

**T.C.  
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

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

**BAZI KİRAL AMİNOALKİNLERİN İNTRAMOLEKÜLER  
HİDROAMİNASYON REAKSİYONLARI**

**Recep KETEN**

**Danışman  
Doç. Dr. Mustafa ESKİCİ**



**MANİSA-2018**

**Recep  
KETTEN**

**BAZI KIRAL AMİNOALKİNLERİN İNTRAMOLEKÜLER HİDROAMİNASYON  
REAKSİYONLARI**

**2018**

## TEZ ONAYI

Recep KETEN tarafından hazırlanan "**Bazı kiral aminoalkinlerin intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonları**" adlı tez çalışması 21/06/2018 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri önünde Manisa Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Anabilim Dalı**'nda **YÜKSEK LİSANS** olarak başarı ile savunulmuştur.

**Danışman**

**Doç. Dr. Mustafa ESKİCİ**  
Manisa Celal Bayar Üniversitesi

**Jüri Üyesi**

**Doç. Dr. Mehmet Sabih ÖZER**  
Manisa Celal Bayar Üniversitesi

**Jüri Üyesi**

**Prof. Dr.Şerafettin DEMİÇ**  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

**Enstitü Müdürü**

**Prof. Dr. Kenan DOST**

## **TAAHHÜTNAME**

Bu tezin Manisa Celal Bayar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde, akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını beyan ederim.

**Recep KETEN**



## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER .....	I
ŞİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	III
ŞEMALAR DİZİNİ .....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TEŞEKKÜR.....	VII
GRAFİKSEL ÖZET .....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT .....	X
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Halkalı Sülfamidatların Kimyası.....	2
2.1.1. Siklik Sülfamidatların Sentezi .....	9
2.1.2. Siklik Sülfamidatların Reaktivitesi.....	15
2.2. Amaç .....	26
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	33
3.1. Gereç ve Yöntem.....	33
3.1.1. Gereç.....	33
3.1.1.1. Kullanılan Aletler.....	33
3.1.1.2. Kullanılan Kimyasallar .....	33
3.2. Yöntem .....	34
3.3. Siklik Sülfamidatların Sentezi.....	34
3.3.1. CBz Türevi 1,2 Siklik Sülfamidat Sentezi .....	34
3.3.1.1. (S)-2-Amino-3-Fenilpropan-1-ol Sentezi.....	34
3.3.1.2.(S)-N-(Benziloksikarbonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol Sentezi.....	35
3.3.1.3. (4S)-N-(Benziloksikarbonil)- 4-benzil-1,2,3-okzatziazolidin 2-oksit Sentezi .....	35
3.3.1.4. (4S)-N-(Benziloksikarbonil)- 4-benzil-1,2,3-okzatziazolidin 2,2- dioksit Sentezi .....	36
3.3.2. Tosil Türevi 1,2 Siklik sülfamidat Sentezi .....	37
3.3.2.1. (2S)- Etil 2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorür Sentezi .....	37
3.3.2.2. (2S)-N-( <i>p</i> -Toluensulfonyl) etil 2-amino-3-fenilpropanoat Sentezi.....	37
3.3.2.3. (2S)- N-( <i>p</i> -Toluensulfonyl)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol Sentezi.....	38
3.3.2.4. (4S)-4-benzil-3-tosil-1,2,3-okzatziazolidin 2-oksit Sentezi.....	39
3.3.2.5. (S)-4-Benzil-3-tosil-1,2,3-okzatziazolidin 2,2-dioksit Sentezi..	39
3.3.3. Benzil Türevi 1,2 Siklik sülfamidat Sentezi.....	40
3.3.3.1. Etil benzoil-L-fenilalaninat Sentezi .....	40
3.3.3.2. (S)-2-(Benzilamino)-3-fenilpropan-1-ol sentezi.....	41
3.3.3.3. (S)-3,4-dibenzil-1,2,3-okzatziazolidin 2,2-dioksit Sentezi.....	41
3.3.4. Boc Türevi 1,2 Siklik sülfamidat Sentezi .....	43
3.3.4.1. (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol Sentezi .....	43
3.3.4.2. (S)-N-( <i>tert</i> -butiloksikarbonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol Sentezi.....	43
3.4. Siklik Sülfamidatların Süstitüsyon Ürünlerinin Sentezi .....	44

	<b>Sayfa</b>
3.4.1. (S)-N-(1,5-difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbensulfonamid Sentezi.	44
3.4.2. (S)-N-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin Sentezi.....	45
3.5. Siklik Sülfamidatların Süstitüsyon Ürünlerinin İntromoleküler	
Hidroaminasyon Reaksiyonları.....	46
3.5.1. Tosil türevi amin alkin bileşiklerinin İntromoleküler	
Hidroaminasyon Reaksiyonları.....	46
3.5.1.1. (S)-N-(1,5-difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbensulfonamid	
bileşğinin İntromoleküler Hidroaminasyon Reaksiyonları.....	46
3.5.2. Benzil türevi amin alkin bileşiklerinin İntromoleküler	
Hidroaminasyon Reaksiyonları.....	47
3.5.2.1. (S)-N-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin bileşğinin	
İntromoleküler Hidroaminasyon Reaksiyonları.....	47
4. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	48
4.1. 1,2-Siklik Sülfamidatların Sentezi.....	48
4.2. Asetilenik Nükleofilik Süstitüsyon Çalışmaları.....	52
4.3. İntromoleküler Hidroaminasyon Çalışmaları.....	54
5. KAYNAKLAR.....	59
6.EKLER.....	63
ÖZGEÇMİŞ.....	75

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AgSbF<sub>6</sub></b>	: Gümüş hegzaflor antimonat
<b>AgOTf</b>	: Gümüş trifloro methan sülfonat
<b>Bn</b>	: Benzil
<b><i>n</i>-BuLi</b>	: <i>n</i> -Butil lityum
<b>Boc</b>	: <i>tert</i> -butoksikarbonil
<b>Boc<sub>2</sub>O</b>	: di- <i>tert</i> -bütil dikarbonat
<b>Cbz</b>	: Karboksibenzil
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	: Dötörökloroform
<b>CHCl<sub>3</sub></b>	: Kloroform
<b>DCM</b>	: Diklorometan
<b>DMF</b>	: <i>N,N</i> -Dimetil formamit
<b>DMAP</b>	: 4-(dimetilamino) piridin
<b>e.e.</b>	: Enantiyomer fazlalık
<b>Eter</b>	: Dietil eter
<b>EtOAc</b>	: Etil asetat
<b>EtOH</b>	: Etanol
<b>HCl</b>	: Hidroklorik asit
<b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	: Sülfürik asit
<b>IR</b>	: Infrared
<b>İm.</b>	: İmidazol
<b>LiAlH<sub>4</sub></b>	: Lityum alimünyumhidrür
<b>MeCN</b>	: Asetonitril
<b>HMPA</b>	: Hekzametilfosformamit
<b>MeOH</b>	: Metanol
<b>MgSO<sub>4</sub></b>	: Magnezyum sülfat
<b>Nü</b>	: Nükleofil
<b>NEt<sub>3</sub></b>	: Trietilamin
<b>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	: Sodyum karbonat
<b>NaH</b>	: Sodyum hidrür
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	: Sodyum bikarbonat
<b>NaN<sub>3</sub></b>	: Sodyum azit
<b>NaIO<sub>4</sub></b>	: Sodyum periyodat

<b>NaOH</b>	: Sodyum hidroksit
<b>Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	: Sodyum sülfat
<b>NMR</b>	: Nükleer Magnetik Rezonans
<b>Ph</b>	: Fenil
<b>PhCOCl</b>	: Benzoil klorür
<b>Ph<sub>3</sub>PAuCl</b>	: Klorotrifenil fosfin altın
<b>RuO<sub>4</sub></b>	: Rutenyum tetraoksit
<b>RuCl<sub>3</sub></b>	: Rutenyum klorür
<b>SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	: Sülfürür klorür
<b>SO<sub>2</sub>Im<sub>2</sub></b>	: Sülfonil diimidazol
<b>SOCl<sub>2</sub></b>	: Tiyonil klorür
<b>THF</b>	: Tetrahidrofuran
<b>Ts</b>	: p-toluen sülfonil
<b>TLC</b>	: İnce tabaka kromatografisi
<b>Δ</b>	: Isı
<b><i>j</i></b>	: Eşleşme sabiti
<b><i>v</i><sub>max</sub></b>	: Dalga sayısı
<b><i>R<sub>f</sub></i></b>	: Alıkonma faktörü
<b>d</b>	: dublet
<b>dd</b>	: dubletin dubleti
<b>dt</b>	: dubletin tripleti
<b>s</b>	: singlet
<b>t</b>	: triplet
<b>q</b>	: quintet
<b>m</b>	: multiplet
<b>br</b>	: geniş



## ŞEMALAR DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şema 1.....	3
Şema 2.....	4
Şema 3.....	6
Şema 4.....	8
Şema 5.....	9
Şema 6.....	9
Şema 7.....	10
Şema 8.....	11
Şema 9.....	12
Şema 10.....	13
Şema 11.....	14
Şema 12.....	15
Şema 13.....	16
Şema 14.....	17
Şema 15.....	18
Şema 16.....	18
Şema 17.....	19
Şema 18.....	20
Şema 19.....	21
Şema 20.....	21
Şema 21.....	22
Şema 22.....	22
Şema 23.....	23
Şema 24.....	23
Şema 25.....	24
Şema 26.....	24
Şema 27.....	25
Şema 28.....	26
Şema 29.....	26
Şema 30.....	27
Şema 31.....	28
Şema 32.....	29
Şema 33.....	29
Şema 34.....	31
Şema 35.....	32
Şema 36.....	48
Şema 37.....	50
Şema 38.....	51
Şema 39.....	52
Şema 40.....	54
Şema 41.....	55
Şema 42.....	56

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 6.1. (4 <i>S</i> )- <i>N</i> -(Benziloksikarbonil)- 4-benzil-1,2,3-okzatziazolidin 2,2-dioksit bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu .....	63
Şekil 6.2. (4 <i>S</i> )- <i>N</i> -(Benziloksikarbonil)- 4-benzil-1,2,3-okzatziazolidin 2,2-dioksit bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu .....	63
Şekil 6.3. (2 <i>S</i> )- <i>N</i> -( <i>p</i> -Toluensulfonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol bileşiğinin IR spektrumu.....	64
Şekil 6.4. (2 <i>S</i> )- <i>N</i> -( <i>p</i> -Toluensulfonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	64
Şekil 6.5. (S)-4-benzil-3-tosil-1,2,3-okzatziazolidin 2,2-dioksit bileşiğinin IR spektrumu.....	65
Şekil 6.6. (S)-4-benzil-3-tosil-1,2,3-okzatziazolidin 2,2-dioksit bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	65
Şekil 6.7. Etil benzoil-L-fenilalaninat bileşiğinin IR spektrumu .....	66
Şekil 6.8. Etil benzoil-L-fenilalaninat bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	66
Şekil 6.9. (S)-3,4-dibenzil-1,2,3-okzatziazolidin 2,2-dioksit bileşiğinin IR spektrumu .....	67
Şekil 6.10. (S)-3,4-dibenzil-1,2,3-okzatziazolidin 2,2-dioksit bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	67
Şekil 6.11. (S)-3,4-dibenzil-1,2,3-okzatziazolidin 2,2-dioksit bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	68
Şekil 6.12. (S)- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butiloksikarbonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	68
Şekil 6.13.(S)- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butiloksikarbonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	69
Şekil 6.14. (S)- <i>N</i> -(1,5-difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbenzensulfonamid bileşiğinin IR spektrumu .....	69
Şekil6.15.(S)- <i>N</i> -(1,5-difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbenzensulfonamid bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	70
Şekil6.16.(S)- <i>N</i> -(1,5-difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbenzensulfonamid bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	70
Şekil6.17.(S)- <i>N</i> -Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin IR spektrumu.....	71
Şekil 6.18. (S)- <i>N</i> -Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	71
Şekil6.19. (S)- <i>N</i> -Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	72
Şekil 6.20. Siklik pirolidin imin bileşiğinin IR spektrumu .....	72
Şekil6.21.Siklik pirolidin imin bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	73
Şekil6.22.Siklik pirolidin imin bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu .....	73
Şekil 6.23.Siklik pirolidin imin bileşiğinin COSY NMR spektrumu .....	74
Şekil 6.24. Siklik pirolidin imin bileşiğinin HMBQ NMR spektrumu .....	74

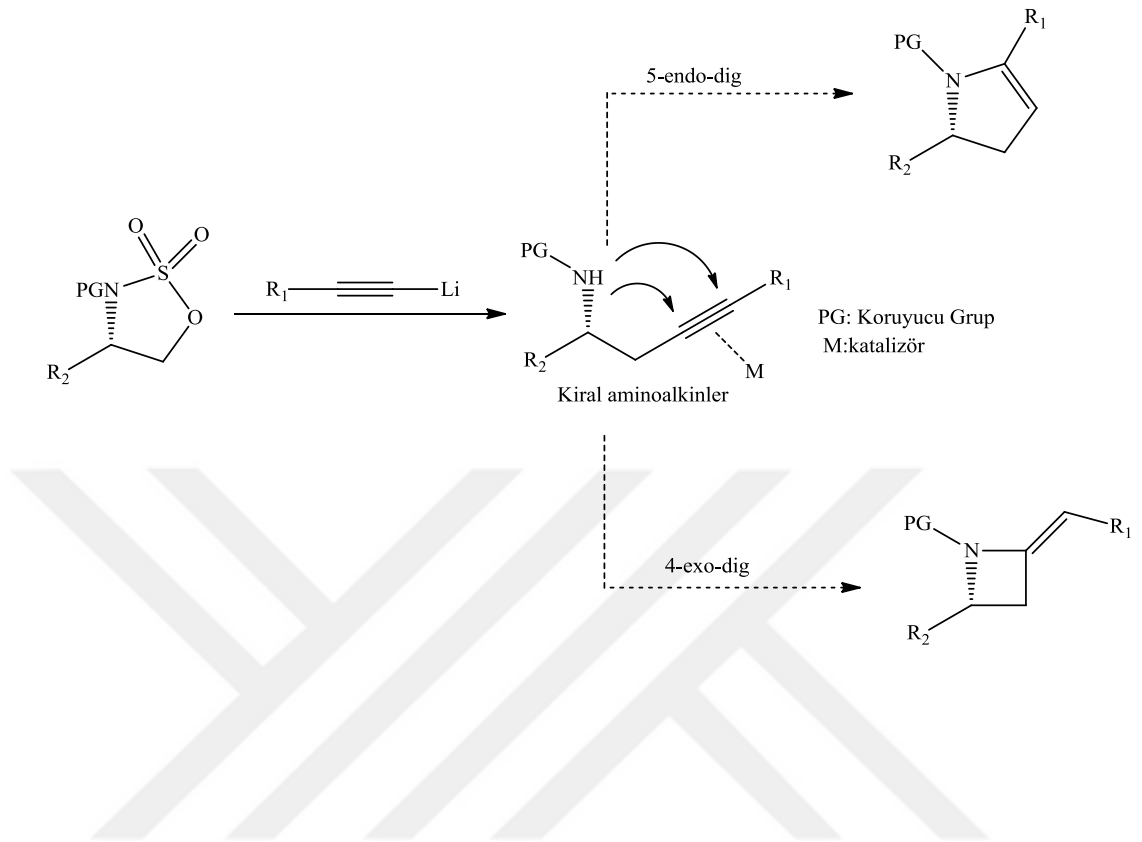
## TEŞEKKÜR

Lisansüstü öğrenim hayatımın tüm zorlu aşamalarında bana destek olan, bilgi ve deneyimleri ile beni aydınlatan ve bana yol gösteren, yardımlarını benden esirgemeyen, kendisini tanımaktan büyük onur duyduğum ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa ESKİCİ' ye en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi yönden hiçbir desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili annem ve babam Keziban KETEN ve Mahmut KETEN'e, uzun süren tez çalışmaları süresince büyük bir sabırla beni bekleyen ve her zaman yanımda olup beni motive eden sevgili eşim Filiz KETEN'e ve kızım Beren KETEN'e candan teşekkür ederim.

Recep KETEN  
Manisa, 2018

# GRAFİKSEL ÖZET



## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### BAZI KİRAL AMİNOALKİNLERİN İNTRAMOLEKÜLER HİDROAMİNASYON REAKSİYONLARI

Recep KETEN

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Mustafa ESKİCİ

Bu çalışma 1,2-siklik sülfamidatların ve terminal alkinürlerin asetilenik sübstitüsyon reaksiyonlarından elde edilecek kiral amino alkinlerin altın(I) katalizli intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonlarının araştırılmasını kapsamaktadır. Siklik sülfamidatların asetilenik nükleofiller ile yer değiştirme reaksiyonu literatürde önceden bilinmektedir. Asetilenik sübstitüsyon reaksiyonlarından elde edilecek kiral amino alkinlerin katyonik altın(I) katalizörüyle yer seçimli bir şekilde 5-endo-dig moduna göre halkalaması kiral pirolidin enamin bileşiklerinin sentezlerine yeni bir yöntem geliştirebileceği öngörülmektedir.

İlk olarak Cbz, Bn, Ts ve Boc koruma gruplarına sahip model fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatların sentezi araştırıldı. *N*-Cbz, Bn, Ts korumalı model fenilalanin türevi 1,2-sülfamidatlar literatüre göre başarıyla sentezlendi. *N*-Boc fenilalanin türevi 1,2-sülfamidat ise literatürde bilinmesine rağmen zaman sınırlamasından dolayı sentezlenemedi. Sentezlenen *N*-Cbz, Bn, Ts korumalı model fenilalanin türevi 1,2-sülfamidatların fenilasetilenür ile asetilenik sübstitüsyon reaksiyonları araştırıldı. *N*-Bn, Ts kiral aminoalkin bileşikleri yüksek verimlerde sentezlenirken, *N*-Cbz amino alkin bileşiği muhtemelen Cbz koruma grubunun araştırılan şartlardaki kararsızlığından dolayı sentezlenemedi.

*N*-Bn, Ts fenilalanin türevi 1,2-sülfamidatların ve fenilasetilenürün sübstitüsyon reaksiyonlarından elde edilen amino alkinlerin altın(I) katalizli intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonları araştırıldı. *N*-Bn amino alkin bileşiğinin 3 farklı altın(I) katalizörüyle intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonlarından, başlangıç amino alkin bileşiğinin reaksiyon ortamında tükenmesine rağmen, izole edilebilecek herhangi bir ürün elde edilemedi.

*N*-Ts amino alkin bileşiğinin klorotrifetilfosfin altın(I) katalizörüyle intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonundan % 80 verimde bir ürün elde edildi. NMR spektroskopisiyle yapı tayini çalışmaları bu ürünün hedeflenen pirolidin enamin bileşiği olmadığını muhtemelen bir izomer siklik pirolidin imin bileşiği olduğunu işaret etmektedir. Ancak bu bileşiğin yapısının herhangi bir şüpheye yer vermeden aydınlatılması için NMR spektroskopisi sonuçları X-ray yapı analizi sonuçları ile desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: 1,2-Siklik sülfamidatlar, aminoalkinler, altın(I)katalizörü, intramoleküler hidroaminasyon, halkalama  
2018, 75 sayfa

## ABSTRACT

MSc Thesis

### INTRAMOLECULAR HYDROAMINATION REACTIONS OF THE SOME CHIRAL AMINOALKYNES

Recep KETEN

Manisa Celal Bayar University

Graduate School of Applied and Natural Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mustafa ESKİCİ

This thesis describes gold(I)-catalyzed intramolecular hydroamination reactions of the some chiral aminoalkynes to be obtained from the acetylenic nucleophilic substitution reactions of 1,2-cyclic sulfamidates and terminal acetylides. Acetylenic ring-opening reactions of 1,2-cyclic sulfamidates was already known in the literature. Cyclization of the chiral aminoalkynes from the acetylenic substitution reactions in the presence of a cationic gold (I)catalyst according to 5-endo-dig mode in a regioselective manner is envisaged to provide a novel method for synthesis of substitute chiral pyrrolidine enamines.

Initially the synthesis of *N*-Cbz, Bn, Ts and Boc protected model phenylalanine derived 1,2-cyclic sulfamidates was investigated. *N*-Cbz, Bn and Ts protected 1,2-cyclic sulfamidates were prepared successfully according to the literature procedures. Despite known in the literature *N*-Boc protected phenylalanine derived sulfamidate could not be synthesized due to time limitations. Acetylenic nucleophilic substitution reactions of the model *N*-Cbz, Bn, Ts 1,2-cyclic sulfamidates with phenylacetylide were investigated. While the corresponding *N*-Bn and Ts chiral aminoalkyne products were obtained in high yields, the *N*-Cbz aminoalkyne product could not be synthesized due to the possible instability of the Cbz protection group to the reaction conditions.

Gold(I)catalyst intramolecular hydroamination reactions of the aminoalkynes obtained from the reactions of *N*-Bn and Ts protected phenylalaninol derived 1,2-sulfamidates and phenylacetylide were investigated. Although the complete consumption of the starting aminoalkynes, the intramolecular hydroamination reactions of the *N*-Bn aminoalkyne in the presence of three different cationic gold(I)catalysts failed to give any isolated products.

The intramolecular hydroamination reaction of the *N*-Ts aminoalkyne in the presence of chlorotriphenylphosphine cationic gold(I)catalysts afforded a product in % 80 yield. NMR spectroscopy studies showed that the reaction product is not the expected pyrrolidine enamine compound, is probably the isomeric cyclic imine product. Unambiguous structural characterization of the reaction product should be carried out with X-ray analysis to support NMR spectroscopy data.

Keywords: 1,2-Cyclic sulfamidates, aminoalkynes, gold(I)catalyst, intramolecular hydroamination, cyclization,  
2018, 75 pages

## 1.GİRİŞ

Aminler boya ve ilaç gibi endüstrinin pek çok alanında yaygın olarak kullanılan bileşiklerdir. Çoğu ilaçların yapısında bir şekilde bir amin yapısı bulunmaktadır. Ayrıca aminler organik sentezlerde başlangıç maddesi, ara ürün veya bir baz olarak kullanılmasının yanında amino asitler, nükleik asitler, alkaloidler gibi pek çok önemli biyolojik yapıların temel bileşenlerindedir. Buna ilaveten amin bileşiklerinin çoğu asimetrik karbon atomuna sahip olmasına bağlı olarak kiral moleküllerdir. Dolayısıyla amin bileşikleri çok çeşitli biyolojik aktiviteler gösterebilmektedirler.

Kompleks kiral amin bileşiklerin sentezleri için doğal olarak bulunan amino asitler ve alkaloidler ideal çıkış maddeleri olarak değerlendirilmektedir. Bu şekilde çeşitli reaksiyonları kullanarak doğal olarak bol bulunan amino asitler gibi kiral havuz bileşiklerinden çıkarak çeşitli hedef kiral amin bileşiklerine sentez yöntemleri geliştirmek organik kimyacıların sürekli ilgisini çekmektedir.

Aminoasitlerden çıkarak amin bileşiklerinin sentezleri için bir yöntem aminoasitlerin aziridinlere dönüştürülerek sentezlerde kullanımınıdır. Üçlü Halka yapısından kaynaklanan gerginlikten dolayı aziridinler elektrofilik bileşiklerdir. Aziridinler kolaylıkla nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu vererek aziridin halkası açılır fonksiyonel amin bileşikleri sentezlenir. Aminoasit öncülerinden çıkarak amin bileşiklerin sentezleri için bir diğer yöntem de siklik sülfamidat kimyasının kullanımınıdır. Siklik sülfamidatlar da nükleofilik süstitüsyonlarında reaktif elektrofiller olarak kullanılır. Sülfamidatların nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları fonksiyonel amin bileşiklerinin sentezlerine olanak sağlayabilir. Bu fonksiyonel amin bileşikleri daha ileri basamaklarda çeşitli hedef amin türevi bileşiklere dönüştürülebilir. Bu tez çalışmamız siklik sülfamidatların asetilenik süstitüsyon reaksiyonlarından elde edilen kiral aminoalkinlerin altın katalizli intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonlarının araştırmalarını içermektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

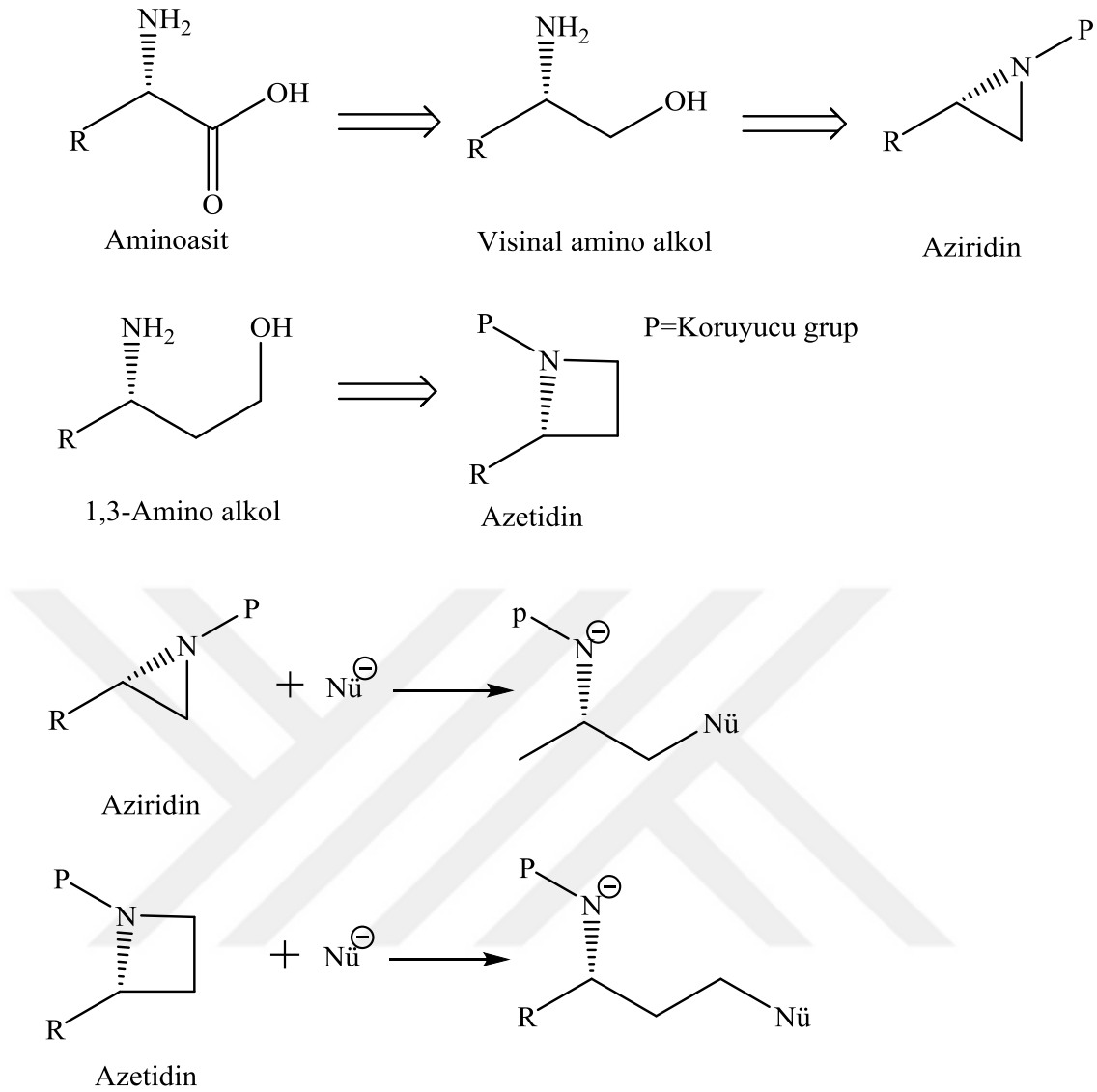
### 2.1 HALKALI SÜLFAMİDATLARIN KİMYASI

Amin bileşiklerinin elde edilmesinde ilk olarak aziridinlerden faydalanılmıştır. Aziridinler üçlü halka yapısına sahiptirler. Aminoasitlerin visinal aminoalkollere dönüşmesi ile hidroksil grubu akifleştirilip, aziridinler elde edilir. Dörtlü halkaya sahip azetidinlerin ise halkalaşma eğilimleri daha azdır. ( $5 > 3 > 6 > 7 \approx 4$ ) [1].

Aziridin ve azetidinler halka gerginliğinden dolayı kolayca nükleofilik gruplar tarafından saldırıya uğrayıp halkaları açılarak süstitüsyon ürünleri oluşturur [2]. Yapılarında azot atomu koruyucu grupları olarak alkil veya aril bulunduran aziridin ve azetidinlerin nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri için güçlü nükleofiller veya asit katalizörü gerekir. Eğer aziridin ve azetidinlerin yapısında aktivitelerini artıracak gruplar ( $P=CO_2R$ ,  $CO_2R$ ,  $SO_2R$ ) bulunursa, süstitüsyon reaksiyonlarında azot atomunun üzerinde oluşacak eksi yük daha kararlı hale geldiği için daha etkili bir şekilde süstitüsyon reaksiyonu gerçekleşerek hedef ürünler elde edilebilir (**Şema 1**).

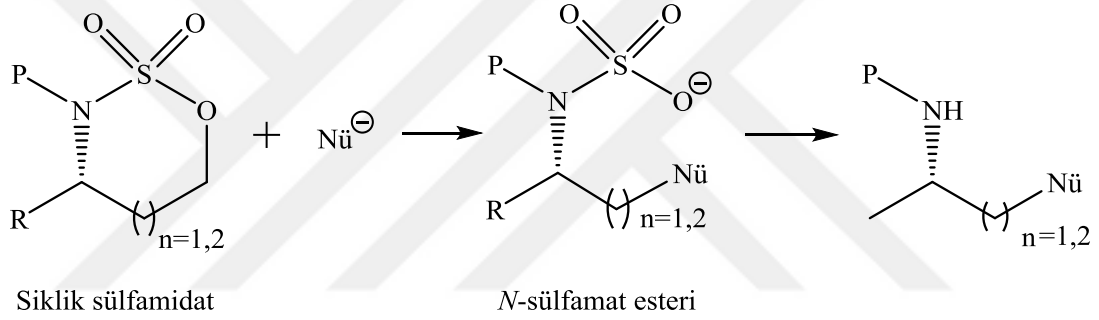
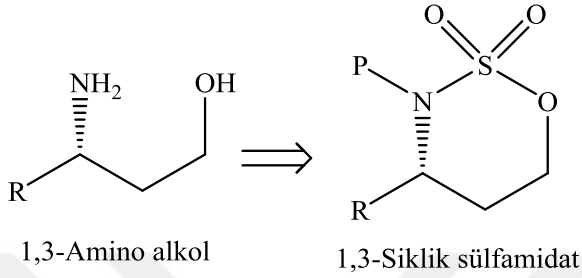
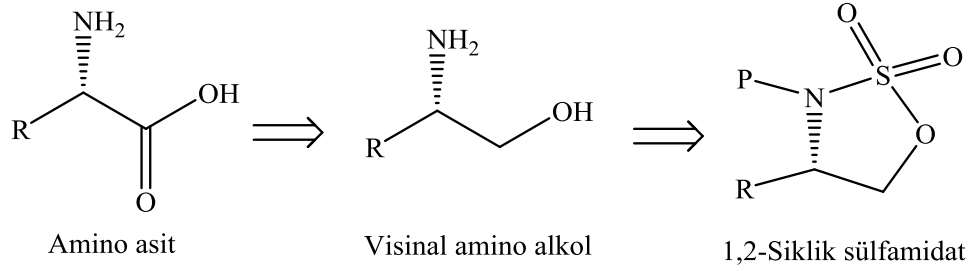
Aziridin ve azetidinlerin aktifleştirilmesinde en etkili Tosil ( $P=Ts$ , *p*-toluensülfonil) grubudur. Ancak sentez tamamlandıktan sonra Tosil koruma grubunun uzaklaştırılması genellikle sert reaksiyon şartlarını gerektirmektedir. Tosil grubunun uzaklaştırılması esnasında molekülde bulunan diğer fonksiyonel gruplarla etkileşim gözlenebilir ve sentez stratejisinde zorluklar oluşturabilir. Tosil koruma grubu dışında hedef moleküllerden daha kolay uzaklaştırılabilecek ve diğer fonksiyonel gruplara zarar vermeden moleküllerden uzaklaştırılabilecek koruma grupları üzerinde araştırmalar devam etmektedir [3].





**Şema 1**

Siklik Sülfamidatlar da aziridin ve azetidinler gibi elektrofilik özellik gösterdiği için etkili nükleofilik sübstitüsyon tepkimeleri verebilir. Yer değiştirme tepkimesi gerçekleşirken sülfamidat halkası açılır ve ara ürün olarak *N*-sülfamat esteri oluşur. Bu ara ürün asitlerle hidroliz edilerek sübstitüsyon ürünlerine dönüştürülür (**Şema 2**) [4]. Literatür çalışmaları incelendiğinde 1,2-siklik sülfamidatların 1,3-sülfamidatlara göre nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonlarının daha çok çalışıldığı göze çarpmaktadır. Bunun sebebi siklik sülfamidatlar için öncü amino alkollerin, 1,3-aminoalkollere göre 1,2-amino alkollerin stereokimyasal olarak amino asitlerden daha kolay elde edilmesindedir. 1,3-Amino alkollerin optiksel saf olarak eldesi visinal aminoalkollerden daha zordur.

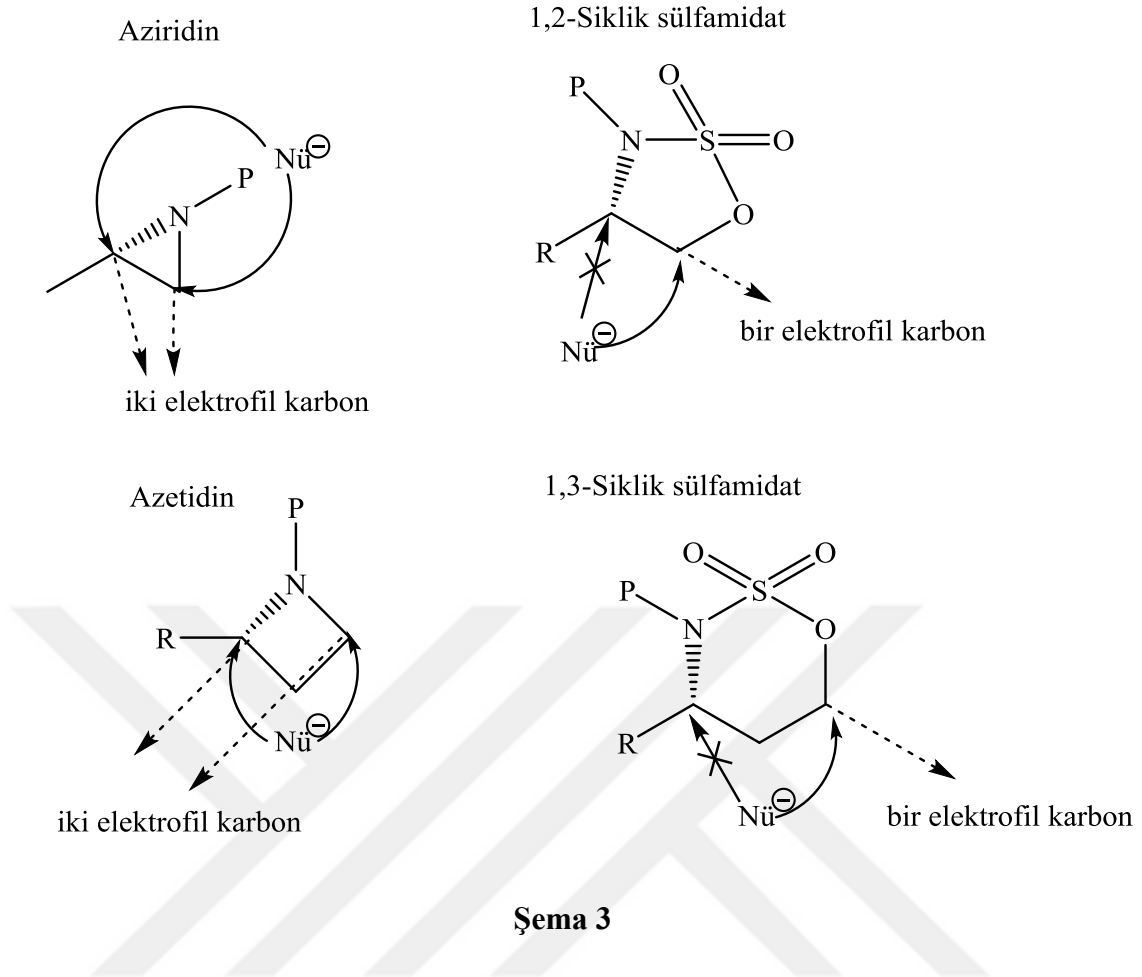


**Şema 2**

1,2 ve 1,3-Siklik sülfamidatlar aziridin ve azetidinlere kıyasla nükleofilik sübstitüsyon tepkimelerinde bazı önemli avantajları sunmaktadır. Bu avantajlardan en önemlisi siklik sülfamidatlarda nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri yer seğimlidir. Aziridin ve azetidinlerde nükleofilik saldırı C-N bağlarında geręekleřir. Bu moleküllerde iki elektrofilik karbon atomu olduğu için, nükleofilik saldırı her iki karbona atomunda da geręekleřebilir. Bu özelliğin önemi halkadaki karbon merkezlerinin ikisinin de sekonder olduğunda ortaya çıkar. Aziridin ve azetidinlerde eğer molekül içinde nükleofilik saldırıyı yönlendirici herhangi bir etki yoksa her iki karbonda da sübstitüsyon reaksiyonu geręekleřebileceęinden belirgin bir yer seğimliliği gözlenmez ve iki çeşit yer değiştirme ürünü elde edilebilir. Ancak 1,2 ve 1,3-siklik sülfamidatlarda nükleofilik saldırı yer seçimli bir şekilde C-O bağında geręekleřir ve C-N bağında nükleofilik saldırı geręekleřmez (**Şema 3**) ve sonuç olarak yer değiştirme tepkimesinden bir çeşit sübstitüsyon ürünü elde edilir. 1,2 ve

1,3-Siklik sülfamidatların nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonlarında sülfamidatların karbon merkezlerinin primer yada sekonder olmasına bağlı olmaksızın nükleofilik saldırı sadece C-O bağında cereyan eder.

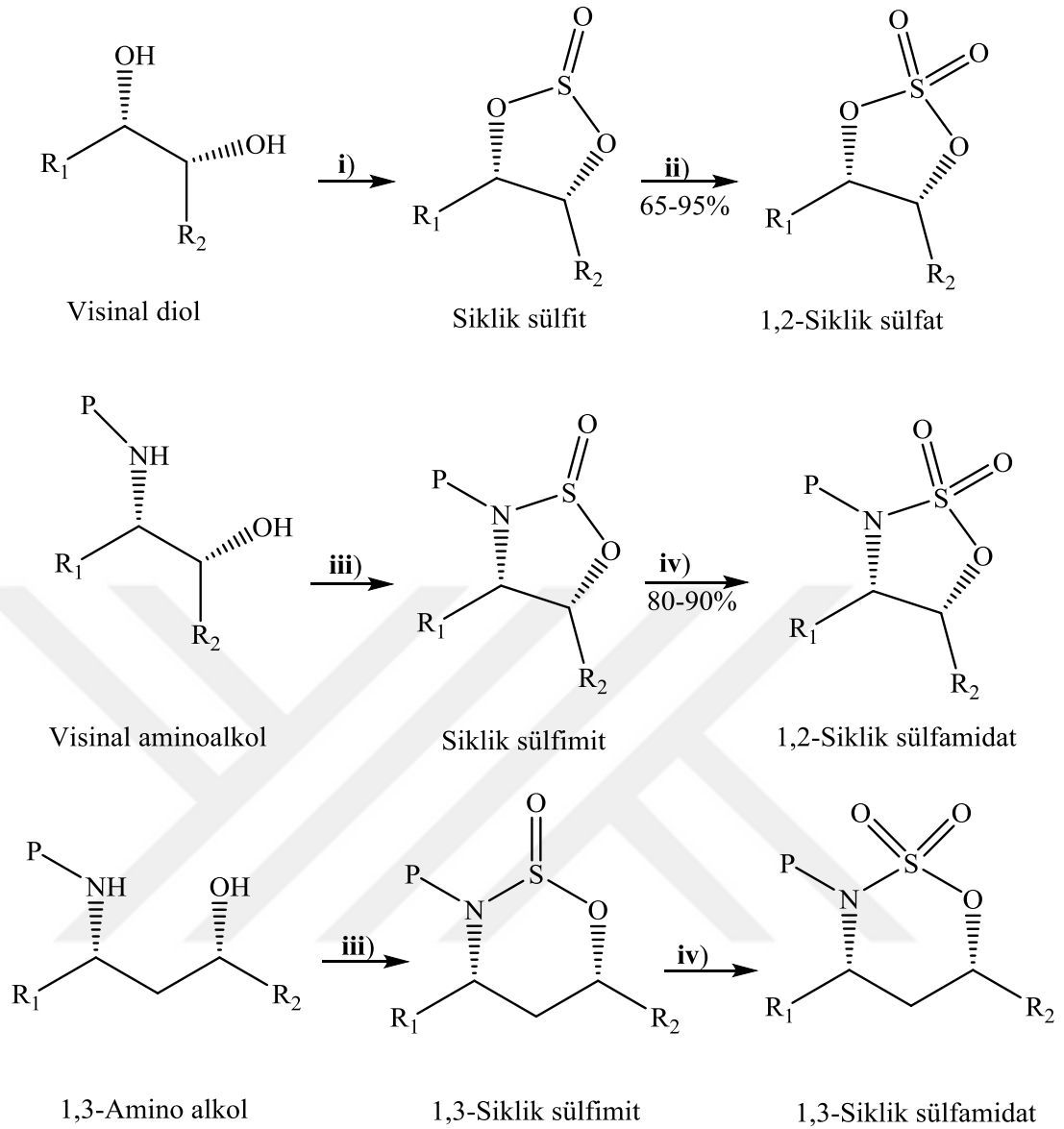
Aziridin ve azetidin kimyasına göre sülfamidat kimyasının bir diğer avantajı ise sülfamidat oluşumu hem hidroksil grubunu nükleofilik saldırıya karşı aktifleştirirken hem de aynı zamanda azot atomuna koruma sağlamasıdır. Buradaki  $-SO_3^-$  grubu azot atomuna koruma sağlar ve sübstitüsyon tepkimesinden sonra hidroliz esnasında molekülden uzaklaşarak azot atomunu serbest hale getirir. Dolayısıyla sülfamidat kimyasında  $SO_3^-$  grubu azot atomu için bir koruma grubu gibi davranır. Ayrıca siklik sülfamidatlarda koruyucu grup olarak genellikle benzilik (P=Bn) koruyucu gruplar tercih edilir. Çünkü benzilik koruyucu gruplar çok kolay takılıp kolay uzaklaştırılabilirler. Sülfamidatlarda aziridin ve azetidinlerin aksine nükleofilik saldırılar için aktifleştiricilere ihtiyaç duyulmaz. Molekül nükleofilik saldırılara karşı kendiğinden aktiftir. Nükleofilik sübstitüsyon tepkimelerinde siklik sülfamidatlarda ayrılan grup ( $-SO_3^-$ )'dür. Aziridin ve azetidinlerde ise ayrılan grup (P-N<sup>-</sup>)'dir. Yani siklik sülfamidatlar daha kolay ayrılabilen sülfonat grubu iğerirken aziridin ve azetidinler ise daha zor ayrılan amin türevleri iğerir. Bu özellik siklik sülfamidatların aziridin ve azetidinlere göre belirgin bir diğer üstünlüğüdür.



Organik kimya literatürüne siklik sülfamidatlar ilk kez 1970'lerde girmiştir [4]. Visinal amino alkollerinden aziridin elde etmek amacıyla yapılan reaksiyonlarda yan ürün olarak siklik sülfamidatların oluştuğu gözlenmiştir. Fakat 1990'ların başına kadar siklik sülfamidatların kimyası üzerinde yeterince ilgi gelişmemiştir. Bunun sebebi siklik sülfamidatların sentezleri için ekonomik, güvenilir ve kolay bir yöntemin bulunmamasındandır.

Siklik sülfamidatlar 1,2-amino alkollerin  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  veya  $\text{SO}_2\text{Im}_2$  tepkimesi ile tek basamakta sentezlenebileceği düşünülebilir. Ancak bu yöntem konformasyonel sıkı prolinol ve 2-amino fenol gibi 1,2-amino alkoller haricinde yarışmacı aziridin ve/veya azetidikleşme olmasından dolayı sınırlı başarıya sahiptir. Bu nedenle çok tercih edilen genel bir yöntem haline ulaşamamıştır. Bu yöntem yerine siklik sülfatların sentezinden esinlenerek iki basamaklı yaklaşım geliştirilmiştir. Sharpless 1990'lı yılların başında Rutenyum temelli katalitik yöntemle visinal diolü siklik sülfata dönüştürmüştür [5]. Bu yöntem bir baz ilavesi ile amino alkollere uyarlanarak

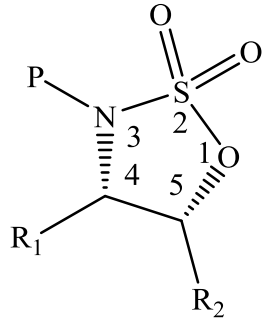
siklik sülfamidat sentezi gerçekleştirilmiştir. Kullanılan yöntemin ekonomik, kolay ve güvenilir olduğu görülmüştür (**Şema 4**). Bu metotta siklik sülfamidat sentezi iki basamakta gerçekleşir. Birinci basamakta bazik ortamda  $\text{SOCl}_2$  ile sülfimit oluşur. İkinci basamakta ise sülfimit katalitik rutenyum katalizörü ( $\text{RuCl}_3$ ) ile sülfamidata yükseltgenir. Ayrıca bu basamakta stokiometrik yükseltgen sodyum periyodat ( $\text{NaIO}_4$ ) ile su-asetonitril karışımı da kullanılır. Rutenyum klorür ve sodyum periyodatın etkileşmesi sonucu rutenyum tetraoksit ( $\text{RuO}_4$ ) oluşur.  $\text{RuO}_4$  sülfimiti yükseltgeyerek sülfamidata dönüşmesini sağlar. Bu yaklaşımla sentezlenen sülfamidatların verimi genellikle % 80'in üzerindedir. Bu yöntem 1,2-siklik sülfamidatlar gibi 1,3-siklik sülfamidatların da sentezine uygulanabilir. Aynı yolla 1,3 amino alkolden de 1,3-siklik sülfamidat elde edilmiştir. Siklik sülfamidatların bu yaklaşımla verimli ve kolay bir şekilde elde edilmesi kimyacılar tarafından ilgi görmüş olup bir çok maddenin sentezinde elektrofilik özelliğe sahip olan bu siklik sülfamidatların sıkça kullanılmasının önünü açmıştır.



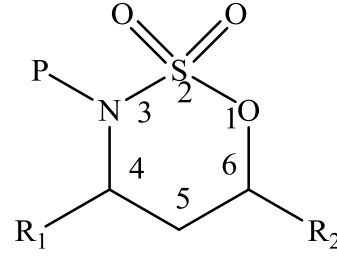
**Şartlar ve Reaktifler;** i)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , ii)  $\text{RuCl}_3$  kat.,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ ,  
 iii)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{DCM}$ ,  $\text{NEt}_3$ , Imidazol,  $0^\circ\text{C}$ , iv)  $\text{RuCl}_3$  kat.,  $\text{NaIO}_4$ ,  
 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$

#### Şema 4

Siklik sülfamidatların isimlendirilmesi ve halka yapısının numaralandırılması IUPAC sistemine göre yapılır (**şema 5**) [4]. Okzatiyazolin halkası dikkate alınarak 1,2-Siklik sülfamidatlar adlandırılır. Buradaki adlandırmada 2,2-dioksi-[1,2,3]-okzatiyazolidin bileşiği temel alınmıştır. Okzatiyazinin halkası üzerinden de 1,3-Siklik sülfamidat adlandırılır ve 2,2-dioksi-[1,2,3]-okzatiyazinin dikkate alınmıştır.



1,2-Siklik sülfamidat

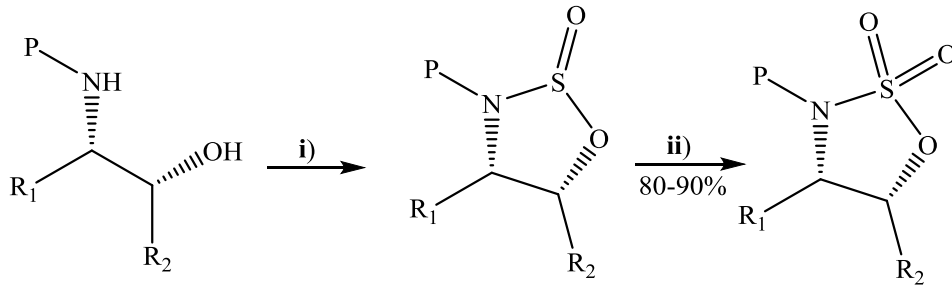


1,3-Siklik sülfamidat

## Şema 5

### 2.1.1 Siklik Sülfamidatların Sentezi

Siklik sülfamidatların amino alkollerden sentezi şema 4’de gösterildiği gibi 2 basamakta gerçekleşir. İlk basamakta trietil amin ve imidazol halojenli bir çözücünde tanyonil klorür ile amino alkolden siklik sülfimit oluşturulur. İkinci basamakta ise suasetonitril karışımında sodyum periyodat ve katalitik rutenyum varlığında siklik sülfimit yükseltgenerek siklik sülfamidata dönüşür (**Şema 6**). Bu yöntemle amino alkolden siklo sülfamidat sentezinde toplam verim % 80-90 aralığındadır [4].



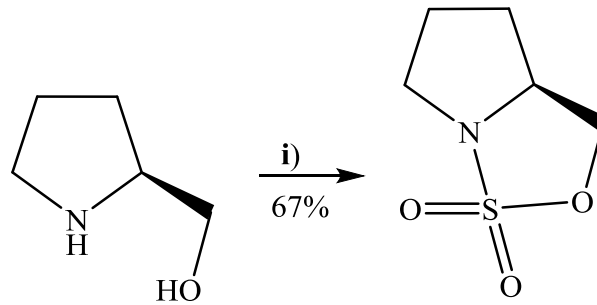
**Şartlar ve Reaktifler;** i)  $\text{SOCl}_2$ , DCM,  $\text{NEt}_3$ , İmidazol,  $0^\circ\text{C}$ , ii)  $\text{RuCl}_3$  kat.,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$

## Şema 6

Yukarıda bahsedilen iki basamakta siklik sülfamidat sentezi yaklaşımında dimerleşme ve aziridin tepkimelerinden dolayı yan ürünlerin oluştuğu görülmüştür [4]. İlk basamakta kullanılan imidazol nükleofilik bir baz görevi üstlenmiştir. İmidazol kullanımında, yan ürünlerin oluşma miktarının azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca bu basamak seyreltik çözücü ortamında yapıldığında da yan ürünlerin oluşma eğiliminin azaldığı anlaşılmıştır [6].

Siklik sülfimitin siklik sülfamidata dönüşümü için farklı yükseltgen maddeler de kullanılmıştır. Mesala potasyum permanganat ve m-kloroperoksibenzoik asit gibi yükseltgenler istenilen sonuçları vermemiştir, başarısız olmuştur [4]. Şu an bu sentezde RuO<sub>4</sub>'ün kullanımı yaygın bir şekilde devam etmektedir. Çünkü RuO<sub>4</sub> çok güçlü bir yükseltgendir. Bu özelliğinden dolayı molekülde yükseltgenebilecek başka fonksiyonel gruplar varsa Rutenyum oksit bunları da yükseltger ve siklik sülfimitten sülfamidat sentezi yapılamaz, başka ürünler oluşur. Örneğin RuO<sub>4</sub> çoklu bağları çok kolay parçalayabilir. Bu katalizör sisteminde dikkat edilecek hususlardan bir tanesi de hassas koruyucu gruplara uzun süre uygulanmamasıdır. Koruyucu grup olarak benzil türevi gruplar kullanılırsa,uzun süreli yükseltgenme şartlarından olumsuz etkilenebilir.Günümüzde bu olumsuzluklara rağmen literatürdeki siklik sülfamidatların çoğu bu yöntemle elde edilmektedir.Bu yöntemde uygun koruyucu gruplar kullanılarak ve reaksiyon süresini çok uzatmadan yüksek verimde ürünler sentezlenebilir. Bu iki basamaklı sistemde elde edilen siklik sülfamidatlar Lubell tarafından derlenmiştir [4].

Yükseltgen bir madde kullanmadan da siklik sülfamidat sentezi gerçekleştirilmiştir. Korformasyonel sıklığa sahip amino alkoller sülfürür klorür (SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ile düşük sıcaklıkta siklik sülfamidata dönüşebilir.Mesela prolinol -78 °C'de SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile reaksiyona girerek % 67 verimle prolinol siklik sülfamidat sentezlenmiştir (**Şema 7**) [7]. Bu yöntemle siklik sülfamidat sentezi güvenilir ve etkili sonuçlar vermediği için çok yaygın bir kullanımı olmamıştır. Yani çok tercih edilmez [4]. Çünkü daha yüksek sıcaklıklarda istenilen sonuçlar elde edilememiştir. Ayrıca bu yöntem korformasyonel sıklığa sahip olmayan amino alkollerden sülfamidat sentezinde de başarısız olmuştur.Tepkime sonunda aziridin ve dimerleşme yan ürünleri oluşmuştur.

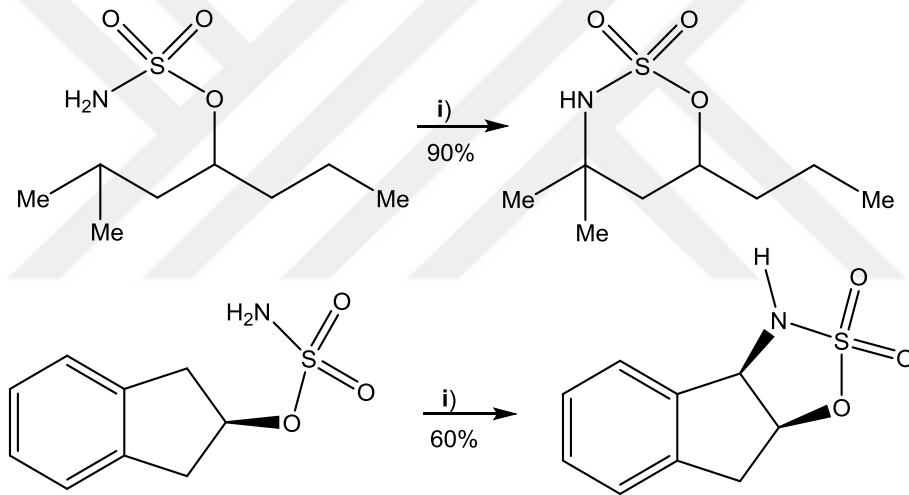


**Şartlar ve Reaktifler; i) SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DCM, NEt<sub>3</sub>, -78 °C**

**Şema 7**



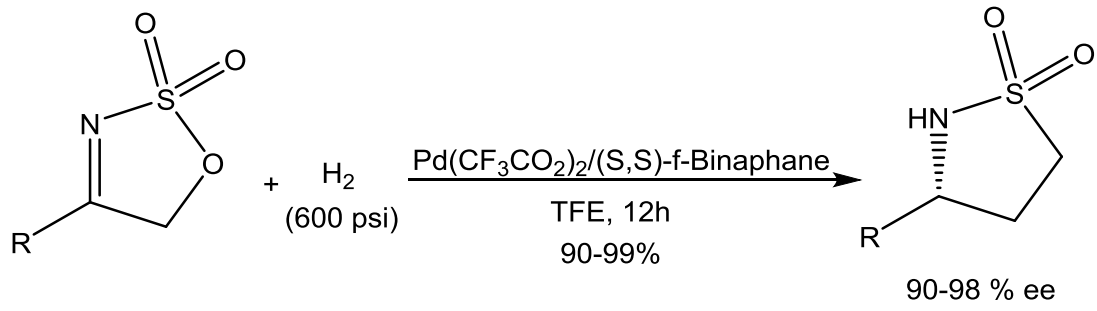
Son zamanlarda aminoalkollerden siklik sülfamidat sentezlemek için yeni yöntemler geliştirilmektedir. Örneğin Du Bois ekleme (insersiyon) kimyasından yararlanarak siklik sülfamidat sentezleme metodu geliştirmiştir [8]. Bu yönteme göre yüksek verimde 1,3-siklik sülfamidat sentezlemiştir. Bu sentezde halkalama olayı Sülfamat esterindeki hidroksil grubunun bağlı olduğu karbonun  $\beta$ - pozisyonunda gerçekleşmiştir. Sentezinde Rodyum katalizör sistemi kullanılmıştır. Aynı sistemi  $\beta$ - pozisyonunda C-H bağı içermeyen bir bileşik kullandığında ise daha düşük verimli 1,2-siklik sülfamidat bileşiği elde etmiştir (**Şema 8**). Bundan dolayı Du Bois'in ekleme (insersiyon) kimyasını kullanarak daha kompleks 1,3-siklik sülfamidat bileşiklerinin sentezlenebileceği düşünülürken, 1,2-siklik sülfamidat bileşiğinin bu yolla sentezlenmesinin çok etkili olmadığı görülmüştür.



**Şartlar ve Reaktifler;** i) 2 mol %  $Rh_2(OAc)_4$ , 1.1 eşd.  $PhI(OAc)_2$ , 2.3 eşd.  $MgO$ , DCM, 40 °C, 2 Saat

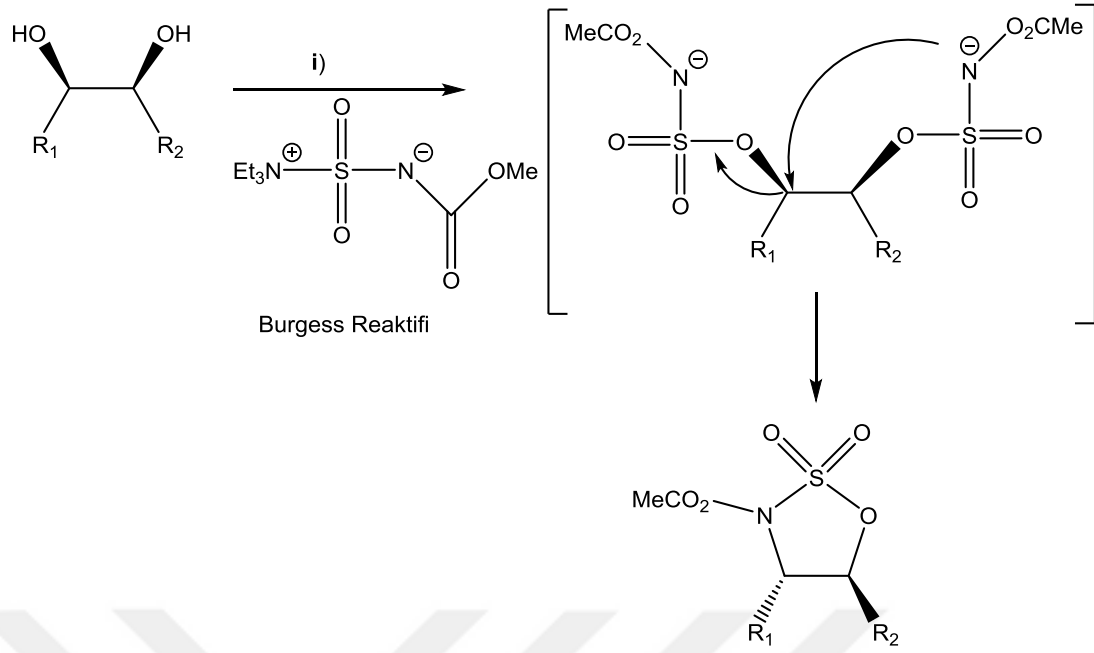
### Şema 8

Son yıllarda geliştirilen yöntemlerden biri de Zhou ve arkadaşlarına aittir. Bu sentez yöntemi ile aktif imin bileşiklerinden yüksek verimde ve optik saflıkta kiral siklik sülfamidat bileşikleri sentezlenmiştir (**Şema 9**) [9]. Sentezde katalitik kiral paladyum katalizörü kullanmışlardır. Paladyum katalizörü ortamında hidrojenasyon yaparak imin bileşiği kiral sülfamidata dönüşmüştür.



### Şema 9

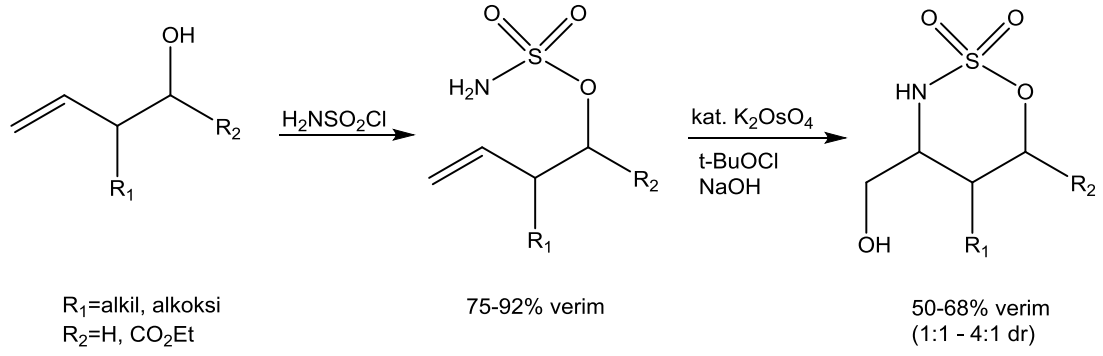
Siklik sülfamidat sentezi ile ilgili geliştirilen yöntemlerden bir tanesi de Nicolau tarafından önerilmiştir. Nicolau geliştirdiği yönteminde başlangıç maddesi olarak amin alkol kullanmadan siklik sülfamidat elde etmiştir [10]. Çıkış maddesi olarak amino alkol yerine diol bileşiklerini kullanmıştır. Kullanmış olduğu yönteme dehidratasyon da denir. Bu tepkimede Burgess reaktifi kullanmış olup tepkime sonucu 1,2-siklik sülfamidat oluşurken molekül içinde yer değiştirme gözlenmiştir. Visinal aminoalkolden N-Açil siklik sülfamidat sentezlemiştir (**Şema 10**). Sentez çalışmalarına bakıldığında gerekli elektronik ve sterik faktörler sağlandığında halkalaşma sonuç raporlarında yer seçimliliği 19:1 oranında olduğu görülmüştür. Buna rağmen simetrik olmayan visinal diol bileşikleri kullanıldığında halkalaşma olayında yer seçimliliği karışıklık çıkartabilir. Sentez sonucu oluşan 1,2-Siklik sülfamidatın azot otumu üzerinde oluşan karbamat grubu yer değiştirme tepkimelerinde aktif bir gruptur. Sülfamidat ile yapılan daha sonraki tepkimelerde bu karbamat grubu istenmeyen yan ürünler oluşturabilir. Bu nedenle visinal diollerden Burgess reaktifi kullanarak 1,2-Siklik sülfamidat sentezleme yöntemi çok tercih edilmemiştir.



**Şartlar ve Reaktifler; i)** Burgess Reaktifi, THF, reflux, 1 saat

### Şema 10

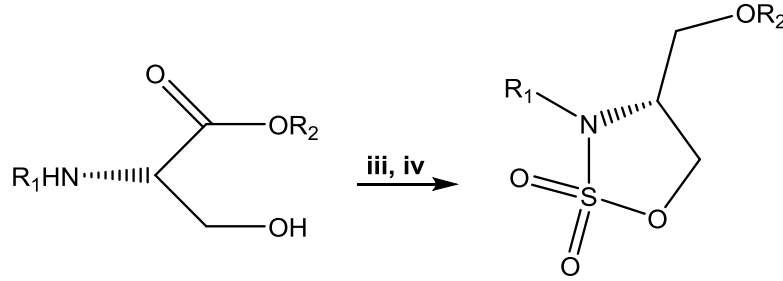
Son dönemlerde 1,3-Siklik sülfamidat sentezi için Kenworthy ve Taylor bir metod geliştirmiştir. Çıkış maddesi olarak doymamış bir alkol molekülü kullanmıştır. Bu sentezde 1,3-Siklik sülfamidatların homoallilik sülfamat esterlerinin amino hidroksillenme tepkimelerinden faydalanmıştır (**Şema 11**) [11]. Bu yaklaşımla 1,3-Siklik sülfamidat sentezinin verimi % 50-68 aralığında olmuştur. Bu sentez yöntemiyle sadece 1,3-Siklik sülfamidat sentezi yapılmış olup, 1,2-Siklik sülfamidat sentezi şuan için gerçekleştirilememiştir. Beş halkalı 1,2-Siklik sülfamidatın bu yolla gerçekleştirilememesinin sebebi, amino hidroksillenme basamağında beşli halkanın oluşumu sırasında halka gerginliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca elde edilen ürünün yapısında bulunan hidroksil grubu daha sonraki muhtemel yapılabilecek süstitüsyon tepkimelerinde kompleks yapılar oluşturabilir. Bu nedenlerden dolayı bu yaklaşım genel bir siklik sülfamidat sentezi için uygun görülmemiş olup çok da tercih edilen bir yöntem değildir.



### Şema 11

Siklik sülfamidat sentezi ile ilgili yakın zamanda yapılan çalışmalardan bir tanesi de Astrid Zervosen'e aittir. Zervosen siklik sülfamidat sentezinde yükseltgenme ve halkalamanın olduğu anda azot atomunun koruyucu bir grupla korunmasının çok önemli olduğunu ve gerekliliğini belirtmiştir (**Şema 12**). Koruyucu grup olarak genellikle N-benzil tercih edilmiştir. Ancak Boc-Serin metil esterinden Posakony yöntemiyle Boc-sülfamidat da elde edilmiştir. Benzer bir biçimde bu yöntem kullanılarak Boc-trionin benzil esteri de sentezlenmiştir. Bu tepkimelerde Boc koruyucu grubunun tercih edilmesinin sebeplerinden bir tanesi ,Boc grubunun ortamdaki TFA ve HCl ile kolayca uzaklaştırılabilmesidir. Karboksilli asidi korumak için bir metil esteri tercih edilir. Bu yüzden (S)-serin esterini elde etmek için asetil klorürde hazırlanan metenol kullanılmıştır (**Şema 12**). Sonraki aşamada amin grubu THF/H<sub>2</sub>O'da Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (pH=10) ortamında Boc<sub>2</sub>O ile korunmuştur. Boc koruma grubuyla korunan bileşikte pridinle ve tyonil klorürle halkalama yapılmıştır. Bu işlem Boc korumasına sahip amino alkolün prosedürüne göre yapılmıştır. Elde edilen sülfamidat bileşiği kristallendirme yapıldıktan sonra verimi %48 olarak hesaplanmıştır. Boc koruyucu grubu TFA ile ortamdaki uzaklaştırılıp suda çözünen bir sülfamidat elde edilmiştir. Koruyucu grubun uzaklaştırılması ile ilgili tepkimenin verimi ise % 81 olarak hesaplanmıştır (**Şema 12, v**). Boc korumalı sülfamidatların gelişmiş reaktivitesi sonucunda 14 bileşiği elde edilmiştir. S-serin bileşiği Boc<sub>2</sub>O ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile Boc-serin potasyum tuzuna dönüşmüştür. Bu tepkime DMF içerisinde benzil bromürün 'one pot' alkilasyonu ile %93 verimle gerçekleşmiştir (**vi, vii**). Aynı tepkime şartlarında metil esteri kullanılarak ham ürün oluşturulmuştur (**iii**). Ru-katalizli oksidasyonla elde edilen siklik sülfamidatın tekrar kristallenmeden sonraki verimi %33 olarak hesaplanmıştır

(iv).Kantitatif oranda toluen ile tekrar kristallendirme yapıldıktan sonra serbest asit verir (viii).Aynı yöntemle (R)-serin bileşiğinden R(enantiyomer) (10) ve (14) bileşikleri elde edilmiştir [12].



6: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H

7: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Me

8: R<sub>1</sub>=Boc, R<sub>2</sub>=Me

9: R<sub>1</sub>=Boc, R<sub>2</sub>=Me

10: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Me

6: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H

11: R<sub>1</sub>=Boc, R<sub>2</sub>=K

12: R<sub>1</sub>=Boc, R<sub>2</sub>=Bn

13: R<sub>1</sub>=Boc, R<sub>2</sub>=Bn

14: R<sub>1</sub>=Boc, R<sub>2</sub>=H

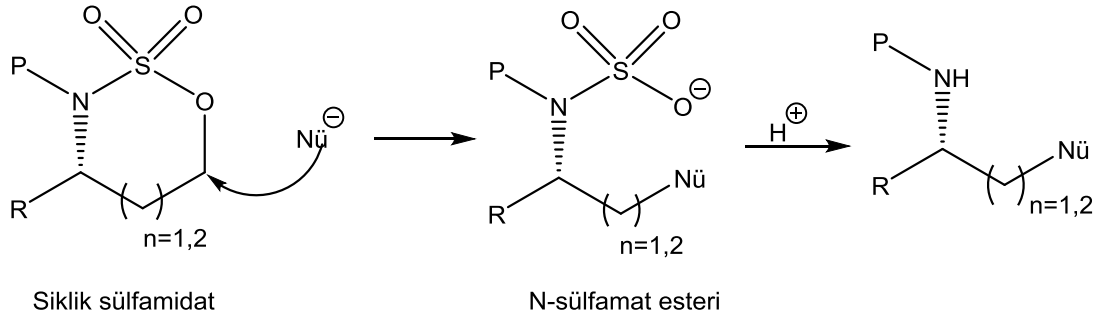
15: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H

Serin molekülünden siklik sülfamidat sentezi. **Reaktifler ve Şartlar:** (i) AcCl, MeOH (99%); (ii) Boc<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (pH 10), THF/H<sub>2</sub>O (70%); (iii) SOCl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, pridin; (iv) NaIO<sub>4</sub>, kat. RuCl<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(33-68%); (v) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (81%); (vi) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Boc<sub>2</sub>O, THF/H<sub>2</sub>O; (vii) BnBr, DMF (93%); (viii) H<sub>2</sub>,kat. Pd/C (97%).

## Şema 12

### 2.1.2 Siklik Sülfamidatların Reaktivitesi

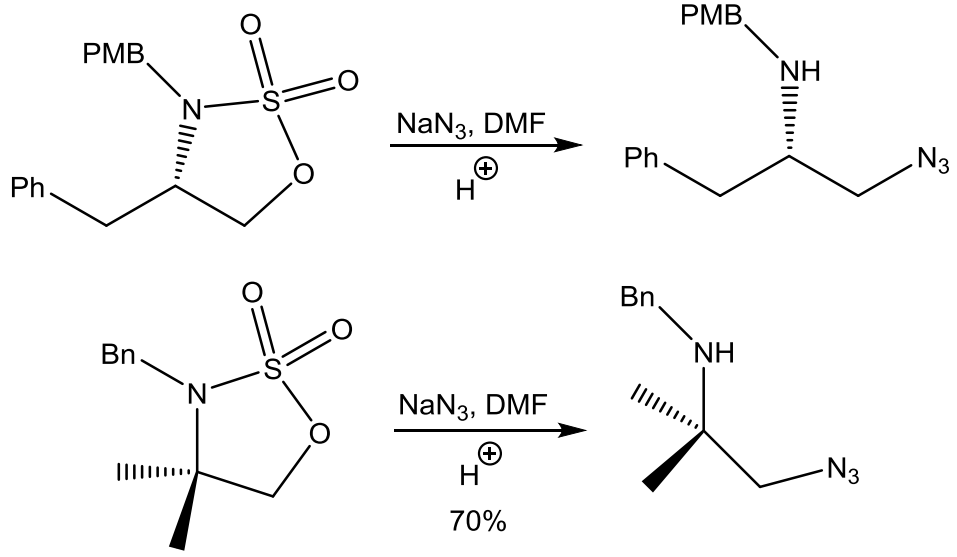
Siklik sülfamidatların kimyasının en önemli özelliği nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarında reaktif elektrofiller olarak kullanımınıdır. Bu azot atomu içeren çok yönlü elektrofil özelliğine sahip bileşikler bugüne kadar bir çok nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarında şıkça kullanılmaktadır [4]. Nükleofil bir grupla sülfamidat halkası açılarak ara ürün olarak sülfamat esteri elde edilir. Ara ürün asitli ortamda hidroliz edilerek süstitüsyon ürünü oluşur (Şema 12 ). Asidik ortamda hidroliz olayı oda sıcaklığında gerçekleşir [4].



**Şema 13**

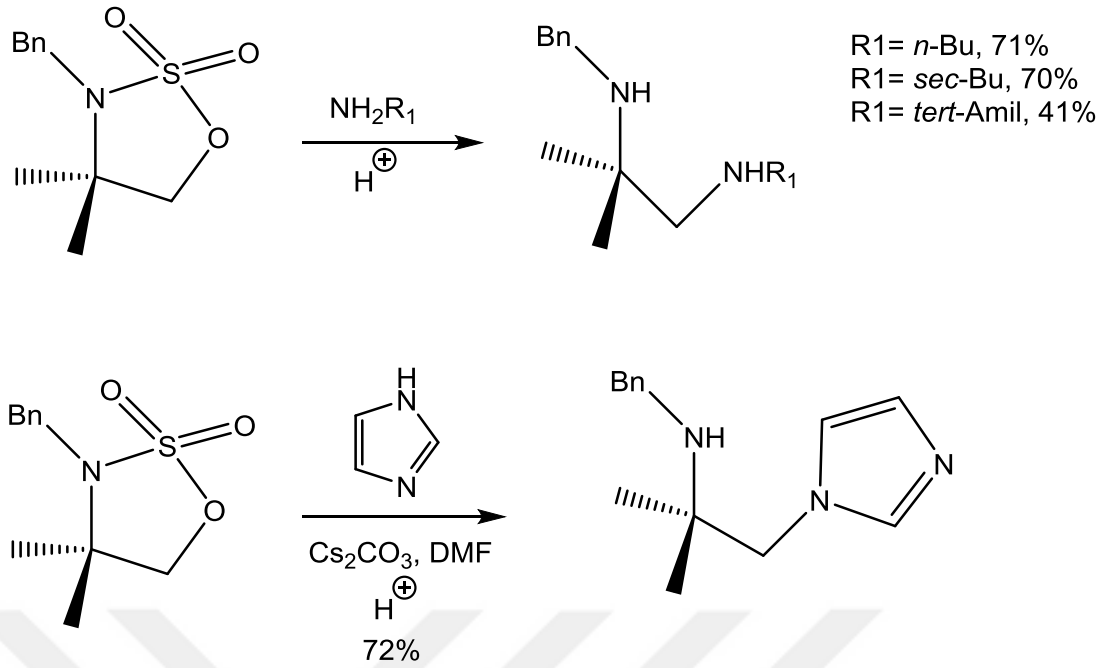
Süstitüsyon tepkimelerinde karbon, azot, kükürt, halojen ve oksijen temelli nükleofiller kullanılabilir. Bu tepkimeler genellikle SN<sub>2</sub> reaksiyonu şeklinde asetonitril, DMF ve su-aseton gibi polar çözücülerde gerçekleşir [4]. Organik sentez bakımından karbon ve azot gibi nükleofillerin kullanıldığı süstitüsyon tepkimeleri daha çok önemsenmektedir. 1,2-siklik sülfamidatların aktivitesini araştırmada bu nükleofillerin etkileri üzerinde durulacaktır.

Siklik sülfamidatların azit anyonu kullanılarak gerçekleşen süstitüsyon tepkimeleri genellikle yüksek verimlerde ( $\geq 90\%$ ), gerçekleşmiştir. Mesela 1,2-Siklik sülfamidat, amino azit bileşiği oluşturmak üzere azit anyonu ile yapmış olduğu yerdeğiştirme reaksiyonunun verimi %92'dir (**Şema 14**). 4,4-Dimetil siklik sülfamidat bileşiği ile azit anyonunun yer değiştirme tepkimesini gerçekleştirmek için ortamın biraz ısıtılması gerektiği belirtilmiştir. Yine de bu tepkime düşük verimde gerçekleşmiştir. Bu durumda SN<sub>2</sub> reaksiyonlarında yer değiştirmenin gerçekleşeceği karbon merkezindeki dallanma sayısı ile tepkimenin etkinliği ters orantılıdır sonucuna ulaşılabilir.



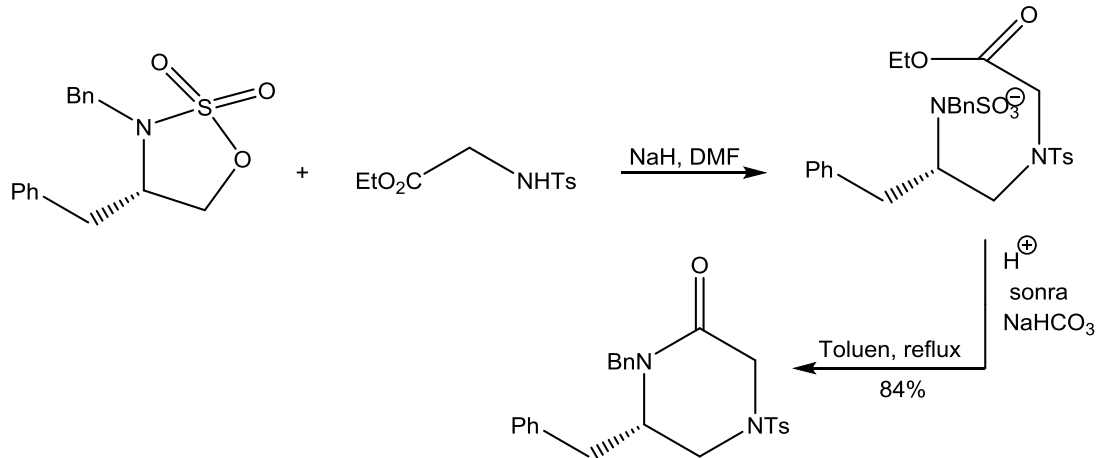
**Şema 14**

Siklik sülfamidatların amin bileşikleri ile süstitüsyon reaksiyonları üzerinde araştırmalar yapılmış olup, kullanılan amin türevi bileşikteki nükleofil grubun elektronik ve sterik faktörlerinin 1,2-diamin bileşiklerinin verimine etkisi incelenmiştir [4]. Siklik sülfamidatların amin türevi bileşiklerle vermiş olduğu yerdeğiştirme tepkimelerinin oda sıcaklığında ve DCM gibi polar bir çözüde yüksek verimde gerçekleştiği görölmüştür. n-bütül,sec-butül,tert-bütül amin bileşikleri ile 4,4-dimetil siklik sülfamidatın yer değiştirme tepkimeleri ile 1,2-diamin bileşikleri elde edilmiştir (**Şema 15**). Bu tepkimedeki sterik etki farklılığı bakımından farklı verimlerde ürünler elde edilmiştir. Nükleofil olarak tert-butül amin kullanıldığında çok büyük sterik etkiden dolayı nükleofilik saldırı çok iyi gerçekleşmediği için tepkime veriminin diğerlerine göre daha düşük olduğu görölmüştür. Nükleofil olarak aromatik amin bileşikleri de kullanılarak bu süstitüsyon reaksiyonları gerçekleşmiştir. İmidazol,Sezyum karbonat varlığında DMF çözücüsünde 4,4-dimetil siklik sülfamidat ile azol-alanin türevi bileşiği elde edilmiştir.



Şema 15

Siklik sülfamidatın glisin türevinden oluşturulan anyonu fenilalanin türevi ile süstitüsyon reaksiyonundan elde edilen ürün, termal şekilde halkalaşması sonucu yüksek verimde kiral piperazin heterosiklik bileşiği elde edilmiştir (Şema 16) [13].

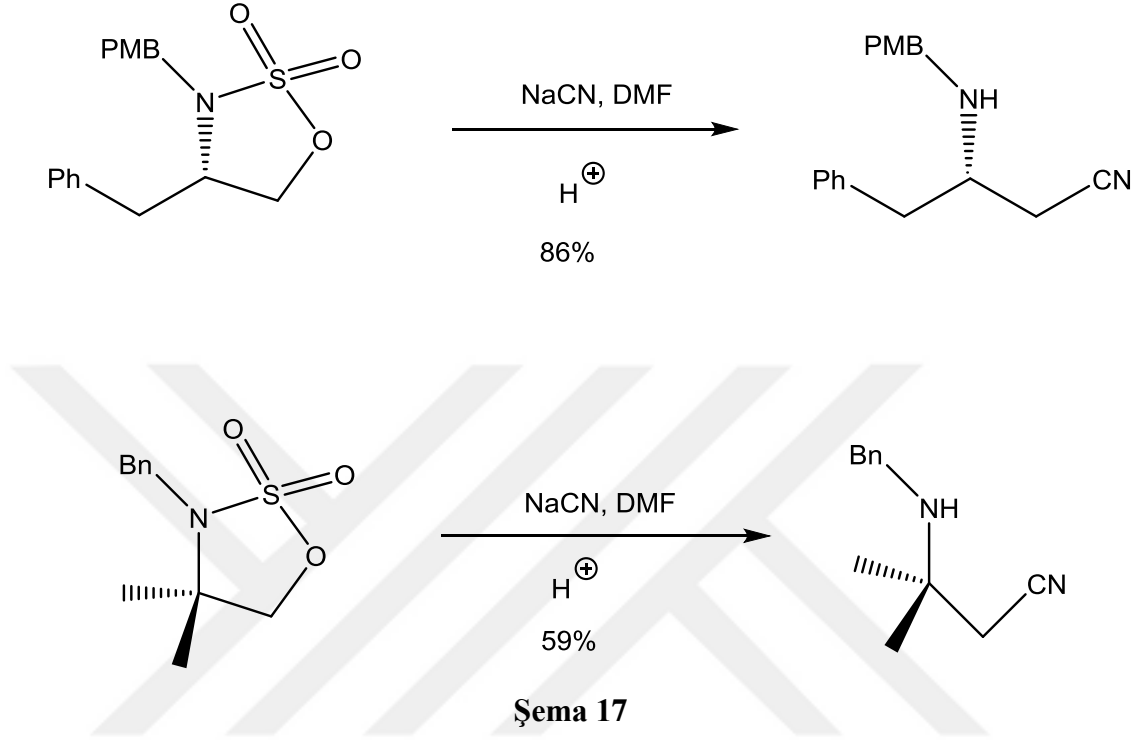


Şema 16

1,2-siklik sülfamidat bileşikleri karbon kökenli nükleofillere karşı da iyi bir elektrofilik özellik gösterir [4]. Bu da karbon kökenli nükleofillerle 1,2-siklik sülfamidatların yerdeğiştirme tepkimelerini önemli hale getirmiştir. 1,2-siklik sülfamidat bileşikleri siyanür anyonu ile tepkimeye girerek yüksek verimde siyano

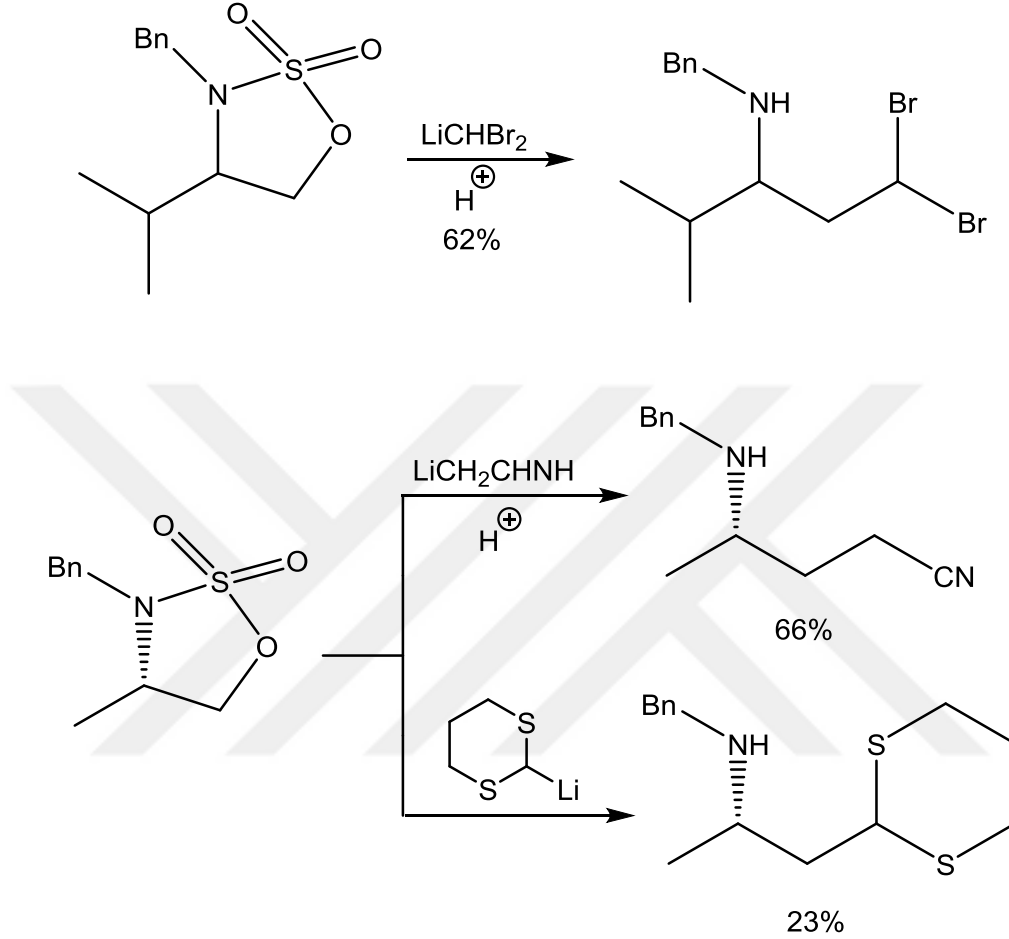


amin bileşikleri elde edilir. Siyanür anyonu ile Fenilalaninol 1,2-siklik sülfamidatın DMF çözücüsünde verdiği yer değiştirme tepkimesi sonucu siyano amini ürünü %86 verimle elde edilmiştir (**Şema 17**) [4].



Karbanyon içeren nükleofillerin süstitüsyon tepkimelerinde kararlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Siklik sülfamidat ile yer değiştirme tepkimesi veren kararsız karbanyonun kuvvetli baz özelliği göstermesi durumunda karmaşık ürünler oluşabilmektedir. Bu karmaşıklığın ortadan kalkması ve etkili bir şekilde süstitüsyon ürünün oluşması için, siklik sülfamidatların karbanyon nükleofillerinin bazlığının azaltılmış olması gerekir. Kararlı olmayan karbanyon nükleofiller sülfamidat üzerinde C-O elektrofilik grubundaki karbona saldırı yapabildiği gibi kükürt atomuna da bir saldırı yapabilir. Bu durumda farklı, karmaşık bir çok ürün oluşur. Hatta bazen nükleofilik saldırı C-O bağına bile yapılamadığı için istenen yer değiştirme ürünleri elde edilemez [4]. Valinol 1,2-siklik sülfamidat ile dibromometil lityumun tepkimesinden oldukça düşük sıcaklıklarda ( $-95^{\circ}\text{C}$ ) %62 verimle bir yer değiştirme tepkimesi gerçekleştirilmiştir (**Şema 18**) [14]. Farklı karbanyon içeren nükleofiller kullanılarak da yer değiştirme ürünleri elde edilmiştir. Örneğin Alaninol 1,2-siklik sülfamidat ve asetonitrilden türevi karbanyonla tepkimesinden düşük sıcaklıklarda ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) bir süstitüsyon ürünü oluşur. Alaninol 1,2-siklik sülfamidat

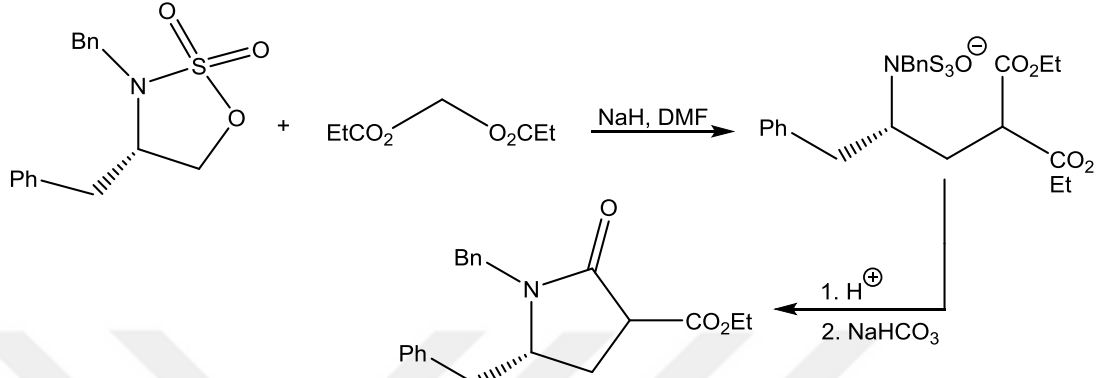
ve tiyo asetil türevi karbanyonun tepkimesinden de düşük verimde bir ürün oluşur [15]. Çünkü bu tepkimede nükleofilik saldırı karbon merkezi yerine kükürt atomuna yapılmıştır.



**Şema 18**

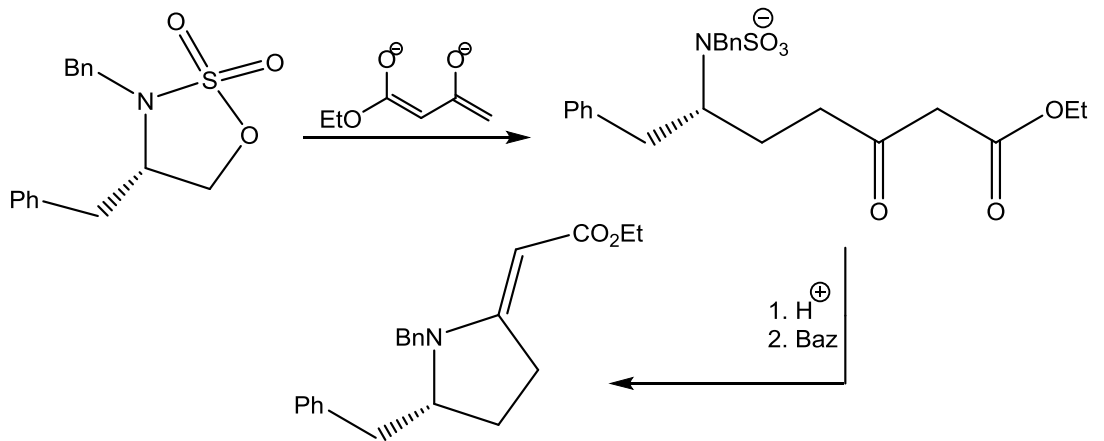
Siklik sülfamidatlar kararlı karbanyon içeren nükleofillerle süstitüsyon ürünleri oluşturmuştur [16]. Fenilalaninol 1,2-siklik sülfamidat ve dietil malonatın DMF çözücüsünde NaH ilavesiyle elde edilen anyondan yüksek verimde yer değiştirme tepkimesi vererek süstitüsyon ürünü oluşturulmuştur (**Şema 19**). Anyon asidik ortamda hidroliz edildikten sonra Sodyum bikarbonat ile halkalanarak kiral pirolidin türevine dönüşmüştür. Bu yöntemde 1,2-Siklik sülfamidat yerine 1,3-Siklik sülfamidat kullanılırsa kiral piperidin türevi ürünler oluşturulabilir. Bu yaklaşım kiral pirolidin ve kiral piperidin sentezini mümkün kıldığı için önemlidir. Bu yöntemin etkinliği, (+)-laccarin, (-)-aphanorpin, (-)-paroxetin gibi biyoaktif alkaloidlerin asimetrik sentezlerinde belirtilmiştir [17,18]. Bu yaklaşımda karbon nükleofil grup

olarak genellikle fonksiyonel enolatlar kullanılır. Enolatların karbanyonlarını kararlı hale getirmek için fosfonat, aril, ester ve tiyol gibi gruplar kullanılmıştır [19-20]. Nükleofile kararlılık kazandıran bu gruplar kullanılmadan yapılan süstitüsyon tepkimeleri etkin bir şekilde gerçekleştirilememiştir.



**Şema 19**

Fenilalaninol 1,2-siklik sülfamidat ve etil asetoasettan oluşturulan dianyon, süstitüsyon tepkimesi vererek akliliden pirolidin türü halkalı bileşikleri elde edilmiştir (**Şema 20**) [21]. Bu tepkime de kullanılan asetoasettan elde edilen dianyon kararlı bir nükleofildir.



**Şema 20**

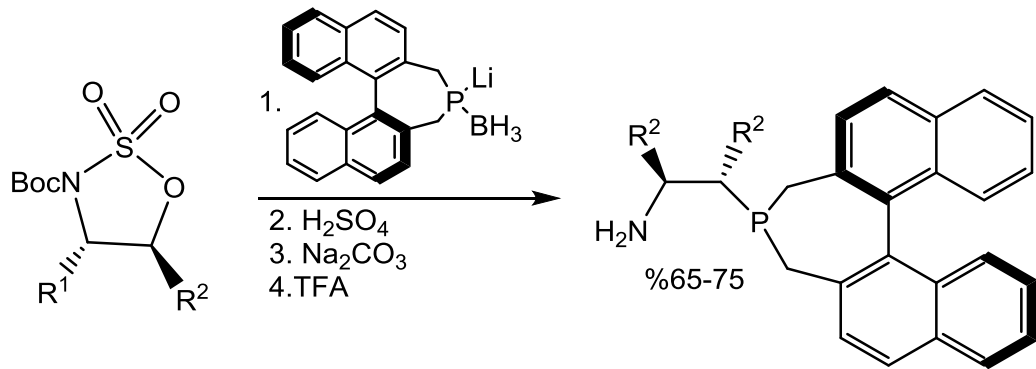
Fenildiflorosülfon türevi karbanyonlar kullanarak 1,2-siklik sülfamidatlardan süstitüsyon reaksiyonu sonucu  $\beta$ -Diflorometillenmiş aminlerin sentezi gerçekleştirilebilmektedir (**Şema 21**) [22]. Aynı yaklaşımı kullanarak  $\beta$ -

diflorometilleme reaksiyonları ile aziridinlerden  $\beta$ -Diflorometillenmiş aminlerin eldesi mümkün değildir. Çünkü aziridin bileşikleri Fenildiflorosülfon türevi karbanyonlar için yeterince reaktif değildir. Siklik sülfamidatların bu yer değiştirme tepkimesini verirken aziridinlerin vermemesi siklik sülfamidatlar için aziridinlere göre bir diğer üstünlüktür.



Şema 21

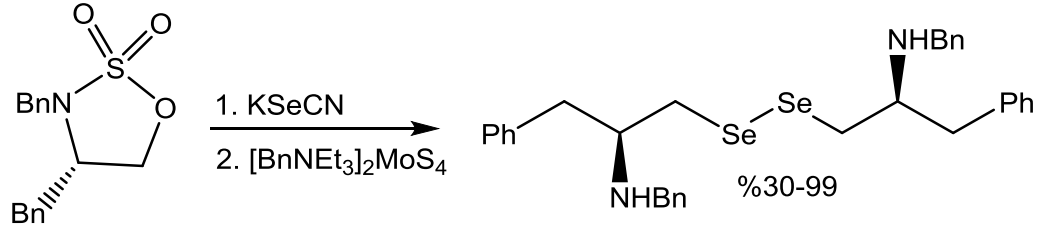
Siklik sülfamidatların yer değiştirme tepkimelerinde fosfor nükleofiller de kullanılmaktadır. Fosfor tepkime şartlarına ve substrata karşı oldukça hassas olduğundan reaksiyon sonunda bir çok yan ürün oluşabilmektedir. Kiral 1-izopropil amino-2-(difenilfosfin)etanlar kiral siklik sülfamidatların potasyumdifenilfosfit ile açılması ile elde edilmiştir. Bu yöntem birden fazla kiral merkeze sahip aminofosfinlerin elde edilmesi için de kullanılmıştır. Nükleofilik fosfid yardımıyla siklik sülfamidat halkası açılarak birden fazla kiral merkezli fosfin bileşiklerini sentezlenmesi açısından oldukça değerli bir yöntemdir (Şema 22) [23].



Şema 22

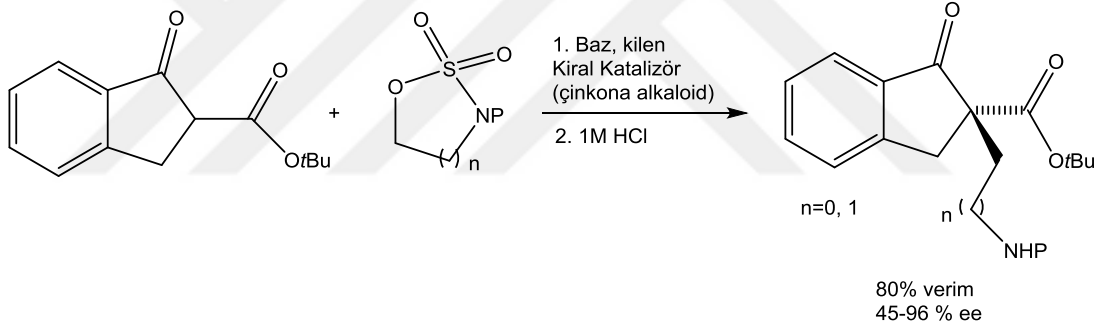
Son yıllarda selenyum nükleofili kullanılarak siklik sülfamidatların halka yapısını açmak için bir yöntem geliştirilmiştir. Chandrasekaran ve arkadaşları, potasyum selenosiyanoat nükleofilini kullanarak siklik sülfamidat halkasını açarak kiral *N*-benzil- $\beta$ -aminodiselenit bileşiklerini sentezlemişlerdir. Ara ürün olarak

selenosiyonit bileşiği oluşur ve tetratıyomolibdat ile dimerleşerek *N*-benzil- $\beta$ -aminodiselenit ürünleri oluşur (**Şema 23**) [24].



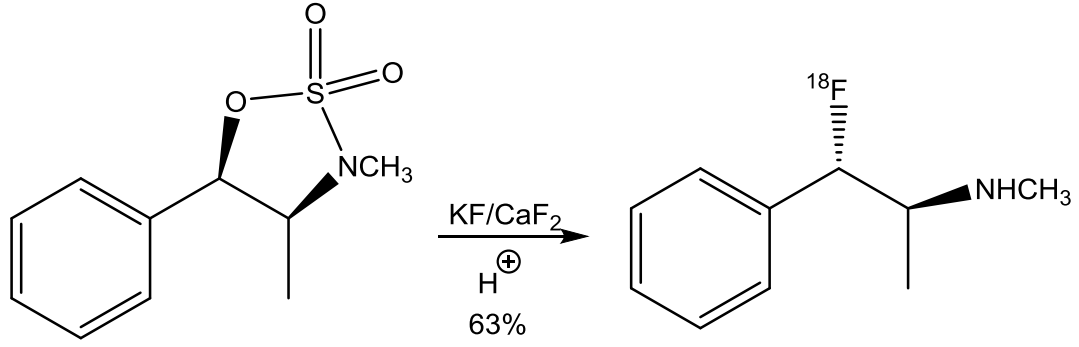
**Şema 23**

2010’da yapılan bir çalışmada kiral katalizör kullanarak 1,2 ve 1,3-Siklik sülfamidatlar ile enolatların tepkimesinden katalitik diastereo ve enantiyo seçici alkilleme yapılmıştır (**Şema 24**) [25]. 1,2 ve 1,3-Siklik sülfamidatlar yaygın kullanılan alkilleme reaktiflerinden daha etkilidir. Bu yüzden alkilleme tepkimelerinde bu sülfamidatlar kullanılarak daha iyi sonuçlar alınabilir.



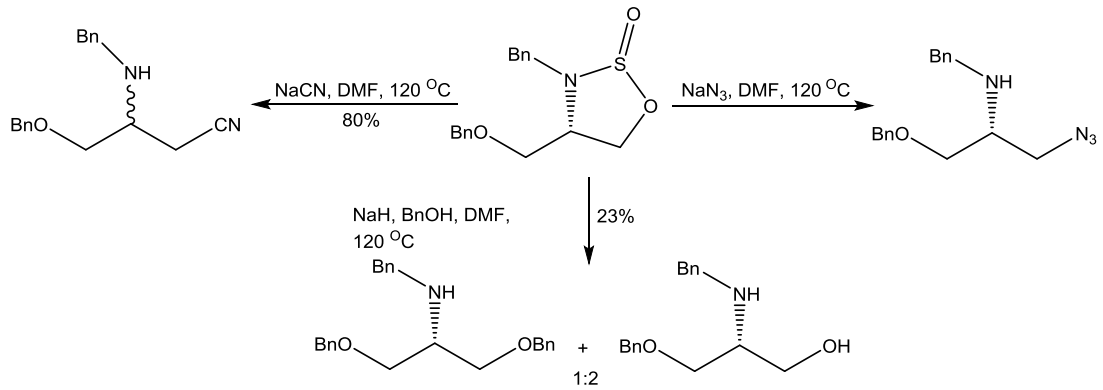
**Şema 24**

Siklik sülfamidatlar kararlı karbanyon nükleofillerle başarılı yer değiştirme reaksiyonları verebilmektedir. Ancak bazik özelliği de ön plana çıkan kararsız karbanyon nükleofillerle siklik sülfamidatların süstitüsyon tepkimelerinde hedeflenen ürünler elde edilememektedir. Düşük verimlerde karmaşık ürünler oluşmaktadır. Flor anyonu ile 1,2-Siklik sülfamidatların halojenlere karşı reaktivitesi yer değiştirme çalışmalarında gösterilmiştir. Biyolojik sistemlerde bazı bileşikler <sup>18</sup>F ile işaretlenerek elde edilmiştir. <sup>18</sup>F’li bileşiğini sentezlemek için flor anyonu ile Fenil etanolaminden türemiş 1,2-Siklik sülfamidatın yer değiştirme tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Süstitüsyon tepkimesinin verimi %63’dür (**Şema 25**) [26].



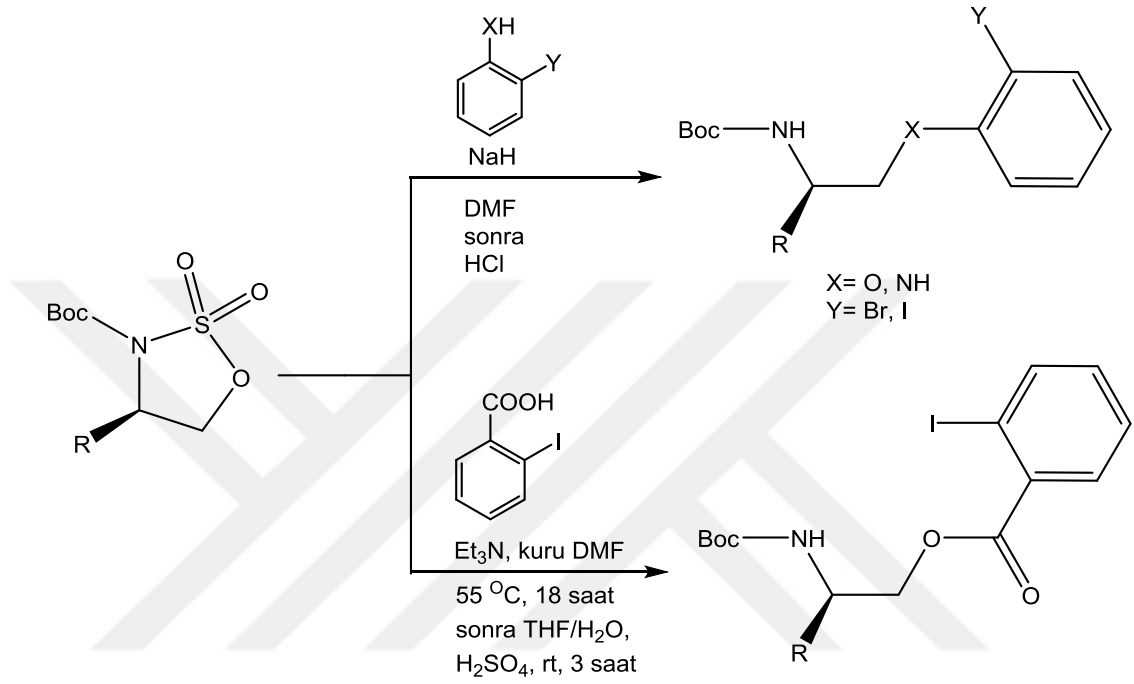
**Şema 25**

1,2-Siklik sülfimitler de elektrofil özelliğe sahip olup 1,2-Siklik sülfamidatlar gibi nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri verebilirler. 1,2-Siklik sülfamidatların süstitüsyon tepkimelerinde ara ürün olarak oluşan sülfamat esterinin asidik ortamda hidrolizlenmesiyle, ortamdaki  $\text{SO}_3$  uzaklaşarak süstitüsyon ürünü oluşur. 1,2-Siklik sülfimitlerde ise sülfamat gibi ara ürün oluşmadığı için asitle hidrolize uğramasına gerek kalmadan ortamdaki  $\text{SO}_2$  uzaklaşır ve süstitüsyon ürünü oluşur [4]. Glisidol 1,2-Siklik sülfimit bileşiğinin azit, siyanür ve benzil oksit anyonu gibi nükleofillerle DMF çözücüsü içerisinde gerçekleşen süstitüsyon reaksiyonlarında, azit ve siyanür anyonu nükleofillerinin saldırısı doğrudan C-O bağına seçici bir şekilde olmuştur. Ancak benzil oksit anyonu nükleofilin saldırısı hem C-O bağına hem de S-O bağına gerçekleşerek düşük verimde ürünler olmuştur (**Şema 26**). Siyanür anyonu nükleofili ile oluşan süstitüsyon ürünüde kiral merkezde stereokimyasal bir erozyon olmuştur. Bu olumsuz durum azit anyonu nükleofili kullanılarak elde edilen süstitüsyon ürünüde gerçekleşmemiştir.



**Şema 26**

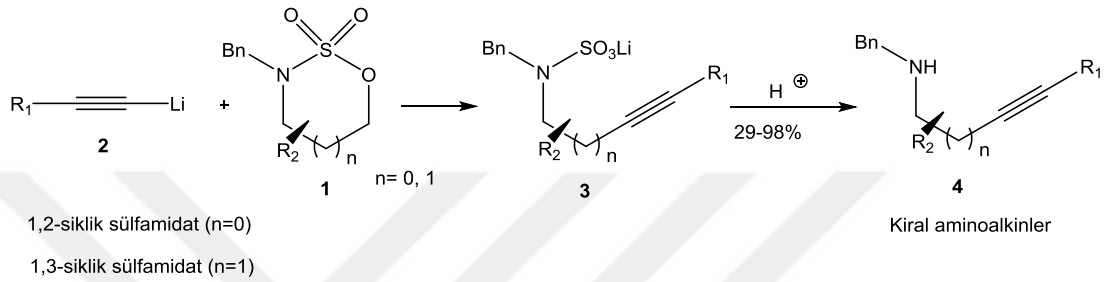
Biswanath Das'a göre dihidrobenzo[1,4]oksazinlerin sentezi bakır katalizli molekül içi halkalama tepkimeleri ile yapılmıştır. Bu reaksiyon için kullanılan 1,2-Siklik sülfamidat bileşiği reaktif edilmiştir. Elde edilen ürünler, çeşitli 1,2-siklik sülfamidat ve bromo iyodofenolden hazırlanmıştır. Nükleofil gruplar bu tür bileşikleri çok kolay açabilmektedir. Bu tür sülfamidatlar yakın zamanda biyoaktif bileşiklerin elde edilmesi için kullanılmıştır (**Şema 27**) [27].



**Şema 27**

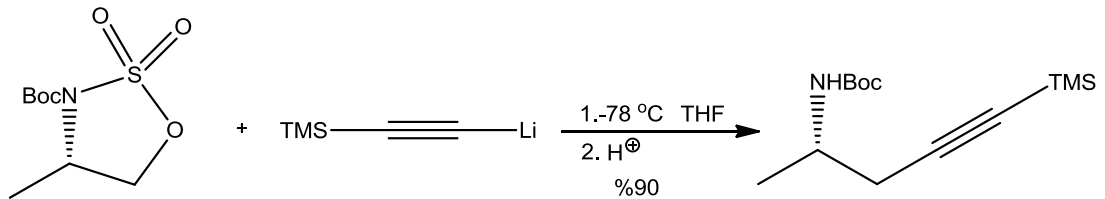
## 2.2 AMAÇ

Önceki çalışmamızda siklik sülfamidatların **1** lityum alkinür yapılarına **2** karşı yüksek reaktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir (**Şema 28**) [27]. Sülfamidatların asetilenik süstitüsyon reaksiyonları ara ürün *N*-sülfat esterlerini **3** oluşturur. Bu ara ürünlerin asidik hidrolizinden yüksek verimlerde kiral aminoalkinler **4** elde edilmiştir. Primer karbon merkezli 1,2-sülfamidatların bu reaksiyonlarda özellikle etkin oldukları bulunmuştur.



**Şema 28**

Moss tarafından 2017 yapılan bir başka çalışmada TMS asetilenürün *N*-Boc alanin türevi sülfamidat ile gerçekleşen asetilenik süstitüsyon reaksiyonunu göstermiştir (**Şema29**). Bu sonuçlar *N*-Bn ve Boc sülfamidatların alkinür yapıları ile etkili süstitüsyon yaptıklarını işaret etmektedir [28].

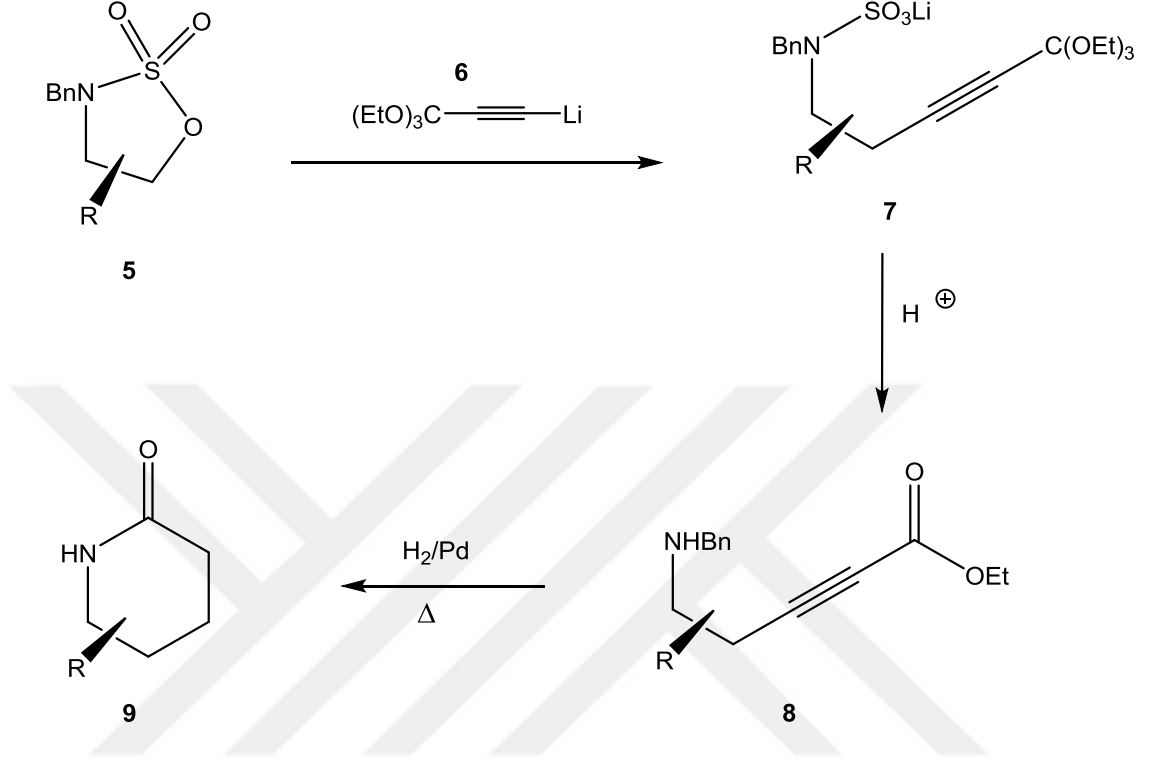


**Şema 29**

Sülfamidatların asetilenik süstitüsyonundan üretilen kiral aminoalkinler R<sub>1</sub> ve R<sub>2</sub> gruplarının doğasına bağlı olarak değerli, stereo kimyasal saf ve fonksiyonel bileşiklerdir. Örnek olarak 1,2-siklik sülfamidatların **5** süstitüsyon reaksiyonlarında fonksiyonel bir alkinür (trietilortopropiyolat **6**; R<sub>1</sub> bir ortoester grubuna sahip alkil) kullanıldığında ara ürünlerin **7** asidik hidrolizi amino grubunu serbest bırakarak ortoester grubunu etil esterine dönüştürdü (**Şema 30**). Fonksiyonel δ-amino α,β-

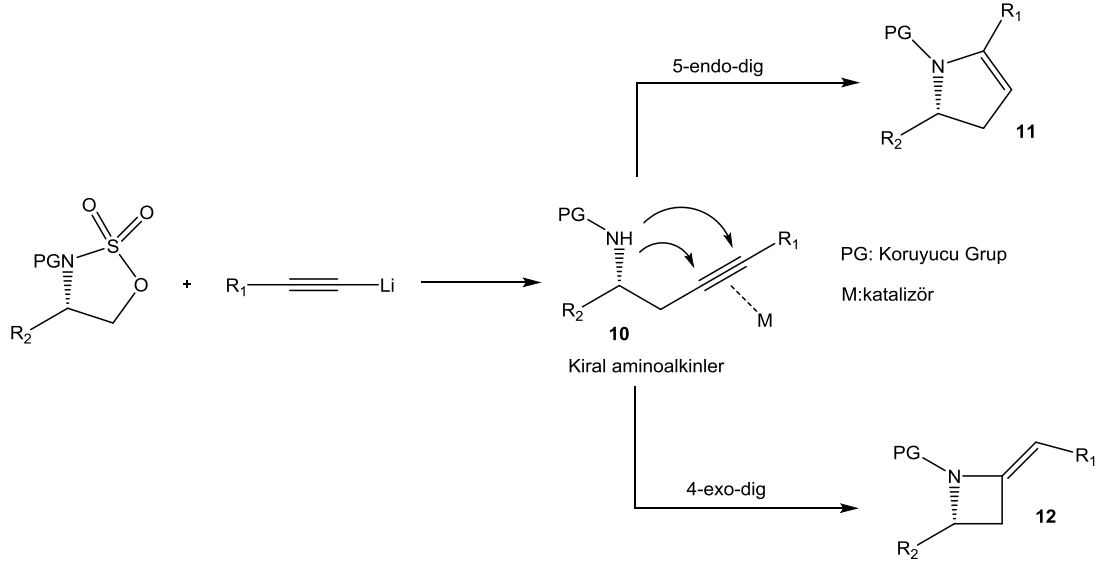


doymamış esterlerin **8** hidrojenlenmesi ve termal halkalaşmasından laktam bileşikleri **9** sentezlendi [29]. Bu yaklaşım sübstitüe piperidonların asimetrik sentezine yeni bir [3+3] halkalama stratejisi oluşturmuştur.



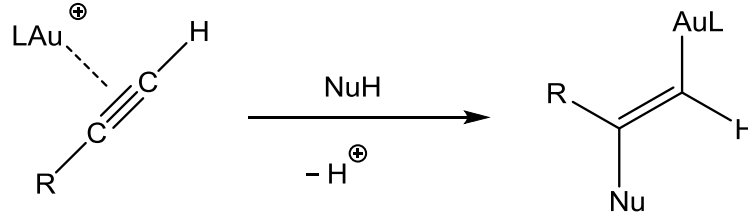
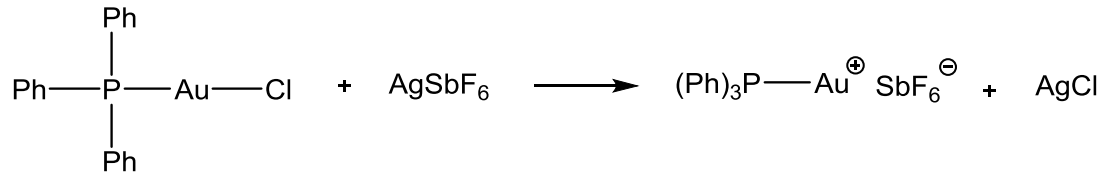
Şema 30

1,2-Siklik sülfamidatlar ve terminal alkinlerden üretilen kiral aminoalkinlerin organik sentezde değerli ara bileşikler olarak kullanım potansiyellerinin genişletilmesine yönelik önerilen tezin amacı bazı kiral aminoalkinlerin intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonlarının araştırılmasıdır (Şema 31). Bir metal katalizörü aminoalkinlerin **10** uçlu bağı intramoleküler hidroaminasyona karşı aktifleştirerek iki pozisyondan halkalaşma gerçekleştirebilir. Literatürde yaygın olarak bilinen Baldwin kurallarına göre 5-endo-dig halkalaşma modu kiral piperidin enaminleri **11** veya 4-exo-dig halkalaşma modu kiral azetidin enaminleri **12** oluşturabilir [30]. Termodinamik olarak 5-endo-dig yeğlenen bir halkalaşma iken 4-exo-dig yeğlenmeyen bir halkalaşmadır. Bu nedenle aminoalkinlerin metal katalizli intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonlarından seçimli bir şekilde kiral piperidin enaminlerin **11** sentezleri öngörülmektedir.



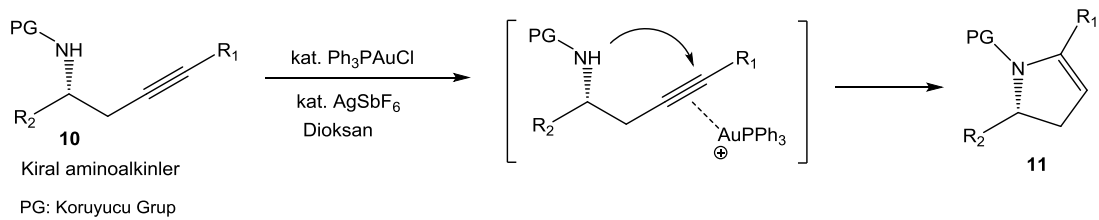
### Şema 31

Literatür araştırmaları alkinlerin ve/veya alkenlerin pi bağları nükleofilik katılmaya karşı Cu, Ti, Sm, Nd, La, Sc, Zr, Ir, Y, Pd, Rh, Hg ve Au gibi çok çeşitli metal katalizör sistemleriyle aktiveleştirilebilir [31]. Ancak performans, pratiklik, katalitik etki, fonksiyonel grup toleransı gibi parametreler göz önüne alındığında altın temelli homojen katalizör sistemlerine olan ilginin son yıllarda olağanüstü artış gösterdiği görülmektedir [32,33]. Altının özellikle fosfin veya *N*-heterosiklik karben kompleksleri çok geniş uygulama alanı bulan son yıllarda geliştirilmiş aktif katalizörlerdir. Katyonik altın(I)kompleksi katalizörleri alkinlerin ve/veya alkenlerin pi bağlarına karbon, oksijen ve azot temelli nükleofillerin katılması için yaygın olarak kullanılmaktadır (**Şema 32**). Homojen sistem katyonik aktif altın katalizörü, altın(I)kompleksinden LAuCl (L=ligand) zayıf koordinasyon yapan gümüş tuzu (AgSbF<sub>6</sub>) tarafından klor çıkarılmasıyla reaksiyon ortamında kolaylıkla oluşturabilir ve katılma reaksiyonlarında katalitik miktarlarda (%5 mol veya daha az miktarlarda) kullanılabilir. Ayrıca altın(I)fosfin veya *N*-heterosiklik karben komplekslerinin yapısındaki grupların sterik veya elektronik doğasına bağlı olarak katalizörün performansı değiştirilebilir. Örnek olarak daha az elektron verici fosfit grubu içeren (2,4-diterbutilfenoksi)<sub>3</sub>fosfitaltın klorür en aktif elektrofilik katalizörlerdendir.



**Şema 32**

Önerilen çalışmada kiral aminoalkinlerin pirolidin enaminleri **11** oluşturmak üzere homojen sistem katyonik altın(I) katalizörüyle intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonları araştırılacaktır (**Şema 33**). Literatürde bazı aminoalkinlerin veya aminoalkenlerin altın veya başka metal katalizli intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonları çalışmaları bulunmasına rağmen,[34-35] kiral pirolidin enaminlerin **11** sentezlerine bir yöntem oluşturacak şekilde bu çalışmadaki kiral aminoalkinlerin altın(I)-katalizli intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonlarına rastlanmamaktadır. Dolayısıyla çalışmada 1,2-sülfamidatların asetilenik süstitüsyon reaksiyonlarından elde edilen aminoalkinlerin katyonik altın(I) katalizörleriyle intramoleküler hidroaminasyonu yaklaşımı süstitüe kiral pirolidin enaminlerin **11** sentezlerine yeni bir yöntem geliştirebilir.

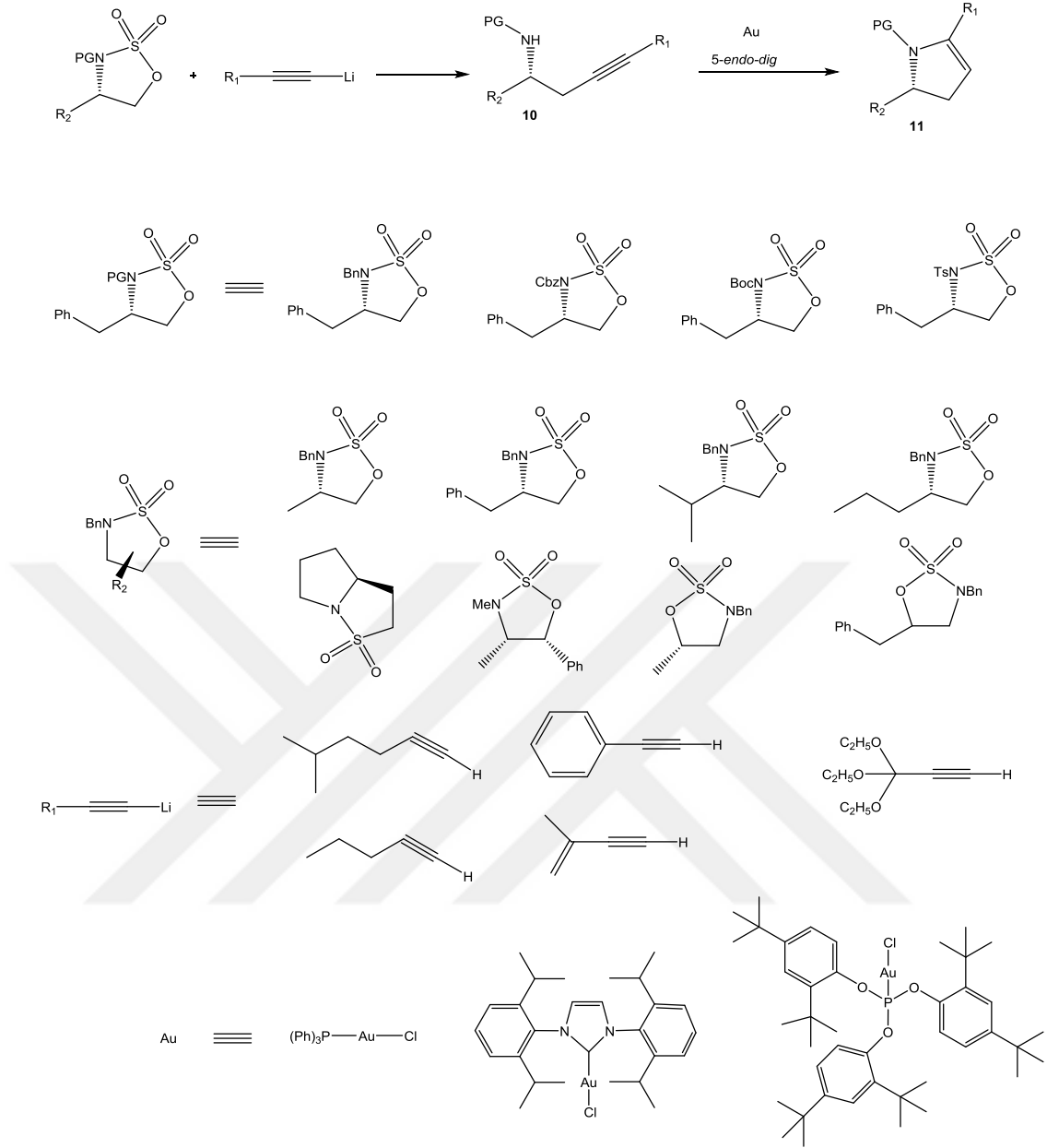


**Şema 33**

Önceki çalışmalarımızda 1,2-siklik sülfamidatlar alkinür yapılarına yüksek reaktivite göstererek kiral aminoalkinlerin yüksek verimlerde elde edilmesini sağlamıştır. Önerilen tez çalışmasında 1,2-siklik sülfamidatlar ve terminal alkinlerden elde edilecek aminoalkinlerin organik sentezde değerli ara ürünler olarak kullanım potansiyellerinin genişletilmesine yönelik kiral aminoalkinlerin altın(I)-

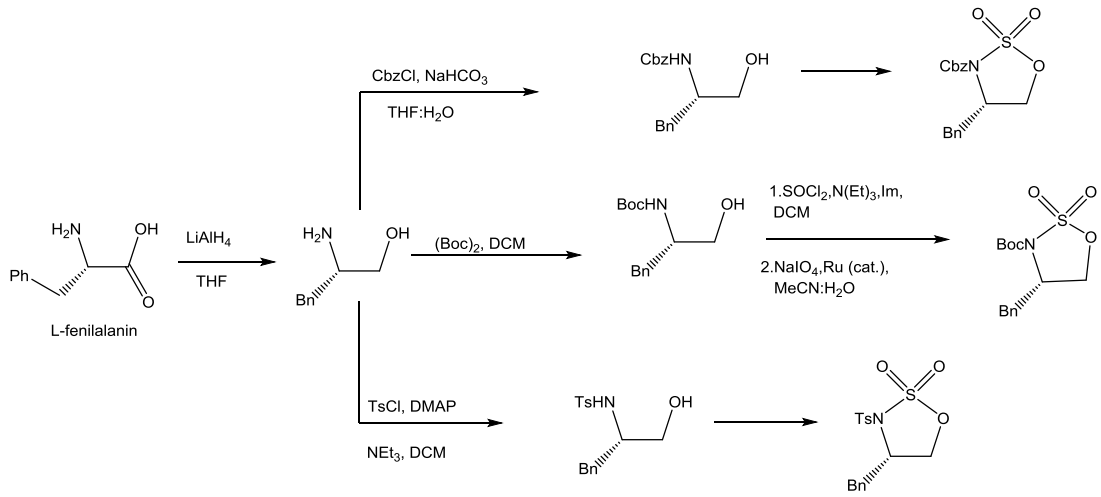
katalizli intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonları araştırılacaktır. Literatürde bazı aminoalkinlerin veya aminoalkenlerin altın veya başka metal katalizli intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonları çalışmaları bulunmasına rağmen, kiral pirolidin enaminlerin sentezlerine bir yöntem oluşturacak şekilde bu çalışmadaki kiral aminoalkinlerin altın(I) katalizli intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonlarına rastlanmamaktadır. Dolayısıyla 1,2-sülfamidatların asetilenik süstitüsyon reaksiyonlarından elde edilen aminoalkinlerin katyonik altın(I) katalizörüyle 5-endo-dig moduna göre halkalaşması süstitüe kiral pirolidin enaminlerin sentezlerine yeni bir yöntem oluşturması hedeflenmiştir. Kiral pirolidin iskeletinin birçok biyolojik aktif ve/veya farmakolojik (ilaçlar) aktif bileşiklerin yapısında bulunması kiral pirolidin türevlerinin sentezlerine geliştirilecek yöntemin değerini artırmaktadır.

Homojen altın katalizli aminoalkinlerin hidroaminasyon reaksiyonlarıyla kiral pirolidin enaminlerin sentezlerine geliştirilecek yöntemdeki çözücü, katalizör, azot atomu için koruyucu grup (PG) ve  $R_1$ ,  $R_2$  yapılarına bağlı olarak sterik ve/veya stereo elektronik etkileri araştırılacaktır (**Şema 34**). Önerilen çalışmada pirolidin enaminlerin sentezlerine etkin bir yöntem geliştirmek için bu etkilerin hem asetilenik süstitüsyon hem de aminoalkinlerin intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonlarında incelenmesi önem arz etmektedir. Bu amaç için farklı reaksiyon grupları oluşturularak söz konusu etkileri araştırılacaktır. İlk grupta fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidat, fenil asetilen, altın(I)kompleksi (2,4-ditertbutilfenoksi)<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> birleşimi model olarak seçilerek azot atomu için koruyucu gruplar (PG=Bn, Cbz, Boc, Ts) kullanılacaktır. Bu şekilde asetilenik süstitüsyon reaksiyonları ve kiral aminoalkinlerin intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonları için en iyi çalışan azot koruma grubunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Sonra asetilenik süstitüsyon reaksiyonlarında ve aminoalkinlerin intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonlarında 1,2-sülfamidat ( $R_2$ ) ve terminal alkin ( $R_1$ ) yapıları değiştirilerek yöntemdeki sterik ve/veya stereoelektronik etkiler incelenecektir. Son olarak da üç farklı homojen altın(I) katalizör sistemleri taranarak en aktif katalizör sistemi belirlenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca hidroaminasyon reaksiyonlarında dioksan, DCM, toluen, asetonitril gibi çözücüler denenerek yöntemdeki çözücü etkisi araştırılacaktır.



**Şema 34**

Önceki çalışmalarımızda benzil koruma grublu 1,2-siklik sülfamidatlar sentezlenmiştir. Bu çalışmada farklı koruma grubuna sahip 1,2-siklik sülfamidatlar fenilalanin 1,2-siklik sülfamidat üzerinde sentezlenecektir (**Şema 35**). L-Fenilalanin literatür yöntemine göre LiAlH<sub>4</sub> reaktifiyle fenilalaninola indirgenmiştir.[18] Yine literatür yöntemlerini kullanarak fenilalaninol Cbz, Boc ve Ts türevlerine dönüştürülmesi amaçlanmıştır [36]. İlgili korunmuş visinal aminoalkollerin iki basamaklı sülfamidat oluşum reaksiyonlarıyla *N*-Cbz, Boc, Ts fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatlar sentezlenecektir.



Şema 35

### 3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

#### 3.1 GEREÇ ve YÖNTEM

##### 3.1.1 Gereç

##### 3.1.1.1 Kullanılan Aletler

NMR : Bruker MERCURYplus-AS400 400 MHz (Ege Üniversitesi)

NMR: Bruker Avance III HD 600 MHz (İnönü Üniversitesi)

FT-IR: Perkin Elmer - Spektrum BX

Rotary Evaporatör: IKA-RV06-ML

UV-Lambası:UVLS-26P Rechargeable UV Lamp

##### 3.1.1.2. Kullanılan Kimyasallar

Etanol	: Merck	SOCl <sub>2</sub>	: Merck
Asetonitril	: Merck	Piridin	:Merck
Hekzan	: Merck	Aseton	:Merck
Trietilamin	: Acros	Asetik asit	: Merck
Etilasetat	: Merck	Dietileter	: Merck
Diklormetan	: Merck	LiAlH <sub>4</sub>	: Merck
Metanol	: Merck	RuCl <sub>3</sub>	: Merck
HMPA	:Sigma Aldrich	HCl	:Carlo Erba
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	: Carlo Erba	Celite	: Merck
İmidazol	: Alfa Asear	MgSO <sub>4</sub> (susuz)	: Merck
NaIO <sub>4</sub>	: Carlo Erba	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (susuz)	: Merck
Sodyumbikarbonat	: Merck	Boc <sub>2</sub> O	:Merck
<i>n</i> -Butil lityum	: Merck	Ts-Cl	: Merck
Sodyumyum Hidroksit (toz)	: Merck	CBz-Cl	: Merck
AgSbF <sub>6</sub>	:Sigma Aldrich	Benzoil klorür	:Merck
DMAP	: Sigma Aldrich	Fenil asetilen	:Merck
Ph <sub>3</sub> PAuCl	: Sigma Aldrich	THF	: Merck
AgOTf	: Sigma Aldrich		

Kloro tris(2,4-ditertbütül fenil) fosfit altın : Sigma Aldrich

Kloro (1,3-bis (2,6-diizopropilfenil)imidazol 2-ylidene gold I : Sigma Aldrich

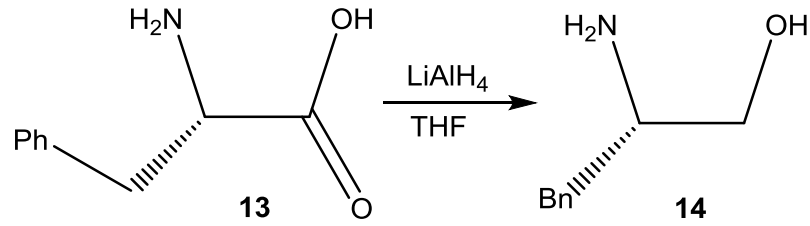
### 3.2. Yöntem

Çalışmamızda kullanılan kimyasallar çözgenler uluslararası firmalardan temin edildi ve gerekli bir saflaştırma işlemi yapıldığı belirtilmedi ise alındığı gibi kullanıldı. İndirgeme ve bütül lityumun kullanıldığı reaksiyonlarda tetrahidrofuran (THF) yeni olarak LiAlH<sub>4</sub> den damıtılarak kullanılmıştır [37]. Reaksiyonları izlemek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisi (TLC), alüminyum plakalar üzeri Merck silikajel ile kaplanmış, kullanılmıştır. İnce tabaka kromatografisi (TLC) görüntülemesi için UV lambası veya KMnO<sub>4</sub> ile renklendirme sistemi kullanıldı. Bileşiklerin IR spektrumları NaCl diski üzerinden sıvılar için çözücüsüz, katılar için nujol çözeltisi olarak alındı, NMR spektrumları CDCl<sub>3</sub> içerisinde Ege Üniversitesi EBİLTEM'den (400 MHz) alındı.

### 3.3. Siklik Sülfamidatların Sentezi

#### 3.3.1. CBz Türevi 1,2 Siklik Sülfamidat Sentezi

##### 3.3.1.1. (S)-2-Amino-3-fenilpropan-1-ol (14) sentezi

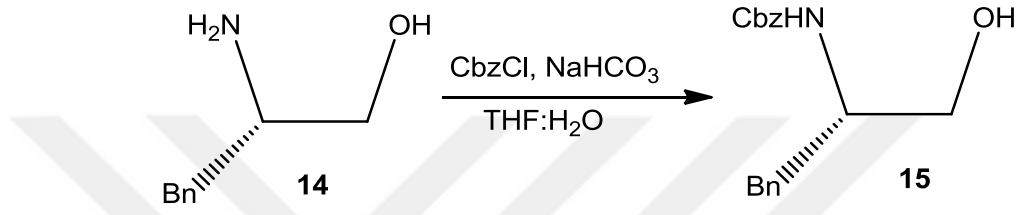


LiAlH<sub>4</sub>'ün (8.5 g, 224 mmol) buz banyosunda soğutulmuş 450 mL kuru THF'deki süspansiyonuna 50 ml kuru THF' de çözülmüş fenilalanin bileşiği **13** (22.8 g, 151 mmol) karışıma buz banyosunda yavaş bir şekilde yaklaşık 30 dakikada eklendi. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra karışım ısıtılarak geri soğutucu ile gece boyu kaynatıldı. 24 saat kaynamadan sonra TLC kontrolü yapılarak tepkimenin tamamlandığı görüldü. Buz banyosunda karışıma damla damla 30 ml su eklenerek söndürme gerçekleştirildikten sonra 30 ml % 10'luk NaOH çözeltisi karışıma eklendi. Beyaz lapa şeklinde bir çökelek gözlemlendikten sonra karışım 1 saat oda



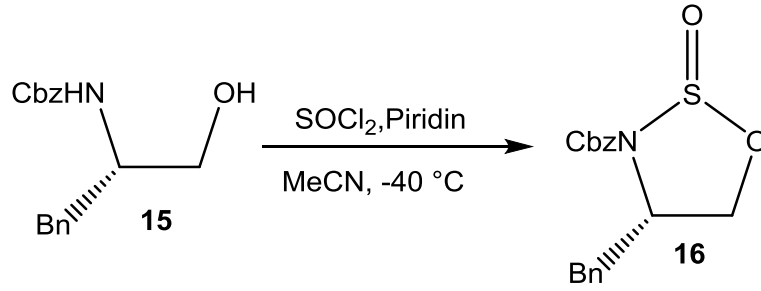
sıcaklığında karıştırıldı. Ayran görünümlü süspansiyon süzüldü, çökelekler 3 kez (3x100) eter ile yıkandı. Süzüntü Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra vakumda evaporasyon edilip çözümler ortamdan uzaklaştırıldı. Ham amin alkol **14** bileşiği 22 gram olarak %96,5 verimle elde edildi. Elde edilen aminoalkol herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan bir sonraki basamakta kullanıldı.

### 3.3.1.2. (S)-N-(Benziloksikarbonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (**15**) sentezi



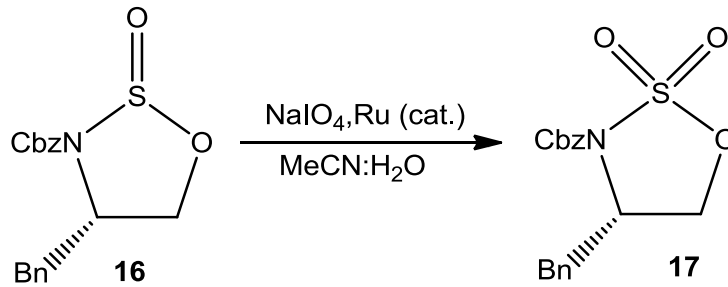
CBzCl (35,7 g, 210 mmol) amin alkolün **14** (31 g, 205,3 mmol) ve NaHCO<sub>3</sub>'ün (33,6 g, 0,40 mol) 0 °C'de 500 mL THF ve 500 mL saf su çözeltisine damlatma hunisi yardımıyla damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı 0 °C'de bu sıcaklıkta 15 dakika karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında karıştırma işlemine 1 saat devam edildi. Reaksiyon karışımının pH= < 2 olması için karışıma 1M HCl 120 mL eklendi. EtOAc ile ekstraksiyon yapıldı (2x400mL). Organik fazlar sırasıyla önce doymuş NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) ardından doymuş tuzlu su (100 mL) ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzülerek çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham CBz amin alkol **15** ürünü 55 gram olarak %93,8 verimle elde edildi. CBz amin alkol **15** bileşiği üzerinde herhangi bir ilave saflaştırma işlemi yapılmadan, bir sonraki basamakta elde edildiği gibi kullanıldı.

### 3.3.1.3.(4S)-N-(Benziloksikarbonil)- 4-benzil-1,2,3-okzazolidin 2-oksit (**16**) sentezi



CBz amin alkol **15** (25 g, 87,6 mmol) ve  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 'de soğutulmuş 620 ml asetonitrilden oluşan çözeltisine, tiyonil klorürün (26,2 g, 222 mmol) 50 ml asetonitril içindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Tiyonil klorürün eklenmesi sırasında çökme gerçekleştiği için karışım buz banyosundan çıkarılarak tekrar çözünmesi sağlandı. Çözünme gerçekleştikten sonra karışım tekrar buz banyosuna alındı. 2 saat sonra TLC bakılarak tepkimenin gerçekleştiği görüldü ve reaksiyon karışımına 42,7 mL piridin eklendi. Karışım vakumlu pompada evaporasyon ile sonradan etil asetat ile süzülerek çökelekler atıldı. Elde edilen ham ürün 90:10 Hegzan:EtOAc  $\rightarrow$  Hegzan:EtOAc 80:10 çözücü sistemleri kullanarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 28 gram Cbz-Sülfimit **16** %96 verimle elde edildi. TLC, Cbz-Sülfimit **16** bileşiği üzerinde karakterizasyonu yapılmadan bir sonraki yükseltgenme basamağında elde edildiği gibi kullanıldı. Rf: 0.1 [(Hegzan:EtOAc) 1:1].

#### 3.3.1.4. (4S)-N-(Benziloksikarbonil)- 4-benzil-1,2,3-okzazolidin 2,2-dioksit (**17**) sentezi

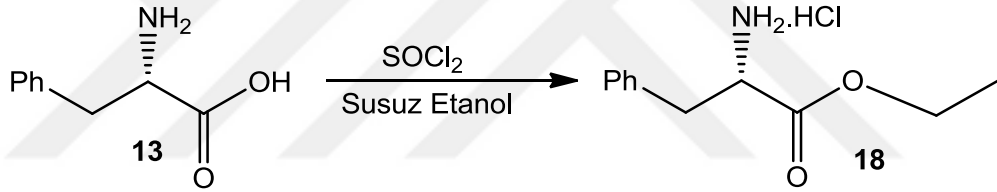


Buz banyosunda soğutulmuş Cbz-Sülfimit **16** bileşiğinin (28 gram, 84.6 mmol) 400 ml asetonitrildeki çözeltisine sırasıyla 200 mg rutenyum triklorür, sodyum periyodat (37.5 g, 173 mmol) ve 300 ml su ilave edildi. Reaksiyon karışımı siklik sülfimit bitinceye kadar buz banyosunda (30 dakika) karıştırıldı (TLC

kontrolü). Çözelti 500 ml eter ile seyreltilerek fazlar ayrıldı. Sulu faz 300 ml eter ile ekstraksiyon yapıp organik fazlar birleştirildi. Organik faz sırasıyla, 300 ml doymuş NaHCO<sub>3</sub> ve 300 ml doymuş tuz çözeltisiyle yıkandı ve MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Sentezlenen sülfamidat, renkli rutenyum safsızlıklardan ayırmak için kısa bir silika kolonundan geçirildi ve eter-hekzan çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Renksiz kristal 25,5 gram CBz-Sülfamidat **17** % 87 verimle elde edildi; TLC, Rf: 0,5 [(EtOAc: Hekzan) 1:5], IR (film);  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 2.91-2.99 (1H, m), 3.37 (1H, dd,  $J=2.8$  ve 13.2), 4.34-4.38 (1H, m), 4.47-4.53 (2H, m), 5.33 (2H, s), 7.20 (2H, d,  $J=6.8$ , Ar-H), 7.26-7.44 (8H, m, Ar-H)  $\delta_C$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 37.69, 58.94, 69.08, 69.46, 127.58, 128.01, 128.70, 128.71, 129.10, 129.41, 134.46, 134.83, 149.72.

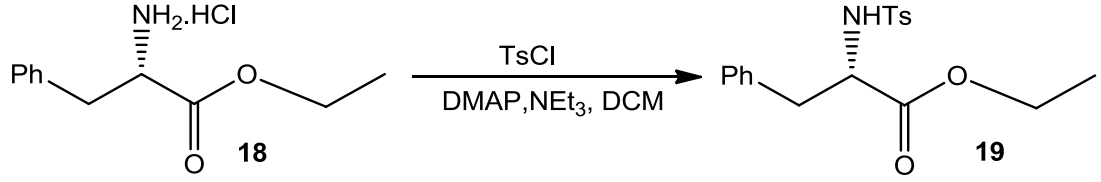
### 3.3.2. Tosil Türevi 1,2 Siklik sülfamidat sentezi

#### 3.3.2.1. (2S)- Etil 2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorür (**18**) sentezi



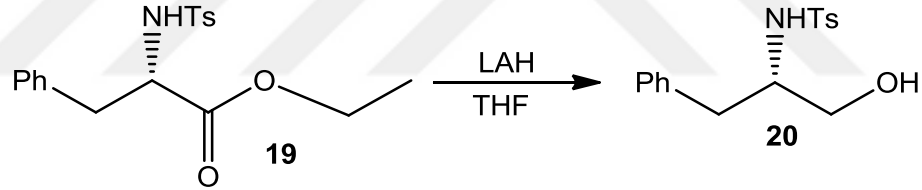
Fenil alanin **13** (16,5 g, 100 mmol) 150 ml susuz etanoldeki buz banyosunda soğutulmuş süspansiyonuna tiyonil klorür (13,8 ml, 190 mmol) yavaşça eklendi. Bu ilave işlemiyle katılaşma gözlemlendi ve reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Kaynama başladığında çökelek tamamen çözüldü ve berrak bir çözelti oluştu. Çözelti oda sıcaklığına soğutuldu, evaporatörde çözgen ortamdan uzaklaşınca beyaz katı (2S)- Etil 2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorür **18** oluştu. Sentezlenen ham ürün %99 verimle elde edildi ve bir sonraki basamakta elde edildiği gibi kullanıldı. (2S)- Etil 2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorür **18** 'in erime noktası aralığı 55-58 °C'dir; TLC, Rf: 0.54 [(EtOAc: Hekzan) 1:3].

#### 3.3.2.2.(2S)-N-(p-Toluensulfonyl) etil 2-amino-3-fenilpropanoat (**19**) sentezi



(2S)- Etil 2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorür **18** (19 g, 82,6 mmol), DMAP (2,01 g, 16,52 mmol) ve NEt<sub>3</sub> (25,29 mL, 181,72 mmol) içeren buz banyosunda soğutulmuş 170 ml DCM çözeltisine TsCl'nin (17,67 g, 90,86 mmol) 80 mL DCM içindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyu oda şartlarında karıştı. TLC kontrolü yapıldıktan sonra DCM ile ekstraksiyon yapıldı, organik fazlar sırasıyla önce doymuş NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) ardından doymuş tuzlu su (100 mL) ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzülerek çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. 28 gram (2S)-N-(*p*-Toluensulfonyl) etil 2-amino-3-fenilpropanoat **19** bileşiği %97 verimle elde edildi. Ham ürün herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan bir sonraki basamakta kullanıldı.

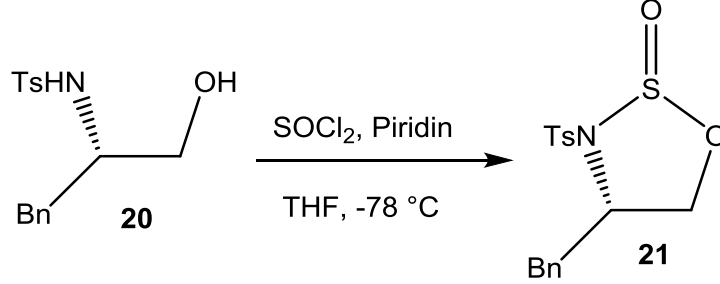
### 3.3.2.3.(2S)-N-(*p*-Toluensulfonyl)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (**20**) sentezi



LiAlH<sub>4</sub>'ün (6,4 g, 169,5 mmol) buz banyosunda soğutulmuş 400 mL kuru THF'deki süspansiyonuna 400 ml kuru THF' de çözülmüş etil tosil-L-fenilalaninat **19** (28 g, 80,7 mmol) karışıma buz banyosunda yavaş bir şekilde yaklaşık 1 saatte eklendi.(TLC kontrolü). Buz banyosunda 100 mL su ile söndürme yapıldıktan sonra 1N, 100 mL NaOH çözeltisi ilave edildi, oluşan çökelek yıkama yapılarak süzüldü. Ekstraksiyondan sonra organik fazlar sırasıyla önce HCl ardından doymuş tuzlu su ile yıkandı, MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzülerek çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ts-Amin alkol **20** bileşiği 23,4 gram olarak %95 verimle elde edildi. TLC, R<sub>f</sub>: 0,56 [(EtOAc: hekzan) 1:1], IR (film);  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3519, 3443 (N-H), 3153 (O-H), 1592, 1493, 1447 (aromatik), 1317, 1164 (SO<sub>2</sub>);  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 2,39 (1H, s, br, OH), 2,43 (3H, s), 2,70 (1H, dd, *J*=7.2 ve 14), 2,80 (1H, dd, *J*=6.8 ve

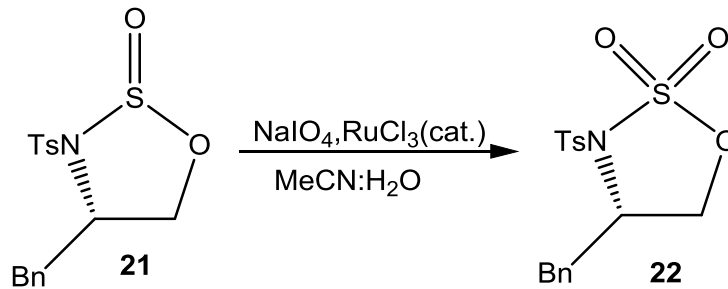
13.6), 3.44-3.57 (2H, m), 3.66 (1H, dd,  $J=3.6$  ve  $11.2$ ), 5.13(1H, d, br,  $J=7.2$ ,N-H), 7.00 (2H, d,  $J=2.8$  Ar-H), 7.19-7.23 (5H, m, Ar-H), 7.61 (2H,d,  $J=8$  Ar-H).

#### 3.3.2.4. (4S)-4-benzil-3-tosil-1,2,3-okzatiiazolidin 2-oksit (**21**) sentezi



Ts-amin alkol **20** (23,3 g, 76,5 mmol) ve -78 °C’de soğutulmuş 400 ml THF’den oluşan çözeltilisine önce tanyonil klorür (7,8 mL,76,5 mmol) ardından 72 mL THF’de çözülmüş (15,5 mL, 191,4 mmol) piridin damlatma hunisi ile damla damla eklendi. 1 saat sonra TLC bakılarak tepkimenin gerçekleştiği görüldü. Eter ile ekstraksiyon yapıldı, organik fazlar sırasıyla önce doymuş NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) ardından doymuş tuzlu su (50 mL) ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzülerek çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ts-Sülfimit **21** ürünü 26 gram olarak %96 verimle elde edildi. Ts-Sülfimit **21** bileşiği üzerinde herhangi bir ilave saflaştırma işlemi yapılmadan, bir sonraki basamakta elde edildiği gibi kullanıldı. TLC, Rf: 0.1 [(Hegzan:EtOAc) 1:1]

#### 3.3.2.5.(S)-4-benzil-3-tosil-1,2,3-okzatiiazolidin 2,2-dioksit (**22**) sentezi

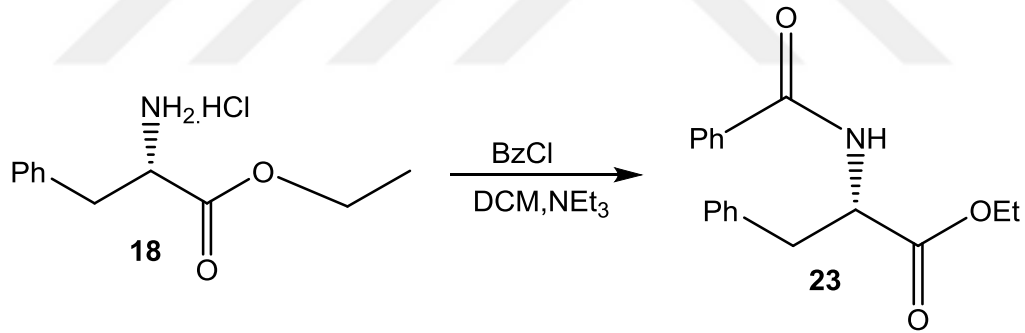


Buz banyosunda soğutulmuş Ts-Sülfimit **21** bileşiğinin (1,8 g, 5,2 mmol) 35 ml asetonitrildeki çözeltilisine sırasıyla 10 mg rutenyum triklorür, sodyum periyodat (1.8 g, 7,6 mmol) ve 28 ml su ilave edildi. Reaksiyon karışımı siklik sülfimit

bitinceye kadar buz banyosunda (15 dakika) karıştırıldı (TLC kontrolü). Eter ile 3 kez ekstraksiyon yapıp organik fazlar birleştirildi. Organik faz sırasıyla, doymuş NaHCO<sub>3</sub> ve doymuş tuz çözeltisiyle yıkandı ve MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün 1:1:5 EtOAc: DCM: Hekzan → 1:1:4 EtOAc: DCM: Hekzan çözücü sistemleri kullanarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve DCM-hekzan çözücü karışımından kristallendirilen renksiz kristal Ts-Sülfamidat **22** 910 mg olarak % 47,6 verimle elde edildi. TLC, Rf: 0,5 [(EtOAc: Hekzan) 1:3], IR (film)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1600 (aromatik), 1493, 1363, 1156 (SO<sub>2</sub>);  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 2.50 (3H, s), 3.06 (1H, dd,  $J=10.8$  ve 13.6), 3.45 (1H, dd,  $J=3.6$  ve 14), 4.13-4.27 (3H, m), 7.22 (2H, d,  $J=7.2$  Ar-H), 7.28-7.44 (5H, m, Ar-H), 8.02 (2H, d,  $J=8$  Ar-H),  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 24.38, 40.77, 51.44, 57.59, 83.27, 87.41, 124.02, 126.59, 127.17, 128.02, 128.31, 128.52, 128.66, 128.71, 129.67, 131.90, 139.21, 140.62.

### 3.3.3. Benzil Türevi 1,2 Siklik sülfamidat Sentezi

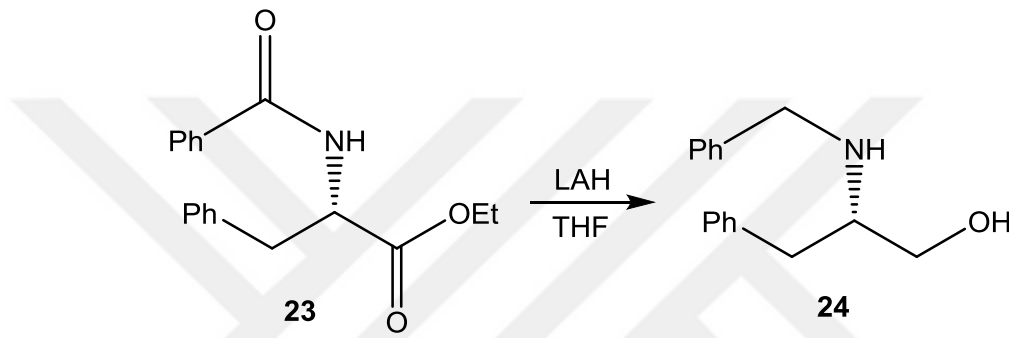
#### 3.3.3.1. Etil benzoil-L-fenilalaninat (**23**) Sentezi



Daha önce elde edilen (2*S*)-etil 2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorür' ün **18** buz banyosunda tutulan 250 mL DCM süspansiyonuna önce NEt<sub>3</sub> (32 mL, 230 mmol) sonra benzoil klorürün (13 mL, 112 mmol) 50 mL'lik DCM çözeltisi yavaşça ilave edildi. Ekleme işlemi bitince reaksiyon şartı oda koşullarına getirildi ve 3saat karıştı. Çökeleğe 300 mL su eklenerek seyreltildi ve fazlar birbirinden ayrıldı. Organik faz sırası ile 200 mL,2N HCl çözeltisi,200 mL doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ve 200 mL doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve vakumlu evaporatörde çözücüsü buharlaştırıldı. Ham ürün DCM-Hekzan karışımıyla kristallendirilerek katı renksiz bir ürün elde edildi. Etil benzoil-L-fenilalaninat **23** bileşiği 25,7 gram olarak %87 verimle elde edilmiştir; renksiz kristal, erime

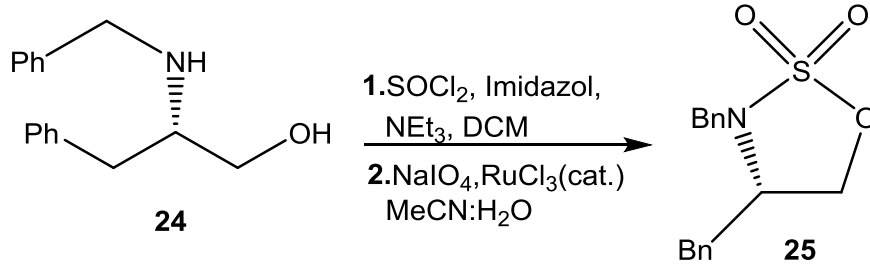
noktası:120 °C (DCM-Hekzan), (120 °C (DCM-Petrol eteri)); TLC, R<sub>f</sub>: 0,56 [(EtOAc:n-hekzan) 1:2], IR (nujol); 3366 (N-H), 1748 (C=O, ester), 1641 (C=O, amit), δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1.27 (3H, t, J=7.02), 3.23 (1H, dd, J=5.6 ve 13.6) 3.29 (1H, dd, J=5.6 ve 13.6), 4.21 (2H, q, J=7.02), 5.07 (1H, dt, J=5.6, ve 7.6), 6.65 (1H, d, geniş, J=7.02), 7.15-7.17 (2H, m, Ar-H), 7.22-7.31 (3H, m, Ar-H), 7.39-7.43 (2H, m, Ar-H), 7.47-7.51 (1H,m, Ar-H), 7.71-7.74 (2H, m, Ar-H).

### 3.3.3.2. (S)-2-(Benzilamino)-3-fenilpropan-1-ol (24) Sentezi



LAH (7,5 g, 200 mmol) üzerine 250 mL kuru THF eklendi. 50 mL kuru THF ile çözülmüş olan etil benzoil-L-fenilalaninat **23** bileşiği (24 g, 80 mmol) yavaş bir şekilde 0 °C'de karışımın üzerine 1 saatte eklendi. Ekleme sonrası reaksiyon karışımı 3 saat kaynatıldı. 10 mL saf su ile söndürme yapıldıktan sonra %10'luk 10 mL NaOH çözeltisi ile hidroliz yapılmıştır. Oluşan çökelek yıkama yapılarak Celite® den süzüldü. Yıkama işlemine alüminyumlu çökelekten fenilalaninol bileşiği gelmeye kadar devam edildi. Organik fazlar birleştirildikten sonra Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutma yapıldı ve döner buharlaştırıcıdan çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham Benzil amin alkol **24** bileşiği 16,9 gram olarak %88 verimle elde edilmiştir. Elde edilen bileşik üzerinde herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan bir sonraki tepkimeye kullanıldı.

### 3.3.3.3. (S)-3,4-dibenzil-1,2,3-okzazolidin 2,2-dioksit (25) Sentezi



Fenil alaninol **24** (14,5 g, 60 mmol), imidazol (13,6 g, 240 mmol) ve trietilamin (18.4 mL, 132 mmol) içeren buz banyosunda soğutulmuş 500 ml DCM çözeltisine, tanyonil klorürün (5 mL, 68 mmol) 50 ml DCM içindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Karıştırma işlemine iki saat devam edildi. TLC amino alkolün bittiğini gösterdikten sonra reaksiyon karışımına 300 ml su eklendi, ve fazlar birbirinden ayrıldı. Su fazı 200 ml DCM ile bir kez daha ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek 300 ml doymuş tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Siklik sülfimit açık sarı viskoz sıvı şekilde elde edildi. Renkli safsızlıklar kısa bir silika kolonundan geçirilerek uzaklaştırıldı.

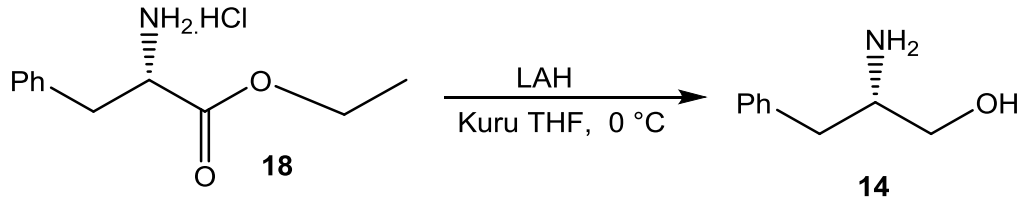
Buz banyosunda soğutulmuş siklik sülfimitin 400 ml asetonitrildeki çözeltisine sırasıyla 70 mg rutenyum triklorür, sodyum periyodat (19,5 g, 90 mmol) ve 300 ml su ilave edildi. Reaksiyon karışımı siklik sülfimit bitinceye kadar buz banyosunda (5 saat) karıştırıldı (TLC kontrolü). Çözelti 500 ml eter ile seyreltilerek fazlar ayrıldı. Sulu faz 300 ml eter ile ekstraksiyon yapıp organik fazlar birleştirildi. Organik faz sırasıyla, 300 ml doymuş NaHCO<sub>3</sub> ve 300 ml doymuş tuz çözeltisiyle yıkandı ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Sentezlenen sülfamidat, renkli rutenyum safsızlıklardan ayırmak için kısa bir silika kolonundan geçirildi ve DCM-hekzan çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Renksiz kristal fenilalaninol siklik sülfamidat bileşiği **25** % 90 verimle 16,3 gr olarak elde edildi; renksiz kristal, erime noktası: 66 °C (DCM-Hekzan), (64 °C (Petrol eteri)); TLC, R<sub>f</sub>: 0,33 [(EtOAc: Hekzan) 1:4], IR (nujol); 1376 ve 1174 (SO<sub>2</sub>),  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 2.72 (1H, dd, *J*=9.6 ve 13.6), 3.00 (1H,dd, *J*=5.2 ve 13.6), 3.71-3.78 (1H, m), 4.21 (1H, dd, *J*= 5.2 ve 8.4), 4.26-4.34 (3H,m), 7.01 (2H,d, *J*=6.8, Ar-H), 7.23-7.37 (8H, m, Ar-H),  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,



CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 38.66, 51.00, 60.28, 70.65, 127.58, 128.69, 129.09 (üst üste çakışmış iki pik), 129.20,129.29, 134.84, 135.45.

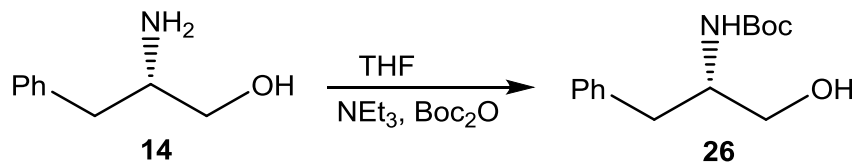
### 3.3.4. Boc Türevi 1,2 Siklik sülfamidat Sentezi

#### 3.3.4.1. (S)-2-Amino-3-fenilpropan-1-ol (14) Sentezi



LiAlH<sub>4</sub>'ün (7,2 g, 190 mmol) buz banyosunda soğutulmuş 200 mL kuru THF'deki süspansiyonuna 110 ml kuru THF' de çözülmüş amin hidroklorür tuzu **18** (13,9 g, 60,4 mmol) karışıma buz banyosunda yavaş bir şekilde yaklaşık 45 dakikada eklendi.(TLC kontrolü) Buz banyosunda karışıma damla damla 10 mL su eklenerek söndürme gerçekleştirildikten sonra hidroliz için 10 mL % 10'luk NaOH çözeltisi reaksiyon karışımına eklendi. Karışım süzüldü, çökelekler 3 kez eter ile yıkandı. Süzüntü Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra vakumda evapore edilip çözenler ortamdan uzaklaştırıldı. Ham amin alkol **14** bileşiği %99,7 verimle 9,1 gram olarak elde edildi. Elde edilen aminoalkol herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan bir sonraki basamakta kullanıldı. TLC, Rf: 0.54 [(EtOAc:Hekzan) 1:9]

#### 3.3.4.2. (S)-N-(tert-butiloksikarbonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (26) Sentezi



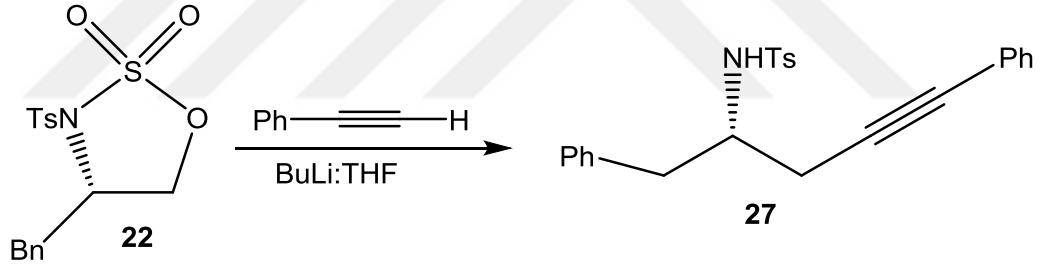
Fenil alanin türevi amino alkol **14** (9,1 g, 60,4 mmol), NEt<sub>3</sub> (8,4 mL, 60,4 mmol) içeren buz banyosunda soğutulmuş 140 ml THF çözeltisine Boc Anhidrit' in (13,2 g, 60,4 mmol) 40 mL THF içindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 20 saat oda şartlarında karıştı. TLC kontrolü yapıldıktan sonra

EtOAc ile (2x100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı, organik fazlar doymuş tuzlu su (100 mL) ile yıkandı, MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzülerek çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi ile (EtOAc: Hekzan (1:6) ile (1:4) artan polarite ile) saflaştırıldı. Boc amin alkol **26** bileşiği 4,7 gram olarak % 31 verimle elde edildi. TLC, R<sub>f</sub>: 0,33 [(EtOAc:Hekzan) 1:3], δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1.41 (9H, s), 2.61 (1H,s,br,OH), 2.84 (2H, d,br,J=6.8), 3.54 (1H, dd,br, J= 5.6 ve 11.2), 3.65 (1H,dd,br, J=4 ve11.2), 3.86 (1H,s,br),4.83 (1H,s,br,NH), 7.18-7.31 (5H,m, Ar-H), 7.23-7.37 (8H, m, Ar-H), δ<sub>C</sub> (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 28.33, 37.51, 53.60, 64.19, 79.68, 126.47, 128.50, 129.27,137.86, 156.16.

### 3.4. Siklik Sülfamidatların Süstitüsyon Ürünlerinin Sentezi

#### 3.4.1.(S)-N-(1,5-difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbensensulfonamit(27)

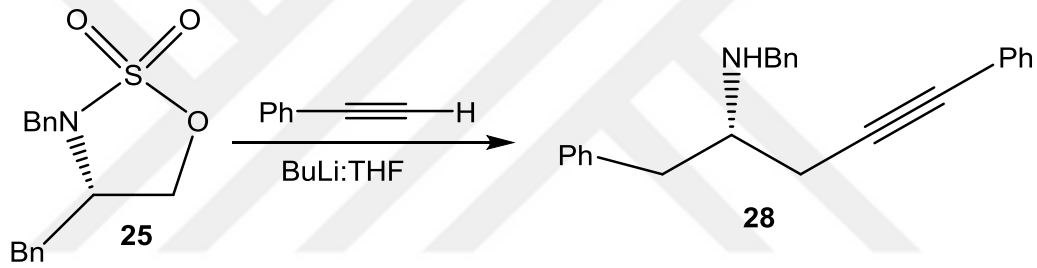
##### Sentezi



Fenil asetilenin (206 mg, 2 mmol) 10 mL kuru THF'deki argon gazı altında -10 °C'ye tuz-buz banyosu ile soğutulmuş çözeltilisine *n*-bütil lityum reaktifi (1,26 mL, 2 mmol, %15 lik heksandaki çözeltilisi) yavaş yavaş eklendi ve reaksiyon karışımı 30 dakika karıştırıldı. Oluşturulan alkinür çözeltilisine fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatın **22** (367 mg, 1 mmol) 1 mL kuru THF içindeki çözeltilisi şırınga yardımıyla argon gazı atmosferinde yavaş yavaş eklendi. Reaksiyon karışımı kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesi sağlanarak toplam 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldı (TLC kontrolü tepkimenin tamamlandığını gösterdi). Oluşturulan *N*-sülfamat ara ürünü reaksiyon karışımına 1,5 mL 5N HCl eklenip gece boyu (15 saat) karıştırılarak hidrolizlendi. Hidrolizin ardından reaksiyon karışımına 1N, 12 mL NaOH çözeltilisi eklendi ve dietileter ile 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü, çözücüsü evaporatörde

uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi ile (EtOAc: Hekzan (1:5) ile (1:4) artan polarite ile) saflaştırıldı ve eter-hekzan çözücü karışımında kristallendirilerek renksiz katı 314 mg (S)-N-(1,5-difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbenzenesulfonamit **27** % 80 verimle elde edildi. TLC, Rf: 0,5 [(EtOAc:Hekzan) 1:3], IR (film)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3320 (N-H), 2365 (C≡C), 1600 (aromatik), 1485, 1332, 1156 (SO<sub>2</sub>);  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 2.41 (3H, s), 2.53-2.54 (2H,m), 2.89-3.00(2H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 4.89 (1H, d, geniş (N-H),  $J=8.4$ ), 7.14 (2H, d,  $J=6.4$ , Ar-H), 7.21-7.44 (10H, m, Ar-H), 7.70 (2H, d,  $J=8.0$ , Ar-H),  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 21.54, 25, 40.31, 53.59, 83.98, 84.82, 123.07, 126.82, 127, 128.17, 128.32, 128.67, 129.38, 129.68, 131.71, 136.77, 137.44, 143.31.

### 3.4.2. (S)-N-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin(28) Sentezi



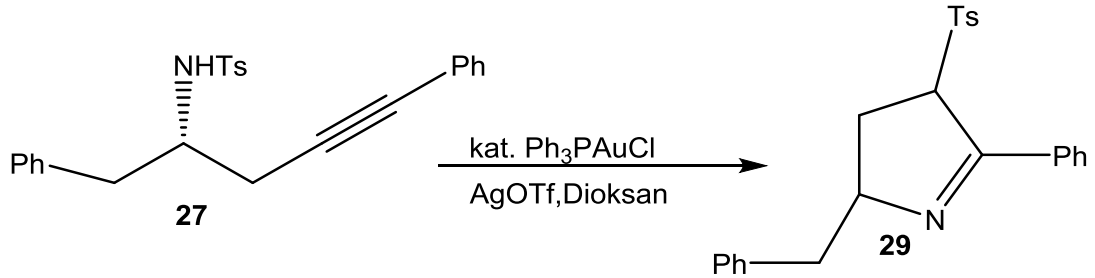
Fenil asetilenin (2,24 g, 22,4 mmol) 100 mL kuru THF ve 7,5 mL HMPA'deki argon gazı altında -10 °C'ye tuz-buz banyosu ile soğutulmuş çözeltilisine *n*-bütil lityum reaktifi (4,1 mL, 22,4 mmol, %15 lik hekzandaki çözeltisi) yavaş yavaş eklendi ve reaksiyon karışımı 30 dakika karıştırıldı. Oluşturulan alkinür çözeltilisine fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatın **25** (4.0 g, 13,2 mmol) 7 mL kuru THF içindeki çözeltisi şırınga yardımıyla argon gazı atmosferinde yavaş yavaş eklendi. Reaksiyon karışımı kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesi sağlanarak toplam 15 saat oda sıcaklığında karıştırıldı (TLC kontrolü tepkimenin tamamlandığını gösterdi). Oluşturulan *N*-sülfamat ara ürünü reaksiyon karışımına 26 mL 5N HCl eklenip gece boyu (15 saat) karıştırılarak hidrolizlendi. Reaksiyon karışımının pH'sı doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ile 8-9'a ayarlandı ve dietileter ile 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi ile (EtOAc: Hekzan (1:9) ile (1:3) artan polarite ile) saflaştırıldı ve eter-hekzan çözücü

karışımında kristallendirilerek açık sarı renkte 4,2 gram (S)-N-benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **28** % 97 verimle elde edildi. TLC, Rf: 0,5 [(EtOAc:Hekzan) 1:3], IR (film)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3328 (N-H), 2227 (C≡C), 1559, 1491, 1452 (aromatik), 747, 695;  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 2.50 (1H, dd,  $J=5.6$  ve 16.8), 2.56 (1H, dd,  $J=5.6$  ve 16.8), 2.88-2.93 (2H, m), 3.02-3.09 (1H, quintet,  $J=6$ ), 3.82 (1H, d,  $J=13.2$ ), 3.90 (1H, d,  $J=13.2$ ), 7.18-7.43 (15H, m, Ar-H),  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 24.38, 40.77, 51.44, 57.59, 83.27, 87.41, 124.02, 126.59, 127.17, 128.02, 128.31, 128.52, 128.66, 128.71, 129.67, 131.90, 139.21, 140.62.

### 3.5. Siklik Sülfamidatların Süstitüsyon Ürünlerinin İnamoleküler Hidroaminasyon Reaksiyonları

#### 3.5.1. Tosil türevi amin alkin bileşiklerinin İnamoleküler Hidroaminasyon Reaksiyonları

##### 3.5.1.1.(S)-N-(1,5-difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbenzenesulfonamid (27) bileşiğinin İnamoleküler Hidroaminasyon Reaksiyonları

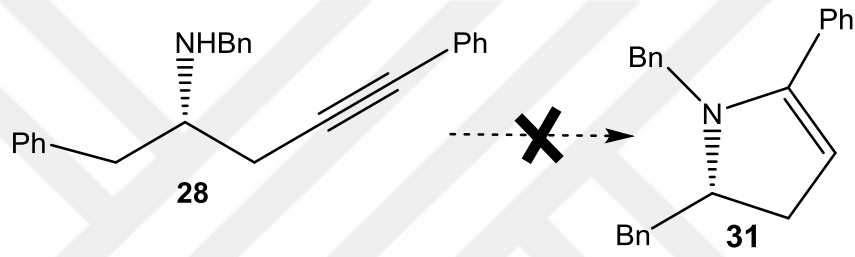


Klorotrifenil fosfin altın katalizörü (9,9 mg, 0,02 mmol) ve gümüş trifloro metan sülfonatın (5,2 mg, 0,02 mmol) 0,25 mL dioksandaki çözeltisine 0,25 mL dioksanda çözülmüş (S)-N-(1,5-difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbenzenesulfonamid **27** bileşiği (150 mg, 0,385 mmol) argon ortamında şırıngayla eklendi. Tepkime 80 °C' de ısıtılarak 15 saatte tamamlandı. Elde edilen ürün kolon kromatografisi ile (EtOAc: Hekzan (1:6) ile (1:4) artan polarite ile) saflaştırıldı ve renksiz katı 120 mg siklik piroolidin imin bileşiği **29** % 80 verimle sentezlendi. TLC, Rf: 0,5 [(EtOAc:Hekzan) 1:3], IR (film)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 1600, 1493 (aromatik), 1294, 1141 (SO<sub>2</sub>);  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 2.01-2.10 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.67-2.75 (2H,

m), 3.30 (1H, dd,  $J=5.6$  ve  $14.0$ ), 4.11-4.20 (1H, m), 4.86 (1H, d,  $J=9.6$ ), 7.13-7.41 (10H, m, Ar-H), 7.49 (2H, d,  $J= 8.4$ , Ar-H) 7.71 (2H, d,  $J=7.6$ , Ar-H),  $\delta_C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) (ppm) 21.59, 33.58, 42.29, 72.51, 72.98, 126.40, 128.20, 128.40, 128.61, 128.94, 129.29, 128.54, 130.61, 132.97, 134.56, 138.16, 145.11, 164.97.

### 3.5.2. Benzil türevi amin alkin bileşiklerinin İntramoleküler Hidroaminasyon Reaksiyonları

#### 3.5.2.1. (S)-N-benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin (28) bileşiğinin İntramoleküler Hidroaminasyon Reaksiyonları

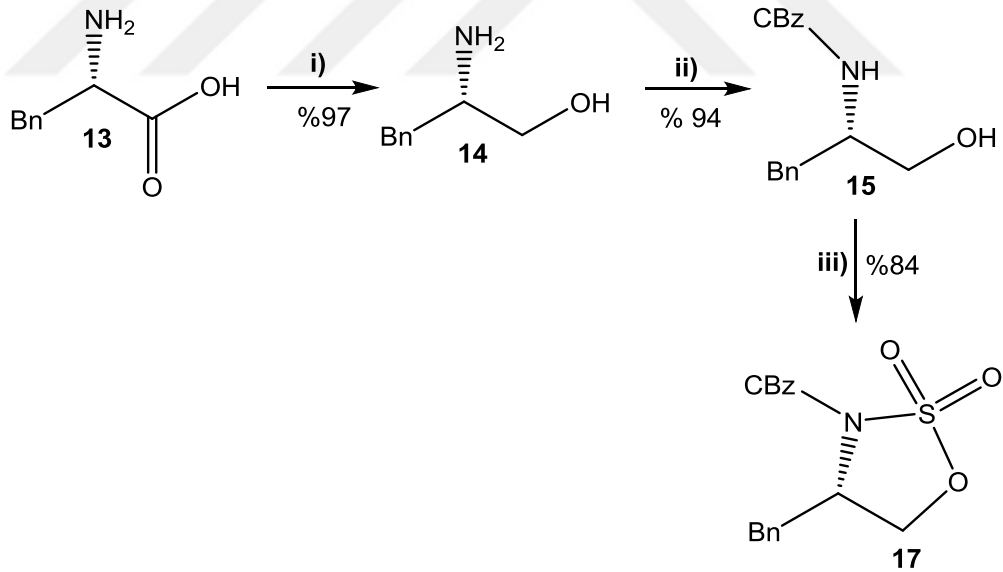


Kloro tris(2,4-ditertbütül fenil) fosfit altın katalizörü (44 mg, 0,05 mmol) ve gümüş trifloro metan sülfonatın (13 mg, 0,05 mmol) 0,5 mL kuru dioksandaki oda koşullarındaki çözeltisine (S)-N-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **28** (325 mg, 1 mmol) bileşiğinin 0,5 mL dioksan içerisindeki çözeltisi argon ortamında şırıngayla eklendi. Reaksiyon karışımı 90 °C' de ısıtılarak 17 saat boyunca karıştırıldı. Ancak hedeflenen madde sentezlenemedi. Aynı tepkime 1 mmol (S)-N-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **28** bileşiği için yukarıdaki aynı katalizörler, miktarları değiştirilmeden 5 mL dioksan çözücüsünde uygulanmış olup yine istenen madde sentezlenemedi. Ayrıca bu tepkime gümüş hegzaför antimonat, kloro(trifenil fosfin) altın, kloro (1,3-bis (2,6-diizopropilfenil)imidazol 2-ylidene gold I katalizörleri kullanılarak ayrı tepkime ortamlarında denenmiş olup hedeflenen ürün hiç birinde sentezlenemedi

## 4.SONUÇ VE TARTIŞMA

### 4.1. 1,2-Siklik Sülfamidatların Sentezi

Çalışmamız aminoalkinlerin intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonlarının araştırılması için fenil alaninol türevi model 1,2-siklik sülfamidat üzerinde CBz (benziloksikarbonil), Bn (benzil), Ts (tosil), ve Boc (ter-bütoksikarbonil) koruma grubuna sahip sülfamidatların sentezlenmesiyle başlatıldı. CBz, Bn, Ts ve Boc koruma grublu fenil alanin türevi sülfamidatlar daha önce literatürde sentezlenmiştir. Dolayısıyla çalışmamız için gerekli bu sülfamidatların sentezleri literatüre göre sentezlendi. Fenilalaninin **13** geri soğutma şartlarında LiAlH<sub>4</sub> reaktifi ile THF çözücüsü içerisindeki karboksilik asit grubunun indirgenmesinden fenil alaninol **14** elde edildi (Şema 36). Amino grubunun Cbz türevi şeklinde korunması CBz-Cl reaktifiyle etkileştirilmesiyle sağlandı. CBz aminoalkolden **15** standart iki basamaklı sülfamidat oluşum reaksiyonu kullanarak (SOCl<sub>2</sub> reaktifiyle sülfimit oluşumu+Ru-NaIO<sub>4</sub> bazlı yükseltgeme) hedeflenen *N*-CBz fenilalanin türevi sülfamidat **17** yüksek verimlerde sentezlendi [38].

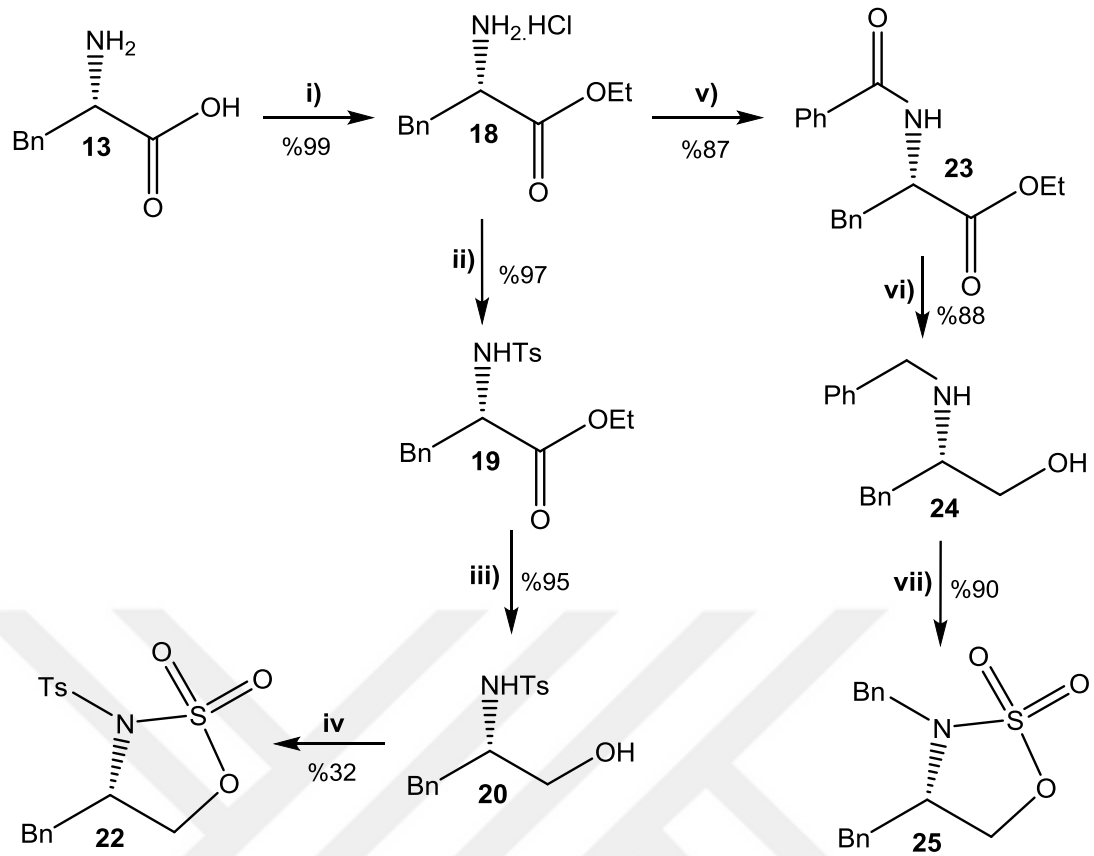


**Şartlar ve Reaktifler:** i) LiAlH<sub>4</sub>, THF, geri soğutma, 24 saat ii) CBzCl, NaHCO<sub>3</sub>, THF/H<sub>2</sub>O, 0 °C, iii) SOCl<sub>2</sub>, MeCN, pridin, -40 °C, sonra RuCl<sub>3</sub> (kat.), NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN

Şema 36

Ts ve Bn koruyucu gruplarını içeren sülfamidatların oluşumunda ise ilk basamakta LiAlH<sub>4</sub> reaktifi ile indirgeme işlemi yapılmadı, fenilalanin hidroklorür

tuzuna dönüştürüldü, koruma grupları takıldıktan sonra indirgeme işlemi uygulandı. Bn koruma gruplu fenilalaninol türevi 1,2-siklik sülfamidat daha önce laboratuvarımızda sentezlendi [39]. Bn koruma gruplu sülfamidat benzer bir şekilde esterleşme, benzoilleme, indirgeme ve iki basamaklı sülfamidat oluşum reaksiyonlarını kullanarak etkin bir şekilde sentezlendi (**Şema 37**). Fenilalaninin **13** tiyonil klorür ile reaksiyonundan fenilalanin etilesterinin hidroklorür tuzu **18** elde edildi. Amino grubunun benzoillenmesiyle benzamit türevi fenilalanin etilesteri **23** oluşturuldu. Amit ve ester gruplarının LiAlH<sub>4</sub> reaktifi ile indirgemesi önce benzil fenilalaninol bileşiğinin **24** elde edilmesini sağladı. Aminoalkolün **24** standart iki basamaklı (SOCl<sub>2</sub> reaktifiyle sülfimit oluşumu+Ru-NaIO<sub>4</sub> bazlı yükseltgeme) sülfamidat oluşum reaksiyonu kullanarak *N*-Bn fenilalanin türevi sülfamidat **25** yüksek verimlerde sentezlendi [29]. Tosil koruma gruplu sülfamidat fenil alanin hidroklorür tuzundan çıkarak benzer şekilde sentezlendi (**Şema 37**). Amino grubunun tosillenmesiyle tosilamit türevi fenilalanin etilesteri **19** elde edildi [36]. Ester grubunun kontrollü bir şekilde LiAlH<sub>4</sub> reaktifi ile indirgemesinden öncü tosil fenilalaninol bileşiği **20** sentezlendi. Bn ve CBz koruma gruplu amino alkollerin halkalamasının aksine, Tosil grubuna sahip fenilalaninolün halkalaması -78 °C de SOCl<sub>2</sub> reaktifiyle-kontrollü bir şekilde piridin eklenmesini içeren sülfimit oluşumunun akabinde Ru-NaIO<sub>4</sub> bazlı yükseltgeme şartlarını gerektirmektedir [40]. Bu şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlardan arzu edilen *N*-Ts fenilalanin türevi sülfamidat **22** düşük verimde (32%) sentezlenebildi. Bu düşük verime yükseltgeme reaksiyonu süresince meydana gelen bozunmaların sebep olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla sülfimit ürününün sülfamidat yükseltgenmesi için TLC kontrolü ile kısa sürede (5-10 dk süreyle karıştırma) yapılmalıdır, aksi durumlarda yoğun bir şekilde sülfamidat ürününün parçalanması söz konusu olabilir.



**Şartlar ve Reaktifler;** i)  $\text{SOCl}_2$ , etanol geri soğutma, 4 saat, ii) Ts-Cl, DMAP,  $\text{NEt}_3$ , DCM, iii)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, geri soğutma, iv) önce  $\text{SOCl}_2$ , piridin, THF  $-78^\circ\text{C}$ , sonra  $\text{RuCl}_3$  (kat.),  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ , v) Bz-Cl,  $\text{NEt}_3$ , DCM, vi)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, geri soğutma, vii) önce  $\text{SOCl}_2$ , imidazol,  $\text{NEt}_3$ , DCM,  $0^\circ\text{C}$ , sonra  $\text{RuCl}_3$  (kat.),  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$

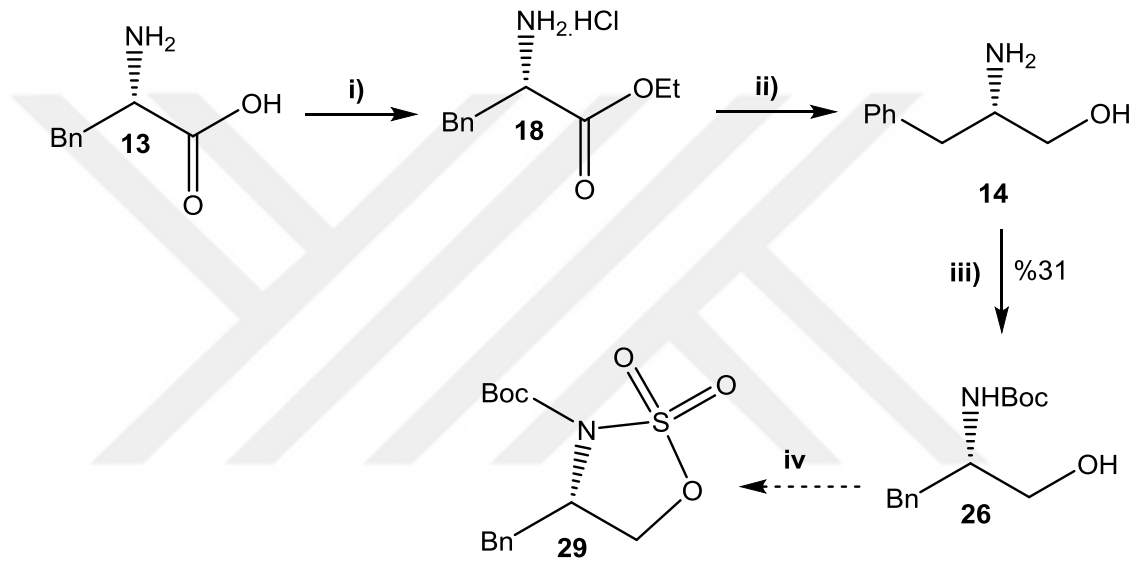
### Şema 37

Ayrıca  $\text{LiAlH}_4$  reaktifiyle indirgeme reaksiyonlarından elde edilen Bn, CBz, Ts fenilalaninol bileşiklerinin, indirgeme işlemi sonunda oluşan alüminyum hidroksit çökelekleriyle güçlü bir etkileşim yaptığı gözlenmiştir. Bu yüzden yüksek verimlerde aminoalkoller elde etmek için alüminyum çökelekleri bol miktarda çözücü ile yıkanması gerekmektedir.

Boc koruma gruplu sülfamidat **29**, fenilalanin etilesterinin hidroklorür tuzundan **18** çıkararak sentezlemeye çalışıldı (Şema 38). Ancak Boc koruma gruplu fenilalanin türevi sülfamidat **29** sentezlenemedi. Sınırlı zaman fenilalanin türevi sülfamidat **29** sentezinin tekrar araştırılmasına izin vermedi. Fenilalanin etilesterinin hidroklorür tuzunun **18**  $\text{LiAlH}_4$  reaktifiyle indirgemesinden fenilalaninol **14** elde edildi. Amino grubu Boc türevi şeklinde korunmasından *N*-Boc aminoalkol **26** sentezlendi [41]. Ancak henüz tam olarak anlaşılamayan nedenlerden reaksiyon



verimi düşük olduğu gözlenmiştir. Aminoalkolün **26** standart iki basamaklı ( $\text{SOCl}_2$  reaktifiyle sülfimit oluşumu+ $\text{Ru-NaIO}_4$  bazlı yükseltgeme) sülfamidat oluşum reaksiyonu kullanarak *N*-Boc fenilalanin türevi sülfamidat **29** sentezine yönelik çalışmaları araştırılan şartlarda başarısız olmuştur. Söz konusu sülfamidatın sentezi literatürde bazı çalışmalarda rapor edilmiştir [42]. Bizim çalışmalarımızda bu sülfamidat projemiz zaman dilimi içerisinde şanssız bir şekilde sentezlenemedi. Son iki basamağın (Boclama ve sülfamidat oluşumu) daha ayrıntılı araştırılmasının *N*-Boc fenilalanin türevi sülfamidat **29** sentezinin başarılmasına izin vereceği düşünülmektedir.



**Şartlar ve Reaktifler:** i)  $\text{SOCl}_2$ , Etanol geri soğutma, 4 saat, ii)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, geri soğutma iii)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ , THF, iv)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{NEt}_3$ , imidazol,  $-78^\circ\text{C}$ , sonra  $\text{RuCl}_3$  (kat.),  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$

### Şema 38

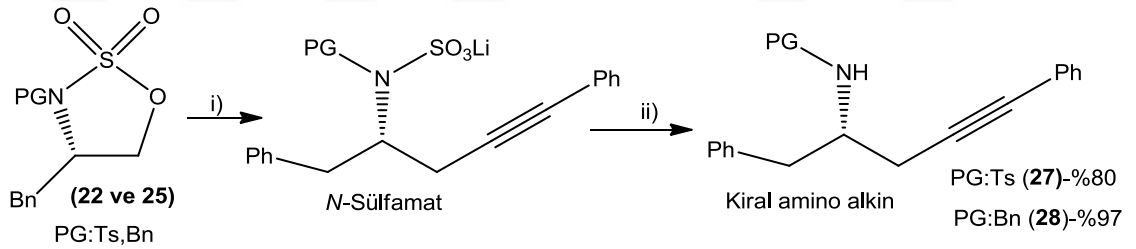
Sentezlenen 1,2-siklik sülfamidatların (**17**, **22** ve **25**) moleküler yapıları erime noktası gibi fiziksel sabitleri ve IR ve NMR spektroskopik sonuçları ile aydınlatıldı. Ts ve Bn sülfamidatların (**22** ve **25**) sentezleri sırasındaki ara bileşikler olan hidroklorür tuzları ve ilgili aminoalkoller üzerinde herhangi bir yapı aydınlatma çalışması yapılmadı ve sonraki basamaklarda elde edildiği haliyle kullanıldı. Sonraki basamaklarda oluşan moleküllerin yapıları IR ve NMR teknikleri doğrulandığı için ara basamaklardaki bileşiklerin önerilen yapıların oldukları öngörülmüştür. Boc

sülfamidatın sentezi aşamasında elde edilen Boc amin alkolün (**26**) NMR spektroskopik sonuçları da değerlendirilerek incelendi.

Sentezlenen siklik sülfamidat (**17**, **22** ve **25**) bileşiklerinin fiziksel sabitleri ile IR ve NMR spektroskopik analiz sonuçları literatürde mevcut olan verileri ile uyumlu olduğu gözlemlendi. Sentezlenen bileşiklerin fiziksel sabitleri ile IR ve NMR spektroskopik analiz sonuçları deneysel bölümde verilmiştir. Ayrıca IR ve  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları eklerde verilmiştir.

#### 4.2. Asetilenik Nükleofilik Sübstitüsyon Çalışmaları

Sentezlenen 1,2-siklik sülfamidatların (**17**, **22** ve **25**) asetilenik nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları araştırıldı. Ts ve Bn koruyucu grubuna sahip sülfamidatların (**22** ve **25**) asetilenik yerdeğiştirme tepkimeleri başarılı bir şekilde gerçekleştirildi (**Şema 39**). Fenil asetilenürün fenilalaninol sülfamidat (**25** ve **27**) ile reaksiyonundan *N*-sülfamat ara ürünü oluşturuldu. Bu ara ürünün 5N HCl ile hidrolizinden beklenildiği gibi kirale amin alkin bileşikleri yüksek verimlerde sentezlendi. Kromatografik saflaştırma işlemlerinden sonra Ts-amin alkin (**27**) %80 verim ile, Bn-amin alkin bileşiği (**28**) %97 verim ile sentezlendi.



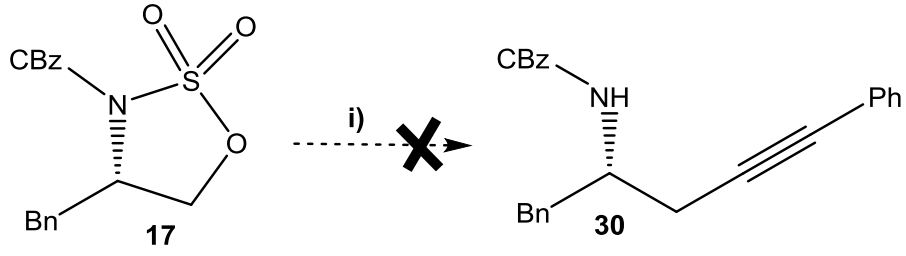
**Şartlar ve Reaktifler;** i) fenil asetilen, *n*-bütil lityum, THF, 0 °C, ii) 5N HCl

#### Şema 39

Benzer şekilde CBz koruyucu grubuna sahip sülfamidatın (**17**) asetilenik sübstitüsyon tepkimesi araştırıldı (**Şema 40**). Ancak söz konusu asetilenik sübstitüsyon reaksiyonundan hedeflenen amino alkin **30** elde edilemedi. Reaksiyon ortamının dikkatlice TLC ile incelenmesinden başlangıç sülfamidatın **17** tükendiğini göstermesine rağmen, asidik hidrolizden sonra reaksiyon ortamından herhangi bir izole edilebilecek ürün elde edilemedi. Asetilenik sübstitüsyon reaksiyonu farklı şartlarda;

- 1:1,3 eşdeğer fenil asetilen ve *n*-Bu-Li, -20 °C, HMPA kullanılmadı-5M HCl ile hidroliz
- 1:1,3 eşdeğer fenil asetilen ve *n*-Bu-Li, -20 °C, %10 HMPA kullanıldı-3M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile hidroliz
- 1:1,3 eşdeğer fenil asetilen ve *n*-Bu-Li, -20 °C, %10 HMPA kullanıldı- 5M HCl ile hidroliz
- 1:1,2 eşdeğer fenil asetilen ve *n*-Bu-Li, -20 °C, HMPA kullanılmadı-3M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile hidroliz
- 1:1,2 eşdeğer fenil asetilen ve *n*-Bu-Li, -20 °C, HMPA kullanılmadı-1M sitrik asit ile hidroliz
- 1:1,3 eşdeğer fenil asetilen ve *n*-Bu-Li, -20 °C, %10 HMPA kullanıldı. 70°C'de 1M sitrik asit ile hidroliz
- 1:1,3 eşdeğer fenil asetilen ve *n*-Bu-Li, -20 °C, %10 HMPA kullanıldı -1M sitrik asit ile hidroliz
- 1:1,3 eşdeğer fenil asetilen ve *n*-Bu-Li, -20 °C, %10 HMPA kullanıldı-5M HCl ile hidroliz. Hidroliz 10 dakika gibi çok kısa sürede sonlandırıldı.
- 1:1,2 eşdeğer fenil asetilen ve *n*-Bu-Li, -20 °C, %10 HMPA kullanıldı-5M HCl ile hidroliz. Hidroliz 5 dakika gibi çok kısa sürede sonlandırıldı.
- 1:2,5 eşdeğer fenil asetilen ve *n*-Bu-Li ' ye ilave olarak %10 CuI eklendi. Başlangıç maddesi bitmedi.
- 1:1,2 eşdeğer fenil asetilen ve *n*-Bu-Li ' ye ilave olarak %10 CuI eklendi.
- 1:6 eşdeğer fenil asetilen ve *n*-Bu-Li ' ye ilave olarak, -78 °C, 1:3 eşdeğer CuI kullanıldı, çözügen olarak kuru eter kullanıldı.
- 1:1,1 eşdeğer fenil asetilen ve *n*-Bu-Li, -78 °C, %10 HMPA kullanıldı-5M HCl ile hidroliz

araştırıldı, ancak bu çabalar her hangi bir başarı getirmedi. Literatür çalışmaları dikkatlice incelendiğinde CBz koruma gruplu sülfamidatların organometalik reaktiflere karşı kararsız oldukları rapor edilmiştir [43]. Söz konusu kararsızlık problemi bizim çalışmamızdaki başarısızlığın sebebi olabilir. Ayrıca çeşitli araştırmalardaki reaksiyon ortamlarından izole edilebilen ürünlerin bazılarının NMR spektroskopisi ile incelenmesinden CBz grubu uzaklaştırılmış sülfamidat yapılarının gözlenmesi Cbz koruma grubunun organometalik yapılara karşı kararsız olabileceği tezini desteklemektedir.

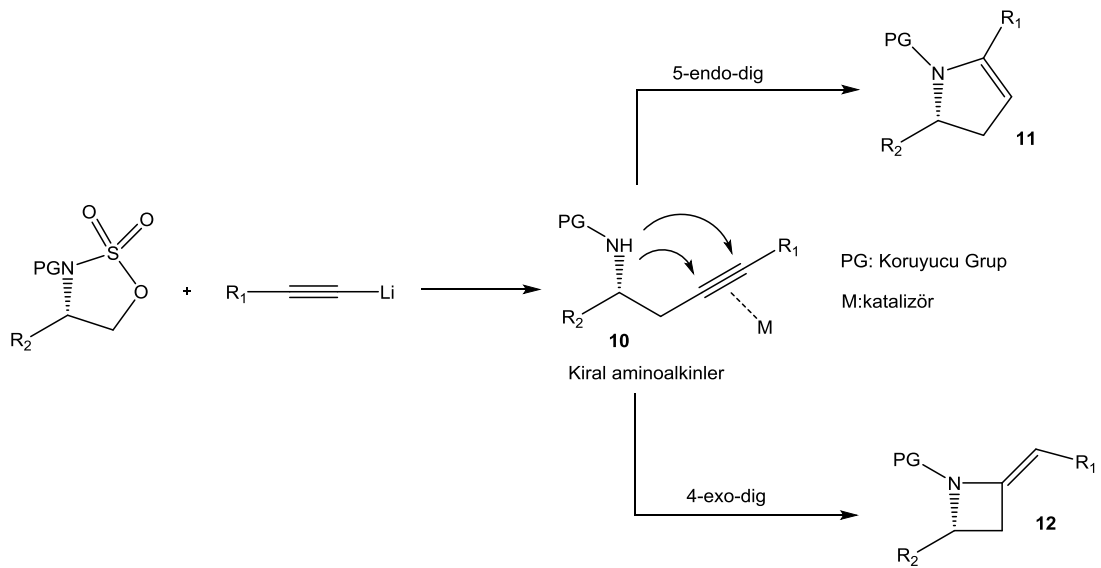


**Şartlar ve Reaktifler;** i) fenil asetilen, n-bütilliyum, THF

**Şema 40**

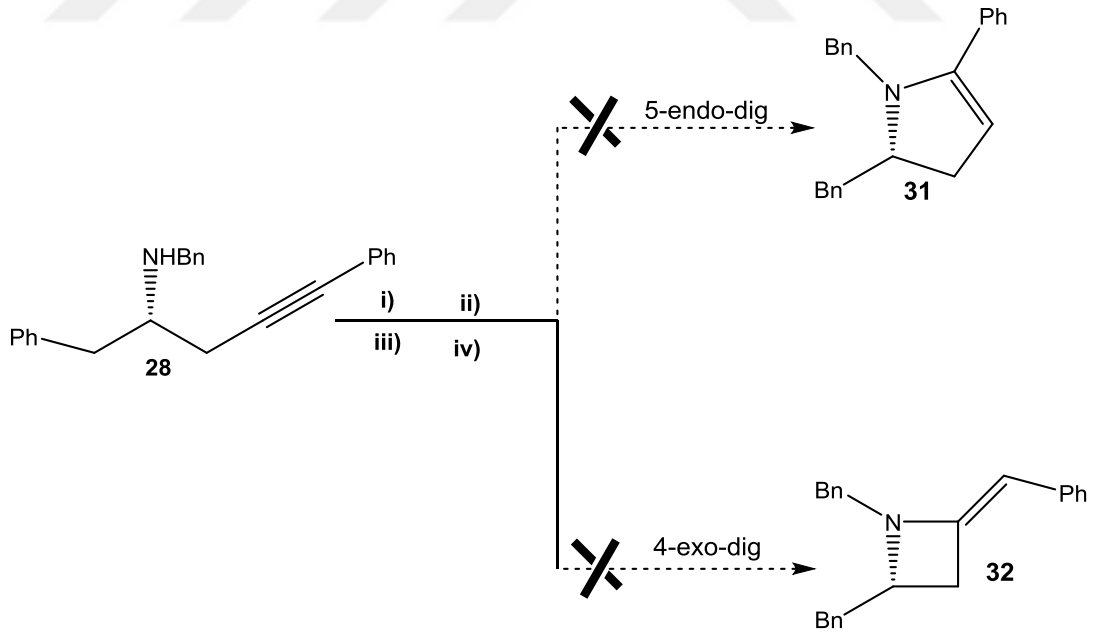
### 4.3. İntramoleküler Hidroaminasyon Çalışmaları

Asetilenik süstitüsyon reaksiyonlarından başarılı bir şekilde sentezlenen Bn ve Ts aminoalkin bileşiklerinin (27 ve 28) intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonlarının araştırılması aşamasına geçildi. Amino alkinlerin halkalama çalışmalarında ürün olarak Baldwin kurallarına göre kiral pirolidin yada kiral azetidin enaminlerin oluşması öngörülmüştü (Şema 30). 5-endo-dig Halkalaşma modu ile kiral pirolidin enaminler veya 4-exo-dig halkalaşma modu ile kiral azetidin enaminleri oluşturabilceği düşünüldü [30]. Termodinamik olarak 5-endo-dig yeğlenen bir halkalaşma iken 4-exo-dig yeğlenmeyen bir halkalaşmadır. Dolayısıyla sentezlenen aminoalkinlerin intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonlarından seçimli bir şekilde kiral pirolidin enaminlerin 11 sentezleri öngörüldü.



**Şema 30**

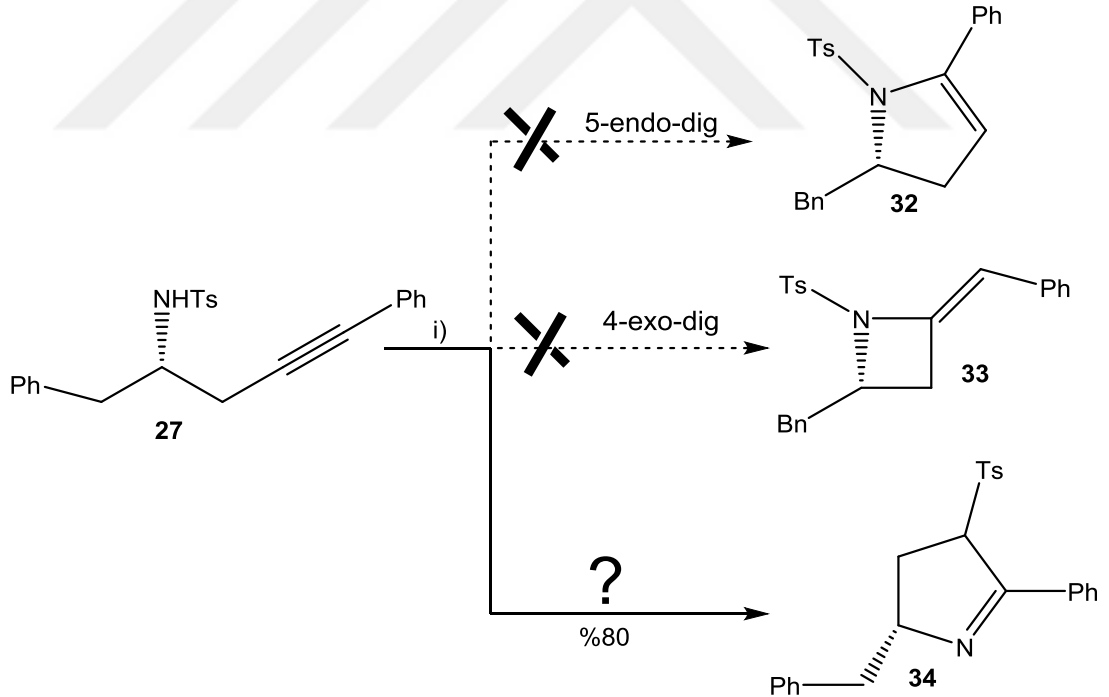
İlk olarak Bn aminoalkin **28** bileşiğinin 3 farklı altın katalizörü (klorotrifenil fosfin altın, kloro (tris-2,4-ditertbütül) fenil fosfit altın, kloro(1,3-bis(2,6-diizopropil fenil) imidazol 2-ylidene gold I) ve 2 farklı gümüş katalizörü (gümüş trifloro metan sülfonat ve gümüş hegzaflor antimonat) ile dioksan çözücüsü içerisinde, seyreltik ve derişik ortamda, oda koşullarında ve yüksek sıcaklıklarda (90-100 °C) intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonları araştırıldı (**Şema 41**). Araştırılan reaksiyon şartlarından arzu edilen halkalama bileşikleri pirolidin enamin **31** ve kiral azetidin enamin **32** elde edilemedi. Oda şartlarındaki araştırılan reaksiyonlarda, reaksiyonun yavaş ilerlediği gözlenmiş olup TLC kontrolü çalışmalarında başlangıç amino alkin bileşiğinin bitmediği gözlendi. Reaksiyon karışımının 100 °C ye ısıldığı şartlarda 10-15 saat süresinde başlangıç amino alkin bileşiğinin tükendiği gözlendi. Ancak reaksiyon karışımından kromatografik saflaştırma işlemlerinden sonra herhangi bir izole edilebilen bir bileşik elde edilemedi. Reaksiyon karışımında bulunan maddelerin kararsız olduğu tahmin edilmektedir. Kapsamlı araştırmalar intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonunun ilerleyişi ile ilgili ipuçları oluşturabilecek herhangi bir bileşik izolasyonuna izin vermedi. Reaksiyon sırasında oluşan ürünlerin polar bileşiklere bozunmuş olabileceği düşünülmektedir.



**Şartlar ve Reaktifler;** i) klorotrifenil fosfin altın katalizörü, gümüş hegzaflor antimonat, dioksan, ii) klorotrifenil fosfin altın katalizörü, gümüş trifloro metan sülfonat, dioksan, 100 °C, 15 saat, iii) kloro (tris-2,4-ditertbütül) fenil fosfit altın, gümüş trifloro metan sülfonat, dioksan, 90 °C, 17 saat, iv) kloro(1,3-bis(2,6-diizopropil fenil) imidazol 2-ylidene gold I, gümüş trifloro metan sülfonat, dioksan, 95 °C, 18 saat

**Şema 41**

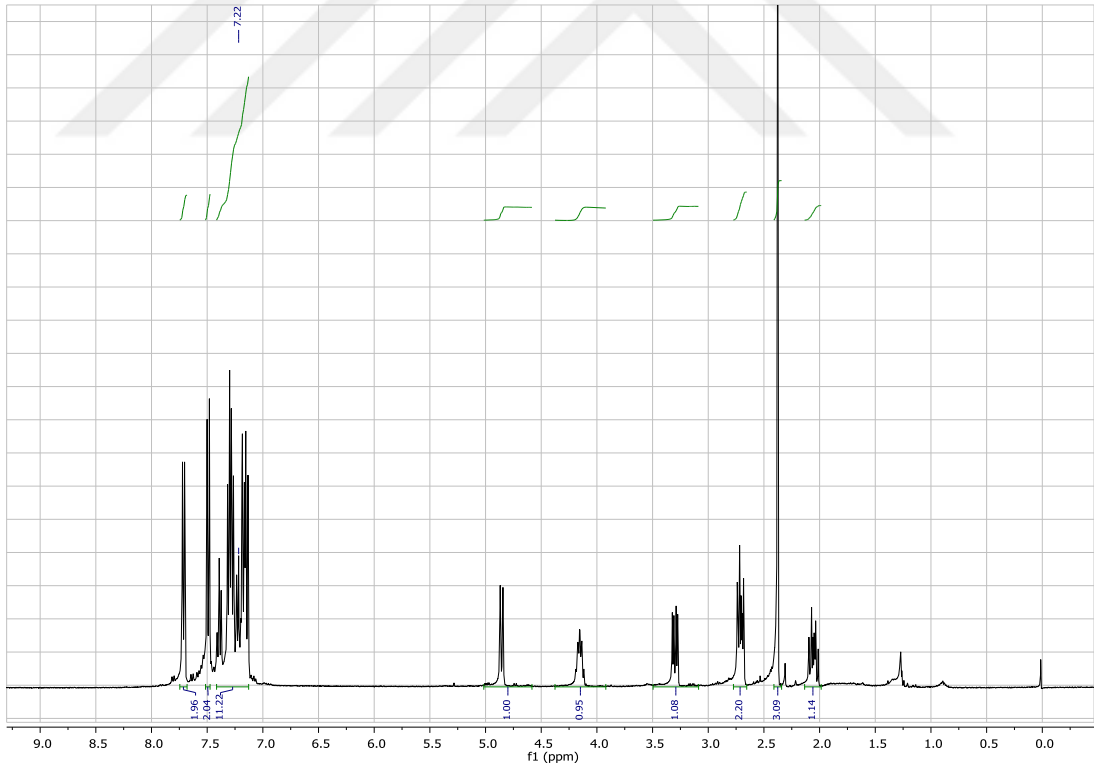
Bn aminoalkin **28** bileşiğinin altın katalizli başarısız hidroaminasyon reaksiyonlarından sonra, Ts aminoalkin **27** bileşiğinin klorotrifetil fosfin altın katalizörü ile gümüş trifloro metan sülfonat gümüş katalizörü varlığında intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonları araştırıldı (Şema 42). Araştırılan şartlarda reaksiyon karışımının 100 °C ye 10-15 saat süresince ısıldığında başlangıç *N*-Ts amino alkin bileşiğinin **27** tükendiği TLC ile gözlemlendi. Reaksiyon karışımının kromatografik saflaştırmasından % 80 verimde saf bir ürün **34** elde edildi. Elde edilen ürünün NMR spektroskopisi ile incelenmesinden *N*-Ts pirolidin enamin bileşiği **32** ve *N*-Ts azeditin enamin bileşiği **33** olmadığı tespit edildi. İnamoleküler hidroaminasyon reaksiyonlarından elde edilen ürünün IR, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR, HMBQ ve COSY NMR spektroskopik sonuçları ilginç bir şekilde siklik pirolidin imin bileşiğini **34** işaret etmektedir. Söz konusu bileşiğin yapısının herhangi bir ihtilafa yer vermeden aydınlatılması için NMR spektroskopisi sonuçları X-ray yapı analizi çalışmalarıyla desteklenmelidir. Sonuç olarak sınırlı zaman, elde edilen imin bileşiğinin **34** yapısını tam olarak aydınlatılmasına izin vermedi.



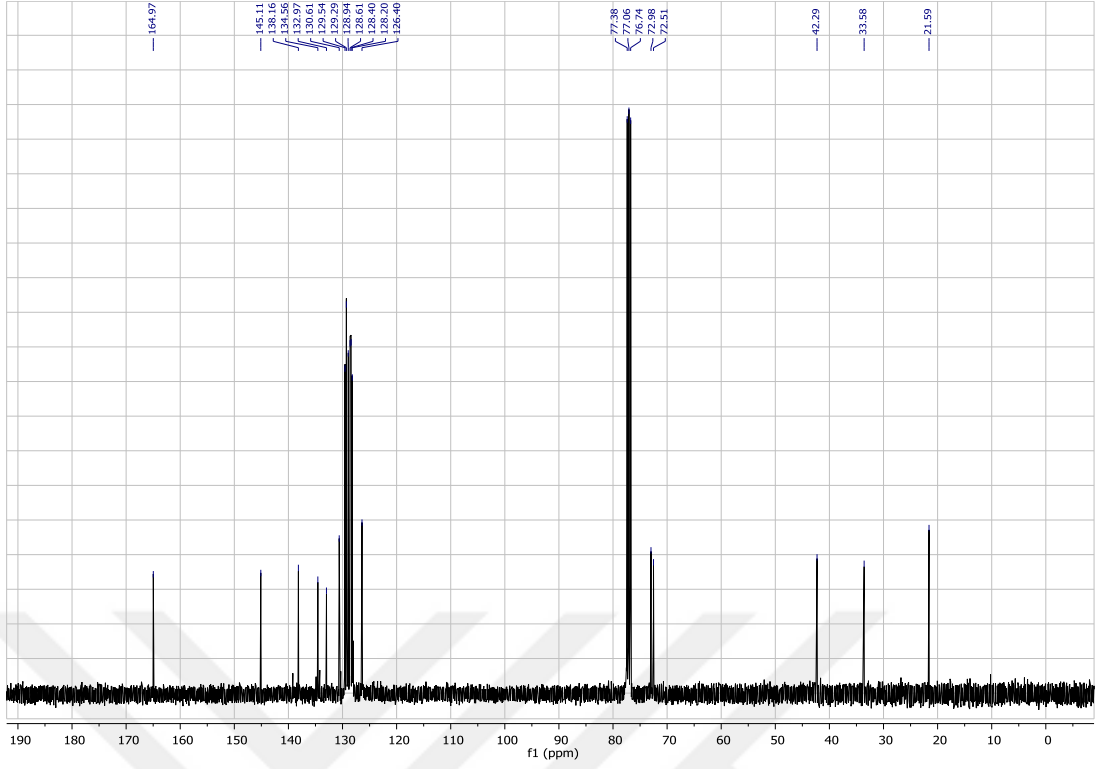
**Şartlar ve Reaktifler:** i) klorotrifetil fosfin altın katalizörü, gümüş trifloro metan sülfonat, dioksan, 80 °C, 15 saat

Şema 42

Elde edilen ürünün **34**  $^1\text{H}$  spektrumu **şekil 6.21**'de,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ise **şekil 6.22**'de verilmiştir. Söz konusu ürün ile beklenen pirolidin enamin bileşiği **32** birbirinin yapı izomerleridir. Elde edilen ürünün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde 15 protona ait aromatik hidrojen pikleri 7.2-7.8 ppm aralığında gözlemlendi. Tosil grubunun metil protonları 2.38 ppm de gözlemlendi. Geriye kalan 6 adet alifatik protonlar 2-5 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Halkalaşma reaksiyonundan elde edilen ürünün pirolidin enamin bileşiğinin **32** olmadığına delili ise  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda gözlemlendi. *N*-Ts amino alkin bileşiğinin **27** 83.98 ve 84.82 ppm de gözlenen üçlü bağ karbon atomlarının piklerinin bir tanesi, elde edilen üründe 72 ppm bölgesine, diğeri de 165 ppm bölgesine kaydığı gözlemlenmiştir. Üçlü bağın karbon atomlarının bu şekilde bir kimyasal kayma göstermesinin önerilen siklik imin yapı dışında başka bir kimyasal yapı ile açıklanamamaktadır. Söz konusu siklik imin yapısının **34** reaksiyon ortamında nasıl oluştuğu ile ilgili henüz bir reaksiyon mekanizması ileri sürülememektedir.



**Şekil 6.21** siklik pirolidin imin bileşiğinin (**34**)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 6.22 siklik pirolidin imin bileşiğinin (34)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



## 5.KAYNAKLAR

1. Singh GS., Dhooghe M., Kimpe N. Azetidines, Azetines, Azetes: Monocyclic, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol:2, s:3, Oxford. Elsevier; **2008**.
2. McCoull W., Davis FA., Recent Synthetic Application of Chiral Aziridines, *Synthesis*, **2000**; 1347-1365.
3. Farnas J., Ginesta X., Sutton PW., Taltavul J., Egeler F., Romea P., Urpi F., Vilarrasa J.,  $\beta$ 3-Aminoacids by Nucleophilic Ring Opening of *N*-Nosyl Aziridines, *Tetrahedron*, **2001**; 57; 7665-7674.
4. Melendez RE., Lubel WD. Synthesis and Reactivity of Cyclic Sulfamidates, *Tetrahedron*, **2003**; 59; 2851-2616.
5. Gao Y., Sharpless KB. Vicinal Diol Cyclic Sulfates. Like Epoxides Only More Reactive, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**; 110; 7538-7539.
6. Williams AJ. *Cyclic Sulfates and Sulfamidates for Asymmetric N-Heterocycle Synthesis* (PhD Thesis), University of Bristol; UK, **2003**
7. Alker D., Doyle DJ., Harwood LM., McGregor A. the Direct Synthesis of the Cyclic Sulfamidat of (*S*)-Prolinol: Simultane *N*-Protection and Activation Towards Nucleophilic Displacement of Oxygen, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**; 1; 877-890.
8. Espino CG., When PM.,Chow J., Du Bois J. Synthesis of 1,3-Difunctionalized Amine Derivatives Through Selective C—H Bond Oxidation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**; 123; 6935-6936.
9. Wang Y-Q., Yu C-B., Wang D-W., Wang X-B., Zhou Y-G. Enantioselective Synthesis of Cyclic Sulfamidates *via* Pd-Catalyzed Hydrogenation. *Org. Lett.*, **2008**;10; 2071-2074.
10. Nicolaou KC., Huang XH., Snyder SA., Rao PB., Bella M., Reedy MV., A New Method for the Synthesis of Nonsymmetrical Sulfamides Using Burgess-Type Reagents, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**;41;834-838.
11. Kenworthy MN., Taylor RJK. Tethered Aminohydroxylation Using Acyclic homo-allylic Sulfamate Esters and Sulfonamides as Substrates, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**; 3; 603- 611.
12. Denoel T., Zervosen A., Lemaire C., Plenevaux A., Luxen A. Synthesis of protected  $\alpha$ -alkyl lanthionine derivatives, *Tetrahedron* **2014**, 70, 4526-4533.

13. Williams AJ., Chaktong S., Gray S., Lawrence RM., Gallagher T. 1,2-Cyclic Sulfamidates as Versatile Precursors to Thiomorpholines and Piperazines, *Org. Lett.*, **2003**; 5; 811-814. 63
14. Stiasny HC. Synthesis of 1,1-Dibromo-3-hydroxyalkanes *via* Opening of Cyclic Sulfates, *Synthesis*, **1996**; 259-264.
15. Pound MK., Davies DL., Pilkington M., de Pina Vaz Sousa MM., Wallis JD. New Carbon-Carbon Bond Forming Reactions of Cyclic Sulfate Esters and Cyclic Sulfamidates, *Tetrahedron Lett.*, **2002**; 43;1915-1918.
16. Bower JF., Svenda J., Williams AJ., Charmant AJ., Lawrence RM., Szeto P., Gallagher T. Cyclic Sulfamidates as Vehicles for the Synthesis of Substituted Lactams, *Org. Lett.*, **2004**; 6 ; 4727-4730.
17. Bower JB., Szeto P., Gallagher T. Cyclic Sulfamidates as Lactam Precursors. An Efficient Asymmetric Synthesis of (-) Aphanorphine. *Chem. Commun.*, **2005** ; 5793-5795.
18. Bower JB., Johannesen TR., Whitehead AJ., Gallagher T. Stereospecific Construction of Substitued Piperidines. Synthesis of (-)-Paroxetine and (+)-Laccarin, *Chem. Commun.*, **2007**;728-730.
19. Bower JB., Szeto P., Gallagher T. Cyclic Sulfamidates as Versatile Lactam Precursors. An Evaluation of Synthetic Strategies Towards (-)-Aphanorphine. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**; 5; 143-150.
20. Bower FB., Szeto P., Gallagher T. Enantiopure 1,4-Benzoxazines *via* 1,2-Cyclic Sulfamidates. Synthesis of Levofloxacin. *Org. Lett.*, **2007**; 9 ;3283-3286.
21. Bower FB., Szeto P., Gallagher T. Cyclic Sulfamidates to Alkyldines and Piperidines. *Org. Lett.*, **2007**; 9; 4909-4912.
22. Ni C., Liu J., Zhang L., Hu J. Remarkably Efficient Fluoroalkylation of Cyclic Sulfates and Sulfamidates with PhSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H: Facile Entry into  $\beta$ -Difluoromethylated or  $\beta$ - Difluoromethylenated Alcohols and Amines. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2007**; 46; 786-789.
23. Guo, R., Lu, S., Chen, X., Tsang, C.-W., Jia, W., Sui-Seng, C., Amoroso, D., Abdur-Rashid, K. Synthesis of Chiral Aminophosphines from Chiral Aminoalcohols *via* Cyclic Sulfamidates. *The Journal of Organic Chemistry*. 2010, 75, 937-940.
24. Nasir Baig, R. B., Chandrakala, R. N., Sai Sudhir, V., Chandrasekaran, S. Synthesis of Unnatural Selenocystines and  $\beta$ -Aminodiselenides *via* Regioselective

Ring-Opening of Sulfamidates Using a Sequential, One-Pot, Multistep Strategy. *The Journal of Organic Chemistry*. 2010, 75, 2910-2921.

**25.** Moss TA., Alonso B., Frenwick DR., Dixon DJ. Catalytic Enantio- and Diastereoselective Alkylations with Cyclic Sulfamidates. *Angew. Chem.*, **2010**; 122; 578- 581.

**26.** Van Dort ME., Jung Y-W., Sherman PS., Kilburn MR., Wieland DM. Fluorine For Hydroxy Substitution in Biogenic Amines: Asymmetric Synthesis and Biological Evaluation of Fluorine-18-Labelled  $\beta$ -Fluorophenylalkylamines as Model Systems. *J. Med. Chem.*, **1995**; 38; 810-815.

**27.** Eskici M, Karanfil A, Özer MS, Sarıkürkçü C, Reactivity of Cyclic Sulfamidates towards Lithium Acetylides: Synthesis of Alkynlated Amines, *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 6336-6341.

**28.** Moss, T.A., Lister, A.S., Wang, J. A Larock Indolization Approach to Substituted Tryptamines. *Tetrahedron Letters*, **2017**, 58, 3136-3138.

**29.** Karanfil, A., Balta, B., Eskici, M. A [3+3] Cyclization Strategy for Asymmetric Synthesis of Alkyl Substituted Piperidine-2-ones Using 1,2-Cyclic Sulfamidates: a Formal Synthesis of (S)-Coniine from L-Norvaline. *Tetrahedron*. **2012**, 68, 10218-10229.

**30.** Smith, M.B., March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 6th ed.*; Wiley-Interscience: USA, **2007**, ss 305-306.

**31.** Müller, T.E., Hultsch, K.C., Yus, M., Foubelo, F., Tada, M. Hydroamination: Direct Addition of Amines to Alkenes and Alkynes. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3795-3892.

**32.** Dorel, R., Echavarren, A.M. Gold(I)-Catalyzed Activation of Alkynes for the Construction of Molecular Complexity. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9028-9072.

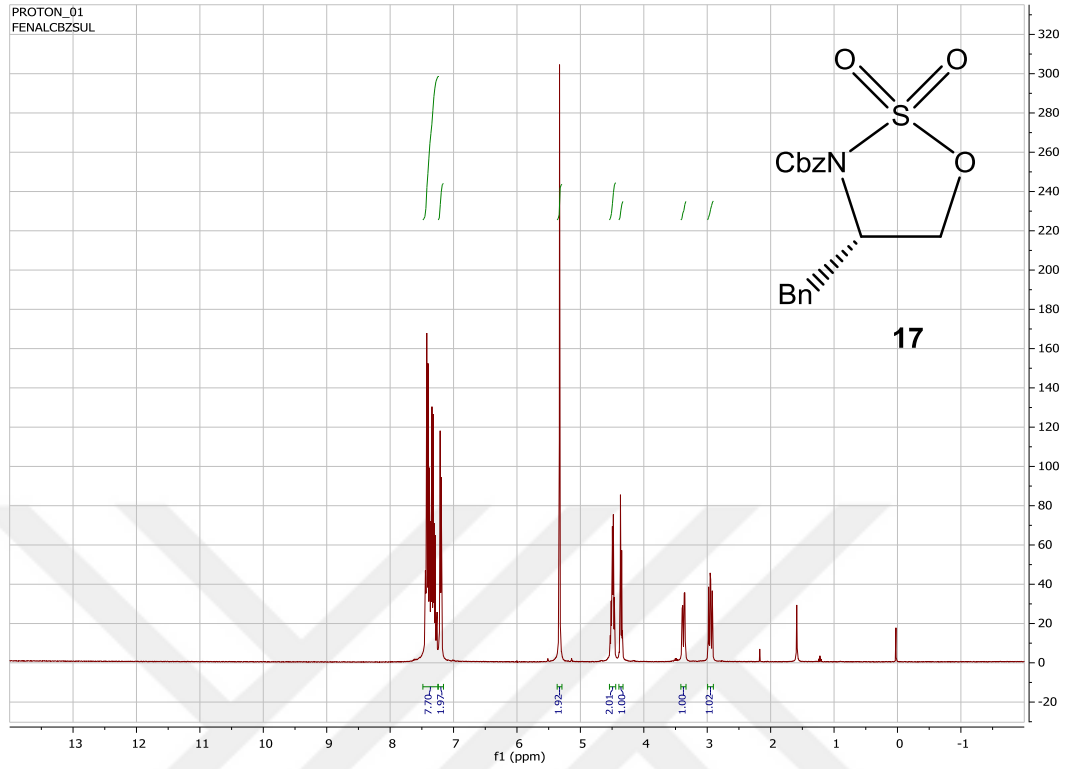
**33.** Gorin, D.J., Toste, F.D. Relativistic Effects in Homogeneous Gold Catalysis. *Nature*. **2007**, 446, 395-4003.

**34.** Livinghouse, H.Y., Seomoon, D., Lee, P.H. Intramolecular Hydroamination of Aminoalkynes Catalyzed by Yttrium Complexes and Aminoallenes Catalyzed by Zirconium Complexes. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, 28, 1127-1133.

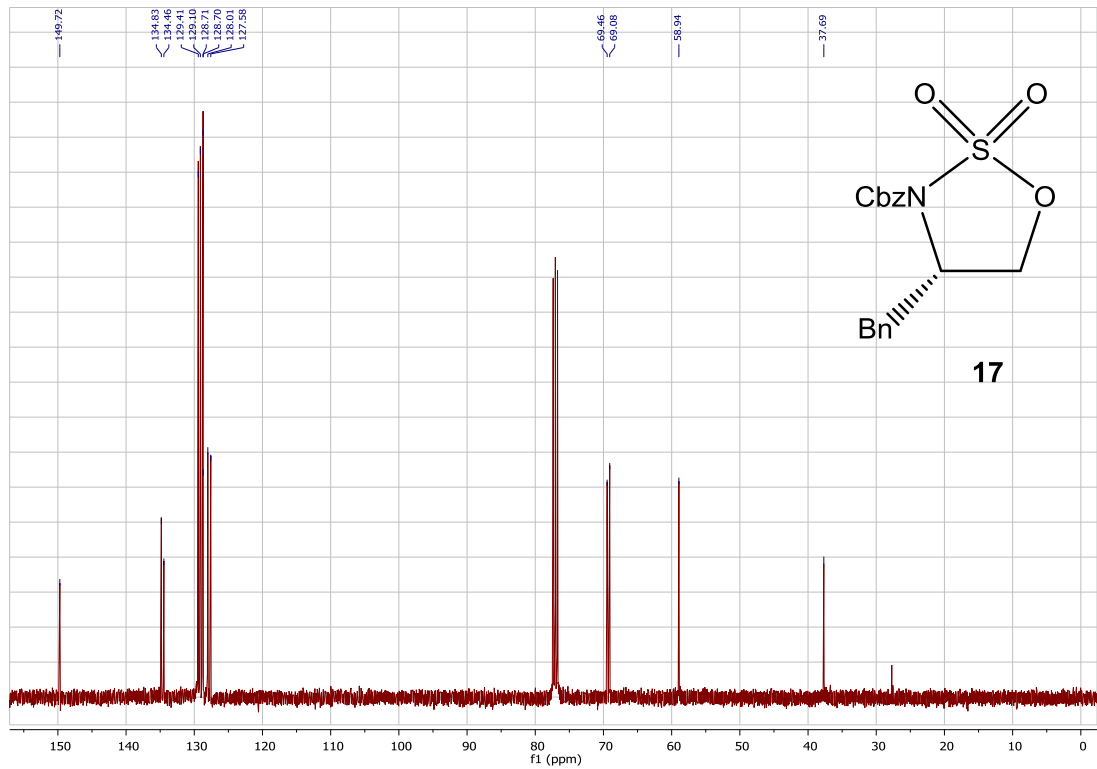
**35.** Zhdanko, A., Maier M.E. Mechanistic Study of Gold(I)-Catalyzed Hydroamination of Alkynes: Outer or Inner Sphere Mechanism?. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 7760-7764.

- 36.** Gandon, L.A., Russel, A.G., Güveli, T., Brodwolf, A.E., Kariuki, B.M., Snaith, J.S. Synthesis of 2,4-Disubstituted Piperdines via Radical Cyclization: Unexpected Enhancement in Diastereoselectivity with Tris(trimethylsilyl)silane. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5198-5207.
- 37.** Perrin, D. D., Armarego, W. F. L., Perrin, D. R. Purification of Laboratory Chemicals. Oxford, Pergamon; 1980.
- 38.** Cochran B.M., Michael, F.E., Synthesis of Disubstituted Piperazines by a Diastereoselective Palladium-Catalyzed Hydroamination Reaction. *Org. Lett.*, **2008**; *10*; 329-332.
- 39.** Berrin Balta, 1,2-Siklik Sülfamidatlar ile Kiral Piperidin Sentezine [3+3] Halkalama Stratejisi, Celal Bayar Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, **2009**.
- 40.** Rujirawanich, J., Gallager, T. Synthesis of Substitued 1,4- Benzoxyazepines, 1,5- Benzoxyazocines and N- and S- Variants. *Org. Lett.*, **2009**; *11*; 5494-5496.
- 41.** James, T., Simpson, I., Grant, A., Sridharan, V., Nelson, A. A modular gold-catalysed approach to the synthesis of lead-like piperazine scaffolds. *Org. Lett.*, **2013**; *15*; 6094-6097.
- 42.** Ebner, C., Pfaltz, A. Chiral dihydrobenzo [1,4]oxazines as catalysts for the asymmetric transfer-hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 10287-10290.
- 43.** Arigala, P., Sadu, V.S., Hwang, I., Hwang, J. Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective Ring-Opening of Cyclic Sülfamidates with Grignard Reagents assisted by Lithium Chloride. *Adv. Synth. Catal.*, **2015**; *357*, 2027-2032.

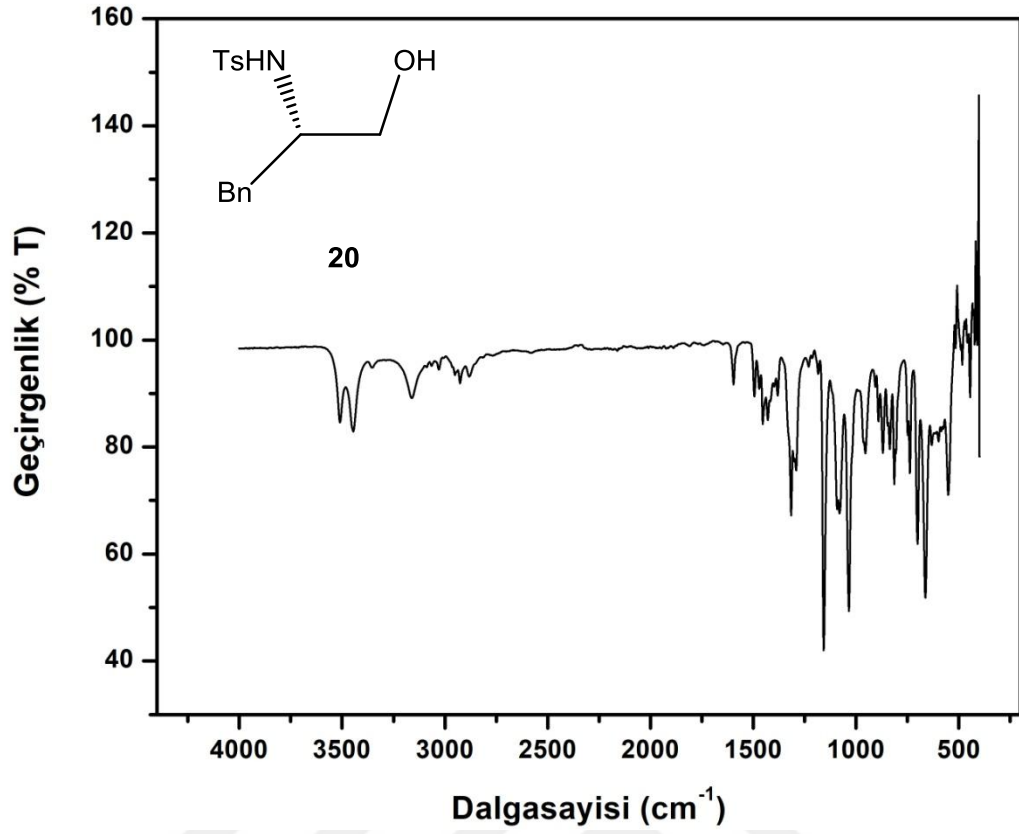
## 6.EKLER



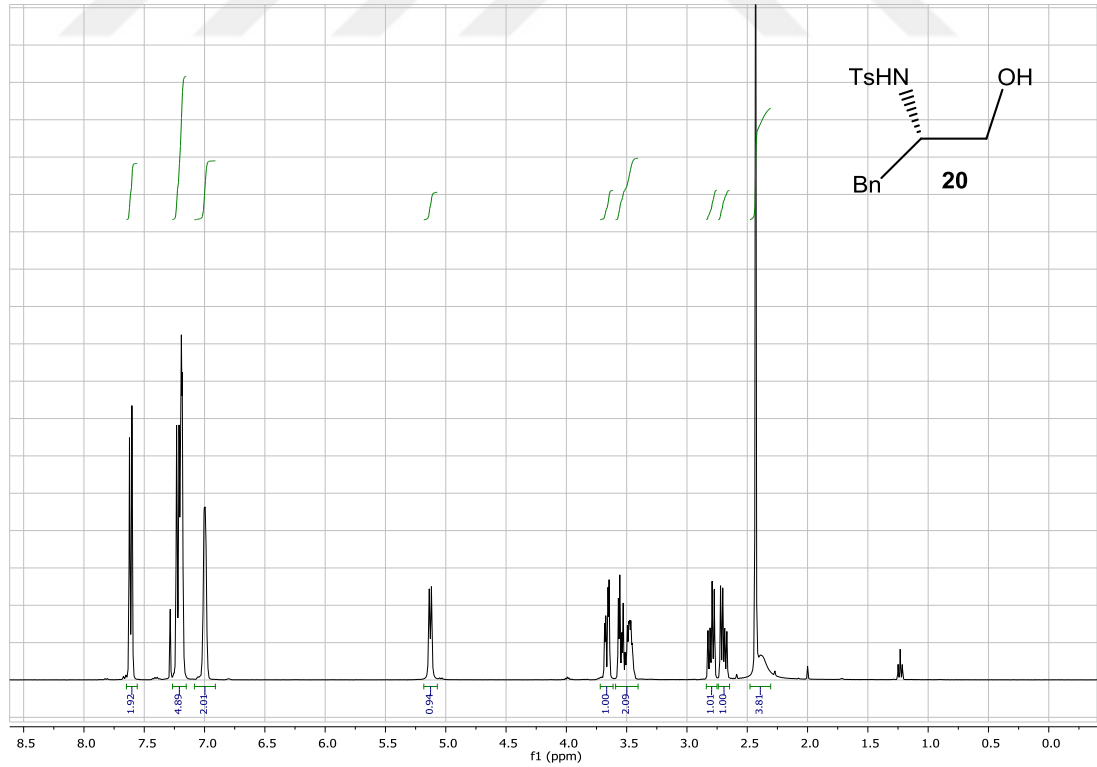
Şekil 6.1 . (4S)-N-(Benziloksikarbonil)- 4-benzil-1,2,3-okzatiiazolidin 2,2-dioksit (17) bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



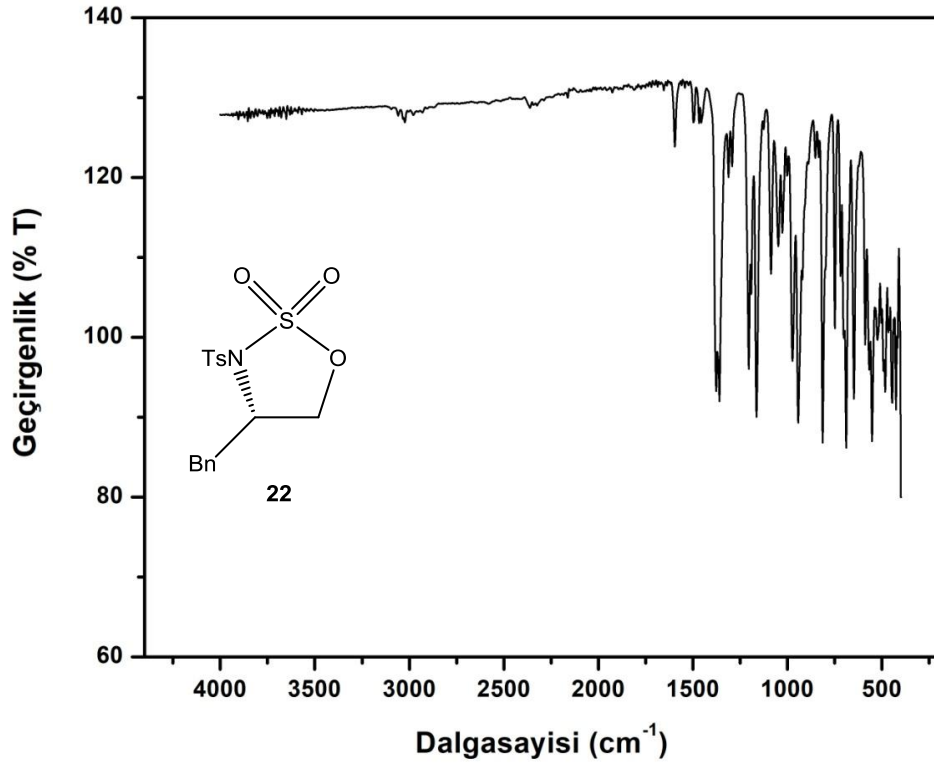
Şekil 6.2 . (4S)-N-(Benziloksikarbonil)- 4-benzil-1,2,3-okzatiiazolidin 2,2-dioksit (17) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



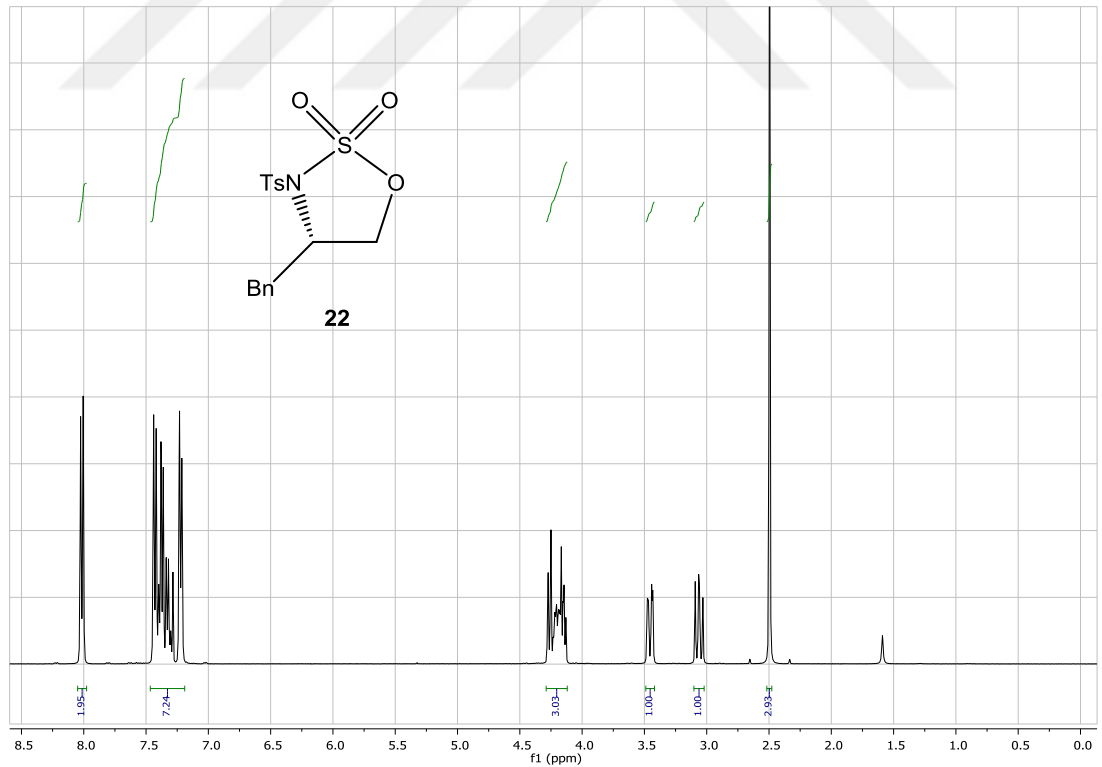
Şekil 6.3 (2S)-N-(*p*-Toluensulfonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (**20**) bileşiğinin IR spektrumu



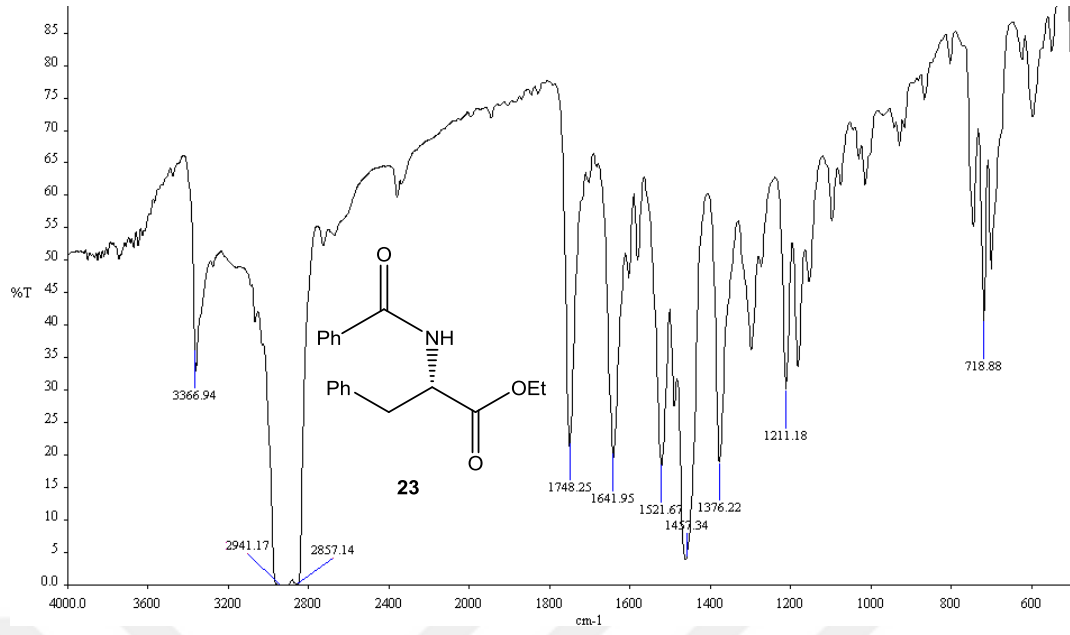
Şekil 6.4 (2S)-N-(*p*-Toluensulfonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (**20**) bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



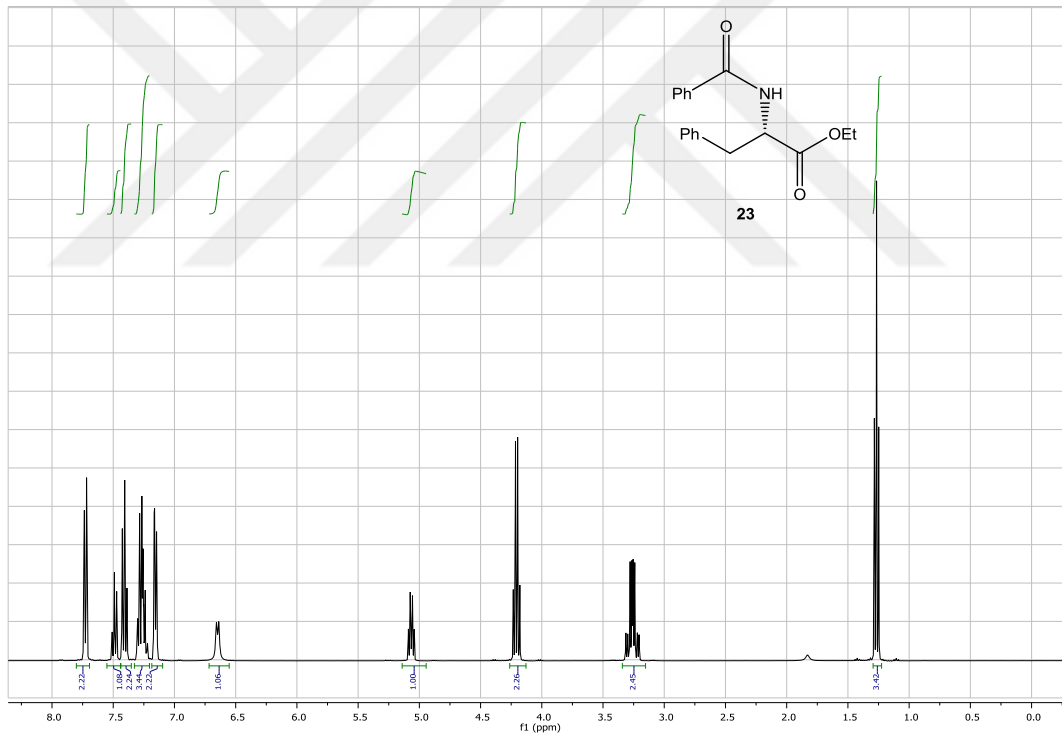
Şekil 6.5 (S)-4-benzil-3-tosil-1,2,3-okzatiiazolidin 2,2-dioksit (22) bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 6.6 (S)-4-benzil-3-tosil-1,2,3-okzatiiazolidin 2,2-dioksit (22) bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

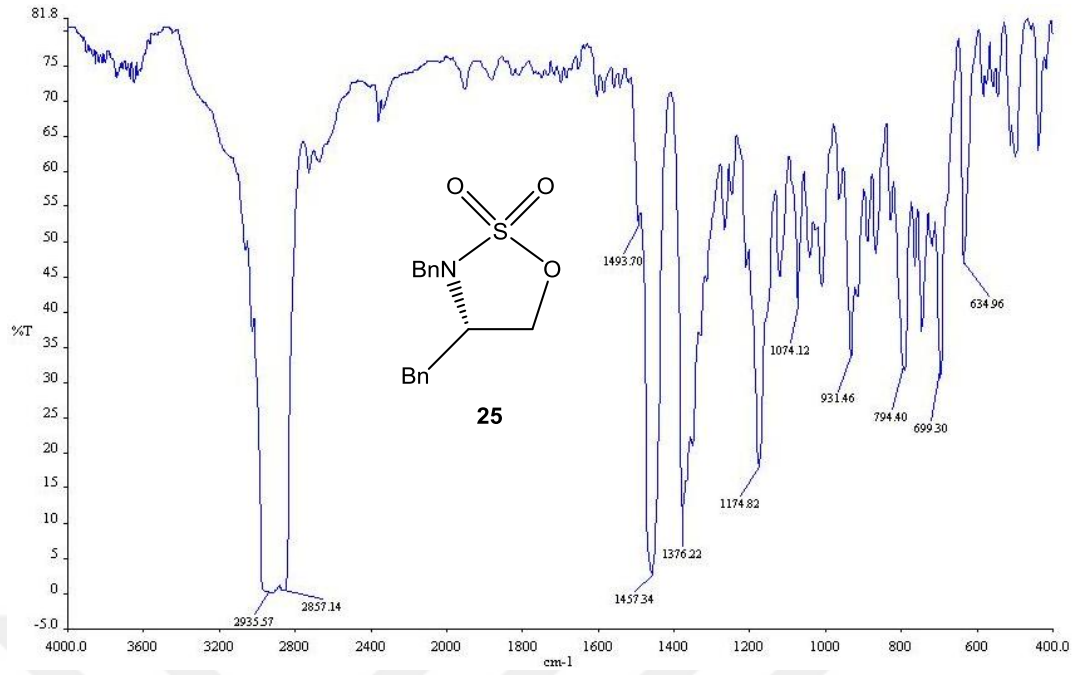


Şekil 6.7. Etil benzoil-L-fenilalaninat (23) bileşiğinin IR spekturumu

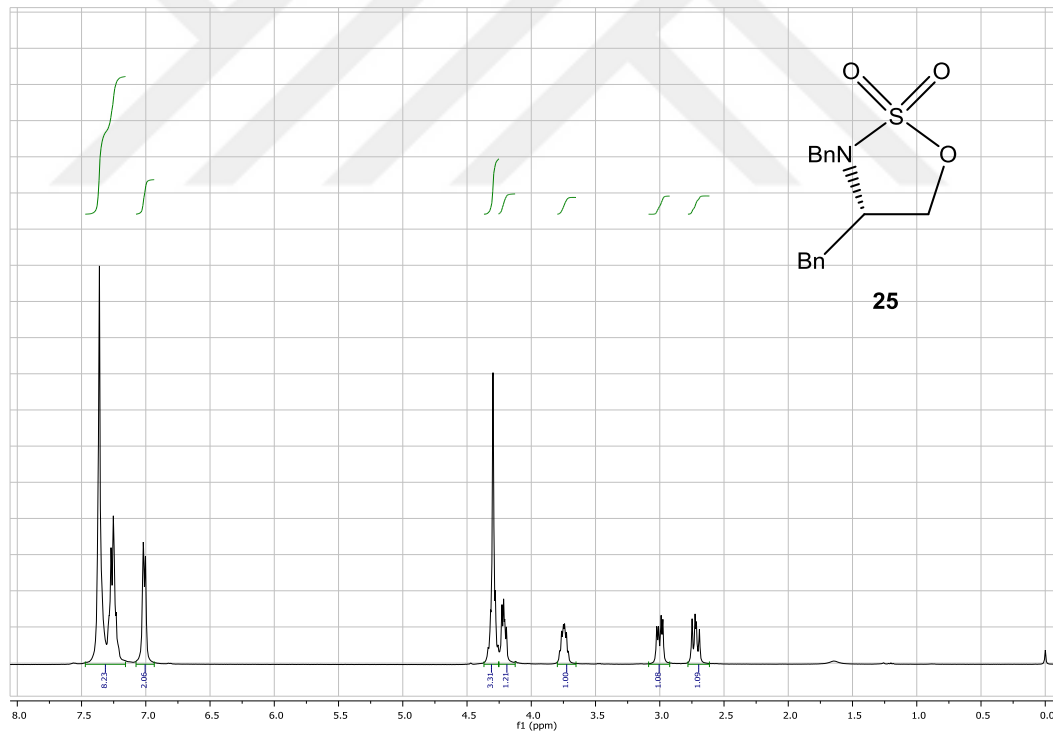


Şekil 6.8 Etil benzoil-L-fenilalaninat bileşiğinin (23) <sup>1</sup>H NMR spekturumu

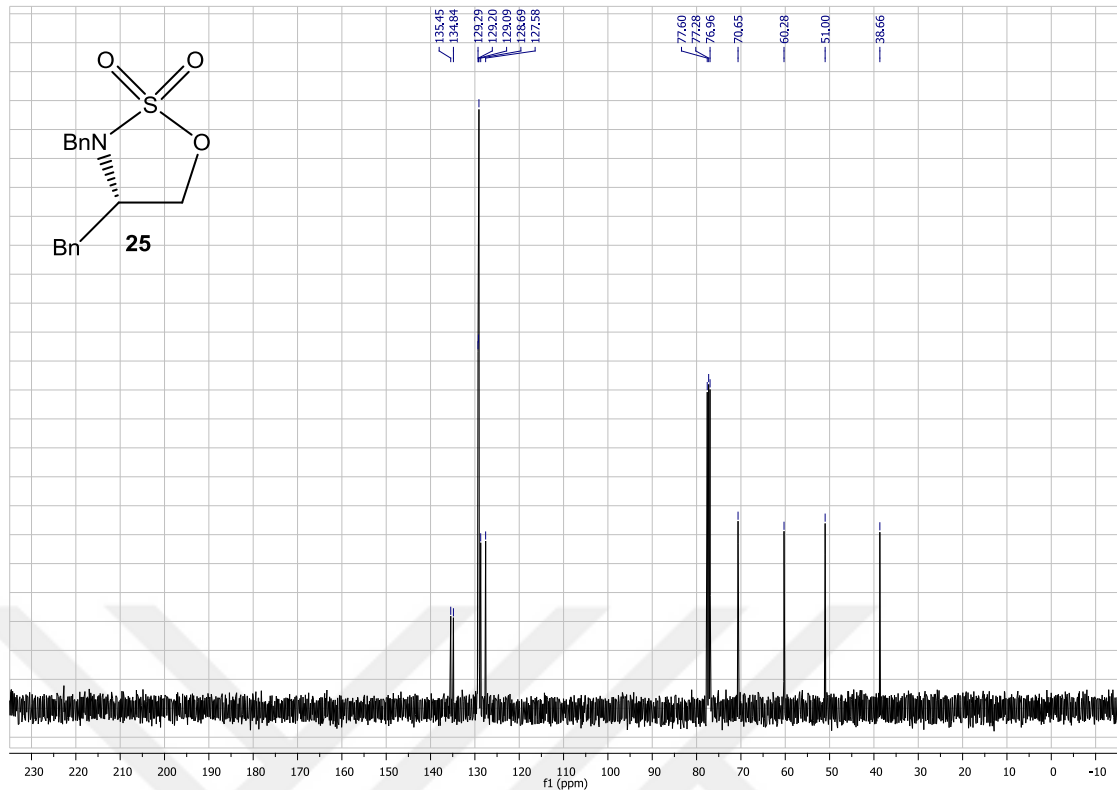




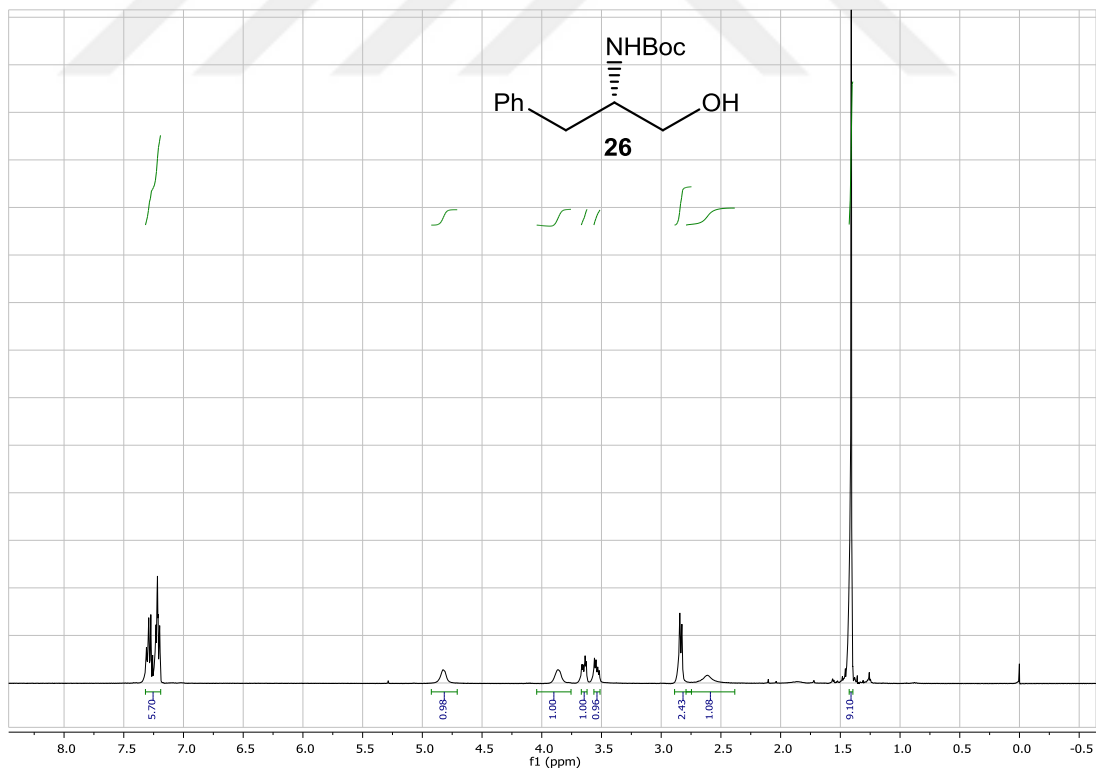
**Şekil 6.9** (S)-3,4-dibenzil-1,2,3-okzatiiazolidin 2,2-dioksit (**25**) bileşiğinin IR spekturumu



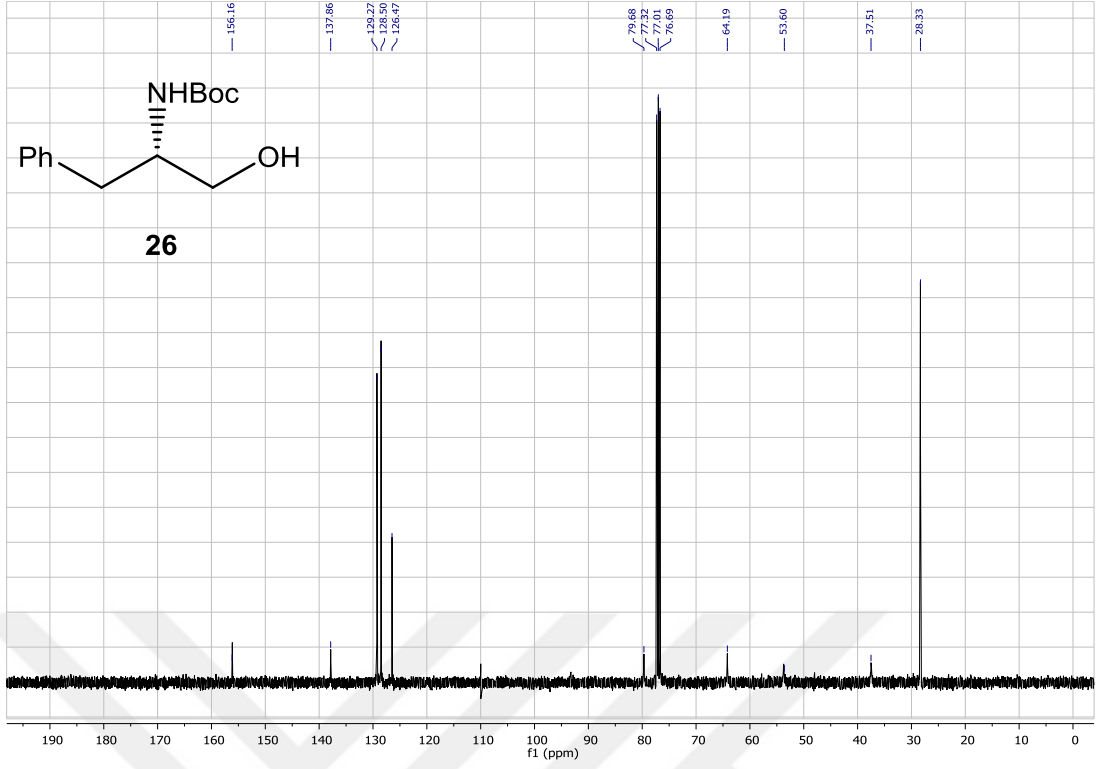
**Şekil 6.10** (S)-3,4-dibenzil-1,2,3-okzatiiazolidin 2,2-dioksit (**25**) bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spekturumu



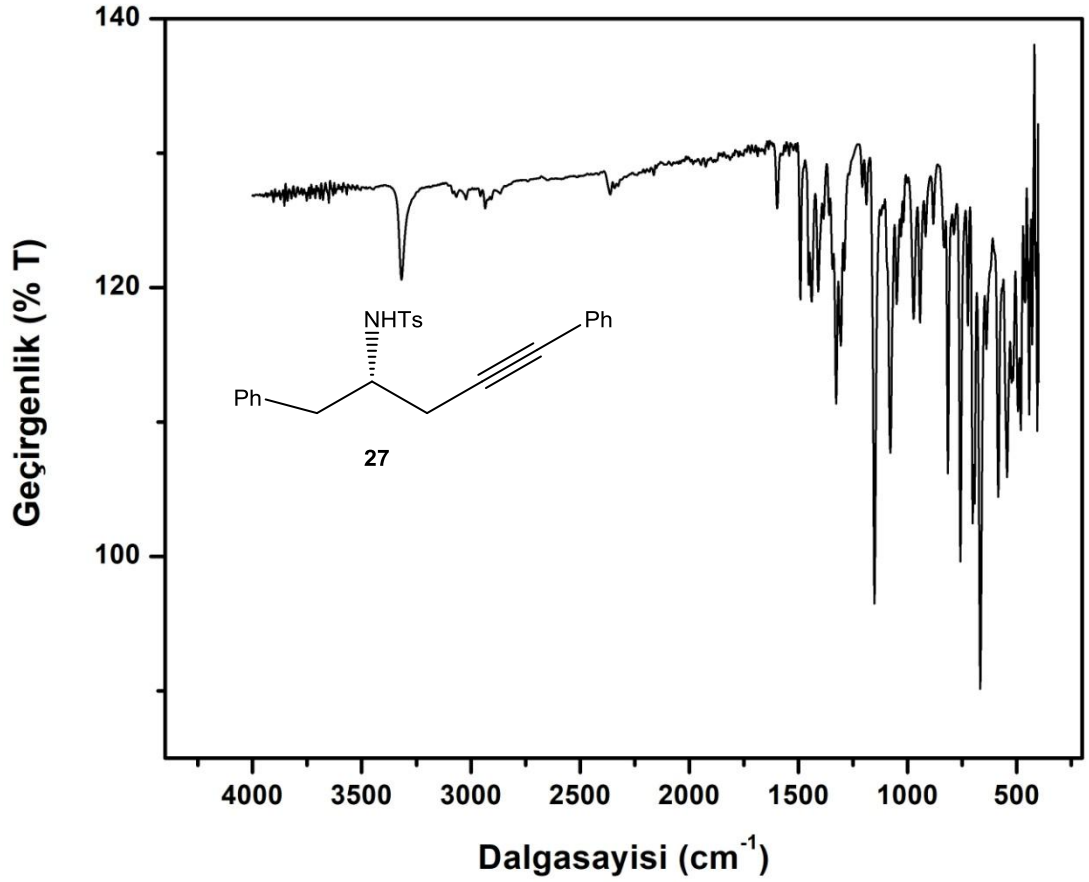
Şekil 6.11 (S)-3,4-dibenzil-1,2,3-okzatiiazolidin 2,2-dioksit (**25**) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spekturumu



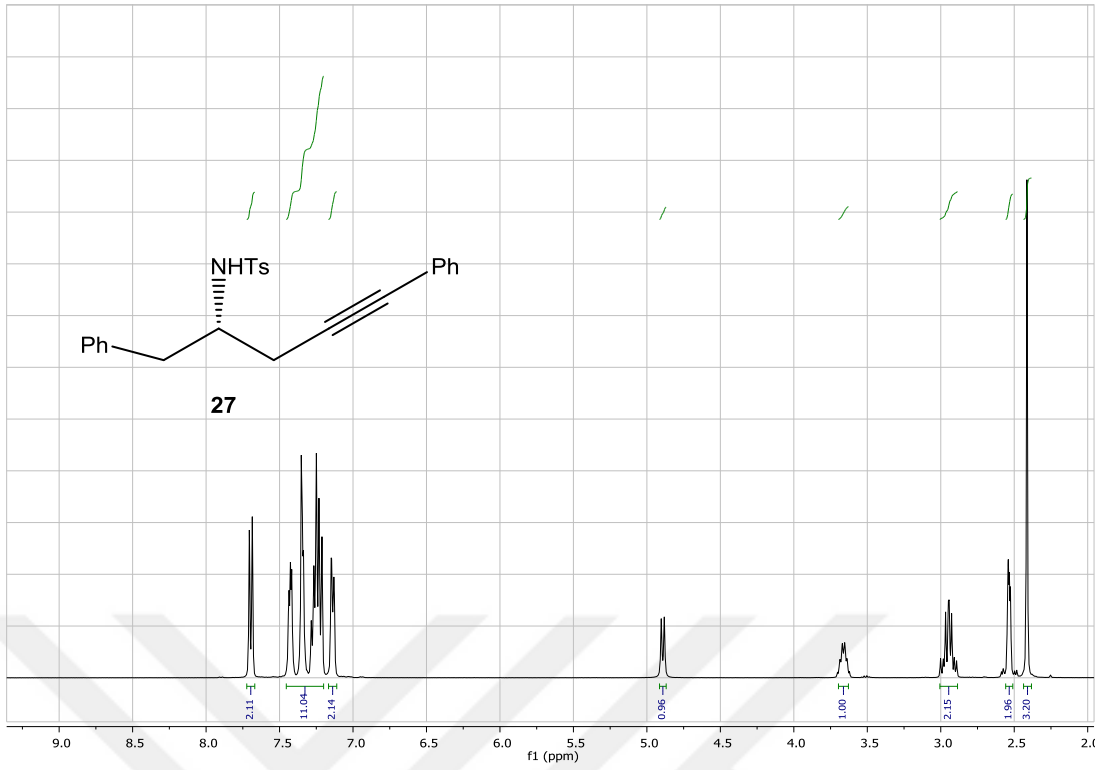
Şekil 6.12 (S)-N-(*tert*-butiloksikarbonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (**26**) bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spekturumu



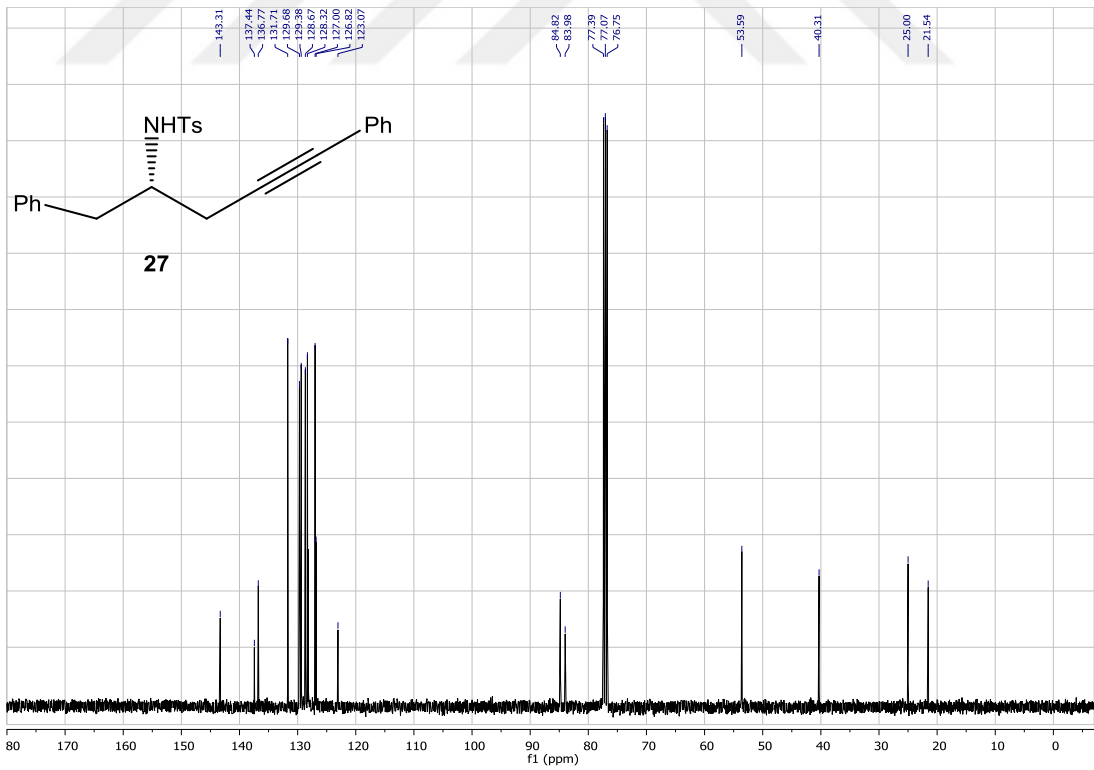
Şekil 6.13. (S)-N-(*tert*-butiloksikarbonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (**26**) bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR spekturumu



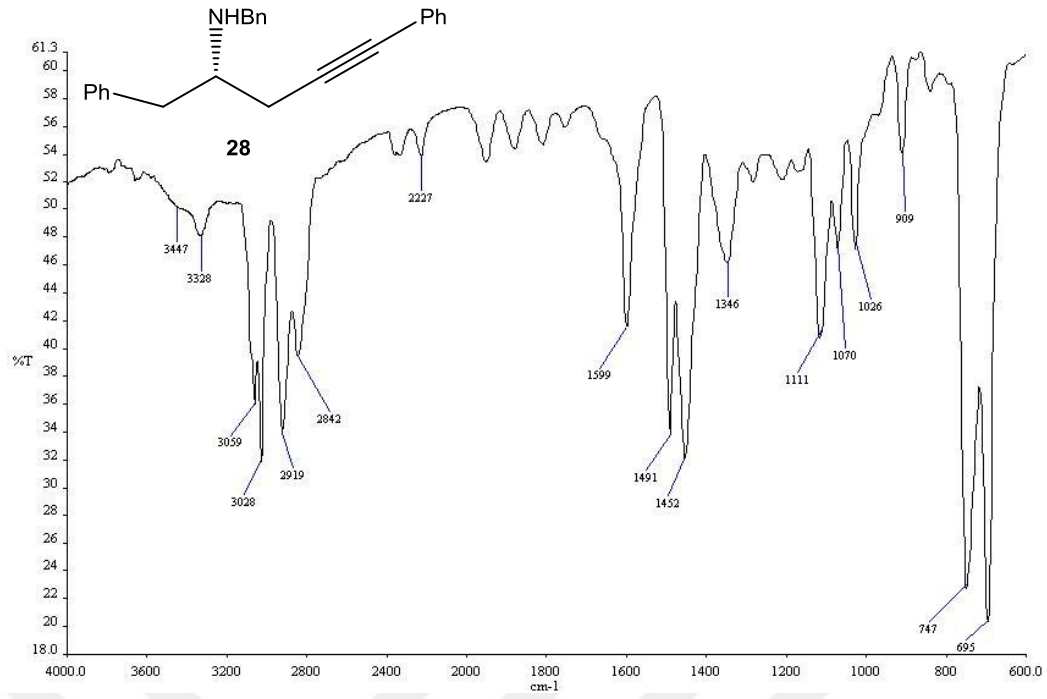
Şekil 6.14. (S)-N-(1,5-difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbenzensulfonamit (**27**) bileşiğinin IR spekturumu



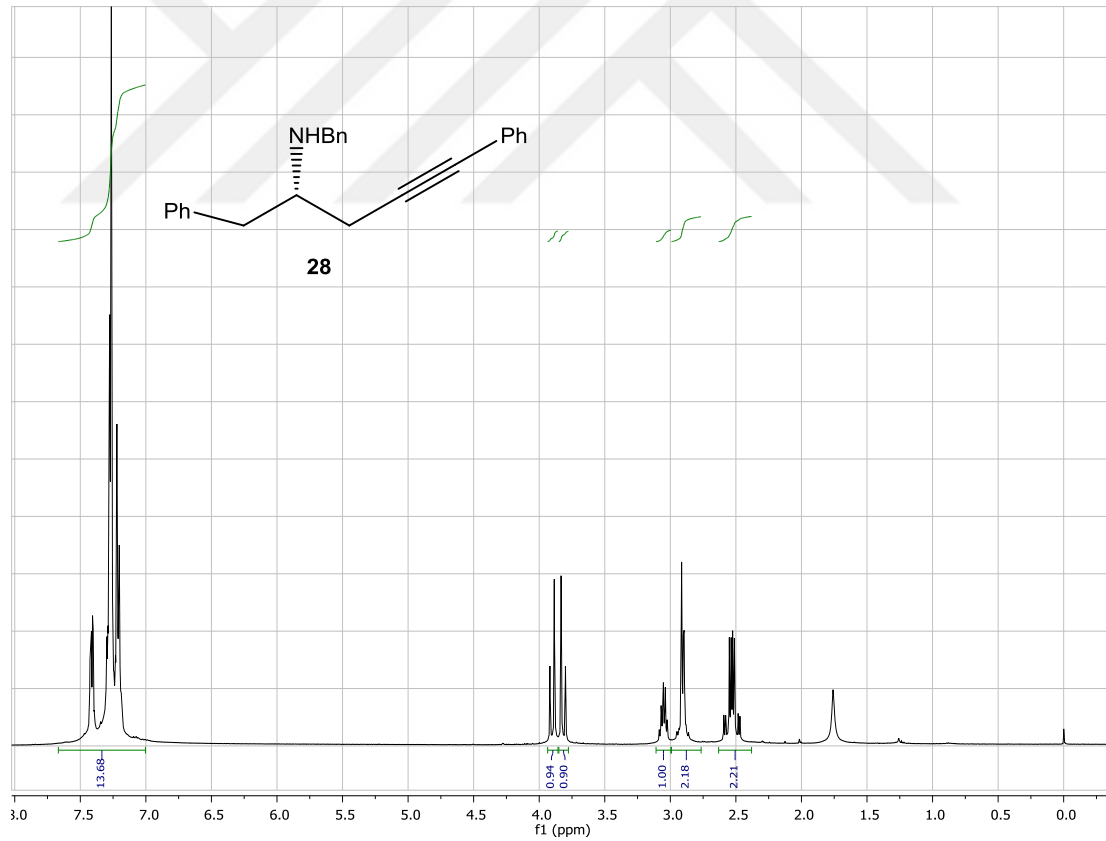
Şekil 6.15. (S)-N-(1,5-difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbensulfonamit (**27**) bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



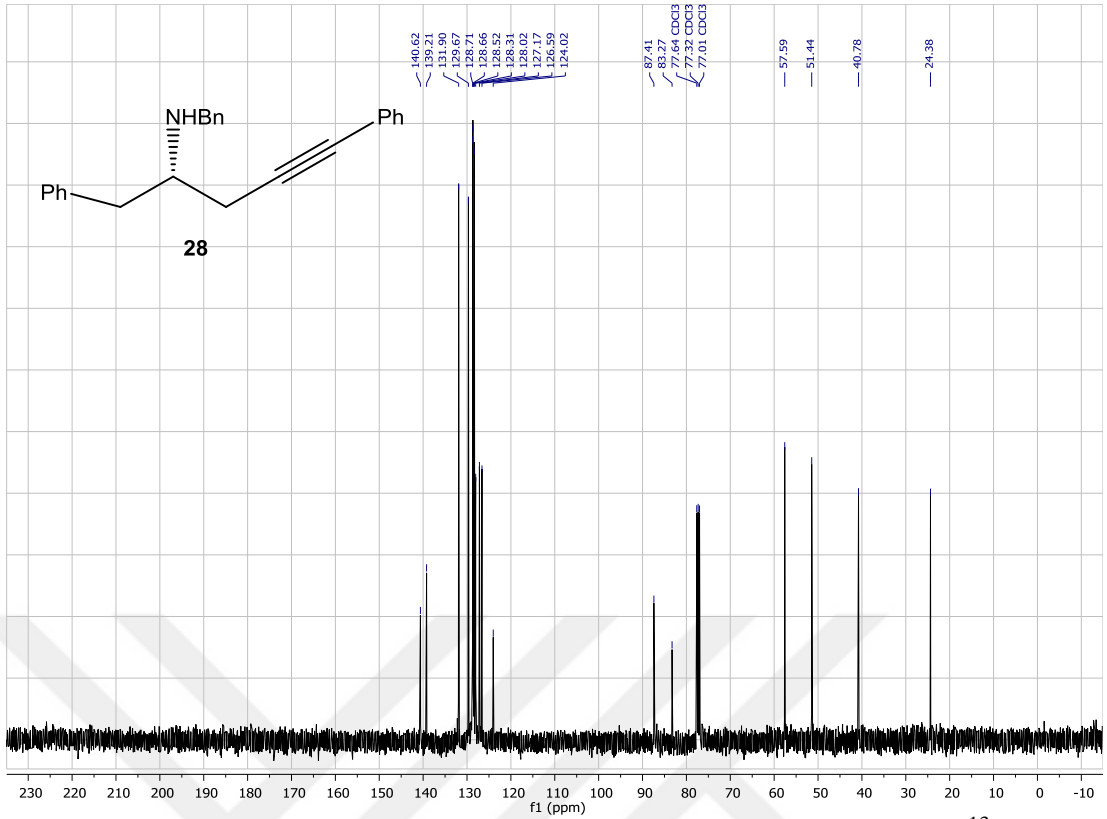
Şekil 6.16. (S)-N-(1,5-difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbensulfonamit (**27**) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



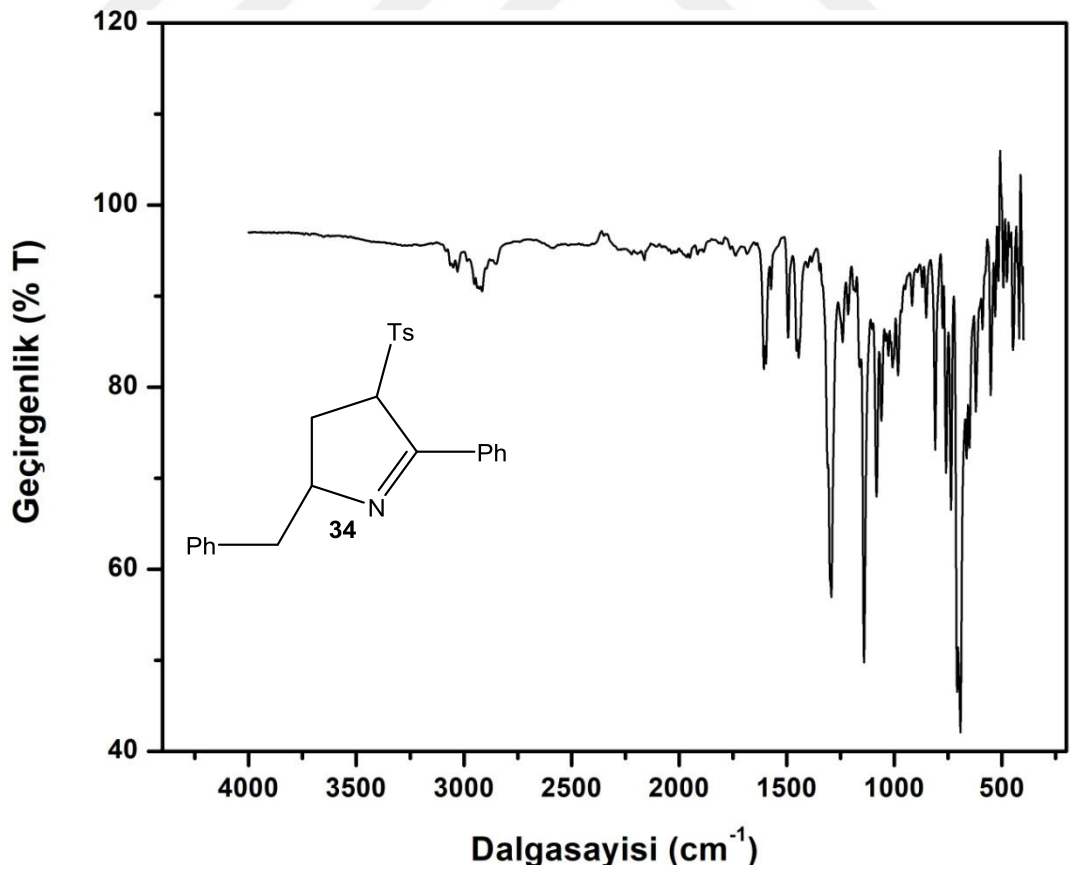
Şekil 6.17. (S)-N-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin (**28**) bileşiğinin IR spektrumu



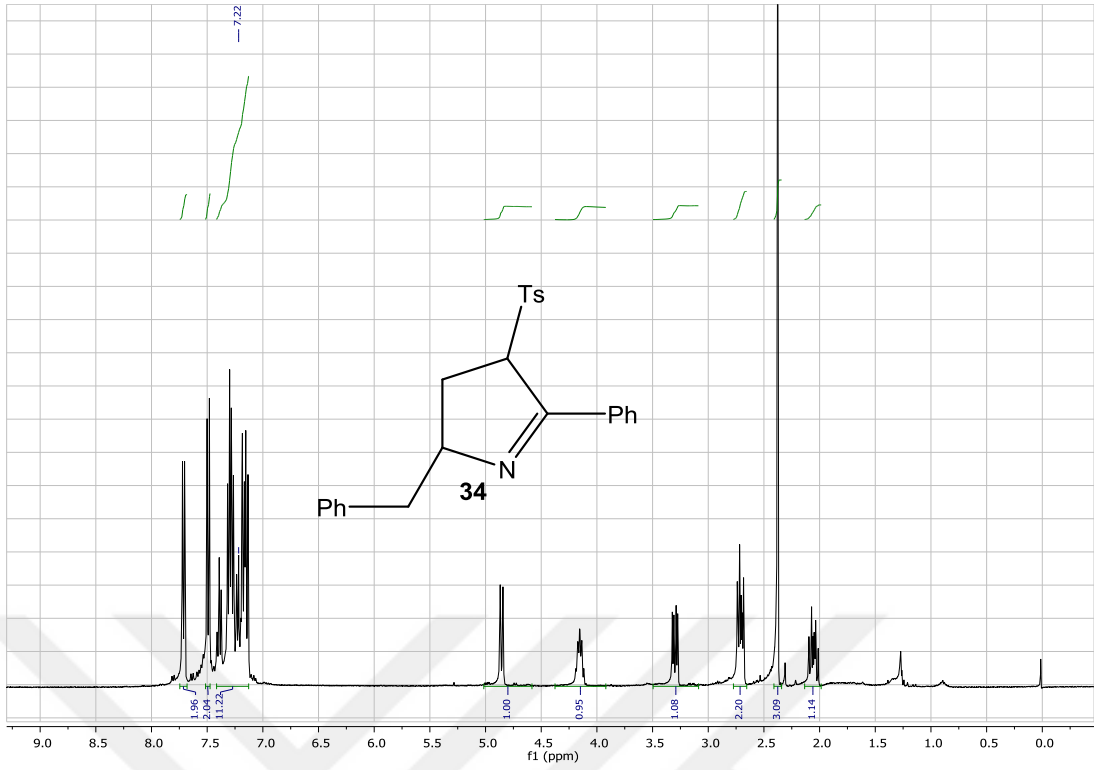
Şekil 6.18. (S)-N-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **28** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



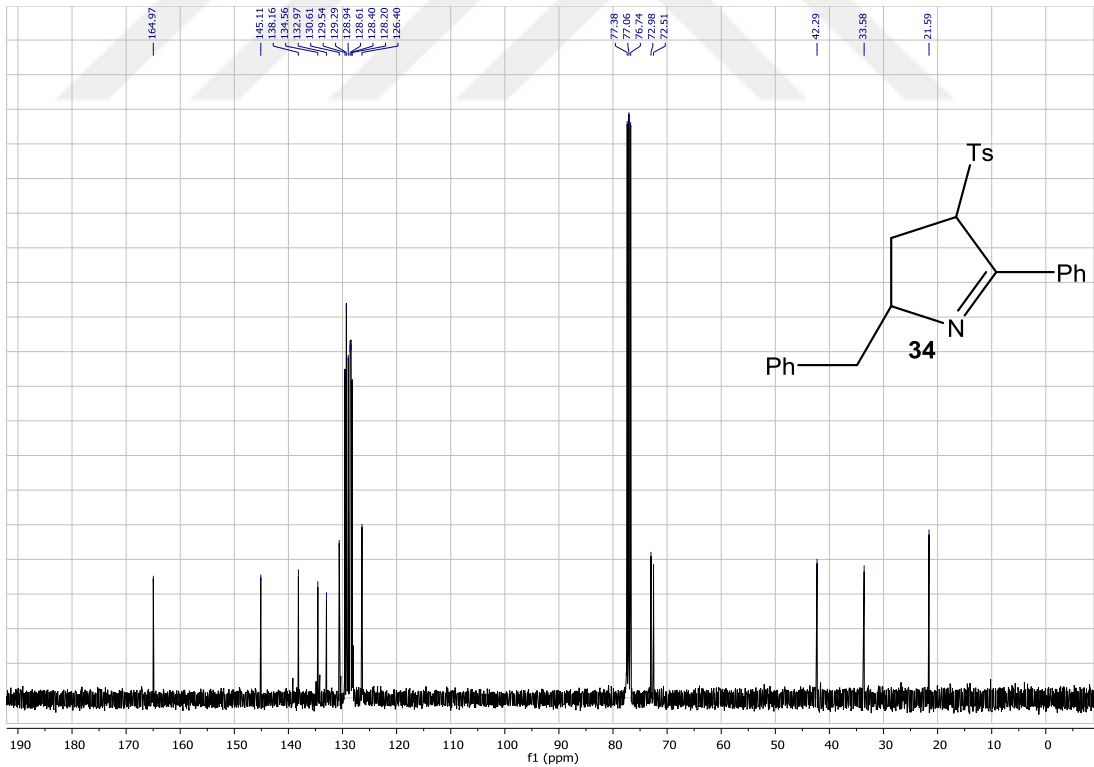
Şekil 6.19. (S)-N-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin (**28**) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



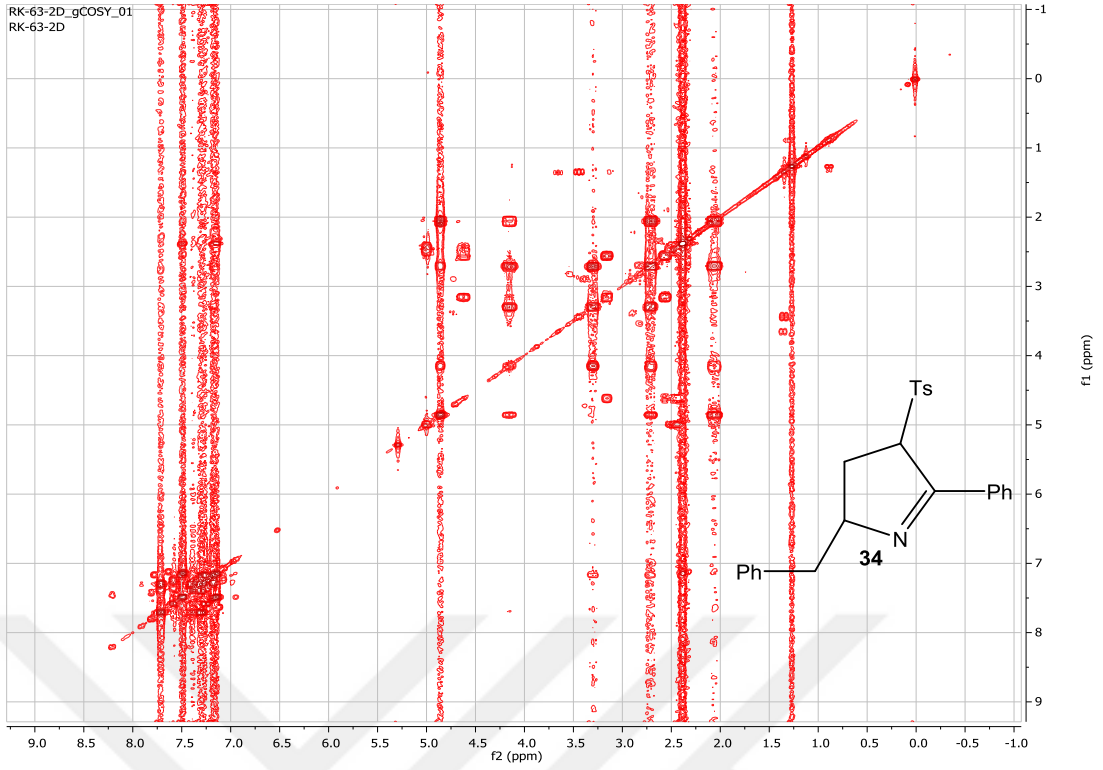
Şekil 6.20. Siklik pirolidin imin bileşiğinin (**34**) IR spektrumu



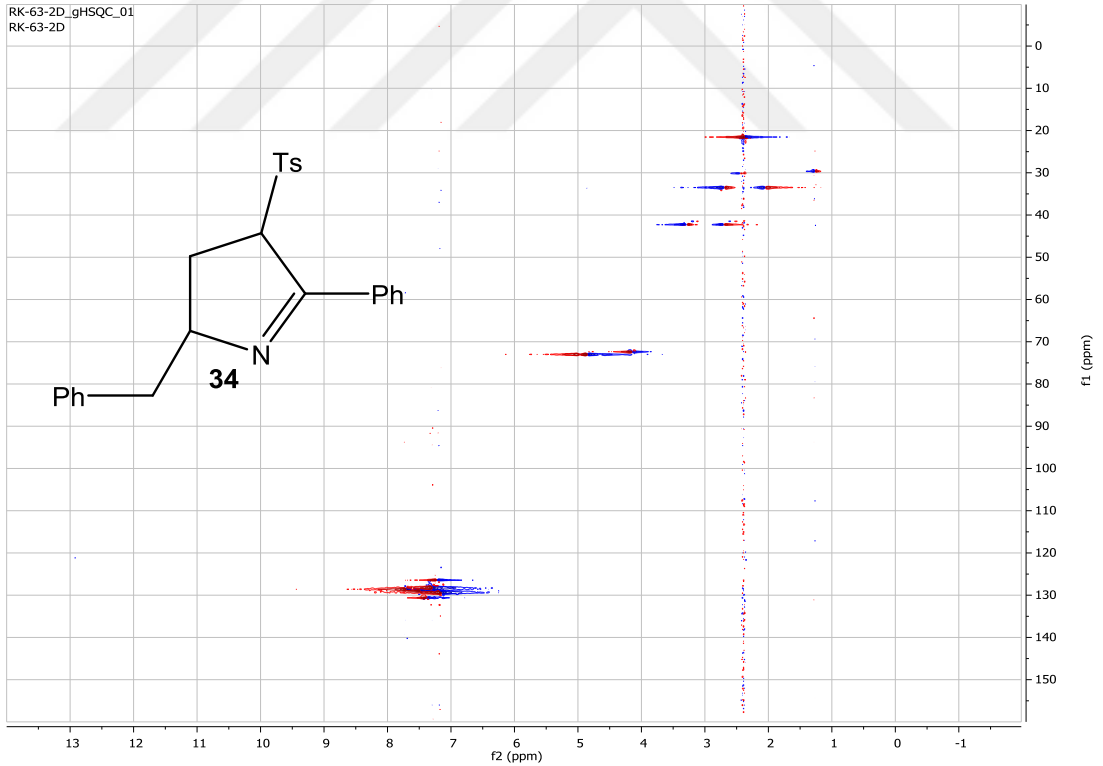
Şekil 6.21. Siklik pirolidin imin bileşiğinin (34)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 6.22. Siklik pirolidin imin bileşiğinin (34)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



Şekil 6.23. Siklik pirolidin imin bileşiğinin (34) COSY NMR spektrumu



Şekil 6.24. Siklik pirolidin imin bileşiğinin (34) HMQC NMR spektrumu



## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Recep KETEN

Doğum Yeri ve Yılı: Alaşehir/1981

Medeni Hali: Evli

Yabancı Dili: İngilizce

e-posta: [recepketen45@hotmail.com](mailto:recepketen45@hotmail.com)

### Mezun Olduğu Okullar:

1995-1999 Isparta Gönen Anadolu Öğretmen Lisesi

1999-2004 Dokuz Eylül Üniversitesi, Buca Eğitim Fakültesi, Kimya Öğretmenliği Bölümü

2014-2018 Celal Bayar Üniversitesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Bilim Dalı, Yüksek Lisans  
(Bazı Kiral Aminoalkinlerin İntramoleküler Hidroaminasyon Reaksiyonları)

### Görevler:

2004-2008. Siirt IMKB Gazi Lisesi, Kimya Öğretmeni

2008-2008. Kütahya Gediz Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi, Kimya Öğretmeni

2008- ..... Manisa Turgutlu Senem Aka Anadolu Lisesi, Kimya Öğretmeni