

**T.C.**  
**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**  
**Fen Bilimleri Enstitüsü**

**BAZI KİRAL L- AMİNOALKOL VE L-AMİNOASİTLERDEN YENİ  
KİRAL AMİTLERİN SENTEZLENMESİ VE BUNLARIN  
ASETOFENONUN ASİMETRİK İNDİRGENMESİNDE  
KULLANIMLARI**

**HASAN SAYĞILI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**(KİMYA ANABİLİM DALI)**

**DİYARBAKIR**

**AĞUSTOS-2008**

## **TEŐEKKÖR**

Bu alıŐma Dicle Őniversitesi Ziya Gökalep Eđitim Faköltesi Kimya Eđitimi Anabilim Dalı' nda Prof. Dr. Giray TOPAL'ın danıŐmanlıđında yűrütölmüŐtűr. Bu olanađı sađladıklarından ve her tűrlű yakın ilgilerinden ötüřü kendilerine teŐekkűrű bir borç bilirim.

Laboratuvar çalıŐmalarımnda yardımlarından dolayı ReŐit ÇAKMAK ve Murat KALOđLU'na teŐekkűr ederim.

Tezimin hazırlanması ve yazım aŐamasında yardımlarından dolayı Serdar GÖNLÖ ve Metin ATLAN'a teŐekkűr ederim.

Ayrıca her zaman yanımda olan ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve sevgili arkadaŐım Gülbahar AKKAYA'ya teŐekkűrlerimi sunarım.

Bu alıŐma DÖBAP – 2008 – 26 – 41'nolu proje olarak desteklenmektedir. Desteklerinden dolayı Dicle Őniversitesi Bilimsel AraŐtırma Projeleri Komisyonu'na teŐekkűr ederim.

**Hasan SAYđILI**

# İÇİNDEKİLER

Amaç.....	i
Özet.....	ii
Summary.....	iii
1.Giriş.....	1
1.1 Optik İzomerlik.....	1
1.2 Stereokimya.....	3
1.2.1 Stereokimyanın İlkeleri.....	3
1.2.1.1 Kiralite.....	3
1.2.1.2 Enantiyomer.....	3
1.2.1.2.1 Enantiyomerlerin Adlandırılması.....	4
1.2.1.3 Optik Çevrilme.....	7
1.2.1.4 Mutlak Konfigürasyon ve Belirlenmesi.....	8
1.2.1.5 Diasteromerler.....	9
1.2.1.6 Mezo Yapısı.....	10
1.3 Amitler.....	11
1.3.1 Amitlerin Eldesi.....	11
1.3.2 Amitlerin Tepkimeleri .....	12
1.3.3 Amitlerin Özellikleri.....	13
1.3.4. Türevleri ve Adlandırılması.....	14
1.4 Karbonil Grubu ve Yapısı.....	16
1.4.1 Karbonil Grubundaki Reaksiyonlar.....	16
1.4.2 Karbonil Grubun İndirgenmesi.....	19
1.4.2.1 Hidrür İndirgenmesi.....	19
1.4.2.2 Karbonil Bileşiklerinin İndirgenmesiyle Alkollerin Eldesi.....	20
1.4.2.3 Aldehit ve Ketonların NaBH <sub>4</sub> İle İndirgenmeleri.....	22
1.4.2.4 Hidrürlerin Metal Komplekslerinin İndirgenmede Kullanılması.....	25
1.4.2.5 İndirgeme ve Hidroborasyon.....	27
1.4.2.5.1 Karbon - Heteroatom Çift Bağının İndirgenmesi.....	27
1.4.2.5.2 Modifiye Edilmiş Lityum Alümiyum Hidrür.....	27
1.4.2.5.3 Modifiye Bor.....	31
2. Önceki Çalışmalar.....	34
3. Materyal ve Metot.....	42

<b>4. Bulgular</b> .....	<b>46</b>
4.1 N- <i>o</i> -hidroksibenzoil-(R)-2-amino-1-bütanol'ü Hazırlanması.....	46
4.2 N <sub>α</sub> -N <sub>ε</sub> -di- <i>o</i> -hidroksibenzoil-L-Lizin'in Hazırlanması .....	47
4.3 (7S,16S)-1,3,5,10,12,14-hekza-aza-2,4:11,13-dibenzo-7,16-diaminosiklooktan-6,9,15,18-tetraon'un Hazırlanması .....	48
4.4 Dimetil Ftalat'ın Hazırlanması.....	49
4.5 N <sup>1</sup> ,N <sup>2</sup> -bis-((R)-1-hidroksi-bütan-2-il)- <i>o</i> -ftalamit ve 2-((R)-1-hidroksi-bütan-2-il-karbomoil)metilbenzoat'ın Hazırlanması.....	50
4.6 N-1,3-Dinitrobenzoil-(S)-Glutamik asit'in Hazırlanması .....	52
4.7 Asetofenonun Kiral Amit Katalizli İndirgenmesinin Genel Prosedürleri...	52
<b>5. Sonuç ve Tartışma</b> .....	<b>54</b>
<b>6. Spektrumlar</b> .....	<b>60</b>
<b>7. Kaynaklar</b> .....	<b>79</b>
<b>8. Özgeçmiş</b> .....	<b>81</b>

## AMAÇ

Bir tepkimenin asimetric yürütülebilmesinin yollarından biri de kiral katalizör kullanmaktır. Bu nedenle yeni kiral ligandların bulunması sentetik organik kimya alanında oldukça ilgi çekmektedir. Bu alanda popüler reaksiyonlardan biri de karbonil gruplarının enantiyoselektif olarak indirgenmesidir.

Bu çalışmada amaç yeni kiral amitleri sentezlemek ayrıca  $\text{NaBH}_4$  ile reaksiyon ortamında kompleksleştirerek prokiral ketonların asimetric indirgenmesinde kullanmaktır. Bu amaca uygun amitleri hazırlarken kiral aminoalkol ve kiral aminoasitleri kullandık.

Literatürlerde kiral amitlerin kullanıldığı, asimetric hidrojenasyon tepkimelerine fazla rastlanmaması bizi bu çalışmaya teşvik eden en önemli etkenlerden biri olmuştur. Bu amaçla çalışmamızı genişletmek, uygun simetriği yakalamak ve istenilen dizaynı yakalamak amacıyla birkaç farklı amit sentezlemeyi hedefledik.

İndirgenmesi istenilen keton olarak, indirgendiğinde ele geçen alkolün çevirme açısını ölçerek, e.e verimini kolaylıkla tayin edilebilmesi nedeniyle çevirme açısı bilinen alkollerden metil fenil karbinolü indirgenme ürünü olarak veren asetofenonu seçtik.

Bu amaçla kiral aminoalkol ve kiral aminoasit kaynaklarından yola çıkarak uygun konfigürasyonlardaki amitleri sentezlemeyi hedefledik. Daha sonra sentezlenen bu amitleri  $\text{NaBH}_4$  ile etkileştirerek elde ettiğimiz komplekslerini asetofenonun indirgenme reaksiyonunda kullanarak yüksek e.e verimi ile elde etmeyi amaçladık.

## ÖZET

Bu çalışmada; L-amino asitler ve L-amino alkoller esterlerle etkileştirilerek yeni beş farklı kiral amit sentezlendi.

Buna ek olarak, kiral amitlerle  $\text{NaBH}_4$ 'ü reaksiyon ortamında kompleksleştirebilmek için 2-propanol içinde yeni kiral amitler  $\text{NaBH}_4$  ile tepkimeye sokuldu.

Daha sonra eş değer miktarlarda aldığımız  $\text{NaBH}_4$  ve kiral amitlerle hazırlanan kompleksler, 2-propanol içinde asetofenonun indirgenmesinde kullanıldı. % e.e değerleri ve % indirgenme verimi değerleri tespit edildi.

İndirgenme çalışmaları sonunda en iyi enantiyoselektif indirgenme veriminin Diamit- II /  $\text{NaBH}_4$  oranı (I / III ) olarak alındığı durumda % 76 olarak elde edildi.

Sentezlenen ligandların yapıları IR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları ile aydınlatıldı ve çevirme açıları belirlendi.

## SUMMARY

In this study; novel five different chiral amides were synthesized from L-amino alcohols and L- amino acids which were reacted with esters.

In addition,novel chiral amides were reacted with NaBH<sub>4</sub> for chiral amides can complexed with NaBH<sub>4</sub> at the reaction medium in 2- propanol.

Then the complexes which were prepared with taken equivalent amount of NaBH<sub>4</sub> and chiral amides were used in reduction of acetophenon in 2-propanol.Reduction yields values and % e.e values were determined.

At the end of the reduction study;the best enantioselective reduction yield were obtained % 76 at condition which was taken Diamit-II / NaBH<sub>4</sub> (I / III ).

The structures of synthesized ligands were illuminated with IR,<sup>1</sup>H NMR,<sup>13</sup>C NMR and translation angels were determined.

# 1. GİRİŞ

## 1.1 OPTİK İZOMERLİK

Optikçe aktiflik terimi kiral materyallerin polarize ışıkla etkileşiminden türetilmiş bir terimdir. Bu özellik ilk kez 1815 yılında Jean-Baptiste Biot<sup>1</sup> tarafından bulunmuştur. Ardından Luis Pasteur yaptığı gözlemlerle optikçe aktifliğin organik bileşiklerin molekül asimetrisinden kaynaklandığını bulmuştur.

Optik izomerlik stereoizomerliğin bir koludur. Optik izomerlik, aynı molekül ve yapı formülüne sahip fakat bir biri ile üst üste çakışmayan bileşiklerde ortaya çıkar. Bunlar birbirlerinin ayna görüntüleridir. Bağlar kırılmadıkça bu ayna görüntüleri birbirlerine dönüştürülemez. Bu yüzden bu ayna görüntüleri farklı yapılardır.

Optik izomerlik, eğer bir molekülde asimetric karbon atomu var ise meydana gelebilir. Bu asimetric karbon atomu dört farklı gruba bağlı olmalıdır. Bağlı gruplar kompleks yapılar olabileceği gibi H atomu, Cl atomu gibi basit yapılar da olabilir. Önemli olan yapıdaki karbon atomu:

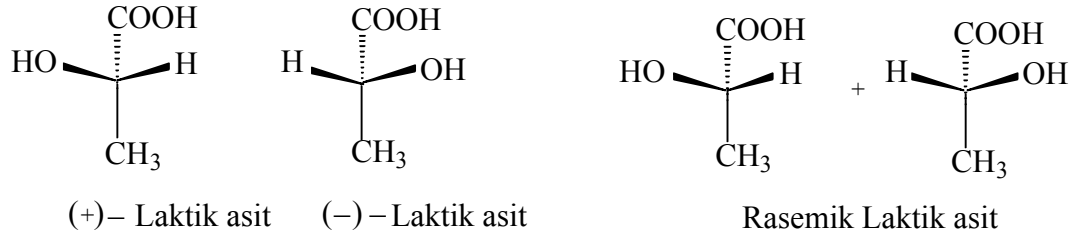
- $sp^3$  karbonu olmalı
- Dört gruba bağlı olmalı
- Bu dört grupta farklı olmalıdır

Optik izomerler düzlem polarize ışığı çevirme yeteneğine sahiptirler. Bu optik izomerlerden biri düzlem polarize ışığı saat yönünde (+) çevirirken, ayna görüntüsü olan diğer izomer saat yönünün tersine (-) çevirmektedir. Bu optik izomerleri eşit miktarda içeren karışımlar ise düzlem polarize ışığı çevirme yeteneğine sahip değildir. Bu yüzden bu karışımlar optikçe aktif değildirler.<sup>2</sup>

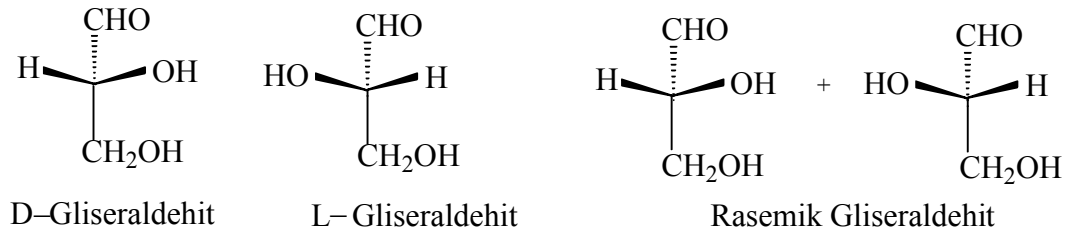
2- Hidroksipropanoik asit (laktik asit) optik izomerliğin en basit ve genel örneğidir. Laktik asitin (+) enantiyomeri kasta bulunur. Ekşimiş süt ise laktik asitin (+) ve (-) enantiyomerlerinin karışımını içermektedir.



2,3- Dihidroksipropanal (gliseraldehit) diğer kiral moleküllerle kıyaslamak üzere standart bileşik olarak kullanılmaktadır. Gliseraldehit bileşiği molekülündeki –OH grubunun pozisyonuna göre iki enantiyomere sahiptir. Bu iki enantiyomer, *D*-gliseraldehit ve *L*-gliseraldehit olarak adlandırılır. Diğer kiral moleküller üzerindeki hidroksil (-OH) grubunun pozisyonu gliseraldehitle kıyaslanarak *D*-enantiyomer mi yoksa *L*-enantiyomer mi olduğu belirlenebilir. Bu kıyaslama yöntemi biyokimyada çok genel bir yöntemdir. Örneğin doğal şekerler *D*-enantiyomerlerdir, aminoasitler ise *L*-enantiyomerlerdir. Fakat molekülünün *D*- yada *L*- olması bile (+) yada (-) olması hakkında bir bilgi vermez.



**Şekil 1.1** Laktik asitin izomerleri



**Şekil 1.2** Gliseraldehitin izomerleri

## 1.2 STEREOKİMYA

### 1.2.1 Stereokimyanın İlkeleri

Karbon bileşikleri ve molekül yapıları, organik kimyanın en temel ilgi alanları olmuştur. Bir molekülün üç boyutlu yapısı stereokimya olarak tanımlanır. Stereokimyanın bir bölümünü de stereoizomeri oluşturur. Üç boyutlu uzayda atomların düzenlenmesi sonucu meydana gelen izomeriye stereoizomeri denir. Simetri ve asimetri kavramları stereoizomeri içerisinde yer alıp, iki ve üç boyutlu geometrik şekillerin özelliklerinden biridir. Örneğin 'E' harfi iki boyutludur. Bunun ayna görüntüsü tam tersidir. Bunu uzayda tam olarak ters çevirsek tekrar ilk hali olan 'E' yi elde ederiz. Oysa sağ elin, ayna görüntüsü sol eldir ve birbirinin üstüne çakışmazlar.

#### 1.2.1.1 Kiralite

Kiralite geometrik bir özelliktir. Bir nesnenin kendisi ile ayna görüntüsü üst üste çakışmıyor ise kiral, çakışıyor ise kiral değil akiraldır. Kiral nesnelere örnek olarak sağ ve sol elimizi verebiliriz. İki boyutlu harfler ise kiral değildir.

Kiral kelimesi 'el' anlamındaki yunanca 'cheir' kelimesinden gelir. Moleküller de dahil, kiral nesnelere 'el seçiciliğine' sahip olduğu söylenir. Kiral terimi enantiyomer molekülleri tanımlamak için kullanılır çünkü; bu moleküller sol elin sağ elle olan ilişkisiyle aynı şekilde birbiriyle ilişkilidir.

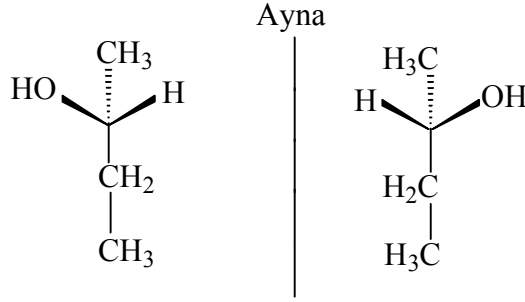
Kiralite molekülün bir özelliğidir. Aslında kiral olan, asimetric merkez taşıyan molekülün kendisidir. Eğer molekül birden fazla asimetric merkez taşıyorsa multikiraldır.<sup>3</sup>

#### 1.2.1.2 Enantiyomer

Enantiyomerler, yalnızca molekülleri kiral olan bileşiklerde meydana gelir. Bu tip moleküller iki farklı yapıda bir çift stereoizomeri gösterirler. Bu tip

bileşiklerde birbirinin ayna görüntüsü olanlar üst üste çakışmaz. Kiral molekül ve onun ayna görüntüsü arasındaki ilişki, enantiyomerik ilişki olarak tanımlanır.

Örneğin; Kiral bir molekül olan 2-bütanol



Sekil 1.3 2-bütanolün enantiyomerleri

#### 1.2.1.2.1 Enantiyomerlerin Adlandırılması

##### “R ve S” Konfigürasyon ile Adlandırılması

Kimya için *R/S* sistemi gliseraldehit gibi referans bir molekül içermeyen enantiyomerlerin belirtilmesi için kullanılan en önemli bilimsel adlandırma sistemidir. Her bir kiral merkez “*R*” ya da “*S*” olarak, süstitüentleri öncelik sırasına göre ayrılmış, Chan Ingold Prelog öncelik kuralına uygun, atom numarası temeline dayanan sisteme göre etiketlenir. Kiral merkez, bağlı olarak dört süstitüentten birini izleyiciden uzakta kalacak şekilde yönlendirir. Bu sayede izleyici için, iki olasılık olacaktır. Eğer kalan üç süstitüentin önceliğinin azalması saat yönünde ise “*R*” olarak (rectus) etiketlenir, eğer saat yönünün tersine azalırsa o zamanda “*S*” olarak (sinistrus) etiketlenir.

*R/S* sistemi, *D/L* sisteminden daha geniş kullanım alanına sahiptir, ayrıca (+) / (-) sistemi ile sabit bir ilişkiye sahip değildir. Bu sistemde ‘*R*’ izomer, süstitüentlerine bağlı olarak dextrorotatory ya da levorotatory olabilir.

*R/S* sistemin *D/L* sistemi ile sabit bir bağlantısı yoktur. Örneğin; Serin aminoasitinin yan zincirinden biri hidroksil grubu içerir. Eğer tiyol (-SH) grubu, -OH grubuyla değiş-tokuş yapılsaydı *D/L* etiketlenmesi bu yerine geçme durumundan etkilenmeyecekti. Fakat bu yerine geçme durumu molekülün *R/S* olarak etiketlenmesini tersine çevirecekti. Bunun sebebi (CIP) Kuralına göre -CH<sub>2</sub>OH, -CO<sub>2</sub>H dan daha düşük, -CH<sub>2</sub>SH 'da -CO<sub>2</sub>H'dan daha büyük öncelik taşımasıdır.

Bu sebepten dolayı *D/L* sistemi biyokimyanın aminoasit, karbonhidratlar gibi belli alanlarında kullanılan bir sistem olarak kalmaktadır. Çünkü *D/L* sistemi daha karmaşık organizmaların verilen tüm yapı türlerinin aynı kirallığe sahip olmasından dolayı uygun bir sistemdir. *D/L* sisteminde böyle yapıların hepsi 'L' iken *R/S* sistemine genel istisnalar olmasına rağmen çoğunlukla 'S' olarak tanımlanır.

### **Optikçe Aktifliğe Göre: (+) ve (-) Olarak Adlandırma**

Bir enantiyomer düzlem polarize ışığı çevirdiği doğrultuda adlandırılabilir. Eğer enantiyomer ışığı saat yönünde çeviriyorsa (+) olarak etiketlenir. Onun ayna görüntüsü ise (-) olarak etiketlenir. (+) ve (-) izomerler sırasıyla *D*- ve *L*- olarak adlandırılır.

### **D- ve L- Konfigürasyonu ile Adlandırma**

Bir optik izomer atomlarının üç boyutlu dizilişine göre isimlendirilebilir. *D/L* sistemi molekülün gliseraldehitle kıyaslanması esasına dayanır. Gliseraldehit kiral olup, iki izomeri *D* ve *L* olarak etiketlenir. Gliseraldehit üzerinde atomların dizilişinde bir değişiklik olmadan belli kimyasal ayarlamalar yapabilmesi ve genel olarak kullanılan kiral moleküllerin en basiti olarak uygunluğu onun bilimsel adlandırma için kullanılmasını sağlamıştır. Bu sistemde, bileşikler gliseraldehite benzerliğine göre adlandırılır.

Örneğin; Alanin aminoasiti iki optik izomere sahiptir. Bu izomerler hangi izomerin gliseraldehitten geldiğine göre etiketlenir. Gliseraldehitten elde edilen glisin aminoasiti optikçe aktif olmadığı için kiral değildir, alanin ise kiraldır.

*D/L* sistemi (+) / (-) sistemi ile ilişkili değildir. *D/L* izomeri hangi izomerin sağa çeviren, hangi izomerin sola çeviren olduğunu göstermez. Daha doğrusu bu sistem bileşiğin stereokimyasının gliseraldehitin sağa çeviren ya da sola çeviren enantiyomerine bağlı olduğunu ifade eder. Proteinlerde genel olarak bulunan ondokuz *L*-aminoasitten dokuzu düzlem polarize ışığı sağa çevirendir(589nm dalga boyunda) ve düzlem polarize ışığı sola çeviren olduğu için *D*-Fruktoz' dan meyve şekeri (levulose) olarak söz edilir.

Gliseraldehitin sağa çeviren izomeri gerçekte *D*-izomeridir. Fakat bu şanslı bir tahmindir. Bu sistemin ortaya çıktığı zamanda, hangi dizilişin sağa çeviren olduğunu ortaya koyacak herhangi bir yol yoktu. Eğer yapılan tahmin yanlış yapılmış olsaydı, etiketleme sistemi şimdi daha bir karmaşık olacaktı.

Aminoasitin *D/L* izomerik formuna karar verilmesi için temel kural “CORN” kullanılır. -COOH, -R, -NH<sub>2</sub> ve -H grupları, kiral karbon atomunun etrafında düzenlenir. Hidrojen atomu gözlemciden uzakta kalacak şekilde bakılır. Eğer bu gruplar azalan önceliğe göre saat yönünde karbon atomu etrafında düzenlenirse bu şekil *D*-formudur, eğer saat yönünün tersinde ise *L*-formudur.

Ayna görünümlü olma özelliği, farklı enantiyomerlerin varlığından kaynaklanmaktadır. Penisilin'nin aktifliği stereoselektiftir. Bu antibiyotik, insanda olmayan sadece bakterinin hücre duvarında bulunan *D*-alanininin peptid bağlarında çalışır. Bu yüzden bizi değil sadece bakteriyi öldürebilir.<sup>4</sup>

### 1.2.1.3 Optik Çevrilme

Enantiyomerler fiziksel özelliklerinde farklı spesifik özellik gösterirler. Bunlardan biri, ilk olarak 1815 yılında Biot tarafından keşfedilen düzlem polarize ışığın çevrilmesidir. Bu sebepten dolayı enantiyomerler optik izomerler olarak da adlandırılır. Adi ışık değişik dalga boylarında ve dalgaların bütün yönlerine doğru salınmasıyla oluşur. Dalga hareketi ışığın doğrultusuna diktir. Düzlem polarize ışık ise; bir tek düzlem dışındaki dalga titreşimlerinden arındırılmış ışıktır.

Simetrik moleküllerde, molekül ışıkla karşılaştığında ışık kesin bir dönüş yapar, ancak; molekülün ayna görüntüsü bu dönüşü dengeler. Sonuçta ışığın dönüşü sıfırlanır. Tek bir enantiyomer için ise çözeltilerde ayna görüntüsü olmadığından ışığın net dönüşü sıfırlanmaz. Bu nedenle rasemik karışımlarda düzlem polarize ışığın dönüşü sıfırlanır.<sup>5</sup>

Optikçe aktif maddelerin dönüş açıları polarimetre ile ölçülür. Eğer ışığın çevrilmesi sağa doğru ise dekstrarotatory (Latince: dexter: sağ), sola doğru ise levarotatory ( Latince: laevus :sol) olarak adlandırılır. Dekstrarotatory için (*D*) veya (+), levarotatory için ise (*L*) veya (-) sembolleri kullanılır.

Enantiyomerlerin çevirme miktarına özgül çevirme açısı [ $\alpha$ ] denir. Çevirme açısı kullanılan ışığın dalga boyuna, polarimetre tüpünün uzunluğuna, sıcaklığa, çözücüye ve konsantrasyona bağlıdır. Kullanılan ışığın dalga boyu genellikle 589nm dir(Sodyum D çizgisi).

Bileşiğin 20°C deki çevirme açısı şu şekilde hesaplanır.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{\ell \cdot c}$$

$[\alpha]_D^{20}$  = 20°C' deki Na D çizgisinin özgül çevirmesi

$\alpha$  = 20°C' de gözlenen çevirme

$\ell$  = dm olarak tüpün uzunluğu

$c$  = gr/ml olarak örneğin derişimi

Bir moleküldeki optikçe saflık ise bu şekilde hesaplanır.

$$\% \text{ optikçe saflık} = \frac{[\alpha]}{[\alpha]_D^{20}} \cdot 100$$

$[\alpha]$  : Gözlenen çevirme açısı

$[\alpha]_D^{20}$  : Özgül çevirme açısı

Genelde bu formül % e.e yerine de kullanılmaktadır.

$$\% \text{ Enantiyomer fazlalığı (e.e)} = \frac{[E_1 - E_2]}{[E_1 + E_2]} \cdot 100$$

$E_1$  ve  $E_2$  iki enantiyomerin mol miktarları

$$\% \text{ Enantiyoselektive (% e.s)} = \frac{E_1}{E_1 + E_2} \cdot 100$$

$E_1$ : Fazla olan enantiyomerin miktarı

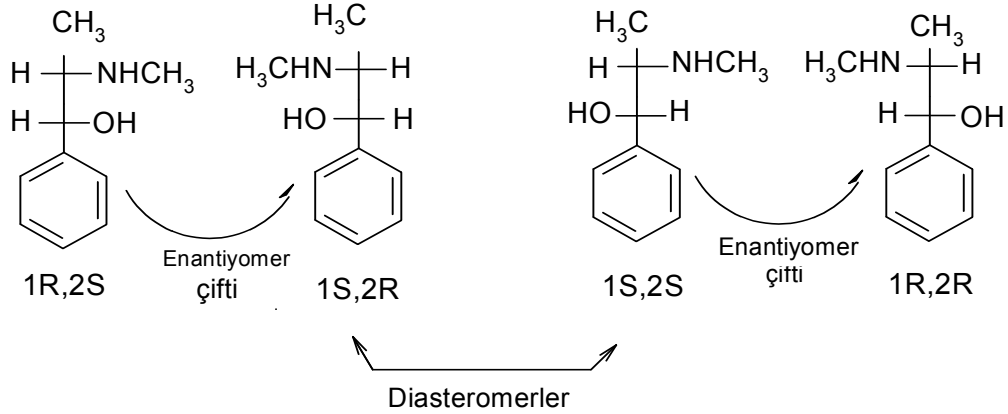
#### 1.2.1.4 Mutlak Konfigürasyon ve Belirlenmesi

Optik çevrilme, enantiyomerin  $D-(+)$  ve  $L-(-)$  formundaki farklılığını göstermektedir. Fakat bu bize, asimetric merkez atomuna bağlanan grup ve atomların uzaydaki dağılımı hakkında bir fikir vermez. Bir enantiyomer tek bağın etrafındaki grupların dönmesiyle farklı konformasyonlara dönüşebilir fakat konfigürasyondaki bu değişme için asimetric karbondaki bağların kırılması gerekir. Yani, bir enantiyomerin konfigürasyonu sabittir.<sup>6</sup>

### 1.2.1.5 Diasteromerler

Bir molekül bir tek asimetric merkeze sahipse, stereoizomerlerin sayısı 2 olur, eğer birden fazla asimetric karbon taşıyorsa stereoizomerlerin sayısı ikiden fazla olur. Asimetric merkeze “n” dersek stereoizomer sayısı  $2^n$  olur. Eğer n=2 ise, maksimum stereoizomer sayısı dördtür. Bir çift oluşturulan enantiyomerler, diğer stereoizomerlerle ayna görüntüsü vermiyorsa bunlar enantiyomer değildir. Enantiyomer olmayan bu tür stereoizomerlere “diasteromer” denir. Bu tanım yalnızca kiral molekülleri değil, aynı zamanda akiral moleküller olan “cis-trans” geometrik izomerleride kapsar. Diasteromerlerin kimyasal özellikleri farklı olduğu gibi erime noktası, çözünürlük, yoğunluk gibi fiziksel özellikleri de farklıdır.

Örnek olarak; iki asimetric merkezi olan Efedrin molekülünü ele alırsak



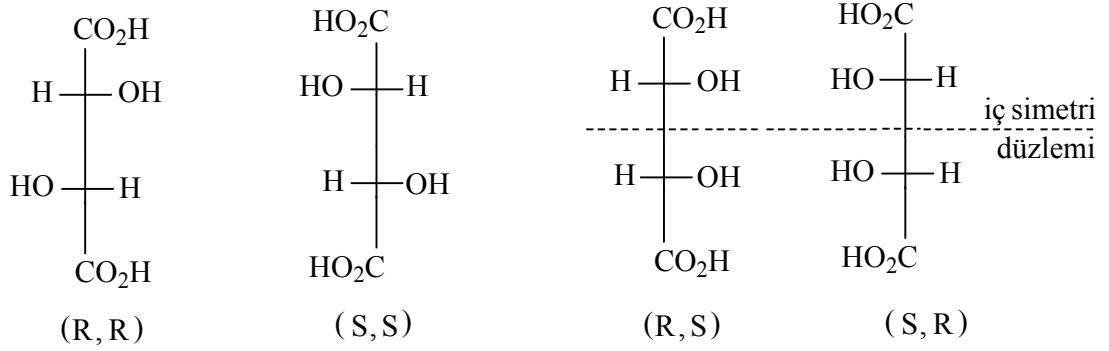
Şekil 1.4 Efedrin molekülünün stereoizomerleri

(1R,2S) – Efedrin ile (1S,2R) – Efedrin ve (1S,2S) – Psödoefedrin ile (1R,2R) – Psödoefedrin stereoizomerleri birbirlerinin enantiyomerleridir. Oysa (1R,2S) – Efedrin ile (1S,2S) – Psödoefedrin stereoizomerleri, ayna görüntüsü ilişkisi olmadığından, birbirlerinin enantiyomerleri değildir. Enantiyomer olmayan bu stereoizomerler diasteromerlerdir.<sup>7</sup>



### 1.2.1.6 Mezo Yapısı

Optikçe aktifliği Louis Pasteur tarafından ayrıntılı olarak çalışılan tartarik asitin iki kiral merkezi vardır.  $2^n$  formülüne göre 4 tane stereoizomeri olması gerekirken 3 tane stereoizomeri vardır.



**Şekil 1.5** Tartarik asitin stereoizomerleri

İki izomer [(R,R) ve (S,S)] enantiyomerlerdir. [(R,S) ve (S,R)] yapısına bakarsak, bu moleküller bir iç simetri düzlemine sahiptirler. Molekül iki asimetric karbon atomuna sahip olduğu halde, molekülünün üst yarısı alt yarısının ayna görüntüsü olduğundan iki yarı birbirinin çevirme açısını yok etmektedir. Kiral merkezleri olan bir bileşiğin kiral olmayan, ayna görüntüleri çakışan stereoizomerlerine “mezo” yapısı denir. Buna göre tartarik asitin [(R,S) ve (S,R)] formları, aynı molekül olup mezo-tartarik asittir.

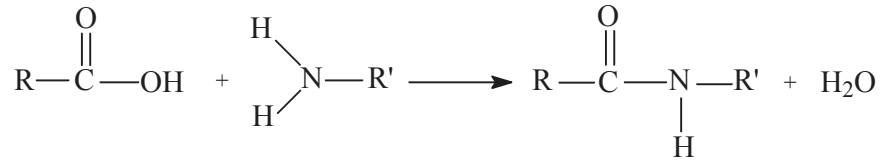
Pasteur’ un araştırmasından yaklaşık yüzyıl sonra bile tartarik asitin enantiyomerlerinin konfigürasyonlarını belirlemek mümkün değildi. Örneğin; (+) – tartarik asitin hangi izomeri (R,R) konfigürasyonunda, hangisi (S,S) konfigürasyonunda bilinmiyordu. 1951’ de Alman bilgini J.M.Bijvoet özel bir X ışını tekniği geliştirerek bu sorunu çözdü. (+) – tartarik asitin sodyum-rubidyum tuzuna bu tekniği uygulayan Bijvoet (+)’ ya çeviren enantiyomerlerin (R,R) konfigürasyonunda olduğunu buldu.

Tartarik asit, kimyasal olarak diğerkiral bileşiklere dönüştürülebildiğinden Bijvoet' in çalışması mutlak konfigürasyon saptanmasına öncülük etti.

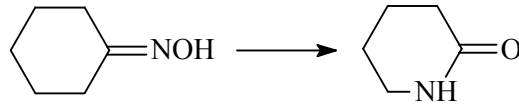
### 1.3 Amitler

#### 1.3.1 Amitlerin Eldesi

Amitler genel olarak karboksilik asitlerin bir aminle tepkimesi ile oluşurlar. Aminoasitler arasında peptid bağınu oluşturana bu tepkimedir. Amitler hidrojen bağı alıcı ve vericisi olarak hidrojen bağı oluşturabilirler ama sulu çözeltilerde iyonlaşmazlar, oysa onları meydana getiren asit ve aminler nötral pH' da tamamen suda çözünürler. Amit oluşumu bazı yoğunlaşma polimerlerinin sentezinde rol oynar.

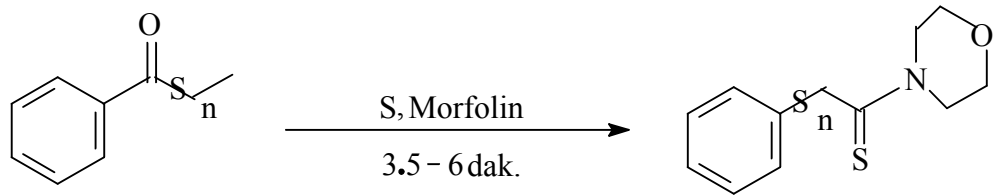


- Halkalı amitler Beckman düzenlemesi ile oksimlerden sentezlenir.



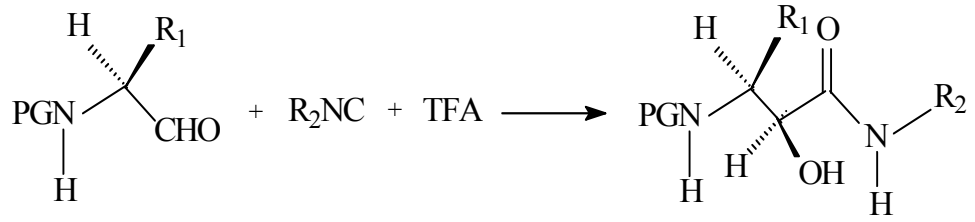
Şekil 1.6 Beckman Düzenlemesi

- Amitler Willgerodt-Kindler reaksiyonunda aril alkil ketonlar, kükürt ve morfolinlerden hazırlanabilirler.

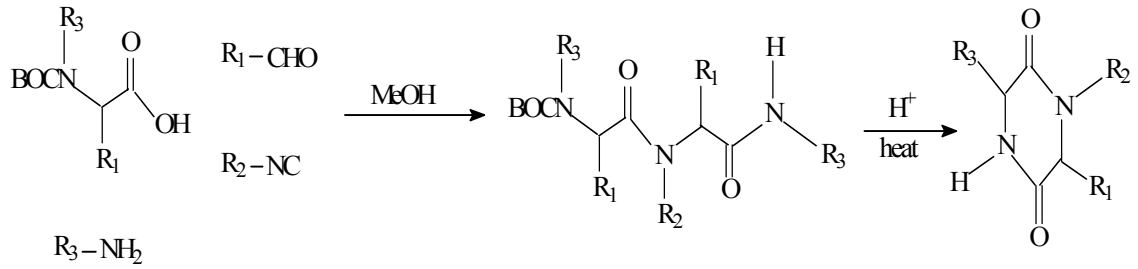


Şekil 1.7 Wilgerodt-Kindler Reaksiyonu

- Diğerk amit oluşturulan tepkimeler arasında Passerini ve Ugi tepkimeleri bulunur.



Şekil 1.8 Passerini Tepkimesi



Şekil 1.9 Ugi Tepkimesi

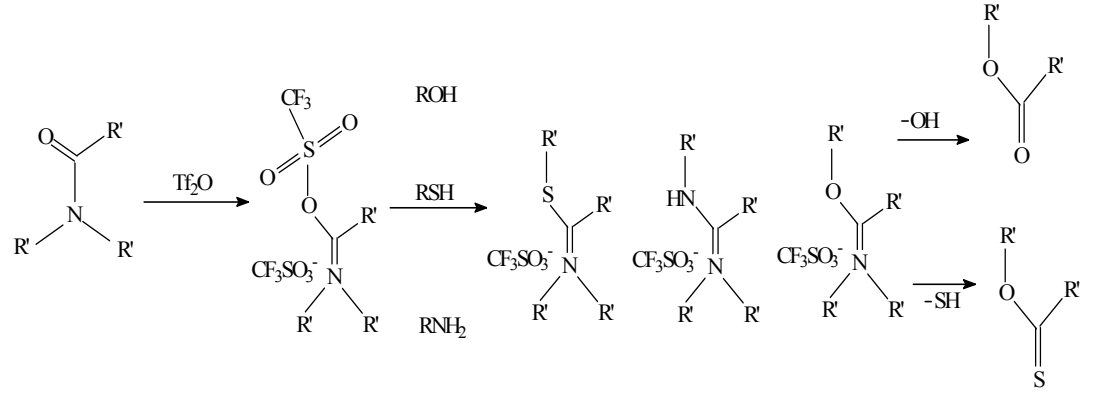
### 1.3.2 Amitlerin Tepkimeleri

Amitler; asit halojenürler, anhidritler ve esterlere göre daha az reaktif maddelerdir. Bunun nedeni azot üzerinde bulunan ortaklanmamış elektron çiftinin açıl karbonu ile rezonansa girmesi ve bunun sonucu olarak açıl karbonundaki oktet açığının azalmasından kaynaklanmaktadır. Bu sonuçtan dolayı amitler diğer asit türevlerine göre daha kararlı maddelerdir.

Örneğin; canlı bünyesinde bulunan proteinler amit yapısındadır ve kararlıdır. Amide saldıran fonksiyonel grup bir tiol, hidroksil veya amin olursa meydana gelen molekül bir siklol olarak veya daha özel olarak sırasıyla tiasiklol, oksasiklol veya azasiklol olarak adlandırılır.

Normal şartlarda amitin protonu ayrışmaz, pKa'sı genelde 15'in üzerindedir. Ancak aşırı asidik şartlarda karbonik oksijen yaklaşık pKa= -1 ile protanlaşabilir.

- Amitler amit hidrolizi yoluyla parçalanabilirler.
- Vilsmeier-Haack tepkimesinde bir amit bir imine dönüşebilir.



Şekil 1.10 Vilsmeier-Haack Tepkimesi

### 1.3.3 Amitlerin Özellikleri

Amit bağı kinetik olarak hidroliz olmaz. Ancak hem sıcak, derişik ve bazik ortamda hem de kuvvetli asit şartlarında hidroliz olabilir. Aminlere kıyasla amitler zayıf bazlardır. Bir aminin eşlenik asitinin pKa'sı 9,5 dolaylarındayken, bir amitin eşlenik asitinin pKa'sı -0,5 tir. Dolayısıyla amitlerin suda pek belirgin asit-baz özellikleri yoktur. Bu bazlık noksanlığı karbonil grubunun elektron çekici özelliği ile açıklanır. Azottaki ortaklanmamış elektron çifti rezonans sonucu karbonil grubuna delokalize olur. Karbon bir çift bağ oluşturarak, oksijende bir eksi yük oluşmasına neden olur. Öte yandan amitler karboksilik asitlere, esterlere, aldehitlere ve ketonlara kıyasla daha güçlü bazlardır. (Eşlenik asit pKa' sı -6 ile -10 arasındadır.)<sup>8</sup>

Amitler, elektronegatif oksijen ve azot atomları ile elektro-nötr karbon atomları arasında kovalent bağlanmadan meydana gelen (C=O) ve (N-C) dipollerine sahiptir. Birincil ve ikincil amitlerde, sırasıyla iki ve bir N-H dipolüne sahiptirler. Karbonilin pi bağlanma düzeninden ve oksijenin daha yüksek olan elektronegatifliği nedeniyle, karbonil (C=O) dipolü (N-C) dipolünden daha güçlüdür.

(C=O) dipolünün varlığı ve (N-C) dipolünün de daha düşük oranda katkısı, amitlerin H- bağı alıcısı olmalarını sağlar. Dolayısıyla amitler su ve diğer protik çözücülerle hidrojen bağı kurabilir. Oksijen ve azot atomları sudan hidrojen bağları

alırlar, N-H' da ki hidrojen atomları da H- bağları verirler. Bu etkileşmeler sayesinde amitlerin suda çözünürlükleri benzer hidrokarbonlardan daha yüksektir.

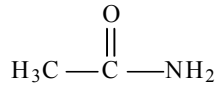
Hidrojen bağları hidrokarbonlara kıyasla amitleri suda daha çok çözünür yapsa da, tipik olarak amitlerin suda çözünürlüğü az sayılır. Benzer alkol ve karboksilik asitlere kıyasla daha az çözünürler. Çünkü;

- 1) İyonlaşmazlar
- 2) Polar olmayan hidrokarbon kısımları vardır ve
- 3) Üçüncül amitler suya hidrojen bağı vermezler. (Ancak; hidrojen bağı alıcısı olabilirler.)

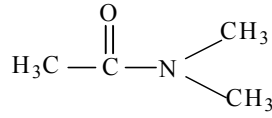
Bu yüzden amitlerin suda çözünürlükleri esterlerinkine benzer. Genelde amitler benzer amin ve karboksilik asitlerden daha az çözünürler. Çünkü bu bileşikler hem hidrojen bağı verici hem de alıcısıdırlar ve uygun pH'lar da iyonlaşarak çözünürlüklerini daha da arttırabilirler.

#### **1.3.4. Türevleri ve Adlandırılması**

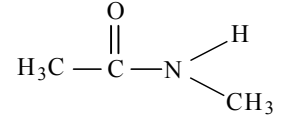
Azot atomu üzerinde süstitüe gruplar bulundurmeyen amitler, asitin yaygın isminin sonundaki -ik asit (veya sistematik adındaki -oik asit) son ekinin düşürülerek amit kelimesinin eklenmesiyle adlandırılırlar. Amitlerin azot atomu üzerindeki alkil grupları, süstitüent olarak adlandırılır ve süstitüent adına -N veya N, N-, öneki ilave edilir. Örneğin;



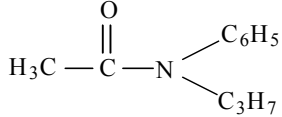
Asetamit  
(Etanamit)  
E.N: 82°C, K.N : 221°C



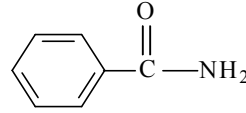
N,N-Dimetil asetamit  
E.N:-20°C, K.N:166°C



N-Etil asetamit  
K.N:205°C



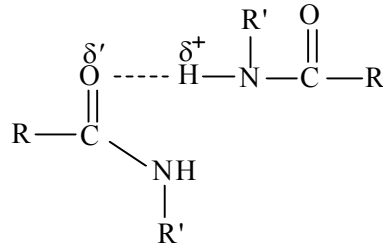
N-Fenil-N-Propil asetamit  
E.N: 49°C, 712 torrda K.N:266°C



Benzamit  
E.N:130°C, K.N:290°C

**Şekil 1.11** Bazı amit örnekleri

Azot atomu üzerinde bir sübstitüenti olan (veya olmayan) amit molekülleri birbirleriyle kuvvetli hidrojen bağları yapabilirler ve bunun sonucu olarak bu tür amitler yüksek erime ve kaynama noktalarına sahiptirler. N, N- disübstitüe amit molekülleri ise birbirleriyle kuvvetli hidrojen bağları oluşturmazlar; bu nedenle daha düşük erime ve kaynama noktalarına sahiptirler.



**Şekil 1.12** Amit molekülleri arasındaki Hidrojen bağı

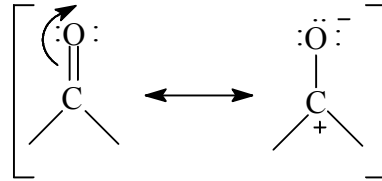
Bir amitte karbonil grubundaki karbon atomunun yerine kükürt atomunun geçmesiyle oluşturulan amit türüne sülfonamit adı verilir. Eğer bir amit halka yapısında ise bu türüne de laktam adı verilir.

## 1.4 Karbonil Grubu ve Yapısı

Karbonil grubunu sadece C=O çift bağından oluşan bir kovalent bağ olarak tanımlamak yanlış olur. Karbonil grubundaki karbon atomu  $sp^2$  melezleşmiştir. Bu nedenle karbona bağlı üç grup aynı düzlem üzerinde yer alır. Bağlar arasındaki açılar da üçgen düzlem yapıda beklediğimiz gibi  $120^\circ$  dir.

Karbon – oksijen ikili bağı, sigma ( $\sigma$ ) bağının iki elektronu ve pi( $\pi$ ) bağının iki elektronundan oluşur. Pi( $\pi$ ) bağı, karbonun 'p' orbitallerinin, oksijenin bir 'p' orbitaliyle yan yana örtüşmesinden oluşmuştur. Daha elektronegatif olan oksijen atomu, hem sigma bağı ( $\sigma$ ) hem de pi( $\pi$ ) bağı elektronlarını kuvvetle çeker ve karbonil grubunun önemli ölçüde polarlanmasına neden olur; bu yüzden karbon atomu kısmi pozitif, oksijen atomu ise kısmi negatif yük taşır.

Karbonil grubunun polar bir özellik taşıdığını göstermenin en iyi yolu, onun rezonans yapısının çizilmesiyle sağlanabilir.

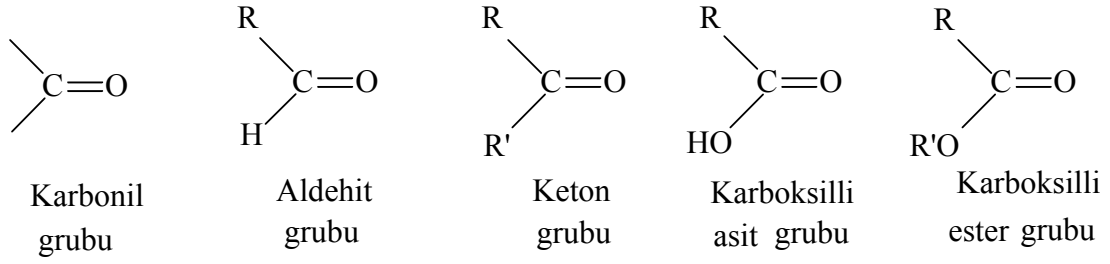


Şekil 1.13 Karbonil grubu

Yukarıdaki rezonans yapısından karbonil grubundaki polarlığı oksijen üzerindeki kısmi negatif yük ve karbon üzerindeki kısmi pozitif yük oluşumundan kolayca görülebilmektedir.

### 1.4.1 Karbonil Grubundaki Reaksiyonlar.

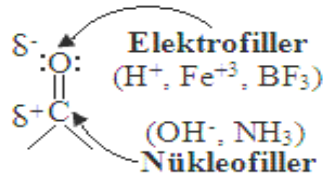
Karbonil grubu birçok bileşiğin yapısında bulunmaktadır. Karbonil grubu taşıyan bileşikler; aldehitleri, ketonları, karboksilik asitleri içine alan geniş bir bileşik sınıfıdır.



**Şekil 1.14** Karbonil grubu taşıyan bileşikler

Karbonil grubu polarlanmış olduğu için karbonil grubu taşıyan bileşikler tepkime vermeye yatkındırlar. Karbonil grubunun elektronca zengin kısmına atak yapan reaktiflere elektrofil (elektron seven) denir. Elektrofiller  $H^+$  ve  $Fe^{+3}$  gibi iyonlar olabileceği gibi  $AlCl_3$  ve  $BF_3$  (Lewis asitleri) gibi nötral moleküller de olabilir.

Karbonil grubunun elektronca fakir kısmına atak yapan reaktifler ise nükleofil (çekirdek seven) olarak adlandırılır. Nükleofiller  $NH_3$  yada  $H_2O$  gibi Lewis bazları olarak adlandırılan  $e^-$  çifti taşıyan nötr moleküller ya da  $OH^-$  gibi  $(-)$  yüklü iyonlardır.

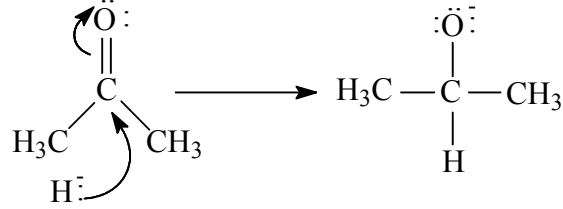


Karbon-oksijen çift bağının polaritesi karbonil bileşiklerinin reaksiyonlarının açıklanmasında kullanılan en önemli kaynaktır. Birer karbonil grubu taşıyıcısı olan aldehit ve ketonlar hidrür iyonu ile kolayca reaksiyona girerler. Bunun sebebi hidrür iyonunun bir Lewis bazı olması ve nükleofil özelliği göstererek polarlanmış karbonil grubunun  $e^-$  yönünden fakir kısmına atak yapmasıdır.

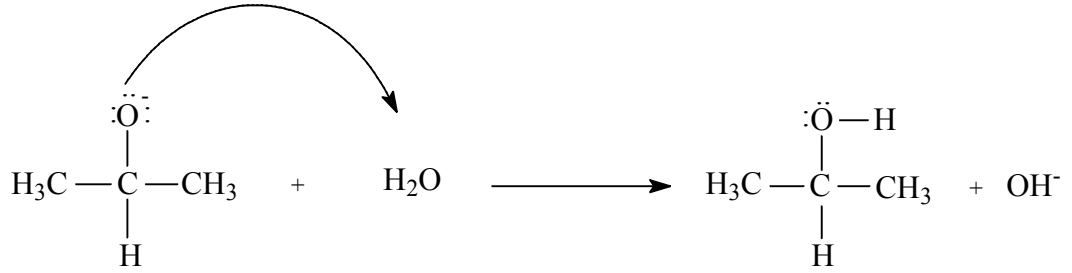
$H^-$  iyonun bu atağı esnasında iyonunun iki değerlik elektronu C atomu ile bir kovalent bağ kurar. Karbon atomu tetravalent olduğu için  $C=O$  bağındaki bir çift



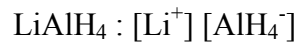
elektron yer deđiřtirerek oksijen atomu üzerine geđer ve oksijen atomu kısmi negatif yüklenir.<sup>9</sup>



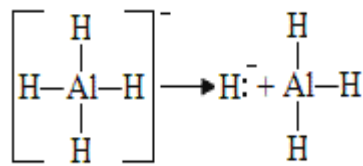
Oluşan alkoksit iyonu sudan bir  $\text{H}^+$  kopararak alkol formuna dönüřür.



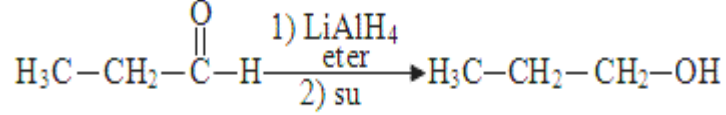
Nükleofilik reaksiyonu geręekleřtirebilmek için kullanılan  $\text{H}^-$  kaynakları olarak genelde kullanılan  $\text{LiAlH}_4$  ve  $\text{NaBH}_4$  her ikisi de iyonik yapıda bileşiklerdir.



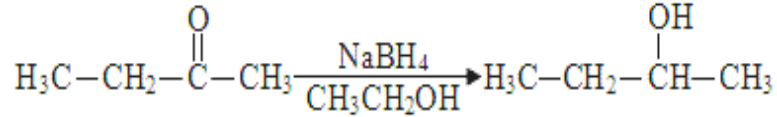
$\text{AlH}_4^-$  ve  $\text{BH}_4^-$  iyonları  $\text{H}^-$  iyonu ile kompleksleşmiş olarak birer lewis bazı gibi hareket ederler. Nötral  $\text{AlH}_3$  ve  $\text{BH}_3$  molekülleri ise lewis asiti gibi hareket ederler.



$\text{LiAlH}_4$  çok iyi bir hidrür iyonu ( $\text{H}^-$ ) kaynağıdır. Su veya diğer polar çözücülerle  $\text{H}_2(\text{g})$  oluşturmak üzere çok şiddetli tepkime verirler. Bu yüzden karbonil grubunun indirgenmesinin birinci basamağı eter içinde, ikinci basamağı alkolü vermek üzere su içerisinde yapılır.



$\text{NaBH}_4$  ise protik çözücülere karşı daha az aktiftir. Bu yüzden  $\text{BH}_4^-$  indirgenmeleri tek basamakta ve alkol içerisinde yapılır.

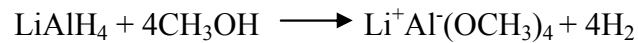


## 1.4.2 Karbonil Grubunun İndirgenmesi

### 1.4.2.1 Hidrür İndirgenmesi

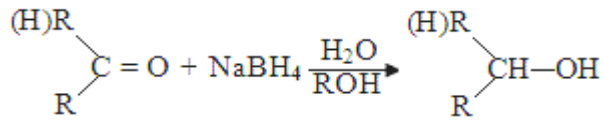
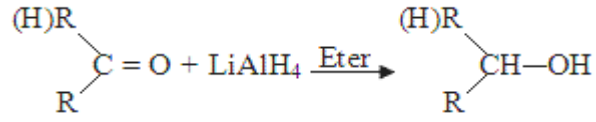
Polar karbonil grubuna nükleofiller kolayca saldırırlar. Karbonil grubuna saldırabilen nükleofillerden biri de  $\text{H}^-$  anyonudur. Ancak, en basit hidrürlerden biri olan  $\text{NaH}$  (sodyum hidrür)'ün nükleofilik kuvveti az olduğu için, karbonil grubuna direkt olarak saldırıramaz.

Karbonil grupları kompleks metal hidrürlerle ( $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$  gibi) kolayca indirgenebilir.  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ 'e göre daha kuvvetli bir bazdır.  $\text{NaBH}_4$ , su ve alkol protonları ile daha yavaş reaksiyona girdiğinden, sulu ve alkollü ortamlarda karbonil grubunu indirgemesi mümkün olur.  $\text{LiAlH}_4$ , ise su ve alkol ile şiddetli bir şekilde reaksiyona girdiğinden, indirgenme reaksiyonları eter, THF gibi aprotik çözücülerde yapılır.

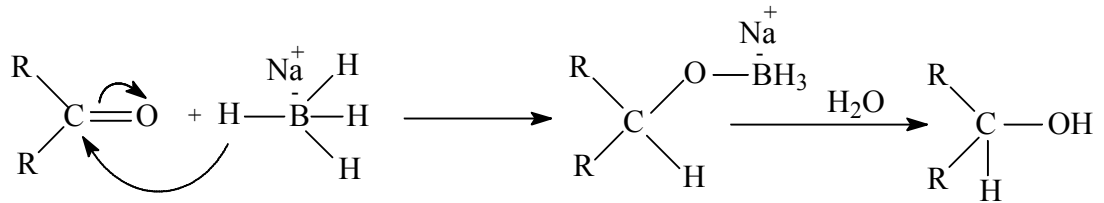


Bu metal hidrürle karbonil grupları düşük sıcaklıklarda ve de yüksek verimle indirgenir.

**Genel Reaksiyon :**

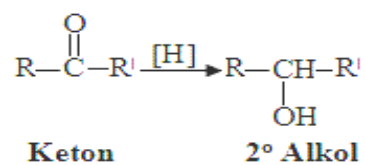
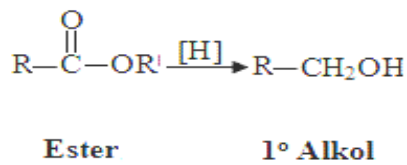
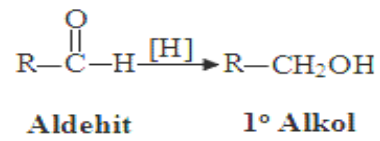
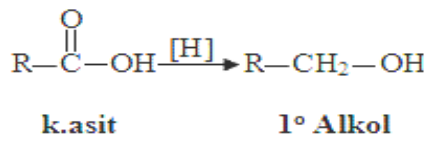


**Reaksiyon Mekanizması:**



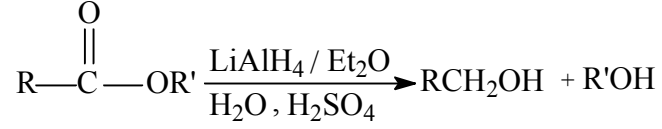
#### 1.4.2.2 Karbonil Bileşiklerin İndirgenmesiyle Alkollerin Eldesi

Birincil ve ikincil alkoller, karbonil ( $\text{C}=\text{O}$ ) grubu içeren çeşitli bileşiklerin indirgenmesiyle elde edilebilirler.

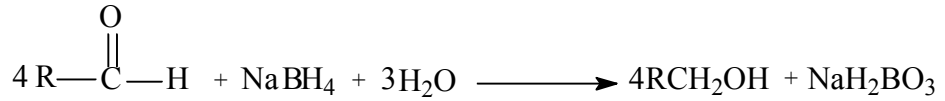


**Şekil 1.15** Bazı karbonil grubu bileşiklerinin indirgenme tepkimeleri

Karbonil bileşiklerinden indirgenmesi en zor olan karboksilli asitlerdir, ancak güçlü bir indirgen olan LiAlH<sub>4</sub> ile karboksilli asitlerin indirgenmesi başarılabilir. LiAlH<sub>4</sub>, karboksilli asitleri çok yüksek verimle birincil alkollere indirger. Esterler, LiAlH<sub>4</sub> ile indirgenebilir. İndirgenme ürünü bir birincil alkoldür.

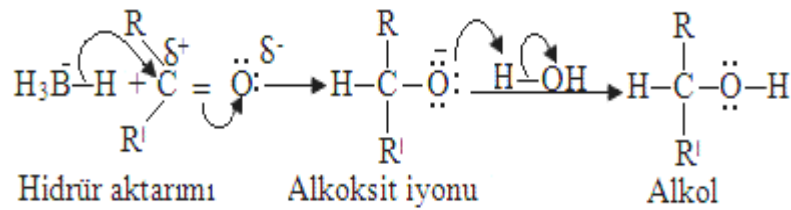


Aldehit ve ketonlar hidrojen ve bir metal katalizör yardımıyla ya da alkol içerisinde NaBH<sub>4</sub> veya LiAlH<sub>4</sub> ile alkollere indirgenebilirler, ancak en fazla kullanılan hidrür NaBH<sub>4</sub> 'tür.



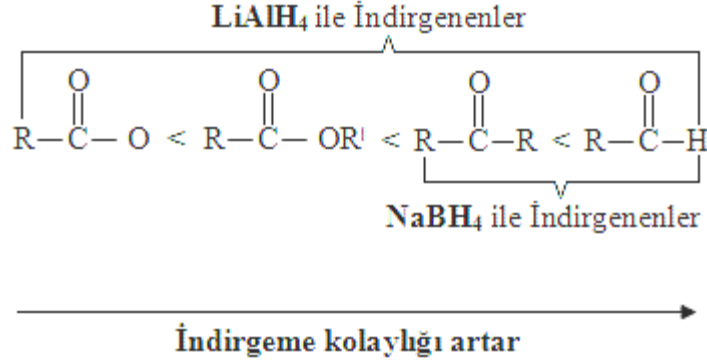
Bir karbonil bileşiğinin NaBH<sub>4</sub> ya da LiAlH<sub>4</sub> ile indirgenmesinin anahtar basamağı, metalden karbonil karbonuna bir hidrür iyonunun aktarılmasıdır. Bu aktarmada hidrür iyonu nükleofil olarak davranır.

#### Ketonun NaBH<sub>4</sub> ile indirgenme mekanizması:



Bu basamaklar bor atomuna bağlı tüm hidrojen atomları aktarılan kadar tekrarlanır.

NaBH<sub>4</sub>, LiAlH<sub>4</sub>'ten daha zayıf bir indirgendir. LiAlH<sub>4</sub> asitleri, esterleri, aldehitleri ve ketonları indirger fakat NaBH<sub>4</sub> yalnızca aldehit ve ketonları indirger.



LiAlH<sub>4</sub> suyla şiddetli tepkime verir ve bu nedenle LiAlH<sub>4</sub> ile olan indirgenmeler susuz çözeltilerde genellikle susuz eterde uygulanmalıdır(Tepkimenin tamamlanmasından sonra, LiAlH<sub>4</sub>'ün aşırısının bozunmasını sağlamak için etil asetat ilave edilir, bundan sonra aliminyum kompleksinin bozunması için su ilavesi yapılır). Bunun aksine NaBH<sub>4</sub> ile olan indirgemeler sulu veya alkollü çözeltilerde yapılabilir.

### 1.4.2.3 Aldehit ve Ketonların NaBH<sub>4</sub> İle İndirgenmeleri

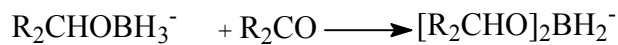
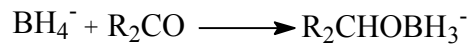
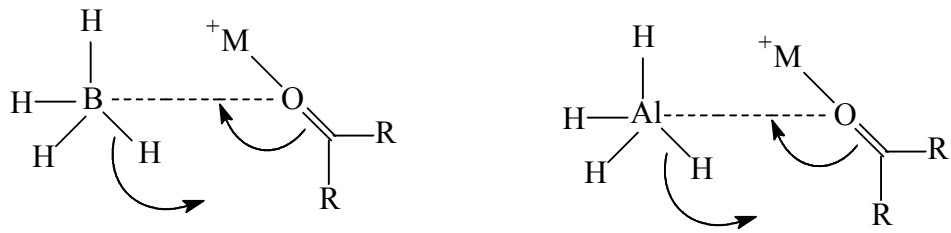
NaBH<sub>4</sub> formülüne sahip, sodyum tetrahidroborat (sodyum borhidrür),BH<sub>4</sub><sup>-</sup> iyonu içeren bir bileşiktir. BH<sub>4</sub><sup>-</sup> iyonu indirgeyici olarak davranır. Çok sayıda değişik indirgeme yolları olmasına rağmen, iki tanesi daha olası yöntemdir.

Birinci reaksiyon, bileşiği alkaline dönüştürmek için sulu NaOH içerisinde yürütülür. Reaksiyon durumunda seyreltik sülfürik asitin eklenmesiyle ana ürüne dönüşebilen bir ara ürün oluşur. İkincisinde reaksiyon, metanol, etanol, 2-propanol gibi bir alkol içerisinde yürütülür. Bu durumda reaksiyon karışımının suyla kaynatılması ile ana ürüne dönüşen bir ara ürün oluşturulur.<sup>10</sup>

Her bir durumda, indirgeme C=O çift bağına hidrojen atomunun katılmasını içerir. Aldehit ve ketonların indirgenmesi ürün olarak primer ve sekonder alkollerini verir.

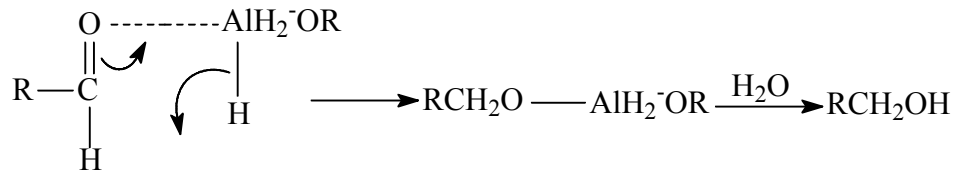
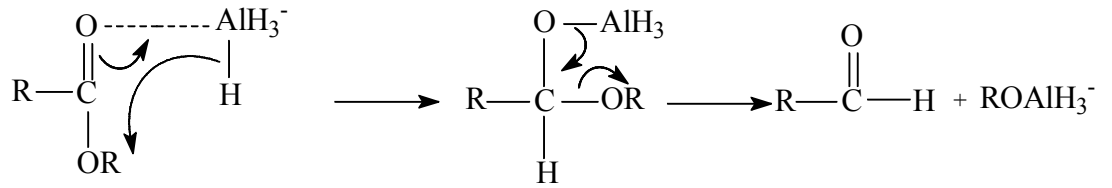
Karbonil gruplarının indirgeme tepkimelerinin çoğu bor veya aliminyumdan bir hidrür transferi sağlayan reaktiflerle yapılır. Bu türde çok sayıda reaktif bulunmaktadır. Bu reaktiflerin stereokimyasal kontrollü veya seçimli olarak reaksiyonunun yürütülmesi göz ardı edilemeyecek kadar etkindir. NaBH<sub>4</sub> ve LiAlH<sub>4</sub> bu reaktiflerin en geniş çapta kullanılanlarıdır. NaBH<sub>4</sub> ılımlı bir indirgeyicidir. Aldehit ve ketonları çok hızlı olarak indirger, fakat esterleri yavaş indirger. LiAlH<sub>4</sub> ise hidrür-donör reaktifleri içerisinde çok daha kuvvetli olanıdır. Aldehit ve ketonlar kadar esterleri, amitleri, nitrilleri aynı hızda indirgeyecektir. Ne NaBH<sub>4</sub> ne de LiAlH<sub>4</sub> izole karbon-karbon bağlarını indirgeyemez.

Grup III hidrürlerinin indirgenme mekanizmasında etkin olan faktör hidrürün karbonil grubuna nükleofilik transfer olmasıdır. Bir metal katyonuyla karbonil grubunun koordinasyonunun aktivasyonu muhtemelen en iyi şartlar da ortaya çıkar. Dört hidrür iyonunun da kolaylıkla transfer olabilmesinden dolayı birkaç ayrı indirgenme reaktifi, reaksiyonun gidişinde fonksiyon sahibi olabilir. Bu reaksiyonun yürüyüşünü ve stereoselektif oluşunu yorumlamak için komplike bazı faktörler gerekirken diğer taraftan bu reaktiflerin sentetik olarak faydalı oluşu da göz ardı edilemez. NaBH<sub>4</sub> ile indirgeme sulu veya alkollü ortamda yapılır. Meydana gelen ara ürün olan alkoksi boranlar kolaylıkla solvoliz olur.

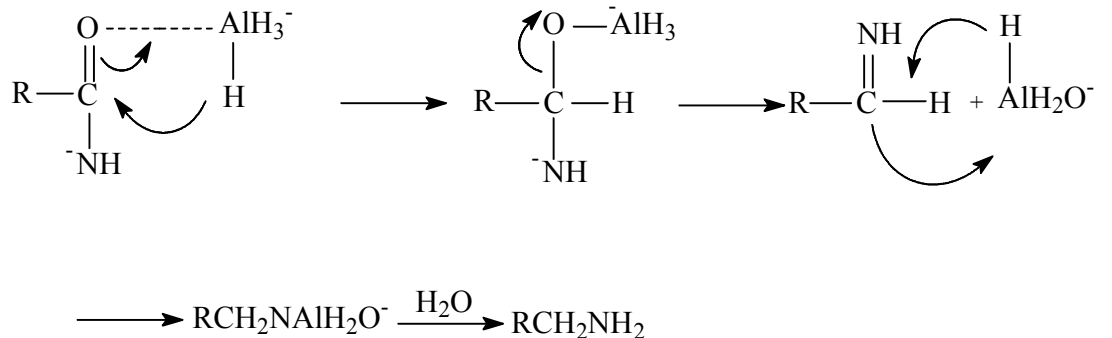


LiAlH<sub>4</sub> ile indirgenmenin mekanizması da buna benzerdir. Her ne kadar LiAlH<sub>4</sub> moleküler hidrojen salarak protik solventlerle çok hızlı reaksiyon verirse de buna rağmen bu reaktifle yapılan indirgemeler aprotik çözücülerde daha başarılı olur. Genellikle eter veya THF bu amaçla kullanılır. Sonuçta ürünler reaksiyon sonunda alüminyum alkoksitinin hidrolizi ile açığa çıkarlar.

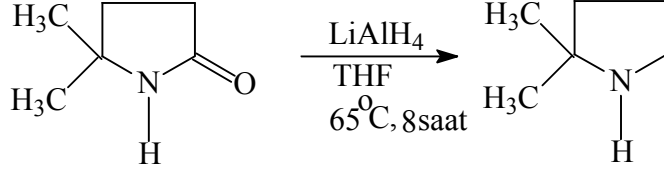
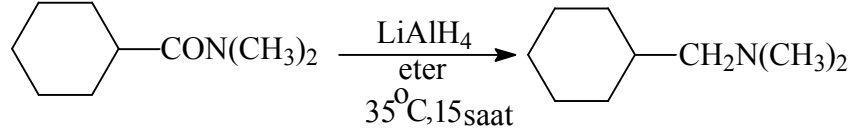
Esterlerin alkollere hidrür yoluyla indirgenmesi hidrür transferine ilaveten bir de eliminasyon basamağı gerektirir.



Amitler aminlere indirgenirler. Çünkü indirgenmenin ara ürün basamağında azot veya oksijenli ara ürün oluştuğunda azotlu olan ara üründe azot oksijene nazaran daha zayıf ayrılan grup olduğu için azot ayrılmaz. İndirgenme aminle sonuçlanır. Primer ve sekonder amitler çok kuvvetli bazik LiAlH<sub>4</sub>'le çok kolay proton kaybederler. Bu yüzden bir ek basamak olan konjuge baz basamağı da gerekir.



Amitlerin indirgenmesi amin sentezi için çok önemli bir metottür.



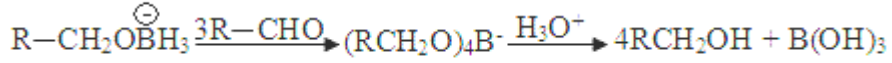
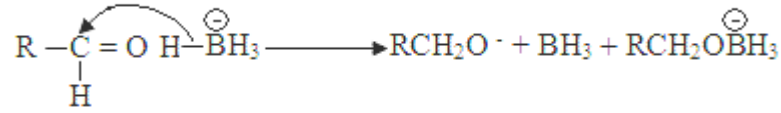
$\text{LiAlH}_4$  ve  $\text{NaBH}_4$ 'ün reaktivitesini etkileyen birkaç faktör vardır. Bu faktörler metal katyonu ve ligandın doğasından kaynaklanan faktörlerdir. Buna ilaveten kompleksteki hidrür de etkilidir. Bu etkilerin bazıları değişik hidrür transfer reaktiflerine karşı aldehit ve ketonların reaktivitelerinin farklı davranışıyla veya farklı davranışlarının dikkate alınmasıyla ortaya konulabilir.  $\text{LiAlH}_4$  ve  $\text{NaAlH}_4$ 'ün karşılaştırılması yapılırsa  $\text{LiAlH}_4$ 'ün daha fazla reaktif olduğu görülür. Bu,  $\text{Li}^+$ 'nin daha kuvvetli Lewis asiti ve daha sert katyon olmasıyla açıklanır. Metal katyonu komplekslerinin indirgenme hızları azdır, çünkü bu katyonlar karbonil oksijeninin aktivasyonunu önlerler.

#### 1.4.2.4 Hidrürlerin Metal Komplekslerinin İndirgenmede Kullanılması

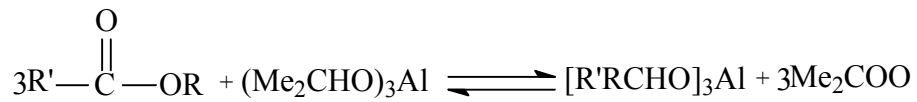
Ketonlar için ekonomik olan iki indirgeyici sistem vardır. Bunlardan biri sodyum - mutlak etanol, diğeri ise çinko tozu - sulu  $\text{NaOH}$ ' dir. Çözünmüş metal içeren bu indirgeyici sistemlerin seçici olmama gibi dezavantajları vardır. Ancak  $\text{KBH}_4$  ve  $\text{NaBH}_4$  önemli derecede seçicilik göstermektedir. Bu sayede aldehit ve ketonlar halojen, siyano, nitro, amit ve alkoksi karbonil grupları etkilenmeden alkollere indirgenebilir.

Bu indirgenme reaksiyonlarının mekanizmasındaki esas basamak karbonil karbonuna borhidrür anyonundan hidrür iyonu transferidir. Suyla ve seyreltik asitle, oluşan anyonik kompleksin bozunması, istenilen alkolü açığa çıkarır.





Aldehit ve ketonlar aliminyum alkoksitlerle de alkollere indirgenebilir. Bu indirgemelerde genel kullanımı olan alkoksit, aliminyum izopropoksittir.



Karbonil bileşiğin indirgenmesi aşırı izopropil alkol içinde destilatla hiçbir asetona rastlanmayana kadar yavaş bir destilasyon için hazırlanmış fraksiyonlama kolunu altında aliminyum izopropoksitle ısıtılır. Alkolik indirgeme ürünü, asitlendirmeden sonra reaksiyon karışımından geri kazanılır. Bu işlem Meerwein-Panndorf-Verley indirgenmesi olarak adlandırılır.

Bu yöntem karbonil bileşiklerinin yüksek bir verimle indirgenmesi için uygun bir metottur ve aynı zamanda konjuge çift bağ, nitro grubu, halojen atomunun etkilenmeden kalması açısından da değerli bir metottur.

Son zamanlarda diastereoizomerik geçiş hallerinde farklılıklar yaratan lityum aliminyum hidrürden elde edilen kiral aliminyum hidrür kompleksleri elde edilmiştir. Bu kompleksler *R*-(+) ya da *S*-(-)-1,1'-*bi*-2 naftolden elde edilmiştir. Bu kompleksler pahalı olmasına rağmen, kiral indirgenme tepkimelerinde biyolojik öneme sahip bileşiklerin oluşmasında yüksek % e.e göstermesinden dolayı önemli bileşiklerdir.

Asetofenonun asimetric indirgenmesinde kullanılan LiAlH<sub>4</sub>-3-*o*-benzil-1,2-*o*-Siklo heksildien- $\alpha$ -D-glukofuronoz kompleksi ketonun indirgenmesinde uygun geçiş hali göstermesi ve hidrür iyonunu asetofenonun re – yüzüne transferiyle (*S*)-(-)-1-fenil etanolü %33 e.e enantiyomerik verimle verir. Eğer kompleks ilk olarak etanolle etkileşip trialkoksi kompleksini verseydi asetofenonun indirgenmesinde si- yüzüne

hidrür iyonunu atak yaptırıp, *R*(+)-1-fenil etanolü % 53 e.e ile verebilen örnekler vardır.

Stereoselektif indirgenmeler kompleksleşmiş borhidrürler temeline dayanır. Bu, birçok örnekte kanıtlanmış olup epimerik siklik alkollerin sentezinde kendini göstermiştir.

Örneğin 4-*t*-bütil sikloheksanonun *cis*-alkolüne indirgenmesi lityum tri-*s*-bütil borhidrürün ya da lityum tri-*s*-amil borhidrürün etkisiyle olmuştur.(%99,5 ekvatoryal hidrür atağı) fakat trans alkole dönüşmesi lityum bütil borhidrür ile (aksiyal hidrür iyonu transferiyle) gerçekleşir.

#### 1.4.2.5 İndirgeme ve Hidroborasyon

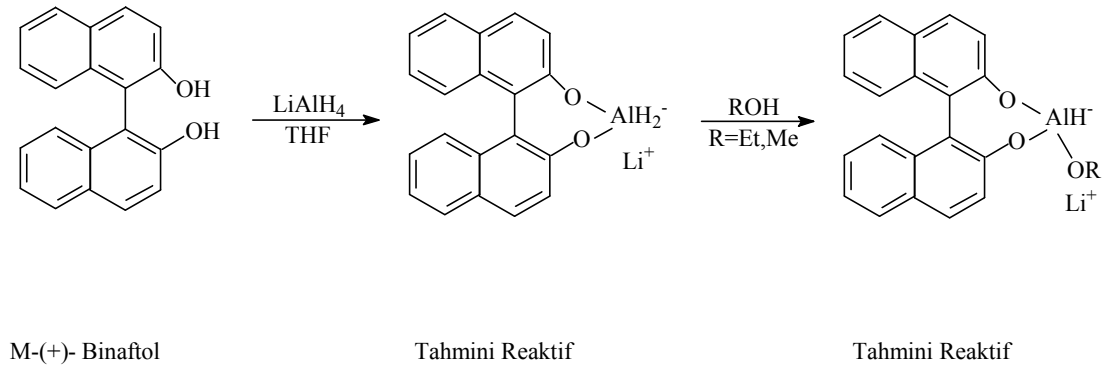
##### 1.4.2.5.1 Karbon - Heteroatom Çift Bağının İndirgenmesi

##### 1.4.2.5.2 Modifiye Edilmiş Lityum Alüminyum Hidrür

Kiral ligantlarla  $\text{LiAlH}_4$ 'ün modifiye edilmesini ilk kez 1951 yılında Bothner<sup>11</sup>gerçekleştirmiştir. Sonuçları daha ileriki zamanlarda tartışılmasına rağmen, yapılan çalışmalarda modifiye  $\text{LiAlH}_4$ , kiral indirgeme reaktifi olarak kullanılması kabul edildi.<sup>12-13</sup>

Noyori 1979'da<sup>14-15</sup> Binaftol- $\text{LiAlH}_4$ -ROH (BINAL-H) reaktifini çalışmalarında kullandı. Binaftol'ün asimetrik sentez için oldukça uygun bir reaktif olduğu bilinmekteydi.Çünkü, uygun çift dişli bir yapıya,  $C_2$  simetrisine sahiptir ve bağlı ligandın heterotopik yüzeyi arasında çok iyi bir farklılaşma gerçekleştirir.

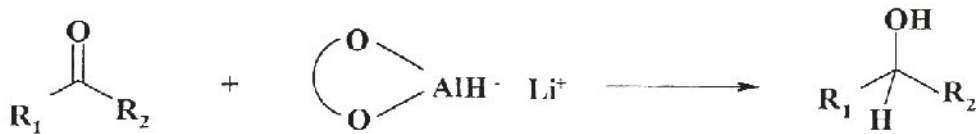
Noyori; THF içindeki  $\text{LiAlH}_4$  çözeltisiyle binaftolu karıştırmış, daha sonra bu çözeltiye eşdeğer miktarda etanol/metanol çözeltisi ekleyerek reaktifi hazırlamıştır.<sup>16-17</sup>(Şekil 1.16).



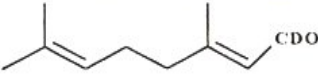
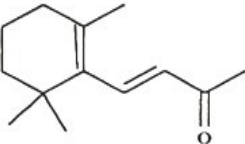
**Şekil 1.16** Noyori'nin hazırladığı BINAL-H reaktifi<sup>18</sup>

Etanol ya da metanol bu reaktif için bir gereklilik olarak görülmüş, reaktifin yapısı tam olarak bilinmediği için asimetrik indirgemede reaktifin sahip olacağı iki aktif hidrür tahminen düşük bir enantioselektiviteye yol açacaktır.<sup>18</sup> Tahminen bu reaktif, üç tane hidrürün olmaması ile en iyi seçiciliği göstermektedir.

Bu şartlar altında bu reaktif, ketonların asimetrik indirgenmesinde çok iyi bir enantioseçicilik göstermiştir. Bazı örnekler Tablo.1 de verilmiştir.



**Tablo.1** BINAL-H\* katalizörlüğünde Pirokiral ketonların asimetrik indirgenmesi

Deney	R1	R2	RO	% Ürün	% es	Ref
1	Ph	D	EtO	59	93	28
2			EtO	91	92	28
3	Ph	Me	EtO	61	97	31
4	Ph	n-Pr	EtO	92	100	12
5	Ph	i-Pr	EtO	68	85	12
6	$\alpha$ - Tetralon		EtO	91	87	31
7	HC $\equiv$ C	n- C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	MeO	87	92	28
8	HC $\equiv$ C	i-Pr	MeO	84	79	28
9	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> C $\equiv$ C	Me	MeO	79	92	28
10	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> C $\equiv$ C	n- C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	MeO	85	95	28
11	E-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> CH $\equiv$ CH	Me	EtO	47	89	28
12	E-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> CH $\equiv$ CH	n- C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	EtO	91	95	28
13	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Me	EtO	67	62	31
14			EtO	87	100	28

\* Deneyleyler – 100 °C de ve üç saatte gerçekteştirilmiştir.

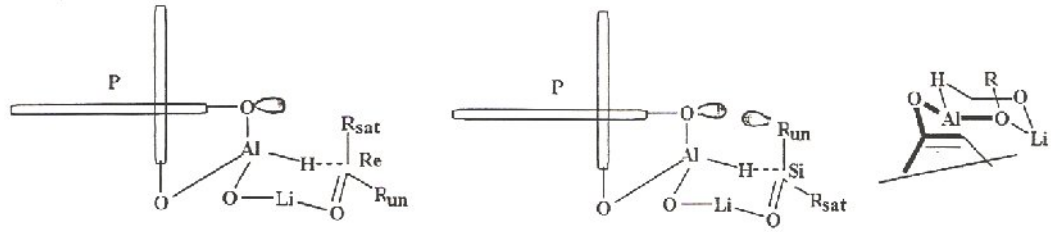
Deney 1 ve 2 de reaktif, döteryumlu aldehitlerin primer alkollere indirgenmesinde kullanılmıştır. Ürünler, izotopik sübtitüsyon nedeniyle kiraldır. Örneklerin diğeryleri, biri doymuş diğeryleri doymamış ketonların indirgenmesini gösterir ve hepsi yüksek seçicilikle (13 hariç) elde edilmişlerdir.

4/5 ile 7/8 karşılaştırıldığında, doymuş sübtitüentlerin  $\alpha$ -pozisyonundaki dallanması düşük enantioselektiviteye yol açmıştır. Fakat bu ilişki, 9 ile 13 arasında

görülmemektedir.9'da 3-oktin-2-on indirgendiğinde %92 enantiyoselektiviteyle ( %84 e.e. ) elde edilmişken, 13'te 2-oktanon indirgendiğinde yalnızca % 62 enantiyoselektivite ( %24 e.e. ) gözlenmiştir. Noyori, bu farklılıkların sterik etkiden çok, yüzey ayrılımlarından dolayı olduğunu öne sürmüştür.

Noyori ve grubu,üründeki kiralitenin Şekil 1.16.a,b de olduğu gibi, altı üyeli halkalı yapıda var olan geçişlerden kaynaklandığını öne sürdüler.

Bu yapı farklılığı sadece iki keton substitüentinin yönelmesinden kaynaklanmaktadır.Diğeri ise ( Şekil 1.16.c ), binaftolün C-3'ü ile metoksi/etoksi arasındaki sterik engelden dolayı kararsızdır.



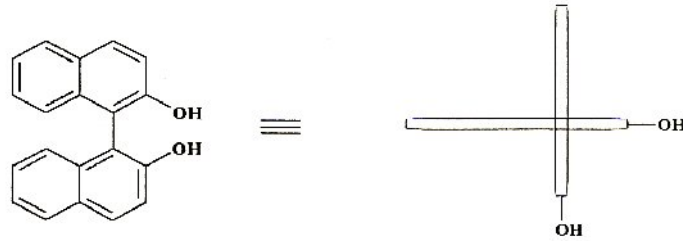
Beklenen

Şekil 1.16.a

1.16.b

1.16.c

Bağlanan grupların önceliği: O > R<sub>un</sub> > R<sub>sat</sub>



Şekil 1.17 p- Binaftol

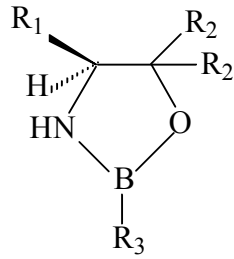
Şekil 1.16.a ve b de keton substitüentlerinden biri ekvatoryal, diğeri aksiyal yönelmiştir. Aksiyal naftiloksi ligandı ile sonraki etkileşim, enantiyoselektivite için önemlidir. Bu etkileşim için iki şekilden biri ileri sürülebilir; biri itmeden kaynaklanan sterik etkileşim, diğeri ise temel olarak itme ya da çekmeden kaynaklanan elektronik etkileşimdir. Şekil 1.16.a daki geçiş yapısında görüldüğü gibi, p-BINAL-H reaktifine hidrürün katılması seçiciliği re yüzeyinde göstermiştir. Bu yapıda; doymuş ligand ( R<sub>sat</sub> ), alüminyum naftiloksi ligandına 1,3-diaksiyal

yönlenmiştir. Şekil 1.16.b de ise; geçiş yapısındaki doymamış ligandın (  $R_{un}$  )  $\pi$  orbitali ile aksiyal naftil oksijeninin ortaklanmamış elektronları arasında istenmeyen elektron itmesi gerçekleşmiştir. Bu etkileşim aksiyal doymuş ligandan daha büyük bir itmeye neden olur.

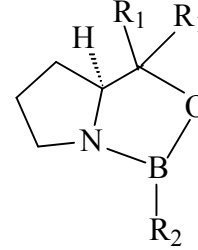
### 1.4.2.5.3 Modifiye Bor

Modifiye borların kiral ligand olarak kullanılması ilk kez 1969 yılında Kağan tarafından gerçekleştirildi.<sup>19</sup> Bu çalışmada amfetamin-bor ve deoksiefedrin-bor asetofenonun enantiyoselektif indirgenmesinde kullanıldı. Ancak, her iki ligandla yapılan çalışmalarda e.e % 5 olarak hesaplanmıştır. Bor türevi reaktiflerle daha başarılı çalışmalar oksazaborolidin ile 1981 yılında Hiraio tarafından gerçekleştirildi. Bu çalışmalar Itsuno ve Corey tarafından da geliştirildi.

Şekil 1.18 de Hiraio, Itsuno ve Corey tarafından geliştirilen oksazaborolidinler görülmektedir. Bütün bu örnekler ya aminoasitlerin indirgenmesinden ya da Grignard reaktiflerinin eklenmesinden türetilmiştir.



- (a)  $R_1 = Bn, R_2 = R_3 = H$   
 (b)  $R_1 = n-Pr, R_2 = R_3 = H$   
 (c)  $R_1 = i-Pr, R_2 = R_3 = H$   
 (d)  $R_1 = i-Pr, R_2 = Ph, R_3 = H$



- (e)  $R_1 = R_2 = H$   
 (f)  $R_1 = Ph, R_2 = H$   
 (g)  $R_1 = Ph, R_2 = Me$   
 (h)  $R_1 = Ph, R_2 = Bu$   
 (i)  $R_1 = p-Np, R_2 = H$   
 (j)  $R_1 = p-Np, R_2 = Me$

**Şekil 1.18** Ketonların asimetrik indirgenmesinde kullanılan oksazaborolidinler

Hirao, bor ile prolinol ve valinol gibi aminoalkollerin kondensasyonundan elde ettiği reaktiflerle enantiyoselektiviteyi yaklaşık % 70-80 oranlarında buldu.<sup>20</sup> Daha sonra aminoalkol - bor oranını 1:2 alıp<sup>21</sup>, 30°C de, çözücü olarak THF kullanıp asetofenonun indirgenmesindeki enantiyoselektiviteyi % 85 oranına çıkardı.

1983'te Itsuno, valine fenilmagnezyumbromür ekleyerek elde ettiği reaktifyle<sup>22-23</sup>, asetofenonun indirgenmesinde % 96-100 oranında enantiyoselektivite sağladı. Ayrıca Itsuno, polimer yapılı aminoalkollerin de aynı şekilde işlev görebildiğini buldu.<sup>24</sup> Aynı zamanda alifatik ketonların indirgenmesinde göreceli olarak daha az seçicilik ( % 77-87 ) gözlemlendiği ortaya koydu.<sup>23-25</sup>

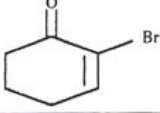
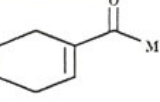
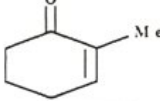
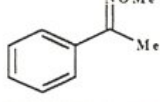
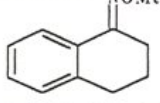
1985'te Itsuno, valinol türevi reaktifle<sup>23</sup> oksim-eterlerin primer aminlere enantiyoselektif (% 84-99 es) indirgenebileceğini gösterdi. 1987'de katalitik oksazaborolidin kullanarak asetofenon o-metiloksimi % 90 verim ve % 100 e.s ile  $\alpha$  - metil benzil amine indirgedi.<sup>26</sup>

1987'de Corey, reaktifleri karakterize ederek, Hirao reaktifinin difenil türevinin (Şekil 1.18.f), katalitik ölçülerde kullanıldığında, çok iyi enantiyoselektivite ( $\geq$  % 95 ) gösterdiğini buldu.<sup>27-28</sup> Aynı yıl Corey'in grubu, E-metil oksazaborolidinlerin daha kolay hazırlandığını, oda sıcaklığında depolanabildiğini ve E-H reaktifleriyle kıyaslanabilir enantiyoselektivite gösterdiğini rapor etti.<sup>28-29</sup> 1989'da Corey, prolinolün  $\beta$  - naftil türevi reaktiflerinin, hem E-H hem de E-me den daha yüksek enantiyoselektiviteye sahip olduğunu buldu ( Örneğin; asetofenon ile % 99 es ).

Oksazaborolidinlerle yapılan bazı çalışmalar Tablo.2 de verilmiştir.

Katalizör olarak kullanılan bileşikler Şekil 1.18 de gösterilmiştir.

**Tablo.2** Oksazaborolidinlerle ketonların indirgenmesine bazı örnekler

Deney	Keton	Katal.	T, °C	% Ürün	% es	Ref.
1	PhCOMe	c,f,j	2-30	95	97	35,36,40,44,45
2	PhCOEt	c,f,g,j	-10,30	100	94	35, 36, 40, 44
3	PhCOCH <sub>2</sub> Cl	c,f,g	25	100	98	36,41, 40,42
4	t-BuCOCCl <sub>3</sub>	h	-20	96	99	48
5	A-tetralon	f,g,i,j	-10	100	93	40, 44
6	t-BuCOMe	f,g,j	-10	100	96	40, 44
7	Cyc-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> COMe	g,j	-10	100	92	42, 44
8	i-PrCOMe	c	30	100	80	36
9	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> COMe	c	30	100	79	36,38
10	PhCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	g,j	0	100	98	42, 44
11	E-PhCH=CHCOMe	h	-78	95	96	49
12		g,i	25	100	95	42, 44
13		h	-78	95	90	49
14		h	-78	95	96	49
15		c	30	100	100	36,39
16		c	30	100	84	36

Bu reaktifler kullanıma uygun olduğu gibi, oda sıcaklığında bile etkindirler. *S*-fenilprolinol ligandı, *L*-prolin *N*-karboksi anhidride fenil grignard reaktifi eklenerek kolayca hazırlanabilir<sup>30</sup>.*R*-enantiyomeri,*D*-prolinol eklenerek aynı şekilde hazırlanabilir.Katalizörler metilboronik asitin<sup>29-30-31</sup> ya da trimetilboroksinin<sup>30</sup> aminoalkolle kondensasyonundan elde edilir.  $\beta$ -metil ya da  $\beta$ -bütül katalizörleri; bis(trifloroetil)alkil borat ile aminoalkolün kondensasyonundan (oluşan trifloroetanol tepkime sırasında ortamdan uzaklaştırılır) elde edildi.<sup>32</sup>



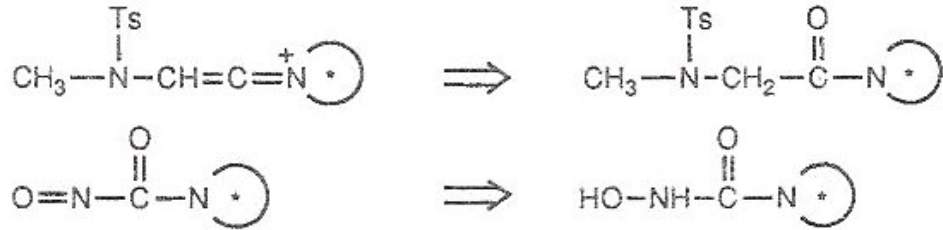
Katalizörler; % 5-10 mol. konsantrasyonlarında kullanıldı.

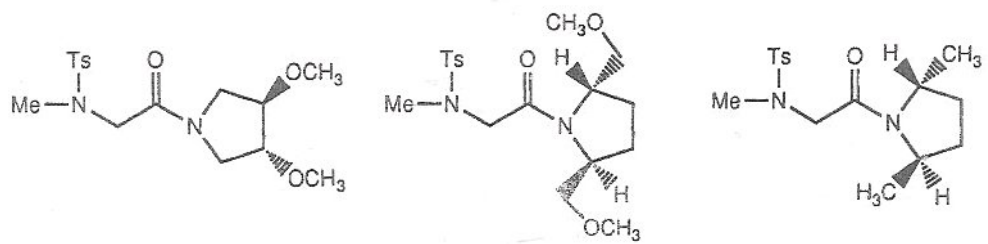
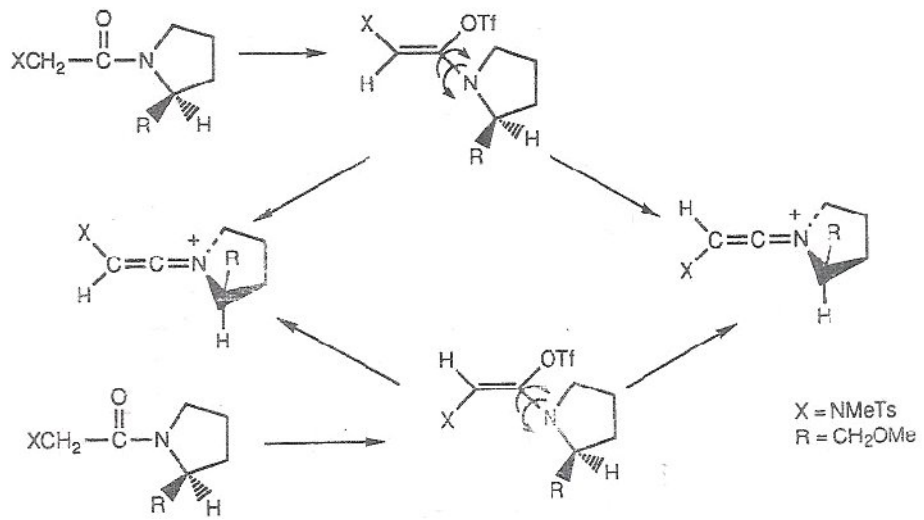
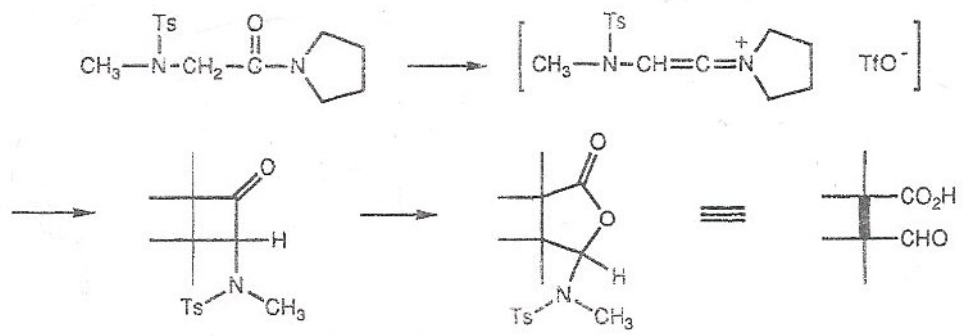
İndirgemedede nemin etkisini Jones ve arkadaşları ortaya koydu<sup>33</sup>. Buna göre, ketonun 1 gramı başına 1 mg suyun varlığı enantiyoselektiviteyi % 97'den % 75'e düşürmektedir.

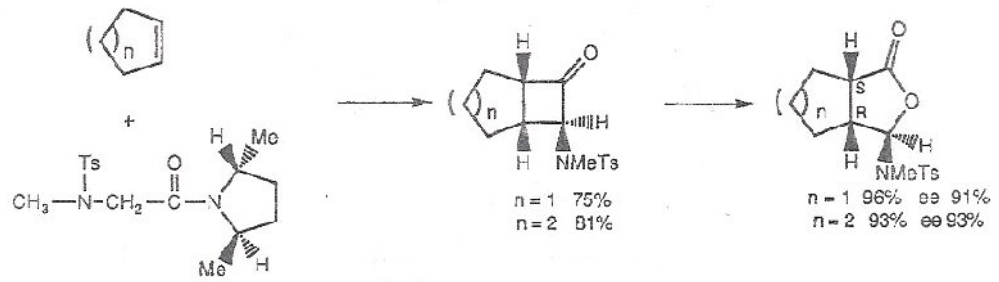
## 2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Ghosez ve arkadaşları olefinlerin visinal açılasyonunda N-tosil-sarkosinamitten elde ettikleri bir keten iminyum tuzuna bir olefinin [2+2] siklo katılma tepkimesini gerçekleştirdiler. Daha sonra da ürünü regiospesifik oksidasyon ile hidrolizlemeyi başardılar.

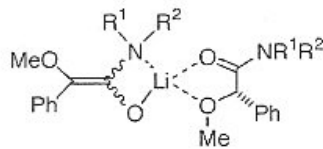
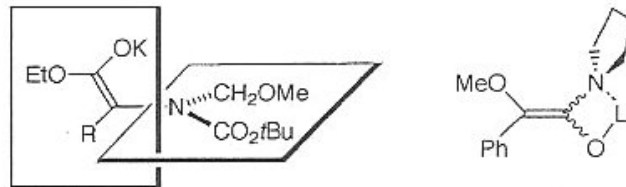
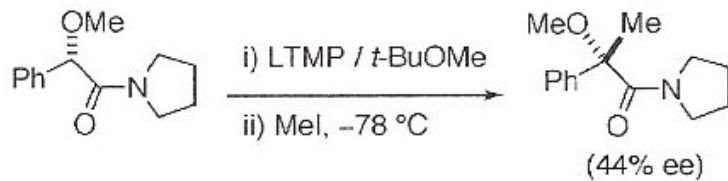
Yine aynı çalışma grubu oldukça yüksek saflıkta tek bir enantiyomere sahip amino asit sentezi için yeni bir yol geliştirirken karboksilli asitleri Diels-Alder reaksiyonu üzerinden asimetric elektrofilik aminasyon yoluyla önce amitlere dönüştürdüler, daha sonra indirgeyerek kiral amino asitleri elde ettiler<sup>34</sup>.



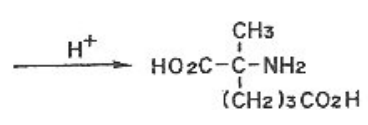
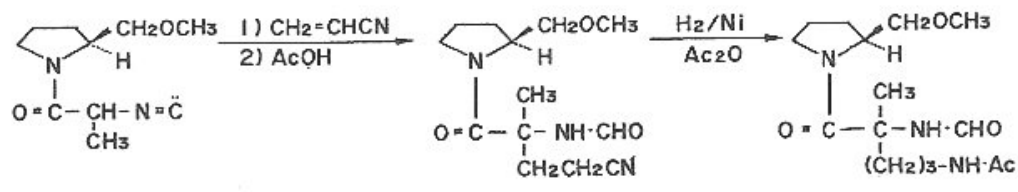
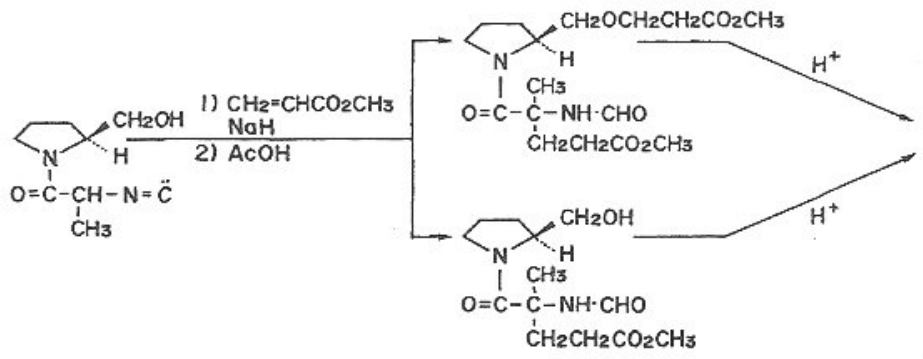
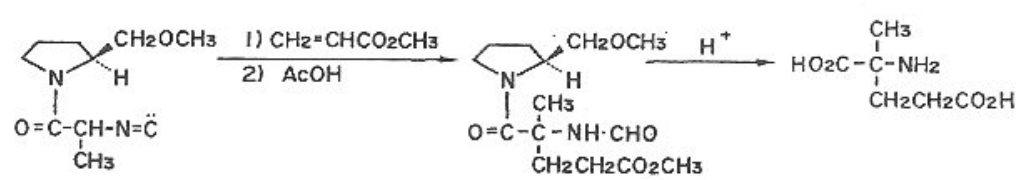
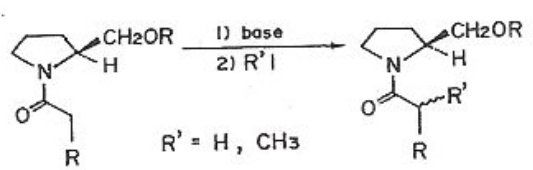
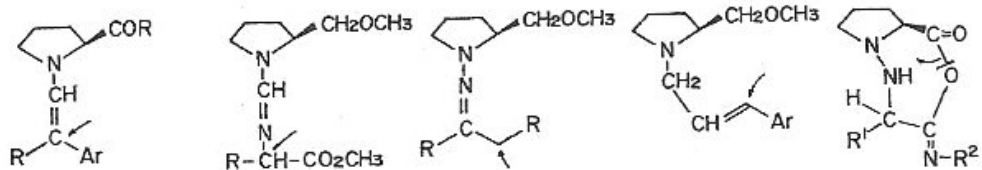


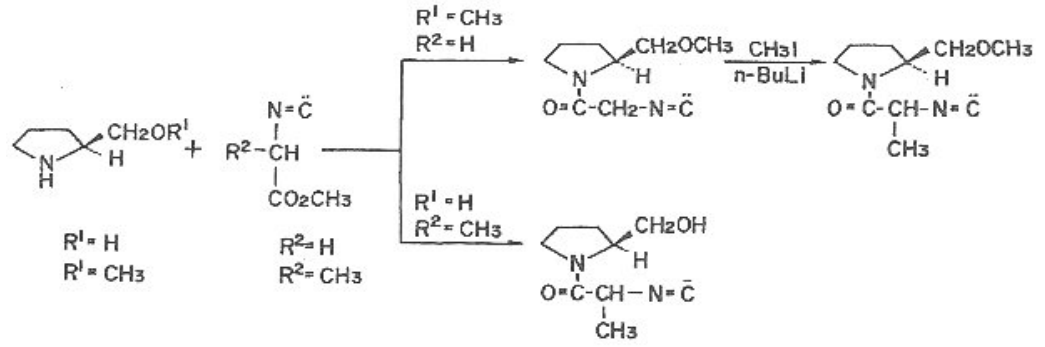


Takeo Kawabata ve arkadaşları 2003 yılında yayınladıkları bir makalede  $\alpha$ -metil mandalik asitten oluşan kiral amit türevlerini kiral bir amin enolat üzerinden lityum bazı ve arkasından metilasyonla  $-78^\circ\text{C}$  de % 44 e.e ile metillemeyi başardılar<sup>35</sup>.

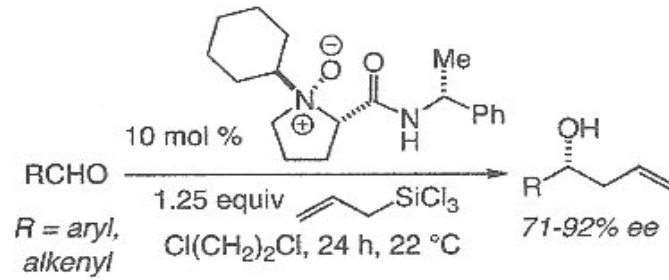


Yoshihino Yamamoto ve arkadaşları 1984 yılında yayınladıkları makalede  $\alpha$ -metil glutamik asitin ve  $\alpha$ -metil ornitinin asimetrik sentezini kiral reaktif olarak (2<sup>S</sup>)-*N*-(2<sup>1</sup>-metoksimetil piperidin)-2-izosiyano-propiyonamit kullanarak asimetrik tanıma yoluyla %31.7(e.e) optik verimle gerçekleştirdiler.<sup>36</sup>

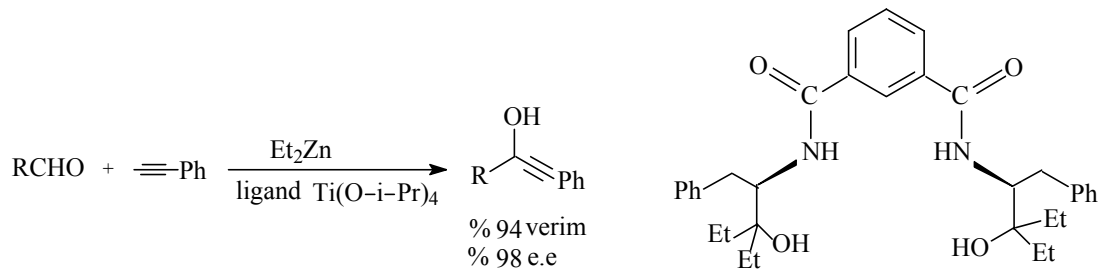




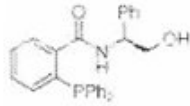
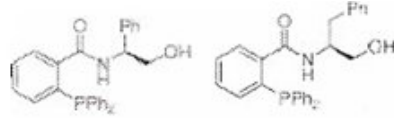
J.F.Traverse ve arkadaşları, allitriklorosilani, aril ve  $\alpha,\beta$  doymamış aldehitlerin tepkimesinde katalizör olarak kullanarak prolin bazlı *N*-oksit sentezlediler ve böylelikle oda sıcaklığında istenilen homoallilik alkollerini % 92 e.e ile elde etmeyi başardılar. Bu kiral katalizörü, optikçe saf prolinden, 3 basamakta ve % 60' ın üzerinde bir verimle hazırladılar<sup>37</sup>.



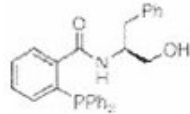
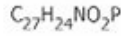
Xin-Ping Hui ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, izoftaloilklorür ile *L*-aminoasitten türeyen amino alkollerin reaksiyonundan, kiral  $C_2$ -simetrik *bis* ( $\beta$ -hidroksi amit) ligantları sentezlediler.  $C_2$ -simetrik kiral ligantın titan (IV) kompleksinin, aldehitlerin ve propargil alkollerin alkinilasyonunda, optimum şartlar altında % 94 verim ve % 98 e.e ile etkili olduğunu belirlediler<sup>38</sup>.



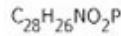
V.Raquel Marinho ve arkadaşları, homojen Pd(0) katalizlenmiş asimetric allilik alkilasyon reaksiyonlarında kullanılmak üzere, hidroksimetil yan zincirleri içeren iki kiral P,O-fosfin-amit ligantları (*S*)-*N*-(2-hidroksi-1-feniletıl)-2-(difenilfosfin) benzamit ve (*S*)-*N*-(1-benzil-2-hidroksietil)-2-(difenilfosfin) benzamit sentezlediler ve sentezledikleri bu ligantların enantiyoselektivitelerini karşılaştırdıklarında, (*S*)-*N*-(1-benzil-2-hidroksietil)-2-(difenilfosfin) benzamitin daha iyi olduğu sonucuna vardılar ve % 62 e.e ile elde etmeyi başardılar<sup>39</sup>.



(*S*)-*N*-(2-hidroksi-1-feniletıl)-2-(difenilfosfin)benzamit



(*S*)-*N*-(1-benzil-2-hidroksietil)-2-(difenilfosfin)benzamit



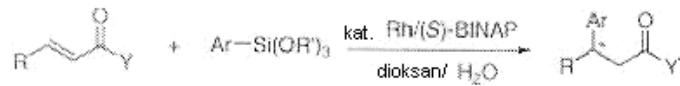
$$[\alpha]_D^{21} = +22.4 (c 0.41, CHCl_3)$$

kiralite kaynağı (*S*)-fenilglisin  
mutlak konfigürasyon: (*S*)

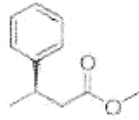
$$[\alpha]_D^{23} = -39 (c 0.55, CHCl_3)$$

kiralite kaynağı (*S*)-fenilalanin  
mutlak konfigürasyon: (*S*)

Shuichi Oi ve çalışma arkadaşları, ariltrialkoksı silanların β-doymamış ester ve amitlere [1,4] katılmasını [Rh(cod)(MeCN)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>] ve (*S*)-BINAP maddelerinden elde edilen kiral bir rodyum kompleksi katalizörlüğünde % 81 e.e ile başarıyla sağladılar<sup>40</sup>.



Y = OR veya NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>



Ee = 84%

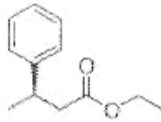
$$[\alpha]_D^{26} = -26 \text{ (c 1.00, CHCl}_3\text{)}$$

3-fenilbütanoik asit metil ester

kiralite kaynağı: asimetrik reaksiyon

mutlak konfigürasyon: (R)

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>



Ee = 89%

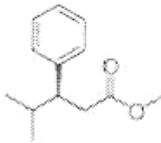
$$[\alpha]_D^{24} = -29 \text{ (c 1.05, Et}_2\text{O)}$$

3-fenilbütanoik asit etil ester

kiralite kaynağı: asimetrik reaksiyon

mutlak konfigürasyon: (R)

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>



Ee = 94%

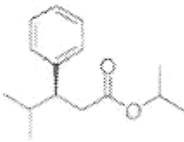
$$[\alpha]_D^{26} = -26 \text{ (c 0.97, CHCl}_3\text{)}$$

4-metil-3-fenilpentanoik asit metil ester

kiralite kaynağı: asimetrik reaksiyon

mutlak konfigürasyon: (S)

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>



Ee = 97%

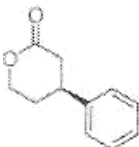
$$[\alpha]_D^{22} = -23 \text{ (c 1.02, CHCl}_3\text{)}$$

4-metil-3-fenilpentanoik asit izopropil ester

kiralite kaynağı: asimetrik reaksiyon

mutlak konfigürasyon: (S)

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>



Ee = 99%

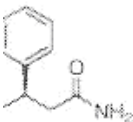
$$[\alpha]_D^{20} = +4.4 \text{ (c 2.70, CHCl}_3\text{)}$$

4-(fenil)tetrahidro-2H-piran-2-on

kiralite kaynağı: asimetrik reaksiyon

mutlak konfigürasyon: (S)

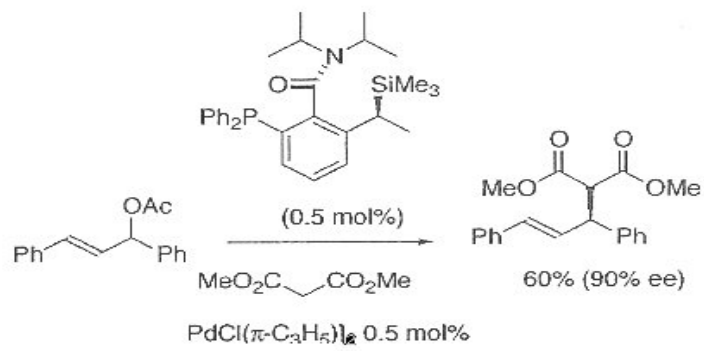
C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>



Ee = 81%

$$[\alpha]_D^{24} = -36 \text{ (c 1.01, CHCl}_3\text{)}$$

Jonathan Clayden ve arkadaşları (-)-Spartaein'nin enantiyoselektif sililasyonuyla elde ettikleri atropizomerik amitleri asimetrik allilik süstitüsyonda kiral ligand katalizör olarak kullandılar ve %90 e.e ye varan verimle süstitüe allilik bileşikler elde ettiler<sup>41</sup>.





### 3. MATERYAL ve METOT

Deneyle sırasında kullanılan tüm kimyasal maddeler yüksek saflıkta ticari reaktifler olup (Merck / Fluka marka) ayrıca saflaştırma işlemine başvurulmamıştır.

Ayrıca sentezlenen tüm bileşiklerin IR spektrumları MATTSON 1000 marka IR cihazıyla alınmıştır.

Çevirme açıları PERKIN- ELMER 341 model polarimetre cihazı ile ölçüldü.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları BRUKER AVENCE DPX-400 model NMR cihazında alındı.

Sentezlenen maddelerin kütle spektrumları AGİLENT 1100 MSD LC/MS kütle spektrometresiyle alındı.

Enantiyomerik verimler, BİO-DER 2100 HPLC cihazından elde edilen ürünlerle tayin edildi.

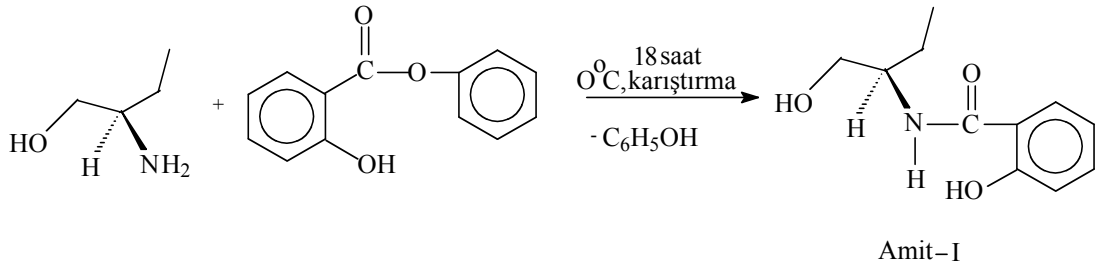
HPLC de SHİMADZU-3001 UV dedektör kullanıldı ve indirgenmiş alkolün HPLC de UV dedektörle yapılan tayinler sırasında OB-00CC-BC-001 kiral kolon kullanıldı.

Hazırlanan bileşiklerin sentezinde aşağıda genel reaksiyonları verilen yöntemler uygulandı.

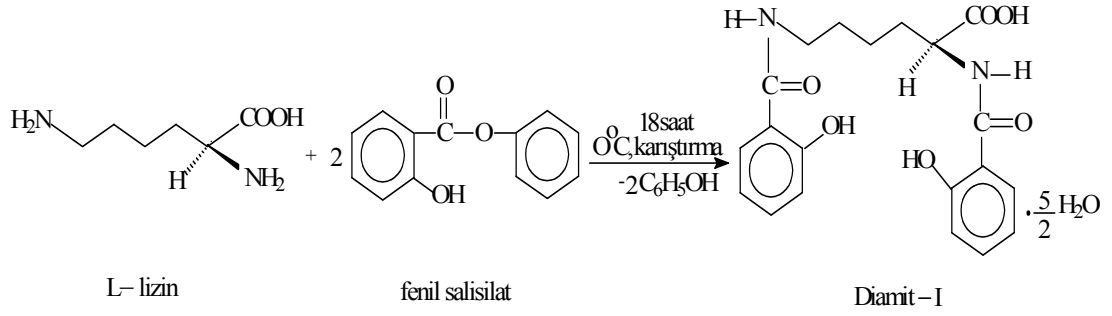
Kiral amitlerin sentezi aşağıdaki genel tepkimelere göre yapıldı.

I.

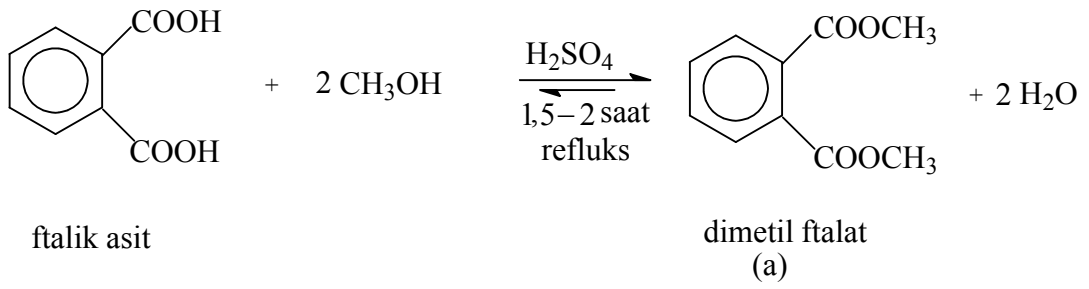
a)



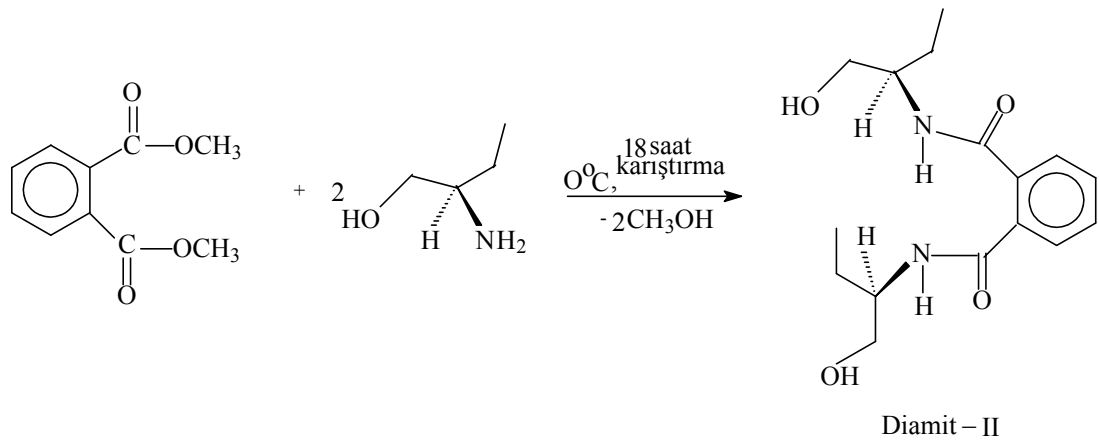
b)

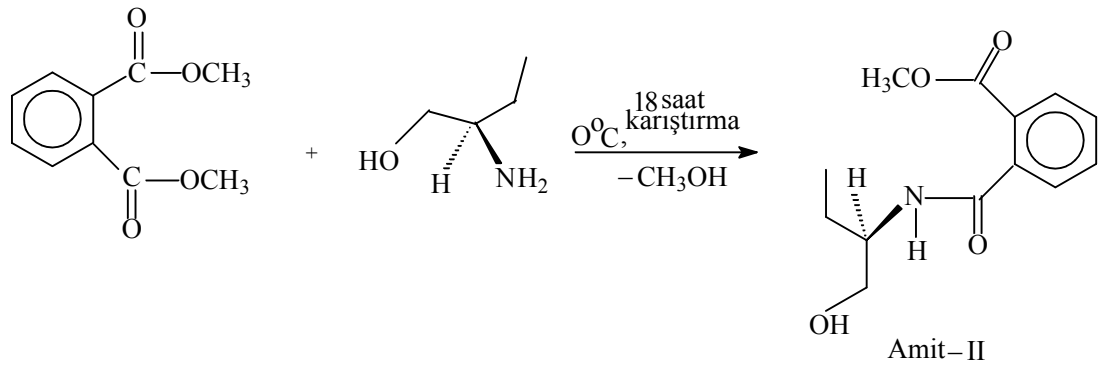


c) Önce dikarboksilli asitin esteri aşağıdaki yöntemle hazırlandı.

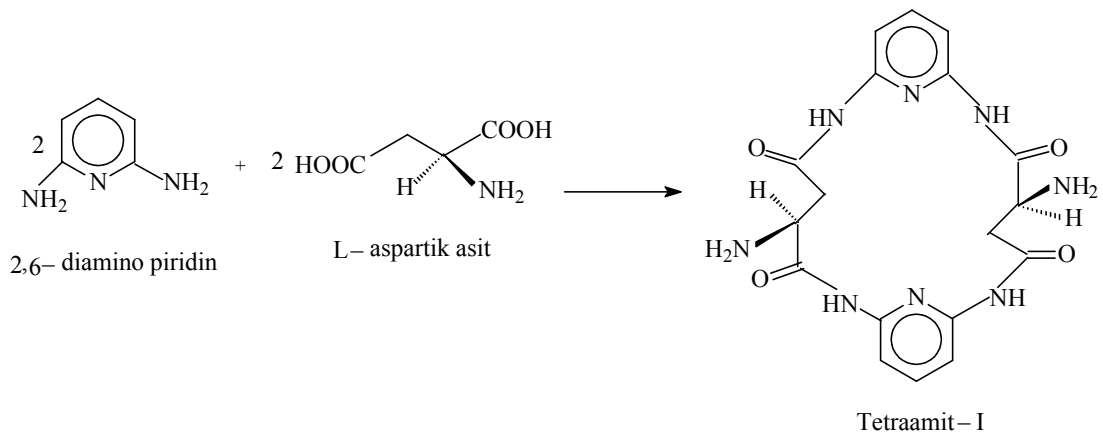


Daha sonra hazırlanan ester (a), amino alkol ile aşağıdaki genel tepkimeye göre etkileştirildi.

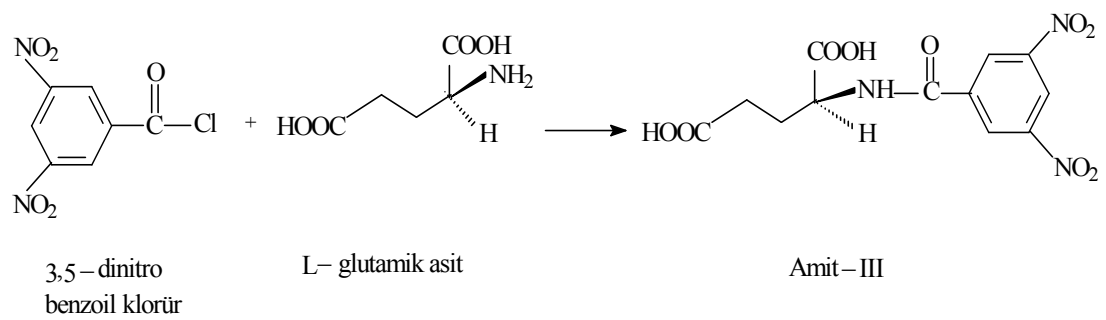




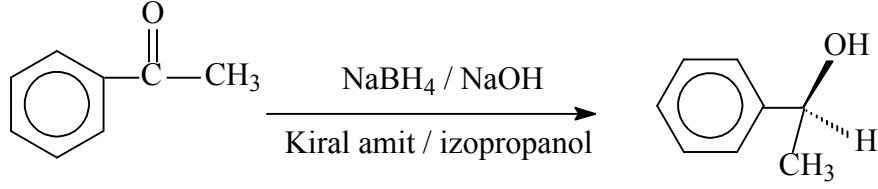
## II.



## III.



Sentezlenen kiral amitlerle asimetrik indirgeme deneyleri aşağıdaki genel tepkimeye gre yapıldı:

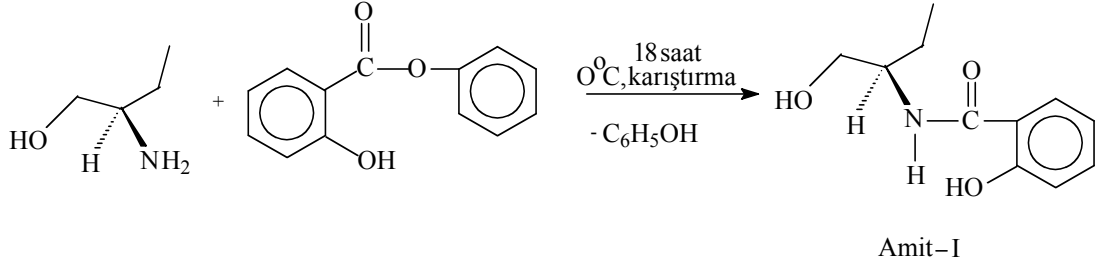


Kullanılan kiral amitler: Amit-I  
Amit-II  
Amit-III  
Diamit-I  
Diamit-II

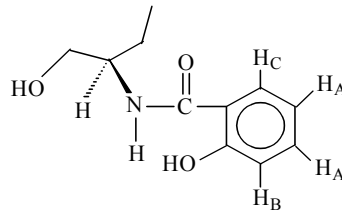
## 4. BULGULAR

### 4.1 *N*-*o*-hidroksibenzoil-(*R*)-2-amino-1-bütanol'un Hazırlanması(Amit-I)

(C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>):



2,5 gr (20mmol) (*R*) – 2- amino-1-bütanol 25 ml metanol de çözüldü. Buz banyosunda 0°C'de 30 ml metanol de çözülecek 4,3 gr (20mmol) fenil salisilat çözeltisi damla damla ilave edildi. Daha sonra geri soğutucu altında 17 – 18 saat karıştırıldı. Çözelti evapore edildi. Kalan sıvı 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile ayırma hunisine alınarak 0,1 N 50 ml NaOH ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup süzüldü. Çözücü evapore edildi. Kalan sıvı Kugelroph destilasyon sistemiyle destillendi. Renksiz sıvı ürün 3,5 gr olup verim: % 75, k.n: 110-115 °C (0,02 torr), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : + 3,53 ° (C:5 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)

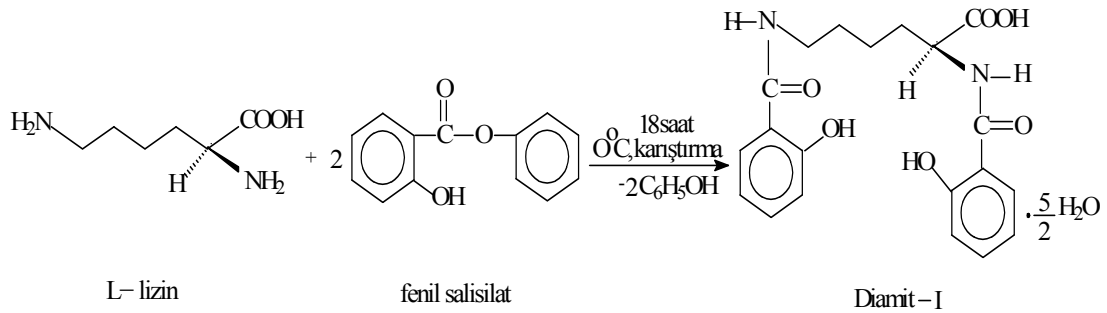


<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ<sub>ppm</sub> :0.88 (t,3H) (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-) ; 1.44-1.69 (m,2H) (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-NH) ; 3.40-3.51 (m,2H) (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-OH) ; 3.86-3.95 (m,1H) (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-) ; 4.77 (br, s,1H) (-CH<sub>2</sub>-OH) ; 6.84-6.90 (m,2H) (H<sub>A</sub>) ; 7.37 (t,1H) (H<sub>B</sub>) ; 7.92 (d,1H) (H<sub>C</sub>) ; 8.51 (d,1H) (O=C-NH-) (Şekil.1.19)

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta_{\text{ppm}}$  :15.77, 28.77, 57.98, 67.92, 120.92, 122.56, 123.42, 138.63, 165.30, 173.81(Şekil.1.20)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) :3284 (O=C-N-H gerilme) , 3076 (Ar-C-H gerilme) , 2961 (Alifatik C-H gerilme) , 2876 (Alifatik C-H gerilme) , 1669 (O=C-NH amit karbonili) , 1600-1484 (Ar-C=C) , 1392 (Ar-O) , 1246 (C-O) , 761 (Şekil.1.21)

#### 4.2 $N_{\alpha}$ - $N_{\epsilon}$ -di-*o*-hidroksibenzoil-*L*-Lizin'in Hazırlanması(Diamit-I)( $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ .5/2 $\text{H}_2\text{O}$ ):



2 boyunlu bir balon içinde 20 ml DMFA ve 125 ml metanol de çözülmüş 2,9 gr (20mmol) L-Lizin'e buz banyosunda ve 0°C'de 50 ml DMFA'da çözülmüş 8,5 gr (40mmol) fenil salisilat çözeltisi damla damla ilave edildi. Çözelti geri soğutucu altında 17-18 saat karıştırıldı. Çöken katı vakumda süzülüp metanol ile yıkandı.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ve etanol karışımından kristallendirildi.Ele geçen ürün 3 gr olup verim : % 50, e.n: 218 – 221°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : + 4,9° (C: 1,25 0.1 N HCl)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta_{\text{ppm}}$  : 1.30-1.69(m,6H) (NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 2.00-2.72(m,2H) (-CH<sub>2</sub>-CH-COOH), 3.40(m,1H) (-CH-COOH), 6.41-7.55(m,8H) (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.69(d,1H) (NH-C=O), 7.96(d,1H) (NH-C=O), fenolik -OH ve karboksilik asit protonları, kuvvetli hidrojen bağlarından dolayı gözlenmedi.(Şekil.1.22)

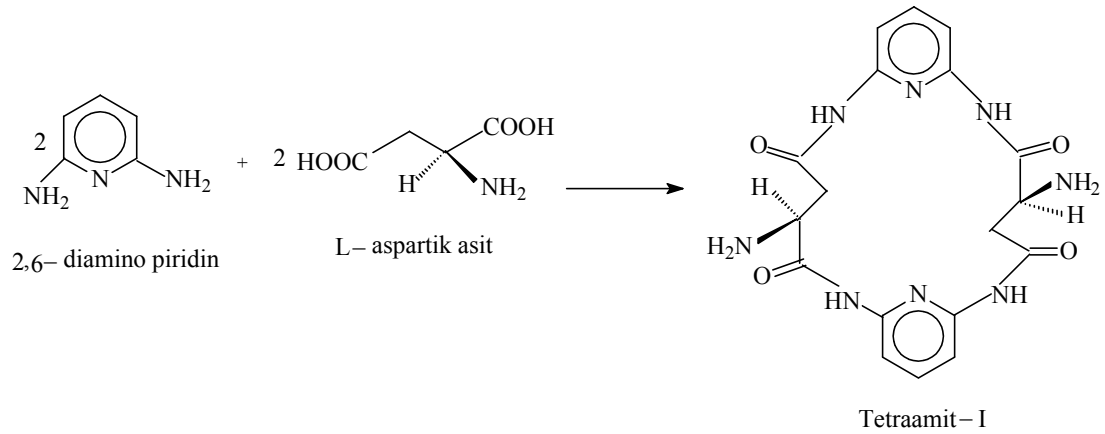
$^{13}\text{C}$  NMR spektrumu çözünürlük problemlerinden dolayı alınamadı.

IR(KBr, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ ):3355(O-H), 3300(CO-N-H), 3010(aromatikC-H), 2934(alifatik C-H), 1744(-COOH asit karbonili), 1596(CO-NH,amit karbonili), 1516-

1434(aromatik C=C), 1258(Ar-O-), 1178(-C-O), 1020(aromatik C-H düzlem içi eğilme), 839(o-disüstitüe benzen düzlem dışı eğilme) (Şekil.1.23)

LC/MS (m/z) : 431 [M<sup>+</sup>] (Şekil.1.24)

#### 4.3(7S,16S)-1,3,5,10,12,14-hekza-aza-2,4:11,13-dibenzo-7,16-diaminosiklooktan-6,9,15,18-tetraon'un Hazırlanması (Tetraamit-I) (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>):



25 ml metanol de 0,99 gr (5mmol) MnCl<sub>2</sub>-4H<sub>2</sub>O çözüldü ve 1,09 gr (10mmol) 2,6 -diaminopridin eklenerek karıştırıldı. Buz banyosunda ve 0°C'de çözeltiliye 50 ml metanol- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1)' de çözülmüş 1,37 gr(10mmol) L-Aspartik asit çözeltisi ilave edildi. Balon muhtevası 17-18 saat karıştırıldı. Oluşan koyu kahve renkli çözelti süzülerek katı kısım ayrıldı ve organik faz evapore edildi. Evaporasyon sonucu kalan katı madde daha önce ayrılan katı madde ile birleştirilerek 3x25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile ekstrakte edildi. Oluşan organik faz daha önce ayrılan organik fazla birleştirildi ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup süzüldü.Çözelti kristallenmeye bırakıldı.Oluşan krem renkli kristal,diklormetan ve petrol eteri (1:1) karışımından yeniden kristallendirildi.Ele geçen ürün 0,5 gr olup verim: % 35, e.n: 148-150 °C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: + 14 ° (C:0,056 CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm : 6,97 (m,4H) (-C=O-CH<sub>2</sub>-CH-NH-), 7.04(m,2H) (-CH<sub>2</sub>-CH-NH-), 7.55(t,2H)(aromatik halka protonu), 7.96(d,4H)(aromatik halka protonu), 10.37(br,s,4H) (-NH-C=O), -NH<sub>2</sub> protonları, kuvvetli hidrojen bağlarından dolayı gözlenmedi. (Şekil.1.25)

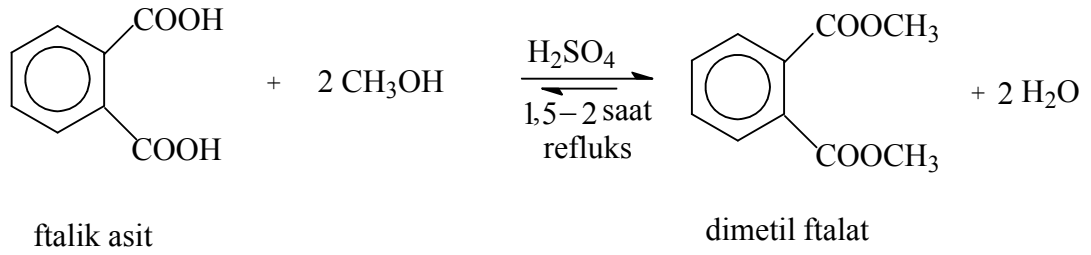
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 111.32, 117.87, 119.63, 130.99, 137.04, 162.23

(Şekil.1.26)

IR (KBr,  $\text{v cm}^{-1}$ ) :3238 (CO-N-H), 3009(aromatik C-H), 2858(alifatik C-H), 1659(CO-NH), 1483-1444(aromatikC=C), 1295(Ar-C=N,eğilme), 1133,892,759  
(Şekil.1.27)

LC/MS (m/z) : 413 [ $\text{M}^+$ ] (Şekil.1.28)

#### 4.4 Dimetil Ftalat'ın Hazırlanması( $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$ ):



13 gr ftalik asit(80 mmol) 30ml metanol de çözüldü. 0°C'de buz banyosunda 3ml derişik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> damla damla eklendi. Yağ banyosunda 1,5-2 saat riflaks edildi. Balon muhtevası soğutularak içinde 25ml saf su bulunan ayırma hunisine alındı ve ekstraksiyon yapıldı. Organik faz, saf su ve 25ml %10 luk NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ile bir kez daha ekstrakte edildi. Organik faz susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup süzöldü. 5ml eter ile yıkandı. Kalan viskoz sıvı oda sıcaklığında kuru kuruya destillendi, ham ürün elde edildi.Ele geçen ürün 5 gr olup verim : %75 , k.n: 270 °C,

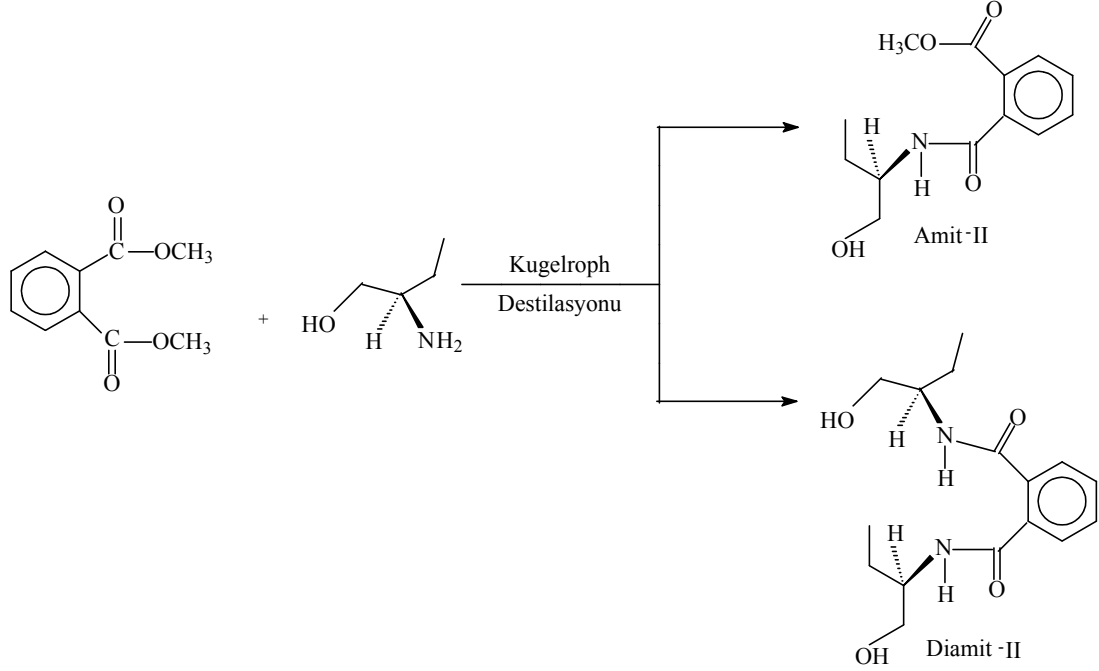
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 3.89(s,6H) (-COOCH<sub>3</sub>), 7.50-7.53(m,2H) (aromatik halka protonları), 7.69-7.71(m,2H) (karbonil grupları yakınındaki aromatik halka protonları)(Şekil.1.29)



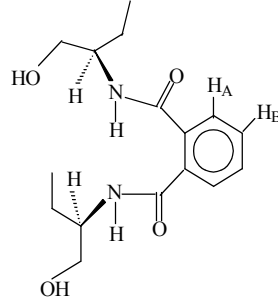
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  : 52.59, 128.84, 131.09, 131.91, 168.01 (Şekil.1.30)

4.5  $N^1, N^2$ -bis-((*R*)-1-hidroksi-bütan-2-il)-*o*-ftalamit'nin(Diamit-II)( $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ )  
ve 2-((*R*)-1-hidroksi-bütan-2-il-karbomoil)-metilbenzoat'ın(Amit-II)

Hazırlanması( $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ ):



3,5 gr (40mmol) (*R*) – 2- amino-1-bütanol 40 ml metanol de çözüldü. Buz banyosunda  $0^\circ\text{C}$ 'de 80ml metanol- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1)' de çözülmüş 3,5 gr (20mmol) dimetil ftalatın çözeltisi damla damla ilave edildi. Daha sonra  $0^\circ\text{C}$ 'de geri soğutucu altında 17-18 saat karıştırıldı. Çözücü evapore edilerek kalan sıvı 35 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  alınıp 0,05 N 25 ml HCl ile ekstrakte edildi. Çözücü evapore edildi ve kalan sıvı Kugelroth destilasyon sistemiyle destillendi.  $60 - 70^\circ\text{C}$  arasında reaksiyona girmeyen amin ((*R*)– 2- amino-1-bütanol) uzaklaştırıldı.  $160^\circ\text{C}$  (0,01torr) da ise Amit-II alındı. Geriye kalan viskoz sıvı ürün Diamit-II olarak elde edildi. Ele geçen ürünler 4 gr olup verim: % 75, Amit II :  $[\alpha]_{\text{D}}^{35}$  : + 1,3 (C:1  $\text{CHCl}_3$ ), Diamit II :  $[\alpha]_{\text{D}}^{34}$  : + 2,3 (C:1  $\text{CHCl}_3$ )



**Diamit-II:**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 0.87(t,6H) ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ), 1.51-1.94(m,4H) ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-}$ ), 3.78-3.83(m,2H) ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-NH}$ ), 4.00-4.23(m,4H) ( $\text{OH-CH}_2\text{-CH-NH}$ ), 7.18-7.70( $\text{H}_A$ ), 7.78-7.80( $\text{H}_B$ ), -OH protonları ve amit grubuna ait -NH protonları, kuvvetli hidrojen bağlarından dolayı gözlenmedi. (**Şekil.1.31**)

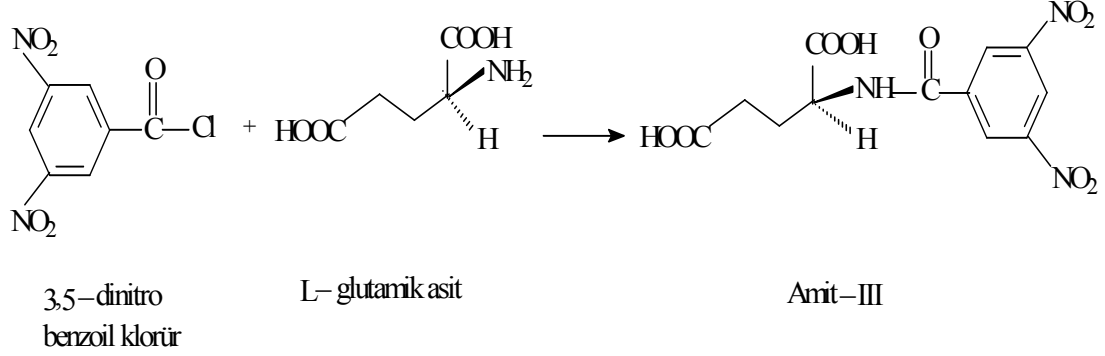
$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 10.80, 21.65, 55.60, 62.67, 123.21, 131.70, 134.10, 169.17 (**Şekil.1.32**)

**IR** ( $\text{KBr}$ ,  $\text{v cm}^{-1}$ ) : 3523-3438(O-H), 3369(O=C-N-H), 3084(aromatik C-H), 2969(alifatik C-H), 1715-1630(O=C-N-H ikili pik), 1553-1369(aromatik C=C), 1100-1053(C-O), 800-730(düzlem dışı eğilme pikleri) (**Şekil.1.33**)

**Amit-II:** Spektrumlar önerilen yapının elde edildiğini gösterdi. Ancak safsızlıklar hala giderilemedi. Saflaştırma işlemleri sürdürülmektedir. Bu nedenle  $^1\text{H NMR}$  ve  $^{13}\text{C NMR}$  spektrumlarına tezde yer verilmemiş sadece IR spektrumuna yer verilmiştir.

**IR** ( $\text{KBr}$ ,  $\text{v cm}^{-1}$ ) : 3523-3438(O-H), 3369(O=C-N-H), 3069(aromatik C-H), 2953(alifatik C-H), 1730(O=C-O-R), 1600(O=C-NH), 1438(Ar C=C), 1292(Ar-O), 1200(Ar-O), 1130, 1076( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 961, 753(o-disüstitüe benzen düzlem dışı eğilme pikleri) (**Şekil.1.34**)

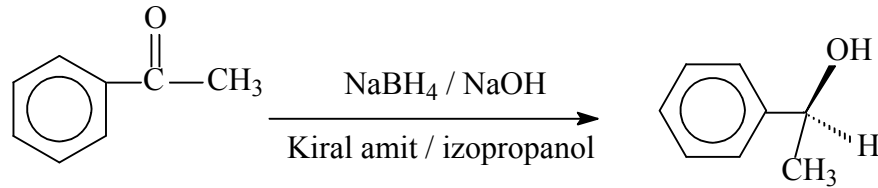
**4.6 N-1,3Dinitrobenzoil-(S)-Glutamikasit'in<sup>42</sup>Hazırlanması(Amit-III)C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>):**



0,73 gr (5mmol) glutamik asit 15 ml 1N NaOH'de çözüldü ve 1,5 gr sodyum asetat ilave edildi. Daha sonra 1,15 gr (5mmol) 3,5-Dinitro benzoil klorür ilave edilerek 10 dk karıştırıldı.Çözünmeyen 3,5-Dinitro benzoil klorür süzöldü.Çözeltiye 3 N HCl çözeltisi damla damla ilave edildi. Ortamın pH'ı asidik olduğunda asit ilavesi kesildi.Çöken beyaz renkli katı trompta süzölüp kurutuldu,daha sonra etanolden kristallendirildi.e.n: 176-178°C

**4.7 Asetofenonun Kiral Amit Katalizli İndirgenmesinin Genel Prosedürleri**

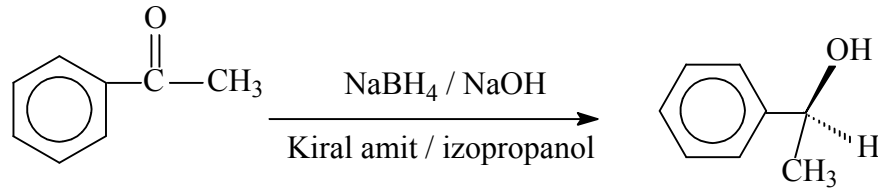
**I.**



Azot atmosferi ve geri soğutucu altında iki boyunlu bir balona alınarak 1 mmol kiral amit 25 ml izopropanol de çözüldü.Balon bir buz banyosu içine yerleştirildi ve 0°C'de çözeltiye 2 mmol NaBH<sub>4</sub> ilave edildi. 15-20 dk. karıştırıldıktan sonra çözeltiye 1 mmol NaOH ilave edildi. Daha sonra karışımın sıcaklığı 50-60°C'ye çıkarılıp 5 ml izopropanol de çözülmüş 1mmol Asetofenon

çözeltisi denge basınçlı damlatma hunisinden ilave edildi(20-30 dk).Damlatma tamamlandıktan sonra oda sıcaklığında çözelti 17-18 saat karıştırıldı.Oluşan çözelti süzülerek çözücü evapore edildi. Kalan madde 30 ml dietil eter ile organik faza alınarak sırasıyla 15 ml 0,3 N HCl,15 ml 0,3 N NaOH ve 15 ml saf su ile ekstrakte edildi.Organik faz susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup süzüldü.n-hekzan-etil asetat(1:1) karışımı ile yürütülerek preparatif TLC uygulandı.Daha sonra HPLC de kiral OB-kolon ve UV dedektör kullanarak e.e tayin edildi.

## II.



Azot atmosferi ve geri soğutucu altında 1 mmol kiral amit 25 ml izopropanol de çözüldü. Çözeltiye 0°C'de buz banyosunda 2 mmol NaBH<sub>4</sub> ilave edildi.15-20 dk karıştırıldıktan sonra 1 mmol NaOH eklendi Karışımın sıcaklığı 50-60°C'ye çıkarılarak bu sıcaklıkta 5 ml izopropanol de çözülmüş 1 mmol Asetofenon çözeltisi denge basınçlı damlatma hunisinden 25-30 dakika içinde ilave edildi.Damlatma tamamlandıktan sonra karışım 17-18 saat karıştırıldı.Karışım süzülerek çözücü evapore edildi.Balonda kalan madde 30 ml dietil eter ile organik faza alınarak 25 ml 1 N NaOH ile ekstrakte edildi.Organik faz susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup süzüldü.n-hekzan-etil asetat(1:1) karışımı ile yürütülerek TLC uygulandı.Daha sonra HPLC de 4.7.I de belirtildiği gibi e.e tayin edildi.

## 5.SONUÇ ve TARTIŞMA

Sentezlenen ligandların yapıları spektroskopik verilerle uyum içinde olup genelde  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR ve IR spektrumları alınarak yapı aydınlatılmasına gidilmiştir. Bu spektroskopik verilerin yeterli olmadığı durumlarda iki bileşik için kütle spektrumları da alınmıştır. Bu bileşiklerden Amit-I, Amit-II, Tetraamit-I ve Diamit-II yeni bileşiklerdir. Yapılan literatür taramalarında bu bileşiklere rastlanmamıştır. Diamit-I ise literatürde bulunmaktadır fakat yalnızca chemical abstractlarda özet bilgi verilmiş, sentezle ilgili geniş bilgiye rastlanılmamıştır.<sup>43</sup> Amit-III ise bilinen bir bileşiktir. Sentezi daha önce yapıldığı için ayrıca bir yapı aydınlatılmasına gidilmemiştir.

Diamit-I'in  $^{13}\text{C}$  NMR'ı çözünürlük probleminden dolayı alınamamıştır. Yalnızca  $^1\text{H}$  NMR'ı alınabildiğinden yapı aydınlatılması için kütle spektrumu alınmış, *o*-hidroksi-benzoil grubunun L-lizin'in yalnızca  $\alpha$  karbonuna bağlı amino grubu üzerinden mi amit oluşturduğu yoksa  $N_\omega N_\omega$  azotlarının her ikisinin birden mi amit formuna dönüştüğü araştırılmış ve Diamit-I'in kütle spektrumundan L-lizin'in bir diamit türevine dönüştüğü anlaşılmıştır.

Amit-III ise daha önce yapısı bilinen bir amit olduğundan yalnızca indirgenme sırasında kompleks oluşturmak amacıyla hazırlanmış ve oluşan kompleksin asimetric indirgenmedeki etkisi araştırılmıştır.

Diamit-II ve Amit-II daha önce hiç sentezlenmemiş bileşikler olup her ikisi de tek reaksiyonda iki ayrı ürün olarak sentezlenmiş ve bu durum sentez kolaylığı açısından tercih edilen bir üstünlük oluşturmuştur. Amit-II'nin  $^1\text{H}$  NMR'da 3,87 ppm deki çıkan 3H değerindeki singlet, yapıda ester grubunun varlığını ve 1,25-1,42 ppm civarındaki 2H değerindeki multiplet ve 0,83 ppm deki çıkan 3H değerindeki triplet, (*R*)-2-amino-1-bütanol'ün ester karbonillerinden biriyle amit oluşturarak yapıyı bir ester amit şekline dönüştürdüğünün kanıtıdır. Ayrıca bu bileşiğe ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda hem 168,06 ppm deki amit karbonili hem de 172,15 ppm deki ester karbonili yapının önerilen yapıyla uyum içinde olduğunun kanıtıdır.

Diamit-II'de ise  $^{13}\text{C}$  NMR'da hiç ester karboniline rastlanmamıştır,yalnızca 169,17 ppm de bir amit karbonili gözükmektedir.Bu durum her iki ester karbonilinin de amit veya bir diamit haline dönüştüğünün göstergesidir.

Tetraamit-I'de ise hem kütle spektrumu hem de  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu yapının bir tetraamit yapısı olduğunu doğrulamakta,karboksil protonlarının  $^{13}\text{C}$  NMR'da hiç sinyal vermemesi aspartik asitin tek taraflı değil çift taraflı amit oluşturduğunun kanıtı olarak gözükmektedir.Aynı zamanda  $^1\text{H}$  NMR'da 10,37 ppm de gözlenen amit protonlarına ait 4H değerindeki geniş singlet, amitleşmenin olduğunu ve karbonil gruplarının oldukça fazla perdelememe etkisi altında kalarak kimyasal kayma değerlerinin yaklaşık 2 ppm aşağı alana kaymasının da bu önerilen yapıyı doğruladığını göstermektedir.

Bu sentezlenen amitlerden beş tanesi asetofenonun asimetric indirgenmesinde  $\text{NaBH}_4$  eşliğinde katalizör olarak kullanılmış,Tetraamit-I ise kullanılmamıştır.

Ligand/ $\text{NaBH}_4$  mol oranları değiştirilerek değişik oranlarda indirgenme çalışmaları gerçekleştirilmiş olup sonuçlar Tablo.3 te verilmiştir.

Deney no	Amit	Mol oranları Ligand/ $\text{NaBH}_4$	% e.e	% e.s	% İndirgenme verimi
1	Diamit-II	1/1	38	69 (S)	80
2	Diamit-II	1/2	–	–	83
3	Diamit-II	1/3	76	88 (R)	90
4*	Amit-II	1/2	16	58 (S)	87
5	Diamit-I	1/2	4	52 (R)	81
6	Amit-III	1/2	–	–	92
7	Diamit-I	1/5	36	68 (R)	94
8	Amit-I	1/2	22	61 (S)	90

\*Ham ürün

**Tablo.3** Sentezlenen amitlerle yapılan indirgeme çalışmaları

İndirgenmenin verimi her mol oranında oldukça yüksek olmasına rağmen enantiyomerik verim çok farklı değişim göstermektedir. Daha çok C<sub>2</sub> simetrisine sahip olan Diamit-II ile değişik mol oranlarında çalışılmış ve en yüksek verim ligand/NaBH<sub>4</sub> mol oranı 1/3 olan Diamit-II kullanıldığında %75 e.e olarak elde edilmiştir. Tetraamit-I'in kullanılmamasının sebebi amitleşme sırasında aspartik asitin karboksil grupları amit karboniline dönüştüğünden ortamda kompleksleşebilecek –OH grubu kalmamış, bu yüzden indirgenmede ligand olarak kullanılması düşünülmemiştir. Fakat bir tetraamit yapısına sahip bu ligand 20 π elektronu içermektedir ve iletkenlik özelliği çok iyi olacağı düşünülerek organik-diyot yapımında kullanımı denenmiş ve oldukça başarılı bir Schottky-diode özellik gösterdiği görülmüştür. Bu konuyla ilgili farklı disiplinler arası çalışma yapılarak Tetraamit-I'in bu özelliği bu çalışmayla ispatlanmış ve makale halinde yayımlanmıştır.<sup>44</sup>

Bazı mol oranlarında çalışıldığında standart ile karşılaştırılırsa safsızlıklara rastlandığı görülmektedir. Örneğin Amit-II'nin 1/2 mol oranlarında pikler tam anlamıyla ayrılamamıştır. Fakat yine de belirgin bir şekilde enantiyomerik fazlalık olduğu % area değerlerinden anlaşılmaktadır.

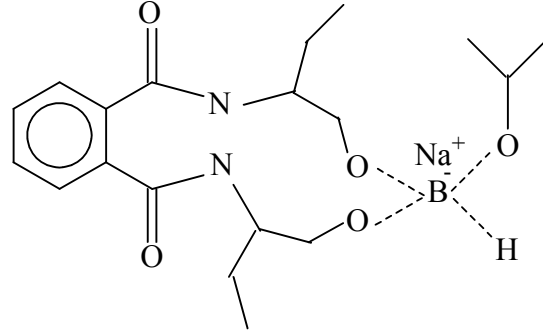
Standartın piklerinin incelenmesinde rasemik karışımda ilk ayrılanın negatif çeviren enantiyomer olduğu, ikinci gelenin ise pozitif çeviren enantiyomer olduğu görülmektedir.

Kiral dedektör ile olan okumalarda negatif çeviren 12., pozitif çeviren ise 15. dakikada gözlenmektedir.

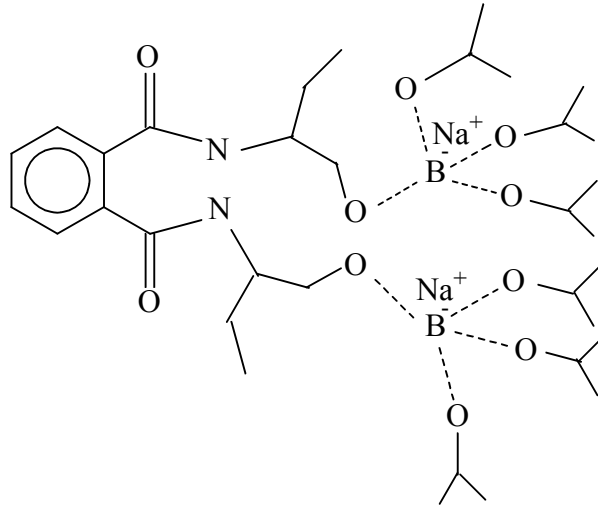
Diamit-II'nin ligand/NaBH<sub>4</sub> mol oranı 1/2 olan kompleksle yapılan indirgenme çalışmasında indirgenme verimi belirlenmiştir. Bunun nedeni kompleks oluşumu sırasında aşırı kullanılan izopropanolün –OH gruplarının kompleks yapıya katılması, bor üzerinde indirgeme yapacak hidrür iyonunun kalmaması dolayısıyladır. Fakat ligand/NaBH<sub>4</sub> mol oranları 1/1 ve 1/3 durumlarında çok az miktar izopropanol kullanılması hidrür iyonu derişimini arttırmış ve asimetric indirgeme gözlenmiştir.

Ligand/NaBH<sub>4</sub> mol oranı 1/3 durumunda enantiyoseçiciliğin fazla olması bor hidrürlerden bir tanesinin kompleks yapıya girmeyip tamamen izopropanol ile etkileşmesi ve diğer ikisinin amitle daha rahat kompleks oluşturmasına yol

açmış, ortamda indirgeme yapacak hidrür derişiminin yeterli düzeyde kalması sağlanmıştır. Tahmini kompleks yapılar aşağıda gösterilmiştir.

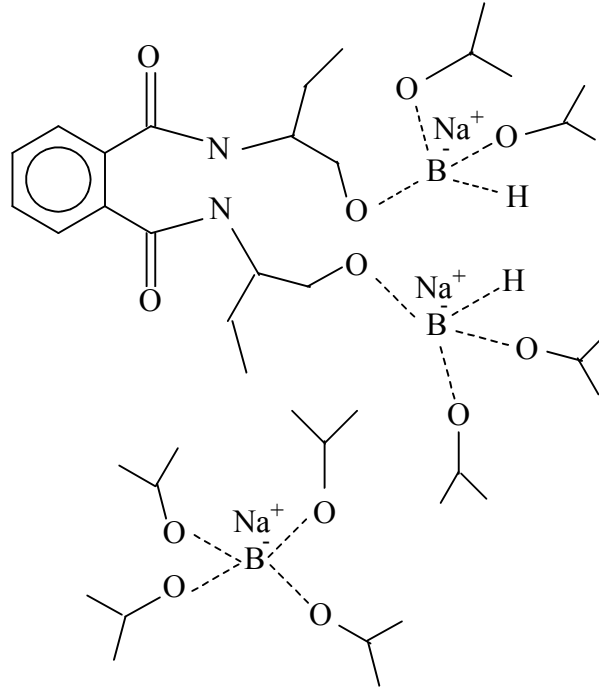


Diamit-II / NaBH<sub>4</sub>: 1/1



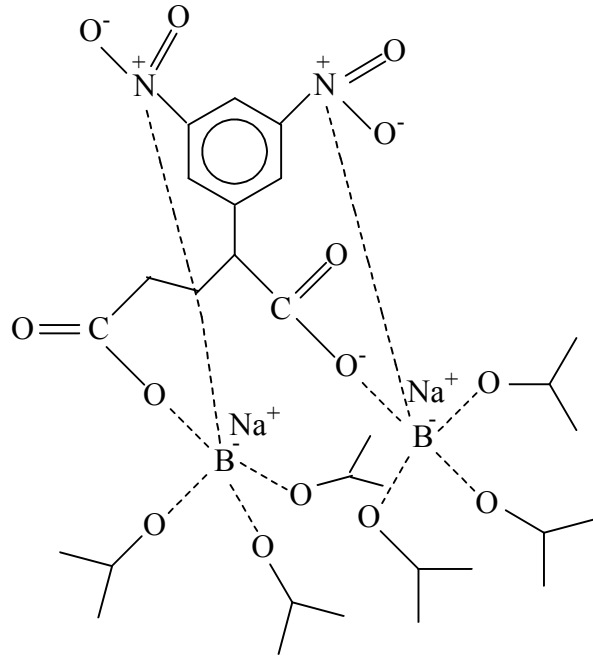
Diamit-II / NaBH<sub>4</sub>: 1/2





Diamit-II / NaBH<sub>4</sub>: 1/3

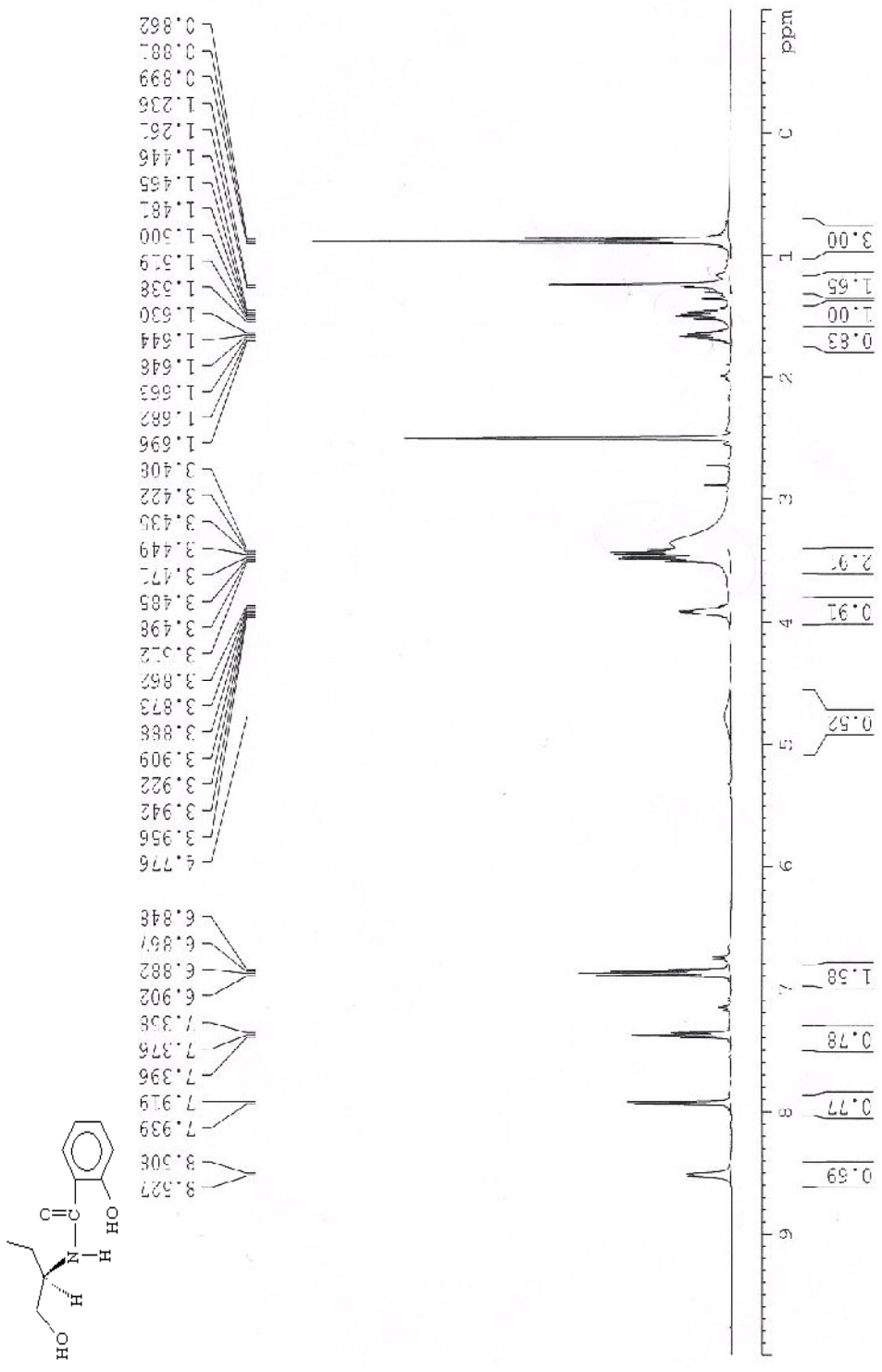
Aynı durum Amit-III için de geçerlidir. Amit-III ile tek bir deneme yapılmış, ligand/NaBH<sub>4</sub> mol oranı 1/2 alınmış, fakat izopropanolün katkısı da göz ardı edildiğinden hem karboksil hidrojenleri hem de izopropanolün hidrojenleri borla kovalent bağ oluşturarak indirgeme yapmış böylece hidrür iyonunun tümü bloke olmuş olabilir. Hatta hidrür iyonlarının bir kısmı nitro gruplarının pozitif yüklü azot atomlarına aktarılmış olabilir. Tahmini kompleks yapı aşağıda verilmiştir.



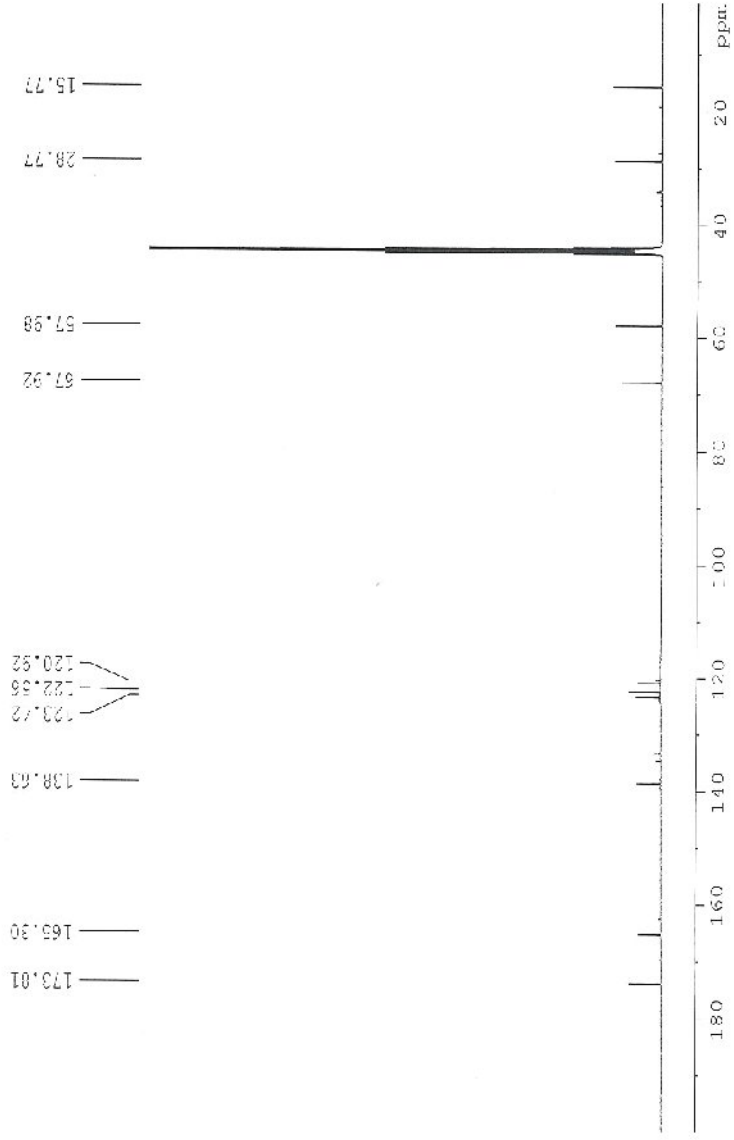
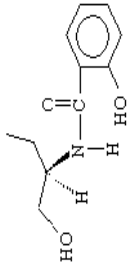
Amit-III / NaBH<sub>4</sub>: 1/2

Diamit-I'in ligand/NaBH<sub>4</sub> mol miktarı 1/5 oranında oluşan kiral kompleksin daha fazla enantiyoseçicilik gösterdiğini görüyoruz. Bunun nedeni kiral kaviteye daha fazla ligand bağlayabilmesiyle açıklanabilir.

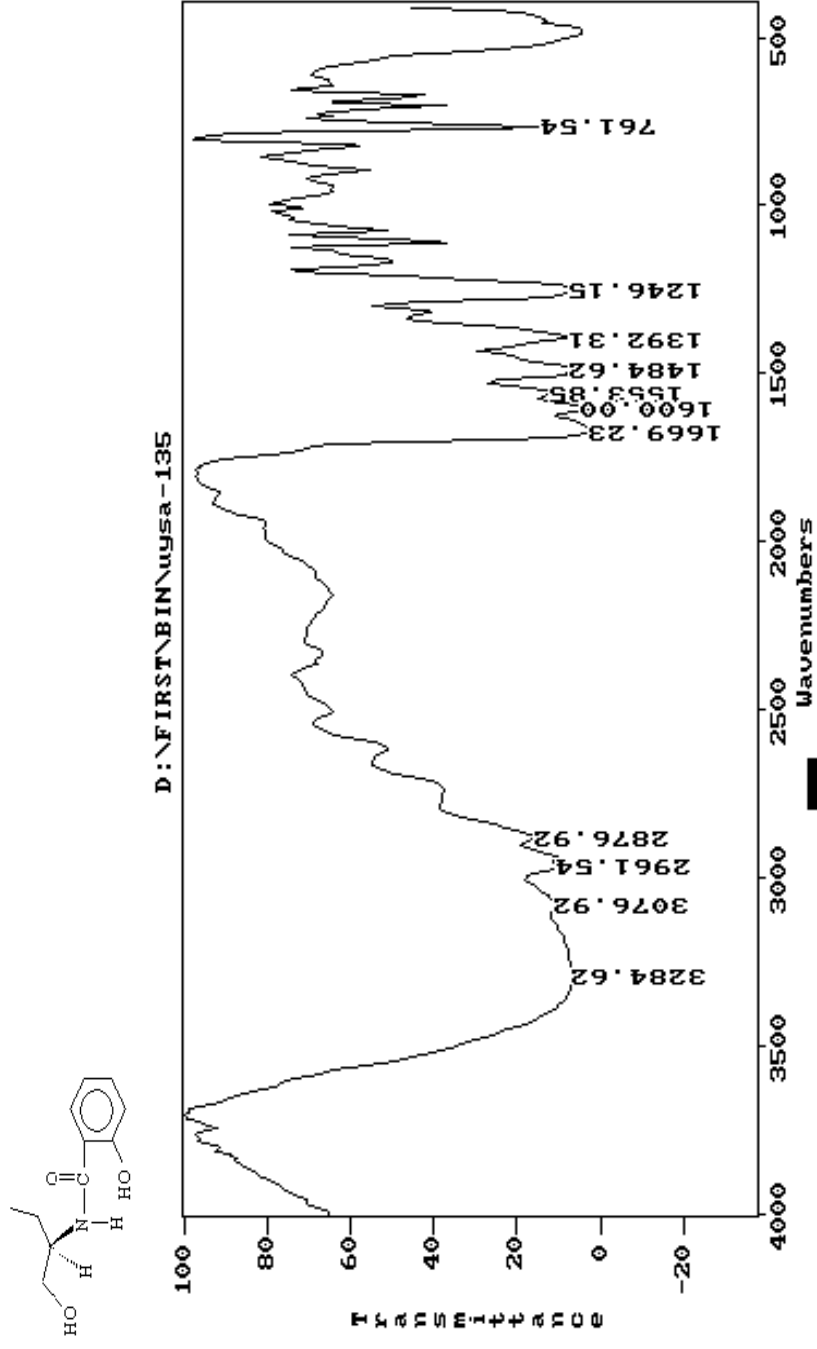
## **6.SPEKTRUMLAR**



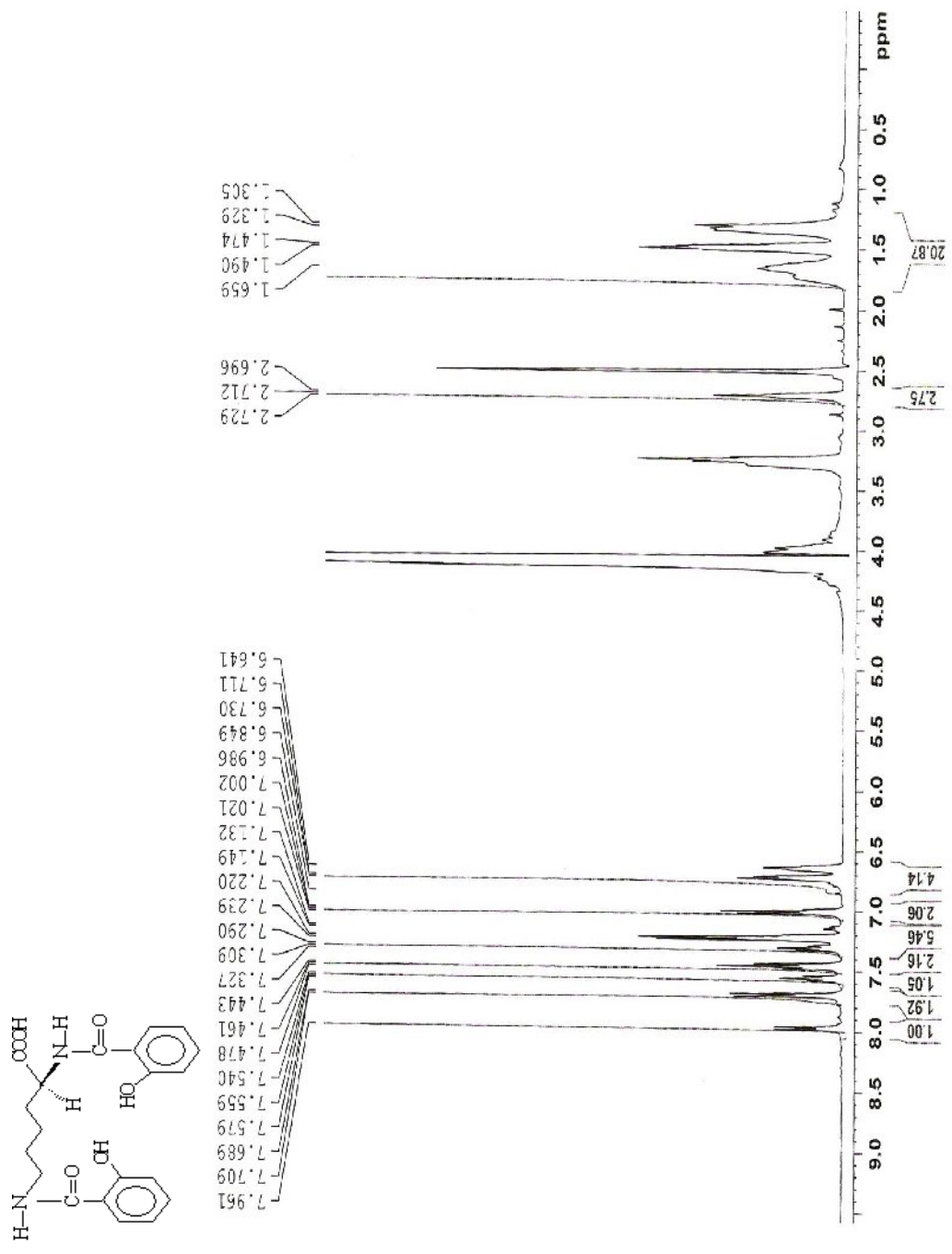
Şekil 1.19 Amit-I'in DMSO içinde Bruker marka cihazla alınmış, <sup>1</sup>H NMR spektrumu



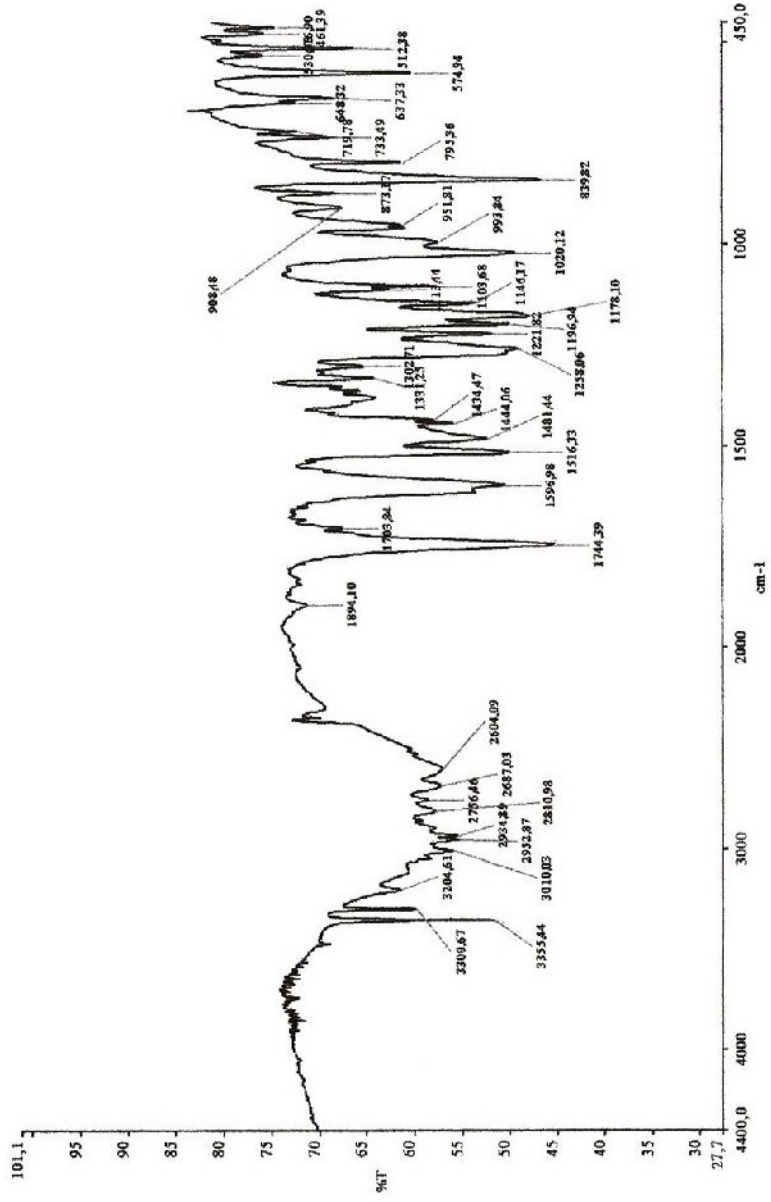
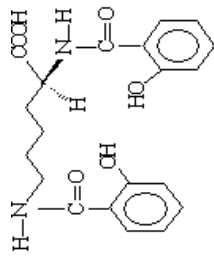
Şekil 1.20 Amit-I' in DMSO içinde Bruker marka cihazla alınmış,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



Şekil.1.21 Amit-I'in alınmış, IR spektrumu

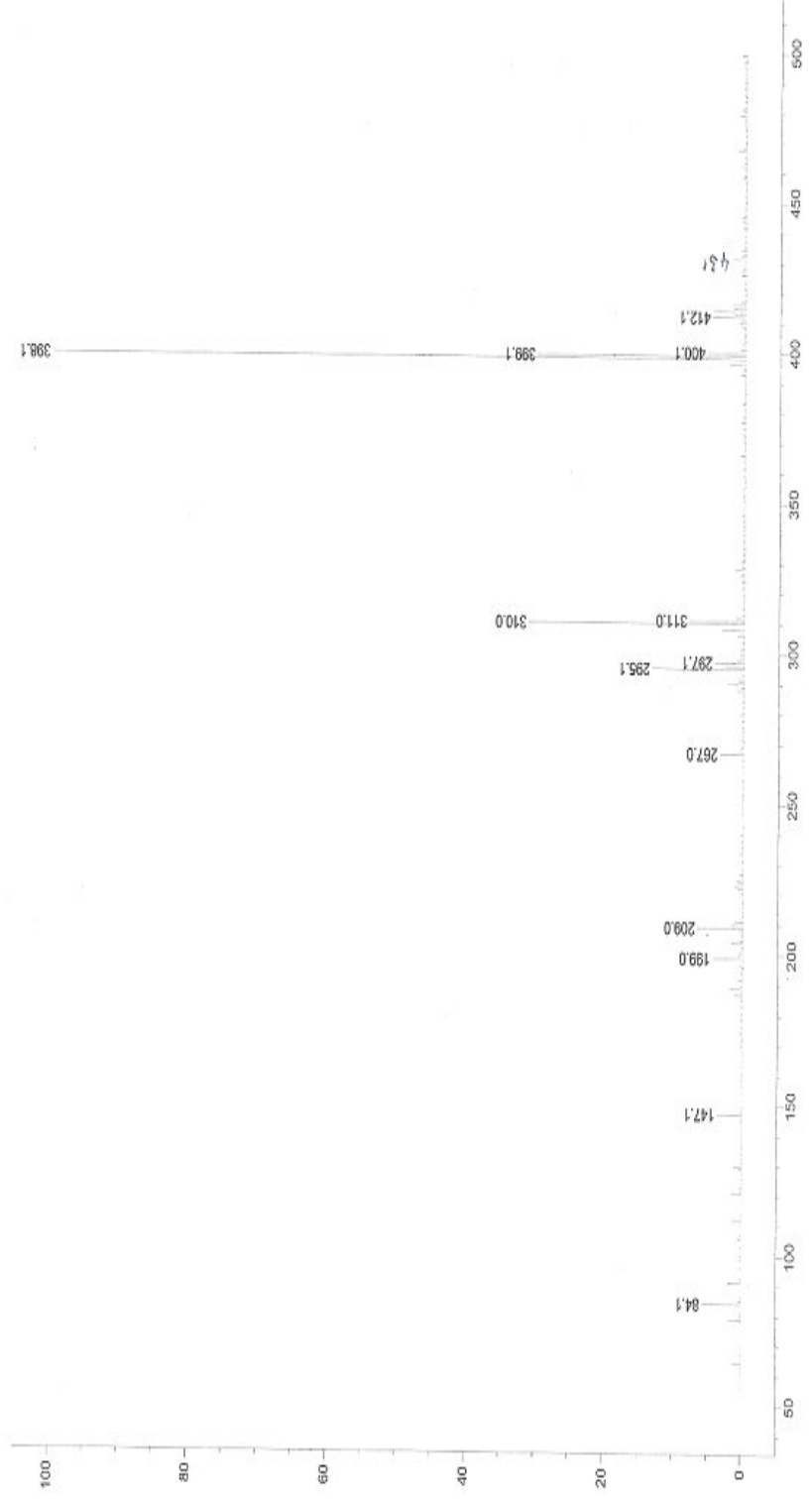
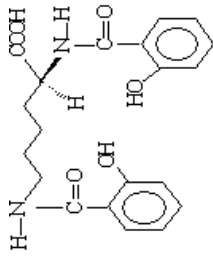


Şekil.1.22 Diamit-1' in DMSO içinde Bruker marka cihazla alınmış, <sup>1</sup>H NMR spektrumu

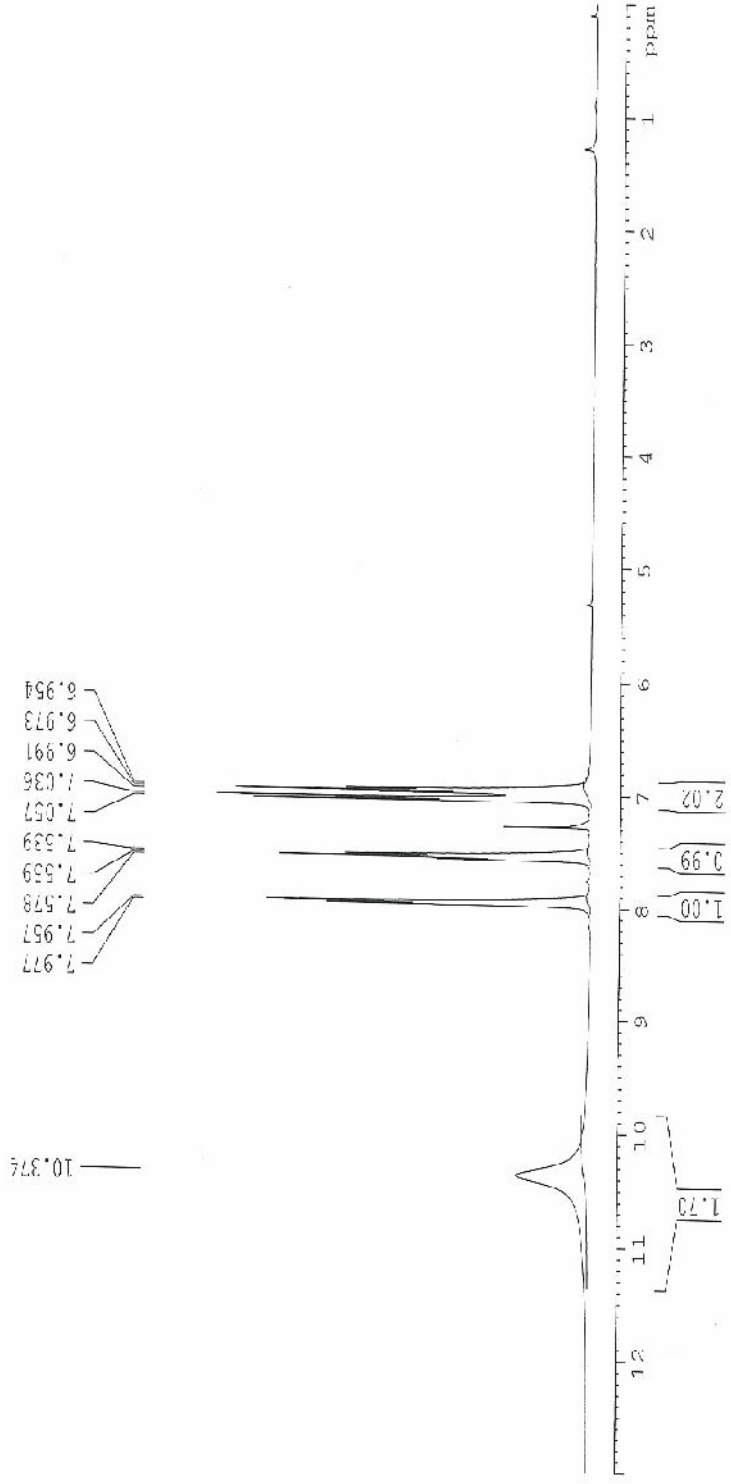
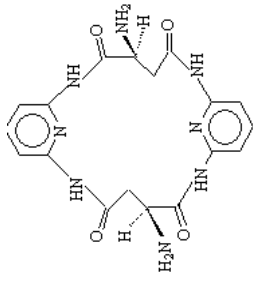


Şekil.1.23 Diamit-I' in KBr pellet tekniği ile alınmış, IR spektrumu

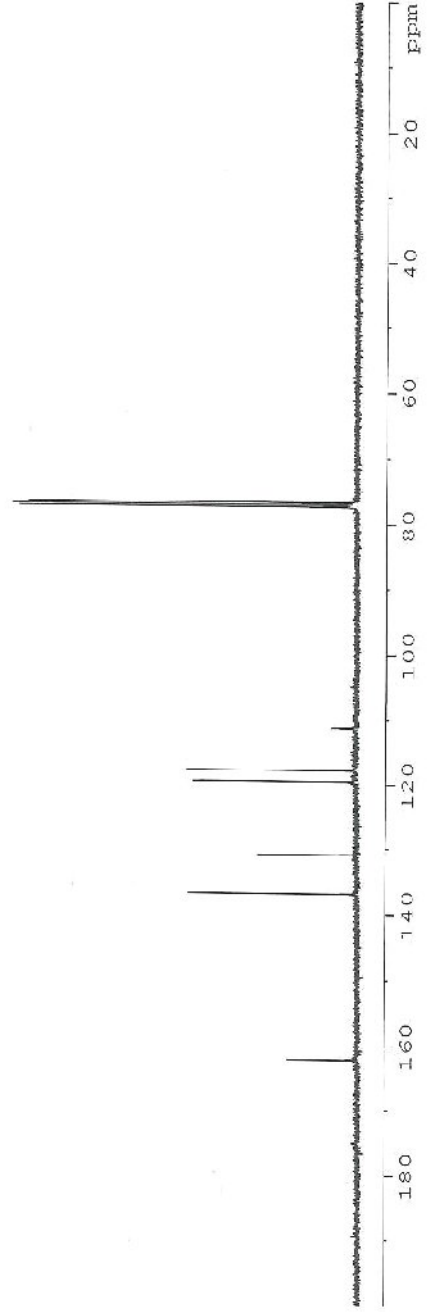
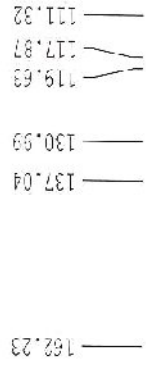
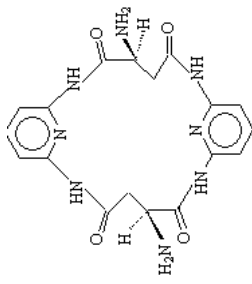




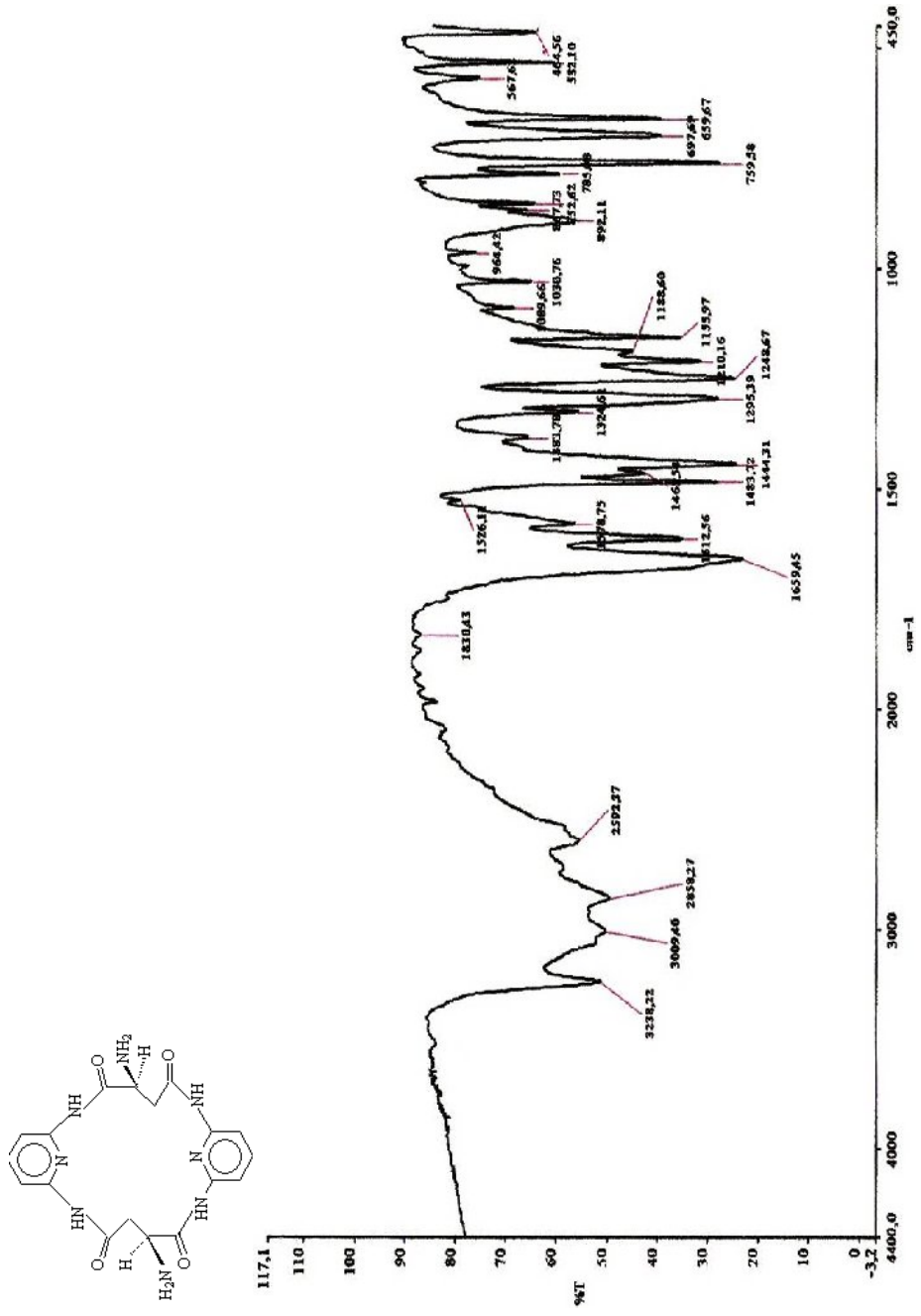
Şekil.1.24 Diamit-I' in 1100 MSD Kütle Spektrometresinde alınmış LC/MS Kütle Spektrumu



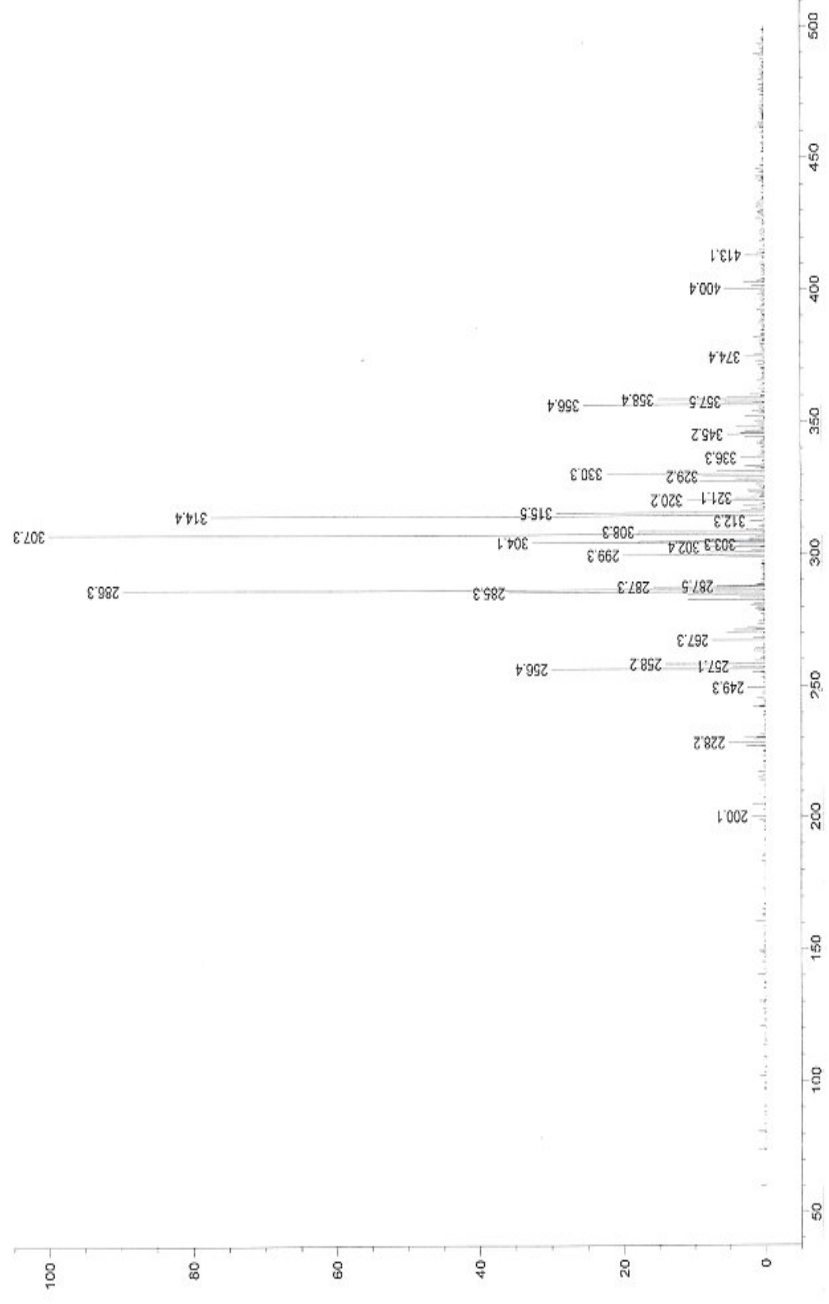
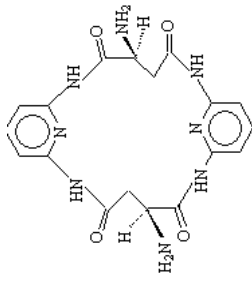
Şekil.1.25 Tetraamit-I'in CDCl<sub>3</sub> içinde Bruker marka cihazla alınmış <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



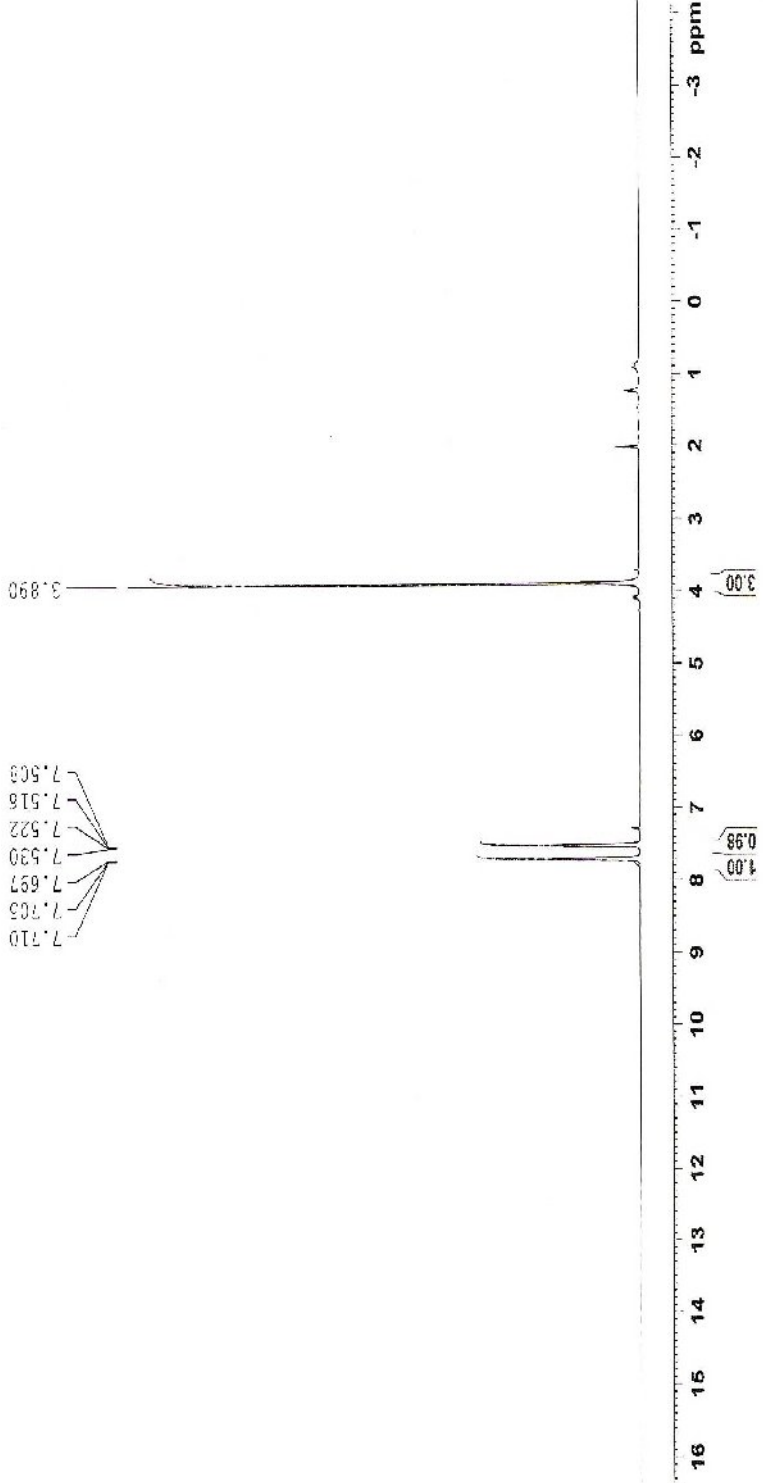
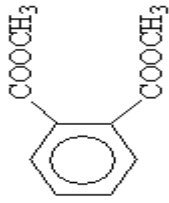
Şekil.1.26 Tetraamit -I'in  $\text{CDCl}_3$  içinde Bruker marka cihazla alınmış  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



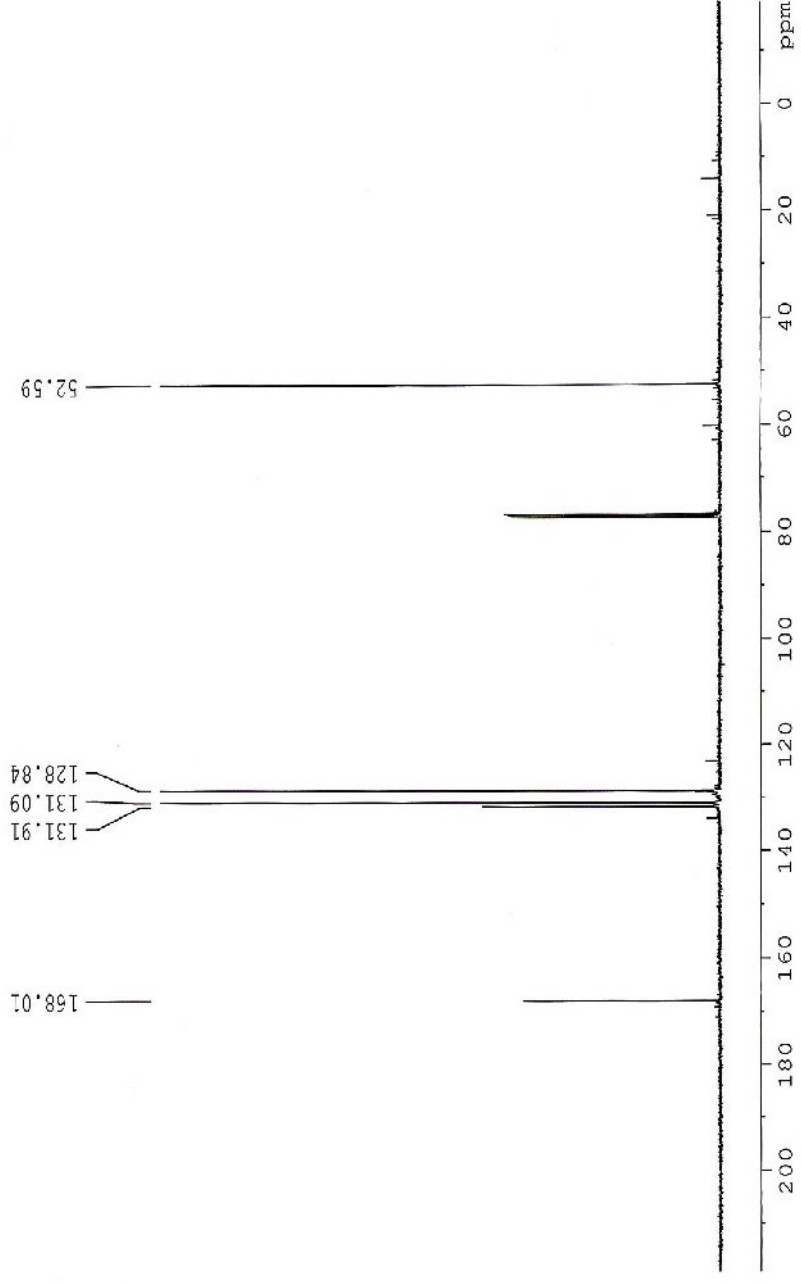
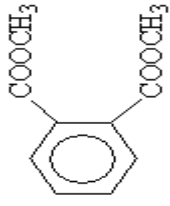
Şekil.1.27 Tetraamit –I' in KBr pellet tekniği ile alınmış, IR spektrumu



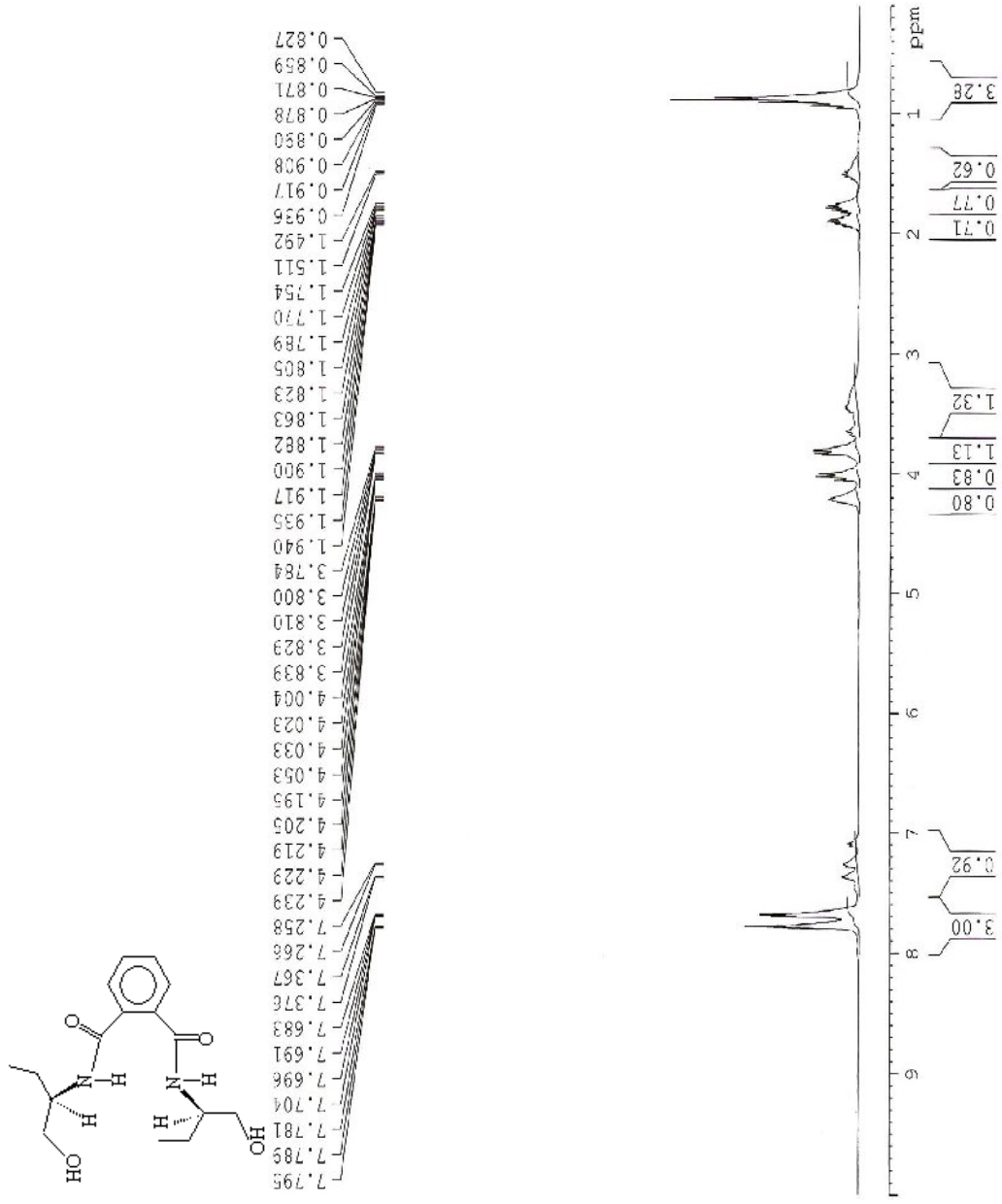
Şekil.1.28 Tetraamit –I’ in 1100 MSD Kütle Spektrometresinde alınmış LC/MS Kütle Spektrumu



Şekil.1.29 Dimetilftalat'ın CDCl<sub>3</sub> içinde Bruker marka cihazla alınmış, <sup>1</sup>H NMR spektrumu

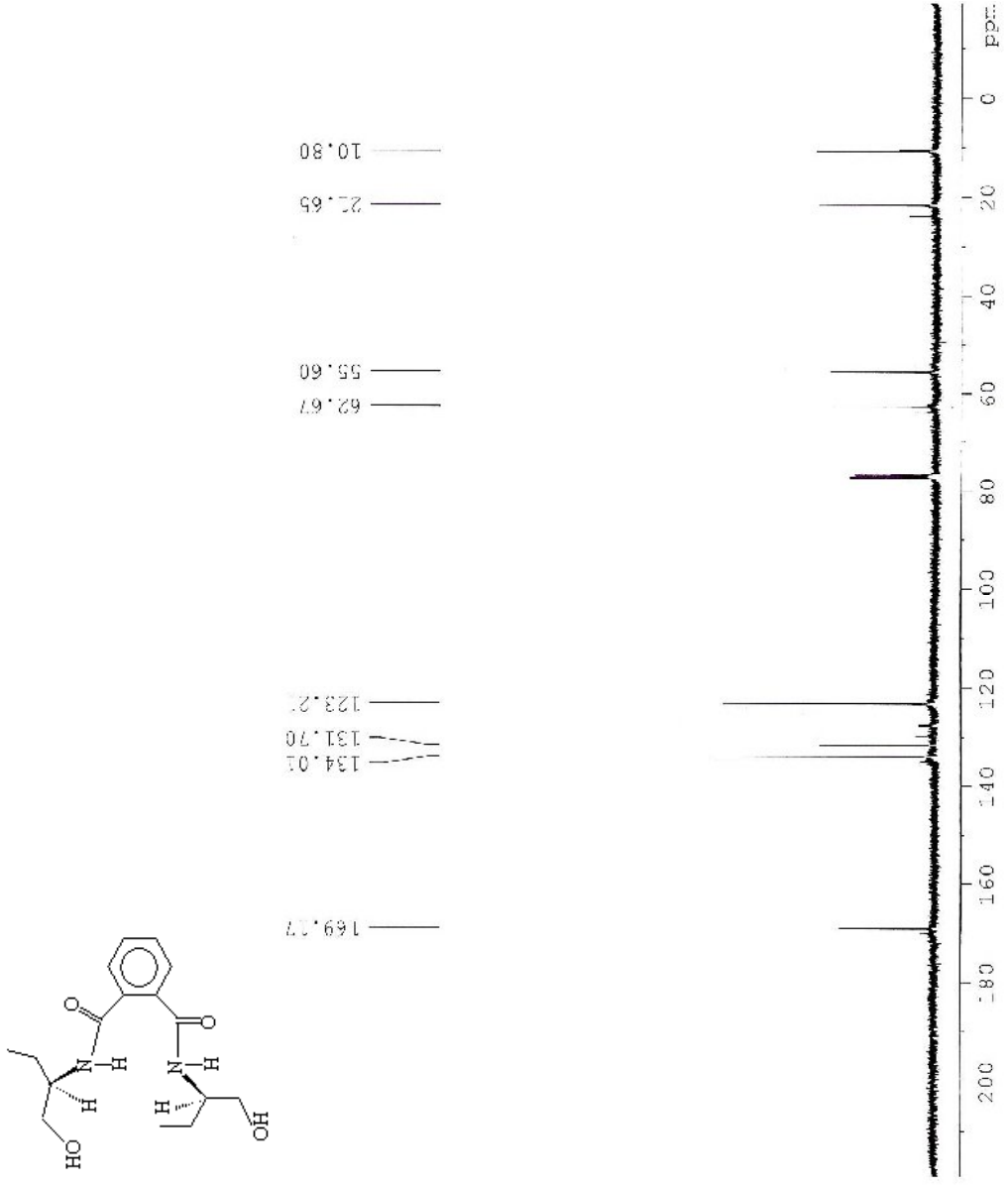


Şekil.1.30 Dimetilftalat'ın CDCl<sub>3</sub> içinde Bruker marka cihazla alınmış, <sup>13</sup>C NMR spektrumu

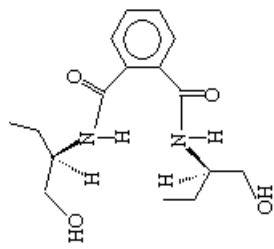


Şekil.1.31 Diamit-II'nin  $\text{CDCl}_3$  içinde Bruker marka cihazla alınmış,  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

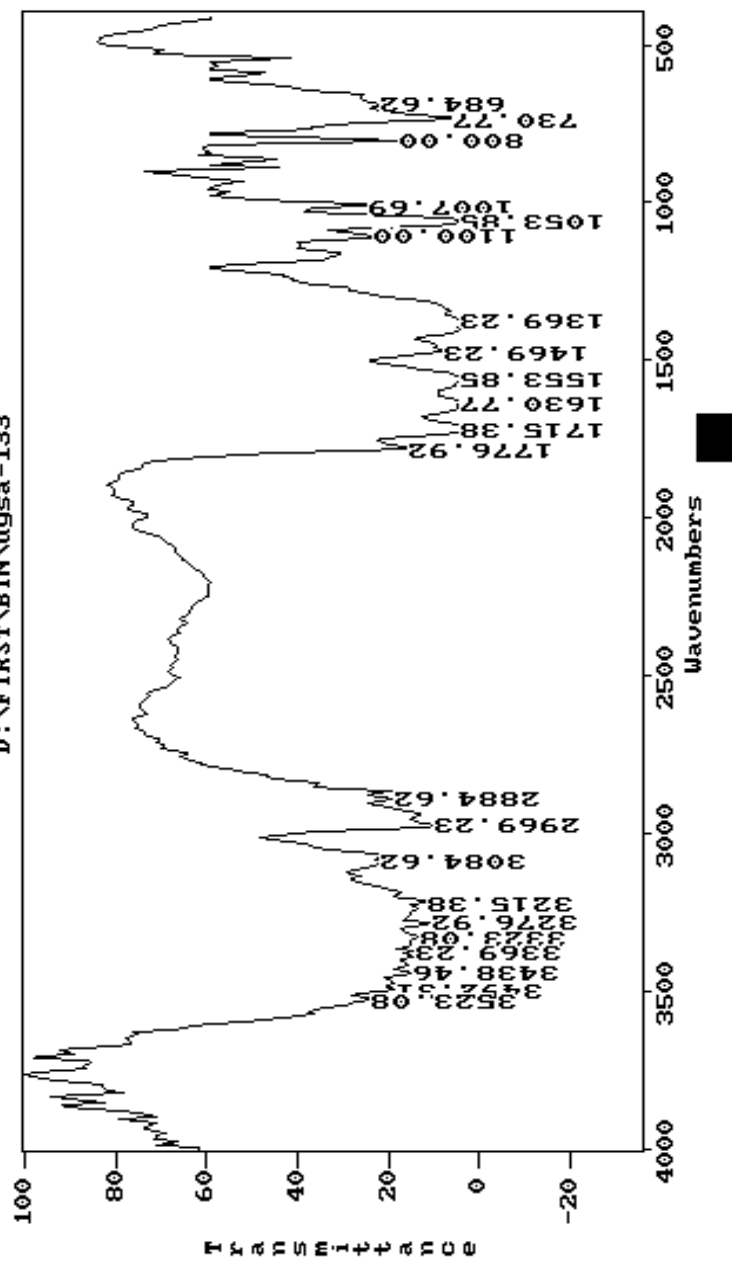




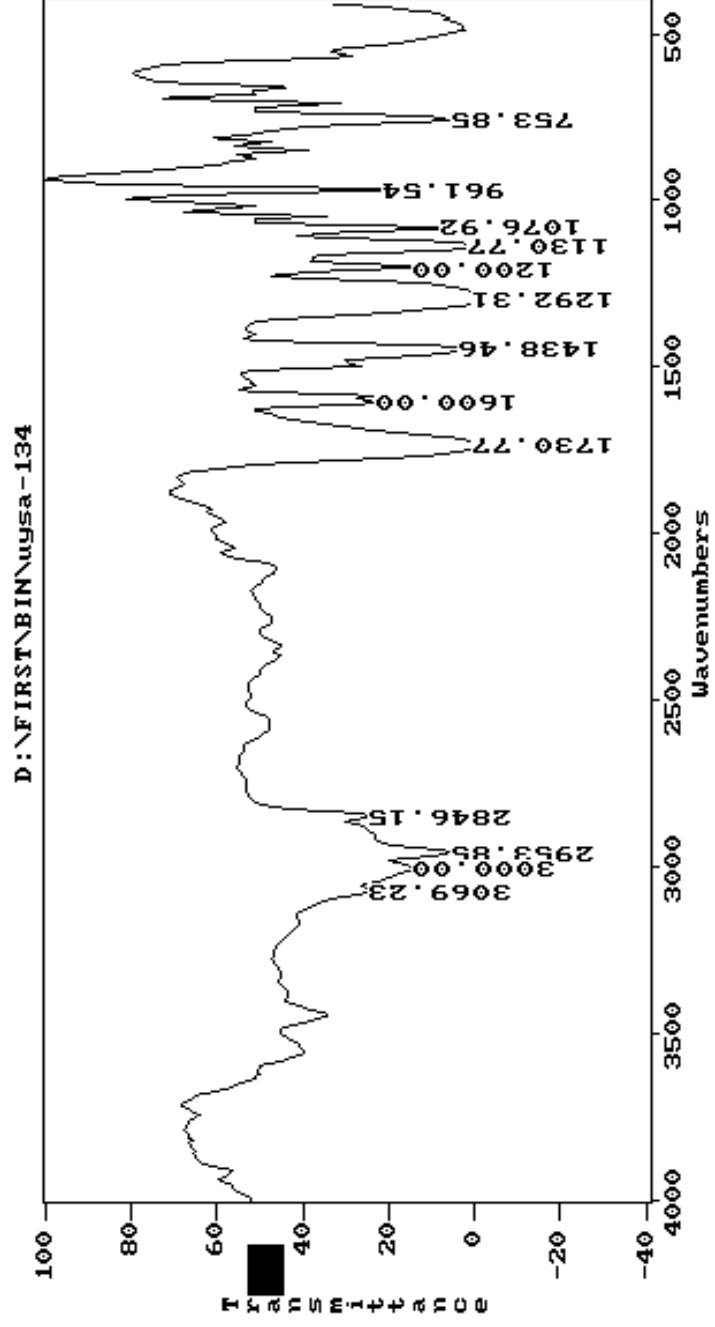
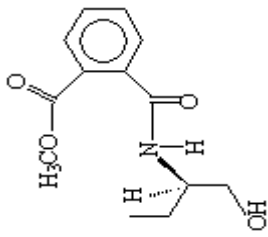
Şekil.1.32 Diamit-II'nin CDCl<sub>3</sub> içinde Bruker marka cihazla alınmış, <sup>13</sup>C NMR spektrumu



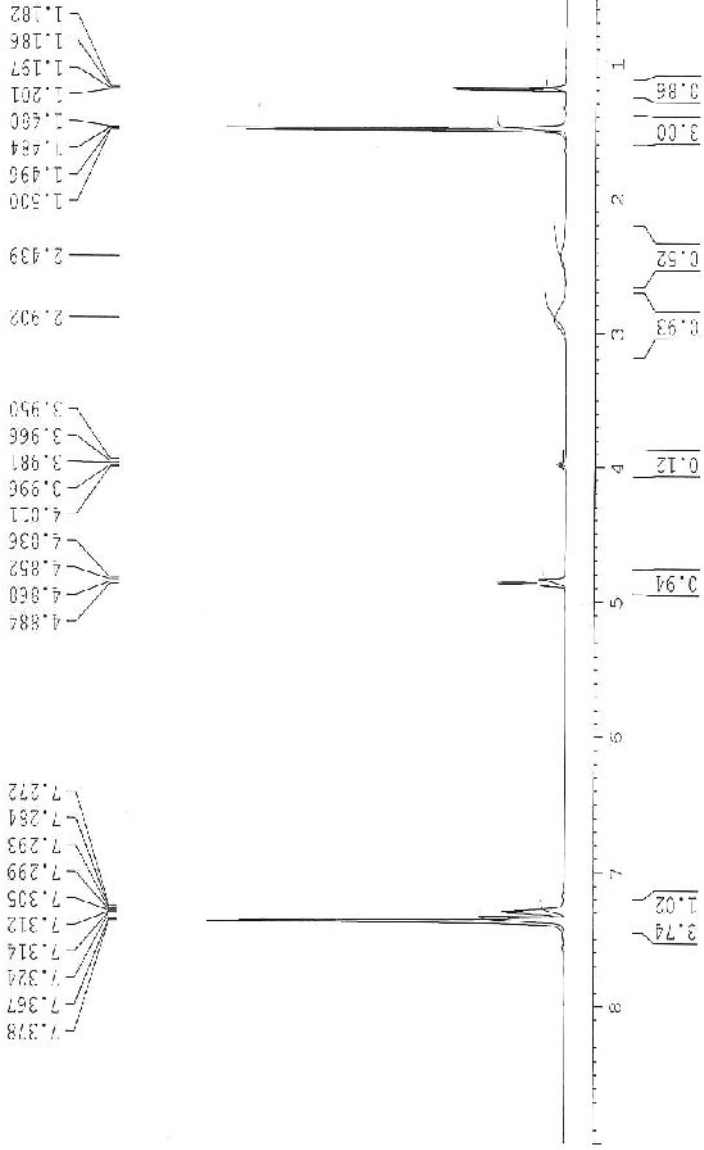
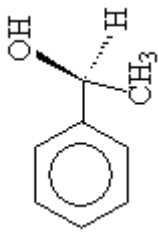
D:\FIRST\BIN\uy5a-133



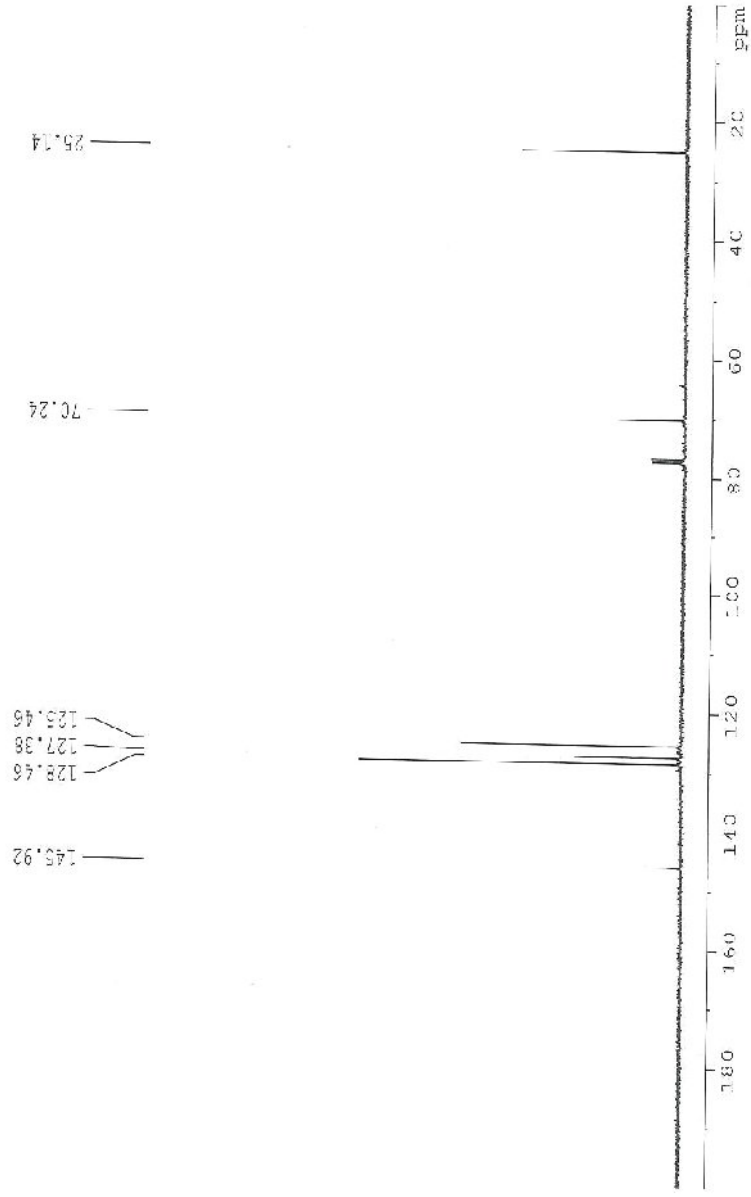
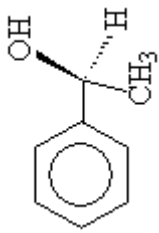
Şekil.1.33 Diamit-II'nin KBr pellet tekniği ile alınmış, IR spektrumu



Şekil.1.34 Amit- II'nin KBr pellet tekniği ile alınmış, IR spektrumu.



Şekil.1.35 1-Fenil Etanol'ün CDCl<sub>3</sub> içinde Bruker marka cihazla alınmış <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



Şekil.1.36 1-Fenil Etanol'un CDCl<sub>3</sub> içinde Bruker marka cihazla alınmış <sup>13</sup>C NMR Spektrumu

## 7. KAYNAKLAR

1. Biot, J.B., *Bull. Soc. Philomath.*, Paris, **1815**, 190
2. <http://www.creative-chemistry.org.uk/molecules/optical.html#models>
3. Mislow, K., Siegel, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 3319
4. [http://en.wikipedia.org/wiki/Chirality\\_\(Chemistry\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Chirality_(Chemistry))
5. Tümerdem, R., **2004**. Doktora Tezi, D.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, DİYARBAKIR
6. Bijvoet, J.M., Peerdeman, A.F., Van Bommel, A.J., *Nature*, **1951**, 168, 271-272
7. Tümerdem, R., **2004**. Doktora Tezi, D.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, DİYARBAKIR
8. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Amid>
9. <http://Chemed.chem.purdue.edu/genchem/topicreview/bp/2.organic/carbonyl.html>
10. <http://www.chemguide.co.uk/mechanisms/nucadd/reduce.html>
11. Bothner-by, A.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 846
12. Morrison, J.D., Mosher, H.S., *Asymmetric Org. React.*, **1971**, Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, 202-205
13. Sedyen-Penne, J., *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, VCH: New York
14. Noyori, R., Tomino, I., Tanimoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 3129-3131
15. Noyori, R., Tomino, R., Yamada, M., Nishizawa, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6717-6725
16. Seebach, D., Beck, A.K., Dahinden, R., Hoffmann, M., Kühnle, F.N.M., *Croatia Chem. Acta.*, **1996**
17. Beck, A.K., Dahinden, R., Kühnle, F.N.M. In ACS Symposium Series. Reduction in Organic Chemistry. Abdel-Magid, A.F., Ed. American Chemical Society, Washington, D.C., **1996**
18. Noyori, R., Tomino, R., Yamada, M., Nishizawa, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6709-6716
19. Fiaud, J.C., Kagan, H.B., *Bull. Soc. Chem. Fr.*, **1969**, 2742-2743
20. Hirao, A., Itsuno, S., Yamazaki, N., *J. Chem. Soc., Commun.*, **1981**, 315-317
21. Itsuno, S., Hirao, A., Nakahama, S., Yamazaki, N., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1983**, 1673-1676
22. Itsuno, S., Ito, K., Hirao, A., Nakahama, S., *J. Chem. Soc., Commun.*, **1983**, 469-470
23. Itsuno, S., Nakano, M., Miyazaki, K., Masuda, H., Ito, K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1985**, 2039-2044
24. Itsuno, S., Ito, K., Hirao, A., Nakahama, S., *J. Chem. Soc., Perkin trans. I* **1984**, 2877-2893
25. Itsuno, S., Ito, K., Hirao, A., Nakahama, S., *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 555-557

26. Ituno, S., Sakurai, Y., Ito, K., Hirao, A., Nakahama, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 395-396
27. Corey, E.J., Bakshi, R.K., Shibata, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5551-5553
28. Corey, E.J., Bakshi, R.K., Shibata, S., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2861-2863
29. Corey, E.J., Bakshi, R.K., Shibata, S., Chen, C.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7925-7926
30. Mathre, D.J., Jones, T.K., Xavier, L.C., Blacklock, T.J., Reamer, R.A., Mohan, J.J., Jones, E.T.T., Hoogsteen, K., Baum, M.W., Grabowski, E.J.J., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 751-762
31. Corey, E.J., Link, J.O., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6275-6278
32. Corey, E.J., Link, J.O., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 4141-4144
33. Jones, T.K., Mohan, J.J., Xavier, L.C., Blacklock, T.J., Mathre, D.J., Sohar, P., Jones, E.T.T., Reamer, R.A., Roberts, F.E., Grabowski, E.J.J., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 763-769
34. Ghosez, L., Genicot, C., Gouverneur, V., *Appl. Chem.*, **1992**, 64, 1849-1856
35. Kawabata, T., Öztürk, O., Chen, J., Fuji, K., *J. Chem. Soc., Commun.*, **2003**, 162-163
36. Yamamoto, Y., Kiriata, M., Ichimoto, I., Ueda, H., *Agric. Biol. Chem.*, **1985**, 49, 1761-1765
37. Traverse, J.F., Zhao, Y., Hoveyda, A.H., Snapper, M.L., *Am. Chem. Soc.*, **2005**, 15, 3151-3154
38. Hui, P.X., Yin, C., Chen, C.Z., Huang, N.L., Fan, F.G.X.F.P., *Tetrahedron.*, **2008**, 64, 2553-2558
39. Marinho, R.V., Rodrigues, I.A., Burke, J.A., *Tetrahedron Asymmetry.*, **2008**, 19, 454, 458
40. Oi, S., Taira, A., Honma, Y., Sato, T., Inoue, Y., *Science Link Japan.*, **2003**, 83, 1026
41. Clayden, J., Johnson, P., Pink, H.J., Helliwell, M., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7033-7040
42. Saunders, C.B., *Biochem. J.*, **1934**, 28, 580-586
43. C.A:19407z, 77(1972)
44. Kılıçoğlu, T., Aydın, M.E., Topal, G., Ebeoğlu, M.A., Saygılı, H., *Synthetic Metals*, **2007**, 157, 540-545

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

**Adı Soyadı** : Hasan SAYĞILI  
**Doğum Tarihi** : 05.11.1981  
**Doğum Yeri** : Tarsus / Mersin  
**Adres** : Dicle Üniversitesi,Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi,Kimya  
Eğitimi Anabilim Dalı 21280 / DİYARBAKIR

### Eğitim ve Akademik Karier

#### Lise

**Başlama Tarihi** : 1995  
**Bitirme Tarihi** : 1999  
**Okul** : Cumhuriyet Lisesi / Tarsus

#### Lisans Öğrenimi

**Başlama Tarihi** : Eylül 2000  
**Bitirme Tarihi** : Haziran 2005  
**Üniversite** : Dicle Üniversitesi  
**Fakülte** : Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi  
**Bölüm** : Kimya Öğretmenliği

#### Yüksek Lisans

**Başlama Tarihi** : Eylül 2005 (Devam Ediyor)  
**Bölüm** : Organik Kimya