

T.C.
KİLİS 7 ARALIK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

L-PROLİNDEN TÜRETİLMİŞ KİNAZOLİNON VE KİNAZOLİN TEMELLİ
ORGANOKATALİZÖRLERİN SENTEZİ VE ENANTİOSEÇİCİ ALDOL
REAKSİYONLARINDA KULLANIMI

MEHMET KOCA
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Yrd.Doç. Dr. ŞEMİSTAN KARABUĞA

KİLİS
EYLÜL-2012

T.C.
KİLİS 7 ARALIK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

L-PROLİNDEN TÜRETİLMİŞ KİNAZOLİNON VE KİNAZOLİN TEMELLİ
ORGANOKATALİZÖRLERİN SENTEZİ VE ENANTİOSEÇİCİ ALDOL
REAKSİYONLARINDA KULLANIMI

MEHMET KOCA
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Yrd.Doç. Dr. ŞEMİSTAN KARABUĞA

KİLİS
EYLÜL-2012

TEZ ONAYI

Yrd.Doç. Dr. Şemistan KARABUĞA danışmalığında, Mehmet KOCA tarafından hazırlanan “L-Prolinden Türetilmiş Kinazolinon Temelli Organokatalizörlerin Sentezi ve Enantioseçici Aldol Reaksiyonunda Kullanımı” adlı tez çalışması/...../2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Kilis 7 Aralık Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Unvanı, Adı Soyadı (Kurumu)	İmza
Başkan	Prof. Dr. Ahmet ÇAKIR (Kilis 7 Aralık Üniv. Fen-Edebiyat Fak. Kimya ABD)	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Şemistan KARABUĞA (Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniv. Fen-Edebiyat Fak Kimya ABD)	
Üye	Doç.Dr. Mehmet ASLANTAŞ (Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniv. Fen-Edebiyat Fak Kimya ABD)	

Bu tezin kabulü,Fen bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun/...../201... tarih ve/..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Tez No: ...

Prof.Dr. Ahmet ÇAKIR
Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

L-PROLİNDEN TÜRETİLMİŞ KİNAZOLİNON TEMELLİ ORGANOKATALİZÖRLERİN SENTEZİ VE ENANTİOSEÇİCİ ALDOL REAKSİYONUNDA KULLANIMI

Mehmet KOCA

Kilis 7 Aralık Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Şemistan KARABUĞA

Yıl:2012

Sayfa:61

Optikçe aktif veya saf bileşiklerin sentezi sentetik kimya açısından oldukça büyük bir öneme sahiptir. Bu amaçla enantiyomerik zenginliği yüksek bileşiklerin sentezinde kiral katalizörler kullanılmaktadır. Asimetrik enantiyoseçici reaksiyonlarda optikçe saf ligandlara sahip komplekslerin kullanımının yanı sıra metal atığı bulunmayan organokatalizörlerin gelişimi de büyük bir önem arz etmektedir. Doğal ve ticari olarak ulaşılması kolay olan L-Prolin kullanılarak kinazolin halkası bulunduran 2 adet organokatalizör sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezi yapılan bu organokatalizörler ortamında stereoseçici aldol reaksiyonunda kullanılmıştır. Sentezi gerçekleştirilen organokatalizörlerin yapı aydınlatılması için NMR ve elemental analiz, erime noktası tayini ve IR analizleri yapılmıştır. Enantiyoseçici aldol reaksiyonları için yapılan denemeler sonucu elde edilen ürünün enantiyomerik zenginliği üzerinde kiral kolonu bulunan HPLC kullanılarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aldol, Organokatalizör, Asimetrik sentez, Kinazolin, Prolin

ABSTRACT

MSc. Thesis

SYNTHESIS OF L-PROLINE DERIVED QUINAZOLINONE BASED ORGANOCATALYSTS AND USING ENANTIOSELECTIVE ALDOL REACTION

Mehmet KOCA

Kilis 7 Aralık University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Yrd. Doç. Dr Şemistan KARABUĞA

Year: 2012

Page: 61

The synthesis of optically active or pure compounds has much importance in terms of chemistry. Hence the use of chiral catalysts while obtaining compounds with high enantiometric access has been increasing and gaining variety. In asymmetric reactions, besides the use of chiral complexities, the development of organocatalysts with no metal waste is of great importance. By using L-proline which is easy to access both naturally and commercially, the synthesis of two organocatalysts with quinazoline ring was carried out. These synthesized organocatalysts were used in the synthesis of β -hydroxy ketone with stereoselective aldol reaction. For structural elucidation of the synthesized organocatalysts, NMR analysis, IR, melting point determination and elemental analysis were used. Enantiometric access of products were determined on HPLC by a chiral column.

Keywords: Aldol, Organocatalyst, Asymmetric Syntheses, Quinazoline, Proline

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez konusunun belirlenmesinde, araştırılması ve yazımı sırasında sahip olduğu bilgi birikimi ve tecrübesi ile çalışmayı yönlendiren ve her türlü yardımı esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Yrd.Doç. Dr. Şemistan KARABUĞA'ya, ve desteklerinden dolayı Prof.Dr.Ahmet ÇAKIR'a ve Doç.Dr.Mehmet ASLANTAŞ'a teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında laboratuvar imkanlarından faydalandığım Kilis 7 Aralık Üniversitesi Kimya Bölümü ile Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Kimya Bölümüne ve laboratuvar çalışmalarında bana yardımcı olan çalışma arkadaşım Çiğdem KÜÇÜKTÜRKMEN'e teşekkür ederim.

Bu tez çalışması sırasındaki HPLC analizlerinin yapıldığı Osmaniye Korkut Ata Üniversitesine ve çalışmalara yardımcı olan Arş.Gör.İdris KARAKAYA teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Ayrıca eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen eşime ve biricik kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Mehmet KOCA

Kilis, Eylül 2012

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Prolin ve Türevlerinin Organokatalizör Olarak Kullanılması	8
1.1.1. Moleküler Arası Aldol Reaksiyonu	8
1.1.2. Mannich Reaksiyonu	8
1.1.3. Dihidroksilasyon	9
1.1.4. Oksijenasyon	9
1.1.5. Aminasyon	10
1.1.6. Florlaştırma	10
1.1.7. Nitroalken Katılması	11
1.1.8. Siklopropanasyon	11
1.1.9. Epoksidasyon	12
2. MATERYAL VE METOT	13
2.1. Materyal	143
2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	13
2.1.2. Kullanılan Cihazlar	13
2.1.3. Kromatografik Çalışmalarda Kullanılan Adsorbanlar	13
2.2. Metot	14
2.2.1. (S)-1-(t-bütoksikarbonil) prolin-2-karbonil asidin sentezi	14
2.2.2. (S)-t-bütül 2-((2-karbonilfenil) karbonil) prolin-1-karboksilat (5) sentezi	15
2.2.3. (S)-t-bütül-2- (4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il) prolin-1-karboksilat (6) sentezi:	16
2.2.4. (S)-2-(pirrolidin-2-il) kinazolin-4(3H)-on (7) sentezi	17
2.2.5. (S)-t-bütül-2-(4-klorokinazolin-2-il)prolin-1-karboksilat sentezi	18
2.2.6. Fenil boronik asit sentezi	19
2.2.7. Tetrakis trifenilfosfin palladium sentezi:	20
2.2.8.(2S)-t-bütül 2-(4-fenil-3,4-dihidrokinazolin-2-il) prolin karboksilat (10) sentezi	21
2.2.9. (S)-4-fenil-2-(prolin-2-il) kinazolin (12) sentezi	22
2.2.10. 4-Hidroksi-4-(4-nitrofenil) butan-2-on (13) Sentezi:	23
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	24
4. SONUÇLAR VE YORUM	33
5. KAYNAKLAR	36

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

1-Simgeler

g	:Gram
mg	:Miligram
mmol	:Milimol
ml	:Mililitre
nm	:Nanometre
M	:Molar
⁰ C	:Santigrat derece

2-Kısaltmalar

dppb	:Difenilfosfinobutan
THF	:Tetrahidrofuran
İTK	:İnce Tabaka Kromatografisi
DMSO	:Dimetilsülfoksit
HPLC	:Yüksek Performanslı Gaz Kromatografisi
<i>ee</i>	:Enantiomerik aşırılık
Et ₃ N	:Trietilamin
HCl	:Hidroklorik asit
TFA	: Trifloro asetik asit
<i>dd</i>	: Dubletin dubleti
<i>t</i>	: Triplet
<i>q</i>	: Quartet
<i>s</i>	: Singlet
Boc ₂ O	: Diterbutoloksi karbonik anhidrit
DME	: Dimetileter
Na ₂ CO ₃	:Sodyum Karbonat
EKF	:Etilkloroformat
NaOH	:Sodyum Hidroksit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1. Organokatalizörlerin kullanıldığı reaksiyonlarda ara mekanizma	2
Şekil 1. 2. Enamin ve hidrojen bağı oluşumu	3
Şekil 1. 3. Organokatalizör kullanılarak sentezlenmiş bazı bileşikler	4
Şekil 1. 4. Prolin ve prolinden türetilmiş ligantlar	7
Şekil 1. 5. Sıkça karşılaşılan organokatalizör çeşitlerinden bazıları	7
Şekil 1. 6. Moleküller arası aldol reaksiyonu	8
Şekil 1. 7. Mannich reaksiyonu	8
Şekil 1. 8. Dihidroksilasyon reaksiyonu	9
Şekil 1. 9. Oksijenasyon reaksiyonu	9
Şekil 1. 10. Animasyon reaksiyonu	10
Şekil 1. 11. Florlaştırma reaksiyonu	11
Şekil 1. 12. Nitroalken katılması reaksiyonu	11
Şekil 1. 13. Siklopropanasyon reaksiyonu	12
Şekil 1. 14. Epoksidasyon reaksiyonu	12
Şekil 2. 1. (S)-1-(t-bütoksikarbonil)prolin-2-karbonil asidin sentezi	14
Şekil 2. 2. (S)-t-bütil 2-((2-karbonilfenil) karbonil) prolin-1-karboksilat sentezi	15
Şekil 2. 3. (S)-t-bütil-2-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)prolin-1-karboksilat sentezi .	16
Şekil 2. 4. (S)-2-(pirrolidin-2-il) kinazolin-4(3H)-on sentezi	17
Şekil 2. 5. (S)-t-bütil-2-(4-klorokinazolin-2-il)prolin-1-karboksilat sentezi	18
Şekil 2. 6. Fenilboranik asit sentezi	19
Şekil 2. 7. Tetrakis trifenilfosfın palladium sentezi	20
Şekil 2. 8. (2S)-t-bütil 2-(4-fenil-3,4-dihidrokinazolin-2-il) prolin karboksilat sentezi ...	21
Şekil 2. 9. (S)-4-fenil-2-(prolin-2-il) kinazolin sentezi	22
Şekil 2. 10. 4-Hidroksi-4-(4-nitrofenil) butan-2-on Sentezi	23
Şekil 3. 1. Circumdatin sentez şeması	24
Şekil 3. 2. Kinazolinon sentez şeması	25
Şekil 3. 3. ¹ H-NMR spektrumunda (6) bileşiğindeki inversiyonu gösteren pikler	26
Şekil 3. 4. (6) molekülündeki inversiyon	26
Şekil 3. 5. (S)-2-(pirrolidin-2-il) kinazolin-4(3H)-on ¹ H-NMR spektrumu	27
Şekil 3. 6. (S)-t-bütil-2-(4-klorokinazolin-2-il)prolin-1-karboksilat sentezi	28
Şekil 3. 7. (2S)-t-bütil 2-(4-fenil-3,4-dihidrokinazolin-2-il) prolin karboksilat eldesi ...	29
Şekil 3. 8. Azot atomundaki inversiyonu gösteren ¹ H-NMR pikleri	29
Şekil 3. 9. (10) Bileşiğindeki inversiyon	30
Şekil 3. 10. (12) Molekülünde inversiyon olmadığını gösteren ¹ H-NMR pikleri	31
Şekil 3. 11. Aldol reaksiyonu	31
Şekil 4. 1. Prolin temelli kinazolinler	33
Şekil 4. 2. Moleküllerde meydana gelen hidrojen bağları	34
Şekil 4. 3. Farklı substitute gruplu kinazolinler	34
Şekil 4. 4. Prolin içeren çeşitli kinazolininler	34
Şekil 4. 5. Klorokinazolinin farklı nükleofilik reaksiyonları	35
Şekil 2. 1. (S)-1-(t-bütoksikarbonil) prolin-2-karbonil asidin sentezi	14
Şekil 2. 2. (S)-t-bütil 2-((2-karbonilfenil) karbonil) prolin-1-karboksilat sentezi	15
Şekil 2. 3. (S)-t-bütil-2-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)prolin-1-karboksilat sentezi .	16
Şekil 2. 4. (S)-2-(pirrolidin-2-il) kinazolin-4(3H)-on sentezi	17
Şekil 2. 5. (S)-t-bütil-2-(4-klorokinazolin-2-il)prolin-1-karboksilat sentezi	18
Şekil 2. 6. Fenilboronik asit sentezi	19
Şekil 2. 7. Tetrakis trifenilfosfın palladium sentezi	20

Şekil 2. 8. (2 <i>S</i>)- <i>t</i> -bütil 2-(4-fenil-3,4-dihidrokinazolin-2-il) prolin karboksilat sentezi...	21
Şekil 2. 9. (<i>S</i>)-4-fenil-2-(prolin-2-il) kinazolinsentezi	22
Şekil 2. 10. 4-Hidroksi-4-(4-nitrofenil) butan-2-on Sentezi	23

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. 1 Web of science arama motorunda organocatalyst ve organocatalysis anahtar kelimesi ile yapılan tarama sonucu	5
Çizelge 3. 1.Organokatalitik denemeler.....	32

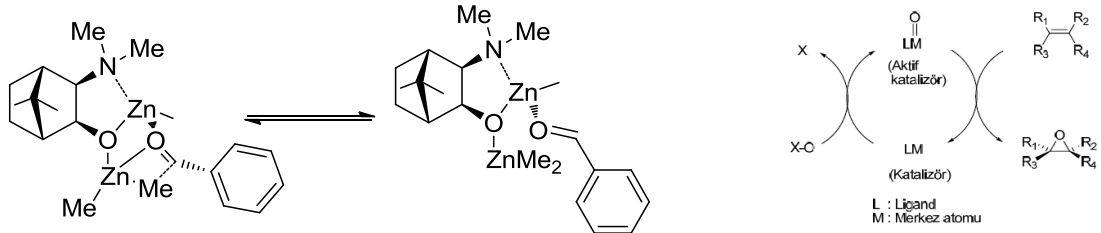
1. GİRİŞ

1980 yılında Sharples'ın dietiltartarat ve titanyum tetraizopropoksit ($Ti(OPr^i)_4$) ile alilik alkollerin epoksidasyonunu gerçekleştirmiş ve asimetric katalizli reaksiyonlar için bir kapı aralamıştır (Katsuki and Sharpless 1980). Sharples'ın yaptığı bu çalışmadan sonra asimetric katalitik reaksiyonlar kimyacıların ilgi odağı haline gelmiştir. Böylece hidrojenasyon, Diels-Alder reaksiyonu, C-C-bağ oluşumu, epoksidasyon, aziridinyasyon, oksidasyon ve hemen hemen organik kimyanın tüm alanlarında reaksiyonların enantiyoseçici olarak katalizlenmesi için ligandlar dizayn edilmiş ve sentezlenmiştir. (Lin, Li ark. 2001; Enders, Jaeger ark. 2007) Katalizör kullanımı ile gerçekleştirilen reaksiyonlardaki uygulamalarda metal katalizli ligandların (kompleks) yoğun bir şekilde kullanılması artarken, son zamanlarda daha çevreci ve metal atığı bulunmayan ligandların (organokatalizör) sentezi de gerçekleştirilerek kullanılmaya kapı aralanmıştır.(Dalko 2007) Metal koordineli komplekslerin asimetric katalizli reaksiyonlarda uygulamalarının yanı sıra yapısında metal bulunmayan organik bileşiklerin asimetric içerikli benzer reaksiyonlardaki etkileri incelenmekte ve bu konuda yapılan çalışma sayısı artmaktadır. Asimetric katalizli reaksiyonlar için kiral merkeze sahip optikçe saf organokatalizörlerin sentezi son zamanlarda hızla artarken, bu ligandların tepkime ortamında kullanımı fazlasıyla önem kazanmaktadır (Ghosh, Packiarajan ark. 1998; Alexakis, Burton ark. 2000; Brunel 2005; Hagen 2006).

Prolin ve prolin türevli organik bileşiklerin asimetric katalizli reaksiyonlarda metallere kompleks yaparak reaksiyonu katalizlemesinin yanı sıra metallere kompleks oluşturmaksızın direk olarak reaksiyonu katalizlediği de bilinmektedir. Aldol reaksiyonu, Mannich, epoksidasyon, aminasyon ve Michael katılmaları gibi reaksiyonlar bu reaksiyon türlerine örnek olarak verilebilir (Dalko 2007).

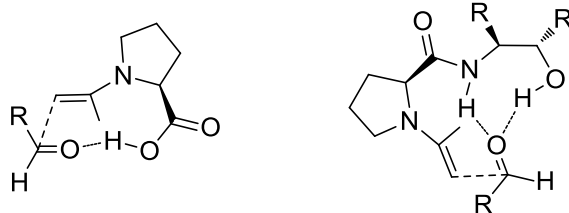
Metal koordineli kompleksler ile sadece organik iskeleti bulunan bileşiklerin reaksiyon ortamında kullanılmaları sırasında reaksiyonun gerçekleşmesi için etki mekanizmaları oldukça farklıdır. Metal koordineli bileşiklerde genellikle reaksiyonun gerçekleşebilmesi için metal üzerinde birtakım etkileşimlerin olduğu düşünülür. Bunlar; epoksidasyonda olduğu gibi Mangan metali üzerinde yükseltgenme ve indirgenme basamağı üzerinden yürürken, aldehitlere dietil çinko aracılığıyla etil katılma

reaksiyonunda ise aldehitteki oksijen atomu çinko metali üzerine koordine olarak nükleofilik saldırı gerçekleştirmektedir (Jansen and Feringa 1992; Devries, Jansen ark. 1994; Jacobsen, Deng ark. 1994; Brandes and Jacobsen 1995; Jacobsen 2000; Jacobsen 2001). Dolayısıyla her metalin kullanıldığı reaksiyon çeşidine göre reaksiyon ara basamağı farklı olmaktadır. Metal kompleksinin kullanıldığı katalitik reaksiyonların ara mekanizmasında substrat ürüne dönüştürülürken metal üzerinden ilerlediği bilinmektedir. Aksi takdirde, metal üzerinden ilerlemeyen komplekslerin reaksiyon ortamında kullanılmalarının sonucu olarak reaksiyonun gerçekleşmesi ve katalizlenmesi beklenemez. Yapılan çalışmalarda katalizör olarak kullanılan metal komplekslerde metalin bulunmaması ile reaksiyon gerçekleşmeyeceği gibi organik bir yapı ile koordine edilmemiş bir metalin de katalitik etkisinin komplekslere nazaran çok düşük olduğu bilinmektedir.



Şekil 1.1. Organokatalizörlerin kullanıldığı reaksiyonlarda ara mekanizma

Organokatalizörlerin kullanıldığı reaksiyonlardaki ara mekanizmada, substratın ligand ile koordine olması önemli etki etmektedir. Bu şekilde oluşan ara üründe moleküller arası etkileşimlerin de öne çıktığı görülmektedir (Şekil 1.1.). Özellikle hidrojen bağı etkileşimi elde edilecek ürünün asimetrik katalizlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Metal kompleksli asimetrik katalizli reaksiyonlarda kompleks sentezi için kullanılan ligandın yapısı, uygun bir moleküler yapı ve koordinasyon özelliği göz önünde tutularak sentezlenmişse de organokatalizörlerin enantiyoseçici reaksiyonlardaki kullanımında substrat ve reaktif arasında kovalent (enamin oluşumu) veya kovalent olmayan (hidrojen bağı oluşumu) bir takım etkiler sonucu oluştuğu ve bu şekilde bir ara mekanizmanın ön plana çıktığı belirlenmiştir (Şekil 1.2.). Dolayısıyla organokatalizör olarak kullanılacak organik ligandın geometrik yapısı reaksiyonun katalizlenmesi için önemli görülmemektedir. (Tang, Yang ark. 2005)



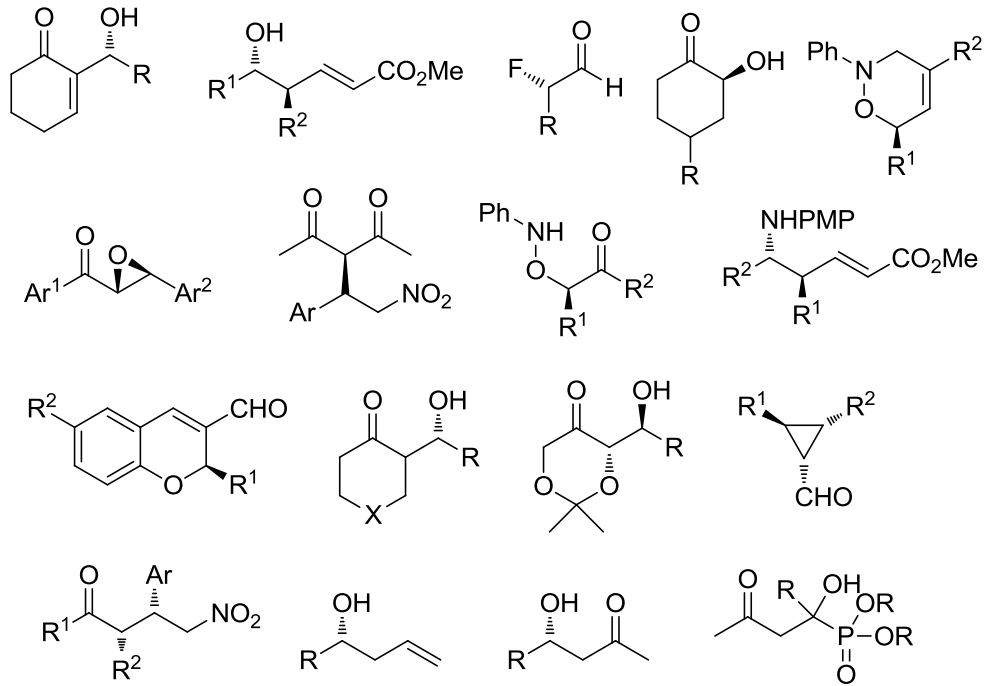
Şekil 1. 2.Enamin ve hidrojen bağı oluşumu

Prolin ve prolin türevi organokatalizörlerin kullanımı ile reaksiyonun enamin oluşumu üzerinden ilerlediği düşünülmektedir. Bunun yanısıra 2005 yılında Tang ve arkadaşlarının asimetrik aldol reaksiyonlarında prolinamidlerin katalizör olarak kullanıldığında reaksiyon aktivitesinin artmasında hidrojen bağının önemli bir etkisinin olduğunu da göstermiştir (Tang, Yang ark. 2005).

Metal komplekslerin kullanıldığı reaksiyon çeşitlerinin fazla olması sonucu olarak elde edilen ürünlerin çeşitliliği de artmaktadır. Epoksitler, sülfoksitler, aminler, aziridinler, alkol içeren yapılar, amino alkoller, diaminler, dioller, alkenler, allilik alkoller, propargilik alkoller, doğal ve doğal olmayan amino asitler gibi bir çok fonksiyonel yapının sentezlenmesinde metal kompleksler kullanılmaktadır (Lin, Li ark. 2001; Enders, Jaeger ark. 2007). Her metal kullanım alanına göre katalitik etkisi değişmektedir. Mangan, demir ve krom kompleksleri epoksidasyonda kullanılırken, rutenyum kompleksi hidrojenasyon ve oksidasyon reaksiyonunda, palladyum, bakır ve nikel eşleme reaksiyonlarında, çinko metali ile yapılan kompleksler ile konjuge katılmalar gerçekleştirilmektedir (Alexakis, Polet ark. 2004; McGarrigle and Gilheany 2005; Magrez, Wencel-Delord ark. 2012; Putignano, Bossi ark. 2012).

Metal komplekslerin veya organokatalizörlerin kullanıldığı reaksiyonlarda birinci amaç reaksiyonun katalizlenmesini sağlamaktır. Bunun için reaksiyon ortamında kullanılan katalizörler; farmakolojik önemi olan bileşiklerin, doğal ürünlerin ve endüstriyel boyutu olan sintonların sentezlenmesi için önemli bir araçtır. Organik kimyada yapı taşı olarak kullanılan optikçe saf bileşiklerin sentezinin büyük bir kısmı asimetrik katalizli reaksiyonlar sonucu elde edilmektedir. Organokatalizörlerin çevresel dost olması ve ekonomik değerinin metal komplekslerine nazaran daha uygun olması reaksiyonlarda katalizör olarak kullanımının artmasına sebep olmaktadır. Yapılan çalışmalarda organokatalizörlerin aldol gibi tek çeşit reaksiyonlar yerine farklı tip reaksiyonlardaki

denemelerine yönelik çalışmalar hızla artmaktadır (Akiyama 2007; Doyle and Jacobsen 2007; Shao and Zhang 2009; Trost and Brindle 2010). Bu bağlamda optikçe saflığı yüksek bileşiklerin ve hedef ürünlerin sentezine yönelik çalışmalarda metal komplekslerin yerine organokatalizörlerin (metal kompleks oluşturmaksızın) kullanılmasıyla elde edilebilecek bileşikler literatüre bakıldığında fazla çeşitlilik göstermektedir (Şekil 1.3.). Organokatalizör kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucu elde edilen ürünlere bakıldığında metal kompleksli katalizlenen reaksiyonlarda elde edilen ürünlerin elde edilebildiği ve ilerleyen zamanlarda bu alanda yapılan çalışmalar ile bu ürün yelpazesinin ve reaksiyon çeşitliliğinin (epoksidasyon, florlaştırma, alilik alkol sentezi, konjuge katılmalar, alkilasyon, karben katılması) artması beklenebilir (List, Lerner ark. 2000; List 2001; List 2002; Mukherjee, Yang ark. 2007; Pellissier 2007).



Şekil 1. 3.Organokatalizör kullanılarak sentezlenmiş bazı bileşikler

Organik Kimya literatürleri tarandığında kullanılan katalizörlerin reaksiyondaki katalitik etkisi, enantioseçiciliği ve verimi tüm substratlar için aynı değerleri vermediği görülmektedir (Web). Bunun yanı sıra bir katalizörün reaksiyonu katalizlemesi yüksek verim ve enantiyomerik zenginlikte gerçekleşirken farklı bir reaksiyon türünde aynı katalizörün kullanılmasıyla elde edilecek değerler düşebilmektedir. Bu sonuçlarda

göstermektedir ki reaksiyonu katalizleyen katalizörlerin reaksiyona olan etki mekanizmaları değiştiğinden istenilen ürünün oluşumunda yüksek enantiyomerik zenginlik ve verim elde edilememektedir. Organokatalizörlerin veya metal bağlı ligandlardan elde edilen komplekslerin katalizör olarak kullanımında;

- katalitik miktarda kullanılması
- doğal kaynaklardan ulaşılabilir olması
- ekonomik olması
- kolay sentezlenebilirliği
- katalizörün geri kazanılabilirliği
- farklı reaksiyon türlerinde uygulanabilirliği reaksiyonun katalizlenmesindeki en önemli faktörlerdendir.

Web of Science arama motoru kullanılarak anahtar kelime olarak **organocatalysis** ve **organocatalyst** kullanılarak yapılan arama sonucunda 2000 yılında bir makale yayımlanmışken, 2012 yılı içerisinde yapılan makale sayısı **3809** olarak tespit edilmiştir. Aşağıdaki Çizelgede görüleceği gibi Organokatalizörlerin kullanımı ile yapılan reaksiyonlara olan ilginin düzenli arttığı anlaşılmaktadır (**Çizelge 1.1**).(Web)

Çizelge 1. 1 Web of science arama motorunda organocatalyst ve organocatalysis anahtar kelimesi ile yapılan tarama sonucu*

Use the checkboxes below to view the records. You can choose to view those selected records, or you can exclude them (and view the others).

<input type="checkbox"/> View Records <input type="checkbox"/> Exclude Records	Field: Publication Years	Record Count	% of 3809	Bar Chart	Save Analysis Data to File <input checked="" type="radio"/> Data rows displayed in table <input type="radio"/> All data rows
<input type="checkbox"/>	2011	808	21.213 %	■	
<input type="checkbox"/>	2010	675	17.721 %	■	
<input type="checkbox"/>	2009	569	14.938 %	■	
<input type="checkbox"/>	2008	480	12.602 %	■	
<input type="checkbox"/>	2012	399	10.475 %	■	
<input type="checkbox"/>	2007	357	9.373 %	■	
<input type="checkbox"/>	2006	269	7.062 %	■	
<input type="checkbox"/>	2005	140	3.676 %	■	
<input type="checkbox"/>	2004	76	1.995 %	■	
<input type="checkbox"/>	2003	22	0.578 %	■	
<input type="checkbox"/>	2002	9	0.236 %	■	
<input type="checkbox"/>	2001	4	0.105 %	■	
<input type="checkbox"/>	2000	1	0.026 %	■	

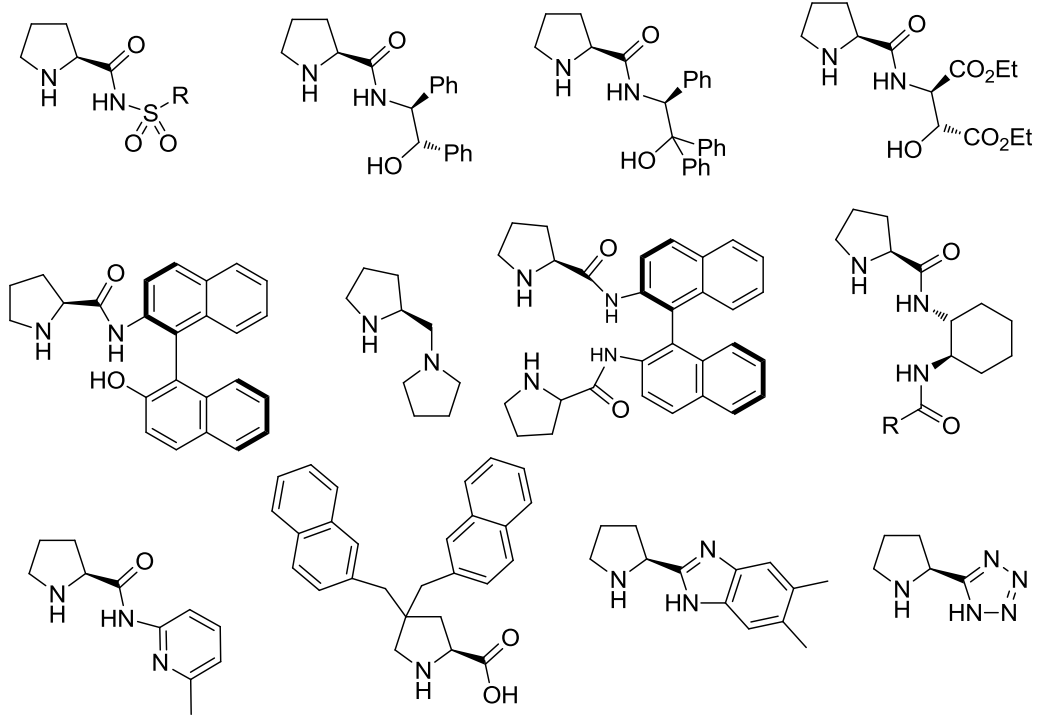
* 10 Temmuz 2012 tarihli Webofscience sitesi kullanılarak yapılan arama

Metal atığı bulunmayan organokatalizörlerin gelişimi asimetrik katalizli reaksiyonlarda

yeni bir keşif alanı olarak ortaya çıkmaktadır. Asimetrik aldol reaksiyonu organokatalizör alanındaki sentezlerin ve modern katalitik sentez alanındaki konuların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. 1970'li yıllarda prolin kullanılarak molekül içi aldol reaksiyonu gerçekleştirilmesine rağmen 2000 yılına kadar kayda değer bir çalışma yapılmamıştır. List ve Barbara'nın organokatalizör olarak prolini kullanarak asimetrik katalitik aldol reaksiyonunda kullanmasıyla beraber organokatalizörlerin kullanım alanında yeni bir saha açılmış oldu (yapılan atıf sayısı 1121*) (Web ; List, Lerner ark. 2000).

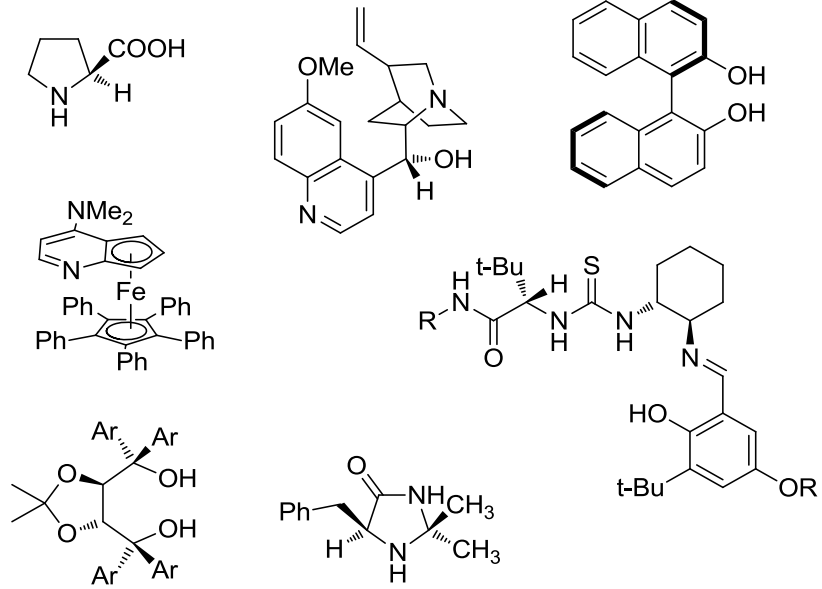
List ve Barbara'nın (2000) prolin ve benzeri amino asitleri kullanarak yaptıkları çalışmadan sonra özellikle prolin ve prolinden türetilmiş yapıların organokatalizör olarak kullanımı artmaktadır (List 2002). Prolin ve türevlerinin tercih edilmesinin sekonder bir amin olmasından dolayı enamin oluşturması ve karboksilat grubundaki hidrojen ile aldehitin oksijen atomu arasında hidrojen bağı oluşumuna sebep olması ilk göze çarpan etken olarak görülmektedir (Etzenbach-Effers and Berkessel 2009; Saha, Seth ark. 2010; Liu, Li ark. 2011). Organokatalizörlerin çeşitliliği ve bunların farklı asimetrik katalizli reaksiyonlarda uygulanabilirliği gün geçtikçe artmaktadır. Metal atığı olmaksızın kullanılan organokatalizörlere olan bu ilgi sonucu asimetrik katalizli reaksiyon için kullanım alanı genişlemektedir.

Prolinin organokatalizör olarak asimetrik katalizli reaksiyonlarda kullanımının en önemli sebeplerini sıralamak gerekirse bunlar; kolay ve ulaşılabilir olması, ekonomik olması, her iki izomerinin bulunması, hem asit hem de baz özelliği gösteren bir amin ve bir karboksil grubunun bulunmasıdır. Prolin ve prolinden türetilmiş organokatalizörlerin reaksiyonlarda gösterdiği katalitik aktivitenin yüksek olmasından dolayı prolin temelli analoglarının kullanılmasını imkanlı hale getirmektedir. Ticari olarak oldukça ekonomik olan prolinin stereoseçici aldol reaksiyonlarında kullanılmasının yanında enantiyomerik zenginliği arttırmak için yine prolin halkasını yapısında bulunduran prolin analogu bileşikler de sentezlenmiştir. Elde edilen bu bileşikler organokatalizör olarak sadece stereoseçici aldol reaksiyonlarında kullanılmamaktadır. Literatürde arama yapıldığında prolin ve prolinden türevlendirilmiş ligantlar oldukça geniş bir yelpazede organokatalizör olarak kullanıldığı görülmektedir (**Şekil 1.4.**). (Berkessel and Gröger 2005; Mukherjee, Yang ark. 2007; Pellissier 2007).



Şekil 1. 4.Prolin ve prolinden türetilmiş ligantlar

Buna karşın literatürde sadece prolin kaynaklı organokatalizörler kullanılmamakta farklı organik iskelete sahip yapıların da organokatalizör olarak kullanıldığı bilinmektedir (Şekil 1.5.) (List, Lerner ark. 2000; Berkessel and Gröger 2005).

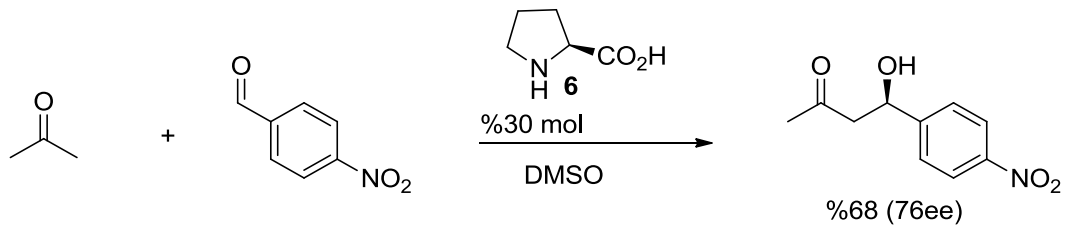


Şekil 1. 5.Sıkça karşılaşılan organokatalizör çeşitlerinden bazıları

1.1. Prolin ve Türevlerinin Organokatalizör Olarak Kullanılması

1.1.1. Moleküller Arası Aldol Reaksiyonu

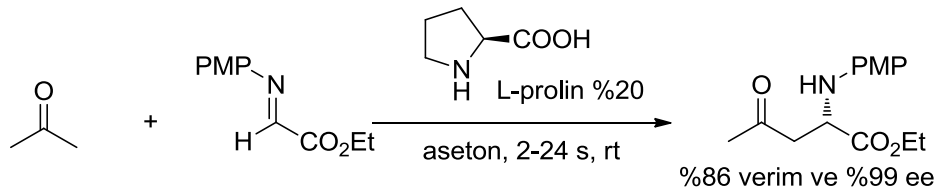
Asimetrik katalizli reaksiyonlarda organokatalizör kullanılması öncü çalışmaları başlatan List ve Barbara'nın DMSO içerisindeki L-prolin katalizli ortamda asetonun p-nitrobenzaldehite katılması reaksiyonunda enantiyomerik aşırılık %76 ee olarak kaydedilmiştir (Şekil 1.6.) (List, Lerner ark. 2000).



Şekil 1. 6.Moleküller arası aldol reaksiyonu

1.1.2. Mannich Reaksiyonu

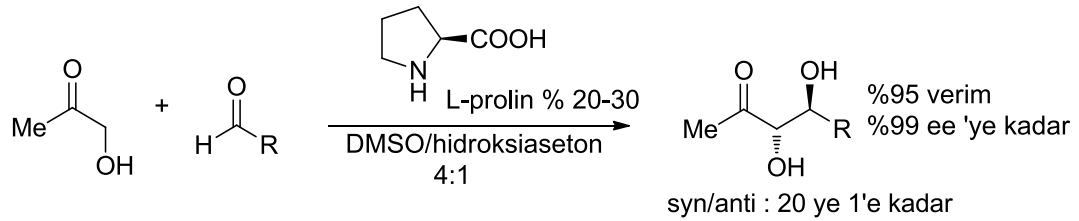
Barbas ve arkadaşlarının (2002) yaptıkları çalışmada α -iminoglikolat ile asetonun reaksiyonu sonucu α -amino aside dönüştürülmüştür. Bu reaksiyonda organokatalizör olarak prolini %20 mol ekvalent. olarak kullanılmasıyla aseton çözücü ortamında izole edilen ürünün verimi %86 ve enantiyomerik zenginliği de %99 olarak tespit edilmiştir (Şekil 1.7.). Reaksiyon ortamında çözücü olarak DMSO aseton oranı 4:1 olduğunda verim ve enantiyomerik aşırılıkta düşme gözlemlenmiştir (Şekil 1.7.) (%82 verim ve %95 ee) (List 2001; Cordova, Notz ark. 2002).



Şekil 1. 7.Mannich reaksiyonu

1.1.3. Dihidroksilasyon

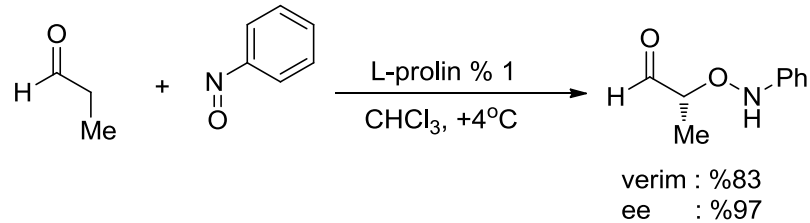
Hidroksiasetonun optikçe aktif diollerine dönüştürülmesinde de organokatalizör olarak L-prolin kullanılmış ve hidroksi yapı içeren farklı substratlar üzerinde denemeler gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmada 20:1 diasteroizomerik oranın yanı sıra diasteroizomerik oranı büyük olan ürünün enantiyomerik aşırılığı % 99 ee olarak ölçülmüştür (Şekil.1.8.) (List 2001).



Şekil 1. 8. Dihidroksilasyon reaksiyonu

1.1.4. Oksijenasyon

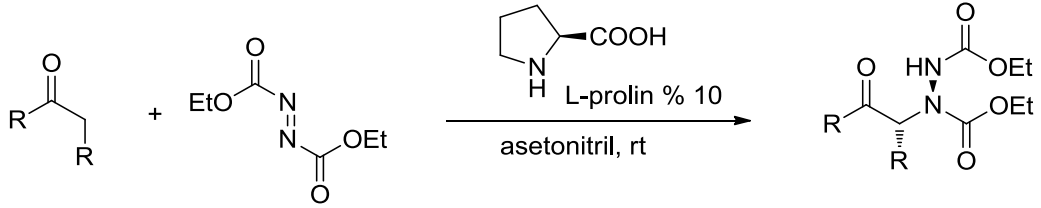
MacMillan ve arkadaşları tarafından (2003) yapılan çalışmada %10 L-prolin organokatalizörü kullanılarak propanal'ın farklı solventler ortamında nitrosobenzene katılması sonucu α amino oksilasyon ürünü sentezlenmiştir. Bu reaksiyonda benzen ve asetonitril çözücü ortamında iyi verimler elde etmelerine rağmen kloroform çözücüsünü en iyi ortam olarak tercih etmişlerdir. Organokatalizör miktarını %10 seviyesinden %2 seviyesine kadar indirilmesine karşın enantiyomerik aşırılıkta ve reaksiyon veriminde değişim gözlenmezken %1 prolin kullanıldığında sadece verimde %5'lik bir düşüş görülmüştür (Şekil 1.9.) (Brown, Brochu ark. 2003).



Şekil 1. 9. Oksijenasyon reaksiyonu

1.1.5. Aminasyon

Dietildiazokarboksilatlar aracılığıyla ketonların α aminasyon reaksiyonları bir organokatalizör eşliğinde gerçekleştirilebilmektedir. Bunun için organokatalizörlü ortamında yapılan reaksiyonda L-prolin %10 oranında kullanılmış ve reaksiyon sonucu %92 verim, %79-99 arasında enantiomerik aşırılık değerleri elde edilmiştir. Bu reaksiyon şartlarında α aminasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Bunun yanı sıra substratlardaki farklı substituye gruplarının yapısına bağlı olarak ikinci bir kiral merkezin oluşmasından dolayı değişik diastereoizomerik oranlar (76:24 ten 91:9'a kadar) elde edilmiştir. α Aminasyon reaksiyonlarında L-prolin bileşiğinin organokatalizör olarak bu tip reaksiyonlardaki kullanımının avantajları sıralanacak olursa bunlar; yüksek verim ve stereoseçiciliğin sağlanması yanı sıra reaksiyon ortamından izolasyonun oldukça kolay olmasıdır (**Şekil 1.10.**) (Kumaragurubaran, Juhl ark. 2002).



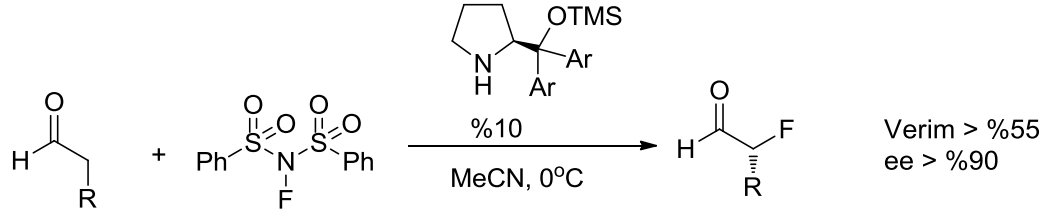
Şekil 1. 10. Aminasyon reaksiyonu

1.1.6. Florlaştırma

Organik sentezde alkanda bulunan C-H bağının halojenlenmesi organik sintonların sentezlenmesinde ve farmakolojik değeri olan bileşiklerin elde edilmesinde önemlidir. Halojenlenmiş moleküller özel kimyasalların ve başlangıç maddesi olarak kullanılan kimyasallarda endüstriyel olarak geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Ticari olarak önemli halojenleştirme teknikleri olmasına rağmen bunların çoğu asimetric yapılar da değildir. Enantiyoseçici metotların geliştirilmesi ile C-X bağının oluşumuna büyük bir ilgi sağlamaktadır. Organokatalizörlerin florlama reaksiyonlarındaki kullanımı sayesinde florlu bileşiklerin sentezlenmesine olanak sağlanmıştır.

Prolin türevi organokatalizli ortamda enamin oluşumu üzerinden ilerleyen bu reaksiyon öncelikli olarak α - F karbonil grubunun oluşumu sağlanır. Jorgensen ve Macmillan'ın

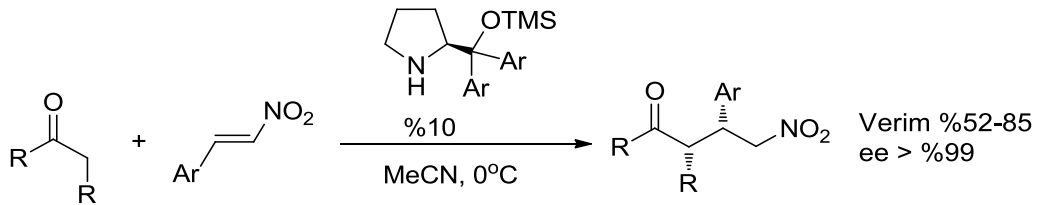
bu tip yapıların ve sintonların sentezinde kullandıkları yöntem ile asimetrik merkeze sahip yüksek enantiyomerik aşırılıkta floro karbonlar elde edilmektedir. Bunun yanı sıra yaptıkları sentez çalışmasındaki yöntem oldukça basit ve uygulanabilirliği kolaydır. Beeson ve Macmillan'ın (2005) yaptıkları prolin türevi organokatalizörlü ortamda α -florlaştırma reaksiyonunda %90 enantiyomerik aşırılığa kadar değerler elde etmişlerdir (Şekil 1.11.) (Beeson and MacMillan 2005).



Şekil 1. 11. Florlaştırma reaksiyonu

1.1.7. Nitroalken Katılması

Hayashi ve arkadaşları (2005) tarafından asimetrik organokatalizli konjuge katılması reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonda karbonil bileşiklerine nitro olefinlerin katılma reaksiyonları denenmiştir. Bunun için organokatalizör olarak reaksiyonda (*S*)-2-[bis(3,5-bistriflorometil fenil) trimetilsilaniloksimetil] pirolidin kullanılmış ve %52-85 arasındaki verimlerle % 99'a kadar varan enantiyomerik aşırılıklar elde edilmiştir (Şekil 1.12.) (Hayashi, Gotoh ark. 2005).

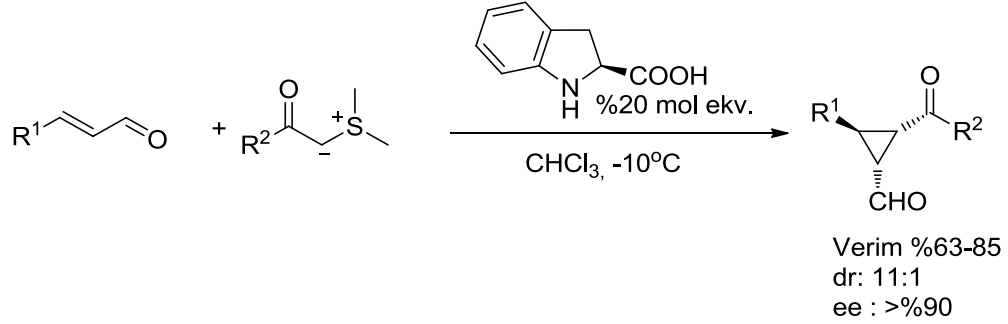


Şekil 1. 12. Nitroalken katılması reaksiyonu

1.1.8. Siklopropanasyon

MacMillan ve Kunz (2005) tarafından yapılan çalışma ile sekonder aminin organokatalizör olarak kullanılması ile siklopropanasyon yöntemi ilk kez rapor edilmiştir. Bu reaksiyonda organokatalizör ile substratın ara ürünü olan aktifleştirilmiş

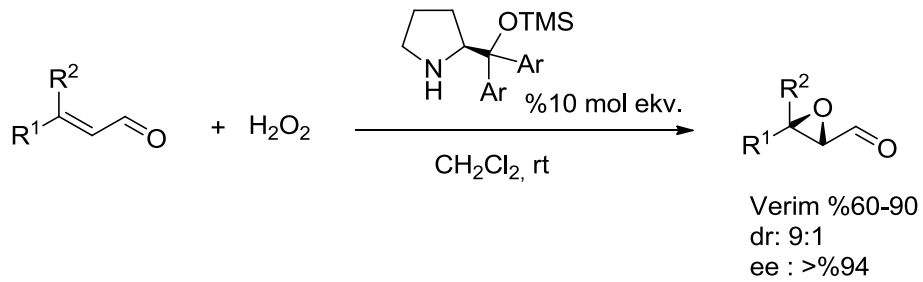
enole sülfür ylidinin konjuge 1,4-katılması ve bu yapıdan sülfonyum grubunun ayrılması sonucu trisubstitüye siklopropan elde edilmiştir. Reaksiyon yüksek diastereoizomerik oranda ve enantiyomerik aşırılıkta gerçekleşmiştir (**Şekil 1.13.**) (Kunz and MacMillan 2005).



Şekil 1. 13.Siklopropanasyon reaksiyonu

1.1.9. Epoksidasyon

Jorgensen ve arkadaşları (2005) tarafından yapılan çalışmada sekonder amin katalizli oluşan enal ile hidrojen peroksitin reaksiyonu sonucu epoksit sentezi gerçekleştirilmiştir. Jorgensen ve arkadaşlarının yaptıkları epoksidasyon reaksiyonu çalışması sonucu olarak; diastreoizomerik oran ve enantiyoseçicilikte yüksek değerler elde edilmesi mevcut epoksidasyon metotlarına göre organo katalizli alternatif bir yöntem oluşturmuşlardır (**Şekil 1.14.**) (Marigo, Franzen ark. 2005).



Şekil 1. 14.Epoksidasyon reaksiyonu

Prolin tipi organokatalizörlerin asimetrik katalizli reaksiyonlarda kullanım alanları sadece bahsi geçen konularla sınırlamak mümkün değildir. Oldukça geniş bir kullanım sahası mevcut olup gün geçtikçe yapılan çalışmalarla paralel olarak hızla ilerlemektedir.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck, Tekkim ve Aldrich gibi firmalardan temin edilmiştir.

2.1.2. Kullanılan Cihazlar

Hassas Terazı	:Precisa, Series XB
Manyetik Karıştırıcılar	: IKA RCT Basic
Kompresör	:KNF lab Laborport
Döner Buharlaştırıcı (Evaporatör)	:He-i-Vap Advantage Heidolp
UV Lambası 254 nm–366 nm	: Model Mineralight
IR Spektrofotometresi	: Perkin Elmer Spectrum100 FT-IR
¹ H- ve ¹³ C-NMR	:Bruker 400 MHz : 400 MHz Varian Mercury
Erime Noktası Tayini	: Thermo Scientific 9200
HPLC	: Perkin Elmer Series 200

2.1.3. Kromatografik Çalışmalarda Kullanılan Adsorbanlar

Kromatografik yöntemlerle yapılan fraksiyonlama, izolasyon ve saflaştırma çalışmalarında kullandığımız adsorbanlar şunlardır:

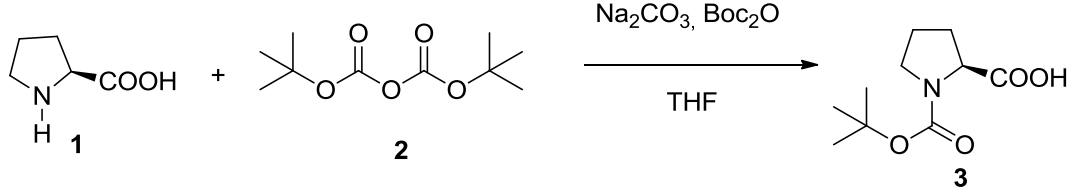
Kolon Kromatografisi için; Silika jel (Kieselgel 60, 70-230 mesh, Merck).

İnce Tabaka Kromatografisi (İTK); Silikajel (Hazır plaka, Kieselgel 60 F₂₅₄, 0,2 mm, Merck).

İTK da ayrılmış olan maddelere ait lekeler ayrıca UV₂₅₄ de belirlendi.

2.2. Metot

2.2. 1. (S)-1-(*t*-Bütoksikarbonil)Prolin-2-Karbonil Asidin Sentezi



Şekil 2. 1. (S)-1-(*t*-bütoksikarbonil) prolin-2-karbonil asidin sentezi

Buz banyosundaki 200 ml su ve 20 ml THF içerisine L-prolin (**1**) (30g, 261 mmol) ilave edilerek iyice çözünmesi sağlandı. Karışım üzerine tek porsiyonda önce Na₂CO₃ (56g, 528 mmol) ve daha sonra di-*t*-bütil dikarbonat (**2**) (63g, 289 mmol) ilave edildi ve 24 saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılmaya bırakıldı. Karışım ayırma hunisine alınarak üzerine PH=2-3 arasında oluncaya kadar HCl (2M) ilave edildi. Karışım üzerine etilasetat (2x150 ml) ilave edilerek ekstraksiyon işlemi gerçekleştirildi. Organik fazlar biraraya getirilerek önce brine (100ml) sonra doymuş Na₂CO₃ ile yıkama yapıldı. Organik faz ayrılarak sodyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. (S)-1-(*t*-bütoksikarbonil)prolin-2-karboksilik asit (**3**) petrol eteri üzerinden kristallendirilerek (**3**) beyaz renkte ve katı olarak elde edildi. (55,133g, 256mmol, verim: %98)

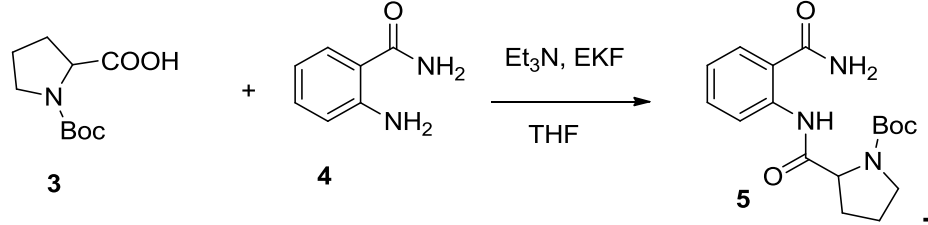
Erime noktası: 135-137 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.52 (1H, s, COOH), 4.29 (1H, ddd, *J* = 12.3, 8.4, 3.3 Hz, CHCOOH), 3.73-3.14 (2H, m), 2.39-1.77 (4H, m), 1.47 ve 1.41 (9H, s, Bu^t) (**Ek1**)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 179.2, 175.7, 156.4, 154.1, 81.5, 80.5, 59.3, 59.1, 47.1, 46.5, 31.0, 28.9, 28.6, 28.4, 24.5, 23.8 (**Ek1**)

IR ν_{max}/ cm⁻¹: 2976s, 2896s, 2719s, 2536s, 1738s, 1698m, 1638s, 1550w (**Ek9**)

2.2.2(S)-t-Bütil 2-((2-Karbonilfenil)Karbonil)Prolin-1-Karboksilat (5) Sentezi



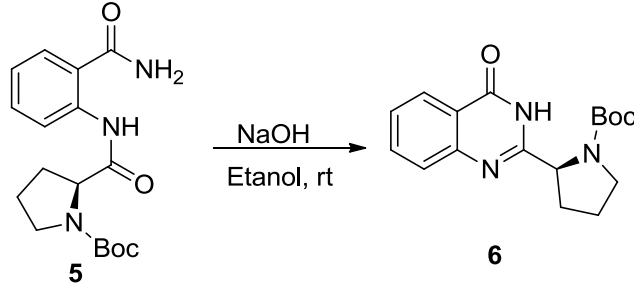
Şekil 2.2. (S)-t-bütil 2-((2-karbonilfenil) karbonil) prolin-1-karboksilat sentezi

Buz banyosundaki 200 ml THF (taze destillenmiş) içerisine 1-(t-bütoksikarbonil) prolin-2-karboksilikasit (**3**) (51g, 237 mmol) aktarılarak manyetik karıştırıcı ile tamamen çözünmesi sağlandı. Karışım üzerine basınç ayarlı damlatma hunisi ile damla damla (yaklaşık 3 dakikada) Et₃N (24g, 237 mmol) ilave edildi. Bu sıcaklıkta 15 dakika karıştırma yapıldıktan sonra reaksiyon karışımı üzerine EKF (etilkloroformat) (25,7g, 237 mmol) basınç ayarlı damlatma hunisi ile 15 dakikada damlalar halinde ve düzenli bir karıştırma ile ilave edildi. İlaveler tamamlandıktan sonra 30 dakika daha karıştırıldı. Buz banyosundaki karışım üzerine 50 ml THF çözünen antralinamidi (**4**) (38,7g, 284,5 mmol) basınç ayarlı damlatma hunisiyle 30 dakikada ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı sodyum sülfat ile kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen t-bütil 2-((2-karbonilfenil)karbonil)prolin-1-karboksilat (**5**) yağimsı madde olarak elde edildi. (78,80g, 236mmol) verim: %99, Rf değeri 0.23 (1.1 hekzan/etilasetat, 254 nm).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.14 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.67 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.56-7.44 (2H, m), 7.11 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.81 (1H, b), 4.28 (1H, dd, J = 8.7, 4.0 Hz), 3.84-3.29 (2H, m), 2.45-1.76 (3H m), 1.48 ve 1.29 (9H, s) (**Ek2**)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 172.4, 172.1, 154.7, 140.4, 133.6, 127.9, 122.9, 120.8, 118.3, 80.6, 63.0, 47.0, 31.7, 28.4, 23.9 (**Ek2**)

2.2.3. (S)-t-Bütil-2-(4-Okso-3,4-Dihidrokinazolin-2-il)Prolin-1-Karboksilat (6) Sentezi



Şekil 2. 3.(S)-t-bütil-2-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)prolin-1-karboksilat sentezi

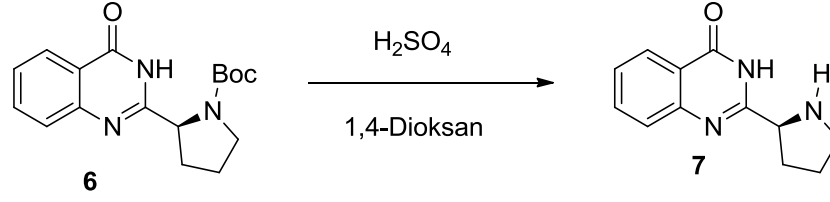
Oda sıcaklığında (S)-2-((2-karbonilfenil) karbonil) prolin-1-karboksilat (**5**) (85g, 256 mmol) etanol (300ml) içerisinde çözünmesi sağlandı. Daha sonra karışım içerisinde buz banyosunda NaOH (10M, 711 mmol) damla damla ilave edilerek 2 saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon karışımı İTK ile yapılan kontrolle reaksiyonun tamamlandığının anlaşılması üzerine ortamın PH=7 oluncaya kadar HCl (2M) ilave edilerek nötraleştirildi. Ortamda (S)-t-bütil 2-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il) prolin-1-karboksilat (**6**) beyaz katı süzülerek alındı (56,8g, 180,11 mmol, verim:%70, Rf değeri 0.38) (1.1 hekzan/etilasetat, 254 nm).

Erime noktası: 170-172. °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.32 (1H, s), 8.10 (1H, t, *J* = 6.8 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 6.8 Hz), 7.58 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.46 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 4.61-4.55 (1H, dd, *J* = 8.1 ve 3.8 Hz minör inversiyon, dd, *J* = 7.8 ve 5.1 Hz, major inversiyon), 3.59 (1H, td, *J* = 9.8, 6.8 Hz), 3.43-3.34 (1H, m), 2.39-2.15 (1H, m), 2.08-1.88 (2H, m), 1.88-1.75 (1H, m), 1.36 ve 1.08 (9H, s, minör inversiyon ve major inversiyon) (**Ek3**)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 161.7, 158.7, 152.8, 148.7, 134.3, 126.9, 126.0, 125.7, 120.9, 78.3, 59.5, 46.6, 32.2, 27.7, 23.1 (minor inversiyon pikleri 162.7, 158.1, 153.7, 150.2, 134.8, 134.2, 126.9, 121.1, 115.2, 78.7, 59.3, 46.8, 31.2, 28.0, 23.6) (**Ek3**)

2.2.4. (S)-2-(Pirrolidin-2-il) Kinazolin-4(3H)-on (7) Sentezi



Şekil 2. 4. (S)-2-(pirrolidin-2-il) kinazolin-4(3H)-on sentezi

(S)-t-bütül 2-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)prolin-1-karboksilat (7) (2g, 9,30 mmol) 20 ml 1,4-dioksanda çözüldü. Üzerine H₂SO₄ (%10, 20 ml) ilave edildi ve oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Daha sonra su fazı uçuruldu. Üzerine etanol (15 ml) ve etilasetat (45 ml) karışımları ilave edilerek homojen karışım içerisine katı NaHCO₃ (4,63g, 55,12 mmol) dikatlice ilave edilip nötralleşmesi sağlandı. Katı materyal süzüldü ve organik faz döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. (S)-2-(prolin-2-il) kinazolin-4(3H)-one (7). Rf değeri 0.48 (metanol, 254 nm).

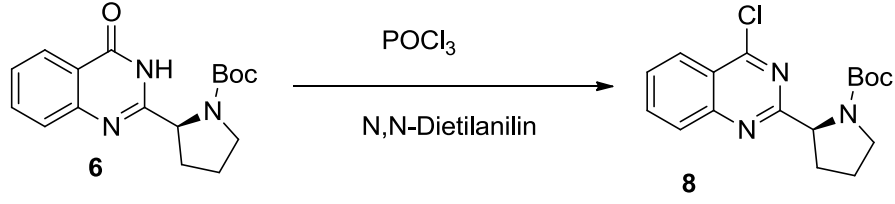
Erime noktası: 100-102. °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm δ 8.07 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.76 (1H td, *J* = 7.7, 7.1, 1.5 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.44 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.57 (1H, b, NH), 4.10 (1H, dd, *J* = 8.2, 6.5 Hz), 2.99 (1H, dt, *J* = 10.1, 6.5 Hz), 2.89 (1H, dt, *J* = 10.1, 6.8 Hz), 2.21 – 2.07 (1H, m), 1.99–1.81 (1H, m), 1.76 – 1.64 (2H, m) (**Ek4**)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 162.1, 160.0, 149.2, 135.0, 127.4, 126.7, 126.5, 121.7, 59.9, 47.2, 32.0, 26.3 (**Ek4**)

IR ν_{max}/ cm⁻¹: 3473s, 3172m, 3015m, 2956m, 2651m, 1847w, 1685s, 1641s, 1610m, 1563m (**Ek8**)

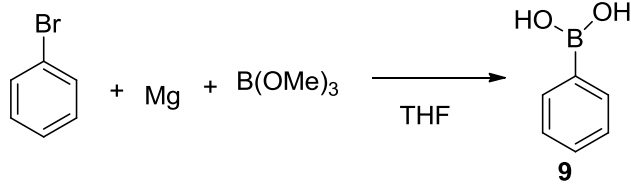
2.2.5. (S)-t-Bütil-2-(4-Klorokinazolin-2-il)Prolin-1-Karboksilat Sentezi



Şekil 2. 5.(S)-t-bütil-2-(4-klorokinazolin-2-il)prolin-1-karboksilat sentezi

100 ml'lik balon içerisine benzen (30 mL) konarak üzerine (S)-t-bütil-2- (4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)prolin-1-karboksilat (6) (3g,9,52mmol) çözünme gerçekleştirildikten sonra karışım üzerine tek porsiyonda önce N,N-dietilanilin (2,9g, 19,46mmol) sonra POCl₃ (4,4g, 28,76mmol) buz banyosunda ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyonda başlangıç materyallerinin tamamen tükendiğinin gözlenmesi ile reaksiyon karışımı soğumaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı ayırma hunisine aktarılarak etil asetat (150 mL) ilave edildi. Karışım sırasıyla buzlu su (100 mL), HCl (2M, 150 mL) ve brine (50 mL) ile ekstrakte edildi. Ayrılan organik faz sodyum sülfat ile kurutularak süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Oluşan (S)-t-bütil-2-(4-klorokinazolin-2-il)prolin-1-karboksilat (8) hızlı bir şekilde 1:1 heksan/Etilasetat çözücü karışımlarıyla kolon yapıldı (3,17g, 9,50mmol) Yağimsı madde olarak elde edildi. Verim: %98 Rf değeri 0.71 (1.1 hekzan/etilasetat, 254 nm).

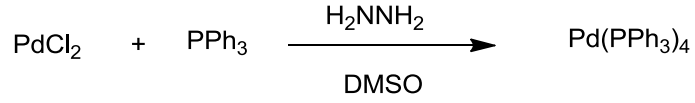
2.2.6. Fenilboronik Asit Sentezi



Şekil 2. 6.Fenilboronik asit sentezi

Üç boyunlu kuru bir balona Mg (3,4g, 140 mmol) metali konularak orta boyuna geri soğutucu yan boyunlardan birine basınç ayarlı damlatma hunisi takılarak tüm sistem azot gazından geçirilerek kapalı sistem haline getirildi. Balon içerisindeki metalin aktifleştirilme işlemi için bir gün boyunca manyetik karıştırıcı altında çözücüsüz ortamda karıştırılma yapıldı. Balon içerisine THF (20ml) ilave edilerek basınç ayarlı damlatma hunisine bromobenzen (20g, 127mmol) konuldu ve damlatma hunisi içerisindeki bromobenzenin yaklaşık beşte biri balona hızlı bir şekilde ilave edildi. İlave edilme sırasında manyetik karıştırıcı tamamen durduruldu. Bunun yanı sıra basınç ayarlı damlatma hunisinin içerisinde ayrıca THF (100 mL) ilave edildi. Reaksiyonda belli bir süre sonra sıcaklık artışı tespit edildi ve kaynama gözlemlendi. Kendi haline kaynama devam ederken basınç ayarlı damlatma hunisi içerisindeki bromobenzen çözeltisi düzgün damlalar halinde ilave edildi. İlaveler sırasında kaynamanın kontrollü olması sağlandı. Tüm ilaveler tamamlandıktan sonra 2 saat oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı tuz-buz banyosuna alınarak üzerine trimetilborat (19.8g, 191mmol) ve THF (25ml) karışımı damlalar halinde ilave edildi. Trimetilborat ortama ilave edilince beyaz renkli süspansiyon oluştu. Reaksiyon içerisine ilaveler tamamlandıktan sonra 3 saat oda sıcaklığında karıştırma yapıldı. Karışım üzerine su (40ml) ve HCl (100 mL, 3M) ilave edildi ve 1 saat karıştırılmaya bırakıldı. Karışıma etilasetat (200 ml) ilave edilerek ortamdaki organik fazın etilasetat fazına geçmesi sağlandı. Organik faz ayrılarak sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Katı beyaz madde olarak elde edildi. Fenil boronik asit (**9**) (11,2g, %72).

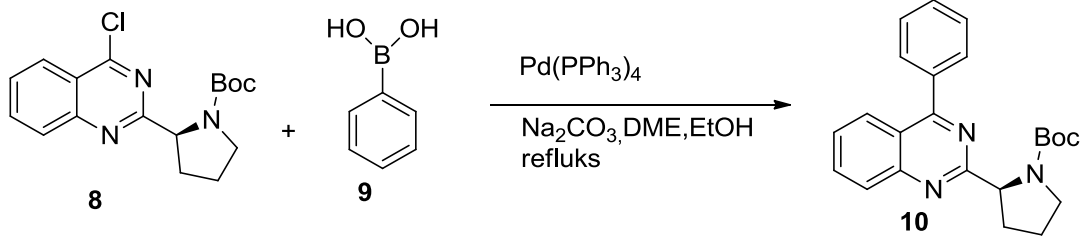
2.2.7. Tetrakis Trifenilfosfin Palladium Sentezi:



Şekil 2. 7.Tetrakis trifenilfosfin palladium sentezi

100 mL lik bir balona DMSO (35 ml) konularak 140 °C'ye kadar ısıtma yapıldı. Isıtılmış çözücü içerisine önce PdCl₂ (531mg, 3 mmol) ve sonra PPh₃ (3,93g, 15mmol) tek porsiyonda ilave dilerek tamamen çözünme gerçekleşinceye kadar ısıtılarak karıştırıldı. Koyu portakal renk oluşumu gözlemlendi. Çözünme gözlemlendikten sonra ısıtıcı üzerinden uzaklaştırılarak 15 dakika karıştırılmaya devam edildi. Solüsyon üzerine hidrazin monohidrat (600mg, 12 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırılmaya bırakıldı. Oluşan sarı katı madde hızlıca süzülerek önce etanol (5ml) ve daha sonra eter (20 mL) ile yıkandı. Oluşan Pd(PPh₃)₄ katı halde süzülerek alındı (3,42g, %97).

2.2.8.(2S)-*t*-Bütil 2-(4-Fenil-3,4-Dihidrokinazolin-2-il) Prolin Karboksilat (10) Sentezi



Şekil 2. 8.(2S)-*t*-bütil 2-(4-fenil-3,4-dihidrokinazolin-2-il) prolin karboksilat sentezi

(S)-*t*-bütil-2-(4-klorokinazolin-2-il)prolin-1-karboksilat (**8**) (3.17g, 9.5 mmol) DME (30 ml) içerisine ilave edilerek tamamen çözünme gerçekleştirildi. Bu karışım üzerine sırasıyla Pd(PPh₃)₄ (219mg, 0.19 mmol), Na₂CO₃ (2.21g, 20.9 mmol, 2M) sulu çözeltisi ve fenil boronik asit (**9**) (1.63g, 9.5 mmol) ilave edildildi. Tüm ilaveler tamamlandıktan sonar üzerine etanol (30ml) ilave edilerek 3 saat geri soğutma yapıldı. İTK ile yapılan kontrolde 365 nm de bir ürünün oluştuğu ve 254 nm de başlangıç maddesinin tamamen tükendiği gözlenmiştir. Karışım oda sıcaklığında soğutularak üzerine etilasetat (150ml) ve su (50 ml) ilave edilerek ayırma hunisine aktarıldı. Organik faz ayrılarak Na₂SO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Karışımdaki organik çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün için kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (5:1 hekzan:etilasetat, R_f=0.5) (2S)-*t*-bütil 2-(4-fenil-3,4-dihidroksikuinazolin-2-yl)prolin-1-karboksilat (**10**) 3.51g katı beyaz madde olarak elde edildi.

Erime noktası: 116-118. °C

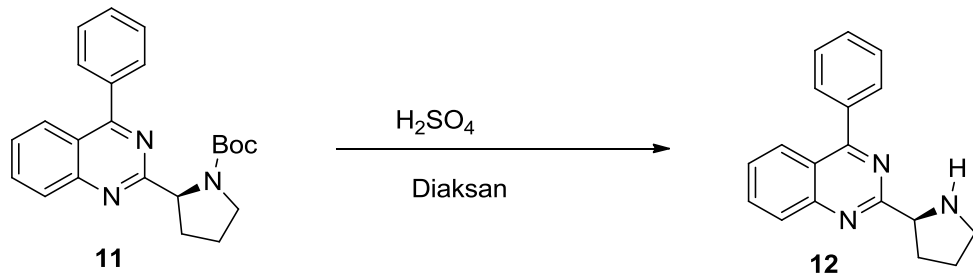
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17-7.98 (dd), 7.92-7.71 (3H, m), 7.59–7.50 (4H, m), 5.25-5.11 (1H, dd, minör inversiyon *J* = 8.0, 3.5, Hz, major inversiyon, dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz), 3.86-3.55 (2H, m), 2.50 (1H, m), 2.14 (2H, m), 1.93 (1H, m), 1.45 ve 1.04 (s, minor inversiyon ve major inversiyon) (**Ek5**)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.6, 167.9, 154.7, 151.5, 137.5, 133.7, 130.2, 130.1, 128.8, 128.8, 127.1, 127.1, 121.5, 78.9, 63.9, 47.3, 33.9, 28.3, 23.8 (minor

inversiyon pikleri 167.1, 154.9, 151.6, 137.8, 133.4, 130.3, 129.8, 129.1, 128.6, 126.9, 121.9, 79.2, 63.5, 47.5, 33.1, 28.7, 24.1) (Ek5)

IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3385w, 3074w, 3027w, 2978s, 2925m, 2861s, 1980w, 1878w, 1700s, 1611m, 1575w, 1552s (Ek7)

2.2.9. (S)-4-Fenil-2-(Prolin-2-il) Kinazolin (12) Sentezi



Şekil 2. 9. (S)-4-fenil-2-(prolin-2-il) kinazolinsentezi

(2S)-*t*-bütil 2-(4-fenil-3,4-dihidroksikuinazolin-2-yl)prolin-1-karboksilat (**11**) (1,61 g, 4,29 mmol) 1,4-Dioksan (15 mL) içerisinde çözüldü. Karışım üzerine H₂SO₄ (15 mL %10'luk) damlalar halinde ilave edilerek oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı altında karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon İTK ile yapılan kontrolde başlangıç maddesinin tamamen tükendiği gözlemlendikten sonra reaksiyon karışımındaki su döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırılarak kalıntı üzerine etanol (15 ml) ve etilasetat (45 mL) çözücü karışımı ilave edildi. Organik faz içerisindeki H₂SO₄ fazlası katı NaCO₃ ilave edilerek ortamın nötrleşmesi sağlandı Organik faz ayrılarak çözücü döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün için kolon kromatografisi yapıldı (1:1 metanol:etilasetat, R_f=0.3). (S)-4-fenil-2-(prolin-2-il)kinazolin (**12**) katı donuk sarı renkli madde olarak elde edildi (0.93 g, % 79 verim).

Erime noktası: 83°C (bozunmaktadır)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.59 (1H, b), 8.10 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.91 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.76 (2H, m), 7.62-7.54 (4H, m), 5.00 (1 H, t, *J*

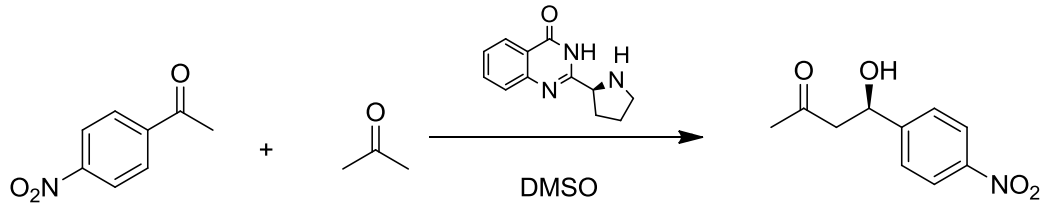
= 6.9 Hz), 3.43 (2H, *t*, *J* = 7.1 Hz), 2.61 (1H, qd, *J* = 13.2, 7.7, 7.3 Hz), 2.24 (1H, dt, *J* = 13.2, 13.0, 6.3 Hz), 2.06 (1H, tt, *J* = 14.5, 7.1 Hz), 1.88 (1H, tt, *J* = 14.5, 7.1 Hz)

(Ek6)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 169.6, 163.6, 150.9, 137.0, 134.4, 130.5, 130.2, 128.8, 128.7, 127.9, 127.4, 122.0, 62.4, 46.3, 32.8, 25.3 (Ek6)

IR ν_{\max} / cm^{-1} : 3440s, 2975w, 2338w, 1642m, 1555s (Ek10)

2.2.10. 4-Hidroksi-4-(4-Nitrofenil) Bütan-2-on Sentezi:



Şekil 2. 10. 4-Hidroksi-4-(4-nitrofenil) butan-2-on Sentezi

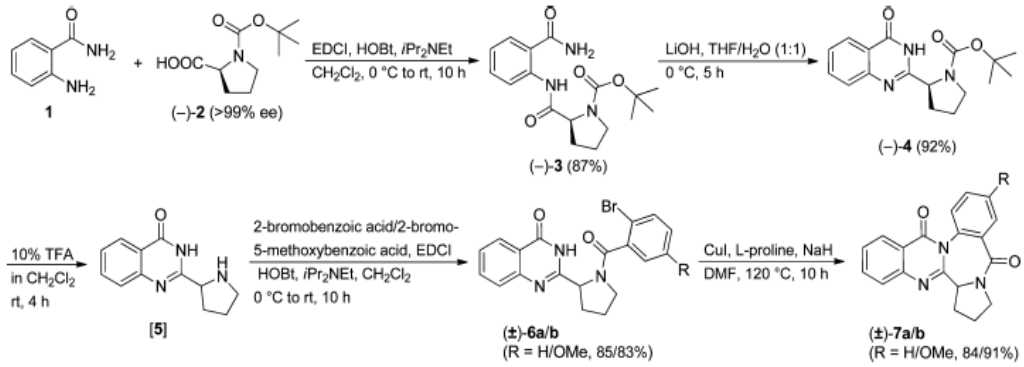
5 ML lik yuvarlak dipli balon önce kurutulularak içerisine DMSO (1 mL) ve aseton (0.3 ml) ilave edilerek 10 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine (*S*)-2-(pirrolidin-2-il)kinazolin-4(3H)-on (21mg, 0,010mmol) ilave edilerek azot gazı altında 5 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon 4-nitrobenzaldehit (50mg, 0,331mmol) ilave edilerek 96 saat karışmaya bırakıldı. İTK ile yapılan kontrolde reaksiyonun tamalandığı gözlemlendi. Reaksiyon karışımı diklormetan (50 mL) fazına alınarak brine çözeltisi (30 mL) ile yıkandı. Ham ürün için kolon kromatografisi yapıldı. Rf:0.43 (hekzan: etilasetat, 3:1). Ürün yağimsı madde olarak elde edildi.(%96 verim)

HPLC analizi: (Chiralcel OD-H kolon, 262 nm dalga boyu, *n*-Hekzan/*i*-PrOH 90:10, akış hızı 1 ml/dk, alıkonma zamanları t_1 = 21.4 dak. (miktarı fazla olan enantiyomer) t_2 = 24.7 dak. (miktarı az olan enantiyomer) (Ek11)

Enantiyomerik Aşırılık: % 47 ee

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

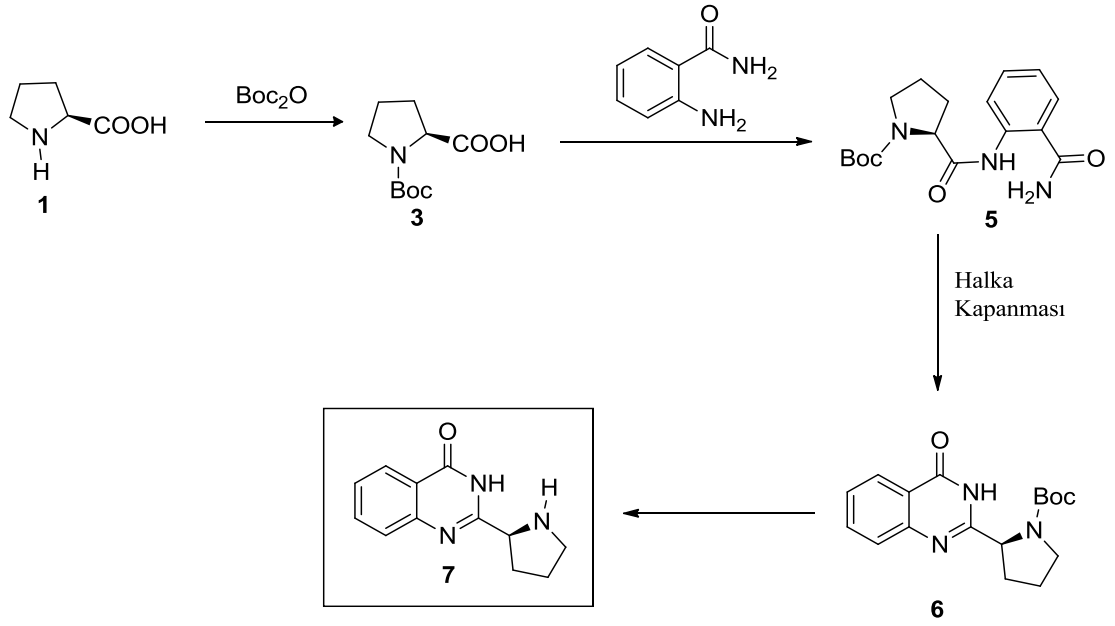
Bu tez çalışması; prolinden türetilmiş kinazolinon veya kinazolin halkası bulunduran hetero halkalı bileşiklerin aldol reaksiyonunda organokatalizör olarak kullanımı üzerine yapılan çalışmaları içermektedir. Prolinden türetilmiş olan kinazolinon temelli yapının Kshirsagar ve Argade (2010) Circumdatin H ve J doğal bileşiklerinin senesinde bir ara basamak olarak kullandıkları fakat bu yapının organo katalitik reaksiyonlarda katalizörler olarak kullanılmadığı görülmüştür (Kshirsagar and Argade 2010; Cakici, Catir ark. 2011).



Şekil 3. 1. Circumdatin sentez şeması

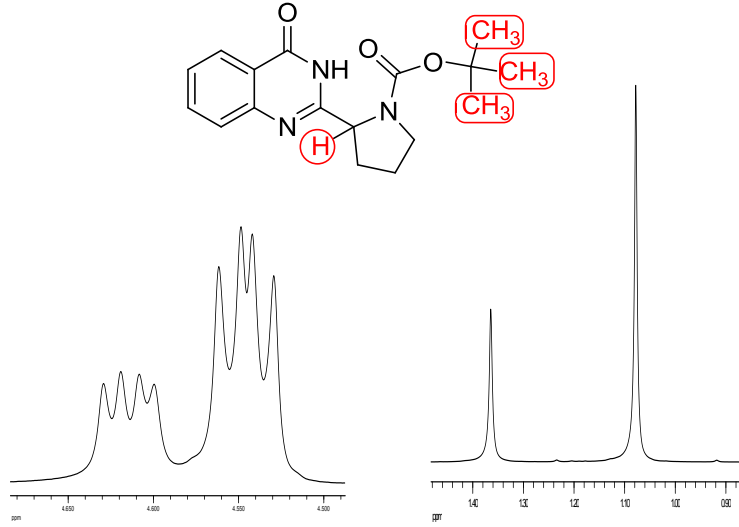
Bu çalışmada Kshirsagar ve Argade (2010) yapmış olduğu makaledeki sentez yöntemlerine benzer şekilde prolin temelli kinazolinon sentezi gerçekleştirilmiştir. Prolinde sekonder bir amin kaynağının bulunmasının dolayı prolin kullanılarak çeşitli amino asitlerle grubumuz tarafından 2011 yılında aminoasit temelli kinazolinonlar sentezlenmiştir. Dolayısıyla prolin temelli kinazolinon ve kinazolin ligantlarının sentezi yukarıdaki belirtilen çalışmalar doğrultusunda gerçekleştirilmiştir (Kshirsagar and Argade 2010; Cakici, Catir ark. 2011).

Bu tezde öncelikli olarak ticari değeri ekonomik olan L-Prolin (1) satın alınarak herhangi bir saflaştırılma gerçekleştirilmeksizin kullanılmıştır. Bunun için öncelikli olarak L-prolindeki sekonder aminin koruyucu gruplarla korunması sağlanmıştır. Koruyucu grup olarak literatürde sıkça kullanılan ve uzaklaştırılmasında kolay olan di-*t*-bütil dikarbonat (Boc₂O) kullanıldı. Reaksiyon sonucunda elde edilen ürün (2) oldukça yüksek bir verimle (%98) elde edildi.



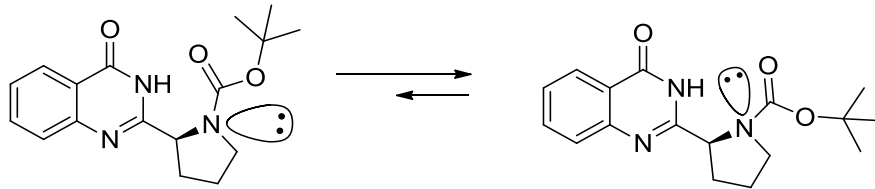
Şekil 3. 2. Prolin temelli Kinazolinon sentez şeması

Boc₂O ile koruması yapılmış L-Prolin (3) etilkloroformat (EKF) ile trietilamin ortamında karışım anhidrit oluşturularak antranilamid ilavesiyle (*S*)-*t*-bütil 2-((2-karboksifenil)karbonil)pirrolidin-1-karboksilat (4) sentezi %99 verimle gerçekleştirildi. Elde edilen amid bileşiğinin etanol içerisinde sodyum hidroksitle (NaOH) halka kapanma reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Halka kapanması sonucunda prolin grubundaki koruyucu grubunun üzerinde bulunduğu ve prolin bileşiğindeki karboksilik asit yerine halakanın 2- pozisyonuna bağlanmış kinazolinon halkası bulunduran bir bileşik (6) elde edildi. ¹H-NMR spektral verileri ile yapının doğru olduğu anlaşıldı. ¹H-NMR spektrumunun yorumlanmasında 4.61 ve 4.55 ppm de (*dd*) şeklinde prolin grubunun kinazolinon halkasına bağlı olan tersiyer karbonundaki hidrojen atomu rezonans olmuştur. Burada (*dd*) şeklindeki sinyalin integrasyon alanlarındaki oranı 1:2 olarak ölçülmüştür. Benzer şekilde aynı NMR da azot koruyucu grubu üzerindeki *t*-bütil grupları da benzer şekilde farklı yerlerde rezonans olduğu görülmektedir. 1.36 ve 1.08 ppm deki *t*-bütil gruplarına ait metil grupları singlet şeklinde görülmekte ve bunların birbirine oranı benzer şekilde 1:2 olarak ölçülmüştür.



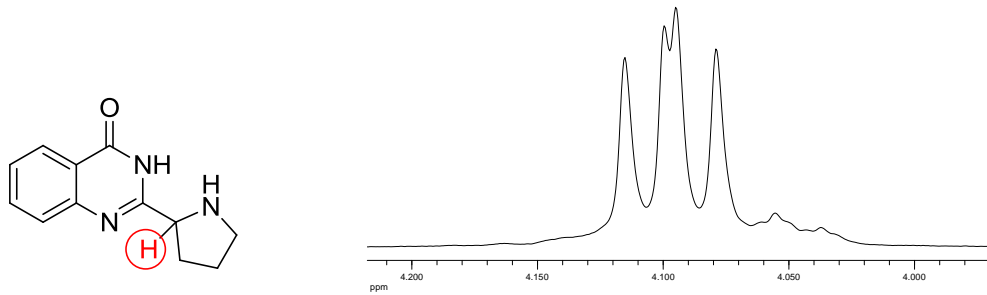
Şekil 3.3. ^1H -NMR spektrumunda (6) bileşiğindeki inversiyonu gösteren pikler

NMR spektrumunun yorumlanmasında farklı ppm değerlerinin ölçülmesi molekülde (6) bir inversiyonun olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla bu inversiyon prolin grubundaki azottan kaynaklanmaktadır ve azot üzerindeki koruyucu grubun farklı yönlenmesiyle NMR spektrumunda da piklerin ikincisinin gözlenmesini sağlamıştır. Bu amaçla moleküldeki inversiyonun aşağıdaki şekilde olabileceği düşünülmüştür. Bunun yanı sıra ^{13}C -NMR analizinde de bu inversiyondan dolayı neredeyse tüm karbon pikleride çift pikler halinde görülmüştür. Burada hangi yapının daha kararlı olabileceği bilgisayar hesaplama programları aracılığıyla tespit edilebilir. Biz bu çalışmamızda molekülün ilerleyen basamaklarını reaksiyonda kullanmayı hedeflediğimizden dolayı reaksiyon ara basamakları üzerinde daha ileri bir çalışma gerçekleştirmedik.



Şekil 3.4. (6) molekülündeki inversiyon

Bu tez içeriğinde sentezlemeyi düşündüğümüz ligantların aldol reaksiyonunda kullanılabilir olabilmesi için sekonder amin kaynağının bulunması gerekmektedir. Bunun için yapıdaki koruyucu grup olan Boc uzaklaştırılması işlemi gerçekleştirildi. Koruyucu grubunun uzaklaştırılması işleminde diklorometan çözücüsü üzerine trifloroasetik asit (TFA) eklenmesi yapılarak koruyucu grup uzaklaştırıldı. TFA ile yapılan bu reaksiyonda Na_2CO_3 yapılan bu çalışma sonucunda oluşan ürünün suda çözüldüğü anlaşılmış ve ürünün geri kazanımında zorluklar yaşanmıştır. Bunun üzerine literatürde koruyucu grupların TFA ile uzaklaştırılması yerine H_2SO_4 ün 1,4-dioksan çözeltisi içerisindeki % 10 luk karışımı aracılığıyla koruyucu grubun uzaklaştırılma işlemi denendi. Ürün saflaştırılma işlemi için öncelikle Na_2CO_3 ile nötrleştirme yapılarak süzüntü metanol-etilasetat çözücü karışımı ortamına alınıp organik faz döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırılıp ham ürün kolon kromatografisine tabi tutuldu. Elde edilen ürün $^1\text{H-NMR}$ 'ı ile yapılan analizin spektrum yorumlanmasında elde edilen veriler (7) bileşiğinin yapısıyla uyumludur. Koruyucu grubun uzaklaştırılması sonucu prolin grubunun kinazolinon halkasına bağlı CH protonunun NMR spektrum analizinde 4.1 ppm de bir tane (*dd*) sinyali olarak görülmüştür. Buda azot üzerindeki koruyucu grubun uzaklaştırılması ile inversiyonun bozulduğunu göstermektedir. Bununla beraber koruyucu grubun uzaklaştırılması sonucu olarak $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda da karbon piklerinin çiftler halinde değil de herbir karbona ait pik değeri görülmektedir.

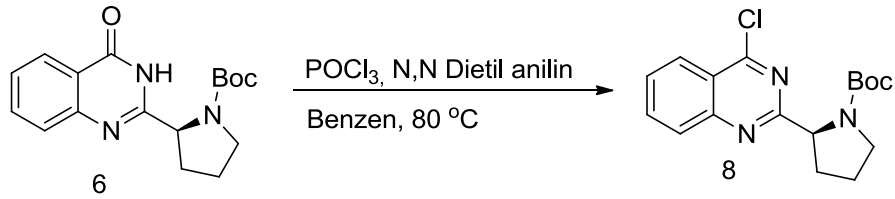


Şekil 3. 5. (S)-2-(pirrolidin-2-il) kinazolin-4(3H)-on CH $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Sentezi gerçekleştirilen Boc grubu uzaklaştırılmış kinazolinon temelli organik yapı (7) aldol reaksiyonu için organokatalizör olarak kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir. İkinci organokatalizör olarak kinazolinon yerine prolin halkasına bağlı kinazolin sentezi planlanmıştır. Bunun için (6) bileşiğinin fosforoksiklorür (POCl_3) ile NN-dietil anilin

ortamında kinazolinonların klorokinazolinlere dönüştürülmesi literatürdeki yöntemler takip edilerek gerçekleştirilmiştir.

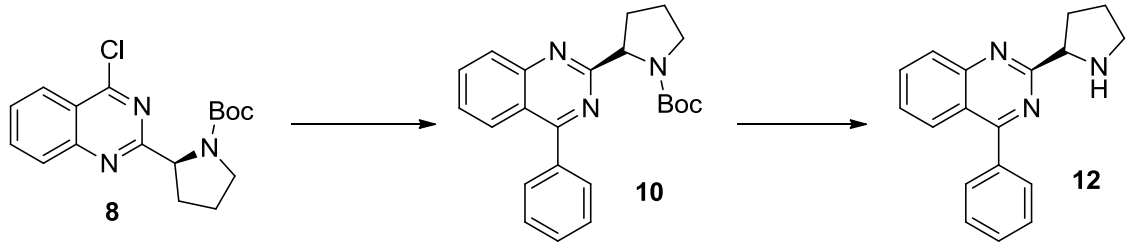
Prolin halkası bulduran kinazolinonun (*S*)-*t*-bütil-2-(4-klorokinazolin-2-il) prolin-1-karboksilata (**8**) dönüştürülme işlemi gerçekleştirilmiş olup bu basamağın hava ortamında bozulmasından dolayı herhangi bir yapı aydınlatma işlemi gerçekleştirilmeksizin bir sonraki basamakta kullanılmıştır.



Şekil 3. 6.(*S*)-*t*-bütil-2-(4-klorokinazolin-2-il)prolin-1-karboksilat sentezi

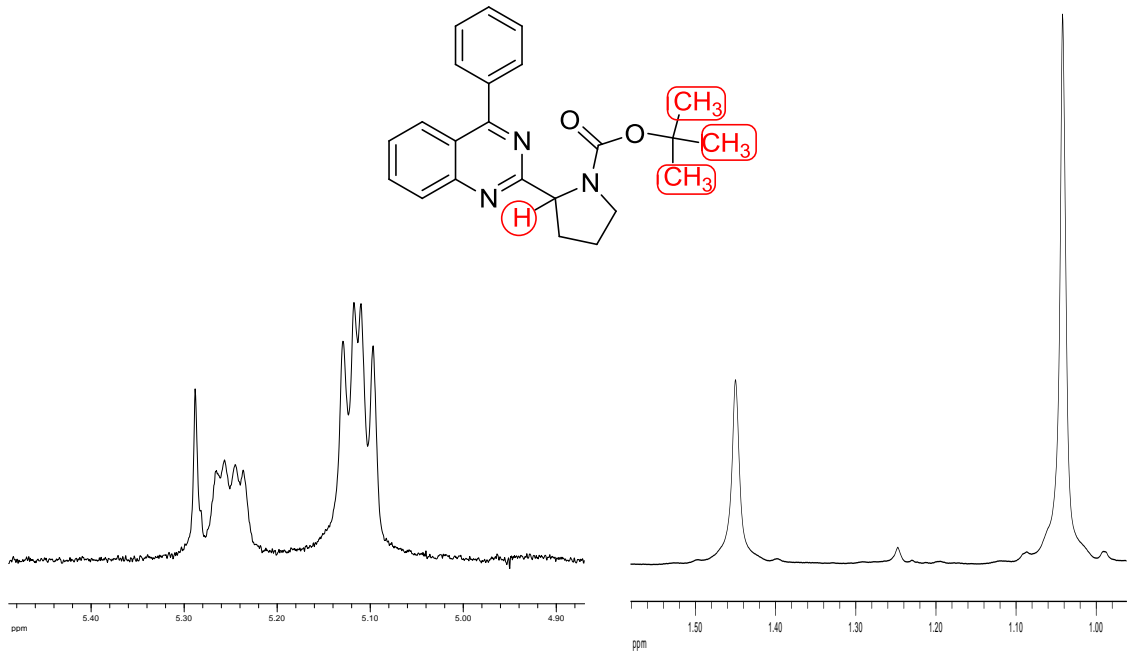
Sentezlenen klorokinazolin bileşiği (**8**) Suzuki-kapling reaksiyonu ile klorun aromatik bir bileşikle yer değiştirilmesi reaksiyonu gerçekleştirildi. Bunun için bromo benzenin Grignard reaktifi hazırlanıp ve fenil boronik asitlere (**9**) dönüştürülmesi yapıldı. Ayrıca Suzuki kapling reaksiyonunun gerçekleştirilmesini sağlayan ve literatürde sentezi bilinmesine rağmen ekonomik değerinin yüksek olmasından dolayı tetrakis trifenil fosfin palladyum (0) ($Pd(PPh_3)_4$) bileşiğide laboratuvarımızda sentezlenmiştir. Bu komplekste $PdCl_2$ ve trifenilfosfin kullanılmış ve yüksek verimde hazırlanmıştır.

Hazırlanan $Pd(PPh_3)_4$ kompleksi aracılığı ile klorokinazolin bileşiği (**8**) fenilboronik asitle Suzuki-kapling reaksiyonu yapıldı. Oldukça kısa sürede gerçekleştirilen (30 dk.) bu reaksiyonda İTK ile reaksiyonun tamamlandığı tespit edildi. Elde edilen ürünün UV lambası altında 365 nm de renk verdiği gözlemlendi ve (*S*)-*t*-bütil 2-(4-fenilkinazolin-2-il)prolin-1-karboksilat (**10**) bileşiğini saflaştırmak üzere kolon kromatografisi ile yapıldı.



Şekil 3.7. (2*S*)-*t*-bütil 2-(4-fenil-3,4-dihidrokinazolin-2-il) prolin karboksilat eldesi

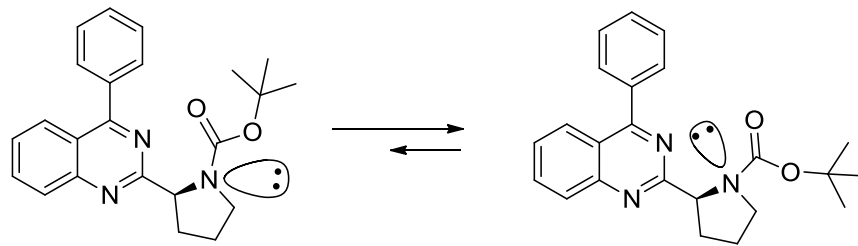
Sentezi yapılan **10** bileşiğinin kinazolinon halkası bulunduran **7** bileşiği ile kıyaslandığı zaman $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda benzer şekilde inversiyonun olduğu gözlenmiştir.



Şekil 3. 8. Azot atomundaki inversiyonu gösteren $^1\text{H-NMR}$ pikleri

Yapı analizi için $^1\text{H-NMR}$ analizi yapılmış ve yapının doğruluğunun uygun olduğu anlaşılmıştır. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunun yorumlanmasında 5.25 ve 5.11 ppm de (*dd*) sinyali şeklinde prolin grubunun kinazolin halkasına bağlı olan tersiyer karbonundaki hidrojen atomunun rezonans olduğu yeri göstermektedir. Burada dubletin dubleti şeklindeki integrasyon alanlarındaki oranı 1:2.4 olarak ölçülmüştür. Koruyucu gruptaki *t*-bütil protonlarının ayrı ayrı 1.45 ve 1.04 ppm singlet şeklinde rezonans olduğu görülmektedir. Bu piklerin birbirine oranı benzer şekilde 1:2.4 olarak ölçülmüştür. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde major inversiyonun yanı sıra minor inversiyona ait piklerin olduğu da görülmüştür.

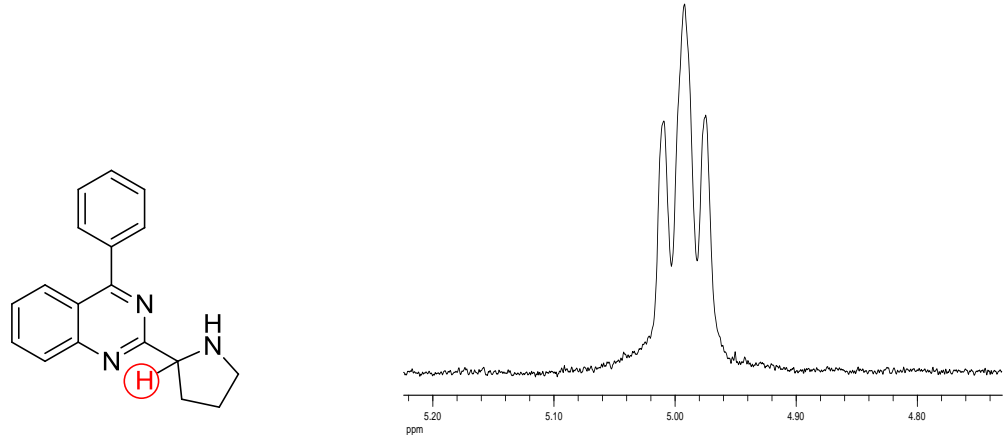
Benzer şekilde yapıdaki inversiyonun aşağıda gösterdiği gibi (Şekil 3.9.) olabileceği düşünülmektedir. Bu yapısında bilgisayar programları aracılığıyla enerji kararlılıkları hesaplanıp yapının uygun modeli araştırılabilir. Yine aldol reaksiyonlarında organokatalizör kullanılabilmesi için bu reaksiyonların ara ürününün enamin üzerinden gittiği bilinmekte ve sekonder amin bulunan bir yapının elde edilmesi gerekmektedir. Bundan dolayı bu yapının üzerine yoğunlaşmadan ziyade koruyucu grubun uzaklaştırıldığı bileşiğin sentezine geçilmiştir.



Şekil 3. 9. (10) Bileşiğindeki inversiyon

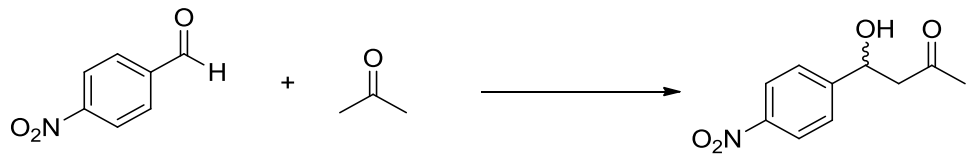
Suzuki kapling reaksiyonuyla gerçekleştirilen 2 pozisyonunda koruyucu grubu bulunan prolin ve 4 pozisyonunda fenil grubu bulunan kinazolinin (10) aldol reaksiyonunda kullanılabilmesi amacıyla azot koruyucu grubunun uzaklaştırılması reaksiyonu yapılmıştır. Bunun için Boc koruyucu grubu diklorometan içerisindeki TFA ile olan reaksiyon karışımının Na_2CO_3 'la nötrleştirilmesi sonucu organik faza ürünün geçtiği farkedilmiştir. Bunun üzerine aldol reaksiyonunda kullanılması düşünülen 4-fenil-2-(prolin-2-il)kinazolin(12) saflaştırılarak elde edilmiştir.

(12) bileşiği ile $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde koruyucu grubun uzaklaşması sonucu olarak molekülde görülen inversiyonun ortadan kalktığı görülmüştür. Kinazolin ve prolin halkasının birbirine bağlandığı karbon atomundaki proton komşu protonlarıyla triplet halinde rezonans olmaktadır. Buna paralel olarak $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda görülen minor inversiyona ait piklerin kaybolduğu ve sadece herbir karbona ait rezonans pikleri görülmüştür.



Şekil 3. 10 (**12**) molekülünde inversiyon olmadığını gösteren $^1\text{H-NMR}$ pikleri

Sentezlenen proline temelli organokatalizörler (**7** ve **12**) asetonun p-nitrobenzaldehite katılma reaksiyonunda kullanıldı. Sentezlenen ligantların organokatalizör olarak kullanımı sırasında reaksiyonu katalizlediği ve aldol ürünü olan beta-hidroksi ketonun oluştuğu gözlenmiştir(Şekil 3.11.). Reaksiyon sonucu oluşan ürünün hem standart maddenin İTK üzerinde hem de HPLC ile yapılan analizin alıkonma zamanlarının eşit olduğu referans alınarak test edilmiştir.



Şekil 3. 11. Aldol reaksiyonu

Bu çalışmada proline bağlı hetero halkalı grup içeren kinazolinon ve kinazolin yapısında organokatalitik reaksiyonlardaki aktivitesi oldukça önemlidir. Organokatalizörlerin bulunmadığı bu tip reaksiyonların gerçekleşmediği veya çok uzun sürelerde çok az ilerlediği bilinmektedir. Bu amaçla sentezlediğimiz ligandlar aldol reaksiyonu olarak asetonun p-nitrobenzaldehite katılma reaksiyonunda katalizör olarak kullanılmıştır.

Bunun üzerine çözücü olarak DMSO kullanıldığında **12** ligandı ile yapılan reaksiyon yavaş ilerlediği ve 6 gün gibi bir sürede tamamlanırken reaksiyon sonucunda kiral kolonu bulunan HPLC ile yapılan analiz sonucunda da oldukça düşük enantiyomerik

aşırılık (%15 ee) kaydedilmiştir.

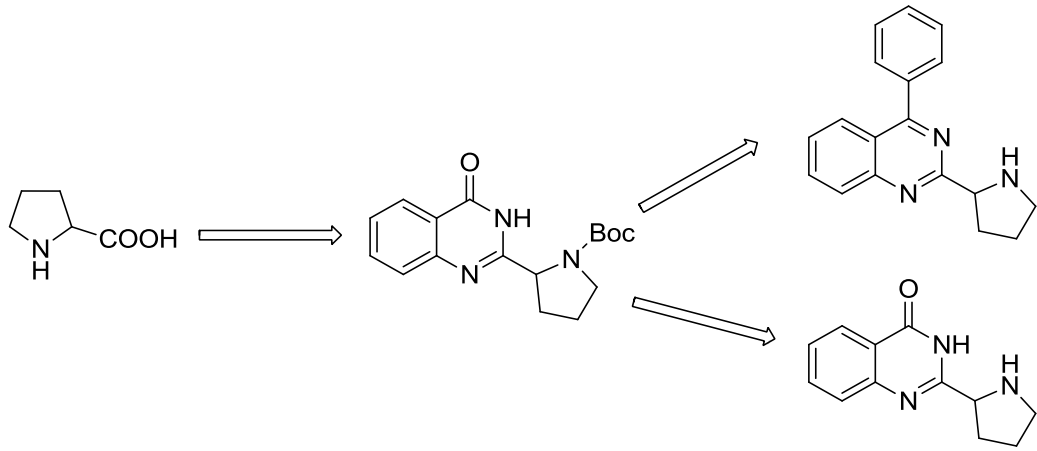
Bunun yanı sıra **7** ligandı ile yapılan reaksiyon sonucunda reaksiyonun daha hızlı katalizlendiği ve 2 saatte tamamlandığı İTK ile yapılan kontrolde tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra kiral kolonu bulunan HPLC ile yapılan analiz sonucunda da DMSO içerisinde gerçekleştirilen reaksiyonun enantiyomerik aşırılığı 31 ee olarak bulunmuştur. Bunun üzerine **7** ligandı ile reaksiyonun daha hızlı katalizlenmesi sonucu olarak bu ligantın farklı çözücülerdeki reaksiyon denemeleri gerçekleştirilmiştir. Fakat çözücü değiştirilmesiyle katalitik aktiviteye olan etki ve enantiyomerik aşırılık değerleri azalmıştır (**Çizelge 3.1**)

Çizelge 3. 1. Organokatalitik denemeler

Organokatalizör Ligant	Çözücü	Zaman	% verim	% ee
12	DMSO	144 saat	74	15
7	DMSO	2 saat	96	47
7	CHCl ₃	2 saat	84	31
7	1,4 Dioksan	2 saat	90	41
7	THF	2 saat	65	13
7	DMF	2 saat	86	29

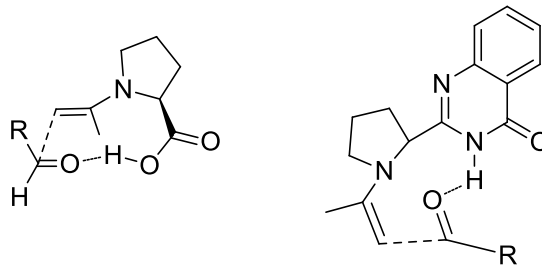
4. SONUÇLAR VE YORUM

Yaptığımız bu tez çalışmasında L-Prolin doğal amino asiti kullanılarak kinazolinon ve kinazolin temelli ligantlar sentezlenmiş olup aldol reaksiyonunda kullanımı gerçekleştirilmiştir. Burada amaç çevresel dost olan organokatalitik reaksiyonlarla sentezlenmesi gereken bileşiklerin elde edilebilmesi için bir altyapı oluşturma ve bu tip ligantlarında bu reaksiyonlarda uygulanabilirliğini göstermektir.



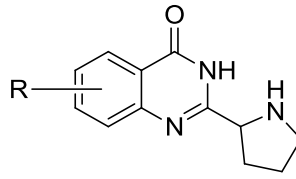
Şekil 4. 1. Prolin temelli kinazolinler

Sentezlenen organoligantların aldol reaksiyonundaki uygulamaları sonucunda katalitik etki olarak substratın ürüne dönüşüm hızı bir organokatalizör için iyi olmasına rağmen enantiyomerik aşırılık değeri orta değerde olduğu görülmüştür. Sentezlenen prolin temelli kinazolinonun prolin temelli kinazolin halkasına göre hem katalitik etkisinde hem de enantiyomerik aşırılık karşılaştığında görülmektedir. Buda moleküldeki hidrojen bağının etkisinden olabileceği mevcut literatur bilgilerine dayanılarak düşünülmektedir.



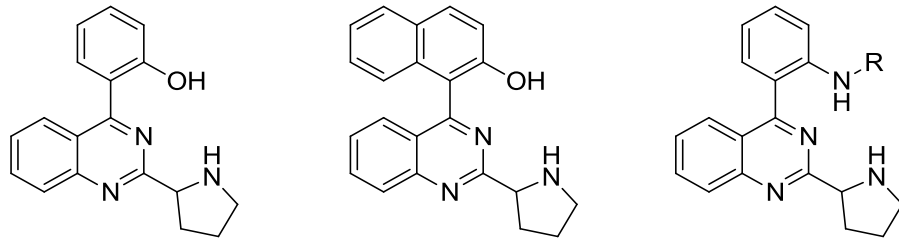
Şekil 4. 2. Moleküllerde meydana gelen hidrojen bağları

Bu amaçla prolin temelli kinazolinon halkasının üzerine farklı bir substitute grubun bulunmasıyla katalitik aktivitenin ve enantiyomerik aşırılığın değişmeyeceği görülmektedir. Çünkü yapılabilecek değişiklikler reaksiyonun gerçekleştiği bölgenin yakınına siterik olarak etkilemeyeceği belki elektronik olarak etkileyebileceği düşünülmektedir.



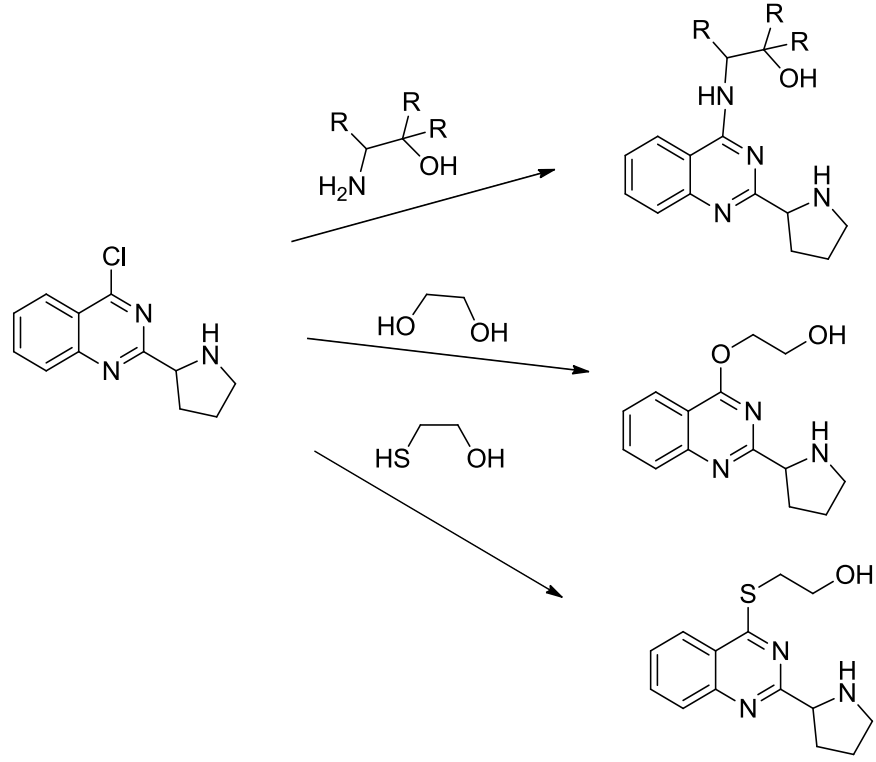
Şekil 4. 3. Farklı substitute gruplu kinazolinler

Buna karşın prolin temelli kinazolin halkasındaki halkanın 4 pozisyonundaki fenilin molekülün ara basamağında hidrojen bağı yapabilecek bir yapının eklenme imkanı bulunmaktadır. Bundan dolayı kinazolin halkasının Suzuki-kapling reaksiyonu ile 4 pozisyonuna fenilboronik asit yerine farklı substituentler kullanılabilir. Elde edilen türevlendirilmiş prolin temelli kinazolin yapıları aldol reaksiyonunda kullanılmasına imkan sağlanacaktır.



Şekil 4. 4. Prolin içeren çeşitli kinazolininler

Bunun yanı sıra kinazolin halkalarının 4 pozisyonu Suzuki-kapling reaksiyonları yerine farklı nükleofilik bileşiklerle reaksiyon verebilmektedir. Bunlar aminlerle sekonder amin, tiollerle tioeter alkollerle eter oluşturabildiği görülmektedir. Bu amaçla sentezlemiş olduğumuz prolin temelli klorokinazolinin de türevlendirilerek aldol reaksiyonunda kullanılabilir.



Şekil 4. 5. Klorokinazolinin farklı nükleofilik reaksiyonları

Prolin temelli kinazolin halkasının bu şekilde türevlendirilebilir olmasının yanı sıra sentezlenen her bir yeni ligantın farklı organokatalitik uygulamalarda bulunmaktadır. Çünkü katalizörler bir reaksiyon koşulunda katalitik etkisi çok iyiye kadar farklı bir reaksiyon uygulamasında benzer etkiyi gösteremeyebilir. Bu nedenle katalitik reaksiyonlarda kullanılan organokatalizörlerin farklı tip reaksiyonlarda (epoksidasyon, aldol, C-C bağ oluşumu, nitro katılması, florlama vb.) uygulamaları gerçekleştirilerek katalitik etkileri incelenebilir.

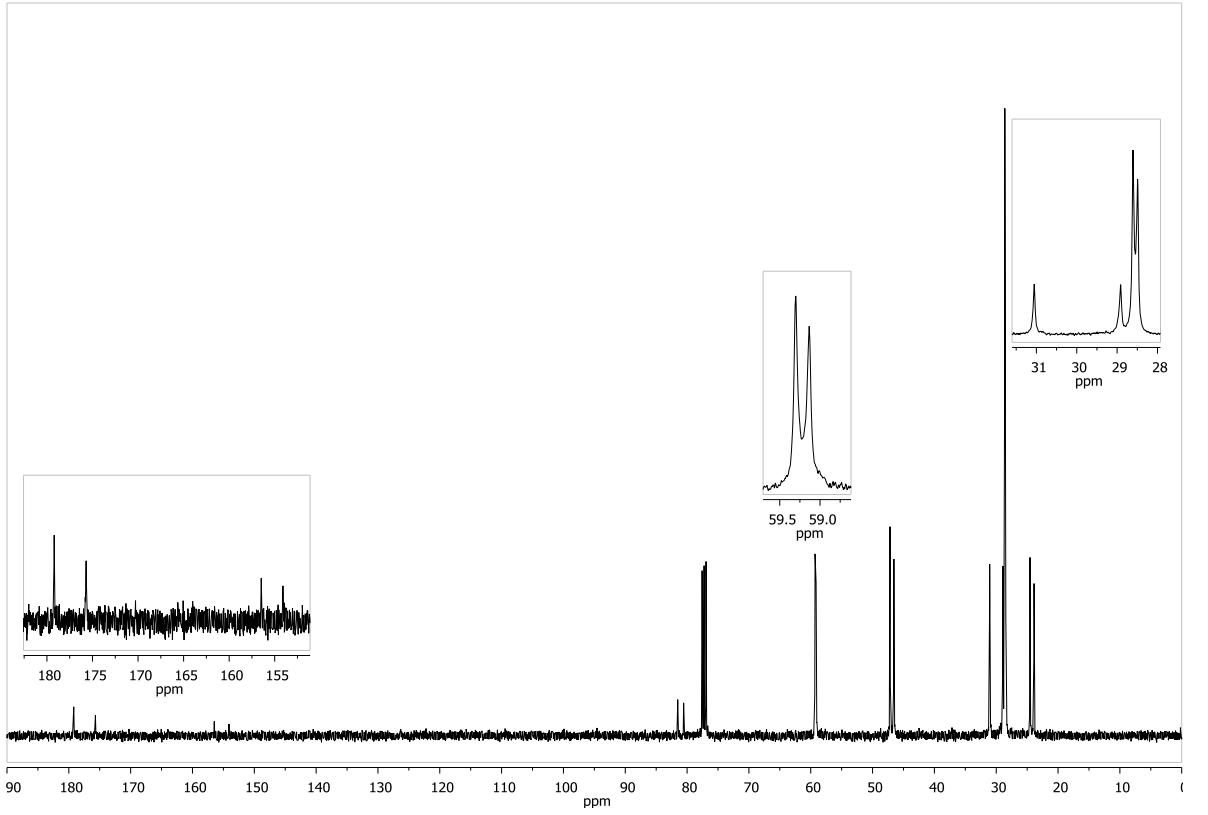
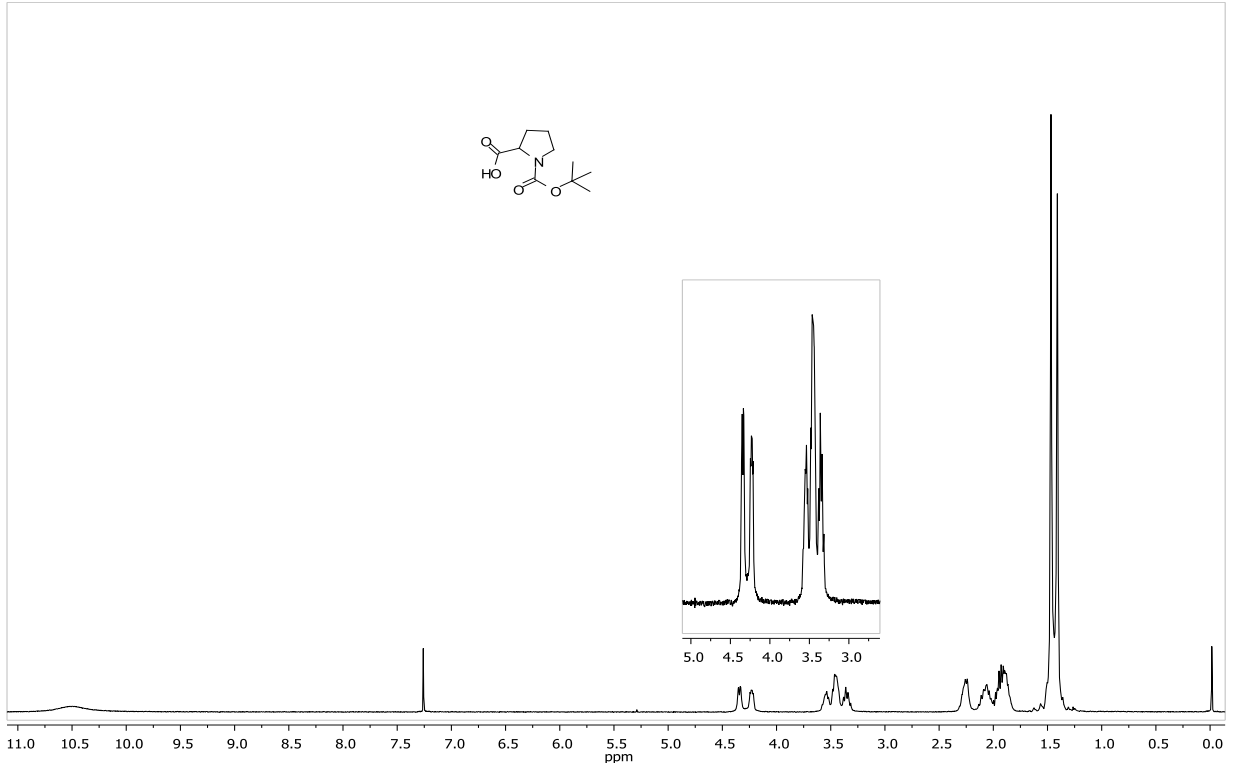
5. KAYNAKLAR

- Akiyama, T. (2007). "Stronger bronsted acids." *Chemical Reviews* **107**(12): 5744-5758.
- Alexakis, A., J. Burton, et al. (2000). "Synthesis and application of chiral phosphorus ligands derived from TADDOL for the asymmetric conjugate addition of diethyl zinc to enones." *European Journal of Organic Chemistry*(24): 4011-4027.
- Alexakis, A., D. Polet, et al. (2004). "Biphenol-based phosphoramidite ligands for the enantioselective copper-catalyzed conjugate addition of diethylzinc." *Journal of Organic Chemistry* **69**(17): 5660-5667.
- Beeson, T. D. and D. W. C. MacMillan (2005). "Enantioselective organocatalytic alpha-fluorination of aldehydes." *Journal of the American Chemical Society* **127**(24): 8826-8828.
- Berkessel, A. and H. Gröger (2005). *Asymmetric Catalysis from Biomimetic Concepts to Application in Asymmetric Synthesis*, Wiley-CH.
- Brandes, B. D. and E. N. Jacobsen (1995). "Enantioselective Catalytic Epoxidation of Tetrasubstituted Olefins." *Tetrahedron Letters* **36**(29): 5123-5126.
- Brown, S. P., M. P. Brochu, et al. (2003). "The direct and enantioselective organocatalytic alpha-oxidation of aldehydes." *Journal of the American Chemical Society* **125**(36): 10808-10809.
- Brunel, J. M. (2005). "BINOL: A versatile chiral reagent." *Chemical Reviews* **105**(3): 857-897.
- Cakici, M., M. Catir, et al. (2011). "Synthesis and asymmetric catalytic activity of (1*S*,1'*S*)-4,4'-biquinazoline-based primary amines." *Tetrahedron-Asymmetry* **22**(3): 300-308.
- Cordova, A., W. Notz, et al. (2002). "A highly enantioselective amino acid-catalyzed route to functionalized alpha-amino acids." *Journal of the American Chemical Society* **124**(9): 1842-1843.
- Dalko, P. I. (2007). *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, John Wiley & Sons.
- Devries, A. H. M., J. Jansen, et al. (1994). "Enantioselective Conjugate Addition of Diethylzinc to Chalcones Catalyzed by Chiral Ni(II) Aminoalcohol Complexes." *Tetrahedron* **50**(15): 4479-4491.
- Doyle, A. G. and E. N. Jacobsen (2007). "Small-molecule H-bond donors in asymmetric catalysis." *Chemical Reviews* **107**(12): 5713-5743.
- Enders, D., K. E. Jaeger, et al. (2007). *Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods*, John Wiley & Sons.
- Etzenbach-Effers, K. and A. Berkessel (2009). *Noncovalent Organocatalysis Based on Hydrogen Bonding: Elucidation of Reaction Paths by Computational Methods. Asymmetric Organocatalysis. B. List.* **291**: 1-27.
- Ghosh, A. K., M. Packiarajan, et al. (1998). "C-2-symmetric chiral bis(oxazoline)-metal complexes in catalytic asymmetric synthesis." *Tetrahedron-Asymmetry* **9**(1): 1-45.
- Hagen, J. (2006). *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley.
- Hayashi, Y., H. Gotoh, et al. (2005). "Diphenylprolinol silyl ethers as efficient organocatalysts for the asymmetric Michael reaction of aldehydes and nitroalkenes." *Angewandte Chemie-International Edition* **44**(27): 4212-4215.

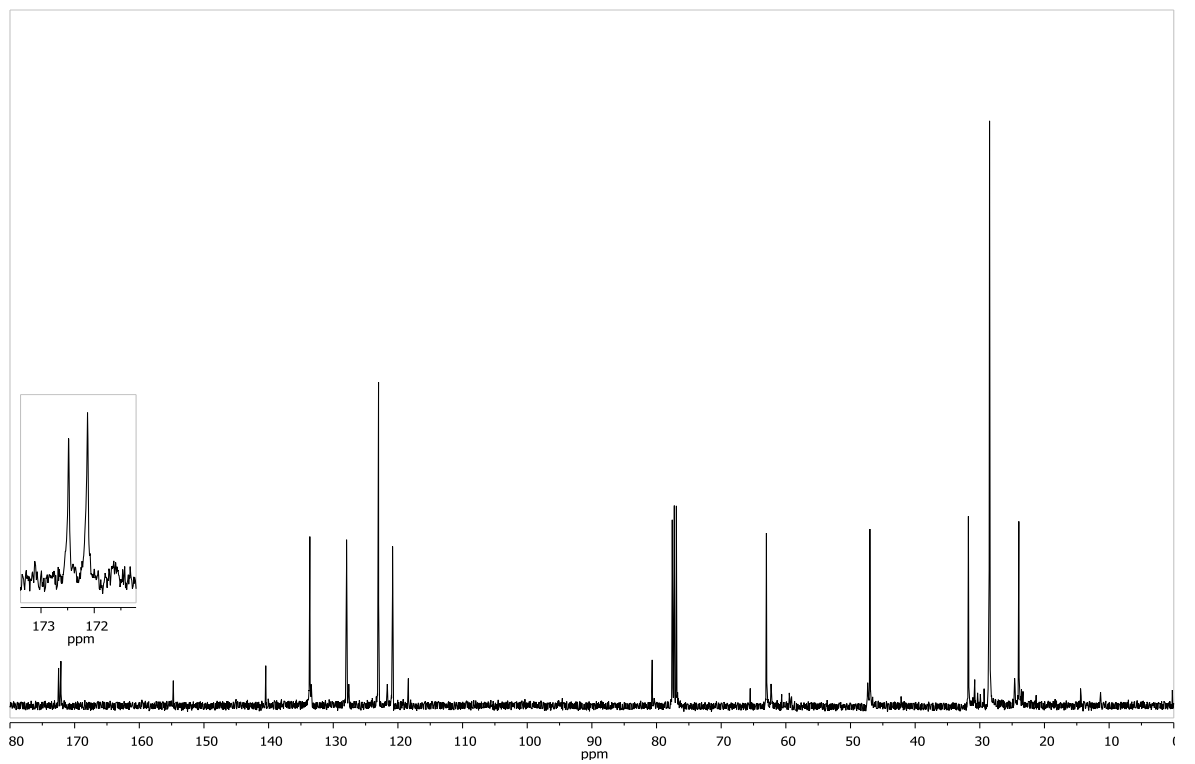
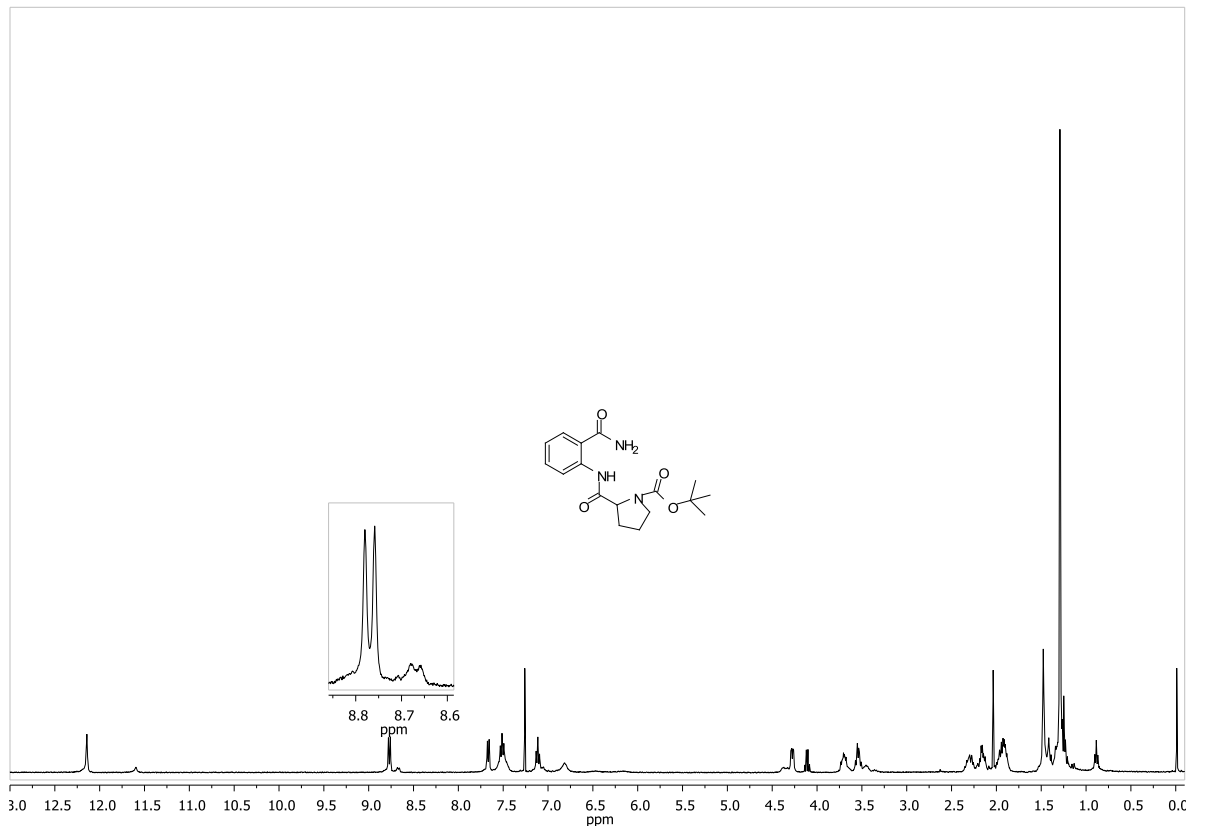
- Jacobsen, E. N. (2000). "Combinatorial approach to asymmetric epoxidation catalysts." *Abstracts of Papers of the American Chemical Society* **219**: U772-U772.
- Jacobsen, E. N. (2001). "New epoxidation catalysts." *Abstracts of Papers of the American Chemical Society* **221**: U173-U173.
- Jacobsen, E. N., L. Deng, et al. (1994). "Enantioselective Catalytic Epoxidation of Cinnamate Esters." *Tetrahedron* **50**(15): 4323-4334.
- Jansen, J. and B. L. Feringa (1992). "Catalytic Enantioselective Conjugate Addition of Diethylzinc Using Ni(II) DAIB Complexes." *Tetrahedron-Asymmetry* **3**(5): 581-582.
- Katsuki, T. and K. B. Sharpless (1980). "The 1st Practical Method for Asymmetric Epoxidation." *Journal of the American Chemical Society* **102**(18): 5974-5976.
- Kshirsagar, U. A. and N. P. Argade (2010). "Copper-Catalyzed Intramolecular N-Arylation of Quinazolinones: Facile Convergent Approach to (-)-Circumdatins H and J." *Organic Letters* **12**(16): 3716-3719.
- Kumaragurubaran, N., K. Juhl, et al. (2002). "Direct L-proline-catalyzed asymmetric alpha-amination of ketones." *Journal of the American Chemical Society* **124**(22): 6254-6255.
- Kunz, R. K. and D. W. C. MacMillan (2005). "Enantioselective organocatalytic cyclopropanations. The identification of a new class of iminium catalyst based upon directed electrostatic activation." *Journal of the American Chemical Society* **127**(10): 3240-3241.
- Lin, G. Q., Y. M. Li, et al. (2001). *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons.
- List, B. (2001). "Asymmetric aminocatalysis." *Synlett*(11): 1675-1686.
- List, B. (2002). "Proline-catalyzed asymmetric reactions." *Tetrahedron* **58**(28): 5573-5590.
- List, B., R. A. Lerner, et al. (2000). "Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions." *Journal of the American Chemical Society* **122**(10): 2395-2396.
- Liu, W. J., N. Li, et al. (2011). *Asymmetric Organocatalysis. Asymmetric Catalysis from a Chinese Perspective*. S. M. Ma. **36**: 153-205.
- Magrez, M., J. Wencel-Delord, et al. (2012). "Significant Asymmetric Amplification in Enantioselective Cu/DiPPAM-catalyzed 1,6- and 1,4-Conjugate Additions of Diethylzinc to (Di)enones." *Organic Letters* **14**(14): 3576-3579.
- Marigo, M., J. Franzen, et al. (2005). "Asymmetric organocatalytic epoxidation of alpha,beta-unsaturated aldehydes with hydrogen peroxide." *Journal of the American Chemical Society* **127**(19): 6964-6965.
- McGarrigle, E. M. and D. G. Gilheany (2005). "Chromium- and manganese-salen promoted epoxidation of alkenes." *Chemical Reviews* **105**(5): 1563-1602.
- Mukherjee, S., J. W. Yang, et al. (2007). "Asymmetric enamine catalysis." *Chemical Reviews* **107**(12): 5471-5569.
- Pellissier, H. (2007). "Asymmetric organocatalysis." *Tetrahedron* **63**(38): 9267-9331.
- Putignano, E., G. Bossi, et al. (2012). "MCl₂(ampy)(dppf) (M = Ru, Os): Multitasking Catalysts for Carbonyl Compound/Alcohol Interconversion Reactions." *Organometallics* **31**(3): 1133-1142.
- Saha, S., S. Seth, et al. (2010). "Functionalized proline with double hydrogen bonding potential: highly enantioselective Michael addition of carbonyl compounds to beta-nitrostyrenes in brine." *Tetrahedron Letters* **51**(40): 5281-5286.
- Shao, Z. H. and H. B. Zhang (2009). "Combining transition metal catalysis and

- organocatalysis: a broad new concept for catalysis." *Chemical Society Reviews* **38**(9): 2745-2755.
- Tang, Z., Z. H. Yang, et al. (2005). "A highly efficient organocatalyst for direct Aldol reactions of ketones with aldehydes." *Journal of the American Chemical Society* **127**(25): 9285-9289.
- Trost, B. M. and C. S. Brindle (2010). "The direct catalytic asymmetric aldol reaction." *Chemical Society Reviews* **39**(5): 1600-1632.
- Web, P. "<http://apps.isiknowledge.com>."

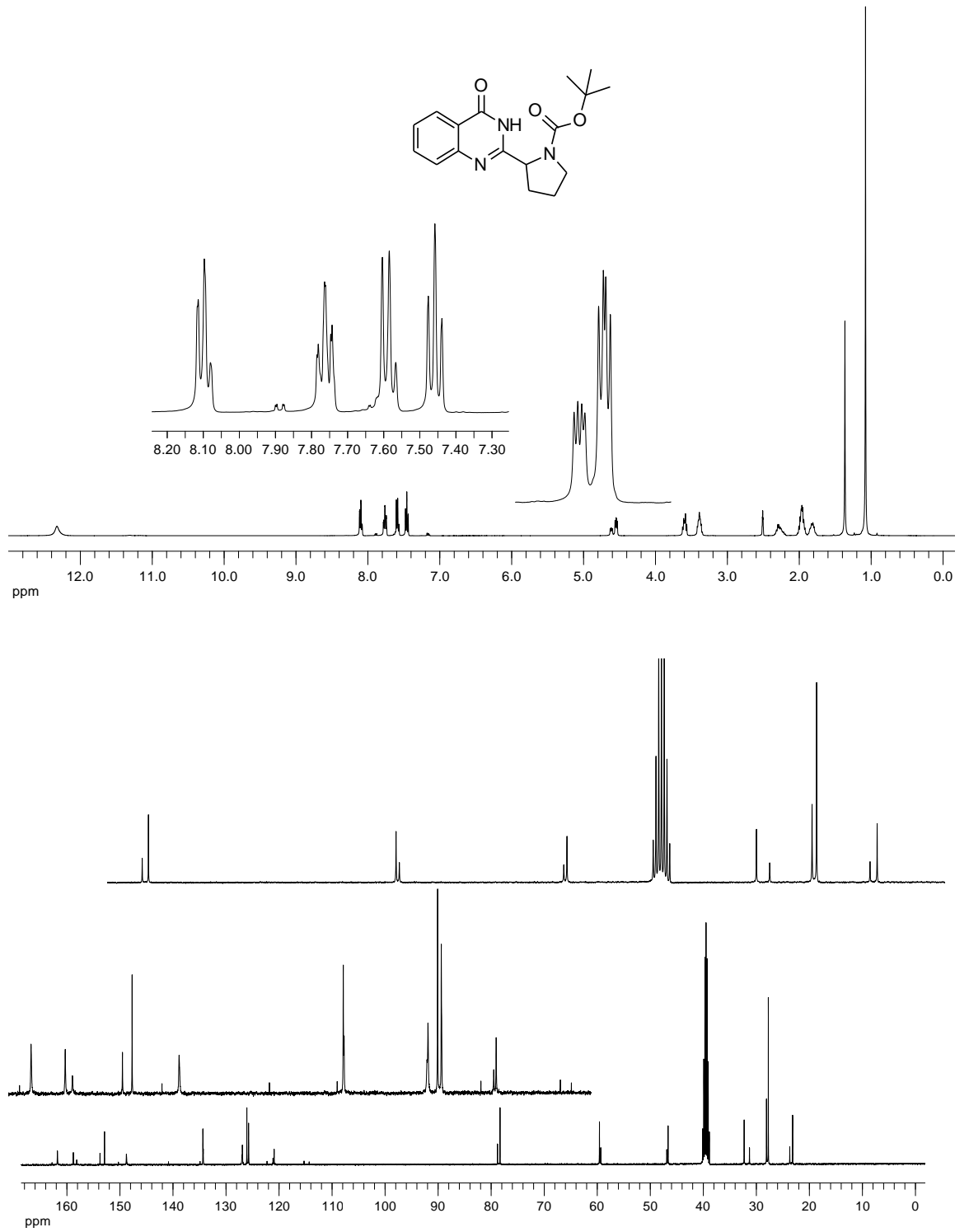
EKLER



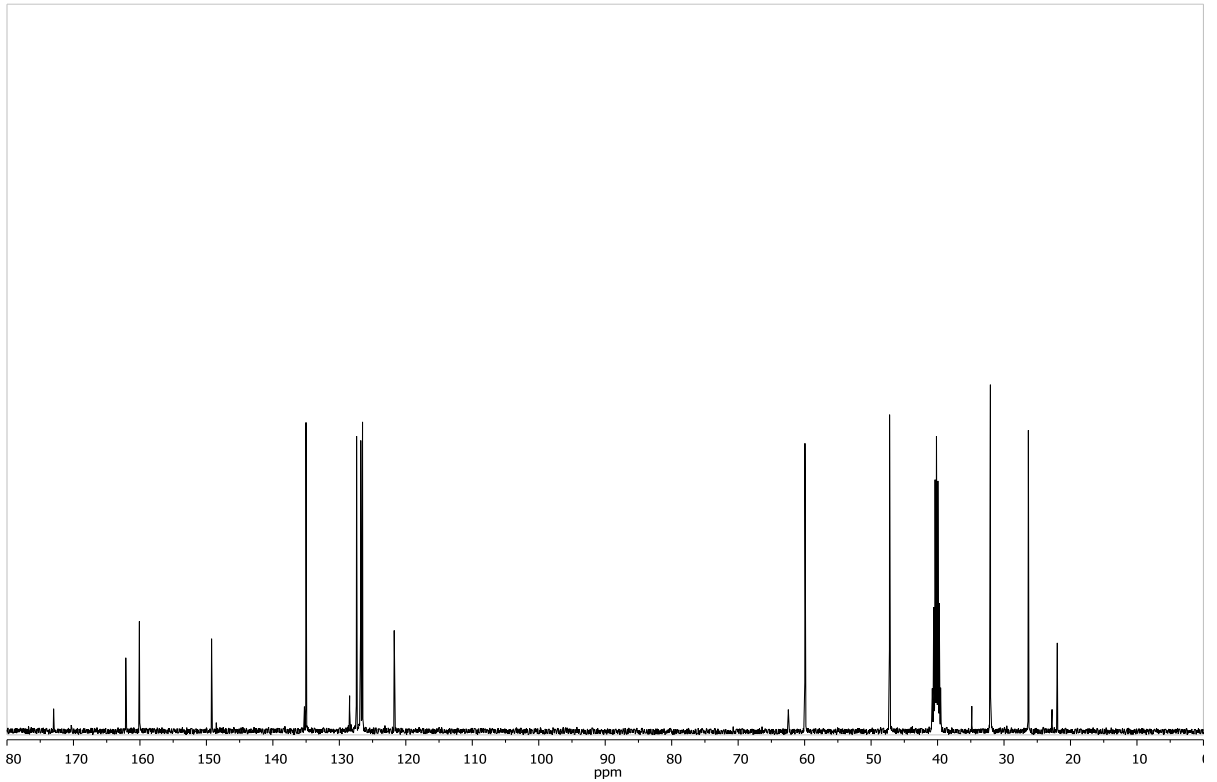
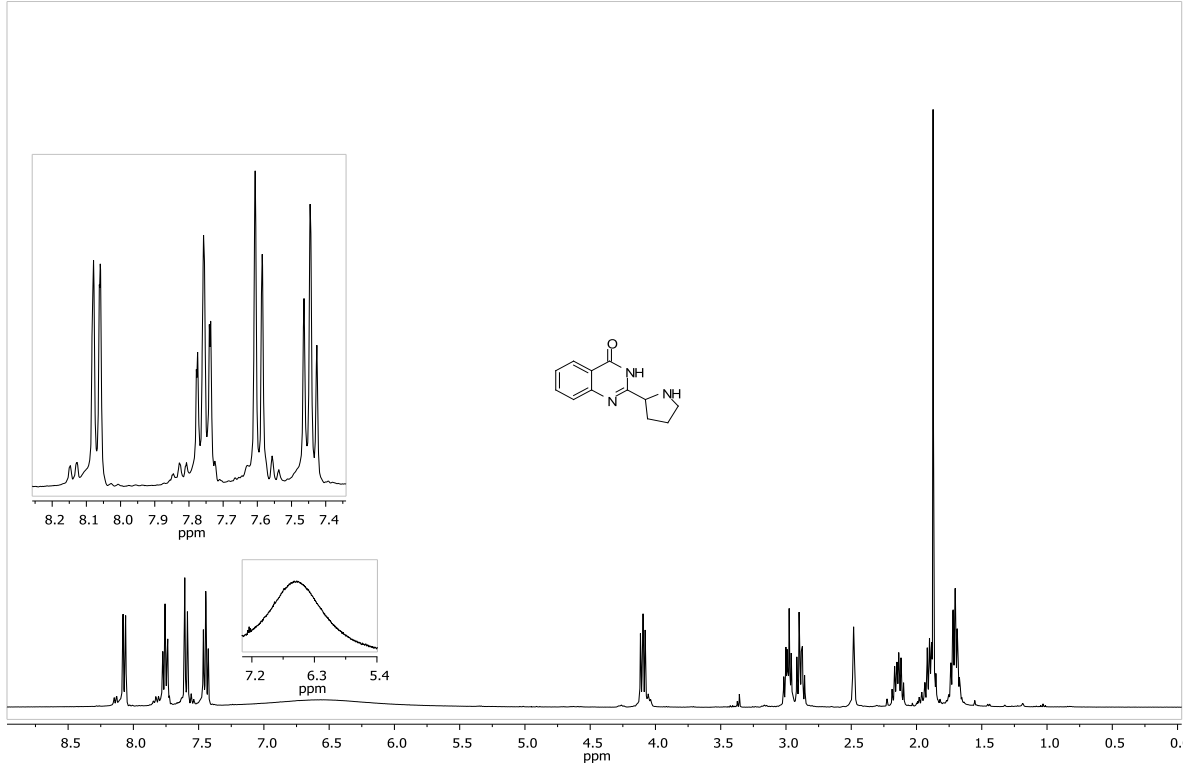
Ek 1. Boc prolin bileşğinin (3) ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumu



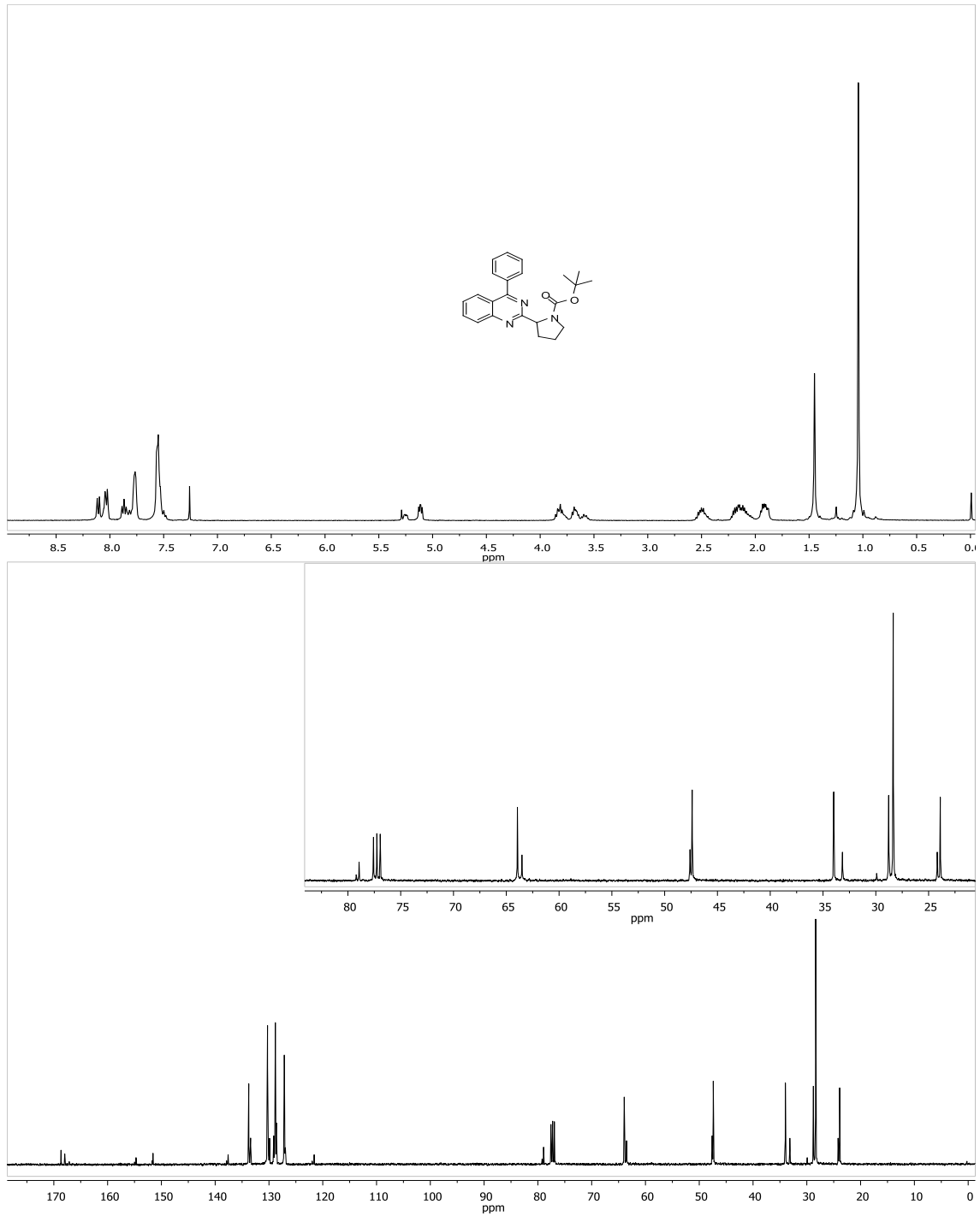
Ek 2. (S)-t-bütül 2-((2-karbonilfenil) karbonil) prolin-1-karboksilat (5) ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumu



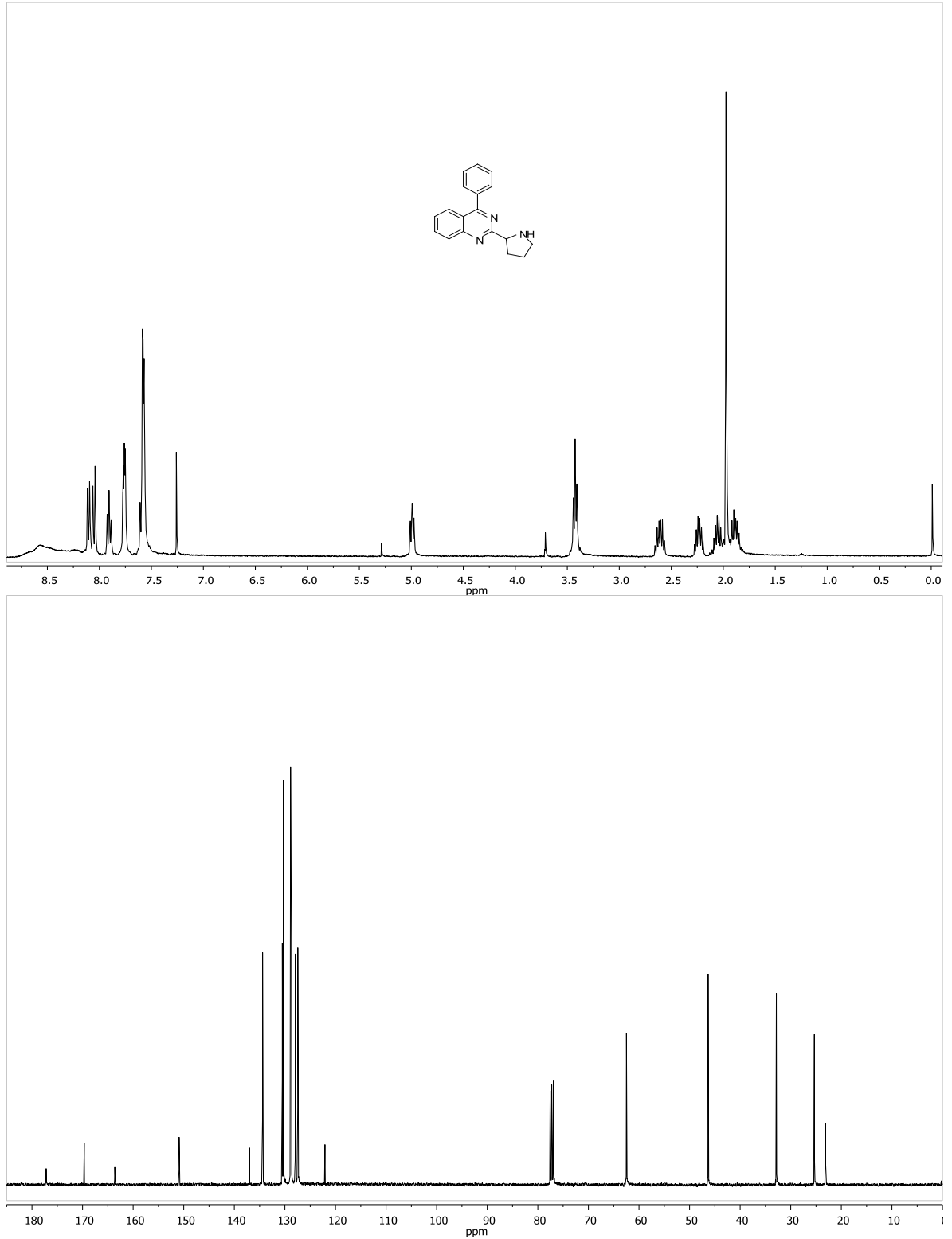
Ek 3. (S)-t-bütül-2- (4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il) prolin-1-karboksilat (6) ¹H-NMR ve ¹³C-NMR Spektrumu



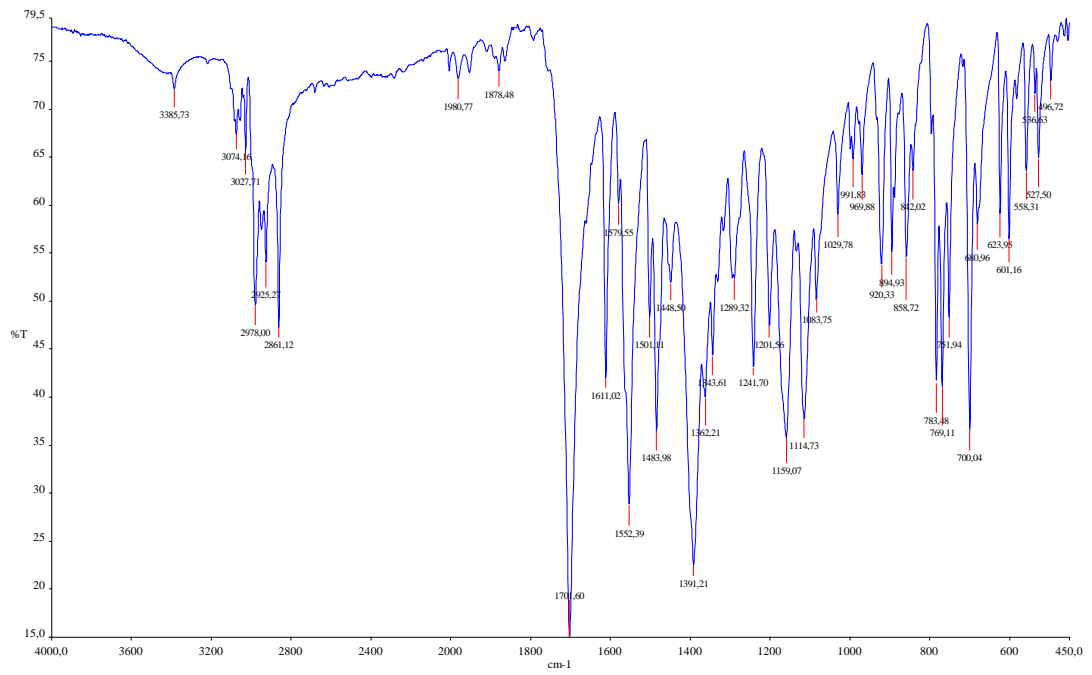
Ek 4. (S)-2-(pirrolidin-2-il) kinazolin-4(3H)-on (7) $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



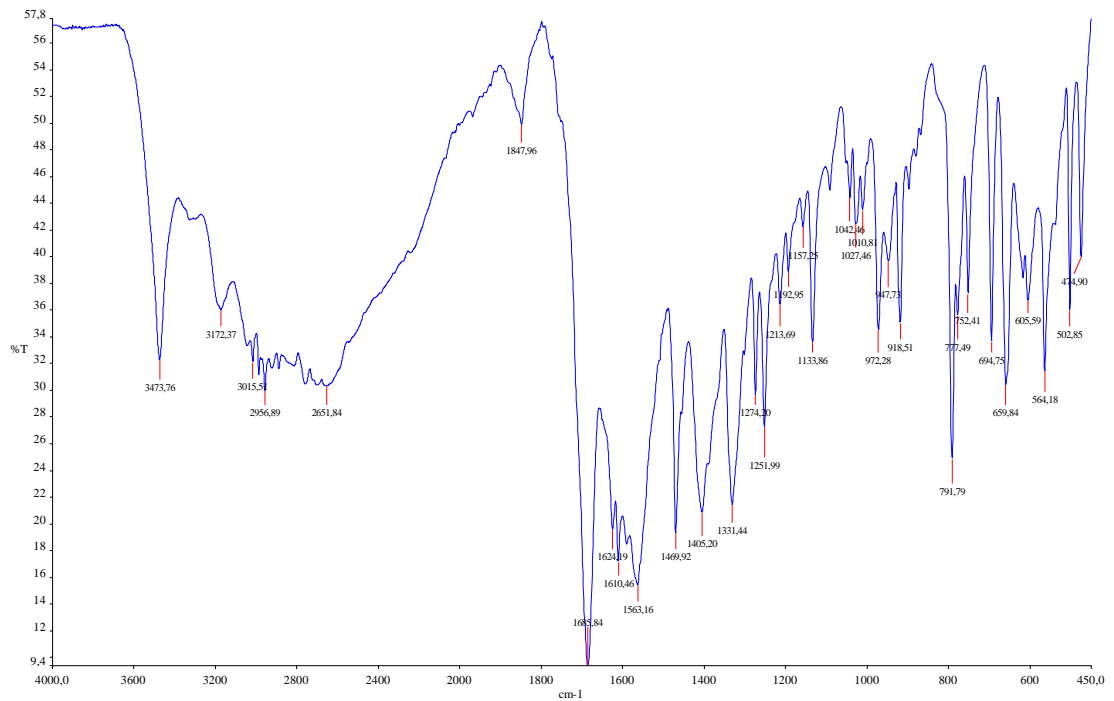
Ek 5. (2S)-*t*-bütil 2-(4-fenil-3,4-dihidrokinazolin-2-il) prolin karboksilat (**10**) ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumu



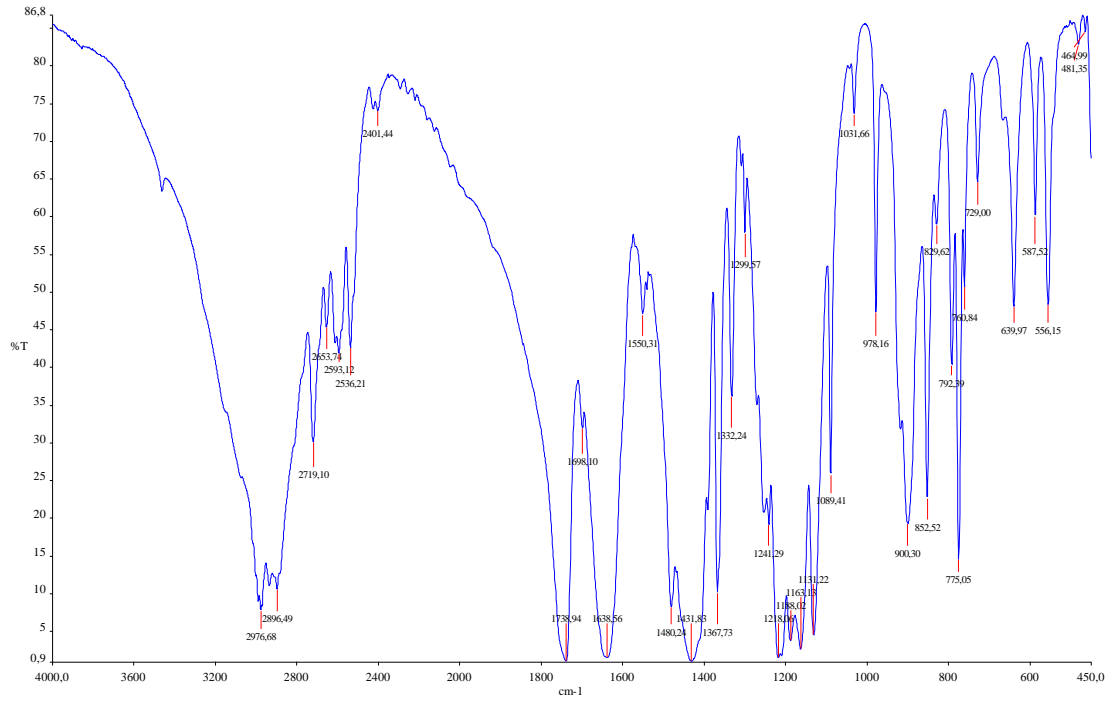
Ek 6. (S)-4-fenil-2-(prolin-2-il) kinazolin (**12**) ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumu



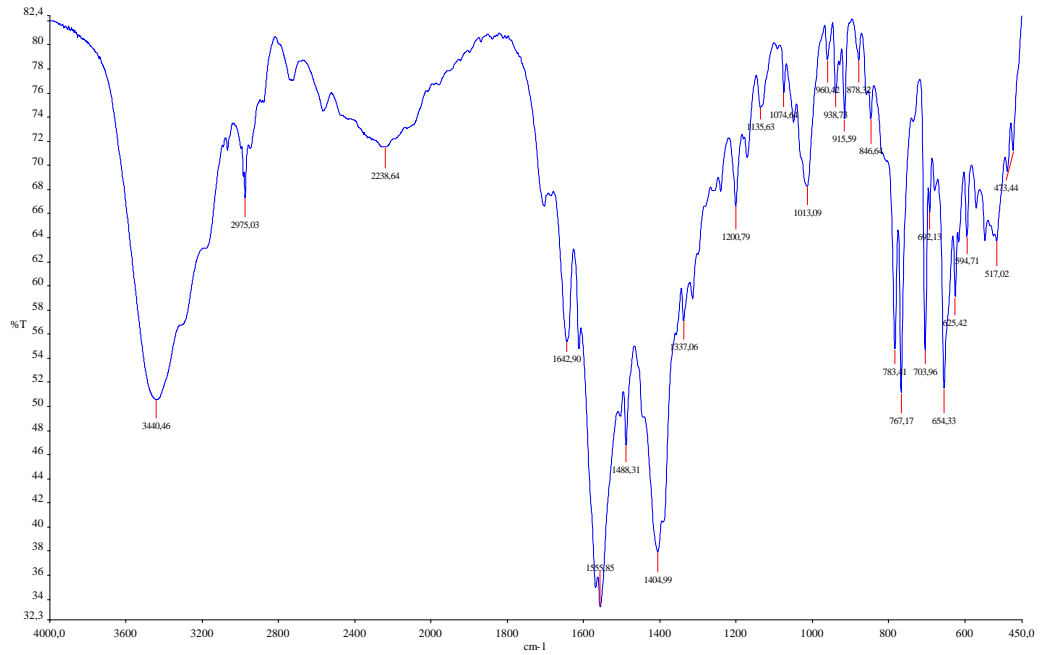
Ek 7. (2S)-*t*-bütil 2-(4-fenil-3,4-dihidrokinazolin-2-il) prolin karboksilat (10) IR spektrumu



Ek 8. (S)-2-(pirrolidin-2-il) kinazolin-4(3H)-on (7) IR spektrumu








Ek 9. Boc prolin bileşinin (3) IR spektrumu



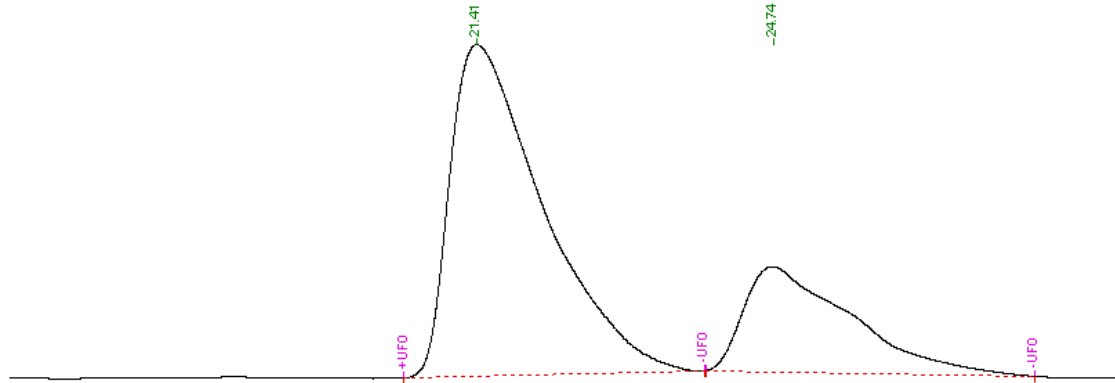
Ek 10. (S)-4-fenil-2-(prolin-2-il) kinazolin (12) IR spektrumu

Report Return Help

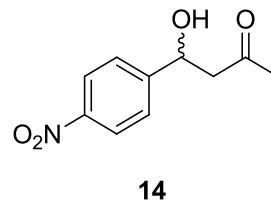
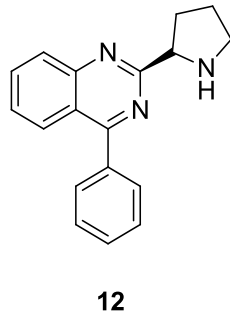
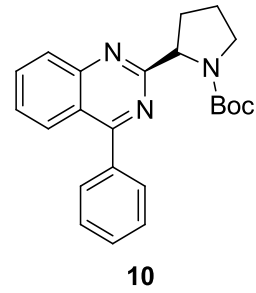
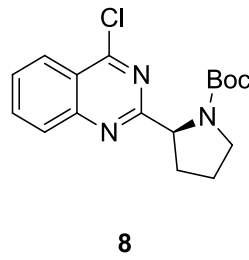
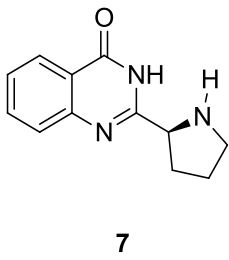
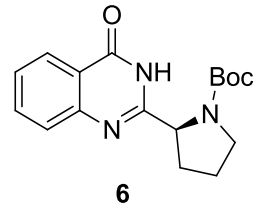
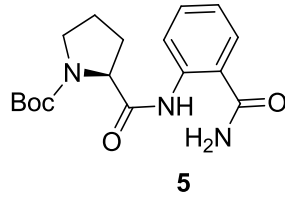
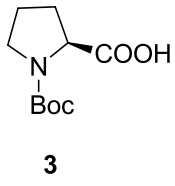
DEFAULT REPORT

P...	Time[min.]	Area[μ V \cdot s]	Height[μ V]	Area[%]	Norm. Ar...	BL	Area/Height[s]
1	21.413	30130829.84	415523.06	73.19	73.19	MM	72.5130
2	24.740	11034640.02	131925.44	26.81	26.81	MM	83.6430



C:\PenExe\TcWS\Ver6.3.1\Examples\Sabri\aldol0053.raw 20.546 min 505.941 mAU 7478 pts

Ek 11. Asetonun nitrobenzalhide katılma ürününün HPLC spektrumu



Ek 12. Yapı Çizelgesi:

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehmet KOCA
Doğum Yeri : Gaziantep
Doğum Tarihi : 10/03/1982
E posta : m.koca27@hotmail.com
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu

Lisans : Niğde Üniversitesi, 2000-2004, Niğde
Yüksek Lisans : Kilis 7 Aralık Üniversitesi, 2010-2012, Kilis