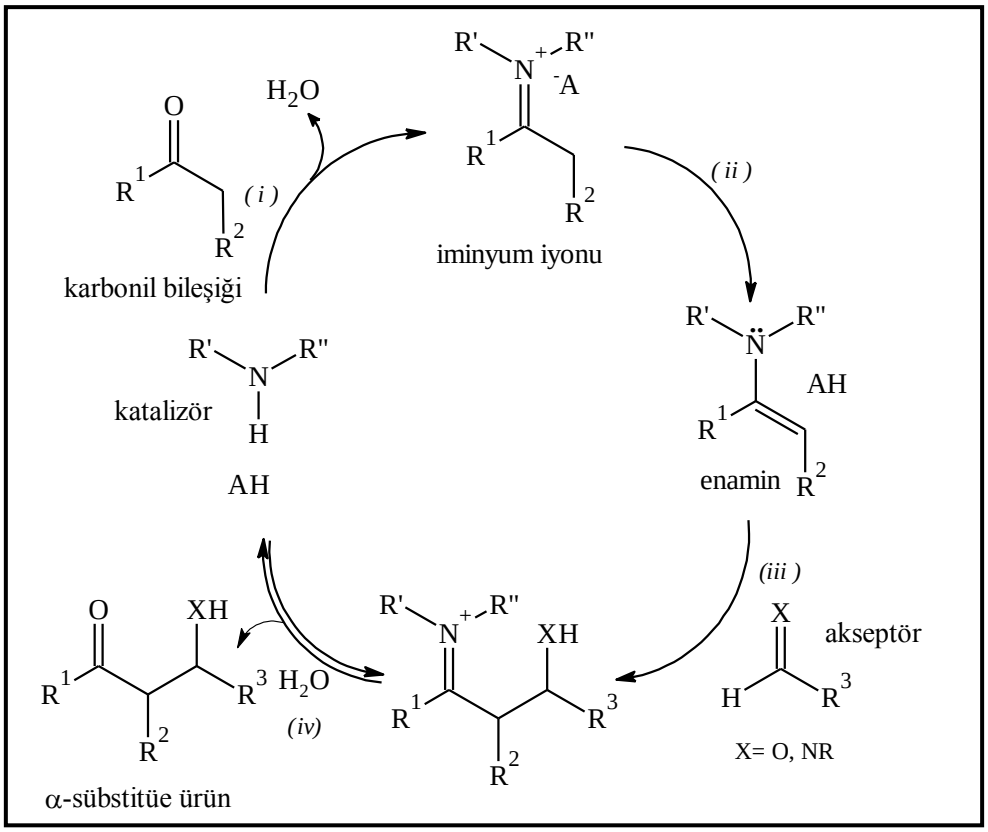
4.1 Kovalent Kataliz

Organokatalitik dönüşümlerin büyük çoğunluğu, substrat ve katalizörün aktifleşmiş bir kompleks oluşturmak üzere kovalent etkileşime girmesiyle meydana gelmektedir. Amino asitler, peptidler, alkaloitler ve sentetik azot içeren moleküllerin kiral katalizörler olarak kullanıldığı amin bazlı reaksiyonlar tipik örnekleridir [54].

4.1.1 Enamin Aktivasyonlu Kataliz

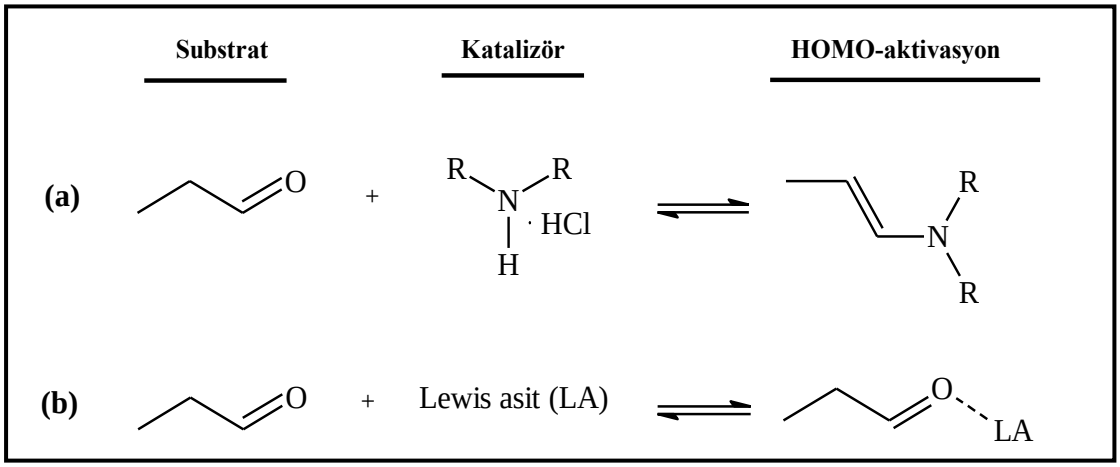
Organokatalitik reaksiyonların enzimatik dönüşüm prensiplerinden ilham aldığı fikrinden yola çıkılarak enamin katalizinin gelişimi, prolin gibi basit yapılı bileşikleri aldolaz enziminin fonksiyonunu göstermesiyle paralel olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Enamin katalizörlü dönüşümler, aldehit ve ketonların α-fonksiyonlandırılmasında oldukça güçlü bir metot olarak karşımıza çıkmaktadır. Enamin temelli katalitik çevrimin

genel bir örneği Şekil 4.4'de gösterilmektedir. Bu katalitik çevrim; bir donör karbonil bileşiği ve amin içeren katalizör arasında iminyum iyonu oluşumunu (i), bu iminyum ara ürününden tautomerizasyon sonucu bir enamin oluşumunu (ii), enamin ve akseptör substrat arasında C-C bağının oluşumunu (iii) ve iminyum iyonunun hidrolizi sonucu ürünün (iv) açığa çıkmasını içermektedir [32], [66], [67].



Şekil 4.4 Enamin katalitik çevrim

Enamin katalizörlerin kritik noktası, karbonil bileşiğinin enamine dönüşümü neticesinde nükleofillikteki artıştır. Bu dönüşüm HOMO'nun enerjisinin artışına yol açar ve karbonil bileşiklerinin Lewis aktivasyonu karşılaştırılabilir (Şekil 4.5). Oluşan enaminin HOMO'su, karşılık gelen karbonil bileşiğinden daha yüksek enerjilidir ve böylelikle bir elektrofilin LUMO'suyla kombinasyona karşı aktifleştirilmiş olur [54]. Mekanizmanın kilit noktasını tutan enaminin çeşitli elektrofillerle meydana getirdiği geçiş durumları, stereoindüksiyonun kökenini çözümleme adına yoğun biçimde incelenmektedir [19].



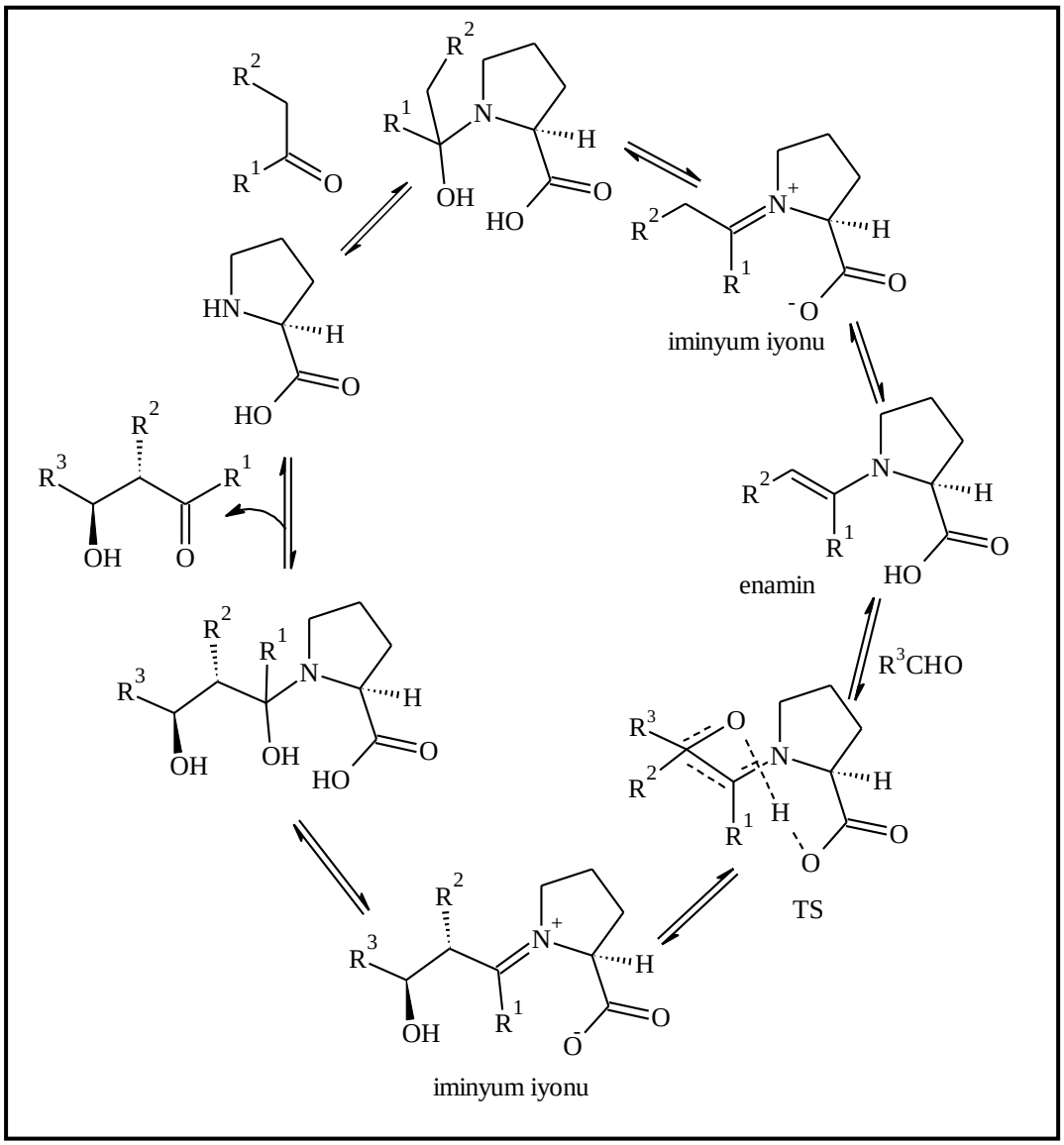
Şekil 4.5 (a) Birincil veya ikincil amin organokatalizörler kullanarak, (b) Lewis asitleri kullanarak karbonil grubunun HOMO aktivasyonu

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

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

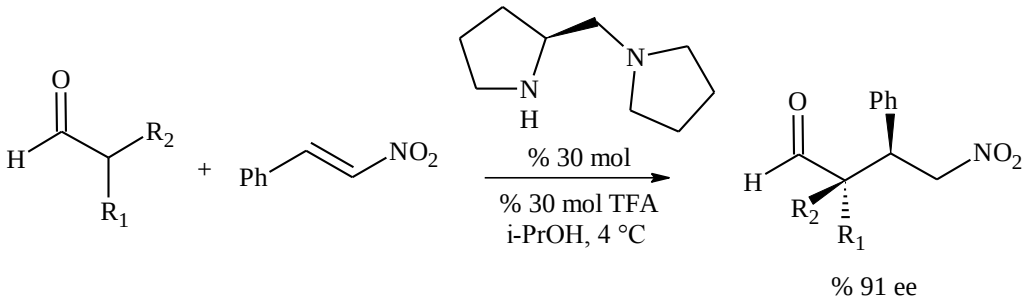
Deneysel ve teorik çalışmaların her ikisi de reaksiyon mekanizmasının açıklanmasına önemli katkıda bulunmaktadır. Prolin katalizörlü mekanizma Şekil 4.6'da gösterilmektedir. İminyum iyon ve enamin anahtar ara ürünlerdir. İminyum iyonu oluşumu, sistemin LUMO enerjisinin düşmesine neden olmaktadır. Sonuç olarak, nükleofilik katılmalar ve α-deprotonlama daha kolay hale gelir. Deprotonlanma, enaminin oluşumuyla sonuçlanır ve gerçek nükleofilik karbanyon ekivalenti meydana

gelmiş olur. Karbonil bileşiği ile reaksiyon, geçiş aşaması (TS) üzerinden gerçekleşir ve hidroliz, enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş ürünü verir [18].



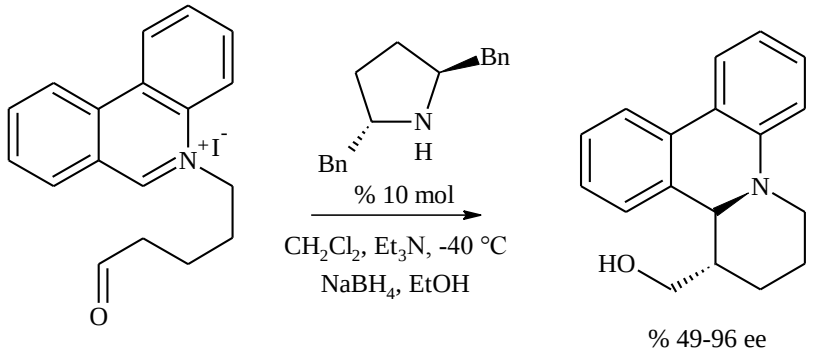
Şekil 4.6 *L*-Prolin katalizörlü aldolizasyonun mekanizması ve geçiş hali

Enamin aktivasyon modeli üzerinden yürüyen sentetik uygulamaların yanı sıra ilaç ve doğal ürün sentezi gibi prosesler de literatürde bolca mevcuttur. 2004 yılında Barbas ve araştırma arkadaşları β-nitrostiren bileşiğinin prolidin katalizörlüğündeki enantiyoselektif reaksiyonunu inceleyerek, Michael donör aldehitin enamin oluşturarak aktive olduğunu ve bu ara ürünün β-nitrostiren bileşiğinin Si yüzünden reaksiyona girdiğini önermişlerdir (Şekil 4.7), [9].



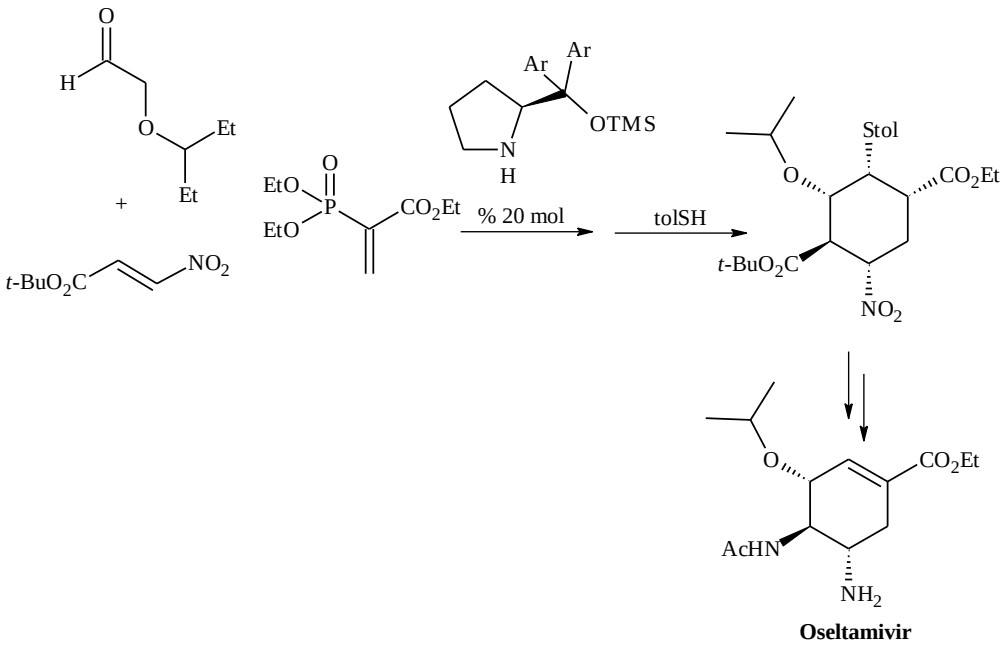
Şekil 4.7 Kiral prolidin katalizörlü Michael katılması

Jorgensen ve çalışma arkadaşları, kinolinyum tuzlarına intramoleküler enamin katılmasıyla geniş bir sentetik uygulama yelpazesine sahip heterosiklik bileşiklerin sentezini gerçekleştirmiştir (Şekil 4.8), [4].



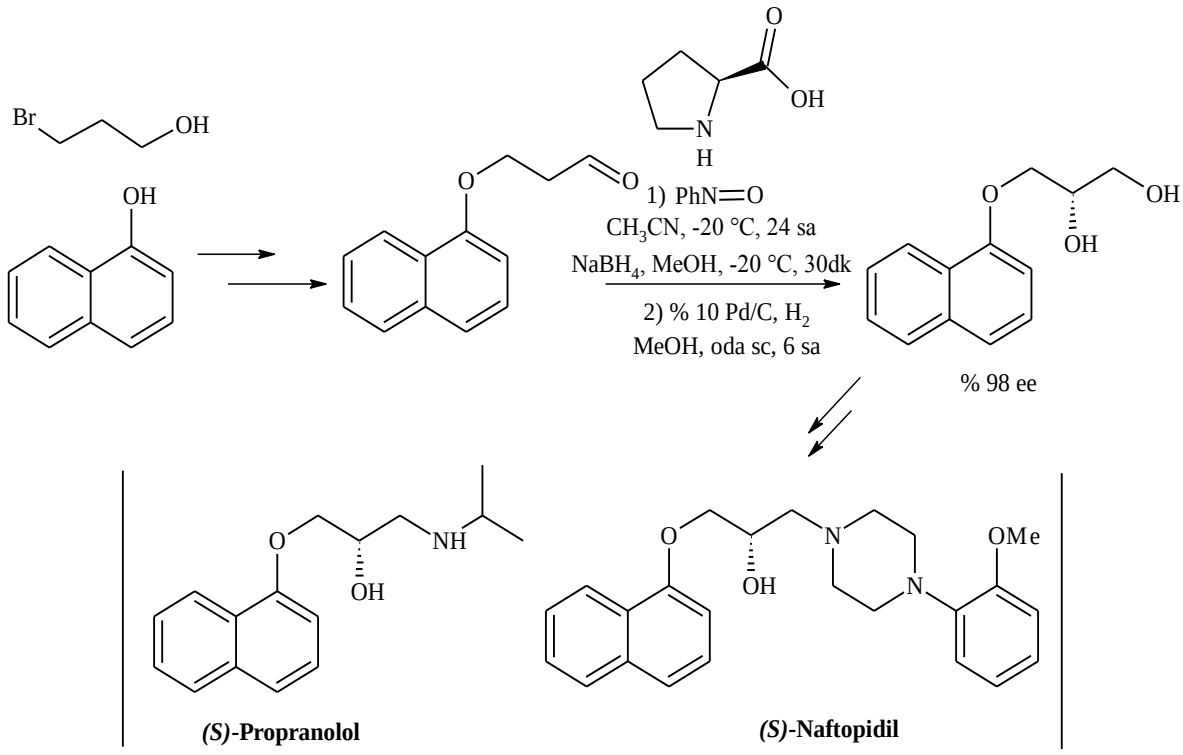
Şekil 4.8 İzokinoline sekonder amin katalizörlüğünde intramoleküler katılma

Oseltamivir (tamiflu) bileşiğinin organokatalitik sentezinde enamin mekanizması temel rol oynamaktadır. Bu ürüne; alkoksi aldehit, nitroalken ve dietilvinilfosfonat türevi gibi üç basit başlangıç maddesiyle ulaşılmaktadır. TMS-korumalı prolinol türevi, alkoksi aldehit ile nitroalken arasındaki enantiyoselektif reaksiyonu katalizleyerek Michael ürününe dönüştürür. Bu yapı daha sonra dietilvinilfosfonat türevi ile Wittig reaksiyonu ve tiyo-Michael reaksiyonu vererek hedeflenen moleküle dönüşmektedir (Şekil 4.9), [19].



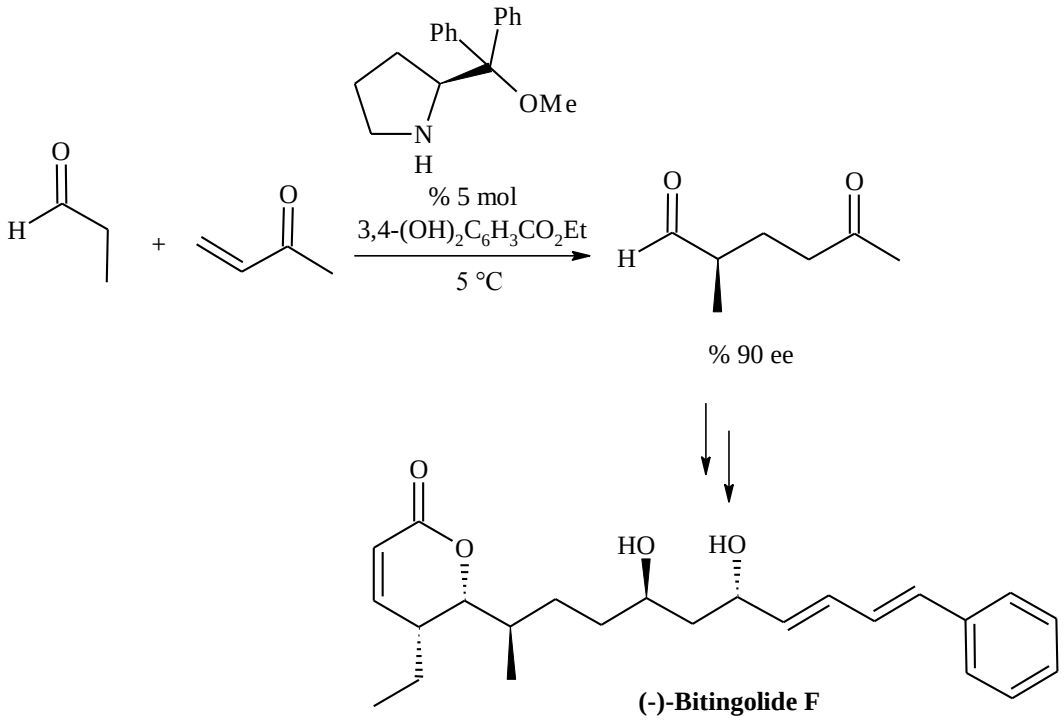
Şekil 4.9 Oseltamivir bileşiğinin organokatalitik asimetrik sentezi

2009 yılında Kalkote ve çalışma arkadaşları, 3-bromopropanol bileşiğinden başlayarak sentezlenen epoksit, Mitsunobu reaksiyon koşullarında β-adrenerjik bloker olan *(S)*-propranolol ve *(S)*-naftopidil ürünlerine dönüştürülmüştür (Şekil 4.10), [11].



Şekil 4.10 β-Adrenerjik bloker ürünlerinin organokatalitik sentezi

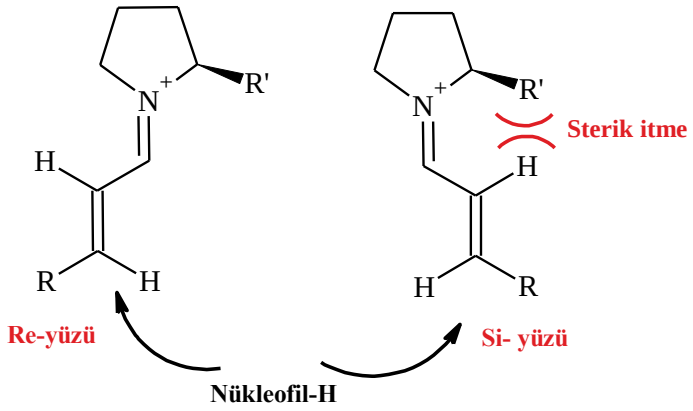
Bir başka örnekte ise Arseniyadis ve Cossy, enamin fonksiyonlu organokatalizöre, doğal bir ürün olan (-)-bitingolide F bileşiğinin total sentezinde başvurmuştur (Şekil 4.11), [68].



Şekil 4.11 (-)-Bitingolide'nin organokatalitik sentezi

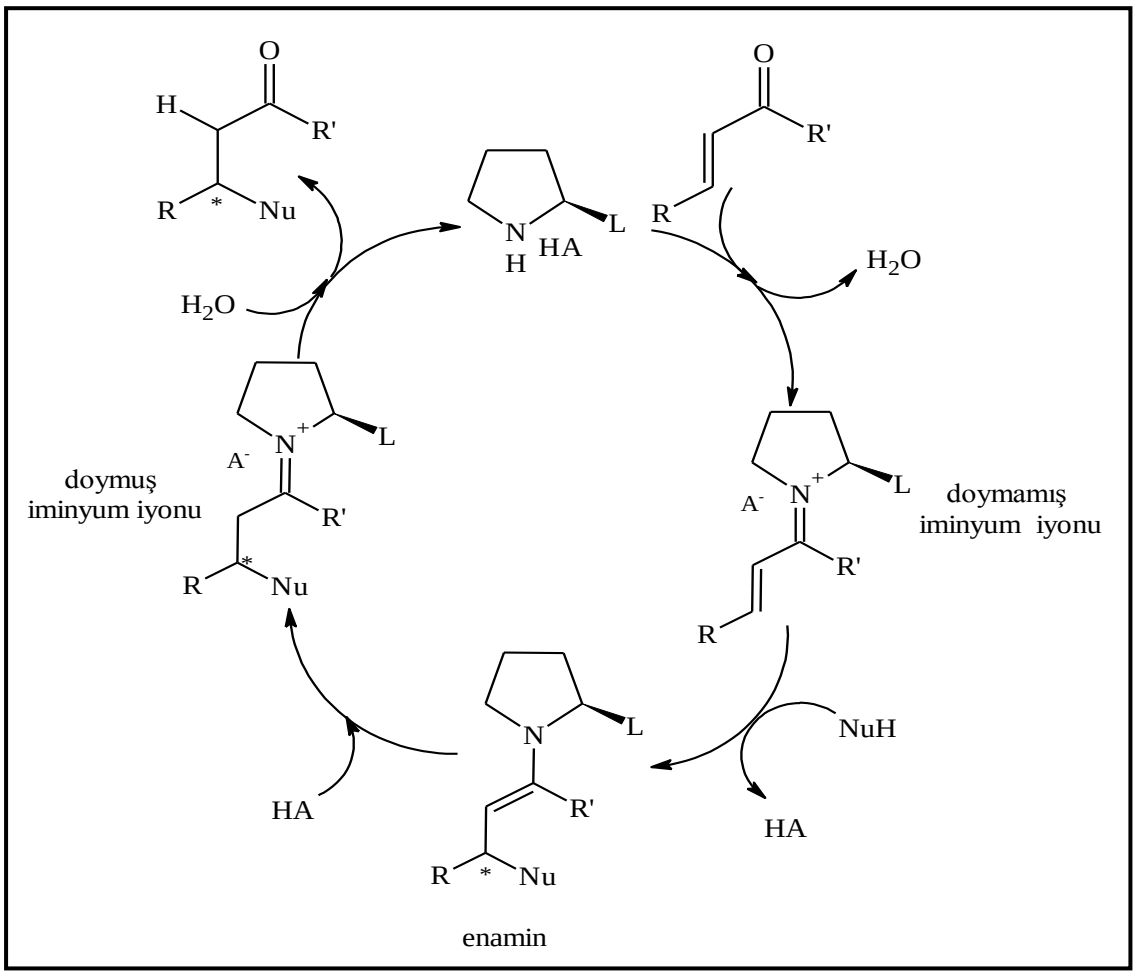
4.1.2 İminyum Aktivasyonlu Kataliz

İminyum iyon katalizinde reaktif tür, primer ya da sekonder amin ile karbonil bileşiğinin tersinir reaksiyon sonucunda oluşan iminyum iyonudur. LUMO enerji potansiyelini düşüren bu oluşum nükleofillerle reaksiyonu katalizler. Mekanistik açıdan enamin kimyasına paralellik gösteren bu aktivasyon modeli α, β-doymamış karbonil bileşiklerinin β-fonksiyonlandırılmasında ön plana çıkmaktadır. Bu iki modelin arasındaki en önemli fark, α-fonksiyonlamada H-bağı elektrofili yönlendirici rol üstlenirken, β-fonksiyonlandırmada ise bir diastereotopik yüzde meydana gelen sterik engel ön plandadır (Şekil 4.12), [19].



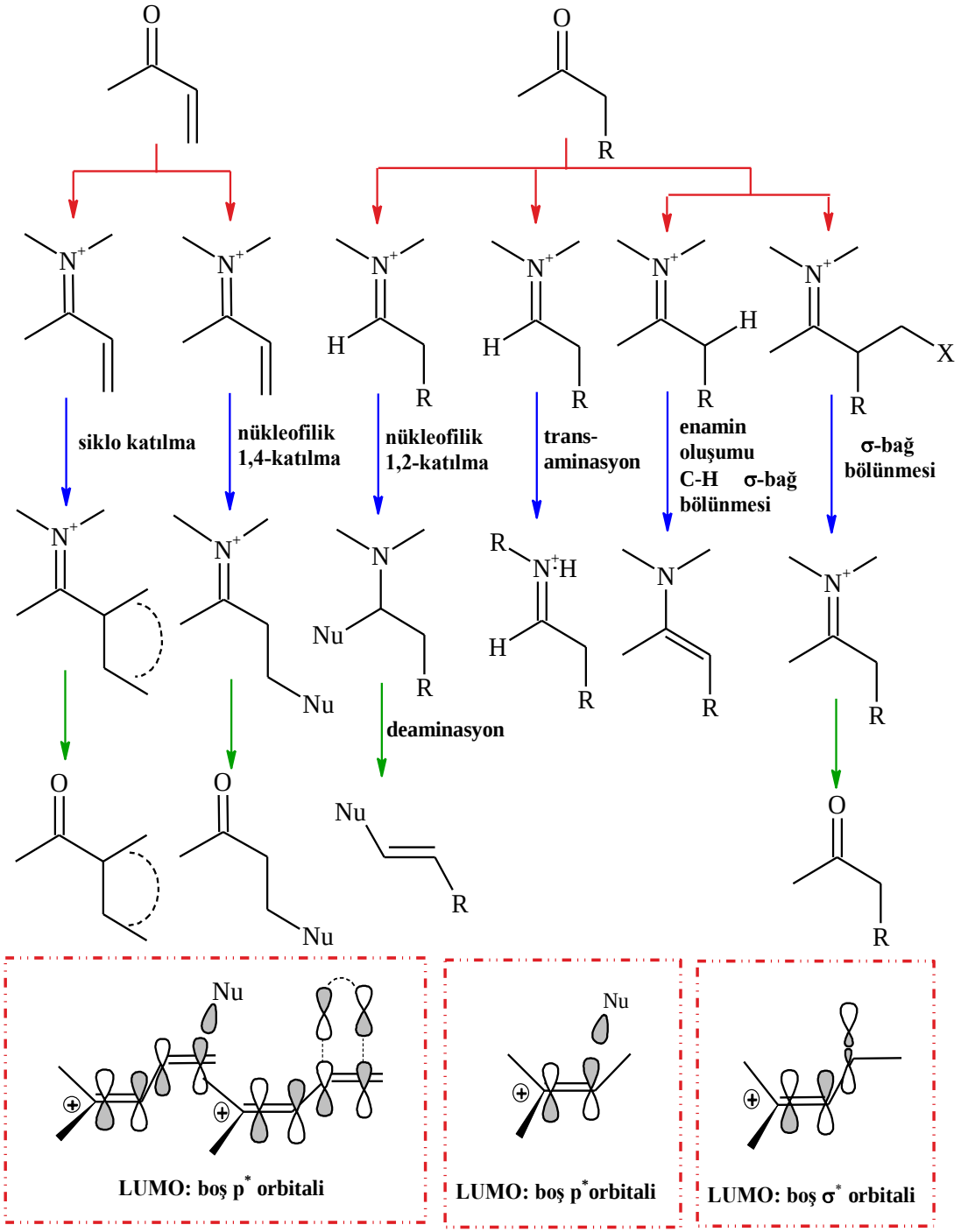
Şekil 4.12 Pirolidin katalizli β-fonksiyonlandırmada nükleofilin uzaysal yaklaşımı

Knoevenagel kondenzasyonu ve Michael katılması bu aktivasyon stratejisinin başarıyla uygulandığı iki örnek olarak gösterilebilir [32]. Şekil 4.13'de, α, β-doymamış karbonil bileşiğinin kiral prolidin katalizörlü β-fonksiyonlandırmasının katalitik çevrimi gösterilmiştir. Katalitik döngü, amin ile karbonil bileşiğinin asit destekli kondenzasyonuyla başlamaktadır ve doymamış iminyum iyonu oluşmaktadır. Bu reaktif ara ürün β-pozisyonunda nükleofilin katılmasına izin vermekte ve β-fonksiyonlandırılmış enamin oluşmaktadır. Daha sonra protonlanma, doymuş iminyum iyonunu vermektedir. Bu ara ürünün hidrolizi, ürünün ve katalizörün tekrar oluşmasına olanak sağlamaktadır [69].



Şekil 4.13 α, β-Doymamış karbonil bileşiklerinin amin-katalizli β-fonksiyonlandırması için genel mekanizma

Doymuş bir karbonil türevi iminyum iyonu oluşumuyla aktive edildiğinde, iminin π^*-orbitali ve onun yakınındaki σ^*-orbitalinin her ikisinin de LUMO enerjisi düşürülür. Bu durum sırasıyla, aldol ve Knoevenagel-tipi kondenzasyonları ve α-karbonuna bitişik C-X σ-bağının bölünmesini kolaylaştırmaktadır. İminyum aktivasyon türleri Şekil 4.14'de gösterilmektedir:

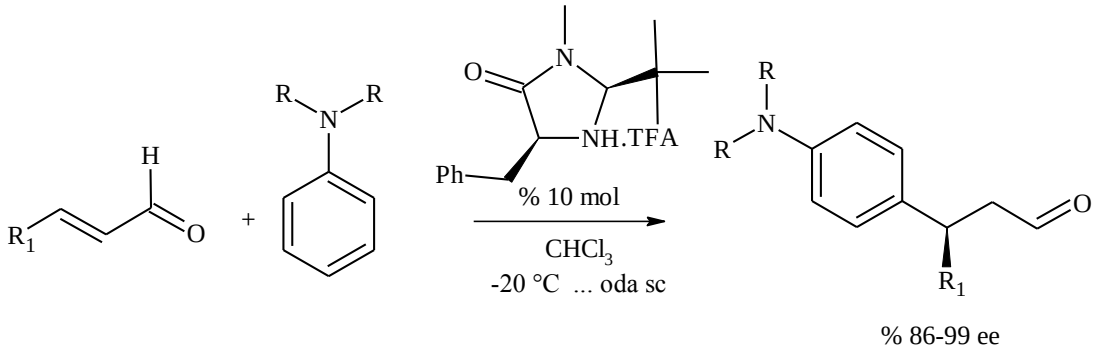


Şekil 4.14 İminyum katalizörlerin farklı aktivasyon şekilleri

Macmillan'ın kiral imidazolidinon katalizörleri kullanılarak α, β-doymamış aldehit ve ketonların dienlerle enantiyoselektif Diels-Alder reaksiyonları, modern iminyum katalizörlerin öncü örnekleridir. Enantiyosaf amin katalizör ile α, β-doymamış aldehitin kondenzasyonu düşük LUMO enerjiyle aktifleşmiş iminyum iyonunu oluşturur; bu da dien ile reaksiyona girerek Diels-Alder siklokatılmasını oluşturur. İminyum aktivasyonlu kataliz kavramı, α, β-doymamış aldehitlerin diğer reaksiyonlarıyla da

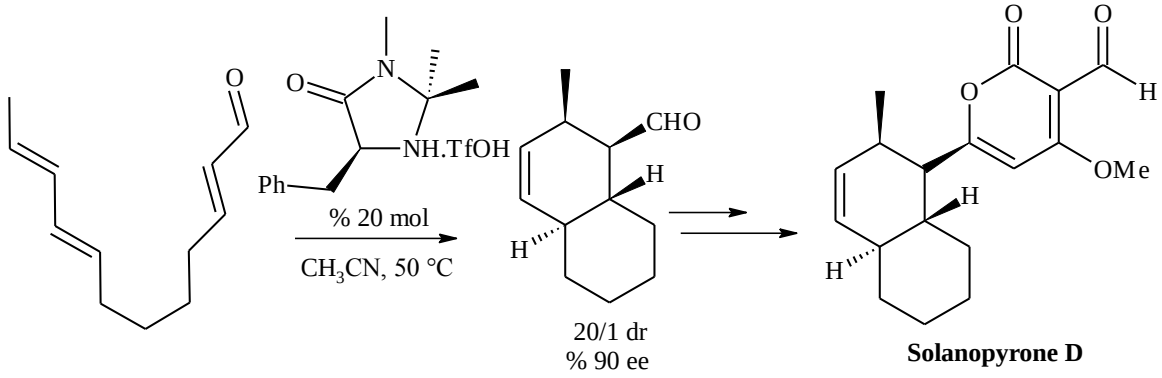
genişletilmiştir. Bunlardan bazıları; nitronlarla [3+2] siklokatılmalar, pirol, indol ve benzen ile Friedel-Crafts alkilasyonu, Mukaiyama-Michael reaksiyonlarıdır [18], [65].

Anilin türevleri üzerinden gerçekleştirilen katılma reaksiyonları amino grubunun ileri dönüşümlere olanak sağlamasından dolayı oldukça önemlidir (Şekil 4.15). Örneğin Birch indirgemesiyle ilgili trimetil amonyum tuzuna dönüştürülen bu bileşikler, MacMillan ve çalışma arkadaşları tarafından boronik asit varlığında Suzuki eşleşmesine uğratılarak kompleks iskeletlere dönüşümü sağlamıştır [4].



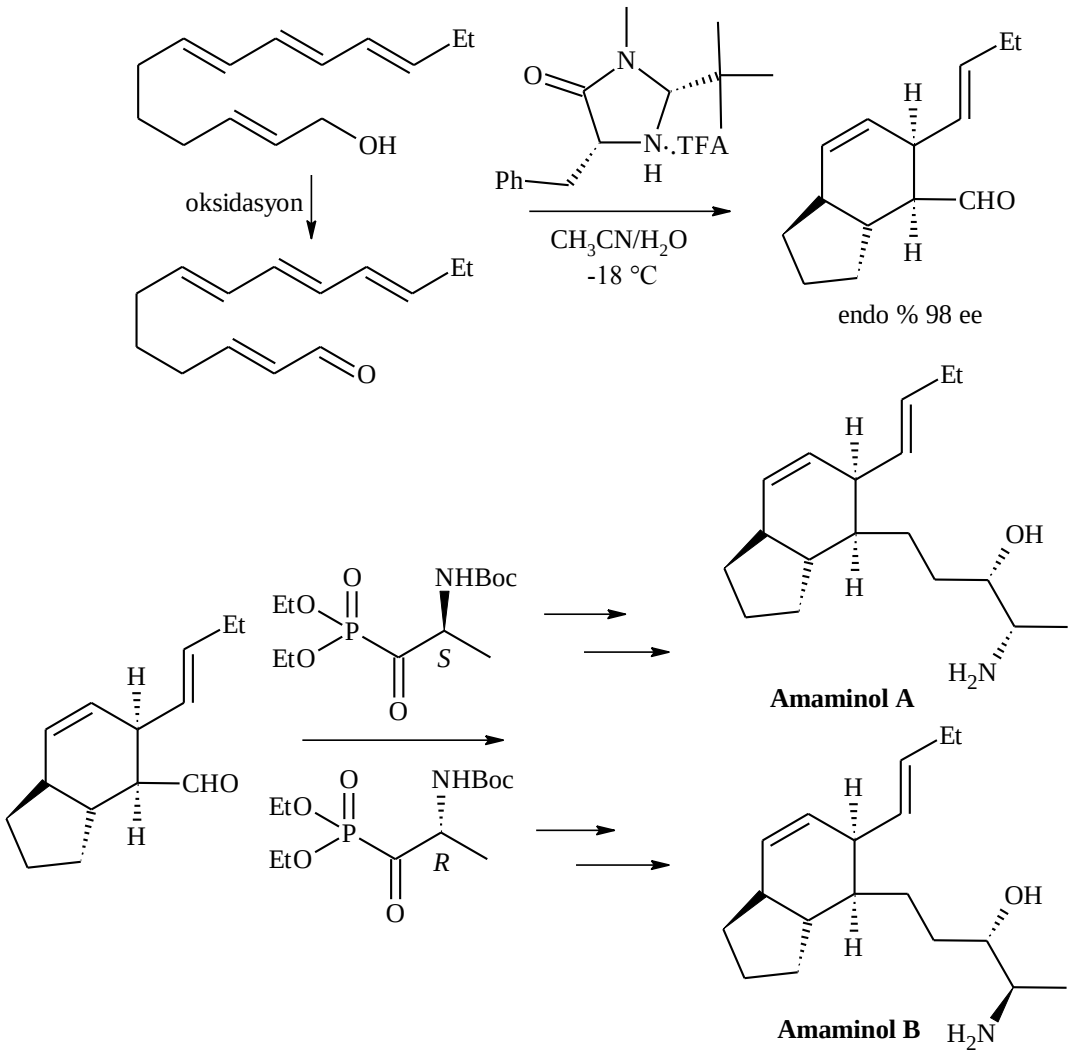
Şekil 4.15 Anilin türevlerinin enantiyoselektif sentezi

Doğal ürün olan Solanapyrone D bileşiğinin sentetik rotasında önemli bir durak olan intramoleküler Diels-Alder reaksiyonu, sekonder amin katalizörlüğünde yüksek enantiyomerik fazlalıkla gerçekleşmiştir (Şekli 4.16). Bu reaksiyon iminyum aktivasyonuna uygun bir mekanizma göstermektedir [4].



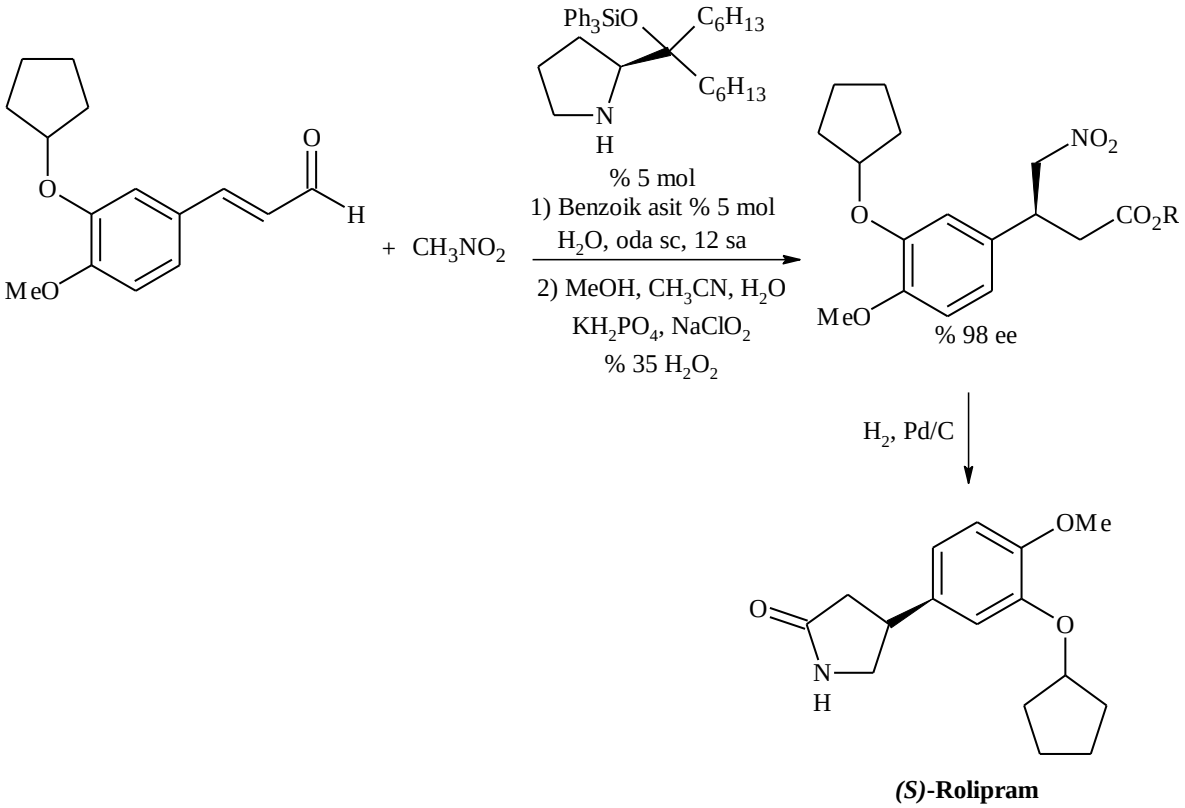
Şekil 4.16 Solanopyrone D bileşiğinin organokatalitik sentezi

Organokatalitik intramoleküler Diels-Alder reaksiyonunun kullanıldığı birçok kompleks doğal ürün sentezi mevcuttur. Amaminol A ve B, Amami adasındaki bir deniz canlısından elde edilen ve P338 kemirgen lösemi hücrelerine karşı orta derecede sitotoksite gösteren doğal bileşiklerdir (Şekil 4.17), [11].



Şekil 4.17 Amaminol A ve B bileşiklerinin organokatalitik sentezi

İminyum aktivasyon modeliyle yürüyen bir başka örnekte Palomo ve araştırma grubu, organokatalitik Michael reaksiyonuna yer vererek IV. tip fosfodiesteraz inhibitörü olan *(S)*-Rolipram'ın sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 4.18), [11].

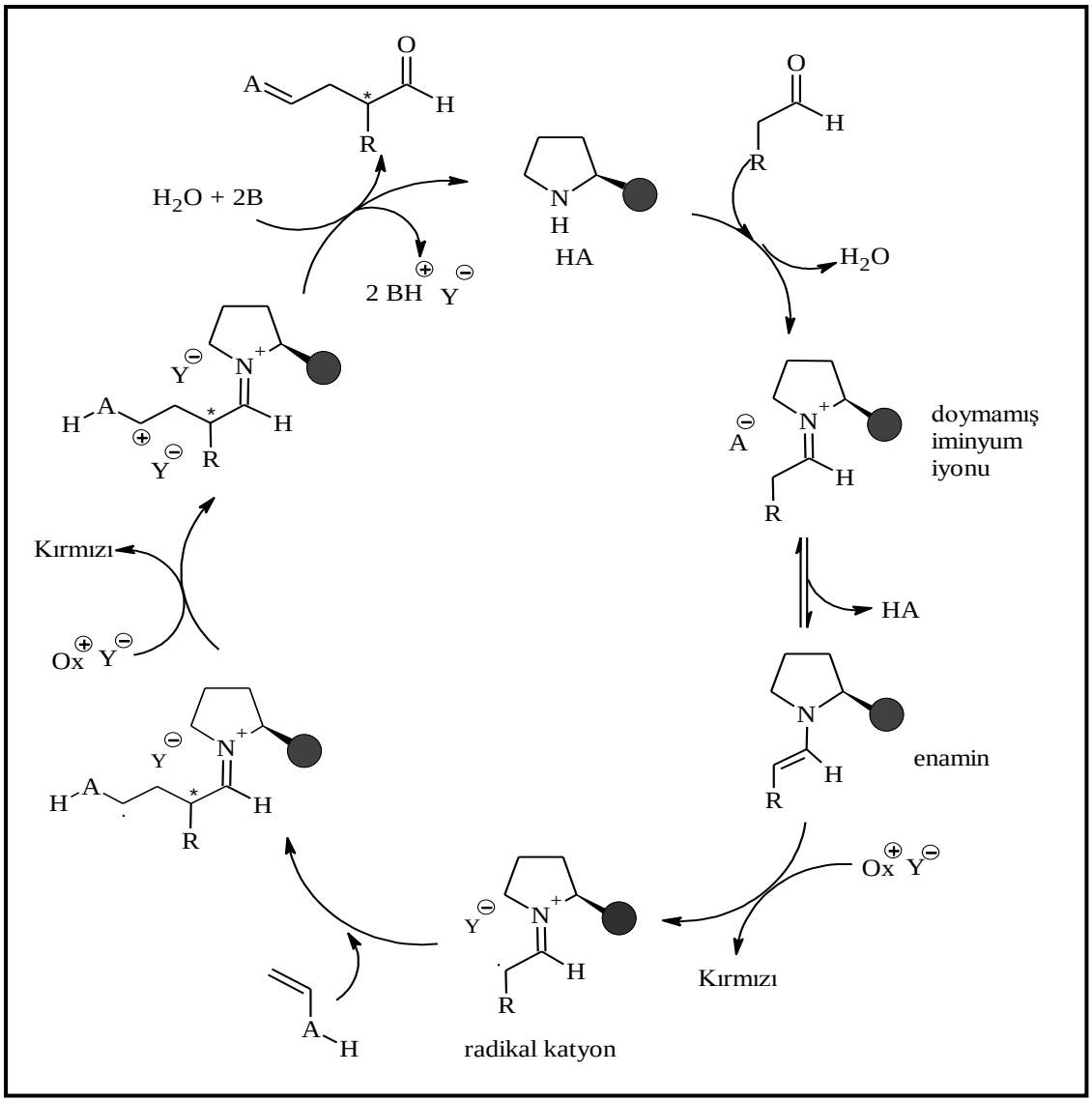


Şekil 4.18 *(S)*-Rolipram bileşiğinin organokatalitik sentezi

4.1.3 SOMO Aktivasyon Katalizörleri

MacMillan ve Sibi enamin katalizörlerinin efektif biçimde "tek elektron transfer" reaksiyonlarında yer alabileceğini gösterene kadar organokatalizörler ve radikal kimya ayrı alanlar olarak kabul görmüştür. Bu metodoloji, aminokatalizörler ile radikal kimyasını birleştirerek organokatalizörlerin araştırma sahasını genişletmiştir [32]. Örneğin, geleneksel organokatalitik enamin protokolleri aldehit ve ketonların intermoleküler α-alkilasyonunda başarılı olamamıştır [19]. Ancak SOMO aktivasyon modeli reaktivite açısından α-alkilasyon ve arilasyon gibi sentez alanlarında başarılı dönüşümlere ve yeni gelişmelere imkan tanımıştır [11].

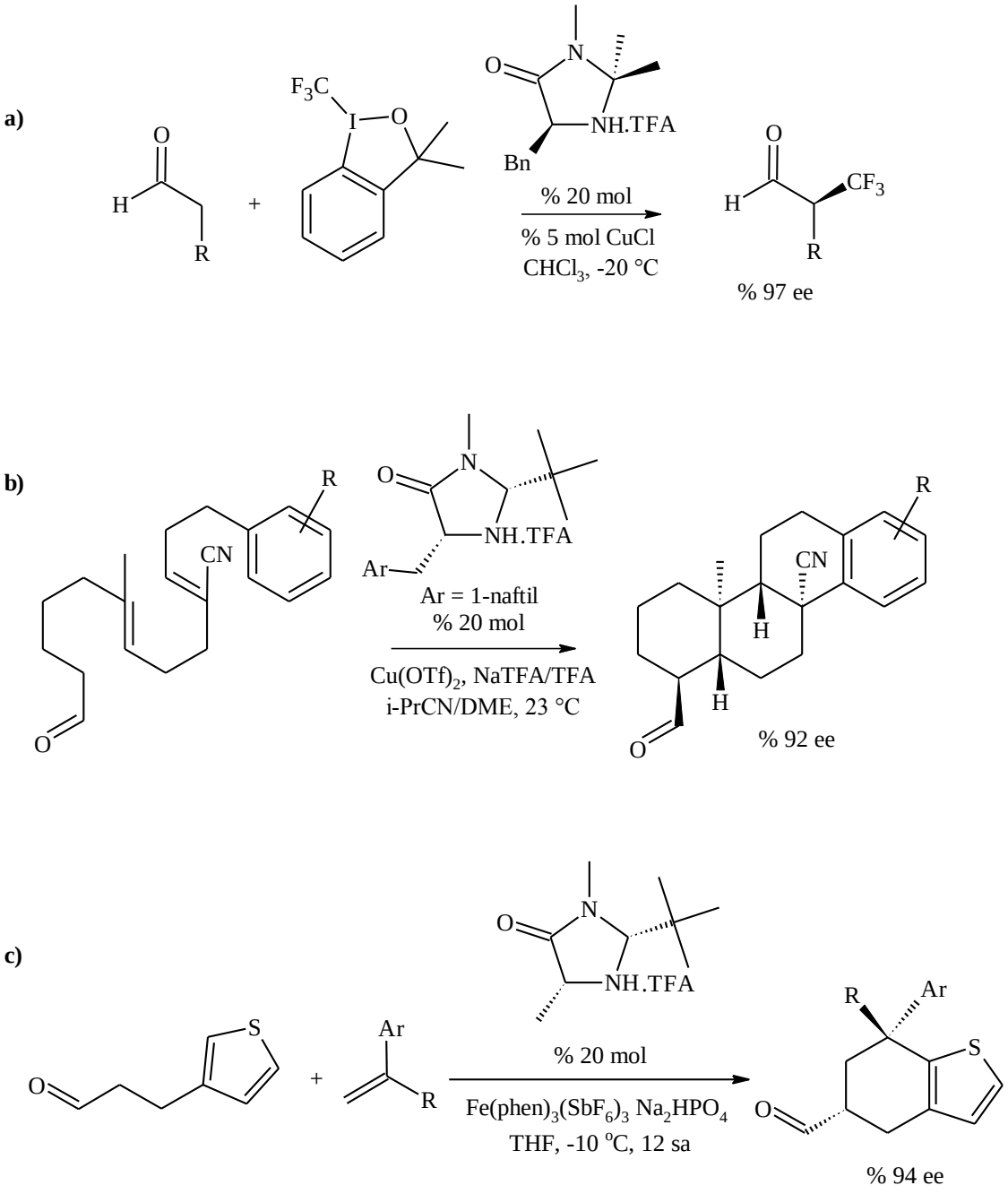
Bu aktivasyon modelindeki mekanistik döngü Şekil 4.19'da özetlenmiştir. Sekonder amin katalizörleri ile kondenzasyon; iminyum iyonu oluşumuna, ardından da enamin formuna dönüşümüne yol açmaktadır. Zayıf bir oksidan varlığında (genellikle bir geçiş metali iyonu), enamin katyonik radikale dönüşür ve yeni bir katyonik radikal ara ürün olan radikofil ile reaksiyon verir. Hidrolizin meydana gelmesiyle oksitlenmiş bu ara ürün α-fonksiyonel karbonili ve katalizörü açığa çıkarır. Bu yöntemde, oksidandan ve bazdan 2 ekivalent tüketilir [69].



Şekil 4.19 Organo-SOMO aktivasyon katalizörleri için mekanistik çevrim

Aldehitlerin geleneksel yaklaşımla asimetrik organokatalitik α-alkilasyonu, katalizörlerin N-alkilasyonu yüzünden engellenmektedir. Bu problemin çözümü; aldehitin, katalizörün ve alkilasyon reaktifinin reaktivitesinin, istenmeyen yan reaksiyonu önleyecek şekilde ayarlanmasıdır. Enamin kimyasının mekanik özelliklerinden alıntı yapılarak; aminokataliz için iyi bilinen substratlarda bu yeni reaktivitenin başarılı olması için, kiral ara ürünlerde eşleşmemiş elektronların oluşabileceği ve yararlı olabileceği gösterilmiştir. Mekanistik incelemeler göstermiştir ki; enamin ara ürünü, amino katalitik α-fonksiyonlandırmalardan gelen bir karbokatyon radikali oluşturmak üzere oksitlenme eğilimindedir. Bu yeni reaktif ara madde ile enamin öncüsü, beklenildiği gibi farklı bir reaktivite gösterir [19]. Bu mekanizma üzerinden yürüyen çalışmalara örnek olarak MacMillan ve çalışma arkadaşlarının araştırmaları verilebilir. Şekil 4.20 (a)'da fotoliz olmaksızın biyoaktif bileşiklerin

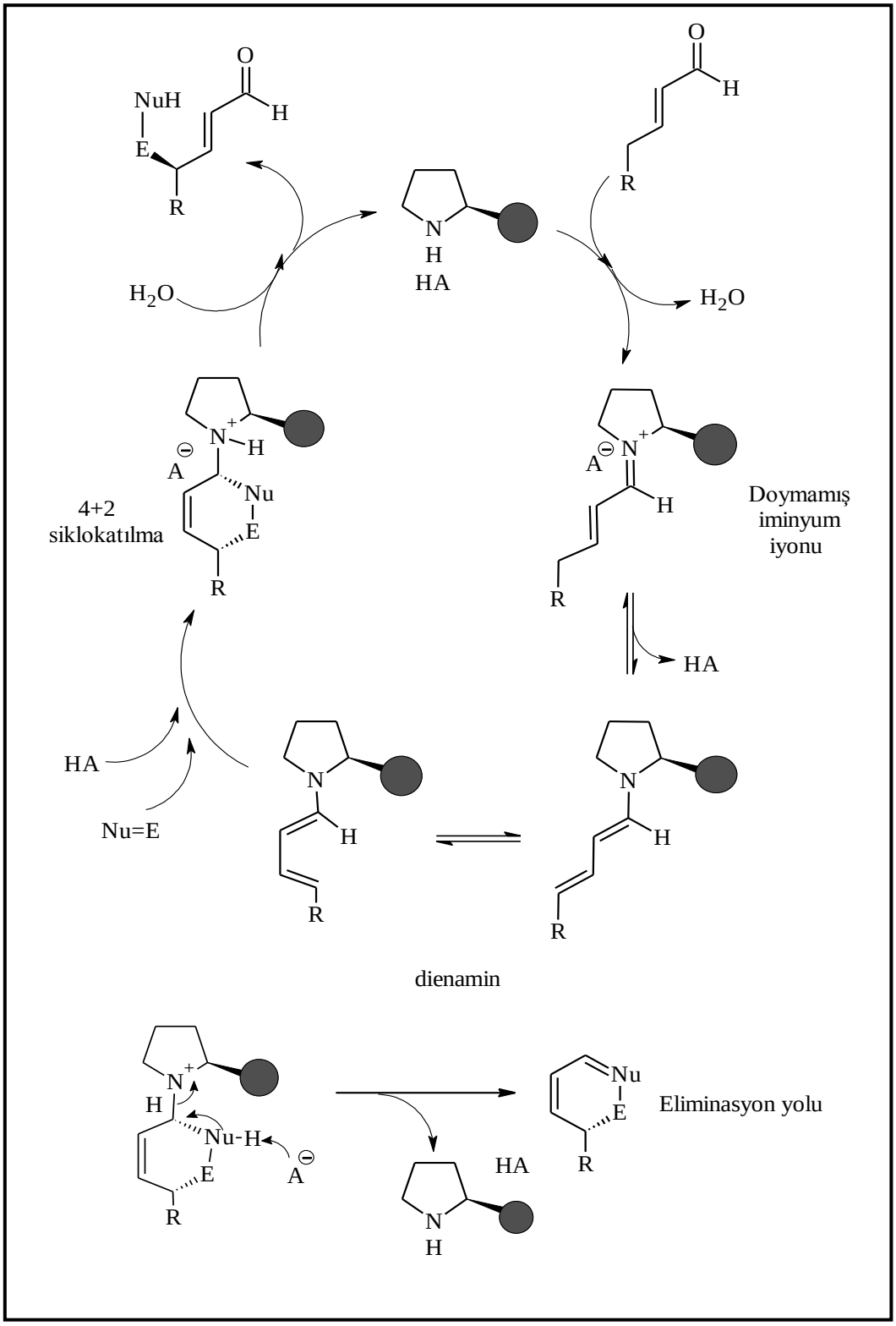
sentezinde önemli bir yapı taşı olan α-trifluorometilleme işlemi, Şekil 4.20 (b)'de polien siklizasyonu ve Şekil 4.20 (c)'de tiyofen gibi çeşitli heterosiklik bileşiklerin siklokatılma reaksiyonları SOMO aktivasyon modeli doğrultusunda gerçekleştirilmiştir [68].



Şekil 4.20 Macmillan'ın organo-SOMO destekli reaksiyonları

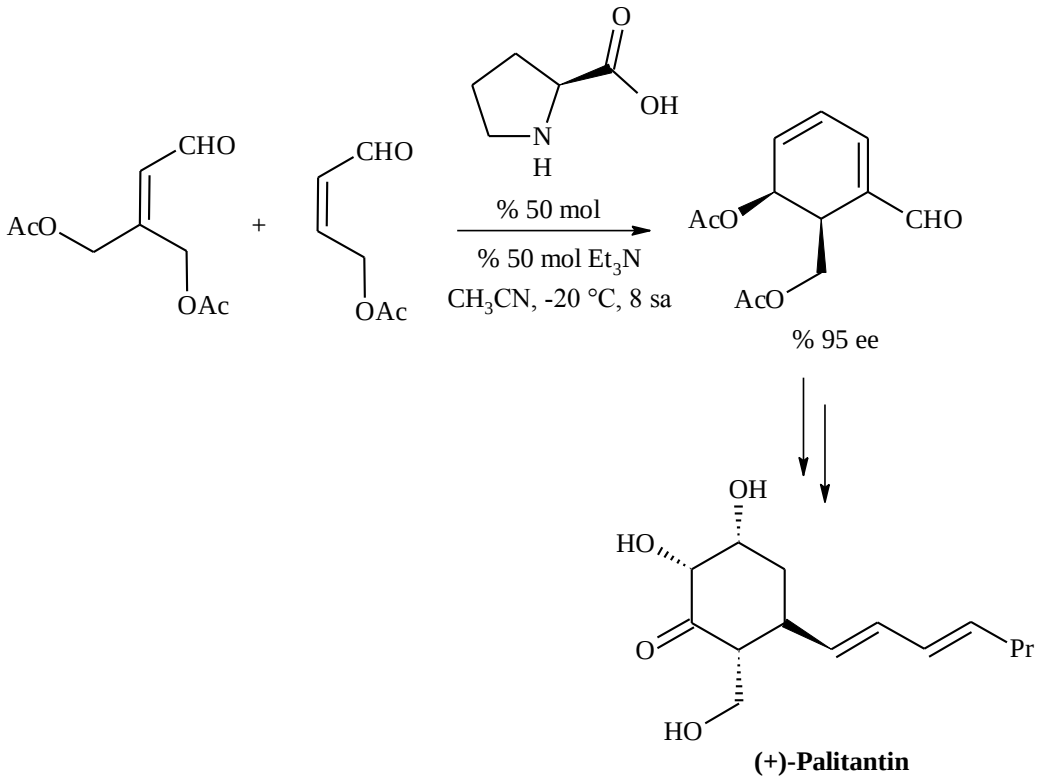
4.1.4 Dienamin Aktivasyonlu Kataliz

İlk olarak 2006 yılında keşfedilen ve α,β-doymamış karbonil bileşiklerinin γ-fonksiyonlandırılmasında etkin olan dienamin aktivasyon katalizörleri, asimetrik organokatalizörler içerisinde giderek artan uygulamalara sahiptir [19], [32]. Mekanistik çevrim iminyum aktivasyonu çevrimine benzerdir. Ancak asidik γ-hidrojenlerinin varlığında ilk olarak oluşan iminyum ara ürünü, s-cis konformasyonuna sahip elektronca zengin dienamin ara ürününün oluşumuna sebep olur ve bu ara ürün [4+2] siklokatılma reaksiyonlarını yüksek stereoselektivite ile oluşturmaktadır. Katalizörün ayrışması hidroliz ile (γ-fonksiyonlandırılmış karboniller verir) ya da E1cb-eliminasyonu ile gerçekleşir ve siklik bileşikler elde edilir (Şekil 4.21), [69].



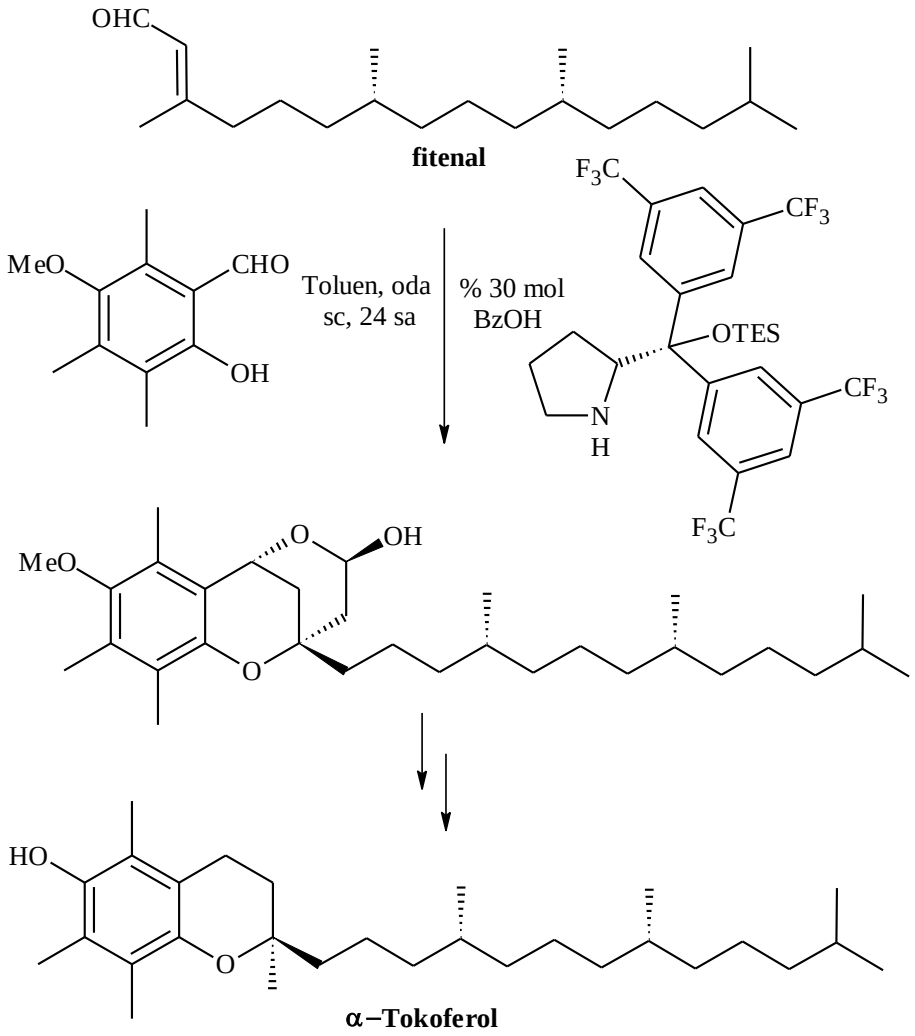
Şekil 4.21 α, β-Doymamış karbonil bileşiklerinde amin katalizli γ-fonksiyonlandırma için genel mekanizma

2007 yılında Hong ve çalışma arkadaşları, antifungal ve antibiyotik aktiviteye sahip (+)-Palitantin bileşiğinin sentezini dienamin aktivasyonlu katalizör yardımıyla gerçekleştirmiştir (Şekil 4.22), [11].

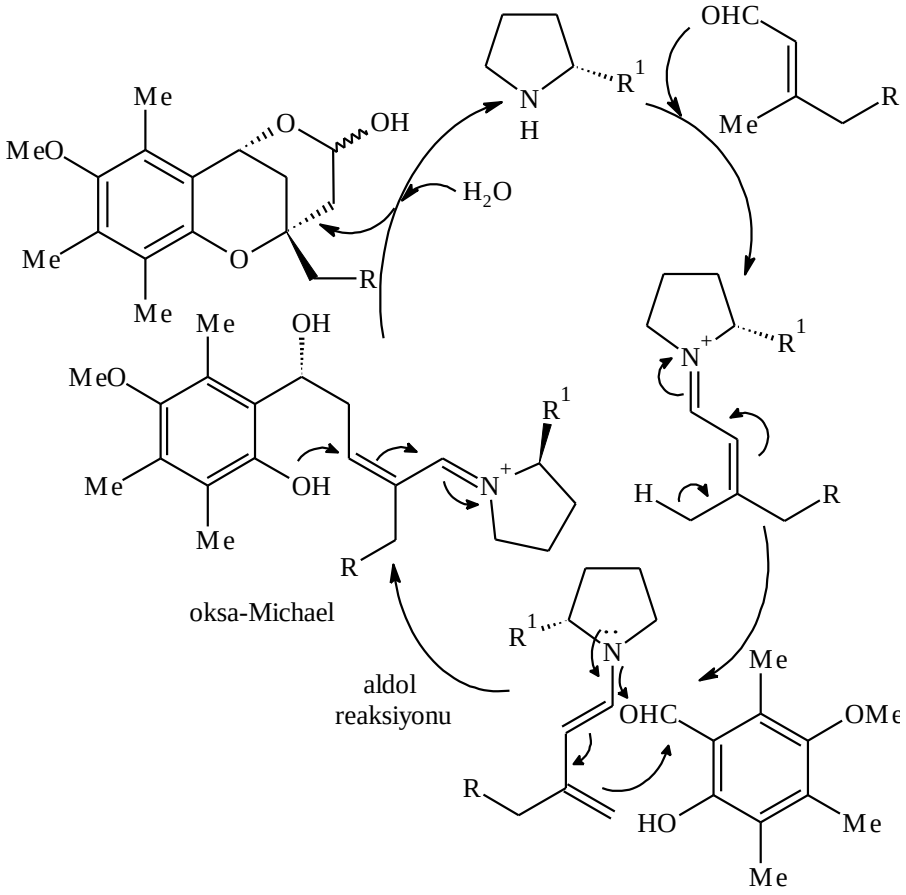


Şekil 4.22 (+)-Palitantin bileşiğinin asimetrik organokatalitik sentezi

Woggon ve çalışma arkadaşları, antikanser aktiviteye sahip α-Tokoferol eldesine dair kısa bir sentetik rota rapor etmişlerdir (Şekil 4.23). Sentezin temelini, yüksek diastreoselektif domino aldol-oksa-Michael reaksiyonu (% 93 ee) teşkil etmektedir (Şekil 4.24), [11].



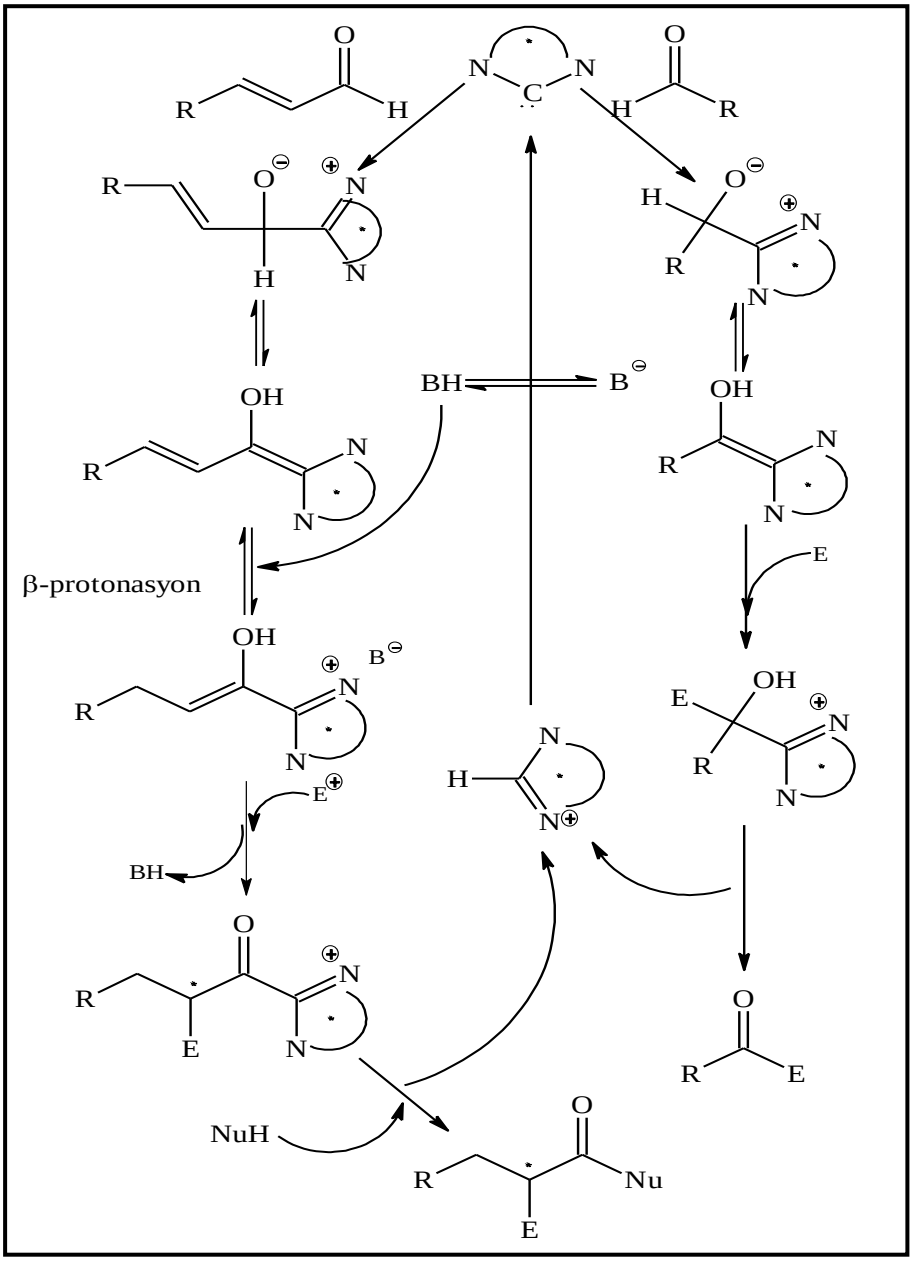
Şekil 4.23 α-Tokoferol bileşiğinin organokatalitik sentezi



Şekil 4.24 Domino aldol-oksa-Michael reaksiyonu için önerilen mekanizma

4.1.5 Karben Aktivasyon Katalizörleri

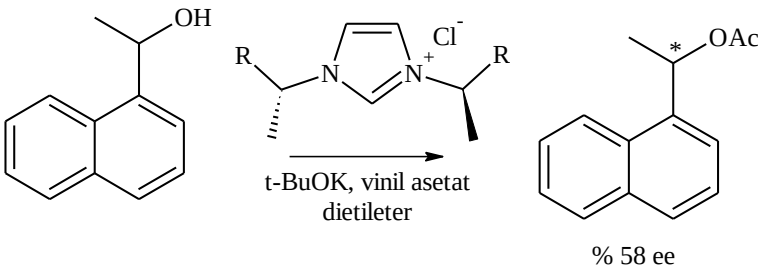
Kiral N-heterosiklik karbenler (NHC's) özellikle Lewis bazik katalizörlerdir ve yeni asimetrik organokatalitik proseslerin bulunmasında önemli rol oynamaktadırlar. Bu bileşiklerle katalizlenen iki temel reaksiyon tipi doymuş karbonil bileşiklerinin ipso-fonksiyonlandırılması ve doymamış karbonil bileşiklerinin enantiyoselektif α-fonksiyonlandırılmasıdır (Şekil 4.25). Bu katalizörler, genellikle kiral triazolyum ya da imidazolyum tuzlarından uygun bir baz ile reaksiyon ortamında oluşturulmaktadır [69], [70].



Şekil 4.25 Karben aktivasyon katalizin mekanizması

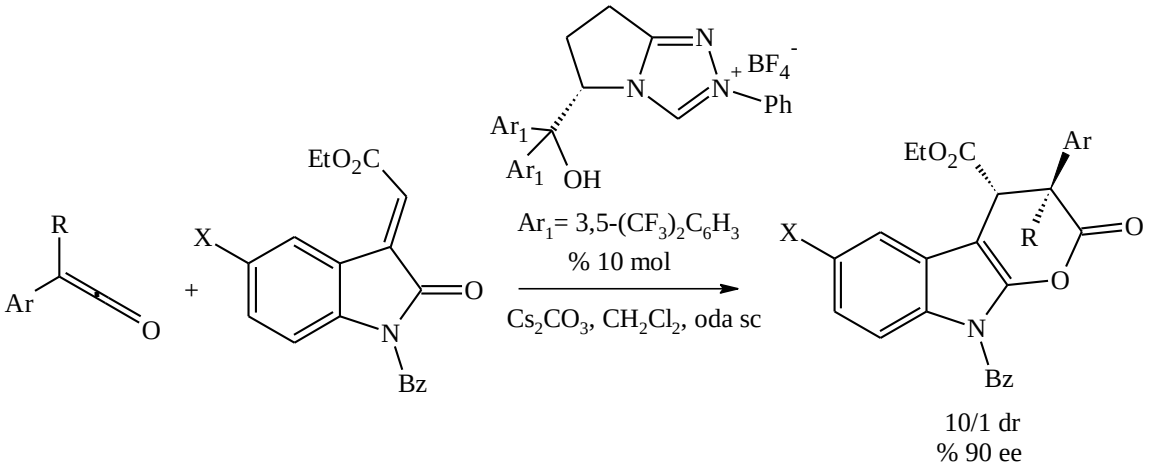
Karben katalizör, nükleofilik Breslow ara ürününü oluşturmak üzere aldehit ile reaksiyona girer. Bu ara ürün bir elektrofile katılabilir. Karben katalizörün tipik örnekleri, aldehitin umpolung reaktivitesi olmasından dolayı açil anyon ekivalenti olarak davranması ve aldehit gibi bir elektrofille benzoin kondenzasyonu ya da elektronca zayıf bir alken ile Stetter reaksiyonudur [65], [70], [71].

Suzuki ve çalışma arkadaşları çeşitli NHC'ler kullanarak sekonder alkollerin kinetik rezolüsyonunu gerçekleştirmişlerdir (Şekil 4.26), [72].



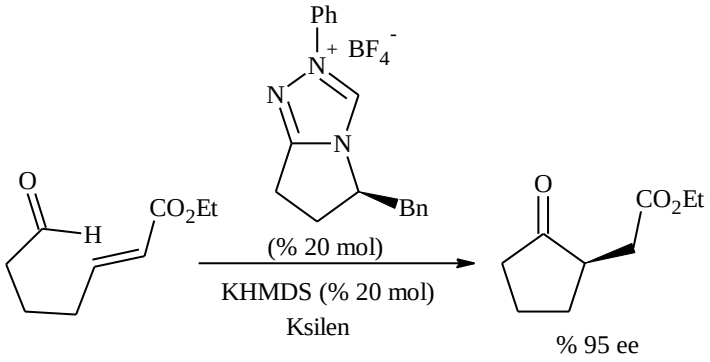
Şekil 4.26 Kiral NHC katalizörlüğünde sekonder alkol rezolüsyonu

İndol halkasıyla birleşmiş dihidropiranonlar, Ye ve çalışma arkadaşları tarafından kiral NHC katalizörlüğünde enantiyoselektif siklokatılma reaksiyonuyla sentezlenmiştir (Şekil 4.27), [9].



Şekil 4.27 Kiral NHC katalizörlüğünde siklokatılma

Rovis ve çalışma arkadaşları, triazolyum katalizörleri kullanarak enantiyoselektif moleküliçi Stetter reaksiyonu örneklerini rapor etmişlerdir (Şekil 4.28), [65].



Şekil 4.28 Kiral NHC katalizli enantiyoselektif moleküliçi Stetter reaksiyonu

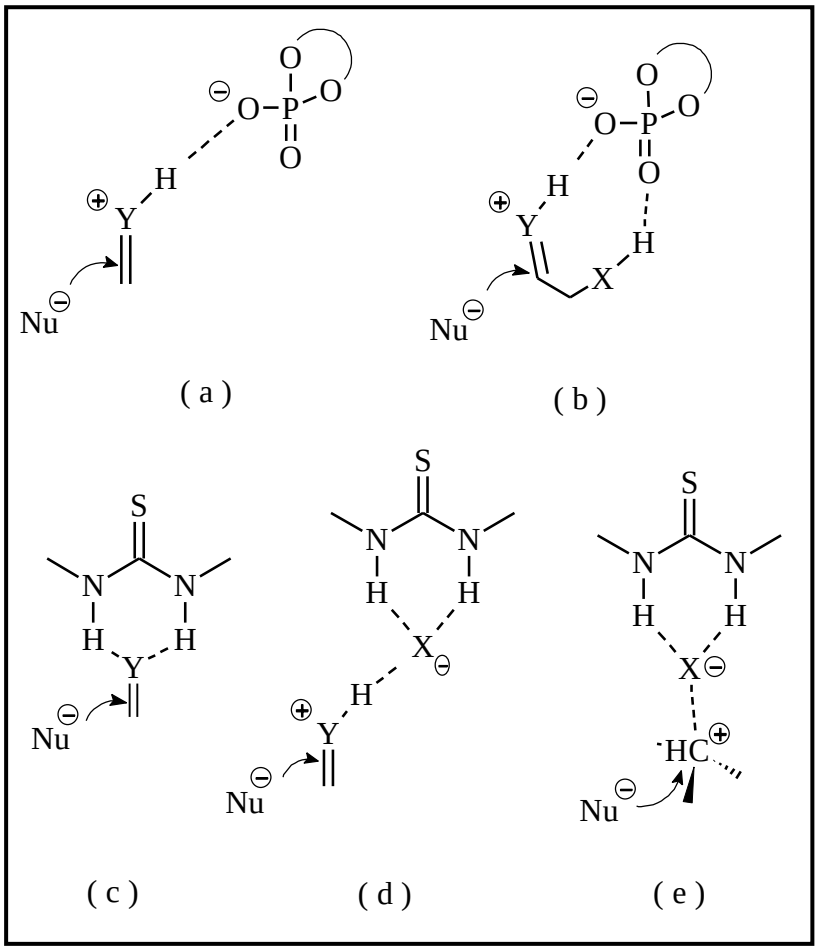
4.2 Kovalent Olmayan Kataliz

Zayıf etkileşimler içeren organokatalitik reaksiyonlara olan ilgi giderek artmaktadır. Bu tip katalizörlerde substrat ile katalizör arasındaki ilişki; nötr konuk-konak kompleksleşmesini veya asit-baz ilişkisini ihtiva etmektedir. İlk durum, reaktantların aktif kısmında kovalent bağ oluşumu olmadan bir arada etkileştikleri, birçok enzimin etkili olduğu reaksiyonlardaki yolu hatırlatmaktadır. Zayıf asit-baz kiral kompleks oluşumu ise; hidrojen bağlı katalizörleri ve faz transfer koşulları altındaki tepkimeleri kapsamaktadır [54].

4.2.1 Hidrojen Bağlı ve Brönsted Asit Aktivasyon Katalizörleri

Biyolojik sistemlerde enzim ve substrat arasındaki etkileşimler göz önüne alındığında hidrojen bağı oluşumu oldukça büyük bir öneme sahiptir. İşte bu biyolojik aktivasyon stratejisi farklı katalizörler tarafından taklit edilmektedir [32]. Asidik hidrojene sahip kiral organik bileşikler, bazik fonksiyonel gruplar içeren substratlarla etkileştirilerek oldukça fazla çeşitte reaksiyonu katalizleyebilmektedirler ve asimetrik organokatalizde son derece kullanışlı araçlar haline gelmektedirler [73]. Geçiş durumunda proton transferinin derecesine bağlı olarak; hidrojen bağlı katalizör (hidrojen hala katalizöre bağlı olduğu durumda) ve Brönsted asit aktivasyonlu katalizör (katalizörden substrata proton tamamen aktarılmış durumda) şeklinde bir ayrım yapılabilir. Bunların dışında birkaç ara durum daha gözlemlemek mümkündür [74].

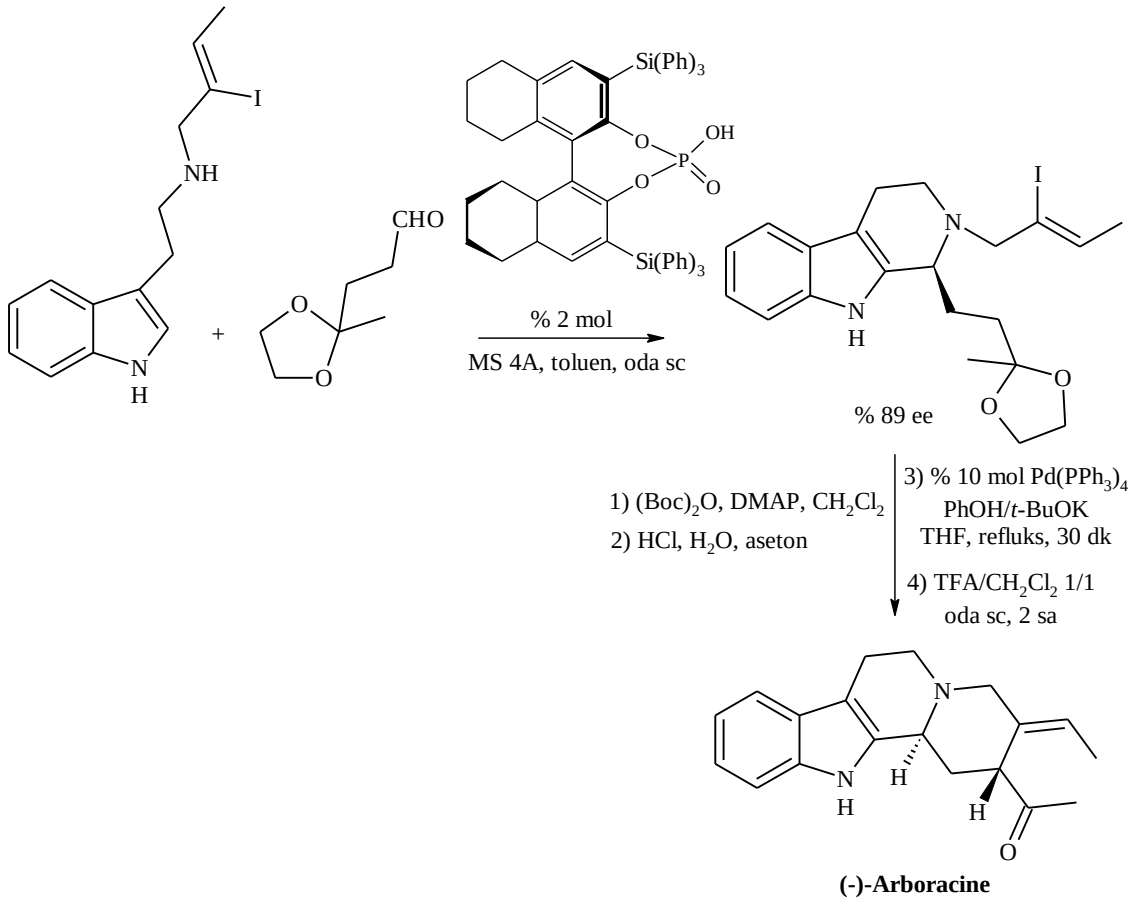
Hidrojen bağlı katalizör ve Brönsted asit aktivasyonlu katalizör arasındaki ilişki Jacobsen tarafından, anyon bağlayarak hidrojen-bağlı-dönor katalizör ilkesi yoluyla vurgulanmıştır [75]. Şekil 4.29'da asidik hidrojen içeren organik moleküllerin kataliz şekilleri özetlenmektedir. Brönsted asit aktivasyon katalizör (Şekil 4.29 a, b), katalizör (kiral fosforik asit vb.) substratı daha elektrofilik yapmak için substrat merkezine bir proton transfer eder. Hidrojen bağlı katalizde ise (Şekil 4.29 c); katalizör (kiral tiyoüredeki gibi) bir heteroatomla hidrojen bağı yaparak substratın elektrofilliğini arttırmaktadır. Bunlara ilaveten anyon bağlayarak hidrojen bağlı donör aktivasyonlu katalizde kiral katalizör, akiral Brönsted asidin asitliğini arttırmaktadır (Şekil 4.29 d) ya da substratı nükleofilik sübstitüsyona daha yatkın hale getirmektedir (Şekil 4.29 e), [69].



Şekil 4.29 Asidik hidrojen içeren organik moleküller kullanarak farklı kataliz tipleri: (a, b) Bronsted asit aktivasyonlu kataliz, (c) hidrojen-bağlı aktivasyon katalizörü, (d, e) anyon-bağlı hidrojen-bağı-donör aktivasyon katalizörü

Kiral tiyoüreler, kiral amidinyum iyonları ve kiral dioller bu tip katalizörler olarak yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Diğer yandan, Brönsted asit aktivasyonlu organokataliz alanında, kiral BINOL türevli fosforik asitler açıkça üstündür. Bu türler daha sonra Akiyama ve çalışma arkadaşları tarafından, organokatalizörlerin en güçlü türlerinden biri olarak rapor edilmiştir [68].

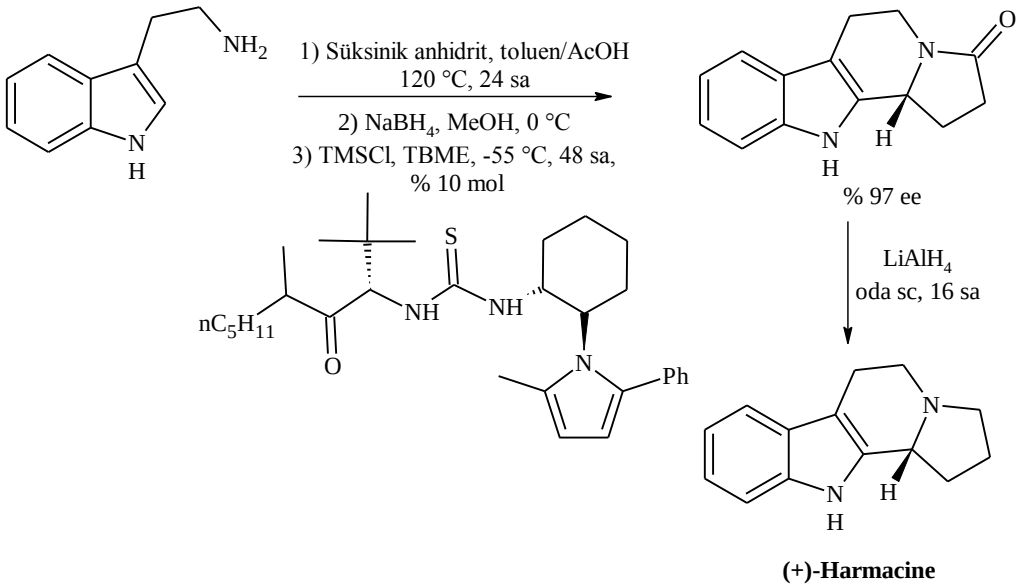
Hiemstra ve çalışma grubu, çeşitli β-karbolin bileşiklerini sentezlemek amacıyla benziltriptaminlerin asimetrik BINOL fosforik asit katalizörlü Pictet-Spengler reaksiyonlarını incelemişlerdir. Bu araştırmalar (-)-Arboracine adlı doğal ürünün sentezlenmesinde oldukça önemli bilgiler sunmuştur (Şekil 4.30), [11].



(-)-Arboracine

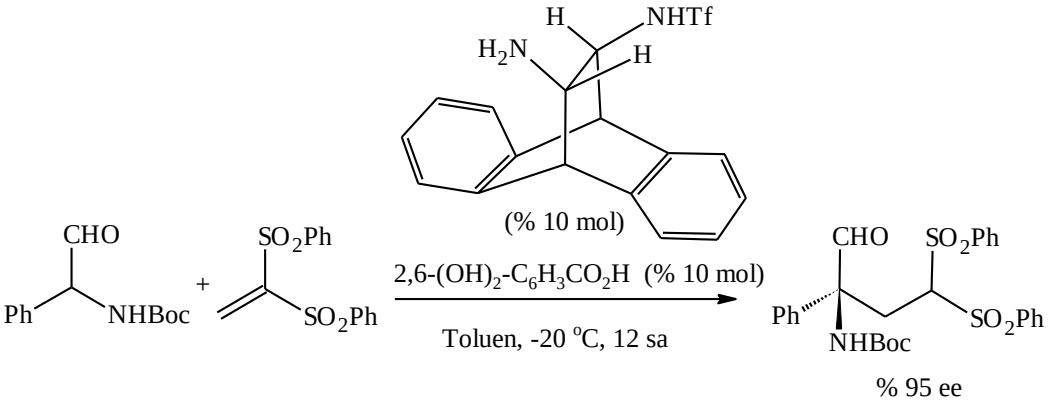
Şekil 4.30 (-)-Arboracine bileşiğinin BINOL fosforik asit katalizörlüğünde eldesi

Kiral tiyoüre bileşikleri de özellikle karbonil ve nitro gruplarını H-bağı etkisiyle kuvvetlice aktive etmektedir. 2007 yılında Jacobsen ve çalışma arkadaşları, tiyoüre katalizörleri kullanarak indolizidinon ve kinolizidinon bileşiklerini oldukça yüksek enantiyoseçicilikle elde etmişlerdir (Şekil 4.31), [11]. Bu metodu, triptaminden başlayarak dört basamaklı bir çalışması ile (+)-Harmacine bileşiğinin sentezinde kullanmışlardır (Şekil 4.31).



Şekil 4.31 Kiral tiyoüre katalizörlüğünde (+)-Harmacine bileşiğinin sentezi

Son yıllarda, hidrojen bağlı katalizörlerin uygulamaları önemli ölçüde artmıştır ve 2010 yılından itibaren oldukça ilginç çalışmalar gözlenmiştir. Maruoka ve çalışma arkadaşları, diamin temelli organokatalizörleri kullanarak, vinil sulfonlara heterosubstitue aldehitlerin son derece enantiyoselektif konjuge katılmasını gerçekleştirmişlerdir (Şekil 4.32), [68].



Şekil 4.32 Maruoka'nın hidrojen-bağlı organokatalizörle konjuge katılması

Araştırmalar sonucu, N-Boc *(R)*-aminofenilasetaldehitten Z-enaminin yukarıdaki gibi bir geçiş modeliyle elde edildiğini ve Şekil 4.32'deki katalizörün, N-Boc grubu ile amonyum hidrojeni arasındaki hidrojen bağları sayesinde stabilize olacağını göstermiştir. Benzoik asit türevinin, Z-enaminin alt yüzünü kapattığı düşünülmektedir. Bundan dolayı; triflamit hidrojeni ve sulfonil grubununun hidrojen bağının ilave

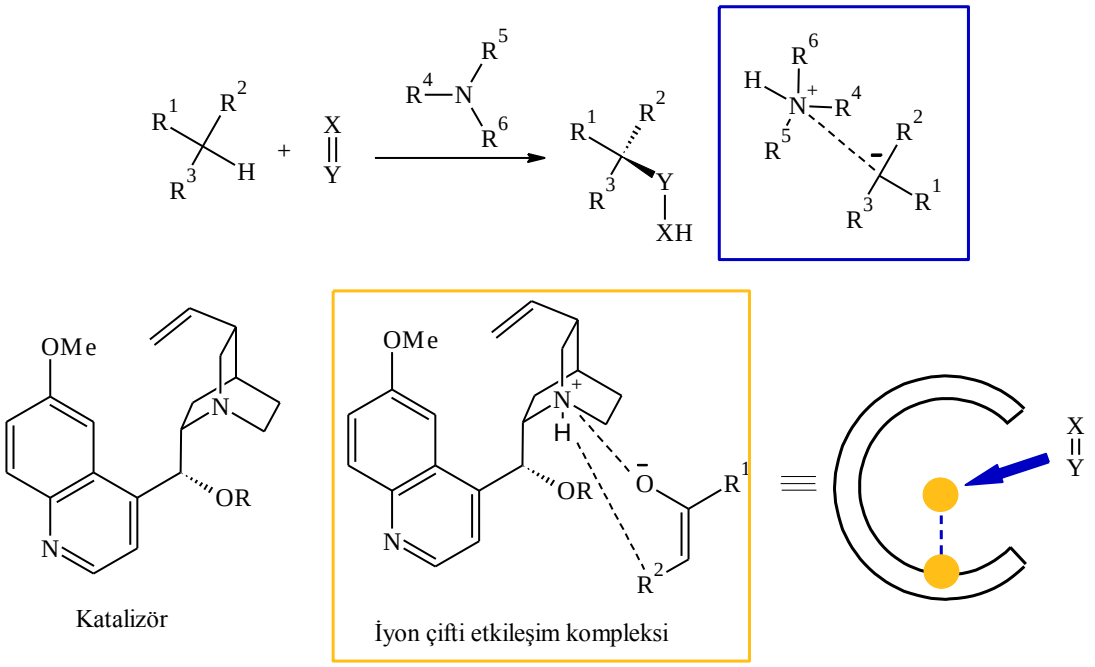
olmasıyla, 1,1-bis(benzensulfonil)etilen üst yüzeyden yaklaşmaktadır ve yüksek ee ile *(S)*-konfigürasyonunda istenilen ürünün eldesine yol açmaktadır [68].

4.2.2 Brönsted Baz ve Bifonksiyonel Aktivasyon Katalizörleri

Brönsted baz katalizörlerin, birkaç istisna dışında en bilinen türleri cinchona alkaloidlerdir (Şekil 4.33), [76]. Cinchona alkaloidlerin yapısal farklılıkları aktivasyon etkinliğinde ve kiral bilginin substrata aktarılmasında önemli rol oynamaktadır:

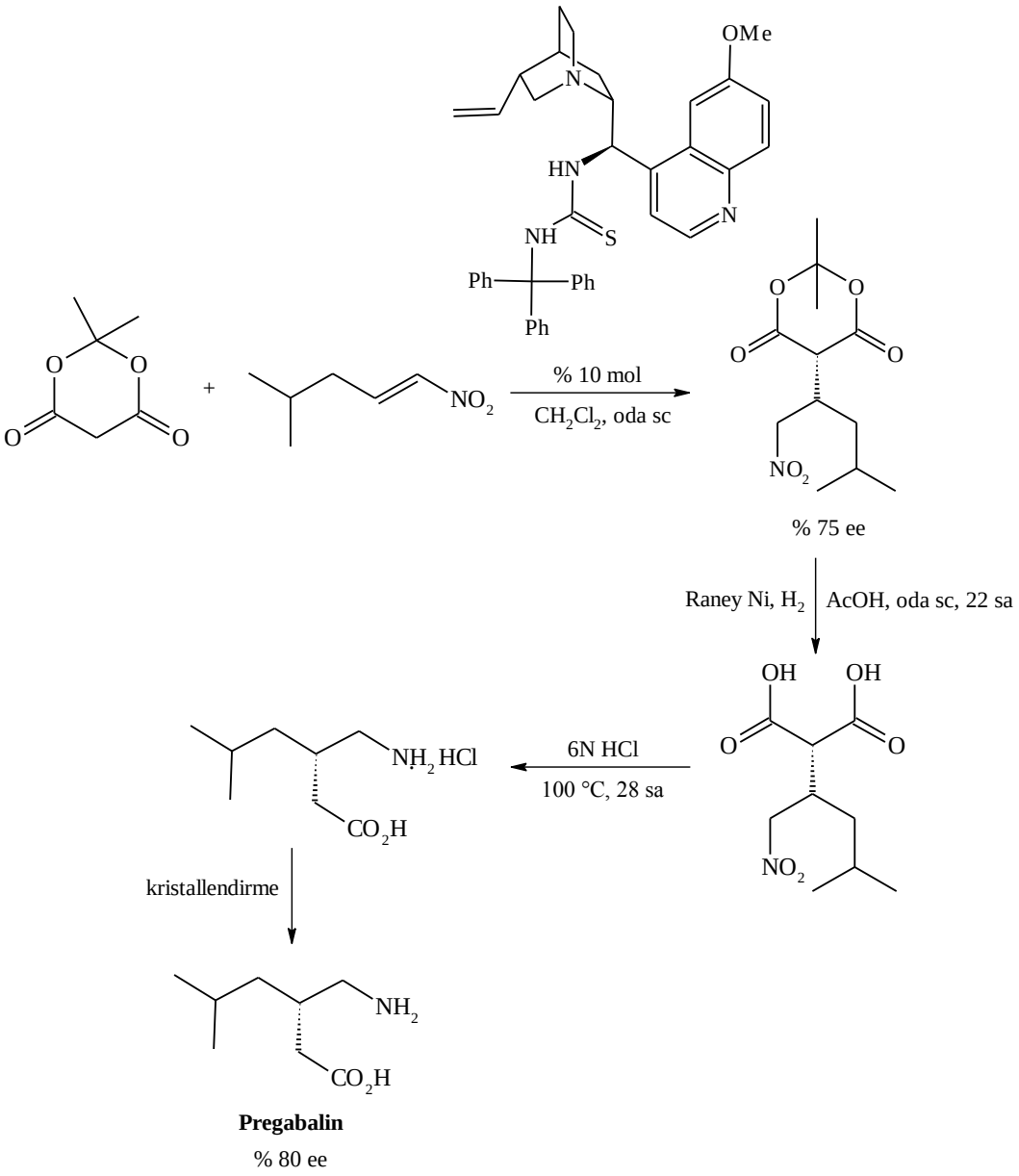
1) Bazik azot ya da sekonder alkol varlığında hidrojen bağı etkileşimi esasınca substratı (pronükleofilleri) aktive etmektedir. Sonuçta oluşan anyon ve protonlanmış amin arasında iyon çifti etkileşimi meydana gelmektedir.

2) Kinolin halkasının varlığı reaksiyon ortamının özelliğine bağlı olarak farklı konformasyonlarla substrata yaklaşan reaktif için moleküler bir duvar işlevi görmektedir [4], [32].



Şekil 4.33 Kiral etkileşen iyon çiftleri üzerinden reaksiyonlar için katalizör olarak cinchona alkaloidleri

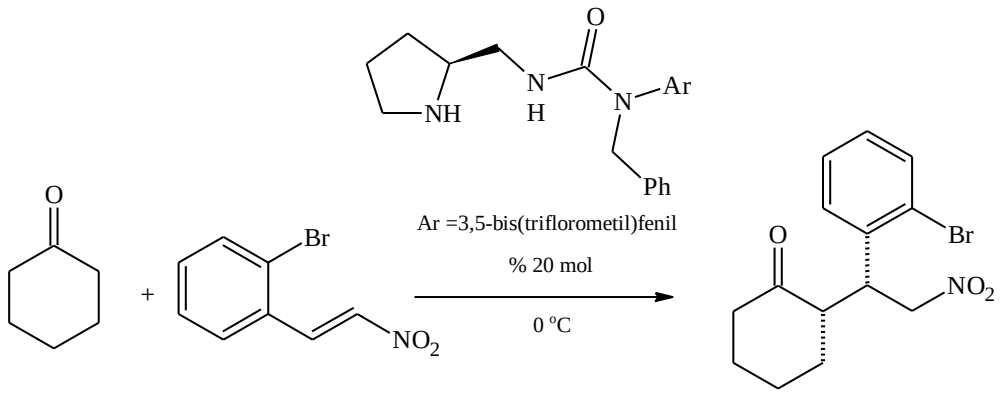
2009 yılında Koskinen ve çalışma arkadaşları, 1991 yılında keşfedilen antiepileptik ilaç Pregabalin'in (Pfizer firması Lyrica® ticari adıyla piyasaya sunmuştur) eldesinde yeni bir enantiyoselektif sentez rotası sunmuşlardır (Şekil 4.34). Bu çalışmanın kilit basamağında organokatalitik Michael katılması yer almaktadır [11].



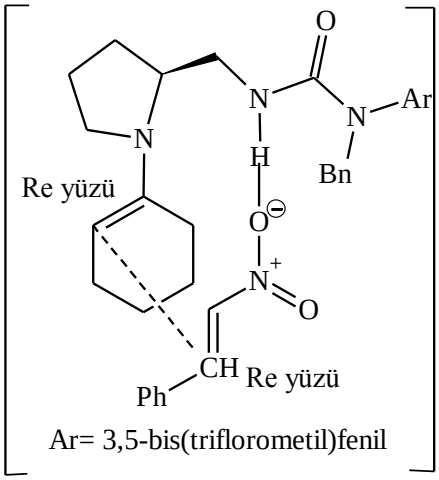
Şekil 4.34 Pregabalin bileşiğinin organokatalitik sentezi

Öte yandan bifonksiyonel asimetrik kataliz kavramı, hem asidik; hem de bazik özellikteki aktivasyonu içeren substratlarda büyük ilgi görmektedir. Başlangıçta moleküller arası Michael reaksiyonlarında kullanılan bifonksiyonel katalizörlerin, aslında moleküliçi Michael katılmalarında daha etkili olduğu gözlenmiştir. Bunun yanı sıra Nazarov halkalanmasında, halolaktonizasyon tepkimelerinde, çeşitli siklokatılmalarda ve çok bileşenli halkalanmalarda da kullanılmaktadırlar [77]. Cao ve çalışma arkadaşları, nitroalkenlere ketonların asimetrik Michael katılmaları için bifonksiyonel katalizörler olarak prolidin-üreleri kullanmışlardır (Şekil 4.35). Hidrojen

bağının etkisiyle, çeşitli substratlarda beklenmedik şekilde yüksek ee değerleri gözlemlemişlerdir [68].



Şekil 4.35 Bifonksiyonel organokatalizörler olarak pirolidin-üre kullanılması



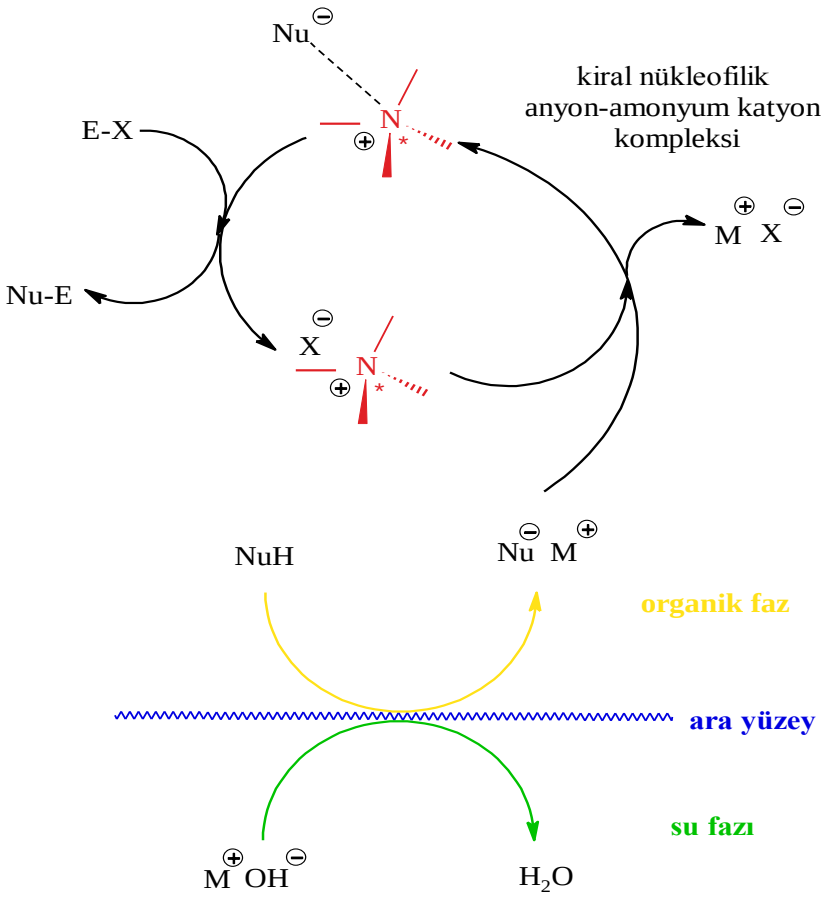
Şekil 4.36 Cao ve çalışma arkadaşlarının önerdiği geçiş hali

4.2.3 Faz Transfer Katalizörleri

Enantiyoselektif faz transfer katalizörleri (PTC) reaktiflerin heterojen ortamlarda bir fazdan diğerine göç etmesini sağlayan yapılardır. PTC hem sıvı-sıvı hem de katı-sıvı sistemlerde önemli organik kimyasalların sentezinde oldukça yaygın bir biçimde kullanılır**.** PTC kullanılan sentezlerde asimetrik indüksiyonun temeli, organik fazda gerçekleşen kiral iyonik çifti oluşumudur. En çok kullanılan amonyum tuzları cinchona alkaloidler ve binaftilamin türevleridir [32].

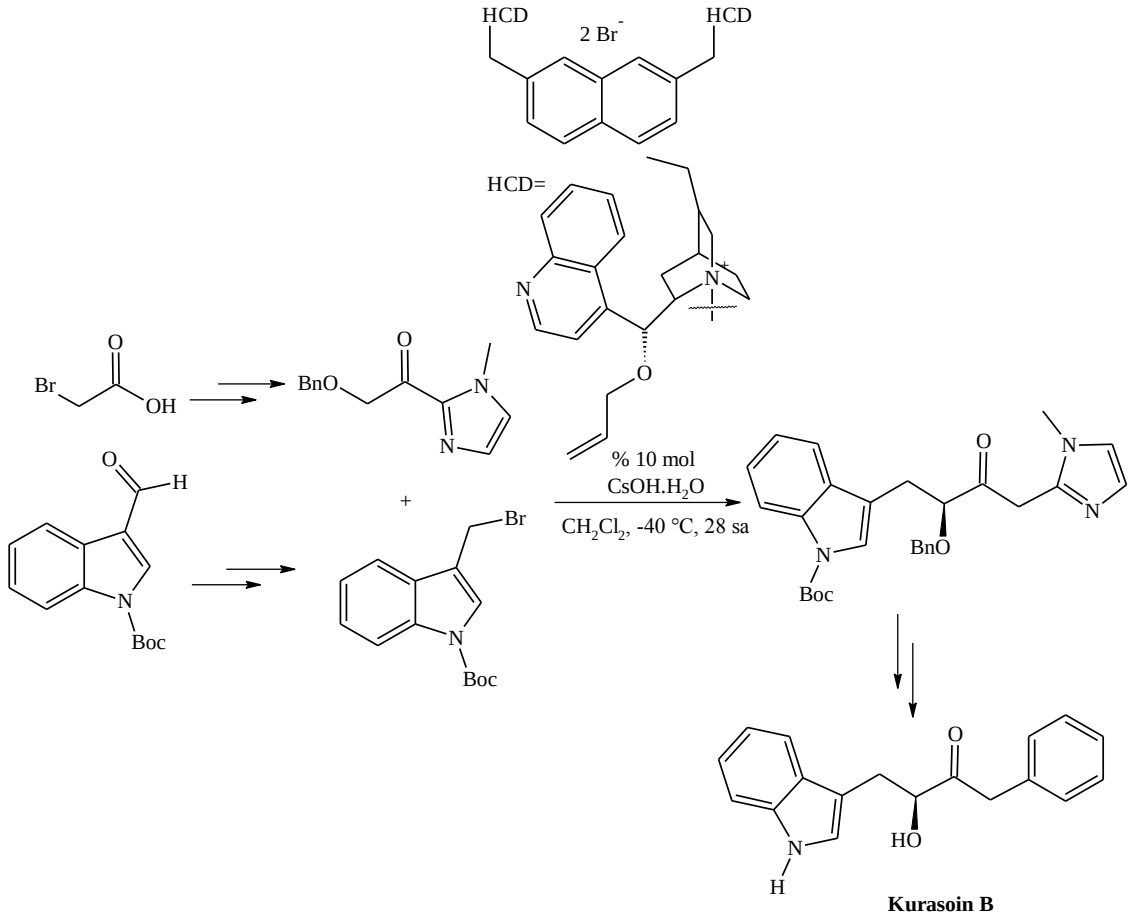
1984'te Cinchona alkaloidleri türevli kuaterner amonyum tuzlarının kiral faz transfer katalizörleri olarak başarılı bir biçimde kullanılmalarından bu yana; kiral kuaterner amonyum tuzlarının asimetrik katalizde kullanımında kayda değer bir büyüme yaşanmıştır. Özellikle, O'Donnell ve çalışma arkadaşları tarafından, organokatalitik faz transfer katalizörü aracılığıyla glisin türevli Schiff bazlarının asimetrik alkilasyonuna öncülük edilmiştir. Ardından Lygo ve çalışma arkadaşları tarafından, α-amino asitlerin enantiyoselektif hazırlanması için bu prosedür daha kullanışlı bir hale getirilmiştir [69].

Asimetrik PTC'ler için kabul edilen sadeleştirilmiş genel mekanizma Şekil 4.37'dedir. Baz (alkali hidroksit) tarafından sulu faz ile organik fazın ara yüzeyinde nötral pronükleofilin deprotonasyonu ile oluşturulan nükleofilik anyon ile kuaterner amonyum katyonu güçlü bir iyonik kompleks oluşturur. Bu iyonik kompleks elektrofille reaksiyona girer. Ürün ve katalitik çevrim için ara yüzeye geri dönecek kuaterner amonyum tuzu oluşur. Kiral tetrahedral amonyum katyonu, nükleofilik anyon kompleksinin kiral çevresi üzerinden asimetrik indüksiyon oluşmasına ortam sağlar.



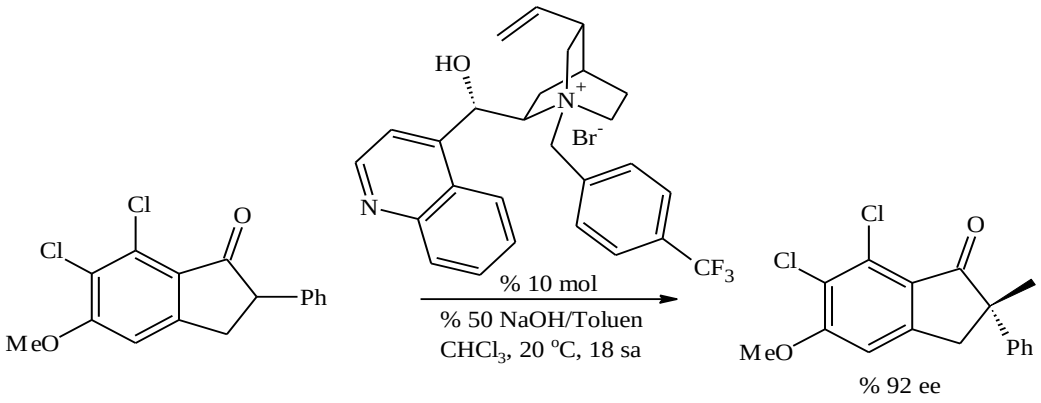
Şekil 4.37 Kiral kuaterner amonyum tuzları kullanarak faz transfer katalizinin ara yüzey mekanizması

Hidroksi ketonlar olan Kurasoin A ve B yeni kanser ilacı olarak dikkate değer potansiyele sahiptir. Andrus ve çalışma arkadaşları, PTC alkilasyonunu da içeren 9 basamakta Kurasoin B bileşiğini sentezlemiştir (Şekil 4.38), [11].



Şekil 4.38 Kiral PTC ile Kurasoin B bileşiğinin sentezi

Merck tarafından geliştirilen ilk etkili kiral PTC olan N-benzil kinkoninyum tuzu, indanonun α-metilasyonu için kullanılarak çok başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu yöntem, bileşiğin rezolüsyonla elde edilmesinden ekonomik açıdan daha avantajlı olup büyük ölçekli üretimini mümkün kılmaktadır (Şekil 4.39), [10], [65], [78].



Şekil 4.39 İndanonun N-benzil kinkoninyum tuzu katalizörlü indanonun α-metilasyonu

BÖLÜM 5

DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR

5.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılmasında, "Heidolph" marka "Laborota 4000" ve "IKA marka RV 05 ST 1BP" döner buharlaştırıcılar kullanıldı.

Saf olarak elde edilen maddelerin erime noktaları "Gallenkamp" dijital termometreli erime noktası tayin cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi, termometre düzeltmesi yapılmadı.

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

Infrared spektrumları (FTIR) ATR başlığı ile "Perkin-Elmer, FT-IR" ve "Bruker Tensor 27" spektrofotometreleriyle, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları **(**^{1}H NMR ve ^{13}C NMR**)** Yıldız Teknik Üniversitesi'nde "Bruker-500 MHz NMR", İstanbul Üniversitesi İleri Analizler Laboratuvarında ve "Varian-INOVA-500 MHz NMR" Boğaziçi Üniversitesi İleri Teknolojiler Arge Merkez Laboratuvarında "Mercury-VX 400 MHz NMR" cihazlarıyla, $CDCl_3$ ve CD_3OD çözücüleriyle TMS standartına karşı alındı.

GC-MS spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda, "Agilent 6890N GC-System-5973 IMSD" cihazı ile ölçüldü.

LC-MS spektrumları "Agilent 6460-A LC-Triple Quadrupole MS/MS" sistem cihazı ile SEM Limited A.Ş. ve İstanbul Üniversitesi İleri Analizler Laboratuvarında "Finnigan LC/MS"cihazından alındı.

Optik çevirme açıları "Bellingham Stanley ADP-410 Polarimeter" ve "Optical Activity Ltd. AA-55 Polarimeter" cihazlarında ölçüldü.

HPLC analizleri "Shimadzu CBM-2A cihazı" ile SPD-20A dedektör kullanılarak gerçekleştirildi (Daicel Chiralpak AD ve AD-H kolonlar kullanıldı).

5.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar Çizelge 5.1'de verilmiştir.

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
(R)-(-)-2-Amino-1-butanol	Acros Organics	158071000
(1S, 2S)-(+)-2-Amino-1-fenil-1,3 propandiol	Acros Organics	181490050
(S)-(-)-2-Amino-3-fenil-1-propanol	Aldrich	190438
Asetik asit	Merck	818755
Aseton	Merck	100013
Asetonitril	Merck	100030
Benzaldehit	Merck	801756
Benzofenon	Merck	801801
4-Bromobenzaldehit	Merck	804146
di-*ter*-Butildikarbonat ($(Boc)_2O$)	Sigma Aldrich	361941
Dietil eter	Merck	100926
Diklorometan	Merck	106050
1,4-Dioksan	Merck	109671
N,N'-Disiklohekzilkarbodiimit (DCC)	Merck	802954
Etil alkol	Merck	100983
Etil asetat	Merck	100864

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler (devamı)

L-Fenilalanin	Alfa Aesar	13238
(S)-(-)-1-Feniletilamin	Merck	807047
4-Fluorobenzaldehit	Merck	818537
Formaldehit	Merck	104002
HCl	Merck	100314
n-Hekzan	Merck	104368
1-Hidroksibenzotriazol (HOBt)	Aldrich	157260
İmidazol	Merck	814223
İyot	Merck	104761
İzopropanol	Merck	101040
Kalsiyum klorür	Merck	102379
Kalsiyum sülfat	Merck	101987
Kloroform	Merck	107024
L-ter-Lösin metil ester hidroklorür	Fluka	61891
Magnezyum sülfat	Merck	106067
Metanol	Merck	105012
4-Metoksibenzaldehit	Merck	822314
Moleküler sieve 4Å (MS)	Sigma Aldrich	208590
Ninhidrin	Merck	106762
2-Nitrobenzaldehit	Merck	822293
3-Nitrobenzaldehit	Merck	806765
4-Nitrobenzaldehit	Merck	806766
Potasyum bisülfat	Merck	110385
Potasyum hidroksit	Merck	105012
Potasyum karbonat	Merck	104928
(S)-(-)-Prolin	Merck	816019
L-Prolin metil ester hidroklorür	Aldrich	287067
Siklohekzanon	Merck	102888
Siklopentanon	Merck	802670
L-Sistein etil ester hidroklorür	Aldrich	121908
Silikajel 60	Merck	107734
Sitrik asit	Merck	818707

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler (Devamı)

4-Siyanobenzaldehit	Merck	818530
Sodyum	Merck	822284
Sodyum bikarbonat	Teknik	-
Sodyum hidroksit	Merck	106482
Sodyum klorür	Merck	106404
Sodyum sülfat	Fluka	71962
Sodyum tiyosülfat	Merck	116516
Tartarik asit	Merck	843377
Tetrahidrofuran	Merck	109731
Trietilamin	Merck	808352
Trifenilfosfin	Merck	808270
Trifluoroasetik asit	Merck	808260
Toluen	Merck	108325

5.2.1 Susuz Etanol Hazırlanması

3L'lik balona 2-2.5 L etanol konuldu ve içerisine fırında yeni kurutulup desikatörde soğutulmuş 500 g kalsiyum oksit eklendi. Üzerine kalsiyum klorürlü bir kurutma başlığı takılmış geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldıktan sonra bir gece boyunca 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 [79].

5.2.2 Susuz Aseton Hazırlanması

250 mL Aseton içerisine 25 g kuru $CaSO_4$ konuldu, bir gece bekletildi ve destillendi [79].

5.2.3 Susuz Diklorometan Hazırlanması

250 mL Diklorometan, $CaCl_2$ içerisinde bir gece boyunca bekletildi, süzüldü. $CaSO_4$ üzerinde 3-4 saat kaynatıldı ve destillendi [79].

5.2.4 Susuz Tetrahidrofuran Hazırlanması

250 mL Tetrahidrofuran içerisine N_2 atmosfer altında metalik sodyum kesilerek konuldu ve bir gece bekletildi. Benzofenon ilavesiyle 6 saat kaynatıldı. Taze destillenerek kullanıldı [79].

5.2.5 Susuz Asetonitril Hazırlanması

100 mL Asetonitril içerisine MS 4Å atılarak inert atmosferde bir gün muhafaza edilerek direkt kullanıldı [79].

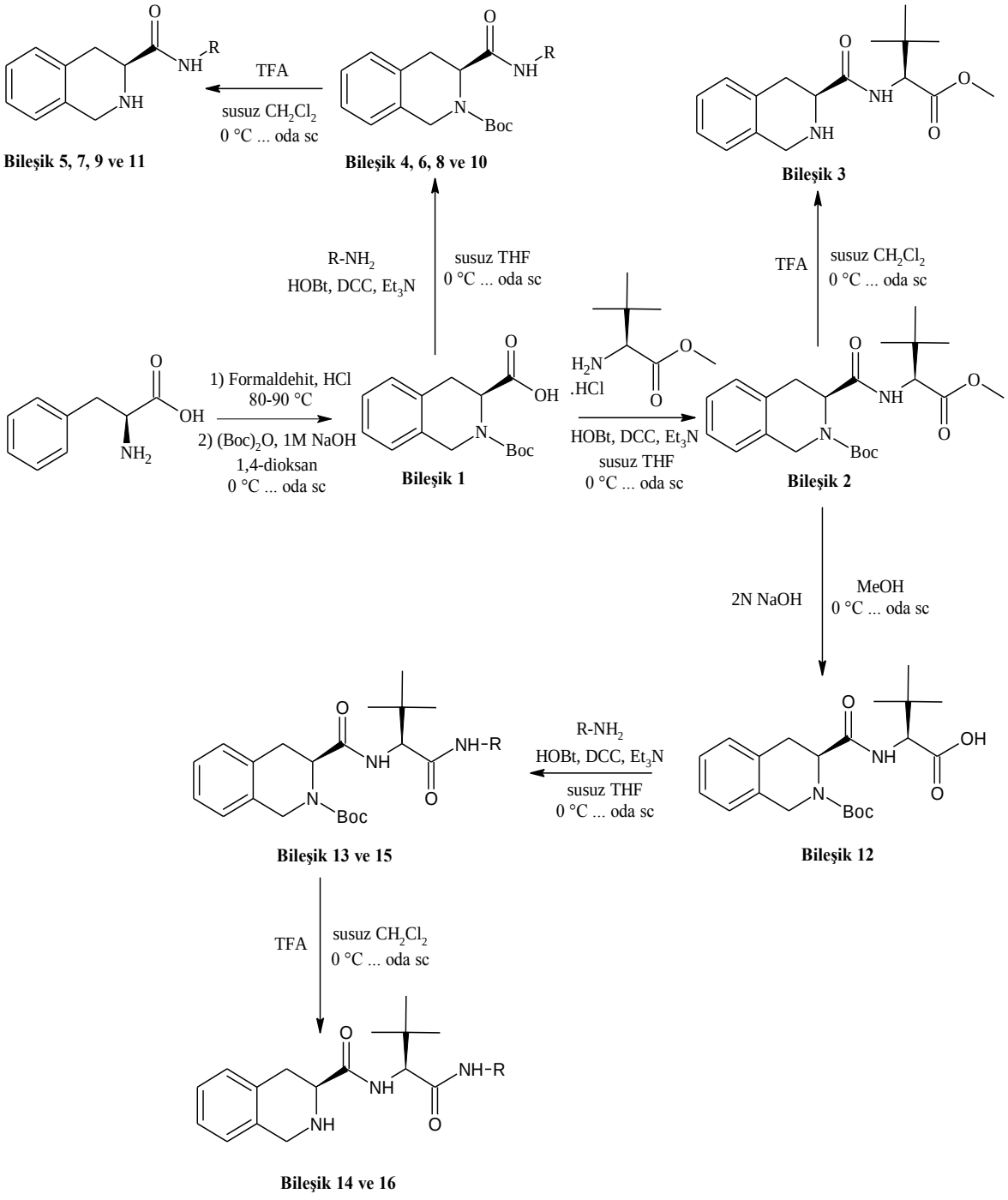
5.2.6 Anisaldehit Belirtecinin Hazırlanması

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 [80].

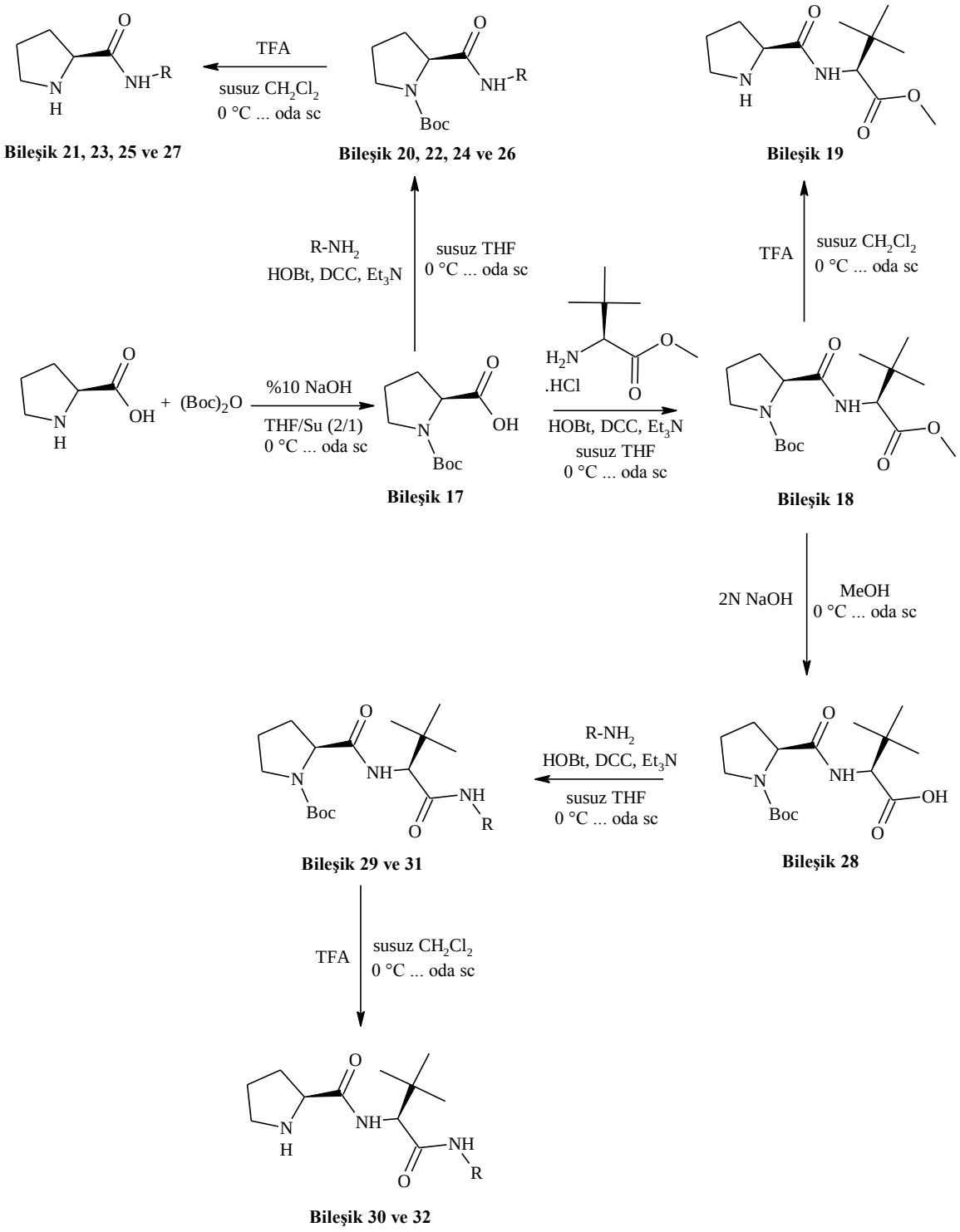
5.2.7 Ninhidrin Belirtecinin Hazırlanması

Bu belirteç, 200 mg ninhidrin bileşiğinin 50 mL suda çözünmesiyle hazırlandı [80].

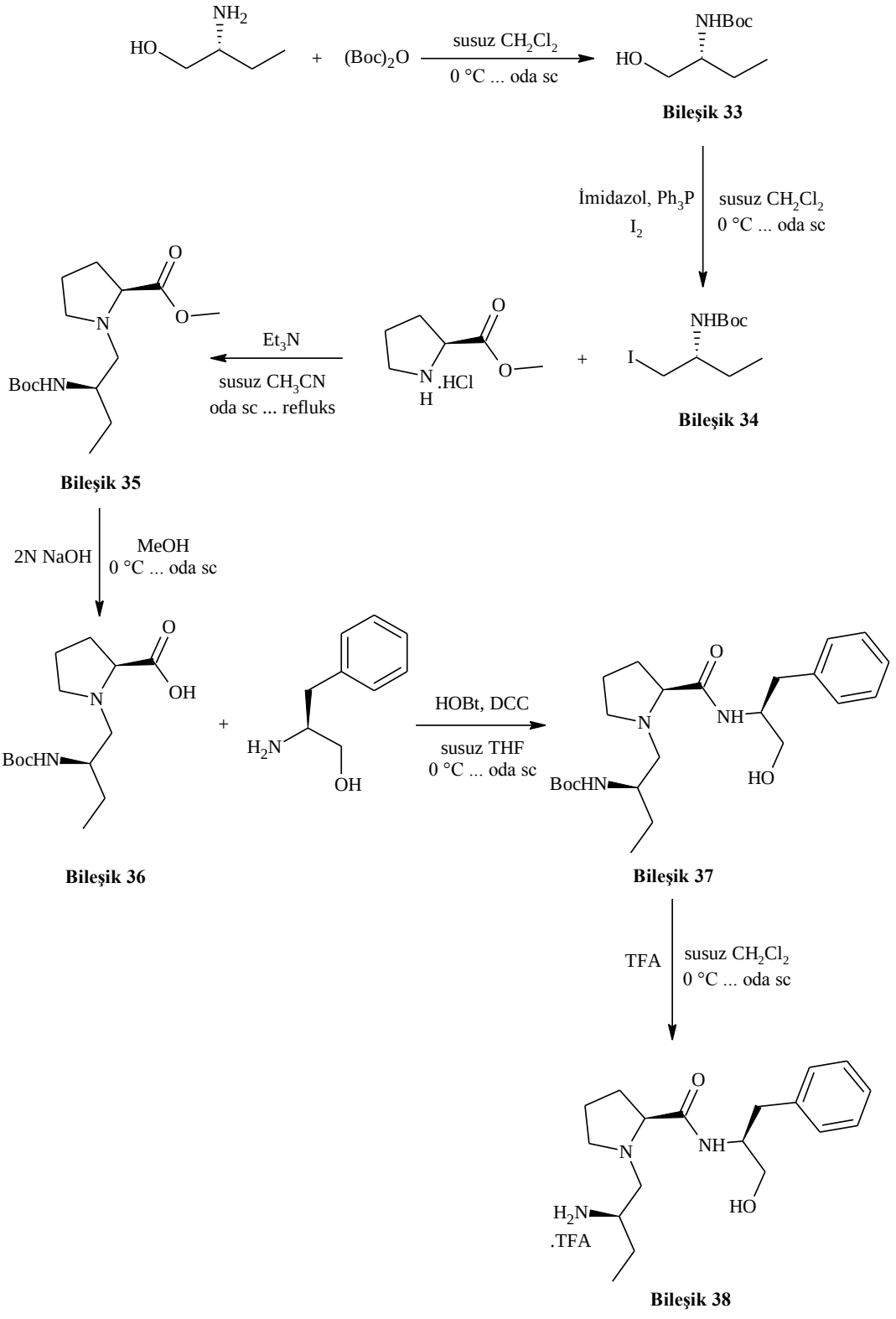
5.3 Asimetrik Organokatalizörlerin Sentezi



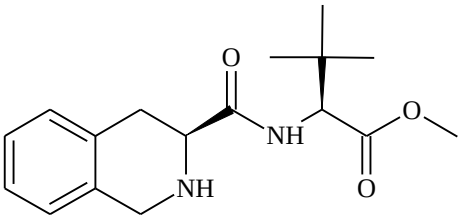
Şekil 5.1 *(S)*-THIQA temelli organokatalizörlerin sentez şeması



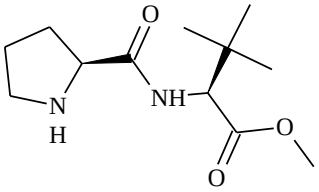
Şekil 5.2 *(S)*-Prolin temelli organokatalizörlerin sentez şeması



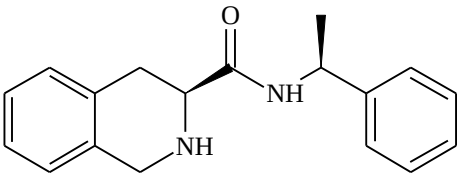
Şekil 5.3 *(S)*-Prolin temelli primer amin organokatalizörün sentez şeması



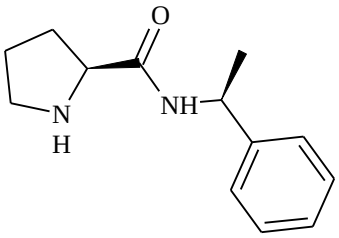
Bileşik 3



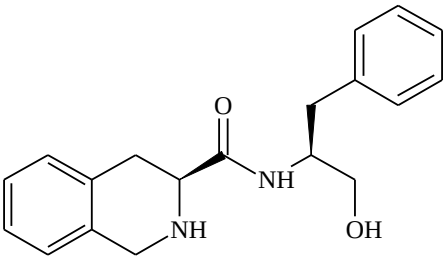
Bileşik 19



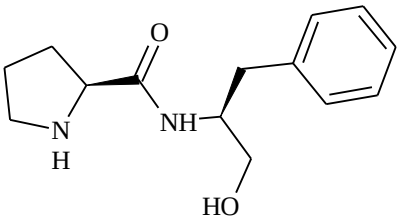
Bileşik 5



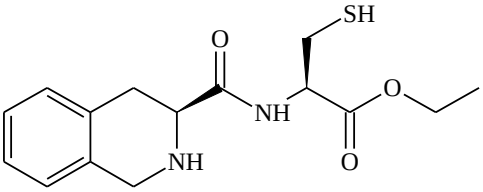
Bileşik 21



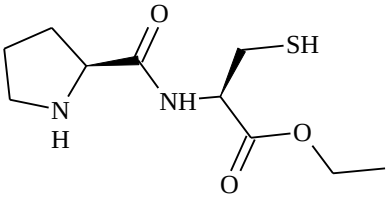
Bileşik 7



Bileşik 23

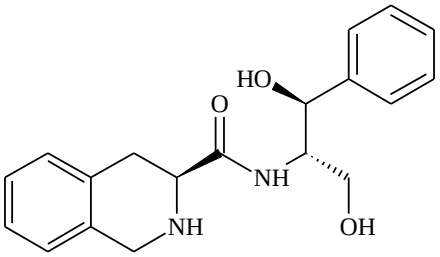


Bileşik 9

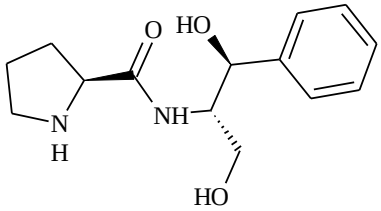


Bileşik 25

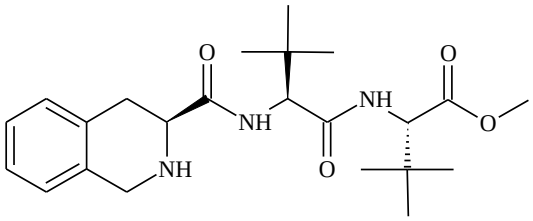
Şekil 5.4 Sentezlenen organokatalizörlerin yapıları



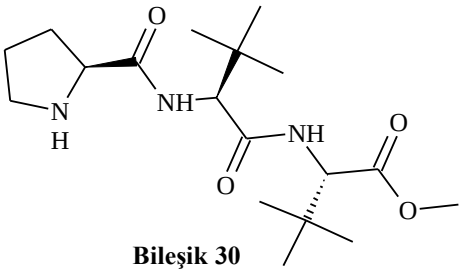
Bileşik 11



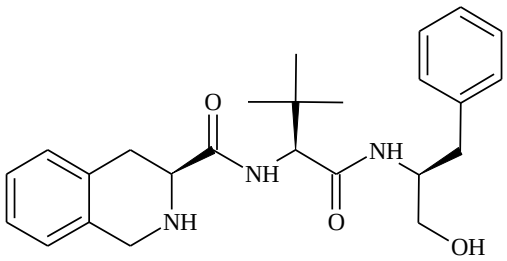
Bileşik 27



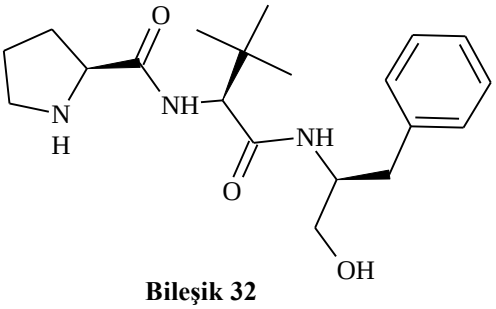
Bileşik 14



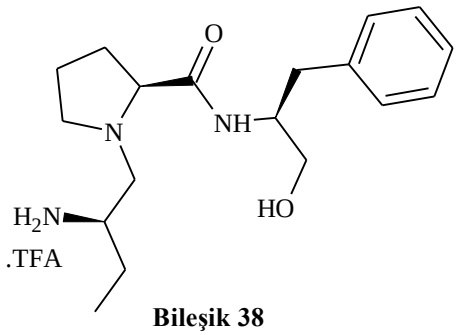
Bileşik 30



Bileşik 16



Bileşik 32



Bileşik 38

Şekil 5.4 Sentezlenen organokatalizörlerin yapıları (devamı)

5.3.1 Amitleşme Ürünlerinin Eldesinde Kullanılan Genel Yöntem

Susuz THF içerisindeki Boc-korunmuş asidin (0.92 ekv) üzerine HOBt (1.0 ekv) ilave edildi. 0 ^{o}C'de azot atmosferi altında 10 dakika karıştırıldı ve DCC (1.0 ekv) eklendi. Diğer bir reaksiyon balonunda ilgili kiral amino asidin ester hidroklorürü (1.02 ekv), Et_3N (1.0 ekv) varlığında susuz THF içerisinde 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. (Amin reaktifi tuz yapısında değilse bu işlem uygulanmadan diğer adıma geçildi). Karışım ya da reaktif diğerine ilave edildi ve 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC kontrolü ile reaksiyon takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra THF uzaklaştırıldı. Karışıma etil asetat eklendi. Sırasıyla doygun $NaHCO_3$, % 5'lik $KHSO_4$ ve brine ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü. Ham ürün uygun çözücü sistemlerinde kolon kromotografisi uygulanarak saflaştırıldı [24].

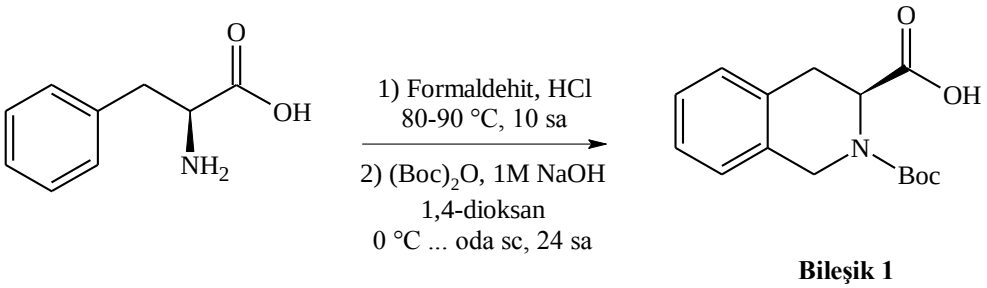
5.3.2 Hidroliz Ürünlerinin Eldesinde Kullanılan Genel Yöntem

0 ^{o}C'de MeOH (5 mL) içinde çözünmüş ilgili ester molekülünün (**Bileşik 2**, **Bileşik 18** ve **Bileşik 35**) üzerine 2N NaOH çözeltisi (7 mL) ilave edilerek pH 11'e ayarlandı ve 3 saat boyunca karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığına getirilen reaksiyon gece boyunca karıştırıldı. TLC kontrolüyle reaksiyonun tamamlandığı tespit edilerek çözücüsünden uzaklaştırıldı ve doygun $KHSO_4$ çözeltisiyle pH 2'ye ayarlanarak etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve elde edilen ürüne herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadı [24].

5.3.3 Koruma Grubunun Uzaklaştırılmasında Kullanılan Genel Yöntem

Susuz CH_2Cl_2 (15 mL) içerisinde çözünmüş Boc-korunmuş bileşik (1.0 ekv) üzerine 0 ^{o}C'de azot atmosferi altında trifluoroasetik asit (TFA, 27.0 ekv) damla damla eklendi. Karışım 1 saat 0 ^{o}C'de karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirilerek gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışım 0 ^{o}C'de 2M K_2CO_3 çözeltisi ile bazikleştirildi. Organik faz su ile yıkandıktan sonra $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu, süzüldü, çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen ürünler dietileter, diklorometan gibi çözücülerle yıkanarak saflaştırıldı [81].

5.3.4 *(S)*-2-(*ter*-Butoksikarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksilik Asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, $C_{15}H_{19}NO_4$)



Bileşik 1

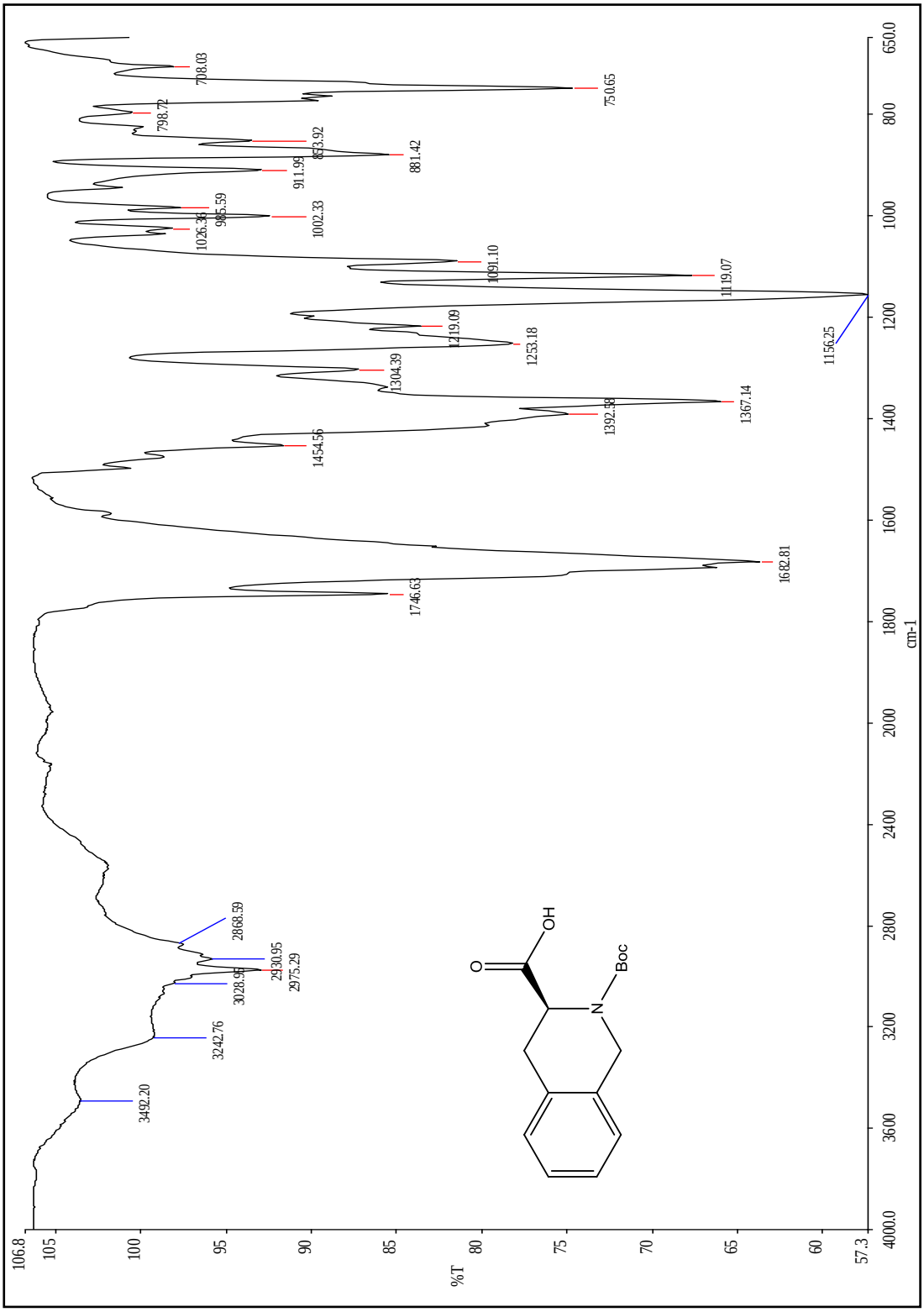
Şekil 5.5 **Bileşik 1**'in sentezi

L-Fenilalanin'in (1.25 mmol) kloroformdaki süspansiyonuna formaldehit (12 mL) ve damla damla konsantre HCl (20 mL) eklenerek 80-90 ^{o}C'de 10 saat boyunca karıştırıldı. TLC kontrolüyle ($CHCl_3/CH_3OH$: 10/1) amino asidin tükendiği gözlemlenerek reaksiyon sonlandırıldı. Oda sıcaklığında soğumaya bırakılan reaksiyon karışımdan çöken madde süzülerek su ve asetonla yıkandı. Literatüre uygun [82] erime noktası gösteren *(S)*-THIQA'nın (1.0 mmol) 0 ^{o}C'de 1M NaOH içeren 1,4-dioksandaki süspansiyonuna aynı solventte çözünmüş $(Boc)_2O$ (1.1 mmol) damla damla ilave edildi. Bir gece oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyona TLC kontrolü (etil asetat/n-hekzan: 4/1) yapıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra petrol eteri eklenerek iki faz oluşması sağlandı. Eter fazı uzaklaştırıldıktan sonra sulu faz ayrılarak 1M HCl ilavesi ile pH 5'e getirildi. Etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü, çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün saflaştırılmadan bir sonraki basamakta kullanıldı [83].

Beyaz katı, % 80, e.n= 107-108 ^{o}C, (beyaz katı, e.n= 110-112 ^{o}C, [84].)

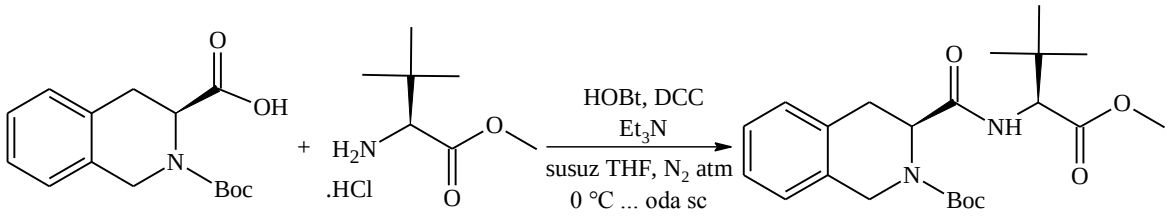
5.3.4.1 Bileşik 1'in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν= 3492 (OH gerilimi), 3028 (aromatik, =C-H gerilimi), 2975, 2930 ve 2868 (alifatik, C-H gerilimleri), 1746 ve 1682 (C=O gerilimleri), 1454, 1392 ve 1367 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri) cm^{-1}.



Şekil 5.6 **Bileşik 1**'in FTIR spektrumu (ATR)

5.3.5 *(S)-ter*-Butil 3-((*S*)-1-metoksi-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilkarbamoil)-3,4-dihidroizokinolin-2(1*H*)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, $C_{22}H_{32}N_2O_5$)



Bileşik 1 **Bileşik 2**

Şekil 5.7 **Bileşik 2**'nin sentezi

Genel yönteme göre, **Bileşik 1** (1.0 mmol) ve *L-ter*-lösin metil ester hidroklorür'ün (1.1 mmol) reaksiyonu sonucunda elde edilen ham ürüne, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan: 1/2) uygulanarak **Bileşik 2** saflaştırıldı.

Renksiz yağ, % 64, $[\alpha]^{20}_D$= -9.5 (c= 1.27, $CHCl_3$).

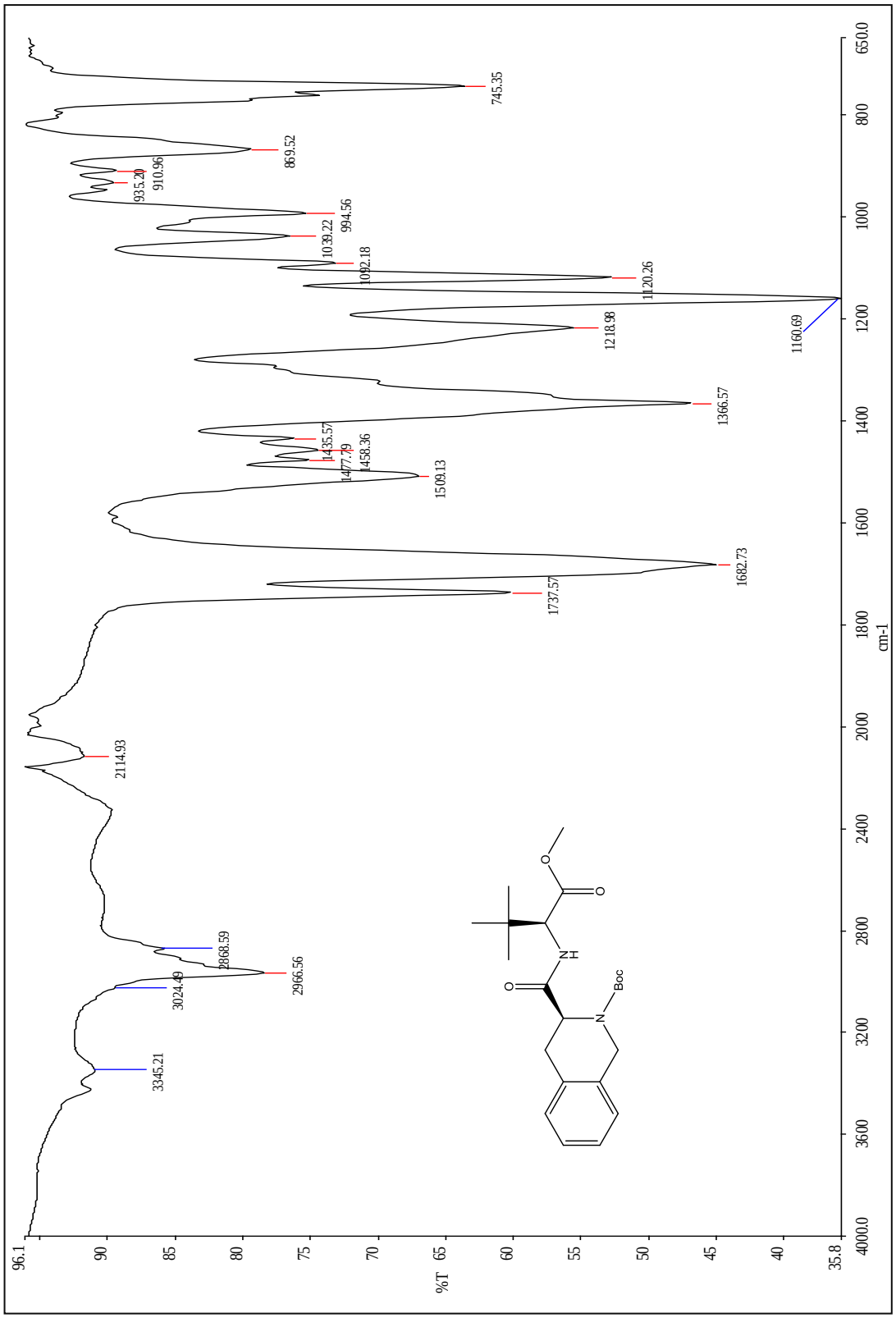
5.3.5.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3345 (NH gerilimi), 3024 (aromatik, =C-H gerilimi), 2966 ve 2868 (alifatik, C-H gerilimleri), 1737 ve 1682 (C=O gerilimleri), 1477 ve 1458 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1218 (C-O gerilimi), 1160 (C-N salınımı) cm^{-1}.

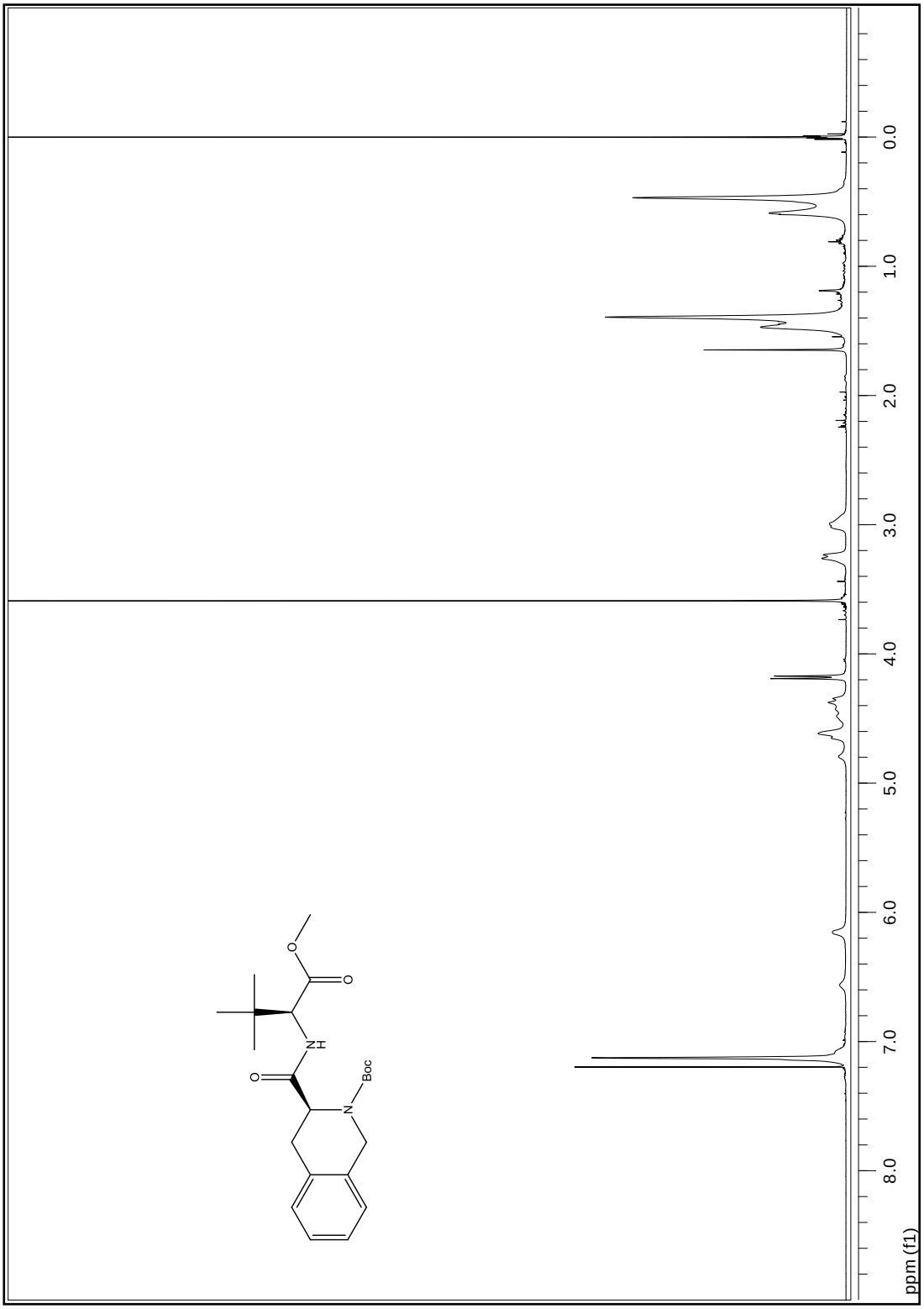
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 0.47 ve 0.58 (s, 9H, $C(CH_3)_3$, rotamer), 1.39 ve 1.47 (s, 9H, $C(CH_3)_3$, rotamer), 2.98-3.01 (m, 1H, CH_2), 3.23-3.26 (m, 1H, CH_2), 3.59 (s, 3H, OCH_3), 4.18 (d, 1H, *J*= 9.5 Hz, NH-$\underline{CH}$-CO_2CH_3), 4.34-4.85 (m, 3H, N-CH_2 ve CH), 6.15 ve 6.64 (bs, 1H, NH, rotamer), 7.08-7.12 (m, 4H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ= 24.9 ($C(\underline{CH_3})_3$), 27.2 ($C(\underline{CH_3})_3$), 31.2 (CH_2), 33.3 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 43.8 (N-CH_2), 50.6 (OCH_3), 55.7 (CH), 58.6 (NH-$\underline{CH}$-CO_2CH_3), 80.3 ($O\underline{C}(CH_3)_3$), 125.2 ($C_{aro}H$), 126.0 ($C_{aro}H$), 126.7 ($C_{aro}H$), 127.0 ($C_{aro}H$), 132.8 (C_{aro}), 154.0 (C_{aro}), 169.2 (C=O), 169.7 (C=O), 170.3 (C=O) ppm.

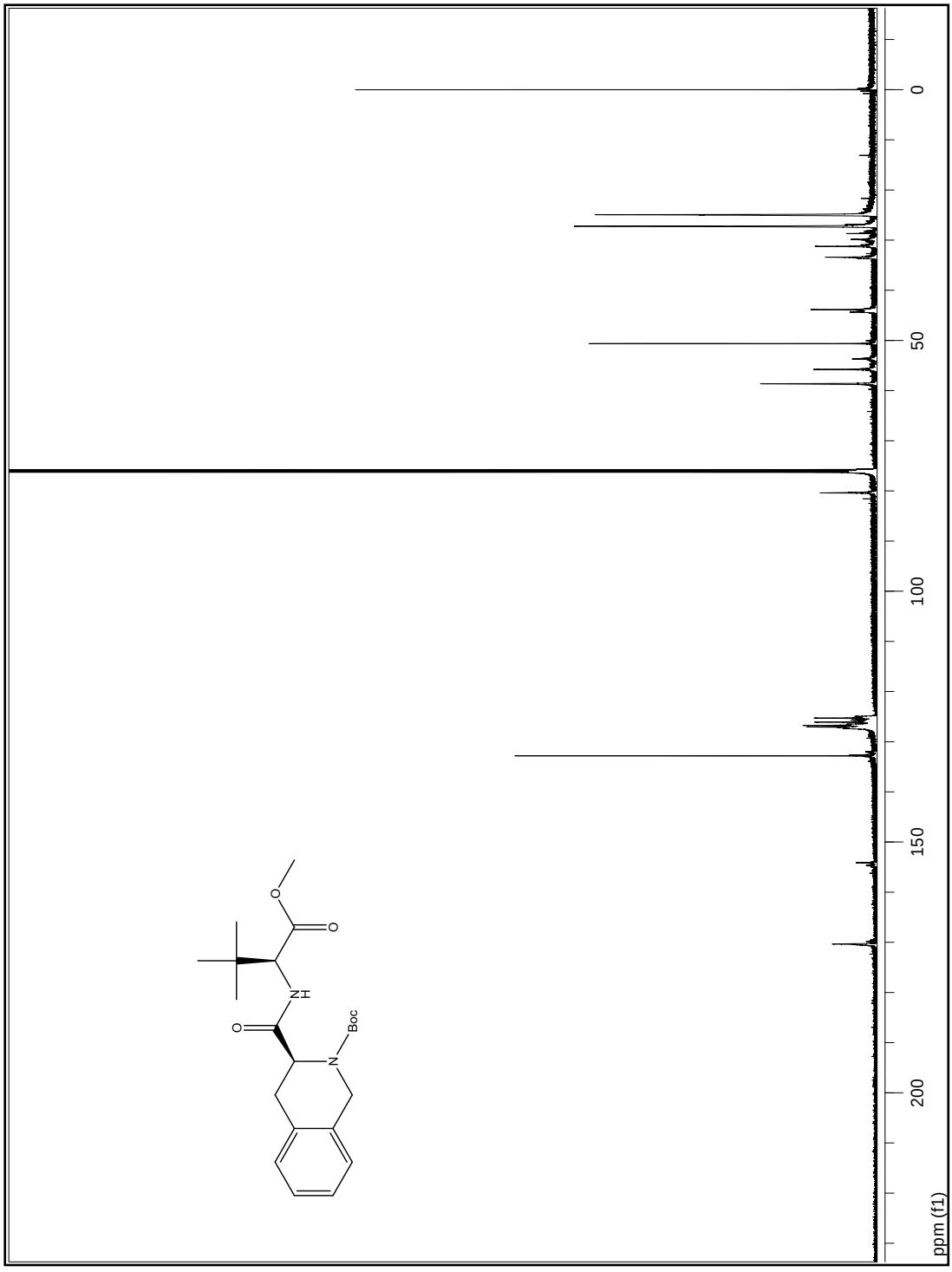
GC-MS: t_R= 35.1dk; MS (EI, 70 eV) *m/z*= 404 [M^+], 304 [M^+-$C_5H_9O_2$], 132 [M^+-$C_{13}H_{23}NO_5$], 73 [C_4H_9O].



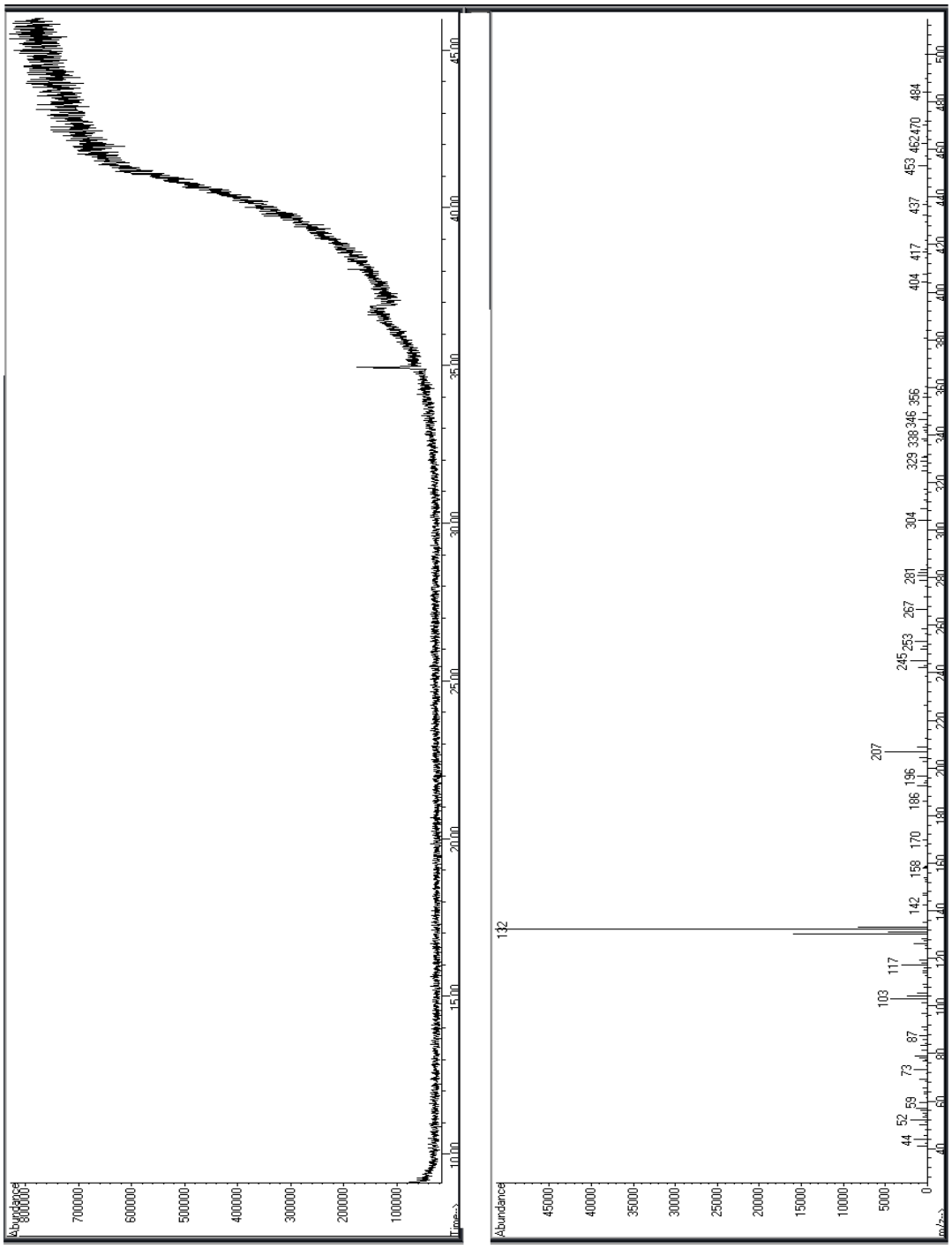
Şekil 5.8 **Bileşik 2**'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.9 **Bileşik 2**'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

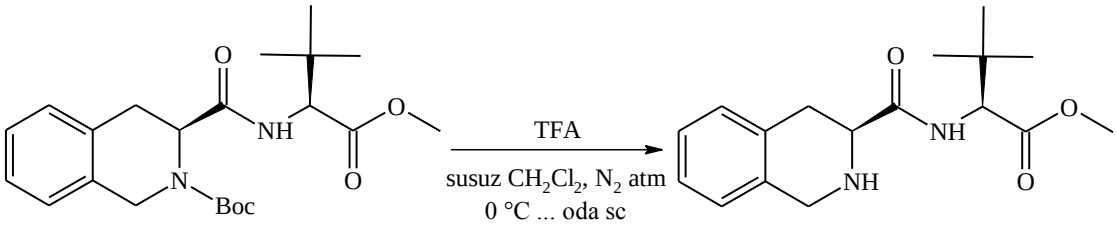


Şekil 5.10 **Bileşik 2**'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.11 **Bileşik 2**'nin GC-MS spektrumu

5.3.6 *(S)*-Metil 3,3-dimetil-2-(*(S)*-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksamido) butanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, $C_{17}H_{24}N_2O_3$)



Bileşik 2 **Bileşik 3**

Şekil 5.12 **Bileşik 3**'ün sentezi

Bileşik 3 genel yöntemde belirtildiği üzere, **Bileşik 2**'nin (1.0 mmol) susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA (27.0 mmol) ile muamelesi sonucu temiz olarak elde edilen ürüne herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadı.

Renksiz viskoz yağ, % 81, $[\alpha]^{20}_D$= -51.7 (c= 0.89, $CHCl_3$).

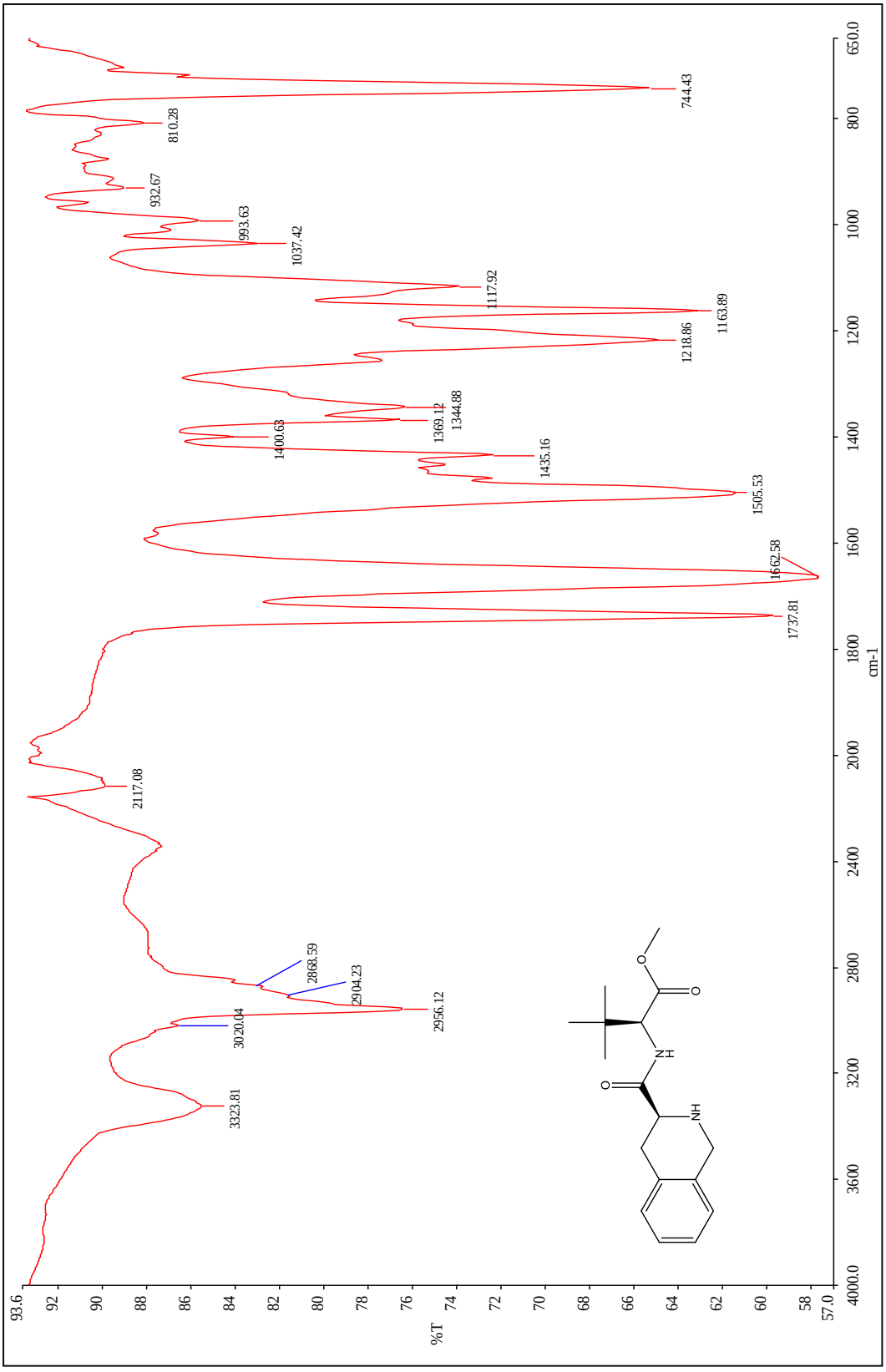
5.3.6.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3323 (NH gerilimi), 3020 (aromatik, =C-H gerilimi), 2956, 2904 ve 2868 (alifatik, C-H gerilimleri), 1737 ve 1662 (C=O gerilimleri), 1435, 1369 ve 1344 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1218 (C-O gerilimi), 1163 (C-N salınımı) cm^{-1}.

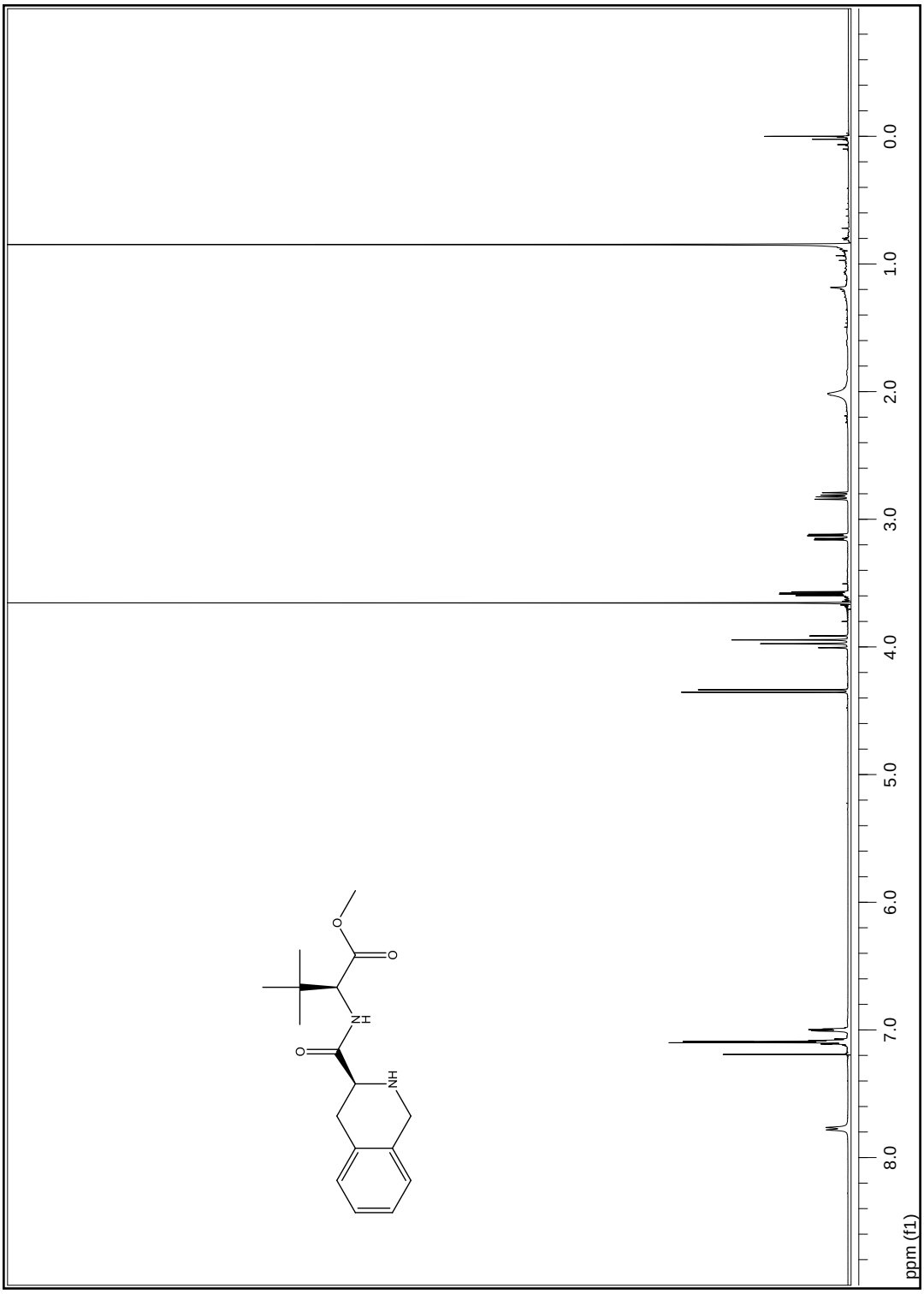
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 0.85 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.01 (bs, 1H, NH), 2.79-2.84 (m, 1H, CH_2), 3.13 (dd, 1H, *J*= 16.0, 5.0 Hz, CH_2), 3.56-3.60 (m, 1H, N-CH_2), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.91-4.00 (m, 2H, N-CH_2 ve CH), 4.34 (d, 1H, *J*= 9.5 Hz, NH-<u>CH</u>-CO_2CH_3), 6.99-7.01 (m, 1H, aromatik), 7.08-7.11 (m, 3H, aromatik), 7.19 (bs, 1H, NH) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ= 26.4 (CH_3), 31.2 (CH_2), 34.6 (<u>C</u>$(CH_3)_3$), 47.0 (N-CH_2), 51.7 (NH-<u>CH</u>-CO_2CH_3), 56.2 (CH), 59.6 (OCH_3), 125.6 (C_{aro}H), 126.3 (C_{aro}H), 126.7 (C_{aro}H), 128.9 (C_{aro}H), 134.2 (C_{aro}), 135.9 (C_{aro}), 172.0 (C=O), 172.9 (C=O) ppm.

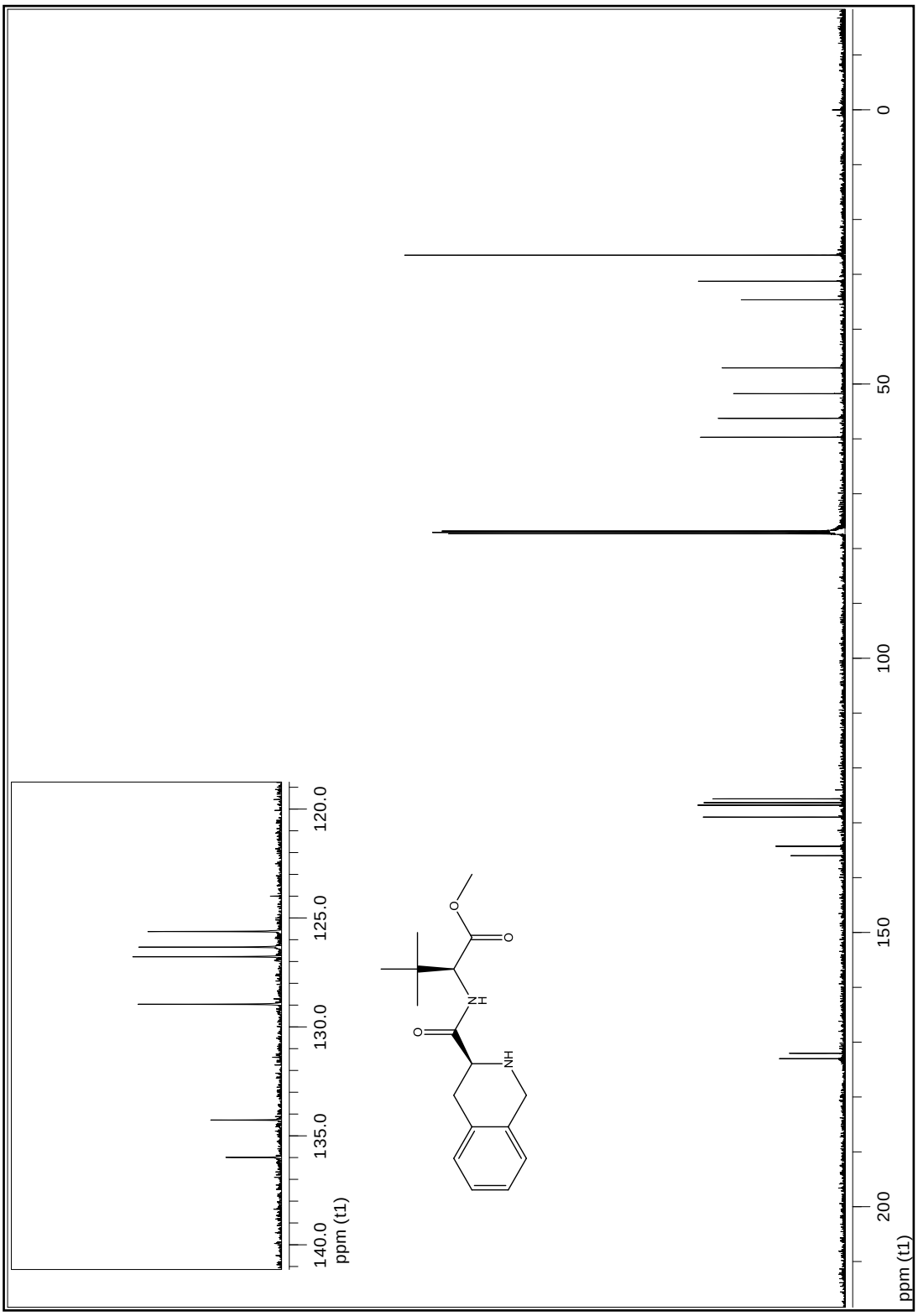
GC-MS: t_R= 35.0 dk; MS (EI, 70 eV) *m/z*= 304 [M^+], 132 [M^+-$C_8H_{14}NO_3$].



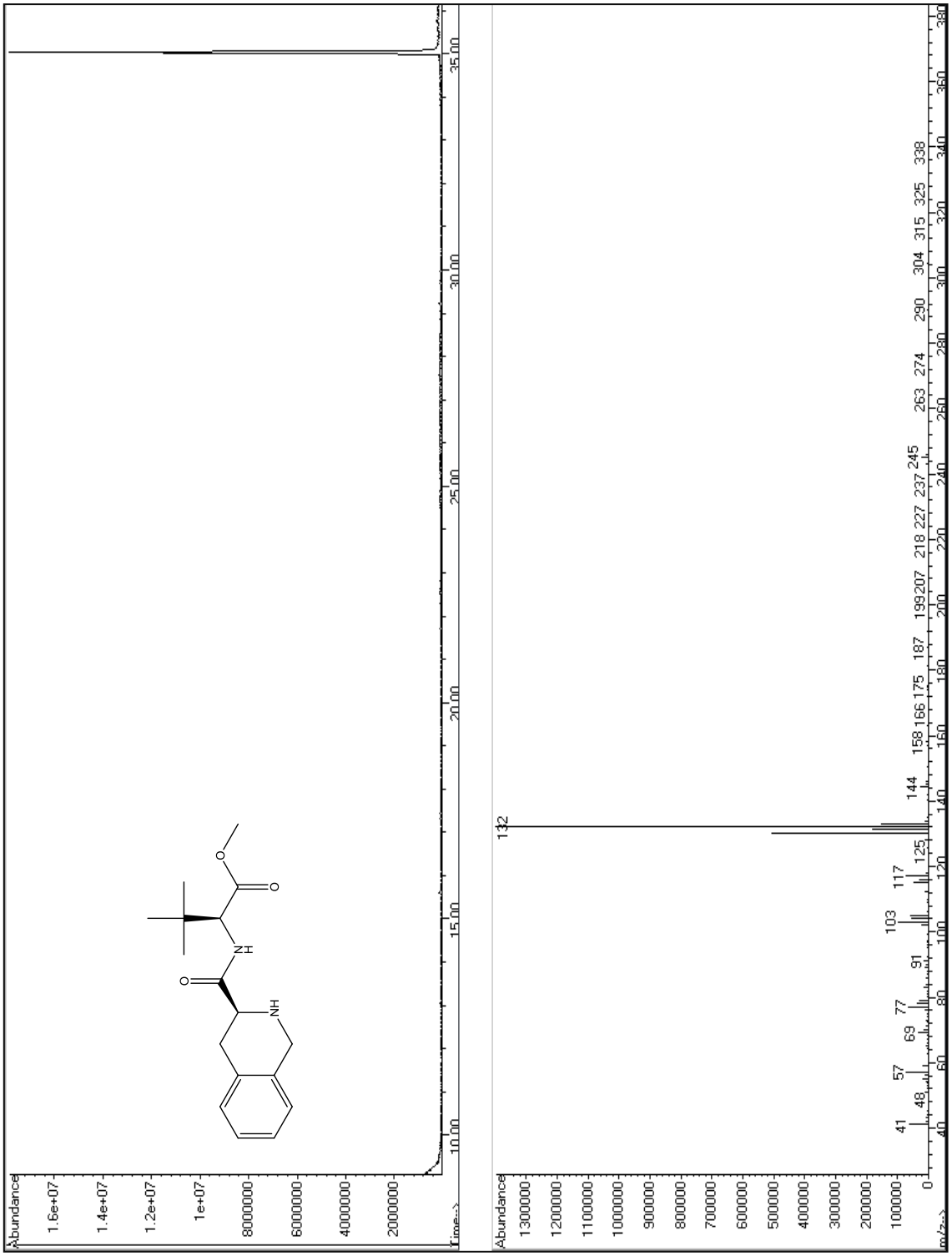
Şekil 5.13 **Bileşik 3**'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.14 **Bileşik 3**'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

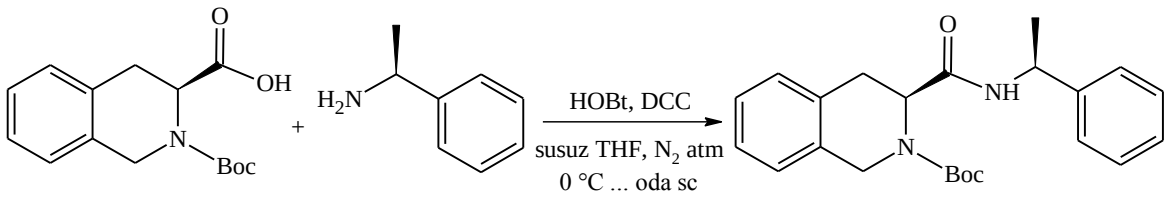


Şekil 5.15 **Bileşik 3**'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.16 **Bileşik 3**'ün GC-MS spektrumu

5.3.7 *(S)-ter*-Butil 3-(*(S)*-1-feniletilkarbamoil)-3,4-dihidroizokinolin-2(1*H*) karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 4, $C_{23}H_{28}N_2O_3$)



Bileşik 1 **Bileşik 4**

Şekil 5.17 **Bileşik 4**'ün sentezi

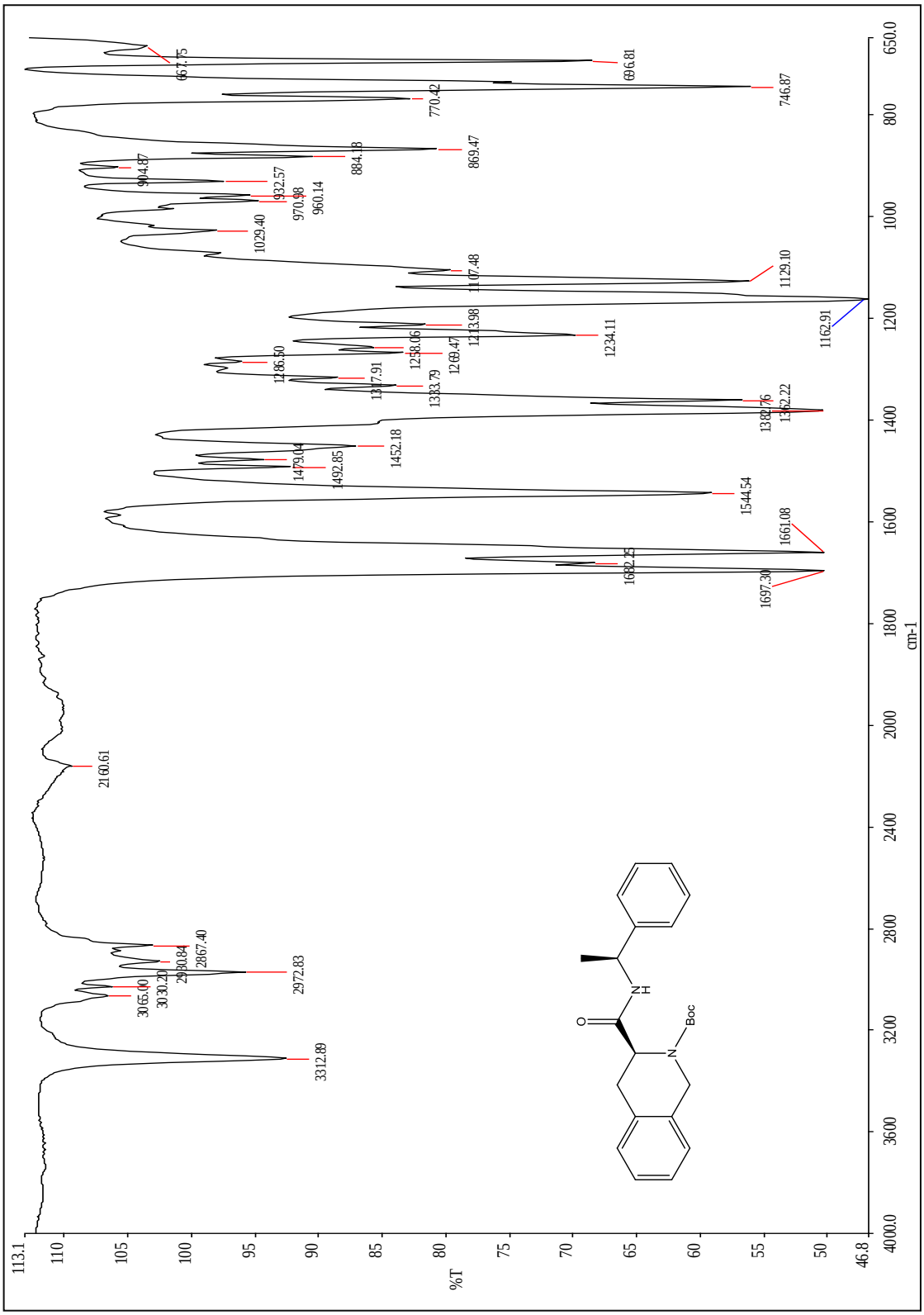
Bileşik 1 (1.0 mmol) ve *(S)*-(-)-1-feniletilamin'den (1.1 mmol) genel yönteme göre sentezlenen **Bileşik 4**, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan: 1/1) uygulanarak saflaştırıldı.

Beyaz katı, % 62, e.n= 138-139 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -4.0 (c= 1.0, $CHCl_3$).

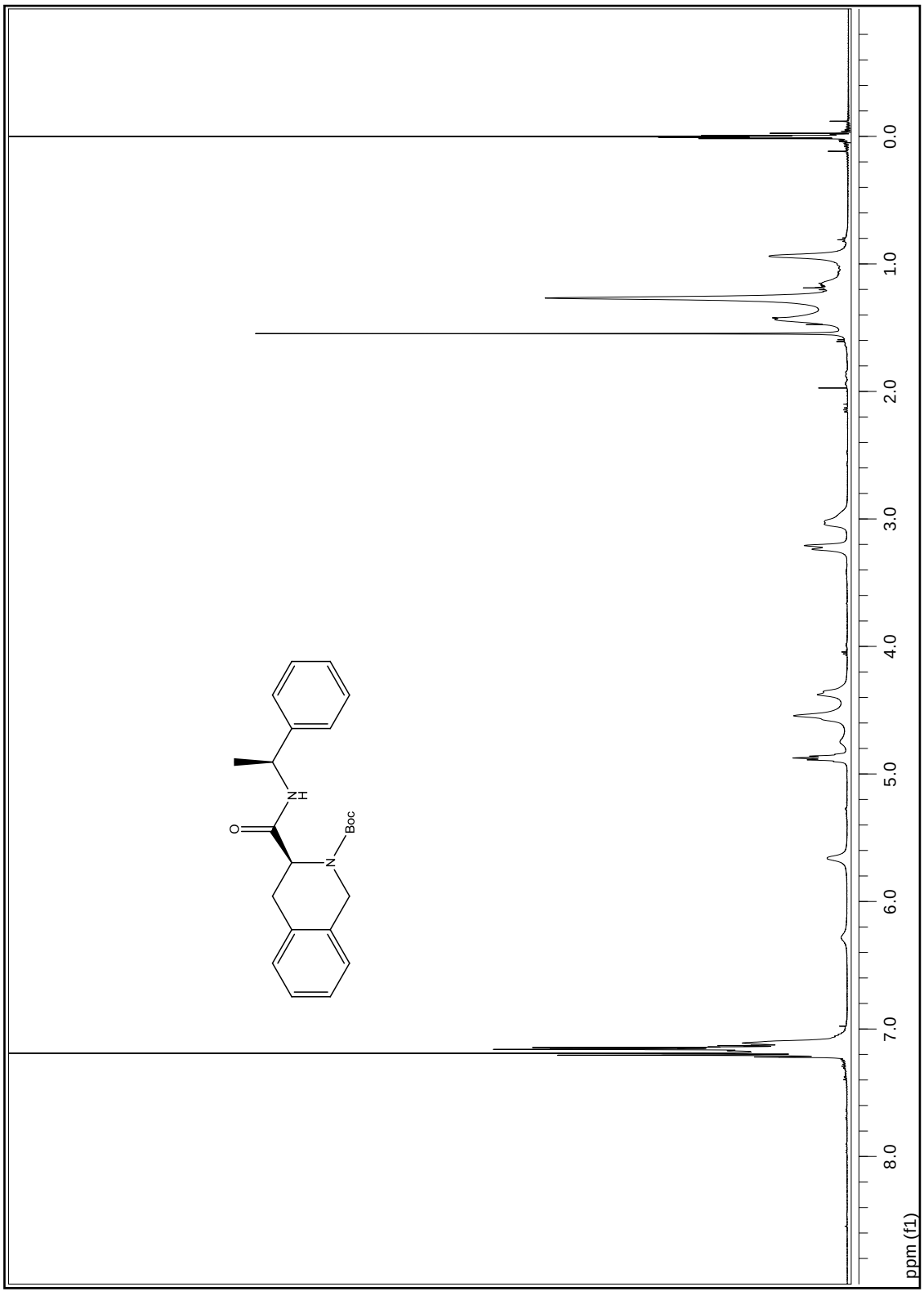
5.3.7.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3312 (NH gerilimi), 3065 ve 3030 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2972, 2930 ve 2867 (alifatik, C-H gerilimleri), 1697 ve 1661 (C=O gerilimleri), 1492 ve 1452 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1234 (C-O gerilimi), 1162 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.26 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.43 (bs, 3H, CH_3), 3.01-3.03 (m, 1H, CH_2), 3.20-3.23 (m, 1H, CH_2), 4.35-4.38 (m, 1H, N-CH_2), 4.54-4.58 (m, 2H, N-CH_2 ve CH), 4.84-4.90 (m, 1H, NH-CH-Ph), 5.66 ve 6.33 (bs, 1H, NH, rotamer), 7.10-7.21 (m, 9H, aromatik) ppm.

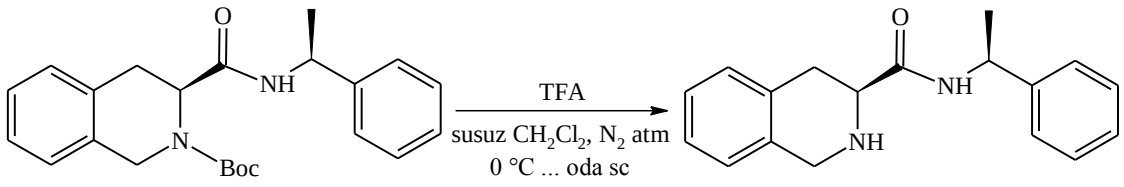


Şekil 5.18 **Bileşik 4**'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.19 **Bileşik 4**'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.3.8 *(S)*-*N*-(*(S)*-1-Feniletil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksamit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, $C_{18}H_{20}N_2O$)



Bileşik 4 **Bileşik 5**

Şekil 5.20 **Bileşik 5**'in sentezi

Genel yöntemde belirtildiği üzere, **Bileşik 4**'ün (1.0 mmol) susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA (27.0 mmol) ile reaksiyonu neticesinde **Bileşik 5** saf olarak elde edildi.

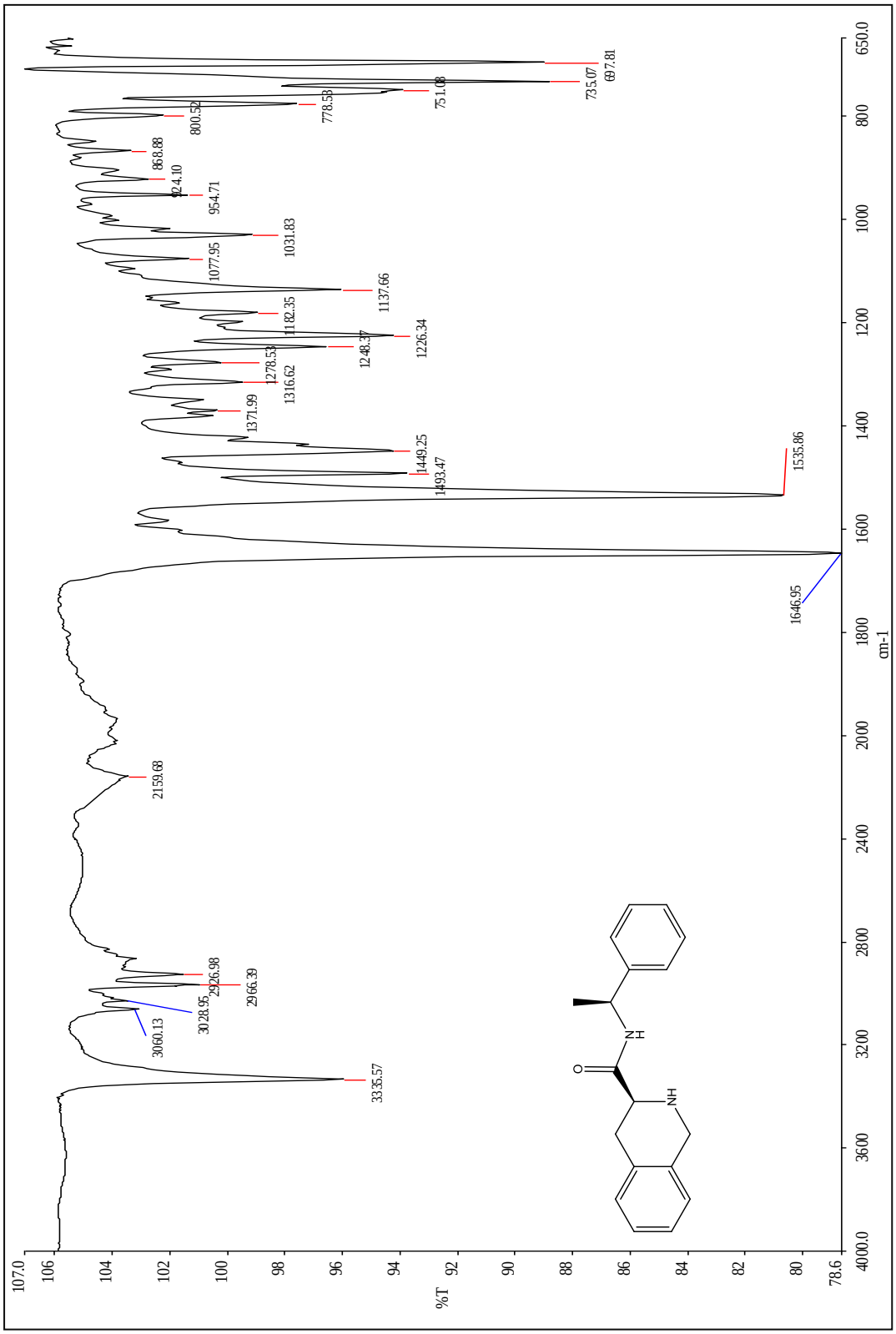
Beyaz katı, % 83, e.n= 120-121 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -81.6 (c= 0.76, $CHCl_3$). (krem/bej katı, % 76, e.n= 119-121 ^oC, [25]).

5.3.8.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

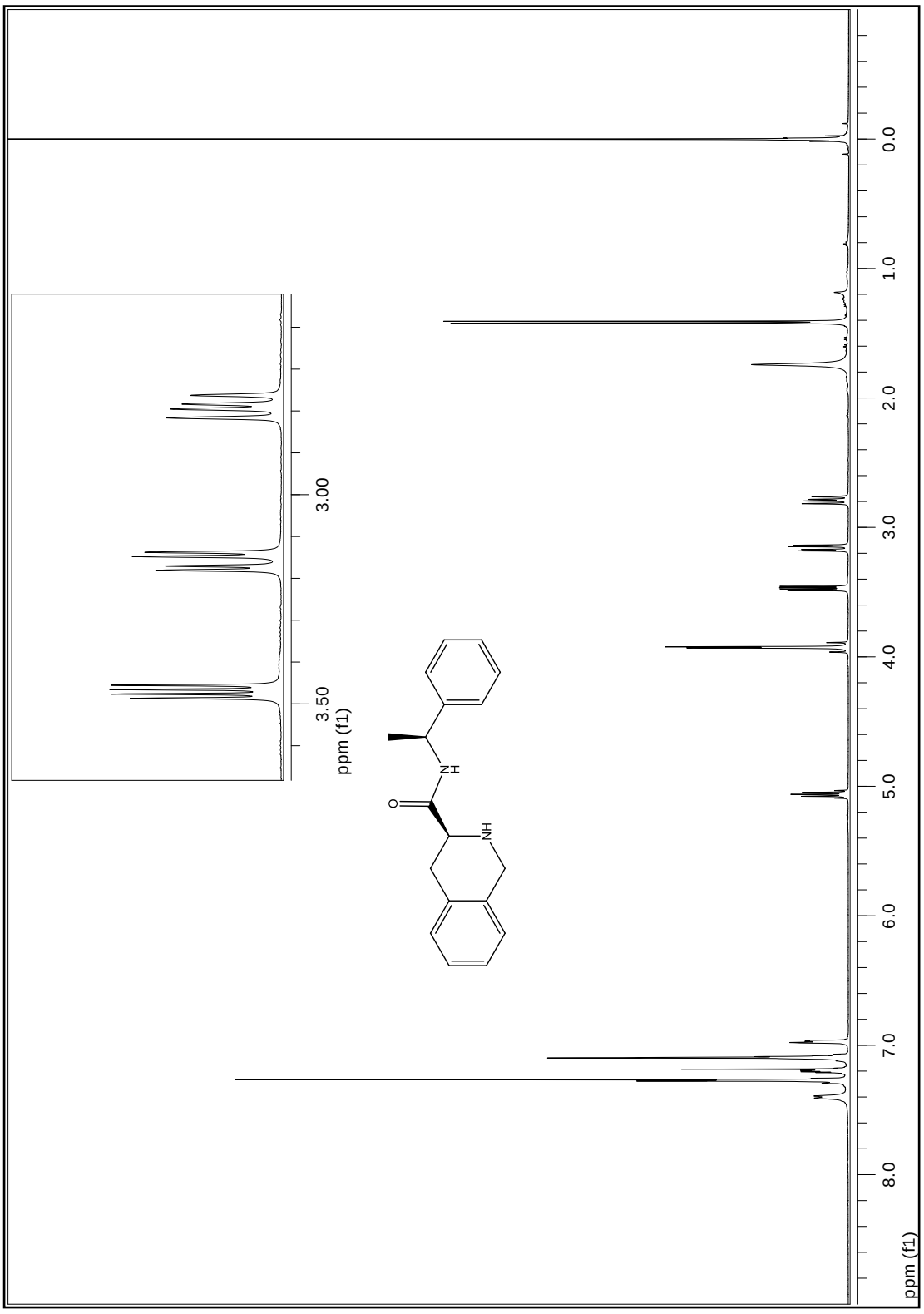
FTIR (ATR): ν= 3335 (NH gerilimi), 3060 ve 3028 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2966 ve 2926 (alifatik, C-H gerilimleri), 1646 (C=O gerilimi), 1493 ve 1449 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1137 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.41 (d, 3H, *J*= 7.0 Hz, CH_3), 1.74 (bs, 1H, NH), 2.79 (dd, 1H, *J*= 16.5, 10.0 Hz, CH_2), 3.16 (dd, 1H, *J*= 17.0, 5.0 Hz, CH_2), 3.45-3.48 (m, 1H, N-CH_2), 3.88-3.96 (m, 2H, N-CH_2 ve CH), 5.04-5.07 (m, 1H, NH-CH-Ph), 6.97 (m, 1H, aromatik), 7.09 (bs, 3H, aromatik), 7.18-7.20 (m, 1H, aromatik), 7.26-7.28 (m, 4H, aromatik), 7.40 (bd, 1H, *J*= 7.5 Hz, NH) ppm.

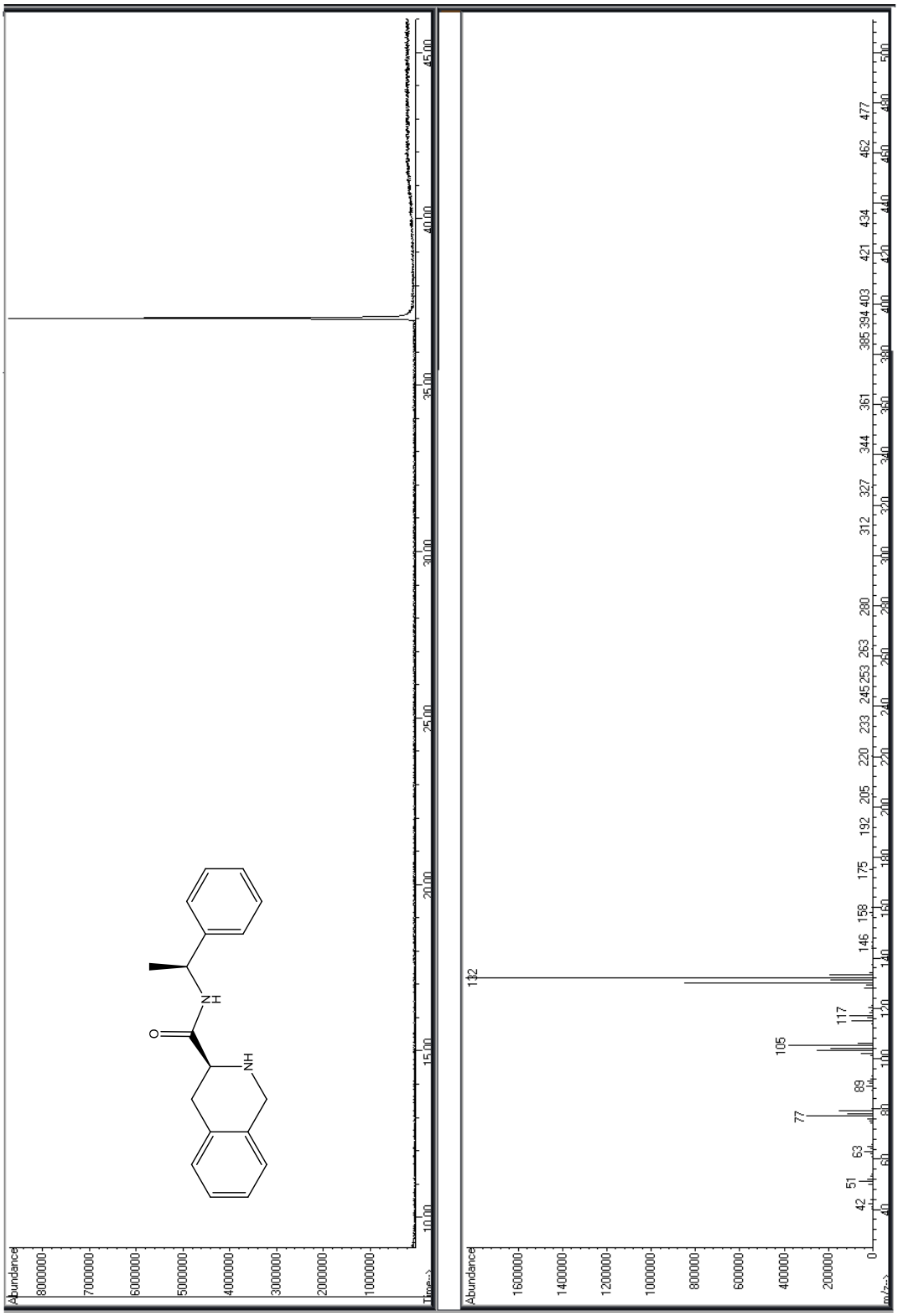
GC-MS: t_R= 37.1 dk; MS (EI, 70 eV) *m/z*= 280 [M^+], 132 [M^+-$C_9H_{10}NO$], 77 (C_6H_5).



Şekil 5.21 **Bileşik 5**'in FTIR spektrumu (ATR)

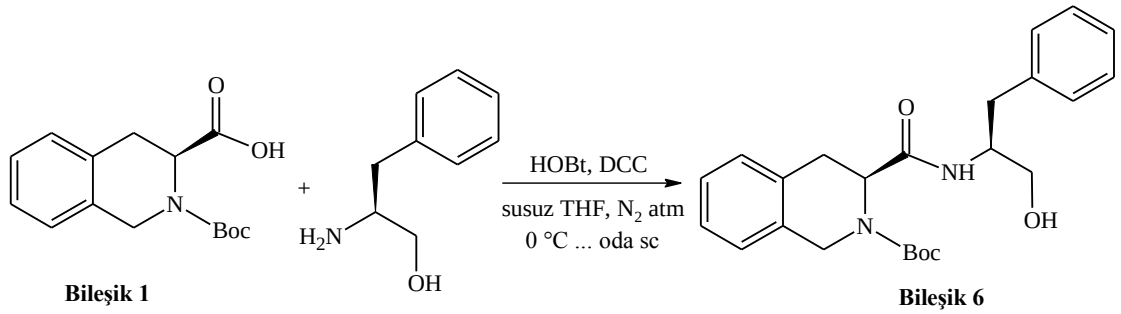


Şekil 5.22 **Bileşik 5**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.23 **Bileşik 5**'in GC-MS spektrumu

5.3.9 *(S)-ter*-Butil 3-(*(S)*-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-ilkarbamoil)-3,4-dihidroizokinolin-2-(1*H*)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 6, $C_{24}H_{30}N_2O_4$)



Bileşik 1 **Bileşik 6**

Şekil 5.24 **Bileşik 6**'nın sentezi

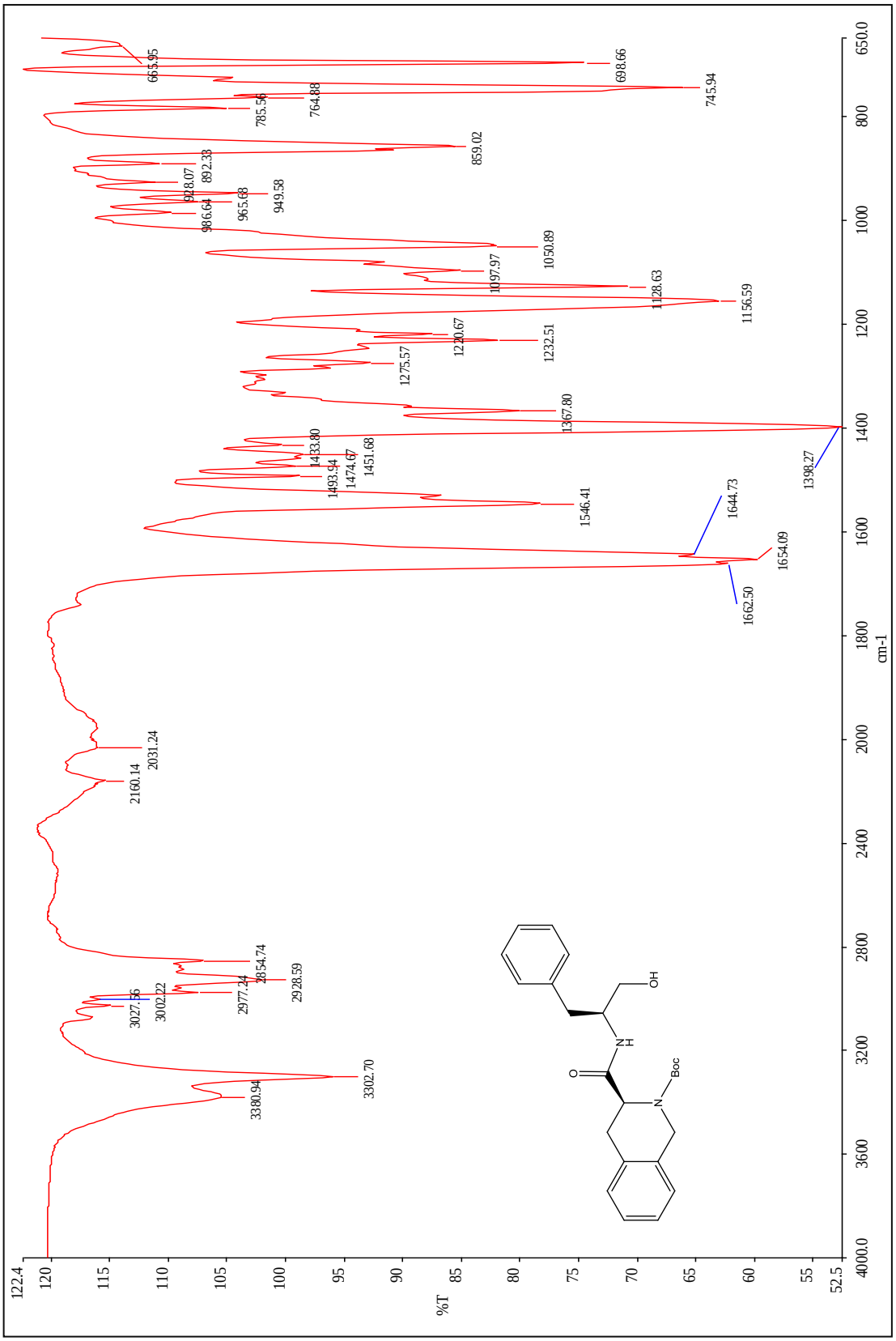
Genel yöntem doğrultusunda, **Bileşik 1** (1.0 mmol) ile *(S)*-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol'ün (1.1 mmol) reaksiyonuyla elde edilen ham ürüne, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan: 3/2) uygulanarak **Bileşik 6** saf olarak izole edildi.

Beyaz katı, % 63, e.n= 142-143 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -29.7 (c= 1.0, $CHCl_3$).

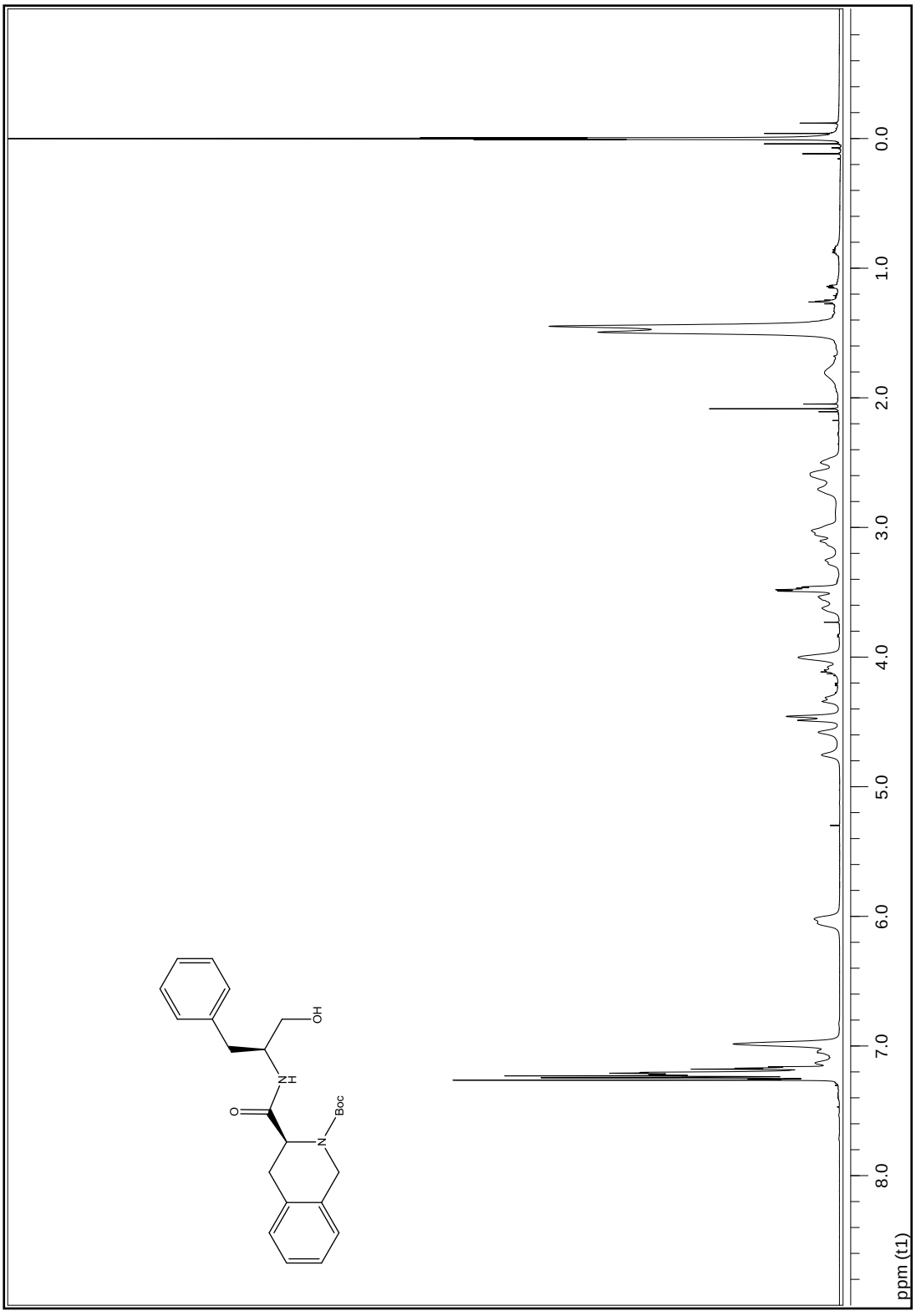
5.3.9.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3380 (OH gerilimi), 3302 (NH gerilimi), 3027 ve 3002 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2977, 2928 ve 2854 (alifatik, C-H gerilimleri), 1662, 1654 ve 1644 (C=O gerilimleri), 1474, 1451, 1398 ve 1367 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1232 (C-O gerilimi), 1156 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.44 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.80 (bs, 1H, OH), 2.58-2.70 (m, 2H, $PhCH_2$), 3.02-3.27 (m, 2H, CH_2), 3.45-3.49 (m, 1H, $\underline{CH_2}OH$), 3.53-3.62 (m, 1H, $\underline{CH_2}OH$), 4.00 (bs, 1H, NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 4.07-4.34 (m, 1H, N-CH_2), 4.45-4.49 (m, 1H, N-CH_2), 4.57-4.75 (m, 1H, CH), 6.03 (bs, 1H, NH), 6.98 (bs, 2H, aromatik), 7.05-7.24 (m, 7H, aromatik) ppm.

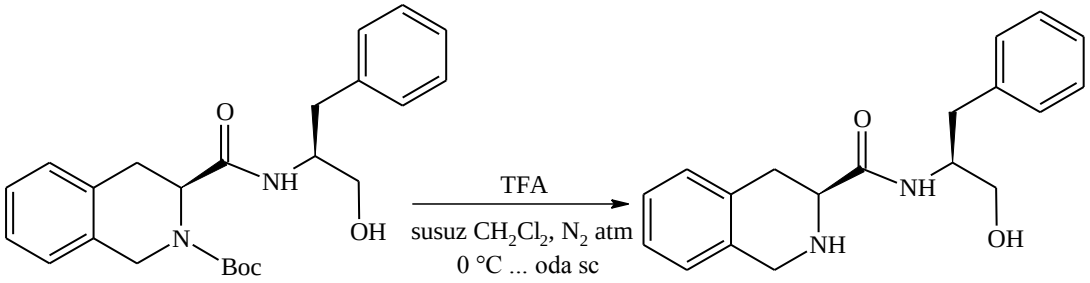


Şekil 5.25 **Bileşik 6**'nın FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.26 **Bileşik 6**'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.3.10 *(S)*-*N*-(*(S)*-1-Hidroksi-3-fenilpropan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksamit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 7, $C_{19}H_{22}N_2O_2$)



Bileşik 6 **Bileşik 7**

Şekil 5.27 **Bileşik 7**'nin sentezi

Genel yöntemde belirtildiği üzere, **Bileşik 6** 'nın (1.0 mmol) susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA (27.0 mmol) ile muamelesi sonucu elde edilen **Bileşik 7** dietileter ile yıkanarak saflaştırıldı.

Beyaz katı, % 80, e.n= 125-126 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -78.5 (c= 0.56, MeOH).

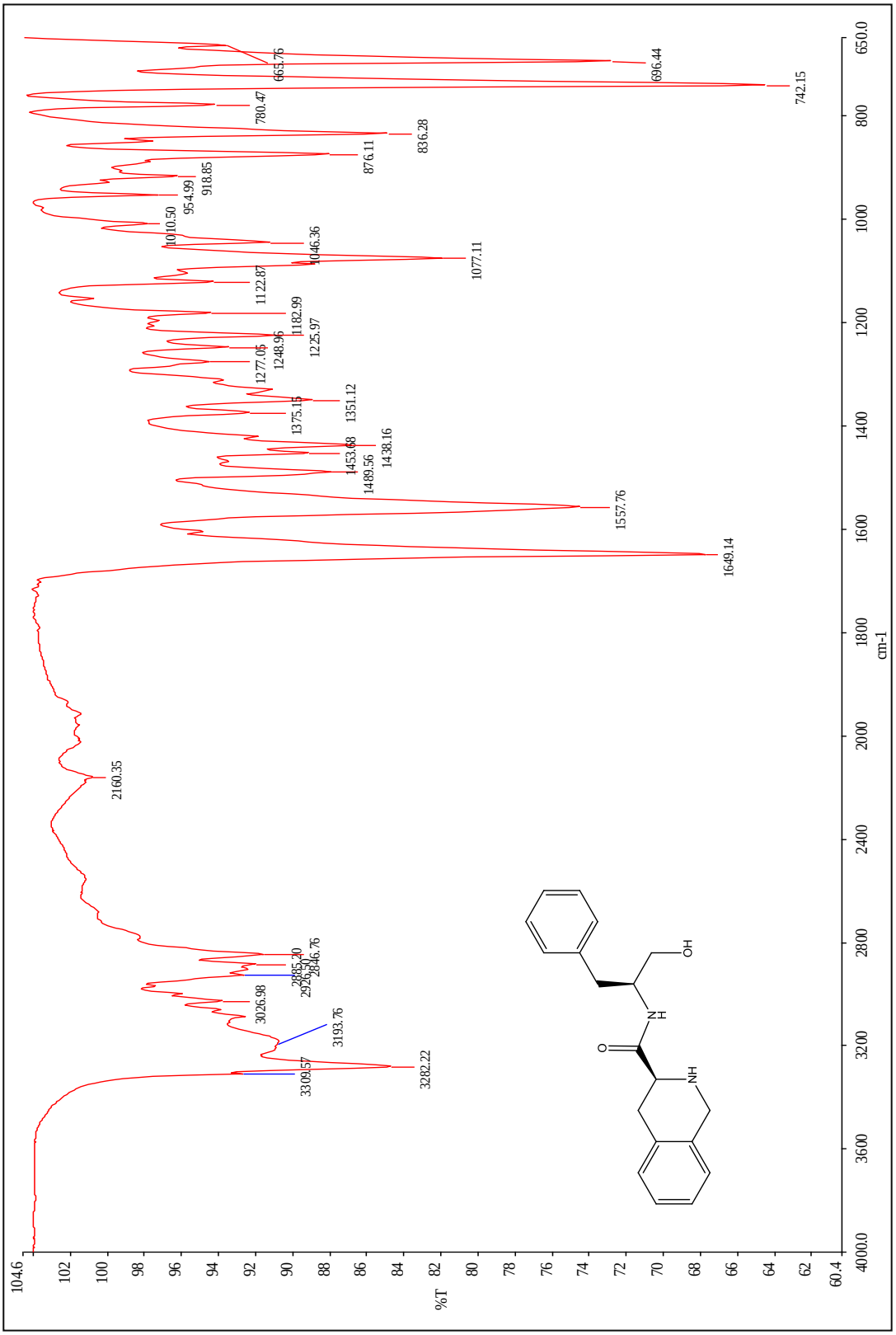
5.3.10.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3309 (OH gerilimi), 3282 ve 3193 (NH gerilimleri), 3026 (aromatik, =C-H gerilimi), 2985, 2926 ve 2846 (alifatik, C-H gerilimleri), 1649 (C=O gerilimi), 1453, 1438, 1375 ve 1351 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1225 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

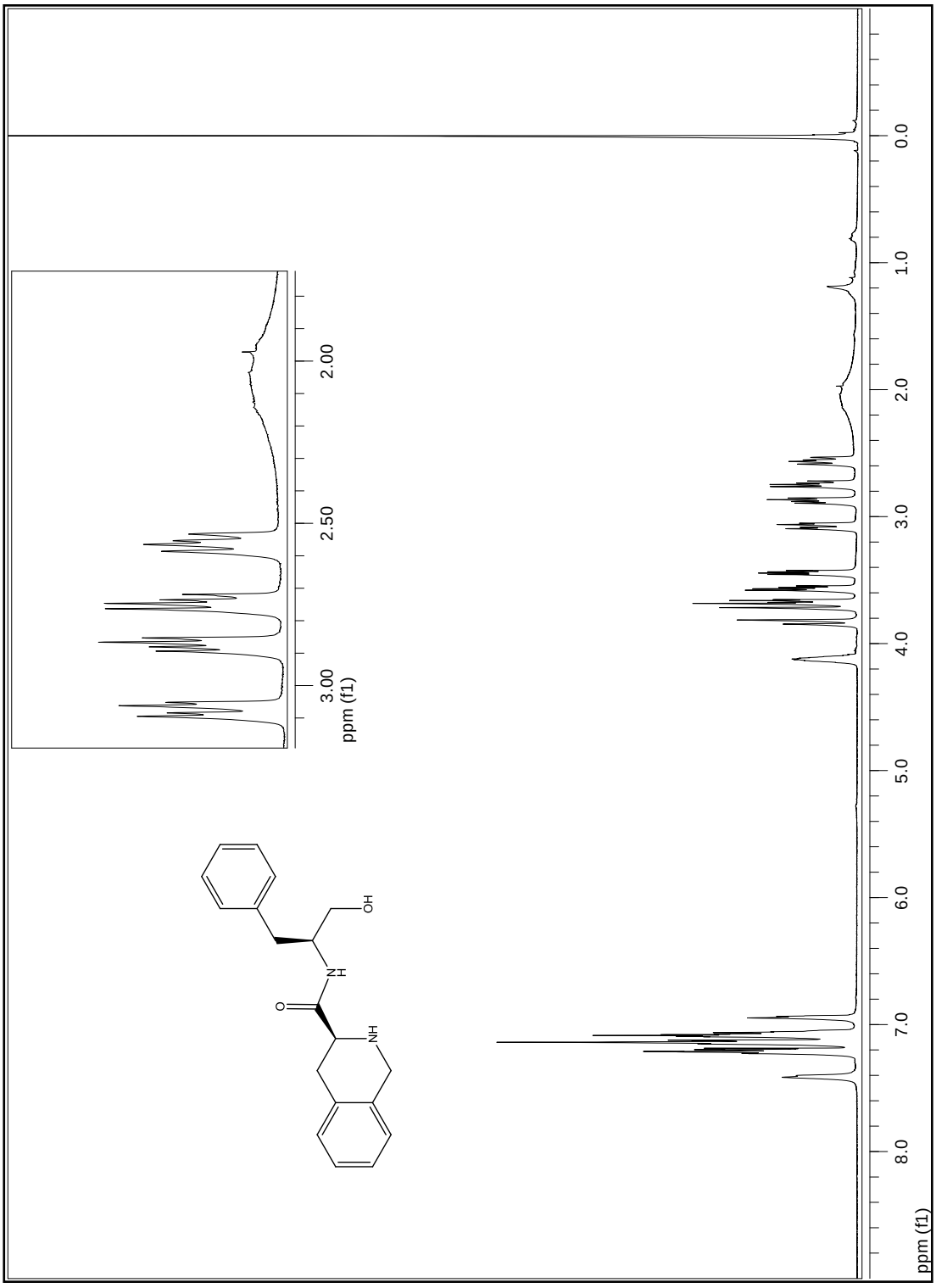
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 2.05 (bs, 1H, NH), 2.53-2.58 (m, 1H, $PhCH_2$), 2.71-2.76 (m, 1H, $PhCH_2$), 2.85-2.89 (m, 1H, CH_2), 3.05-3.09 (m, 1H, CH_2), 3.42-3.46 (m, 1H, $\underline{CH_2}OH$), 3.54-3.58 (m, 1H, $\underline{CH_2}OH$), 3.65-3.71 (m, 2H, N-CH_2), 3.81-3.84 (bd, 1H, *J*= 17.0 Hz, NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 4.12 (bs, 1H, CH), 6.94 (bs, 1H, aromatik), 7.06-7.09 (m, 3H, aromatik), 7.12-7.14 (m, 3H, aromatik), 7.18-7.22 (m, 2H, aromatik), 7.41 (bs, 1H, NH) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ= 29.6 (CH_2), 36.0 ($PhCH_2$), 46.1 (N-CH_2), 51.8 (NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 55.2 (CH), 63.9 (CH_2OH), 124.4 ($C_{aro}H$), 125.2 ($C_{aro}H$), 125.6 ($C_{aro}H$), 127.5($C_{aro}H$), 127.6 ($C_{aro}H$), 128.0 ($C_{aro}H$), 128.1 ($C_{aro}H$), 133.2 (C_{aro}), 135.0 (C_{aro}) 136.5 (C_{aro}), 173.0 (C=O) ppm.

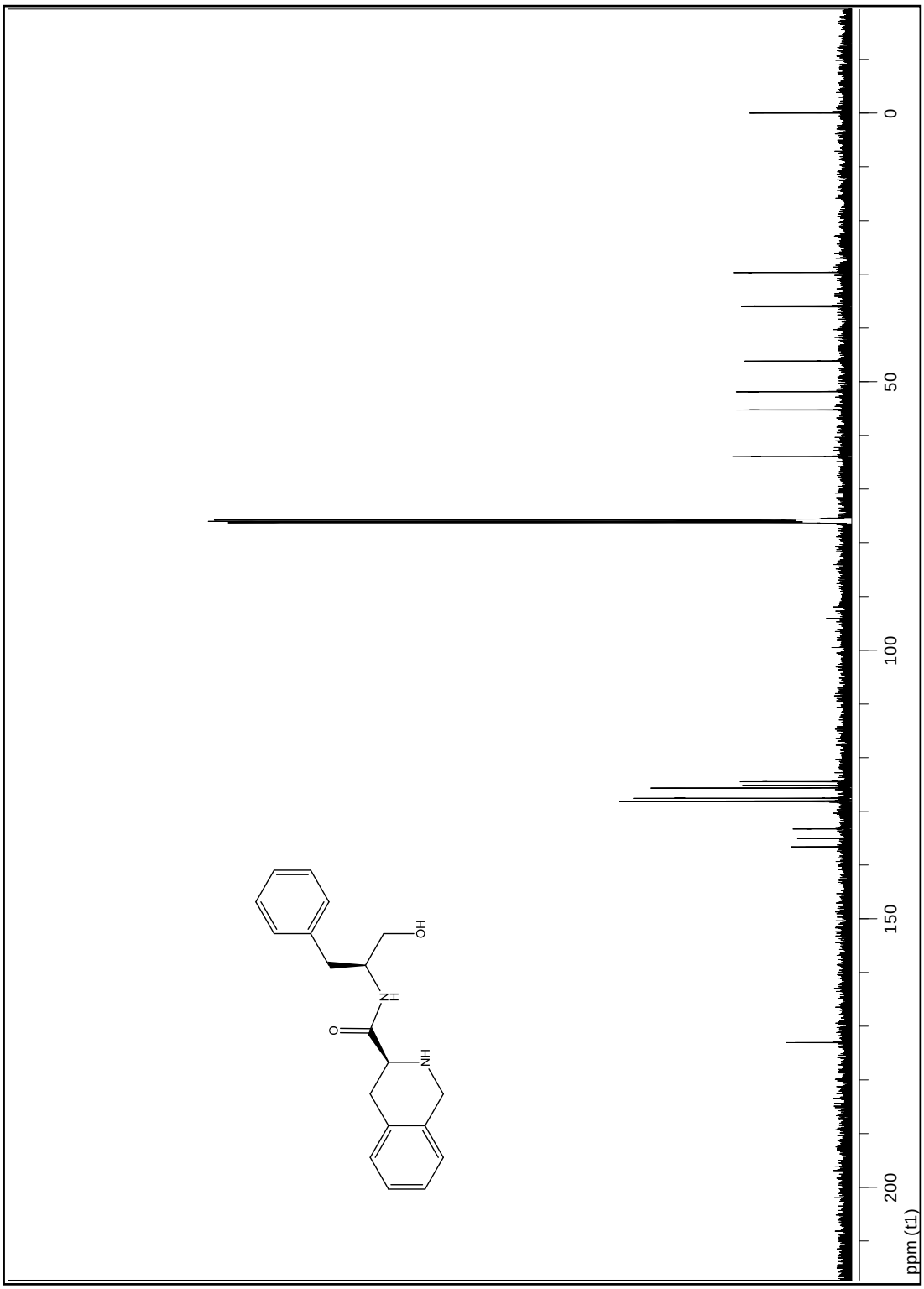
ESI$^{(-)}$-MS: *m/z*= 311.1 (M^++1).



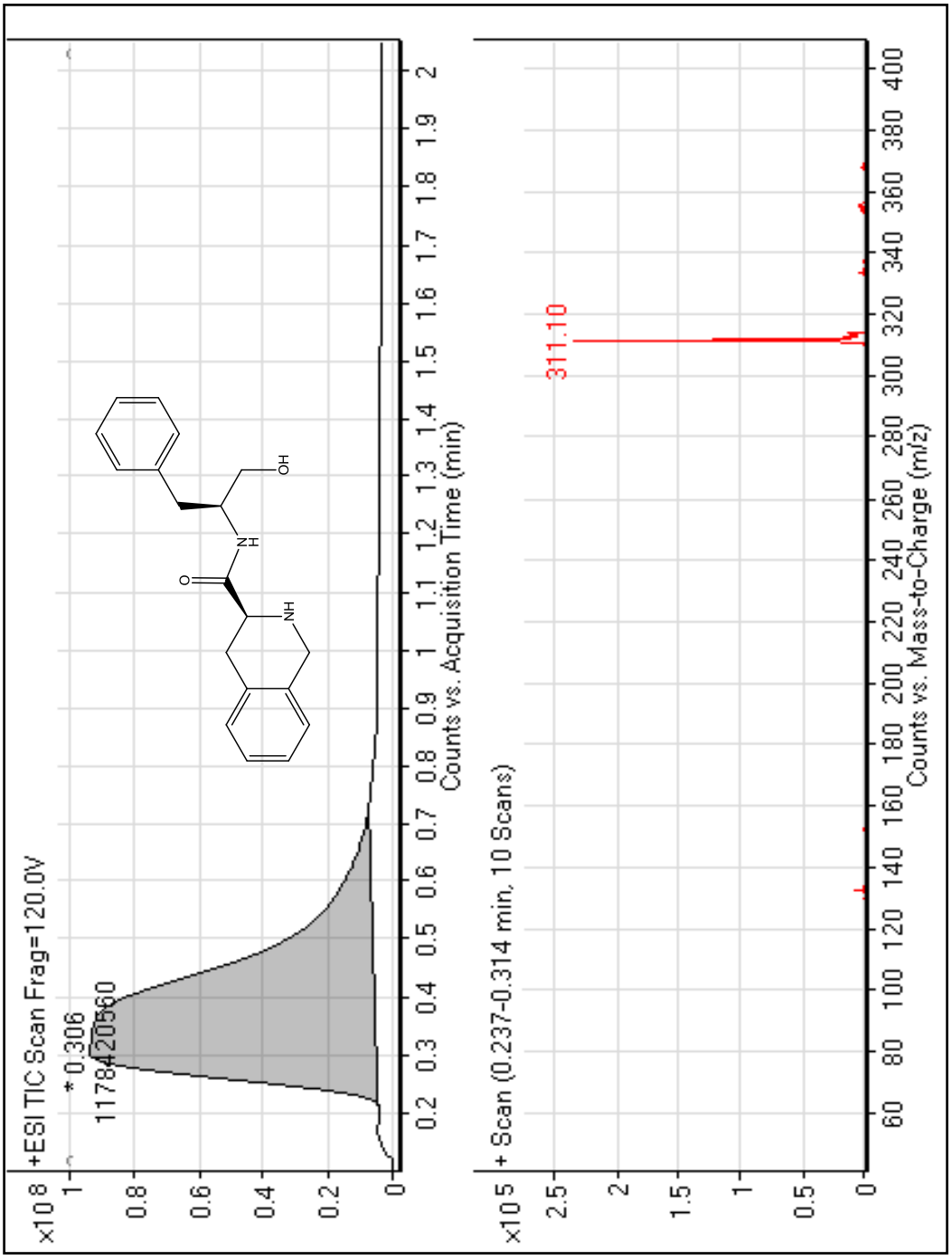
Şekil 5.28 **Bileşik 7**'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.29 **Bileşik 7**'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

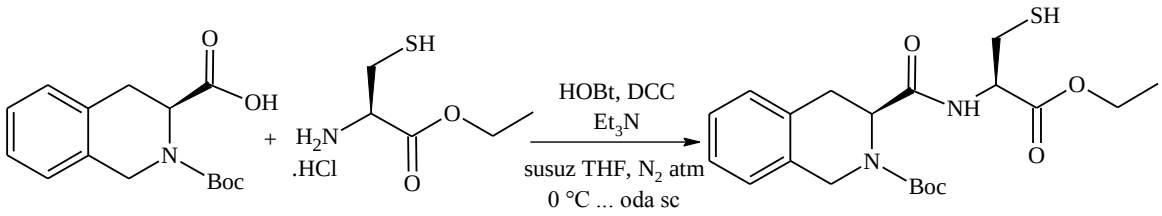


Şekil 5.30 **Bileşik 7**'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.31 **Bileşik 7**'nin LC-MS spektrumu

5.3.11 *(S)*-*ter*-Butil 3-(*(R)*-1-etoksi-3-merkapto-1-oksopropan-2-ilkarbamoil)-3,4-dihidroizokinolin-2(1*H*)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 8, $C_{20}H_{28}N_2O_5S$)



Bileşik 1 **Bileşik 8**

Şekil 5.32 **Bileşik 8**'in sentezi

Genel yöntem uyarınca, **Bileşik 1** (1.0 mmol) ile *L*-sistein etil ester hidroklorür'ün (1.1 mmol) reaksiyonu neticesinde elde edilen ham ürüne, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan: 1/2) uygulanarak **Bileşik 8** saf olarak edildi.

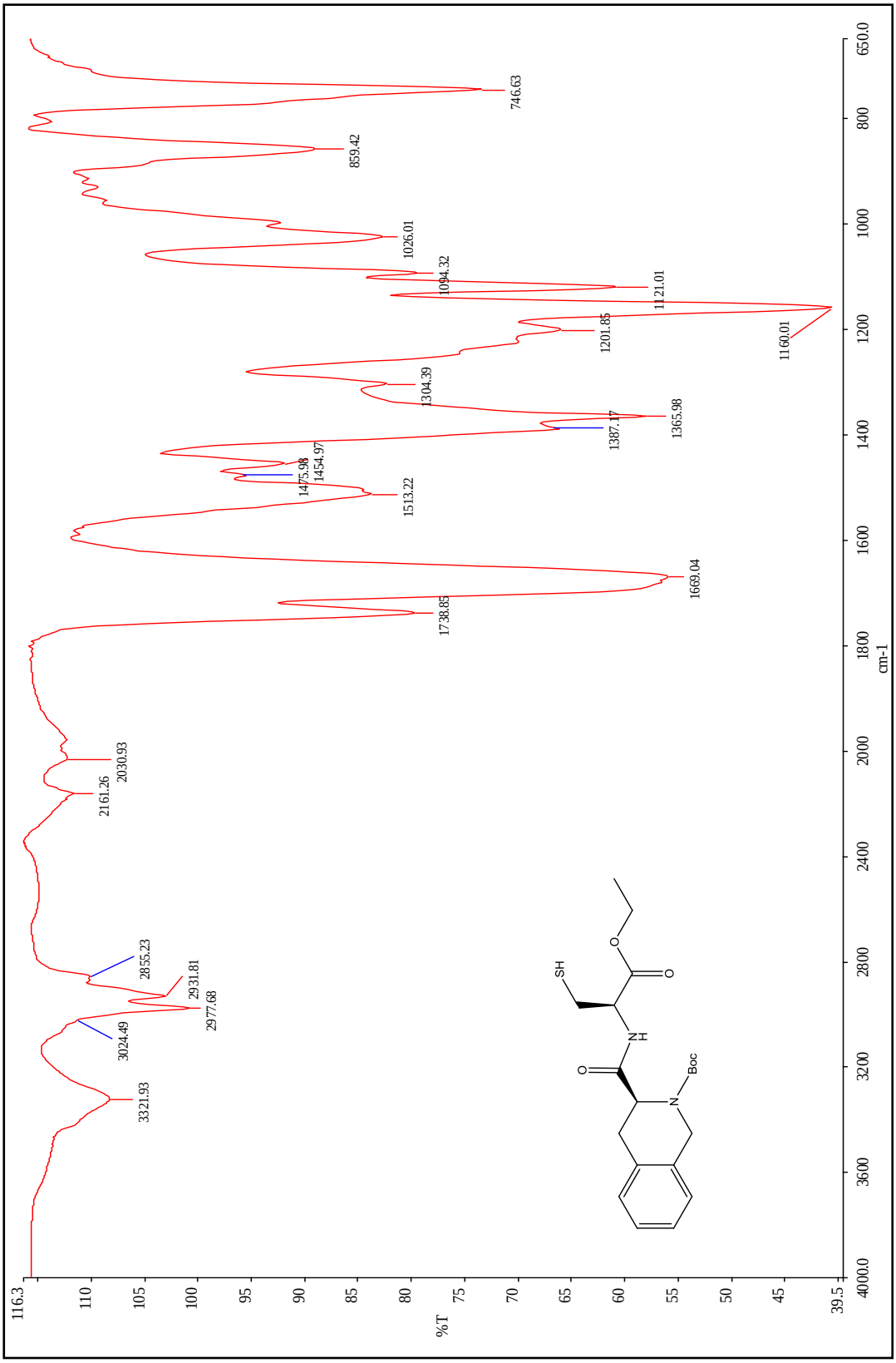
Renksiz yağ, % 58, $[\alpha]^{20}_D$= -12.8 (c= 2.98, $CHCl_3$).

5.3.11.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

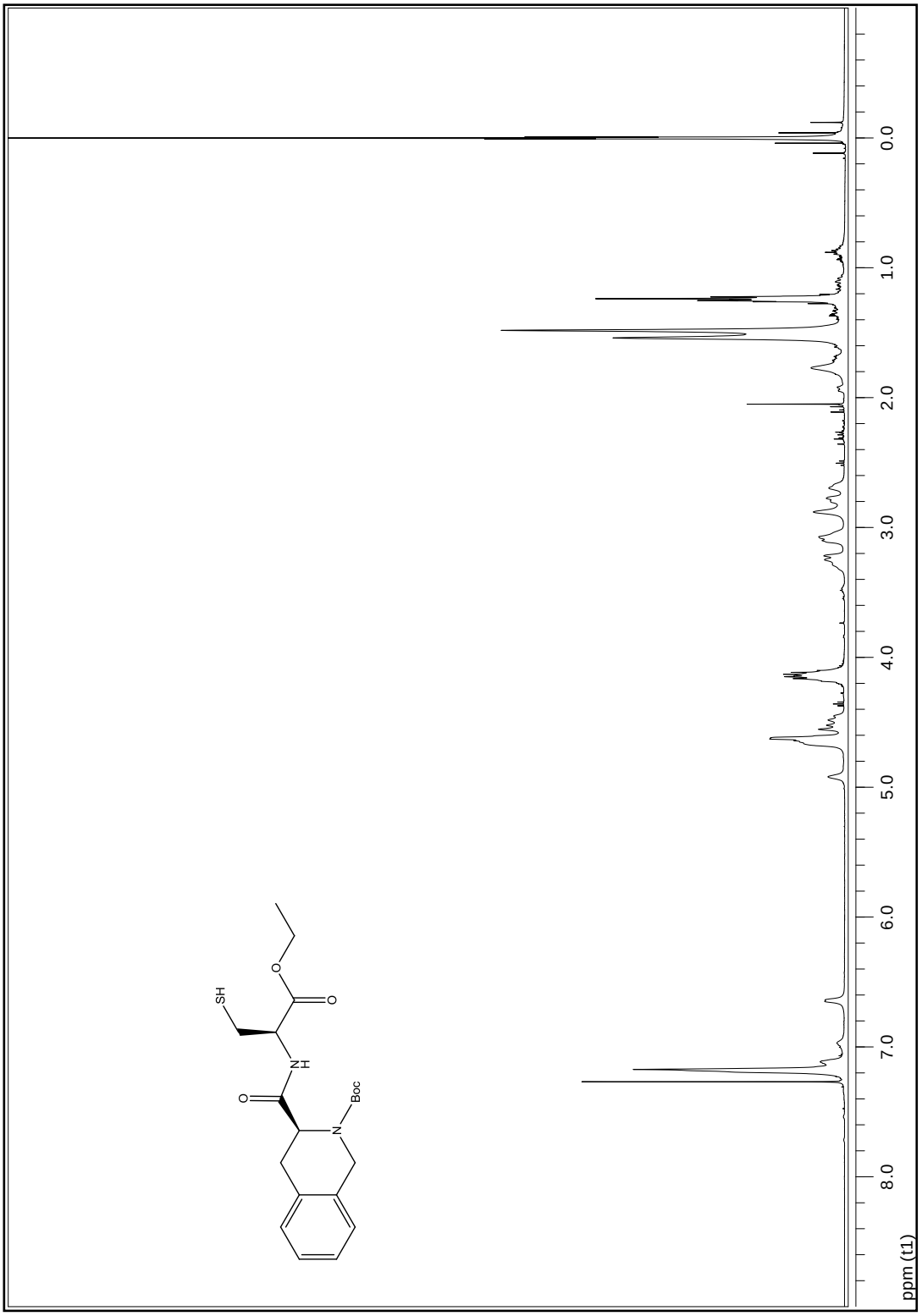
FTIR (ATR): ν= 3321 (NH gerilimi), 3024 (aromatik, =C-H gerilimi), 2977, 2931 ve 2855 (alifatik, C-H gerilimleri), 1738 ve 1669 (C=O gerilimleri), 1454, 1387 ve 1365 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1201 (C-O gerilimi), 1160 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.23 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz, CH_3), 1.48 ve 1.54 (s, 9H, $C(CH_3)_3$, rotamer), 1.77 (bs, 1H, SH), 2.62-2.88 (m, 2H, CH_2), 3.07-3.10 (m, 1H, $\underline{CH_2}SH$), 3.21-3.28 (m, 1H, $\underline{CH_2}SH$), 4.10-4.19 (m, 2H, $O\underline{CH_2}CH_3$), 4.45-4.55 (m, 1H, N-CH_2), 4.61-4.92 (m, 3H, N-CH_2, CH ve NH-$\underline{CH}$-CH_2SH, rotamer), 6.65 ve 6.98 (bs, 1H, NH, rotamer), 7.10-7.17 (m, 4H, aromatik) ppm.

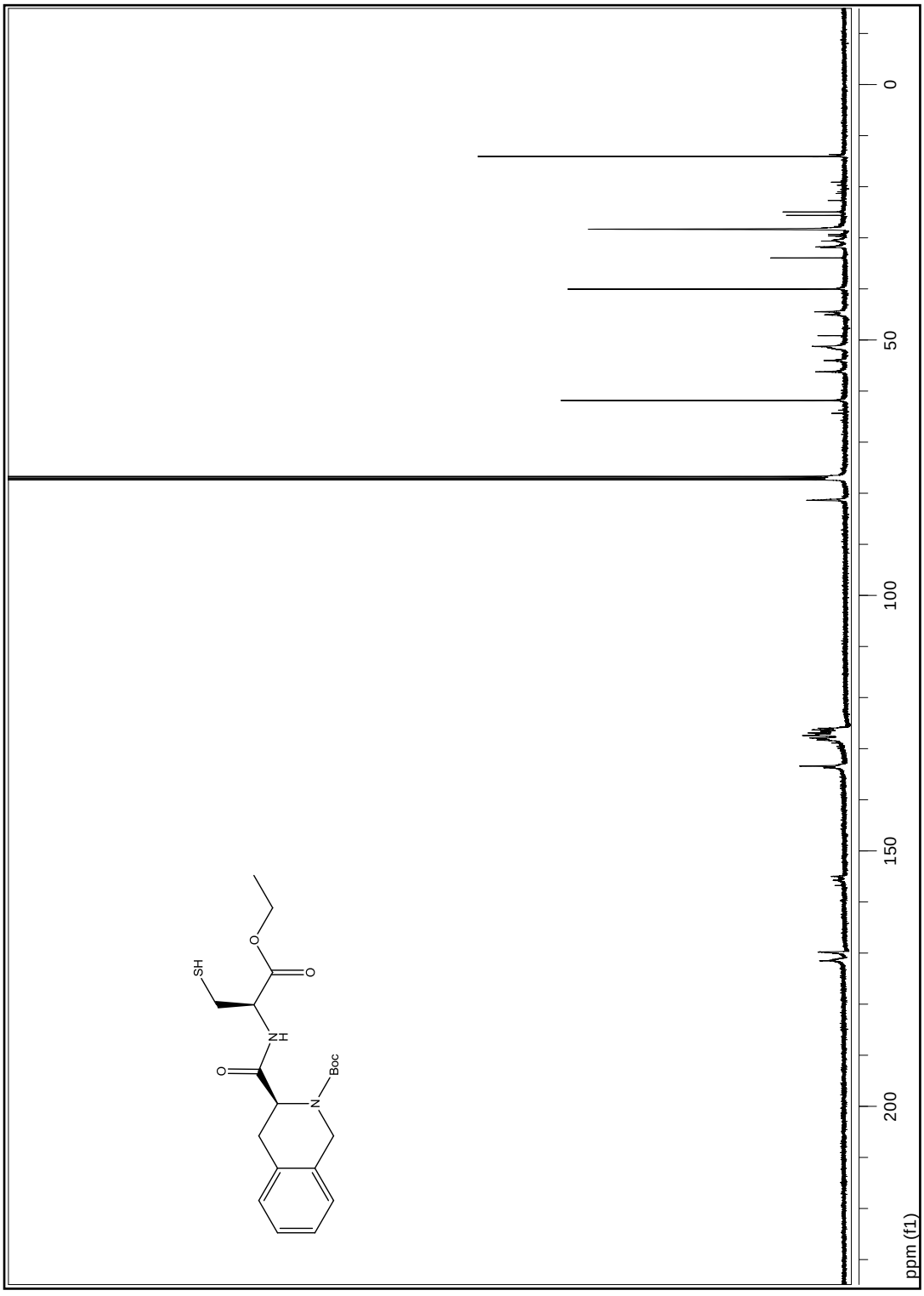
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ= 14.0 (CH_3), 28.3 ($C(\underline{CH_3})_3$), 31.7 (CH_2), 40.0 (CH_2SH), 44.4 (N-CH_2), 51.2 (NH-$\underline{CH}$-CH_2SH), 56.2 (CH), 61.8 ($O\underline{CH_2}CH_3$), 81.3 ($O\underline{C}(CH_3)_3$), 126.2 ($C_{aro}H$), 126.9 ($C_{aro}H$), 127.4 ($C_{aro}H$), 127.8 ($C_{aro}H$), 133.3 (C_{aro}), 154.9 (C_{aro}), 171.2 (C=O), 171.5 (C=O) ppm.



Şekil 5.33 **Bileşik 8**'in FTIR spektrumu (ATR)

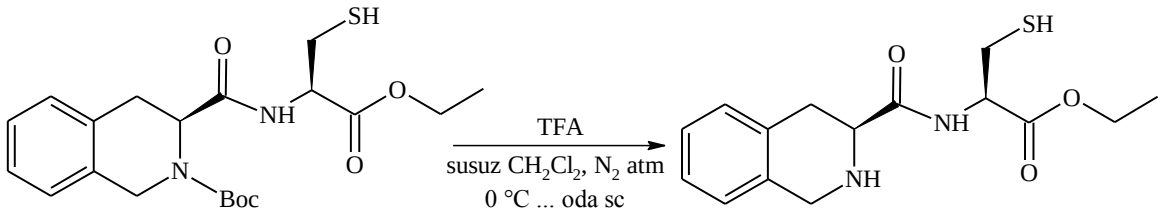


Şekil 5.34 **Bileşik 8**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.35 **Bileşik 8**'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.3.12 *(R)*-Etil 3-merkapto-2-(*(S)*-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksamido) propanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 9, $C_{15}H_{20}N_2O_3S$)



Bileşik 8 **Bileşik 9**

Şekil 5.36 **Bileşik 9**'un sentezi

Genel yönteme göre, **Bileşik 8**'in (1.0 mmol) susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA (27.0 mmol) ile reaksiyonu sonucunda oluşan ham ürün, dietileter ile yıkanarak **Bileşik 9** saf olarak elde edildi.

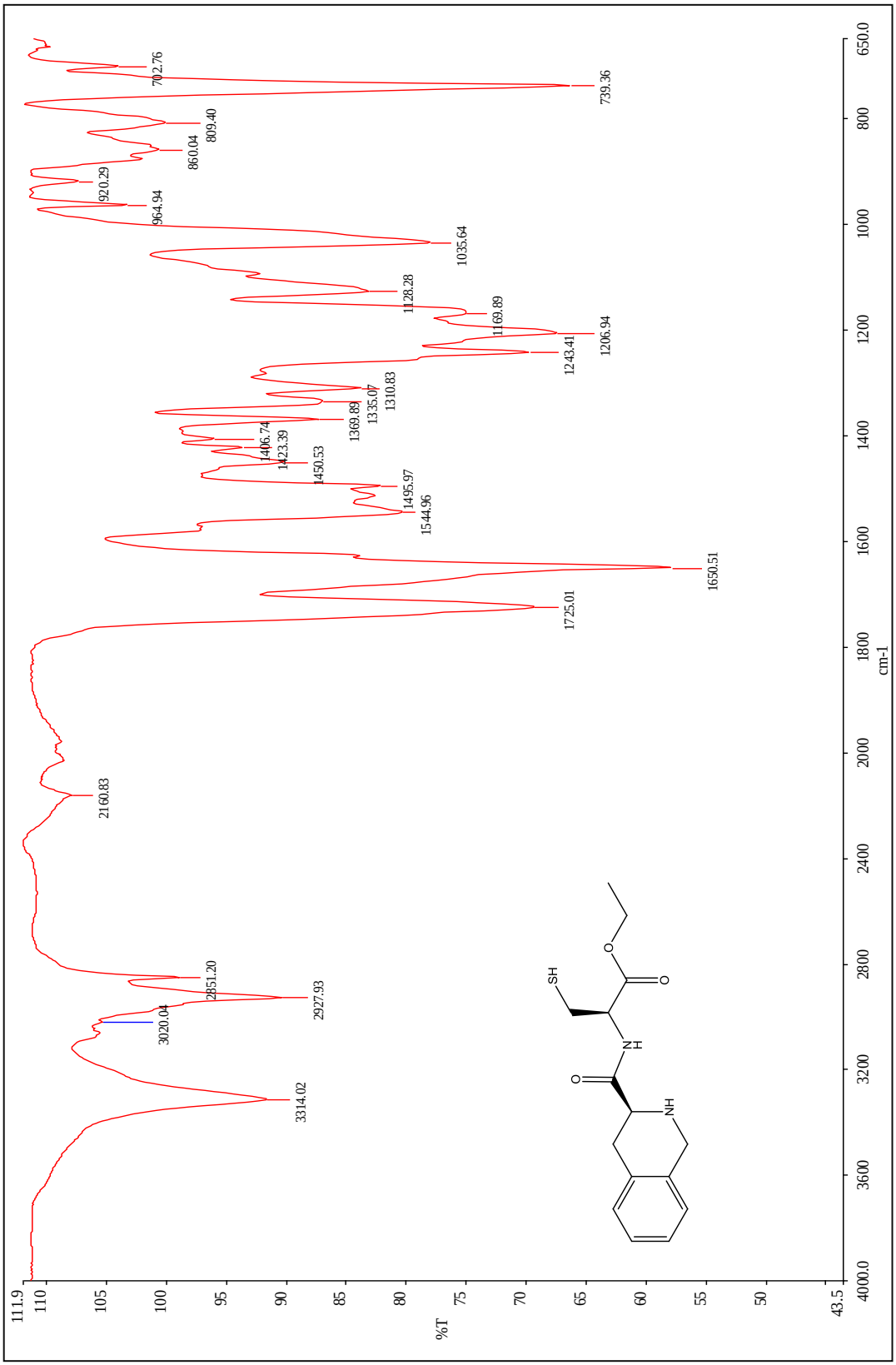
Açık sarı katı, % 75, e.n= 52-54 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -40.0 (c= 0.7, $CHCl_3$).

5.3.12.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri

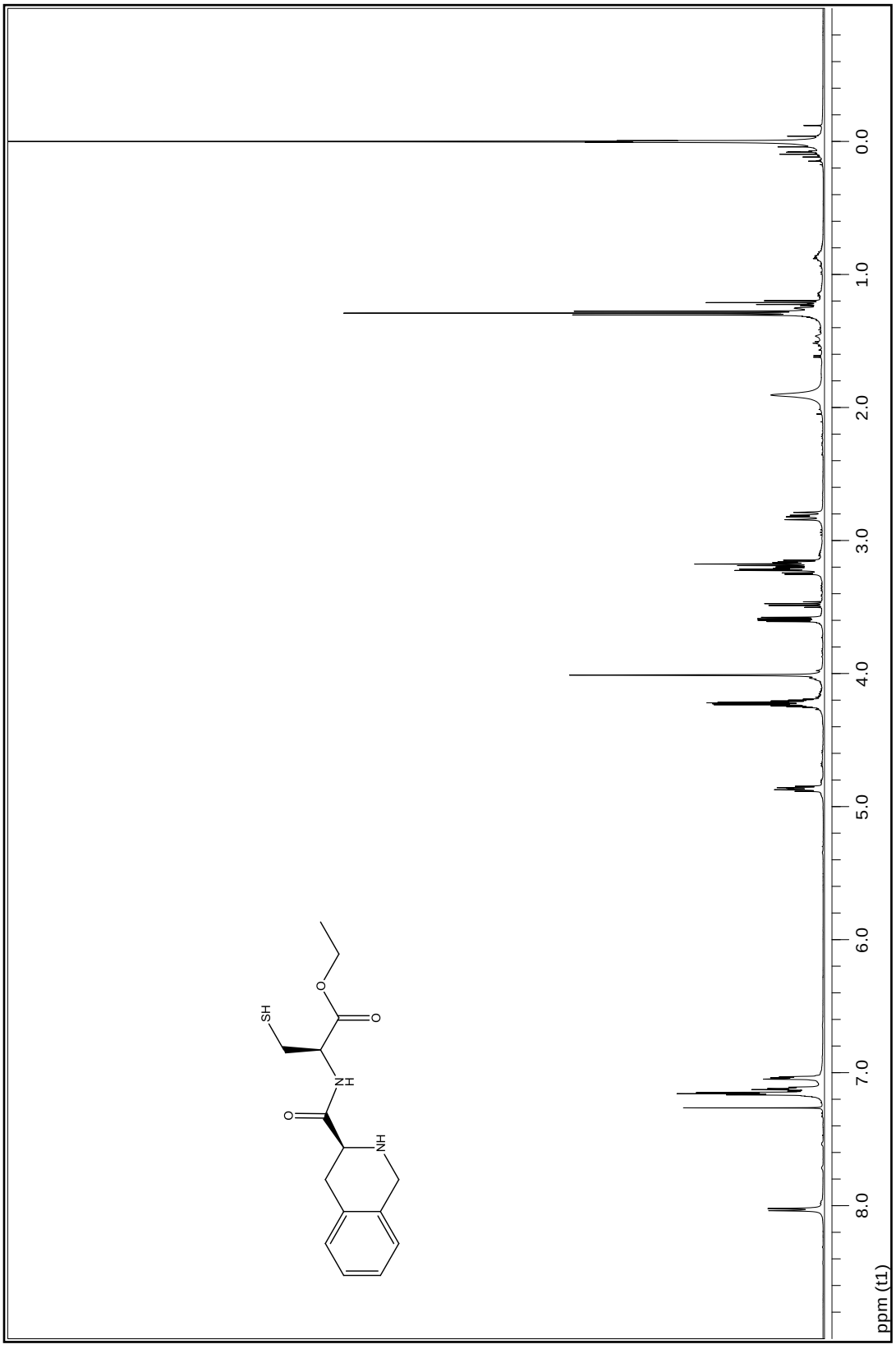
FTIR (ATR): ν= 3314 (NH gerilimi), 3020 (aromatik, =C-H gerilimi), 2927 ve 2851 (alifatik, C-H gerilimleri), 1725 ve 1650 (C=O gerilimleri), 1450, 1423 ve 1369 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1243 (C-O gerilimi), 1169 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.24 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz, CH_3), 1.90 (bs, 2H, NH ve SH), 2.78-2.84 (m, 1H, CH_2), 3.14-3.25 (m, 3H, CH_2 ve $\underline{CH_2}SH$), 3.57-3.60 (m, 1H, N-CH_2), 4.01 (bs, 2H, N-CH_2 ve CH), 4.19-4.25 (m, 2H, O$\underline{CH_2}CH_3$), 4.84-4.88 (m, 1H, NH-$\underline{CH}$-CH_2SH), 7.03-7.05 (m, 1H, aromatik), 7.10-7.12 (m, 1H, aromatik), 7.13-7.15 (m, 2H, aromatik), 8.02 (bd, 1H, *J*= 8.0 Hz, NH) ppm.

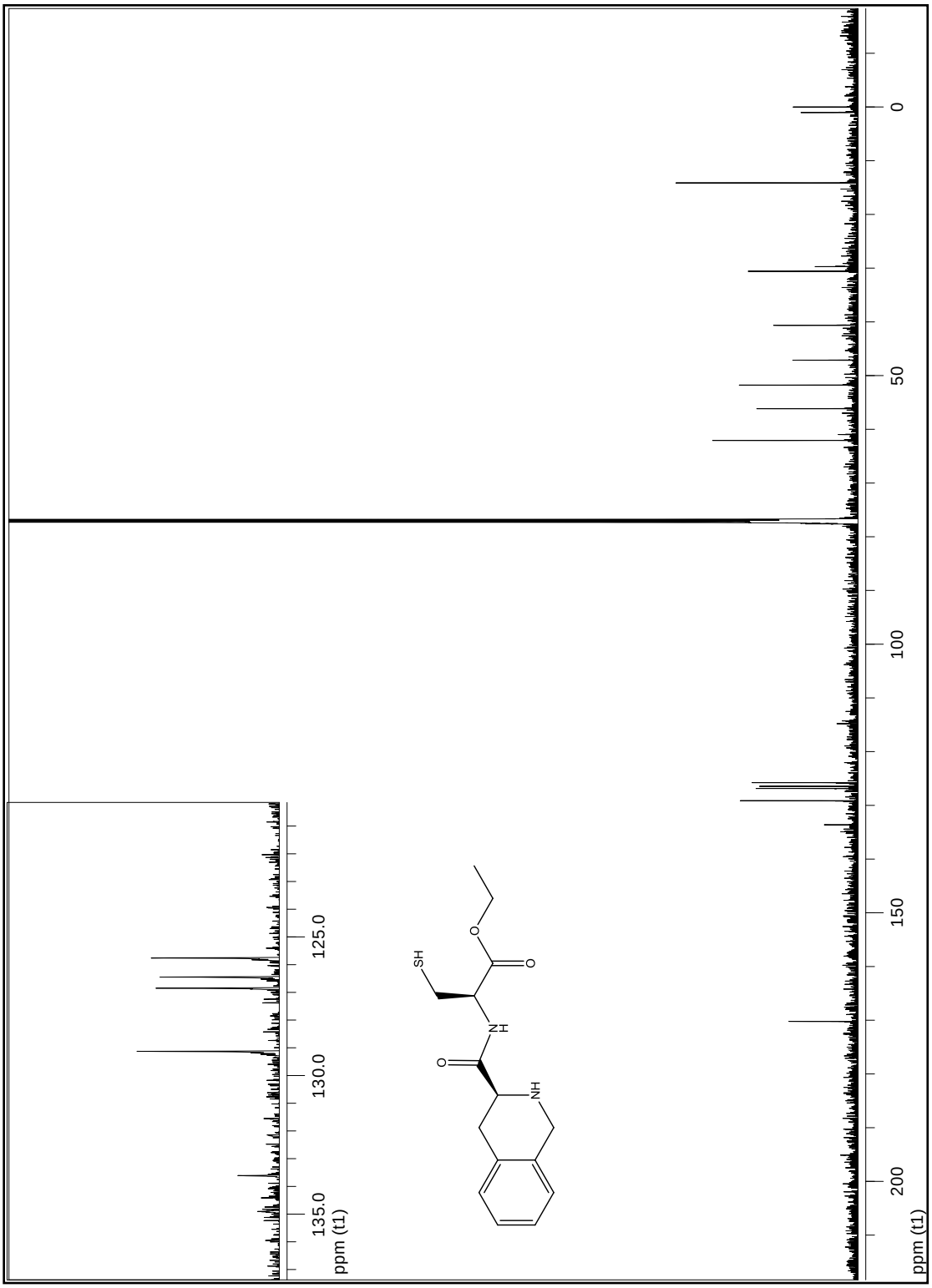
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ= 14.1 (CH_3), 30.5 (CH_2), 40.6 (CH_2SH), 47.1 (N-CH_2), 51.7 (NH-$\underline{CH}$-CH_2SH), 56.1 (CH), 62.0 (O$\underline{CH_2}CH_3$), 125.7 ($C_{aro}H$), 126.4 ($C_{aro}H$), 126.8 ($C_{aro}H$), 129.1 ($C_{aro}H$), 133.6 (C_{aro}), 134.9 (C_{aro}), 170.2 (C=O), 173.4 (C=O) ppm.



Şekil 5.37 **Bileşik 9**'un FTIR spektrumu (ATR)

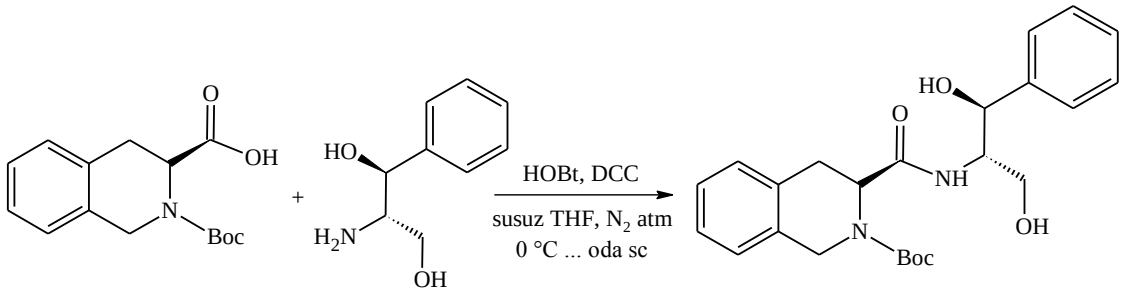


Şekil 5.38 **Bileşik 9**'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.39 **Bileşik 9**'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.3.13 *(S)-ter*-Butil 3-(*(1S, 2S)*-1,3-dihidroksi-1-fenilpropan-2-ilkarbamoil)-3,4-dihidroizokinolin-2(1*H*)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 10, $C_{24}H_{30}N_2O_5$)



Bileşik 1 **Bileşik 10**

Şekil 5.40 **Bileşik 10**'nun sentezi

Genel yönteme göre, **Bileşik 1** (1.0 mmol) ile *(1S, 2S)*-(+)-2-amino-1-fenil-1,3-propandiol'ün (1.1 mmol) reaksiyonu neticesinde oluşan ham ürüne, kolon kromatografisi uygulanarak (etilasetat/n-hekzan: 4/1) **Bileşik 10** saf olarak elde edildi.

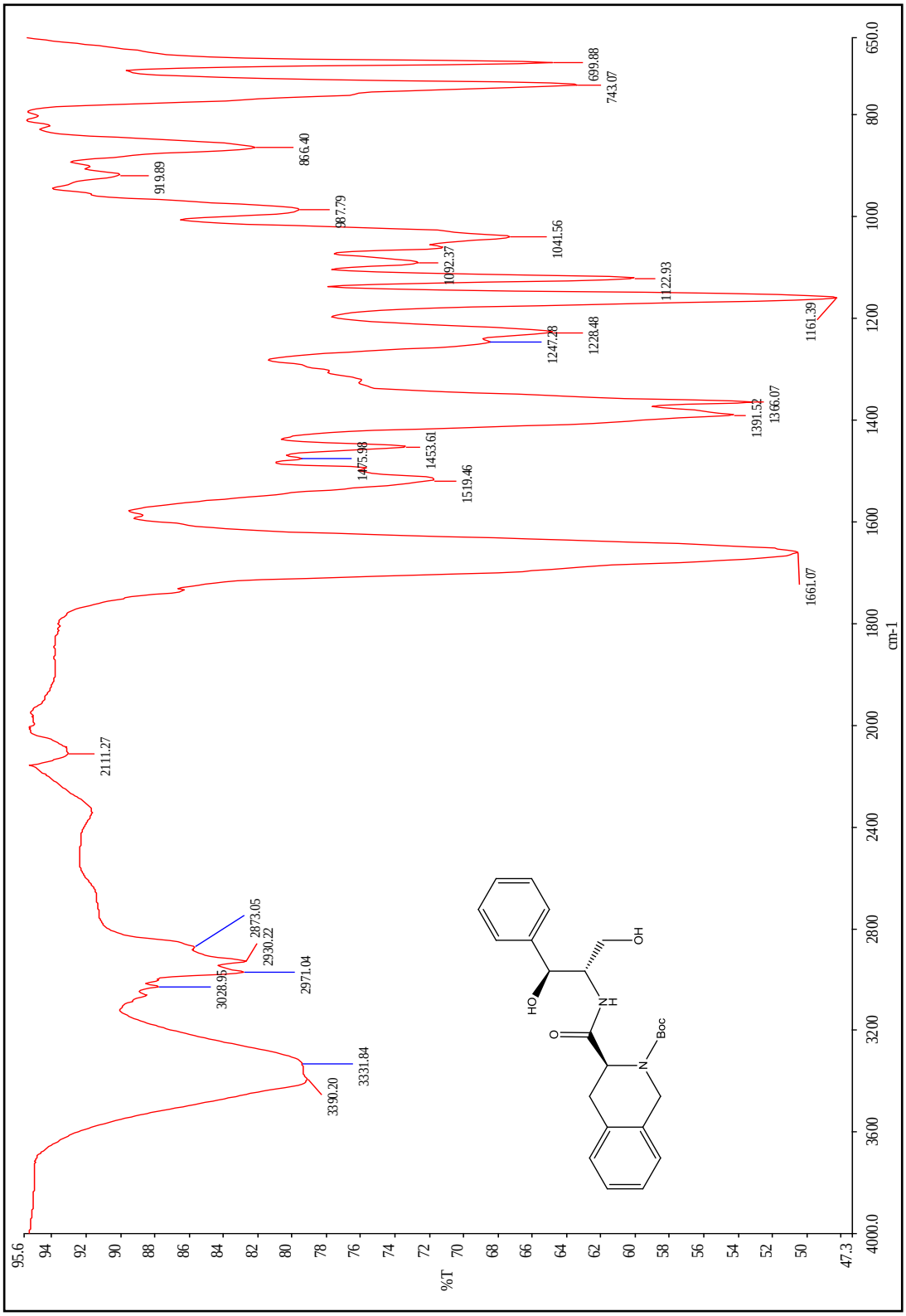
Beyaz katı, % 67, e.n= 57-58 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -27.9 (c= 0.86, $CHCl_3$).

5.3.13.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri

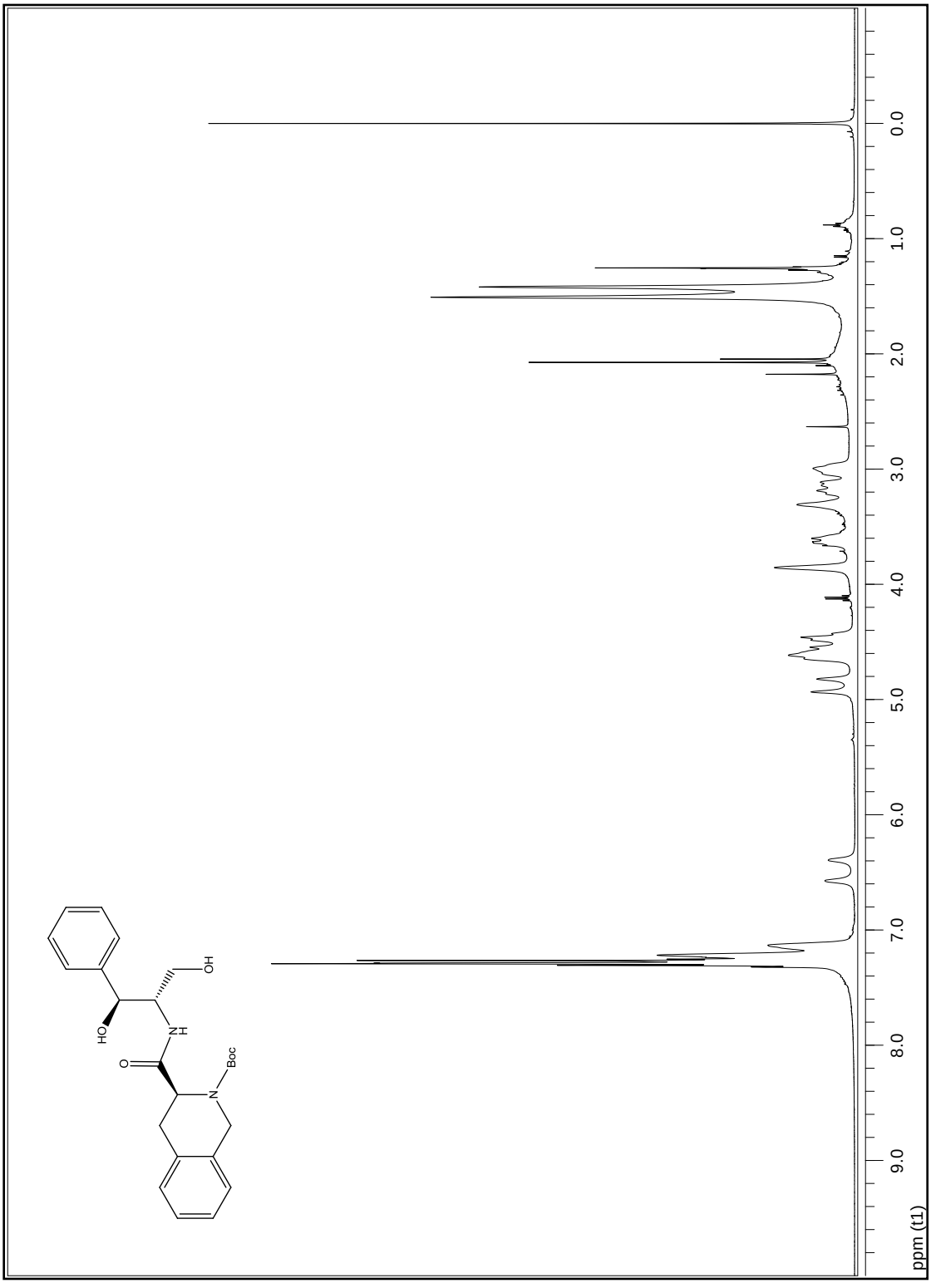
FTIR (ATR): ν= 3390 (OH gerilimi), 3331 (NH gerilimi), 3028 (aromatik, =C-H gerilimi), 2971, 2930 ve 2873 (alifatik, C-H gerilimleri), 1661 (C=O gerilimi), 1453, 1391 ve 1366 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1228 (C-O gerilimi), 1161 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.41 ve 1.50 (s, 9H, $C(CH_3)_3$, rotamer), 2.99-3.04 (m, 1H, CH_2), 3.11-3.21 (m, 1H, CH_2), 3.30 (bs, 1H, $\underline{CH_2}OH$), 3.60-3.66 (m, 1H, $\underline{CH_2}OH$), 3.85 (bs, 1H, NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 4.42-4.48 (m, 1H, N-CH_2), 4.54-4.64 (m, 2H, N-CH_2 ve CH), 4.82 ve 4.93 (bs, 1H, Ph-$\underline{CH}$-OH, rotamer), 6.39 ve 6.57 (bs, 1H, NH, rotamer), 7.13-7.30 (m, 9H, aromatik) ppm.

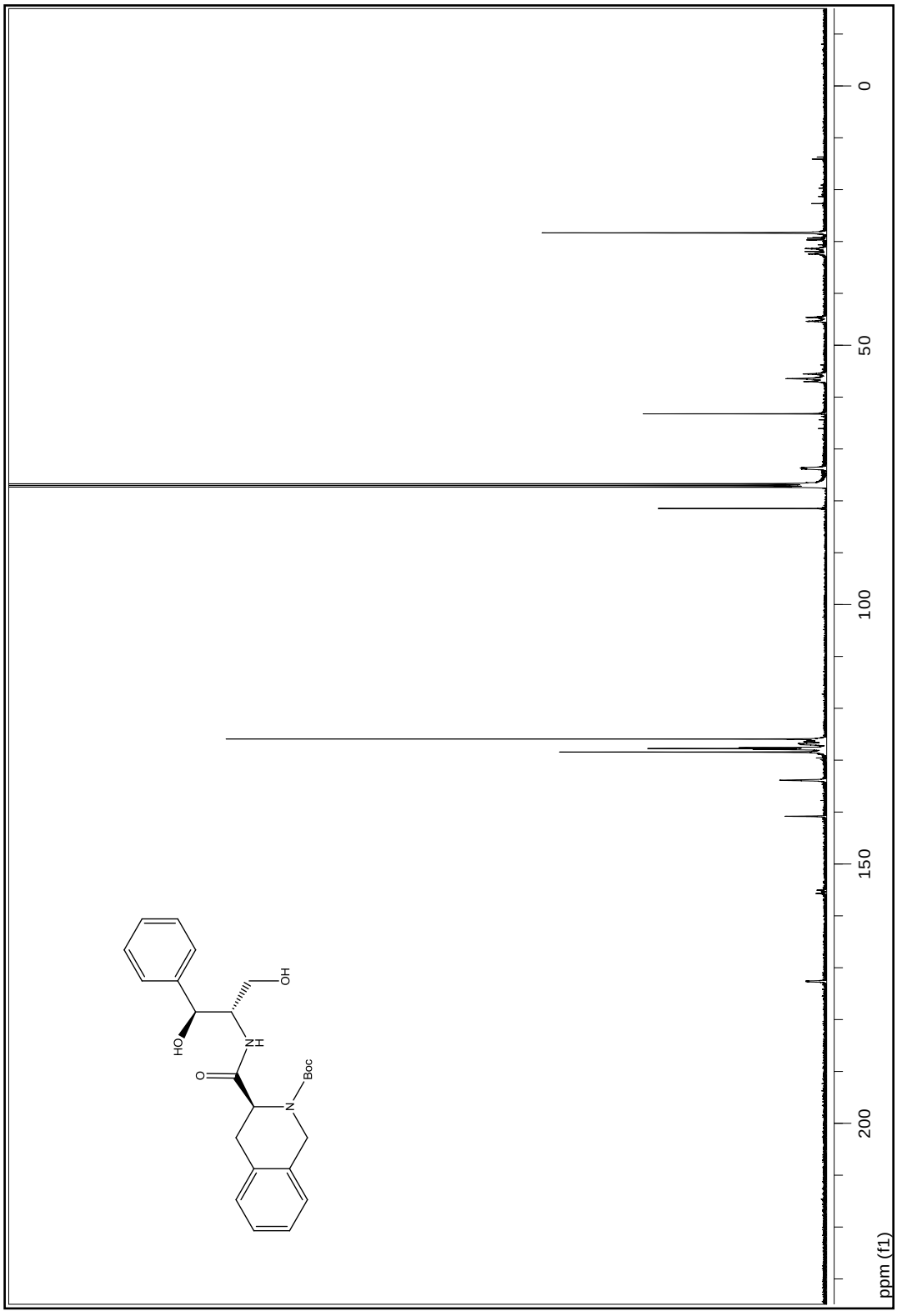
^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz): δ= 28.3 ($C(\underline{CH_3})_3$), 31.3 (CH_2) 44.4 (N-CH_2), 55.5 (NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 56.9 (CH), 63.2 (CH_2OH), 73.6 (Ph-$\underline{CH}$-OH), 81.4 ($O\underline{C}(CH_3)_3$), 125.8 ($C_{aro}H$), 126.4 ($C_{aro}H$), 127.5 ($C_{aro}H$), 127.7 ($C_{aro}H$), 127.9 ($C_{aro}H$), 128.4 ($C_{aro}H$), 133.8 (C_{aro}), 140.7 (C_{aro}), 155.6 (C_{aro}), 172.5 (C=O), 172.7 (C=O) ppm.



Şekil 5.41 **Bileşik 10**'un FTIR spektrumu (ATR)

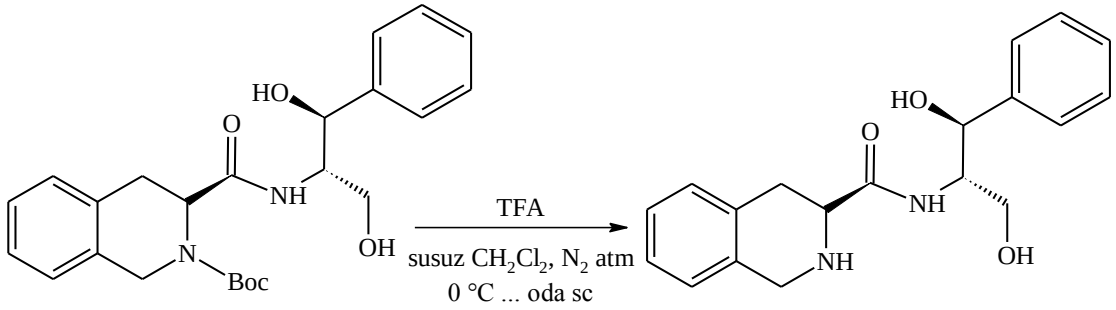


Şekil 5.42 **Bileşik 10**'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.43 **Bileşik 10**'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.3.14 *(S)*-*N*-(*(1S, 2S)*-1,3-Dihidroksi-1-fenilpropan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksamit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 11, $C_{19}H_{22}N_2O_3$)



Bileşik 10 **Bileşik 11**

Şekil 5.44 **Bileşik 11**'in sentezi

Genel yöntemde belirtildiği üzere, **Bileşik 10**'un (1.0 mmol) susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA (27.0 mmol) ile muamelesi sonucu elde edilen **Bileşik 11** diklorometan ile yıkanarak saflaştırıldı.

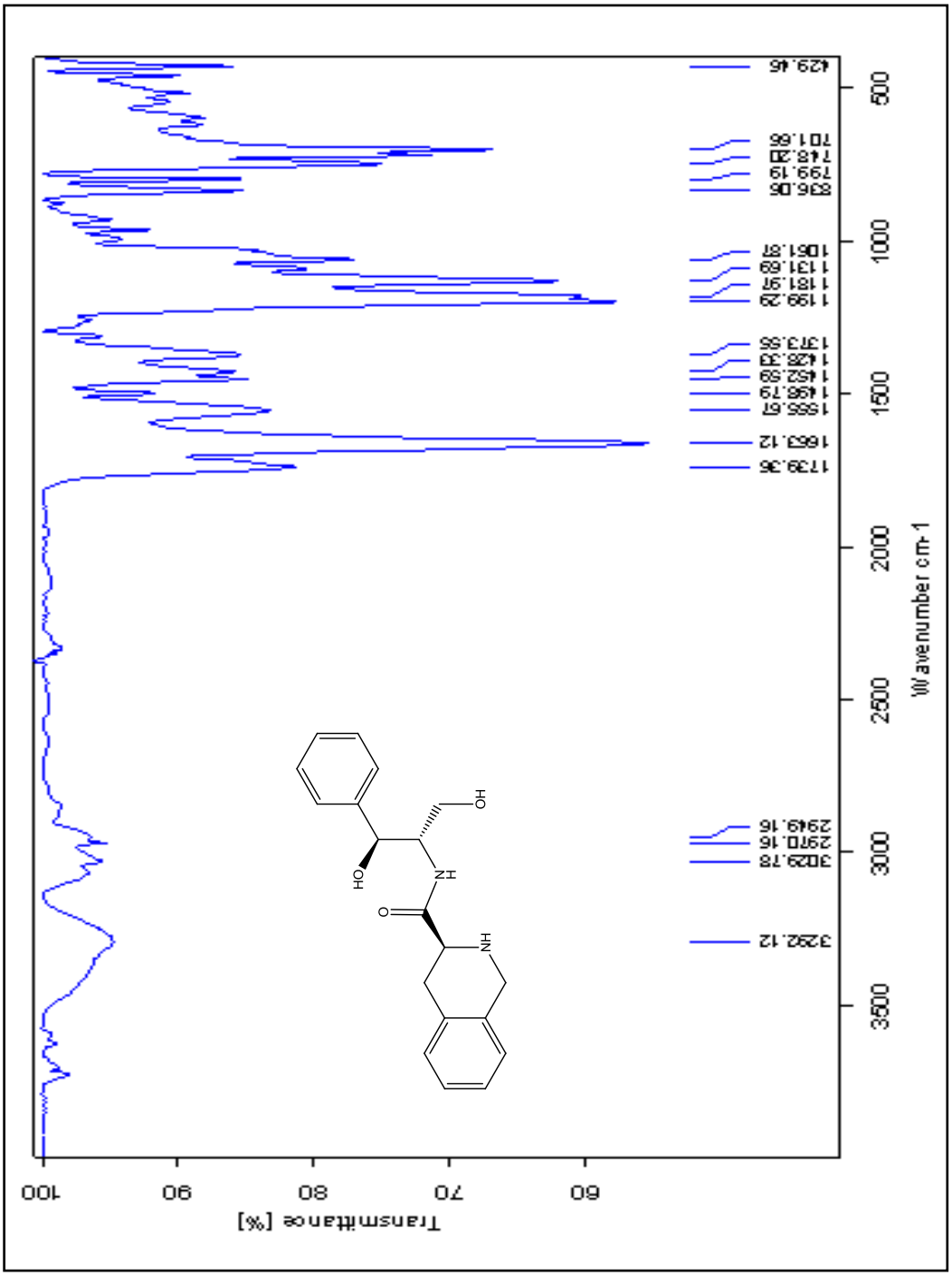
Beyaz katı % 84, e.n= 89-90 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -9.3 (c= 0.86, MeOH).

5.3.14.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri

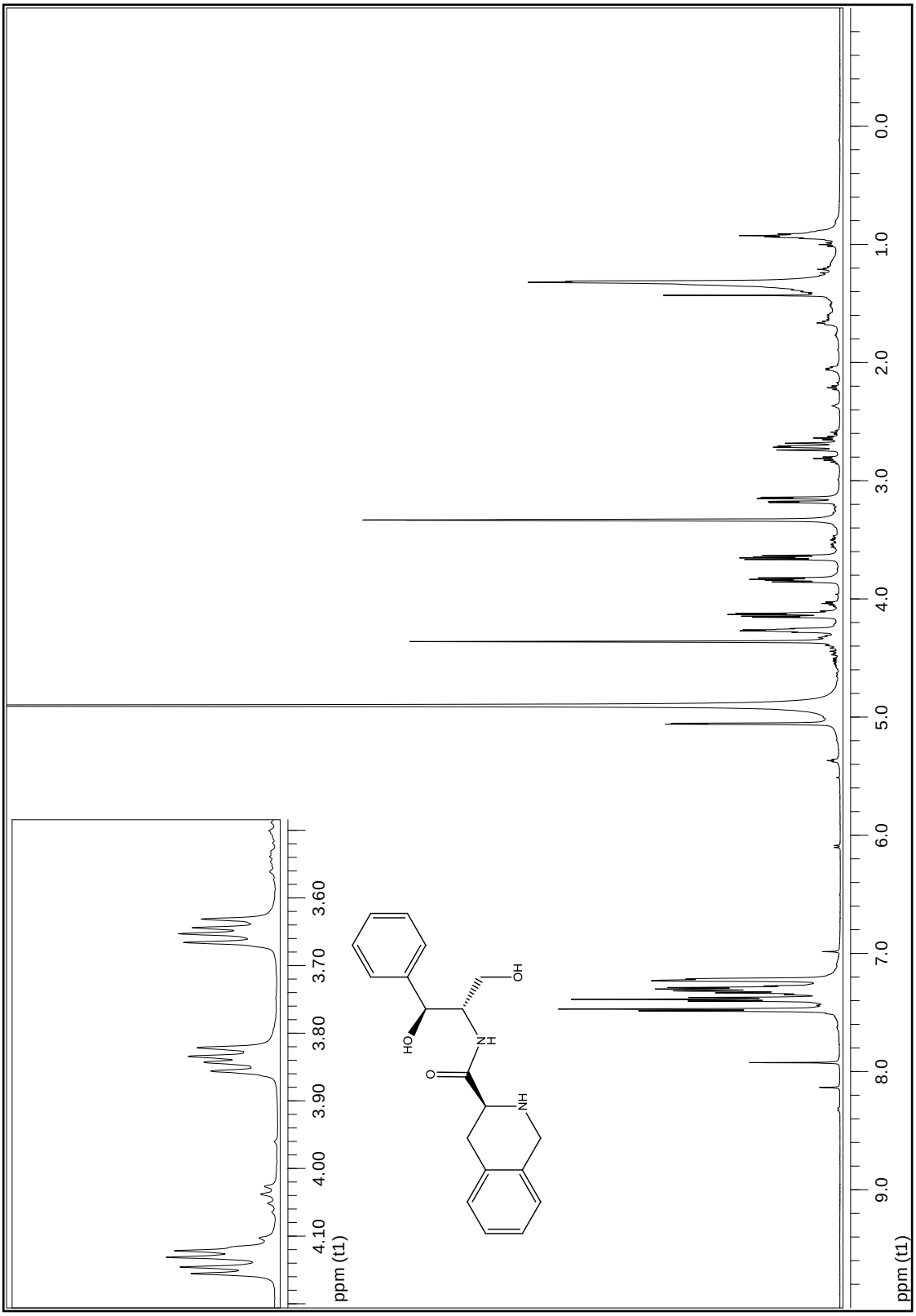
FTIR (ATR): ν= 3292 (OH ve NH gerilimleri), 3029 (aromatik, =C-H gerilimi), 2970 ve 2949 (alifatik, C-H gerilimleri), 1663 (C=O gerilimi), 1452, 1428 ve 1373 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1199 (C-O gerilimi), 1131 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz): δ= 2.68-2.74 (m, 1H, CH_2), 3.16 (dd, 1H, *J*= 17.5, 5.0 Hz, CH_2), 3.63-3.66 (m, 1H, $\underline{CH_2}OH$), 3.82-3.85 (m, 1H, $\underline{CH_2}OH$), 4.14 (dd, 1H, *J*= 12.0, 4.5 Hz, NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 4.25-4.28 (m, 1H, N-CH_2), 4.36 (s, 2H, N-CH_2 ve CH), 5.05 (bd, 1H, *J*= 3.5 Hz, Ph-$\underline{CH}$-OH), 7.23 (bs, 2H, aromatik), 7.27-7.34 (m, 3H, aromatik), 7.34-7.40 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz, aromatik), 7.48 (bd, 2H, *J*= 7.5 Hz, aromatik) ppm.

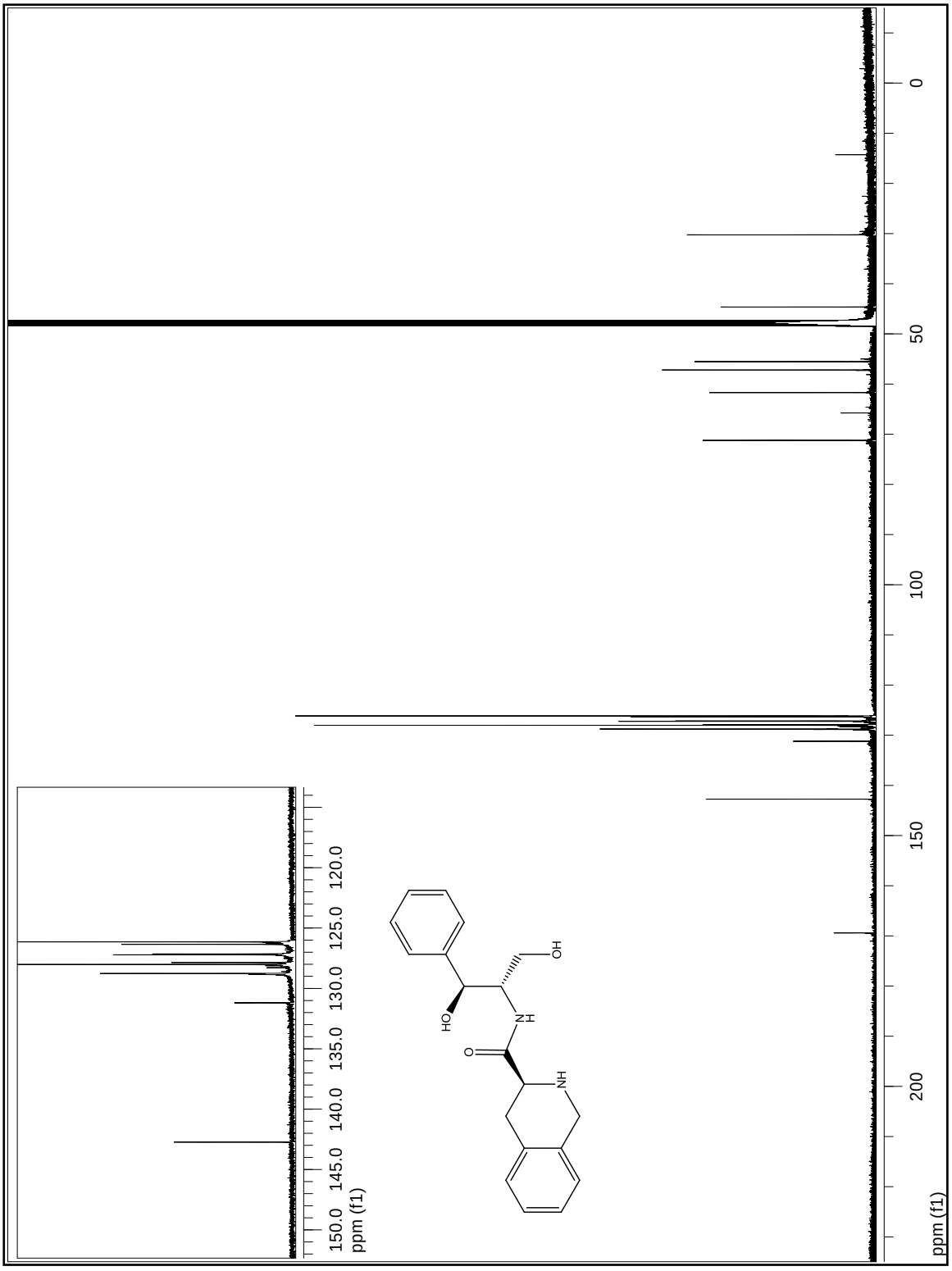
^{13}C NMR (CD_3OD, 125 MHz): δ= 30.2 (CH_2), 44.6 (N-CH_2), 55.5 (NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 57.1 (CH), 61.6 (CH_2OH), 71.2 (Ph-$\underline{CH}$-OH), 126.1 ($C_{aro}H$), 126.3 ($C_{aro}H$), 127.1 ($C_{aro}H$), 127.2 ($C_{aro}H$), 127.8 ($C_{aro}H$), 128.0 ($C_{aro}H$), 128.7 ($C_{aro}H$), 128.8 ($C_{aro}H$), 131.2 (C_{aro}), 142.7 (C_{aro}), 169.4 (C=O) ppm.



Şekil 5.45 **Bileşik 11**'in FTIR spektrumu (ATR)

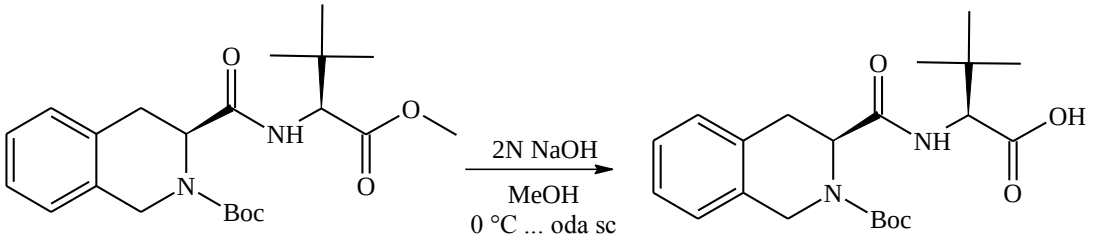


Şekil 5.46 **Bileşik 11**'in ^{1}H NMR spektrumu (CD_3OD)



Şekil 5.47 **Bileşik 11**'in ^{13}C NMR spektrumu (CD_3OD)

5.3.15 *(S)*-2-((*S*)-2-(*ter*-Butoksikarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksamido)-3,3-dimetilbutanoik Asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 12, $C_{21}H_{30}N_2O_5$)



Bileşik 2 **Bileşik 12**

Şekil 5.48 **Bileşik 12**'nin sentezi

Bileşik 12 genel yöntemde belirtildiği üzere, **Bileşik 2**'nin (1.0 mmol) hidrolizi sonucu saf olarak elde edildi.

Renksiz yağ, % 93, $[\alpha]^{20}_D$= -10.0 (c= 0.6, $CHCl_3$).

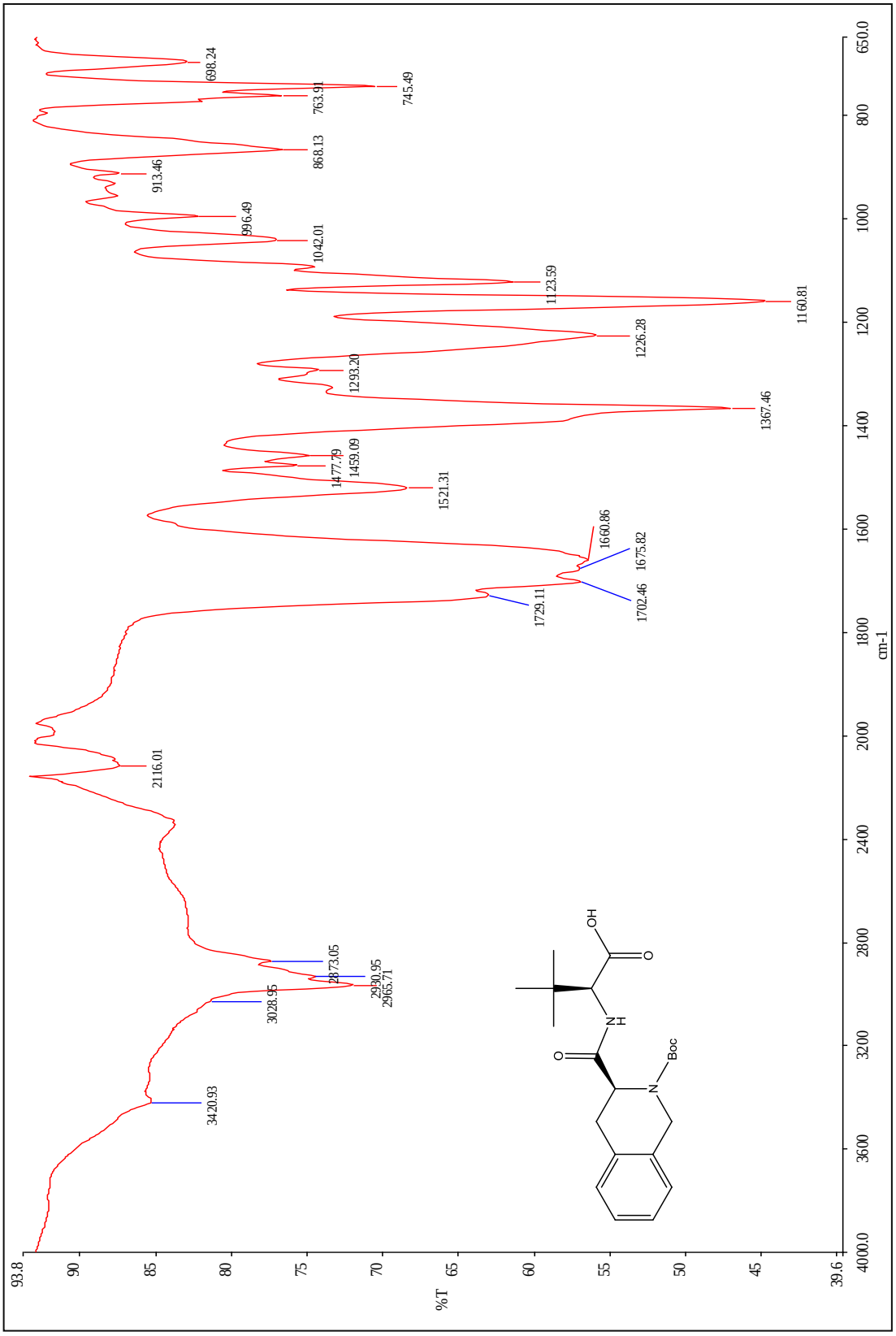
5.3.15.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3420 (OH gerilimi), 3028 (aromatik, =C-H gerilimi), 2965, 2930 ve 2873 (alifatik, C-H gerilimleri), 1729, 1702 ve 1665 (C=O gerilimleri), 1477, 1459 ve 1367 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1226 (C-O gerilimi), 1160 (C-N salınımı) cm^{-1}.

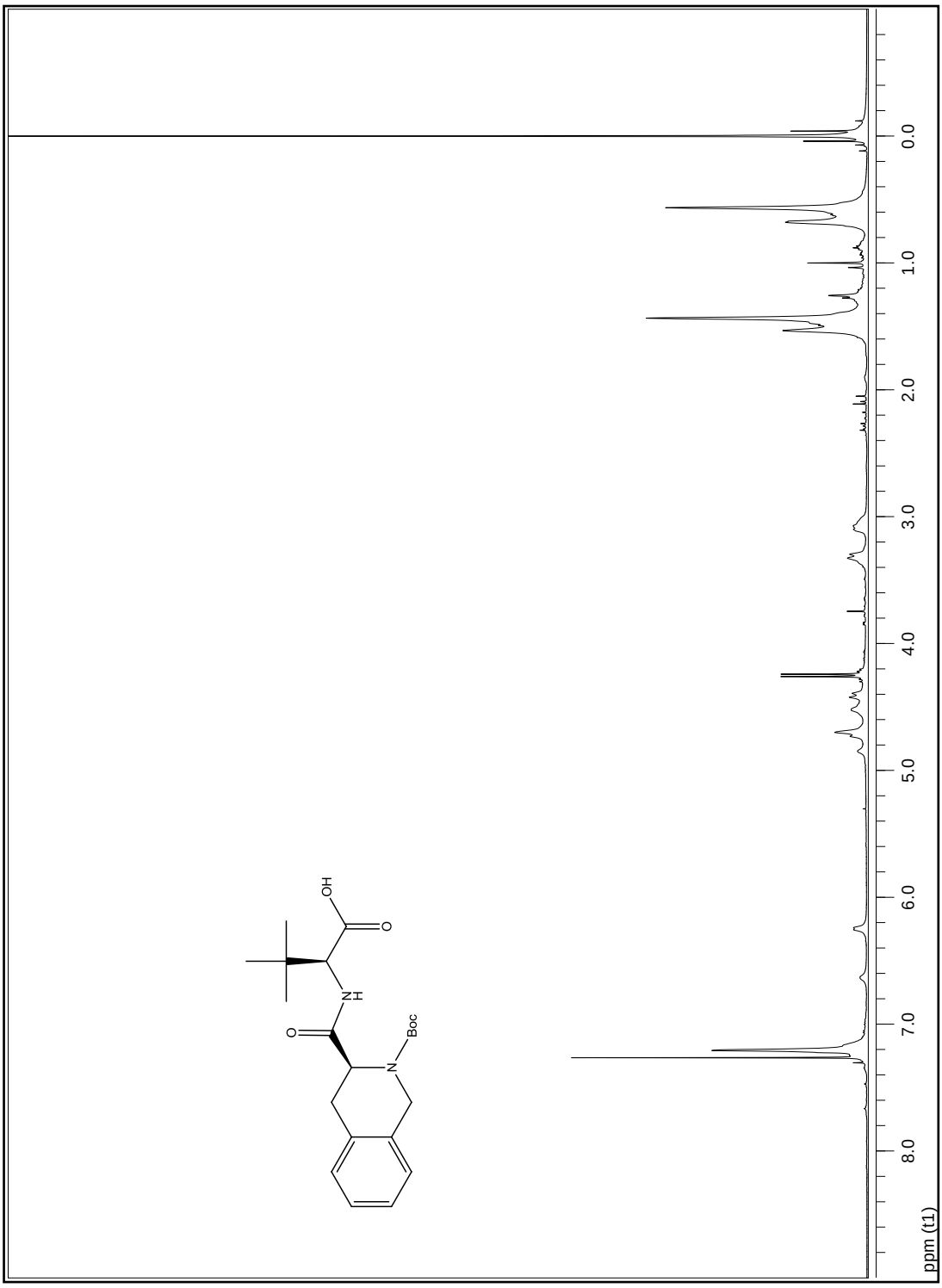
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 0.57 ve 0.67 (s, 9H, $C(CH_3)_3$, rotamer), 1.43 ve 1.53 (s, 9H, $C(CH_3)_3$, rotamer), 3.07-3.10 (m, 1H, CH_2), 3.29-3.32 (m, 1H, CH_2), 4.25 (d, 1H, *J*= 9.5 Hz, NH-$\underline{CH}$-CO_2H), 4.51-4.53 (m, 1H, N-CH_2), 4.70-4.84 (m, 2H, N-CH_2 ve CH), 6.25 ve 6.63 (bs, 1H, NH, rotamer), 7.20 (bs, 4H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ= 24.9 ($C(\underline{CH_3})_3$), 27.2 ($C(\underline{CH_3})_3$), 31.2 (CH_2), 33.3 $\underline{C}(CH_3)_3$), 43.8 (N-CH_2), 55.8 (CH), 58.6 (NH-$\underline{CH}$-CO_2H), 80.6 ($O\underline{C}(CH_3)_3$), 125.2 ($C_{aro}H$), 126.1 ($C_{aro}H$), 126.8 ($C_{aro}H$), 127.0 ($C_{aro}H$), 132.7 (C_{aro}), 154.2 (C_{aro}), 170.6 (C=O), 170.7 (C=O), 173.8 (C=O) ppm.

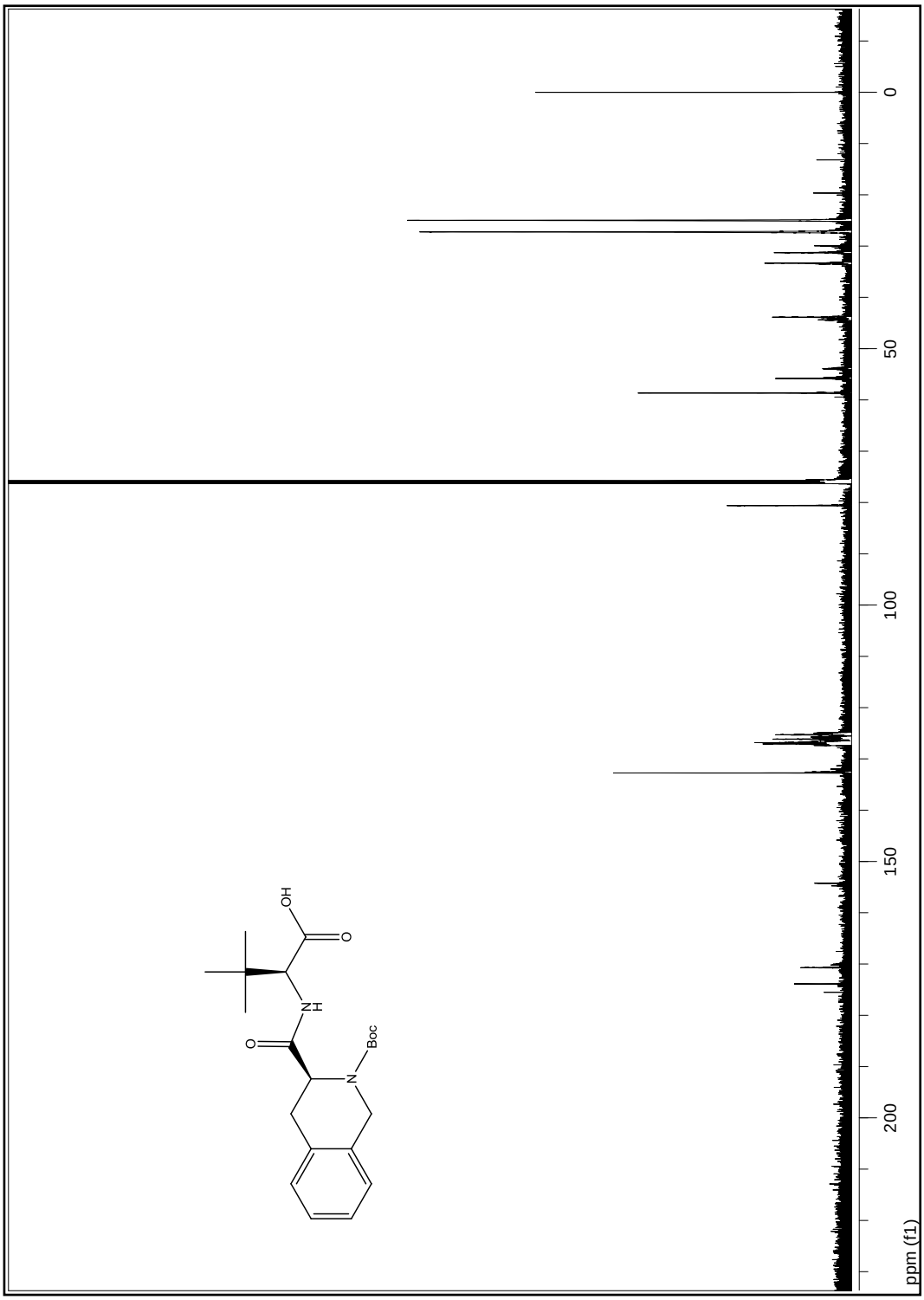
GC-MS: t_R= 32.8 dk; MS (EI, 70 eV) *m/z*= 391 [M^++1], 272 [M^++1-$C_5H_{11}O_3$], 216 [M^++1-$C_9H_{20}O_3$], 158 [$C_7H_{12}NO_3$], 130 [$C_6H_{12}NO_2$], 115 [$C_6H_{11}O_2$].



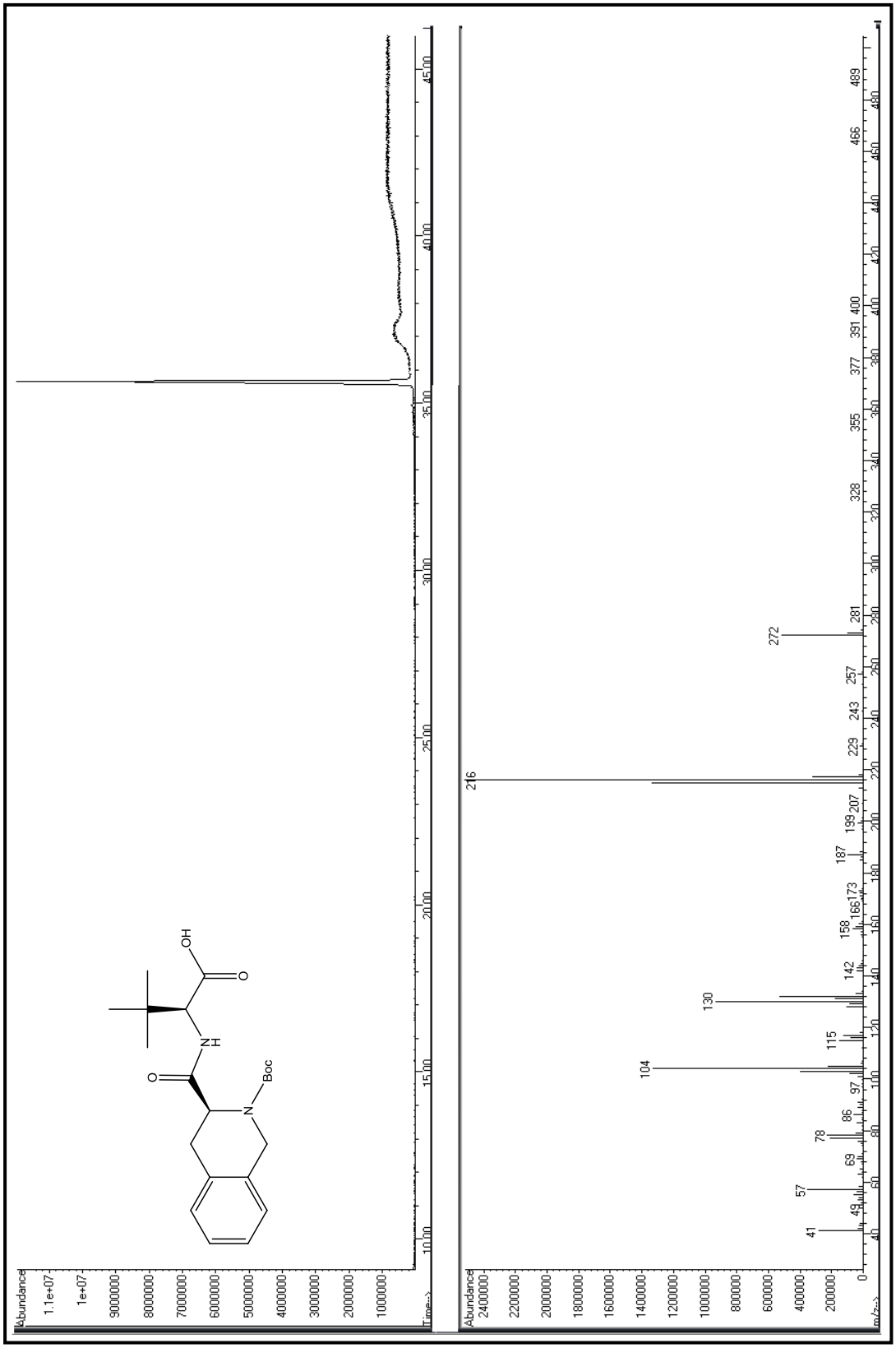
Şekil 5.49 **Bileşik 12**'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.50 **Bileşik 12**'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

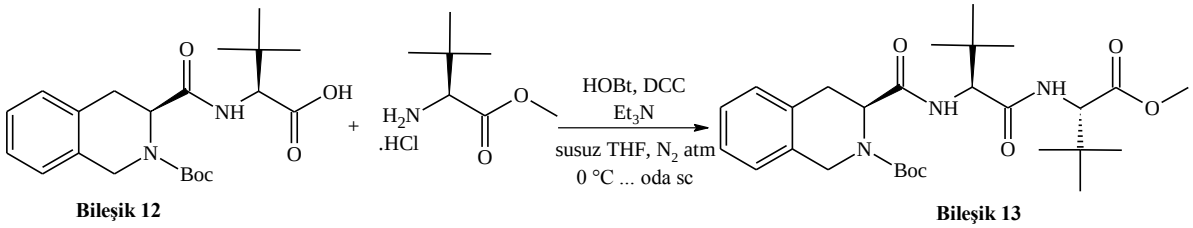


Şekil 5.51 **Bileşik 12**'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.52 **Bileşik 12**'nin GC-MS spektrumu

5.3.16 (S)-*ter*-Butil 3-((*S*)-1-((*S*)-1-metoksi-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilamino)-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilkarbamoil)-3,4-dihidroizokinolin-2-(1*H*)karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 13, $C_{28}H_{43}N_3O_6$)



Bileşik 12 **Bileşik 13**

Şekil 5.53 **Bileşik 13**'ün sentezi

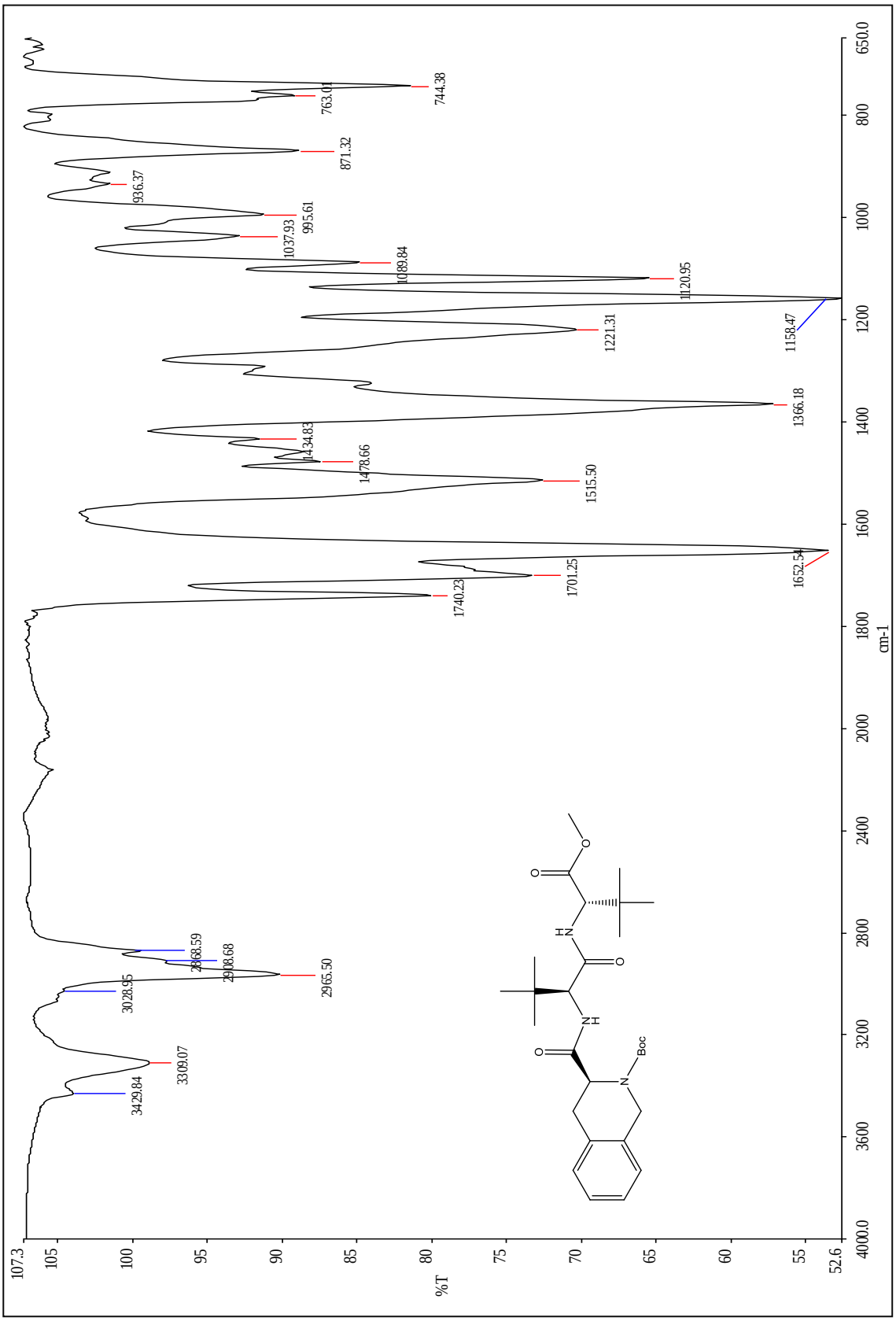
Genel yöntem çerçevesinde, **Bileşik 12** (1.0 mmol) ve *L-ter*-lösin metil ester hidroklorür'ün (1.1 mmol) reaksiyonu ile elde edilen ham ürüne, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan: 1/2) uygulanarak **Bileşik 13** saf olarak izole edildi.

Beyaz katı, % 61, e.n= 155-157 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -24.8 (c= 1.0, $CHCl_3$).

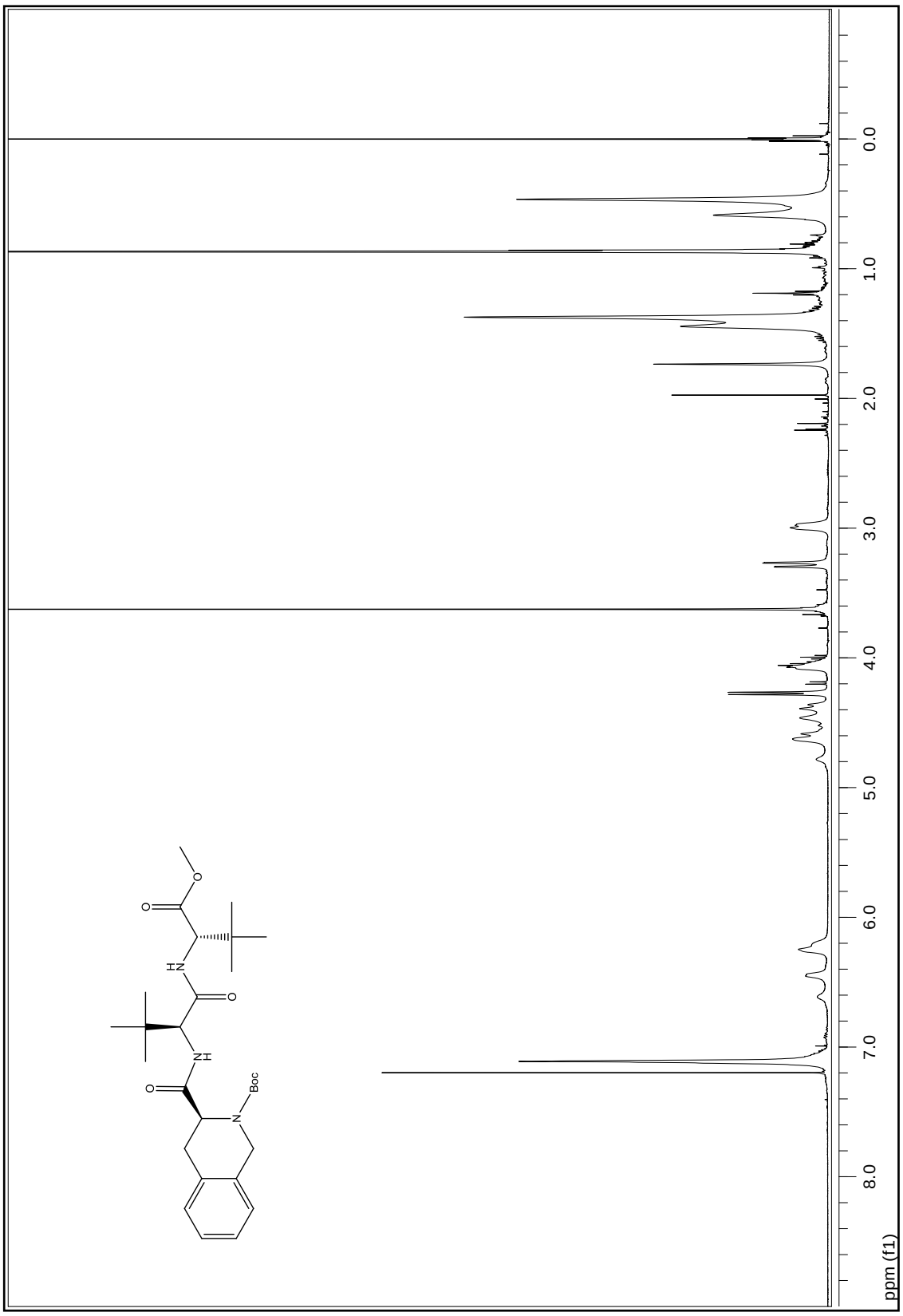
5.3.16.1 Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3309 (NH gerilimi), 3028 (aromatik, =C-H gerilimi), 2965, 2908 ve 2868 (alifatik, C-H gerilimleri), 1740, 1701 ve 1652 (C=O gerilimleri), 1478, 1434 ve 1366 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1221 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 0.46 ve 0.58 (s, 9H, $C(CH_3)_3$, rotamer), 0.86 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.37 ve 1.44 (s, 9H, $C(CH_3)_3$, rotamer), 2.97-3.00 (m, 1H, CH_2), 3.28 (bd, 1H, *J*= 15.0 Hz, CH_2), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 4.02-4.08 (m, 1H, N-CH_2), 4.27 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, CH), 4.35-4.62 (m, 3H, N-CH_2, NH-CH-$C(CH_3)_3$ ve NH-CH-CO_2CH_3), 6.20-6.24 (m, 1H, NH), 6.43 ve 6.61 (bs, 1H, NH, rotamer), 7.11 (bs, 4H, aromatik) ppm.

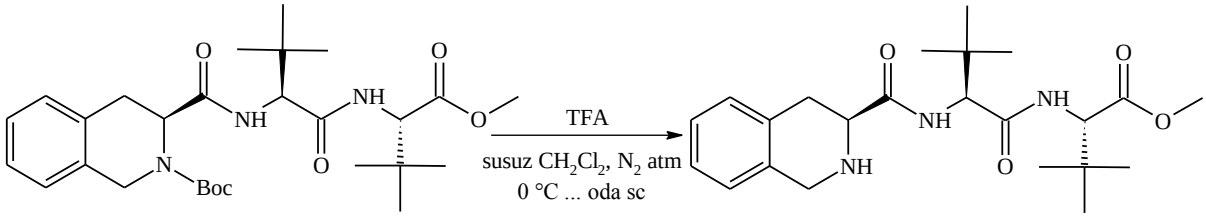


Şekil 5.54 **Bileşik 13**'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.55 **Bileşik 13**'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.3.17 (*(S)*-Metil 2-(*(S)*-3,3,-dimetil-2-(*(S)*-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksamido)butanamido)-3,3-dimetilbutanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 14, $C_{23}H_{35}N_3O_4$)



Bileşik 13 **Bileşik 14**

Şekil 5.56 **Bileşik 14**'ün sentezi

Genel yöntemde belirtildiği üzere, **Bileşik 13**'ün (1.0 mmol) susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA (27.0 mmol) ile reaksiyonu sonucunda **Bileşik 14** saf olarak elde edildi.

Beyaz katı, % 82, e.n= 76-78^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -20.3 (c= 2.3, $CHCl_3$).

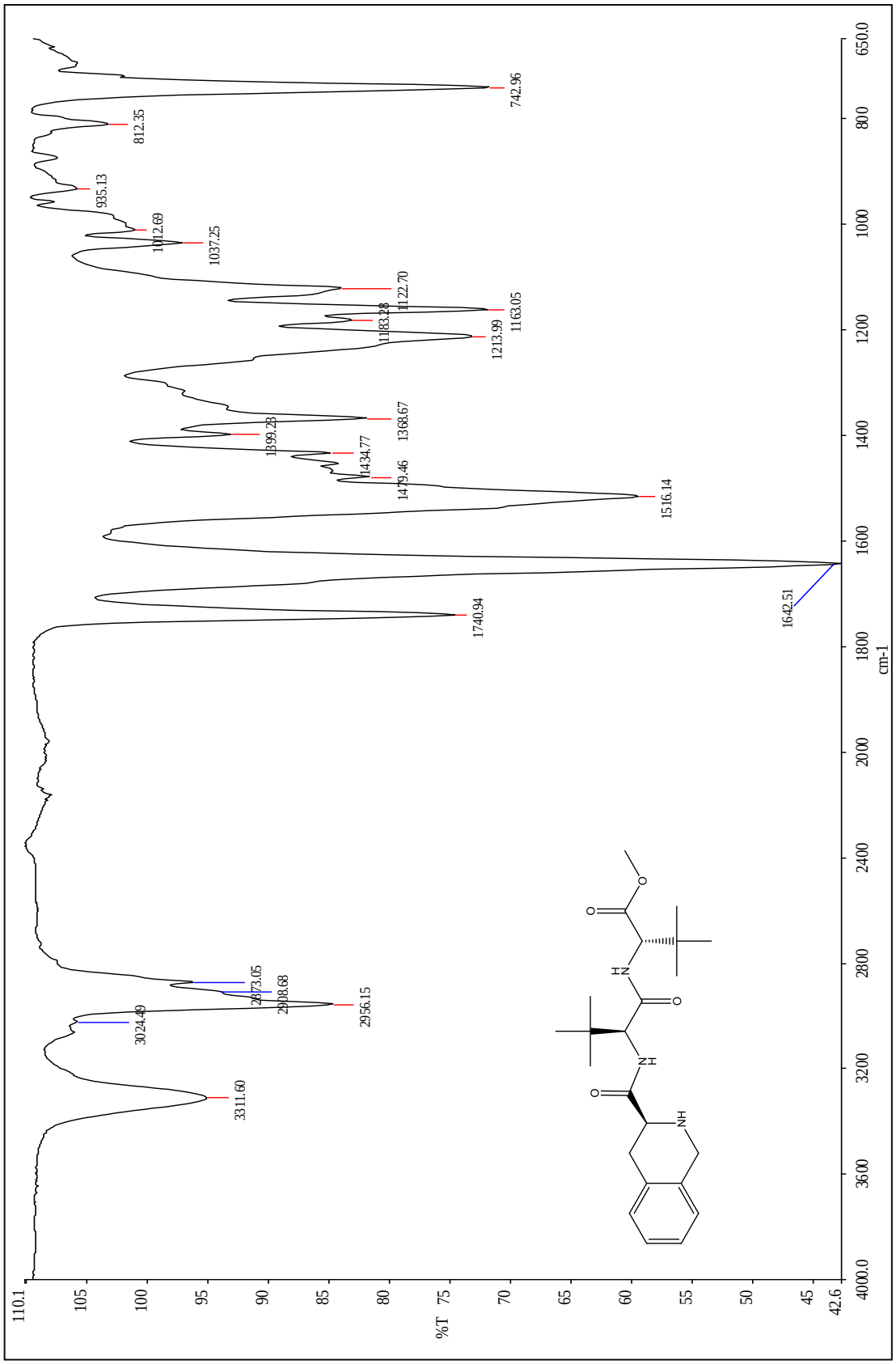
5.3.17.1 Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3311 (NH gerilimi), 3024 (aromatik, =C-H gerilimi), 2956, 2908 ve 2873 (alifatik, C-H gerilimleri), 1740 ve 1642 (C=O gerilimleri), 1479, 1434, 1438, 1399 ve 1368 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1213 (C-O gerilimi), 1163 (C-N salınımı) cm^{-1}.

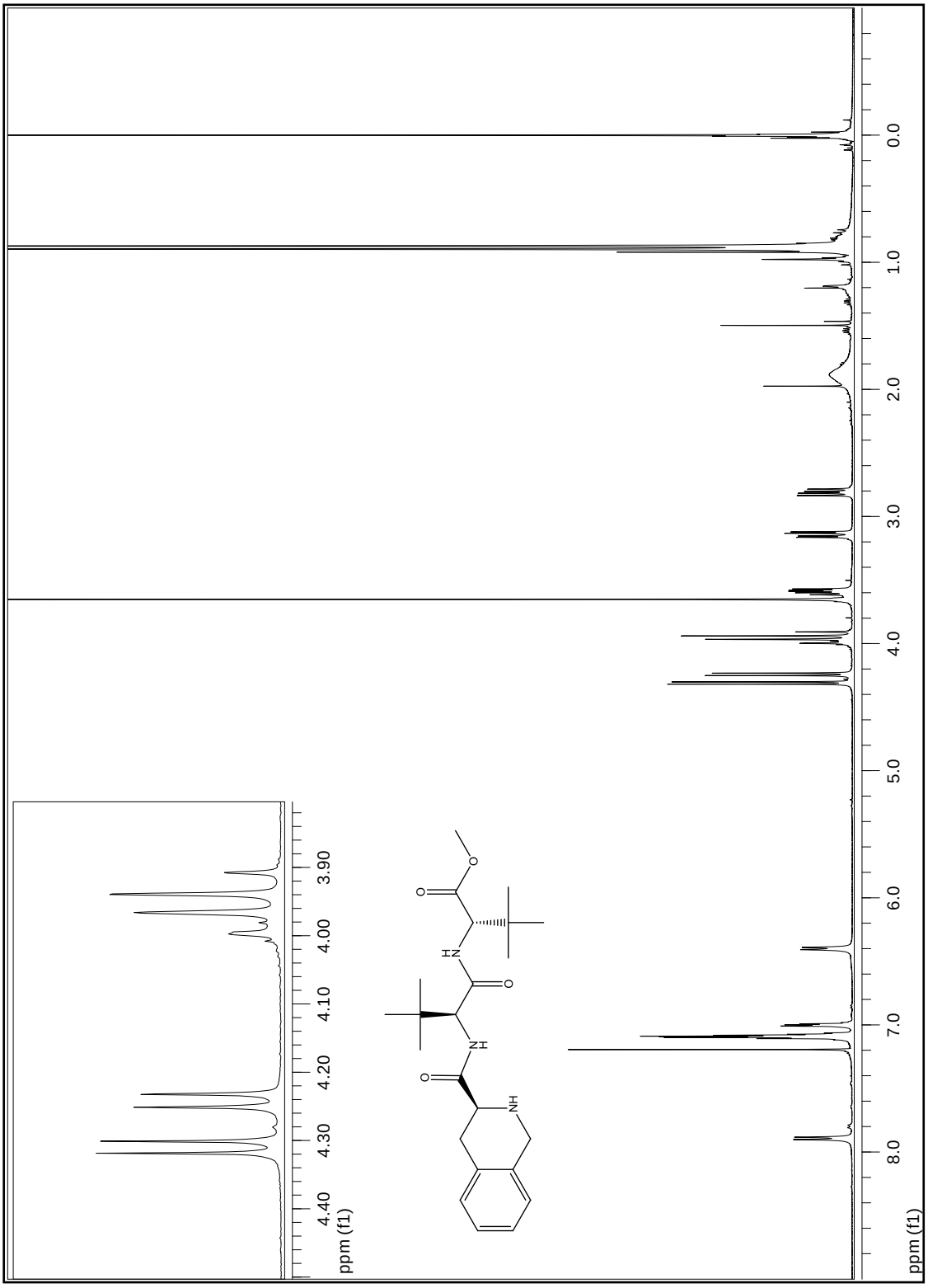
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 0.87 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.89 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.88 (bs, 1H, NH), 2.78-2.83 (m, 1H, CH_2), 3.14 (dd, 1H, *J*= 16.2, 6.0 Hz, CH_2), 3.57-3.61 (m, 1H, N-CH_2), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.90-3.99 (m, 2H, N-CH_2 ve CH), 4.24 (d, 1H, *J*= 9.5 Hz, NH-<u>CH</u>-$C(CH_3)_3$), 4.30 (d, 1H, *J*= 9.5 Hz, NH-<u>CH</u>-CO_2CH_3), 6.39 (bd, 1H, *J*= 8.5 Hz, NH), 6.98-7.01 (m, 1H, aromatik), 7.06-7.10 (m, 3H, aromatik), 7.89 (bd, 1H, *J*= 9.5 Hz, NH) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ= 25.4 (CH_3), 25.5 (CH_3), 30.2 (CH_2), 33.4 (<u>C</u>$(CH_3)_3$), 33.6 (<u>C</u>$(CH_3)_3$), 45.7 (N-CH_2), 50.7 (OCH_3), 55.0 (CH), 59.2 (NH-<u>CH</u>-CO_2CH_3), 59.3 (NH-<u>CH</u>-CO_2CH_3), 124.6 ($C_{aro}H$), 125.3 ($C_{aro}H$), 125.7 ($C_{aro}H$), 127.8 ($C_{aro}H$), 133.1 (C_{aro}), 134.7 (C_{aro}), 169.4 (C=O), 170.6 (C=O), 172.0 (C=O) ppm.

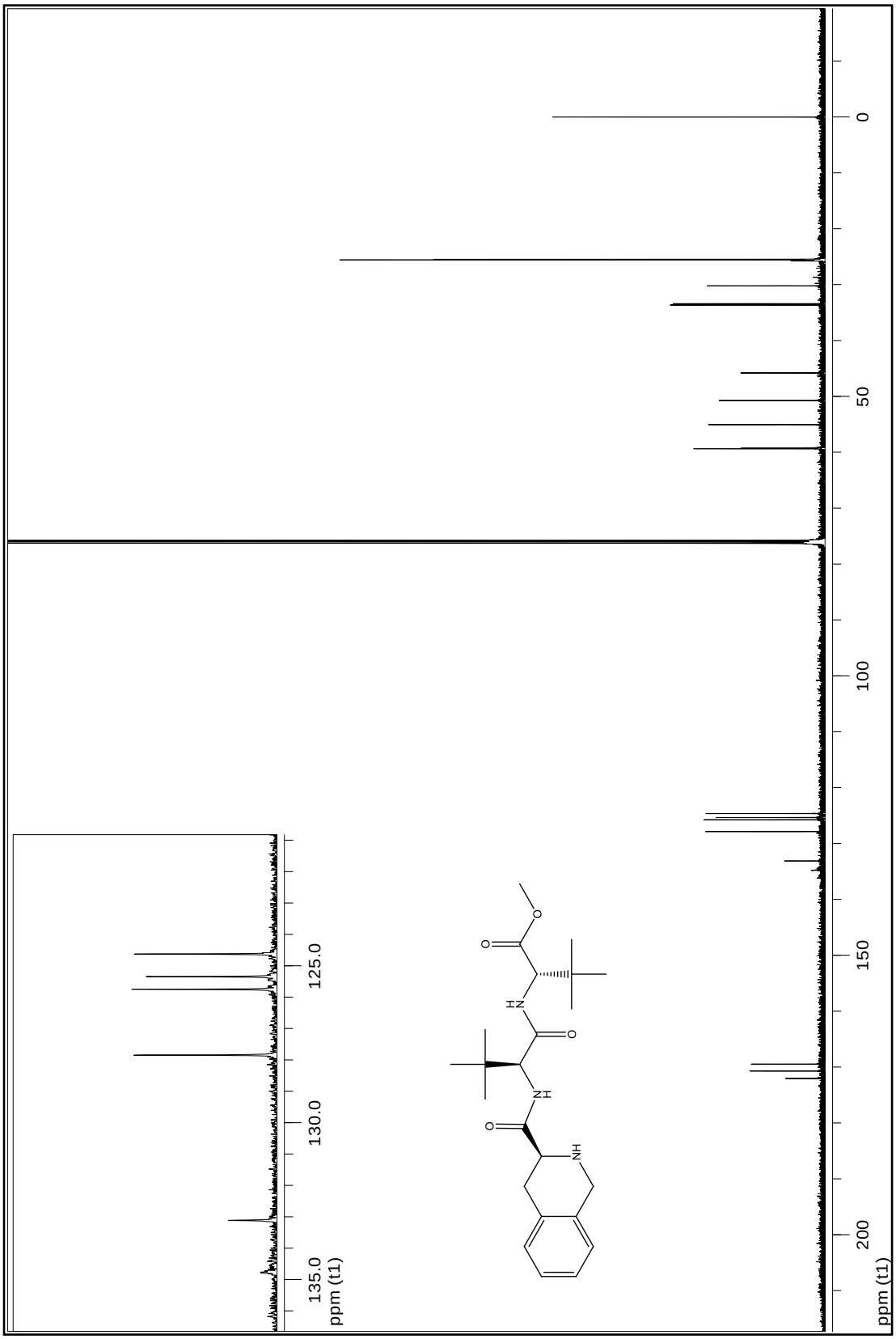
ESI$^{(-)}$-MS: *m/z*= 418.3 (M^++1).



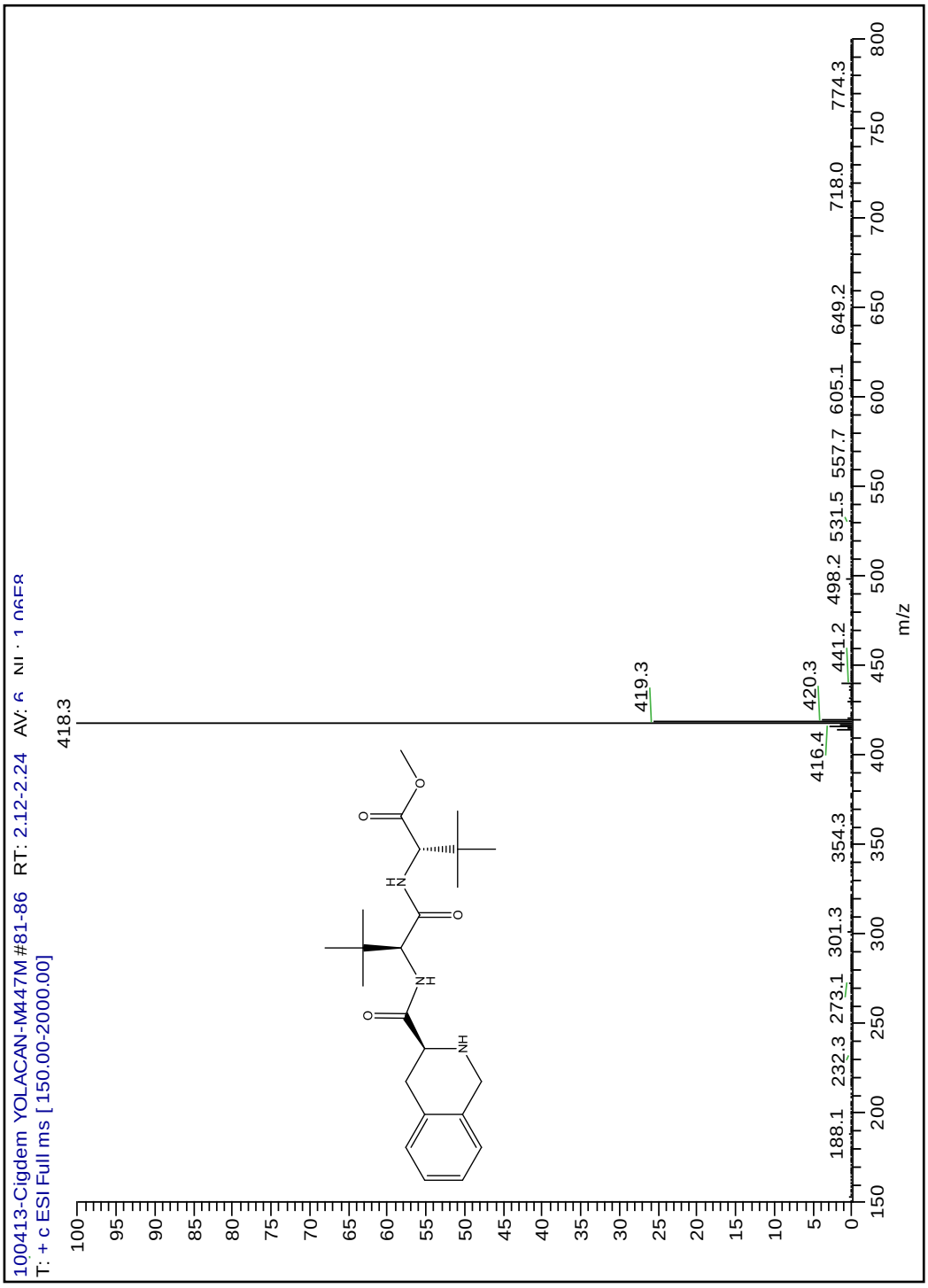
Şekil 5.57 **Bileşik 14**'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.58 **Bileşik 14**'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

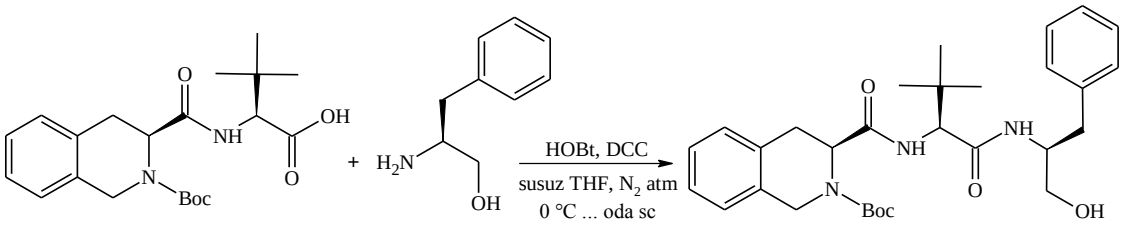


Şekil 5.59 **Bileşik 14**'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.60 **Bileşik 14**'ün LC-MS spektrumu

5.3.18 *(S)*-*ter*-Butil 3-(*(S)*-1-(*(S)*-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-ilamino)-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilkarbamoil)-3,4-dihidroizokinolin-2(1*H*)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 15, $C_{30}H_{41}N_3O_5$)



Bileşik 12 **Bileşik 15**

Şekil 5.61 **Bileşik 15**'in sentezi

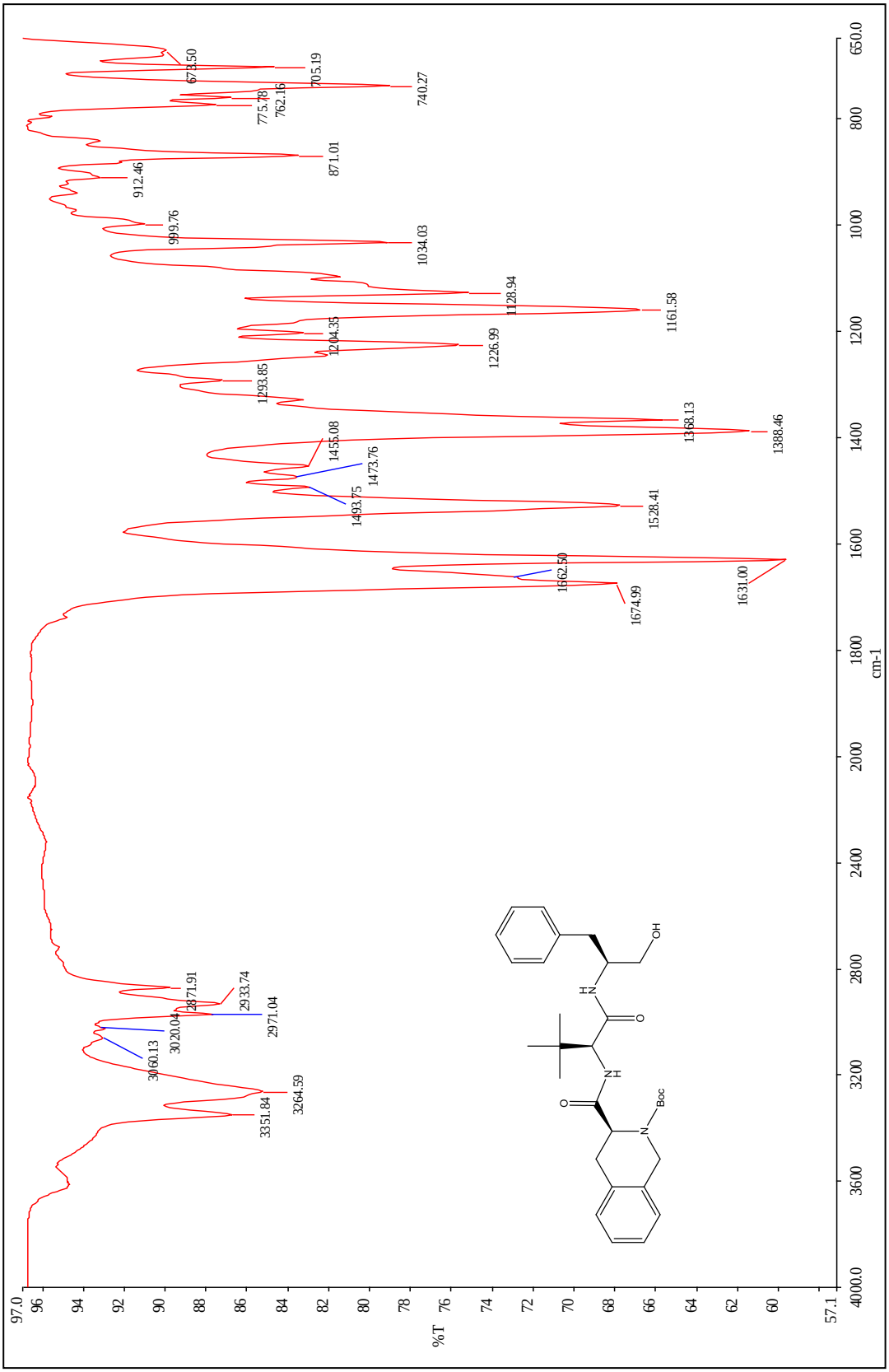
Genel yöntem uyarınca, **Bileşik 12** (1.0 mmol) ile *(S)*-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol'ün (1.1 mmol) reaksiyonundan elde edilen ham ürüne, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan: 2/1) uygulanarak **Bileşik 15** saf olarak izole edildi.

Beyaz katı, % 66, e.n= 118-119 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -20.0 (c= 1.0, $CHCl_3$).

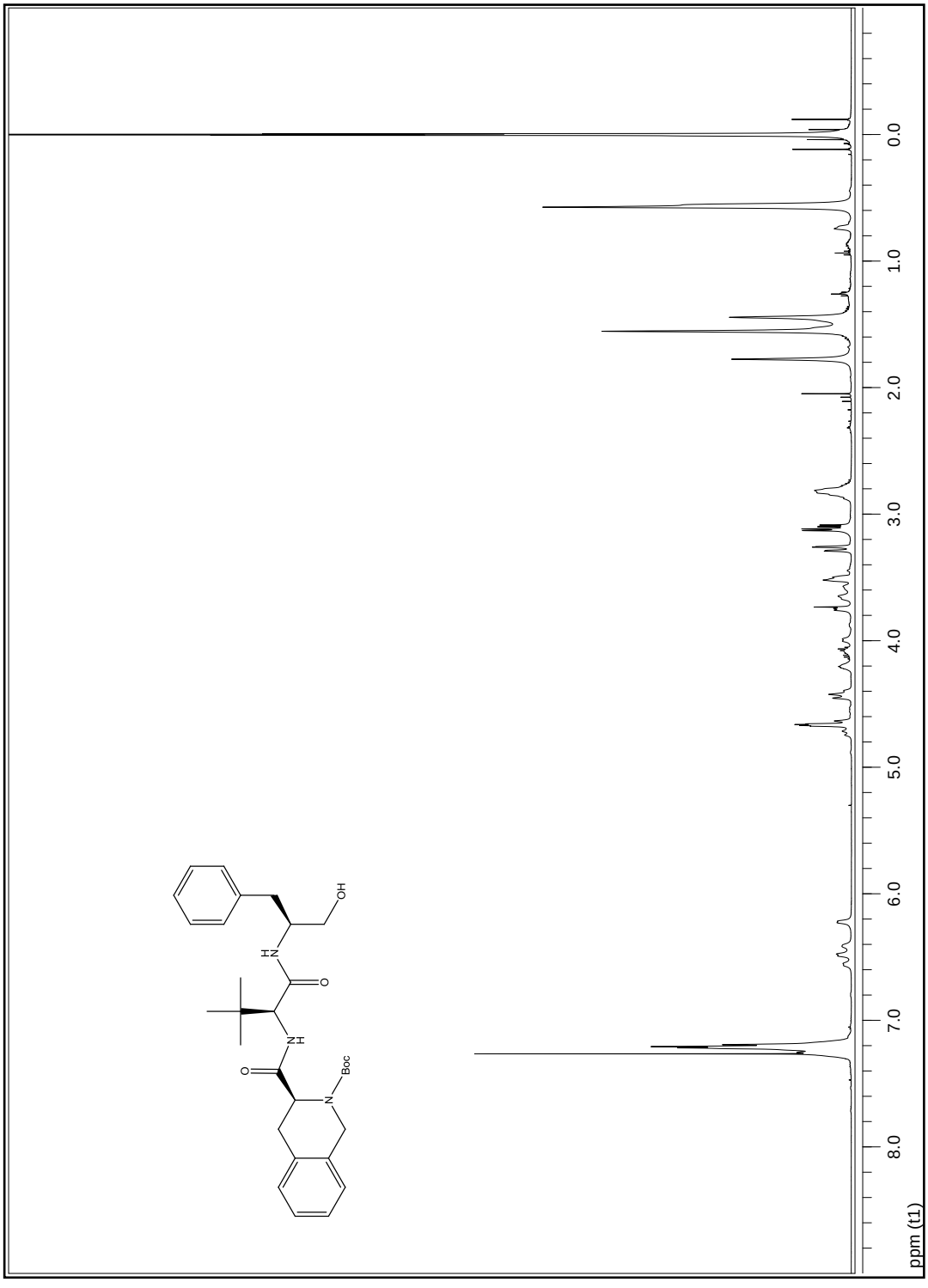
5.3.18.1 Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3351 (OH gerilimi), 3264 (NH gerilimi), 3060 ve 3020 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2971, 2933 ve 2871 (alifatik, C-H gerilimleri), 1674, 1662 ve 1631 (C=O gerilimleri), 1473, 1455 ve 1388 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1226 (C-O gerilimi), 1161 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 0.57 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.44 ve 1.55 (s, 9H, $C(CH_3)_3$, rotamer), 2.77-2.83 (m, 2H, $PhCH_2$), 3.10 (dd, 1H, *J*= 15.0, 6.5 Hz, CH_2), 3.27 (bs, 1H, CH_2), 3.49-3.66 (m, 2H, CH_2OH), 3.73-3.76 (m, 1H, NH-CH-CH_2OH), 3.99-4.22 (bs, 1H, NH-CH-$C(CH_3)_3$, rotamer), 4.39-4.45 (m, 1H, N-CH_2), 4.63-4.74 (m, 2H, N-CH_2 ve CH), 6.22 ve 6.41 (bs, 1H, NH, rotamer), 6.48 ve 6.56 (bs, 1H, NH, rotamer), 7.19-7.25 (m, 9H, aromatik) ppm.

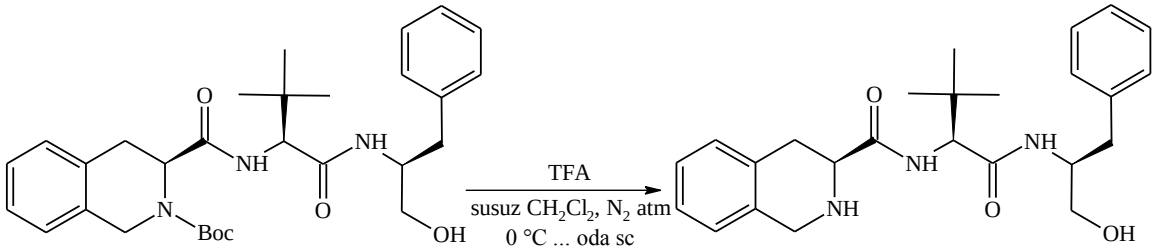


Şekil 5.62 **Bileşik 15**'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.63 **Bileşik 15**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.3.19 *(S)*-*N*-((*S*)-1-((*S*)-1-Hidroksi-3-fenilpropan-2-ilamino)-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksamit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 16, $C_{25}H_{33}N_3O_3$)



Bileşik 14 **Bileşik 16**

Şekil 5.64 **Bileşik 16**'nın sentezi

Genel yöntemde belirtildiği üzere, **Bileşik 14**'ün (1.0 mmol) susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA (27.0 mmol) ile reaksiyonu sonucunda **Bileşik 16** saf olarak elde edildi.

Beyaz katı, % 77, e.n= 186-188 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -43.4 (c= 0.7, MeOH).

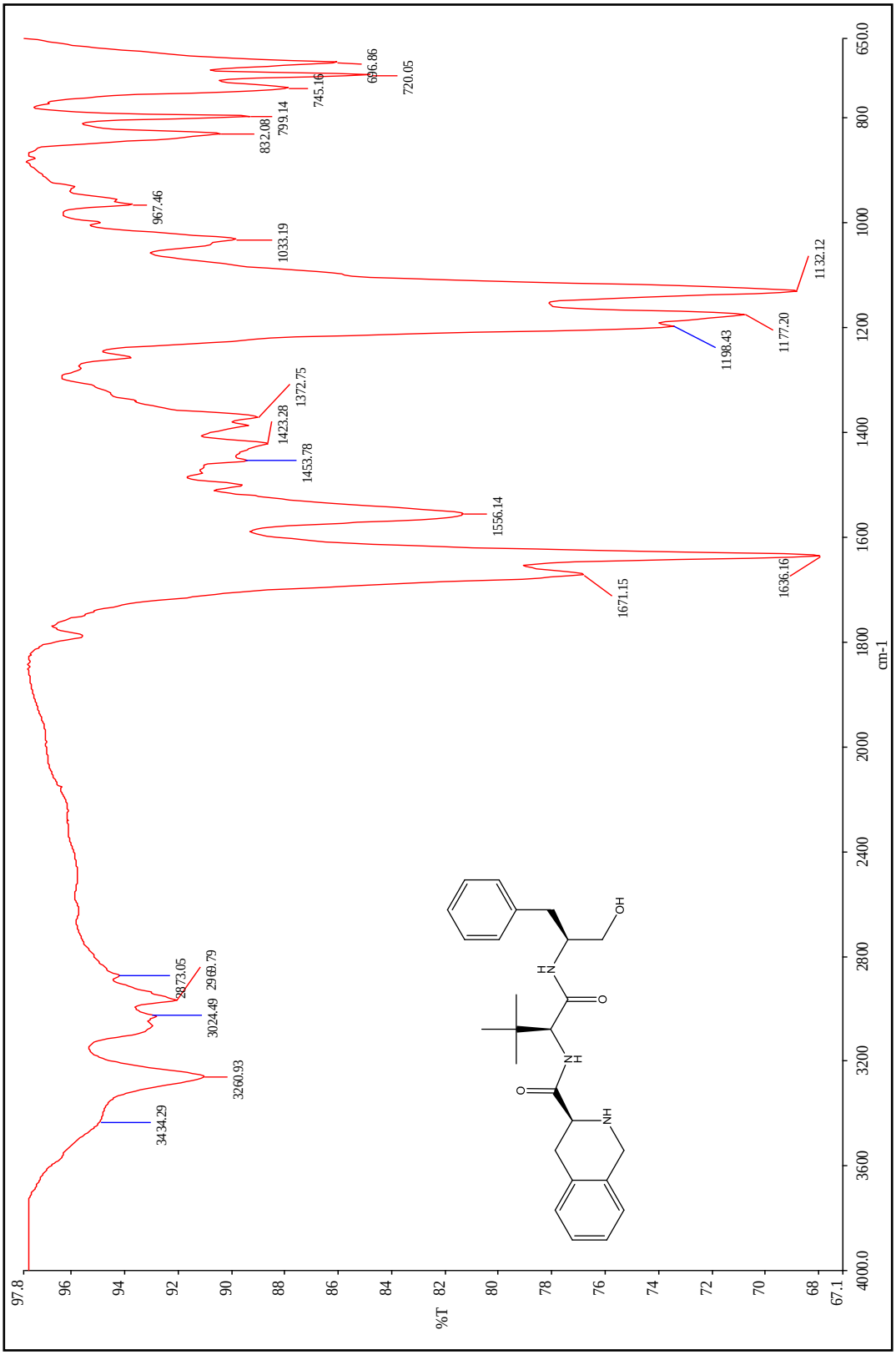
5.3.19.1 Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3434 (OH gerilimi), 3260 (NH gerilimi), 3024 (aromatik, =C-H gerilimi), 2969 ve 2873 (alifatik, C-H gerilimleri), 1671 ve 1636 (C=O gerilimleri), 1453, 1423 ve 1372 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1198 (C-O gerilimi), 1132 (C-N salınımı) cm^{-1}.

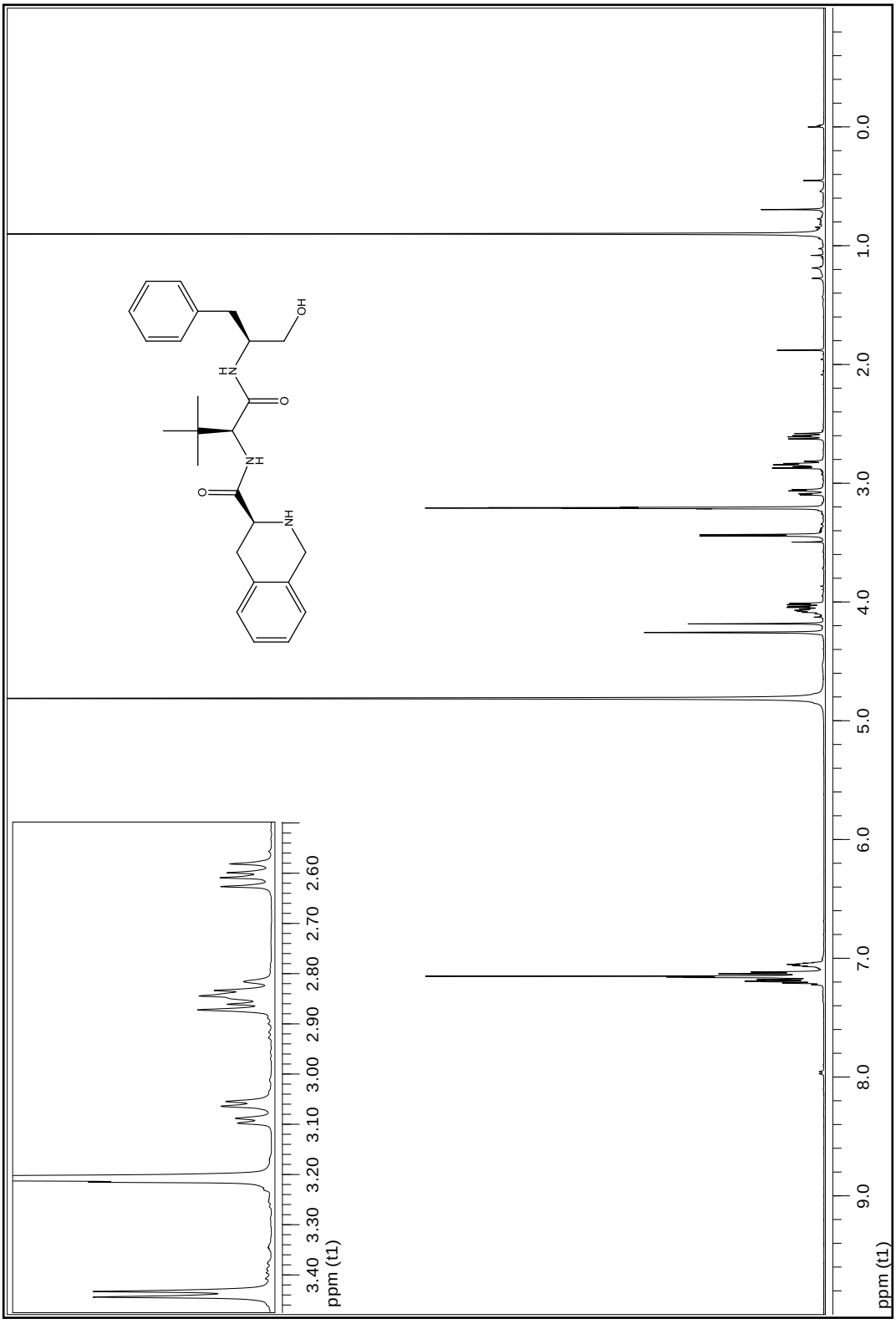
^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz): δ= 0.90 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.58-2.62 (m, 1H, $PhCH_2$), 2.81-2.87 (m, 2H, $PhCH_2$ ve CH_2), 3.07 (dd, 1H, *J*= 16.5, 4.5 Hz, CH_2), 3.43 (bd, 2H, *J*= 5.5 Hz, $\underline{CH_2}OH$), 4.02 (dd, 1H, *J*= 12.2, 5.0 Hz, NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 4.05-4.09 (m, 1H, N-CH_2), 4.18 (bs, 1H, NH-$\underline{CH}$-$C(CH_3)_3$), 4.25 (bs, 2H, N-CH_2 ve CH), 7.03-7.08 (m, 1H, NH), 7.11-7.22 (m, 9H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR (CD_3OD, 125 MHz): δ= 27.1 (CH_3), 31.2 (CH_2), 35.2 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 37.9 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 45.5 (N-CH_2), 54.0 (NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 56.4 (CH), 62.6 (NH-$\underline{CH}$-$C(CH_3)_3$), 64.4 (CH_2OH), 127.2 ($C_{aro}H$), 127.6 ($C_{aro}H$), 128.5 ($C_{aro}H$), 129.3 ($C_{aro}H$), 129.4 ($C_{aro}H$), 129.9 ($C_{aro}H$), 130.4 (C_{aro}), 132.0 (C_{aro}), 139.9 (C_{aro}), 169.5 (C=O), 171.6 (C=O) ppm.

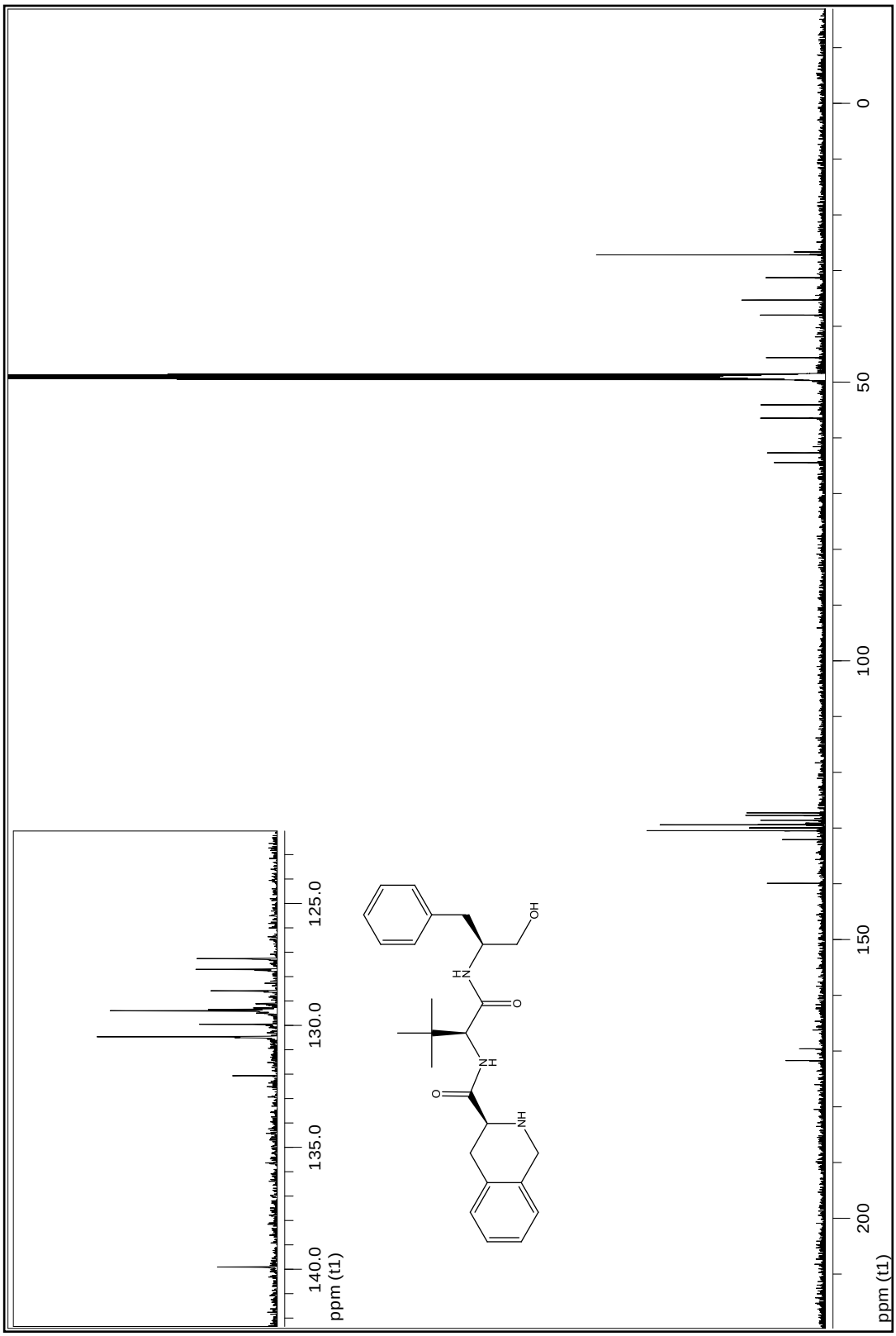
ESI$^{(-)}$-MS: *m/z*= 424.3 (M^++1).



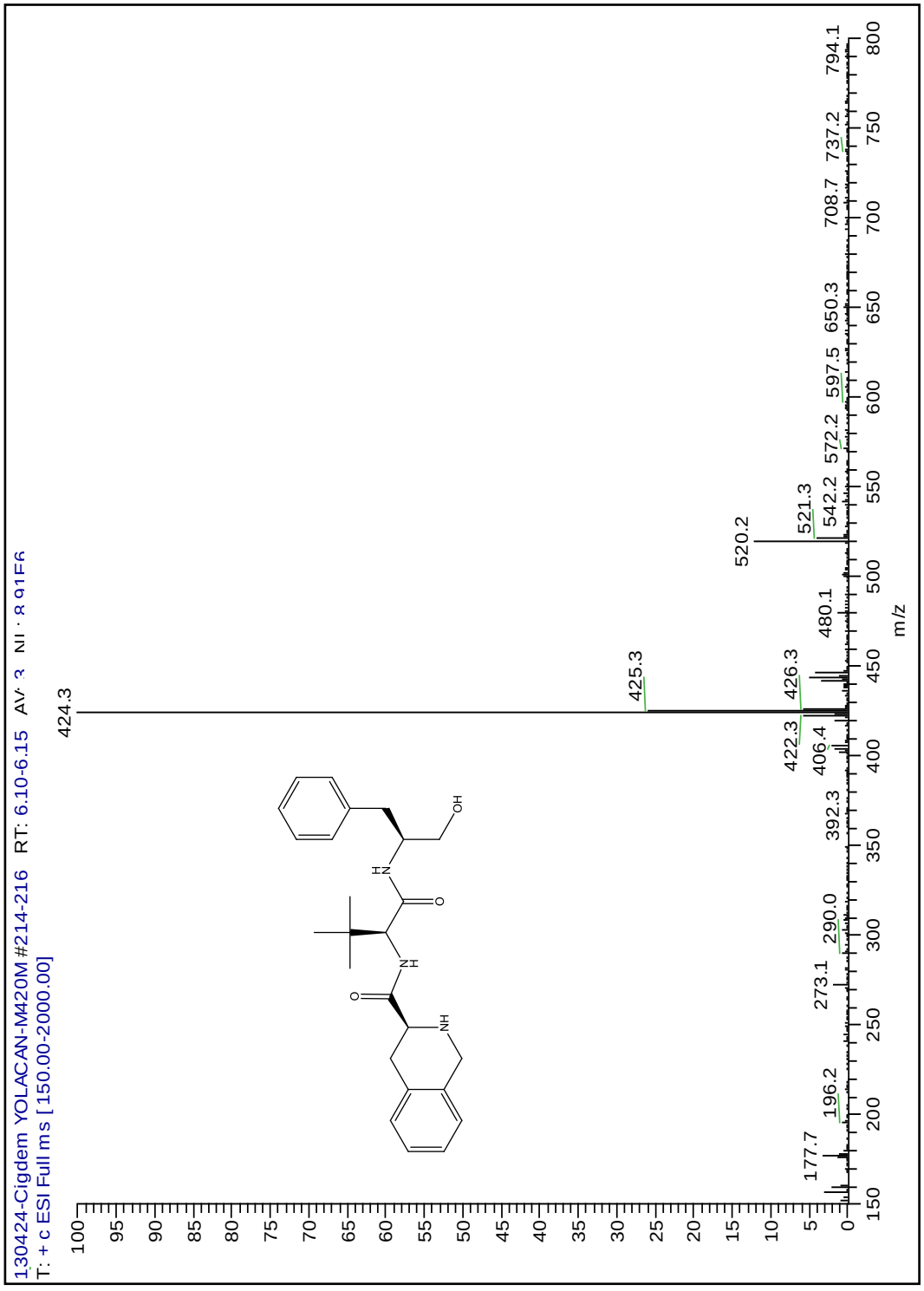
Şekil 5.65 **Bileşik 16**'nın FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.66 **Bileşik 16**'nın ^{1}H NMR spektrumu (CD_3OD)

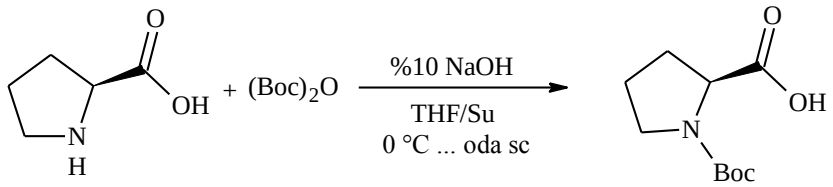


Şekil 5.67 **Bileşik 16**'nın ^{13}C NMR spektrumu (CD_3OD)



Şekil 5.68 **Bileşik 16**'nın LC-MS spektrumu

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



Bileşik 17

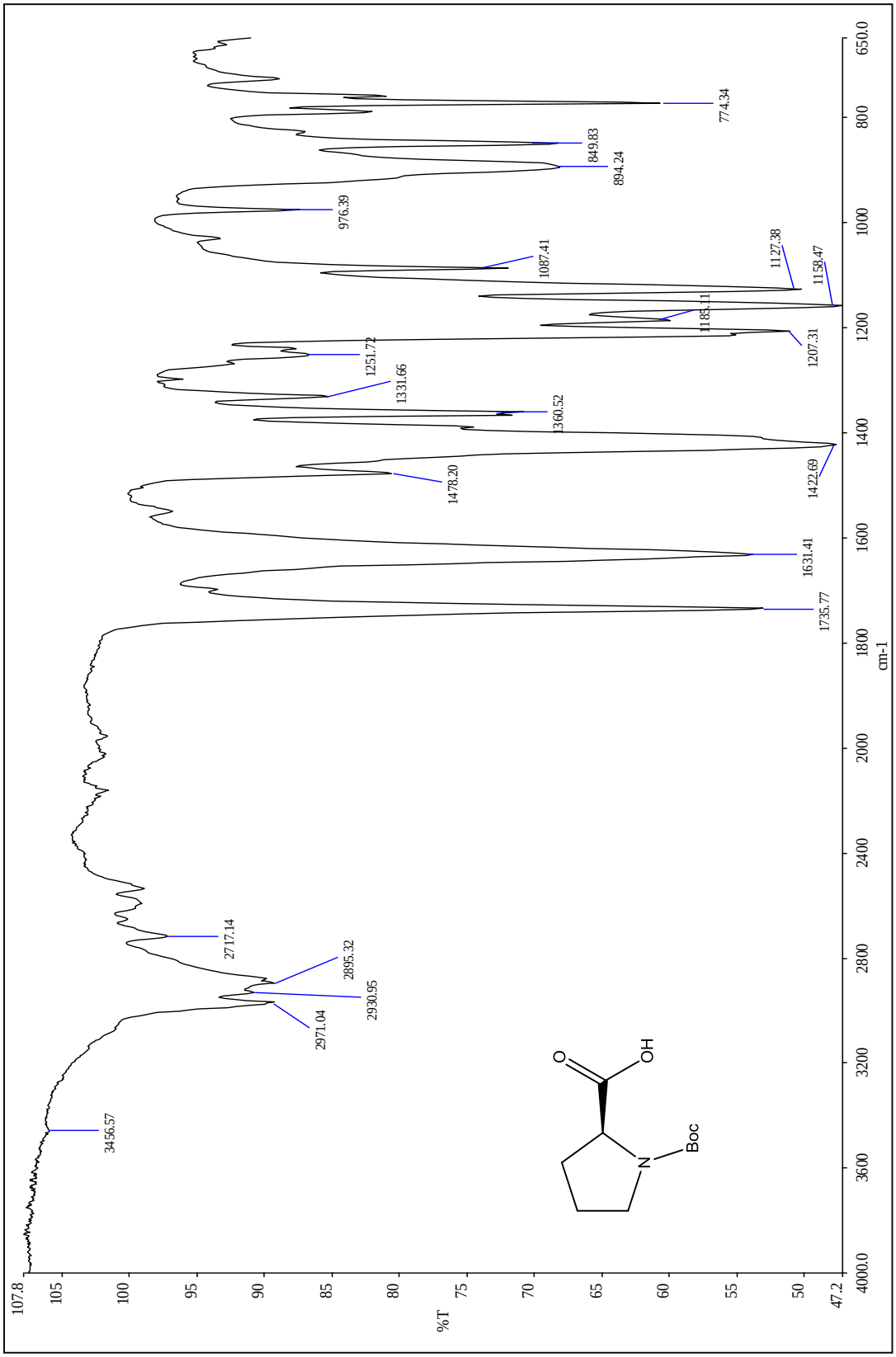
Şekil 5.69 **Bileşik 17**'nin sentezi

10 mL THF/H_2O (2/1) içerisindeki *(S)*-(-)-prolin (1.1 mmol) süspansiyonuna NaOH (% 10'luk, 0.2 mL) ve $(Boc)_2O$ (1.2 mmol) 0 ^oC'de eklendi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı TLC kontrolü ile belirlendi (etil asetat/n-hekzan: 4/1). Karışımın çözücüsü uzaklaştırıldı. Doymuş $KHSO_4$ çözeltisi ile pH 2'ye ayarlanan ham ürüne etilasetat eklendi. Organik faz su ve brine ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve çözücü uzaklaştırılarak n-hekzandan kristallendirildi [85].

Beyaz katı, % 89, e.n= 135 ^oC, (beyaz katı, % 87, e.n= 135-135.5 ^oC, [86]).

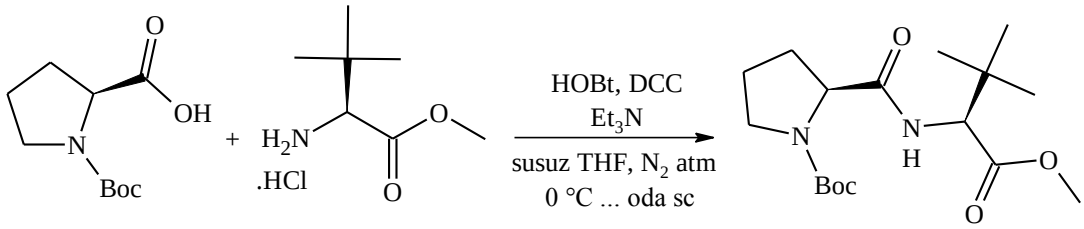
5.3.20.1 Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri

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



Şekil 5.70 **Bileşik 17**'nin FTIR spektrumu (ATR)

5.3.21 *(S)-ter*-Butil 2-(*(S)*-1-metoksi-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilkarbamoil) pirolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 18, $C_{17}H_{30}N_2O_5$)



Bileşik 17 **Bileşik 18**

Şekil 5.71 **Bileşik 18**'in sentezi

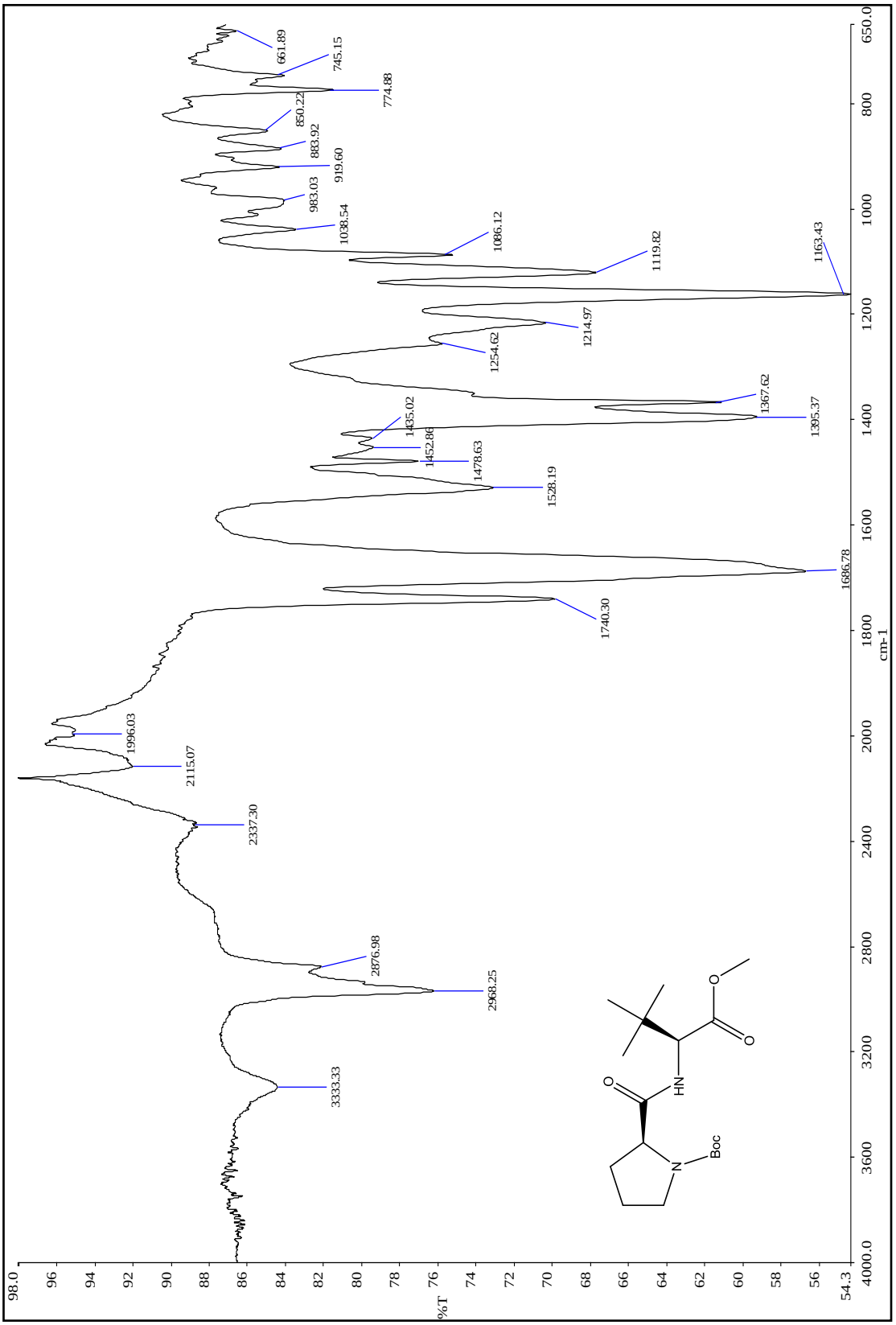
Genel yönteme göre, **Bileşik 17** (1.0 mmol) ile *L-ter*-lösin metil ester hidroklorür'ün (1.1 mmol) reaksiyonu sonucunda elde edilen ham ürüne, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan: 1/1) uygulanarak **Bileşik 18** saf olarak izole edildi.

Sarı yağ, % 70, $[\alpha]^{20}_D$= -71.0 (c= 1.52, $CHCl_3$).

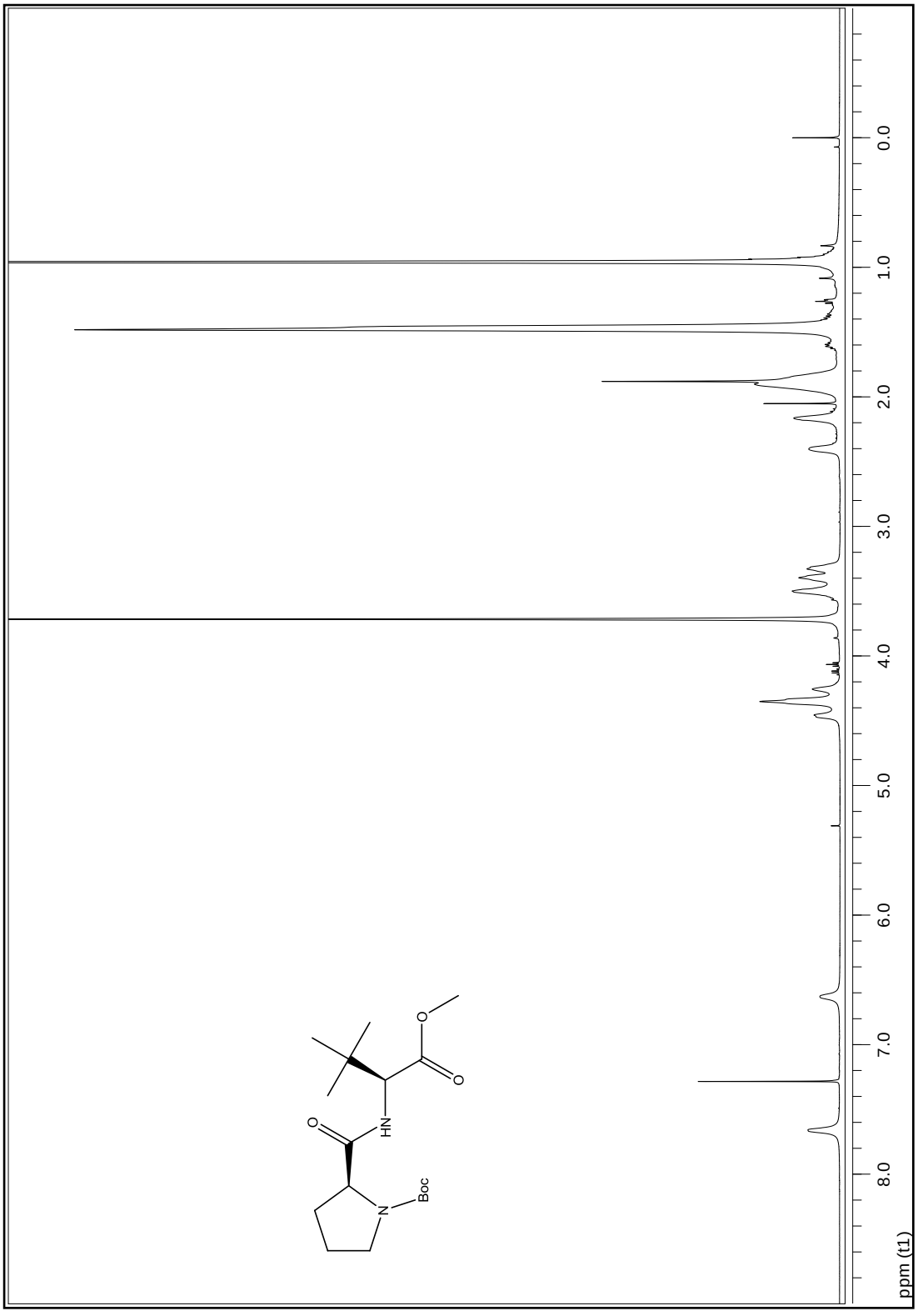
5.3.21.1 Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri

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

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 0.96 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.48 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.80-1.88 (m, 2H, Pro-γ), 2.16-2.20 (m, 1H, Pro-β), 2.36-2.42 (m, 1H, Pro-β), 3.31-3.49 (m, 2H, Pro-δ), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 4.25-4.46 (m, 2H, Pro-α ve CH), 6.62 ve 7.65 (bs, 1H, NH, rotamer) ppm.

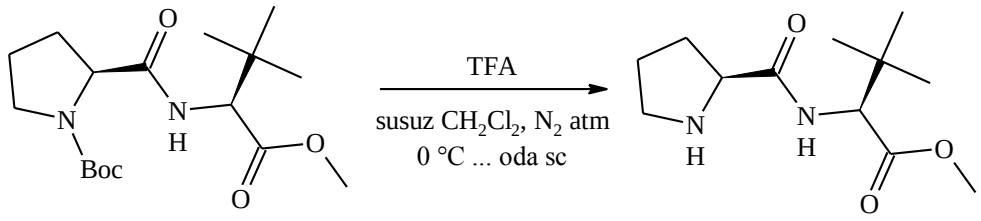


Şekil 5.72 **Bileşik 18**'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.73 **Bileşik 18**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.3.22 *(S)*-Metil 3,3-dimetil-2-(*(S)*-pirolidin-2-karboksamido)butanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 19, $C_{12}H_{22}N_2O_3$)



Bileşik 18 **Bileşik 19**

Şekil 5.74 **Bileşik 19**'un sentezi

Bileşik 19 genel yöntemde belirtildiği üzere, **Bileşik 18**'in (1.0 mmol) susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA (27.0 mmol) ile etkileşimi neticesinde saf olarak elde edildi.

Beyaz katı, % 98, e.n= 90-91 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -31.9 (c= 2.7, $CHCl_3$).

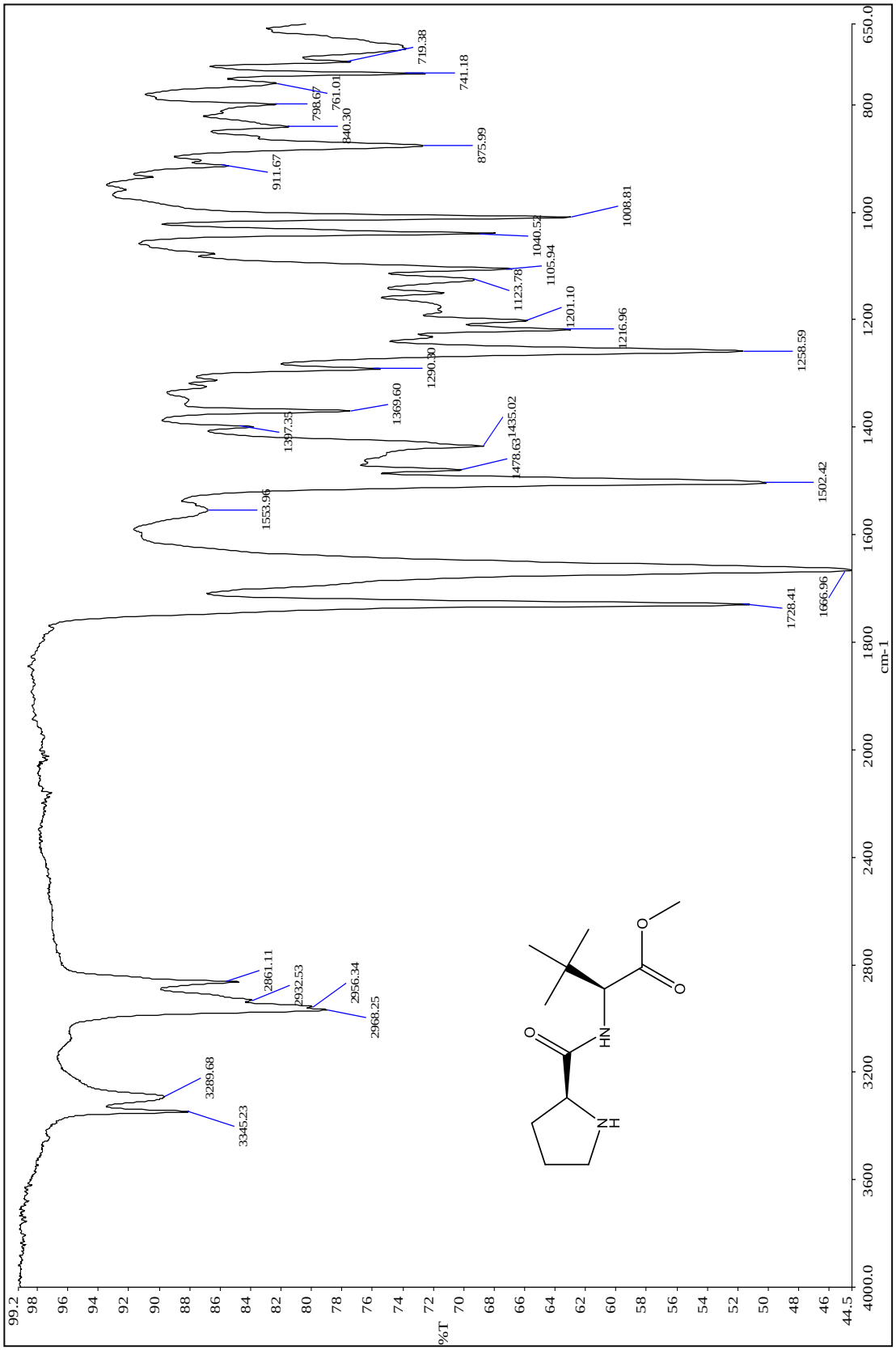
5.3.22.1 Bileşik 19'un Spektroskopik Analiz Verileri

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

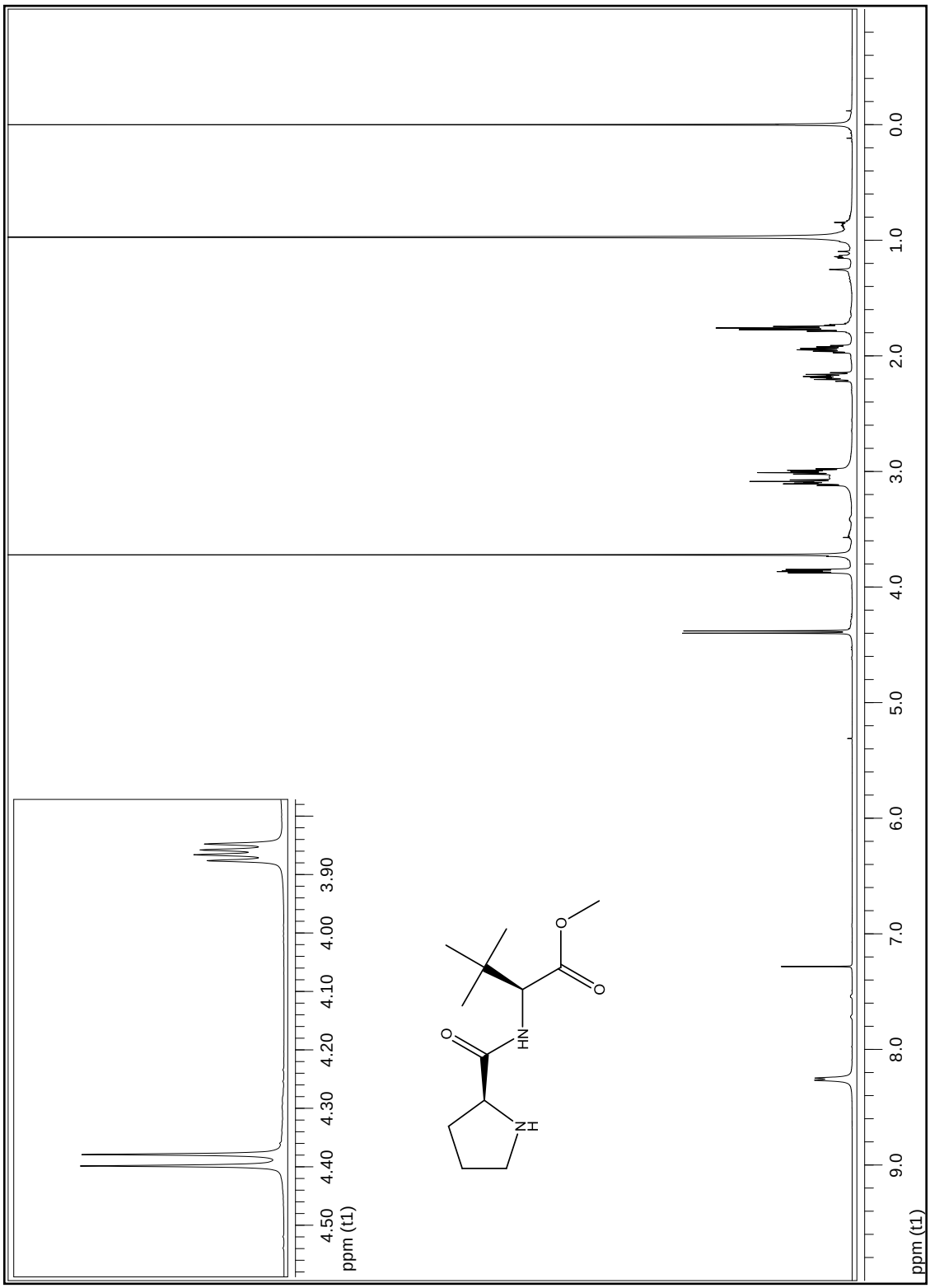
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 0.97 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.72-1.79 (m, 2H, Pro-γ), 1.90-1.98 (m, 1H, Pro-β), 2.13-2.22 (m, 1H, Pro-β), 2.96-3.13 (m, 3H, Pro-δ ve NH), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (dd, 1H, *J*= 9.2, 5.0 Hz, Pro-α), 4.39 (d, 1H, *J*= 9.8 Hz, CH), 8.21 (d, 1H, *J*= 9.2 Hz, NH) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ= 26.2 (Pro-γ), 26.5 (CH_3), 31.0 (Pro-β), 34.8 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 47.3 (Pro-δ), 51.6 (OCH_3), 59.4 (Pro-α), 60.5 (CH), 172.0 (C=O), 174.8 (C=O) ppm.

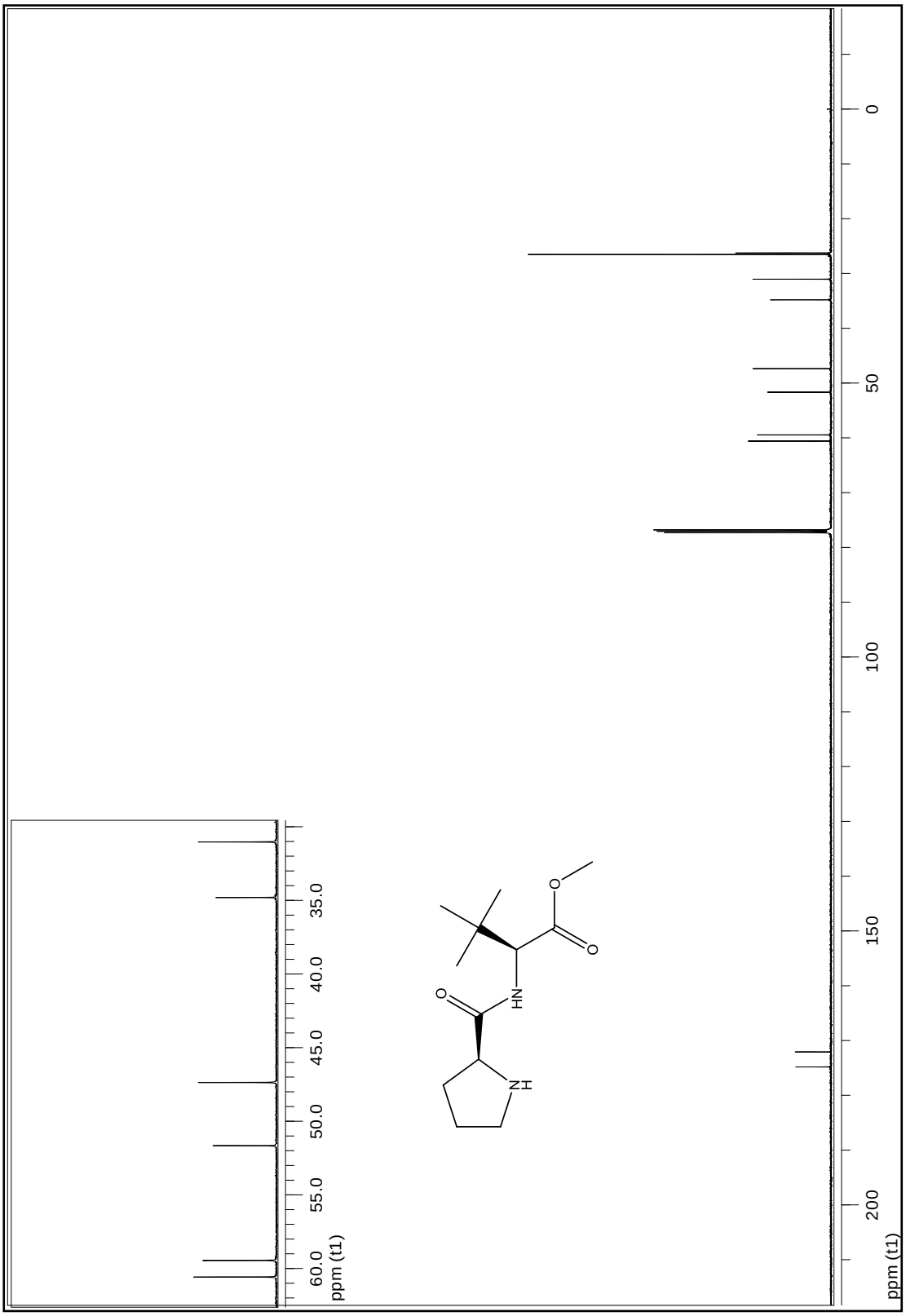
ESI$^{(-)}$-MS: *m/z*= 242.90 [M^+].



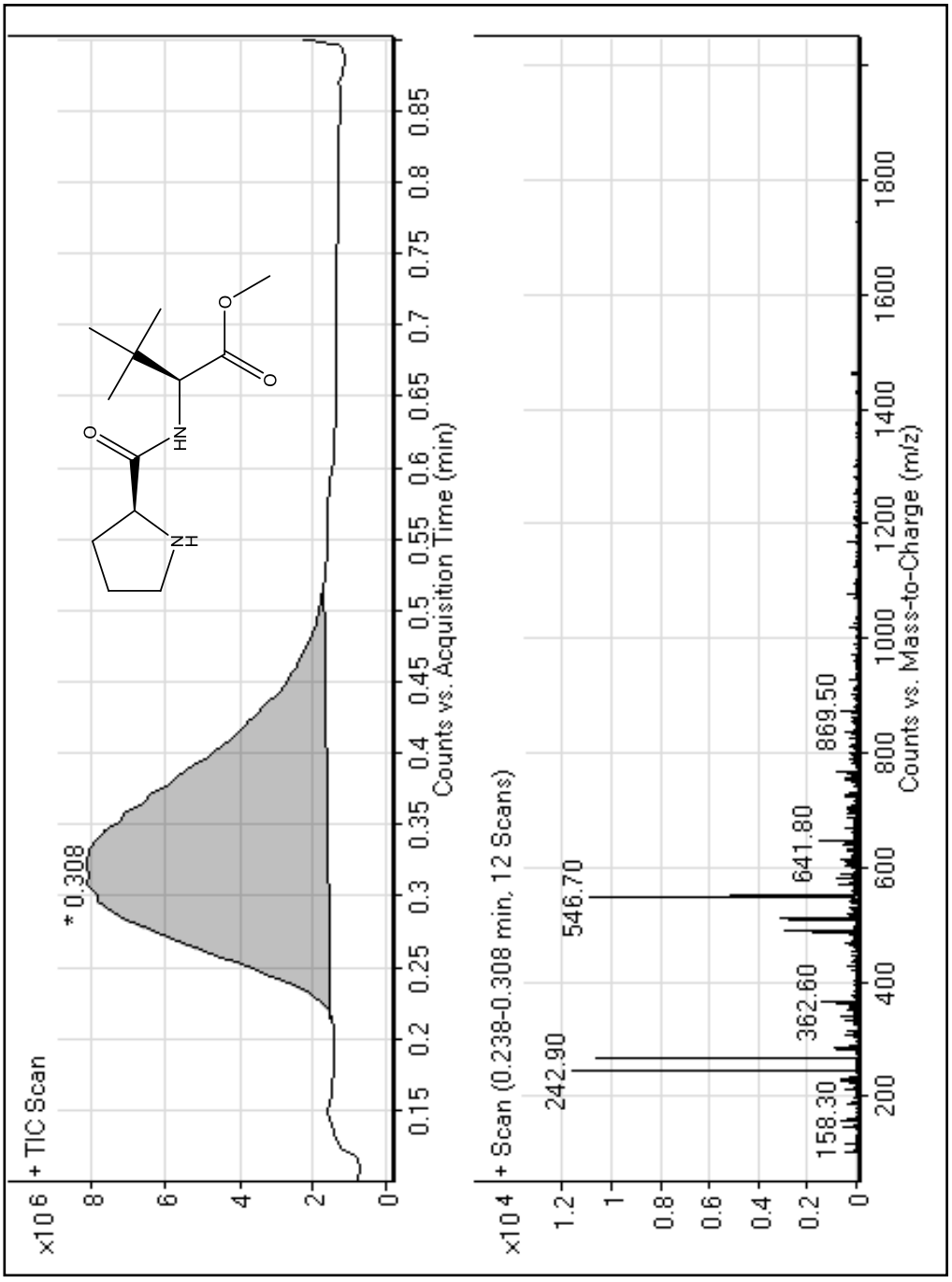
Şekil 5.75 **Bileşik 19**'un FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.76 **Bileşik 19**'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

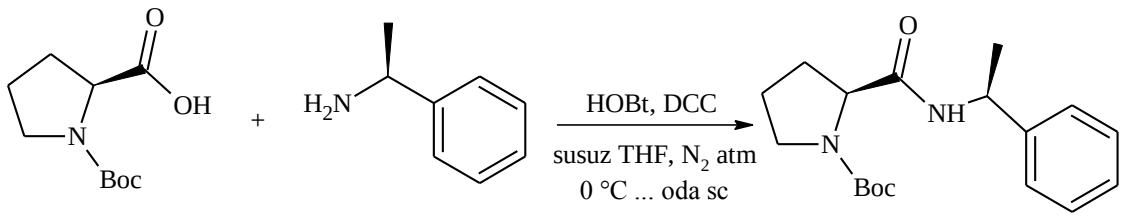


Şekil 5.77 **Bileşik 19**'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.78 **Bileşik 19**'un LC-MS spektrumu

5.3.23 *(S)*-*ter*-Butil 2-((*S*)-1-feniletilkarbamoil)pirolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 20, $C_{18}H_{26}N_2O_3$)



Bileşik 17 **Bileşik 20**

Şekil 5.79 **Bileşik 20**'nin sentezi

Genel yöntem esasınca, **Bileşik 17** (1.0 mmol) ile *(S)*-(-)-1-feniletilamin'in (1.1 mmol) reaksiyonu sonucunda elde edilen ham ürüne, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan: 1/2) uygulanarak **Bileşik 20** saf olarak izole edildi.

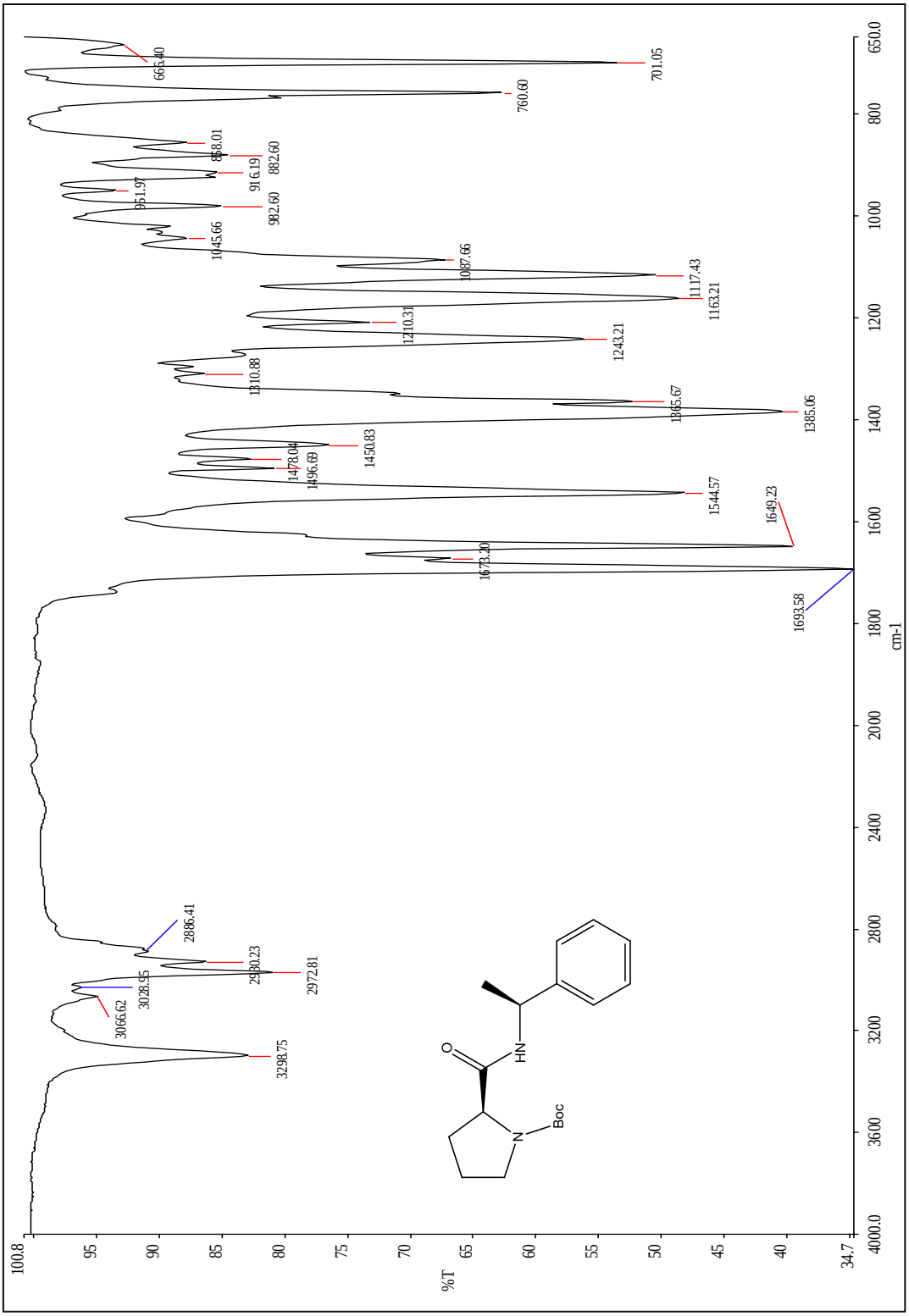
Beyaz katı, % 70, e.n= 99-100 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -14.3 (c= 1.82, $CHCl_3$), (beyaz katı, % 90, e.n= 98-101 ^oC, [87]).

5.3.23.1 Bileşik 20'nin Spektroskopik Analiz Verileri

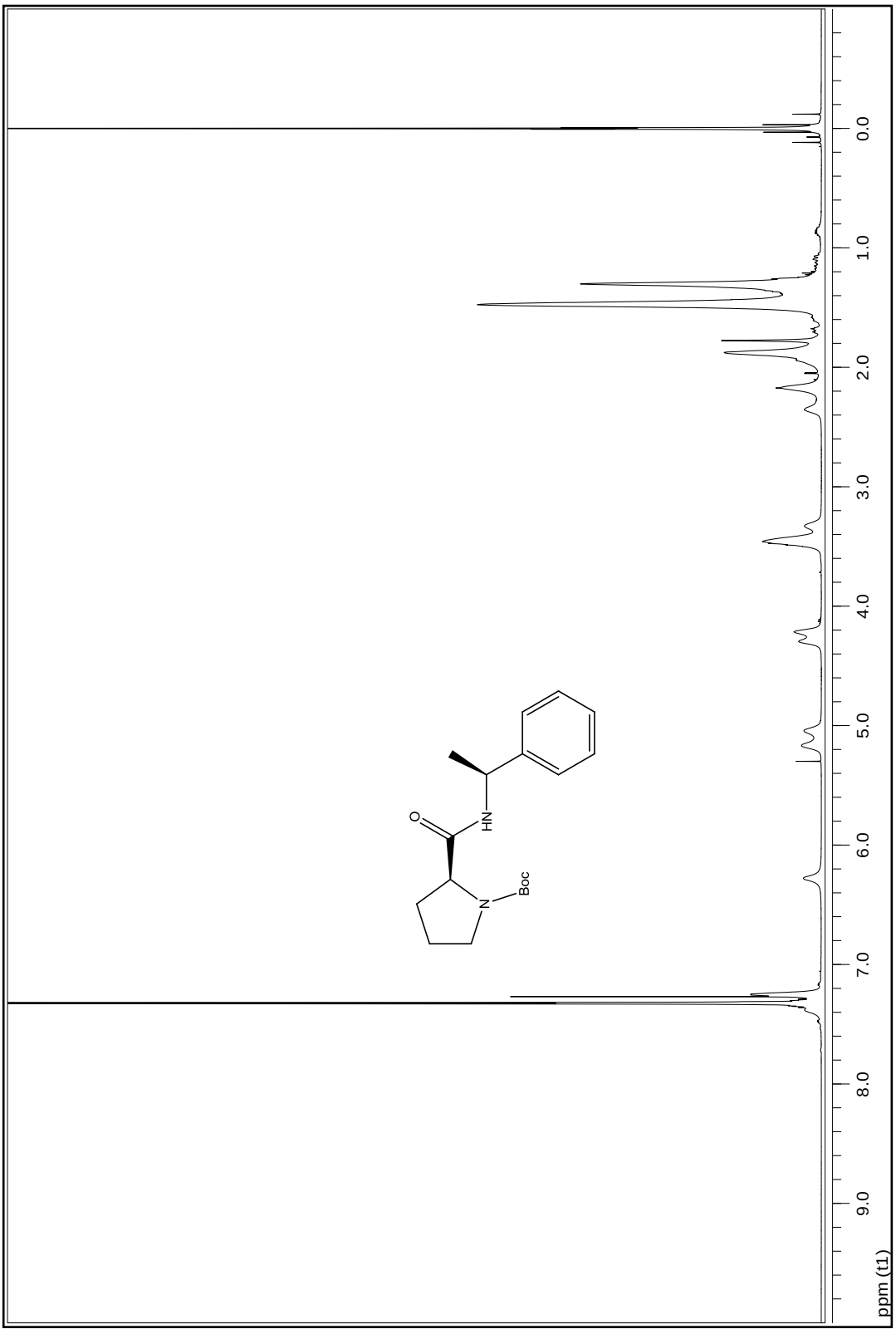
FTIR (ATR): ν= 3298 (NH gerilimi), 3066 ve 3028 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2972, 2930 ve 2886 (alifatik, C-H gerilimleri), 1693 ve 1649 (C=O gerilimleri), 1478 ve 1450 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1210 (C-O gerilimi), 1163 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.30 ve 1.47 (m, 12H, CH_3 ve $C(CH_3)_3$), 1.77-1.94 (m, 3H, Pro-γ ve Pro-β), 2.17 (bs, 1H, Pro-β), 3.32-3.50 (m, 2H, Pro-δ), 4.21-4.29 (m, 1H, Pro-α), 5.04-5.16 (m, 1H, NH-CH-Ph), 7.24-7.46 (m, 5H, aromatik) ppm**.**

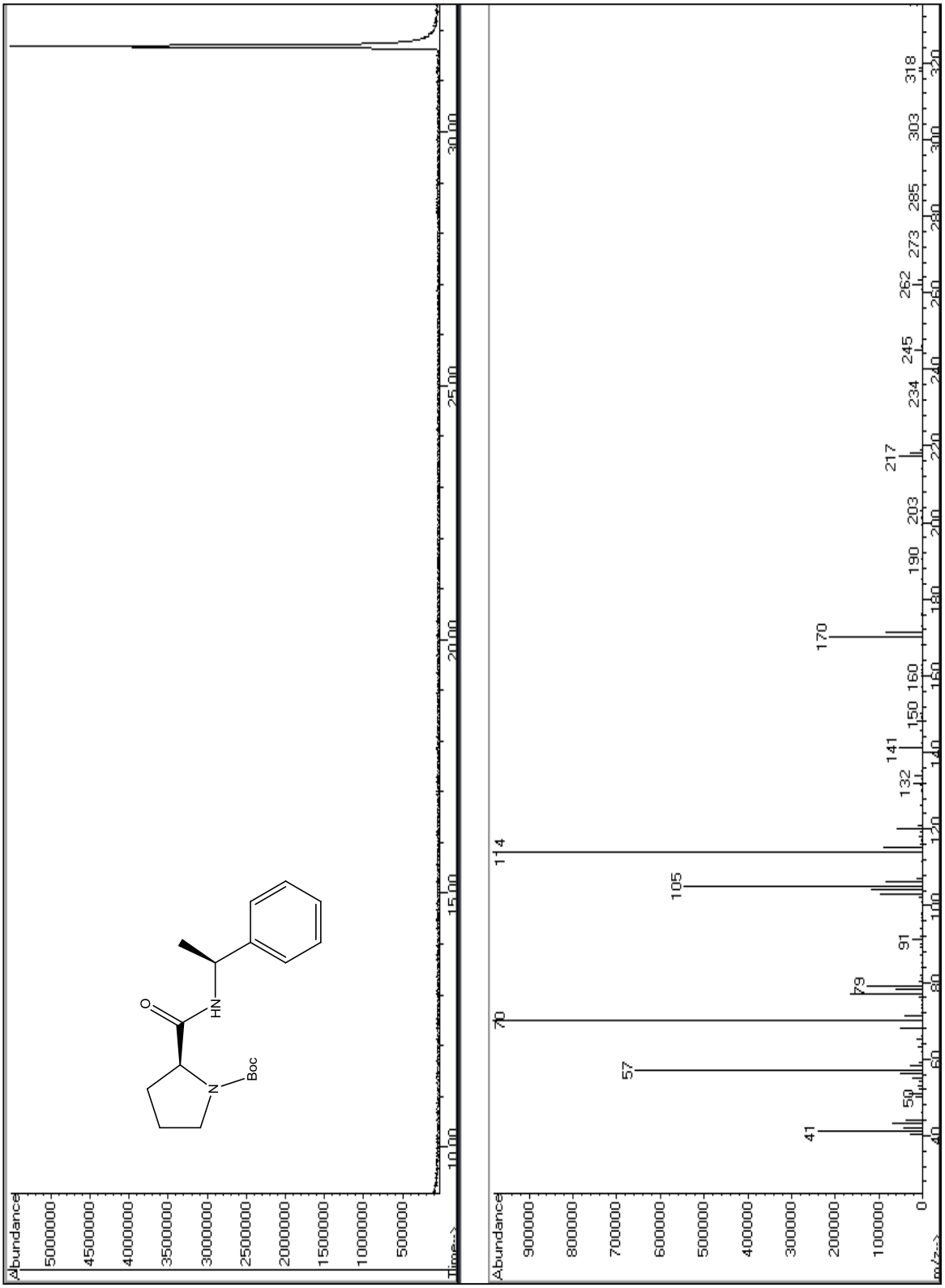
GC-MS: t_R= 31.6 dk; MS (EI, 70 eV) *m/z*= 318 [M^+], 217 [M^+-$C_5H_9O_2$], 170 [M^+-$C_9H_{10}NO$], 70 [C_4H_8N].



Şekil 5.80 **Bileşik 20**'nin FTIR spektrumu (ATR)

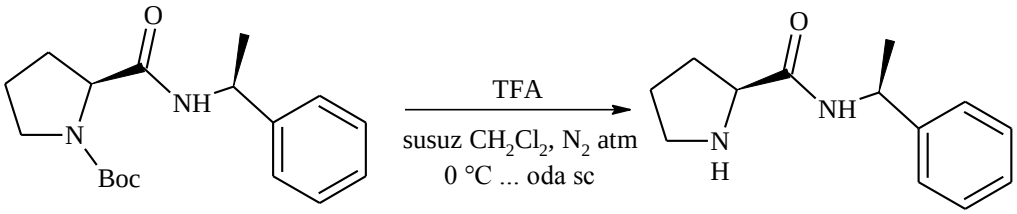


Şekil 5.81 **Bileşik 20**'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.82 **Bileşik 20**'nin GC-MS spektrumu

5.3.24 *(S)*-*N*-(*(S)*-1-feniletil)pirolidin-2-karboksamit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 21, $C_{13}H_{18}N_2O$)



Bileşik 20 **Bileşik 21** [88]

Şekil 5.83 **Bileşik 21**'in sentezi

Genel yöntemde belirtildiği üzere, **Bileşik 20**'nin (1.0 mmol) susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA (27.0 mmol) ile muamelesi sonucunda **Bileşik 21** saf olarak elde edildi.

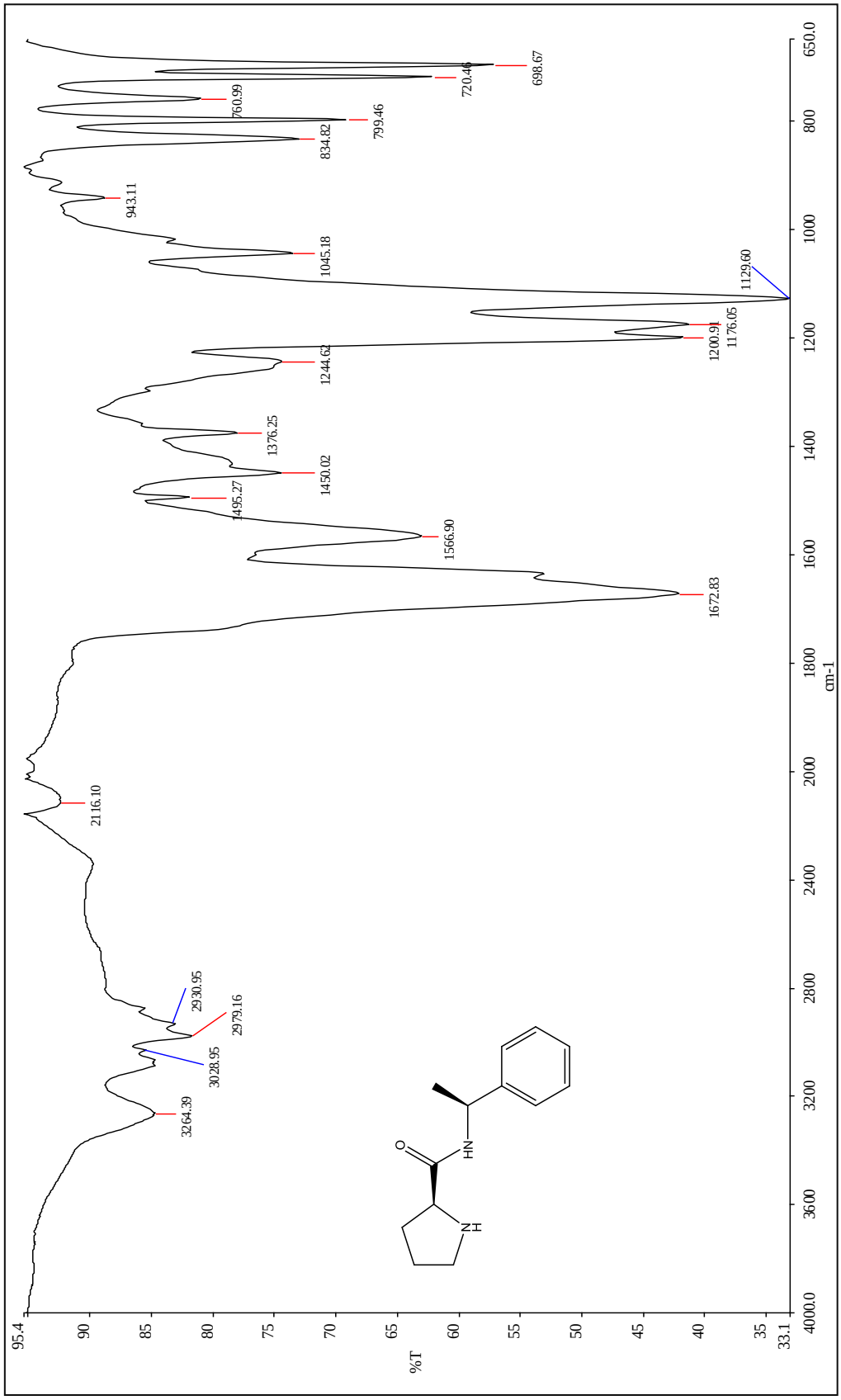
Beyaz katı, % 92, e.n= 73-74 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -80.0 (c= 0.85, $CHCl_3$).

5.3.24.1 Bileşik 21'in Spektroskopik Analiz Verileri

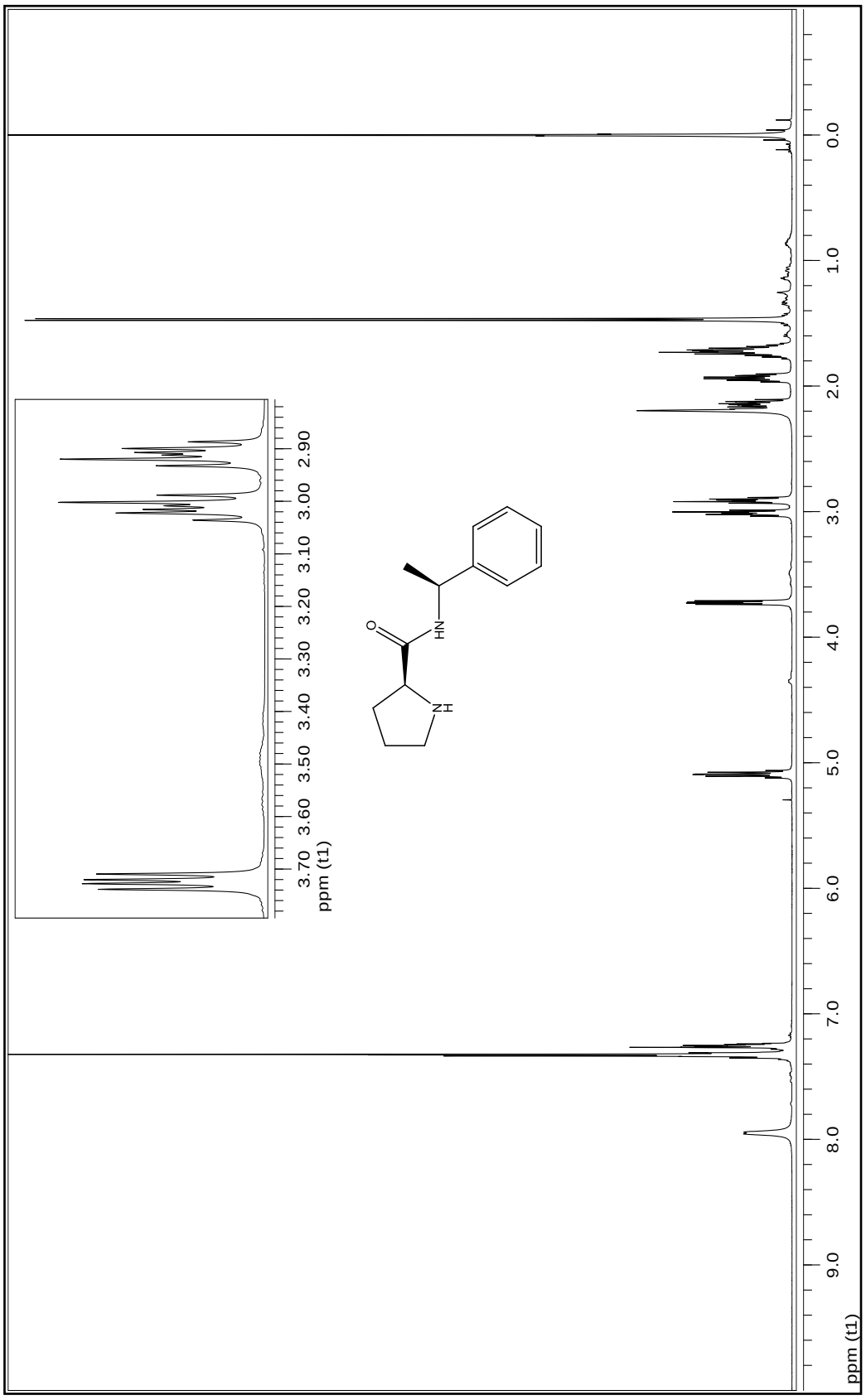
FTIR (ATR): ν= 3264 (NH gerilimi), 3028 (aromatik, =C-H gerilimi), 2979 ve 2930 (alifatik, C-H gerilimleri), 1672 (C=O gerilimi), 1450 ve 1376 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1200 (C-O gerilimi), 1176 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.46 (d, 3H, *J*= 6.9 Hz, CH_3), 1.65-1.78 (m, 2H, Pro-γ), 1.90-1.96 (m, 1H, Pro-β), 2.10-2.16 (m, 1H, Pro-β), 2.19 (bs, 1H, NH), 2.88-2.93 (m, 1H, Pro-δ), 2.98-3.03 (m, 1H, Pro-δ), 3.72 (dd, 1H, *J*= 9.1, 5.3 Hz, Pro-α), 5.06-5.12 (m, 1H, NH-CH-Ph), 7.23-7.27 (m, 1H, aromatik), 7.31-7.35 (m, 4H, aromatik), 7.94 (bd, 1H, *J*= 6.9 Hz, NH) ppm**.**

GC-MS: t_R= 27.9 dk; MS (EI, 70 eV) *m/z*= 218 [M^+], 105 [M^+-$C_5H_9N_2O$], 70 [C_4H_8N], 77 [C_6H_5].



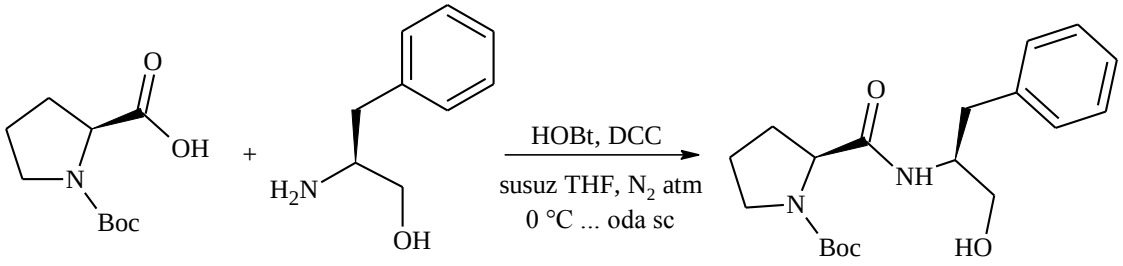
Şekil 5.84 **Bileşik 21**'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.85 **Bileşik 21**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

Şekil 5.86 **Bileşik 21**'in GC-MS spektrumu

5.3.25 *(S)*-*ter*-Butil 2-(*(S)*-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-ilkarbamoil)pirolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 22, $C_{19}H_{28}N_2O_4$)



Bileşik 17 **Bileşik 22** [89]

Şekil 5.87 **Bileşik 22**'nin sentezi

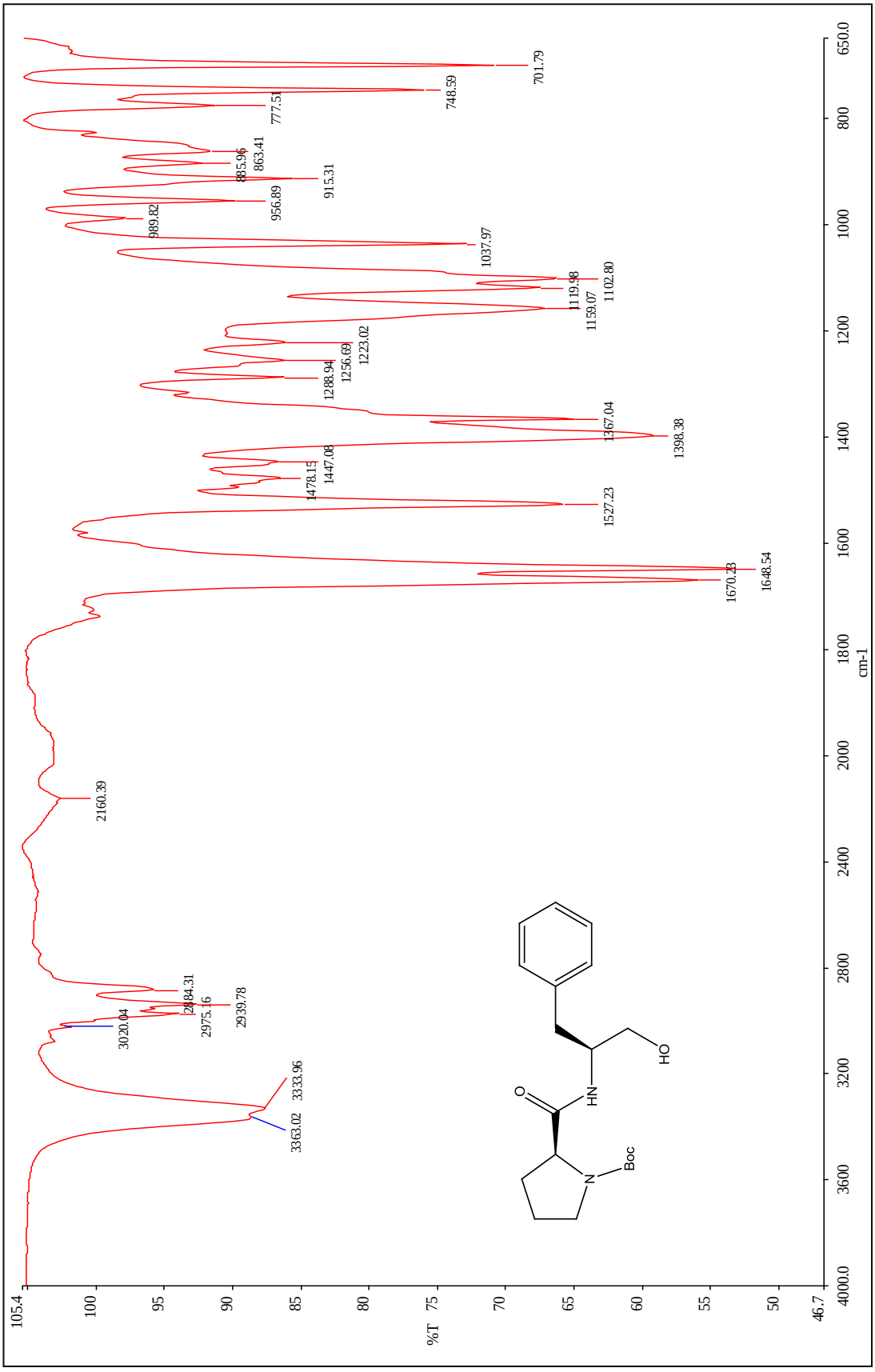
Genel yöntem uyarınca, **Bileşik 17** (1.0 mmol) ile *(S)*-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol (1.1 mmol) reaksiyonu sonucunda oluşan ham ürüne, kolon kromatografisi uygulanarak (etil asetat/n-hekzan: 3/1) **Bileşik 22** saf olarak elde edildi.

Beyaz katı, % 68, e.n= 152-154 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -84.0 (c= 1.0, $CHCl_3$).

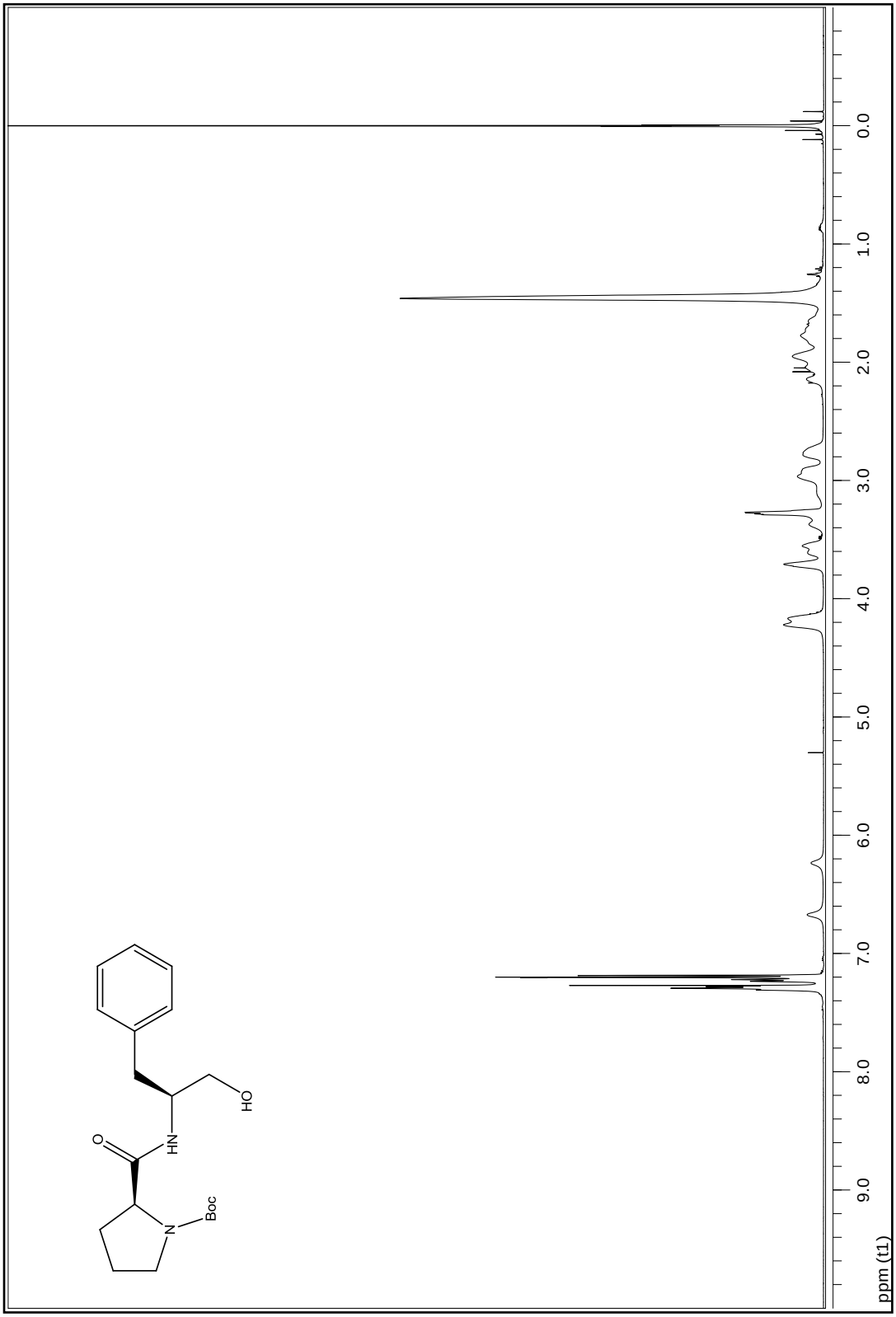
5.3.25.1 Bileşik 22'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3363 (OH gerilimi), 3333 (NH gerilimi), 3020 (aromatik, =C-H gerilimi), 2975, 2939 ve 2884 (alifatik, C-H gerilimleri), 1670 ve 1648 (C=O gerilimleri), 1478, 1447 ve 1398 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1223 (C-O gerilimi), 1159 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.46 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.63-1.77 (m, 2H, Pro-γ), 1.95-2.17 (m, 2H, Pro-β), 2.76-2.97 (m, 2H, $PhCH_2$), 3.27-3.37 (m, 2H, Pro-δ), 3.55-3.70 (m, 2H, $\underline{CH_2}OH$), 4.16-4.21 (bs, 2H, Pro-α ve NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 6.23 ve 6.67 (bs, 1H, NH, rotamer), 7.12-7.23 (m, 3H, aromatik), 7.28-7.31 (m, 2H, aromatik) ppm.

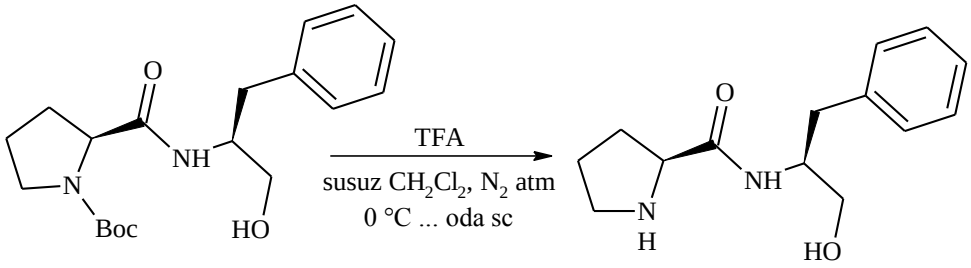


Şekil 5.88 **Bileşik 22**'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.89 **Bileşik 22**'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.3.26 *(S)*-*N*-((*S*)-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-il)pirolidin-2-karboksamit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 23, $C_{14}H_{20}N_2O_2$)



Bileşik 22 **Bileşik 23**

Şekil 5.90 **Bileşik 23**'ün sentezi

Genel yöntemde belirtildiği üzere, **Bileşik 22**'nin (1.0 mmol) susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA (27.0 mmol) ile muamelesi sonucunda elde edilen ham ürün, dietileter ile yıkanarak **Bileşik 23** saflaştırıldı.

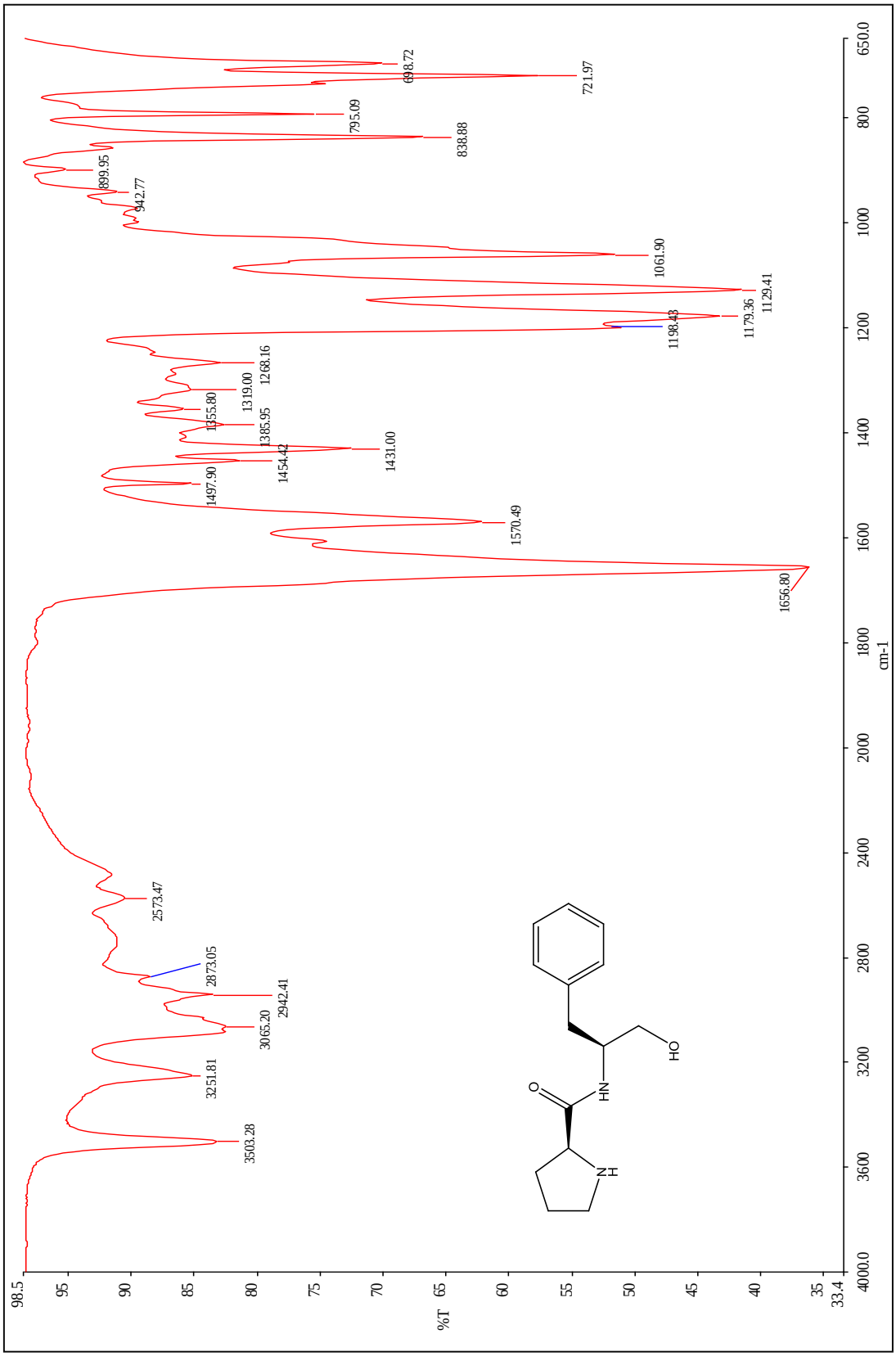
Beyaz katı, % 76, e.n= 102-104 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -30.0 (c= 0.4, MeOH), (% 82, 104.4-105.9 ^oC, [90])

5.3.26.1 Bileşik 23'ün Spektroskopik Analiz Verileri

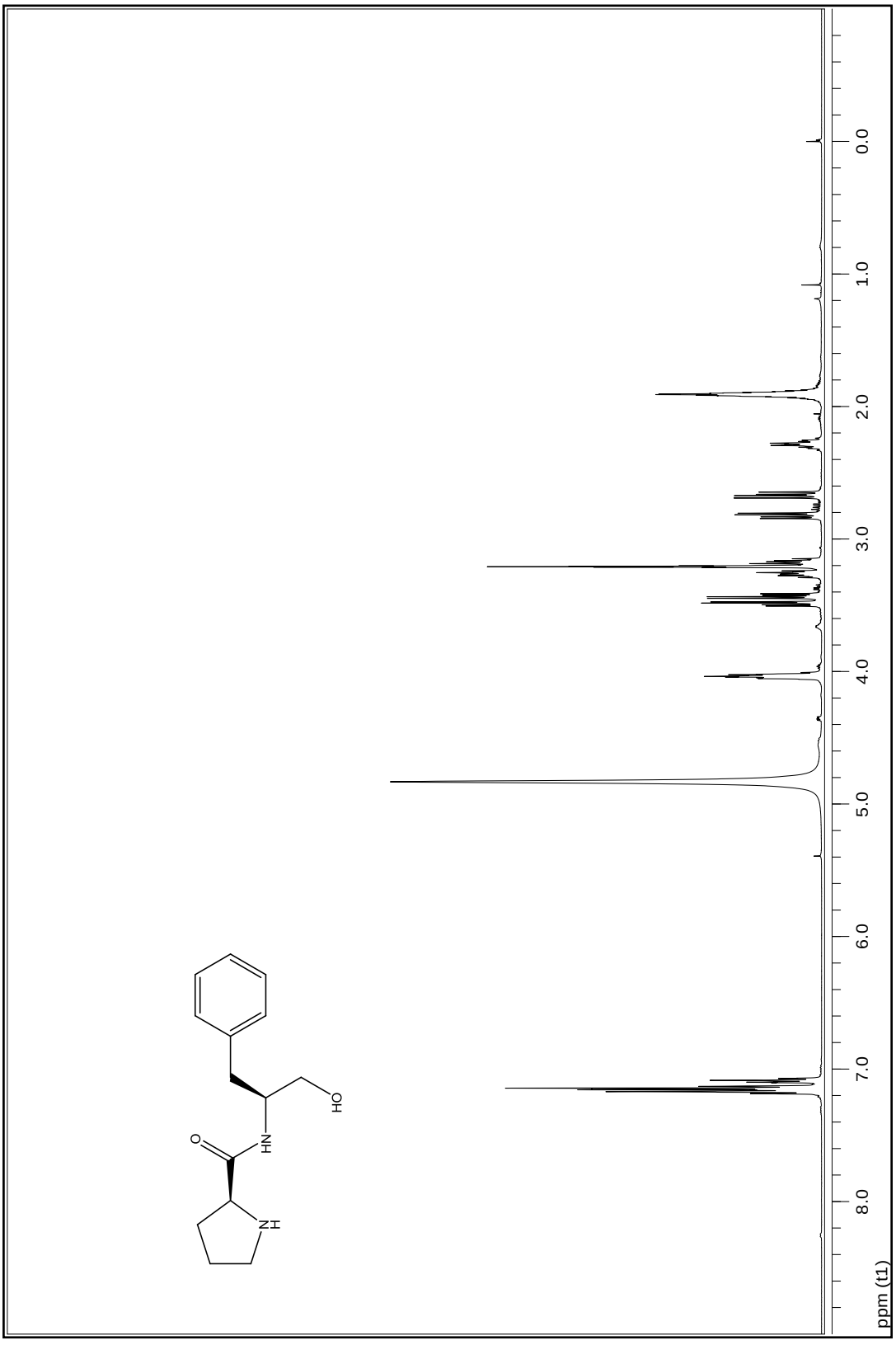
FTIR (ATR): ν= 3503 (OH gerilimi), 3251 (NH gerilimi), 3065 (aromatik, =C-H gerilimi), 2942 ve 2873 (alifatik, C-H gerilimleri), 1656 (C=O gerilimi), 1454, 1431 ve 1385 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1198 (C-O gerilimi), 1129 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz): δ= 1.87-1.94 (m, 3H, Pro-γ ve Pro-β), 2.23-2.33 (m, 1H, Pro-β), 2.64-2.69 (m, 1H, $PhCH_2$), 2.80-2.84 (m, 1H, $PhCH_2$), 3.14-3.20 (m, 1H, Pro-δ), 3.24-3.29 (m, 1H, Pro-δ), 3.41-3.44 (m, 1H, $\underline{CH_2}OH$), 3.47-3.50 (m, 1H, $\underline{CH_2}OH$), 4.00-4.05 (m, 2H, Pro-α ve NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 7.07-7.09 (m, 1H, aromatik), 7.13-7.18 (m, 4H, aromatik) ppm.

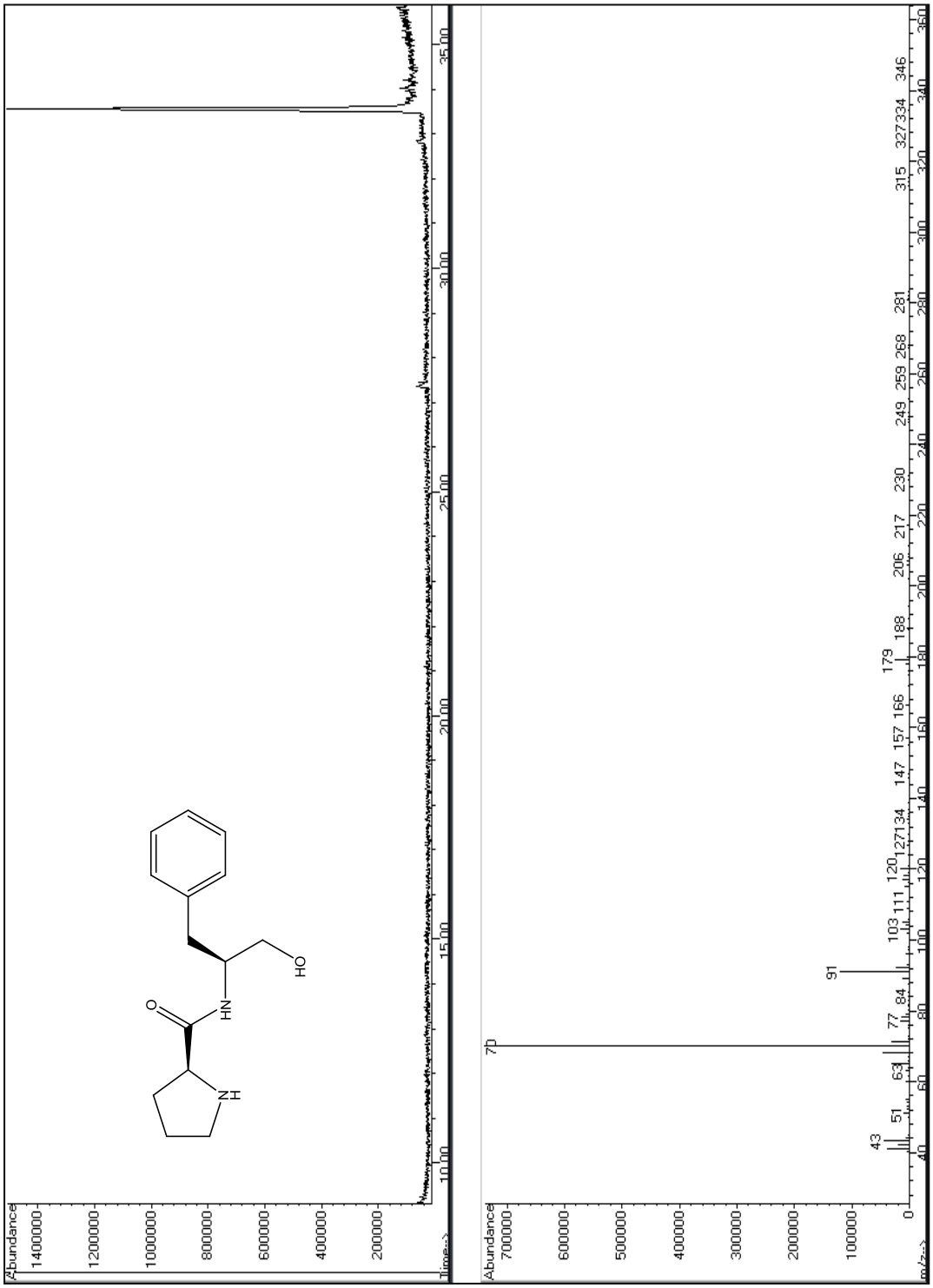
GC-MS: t_R= 33.5 dk; MS (EI, 70 eV) *m/z*= 249 [M^++1], 179 [M^++1-C_4H_8N], 91 [$PhCH_2$], 70 [C_4H_8N].



Şekil 5.91 **Bileşik 23**'ün FTIR spektrumu (ATR)

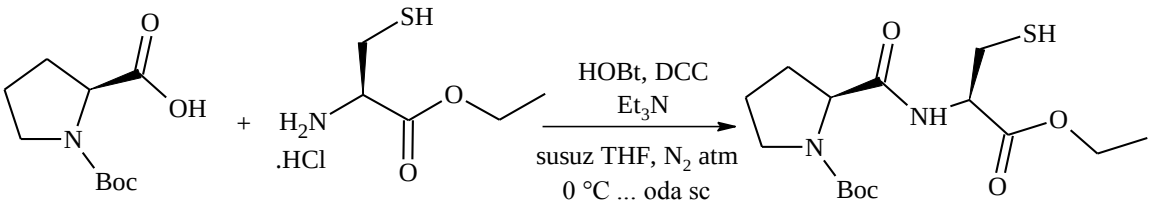


Şekil 5.92 **Bileşik 23**'ün ^{1}H NMR spektrumu (CD_3OD)



Şekil 5.93 **Bileşik 23**'ün GC-MS spektrumu

5.3.27 *(S)-ter*-Butil 2-(*(R)*-1-etoksi-3-merkapto-1-oksopropan-2-ilkarbamoil) pirolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 24, $C_{15}H_{26}N_2O_5S$)



Bileşik 17 **Bileşik 24**

Şekil 5.94 **Bileşik 24**'ün sentezi

Genel yöntem çerçevesinde, **Bileşik 17** (1.0 mmol) ile *L*-sistein etil ester hidroklorür'ün (1.1 mmol) reaksiyonu sonucu oluşan ham ürün, kolon kromatografisi ile (etil asetat/n-hekzan: 3/2) saflaştırılarak **Bileşik 24** elde edildi.

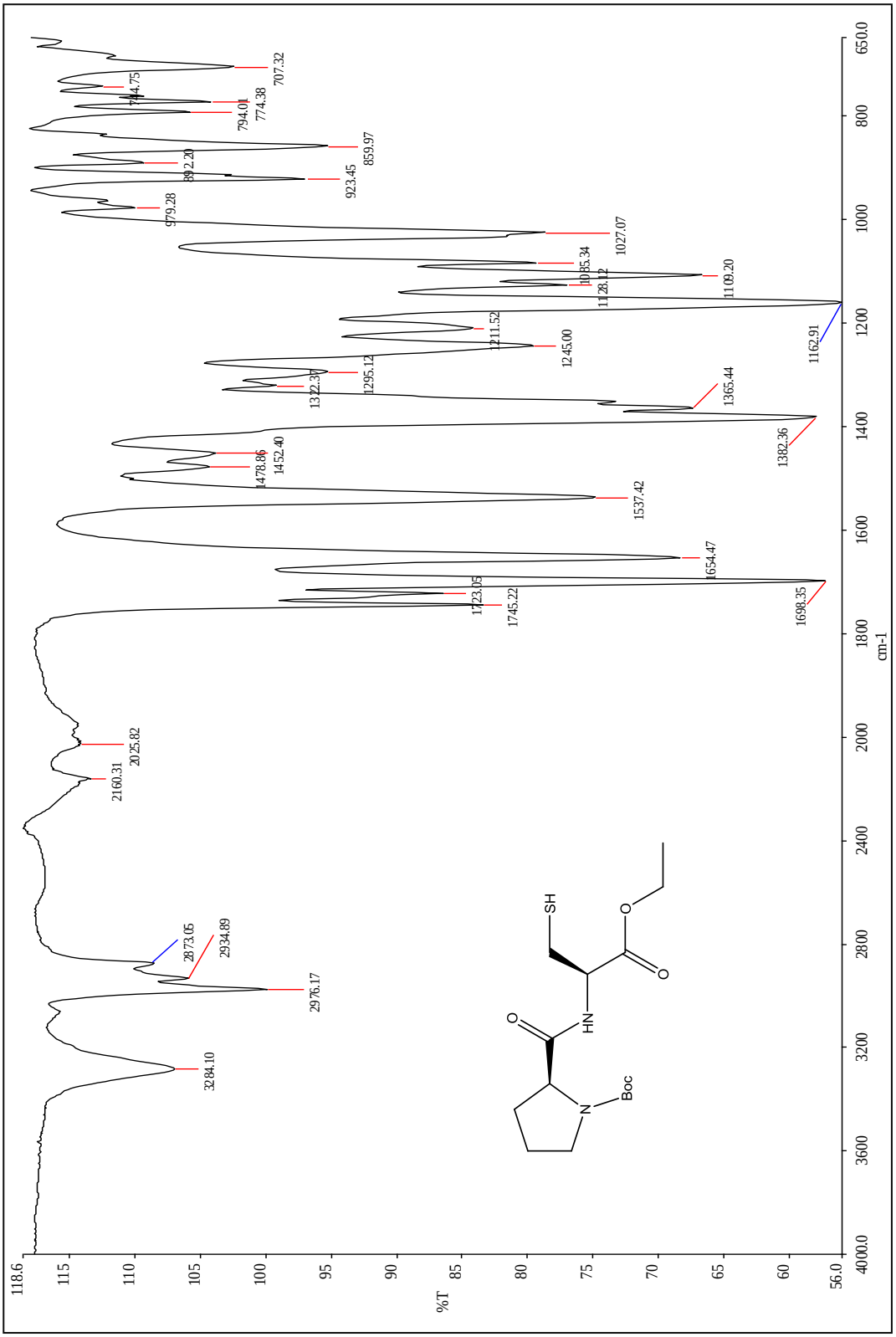
Beyaz katı, % 60, e.n= 126-127 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -50.9 (c= 0.55, $CHCl_3$).

5.3.27.1 Bileşik 24'ün Spektroskopik Analiz Verileri

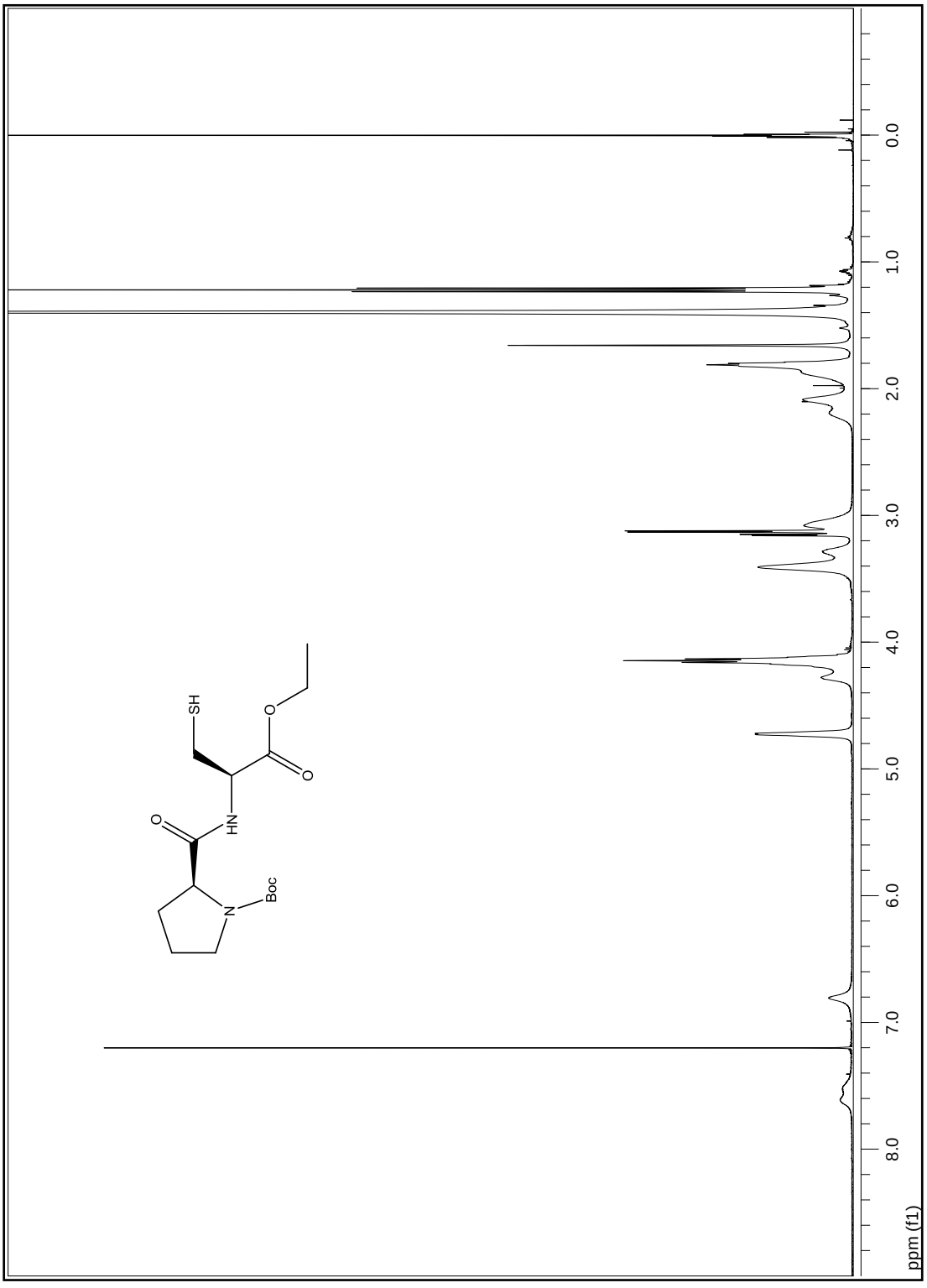
FTIR (ATR): ν= 3284 (NH gerilimi), 2976, 2934 ve 2873 (alifatik, C-H gerilimleri), 1745, 1698 ve 1654 (C=O gerilimleri), 1478, 1452, 1382 ve 1365 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1245 (C-O gerilimi), 1162 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.29 (t, 3H, *J*= 8.0, 6.5 Hz, CH_3), 1.39 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.65 (bs, 1H, SH), 1.81-1.85 (m, 3H, Pro-γ ve Pro-β), 2.08-2.19 (m, 1H, Pro-β), 3.08-3.16 (m, 2H, $\underline{CH_2}SH$), 3.28-3.40 (m, 2H, Pro-δ), 4.14-4.25 (m, 3H, Pro-α ve $O\underline{CH_2}CH_3$), 4.72 (bs, 1H, NH-$\underline{CH}$-CH_2SH), 6.81 ve 7.61 (bs, 1H, NH, rotamer) ppm.

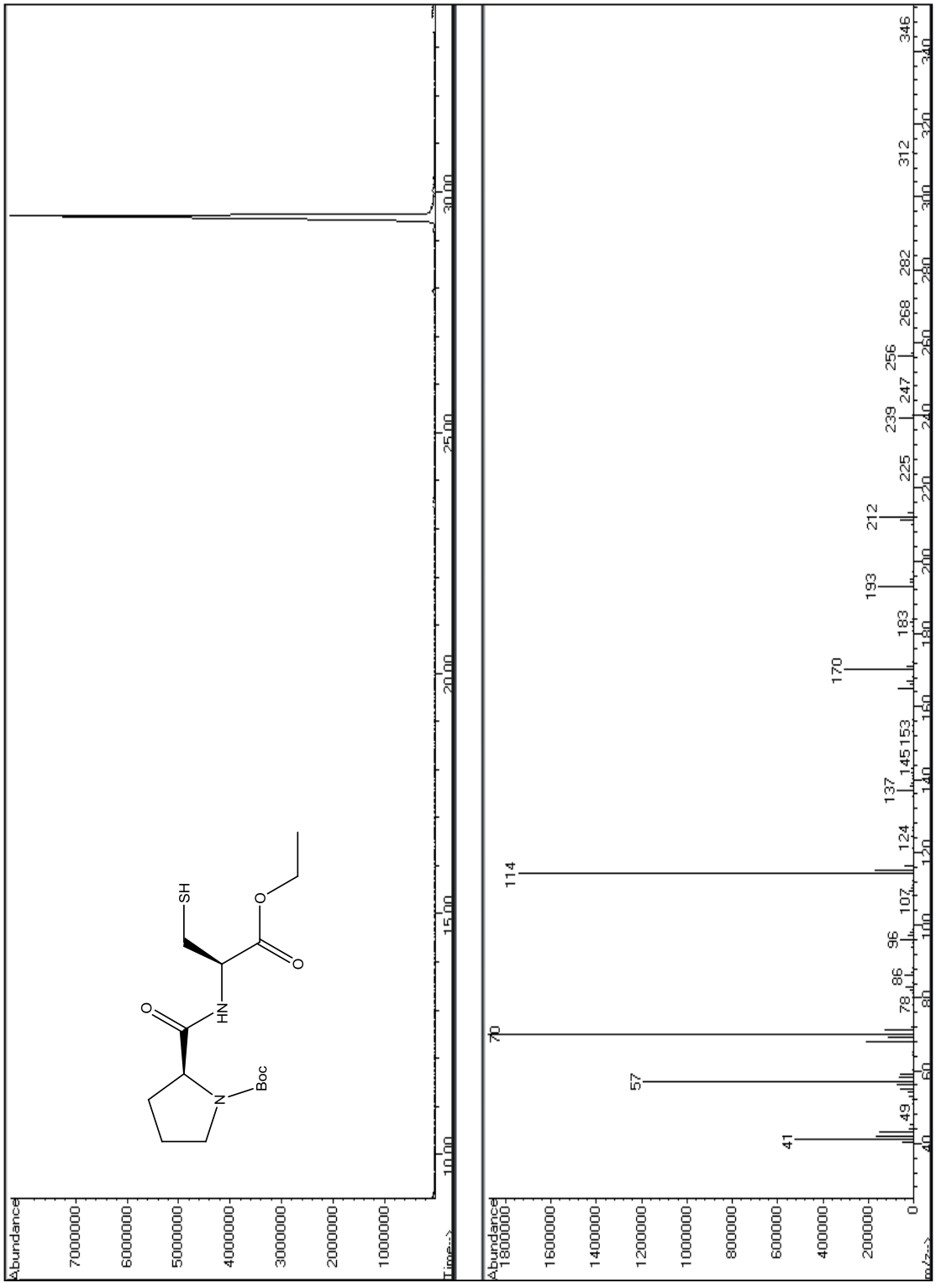
GC-MS: t_R= 29.4 dk; MS (EI, 70 eV) *m/z*= 346 [M^+], 312 [M^+-SH_2], 256 [M^+-C_3H_6OS], 212 [M^+-$C_5H_{10}O_2S$], 114 [M^+-$C_{10}H_{20}O_4S$], 70 [C_4H_8N].



Şekil 5.95 **Bileşik 24**'ün FTIR spektrumu (ATR)

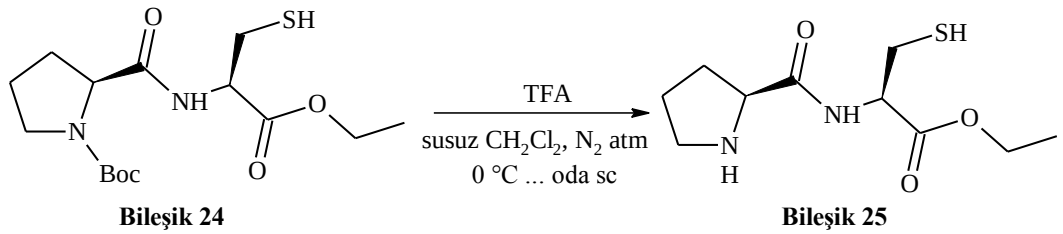


Şekil 5.96 **Bileşik 24**'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.97 **Bileşik 24**'ün GC-MS spektrumu

5.3.28 *(R)*-Etil 3-merkapto-2-(*(S)*-pirolidin-2-karboksamido)propanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 25, $C_{10}H_{18}N_2O_3S$)



Bileşik 24 **Bileşik 25**

Şekil 5.98 **Bileşik 25**'in sentezi

Genel yöntemde belirtildiği üzere, **Bileşik 24**'ün (1.0 mmol) susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA (27.0 mmol) ile muamelesi sonucu elde edilen **Bileşik 25** dietileter ile yıkanarak saflaştırıldı.

Açık sarı katı, % 71, e.n= 63-64 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -49.1 (c= 1.18, $CHCl_3$).

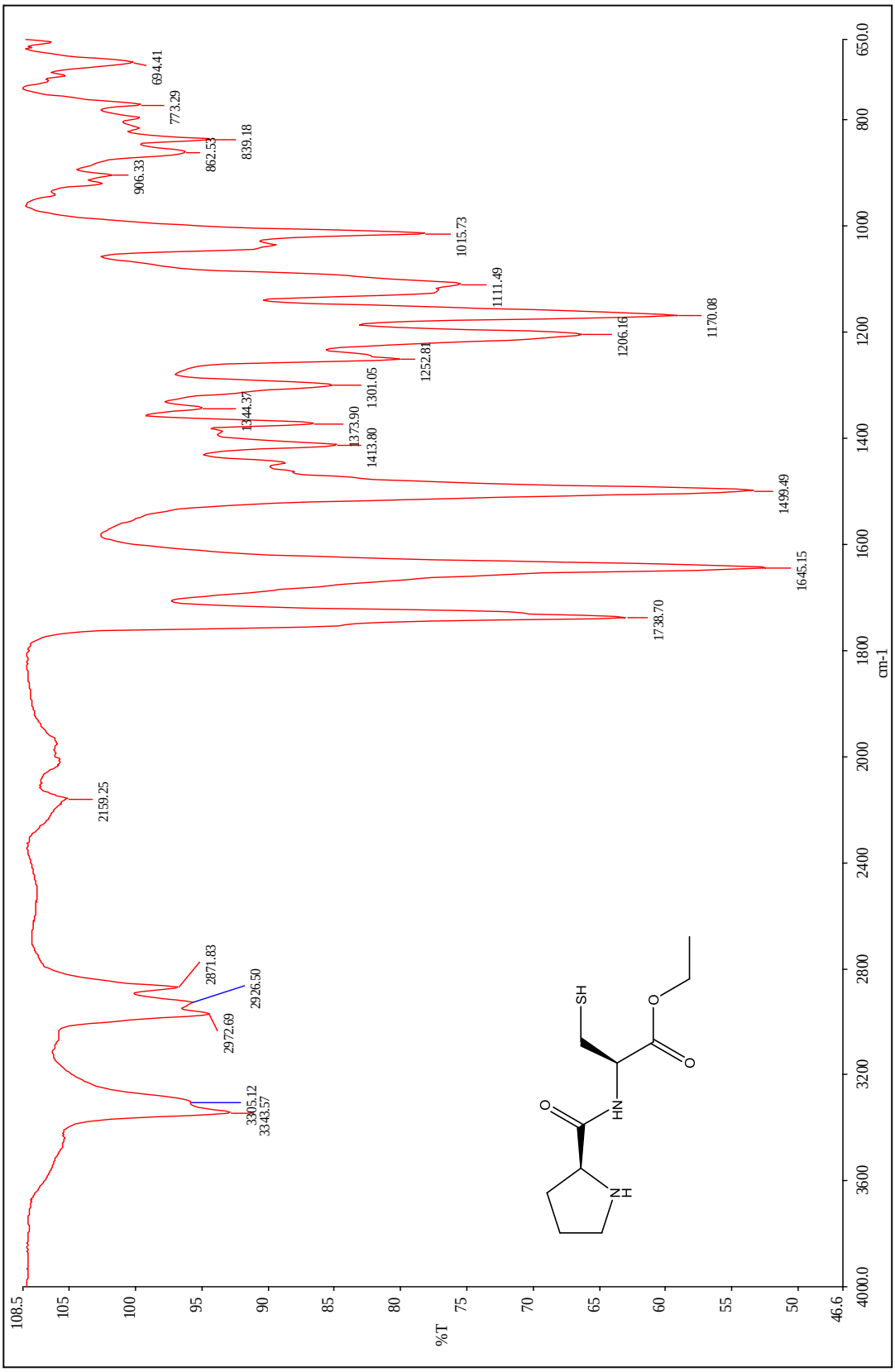
5.3.28.1 Bileşik 25'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3343 (NH gerilimi), 2972, 2926 ve 2871 (alifatik, C-H gerilimleri), 1738 ve 1645 (C=O gerilimleri), 1413 ve 1365 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1206 (C-O gerilimi), 1170 (C-N salınımı) cm^{-1}.

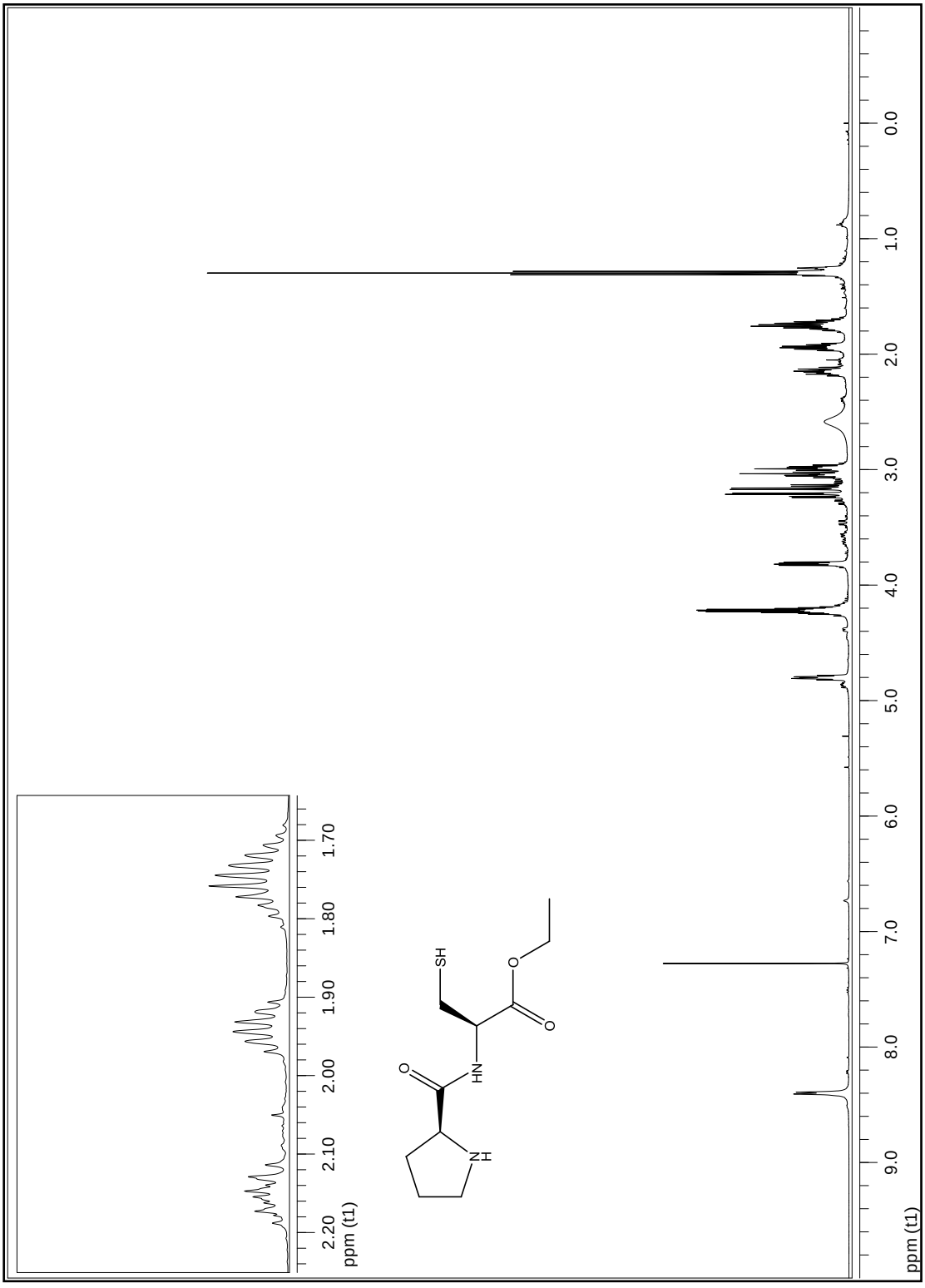
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.29 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz, CH_3), 1.68-1.81 (m, 2H, Pro-γ), 1.90-1.97 (m, 1H, Pro-β), 2.11-2.18 (m, 1H, Pro-β), 2.94-3.06 (m, 2H, Pro-δ), 3.13-3.17 (m, 1H, $\underline{CH_2}SH$), 3.20-3.24 (m, 1H, $\underline{CH_2}SH$), 3.80-3.83 (m, 1H, Pro-α), 4.18-4.26 (m, 2H, $O\underline{CH_2}CH_3$), 4.78-4.82 (m, 1H, NH-$\underline{CH}$-CH_2SH), 8.40 (bd, 1H, *J*= 8.0 Hz, NH) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ= 14.1 (CH_3), 26.1 (Pro-γ), 30.7 (Pro-β), 41.0 (CH_2SH), 47.2 (Pro-δ), 51.3 (NH-$\underline{CH}$-CH_2SH), 60.3 (Pro-α), 61.8 ($O\underline{CH_2}CH_3$), 170.4 (C=O), 174.9 (C=O) ppm.

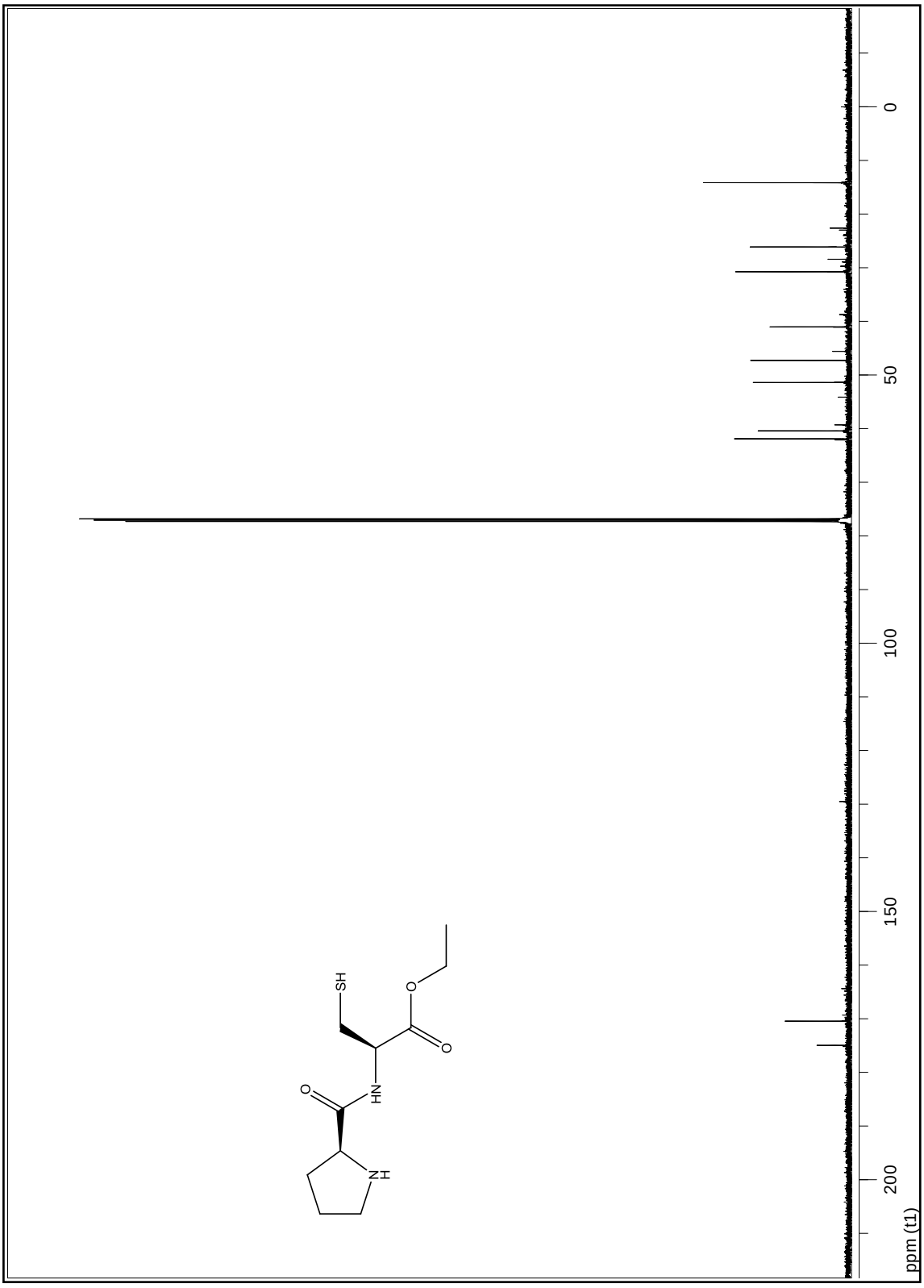
GC-MS: t_R= 23.5 dk; MS (EI, 70 eV) *m/z*= 246 [M^+], 212 [M^+-SH_2], 156 [M^+-C_3H_6SO], 70 [C_4H_8N].



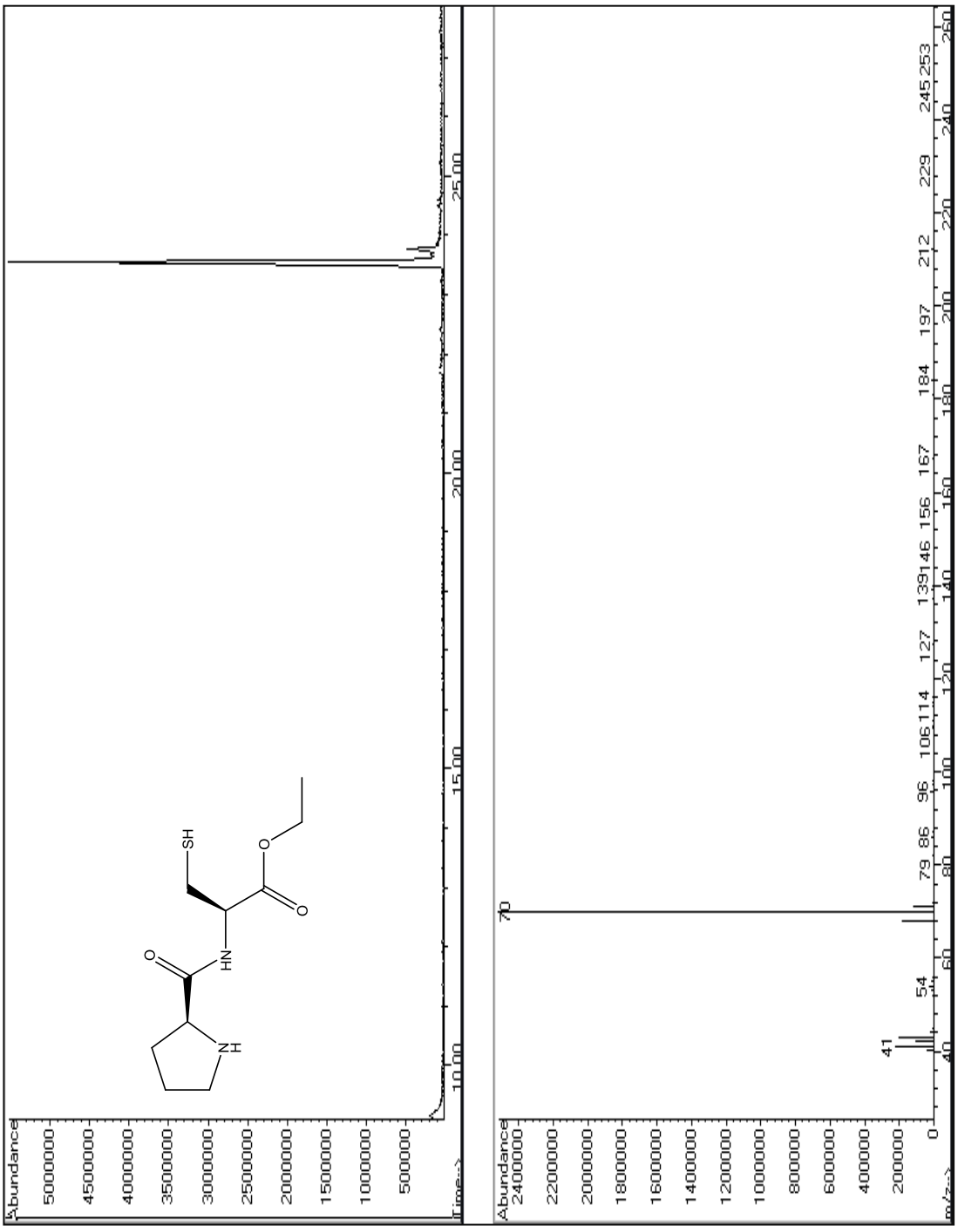
Şekil 5.99 **Bileşik 25**'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.100 **Bileşik 25**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

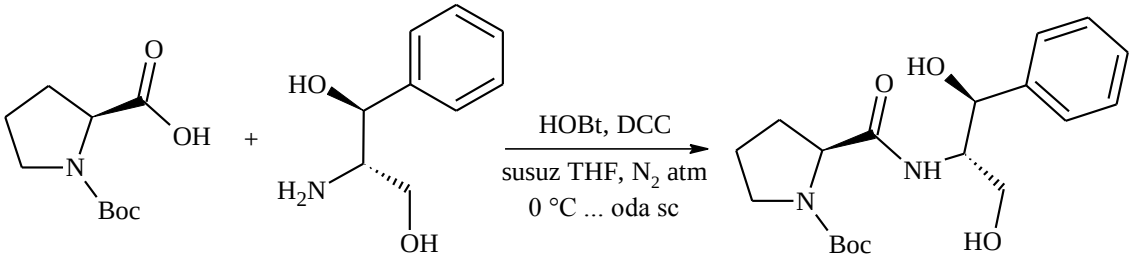


Şekil 5.101 **Bileşik 25**'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.102 **Bileşik 25**'in GC-MS spektrumu

5.3.29 *(S)*-*ter*-Butil 2-(*(1S, 2S)*-1,3-dihidroksi-1-fenilpropan-2-ilkarbamoil) pirolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 26, $C_{19}H_{28}N_2O_5$)



Bileşik 17 **Bileşik 26**

Şekil 5.103 **Bileşik 26**'nın sentezi

Genel yönteme göre, **Bileşik 17** (1.0 mmol) ile *(1S, 2S)*-(+)-2-amino-1-fenil-1,3-propandiol'ün (1.1 mmol) reaksiyonu neticesinde oluşan ham ürüne, kolon kromatografisi uygulanarak (etilasetat/n-hekzan: 10/1) **Bileşik 26** saf olarak elde edildi.

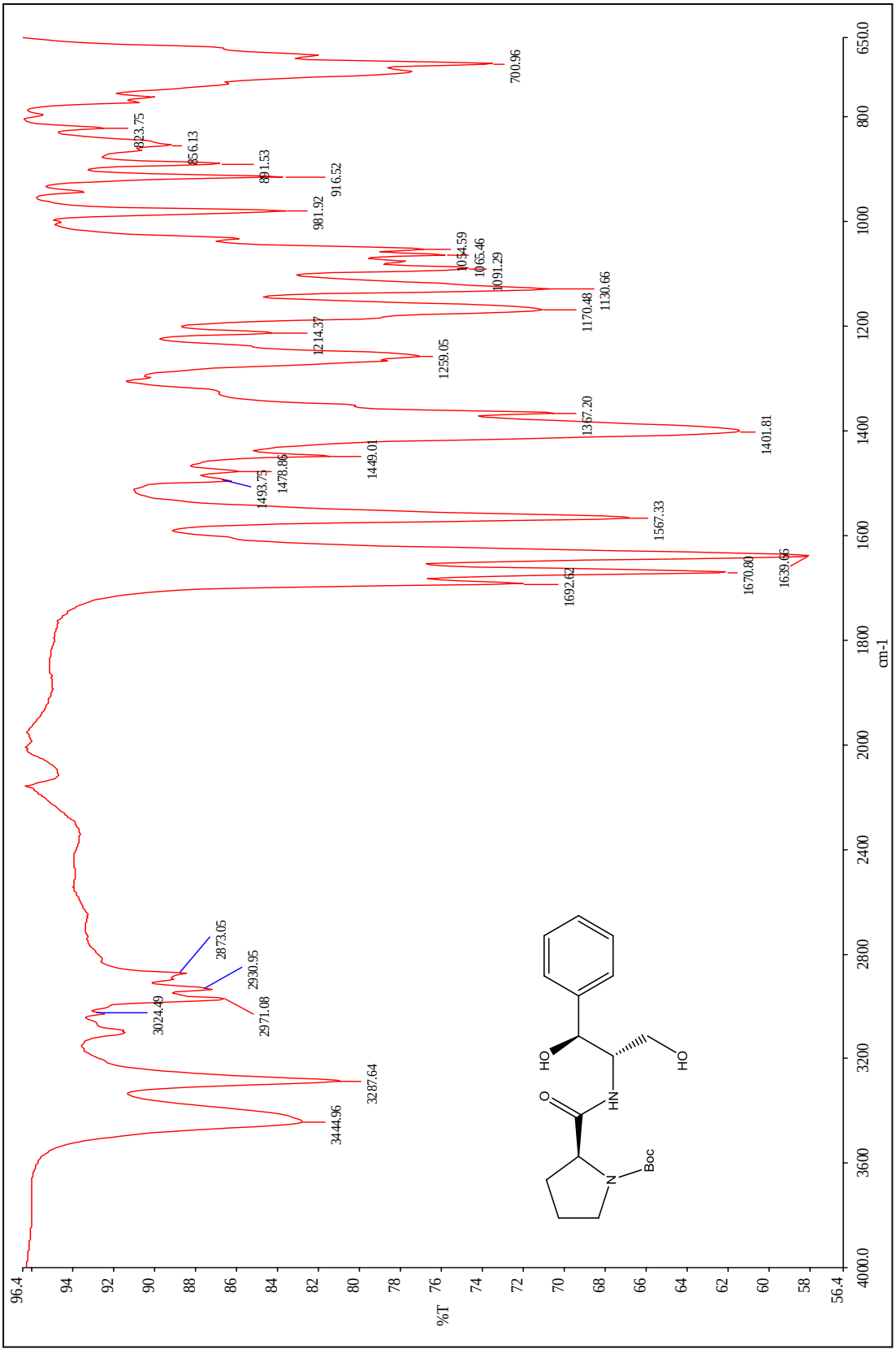
Beyaz katı, % 68, e.n= 189-190 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -19.5 (c= 0.41, $CHCl_3$).

5.3.29.1 Bileşik 26'nın Spektroskopik Analiz Verileri

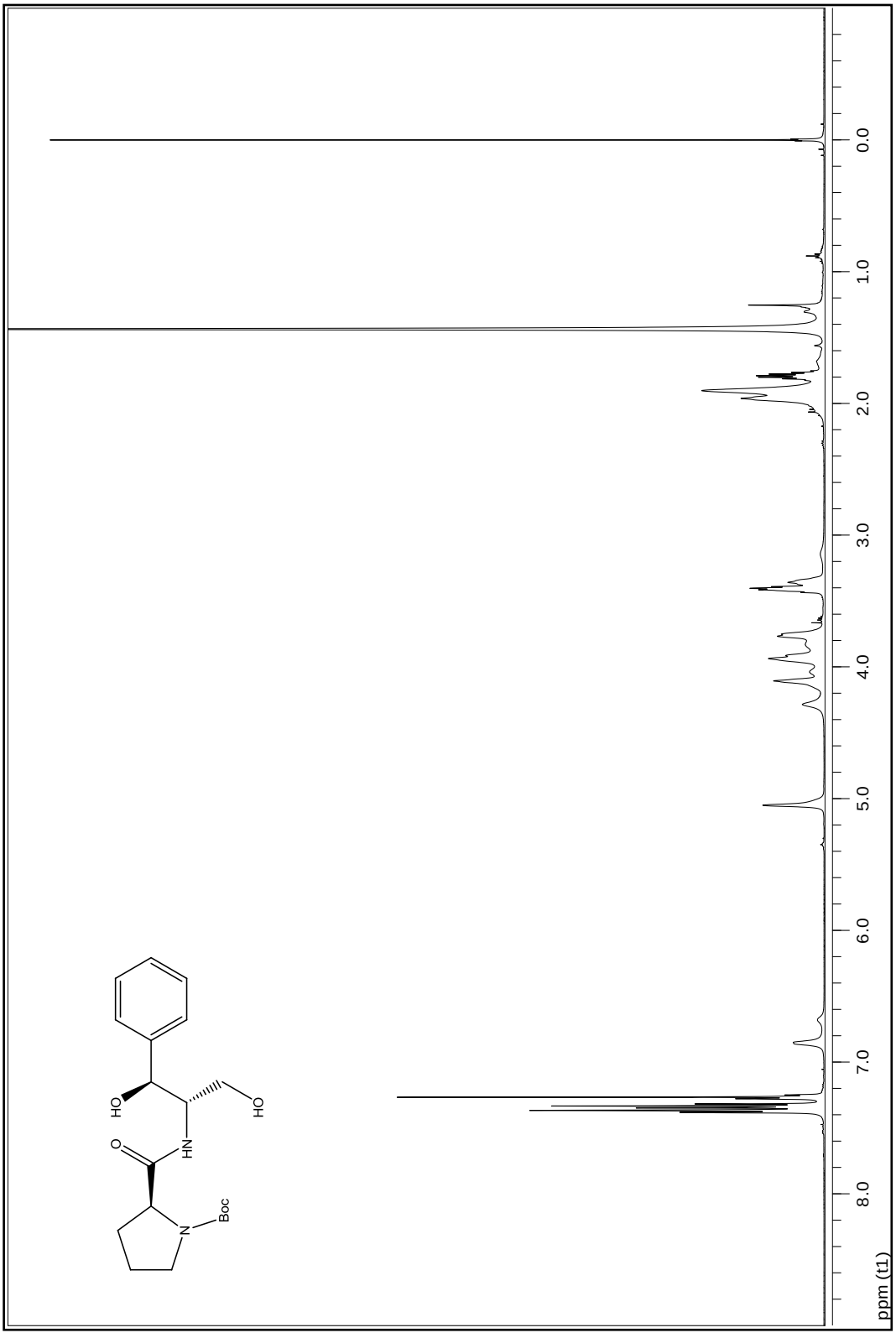
FTIR (ATR): ν= 3444 (OH gerilimi), 3287 (NH gerilimi), 3024 (aromatik, =C-H gerilimi), 2971, 2930 ve 2873 (alifatik, C-H gerilimleri), 1670 ve 1639 (C=O gerilimleri), 1478, 1449 ve 1367 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1259 (C-O gerilimi), 1170 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.43 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.76-1.82 (m, 1H, Pro-γ), 1.90-1.96 (m, 5H, Pro-γ, Pro-β ve 2xOH), 3.35-3.43 (m, 2H, Pro-δ), 3.75-3.77 (m, 1H, $\underline{CH}_2OH$), 3.82-3.93 (m, 2H, NH-$\underline{CH}$-CH_2OH ve $\underline{CH}_2OH$), 4.10 (bs, 1H, Pro-α), 5.05 (bs, 1H, Ph-$\underline{CH}$-OH), 6.68 ve 6.85 (bs, 1H, NH, rotamer), 7.24-7.25 (m, 1H, aromatik), 7.31-7.38 (m, 4H, aromatik) ppm.

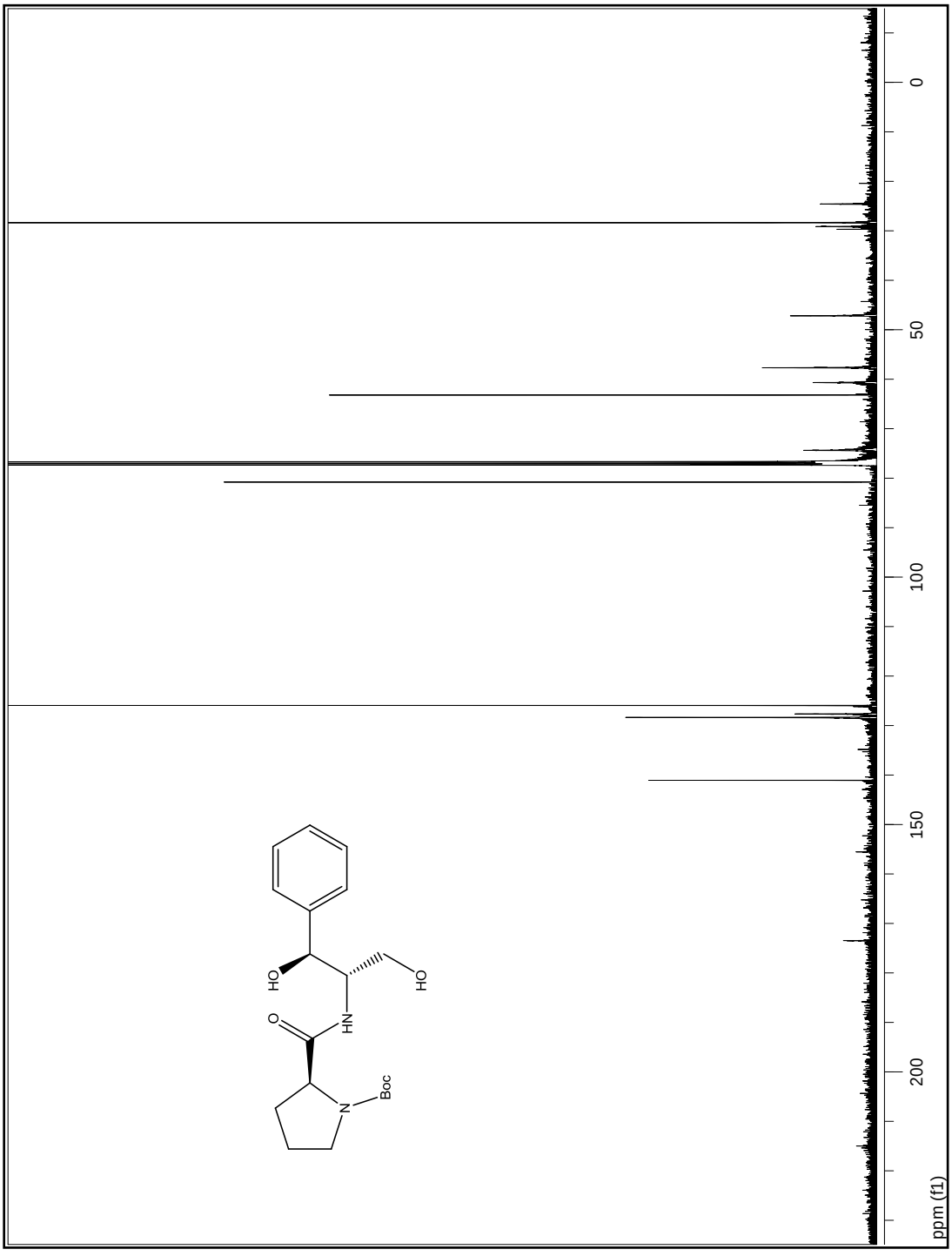
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ= 24.5 (Pro-γ), 28.6 ($C(CH_3)_3$), 29.1 (Pro-β), 47.1 (Pro-δ), 57.6 (NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 60.6 (Pro-α), 63.1 (CH_2OH), 74.3 (Ph-$\underline{CH}$-OH), 80.7 ($O\underline{C}(CH_3)_3$), 125.9 ($C_{aro}H$), 127.6 ($C_{aro}H$), 128.3 ($C_{aro}H$), 141.1 (C_{aro}), 173.4 (C=O), 174.5 (C=O) ppm.



Şekil 5.104 **Bileşik 26**'nın FTIR spektrumu (ATR)

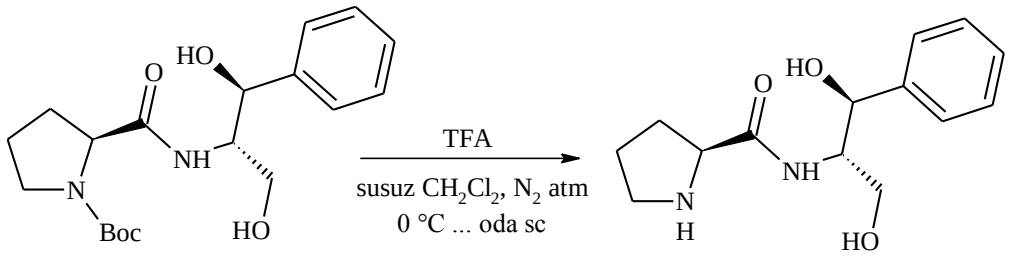


Şekil 5.105 **Bileşik 26**'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.106 **Bileşik 26**'nın ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.3.30 *(S)*-*N*-(*(1S, 2S)*-1,3-Dihidroksi-1-fenilpropan-2-il)pirolidin-2-karboksamit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 27, $C_{14}H_{20}N_2O_3$)



Bileşik 26 **Bileşik 27**

Şekil 5.107 **Bileşik 27**'nin sentezi

Genel yöntemde belirtildiği üzere, **Bileşik 26**'nın (1.0 mmol) susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA (27.0 mmol) ile reaksiyonuyla elde edilen ham ürün, diklorometan ile yıkanarak **Bileşik 27** saf olarak elde edildi.

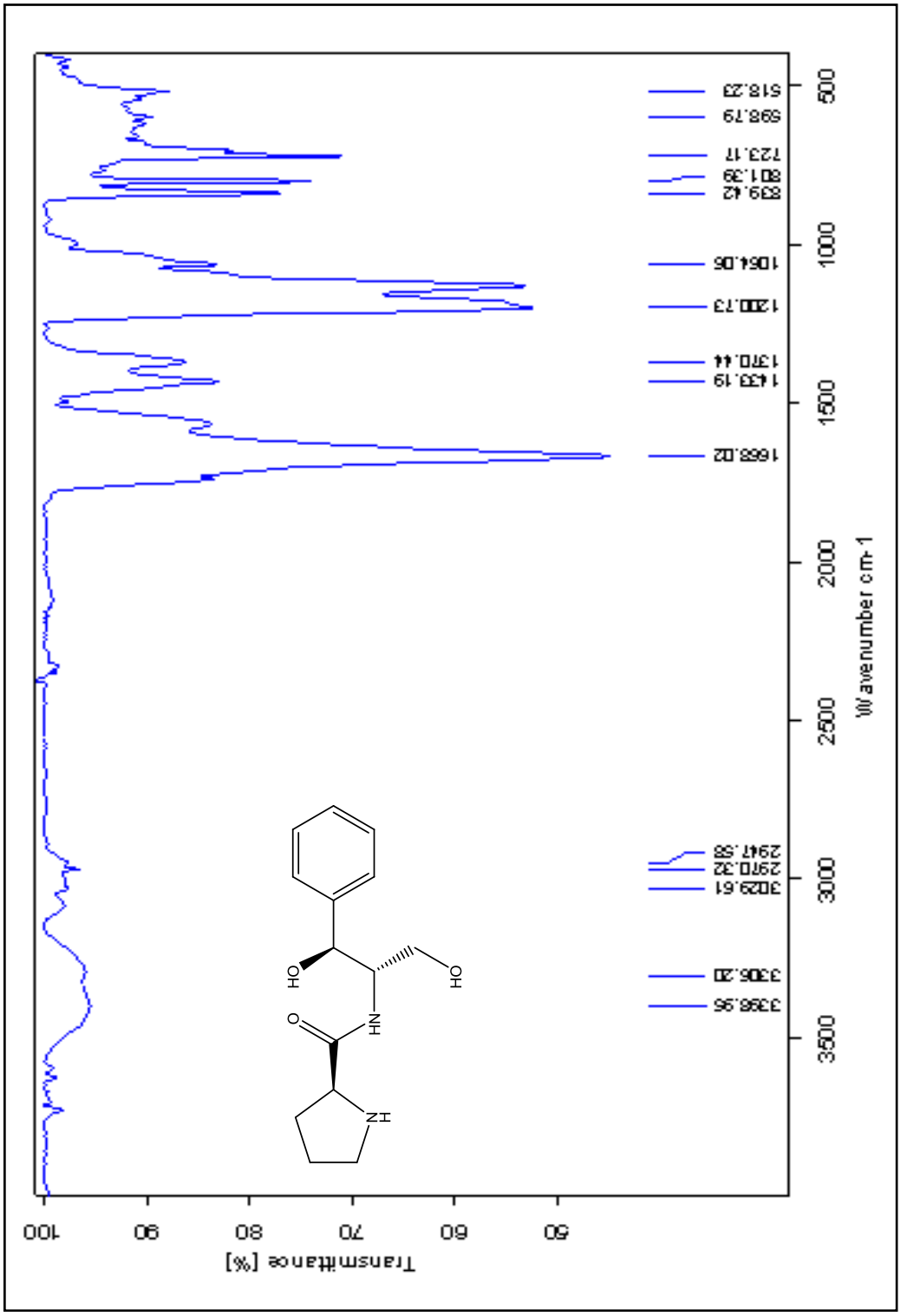
Renksiz yağ, % 83, $[\alpha]^{20}_D$= -13.8 (c= 0.58, MeOH).

5.3.30.1 Bileşik 27'nin Spektroskopik Analiz Verileri

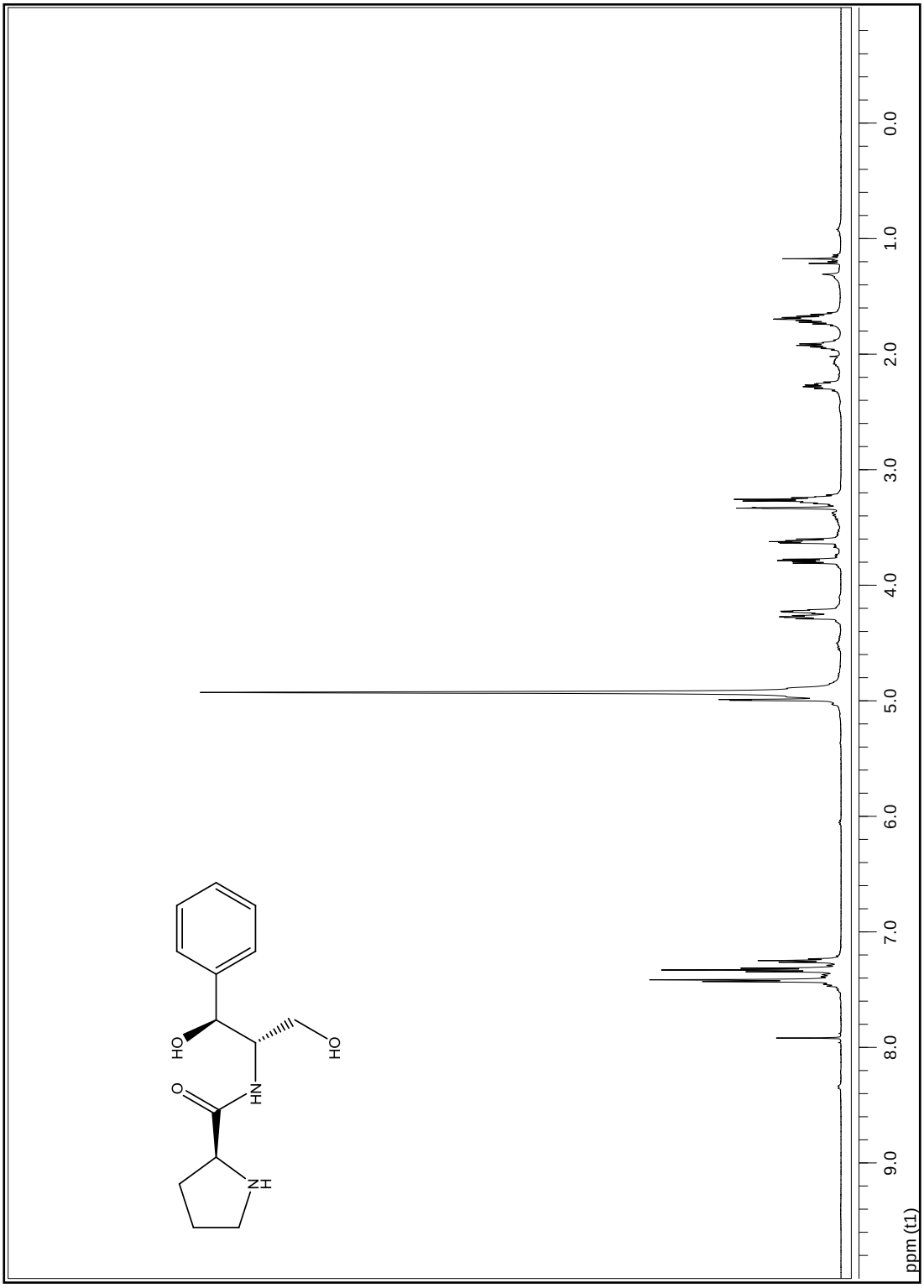
FTIR (ATR): ν= 3398 (OH gerilimi), 3306 (NH gerilimi), 3029 (aromatik, =C-H gerilimi), 2970 ve 2947 (alifatik, C-H gerilimleri), 1668 (C=O gerilimi), 1433 ve 1370 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1200 (C-O gerilimi), 1064 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz): δ= 1.64-1.75 (m, 2H, Pro-γ), 1.87-1.96 (m, 1H, Pro-β), 2.24-2.31 (m, 1H, Pro-β), 3.21-3.30 (m, 2H, Pro-δ), 3.59-3.63 (m, 1H, $\underline{CH_2}OH$), 3.79 (m, 1H, $\underline{CH_2}OH$), 4.21-4.24 (m, 1H, NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 4.26-4.29 (m, 1H, Pro-α), 4.99 (bd, 1H, *J*= 3.5 Hz, Ph-$\underline{CH}$-OH), 7.23-7.26 (m, 1H, aromatik), 7.31-7.34 (t, 2H, *J*= 8.0 Hz, aromatik), 7.42 (bd, 2H, *J*= 7.5 Hz, aromatik) ppm.

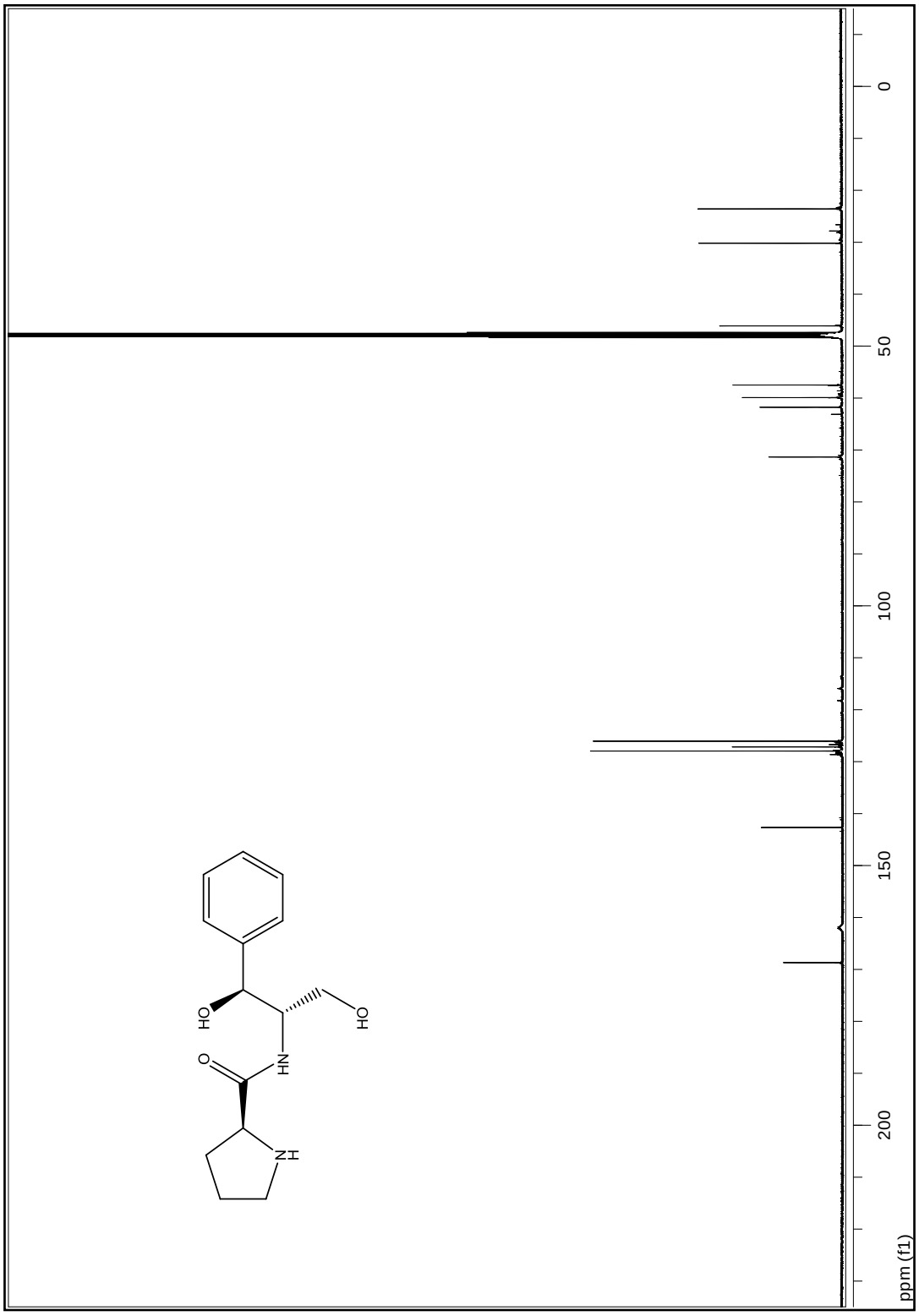
^{13}C NMR (CD_3OD, 125 MHz): δ= 23.5 (Pro-γ), 30.1 (Pro-β), 46.1 (Pro-δ), 57.4 (NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 59.8 (Pro-α), 61.7 (CH_2OH), 71.3 (Ph-$\underline{CH}$-OH), 126.0 ($C_{aro}H$), 127.1 ($C_{aro}H$), 127.9 ($C_{aro}H$), 142.6 (C_{aro}), 168.6 (C=O) ppm.



Şekil 5.108 **Bileşik 27**'nin FTIR spektrumu (ATR)

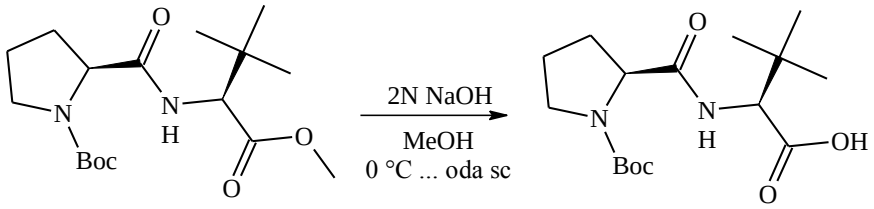


Şekil 5.109 **Bileşik 27**'nin ^{1}H NMR spektrumu (CD_3OD)



Şekil 5.110 **Bileşik 27**'nin ^{13}C NMR spektrumu (CD_3OD)

5.3.31 *(S)*-2-((*S*)-1-(*ter*-Butoksikarbonil)pirolidin-2-karboksamido)-3,3-dimetil butanoik Asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 28, $C_{16}H_{28}N_2O_5$)



Bileşik 18 **Bileşik 28**

Şekil 5.111 **Bileşik 28**'in sentezi

Genel yöntem esasınca, **Bileşik 18**'in (1.0 mmol) hidrolize uğratılmasıyla **Bileşik 28**'in sentezi gerçekleştirildi.

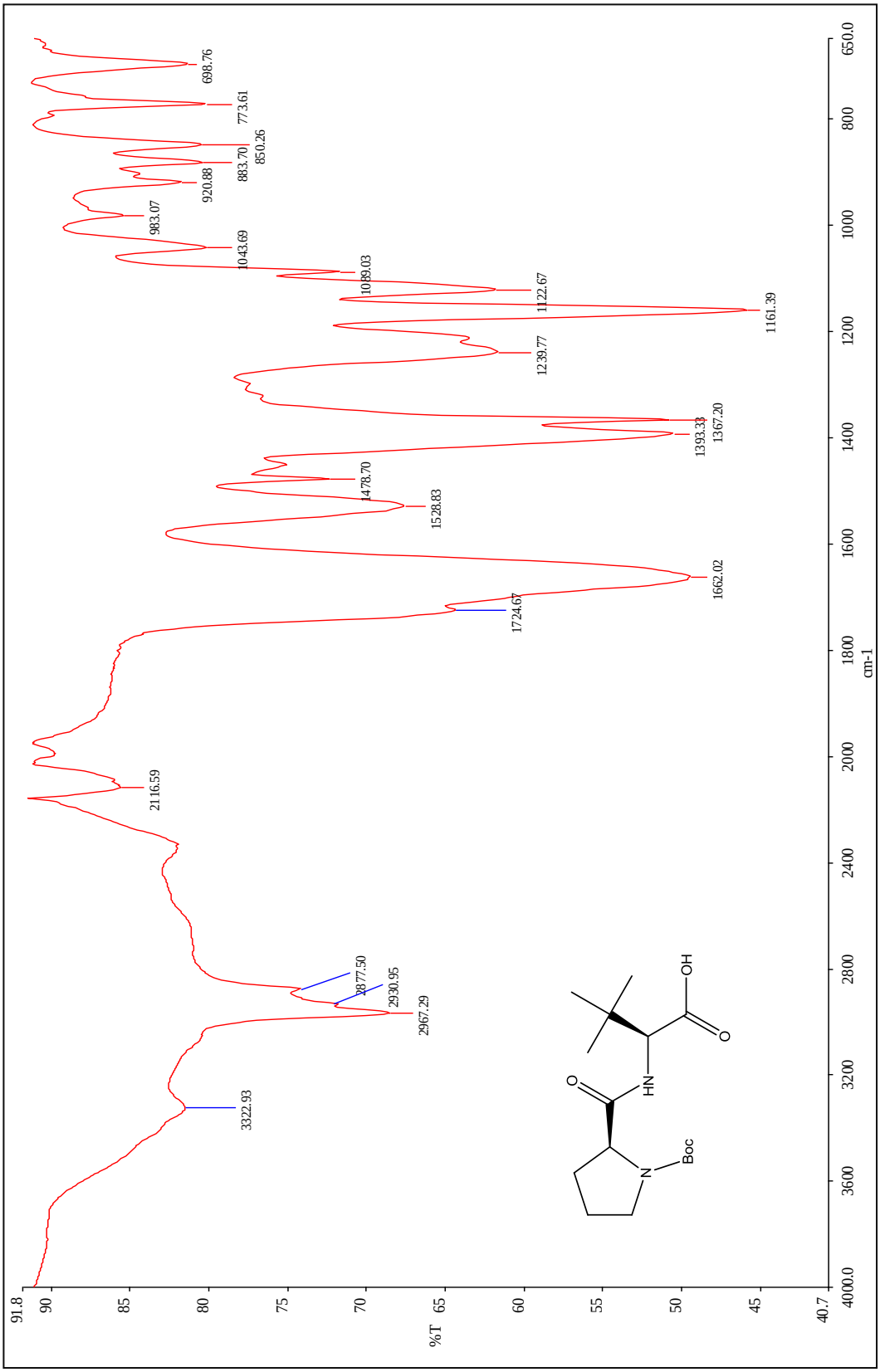
Açık sarı yağ, % 91, $[\alpha]^{20}_D$= -60.0 (c= 0.5, $CHCl_3$).

5.3.31.1 Bileşik 28'in Spektroskopik Analiz Verileri

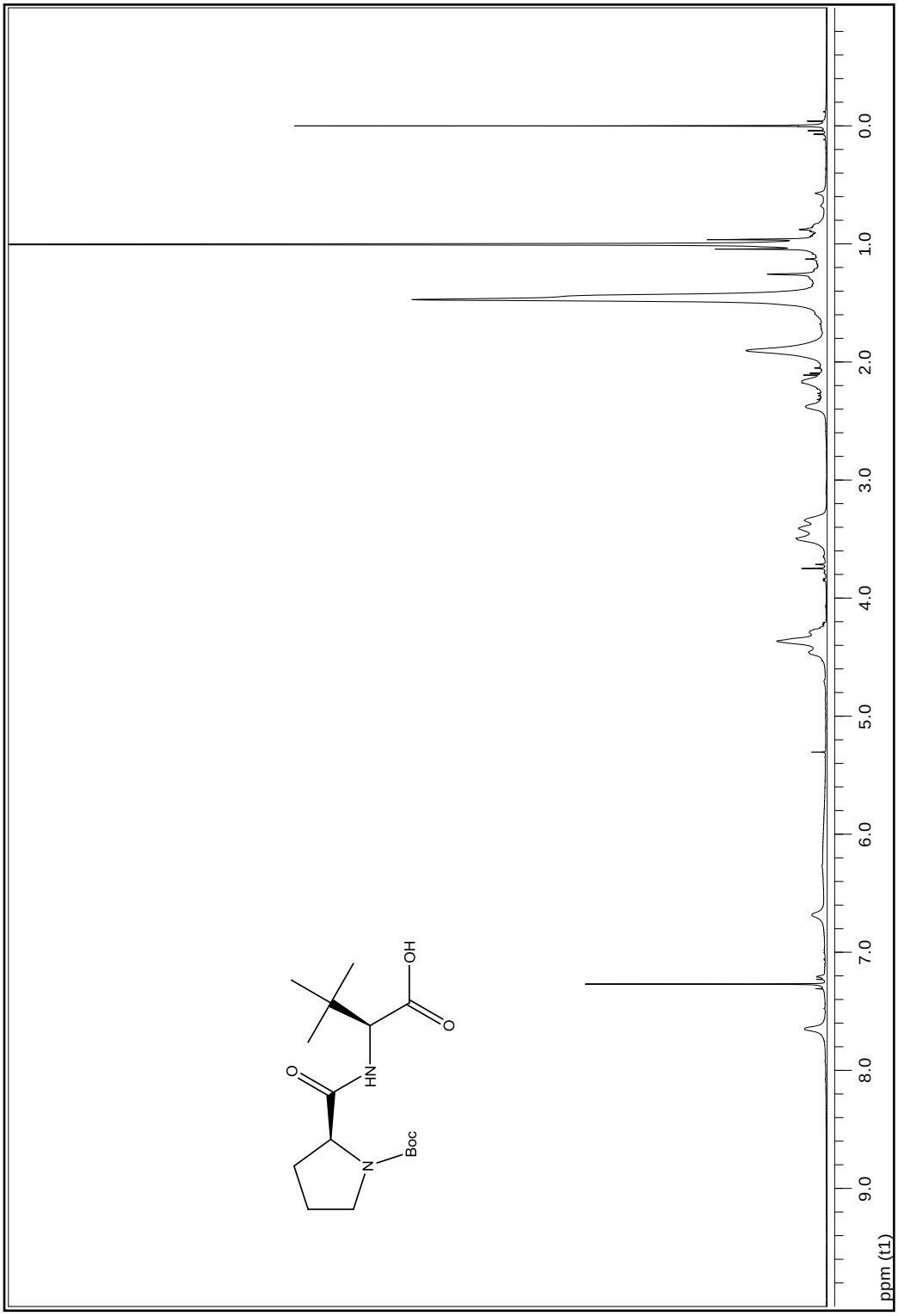
FTIR (ATR): ν= 3322 (NH gerilimi), 2967, 2930 ve 2877 (alifatik, C-H gerilimleri), 1724 ve 1662 (C=O gerilimleri), 1478, 1393 ve 1367 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1239 (C-O gerilimi), 1161 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.00 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.47 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.90 (bs, 2H, Pro-γ), 2.16-2.20 (m, 2H, Pro-β), 2.35-2.38 (m, 2H, Pro-δ), 3.33-3.50 (m, 1H, Pro-α), 4.28-4.45 (m, 1H, CH), 6.68 ve 7.65 (bs, 1H, NH, rotamer). ppm.

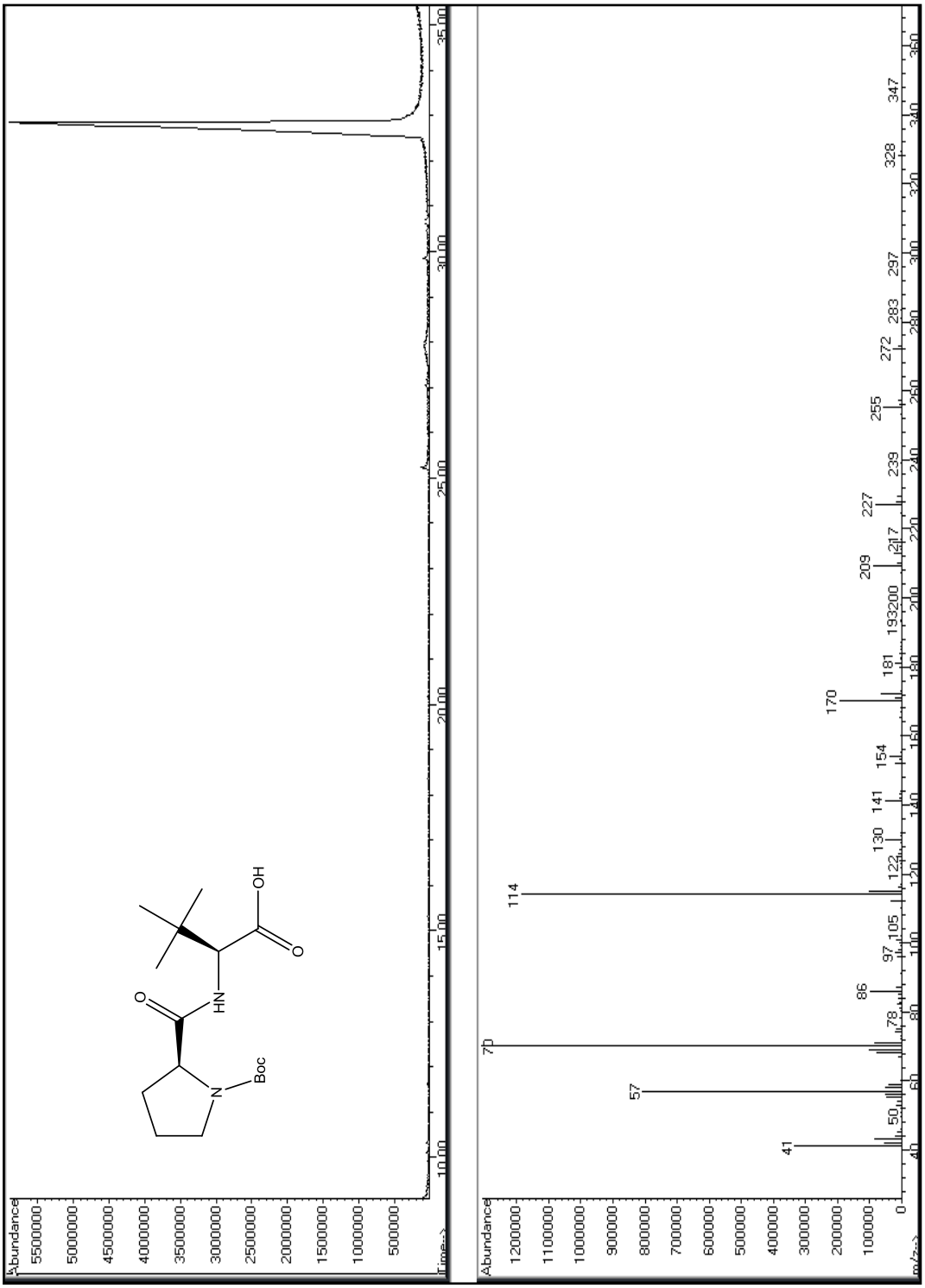
GC-MS: t_R= 35.6 dk; MS (EI, 70 eV) *m/z*= 328 [M^+], 227 [M^+-$C_5H_9O_2$], 114 [M^+-$C_{11}H_{18}O_4$], 70 [C_4H_8N].



Şekil 5.112 **Bileşik 28**'in FTIR spektrumu (ATR)

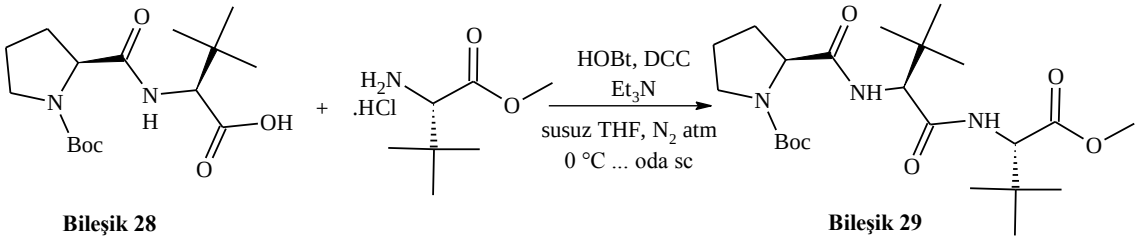


Şekil 5.113 **Bileşik 28**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.114 **Bileşik 28**'in GC-MS spektrumu

5.3.32 *(S)-ter*-Butil 2-((*S*)-1-((*S*)-1-metoksi-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilamino)-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilkarbamoil)pirolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 29, $C_{23}H_{41}N_3O_6$)



Şekil 5.115 **Bileşik 29**'un sentezi

Genel yöntem çerçevesinde, **Bileşik 28** (1.0 mmol) ve *L-ter*-lösin metil ester hidroklorür'ün (1.1 mmol) reaksiyonu ile elde edilen ham ürüne, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan: 1/1) uygulanarak **Bileşik 29** saf olarak izole edildi.

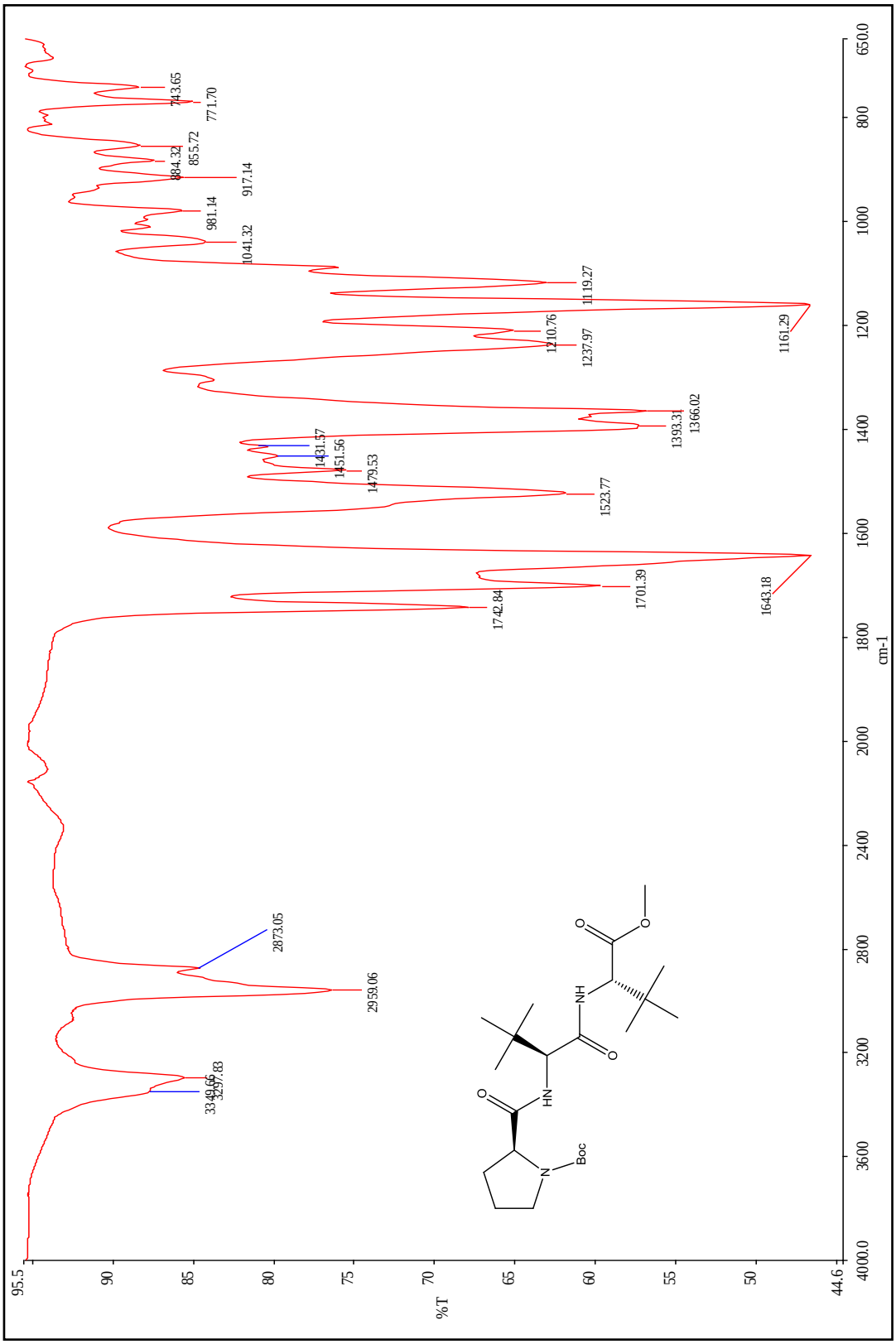
Beyaz katı, % 63, e.n= 88-89 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -52.9 (c= 1.0, $CHCl_3$).

5.3.32.1 Bileşik 29'un Spektroskopik Analiz Verileri

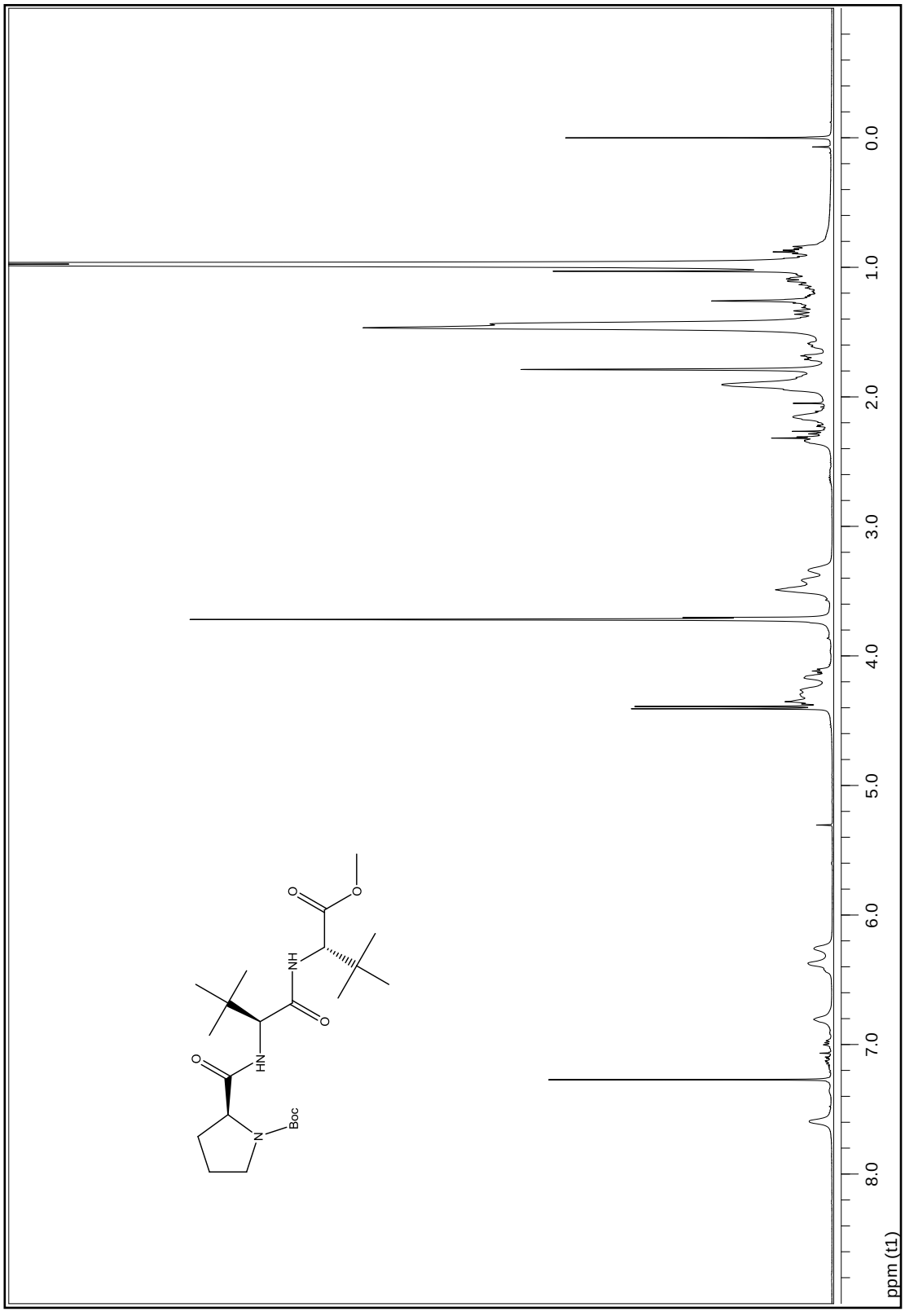
FTIR (ATR): ν= 3349 ve 3297 (NH gerilimleri), 2959 ve 2873 (alifatik, C-H gerilimleri), 1742, 1701 ve 1643 (C=O gerilimleri), 1479, 1451 ve 1398 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1237 (C-O gerilimi), 1161 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 0.87 (s, 18H, $C(CH_3)_3$), 1.46 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.90 (bs, 2H, Pro-γ), 2.15-2.18 (m, 1H, Pro-β), 2.28-2.35 (m, 1H, Pro-β), 3.33-3.49 (m, 2H, Pro-δ), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 4.14-4.17 (m, 1H, Pro-α), 4.26-4.35 (m, 1H, CH), 4.40 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, CH), 6.22 ve 6.36 (bs, 1H, NH, rotamer), 6.80 ve 7.59 (bs, 1H, NH, rotamer) ppm.

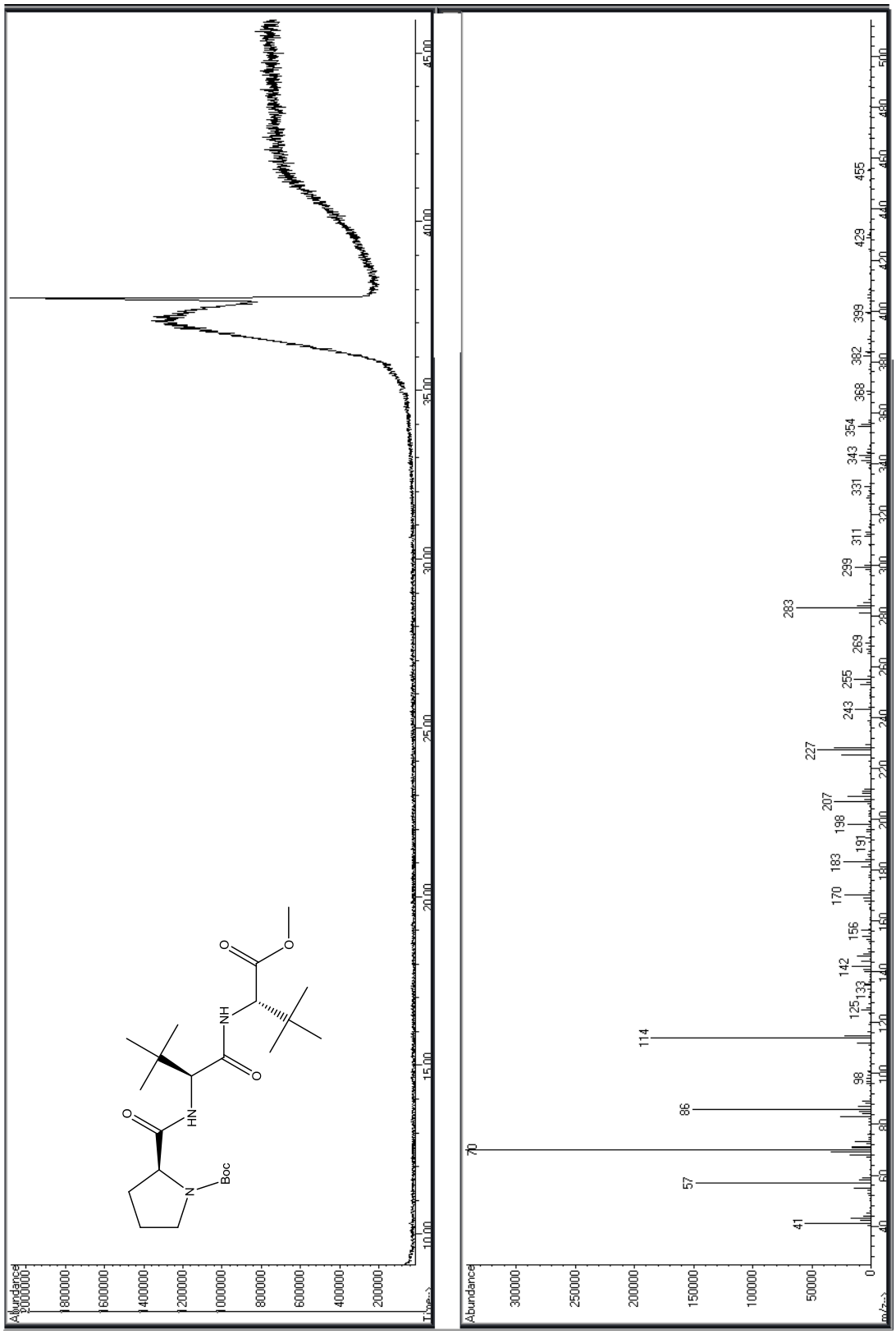
GC-MS: t_R= 37.7 dk; MS (EI, 70 eV) m/z= 455 [M^+], 354 [M^+-$C_5H_9O_2$], 227 [M^+-$C_{12}H_{20}O_4$], 114 [M^+-$C_{18}H_{31}NO_5$], 70 [C_4H_8N].



Şekil 5.116 **Bileşik 29**'un FTIR spektrumu (ATR)

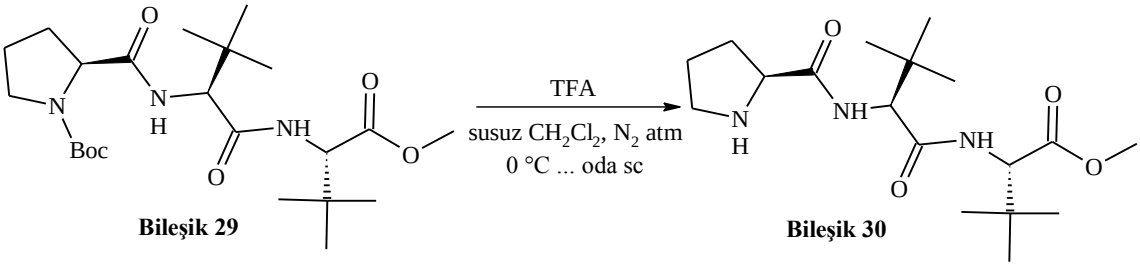


Şekil 5.117 **Bileşik 29**'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.118 **Bileşik 29**'un GC-MS spektrumu

5.3.33 *(S)*-Metil 2-((*S*)-3,3-dimetil-2-((*S*)-pirolidin-2-karboksamido)butanamido)-3,3-dimetilbutanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 30, $C_{18}H_{33}N_3O_4$)



Şekil 5.119 **Bileşik 30**'un sentezi

Genel yöntemde belirtildiği üzere, **Bileşik 29**'un (1.0 mmol) susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA (27.0 mmol) ile muamelesi sonucu **Bileşik 30** saf olarak elde edildi.

Renksiz yağ, % 83, $[\alpha]^{20}_D$= -42.9 (c= 2.3, $CHCl_3$).

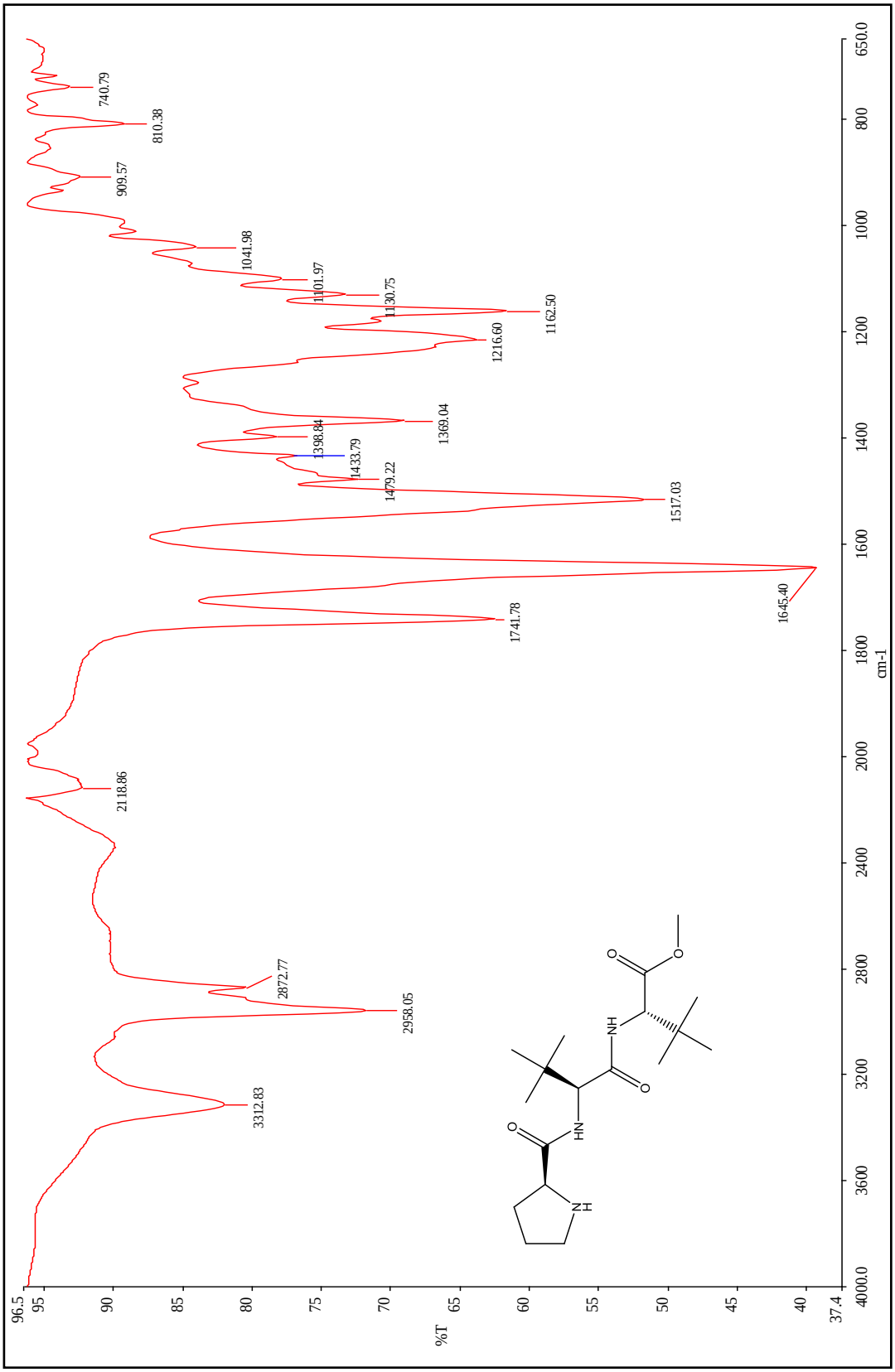
5.3.33.1 Bileşik 30'un Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3312 (NH gerilimi), 2958 ve 2872 (alifatik, C-H gerilimleri), 1741 ve 1645 (C=O gerilimleri), 1479, 1433 ve 1398 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1216 (C-O gerilimi), 1162 (C-N salınımı) cm^{-1}.

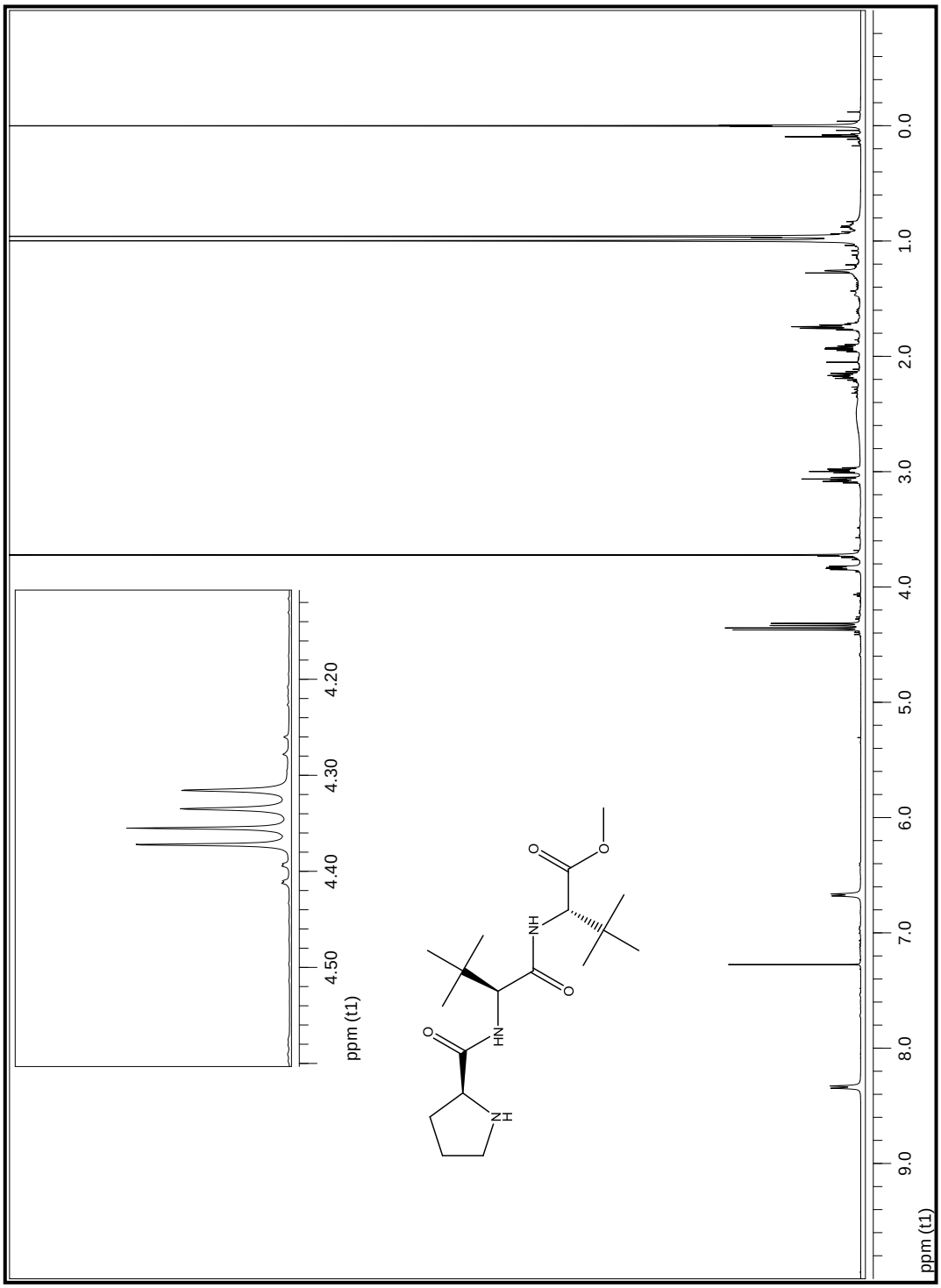
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 0.95 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.99 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.25 (bs, 1H, NH), 1.70-1.77 (m, 2H, Pro-γ), 1.90-1.96 (m, 1H, Pro-β), 2.13-2.22 (m, 1H, Pro-β), 2.96-3.01 (m, 1H, Pro-δ), 3.04-3.09 (m, 1H, Pro-δ), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.82-3.85 (m, 1H, Pro-α), 4.31-4.33 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, CH), 4.35-4.37 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, CH), 6.67 (bd, 1H, *J*= 8.5 Hz, NH), 8.33 (bd, 1H, *J*= 8.5 Hz, NH) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ= 26.1 (Pro-γ), 26.5 (CH_3), 26.6 (CH_3), 30.9 (Pro-β), 34.3 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 34.6 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 47.2 (Pro-δ), 51.7 (OCH_3), 60.0 (Pro-α), 60.3 (CH), 60.4 (CH), 170.5 (C=O), 171.7 (C=O), 174.5 (C=O) ppm.

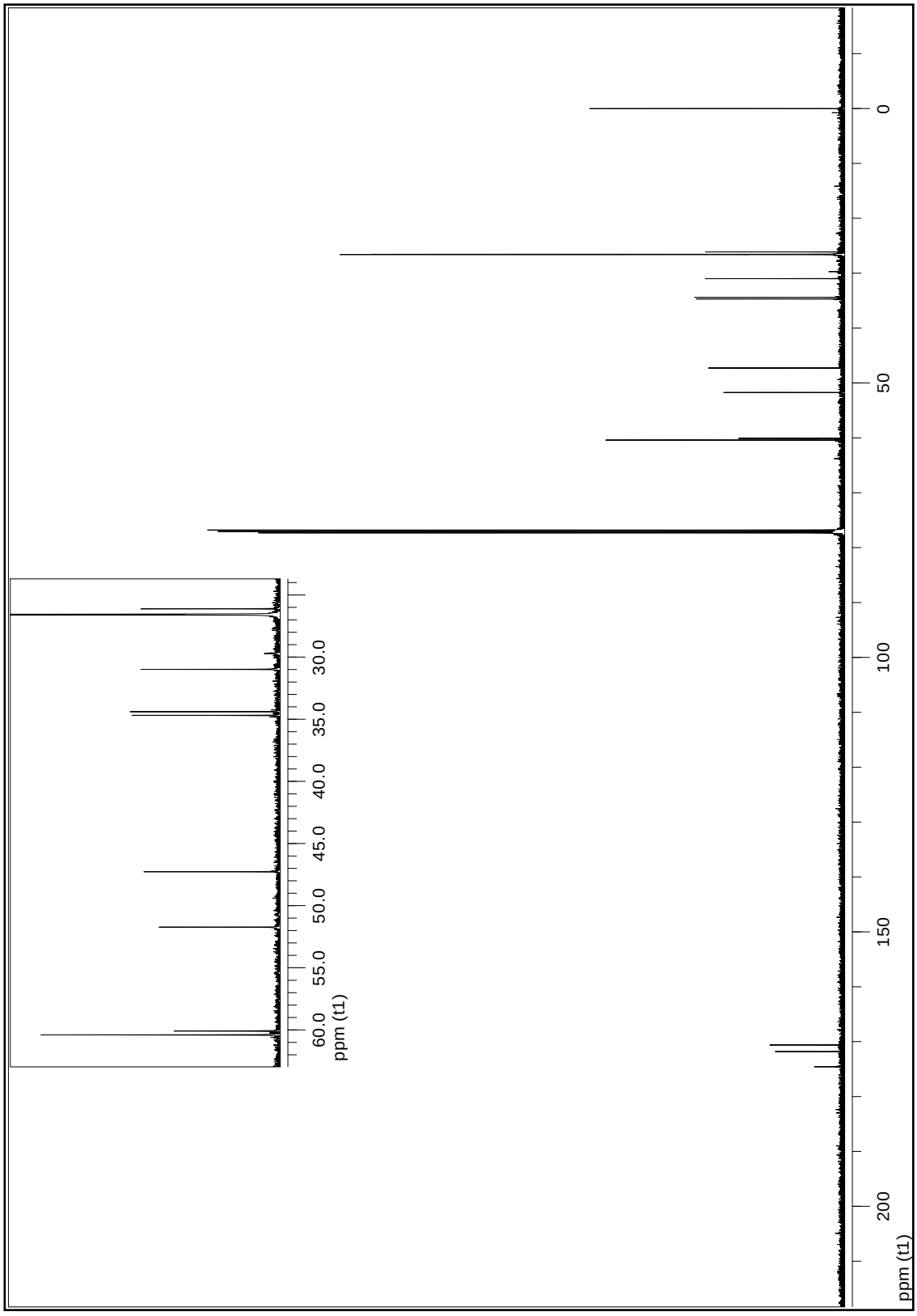
ESI$^{(-)}$-MS: *m/z*= 356.2 (M^++1).



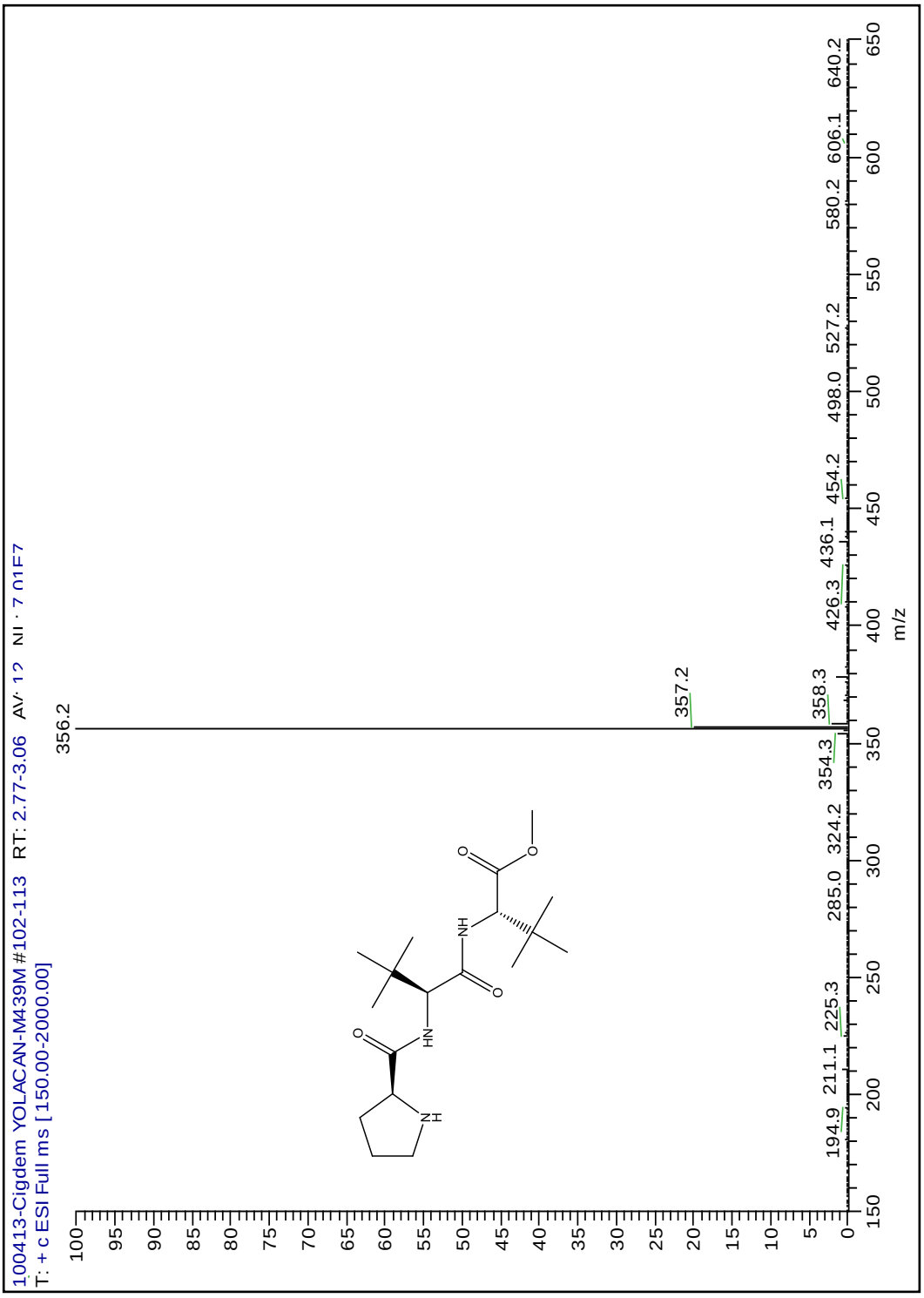
Şekil 5.120 **Bileşik 30**'un FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.121 **Bileşik 30**'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

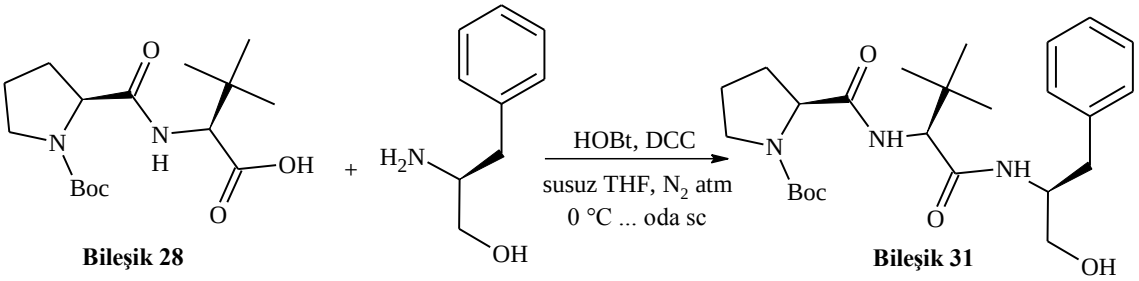


Şekil 5.122 **Bileşik 30**'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.123 **Bileşik 30**'un LC-MS spektrumu

5.3.34 *(S)*-*ter*-Butil 2-(*(S)*-1-(*(S)*-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-ilamino)-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-ilkarbamoil)pirolidin-1-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 31, $C_{25}H_{39}N_3O_5$)



Şekil 5.124 **Bileşik 31**'in sentezi

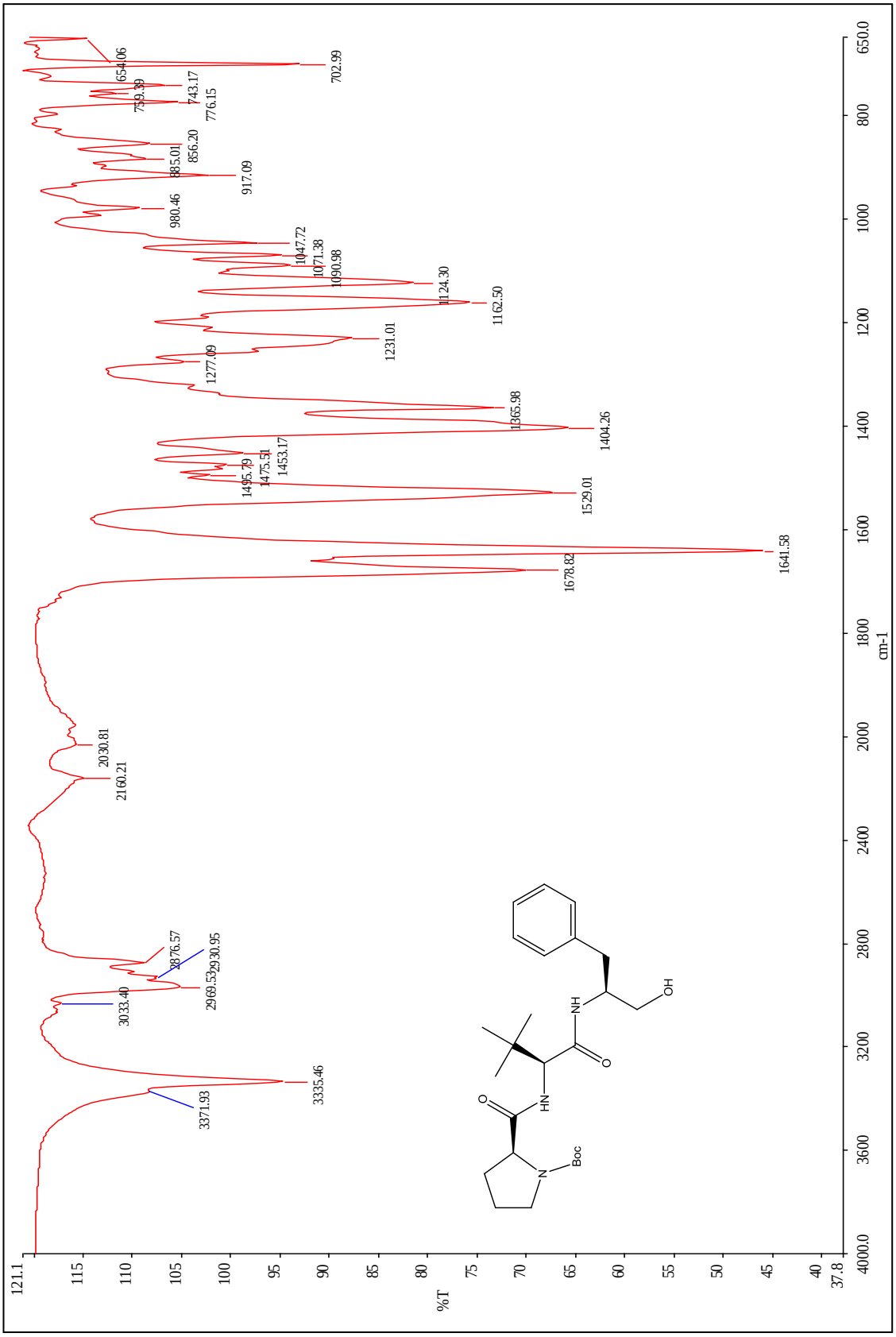
Genel yöntem uyarınca, **Bileşik 28** (1.0 mmol) ile *(S)*-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol'ün (1.1 mmol) reaksiyonundan elde edilen ham ürüne, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan: 2/1) uygulanarak **Bileşik 31** saf olarak izole edildi.

Beyaz katı, % 65, e.n= 178-179 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -81.5 (c= 1.0, $CHCl_3$).

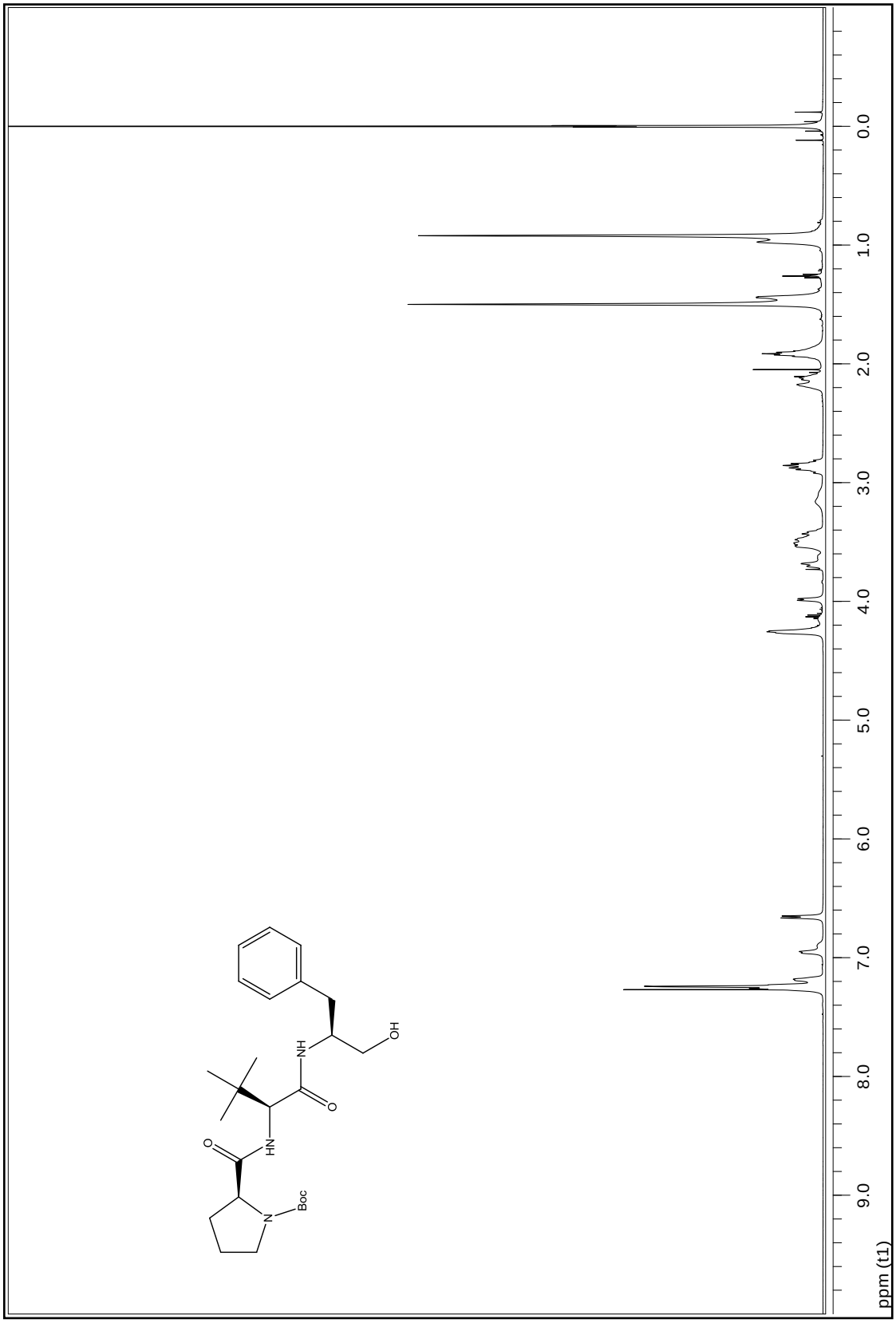
5.3.34.1 Bileşik 31'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3371 (OH gerilimi), 3335 (NH gerilimi), 3033 (aromatik, =C-H gerilimi), 2969, 2930 ve 2876 (alifatik, C-H gerilimleri), 1678 ve 1641 (C=O gerilimleri), 1475 ve 1453 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1231 (C-O gerilimi), 1162 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 0.92 ve 0.97 (s, 9H, $C(CH_3)_3$, rotamer), 1.44 ve 1.50 (s, 9H, $C(CH_3)_3$, rotamer), 1.89-1.93 (m, 2H, Pro-γ), 2.10-2.18 (m, 2H, Pro-β), 2.81-2.91 (m, 2H, $PhCH_2$), 3.39-3.54 (m, 3H, Pro-δ ve $\underline{CH_2}OH$), 3.61-3.70 (m, 1H, Pro-δ), 3.98-4.14 (m, 1H, NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 4.25 (bs, 2H, Pro-α ve CH), 6.65 (bd, 1H, *J*= 8.0 Hz, NH), 6.89-6.96 (m, 1H, NH), 7.18-7.26 (m, 5H, aromatik) ppm.

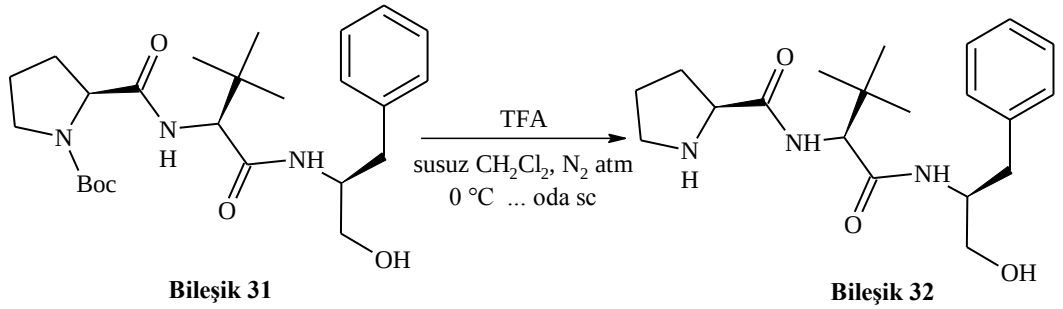


Şekil 5.125 **Bileşik 31**'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.126 **Bileşik 31**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.3.35 *(S)*-*N*-((*S*)-1-((*S*)-1-Hidroksi-3-fenilpropan-2-ilamino)-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-il)pirolidin-2-karboksamit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 32, $C_{20}H_{31}N_3O_3$)



Bileşik 31 **Bileşik 32**

Şekil 5.127 **Bileşik 32**'nin sentezi

Genel yöntemde belirtildiği üzere, **Bileşik 31**'in (1.0 mmol) susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA (27.0 mmol) ile muamelesi neticesinde **Bileşik 32** saf olarak elde edildi.

Beyaz katı, % 78, e.n= 174-176 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -49.2 (c= 0.65, MeOH).

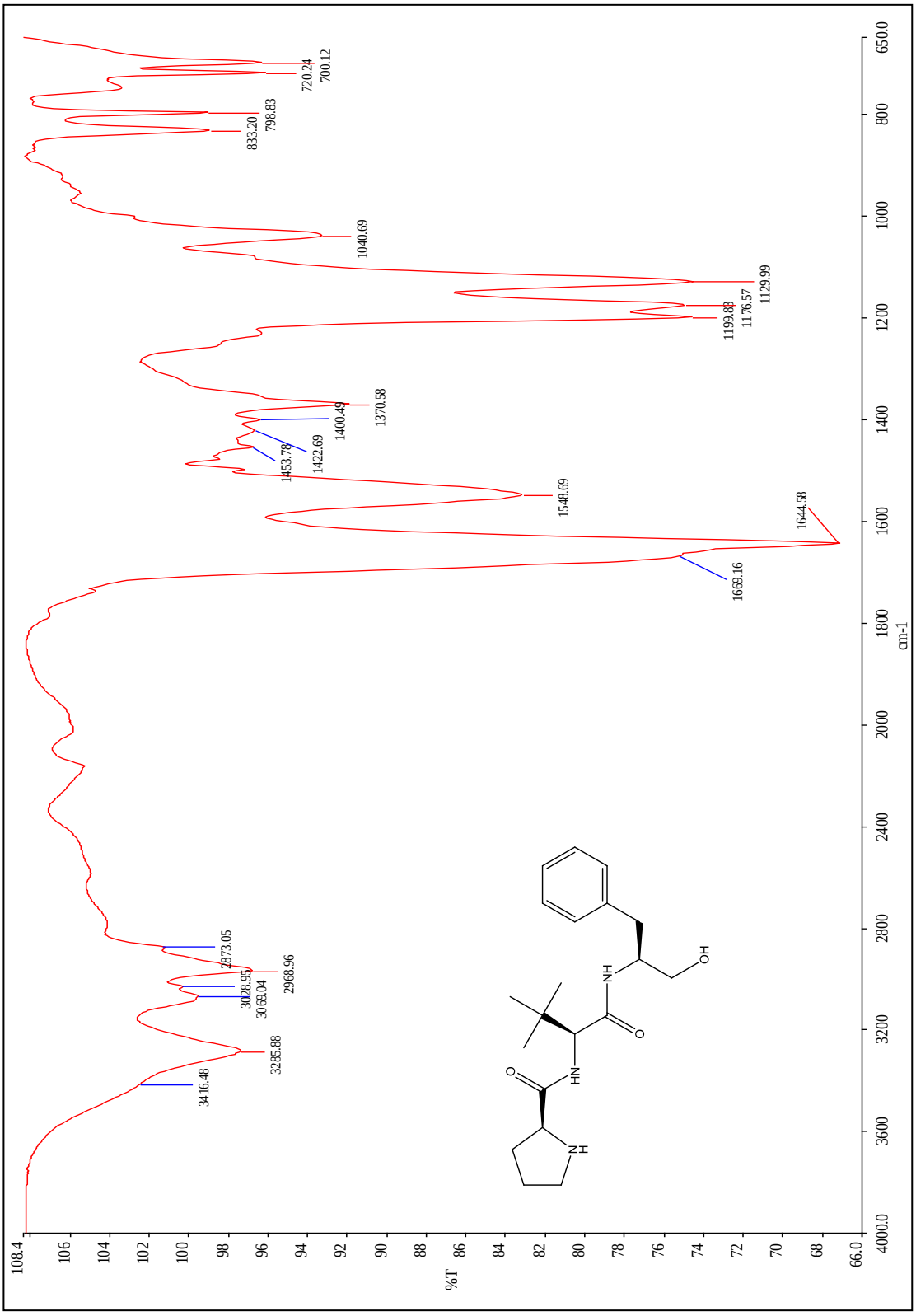
5.3.35.1 Bileşik 32'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3416 (OH gerilimi), 3285 (NH gerilimi), 3069 ve 3028 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2968 ve 2873 (alifatik, C-H gerilimleri), 1669 ve 1644 (C=O gerilimleri), 1453, 1422 ve 1370 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1199 (C-O gerilimi), 1129 (C-N salınımı) cm^{-1}.

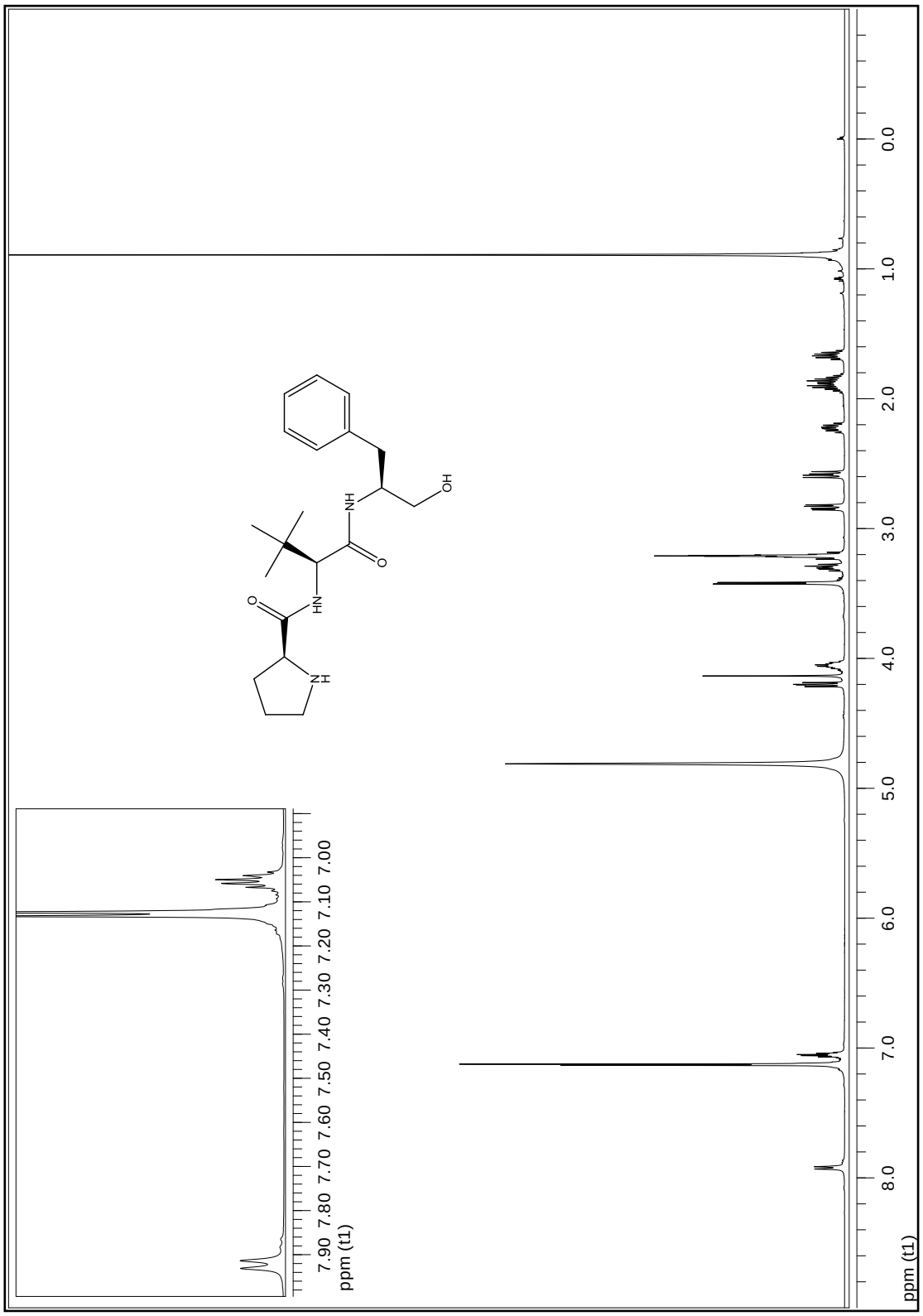
^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz): δ= 0.89 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.62-1.69 (m, 1H, Pro-γ), 1.80-1.96 (m, 2H, Pro-γ ve Pro-β), 2.18-2.26 (m, 1H, Pro-β), 2.56-2.60 (m, 1H, $PhCH_2$), 2.81-2.85 (m, 1H, $PhCH_2$), 3.19-3.22 (m, 1H, Pro-δ), 3.27-3.32 (m, 1H, Pro-δ), 3.42 (d, 2H, *J*= 5.5 Hz, $\underline{CH_2}OH$), 4.06-4.09 (m, 1H, Pro-α), 4.13 (s, 1H, CH), 4.18-4.21 (m, 1H, NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 7.03-7.06 (m, 1H, aromatik), 7.13 (bd, 4H, *J*= 4.5 Hz aromatik), 7.92 (bd, 1H, *J*= 9.0 Hz, NH) ppm.

^{13}C NMR (CD_3OD, 125 MHz): δ= 25.0 (Pro-γ), 27.1 (CH_3), 31.2 (Pro-β), 35.1 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 37.9 ($PhCH_2$), 47.5 (Pro-δ), 53.9 (NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 60.8 (Pro-α), 62.9 (CH), 64.4 (CH_2OH), 127.1 ($C_{aro}H$), 129.2 ($C_{aro}H$), 130.4 ($C_{aro}H$), 139.8 (C_{aro}), 169.3 (C=O), 171.6 (C=O) ppm.

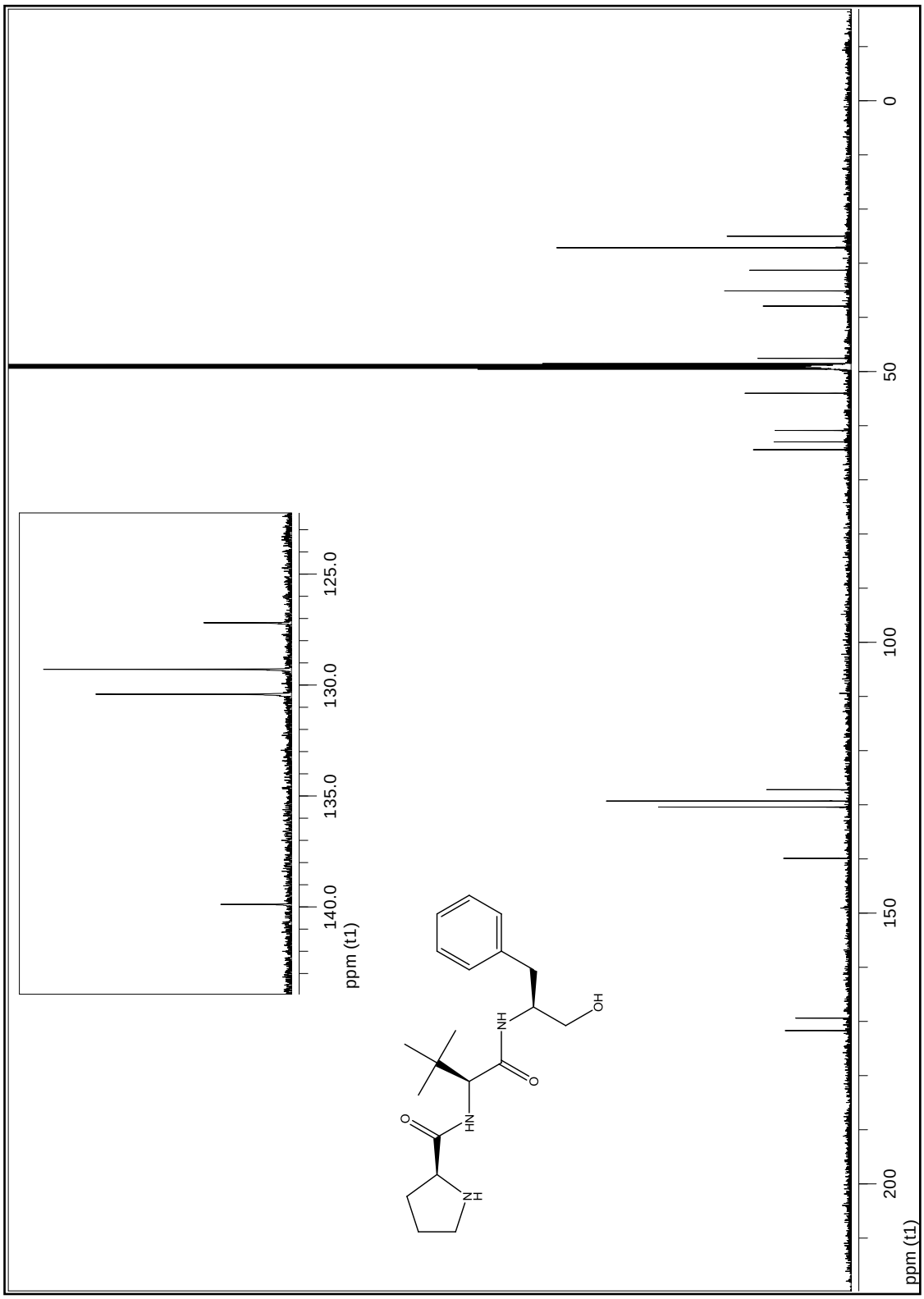
ESI$^{(-)}$-MS: *m/z*= 362.2 (M^++1).



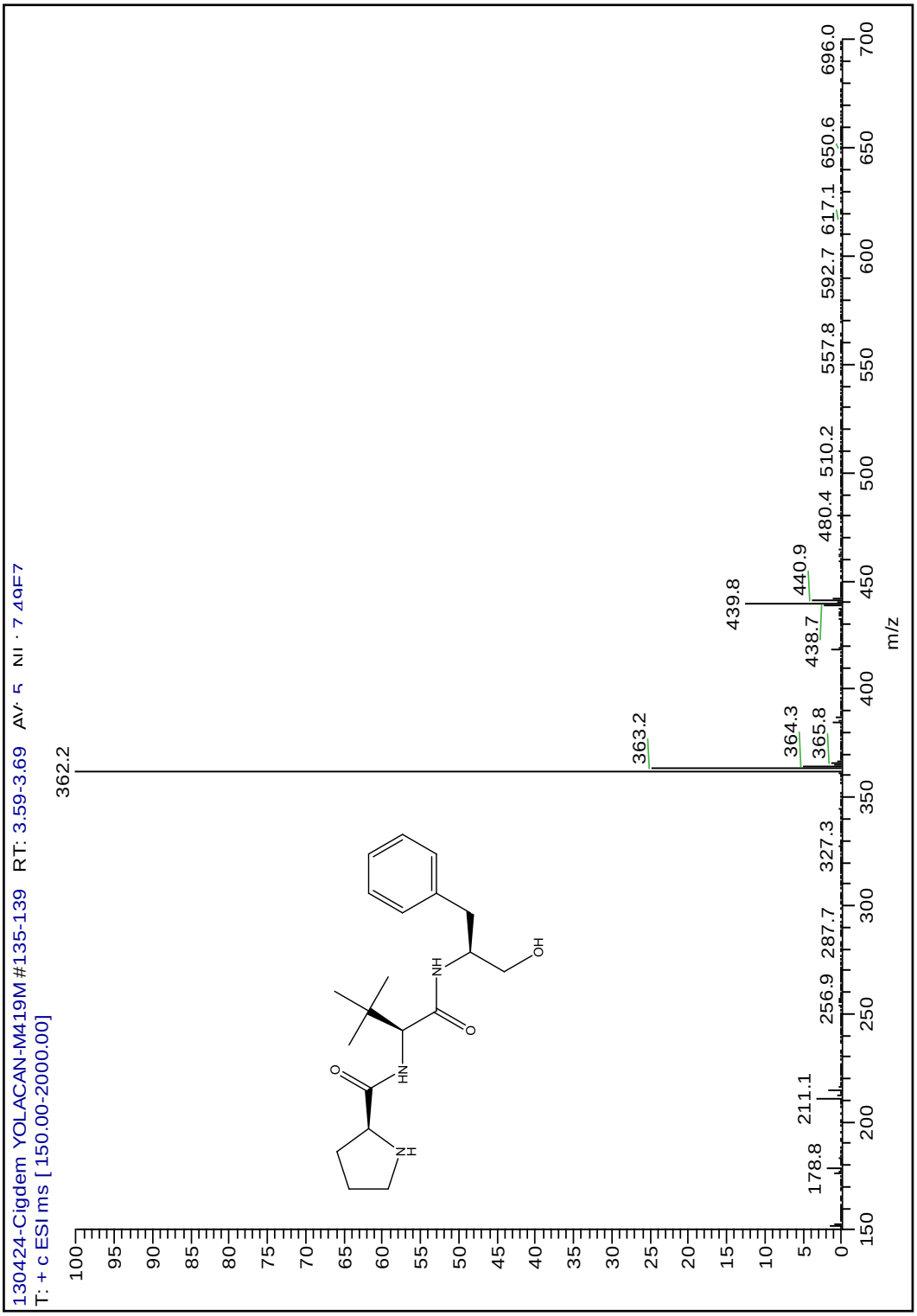
Şekil 5.128 **Bileşik 32**'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.129 **Bileşik 32**'nin ^{1}H NMR spektrumu (CD_3OD)

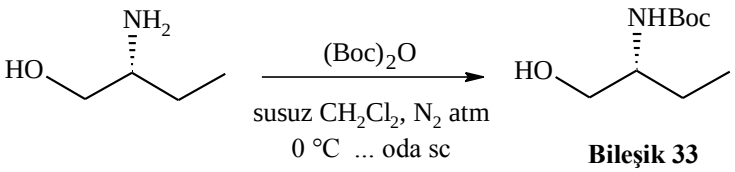


Şekil 5.130 **Bileşik 32**'nin ^{13}C NMR spektrumu (CD_3OD)



Şekil 5.131 **Bileşik 32**'nin LC-MS spektrumu

5.3.36 *(R)-ter*-Butil 1-hidroksibutan-2-ilkarbamat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 33, $C_9H_{19}NO_3$)



Şekil 5.132 **Bileşik 33**'ün sentezi

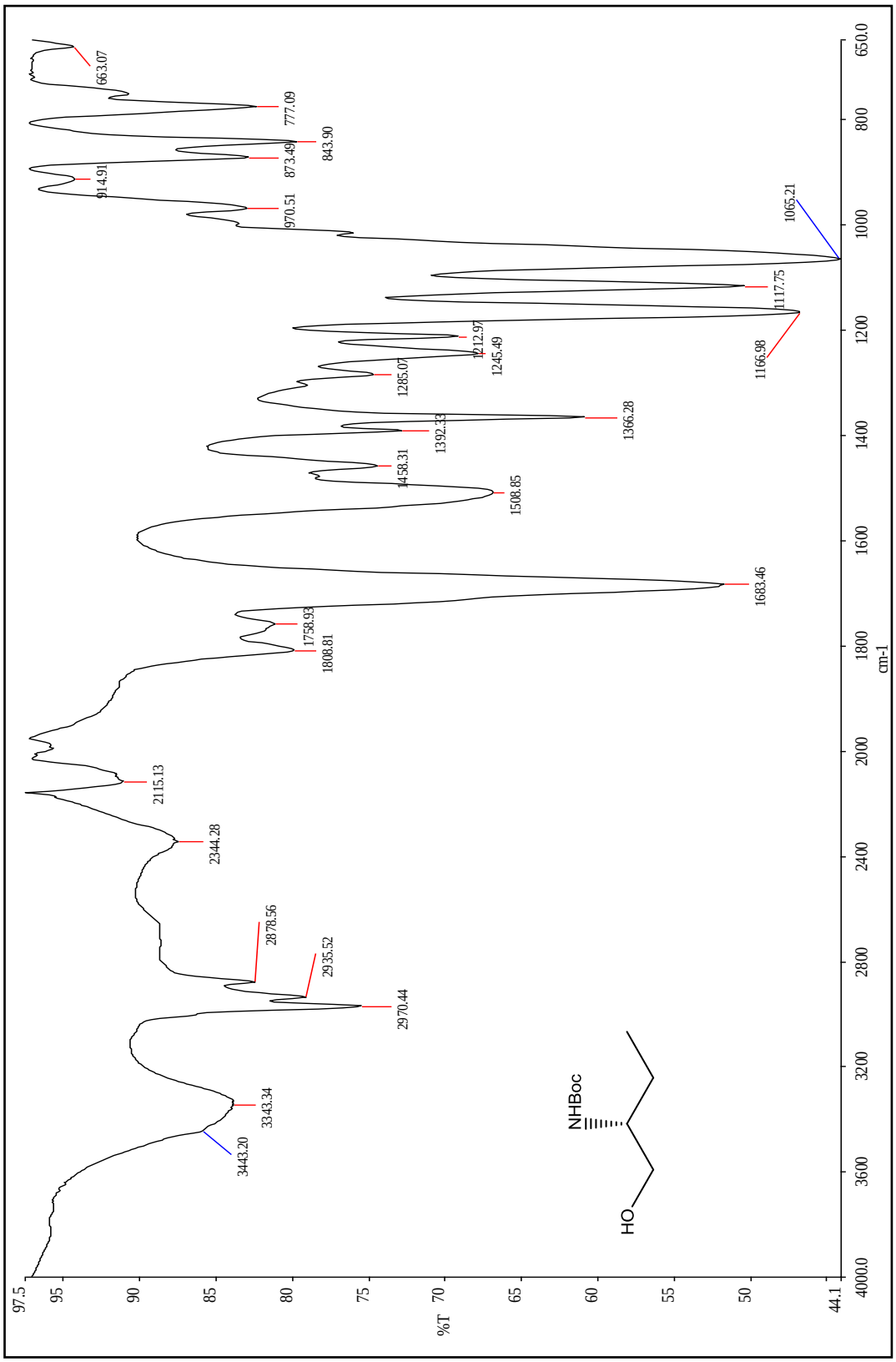
Susuz CH_2Cl_2 içerisinde hazırlanan $(Boc)_2O$ (0.95 mmol), *(R)*-(-)-2-amino-1-butanol'ün (1.0 mmol) 0 ^oC'de aynı solventteki çözeltisine dikkatlice ilave edildi. Bu işlemin ardından oda sıcaklığına getirilen reaksiyon 2 saat boyunca karıştırıldı. TLC kontrolü (etil asetat/n-hekzan: 1/1) neticesinde dönüşümün gerçekleştiği tespit edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Daha sonra % 20'lik sitrik asit çözeltisi ve brine ile yıkanarak $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Çözücüsünden uzaklaştırılarak **Bileşik 33** saf olarak elde edildi [91].

Açık sarı yağ, % 94 (sarı yağ, kantitatif, [92]).

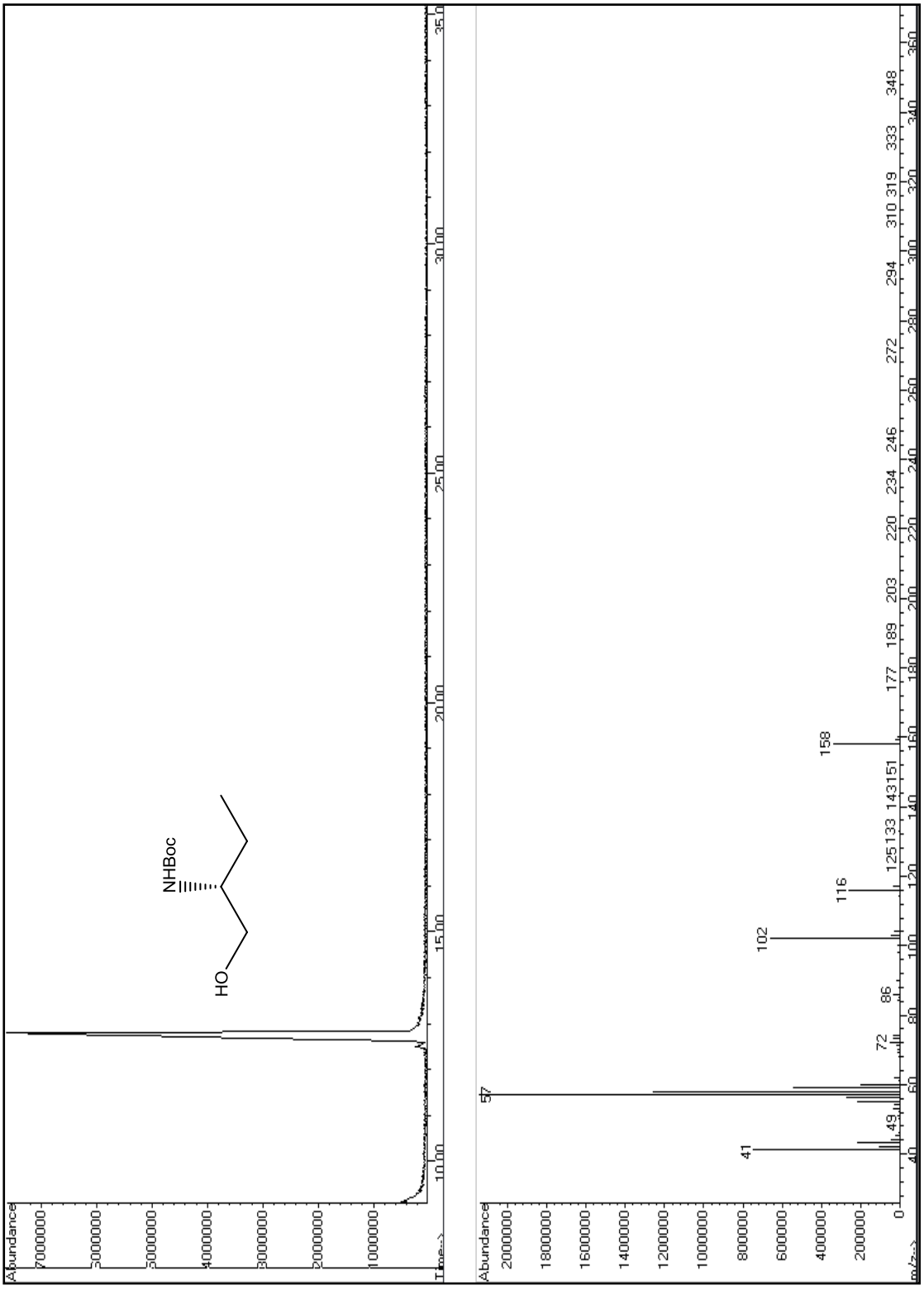
5.3.36.1 Bileşik 33'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3443 (OH gerilimi), 3343 (NH gerilimi), 2970, 2935 ve 2878 (alifatik, C-H gerilimleri), 1683 (C=O gerilimi), 1458, 1392 ve 1366 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri) 1166 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

GC-MS: t_R= 12.8 dk; MS (EI, 70 eV) *m/z*: 189 [M^+], 116 [$C_5H_{10}NO_2$], 73 [M^+-$C_5H_{10}NO_2$], 57 [C_4H_9].

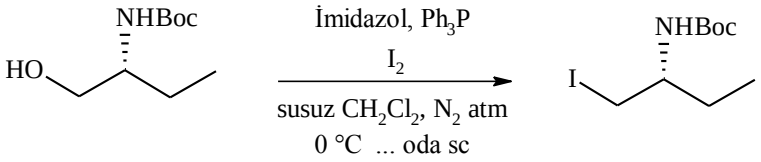


Şekil 5.133 **Bileşik 33**'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.134 **Bileşik 33**'ün GC-MS spektrumu

5.3.37 *(R)-ter*-Butil 1-iyodobutan-2-ilkarbamat Bileşiğinin Sentezi Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 34, $C_9H_{18}NO_2I$)



Bileşik 33 **Bileşik 34**

Şekil 5.135 **Bileşik 34**'ün sentezi

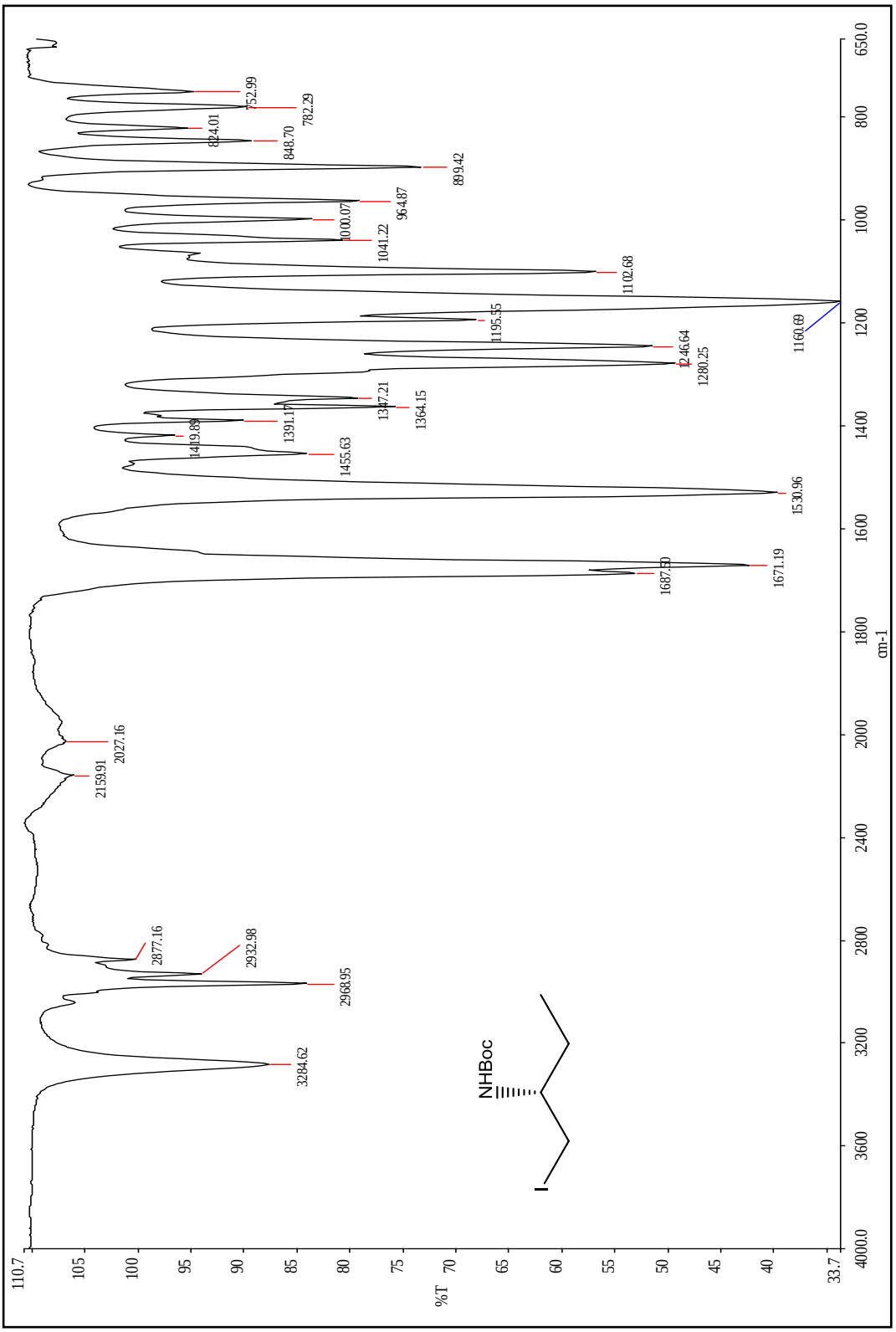
Trifenilfosfin (1.0 mmol) ve imidazol'ün (1.0 mmol) 0 ^oC'de susuz CH_2Cl_2 içerisindeki çözeltisine aynı çözücüde hazırlanan I_2 (1.1 mmol) çözeltisi damla damla ilave edildi. Bu aşamanın ardından **Bileşik 33**'ün (1.0 mmol) susuz diklorometandaki çözeltisi karışıma damla damla eklendi ve işlemin sonlanmasını takiben reaksiyon oda sıcaklığına getirilerek bir gece boyunca karıştırıldı. TLC kontrolünün ardından oluşan çökelti süzüldü. İyodun fazlasını uzaklaştırmak için süzüntü $Na_2S_2O_3$ çözeltisiyle yıkandı. Organik faz önce su ile ardından brine ile yıkanarak $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Vakum altında çözücüsü uzaklaştırılan ham ürün silikajel kolonda (etil asetat/n-hekzan: 1/10) çözücü sistemiyle saflaştırıldı [93].

Beyaz katı, % 47, e.n= 56-57 ^oC (beyaz katı, % 50, e.n= 53-55^oC, [93]).

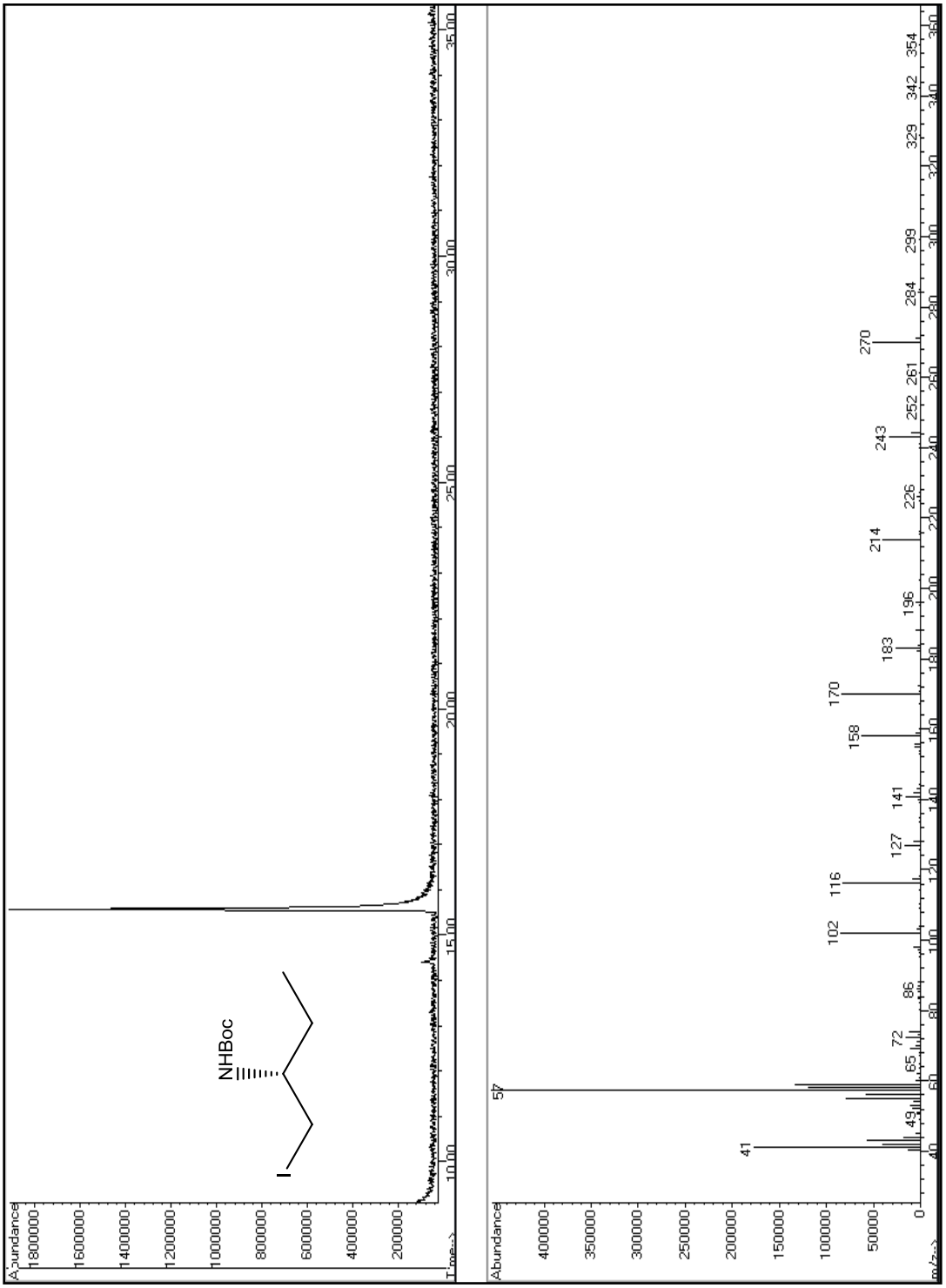
5.3.37.1 Bileşik 34'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3284 (NH gerilimi), 2968, 2932 ve 2877 (alifatik, C-H gerilimleri), 1687 (C=O gerilimi), 1455, 1391 ve 1364 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1246 (C-O gerilimi), 1160 (C-N gerilimi) cm^{-1}.

GC-MS: t_R= 15.5 dk; MS (EI, 70 eV) *m/z*: 299 [M^+], 226 [M^+-C_4H_9O], 183 [C_4H_8I], 116 [M^+-C_4H_8I], 57 [C_4H_9].

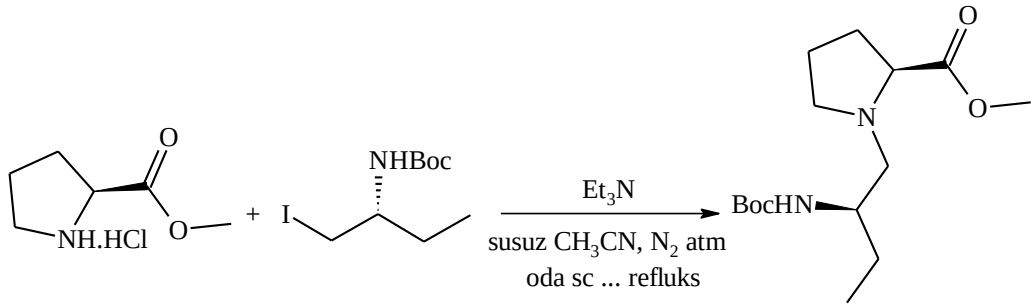


Şekil 5.136 **Bileşik 34**'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.137 **Bileşik 34**'ün GC-MS spektrumu

5.3.38 *(S)*-Metil 1-((*R*)-2-((*ter*-butoksikarbonil)amino)butil)pirolidin-2-karboksilat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 35, $C_{15}H_{28}N_2O_4$)



Bileşik 34 **Bileşik 35**

Şekil 5.138 **Bileşik 35**'in sentezi

L-Prolin metil ester hidroklorür (1.0 mmol) ve **Bileşik 34**'ün (1.0 mmol) susuz asetonitrilde hazırlanan karışımına, trietilamin (2.0 mmol) ilave edilerek bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC kontrolü neticesinde iyotlu bileşiğin tükenmediği gözlemlenerek reaksiyon 5 gün boyunca refluks edildi. Çözücüsü uzaklaştırılarak elde edilen ham ürün (etil asetat/n-hekzan: 1/1) solvent sistemiyle silikajel kolonda saflaştırıldı [94].

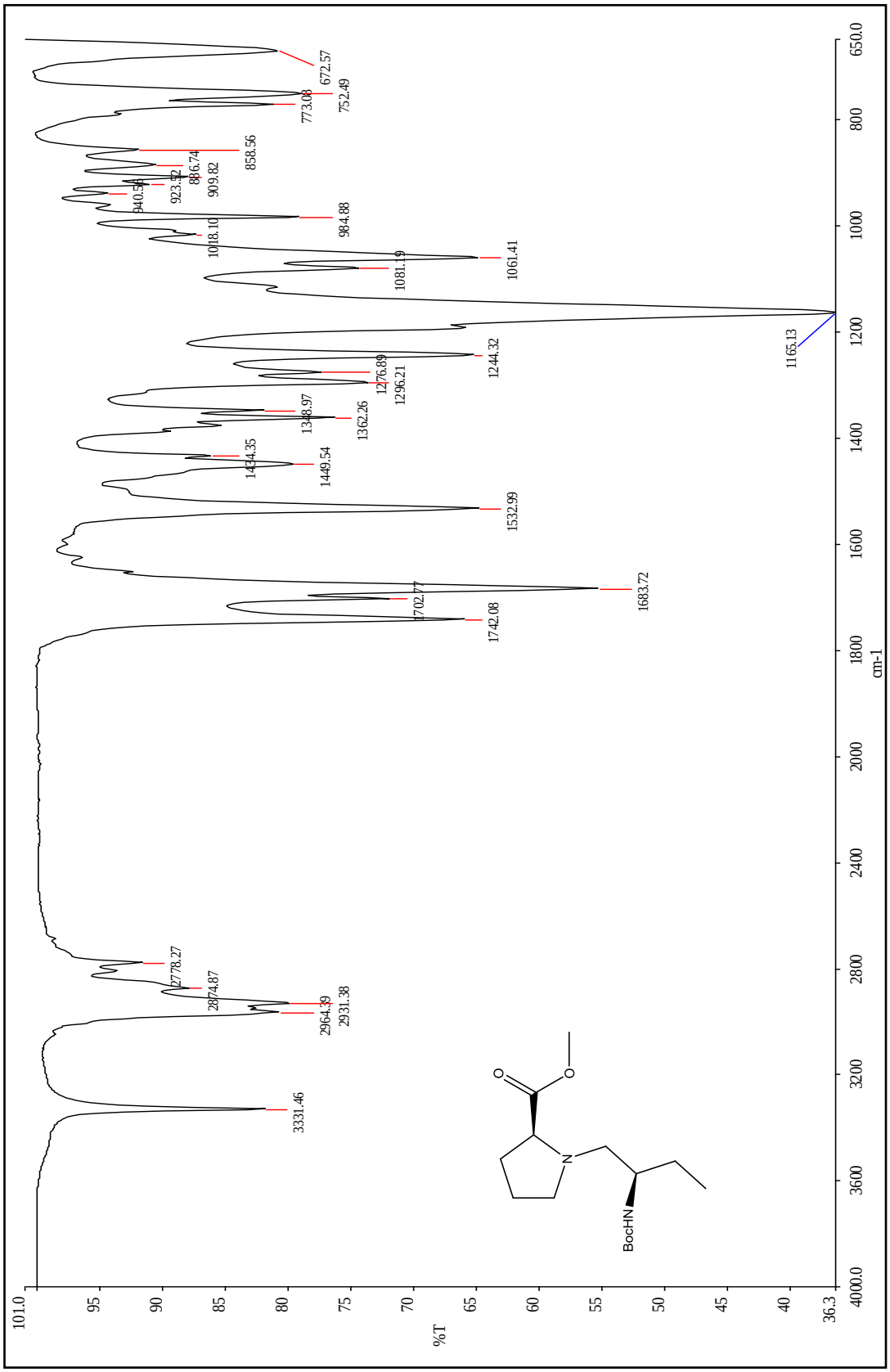
Açık sarı katı, % 30, e.n= 73-74 ^oC, $[\alpha]^{20}_D$= -41.2 (c= 0.63, $CHCl_3$).

5.3.38.1 Bileşik 35'in Spektroskopik Analiz Verileri

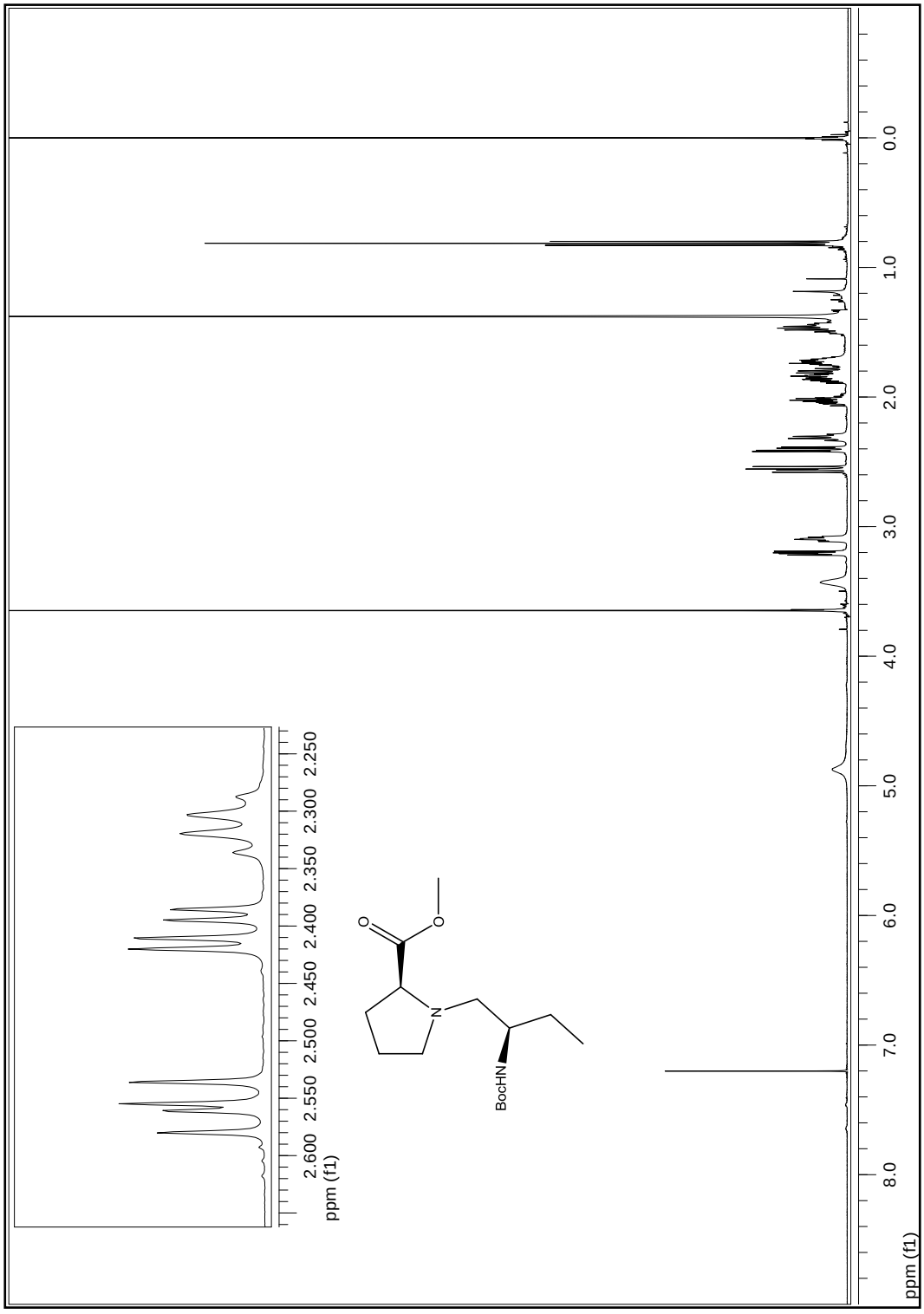
FTIR (ATR): ν = 3331 (NH gerilimi), 2964, 2931 ve 2874 (alifatik, C-H gerilimleri), 1742 ve 1683 (C=O gerilimleri), 1449, 1434 ve 1362 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1244 (C-O gerilimi), 1165 (C-N gerilimi) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 0.81 (t, 3H, *J*= 8.0 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.38 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.43-1.52 (m, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 1.69-1.76 (m, 2H, pro-γ), 1.78-1.89 (m, 2H, pro-β), 1.99-2.06 (m, 1H, pro-δ), 2.28-2.33 (m, 1H, pro-δ), 2.40 (dd, 1H, *J*= 10.2, 4.5 Hz, N-CH_2), 2.53-2.60 (m, 1H, N-CH_2), 3.07-3.11 (m, 1H, pro-α), 3.19-3.22 (m, 1H, NH-$\underline{CH}$-CH_2CH_3), 3.43 (bs, 1H, NH), 3.64 (s, 3H, OCH_3) ppm.

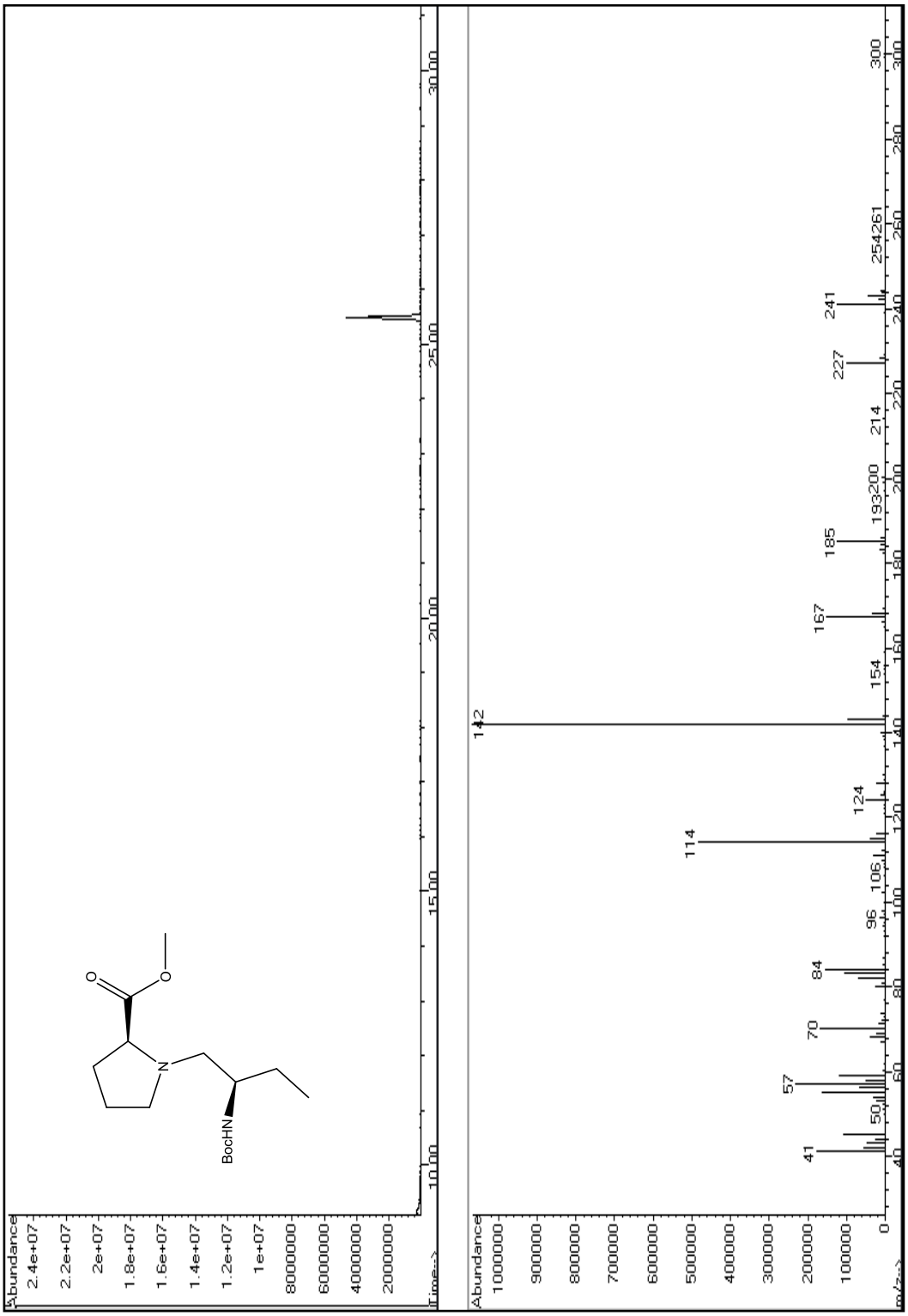
GC-MS: t_R= 25.5 dk; MS (EI, 70 eV) *m/z*: 300 [M^+], 241 [M^+-$C_2H_3O_2$], 185 [M^++1-$C_5H_{10}NO_2$], 142 [M^+-$C_8H_{16}NO_2$], 57 [C_4H_9].



Şekil 5.139 **Bileşik 35**'in FTIR spektrumu (ATR)

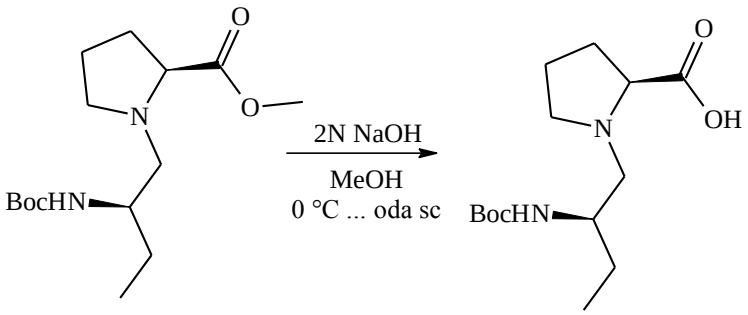


Şekil 5.140 **Bileşik 35**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.141 **Bileşik 35**'in GC-MS spektrumu

5.3.39 *(S)*-1-(*(R)*-2-(*ter*-Butoksikarbonilamino)butil)pirolidin-2-karboksilik Asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 36, $C_{14}H_{26}N_2O_4$)



Bileşik 35 **Bileşik 36**

Şekil 5.142 **Bileşik 36**'nın sentezi

Bileşik 36 genel yöntemde belirtildiği üzere, **Bileşik 35**'in (1.0 mmol) hidrolizi ile saf olarak elde edildi.

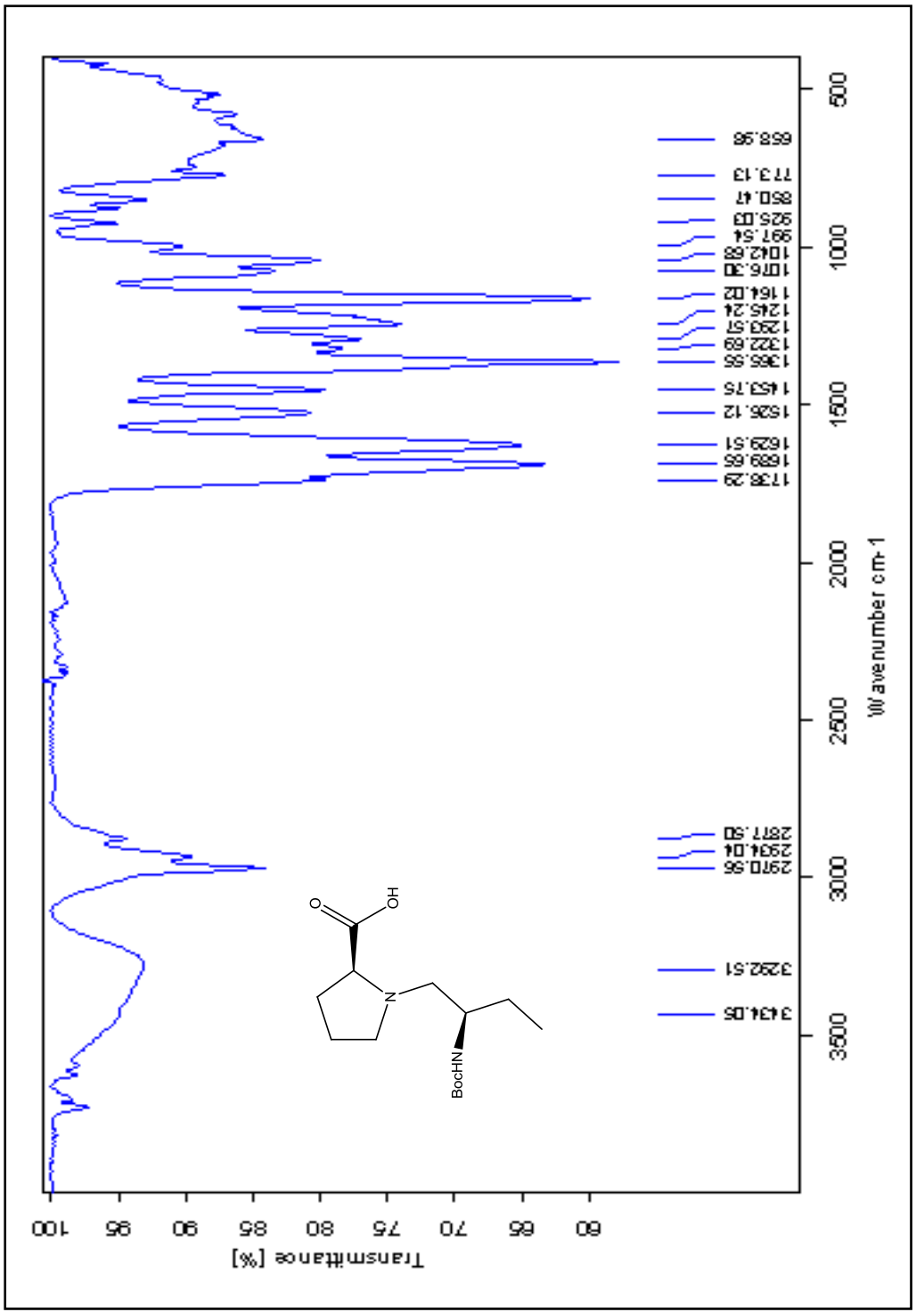
Sarı yağ, % 81, $[\alpha]^{20}_D$= -4.7 (c= 0.85, $CHCl_3$).

5.3.39.1 Bileşik 36'nın Spektroskopik Analiz Verileri

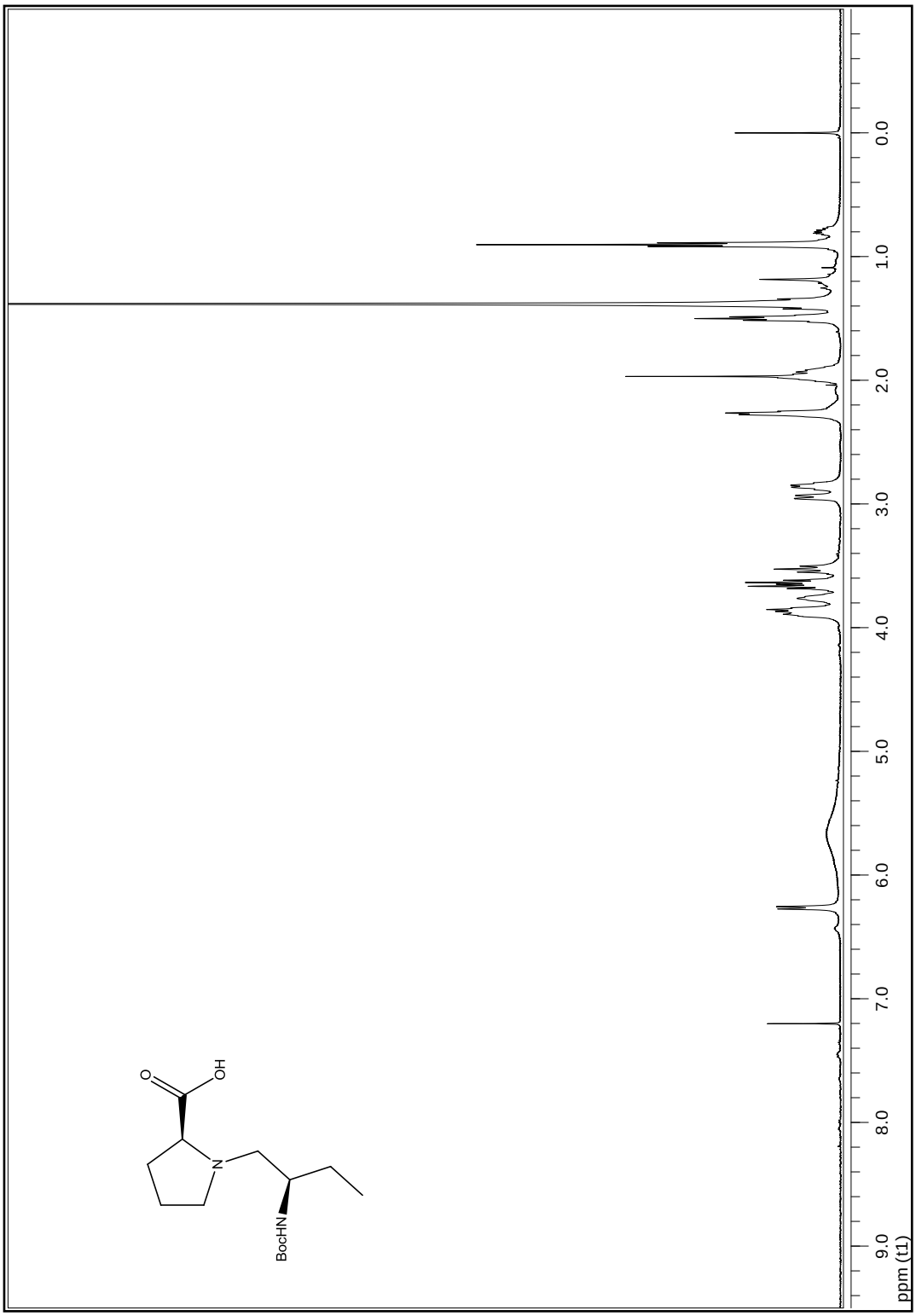
FTIR (ATR): ν= 3434 (OH gerilimi), 3292 (NH gerilimi), 2970, 2934 ve 2877 (alifatik, C-H gerilimleri), 1689 ve 1629 (C=O gerilimleri), 1453 ve 1366 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1245 (C-O gerilimi), 1164 (C-N gerilimi) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 0.90 (t, 3H, *J*= 7.5 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.38 (bs, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.47-1.52 (m, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 1.89-2.02 (m, 2H, pro-γ), 2.25-2.27 (m, 2H, pro-β), 2.82-2.88 (m, 1H, pro-δ), 2.93-2.96 (m, 1H, pro-δ), 3.50-3.55 (m, 1H, N-CH_2), 3.61-3.68 (m, 2H, N-CH_2 ve pro-α), 3.81-3.92 (m, 1H, NH-$\underline{CH}$-CH_2CH_3), 6.25 ve 6.40 (bd, 1H, *J*= 9.0 Hz, NH rotamer) ppm.

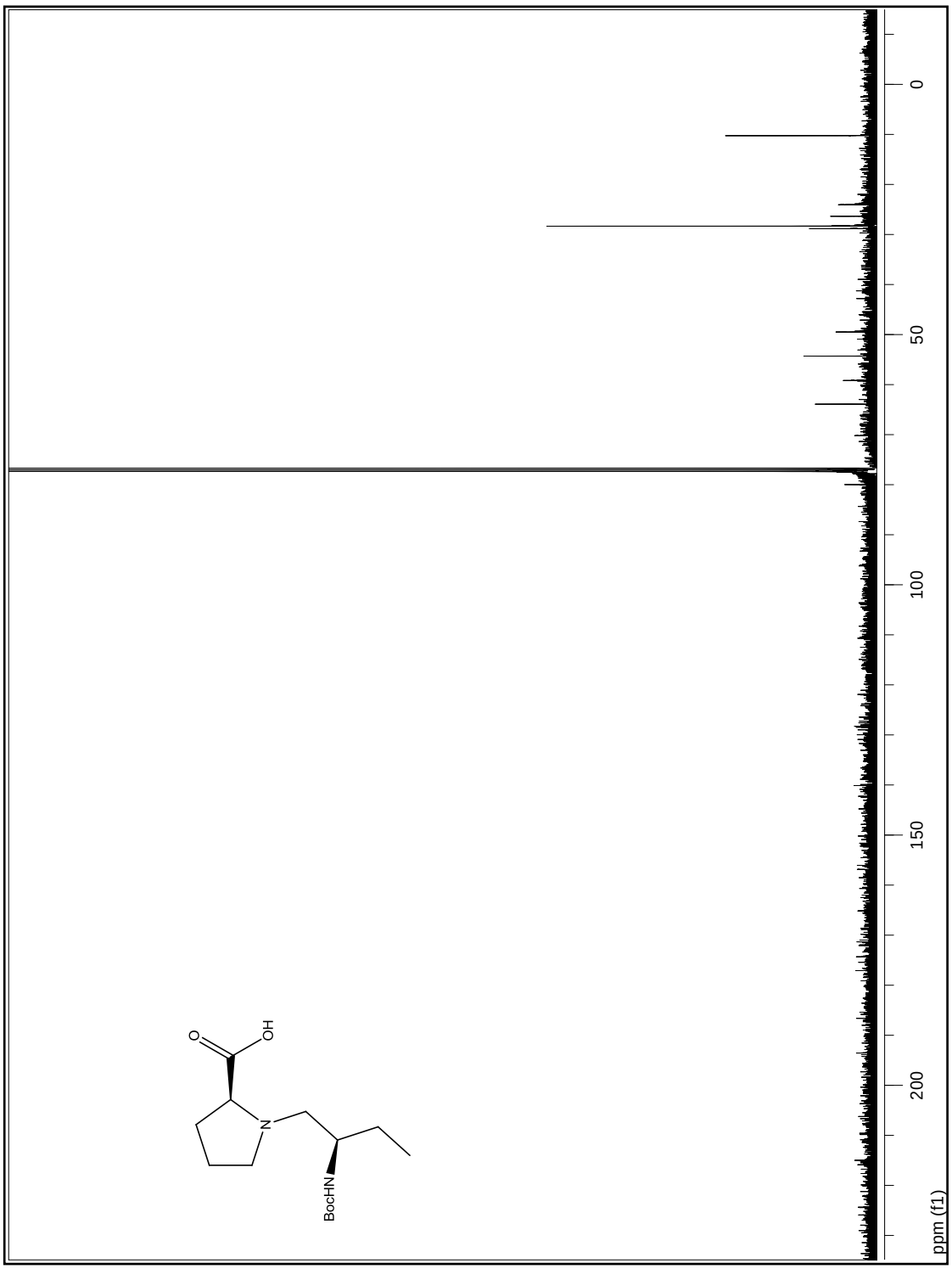
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ= 10.2 (CH_3), 24.0 (pro-γ), 26.3 ($\underline{CH_2}CH_3$), 28.3 ($C(\underline{CH_3})_3$), 28.8 (pro-β), 49.4 (pro-δ), 54.2 (N-CH_2), 59.1 (NH-$\underline{CH}$-CH_2CH_3), 63.8 (pro-α), 79.9 ($O\underline{C}(CH_3)_3$), 170.1 (C=O), 170.3 (C=O) ppm.



Şekil 5.143 **Bileşik 36**'nın FTIR spektrumu (ATR)

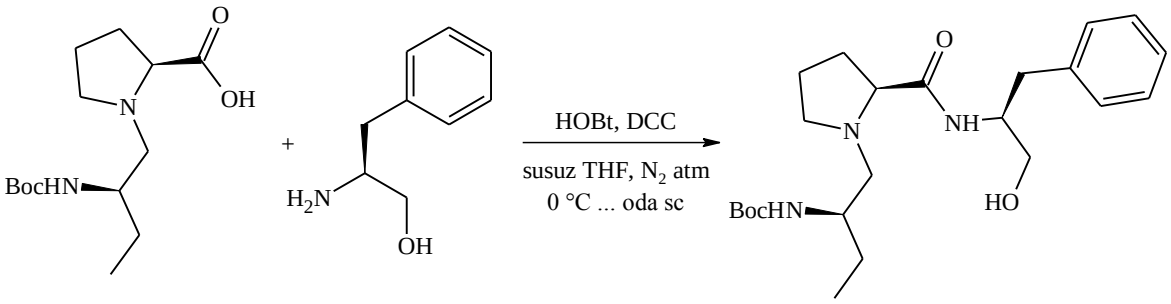


Şekil 5.144 **Bileşik 36**'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.145 **Bileşik 36**'nın ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.3.40 *ter*-Butil *(R)*-1-(*(S)*-2-(*(S)*-1-hidroksi-3-fenilpropan-2-ilkarbamoil)pirolidin-1-il)butan-2-ilkarbamat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 37, $C_{23}H_{37}N_3O_4$)



Bileşik 36 **Bileşik 37**

Şekil 5.146 **Bileşik 37**'nin sentezi

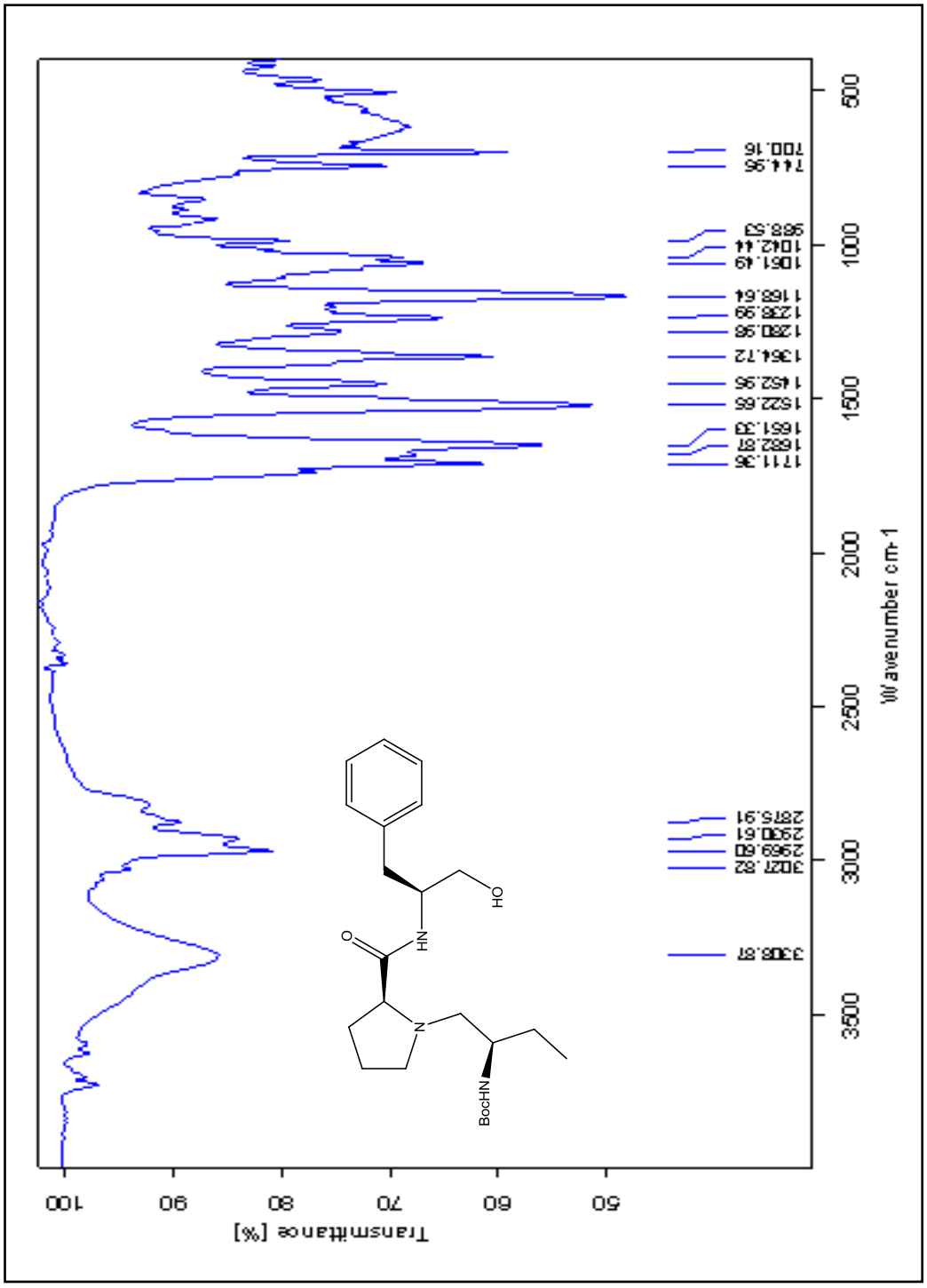
Genel yöntem uyarınca, **Bileşik 36** (1.0 mmol) ile *(S)*-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol'ün (1.1 mmol) reaksiyonu ile oluşan ham ürün, kolon kromatografisiyle (etil asetat/n-hekzan: 2/1) saflaştırılarak **Bileşik 37** elde edildi.

Renksiz yağ, % 55, $[\alpha]^{20}_D$= -32.8 (c= 0.73, $CHCl_3$).

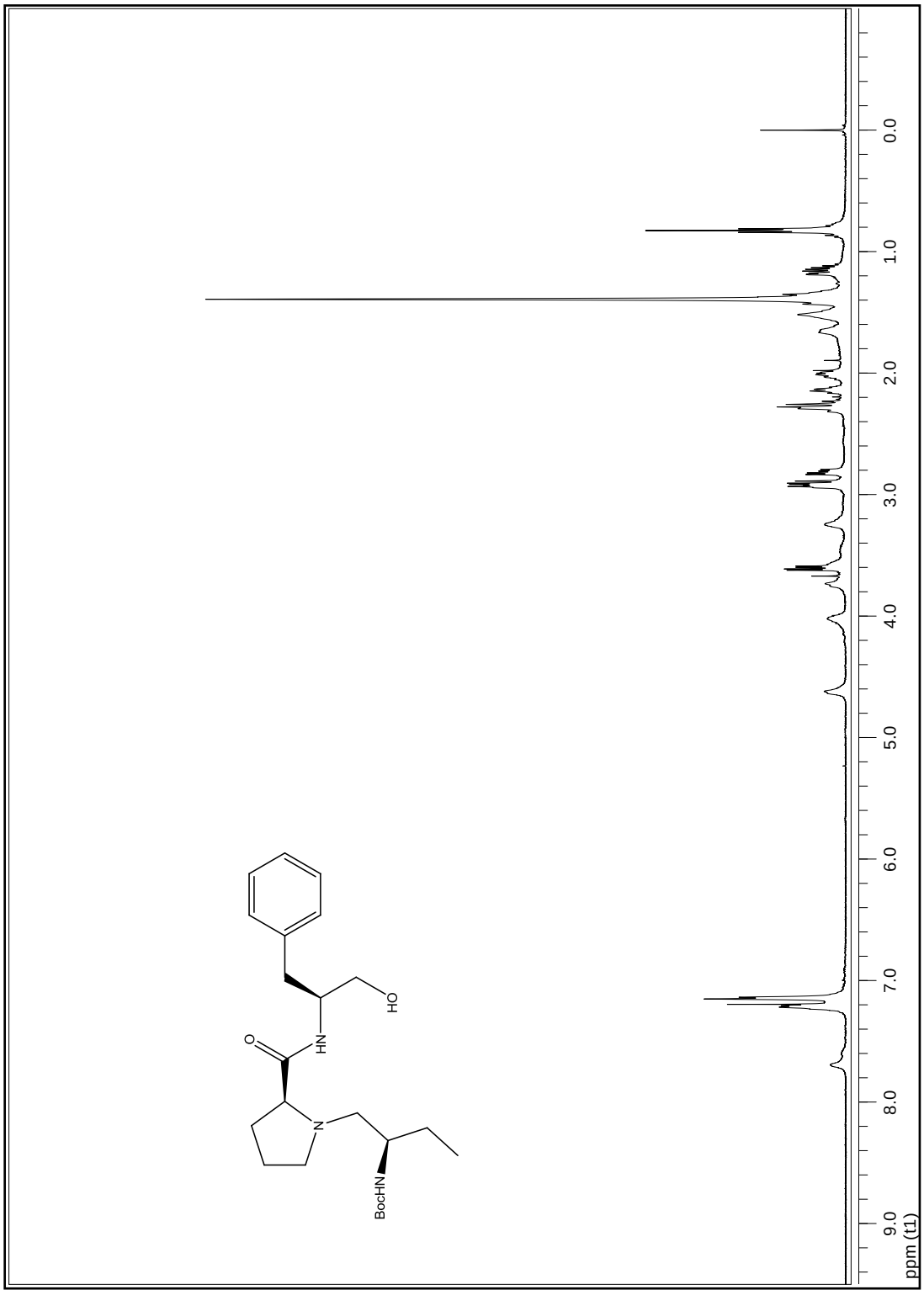
5.3.40.1 Bileşik 37'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3308 (NH gerilimi), 3027 (aromatik, =C-H gerilimi), 2969, 2930 ve 2875 (alifatik, C-H gerilimleri), 1682 ve 1661 (C=O gerilimleri), 1452 ve 1364 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1238 (C-O gerilimi), 1168 (C-N gerilimi) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 0.82 (t, 3H, *J*= 7.5 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.10-1.20 (m, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 1.39 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.48-1.57 (m, 2H, pro-γ), 1.63-1.66 (m, 2H, pro-β), 1.99-2.05 (m, 1H, $PhCH_2$), 2.11-2.16 (m, 1H, $PhCH_2$), 2.21-2.32 (m, 2H, pro-δ), 2.79-2.83 (m, 1H, N-CH_2), 2.88-2.95 (m, 2H, N-CH_2 ve pro-α), 3.57-3.62 (m, 1H, $\underline{CH_2}OH$), 3.70-3.77 (m, 1H, $\underline{CH_2}OH$), 4.02 (bs, 1H, NH-$\underline{CH}$-CH_2CH_3), 4.63 (bs, 1H, NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 7.13-7.15 (m, 3H, aromatik), 7.20-7.22 (m, 2H, aromatik), 7.60 ve 7.69 (bs, 1H, NH, rotamer) ppm.

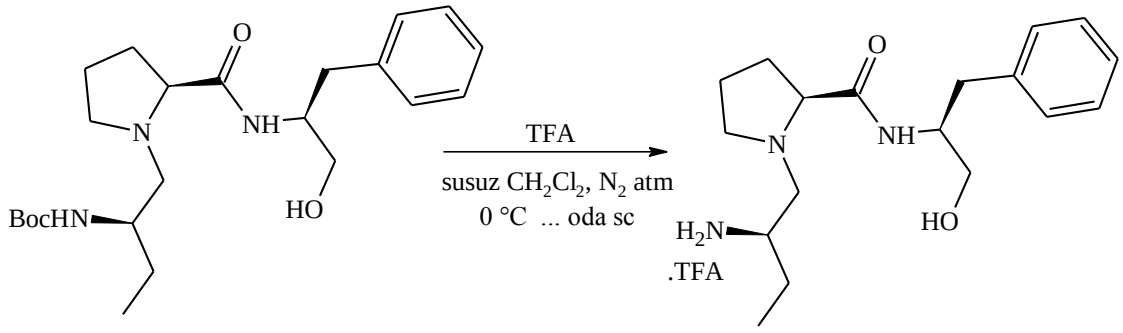


Şekil 5.147 **Bileşik 37**'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.148 **Bileşik 37**'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.3.41 *(S)*-1-((*R*)-2-((*S*)-1-Hidroksi-3-fenilpropan-2-ilkarbamoil)pirolidin-1-il) butan-2-aminyum 2,2,2-trifluoroasetat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 38, $C_{20}H_{30}F_3N_3O_4$)



Bileşik 37 **Bileşik 38**

Şekil 5.149 **Bileşik 38**'in sentezi

Genel yöntem çerçevesinde, **Bileşik 37**'nin (1.0 mmol) susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA (27.0 mmol) ile gerçekleşen reaksiyon sonunda, TFA'nın fazlası vakum altında uzaklaştırıldı ve dietileter ile yıkanarak **Bileşik 38** saflaştırıldı.

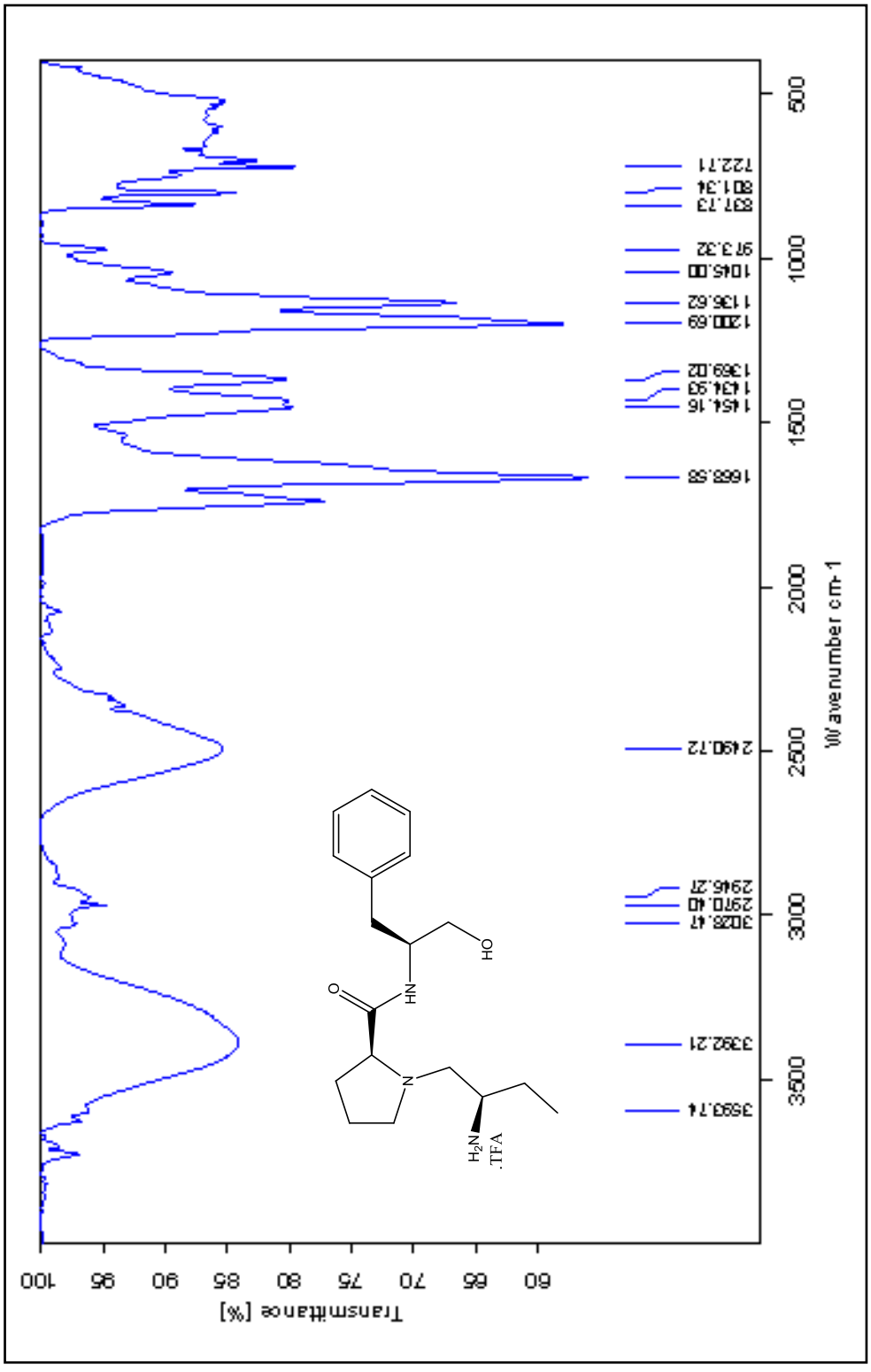
Sarı yağ, % 83, $[\alpha]^{20}_D$= -26.5 (c=1.6, MeOH).

5.3.41.1 Bileşik 38'in Spektroskopik Analiz Verileri

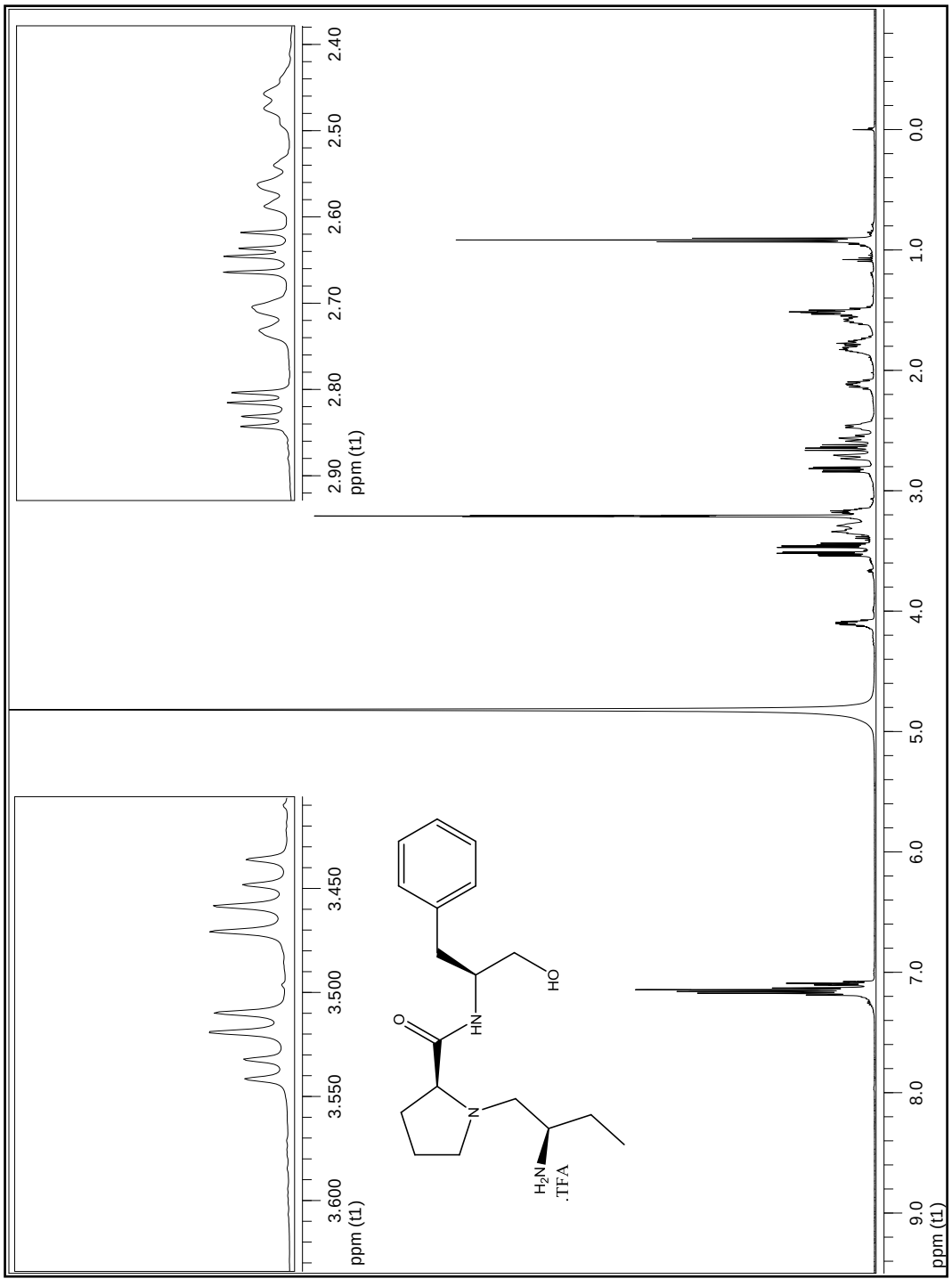
FTIR (ATR): ν= 3593 (OH gerilimi), 3392 (NH gerilimi), 3029 (aromatik, =C-H gerilimleri) 2970 ve 2946 (alifatik, C-H gerilimleri), 1669 (C=O gerilimi), 1466 ve 1365 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri) 1201 (C-O gerilimi), 1136 (C-N gerilimi) cm^{-1}.

^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz): δ= 0.91 (t, 3H, *J*= 8.0 Hz, CH_3), 1.48-1.54 (m, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 1.56-1.61 (m, 1H, Pro-γ), 1.71-1.85 (m, 2H, Pro-γ ve Pro-β), 2.07-2.15 (m, 1H, Pro-β), 2.44-2.48 (m, 1H, $PhCH_2$), 2.54-2.58 (m, 1H, $PhCH_2$), 2.64 (dd, 1H, *J*= 14.0, 9.0 Hz, N-CH_2), 2.71 (bd, 1H, *J*= 13.5 Hz, Pro-δ), 2.81 (dd, 1H, *J*= 13.5, 5.5 Hz, N-CH_2), 3.14-3.20 (m, 1H, Pro-δ), 3.29-3.36 (m, 2H, Pro-α ve NH_2-$\underline{CH}$-CH_2CH_3), 3.43-3.47 (m, 1H, $\underline{CH_2}OH$), 3.51-3.54 (m, 1H, $\underline{CH_2}OH$), 4.07-4.13 (m, 1H, NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 7.07-7.10 (m, 1H, aromatik), 7.13-7.19 (m, 4H, aromatik) ppm.

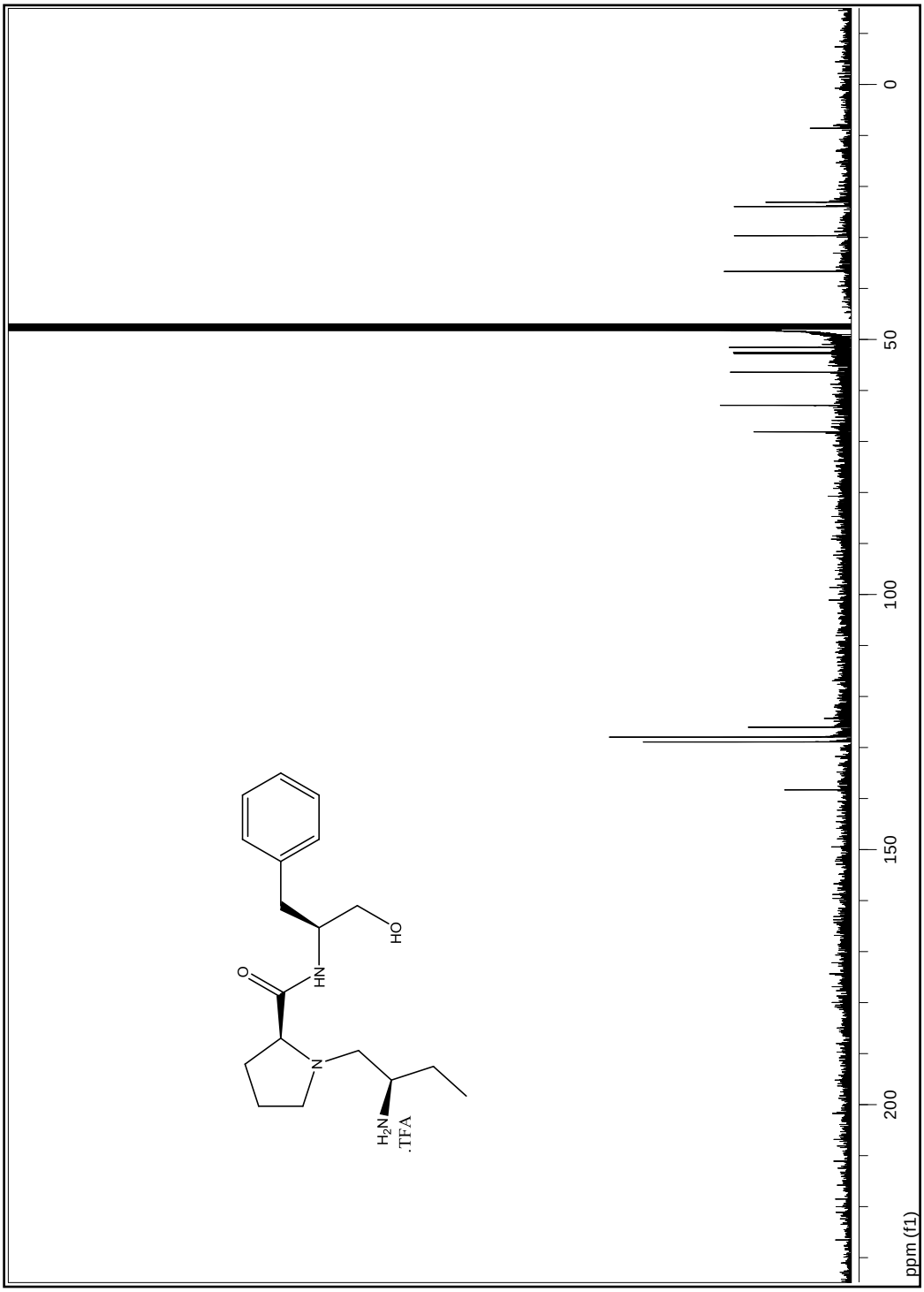
^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz): δ= 8.5 (CH_3), 23.0 (pro-γ), 23.9 ($\underline{CH_2}CH_3$), 29.6 (pro-β), 36.6 ($PhCH_2$), 51.5 (pro-δ), 52.5 (N-CH_2), 52.7 (NH-$\underline{CH}$-CH_2CH_3), 56.4 (NH-$\underline{CH}$-CH_2OH), 62.8 (pro-α), 68.1 (CH_2OH), 126.0 ($C_{aro}H$), 127.9 ($C_{aro}H$), 128.9 ($C_{aro}H$), 138.3 (C_{aro}) ppm.



Şekil 5.150 **Bileşik 38**'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.151 **Bileşik 38**'in ^{1}H NMR spektrumu (CD_3OD)

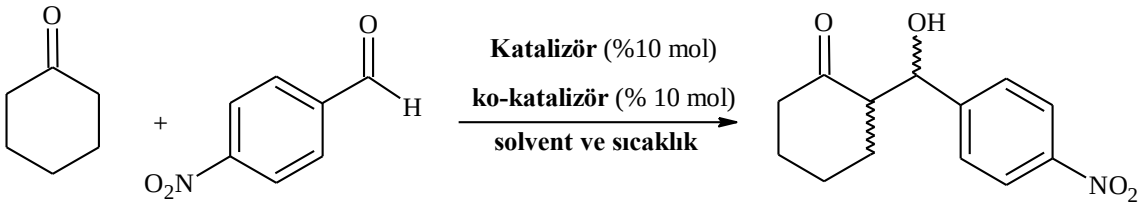


Şekil 5.152 **Bileşik 38**'in ^{13}C NMR spektrumu (CD_3OD)

5.4 Asimetrik Direkt Aldol Kondenzasyonunda Kullanılan Genel Yöntem

Asimetrik organokatalizör (% 10 mol) ve ko-katalizör olarak kullanılan asit (% 10 mol) tercih edilen solventte ve sıcaklıkta 10 dk boyunca karıştırıldı (primer amin katalizörü kullanıldığında % 10 mol Et_3N ilave edildi). Bu işlemin ardından reaksiyon ortamına ilgili aldehit (1.0 ekv) ve keton (10.0 ekv) ilave edilerek karıştırma işlemine devam edildi. Belirli periyotlarla TLC kontrolü yapılarak reaksiyonun ilerleyişi gözlemlendi. Dönüşümün tamamlandığı ya da dengeye geldiği tespit edildikten sonra ham ürün çözücüsünden uzaklaştırıldı ve kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. İlgili aldol ürününe ait diastereomerik oranlar ^1H NMR yöntemiyle, enantiyomerik oranlar ise kiral HPLC analizleriyle tespit edildi.

5.4.1 2-(Hidroksi-4-(nitrofenil)metil)siklohekzanon Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 39, $C_{13}H_{15}NO_4$)



Bileşik 39

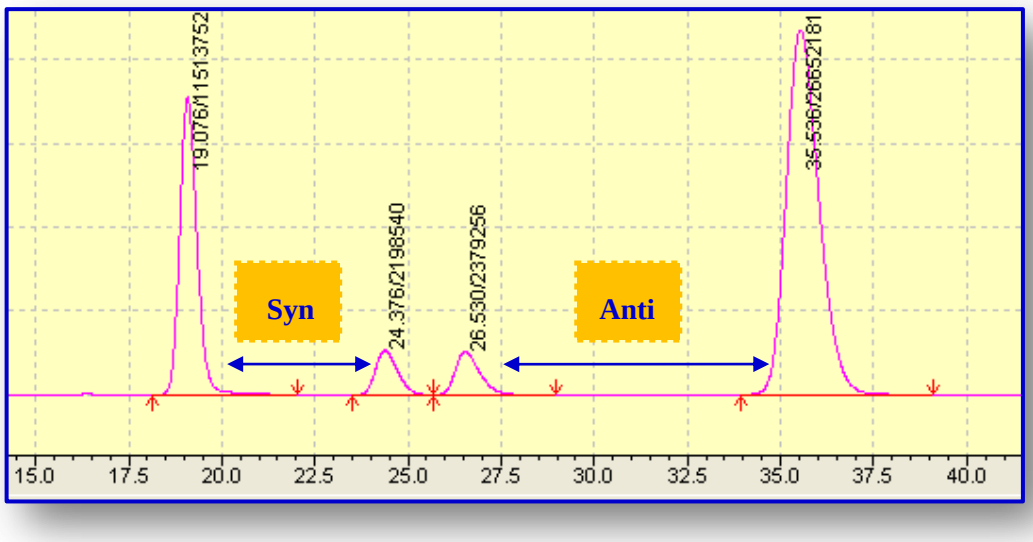
Şekil 5.153 **Bileşik 39**'un sentezi

Genel yöntem çerçevesinde elde edilen **Bileşik 39**'un ham ürünü, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan: 1/3) uygulanarak saflaştırıldı ve beyaz katı ürün elde edildi. Ürüne ait katalitik çalışma verileri Çizelge 5.2-5.19 verilmiştir. Bu verilerden yola çıkarak optimum reaksiyon koşulları belirlendi ve diğer reaksiyonlar belirlenen şartlarda gerçekleştirildi.

5.4.1.1 Bileşik 39'un Spektroskopik Analiz Verileri

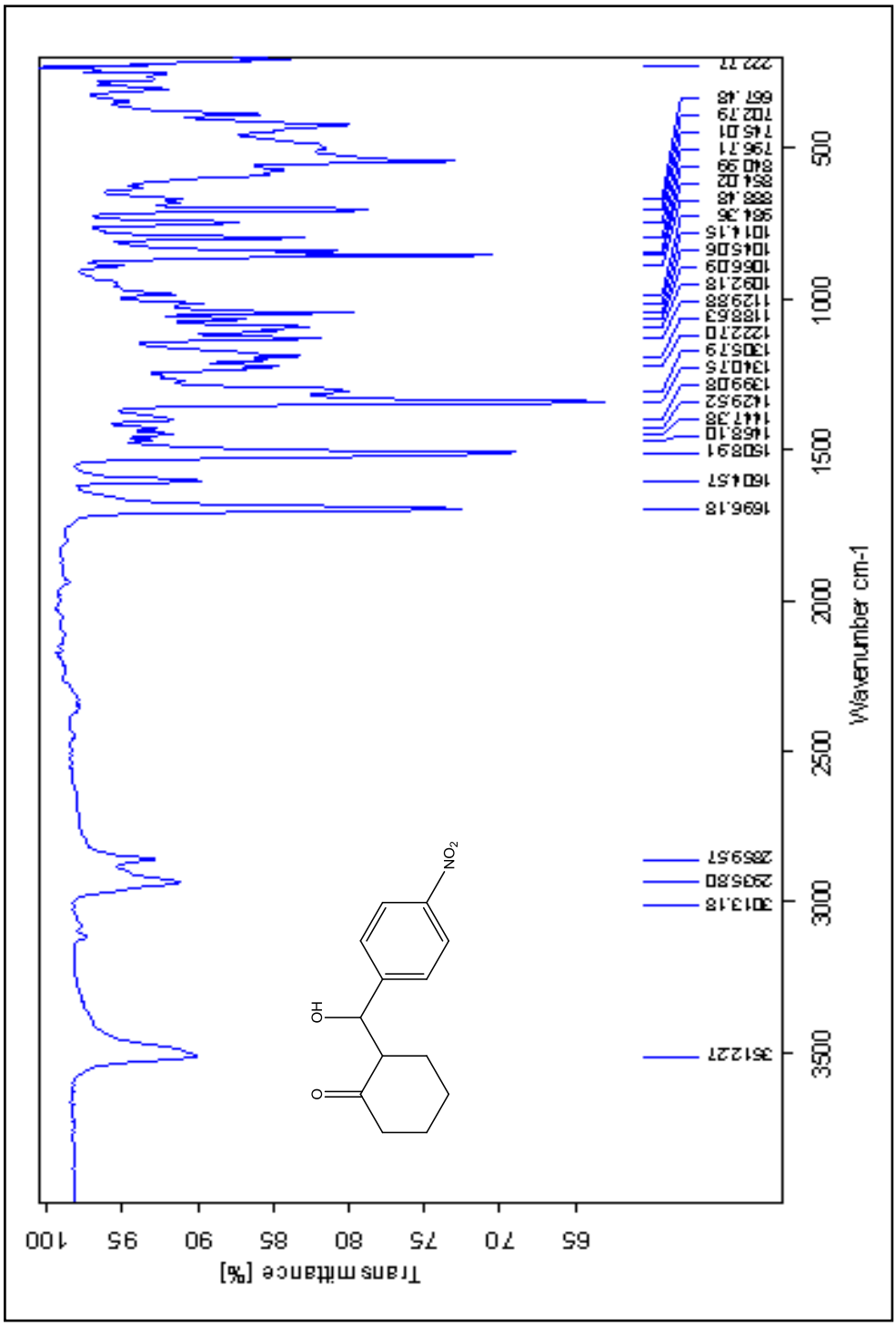
FTIR (ATR): ν= 3512 (OH gerilimi), 3013 (aromatik, =C-H gerilimi), 2935 ve 2859 (alifatik, C-H gerilimleri), 1696 (C=O gerilimi), 1508 (C-NO_2 gerilimi), 1468, 1447 ve 1399 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1222 (C-O gerilimi), 1166 (C-N gerilimi) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.34-1.42 (m, 1H, CH_2), 1.51-1.60 (m, 2H, CH_2), 1.63-1.72 (m, 1H, CH_2), 1.82-1.88 (m, 1H, CH_2), 2.09-2.14 (m, 1H, CH_2), 2.34-2.44 (m, 1H, CH_2), 2.44-2.57 (m, 1H, CH_2), 2.57-2.65 (m, 1H, CH), 4.11 (bd, 1H, *J*= 3.0 Hz, OH), 4.90 (dd, 1H, *J*= 8.0, 3.0 Hz, CH-OH, anti diastereomer, major), 5.49 (bs, CH-OH, syn diastereomer, minor), 7.48-7.52 (m, 2H, aromatik), 8.20-8.23 (m, 2H, aromatik) ppm.

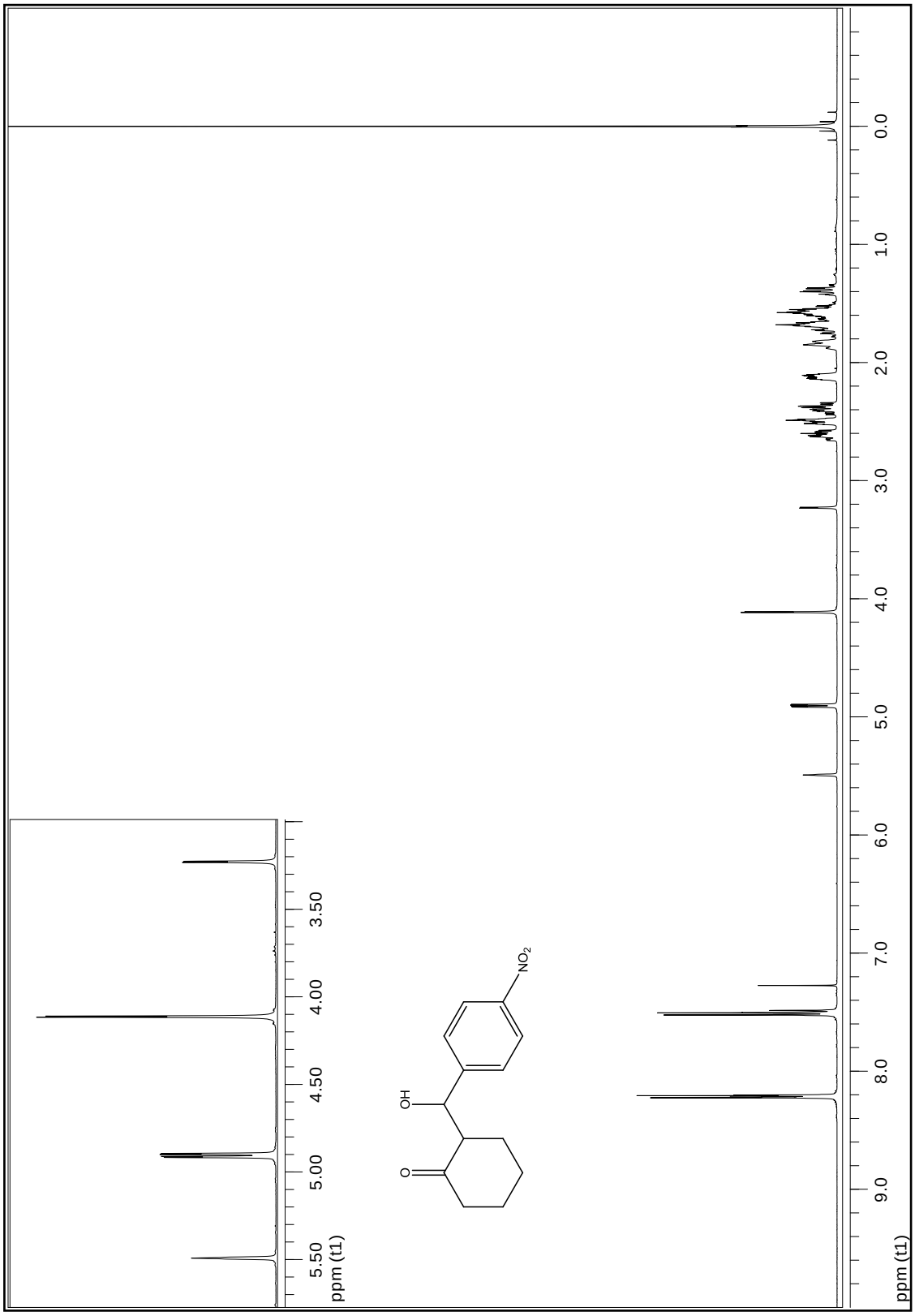


Şekil 5.154 **Bileşik 39**'un HPLC kromatogramı

Analiz koşulları; Chiralpak AD kolon, izopropanol/hekzan (10/90), akış hızı: 1.0 mL/dk, λ= 254 nm.

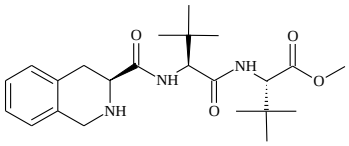


Şekil 5.155 **Bileşik 39**'un FTIR spektrumu (ATR)

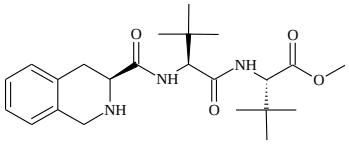


Şekil 5.156 **Bileşik 39**'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

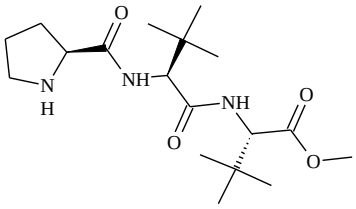
Çizelge 5.2 **Bileşik 14** katalizörlüğünde **Bileşik 39** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 14**	*CH_2Cl_2*	*Oda sıcaklığı*	*Benzoik asit*	*24*	*57/43*	*85.0*	*66.0*
	CH_2Cl_2	*0 ^oC*	*Benzoik asit*	*48*	*68/32*	*84.0*	*31.0*
	CH_2Cl_2	*-10 ^oC*	*Benzoik asit*	*72*	*75/25*	*90.0*	*80.0*
	CH_2Cl_2	*-10 ^oC*	*---*	*72*	*68/32*	*71.0*	*15.0*
	CH_2Cl_2	*-20 ^oC*	*Benzoik asit*	*96*	*81/19*	*85.0*	*69.0*
	Toluen	*Oda sıcaklığı*	*Benzoik asit*	*24*	*63/37*	*84.0*	*58.0*
	Toluen	*0 ^oC*	*Benzoik asit*	*48*	*80/20*	*90.0*	*49.0*
	Toluen	*-10 ^oC*	*Benzoik asit*	*72*	*77/23*	*88.0*	*49.0*
	Toluen	*-20 ^oC*	*Benzoik asit*	*96*	*84/16*	*90.0*	*50.0*
	THF	*Oda sıcaklığı*	*Benzoik asit*	*24*	*80/20*	*87.0*	*65.0*

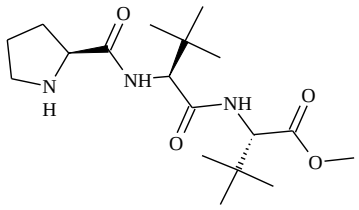
Çizelge 5.2 **Bileşik 14** katalizörlüğünde **Bileşik 39** eldesi (devamı)

 **Bileşik 14**	*THF*	*0 °C*	*Benzoik asit*	*48*	*77/23*	*88.0*	*62.0*
	THF	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*83/17*	*86.0*	*68.0*
	H_2O	*Oda sıcaklığı*	*Benzoik asit*	*48*	*66/34*	*78.0*	*76.0*
	H_2O	*0 °C*	*Benzoik asit*	*48*	*80/20*	*82.0*	*71.0*

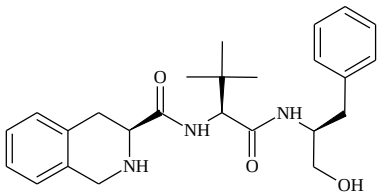
Çizelge 5.3 **Bileşik 30** katalizörlüğünde **Bileşik 39** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 30**	*CH_2Cl_2*	*Oda sıcaklığı*	*Benzoik asit*	*24*	*59/41*	*36.0*	*97.0*
	CH_2Cl_2	*0 °C*	*Benzoik asit*	*48*	*59/41*	*35.0*	*97.0*
	CH_2Cl_2	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*67/33*	*75.0*	*97.0*
	Toluen	*Oda sıcaklığı*	*Benzoik asit*	*24*	*53/47*	*25.0*	*98.0*
	Toluen	*0 °C*	*Benzoik asit*	*48*	*68/32*	*73.0*	*94.0*

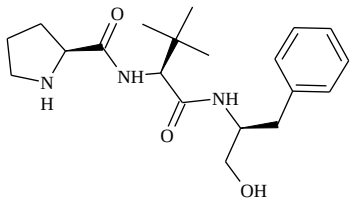
Çizelge 5.3 **Bileşik 30** katalizörlüğünde **Bileşik 39** eldesi (devamı)

 **Bileşik 30**	*Toluen*	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*75/25*	*78.0*	*98.0*
	THF	*Oda sıcaklığı*	*Benzoik asit*	*24*	*63/37*	*49.0*	*98.0*
	THF	*0 °C*	*Benzoik asit*	*48*	*60/40*	*56.0*	*98.0*
	THF	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*68/32*	*62.0*	*97.0*
	H_2O	*Oda sıcaklığı*	*Benzoik asit*	*24*	*55/45*	*36.0*	*85.0*
	H_2O	*0 °C*	*Benzoik asit*	*48*	*76/24*	*64.0*	*94.0*

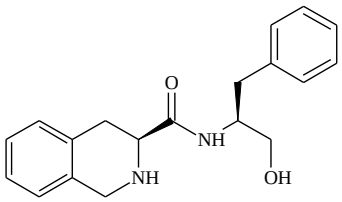
Çizelge 5.4 **Bileşik 16** katalizörlüğünde **Bileşik 39** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 16**	*THF*	*Oda sıcaklığı*	*Benzoik asit*	*24*	*80/20*	*75.0*	*71.0*
	THF	*0 °C*	*Benzoik asit*	*48*	*84/16*	*82.0*	*58.0*
	THF	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*84/16*	*77.0*	*43.0*

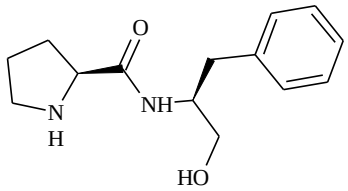
Çizelge 5.5 **Bileşik 32** katalizörlüğünde **Bileşik 39** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 32**	*THF*	*Oda sıcaklığı*	*Benzoik asit*	*24*	*74/26*	*68.0*	*90.0*
	THF	*0 °C*	*Benzoik asit*	*48*	*82/18*	*73.0*	*94.0*
	THF	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*80/20*	*65.0*	*90.0*

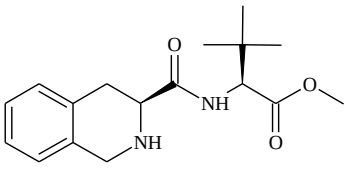
Çizelge 5.6 **Bileşik 7** katalizörlüğünde **Bileşik 39** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 7**	*THF*	*Oda sıcaklığı*	*Benzoik asit*	*24*	*57/43*	*65.0*	*53.0*
	THF	*0 °C*	*Benzoik asit*	*48*	*77/23*	*81.0*	*68.0*
	THF	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*74/26*	*68.0*	*49.0*

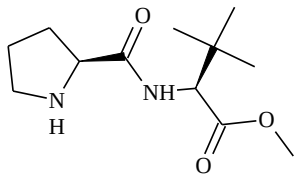
Çizelge 5.7 **Bileşik 23** katalizörlüğünde **Bileşik 39** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 23**	*THF*	*Oda sıcaklığı*	*Benzoik asit*	*24*	*77/23*	*74.0*	*86.0*
	THF	*0 °C*	*Benzoik asit*	*48*	*79/21*	*69.0*	*80.0*
	THF	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*76/24*	*81.0*	*70.0*

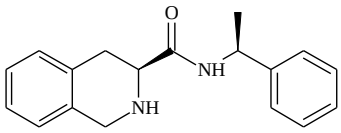
Çizelge 5.8 **Bileşik 3** katalizörlüğünde **Bileşik 39** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 3**	*CH_2Cl_2*	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*68/32*	*24.0*	*78.0*
	H_2O	*0 °C*	*Benzoik asit*	*48*	*62/38*	*40.0*	*61.0*

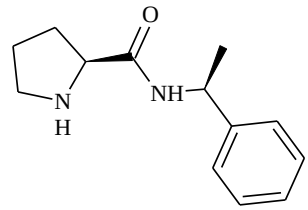
Çizelge 5.9 **Bileşik 19** katalizörlüğünde **Bileşik 39** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 19**	*CH_2Cl_2*	*-10 ^oC*	*Benzoik asit*	*72*	*68/32*	*67.0*	*91.0*
	H_2O	*0 ^oC*	*Benzoik asit*	*48*	*74/26*	*69.0*	*77.0*

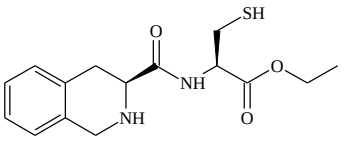
Çizelge 5.10 **Bileşik 5** katalizörlüğünde **Bileşik 39** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 5**	*CH_2Cl_2*	*-10 ^oC*	*Benzoik asit*	*72*	*57/43*	*32.0*	*70.0*
	H_2O	*0 ^oC*	*Benzoik asit*	*48*	*57/43*	*30.0*	*64.0*

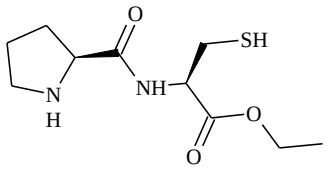
Çizelge 5.11 **Bileşik 21** katalizörlüğünde **Bileşik 39** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 21**	*CH_2Cl_2*	*-10 ^oC*	*Benzoik asit*	*72*	*69/31*	*72.0*	*96.0*
	H_2O	*0 ^oC*	*Benzoik asit*	*48*	*73/27*	*92.0*	*90.0*

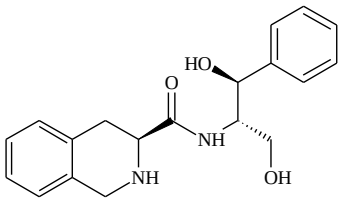
Çizelge 5.12 **Bileşik 9** katalizörlüğünde **Bileşik 39** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 9**	*CH_2Cl_2*	*-10 ^oC*	*Benzoik asit*	*72*	*64/36*	*58.0*	*65.0*
	H_2O	*0 ^oC*	*Benzoik asit*	*48*	*66/34*	*63.0*	*55.0*

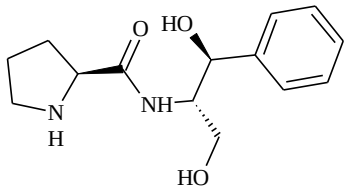
Çizelge 5.13 **Bileşik 25** katalizörlüğünde **Bileşik 39** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 25**	*CH_2Cl_2*	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*76/24*	*83.0*	*95.0*
	H_2O	*0 °C*	*Benzoik asit*	*48*	*75/25*	*93.0*	*90.0*

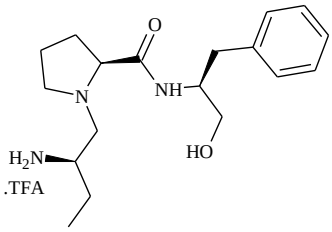
Çizelge 5.14 **Bileşik 11** katalizörlüğünde **Bileşik 39** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 11**	*CH_2Cl_2*	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*68/32*	*69.0*	*24.0*
	H_2O	*0 °C*	*Benzoik asit*	*48*	*67/33*	*38.0*	*19.0*

Çizelge 5.15 **Bileşik 27** katalizörlüğünde **Bileşik 39** eldesi

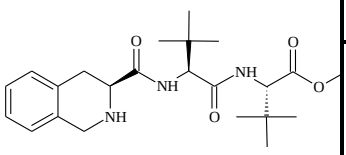
Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 27**	*CH_2Cl_2*	*-10 ^oC*	*Benzoik asit*	*72*	*81/19*	*74.0*	*51.0*
	H_2O	*0 ^oC*	*Benzoik asit*	*48*	*71/29*	*76.0*	*30.0*

Çizelge 5.16 **Bileşik 38** katalizörlüğünde **Bileşik 39** eldesi

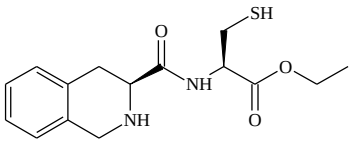
Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 38**	*CH_2Cl_2*	*-10 ^oC*	*Benzoik asit*	*72*	*76/24*	*72.0*	*91.0*

Mono- ve dipeptit organokatalizörler varlığında, farklı solvent ve sıcaklıklarda gerçekleştirilen asimetrik direkt aldol reaksiyonlarının (4-nitrobenzaldehit ile siklohekzanon arasında) analiz verileri; reaksiyon verimi ve enantiyomerik fazlalık kriterleri esasınca incelenerek *etkin katalizör*, *uygun solvent* ve *sıcaklık* tespit edilmiş ve aynı reaksiyon model alınmak suretiyle farklı ko-katalizörlerin etkinliği araştırılmıştır.

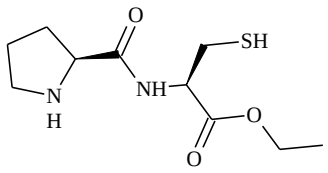
Çizelge 5.17 **Bileşik 14** ve farklı ko-katalizörler kullanılarak **Bileşik 39** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 14**	CH_2Cl_2	*-10 °C*	*TFA*	*72*	*82/18*	*87.0*	*56.0*
	CH_2Cl_2	*-10 °C*	*Asetik asit*	*72*	*80/20*	*86.0*	*67.0*
	CH_2Cl_2	*-10 °C*	*Tartarik asit*	*72*	*83/17*	*76.0*	*65.0*

Çizelge 5.18 **Bileşik 9** ve farklı ko-katalizörler kullanılarak **Bileşik 39** eldesi

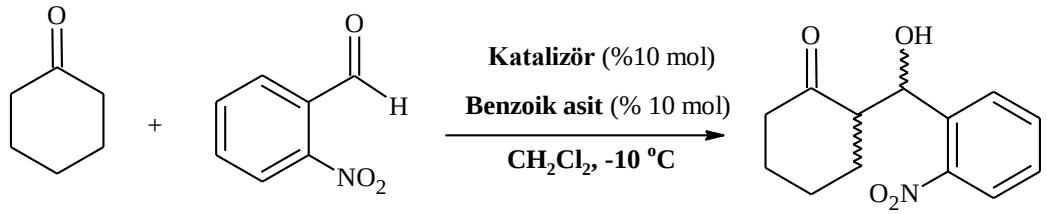
Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 9**	*CH_2Cl_2*	*-10 ^oC*	*p-Nitro benzoik asit*	*72*	*83/17*	*35.0*	*44.0*
	H_2O	*0 ^oC*	*p-Nitro benzoik asit*	*48*	*70/30*	*34.0*	*25.0*
	CH_2Cl_2	*-10 ^oC*	*TFA*	*72*	*75/25*	*64.0*	*50.0*
	H_2O	*0 ^oC*	*TFA*	*48*	*63/37*	*36.0*	*27.0*
	CH_2Cl_2	*-10 ^oC*	*Asetik asit*	*72*	*74/26*	*44.0*	*62.0*
	H_2O	*0 ^oC*	*Asetik asit*	*48*	*72/28*	*56.0*	*28.0*
	CH_2Cl_2	*-10 ^oC*	*Tartarik asit*	*72*	*77/23*	*59.0*	*31.0*
	H_2O	*0 ^oC*	*Tartarik asit*	*48*	***x***	***x***	***x***

Çizelge 5.19 **Bileşik 25** ve farklı ko-katalizörler kullanılarak **Bileşik 39** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 25**	CH_2Cl_2	*-10 °C*	*p-Nitro benzoik asit*	*72*	*80/20*	*48.0*	*63.0*
	H_2O	*0 °C*	*p-Nitro benzoik asit*	*48*	*77/23*	*69.0*	*40.0*
	CH_2Cl_2	*-10 °C*	*TFA*	*72*	*75/25*	*72.0*	*61.0*
	H_2O	*0 °C*	*TFA*	*48*	*59/41*	*37.0*	*40.0*
	CH_2Cl_2	*-10 °C*	*Asetik asit*	*72*	*76/24*	*79.0*	*74.0*
	H_2O	*0 °C*	*Asetik asit*	*48*	*78/22*	*74.0*	*37.0*
	CH_2Cl_2	*-10 °C*	*Tartarik asit*	*72*	*78/22*	*67.0*	*57.0*
	H_2O	*0 °C*	*Tartarik asit*	*48*	*66/34*	*56.0*	*31.0*

Çeşitli ko-katalizörler ve **Bileşik 9**, **14** ve **25** katalizörlüğünde gerçekleştirilen asimetrik dönüşümlerin doneleri ışığında optimum reaksiyon koşulları saptanmıştır. Bu koşullar altında farklı aldehit ve ketonlar kullanılarak katalizörlerin etkileri incelenmiştir.

5.4.2 2-(Hidroksi-2-(nitrofenil)metil)siklohekzanon Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 40, $C_{13}H_{15}NO_4$)



Bileşik 40

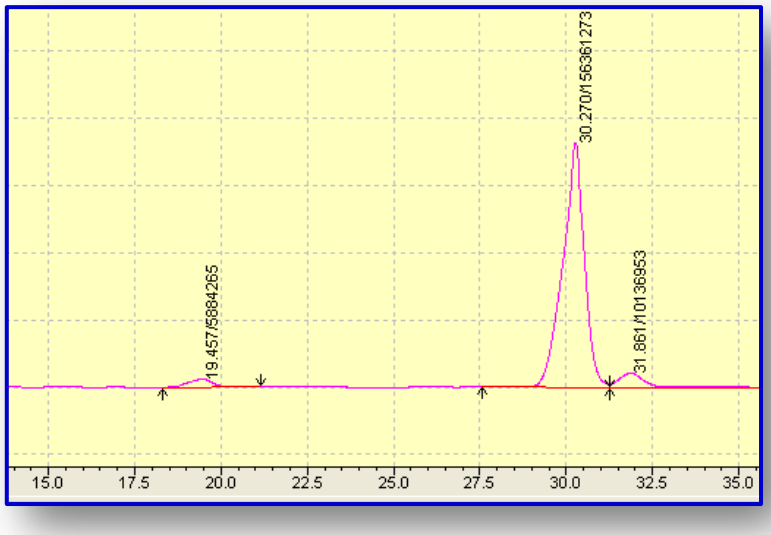
Şekil 5.157 **Bileşik 40**'ın sentezi

Genel yöntem çerçevesinde elde edilen ham ürün, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan: 1/2) yöntemiyle saflaştırılarak sarı yağ halinde **Bileşik 40** elde edildi.

5.4.2.1 Bileşik 40'ın Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3436 (OH gerilimi), 3032 (aromatik, =C-H gerilimi), 2940 ve 2864 (alifatik, C-H gerilimleri), 1697 (C=O gerilimi), 1522 (C-NO_2 gerilimi), 1447 ve 1344 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1290 (C-O gerilimi), 1129 (C-N gerilimi) cm^{-1}.

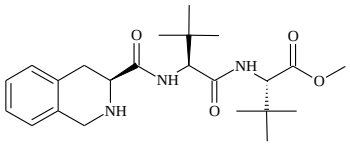
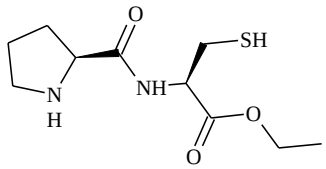
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.55-1.70 (m, 3H, CH_2), 1.70-1.77 (m, 1H, CH_2), 1.84-1.86 (m, 1H, CH_2), 2.07-2.11 (m, 1H, CH_2), 2.30-2.37 (m, 1H, CH_2), 2.44-2.46 (m, 1H, CH_2), 2.73-2.78 (m, 1H, CH), 5.44 (d, 1H, *J*= 7.0 Hz, CH-OH), 7.43 (t, 1H, *J*= 8.0 Hz, aromatik), 7.64 (t, 1H, *J*= 8.0 Hz, aromatik), 7.77 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, aromatik), 7.85 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, aromatik) ppm.

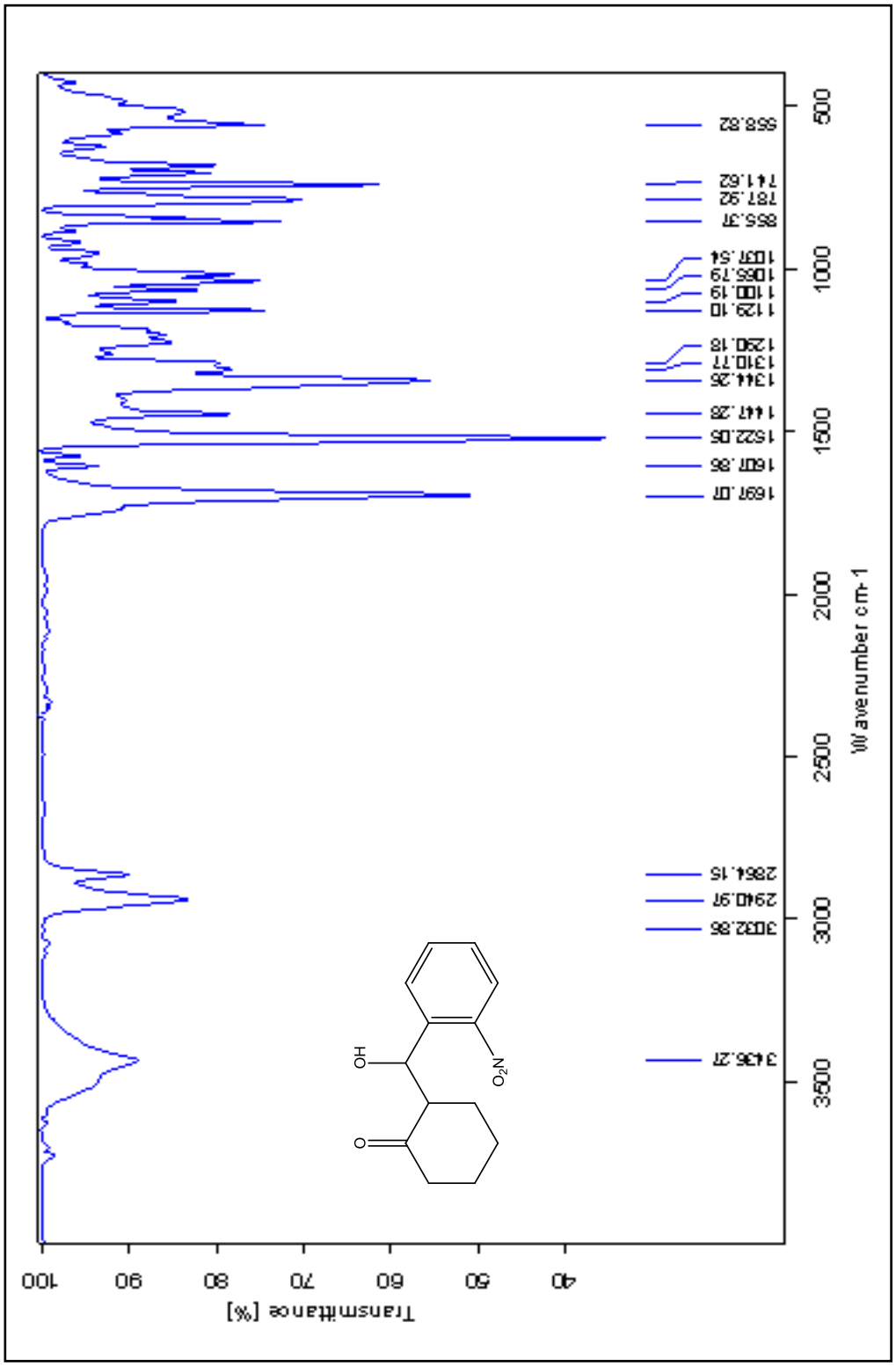


Şekil 5.158 **Bileşik 40**'ın HPLC kromatogramı

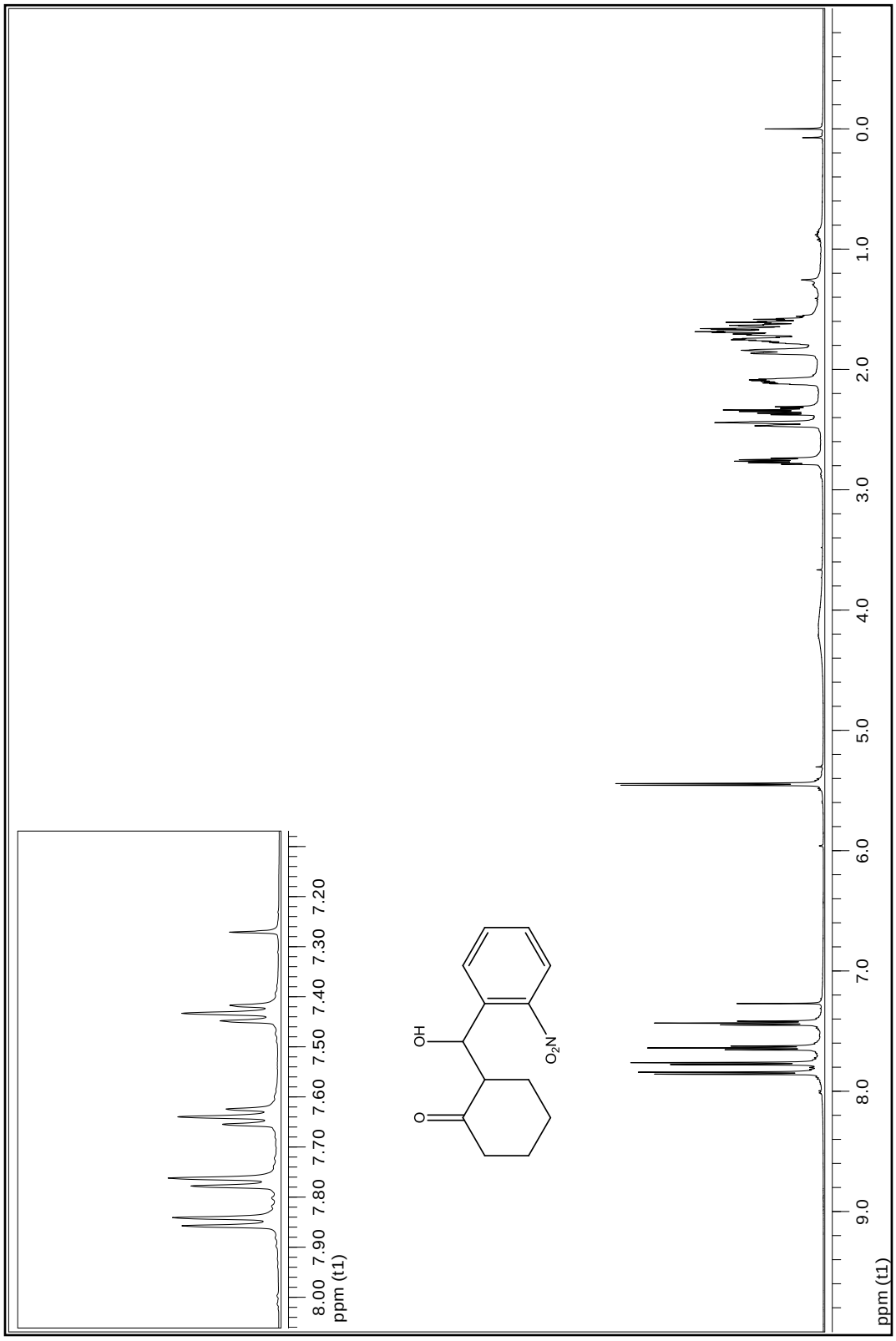
Analiz koşulları; Chiralpak AD kolon, izopropanol/hekzan (10/90), akış hızı: 0.6 mL/dk, λ= 254 nm.

Çizelge 5.20 **Bileşik 14** ve **25** katalizörlüğünde **Bileşik 40** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 14**	*CH_2Cl_2*	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*98/2*	*89.0*	*67.0*
 **Bileşik 25**	*CH_2Cl_2*	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*97/3*	*88.0*	*81.0*

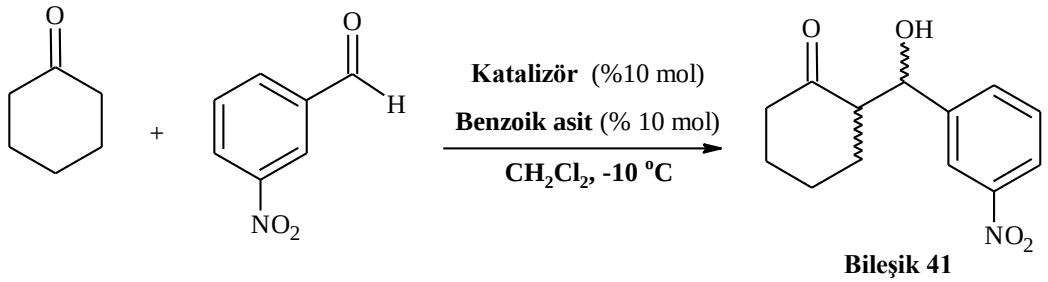


Şekil 5.159 **Bileşik 40**'ın FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.160 **Bileşik 40**'ın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.4.3 2-(Hidroksi-3-(nitrofenil)metil)siklohekzanon Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 41, $C_{13}H_{15}NO_4$)



Bileşik 41

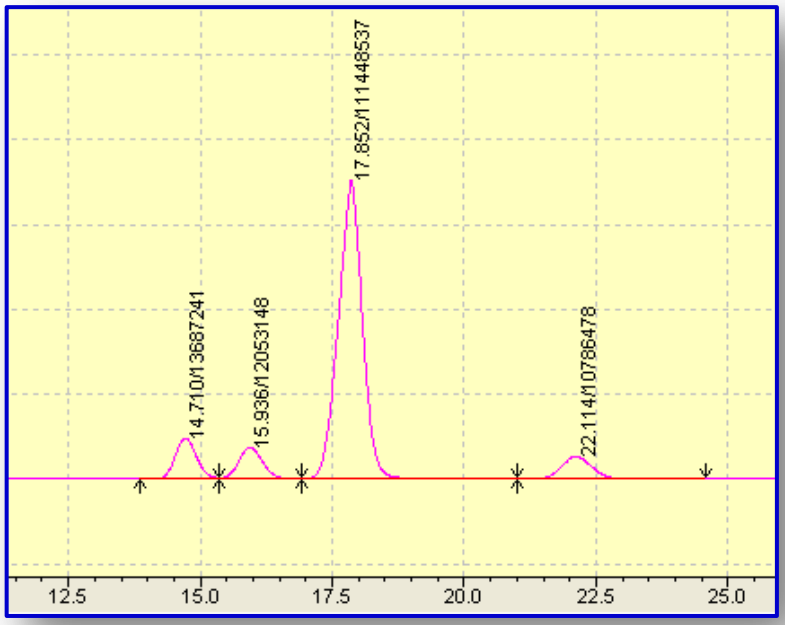
Şekil 5.161 **Bileşik 41**'in sentezi

Genel yöntem çerçevesinde elde edilen ham ürün, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan: 1/2) yöntemiyle saflaştırılarak beyaz katı halinde **Bileşik 41** elde edildi.

5.4.3.1 Bileşik 41'ın Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3421 (OH gerilimi), 3042 (aromatik, =C-H gerilimi), 2942 ve 2858 (alifatik, C-H gerilimleri), 1688 (C=O gerilimi), 1582 (C-NO_2 gerilimi), 1447 ve 1349 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1232 (C-O gerilimi), 1160 (C-N gerilimi) cm^{-1}.

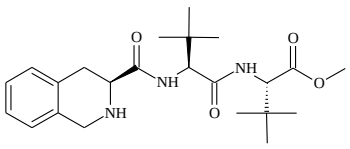
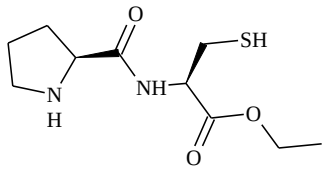
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.35-1.43 (m, 1H, CH_2), 1.53-1.74 (m, 3H, CH_2), 1.82-1.85 (m, 1H, CH_2), 2.10-2.14 (m, 1H, CH_2), 2.34-2.41 (m, 1H, CH_2), 2.49-2.52 (m, 1H, CH_2), 2.60-2.66 (m, 1H, CH), 4.90 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, CH-OH, anti diastereomer, major), 5.48 (bs, CH-OH, syn diastereomer, minor), 7.46-7.55 (m, 1H, aromatik), 7.67 (bd, 1H, *J*= 7.5 Hz, aromatik), 8.09-8.21 (m, 2H, aromatik) ppm.

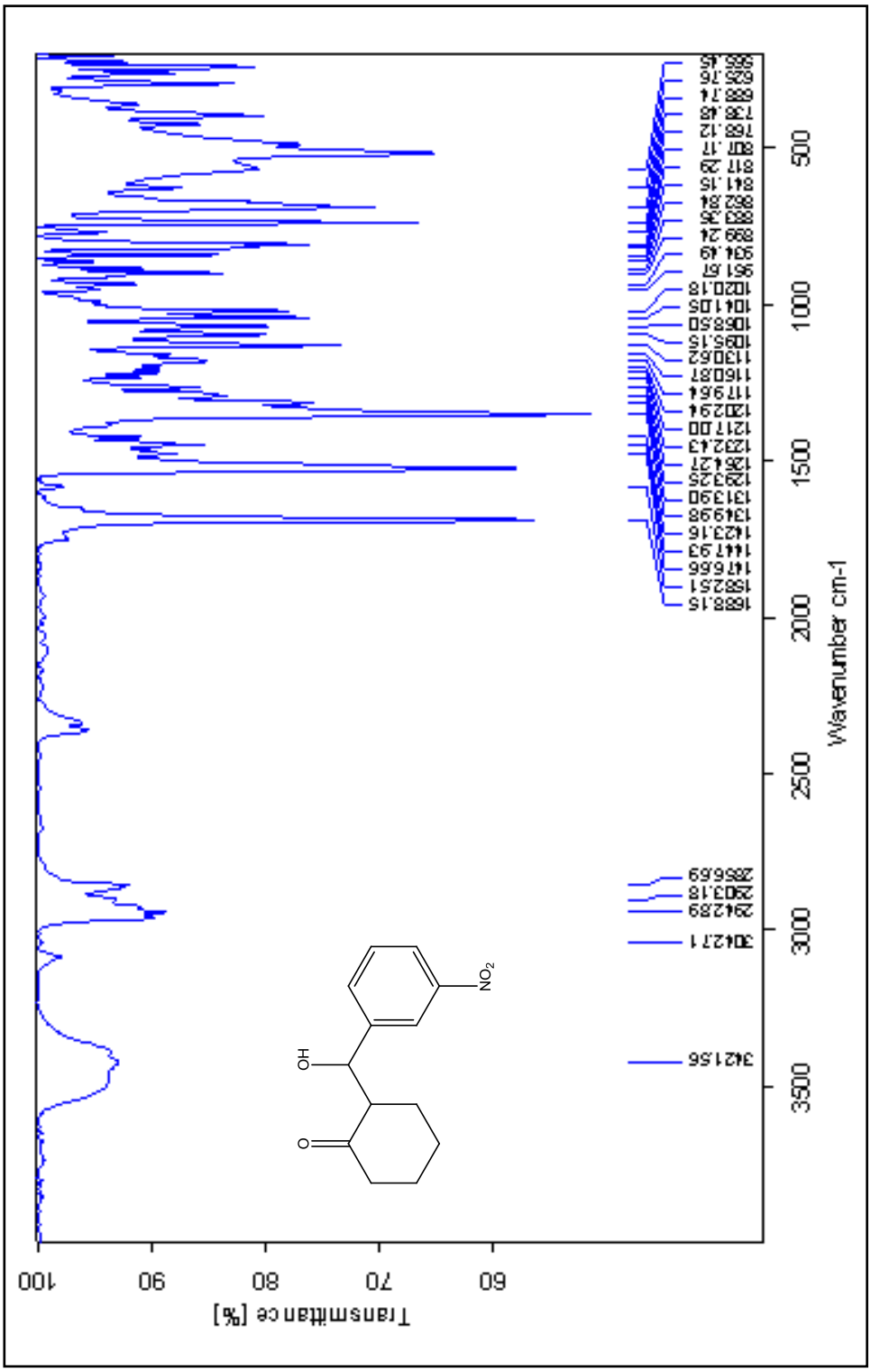


Şekil 5.162 **Bileşik 41**'in HPLC kromatogramı

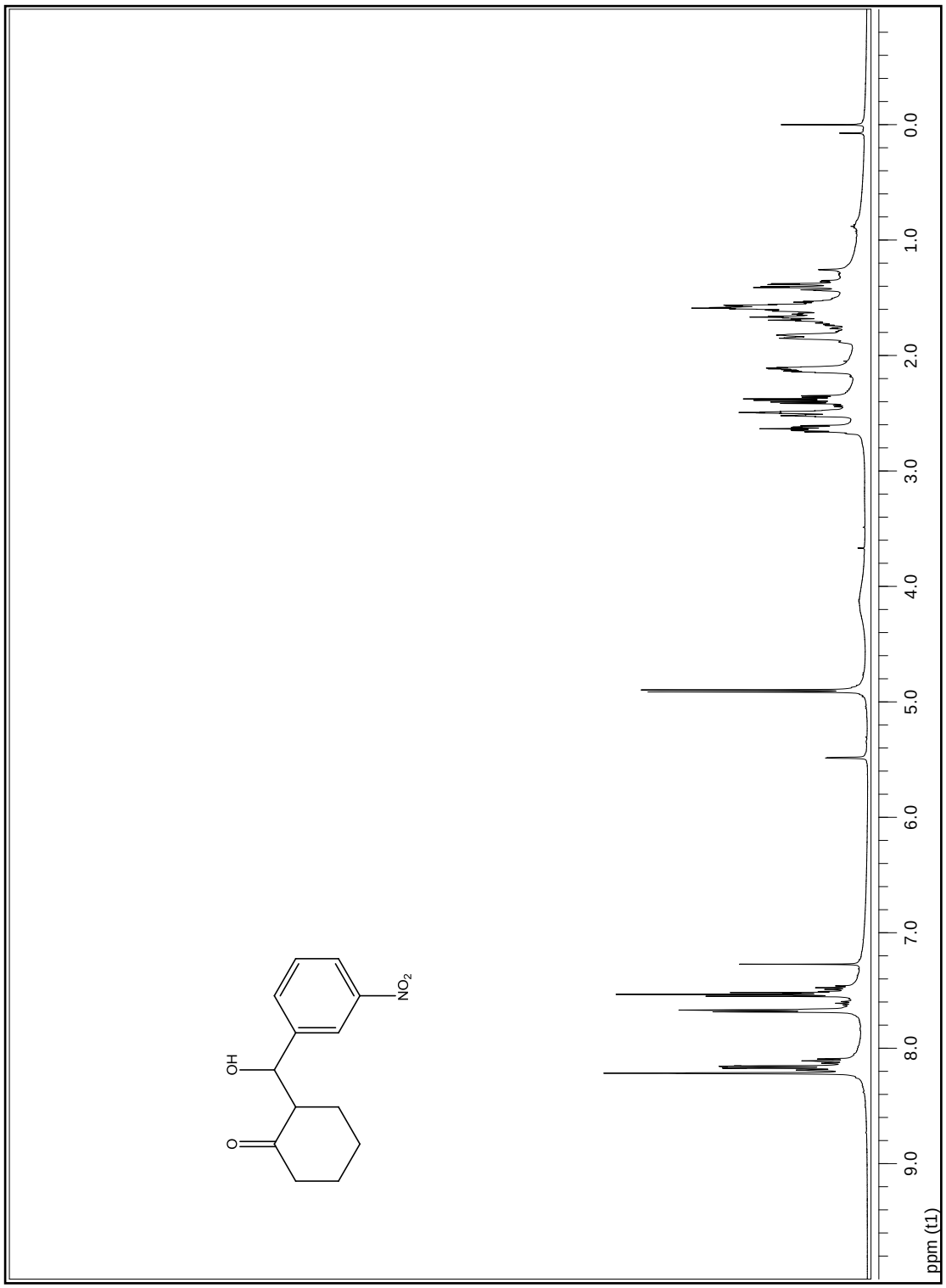
Analiz koşulları; Chiralpak AD kolon, izopropanol/hekzan (10/90), akış hızı: 1.0 mL/dk, λ= 254 nm.

Çizelge 5.21 **Bileşik 14** ve **25** katalizörlüğünde **Bileşik 41** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 14**	*CH_2Cl_2*	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*87/13*	*87.0*	*81.0*
 **Bileşik 25**	*CH_2Cl_2*	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*52/48*	*83.0*	*87.0*

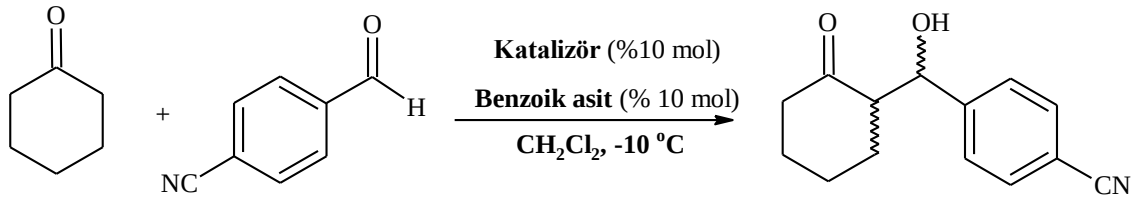


Şekil 5.163 **Bileşik 41**'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.164 **Bileşik 41**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.4.4 4-(Hidroksi(2-oksosiklohekzil)metil)benzonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 42, $C_{14}H_{15}NO_2$)



Bileşik 42

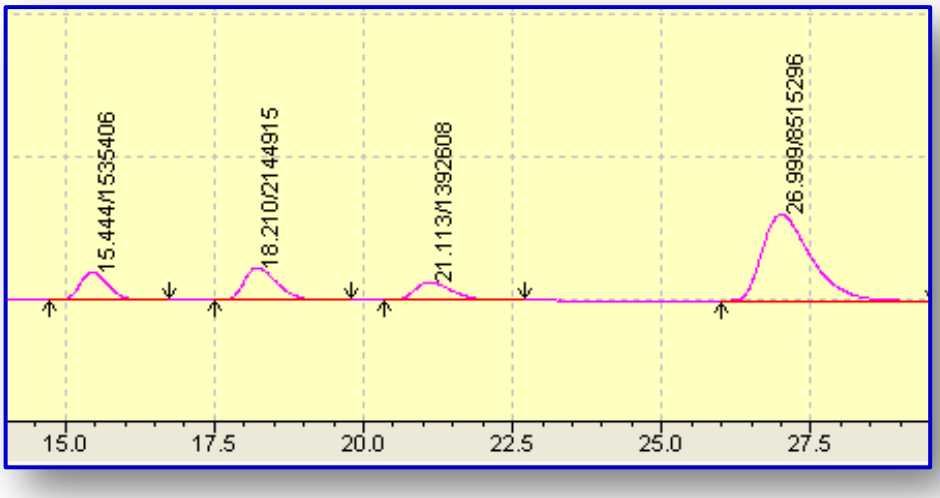
Şekil 5.165 **Bileşik 42**'nin sentezi

Genel yöntem çerçevesinde elde edilen ham ürün, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan: 2/3) yöntemiyle saflaştırılarak beyaz katı halinde **Bileşik 42** elde edildi.

5.4.4.1 Bileşik 42'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3510 (OH gerilimi), 3051 (aromatik, =C-H gerilimi), 2946, 2903 ve 2861 (alifatik, C-H gerilimleri), 2230 (CN gerilimi), 1690 (C=O gerilimi), 1505 (C-NO_2 gerilimi), 1449, 1412 ve 1388 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1224 (C-O gerilimi), 1173 (C-N gerilimi) cm^{-1}.

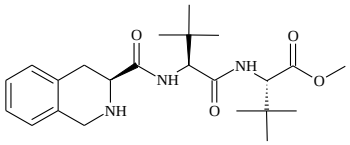
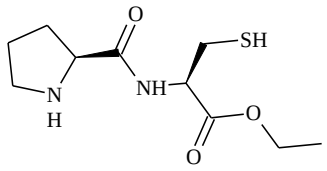
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.31-1.39 (m, 1H, CH_2), 1.50-1.72 (m, 3H, CH_2), 1.81-1.87 (m, 1H, CH_2), 2.09-2.13 (m, 1H, CH_2), 2.33-2.39 (m, 1H, CH_2), 2.47-2.50 (m, 1H, CH_2), 2.55-2.61 (m, 1H, CH), 4.07 (bs, 1H, OH), 4.84 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, CH-OH, anti diastereomer, major), 5.43 (bs, CH-OH, syn diastereomer, minor), 7.44 (bd, 2H, *J*= 8.0 Hz, aromatik), 7.64 (bd, 2H, *J*= 8.0 Hz, aromatik), ppm.

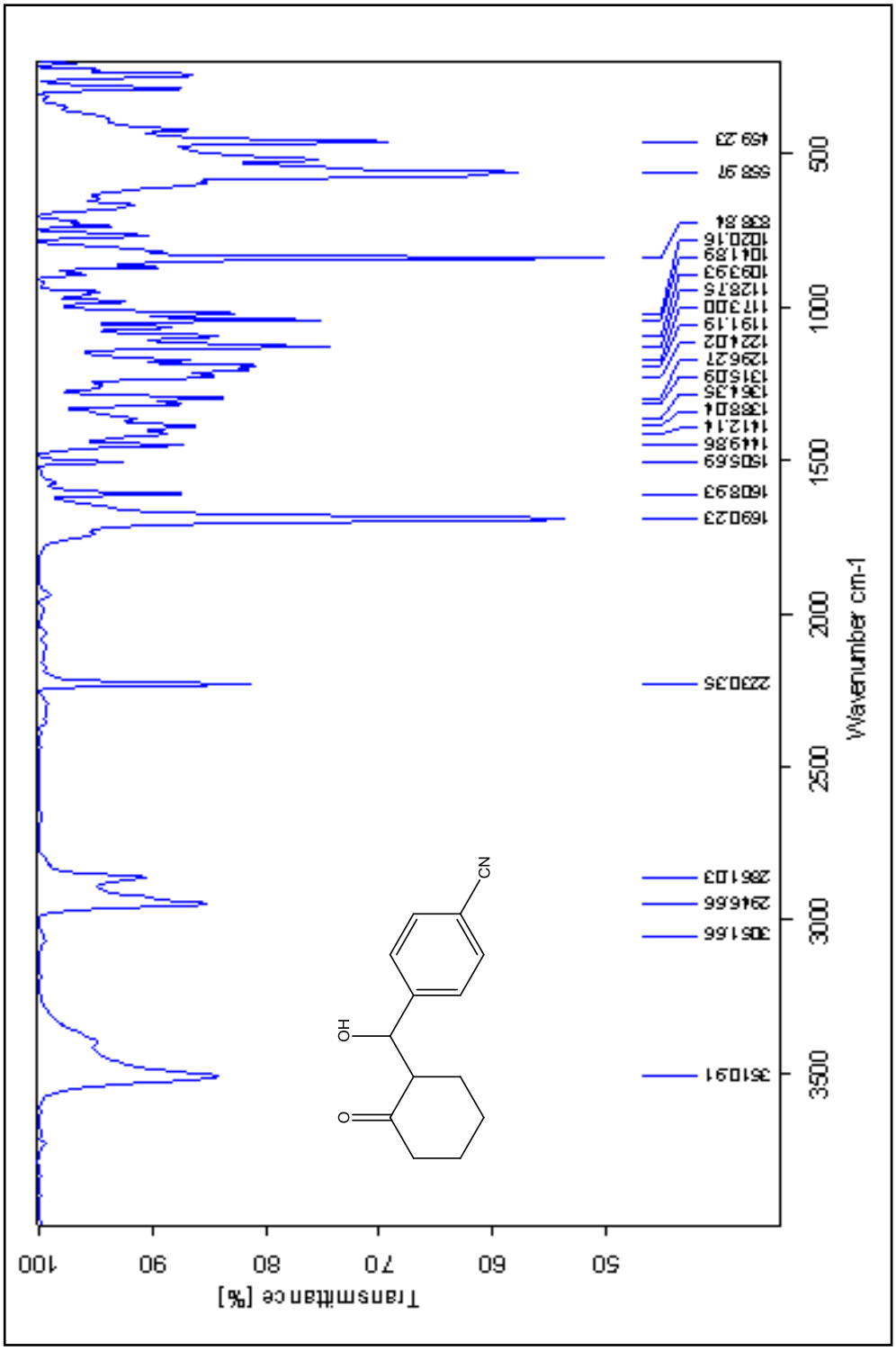


Şekil 5.166 **Bileşik 42**'nin HPLC kromatogramı

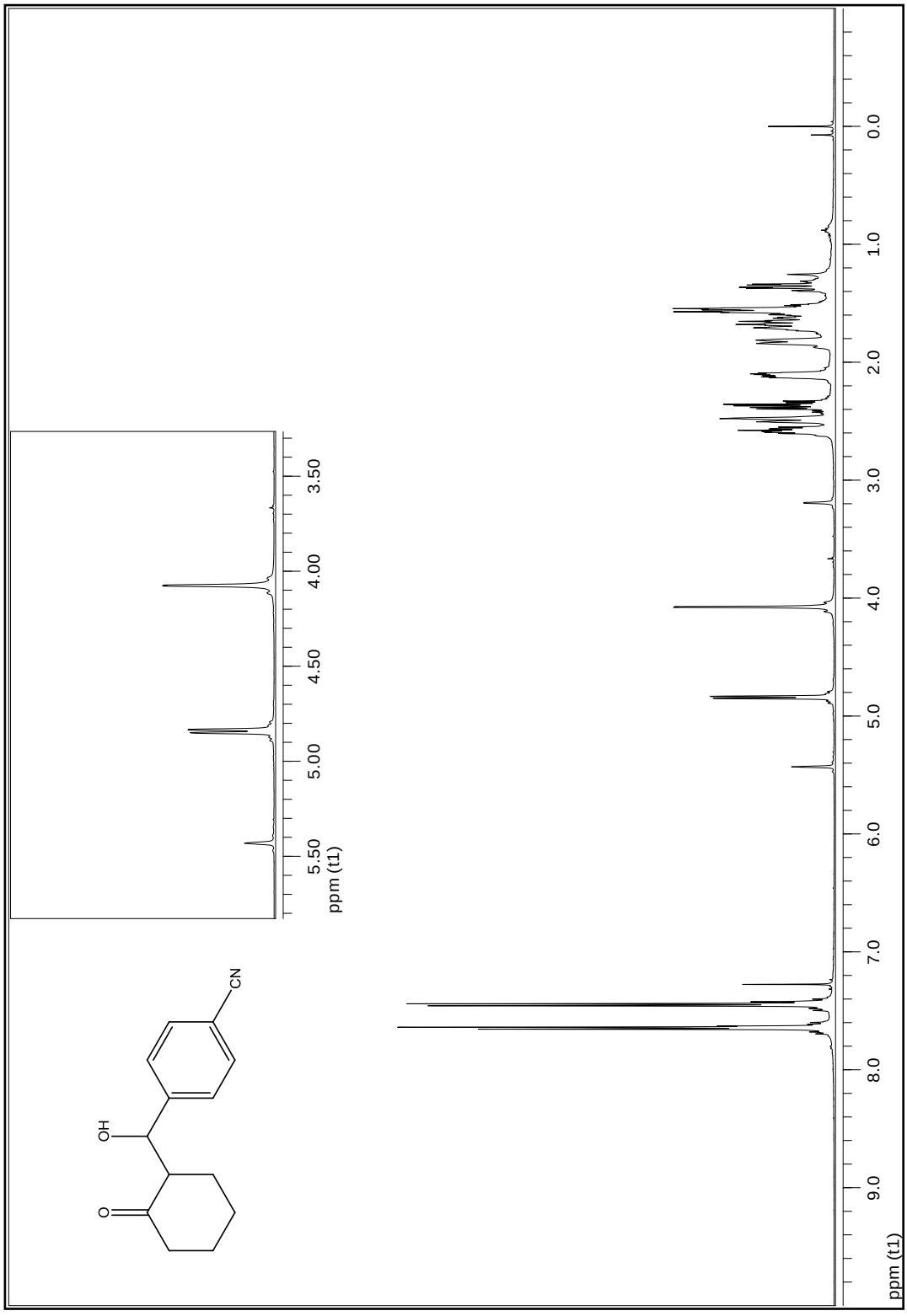
Analiz koşulları; Chiralpak AD kolon, izopropanol/hekzan (10/90), akış hızı: 1.0 mL/dk, λ= 254 nm.

Çizelge 5.22 **Bileşik 14** ve **25** katalizörlüğünde **Bileşik 42** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 14**	*CH_2Cl_2*	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*87/13*	*87.0*	*81.0*
 **Bileşik 25**	*CH_2Cl_2*	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*52/48*	*83.0*	*87.0*

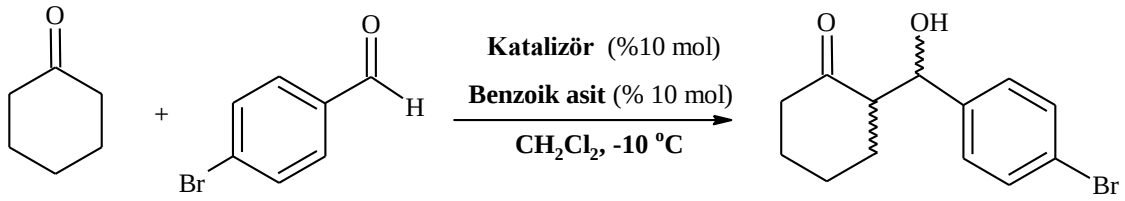


Şekil 5.167 **Bileşik 42**'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.168 **Bileşik 42**'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.4.5 2-((4-Bromofenil(hidroksi)metil)siklohekzanon Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 43, $C_{13}H_{15}BrO_2$)



Bileşik 43

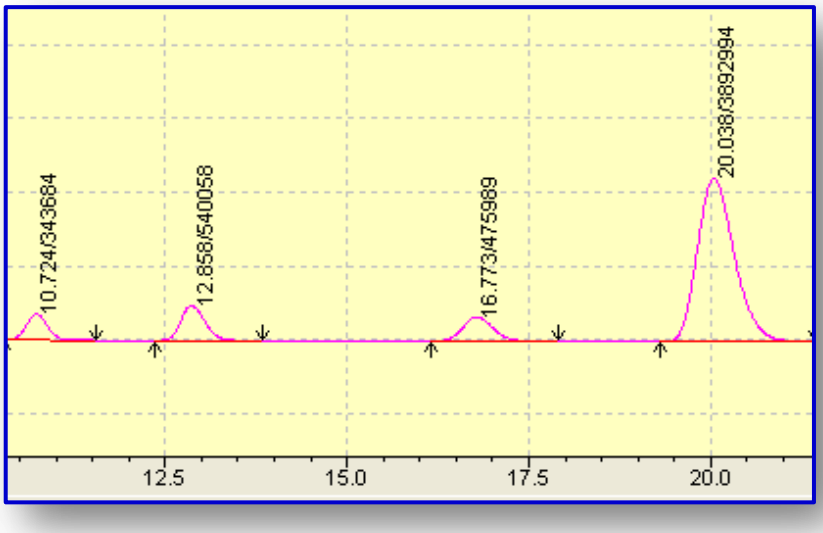
Şekil 5.169 **Bileşik 43**'ün sentezi

Genel yöntem çerçevesinde elde edilen ham ürüne, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan: 1/3) uygulanarak beyaz katı halinde **Bileşik 43** elde edildi.

5.4.5.1 Bileşik 43'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3512 (OH gerilimi), 3046 (aromatik, =C-H gerilimi), 2970, 2931 ve 2859 (alifatik, C-H gerilimleri), 1689 (C=O gerilimi), 1481 (C-NO_2 gerilimi), 1444, 1429 ve 1343 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1237 (C-O gerilimi), 1123 (C-N gerilimi) cm^{-1}.

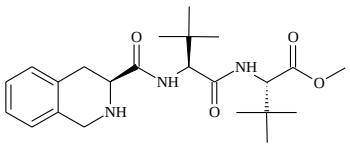
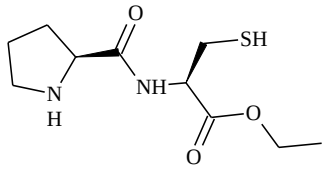
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.19-1.26 (m, 1H, CH_2), 1.43-1.65 (m, 3H, CH_2), 1.71-1.79 (m, 1H, CH_2), 2.00-2.04 (m, 1H, CH_2), 2.25-2.33 (m, 1H, CH_2), 2.38-2.42 (m, 1H, CH_2), 2.45-2.51 (m, 1H, CH), 3.93 (bd, 1H, *J*= 2.5 Hz, OH), 4.68 (dd, 1H, *J*= 8.5, 3.0 Hz, CH-OH, anti diastereomer, major), 5.27 (bs, CH-OH, syn diastereomer, minor), 7.10-7.13 (m, 2H, aromatik), 7.38-7.41 (m, 2H, aromatik) ppm.

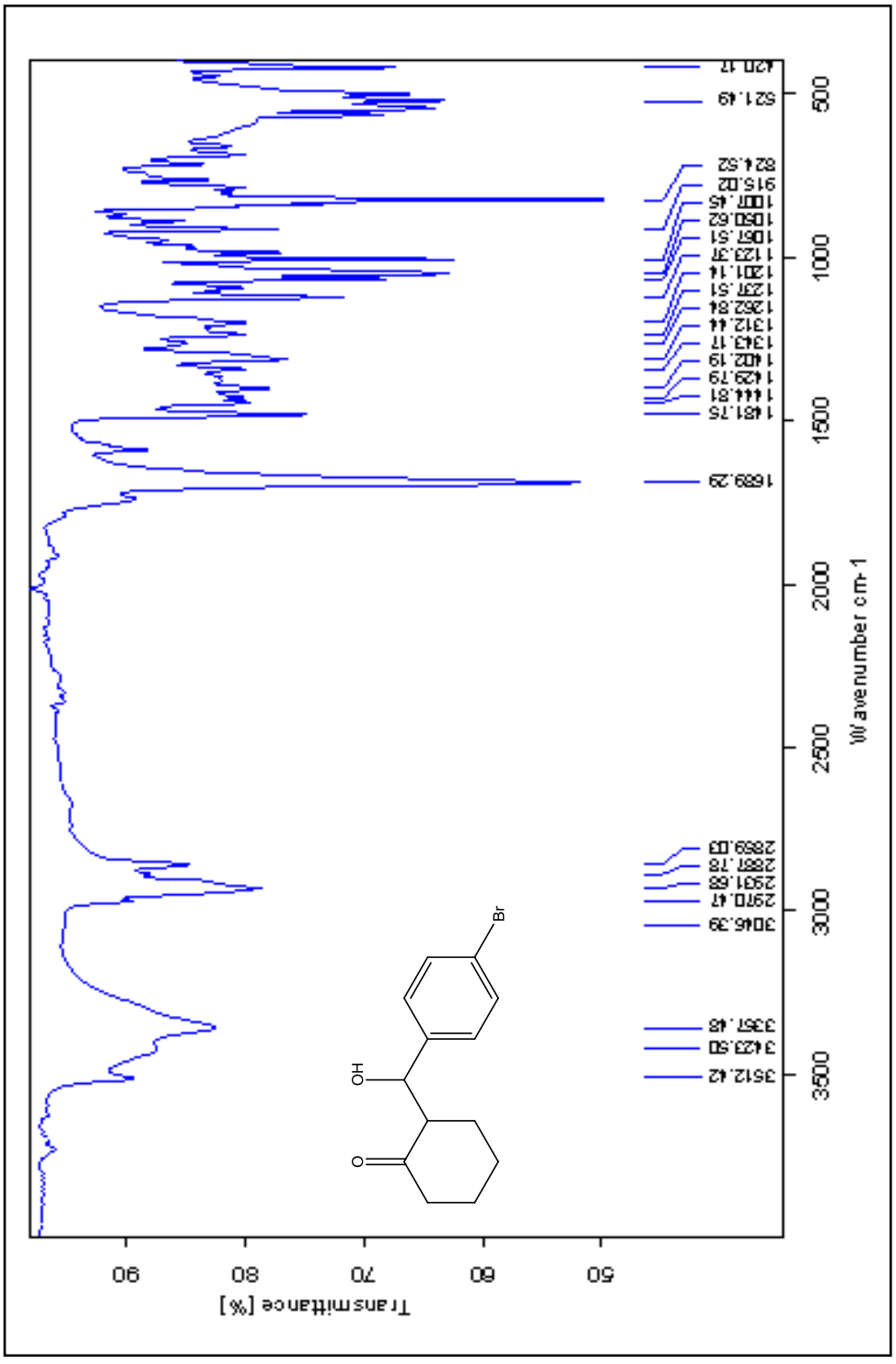


Şekil 5.170 **Bileşik 43**'ün HPLC kromatogramı

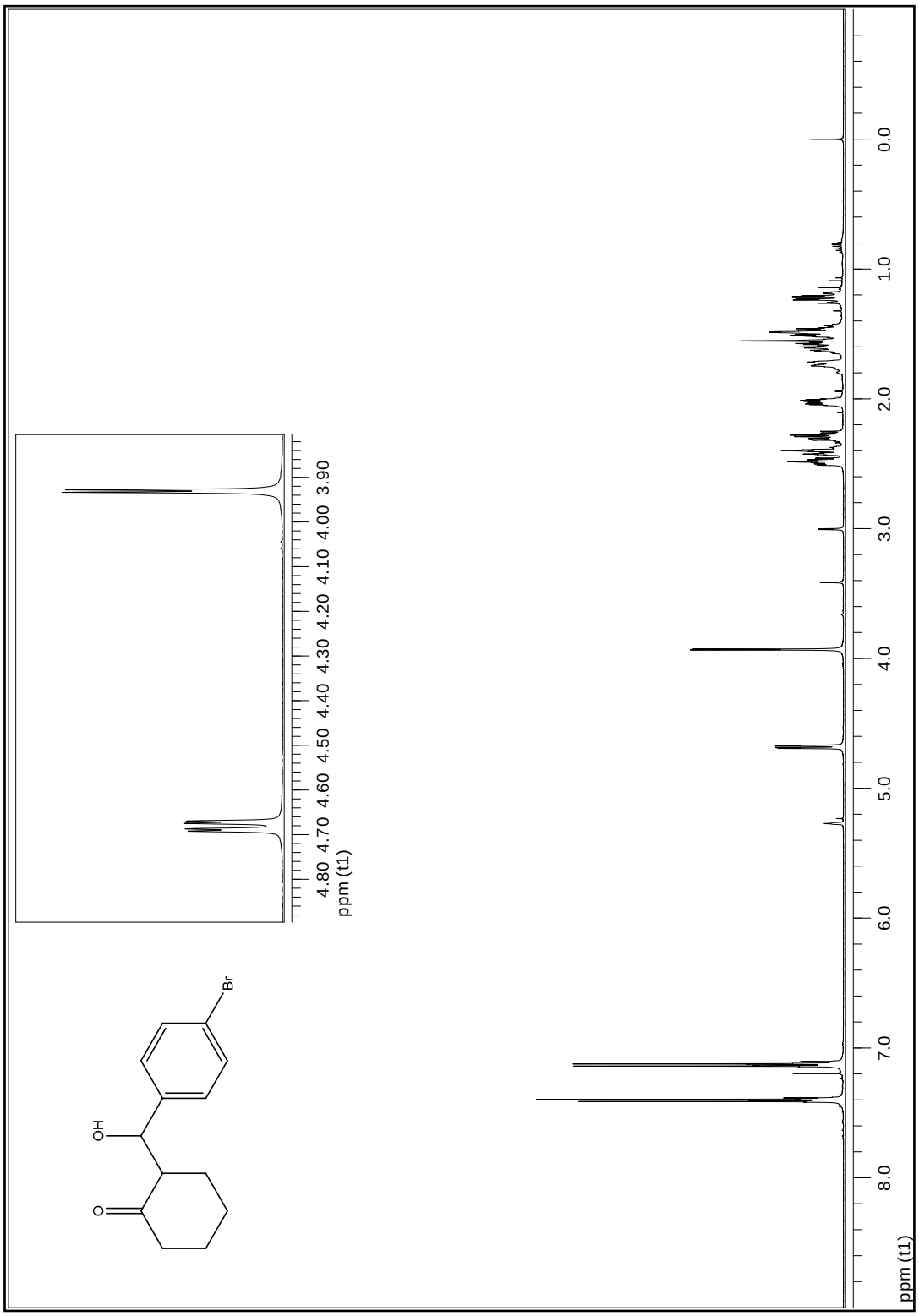
Analiz koşulları; Chiralpak AD kolon, izopropanol/hekzan (10/90), akış hızı: 1.0 mL/dk, λ= 254 nm.

Çizelge 5.23 **Bileşik 14** ve **25** katalizörlüğünde **Bileşik 43** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 14**	*CH_2Cl_2*	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*87/13*	*87.0*	*81.0*
 **Bileşik 25**	*CH_2Cl_2*	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*52/48*	*83.0*	*87.0*

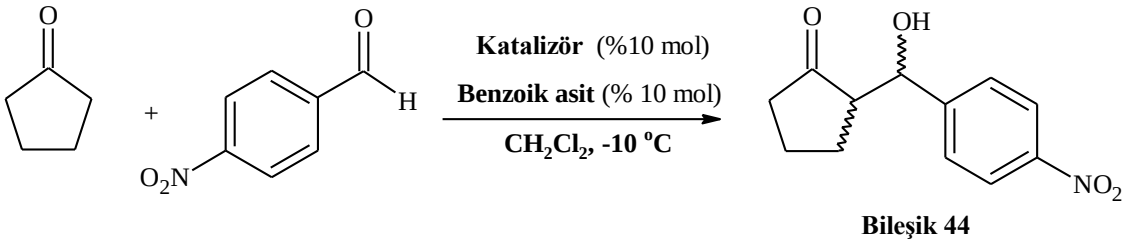


Şekil 5.171 **Bileşik 43**'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.172 **Bileşik 43**'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.4.6 2-(Hidroksi-4-(nitrofenil)metil)siklopentanon Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 44, $C_{12}H_{13}NO_4$)



Bileşik 44

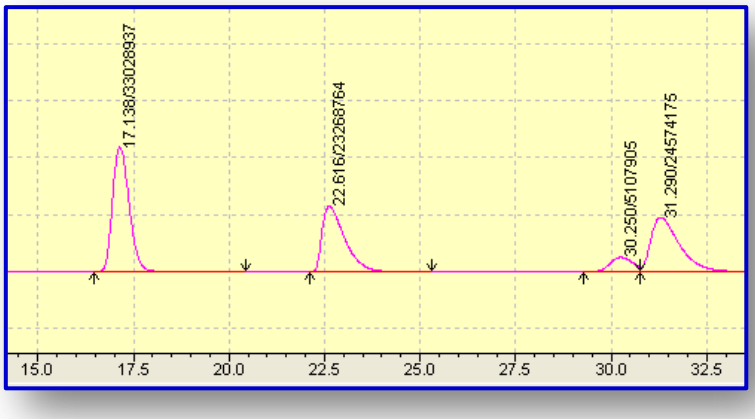
Şekil 5.173 **Bileşik 44**'ün sentezi

Genel yöntem çerçevesinde elde edilen ham ürüne, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan: 1/2) uygulanarak beyaz katı halinde **Bileşik 44** elde edildi.

5.4.6.1 Bileşik 44'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3438 (OH gerilimi), 3033 (aromatik, =C-H gerilimi), 2979, 2951 ve 2889 (alifatik, C-H gerilimleri), 1723 (C=O gerilimi), 1512 (C-NO_2 gerilimi), 1454 ve 1393 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1203 (C-O gerilimi), 1152 (C-N gerilimi) cm^{-1}.

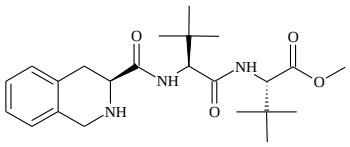
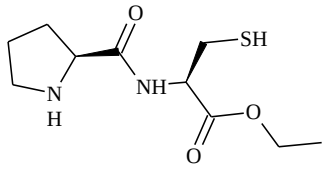
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.61-1.67 (m, 2H, CH_2), 1.85-1.98 (m, 2H, CH_2), 2.04-2.24 (m, 1H, CH_2), 2.28-2.42 (m, 2H, CH_2 ve CH), 4.78 (d, 1H, *J*= 9.5 Hz, CH-OH, anti diastereomer, minor), 5.34 (bs, CH-OH, syn diastereomer, major), 7.44-7.47 (m, 2H, aromatik), 8.12-8.14 (m, 2H, aromatik) ppm.

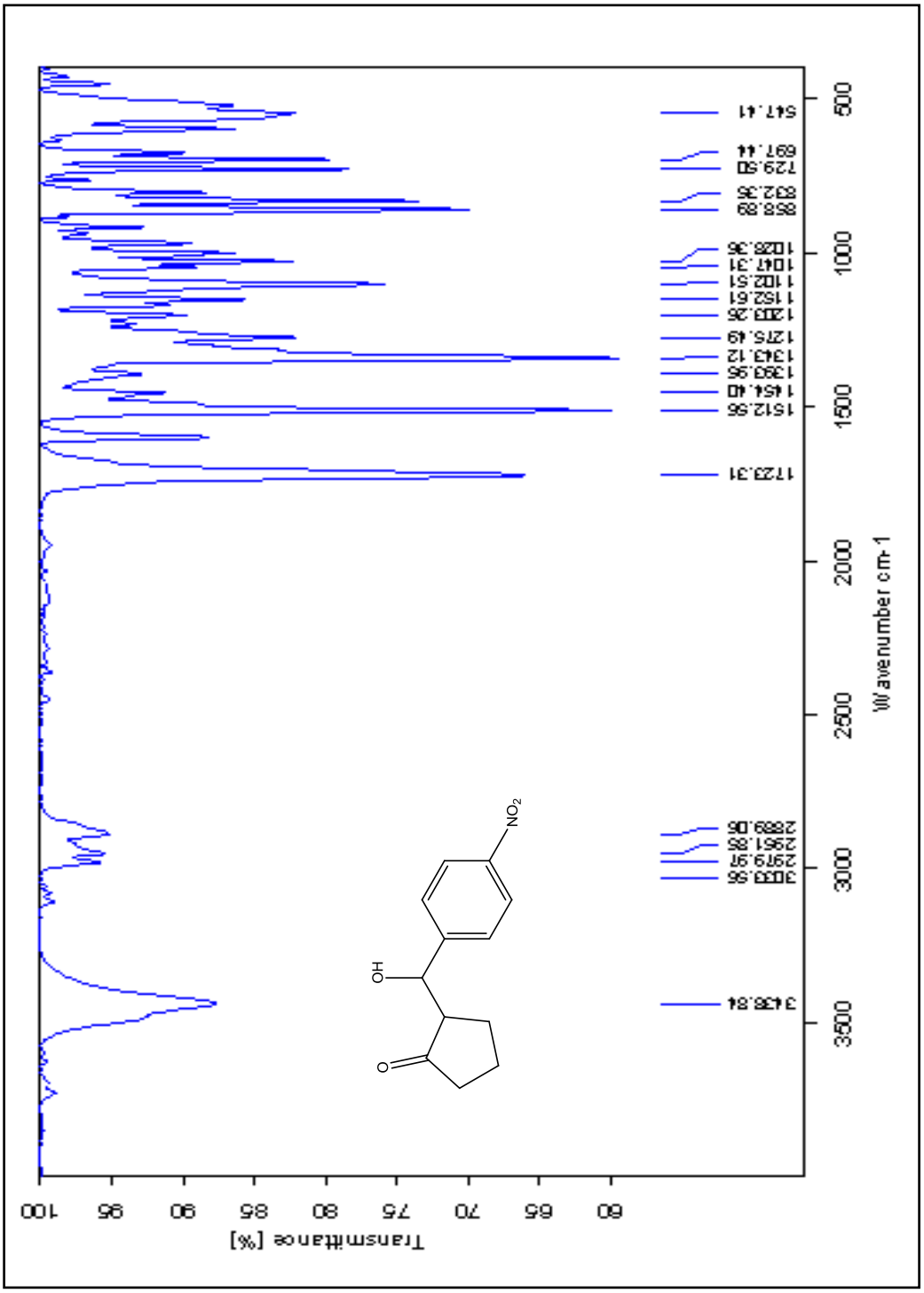


Şekil 5.174 **Bileşik 44**'ün HPLC kromatogramı

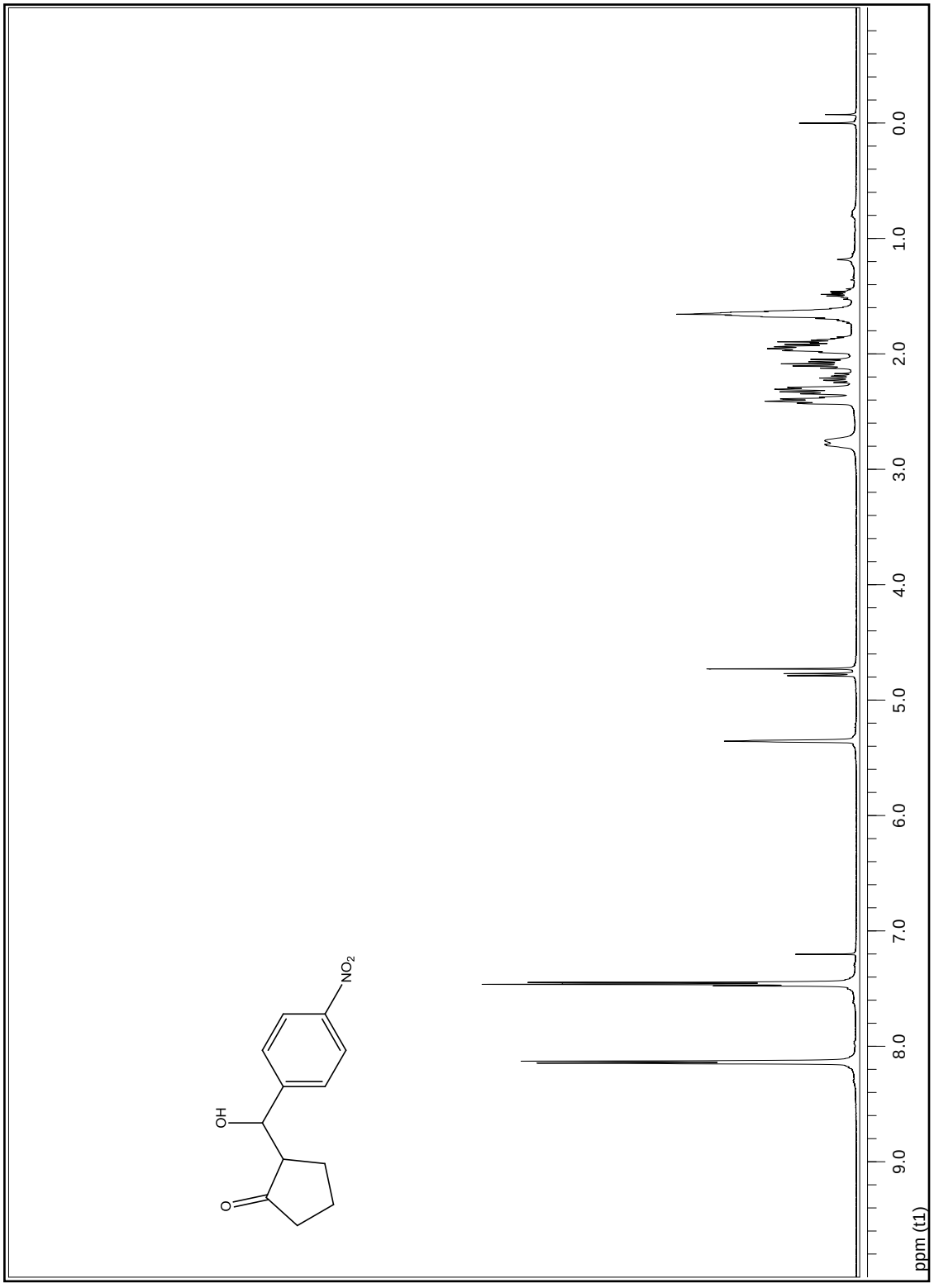
Analiz koşulları; Chiralpak AD-H kolon, izopropanol/hekzan (10/90), akış hızı: 0.8 mL/dk, λ= 254 nm.

Çizelge 5.24 **Bileşik 14** ve **25** katalizörlüğünde **Bileşik 44** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***dr (anti/syn)***	***ee (anti)***	***Verim (%)***
 **Bileşik 14**	*CH_2Cl_2*	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*87/13*	*87.0*	*81.0*
 **Bileşik 25**	*CH_2Cl_2*	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*52/48*	*83.0*	*87.0*

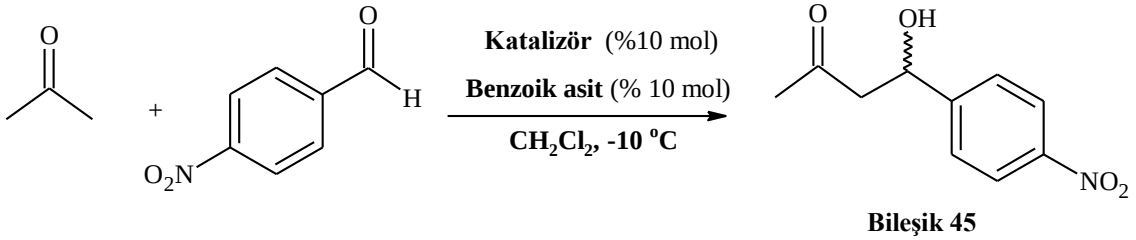


Şekil 5.175 **Bileşik 44**'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.176 **Bileşik 44**'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.4.7 1-Hidroksi-1-(4-nitrofenil)propan-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 45, $C_9H_{11}NO_4$)



Bileşik 45

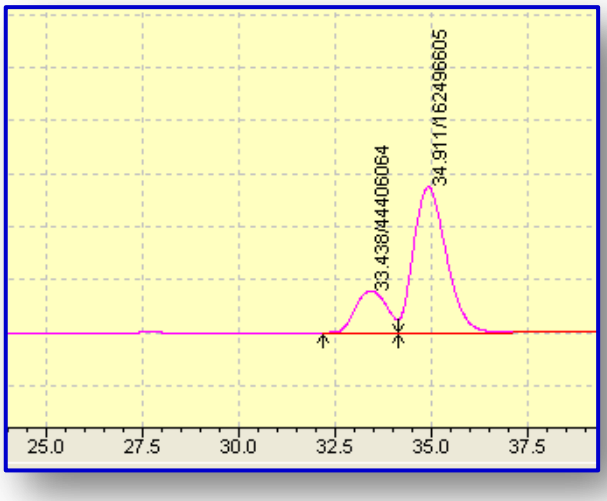
Şekil 5.177 **Bileşik 45**'in sentezi

Genel yöntem çerçevesinde elde edilen ham ürüne, kolon kromatografisi (etil asetat/n-hekzan: 1/2) uygulanarak sarı katı halinde **Bileşik 45** elde edildi.

5.4.7.1 Bileşik 45'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3443 (OH gerilimi), 3044 (aromatik, =C-H gerilimi), 2997, 2948 ve 2907 (alifatik, C-H gerilimleri), 1709 (C=O gerilimi), 1512 (C-NO_2 gerilimi), 1418 ve 1372 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1222 (C-O gerilimi), 1164 (C-N gerilimi) cm^{-1}.

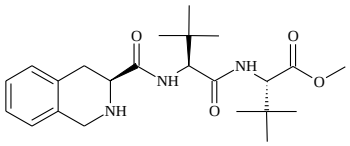
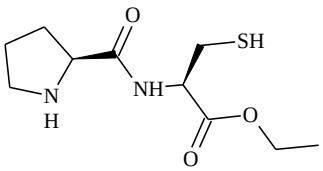
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 2.15 (s, 3H, CH_3), 2.77-2.80 (m, 2H, CH_2), 3.55 (d, 1H, *J*= 3.1 Hz, OH), 5.18-5.21 (m, 1H, CH), 7.47 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz, aromatik), 8.14 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, aromatik) ppm.

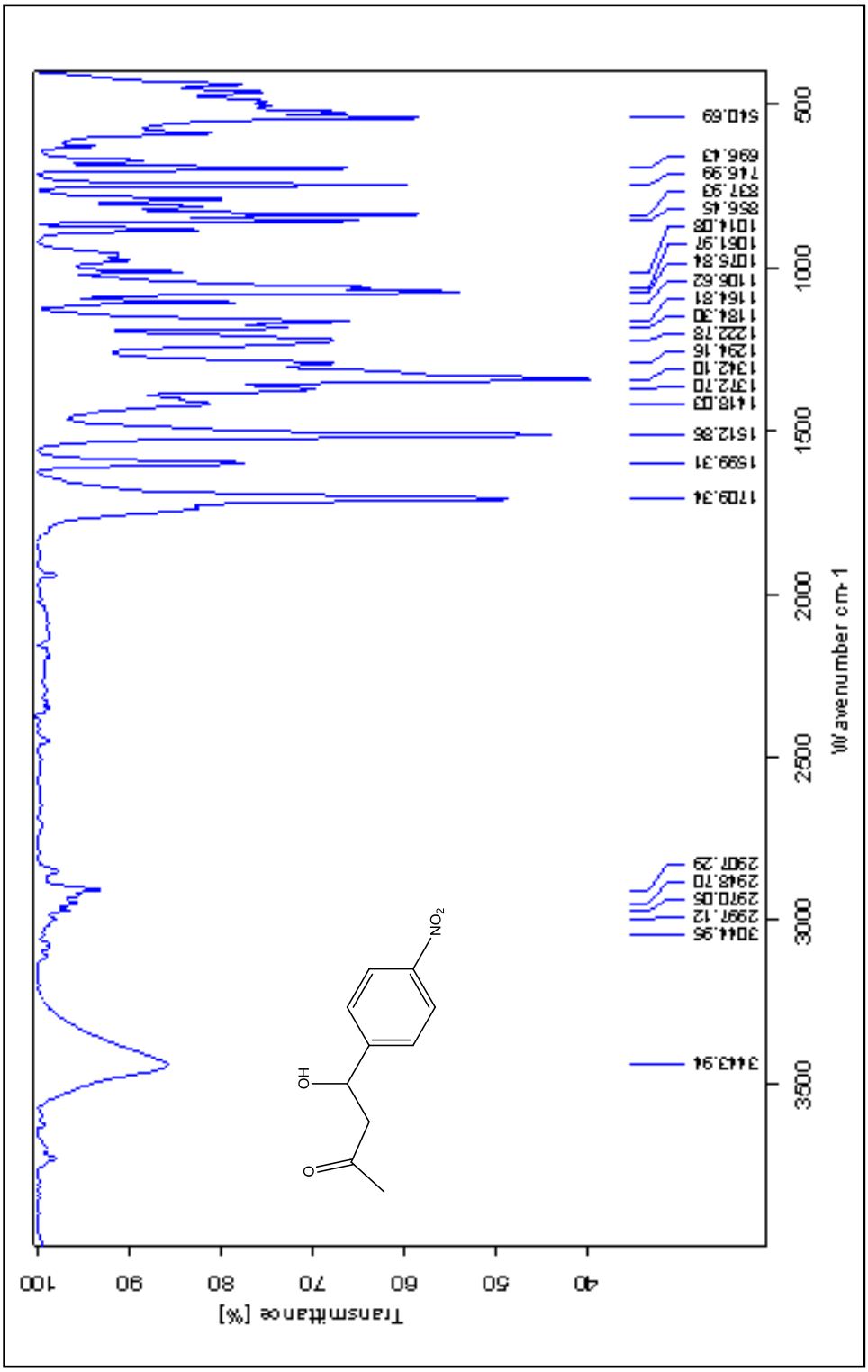


Şekil 5.178 **Bileşik 45**'in HPLC kromatogramı

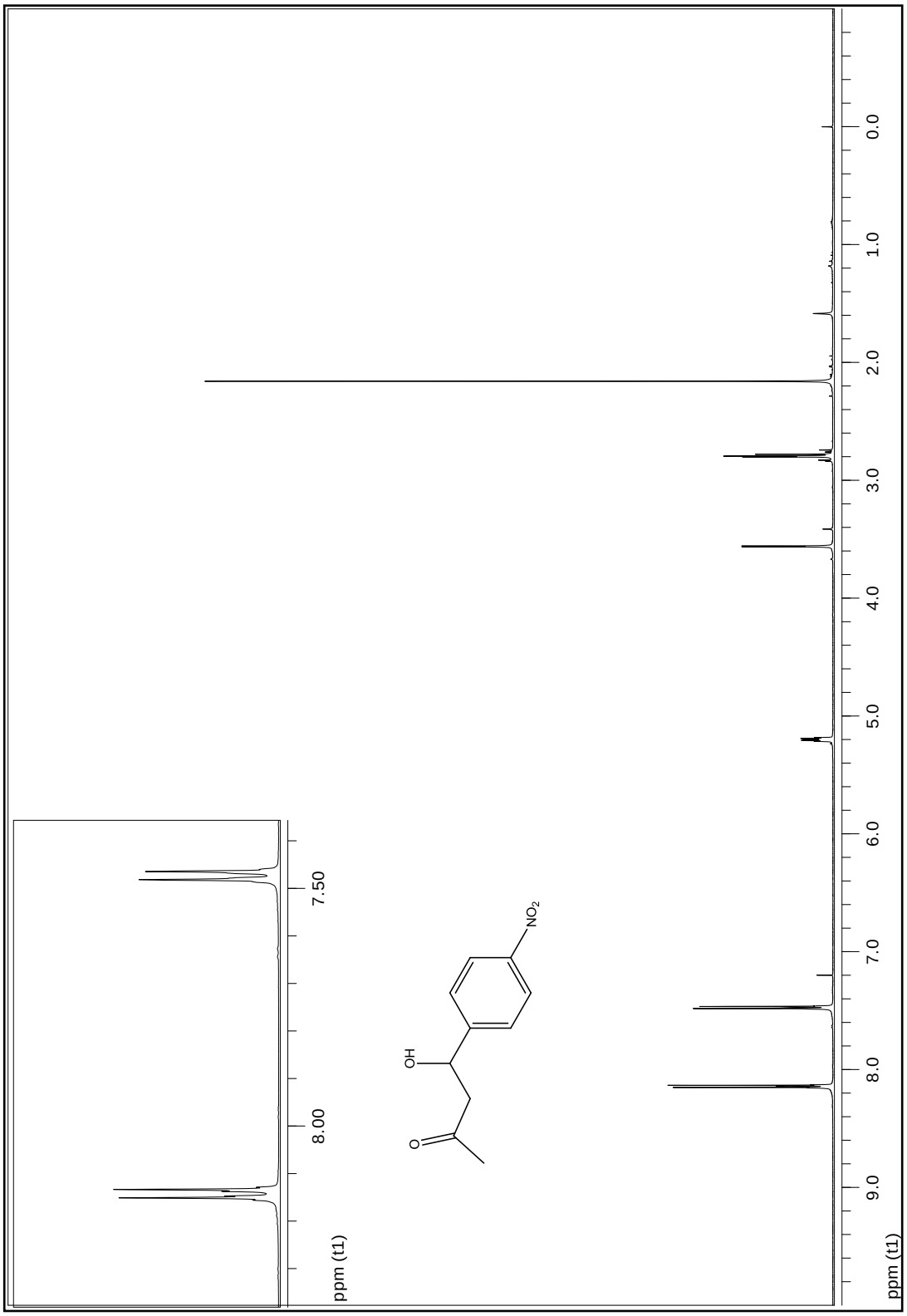
Analiz koşulları; Chiralpak AD-H kolon, izopropanol/hekzan (10/90), akış hızı: 0.5 mL/dk, λ= 254 nm.

Çizelge 5.25 **Bileşik 14** ve **25** katalizörlüğünde **Bileşik 45** eldesi

Katalizör (%10 mol)	***Solvent***	***Sıcaklık***	***Ko-katalizör (%10 mol)***	***Süre (saat)***	***ee***	***Verim (%)***
 **Bileşik 14**	*CH_2Cl_2*	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*83.0*	*74.0*
 **Bileşik 25**	*CH_2Cl_2*	*-10 °C*	*Benzoik asit*	*72*	*57.0*	*78.0*



Şekil 5.179 **Bileşik 45**'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.180 **Bileşik 45**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

BÖLÜM 6

SONUÇ VE ÖNERİLER

Farmasötik öneme sahip optik olarak saf bileşiklere talep son yıllarda hızlı bir şekilde artmaktadır. Kimyasal sentez, modern ilaçların keşfi ve gelişimde en önemli teknolojilerden biridir. Kiral ilaçların sayısı artarken asimetrik sentez ve etkili kiral ayırma teknolojileri de daha fazla önem kazanmaktadır. Organokatalizörler, enzimatik dönüşümler, metal katalizörlü reaksiyonlar hem organik sentezde hem de farmakolojik sanayide anahtar bir rol oynamaktadırlar.

Çeşitli faktörler asimetrik sentezlerin kullanılabilirliğini etkilemektedir. İdeal bir enantiyomerik sentezden beklentiler şunlardır [95]:

- Ürünler kantitatif verimle elde edilmeli
- Reaksiyon % 100 enantiyomerik fazlalıkla (ee) ürün sağlamalı
- Başlangıç maddeleri pahalı olmamalı
- Reaksiyon süresi kısa olmalı
- Ürünün büyük miktarları uygun donanımla elde edilebilmeli (yüksel hacimsel verim)
- Kiral katalizör, reaktif veya yardımcı ucuz ve kolay kullanılabilir olmalı
- Ürünler kolaylıkla izole edilmeli; çok az ya da saflaştırmaya gerek kalmamalı
- Yan ürün ve atık oluşumu minimum olmalı
- Reaksiyon her ölçekte güvenilir ve tekrarlanabilir olmalı
- Reaksiyon geniş bir substrat alanını içermeli

Optikçe aktif madde üretmek için yeni metotlar geliştirilmesi özellikle ilaçlarda tek enantiyomer sentezinde hayati önem taşımaktadır. Organik kimyacılar için, çok zor sorunlardan biri, ekonomik, çevre dostu ve pratik sürdürülebilir asimetrik metotların tasarımıdır [59].

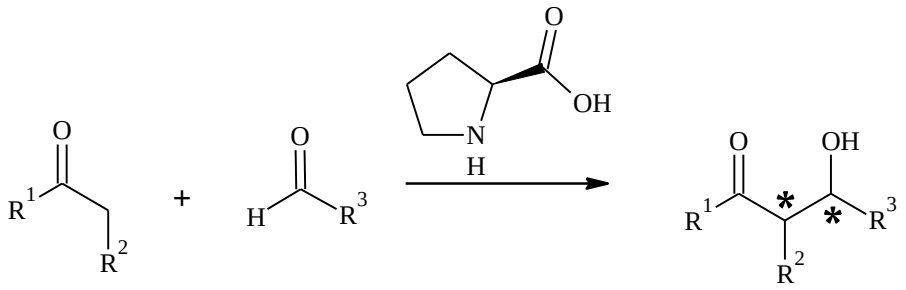
Çevre ve sağlık yönetmelikleri toksik reaktiflerin kullanımından kaçınan toksik olmayan kimyasal prosesler için büyük destek vermektedir. Kimyasal şirketler büyük ölçüde katalitik reaksiyonlarda geçiş metallerinden kaçınmaktadırlar. Gerçekte doğada biyokatalitik proseslerin çoğunda metal kullanılmamaktadır. Bu anlamda, bilimsel topluluklar metalsiz sentetik tasarımlar için, enantiyoselektif sentez içinde yeni bir alanın yapılandırılmasını sürdürmektedirler [32].

Asimetrik sentez alanında, şu andaki araştırmaların odak noktası ise yüksek aktivite ve üstün selektivite gösterebilecek yeni katalizörlerin araştırılmasıdır [17]. Geçiş metal katalizörlü asimetrik metodların başarılı kullanımına ek olarak, kimyacılar alternatif stratejiler geliştirmek için atılım yapmaktadırlar. Son yıllarda, öne çıkan metotlardan biri organokatalizörlerin kullanımıdır [13].

Sentetik kimyacılar tarafından organokatalizör alanının hızlı benimsenmesinin esas nedeni, ucuz, zaman ve enerji tasarruflu olması, kolay deney metotları ve kimyasal atıklardaki azalmadır. Sekonder aminler, endüstriyel ve farmasötik olarak önemli yapıların geliştirilmesi için karbonil bileşiklerinin yüksek derecede stereoselektif dönüşümlerini sağlayabilen çok güçlü organokatalizörlerdir [96]. Reaksiyon ortamında oluşturulan enamin araürünü üzerinden ilerleyen organokatalitik asimetrik direkt aldol reaksiyonu enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş β-hidroksi karbonil bileşiklerinin sentezlenmesi için en etkili C-C bağ oluşumu reaksiyonlarından biridir. Farmasötik ve doğal ürünlerin yapı bloklarını oluşturmak ve farklılık yaratmak için sentetik kimyacılar ve farmasötik endüstrisi tarafından bu reaksiyonun potansiyeli büyük ilgi çekmektedir [97].

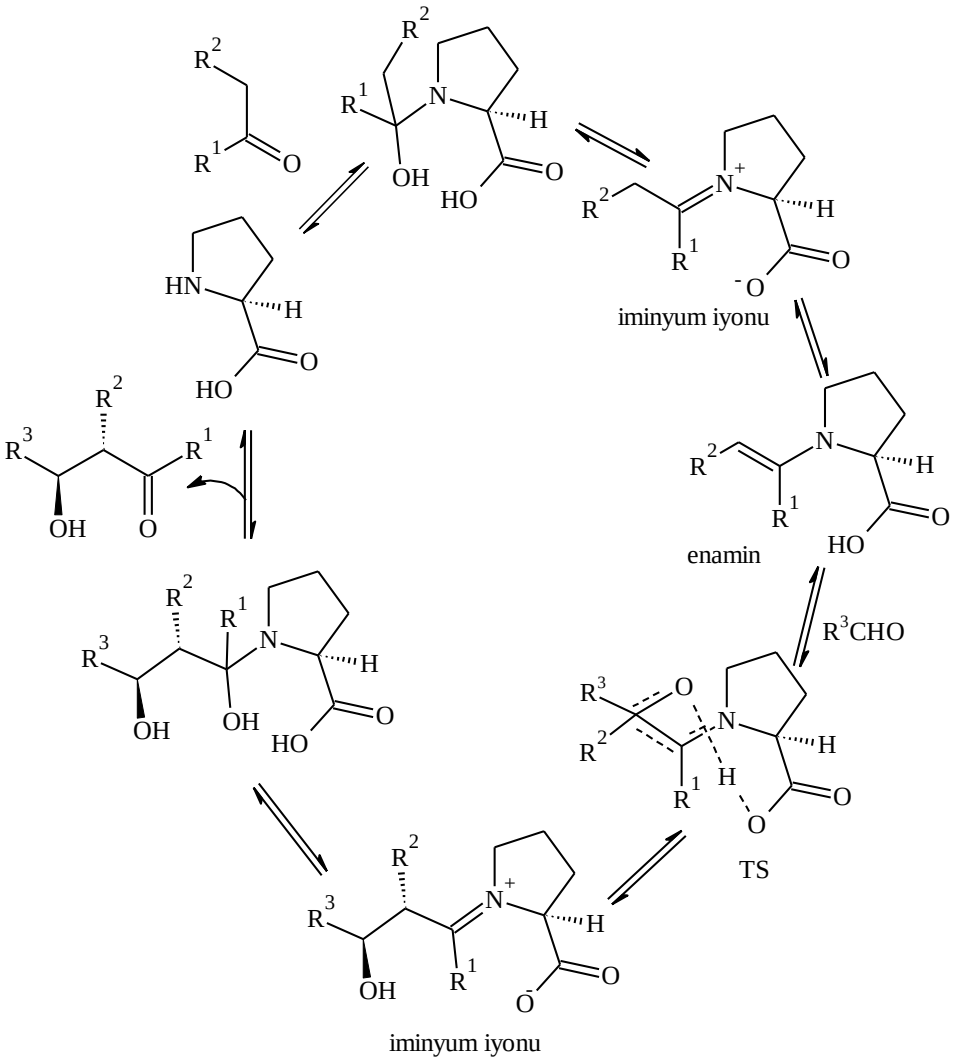
Son yıllarda, karbonil bileşiklerinin asimetrik aldol reaksiyonu enamin kataliz üzerinden prolin ve türevleri gibi küçük organik moleküller kullanılarak gerçekleştirilmektedir ve birçok araştırmacı grubu tarafından geliştirilmeye çalışılmaktadır [98].

Prolin katalizörlü enantiyoselektif aldol reaksiyonu ilk olarak 2000 yılında List ve çalışma arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. *L*-Prolin çoğu aldol reaksiyonunun etkili olarak katalizlenmesinde yararlı olmaktadır.



Şekil 6.1 *L*-Prolin katalizörlüğünde enantiyoselektif aldol reaksiyonu

Bu reaksiyon, enamin temelli katalizörlerin ilk örneğidir. Nükleofilik enamin ara ürününü oluşumu, keton ile katalitik aminin tersinir kondenzasyonu üzerinden yürümektedir (Şekil 6.2). Bu reaksiyonda prolin üzerindeki karboksilik asit grubunun önemli olduğu bulunmuştur. Bu grup, hidrojen bağı etkileşimiyle aldehit akseptörü yönlendirmekte ve aktive etmektedir. Bununla birlikte, prolin bütün aldol coupling partnerleri için etkili bir katalizör değildir. Örneğin, organik çözücülerdeki reaktivitesini sınırlayan düşük çözünürlüğü, olası yan reaksiyonlar ve substratlarla parasitik denge kurulması, yüksek katalizör miktarları gerekmesi ve aseton-aril aldehit substrat kombinasyonlarında orta derecede enantiyoselektiviteler gözlenmesi prolinin sakıncalarıdır. Çoğu araştırmacı, prolinin karboksilik asidiyle yer değiştirebilecek, H-bağı donörlü, çözünürlüğü, aktiviteyi, kararlılığı ve asimetrik indüksiyonu iyileştirecek katalizörler geliştirmeyi hedef edinmişlerdir [99], [100].

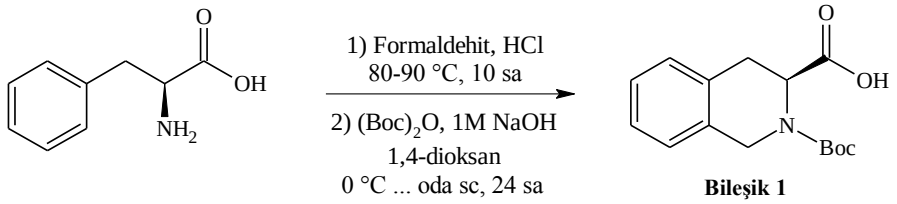


Şekil 6.2 *L*-Prolin katalizörlüğünde enantiyoselektif aldol reaksiyon mekanizması

L-Prolin katalizörlü intermoleküler aldol reaksiyonlarının keşfinden beri, asimetrik organokatalizörler giderek büyüyen bir ilgi çekmektedirler. Katalizör olarak, α-amino asitler ve kolaylıkla ulaşılabilen kiral aminler direkt olarak kullanılmalarına rağmen dar kapsamlı uygulanabilirlikleri, yeterli olmayan katalitik aktiviteleri, düşük reaksiyon oranları bu tür bileşiklerin genel sınırlamalarını oluşturmaktadır. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için, amino asit ve kiral aminlerin basit modifikasyonları yararlı bir seçim haline gelmiştir [15].

Prolin türevleri arasında, prolinamidler güvenilir sentetik prosedürlerinin bulunmasından ve amin kısmının çeşitli ve oranlı (rasyonel) tasarımı üzerinden ince ayarlı bir stereokontrol olasılığından dolayı büyük ilgi çekmektedir [101].

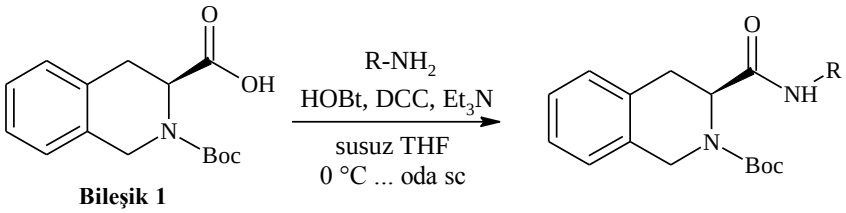
Tüm bu doneler doğrultusunda gerçekleştirilen çalışmanın ilk bölümünde, *(S)*-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboksilik asit (*(S)*-THIQA) temelli mono- ve dipeptit yapılı sekonder amin katalizörlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentetik planının birinci basamağında, *L*-fenilalanin; formaldehit ve HCl bileşikleriyle reaksiyona uğratılarak katalizör iskeletimizin temel motifi olan *(S)*-THIQA bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 6.3), [82]. Literatüre uygun erime noktası gösteren [82] bu bileşiğin azot atomu koruması 1,4-dioksan içerisinde, NaOH varlığında, $(Boc)_2O$ reaktifi ile gerçekleştirilmiştir [83]. Elde edilen **Bileşik 1**'in erime noktası ve FTIR spektral verileri, literatür ile uyum içerisindedir [84].



Bileşik 1

Şekil 6.3 *L*-Fenilalanin'den korunmuş *(S)*-THIQA'nın sentezi

(S)-THIQA temelli asimetrik organokatalizörlerin hazırlanmasındaki ikinci aşamada ise; susuz THF içerisinde HOBt ve DCC gibi coupling reaktiflerinin ilavesiyle, **Bileşik 1** ile kiral amin reaktifleri arasında gerçekleştirilen amitleşme reaksiyonlarıdır (Şekil 6.4), [24].



Bileşik 1

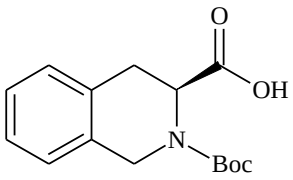
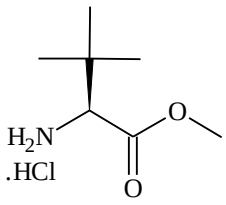
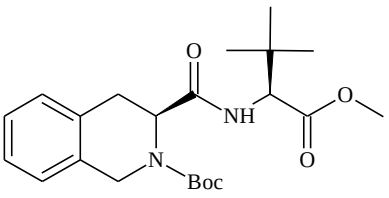
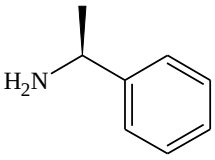
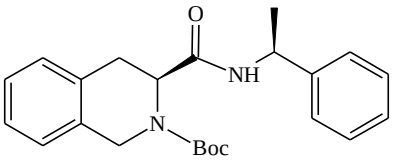
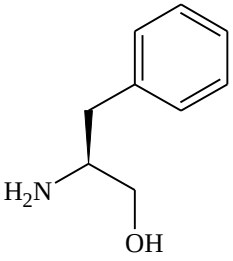
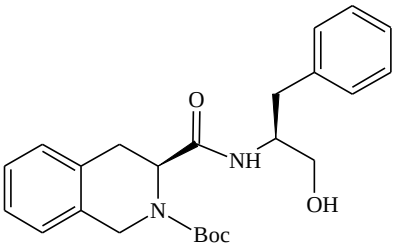
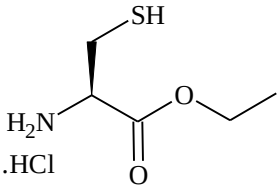
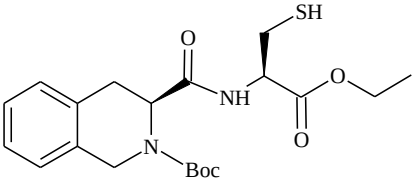
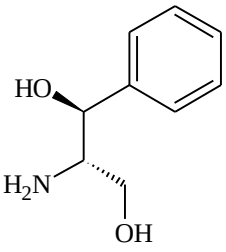
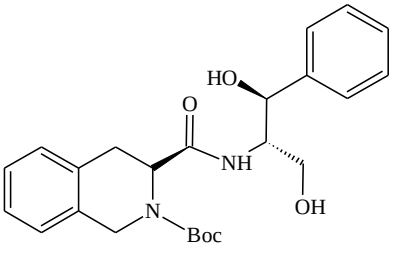
Şekil 6.4 Korunmuş *(S)*-THIQA temelli monopeptit bileşiklerin eldesi

Sentezlenen **Bileşik 2**, **Bileşik 4, Bileşik 6**, **Bileşik 8** ve **Bileşik 10**'nun yapıları (Çizelge 6.1); FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve GC-MS spektral verileri değerlendirilerek aydınlatılmıştır. Bileşiklerin FTIR spektrumları incelendiğinde; **Bileşik 6** ve **Bileşik 10**'nun yapısında bulunan OH gruplarına ait gerilim bantlarının (3380 ve 3390 cm^{-1}) ve tüm bileşiklerin NH gruplarına ait gerilim bantlarının (3312-3345 cm^{-1}) beklenen bölgelerde ortaya çıktığı gözlenmiştir [102]. Ayrıca amit ve koruma grubundaki

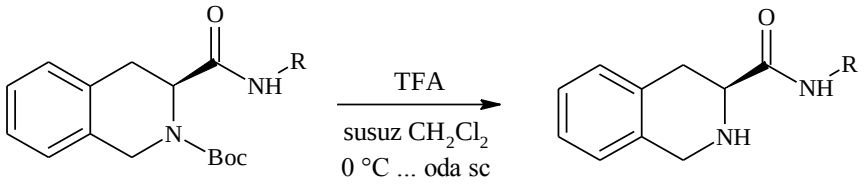
karboniller (1644-1697 cm^{-1}) ile **Bileşik 2** ve **Bileşik 8**'e ait ester karbonillerine (1732 ve 1738 cm^{-1}) ait bantların beklenen bölgede yer aldığı görülmüştür [99].

Yapının kesinlik kazanmasında önemli katkılar sunan NMR spektrumları incelendiğinde, tüm moleküllerin yapısında yer alan Boc grubuna ait *ter*-butil protonlarının, beklendiği bölgede rezonans olduğu saptanmıştır (1.26-1.54 ppm). Ayrıca *(S)*-THIQA iskeletindeki -CH_2 grubuna ait protonların 2.62-3.27 ppm'de, N-CH_2 grubuna ait protonların 4.07-4.92 ppm'de sinyal vermesi, amit bağına komşu karbon protonunun (4.18-4.90 ppm) ve amit protonunun (5.66-6.98 ppm) tahmin edilen bölgelerdeki varlığı, hedeflenen ürünlere ulaşıldığına dair güçlü deliller sunmuştur. ^{13}C NMR spektrumları yapı ile uyum içerisinde olup tüm karbon atomları beklenen bölgede rezonans olmuştur [103]. Moleküllerin GC-MS spektrumlarında, beklenen moleküler iyon pikleri ve bunlara ait fragmentasyonları gözlemlenmiştir [100], [101].

Çizelge 6.1 **Bileşik 1** ile kiral amin reaktiflerinden elde edilen ürünler

Başlangıç Maddesi	**Kiral Amin Reaktifi**	**Ürün**
 **Bileşik 1**		 **Bileşik 2**
		 **Bileşik 4**
		 **Bileşik 6**
		 **Bileşik 8**
		 **Bileşik 10**

(S)-THIQA temelli monopeptit organokatalizörlerin eldesindeki son basamakta, susuz CH_2Cl_2 içerisinde çözünmüş **Bileşik 2**, **Bileşik 4**, **Bileşik 6**, **Bileşik 8** ve **Bileşik 10**'un TFA ile reaksiyonu sonucunda koruma grubu kaldırılmıştır (Şekil 6.5), [81].

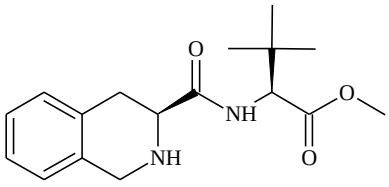


Şekil 6.5 *(S)*-THIQA temelli monopeptit bileşiklerden koruma grubunun kaldırılması

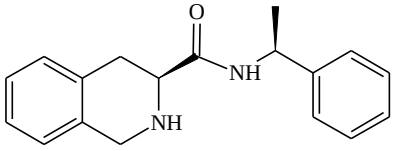
FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, GC-MS ve LC-MS spektral verileri incelenmek suretiyle **Bileşik 3**, **Bileşik 5**, **Bileşik 7**, **Bileşik 9** ve **Bileşik 11**'in yapıları aydınlatılmıştır (Şekil 6.6). Moleküllerin FTIR spektrumları incelendiğinde, **Bileşik 7** ve **Bileşik 11**'in OH grubuna ait gerilim bantları (3292 ve 3309 cm^{-1}) ve tüm bileşiklerdeki NH grubuna ait gerilim bantları (3193-3335 cm^{-1}) beklenen bölgelerde gözlemlenmiştir. FTIR spektrumlarının karbonil bölgesi incelendiğinde; bileşiklerden Boc grubunun ayrıldığı, bu gruba ait karbonil bantının yok olmasından anlaşılmıştır. **Bileşik 3** ve **Bileşik 9**'un ester karbonillerine ait bantların (1725 ve 1737 cm^{-1}) varlığı ve bileşiklerin tamamında yer alan amit karbonillerinin 1646-1663 cm^{-1} bölgesinde sinyal vermesi, yapının aydınlatılması adına atılan ilk adımları teşkil etmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumları incelendiğinde; tetrahidroizokinolin halkasındaki NH grubuna ait protonun 1.74-2.05 ppm'de, *(S)*-THIQA iskeletindeki CH_2 grubuna ait protonların 2.68-3.25 ppm'de, N-CH_2 grubuna ait protonların 4.07-4.36 ppm'de görülmesi ve diğer NH grubuna ait protonun 7.19-8.02 ppm'de sinyal vermesi moleküllerin yapısına kesinlik kazandıracak önemli veriler sunmuştur. Bu bilgileri desteklemek ve katkı sağlamak amacıyla ^{13}C NMR spektrumları analiz edildiğinde; amin gruplarına ait CH karbonunun 51.7-65.4 ppm'de görülmesi, koruma grubuna ait sinyalin (80.3-81.4 ppm) kaybolması, tüm moleküllerde müşterek olarak bulunan aromatik karbonların beklenen bölgede rezonans olması (124.4-146.4 ppm) ve bileşiklerin yapıları itibariyle, sayıları ikiyi bulabilen karbonil gruplarının 170.2-173.4 ppm bölgesinde rezonans olması, yapıyı destekler doneler sunmuştur.

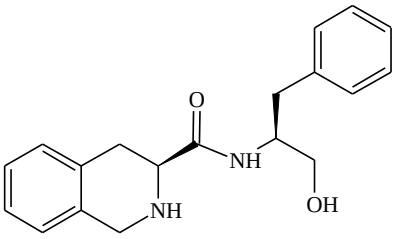
Son olarak LC-MS ve GC-MS spektrumlarında tespit edilen moleküler iyon pikleri ve uygun parçalanmalar yapıların kesinleştirilmesini sağlamıştır.



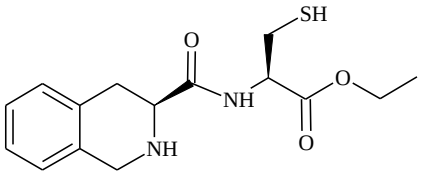
Bileşik 3



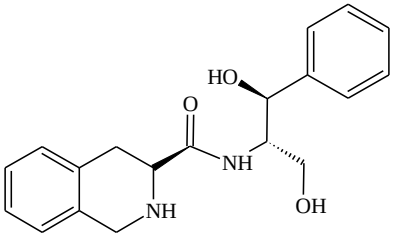
Bileşik 5



Bileşik 7



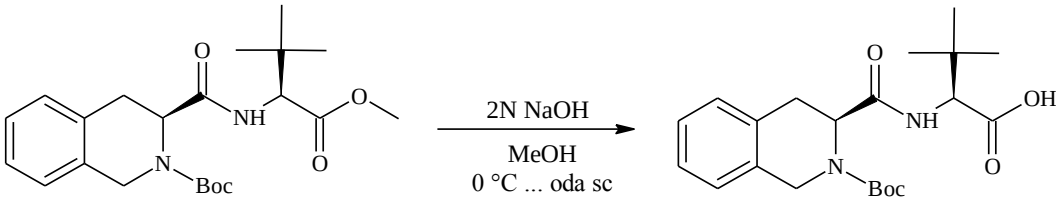
Bileşik 9



Bileşik 11

Şekil 6.6 *(S)*-THIQA temelli monopeptit organokatalizörler

Çalışmanın bir sonraki aşamasında *(S)*-THIQA temelli dipeptit organokatalizörlerin sentezi hedeflenmiştir. Bu amaçla, **Bileşik 2** hidrolize uğratılarak **Bileşik 12** elde edilmiştir (Şekil 6.7), [24].



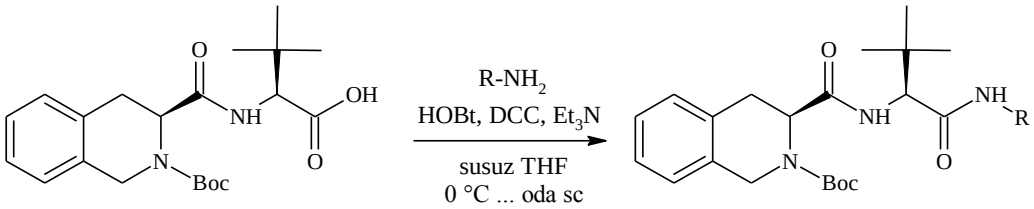
Bileşik 2 **Bileşik 12**

Şekil 6.7 **Bileşik 2**'nin hidrolizi

(S)-THIQA temelli dipeptit organokatalizörlerin sentezinde kilit rol oynayan **Bileşik 12**'nin yapısı FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve GC-MS spektral verilerinden yararlanılarak aydınlatılmıştır. FTIR spektrumunda görülen OH gerilimine (3420 cm^{-1}) ve karbonil gerilimlerine (1729, 1702 ve 1665 cm^{-1}) ait bantlarının beklenen bölgelerde

ortaya çıkması bileşiğin sentezinin gerçekleştiğinin ilk kanıtları olmuştur. ^{1}H NMR spektrumu değerlendirildiğinde; *ter*-butil protonlarının 0.57 ve 0.67 ppm'de, koruma grubunda yer alan *ter*-butil protonlarının da 1.43 ve 1.53 ppm'de rotamer olarak ortaya çıkması ayrıca **Bileşik 2**'nin ^{1}H NMR spektrumunda bulunan metoksi grubuna ait pikin kaybolması yapının aydınlatılması adına kayda değer kanıtlar olmuşlardır. ^{13}C NMR verileri incelendiğinde, özellikle **Bileşik 2**'de metoksi grubuna ait 50.6 ppm'deki sinyalin üründe gözlenmemesi bileşiğin yapısıyla uyum göstermektedir. GC-MS spektrumunda, moleküler iyon pikinin yanı sıra moleküle uygun parçalanmalar da tespit edilerek yapıyı kesinlik kazandırılmıştır.

Bir sonraki aşamada ise; susuz THF içerisinde HOBt ve DCC gibi amitleşme belirteçlerinin katkısıyla, **Bileşik 12** ile kiral amin reaktifleri arasında kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir (Şekil 6.8), [24].



Bileşik 12

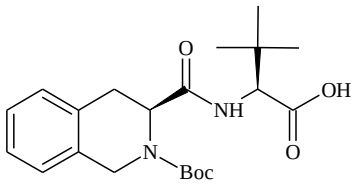
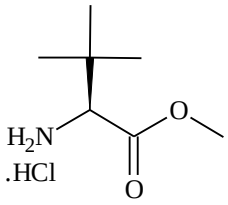
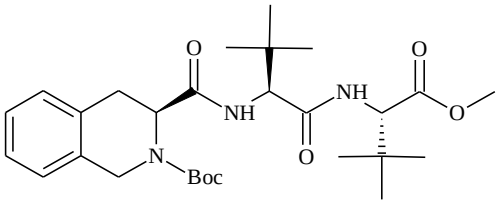
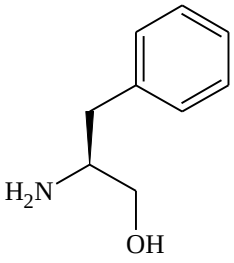
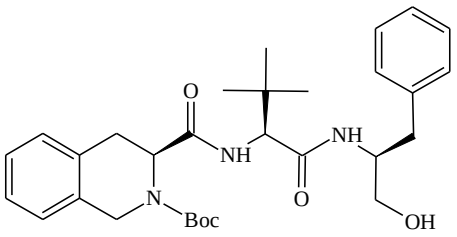
Şekil 6.8 Korunmuş *(S)*-THIQA temelli dipeptit bileşiklerin eldesi

Kromatografik çalışmaların sonucu saf olarak elde edilen **Bileşik 13** ve **Bileşik 15**'in yapıları (Çizelge 6.2); FTIR ve ^{1}H NMR spektrumları değerlendirilerek aydınlatılmıştır. FTIR spektrumları analiz edildiğinde; **Bileşik 15**'in OH grubuna ait gerilim bantının (3351 cm^{-1}) yanı sıra her iki bileşiğin NH gruplarına ait gerilim bantlarının da beklenen bölgede (3309-3264 cm^{-1}) ortaya çıkması bunun yanı sıra karbonil gruplarına ait gerilim bantlarının tahmin edilen bölgede sinyal vermesi (1631-1740 cm^{-1}) **Bileşik 12** üzerinden ikinci amitleşmenin gerçekleştiğine dair ilk ipuçlarını sunmuştur.

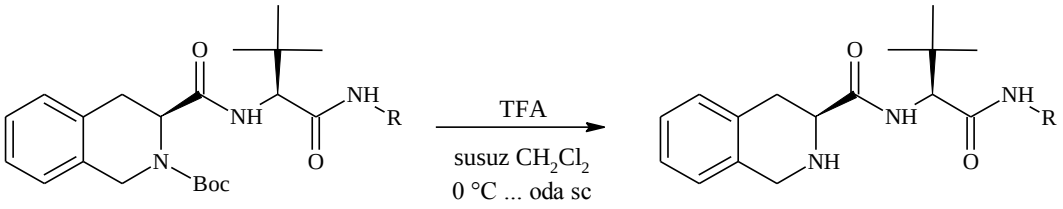
Yapının ^{1}H NMR spektrumları incelendiğinde; *ter*-butil protonlarının 0.46-0.68 ppm'de ve koruma grubunda bulunan *ter*-butil protonlarının 1.37-1.53 ppm'de yer aldığı görülmüştür. Bir sonraki adımda, *(S)*-THIQA iskeletindeki -CH_2 grubuna ait protonların 2.97-3.28 ppm'de, N-CH_2 grubuna ait protonların 4.02-4.74 ppm'de rezonans olduğu, ikinci amit bağına komşu karbona ait proton sinyalinin beklenen bölgede (3.73-4.62

ppm) yer aldığı ve amit protonlarının 6.20-6.54 ppm'de rezonans olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 6.2 **Bileşik 12** ile kiral amin reaktiflerinden elde edilen ürünler

Başlangıç Maddesi	**Kiral Amin Reaktifi**	**Ürün**
 **Bileşik 12**		 **Bileşik 13**
		 **Bileşik 15**

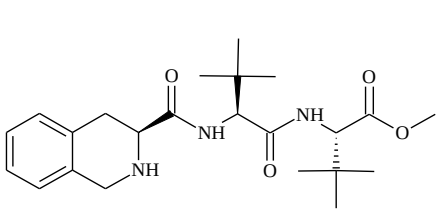
(S)-THIQA temelli dipeptit organokatalizörlerin eldesine dair son basamakta, susuz CH_2Cl_2 içerisinde çözünmüş **Bileşik 13** ve **Bileşik 15**'in TFA ile muamelesi sonucunda koruma grubu uzaklaştırılmıştır (Şekil 6.9), [81].



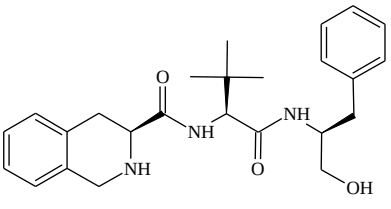
Şekil 6.9 *(S)*-THIQA temelli dipeptit bileşiklerden koruma grubunun kaldırılması

FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve LC-MS spektral verileri irdelenerek **Bileşik 14** ve **Bileşik 16**'nın yapıları kesinliğe kavuşturulmuştur (Şekil 6.10). **Bileşik 16**'nın OH grubuna ait gerilim bantının 3434 cm^{-1}'de görüldüğü FTIR spektrumları incelendiğinde, her iki bileşiğin NH gerilim bantının beklendiği bölgede (3260 ve 3311 cm^{-1}) ortaya çıktığı görülmüştür. Boc grubunun uzaklaşmasıyla karbonil bantlarının sayısında meydana gelen azalma, amit ve ester karboniline ait gerilim bantlarının kaynaklarla desteklenen bölgelerde (1636-1740 cm^{-1}) ortaya çıkması, yapının çözümlenmesinde faydalı veriler olarak değerlendirilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumlarından; **Bileşik 14** ve **Bileşik 16**'nın yapısında yer alan *ter*-butil grubu protonlarının 0.87-0.90 ppm'de sinyal verdiği, koruma grubundaki *ter*-butil grubu protonlarına ait pikin kaybolduğu, *(S)*-THIQA iskeletindeki -CH_2 grubuna ait protonların 2.78-3.14 ppm'de, N-CH_2 grubuna ait protonların 3.90-4.25 ppm'de sinyal verdiği ve amit yapısına ait NH protununun beklenen yerlerde (6.39-7.89 ppm) rezonans olduğu bilgileri elde edilmiştir. ^{13}C NMR spektrumları analiz edildiğinde, **Bileşik 14**'de yer alan *ter*-lösin α karbonlarının 55.0 ve 59.2 ppm'de, **Bileşik 16**'da *ter*-lösin α karbonunun 62.6 ppm ve amino alkol CH karbonunun 54.0 ppm'de, aromatik karbonların beklendiği bölgede (124.6-139.9 ppm) rezonans olduğu ve son olarak da yapıyı doğrular sayıda karbonil sinyalinin (169.4-172.0 ppm) varlığı tespit edilmiştir. LC-MS spektrumları ele alındığında, elektron çarpması neticesinde oluşan moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarında yeni bileşiklerin molekül ağırlıkları (**Bileşik 14**: m/z= 418.3 ve **Bileşik 16**: m/z= 424.3) gözlemlenmiştir.



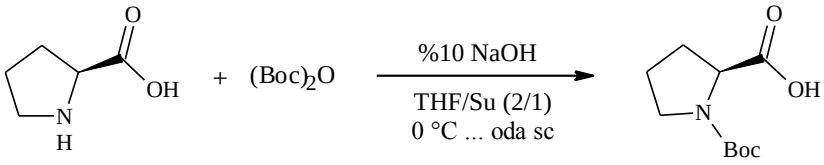
Bileşik 14



Bileşik 16

Şekil 6.10 *(S)*-THIQA temelli dipeptit organokatalizörler

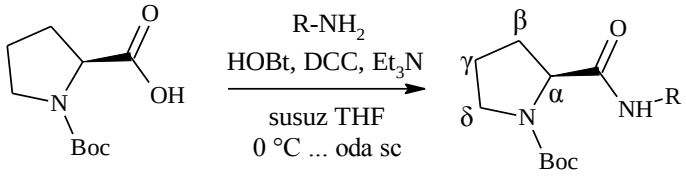
Deneysel çalışmanın ikinci bölümünde *(S)*-THIQA iskeletli organokatalizörlerin, *(S)*-prolin temelli mono- ve dipeptit asimetrik organokatalizör karşılıkları sentezlenmiştir. İlk aşamada *(S)*-prolin'in azot atomunun korunması THF/H_2O içerisinde, NaOH varlığında, $(Boc)_2O$ bileşiği ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 6.11), [86]. Elde edilen **Bileşik** 17'nin erime noktası ve FTIR spektral verileri literatür ile uyum içerisindedir [87].



Bileşik 17

Şekil 6.11 *(S)*-Prolin'in korunması

(S)-Prolin temelli asimetrik organokatalizörlerin hazırlanmasındaki ikinci aşamada ise; susuz THF içerisinde HOBt ve DCC coupling belirteçlerinin katkısıyla, **Bileşik 17** ile kiral amin reaktifleri arasında amitleşme reaksiyonları gerçekleştirilmiştir (Şekil 6.12) [24].



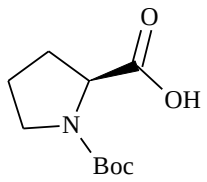
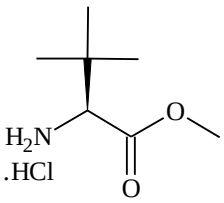
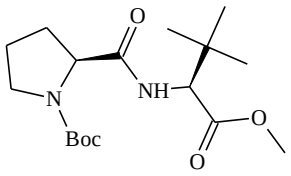
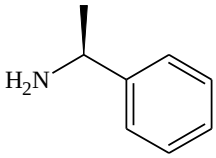
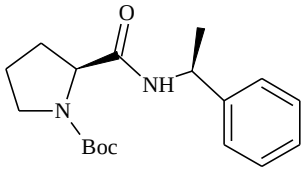
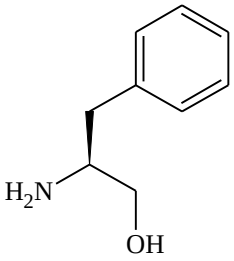
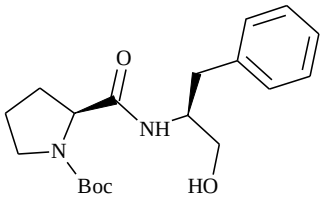
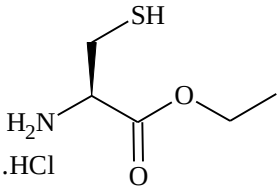
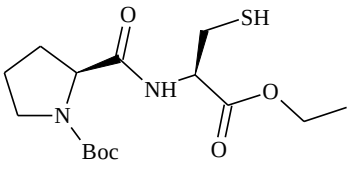
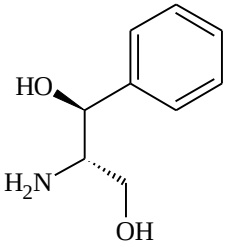
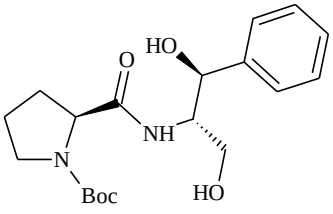
Bileşik 17

Şekil 6.12 Korunmuş *(S)*-Prolin temelli monopeptit bileşiklerin eldesi

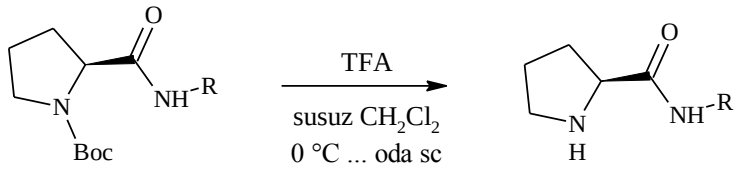
Sentezlenen ve kromatografik çalışmalar sonucu saflaştırılan **Bileşik 18**, **Bileşik 20, Bileşik 22**, **Bileşik 24** ve **Bileşik 26**'nın yapıları (Çizelge 6.3); FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve GC-MS spektral verileri değerlendirilerek aydınlatılmıştır. FTIR spektrumları ele alındığında; **Bileşik 22** ve **Bileşik 26**'nın yapısında bulunan OH gruplarına ait gerilim bantlarının (3363 ve 3444 cm^{-1}) ve tüm bileşiklerin NH gruplarına ait gerilim bantlarının (3284-3333 cm^{-1}) beklenen bölgelerde ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Ayrıca amit ve koruma grubundaki karbonillere (1639- 1698 cm^{-1}) ve **Bileşik 18** ve **Bileşik 24**'ün ester karbonillerine (1740 ve 1745 cm^{-1}) ait bantların beklenen bölgelerde yer aldığı görülmüştür.

Bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumları incelendiğinde; tüm moleküllerin yapısında yer alan koruma grubuna ait *ter*-butil grubu protonlarının, beklendiği bölgede (1.39-1.48 ppm) rezonans olduğu saptanmıştır [104]. Ayrıca prolin halkasındaki, γ (1.63-1.96 ppm), β (1.77-2.42 ppm), δ (3.27-3.50 ppm) ve α (4.10-4.46 ppm) protonlarının ve amit grubuna ait NH protonunun (6.23-7.65 ppm) beklenen bölgelerdeki varlığı, hedeflenen ürünlere ulaşıldığına dair güçlü deliller sunmuştur. ^{13}C NMR spektrumları yapı ile uyum içerisinde olup tüm karbon atomları beklenen bölgede rezonans olmuştur. GC-MS spektrumlarında moleküler iyon pikine ait sinyallerin ve yapıyı teyit eden kopmaların gözlemlenmesi, moleküllerin yapılarının doğruluğunu kanıtlamıştır.

Çizelge 6.3 **Bileşik 17** ile kiral amin reaktiflerinden elde edilen ürünler

Başlangıç Maddesi	**Kiral Amin Reaktifi**	**Ürün**
 **Bileşik 17**		 **Bileşik 18**
		 **Bileşik 20**
		 **Bileşik 22**
		 **Bileşik 24**
		 **Bileşik 26**

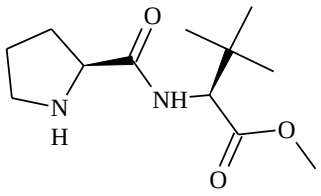
(S)-Prolin temelli monopeptit organokatalizörlerin eldesine ait son basamakta, susuz CH_2Cl_2 içerisinde çözünmüş **Bileşik 18**, **Bileşik 20**, **Bileşik 22**, **Bileşik 24** ve **Bileşik 26**'nın TFA ile reaksiyonu sonucunda koruma grubu kaldırılmıştır (Şekil 6.13), [81].



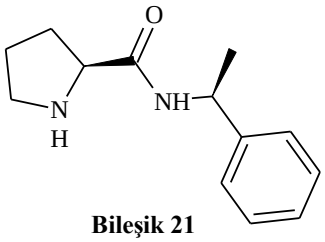
Şekil 6.13 *(S)*-Prolin temelli monopeptit bileşiklerden koruma grubunun kaldırılması

FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, GC-MS ve LC-MS spektral verileri incelenmek suretiyle; **Bileşik 19**, **Bileşik 21**, **Bileşik 23**, **Bileşik 25** ve **Bileşik 27**'nin yapıları kesinliğe kavuşturulmuştur (Şekil 6.14). Moleküllerin FTIR spektrumları analiz edildiğinde, **Bileşik 23** ve **Bileşik 27**'nin OH grubuna ait gerilim bantının (3398 ve 3503 cm^{-1}), tüm bileşiklerin NH grubuna ait gerilim bantının (3251-3345 cm^{-1}) beklenen bölgelerde ortaya çıktığı kaydedilmiştir. FTIR spektrumlarının karbonil bölgesi incelendiğinde; bileşiklerden koruma grubunun ayrıldığı, bu gruba ait karbonil bantının yok olmasından anlaşılmıştır. **Bileşik 19** ve **Bileşik 25**'in ester karbonillerine ait bantların (1728 ve 1738 cm^{-1}) varlığı ve bileşiklerin tamamında yer alan amit karbonillerinin 1645-1672 cm^{-1} bölgesinde sinyal vermesi, yapının aydınlatılması adına atılan ilk adımları teşkil etmiştir.

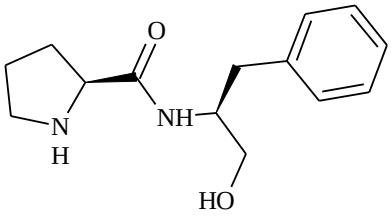
Sentezlenen bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumları incelendiğinde; koruma grubunda yer alan *ter*-butil grubunun protonlarına ait sinyallerin kaybolduğu gözlemlenmiştir. Prolin halkasındaki γ (1.64-1.94 ppm), β (1.87-2.33 ppm), δ (2.88-3.30 ppm) ve α (3.72-4.29 ppm) protonlarının ve amit grubuna ait NH protununun beklenen bölgede (7.94-8.40 ppm) rezonans olması, moleküllerin yapısına kesinlik kazandıracak önemli veriler sunmuştur. Bu bilgileri desteklemek amacıyla ^{13}C NMR spektrumları analiz edildiğinde, kiral amin bileşiklerine ait CH karbonunun 51.3-60.5 ppm'de görülmesi, koruma grubuna ait piklerin spektrumda yer almaması ve karbonil gruplarının 170.4-174.9 ppm bölgesinde ortaya çıkması, yapıların kesinleştirilmesinde çok önemli katkılar sunmuştur. Tüm bu spektroskopik çalışmalara ek olarak GC-MS ve LC-MS spektrumları ele alındığında, elektron çarpması neticesinde oluşan moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarında yeni bileşiklerin molekül ağırlıkları net olarak gözlemlenmiştir.



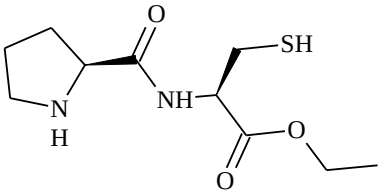
Bileşik 19



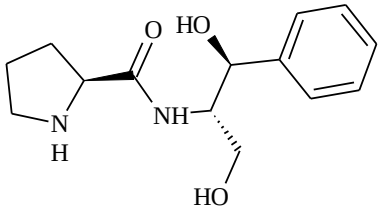
Bileşik 21



Bileşik 23



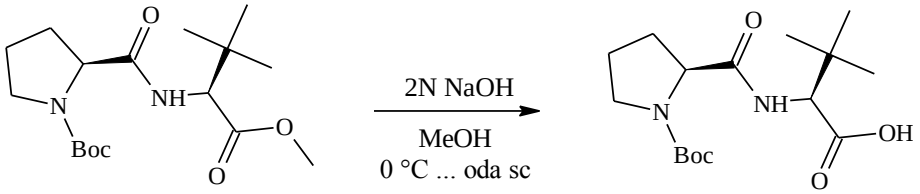
Bileşik 25



Bileşik 27

Şekil 6.14 *(S)*-Prolin temelli monopeptit organokatalizörler

Çalışmanın bir sonraki safhasında *(S)*-Prolin temelli dipeptit organokatalizörlerin sentezi hedeflenmiştir. Bu maksatla, **Bileşik 18** hidrolize uğratılarak **Bileşik 28** sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 6.15), [24].



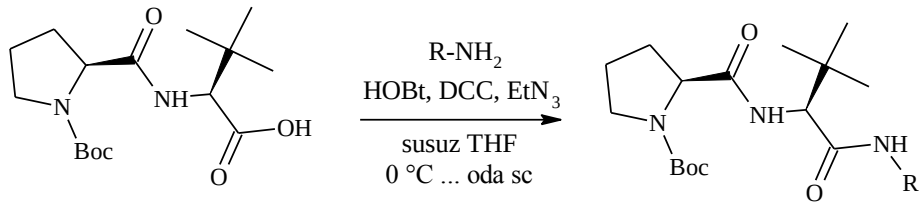
Bileşik 18 **Bileşik 28**

Şekil 6.15 **Bileşik 18**'in hidrolizi

(S)-Prolin temelli dipeptit organokatalizörlerin sentezinde önemli rolü olan **Bileşik 28**'in yapısı FTIR, ^{1}H NMR ve GC-MS spektral verilerinden yararlanılarak aydınlatılmıştır. FTIR spektrumunda görülen NH gerilimine (3322 cm^{-1}) ve karbonil gerilimlerine (1724 ve 1662 cm^{-1}) ait bantlarının beklenen bölgelerde ortaya çıkması bileşiğin sentezinin gerçekleştiğinin ilk kanıtları olmuştur. ^{1}H NMR spektrumu

değerlendirildiğinde; *ter*-butil grubuna ait protonların 1.00 ppm'de ortaya çıkması, koruma grubunda bulunan *ter*-butil grubu protonlarının da 1.47 ppm'de rezonans olması ayrıca **Bileşik 18**'in ^{1}H NMR spektrumunda bulunan metoksi grubuna ait pikin görülmemesi yapının aydınlatılması adına kayda değer kanıtlar olmuşlardır. Ayrıca GC-MS spektrumunda görülen moleküler iyon piki ve moleküler parçalanmalar yapıyı kesinleştirmiştir.

(S)-Prolin temelli dipeptit organokatalizörlerin hazırlanmasındaki diğer aşamada ise; susuz THF içerisinde HOBt ve DCC bileşiklerinin katkısıyla, **Bileşik 28** ile kiral amin reaktifleri arasında amitleşme reaksiyonları gerçekleştirilmiştir (Şekil 6.16), [24].



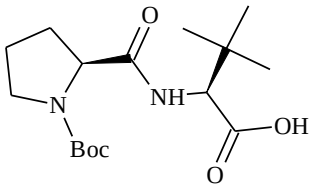
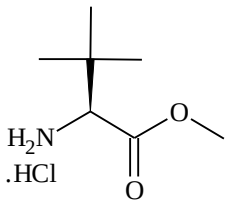
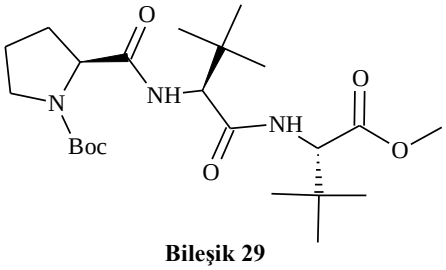
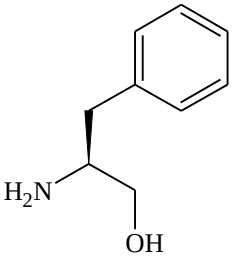
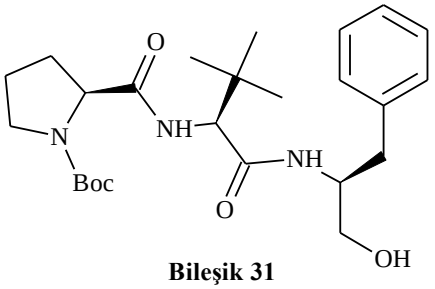
Bileşik 28

Şekil 6.16 Korunmuş *(S)*-THIQA temelli dipeptit bileşiklerin eldesi

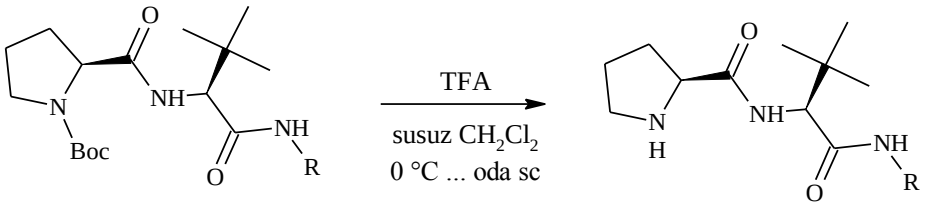
Sentezlenen ve kromatografik çalışmalar neticesinde saflaştırılan **Bileşik 29** ve **Bileşik 31**'in yapıları (Çizelge 6.4); FTIR, ^{1}H NMR ve GC-MS spektrumları değerlendirilerek aydınlatılmıştır. FTIR spektrumları tetkik edildiğinde; **Bileşik 31**'in OH grubuna ait gerilim bantının (3371 cm^{-1}) yanı sıra her iki bileşiğin NH gruplarına ait gerilim bantlarının da beklenen bölgede (3297-3349 cm^{-1}) ortaya çıkması ve karbonil gruplarına ait gerilim bantlarının tahmin edilen bölgede sinyal vermesi (1641-1742 cm^{-1}) **Bileşik 28** üzerinden ikinci amitleşmenin gerçekleştiğine dair ilk kanıtları sunmuştur.

Yapının kesinleştirilmesi maksadıyla yapılan ^{1}H NMR analizleri incelendiğinde; *ter*-butil grubundaki protonlar 0.87 ve 0.92 ppm'de ve koruma grubuna ait *ter*-butil grubu protonları 1.46 ve 1.50 ppm'de rezonans olmaktadır. Prolin halkasındaki γ (1.89-1.93 ppm), β (2.10-2.35 ppm), δ (3.33-3.70 ppm) ve α (4.14-4.25 ppm) protonlarının beklenen yerlerde sinyal verdiği, **Bileşik 29**'daki *ter*-lösin CH protonlarının 4.26-4.35 ve 4.40 ppm'de, **Bileşik 31**'de amino alkol CH protonunun 3.98-4.14 ppm'de, *ter*-lösin CH protonunun 4.25 ppm'de ve amit grubuna ait NH protonlarının 6.80-7.59 ppm'de rezonans olduğu belirlenmiştir. Kütle bölünmelerinin yapılarla uyum içerisinde olduğu GC-MS spektrumları incelenerek tespit edilmiştir.

Çizelge 6.4 **Bileşik 28** ile kiral amin reaktiflerinden elde edilen ürünler

Başlangıç Maddesi	**Kiral Amin Reaktifi**	**Ürün**
 **Bileşik 28**		 **Bileşik 29**
		 **Bileşik 31**

(S)-Prolin temelli dipeptit organokatalizörlerin eldesindeki son basamakta, susuz CH_2Cl_2 içerisinde çözünmüş **Bileşik 29** ve **Bileşik 31**'in TFA ile muamelesiyle koruma grubu kaldırılmıştır (Şekil 6.17), [81].

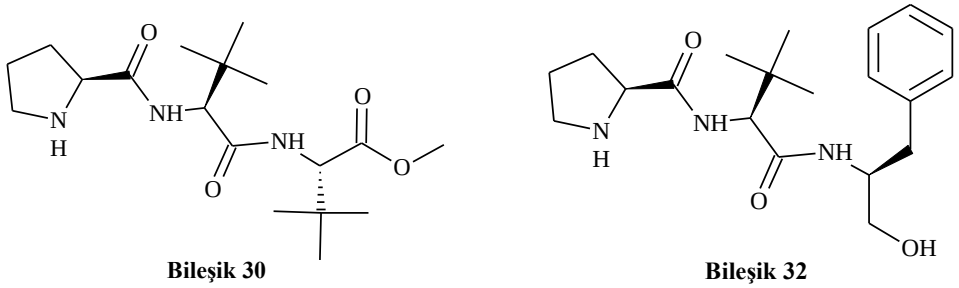


Şekil 6.17 *(S)*-Prolin temelli dipeptit bileşiklerden koruma grubunun kaldırılması

FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve LC-MS spektral verileri incelenerek, **Bileşik 30** ve **Bileşik 32**'nin yapıları aydınlatılmıştır (Şekil 6.18). **Bileşik 32**'nin OH grubuna ait gerilim bantının 3416 cm^{-1}'de görüldüğü FTIR spektrumları incelendiğinde, her iki

bileşiğin NH gerilim bantının beklendiği bölgede (3285 ve 3312 cm^{-1}) ortaya çıktığı anlaşılmıştır. Ayrıca amit ve ester karboniline ait gerilim bantlarının tahmin edilen yerlerde (1644-1741 cm^{-1}) ortaya çıkması, yapının çözümlenmesinde faydalı veriler olarak değerlendirilmiştir.

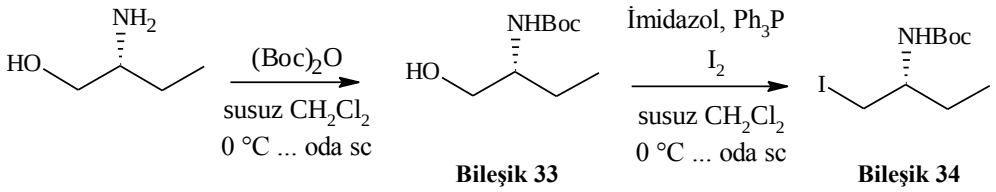
Sentezlenen bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumları incelendiğinde; **Bileşik 30** ve **Bileşik 32**'nin yapısında yer alan *ter*-butil grubuna ait protonların 0.89-0.99 ppm'de, prolin halkasındaki γ (1.62-1.96 ppm), β (1.80-2.26 ppm), δ (2.96-3.32 ppm) ve α (3.82-4.09 ppm) ve amit grubunun NH protununun beklenen bölgede (6.67-8.33 ppm) rezonans olduğu bilgilerine ulaşılmıştır. Ayrıca, koruma grubundaki *ter*-butil grubu protonlarına ait sinyaller gözlemlenmemiştir. ^{13}C NMR spektrumları analiz edildiğinde ise, koruma grubuna ait sinyallere ürünlerde rastlanılmamıştır. Bileşiklerin LC-MS spektrumlarında belirlenen moleküler iyon pikleri değerleri (**Bileşik 30**: m/z= 356.2 ve **Bileşik 16**: m/z= 362.2) yapılara kesinlik kazandırmıştır.



Bileşik 30 **Bileşik 32**

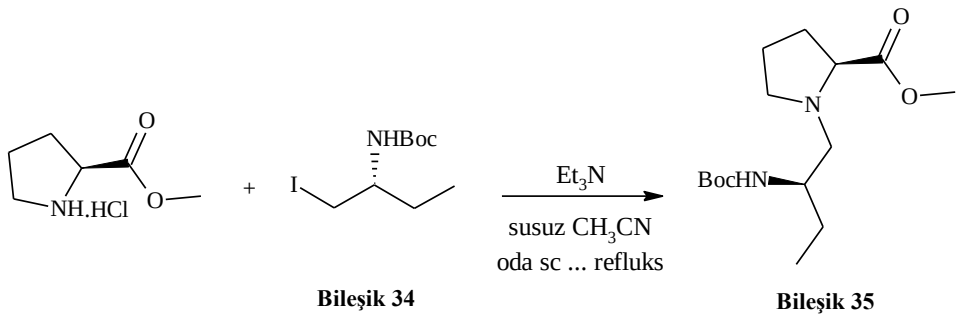
Şekil 6.18 *(S)*-Prolin temelli dipeptit organokatalizörler

Deneysel çalışmanın üçüncü bölümünde ise *(S)*-prolin temelli primer amin organokatalizörün sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu amaca yönelik ilk adımda, *(R)*-(-)-2-amino-1-butanol bileşiğindeki azot atomu, susuz CH_2Cl_2 içerisinde $(Boc)_2O$ reaktifi kullanılarak korunmuştur (**Bileşik 33**), [92]. Bir sonraki aşamada susuz CH_2Cl_2 içerisinde hazırlanan trifenilfosfin, imidazol ve iyot reaktiflerinden oluşan karışıma, **Bileşik 33** ilave edilerek **Bileşik 34** sentezlenmiştir (Şekil 6.19). **Bileşik 33** ve **Bileşik 34** literatürde yer almaktadır [94]. Bileşiklerin erime noktaları, FTIR spektral verileri kaynaklarla uyum içerisindedir. Ayrıca moleküllerin GC-MS spektrumlarında beklenen moleküler iyon pikleri ve bunlara ait fragmentasyonlar tespit edilmiştir.



Şekil 6.19 *(R)*-(-)-2-Amino-1-butanol'den **Bileşik 34**'ün eldesi

Bileşik 34 ile *L*-prolin metil ester hidroklorür arasında susuz CH_3CN içerisinde Et_3N varlığında gerçekleştirilen N-alkilleme reaksiyonu neticesinde **Bileşik 35** sentezlenmiştir (Şekil 6.20), [95].

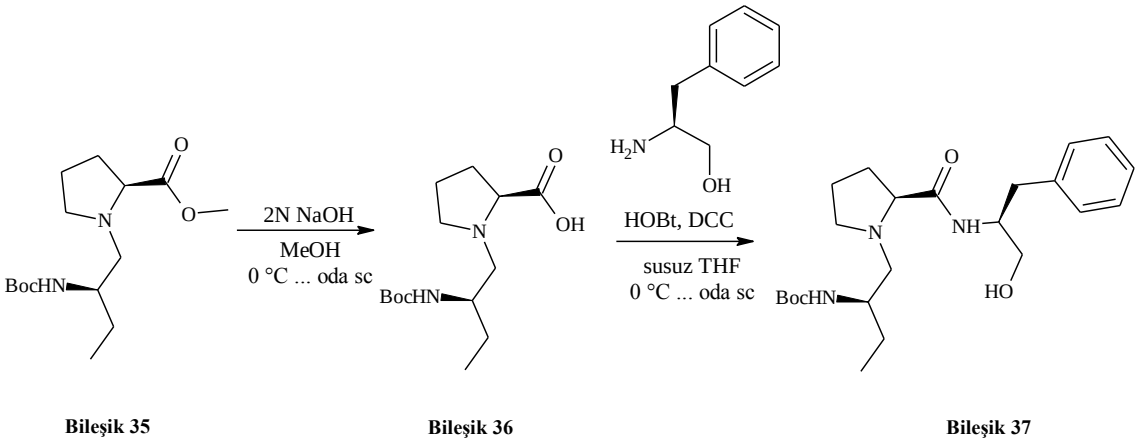


Şekil 6.20 *(S)*-Prolin metil ester hidroklorür'ün N-alkillenmesi

Sentezlenen **Bileşik 35**'in yapısı; FTIR, ^{1}H NMR ve GC-MS spektrumları değerlendirilerek aydınlatılmıştır. FTIR spektrumu incelendiğinde, 3341 cm^{-1}'de NH grubuna ait gerilim bandı ile 1683 ve 1742 cm^{-1}'de koruma grubuna ve ester grubuna ait karbonil bantlarının yer aldığı tespit edilmiştir. Yapının kesinleştirilmesi adına ^{1}H NMR spektrumu ele alındığında; alkil zincirindeki CH_2 ve CH_3 gruplarına ait protonların 0.81-1.52 ppm'de, *ter*-butil grubu protonlarının 1.38 ppm'de ve alkil zincirinde yer alan azot atomuna bağlı gruplardaki protonların 2.53-3.22 ppm'de rezonans olduğu

gözlemlenmiştir. Ayrıca, metoksi grubuna ait pikin 3.64 ppm'de rezonans olması yapının aydınlatılmasında büyük rol oynamıştır. GC-MS verileri değerlendirildiğinde, moleküler iyon pikinin ve uygun moleküler parçalanmaların varlığı yapıya kesinlik kazandırmıştır.

Çalışmanın diğer aşamasında **Bileşik 35** hidrolize uğratılarak **Bileşik 36** sentezlenmiştir. Bu basamağın ardından, susuz THF içerisinde HOBt ve DCC bileşiklerinin katkısıyla, **Bileşik 36** ile *(S)*-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol arasında amitleşme reaksiyonu gerçekleştirilerek **Bileşik 37** elde edilmiştir [24].

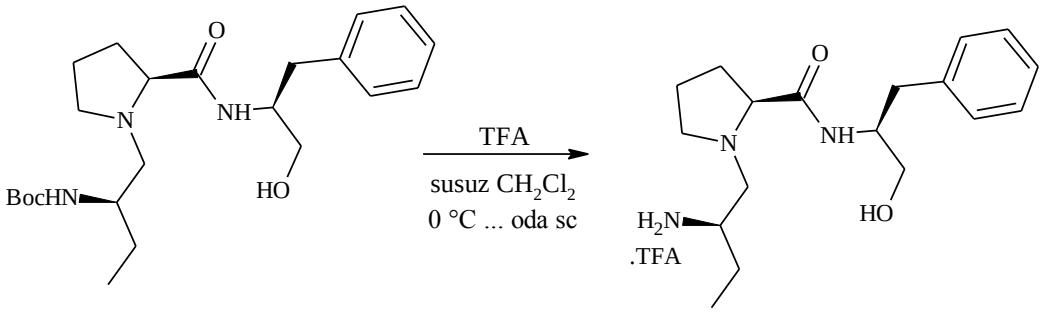


Bileşik 35 **Bileşik 36** **Bileşik 37**

Şekil 6.21 **Bileşik 35**'in hidrolizi ve amitleşmesi

Bileşik 36 ve **Bileşik 37**'nin yapıları FTIR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektral verilerine dayandırılarak aydınlatılmıştır. FTIR spektrumları analiz edildiğinde; OH gerilimine (3434 cm^{-1}) ve NH gerilimlerine ait bantların varlığı (3292 ve 3308 cm^{-1}), **Bileşik 36**'da alifatik karbon-hidrojen gerilim bantlarının (2877-2970 cm^{-1}) **Bileşik 37**'de ise bu bantlara ek olarak aromatik karbon-hidrojen gerilim bantının 3027 cm^{-1}'de belirdiği ve yapıların bünyesinde yer alan karbonil gruplarına ait bantların beklenen bölgede (1629-1737 cm^{-1}) ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır. ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde; prolin halkasındaki γ (1.48-1.57 ppm), β (1.63-1.66 ppm), δ (2.21-2.32 ppm), α (2.88-2.95 ppm) ve halkaya azot atomundan bağlı gruba ait protonların beklenen bölgede rezonans olduğu görülmüştür. Ayrıca, **Bileşik 37**'ye ait spektrumda amitleşmenin gerçekleştiğini ispatlar nitelikte amino alkol CH protonunun 4.63 ppm'de, aromatik protonların 7.13-7.22 ppm'de, amit grubu NH protonunun 7.60 ve 7.69 ppm'de rezonans olduğu tespit edilmiştir.

(S)-Prolin temelli primer amin organokatalizörün sentezindeki son aşamada ise, **Bileşik 37**'nin susuz CH_2Cl_2 içerisinde TFA ile reaksiyonu sonucunda **Bileşik 38**'in elde edilmiştir (Şekil 6.22), [81].



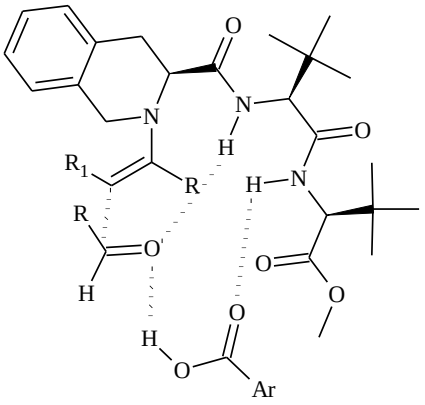
Bileşik 37 **Bileşik 38**

Şekil 6.22 *(S)*-Prolin temelli primer amin organokatalizörün sentezi

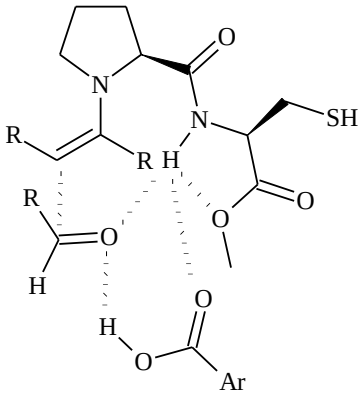
Bileşik 38'in yapısı FTIR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları değerlendirilerek kesinleştirilmiştir. FTIR spektrumları incelendiğinde; OH gerilimine (3593 cm^{-1}), NH gerilimine ait bantların (3392 cm^{-1}) ve karbonil grubuna ait bantın (1669 cm^{-1}) ortaya çıkmış olması önemli veriler olarak kayda geçmiştir. Yapının kesinleştirilmesi adına ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları ele alındığında; koruma grubunda yer alan *ter*-butil grubunun protonlarına ait sinyallerin yok olduğu ve prolin iskeletiyle bu halkaya bağlı zincirdeki protonların beklenen yerlerde rezonans olduğu tespit edilmiştir. ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, koruma grubuna ait pikin kaybolduğu ve diğer sinyallerin yapıyla uyum içerisinde olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmanın son aşamasında ise, sentezlenen tüm katalizörlerin katalitik aktiviteleri asimetrik direkt aldol reaksiyonu üzerinde incelenmiştir. Model reaksiyon olarak siklohekzanon ile 4-nitrobenzaldehit arasında gerçekleşen reaksiyon seçilmiştir. *(S)*-THIQA temelli mono- ve dipeptit organokatalizörlerin katalitik etkinlikleri, *(S)*-prolin temelli mono- ve dipeptit analoglarıyla karşılaştırılmıştır.

İlk etapta optimum reaksiyon koşullarını belirlemek amacıyla, benzoik asit ko-katalizörü varlığında çeşitli sıcaklıklar (oda sıcaklığı, 0 ^{o}C, -10 ^{o}C ve -20 ^{o}C) ve farklı solventler (diklorometan, toluen, tetrahidrofuran ve su) tercih edilerek asimetrik organokatalizörlerin aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen bulgular, çözünürlük problemi göstermeyen daha geniş skalada solvent seçimine olanak tanıyan **Bileşik 14** ve **Bileşik 30**'un katalitik verilerini esas almamızı sağlamıştır. **Bileşik 14** en iyi % ee sonuçlarını, -10 ^{o}C'de diklorometan ve 0 ^{o}C'de toluen içerisinde vermiştir. **Bileşik 30**'a ait doneler incelendiğinde; en iyi % ee sonuçları, -10 ^{o}C'de diklorometan ve 0 ^{o}C'de toluen içerisinde elde edilmiştir. Bu iki katalizörün aktivite verileri birlikte değerlendirildiğinde, **Bileşik 14**'ün % ee açısından **Bileşik 30**'a üstünlük sağladığı, reaksiyon verimleri açısından ise geride kaldığı gözlemlenmiştir. Böylece dipeptit yapılı katalizörler arasında **Bileşik 14**'ün ve bu bağlamda monopeptit yapılı katalizörler ile yapılan bir dizi çalışma neticesinde **Bileşik 25**'in en iyi % ee değerlerini verdiği saptanmıştır.



Şekil 6.23 **Bileşik 14**'ün aktivitesi için önerilen geçiş aşaması



Şekil 6.24 **Bileşik 25**'in aktivitesi için önerilen geçiş aşaması

Bu iki katalizörün katalitik aktiviteleri, farklı ko-katalizörler (p-nitrobenzoik asit, trifluoroasetik asit, asetik asit ve tartarik asit), çeşitli aldehitler (2-nitrobenzaldehit, 3-nitrobenzaldehit, 4-siyanobenzaldehit ve 4-bromobenzaldehit) ve farklı ketonlar (siklopentanon ve aseton) kullanılarak -10 ^{o}C'de diklorometan içerisinde incelenmiştir. Elde edilen değerler deneysel kısımda çizelgeler halinde sunulmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışmada mono- ve dipeptit yapılı yeni kiral organokatalizörlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Özellikle *(S)*-THIQA temelli mono- ve dipeptit yapılı katalizörlerin, asimetrik direkt aldol reaksiyonundaki aktiviteleri ilk defa incelenmiş ve *(S)*-prolin analoglarıyla karşılaştırılmıştır. Bu türden organokatalizörlerin, asimetrik aldol reaksiyonu için yeni bir katalizör sınıfı teşkil edebilecek potansiyele sahip olabileceği görülmüştür. Bu çalışmamızın bir kısmı Tetrahedron dergisinde yayınlanmıştır [105].

KAYNAKLAR

[1] Koskinen, A.M.P., (2011). "Chirospesific Synthesis: Catalysis and Chiral Pool Hand in Hand", Pure and Apllied Chemistry, 83(3): 435-443.

[2] Lifchts, O. (2012). Organocatalytic Approaches to Asymmetric Oxidation: Epoxidation of α-Branched Enals and α-Benzoyloxylation of Carbonyl Compounds, Doktora Tezi, der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultat der Universitat zu Köln.

[3] Nilos, M.G., Gan, J. ve Schlenk, D., (2009). Effects of Chirality on Toxicity, General and Applied Toxicology John Wiley & Sons, Ltd., 1-21.

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

[5] Yeboah, E.M.O., Yeboah, S.O. ve Singh, G.S., (2011). "Recent Applications of Cinchona Alkoloids and Their Derivatives as Catalysts in Metal-free Asymmetric Synthesis", Tetrahedron, 67: 1725-1762.

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

[7] Pellissier, H., (2007). "Asymmetric Organocatalysis", Tetrahedron, 63: 9267-9331.

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

[9] Kotsuki, H. ve Sasakura, N., (2013). Asymmetic Organocatalysis for the Construction of Quaternary Carbon Stereogenic Centers New and Future Developments in Catalysis: Catalysis for Remediation and Environmental Concerns Chapter 19 , Elsevier B.V., Amsterdam.

[10] Gröger, H., (2008). "Asymmetric Organocatalysis on a Technical Scale: Current Status and Future Challenges", Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings, 2: 141-158.

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

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

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

[14] Kotsuki, H., Ikishima, H. ve Okuyama A., (2008). "Organocatalytic Asymmeric Synthesis Using Proline and Related Molecules", Heterocycles, 75 (3): 493-529.

[15] Sutar, R.L. ve Joshi, N.N., (2013). "Systematic Evaluation of a Few Proline Derivatives as Catalysts for a Direct Aldol Reaction", Tetrahedron: Asymmetry, 24: 43-49.

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

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

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

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

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

[21] Chen, K.X., Njoroge, F.G., Pichardo, J., Prongay, A., Butkiewicz, N., Yao, N., Madison, V. ve Grijavallabhan, V., (2006). "Potent 7-Hydroxy-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-3-Carboxylic Acid- Based Macrocyclic Inhibitors of Hepatitis C Virus NS3 Protease ", Journal of Medicinal Chemistry, 49: 567-574.

[22] Hirth, B.H., Qiao S., Cuff, L.M., Cochran, B.M., Pregel, M.J., Gregory, J.S., Sneddon, S.F. ve Kane, Jr.J.L., (2005). "Discovery of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-3-Carboxylic Acid Diamides That Increases CFTR Mediated Chloride Transport ", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15: 2087-2091.

[23] Zheng, M., Zhang, X., Zhao, M., Chang, H.W., Wang, W., Wang, Y. ve Peng, S., (2008). "(3S)-N-(1-Aminoacyl)-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines, a Class of Novel Anti-thrombotic Agents: Synthesis, Bioassay, 3D-QSAR and ADME Analysis", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 16: 9574-9587.

[24] Cheng, S., Zhang, X., Wang, W., Zhao, M., Zheng, M., Chang, H.W., Wu, J. ve Peng, S., (2009). "A Class of Novel N-(3S-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-3-Carbonyl)-*L*-amino Acid Derivatives: Their Synthesis, Anti-thrombotic

Activity Evaluation and 3D-QSAR Analysis ", European Journal of Medicinal Chemistry, 44: 4904-4919.

[25] Peters, B.K., Chakka, S.K., Naicker, T., Maguire G.E.M., Kruger, H.G., Andersson, P.G. ve Govender, T., (2010). "Synthesis of Tetrahydroisoquinoline-diamine Ligands and Their Application in Asymmetric Transfer Hydrogenation", Tetrahedron: Asymmetry, 21: 679-687.

[26] Chakka, S.K., Cele, Z.E.D., Sosibo, S.C., Francis, V., Arvidsson, P.I., Kruger, H.G., Maguire, G.E.M. ve Govender, T., (2012). "Asymmetric Conjugate Addition of Thioglycolate to a Range of Chalcones Using Tetrahydroisoquinoline (TIQ) N,N' dioxide ligands", Tetrahedron: Asymmetry, 23: 616-622.

[27] Naicker, T., Arvidsson, P.I., Kruger, H.G., Maguire, G.E.M. ve Govender, T., (2012). "Microwave- Assisted Synthesis of Guanidine Organocatalysts Bearing a Tetrahydroisoquinoline Framework and Their Evaluation in Michael Addition Reactions", European Journal of Organic Chemistry, 3331-3337.

[28] Naicker, T., Petzold, K., Singh, T., Arvidsson, P.I., Kruger, H.G., Maguire, G.E.M. ve Govender, T., (2010). "Novel Tetrahydroisoquinoline Based Organocatalysts for Asymmetric Diels-Alder Reactions: Insight into the Catalytic Mode Using ROESY NMR and DFT Studies", Tetrahedron: Asymmetry, 21: 2859-2867.

[29] Naicker, T., Arvidsson, P.I., Kruger, H.G., Maguire, G.E.M. ve Govender, T., (2011). "Tetrahydroisoquinoline Based N-Oxides as Chiral Organocatalysts for the Asymmetric Allylation of Aldehydes", European Journal of Organic Chemistry, 6923-6932.

[30] Leffingwell, J.C., (2003**).** "Chirality & Bioactivity I: Pharmacology", Leffingwell Reports, 3(1): 1-27.

[31] Sanchez, J.M., Busto, E., Fernandez, V.G., Malpartida, F. ve Gotor, V., (2011). "Asymmetric Chemoenzymatic Synthesis of Miconazole and Econazole Enantiomers. The Importance of Chirality in Their Biological Evaluation", The Journal of Organic Chemistry, 76: 2115-2122.

[32] Arroniz, C. ve Escolano, C., (2012). "Strategies for the Synthesis of Enantiopure Compounds Focused on Organocatalysis", Recent Advances in Pharmaceutical Sciences II, 115-134.

[33] Sekhon, B.S., (2013). "Exploiting the Power of Stereochemistry in Drugs: an Overview of Racemic and Enantiopure Drugs ", Journal of Modern Medicinal Chemistry, 1 (1): 10-36.

[34] Hordern, B.K., (2010). "Pharmacologically Active Compounds in the Environment and Their Chirality", Chemical Society Reviews, 39: 4466-4503.

[35] Mohan, S.J., Mohan, E.C. ve Yamsani, M.R., (2009). "Chirality and its Importance in Pharmaceutical Field- an Overview", International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology, 1(4): 309-316.

[36] Gal, J. (2013). "Molecular Chirality in Chemistry and Biology: Historical Milestones ", Helvetica Chimica Acta, 96: 1617-1657.

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

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

[39] Davies, N.M. ve Teng, X.W., (2003). “Importance of Chirality in Drug Therapy and Pharmacy Practice: Implications for Psychiatry”, Advances in Pharmacy, 1(3): 242-252.

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

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

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

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

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

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

[46] Jensen, K.L., Dickmeiss, G., Jiang, H., Albrecht, L. ve Jorgensen, K.A., (2011). “The Diarylprolinol silyl Ether System: a General Organocatalyst”, Accounts of Chemical Research, 45(2): 248-264.

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

[48] Barbas, C.F., (2008). “An Unseen Biosynthetic Apparatus”, Angewandte Chemie International Edition, 47: 42-47.

[49] Krishnan, G.R. ve Sreekumar, K., (2013). New and Future Developments in Catalysis: Hybrid Materials, Composites and Organocatalysts, Supported and Reusable Organocatalysts Chapter 14, Elsevier B.V., Amsterdam.

[50] Albrecht, L., Jiang, H. ve Jorgensen, K.A., (2014). “Hydrogen-Bonding in Aminocatalysis: from Proline and Beyond”, Chemistry- A European Journal, 20: 358-368.

[51] Figueiredo, R.M. ve Christmann, M., (2007). “Organocatalytic Synthesis of Drugs and Bioactive Natural Products”, European Journal of Organic Chemistry, 16: 2575-2600.

[52] Halland, N., Hansen, T. ve Jorgensen, K.A., (2003). "Organocatalytic Asymmetric Michael Reaction of Cyclic 1,3-Dicarbonyl Compounds and Alpha, Beta-Unsaturated Ketones a Highly Atom Economic Catalytic One Step Formation of Optically Active Warfarin Anticoagulant", Angewandte Chemie International Edition, 42(40): 4955-4957.

[53] Liu, F., (2013). "The Upside of Downsizing: Asymmetric Trifunctional Organocatalysts as Small Enzyme Mimics for Cooperative Enhancement of Both Rate and Enantioselectivity with Regulation", Chirality, 25: 675-683.

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

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

[56] Jarvo, E.R ve Miller, S.J., (2002). "Amino Acids and Peptides as Asymmetric Organocatalysts", Tetrahedron, 58: 2481-2495.

[57] List, B., Lerner, R.A. ve Barbas III, C.F., (2000). "Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions", Journal of the American Chemical Society, 122: 2395-2396.

[58] Ahrendt, K.A., Borths, C.J. ve MacMillan, D.W.C., (2000). "New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction", Journal of the American Chemical Society, 122: 4243-4244.

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

[60] Hong, B.C., Kotame, P., Tsai, C.W. ve Liao, J.H., (2010). "Enantioselective Total Synthesis of (+)-Conicol via Cascade Three-Component Organocatalysis", Organic Letters, 12(4): 776-779.

[61] Funabiki, K., Itoh, Y., Kubota Y. ve Matsui, M., (2011). "Organocatalytic Asymmetric Direct Aldol Reactions of Trifluoroacetaldehyde Ethyl Hemiacetal with Aromatic Methyl Ketones", The Journal of Organic Chemistry, 76(9): 3545-3550.

[62] Bhanja, C., Jena, S., Nayak, S. ve Mohapatra, S., (2012). "Organocatalytic Tandem Michael Addition Reactions: a Powerful Access to the Enantioselective Synthesis of Functionalized Chromenes, Thiochromenes and 1,2-Dihydroquinolines", Beilstein Journal of Organic Chemistry, 8: 1668-1694.

[63] Bradshaw, B., Corredera, C.L. ve Bonjoch, J., (2013). "cis-Decahydroquinolines via Asymmetric Organocatalysis: Application to the Total Synthesis of Lycoposseramine Z", Organic Letters, 15(2): 326-329.

[64] Chavan, S.P., Garai, S. ve Pawar, K.F., (2013). "Asymmetric Total Synthesis of (-)-Venlafaxine Using an Organocatalyst", Tetrahedron Letters, 54: 2137-2139.

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

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

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

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

[69] Moyana, A. ve Rios, R., (2011). "Asymmetric Organocatalytic Cyclization and Cycloaddition Reactions", Chemical Reviews, 111(8): 4703-4832.

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

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

[72] Capitta, F., (2012). Use of Organocatalysts in Stereoselective Organic Synthesis, Doktora Tezi, Universite Paris-Sud Ufr Scientifique D'orsay, Paris.

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

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

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

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

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

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

[79] Perrin, D.D., Armarego, W.L.F. ve Perin, D.R., (1980), Purification of Laboratory Chemicals, Second Edition, Pergamon Press, Oxford.

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

[81] Suyama, T.L. ve Gerwick, W.H., (2006). "Practical Total Synthesis of Epiquinamide Enantiomers", Organic Letters, 8(20): 4541-4545.

[82] Wang, H., Peng, L., Zhao, M., Liu, J., Zhang, X., Wang, Y., Wu, J., Li, L., ve Peng, S., (2011). "2-Substituted (S)-2-(3,3-Dimethyl-1-Oxo-10,10a-Dihydroimidazo[1,5-b]Isoquinolin-2-(1H, 3H, 5H-yl)Acetic Acids:

Conformational Prediction, Synthesis, Anti-Thrombotic and Vasodilative Evaluation", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 19: 871-882.

[83] Toselli, N., Fortrie R., Martin, D. ve Buono, G., (2010). "New P-Stereogenic Triaminophosphines and Their Derivatives: Synthesis, Structure, Conformational Study and Application as Chiral Ligands", Tetrahedron: Asymmetry, 21: 1238-1245.

[84] Charton, J. Gassiot, A.C., Melnyk, P., Mizzi, S.G. ve Sergheraert, C., (2004). "Optimized Synthesis of Tetrahydroisoquinoline-Hydantoins", Tetrahedron Letters, 45: 7081-7085.

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

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

[87] Kelleher, F., Kelly, S., Watts, J. ve McKie, V., (2010). "Structure-Reactivity Relationships of L-Proline Derived Spirolactams and α-Methyl Prolinamide Organocatalysts in the Asymmetric Michael Addition Reactions of Aldehydes to Nitroolefins ", Tetrahedron, 66: 3525-3536.

[88] Xin, J., Chang, L., Hou, Z., Shang, D., Liu, X. ve Feng, X., (2008). "An Enantioselective Biginelli Reaction Catalyzed by a Simple Chiral Secondary Amine and Achiral Bronsted Acid by a Dual Activation Route", Chemistry-A European Journal, 14: 3177-3181.

[89] Rimawi, W.H., Ogrel, A., Raap, J. ve Shvets, V.I., (2000). " Chemical Synthesis of ^{15}N-Labeled Analogs of Zervamicin IIB", Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 26(11): 725-733.

[90] Tang, Z., Jiang, F., Yu, L.T., Cui, X., Gong, L.Z., Mi, A.Q., Jiang, Y.Z ve Wu, Y.D., (2003). "Novel Small Organic Molecules for a Highly Enantioselective Direct Aldol Reaction", Journal of the American Chemical Society, 125: 5262-5263.

[91] Myllymaki, V.T., Lindvall, M.K. ve Koskinen, A.M.P., (2001). "Computer-Assisted Discovery of Novel Amino Acid Derived Sulfides for Enantioselective Epoxidation of Aldehydes", Tetrahedron, 57: 4629-4635.

[92] Dullin, A., Dufrasne, F., Gelbcke, M. ve Gust, R., (2004). "Enantiomerically Pure [1,2-Diamino-1-(4-Fluorophenyl)butane]Platinum(II) Complexes: Synthesis and Antitumor Activity Against MCF-7 and MDA-MB 231 Breast Cancer and LnCaP/FGC Prostate Cancer Cell Lines", Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences, 337: 654-667.

[93] Söderman, S.C. ve Schwan, A.L., (2011). "The Diastereoselective Alkylation of Arenesulfenate Anions Using Homochiral Electrophiles", Organic Letters, 13(16): 4192-4195.

[94] Achmatowicz, M. ve Jurczak, J., (2007). "The Synthesis of L-Proline Derived Tetraazamacrocyclic Ligands of C2 Symmetry via Intramolecular Ester Aminolysis", Tetrahedron, 12: 111-119.

[95] Keith, J.M., Larrow, J.F. ve Jacobsen, E.N., (2001). "Practical Conseridations in Kinetic Resolution Reactions", Advanced Synthesis & Catalysis, Reviews 343, No 1.

[96] Chawla, R., Singh, A.K. ve Yadav, L.D.S., (2012). "An Organocatalyzed Highly Regioselective One-Pot Approach to the Synthesis of Tetrahydrobenzofuranones", Tetrahedron Letters, 53: 3382-3384.

[97] Teo, Y.C., Chua, G.L., Ong, C.Y. ve Poh, C.Y., (2009). "Organocatalytic Asymmetric Syn-Selective Direct Aldol Reactions in Water", Tetrahedron Letters, 50: 4854-4856.

[98] Sawant, R.T., Stevenson, J., Odell, R.L. ve Arvidsson, P., (2013). "Organocatalytic Asymmetric Cross-Aldol Reaction of 2-Chloroethoxyacetaldehyde: Diversity-Oriented Synthesis of Chiral Substituted 1,4-Dioxanes and Morpholines", Tetrahedron: Asymmetry, 24: 134-141.

[99] Robak, M.T., Herbage M.A. ve Ellman, J.A., (2011). "Development of an N-Sulfinyl Prolinamide for the Asymmetric Aldol Reaction", Tetrahedron, 67: 4412-4416.

[100] Demir, A.S. ve Basceken, S., (2013). "Study of Asymmetric Aldol and Mannich Reactions Catalyzed by Proline-Thiourea Host-Guest Complexes in Nonpolar Solvents", Tetrahedron: Asymmetry 24: 515-525.

[101] Patti, A. ve Pedotti, S., (2014). "Synthesis of Hybrid Ferrocene-Proline Amides as Active Catalysts for Asymmetric Aldol Reactions in Water", European Journal of Organic Chemistry, 624-630.

[102] Crews, P., Rodriguez, J. ve Jaspars, M., (1998), Organic Structure Analysis, Oxford University Press, New York.

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

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

[105] Yolacan, C., Mavis, M.E. ve Aydogan, F., (2014). "Evaluation of Mono- and Dipeptides as Organocatalysts for Enantioselective Aldol Reaction", Tetrahedron, 70: 3707-3713.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Murat Emrah MAVİŞ

Doğum Tarihi ve Yeri : 23/08/1985 - İstanbul

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : muratemrahmavis@gmail.com

Derece	**Alan**	**Okul/Üniversite**	**Mezuniyet Yılı**
Y. Lisans	Organik kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2009
Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2007
Lise		Şehremini Süper Lisesi	2003

YAYINLARI

Makale

1. Çiğdem Yolaçan, **Murat Emrah Maviş** ve Feray Aydogan (2014). ”Evaluation of Mono- and Dipeptides as Organocatalysts for Enantioselective Aldol Reaction”, Tetrahedron, 70: 3707-3713.
2. Aslı Özkan, **Murat Emrah Maviş**, Feray Aydogan ve Çiğdem Yolaçan (2014). “Investigation of Proline Amides and Pyridinium Salts as Catalyst for Direct Aldol Reactions in Water”, Journal of the Chemical Society of Pakistan, 36, No. 2.
3. Aytek Öge, **Murat Emrah Maviş**, Çiğdem Yolaçan ve Feray Aydogan (2012). “Solvent-free Michael Addition of 2-Cyclohexenone Under Ultrasonic Irradiation in the Presence of Long Chain Dicationic Ammonium Salts”, Turkish Journal of Chemistry, 36, 137–146.
4. **Murat Emrah Maviş**, Çiğdem Yolaçan ve Feray Aydogan (2010). “An Investigation of the Catalytic Potential of Mono- and Dicationic Imidazolium N-Heterocyclic Carbenes in the Benzoin Condensation”, Tetrahedron Letters, 51, 4509-4511.

Uluslar arası kongreler

1. Çiğdem Yolaçan, **Murat Emrah Maviş** ve Feray Aydogan. “Development of Highly Efficient Organocatalysts for Asymmetric Direct Aldol Reactions”, Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, September, 1-5, Olomouc, Czech Republic, 74, 2013.
2. **Murat Emrah Maviş**, Feray Aydogan ve Çiğdem Yolaçan. “Design of Organocatalysts for Asymmetric Direct Aldol Reactions”, 44th World Chemistry Congress, August, 11-16, İstanbul, Türkiye, 751, 2013.
3. Çiğdem Yolaçan, **Murat Emrah Maviş**, Aslı Özkan ve Feray Aydogan. “Investigation of Asymmetric Pyridinium Salts as Catalyst for Direct Aldol Reactions in Water”, Balticum Organicum Syntheticum, International Conference on Organic Synthesis, July, 1-4, Tallinn, Estonia, 204, 2012.
4. **Murat Emrah Maviş**, Çiğdem Yolaçan ve Feray Aydogan. “The Investigation of the Catalytic Potential of Mono- and Dicationic Imidazolium N-Heterocyclic Carbenes in the Benzoin Condensation”, The 18th International Conference on Organic Synthesis, August 1-6, Bergen-Norveç, 358, 2010.

Ulusal kongreler

1. **Murat Emrah Maviş**, Feray Aydogan ve Çiğdem Yolaçan. "Yeni Asimetrik İmin Yapısındaki Faz Transfer Katalizörlerinin Sentezi ve Uygulamaları", 25. Ulusal Kimya Kongresi, OP-248, Erzurum, 2011.
2. **Murat Emrah Maviş**, Gülten Karakoyun, Feray Aydogan ve Çiğdem Yolaçan. "Kiral Piridinyum Tuzlarının Sentezi ve Organik Reaksiyonlardaki Etkinliklerinin İncelenmesi", 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP-21, Zonguldak, 2010.
3. **Murat Emrah Maviş**, Çiğdem Yolaçan ve Feray Aydogan. "Yeni N-Heterosiklik Karbenlerin Benzoin Kondenzasyonunda Katalizör Olarak Kullanımı", 23. Ulusal Kimya Kongresi, OP-147, Sivas, 2009.