

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

3-AMİNOKUİNAZOLİNONLARIN ALDEHİTLERE ASETİLENLERE
ENANTİYOSEÇİCİ KATILMA REAKSİYONLARINDA
KİRAL LİGAND OLARAK KULLANILMASI

Ufuk POLAT
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI
Doç.Dr.Sabri ULUKANLI

HAZİRAN – 2009
KARS

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
ÖZET	II
SUMMARY	III
ŞİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
EKLER DİZİNİ	VI
1. GİRİŞ	1
1.1. Azot Grubu taşıyan Ligandlarla Aldehitlere Asimetrik Alkinilçinko Katılması	2
1.2. Amino Alkoller ve Amin Ligandlar	2
1.3. Piyridil Ligandlar	3
1.4. Alkaloid Ligandlar	5
1.5. 1,1'-Binaftil Ligandlarla Asimetrik Alkinilçinkonun Aldehitlere Katılması.....	5
1.6. Aziridinleştirme reaktifi olarak 3-aminokuinazolinonlar.....	7
1.7. Sulfoksimitleştirme reaktifi olarak 3-aminokuinazolinonlar	8
2. MATERYAL ve YÖNTEMLER	13
2.1. 3-Amino-2-((S)-1-hidroksi-ethyl)-3H-kuinazolin-4-on'un 43 sentezi	15
2.2. (S)-2-Asetoksi-2-fenilasetik Asit Sentezi	17
2.3. (S)-2-Kloro-2-okso-1-fenilettil Asetat Sentezi	18
2.4. (S)-Metil 2-(2-asetoksi-2-fenilasetamido)benzoat Sentezi.....	19
2.5. (S)-3-Amino-2-(hidroksi(fenil)metil)kuinazolin-4(3H)-on Sentezi.....	21
2.6. (S)-3-Amino-2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kuinazolin-4(3H)-on Sentezi	22
2.7. (S)-3-Amino-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kuinazolin-4(3H)-on Sentezi	23
2.8. Aldehitlere Fenilasetilen Katılması.....	24
2.9. 1,3-Difenil-prop-2-in-1-ol.....	25
3. SONUÇLAR ve TARTIŞMALAR	26
4. REFERANSLAR	30
5. EKLER	33
6. ÖZGEÇMİŞ	56

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlanmıştır.

Bu tezi hazırlamamda bana her türlü yardım ve desteği sağlayan, danışman hocam Doç. Dr.Sabri ULUKANLI'ya ve laboratuvarındaki yardımlarından dolayı Dr. Şemistan KARABUĞA, Sevda GENÇLER, Yusuf TUNCEL ve Murat BEYTUR'a, NMR'lar için Atatürk Üniversitesi Kimya Bölümüne ve Doç.Dr.Cavit Kazaz'a, Doç.Dr.Hamdullah Kılıç'a, Kütle ve Elemental Analiz için Murat Çakıcı ve Dr. Ebru Mete'ye ve burada adını yazamadığım bölüm hocalarıma ve bölümde geçirdiğim zamanın güzel bir atmosferde geçmesini sağlayan diğer yüksek lisans ve lisans yapan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ufuk POLAT

ÖZET

Bu tez çalışmasında ilk olarak optikçe saf L-laktik asid, L-mandelik asid, L-valin ve L-tert-lösin'den başlayarak 4 farklı 3-aminokuinazolinon bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra sentezlenen bu kuinazolinonların **42-45** herbirinin saflığı ve karakterizasyonu (^1H ve ^{13}C NMR elemental analiz IR vb..) özellikle yüksek verimli sıvı kromatografisi (HPLC) sonuçları alındıktan sonra çalışmamızın bir sonraki basamağına geçilmiştir.

Son basamakta optikçe saf olan olan bu kuinazolinonların tamamının katalitik enantioseçici benzalhide alkinilçinko katılmaları reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Buradan elde edilen optikçe aktif propargilik alkolün enantyoaşırılıkları yüksek verimli sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile kiral kolon kullanılarak kontrol edilmiştir. Bu kuinazolinonlar arasında en iyi sonucu, L-laktik asitten türemiş olan kuinazolinon **42**, propargilik alkolü %95 enantiyomerik aşırılık ve %71 reaksiyon verim ile gerçekleştirmiştir.

Anahtar Sözcükler: 3-Aminokuinazolinon, Amino Alkol, Enantioseçici Reaksiyon, Katalitik, Kiral Alkol, alkinilçinko, Organoçinko

SUMMARY

In this thesis work, initially four different optically pure 3-aminoquinazolinones were synthesized starting from optically pure L-lactic acid, L-mandelic acid, L-valine and L-tert-Leucine. Afterwards, purity and characterization of all the 3-aminoquinazolinones **42-45** were made using ^1H and ^{13}C NMR, IR, Elemental Analysis, Melting Points, Polarimeter as well as by HPLC using a chiral column and used further.

In the next step, optically pure 3-aminoquinazolinones **42-45** were used in catalytic enantioselective alkynylzinc addition to benzaldehyde to give propargylic alcohol. Enantiomeric excess of the alcohol was monitored by HPLC. Among the quinazolinones, the best result was carried out using L-lactic acid derived quinazolinone **42** with a %95 enantiomeric excess and %71 reaction yield.

Keywords: 3-Aminoquinazolinone, Amino Alcohol, Enantioselective Reaction, Catalytic, Chiral Alcohol, alkynylzinc, Organozinc

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Me	: Metil
Ph	: Fenil
Et	: Etil
Prⁱ	: izo-Propil
Bu^t	: <i>tert</i> -Bütil
LTA	: Kurşun (IV) asetat
HMDS	: Hekzametildisilazan
KNHOAc	: N-Asetoksiaminokuinazolinon
THF	: Tetrahidrofuran
O.S.	: Oda sıcaklığı
TBME	: <i>tert</i> -bütilmetil eter
CH₂Cl₂	: Metilen klorit
Ti(OBu^t)₄	: Titanyum (IV) <i>tert</i> -butoksit
Ti(OPrⁱ)₄	: Titanyum (IV) <i>izo</i> -proksit
Ekv.	: Ekvivalent
d.r.	:Diasteryoizomerik oran
e.e.	:Enantiyomerik aşırılık
Me₂Zn:	Dimetilçinko
Et₂Zn	: Dietilçinko
R	: Alkil grubu
Ar	: Aril grubu
Et₃N	: Trietilamin
KNH₂	: 3-Aminokuinazolinon
HPLC	: Yüksek verimli sıvı kromatografisi
GC	: Gaz Kromatografisi

TABLÖLAR DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 1	KNHOAc 35 'in Sülfoksitlerle olan Reaksiyon Sonuçları	9
Tablo 2	3-Aminokuinazolinonlar 42-45 (%10) ortamında aldehitlere alkinilçinko katılma reaksiyonunun %40 Ti(OPr) ⁱ ₄ ortamında 0 °C da sonuçları	28
Tablo 3	3-Aminokuinazolinon 42 (%10) ortamında aldehitlere alkinilçinko katılma reaksiyonunun %40 Ti(OPr) ⁱ ₄ ortamında farklı çözücü ve sıcaklıklardaki sonuçları	29

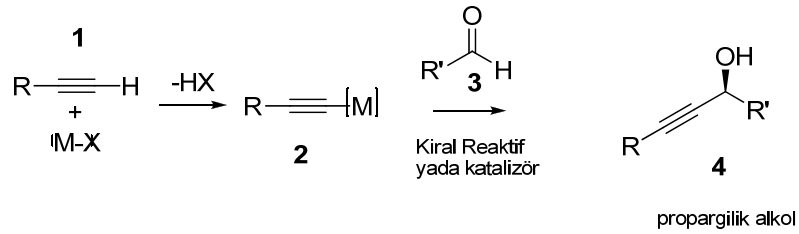
EKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Spektrum 1 55 Bileşiğinin ^1H ^{13}C NMR'ı	34
Spektrum 2 56 Bileşiğinin ^1H ^{13}C NMR'ı	35
Spektrum 3 57 Bileşiğinin ^1H ^{13}C NMR'ı	36
Spektrum 4 45 Bileşiğinin ^1H ^{13}C NMR'ı	37
Spektrum 5 42 Bileşiğinin ^1H ^{13}C NMR'ı	38
Spektrum 6 43 Bileşiğinin ^1H ^{13}C NMR'ı	39
Spektrum 7 44 Bileşiğinin ^1H ^{13}C NMR'ı	40
Spektrum 19 Rasemik 1,3-Difenil-prop-2-in-1-ol'ün 62 HPLC Analizi	41
Spektrum 20 Laktik asitten türetilmiş kuinazolinon 42 ile %25 $\text{Ti}(\text{Pr}^i\text{O})_4$ ve 0°C daki reaksiyon ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi	42
Spektrum 21 Laktik asitten türetilmiş kuinazolinon 42 ile %40 $\text{Ti}(\text{Pr}^i\text{O})_4$ ve 0°C daki reaksiyon ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi	43
Spektrum 22 Kuinazolinon 43 ile yapılan reaksiyon ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi	44
Spektrum 23 Kuinazolinon 44 ile yapılan reaksiyon ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi	45
Spektrum 24 Kuinazolinon 45 ile yapılan reaksiyon ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi	46
Spektrum 25 Kuinazolinon 42 ve Et_2O çözücüsü ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi	47
Spektrum 26 Kuinazolinon 42 ve Hekzan çözücüsü ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi	48
Spektrum 27 Kuinazolinon 42 ve Toluen çözücüsü ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi	49
Spektrum 28 Kuinazolinon 42 ve Asetonitril çözücüsü ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi	50
Spektrum 29 Kuinazolinon 42 ve Dioksan çözücüsü ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi	51
Spektrum 30 Kuinazolinon 42 ve TBME çözücüsü ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi	52
Spektrum 31 Kuinazolinon 42 ve Oda Sıcaklığındaki ortamından elde edilen	

alkolün HPLC analizi	53
Spektrum 32 Kuinazolinon 42 ve -20 °C ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi	54
Spektrum 33 Kuinazolinon 42 ve -30 °C ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi	55

1. GİRİŞ

Terminal alkinlerin **1** protonunun asitliğinden dolayı, çok kolay bir şekilde alkinil metal reaktiflerini **2** hazırlamak mümkün olmaktadır.[1] Bu sayede hazırlanan alkinil metaller bir baz gibi davranabilmelerinin yanında, iyi bir nükleofil haline gelmektedirler. Nükleofilik reaksiyonlarının içerisinde en sık kullanılan ve en kullanışlı olanı aldehitlere **3** katılma reaksiyonları örnek gösterilebilir (Şekil 1). Çünkü bu reaksiyon sonucundan elde edilen propargilik alkollerin **4** kullanımını, birçok organik bileşiklerin sentezinde kullanılmasının yanında, farmasotik ve doğal bileşiklerin sentezinde de başlangıç, ara ya da son basamağında görev aldıklarını görmekteyiz.[2-5] Bu katılma reaksiyonunun ürününde bir C-C-bağ oluşumunun yanında kiral bir alkol merkezi meydana gelmektedir. Elde edilen propargilik alkolün asetilen ve hidroksil fonksiyonel gruplarından dolayı, bu gruplarla yapılabilecek reaksiyonlarla farklı birçok ürüne dönüştürme imkanı da doğmaktadır.



Şekil 1

Yukarıdaki reaksiyondaki propargilik alkolün enantiyomerik aşırılıkta elde edilmesi ve reaksiyonun stereoseçiciliğini kontrol etmek için, bazı zamanlarda, stokiometrik miktarda kiral ligandlarda kullanılmaktadır. Mukaiyama ve arkadaşları, -123 °C da, asetilenik lityumun benzaldehite asimetrik olarak katılmasında, bir kiral diaminoalkol ligandından 4 ekvalent kullanılmasıyla, ancak, reaksiyon ürünü olan propargilik alkolü 92% lik bir enantiyomerik aşırılıkla (ee) elde etmişlerdir.[6] Bunun yanında Corey'in grubu aynı reaksiyonu katalitik olarak yapmayı başarmıştır. Bu yöntemde kiral oksaborolidinin kullanılmasının yanında alkinil kalay hazırlanarak alkinil borana çevrilmiş ve çevrilen bu alkinilboranın aldehite katılması reaksiyon ürünü olan

propargilik alkolü 90% ee'lik iyi bir seçicilik ve 70%'lere varan verimlerle gerçekleştirmiştir.[7]

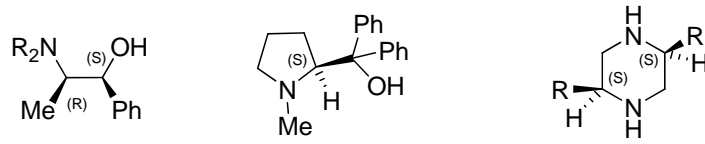
Fakat aldehitlere alkinil katılmalarda en fazla kullanılan metalasetilid olarak çinkoyu görmekteyiz. Bu çinkoasetilid çok kolay ve uygun bir şekilde dialkilçinko (R_2Zn) ya da çinko triflat ($Zn(OTf)_2$) elde edilmektedir. Bunun yanında lityum ya da diğer metalalkinillerin aksine, alkinilçinkoların, hassas gruplar bulunan substratlarla (ester, amid, nitro grubu ve nitriller) problemsiz bir şekilde aldehitlere katılma reaksiyonu vermesi de bir üstünlük sağlamaktadır.

1.1 Azot Grubu taşıyan Ligandlarla Aldehitlere Asimetrik Alkinilçinko Katılması

Aldehitlere asimetrik alkinilçinko katılma reaksiyonlarında literatür incelendiğinde en fazla göze çarpan amino alkollerdir.[8, 9] Bunun en büyük nedeni ise bu amino alkollerin kolaylıkla doğal amino asitlerden ya da diğer kaynaklardan elde edilmesi olarak gösterilmektedir. Alkinilçinko katılmalarında aktif katalizör, ligandın dialkilçinko (Et_2Zn) ya da metal kaynağı ile reaksiyon ortamında hazırlanıp kullanılmasıdır. Bu şekilde katalitik veya stokiyometrik olarak amino alkoller kullanılmış ve çok iyi oranlarda enantiyomerik aşırılıkla propargilik alkoller elde edilmiştir. Kullanılan ligandlar içerisinde en fazla ümit verenler ise, yapısında hidroksil grubu bulunduran Kinçonidin (Cinchonidine) ve Piyridil ligantlar olmaktadır. Aminler yada Piyridil ligandların yapısında hidroksil grubu taşımayanlar reaksiyon ürünün enantiyoaşırılığını iyi vermediği de tespit edilmiştir.

1.2. Amino Alkoller ve Amin Ligandlar

İlk olarak 1990 yılında Soai ve ark. katalitik asimetrik alkinilçinkonun aldehitlere katılmasını enantiyomerik olarak saf amino alkol ve aminler kullanarak gerçekleştirmiştir (Şekil 2).[10]

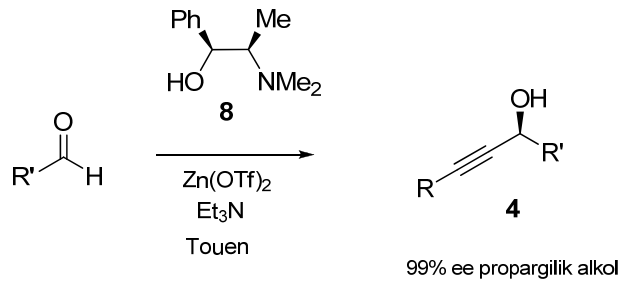


5a: R= Et
5b: R= n-Pr
5c: R= n-Bu
5d: R= n-pentil
5e: R= n-hekzil
5f: RR= -(CH₂)₄-
5g: R=allil

7a: R= Bn
7b: R= i-Pr

Şekil 2

Soai ve ark. reaksiyondaki ara ürün olan alkinilçinko'yu alkin ile Et₂Zn'nun bir organik solvent ile ısıtılması sonucunda hazırlamışlardır. Amino alkolün **5c** (5 mol%) kullanıldığı katalitik fenilasetilenden türemiş alkinilçinkonun aldehitlere katılma reaksiyonlarındaki propargilik alkolün enantimerik aşırılığını 34% ve daha düşük oranlar olarak almalarının yanında verimlerin yüksek çıkmasında bulmuşlardır. Oda sıcaklığındaki reaksiyonun tekrarında, fakat ligand oranını 20%'ler çıkarılmasında, gözlemlenen ee'nin sadece küçük bir artışı 43% olmuştur. Daha da fazla ligand artışı ile oluşan propargilik alkolün ee'sini 43%'ün aşağılarında elde etmişlerdir. Yukarıdaki Şekil 2 de gösterilen diğer ligandlarla ya aynı bir oran, ya da daha düşük enantimerik aşırılıkla sonuçlanmıştır.



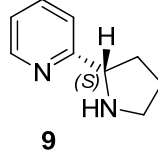
Şekil 3

Bunun yanında alkinilçinkonun aldehitlere katılması reaksiyonunu stokiyometrik miktarda ligand kullanan Carreira ve ark. çok yüksek enantioseçicilikle gerçekleştirmişlerdir.[11, 12] Bir amino alkol olan N-metilefedrinin **8** reaksiyon ortamına mol ekvalent ilavesiyle reaksiyonun stereoseçiciliğini kontrol etmişlerdir.

Efedrinin yanında reaksiyon ortamına $Zn(TfO)_2$ ve trietilamin (Et_3N) ilave etmişler ve reaksiyon toluen çözücüsü ve oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Çok geniş bir aldehit spektrumundan elde edilen propargilik alkoller 99% ee'lere varan oranlarla almışlardır (Şekil 3).

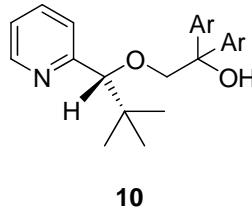
1.3. Piyridil Ligandlar

Hidroksil grubu bulunmayan ligandlarla alınan sonuçların iyi olmadığından daha önce de bahsedilmişti. Buna örnek olarak Chelucci ve ark.'nın kullanmış olduğu piyridil amin **9** ile gerçekleştirilen reaksiyonda elde edilen propargilik alkolün enantiyomerik aşırılığını sadece 16% olarak ve 87% verimle alabilmiştir (Şekil 4).[13]



Şekil 4

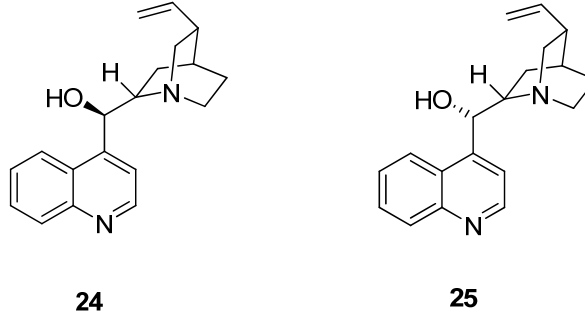
Buna karşın İshizaki ve Hoshino yukarıdaki piyridil aminin biraz modifiye edilmiş OH grubu olan ligand **10**'u 10 mol% oranında reaksiyonda kullandıklarında alifatik aldehitlerde bile katılma ürünü olan propargilik alkolün ee'sini 95%'lere varan oranlara kadar alabilmişlerdir (Şekil 5).[14]



Şekil 5

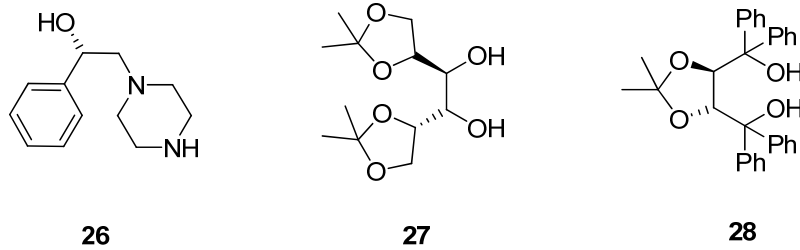
1.4. Alkaloid Ligandlar

Alkaloid ailesinden Kinçonidin **24** (Cinchonidine) ve Kuinidin **25** (Quinidine) Kamble Singh tarafından akinilçinkonun aldehitlere katılması reaksiyonunda kiral ligand olarak kullanılmıştır (Şekil 6).[15]



Şekil 6

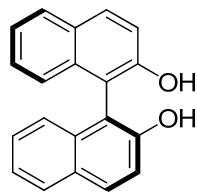
Kinçonidin **24** ligand olarak 40 mol% ve aynı zamanda yukarıda bahsetmiş olduğumuz reaksiyon şartlarından farklı olarak $Ti(OPr^i)_4$ kullanılması, fenilasetilenilçinkonun alkil ve aril aldehitlere ile katılması ürününü, yani propargilik alkolü 62% den 85% ee lere kadar bir oranla gerçekleştirmiştir. Fakat $Ti(OPr^i)_4$ 'siz ortamdaki reaksiyondan elde edilen ürünlerin ee'lerinin çok düşük olduğunu gözlemlemiştir. Bunun yanında ligandlar **25-28**'e kadar olanları $Ti(OPr^i)_4$ 'li ya da $Ti(OPr^i)_4$ 'siz reaksiyon ortamına ilavelerinde yukarıda almış olduğu enantiyomerik aşırılıkların yanında çok çok düşük kalmıştır (4-60% ee) (Şekil 7).



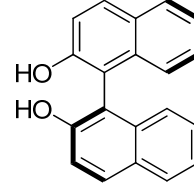
Şekil 7

1.5. 1,1'-Binaftil Ligandlarla Asimetrik Alkinilçinkonun Aldehitlere Katılması

Literatür incelendiğinde aksiyal olarak kiral 1,1'-binaftil ligandlarla birçok asimetrik reaksiyonların varlığını görebilmekteyiz.[16-18] Bu 1,1'-binaftil ligandların içerisinde enantiyomerik olarak saf 1,1'bi-2-naftol ((*S*)-BİNOL **29** ve (*R*)-BİNOL) **30** (Şekil 8) ticari olarak satın alınabilmesi ve ekonomik olması en fazla bu tür reaksiyonlarda kullanılanlar olmuştur.



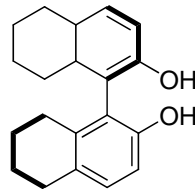
29 (*R*)-BİNOL



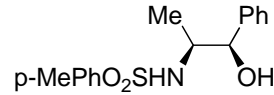
30 (*S*)-BİNOL

Şekil 8

İki farklı araştırmacı gruplar Lin Pu ve Albert S. C. Chan'ın hemen hemen aynı zamanda fakat farklı laboratuvarlarda yapmış oldukları çalışmalar aldehitlere asimetrik alkinilçinko katılmaları olmuştur.[19, 20] Heriki grup BİNOL'ü kullanmış, fakat heriki grubun kullanmış olduğu dialkilçinko farklı ve reaksiyon ortamlarında küçük farklılıklar olmuştur. Chan ve ark.'ları reaksiyon ortamında enantiyomerik olarak saf her iki BİNOL'ü kullanmalarının yanında hidrojene edilmiş H₈-BİNOL'ü **31** de kullanmıştır (Şekil 9). (*R*)-H₈-BİNOL'ün **31** (*R*)- BİNOL'e **29** göre reaksiyon ürünlerindeki enantiyomerik aşırılığı daha iyi olduğunu da rapor etmiştir. Bu çalışmada ayrıca reaksiyon ortamına ko-katalizör ilavesi olarak *N*-toluilsülfonilefedrin ilavesiyle alkinilçinkoların aldehitlere katılması ürünü olan propargilik alkollerini >99% ee ler ile gerçekleştirmeyi başarmıştır.



31 (*R*)-H₈BİNOL

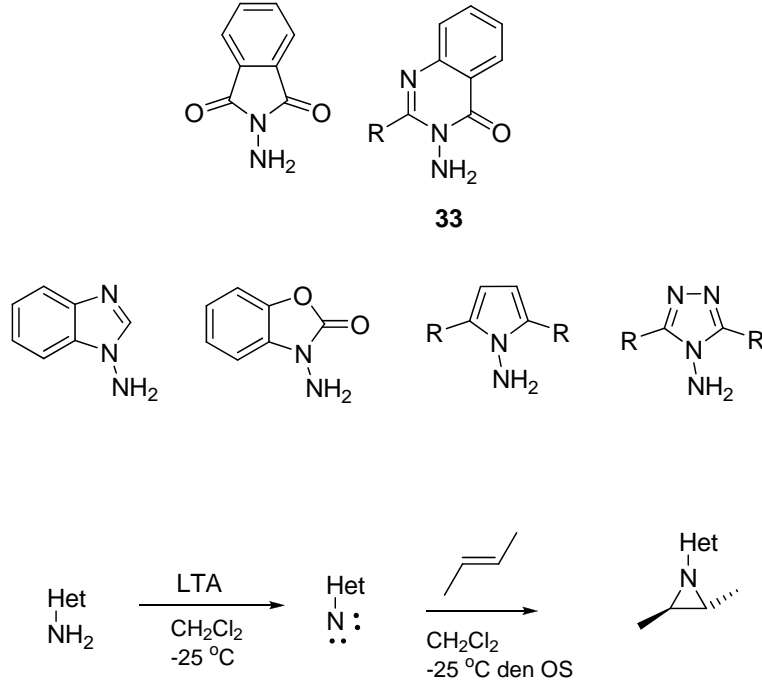


32

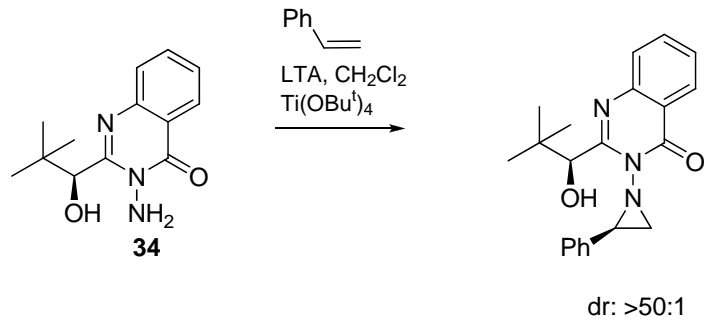
Şekil 9

1.6. Aziridinleştirme reaktifi olarak 3-aminokuinazolinonlar

1960'lı yılların sonlarına doğru C. W. Rees ve arkadaşları 3-aminokuinazolinon **33** dahil aşağıdaki şekilde gösterilen bir seri *N*-aminoheterosiklik bileşiklerin kurşun tetraasetat ile oksidasyonundan sonra alkenlere ilavesinden aziridinleri elde etmişlerdir (Şekil 10).[21, 22]

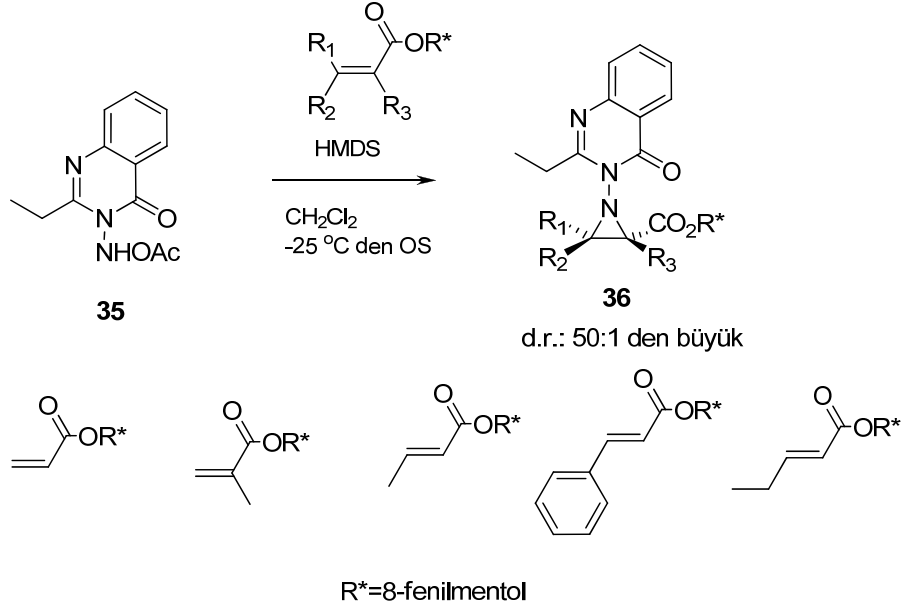


Bu aziridinleştirme reaksiyonlarını daha sonraları, Atkinson ve ark.'ları kuinazolinonun **34** 2-pozisyonuna kiral bir grup ilavesiyle reaktif-kontrollü diastereoseçici reaksiyonlar denemişler ve diastereoizomerik aziridin oranlarını çok yüksek bulmuşlardır (d.r. >50:1) (Şekil 11).[23, 24]



Şekil 11

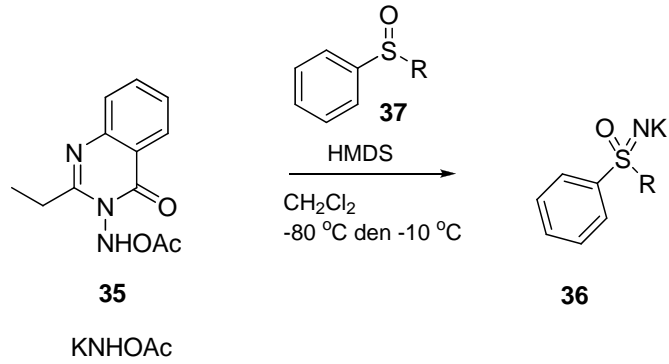
Benzer şekilde bizim laboratuvarımızda grubumuzun substrat-kontrollü olarak 3-asetoksiaminokuinazolinon **35** kullanılarak yapılan aziridinleştirme sonuçlarında çok yüksek oranlarla diastereoizomerik aziridinleri **36** verdiği de bulunmuştur (Şekil 12).[25]



Şekil 12

1.7. Sulfoksitleştirme reaktifi olarak 3-aminokuinazolinonlar

Aziridinleştirme reaksiyon şartlarında kuinazolinon ara ürünü olan 3-asetoksiaminokuinazolinonun **35**, aril alkil tiyoeterleri sülfimidlere çevirmesinin yanında, aril alkil sülfoksitleri de sülfoksimidlere çevirdiği yine laboratuvarımızda gerçekleştirilen reaksiyonlardan olmuştur (Şekil 13).[26]

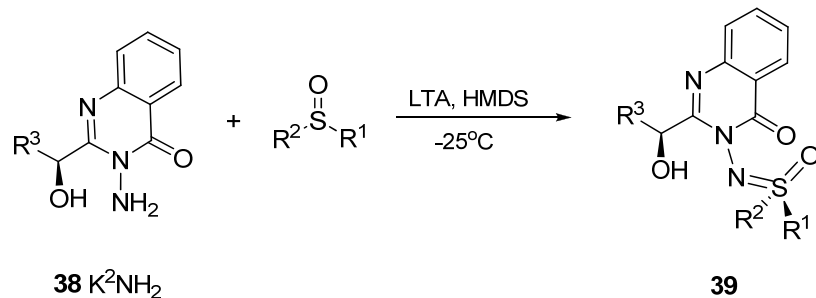


Şekil 13

Tablo 1 KNHOAc **35**'in Sülfoksitlerle olan Reaksiyon Sonuçları

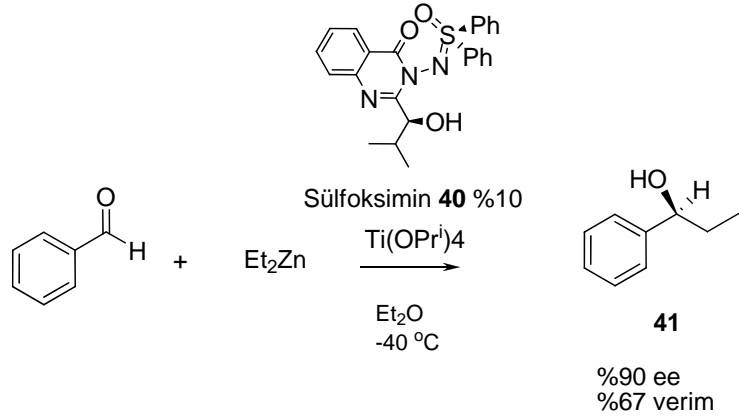
Giriş	Sülfoksitler	R	Ürünler	Verim%
1	37	Me	36a	57
2	37	Et	36b	61
3	37	<i>i</i> Pr	36c	61
4	37	<i>t</i> Bu	36d	60
5	37	<i>c</i> -hekzill	36e	62
6	37	Bn	36f	70

Kuinazolinondan türemiş aril alkil sülfimid ürünlerin oda sıcaklığında bozunması ve laboratuvar şartlarımızın yetersiz oluşundan dolayı sülfoksimidlerin elde edilme reaksiyonları üzerine ilgi artırılmış ve yukarıda gösterilen bir seri sülfoksit, sülfoksimidlerine çevrilmiştir. Daha sonra bu reaksiyonların tekrarında fakat başlangıç maddesi olan optikçe saf kuinazolinon **38** kullanılarak diastereyoizomerik ve enantiyomerik saf sülfoksimidler **39** elde edilmiştir (Şekil 14).



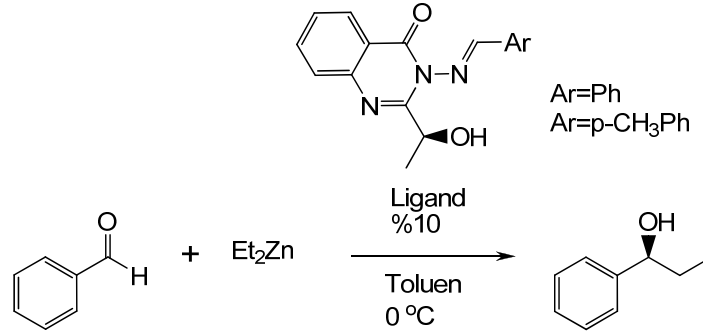
Şekil 14

Elde edilen bu sulfoksimidlerin tamamı katalitik enantiyoseçici aldehitlere Et_2Zn katılması reaksiyonunda denenmiş ve elde edilen alkolün **41** en iyi enantiyomerik aşırılığını %68ee ile sulfoksimid **40** vermiştir. Devamında yapılan reaksiyon ortamının optimum şartlarındaki denemeler sonucunda ise alkolün enantiyomerik aşırılığı %90ee olarak bulunmuştur (Şekil 15).



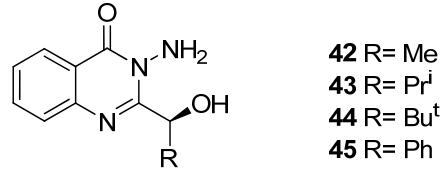
Şekil 15

Yukarıdaki reaksiyonun benzeri bölümümüzde yine bir tez çalışması olarak yapılmış fakat ligand olarak L-Laktik asitten türemiş bir seri imin kullanılmıştır (Şekil 16). Bu iminlerin reaksiyon ortamında kiral ligand olarak kullanılması sonucunda benzaldehit ve p-metil benzaldehitten türemiş iminler en iyi sonuçları vermiştir. Bu reaksiyonlardan elde edilen enantiyomerik aşırılıklar hemen hemen aynı olup %51 kadar enantiyomerik aşırılıklar ve verimlerde %89 ve %55 arasında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada yukarıdaki gibi reaksiyon ortamında bir ko-katalizör olan $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ kullanılmamıştır.



Şekil 16

Yukarıdaki **Şekil 11** ve **12** deki gibi aziridinleştirme ajanı olarak kullanılan L-laktik **42**, valin **43**, *tert*-L-lösin **44** ve L-mandelik asitten **45** türetilmiş 3-aminokuinazolinonlar da çok kısa bir süre önce yine grubumuz tarafından yeniden sentezi yapılmış, bir amino alkol gibi düşünülerek bunların aldehitlere Et_2Zn katılması denemeleri gerçekleştirilmiştir.

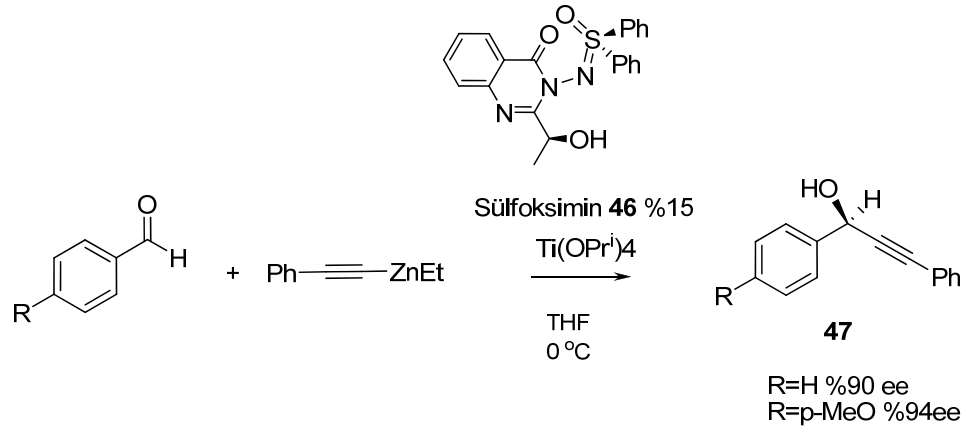


Şekil 17

Bu ligandlarla **Şekil 16'** daki gibi aldehitlere Et_2Zn katılması reaksiyonu gerçekleştirildiğinde en iyi sonucu t-lösinde oluşan 3-aminokuinazolinon **44** vermiştir. Reaksiyonun şartları üzerinde yapılan değişiklikler sonucunda *tert*-lösinde türetilmiş olan 3-aminokuinazolinonun %10 luk miktarıyla toluen içerisinde ve -20 °C sıcaklıkta benzaldehite 2 mol ekv. Et_2Zn nun katılması sonucunda (S)-1-fenil-1-propanol %85 enantiyoaşırılık ve %98 verimle gerçekleştirilmiştir.

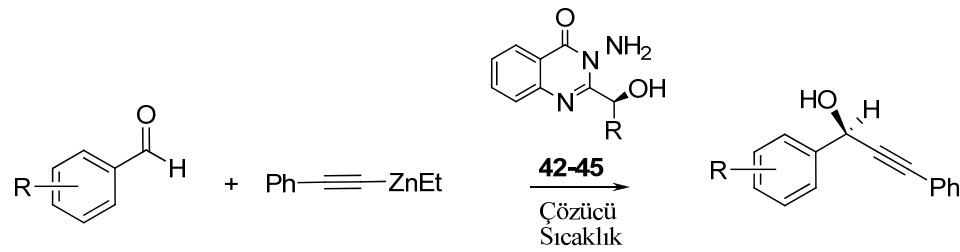
Bölümümüz laboratuvarlarında aldehitlere katalitik enantiyoseçici alkinilçinko katılması geçtiğimiz yılda sülfoksiminlerin katalizörlüğünde de gerçekleştirilmiştir. Burada yapılan ligandların reaksiyon ortamında kullanılması ile Et_2Zn katılmasında en iyi sonucu veren ligand **40** ten farkı kuinazolinonun 2-pozisyonundaki kiral karborun izopropil grubu yerine metil grubu bulundurmasıdır. Bu ligand **46** ile ilk denemede alınan propargilik alkolün enantiyomerik aşırılığı %79ee olarak bulunmuş bu oran

daha sonra yapılan reaksiyon parametrelerinin değiştirilmesi sonucunda %90'a kadar çıkmıştır (şekil 18). Bölümümüz laboratuvarlarında yapılan enantioseçici reaksiyonlarımızda bugüne kadar alınan en iyi sonuç sülfoksimid **46**'nın ortamında alkinilçinkonun p-metoksi benzaldehite katılması sonucunda %94ee'lik bir sonuçla gerçekleştirilmiştir.



şekil 18

Laboratuvarlarımızda gerçekleştirilen bu sonuçlar ışığında bizde bu tez kapsamında daha önce aziridinleştirme ve aldehitlere Et₂Zn denemelerinde kullanılmış olan bir seri 3-aminokuinazolinonu, aldehitlere katalitik enantioseçici alkinilçinkonun katılması reaksiyonlarında kullanmayı amaç edindik (şekil 19).



şekil 19

2. MATERYAL ve YÖNTEMLER

Reaksiyonlarımızda kullanılan kimyasal maddeler Aldrich, Fluka, Riedel ve Merck gibi firmalarından temin edilmiş listesi aşağıda verilmiştir.

Metilantranilat (Aldrich %99 saflıkta ve reaksiyonda direk kullanıldı.)

L-Laktik asit (Aldrich %85 lik olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

L-t-Lösin (Aldrich %99 luk olup reaksiyonda direk kullanıldı.)

L-Mandelik asit (Aldrich %98 luk olup reaksiyonda direk kullanıldı.)

L-Valin (Aldrich %99 saflıkta ve reaksiyonda direk kullanıldı.)

Tiyonil Klorür (Aldrich %99 saflıkta ve reaksiyonda direk kullanıldı.)

Hidrazin monohidrat (Aldrich %100 lük olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

izo-Propanol (Riedel %99 luk olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

Etil Asetat (Riedel %99 luk olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

Hekzan (Yerli destillenerek kullanılmıştır.)

Etil eter (Fluka %99 luk olup sodyum metali üzerinden kurutulmuştur.)

Etanol (Yerli %88 lik olup CaCO₃ üzerinden destillenerek kullanılmıştır.)

Toluen (Riedel %99 lık olup P₂O₅ üzerinden destillenerek kullanılmıştır)

Tetrahidrofuran (Merck %99 olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

Diklorometan (Yerli P₂O₅ üzerinden destillenerek kullanılmıştır.)

NaHCO₃ (Riedel)

Na₂SO₄ (Fluka)

Sodyum metali (Aldrich)

Kullanılan aldehitler Aldrich, Fluka yada Riedel firmalarından temin edilmiş ve herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan direk kullanılmıştır.

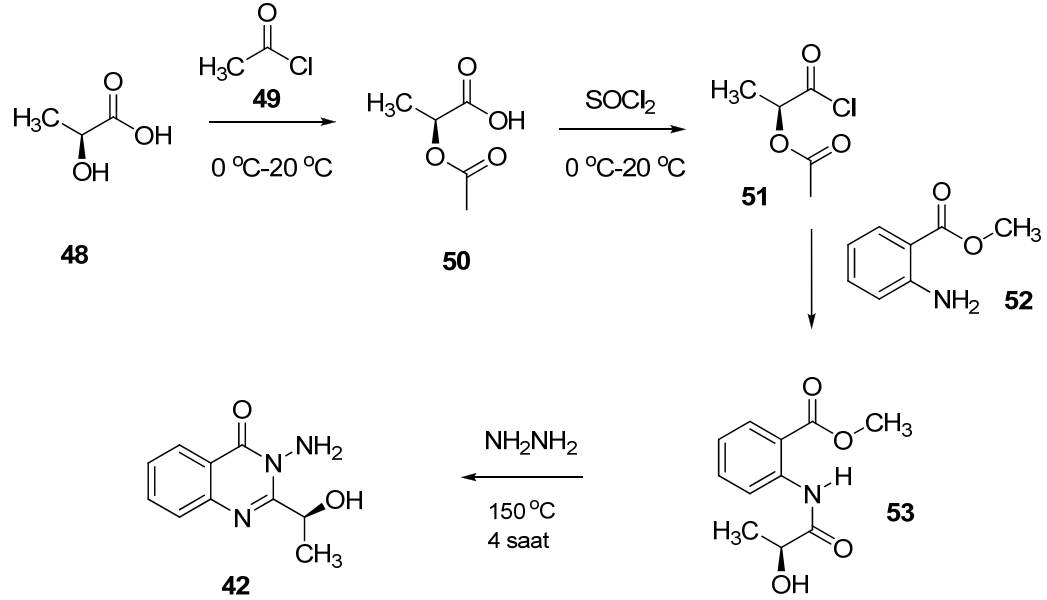
Sentezlenen bileşiklerin erime noktası tayinleri için Elektrothermal 9100 cihazı kullanılmış, kütle (MS) spektrumları Atatürk Üniversitesi (ATAUNİ) Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Laboratuarlarında, MS için Thermo Finnigan cihazı kullanılmıştır. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları için CDCl₃ kullanılmış ve Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde Varian Gemini 200 ve Varian Mercury 400 MHz lik cihazlarda alınmış ve şu kısaltmalar kullanılmıştır; singlet (s), dublet (d), dublet ve dublet (dd), dublet dublet ve dublet (ddd), dublet ve triplet (dt), dublet ve quartet (dq), triplet (t), quartet (q) ve multipler (m).

Sentezlenen maddelerin hepsi ham olarak ve reaksiyon ortamından alınan örneklerin üzerinde ince tabaka kromatografisi yapılmış ve Merck firmasından temin edilen alüminyum levhalar üzerinde 0.2 mm kalınlıkta silika jel geçirilmiş tabakalar kullanılmış maddelerin tamamına yakını UV aktif olduğundan 254 nm deki UV lambası kullanılarak kontrol edilmiştir. Organik reaksiyonlardaki kullanılan çözücüler Na_2SO_4 veya MgSO_4 kullanılarak kurutulmuş ve vakum altında (su trompu) döner buharlaştırıcı kullanarak uçurulmuştur.

Sentezlenen bileşiklerin erime noktası tayinleri için Gallen Camp erime noktası tayin cihazı ve infrared (IR) için Mattson 1000 FTIR Spektrometre cihazı kullanılmıştır. IR için kullanılan birim cm^{-1} olup şu kısaltmalar kullanılmıştır; güçlü (s), orta (m) ve zayıf (w). $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları için CDCl_3 kullanılmış Varian Mercury 400 MHz lik cihazlarda alınmış ve su kısaltmalar kullanılmıştır; singlet (s), dublet (d), dublet ve dublet (dd), dublet dublet ve dublet (ddd), dublet ve triplet (dt), dublet ve quartet (dq), triplet (t), quartet (q) ve multiplet (m). Elementel analiz için Leco CHNS-932, kütle spektrumları için Thermofinnigan Trace GC/Trace DSQ /A1300, (E.I Quadrapole), EI, 70 eV, taşıyıcı gaz Helyum, BPX5 MS kapilary kolon (30 m x 0.25 mm i.d., 0.25 μm) cihazları kullanılmıştır. HPLC için HP Agilent technologies 1200 cihazı ile birlikte Chiralcel OD-H kolonu ve GC için HP Agilent technologies 6850 cihazı ile birlikte supelco β -dex (30m x 0.25 mm x 0.25 μm) kolonu kullanılmıştır. Sentezlenen ürünlerin optikçe aşırılığı için Labart WZZ-2A ve ADP 220 polarimetre cihazları 10 cm boyunda 1 ml' lik hacimdeki tüpler kullanılmıştır.

Sentezlenen maddelerin hepsi ham olarak ve reaksiyon ortamından alınan örneklerin üzerinde ince tabaka kromatografisi yapılmış ve Merck firmasından temin edilen alüminyum levhalar üzerinde 0.2mm kalınlıkta silika jel geçirilmiş tabakalar kullanılmış, maddelerin tamamına yakını UV aktif olduğundan 254nm deki UV lambası kullanılarak kontrol edilmiştir. Rutin olarak saflaştırma işleminde kolon kromatografisi (ildam) ve kromatotron kullanılmış çözücü olarak hekzan (destile) ve etil asetat kullanılmıştır. Organik reaksiyonlardaki kullanılan çözücüler Na_2SO_4 kullanılarak kurutulmuş ve vakum altında (su trompu) döner buharlaştırıcı kullanarak uçurulmuştur. Reaksiyonda kullanılan reaksiyon çözücüleri 'Purificaiton of Laboratory Chemicals' kitabındaki yöntemler kullanılarak saflaştırılmıştır.

2.1. 3-Amino-2-((S)-1-hidroksi-ethyl)-3H-kuinazolin-4-on'un 43 sentezi



250 ml lik iki boyunlu balona buz banyosunda L-laktik asit **48** (53.5gr 0.59mol) ve basınç ayarlı damlatma hunisi ile asetil klorür **49** (70gr, 0.89 mol) bir saatte damla damla ilave edildi. İlaveler bittikten sonra oda sıcaklığına çıkartılarak 3 saat karıştırıldı. Asetil klorür fazlası su trompunda ortamdan uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı madde 20 mmHg basınçta 112-148°C arası destillendi. Elde edilen ürün renksiz yağ halinde idi. Verim %45 (35gr).

250ml lik iki boyunlu kuru bir balona 2-asetoksi-propionik asit **50** (10 gr, 75 mmol) ve iki damla N,N-dimetil formamit konularak üzerine basınç ayarlı damlatma hunisi ile tiyonil klorür (27gr, 0.23 mol) buz banyosunda damla damla 1 saatte ilave edildi. İlaveler bittikten sonra oda sıcaklığına çıkartılarak 3 saat karıştırıldı. Tiyonil klorür fazlası su trompu ile 40°C de uçurularak kalan ürün 20 mmHg basınçta 70-72 °C de destillendi. Elde edilen ürün renksiz yağ halinde 2-asetoksi-propanoil klorür **51** elde edildi. Verim %85 (9.6gr)

Bir litrelik iki boyunlu bir balona 600 mL susuz dietileter içerisinde metilantranilat **52** (20.96 gr, 140 mmol) çözeltisi hazırlandı. Balonun bir ucuna mekanik karıştırıcı diğer ucuna da içerisinde 50 mL susuz dietileter de çözülmüş asetik asit 1-klorokarbonil-etil ester **51** (9.6gr, 64mmol) bulunan basınç ayarlı damlatma hunisi yerleştirildi.

Reaksiyon mekanik olarak karıştırılarak asit klorür damlatma hunisi yardımıyla yaklaşık beş dakika içinde ilave edildi ve reaksiyon bu şekilde 20 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda ham reaksiyon karışımı 2M HCl (3x100) ve daha sonra 150 mL doygun NaHCO₃ çözeltisiyle yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutularak çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün petrol eterinden kristallendirilerek beyaz katı şeklinde 2-(2-asetoksi-propionilamino)-benzoik asit metil ester **53** elde edildi. Verim %91 (15.4gr) Erime noktası 51-52°C

50 ml lik young's tüpüne 20 ml etanol ve 2-(2-asetoksi-propionilamino)-benzoik asit metil esteri **53** (15.4 gr, 58 mmol) karıştırıldı Bu çözeltiliye hidrazin monohidrat (290 mmol) eklenerek reaksiyon 150°C'de 4 saat sürdürüldü. Yapılan TLC analizi sonucunda reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendikten sonra reaksiyon muhtevası su içine dökülerek 1-2 saat boyunca çökeltme tamamlanıncaya kadar beklenildi. Katı ürün süzülerek ayrıldı ve etilasetat üzerinden tekrar kristallendirildi. Kristallendirme sonucunda katı beyaz ürün 3-amino-2-(1-hidroksi-etil)-3H-kinazolin-4-on **42** elde edildi. Verim %86 (10.3 gr).[27]

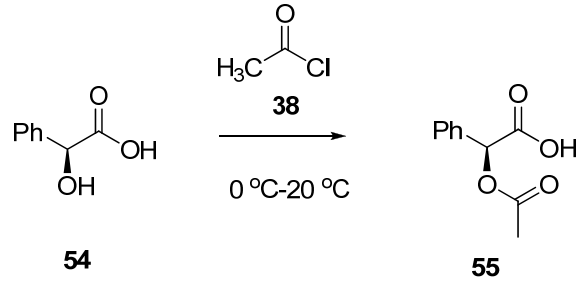
Erime noktası: 118-120 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.58 (d, 3H, *J*=6.4 Hz, C-12); 4.36 (d, 1H, *J*=6.4 Hz, 13-H); 4.82 (bs, 2H, 15-H); 5.20 (m, 1H, C-11); 7.41-7.49 (m, 1H, aromatik protonlar); 7.61-7.77 (m, 2H, aromatik protonlar); 8.20 (dd, 1H, *J*=8.0 ve 1.6 Hz, C-6).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ=24.3; 67.6; 122.1; 128.6; 128.9; 129.1; 136.5; 148.1; 161.4; 164.0.

IR: 3429, 3316, 3203, 2982, 1670, 1600, 1475, 1270, 1251, 1190, 1131, 1038, 977, 903, 772, 696.

2.2. (S)-2-Asetoksi-2-fenilasetik Asit Sentezi



100 mL'lik iki boyunlu yuvarlak dipli balona magnetik karıştırıcı altında mandelik asit (**54**) (10,5 gr, 69 mmol) konularak su-buz banyosuyla 5 °C'ye soğutuldu. Balonun bir ucuna basınç ayarlı damlatma hunisi takılarak içerisine asetil klorür (15,1 gr, 192 mmol) konuldu ve asetil klorür ilavesi 20 dakika içinde gerçekleştirildi. Balonun diğer ucuna ise gaz tutma tüpü takılarak çıkan gaz su içinde tutuldu. Asetil klorür ilavesi tamamlandıktan sonra reaksiyon oda sıcaklığına çıkarılarak 2 saat daha karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra asetil klorürün fazlası su trompunda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kristallendirilerek asetoksi-fenil-asetik asit **55** (12.7 gr, 65.5 mmol) elde edildi.

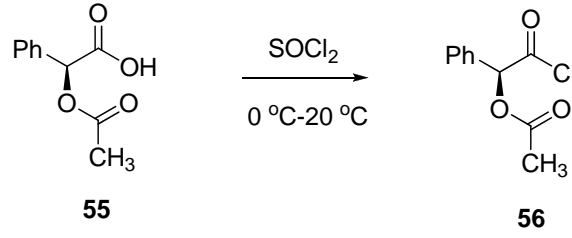
E.n.: 65-66 °C

$[\alpha]_D = +138.947$ ($c = 1.4$, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 2.19$ (3H, s, OCCH₃), 5.94 (1H, s, CHPh, 7.38-7.41 (3H, m, Ph), 7.47-7.49 (2H, m, Ph) ve 9.39 (1H, b, COOH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 20.8$, 74.3, 127.9, 129.1, 129.7, 133.4, 170.7 ve 174.4.

2.3. (S)-2-Kloro-2-okso-1-feniletıl Asetat Sentezi

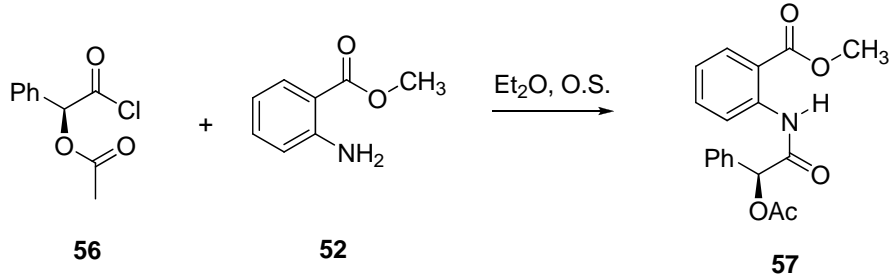


Asetoksi-fenil-asetik asit (**55**) (12.7 gr, 65.5 mmol) 100 mL'lik iki boyunlu yuvarlak dibli bir balona konularak balonun bir ucuna içerisinde tiyonil klorür (25 gr, 210 mmol) bulunan bir basınç ayarlı damlatma hunisi diğer ucuna ise çıkan gazı toplamak için ucu suya daldırılmış bir hortum takıldı. Reaksiyon magnetik karıştırıcı altında su-buz banyosuyla 5 °C'ye soğutularak tiyonil klorür ilavesi 20 dakika içinde tamamlandı. Tiyonil klorür ilavesi tamamlandıktan sonra reaksiyon oda sıcaklığına çıkarılarak gaz çıkışı bitinceye kadar karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon 40–50 °C ye çıkarılarak gaz çıkışının tamamen bitmesi beklendi. Tamamen gaz çıkışı bittikten sonra tiyonil klorürün fazlası oda sıcaklığında su trompu ile uzaklaştırıldı ve şeffaf yağimsı olarak Asetik asit klorokarbonil-fenil-metil ester (**56**) (11.5 gr, 54 mmol) elde edildi.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=2.22 (3H, s, OCCH₃), 6.09 (1H, s, CHPh) ve 7.44-7.51 (5H, m, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.20.6, 81.1 128.6, 129.4, 130.4, 131.0, 170.1 ve 170.9.

2.4. (S)-Metil 2-(2-asetoksi-2-fenilasetamido)benzoat Sentezi



Bir litrelik iki boyunlu bir balona 600 mL susuz dietileter içerisinde metilantranilat **52** (16.3 gr, 108 mmol) çözeltisi hazırlandı. Balonun bir ucuna mekanik karıştırıcı diğer ucuna da içerisinde kuru dietileter (50 ml) de çözünmüş asetik asit klorokarbonil-fenilmetil ester (**56**) (11.5 gr, 54 mmol) bulunan basınç ayarlı damlatma hunisi yerleştirildi. Reaksiyon mekanik karıştırıcı altında karıştırılarak asit klorür çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla yaklaşık beş dakika içinde ilave edildi ve reaksiyon bu şekilde 20 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda ham reaksiyon karışımı 2M HCl (3x100 ml) ve daha sonra doygun NaHCO₃ (150 ml) çözeltisiyle yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutularak çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün etanolden kristallendirilerek beyaz katı şeklinde 2-(2-Asetoksi-2-fenilasetilamino)-benzoik asit metil ester (**57**) elde edildi (14.1 gr, %80)

E.n: 146-148 °C

$[\alpha]_D^{25} = +68.125$ ($c = 1.6$, CHCl₃)

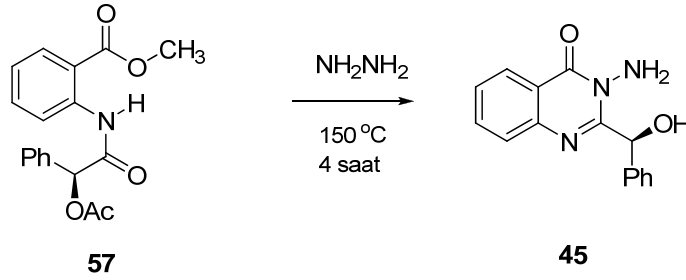
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 2.35$ (3H, s, OCH₃), 2.35 (3H, s, OCCH₃), 6.21 (1H, b, PhCHOH), 7.10 (1H, t, J 7.66 Hz, Ar), 7.34-7.42 (3H, m, Ar), 7.50-7.57 (3H, m, Ar), 8.04 (1H, dd, J 7.99 ve 1.21 Hz, Ar), 8.71 (1H, d, J 8.11 Hz, Ar) ve 11.94 (1H, s, CONH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 21.2, 52.6, 76.2, 115.7, 120.6, 123.3, 127.7, 129.0, 129.2, 131.1, 134.9, 135.6, 140.9, 167.7, 168.8$ ve 169.8.

IR (Kloroform çözeltilisi) ν_{max} cm^{-1} : 3261w, 3034w, 2953w, 2846w, 1755s, 1692s, 1605s ve 1589s.

Elementel Analiz: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ için Analitik Hesaplanan: C, 66.05; H, 5.23; N, 4.28.
Bulunan: C, 66.48; H, 5.22; N, 4.30.

2.5. (S)-3-Amino-2-(hidroksi(fenil)metil)kuinazolin-4(3H)-on Sentezi



50 ml'lik Young's tüpüne 20 ml etanol içinde 2-(2-Asetoksi-2-fenil-asetilamino)-benzoik asit metil ester (**57**) (14.1 g, 43.2 mmol) çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiliye hidrazin monohidrat (12.78 g, 255 mmol) eklenerek reaksiyon $150\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 4 saat sürdürüldü. Yapılan İTK analizi sonucunda reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendikten sonra reaksiyon muhtevası etanol üzerinden kristallendirildi. Kristallendirme sonucunda katı beyaz ürün 3-Amino-2-(hidroksi-fenil-metil)-3H-kinazolin-4-on (**45**) elde edildi (9.22 gr, %80)

E.n. : $134\text{-}136\text{ }^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}} = +4.081$ ($c = 1.22$, CHCl_3)

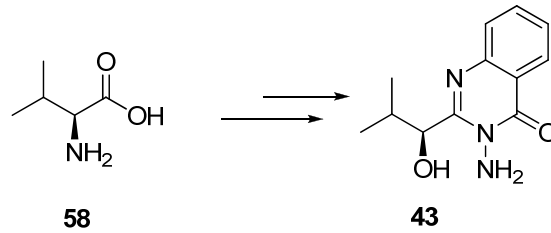
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 4.53$ (2H, s, KNH_2), 5.26 (1H, d, CHOH), 6.07 (1H, d, CHOH), $7.27\text{-}7.36$ (3H, m, Ar-H), $7.42\text{-}7.44$ (2H, m, Ar-H), 7.52 (1H, m, Ar-H), $7.80\text{-}7.82$ (2H, m, Ar-H) ve 8.25 (1H, d, $J 7.8\text{ Hz}$, 5-H (K)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 71.6$, 120.5 , 127.0 , 127.3 , 127.5 , 127.8 , 128.7 , 129.0 , 134.9 , 140.3 , 146.0 , 157.3 ve 161.9 .

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{max} cm^{-1} : 3313w , 3200w , 3064w , 3031w , 1680s , 1595s ve 1566w .

Elementel Analiz: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ için Analitik Hesaplanan: C, 67.40; H, 4.90; N, 15.72, Bulunan: C, 67.41; H, 5.07; N, 15.73.

2.6. (S)-3-Amino-2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kuinazolin-4(3H)-on Sentezi

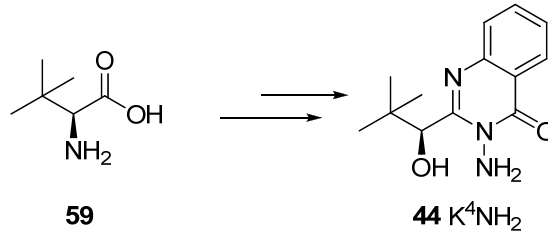


(S)-3-Amino-2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kuinazolin-4(3H)-on **43** literatür[28, 29] takip edilerek L-Valinden itibaren dört basamakta sentezlendi (%78).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.0.82 (3H, d, *J* 6.6 Hz, CHCH₃CH₃), 1.17 (3H, d, *J* 6.6 Hz, CHCH₃CH₃), 2.31 (1H, d sept., *J* 6.84 ve 3.50 Hz, CHCH₃CH₃), 4.09 (1H, dd, *J* 8.20 ve 1.03 Hz, CHCHOH), 4.76 (2H, b, KNH₂), 5.00 (1H, dd, *J* 8.19 ve 3.43 Hz, CHCHOH), 7.49 (1H, d, *J* 8.0 Hz, 6-H (K)), 7.69 (1H, d, *J* 8.2 Hz, 8-H (K)), 7.77 (1H, t, *J* 8.2 Hz, 7-H (K)) ve 8.25 (1H, ddd, *J* 8.0, 1.5, 0.6 Hz, 5-H (K)).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.15.4, 20.3, 32.5, 73.3, 120.3, 126.8, 127.1, 127.4, 134.7, 146.1, 158.5 ve 162.3.

2.7. (S)-3-Amino-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kuinazolin-4(3H)-on Sentezi



(S)-3-Amino-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kuinazolin-4(3H)-on **44** literatür [24] takip edilerek L-*t*-Lösinden **59** itibaren dört basamakta sentezlendi (%55).

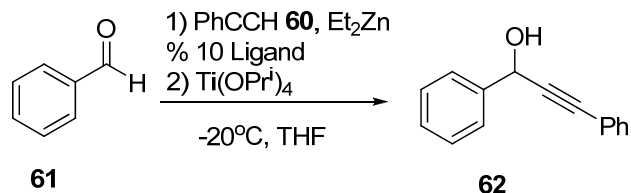
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=1.06 (9H, s, CH(CH₃)₃), 3.81 (1H, d, *J* 10.2 Hz, CHOH), 4.72 (2H, s, KNH₂), 5.20 (1H, d, *J* 9.9 Hz, CH(CH₃)₃), (7.50 (1H, ddd, *J* 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 6-H (K)), 7.70 (1H, ddd, *J* 8.3, 1.2, 0.5 Hz, 8-H (K)), 7.78 (1H, ddd, *J* 8.3, 7.1, 1.5 Hz, 7-H (K)) ve 8.20 (1H, ddd, *J* 8.1, 1.5, 0.5 Hz, 5-H (K)).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.26.2, 37.9, 74.8, 120.3, 126.8, 127.1, 127.5, 134.7, 146.2, 158.7 ve 162.3.

2.8. Aldehitlere Fenilasetilen Katılması

Genel Yöntem: Etüvde tamamen kurutulmuş 10 ml'lik tek boyunlu bir balona fenilasetilen **60** (200 mg, 1.96 mmol) tartıldıktan sonra kuru THF (1 ml) konularak balonun ağzı kauçuk tıpa ile kapatıldı. Balon içerisinden 2 dak. Argon gazı geçirildikten sonra enjektörle Et₂Zn (1.9 ml, 1M hekzan içinde) ve üzerine ligand (kuinazolinon) **42-45** (20 mg, 0.095 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Aynı sıcaklıkta Ti(OPrⁱ)₄ (102 mg, 0.359 mmol) ilave edildikten sonra 1 saat daha karıştırılmaya devam edildi. Daha sonra sıcaklık -20 °C'ye düşürülerek THF (1 ml) içinde çözülmüş benzaldehit **61** (100 mg, 0.94 mmol) bir porsiyonda ilave edilerek 24 saat reaksiyon bu sıcaklıkta tutuldu. Reaksiyon karışımı doygun amonyum klörür (10ml) ile etilasetat (50 ml) karışımında ekstraksiyon yapıldı. Organik faz ayrılarak Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırılarak kalan maddeye kromatotron yapıldı (10:1, Hekzan: Etil Asetat). Saflaştırılan optikçe aktif alkol **62** için polarimetre çevirme yönlerine bakıldı ve literatürdeki değerlerle karşılaştırılarak konfigürasyonları tespit edilmiştir.

2.9. 1,3-Difenil-prop-2-in-1-ol



THF (4 ml) içinde kuinazolinon **42** (20 mg, 0.095 mmol), Et₂Zn (1.9 ml, 1M Hekzan solüsyonu), Ti(OPrⁱ)₄ (102 mg, 0.359 mmol) ve fenilasetilen (200 mg, 1.96 mmol) karışımına benzaldehit (**61**) (100 mg, 0.94 mmol) ilave edildi. Verim (139 mg, %71) olarak bulundu.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=2.6 (1H, b, CHO), 5.70 (1H, s, CHO), 7.31-7.44 (6H, m, Ar-H), 7.48-7.51 (2H, m, Ar-H) ve 7.63-7.65 (2H, m, Ar-H),

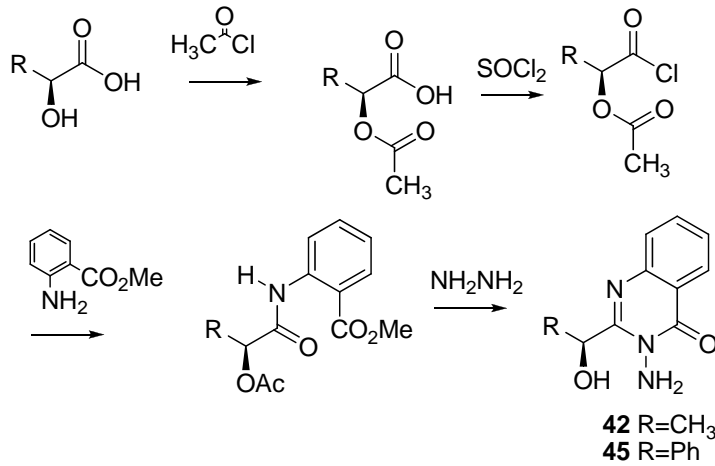
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=65.3, 86.9, 89.0, 122.7, 127.0, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 132.0 ve 140.9.

HPLC analizi: (Chiralcel OD-H kolon, 254 nm dalga boyu, yürütücü faz oranı *n*-Hekzan/*i*-PrOH 90:10, akış hızı 1.2 ml/dk, alıkonma zamanları *t*₁ = 9.36 dak. (fazla olan enantiyomer) *t*₂ = 15.25 dak. (küçük olan enantiyomer).

Enantiyomerik Aşırılık: %95 ee

3. Sonuçlar ve Tartışmalar

Literatür girişinde bölümümüz laboratuvarlarında Şemistan Karabuğanın tez çalışmasında kullanmış olduğu sülfoksiminin katalitik enantiyoseçici fenilasetilenlerin aldehitlere katılma reaksiyonundan elde etmiş olduğu sonuçlar bizi 3-aminokuinazolinonların aynı reaksiyon ortamında ligand olarak kullanılması fikrini vermiştir. Bu fikirle bizde bu tez kapsamında dört farklı kuinazolinonun sentezini gerçekleştirip (Şekil 20), bunların katalitik enantiyoseçici reaksiyonlardaki davranışlarını incelemek olacaktır.

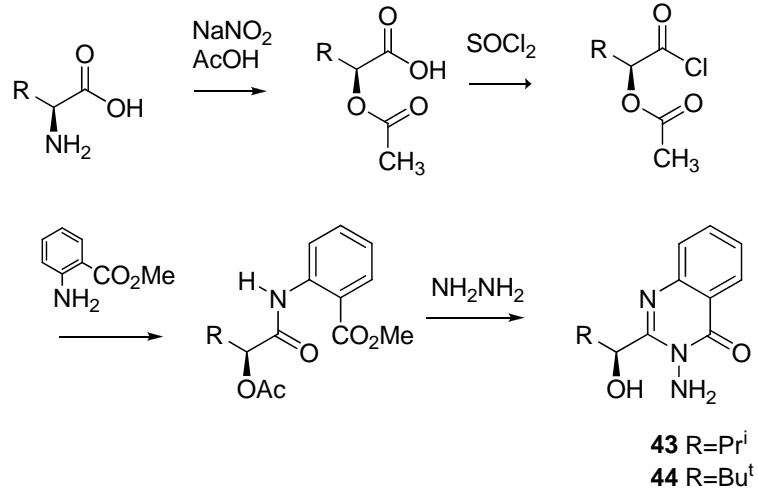


Şekil 20

Bu amaçla daha önceden de bahsettiğimiz gibi bir alkenleri aziridinleştirme ve bir süfoksitleri sülfoksimidleştirme ajanı olan 3-aminokuinazolinonlar **42** ve **45**'un sentezi için başlangıç maddeleri olan L-laktik ve L-mandelik asitten yola çıkarak ve yukarıdaki reaksiyon şartları takip edilerek gerçekleştirilmiştir. L-laktik asitten türemiş olan 3-aminokuinazolinon literatürde[27] alkenleri aziridinleştirme ajanı olarak bilindiği için prosedür takip edilerek kolaylıkla dört basamakta toplamda %45 verimle sentezi gerçekleştirilmiştir. Sonraki basamağımız L-mandelik asit türevi olan ve literatürde henüz bilinmeyen kuinazolinon aynı kuinazolinon **42**'nin sentez reaksiyon ortamlarındaki gibi yine dört basamakta toplamda %43 gibi bir verimle sentezlenmiştir (Şekil 20).

Tez projemizde kullanmayı hedeflediğimiz diğer iki kuinazolinonlar **43** ve **44** ise α -hidroksi asitlerine göre daha ekonomik olan α -amino asidlerden L-valin ve L-*tert*-

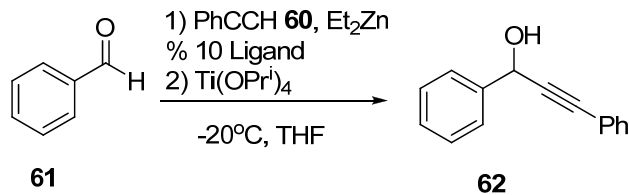
lösün den başlayarak ve aşağıda gösterilen reaksiyon basamakları yoluyla literatürler takip edilerek sentezlenmiştir (Şekil 21).[24]



Şekil 21

Sentezleri gerçekleştirilen bu kuinazolinonların spektroskopik yöntemlerle (NMR, IR) kontrolleri Erzurum Atatürk Üniversitesi Kimya Bölümünde bulunan 200 ve 400 MHz NMR spektrofotometrelerle yapıldıktan sonra, katalitik enantioseçici reaksiyonlarda kullanılmaya hazır olduklarına karar verilmiştir.

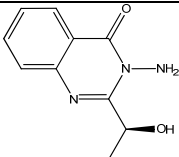
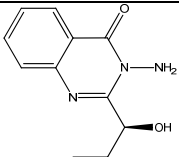
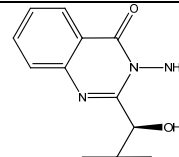
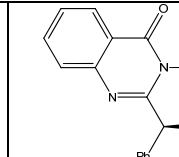
Aldehitlere alkinilçinko'nun bir Lewis bazı ortamında da katılma reaksiyonlarından literatür özetinde bahsetmiştik. Bu nedenle, ilk olarak 3-aminokuinazolinonları **42-45** bir Lewis bazı olarak kullandığımız enantioseçici reaksiyonlarımız maalesef hiçbir enantiyoaşırı (%0ee) propargilik alkolü **62** vermemiştir. Daha sonra ki denememiz literatürde ve kendi laboratuvar ortamlarımızda sık sık başvurduğumuz Ti(OPrⁱ)₄ Lewis asidinin varlığında tekrarlamak olmuştur. Bu denemelerde de farklı katılma sıraları ile bir yöntem oluşturmaya çalışır iken en iyi yöntemin Doğan ve ark.'nın yöntemi olduğu bulunmuştur (Şekil 22).[30]



Şekil 22

Bu yöntemde fenil asetilen Et_2Zn ve ligand oda sıcaklığında, Argon gazı ve kullanılan cam malzemelerinin tamamı etüvde 1 saat $120\text{ }^\circ\text{C}$ kurutulduktan sonra ilave edilmiş ve reaksiyon oda sıcaklığında 3 saat karışmaya bırakılmıştır. Daha sonraki basamakda $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ (%25) ilavesi yapıp tekrar bir saat karışmaya terk edilmiştir. Reaksiyon ortamı aldehit ilavesi yapılmadan önce $0\text{ }^\circ\text{C}$ düşürülerek burada da 24 saat reaksiyonun karışmasına izin verilmiştir. Reaksiyon ortamındaki ham ürün rutin yıkama işlemlerinin ardından kromatotron kullanılarak saflaştırma işlemlerine tabii tutularak verimler hesap edilmiş, buradan alınan az bir örnek izopropil alkolle (Pr^iOH) dilüsyonu HPLC de Chiralcel OD-H kolonundaki alıkonma zamanları ve literatürdeki değerler karşılaştırılarak enantiyomerik aşırılıkları hesaplanmıştır. Yukarıdaki yöntemler takip edilerek yapılan %25 $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ ortamında ki kuinazolinonlar içerisinde 42 ile yapılan deneme sonucunda elde edilen propargilik alkol %77 enantiyomerik aşırılık ve %75 verimle sonuçlanmıştır.

Tablo 2 3-Aminokuinazolinonlar **42-45** (%10) ortamında aldehitlere alkinilçinko katılma reaksiyonunun %40 $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ ortamında $0\text{ }^\circ\text{C}$ da sonuçları

				
	42	43	44	45
%ee^a	0	0	0	0
Verim%^b	-	-	-	-
%ee $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ (%40)	90	21	30	11
Verim%	75	79	20	40

Daha sonra literatürde ki denemeler dikkate alındığında bazı reaksiyon ortamlarında %25 $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ yerine %40 $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ kullanıldığında dikkat çekmektedir. Bu değişikliği bizde aynı şartlarda denediğimizde enantiyoseçiciliğin %77ee'den %90ee'ye çıktığı gözlemlenmiştir. Reaksiyon şartları sabit tutularak diğer kuinazolinonların deneme-

tarama çalışmaları gerçekleştirildiğinde hiçbirinin kuinazolinon 42'den daha iyi bir sonuç vermemiştir. Kuinazolinonların 43-45 2-pozisyonundaki kiral merkez daha iyi substitüe olması, alınacak enantiyomerik seçiciliğin daha iyi sonuçlanmasının aksine %11ee'lere kadar düştüğü görünmektedir. Yukarıdaki tablodan da görüldüğü gibi 3-aminokuinazolinon 42 diğer ligandlar içerisinde en iyi sonucu verdikten sonra sıcaklık ve çözücü gibi parametrelerle reaksiyon şartlarının değiştirilmesi testleri gerçekleştirilmiştir. Bu testlerin sonucunda THF yine en iyi çözücü olmakla birlikte reaksiyon sıcaklığının 0 °C'dan -20 °C düşürülmesi ile enantiyoseçiciliğin az da olsa arttığı görülmüştür (%95ee). Elde edilen bu mükemmel sonuç neticesinde sıcaklık -30 °C'a düşürülmüş fakat hem enantiyoseçicilik (%66ee) hem de verim (çok az verim gerçekleştiğinden hesaplanmamıştır) düşmüştür. Bunun yanında tert-bütülmethyl eter (TBME) çözücüler içerisinde reaksiyon verim ve enantiyoseçicilik bakımından en kötü sonucu vermiştir.

Tablo 3 3-Aminokuinazolinon 42 (%10) ortamında aldehitlere alkinilçinko katılma reaksiyonunun %40 Ti(OPrⁱ)₄ ortamında farklı çözücü ve sıcaklıklardaki sonuçları

	0 °C	Oda Sıcaklığı	-20 °C	-30 °C
Çözücü	ee/(%Verim)	ee/(%Verim)	ee/(%Verim)	ee/(%Verim)
Et ₂ O	87 (48)			
Hekzan	79 (44)			
Toluen	70 (51)			
THF	90 (77)	89 (52)	95 (71)	66 (-)
Asetonitril	89 (37)			
Dioksan	85 (30)			
TBME	65 (36)			

Yukarıdaki şartlardan sonra ve bu tez çalışmasının devamında yapılacak bir çalışma da bir seri aromatik ve alifatik aldehitlerin katalitik enantiyoseçici fenilasetilen katılmaları olarak öngörülmektedir.

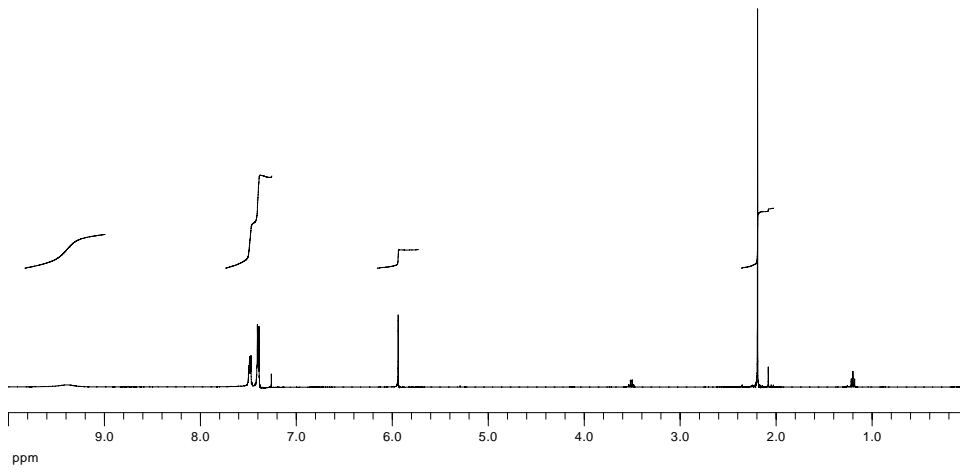
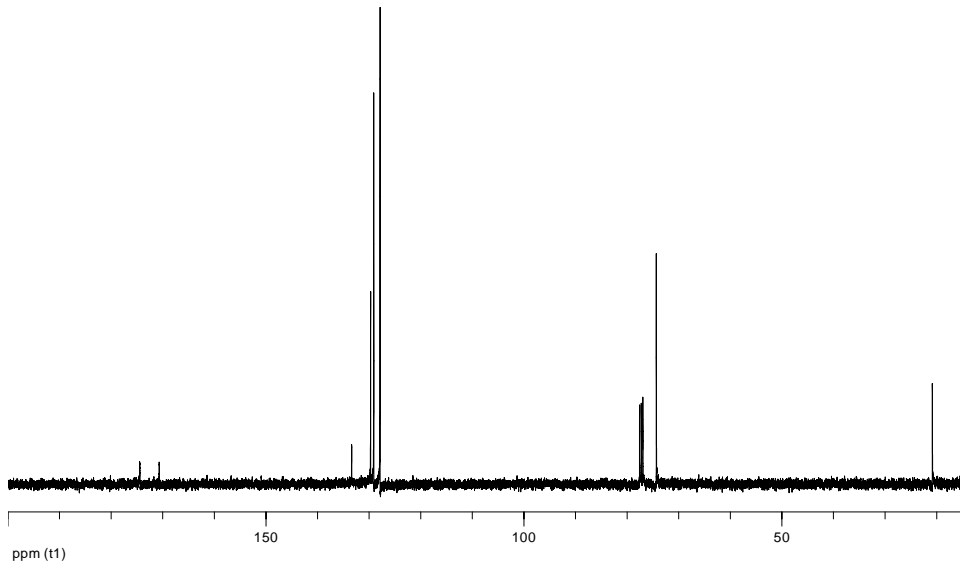
4. REFERANSLAR

- [1] L. Pu, *Tetrahedron* 2003, 59, 9873.
- [2] G. F. Cooper, D. L. Wren, D. Y. Jackson, C. C. Beard, E. Galeazzi, A. R. Vanhorn, T. T. Li, *Journal of Organic Chemistry* 1993, 58, 4280.
- [3] S. Morita, K. Otsubo, J. Matsubara, T. Ohtani, M. Uchida, *Tetrahedron-Asymmetry* 1995, 6, 245.
- [4] J. A. Marshall, J. L. Liao, *Journal of Organic Chemistry* 1998, 63, 5962.
- [5] R. Rossi, F. Bellina, M. Biagetti, L. Mannina, *Tetrahedron-Asymmetry* 1999, 10, 1163.
- [6] T. Mukaiyama, K. Suzuki, K. Soai, T. Sato, *Chemistry Letters* 1979, 447.
- [7] E. J. Corey, K. A. Cimprich, *Journal of the American Chemical Society* 1994, 116, 3151.
- [8] L. Pu, H. B. Yu, *Chemical Reviews* 2001, 101, 757.
- [9] K. Soai, S. Niwa, *Chemical Reviews* 1992, 92, 833.
- [10] S. Niwa, K. Soai, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* 1990, 937.
- [11] D. E. Frantz, R. Fassler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Accounts of Chemical Research* 2000, 33, 373.
- [12] D. E. Frantz, R. Fassler, E. M. Carreira, *Journal of the American Chemical Society* 2000, 122, 1806.

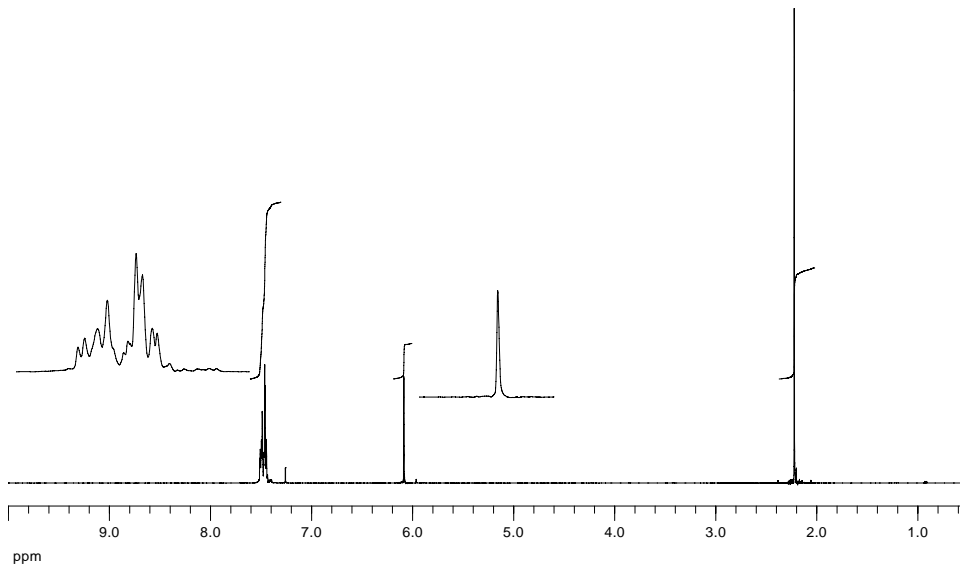
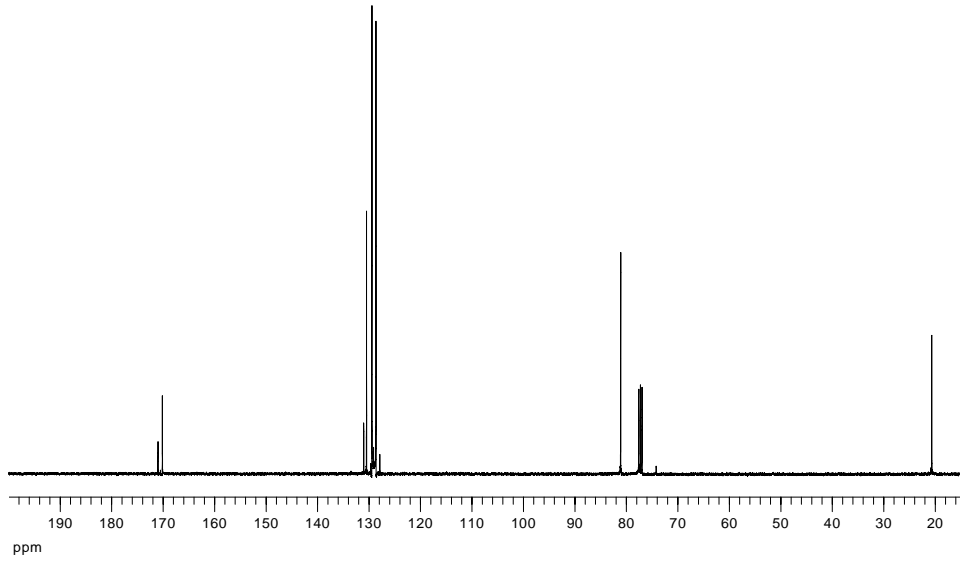
- [13] G. Chelucci, S. Conti, M. Falorni, G. Giacomelli, *Tetrahedron* 1991, *47*, 8251.
- [14] M. Ishizaki, K. Fujita, M. Shimamoto, O. Hoshino, *Tetrahedron-Asymmetry* 1994, *5*, 411.
- [15] R. M. Kamble, V. K. Singh, *Tetrahedron Letters* 2003, *44*, 5347.
- [16] L. Pu, *Chemical Reviews* 1998, *98*, 2405.
- [17] P. Kocovsky, S. Vyskocil, M. Smrcina, *Chemical Reviews* 2003, *103*, 3213.
- [18] J. K. Whitesell, *Chemical Reviews* 1989, *89*, 1581.
- [19] G. Lu, X. S. Li, W. L. Chan, A. S. C. Chan, *Chemical Communications* 2002, 172.
- [20] D. Moore, L. Pu, *Organic Letters* 2002, *4*, 1855.
- [21] R. S. Atkinson, C. W. Rees, *Journal of the Chemical Society C-Organic* 1969, 772.
- [22] R. S. Atkinson, C. W. Rees, *Journal of the Chemical Society C-Organic* 1969, 778.
- [23] R. S. Atkinson, *Tetrahedron* 1999, *55*, 1519.
- [24] R. S. Atkinson, A. P. Ayscough, W. T. Gattrell, T. M. Raynham, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* 1998, 2783.
- [25] S. Ulukanli, S. Karabuga, A. Celik, C. Kazaz, *Tetrahedron Letters* 2005, *46*, 197.
- [26] S. Karabuga, C. Kazaz, H. Kilic, S. Ulukanli, A. Celik, *Tetrahedron Letters* 2005, *46*, 5225.

- [27] R. S. Atkinson, B. J. Kelly, J. Williams, *Tetrahedron* 1992, 48, 7713.
- [28] A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russell, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* 2000, 4413.
- [29] A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* 2002, 257.
- [30] H. Koyuncu, O. Dogan, *Organic Letters* 2007, 9, 3477.

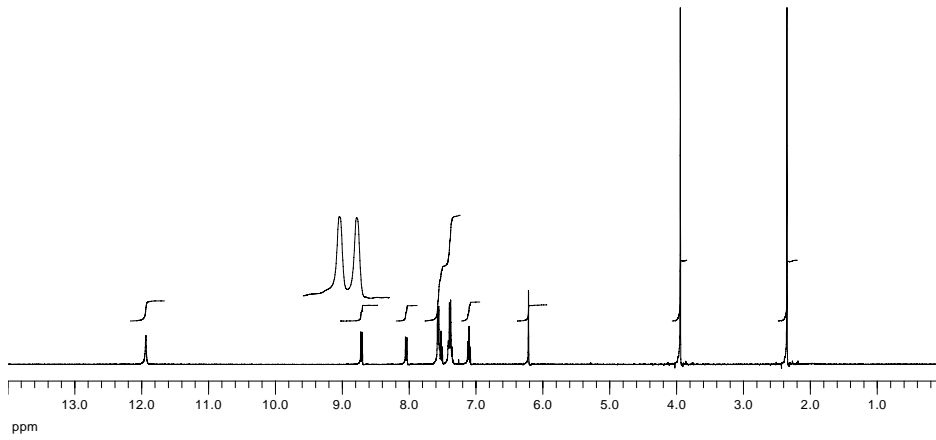
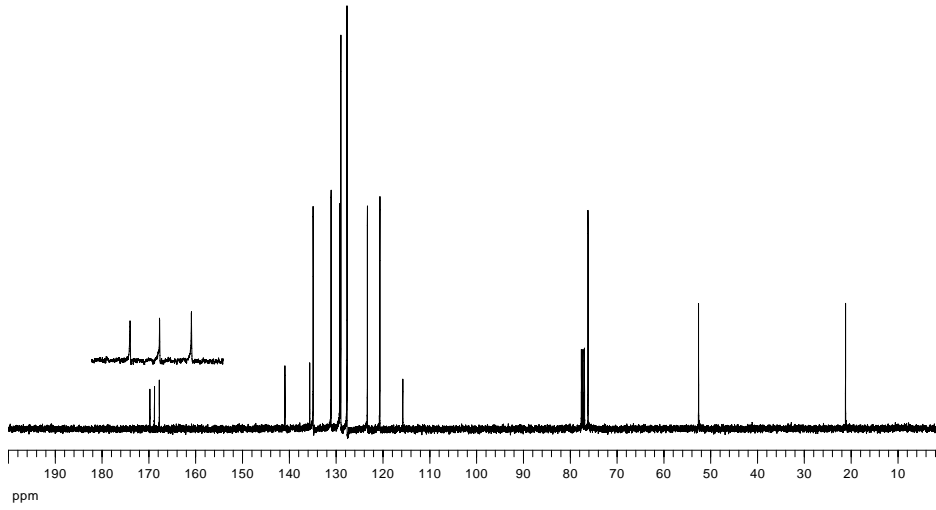
5. EKLER



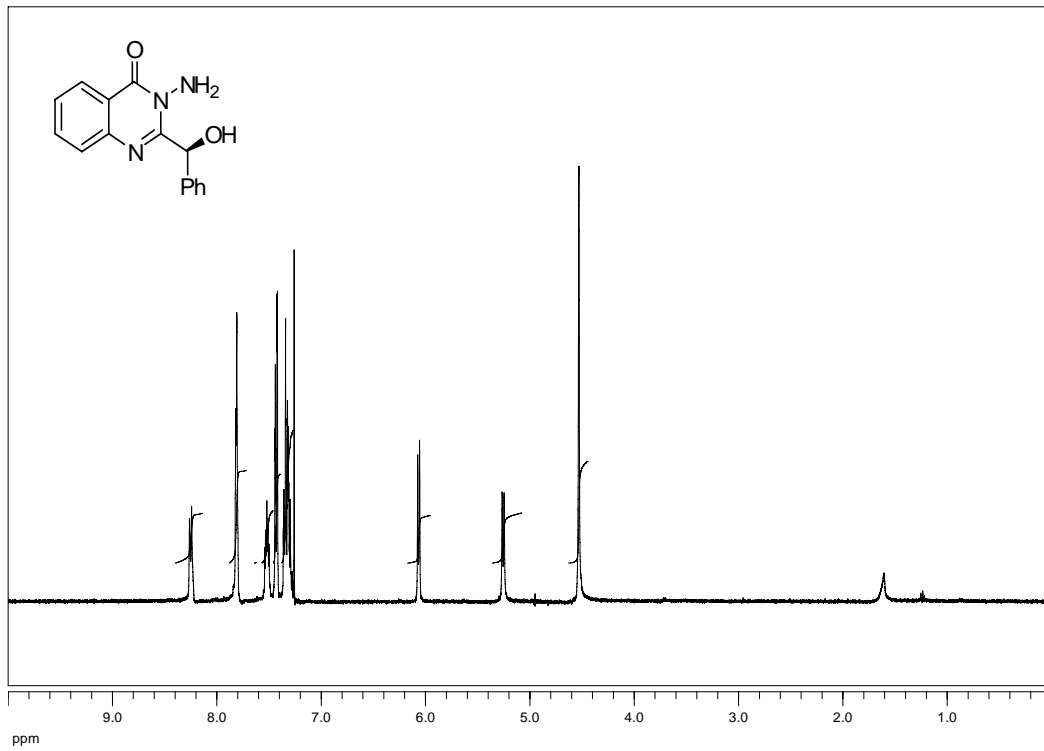
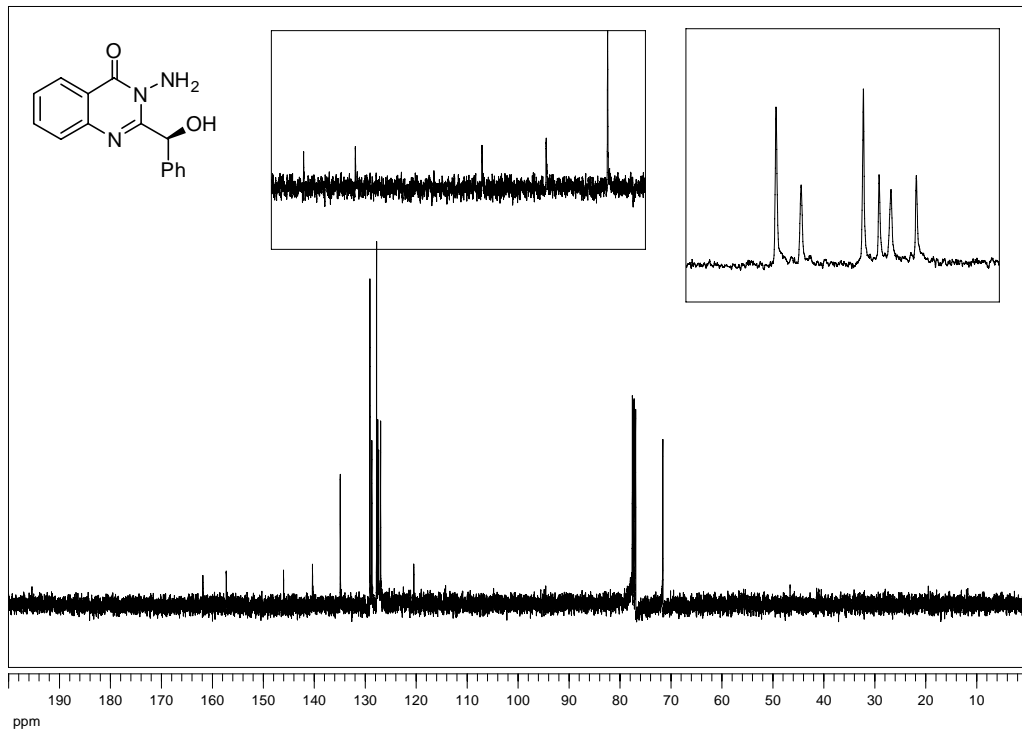
(*S*)-2-Asetoksi-2-fenilasetik Asit 55 ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



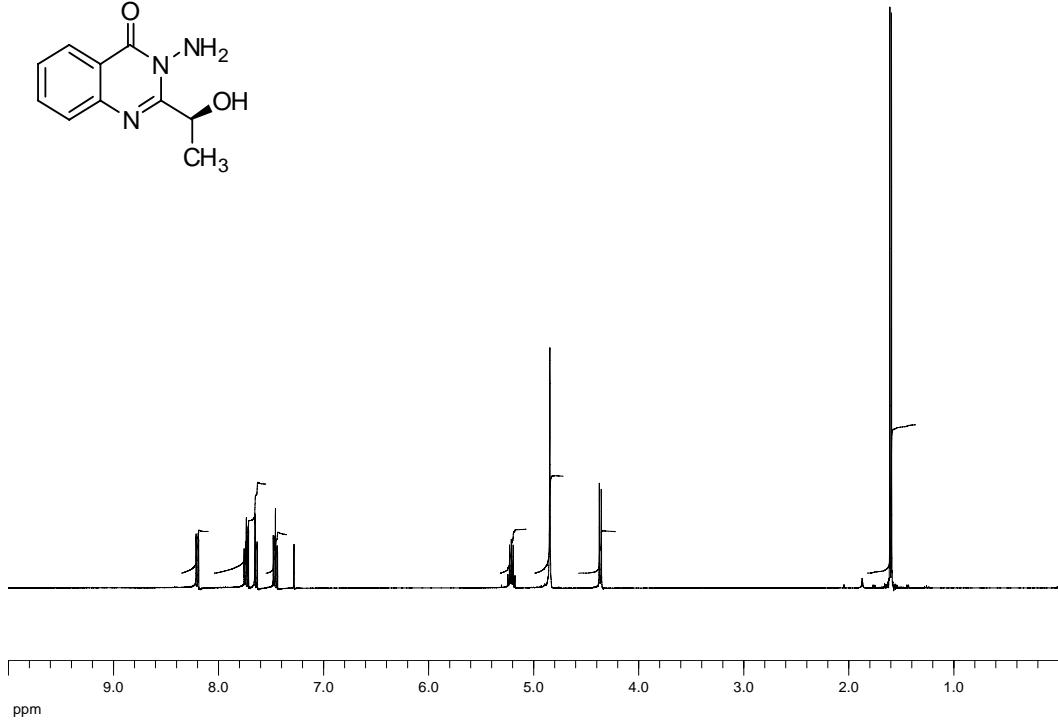
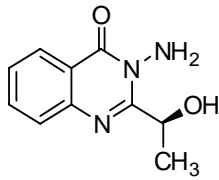
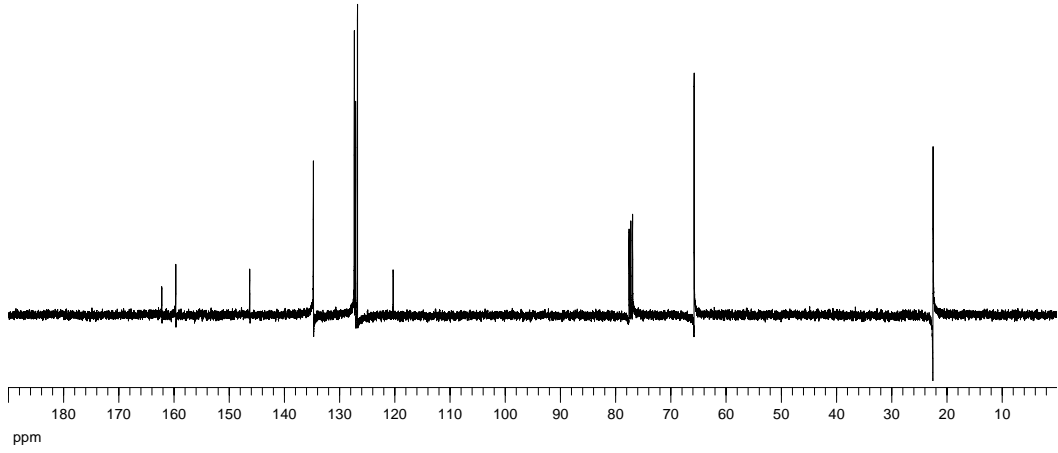
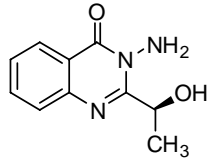
(*S*)-2-Kloro-2-okso-1-feniletil Asetat **56** ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



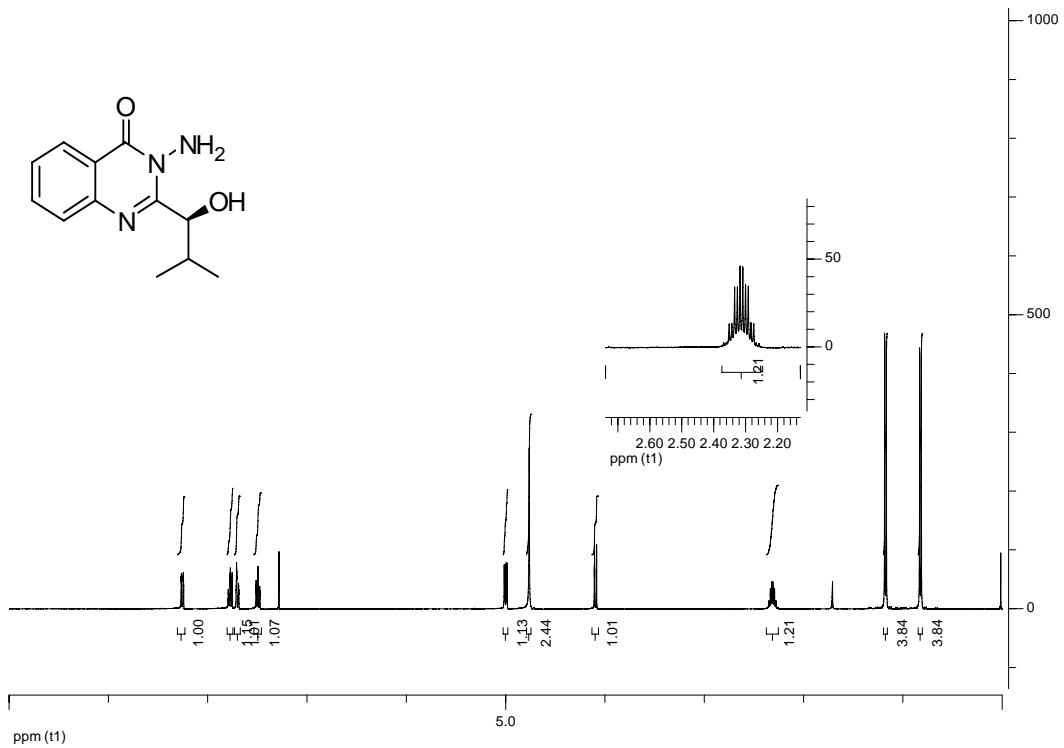
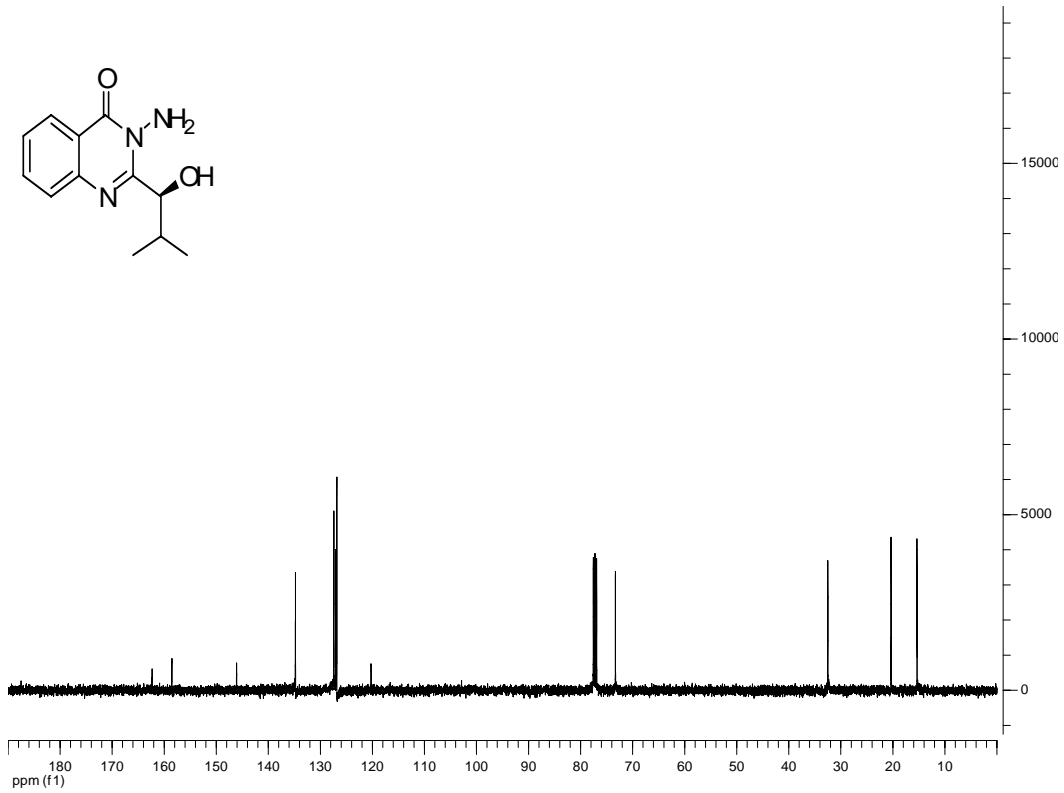
(*S*)-Metil 2-(2-asetoksi-2-fenilasetamido)benzoat **57** ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



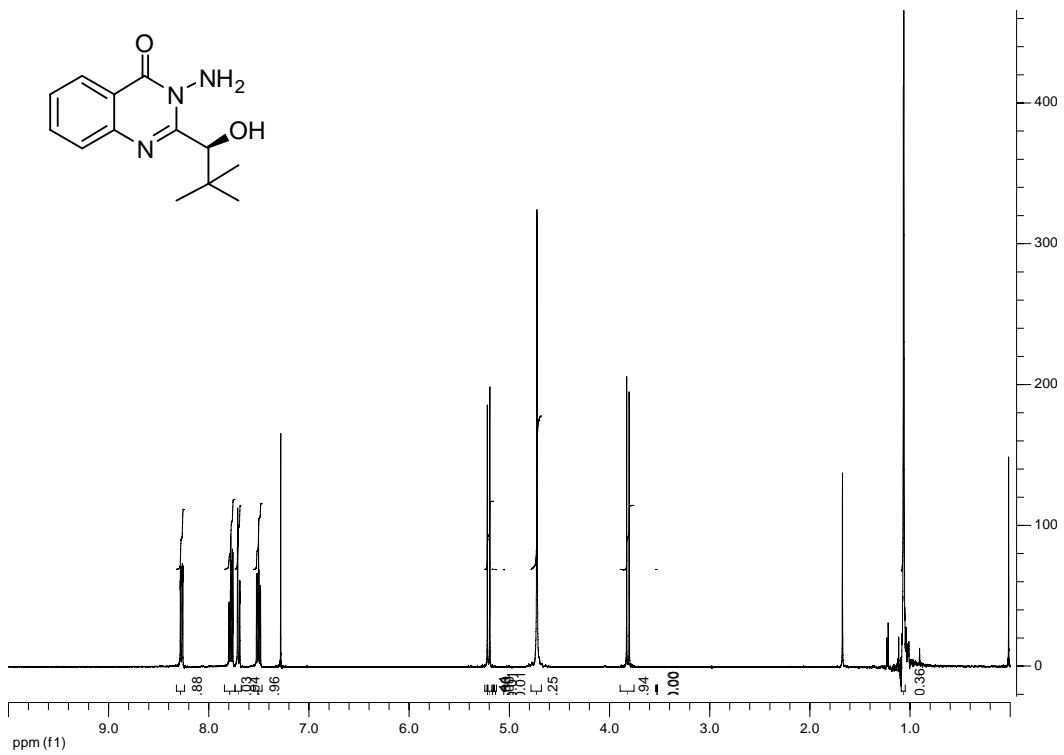
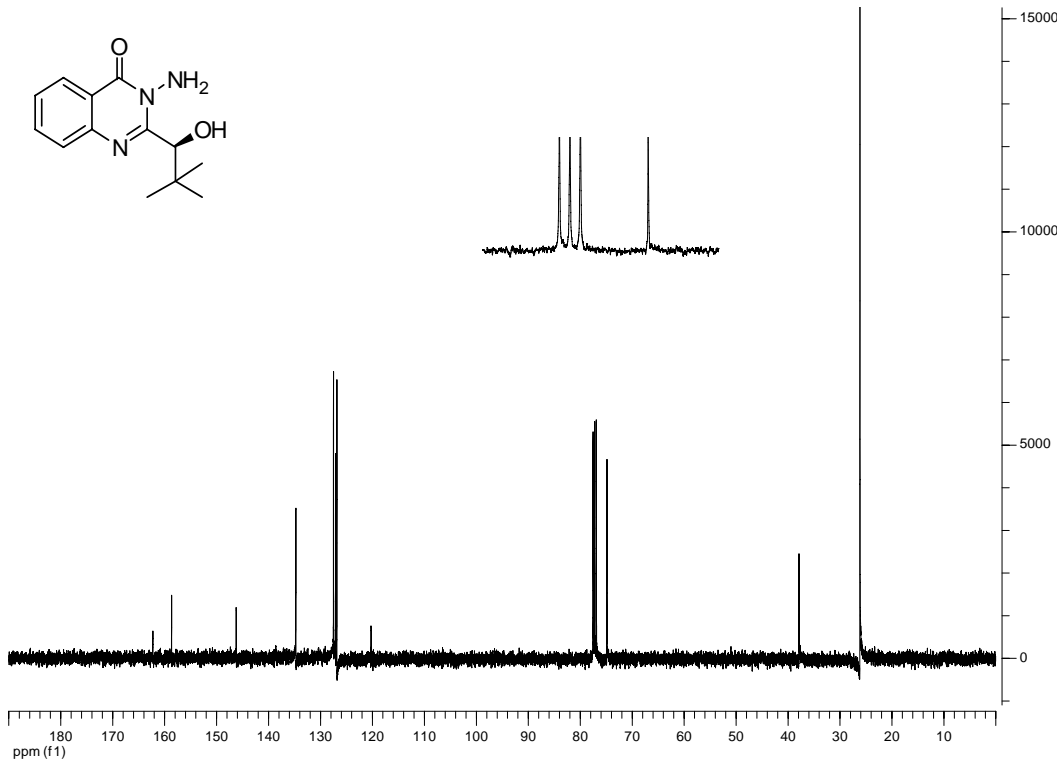
(S)-3-amino-2-(hidroksi(fenil)metil)kuinazolin-4(3H)-on'un ⁴⁵ ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



(S)-3-amino-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H)-on'un 42 ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



(S)-3-amino-2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kuinazolin-4(3H)-on **43** ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



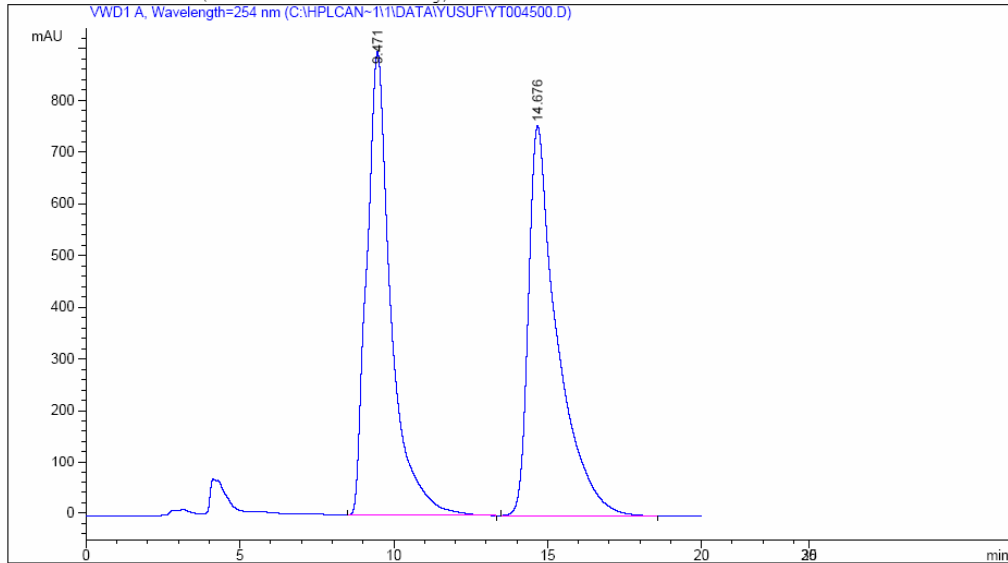
(S)-3-amino-2-(1-hidroksi-2,dimetilpropil)kuinazolin-4(3H)-on **44** ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu

90:10 hekzan:ipa 1.2 ml akýs OD-H kolon

```

=====
Injection Date   : 03.04.2008 19:07:43
Sample Name     : YT0045                      Location  : Vial 1
Acq. Operator   : yusuf
Acq. Instrument : Instrument 1
Acq. Method     : C:\HPCHEM\1\METHODS\ASETILEN.M
Last changed    : 03.04.2008 18:09:53 by yusuf
                  (modified after loading)
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF_LC.M
Last changed    : 14.09.2009 00:46:35
                  (modified after loading)
=====

```



```

=====
Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By       : Signal
Multiplier      : 1.0000
Dilution        : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area %	Height [mAU]	Area %
1	9.471	PB	0.7626	4.91119e4	50.0171	896.92462	50.0171
2	14.676	BB	0.9090	4.90782e4	49.9829	755.78900	49.9829

```
Totals :                9.81901e4  1652.71362
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***
=====

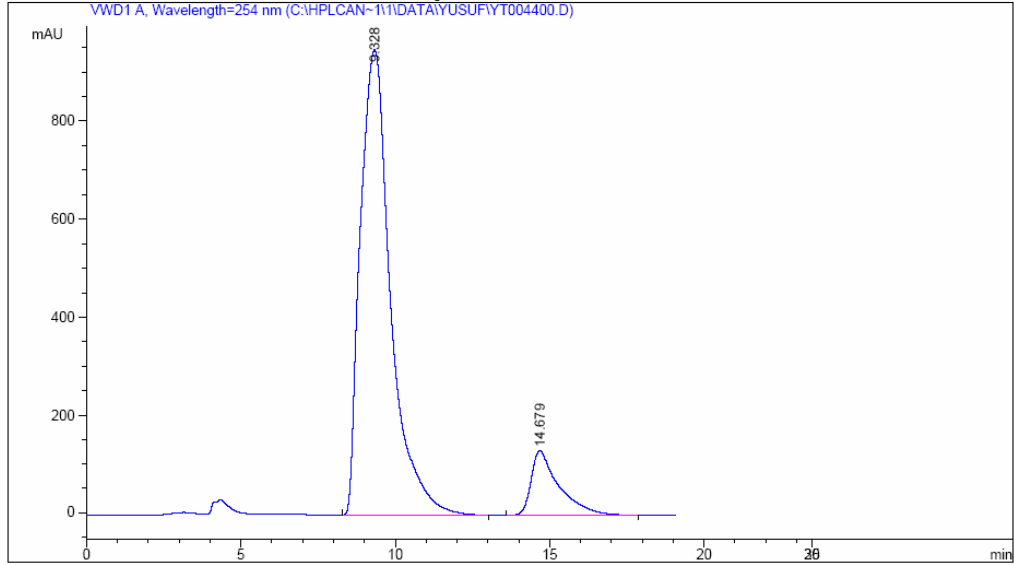
```

90:10 hekzan:ipa 1.2 ml akýs OD-H kolon

```

=====
Injection Date   : 03.04.2008 18:47:49
Sample Name     : YT0044
Acq. Operator   : yusuf
Acq. Instrument : Instrument 1
Acq. Method     : C:\HPCHEM\1\METHODS\ASETILEN.M
Last changed    : 03.04.2008 18:09:53 by yusuf
                  (modified after loading)
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF_LC.M
Last changed    : 14.09.2009 00:46:35
                  (modified after loading)
=====

```



```

=====
Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By       : Signal
Multiplier      : 1.0000
Dilution        : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area *s	Height [mAU]	Area %
1	9.328	BB	1.0872	6.46754e4		949.66382	88.6819
2	14.679	BB	0.8618	8254.27637		133.91028	11.3181

```
Totals :                7.29297e4  1083.57410
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***
=====

```

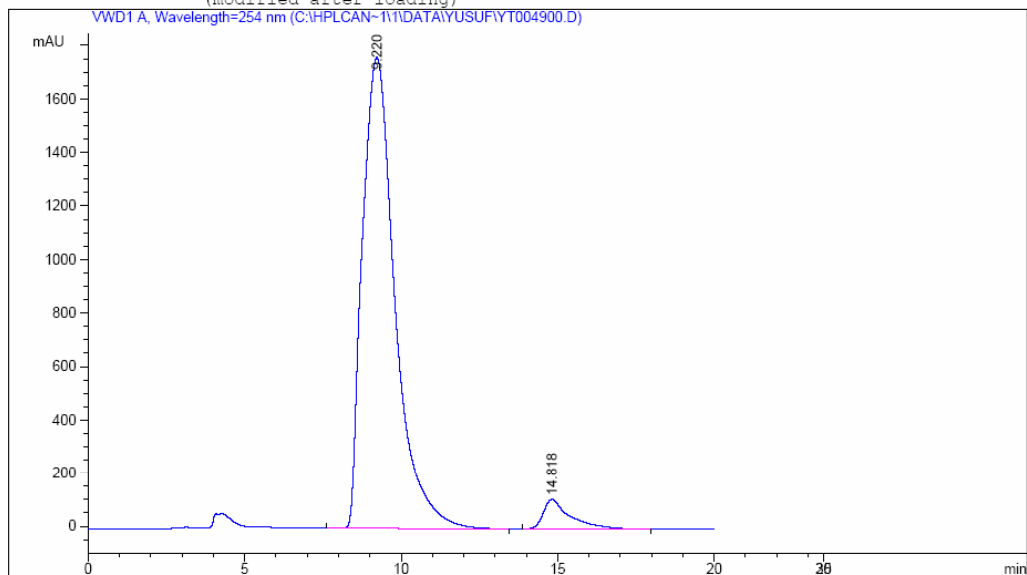
Laktik asitten türetilmiş kuinazolinon **42** ile %25 Ti(PrⁱO)₄ ve 0 °C daki reaksiyon ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi %77ee

90:10 hekzan:ipa 1.2 ml akýs OD-H kolon

```

=====
Injection Date : 08.04.2008 18:18:02
Sample Name    : YT0049                      Location : Vial 1
Acq. Operator  : yusuf
Acq. Instrument : Instrument 1
Acq. Method    : C:\HPCHEM\1\METHODS\ASETILEN.M
Last changed   : 08.04.2008 18:34:49 by yusuf
                (modified after loading)
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF_LC.M
Last changed   : 14.09.2009 00:46:35
                (modified after loading)
=====

```



```

=====
Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      : Signal
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	9.220	BB	1.1618	1.27359e5	1762.69702	95.0887
2	14.818	BB	0.8355	6577.97217	110.29910	4.9113

```
Totals :                1.33937e5  1872.99612
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***
=====

```

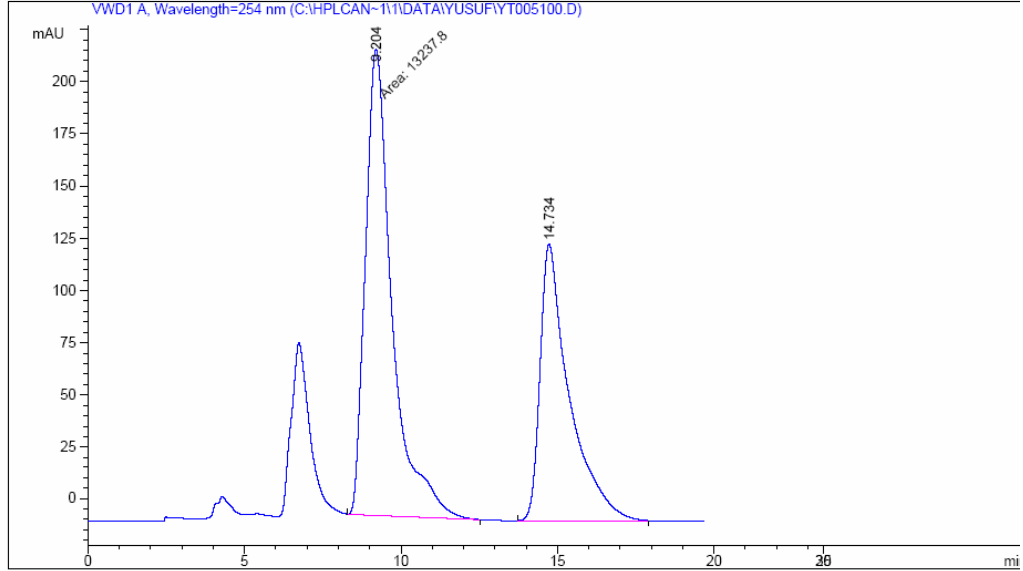
Laktik asitten türetilmiş kuinazolinon **42** ile %40 $Ti(Pr^iO)_4$ ve 0 °C daki reaksiyon ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi **%90ee**

90:10 hekzan:ipa 1.2 ml akýs OD-H kolon

```

=====
Injection Date   : 08.04.2008 17:56:57
Sample Name      : YT0051                      Location : Vial 1
Acq. Operator    : yusuf
Acq. Instrument  : Instrument 1
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\ASETILEN.M
Last changed     : 08.04.2008 17:20:32 by yusuf
                  (modified after loading)
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF_IC.M
Last changed     : 14.09.2009 00:46:35
                  (modified after loading)
=====

```



```

=====
Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By       : Signal
Multiplier      : 1.0000
Dilution        : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	9.204	MM	0.9873	1.32378e4	223.47641	60.6003
2	14.734	BB	0.9082	8606.64160	132.69016	39.3997

```
Totals :                2.18445e4  356.16656
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***
=====

```

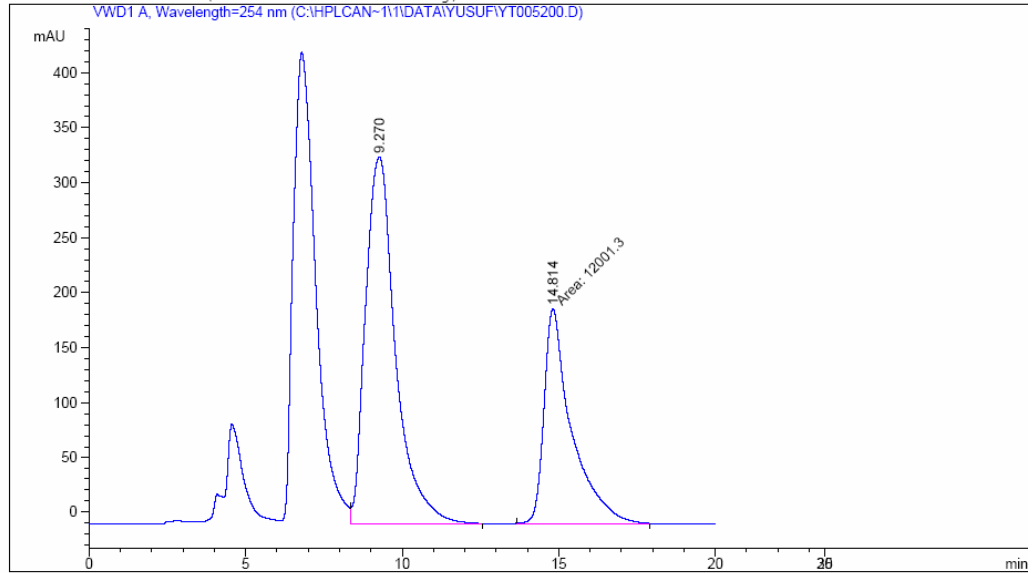
Kuinazolinon **43** ile yapılan reaksiyon ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi
%21ee

90:10 hekzan:ipa 1.2 ml akýs OD-H kolon

```

=====
Injection Date : 08.04.2008 18:38:47
Sample Name : YT0052
Acq. Operator : yusuf
Acq. Instrument : Instrument 1
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\ASETILEN.M
Last changed : 08.04.2008 18:34:49 by yusuf
              (modified after loading)
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF_LC.M
Last changed : 14.09.2009 00:46:35
              (modified after loading)
=====

```



```

=====
Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution       :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	9.270	VB	1.0538	2.22905e4	333.99976	65.0024
2	14.814	MM	1.0194	1.20013e4	196.21761	34.9976

```
Totals :                3.42918e4  530.21736
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***
=====

```

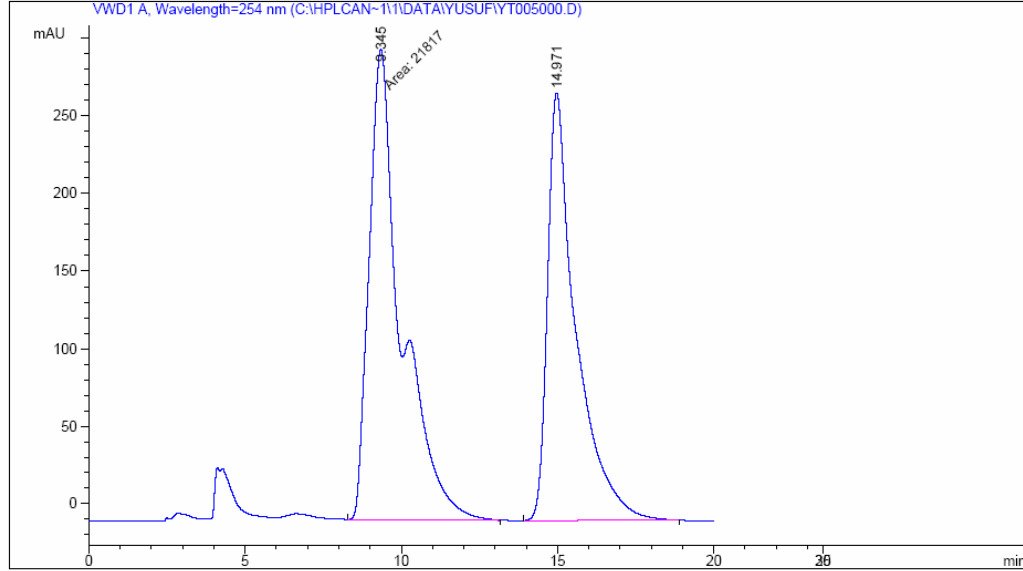
Kuinazolinon **44** ile yapılan reaksiyon ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi
%30ee

90:10 hekzan:ipa 1.2 ml akýs OD-H kolon

```

=====
Injection Date : 08.04.2008 18:59:19
Sample Name    : YT0050                      Location : Vial 1
Acq. Operator  : yusuf
Acq. Instrument : Instrument 1
Acq. Method    : C:\HPCHEM\1\METHODS\ASETILEN.M
Last changed   : 08.04.2008 18:34:49 by yusuf
                (modified after loading)
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF_IC.M
Last changed   : 14.09.2009 00:46:35
                (modified after loading)
=====

```



```

=====
Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      : Signal
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	9.345	MM	1.2001	2.18170e4	302.98547	55.6245
2	14.971	BB	0.8860	1.74050e4	275.34348	44.3755

```
Totals :                3.92220e4  578.32895
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***
=====

```

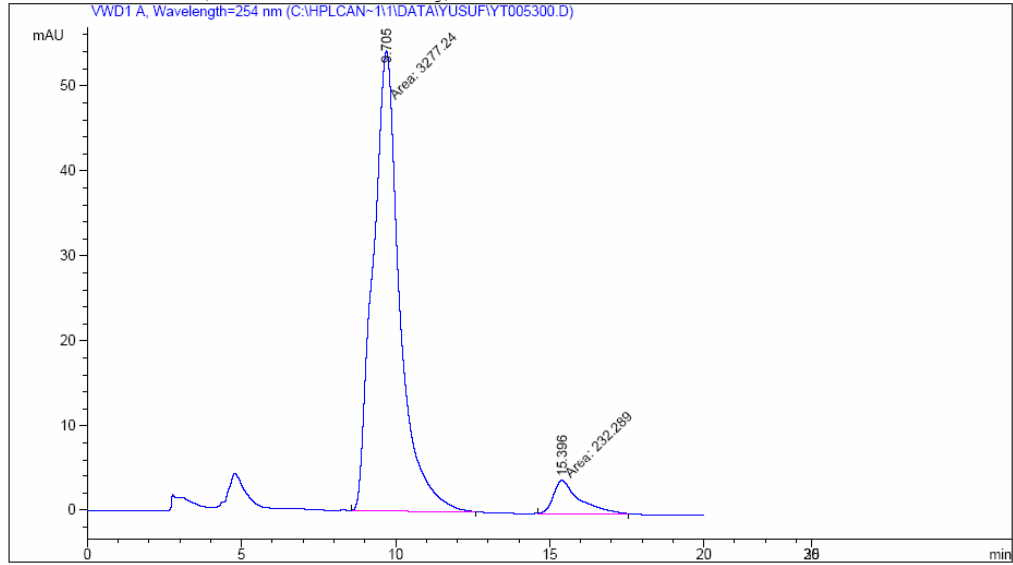
Kuinazolinon 45 ile yapılan reaksiyon ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi
%11ee

90:10 hekzan:ipa 1.2 ml akýs OD-H kolon

```

=====
Injection Date : 10.04.2008 15:08:30
Sample Name    : YT0053                      Location : Vial 1
Acq. Operator  : yusuf
Acq. Instrument : Instrument 1
Acq. Method    : C:\HPCHEM\1\METHODS\ASETILEN.M
Last changed   : 10.04.2008 15:27:05 by yusuf
                (modified after loading)
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF_LC.M
Last changed   : 14.09.2009 00:46:35
                (modified after loading)
=====

```



```

=====
Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      : Signal
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area *s	Height [mAU]	Area %
1	9.705	MM	1.0075	3277.24365	54.21290	54.21290	93.3812
2	15.396	MM	0.9860	232.28876	3.92632	3.92632	6.6188

```
Totals :                3509.53241  58.13922
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***
=====

```

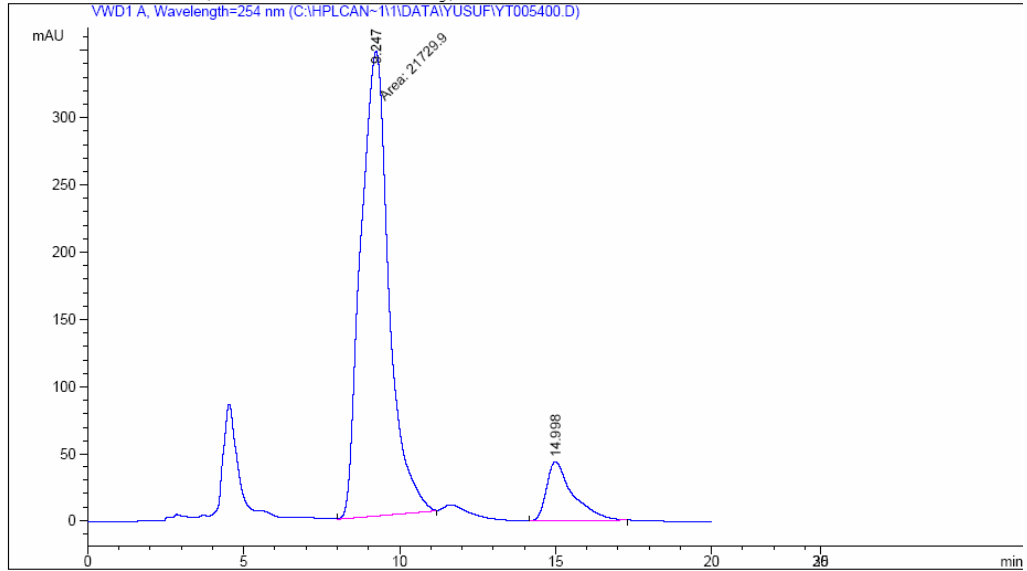
Kuinazolinon **42** ve **Et₂O** çözücüsü ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi
%87ee

90:10 hekzan:ipa 1.2 ml akýs OD-H kolon

```

=====
Injection Date : 10.04.2008 19:45:06
Sample Name    : YT0054                      Location : Vial 1
Acq. Operator  : yusuf
Acq. Instrument : Instrument 1
Acq. Method    : C:\HPCHEM\1\METHODS\ASETILEN.M
Last changed   : 10.04.2008 19:15:59 by yusuf
                (modified after loading)
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF_IC.M
Last changed   : 14.09.2009 00:46:35
                (modified after loading)
=====

```



```

=====
                          Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	9.247	MM	1.0473	2.17299e4	345.79642	89.4256
2	14.998	BB	0.8235	2569.51489	44.70243	10.5744

```
Totals :                      2.42994e4  390.49885
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

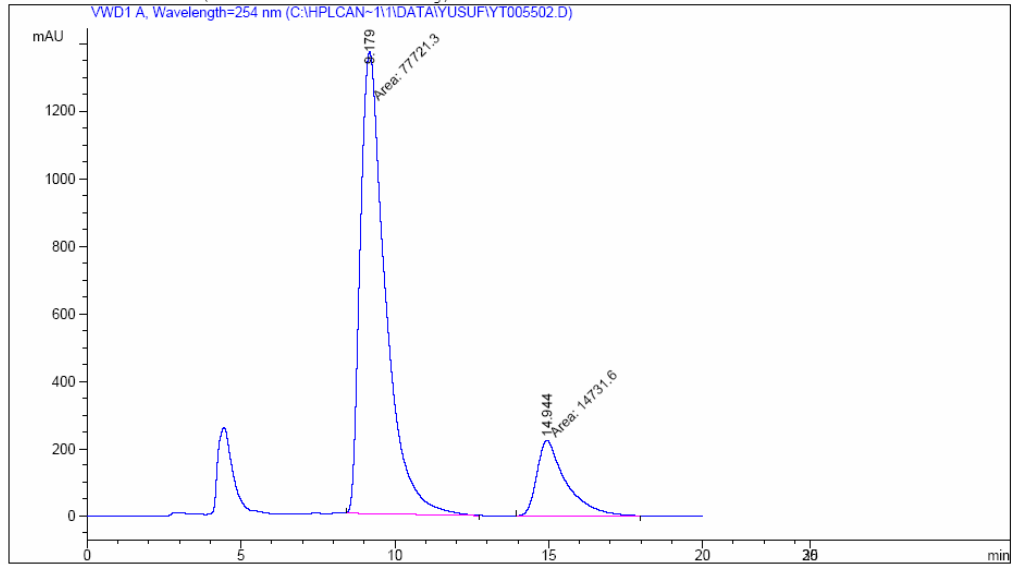
=====
*** End of Report ***
=====

```

Kuinazolinon **42** ve **Hekzan** çözücüsü ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi
%79ee

90:10 hekzan:ipa 1.2 ml akýs OD-H kolon

```
=====
Injection Date : 10.04.2008 20:06:01
Sample Name    : YT0055
Acq. Operator  : yusuf
Acq. Instrument : Instrument 1
Acq. Method    : C:\HPCHEM\1\METHODS\ASETILEN.M
Last changed   : 10.04.2008 19:15:59 by yusuf
                (modified after loading)
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF_LC.M
Last changed   : 14.09.2009 00:46:35
                (modified after loading)
=====
```



```
=====
Area Percent Report
=====
```

```
Sorted By      : Signal
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area *s	Height [mAU]	Area %
1	9.179	MM	0.9468	7.77213e4		1368.12671	84.0658
2	14.944	MM	1.0849	1.47316e4		226.32217	15.9342

```
Totals :                9.24529e4  1594.44888
```

Results obtained with enhanced integrator!

```
=====
*** End of Report ***
```

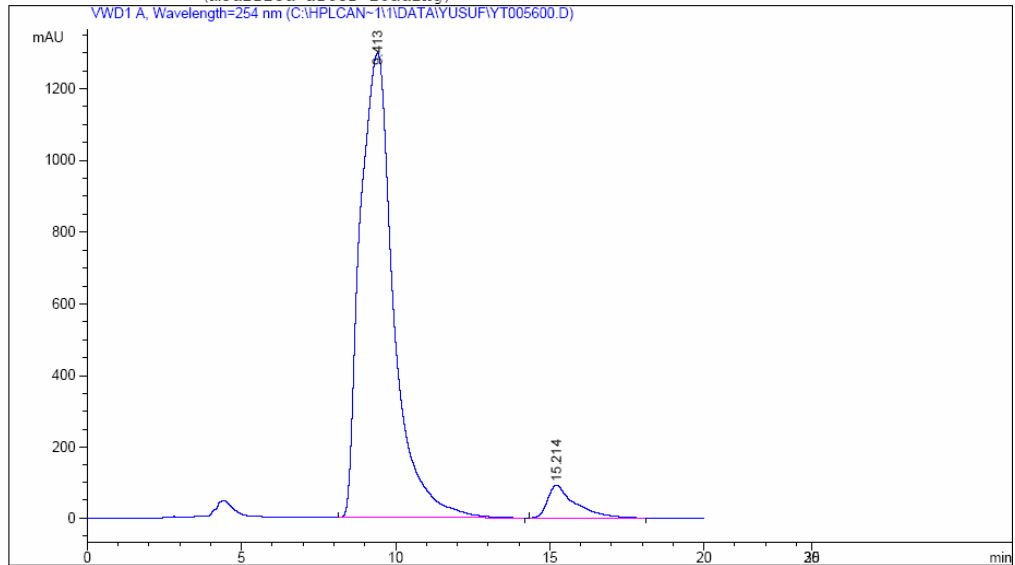
Kuinazolinon **42** ve **Toluen** çözücüsü ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi
%70ee

90:10 hekzan:ipa 1.2 ml akýs OD-H kolon

```

=====
Injection Date : 10.04.2008 16:18:03
Sample Name : YT0056
Acq. Operator : yusuf
Acq. Instrument : Instrument 1
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\ASETILEN.M
Last changed : 10.04.2008 15:27:05 by yusuf
                (modified after loading)
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF_LC.M
Last changed : 14.09.2009 00:46:35
                (modified after loading)
=====

```



```

=====
Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier    :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area %	Height [mAU]	Area %
1	9.413	VP	1.0562	9.73999e4	1297.73462	94.5387	
2	15.214	BB	0.8653	5626.55762	90.84216	5.4613	

```
Totals :                1.03026e5  1388.57678
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***
=====

```

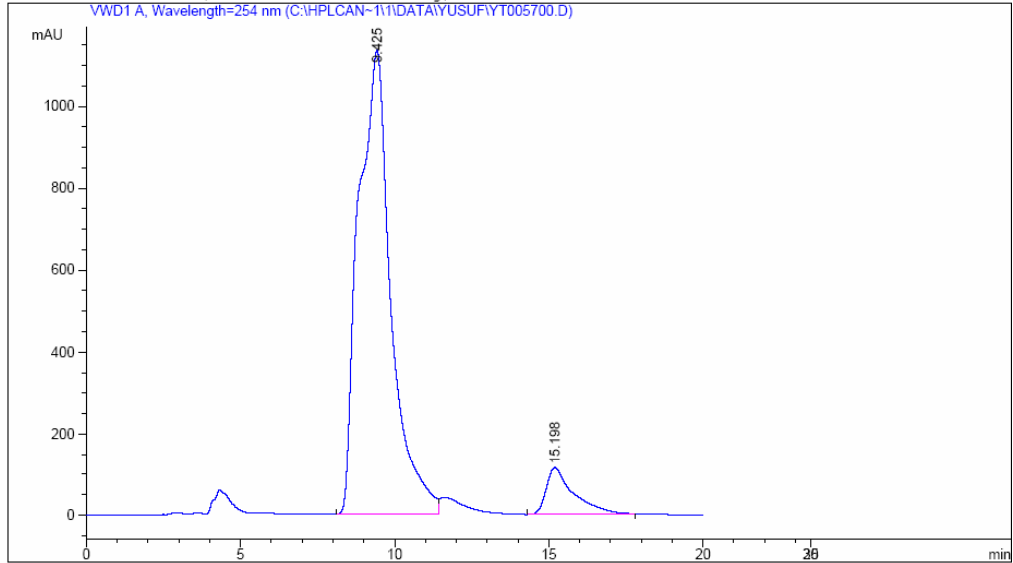
Kuinazolinon **42** ve **Asetonitril** çözücüsü ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi **%89ee**

90:10 hekzan:ipa 1.2 ml akýs OD-H kolon

```

=====
Injection Date : 10.04.2008 16:40:24
Sample Name : YT0057
Acq. Operator : yusuf
Acq. Instrument : Instrument 1
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\ASETILEN.M
Last changed : 10.04.2008 15:27:05 by yusuf
                (modified after loading)
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF_LC.M
Last changed : 14.09.2009 00:46:35
                (modified after loading)
=====

```



```

=====
Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution       :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area %	Height [mAU]
1	9.425	BV	0.9779	8.29248e4	92.2458	1134.61816
2	15.198	PB	0.8605	6970.70459	7.7542	114.21691

```
Totals :                8.98955e4  1248.83508
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

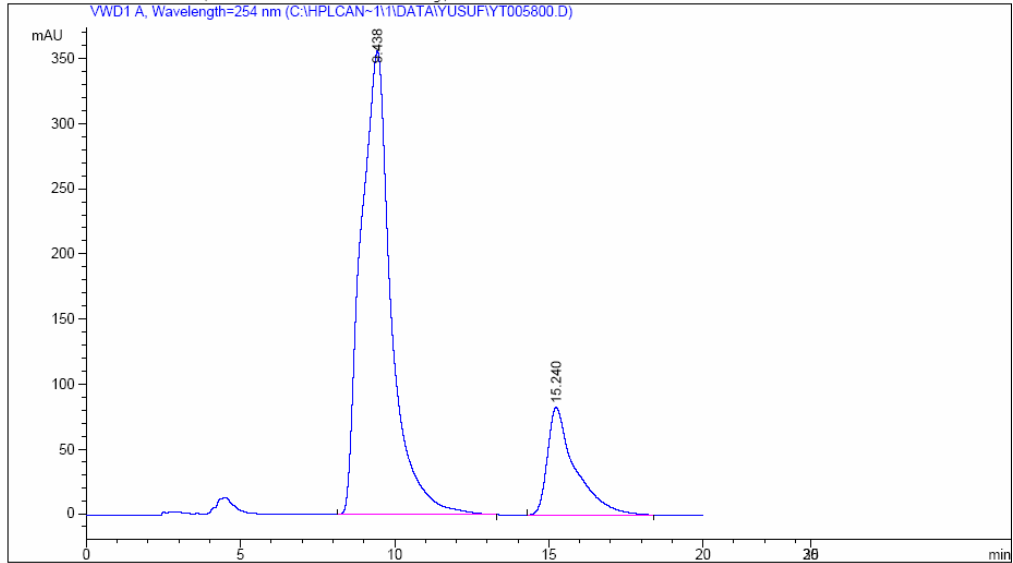
=====
*** End of Report ***
=====

```

Kuinazolinon **42** ve **Dioksan** çözücüsü ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi
%85ee

90:10 hekzan:ipa 1.2 ml akýs OD-H kolon

```
=====
Injection Date : 10.04.2008 17:01:03
Sample Name    : YT0058
Location      : Vial 1
Acq. Operator : yusuf
Acq. Instrument : Instrument 1
Acq. Method   : C:\HPCHEM\1\METHODS\ASETILEN.M
Last changed  : 10.04.2008 15:27:05 by yusuf
                (modified after loading)
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF_LC.M
Last changed   : 14.09.2009 00:46:35
                (modified after loading)
=====
```



```
=====
Area Percent Report
=====
```

```
Sorted By      : Signal
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area *s	Height [mAU]	Area %
1	9.438	PB	0.9255	2.42674e4		356.36313	82.4475
2	15.240	BB	0.8687	5166.36768		83.35045	17.5525

Totals : 2.94338e4 439.71358

Results obtained with enhanced integrator!

```
=====
*** End of Report ***
=====
```

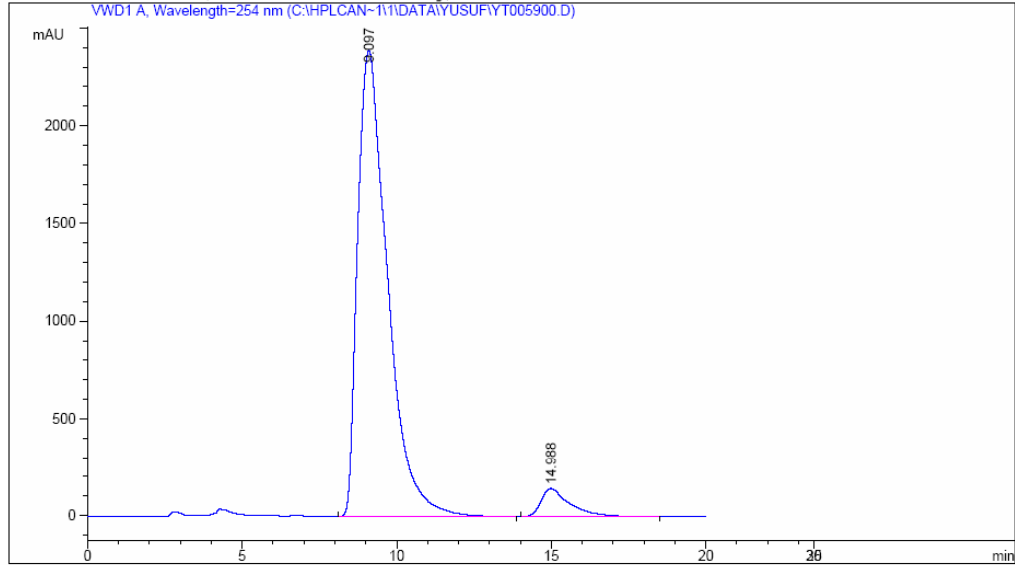
Kuinazolinon **42** ve **TBME** çözücüsü ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi
%65ee

90:10 hekzan:ipa 1.2 ml akýs OD-H kolon

```

=====
Injection Date : 12.04.2008 10:43:27
Sample Name    : YT0059                      Location : Vial 1
Acq. Operator  : yusuf
Acq. Instrument : Instrument 1
Acq. Method    : C:\HPCHEM\1\METHODS\ASETILEN.M
Last changed   : 12.04.2008 10:10:37 by yusuf
                (modified after loading)
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF_LC.M
Last changed   : 14.09.2009 00:46:35
                (modified after loading)
=====

```



```

=====
                          Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution       :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area %	Height [mAU]
1	9.097	VB	0.9996	1.61015e5	94.4560	2391.20361
2	14.988	BB	0.9276	9450.62305	5.5440	145.05350

```
Totals :                      1.70466e5  2536.25711
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***
=====

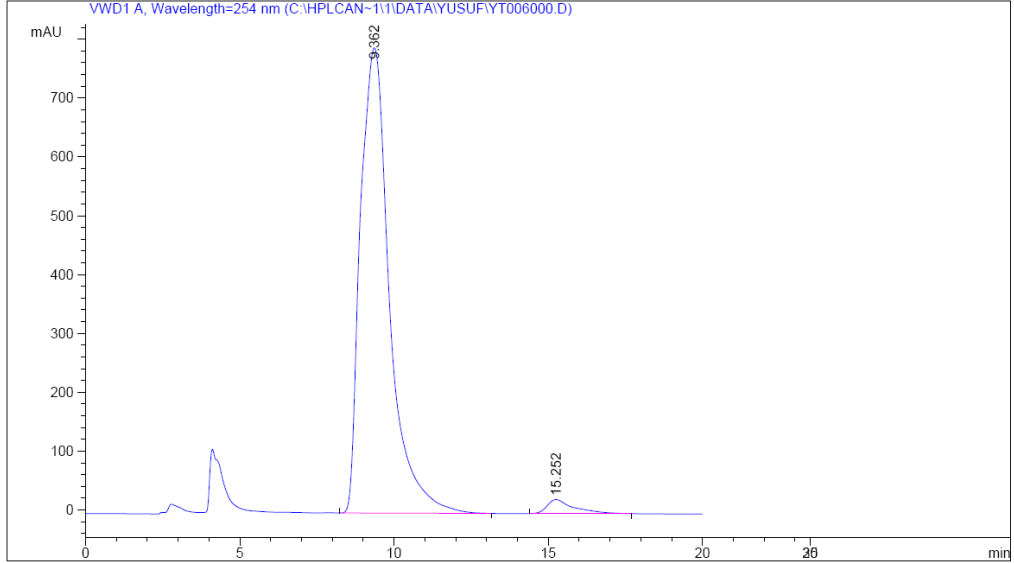
```

Kuinazolinon 42 ve Oda Sıcaklığındaki ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi
%89ee

90:10 hekzan:ipa 1.2 ml akýs OD-H kolon

```

=====
Injection Date : 12.04.2008 11:35:14
Sample Name : YT0060
Acq. Operator : yusuf
Acq. Instrument : Instrument 1
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\ASETILEN.M
Last changed : 12.04.2008 11:33:55 by yusuf
                (modified after loading)
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF_LC.M
Last changed : 14.09.2009 00:46:35
                (modified after loading)
=====
    
```



```

=====
                          Area Percent Report
=====
Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution       :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak RetTime Type Width Area Height Area
# [min] [min] mAU *s [mAU ] %
-----|-----|-----|-----|-----|-----|
  1  9.362 VB  0.9340 5.17636e4 790.77441 97.2803
  2 15.252 BB  0.8589 1447.16113 23.96331 2.7197

Totals :                      5.32107e4 814.73773

Results obtained with enhanced integrator!
=====
*** End of Report ***
    
```

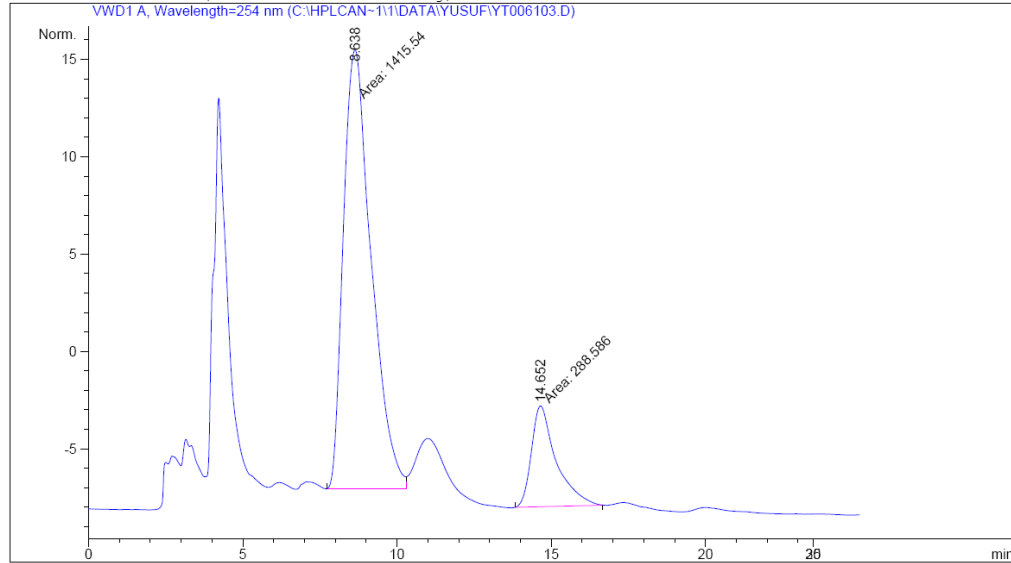
Kuinazolinon 42 ve -20 °C ortamından elde edilen alkolün HPLC analizi %95ee

90:10 hekzan:ipa 1.2 ml akýs OD-H kolon -29 derecede ya
pýlan reaksiyon

```

=====
Injection Date   : 15.04.2008 18:23:07
Sample Name     : YT0061                      Location : Vial 1
Acq. Operator   : yusuf
Acq. Instrument : Instrument 1
Acq. Method     : C:\HPCHEM\1\METHODS\ASETILEN.M
Last changed    : 15.04.2008 17:10:18 by yusuf
                  (modified after loading)
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF_LC.M
Last changed    : 14.09.2009 01:28:42
                  (modified after loading)
=====

```



=====
Area Percent Report
=====

```

Sorted By       : Signal
Multiplier      : 1.0000
Dilution        : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	8.638	MM	1.0469	1415.53601	22.53468	83.0654
2	14.652	MM	0.9289	288.58569	5.17795	16.9346

Totals : 1704.12170 27.71263

Results obtained with enhanced integrator!

=====
*** End of Report ***

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ufuk POLAT
Doğum Yeri : Erzurum
Tarihi : 17.03.1985
Adres : Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fak. Kimya Bölümü
Tel : 0478.211 33 25
Cep : 0506.787 79 54
E-posta : ufukpolat@windowslive.com

Eğitim Durumu :

Yüksek Lisans : Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi,
Kimya Bölümü

(2006-2009) Organik Kimya A.B.D.

Üniversite : Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya
Bölümü

(2001-2006)

Lise : Mecidiyeköy Lisesi

(1998-2001)

Faaliyetler :

1. Ardahan Yakutiye Dershanesinde Kimya Öğretmeni (2006- Halen Devam)

Bildiđi Laboratuvar Teknikleri:

- 1) Sentetik Organik Kimya
- 2) Asimetrik Sentez (Enantiyoselektif ve Diastereoselektif)
- 3) İnce Tabaka Kromatografisi (Analitik ve Preparatif)
- 4) Kolon Kromatografisi
- 5) Kromototron Kromatografisi
- 6) Infrared Spektrofotometresi
- 7) UV-Visible Spektrofotometresi
- 8) Polarimetre (WZZ-2A Otomatik Polarimetre)
- 9) NMR Spektrum Analizi
- 10) Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) (**HP Agilent**) Kiral Kolonlar; Chiralcel OD, Chiralcel OD-H, Chiralcel OB-H, Kiral olmayan Kolon; C-18 kolonu (Analitik ve Semipreparatif)
- 11) Gaz Kromatografisi (GC) (**HP Agilent**) (Kiral Kolonlar Betadex, Alfadex, Gamadex)

Bilgisayar Bilgileri:

MS Windows XP, MS Office (Word, Excel,Power point), Chem Office, Mestrec, Chem Station