

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

**SÜLFOKSİMİNLERİN SENTEZİ VE KATALİTİK ENANTİYOSEÇİCİ C-C BAĞ
OLUŞUMUNDA LİGAND OLARAK KULLANILMASI**

Şemistan KARABUĞA
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Sabri ULUKANLI

KASIM 2008
KARS

Bu tez çalışması DPT ve TÜBİTAK (104T399) tarafından desteklenmiştir.

T.C.

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**SÜLFOKSİMİNLERİN SENTEZİ VE KATALİTİK ENANTİYOSEÇİCİ C-C BAĞ
OLUŞUMUNDA LİGAND OLARAK KULLANILMASI**

**Şemistan KARABUĞA
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Sabri ULUKANLI**

**KASIM 2008
KARS**

ONAY SAYFASI

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Şemistan KARABUĞA'nın Doç. Dr. Sabri ULUKANLI danışmanlığında doktora tezi olarak hazırladığı "Sülfoksiminlerin Sentezi ve Katalitik Enantiyoseçici C-C Bağ Oluşumunda Ligand Olarak Kullanılması" adlı bu çalışma, yapılan tez savunma sınavı sonunda jüri tarafından Lisans Üstü Eğitim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy ile kabul edilmiştir.

...../...../2008

Adı Soyadı	İmza
Başkan : Prof. Dr. Hacali NECEFOĞLU
Üye : Doç. Dr. Sabri ULUKANLI
Üye : Doç. Dr. Hamdullah KILIÇ
Üye : Doç. Dr. Cavit KAZAZ
Üye : Yard. Doç. Dr. Salih AĞIRTAŞ

Bu tezin kabulü Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun/..../2008 tarih ve/..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

.....
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalında doktora tezi olarak hazırlanmıştır.

Çalışmada sülfoksiminlerin sentezi ve sülfoksiminlerin enantioseçici reaksiyonlarda C-C bağ oluşumunda ligand olarak kullanılması gerçekleştirilmiştir. 3-aminokuinazolinonlar kullanılarak elde edilen sülfoksiminler ilk defa bu çalışmada sentezlenerek yapının aydınlatılması için ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, Elemental Analiz, Polarimetre, Erime Noktası Tayini, HPLC ve GC cihazları kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmalarım süresince her zaman yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım tez danışmanım Doç. Dr. Sabri **ULUKANLI**'ya derin minnet ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım esnasında bana laboratuvarındaki olanakları sunan ve çalışmalarımına destek veren Doç. Dr. Hamdullah **KILIÇ**'a ve NMR yardımlarından dolayı Doç. Dr. Cavit **KAZAZ**'a çok teşekkür ederim

Laboratuvar çalışmalarım boyunca gösterdikleri sabır ve yardımlarından dolayı laboratuvar çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Murat **ÇAKICI**'ya, Arş. Gör. Mustafa **ÇATIR**'a, Sevda **GENÇLER**'e, Murat **BEYTUR**'a, Yusuf **TUNCEL**'e ve arkadaşım Bora **GÜRBÜZ**'e, teşekkür ederim.

Doktora çalışmalarım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen Aileme ve nişanlım Ferhan **BOZKURT**'a çok teşekkür ederim.

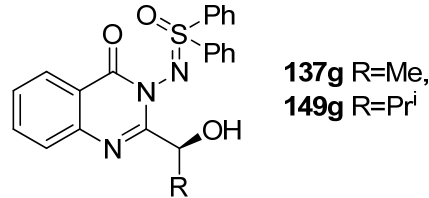
Laboratuvar çalışmalarımında kullanılan sarf malzeme ve cihazların temini için finansal desteği sağlayan **DPT** ve **TÜBİTAK**'a teşekkür ederim.

ÖZET

3-Asetoksiaminokuinazolinonların farklı sülfoksitlerle reaksiyonu sonucunda sülfoksiminler sentezlenmiştir. Bu reaksiyondan elde edilen sülfoksiminlerin verimleri ortama hegzametildisilazan bileşiği ilavesiyle arttığı gözlenmiştir. 2-Pozisyonunda kiral bir merkez bulunduran 3-asetoksiaminokuinazolinonların kullanılmasıyla hemen hemen her defasında 1:1 diastereoizomerik karışımlarda ürünler elde edilmiştir. Elde edilen diastereoizomerik karışımların tamamına yakını kromatografik yöntemler kullanılarak ayrıştırılabilmiş ve bunlardan dördünün tam konfigürasyonları X-ray spektrometresi ile, kimyasal yolla ya da literatürdeki değerlerin karşılaştırılmasıyla bulunmuştur.

Enantiyomerik ve diastereoizomerik olarak saf sülfoksiminler, katalitik enantiyoseçici dietilçinkonun aldehitlere katılma reaksiyonunda denenmiştir. Bu reaksiyondan aldığımız sonuçlar, sülfoksimin **149g** nin diğer ligantlar içerisinde en iyisi olduğunu göstermiş ve %92'ye varan enantiyoaşırılık ve %99'a varan verimlerle alkollerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen alkollerin konfigürasyonları literatürdeki GC ya da HPLC deki yürütme sonucu alıkonma zamanları karşılaştırılarak bulunmuştur.

İlaveten ve benzer yolla, sülfoksimin ligand **137g**, diğer ligantlar içerisinde en tercih edileni olmuş ve katalitik enantiyoseçici fenilasetilen çinko'nun aldehitlere katılması denemesinde kullanılmıştır. Yüksek reaktivite ve enantiyoseçicilik reaksiyondaki şartların, örneğin sıcaklık, çözücü, $Ti(OPr^i)_4$, Et_2Zn mol miktarı ve ko-katalizörlerin değiştirilmesiyle artırılmaya çalışılmıştır. Burada da %94'e varan bir enantiyoaşırılık ve %90'a varan verimlerle alkoller elde edilmiştir.



2008, 169 sayfa

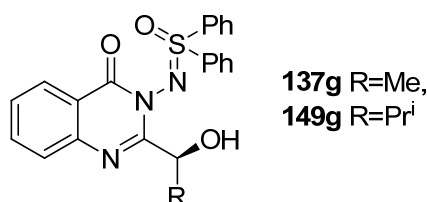
Anahtar Kelimeler: Sülfoksimin, Asimetrik Sentez, Organoligand, Fenilasetilen, Dietilçinko, Kuinazolinon

ABSTRACT

The reaction of 3-acetoxyaminoquinazolinone with various sulfoxides resulted corresponding sulfoximines. Yields of this reaction were improved using hexametyldisilazane. Sulfoximation of aryl alkyl sulfoxides with K^2NHOAc having a chiral centre on its 2-position gave the products almost 1:1 mixture of diastereoisomers in each case. However, more or less each diastereoisomeric sulfoximines were separated by chromatotron or column chromatography and absolute configuration of the four products were identified by X-ray spectrometer, chemical way as well as literature value.

Enantio and diastereomerically pure sulfoximines were tested in catalytic enantioselective diethylzinc addition to aldehydes. From this reaction, our results demonstrated that sulfoximine **149g** is the best ligand of choice and up to %92ee and up to %99 yields of chiral alcohols were obtained. Configurations of alcohols were evaluated by comparison of the retention times of the literature values on the chiral GC or HPLC.

Additionally, and similarly, sulfoximine ligand **137g** was found to be good catalyst for the catalytic enantioselective zinc phenylacetylene addition to aldehydes. The high activity and enantioselectivity was improved upon by reaction parameters e.g. temperature, solvent, $Ti(OPr^i)_4$, amount of Et_2Zn , co-catalyst. Up to %94ee and up to %90 yields were also obtained.



2008, 169 pages

Keywords: Sulfoximine, Asymmetric Synthesis, Organoligand, Phenylacetylene, Diethylzinc, Quinazolinone

İÇİNDEKİLER

ÖZET	I
ABSTRACT	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
RESİMLER DİZİNİ	XII
TABLolar DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ	1
1.1. Sülfoksiminlerin Sentez Yöntemleri	3
1.1.1. Sülfoksitlerden ve Sülfiminlerden Sentezi	3
1.1.2. Sülfiminidoyil Halojenürlerden ve Sülfiminidatlardan	7
1.1.3. Sülfoksiminlerden Sülfoksimin Sentezi	9
1.2. Sülfoksiminlerin Kullanıldığı Alanlar	14
1.2.1. Pseudopeptidlerin Yapısında	14
1.2.2. Yardımcı Kiral Olarak	16
1.2.3. Ligant Olarak	23
1.3. <i>N</i> -Aminoheterosiklik bileşiklerin Aziridinleştirilmesi	26
2. MATERYAL VE METOT	32
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	61
3.1. Tiyoeterlerin Sentezi	62
3.1.1. Etil Fenil Tiyoeterin Sentezi (4b)	63
3.1.2. İzopropil Fenil Tiyoeterin Sentezi (4c)	64
3.1.3. Sikloheksil Fenil Tiyoeterin Sentezi (4d)	64
3.1.4. Benzil Fenil Tiyoeterin Sentezi (4e)	65
3.1.5. <i>t</i> -Butil Fenil Tiyoeterin Sentezi (4f)	65
3.1.6. Difeniil Sülfan Sentezi (4g)	66
3.2. Sülfoksitlerin Sentezi	66
3.2.1. Etil Fenil Sülfoksit Sentezi (134b)	67

3.2.2. İzopropil Fenil Sülfoksit Sentezi (134c)	67
3.2.3. <i>t</i> -Butil Fenil Sülfoksit Sentezi (134f)	68
3.2.4. Benzil Fenil Sülfoksit Sentezi (134e)	68
3.2.5. Sikloheksil Fenil Sülfoksit Sentezi (134d)	69
3.2.6. Difenil Sülfoksit Sentezi (134g)	70
3.3. Kuinazolinonların Sentezi	70
3.3.1. 3-Amino-2-etilkuinazolin-4(3H)-on Sentezi (121)	70
3.3.2. (<i>S</i>)-3-Amino-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H)-on Sentezi (127)	71
3.3.3. (<i>S</i>)-3-Amino-2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kuinazolin-4(3H)-on Sentezi (144)	72
3.3.4. (<i>S</i>)-3-Amino-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kuinazolin-4(3H)-on Sentezi (138)	72
3.3.5. (<i>S</i>)-2-Asetoksi-2-fenilasetik Asit Sentezi (155)	73
3.3.6. (<i>S</i>)-2-Kloro-2-okso-1-feniletil Asetat Sentezi (156)	74
3.3.7. (<i>S</i>)-Metil 2-(2-asetoksi-2-fenilasetamido)benzoat Sentezi (158)	75
3.3.8. (<i>S</i>)-3-Amino-2-(hidroksi(fenil)metil)kuinazolin-4(3H) on Sentezi (145)	76
3.4. Sülfoksiminlerin Sentezi	77
3.4.1. <i>N</i> -[2-Etil-kuinazolin-4(3H) on]- <i>S,S</i> -dimetilsülfoksimin Sentezi (136)	78
3.4.2. <i>N</i> -[2-Etil-kuinazolin-4(3H) on]- <i>S</i> -metil- <i>S</i> -fenilsülfoksimin Sentezi (136a)	79
3.4.3. <i>N</i> -[2-Etil-kuinazolin-4(3H) on]- <i>S</i> -etil- <i>S</i> -fenilsülfoksimin Sentezi (136b)	80
3.4.4. <i>N</i> -[2-Etil-kuinazolin-4(3H) on]- <i>S</i> -izopropil- <i>S</i> -fenilsülfoksimin Sentezi (136c)	81
3.4.5. <i>N</i> -[2-Etil-kuinazolin-4(3H) on]- <i>S</i> - <i>t</i> -butil- <i>S</i> -fenilsülfoksimin Sentezi (136f)	82
3.4.6. <i>N</i> -[2-Etil-kuinazolin-4(3H) on]- <i>S</i> -sikloheksil- <i>S</i> -fenilsülfoksimin Sentezi (136d)	83
3.4.7. <i>N</i> -[2-Etil-kuinazolin-4(3H) on]- <i>S</i> -benzil- <i>S</i> -fenilsülfoksimin Sentezi (136e)	84
3.4.8. <i>N</i> -[(<i>S</i>)-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H) on]- <i>S,S</i> dimetilsülfoksimin Sentezi (137h)	85
3.4.9. <i>N</i> -[(<i>S</i>)-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H) on]- <i>S</i> -fenil- <i>S</i> -metilsülfoksimin Sentezi (137a, 137a')	86

3.4.10. <i>N</i> -[(<i>S</i>)-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H) on]- <i>S</i> -fenil- <i>S</i> -etilsülfoksimin Sentezi (137b, 137b')	88
3.4.11. <i>N</i> -[(<i>S</i>)-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H) on]- <i>S</i> -fenil- <i>S</i> -izopropil sülfoksimin Sentezi (137c, 137c')	89
3.4.12. <i>N</i> -[(<i>S</i>)-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H) on]- <i>S</i> -fenil- <i>S</i> - <i>t</i> -butilsülfoksimin Sentezi (137f, 137f')	91
3.4.13. <i>N</i> -[(<i>S</i>)-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H) on]- <i>S</i> -fenil- <i>S</i> -sikloheksil sülfoksimin Sentezi (137d, 137d')	93
3.4.14. <i>N</i> -[(<i>S</i>)-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H) on]- <i>S</i> -fenil- <i>S</i> -benzilsülfoksimin Sentezi (137e, 137e')	94
3.4.15. <i>N</i> -[(<i>S</i>)-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H) on]- <i>S,S</i> difenilsülfoksimin Sentezi (137g)	96
3.4.16. <i>N</i> -[(<i>S</i>)-2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kuinazolin-4(3H) on]- <i>S,S</i> -difenil sülfoksimin sentezi (149g)	97
3.4.17. <i>N</i> -[(<i>S</i>)-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kuinazolin-4(3H) on]- <i>S,S</i> -difenil sülfoksimin Sentezi (148g)	98
3.4.18. <i>N</i> -[(<i>S</i>)-2-hidroksi(fenil)metil)kuinazolin-4(3H) on]- <i>S,S</i> -difenilsülfoksimin Sentezi (150g)	99
3.4.19. <i>N</i> -[(<i>S</i>)-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kuinazolin-4(3H)on]- <i>S</i> -fenil- <i>S</i> - <i>t</i> -butilsülfoksimin Sentezi (149f, 149f')	100
3.4.20. <i>N</i> -[(<i>S</i>)-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kuinazolin-4(3H) on]- <i>S</i> -fenil- <i>S</i> - <i>t</i> -butilsülfoksimin Sentezi (148f, 148f')	102
3.5. Aldehitlere Dietilçinko Katılması	104
3.5.1. 1-Fenil-1-propanol (140a)	104
3.5.2. 1-(2-Metoksifenil)-1-propanol (140e)	105
3.5.3. 1-(3-Metoksifenil)-1-propanol (140f)	105
3.5.4. 1-(4-Metoksifenil)-1-propanol (140g)	106
3.5.5. 1-(2-Klorofenil)-1-propanol (140b)	107
3.5.6. 1-(3-Klorofenil)-1-propanol (140c)	107
3.5.7. 1-(4-Klorofenil)-1-propanol (140d)	108
3.5.8. 1-(3-Metilfenil)-1-propanol (140h)	108
3.5.9. 1-(3-Metilfenil)-1-propanol (140j)	109

3.5.10. 1-(2-Naftalenil)-1-propanol (140k)	109
3.5.11. 1-(2-Piridinil)-1-propanol (140l)	110
3.6. Aldehitlere Fenilasetilen Katılması	111
3.6.1. 1,3-Difenil-prop-2-in-1-ol (152a)	111
3.6.2. 1-(2-Klorofenil)- 3-difenil-prop-2-in-1-ol (152b)	112
3.6.3. 1-(3-Klorofenil) 3-difenil-prop-2-in-1-ol (152c)	113
3.6.4. 1-(4-Klorofenil) 3-difenil-prop-2-in-1-ol (152d)	114
3.6.5. 1-(2-Metoksifenil)- 3-difenil-prop-2-in-1-ol (152e)	115
3.6.6. 1-(3-Metoksifenil)- 3-difenil-prop-2-in-1-ol (152f)	116
3.6.7. 1-(4-Metoksifenil)- 3-difenil-prop-2-in-1-ol (152g)	117
3.6.8. 3-Fenil-1-p-toluilprop-2-in-1-ol (152h)	118
3.6.9. 3-Fenil-1-p-toluilprop-2-in-1-ol (152j)	119
3.6.10. 1-(Naftalen-2-il)- 3-difenil-prop-2-in-1-ol (152k)	120
3.6.11. 1-(4-Nitrofenil)-3-difenil-prop-2-in-1-ol (152m)	121
3.6.12. 4,4-Dimetil-1-fenilpent-1-in-3-ol (152n)	122
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	123
5. KAYNAKLAR	127
6. EKLER	132
ÖZGEÇMİŞ	168

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1. Simgeler

α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
π	Pi
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece

2. Kısaltmalar

(-) DAİB	(-) 3-Ekzo-dimetilaminoizoborneol
(+) CSA	(+) Kamfor sülfanik asit
AcO	Asetoksi
BİNAP	2,2-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
BİNOL	1,1'-Binaftil-2,2'-diol
<i>BocN</i> ₃	<i>tert</i> -butiloksikarbonil azid
BSO	Butiyonin sülfoksimin
DMEDA	<i>N,N,N</i> -dimetiletildiamin
DMF	Dimetilformamid
GC	Gaz kromatografisi
HMDS	Hekzametildisilazan
HMPA	Hekzametil fosforamid
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
İTK	İnce tabaka kromatografisi
KNH ₂	3-Amino kuinazolinon
KNHOAC	<i>N</i> -Asetoksi amino kuinazolinon
KTA	Kurşun (IV) asetat
<i>m</i> -KPBA	<i>m</i> -Kloroperbonzoik asit
MS 4A	Moleküler sieves 4A
MSH	<i>o</i> -mesitilen sülfonil hidroksilamin
MSO	Metiyonin sülfoksimin
NMI	<i>N</i> -Metil imidazol
PhINTs	<i>N</i> -Tosinil fenil iodinan

SALEN	(R,R)-N,N'-Bis(3,5-di-tert-Butilsalisiliden)-1,2-sikloloheksan diamin
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ Tetraaril-4,5-dimetoksi-1,3-diokzalan
TEA	Trietilamin
TFA	Trifloro asetikasit
TMNDA	N,N,N,N-tetrametilnaftalen-1,5-diamin
TMSCN	Trimetilsilil siyanür
TsN_3	Tosil azid
d	dublet
m	multiplet
dd	dubletin dubleti
s	singlet
b	yayvan
dq	dubletin kuarteti
q	kuvartet
dtd	dubletin tripletinin dubleti
dak.	dakika
ml	mililitre
mmol	milimol
mg	miligram
g	gram
E.n.	Erime noktası
O.S.	Oda sıcaklığı
w	zayıf
s	kuvvetli
ekv.	ekivalent

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Sülfoksitlerin hidrazoik asit ile reaksiyonu	1
Şekil 1.2 Sülfoksiminin yapısının açık gösterimi	2
Şekil 1.1.1.1 Tiyoeterlerden sülfoksimin sentez yolu	3
Şekil 1.1.1.2 Sülfoksiminin enantiyomerlerine ayırıştırarak saflaştırma	4
Şekil 1.1.1.3 Metal tuzları ortamında sülfoksimin eldesi	4
Şekil 1.1.1.4 Sülfoksimindeki tosil bağının kırılması	5
Şekil 1.1.1.5 Elektrokimyasal sülfoksimin sentezi ve <i>N-N</i> -bağı kırılması	5
Şekil 1.1.1.6 Rutenyum kompleks katalizörlü sülfimidasyon	6
Şekil 1.1.1.7 Sülimidlerin sülfoksimine dönüştürülmesi	7
Şekil 1.1.2.1 Sülfimidat ve sülfimidoyil halojenür eldesi	7
Şekil 1.1.2.2 Sülfimidoyil halojenürlerden sülfoksimin eldesi	8
Şekil 1.1.2.3 Optikçe aktif sülfimidoyil halojenürlerden sülfoksimin eldesi	8
Şekil 1.1.3.1 Sülfoksiminin farklı sülfoksimine dönüştürülmesi	9
Şekil 1.1.3.2 Sülfoksiminden allilik sülfoksimin sentezi	9
Şekil 1.1.3.3 Sülfoksiminin ketona katılması	10
Şekil 1.1.3.4 Sülfoksiminden <i>tri</i> -substitüye alliksülfoksimin eldesi	10
Şekil 1.1.3.5 α -sülfoksimin etilasetattan benzilik sülfoksimin eldesi	11
Şekil 1.1.3.6 Serbest N-H sülfoksiminin kapling reaksiyonu	11
Şekil 1.1.3.7 Serbest N-H sülfoksiminin mono ve dikapling reaksiyonu	12
Şekil 1.1.3.8 Sülfoksiminin bakır ortamında kapling reaksiyonu	12
Şekil 1.1.3.9 Sülfoksiminin boronik asitlerle kapling reaksiyonu	13
Şekil 1.1.3.10 Sülfoksiminlerin mikrodalga altında kapling reaksiyonu	13
Şekil 1.1.3.11 <i>N</i> -vinilik sülfoksimin sentezi	14
Şekil 1.1.3.12 Bisülfoksimin sentezi	14
Şekil 1.2.1.1 Sülfoksiminlerin pseudopeptid yapısında bulunması	15
Şekil 1.2.1.2 Sülfoksiminin pseudopeptid sentezi	16
Şekil 1.2.2.1 Sülfoksimin ayrılması tetra substitüye alken sentezi	16
Şekil 1.2.2.2 Sülfoksiminden optikçe saf alkol sentezi	17
Şekil 1.2.2.3 Sülfoksiminin ketona katılması ve bozunma reaksiyonu	17
Şekil 1.2.2.4 Sülfoksiminden doğal ürün sentezi	18
Şekil 1.2.2.5 Sülfoksiminden α,β -doymamış γ -amino ketonun sentezi	18

Şekil 1.2.2.6 Sülfoksiminden 1,4 disubstitüye aminoalkol sentezi	19
Şekil 1.2.2.7 Sülfoksiminden siklik alkollerin sentezi	20
Şekil 1.2.2.8 Sülfoksiminden allilik amino bisiklik pirolin bileşiklerinin sentezi	21
Şekil 1.2.2.9 Sülfoksiminden epoksit sentezi	22
Şekil 1.2.2.10 Sülfoksiminden pseudopteroksazol sentezi	22
Şekil 1.2.3.1 Litaretürde kullanılan ligandların bir kısmı	23
Şekil 1.2.3.2 Sülfoksiminin organoligand olarak kullanılması	24
Şekil 1.2.3.3 Sülfoksiminlerin Strecker tipi reaksiyonda kullanılması	25
Şekil 1.2.3.4 Sülfoksiminlerin allilik substitüsyon reaksiyonlarında kullanılması	25
Şekil 1.2.3.5 Bisülfoksiminlerin allilik substitüsyon reaksiyonlarında kullanılması	26
Şekil 1.2.3.6 Fosfinil sülfoksiminin allilik substitüsyon reaksiyonlarında kullanılması	26
Şekil 1.3.1 Azidirinleştirme ajanı heterokiklik bileşikler	27
Şekil 1.3.2 Heterosiklik bileşiklerin KTA ile aziridinleştirilmesi	27
Şekil 1.3.3 Ftalimidin <i>cis</i> ve <i>trans</i> alkenleri aziridinasyonu	28
Şekil 1.3.4 <i>N</i> -aminokuinazolinonun KTA ile reaksiyonu	28
Şekil 1.3.5 Epoksitleştirme ve azidirinleştirmede Bartlett mekanizması	29
Şekil 1.3.6 Allilik alkolün epoksitleştirilmesi ve aziridinleştirilmesi	30
Şekil 1.3.7 Homoallilik alkolün aziridinleştirilmesi	30
Şekil 1.3.8 Kuinazolinonun aziridinleştirmede ara geçiş ürününün gösterimi	30
Şekil 1.3.9 Kuinazolinonun <i>cis</i> ve <i>trans</i> laktonun aziridinleştirilmesi	31
Şekil 2.1 Heterosiklik bileşiklerin sülfoksiminleştirilmesi	32
Şekil 2.2 Ftalimidin sülfimidleştirilmesinde tetrazen oluşumu	32
Şekil 2.3 K^2NHOAc ile tiyoeterlerin reaksiyonu	33
Şekil 2.4 Tiyoeter oluşumu	34
Şekil 2.5 <i>t</i> -Butil fenil tiyoeterin oluşumu	34
Şekil 2.6 Sülfon ve sülfoksimin oluşumu	36
Şekil 2.7 $NaIO_4$ ile sülfoksit sentezi	36
Şekil 2.8 K^1NHOAc ile dimetilsülfoksitten sülfoksimin sentezi	37
Şekil 2.9 K^1NHOAc den $121a K^1H$ oluşumu	38
Şekil 2.10 K^2NHOAc ile sülfoksimin sentezi	39
Şekil 2.11 K^1NHOAc ile metil fenil sülfoksitten sülfoksimin sentezi	41
Şekil 2.12 K^4NHOAc ile stirenin aziridinleştirilmesi	41

Şekil 2.13 Sülfoksiminde N-N bağının kırılması	43
Şekil 2.14 Benzaldehite dietilçinko katılması	43
Şekil 2.15 (-)3-ekzo-dimetilaminoizoborneol	44
Şekil 2.16 K ¹ NHOAc ile sülfoksimin sentezi	44
Şekil 2.17 Laktik asitten (S) <i>t</i> -butil fenil sülfoksit sentezi	48
Şekil 2.18 Sülfoksimin oluşumunda Bartlett mekanizmasının gösterilmesi	48
Şekil 2.19 Kiral kuinazalinonlar ile sülfoksimin sentezi	49
Şekil 2.20 Benzaldehite fenilasetilen katılması	55
Şekil 4.1 K ¹ NHOAc (121a) kullanılarak sülfiminleştirme ve sülfoksiminleştirme	123
Şekil 4.2 Sülfoksitten sülfoksimin döngüsü	124
Şekil 4.3 Aldehitlere dietilçinko katılması	124
Şekil 4.4 Difenil sülfoksitten türetilen sülfoksimin 137g	125
Şekil 4.5 Fosfinil grubu bulunduran sülfoksimin sentezi	126
Şekil 4.6 Fosfinil sülfoksiminlerin katalitik enantioseçici reaksiyonlarda kullanılması	126

RESİMLER DİZİNİ

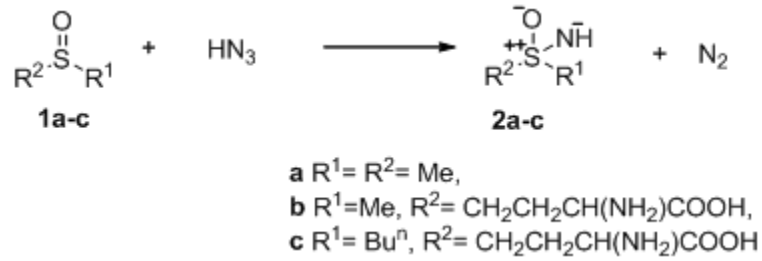
Resim 2.1 K ¹ NHOAc 121a ile etilfenil tiyoeterden sentezlenen sülfimidin ¹ H-NMR'ı	35
Resim 2.2 Sülfoksimindeki 136b metilen protonlarının ¹ HNMR'da görünümü	40
Resim 2.3 Sülfoksimin <i>S,R_S</i> 137f'nin X ray yapısı	47

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1 Sülfoksiminlerle ilgili Web of Science'daki tarama sonuçları	2
Tablo 2.1 K^1NHOAc 'nin 121a DMSO ile sülfoksimin sentezleme şartları	38
Tablo 2.2 Alkilfenil sülfoksitlerden K^1NHOAc 121a ile sülfoksimin sentezi	39
Tablo 2.3 K^2NHOAc (127a) ile Lewis asitleri ortamında metilfenil sülfoksitten sülfoksimin sentezi	42
Tablo 2.4 Benzaldehite Et_2Zn katılmasında sülfoksiminlerin ligand olarak kullanılması	46
Tablo 2.5 Benzaldehite Et_2Zn katılmasında sülfoksiminlerin ligand olarak kullanılması	51
Tablo 2.6 Benzaldehite Et_2Zn katılmasında sülfoksimin 149g ortamında $Ti(OPr^i)_4$ kullanılması	51
Tablo 2.7 Benzaldehite Et_2Zn katılmasında çözücü denemesi	52
Tablo 2.8 Benzaldehite Et_2Zn katılmasında sıcaklık denemesi	52
Tablo 2.9 Benzaldehite Et_2Zn katılmasında Et_2Zn mol miktarı	53
Tablo 2.10 Benzaldehite Et_2Zn katılmasında ko-katalizör denemesi	53
Tablo 2.11 Benzaldehite Et_2Zn katılmasında ligand miktarı denemesi	53
Tablo 2.12 Benzaldehite Et_2Zn katılmasında $Ti(OPr^i)_4$ miktarı denemesi	54
Tablo 2.13 Aromatik aldehitlere sülfoksimin 149g ortamında, Et_2Zn katılması	54
Tablo 2.14 Benzaldehite fenilasetilen katılmasında ligand seçimi	56
Tablo 2.15 Benzaldehite fenilasetilen katılmasında çözücünün ve sıcaklığın belirlenmesi	57
Tablo 2.16 Benzaldehite fenilasetilen katılmasında Et_2Zn miktarı	58
Tablo 2.17 Benzaldehite fenilasetilen katılmasında Titanyum çeşitliliği	58
Tablo 2.18 Benzaldehite fenilasetilen katılmasında $Ti(OPr^i)_4$ miktarı denemesi	58
Tablo 2.19 Benzaldehite fenilasetilen katılmasında ko-katalizör kullanımı	59
Tablo 2. 20 Benzaldehite fenilasetilen katılmasında ligand 137g miktarı	59
Tablo 2.21 Aldehitlere sülfoksimin 137g ortamında fenilasetilen katılması	60

1. GİRİŞ

Schmit reaksiyonu ile bir ketonun hidrazoik asit ve sülfürik asit ortamında amidlere dönüştüğü bilinmektedir. Mellanby aynı şartlarda dimetil sülfoksitin (**1a**) sülfonimide dönüşeceğini düşünerek yaptığı reaksiyon sonucunda yeni bir fonksiyonel gruba sahip bir ürün elde etmiş ve Şekil 1.1'deki reaksiyon ürününün sülfoksimin (**2a**) olduğunu göstermiştir [1].



Şekil 1.1 Sülfoksitlerin hidrazoik asit ile reaksiyonu

Bentley ve arkadaşları buğdayın nitrojen klörür (NCl₃) ile ağartılması sırasında toksik bir yan ürünün oluştuğunu rapor etmişlerdir. Bu ürünün buğdaydaki metiyoninden türemiş ve daha önceden kapalı formülü C₅H₁₂N₂O₃S yapısında bir aminoasit olduğu ileri sürülmüştür. Bentley ve arkadaşları bu ürünü yukarıdaki reaksiyondan oluşan ürün ile ilişkilendirerek yapının gerçekte metiyonin sülfoksimin (**2a**) olduğunu önermişlerdir [1, 2].

1940'lı yılların sonlarında metiyonin sülfoksiminin (**2b**) (MSO) Canin Hysteria hastalığına karşı toksik etkisinin keşfinden bu yana, sülfoksiminlerin organik kimyada yapı taşı olarak geniş bir şekilde kullanıldığı görülmektedir [3].

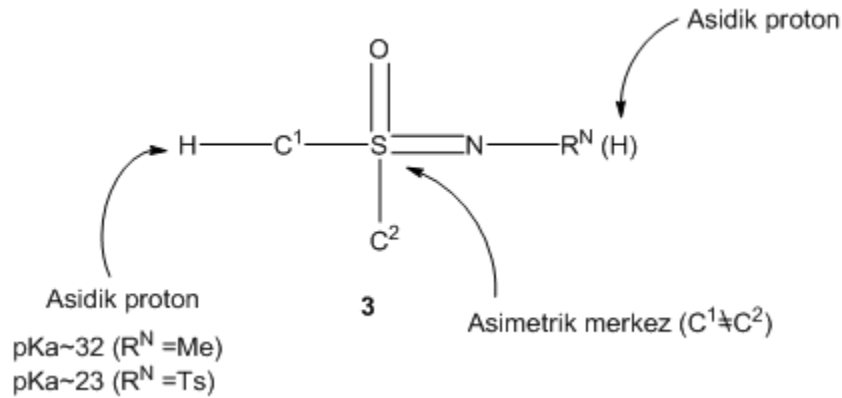
Tablo 1.1 Sülfoksiminlerle ilgili Web of Science'daki tarama sonuçları

	Sulfoximine (Kimya alanında)	Sulphoximine	Sulfoximide	Sulphoximide
1970-1979	79 (7)	8	4	-
1980-1989	261 (17)	3	2	-
1990-1999	1699 (109)	204	22	1
2000-2008*	1351 (120)	108	44	1

*30/10//2008 tarihine kadar yapılan araştırma sonucudur.

Arama motorunda (Web of Science) ortaya çıkan sonuçlar incelendiğinde ilk yıllarda biyolojik etkiler üzerine, özellikle butiyonin sülfoksimin (**2c**) (BSO) ve MSO'nun (**2b**) fizyolojik özellikleri ile ilgili çalışmalar görülsede, ilerleyen zamanlarda kimyasal sentez ve reaksiyonları üzerine makalelerin arttığı gözlemlenmektedir (Tablo 1.1) [4].

Sülfoksiminlerin (**3**) Şekil 1.2'de gösterilen karakteristik özelliklerinden dolayı çok geniş bir şekilde türevlendirilmesi söz konusudur. Sülfoksiminin (**3**) kendisinin tamamı elektron çeken bir özellik taşımasının yanı sıra, kükürte bağlı karbon atomlarındaki substitüye gruplarının farklılığından dolayı sülfoksiminin (**3**) asimetric bir merkeze sahip olduğu görülmektedir. Bunun yanında sülfoksimindeki asimetric merkezin yükseltgenme, indirgenme ve sıcaklık koşullarına karşı oldukça dayanıklı olduğu da bilinmektedir [5].



Şekil 1.2 Sülfoksiminin yapısının açık gösterimi

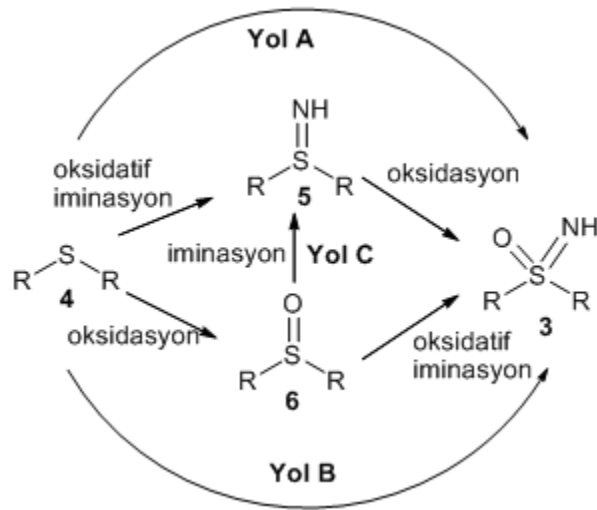
Sülfoksiminin (**3**) α-karbonunun Şekil 1.2'deki gibi asidik bir protona sahip olmasından dolayı bir baz yardımıyla kolayca kopartılarak elektrofilik gruplarla reaksiyonu

mümkündür. Buna ilaveten azot atomundaki serbest hidrojenin de kopartılarak elektrofillerle nükleofilik alifatik yer değiştirme reaksiyonu gerçekleşebilir. Bunun yanında kükürt merkez atomunun elektrofilik özelliğinden dolayı nükleofilik saldırılara karşı açık olduğu da görülmektedir.

1.1. Sülfoksiminlerin Sentez Yöntemleri

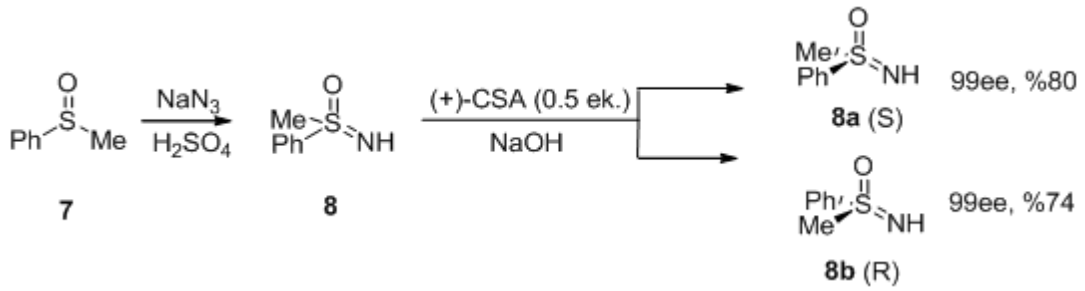
1.1.1. Sülfoksitlerden ve Sülfiminlerden Sentezi

Literatürde karşımıza sıkça rast gelen sülfoksiminlerin sentez yöntemleri Şekil 1.1.1.1' de kısaca özetlenmiştir. Bunlardan biri, Yol A ile gösterilen tiyoeterlerin (4) iminasyonu ile sülfiminin (5) ve oluşan sülfiminlerin (5) oksidasyonu ile sülfoksimin (3) eldesidir. İkinci yol (Yol B) ise, yine tiyoeterlerin (4) ilk basamakta oksidasyonu sonucu sülfoksit (6) eldesi ve elde edilen bu sülfoksitlerin (6) oksidatif iminasyonu ile sülfoksimin (3) sentezlerini içermektedir. Yol C ile de sülfoksitlerin (6) sülfiminlere (5) dönüştürülmesi ve bu basamaktan sonra oksidasyonu ile sülfoksimin (3) sentezi mümkün görülsede literatürde çok sık karşılaşılmamaktadır [1, 5].



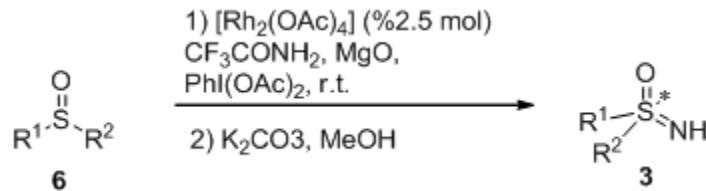
Şekil 1.1.1.1 Tiyoeterlerden sülfoksimin sentez yolu

Sülfoksitlerin (6) oksidatif iminasyonu kullanılan en eski yöntemlerden biridir. Bu yöntem hidrazoik asit (H_2SO_4 ve NaN_3 reaksiyonu sonucu oluşur) kullanılarak yapılır. Fakat bu yöntemde optikçe saf substratlardan sülfoksimin eldesinde rasemleşme gözlenir. Dolayısıyla bu yöntem sadece rasemik sülfoksiminlerin (3) eldesinde kullanılır. Böyle bir rasemleşme olmasına rağmen S-metil-S-fenil sülfoksiminin (8) hazırlanmasında bu yöntemin yaygın bir şekilde tercih edildiği gözlenmektedir. Fıncce 1965 yılında ilk kez (+)10-kamforsülfanik asiti (CSA) kullanarak bu yöntemle hazırlanan rasemik S-Metil-S-fenil sülfoksimini (8) diastereoizomerik tuzlarına çevirerek enantiyomerlerine ayırtmıştır. Daha sonra, 1997 yılında, Gais bu yöntemi geliştirerek yarım mol eşdeğer (+) CSA kullanarak, S-metil-S-fenil sülfoksimini (8) enantiyomerlerine ayırtmayı başarmıştır Şekil 1.1.1.2) [6].



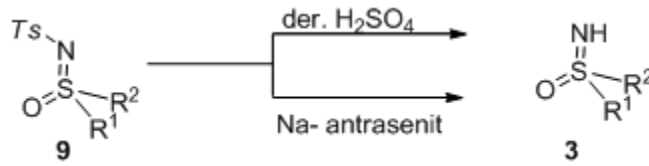
Şekil 1.1.1.2 Sülfoksiminin enantiyomerlerine ayırtarak saflaştırma

Optikçe saf sülfoksitlerin, hidrazoik asidin yerine (6) *N-tert*-bütoksikarbonilazid (Boc-N_3), tosilazid (TsN_3), *O*-mesitilen sülfonil hidroksilamin (MSH) veya *N*-tosilimino fenil iodinan (Ph=INTs) beraberinde Cu, Fe, Ag veya Rh metal tuzlarından biri kullanılarak konfigürasyon korunması sonucu optikçe saf sülfoksiminlerin (3) sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.1.1.3) [7-10].



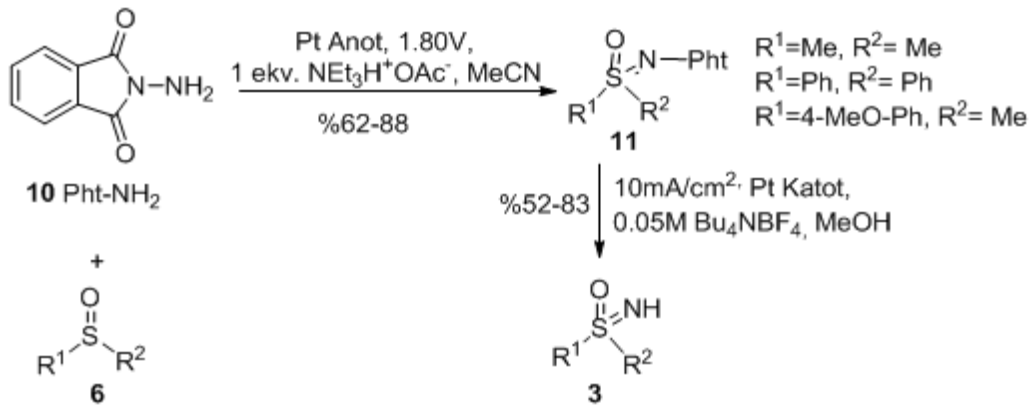
Şekil 1.1.1.3 Metal tuzları ortamında sülfoksimin eldesi

Amin kaynağı olarak TsN_3 , $Boc-N_3$ veya $Ph=INTs$ kullanılması ile sülfoksimin üzerindeki N -substitüye bileşiğin serbest $N-H$ haline dönüştürülmesi oldukça zordur. Sülfoksimin (**9**) üzerindeki N -substitüye olmuş grubun uzaklaştırılması için derişik sülfirik asitin kullanılması ile üründe bozunmalar meydana gelmektedir. Bunun yerine Na -antresenit metodu ile yapılan detosillemede sadece substitüye dialkil grupları varlığında bu yöntem işlemektedir (Şekil 1.1.1.4). Reggelin $BocN_3$ ile yapılan sülfoksiminleri, $TiCl_4$ veya $AlCl_3$ ortamında Boc grubunu uzaklaştırabilmiştir [1].



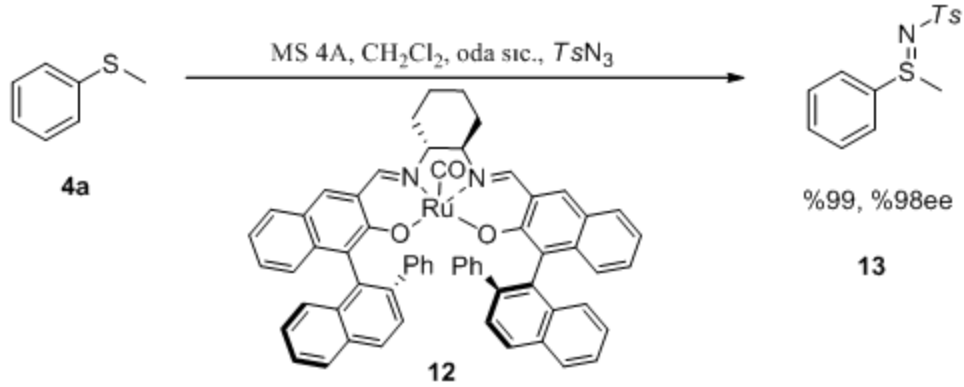
Şekil 1.1.1.4 Sülfoksimindeki tosil bağının kırılması

2000 Yılına kadar $N-N$ -bağının kırılması imkansız olarak bilinen N -Fitalimido sülfoksiminlerin, (**11**) Yudin ve arkadaşları tarafından 2002 yılında elektrokimyasal bir yöntemle kırılması başarılmıştır. Yudin ve arkadaşları çalışmalarında N -ftalimido sülfoksimini (**11**) sülfoksitler ile N -aminoftalimidin (**10**) Pt anot ortamındaki reaksiyonuyla %62-88 verimlerle sentezlemişlerdir. Sülfoksimindeki (**11**) $N-N$ -bağının Pt katod ortamında kırılması sağlanarak serbest $N-H$ yapısında sülfoksimin **3** sentezlenmiştir (Şekil 1.1.1.5). Fakat $R^1=Ph$ ve R^2 sırasıyla vinil, benzil, 1-siyano etil olduğunda sentezlenen sülfoksiminin $N-N$ -bağının kırılması esnasında başlangıç metaryali bozunmuştur [11].



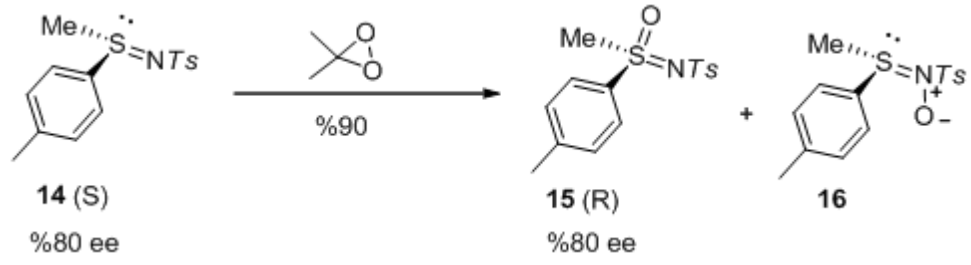
Şekil 1.1.1.5 Elektrokimyasal sülfoksimin sentezi ve $N-N$ -bağı kırılması

Enantiyomerik aşırılığı yüksek sülfoksitlerin yanı sıra yine enantiyomerik aşırılığı yüksek olan sülfimidlerden de **(13)** optikçe aktif veya saf sülfoksiminler sentzlenebilmektedir. Bunun için Katsuki ve arkadaşları sülfidleri, azot kaynağı olarak TsN₃ aynı zamanda Mn yada Ru kiral katalizörleri **(12)** kullanarak çok iyi bir enantiyoaşırılıkla (%98ee) sülfimidler haline dönüştürmüştür (Şekil 1.1.1.6) [12-14].



Şekil 1.1.1.6 Rutenyum kompleks katalizörlü sülfimidasyon

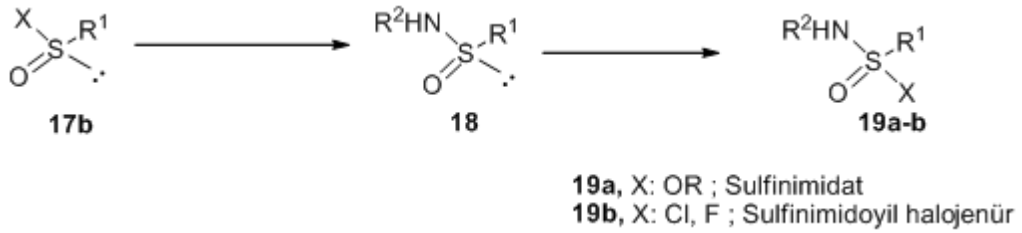
Katalizör ortamında sentzlenen konfigürasyon itibariyle kararlı olan sülfimidlerin **(13)** oksidasyonu ile sülfoksimin sentzlenebildiği Şekil 1.1.1.1’de gösterilmişti (Yol C). Sülfimidin **(13)** kükürt atomunun elektrophil karakter taşımasından dolayı alkali hidrojen peroksit veya sodyum *m*-kloroperbenzoat ile oksidasyona uğrar. Bunun dışında güçlü oksidant olarak oksiranlarda kullanılarak sülfoksiminler sentzlenmektedir. Colonna ve arkadaşları (*S*)-sülfimidin **(14)**, dimetil oksiran ile aseton ortamındaki reaksiyonu sonucu konfigürasyon korunarak (*R*)-sülfoksimini **(15)** başlangıçtaki enantiyosafılıkta elde ettiklerini rapor etmişlerdir. Hatta bu yöntemle bu tür reaksiyonlarda yan ürün olarak elde edilen *N*-oksidasyon **(16)** ürün oluşumunun daha az olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu da dioksiranların elektrophilik oksijen transferinin en önemli avantajıdır (Şekil 1.1.1.7) [15].



Şekil 1.1.1.7 Sülimidlerin sülfoksimine dönüştürülmesi

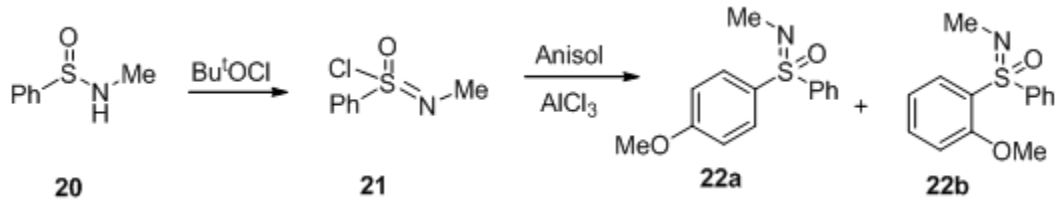
1.1.2. Sülfonimidoyil Halojenürlerden ve Sülfonimidatlardan

Sülfonamidler (**18**) sülfonil klorürlerden (**17b**) kolayca hazırlanırlar. Oluşan amidlerden farklı elektrofilik klor kaynakları ile sülfonimidoyil halojenürlere (**19b**) ve bunların esterleşmesi ile sülfonimidatlar (**19a**) oluşur (Şekil 1.1.2.1).



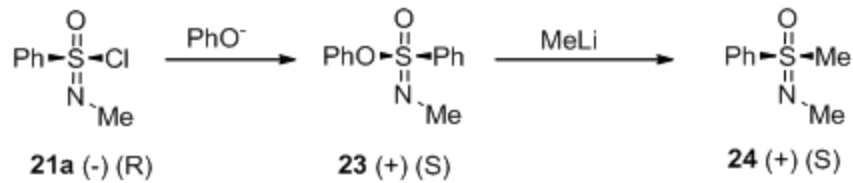
Şekil 1.1.2.1 Sülfonimidat ve sülfonimidoyil halojenür eldesi

Sülfonamidlerin (**18**) sülfonimidoyil halojenürlere (**19a**) dönüştürülmesinde Johnson tarafından *t*-butil hipokloritin kullanılması, bu tip reaksiyonlar için en iyi klorürleme reaktifi olduğunu göstermiştir. Sülfonil klorürlerin Friedel-Crafts reaksiyonu ile sülfon verdiği bilinmektedir. Johnson ve arkadaşları da sülfonimidoyil klorürlerin (**19b**) aynı şartlarda sülfoksimin (**3**) verebileceğini düşünmüşlerdir. *N*-metilbenzensülfonimidoyil klorür (**21**) ile alüminyum klorür ortamında anisolin reaksiyonunda %36 verimle sülfoksimin (**22a-b**) elde etmişlerdir ki bunlar anisole göre orto ve para ürünlerinin karışımlarıdır (Şekil 1.1.2.2) [16].



Şekil 1.1.2.2 Sülfonimidoyil halojenürlerden sülfoksimin eldesi

Optikçe aktif sülfonimidatların (**19a**) eldesinde bazı problemlerle karşılaşmıştır. Sülfonimidatlar (**19a**) sülfonimidoyil klorürlerin (**19b**) alkollerle esterleşme reaksiyonundan elde edilir. *N*-metil benzen sülfonimidoyil klorürün (**19b**) sodyum fenoksit ile reaksiyonu birçok çözücüde denenmesine karşılık oluşan sülfonimidatın (**19a**) tamamen rasemleştiği gözlenmiştir. Fakat aşırı sodyum fenoksidin DMF içindeki çözeltisi ile soğuk eterli ortamdaki *N*-metilbenzenesülfonimidoyil klorürün (**21a**) 0°C'deki reaksiyonu sonucu kısmen rasemleşme (%69 ee) olduğu rapor edilmiştir. Elde edilen ürünün kristallendirilmesi ile %97 lik bir optikçe saflığa ulaşılabilmektedir. Bunun yanında sülfonimidatın (**23**) 0 °C de aşırı MeLi ile reaksiyonu sonucu %96 lık bir enantiomerik aşırılıkta sülfoksimin (**24**) verdiği de rapor edilmiştir (Şekil 1.1.2.3) [17] .

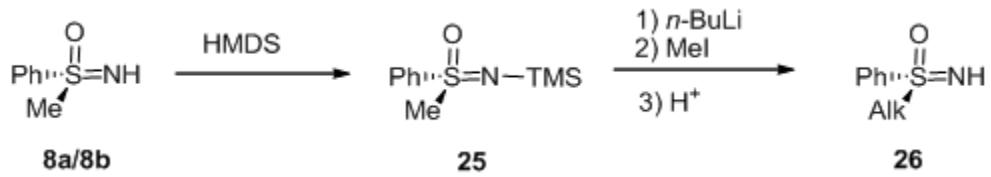


Şekil 1.1.2.3 Optikçe aktif sülfonimidoyil halojenürlerden sülfoksimin eldesi

Sülfoksimin (**3**) sülfoksitlerden (**6**) elde edilmesi başlangıç maddesine ulaşılabilirliğinin daha kolay olması nedeniyle literatürde en çok kullanılan yöntemlerin başında gelir. Sülfoksiminin (**3**) sentezinde, sülfonimidlerden (**13**), sülfonimidoyil halojenürlerden (**19b**) ve sülfonimidatlardan (**19a**) kullanılan metodun az olması ve optikçe aşırılığı muhafaza etmekteki sıkıntılarının oldukça fazla olması bu yöntemlerle yapılan reaksiyonlara karşı ilgiyi azaltmıştır.

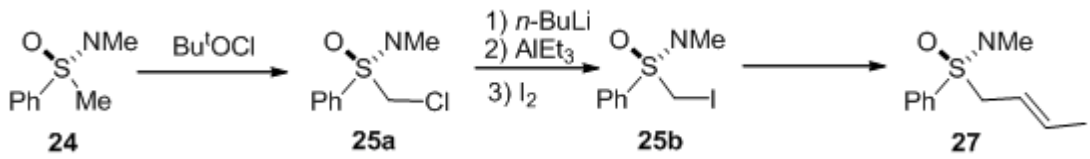
1.1.3. Sülfoksiminlerden Sülfoksimin Sentezi

Bu sentez yönteminden biri asidik protonu olan karbon atomunun bir baz ile muamelesi ve oluşan nükleofilin bir elektrofile katılmasıdır. Hwang, S-metil-S-fenil sülfoksiminin (**8a**) heksametildisilazan (HMDS) ile reaksiyonu sonucu azot grubunun korunması ve BuLi gibi bir bazla α -karbon atomundaki asidik protonun koparılarak bir metil iodyür veya alkil iodyüre katılması ile farklı sülfoksiminlere (**26**) türevlendirmiştir (Şekil 1.1.3.1) [18].



Şekil 1.1.3.1 Sülfoksiminin farklı sülfoksimine dönüştürülmesi

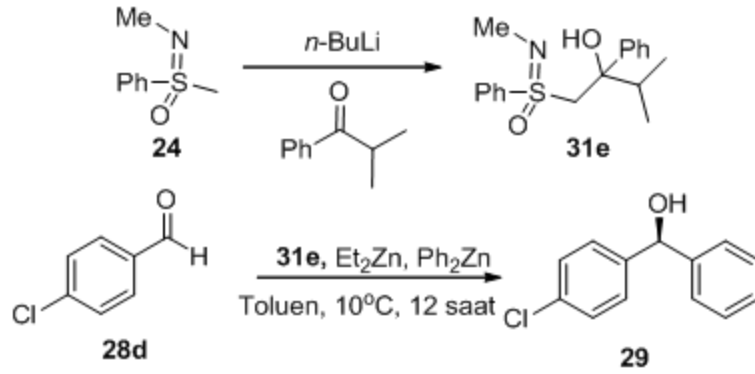
Bu yöntem, aşırı BuLi ve MeI kullanılmasıyla sırasıyla S-izopropil-S-fenil sülfoksimin ve S-*t*-Butil S-fenil sülfoksimin elde edilmesine olanak sağlar. 1998 yılında Gais ve arkadaşları α -halosülfoksiminlerin (**25a-b**) alkenilküpratlar ile substitusyon reaksiyonu sonucu Şekil 1.1.3.2 deki gibi allilik sülfoksiminler (**27**) sentezlemeyi başarmışlardır [19-22].



Şekil 1.1.3.2 Sülfoksiminden allilik sülfoksimin sentezi

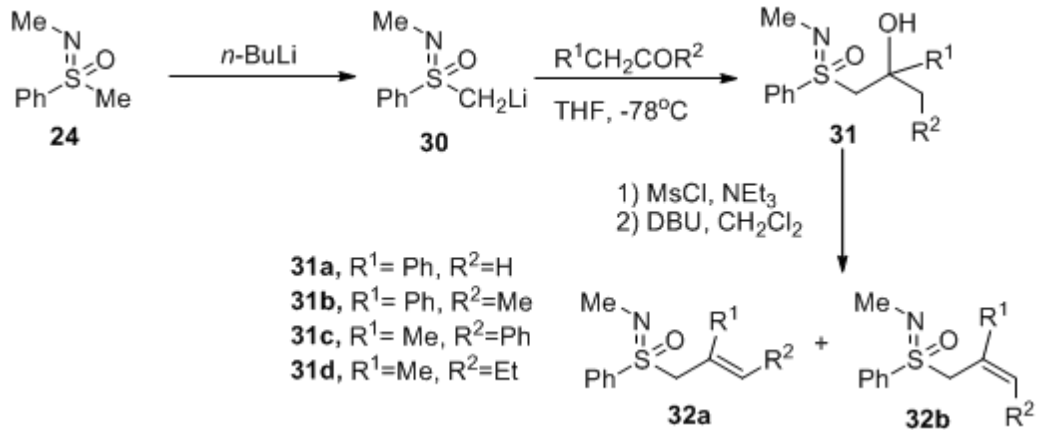
Johnson ve Stark sülfoksiminlerin α -karbonunun asidik protona sahip olmasından dolayı farklı elektrofilik substratlar kullanılarak optikçe saf alkol yapısındaki çeşitli diastereoizomerik β -hidroksi sülfoksiminleri (**31**) sentezlemişlerdir. Örneğin; S-metil-S-fenilsülfoksiminin α -karbon atomundaki asidik protonu BuLi ile koparılarak oluşan ara ürünün aldehitlere katılması ile sekonder alkol, ketonlara katılması ile tersiyer alkol yapısında β -hidroksisülfoksiminler sentezlenmiştir [21, 23]. 2007 Yılında Bolm ve

arkadaşları ise, aynı yöntemle optikçe saf sülfoksiminiden yola çıkarak optikçe saf β -hidroksisülfoksiminleri (**31e**) sentezlemiş ve aldehitlere difenil çinko katılma reaksiyonunda organoligand olarak kullanmışlardır (Şekil 1.1.3.3) [19]



Şekil 1.1.3.3 Sülfoksiminin ketona katılması

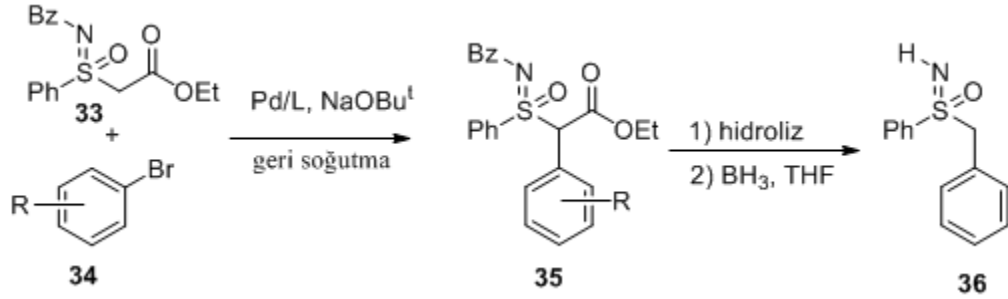
1996 yılında Gais ve arkadaşları da benzer yöntemle elde ettikleri S-(lityometil)-sülfoksimin (**30**) ile reaksiyonu sonucu çeşitli β -hidroksi sülfoksiminler (**31a-d**) elde etmişlerdir. Sentezlenen alkollerin mesitilklorür ve trietilamin ortamında dehidroksilasyonu sonucu, yapısında yardımcı kiral grup bulunduran alkenil sülfoksimine (**32a-b**) dönüştürmüşlerdir (Şekil 1.1.3.4) [24].



Şekil 1.1.3.4 Sülfoksiminiden *tri*-substitüye alliksülfoksimin eldesi

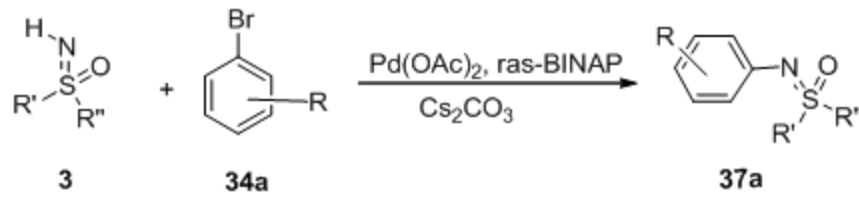
Bolm ve arkadaşları 2005 yılında α -sülfoksimino etilesterin (**33**) α -karbonundan, paladyum katalizörlüğünde aril halojenürler ile kapling reaksiyonunu

gerçekleştirmişlerdir. Bu reaksiyondan sonra ester grubunun hidrolizi ve dekarboksilasyonu ile Şekil 1.1.3.5'te gösterilen sülfoksimine (**36**) türevlendirmişlerdir [25].



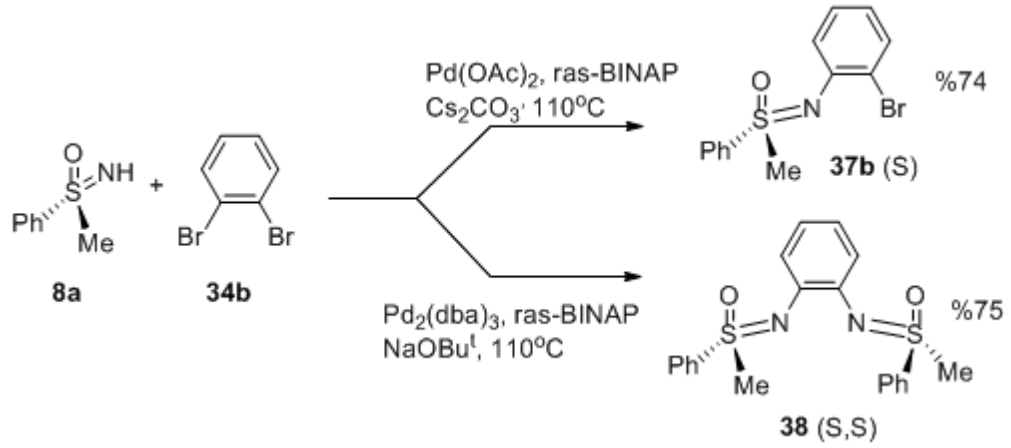
Şekil 1.1.3.5 α -sülfoksimin etilasetattan benzilik sülfoksimin eldesi

Alifatik karbon protonunun bir baz ile kopartılarak elektrofillere katılması ve α -halojenosülfoksiminin (**25**) bir nükleofille reaksiyonun yanı sıra, sülfoksimindeki azot üzerinden çeşitli reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Sülfoksiminlerin bu tip kapling reaksiyonu ilk kez 1998 yılında Bolm ve arkadaşları tarafından rasemik BINAP kullanılarak yapılmıştır. Bu reaksiyonda Buchwald-Hartwig reaksiyonundaki gibi sadece Pd(OAc)₂ kullanıldığında *N*-arillenmiş sülfoksiminin (**37a**) oluşmadığı buna karşın BINAP kullanıldığında %76-97'ye kadar yüksek verimlerde sülfoksiminlerin (**37a**) oluştuğu gözlenmiştir (Şekil 1.1.3.6) [26].



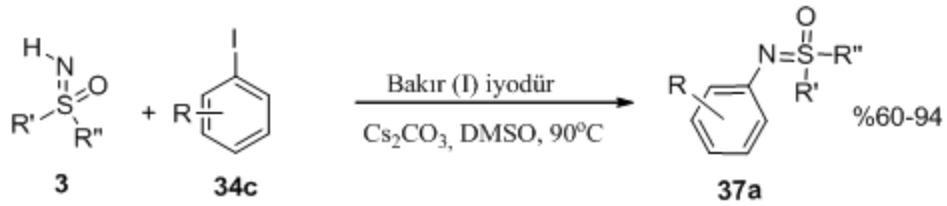
Şekil 1.1.3.6 Serbest N-H sülfoksiminin kapling reaksiyonu

Bolm ve arkadaşları benzer metotla *o*-dibromobenzene kullanarak Şekil 1.1.3.6'daki yöntemin dikapling ürünü (**38**) sentezlemek için kullanmalarına rağmen monokapling ürünü olan sülfosimini (**37b**) sentezlemişlerdir. Daha sonra bu metodu geliştirerek bazik Cs₂CO₃ yerine daha güçlü bir baz olan NaOBu^t kullanarak dikapling ürünü olan sülfoksimini (**37a**) sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 1.1.3.7) [27, 28].



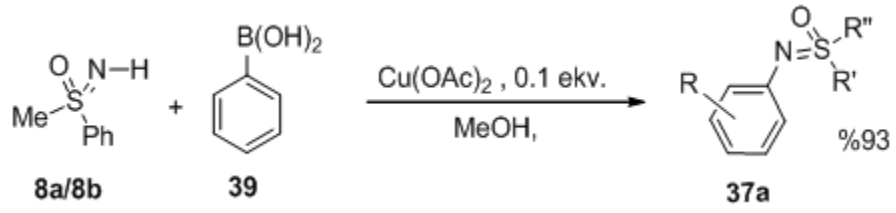
Şekil 1.1.3.7 Serbest N-H sülfoksiminin mono ve dikapling reaksiyonu

Bunun yanında 2004 yılında Bolm ve arkadaşlar Şekil 1.1.3.7'deki yöntemin yanı sıra pahalı olan paladyum ve BINAP yerine, daha ekonomik olan bakır tuzlarını 1 mol ekvalent kullanarak yüksek verimlerde N-arilsülfoksiminlerin (37a) sentezini de gerçekleştirmişlerdir [29].



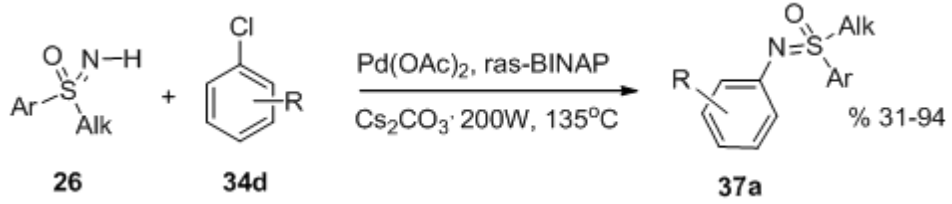
Şekil 1.1.3.8 Sülfoksiminin bakır ortamında kapling reaksiyonu

2005 yılında Bolm ve Moessner, N-substituye olmamış sülfoksiminleri (8) Chan-Lam tipi aminlerin boronik asit (39) ve bakır tuzu ortamındaki kapling reaksiyonuna benzer bir şekilde aril boronik asitler ile N-substituye olmuş sülfoksiminlere (37a) dönüştürmüşlerdir. Bu metotda bir önceki deneydeki gibi 1 mol ekvalent bakır(I) iyodür yerine, 0,1 mol ekvalent bakır (II) asetat kullanmışlardır. Ayrıca reaksiyon bakır(II) asetat ile oda sıcaklığında daha yüksek verimlerde ve rasemleşme gözlenmeksizin gerçekleşmiştir (Şekil 1.1.3.9) [30].



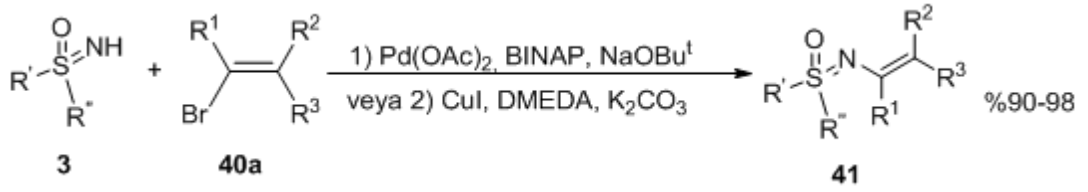
Şekil 1.1.3.9 Sülfoksiminin boronik asitlerle kapling reaksiyonu

Harmata ve arkadaşları da Bolm ve arkadaşlarının çalışmaları ile eş zamanlı olarak *N*-arillenmiş sülfoksimin elde edilmesinde aril klorürler kullanmışlardır. Fakat aril klörürlerden (**34d**) elde edilen sülfoksimin (**37a**) veriminin sadece %10 olarak gerçekleştiğini gözlemlemişlerdir. Bunun üzerine reaksiyonun şartlarını değiştirerek mikrodalga tekniği ile yapılan reaksiyonda verimin yükseldiğini (%31-94) bulmuşlardır (Şekil 1.1.3.10) [31, 32].



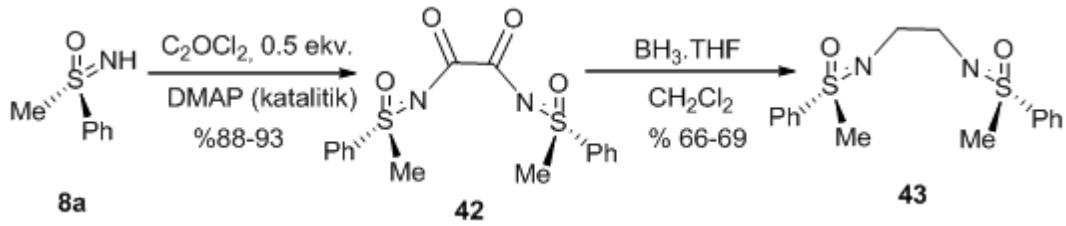
Şekil 1.1.3.10 Sülfoksiminlerin mikrodalga altında kapling reaksiyonu

Bolm *N*-arillenmiş sülfoksiminlerin dışında potansiyel biyolojik aktif ürün olarak düşündüğü *N*-vinilsülfoksiminlerin (**41**) hem paladyum hemde bakır tuzlarının bulunduğu ortamda sentezini gerçekleştirmiştir. Fakat paladyum metalinin ve bunun yanında kullanılan BINAP molekülünün pahalı olması en önemli dezavantajdır. Ayrıca substrat olarak sadece vinil bromürlerle (**40a**) sınırlı olması bu yöntemin uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır. Aksine *N*-aril sülfoksiminlerin (**37**) sentezinde kullanılan bakır(I) iyodürün paladyuma göre oldukça ekonomik olması ve daha geniş substrat çeşitliliğinde kullanılabilir olması ise en önemli avantajdır. Bu reaksiyonda C-N bağı oluşumunda tersiyer amin olarak *N,N,N*-dimetiletildiamin (DMEDA) ile çeşitli çözücü ve değişik bakır tuzları (CuBr , CuCl , CuSO_4 , CuCl_2 , $\text{Cu}(\text{Acac})_2$) kullanılmıştır. Dioksan ve toluen çözücüsü ortamında CuI ile %98 verimle *N*-vinil sülfoksimin (**41**) sentezini de gerçekleştirmeyi başarmışlardır (Şekil 1.1.3.11) [33].



Şekil 1.1.3.11 N-vinilik sülfoksimin sentezi

Bu tip kapling reaksiyonlarının dışında paladyum katalizli nükleofilik substitusyon reaksiyonlarında kullanılabilecek bissülfoksiminlerin (43) sentezi 2001 yılında Bolm ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Optikçe saf sülfoksiminlerden (8a) katalitik miktardaki DMAP ortamında yarım mol ekvalent okzaloyil klörür kullanılarak oluşan amidin (42) BH₃.THF ile indirgenmesi sonucunda bissülfoksiminler (43) sentezlenmiştir (Şekil 1.1.3.12) [34].



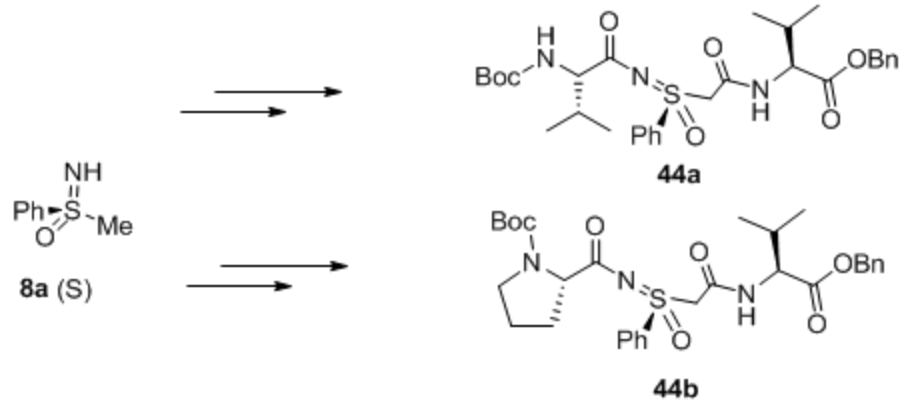
Şekil 1.1.3.12 Bisülfoksimin sentezi

1.2. Sülfoksiminlerin Kullanıldığı Alanlar

1.2.1. Pseudopeptidlerin Yapısında

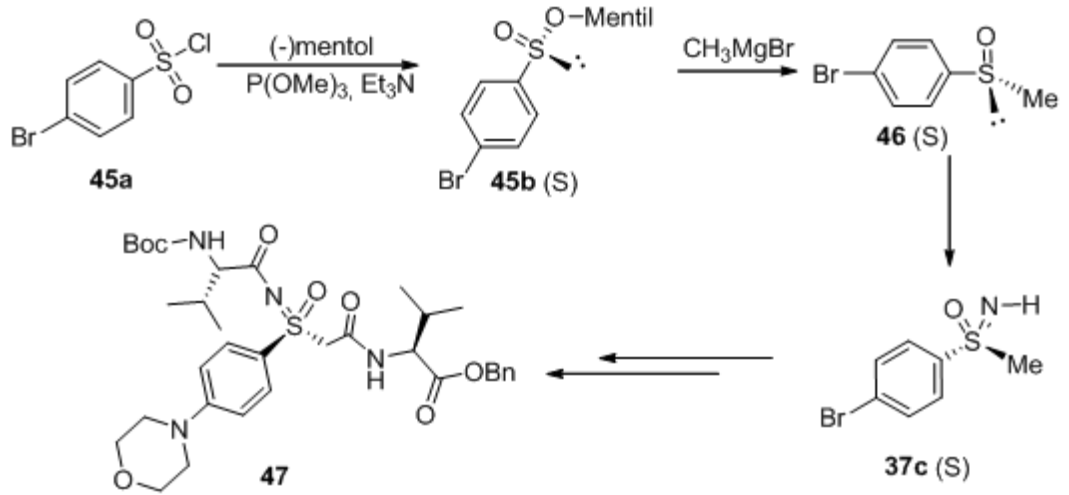
BSO (2c) ve MSO (2b) ile ilgili yapılan biyolojik araştırmaların 1940 lı yıllardan günümüze kadar devam ettiği bilinmektedir. Peptidlerin biyolojik ve kimyasal özelliklerini değiştirmek için çeşitli modifikasyonlar yapılmaktadır. Bu modifikasyonlar; peptidlerin konformasyonunda, polaritesinde ve metabolik kararlılığındaki değişikliklerinin yanında, vücut üzerindeki etkisi ve ağız yoluyla alınabilirliği ilaç keşfinde önemlidir. Bolm ve arkadaşları 1997 yılında

pseudopeptidlerin (**44**) bu özelliklerinden dolayı S-metil S-fenil sülfoksimininden (**8a**) türemiş sülfonimidoyil grubuna sahip yeni pseudopeptidleri sentezlemişlerdir (Şekil 1.2.1.1) [35].



Şekil 1.2.1.1 Sülfoksiminlerin pseudopeptid yapısında bulunması

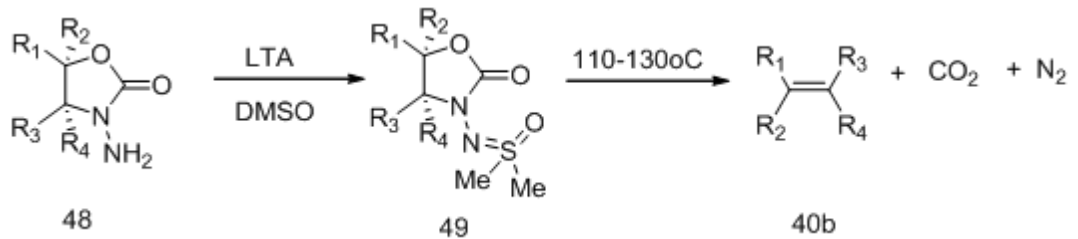
2005 yılında Bolm ve arkadaşları S-metil S-4-bromofenilsülfoksiminin (**37c**) morfolin ile sülfoksimin grubundaki brom atomunun bağlı olduğu karbon atomu ile kapling reaksiyonu sonucu bu pozisyona morfolin yerleştirilerek pseudopeptit türevi sülfoksimini (**47**) sentezlemişlerdir. Bunun için sülfonil klörürün (**45a**) mentolle esterleşme ürününe (**45b**) metil katılması sonucu optikçe saf sülfoksit (**46**) elde edilmiştir. Sentezlenen sülfoksiti sülfoksimine (**37c**) dönüştürdükten sonra morfolin ile kapling ve devam eden birkaç reaksiyon basamağı ile pseudopeptid türevi (**47**) elde edilmiştir (Şekil 1.2.1.2). Genelde başlangıçta sülfoksiminin iki değişik şekilde kullanılması mümkündür: İlki sülfoksiminin rasemik karışımından başlayarak diastereoizomerik karışımlar halinde sentezlemektir, diğeri ise optikçe saf bir enantiomerini kullanarak pseudopeptidin tek diastereoizomerini sentezlemektir. Fakat her iki yöntemde dezavantajı bulunmaktadır. Optikçe saf sülfoksiminin sentezlenebilmesi için optikçe saf sülfoksitin sentezlenmiş olması gerekir. Bu ise sülfoksit üzerindeki substituentlerin çeşidine göre sentezi sınırlı olmaktadır. Diğeri yöntemin dezavantajı ise oluşan diastereoizomerlerin ayrılması ve saflaştırılmasındaki güçlüklerdir [36].



Şekil 1.2.1.2 Sülfoksiminin pseudopeptid sentezi

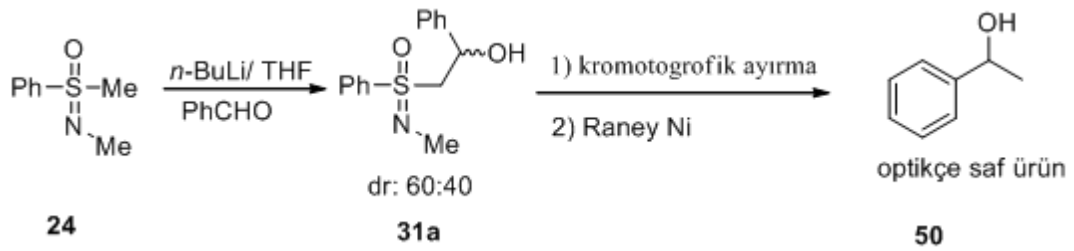
1.2.2. Yardımcı Kiral Olarak

1974 yılında White ve Kim *N*-aminooksazolidinonun (48) kurşuntetra asetat (KTA) ile dimetil sülfoksitten (DMSO) (1a) türetilmiş sülfoksimin sentezlemiştir. 90 °C ye kadar termal olarak dayanıklı olan bu bileşikleri etanolden kristallendirmişlerdir. 110-130°C ye kadar ısıtılmasıyla gaz çıkışı ile bozunarak olefinlerin oluştuğunu gözlemlemiştir (Şekil 1.2.2.1). Bozunma sonucu oluşan ürünün diklorometan (CH₂Cl₂) içindeki bromür çözeltisine gönderilmesiyle 1,2 dibromoetan ve 1,2 dibromopropan eldesi eten ve propen (40b) oluştuğunu ispatlamıştır. Bunun yanında olefinin stereoseçici olarak R¹,R³=Ph iken *cis*-stilben, R¹,R⁴=Ph iken ise *trans*-stilben oluştuğunu kaydetmişlerdir [37].



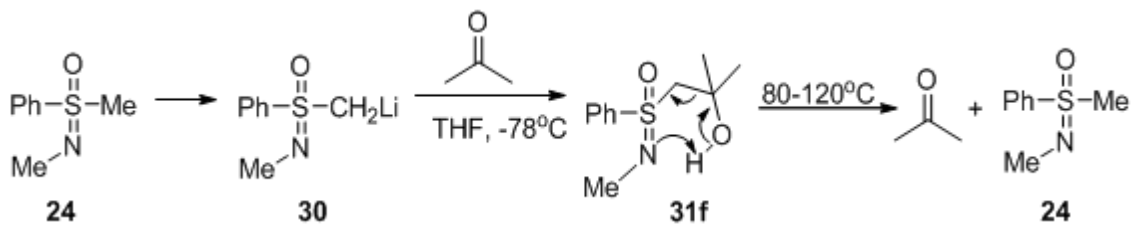
Şekil 1.2.2.1 Sülfoksimin ayrılması tetra substütiye alken sentezi

Johnson ve Stark 1981 yılında sülfoksiminleri yardımcı kiral grup olarak kullanması sonucu diastereoizomerik yolla optikçe saf 1-fenil-1-etanolü (**50**) elde etmişlerdir. Bunun için ilk önce *N,S*-dimetil fenilsülfoksiminin (**24**) BuLi eşliğinde nükleofilik olarak benzaldehide katılması sonucu diastereoizomerik olarak kiral alkol (**31a**) oluşumunu sağlamışlardır. Oluşan diastereoizomerleri kolon kromatografisi tekniğini kullanarak ayırmışlardır. Herbir diastereoisaf ürünü Raney-Ni ile optikçe saf alkole (**50**) dönüştürmüşlerdir. Bu reaksiyonda sülfoksimin (**24**) grubu sülfonimidoyil grubu olarak ayrılmıştır (Şekil 1.2.2.2) [21].



Şekil 1.2.2.2 Sülfoksiminden optikçe saf alkol sentezi

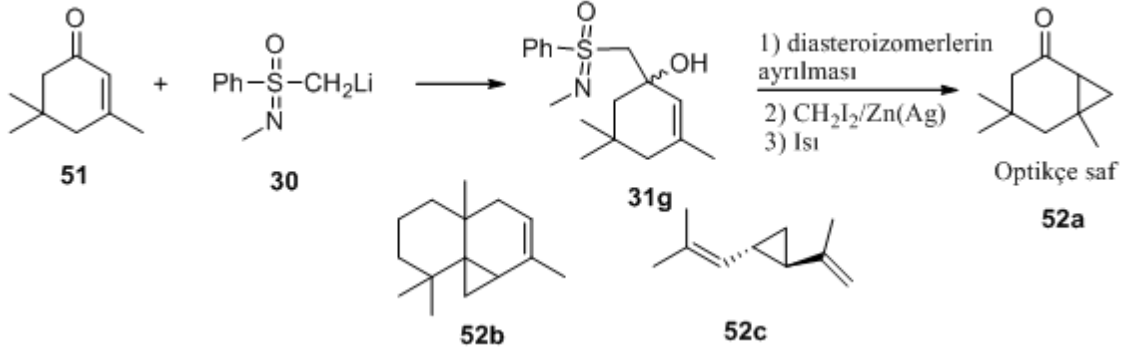
1982 yılında Johnson optikçe saf sülfoksiminin (**24**) BuLi ile alifatik karbon atomundaki protonun kopartarak bir ketona katması sonucu β -hidroksi sülfoksimini (**31f**) sentezlemiştir. Termal olarak kararlı olmayan bu bileşiğin 80-120°C aralığında Şekil 1.2.2.3'de gösterildiği gibi bozunması sonucu başlangıç materyallerini geri kazanmıştır [20, 38].



Şekil 1.2.2.3 Sülfoksiminin ketona katılması ve bozunma reaksiyonu

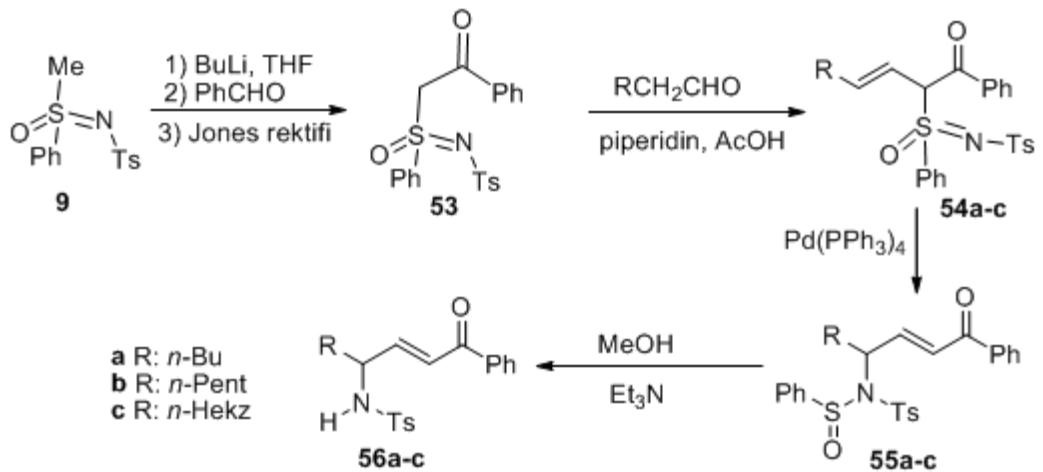
Johnson yukarıdaki mekanizmayı belirledikten sonra benzer bir çalışmada isophoron adlı α - β -doymamış ketona (**51**) optikçe saf lityumlanmış sülfoksimini (**30**) katarak oluşan diastereoizomerleri ayırmıştır. Bu yöntemle ayrıştırılan optikçe saf

diastereoizomerlerin siklopropanasyonu sonucu Şekil 1.2.2.4' de gösterilen (-) ve (+) (**52a**), thujopsen (**52b**) ve rathrockene (**52c**) gibi doğal ürünleri sentezlemiştir [38].



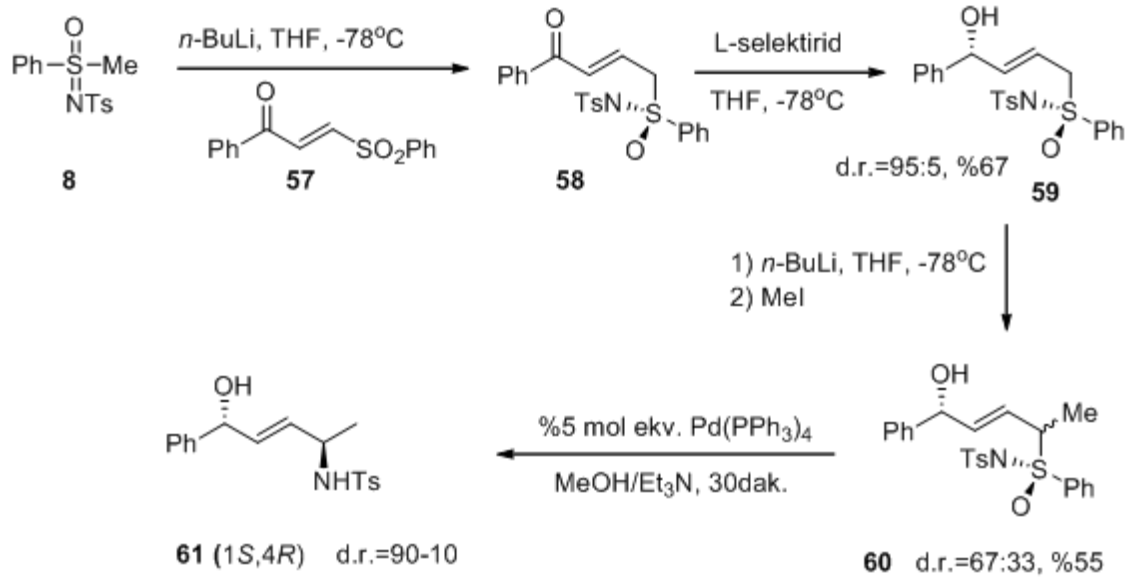
Şekil 1.2.2.4 Sülfoksiminden doğal ürün sentezi

Pyne ve arkadaşları sülfoksiminin BuLi ile α -karbon atomunun asidik protonunu kopartarak aldehitlere katılması reaksiyonunu gerçekleştirdikten sonra oluşan alkölü ketona (**53**) yükseltgemişlerdir. Daha sonra oluşan ürünün bazik ortamda bir aldehitle reaksiyonu sonucu α -sülfinimidoyil β,γ -doymamış ketonu (**54a-c**) elde etmişlerdir. Elde edilen bu ürünü tetrakis(trifenilfosfin)paladyum(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) ile sülfinamide (**55a-c**), buradan da bir basamak daha giderek doğal ürünlerin ve bioaktif moleküllerin sentezinde faydalı substrat olan α,β -doymamış γ -amino ketona (**56a-c**) dönüştürmüşlerdir (Şekil 1.2.2.5) [39-41].



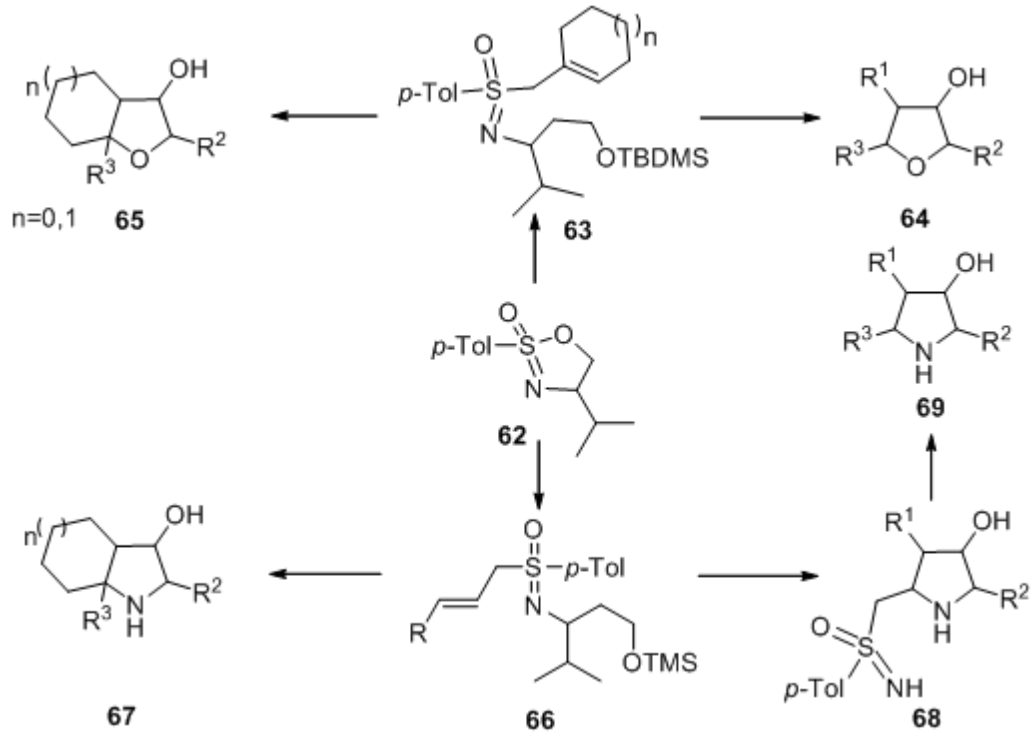
Şekil 1.2.2.5 Sülfoksiminden α,β -doymamış γ -amino ketonun sentezi

1999 yılında yine Pyne ve Dong sülfoksiminleri yardımcı kiral ayrılan grup olarak, optikçe aktif doğal ürünlerin ve bioaktif moleküllerin (**61**) C-C bağ oluşumunda kullanmışlardır. γ -Sülfonimidoyil α - β -doymamış ketonu (**58**) L-selektirid kullanılarak indirgenmesi ve oluşan ürünün (**59**) γ -konumundaki sülfonimidoyil grubuna bağlı olan karbon atomundaki protonun BuLi ile kopartılarak bir elektrofile reaksiyonu sonucu 90:10 gibi bir diastereoizomerik oranla 1,4 disubstitüe amino alkol (**61**) sentezlenmiştir [42].



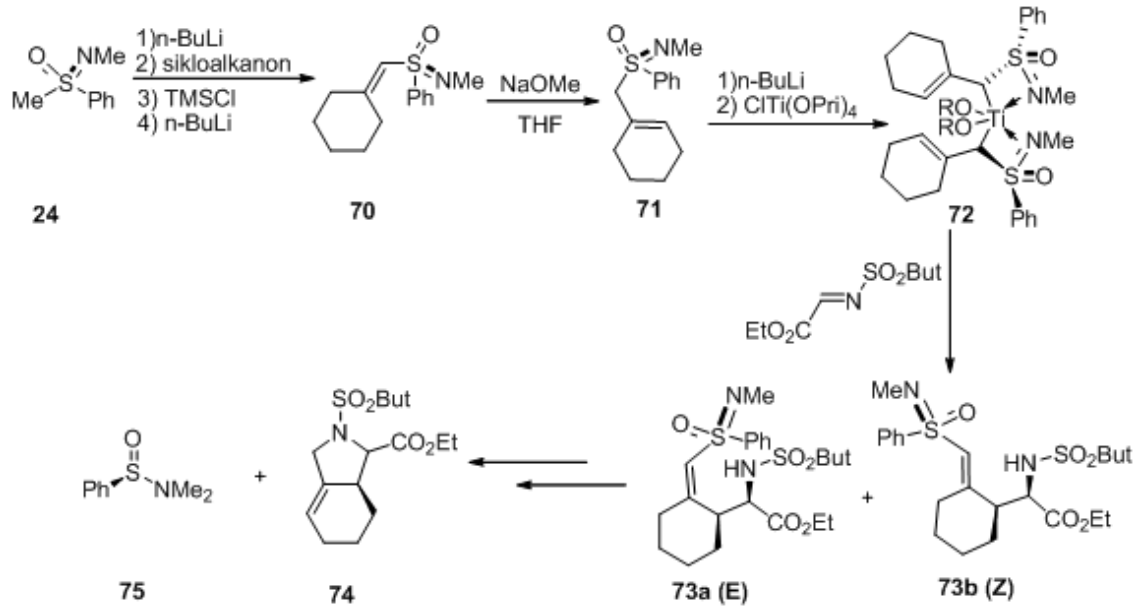
Şekil 1.2.2.6 Sülfoksiminden 1,4 disubstitüe aminoalkol sentezi

Reggelin ve Heinrich, 1998 yılında yapmış oldukları çalışmada, siklik sülfonimidatları (**62**) sülfoksimin (**63,66**) haline dönüştürerek birkaç basamakta yüksek enantiyomerik saflıkta substitüe olmuş tetrahidrofuran (**64**), okzabisiklik (**65**), azabisiklik (**67**) ve pirrolidin (**69**) bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.2.2.6). Sentezlenen bu bileşikler çeşitli biyolojik aktif alkaloidler olmasının yanında, ayrıca pirrolidin (**69**) türevlerinin asimetrik katalizleme reaksiyonlarında da yaygın bir şekilde kullanıldığı görülmektedir [43].



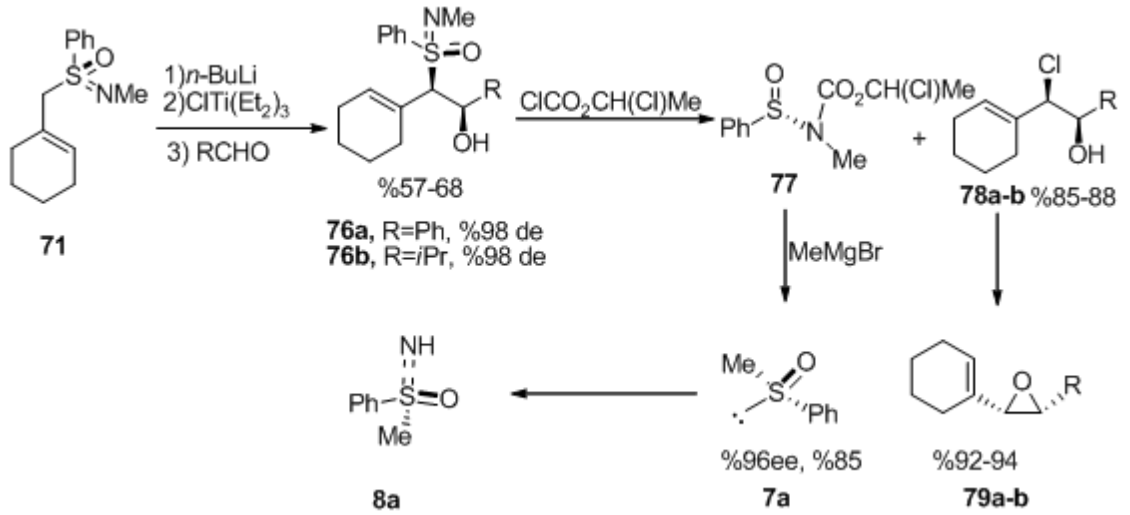
Şekil 1.2.2.7 Sülfoksiminden siklik alkollerin sentezi

Gais ve arkadaşları 2003 yılında bisiklik α -amino asit sentezlemek için sülfoksiminlerden (**24**) faydalanmışlardır. Bu tür aminoasitler farmakolojik öneme sahip bileşikler olmasının yanında organik kimyada yapı taşı olarak kullanılırlar. Allilik amino bisiklikpirolin (**74**) bileşiklerini optikçe saf S-fenil-S-metil sülfoksiminden (**24**) yola çıkarak Şekil 1.2.2.7'deki gibi bis(allilsülfoksimi)titanyum kompleksi (**72**) üzerinden sentezlemiştir. Yapılan sentez sonunda başlangıç metaryali olarak kullanılan optikçe saf (%99ee) sülfoksiminin (**24**) optikçe saf (%99ee) sülfonamide (**75**) dönüştürülerek geri kazanılması da göz ardı edilmemelidir [44].



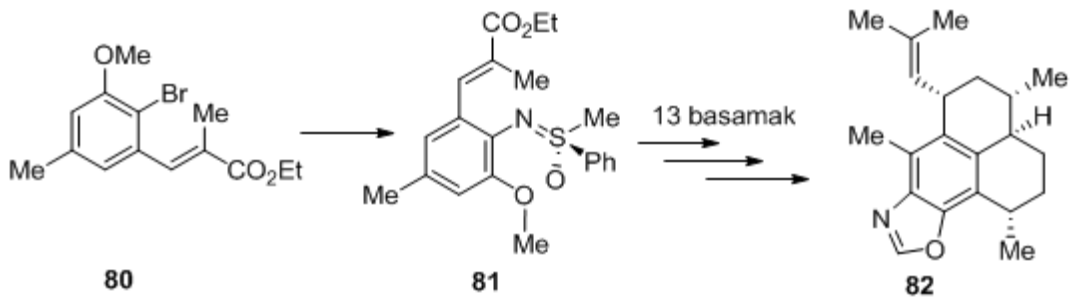
Şekil 1.2.2.8 Sülfoksiminden allilik amino bisiklik pirolin bileşiklerinin sentezi

2004 yılında Gais ve arkadaşları daha önceki çalışmalarının devamı olarak sikloalkanonların reaksiyonu sonucu allilik sülfoksiminleri (**71**) sentezlemişlerdir. Siklik allilik sülfoksiminin (**71**) -78 °C de BuLi ve ClTi(NEt₂)₃ ile reaksiyonu sonucu oluşan allilik titanyum kompleksinin benzaldehit ve izobütiraldehit ile reaksiyonu sonucunda diastereoizomerik olarak saf (%98 de), sülfoksimin substituye olmuş homoallilik alkoller (**76a-b**) elde etmişlerdir. Sentezlenen homoallilik alkollerin (**76a-b**) 1.2 mol ekvalent ClCO₂CH(Cl)Me ile muamelesi sonucunda klorohidrinler (**78a-b**) oluşturulmuştur. Oluşan klorohidrinlerin (**78a-b**) dehalojenasyonu ve halkalaşma reaksiyonlarıyla, diastereoizomerik olarak saf sikloalkeniloksiranlar (**79a-b**) sentezlenmiştir. Gais'in Şekil 1.2.2.8'deki çalışmasında sülfonamidi (**75**) optikçe saf olarak elde ettiği gösterilmişti. Bu çalışmasında ise optikçe saf sülfonamidin (**75**) geri dönüşümü ile yardımcı kiral olan sülfoksimini (**8a**) kısmi bir rasemleşme (%96ee) ile tekrar geri kazandığını ortaya koymuştur [45].



Şekil 1.2.2.9 Sülfoksiminden epoksit sentezi

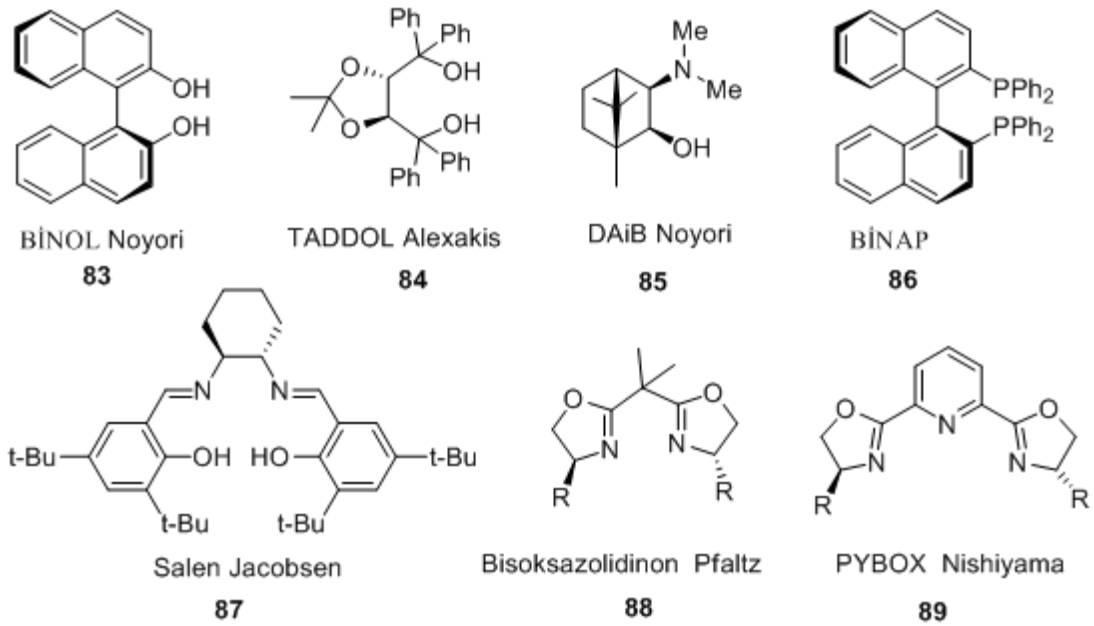
Mycobacterium tuberculosis ile bulaşan tuberkülozun tedavisinde ilaç etkisi gösteren bileşikler çeşitli doğal ürünlerden izole edilmektedir. Bu doğal ürünlerden elde edilen pseudopteroksazol (**82**), pseudopterogorgia elisabethae adı verilen deniz kamçılılarının ekstraksiyonu ile izole edilmiş ve biyolojik araştırmalar sonucunda etkinliği ortaya konmuştur. Gais ve arkadaşlarının sülfoksimin yardımcı kiralini kullanarak α -metil β -aril sinamat esterinin (**80**) palladyum ortamındaki kapling reaksiyonu ile oluşan optikçe saf sülfoksiminden (**81**) onüç basamak sonra pseudopteroksazolu (**82**) sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 1.2.2.9). Fakat bu reaksiyon zincirinde, yardımcı kiral grubun ara basamaklarda Na/Hg ile indirgenmesiyle parçalanmasından dolayı reaksiyon sonunda tekrar geri kazanımı sağlanamamıştır [46, 47].



Şekil 1.2.2.10 Sülfoksiminden pseudopteroksazol sentezi

1.2.3. Ligant Olarak

1980 yılında Sharples'ın dietiltartarat ve $Ti(OPr^i)_4$ ile alilik alkollerin epoksidasyonundan sonra asimetrik reaksiyonlar kimyacıların ilgi odağı haline gelmiştir. Böylece hidrojenasyon, Diels-Alder reaksiyonu, C-C-bağ oluşumu, epoksidasyon, aziridinasyon ve hemen hemen organik kimyanın tüm alanlarında reaksiyonların enantiyoseçici olarak katalizlenmesi için ligandlar dizayn edilmiş ve sentezlenmiştir. Bugüne değin literatürlere bakıldığında asimetrik reaksiyonlarda kullanılan Şekil 1.2.3.1'deki Noyori'nin BİNOL (**83**) ve DAİB (**85**), Alexakis' in TADDOL (**84**), Jacobsen'in Salen (**87**) gibi katalizörleri (**83-89**) karşımıza sıkça çıkmaktadır [48-50]. Asimetrik çalışmalarından dolayı 2001 yılında Sharpless-Noyori ve Knowless Nobel ödülünü almaya hak kazanmışlardır. Bu tür katalizörlerin doğal ürünlerin ve ilaç aktif hammaddelerin sentezinde endüstriyel boyutta kullanıldığıda bilinmektedir [51, 52].

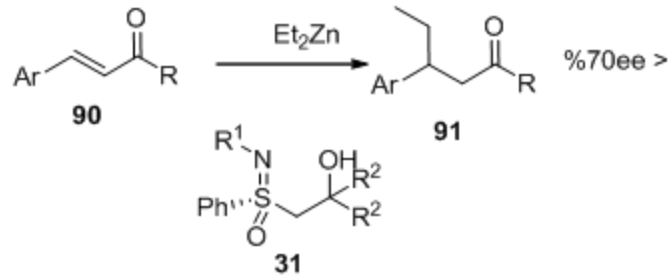


Şekil 1.2.3.1 Litaretürde kullanılan ligandların bir kısmı

Bu tür katalizörlerin reaksiyon ortamında katalitik miktarda olmasının yanında mol ekvalent olarak kullanıldığı reaksiyon ortamları da bulunmaktadır. Fakat ligandın katalitik kullanılmasının yanında kolay sentezlenebilirliği, ekonomik olması ve aynı

zamanda geri kazanılabilirliği en önemli faktörlerdir. İlâveten tek bir ligandın sadece tek çeşit reaksiyonları katalizlemesi haricinde daha farklı reaksiyonlarda kullanılabilirliği önem arz etmektedir.

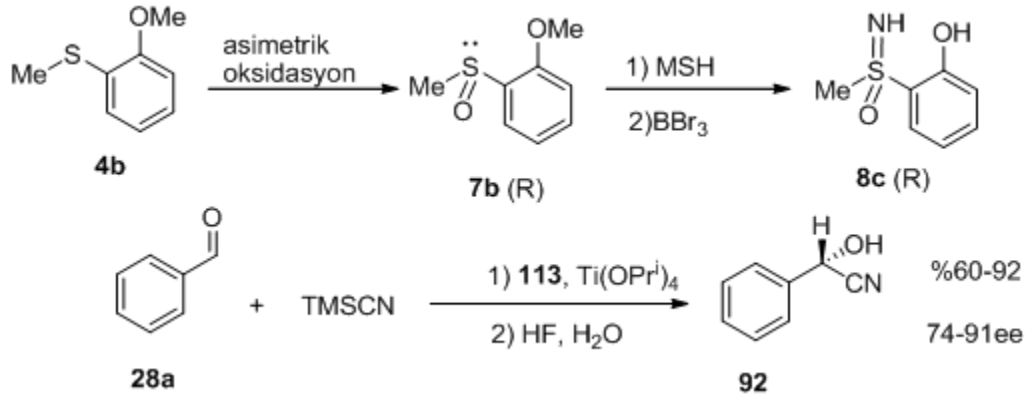
Katalitik enantioseçici reaksiyonlarda, sülfoksimin fonksiyonel grubu bulunduran ligandların kullanılması yıllara göre arttığı da gözlenmektedir. Bundan dolayı sülfoksimin grubu bulunduran ligandların dizayn ve sentez çalışmaları hız kazanmıştır. Sülfoksimin (**31**) fonksiyonel grubunu taşıyan ligandların enantioseçici reaksiyonlarda uygulanmasını ilk defa 1992 yılında Bolm ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bolm ve arkadaşları Johnson tarafından yapılan rasemik β -hidroksisülfoksiminlerin (**31**) optikçe saf sentezini gerçekleştirerek, bu ligandlar ortamında kalkonlara dietilçinko katılması reaksiyonunda kullanarak %70ee ye varan enantioseçicilikte Michael katılma ürünlerini (**91**) elde etmişlerdir (Şekil 1.2.3.2) [53].



Şekil 1.2.3.2 Sülfoksiminin organoligand olarak kullanılması

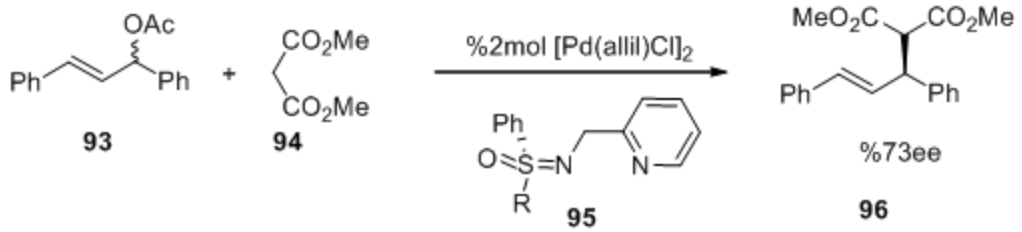
β -hidroksi sülfoksiminlerin (**31**) ligand olarak reaksiyon ortamında kullanılmasını takiben ketonların da boran veya $\text{NaBH}_4/\text{Me}_3\text{SiCl}$ ile indirgenmesi sonucu %93 ee ye varan yüksek enantioseçicilik elde edilmiştir. Sülfoksiminlerin organik reaksiyonları katalizlemedeki ümit veren bu sonuçları ışığında yeni tip ligandlar dizayn edilmiş ve organik reaksiyonlarda kullanılma imkanı ortaya çıkmıştır [54, 55].

Aldehitlere TMSCN aracılığıyla enantioseçici siyanür katılma (**92**) reaksiyonu, sülfoksimin (**8c**) ve $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ in oluşturduğu kompleks eşliğinde gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon sonucunda %74-91'e kadar enantiomerik aşırılık elde edilmiştir (Şekil 1.2.3.3) [56].



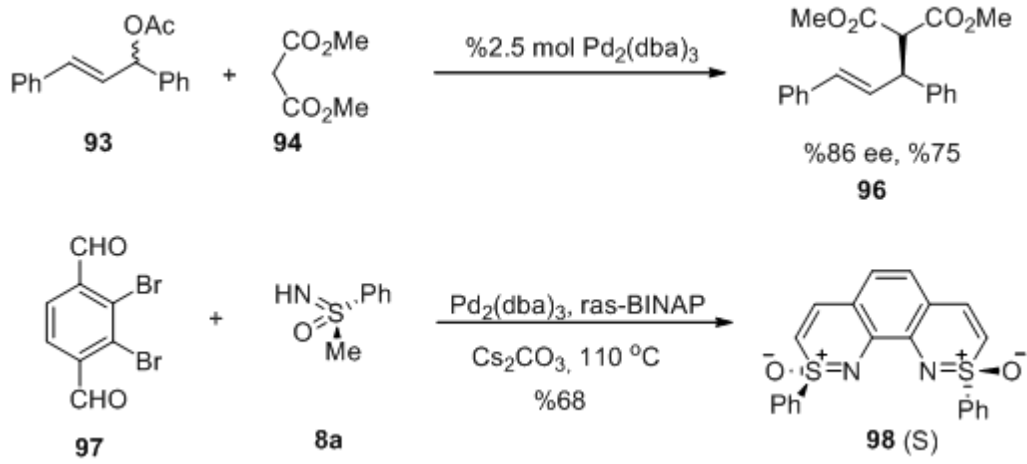
Şekil 1.2.3.3 Sülfoksiminlerin Strecker tipi reaksiyonda kullanılması

Benzer şekilde sülfoksiminler (**95**) ile paladyum katalizli enantioseçici allilik substitüsyon reaksiyonlarında da orta seviyede (%73) bir enantiomerik aşırılık elde edilmiştir (Şekil 1.2.3.4) [57].



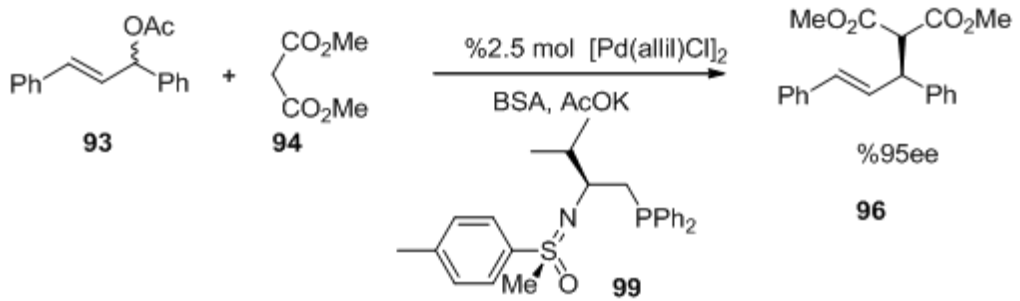
Şekil 1.2.3.4 Sülfoksiminlerin allilik substitüsyon reaksiyonlarında kullanılması

Yapılan bu paladyum katalizli enantioseçici allilik substitüsyon reaksiyonu için Harmata ve Gosh 2001 yılında sülfoksimin fonksiyonel grubu bulunduran yeni bir ligand (**98**) tasarlayarak kullanmışlardır. Dibromo dialdehit (**97**) ve optikçe saf S-metil S-fenil sülfoksiminin (**8a**) reaksiyonuyla sentezledikleri bu ligandı allilik substitüsyon reaksiyonunda kullandıklarında %86 ee ye varan daha iyi bir enantiomerik aşırılık elde etmişlerdir (Şekil 1.2.3.5) [58].



Şekil 1.2.3.5 Bisülfoksiminlerin allilik substitüsyon reaksiyonlarında kullanılması

2006 Yılında benzer bir çalışmada Reggelin ve arkadaşları difenilfosfin grubu taşıyan sülfoksimin (**99**) sentezlemiş ve elde ettiği bu ligandı palladyum katalizli allilik substitüsyon reaksiyonlarında kullanmıştır. Şekil 1.2.3.4 ve Şekil 1.2.3.5 deki ligandlarla (**95,98**) karşılaştırıldığında çok daha iyi bir sonuçla yüksek verim (%95) ve yüksek enantiyomerik aşırılık (%95 ee) elde edildiği Şekil 1.2.3.6 da gösterilmiştir [59].

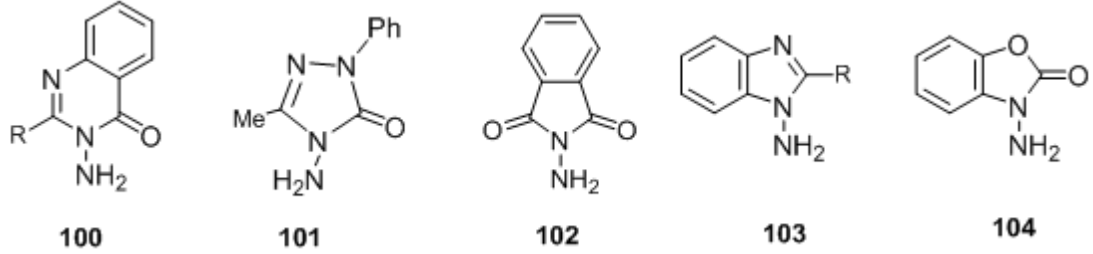


Şekil 1.2.3.6 Fosfinil sülfoksiminin allilik substitüsyon reaksiyonlarında kullanılması

1.3. *N*-Aminoheterosiklik bileşiklerin Aziridinleştirilmesi

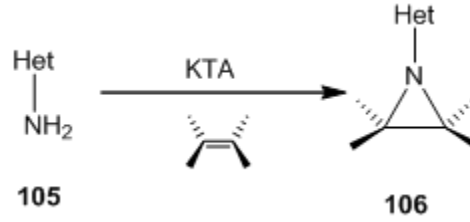
N-Amino hetero halkalı bileşikler (**100-104**) C.W. Rees ve arkadaşları tarafından ilk olarak 1960'lı yılların sonunda Leicester Üniversitesinde alkenleri aziridinlere dönüştürmekte kullanılmıştır. Bunlardan bazıları Şekil 1.3.1 de gösterilen *N*-

aminokuinazolinon (**100**), *N*-aminotriazol (**101**), *N*-aminofitalimid (**102**), *N*-aminobenzimidazol (**103**), ve *N*-aminobenzoksazolun (**104**) bileşikleridir [60-62].



Şekil 1.3.1 Azidirinleştirme ajanı heterokiklik bileşikler

N-Aminoheterohalkalı (**105**) bileşiklerin kurşun (IV) asetat $Pb(OAc)_4$ (KTA) ile alkenlere ilavesi genelde yüksek verimlerle aziridinleri (**106**) oluşturmuştur (%50-80) (Şekil 1.3.2) [63].

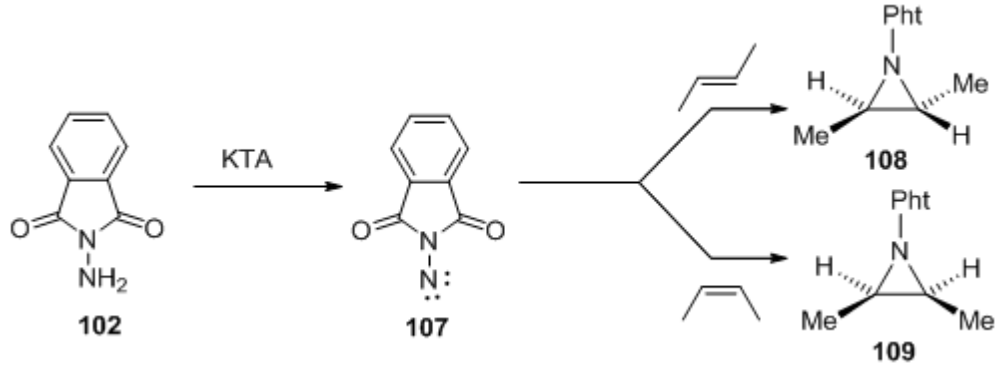


Şekil 1.3.2 Heterosiklik bileşiklerin KTA ile aziridinleştirilmesi

Bu yöntem *N*-aminoheterosiklik (**105**) bileşiklerin KTA ile oksidasyonu ve elektronca zengin alkenlere (stiren, butadien vb.) veya elektronca zayıf olan alkenlere (akrilat, krotonat vb.) ilavesi aziridinleri vermektedir. Bu aziridinleştirme reaksiyonu elektronca zayıf alkenlere katılma özelliği bakımından perasit kullanılarak epoksitleştirme reaksiyonlarına göre üstünlük gösterir. Yani, perasitler (örneğin Perbenzoik asit) elektronca zayıf alkenleri epoksitlere dönüştürememektedir [64].

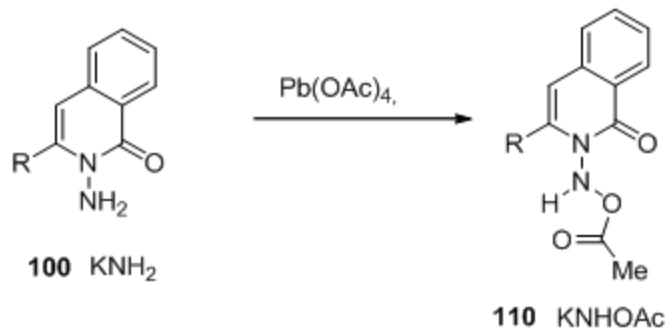
İlk zamanlarda bu aziridinleştirme reaksiyonunun nitren ara ürünü üzerinden yürüdüğü kabul görmüş ve reaksiyonun stereoseçici olması içinde singlet nitren (**108**) üzerinden ilerlediği düşünülmüştür. KTA kullanılarak yapılan aziridinleştirme reaksiyonlarında

cis-alkenden çıktığında *cis*-aziridinler (**109**), *trans*- alkenden çıktığında ise *trans*-aziridinler (**108**) elde edilmiştir (Şekil 1.3.3) [61, 62, 65].



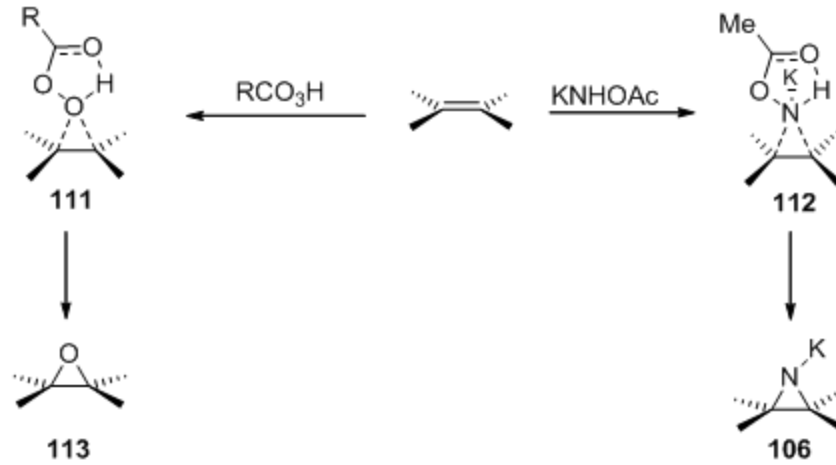
Şekil 1.3.3 Ftalimidin *cis* ve *trans* alkenleri aziridinasyonu

Fakat daha sonra Kelly tarafından yapılan çalışmalar *N*-aminokuinazolinon (**105**) ile yapılan aziridinleştirme (**106**) reaksiyonlarının yukarıda gösterildiği gibi nitren (**107**) üzerinden değil de *N*-asetoksiamino-kuinazolinon (**110**) üzerinden yürüdüğünü ortaya çıkarmıştır (Şekil 1.3.4). 2-Etil-3-aminokuinazolinonun (K^1NH_2) (**121a**) KTA ile oksidasyonu NMR tüpü içerisinde gerçekleştirilmiş ve 1H -NMR sinyallerinin yorumlanması sonucunda 3-pozisyonundaki amin grubunda bulunan iki hidrojene ait sinyalin (yaklaşık 4.5 ppm) ortadan kaybolduğu ve bunların yerine 10 ppm civarında ki bir protonun yanı sıra asetoksi grubundaki metil grubuna ait sinyallerin ortaya çıktığı detekte edilmiştir [66].



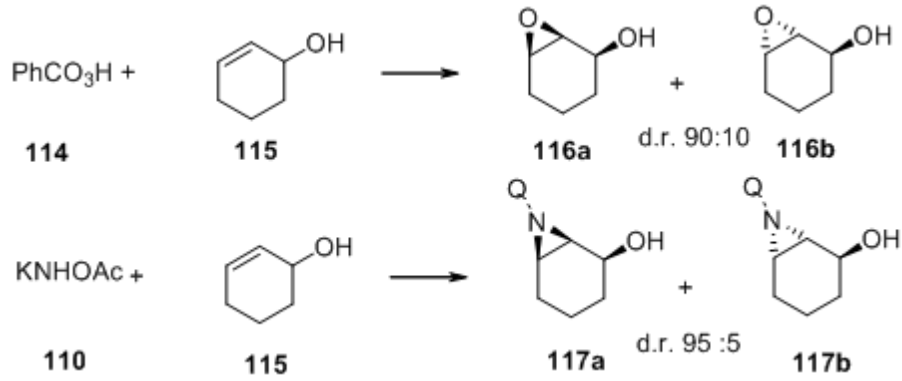
Şekil 1.3.4 *N*-aminokuinazolinonun KTA ile reaksiyonu

Şekil 1.3.5’de görüldüğü gibi alkenlerin peroksiasitlerle (**114**) epoksitlere (**113**) çevrilmesi Bartlett mekanizması (**111**) üzerinden yürüdüğü bilinmektedir. Aynı zamanda alkenin 3-asetoksiaminokuinazolinon (KNHOAc) (**110**) ile aziridinleşirmesinin (**106**) bartlett mekanizmasına benzer bir mekanizma (**112**) üzerinden yürüdüğü ortaya konmuştur [67, 68].



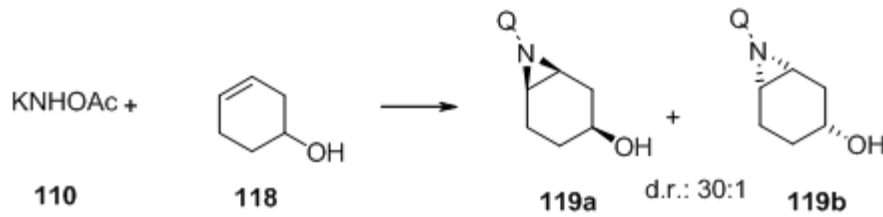
Şekil 1.3.5 Epoksitleştirme ve aziridinleşirmede Bartlett mekanizması

Bunu destekleyecek yönde sikloheksen-2-ol’ün (**115**) epoksitleştirilmesi ile elde edilen *cis*- ve *trans*-epoksit ürünleri (**116a-b**) diastereoizomerik oran olarak 90:10 oluşurken, KNHOAc (**110**) kullanılarak elde edilen diastereoizomerik aziridin ürününün (**117a-b**) *cis*- ve *trans*- oranı 95:5 olduğu görülmüştür (Şekil 1.3.6) [69]. Bunun aksine her iki reaktif oranında gözle görülür farklılıklar da gözlenmiştir. RCO_3H (**114**) ile elektronca fakir alkenin (örn. Metil akrilat) epoksitleştirme reaksiyon veriminin çok düşük hatta herhangi bir epoksit ürünü olmamasına karşılık, KNHOAc (**110**) ile yapılan reaksiyonlarda elektronca zengin alkenlerin (stiren, stilben, sinnamik asit esteri) aziridinleşirmesinin yanında elektronca fakir (Metil akrilat, Metilmetakrilat) alkenlerinde iyi verimlerle aziridin oluşturduğu görülmüştür [68].



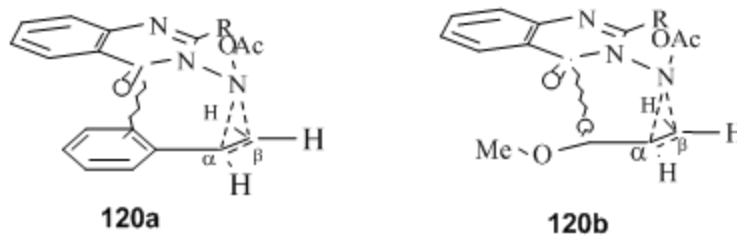
Şekil 1.3.6 Allilik alkolün epoksitleştirilmesi ve aziridinleştirilmesi

Diğer bir farklılık ise sikloheksen-4-ol ü (**118**) peroksiasitler (**114**) çok az bir diastereoseçicilikle epoksitlere çevirirken KNHOAc (**110**) ile yapılan aziridinleştirme (**119a-b**) daha iyi bir stereoseçicilik göstermiştir (Şekil 1.3.7) [67, 70].



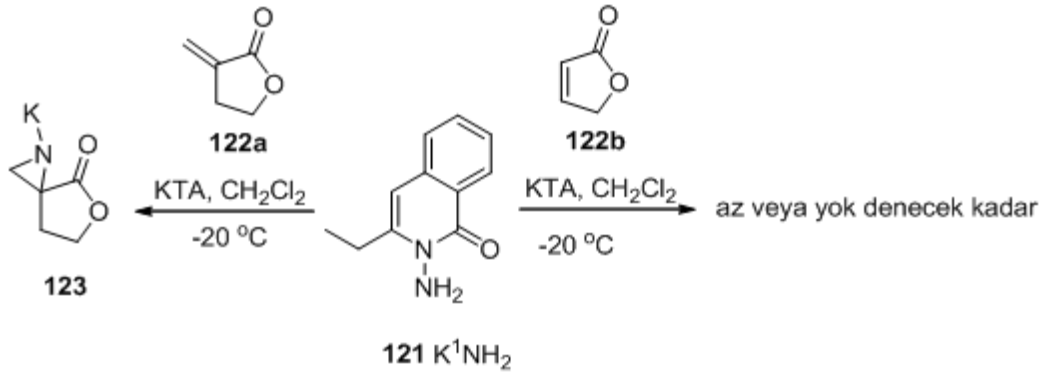
Şekil 1.3.7 Homoallilik alkolün aziridinleştirilmesi

Kinetik olarak *cis*-*N*-aziridin (**120a-b**) invertomerin oluşması PNHOAc (P=Ftalimid) veya KNHOAc kullanılarak yapılan aziridinleştirmede ara geçiş halinde Şekil 1.3.8'deki gösterimde fitalimid veya quinazolinon halkasındaki karbonil grubunun p-orbitalleri ile alkenin üzerindeki p-orbitalleri arasındaki moleküller arası π - π orbital etkileşiminden kaynaklandığı ileri sürülmüştür [67].



Şekil 1.3.8 Kuinazolinonun aziridinleştirmede ara geçiş ürününün gösterimi

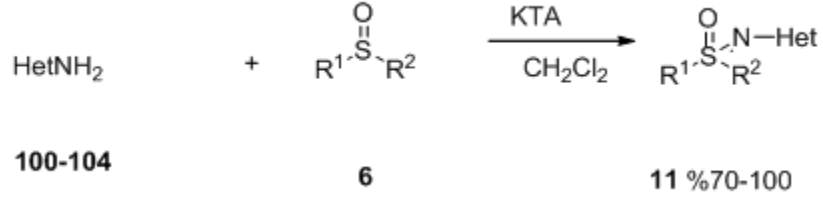
Şekil 1.3.9’da gösterilen π - π etkileşimini gerçekleştiremeyen aklenlerin aziridinleştirilmesinde verimin hiç olmadığı veya çok az olduğu da görülmüştür [63]. Örnek olarak *s-trans*- α - β -doymamış- δ -laktonun (**122b**) 2-etil-3-aminokuinazolinon (K^1NH_2) (**121**) ile aziridinleştirmesinde hiçbir aziridin ürünü gözlenmezken bunun analogu olan *s-cis*- α -metilen- δ -lakton (**122a**) çok iyi verimle aziridine dönüşmüştür.



Şekil 1.3.9 Kuinazolinonun *cis* ve *trans* laktonun aziridinleştirmesi

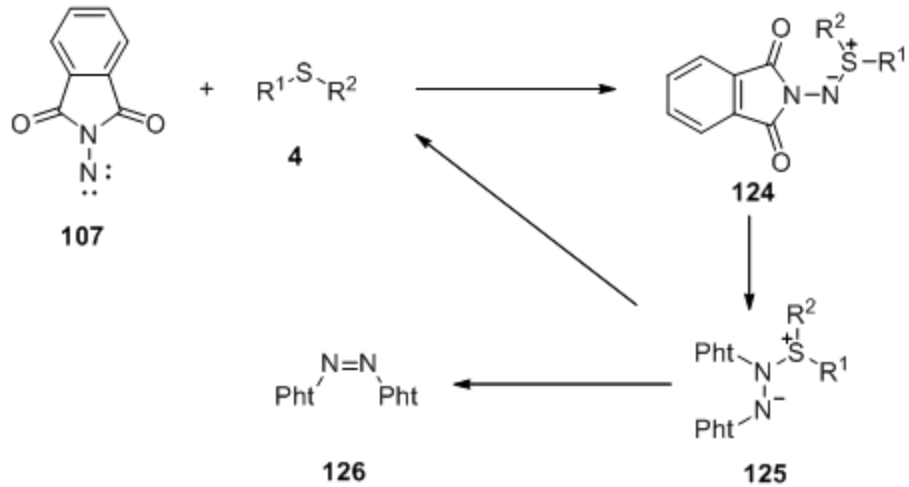
2. MATERYAL VE METOT

Diklorometan içerisinde *N*-aminoheterosiklik bileşiklerin KTA ile oksidasyonu sonucu ara ürün olarak oluşan HetNHOAc'nin (**105**) aklenleri aziridine çevirdiğinden bir önceki bölümde söz edilmişti (Şekil 1.3.2). Fakat diklorometan ve DMSO çözücü karışımı kullanıldığında *N*-aminoheterosiklik bileşiklerin (**105**) KTA ile oksidasyonu sonucunda tesadüfen iyi verimle (%70-100) sülfoksimin (**11**) elde edildiği rapor edilmiştir. Oluşan sülfoksiminin, nitren ara ürününün (**107**) kükürt atomunun ortaklanmamış elektronları ile bağ yapması ve konfigürasyonun korunması sonucunda oluştuğu ileri sürülmüştür (Şekil 2.2) [60].



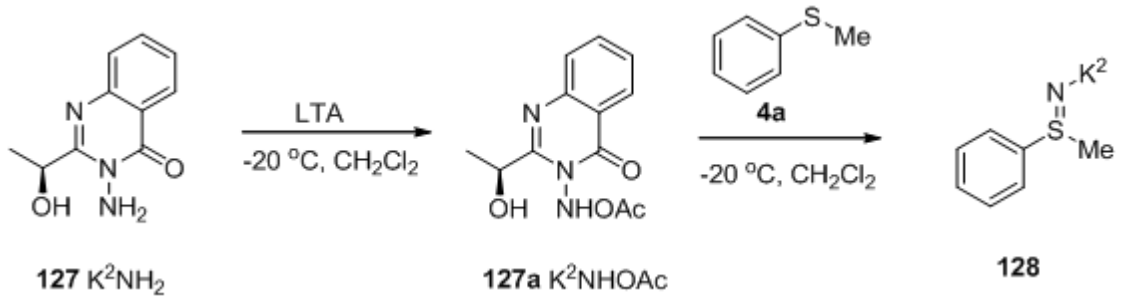
Şekil 2.1 Heterosiklik bileşiklerin sülfoksiminleştirilmesi

Bunun yanında *N*-aminoftalimit (**102**) bileşiklerin KTA ile oksidasyonu ile sülfoksitler yerine tiyoeterler (**4**) ve sülfilimin (**124**) oluşumu beklenirken sülfilimin ara ürünü (**124**) üzerinden Şekil 2.2'de gösterilen *cis*-tetrazene (**126**) oluşumu tespit edilmiştir [60].



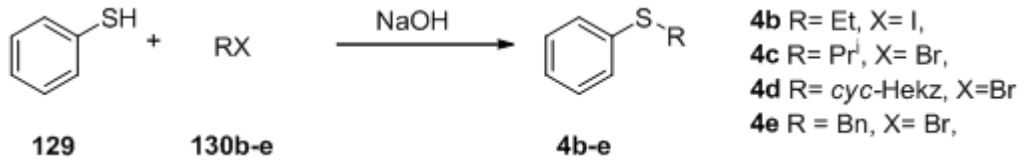
Şekil 2.2 Ftalimidin sülfimidleştirilmesinde tetrazen oluşumu

Genel olarak perasitlerin alkenleri epoksidasyonu ve KNHOAc'nin alkenleri aziridnasyonunun benzer mekanizma üzerinden ilerlediğinden bahsedilmiştir. Perasitlerin (114) tiyoeterleri oksidasyonu sonucu sülfoksitlerin oluştuğu bilinmektedir. Buna paralel olarak Şekil 2.1'de bahsedilen *N*-aminoftalimid'in (102) tiyoeter ve sülfoksitlerle reaksiyonundan habersiz olarak *N*-aminoftalimid (102) yerine KNH₂ (127) kullanarak KTA ile oksidasyon ara ürününün tiyoeterlere katılma reaksiyonundan sülfilimin sentezi tasarlanmıştır. Bunun için laktik asitten türetilmiş K²NH₂ (127) ile alkenlerin aziridinleştirme metodu takip edilerek, fenilmetil tiyoeterin (4a) reaksiyonu sonucunda ince tabaka kromatografisiyle (İTK) çıkış ürününün tamamen tükendiği ve yeni bir ürünün oluştuğu gözlemlenmiştir.



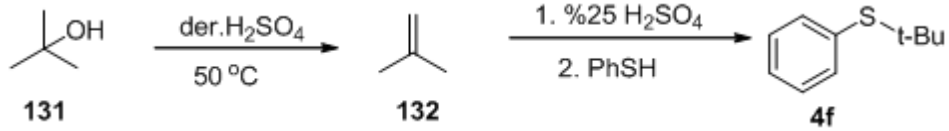
Şekil 2.3 K²NHOAc ile tiyoeterlerin reaksiyonu

Daha sonra ticari olarak ulaşılması mümkün olmayan bir seri tiyoeterin (4b-g) sentezi gerçekleştirilmiştir. Feniletil tiyoeter (4b), fenilizopropil tiyoeter (4c), fenilsikloheksil tiyoeter (4e) ve fenilbenzil tiyoeterin(4f) sentezi Wiliamson eter sentez yöntemi takip edilerek gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde sodyum hidroksitin etanol içerisindeki çözeltisi ile tiyofenolün (129) protonu kopartılarak alkil halojenüre yer değiştirme reaksiyonları sonucu tiyoeterler (4b-e) sentezlenmiştir. Sodyum tiyofenoksitin etiliyodür (130b) ve izopropil bromüre (130c) katılması oda sıcaklığında gerçekleşmesine rağmen sikloheksilbromür (130d) ve benzilbromüre (130e) katılması oda sıcaklığında gerçekleştirilememiştir. Bunun için sodyum fenoksitin sıcak çözeltisi üzerine benzil ve sikloheksil bromür damla damla ilave edilerek geri soğutma yapılmıştır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 Tiyoeeter oluşumu

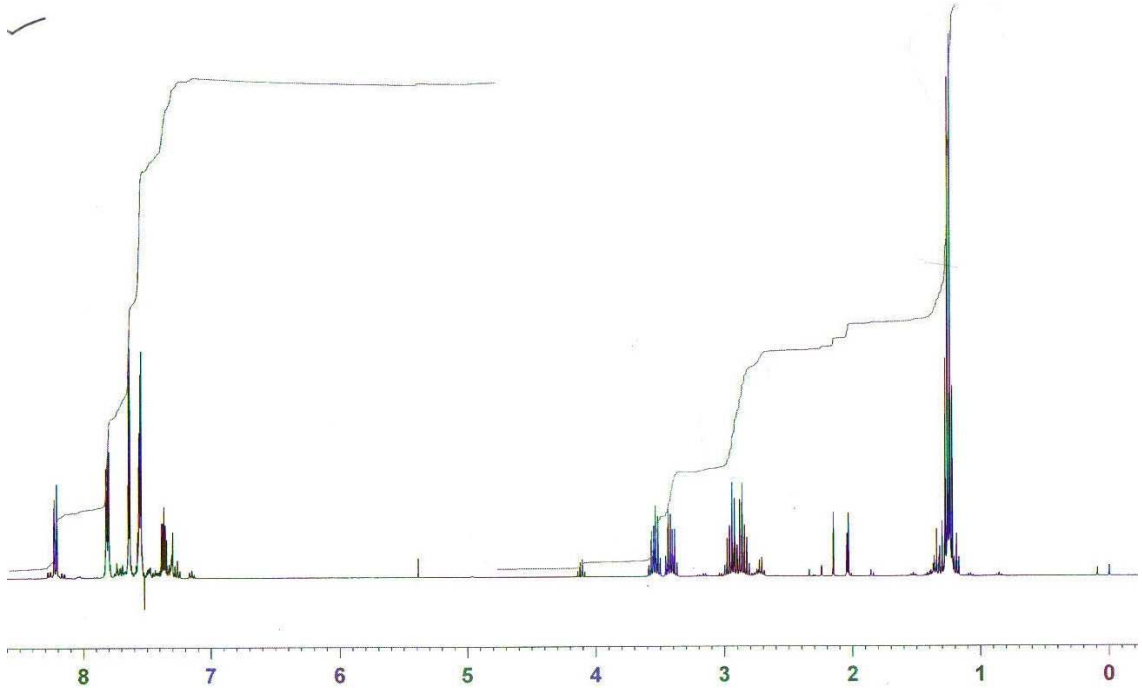
Şekil 2.4’de gösterilen alkil halojenürler yer değiştirme reaksiyonları ürünleri vermesine karşılık *t*-butil klorür ile benzer reaksiyon gerçekleştirilememiştir. Bunun için *t*-butilalkolün (**131**) der. H₂SO₄ ile ısıtılmasıyla dehidrasyon sonucu gaz olarak elde edilen izobutilen (**132**), buz banyosunda bulunan %25’lik H₂SO₄ solüsyonu içerisinde doyun hale gelinceye kadar geçirildi. İzobutilen ile doyunmuş sulu H₂SO₄ üzerine bu sıcaklıkta tiyofenol ilavesi ile fenil *t*-butiltiyoeeter (**4f**) sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 *t*-Butil fenil tiyoeeterin oluşumu

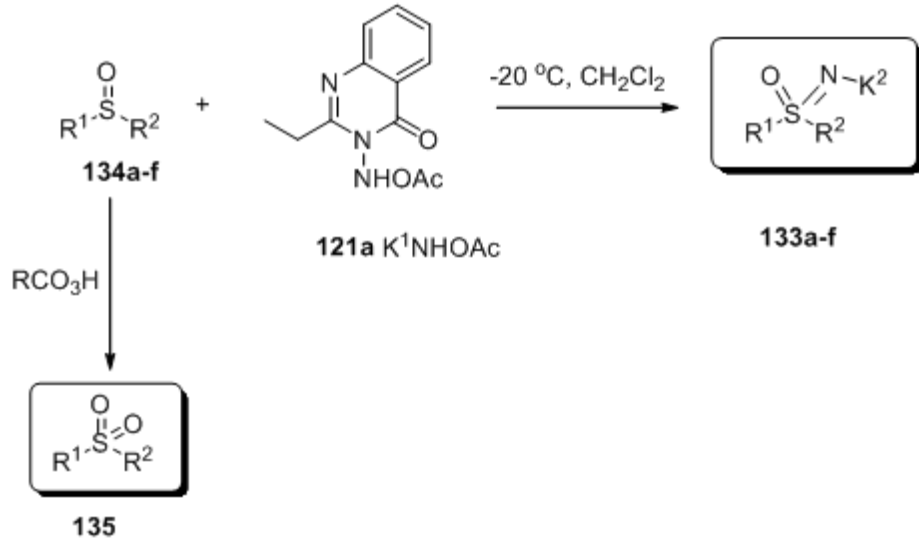
Ticari olarak satın alınan metilfenil tiyoeeterin yanı sıra sentezlenen tiyoeeterler (**4b-f**) ve Şekil 2.3’de verilen prosedür takip edilerek K²NHOAc (**127a**) ile sülfiminleştirme reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Sentezi yapılan ham ürünleri kolon kromatografisi ile saflaştırılması sonucu katı hale getirilerek analize hazır hale getirilip tezgah üzerine bırakılmıştır. Ertesi gün tek ürün olarak saflaştırılan ürünlerin fiziksel görünümünde değişim olduğunu gözlemledikten sonra tekrardan İTK ile yapılan kontrolde ürünlerin birden fazla farklı ürüne dönüştüğü tespit edildi. Bu bozunmanın tezgah üzerinde iken ışık ya da mevcut oda sıcaklığından olduğu düşünülerek K²NHOAc (**127a**) yerine K¹NHOAc (**121a**) ile denemelerine devam etmeye karar verildi. Benzer şekilde tiyoeeterlerin (**4a-f**) K¹NHOAc (**121a**) ile reaksiyonu sonucu oluşan ürünlerinin hızlı bir şekilde kolon kromatografisi yapıldıktan sonra balon içerisindeki elde edilen ürün alüminyum kağıt ile ışıktan korunup soğukta muhafaza edilmiştir. Mevcut laboratuvar şartları sentezi yapılan ürünlerimizi analiz etmede yeterli olmadığı için daha sonradan

Orta Doğu Teknik Üniversitesi (ODTÜ) kimya bölümünde alınan NMR spektrumlarının yorumlanması sonucunda metilfenil tiyoeter (**4a**) ve etilfenil tiyoeterden (**4b**) türetilmiş sülfimidin sinyallerinin yapı ile uyum sağladığı görülmüştür (Resim 2.1). Bunun aksine diğer tiyoeterlerin (**4c-f**) sülfimid oluşturmadığı anlaşılmıştır.



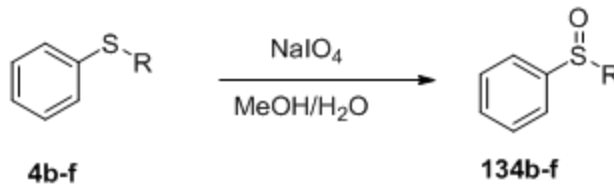
Resim 2.1 K¹NHOAc **121a** ile etilfenil tiyoeterden sentezlenen sülfimidin ¹H-NMR'ı

Sentezlenen sülfimidlerin, herhangi bir nedenden dolayı bozunması ve mevcut laboratuvar koşullarımızın bu çalışmayı sürdürebilmede yetersiz kalması hedefimizin başka yönlere çevrilmesine neden olmuştur. Perasitlerin (**114**) sülfoksitler (**134**) ile reaksiyon sonucu sülfonları (**135**) oluşturmasının bilinmesi, substrat olarak sülfoksitin K¹NHOAc **121a** ile reaksiyonu sonucu da sülfonların analogu sülfoksiminleri (**133a-f**) verebileceğini bize düşündürmüştür.



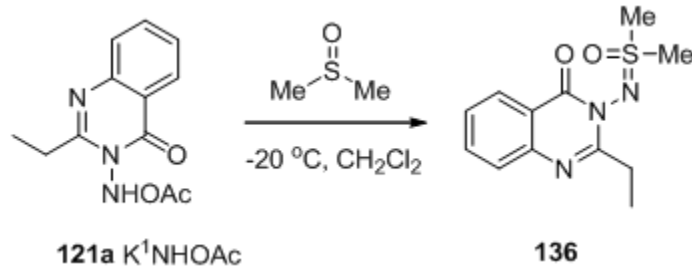
Şekil 2.6 Sülfon ve sülfoksimin oluşumu

Bunun için ticari olarak satın alınan metil fenil tiyoeter ile birlikte sentezi yapılan tiyoeterlerin (**4b-f**) oksidasyonu sonucu sülfoksit (**134a-f**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla literatürde kükürt oksidasyonu için kullanılan metodlardan biri olan K_2CO_3 ortamında H_2O_2 ile oksidasyonu denenmiştir. Fakat reaksiyonda çıkış bileşiğinin ürüne dönüşümü İTK ile yapılan kontrollerde çok yavaş ilerlemesi (2 gün) ve veriminin çok düşük olmasından (%10–40) dolayı tiyoeterden sülfoksit sentezinde *m*-kloroperbenzoik asit (*m*KPBA) kullanımına karar verilmiştir. *m*-KPBA ile yapılan reaksiyonlarda ise reaksiyonun oldukça hızlı gerçekleşmesi ve yan ürün olan sülfonun (**135**) oluşumu sonucu bu yöntemin kullanılmasında da ek bir saflaştırma işlemini gerekeceğinden dolayı farklı oksidant kaynağı kullanılması gereğini doğurmuştur. Bundan dolayı sodyummetaperiyodat (NaIO_4) kullanılarak metanol ve su karışımında (1:1) sentezlenen sülfoksitlerin (**134b-f**) iyi verimlerde (% 60-83) oluşmasının yanı sıra *m*-KPBA ile yapılan oksidasyonla karşılaştırıldığında sülfon oluşumu eser miktarda gözlemlenmiştir (Şekil 2.7).



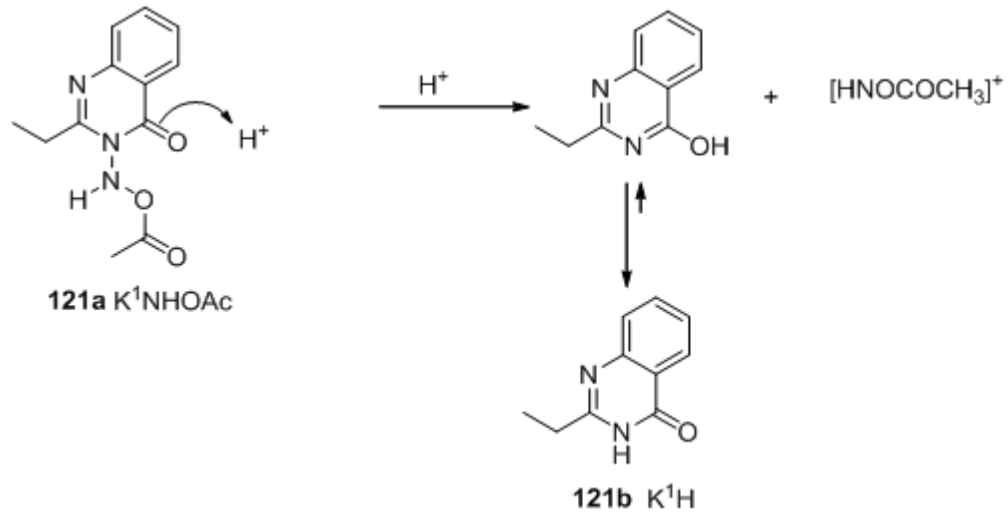
Şekil 2.7 NaIO_4 ile sülfoksit sentezi

Başlangıç olarak sülfoksimin sentezi için ticari olarak alınan DMSO **6** ile K¹NHOAc (**121a**) kullanılarak ve reaksiyon şartlarının belirlenmesi için çeşitli denemeler gerçekleştirilmiştir. Genel aziridinleştirme metodu takip edilerek -18 °C de K¹NHOAc'nin (**121a**) oluşumunun ardından bu sıcaklıkta üzerine bir porsiyonda bir mol ekvalent DMSO **6** eklendi. Bundan sonra reaksiyon oda sıcaklığına çıkartılarak 1 saat daha karıştırılması sonucu ara ürün K¹NHOAc'nin (**121a**) bir kısmı sülfoksiminine (**136**) (%35) dönüşürken diğer kısmı ise aziridinleştirme reaksiyonlarının yan ürünü olan K¹H (**121b**) elde edilmiştir. Diğer bir denemede DMSO'nun mol miktarında iki kat artış sağlanarak reaksiyon tekrar denenmiştir ve aynı koşullarda gerçekleştirilen reaksiyonda oluşan sülfoksiminin (**136**) verimi %60'a kadar yükselmiştir. K¹NHOAc (**121a**) ara basamağının 0 °C altında kararlı olması, daha düşük sıcaklıklarda daha uzun süreli reaksiyonun, verimi daha da arttıracakını düşündürmüştür. Bunun için -20 °C de oluşturulan K¹NHOAc (**121a**) reaksiyon karışımı -78 °C ye düşürülerek bu sıcaklıkta DMSO (**6**) ilave edilmiştir. Reaksiyon kontrollü bir şekilde -10 °C ye (yaklaşık 1 saat içerisinde) arttırılarak bu noktada doygun NaHCO₃ reaksiyon karışımına ilave edilmiştir. CH₂Cl₂ ile yapılan ekstraksiyondan ve yıkama işleminden sonra yapılan saflaştırma da sülfoksimin %80 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 K¹NHOAc ile dimetilsülfoksitten sülfoksimin sentezi

Aziridinleştirmede KTA ile K¹NH₂'nin (**121**) reaksiyonu esnasında K¹NHOAc'nin (**121a**) oluşumunda açığa çıkan asetik asit (AcOH) K¹NHOAc'nin (**121a**) bozunmasına ve K¹H (**121b**) oluşmasına sebep olduğu bilinmektedir (Şekil 2.9) [71].



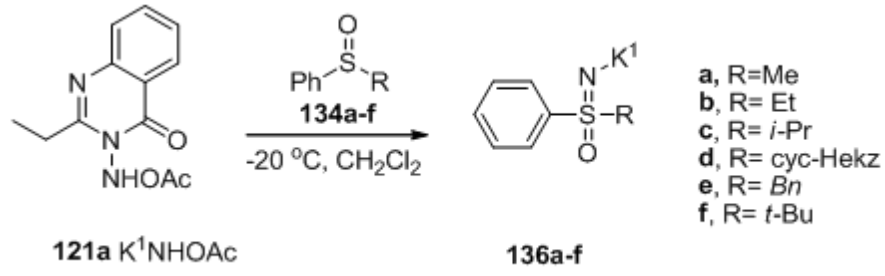
Şekil 2.9 K¹NHOAc den **121a** K¹H oluşumu

Bundan dolayı K¹NHOAc'nin (**121a**) DMSO'yu sülfoksiminleştirmedeki verimini daha iyi hale getirebilmek için literatürde aziridinleştirme verimini arttırmada kullanılan HMDS'in reaksiyon ortamında kullanılmasıyla sülfoksimin (**136**) veriminin %95 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1 K¹NHOAc'nin **121a** DMSO ile sülfoksimin sentezleme şartları

	DMSO mol ekv.	Sıcaklık	Katkı Madde	% Verim
1	1	-20 °C den o.s.	-	35
2	2	-20 °C den o.s.	-	60
3	2	-78 °C den -10 °C	-	80
4	2	-78 °C den -10 °C	HMDS	95

Optimum şartların belirlenmesinden sonra K¹NHOAc (**121a**) ile sülfoksitlerin (**4a-f**) oksidatif iminasyonu sonucu bir seri sülfoksiminler sentezlenmiştir. Elde edilen ham ürünler kristallendirme işlemiyle saflaştırılmış, yapılarının aydınlatılması için gerekli analizlerin sonucunda doğruluğu desteklenmiştir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10 K^2NHOAc ile sülfoksimin sentezi

Tablo 2.2’de gösterildiği gibi fenil alkil sülfoksitlerin HMDS ortamında $-78\text{ }^\circ\text{C}$ de eklenmesi ve reaksiyonun $-10\text{ }^\circ\text{C}$ de bitirilmesi sonucunda iyi verimlerde sülfoksiminler sentezlenmiştir.

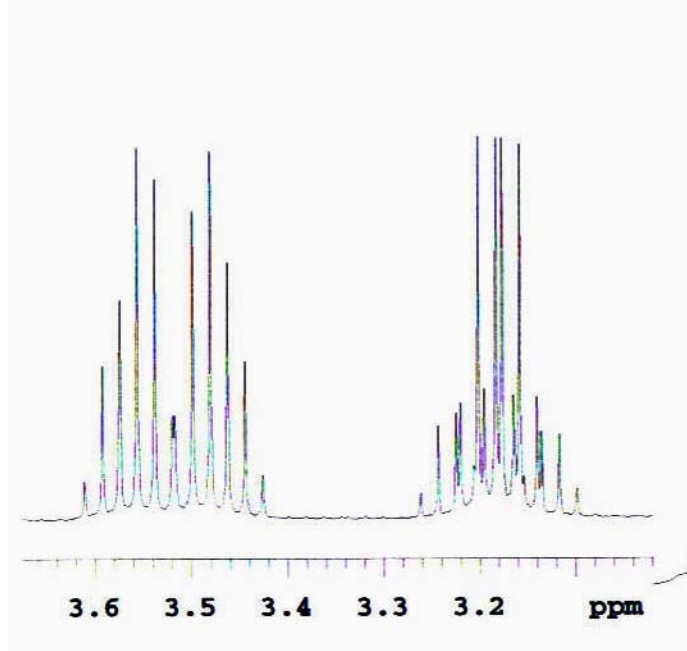
Tablo 2.2 Alkilfenil sülfoksitlerden K^1NHOAc **121a** ile sülfoksimin sentezi

	Sülfoksit	Ürün	% Verim*
1	134a	136a	57
2	134b	136b	61
3	134c	136c	61
4	134d	136d	60
5	134e	136e	62
6	134f	136f	70

* Kristallendirilme sonrası verim

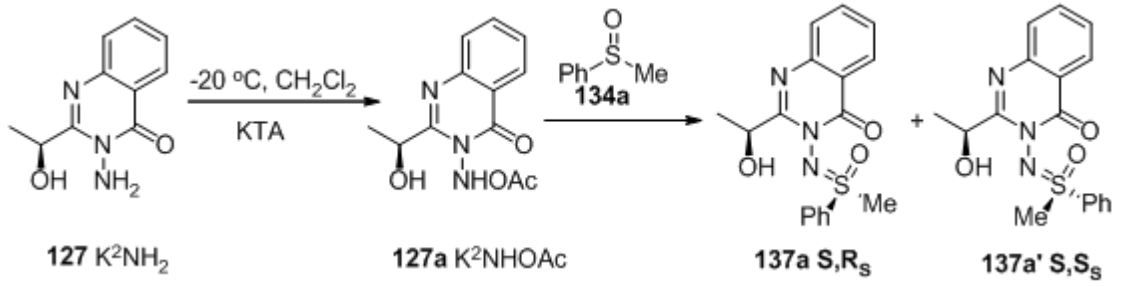
K^1NHOAc ’nin (**121a**) ile sülfoksitlerin (**134a-f**) sülfoksiminleştirilmesinde elde edilen ürünlerdeki kuinazolinonun 2-pozisyonundaki diastereotopik metilen protonları ^1H NMR spektrumunda AB sisteminde özellik göstermektedir. Sülfoksiminlerin (**136a-f**) ^1H NMR spektrumlarında 3.2 ppm de görülen AB sistemindeki bu metilen protonlarının her biri dubletin quarteti (dq) olarak rezonans olmaktadır. Etilfenil sülfoksitten (**134b**) türetilen sülfoksiminde (**136b**) kuinazolinonun 2-pozisyonundaki metilen protonları AB sistemi olarak rezonans olmasının yanında kükürte bağlı metilen protonları da benzer şekilde AB sistemi vererek dubletin quarteti (dq) olarak yarılmaktadır (Resim 2.2). Benzilfenil sülfoksitten (**134e**) türetilen sülfoksiminde kuinazolinonun 2-pozisyonundaki metilen protonları da benzer sistemi göstermesine rağmen, benzilfenil sülfoksitin (**134e**) diastereotopik olarak yarılan benzilik protonları, sentezlenen

sülfoksiminde de benzer yarılmayı göstermesi beklenirken bu tür bir yarıma göstermemiştir.



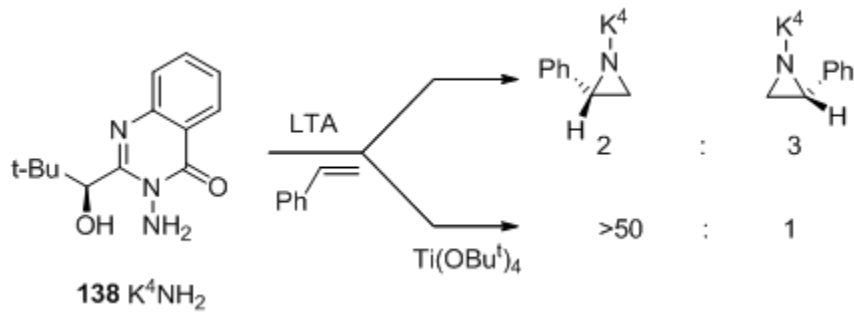
Resim 2.2 Sülfoksimindeki **136b** metilen protonlarının $^1\text{H-NMR}$ 'da görünümü

Sülfoksimin sentezi için genel bir yöntem oluşturulduktan sonra laktik asitten türetilmiş ve 2-pozisyonunda kiral merkez bulunduran kuinazolinon (**127**) ile rasemik karışım halinde bulunan sülfoksitlerin (**4a-f**) sülfoksiminleştirilmesi gerçekleştirilmiştir. HMDS ortamında yapılan metilfenil sülfoksitin sülfoksiminleştirme reaksiyonunun diastereoizomerik oranı, $^1\text{H-NMR}$ da **137a**'nın 1.52 ppm'deki 3 protona denk gelen CHOHCH_3 dubleti ile **137a'** diastereoizomerinin 1.57 ppm'deki 3 protona denk gelen CHOHCH_3 dubleti arasındaki integrasyon oranından 1.3:1 olarak ölçülmüştür. Benzer şekilde 3.32 ppm'deki 3 protona denk gelen PhSCH_3 singleti ile 3.36 ppm'deki 3 protona denk gelen PhSCH_3 singleti arasındaki integrasyon oranından da 1.3:1 olarak ölçülmüştür. Diastereoizomerlerin kolon kromatografisi yöntemi ile ayrılması sonucu miktarca 1.27/1 oranında ürünlere ayrıştırılması da (127mg/100mg) bize oluşan diastereoizomerik oranın doğruluğunu göstermiştir (Şekil 2.11). Maalesef diastereoizomerik yolla yapılan sülfoksiminleştirme reaksiyonunda beklenen yüksek diastereoizomerik oranın aksine neredeyse eşit ölçüde diastereoizomerik bir karışım (**137a-b**) elde edilmesi bizim için bir hayal kırıklığı olmuştur.



Şekil 2.11 K^1NHOAc ile metil fenil sülfoksitten sülfoksimin sentezi

N-amino kuinazolinonların KTA ile reaksiyonu sonucu oluşan asetoksi bileşiklerinin, ftalimidin KTA ile reaksiyonu sonucu oluşan ara ürün ile aynı özelliği gösterdiği ve benzer reaksiyonları gerçekleştirdiği bilinmektedir [68]. Drabowicz ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada ftalimidin optikçe saf sülfoksitlerle reaksiyonu sonucu yine optikçe saf sülfoksiminler elde etmişlerdir. Bunun yanı sıra elde edilen sülfoksiminin, çıkış bileşiği olan optikçe saf sülfoksit ile aynı konfigürasyonda olduğunu yani konfigürasyonunda devrilme yerine retensiyon olduğunu Circular Dichroism yöntemiyle ispat etmişlerdir [72]. Kuinazolinon **127** ile yapılan metil fenil sülfoksitin sülfoksiminleştirme reaksiyonu sonucu diastereoizomerik oranın 1.3:1 olarak alınması reaksiyonda arta kalan sülfoksitin enantiyomerik zenginliğinin azda olsa artmasına sebep olmuştur. Reaksiyon sonucu arta kalan sülfoksitin enantiyomerik zenginliği literatürde belirlenen şartlarda HPLC’de yürütülmesi sonucu %13 ee olarak R konfigürasyonun daha fazla olduğu belirlenmiştir [73]. Dolayısıyla sentezlenen sülfoksimindeki diastereoizomerik aşırılığı olan yapının *S,S_s* konfigürasyonunda (**137a**) olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 2.12 K^4NHOAc ile stirenin aziridinleştirilmesi

Aziridinleştirme reaksiyonlarında $Ti(OBu^t)_4$ 'ün Lewis asiti olarak kullanılmasıyla diastereoizomerik oranın 2:3 gibi bir orandan 50:1 gibi bir orana çıktığı literatürde görülmektedir (Şekil 2.12) [74].

Diastereoizomerik orandaki artışın kaynağı olan Lewis asitlerin, sülfoksimin sentezinde de diastereoizomerik oranın artmasına sebep olabileceği düşünülerek, metilfenil sülfoksitin (**134a**) K^2NHOAc (**127a**) ile sülfoksiminleştirilmesi ortamına çeşitli Lewis asitleri katılarak tekrarlanmıştır (Tablo 2.3).

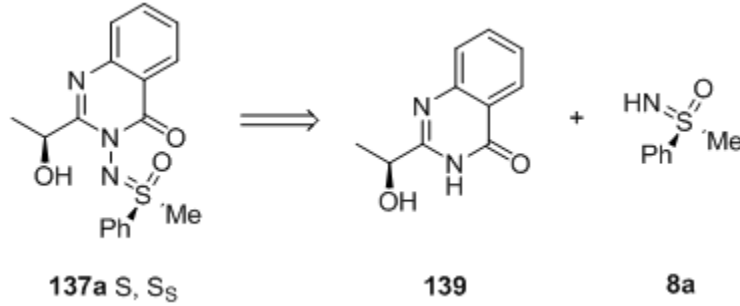
Tablo 2.3 K^2NHOAc (**127a**) ile Lewis asitleri ortamında metilfenil sülfoksitten sülfoksimin sentezi

	Lewis asitleri	Ürün	Diastereoizomerik Oran
1	$TiCl_4$	137a ve 137a'	0.9:1
2	TFA	137a ve 137a'	1.2:1.1
3	$Ti(OBu^t)_4$	137a ve 137a'	1:1
4	Et_3Al	127	-
5	Et_2Zn	127	-
6	HMDS	137a ve 137a'	1.3:1
7	CuBr	137a ve 137a'	1.1:1

Tablo 2.3'de gösterilen Lewis asitlerinin kullanılması sonucunda diastereoizomerik oranda aziridinleştirmedeki gibi bir artış beklenirken pek fazla bir değişim görülmediği, aksine ^1H-NMR ile yapılan yorumlamada reaksiyon sonucu elde edilen ürünün diastereoizomerik oranının daha da düştüğü gözlenmiştir. Lewis asitlerinin reaksiyon ortamında bulunması diastereoizomerik orana neredeyse etki etmemesinin yanında Et_3Al ve Et_2Zn Lewis asitlerinin kullanılması, reaksiyonda sülfoksimin oluşumunu engelleyerek yıkama sonunda K^2NHOAc 'nin (**127a**) K^2NH_2 'ye (**127**) dönüşmesine sebep olmuştur.

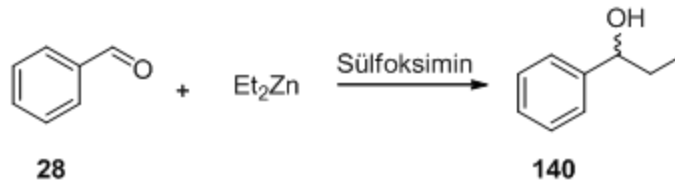
Yapılan bu reaksiyonlarda istenen sonuçların alınamaması, ayrılan diastereoizomerlerdeki kuinazolinon ve sülfoksimini birbirine bağlayan *N-N*-bağı kırılarak, literatürde oldukça güçlük çekilen optikçe saf serbest NH yapısındaki sülfoksimin sentezi için çeşitli denemeler gerçekleştirilmiştir. Bunun için aktifleştirilmiş

Mg metaliyle birlikte SmI_2 ya da BH_3 kullanımı ile *N-N*-bağı kırılma yöntemleri denenmiştir (Şekil 2.13) [75].



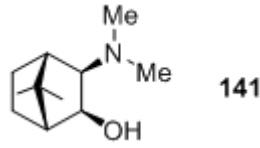
Şekil 2.13 Sülfoksiminde N-N bağının kırılması

Fakat kısıtlı imkanlarla bu reaksiyonun daha fazla ilerletilmesi mevcut laboratuvar koşullarında gerçekleşemeyeceğinin düşünüldüğü sırada, Bolm ve arkadaşlarının sülfoksiminleri kiral ligand olarak aldehitlere TMSCN eklenmesi ve kalkonlara Et_2Zn katılması reaksiyonlarında katalitik miktarlarda kullanması literatür araştırmalarımız esnasında fark edilmiş ve ilgi odağımızı değiştirmiştir [19, 56, 76]. Bundan sonraki basamakta sentezlenen sülfoksiminlerin kiral ligand olarak aldehitlere dietilçinko katılma reaksiyonlarında kullanılması düşünülmüştür (Şekil 2.14).



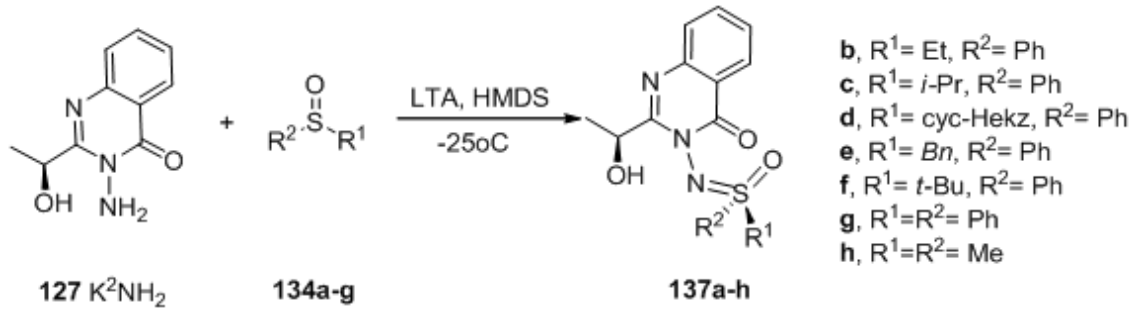
Şekil 2.14 Benzaldehite dietilçinko katılması

Noyori ve arkadaşları ilk kez (-) 3-ekzo-dimetilaminoizoborneol (-) DAİB (**141**) ligandı ile aldehitlere dialkil çinko katılmasında yüksek enantiyoseçicilik elde etmişlerdir (Şekil 2.15). DAİB (**141**) ligandının 0.02 mol ekvalenti ile benzaldehite (**28a**) dimetil çinko katılma reaksiyonu sonucu 1-fenil-1-etanol (%95 ee) elde edilmiştir [76].



Şekil 2.15 (-)-3-ekzo-dimetilaminoizoborneol

Farklı aminoalkol yapısındaki ligandlar kullanılarak Et_2Zn katılma reaksiyonları gün geçtikçe artmakta ve hatta bu reaksiyon, ligandın etkinliğini ölçmede klasik bir test olmaktadır. İyodobenzen ve tiyofenolün kaplingi sonucu oluşan difenil tiyoeterin NaIO_4 oksidasyonu ile elde edilen difenilsülfoksit (**4g**) ve daha önceden sentezi yapılan sülfoksitlerin (**4b-f**) tümünün K^2NH_2 (**127**) ile sülfoksiminleştirilmesi reaksiyonları gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.16).



Şekil 2.16 K^1NHOAc ile sülfoksimin sentezi

Şekil 2.16'da sentezi gerçekleştirilen sülfoksimin ham ürünlerinin $^1\text{H-NMR}$ 'ının yorumlanması sonucu fenil metil sülfoksitten elde edilen sülfoksimin dışında diğer sülfoksiminlerde diastereoizomerik oranın 1:1 olduğu görülmüştür. Sülfoksimin **137b** diastereoizomerik oranı 1.53 ppm'deki 3 protona denk gelen CHOHCH_3 dubleti ve 1.60 ppm'deki 3 protona denk gelen CHOHCH_3 dubleti arasındaki integrasyon oranından 1:1 olarak ölçülmüştür. Sülfoksimin **137c** ve **137c'** için diastereoizomerik oran 5.29 ppm'deki 1 protona denk gelen CHOHCH_3 penteti ve 5.41 ppm'deki 1 protona denk gelen CHOHCH_3 penteti arasındaki integrasyon oranından 1:1 olarak ölçülmüştür. Sülfoksiminin **137d** ve **137d'** için diastereoizomerik oran ise, 5.34 ppm'deki 1 protona denk gelen CHOHCH_3 penteti ve 5.45 ppm'deki 1 protona denk gelen CHOHCH_3 penteti arasındaki integrasyon oranından 1:1 olmasının yanında 4.41 ppm'deki 1 protona denk gelen CHOHCH_3 dubleti 4.51 ppm'deki 1 protona denk gelen CHOHCH_3

dubleti arasındaki integrasyon oranından da 1:1 olarak ölçülmüştür. Sülfoksiminin **137f** ve **137f'** için diastereoizomerik oran 5.53 ppm'deki 1 protona denk gelen $CHOHCH_3$ multiyeti ve 5.44 ppm'deki 1 protona denk gelen $CHOHCH_3$ multiyeti arasındaki integrasyon oranından 1:1 olarak ölçülmesinin yanı sıra diastereoizomerik karışım halindeki ham üründe kuinazolinonun 2-pozisyonuna bağlı OH protonları görülmezken saflaştırılan diastereoizomerlerinin her birinde bu protonlar dublet şeklinde görülmüştür. Ayrıca fenil benzil sülfoksitin sülfoksiminleştirilmesinde **137e** ve **137e'** için diastereoizomerik oran 5.35 ppm'deki 1 protona denk gelen $CHOHCH_3$ multiyeti 5.12 ppm'deki 1 protona denk gelen $CHOHCH_3$ multiyeti arasındaki integrasyon oranından 1:1 olarak ölçülmüştür.

Sülfoksimin **137b**'deki kükürde bağlı metilen protonları AB sistemi vererek birinci diastereoizomerin 1H -NMR'ında 3.51 ppm de dubletin quartetleri birbirine karışmış halde multiyet olarak görünürken saflaştırılan diğer diastereoizomerde AB sistemindeki her bir proton 3.50 ve 3.60 ppm de dubletin quarteti olarak görülmektedir. Benzer şekilde diastereotopik protonu olan sülfoksimin **137e**'deki benzilik protonlar ilk diastereoizomerde 4.71 ppm de singlet olarak görülmekte iken diğer diastereoizomerde 4.74 ve 4.79 ppm de AB sistemi şeklinde dubletin dubleti olarak rezonans olmaktadır.

Sentezlenen sülfoksimin diastereoizomerleri kolon kromatografisi ile birbirinden ayrıldıktan sonra katı olarak elde edilen sülfoksiminler etanolden kristallendirilmiştir. Yağimsı olarak elde edilen sülfoksiminler için çeşitli kristallendirme yöntemleri denenmesine karşılık kristallenmediği gözlenmiştir. Kristallendirmeler sonucu izopropilfenil sülfoksitten (**4c**) türemiş sülfoksimin (**137c**, **137c'**) diastereoizomerlerine ayrılmazken sikloheksilfenil sülfoksitten (**4d**) türemiş sülfoksimin (**137d**) ise kristallendirme ile 95:5 diastereoizomerik karışımı halinde saflaştırılarak elde edilmiştir.

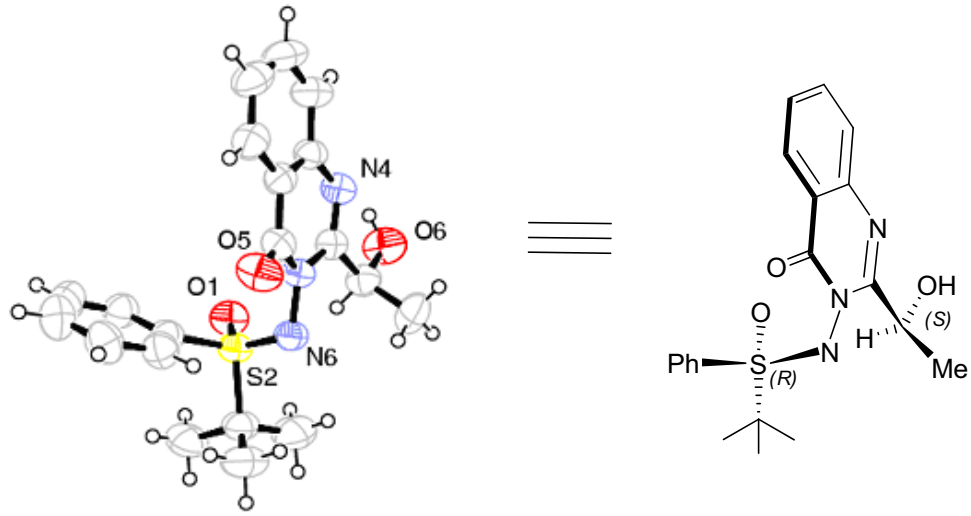
Sentezi yapılan sülfoksiminler diastereoizomerlerine ayrıştırıldıktan sonra aldehitlere dietilçinko katılmasında ligand olarak kullanılmaları reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Tablo 2.4'de görüldüğü gibi her bir sülfoksimin diastereoizomeri reaksiyon ortamında benzaldehite göre %10 mol ekv. kullanılarak, 0 °C, 2 mol ekv. Et_2Zn ve toluen çözücüsü içerisinde denemeleri yapılmıştır.

Sülfoksimin diastereoizomerleri içerisinde *t*-butil fenil sülfoksitten sentezlenen (*S,R_S*) yapısındaki sülfoksiminin (**137f**) X-ray yöntemi ile konfigürasyonu tespit edilmiştir (Resim 2.3). (*S,R_S*) yapısındaki sülfoksiminin (**137f**) benzaldehite dietilçinko katılmasında ligand olarak kullanılmasıyla %45 ee'lik bir enantiyomerik aşırılık göstermesinin yanı sıra en yüksek enantiyoseçiciliği (%62 ee) gösteren *t*-butilfenil sülfoksitten (**4f**) sentezlenen (*S,S_S*) konfigürasyonuna sahip diğer diastereoizomerik sülfoksimin (**137f'**) olduğu gösterilmektedir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4 Benzaldehite Et₂Zn katılmasında sülfoksiminlerin ligand olarak kullanılması

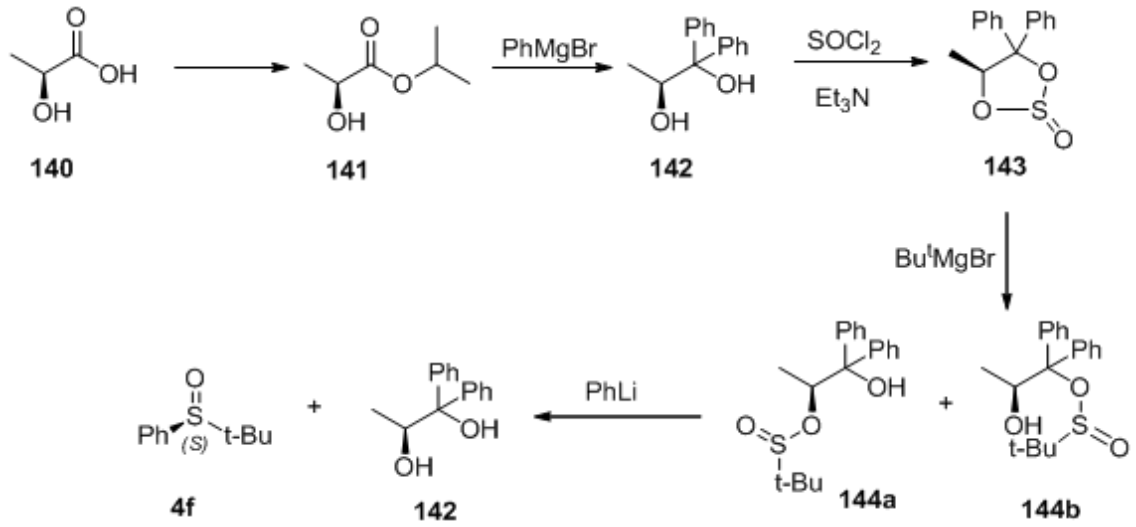
	Sülfoksimin	% ee	% Verim	Konfigürasyon
1	137a <i>S,S_S</i>	42	56	S
2	137a' <i>S,R_S</i>	50	94	S
3	137b	31	81	S
4	137b'	47	94	S
5	137c ve 137c'	58	53	S
6	137d	57	53	S
7	137e	36	89	S
8	137e'	44	91	S
9	137f <i>S,R_S</i>	45	99	S
10	137f' <i>S,S_S</i>	62	99	S
11	137g	61	99	S
12	137h	24	85	S

Sülfoksimin oluşumunda kuinazolinonun 2-pozisyonundaki optikçe saflığın bozunmadığı, dolayısıyla buradaki karbon atomundaki konfigürasyon korunduğundan oluşan diastereoizomerik karışımlar (*S,S_S*) ve (*S,R_S*) konfigürasyonlarına sahip olacaktır.



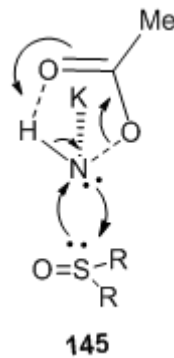
Resim 2.3 Sülfoksimin S,R_S **137f**'nin X ray yapısı

Bunun yanında ftalimidin (**102**) KTA ile reaksiyonundan oluşan ara ürün ile sülfoksitten sülfoksimin sentezinde kükürt merkezindeki konfigürasyonun korunduğu bilinmektedir [72]. Kagan ve arkadaşlarının yaptığı yöntem takip edilerek Şekil 2.17'de gösterilen reaksiyonda sırası ile laktik asidin (**140**) esterleşmesi ile oluşan (*S*)-izopropillaktattan (**141**) türetilmiş difenil diolün (**142**) tionil klorür ile reaksiyonu sonucu sülfinat esteri (**143**) oluşturulmuştur. Sentezlenen esterin (**143**) önce Bu^lMgCl ile reaksiyonu sonucu 90:10 diastereoizomerik karışımı halinde **144a-b** elde edildikten sonra diastereoizomerler (**144a-b**) kristallendirme yöntemi ile ayrılmış sadece sekonder alkole bağlı bulunan sülfinat esteri (**144a**) saf olarak elde edilmiştir. Sülfinat esterinin (**144a**) fenillityum ile reaksiyonu sonucu (*S*)-konfigürasyonuna sahip sülfoksit (**4f**) sentezlenmiştir [77]. Rasemik *t*-butilfenil sülfoksitin (**4f**), HPLC'ye bağlı bulunan Chiralcel OD-H kolonu kullanılarak alıkonma zamanı, literatürde benzer koşullarda yapılan yürütme ile karşılaştırıldığında sentezlenen sülfoksitin (**4f**) (*S*)-konfigürasyonunda ve neredeyse optikçe saf olduğu görülmüştür [78].



Şekil 2.17 Laktik asitten (S) *t*-butil fenil sülfoksit sentezi

(*S*)-konfigürasyonlu *t*-butilfenil sülfoksitin (**4f**) K^2NHOAc (**127a**) ile sülfoksiminleştirme reaksiyonunda elde edilen ürün **137f** İTK üzerine konularak bir yanına X-ray cihazı ile yapısı aydınlatılmış (*S,R_S*) sülfoksimin (**137f**), diğer yanına konfigürasyonu (*S,S_S*) olduğu belirlenen sülfoksimin (**137f**) yerleştirilerek çözücü tankında yürütülerek alıkonma zamanları tespit edilmiştir. Gerçektende alıkonma zamanları karşılaştırıldığında (*S*)-kongigürasyonuna sahip *t*-butilfenil sülfoksitten (**4f**) sentezlenen sülfoksiminin (**137f**) (*S,S_S*) konfigürasyonu olarak belirlenen yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.



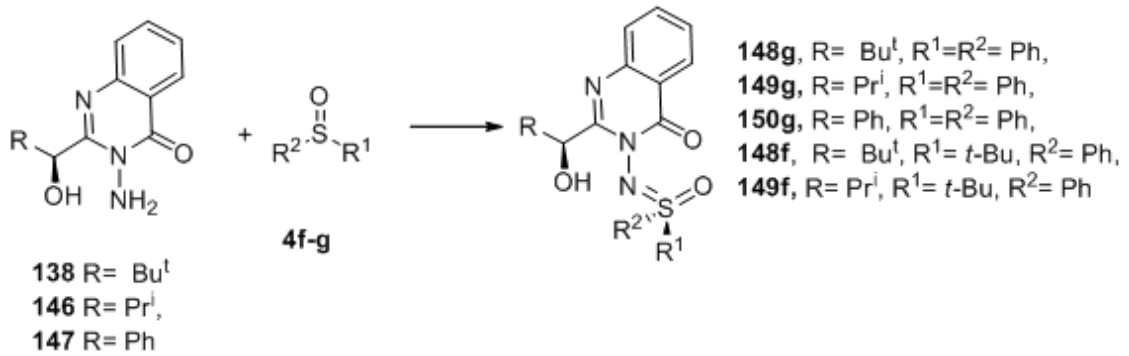
Şekil 2.18 Sülfoksimin oluşumunda Bartlett mekanizmasının gösterilmesi

Kükürt merkezinde K^2NHOAc (**127a**) ile konfigürasyon inversiyonu yerine konfigürasyon retensiyonu olduğu saptanarak, yapılan bu tespitlerden sonra sülfoksimin

oluşumundaki muhtemel mekanizmanın Bartlett mekanizması (145) ile uyşur bir şekilde Şekil 2.18'de olduğu varsayılmıştır.

Tablo 2.4'de gösterilen diastereoizomerlerin ve enantiyomerlerin her biri Et₂Zn katılması ile ve C-C-bağ oluşumu reaksiyonunda denenmesi sonucu farklı enantiyomerik aşırılıklar elde edilmiştir. Sülfoksimin diastereoizomer çiftleri reaksiyonda ligand olarak kullanılmasında farklı enantiyoseçicilik göstermiştir. Bunun yanında izopropilfenil sülfoksitten (4c) türemiş sülfoksimin (137c), diastereoizomerik karışım halinde kullanılmasına rağmen orta derecede bir enantiyoseçicilik göstermiştir.

Sülfoksiminlerin ligand olarak aldehitlere Et₂Zn katılmasında kullanıldığında, en iyi sonuçların sülfoksimin 137f ve 137g eşliğinde gerçekleştiği Tablo 2.4'de görölmektedir. Bu sonuçlardan esinlenerek Et₂Zn katılmasında en iyi enantiyomerik aşırılığı veren sülfoksiminler için kullanılan sülfoksitler, 2-pozisyonunda farklı kiral grup bulduran kuinazolinonlar ile sülfoksiminleştirilmesi düşünülerek, reaksiyonu katalizleyebilecek en iyi sülfoksimin yapısı dizayn edilmeye çalışılmıştır.



Şekil 2.19 Kiral kuinazalinonlar ile sülfoksimin sentezi

Bu amaçla kuinazolinon 138 ve 146 literatürde bilinen yöntemle elde edildikten sonra, difenilsülfoksit (4g) ve *t*-butilfenil sülfoksitin (4f) KTA ortamında oksidatif iminasyonu sonucu sülfoksiminler (148-150) sentezlenmiştir (Şekil 2.19). L-Valinden dört basamakta sentezlenen ve 2-pozisyonunda kiral karbon atomu içeren kuinazolinon K³NH₂ (146) ile *t*-butilfenil sülfoksitin (4f) sülfoksiminleştirilmesi (149f) sonucu diastereoizomerik oran 5.16 ppm'deki 1 protona denk gelen CHOCH(CH₃)₂ yaygın

(broad) ve 5.37 ppm'deki 1 protona denk gelen $CHOHCH(CH_3)_2$ dubleti arasındaki integrasyon oranından 1:1 olarak bulunmuştur. *L-t*-Lösinden benzer metodla dört basamakta sentezlenen K^4NH_2 (**138**) ile *t*-butilfenil sülfoksitten (**4f**) sentezlenen sülfoksimindeki (**148f**) diastereoizomerik oranın 5.33 ppm'deki 1 protona denk gelen $CHOHC(CH_3)_3$ singleti ve 5.50 ppm'deki 1 protona denk gelen $CHOHC(CH_3)_3$ singleti arasındaki integrasyon oranından 1:1 bulunmasının yanı sıra 1.49 ppm'deki 9 protona denk gelen $PhS(CH_3)_3$ singleti ile 1.56 ppm'deki 9 protona denk gelen $PhS(CH_3)_3$ singleti arasındaki integrasyon oranından da 1:1 olarak ölçülmüştür. Mandelik asitten türetilmiş kuinazolinonun (**127**) literatürdeki sentez metodu kullanılarak başlangıçtan itibaren %63 verimle sentezlenerek sadece difenilsülfoksit (**4g**) ile sülfoksimin (**150g**) elde edilmiştir. Sentezi yapılan kuinazolinon **138**, **146** ve **147** laktik asitten türetilen kuinazolinon K^2NH_2 (**127**) ile karşılaştırıldığında metil grubu yerine farklı sübstituentler bulduran aynı konfigürasyona sahip yapılar olduğu görülür. Elde edilen sülfoksiminler Et_2Zn 'nin benzaldehite (**28**) katılma reaksiyonunda Tablo 2.5'deki aynı şartlar kullanılarak denemeler gerçekleştirildiğinde, enantiyosaf sülfoksimin **149g** ve diastereosaf sülfoksiminin **149f** ortamında oluşan 1-fenil-1-propanolün %68 ee verdiği görülmektedir. Buna karşın mandelik asitten türetilen K^5NH_2 'nin (**147**) ise hiçbir enantiyoseçicilik göstermemesi bu kuinazolinondan türetilebilecek farklı sülfoksiminlerin de benzer şekilde seçiciliğe etki göstermeyeceğini düşündürmüştür. Bunun yanında aldehitlere Et_2Zn katılmasında Tablo 2.4 ve Tablo 2.5'de görüldüğü gibi tüm enantiyomerik ve diastereoizomerik sülfoksiminlerin ligand olarak kullanılmasında ilk defa farklı bir diastereoizomer (*R*)-konfigürasyona sahip 1-fenil-1-propanolü (**140a**) % 44 ee ile oluşmasını sağlamıştır. Reaksiyon ortamında ligand olarak *L*-valinden türetilen K^3NH_2 (**146**) ile difenil sülfoksitten (**4g**) sentezlenen sülfoksiminin (**149g**) sadece eter-hekzan karışımında kristallendirme yapılarak saflaştırılması ve herhangi bir kromatografik yöntem kullanılmamasından dolayı, diğer aynı enantiyomerik aşırılığı veren sülfoksimine (**149f**) karşı tercih edilmiştir.

Tablo 2.5 Benzaldehite Et₂Zn katılmasında sülfoksiminlerin ligand olarak kullanılması

	Sülfoksimin	% ee	% Verim	Konfigürasyon
1	148g	46	99	S
2	149g	68	97	S
3	150g	0	99	S
4	148f	44	98	R
5	148f'	48	98	S
6	149f	50	96	S
7	149f'	68	72	S

Benzaldehite katılma reaksiyonunda reaksiyonu en iyi katalizleyen sülfoksimin (**149g**) ile ko-katalizör, çözücü, sıcaklık, Et₂Zn miktarı ve ligand miktarı gibi parametreler incelenerek optimum şartların belirlenmesi için gerekli denemeler yapılmıştır. Bunun için ilk önce titanyum tetra izopropoksitli (Ti(OPrⁱ)₄) ve (Ti(OPrⁱ)₄)'siz ortamda, oda sıcaklığı, 0 °C ve -20 °C de katalizörün enantiyomerik aşırılığa etkisi incelenmiştir. Bunun için önceki denemelerdeki ligand miktarı aldehite göre %10 sabit tutularak (Ti(OPrⁱ)₄) miktarı aldehite göre %25 mol ekv. alınarak toluen içerisinde reaksiyon denenmiştir (Tablo 2.6).

Tablo 2.6 Benzaldehite Et₂Zn katılmasında sülfoksimin **149g** ortamında Ti(OPrⁱ)₄ kullanılması

		-20 °C	0 °C	O.S.
Ti(OPr ⁱ) ₄ 'siz ortam	% ee	63	68	58
	% Verim	54	97	80
Ti(OPr ⁱ) ₄ 'li ortam	% ee	77	51	32
	% Verim	92	94	69

Tablo 2.6'da görüleceği gibi (Ti(OPrⁱ)₄)'siz ortamda sıcaklık düşüşü ve yükselişlerinde enantiyomerik aşırılığın düştüğü buna rağmen (Ti(OPrⁱ)₄)'li ortamda sıcaklık düşüşlerinde düzenli olarak enantiyomerik aşırılığın arttığı gözlemlenmiştir. Bir Lewis asiti olan Ti(OPrⁱ)₄'li reaksiyon ortamında enantiyomerik olarak katalizlendiği en iyi çözücü ortamı tespit edildikten sonra, tespiti yapılan çözücüye göre sıcaklık denemelerinin tekrar yapılmasına karar verilmiştir.

Tablo 2.7 Benzaldehite Et₂Zn katılmasında çözücü denemesi

	Çözücü	% ee	% Verim
1	Toluen	73	89
2	Hekzan	76	99
3	Dietileter	80	83
4	THF	18	3
5	CH ₂ Cl ₂	61	57
6	1,4 Dioksan	72	85

Tablo 2.7'deki görüldüğü gibi denenen çözücüler arasında en iyi enantiyomerik aşırılığı dietileter çözücüsü ortamında gerçekleştirilen reaksiyonda vermesi, bundan sonraki denemeler için en uygun çözücünün bu olduğu düşünülerek sonraki denemeler gerçekleştirilmiştir. Dietil eterin aksine çözücü olarak halkalı bir eter olan tetrahidrofuran (THF) kullanıldığında enantiyoseçicilik (%18 ee) oldukça düşük bulunmuştur.

Tablo 2.8 Benzaldehite Et₂Zn katılmasında sıcaklık denemesi

	O.S.	0 °C	-20 °C	-30 °C	-40 °C	-70 °C
% ee	21	40	80	88	90	89
% verim	98	85	83	67	67	11

Reaksiyonun gerçekleştirileceği çözücü ortamı seçildikten sonra, reaksiyon farklı sıcaklıklarda denenmiştir. -40 °C den daha aşağı sıcaklıklarda enantiyomerik aşırılığının artmamasının yanı sıra verimde de azalma olduğu ve reaksiyonun ilerlemesinin yavaşladığı Tablo 2.8'de görülmektedir. Tablo 2.6'daki toluen ortamında gerçekleştirilen reaksiyon ile Tablo 2.8'deki dietileter ortamında gerçekleştirilen reaksiyon karşılaştırıldığında her iki denemede de sıcaklık yükselmesinde enantiyomerik aşırılığın düştüğü görülmektedir. Fakat yükselen sıcaklıklarda toluen çözücüsü kullanıldığında dietiletere göre daha iyi bir enantiyomerik aşırılığın olmasına rağmen daha düşük sıcaklıklarda dietileterin daha iyi enantiyomerik aşırılık verdiği görülmektedir. Bu yüzden reaksiyonun gerçekleştirileceği çözücü seçildikten sonra, sıcaklık denemesinin tekrar yapılması daha uygun olabileceği karşılaştırmalar sonucunda görülmektedir.

Tablo 2.9 Benzaldehite Et₂Zn katılmasında Et₂Zn mol miktarı

	3 mol ekv. Et ₂ Zn	2 mol ekv. Et ₂ Zn	1.5 mol ekv. Et ₂ Zn
% ee	80	90	90
% verim	70	67	52

Reaksiyonda kullanılan dietilçinko miktarındaki artma ve azalma, enantiyomerik aşırılığa etkisi literatürdeki çalışmalarda görülmektedir. Bu amaçla benzer bir değişimin bu reaksiyonda gözlenip gözlenmeyeceği üzerine yapılan çalışmada 24 saat süre zarfında 2 mol ekv. Et₂Zn kullanılması sonucu reaksiyon veriminin ve enantiyomerik aşırılığın en yüksek olduğu ortam olarak belirlenmiştir (Tablo 2.9).

Tablo 2.10 Benzaldehite Et₂Zn katılmasında ko-katalizör denemesi

	-	HMPA	NMI	TEA	TMNDA	MS 4A
% ee	90	91	90	91	91	90
% verim	67	72	52	48	55	52

Literatürde çokça kullanılan yardımcı katalizörlerin enantiyomerik aşırılığa fazlasıyla etki ettiği bilinmektedir. Bunun üzerine Tablo 2.10'da gösterilen heksametilfosforamid (HMPA), *N*-metil imidazol (NMI), trietil amin (TEA), moleküler sieves (MS 4A) ve proton süpürücü olarak adlandırılan *N,N,N,N*-tetrametilnaftalen-1,5-diamin (TMNDA) reaksiyon ortamına %10 oranında katıldığında reaksiyonun katalizlenmesi sonucunda enantiyomerik aşırılıkta pek fazla bir değişim gözlenmemesinden dolayı reaksiyonlarda yardımcı katalizörler kullanılmamıştır.

Tablo 2.11 Benzaldehite Et₂Zn katılmasında ligand miktarı denemesi

	%5	%10	%15	%20
% ee	77	90	89	91
% verim	64	67	58	63

Reaksiyonun katalizlenmesinde ve enantiyomerik aşırılık elde edilmesindeki en önemli etki kullanılan ligandın yapısı ve ligandın miktarıdır. Reaksiyonun daha iyi katalizlenmesi için kullanılan ligand miktarı ile yapılan denemelerde ligand miktarının düşmesi reaksiyonun enantiyomerik aşırılığında daha az bir oran verirken, %10 dan

fazla kullanılan ligandın reaksiyona pek bir etkisi olmadığı da Tablo 2.11’de görülmektedir.

Tablo 2.12 Benzaldehite Et₂Zn katılmasında Ti(OPrⁱ)₄ miktarı denemesi

	%10	%25	%40	%50
% ee	78	89	83	82
% verim	15	60	54	73

Reaksiyonun gerçekleştiği ve daha iyi katalizlendiği ortamın tespiti reaksiyon ortamında kullanılan parametrelerin değiştirilmesiyle sağlanmaktadır. Tablo 2.12’de görüldüğü gibi enantiyomerik aşırılığa en büyük etkisi olan (Ti(OPrⁱ)₄) miktarının etkisi incelenmiştir. Tablo 2.12’de görüleceği gibi %25 (Ti(OPrⁱ)₄) kullanıldığı ortamın dışında (Ti(OPrⁱ)₄) miktarının artması veya azalması enantiyomerik aşırılığa olumsuz yönde etki etmektedir. Hatta Ti(OPrⁱ)₄ benzaldehite göre %10 mol ekv. kullanıldığında reaksiyonun veriminin oldukça düştüğü gözlenirken Ti(OPrⁱ)₄ miktarının artmasında da verimde pek fazla değişim gözlenmemiştir.

Tablo 2.13 Aromatik aldehitlere sülfoksimin 149g ortamında, Et₂Zn katılması

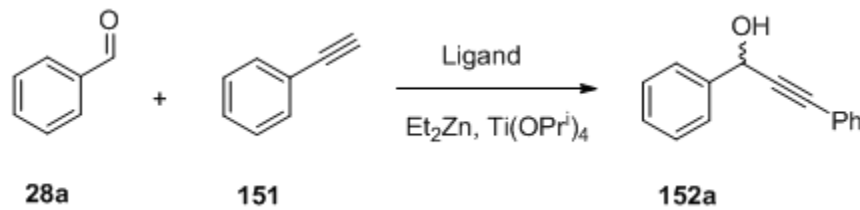
	% ee	% Verim	Konfigürasyon
Benzaldehit 28a	90	67	S
2-Klorobenzaldehit 28b	81	42	S
3-Klorobenzaldehit 28c	89	54	-
4-Klorobenzaldehit 28d	85	50	S
2-Metoksibenzaldehit 28e	92	73	S
3-Metoksibenzaldehit 28f	87	28	S
4-Metoksibenzaldehit 28g	58	5	S
3-Metilbenzaldehyt 28h	89	55	S
4-Metilbenzaldehyt 28j	88	63	S
1-Naftilaldehit 28k	60	17	S
2-Piridinkarbaldehyt 28l	5	99	-

Reaksiyon şartlarındaki her bir parametre kendi içinde değiştirilerek yapılan denemelerde reaksiyonun gerçekleştiği ve bu ligand için en iyi enantiyomerik aşırılığın elde edildiği optimum koşullar tespit edildi. Bundan sonra tespiti yapılan bu şartlarda

benzaldehit ile birlikte diğere aromatik aldehitlere de Et_2Zn katılma reaksiyonları gerçekleştirilmiştir (Tablo 2.13).

Reaksiyon sonucunda yapılan gözlemde piridinkarbaldehite Et_2Zn katılma reaksiyonunda oluşan 1-(pidin-2-il) etanolün bir amino alkol olması ve reaksiyonda artan bu ürünün de reaksiyonu bu şartlarda katalizlemesi sonucu yüksek verimde ve düşük enantiyomerik aşırılıktaki alkol oluşumuna sebep olmaktadır. Reaksiyondan elde edilen optikçe aktif alkollerin enantiyomerik aşırılığı, GC üzerinde bulunan kiral β -dex kolonu ile literatürde belirtilen koşullarda yapılan yürütme sonucu alikonma zamanları karşılaştırılarak konfigürasyonları belirlenmiştir [79-82]. Buna ilaveten benzen grubuna bağlı farklı substituentler oluşan alkolün enantiyomerik aşırılığında çok fazla bir farklılık göstermemekle birlikte, benzen grubuna bağlı metoksi grubu bulunan alkollerin para pozisyonuna doğru sıralanmasında, hem enantiyomerik aşırılıktaki, hemde verimde sistematik bir düşüş olduğu da gözden kaçmamıştır. Keza, 1-naftil aldehitin Et_2Zn ile olan reaksiyonunun sonucunda beklenildiği gibi oluşan ürün reaktivitesinin daha düşük olmasından dolayı verimi çok düşük bulunmuştur (%17).

Bu alışmalar gerçekleştirildikten sonra sülfoksiminin ligand olarak kullanıldığı ortamda Et_2Zn ile protonu kopartılan fenilasetilenin (**151**) aldehitlere katılma denemeleri yapılmıştır (şekil 2.20). Bu tez çalışmasına kadar sülfoksiminlerin ligand olarak çeşitli reaksiyonlarda kullanılmasına rağmen aldehitlere asetilen katılma reaksiyonlarında kullanıldığı yapılan literatür taramalarında göze arpmamıştır.

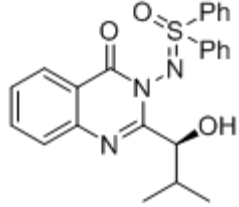
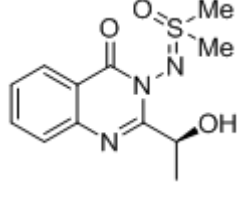
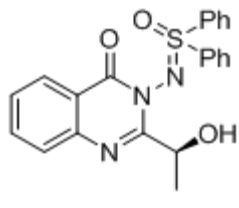


şekil 2.20 Benzaldehite fenilasetilen katılması

Et_2Zn 'nin benzaldehite katılma reaksiyonunda ligand olarak kullanılan sülfoksimin (**149g**), fenilasetilenin benzaldehite katılma reaksiyonunda kullanıldığında hem 0 $^\circ\text{C}$ de hem de -20 $^\circ\text{C}$ de beklenenin aksine neredeyse rasemik karışım halinde olan

propargillik alkol (**152a**) elde edilmiştir. Reaksiyonun gerçekleşmesi için öncelikle fenilasetilen (**151**) ve Et₂Zn toluen içerisinde üç saat 90 °C de kapalı bir balonda ısıtılarak, fenilasetilen çinkoetil bileşiği oluşturuldu. Elde edilen fenilasetilen çinko etil üzerine oda sıcaklığında, ligandın (**149g**) toluen içerisindeki çözeltisi ilave edilerek bir saat karıştırıldı. Karışım üzerine yine toluen içinde çözeltisi hazırlanmış Ti(OPrⁱ)₄ ilave edilerek bir saat daha karıştırılmıştır. Açık sarı berrak karışım üzerine 0 °C’de toluen içindeki çözeltisi hazırlanmış benzaldehit (**28a**) bir porsiyonda ilave edilmiş ve %7ee’lik bir propargillik alkol (**152a**)’yı vermiştir. Bunun üzerine Et₂Zn katılma reaksiyonunda sentezi kolay olan DMSO’dan türetilmiş sülfoksimin (**137h**) reaksiyon ortamında ligand olarak kullanıldığında orta derecede bir enantiyomerik aşırılık (%44–48 ee) elde edilmiştir. Bunun yanında difenil sülfoksitten (**4g**) türetilen sülfoksiminde (**137g**) -20 °C de orta derecede enantiyomerik aşırılık (%50 ee) verirken 0 °C de enantiyomerik aşırılıkta hiçte fena sayılmayacak iyi bir sonuç elde edilmiştir (%79ee) (Tablo 2.14).

Tablo 2.14 Benzaldehite fenilasetilen katılmasında ligand seçimi

Sülfoksimin		-20 °C	0 °C	20 °C
 149g	%ee	3	7	-
	%verim	54	61	-
 137h	%ee	50	44	-
	%verim	62	68	-
 137g	%ee	48	79	79
	%verim	58	66	66

Fenil asetilenin aldehitlere katılma reaksiyonu için sülfoksimin ligand olarak kullanıldığında en iyi enantiyoseçiciliğin sağlanabilmesi için optimum şartların belirlenmesinde, reaksiyon şartlarını etkileyen parametreler belli bir düzene göre değiştirilerek denemeler gerçekleştirildi. Fenilasetilenin benzaldehite katılmasında Tablo 2.15’de görülen çözücüler ile reaksiyonun en iyi katalizlendiği çözücü tespiti yapıldığında THF (Na/benzofenon üzerinden destillenerek günlük olarak kullanıldı) içinde gerçekleştirilen reaksiyonda en yüksek enantiyomerik aşırılık elde edilmiştir. Fakat Et₂Zn’nun hekzan yerine toluen çözücüsü içerisindeki 1M solüsyonu kullanıldığında, enantiyomerik aşırılıkta oldukça düşük enantiyoseçicilik elde edilmiştir (%15 ee). Tüm reaksiyonun sadece hekzan veya sadece toluen içerisinde gerçekleşmesi de düşük bir enantiyomerik aşırılık vermiştir (%53 ve %15 ee). Buna rağmen Et₂Zn’nun 1M hekzan solüsyonu kullanılması ile THF içerisindeki reaksiyonu daha iyi katalizlenmiştir (%82ee).

Tablo 2.15 Benzaldehite fenilasetilen katılmasında çözücünün ve sıcaklığın belirlenmesi

Çözücü	20 °C	0 °C	-20 °C
	%ee/% Verim	ee/% Verim	ee/% Verim
Hekzan	67/57		
Etil eter	25/55		
Toluen	79/66	79/66	48/58
THF	82/81	90/61	91/51
Diklorometan	78/56		
Toluen*	53/61		
THF*	15/86		

* Et₂Zn toluen çözeltisi

Toluen içerisinde 20 °C ve 0 °C’de yapılan reaksiyonlarda enantiyomerik aşırılık değişmezken sıcaklık -20 °C da %53ee’ye kadar düşmektedir. Çözücü olarak THF kullanıldığında, bu oranların, 0 °C ile -20 °C’de benzer sonuçların oluşturduğu fakat daha iyi bir enantiyomerik aşırılıkta olduğu gözlemlenmiştir. Reaksiyonda şartları olarak 0 °C sıcaklıkta ve çözücü ortamı THF seçildikten sonra, Et₂Zn miktarının artışı veya azalışı denemeleri, verimin değişmesinde düzenli olarak etki ederken enantiyomerik aşırılıkta sadece düşüşe sebep olmaktadır (Tablo 2.16).

Tablo 2.16 Benzaldehite fenilasetilen katılmasında Et₂Zn miktarı

	1,5 mol ekv.	2 mol ekv.	3 mol ekv.
%ee	65	90	60
% Verim	51	61	95

Lewis asidi olarak titanyum reaktifi olmadığı zaman kiral 3-aminokuinazolinonlar ile katalitik asimetrik denemelerimiz de gözlemlediğimiz sonuçlar, reaksiyonun oldukça yavaş gerçekleştiğini ve enantiyoseçiciliğin ise neredeyse hiç olmadığı görülmüştür. (yayınlanmamış denemelerimiz). Bundan dolayı reaksiyonlarda Ti(OPrⁱ)₄'in yanı sıra titanyum tetra-*n*-butoksit (Ti(OBuⁿ)₄) ve titanyum tetra-*t*-butoksit (Ti(OBu^t)₄) gibi Lewis asitlerinin de kullanılması amaçlanmıştır. Yapılan denemeler sonucunda reaksiyonun katalizlenmesinde enantiyomerik aşırılığın en yüksek gerçekleştiği reaksiyon ortamının hala Ti(OPrⁱ)₄ eşliğinde olduğu Tablo 2.17 de görünmektedir.

Tablo 2.17 Benzaldehite fenilasetilen katılmasında Titanyum çeşitliliği

	Ti(OPr ⁱ) ₄	Ti(OBu ⁿ) ₄	Ti(OBu ^t) ₄
%ee	90	71	86
% Verim	61	76	71

Bunun üzerine reaksiyon ortamındaki Ti(OPrⁱ)₄'in miktarının artması ile enantiyomerik aşırılıkta bir değişim olup olmayacağı düşünülerek aldehite göre sırasıyla %25, %40, %50, %75 olarak miktar denemeleri gerçekleştirilmiştir. Fakat yapılan analizlerde pek değişen bir sonuç elde edilememiştir. Bundan sonraki denemelerde Ti(OPrⁱ)₄ miktarı aldehite göre %40 olarak belirlenmiştir (Tablo 2.18).

Tablo 2.18 Benzaldehite fenilasetilen katılmasında Ti(OPrⁱ)₄ miktarı denemesi

	%25	%40	%50	%75
%ee	90	90	91	87
% Verim	61	61	43	54

Reaksiyon ortamına NMI, HMPA, TEA ve MS 4A ko-katalizörleri kullanılmasına rağmen enantiyomerik aşırılıkta pek fazla değişim gözlenmemiştir (Tablo 2.19).

Tablo 2.19 Benzaldehite fenilasetilen katılmasında ko-katalizör kullanımı

	MMI	HMPA	TEA	MS 4A
%ee	89	90	90	88
% Verim	53	45	70	41

Lin Pu 2002 yılında yapmış olduğu çalışmasında reaksiyon ortamında kullanılan çözücü miktarının değiştirerek enantiyoseçiciliği %99 lara varan bir oranla elde ettiğini rapor etmiştir [83]. Bu yüzden bizde reaksiyonlarımızda çözücü olarak kullanılan THF'nin 4 ml yerine 8 ml ve 16 ml'ye çıkartmamıza rağmen, reaksiyon sonucunda enantiyomerik aşırılığa neredeyse hiç etkisinin olmadığını gözlemledik. Reaksiyon ortamındaki değişimi gerçekleştirilen son parametre ise, ligand olarak kullanılan sülfoksiminin mol miktarıdır. Ligand mol miktarının artması reaksiyonu çok az denecek kadar enantiyomerik aşırılığında artışa sebep olsada verimdeki artıştan dolayı, reaksiyon ortamında sülfoksiminin aldehite göre %15 oranında kullanılmasına karar verilmiştir (Tablo 2. 20).

Tablo 2. 20 Benzaldehite fenilasetilen katılmasında ligand **137g** miktarı

	%10	%15	%20	%30	%40
%ee	90	91	91	92	92
% Verim	61	69	65	62	61

Reaksiyon koşullarındaki gerekli tüm parametreler tek tek irdelenerek enantiyomerik aşırılığın yüksek elde edildiği ortam belirlendikten sonra, bir seri aromatik aldehitlere ve alifatik olan pivaldehite fenilasetilen katılması reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (Tablo 2.21). Elde edilen ürünler HPLC üzerinde bağlı bulunan ciracel OD-H kolonu ile hekzan/izopropil alkol yürütücü fazında alıkonma zamanları literatürdeki değerlerin yanısıra, hazırlanan rasemik alkoller ile karşılaştırılarak oluşan ürünlerin enantiyomerik aşırılıkları ölçülmüştür. Benzaldehite fenilasetilen katılması sonucu oluşan propargillik alkolün konfigürasyonu R olarak tespit edilmiştir [84].

Tablo 2.21 Aldehitlere sülfoksimin **137g** ortamında fenilasetilen katılması

	% ee	% Verim	Konfigürasyon
Benzaldehit 28a	91	69	+ (R)
2-Klorobenzaldehit 28b	83	84	-
3-Klorobenzaldehit 28c	83	54	+
4-Klorobenzaldehit 28d	87	63	+
2-Metoksibenzaldehit 28e	90	87	-
3-Metoksibenzaldehit 28f	93	63	+
4-Metoksibenzaldehit 28g	94	73	+
3-Metilbenzaldehyt 28h	89	90	+
4-Metilbenzaldehyt 28j	87	75	+
1-Naftilaldehit 28k	91	86	-
4-Nitrobenzaldehyt 28m	65	54	+
Pivaldehyt 28n	69	49	+

Tablo 2.21 de de görüldüğü gibi enantiyomerik aşırılıkta en iyi sonucu (%94ee) aromatik aldehitlere Et_2Zn katılması reaksiyonundaki en düşük ee yi (%58ee) veren 4-metoksibenzaldehitin verdiği bulunmuştur. Bunun aksine yukarıdaki tabloda %65ee lik en düşük sonucu ise, yine 4-pozisyonunda bir sübsitüent bulunduran, fakat elektron çeken bir grup olan 4-nitrobenzaldehyt vermiştir. Aromatik aldehitlerin yanında, bir alifatik aldehit olan pivalaldehitinde hiçte azımsanmayacak bir enantiyoaşırılık (%69ee) verdiği gözlenmiştir.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

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 multipl (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 Berlingham Bentley ADP220 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 [85].

3.1. Tiyoterlerin Sentezi

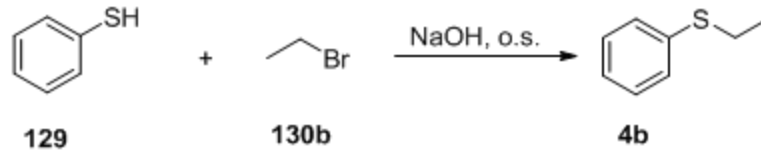
Yöntem A: 50ml lik tek boyunlu balona çeker ocakta tiyofenol (**129**) (45.5 mmol) tartılarak üzerine etanol (10ml) konuldu. Magnetik karıştırıcı altında balon içerisine 5.5M NaOH (10 ml) 10 dakikada yavaşça ilave edildi. İlave tamamlandıktan sonra 5 dak. içinde alkil bromür (54.5 mmol) ilave edilerek ağzı kapatıldı. Bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılarak iki fazın oluştuğu gözlemlendi. Reaksiyona su ilave edilerek etil eter (50 mlx2) ile ekstrakte edildi. Eter fazı ayrılarak Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı.

Yöntem B: 50 ml lik tek boyunlu balona çeker ocakta tiyofenol (**129**) (45.5 mmol) tartılarak üzerine etanol (10 ml) konuldu. Magnetik karıştırıcı altında balon içerisine 5.5M NaOH (10ml) 10 dakikada yavaşça ilave edildi. Balonun ucuna geri soğutucu yerleştirilerek ısıtma yapıldı. Sıcak karışıma geri soğutucunun üzerinden 10 dak. içinde alkil bromür (54.5 mmol) ilave edilerek 2 saat geri soğutmaya devam edildi. Reaksiyona su ilave edilerek etil eter (50 mlx2) ile ekstrakte edildi. Eter fazı ayrılarak Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı.

Yöntem C: Bir ısıtıcı üzerine 100ml lik iki boyunlu bir balon ve bir ucuna geri soğutucu takılarak içerisine *t*-Butanol (30 ml) konuldu. Balonun bir ucu ve geri soğutucunun üzerine bir tıpa yerleştirilerek kapatıldı. Geri soğutucu ve içerisinde %70'lik H₂SO₄ (50 ml) bulunan 0 °C deki ağzı tıpa ile kapatılmış balon arasında tıpalardan geçirilmiş iki uçlu iğne (Kanula) ile bağlanılarak düzenek kuruldu. Üzerinde geri soğutucu bulunan balonun kapalı ucundaki tıpadan 2 ml der.H₂SO₄ konuldu ve 140-150 °C' ye kadar ısıtılarak izobutilen gazı oluşturuldu. Oluşan izobutilen gazı çift uçlu iğne ile 0 °C deki asit ortamını doyuruncaya kadar işlem devam ettirildi. 30 dak. sonra 0 °C deki izobutilenle doymuş asit çözeltisine tiyofenol (**129**) (63.63 mmol) ilave edildi. 1 saat bu sıcaklıkta karıştırılarak faz oluşumu gözlemlendi. Reaksiyon ortamına su katılarak etil eter (50 mlx2) ile ekstrakte edildi. Eter fazı ayrılarak Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı.

Yöntem D: 250 ml lik tek boyunlu balona sırasıyla tiyofenol (**129**) (10.784g, 98 mmol), bakır(I) iyodür (0.94g, 4.92 mmol), etilen glikol (12.156g, 196 mmol), potasyum karbonat (27.056, 196mmol) ve iyodobenzen (20g, 98 mmol) tartılarak üzerine izopropil alkol(150 ml) ilave edildi. Balon üzerine geri soğutucu yerleştirilerek 80 °C de 40 saat ısıtıldı. Karışım oda sıcaklığına düşürülerek üzerine 100 ml etilasetat eklendi. Karışımdaki katı madde süzgeç ile ayrılarak katı madde 100 ml etilasetat ile yıkandı. Çözücü fazları birleştirilerek döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Kalan madde tekrar etilasetat (100 ml) fazına alınarak 2M NaOH (50 ml) ve su (50 ml) ile tekrar yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı.

3.1.1. Etil Fenil Tiyoeterin Sentezi (**4b**)

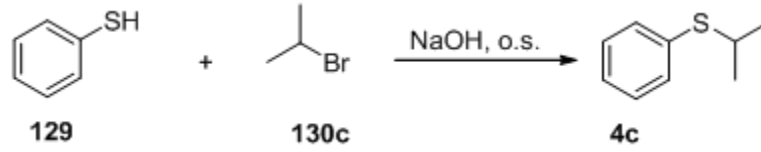


Yöntem A takip edilerek etanol (10 ml) içerisine tiyofenol (**129**) (15 g, 137 mmol); etilbromür (**130b**) (22.23 g, 204 mmol) ve NaOH (20 ml, 10 M) ilave edildi. Ham ürün destile edilerek saflaştırıldı (64-65 °C, ~4 mmHg) ve etilfenil tiyoeter (**4b**) renksiz sıvı madde olarak elde edildi (16.15 g, %86).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.1.33 (t, *J* 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃) 2.96 (q, *J* 7.3 Hz 2H, CH₂CH₃) ve 7.18-7.36 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.14.6, 27.9, 126.0, 129.1, 129.3 ve 136.9.

3.1.2. İzopropil Fenil Tiyoeterin Sentezi (4c)

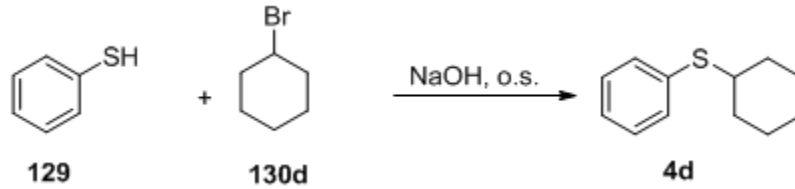


Yöntem A takip edilerek etanol (5 ml) içerisine tiyofenol (**129**) (5 g, 45.45 mmol); izopropilbromür (**130c**) (2.181 g, 54.54 mmol) ve NaOH (5.5 ml, 10 M) ilave edildi. Ham ürün destile edilerek saflaştırıldı (67-69 °C, 10 mmHg) ve tiyoeter (**4c**) renksiz sıvı madde olarak elde edildi (5.59 g, %81).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.1.29 (d, *J* 6.9 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 3.35 (m, 1H, (CH₃)₂CH) ve 7.20-7.42 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.23.4, 38.4, 126.9, 129.0, 132.1 ve 135.7.

3.1.3. Sikloheksil Fenil Tiyoeterin Sentezi (4d)

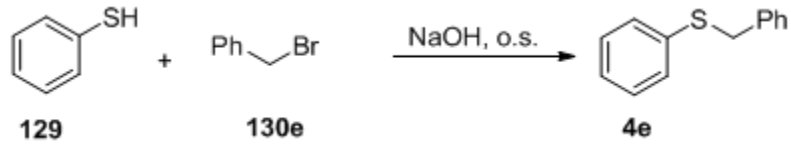


Yöntem B takip edilerek etanol (5 ml) içerisine tiyofenol (**129**) (5 g, 45.45 mmol); sikloheksilbromür (**130d**) (2.181 g, 54.54 mmol) ve NaOH (5.5 ml, 10 M) ilave edildi. Ham ürün destile edilerek saflaştırıldı (100-107 °C, 10 mmHg) ve tiyoeter (**4d**) renksiz sıvı madde olarak elde edildi (5.1 g, %58).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.1.23-2.17 (m, 11H), 3.08-3.15 (m, 1H, PhSCH) ve 7.19-7.43 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.26.0, 26.3, 33.5, 46.7, 126.8, 128.9, 132.0 ve 135.4.

3.1.4. Benzil Fenil Tiyoterin Sentezi (4e)



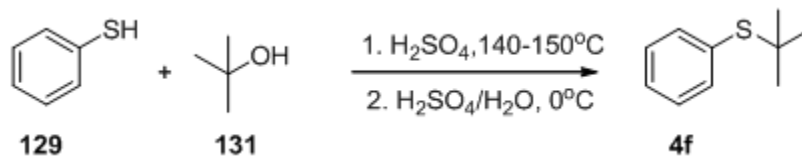
Yöntem B takip edilerek etanol (5 ml) içerisinde tiyofenol (**129**) (8 g, 72.7 mmol); benzilbromür (**130e**) (13.7 g, 108 mmol) ve NaOH (14.5 ml, 10 M) ilave edildi. Ham ürün destile edilerek saflaştırıldı (180-183 °C, 15 mmHg) ve tiyoeter (**4e**) beyaz katı madde olarak elde edildi (13.2 g, %91).

E.n : 48-50 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.4.17 (s, 2H, CH₂Ph) ve 7.22-7.38 (m, 10H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.39.3, 126.6, 127.4, 128.8, 129.1, 130.1, 136.7 ve 137.7.

3.1.5. *t*-Butil Fenil Tiyoterin Sentezi (4f)

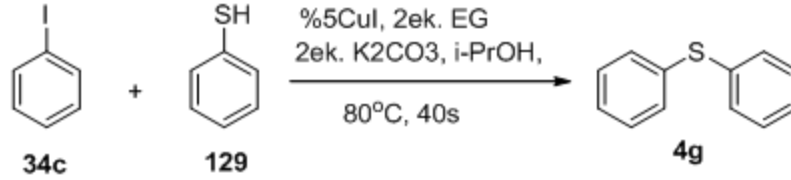


Yöntem C takip edilerek ilk balonda *t*-Butanol (**131**) (30 ml, 405 mmol) ve H₂SO₄ (2 ml, 3.6 mmol) ikinci balonda tiyofenol (**129**) (7 g, 63.6 mmol) ve H₂SO₄ (30 ml, %70v/v) kullanıldı. Ham ürün destile edilerek saflaştırıldı (46-58 °C, 10 mmHg) ve tiyoeter (**4f**) renksiz sıvı madde olarak elde edildi (7.1 g, %66).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.1.29 (s, 9H, (CH₃)₃C) ve 7.25-7.55 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.31.1, 46.0, 128.6, 128.8, 132.8 ve 137.7.

3.1.6. Difenil Sülfan Sentezi (4g)



Yöntem D takip edilerek izopropil alkol (150 ml) içerisine iyodobenzen (**34c**) (20 g, 98 mmol), tiyofenol (**129**) (10.784 g, 98 mmol), K₂CO₃ (27.05 g, 196 mmol), CuI (0.94 g, 4.9 mmol) ve etilen glikol (12.16 g, 196 mmol) ilave edildi. Ham ürün destile edilerek saflaştırıldı (46-58 °C, 10 mmHg) ve tiyoeter (**4g**) renksiz sıvı madde olarak elde edildi (16 g, %88).

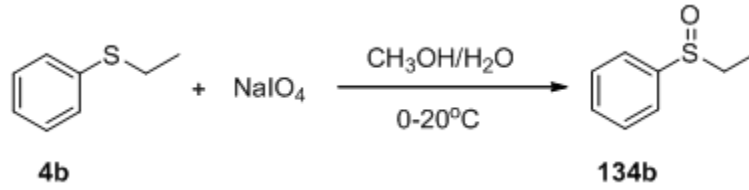
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.7.23-7.38 (m, 10H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.127.3, 129.4, 131.3 ve 136.0.

3.2. Sülfoksitlerin Sentezi

Yöntem E: 50ml lik bir balona tiyoeter (5 mmol) tartılarak üzerine metanol (10 ml) eklendi. Karışım buz banyosunda 0 °C ye düşürülerek 10 ml suda çözünmüş NaIO₄ damla damla 10 dak. içerisinde ilave edildi. İlave tamamlandıktan sonra oda sıcaklığında bir gün karıştırıldı. İTK (ince tabaka kromatografisi) ile yapılan kontrolde başlangıç ürününün kalmadığı gözlemlendi. Reaksiyonda oluşan katı madde süzülerek metanol ve su karışımı döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometan (100 ml) fazına alınarak su (50 ml) ile yıkama yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı.

3.2.1. Etil Fenil Sülfoksit Sentezi (134b)

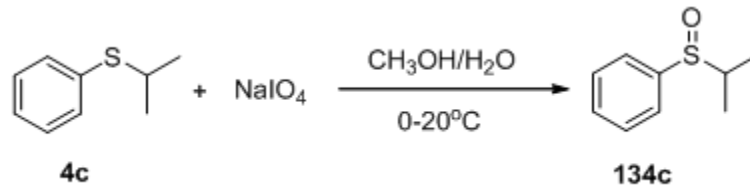


Yöntem E takip edilerek metanol (10 ml) içerisindeki tiyoeter (**4b**) (5 g, 39 mmol) üzerine sulu (10 ml) NaIO₄ (9.4 g, 42.9 mmol) çözeltisi ilave edildi. Oluşan ham ürün destile edilerek saflaştırıldı (149-166 °C,) ve sülfoksit (**134a**) renksiz sıvı madde olarak elde edildi (4.65 g, %83).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.1.01 (t, 3H, *J* 7.3 Hz, CH₂CH₃), 2.54-2.78 (m, 2H, CH₂CH₃) ve 7.25-7.48 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.6.0, 50.3, 124.2, 129.3, 129.4 ve 131.1.

3.2.2. İzopropil Fenil Sülfoksit Sentezi (134c)

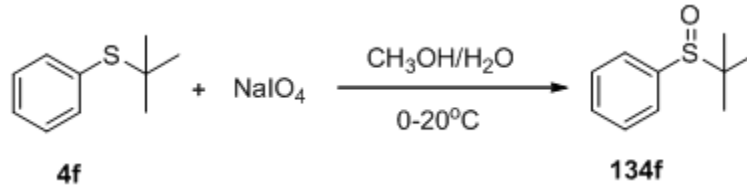


Yöntem E takip edilerek metanol (10 ml) içerisindeki tiyoeter (**4c**) (5 g, 32.9 mmol) üzerine sulu (10 ml) NaIO₄ (7.75 g, 36.2 mmol) çözeltisi ilave edildi (133-162 °C,). Sülfoksit (**134b**) renksiz sıvı madde olarak elde edildi (3.34 g, %60)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.0.99 (d, 3H, 6.9 Hz, CHCH₃), 1.10 (d, 3H, *J* 6.9 Hz, CHCH₃), 2.73 (h, 2H, *J* 6.9 Hz, CH(CH₃)₂) ve 7.33-7.52 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.14.0, 16.0, 54.6, 125.1, 129.0, 129.1, 131.1 ve 141.8.

3.2.3. *t*-Butil Fenil Sülfoksit Sentezi (134f)



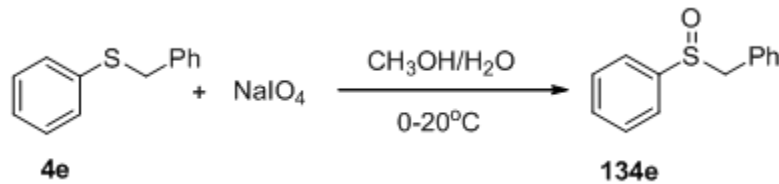
Yöntem E takip edilerek metanol (20 ml) içerisindeki tiyoeter (**4f**) (10 g, 60.2 mmol) üzerine sulu (20 ml) NaIO₄ (14.18 g, 66.26 mmol) çözeltisi ilave edildi. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Hekzan/Etilasetat 6:1, R_f= 0.2). Kolon sonrası ürün petrol eterinden kristallendirilerek sülfoksit (**134f**) beyaz katı madde olarak elde edildi (7.13 g, %65).

E.n.: 65-66 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.1.18 (9H, s, C(CH₃)₃) 7.47-7.51 (m, 3H, Ph) ve 7.59-7.61 (m, 2H, Ph),

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ =23.0, 55.9, 126.5, 128.5, 131.3 ve 140.2.

3.2.4. Benzil Fenil Sülfoksit Sentezi (134e)



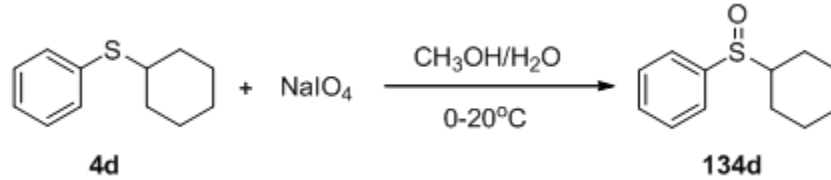
Yöntem E takip edilerek metanol (10 ml) içerisindeki tiyoeter (**4e**) (5 g, 25 mmol) üzerine sulu (10 ml) NaIO₄ (5.88 g, 27.5 mmol) çözeltisi ilave edildi. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Hekzan/Etilasetat 6:1, R_f= 0.2) Kolon sonrası ürün etanolden kristallendirilerek sülfoksit (**134e**) beyaz katı madde olarak elde edildi (4 g, %74).

E.n.: 131-133 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.4.02 (d, 1H, *J* 12.4 CHHPH AB sisteminin B kısmı), 4.11 (d, 1H, *J* 12.4 CHHPH AB sisteminin A kısmı) ve 6.99-7.49 (m, 10H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.63.8, 124.7, 128.5, 128.7, 129.1, 130.6, 131.4, 134.9 ve 143.0.

3.2.5. Sikloheksil Fenil Sülfoksit Sentezi (134d)

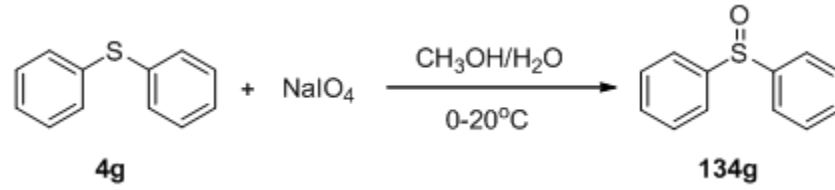


Yöntem E takip edilerek metanol (10 ml) içerisindeki tiyoeter (**4d**) (2 g, 10.4 mmol) üzerine sulu (10 ml) NaIO₄ (2.45 g, 11.44 mmol) çözeltisi ilave edildi. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Hekzan/Etilasetat 4:1, R_f= 0.25). Kolon sonrası ürün petrol eterinden kristallendirilerek sülfoksit (**134d**) beyaz katı madde olarak elde edildi (1.7 g, %78).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.1.21-1.82 (m, 10H), 2.54 (m, 1H, CHSOPh) ve 7.45-7.57 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.24.2, 25.5, 25.7, 25.8, 26.5, 63.3, 125.2, 129.1, 129.2, 131.1 ve 142.1.

3.2.6. Difenil Sülfoksit Sentezi (134g)



Yöntem E takip edilerek metanol (10 ml) içerisindeki tiyoeter (**4g**) (5.5 g, 29.5 mmol) üzerine sulu (10 ml) NaIO_4 (6.96 g, 32.5 mmol) çözeltisi ilave edildi. Ham ürün hekzan üzerinden kristallendirilerek sülfoksit (**134g**) beyaz katı madde olarak elde edildi (4.67 g, %78).

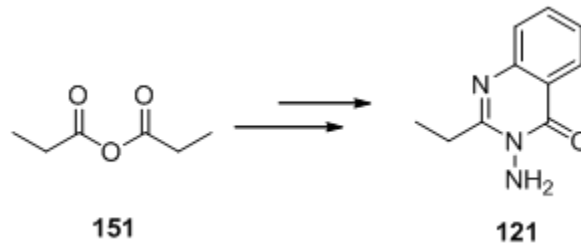
E.n. : 67-69 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ =7.42-7.47 (m, 3H, Ph) ve 7.63-7.65 (m, 2H, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ =125.0, 127.9, 129.5 ve 131.3.

3.3. Kuinazolinonların Sentezi

3.3.1. 3-Amino-2-etilkuinazolin-4(3H)-on Sentezi (121)

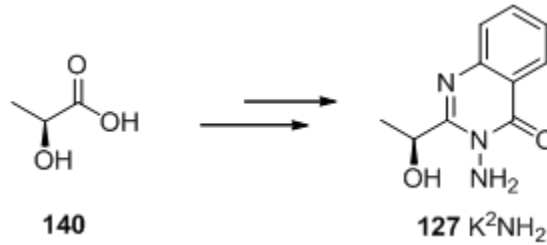


3-Amino-2-etilkuinazolin-4(3H)-on (**121**) literatür takip edilerek propionik anhidridden **151** itibaren iki basamakta sentezlendi (% 91) [86].

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.1.37 (3H, t, *J* 7.4 Hz, CH₂CH₃), 3.04 (2H, q, *J* 7.4 Hz, CH₂CH₃), 4.86 (2H, s, KNH₂), 7.42 (1H, t, 7.5 Hz, 6-H (K)), 7.64-7.73 (2H, m, 7-H ve 8-H (K)) ve 8.22 (1H, d, 8.0 Hz, 5-H (K)).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.11.4, 28.1, 120.2, 126.4, 126.6, 127.4, 134.4, 147.3, 159.2 ve 162.0.

3.3.2. (S)-3-Amino-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H) on Sentezi (127)

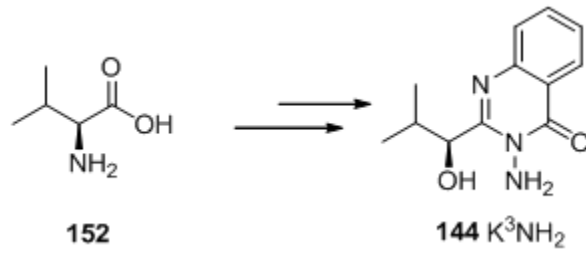


(S)-3-Amino-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H)-on (**127**) literatür takip edilerek L-laktik asitten dört basamakta sentezlendi (%62) [87].

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.1.60 (3H, d, *J* 6.4 Hz, CH₃CHOH), 4.36 (1H, d, *J* 7.3 Hz, CH₃CHOH), 4.85 (2H, s, KNH₂), 5.21 (1H, m, CH₃CHOH), 7.46 (1H, ddd, *J* 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 6-H (K)), 7.64 (1H, ddd, *J* 8.3, 1.1, 0.4 Hz, 8-H (K)), 7.73 (1H, ddd, *J* 8.3, 7.1, 1.5 Hz, 7-H (K)) ve 8.20 (1H, ddd, *J* 8.1, 1.5, 0.4 Hz, 5-H (K)).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.22.5, 65.8, 120.3, 126.8, 127.1, 127.3, 134.7, 146.3, 159.7 ve 162.2.

3.3.3. (S)-3-Amino-2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kuinazolin-4(3H) on Sentezi (144)

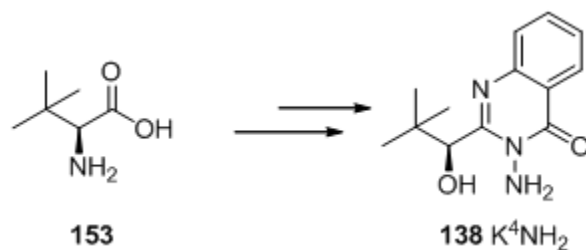


(S)-3-Amino-2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kuinazolin-4(3H)-on (**144**) literatür takip edilerek L-Valinden (**152**) itibaren dört basamakta sentezlendi (%58) [88].

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* 8.2 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.

3.3.4. (S)-3-Amino-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kuinazolin-4(3H) on Sentezi (138)

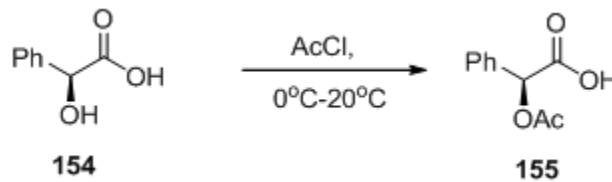


(S)-3-Amino-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kuinazolin-4(3H)-on (**138**) literatür takip edilerek L-*t*-Lösinden (**153**) itibaren dört basamakta sentezlendi (%55) [74].

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.1.06 (9H, s, CH(CH₃)₃), 3.81 (1H, d, *J* 9.9 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.

3.3.5. (S)-2-Asetoksi-2-fenilasetik Asit Sentezi (155)



100 mL'lik iki boyunlu yuvarlak dipli balona magnetik karıştırıcı altında mandelik asit (154) (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 155 (12.7 gr, 65.5 mmol) elde edildi (%99)

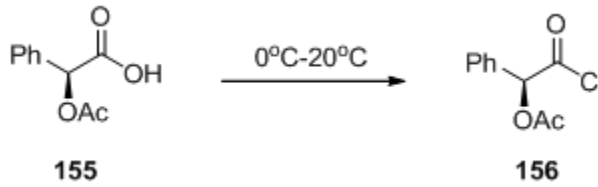
E.n.: 65-66 °C

[α]_D= +138.947 (*c*= 1.4, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.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).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ =.20.8, 74.3, 127.9, 129.1, 129.7, 133.4, 170.7 ve 174.4.

3.3.6. (S)-2-Kloro-2-okso-1-feniletıl Asetat Sentezi (156)

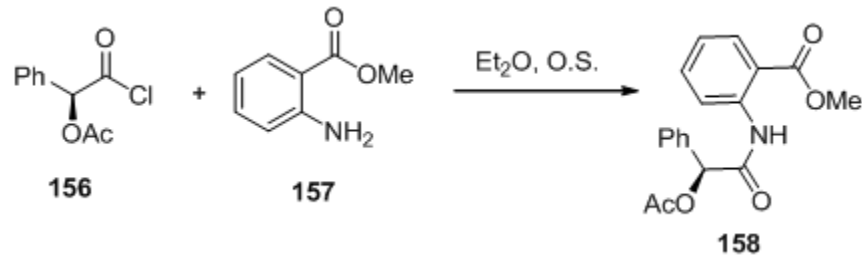


Asetoksi-fenil-asetik asit (**155**) (12.7 gr, 65.5 mmol) 100 mL'lik iki boyunlu yuvarlak dibli bir balona konularak balonun bir ucuna içerisinde tiyonil klorür (25 gr, 210 mmol) bulunan bir basınç ayarlı damlatma hunisi diğer ucuna ise çıkan gazı toplamak için ucu suya daldırılmış bir hortum takıldı. 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 (**156**) (11.5 gr, 54 mmol) elde edildi (%99)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ =.2.22 (3H, s, OCCH_3), 6.09 (1H, s, CHPh) ve 7.44-7.51 (5H, m, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ =.20.6, 81.1 128.6, 129.4, 130.4, 131.0, 170.1 ve 170.9.

3.3.7. (S)-Metil 2-(2-asetoksi-2-fenilasetamido)benzoat Sentezi (158)



Bir litrelik iki boyunlu bir balona 600 mL susuz dietileter içerisinde metilantranilat **157** (16.3 gr, 108 mmol) çözeltisi hazırlandı. Balonun bir ucuna mekanik karıştırıcı diğer ucuna da içerisinde kuru dietileter (50 ml) de çözülmüş asetik asit klorokarbonil-fenilmetil ester (**156**) (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-fenil-asetilamino)-benzoik asit metil ester (**158**) elde edildi (14.1 gr, %80)

E.n: 146-148 °C

[α]_D= +68.125 (*c*= 1.6, CHCl₃)

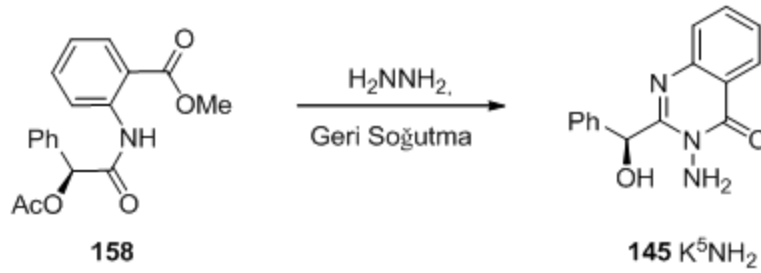
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ =2.35 (3H, s, OCH₃), 2.35 (3H, s, OCC₃H₃), 6.21 (1H, b, PhCHOH), 7.10 (1H, t, *J* 7.66 Hz, Ar), 7.34-7.42 (3H, m, Ar), 7.50-7.57 (3H, m, Ar), 8.04 (1H, dd, *J* 7.99 ve 1.21 Hz, Ar), 8.71 (1H, d, *J* 8.11 Hz, Ar) ve 11.94 (1H, s, CONH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ =.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 çözültisi) 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.

3.3.8. (S)-3-Amino-2-(hidroksi(fenil)metil)kuinazolin-4(3H) on Sentezi (145)



50 ml'lik Young's tüpüne 20 ml etanol içinde 2-(2-Asetoksi-2-fenil-asetilamino)-benzoik asit metil ester (**158**) (14.1 g, 43.2 mmol) çözültisi hazırlandı. Bu çözültiye 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 (**145**) 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, J 6.2 Hz, CHOH), 6.07 (1H, d, J 6.2 Hz, CHOH), 7.27-7.36 (3H, m, Ar-H), 7.42-7.44 (2H, m, Ar-H), 7.52 (1H, m, Ar-H), 7.80-7.82 (2H, m, Ar-H) ve 8.25 (1H, d, J 7.8 Hz, 5-H (K)).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ =.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.

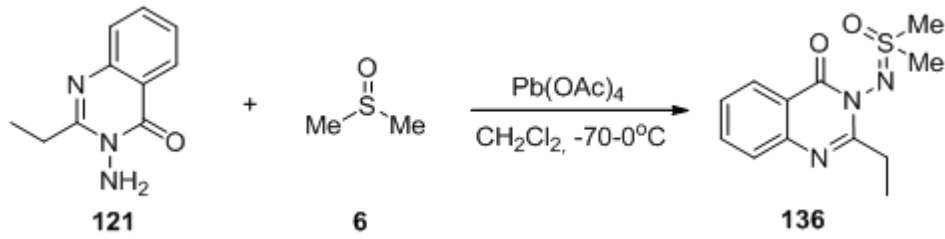
Elementel Analiz: C₁₅H₁₃N₃O₂ için Analitik Hesaplanan: C, 67.40; H, 4.90; N, 15.72, Bulunan: C, 67.41; H, 5.07; N, 15.73.

3.4. Sulfoksiminlerin Sentezi

Yöntem F: Diklorometan (5 ml) içeren 25 ml lik tek boyunlu bir balona -30 °C de KTA (1.745 mmol) bir porsiyonda ilave edildikten sonra kuinazolinon (**121**) (1.587 mmol) katı halde yaklaşık 3 dak. içinde azar azar eklenerek ve aynı zamanda kuvvetlice karıştırıldı. Homojen bir karışım oluştuğu gözlenince sıcaklık -78 °C ye düşürülerek CH₂Cl₂ (1 ml) içinde solüsyonu hazırlanmış DMSO (**6**) (3.174 mmol) bir porsiyonda ilave edilerek 0 °C ye düşünceye kadar reaksiyonun karıştırılmasına devam edildi. Bu sıcaklıkta reaksiyon karışımına 5ml su ilave edildikten sonra diklorometan (50 ml) fazına alınarak ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı.

Yöntem G: Yöntem F takip edilerek oluşan homojen karışım gözlendiğinde CH₂Cl₂ (1 ml) içinde tartılarak solüsyonu hazırlanmış DMSO (**6**) (3.174 mmol) ve HMDS (3.174 mmol) karışımı bir porsiyonda ilave edilerek 0 °C ye düşünceye kadar reaksiyonun karıştırılmasına devam edildi. Bu sıcaklıkta reaksiyon karışımına 5 ml su ilave edildikten sonra diklorometan (50 ml) fazına alınarak ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı.

3.4.1. N-[2-Etil-kuinazolin-4(3H) on]-S,S -dimetilsülfoksimin Sentezi (136)



Yöntem G takip edilerek CH_2Cl_2 (5 ml) içinde K^1NH_2 (**121**) (300 mg, 1.587 mmol), KTA (775 mg, 1.745 mmol), DMSO (**6**) (248 mg, 3.174 mmol) ve HMDS (512 mg, 3.174 mmol) kullanıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek sülfoksimin (**136**) beyaz katı madde olarak elde edildi (NMR verimi %98).

E.n. : 140-142 °C

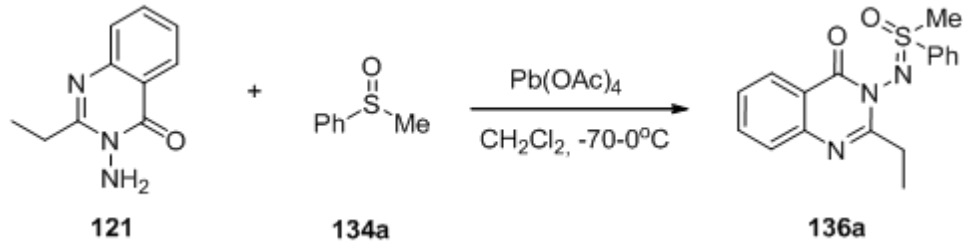
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ =1.24 (3H, t, J 7.3 Hz, CH_2CH_3), 2.97 (2H, q, J 7.3 Hz, CH_2CH_3), 3.22 (6H, s, CH_3SCH_3), 7.25 to 7.59 (3H, m, 6-H, 7-H, 8-H (K)) ve 8.09 (1H, ddd, J 8.1 Hz ve 2.2 ve 1.4 Hz, 5-H (K)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ =10.8, 28.1, 42.7, 121.2, 126.1, 126.6, 127.2, 134.1, 146.7, 161.3 ve 161.9.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{max} cm^{-1} : 3479w, 3011w, 2929w 1672s, 1608w, 1591s ve 1568w.

Elemental Analiz: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ için Hesaplanan: C, 54.32, H, 5.70, N, 15.84, O, 12.06, S, 12.08%. Bulunan: C, 54.35, H, 5.91, N, 15.95, S, 11.85%.

3.4.2. *N*-[2-Etil-kuinazolin-4(3H) on]-*S*-metil-*S*-fenilsülfoksimin Sentezi (**136a**)



Yöntem G takip edilerek CH_2Cl_2 (5 ml) içinde K^1NH_2 (**121**) (300 mg, 1.587 mmol), KTA (775 mg, 1.745 mmol), sülfoksit (**134a**) (444 mg, 3.174 mmol) ve HMDS (512 mg, 3.174 mmol) kullanıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek sülfoksimin (**136a**) beyaz katı madde olarak elde edildi (300 mg, %57).

E.n. : 145-147 °C

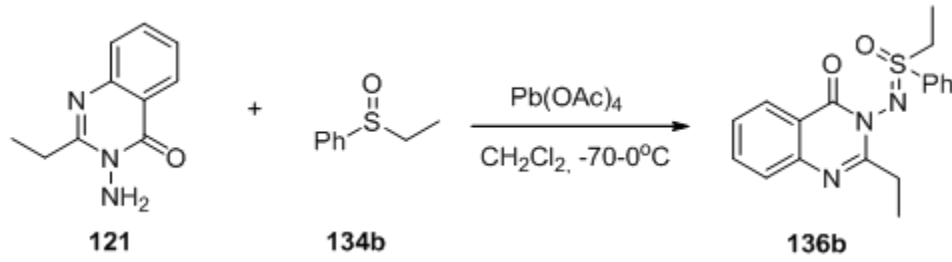
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ =1.35 (3H, t, J 7.3 Hz, CH_2CH_3), 3.17 (2H, m, CH_2CH_3), 3.31 (3H, s, PhSCH_3), 7.39-7.75 (6H, m, 6-H, 7-H, 8-H (K) ve 3H (Ph)), 8.21 (1H, dd, J 8.2 Hz ve 1.1 Hz, 5-H (K)) ve 8.33 (2H, dd, 8.4 Hz ve 1.7 Hz, 2H (Ph)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ =10.8, 28.2, 43.8, 121.3, 126.2, 127.3, 128.8, 129.6, 134.1, 137.3, 146.8, 161.5 ve 161.8.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{max} / cm^{-1} : 3586w, 3064w, 2974w, 2934w 1672s, 1591s ve 1568w.

Elemental Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ için Hesaplanan: C, 62.36, H, 5.23, N, 12.83, O, 9.77, S, 9.79%. Bulunan: C, 62.13, H, 5.35, N, 12.97, S, 9.87%.

3.4.3. *N*-[2-Etil-kuinazolin-4(3H) on]-*S*-etil-*S*-fenilsülfoksimin Sentezi (**136b**)



Yöntem G takip edilerek CH₂Cl₂ (5 ml) içinde K¹NH₂ (**121**) (200 mg, 1.06 mmol), KTA (516 mg, 1.16 mmol), sülfoksit (**134b**) (326 mg, 2.12 mmol) ve HMDS (342 mg, 2.12 mmol) kullanıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek sülfoksimin (**136b**) beyaz katı madde olarak elde edildi (220 mg, %61).

E.n. : 155-157 °C

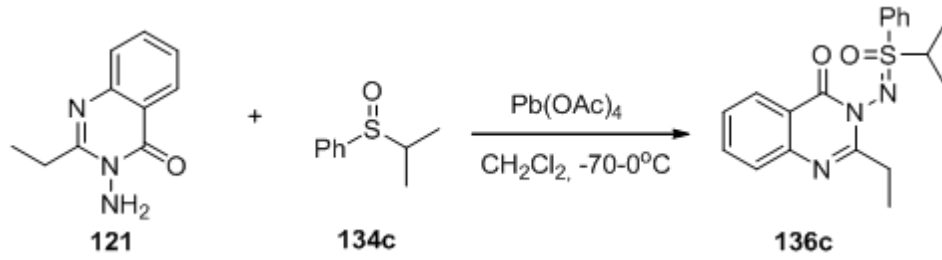
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=1.21 (3H, t, *J* 7.6 Hz, SCH₂CH₃), 1.34 (3H, t, *J* 7.3 Hz, KCH₂CH₃), 3.2 (2H, m, KCH₂CH₃), 3.51 (3H, m, SCH₂CH₃), 7.25-7.72 (6H, m, 6-H, 7-H, 8-H (K) ve 3H (Ph)), 8.17 (1H, ddd, *J* 8.4, 2.2 ve 0.7 Hz, 5-H (K)) ve 8.24 (2H, ddd, 8.4, 6.9 ve 1.4 Hz, 2H (Ph)).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=8.2, 10.9, 28.3, 50.1, 121.2, 126.1, 126.8, 127.2, 129.4, 129.5, 134.0, 134.2, 135.5, 146.8, 161.5 ve 162.0.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{\max} / cm⁻¹: 3494w, 3065w, 2978w, 2937w, 2875w 1675s, 1592w ve 1568w.

Elemental Analiz: C₁₈H₁₉N₃O₂S için Hesaplanan: C, 63.32, H, 5.61, N, 12.31, O, 9.37, S, 9.39%. Bulunan: C, 63.37, H, 5.68, N, 12.43, S, 9.36%.

3.4.4. N-[2-Etil-kuinazolin-4(3H) on]-S-izopropil-S-fenilsülfoksimin Sentezi (136c)



Yöntem G takip edilerek CH₂Cl₂ (5 ml) içinde K¹NH₂ (**121**) (200 mg, 1.06 mmol), KTA (516 mg, 1.16 mmol), sülfoksit (**134c**) (360 mg, 2.12 mmol) ve HMDS (342 mg, 2.12 mmol) kullanıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek sülfoksimin (**136c**) beyaz katı madde olarak elde edildi (228 mg, %61).

E.n. : 119-121 °C.

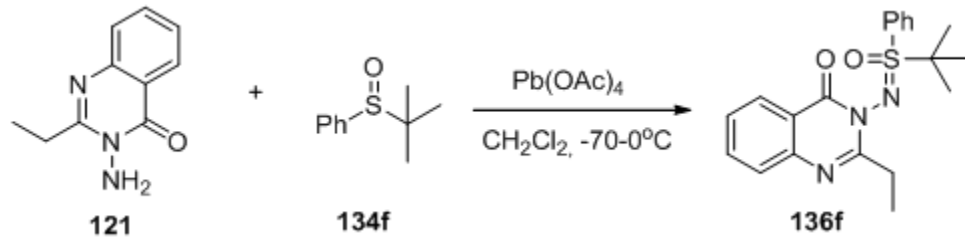
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=1.22 (3H, d, *J* 6.9 Hz, CH₃CHCH₃), 1.35 (3H, t, *J* 7.3 Hz, KCH₂CH₃), 1.48 (3H, d, *J* 6.9 Hz, CH₃CHCH₃), 3.16 (2H, m, KCH₂CH₃), 3.87 (1H, m, CH₃CHCH₃), 7.27-7.76 (6H, m, 6-H, 7-H, 8-H (K) ve 3H (Ph)), 8.25 (3H, m, 5-H (K)) ve 2H (Ph)).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=11.0, 16.1, 17.3, 28.6, 29.3, 57.5, 121.2, 125.9, 126.7, 127.0, 129.4, 129.1, 129.7, 133.7, 133.8, 146.6, 161.4 ve 161.5.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{max}/ cm⁻¹: 3064w, 2978w, 2936w, 2873w, 1678s, 1591s ve 1568w.

Elemental Analiz: C₁₉H₂₁N₃O₂S için Hesaplanan: C, 64.20, H, 5.95, N, 11.82, O, 9.00, S, 9.02%. Bulunan: C, 64.24, H, 6.09, N, 11.92, S, 8.82%.

3.4.5. *N*-[2-Etil-kuinazolin-4(3H) on]-*S*-*t*-butil-*S*-fenilsülfoksimin Sentezi (136f)



Yöntem G takip edilerek CH₂Cl₂ (5 ml) içinde K¹NH₂ (**121**) (150 mg, 0.793 mmol), KTA (387 mg, 0.873 mmol), sülfoksit (**134f**) (255 mg, 1.385 mmol) ve HMDS (255 mg, 1.586 mmol) kullanıldı. Ham ürün petrol eteri ve etil asetat karışımında muamelesi ile kristallendirilerek sülfoksimin (**136f**) beyaz katı madde olarak elde edildi (177 mg, %60).

E.n. : 127-128 °C

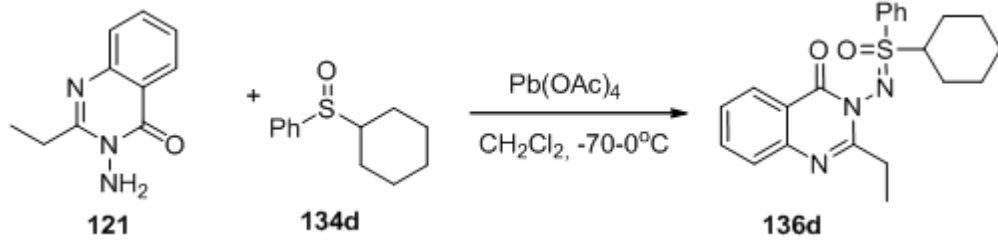
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=1.38 (3H, t, *J* 7.3 Hz, KCH₂CH₃), 1.53 (9H, s, ^tBu), 3.10-3.36 (2H, m, KCH₂CH₃), 7.24-7.69 (6H, m, 6-H, 7-H, 8-H (K) ve 3H (Ph)), 8.03 (1H, dd, *J* 7.69 ve 1.1 Hz, 5-H (K)) ve 8.10 (2H, dd, *J* 8.7, ve 1.4 Hz, 2H (Ph)).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=11.2, 24.6, 28.8, 63.7, 121.3, 125.7, 126.7, 126.8, 128.6, 131.4, 133.6, 134.9, 135.1, 146.4, 161.2 ve 161.5.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{max}/ cm⁻¹: 3065w, 2977w, 2934w 1679s, 1591s ve 1568w.

Elemental Analiz: C₂₀H₂₃N₃O₂S için Hesaplanan: C, 65.01, H, 6.27, N, 11.37, O, 8.66, S, 8.68%. Bulunan: C, 65.04, H, 6.22, N, 11.50, S, 8.51%.

3.4.6. *N*-[2-Etil-kuinazolin-4(3H) on]-*S*-sikloheksil-*S*-fenilsülfoksimin Sentezi (136d)



Yöntem G takip edilerek CH₂Cl₂ (5 ml) içinde K¹NH₂ (**121**) (200 mg, 1.06 mmol), KTA (516 mg, 1.16 mmol), sülfoksit (**134d**) (440 mg, 2.12 mmol) ve HMDS (342 mg, 2.12 mmol) kullanıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Hekzan/Etilasetat 3:1, R_f= 0.6). Kolon sonrası ürün etanolden kristallendirilerek sülfoksimin (**136d**) beyaz katı madde olarak elde edildi (260 mg, %62).

E.n. : 136-138 °C

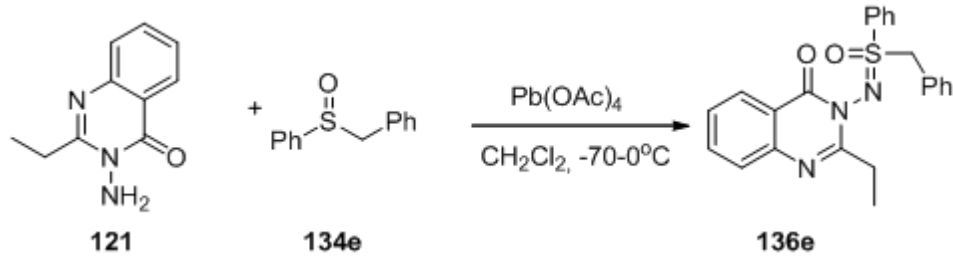
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=1.07-1.91 (9H, m, 9H(c-Hex)), 1.35 (3H, t, *J* 7.3 Hz, KCH₂CH₃), 2.42 (1H, dd, *J* 12.4 ve 6.9 Hz, 1H (c-Hex)), 3.17 (2H, m, KCH₂CH₃), 3.59 (1H, m, SCH), 7.28-7.65 (6H, m, 6-H, 7-H, 8-H (K) ve 3H (Ph)), 8.08 (3H, m, 2H (Ph)) ve 5-H (K)).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=11.1, 25.2, 25.52, 25.56, 25.89, 26.6, 28.6, 64.7, 121.3, 125.8, 126.8, 126.9, 129.0, 129.8, 133.6, 133.7, 136.1, 146.6, 161.5 ve 162.6.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{max}/ cm⁻¹: 3480w, 3064w, 3031w, 2981w, 2936w, 2874w, 1672s, 1608w, 1592s ve 1568w.

Elemental Analiz: C₂₂H₂₅N₃O₂Siğın Hesaplanan: C, 66.81, H, 6.37, N, 10.62, O, 8.09, S, 8.11%. Bulunan: C, 66.46, H, 6.45, N, 10.78, S, 8.18%.

3.4.7. *N*-[2-Etil-kuinazolin-4(3H) on]-*S*-benzil-*S*-fenilsülfoksimin Sentezi (**136e**)



Yöntem G takip edilerek CH_2Cl_2 (5 ml) içinde K^1NH_2 (**121**) (200 mg, 1.06 mmol), KTA (516 mg, 1.16 mmol), sülfoksit (**134e**) (457 mg, 2.12 mmol) ve HMDS (342 mg, 2.12 mmol) kullanıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek sülfoksimin (**136e**) beyaz katı madde olarak elde edildi (300 mg, %70).

E.n. : 161-163 °C

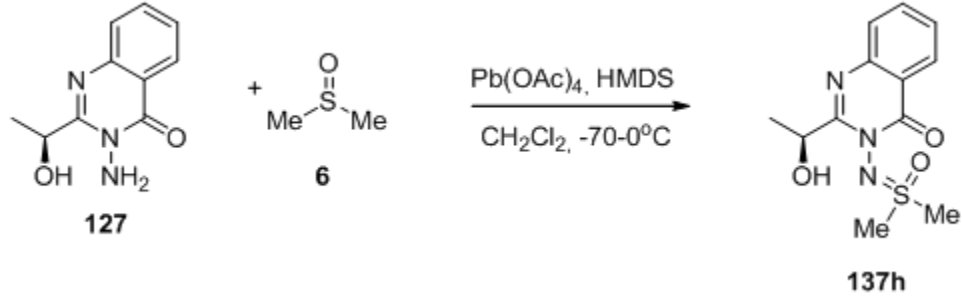
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ =1.31 (3H, t, J 7.3 Hz, KCH_2CH_3), 3.11 (2H, m, KCH_2CH_3), 4.71 (2H, s, PhCH_2), 6.93 (2H, dd, J 6.9 ve 1.4 Hz, 2H (Ph)), 7.12-7.72 (9H, m, 6-H, 7-H, 8-H (K) ve 6H (Ph)), 7.99 (2H, ddd, J 8.4, 2.9 ve 1.8 Hz, 2H (Ph)) ve 8.22 (1H, ddd, J 8.4, 7.3 ve 0.7 Hz, 5-H (K)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ =10.9, 28.2, 62.6, 121.3, 126.2, 126.8, 127.3, 128.0, 128.6, 129.0, 129.2, 129.6, 131.2, 134.1, 134.2, 135.0, 146.8, 161.6 ve 162.2.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{max} cm^{-1} : 3064w, 2936w, 2858w, 1678s, 1608w, 1591s ve 1568w.

Elemental Analiz: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ için Hesaplanan: C, 68.46, H, 5.25, N, 10.41, O, 7.93, S, 7.95%. Bulunan: C, 68.26, H, 5.28, N, 10.50, S, 7.94%.

3.4.8. *N*-[(*S*)-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H) on]-*S,S* dimetilsülfoksimin Sentezi (137h)



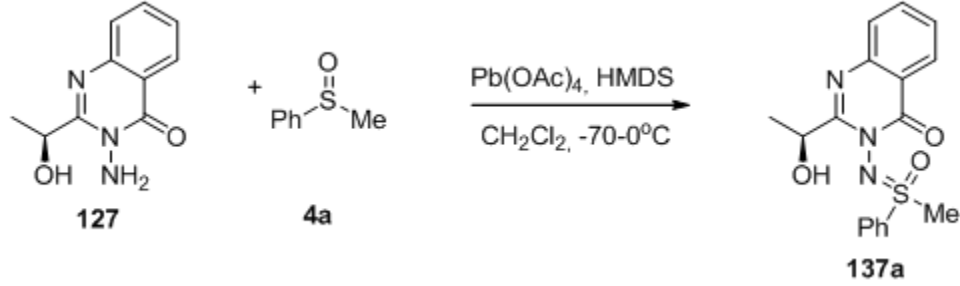
Yöntem G takip edilerek CH_2Cl_2 (5 ml) içinde K^2NH_2 (**127**) (300 mg, 1.463 mmol), KTA (713 mg, 1.61 mmol), sülfoksit (**6**) (228 mg, 2.93 mmol) ve HMDS (473 mg, 2.926 mmol) kullanıldı. Ham ürün kromatotron ile saflaştırılarak (Hekzan/Etilasetat 1:1, $R_f = 0.1$) sülfoksimin (**137h**) renksiz yağimsı madde olarak elde edildi (262 mg, %64).

$[\alpha]_D = +46.7$ ($c = 0.87$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.57$ (3H, d, J 6.4 Hz, CHOHCH_3), 3.34 (3H, s, CH_3SCH_3), 3.35 (3H, s, CH_3SCH_3), 4.36 (1H, d, J 6.4 Hz, CHOHCH_3), 5.27 (1H, m, CHOHCH_3), 7.47 (1H, t, J 7.3, 7-H, (K)), 7.70-7.77 (2H, m, 6-H, 8-H (K)) ve 8.24 (1H, dd, J 1.1 Hz ve 8.06 Hz, 5-H (K)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 17.7, 21.5, 42.2, 42.6, 44.0, 44.2, 65.6, 68.1, 121.4, 121.8, 126.7, 126.8, 126.9, 127.1, 127.3, 127.9, 134.2, 134.4, 145.9, 146.3, 156.7, 161.1, 161.9, 170.8,$

3.4.9. *N*-[(*S*)-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H) on]-*S*-fenil-*S*-metilsülfoksimin Sentezi (137a, 137a')



Yöntem G takip edilerek CH₂Cl₂ (5 ml) içinde K²NH₂ (**127**) (200 mg, 1.06 mmol), KTA (516 mg, 1.16 mmol), sülfoksit (**4a**) (457 mg, 2.12 mmol) ve HMDS (342 mg, 2.12 mmol) kullanıldı. Diastereoizomerik oran ¹H-NMR'ı ile **137a** diastereoizomerinin 1.52 ppm'deki 3 protona denk gelen CHOHC₃ dubleti ve **137a'** diastereoizomerinin 1.57 ppm'deki 3 protona denk gelen CHOHC₃ dubleti arasındaki integrasyon oranından 1.3:1 olarak ölçülmüştür. Benzer şekilde **137a** diastereoizomerinin 3.32 ppm'deki 3 protona denk gelen PhSCH₃ singleti ve **137a'** diastereoizomerinin 3.36 ppm'deki 3 protona denk gelen PhSCH₃ singleti arasındaki integrasyon oranı ile 1.3:1 olarak ölçülmüştür. Ham ürün ve diastereoizomerler (**137a**, **137a'**) kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Hekzan/Etilasetat 2:1, büyük diastereoizomer için R_f= 0.12, küçük diastereoizomer için R_f= 0.20).

Büyük diastereoizomer **137a** (*S,S*) renksiz yağimsı halde elde edildi (127 mg, %37).

[α]_D = +34.2 (*c* = 0.5, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.52 (3H, d, *J* 6.6 Hz, CHOHC₃), 3.32 (3H, s, PhSCH₃), 5.38 (1H, q, *J* 6.6 Hz, CHOHC₃) 7.43-7.76 (6H, m, 6-H, 7-H, 8-H (K) ve 3H (Ph)), 8.24 (1H, dd, *J* 8.1 Hz ve 1.1 Hz, 5-H (K)) ve 8.33 (2H, dd, 8.8 Hz ve 1.5 Hz, 2H (Ph)).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ =21.8, 44.3, 65.6, 121.5, 126.8, 127.1, 127.3, 128.4, 129.8, 134.4, 134.5, 137.3, 145.9, 161.7 ve 161.8.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{\max} cm⁻¹: 3456w, 2964m, 2928m, 1739s, 1671s, 1597s ve 1569w.

Bulunan: MH⁺ 344.1068. C₁₇H₁₈N₃O₃S Gereken değer *M* 344.1069

Küçük diastereoizomer **137a'** (*S,R_s*) renksiz yağimsı halde elde edildi (100 mg, %29).

$[\alpha]_D$ = -49.2 (*c*= 0.52, CHCl₃)

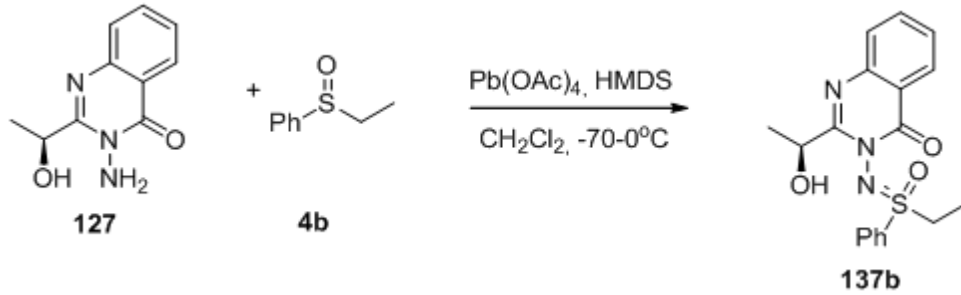
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ =1.57 (3H, d, *J* 6.6 Hz, CHOHCH₃), 3.36 (3H, s, PhSCH₃), 5.37 (1H, q, *J* 6.6 Hz, CHOHCH₃) 7.39-7.75 (6H, m, 6-H, 7-H, 8-H (K) ve 3H (Ph)), 8.16 (1H, ddd, *J* 8.7 Hz, 1.4 Hz ve 0.7 Hz, 5-H (K)) ve 8.33 (2H, dd, 8.4 Hz ve 1.5 Hz, 2H (Ph)).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ =20.9, 44.9, 66.1, 121.4, 126.8, 126.9, 127.4, 128.2, 129.6, 129.8, 134.3, 138.4, 145.9, 160.5 ve 161.4.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{\max} cm⁻¹: 3440m, 3066w, 2963w, 2926m, 2855w, 1671s, 1595s ve 1569w.

Bulunan: MH⁺ 344.1069. C₁₇H₁₈N₃O₃S Gereken değer *M* 344.1069

3.4.10. N-[(S)-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H) on]-S-fenil-S-etilsülfoksimin Sentezi (137b, 137b')



Yöntem G takip edilerek CH₂Cl₂ (20 ml) içinde K²NH₂ (**127**) (2396 mg, 11.69 mmol), KTA (6213 mg, 14.03 mmol), sülfoksit (**4b**) (3600 mg, 23.37 mmol) ve HMDS (3771 mg, 23.37 mmol) kullanıldı. Diastereoizomerik oran ¹H-NMR'ı ile **137b** diastereoizomerinin 1.53 ppm'deki 3 protona denk gelen CHOHC₃ dubleti ve **137b'** diastereoizomerinin 1.60 ppm'deki 3 protona denk gelen CHOHC₃ dubleti arasındaki integrasyon oranından 1:1 olarak ölçülmüştür. Ham ürün ve diastereoizomerler (**137b**, **137b'**) kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Hekzan/Etilasetat 2:1, ilk diastereoizomer için R_f= 0.10, ikinci diastereoizomer için R_f= 0.20).

İlk diastereoizomer **137b** renksiz yağimsı halde elde edildi (1.585 mg, %38).

[α]_D = -33.5 (c = 0.67, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.19 (3H, t, J 6.6 Hz, CH₂CH₃), 1.53 (3H, d, J 6.6 Hz, CHOHC₃), 3.51 (2H, m, CH₂CH₃), 5.39 (1H, q, J 6.6 Hz, CHOHC₃) 7.41-7.74 (6H, m, 6-H, 7-H, 8-H (K) ve 3H (Ph)) ve 8.18-8.23 (3H, m, 5-H (K)) ve 2H (Ph)).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 8.3, 21.8, 50.7, 65.6, 121.3, 126.8, 127.0, 127.2, 129.0, 129.6, 134.3, 134.4, 135.3, 145.8, 161.5 ve 161.9.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{\max} / cm^{-1} : 3436m, 3065w, 2978m, 2933m, 1675s, 1595s ve 1569w.

Bulunan: MH^+ 358.1224. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ Gereken değer M 358.1225

İkinci diastereoizomer **137b'** renksiz yağimsı halde elde edildi (1.560 mg, %37).

$[\alpha]_{\text{D}} = -57.4$ ($c = 0.42$, CHCl_3)

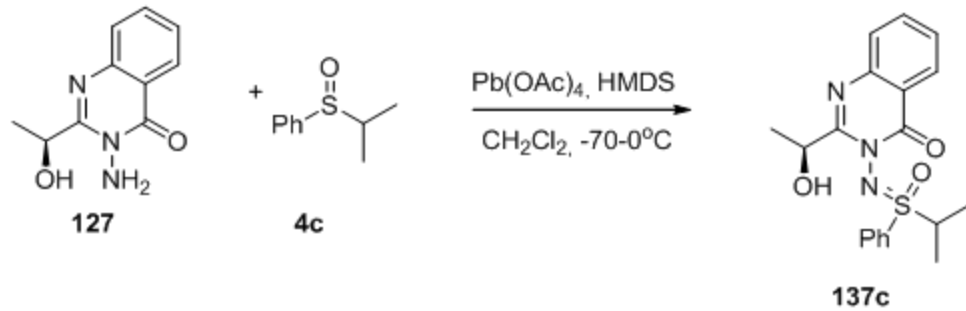
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.31$ (3H, t, J 6.6 Hz, CH_2CH_3), 1.60 (3H, d, J 6.6 Hz, CHOHCH_3), 3.57 (2H, m, CH_2CH_3), 4.45 (1H, b, CHOHCH_3), 5.41 (1H, b, CHOHCH_3) 7.35-7.69 (6H, m, 6-H, 7-H, 8-H (K) ve 3H (Ph)) ve 8.11 (3H, d, J 6.9 Hz, 5-H (K) ve 2H (Ph)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 7.6$, 21.2, 51.0, 65.9, 121.4, 126.7, 126.9, 127.2, 128.8, 129.4, 134.0, 134.2, 137.2, 145.8, 160.8 ve 161.4.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{\max} / cm^{-1} : 3454m, 3066w, 2855m, 2931m, 1742s, 1596s ve 1569m.

Bulunan: MH^+ 358.1225. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ Gereken değer M 358.1225

3.4.11. *N*-[(*S*)-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H) on]-*S*-fenil-*S*-izopropilsülfoksimin Sentezi (137c, 137c')



Yöntem G takip edilerek CH₂Cl₂ (10 ml) içinde K²NH₂ (**127**) (500 mg, 2.44 mmol), KTA (1190 mg, 2.68 mmol), sülfoksit (**4c**) (820 mg, 4.88 mmol) ve HMDS (787 mg, 4.88 mmol) kullanıldı. Diastereoizomerik oran ¹H-NMR'ı ile **137c** diastereoizomerinin 5.29 ppm'deki 1 protona denk gelen *CHOHCH*₃ penteti ve **137c'** diastereoizomerinin 5.41 ppm'deki 1 protona denk gelen *CHOHCH*₃ penteti arasındaki integrasyon oranından 1:1 olarak ölçülmüştür. Ham üründeki diastereoizomerler kromatografik yöntemler ile ayrıştırılmadı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek diastereoizomerler (**137c**, **137c'**) karışımı halinde elde edildi (610 mg, %71).

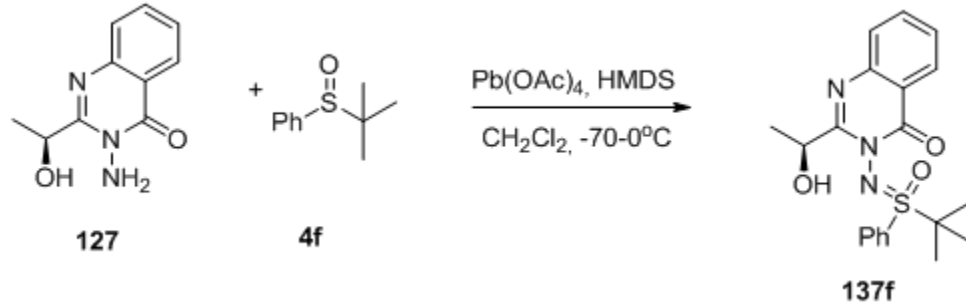
Karışım E.n. : 84-87 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=1.09-1.69 (18H, m, diastereoizomer **137c** ve **137c'**), 3.82 (2H, m, *J* 6.96 Hz, CH(CH₃)₂, diastereoizomer **137c** ve **137c'**), 4.66 (2H, b, *CHOHCH*₃, diastereoizomer **137c** ve **137c'**), 5.29 (1H, p, *J* 6.6 Hz, *CHOHCH*₃ diastereoizomer **137c**), 5.41 (1H, p, *J* 6.6 Hz, *CHOHCH*₃ diastereoizomer **137c'**), 7.29-8.14 (9H, m, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H (K) ve 5H (Ph) diastereoizomer **137c** ve **137c'**).

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{max}/ cm⁻¹: 3431w, 3065w, 2980w, 2934w, 1675s, 1594s ve 1569m.

Elemental Analiz: C₁₉H₂₁N₃O₃S için Hesaplanan: C, 61.44; H, 5.70; N, 11.31; S, 8.63%. Bulunan: C, 60.96, H, 5.70, N, 11.23, S, 8.41%.

3.4.12. *N*-[(*S*)-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H) on]-*S*-fenil-*S*-*t*-butilsülfoksimin Sentezi (**137f**, **137f'**)



Yöntem G takip edilerek CH_2Cl_2 (10 ml) içinde K^2NH_2 (**127**) (600 mg, 2.93 mmol), KTA (1560 mg, 3.512 mmol), sülfoksit (**4f**) (1065 mg, 5.853 mmol) ve HMDS (944 mg, 5.853 mmol) kullanıldı. Diastereoizomerik oran $^1\text{H-NMR}$ 'ı ile **137f** diastereoizomerinin 5.53 ppm'deki 1 protona denk gelen CHOHCH_3 multiyeti ve **137f'** diastereoizomerinin 5.44 ppm'deki 1 protona denk gelen CHOHCH_3 multiyeti arasındaki integrasyon oranından 1:1 olarak ölçülmüştür. Ham ürün ve diastereoizomerler (**137f**, **137f'**) kromatotron ile saflaştırıldı (Hekzan/Etilasetat 2:1, ilk diastereoizomer için $R_f = 0.17$, ikinci diastereoizomer için $R_f = 0.30$).

İlk diastereoizomer **137f** (*S,S*_S) etanolden kristallendirilerek sülfoksimin beyaz katı halde elde edildi (825 mg, %34).

E.n. : 156-157 °C

$[\alpha]_{\text{D}} = +61.3$ ($c = 0.47$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.52$ (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.61 (3H, d, J 6.96 Hz, CHOHCH_3), 4.57 (1H, d, J 6.96 Hz, CHOHCH_3), 5.53 (1H, m, CHOHCH_3), 7.28-7.65 (6H, m, 6-H, 7-H, 8-H (K) ve 3H (Ph)) ve 8.01-8.12 (3H, m, 5-H (K)) ve 2H (Ph)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 22.1, 24.5, 63.5, 65.5, 121.5, 126.4, 126.7, 127.0, 128.6, 131.5, 133.7, 133.9, 135.3, 145.4, 161.1$ ve 161.8.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{\max} cm^{-1} : 3431w, 3066w, 2957m, 2925s, 2870m, 2851m, 1680s, 1594s ve 1570m.

Elemental Analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için Hesaplanan: C, 62.32; H, 6.01; N, 10.90; S, 8.32 %. Bulunan: C, 62.95; H, 6.09; N, 11.07, S, 8.36 %.

İkinci diastereoizomer **137f** (**S,R_S**) etanolden kristallendirilerek sülfoksimin beyaz katı halde elde edildi (825 mg, %34).

E.n. : 151-153 °C

$[\alpha]_{\text{D}}$ = +67.5 ($c=0.48$, CHCl_3)

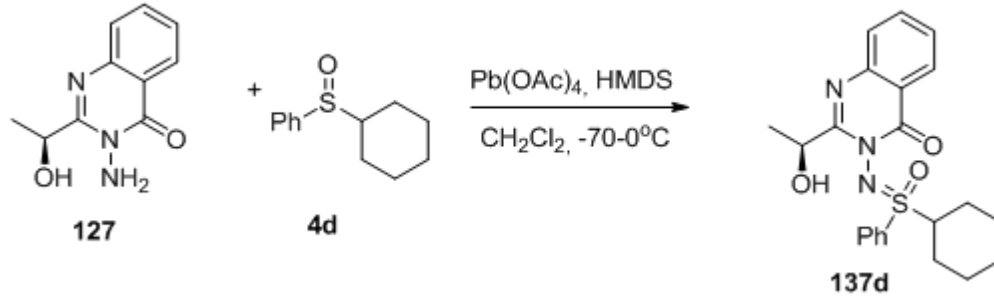
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ =1.51 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.64 (3H, d, J 6.6 Hz, CHOHCH_3), 4.44 (1H, d, J 6.6 Hz CHOHCH_3), 5.44 (1H, p, J 6.6 Hz, CHOHCH_3), 7.30-7.66 (6H, m, 6-H, 7-H, 8-H (K), 3H (Ph)), 7.90 (2H, d, J 7.3 Hz, 2H (Ph)) ve 8.04 (1H, d, J 8.1 Hz, 5-H (K)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ =22.1, 24.8, 64.7, 65.9, 121.1, 126.5, 126.9, 127.1, 127.0, 130.0, 133.4, 133.9, 135.6, 145.5, 159.8 ve 160.3.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{\max} cm^{-1} : 3444w, 3066w, 2956m, 2925s, 2870m, 2851m, 1671s, 1595s ve 1569w.

Elemental Analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için Hesaplanan: C, 62.32; H, 6.01; N, 10.90; S, 8.32 %.. Bulunan: C, 62.86, H, 5.86, N, 11.12, S, 8.38%.

3.4.13. *N*-[(*S*)-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H) on]-*S*-fenil-*S*-sikloheksil sülfoksimin Sentezi (**137d** ,**137d'**)



Yöntem G takip edilerek CH₂Cl₂ (10 ml) içinde K²NH₂ (**127**) (500 mg, 2.44 mmol), KTA (1190 mg, 2.68 mmol), sülfoksit (**4d**) (1015 mg, 4.88 mmol) ve HMDS (787 mg, 4.88 mmol) kullanıldı. Diastereoizomerik oran ¹H-NMR'ı ile **137d** diastereoizomerinin 5.34 ppm'deki 1 protona denk gelen *CHOHCH*₃ penteti ve **137d'** diastereoizomerinin 5.45 ppm'deki 1 protona denk gelen *CHOHCH*₃ penteti arasındaki integrasyon oranından 1:1 olmasının yanında **137d** diastereoizomerinin 4.41 ppm'deki 1 protona denk gelen *CHOHCH*₃ dubleti ve **137d'** diastereoizomerinin 4.51 ppm'deki 1 protona denk gelen *CHOHCH*₃ dubleti arasındaki integrasyon oranından da 1:1 olarak ölçülmüştür. Ham ürünlerdeki diastereoizomerler kromatografik yöntemler ile ayrıştırılamadı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek diastereoizomerlerden biri ayrıştırıldı. Ayrıştırılan diastereoizomer beyaz katı halde elde edildi (699 mg, %70).

E.n. : 169-170 °C

$[\alpha]_D^{25} = +71.3$ ($c = 0.4$, CHCl₃)

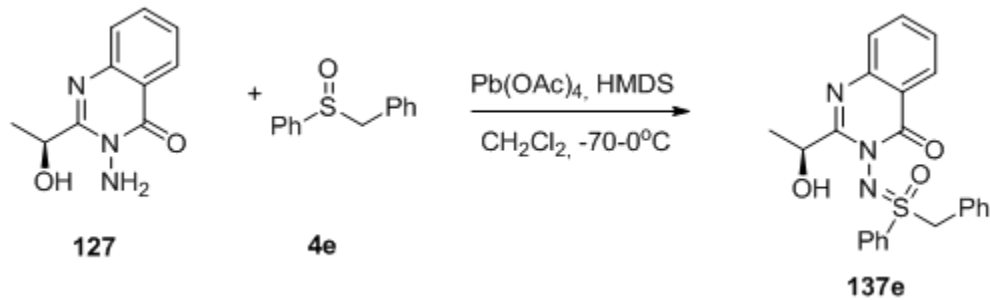
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.11-1.98 (10H, m, (CH₂)₅CHS), 1.59 (3H, d, J 6.2 Hz, *CHOHCH*₃), 3.53 (1H, t, J 12.1 Hz, (CH₂)₅CHS), 4.51 (1H, d, J 6.2 Hz, *CHOHCH*₃), 5.45 (1H, p, J 6.2 Hz, *CHOHCH*₃) ve 7.29-8.03 (9H, m, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H (K) ve 5H (Ph)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ =.21.9, 25.2, 25.4, 25.5, 25.7, 25.9, 63.9, 65.6, 121.5, 126.4, 126.92, 126.97, 129.0, 129.8, 133.7, 134.0, 136.7, 145.6, 161.1 ve 161.7.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{max} / cm^{-1} : 3431w, 3065w, 2926s, 2855s, 1670s, 1594s ve 1569m.

Elemental Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için Hesaplanan: C, 64.21; H, 6.12; N, 10.21; S, 7.79%. Bulunan: C, 64.71, H, 6.06, N, 10.30, S, 7.86%.

3.4.14. *N*-[(*S*)-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H) on]-*S*-fenil-*S*-benzilsülfoksimin Sentezi (**137e**, **137e'**)



Yöntem G takip edilerek CH_2Cl_2 (10 ml) içinde K^2NH_2 (**127**) (600 mg, 2.93 mmol), KTA (1560 mg, 3.512 mmol), sülfoksit (**4e**) (1264 mg, 5.853 mmol) ve HMDS (944 mg, 5.853 mmol) kullanıldı. Diastereoizomerik oran $^1\text{H-NMR}$ 'ı ile **137e** diastereoizomerinin 5.35 ppm'deki 1 protona denk gelen CHOHCH_3 multiyeti ve **137e'** diastereoizomerinin 5.12 ppm'deki 1 protona denk gelen CHOHCH_3 multiyeti arasındaki integrasyon oranından 1:1 olarak ölçülmüştür. Ham ürün ve diastereoizomerler (**137e**, **137e'**) kromatotron ile saflaştırıldı (Hekzan/Etilasetat 2:1, ilk diastereoizomer için $R_f = 0.15$, ikinci diastereoizomer için $R_f = 0.27$).

İlk diastereoizomer **137e** etanolden kristallendirilerek sülfoksimin beyaz katı halde elde edildi (393 mg, %32).

E.n. : 146-148 °C

$[\alpha]_D = +36.8$ ($c = 0.545$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.48$ (3H, d, J 6.2 Hz, CHOHCH_3), 4.37 (1H, d, J 6.2 Hz, CHOHCH_3), 4.71 (2H, s, SCH_2Ph), 5.35 (1H, m, CHOHCH_3), 7.13-7.95 (11H, m, 6-H, 7-H, 8-H (K), 5H (Ph) ve 3H(Bn)) ve 8.27 (1H, d, J 8.1 Hz, 5-H (K)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 21.8$, 63.3, 65.7, 121.4, 126.9, 127.1, 127.3, 127.9, 128.7, 129.1, 129.2, 129.3, 131.3, 134.3, 134.4, 135.1, 145.9, 161.6 ve 162.1.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{max} cm^{-1} : 3446w, 3032w, 3065w, 2927w, 1675s, 1595s ve 1569m.

Elemental Analiz: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için Hesaplanan: C, 65.85; H, 5.05; N, 10.02; S, 7.64%. Bulunan: C, 66.00, H, 5.09, N, 10.10, S, 7.60%.

İkinci diastereoizomer **137e'** etanolden kristallendirilerek sülfoksimin beyaz katı halde elde edildi (393 mg, %32).

E.n. : 201-203 °C

$[\alpha]_D = +48.5$ ($c = 0.535$, CHCl_3)

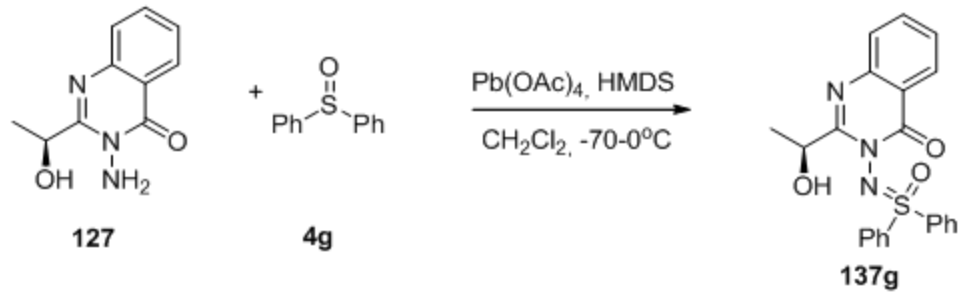
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.49$ (3H, d, J 6.2 Hz, CHOHCH_3), 4.31 (1H, d, J 6.2 Hz, CHOHCH_3), 4.74 (1H, d, J 13.9 SCHHPh AB sisteminin A kısmı), 4.79 (1H, d, J 13.9 SCHHPh AB sisteminin B kısmı), 5.12 (1H, m, CHOHCH_3), 7.10 (1H, d, J 7.3 Hz, 2H(Bn)), 7.22-7.94 (11H, m, 6-H, 7-H, 8-H (K), 5H (Ph) ve 3H(Bn)) ve 8.17 (1H, d, J 8.06 Hz, 5-H (K)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 21.4$, 63.7, 65.8, 121.4, 126.7, 127.0, 127.3, 127.4, 128.6, 128.8, 128.9, 129.2, 129.4, 131.5, 133.9, 134.2, 137.4, 145.9, 160.8 ve 161.6.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{\max} / cm^{-1} : 3440w, 3065w, 3033w, 2958w, 2927w, 2870w, 2246w, 1670s, 1595s ve 1569m.

Elemental Analiz: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için Hesaplanan: C, 65.85; H, 5.05; N, 10.02; S, 7.64%. Bulunan: C, 66.29, H, 5.01, N, 10.10, S, 7.80%.

3.4.15. *N*-[(*S*)-2-(1-hidroksietil)kuinazolin-4(3H) on]-*S,S* difenilsülfoksimin Sentezi (137g)



Yöntem G takip edilerek CH_2Cl_2 (25 ml) içinde K^2NH_2 (**127**) (2 g, 9.75 mmol), KTA (5.19 g, 11.71 mmol), sülfoksit (**4g**) (2.37 g, 11.71 mmol) ve HMDS (3.15 g, 19.5 mmol) kullanıldı. Ham ürün sıcak hekzan ile muamele edilerek hekzan fazı ayrıldı. Kalan madde etanolden kristallendirilerek sülfoksimin (**137g**) beyaz katı halde elde edildi (3 g, %76).

E.n. : 136-138 °C

$[\alpha]_{\text{D}} = +36.4$ ($c = 0.53$, CHCl_3)

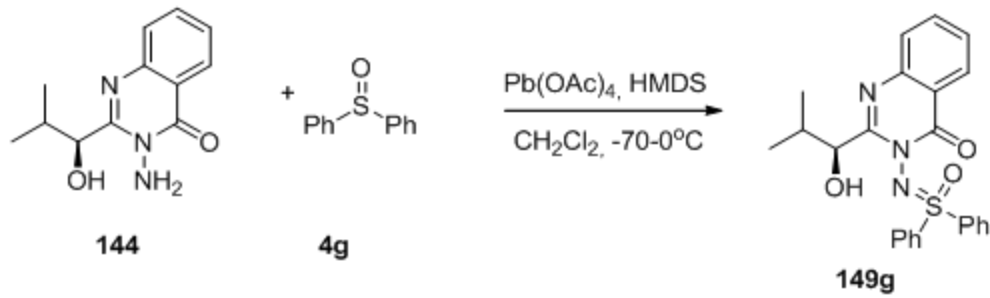
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.61$ (3H, d, J 6.6 Hz, CHOHCH_3), 4.43 (1H, d, J 6.2 Hz, CHOHCH_3), 5.51 (1H, t, J 6.2 CHOHCH_3), 7.32-7.67 (9H, m, 6-H, 7-H, 8-H (K) ve 6H (Ph)), 8.01-8.08 (3H, m, 5-H (K)) ve 2H (Ph) ve 8.27 (2H, dd, J 8.8 ve 1.5 Hz, 2H (Ph)).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.21.9, 65.9, 121.4, 126.6, 127.0, 128.6, 128.8, 129.2, 129.6, 133.5, 133.9, 134.1, 139.2, 139.3, 145.5, 160.7 ve 161.1.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{\max} cm⁻¹: 3438w, 3065w, 2956w, 2928w, 2247w, 1670s, 1595s ve 1569m.

Elemental Analiz: C₂₂H₁₉N₃O₃S için Hesaplanan: C C, 65.17; H, 4.72; N, 10.36; S, 7.91%. Bulunan: C, 65.74, H, 4.80, N, 10.44, S, 7.93%.

3.4.16. *N*-[(*S*)-2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kuinazolin-4(3H) on]-*S,S*-difenil sülfoksimin sentezi (149g)



Yöntem G takip edilerek CH₂Cl₂ (25 ml) içinde K³NH₂ (**144**) (2100 mg, 6.437 mmol), KTA (2.184 mg, 7.725 mmol), sülfoksit (**4g**) (2364 mg, 7.724 mmol) ve HMDS (2077 mg, 12.87 mmol) kullanıldı. Ham ürün eter hekzan karışım ile muamele edilerek kristallendirildi. Kristallenen ürün tekrar etanolden kristallendirilerek sülfoksimin (**149g**) beyaz katı halde elde edildi (1980 mg, %71)

E.n. : 164-166 °C

[α]_D= +45.1 (c= 11, CHCl₃)

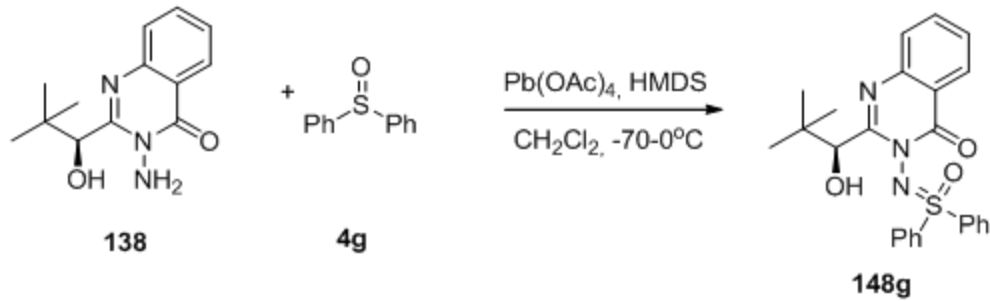
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.72 (3H, d, *J* 6.9 Hz, CH₃CH₃CH), 1.07 (3H, d, *J* 6.9 Hz, CH₃CH₃CH), 2.65 (1H, m, CH₃CH₃CH), 4.17 (1H, b, CHCHOH), 5.28 (1H, b, CHCHOH) ve 7.71 (14H m., 5-H, 6-H, 7-H, 8-H (K), 10H (Ph)).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.8, 20.4, 30.7, 121.19, 126.5, 126.9, 128.4, 128.6, 129.1, 129.5, 133.2, 133.7, 133.9, 139.91, 139.93, 145.2, 159.6 ve 160.7.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{\max} cm⁻¹: 3430w, 3064w, 2961w, 2929w, 2870w, 1681s, 1529s ve 1569m.

Elemental Analiz: C₂₄H₂₃N₃O₃S için Hesaplanan: C, 66.49; H, 5.35; N, 9.69; S, 7.40%.
Bulunan: C, 66.41; H, 5.31; N, 9.66, S, 7.43 %.

3.4.17. *N*-[(*S*)-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kuinazolin-4(3H) on]-*S,S*-difenil sülfoksimin Sentezi (148g)



Yöntem G takip edilerek CH₂Cl₂ (6 ml) içinde K⁴NH₂ (**138**) (300 mg, 1.215 mmol), KTA (656 mg, 1.458 mmol), sülfoksit (**4g**) (368 mg, 1.822 mmol) ve HMDS (392 mg, 2.43 mmol) kullanıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak (Hekzan/Etilasetat 3:1) sülfoksimin (**148g**) açık sarı katı halde elde edildi (412 mg, %71)

E.n. : 66-67 °C

$[\alpha]_D = +64.0$ ($c = 1.5$, CHCl_3)

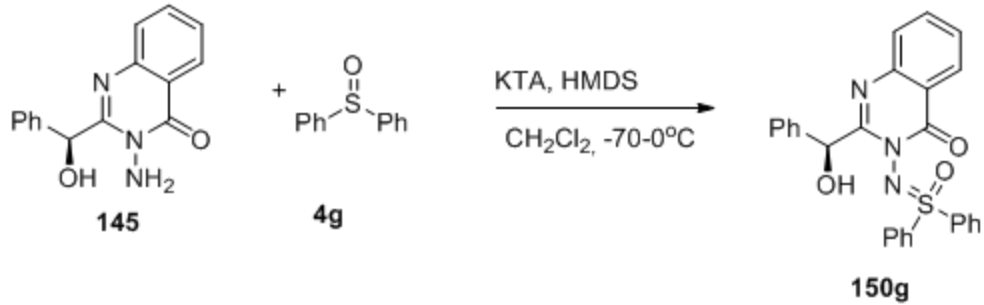
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.04$ (9 H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.66 (1 H, d, $J = 9.7$ Hz, CCHOH), 5.46 (1 H, d, $J = 9.7$ Hz, CCHOH) ve 7.20-8.34 (14 H, m, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H (K), 10H (Ph)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 26.3, 38.0, 74.9, 121.3, 126.5, 126.8, 127.1, 128.5, 128.9, 129.0, 129.6, 133.1, 133.7, 133.8, 139.4, 139.6, 145.3, 159.9$ ve 160.4.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{max} cm^{-1} : 3485w, 3064w, 2953w, 2953w, 2867w, 1678s, 1608w, 1588s ve 1567m.

3.4.18. *N*-[(*S*)-2-hidroksi(fenil)metil]kuinazolin-4(3H) on]-*S,S*-difenilsülfoksimin

Sentezi (150g)



Yöntem G takip edilerek CH_2Cl_2 (10 ml) içinde K^5NH_2 (**145**) (500 mg, 2.146 mmol), KTA (995 mg, 2.25 mmol), sülfoksit (**4g**) (567 mg, 2.81 mmol) ve HMDS (604 mg, 3.744 mmol) kullanıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek sülfoksimin (**150g**) beyaz katı halde elde edildi (670 mg, %77)

E.n. : 178-180 °C

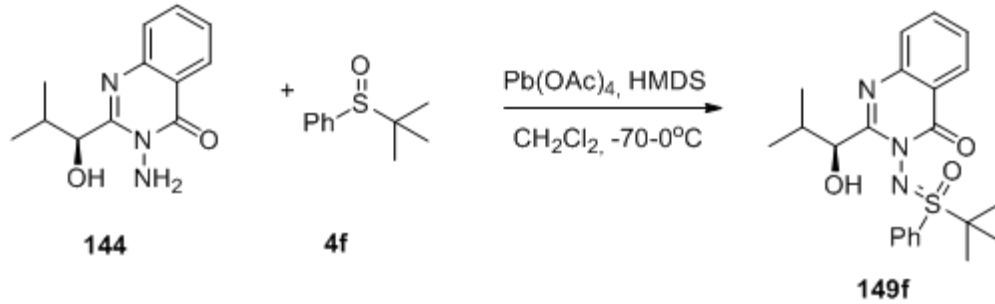
$[\alpha]_D = +5.0$ ($c = 0.8$, CHCl_3)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=5.21 (1H, d, *J* 6.2 Hz, PhCHOH), 6.29 (1H, d, *J* 6.2 Hz, PhCHOH) ve 7.60 (19H, m. 5-H, 6-H, 7-H, 8-H (K), 15H (Ph)).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=71.7, 121.3, 126.7, 127.1, 127.9, 128.1, 128.14, 128.2, 128.5, 129.1, 129.4, 133.0, 133.3, 134.1, 140.4, 140.6, 140.8, 145.3, 158.4 ve 160.4.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{\max} cm⁻¹: 3385w, 3063w, 2924w, 1681s, 1593s ve 1568m.

3.4.19. *N*-[(*S*)-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kuinazolin-4(3H) on]-*S*-fenil-*S*-*t*-butilsülfoksimin Sentezi (**149f**, **149f'**)



Yöntem G takip edilerek CH₂Cl₂ (10 ml) içinde K³NH₂ (**144**) (500 mg, 2.146 mmol), KTA (1140 mg, 2.575 mmol), sülfoksit (**4f**) (586 mg, 3.218 mmol) ve HMDS (693 mg, 4.292 mmol) kullanıldı. Diastereoizomerik oran ¹H-NMR'ı ile **149f** diastereoizomerinin 5.16 ppm'deki 1 protona denk gelen CHO_HCH(CH₃)₂ yayvanı ve **149f'** diastereoizomerinin 5.37 ppm'deki 1 protona denk gelen CHO_HCH(CH₃)₂ dubleti arasındaki integrasyon oranından 1:1 olarak ölçülmüştür. Ham ürün ve diastereoizomerler (**149f**) kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Hekzan/Etilasetat 4:1, ilk diastereoizomer için R_f= 0.20, ikinci diastereoizomer için R_f= 0.28)

İlk diastereoizomer **149f** petrol eterinden kristallendirilerek sülfoksimin beyaz katı halde elde edildi (298 mg, %34)

E.n. : 141-143 °C (bozunmaktadır)

$[\alpha]_D = +65.0$ ($c = 0.55$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.69$ (3H, d, J 6.9 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_3\text{CHCH}$), 1.19 (3H, d, J 6.9 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_3\text{CHCH}$), 1.53 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.68 (1H, dtd, J 13.7, 7.0, 6.9, 2.6 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_3\text{CHCH}$), 4.31 (1H, b, CHCHOH), 5.38 (1H, b, CHCHOH) ve 7.27-8.18 (9H, m, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H (K), 5H (Ph)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 14.8, 20.4, 24.5, 30.6, 63.4, 72.7, 121.4, 126.3, 126.8, 126.9, 128.6, 131.5, 133.6, 133.8, 135.4, 145.0, 160.3$ ve 161.1.

IR (Kloroform çözültisi) ν_{max} cm^{-1} : 3419w, 3065w, 2962w, 2930w, 2871w, 1686s, 1608w, 1591s ve 1570m.

Elemental Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için Hesaplanan: C, 63.90; H, 6.58; N, 10.16; S, 7.75%. Bulunan: C, 63.60; H, 6.41; N, 10.18, S, 7.47 %.

İkinci diastereoizomer **149f'** etanolden kristallendirilerek sülfoksimin beyaz katı halde elde edildi (298 mg, %34).

E.n. : 152-153 °C (bozunmaktadır)

$[\alpha]_D = +233.6$ ($c = 0.47$, CHCl_3)

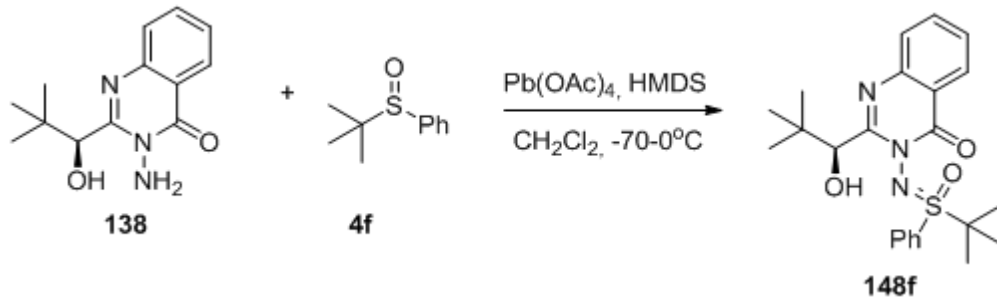
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.74$ (3H, d, J 6.8 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_3\text{CHCH}$), 1.14 (3H, d, J 6.8 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_3\text{CHCH}$), 1.51 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.64 (1H, dtd, J 14.0, 7.1, 6.8, 2.7 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_3\text{CHCH}$), 4.25 (1H, b, CHCHOH), 5.16 (1 H, b, CHCHOH), 7.29-7.84 (8H, m, 6-H, 7-H, 8-H (K), 5H (Ph)) ve 8.06 (1H, d, J 7.87 Hz, 5-H(K)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 14.8, 20.6, 25.0, 30.9, 65.1, 73.1, 120.8, 126.5, 126.7, 127.1, 129.2, 129.5, 133.2, 133.8, 135.5, 144.9, 158.1$ ve 160.0.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{\max} / cm^{-1} : 3430w, 3065w, 2964w, 2930w, 2871w, 1681s, 1592s ve 1569m.

Elemental Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için Hesaplanan: C, 63.90; H, 6.58; N, 10.16; S, 7.75%. Bulunan: C, 63.85; H, 6.57; N, 9.80, S, 7.53 %.

3.4.20. *N*-[(*S*)-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kuinazolin-4(3H)on]-*S*-fenil-*S*-*t*-butilsülfoksimin Sentezi (**148f**, **148f'**)



Yöntem G takip edilerek CH_2Cl_2 (10 ml) içinde K^4NH_2 (**138**) (500 mg, 2.025 mmol), KTA (1076 mg, 3.036 mmol), sülfoksit (**4f**) (552 mg, 3.036 mmol) ve HMDS (653 mg, 4.05 mmol) kullanıldı. Diastereoizomerik oran $^1\text{H-NMR}$ 'ı ile **148f** diastereoizomerinin 5.33 ppm'deki 1 protona denk gelen $\text{CHOHCH}(\text{CH}_3)_3$ singleti ve **148f'** diastereoizomerinin 5.50 ppm'deki 1 protona denk gelen $\text{CHOHCH}(\text{CH}_3)_3$ singleti arasındaki integrasyon oranından 1:1 olarak bulunmasının yanında 1.49 ppm'deki 9 protona denk gelen $\text{PhS}(\text{CH}_3)_3$ singleti ile 1.56 ppm'deki 9 protona denk gelen $\text{PhS}(\text{CH}_3)_3$ singleti arasındaki integrasyon oranından da 1:1 olarak ölçülmüştür. Ham ürün ve diastereoizomerler (**148f** ve **148f'**) kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Hekzan/Etilasetat 4:1, ilk diastereoizomer için $R_f = 0.22$, ikinci diastereoizomer için $R_f = 0.30$)

İlk diastereoizomer **148f** petrol eterinden kristallendirilerek sülfoksimin beyaz katı halde elde edildi (329 mg, %34)

E.n. : 133-135 °C (bozunmaktadır)

$[\alpha]_D = +39.7$ ($c = 0.42$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.06$ (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}$), 1.56 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{CS}$), 3.65 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, $(\text{CH}_3)_3\text{CCHOH}$), 5.50 (1H, d, $J = 6.95$ Hz, $(\text{CH}_3)_3\text{CCHOH}$) ve 7.27-8.19 (9H, m, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H (K), 5H (Ph)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 24.6$, 26.2, 38.1, 63.3, 74.4, 121.7, 126.2, 126.8, 127.0, 128.5, 131.8, 133.7, 134.9, 145.2, 160.8 ve 160.9.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{max} cm^{-1} : 3482w, 3065w, 2972w, 2868w, 1682s, 1608w, 1587m ve 1567m.

İkinci diastereoizomer **148f'** renksiz yağmsı halde elde edildi (329 mg, %34)

$[\alpha]_D = +215.6$ ($c = 1.22$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.03$ (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}$), 1.49 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{CS}$), 3.63 (1H, b, $(\text{CH}_3)_3\text{CCHOH}$), 5.33 (1H, b, $(\text{CH}_3)_3\text{CCHOH}$) ve 7.25-8.05 (9H, m, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H (K), 5H (Ph)).

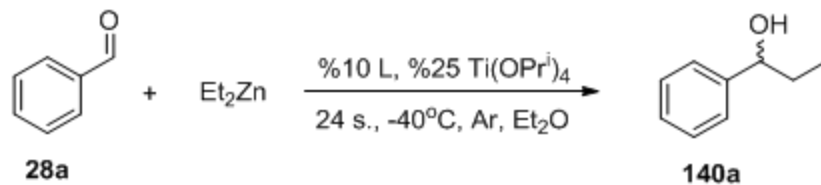
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 25.0$, 26.2, 37.7, 65.3, 74.6, 121.1, 126.5, 126.9, 127.1, 128.5, 129.3, 130.1, 133.6, 133.7, 145.1, 158.9 ve 160.2.

IR (Kloroform çözeltisi) ν_{max} cm^{-1} : 3472w, 3065w, 2953w, 2868w, 1681s, 1589m ve 1567m.

3.5. Aldehitlere Dietilçinko Katılması

Yöntem H: Etüvde tamamen kurutulmuş 10 ml'lik tek boyunlu bir balona ligand (sülfoksimin) (**149g**) (20.4 mg, 0.0472 mmol) ve etileter (0.5 ml) konularak balonun ağzı tıpa ile kapatıldı. Bir iğne aracılığıyla 1 dak. argon gazı geçirildi. Tamamen havası uzaklaştırılmış argon ortamındaki karışıma Et_2Zn (1 ml, 1M Hekzan solüsyonu) oda sıcaklığında bir porsiyonda ilave edilerek 45 dak. karıştırıldı. Etileter (0.5 ml) içinde tartılarak çözünmüş $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ (34 mg, 0.12 mmol) oda sıcaklığında ilave edilerek 45 dak. karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon karışımı -40°C sıcaklığa alınarak 5 dak. bekletildikten sonra etileter (0.5 ml) içinde tartılarak çözünmüş aldehit (**28a**) (0.472 mmol) bir porsiyonda ilave edilerek 24 saat boyunca tutuldu. Reaksiyon karışımına bu süre sonunda hızlıca diklorometan (30 ml) ilave edilerek doymuş amonyum klorür (10 ml) çözeltisi ile yıkanarak organik faz ayrıldı. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulurak çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Ham ürün Gaz Kromatografisine enjekte edilerek alkollerin (**140**) verimleri kromotogram üzerinden hesaplandı. Literatürdeki aynı şartlardaki alıkonma zamanları karşılaştırılarak alkollerin (**140**) konfigürasyonları tespit edildi.

3.5.1. 1-Fenil-1-propanol (**140a**)

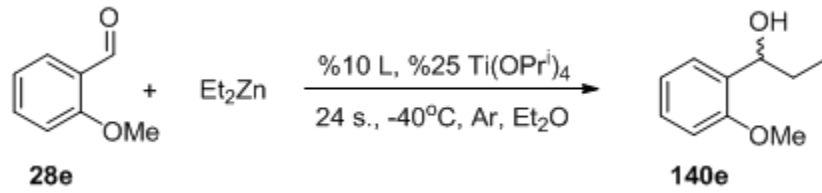


Yöntem H takip edilerek Et_2O (1.5 ml) içinde sülfoksimin (**149g**) (20.4 mg, 0.0472 mmol), Et_2Zn (1 ml, 1M Hekzan solüsyonu) ve $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ (34 mg, 0.12 mmol) karışımına benzaldehit (**28a**) (50 mg, 0.472 mmol) ilave edildi (%67).

GC Analizi: Supelco β -dex kolon, kolon sıcaklığı 110 °C, enjeksiyon sıcaklığı 220 °C, FID sıcaklığı 300 °C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 2.4ml/dak., alıkonma zamanları $t_1 = 21.2$ dak. (küçük olan enantiyomer) $t_2 = 22$ dak. (büyük olan enantiyomer).

Enantiyomerik aşırılık : %91 ee (S)

3.5.2. 1-(2-Metoksifenil)-1-propanol (140e)

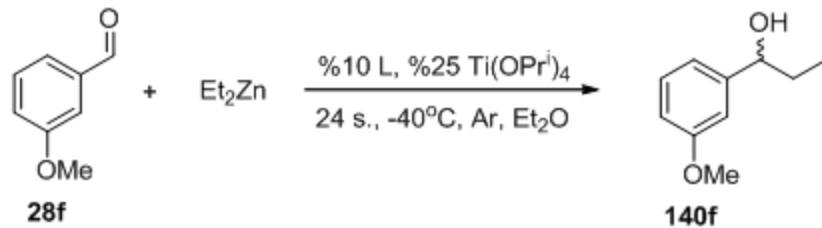


Yöntem H takip edilerek Et_2O (1.5 ml) içinde sülfoksimin (**149g**) (20.4 mg, 0.0472 mmol), Et_2Zn (1 ml, 1M Hekzan solüsyonu) ve $\text{Ti(OPr}^i)_4$ (34 mg, 0.12 mmol) karışımına 2-metoksi benzaldehyt (**28e**) (64.2 mg, 0.472 mmol) ilave edildi (%73).

GC Analizi: Supelco β -dex kolon, kolon sıcaklığı 135 °C, enjeksiyon sıcaklığı 220 °C, FID sıcaklığı 300 °C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 2.4ml/dak., alıkonma zamanları $t_1 = 17.2$ dak. (büyük olan enantiyomer) $t_2 = 19.3$ dak. (küçük olan enantiyomer).

Enantiyomerik aşırılık : %92 ee (S)

3.5.3. 1-(3-Metoksifenil)-1-propanol (140f)

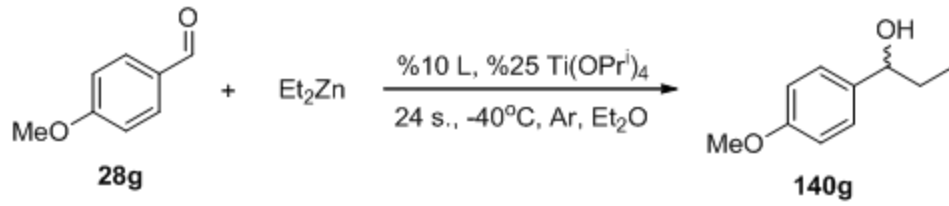


Yöntem H takip edilerek Et₂O (1.5 ml) içinde sülfoksimin (**149g**) (20.4 mg, 0.0472 mmol), Et₂Zn (1 ml, 1M Hekzan solüsyonu) ve Ti(OPrⁱ)₄ (34 mg, 0.12 mmol) karışımına 3-metoksi benzaldehyt (**28f**) (64.2 mg, 0.472 mmol) ilave edildi (%28).

GC Analizi: Supelco β-dex kolon, kolon sıcaklığı 127 °C, enjeksiyon sıcaklığı 220 °C, FID sıcaklığı 300 °C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 2.4ml/dak., alıkonma zamanları t₁ = 35.2 dak. (küçük olan enantiyomer) t₂ = 36.6 dak. (büyük olan enantiyomer).

Enantiyomerik aşırılık : %87 ee (S)

3.5.4. 1-(4-Metoksifenil)-1-propanol (**140g**)

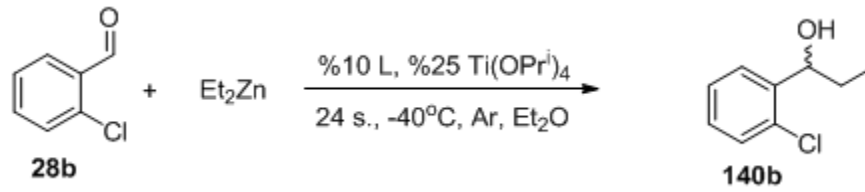


Yöntem H takip edilerek Et₂O (1.5 ml) içinde sülfoksimin (**149g**) (20.4 mg, 0.0472 mmol), Et₂Zn (1 ml, 1M Hekzan solüsyonu) ve Ti(OPrⁱ)₄ (34 mg, 0.12 mmol) karışımına 4-metoksi benzaldehyt (**28f**) (64.2 mg, 0.472 mmol) ilave edildi (%5).

GC Analizi: Supelco β-dex kolon, kolon sıcaklığı 130 °C, enjeksiyon sıcaklığı 220 °C, FID sıcaklığı 300 °C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 2.4ml/dak., alıkonma zamanları t₁ = 24.2 dak. (küçük olan enantiyomer) t₂ = 25.1 dak. (büyük olan enantiyomer).

Enantiyomerik aşırılık : %58 ee (S)

3.5.5. 1-(2-Klorofenil)-1-propanol (**140b**)

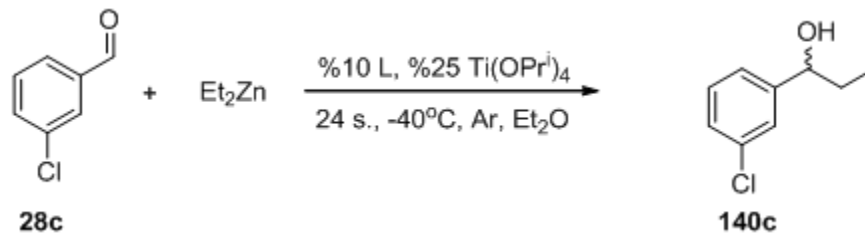


Yöntem H takip edilerek Et₂O (1.5 ml) içinde sülfoksimin (**149g**) (20.4 mg, 0.0472 mmol), Et₂Zn (1 ml, 1M Hekzan solüsyonu) ve Ti(OPrⁱ)₄ (34 mg, 0.12 mmol) karışımına 2-kloro benzaldehit (**28b**) (66.3 mg, 0.472 mmol) ilave edildi (%42).

GC Analizi: Supelco β-dex kolon, kolon sıcaklığı 135 °C, enjeksiyon sıcaklığı 220 °C, FID sıcaklığı 300 °C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 2.4ml/dak., alıkonma zamanları t₁ = 17.1 dak. (küçük olan enantiyomer) t₂ = 18.6 dak. (büyük olan enantiyomer).

Enantiyomerik aşırılık : %81 ee (S)

3.5.6. 1-(3-Klorofenil)-1-propanol (**140c**)

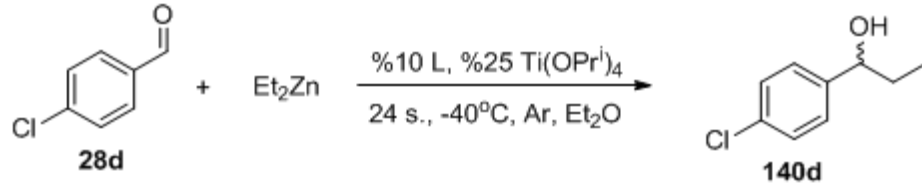


Yöntem H takip edilerek Et₂O (1.5 ml) içinde sülfoksimin (**149g**) (20.4 mg, 0.0472 mmol), Et₂Zn (1 ml, 1M Hekzan solüsyonu) ve Ti(OPrⁱ)₄ (34 mg, 0.12 mmol) karışımına 3-kloro benzaldehit (**28c**) (66.3 mg, 0.472) ilave edildi (%50).

GC Analizi: Supelco β-dex kolon, kolon sıcaklığı 135 °C, enjeksiyon sıcaklığı 220 °C, FID sıcaklığı 300 °C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 2.4ml/dak., alıkonma zamanları t₁ = 20.3 dak. (küçük olan enantiyomer) t₂ = 20.9 dak. (büyük olan enantiyomer).

Enantiyomerik aşırılık : %89 ee (S)

3.5.7. 1-(4-Klorofenil)-1-propanol (140d)

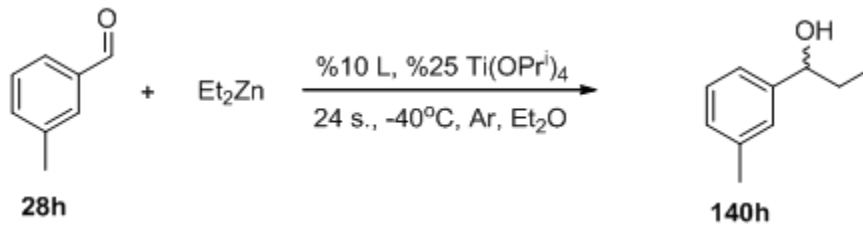


Yöntem H takip edilerek Et_2O (1.5 ml) içinde sülfoksimin (**149g**) (20.4 mg, 0.0472 mmol), Et_2Zn (1 ml, 1M Hekzan solüsyonu) ve $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ (34 mg, 0.12 mmol) karışımına 4-kloro benzaldehit (**28d**) (66.3 mg, 0.472) ilave edildi (%54).

GC Analizi: Supelco β -dex kolon, kolon sıcaklığı 135°C , enjeksiyon sıcaklığı 220°C , FID sıcaklığı 300°C , yürütücü gaz helyum, akış hızı 2.4ml/dak., alıkonma zamanları $t_1 = 21$ dak. (küçük olan enantiyomer) $t_2 = 22.3$ dak. (büyük olan enantiyomer).

Enantiyomerik aşırılık : %86 ee (S)

3.5.8. 1-(3-Metilfenil)-1-propanol (140h)

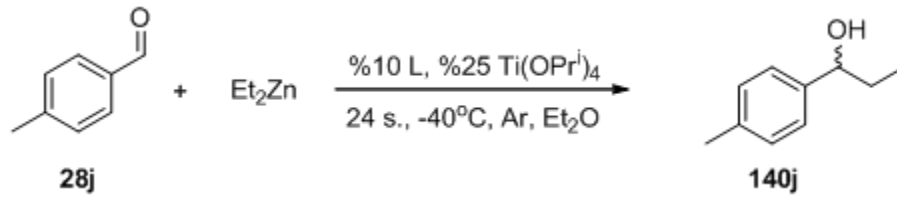


Yöntem H takip edilerek Et_2O (1.5 ml) içinde sülfoksimin (**149g**) (20.4 mg, 0.0472 mmol), Et_2Zn (1 ml, 1M Hekzan solüsyonu) ve $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ (34 mg, 0.12 mmol) karışımına 3-metil benzaldehit (**28h**) (56.6 mg, 0.472 mmol) ilave edildi (%55).

GC Analizi: Supelco β -dex kolon, kolon sıcaklığı 120 °C, enjeksiyon sıcaklığı 220 °C, FID sıcaklığı 300 °C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 2.4ml/dak., alıkonma zamanları $t_1 = 19.5$ dak. (küçük olan enantiyomer) $t_2 = 20.2$ dak. (büyük olan enantiyomer).

Enantiyomerik aşırılık : %89 ee (S)

3.5.9. 1-(3-Metilfenil)-1-propanol (140j)

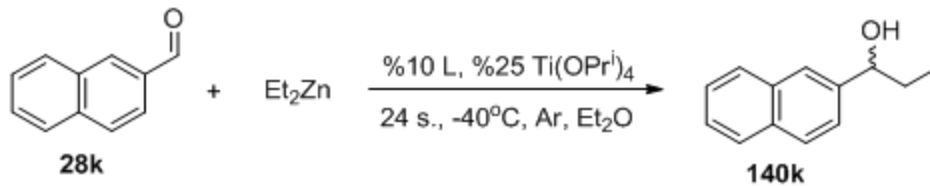


Yöntem H takip edilerek Et_2O (1.5 ml) içinde sülfoksimin (**149g**) (20.4 mg, 0.0472 mmol), Et_2Zn (1 ml, 1M Hekzan solüsyonu) ve $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ (34 mg, 0.12 mmol) karışımına 4-metil benzaldehit (**28j**) (56.6 mg 0.472 mmol) ilave edildi (%63).

GC Analizi: Supelco β -dex kolon, kolon sıcaklığı 120 °C, enjeksiyon sıcaklığı 220 °C, FID sıcaklığı 300 °C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 2.4ml/dak., alıkonma zamanları $t_1 = 19.5$ dak. (küçük olan enantiyomer) $t_2 = 20.2$ dak. (büyük olan enantiyomer).

Enantiyomerik aşırılık : %88 ee (S)

3.5.10. 1-(2-Naftalenil)-1-propanol (140k)

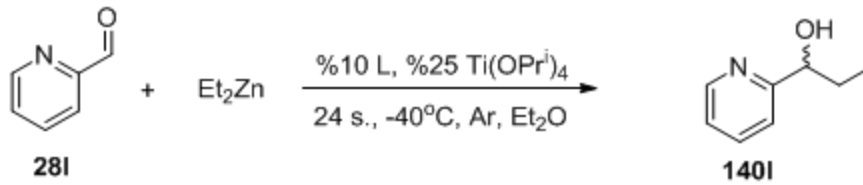


Yöntem H takip edilerek Et₂O (1.5 ml) içinde sülfoksimin (**149g**) (20.4 mg, 0.0472 mmol), Et₂Zn (1 ml, 1M Hekzan solüsyonu) ve Ti(OPrⁱ)₄ (34 mg, 0.12 mmol) karışımına 2-naftilaldehit (**28k**) (73.6 mg, 0.472 mmol) ilave edildi (%17).

GC Analizi: Supelco β-dex kolon, kolon sıcaklığı 160 °C, enjeksiyon sıcaklığı 220 °C, FID sıcaklığı 300 °C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 2.4ml/dak., alıkonma zamanları t₁ = 35.8 dak. (büyük olan enantiyomer) t₂ = 37.2 dak. (küçük olan enantiyomer).

Enantiyomerik aşırılık : %60 ee (S)

3.5.11. 1-(2-Piridinil)-1-propanol (**140l**)



Yöntem H takip edilerek Et₂O (1.5 ml) içinde sülfoksimin (**149g**) (20.4 mg, 0.0472 mmol), Et₂Zn (1 ml, 1M Hekzan solüsyonu) ve Ti(OPrⁱ)₄ (34 mg, 0.12 mmol) karışımına piridinkarbaldehit (**28l**) (49.5 mg, 0.472 mmol) ilave edildi (%99).

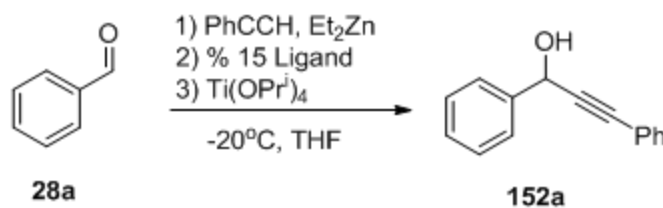
GC Analizi: Supelco β-dex kolon, kolon sıcaklığı 50 °C den 100 °C (5 °C/dak.) 100 °C de devam edildi, enjeksiyon sıcaklığı 220 °C, FID sıcaklığı 300 °C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 2.4ml/dak., alıkonma zamanları t₁ = 35.9 dak. (küçük olan enantiyomer) t₂ = 36.7 dak. (büyük olan enantiyomer).

Enantiyomerik aşırılık : %5 ee (S)

3.6. Aldehitlere Fenilasetilen Katılması

Yöntem J: Etüvde tamamen kurutulmuş 10 ml'lik tek boyunlu bir balona fenilasetilen **151** (192 mg, 1.886 mmol) tartıldıktan sonra kuru toluen (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) ilave edilerek 90 °C de 1 saat ısıtıldı. Isıtma işleminden sonra balon oda sıcaklığına getirilerek üzerine ligand (sülfoksimin) **137g** (54 mg, 0.094 mmol) ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. Aynı sıcaklıkta Ti(OPrⁱ)₄ (67 mg, 0.235 mmol) ilave edildikten sonra 1 saat daha karıştırılmaya devam edildi. Daha sonra sıcaklık -20 °C'ye düşürülerek toluen (1 ml) içinde çözülmüş benzaldehit **28a** (100 mg, 0.943 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 alkoller **152** için polarimetre çevirme yönlerine bakıldı ve literatürdeki değerlerle karşılaştırılarak konfigürasyonları tespit edilmiştir.

3.6.1. 1,3-Difenil-prop-2-in-1-ol (152a)



Yöntem J takip edildi. THF (4 ml) içinde sülfoksimin (**137g**) (54 mg, 0.094 mmol), Et₂Zn (1.9 ml, 1M Hekzan solüsyonu), Ti(OPrⁱ)₄ (67 mg, 0.235 mmol) ve fenilasetilen (192 mg, 1.89 mmol) karışımına benzaldehit (**28a**) (100 mg, 0.94 mmol) ilave edildi (135 mg, %69).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=2.6 (1H, b, CHOH), 5.70 (1H, s, CHOH), 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),

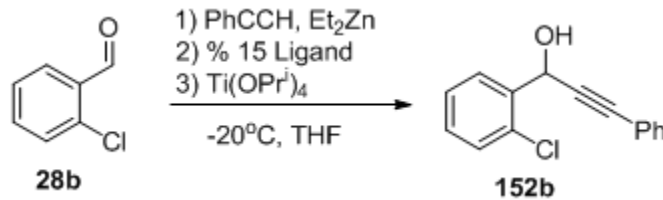
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.65.3, 86.9, 89.0, 122.7, 127.0, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 132.0 ve 140.9.

HPLC analizi: (Chiralcel OD-H kolon, 254 nm dalga boyu, yürütücü faz oranı *n*-Hekzan/*i*-PrOH 95:5, akış hızı 1.2 ml/dk, alıkonma zamanları $t_1 = 17.6$ dak. (büyük olan enantiyomer) $t_2 = 30.6$ dak. (küçük olan enantiyomer).

Enantiyomerik Aşırılık: %91 ee (+ R)

$[\alpha]_D = +9.2$ ($c = 1.05$, CHCl₃)

3.6.2. 1-(2-Klorofenil)- 3-difenil-prop-2-in-1-ol (152b)



Yöntem J takip edildi. THF (4 ml) içinde sülfoksimin (**137g**) (54 mg, 0.094 mmol), Et₂Zn (1.9 ml, 1M Hekzan solüsyonu), Ti(OPrⁱ)₄ (67 mg, 0.235 mmol) ve fenilasetilen (192 mg, 1.89 mmol) karışımına 2-kloro benzaldehit (**28b**) (132.5 mg, 0.94 mmol) ilave edildi (192 mg, %84).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.2.74 (1H, b, CHOH), 6.06 (1H, s, CHOH), 7.26-7.36 (5H, m, Ar-H), 7.41 (1H, dd, J 1.54 ve 7.73 Hz, Ar-H), 7.47-7.49 (2H, m, Ar-H) ve 7.84 (1H, dd, J 1.85 ve 7.57 Hz, Ar-H).

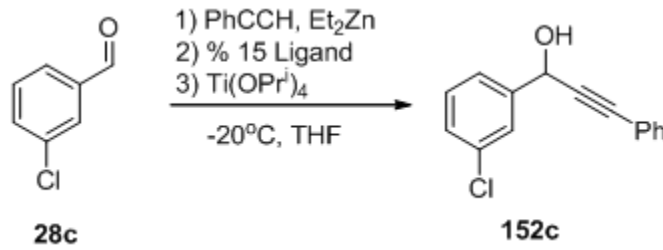
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=. 62.6, 86.9, 87.8, 122.5, 127.5, 128.5, 128.6, 128.9, 129.9, 130.0, 132.0, 133.0 ve 138.1.

HPLC analizi: (Chiralcel OD-H kolon, 254 nm dalga boyu, *n*-Hekzan/*i*-PrOH 98:2, akış hızı 1.2 ml/dk, alıkonma zamanları t₁ = 27.5 dak. (büyük olan enantiyomer) t₂ = 36 dak. (küçük olan enantiyomer).

Enantiyomerik Aşırılık: %83 ee (-)

[α]_D = -53.2 (c= 1.1, CHCl₃)

3.6.3. 1-(3-Klorofenil) 3-difenil-prop-2-in-1-ol (152c)



Yöntem J takip edildi. THF (4 ml) içinde sülfoksimin (**137g**) (54 mg, 0.094 mmol), Et₂Zn (1.9 ml, 1M Hekzan solüsyonu), Ti(OPrⁱ)₄ (67 mg, 0.235 mmol) ve fenilasetilen (192 mg, 1.89 mmol) karışımına 3-kloro benzaldehit (**28c**) (132.5 mg, 0.94 mmol) ilave edildi (123 mg, %54).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.2.48 (1H, b, CHOH), 5.67 (1H, s, CHOH), 7.30-7.37 (5H, m, Ar-H), 7.42-7.51 (3H, m, Ar-H) ve 7.61-7.63 (1H, m, Ar-H).

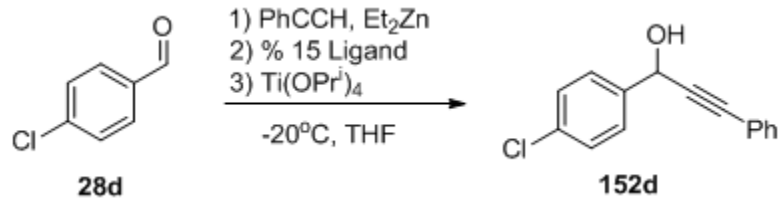
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.64.6, 87.3, 88.2, 122.3, 125.0, 127.1, 128.6, 128.7, 129.0 130.1, 132.0, 134.8 ve 142.8.

HPLC analizi: (Chiralcel OD-H kolon, 254 nm dalga boyu, *n*-Hekzan/*i*-PrOH 90:10, akış hızı 1.2 ml/dk, alıkonma zamanları $t_1 = 7.1$ dak. (büyük olan enantiyomer) $t_2 = 22.7$ dak. (küçük olan enantiyomer).

Enantiyomerik Aşırılık: %86 ee (+)

$[\alpha]_D = +16.7$ ($c = 1.08$, CHCl_3)

3.6.4. 1-(4-Klorofenil) 3-difenil-prop-2-in-1-ol (152d)



Yöntem J takip edildi. THF (4 ml) içinde sülfoksimin (**137g**) (54 mg, 0.094 mmol), Et₂Zn (1.9 ml, 1M Hekzan solüsyonu), Ti(OPrⁱ)₄ (67 mg, 0.235 mmol) ve fenilasetilen (192 mg, 1.89 mmol) karışımına 4-kloro benzaldehit (**28d**) (132.5 mg, 0.94 mmol) ilave edildi (144 mg, %63).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 2.65$ (1H, b, CHOH), 5.66 (1H, s, CHOH), 7.29-7.38 (5H, m, Ar-H), 7.45-7.49 (2H, m, Ar-H) ve 7.53-7.55 (2H, m, Ar-H).

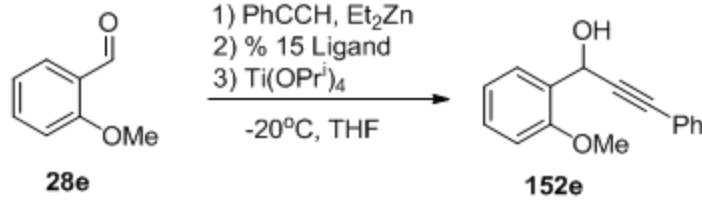
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 64.6, 87.2, 88.5, 122.4, 128.4, 128.6, 129.0, 129.2, 129.0, 130.1, 132.0, 134.5$ ve 139.4.

HPLC analizi: (Chiralcel OD-H kolon, 254 nm dalga boyu, *n*-Hekzan/*i*-PrOH 80:20, akış hızı 1 ml/dk, alıkonma zamanları $t_1 = 8.2$ dak. (büyük olan enantiyomer) $t_2 = 24.6$ dak. (küçük olan enantiyomer).

Enantiyomerik Aşırılık: %87 ee (+)

$[\alpha]_D = +10.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

3.6.5. 1-(2-Metoksifenil)- 3-difenil-prop-2-in-1-ol (152e)



Yöntem J takip edildi. THF (4 ml) içinde sülfoksimin (**137g**) (54 mg, 0.094 mmol), Et₂Zn (1.9 ml, 1M Hekzan solüsyonu), Ti(OPrⁱ)₄ (67 mg, 0.235 mmol) ve fenilasetilen (192 mg, 1.89 mmol) karışımına 2-metoksi benzaldehit (**28e**) (128 mg, 0.94 mmol) ilave edildi (195 mg, %87).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ =3.19 (1H, b, CHOH), 3.92 (3H, s, ArOCH₃), 5.96 (1H, s, CHOH), 6.94 (1H, d, J 8.2 Hz, Ar-H), 7.02 (1H, t, J 7.5 Hz, Ar-H), 7.30-7.34 (4H, m, Ar-H), 7.48-7.51 (2H, m, Ar-H) ve 7.67 (1H, dd, J 1.6 ve 7.5 Hz, Ar-H).

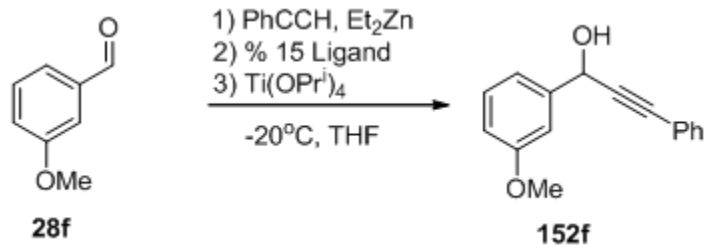
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ =55.9, 61.8, 86.3, 88.7, 111.2, 121.2, 123.0, 128.3, 128.5, 128.6, 129.2, 130.0, 132.0 ve 157.1.

HPLC analizi: (Chiralcel OD-H kolon, 254 nm dalga boyu, *n*-Hekzan/*i*-PrOH 95:5, akış hızı 1 ml/dk, alıkonma zamanları $t_1 = 22.9$ dak. (büyük olan enantiyomer) $t_2 = 31.3$ dak. (küçük olan enantiyomer).

Enantiyomerik Aşırılık: %90 ee (-)

$[\alpha]_D = -9.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

3.6.6. 1-(3-Metoksifenil)- 3-difenil-prop-2-in-1-ol (152f)



Yöntem J takip edildi. THF (4 ml) içinde sülfoksimin (**137g**) (54 mg, 0.094 mmol), Et₂Zn (1.9 ml, 1M Hekzan solüsyonu), Ti(OPrⁱ)₄ (67 mg, 0.235 mmol) ve fenilasetilen (192 mg, 1.89 mmol) karışımına 3-metoksi benzaldehit (**28f**) (128 mg, 0.94 mmol) ilave edildi (141 mg, %63).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=2.42 (1H, b, CHOH), 3.89 (3H, s, ArOCH₃), 5.67 (1H, s, CHOH), 6.90 (1H, ddd, *J* 1.0, 2.7 ve 7.0 Hz, Ar-H), 7.18-7.21 (2H, m, Ar-H), 7.28-7.34 (4H, m, Ar-H) ve 7.41-7.50 (2H, m, Ar-H).

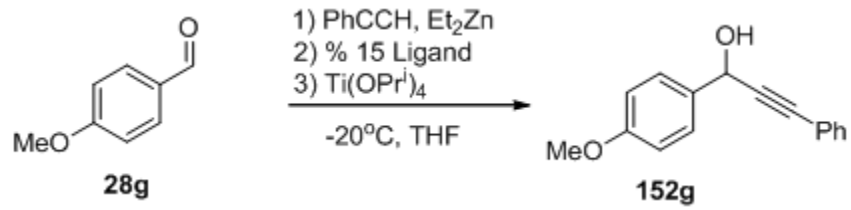
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.55.5, 65.3, 86.8, 88.9, 112.4, 114.3, 119.2, 122.7, 128.5, 128.8, 129.9, 132.0, 142.5 ve 160.1.

HPLC analizi: (Chiralcel OD-H kolon, 254 nm dalga boyu, *n*-Hekzan/*i*-PrOH 80:20, akış hızı 1 ml/dk, alıkonma zamanları *t*₁ = 8.6 dak. (büyük olan enantiyomer) *t*₂ = 12.3 dak. (küçük olan enantiyomer).

Enantiyomerik Aşırılık: %93 ee (+)

[α]_D = +14.7 (*c* = 1.02, CHCl₃)

3.6.7. 1-(4-Metoksifenil)- 3-difenil-prop-2-in-1-ol (152g)



Yöntem J takip edildi. THF (4 ml) içinde sülfoksimin (**137g**) (54 mg, 0.094 mmol), Et₂Zn (1.9 ml, 1M Hekzan solüsyonu), Ti(OPrⁱ)₄ (67 mg, 0.235 mmol) ve fenilasetilen (192 mg, 1.89 mmol) karışımına 4-metoksi benzaldehit (**28g**) (128 mg, 0.94 mmol) ilave edildi (164 mg, %73).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=2.54 (1H, b, CHOH), 3.82 (3H, s, ArOCH₃), 5.65 (1H, s, CHOH), 6.91-7.0 (2H, m, Ar-H), 7.29-7.36 (3H, m, Ar-H), 7.42-7.50 (2H, m, Ar-H) ve 7.52-7.57 (2H, m, Ar-H).

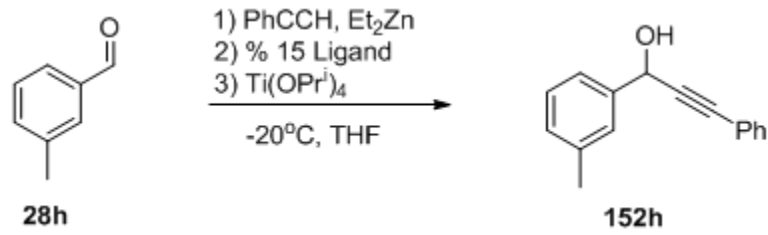
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=55.6, 64.9, 86.7, 89.3, 114.2, 114.3, 122.8, 128.4, 128.5, 128.8, 132.0 ve 160.0.

HPLC analizi: (Chiralcel OD-H kolon, 254 nm dalga boyu, *n*-Hekzan/*i*-PrOH 80:20, akış hızı 1 ml/dk, alıkonma zamanları $t_1 = 8.1$ dak. (büyük olan enantiyomer) $t_2 = 12.5$ dak. (küçük olan enantiyomer).

Enantiyomerik Aşırılık: %94 ee (+)

[α]_D = +4.3 (*c* = 1.07, CHCl₃)

3.6.8. 3-Fenil-1-p-toluilprop-2-in-1-ol (152h)



Yöntem J takip edildi. THF (4 ml) içinde sülfoksimin (**137g**) (54 mg, 0.094 mmol), Et₂Zn (1.9 ml, 1M Hekzan solüsyonu), Ti(OPrⁱ)₄ (67 mg, 0.235 mmol) ve fenilasetilen (192 mg, 1.89 mmol) karışımına 3-metil benzaldehit (**28h**) (113 mg, 0.94 mmol) ilave edildi (188 mg, %90).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=2.40 (3H, s, ArCH₃), 5.67 (1H, s, CHOH), 7.17 (1H, dd, *J* 0.8, 7.0 Hz, Ar-H), 7.28-7.35 (4H, m, Ar-H), 7.41-7.45 (2H, m, Ar-H) ve 7.47-7.50 (2H, m, Ar-H).

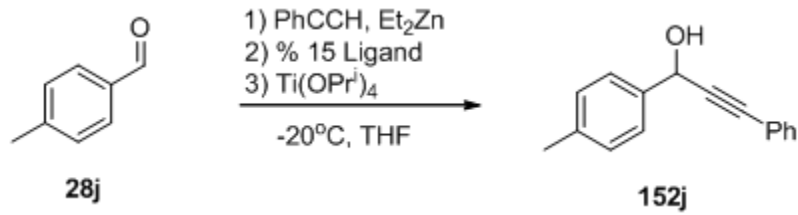
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=21.7, 65.4, 86.8, 89.1, 122.7, 124.0, 127.7, 128.5, 128.8, 129.5, 132.0 ve 140.8.

HPLC analizi: (Chiralcel OD-H kolon, 254 nm dalga boyu, *n*-Hekzan/*i*-PrOH 90:10, akış hızı 1 ml/dk, alıkonma zamanları *t*₁ = 10.1 dak. (büyük olan enantiyomer) *t*₂ = 21.7 dak. (küçük olan enantiyomer).

Enantiyomerik Aşırılık: %89 ee (+)

[α]_D = +4.8 (*c* = 1.04, CHCl₃)

3.6.9. 3-Fenil-1-p-toluilprop-2-in-1-ol (152j)



Yöntem J takip edildi. THF (4 ml) içinde sülfoksimin (**137g**) (54 mg, 0.094 mmol), Et₂Zn (1.9 ml, 1M Hekzan solüsyonu), Ti(OPrⁱ)₄ (67 mg, 0.235 mmol) ve fenilasetilen (192 mg, 1.89 mmol) karışımına 4-metil benzaldehit (**28j**) (113 mg, 0.94 mmol) ilave edildi (157 mg, %70).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=2.40 (3H, s, ArCH₃), 5.67 (1H, s, CHOH), 7.17 (1H, dd, *J* 0.8, 7.0 Hz, Ar-H), 7.28-7.35 (4H, m, Ar-H), 7.41-7.45 (2H, m, Ar-H) ve 7.47-7.50 (2H, m, Ar-H).

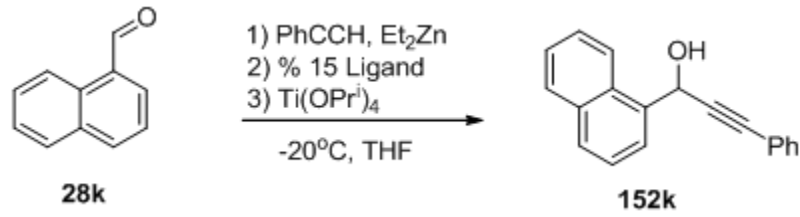
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=21.4, 65.2, 86.7, 89.2, 122.8, 127.0, 128.5, 128.8, 129.6, 130.0, 132.0 ve 138.5

HPLC analizi: (Chiralcel OD-H kolon, 254 nm dalga boyu, *n*-Hekzan/*i*-PrOH 90:10, akış hızı 1 ml/dk, alıkonma zamanları *t*₁ = 8.9 dak. (büyük olan enantiyomer) *t*₂ = 17.1 dak. (küçük olan enantiyomer).

Enantiyomerik Aşırılık: %91 ee (+)

[α]_D = +3.0 (*c* = 1.0, CHCl₃)

3.6.10. 1-(Naftalen-2-il)- 3-difenil-prop-2-in-1-ol (152k)



Yöntem J takip edildi. THF (4 ml) içinde sülfoksimin (**137g**) (54 mg, 0.094 mmol), Et₂Zn (1.9 ml, 1M Hekzan solüsyonu), Ti(OPrⁱ)₄ (67 mg, 0.235 mmol) ve fenilasetilen (192 mg, 1.89 mmol) karışımına 1-naftilaldehit (**28k**) (147 mg, 0.94 mmol) ilave edildi (209 mg, %86).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=.2.70 (1H, b, CHOH), 6.35 (1H, b, CHOH), 7.30-7.36 (3H, m, Ar-H), 7.49-7.61 (5H, m, Ar-H), .7.87-7.95 (3H, m, Ar-H) ve 8.39 (1H, d, *J* 8.5 Hz, Ar-H).

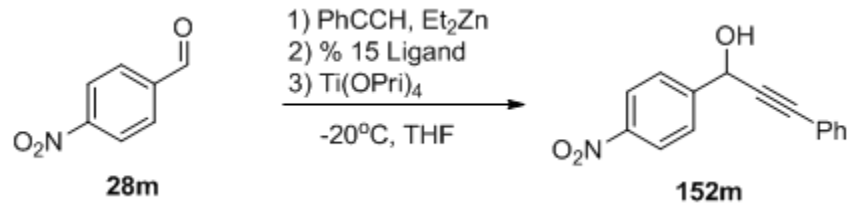
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=.63.6, 87.6, 88.9, 122.7, 124.3, 125.0, 125.5, 126.2, 126.7, 128.6, 128.9, 129.0, 129.7, 130.9, 132.0, 134.3 ve 136.0.

HPLC analizi: (Chiralcel OD-H kolon, 254 nm dalga boyu, *n*-Hekzan/*i*-PrOH 80:20, akış hızı 1 ml/dk, alıkonma zamanları *t*₁ = 8.7 dak. (büyük olan enantiyomer) *t*₂ = 14.8 dak. (küçük olan enantiyomer).

Enantiyomerik Aşırılık: %88 ee (-)

[α]_D= -22.6 (*c*= 1.22, CHCl₃)

3.6.11. 1-(4-Nitrofenil)-3-difenil-prop-2-in-1-ol (152m)



Yöntem J takip edildi. THF (4 ml) içinde sülfoksimin (**137g**) (54 mg, 0.094 mmol), Et₂Zn (1.9 ml, 1M Hekzan solüsyonu), Ti(OPri)₄ (67 mg, 0.235 mmol) ve fenilasetilen (192 mg, 1.89 mmol) karışımına 4-nitro benzaldehit (**28m**) (142 mg, 0.94 mmol) ilave edildi (128 mg, %54).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=2.79 (1H, b, CHOH), 5.80 (1H, b, CHOH), 7.31-7.38 (3H, m, Ar-H), 7.44-7.47 (2H, m, Ar-H), 7.77-7.79 (2H, m, Ar-H) ve 8.23-8.25 (2H, m, Ar-H).

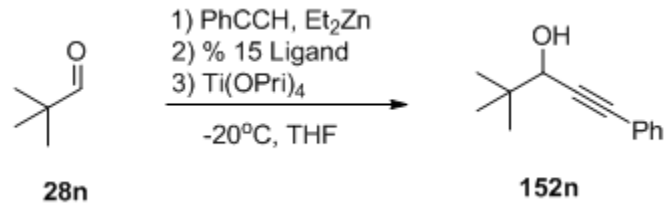
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=64.3, 87.6, 87.9, 121.9, 124.1, 127.7, 128.7, 19.3, 132.0, 147.7 ve 148.0.

HPLC analizi: (Chiralcel OD-H kolon, 254 nm dalga boyu, *n*-Hekzan/*i*-PrOH 95:5, akış hızı 1 ml/dk, alıkonma zamanları *t*₁ = 25.1 dak. (büyük olan enantiyomer) *t*₂ = 41.5 dak. (küçük olan enantiyomer).

Enantiyomerik Aşırılık: %69 ee (+)

[α]_D = +7.3 (*c* = 1.14, CHCl₃)

3.6.12. 4,4-Dimetil-1-fenilpent-1-in-3-ol (152n)



Yöntem J takip edildi. THF (4 ml) içinde sülfoksimin (**137g**) (54 mg, 0.094 mmol), Et₂Zn (1.9 ml, 1M Hekzan solüsyonu), Ti(OPri)₄ (67 mg, 0.235 mmol) ve fenilasetilen (192 mg, 1.89 mmol) karışımına pivaldehit (**28n**) (181 mg, 0.94 mmol) ilave edildi (87 mg, %49).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=1.07 (9H, s, CH(CH₃)₃), 1.96 (1H, b, CHOH), 4.24 (1H, b, CHOH), 7.29-7.33 (3H, m, Ar-H) ve 7.42-7.46 (2H, m, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=25.6, 36.4, 72.1, 85.9, 89.2, 123.0, 128.5, 128.6 ve 131.9.

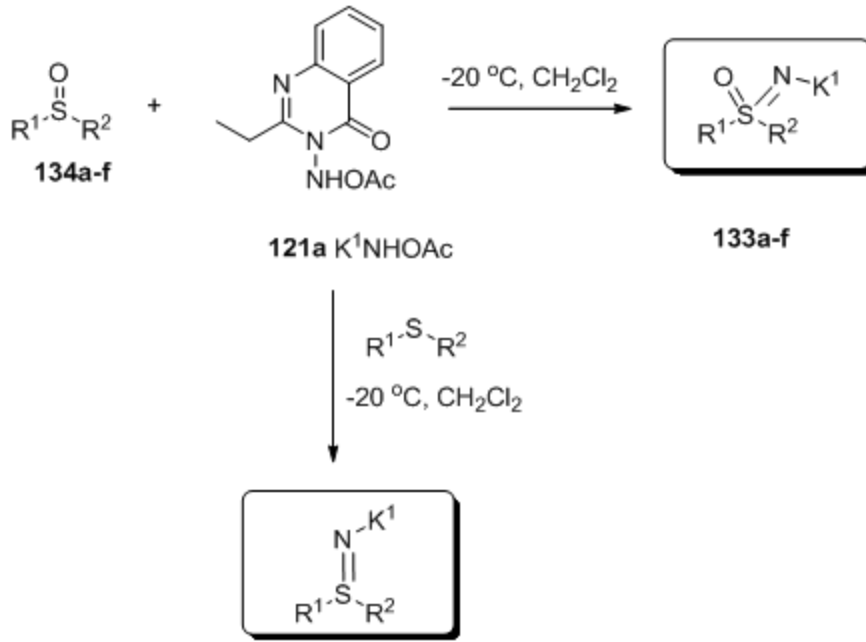
HPLC analizi: (Chiralcel OD-H kolon, 254 nm dalga boyu, *n*-Hekzan/*i*-PrOH 95:5, akış hızı 1.2 ml/dk, alıkonma zamanları t₁ = 5.3 dak. (büyük olan enantiyomer) t₂ = 7.1 dak. (küçük olan enantiyomer).

Enantiyomerik Aşırılık: %68 ee (+)

[α]_D = +3.1 (c= 1.04, CHCl₃)

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaptığımız bu tez çalışmasında 3-aminokuinazolinonların aziridinleştirme ajanı olarak kullanılmasının dışında, KTA ile oksidasyonu ara ürünü olan K^1NHOAc (**121a**) kullanılarak tiyoeterlerin sülfiminlere ve sülfoksitlerin sülfoksiminlere dönüştürülebildiği yapılan spektroskopik analizler sonucunda da ortaya konulmuştur (Şekil 4.1).

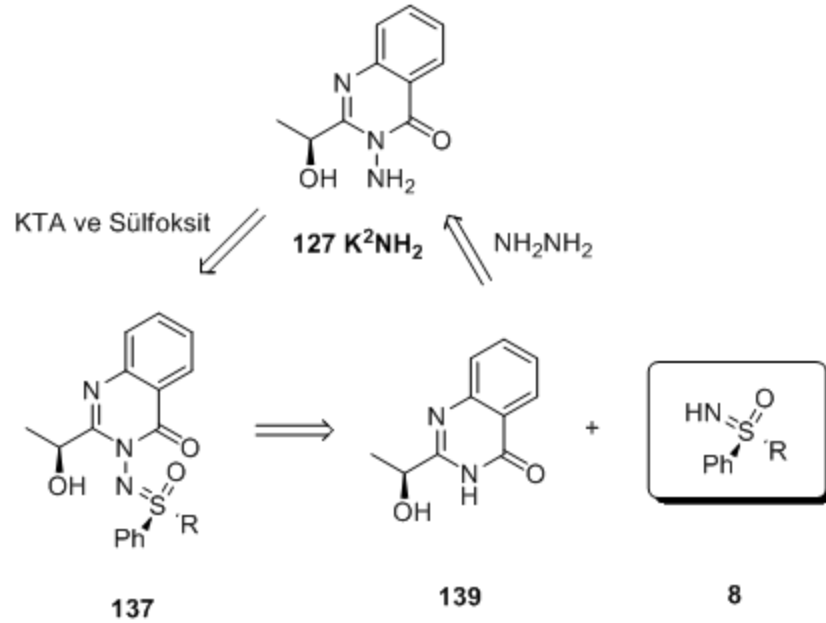


Şekil 4.1 K^1NHOAc (**121a**) kullanılarak sülfiminleştirme ve sülfoksiminleştirme

Bunun yanı sıra 2-pozisyonunda kiral grup bulunduran K^2NHOAc **127a**'nında kullanılmasıyla, oluşan sülfoksiminler için diastereoizomerik oran hemen hemen sülfoksiminlerin tamamında 1:1 olarak alınmıştır ve diastereoizomerlerin her biri kromatotron ya da kolon kromatografisi kullanılarak saf elde edilebilmiştir. Bunun sonucunda sentezlenen sülfoksiminlerdeki N-N-bağının kırılmasıyla serbest N-H grubu bulunan ve literatürde sentezi mümkün olmayan sülfoksiminlerin **8** enantiyomerik saf olarak sentezlerini mümkün hale getirmiştir (Şekil 4.2).

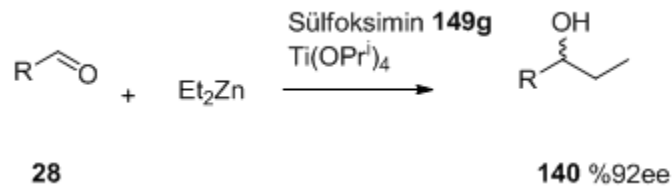
Burada gözardı edilmeyecek diğer önemli bir konu ise, reaksiyon sonucunda elde edilen K^2H 'in **139** hidrazin ile re-aminasyonu sonucu, sülfoksiminlerin sentezinde kullanılan başlangıç bileşiği olan kiral 2-aminokuinazolinonun tekrar kazanılması olacaktır. Yani

buradaki bu döngü ile basit ve ekonomik olan sülfoksitler, kıymetli ve enantiyomerik saf serbest N-H grubu bulunan sülfoksiminlere çevrilmiş olacaktır.



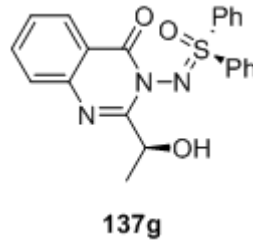
Şekil 4.2 Sülfoksitten sülfoksimin döngüsü

Yukarıdaki yapılan çalışmalarımızın dışında literatür taraması sonucunda ortaya çıkan katalitik enantiyoseçici reaksiyonlarda sülfoksiminlerin kiral ligand olarak kullanılması bizi de bu türden çalışmalara sürüklemiş ve elde edilen sülfoksiminlerin benzer reaksiyonlarda kullanılmasına yöneltmiştir. Bu düşünceyle sentezi gerçekleştirilen yeni ligandların test reaksiyonu olan katalitik enantiyoseçici olarak aldehitlere Et_2Zn katılması gerçekleştirilmiştir. Başlangıçta alınan kiral akol ürününün enantiyomerik aşırılığı %24ee den %62ee ye, ve sonrasında, reaksiyon ortam şartlarının değiştirilmesiyle de bu oranlar ligand **149g**'nin eşliğinde %92ee gibi hiçte fena sayılmayacak bir enantiyosafılıkta ürünlerin sentezine olanak sağlamıştır.



Şekil 4.3 Aldehitlere dietilçinko katılması

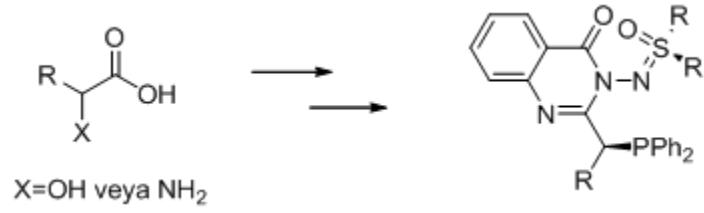
Benzer yolla literatürde son zamanlarda sıkça karşılaşılan fenilasetilenin aldehitlere katalitik enantioseçici katılma reaksiyonları, sentezlemiş olduğumuz sülfoksiminler eşliğinde gerçekleştirilmiş ve alınan sonuçlar Tablo 2.21’de kısaca özetlenmiştir. Bu reaksiyonun sonucunda almış olduğumuz en yüksek enantiyomerik aşırılığı aşağıda gösterilen sülfoksimin **137g** bileşiği vermiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 Difenil sülfoksitten türetilen sülfoksimin **137g**

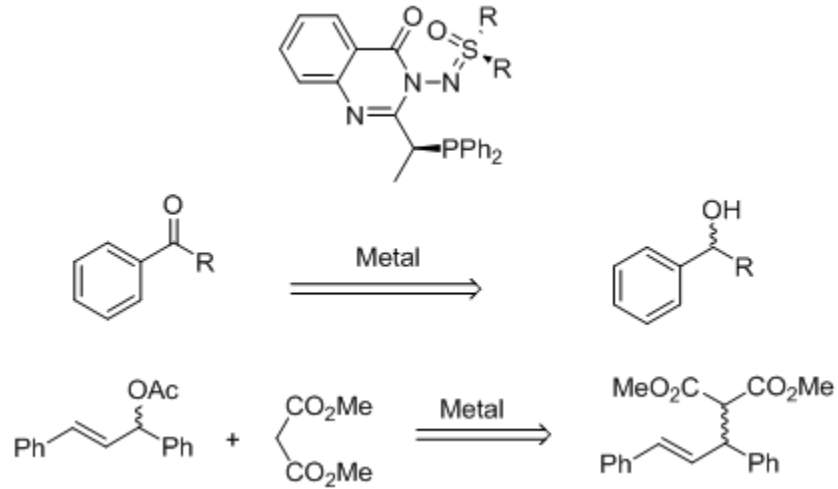
Reaksiyon parametrelerinin değiştirilmesi sonucunda elde edilen propargilik alkol %94’e varan enantioaşırılıkla elde edilmiştir. Gerek aldehitlere Et_2Zn katılması reaksiyonunda kullanılan sülfoksimin **149g**, gerekse de aldehitlere fenilasetilen katılmasındaki kullanılan sülfoksimin **137g**’nin, sentezinin gerçekleştirilen diğer diastereoizomerik sülfoksiminlere göre en önemli üstünlükleri: sentezlenmelerinde kullanılan başlangıç materyalleri olan kiral ve optikçe saf amino asitten, son basamağı sülfoksimine kadar, her iki ligandında ara basamaklarda rasemleşmemesinin yanı sıra, hiçbir basamağında da kromatografik saflaştırma işlemine ihtiyaç duymamasıdır. Yani her basamakta elde edilen ürünler, basit destilasyon ya da kristallendirme işlemleriyle saflaştırılmıştır. Sonuçta bu sülfoksiminler (**137g**, **149g**) ekonomik ve sentezindeki kolaylık bakımından sentezlenen diğer sülfoksiminlere göre önemli bir üstünlük sağlamaktadır.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar ışığında, gelecekte yapılması planlanan bir çalışmamızda, yukarıda sentezi gerçekleştirilen sülfoksiminlerin türevlendirilmesi ve farklı enantioseçici reaksiyonlarda kullanılması hedeflenmektedir. Bunlardan bazıları aşağıda gösterilen Şekil 4.5’de kısaca ifade edilmiştir.



Şekil 4.5 Fosfinil grubu bulunduran sülfoksiminin sentezi

Burada sentezi hedeflenen molekül yine sülfoksiminin temelli bir ligand olup sentezi gerçekleştirilen sülfoksiminlerden tek ve en önemli farkı kiral gruptaki hidroksil grubu yerine difenilfosfin olmasıdır (Şekil 4.5). Literatür incelendiğinde de görüleceği gibi, difenilfosfin tabanlı amino fosfinler; katalitik enantiyoseçici hidrojenasyonda ve paladyum katalizli elektrofilik substitüsyon reaksiyonlarda önemli rol almaktadır [59, 89]. Bizde aşağıdaki gösterilen ligand ve türevlerini benzer reaksiyonlarda bu tür çalışmaları laboratuvar koşullarımız elverdiği sürece denemeyi hedeflemekteyiz (Şekil 4.6).



Şekil 4.6 Fosfinil sülfoksiminlerin katalitik enantiyoseçici reaksiyonlarda kullanılması

5. KAYNAKLAR

- [1] Reggelin, M., et al., "Sulfoximines: Structures, properties and synthetic applications" *Synthesis-Stuttgart*, (1), p. 1-64, (2000).
- [2] Bentley, H.R., et al., "Action of Nitrogen Trichloride on Proteins: a Synthesis of the Toxic Factor from Methionine" *Nature* (165), p. 735, (1950).
- [3] Mellanby, E., "Diet and Canine Hysteria: Experimental Production" *Br. Med. J.* , 2, p. 885-887, (1946).
- [4] <http://apps.isiknowledge.com>. 30/10/2008
- [5] Rémy, P., "New C1- and C2-Symmetric Sulfoximines: Synthesis and Application in Enantioselective Metal Catalysis", RWTH-Aachen, the Institute of Organic Chemistry, 2006.
- [6] Brandt, J., et al., "An efficient resolution of (+/-)-S-methyl-S-phenylsulfoximine with (+)-10-camphorsulfonic acid by the method of half-quantities" *Tetrahedron-Asymmetry*, 8(6), p. 909-912, (1997).
- [7] Okamura, H., et al., "Rhodium-catalyzed imination of sulfoxides and sulfides: Efficient preparation of N-unsubstituted sulfoximines and sulfilimines" *Organic Letters*, 6(8), p. 1305-1307, (2004).
- [8] Muller, J.F.K., et al., "Cu(I)-catalyzed sulfoximation" *Tetrahedron Letters*, 39(27), p. 4805-4806, (1998).
- [9] Mancheno, O.G., et al., "Iron-catalyzed imination of sulfoxides and sulfides" *Organic Letters*, 8(11), p. 2349-2352, (2006).
- [10] Cho, G.Y., et al., "Silver-catalyzed imination of sulfoxides and sulfides" *Organic Letters*, 7(22), p. 4983-4985, (2005).
- [11] Siu, T., et al., "Electrochemical imination of sulfoxides using N-amino phthalimide" *Organic Letters*, 4(11), p. 1839-1842, (2002).
- [12] Tamura, Y., et al., "Highly enantioselective (OC)Ru(salen)-catalyzed sulfimidation using N-alkoxycarbonyl azide as nitrene precursor" *Tetrahedron Letters*, 44(16), p. 3301-3303, (2003).
- [13] Ohta, C., et al., "Mn(salen)-catalyzed sulfimidation: what are the real active species in sulfimidation?" *Tetrahedron Letters*, 42(23), p. 3885-3888, (2001).
- [14] Murakami, M., et al., "Ru(salen)-catalyzed asymmetric sulfimidation using arylsulfonyl azide" *Tetrahedron Letters*, 42(40), p. 7071-7074, (2001).
- [15] Gaggero, N., et al., "Facile conversion of sulfilimines into sulfoximines using dioxiranes" *Tetrahedron Letters*, 38(31), p. 5559-5562, (1997).
- [16] Johnson, C.R., et al., "Sulfonimidoyl Chlorides by Oxidation of Sulfinamides with Tert-Butyl Hypochlorite" *Journal of Organic Chemistry*, 44(13), p. 2278-2280, (1979).
- [17] Johnson, C.R., et al., "Nucleophilic-Substitution at Sulfur in Sulfonimidoyl Compounds - Synthesis of Sulfoximines" *Journal of Organic Chemistry*, 44(13), p. 2061-2065, (1979).
- [18] Hwang, K.J., "N-(Trimethylsilyl)methylphenylsulfoximine - a Convenient Intermediate for the Preparation of Functionalized Sulfoximines" *Journal of Organic Chemistry*, 51(1), p. 99-101, (1986).
- [19] Sedelmeier, J., et al., "Application of beta-Hydroxysulfoximines in catalytic asymmetric phenyl transfer reactions for the synthesis of diarylmethanols" *Journal of Organic Chemistry*, 72(23), p. 8859-8862, (2007).

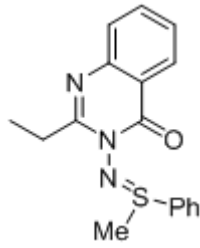
- [20] Johnson, C.R., et al., "Sulfoximine-Mediated Resolutions of Ketones" *Journal of the American Chemical Society*, 104(14), p. 4021-4023, (1982).
- [21] Johnson, C.R., et al., "Sulfoximine-Mediated Syntheses of Optically-Active Alcohols" *Journal of Organic Chemistry*, 47(7), p. 1193-1196, (1982).
- [22] Bosshammer, S., et al., "Stereoselective synthesis of allylic sulfoximines from S-(chloromethyl)-N-methyl-S-phenylsulfoximine and alkenyl cuprates" *Synlett*, (1), p. 99+, (1998).
- [23] Johnson, C.R., et al., "Sulfoximine-Directed Osmylation - Synthesis of Enantiomerically Pure Dihydroxycycloalkanones" *Journal of the American Chemical Society*, 106(8), p. 2459-2461, (1984).
- [24] Scommoda, M., et al., "Regio- and enantioselective substitution of acyclic allylic sulfoximines with butylcopper in the presence of lithium iodide and boron trifluoride" *Journal of Organic Chemistry*, 61(13), p. 4379-4390, (1996).
- [25] Cho, G.Y., et al., "Palladium-catalyzed alpha-arylation of sulfoximines" *Organic Letters*, 7(7), p. 1351-1354, (2005).
- [26] Bolm, C., et al., "Palladium-catalyzed carbon-nitrogen bond formation: A novel, catalytic approach towards N-arylated sulfoximines" *Tetrahedron Letters*, 39(32), p. 5731-5734, (1998).
- [27] Bolm, C., et al., "C-2-symmetric bissulfoximines as ligands in copper-catalyzed enantioselective Diels-Alder reactions" *Organic Letters*, 5(4), p. 427-429, (2003).
- [28] Bolm, C., et al., "Highly enantioselective hetero-Diels-Alder reactions catalyzed by a C-2-symmetric bis(sulfoximine) Copper(II) complex" *Journal of the American Chemical Society*, 123(16), p. 3830-3831, (2001).
- [29] Cho, G.Y., et al., "Copper-mediated cross-coupling reactions of N-unsubstituted sulfoximines and aryl halides" *Organic Letters*, 6(19), p. 3293-3296, (2004).
- [30] Moessner, C., et al., "Cu(OAc)(2)-catalyzed N-arylations of sulfoximines with aryl boronic acids" *Organic Letters*, 7(13), p. 2667-2669, (2005).
- [31] Harmata, M., et al., "Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of a sulfoximine with aryl dichlorides under microwave irradiation" *Synlett*, (6), p. 969-973, (2007).
- [32] Harmata, M., et al., "Microwave-assisted N-arylation of a sulfoximine with aryl chlorides." *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, 228, p. U45-U45, (2004).
- [33] Dehli, J.R., et al., "A general copper-promoted coupling of sulfoximines with vinyl bromides" *Advanced Synthesis & Catalysis*, 347(2-3), p. 239-242, (2005).
- [34] Bolm, C., et al., "C-2-symmetric bissulfoximines in palladium-catalyzed allylic alkylations" *Synlett*, (12), p. 1878-1880, (2001).
- [35] Bolm, C., et al., "Sulfoximines in pseudopeptides" *Tetrahedron Letters*, 38(7), p. 1169-1172, (1997).
- [36] Cho, G.Y., et al., "Synthesis and palladium-catalyzed coupling reactions of enantiopure p-bromophenyl methyl sulfoximine" *Journal of Organic Chemistry*, 70(6), p. 2346-2349, (2005).
- [37] White, J.D., et al., "Thermal Fragmentation of Sulfoximines of N-Amino oxazolidones - Novel Olefin Synthesis" *Tetrahedron Letters*, (38), p. 3361-3364, (1974).
- [38] Johnson, C.R., "Unusual Applications of Oxygen Heterocycles in Synthesis" *Pure and Applied Chemistry*, 59(8), p. 969-974, (1987).

- [39] Pyne, S.G., et al., "Palladium(O) catalysed allylation reactions with racemic and enantiomerically pure allylic sulfoximines." *Tetrahedron Letters*, 38(20), p. 3623-3626, (1997).
- [40] Pyne, S.G., et al., "Palladium(0) catalysed rearrangements of allylic sulfoximines to allyl sulfinimidic acid esters and optically active N-Cbz protected gamma-amino-enones" *Tetrahedron Letters*, 39(46), p. 8499-8502, (1998).
- [41] David, D.M., et al., "Palladium catalysed rearrangement of allylic sulfoximines: Synthesis of gamma-amino alpha,beta-unsaturated ketones and esters" *Tetrahedron Letters*, 37(30), p. 5417-5420, (1996).
- [42] Pyne, S.G., et al., "Diastereoselective synthesis of 1,4-amino alcohols via 1,4-stereochemical control using sulfoximines" *Tetrahedron Letters*, 40(33), p. 6131-6134, (1999).
- [43] Reggelin, M., et al., "Metalated 2-alkenylsulfoximides in asymmetric synthesis: Diastereoselective preparation of highly substituted pyrrolidine derivatives" *Angewandte Chemie-International Edition*, 37(20), p. 2883-2886, (1998).
- [44] Koep, S., et al., "Asymmetric synthesis of unsaturated, fused bicyclic proline analogues through amino alkylation of cyclic bis(allylsulfoximine)titanium complexes and migratory cyclization of delta-amino alkenyl aminosulfoxonium salts" *Journal of the American Chemical Society*, 125(43), p. 13243-13251, (2003).
- [45] Gais, H.J., et al., "Asymmetric synthesis of cycloalkenyl and alkenyloxiranes from allylic sulfoximines and aldehydes and application to solid-phase synthesis" *European Journal of Organic Chemistry*, (7), p. 1464-1473, (2004).
- [46] Harmata, M., et al., "Benzothiazines in synthesis. A total synthesis of pseudo pteroxazole" *Organic Letters*, 7(16), p. 3581-3583, (2005).
- [47] Harmata, M., et al., "Benzothiazines in synthesis: Towards pseudopteroxazole." *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, 228, p. U28-U28, (2004).
- [48] Alexakis, A., et al., "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), p. 4011-4027, (2000).
- [49] Brunel, J.M., "BINOL: A versatile chiral reagent" *Chemical Reviews*, 105(3), p. 857-897, (2005).
- [50] Ghosh, A.K., et al., "C-2-symmetric chiral bis(oxazoline)-metal complexes in catalytic asymmetric synthesis" *Tetrahedron-Asymmetry*, 9(1), p. 1-45, (1998).
- [51] Blaser, H.U., et al., "Asymmetric Catalysis on Industrial Scale Challenges, Approaches and Solutions. ISBN: 3-527-30631-5, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Germany, 2004
- [52] Hagen, J., "Industrial Catalysis A Practical Approach" Second ed. ISBN: 978-3-527-31144-6, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Germany, 2006
- [53] Bolm, C., et al., "Optically-Active Beta-Hydroxy Sulfoximine Nickel-Complexes as Catalysts for the Enantioselective Conjugate Addition of Diethylzinc to Chalcones" *Synlett*, (5), p. 439-441, (1992).
- [54] Bolm, C., et al., "Beta-Hydroxysulfoximines in the Catalyzed Enantioselective Reduction of Ketones with Borane" *Tetrahedron Letters*, 34(38), p. 6041-6044, (1993).
- [55] Bolm, C., et al., "Use of NaBH₄/Me₃SiCl in the β-hydroxysulfoximine-catalyzed enantioselective reduction of ketones " *Tetrahedron Letters*, 34(38), p. 8079-8080 (1993).

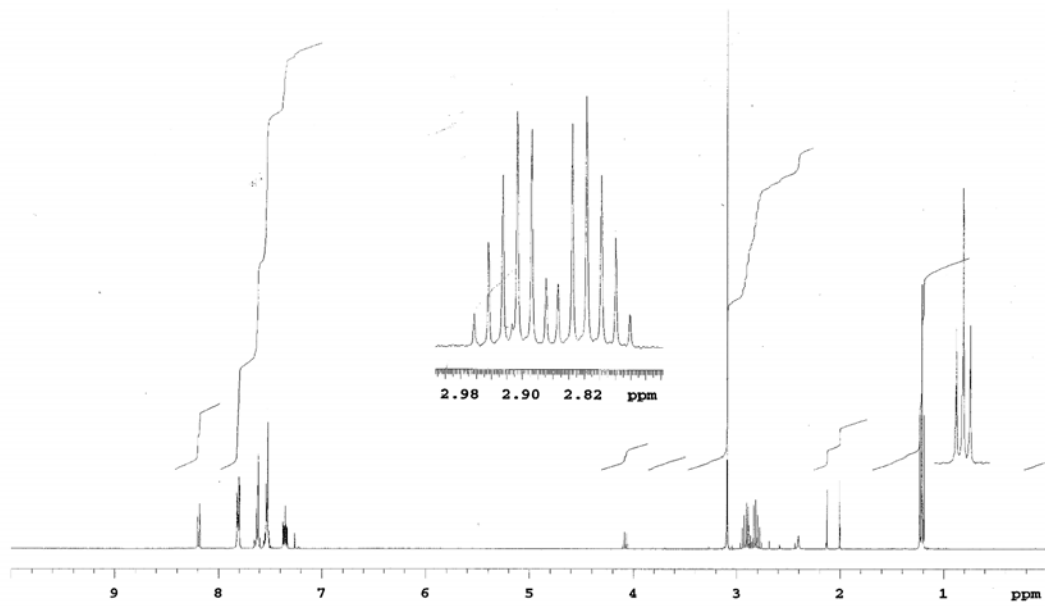
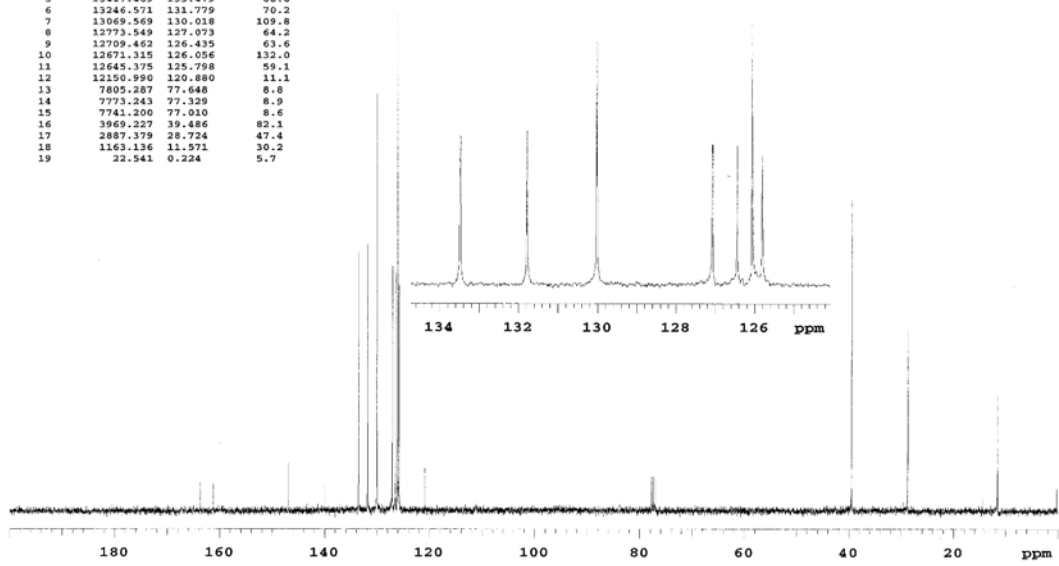
- [56] Bolm, C., et al., "Enantioselective Trimethylsilylcyanation of Aldehydes" *Tetrahedron Letters*, 36(10), p. 1625-1628, (1995).
- [57] Bolm, C., et al., "Optically active sulfoximines in enantioselective palladium catalysis" *Tetrahedron Letters*, 37(23), p. 3985-3988, (1996).
- [58] Harmata, M., et al., "A new, chiral bis-benzothiazine ligand" *Organic Letters*, 3(21), p. 3321-3323, (2001).
- [59] Spohr, V., et al., "C-phosphanylated sulfoximines: synthesis and applications in asymmetric allylic substitution reactions" *Tetrahedron-Asymmetry*, 17(4), p. 500-503, (2006).
- [60] Atkinson, R.S., "Azides and Nitrenes Attached to Elements Other than Carbon. ISBN: 0-12-633480-3, Academic Press, 1984
- [61] Anderson, D.J., et al., "Reactive intermediates. Part X. Synthesis of aziridines from aminonitrenes and olefins" *Journal of the Chemical Society C*, (4), p. 576-582, (1970).
- [62] Atkinson, R.S., et al., "Reactive intermediates. Part VII. Oxidation of 3-aminobenzoxazolin-2-one; stereospecific addition of the amino-nitrene to olefins" *Journal of the Chemical Society C*, (5), p. 772 - 778, (1969).
- [63] Atkinson, R.S., et al., "Aziridination by Oxidative Addition of N-Amino quinazolones to Alkenes - Evidence for Non-Involvement of N-Nitrenes" *Tetrahedron*, 45(10), p. 2875-2886, (1989).
- [64] Yamaguchi, K., et al., "Epoxidation of alpha,beta-unsaturated ketones using hydrogen peroxide in the presence of basic hydroxide catalysts" *Journal of Organic Chemistry*, 65(21), p. 6897-6903, (2000).
- [65] Atkinson, R.S., et al., "Stereospecific addition of an amino-nitrene to mono- and di-enes" *Chem. Commun. (London)*, (23), p. 1230 - 1231, (1967).
- [66] Atkinson, R.S., et al., "Aziridination of Alkenes Using 3-Amino-2-Ethyl quinazolin-4(3h)-One and Lead-Tetraacetate Trifluoroacetic-Acid" *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1*, (9), p. 1627-1630, (1989).
- [67] Kelly, B.J.P., "Studies on Alkene Aziridination Using 2-Acetoxyaminoquinazolin-4-(3H)-ones", Ph. D., Leicester, Chemistry, 1989.
- [68] Atkinson, R.S., "3-Acetoxyaminoquinazolinones (QNHOAc) as aziridinating agents: ring-opening of N-(Q)-substituted aziridines" *Tetrahedron*, 55(6), p. 1519-1558, (1999).
- [69] Atkinson, R.S., et al., "Aziridination of Cyclohex-2-Enols and 3-Substituted Cyclohexenes - Comparison with Epoxidation" *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1*, (8), p. 1515-1519, (1989).
- [70] Atkinson, R.S., et al., "Aziridination of Cyclohex-3-En-1-ol" *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications*, (9), p. 562-564, (1989).
- [71] Atkinson, R.S., et al., "Aziridination of alkenes using 3-acetoxyamino-2-trifluoromethylquinazolin-4(3H)-one" *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1*, (2), p. 157-166, (1996).
- [72] Gawronski, J., et al., "The first nonempirical circular dichroism determination of the absolute configuration of N-phthalimidulosulfoximines based on exciton coupling mechanism and a correlation with the absolute configuration of chiral sulfoxides" *Journal of Organic Chemistry*, 68(25), p. 9821-9822, (2003).
- [73] Sun, J.T., et al., "Efficient asymmetric oxidation of sulfides and kinetic resolution of sulfoxides catalyzed by a vanadium-salan system" *Journal of Organic Chemistry*, 69(24), p. 8500-8503, (2004).

- [74] Atkinson, R.S., et al., "Diastereoselective aziridination of alkenes using 3-acetoxyamino-2-(1-hydroxyalkyl)quinazolin-4(3H)-ones in the presence of titanium(IV) tert-butoxide" *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1*, (17), p. 2783-2793, (1998).
- [75] Enders, D., et al., "Efficient N-N bond cleavage of chiral trisubstituted hydrazines with BH₃ center dot THF" *Synlett*, (11), p. 1182-+, (1998).
- [76] Pu, L., et al., "Catalytic asymmetric organozinc additions to carbonyl compounds" *Chemical Reviews*, 101(3), p. 757-824, (2001).
- [77] Rebiere, F., et al., "A General-Route to Enantiomerically Pure Sulfoxides from a Chiral Sulfite" *Journal of Organic Chemistry*, 56(21), p. 5991-5999, (1991).
- [78] Lu, B.Z., et al., "New general sulfinylating process for asymmetric synthesis of enantiopure sulfinates and sulfoxides" *Organic Letters*, 7(8), p. 1465-1468, (2005).
- [79] Bauer, T., et al., "alpha-Hydroxy carboxylic acids as ligands for enantioselective addition reactions of organoaluminum reagents to aromatic and aliphatic aldehydes" *Tetrahedron-Asymmetry*, 16(4), p. 851-855, (2005).
- [80] Mao, J.C., et al., "Concise synthesis of novel practical sulfamide-amine alcohols for the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes" *Journal of Organic Chemistry*, 69(26), p. 9123-9127, (2004).
- [81] Reddy, K.S., et al., "Highly efficient synthesis of enantiomerically pure (S)-2-amino-1,2,2-triphenylethanol. Development of a new family of ligands for the highly enantioselective catalytic ethylation of aldehydes" *Journal of Organic Chemistry*, 64(11), p. 3969-3974, (1999).
- [82] Sola, L., et al., "A superior, readily available enantiopure ligand for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to alpha-substituted aldehydes" *Journal of Organic Chemistry*, 63(20), p. 7078-7082, (1998).
- [83] Moore, D., et al., "BINOL-catalyzed highly enantioselective terminal alkyne additions to aromatic aldehydes" *Organic Letters*, 4(11), p. 1855-1857, (2002).
- [84] Corey, E.J., et al., "Highly Enantioselective Alkynylation of Aldehydes Promoted by Chiral Oxazaborolidines" *Journal of the American Chemical Society*, 116(7), p. 3151-3152, (1994).
- [85] Armarego, W., L.F.; Chai, Christina, L.L., "Purification of Laboratory Chemicals" 5th ed. ISBN: 0-7506-7571-3, Elsevier, 2003
- [86] Karabuğa, Ş., "3-Asetoksiaminoquinazolinon Kullanılarak Alkenlerin Substrat-Kontrollü Diastereoseçici Aziridinleştirilmesi", Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2004.
- [87] Atkinson, R.S., et al., "Amination with 3-Acetoxyaminoquinazolin-4-(3h)Ones - Preparation of Alpha-Amino-Acid Esters by Reaction with Silyl Ketene Acetals Followed by N-N Bond-Cleavage" *Tetrahedron*, 48(36), p. 7713-7730, (1992).
- [88] Al-Sehemi, A.G., et al., "3-(N,N-diacylamino)quinazolin-4(3H)-ones as enantioselective acylating agents for amines" *Tetrahedron Letters*, 41(13), p. 2239-2242, (2000).
- [89] Lemasson, F., et al., "Synthesis of 1,5-P,N-phosphino-sulfoximines through phospho-Michael reaction of alkenyl sulfoximines and their evaluation as ligands in palladium-catalyzed allylic alkylation" *Tetrahedron Letters*, 48(49), p. 8752-8756, (2007).

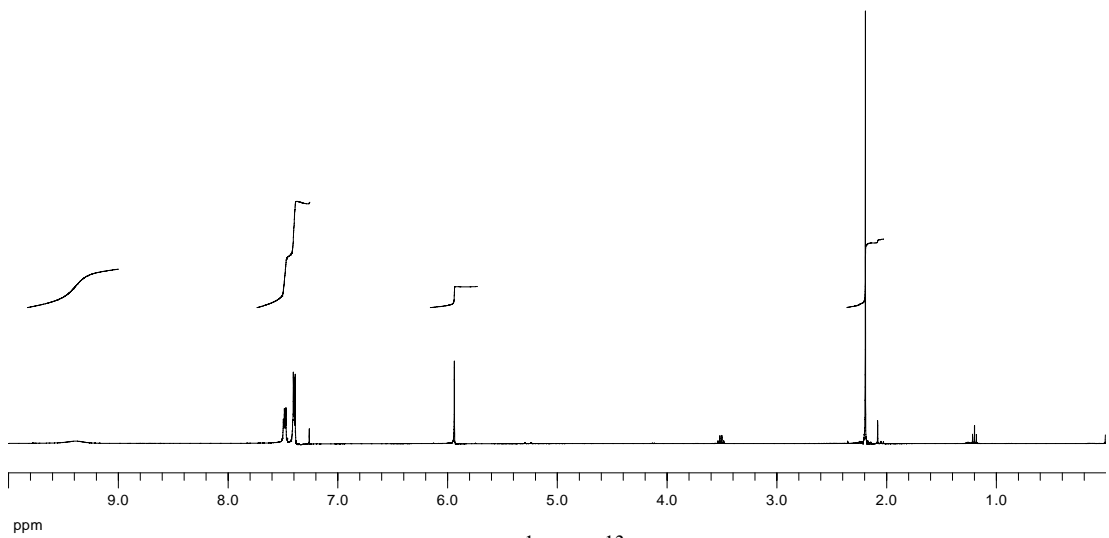
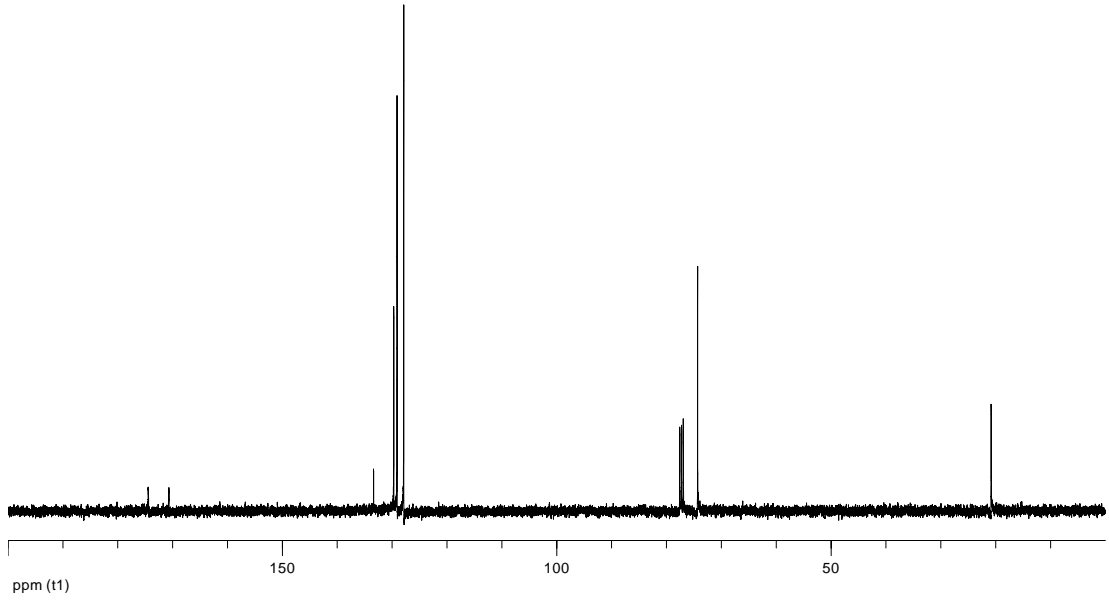
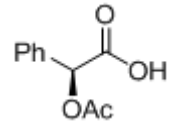
6. EKLER



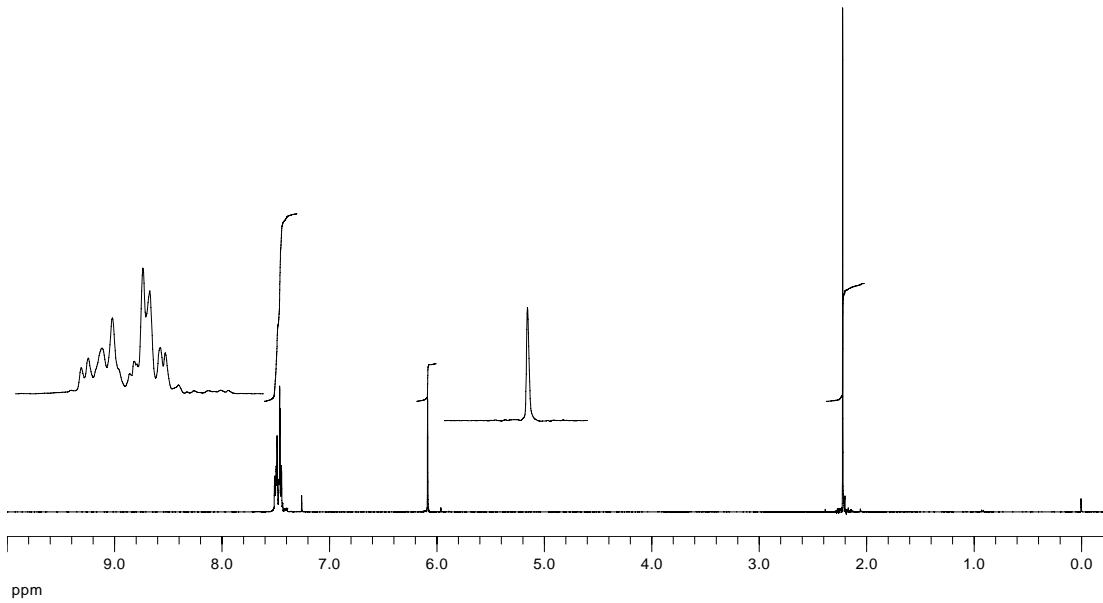
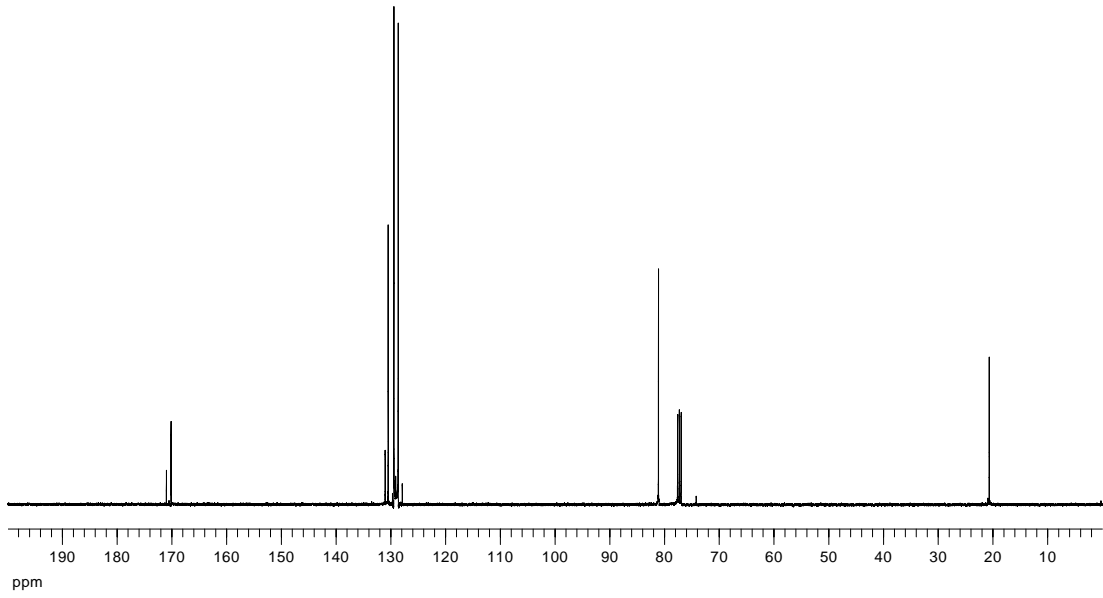
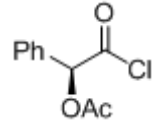
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	16497.020	163.717	7.7
2	16210.591	161.265	6.9
3	14761.769	146.852	12.4
4	14072.834	139.998	6.9
5	13417.469	133.479	68.0
6	13246.571	131.779	70.2
7	13069.569	130.018	109.8
8	12773.549	127.073	64.2
9	12709.462	126.435	63.6
10	12671.315	126.056	132.0
11	12645.375	125.798	59.1
12	12150.990	120.890	11.1
13	7805.287	77.648	8.8
14	7773.243	77.329	8.9
15	7741.200	77.010	8.6
16	3969.227	39.486	82.3
17	2887.379	28.724	47.4
18	1163.136	11.571	30.2
19	22.541	0.224	5.7



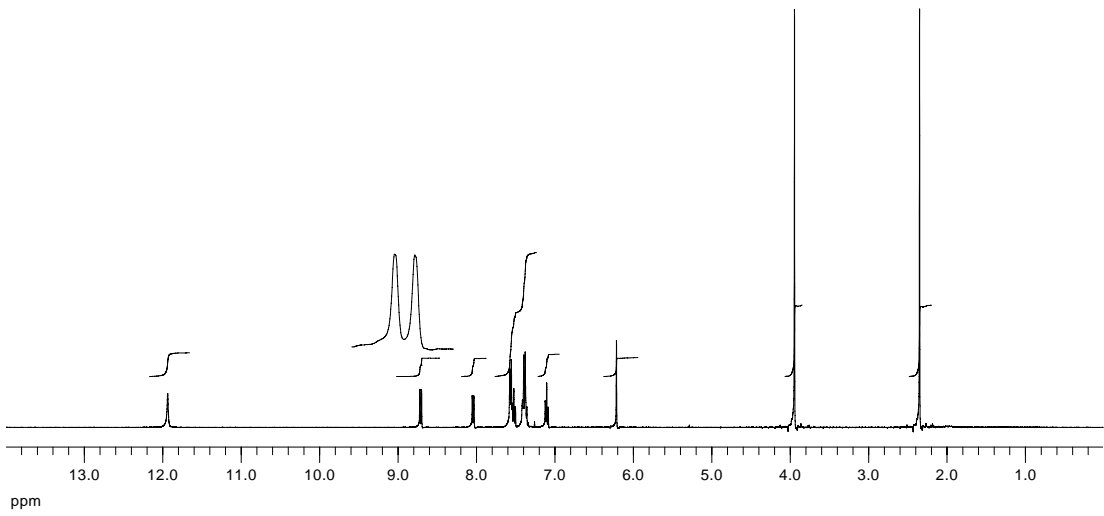
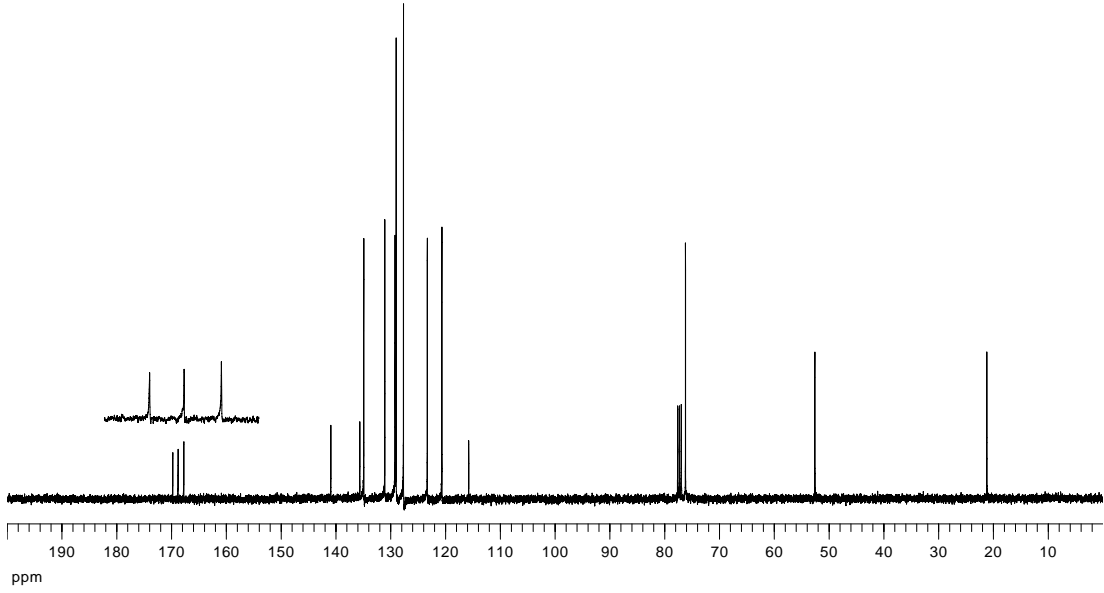
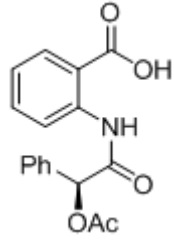
121a ile metilfenil tyoeterden sentezlenen sülfimidin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



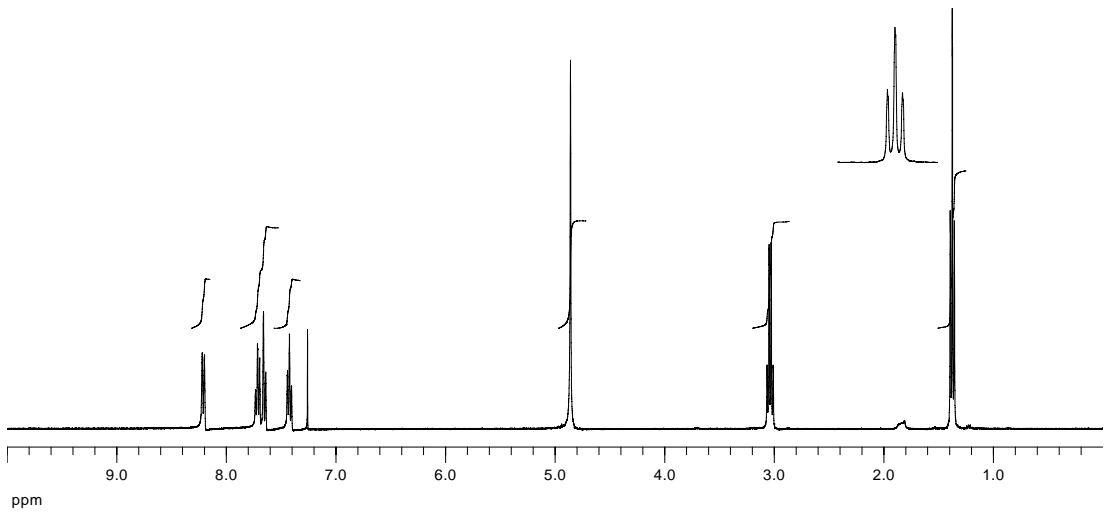
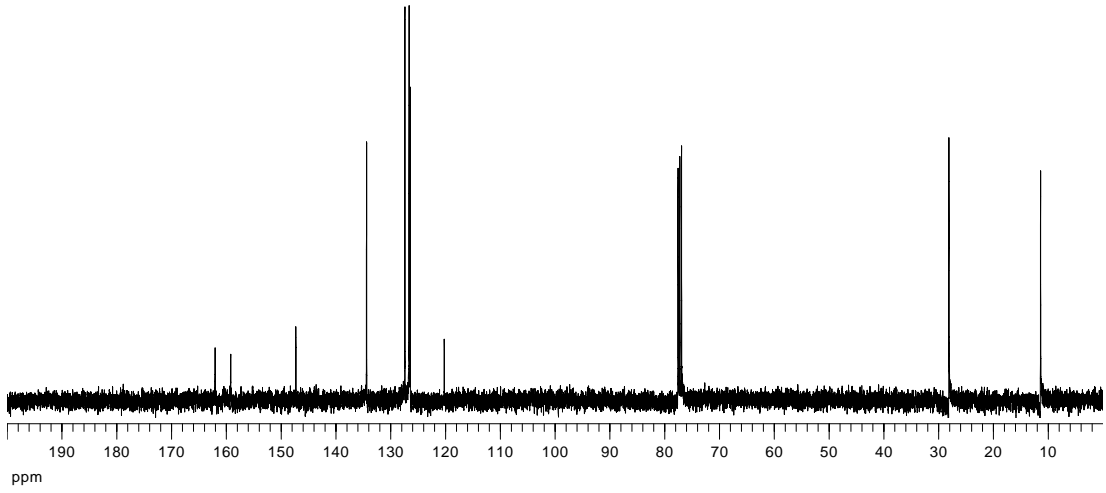
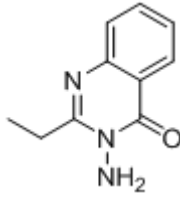
(S)-2-Asetoksi-2-fenilasetik Asit **155** in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



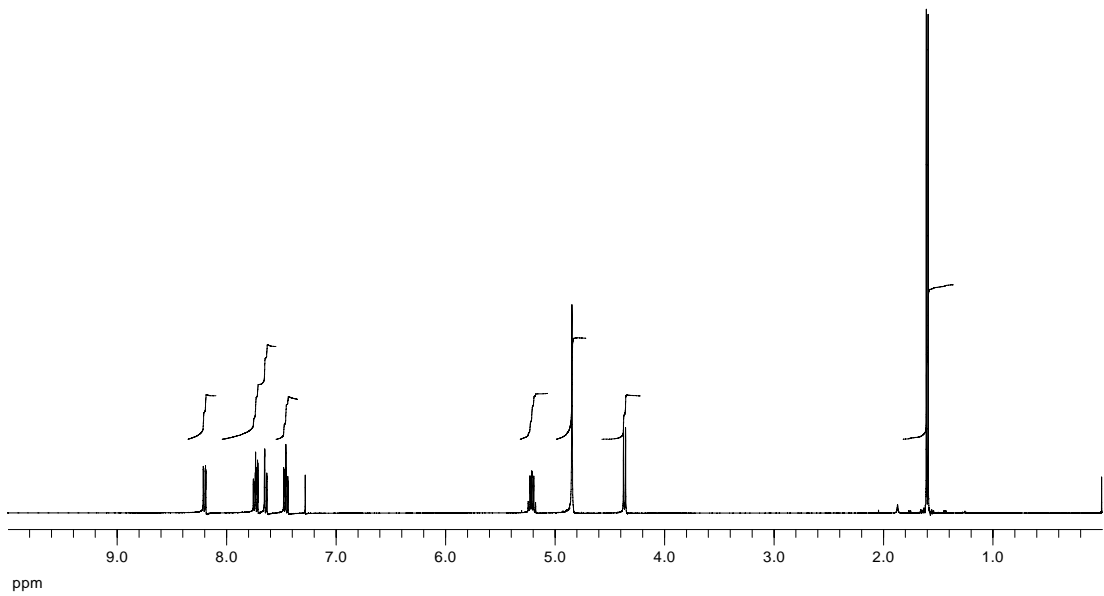
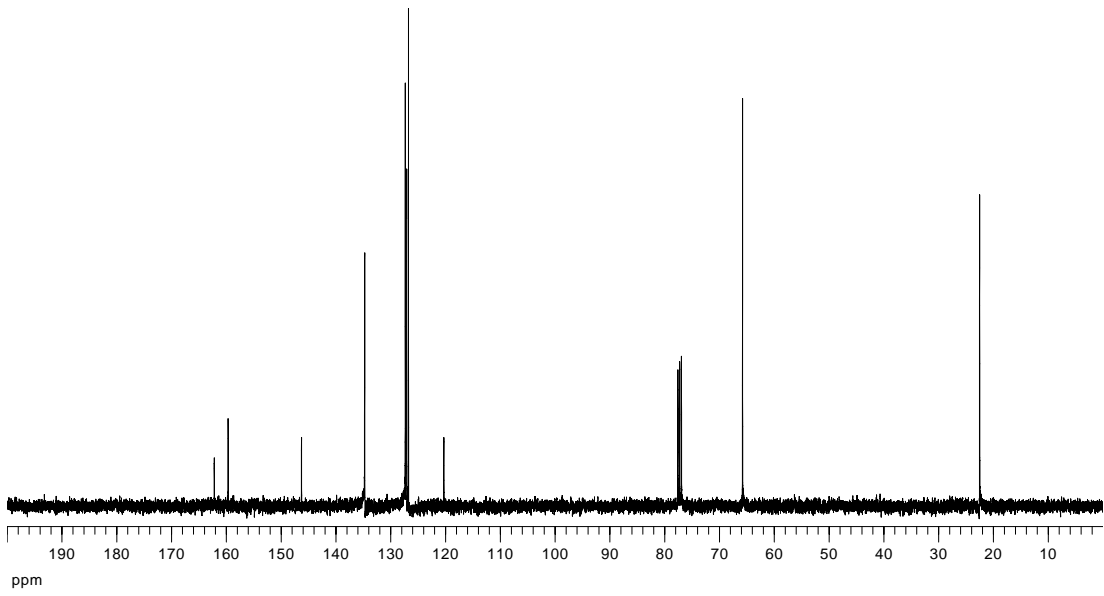
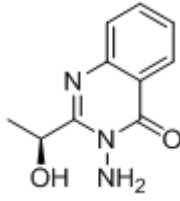
(*S*)-2-Kloro-2-okso-1-feniletıl Asetat **156** ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



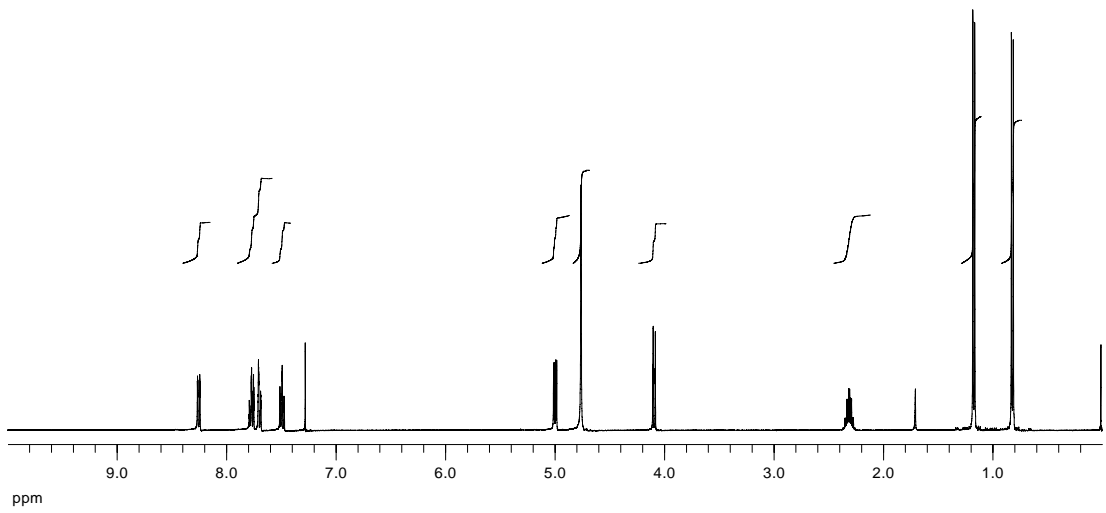
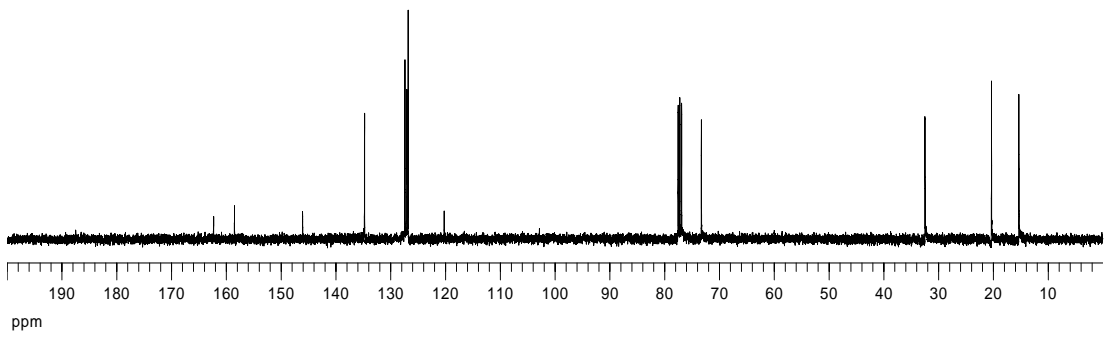
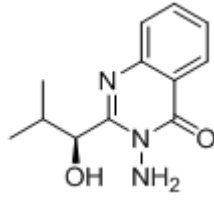
(*S*)-Metil 2-(2-asetoksi-2-fenilasetamido)benzoat **158**'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



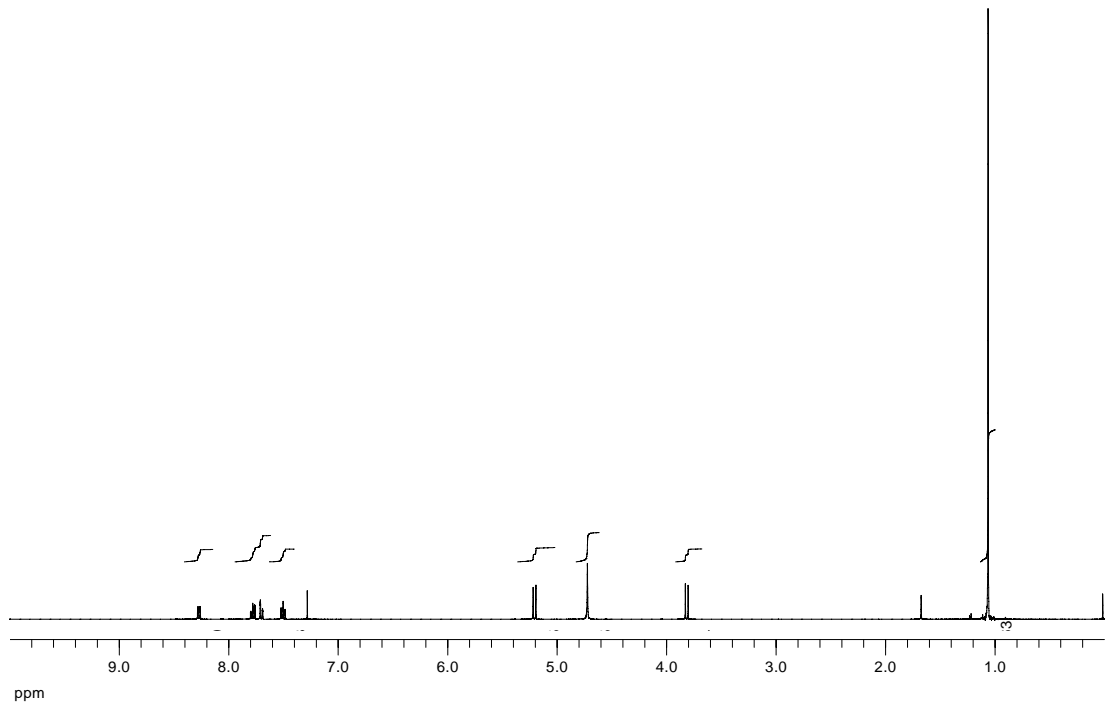
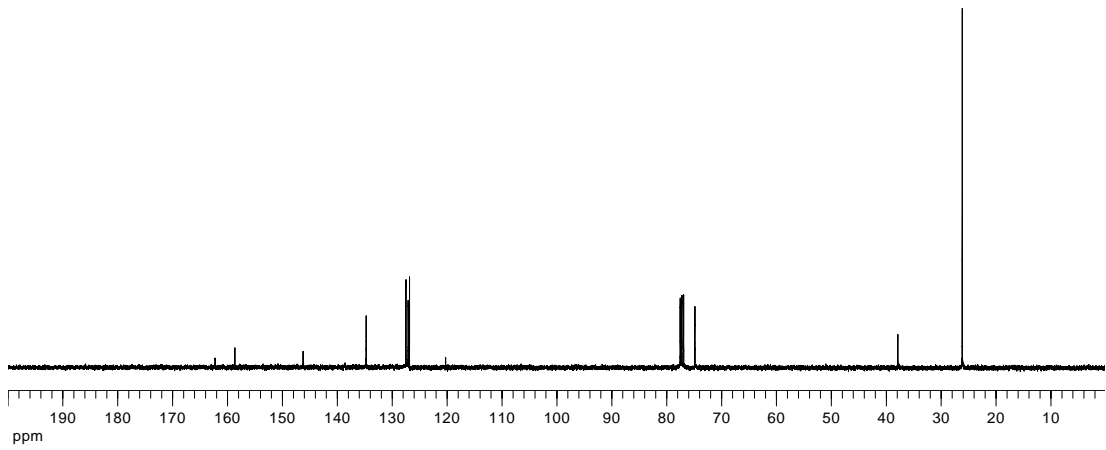
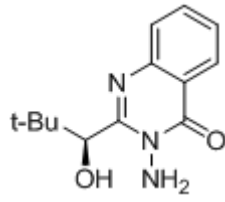
K¹NH₂ **121**'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



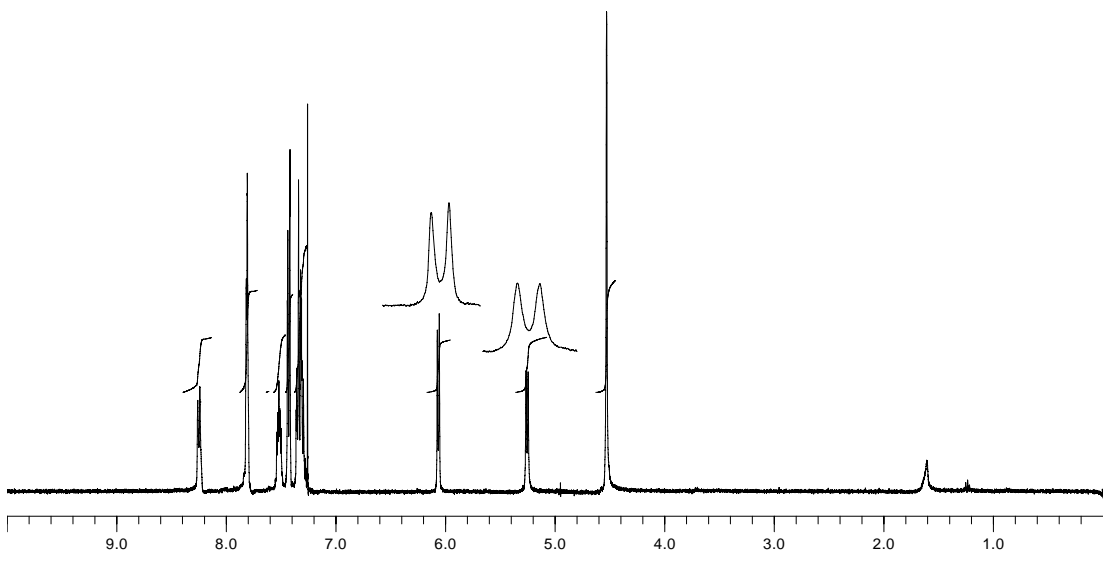
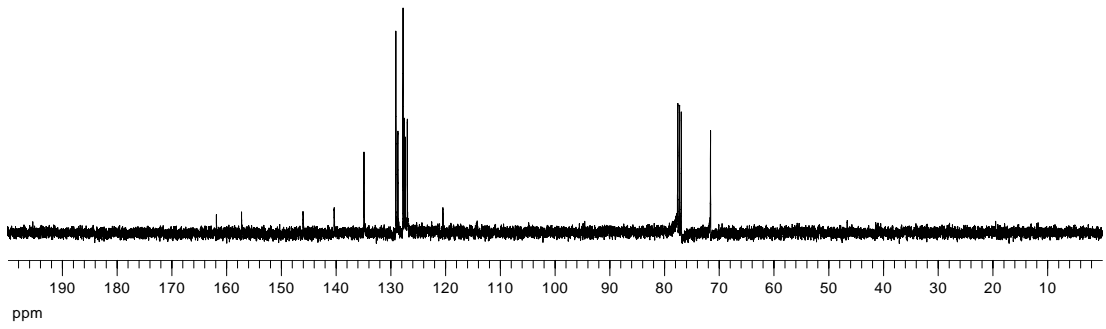
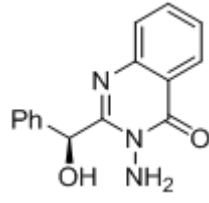
K^2NH_2 127' nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



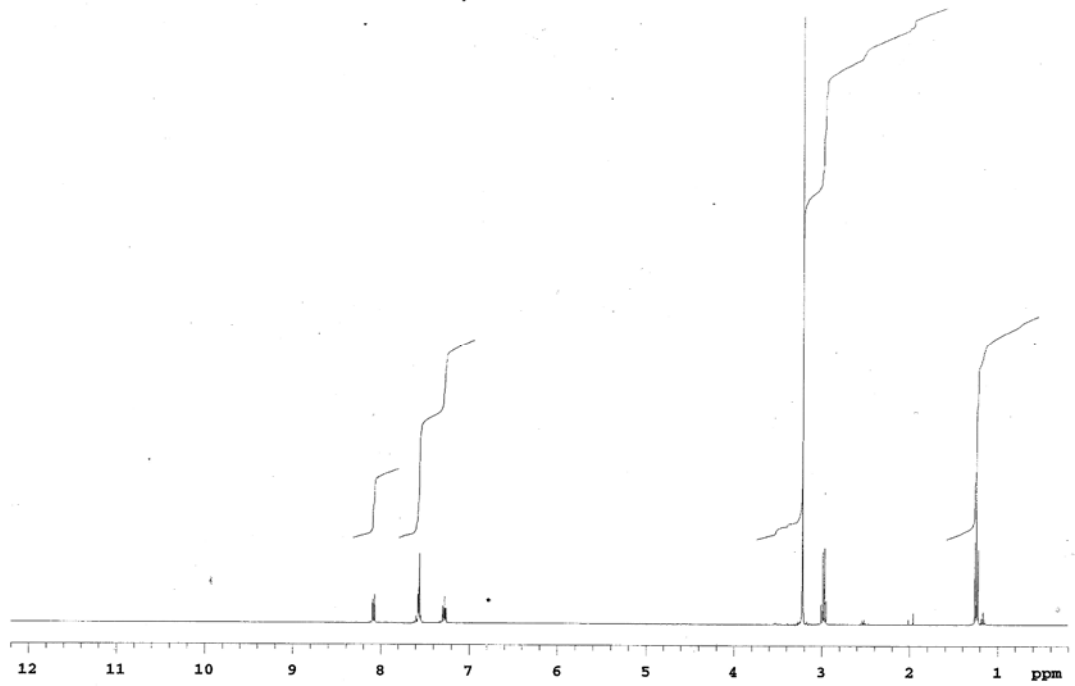
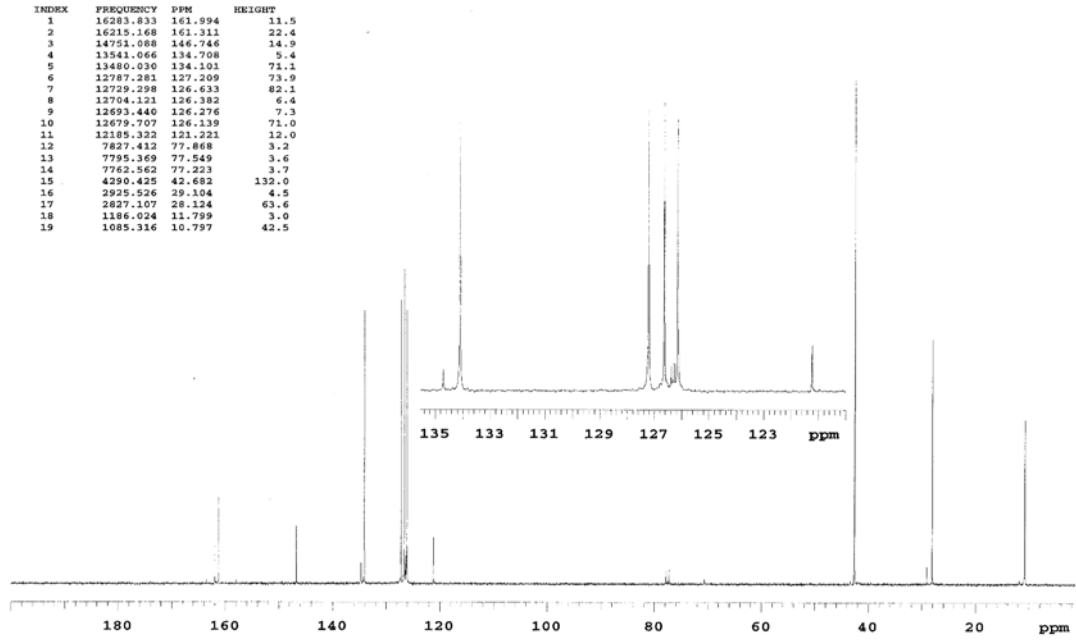
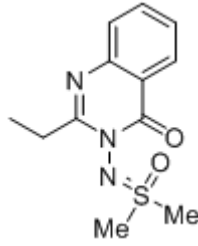
K^3NH_2 147'nin 1H ve ^{13}C NMR spektrumu



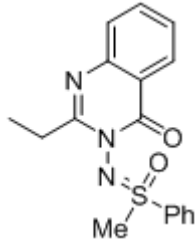
K^4NH_2 **138**'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



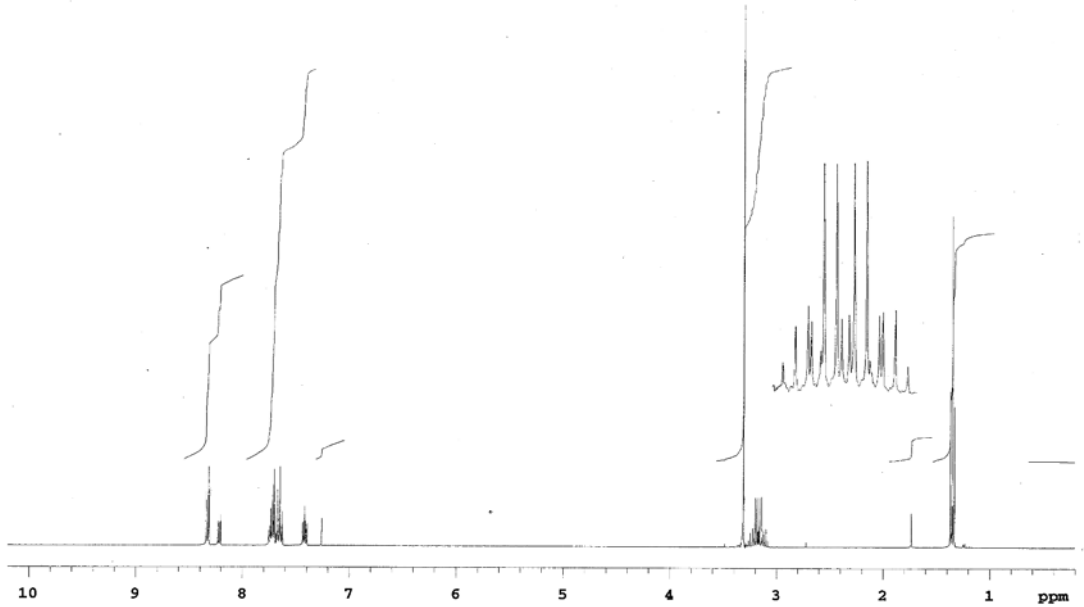
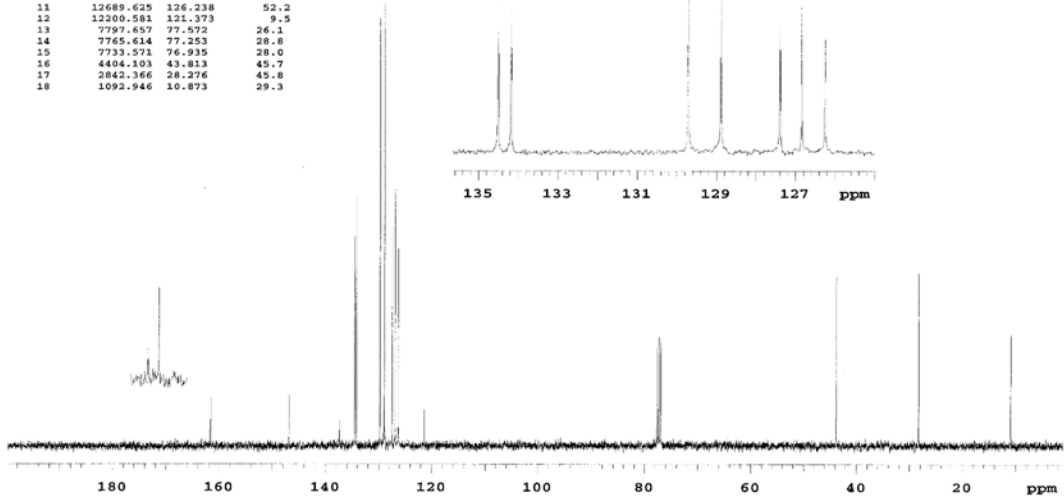
ppm
K⁵NH₂ **148**'in ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



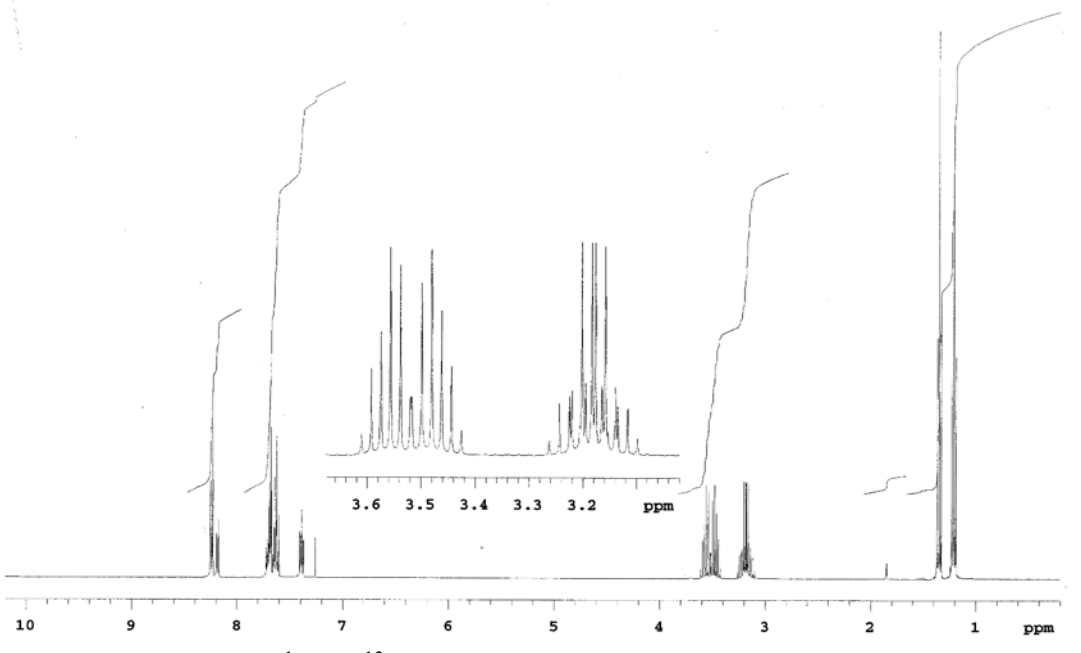
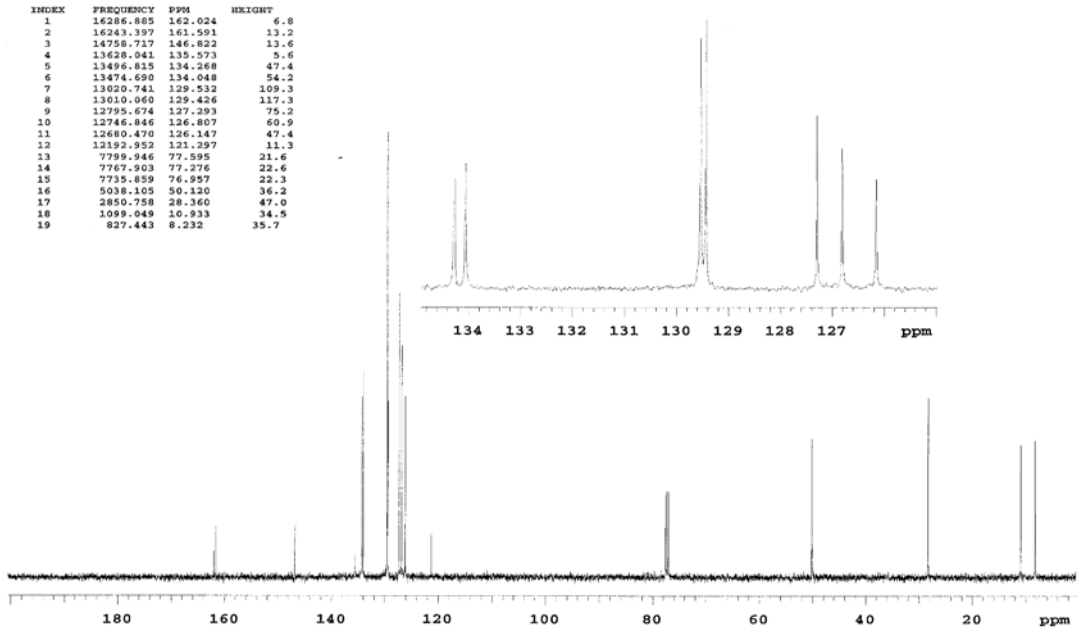
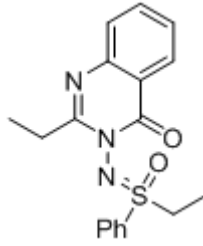
Sulfosimin **136**'nın ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



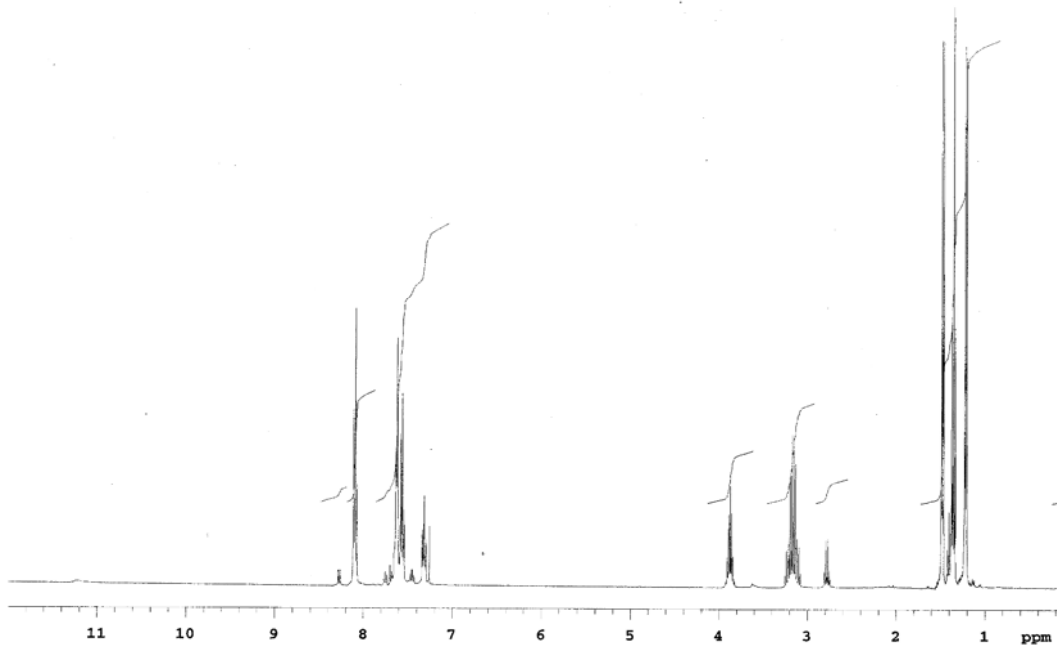
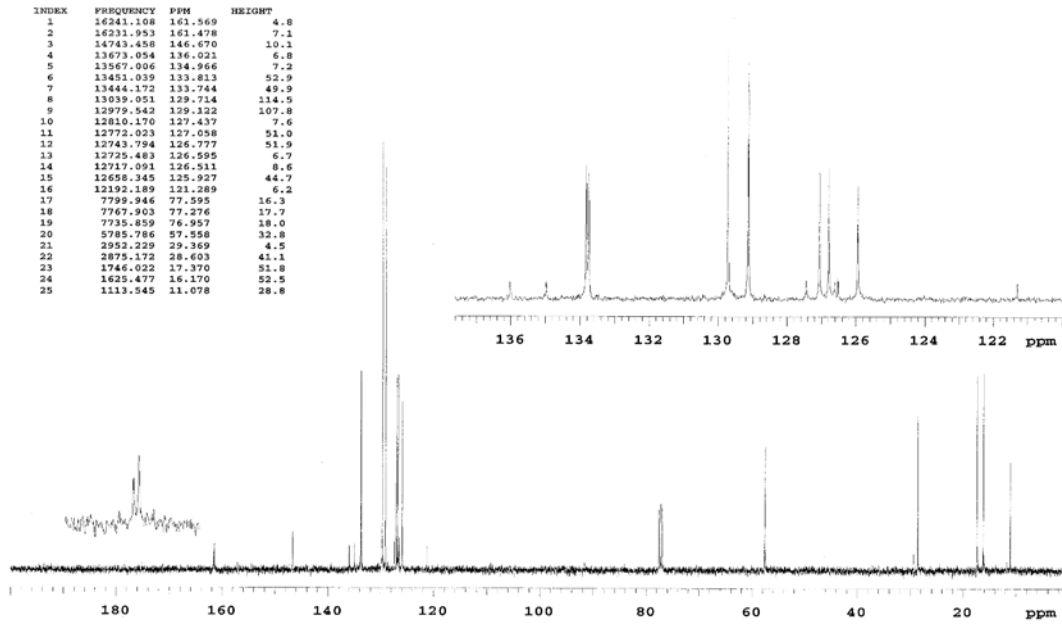
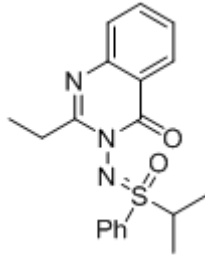
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	16267.048	161.827	4.3
2	16242.634	161.584	12.8
3	14764.821	146.882	13.4
4	13810.383	137.387	6.6
5	13519.703	134.496	55.4
6	13486.134	134.162	66.3
7	13037.526	129.699	114.3
8	12994.365	128.872	117.9
9	12804.066	127.376	58.2
10	12749.897	126.838	68.1
11	12689.625	126.238	52.2
12	12200.581	121.373	9.5
13	7797.657	77.572	26.1
14	7765.614	77.253	28.8
15	7733.571	76.935	28.0
16	4404.103	43.813	45.7
17	2842.366	28.276	45.8
18	1092.946	10.873	29.3



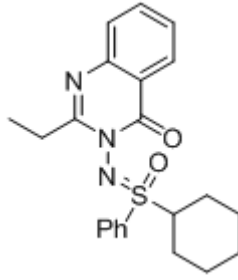
Sülfoksimin **136a**'nın ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



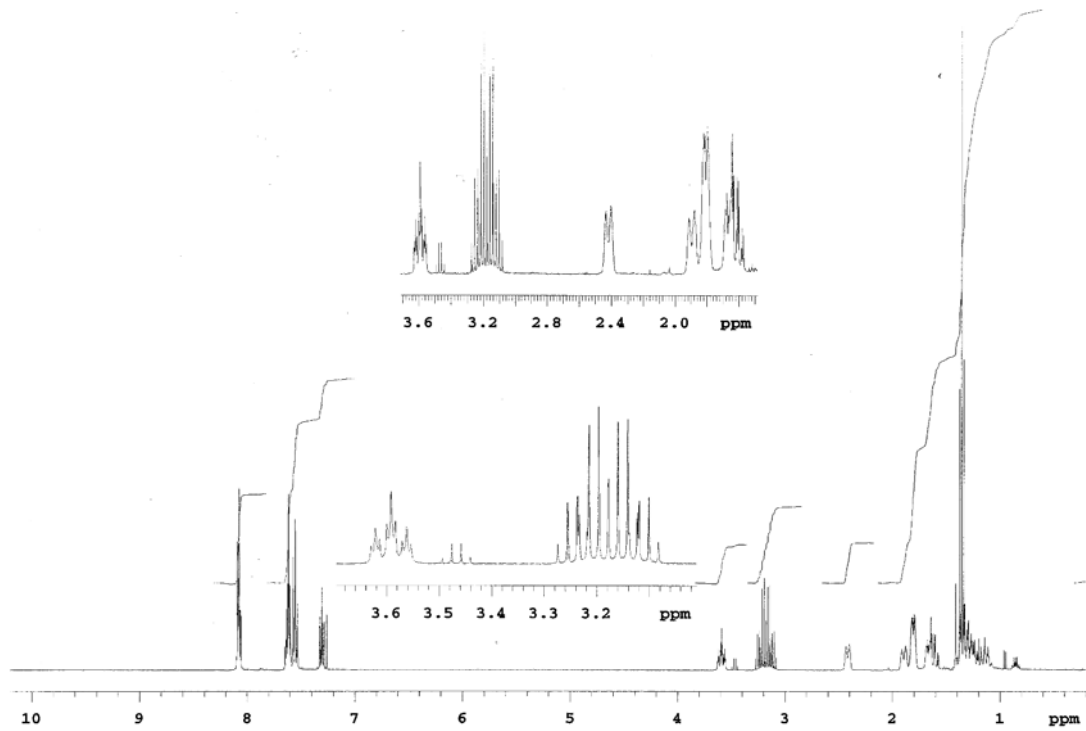
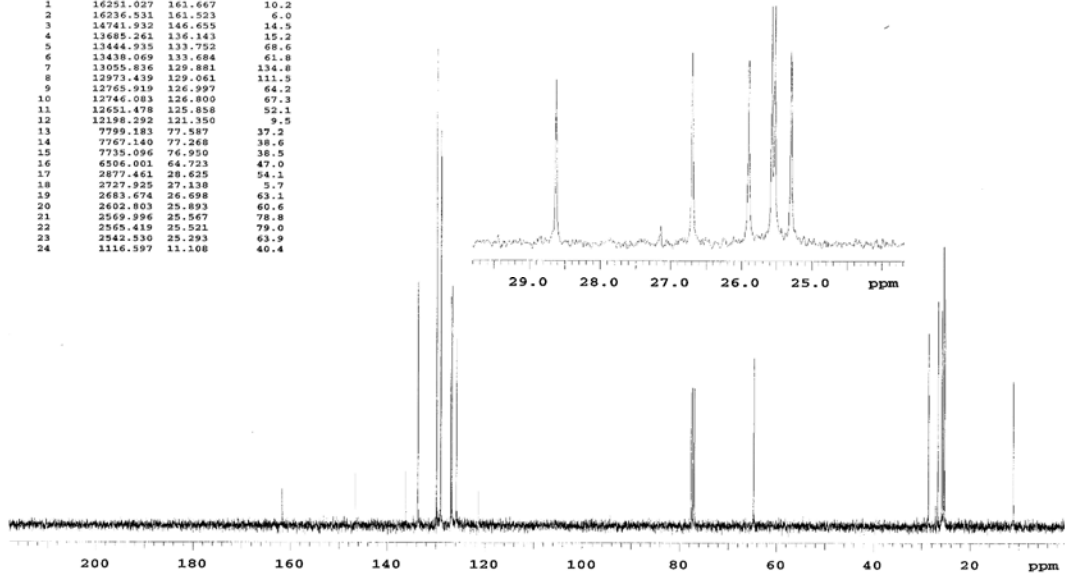
Sulfosimin **136b**'nin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



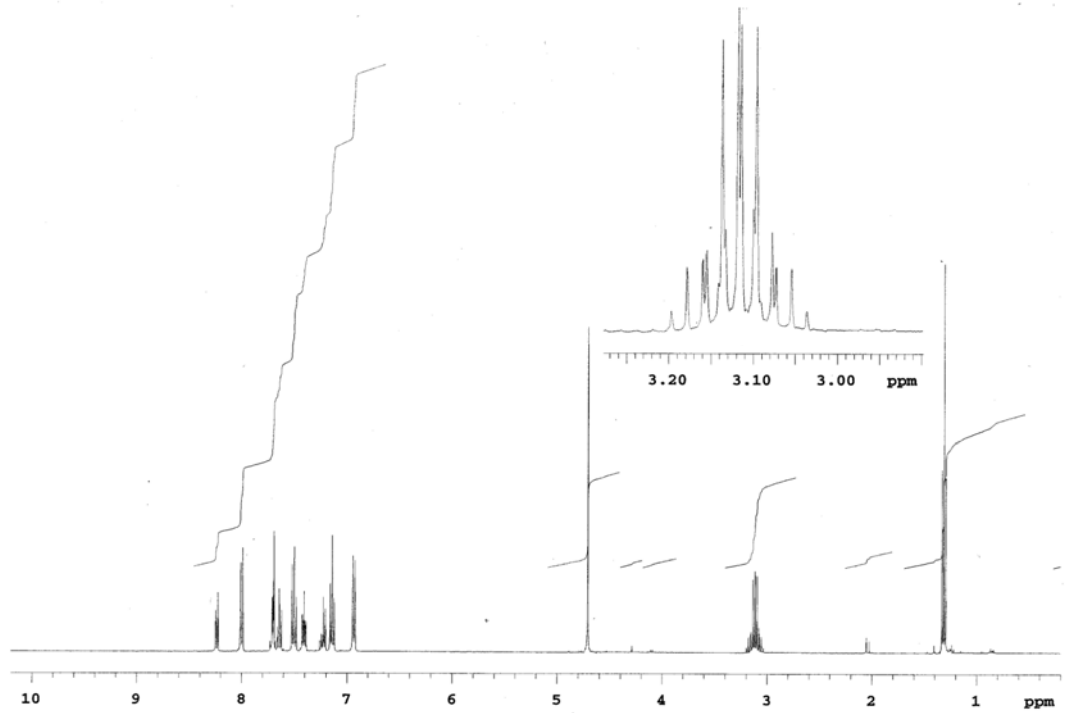
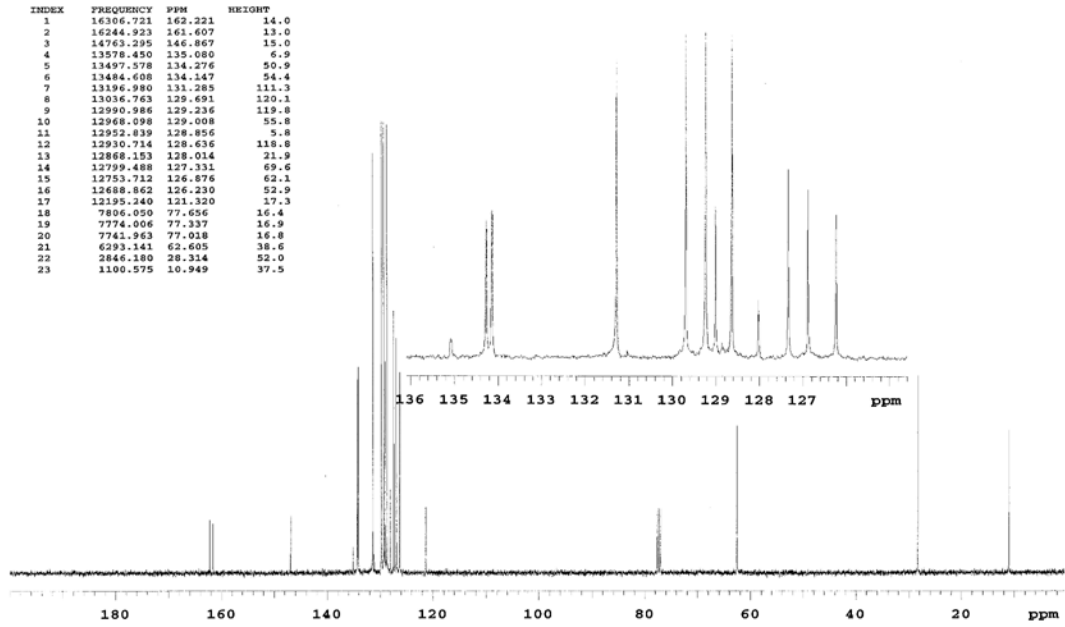
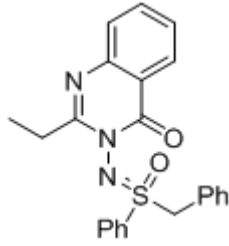
Sulfoksimin **136c**'nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



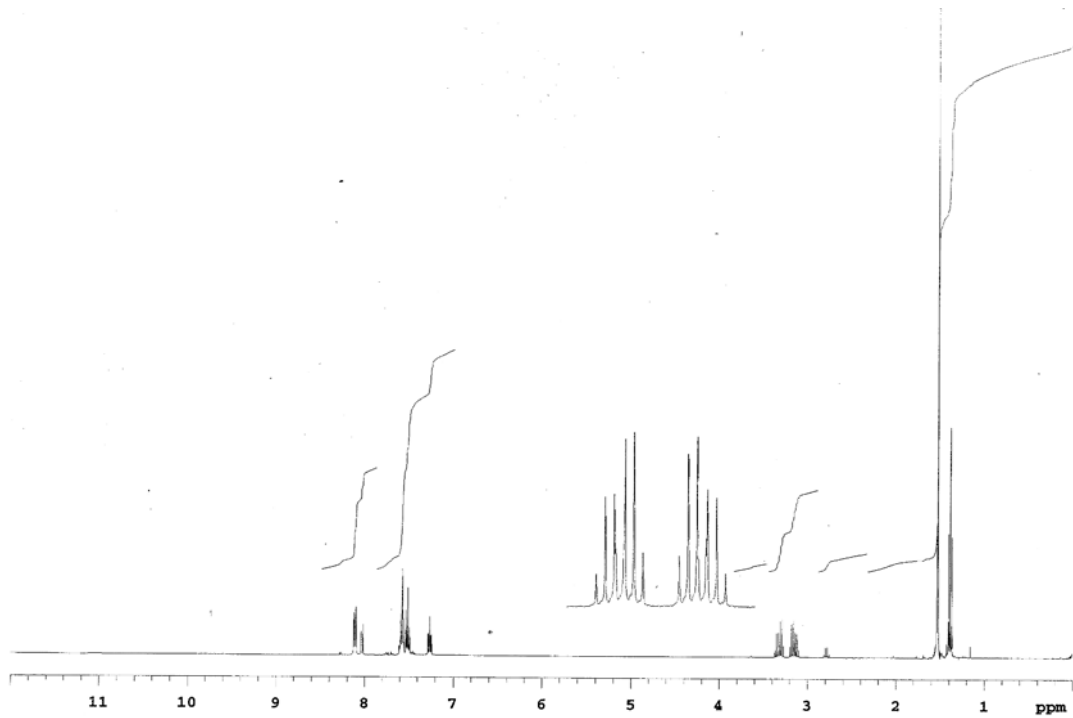
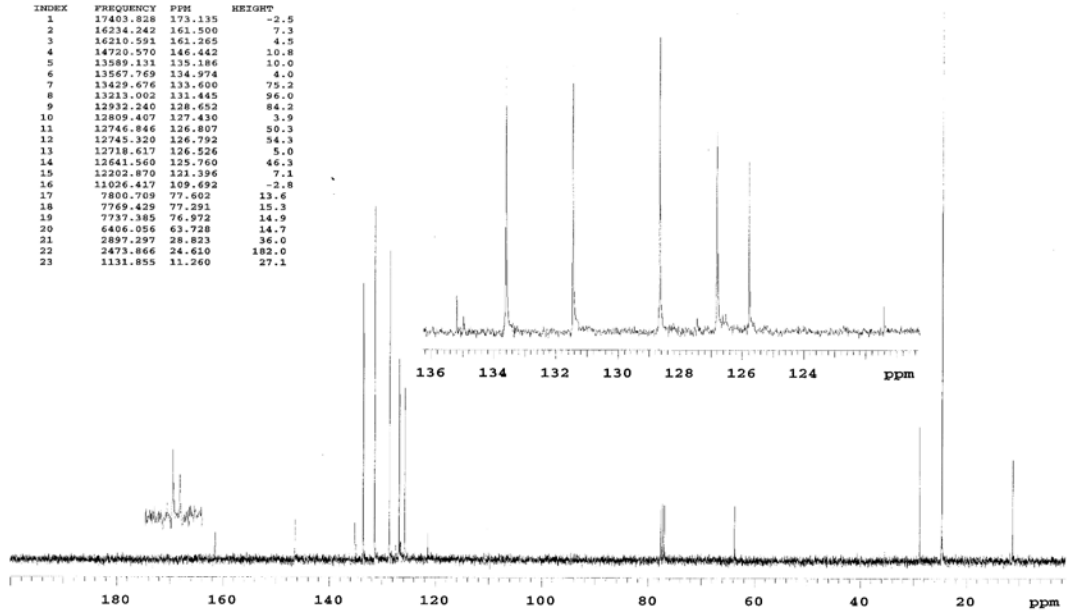
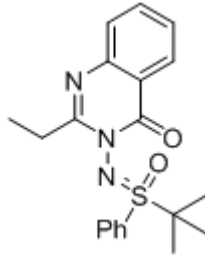
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	16251.027	161.667	10.2
2	16236.531	161.523	6.0
3	14741.932	146.635	14.5
4	13685.261	136.143	15.2
5	13444.935	133.752	68.6
6	13438.069	133.684	61.8
7	13055.836	129.881	134.8
8	12973.439	129.041	111.5
9	12765.919	126.997	64.2
10	12746.083	126.800	67.3
11	12651.478	125.858	52.1
12	12198.292	121.350	9.5
13	7799.183	77.587	37.2
14	7767.140	77.268	38.6
15	7735.096	76.950	38.5
16	6506.001	64.723	47.0
17	2877.461	28.625	54.1
18	2727.925	27.138	5.7
19	2683.674	26.698	63.1
20	2602.803	25.893	60.6
21	2569.996	25.567	78.8
22	2565.419	25.521	79.0
23	2542.530	25.293	63.9
24	1116.597	11.108	40.4



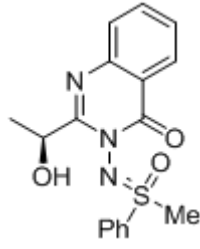
Sulfoksimin **136d**'nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



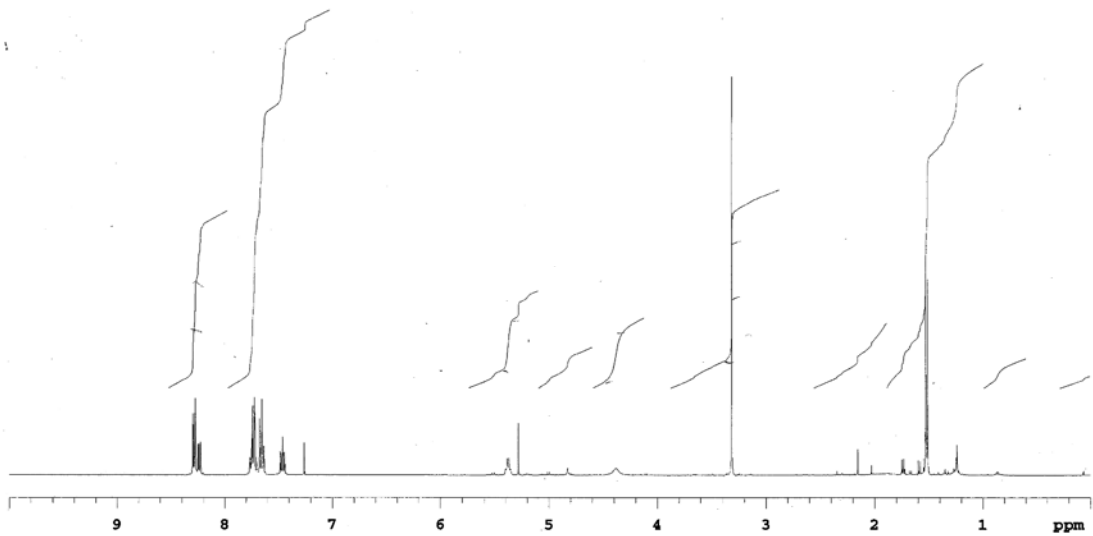
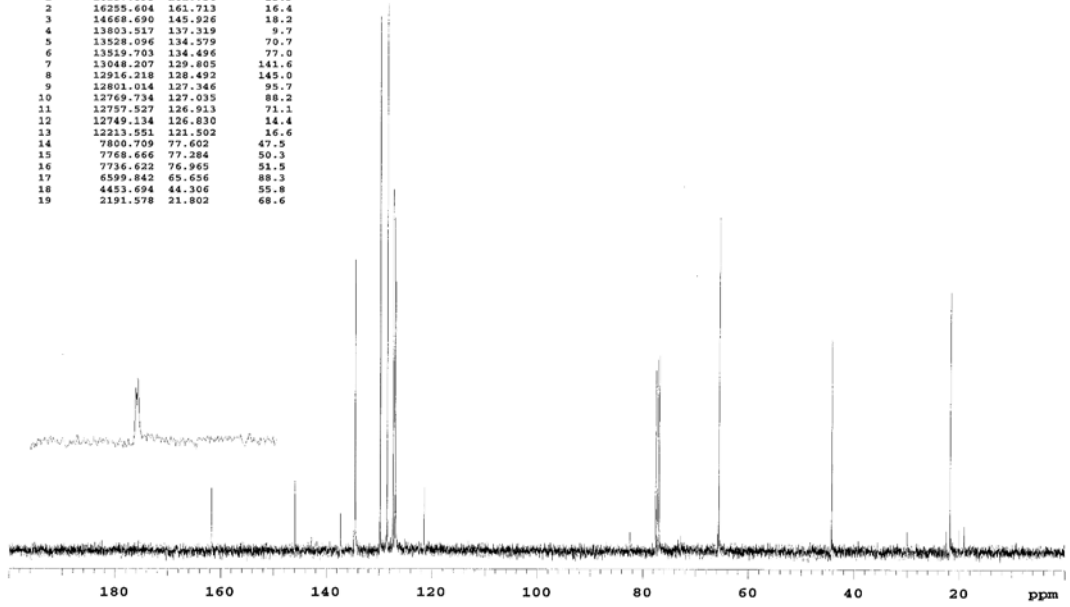
Sulfosimin **136e**'nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



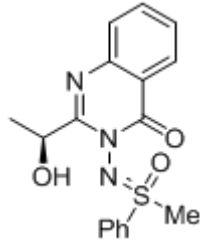
Sülfoksimin **136f**'nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



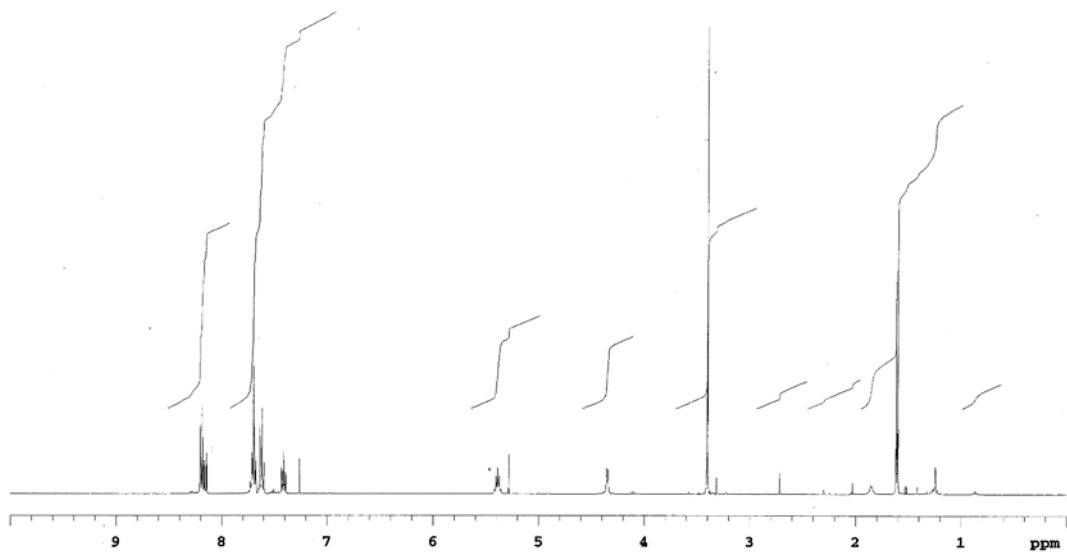
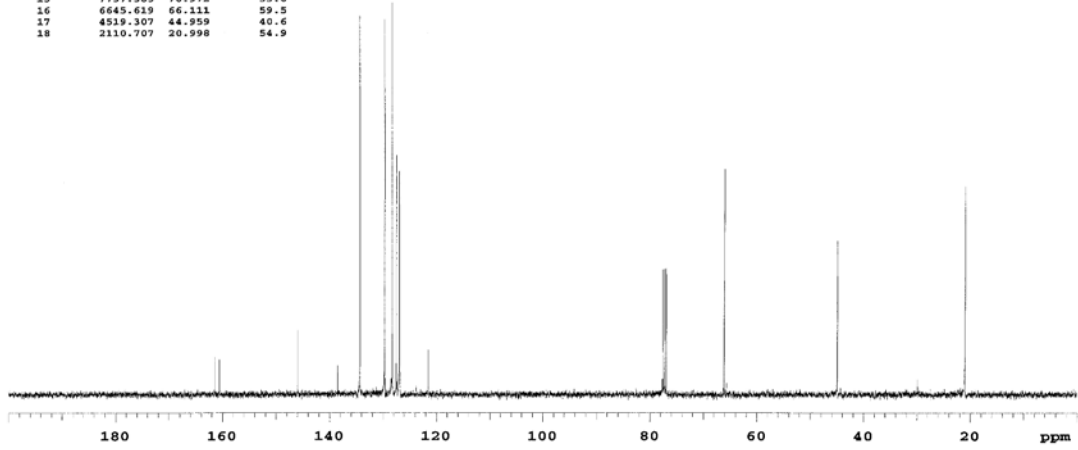
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	16257.893	161.736	13.9
2	16235.604	161.713	16.4
3	14668.690	145.926	18.2
4	13803.517	137.319	9.7
5	13528.096	134.579	70.7
6	13519.703	134.496	77.0
7	13048.207	129.805	141.6
8	12916.218	128.492	145.0
9	12801.014	127.346	95.7
10	12769.734	127.035	88.2
11	12757.527	126.913	71.1
12	12749.134	126.830	14.4
13	12213.951	121.502	16.6
14	7800.709	77.602	47.5
15	7768.666	77.284	50.3
16	7736.622	76.965	51.5
17	6599.842	65.656	88.3
18	4453.694	44.306	55.8
19	2191.578	21.802	68.6



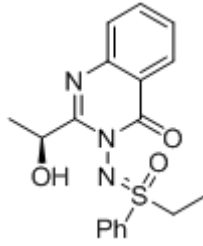
Sülfoksimin (S,S) **137a**'nın ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



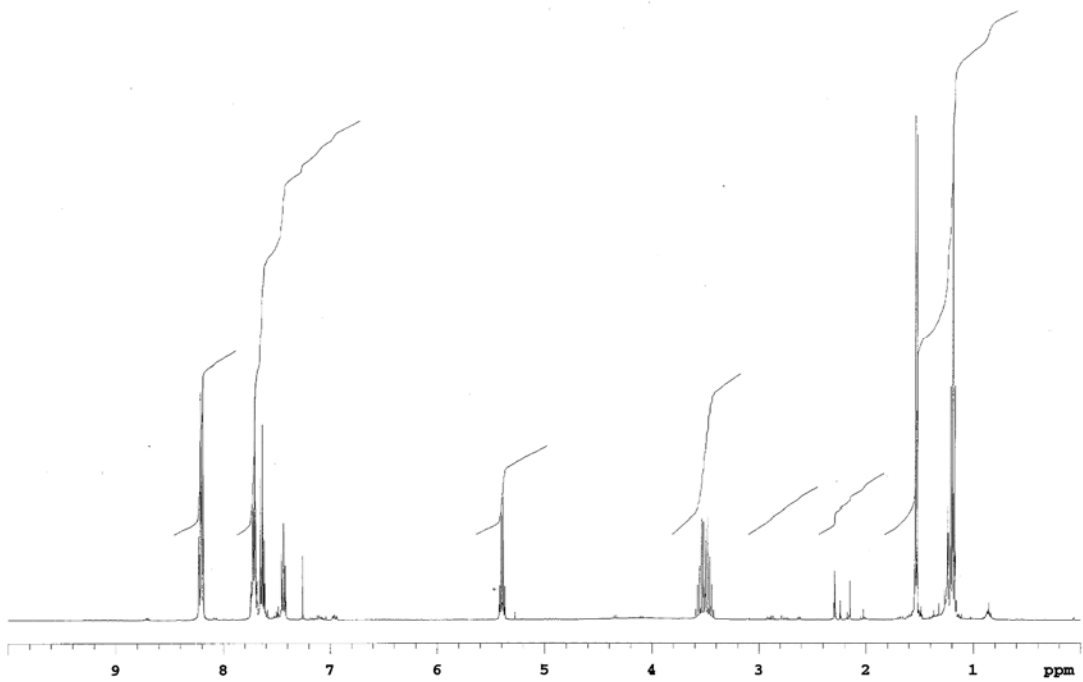
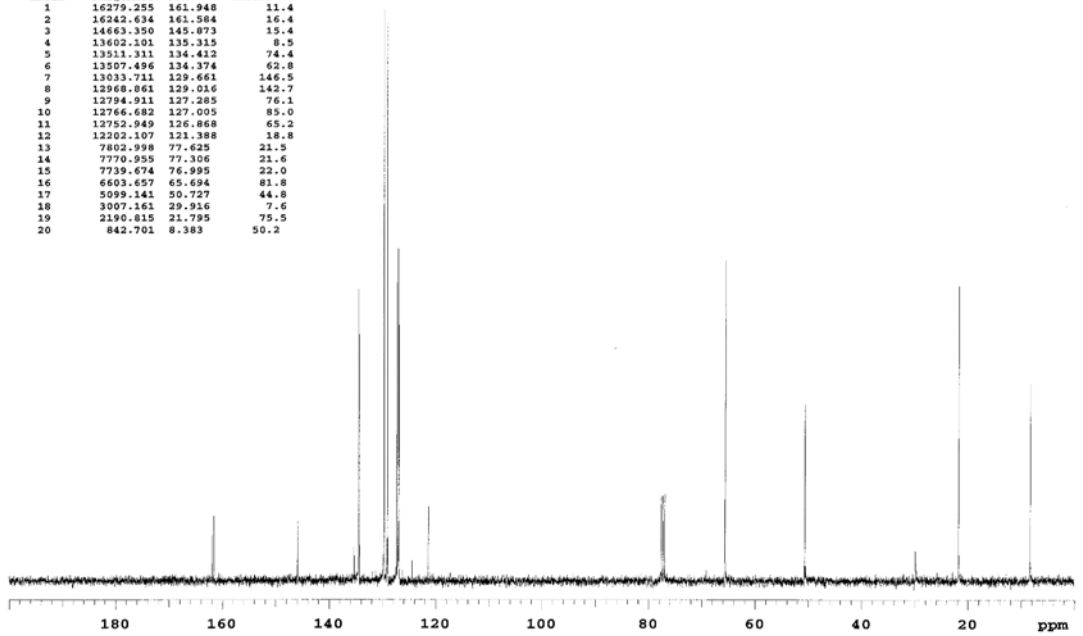
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	16228.901	161.447	9.9
2	16139.637	160.559	9.2
3	14475.597	145.994	16.9
4	13921.772	138.496	7.6
5	13500.630	134.306	100.4
6	13048.207	129.805	6.0
7	13033.711	129.661	99.2
8	12891.804	128.249	103.7
9	12813.984	127.475	63.3
10	12759.053	126.929	58.9
11	12750.660	126.845	50.0
12	12211.262	121.479	11.8
13	7800.709	77.602	32.9
14	7768.666	77.284	32.8
15	7737.385	76.972	33.0
16	6645.619	66.111	59.5
17	4519.307	44.959	40.6
18	2110.707	20.998	54.9



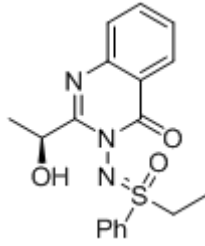
Sülfoksimin (*S,R_S*) **137a'** ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



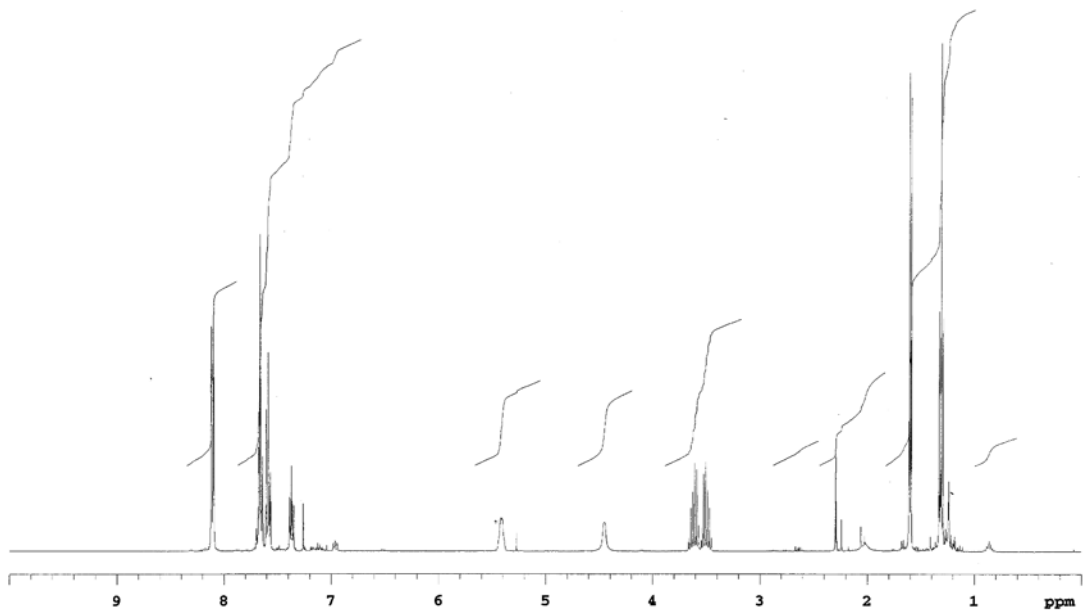
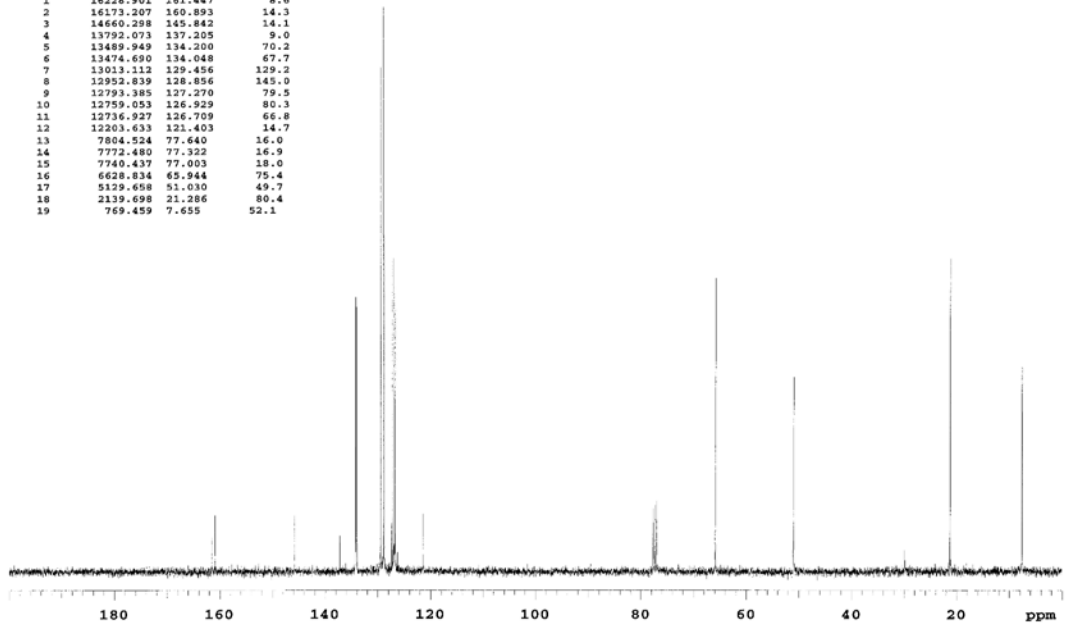
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	16279.255	161.948	11.4
2	16242.634	161.584	16.4
3	14663.350	145.873	15.4
4	13602.101	135.315	8.5
5	13511.311	134.412	74.4
6	13507.496	134.374	62.8
7	13033.711	129.661	146.5
8	12968.861	129.016	142.7
9	12794.911	127.285	76.1
10	12766.682	127.005	85.0
11	12752.949	126.868	65.2
12	12202.107	121.388	18.8
13	7802.998	77.625	21.9
14	7770.955	77.306	21.6
15	7739.674	76.995	22.0
16	6603.657	65.694	81.8
17	5099.141	50.727	44.8
18	3007.161	29.916	7.6
19	2190.815	21.795	75.5
20	842.701	8.383	50.2



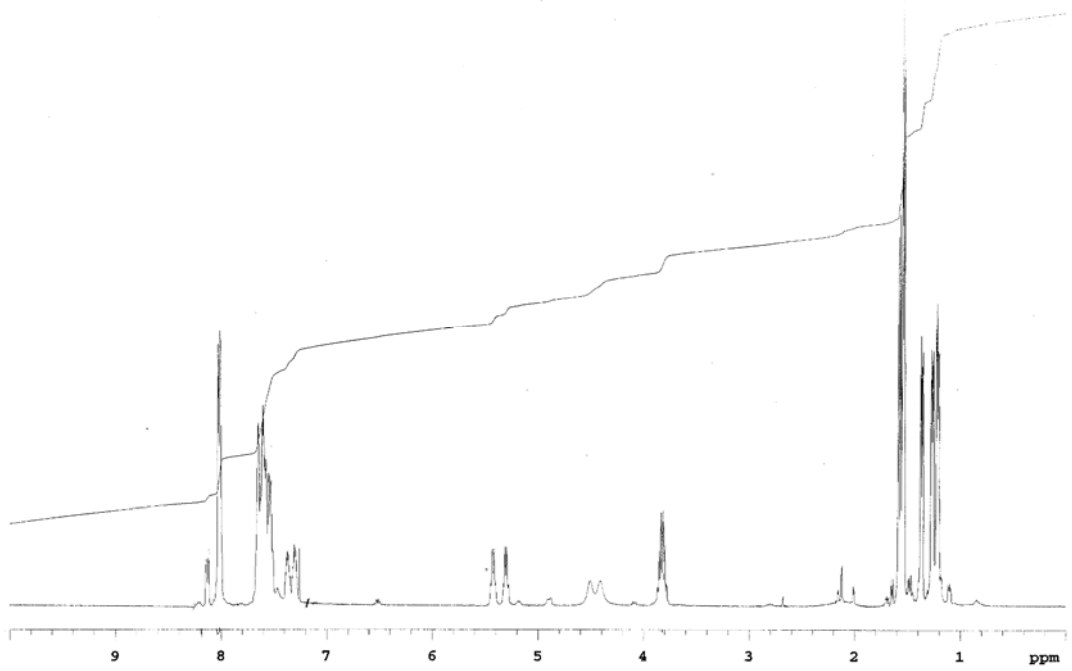
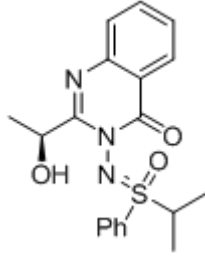
Sülfoksimin **137b** ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



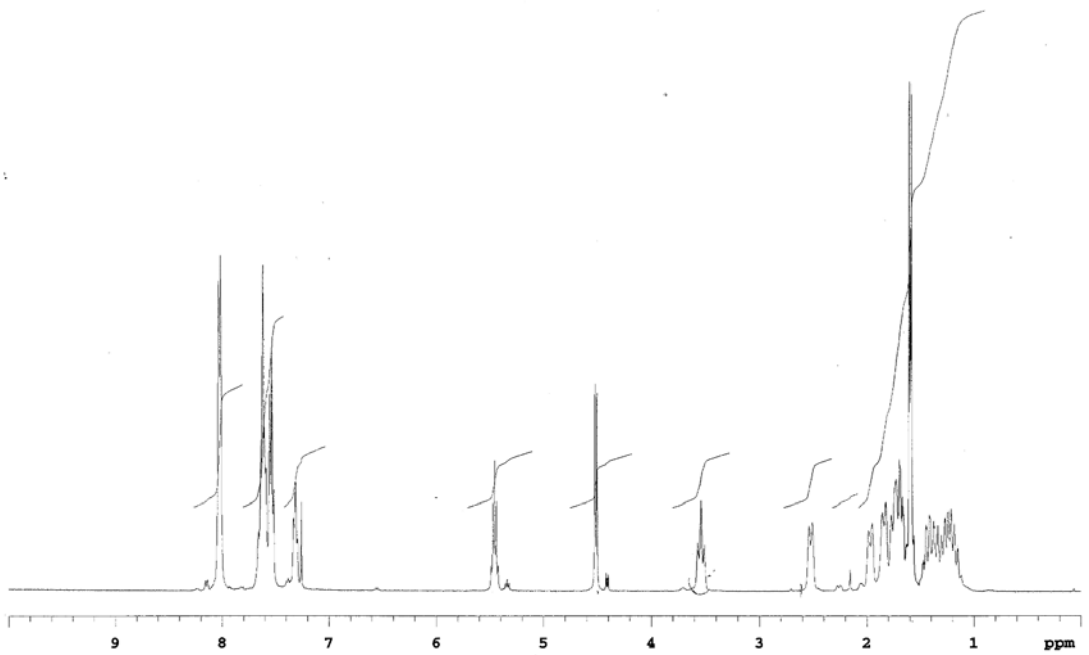
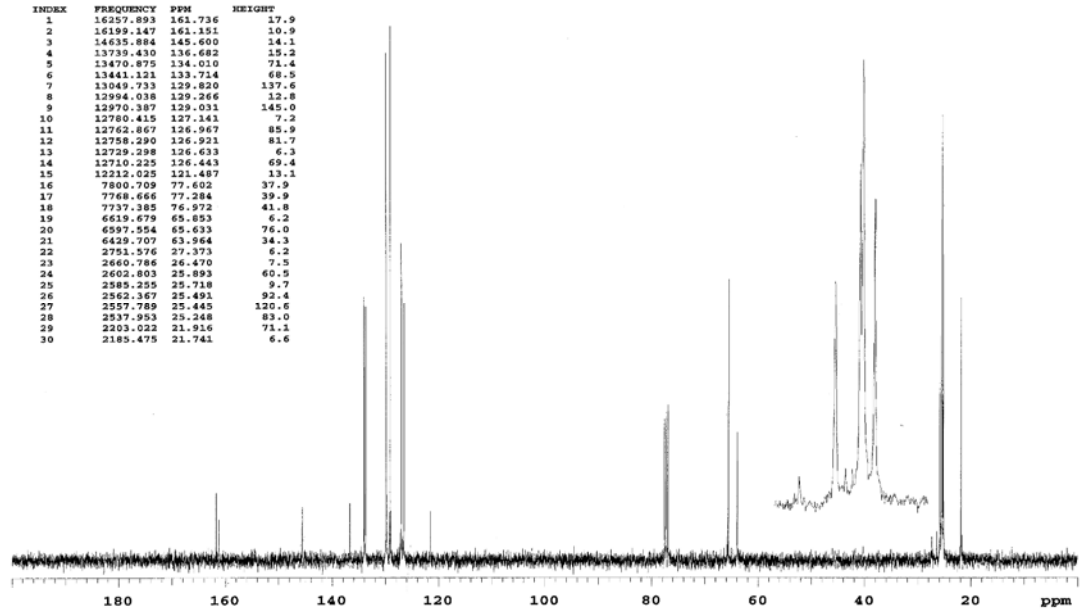
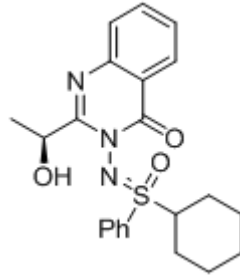
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	16228.901	161.447	8.6
2	16173.207	160.893	14.3
3	14660.298	145.842	14.1
4	13792.073	137.205	9.0
5	13489.949	134.200	70.2
6	13474.690	134.048	67.7
7	13013.112	129.456	129.2
8	12952.839	128.856	145.0
9	12793.385	127.270	79.5
10	12759.053	126.929	80.3
11	12736.927	126.709	66.8
12	12203.633	121.403	14.7
13	7804.524	77.640	16.0
14	7772.480	77.322	16.9
15	7740.437	77.003	18.0
16	6628.834	65.944	75.4
17	5129.658	51.030	49.7
18	2139.698	21.286	80.4
19	769.459	7.655	52.1



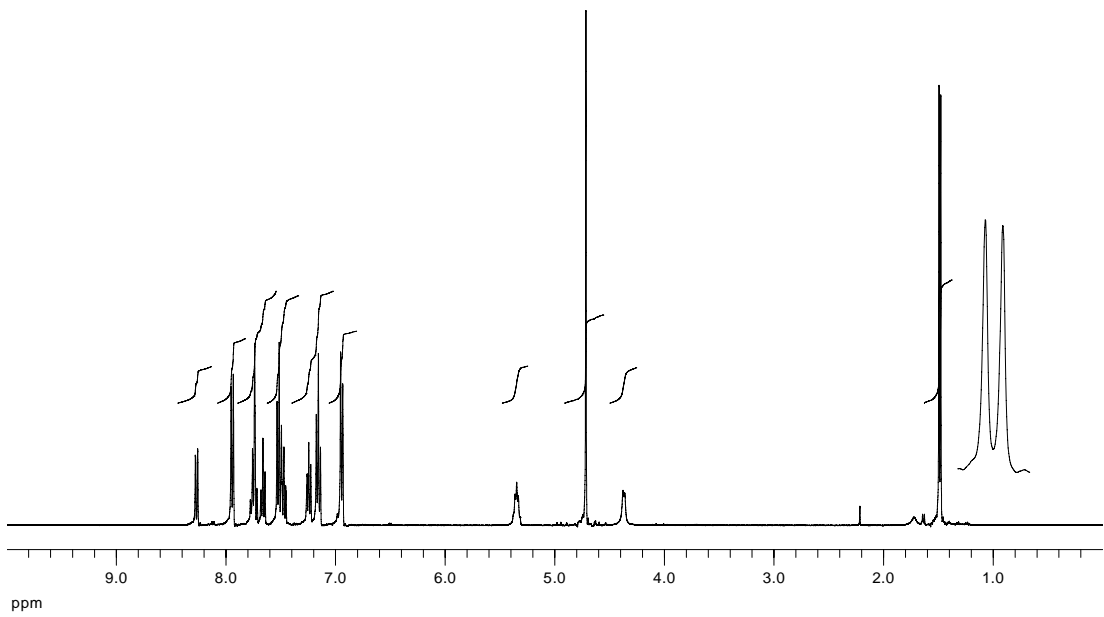
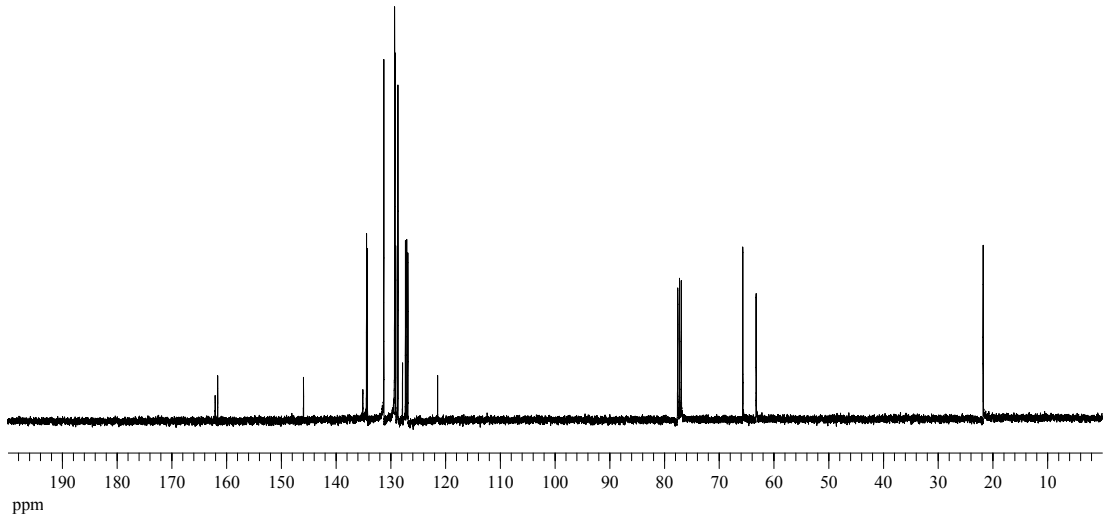
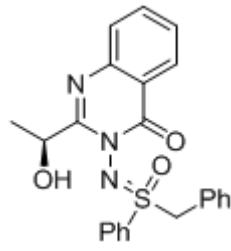
Sülfoksimin **137b'** ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



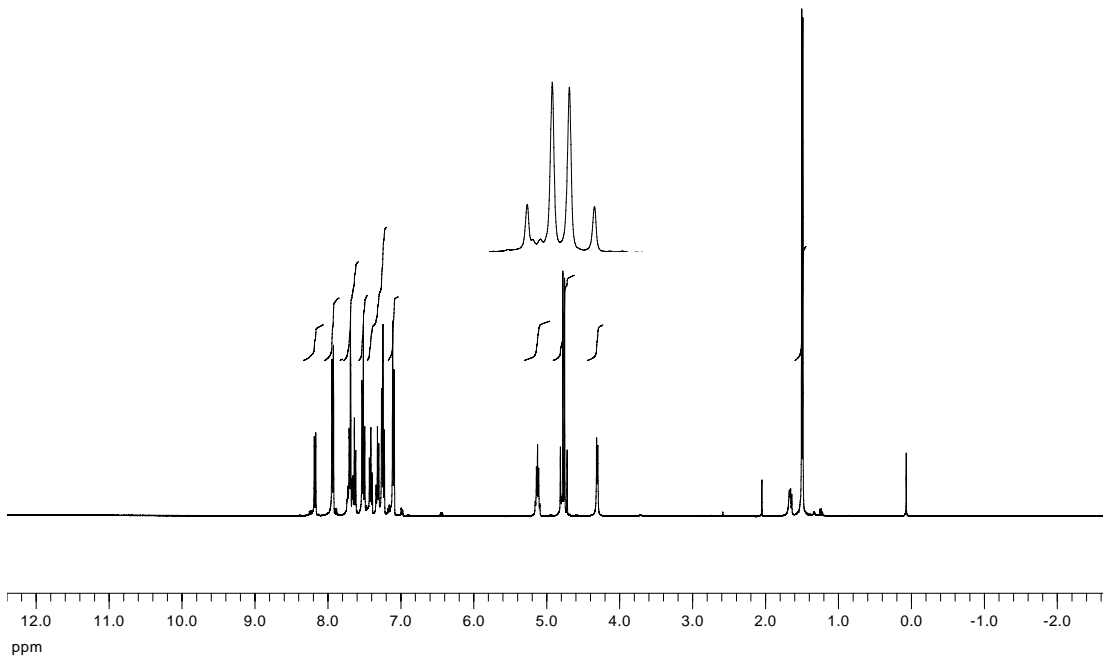
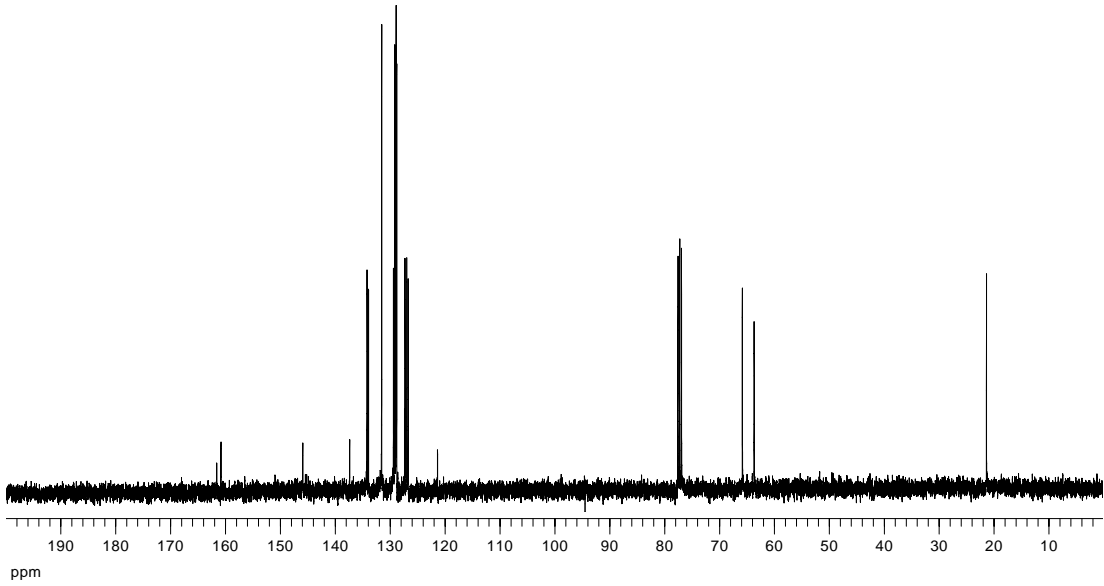
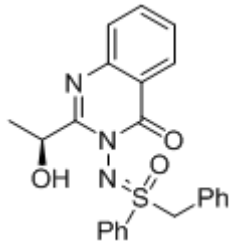
Sülfoksimin **137c** ve **137c'** diastereoizomerler karışımı ¹H-NMR spektrumu



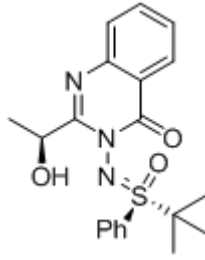
Sülfoksimin **137d**'nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



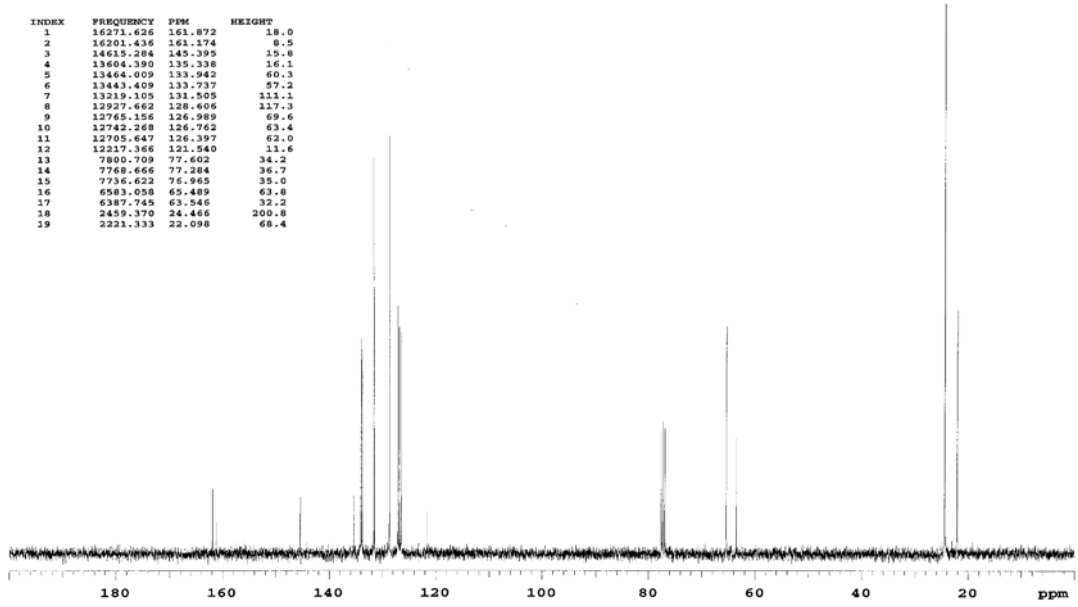
Sülfoksimin **137e** ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



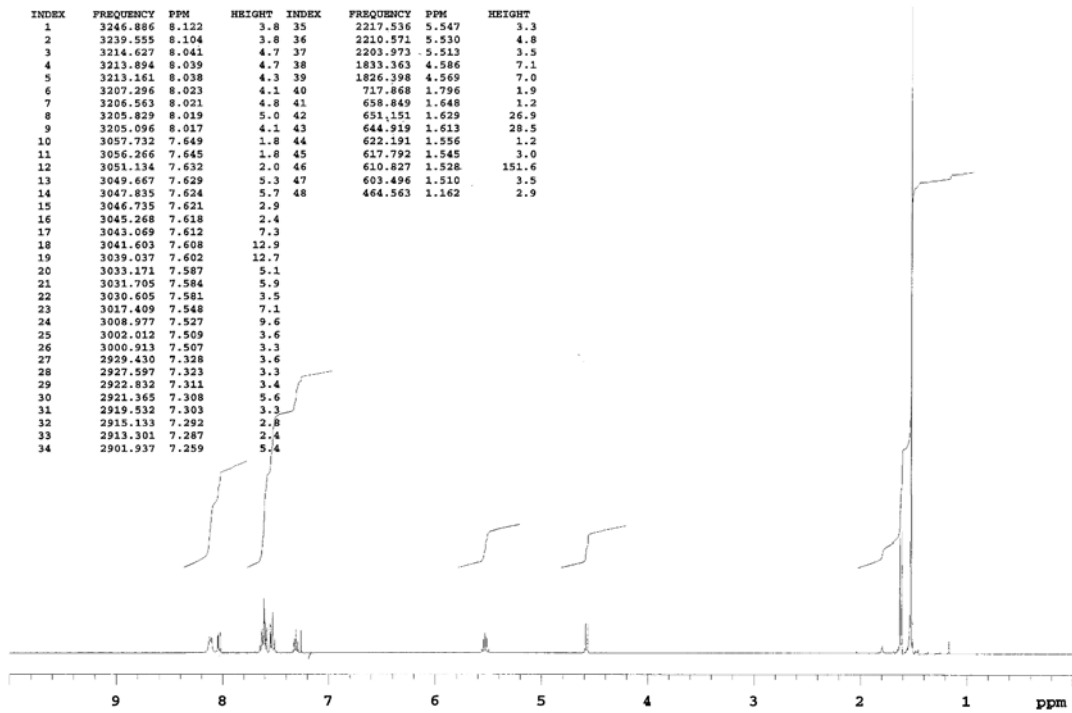
Sülfoksimin **137e**' ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



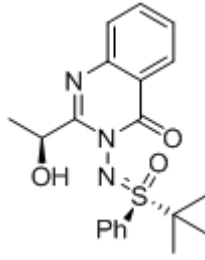
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	16271.626	161.872	18.0
2	16201.436	161.174	8.5
3	14615.284	145.395	15.8
4	13604.390	135.338	16.1
5	13464.009	133.942	60.3
6	13443.409	133.737	57.2
7	13219.105	131.505	111.1
8	12927.662	128.606	117.3
9	12765.156	126.989	69.6
10	12742.268	126.762	63.4
11	12705.647	126.397	62.0
12	12217.366	121.540	11.6
13	7806.709	77.602	34.2
14	7768.666	77.284	36.7
15	7736.622	76.965	35.0
16	6583.058	65.489	63.8
17	6387.745	63.546	32.2
18	2459.370	24.466	200.8
19	2221.333	22.098	68.4



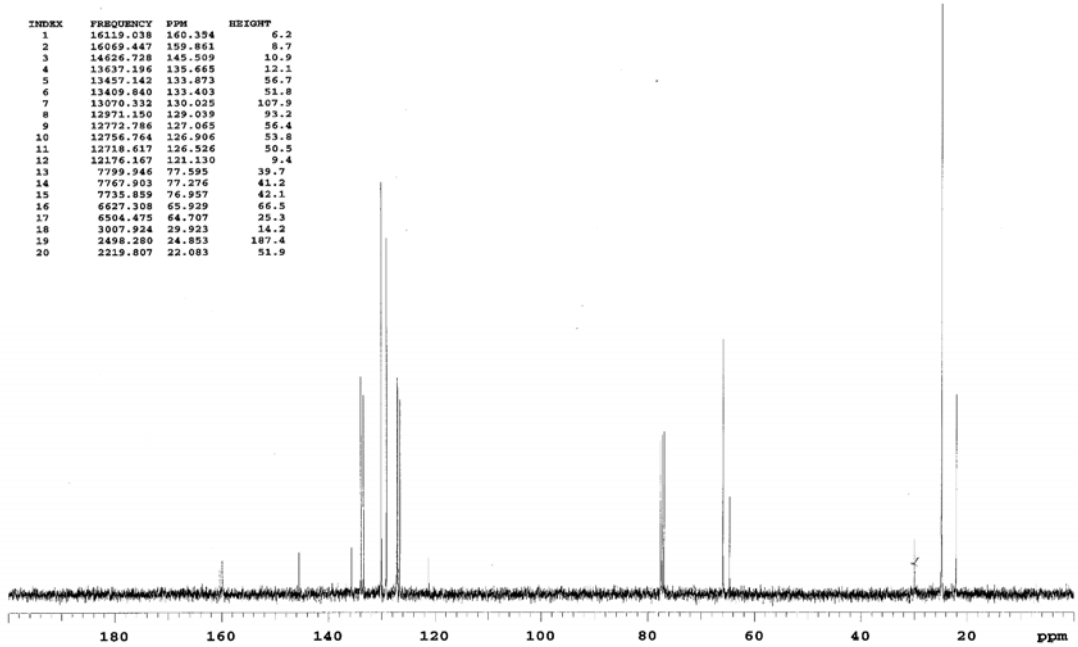
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT	INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	3246.886	8.122	3.8	35	2217.536	5.547	3.3
2	3239.555	8.104	3.8	36	2210.571	5.530	4.8
3	3214.627	8.041	4.7	37	2203.973	5.513	3.5
4	3213.894	8.039	4.7	38	1833.363	4.586	7.1
5	3213.161	8.038	4.3	39	1826.398	4.569	7.0
6	3207.296	8.023	4.1	40	717.868	1.796	1.9
7	3206.563	8.021	4.8	41	658.849	1.648	1.2
8	3205.829	8.019	5.0	42	651.151	1.629	26.9
9	3205.096	8.017	4.1	43	644.919	1.613	28.5
10	3057.732	7.649	1.8	44	622.191	1.556	1.2
11	3056.266	7.645	1.8	45	617.792	1.545	3.0
12	3051.134	7.632	2.0	46	610.827	1.528	151.6
13	3049.667	7.629	5.3	47	603.496	1.510	3.5
14	3047.835	7.624	5.7	48	464.563	1.162	2.9
15	3046.735	7.621	2.9				
16	3045.268	7.618	2.4				
17	3043.069	7.612	7.3				
18	3041.603	7.608	12.9				
19	3039.037	7.602	12.7				
20	3033.171	7.587	5.1				
21	3031.705	7.584	5.9				
22	3030.605	7.581	3.5				
23	3017.409	7.548	7.1				
24	3008.977	7.527	9.6				
25	3002.012	7.509	3.6				
26	3000.913	7.507	3.3				
27	2929.430	7.328	3.6				
28	2927.597	7.323	3.3				
29	2922.832	7.311	3.4				
30	2921.365	7.308	5.6				
31	2919.532	7.303	3.3				
32	2915.133	7.292	2.8				
33	2913.301	7.287	2.4				
34	2901.937	7.259	5.4				



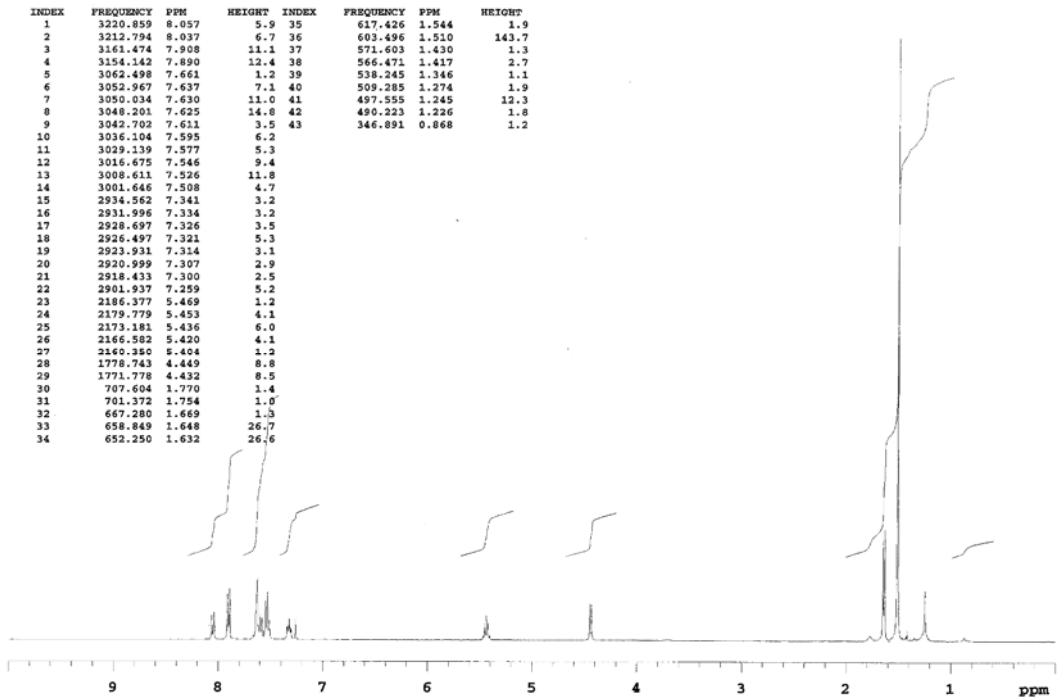
Sülfoksimin (*S,S*) 137f ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



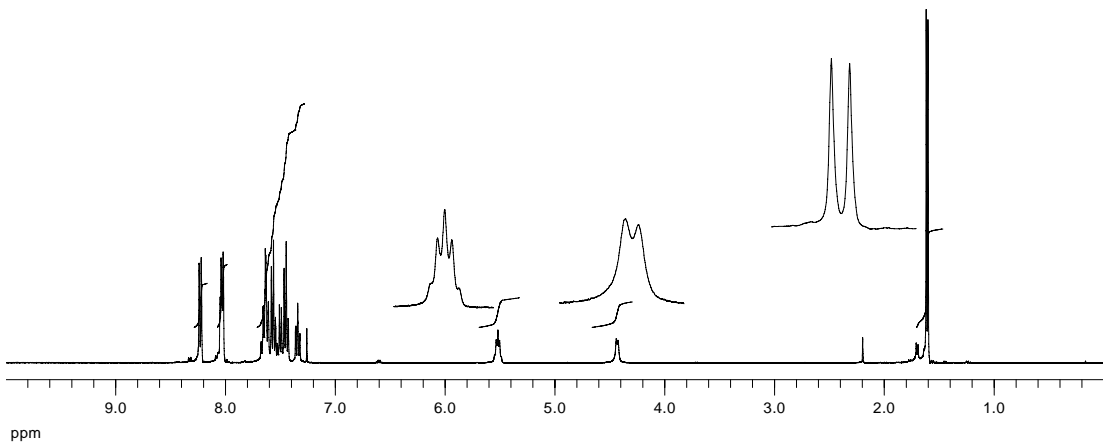
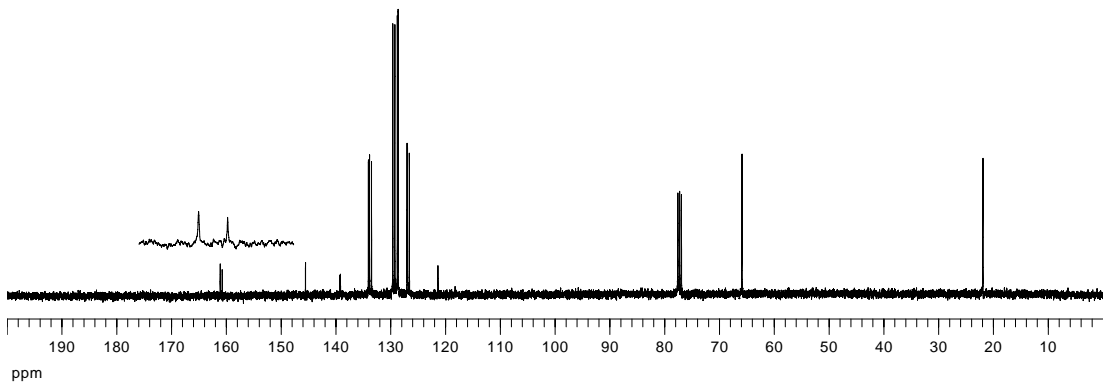
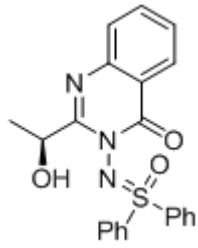
INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	16119.038 160.394	6.2
2	16069.447 159.861	8.7
3	14626.728 145.509	10.9
4	13637.196 135.665	12.1
5	13457.142 133.873	56.7
6	13409.840 133.403	51.8
7	13070.332 130.025	107.9
8	12971.150 129.039	93.2
9	12772.786 127.055	56.4
10	12756.764 126.906	53.8
11	12718.617 126.526	50.5
12	12376.167 121.130	9.4
13	7799.946 77.595	39.7
14	7767.903 77.276	41.2
15	7735.859 76.957	42.1
16	6627.308 65.929	66.5
17	6504.475 64.707	25.3
18	3007.924 29.923	14.2
19	2498.280 24.853	187.4
20	2219.607 22.083	51.9



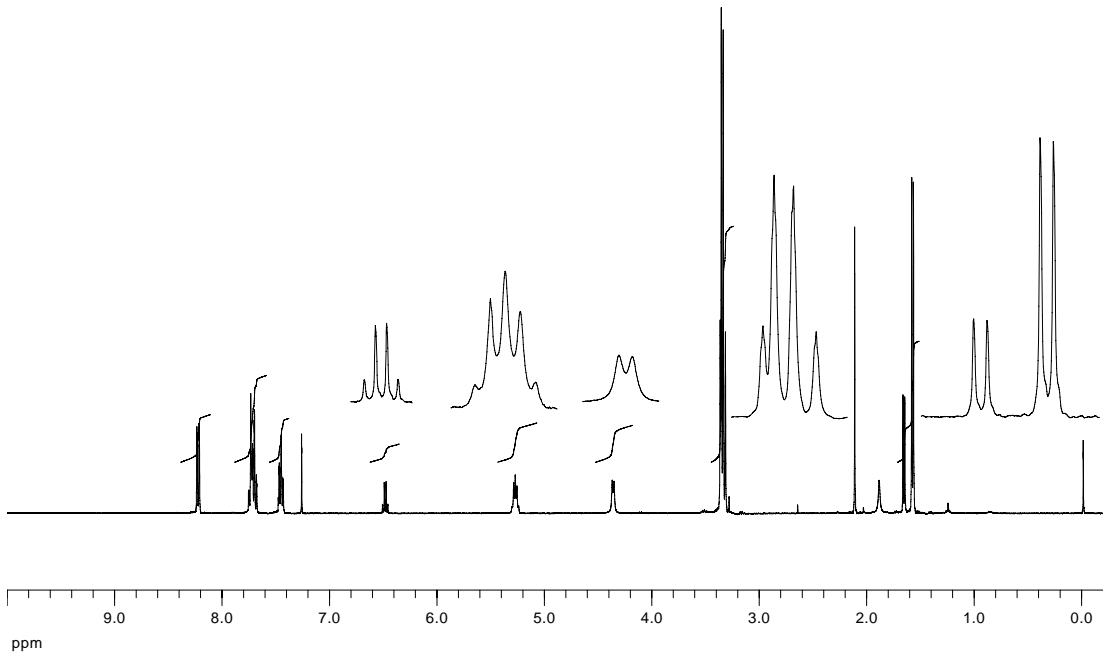
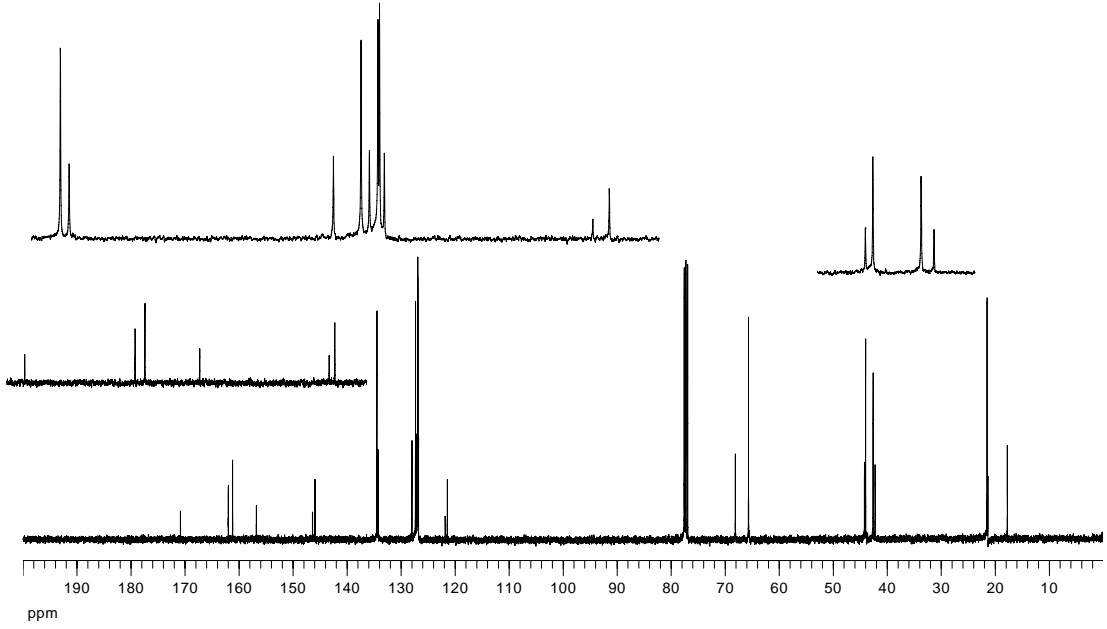
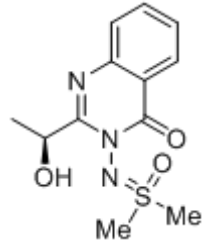
INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT	INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	3220.859 8.057	5.9	35	617.426 1.544	1.9
2	3212.794 8.037	6.7	36	603.496 1.510	143.7
3	3161.474 7.908	11.1	37	571.603 1.430	1.3
4	3154.142 7.890	12.4	38	566.471 1.417	2.7
5	3062.498 7.661	1.2	39	538.245 1.346	1.1
6	3052.967 7.637	7.1	40	509.285 1.274	1.9
7	3050.034 7.630	11.0	41	497.555 1.245	12.3
8	3048.201 7.625	14.8	42	490.223 1.226	1.8
9	3042.702 7.611	3.5	43	346.891 0.868	1.2
10	3036.104 7.595	6.2			
11	3029.139 7.577	5.3			
12	3016.675 7.546	9.4			
13	3008.611 7.526	11.8			
14	3001.646 7.508	4.7			
15	2934.562 7.341	3.2			
16	2931.996 7.334	3.2			
17	2928.697 7.326	3.5			
18	2926.497 7.321	5.3			
19	2923.931 7.314	3.1			
20	2920.999 7.307	2.9			
21	2918.433 7.300	2.5			
22	2901.937 7.259	5.2			
23	2186.377 5.469	1.2			
24	2179.779 5.453	4.1			
25	2173.181 5.436	6.0			
26	2166.582 5.420	4.1			
27	2140.350 5.404	1.2			
28	1778.743 4.449	8.8			
29	1771.778 4.432	8.5			
30	707.604 1.770	1.4			
31	701.372 1.754	1.0			
32	667.280 1.669	1.3			
33	658.849 1.648	26.7			
34	652.250 1.632	26.6			



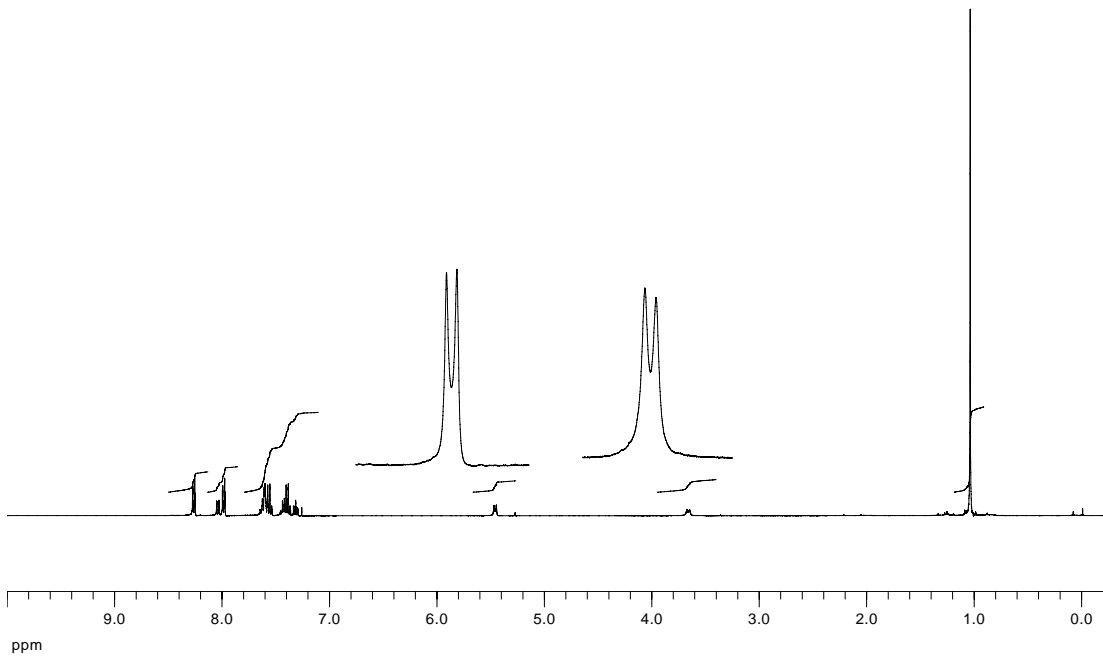
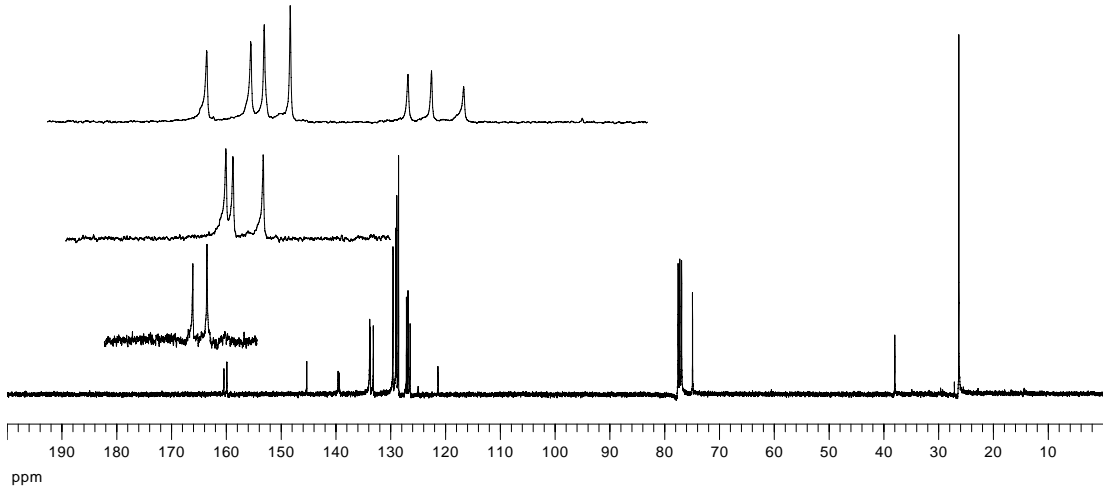
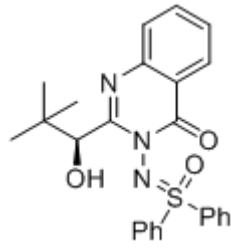
Sülfoksimin (*S,R,S*) 137F ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



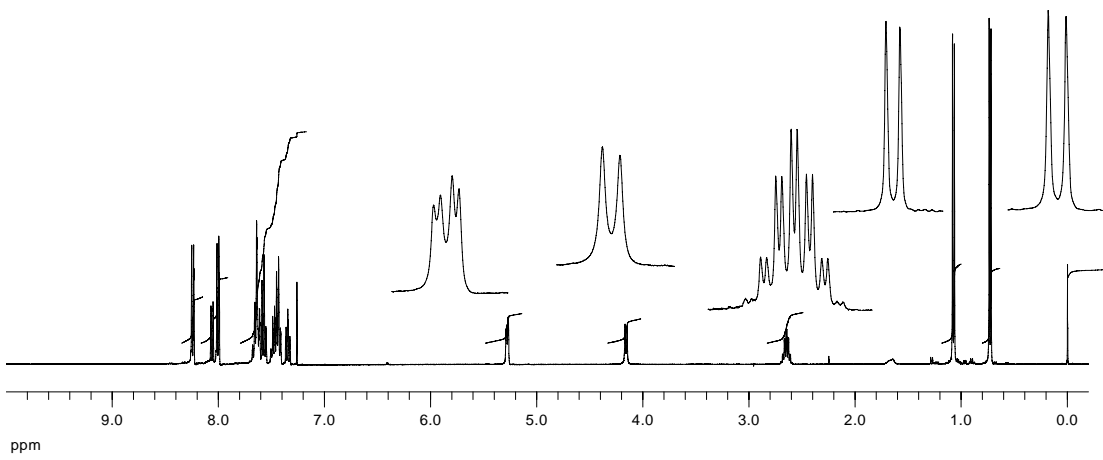
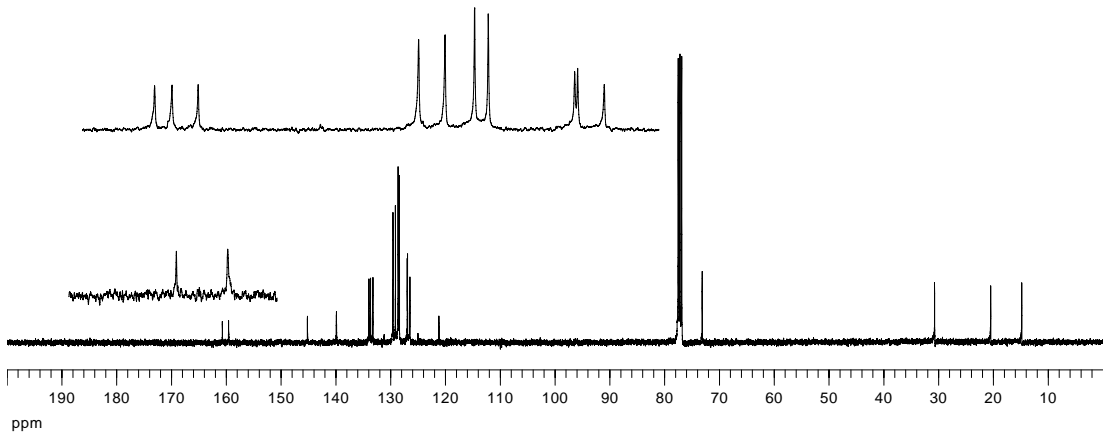
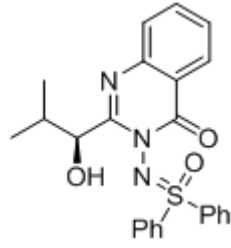
Sülfoksimin **137g**'nin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



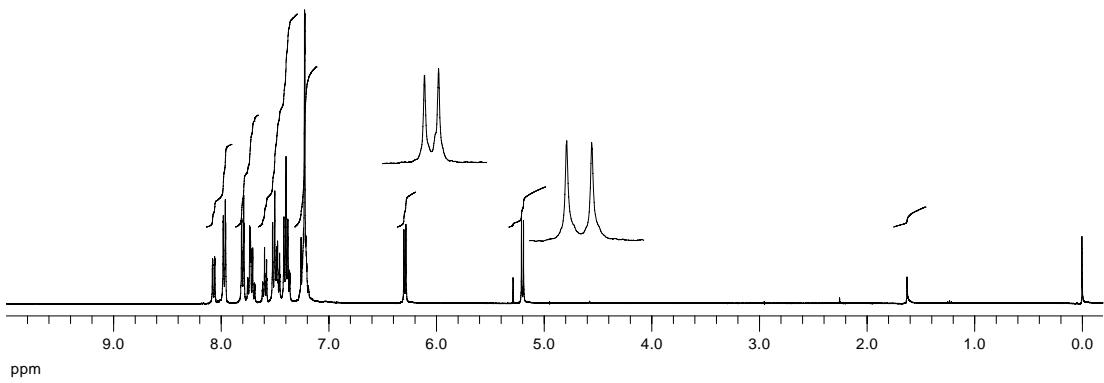
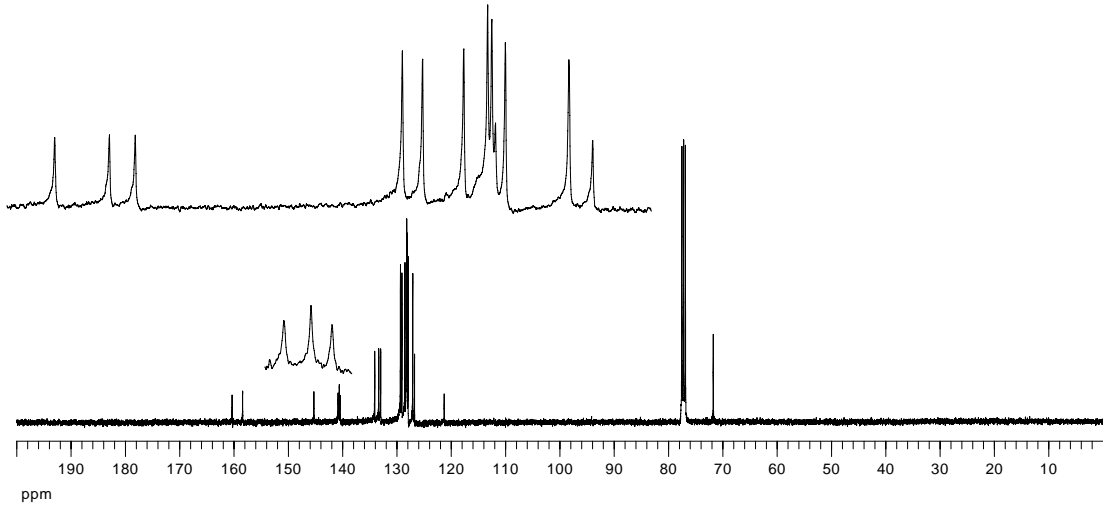
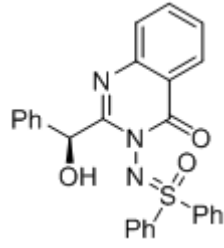
Sülfoksimin **137h**'nin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



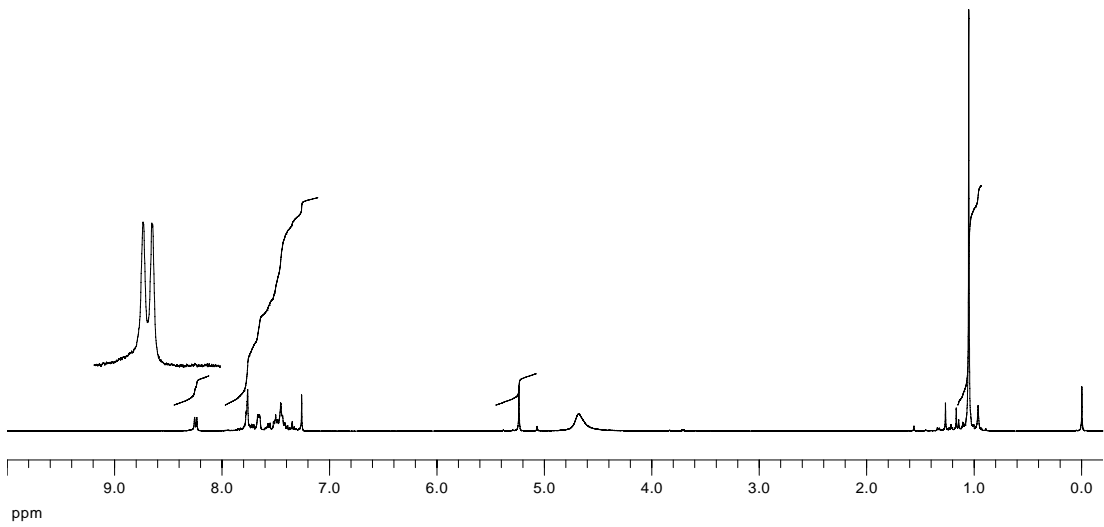
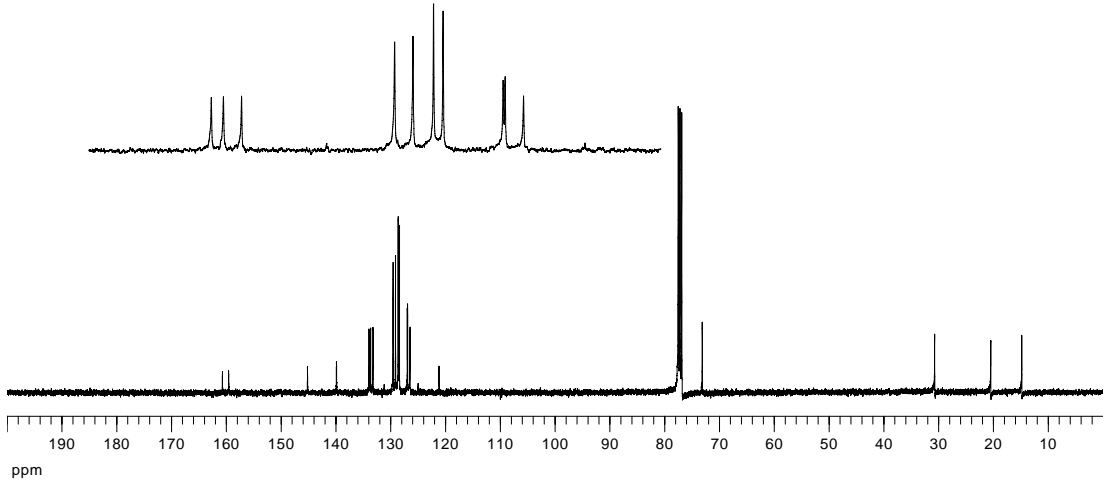
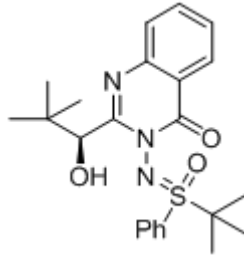
Sülfoksimin **148g**'nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



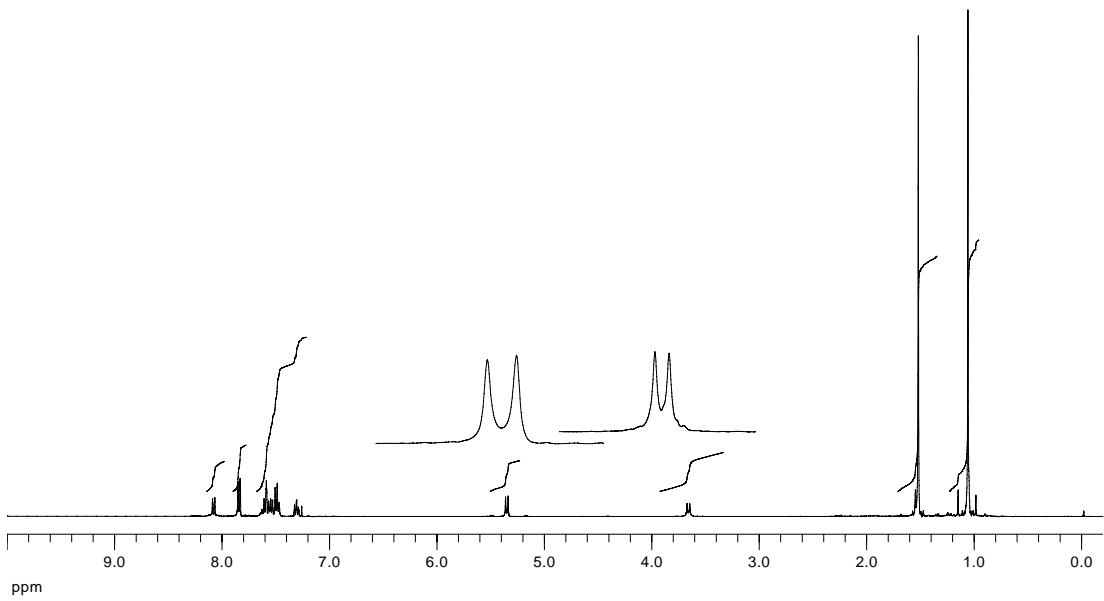
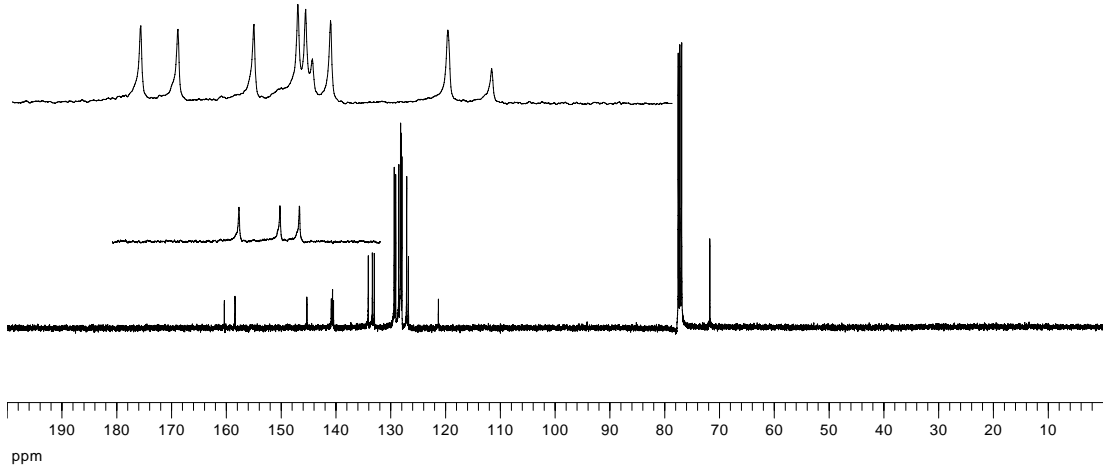
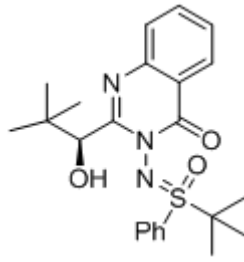
Sülfoksimin **149g**'nin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



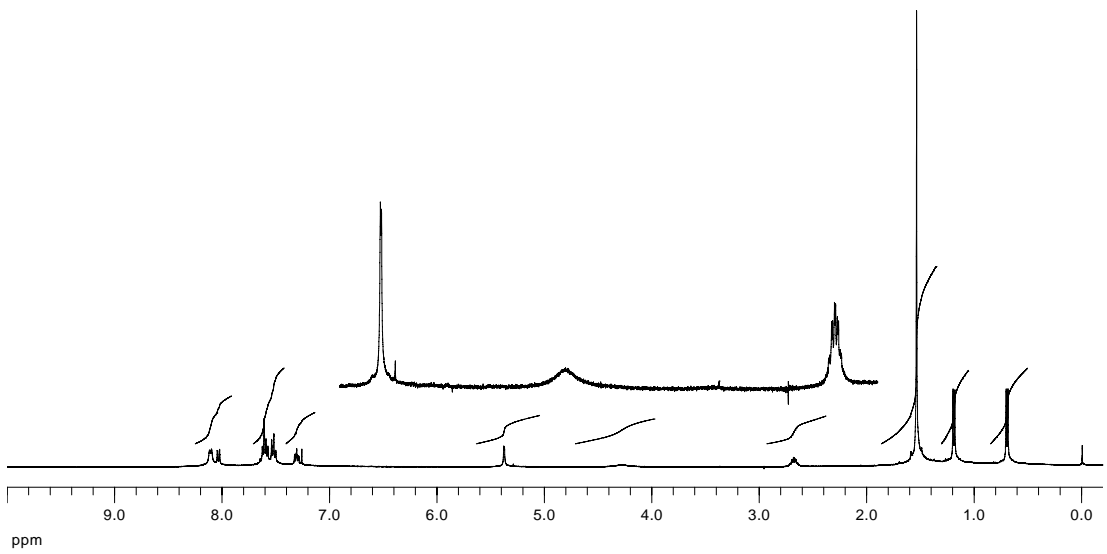
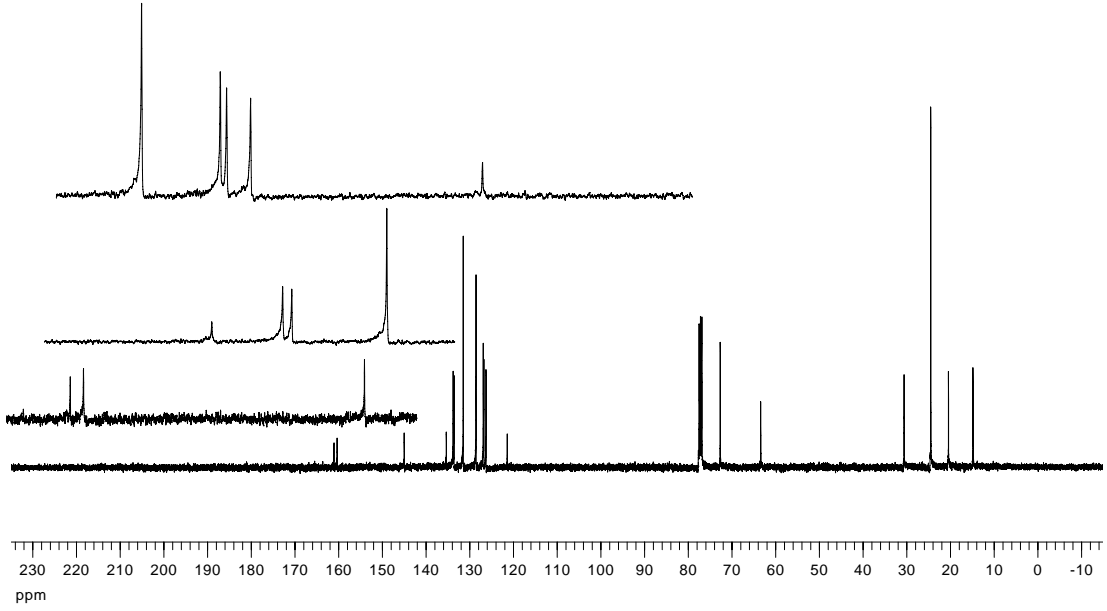
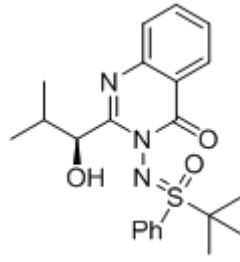
Sülfoksimin **150g**'nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



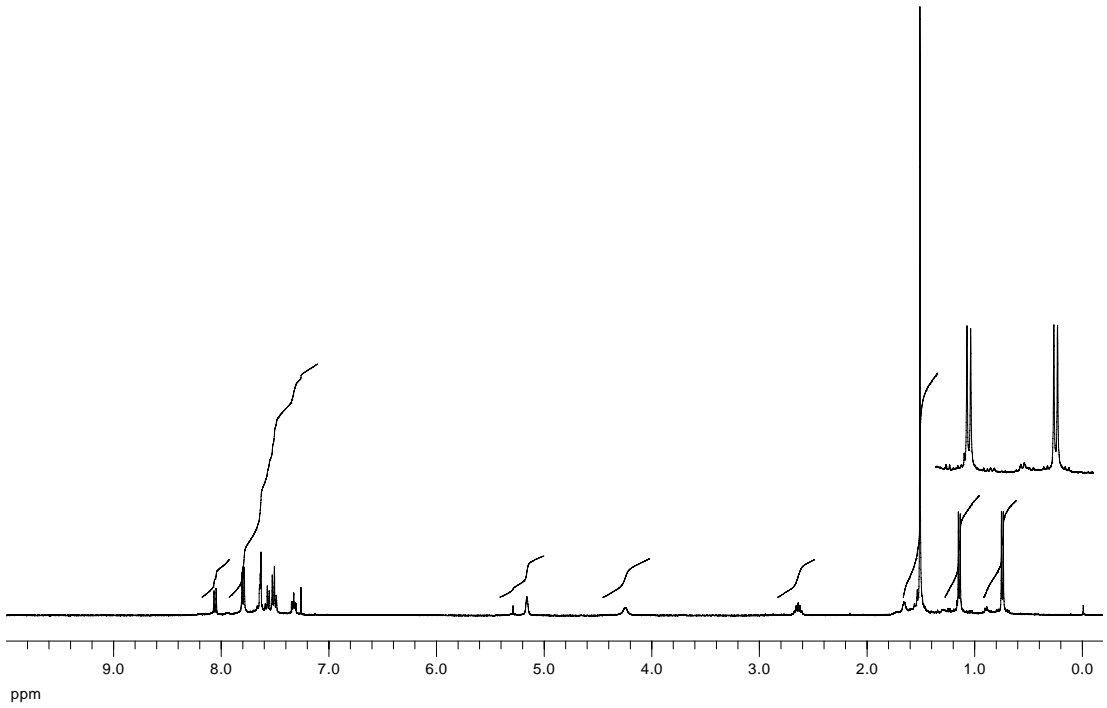
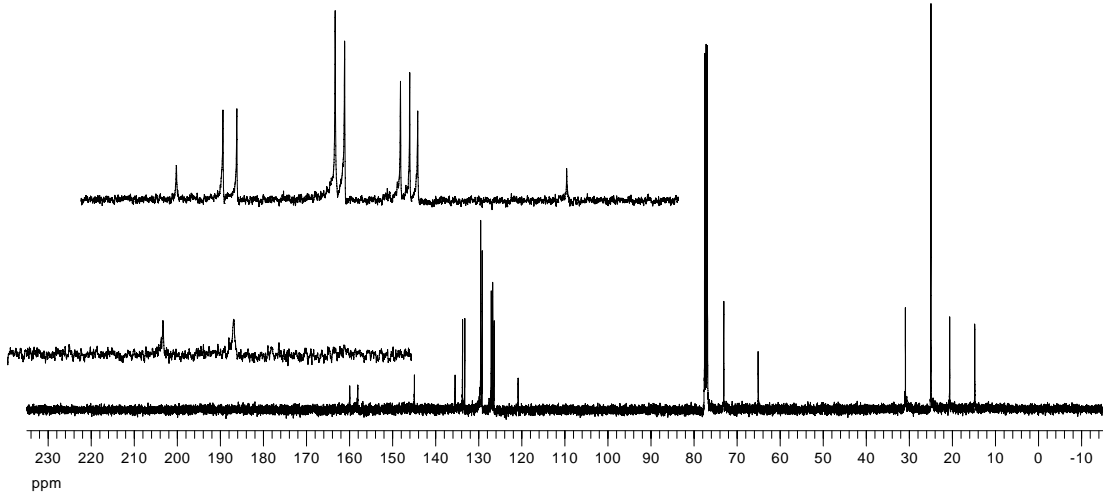
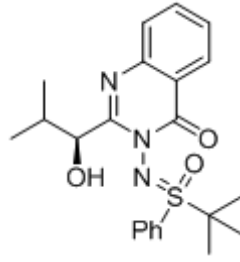
Sülfoksimin **148f** ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



Sulfosimin **148f** ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



Sulfosimin **149f** ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



Sulfosimin **149f** ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Şemistan Karabuğa
Doğum Yeri: Kars
Doğum Tarihi: 13.02.1979
E posta: sems36@hotmail.com

Eğitim Durumu :

Doktora: Kafkas Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Bilim
2005- Dalı
Yüksek Lisans: Kafkas Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya
2002-2004 Bilim Dalı
Üniversite: Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya
1997-2001 Bölümü
Lise: Kars Alpaslan Lisesi
1994-1997

Yayınları :

1. Cakmak I, Ulukanli Z, Tuzcu M, **Karabuğa S**, Genctav K, “Synthesis and Characterization of Novel Antimicrobial Cationic Polyelectrolytes,” Eur. Polm. J., 40 (10) 2373-2379 (2004).
2. Ulukanlı S., S. **Karabuğa**, A. Çelik ve C. Kazaz, “Substrate-Controlled Diastereoselective Aziridination of Alkenes Using 3-Acetoxyaminoquinazolinone in the Presence of Hexamethyldisilazane,” Tetrahedron Lett., 46, (2), 197-199 (2005)
3. **Karabuğa S.**, C. Kazaz, H. Kılıç, S. Ulukanlı ve A. Çelik, “Imination of Sulfoxides Using 3-Acetoxyaminoquinazolinone as Nitrogen Source in the Presence of Hexamethyldisilazane,” Tetrahedron Lett., 46, 5225-5227, (2005).

Bildirileri :

1. Şemistan **Karabuğa**, Cavit Kazaz, Hamdullah Kiliç, Sabri Ulukanli XIX. Ulusal Kimya Kongresi (2005) Bildiri.

2. Murat akıcı, Hamdullah Kılıç, Şemistan **Karabuğa**, Sabri Ulukanlı Salen-Kuinazolinon Temelli Yeni Mn(III) Katalizörünün Sentezi ve Alkenlerin Katalitik Enantioselektif Epoksidasyonu XIX. Ulusal Kimya Kongresi (2005) Bildiri.