

**Altın Katalizörlüğünde Enantiyoseçici Eklenme/Halkalaşma
Tepkimeleri**

Proje No: 111T088

Yrd. Doç.Dr. Mustafa EMRULLAHOĞLU
Ceren CANTÜRK
Ragıp ÖZALP
Tuğçe KANBUR

KASIM 2013
İZMİR

Önsöz

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 111T088 proje numarası ile desteklenmiştir. Projede, alkinil benzaldehit bileşiklerinin organokatalizör eşliğinde karbonil bileşiklerine enantiyo seçici olarak eklenmeleri ve eş zamanlı olarak altın katalizörü ile halkalaşarak biyolojik öneme sahip benzopiran bileşiklerin enantiyosaf olarak elde edilmesi amaçlanmıştır.

ÖZET

Altın Katalizörlüğünde Enantiyoseçici Eklenme/Halkalaşma Tepkimeleri

Bu projede, altın katalizörleri ile organokatalizörler kullanılarak benzopiran bileşiklerinin enantiyoseçici olarak sentezlenmesi tarif edilmiştir. Çalışmanın ilk aşamasında farklı alkil gruplarıyla türevlendirilmiş alkinil benzaldehit bileşikleri Sonogashira kenetlenme tepkimesi ile sentezlenmiştir. Elde edilen bileşikler farklı organokatalizörler varlığında karbonil bileşikleri ile reaksiyona girdirilip hem rasemat hem de enantiyo seçici olarak alkinil benzil alkollere dönüştürülmüştür. Çalışmanın bir sonraki aşamasında çeşitli altın katalizörleri kullanılarak halkalaştırma tepkimeleri gerçekleştirilmiştir. Optimizasyon çalışmaları sonucunda halkalaşma tepkimeleri için en uygun tepkime koşulu belirlenmiş ve bu koşul kullanılarak enantiyomerik olarak saf benzopiran bileşikleri elde edilmiştir. Yapılan her sentez sonunda elde edilen ürünler ^1H NMR ve ^{13}C NMR yöntemleriyle karakterize edilmiştir. Ayrıca rasemat ve enantiyo seçici olarak elde edilen ürünlerin enantiyomerik saflıklarının HPLC ölçümleri ile saptanmıştır. Bunlara ek olarak enantiyoseçiciliği arttırmak amacıyla farklı organokatalizörler sentezlenmiştir. Enantiyoseçiciliği artırma çalışmalarının yanısıra katalizörlerin çözünürlük problemini ortadan kaldırmak amacıyla çeşitli yaklaşımlar ortaya konulmuştur. Projenin son aşamasında ise en uygun koşullarda eş zamanlı reaksiyon denemeleri yapılmış ve başarıyla sonuçlandırılmıştır.

Anahtar kelimeler: Organokatalizör, enantiyoseçici, eş zamanlı reaksiyon, altın katalizli

ABSTRACT

Gold Catalyzed Enantioselective Addition/Cyclization Reactions

This project describes the enantioselective synthesis of benzopyran derivatives by the utilization of gold catalysis and organocatalysis. In the first part of this work, alkynylbenzaldehyde derivatives bearing different substituents were prepared *via* Sonogashira coupling process. Then, by the act of organocatalysis, these starting compounds were reacted with carbonyl compounds in order to afford the corresponding alkynylbenzyl alcohol derivatives as a racemic mixture and also enantioselectively. In the next part of this work, the cyclization process was achieved by the act of various gold species. At the end of the optimization study, we defined the most suitable reaction conditions for the cyclization step and further used this condition for enantioselective synthesis of benzopyran derivatives. The structures of all compounds were confirmed by ^1H NMR and ^{13}C NMR spectroscopy. The enantiomeric excess values of the products were determined by using HPLC. In addition, we have prepared and utilized other types of organocatalysts as alternatives in order to improve the enantioselectivity of the addition reaction. We also proposed new approaches to overcome the solubility problem of the organocatalyst. In the last part of this project, we successfully carried out all these reactions in one pot process.

Keywords: Organocatalyst, enantioselectively, one pot reaction, gold-catalyzed

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	10
1. GİRİŞ.....	10
1.1. Altın Katalizli Organik Reaksiyonlar.....	11
1.2. Organokatalizör Kullanılan Organik Reaksiyonlar.....	15
1.3..... Organokatalizör ve Metal Katalizörlerin Birlikte Kullanıldığı Organik Reaksiyonlar.....	19
1.4. Benzopiran bileşiğinin sentezi ve önemi.....	24
BÖLÜM 2.....	26
2. ARAÇ VE GEREÇ.....	26
2.1. Genel.....	26
2.2. Enantiyoseçici alkinil benzil alkol ve benzopiran bileşiklerinin sentezi.....	27
2.3. Enantiyoseçiciliğin artırılması çalışmaları.....	36
2.4. Eş zamanlı reaksiyon denemesi.....	40
BÖLÜM 3.....	40
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
BÖLÜM 4.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
4. SONUÇ.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
KAYNAKLAR.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
EKLER:.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
SENTEZLENEN ÜRÜNLERİN ¹ H NMR, ¹³ C NMR VE HPLC SPEKTRUMLARI.....	ERROR!
BOOKMARK NOT DEFINED.	

ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 1: Altın aktivasyonu mekanizması	12
Şema 2: Altın katalizörü ile nükleofilik katılması tepkimeleri	13
Şema 3: Proparjil alkollere altın katalizli nükleofil katılması tepkimeleri.....	13
Şema 4: Altın katalizli molekül içi halkalaşma tepkimesi	13
Şema 5: Furan halkalaşma tepkimesi	14
Şema 6: Siklopropan halka açılması üzerinden furan oluşturma tepkimesi.....	14
Şema 7: Au(III) ile izomerleşme tepkimesi	14
Şema 8: Au(I) ve Au(III) katalizörlüğünde gerçekleşen tepkimeler	15
Şema 9: Amin katalizörlerin çalışma prensibi	16
Şema 10: Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert halkalaşma tepkimesi	16
Şema 11: Enantiyoseçici Aldol tepkimesi.....	17
Şema 12: Enantiyoseçici Mannich tepkimesi.....	17
Şema 13: Enantiyo ve diastereoseçici Mannich tepkimesi	18
Şema 14: Organokatalizörler.....	18
Şema 15: Siyanürlü bileşiklere organokatalizör eşliğinde Micheal eklenme tepkimesi.....	19
Şema 15: Nitro bileşiklerine organokatalizör eşliğinde Micheal eklenme tepkimesi	19
Şema 16: Organokatalizör eşliğinde aldehitlere kükürt eklenme tepkimesi	19
Şema 17: Organokatalizör-metal katalizör çalışma mekanizmaları (a) cooperative kataliz, (b) synergistic katalizör, (c) sequential veya relay katalizör	20
Şema 18: Organokatalizör-paladyum katalizli moleküller arası α -alilik alkilasyonu	21
Şema 19: Aldehitlerin organokatalizör-paladyum katalizli molekül içi halkalaşma reaksiyonu	22
Şema 20: Organokatalizör-gümüş katalizli π - aktivasyon tepkimesi.....	22
Şema 20: Formil alkinlerin organokatalizör-altın katalizli halkalaşma tepkimesi.....	22
Şema 22: Enantiyoseçici eklenme/halkalaşma.....	23
Şema 23: Enantiyoseçici eklenme/halkalaşma.....	23
Şema 24: Benzopiran (1H-isochromene) halkası.....	24
Şema 25: Benzopiran bileşiğinin paladyum katalizli sentezi.....	24
Şema 26: Benzopiran bileşiğinin rodyum katalizli sentezi	25
Şema 27: Çalışmanın ana hatları	25
Şema 28: Sentezlenen benzil alkol türevleri	Error! Bookmark not defined.

Şema 29: L-prolin-tiyöüre kompleksi **Error! Bookmark not defined.**

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Rasemat benzilalkol türevlerinin sentezi.....	33
Tablo 2: 4-hidroksi-4-(2-(feniletinil)fenil)bütan-2-on Bileşğinin Altın Katalizli Halkalaştırma Tepkimeleri.....	34-35
Tablo 3: Katalizör miktarının tepkime hızına etkisi.....	36
Tablo 4: Tepkime sıcaklığının etkisi.....	37
Tablo 5: Keton oranının tepkime hızına etkisi.....	38
Tablo 6: Çözücünün tepkime hızına etkisi.....	39
Tablo 7: Optimum koşullarda sikloheksan ketonunun reaksiyonu.....	39-40
Tablo 8: Halkalaşma tepkimelerinin optimizasyon sonuçları.....	41
Tablo 9: Enantiyosaf halkalaşma ürünleri.....	41
Tablo 10: Çözücünün Reaksiyon Hızı ve Seçiciliğine Etkisi.....	45
Tablo 11: Organokatalizörlerin enantiyo seçiciliğe etkisi.....	46-47
Tablo 12: Organokatalizör/Altın sisteminde eş zamanlı tepkimeler.....	48

KISALTMALAR

MeOH: Metil alkol
MeCN: Asetonitril
DCM: Dikloro metan
EtOH: Etil alkol
DCE: Dikloro etan
DMF: Dimetil formamit
DMSO: Dimetil sulfoksit
THF: Tetrahidrofurana
TMS: Trimetilsilil
DMAP: 4-dimetilaminopiridin
EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) karbodiimit
RT: Oda sıcaklığı
Ph: Fenil
Bu: Butil

BÖLÜM 1

1. Giriş

Organik kimyada C – C (karbon - karbon) veya C – X (karbon – heteroatom) bağ oluşturma tepkimeleri oldukça büyük öneme sahiptir. Bu türden tepkimelerde metal katalizörleri sıklıkla kullanılmaktadır. Kullanılan substratın türüne göre farklı özellikteki metaller seçilerek normal şartlarda gerçekleşmesi mümkün olmayan dönüşümler kolaylıkla sağlanabilmektedir. 1800' lü yılların başında metallerin katalitik özelliklerinin keşfedilmesinin ardından demir, bakır, paladyum vb. gibi metaller birçok tepkimede kullanılmaya başlanmış ve yıllar içerisinde kimyanın önemli bir alanını oluşturmuştur. Bu yıllarda daha düşük katalitik etki gösteren altın (Au) metali Fe, Cu, Pd gibi metallere oranla daha sınırlı oranlarda kullanılmıştır. Altın katalizörünün değeri 1973 yılında Bond^[1] ve arkadaşlarının olefin hidrojenlenmesinde heterojen altın bileşiklerinin diğer metallere oranla daha etkili olmasıyla anlaşılmıştır. Bu çalışmadan on yıl kadar sonra Haruta^[2] ve Hutchings^[3] farklı tepkime türlerinde de heterojen altın katalizörlerinden yararlanmışlardır. Bu çalışmalar altının aslında çok iyi bir katalizör olduğu fikrinin doğmasına sebep olmuştur. Bunun yanısıra Ito ve arkadaşlarının^[4] homojen altın katalizörü kullanarak gerçekleştirdikleri asimetric aldol tepkimesi de altın katalizörleri için bir başka kilometre taşı olmuştur. Bu noktadan itibaren altın birçok tepkimede katalizör olarak kullanılmaya başlanmıştır. Örneğin üçlü bağlara alkol türevlerinin, amin bileşiklerinin ve su gibi nükleofillerin katılma tepkimeleri (Fukuda ve Utimoto)^[5] başarı ile gerçekleştirilmiştir. Bu tarihlerden günümüze kadar altın bileşiklerinin katalizör olarak kullanımı artarak çoğalmaktadır.

Organik tepkimelerde katalizör kullanımı yalnızca inorganik metal komplekslerinin kullanılmasıyla sınırlı değildir. Organokatalizör olarak adlandırılan C, O, H, N, S ve P gibi elementlerden oluşan küçük organik bileşiklerin de metaller gibi tepkimeleri hızlandırdığı bilimektedir. Bu bağlamda ilk çalışma 1860 yılında Liebig^[6] tarafından gerçekleştirilmiştir. Organokatalizörlerin kullanıldığı çalışmalar 1800' lü yıllarda pek sık olmamakla beraber literatürde rastlanmaktadır. 1970 'li yılların başında L-Prolin bileşiğinin katalizör olarak kullanıldığı tepkime organokatalizör kimyası için bir dönüm noktası olmuştur. O yıllarda ayrıntılı olarak incelenmeyen ve dikkate alınmayan bu tepkime "Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert^[7] halkalaşma tepkimesi" olarak bilinmektedir. Enantiyoseçici olarak gerçekleşen bu

tepkimenin günümüzde bu kadar değerli olabileceği o dönemde fark edilememiştir. Yaklaşık otuz yıl kadar sonra, 2000 yılında L-prolin organokatalizörlüğünde moleküller arası ilk aldol tepkimesi Benjamin List^[8] tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, karbonil bileşiklerinin L-prolin katalizörlüğünde aldehit bileşiklerine eklenmesi yüksek verim ve enantiyoseçicilikte gerçekleştirilmiştir.

Literatürü incelediğimizde metal katalizörlerinin veya organokatalizörlerin kullanıldığı birçok organik tepkime görebilmekteyiz. Bununla beraber **iki farklı özellikteki metal katalizörün** bir arada kullanılması da bilinen bir yaklaşımdır. Hatta son yıllarda aynı anda iki amaca hizmet eden **bifonksiyonel katalizörler** geliştirilmiştir. Fakat birbirinden farklı özelliklere sahip olan bir “**metal katalizörü**” ile bir “**organokatalizörün**” bir arada kullanılması oldukça yeni bir yaklaşımdır. 2009 yılında literatürde ilk kez Krause^[9] tarafından özgün bir yaklaşım öne sürülmüştür. Bu yaklaşım bir altın katalizörü ile bir organokatalizörün bir arada kullanılmasıyla gerçekleşen enantiyoseçici bir tepkimeyi içermektedir. Enantiyoseçicilik organokatalizörler eşliğinde öncül bir tepkime aracılığı ile sağlanmaktadır. Bu çalışmanın akabinde altın katalizörleri ve organokatalizörlerin bir arada kullanma prensibine dayanan çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir (Jorgensen 2010)^[11].

Literatürde oldukça kısıtlı olan bu örneklerden de anlaşılacağı üzere altın katalizörleri ile organokatalizörler, tepkimeler doğru bir şekilde tasarlandığı ve uygun tepkime koşulları sağlandığı vakit bir arada kullanılabilir. Altın bileşiklerinin ve organokatalizörlerin ayrı ayrı ve birlikte kullanımları detaylı bir şekilde anlatılmıştır.

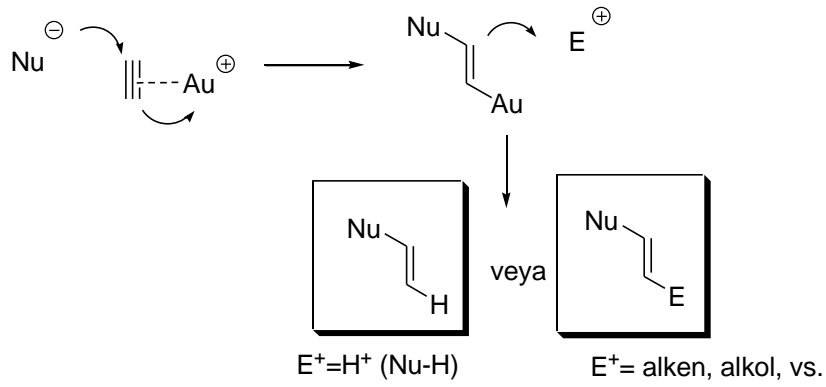
1.1. Altın Katalizli Organik Reaksiyonlar

Yukarıda bahsedildiği üzere altın metalinin katalizör olarak kullanılması günümüz kimyasına önemli avantajlar kazandırmıştır. Altın bileşiklerinin en önemli özelliği olan alken ve alkin gibi doymamış bileşikler oldukça reaktif hale getirmesi bu avantajların başında sayılabilir. Altın bileşiklerinin bu özelliği keşfedilmeden önce alkin ve alken içeren bileşiklere eklenme tepkimeleri Bronsted asitler eşliğinde zorlu tepkime koşullarında gerçekleştirilmekteydi. Ancak bu tip tepkimelerin beklenenden farklı yan ürünlerin oluşmasına sebep olması ve zorlu tepkime koşulları gerektirmeleri kullanımlarını kısıtlamıştır.

Daha ılıman tepkime koşulları sağlamak amacıyla yapısında alkin ve alken içeren bileşiklerin aktivasyonu için proton kaynağı yerine cıva (Hg) katyonu alternatif olarak kullanılmaktadır. Fakat cıva bileşiklerinin katalitik miktarlarda kullanılmaması ve bu

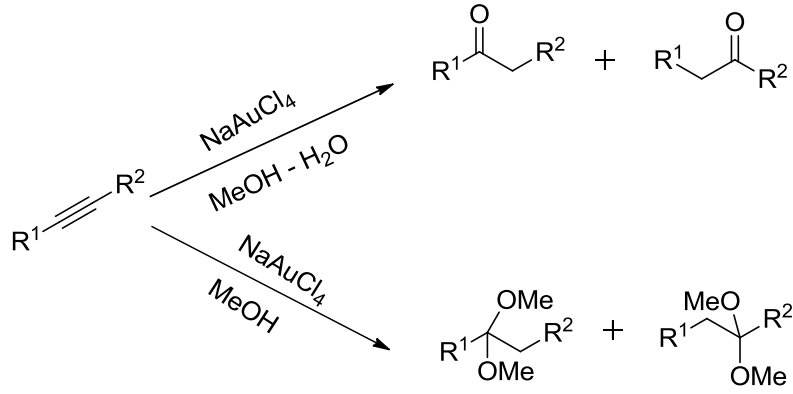
elementin doğaya ve insan sağlığına zararlı etkilerinin olması aynı işlevi yerine getirebilecek başka metal bileşiklere ihtiyaç duyulmasına sebep olmuştur.

Daha önce de bahsettiğimiz gibi altın bileşikleri bu amaca hizmet etmektedir. Altın (I) ve altın (III) katyonları diğer hiçbir metal katyonunun göstermediği özellikler taşımaktadır. Bu özelliklerin en önemlisi doymamış bileşiklere karşı göstermiş olduğu ilgidir. Elektronik dizilim kaynaklı sebeplerden dolayı oldukça iyi bir lewis asittir, ancak diğer bütün lewis asitlerden farklı olarak bu özelliği sadece alkin ve alken bileşiklerin aktivasyonu için göstermektedir. Altın katalizörlüğünde gerçekleşen tepkimelerin temel mantığı şema 1’de özetlenmiştir.

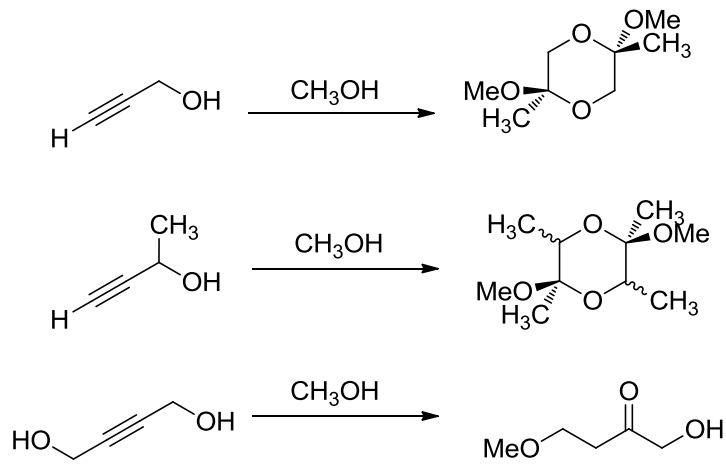


Şema 1: Altın aktivasyonu mekanizması

Şema 1’den de anlaşılacağı üzere, altın bileşikleri üçlü bağları aktif hale getirerek nükleofillerin eklenmesini katalizlemektedir. Bu mantık doğrultusunda birçok yeni tepkime keşfedilmiş ve başka metallerle ulaşılması mümkün olmayan dönüşümler gerçekleştirilmiştir ve bu sayede birçok yeni ürünün elde edilmesi mümkün olmuştur. Altının alkin yapılarına olan ilgisini ilk olarak 1991 yılında Fukuda ve Utimoto keşfetmiştir^[5]. Şema 2’de görüldüğü gibi üçlü bağ içeren moleküllere nükleofilik katılma reaksiyonları altın tuzu varlığında başarı ile gerçekleştirilmiştir. Takip eden diğer bir çalışma ise 1998 yılında Teles ve arkadaşları^[11] tarafından gerçekleştirilmiştir (Şema 3).

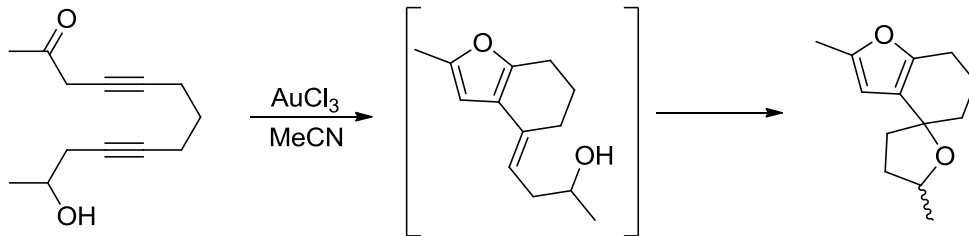


Şema 2: Altın katalizörü ile nükleofilik katılması tepkimeleri



Şema 3: Propargil alkollere altın katalizli nükleofil katılması tepkimeleri

Altın katalizörleri için bir diğer can alıcı dönüm noktası da Hashmi'nin 2000 yılında literatüre kattığı çalışmadır^[12]. Çalışma moleküller arası ve molekül içi katılma reaksiyonlarını içermektedir (Şema 4).

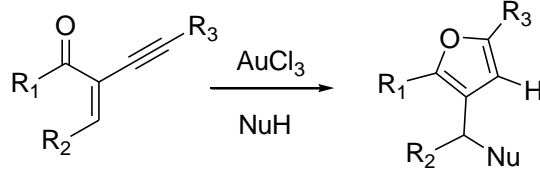


Şema 4: Altın katalizli molekül içi halkalaşma tepkimesi

Hashmi tarafından gerçekleştirilen katkı altının organik tepkimelerde en ünlü katalizörlerden biri haline gelmesinde önemli bir yeri olmuştur. Bu aşamadan sonra altın

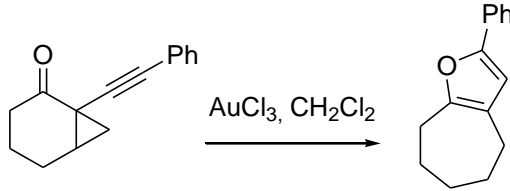
katalizörlerinin kullanıldığı doymamış bağ içeren bileşiklerin tepkimeleri artarak çalışılmıştır. Bu çalışmalara birkaç örnek aşağıda belirtilmiştir.

Örneğin, Larock^[13] bir çalışmasında konjüge alkin bileşiklerinin altın katalizörlüğünde ve nükleofiller varlığında furan bileşiklerini oluşturduğunu göstermiştir (Şema 5). Böyle bir dönüşümün gerçekleşebilmesi için altın (III) bileşiklerinin kullanılması zorunludur. Diğer hiçbir metal katalizörü tepkimeyi mümkün kılmamaktadır.



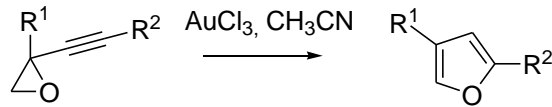
Şema 5: Furan halkalaşma tepkimesi

Benzer mantıkta olan diğer bir çalışma ise Schmalz^[14] tarafından 2006 yılında yayınlanmıştır. Şema 6'da görüldüğü gibi siklopropan halkası içeren bir bileşiğin tandem olarak altın katalizörlüğünde furan halkasına dönüşümü altın (III) katalizörü varlığında sağlanmıştır.



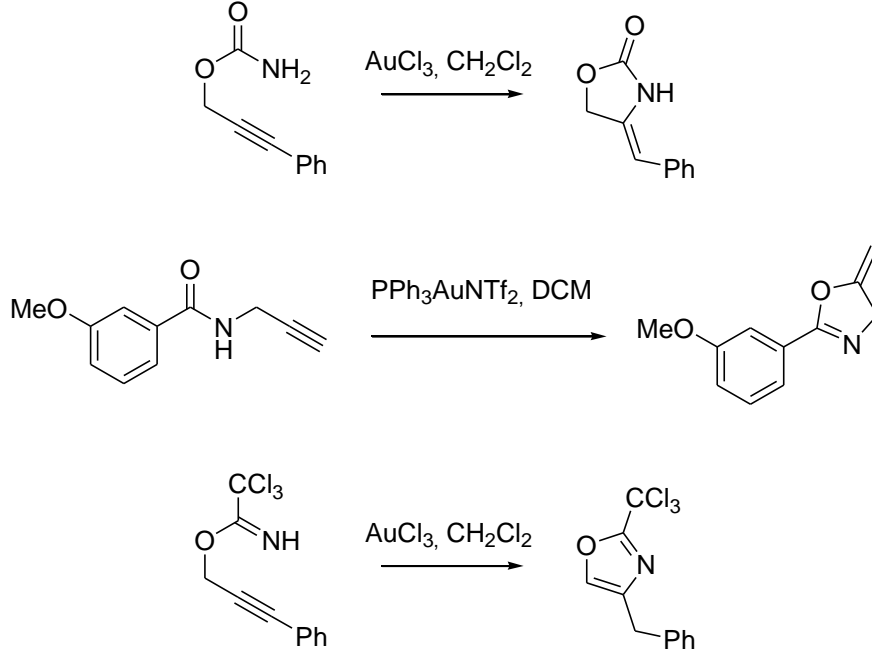
Şema 6: Siklopropan halka açılması üzerinden furan oluşturma tepkimesi

Altın katalizörlerinin bu derece ünlenmesinde önemli yeri olan Hashmi, bir çalışmasında epoksi bağlı alkin bileşiklerinin altın katalizörlüğünde izomerleştiğini belirtmiştir (Şema 7).
[15]



Şema 7: Au(III) ile izomerleşme tepkimesi

Hashmi diğ er bir ç alışmasında ise, altın katalizörlüğünde birtakım bileşiklerin moleküler içi halkalaşabildiklerini göstermiştir^[16]. Bu ve bu yaklaşıma benzer ç alışmalar şema 8'de özetlenmiştir.



şema 8: Au(I) ve Au(III) katalizörlüğünde gerç ekleşen tepkimeler

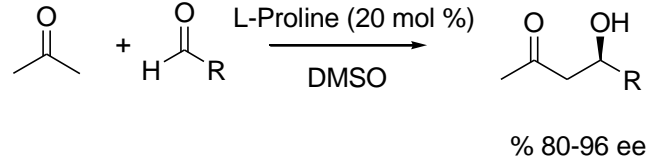
Son on yıl içerisinde altın katalizörleri ile gerç ekleşen kimyasal dönüşümler yoğunlukla ç alışılmış ve bu ç alışmalar birç ok derlemede bir araya getirilmiştir^[17]. Önümüzdeki yıllarda beklentilere göre bu alanda yapılan ç alışmaların sayısı daha da artacaktır.

1.2. Organokatalizör Kullanılan Organik Reaksiyonlar

Son yıllarda sıklıkla kullanılmaya başlanan organokatalizörler sentetik organik kimyada metal katalizörler ve enzimler arasındaki boşluğu doldurmuş ve organik kimyanın önemli bir başka alanını oluşturmuşlardır. Organokatalizörler kolay kullanımları, düşük toksisite ve saklama kolaylıkları gibi avantajlarından dolayı kompleks yapıda organik moleküllerin sentezlenmelerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ticari olarak kolayca elde edilebilmeleri kullanımlarının her geç en gün daha da artmasına olanak sağlamaktadır. Aldol, Mannich, Hantzsch gibi tepkimelerde organokatalizör kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır.

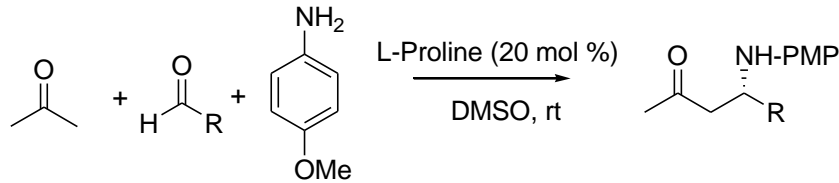
Bu tepkime türleri arasında karbon-karbon bağı oluşturmak iç in aldol tepkimeleri en yaygın olarak bilinen tepkimedir. Organokatalizörler kullanılarak gerç ekleştirilen aldol tepkimeleri doğal ürün sentezi ve karmaşık bileşiklerin oluşturulmasında kullanılan en etkili

Yaklaşık otuz yıl sonra, 2000 yılında L-prolin katalizörlüğünde moleküller arası ilk aldol tepkimesi Benjamin List tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, karbonil bileşiklerinin L-prolin katalizörlüğünde aldehit bileşiklerine eklenmesi yüksek verim ve enantiyoseçicilikte gerçekleştirilmiştir (Şema 11)^[8].



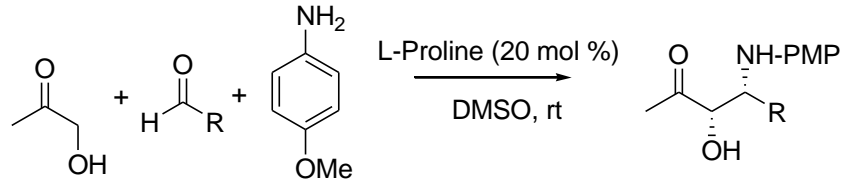
Şema 11: Enantiyoseçici Aldol tepkimesi

Bu öncü çalışma organokatalizörlerin kullanımında bir dönüm noktası olmuş ve bu doğrultuda son yıllarda L-prolin ve prolin bazlı organokatalitik tepkimeler yoğun ilgi görmeye başlamıştır. Bu alanda yapılan çalışmalar aldol tepkimesi ile sınırlı kalmamıştır. Bir aldol tepkimesinde “donör” (“verici”) bileşik bir karbonil bileşiğidir ve “akseptör” (“alıcı”) bileşik ise bir aldehit bileşiğidir. “Donör” ve “akseptör” bileşiklerinin değiştirilmesi ile tepkime çeşitliği daha da genişletilmiştir. Mannich tepkimesi ise bunlardan sadece bir tanesidir. Mannich tepkimesinde “akseptör” bileşik bir imin bileşiğidir. L-Proline katalizörü ile gerçekleşen enantiyoseçici Mannich tepkimesi Şema 12’ de gösterilmiştir^[5].



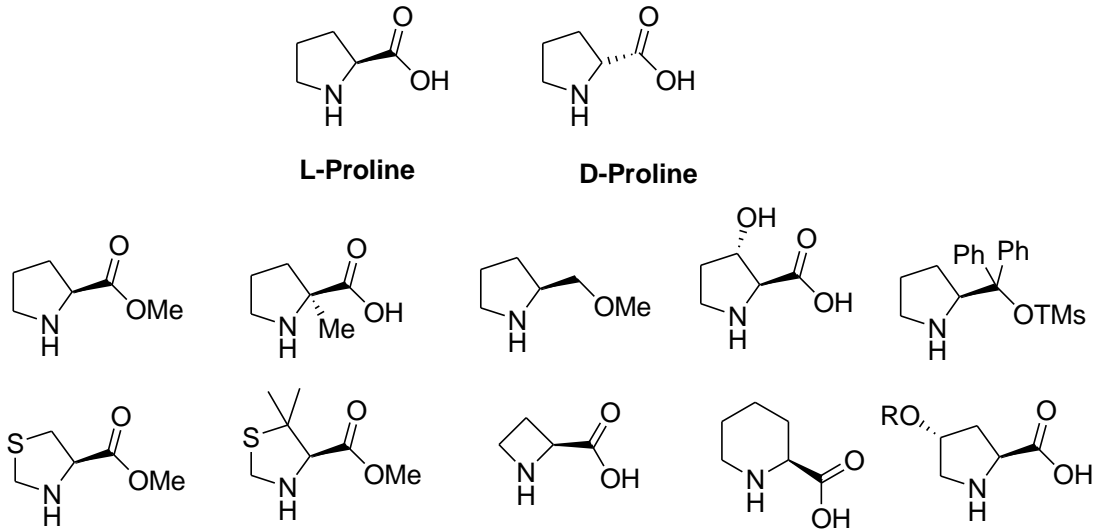
Şema 12: Enantiyoseçici Mannich tepkimesi

“Donör” olarak α -substituye ketonların kullanılması da söz konusudur. Buna göre α -hidroksil bileşiklerinin L-prolin katalizörlüğünde imin bileşiklerine eklenmesi, stereo ve enantiyoseçici olarak gerçekleşmektedir. (Şema 13) Bu ve benzer tepkimelerde organokatalizörlerin değiştirilmesiyle birlikte, istenilen stereo ve enantiyoseçicilik sağlanabilmektedir.



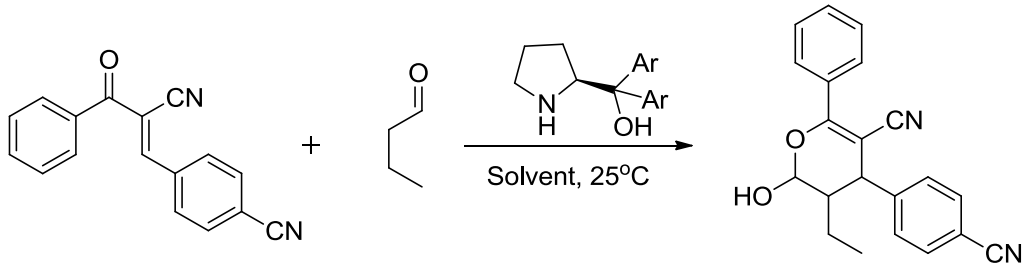
Şema 13: Enantiyo ve diastereoseçici Mannich tepkimesi

Birçoğu L-prolin doğal bileşiğinden elde edilebilen ve şema 14’de tarif edilen katalizörlerin kendilerine özgü artı ve eksi özellikleri mevcuttur. Bu tepkimelerde kullanılan çoğu katalizörün başlangıç maddesinin L-prolin doğal bileşiği olduğu unutulmamalıdır. Bu bağlamda bu tip tepkimelerde L-prolin katalizörünün doğal haliyle çalışması diğer bütün katalizörler ile kıyaslandığında oldukça öne çıkmaktadır.

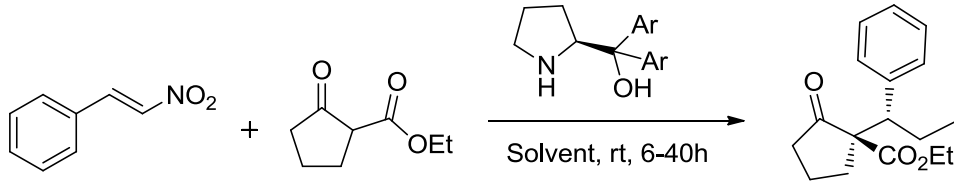


Şema 14: Organokatalizörler

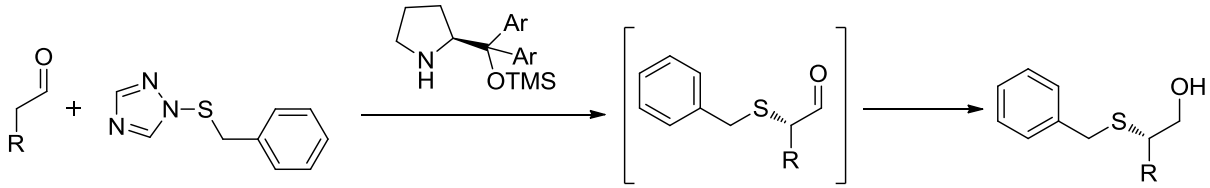
Yukarıda gösterilen organokatalizörlerin kullanıldığı organik tepkimelere birkaç örnek aşağıda belirtilmiştir (Lin 2012^[19], Cavallo 2012^[20], Palomo 2008^[21]).



Şema 15: Siyanürlü bileşiklere organokatalizör eşliğinde Micheal eklenme tepkimesi



Şema 15: Nitro bileşiklerine organokatalizör eşliğinde Micheal eklenme tepkimesi



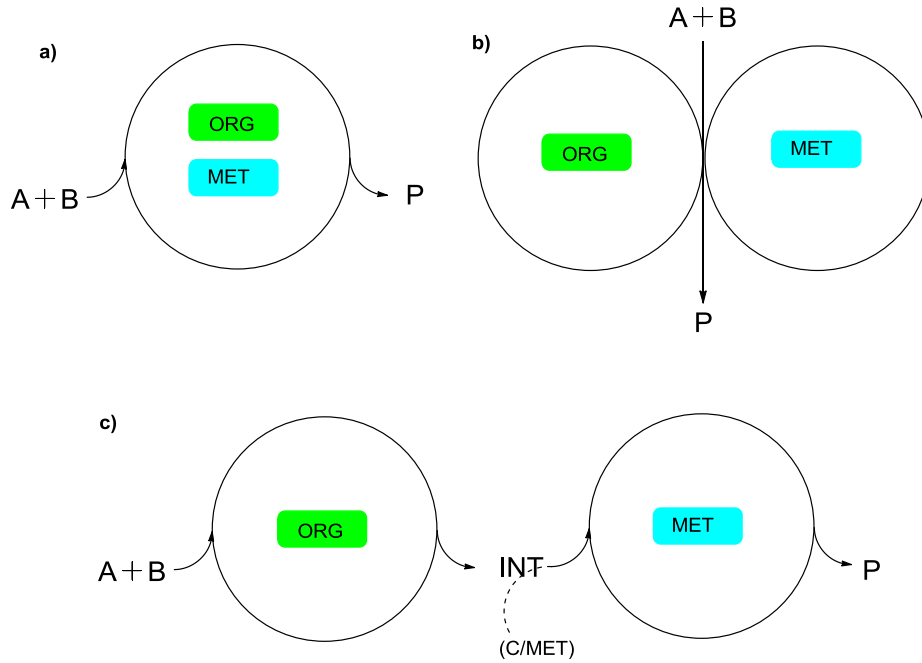
Şema 16: Organokatalizör eşliğinde aldehitlere kükürt eklenme tepkimesi

1.3. Organokatalizör ve Metal Katalizörlerin Birlikte Kullanıldığı Organik Reaksiyonlar

Geçiş metal katalizörleri ve organokatalizörlerin bir arada kullanıldığı tepkimeler son zamanlarda oldukça büyük ilgi çekmiştir. Bu heyecan verici sistem kullanılan katalizörlerin ayrı ayrı çalışmaları ile elde edilmesi mümkün olmayan dönüşümlerin başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesine olanak sağlamıştır. Aynı zamanda yüksek reaktivlik ve verim, steryokimya kontrolü gibi avantajlar sunması da metal-organokatalizör kombinasyonunun yoğun ilgi çekmesini sağlamıştır.

Büyük avantajlar sunan bu yaklaşım iki katalizörü karıştırmak kadar kolay değildir. İstenilen sonuca ulaşılabilmesi için oldukça iyi tasarlanmış bir sistem gerekmektedir. Organokatalizör metal katalizör kombinasyonu üç farklı şekilde tasarlanabilir. Bunlardan ilki organokatalizörün geçiş metal katalizörü ile aynı katalitik döngüde yer aldığı cooperative

katalizidir. Bu sistemde iki katalizör bir arada çalışarak ürün oluşumunu gerçekleştirmektedir. Bir diğer katalitik döngü ise synergistic katalizör sistemidir. Bu sistemde organokataliz ve geçiş metal katalizi substratları farklı iki katalitik döngüde aktif hale getirerek ürün oluşumunu sağlamaktadırlar. Tasarımlarda son olarak kullanılabilen sistem ise sequential ya da relay katalizörüdür. Bu kombinasyonun çalışma prensibi iki farklı katalitik reaksiyonun birbiri ardına gerçekleşmesine dayanır. İlk olarak A ve B maddesi birinci katalizörle tepkimeye girer ve bu döngüden bir ara ürün elde edilir. Daha sonra elde edilen bu ara ürün diğer katalizör ile tepkimeye girer ve istenilen ürün elde edilir. Bu tip reaksiyonlarda ilk katalitik döngünün organokatalizörle veya geçiş metal katalizörü ile olması tamamen elde edilmek istenen ürüne bağlıdır. Şema 17’de bu üç yaklaşım açık bir şekilde gösterilmiştir^[22].



Şema 17: Organokatalizör-metal katalizör çalışma mekanizmaları (a) cooperative kataliz, (b) synergistic katalizör, (c) sequential veya relay katalizör

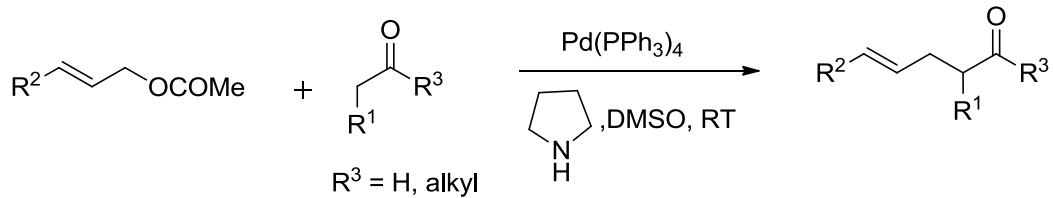
Geçiş metal katalizörlerinin ve organokatalizörlerin her birinin organik kimyada önemli yerleri olmasına rağmen her iki katalizörün birlikte kullanılması çok daha büyük ilgi toplamıştır. Bu kullanım çok büyük avantajları da beraberinde getirmiştir.

- Daha öncesinde gerçekleşmesi mümkün olmayan dönüşümlere olanak sağlamıştır.
- Steryo kimyasının kontrol edilemediği tepkimelerde enantiyo saf ürünlerin oluşmasında veya bu saflığın artırılmasında büyük rol oynamıştır.

- İki veya daha fazla katalizörün birlikte çalışmasıyla çok daha geniş bir substrat yelpazesinde reaksiyonların gerçekleşmesini mümkün kılmıştır.

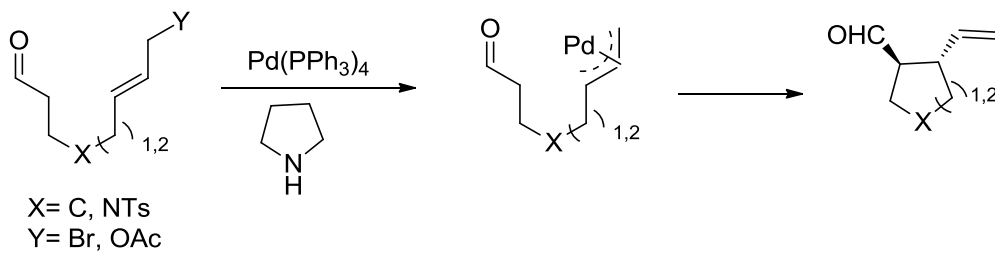
Metal-organokatalizör sistemlerinin can alıcı özelliklerinin yanısıra bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Örneğin metal ve organokatalizörün birbirine, kullanılan substrata veya çözücüye uygunlukları bu tasarımlarda zorluklar çıkarabilmektedir. Bazen kullanılan metal veya organokatalizörler, substrattan, çözücüden ve hatta birbirlerinden etkilenerek deaktive olabilir ve tepkime başarısız olabilir. Bütün bu aşılması mümkün olan problemler geçiş metal katalizörü-organokatalizör sistemi son zamanların en popüler alanlarından biri olmasına engel olmamaktadır. Aşağıda bu sistemin kullanıldığı bazı çalışmalar örnek olarak gösterilmiştir.

İki katalizörün bir arada kullanılması konsepti ilk olarak Cordova^[23] tarafından 2006 yılında geliştirilmiştir. Cordova bu çalışmada aldehytlerin ve ketonların direkt katalitik moleküller arası α -alilik alkilasyonunu göstermiştir. Aldehit ve ketonların direkt α -alilik alkillenmesi reaksiyonları oldukça zor tepkimelerdir çünkü bu tepkimeler self-aldol, Cannizzaro veya Tischenko ve N-veya O- alkillenme tepkimeleriyle yarışan reaksiyonlardır. Fakat enamine ve paladyum katalizörleri varlığında reaksiyon başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Şema 18).



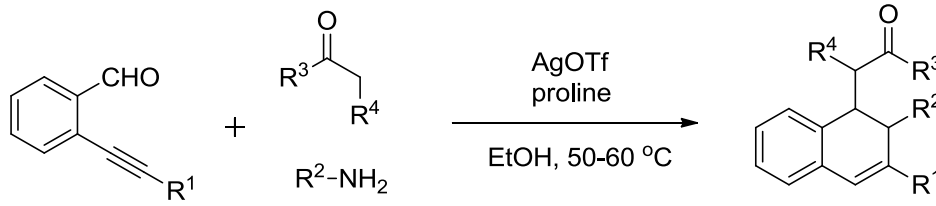
Şema 18: Organokatalizör-paladyum katalizli moleküller arası α -alilik alkilasyonu

Bu yayından hemen sonra Saicic ve çalışma gurubu^[24] benzer bir strateji kullanarak aldehytlerin direkt katalitik molekül içi halkalaşma reaksiyonuna örnek vermişlerdir (Şema 19).



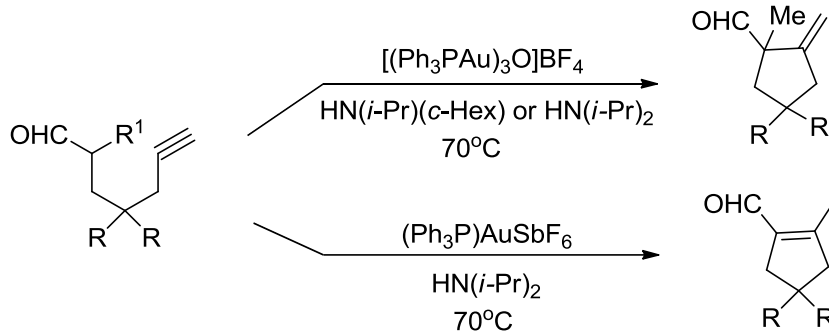
Şema 19: Aldehitlerin organokatalizör-paladyum katalizli molekül içi halkalaşma reaksiyonu

2007 yılında Wu ve Ding^[25] aminokatalizörün ve π aktivasyonun ilk örneğini bir 1,2-dihydroisoquinoline türevinin sentezinde göstermişlerdir. Böylece 2-alkinilbenzaldehit, amin ve keton gümüş triflat ve proline varlığında 1,2-dihydroisoquinoline türevlerine başarıyla dönüştürülmüştür. Tepkimede π aktivasyonu gümüş tuzu ile sağlanmış, enamin ise proline ile katalizlenmiştir (Şema 20).



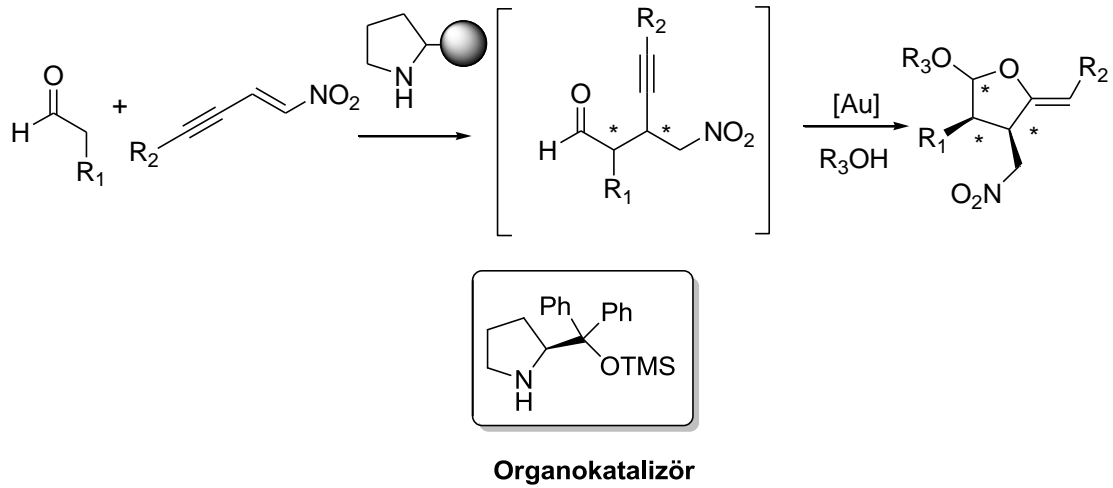
Şema 20: Organokatalizör-gümüş katalizli π - aktivasyon tepkimesi

Kirsch ve çalışma arkadaşları^[26] ise katyonik altın (I) kompleksini bir amin bileşiği ile kullanarak formil alkinlerin halkalaşma tepkimesini yayınlamışlardır. Şema 21’de görüldüğü gibi α -dallanmış ve dallanmamış aldehitler farklı iki mekanizma üzerinden farklı ürünler vermektedir.



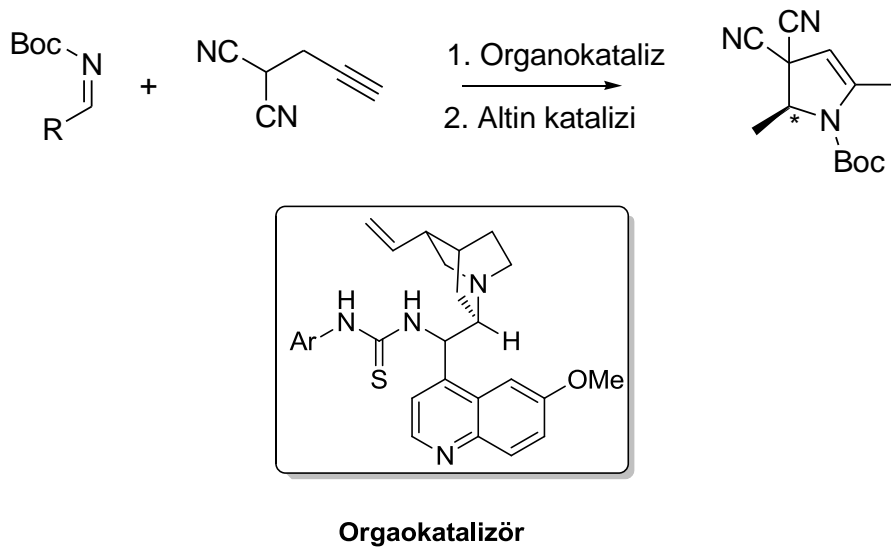
Şema 20: Formil alkinlerin organokatalizör-altın katalizli halkalaşma tepkimesi

Bu çalışmadan kısa bir süre sonra Krause tarafından altın katalizörü ile bir organokatalizörün bir arada kullanıldığı enantiyoseçici bir tepkime rapor edilmiştir. Altın katalizörleri ile enantiyoseçici dönüşümler gerçekleştirmek altın bileşiklerinin planar geometrisi sebebiyle mümkün değildir. Bu amaçla kiral ligantların ve kiral iyonların kullanılması yeterince etkili olmamaktadır. Fakat Krause çalışmasında uygun bir şekilde tasarlanmış organokatalizörler kullanarak enantiyoseçiciliği sağlamıştır (Şema 22).



Şema 22: Enantiyoseçici eklenme/halkalaşma

Şema 22’de gösterilen çalışmada bir karbonil bileşiği başka bir konjuge bileşiğe organokatalizörler eşliğinde enantiyoseçici olarak eklenmektedir (“Michael Tepkimesi”). Oluşan ara ürün ise bir sonraki basamakta altın katalizörleri ile hidrofuran türevi bir bileşiğe halkalaşmaktadır. Her iki tepkimenin tek bir tepkime ortamında enantiyoseçici olarak gerçekleşmesi bu çalışmayı son derece önemli bir konuma getirmiştir. Çünkü normal şartlarda bu iki tepkime türünün bir arada çalışması beklenen bir durum değildir. Altın katalizörü ile sağlanması mümkün olmayan enantiyoseçilik bu şekilde sağlanmış olmaktadır. Jorgensen tarafından gerçekleştirilen aynı mantıkta başka bir çalışmada ise organokatalizör olarak kiral tiyüüre bileşikler kullanılmıştır (Şema 23).



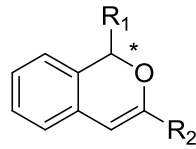
Şema 23: Enantiyoseçici eklenme/halkalaşma

Anlatılan bu mantığa dayanan daha birçok çalışma bu proje dönemi de dâhil olmak üzere çalışılmış ve çeşitli makalelerle literatüre kazandırılmıştır.

1.4. Benzopiran bileşiğinin sentezi ve önemi

Bahsedilen örneklerden yola çıkarak tasarladığımız projede, altın katalizörleri ile organokatalizörler kullanılarak benzopiran bileşiklerinin enantiyoseçici olarak sentezlenmesi planlanmış ve başarıyla sonuçlandırılmıştır.

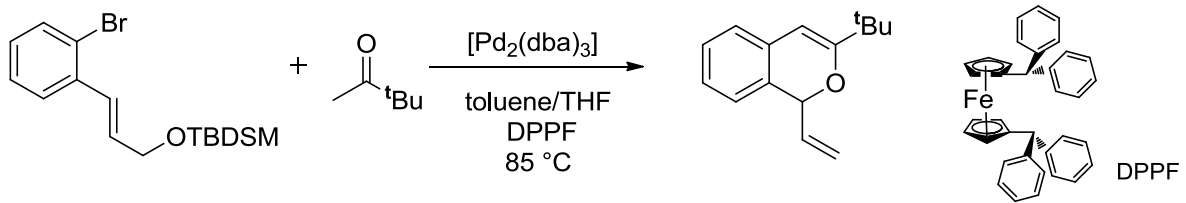
Biyolojik öneme sahip ve birçok doğal bileşiğin başlangıç maddesi oluşturan benzopiran (isochromene) halkasının enantiyosaf olarak elde edilebilmesi ise bu çalışmanın başlangıç noktasıdır. Benzopiran türevleri biyolojik aktivite göstermelerinden dolayı oldukça ilgi çeken moleküllerdir^[27].



Kiral Benzopiran

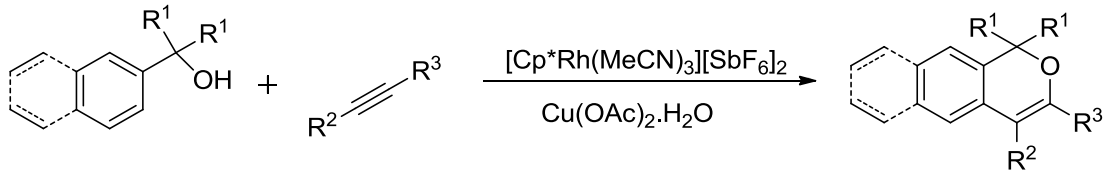
Şema 24: Benzopiran (1H-isochromene) halkası

Şema 24'de temel yapısı verilen benzopiran bileşiğinin sentezlenmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu çalışmalara örnek olarak 2001 yılında Wills'in paladyum katalizörlüğünde gerçekleştirdiği tandem tepkimesi verilebilir (Şema 25)^[28].



Şema 25: Benzopiran bileşiğinin paladyum katalizli sentezi.

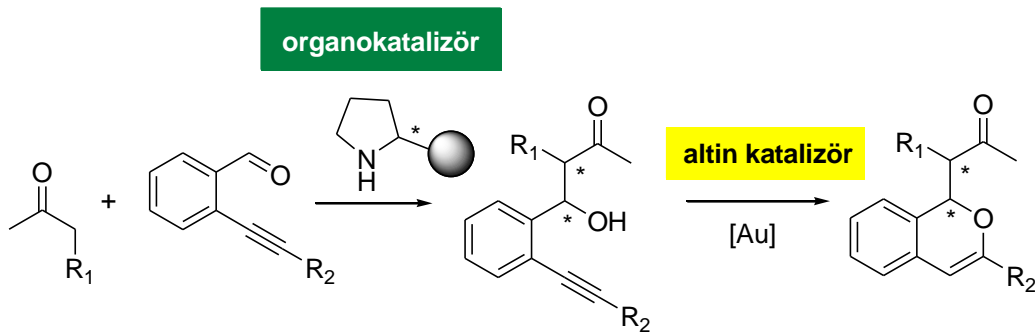
Diğer bir çalışmada, Miura ve çalışma gurubu^[29] rodyum katalizörleri kullanarak farklı alkol yapılarının alkin bileşikleriyle benzopiran türevlerine dönüşüm tepkimelerini 2011 yılında yayınlamışlardır (Şema 26).



Şema 26: Benzopiran bileşiğinin rodyum katalizli sentezi.

Bu iki çalışmayı incelediğimizde elde edilen benzopiran türevlerinin kiral olmadıkları gözlenmektedir. Çok iyi bilindiği üzere biyolojik olarak aktif maddeler o bileşiğin yalnızca bir formunu içermektedir. Bu sebepten ötürü benzopiran türevlerinin enantiyoseçici bir şekilde elde edilmesi oldukça önemlidir.

Biz ise bu çalışmamızda enantiyomerik olarak zengin benzopiran bileşiklerinin organokatalizör ve altın katalizörlerin bireysel özelliklerinde aynı anda faydalanmak suretiyle elde edilebileceğini öngördük. Şema 27’de ana hatlarıyla gösterdiğimiz yaklaşımımızda, bir keton ile alkinil benzaldehit bileşiğinin organokatalizör eşliğinde enantiyo saf olarak elde edilmesi planlanmış, sonrasında enantiyo saf elde edilen bu bileşiğin kiralitesi bozulmadan altın bileşikleriyle halkalaşması öngörülmüştür. Böylelikle biyolojik öneme sahip benzopiran bileşiklerinin enantiyosaf olarak eldesi hedeflenmiştir. Yaklaşık iki yıl süren çalışmalarımız sonucunda hedeflenen aşamaya başarı ile ulaşılmıştır.



Şema 27: Çalışmanın ana hatları

BÖLÜM 2

2. Araç ve Gereç

2.1.Genel

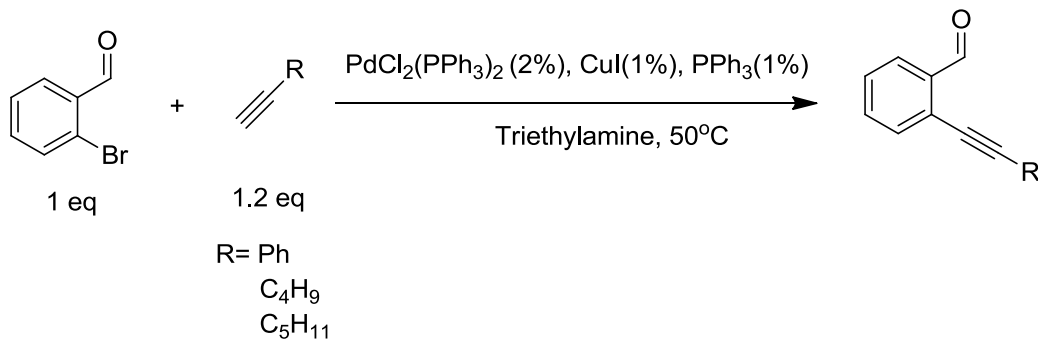
Sentezlerde kullanılan bu teçizatların yanı sıra ürün karakterizasyonunda çeşitli cihazlar kullanılmıştır. ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları bir Varian VnmrJ 400 cihazı üzerinde alınmıştır. HPLC analizleri için Shimadzu 10AT ve Agilent 1200 HPLC (Yüksek basınç sıvı kromatografları)' cihazı ve Chiralcell OJ-H kiral kolonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. HPLC için özel hexan ve izopropilalkol çözücüleri kullanılmıştır.

2.2.Enantiyo seçici alkinilbenzil alkol ve benzopiran bileşiklerinin sentezi

Sentez ilk olarak, farklı R grupları içeren terminal alkinlerle 2-bromo-benzaldehitin reaksiyona sokulmasıyla başlamaktadır. Uygulanan Sonogashira kenetlenme reaksiyonu sonucunda elde edilen ürün, projenin ilk aşamasında pirolidin organokatalizörlüğünde aseton veya sikloheksanon ile reaksiyona sokulup rasemik bir ürün elde edildi. İlerleyen aşamalarda enantiyo seçici aldol eklenmesi için L-prolin organokatalizörü kullanıldı ve enantiyomerik olarak saf benzinil alkoller elde edildi. Benzinil alkollerin benzopiranlara dönüştürülmesi aşamasında ise altın katalizörü kullanıldı. Sentez aşaması sırasıyla aşağıda görüldüğü gibidir.

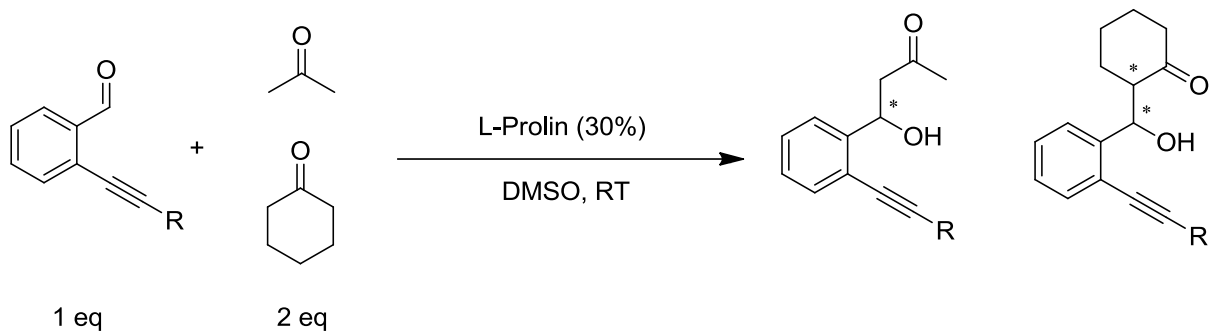
Sonogashira kenetlenme reaksiyonu;

Reaktant, 2-bromobenzaldehit (1eq), iki boyunlu bir balona alındı ve yarım saat degaze edilmiş trietilamin içerisinde çözüldü. Üzerine, belirlenen miktarlarda bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride, bakır iyodür ve trifenilfosfin sırasıyla eklendi. Tamamen karışması için 10 dk beklenildikten sonra alkin reaktantı (1.2eq) eklendi ve 50°C'de, gaz altında reflux edildi. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyon takip edildi ve reaktant tükendiği zaman sonlandırıldı. Diklorometan ile ekstrakte edildi, MgSO₄ ile kurutuldu ve sonrasında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (100:0.5 Hekzan: Etil asetat)



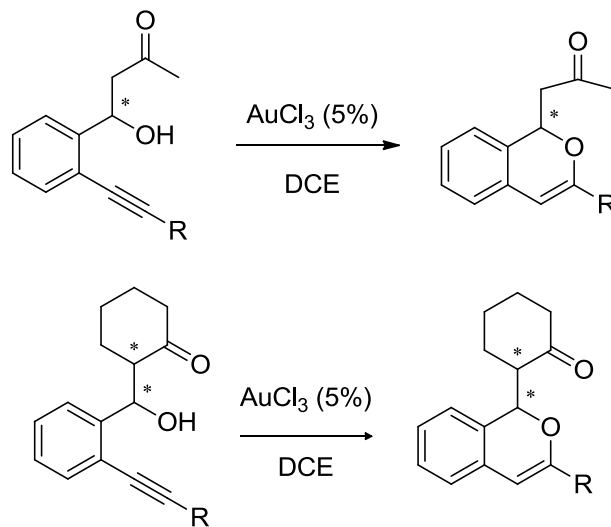
Alkinil benzil alkol sentez reaksiyonu;

Bir önceki aşamada sentezlenen alkinil benzaldehit (1eq) DMSO içerisinde çözüldükten sonra üzerine keton donörü (2eq) eklendi. Organokatalizör olarak L-Prolin (30%) reaksiyon ortamına eklendi ve gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonlandıktan sonra diklorometan ile ekstrakte edildi, MgSO₄ ile kurutuldu ve kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (4:1 Hekzan: Etil asetat)

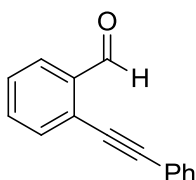


Benzopiran sentez reaksiyonu;

Alkinil benzil alkollerin benzopiran bileşiklerine dönüştürülmesi aşamasında, altın katalizörü kullanıldı. Dikloroetan çözücüsü içinde 5%'lik AuCl_3 çözeltisi hazırlandı ve bir önceki adımda sentezlenen alkinil benzil alkolün üzerine eklendi. Oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon sonlandıktan sonra diklorometan ile ekstraksiyon işlemi uygulandı, MgSO_4 ile kurutuldu ve kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (10:1 Hekzan:Etil asetat)

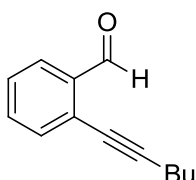


2-(hex-1-yn-1-yl)benzaldehyde (2a)



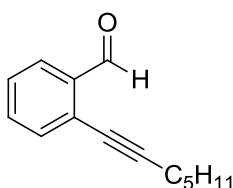
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.51 (s,1H), 8.00-7.60 (m,1H), 7.59-7.10 (m,8H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 191.09, 135.89, 133.54, 133.12, 131.66, 128.97, 128.45, 127.25, 126.86, 122.35, 96.12, 84.88, 76.90, 76.58, (rf:0,7).

2-(hex-1-yn-1-yl)benzaldehyde (2b)



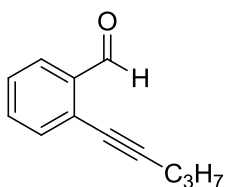
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.47 (s,1H), 8.00-7.60 (m,1H), 7.59-7.10 (m,3H), 2.50 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 2.0-1.20 (m,4H), 0.95 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 192.40, 136.17, 133.86, 133.48, 128.17, 128.03, 127.08, 98.35, 76.51, 30.77, 22.27, 19.48, 13.79, (rf:0,8).

2-(hept-1-yn-1-yl)benzaldehyde (2c)



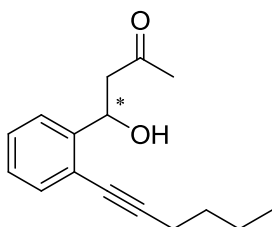
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.53 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.36 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 2.47 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.64 (quint, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.47-1.31 (m, 4H), 0.92 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 192.24, 135.93, 133.68, 133.27, 127.96, 127.83, 126.66, 98.22, 31.15, 29.70, 28.20, 22.19, 19.56, 13.98, (rf:0,7).

2-(pent-1-yn-1-yl)benzaldehyde (2d)



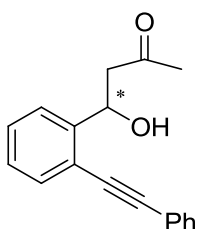
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 2.47 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.07 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 191.58, 133.44, 133.20, 127.76, 126.90, 97.72, 96.11, 76.89, 76.58, 22.01, 21.59, 13.65, (rf:0,8).

4-(2-(hex-1-yn-1-yl)phenyl)-4-hydroxybutan-2-one (3ba)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.99 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J=9.6$ Hz, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.42 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.57 (quint, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.50-1.41 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 209.17, 144.33, 132.08, 128.06, 127.00, 124.97, 120.80, 96.08, 67.97, 50.91, 30.78, 30.46, 29.68, 22.03, 19.18, 13.59, (rf: 0,3).

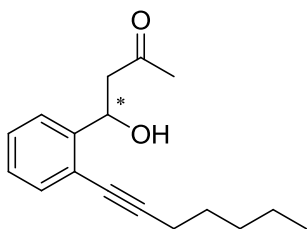
4-hydroxy-4-(2-(phenylethynyl)phenyl)butan-2-one (3aa)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.26 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.07 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J=13.6$ Hz, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 209.23,

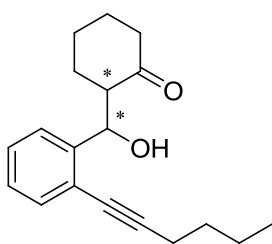
144.59, 132.03, 131.43, 128.91, 128.56, 128.50, 127.20, 125.15, 122.88, 119.95, 94.99, 86.69, 68.03, 51.01, 30.71, (rf:0,2).

4-(2-(hept-1-yn-1-yl)phenyl)-4-hydroxybutan-2-one (3ca)



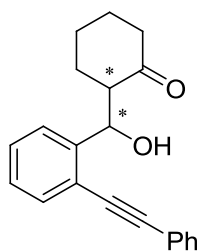
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J=9.4$ Hz, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.42 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 4H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 209.28, 144.17, 132.12, 128.07, 127.04, 124.97, 120.82, 96.16, 78.02, 68.01, 50.80, 31.12, 30.54, 28.44, 22.20, 19.49, 13.96, (rf:0,3).

2-((2-(hex-1-yn-1-yl)phenyl)(hydroxy)methyl)cyclohexanone (3bb)



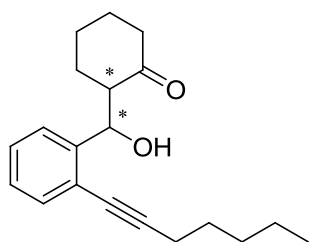
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 2.71 (quint, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.48-2.30 (m, 4H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.81 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 1.73-1.41 (m, 8H), 0.94 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 209.90, 138.24, 127.11, 122.66, 121.76, 121.56, 115.73, 91.21, 64.03, 49.88, 37.78, 37.17, 25.99, 23.17, 22.23, 21.10, 20.11, 17.22, 14.36, (rf:0,3).

2-(hydroxy(2-(phenylethynyl)phenyl)methyl)cyclohexanone (3ab)



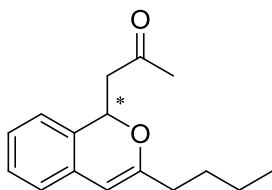
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 3H), 7.42-7.36 (m, 4H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.49 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.77 (quint, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.82 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 1.75-1.51 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 215.50, 143.18, 131.92, 131.43, 128.92, 128.45, 127.41, 126.40, 123.10, 121.97, 93.94, 87.53, 71.96, 57.96, 42.75, 30.81, 29.70, 27.92, 24.91, (rf:0,3).

2-((2-(hept-1-yn-1-yl)phenyl)(hydroxy)methyl)cyclohexanone (3cb)



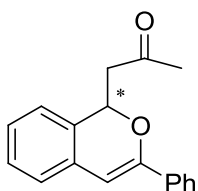
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J=12.0$ Hz, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.70 (quint, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.47-2.30 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.81 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 1.72-1.51 (m, 6H), 1.46-1.30 (m, 4H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 215.11, 142.84, 131.93, 128.06, 127.22, 126.15, 122.84, 95.17, 78.70, 71.82, 57.81, 42.72, 31.18, 30.65, 28.42, 27.92, 24.87, 22.25, 19.50, 14.01, (rf:0,3).

1-(3-butyl-1H-isochromen-1-yl)propan-2-one (4ba)



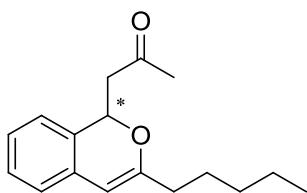
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.18 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=8.0$ Hz, $J=7.4$ Hz, 2H), 5.66 (dd, $J=4.8$ Hz, $J=4.6$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.18 (dd, $J=8.6$ Hz, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J=15.6$ Hz, $J=4.2$ Hz, 1H), 2.19-2.13 (m, 5H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 205.96, 156.10, 130.86, 129.21, 128.15, 125.92, 123.60, 122.93, 100.21, 73.68, 47.74, 33.45, 30.85, 28.87, 22.28, 13.86, (rf:0,8).

1-(3-phenyl-1H-isochromen-1-yl)propan-2-one (4aa)



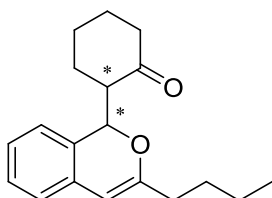
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.18 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.87 (dd, $J=8.4$ Hz, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J=16.0$ Hz, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J=16.0$ Hz, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.19 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 205.92, 151.23, 141.56, 132.87, 131.54, 128.93, 128.71, 128.55, 128.33, 126.80, 125.00, 124.13, 123.67, 100.53, 47.26, 31.17, (rf:0,8).

1-(3-pentyl-1H-isochromen-1-yl)propan-2-one (4ca)



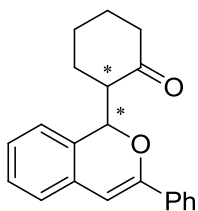
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.18 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J=7.6$ Hz, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.66 (dd, $J=4.8$ Hz, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.18 (dd, $J=8.6$ Hz, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J=16.0$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 2.19-2.12 (m, 5H), 1.51 (s, 2H), 1.32 (d, $J=3.2$ Hz, 4H), 0.90 (t, $J=6.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 205.96, 156.13, 130.86, 129.22, 128.15, 125.92, 123.61, 122.94, 100.21, 73.68, 47.74, 33.73, 31.39, 30.87, 26.45, 22.46, 14.03, (rf:0,8).

2-(3-butyl-1H-isochromen-1-yl)cyclohexanone (4bb)



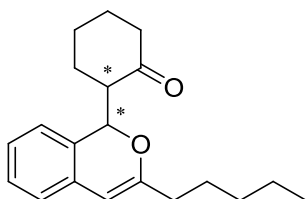
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.19 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.60 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.91 (quint, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.70 (quint, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.51 (quint, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.30-1.21 (m, 3H), 0.86 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 207.69, 201.77, 138.91, 135.32, 134.26, 133.35, 130.59, 129.31, 128.48, 126.77, 47.63, 42.14, 40.57, 28.62, 25.91, 24.01, 23.68, 22.26, 13.82, (rf:0,8).

2-(3-phenyl-1H-isochromen-1-yl)cyclohexanone (4ab)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.26 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.98 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.34 (sextet, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 211.03, 151.38, 134.41, 131.07, 128.84, 128.36, 128.28, 127.89, 126.01, 125.73, 125.29, 123.96, 100.12, 75.93, 51.89, 42.29, 30.24, 28.27, 24.25, (rf:0,8).

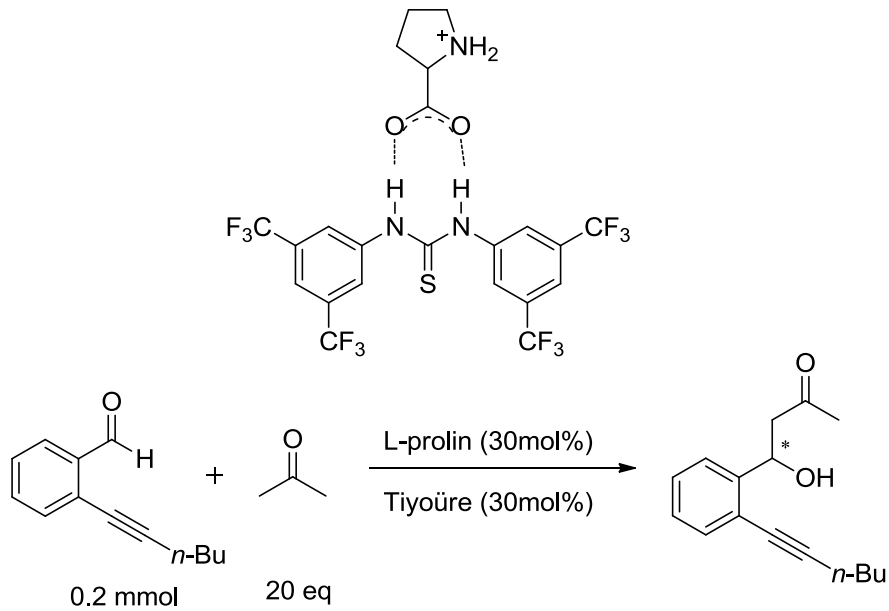
2-(3-pentyl-1H-isochromen-1-yl)cyclohexanone (4cb)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.17 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.59 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.90 (quint, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.69 (quint, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.51 (quint, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.28-1.15 (m, 4H), 0.85 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 207.69, 201.77, 138.92, 135.29, 134.25, 133.33, 130.59, 129.31, 128.48, 126.77, 47.63, 42.38, 40.57, 31.30, 28.63, 24.01, 23.68, 23.49, 22.41, 13.90, (rf:0,7).

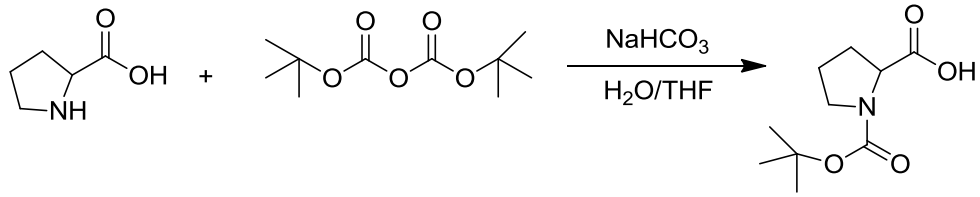
2.3. Enantiyo seçiciliğin arttırılması çalışmaları

Daha önce belirtildiği üzere projenin ilk aşamasında pirolidin kullanılarak benzil alkol bileşikleri rasemat olarak elde edildi. Daha sonraki aşamalarda ise L-prolin organokatalizörü ile reaksiyon enantiyo seçici olarak gerçekleştirildi ve enantiyo seçiciliğin arttırılması amacıyla kapsamlı bir çalışma yapıldı. Optimizasyon çalışmalarında gözlemlendiği üzere, benzaldehyitlerden benzil alkollerin sentezinde en büyük sorun organokatalizörlerin çözünürlüklerinde yaşandı. Bu sorunun üstesinden gelebilmek için sentez aşamasında reaksiyon ortamına tiyoüre bileşiği eklendi. Bu bileşiğin kullanılmasındaki amaç, L-prolin organokatalizörü ile hidrojen bağı yaparak çözünürlüğünü arttırmaktı. Bu şekilde farklı çözücüler deneme olanağı yakalandı ve bu çözücülerin enantiyo seçiciliğe ve reaksiyon verimine etkileri incelendi. Bu çalışma için 2-(hex-1-in-1-il)benzaldehyit molekülü kullanıldı. Şekil 1’de tiyoüre bileşiğinin L-prolin molekülü ile hidrojen bağı yapmış olduğu kompleks görülmektedir.

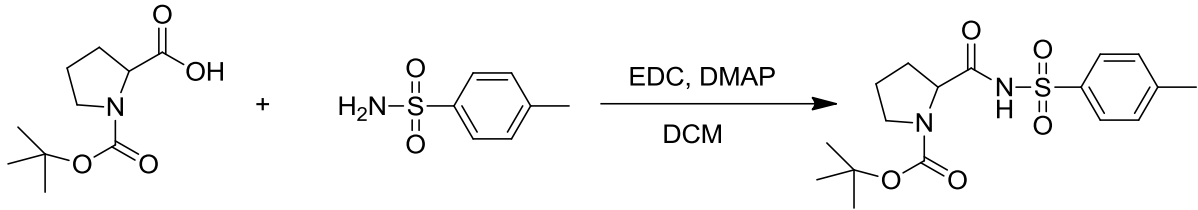


Deney prosedürü benzil alkollerin sentez prosedürüyle aynı olmakla birlikte, farklı olarak L-prolin organokatalizörü reaksiyon ortamına eklendikten sonra tiyoüre bileşiği 30mol% oranında eklendi.

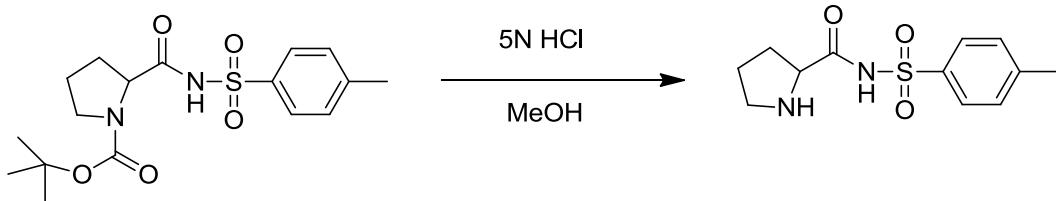
Enantiyo seçiciliği arttırma çalışmaları kapsamında iki adet organokatalizör sentezlendi ve en uygun reaksiyon koşullarında denendi. Bunlardan ilkinin sentezi aşağıdaki gibidir.



Sentezin ilk aşamasında amin grubu “Boc” grubuyla kapatıldı. L-prolin, doymuş NaHCO_3 çözeltisi içinde çözüldü ve sonrasında buz banyosunda soğutuldu. Soğuma işlemi tamamlandıktan sonra, THF içinde çözülmüş Boc_2O yavaş yavaş üzerine eklendi, reaksiyon 19 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra THF vakum altında uçuruldu ve kalan kısım buz banyosunda 0°C 'ye kadar soğutuldu. pH'ı 2'ye düşürmek için 3N HCl ile asitlendirildi ve etil asetat ile ekstraksiyon işlemi uygulandı. MgSO_4 ile kurutulduktan sonra bir süre vakumda kurutuldu ve renksiz katı olarak elde edildi.

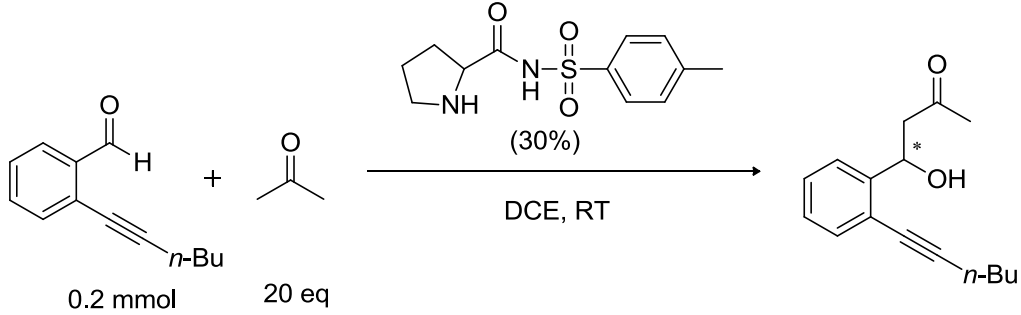


İkinci aşamada, sentezlenmiş olan Boc-L-prolin (1.1eq) bileşiği gaz altında diklorometan içerisinde çözüldü ve toluen sülfonamid (1.0eq) üzerine eklendi. Tam karışım sağlandıktan sonra sırasıyla DMAP (0.3eq) ve EDC (1.2eq) reaksiyon ortamına eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. Elde edilen çözelti süzülde, bir kaç kez DCM ile yıkandı ve üzerine 1M HCl eklendi. Ekstraksiyon işlemi etil asetat ve doymuş tuzlu su çözeltisi ile gerçekleştirildi. Sonrasında, ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (15:1 DCM:MeOH)

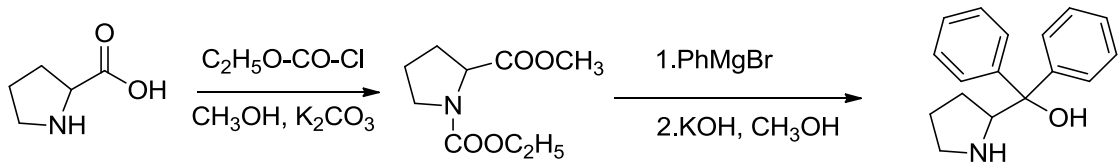


Sentezin son aşamasında, Boc grubuyla kapatılan amin grubu metanol içerisinde 5N HCl ile tekrar aktifleştirildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra metanol vakumda uçuruldu. Kalan kısım dietil eter ile yıkandı, çöken katı süzülde ve ürün renksiz katı olarak elde edildi.

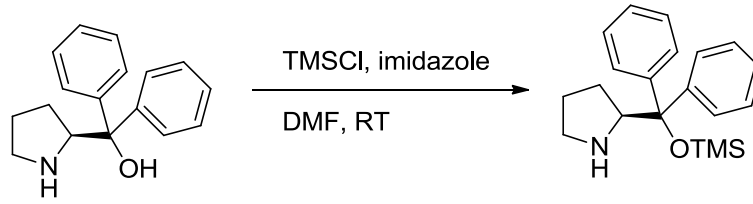
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.22 (s,1H), 8.23 (s, 1H), 7.818 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.24 (s,2H), 4.36 (s,1H), 3.35 (s,1H), 3.19 (s, 1H), 2.50 (s,3H), 2.02-1.91 (m,2H), 1.88-1.79 (m,2H), (rf:0,3).



Yukarıda sentezi verilen katalizör dışında bir organokatalizör daha sentezlendi ve denendi. Aşağıdaki şekilde bu organokatalizörün sentez aşaması görülmektedir.



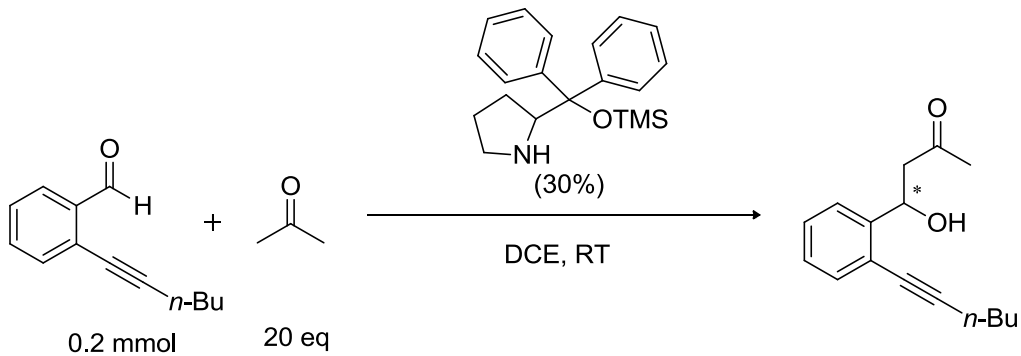
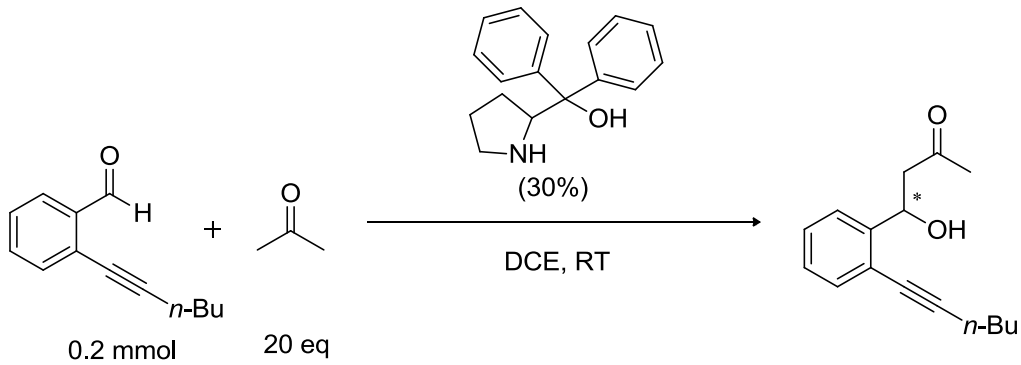
İlk aşamada, L-prolin metanol içerisinde çözüldü ve üzerine potasyum karbonat eklendi. Tam karışım sağlandıktan sonra, buz altında etil klorokarbonat damla damla çözeltiliye eklendi ve reaksiyon 0°C 'de 12 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra metanol vakum altında uçuruldu, kloroform ile ekstraksiyon işlemi gerçekleştirildi. MgSO_4 ile kurutulduktan sonra çözgeni tamamen uçurmak için vakum altında bekletildi. Difenil(pirrolidin-2-il)metanol bileşiğinin sentezi için ilk adımda Grignard tepkimesi kullanıldı. Öncelikle magnezyum şeritleri iki boyunlu balonda kuru THF ile çözüldü. Bromobenzen damlatma hunisi aracılığıyla damla damla reaksiyon ortamına eklendi. Başka bir balon içerisinde (S)-N-etoksikarbonilprolin metil ester THF içinde çözüldü ve çözeltili 0°C 'ye soğutuldu. Diğer balonda elde edilen fenilmagnezyum bromür damlatma hunisi ile ester çözeltilisi içerisine damla damla eklendi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra, reaksiyon sıcaklığı tekrar oda sıcaklığına yükseltildi. Son olarak ortamı asitlendirmek için amonyum klorür eklendi ve DCM ile ekstraksiyon işlemi gerçekleştirildi. Çözgeni tamamen uçurmak için vakum altında kurutuldu. İkinci adımda, bir önceki basamakta sentezlenen (S)-N-etoksikarbonil- α,α -difenilprolinol bir balona alınıp üzerine metanol ve KOH eklendi, 36 saat boyunca karışım reflüks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra metanol uçuruldu ve madde DCM ile ekstrakte edildi.



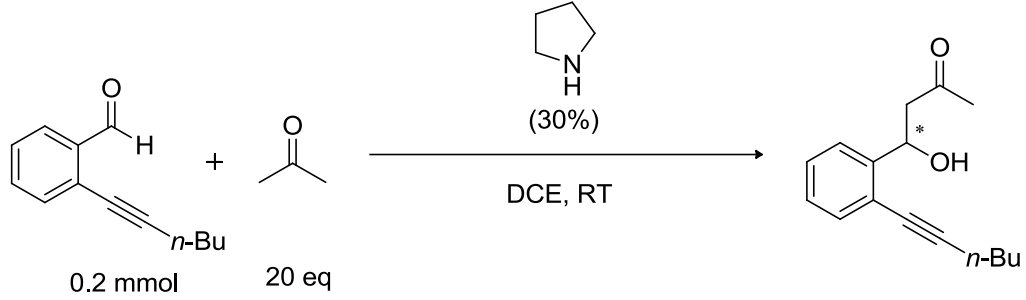
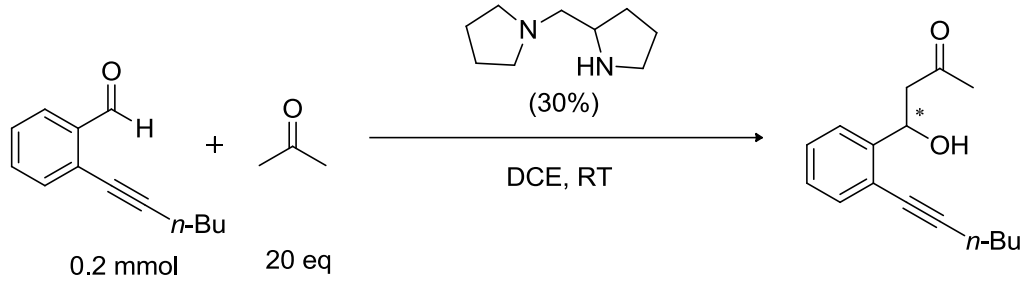
İkinci aşamada, difenil(pirrolidin-2-il)metanol ve imidazol bir balona alınıp DMF içerisinde çözüldü. Tam karışım sağlandıktan sonra trimetilsilil klorür üzerine eklendi ve reaksiyon oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.29-7.20 (m, 6H), 4.03 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.88-2.75 (m, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), -0.10 (s, 9H), (rf:0,2).

Sentezlenen 2-(difenil((trimethylsilyl)oxy)methyl)pyrrolidine ve difenil(pirrolidin -2-il)metanol bileşiklerinin ikisi de organokatalizör olarak alkinil benzil alkol sentezinde kullanıldı.

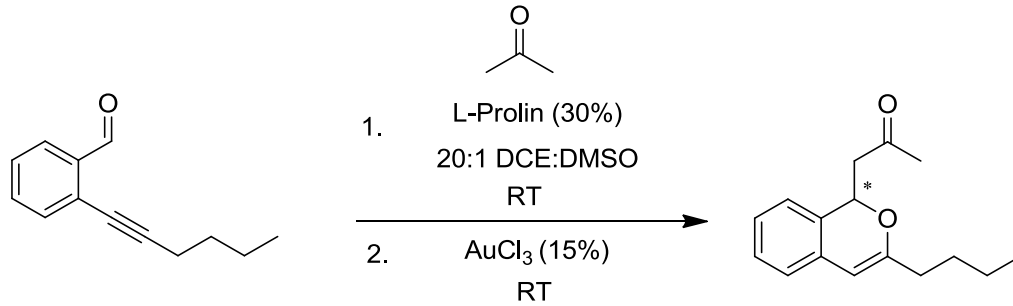


Sentezlenen organokatalizörler dışında, iki tane ticari organokatalizör daha kullanıldı. Bu katalizörlerin reaksiyonları aşağıda verilmektedir.



2.4. Eş zamanlı reaksiyon denemesi

Projenin son aşamasında, optimizasyon çalışmaları doğrultusunda belirlenen en uygun koşullar altında tepkime iki katalizör ile eş zamanlı olarak gerçekleştirildi. Bu çalışma için 2-(hex-1-in-1-il)benzaldehit bileşiği kullanıldı.



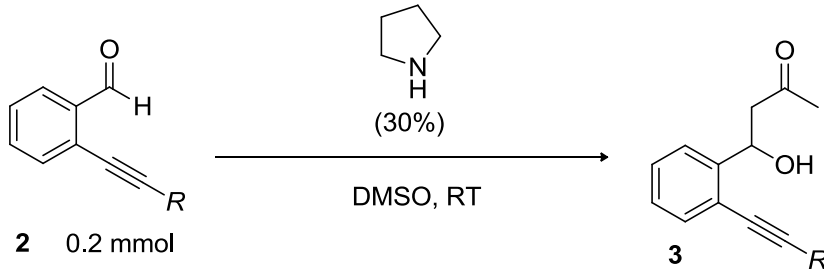
Reaktant, 20:1 DCE:DMSO çözücü sisteminde çözüldü. 30% oranında L-prolin eklendi. Reaktant tamamıyla tükenene kadar tepkime oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaktant tükendikten sonra tepkime ortamına AuCl₃ 15% oranında eklendi. Tepkime sonlandığında dikloroetan ile ekstraksiyon işlemi uygulandı ve MgSO₄ ile kurutuldu. Saflaştırma işlemi 10:1 hekzan:etil asetat çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile gerçekleştirildi.

BÖLÜM 3

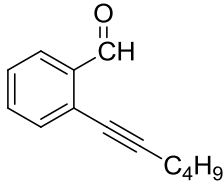
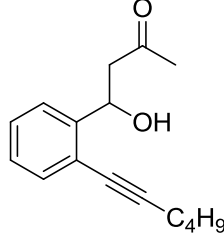
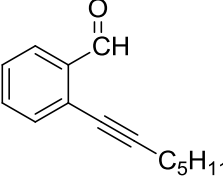
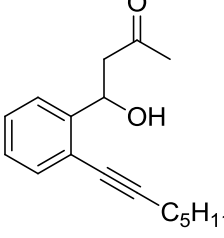
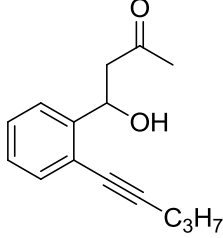
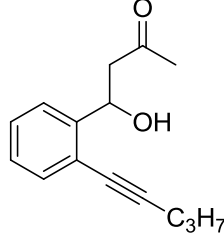
3. Bulgular ve Tartışma

Optimizasyon çalışmalarına başlamadan önce maddeleri daha iyi tanıyabilmek amacıyla enantiyosaf olarak sentezlenmesi planlanan moleküllerin rasemat formları sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Bu amaçla 2-bromo(iodo)benzaldehit bileşiği çeşitli asetilen türevleri ile Sonogashira tepkimesine girilerek istenen alkinil benzaldehit yapıları elde edilmiştir. Sonrasında rasemat benzil alkol türevleri akiral bir organokatalizör olan pirolidin vasıtasıyla sentezlenmiştir. Tablo 1’de bu amaçla sentezlenen bileşikler görülmektedir.

Tablo 1: Rasemat benzilalkol türevlerinin sentezi

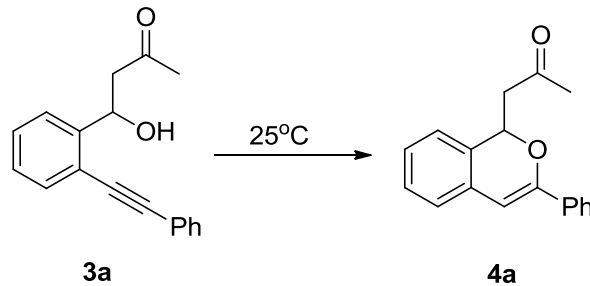


<i>Reaktant (2)</i>	<i>Karbonil bileşiği</i>	<i>Ürün (3)</i>	<i>Verim (%)</i>
	<i>aseton</i>		60

	<i>aseton</i>		65
	<i>aseton</i>		71
	<i>aseton</i>		67

Sentezlenen başlangıç bileşikleri bir sonraki aşamada altın katalizörleriyle halkalaşmaları denenmiş ve halkalaşma sonucu oluşan ürünler analiz edilmiştir. Optimizasyon çalışmaları için 4-hidroksi-4-(2-(feniletinil)fenil)bütan-2-on bileşiği belirlenmiştir. Bu çalışmalar Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2: 4-hidroksi-4-(2-(feniletinil)fenil)bütan-2-on Bileşiğinin Altın Katalizli Halkalaştırma Tepkimeleri



Katalizör	Çözücü	Dönüşüm
AuCl ₃ (%5)	DMSO	gözlendi
AuCl ₃ (%5)	DCE	gözlendi
AuCl(PPh ₃)(%5)	DMSO	gözlendi
AuCl(PPh ₃)(%5)	DCE	gözlendi
AuCl(PPh ₃)(%5)/AgSbF ₆ (%10)	DMSO	gözlendi

Optimizasyonun bu aşamasında ürün oluşumunun dikloroetan çözügenin yanı sıra DMSO içerisinde de gerçekleşmesi bir sonraki tepkime basamağı için umut verici olmuştur.

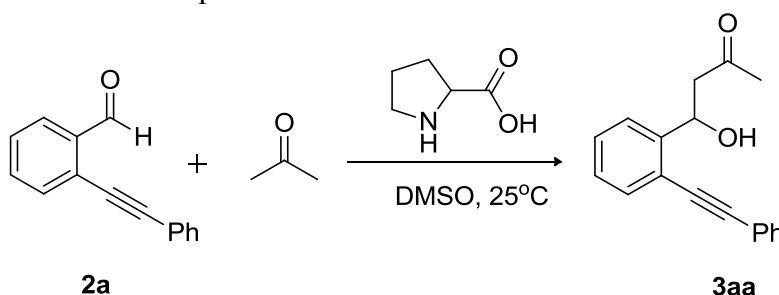
Elde edilen rasemat bileşiklerin ¹H ve ¹³C NMR HPLC analizleri ile karakterize edilmesinden sonra projenin asıl amacı olan enantiyosaf bileşiklerin sentez ve optimizasyon aşamasına geçilmiştir.

Organokatalizörlerin birçoğu çözünürlük problemlerinden dolayı dimetilsülfoksit (DMSO) çözügeni içerisinde kullanılmaktadır. Ancak bu çözücü düşük sıcaklıklarda donduğu için kullanımı oldukça sıkıntı yaratmaktadır. Buna karşın enantiyoseçici tepkimeler için çoğunlukla düşük sıcaklar tercih edilmektedir. Enantiyosaf bileşiklerin sentezinde literatürde sıklıkla kullanılan L-prolin organokatalizörü kullanılmıştır. Ürün yelpazesini artırmak amacıyla iki farklı karbonil bileşiği (aseton ve sikloheksanon) kullanılmıştır. Ayrıca farklı koşullar denenmiş ve en uygun tepkime koşulu belirlenmiştir. Optimizasyon çalışmalarında L-prolin organokatalizörünün miktarı ve tepkime sıcaklıklarının etkileri araştırılmıştır. Ayrıca değişik çözücü seçenekleri de denenmiş ve etkileri araştırılmıştır. Tablo 3’de enantiyosaf benzilalkollerin optimizasyon çalışmaları verilmiştir.

Enantiyosaf benzil alkollerin sentezinde optimizasyon çalışmaları 2-(phenylethynyl)benzaldehyde molekülü üzerinden yürütülmüştür. Başlangıç noktası olarak

literatürdeki benzer tepkimeler araştırılmış ve ilk tepkime koşulu olarak oda sıcaklığı ve dimetilsulfoksit çözüeni seçilmiştir. Başlangıç olarak seçilen bu koşulda tepkimenin altı saat gibi bir sürede tamamlanması ilerisi için oldukça ümit vericiydi. Optimizasyonun ilk aşamasında katalizör miktarı belirlenmiştir. Bu çalışmalara göre katalizör miktarının iki katına çıkarılması reaksiyonun süresini kısaltmasına rağmen verime herhangi bir etkide bulunmamıştır. Oranın daha da artırılması tepkimenin hızını ve verimini artırmış fakat bunun da bir limitinin olduğu gözlemlenmiştir. Bu taramanın sonucu olarak 30% L-prolin miktarının tepkime için en uygun miktar olduğuna karar verilmiştir.

Tablo 3: Katalizör miktarının tepkime hızına etkisi

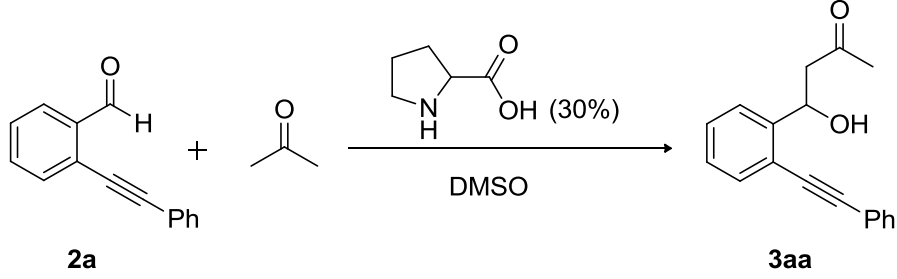


<i>L-prolin (%)</i>	<i>Zaman(saat)</i>	<i>Verim (%)</i>
5	48	74
10	30	74
30	12	85
50	12	86

Bir sonraki aşama olarak tepkime sıcaklığının tepkimeye etkisi araştırılmıştır. Sıcaklık artışının tepkime sonucuna herhangi bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Tepkime

sıcaklığının düşürülmesi ise çözücünün de donmasından dolayı herhangi bir sonuç vermemiş ve başlangıç maddesi olduğu gibi geri kazanılmıştır.

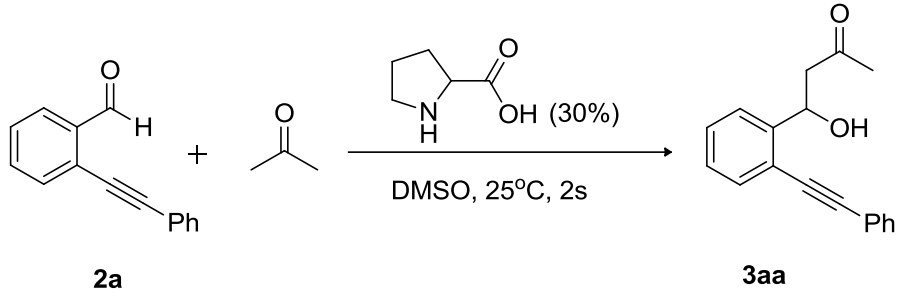
Tablo 4: Tepkime sıcaklığının etkisi



<i>Sıcaklık</i> (^o C)	<i>Zaman</i> (saat)	<i>Verim</i> (%)
25	12	85
0	≤24	0
40	12	80

Genel olarak optimizasyon çalışmaları süresince keton donörü iki kat olarak kullanılmıştır. Bu miktarı beş kata çıkardığımızda tepkime hızına herhangi bir etkisinin olmadığını ve ilginç bir şekilde tepkime veriminide bir miktar düşürdüğünü gözlemledik.

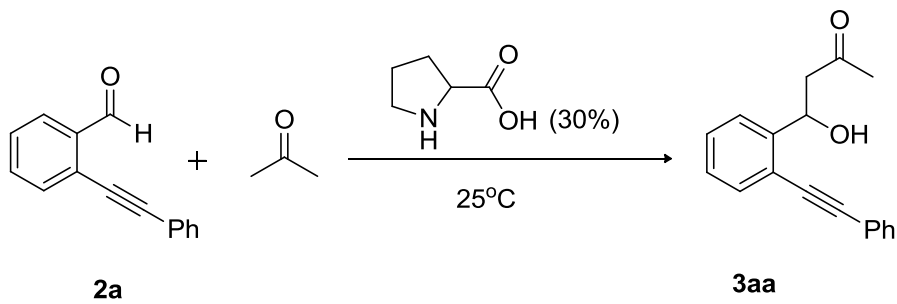
Tablo 5: Keton oranının tepkime hızına etkisi



<i>Keton (kat)</i>	<i>Verim (%)</i>
20	85
50	80

Son olarak çözücünün tepkimeye etkileri araştırılmıştır. Literatürde bulunan birçok çalışmada organokatalizörler için dimetilsülfoksit çözücü tercih edilmektedir. Fakat yüksek donma noktasından dolayı düşük sıcaklıklarda kullanımı oldukça zordur. Bu sebepten dolayı tepkimenin farklı çözücülerde çalışması büyük önem arz etmektedir. Ayrıca projenin ileriki aşamalarında eş zamanlı deneyler için DMSO dışında bir çözücü gerekebilir. Çünkü altın halkalaşma tepkimelerinde DMSO çok iyi bir çözücü değildir. Alternatif bir çözücü bulmak amacıyla dikloroetan, tetrahidrofur, ve dimetil formamid çözücüleri denenmiştir. Maalesef organokatalizör olarak kullandığımız L-prolin bileşiğinin bu çözücüler içerisinde çözünmemesi başlangıç maddesinin bir değişime uğramadan geri elde edilmesine sebep olmuştur. Bu problemi aşmak için ilerleyen aşamalarda farklı stratejiler geliştirilmiştir.

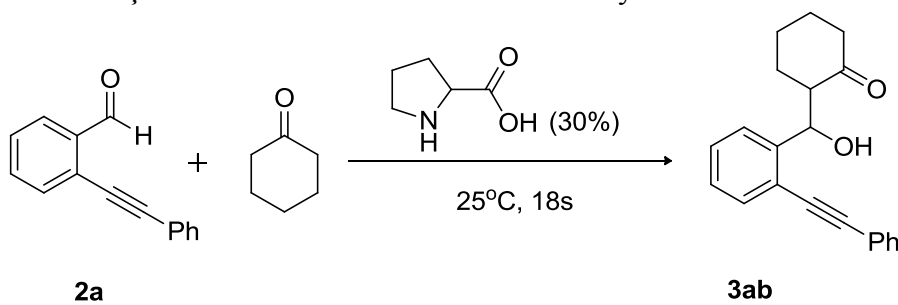
Tablo 6: Çözücünün tepkime hızına etkisi



<i>Çözücü</i>	<i>Zaman (saat)</i>	<i>Verim (%)</i>
DMSO	12	85
DCE	24	0
DMF	12	0
THF	12	0

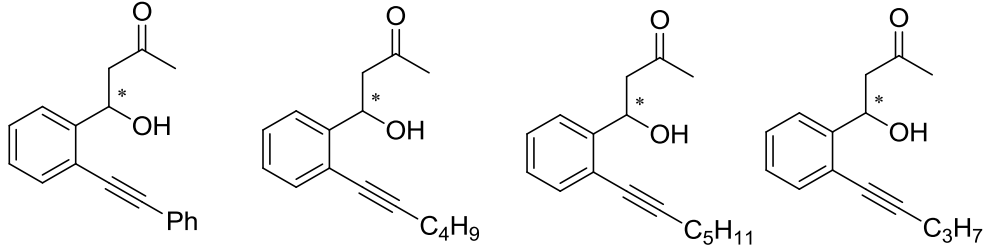
Optimizasyon çalışmalarının bu aşamasında tepkime için en uygun koşul için %30 mol L-prolin, DMSO çözücü, 2 kat keton donörü ve oda sıcaklığı olarak belirlenmiştir. Bu koşullar altında bir diğer keton donörü sikloheksanda denenmiş ve koşulların bu yapı içinde uygun olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 7: Optimum koşullarda sikloheksan ketonunun reaksiyonu



<i>Çözücü</i>	<i>Verim (%)</i>
DMSO	80
DCE	0

Enantiyosaf benzilalkollerin elde edilmesi için optimizasyon çalışmaları tamamlandıktan sonra altın katalizörlüğünde halkalaşma tepkimesi için en uygun koşul araştırılmaya başlanmıştır. Ayrıca saptanan en uygun koşullarda yeni benzilalkol türevleri sentezlenerek ürün yelpazesi genişletilmiştir. Aşağıdaki şemada sentezlenen benzilalkol türevleri gösterilmektedir.



Şema 28: Sentezlenen benzilalkol türevleri

Altın halkalaşma tepkimesinde optimizasyon çalışmaları iki farklı substrat kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Alkin yapısına bir fenil halkası bağlı olan ve düz zincire sahip iki farklı molekül kullanılarak bu grupların etkisi de araştırılmıştır.

Optimizasyon çalışmaları sırasında yapılan çalışmalar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. İlk olarak farklı altın tuzları ve altın/gümüş kombinasyonları bir önceki basamak içinde en uygun çözücü olan DMSO içerisinde denenmiştir. Tablo 8’de ilk dört sonuç incelendiğinde tepkime altın (I) varlığında gerçekleşmezken altın (III) tuzlarının dönüşüm için etkili olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra, altın/gümüş kombinasyonunun tepkime için oldukça etkili olduğu gözlemlenmiştir. Daha önce de belirttiğimiz gibi altın tuzlarının klorlu çözücülerde daha etkili olmasından dolayı dikloroetan çözücü olarak denenmiştir. Şaşırtıcı bir şekilde bu çözücü içerisinde altın (I) klorür ve altın gümüş kombinasyonları çalışmazken altın (III) tuzu oldukça iyi sonuç vermiştir.

Tablo 8: Halkalaşma tepkimelerinin optimizasyon sonuçları



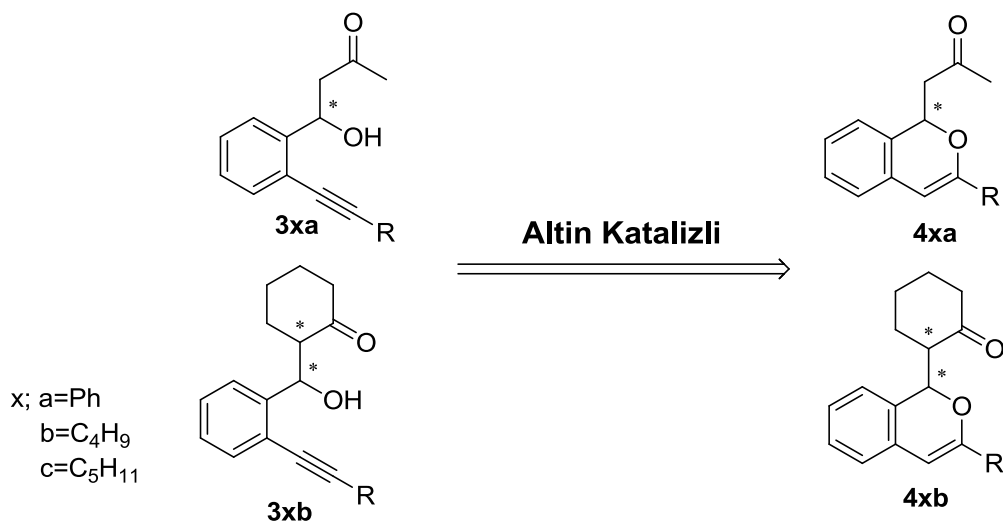
<i>R</i>	<i>Katalizör</i>	<i>Katalizör Miktarı(%mol)</i>	<i>Çözücü</i>	<i>Verim (%)</i>
Ph	(PPh ₃)AuCl	5	DMSO	0
Ph	AuCl ₃	5	DMSO	30
Ph	(PPh ₃)AuCl/ AgSbF ₆	5 - 10	DMSO	68
Ph	(PPh ₃)AuCl / AgBF ₄	5 - 10	DMSO	60
Ph	(PPh ₃)AuCl	5	DCE	0
Ph	AuCl₃	5	DCE	75
Ph	(PPh ₃)AuCl/ AgSbF ₆	5 - 10	DCE	35
Ph	(PPh ₃)AuCl / AgBF ₄	5 - 10	DCE	28
C ₄ H ₉	AuCl	5	DMSO	0

C ₄ H ₉	AuCl ₃	5	DMSO	55
C ₄ H ₉	(PPh ₃)AuCl/ AgSbF ₆	5 - 10	DMSO	30
C ₄ H ₉	(PPh ₃)AuCl / AgBF ₄	5 - 10	DMSO	22
C ₄ H ₉	AuCl	5	DCE	0
C₄H₉	AuCl₃	5	DCE	69
C ₄ H ₉	(PPh ₃)AuCl/ AgSbF ₆	5 - 10	DCE	15
C ₄ H ₉	(PPh ₃)AuCl / AgBF ₄	5 - 10	DCE	10<

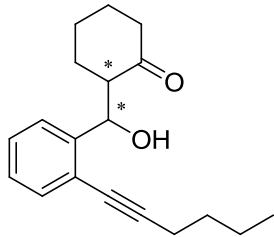
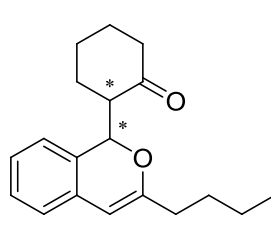
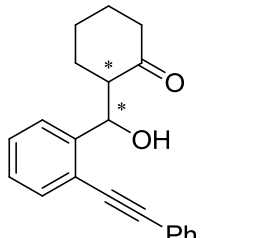
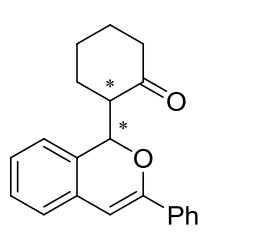
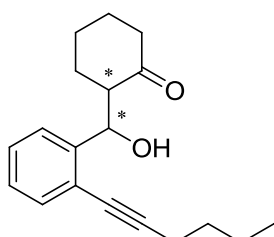
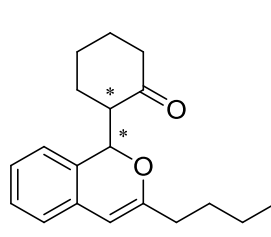
Aynı zamanda alkil grubuna bütül bağlı olan benzilalkol bileşiğinin halkalaşma tepkimesi için de yapılan optimizasyon çalışmaları tablo 8’de belirtilmiştir. Çözücü olarak yine dimetilsülfoksit kullanılmış ve altın tuzları için benzer sonuçlar elde edilmiştir. Fenil bağlı bileşiğin aksine altın/gümüş kombinasyonları ile tepkime düşük verimle gerçekleşmiştir. Çözücünün dikloroetan olarak değiştirilmesi altın (III) katalizörlüğündeki tepkimenin verimini yükseltmiş fakat diğer katalizörlerde herhangi bir artış gözlenmemiştir. Sonuç olarak iki bileşiğin optimizasyon verileri incelendiğinde en uygun koşul oda sıcaklığında dikloroetan içerisinde 5% mol altın (III) klorür kullanılarak 16 saat gibi bir sürede elde edilmiştir.

Her iki bileşen için en uygun koşul belirlendikten sonra aseton ve sikloheksanon bağlı benzil alkollerin halkalaştırma reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen benzopiran bileşiklerinin NMR ve HPLC analizleri yapılmıştır. Aşağıdaki Tablo 9’da bu bileşiklerin verimleri ve enantiomerik saflıkları belirtilmiştir.

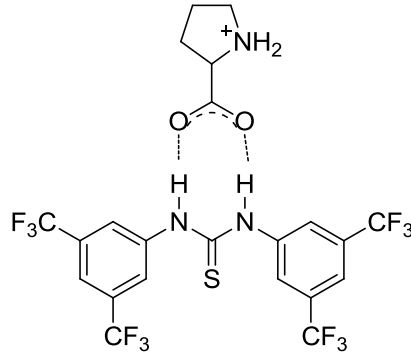
Tablo 9: Enantiyosaf halkalaşma ürünleri



<i>Substrat</i>	<i>ee%</i>	<i>Verim(%)</i>	<i>Substrat</i>	<i>ee%</i>	<i>Verim(%)</i>
	77%	88%		73%	56 %
	77%	85 %		71%	45 %
	71%	76 %		67%	64 %

	87%	81%		23%	57%
	95%	80%		15%	48%
	91%	79%		81%	55%

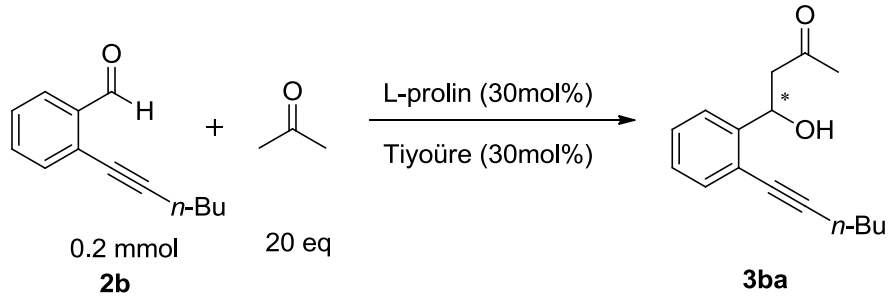
Proje kapsamında hedeflerden bir diğeri ise enantioseçiciliğın artırılmasıydı. Bu amaçla kapsamlı bir çalışma yapılmıştır. Optimizasyon çalışmaları boyunca alkinil benzaldehitlerden benzil alkollerin sentezinde, en büyük sıkıntı ise organokatalizörlerin çözünürlüklerinde yaşanmıştır. Bu sebepten ötürü tepkimelerde sınırlı sayıda çözücü denenebilmiştir. Bu problemi aşmak amacıyla tiyoüre bileşiğı tepkime ortamına eklenmiştir. Tiyoüre bileşiğinin kullanılmasındaki amaç organokatalizör olan L-prolin molekülüyle hidrojen bağı yaparak çözünürlüğünü artırmaktır. Böylelikle farklı çözücüler denenmiş ve bu çözücülerin tepkime verimine ve enantioseçiciliğe etkileri incelenmiştir. Bu tarama için **2b** 2-(hex-1-yn-1-yl)benzaldehyde molekülü kullanılmıştır.



Şema 29: L-prolin-tiyöüre kompleksi

Sonuç olarak Tablo 10'da görüldüğü gibi tiyöüre bileşiği enantiyo seçiciliğin artmasına olanak sağlamıştır. Şema 29'da tiyöüre bileşiğinin L-prolin ile hidrojen bağı yapmış olduğu kompleks gösterilmiştir.

Tablo 10: Çözücünün Reaksiyon Hızı ve Seçiciliğine Etkisi



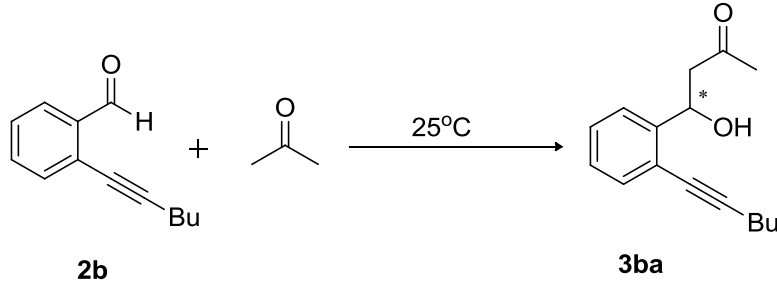
Çözücü (2ml)	ee, %	Verim (%)
Diklorometan	85 %	75%
Hekzan	91 %	66%
Dikloroetan	83 %	77%
Tetrahidrofuran	81 %	71%
Asetonitril	81 %	75%

Dietil eter	85 %	70%
-------------	------	-----

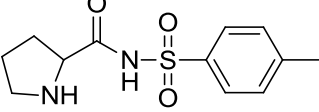
Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi farklı çözücülerin enantiyo seçiciliğe dikloroetandan farklı bir etkisi hemen hemen yoktur. Şaşırtıcı bir şekilde kullanılan çözücüler içerisinde tek apolar olan hekzan en yüksek seçicilik vermiştir. Bu sonuç kullanılan stratejinin yararlılığının bir göstergesidir.

Enantiyo seçiciliği artırma çalışmaları kapsamında farklı organokatalizörler sentezlenmiş ve aktiflikleri denenmiştir. Aşağıdaki tabloda kullanılan organokatalizörlerin verimleri ve enantiyomerik saflıkları belirtilmiştir.

Tablo 11: Organokatalizörlerin enantiyo seçiciliğe etkisi



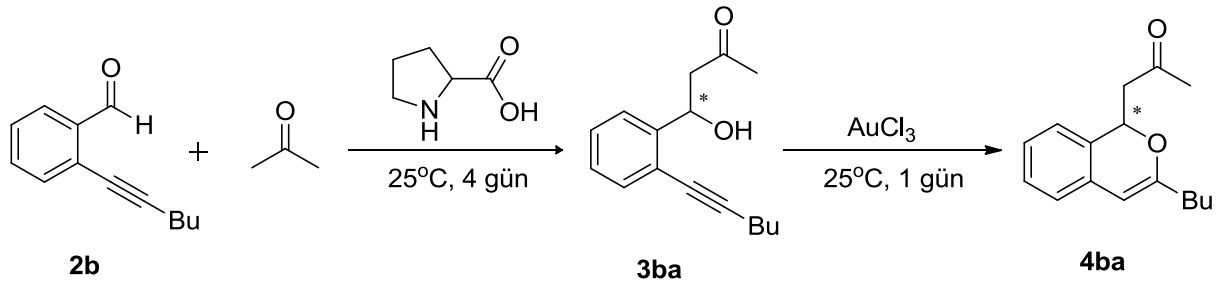
Organokatalizör	Süre (gün)	Verim	ee%
	1	0	0
	1	0	0
	2	0	0

	3	35	93
---	---	----	----

Projenin son aşamasında ayrı ayrı gerçekleştirilen tepkimelerin eş zamanlı olarak gerçekleştirilmesi planlanmıştır. Bu amaçla çeşitli denemeler yapılmıştır. Dimetilsülfoksit çözünenin altın katalizörünü inaktif hale getirmesinden dolayı eş zamanlı tepkimeler için kullanılmamıştır. Tepkime koşulları dikloroetan içerisinde incelenmiştir. İlk olarak tepkime dikloroetan içerisinde denenmiş fakat L-prolinin bu çözücü içerisinde çözünmemesinden dolayı başlangıç maddesi olduğu gibi geri elde edilmiştir. Sonrasında çözünürlük sorununu ortadan kaldırmak amacıyla yukarıda bahsettiğimiz tiyoüre bileşiği ile tepkime gerçekleştirilmiştir. Tepkime ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiş ve ankinilbenzaldehit bileşiğinin tamamen benzilalkol türevine dönüştüğü saptanmıştır. Bu karışım üzerine en uygun katalizör olan altın (III) klorürün eklenmesi herhangi bir ürün oluşumunu sağlamamıştır. Optimizasyon çalışmalarında ürün elde edilirken eş zamanlı reaksiyonun başarısız olmasının kullanılan tiyoüre bileşiğinin altın katalizörünün deaktif ettiğini düşünmekteyiz.

Tiyoüre bileşiğinin bu beklenmedik davranışı bizi yeni arayışlar aramak zorunda bıraktı. Literatüre genel olarak baktığımızda organokatalizörler DMSO gibi çözücülerle birlikte kullanılmıştır. İki veya daha fazla çözücünün bir arada kullanılması mantığı birçok tepkime çeşidinde kullanılmasına rağmen organokatalizörler için kullanılmadığı farkettilik. Bu aşamada alternatif olarak dikloroetan/dimetilsülfoksit çözünenleri belirli oranlarda karıştırılarak L-prolin katalizörünün çözünürlüğü sağlanmıştır. L-prolin katalizörünün için 20/1 ve 10/1 (dikloroetan/dimetilsülfoksit) çözücü sistemleri literatürde ilk kez tarafımızca kullanılarak eş zamanlı tepkime başarılı bir şekilde gerçekleşmiştir. Hem organokatalizör hemde altın katalizörü bu çözücü karışımında sorunsuz çalışabildiği ilk kez tarafımızca ortaya konulmuştur. HPLC sonuçları incelendiğinde gerçekleştirilen eş zamanlı tepkime sonucunda kiralite aktarımının başarılı bir şekilde olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 11).

Tablo 12: Organokatalizör/Altın sisteminde eş zamanlı tepkimeler



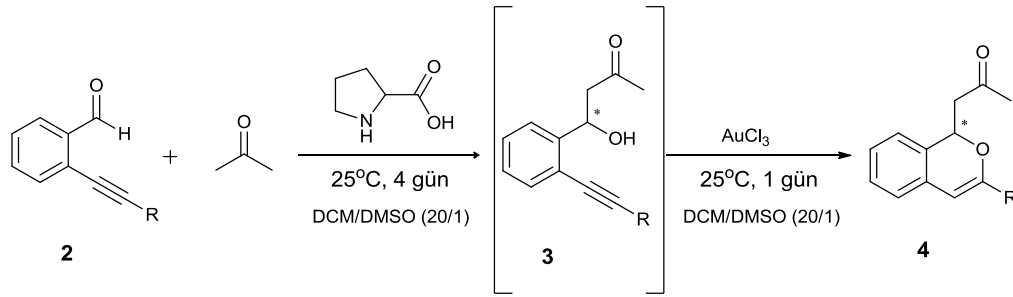
<i>Çözücü (2ml)</i>	<i>Ko-katalizör(30%mol)</i>	<i>ee, %</i>	<i>(4ba) Verim (%)</i>
DCE	yok	0	0
DCE	tiyoüre	0	0
DCE/DMSO (20/1)	yok	70	34
DCE/DMSO (10/1)	yok	68	33
DCE/DMSO (20/1)	yok	79 (0 °C)	30
DCE/DMSO (20/1)	yok	81 (-10 °C)	28

Bu sonuçlara dayanarak eş zamanlı tepkimeler için DCE/DMSO (20/1, v/v) çözücü sisteminde L-prolin organokatalizörü ve altın (III) klorür metal katalizörü en uygun koşul olarak belirlenmiştir. DMSO çözgeni düşük sıcaklıklarda için uygun bir çözgen olmamasına

rağmen DCE/DMSO çözen sistemi düşük sıcaklıklar için son derece uygundur. Buna göre, -10 ve 0 °C tepkime sorunsuz ilerlemekte ve entiyoseçicik kayda değer bir oranda artmaktadır.

Deneysel verileri özetleyecek olursak (Tablo 13), entiyomerik zengin benzopiran bileşikleri öngördüğümüz şekliyle altın ve organokatalizörlerin bireysel özelliklerinden faydalanarak hem ayrı basamaklarda hemde eş zamanlı olarak sentezlenebilmektedir. Eş zamanları tepkime koşullarında elde edilen ürün bileşiklerin verimleri ayrı basamaklarda elde edilen bileşiklerin verimlerine yakın olması oldukça memnun edici bir sonuçtur.

Tablo 13: Organokatalizör/Altın sisteminde eş zamanlı tepkimeler



	<i>Başlangıç maddesi (2)</i>	<i>Ara ürün (3)</i>	<i>keton</i>	<i>Ürün (4)</i>	<i>(4) Verim (%)</i>	<i>ee</i>
1					34	81
2					45	82

3					37	78
---	--	--	--	--	----	----

BÖLÜM 4

4. Sonuç

Proje kapsamında yapılan çalışmaları şu şekilde özetleyebiliriz. İlk olarak organokatalizörler rasemat ve enantiyosaf benzil alkoller sentezlenmiş ve bu sentezler için en uygun tepkime koşulları belirlenmiştir. İkinci aşamada elde edilen rasemat ve enantiyosaf bileşikler kullanılarak altın katalizli halkalaşma tepkimeleri gerçekleştirilmiş ve en uygun tepkime koşulları tespit edilmiştir. Daha sonraki aşamada ise projenin temel amacı olan eş zamanlı tepkimelere geçilmiştir. Bu kapsamda yapılan çalışmalarda, kullanımı ve uzaklaştırması oldukça zor olan DMSO çözücüsü yerine alternatifler çözen sistemleri denenmiş ve DCE/DMSO (20/1) sistemiyle eş zamanlı tepkime başarıyla gerçekleştirilmiştir. Bulunan bu çözücü sisteminin en önemli katkısı tepkimenin düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilmesine olanak sağlamasıdır. Proje sonunda elde edilen veriler incelendiğinde belirlenen en uygun koşullarda enantiyomerikçe zengin benzopiran türevlerinin ayrı ayrı katalitik basamaklarla veya eş zamanlı olarak başarılı bir şekilde kolaylıkla sentezlendiğini söyleyebiliriz.

Kaynaklar

[1] Bond G. C., Sermon P. A., Webb G., Buchanan D. A., Wells P. B., Hydrogenation over supported gold catalysts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 444 – 445, (1973)

[2] Haruta M., Kobayashi T., Sano H., Yamada N., Novel Gold Catalysts for the Oxidation of Carbon Monoxide at a Temperature far Below 0 °C, *Chem. Lett.*, 16, 405 – 408, (1987)

- [3] Hutchings G. J., Vapor phase hydrochlorination of acetylene: Correlation of catalytic activity of supported metal chloride catalysts, *J. Catal.*, 96, 292 – 295, (1985)
- [4] Ito Y., Sawamura M., Hayashi T., Catalytic asymmetric aldol reaction: reaction of aldehydes with isocyanoacetate catalyzed by a chiral ferrocenylphosphine-gold(I) complex, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 6405 – 6406, (1986).
- [5] Fukuda Y., Utimoto K., Effective transformation of unactivated alkynes into ketones or acetals with a gold(III) catalyst, *J. Org. Chem.*, 56, 3729 – 3731, (1991).
- [6] Liebig J. V., Ueber die Bildung des Oxamids aus Cyan, *Liebigs Ann.*, 113, 246, (1860).
- [7] (a) Hajos Z. G., Parrish D. R., Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry, *J. Org. Chem.*, 39, 1615, (1974). (b) Eder U., Sauer G., Wiechert R., New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 10, 496, (1971).
- [8] a) List B., Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.* 122, 2395–2396, (2000). b) List B., The Direct Catalytic Asymmetric Three-Component Mannich Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 9336, (2000).
- [9] Belot S., Vogt K. A., Besnard C., Krause N., Alexakis A., Enantioselective One-Pot Organocatalytic Michael Addition/Gold-Catalyzed Tandem Acetalization/Cyclization, *Angew. Chem.*, 121, 9085, (2009); *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48, 8923, (2009).
- [10] Monge D., Jensen K. L., Franke P. T., Lykke L., Jørgensen K. A., Asymmetric one-pot sequential organo- and gold catalysis for the enantioselective synthesis of dihydropyrrole derivatives, *Chem. Eur. J.*, 16, 9478, (2010).
- [11] Teles J. H., Brode S., Chabanas M., Cationic Gold(I) Complexes: Highly Efficient Catalysts for the Addition of Alcohols to Alkynes, *Angew. Chem.*, 110, 1475 – 1478, (1998); *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37, 1415 – 1418, (1998).

[12] Hashmi A. S. K., Frost T. M., Bats J. W., Highly Selective Gold-Catalyzed Arene Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 11553–11554, (2000).

[13] Yao T., Zhang X., Larock R. C., AuCl₃-Catalyzed Synthesis of Highly Substituted Furans from 2-(1-Alkynyl)-2-alken-1-ones, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 11164, (2004).

[14] Zhang J., Schmalz H. G., Gold(I)-Catalyzed Reaction of 1-(1-Alkynyl)-cyclopropyl Ketones with Nucleophiles: A Modular Entry to Highly Substituted Furans, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 6704, (2006).

[15] Hashmi A. S. K.; Sinha P., Gold Catalysis: Mild Conditions for the Transformation of Alkynyl Epoxides to Furans, *Adv. Synth. Catal.*, 346-432, (2004).

[16] (a) Kang J.-E., Kim H.-B., Lee J.-W., Shin S., Gold(I)-Catalyzed Intramolecular Hydroamination of Alkyne with Trichloroacetimidates, *Org. Lett.*, 8, 3537, (2006). (b) Hashmi A. S. K., Rudolph M., Schymura S., Visus J., Frey W., Gold Catalysis: Alkylideneoxazolines and -oxazoles from Intramolecular Hydroamination of an Alkyne by a Trichloroacetimidate, *Eur. J. Org. Chem.*, 4905, (2006). (c) Ritter S., Horino Y., Lex J., Schmalz H. G., Gold-Catalyzed Cyclization of O-Propargyl Carbamates under Mild Conditions: A Convenient Access to 4-Alkylidene-2-oxazolidinones, *Synlett*, 3309, (2006).

[17] (a) Li Z., Brouwer C., He C., Gold-Catalyzed Organic Transformations, *Chem. Rev.*, 108, 3239, (2008); (b) Arcadi A., Alternative Synthetic Methods through New Developments in Catalysis by Gold, *Chem. Rev.*, 108, 3266, (2008); (c) Nunez E. J., Echavarren, A. M., Gold-Catalyzed Cycloisomerizations of Enynes: A Mechanistic Perspective, *Chem. Rev.*, 108, 3326, (2008); (d) Gorin D. J., Sherry B. D., Toste F. D., Ligand Effects in Homogeneous Au Catalysis *Chem. Rev.*, 108, 3351, (2008).

[18] (a) Foote C.S., Catalytic Asymmetric Synthesis Special Issue, *Acc. Chem. Res.*, 33, 323–440, (2000); (b) Dalko P.I., Moisan L., In the Golden Age of Organocatalysis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 43, 5138–5175, (2004); (c) Dalko P.I., Moisan, L., Enantioselective Organocatalysis, *Angew.Chem.Int.Ed. Engl.*, 41, 3726–3748, (2001); (d) List B., Organocatalysis: A Complementary Catalysis Strategy Advances Organic Synthesis, *Adv. Synth. and Cat.*, 346, 1021, (2004); (e) Seayad J., List B., Asymmetric organocatalysis, *Chem. Commun.*, 719–722, (2005).

- [19] Das U., Huang C. H., Lin W., Enantioselective synthesis of substituted pyrans via amine-catalyzed Michael addition and subsequent enolization/cyclisation, *Chem. Commun.*, 48, 5590–5592, (2012).
- [20] Lattanzi A., Fusco C. D., Russo A., Poaterb A., Cavallo L., Hexafluorobenzene: a powerful solvent for a noncovalent stereoselective organocatalytic Michael addition reaction, *Chem. Commun.*, 48, 1650–1652, (2012).
- [21] Mielgo A., Palomo C., α,α -Diarylprolinol Ethers: New Tools for Functionalization of Carbonyl Compounds, *Chem. Asian J.*, 3, 922 – 948, (2008).
- [22] Du Z., Shao Z., Combining transition metal catalysis and organocatalysis – an update, *Chem. Soc. Rev.*, 42, 1337—1378, (2013).
- [23] Ibrahim I., Cordova A., Direct Catalytic Intermolecular α -Allylic Alkylation of Aldehydes by Combination of Transition-Metal and Organocatalysis, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 45, 1952–1956, (2006).
- [24] Bihelovic F., Matovic R., Vulovic B., Saicic R. N., Organocatalyzed Cyclizations of π -Allylpalladium Complexes: A New Method for the Construction of Five- and Six-Membered Rings, *Org. Lett.*, 9, 5063–5066, (2007).
- [25] Ding Q., Wu J., Lewis Acid- and Organocatalyst-Cocatalyzed Multicomponent Reactions of 2-Alkynylbenzaldehydes, Amines, and Ketones, *Org. Lett.*, 9, 4959–4962, (2007).
- [26] Binder J. T., Crone B., Haug T. T., Menz H., Kirsch S. F., Direct Carbocyclization of Aldehydes with Alkynes: Combining Gold Catalysis with Aminocatalysis, *Org. Lett.*, 10, 1025–1028, (2008).
- [27] (a) Shishido Y., Wakabayashi H., Koike H., Ueno N., Nukui S., Yamagishi T., Murata Y., Nagano F., Mizutani M., Shimada K., Fujiwara Y., Sakakibara A., Suga O., Kusano R., Ueda S., Kanai Y., Tsuchiya M., Satake K., Discovery and stereoselective synthesis of the novel isochroman neurokinin-1 receptor antagonist ‘CJ-17,493’ *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 7193, (2008). (b) Liu M., Xiao H.T., He H., Hao X.Y., A novel lignanoid and norbisabolane sesquiterpenoids from *Glochidion puberum*, *Chem. Nat. Compd.*, 44, 588, (2008) (a) Brown C. W., Liu S., Klucik J., Berlin K. D., Brennan P. J., Kaur D., Benbrook D. M., Novel Heteroarotinooids as Potential Antagonists of *Mycobacterium bovis* BCG, *J. Med. Chem.*, 47, 1008, (2004) (b) Mutter R., Campbell I. B., Nava Martin de la E. M., Merritt A. T., Wills M., Palladium-Catalyzed Tandem Reactions To Form 1-Vinyl-1H-isochromene Derivatives, *J. Org. Chem.*, 66, 3284, (2001).

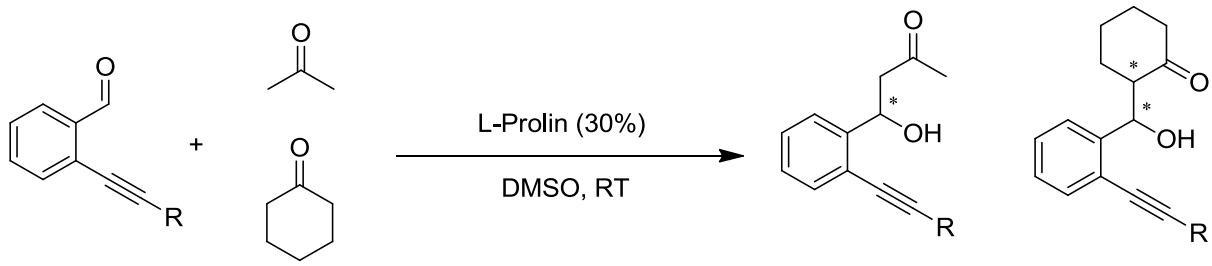
[28] Mutter R., Martin de la Neva E. M., Wills M, Direct formation of 1-vinyl-1H-isochromene derivatives via a palladium-catalysed coupling reaction, *Chem. Commun.*, 1675–1676, (2000).

[29] Morimoto K., Hirano K., Satoh T., Miura M., Synthesis of Isochromene and Related Derivatives by Rhodium- Catalyzed Oxidative Coupling of Benzyl and Allyl Alcohols with Alkynes, *J. Org. Chem.*, 76, 9548–9551, (2011).

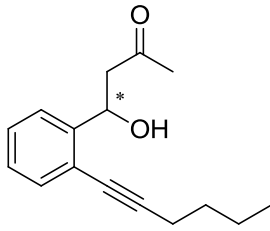
Ekler:

Sentezlenen Ürünlerin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HPLC Spektrumları

Benzilalkol Bileşiklerinin HPLC Sonuçları

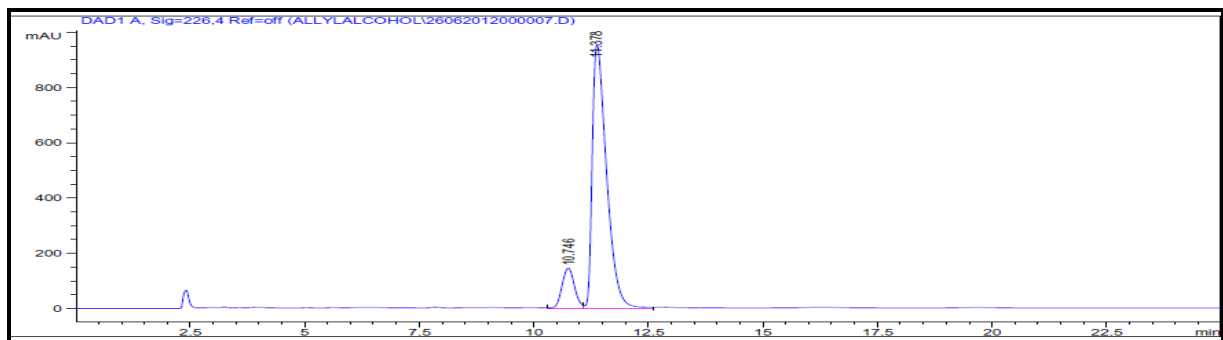


4-(2-(hex-1-ynyl)phenyl)-4-hydroxybutan-2-one

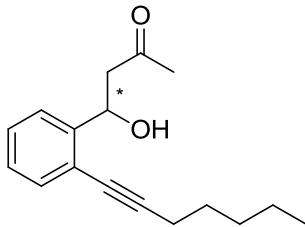


99%:1% Hexane:IPA

Rate: 0.8 mL/dk

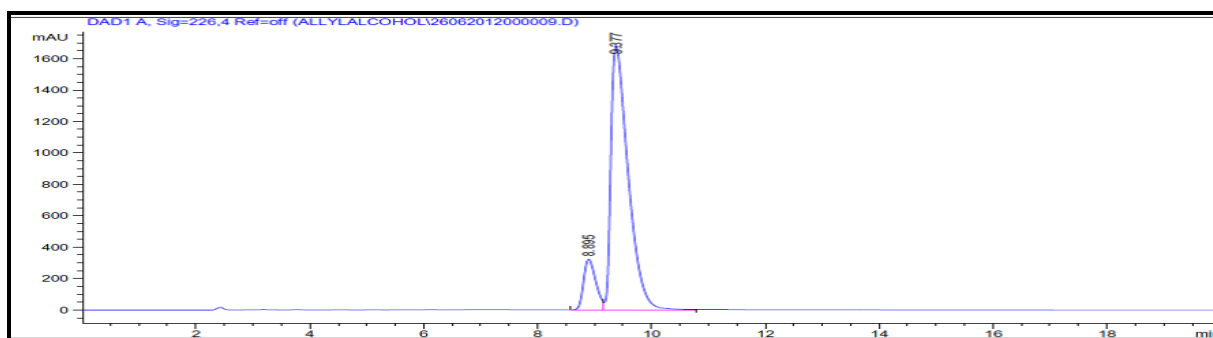


4-(2-(hept-1-ynyl)phenyl)-4-hydroxybutan-2-one

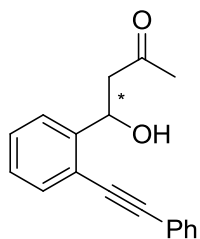


99%:1% Hexane:IPA

Rate: 0.8 mL/dk

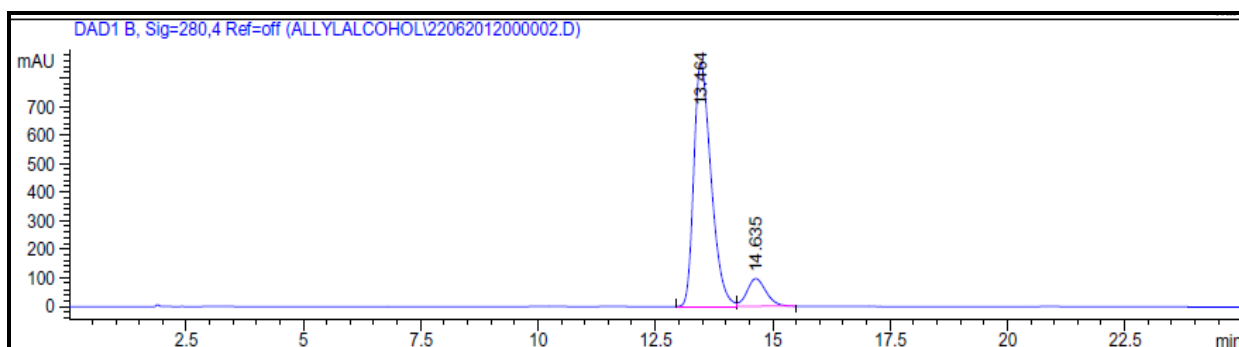


4-hydroxy-4-(2-(phenylethynyl)phenyl)butan-2-one

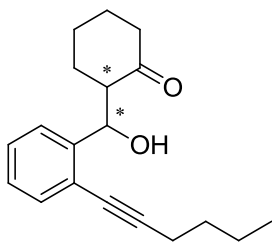


95%:5% Hexane:IPA

Rate: 0.8 mL/dk

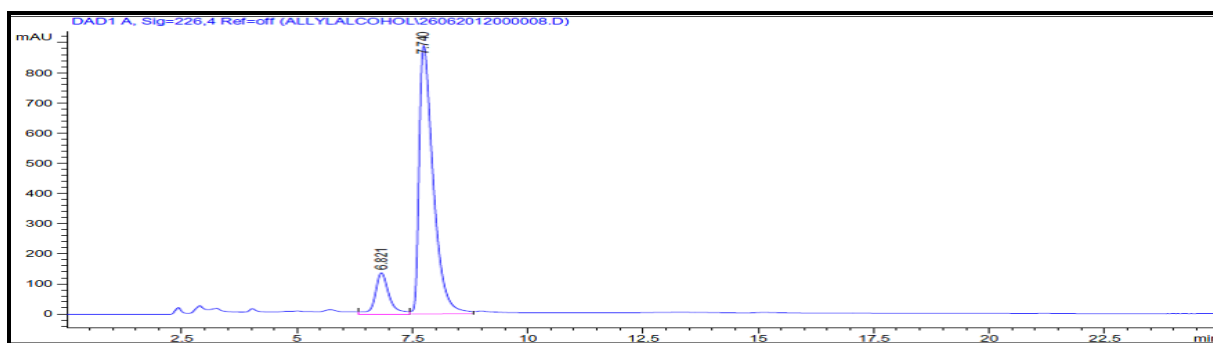


2-((2-(hex-1-ynyl)phenyl)(hydroxy)methyl)cyclohexanone

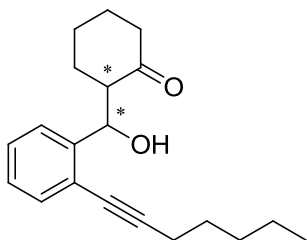


99%:1% Hexane:IPA

Rate: 0.8 mL/dk

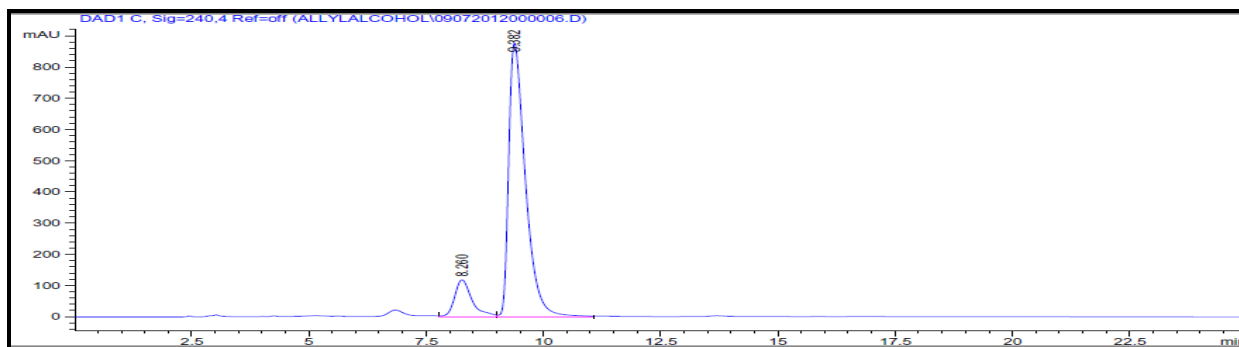


2-((2-(hept-1-ynyl)phenyl)(hydroxy)methyl)cyclohexanone

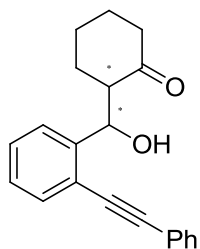


99%:1% Hexane:IPA

Rate: 0.8 mL/dk

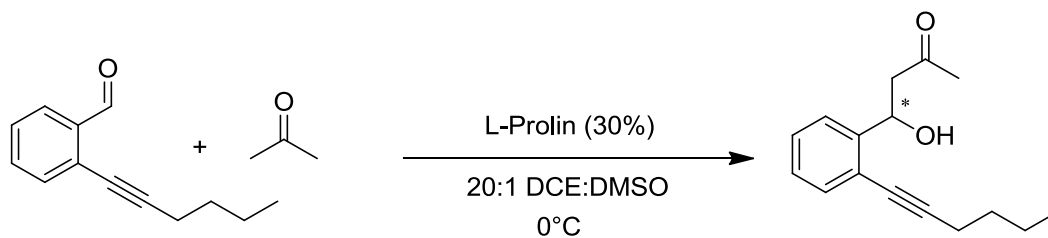
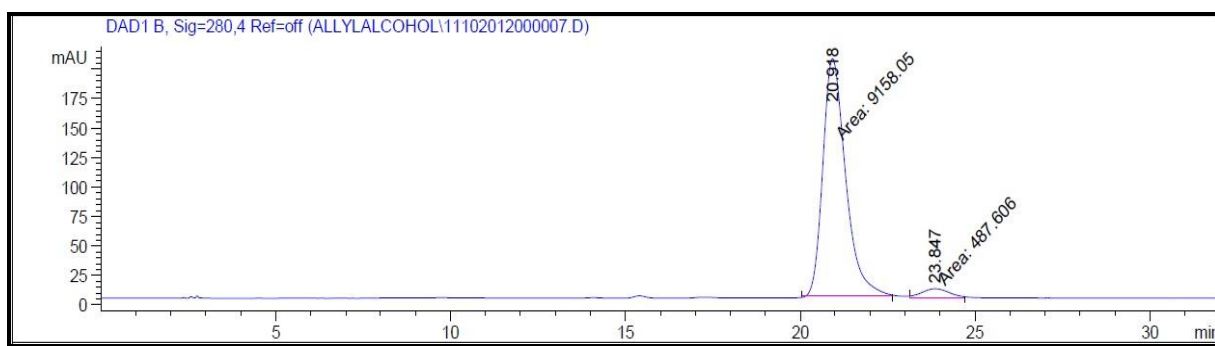


2-(hydroxy(2-(phenylethynyl)phenyl)methyl)cyclohexanone



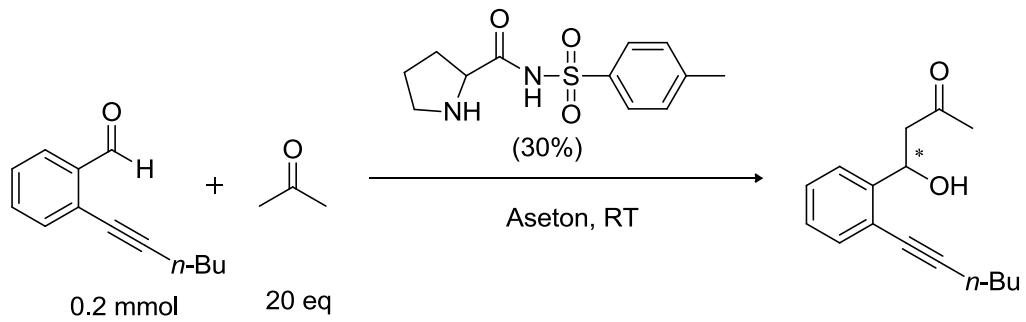
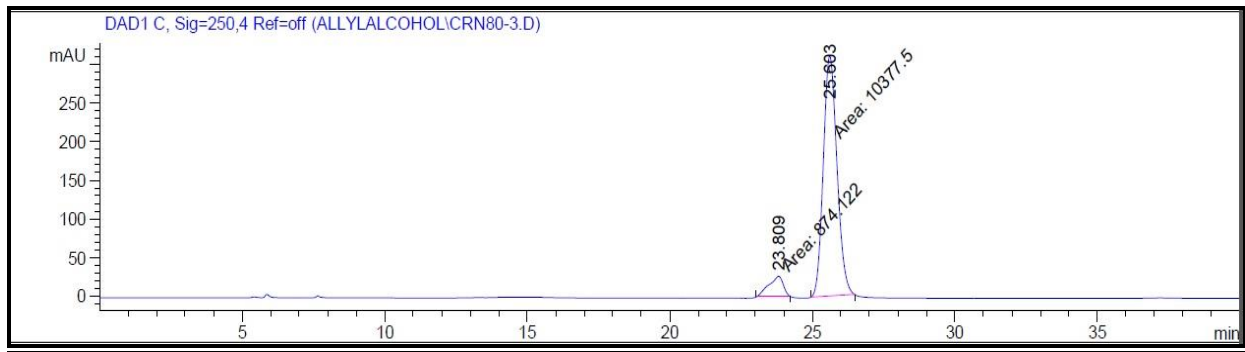
99%:1% Hexane:IPA

Rate: 0.8 mL/dk



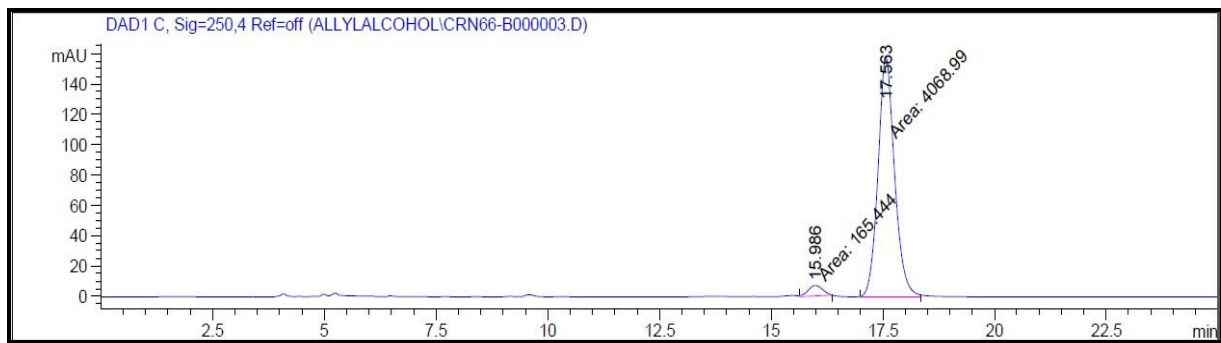
99%:1% Hexane:IPA

Rate: 0.6 mL/dk

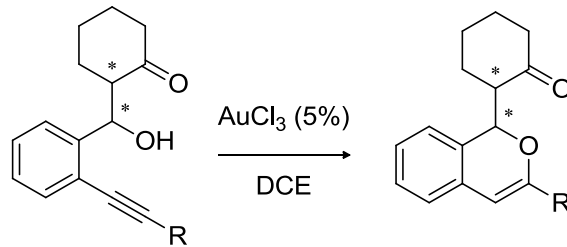
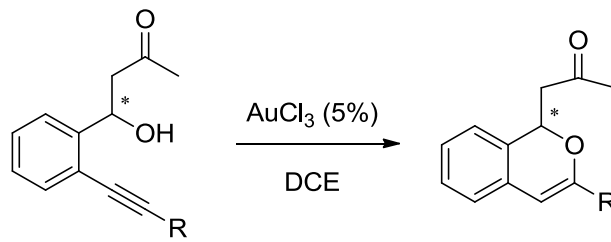


99%:1% Hexane:IPA

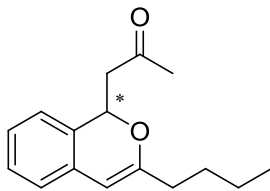
Rate: 0.8 mL/dk



Benzopiran Bileşiklerinin HPLC Sonuçları

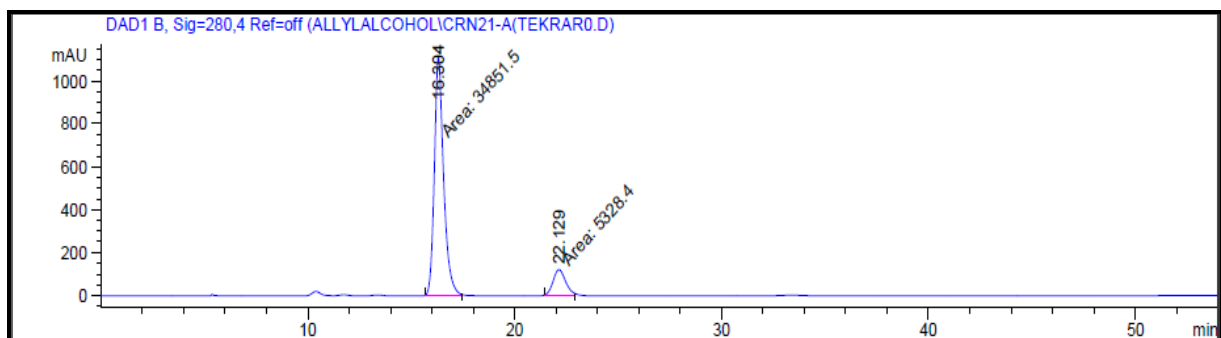


1-(3-butyl-1H-isochromen-1-yl)propan-2-one

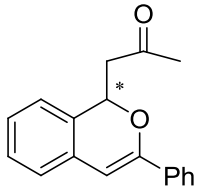


99%:1% Hexane:IPA

Rate: 0.4 mL/dk

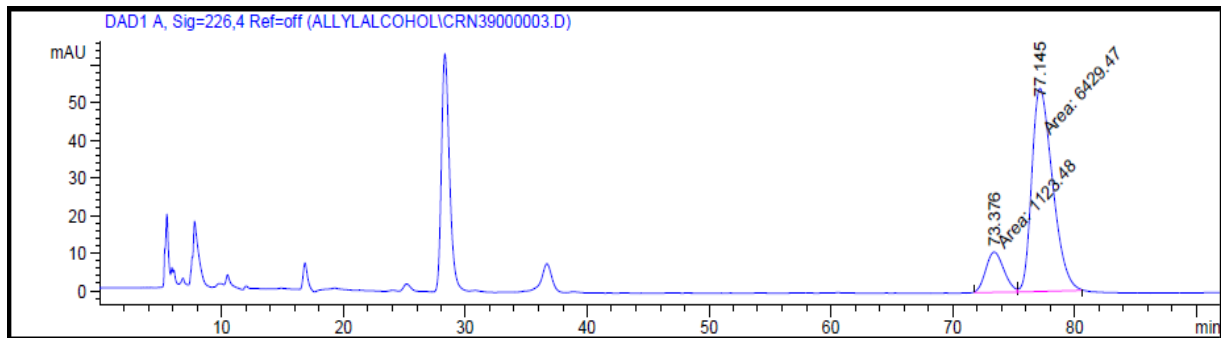


1-(3-phenyl-1H-isochromen-1-yl)propan-2-one

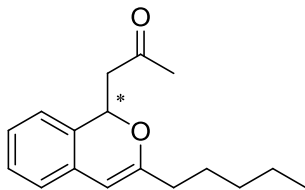


90%:10% Hexane:IPA

Rate: 0.6 mL/dk

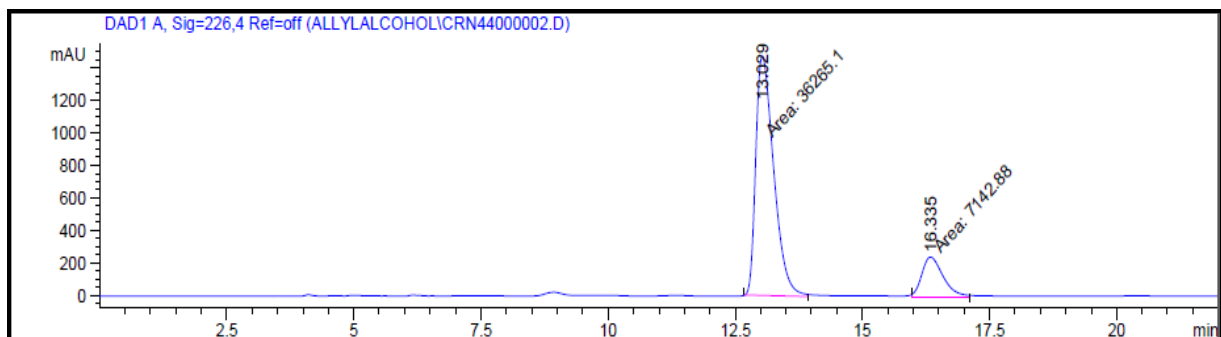


1-(3-pentyl-1H-isochromen-1-yl)propan-2-one

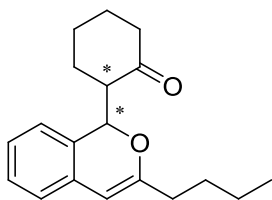


99%:1% Hexane:IPA

Rate: 0.8 mL/dk

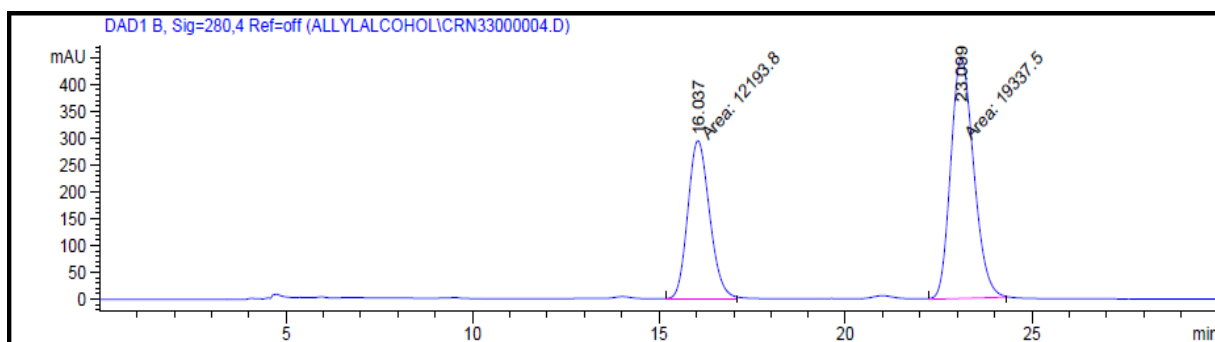


2-(3-butyl-1H-isochromen-1-yl)cyclohexanone

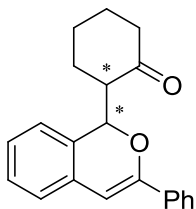


90%:10% Hexane:IPA

Rate: 0.8 mL/dk

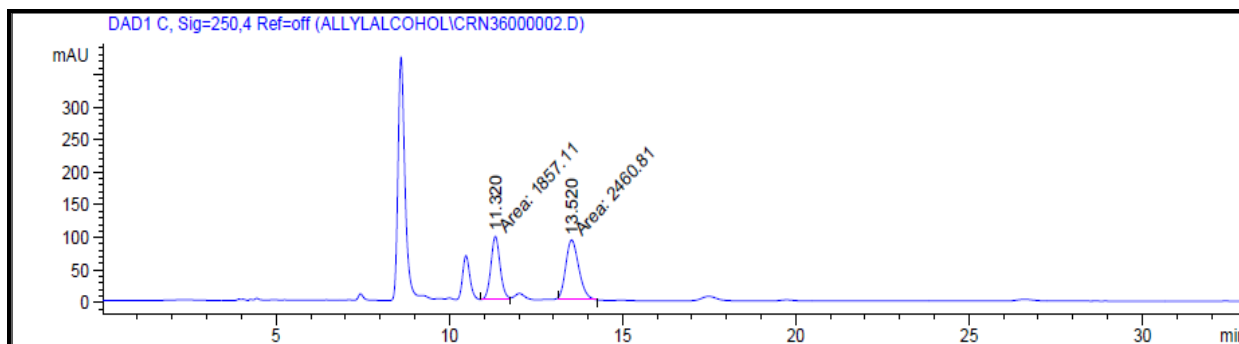


2-(3-phenyl-1H-isochromen-1-yl)cyclohexanone

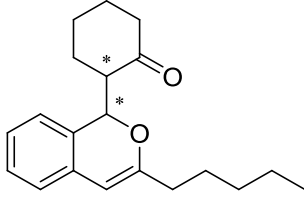


90%:10% Hexane:IPA

Rate: 0.8 mL/dk

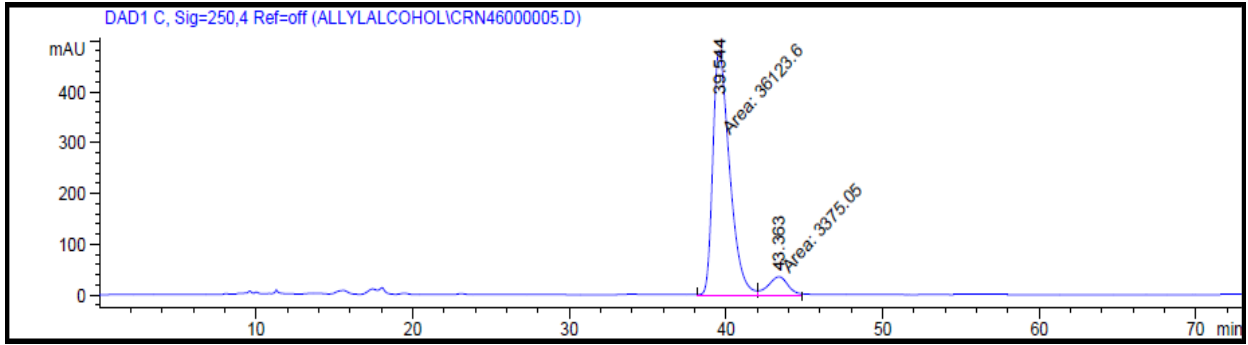


2-(3-pentyl-1H-isochromen-1-yl)cyclohexanone

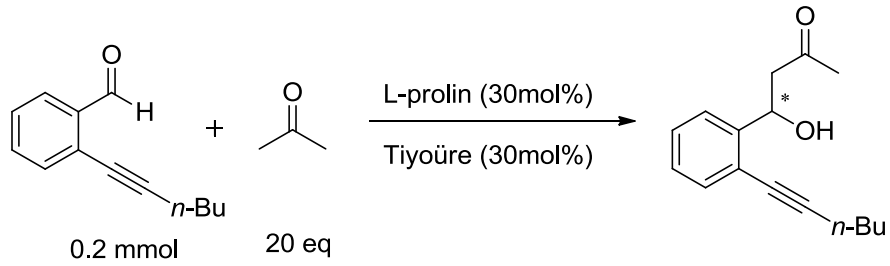


90%:10% Hexane:IPA

Rate: 0.4 mL/dk



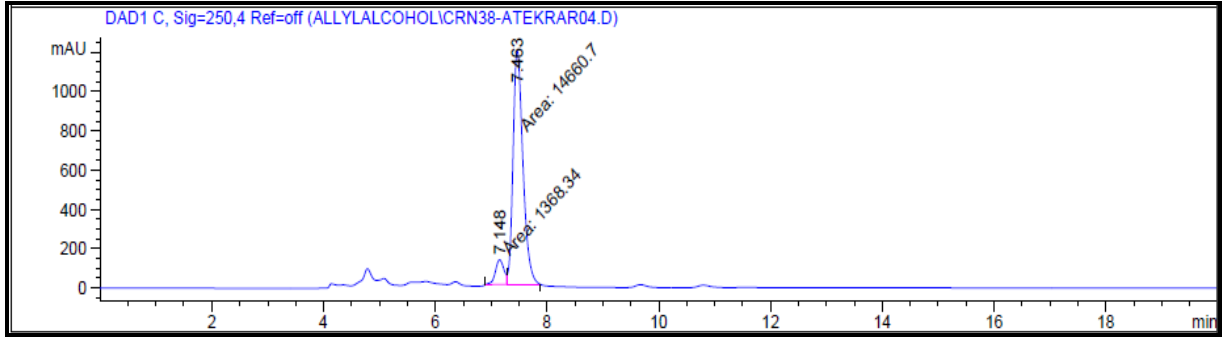
Cözücü Taramasının HPLC Sonuçları



Diklorometan çözücüsünde;

90%:10% Hexane:IPA

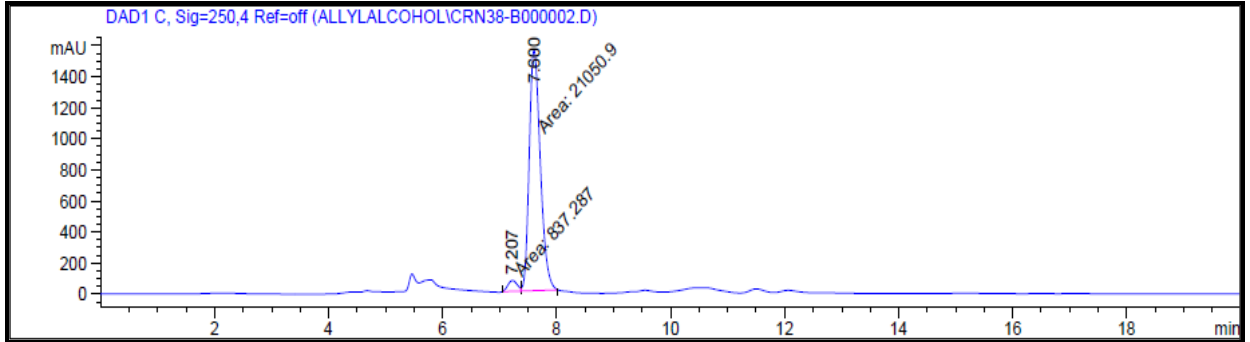
Rate: 0.8 mL/dk



Hekzan çözücüsünde;

90%:10% Hexane :IPA

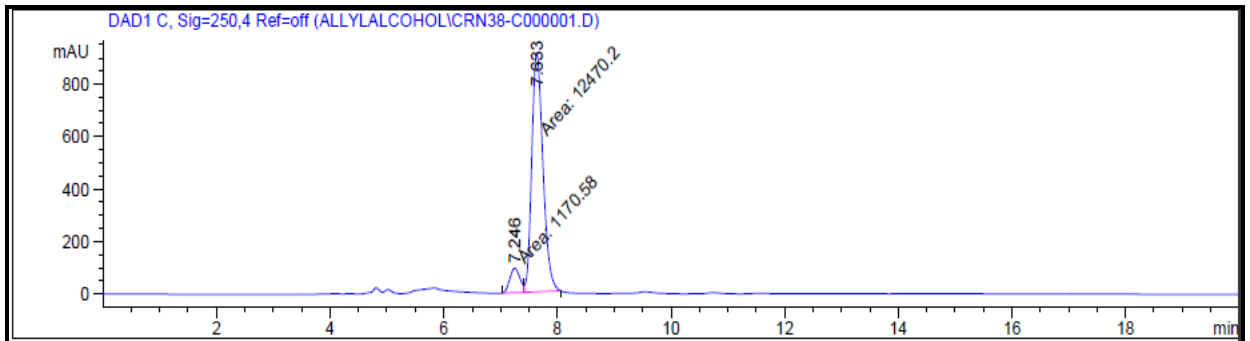
Rate: 0.8 mL/dk



Dikloroetan çözücüsünde;

90%:10% Hexane:IPA

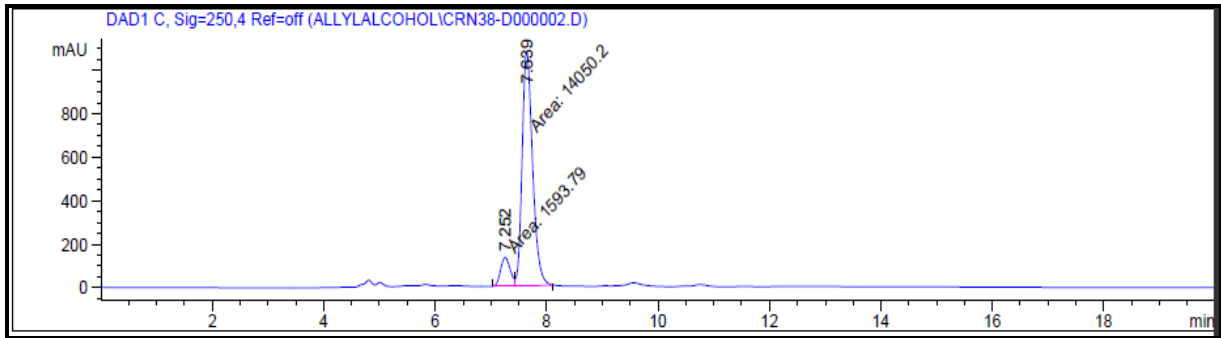
Rate: 0.8 mL/dk



Asetonitril çözücüsünde

90%:10% Hexane:IPA

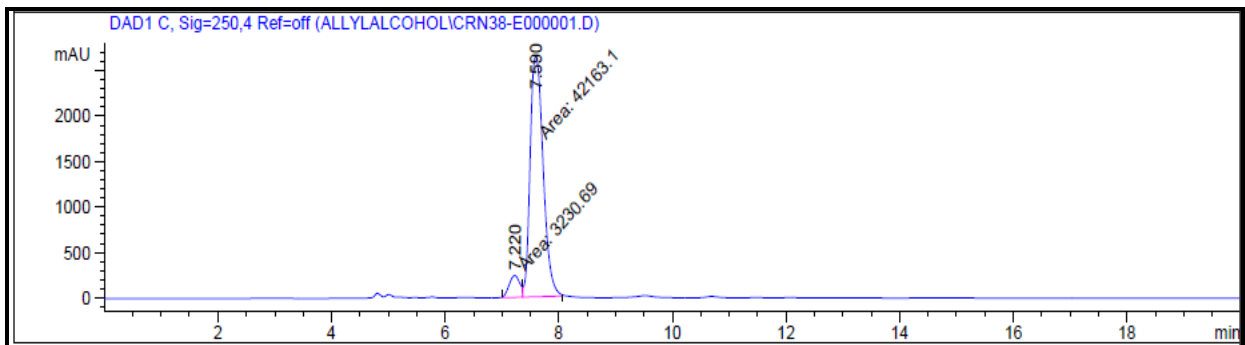
Rate: 0.8 mL/dk



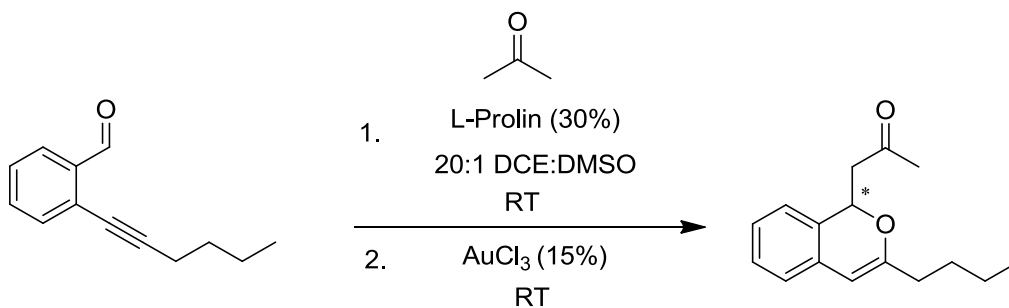
Dietileter çözüsünde;

90%:10% Hexane:IPA

Rate: 0.8 mL/dk

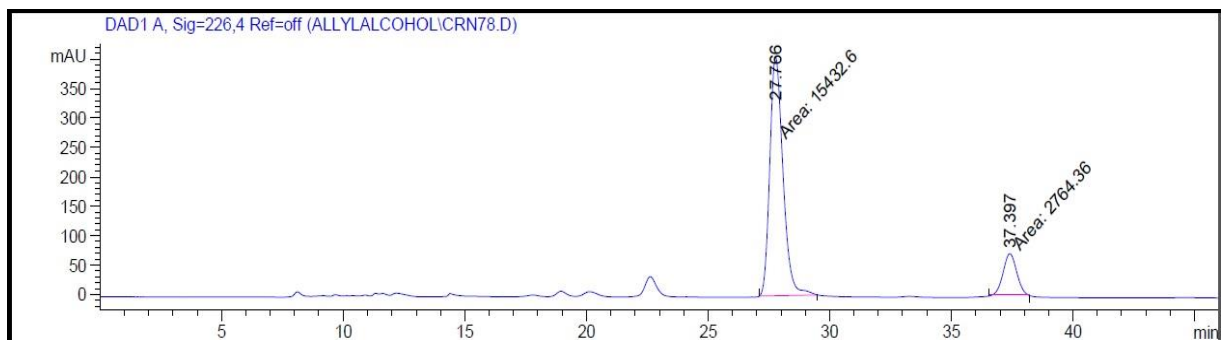


Eş Zamanlı Reaksiyon Denemesi HPLC Sonucu

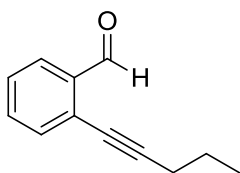


99%:1% Hexane:IPA

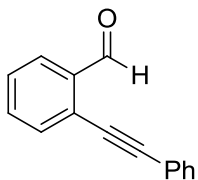
Rate: 0.4 mL/dk



¹H NMR Spektrumları



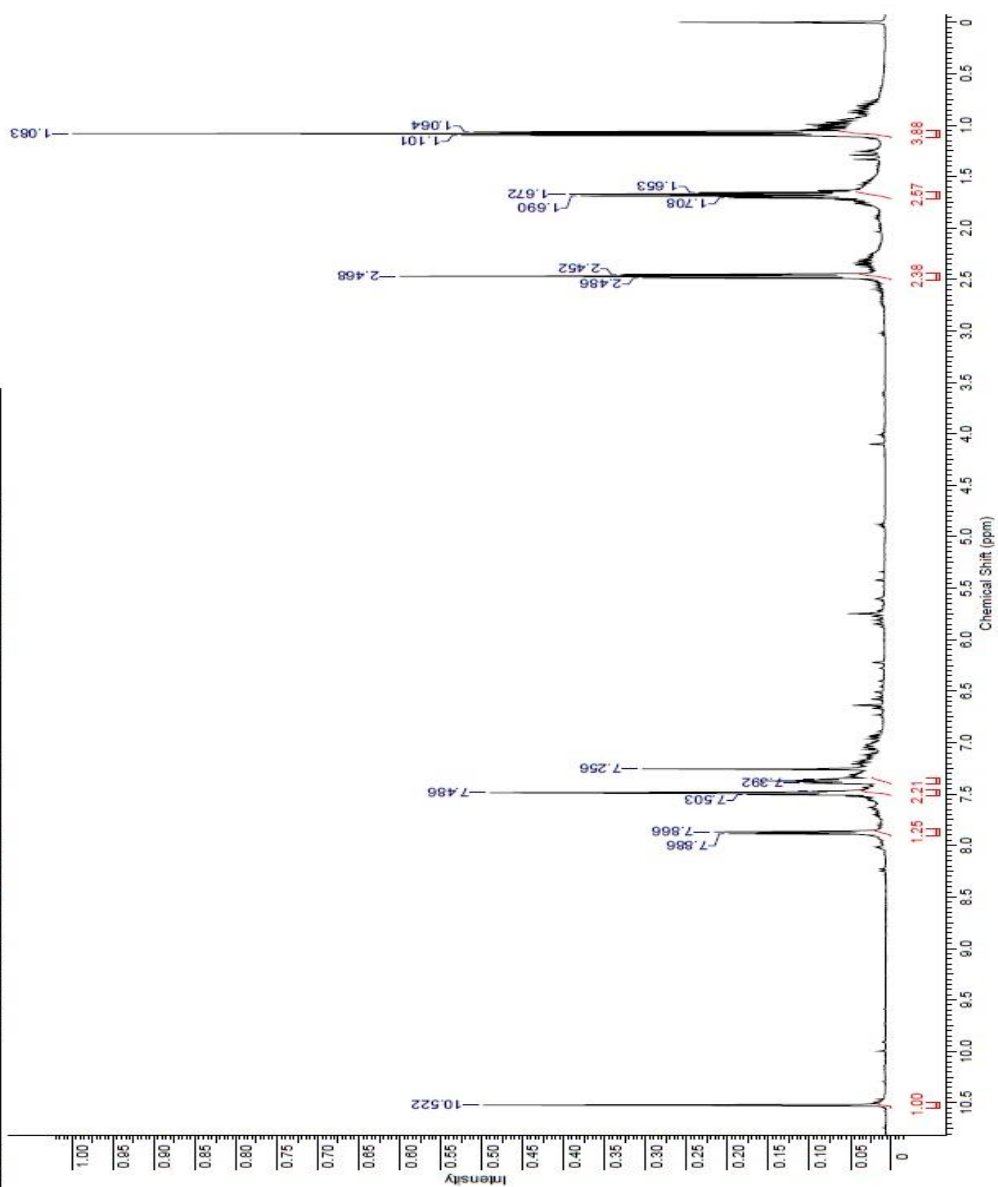
2-(pent-1-yn-1-yl)benzaldehyde

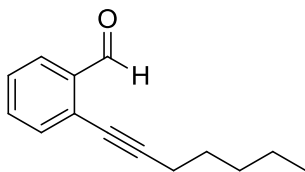


2-(phenylethynyl)benzaldehyde

4 Oct 2013

Acquisition Time (sec)	2.6559	Comment	RA-105-H	Date	Mar 10 2012
File Name	C:\Users\Mathial\Desktop\NMR-SPECTRUM\VENI\PROTON CARBON\AR\RA-105-H_10Mar2012\PROTON_01				
Frequency (MHz)	399.96	Nucleus	¹ H	Number of Transients	32
Original Points Count	18384	Points Count	18384	Pulse Sequence	s2pul
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	8410.28	Temperature (Degree C)	25.000

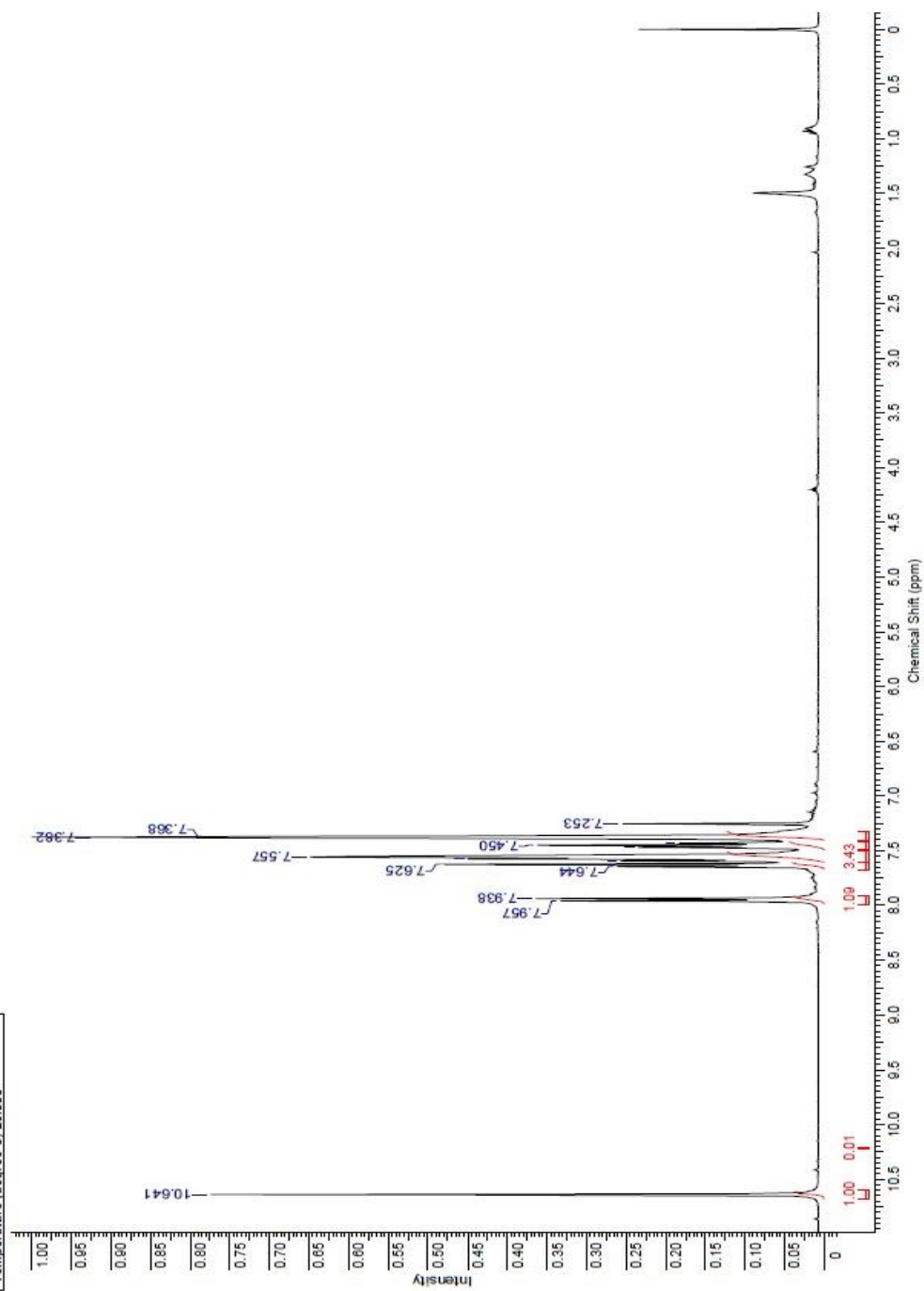


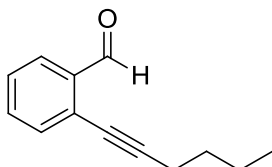


2-(hept-1-yn-1-yl)benzaldehyde

4 Oct 2013

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	RA-95-H	Date	Mar 10 2012
File Name	C:\Users\Mathilda\Desktop\NMR-SPECTRUM\YENI PROTON CARBONLAR\RA-95-H_10Mar2012\PROTON_02				
Frequency (MHz)	300.96	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8
Original Points Count	16384	Points Count		Pulse Sequence	s2pul
Solvent	CHLOROFORM-D				
Temperature (degree C)	25.000				

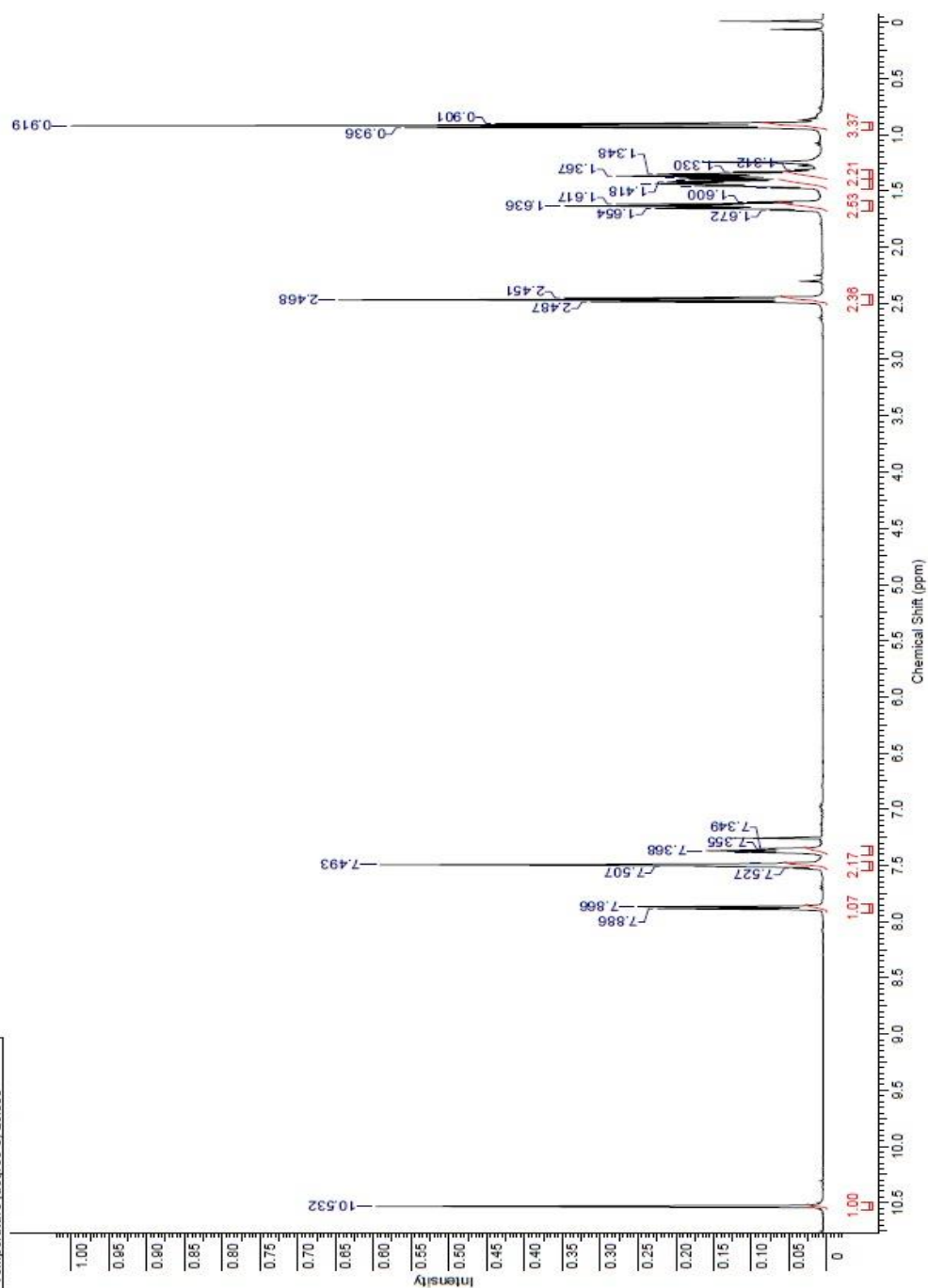


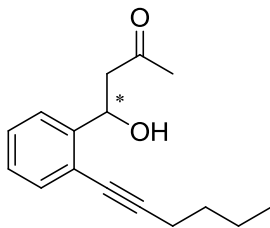


2-(hex-1-yn-1-yl)benzaldehyde

4 Oct 2013

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Gradient Shimming
Date	Mar 15 2013	File Name	G:\Ceren NMR\CC-CRN42-T_20130315_01\PROTON_01
Frequency (MHz)	399.92	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Solvent	CHLOROFORM-D	Pulse Sequence	s2oul
Temperature (degree C)	25.000	Sweep Width (Hz)	6410.26

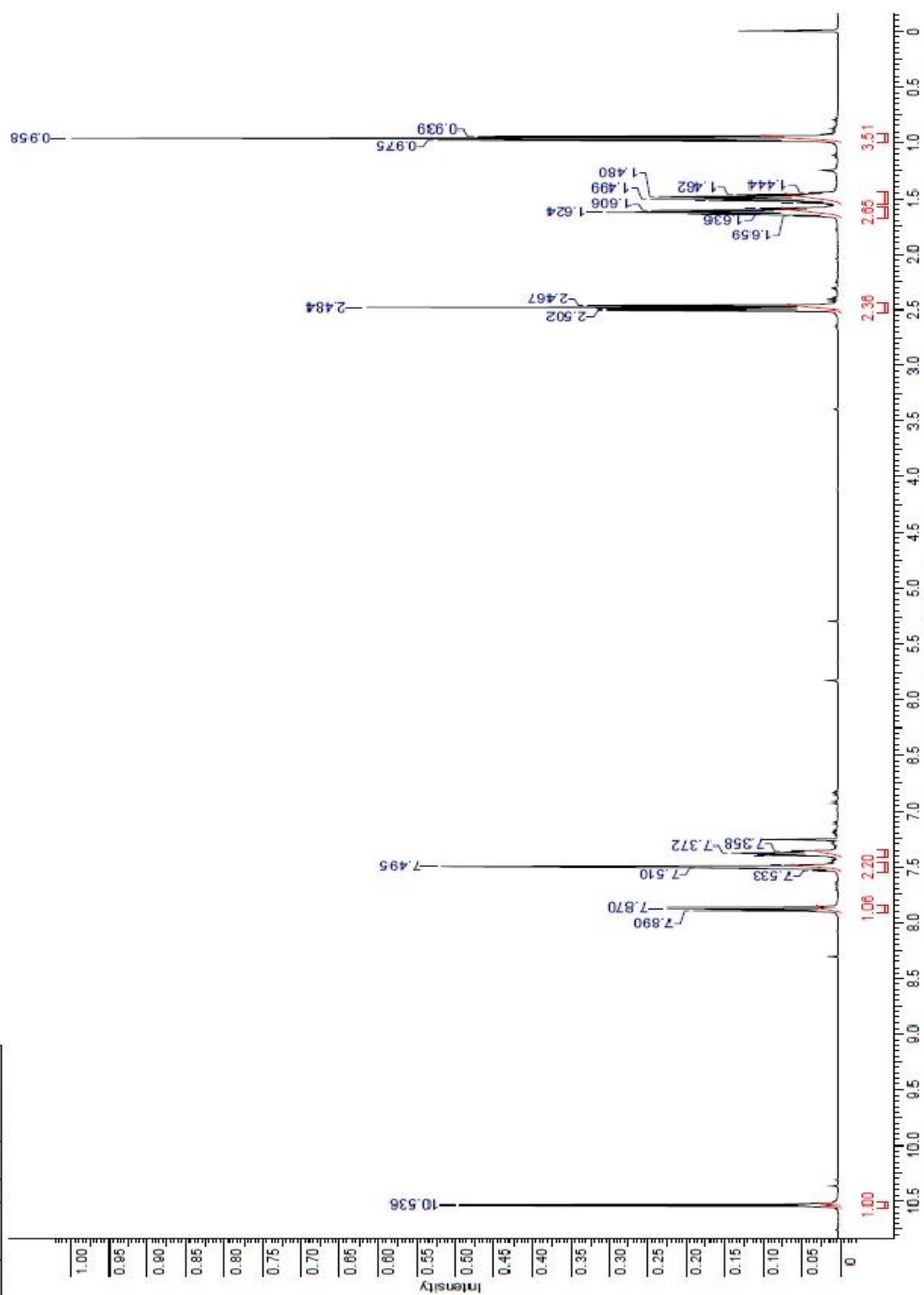


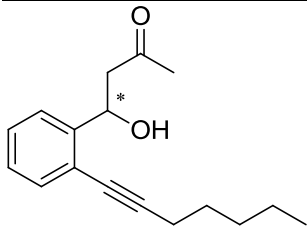


4-(2-(hex-1-ynyl)phenyl)-4-hydroxybutan-2-one

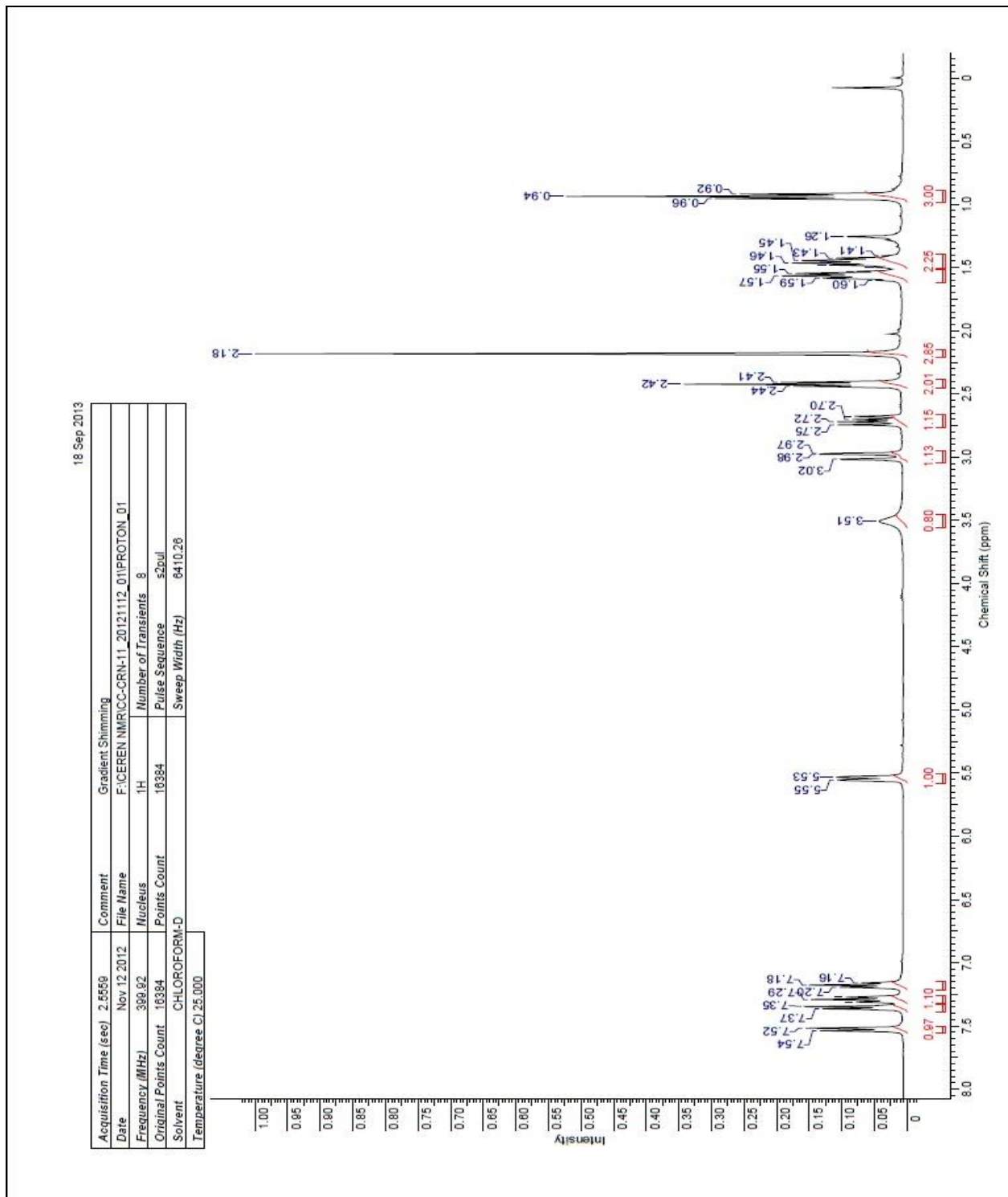
4 Oct 2013

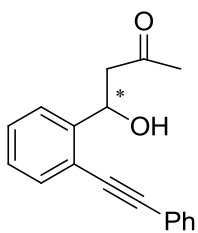
Acquisition Time (sec)	2.6559	Gradient Shimming	
Date	Oct 4 2013	File Name	G:\Ceren MMR\CC-CRN67_20131004_01\PROTON_01
Frequency (MHz)	399.92	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Solvent	CHLOROFORM-D	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	25.000	Sweep Width (Hz)	8410.26





4-(2-(hept-1-ynyl)phenyl)-4-hydroxybutan-2-one

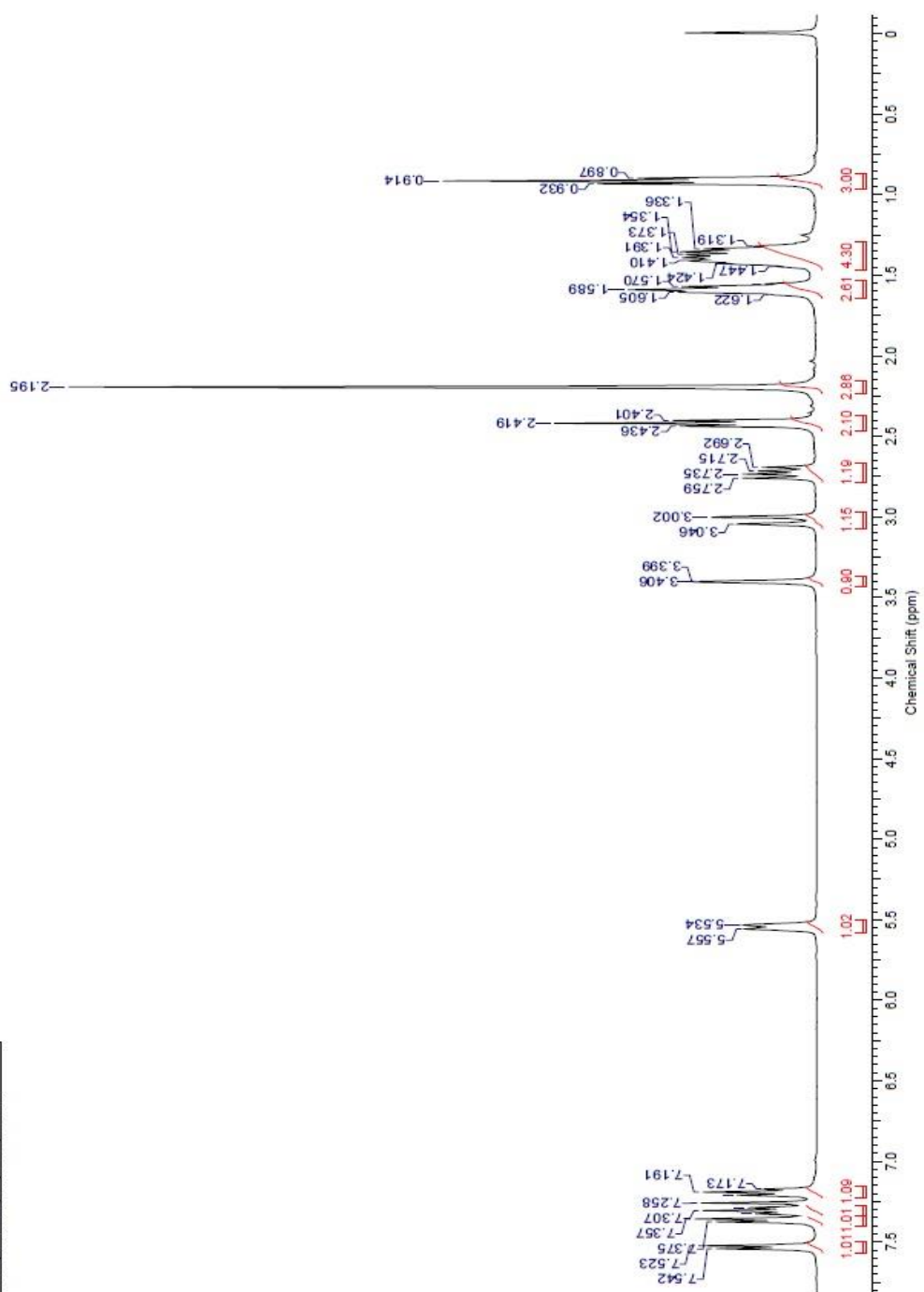




4-hydroxy-4-(2-(phenylethynyl)phenyl)butan-2-one

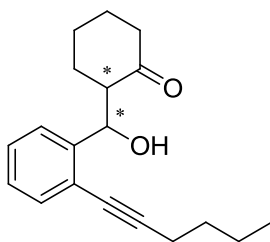
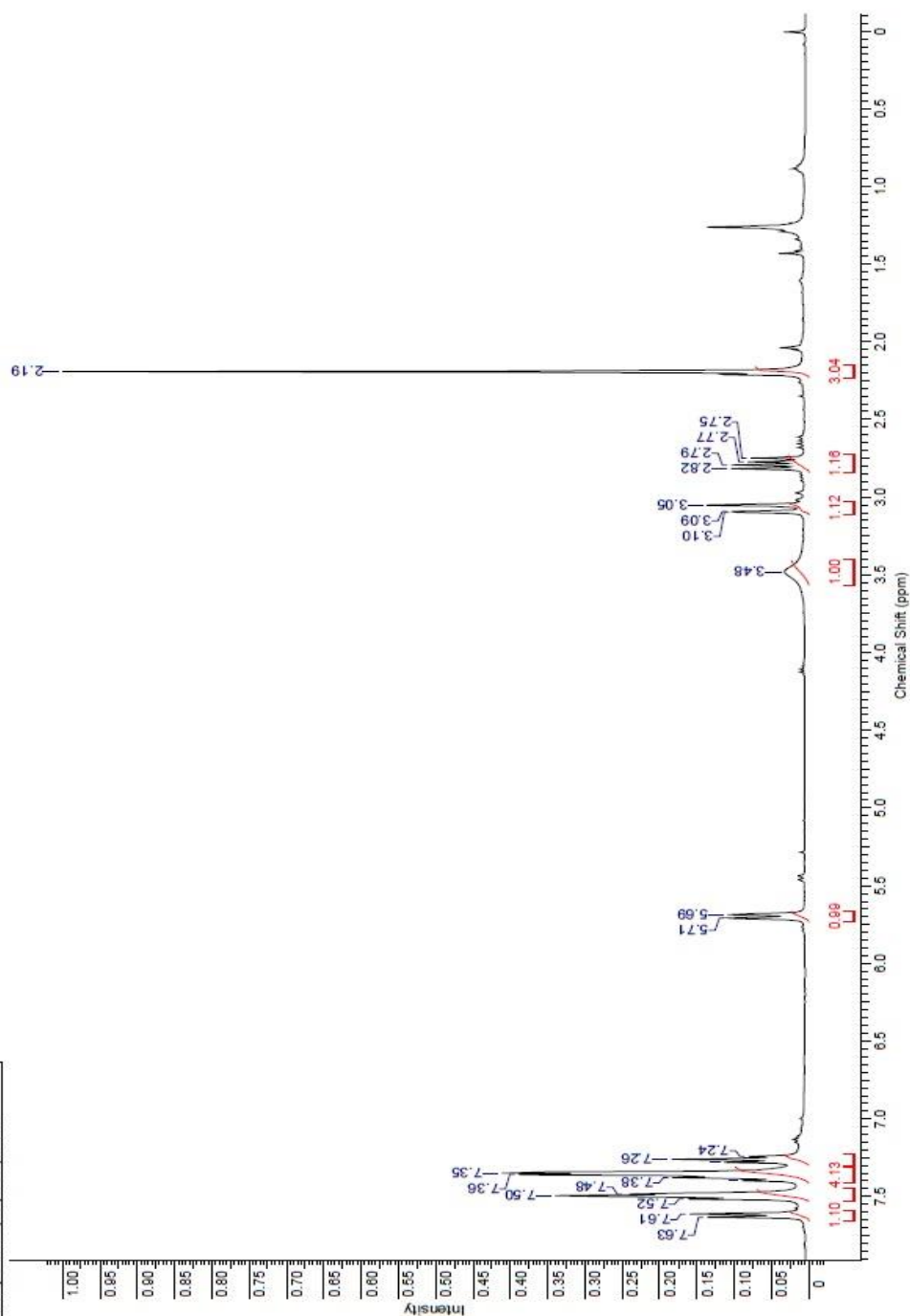
7 Apr 2013

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Gradient Shimming
Date	Mar 28 2013	File Name	F:\CEREN NMR\CC-CRM45_20130328_01\PROTON_01
Frequency (MHz)	399.92	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Solvent	CHLOROFORM-D	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	25.000	Sweep Width (Hz)	6410.28

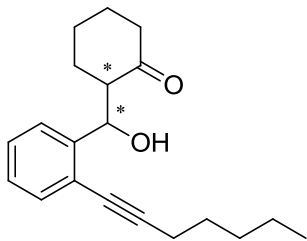


18 Sep 2013

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Gradient Shimming
Date	Oct 12 2012	File Name	G:\Ceren NMR\CC-CRN8-A_20121012_01\PROTON_01
Frequency (MHz)	399.92	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Solvent	CHLOROFORM-D	Pulse Sequence	s2oul
Temperature (degree C)	25.000	Sweep Width (Hz)	6410.28



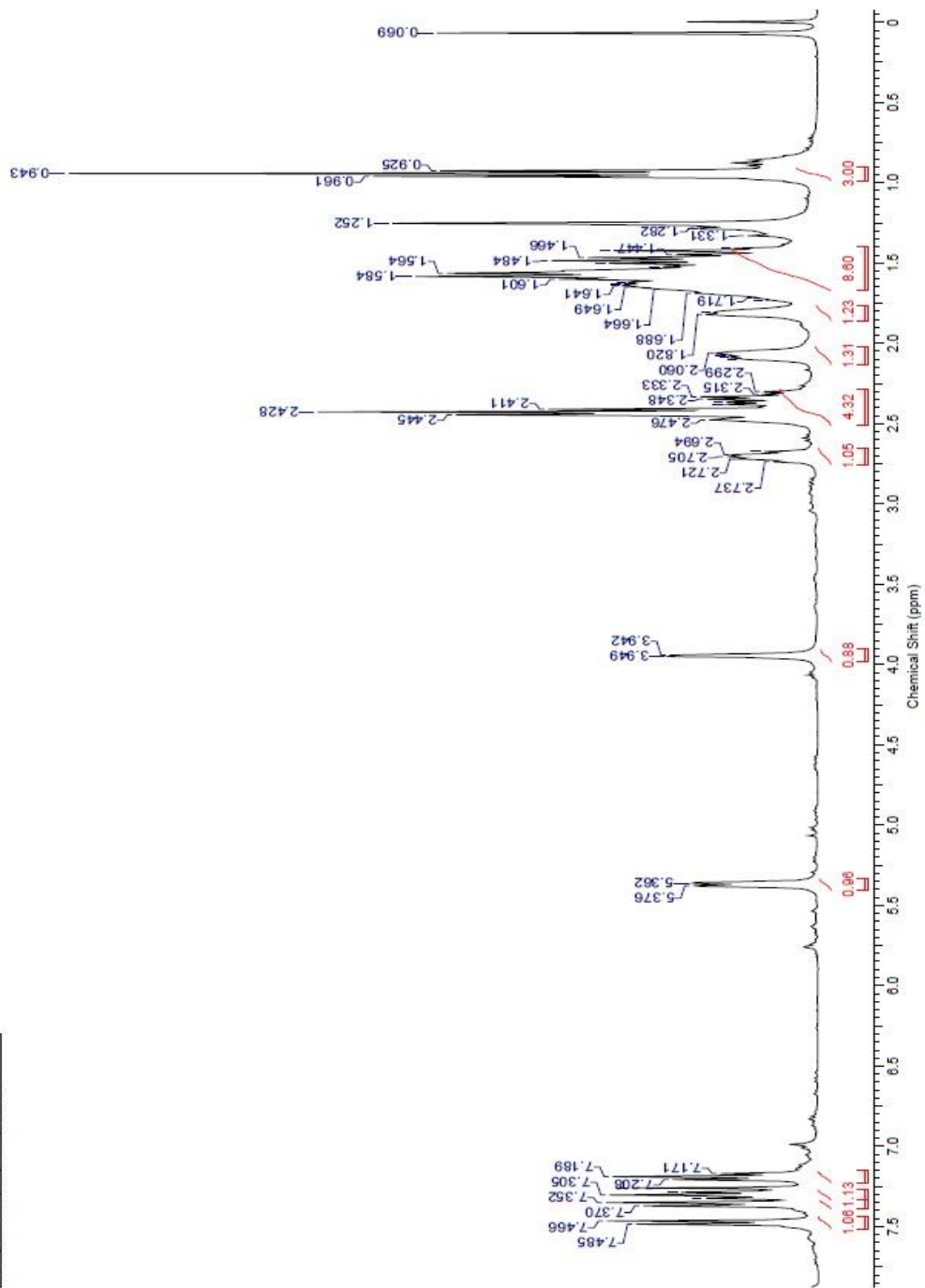
2-((2-(hex-1-ynyl)phenyl)(hydroxy)methyl)cyclohexanone

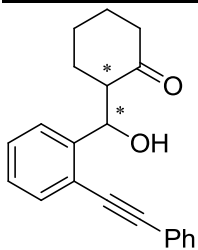


2-((2-(hept-1-ynyl)phenyl)(hydroxy)methyl)cyclohexanone

8 Apr 2013

Acquisition Time (sec)	2.555g	Comment	Gradient Shimming
Date	Nov 16 2012	File Name	F:\CEREN NMR\CC-CRN-13_20121116_01\PROTON_01
Frequency (MHz)	399.92	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16394	Number of Transients	8
Solvent	CHLOROFORM-D	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	25.000	Points Count	16384
		Sweep Width (Hz)	8410.26

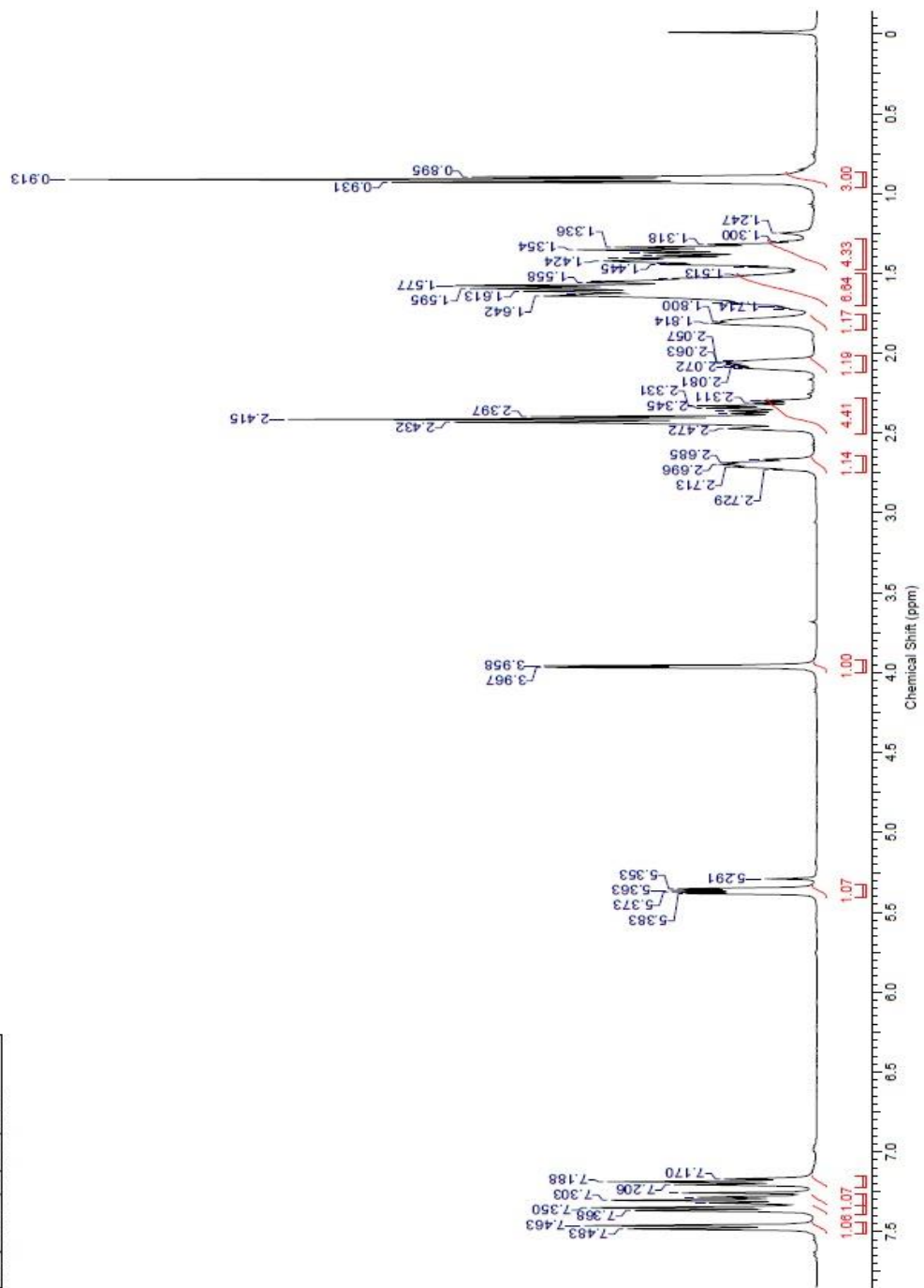




2-(hydroxy(2-(phenylethynyl)phenyl)methyl)cyclohexanone

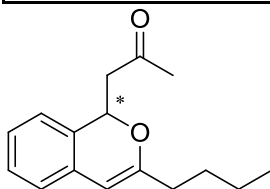
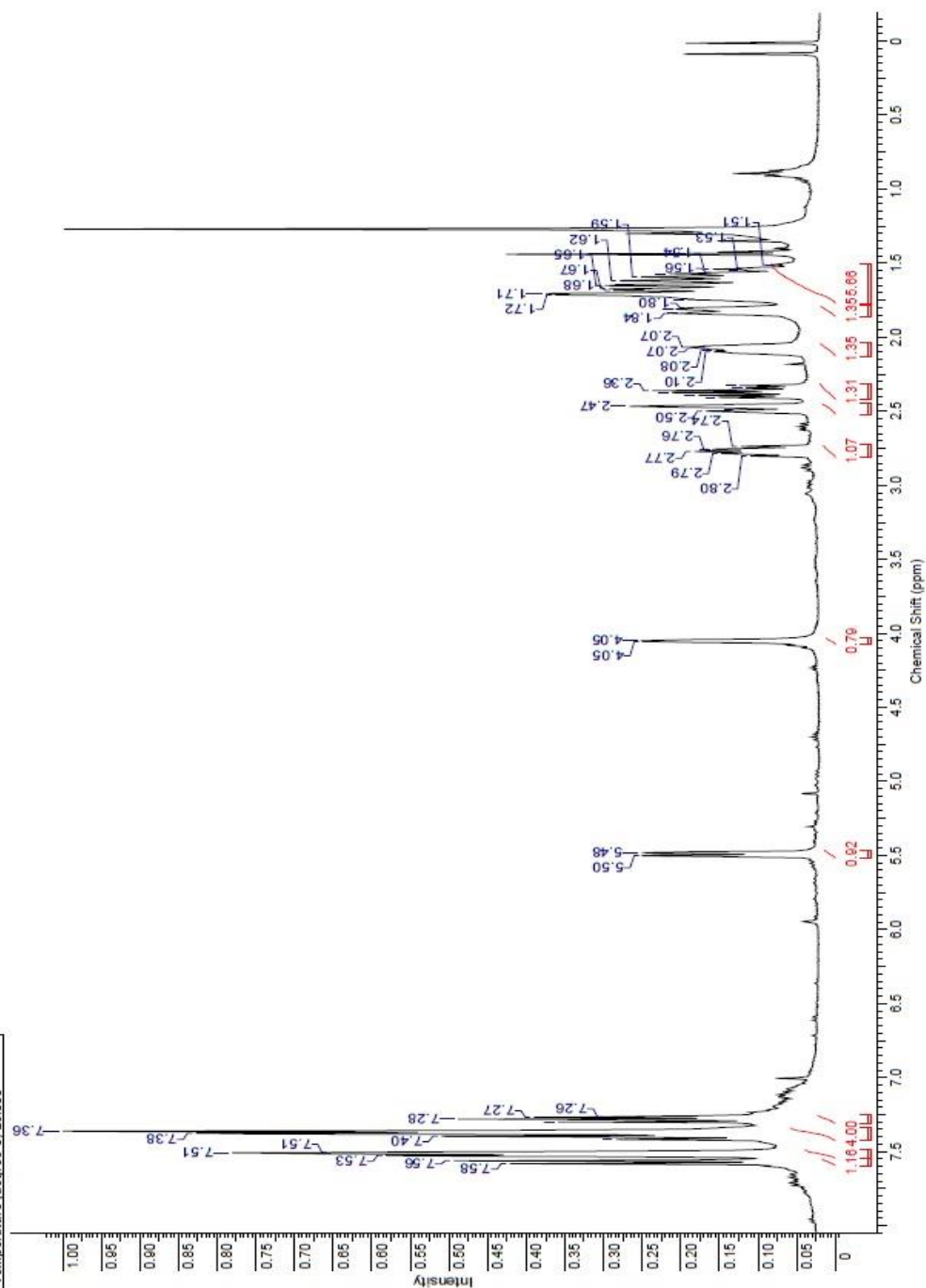
7 Apr 2013

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Gradient Shimming
Date	Mar 25 2013	File Name	F:\CEREN NMR\CC-CRM43-T_20130325_01\PROTON_01
Frequency (MHz)	399.92	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Solvent	CHLOROFORM-D	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	25.000	Sweep Width (Hz)	8410.28
		Number of Transients	8

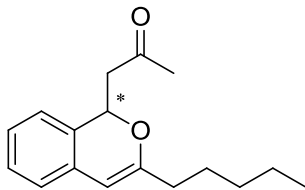


18 Sep 2013

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Gradient Shimming
Date	Nov 12 2012	File Name	C:\Users\Wahida\Downloads\Son hallen\Ph-Cyoh\PROTON_04
Frequency (MHz)	399.92	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Solvent	CHLOROFORM-D	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	25.000	Sweep Width (Hz)	6410.26



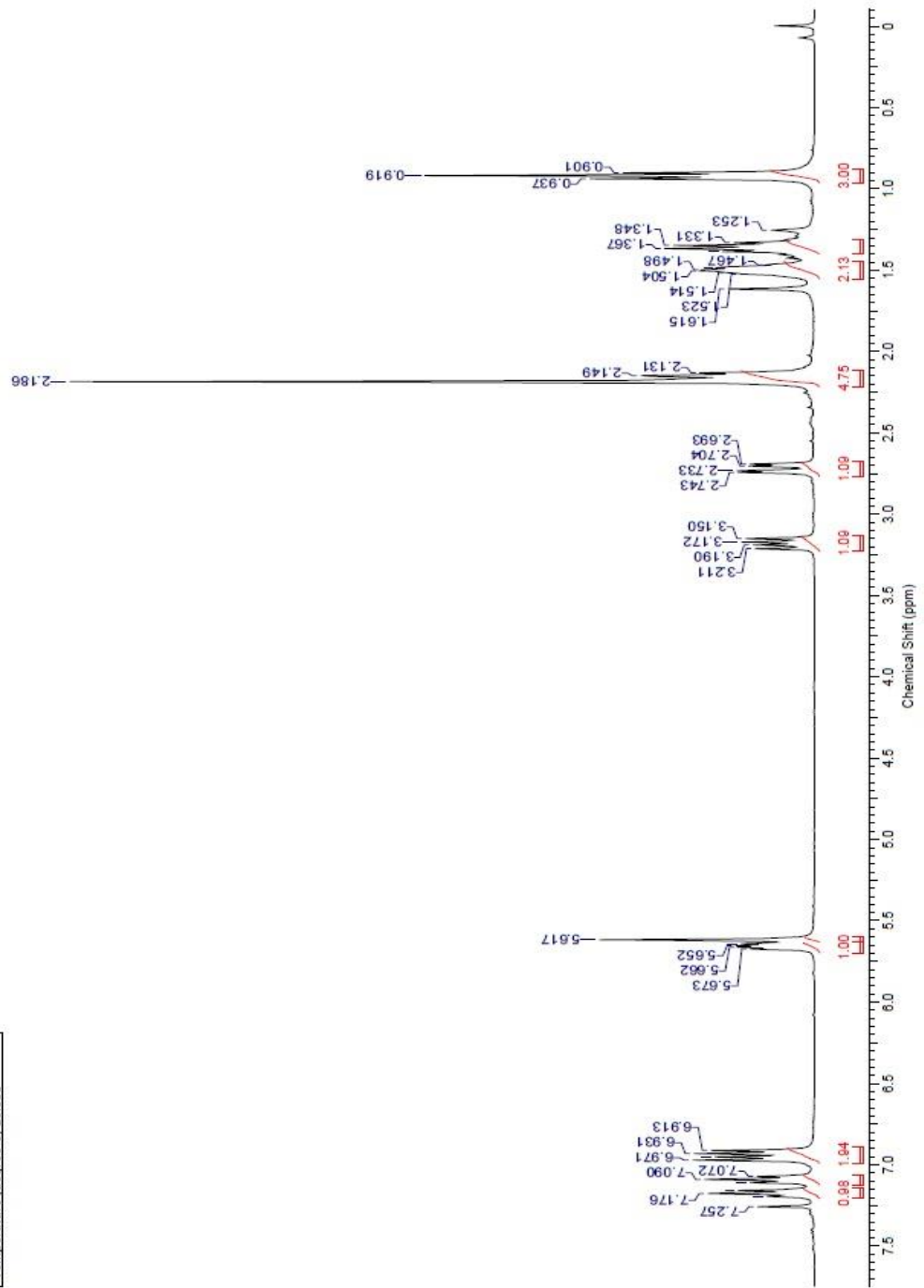
1-(3-butyl-1H-isochromen-1-yl)propan-2-one

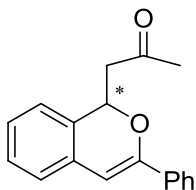


1-(3-pentyl-1H-isochromen-1-yl)propan-2-one

7 Apr 2013

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Gradient Shimming
Date	Dec 10 2012	File Name	F:\CEREN NMR\CC-CRN21-A_20121210_01\PROTON_01
Frequency (MHz)	399.92	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Solvent	CHLOROFORM-D	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	25.000	Sweep Width (Hz)	6410.26

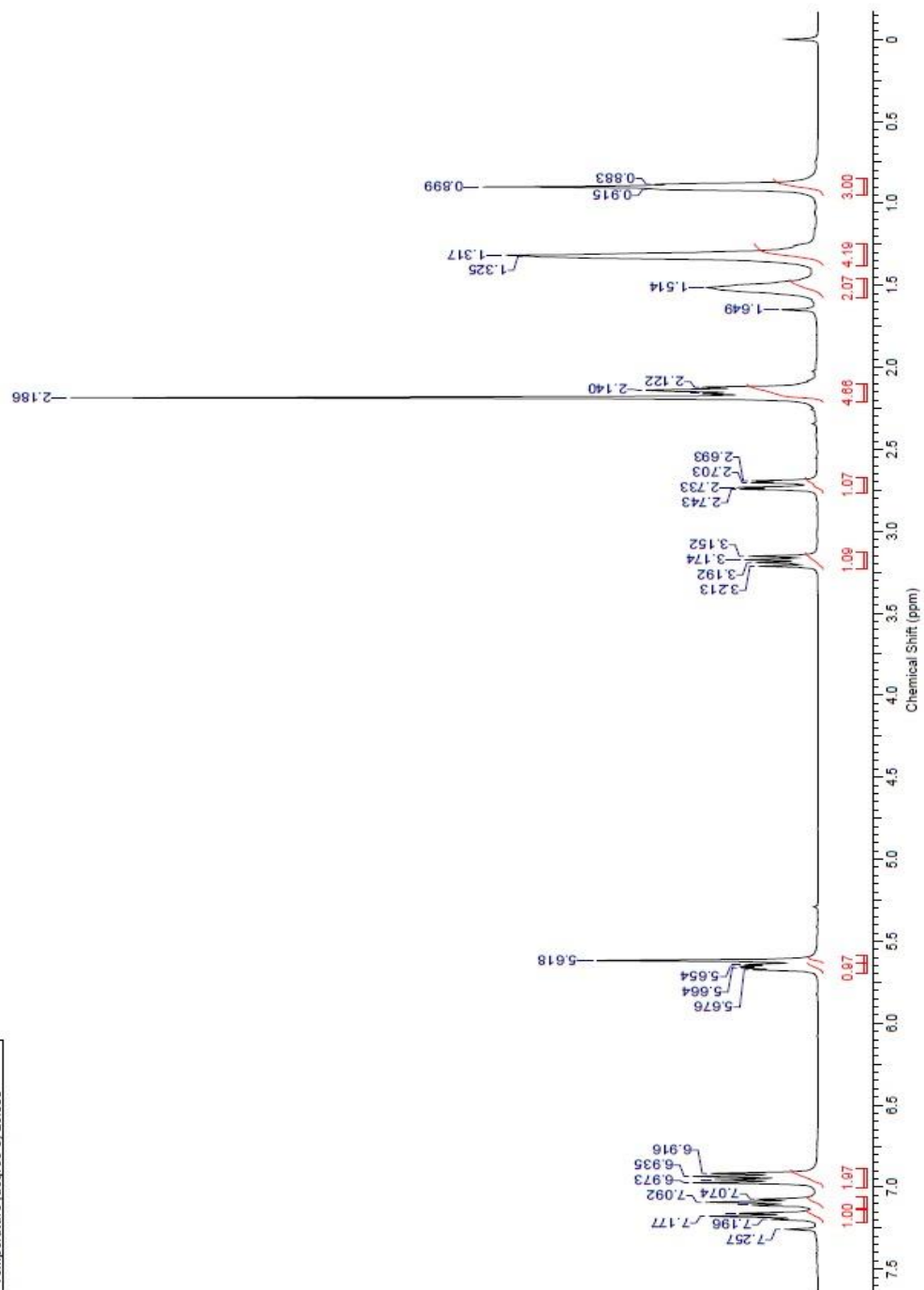


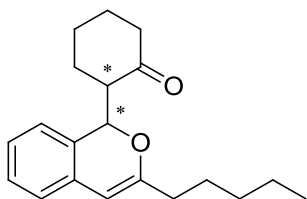


1-(3-phenyl-1H-isochromen-1-yl)propan-2-one

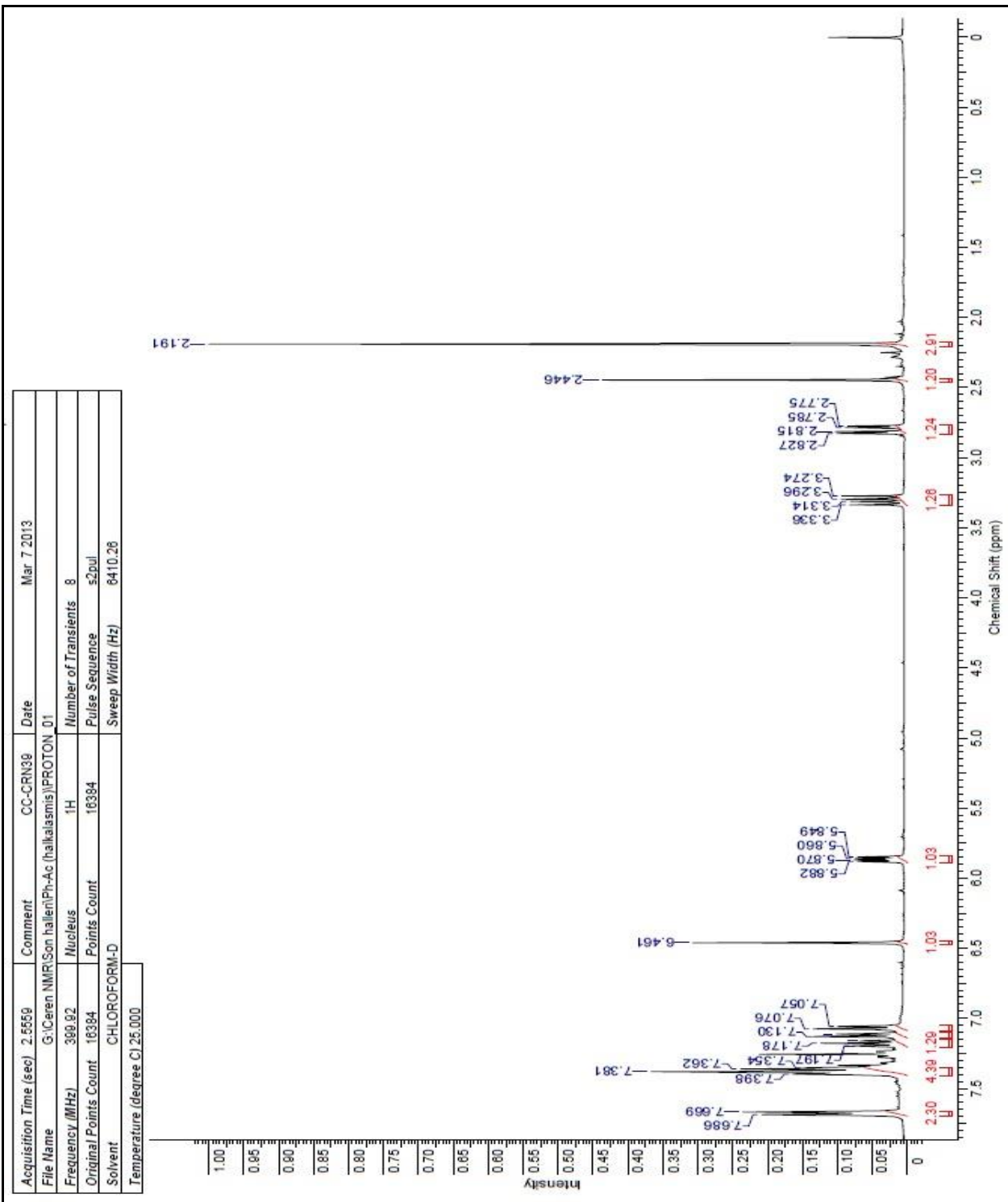
7 Apr 2013

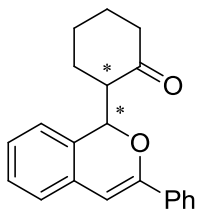
Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Gradient Shimming
Date	Mar 25 2013	File Name	F:\CEREN NMR\CC-CRN44_20130325_01\PROTON_01
Frequency (MHz)	399.92	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Solvent	CHLOROFORM-D	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	25.000	Sweep Width (Hz)	8410.28





2-(3-pentyl-1H-isochromen-1-yl)cyclohexanone

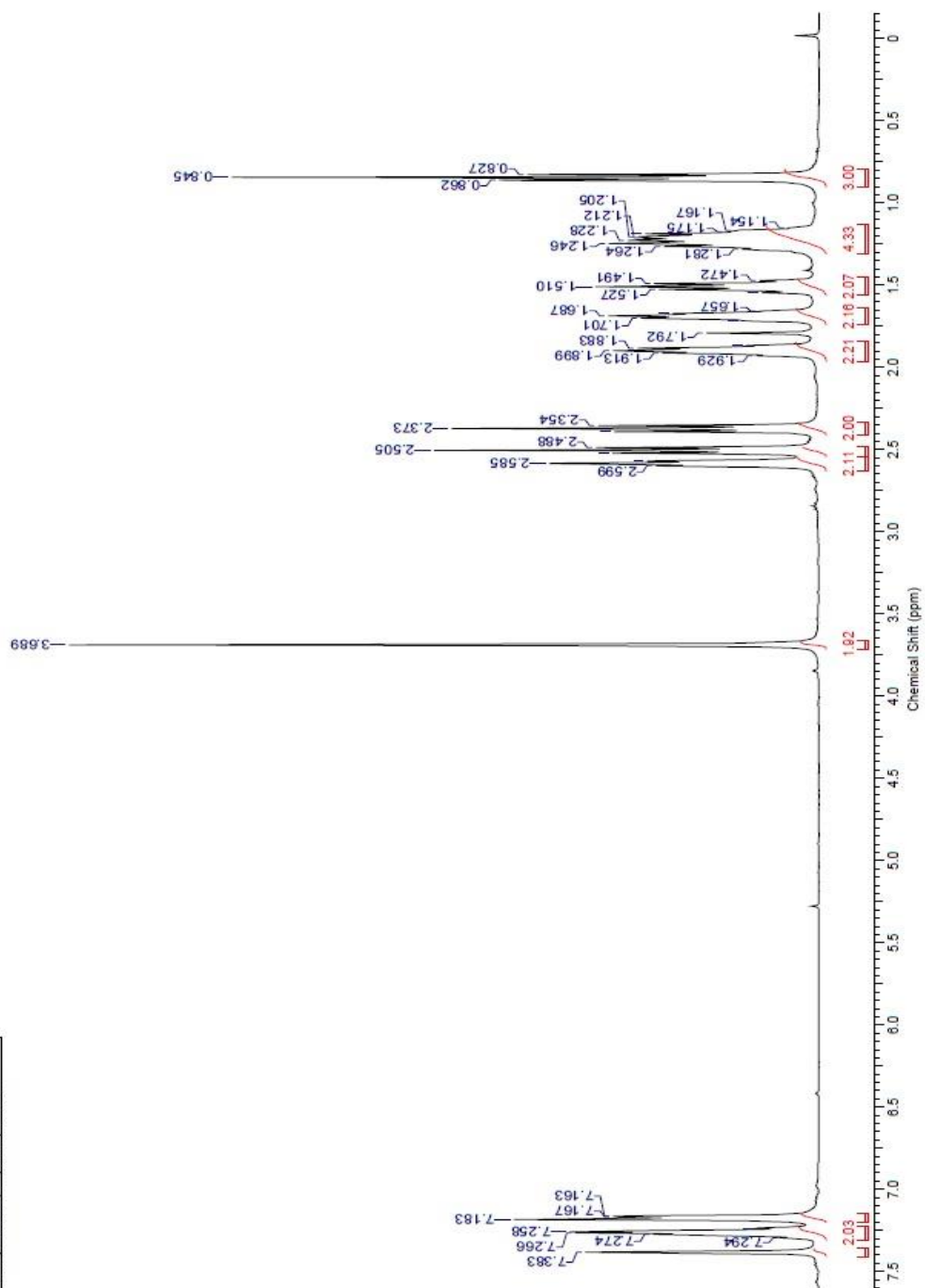




2-(3-pentyl-1H-isochromen-1-yl)cyclohexanone

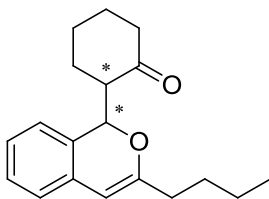
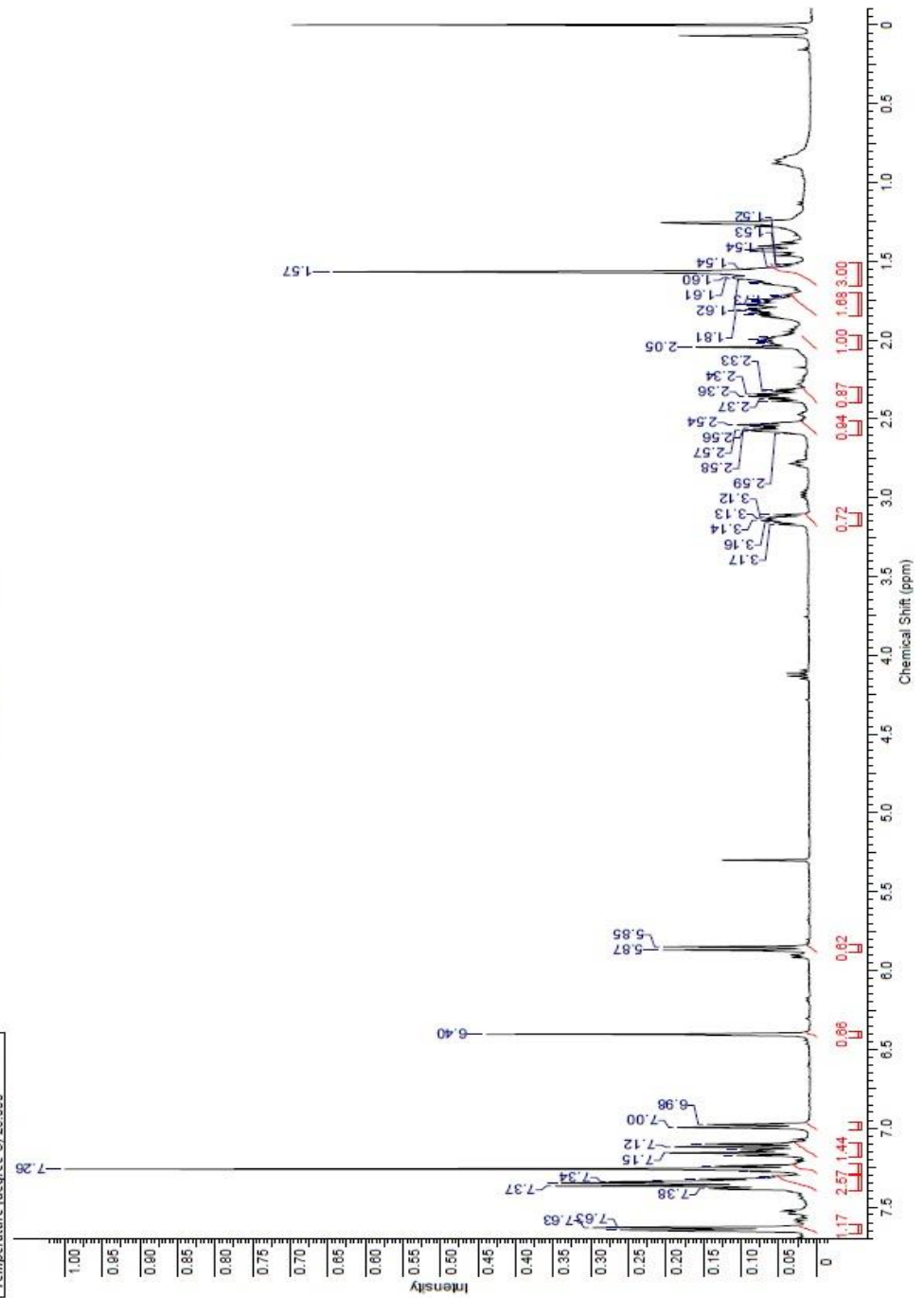
8 Apr 2013

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Gradient Shimming
Date	Mar 27 2013	File Name	F:\CEREN NMR\CC-CRN46_20130327_01\PROTON_01
Frequency (MHz)	300.92	Nucleus	¹ H
Original Points Count	18384	Number of Transients	8
Solvent	CHLOROFORM-D	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	25.000	Points Count	18384
		Sweep Width (Hz)	6410.28

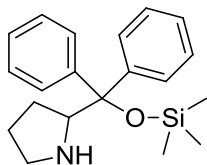


18 Sep 2013

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Gradient Shimming
Date	Jan 31 2013		
File Name	C:\Users\Mathilda\Downloads\Son hallent\Ph-Cych (halkalasmis)\PROTON_D1		
Frequency (MHz)	300.92	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16384	Points Count	52pul
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	6410.26
Temperature (degree C)	25.000		



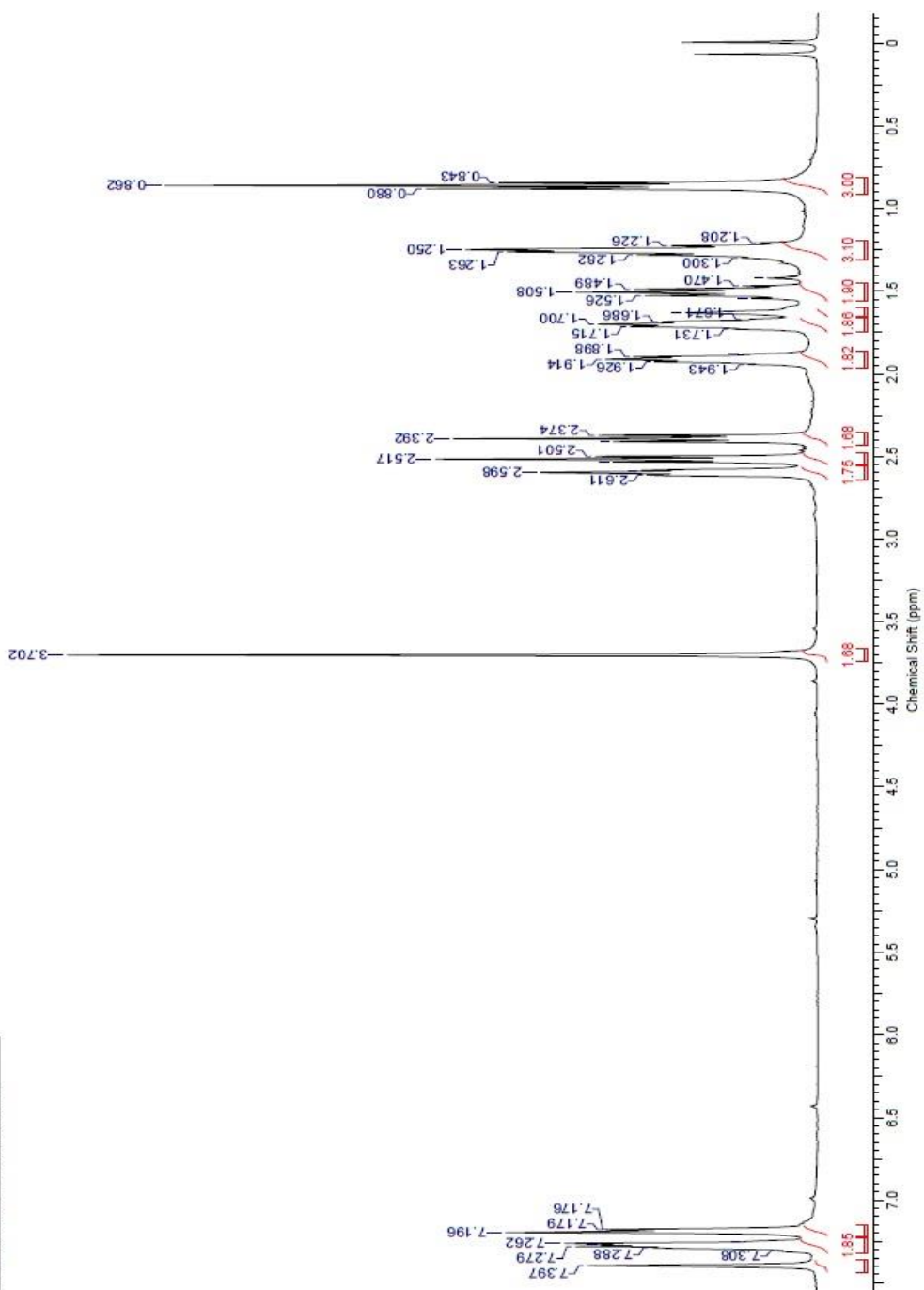
2-(3-butyl-1H-isochromen-1-yl)cyclohexanone

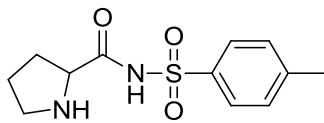


2-(diphenyl(trimethylsilyloxy)methyl)pyrrolidine

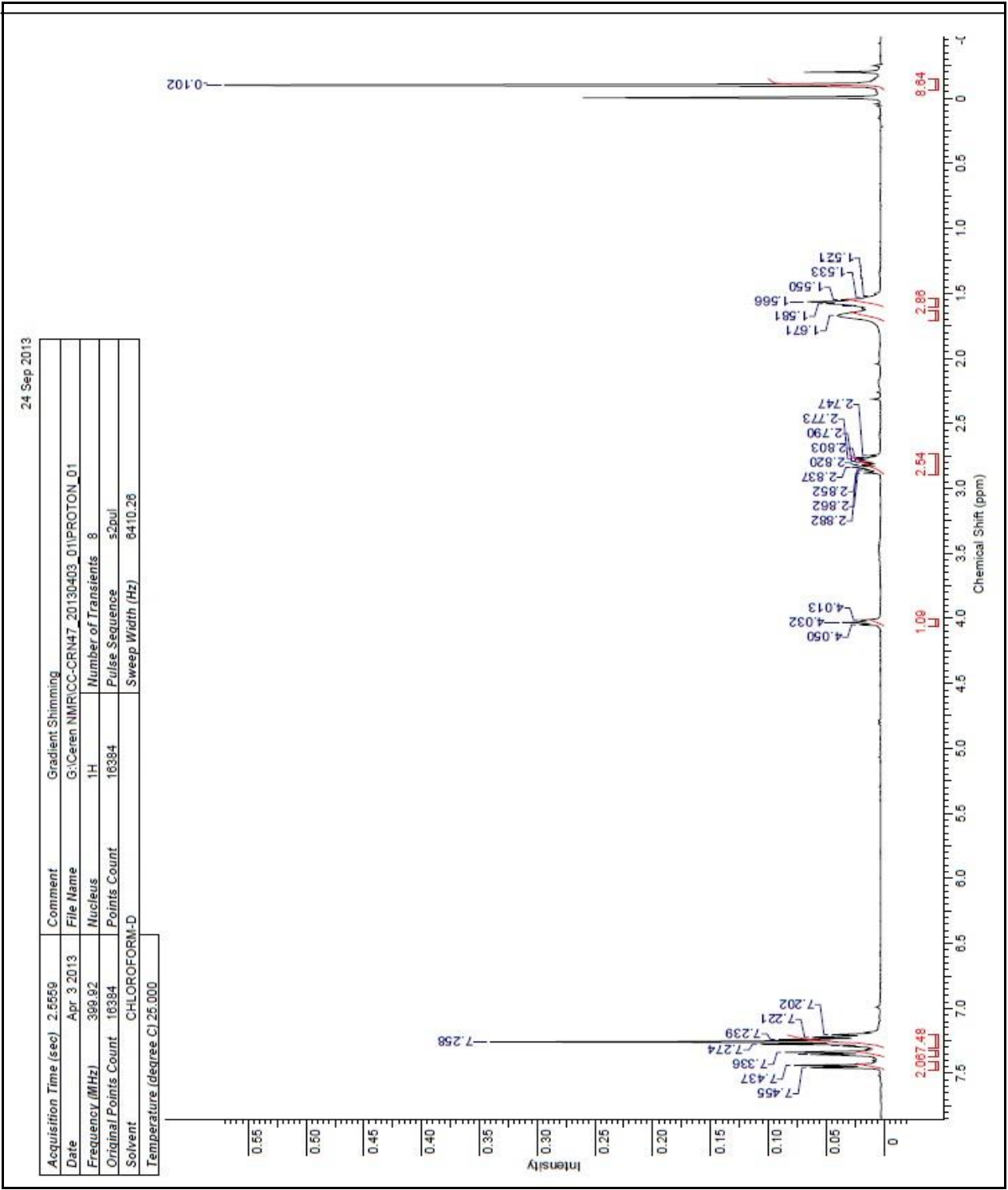
7 Apr 2013

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Gradient Shimming
Date	Feb 14 2013	File Name	F:\CEREN\NMR\CC-CRN-33_20130214_01\PROTON_01
Frequency (MHz)	399.92	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16384	Number of Transients	8
Solvent	CHLOROFORM-D	Pulse Sequence	s2ou1
Temperature (degree C)	25.000	Sweep Width (Hz)	6410.26



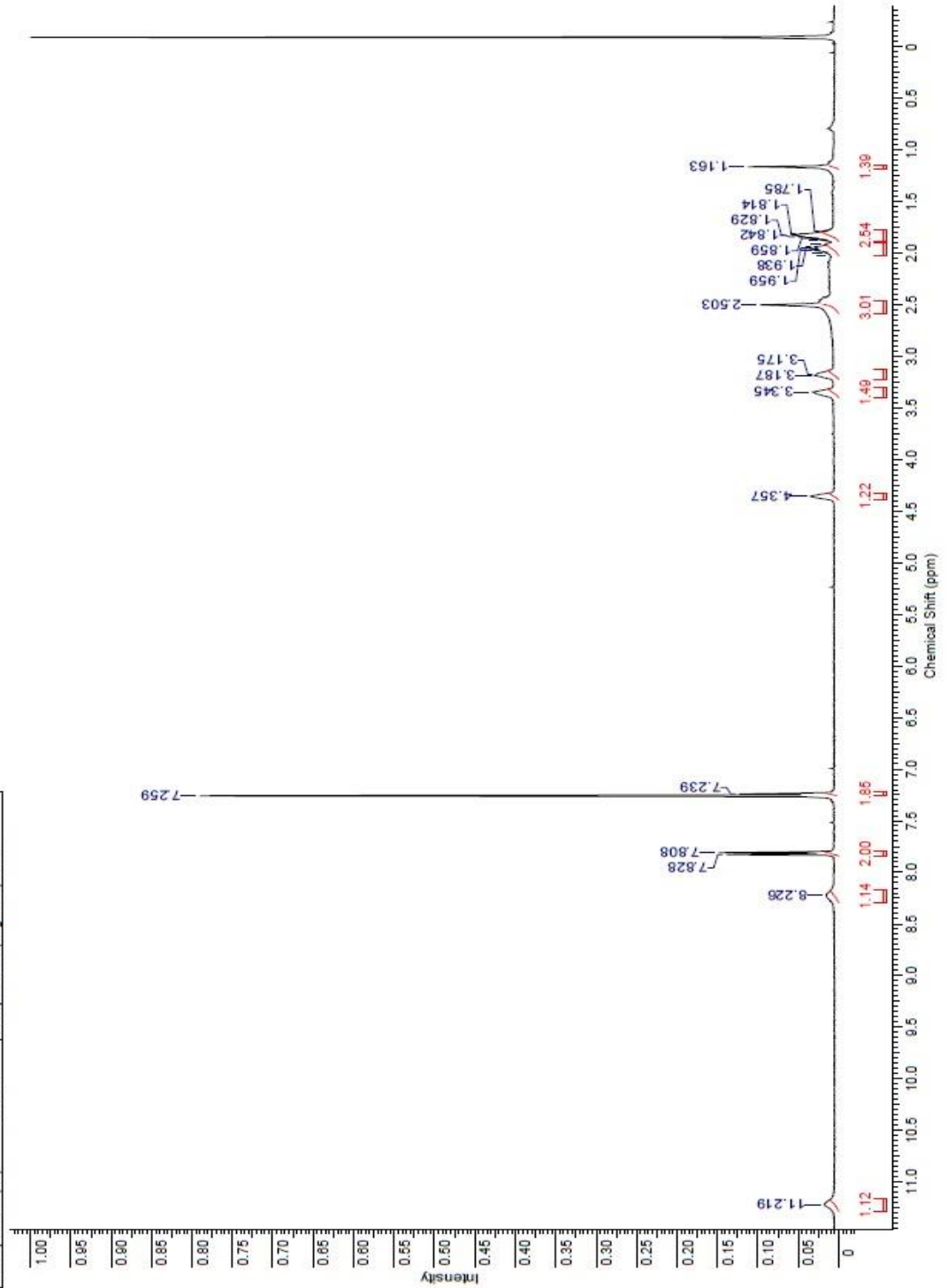


N-tosylpyrrolidine-2-carboxamide

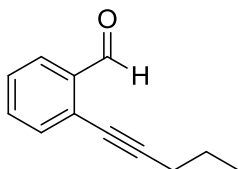


24 Sep 2013

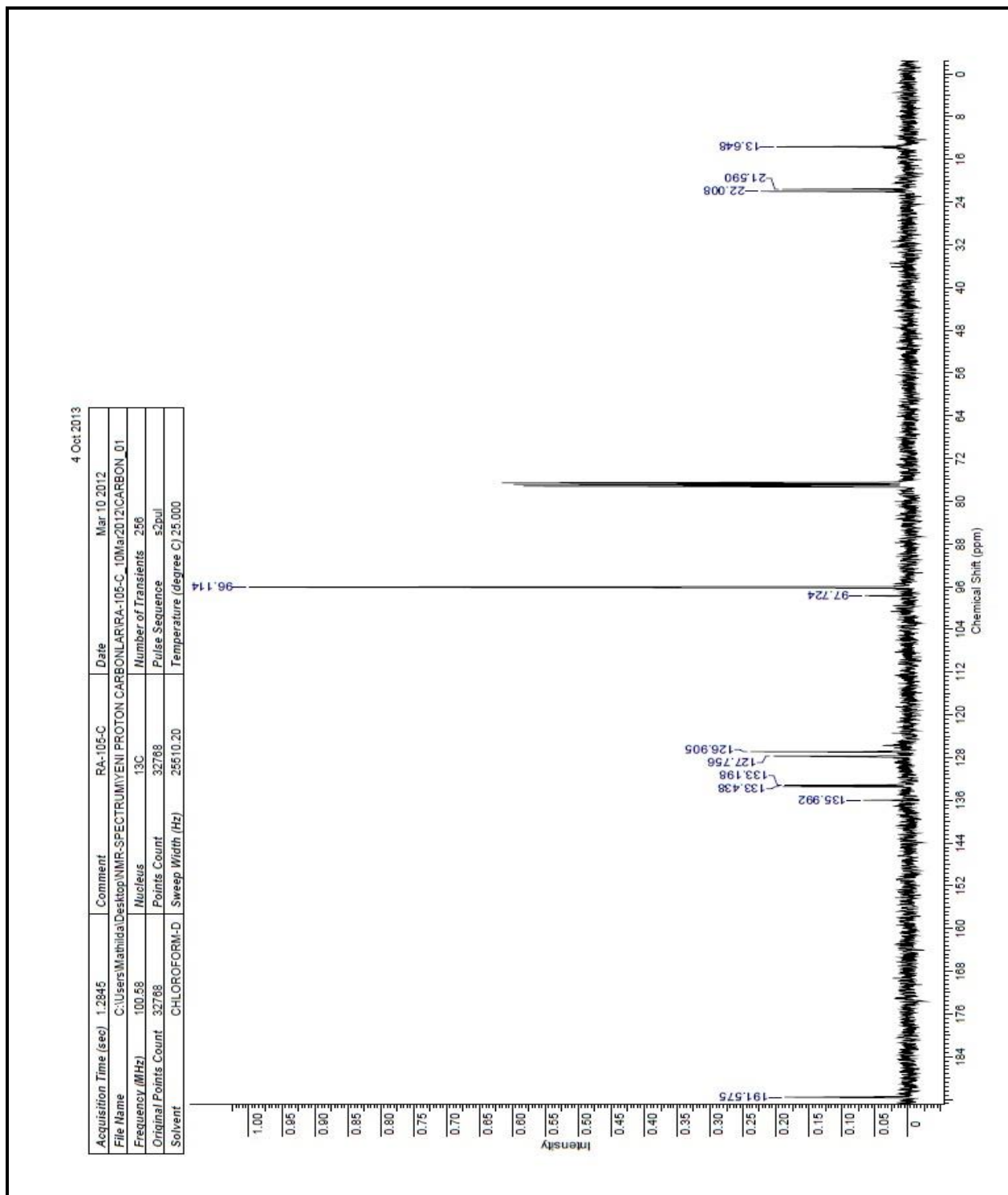
Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	CC-CRN64	Date	Jun 3 2013
File Name	G:\Ceren NMR\CC-CRN64_20130603_03\PROTON_01	Frequency (MHz)	300.92	Original Points Count	16384
Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Solvent	CHLOROFORM-D
Points Count	16384	Pulse Sequence	s2pul		
Sweep Width (Hz)	6410.26	Temperature (degree C)	25.000		

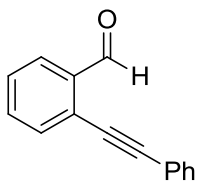


¹³C NMR Spektrumleri



2-(pent-1-yn-1-yl)benzaldehyde

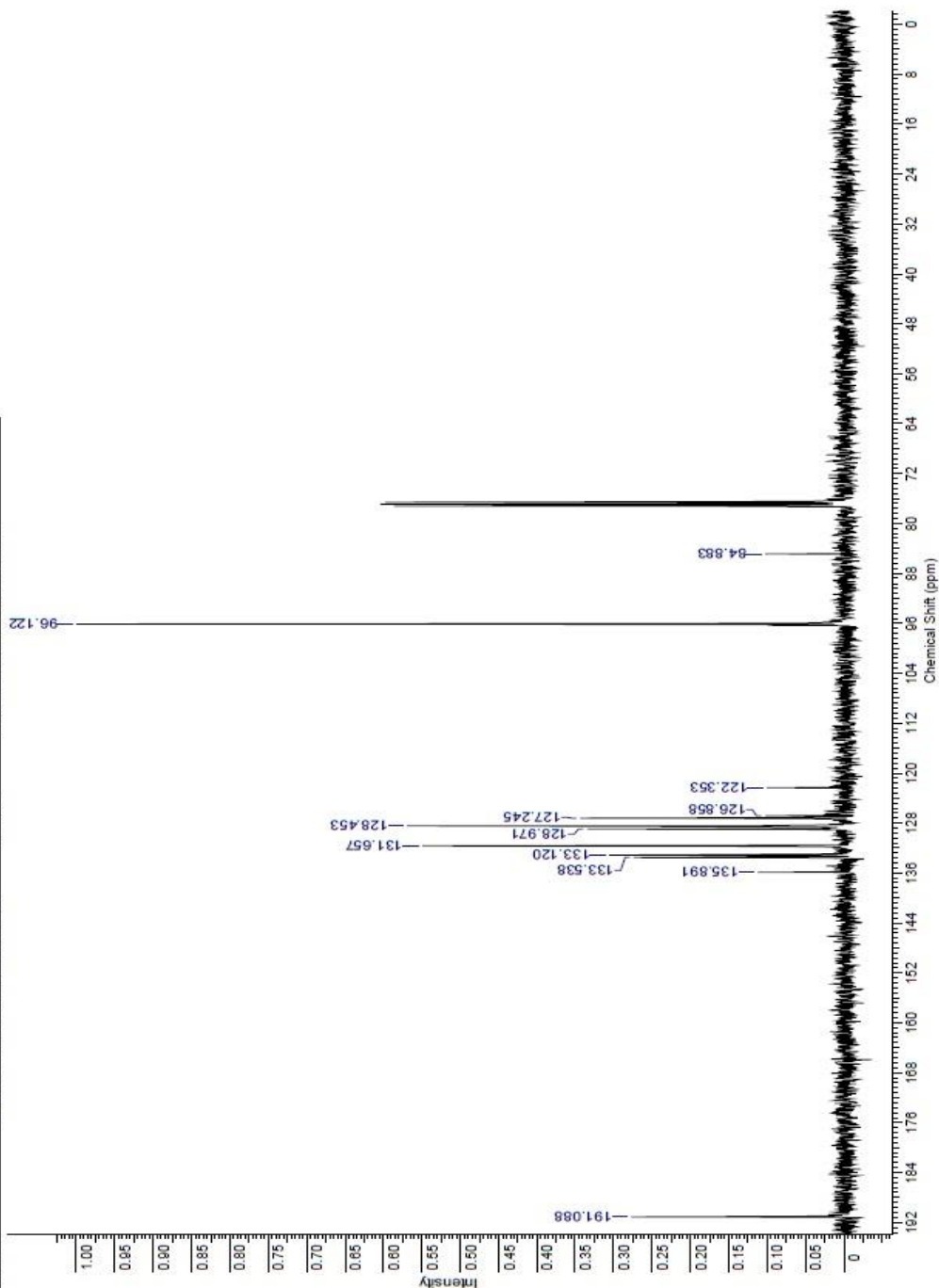


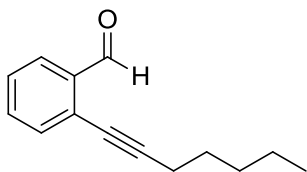


2-(phenylethynyl)benzaldehyde

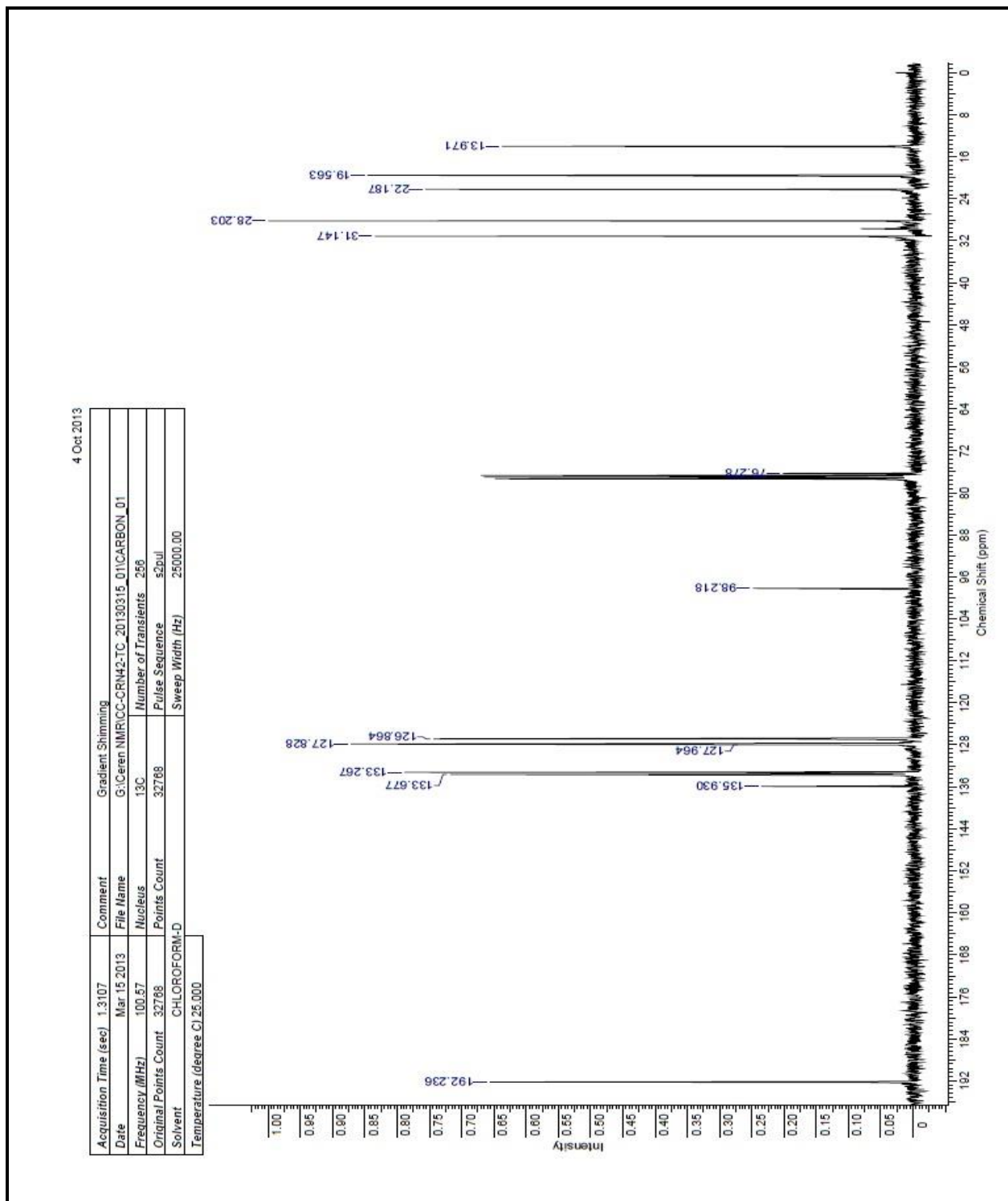
4 Oct 2013

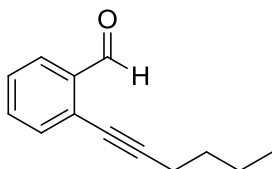
Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	RA-95-C	Date	Mar 10 2012
File Name	C:\Users\Mathida\Desktop\NMR-SPECTRUM\VENI PROTON CARBON\ARIRA-95-C_10Mar2012\CARBON_01				
Frequency (MHz)	100.58	Nucleus	13C	Number of Transients	256
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	28610.20	Temperature (degree C)	25.000



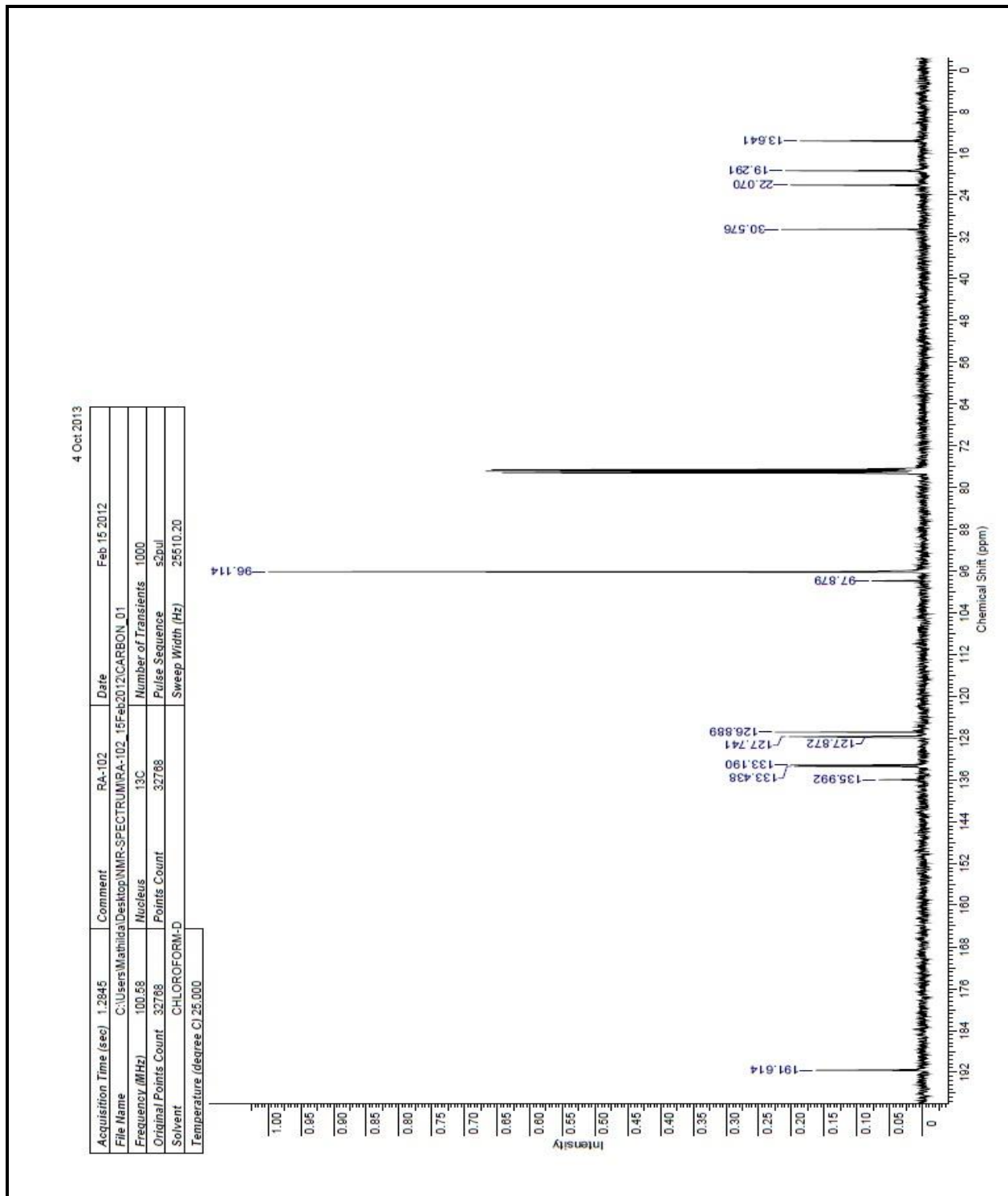


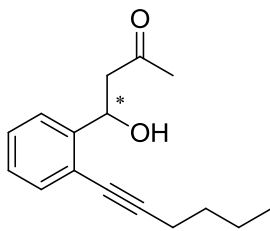
2-(hept-1-yn-1-yl)benzaldehyde



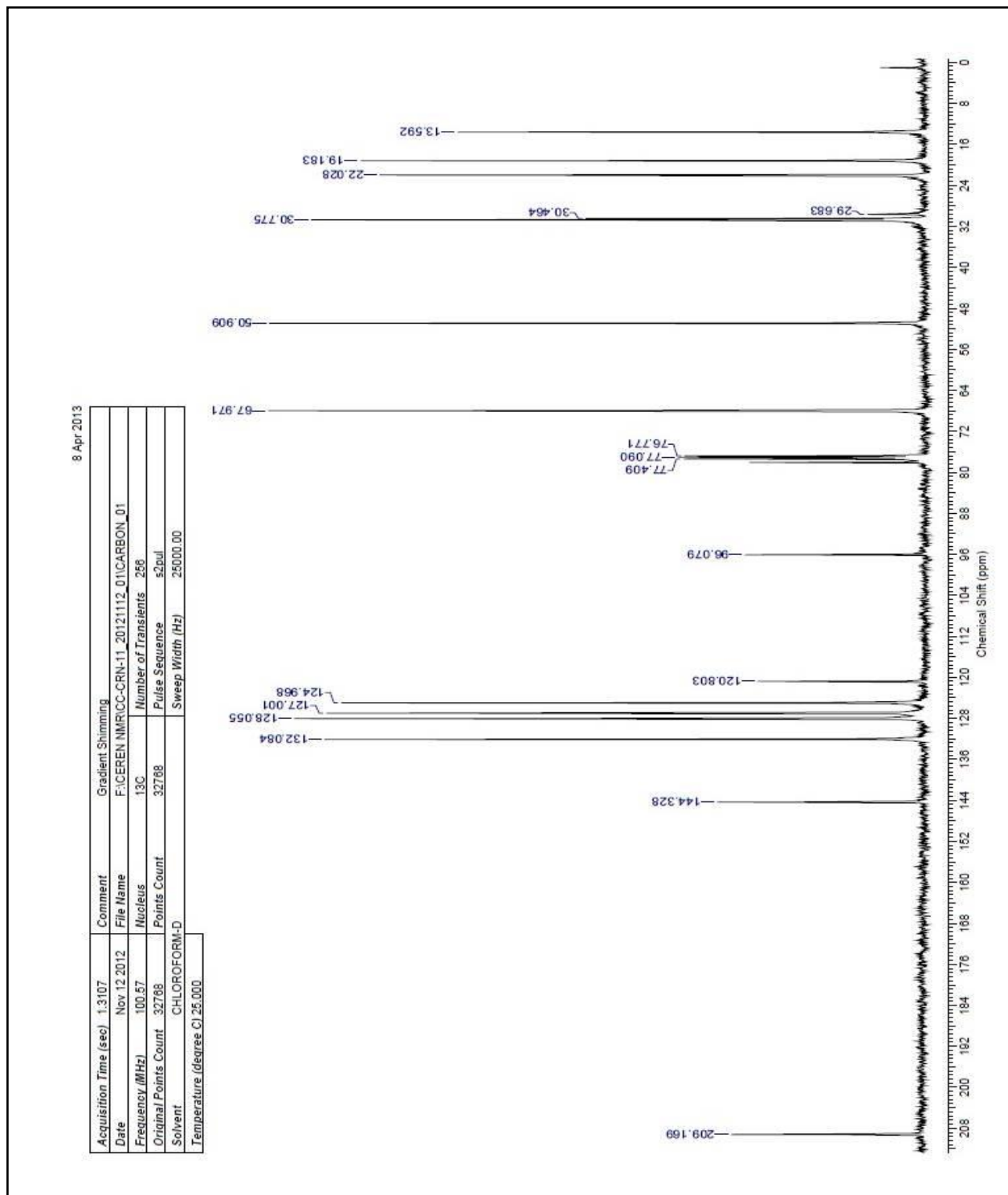


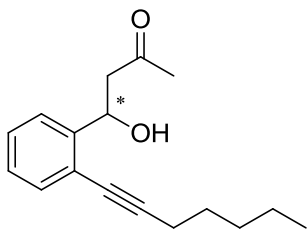
2-(hex-1-yn-1-yl)benzaldehyde





4-(2-(hex-1-ynyl)phenyl)-4-hydroxybutan-2-one

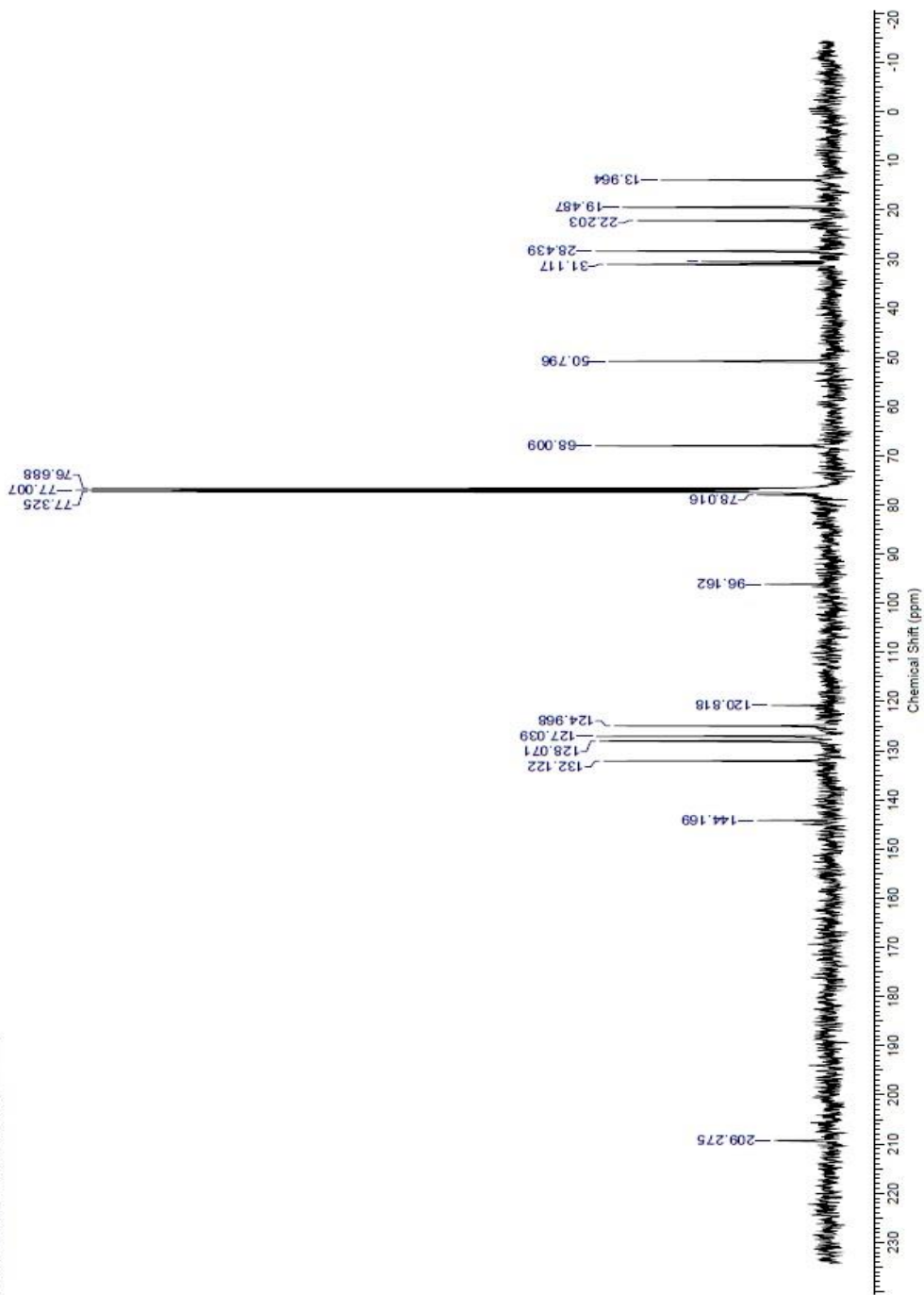


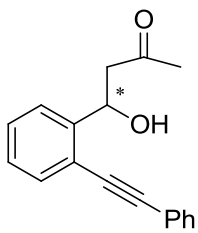


4-(2-(hept-1-ynyl)phenyl)-4-hydroxybutan-2-one

7 Apr 2013

Acquisition Time (sec)	1.3107	Comment	Gradient Shimming
Date	Mar 26 2013	File Name	F:\CEREN NMR\CC-CRM45C_20130326_01\CARBON_01
Frequency (MHz)	100.67	Nucleus	¹³ C
Original Points Count	32768	Number of Transients	256
Solvent	CHLOROFORM-D	Pulse Sequence	s2bul
Temperature (degree C)	25.000	Sweep Width (Hz)	25000.00

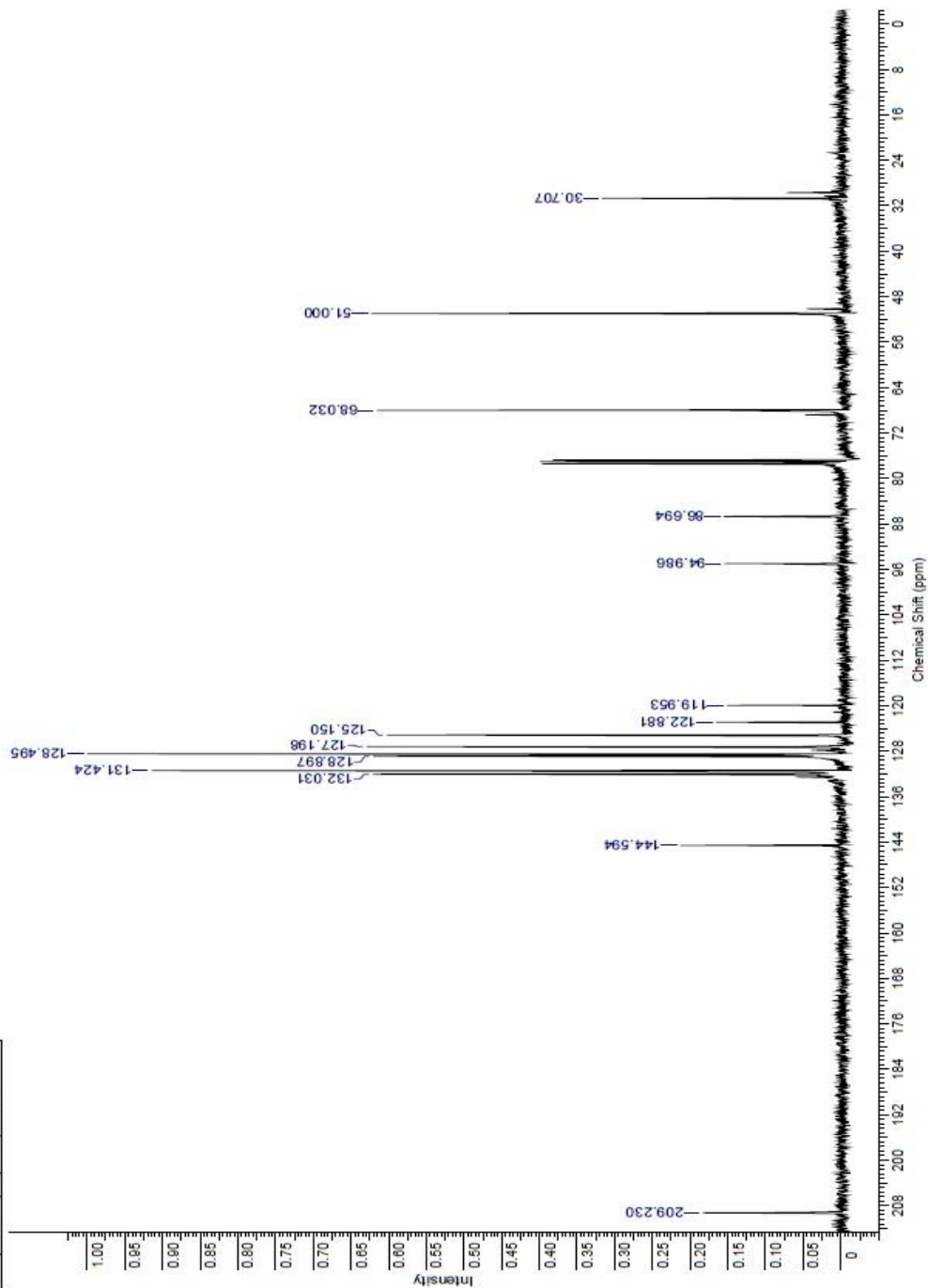


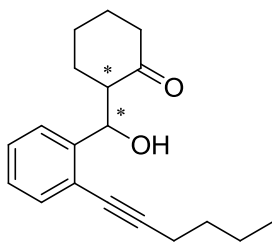


4-hydroxy-4-(2-(phenylethynyl)phenyl)butan-2-one

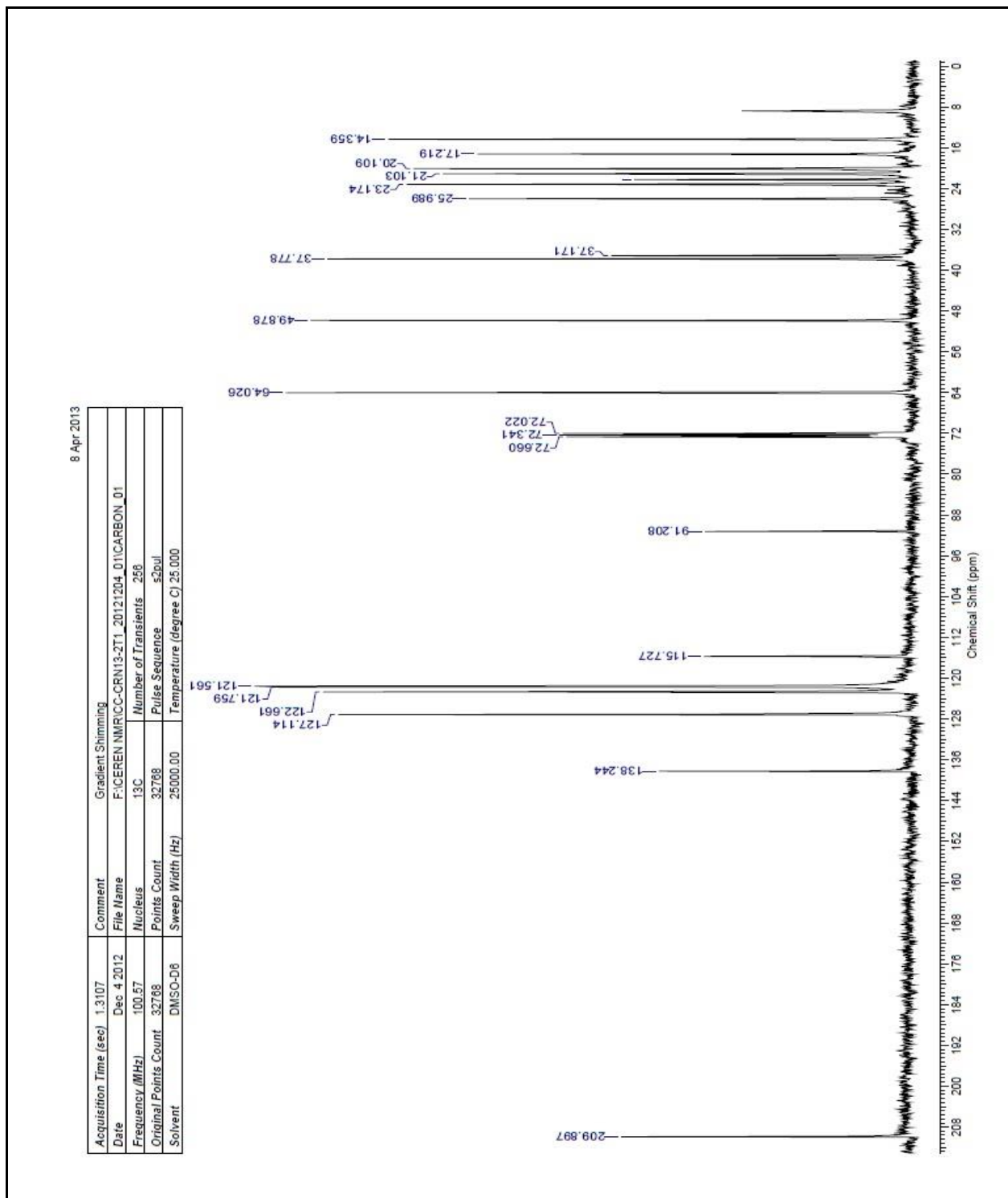
28 Sep 2013

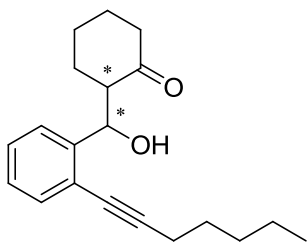
Acquisition Time (sec)	1.3107	Comment	Gradient Shimming
Date	Oct 12 2012	File Name	G:\Ceren NMR\Son hallen\Ph-Ac\CARBON_01
Frequency (MHz)	100.57	Nucleus	¹³ C
Original Points Count	32768	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	25.000	Sweep Width (Hz)	25000.00



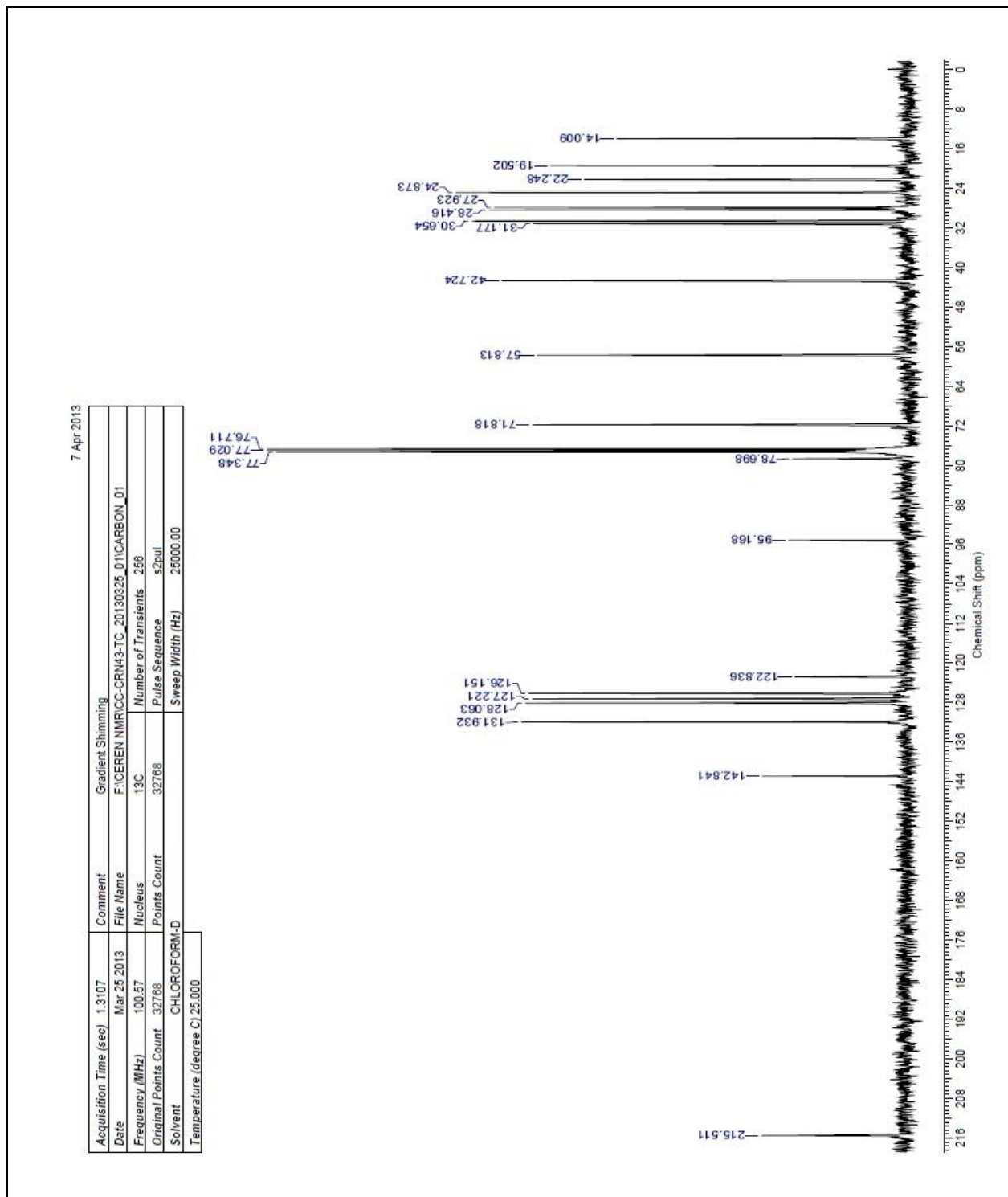


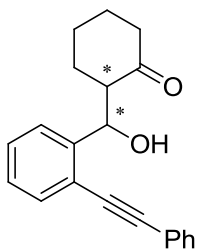
2-((2-(hex-1-ynyl)phenyl)(hydroxy)methyl)cyclohexanone



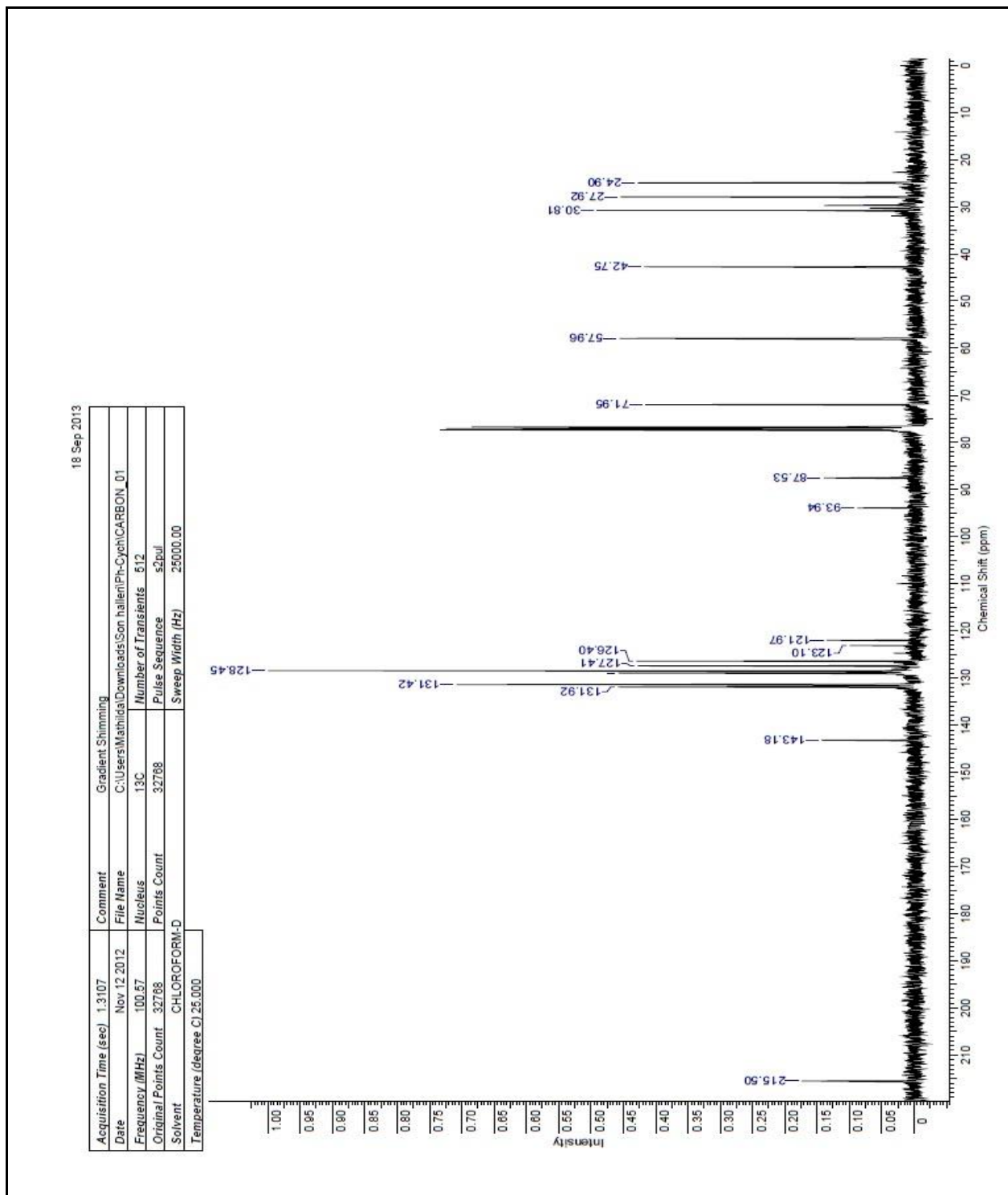


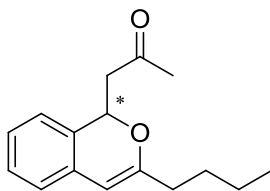
2-((2-(hept-1-ynyl)phenyl)(hydroxy)methyl)cyclohexanone



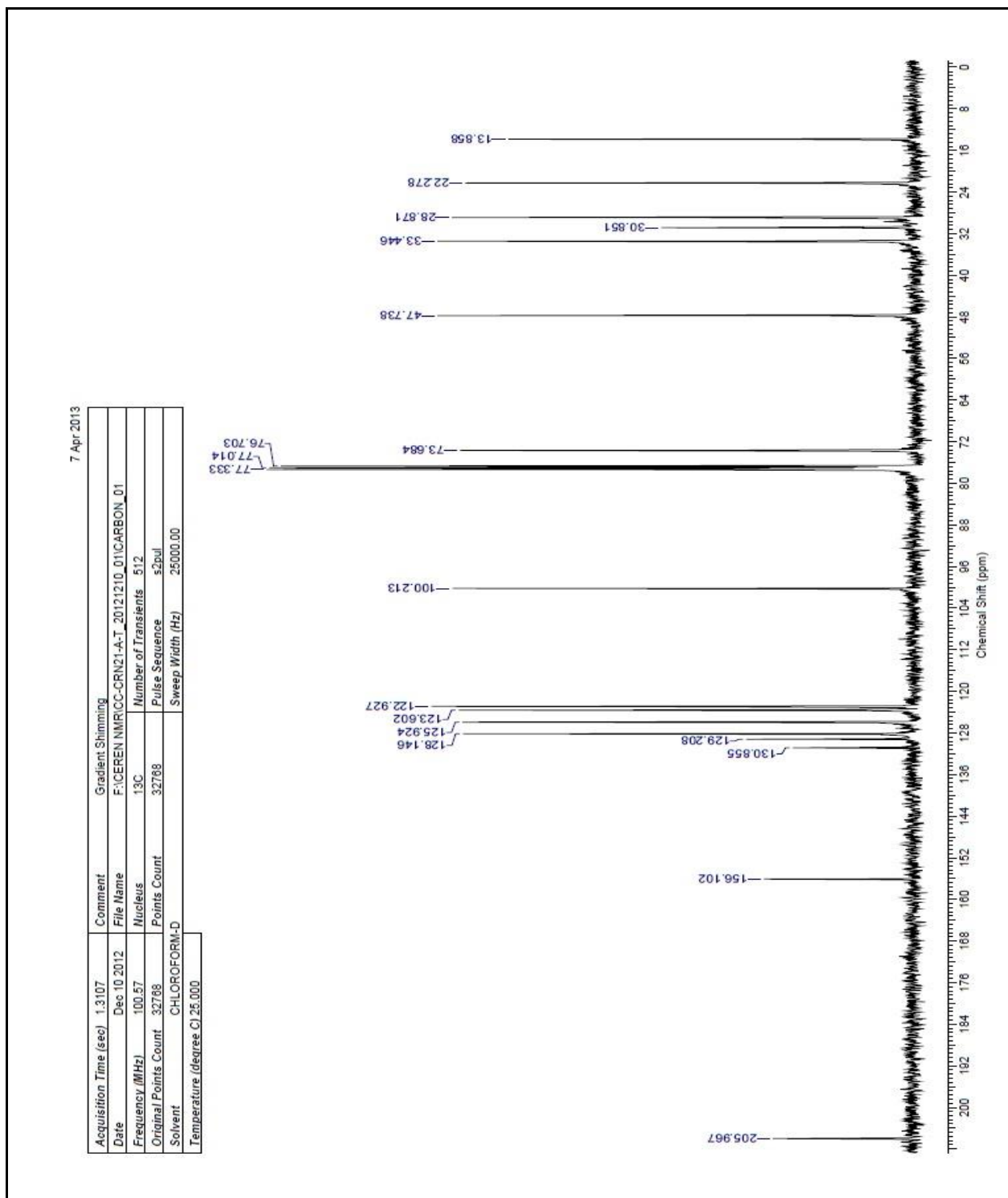


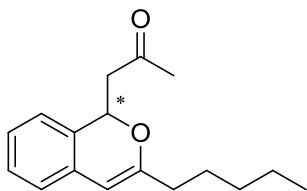
2-(hydroxy(2-(phenylethynyl)phenyl)methyl)cyclohexanone



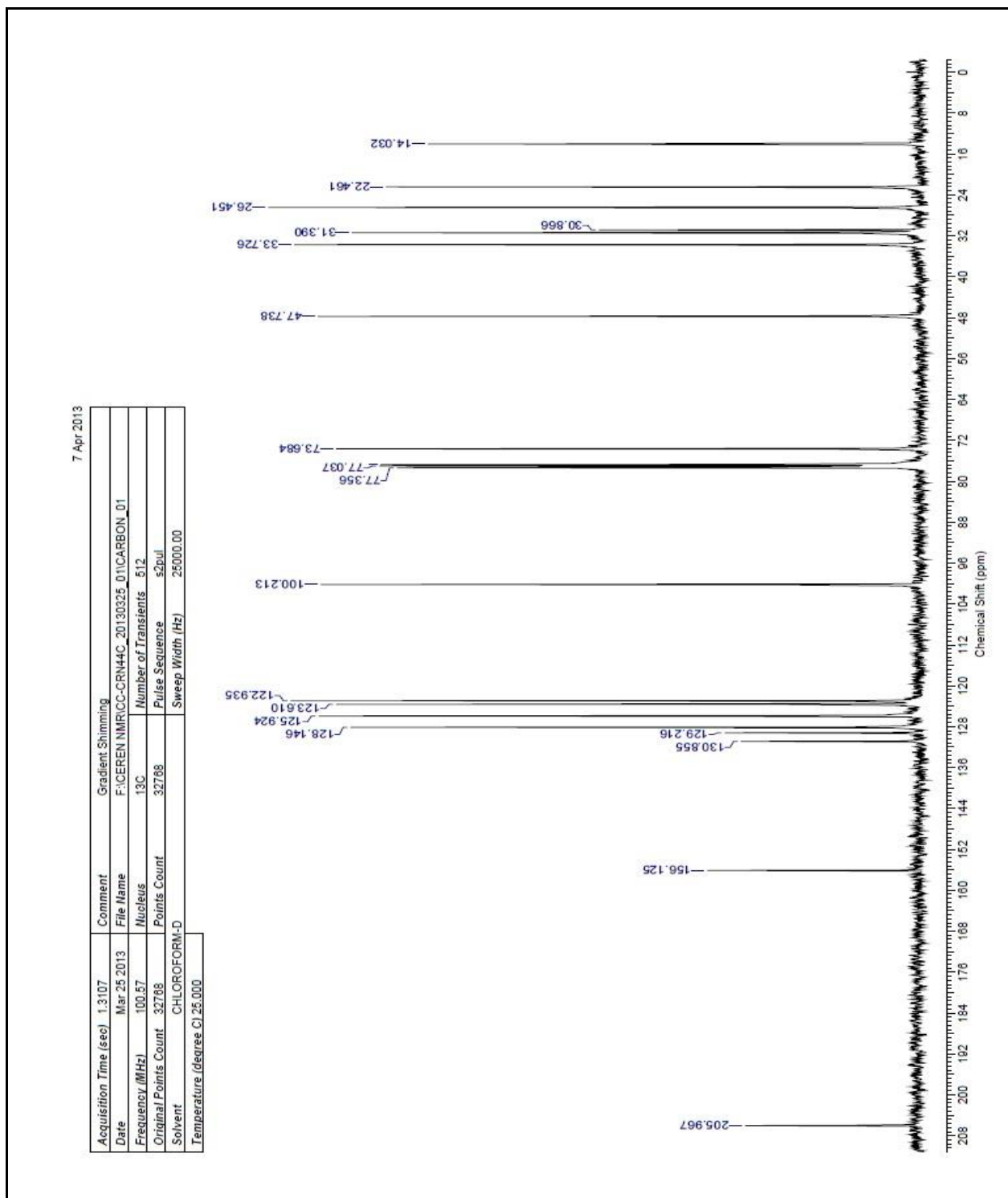


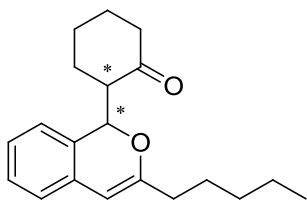
1-(3-butyl-1H-isochromen-1-yl)propan-2-one





1-(3-pentyl-1H-isochromen-1-yl)propan-2-one

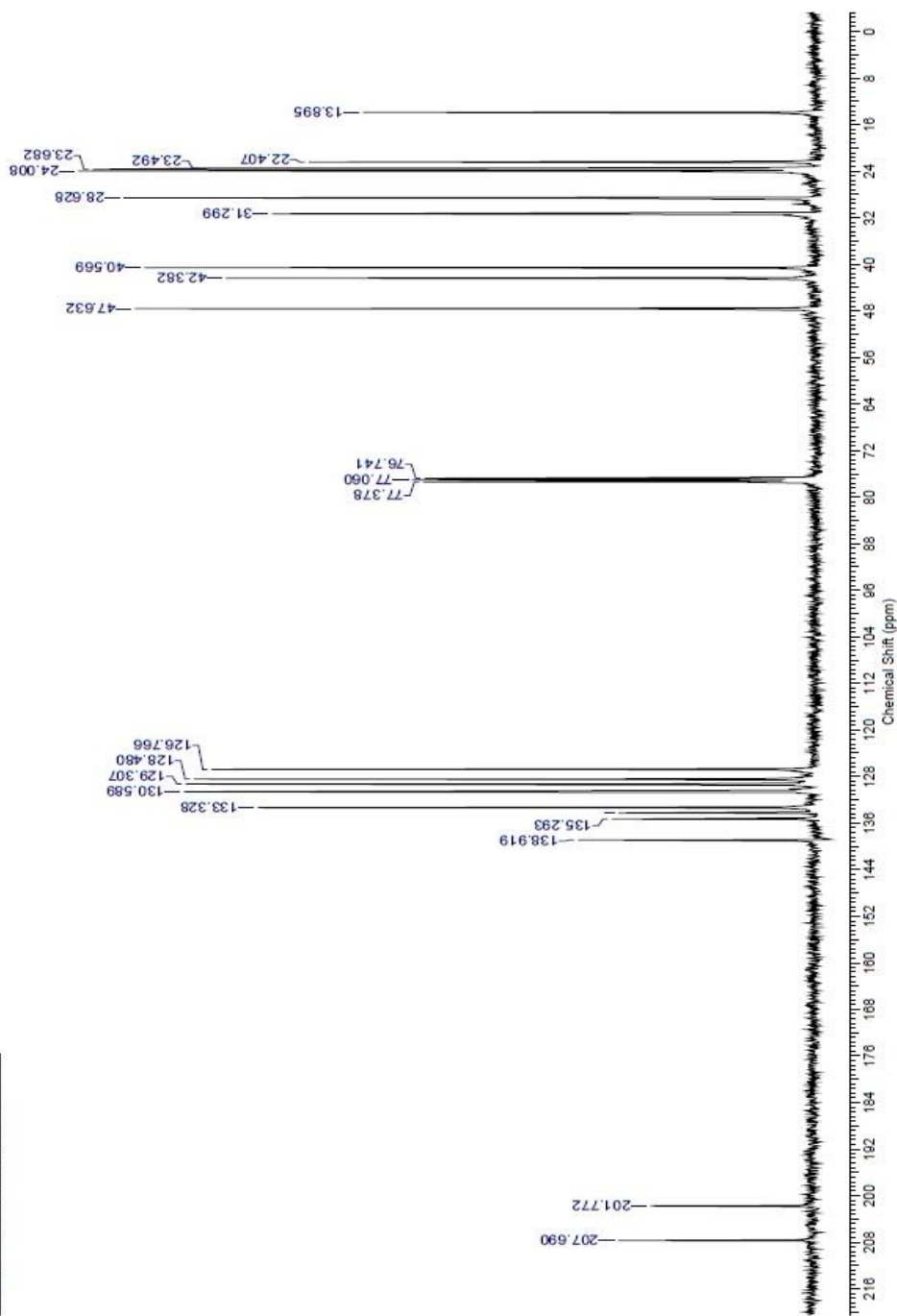


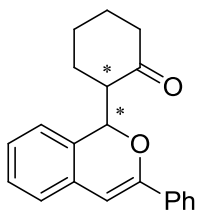


2-(3-pentyl-1H-isochromen-1-yl)cyclohexanone

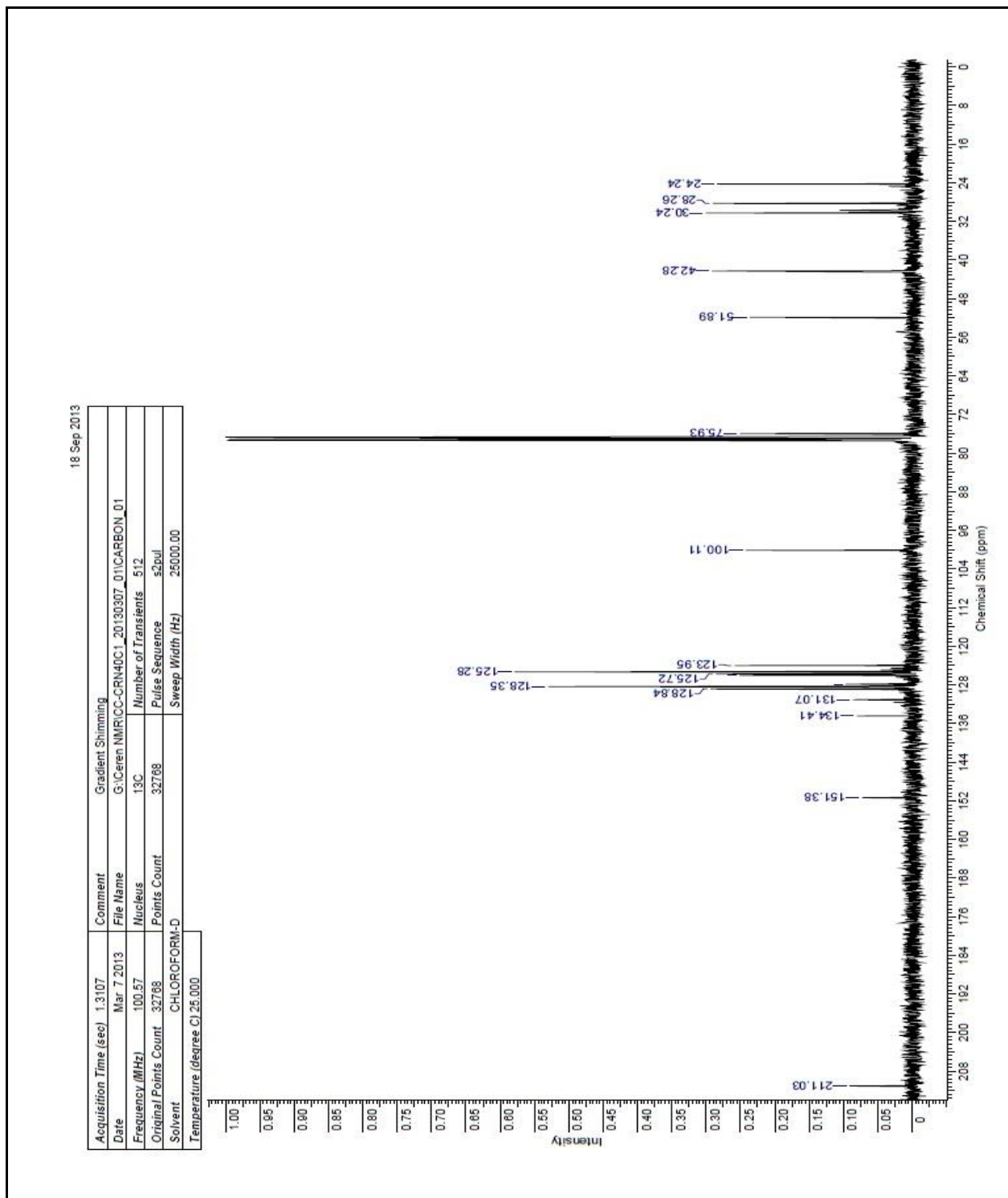
7 Apr 2013

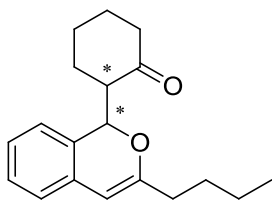
Acquisition Time (sec)	1.3107	Comment	Gradient Shimming
Date	Mar 27 2013	File Name	F:\CEREN NMR\CC-CRN4FC_20130327_01\CARBON_01
Frequency (MHz)	100.67	Nucleus	¹³ C
Original Points Count	32768	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	25.000	Sweep Width (Hz)	26000.00



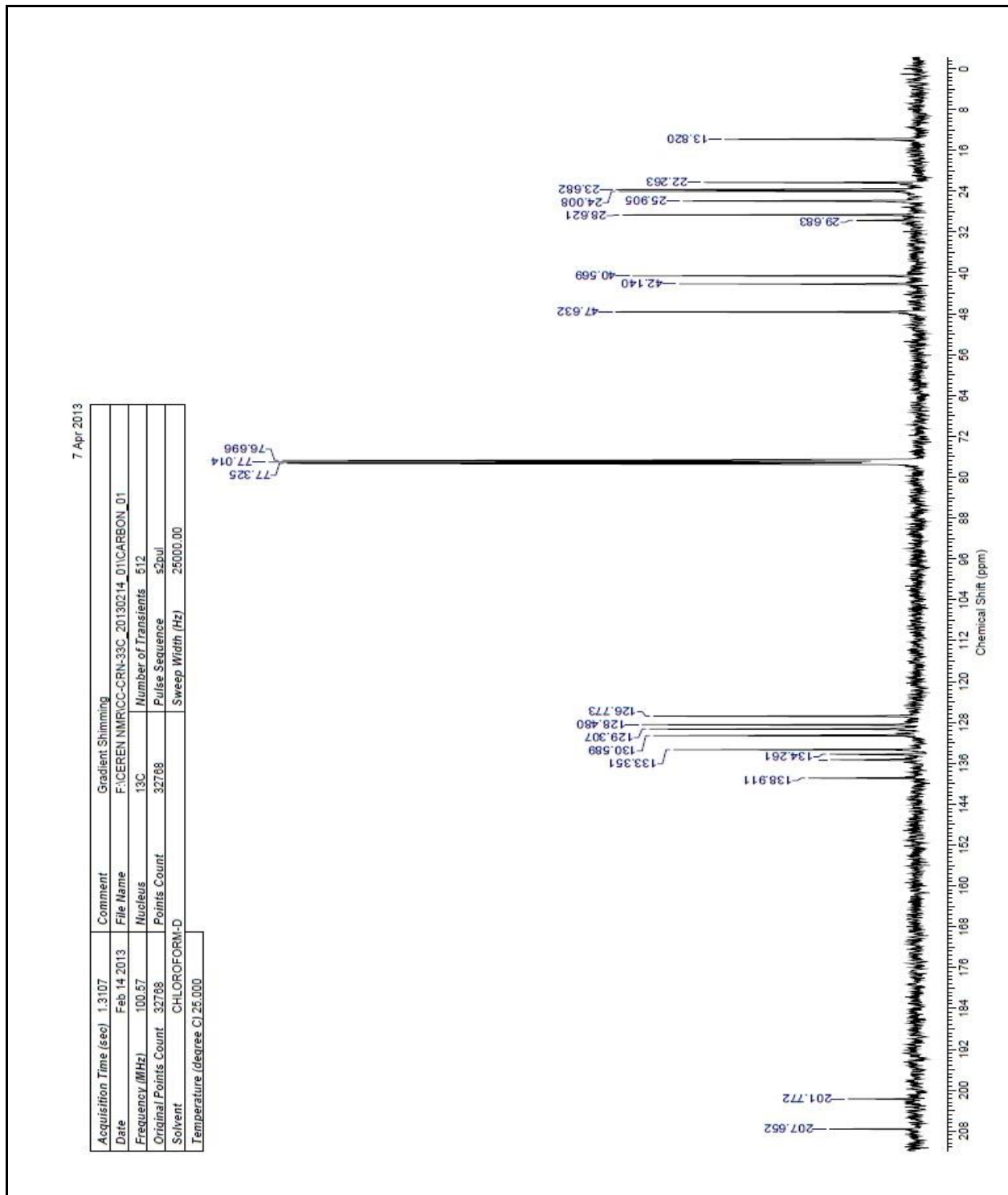


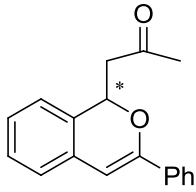
2-(3-pentyl-1H-isochromen-1-yl)cyclohexanone



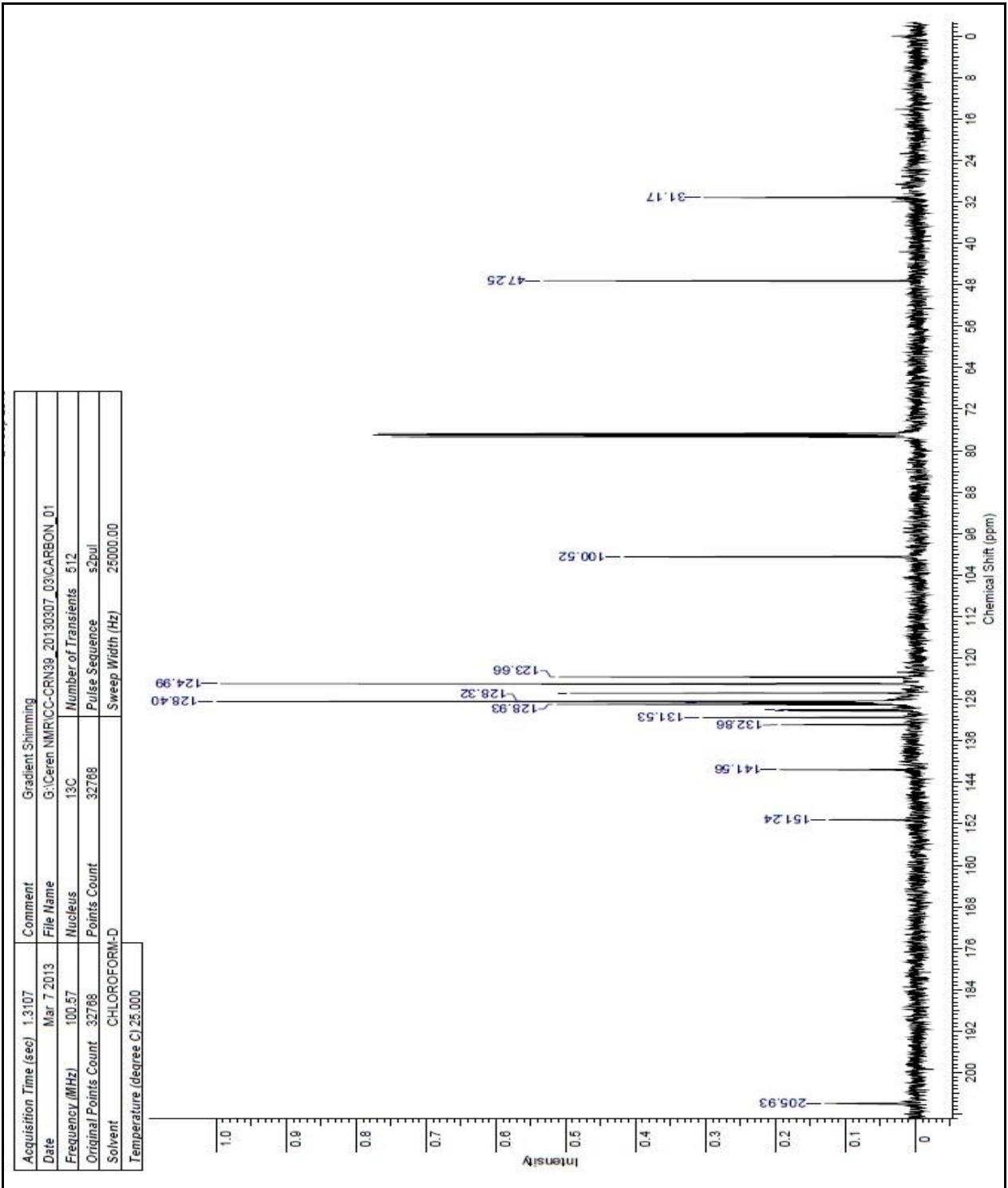


2-(3-butyl-1H-isochromen-1-yl)cyclohexanone





1-(3-phenyl-1H-isochromen-1-yl)propan-2-one



TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje No: 111T088
Proje Başlığı: Altın Katalizörlüğünde Enantioseçici Eklenme/Halkalaşma Tepkimeleri
Proje Yürütücüsü ve Araştırmacılar: Yrd. Doç. Dr. Mustafa Emrullahoğlu, Ragıp Özalp, Ceren Cantürk, Tuğçe Kanbur
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi: İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü Gülbahçe Köyü, Urla-İzmir
Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi:
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 01.11.2011-01.11.2013
Öz (en çok 70 kelime) Doymamış bağlar içeren bileşiklerin nükleofiller ile altın katalizli halkalaşma tepkimeleri organik kimyanın dikkat çekici çalışma alanlarından bir tanesidir. Altın katalizörlerinin kendine özgü kimyasal özellikleri başka metal katalizörler ile elde edilmesi mümkün olmayan çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezine olanak sağlamaktadır. Altın katalizörlüğünde yaptığımız çalışmalar kapsamında enantioseçici ilerleyebilecek altın katalizli dönüşümler geliştirmek yeni ilgi odağımız olmuştur. Altın katalizörleri ile organokatalizörlerin bir arada kullanılabileceği bir yöntemin geliştirilmesi bu projenin temel amacıdır. Bu yöntem enantioseçici bir aldol eklenme tepkimesi ile altın katalizli bir halkalaşma tepkimesinin eşzamanlı olarak bir arada çalışmasını içermektedir.
Anahtar Kelimeler: Altın kataliz, organokataliz, alkin benzaldehit, aldol tepkimesi
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu mu? Evet <input type="checkbox"/> Gerekli Değil <input checked="" type="checkbox"/> Fikri Ürün Bildirim Formu'nun tesliminden sonra 3 ay içerisinde patent başvurusu yapılmalıdır.
Projeden Yapılan Yayınlar: <ul style="list-style-type: none">Uluslararası bir konferansta proje konusuyla ilgili bir bildiri gerçekleştirilmiştir. (Esor 213, European Symposium on Organic Reactivity, Prag, 2013)Proje kapsamında elde edilen sonuçlardan bir makale hazırlanmaktadır
Ekte Bulunan "ARDEB Başarı Öyküsü Formu", "Kazanımlar" Bölümünde Belirtilen Kriterlere Göre Proje Çıktılarınızın Başarı Öyküsü Niteliği Taşıdığını Düşünüyorsanız "ARDEB Başarı Öyküsü Formu"nu doldurunuz.