

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

3-AMİNOKUİNAZOLİNONDAN TÜREMİŞ İMİNLERİN SENTEZİ
ve
KATALİTİK ENANTİYOSEÇİCİ AROMATİK ALDEHİTLERE DİETİLÇİNKO
KATILMALARI

Sevda GENÇLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Sabri ULUKANLI

Haziran-2007

KARS

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Sevda GENÇLER'in Yüksek lisans tezi olarak hazırladığı “**3-Aminokuinazolinondan Türemiş İminlerin Sentezi ve Katalitik Enantioseçici Aromatik Aldehitlere Dietilçinko Katılmaları**” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy birliği ile kabul edilmiştir.

...../...../.....

	Ünvanı ve Adı Soyadı	İmza
Başkan	:Prof. Dr. Hacali NECEFOĞLU
Üye	:Doç. Dr. Sabri ULUKANLI
Üye	:Yrd.Doç.Dr. Yılmaz ÇİĞREMİŞ

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../.....
gün ve/..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....
Prof. Dr. Vahit ALIŞOĞLU
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

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

Bu tezi hazırlamamda bana her türlü yardım ve desteği sağlayan, danışman hocam Doç. Dr.Sabri ULUKANLI'ya ve arkadaşım Şemistan KARABUĞA'ya, NMR yardımlarından dolayı Doç.Dr.Cavit Kazaz'a, Doç.Dr.Hamdullah Kılıç'a, Kütle ve Elemental Analiz için Murat Çakıcı ve Dr. Ebru Mete'ye ve burada adını yazamadığım bölüm hocalarıma ve bölümde 2 yıl boyunca geçirdiğim sürenin güzel bir atmosferde geçmesini sağlayan diğer yüksek lisans yapan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Kars-2007

Sevda GENÇLER

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	I
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	V
ÇİZELGELER DİZİNİ	VI
EKLER DİZİNİ	VII
1. GİRİŞ	1
1.1. 3-Aminokuinazolinonların Kurşun IV Asetat ile Oksidasyonunun Aklenlere ilavesiyle Aziridinleştirme	1
1.2. 3-Aminokuinazolinonlar ile Aklenlerin Diasteryoseçici Aziridinleştirilmesi	2
1.3. 3-Aminokuinazolinon Kullanılarak Substrat-Kontrollü Diasteryoseçici Aziridinleştirilme	3
1.4. 3-Aminokuinazolinonlar ile Sülfoksitlerin Sülfoksiimitleştirilmesi	4
2. ENANTİYOSEÇİCİ C-C BAĞ FORMASYONU REAKSİYONLARI	6
2.1. Katalitik Enantiyoseçici Olarak Aldehitlere Organoçinko Katılmaları	6
2.2. Amino asitten elde edilen Amino Alkollerin Ligant Olarak Kullanılmaları	7
2.3. Halkalı Amin Tabanlı Amino Alkollerin Ligant Olarak Kullanılmaları	9
2.4. Piyridil ve İminil Alkollerle Reaksiyonlar	10
2.5. Optikçe Aktif Kuinazolinonların Ligant Olarak Kullanılmaları	13
3. MATERYAL ve YÖNTEMLER	15
3.1. 3-Amino-2-((S)-1-hidroksi-etil)-3H-kuinazolin-4-on'un 43 Sentezi	17
3.2. (S)-3(Benzilidenamino)-2-(1-Hidroksietil) Kuinazolin-4(3H)-on'un Sentezi	19

3.3. (S)-2-(1-Hidroksietil)-3-(4-Metilbenzilidenamino) Kuinazolin-4(3H)-on'un Sentezi	20
3.4. (S)-2-(1-Hidroksietil)-3-(2-Metoksibenzilidenamino) Kuinazolin-4(3H)-on'un Sentezi	21
3.5. (S)-2-(1-Hidroksietil)-3-(3-Metoksibenzilidenamino)Kuinazolin-4(3H)-on'un Sentezi	22
3.6. (S)-3-(2-Klorobenzilidenamino)-2-(1-Hidroksietil)Kuinazolin-4(3H)-on'un Sentezi	23
3.7. (S)-3-(4-Dimetilamino)Benzilidenamino)-2-(1-Hidroksietil)Kuinazolin-4(3H)-on'un Sentezi	24
3.8. (S)-2-(1-Hidroksietil)-3-(Naftalen-1-İlmetilenamino)Kuinazolin-4(3H)-on'un Sentezi	25
3.9. (S)-2-(1-Hidroksietil)-3-(Piridin-2-İlmetilenamino)Kuinazolin-4(3H)-on'un Sentezi	26
3.10. (S)-3-(Furan-2-İlmetilenamino)-2-(1-Hidroksietil) Kuinazolin-4(3H)-on'un Sentezi	27
3.11. Katalitik Enantioseçici Aldehitlere Et ₂ Zn Katılmaları İçin Genel Yöntem	28
4. SONUÇLAR ve TARTIŞMALAR	29
5. KAYNAKLAR	34
6. EKLER	37
7. ÖZGEÇMİŞ	68

ÖZET

Bu tez çalışmasında, optikçe saf L-laktik asitten başlayarak 3-Amino-2-((S)-1-hidroksi-etil)-3H-on bileşiği dört basamakta ve %45 verimle gerçekleştirilmiştir. Daha sonra sentezlenen 3-Amino-2-((S)-1-hidroksi-etil)-3H-on bileşiği, bir seri aldehit ile reaksiyona tabi tutularak bunlardan meydana gelen iminleri elde edilmiş ve elde edilen iminlerin herbirinin karakterizasyonu (1H ve 13C NMR elemental analiz IR vb..) özellikle yüksek verimli sıvı kromatografisi (HPLC) sonuçları alındıktan sonra çalışmamızın bir sonraki basamağına geçilmiştir.

Son basamakta, tüm karakterizasyonları yapılan ve optikçe saf olduklarına karar verilen iminlerin tamamının katalitik enantiyoseçici aromatik aldehitlere dietilçinko katılmaları reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Buradan elde edilen optikçe aktif (S)-1-fenil-1-propanolün enantiyo aşırılıkları HPLC yada gaz kromatografisi yöntemleriyle ile kiral kolonlar kullanılarak kontrol edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: 3-Aminokuinazolinon, İmin, Amino Alkol, Schiff Bazı, Enantiyoseçici Reaksiyon, Katalitik, Kiral Alkol, Dietilçinko, Organoçinko

ABSTRACT

In this thesis work, optically pure 3-Amino-2-((S)-1-hydroxy-ethyl)-3H-quinazolin-4-one was synthesised in four steps and %45 overall yield starting from optically pure L-lactic acid. Afterwards, 3-Amino-2-((S)-1-hydroxy-ethyl)-3H-quinazolin-4-one was condensed with a series of aromatic aldehydes gave imines and all imines were characterised using ^1H and ^{13}C NMR, IR, Mass Spectrometers, Elemental Analysis, Melting Points and Polarimeter. Purity of all the imines were checked by HPLC using a chiral column and used further.

In the final step, optically pure imines were used in catalytic enantioselective diethylzinc addition to aromatic aldehydes gave (S)-1-phenyl-1-propanol. Enantiomeric excess of the alcohol was monitored by either HPLC or GC.

Keywords: 3-Aminoquinazolinone, Imine, Amino Alcohol, Schiff Base, Enantioselective Reaction, Catalytic, Chiral Alcohol, Diethylzinc, Organozinc

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

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

ÇİZELGELER DİZİNİ

		Sayfa No
Çizelge 1	KNH ₂ 10'un sülfoksitlerle olan reaksiyon sonuçları	5
Çizelge 2	KNH ₂ lerden türemiş iminlerle elde edilen enantiyoaşırılıklar	28
Çizelge 3	Laktik asitten türemiş KNH ₂ 'nin aldehitlerle kondensasyonuyla elde edilen iminler	31
Çizelge 4	Kiral ligant olarak KNH ₂ den türetilmiş iminler ortamında benzaldehite Et ₂ Zn katılması	33

EKLER DİZİNİ

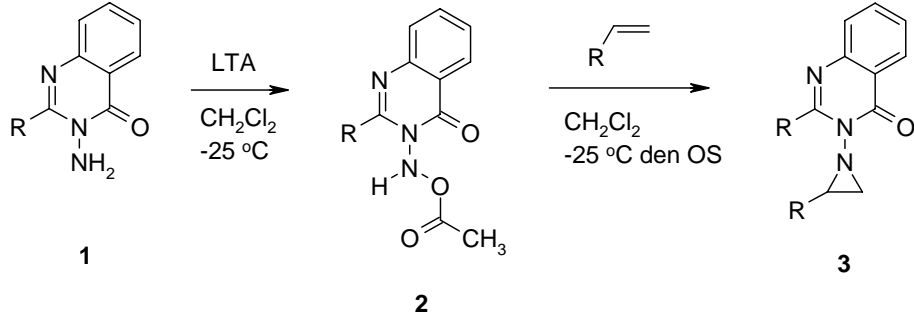
	Sayfa No
Spektrum 1 43 Bileşiğinin ^1H NMR'ı	38
Spektrum 2 43 Bileşiğinin ^{13}C NMR'ı	39
Spektrum 3 48 Bileşiğinin ^1H NMR'ı	40
Spektrum 4 48 Bileşiğinin ^{13}C NMR'ı	41
Spektrum 5 48 Bileşiğinin IR Spektrumu	42
Spektrum 6 50 Bileşiğinin ^1H NMR'ı	43
Spektrum 7 50 Bileşiğinin ^{13}C NMR'ı	44
Spektrum 8 50 Bileşiğinin IR Spektrumu	45
Spektrum 9 52 Bileşiğinin ^1H NMR'ı	46
Spektrum 10 52 Bileşiğinin ^{13}C NMR'ı	47
Spektrum 11 52 Bileşiğinin IR Spektrumu	48
Spektrum 12 54 Bileşiğinin ^1H NMR'ı	49
Spektrum 13 54 Bileşiğinin ^{13}C NMR'ı	50
Spektrum 14 54 Bileşiğinin IR Spektrumu	51
Spektrum 15 56 Bileşiğinin ^1H NMR'ı	52
Spektrum 16 56 Bileşiğinin ^{13}C NMR'ı	53
Spektrum 17 56 Bileşiğinin IR Spektrumu	54
Spektrum 18 58 Bileşiğinin ^1H NMR'ı	55
Spektrum 19 58 Bileşiğinin ^{13}C NMR'ı	56
Spektrum 20 58 Bileşiğinin IR Spektrumu	57
Spektrum 21 60 Bileşiğinin ^1H NMR'ı	58
Spektrum 22 60 Bileşiğinin ^{13}C NMR'ı	59
Spektrum 23 60 Bileşiğinin IR Spektrumu	60
Spektrum 24 62 Bileşiğinin ^1H NMR'ı	61
Spektrum 25 62 Bileşiğinin ^{13}C NMR'ı	62
Spektrum 26 62 Bileşiğinin IR Spektrumu	63
Spektrum 27 64 Bileşiğinin ^1H NMR'ı	64
Spektrum 28 64 Bileşiğinin ^{13}C NMR'ı	65

Spektrum 29 64 Bileşğinin IR Spektrumu	66
Spektrum 30 (S)-1-Fenil-1-propanol'ün Gaz Kromatografisi Sonucu	67

1. GİRİŞ

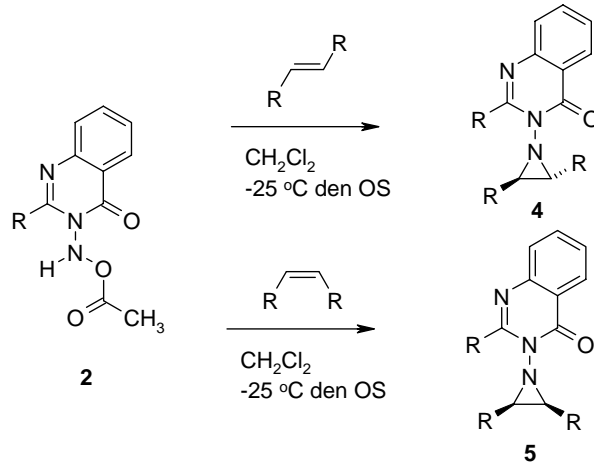
1.1. 3-Aminokuinazolinonların Kurşun IV Asetat ile Oksidasyonunun Alkenlere İlavesiyle Aziridinleştirme

3-Aminokuinazolinonların **1** kurşun (IV) asetat (LTA) ile oksidasyonunun alkenlere katılması iyi sayılabilecek verimlerle (%60-90) aziridinleri **3** verdiği çok iyi bilinmektedir[1] (Şekil 1). Aziridinleştirme reaktifi olarak ara ürünün 1989'lu yıllara kadar *N*-nitren olarak bilinsede Atkinson ve çalışma grubu tarafından gerçekleştirilen düşük sıcaklıktaki denemenin (-40 °C) ¹H ve ¹³C NMR spektrumlarının ve aynı zamanda IR spektrumunun düşük sıcaklıklardaki (-30 °C) sinyallerinin incelenmesinde reaktif ara ürünün 3-asetoksiaminokuinazolinon **2** (KNHOAc) olduğuna karar verilmiştir.[2] Bu reaktif ara ürünün 0 °C'ın altında kararlı olduğu ve alkene ilavesi ile Bartlett mekanizması üzerinden aziridinlerin gerçekleştiği ileri sürülmüştür.[3]



Şekil 1

3-Asetoksiaminokuinazolinon **2** ile alkenlerin aziridinleştirme reaksiyonu stereoözümlü reaksiyondur. Yani başlangıçta kullanılan alkenin konfigürasyonu ürünlerde de korunmaktadır. Diğer bir deyişle *cis*-alken *cis*-aziridin **4** verirken, *trans*-alkende *trans*-aziridini **5** vermektedir[1] (Şekil 2).



Şekil 2

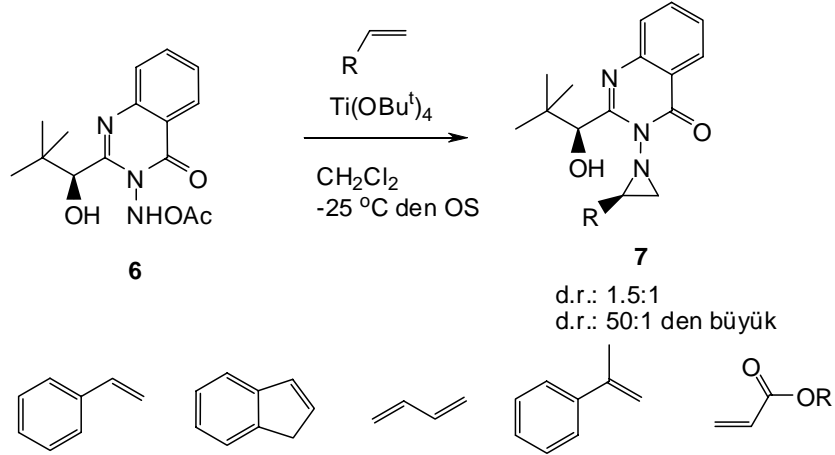
Bu reaksiyon diğer aziridinleştirme yöntemlerine göre üstünlük sağlamaktadır. Çünkü diğer yöntemlerde alkenin kofigürasyonu ürünlerde korunamamaktadır ve hangi alkenden başlarsak başlayalım *cis*- ve *trans*-aziridin ürünlerinin karşımı oluşmaktadır. Bu sonuçta endüstriyel olarak düşünüldüğünde ekstra saflaştırma gerektirdiğinden bu yöntemler elverişli bulunmamaktadır.

Aziridin sentezlerinin önemi, eğer ki optikçe saf olarak elde edilmesi mümkün olursa, nükleofilik veya elektrofilik halka açılma reaksiyonlarıdır.^[1] Bu reaksiyonlarla aziridinlerden başlayarak optikçe saf olarak amin, diamin, amino alkol, α - yada β -amino asit gibi organik kimyanın çok önemli başlangıç yada ara ürünlerinin sentezi mümkün olmaktadır. Bu nedenden dolayı son yıllarda enantiyosaf ve diyastereyosaf aziridinlerin sentezine ilginin arttığı gözlenmektedir.

1.2. 3-Aminokuinazolinonlar ile Alkenlerin Diyasteryoseçici Aziridinleştirilmesi

3-Aminokuinazolinonun aziridinleştirmede kullanılmasının en önemli yanı, 2-pozisyonuna kiral bir grup bulundurabilme özelliğidir. Bu sayede optikçe saf bir kuinazolinon sentezi mümkün olmaktadır. Sentezlenen 3-aminokuinazolinonun aziridinleştirmede kullanılmasıyla da diasteryoizomerik aziridinlerin sentezi reaktif kontrollu olarak mümkün olacaktır. Bu düşünceden yola çıkarak yapılan Atkinson ve ark. *tert*-lösinden türemiş 3-asetoksiaminokuinazolinon **6** kullanılarak elektronca zengin (bütadien, stiren ve türevleri) ve zayıf alkenleri (metil ve *tert*-bütil akrilat gibi)

diyasteryoseçici olarak (d.r.: >50:1) $Ti(OBu^t)_4$ ortamında aziridinleri **7** verdiği rapor edilmiştir[4-7] (Şekil 3).

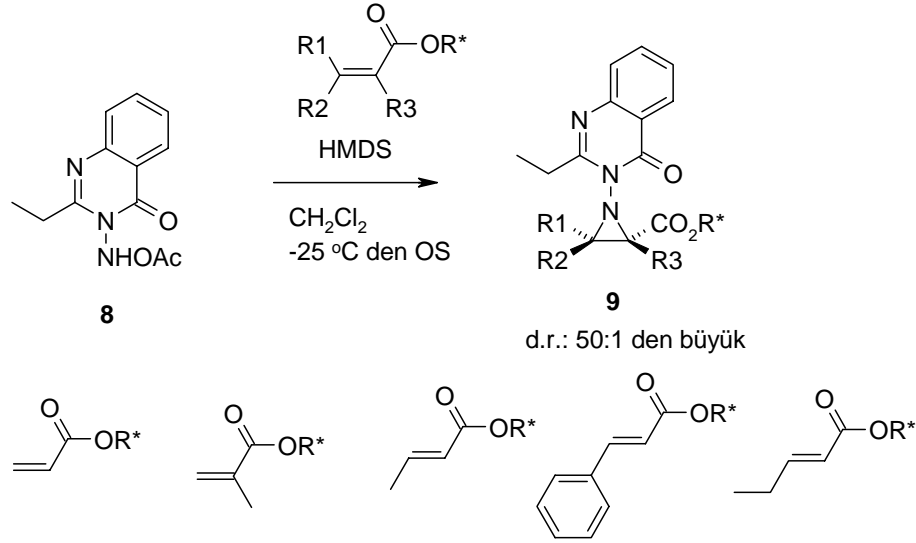


Şekil 3

Daha sonraki yıllarda diyasteryosaf olarak sentezlenen yukarıdaki aziridinlerin nükleofilik ve elektrofilik halka açılma reaksiyonları incelenerek optikçe saf amin, amino alkol veya diaminlere çevrilerek kuinazolinon halkasının geri kazanımında gerçekleştirilmiştir.[1, 8, 9] Bu sayede ticari olarak ucuz olan alkenlerin yine ticari olarak pahalı olan ürünlere dönüştürülmesi steryoseçici olarak iyi verimlerle yapılmıştır.

1.3. 3-aminokuinazolinon Kullanılarak Substrat-Kontrollü Diasteryoseçici Aziridinleştirilme

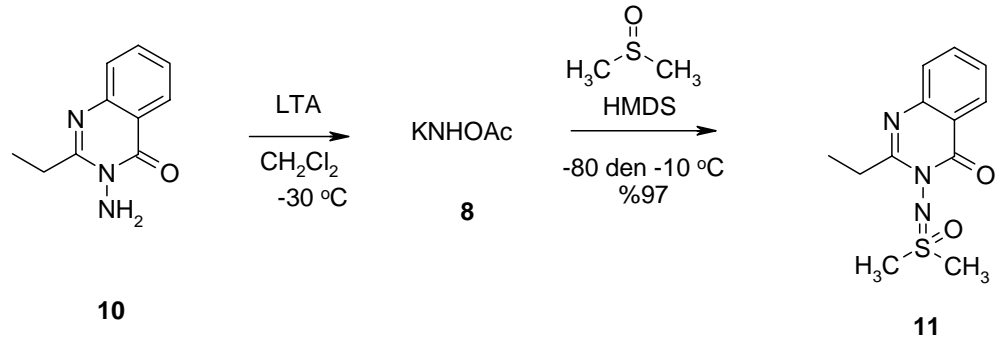
Çok yakın bir zamanda, 3-amino-2-etilkuinazolinon (2 ekv.) kullanılarak optikçe saf 8-fenilmentolden elde edilmiş α,β -doymamış esterler (1 ekv.) heksametildisilazan (4 ekv.) (HMDS) ortamında substrat-kontrollü diyasteryoseçici olarak aziridinlerine çevrilmişlerdir.[10] Bu reaksiyonda HMDS kullanılmasındaki amaç, 3-aminokuinazolinonların LTA ile asetoksilleme ve aziridinleştirme basamağında oluşan 2 mol ekvalent asetik asitin reaksiyon ortamından uzaklaştırmaktır. Bu sayede asetik asitin olmadığı ortamda aziridinleştirme ajanı KNHOAc' nin **8** bozunmayarak (asetik asit ortamında KNHOAc **8** bozunarak deaminleşmiş 3-H-Kuinazolinon' a (K-H) dönüşmektedir.) aziridin veriminin %10-15'lerden %65-80'lere kadar çıkardığı gözlenmiştir (Şekil 4).



Şekil 4

1.4. 3-Aminokuinazolinonlar ile Sülfoksitlerin Sülfoksiimitleştirilmesi

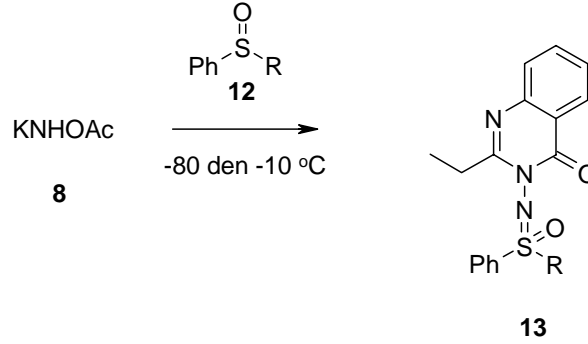
Reaktif ve substrat-kontrollü aziridinleştirme reaksiyonlarının dışında, 2005 yılında bölümümüzde yürütülen çalışmalardan biri olan KNH₂'nin **10** LTA ile oksidasyonunun ara ürünü olan KNHOAc **8** ile sülfoksitlerin reaksiyonudur[11] (Şekil 5).



Şekil 5

KNHOAc'nin **10** dimetilsülfoksit ile reaksiyonundan elde edilen sülfoksiimit **11**, heksametildisilazan ortamında %97'ye varan verimlere ulaşmıştır. Gerçekleştirilen reaksiyonun aziridinleştirme şartlarından farkı KNHOAc'nin **8** sülfoksite (alkene -

20°C) katılma sıcaklığının -80 °C da başlayıp -10 °C da bitirilmesidir. Bu sayede 0 °C dan yukarıda bozulmaya başlayan KNHOAc'nin **8** de sıcaklık ile kontrolü yapılmış olmaktadır. Daha sonraki denemelerde bir seri fenil alkil sülfoksitler **12** hazırlanarak bunların KNHOAc **8** ile reaksiyonları gerçekleştirilerek sülfoksiimitleri **13** hazırlanmıştır (Şekil 6).



Şekil 6

Çizelge 1. KNH₂ **10**'un Sülfoksitlerle olan Reaksiyon Sonuçları

Giriş	Sülfoksitler	R	Ürünler	Verim% ^a
1	12a	Me	13a	57
2	12b	Et	13b	61
3	12c	ⁱ Pr	13c	61
4	12d	^t Bu	13d	60
5	12e	<i>c</i> -hekzill	13e	62
6	12f	Bn	14f	70

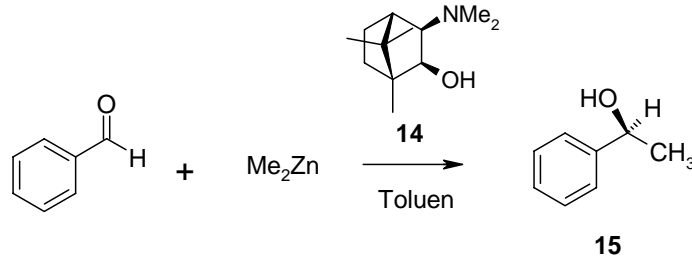
^aVerimler kristallendirmeden sonraki rakamlardır

2. ENANTİYOSEÇİCİ C-C-BAĞ FORMASYONU REAKSİYONLARI

2.1. Katalitik Enantiyoseçici Olarak Aldehitlere Organoçinko Katılmaları

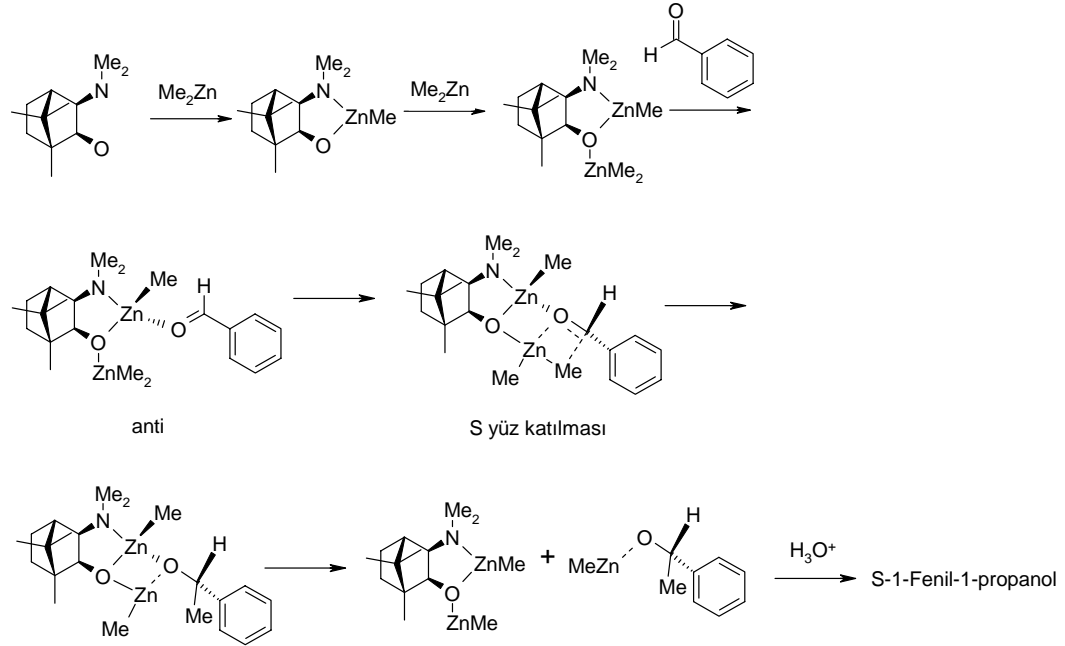
Enantiyoseçici olarak organometalik bileşiklerin aldehitlere katılması ikincil alkollerini verir. Bu reaksiyon asimetrik sentez çalışmalarının içerisinde en önemlilerinden biridir. Buradan elde edilen optikçe aktif ikincil alkoller, birçok doğal ürünün bünyesinde olduğu gibi, biyolojik olarak aktif maddelerin ve aynı zamanda sıvı kristallerin de bileşenlerinden biridir.[12, 13]

Oguni ve Omi'nin ilk olarak 1984 yılında dietilçinkoyu aldehitlere (S)-lösinol'ün katalizörülüğünde 1-fenil-1-propanolü enantiyoseçici (49%ee) olarak elde etmesinden sonra, bu tür reaksiyonlar birçok organik kimyacının ilgi odağı haline gelmesine neden olmuştur.[14] Yüksek enantiyoseçicilik (95%ee), 1986 yılında Noyori ve ark. (-)-3-ekzo-dimetilaminoizoborneolü [(-)-DAIB, **14**] kullanmasıyla olmuştur[15] (Şekil 7).



Şekil 7

Bu araştırmada, DAİB'in %2 lik ortamında dimetilçinkonun (Me_2Zn) 2 mol ekvalentinin benzaldehite toluen içerisinde 25-40 °C da katılmasıyla (S)-1-fenil-1-etanolü **15** %95ee ile verdiği gözlemlenmiştir (Şekil 7).

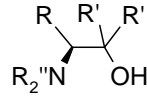


Şekil 8

Bu reaksiyonun 1 mol ekvalent (ekv.) Me_2Zn ile gerçekleşmediği gözlenmiş ve ikinci mol ekv. Me_2Zn ya ihtiyaç duyulduğu, bunda DAİB üzerindeki hidroksil grubuna yukarıdaki ara basamak kompleksleri yoluyla bağlanması ve buradan aldehite S-yüzünden dağıtım yaptığına karar verilmiştir (Şekil 8). Elde edilen (S)-1-fenil-1-etanol bu sayede %95 enantiyoaşırılık gibi çok iyi bir oran ile elde edilmiştir.

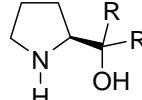
2.2. Amino asitten elde edilen Amino Alkollerin Ligant Olarak Kullanılmaları

Yukarıdaki çalışmaların ardından literatürü incelediğimizde birbirinden farklı aminoalkollerin kullanıldığını görmekteyiz. Bunların içerisinde doğal aminoasitten türetilmiş (halkalı ve halkasız) aminoalkollerin (16-18) yanında doğal olmayan amino asitlerin kullanıldığıyla da karşılaşılmaktadır[12, 13] (Şekil 9).



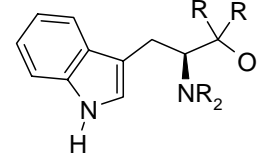
16

R= Me, Prⁱ, Ph, Bu^t
R'= Alkil veya Aril
R''= halkalı veya düz alkil



17

R= Alkil veya Aril

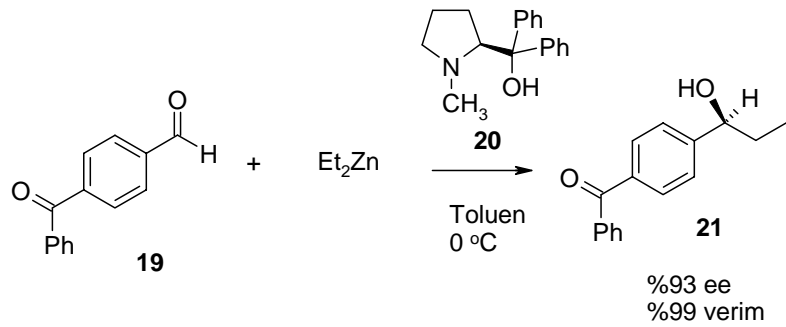


18

R= Alkil veya Aril

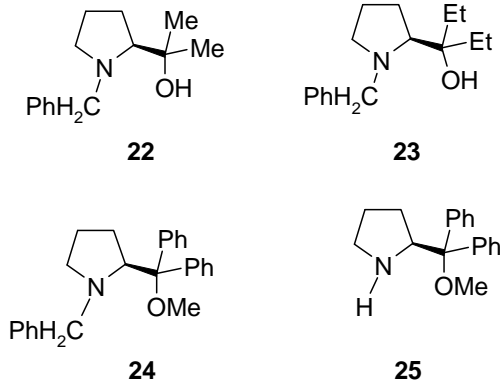
Şekil 9

Bunların içerisinde çok sık rastlananları L-prolin, L-valin ve L-fenilglisin amino asitlerinden türemiş ligandların, organoçinkoların aldehitlere enantioseçici katılmalarının yanı sıra diğer epoksitleştirme, aziridinleştirme ve hidrojenleme gibi katalitik asimetrik reaksiyonlarda da kullanıldığını görmekteyiz.



Şekil 10

Örneğin Soai ve ark. L-prolinden türemiş olan aminoalkolün **20** reaksiyon ortamındaki %8 gibi bir oranıyla Et₂Zn nun p-benzoylbenzaldehite katalitik enantioseçici olarak katıldığını rapor etmiştir.[16] Buradaki ilginç olan, Et₂Zn nun tamamının aldehit karbonil karbonuna katıldığını keton karbonilden oluşabilecek üçüncül alkolün ürünlerde hiç gerçekleşmediğinin gözlenmesidir (Şekil 10).

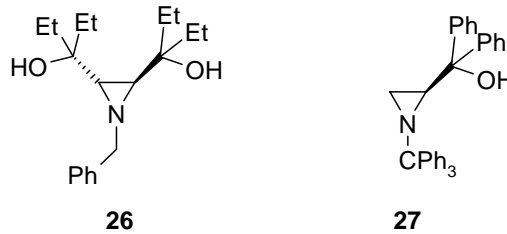


Şekil 11

Yine benzer L-prolinden türetilmiş olan ligandlar **22-25** Wang ve ark. tarafından kullanılarak aromatik aldehitlere Et_2Zn katılma reaksiyonları incelenmiş ve %85 ile %99 arasında enantiyoaşırılıkla alkoller elde edilmiştir.[17] Fakat ligand **24** diğer üçüyle benzer yapıda olmasına rağmen ürünler, örneğin, benzaldehitten elde edilen alkol (R)-1-fenil-1-propanolü verirken zıt konfigurasyonlu (S)-alkol elde edilmiştir.

2.3. Halkalı Amin Tabanlı Amino Alkollerin Ligant Olarak Kullanılmaları

Amino asitlerden türetilmiş amino alkollerin yanında halkalı amin tabanlı amino alkollerinde katalitik enantiyoseçici aldehitlere Et_2Zn katılmaları literatürde çok sık olmasada rastlanmaktadır.[18]



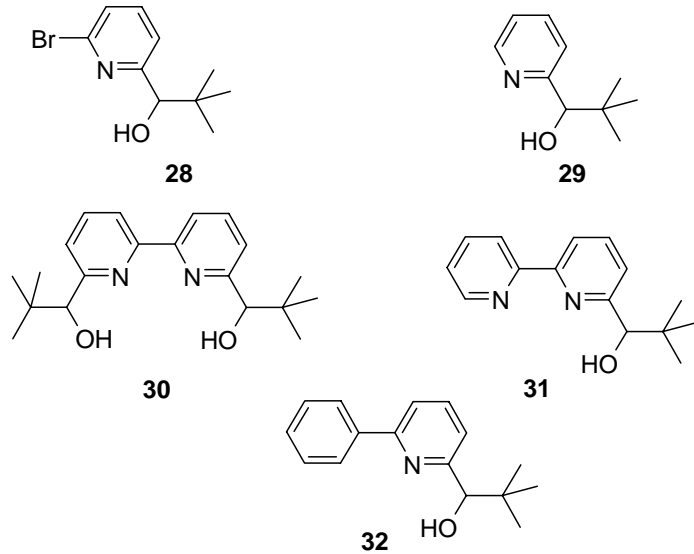
Şekil 12

Tanner ve ark. tarafından hazırlanan bir seri aziridin alkoller **26** ve **27** içerisinde en iyi sonucu yukarıda gösterilen **26** nolu bileşik ile almışlardır. Ligantın %3 lük reaksiyon

ortamına ilavesiyle elde edilen alkoller %91 den %97 ye kadar değişen enantiyoaşırılıkla aromatik aldehitlerden türemiş alkoller elde etmişlerdir. Fakat izovaleraldehit ve sikloheksil carboksaldehite Et_2Zn katılması reaksiyonunda %65 ve %10 gibi orta ve çok düşük bir enantiyoaşırılıkla alkollerini vermiştir. Zwannenburg'un kullandığı aziridin alkol **27** ise β -dallanmış aldehitlerle ve halkalı aldehitlerle daha iyi sonuçlarla (%95 ile %99 ee arası) alkollerini vermiştir.[19]

2.4. Piridil ve İminil Alkollerle Reaksiyonlar

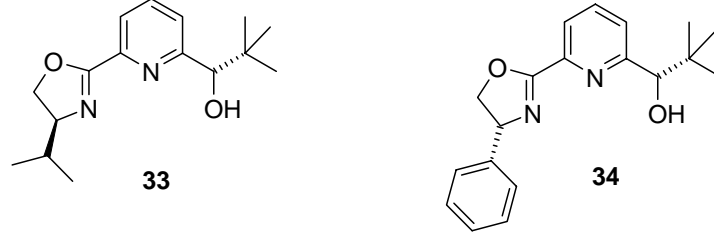
Piridinil alkol ligantları **28-32** Bolm ve ark. tarafından çalışılmıştır.[20-22] C_2 -simetric olan **30** nolu bileşik, **28** nolu bileşimin bir Ni (0) kompleksinin kullanılılmasıyla dimerleştirilerek elde edilmiştir. Bu ligantın **30** %5 lik bir miktarının katalitik enantiyoseçici reaksiyonundan aromatik aldehitlere Et_2Zn nun katılması ürünlerinin %90 ile %95 enantiyoaşırılıklarla alkollerini verdiğini bulmuşlardır.



Şekil 13

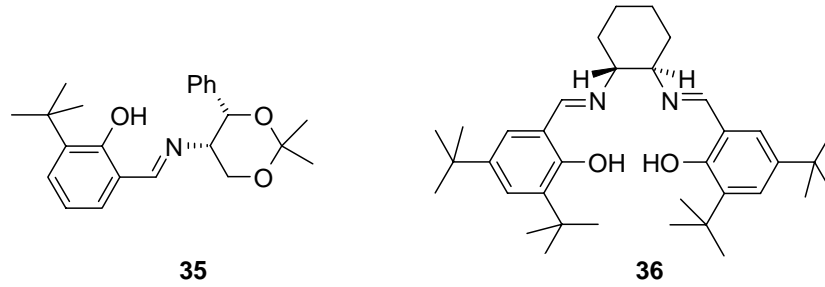
Bu ligantlar üzerindeki kalabalık ve sterik *tert*-butil grubunun alınan enantiyoaşırılığın üzerinde büyük önem arz ettiğini ileri sürmüşlerdir. Çünkü *tert*-butil grubunun yerine metil grubunun bulunduğu bir ligantın sentezlenmesi ve aynı şartlardaki

reaksiyonlarının incelenmesi sonucunda alınan enantiyoaşrılıkların *tert*-bütül grubunun bağlı bulunduğu ligantlara göre çok düşük değerler verdiğini bulmuşlardır.



Şekil 14

Diyastereyoizomerik piyridinoksazolin alkoller 33 ve 34 Macedo ve Moberg tarafından sentezlenmiş ve aldehytlere Et_2Zn katılmalarında kullanılmıştır.[23] Bunların içerisinde 33 nolu ligant daha iyi bir enantiyoseçicilik göstermiştir. Elde edilen alkol, (R)-1-fenil-1-propanol 0 °C da ve toluen ve hekzan karışımı çözücü ile %88 ee ve %95 verimle gerçekleşmiştir (Şekil 14). Şekil 13 ve Şekil 14 deki ligantlardaki imin grubu ya aromatik bir yapıdaki piyridin halkasının içerisinde yada heteresiklik bir halkanın içerisinde bulunmaktadır. Farklı bir yöntemle halkanın dışında bulunan imine grubu bulunan ligantlar 35 ve 36 Yamashita ve Cozzi nin ark. tarafından sentezlenmiş ve kullanılmıştır[24, 25] (Şekil 15).

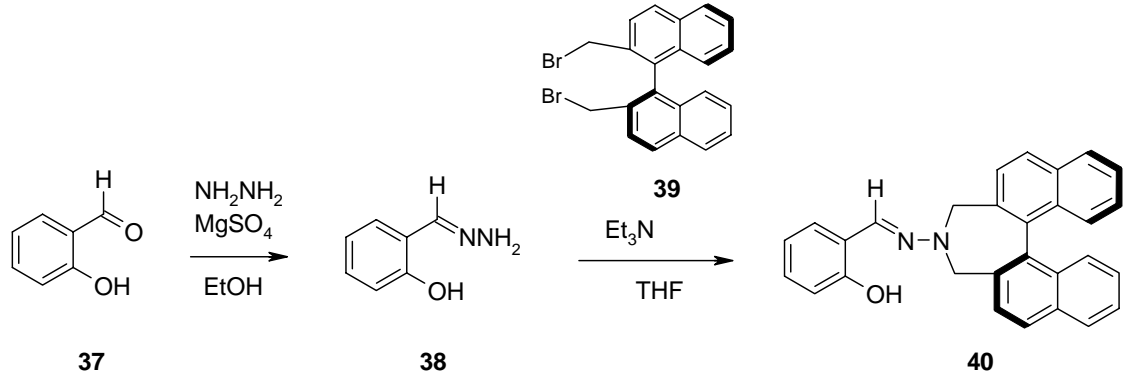


Şekil 15

Ligant 35 in %5 olarak reaksiyon ortamına katılmasının yanında %5 oranında BuLi katkısı ve aynı zamanda bir Lewis asidi $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ ten bir ekv. ilavesiyle -78 ile -35 °C da toluen ve hekzan karışımında (5:2), aromatik aldehytlerden elde edilen alkoller, %78 ile %85 arasında iyi sayılabilecek bir enantiyoaşrılığa vermiştir. Bunun yanında Mangan salen katalizörü olarak yüksek bir enantiyoseçicilikle alkenlerin aziridinleştirilmesinde

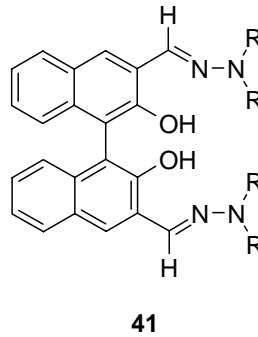
ve epoksitleştirilmesinde kullanılan liganın **36** Cozzi ve ark. tarafından katalitik enantioseçici aldehitlere Et_2Zn katılması, diğer liganta göre daha düşük bir enantioaşırılıkla (en yüksek %77) alkollerini verdiği rapor edilmiştir.

2007 yılında yayınlanan bir çalışmada binaftil grubu ile salisil hidrazon türevinden elde edilmiş bir ligan **40** serisinde Arai ve ark. tarafından rapor edilmiştir. İlk basamakta salisil aldehitin **37** hidrazin ile kondanse olmasından sonra elde edilen ürünün **38** daha sonra binaftilmetilendibromür **39** ile reaksiyonundan aşağıdaki reaksiyon basamaklarıyla hedef ürüne **40** gitmişlerdir[26] (Şekil 16).



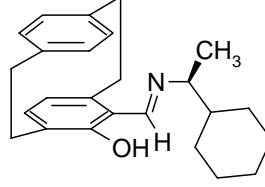
Şekil 16

Elde edilen liganlarla yapılan enantioseçici olarak benzaldehite Et_2Zn katılması en iyi olarak %58 ee ve %40 verimle istenilen kirale alkol elde edilmiştir.



Şekil 17

Fakat ligant üzerindeki gruplarla oynayarak elde ettiği **41** nolu bileşiğin kullanılmasıyla enantiyoaşırılık %80 lere çıkararak ve %75 verimle 1-fenil-1-propanol elde edilmiştir.



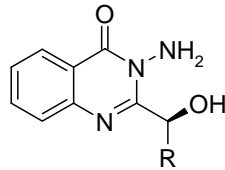
42

Şekil 18

Parasiklofandan türemiş iminin **42** %2 gibi bir oranla kullanılmasıyla elde edilen alifatik aldehitlerden türemiş alkollerin tamamı kuantitatif olarak ve %97 lere varan enantiyoaşırılıkla elde edilmiştir[27] (Şekil 18).

2.5. Optikçe Aktif Kuinazolinonların Ligant Olarak Kullanılmaları

Aziridinleştirme ajanı olarak kullanılan L-laktik, valin, *tert*-L-lösin ve mandelik asitten türetilmiş 3-aminokuinazolinonlar da çok kısa bir süre önce yine grubumuz tarafından sentezlenerek bir amino alkol gibi düşünülerek bunların ortamında aldehitlere Et₂Zn katılması denemeleri gerçekleştirilmiştir (Şekil 19).



43 R= Me
44 R= Prⁱ
45 R= Bu^t
46 R= Ph

Şekil 19

Reaksiyon şartları üzerinde yapılan değişiklikler sonucunda en iyi ligant olarak *tert*-lösenden türetilmiş olan 3-aminokuinazolinonun %10 luk miktarıyla toluen içerisinde ve -20 °C sıcaklıkta benzaldehite 2 mol ekv. Et₂Zn nun katılması sonucunda (S)-1-fenil-1-propanol %85 enantiyoaşırılık ve %89 verimle gerçekleştirilmiştir. Bu sonuçlar ışığında bizde bu tez kapsamında L-laktik asitten türetilmiş 3-aminokuinazolinonun aldehitlerle

kondensasyonundan bir seri imin elde ederek bunların katalitik enantioseçici aldehitlere Et_2Zn katımlarını incelemeyi amaçladık.

3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

Reaksiyonlarımızda kullanılan kimyasal madde ve malzemeler aşağıda sıralanmıştır:

Metilantranilat (Aldrich %99 luk olup reaksiyonda doğrudan kullanıldı.)

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

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

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

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

Hekzan (Yerli destillenerek kullanılmıştır.)

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

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

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

Tetrahidrofuran (Merck %99 olup reaksiyonda doğrudan kullanılmıştır.)

Diklorometan (Yerli P₂O₅ üzerinden destillenerek kullanılmıştır.)

NaHCO₃ (Riedel)

Na₂SO₄ (Fluka)

Sodyum metali (Aldrich)

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

Sentezlenen bileşiklerin erime noktası tayinleri için Elektrothermal 9100 cihazı kullanılmış, IR Spektrumu için Mattson 1000 FTIR Spektrometre, kütle (MS) için Thermo Finnigan cihazı (Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Laboratuvarlarında) kullanılmıştır. HPLC için Agilent 1200 cihazı kolon olarak chiralcel OD-H kullanılmıştır. GC için agilent 6850 cihazı ve kolon olarak Supelco BetadexTM 120 capillary column kullanılmıştır.¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları için CDCl₃ kullanılmış ve Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde Varian Gemini 200 ve Varian Mercury 400 MHz lik cihazlarda alınmış ve şu kısaltmalar kullanılmıştır; singlet (s), dublet (d), dublet ve dublet (dd), dublet dublet ve dublet (ddd), dublet ve triplet (dt), dublet ve quartet (dq), triplet (t), quartet (q) ve multiplet(m).

Sentezlenen maddelerin hepsi ham olarak ve reaksiyon ortamından alınan örneklerin üzerinde ince tabaka kromatografisi yapılmış ve Merck firmasından temin edilen

alüminyum levhalar üzerinde 0.2 mm kalınlıkta silika jel geçirilmiş tabakalar kullanılmış maddelerin tamamına yakını UV aktif olduğundan 254 nm deki UV lambası kullanılarak kontrol edilmiştir. Organik reaksiyonlardaki kullanılan çözücüler Na_2SO_4 veya MgSO_4 kullanılarak kurutulmuş ve vakum altında (su trompu) döner buharlaştırıcı kullanarak uçurulmuştur.

3.1. 3-Amino-2-((S)-1-hidroksi-ethyl)-3H-kuinazolin-4-on'un 43 sentezi

250 ml lik iki boyunlu balona buz banyosunda L-laktik asit **65** (53.5gr 0.59 mol) ve basınç ayarlı damlatma hunisi ile asetil klorür (70 gr, 0.89 mol) bir saatte damla damla ilave edildi. İlaveler bittikten sonra oda sıcaklığına çıkartılarak 3 saat karıştırıldı. Asetil klorür fazlası su trompunda ortamdan uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı madde 20 mmHg basınçta 112-148°C arası destillendi. Elde edilen ürün renksiz yağ halinde idi. Verim %45 (35 gr) olarak bulundu.

250 ml lik iki boyunlu kuru bir balona 2-asetoksi-propiyonik asit **66** (10 gr, 75 mmol) ve iki damla N,N-dimetil formamit konularak üzerine basınç ayarlı damlatma hunisi ile tiyonil klorür (27 gr, 0.23 mol) buz banyosunda damla damla 1 saatte ilave edildi. İlaveler bittikten sonra oda sıcaklığına çıkartılarak 3 saat karıştırıldı. Tiyonil klorür fazlası su trompu ile 40°C de uçurularak kalan ürün 20 mmHg basınçta 70-72 °C de destillendi. Elde edilen ürün renksiz yağ halinde 2-asetoksi-propanoil klorür elde edildi. Verim %85 (9.6 gr) olarak bulundu.

Bir litrelik iki boyunlu bir balona 600 mL susuz dietileter içerisinde metilantranilat **68** (20.96 gr, 140 mmol) çözeltisi hazırlandı. Balonun bir ucuna mekanik karıştırıcı diğer ucuna da içerisinde 50 mL susuz dietileter de çözülmüş asetik asit 1-klorokarbonil-etil ester (**67**) (9.6 gr, 64 mmol) bulunan basınç ayarlı damlatma hunisi yerleştirildi. Reaksiyon mekanik olarak karıştırılarak asit klorür damlatma hunisi yardımıyla yaklaşık beş dakika içinde ilave edildi ve reaksiyon bu şekilde 20 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda ham reaksiyon karışımı 2M HCl (3x100) ve daha sonra 150 mL doygun NaHCO₃ çözeltisiyle yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutularak çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün petrol eterinden kristallendirilerek beyaz katı şeklinde 2-(2-asetoksi-propiyonilamino)-benzoik asit metil ester **69** elde edildi. Verim %91 (15.4 gr) Erime noktası 51-52°C olarak bulundu.

50 ml lik Young's tüpüne 20 ml etanol ve 2-(2-asetoksi-propiyonilamino)-benzoik asit metil esteri **69** (15.4 gr, 58 mmol) karıştırıldı Bu çözeltiye hidrazin monohidrat (290 mmol) eklenerek reaksiyon 150°C'de 4 saat sürdürüldü. Yapılan TLC analizi sonucunda

reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendikten sonra reaksiyon muhtevası su içine dökülerek 1-2 saat boyunca çökelme tamamlanincaya kadar beklenildi. Katı ürün süzülerek ayrıldı ve etilasetat üzerinden tekrar kristallendirildi. Kristallendirme sonucunda katı beyaz ürün 3-amino-2-(1-hidroksi-etil)-3H-kinazolin-4-on **43** elde edildi. Verim %86 (10.3 gr) olarak bulundu.

Erime noktası: 118-120 °C

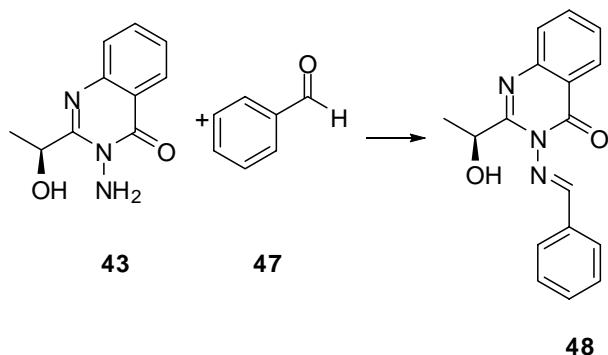
¹H-NMR (CDCl₃) δ=1.58 (d, 3H, *J*=6.4 Hz, C-12); 4.36 (d, 1H, *J*=6.4 Hz, 13-H); 4.82 (bs, 2H, 15-H); 5.20

(m, 1H, C-11); 7.41-7.49 (m, 1H, aromatik protonlar); 7.61-7.77 (m, 2H, aromatik protonlar); 8.20 (dd, 1H, *J*=8.0 ve 1.6 Hz, C-6).

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

IR 3429, 3316, 3203, 2982, 1670, 1600, 1475, 1270, 1251, 1190, 1131, 1038, 977, 903, 772, 696cm⁻¹.

3.2. (S)-3-(Benzilidenamino)-2-(1-Hidroksietil) Kuinazolin-4(3H)-on'un Sentezi



100 ml'lik bir Young's tüpü içine oda sıcaklığında 20 ml etanol ve KNH_2 43 (5000 mg, 24.390 mmol) konularak üzerine benzaldehit 47 (7756 mg, 73.173 mmol) ilave edildi. Karışım 120 °C de 3 saat ısıtıldı. Reaksiyonda başlangıç maddesinin bitimi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Young's tüpü içindeki reaksiyon karışımı bir balona alınarak içindeki etanol uçuruldu. Oluşan katı madde diklorometan fazına alınarak sırasıyla NaHCO_3 solüsyonu (2x50 ml) ve su (1x50 ml) ile yıkama yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutularak çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün 48 etanolden kristallendirildi. Verim %66 (4700 mg) olarak bulundu.

Erime Noktası: 152-154 °C

$[\alpha]_D$: 38.07 (c=0.55, CHCl_3)

Elemental Analiz:

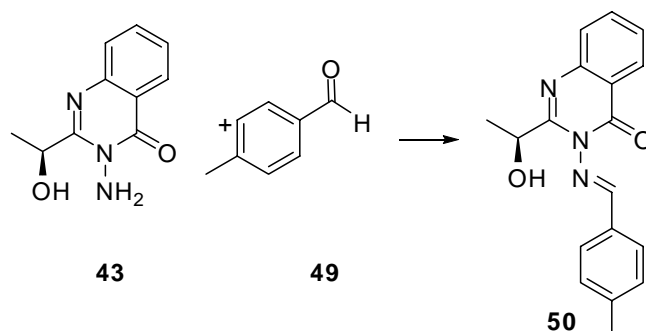
$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ için hesaplanan: C, 69.61; H, 5.15; N, 14.3 .Bulunan: C, 69.66; H, 5.25; N, 14.29

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (3H, d, J 6.23 Hz, CH_3CH), 4.46 (1H, d, J 6.96 Hz, OH), 5.17 (1H, m, J 13.56 ve 6.23 Hz, CHCH_3), 7.48-7.88 (8H, m), 8.30 (1H, dd, J 8.06 ve 1.1 Hz, 5H (K)), 9.26 (1H, s, PhCHN)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 22.6, 65.8, 121.8, 127.2, 127.3, 127.6, 129.0, 129.3, 132.8, 132.9, 134.8, 145.4, 158.7, 159.4 ve 165.4

IR 3436(s), 2000-1800(w), 1681(s), 1610(s) cm^{-1} .

3.3. (S)-2-(1-Hidroksietil)-3-(4-Metilbenzilidenamino) Kuinazolin-4(3H)-on'un Sentezi



25 ml'lik bir Young's tüpü içine oda sıcaklığında 1.5 ml etanol ve KNH_2 **43** (300 mg, 1.463 mmol) konularak üzerine 4-metil-benzaldehyd **49** (527 mg, 4.390 mmol) ilave edildi. Karışım $120\text{ }^\circ\text{C}$ de 8 saat ısıtıldı. Reaksiyonda başlangıç maddesinin bitimi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Young's tüpü içindeki reaksiyon karışımı bir balona alınarak içindeki etanol uçuruldu. Oluşan katı madde diklorometan fazına alınarak sırasıyla NaHCO_3 solüsyonu (2x50 ml) ve su (1x50 ml) ile yıkama yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutularak çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün **50** etanolden kristallendirildi. Verim %68 (204 mg) olarak bulundu.

Erime Noktası: $168\text{-}170\text{ }^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D$: 42.7 ($c=0.5$, CHCl_3)

Elementel Analiz:

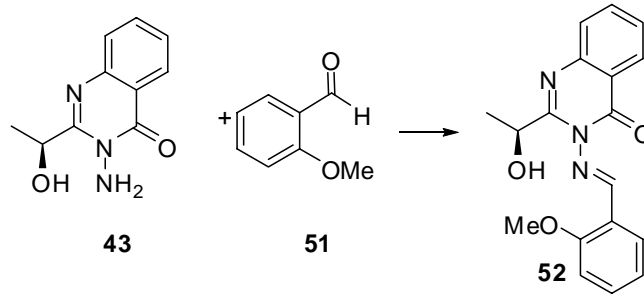
$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ için hesaplanan: C, 70.34; H, 5.58; N,13.67 .Bulunan: C, 70.30; H, 5.50; N, 13.67

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :1.55 (3H, d, J 6.6 Hz, CH_3CH), 2.42 (3H, s, CH_3Ar), 4.48 (1H, d, J 7.33 Hz, OH), 5.14 (1H, m, J 13.56 ve 6.6 Hz, CH_3CH) 7.30-7.77 (7H, m, 4H-Ar ve 3H-K), 8.28 (1H, dd, J 8.06 ve 1.8 Hz, 5H(K)), 9.15(1H, d, J 1.1 Hz, KNCHAR)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 21.9, 22.5, 65.8, 121.7, 127.2, 127.3, 127.6, 129.1, 130.0, 130.2, 134.7, 143.7, 145.5, 158.7, 159.3 ve 165.9

IR 3436(s), 2000-1800(w), 1682(s), 1606(s) cm^{-1} .

3.4. (S)-2-(1-Hidroksietil)-3-(2-Metoksibenzilidenamino) Kuinazolin-4(3H)-on'un Sentezi



25 ml'lik bir Young's tüpü içine oda sıcaklığında 1.5 ml etanol ve KNH_2 **43** (300 mg, 1.463 mmol) konularak üzerine 2-metoksi-benzaldehit **51** (398 mg, 4.926 mmol) ilave edildi. Karışım 120°C de 2 saat ısıtıldı. Reaksiyonda başlangıç maddesinin bitimi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Young's tüpü içindeki reaksiyon karışımı bir balona alınarak içindeki etanol uçuruldu. Oluşan katı madde diklorometan fazına alınarak sırasıyla NaHCO_3 solüsyonu (2x50 ml) ve su (1x50 ml) ile yıkama yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutularak çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün **52** etanolden kristallendirildi. Verim %80 (378 mg) olarak bulundu.

Erime Noktası: $153-155^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D$: 39.36 ($c=0.6$, CHCl_3)

Elementel Analiz:

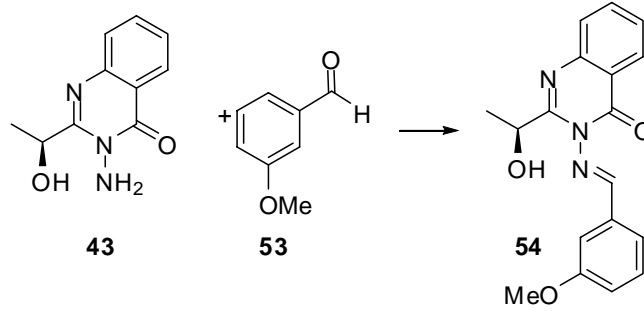
$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: C, 66.86; H, 5.30; N, 13 .Bulunan:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (3H, d, J 6.59 Hz CH_3CH), 3.88 (3H, s, CH_3O), 4.53 (1H, d, J 6.96 Hz, OH), 5.11 (1H, m, J 6.59 Hz, CHCH_3), 6.97 (1H, d, J 8.065 Hz, Ar-1), 7.06 (1H, t, J 7.7 Hz, Ar-3), 7.46-7.78 (4H, m, 2H(K) ve 2H Ar), 8.07 (1H, dd, J 7.7 ve 1.83 Hz, Ar-4), 8.31 (1H, dd, J 8.06 ve 1.46 Hz, 5H-K), 9.5 (1H, s $\text{CH}=\text{N}$)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 22.4, 55.9, 66.0, 111.6, 121.2, 121.8, 127.1, 127.3, 127.6, 127.7, 134.5, 134.6, 145.6, 158.5, 159.1, 159.9 ve 163.2

IR 3407(s), 2000-1800(w), 1677(s), 1601(s) cm^{-1} .

3.5. (S)-2-(1-Hidroksietil)-3-(3-Metoksibenzilidenamino) Kuinazolin-4(3H)-on'un Sentezi



25 ml'lik bir Young's tüpü içine oda sıcaklığında 1.5 ml etanol ve KNH_2 **43** (300 mg, 1.463 mmol) konularak üzerine 3-metoksi-benzaldehit **53** (398 mg, 4.926 mmol) ilave edildi. Karışım $120\text{ }^\circ\text{C}$ de 18 saat ısıtıldı. Reaksiyonda başlangıç maddesinin bitimi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Young's tüpü içindeki reaksiyon karışımı bir balona alınarak içindeki etanol uçuruldu. Oluşan katı madde diklorometan fazına alınarak sırasıyla NaHCO_3 solüsyonu (2x50 ml) ve su (1x50 ml) ile yıkama yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutularak çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün **54** etanolden kristallendirildi. Verim %29 (136 mg) olarak bulundu.

Erime Noktası: $119\text{-}122\text{ }^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D$: 52.74 ($c=0.55$, CHCl_3)

Elementel Analiz:

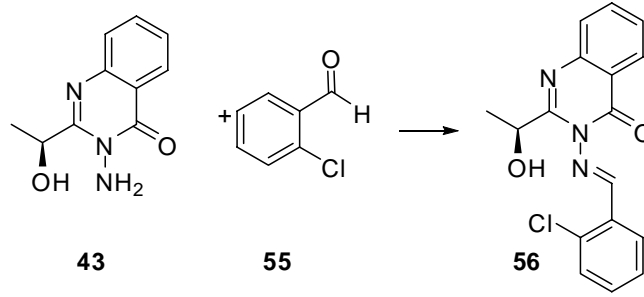
$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: C, 66.86; H, 5.30; N, 13. Bulunan: C, 66.75; H, 5.25; N, 12.95

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (3H, d, J 6.59 Hz CH_3CH), 3.88 (3H, s, CH_3O), 4.45 (1H, d, J 6.96 Hz, OH), 5.17 (1H, m, J 6.59 Hz, CHCH_3), 7.1-7.8 (7H, m, 3H(K) ve 4H Ar), 8.30 (1H, dd, J 7.7 ve 1.46 Hz, 5H-K), 9.25 (1H, s $\text{CH}=\text{N}$)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 22.6, 55.6, 65.8, 112.6, 119.2, 121.8, 122.3, 127.2, 127.3, 127.6, 130.3, 134.3, 134.8, 145.4, 158.7, 159.3, 160.2 ve 165.4

IR 3439(s), 2000-1800(w), 1681(s), 1602(s) cm^{-1} .

3.6. (S)-3-(2-Klorobenzilidenamino)-2-(1-Hidroksietil)Kuiazolin-4(3H)-on'un Sentezi



25 ml'lik bir Young's tüpü içine oda sıcaklığında 1.5 ml etanol ve KNH_2 **43** (300 mg, 1.463 mmol) konularak üzerine 2-kloro-benzaldehit **55** (600 mg, 4.389 mmol) ilave edildi. Karışım $120\text{ }^\circ\text{C}$ de 3 saat ısıtıldı. Reaksiyonda başlangıç maddesinin bitimi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Young's tüpü içindeki reaksiyon karışımı bir balona alınarak içindeki etanol uçuruldu. Oluşan katı madde diklorometan fazına alınarak sırasıyla NaHCO_3 solüsyonu (2x50 ml) ve su (1x50 ml) ile yıkama yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulurak çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün **56** etanolden kristallendirildi. Verim %42 (200 mg) olarak bulundu.

Erime Noktası: $155\text{-}158\text{ }^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D$: 30.18 ($c=0.6$, CHCl_3)

Elementel Analiz:

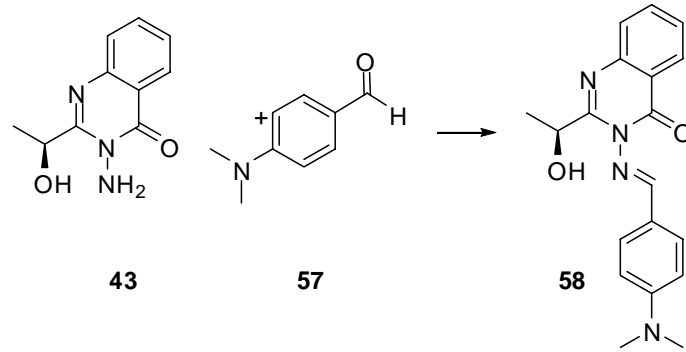
$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$ için hesaplanan: C, 62.30; H, 4.31; N, 12.82. Bulunan: C, 62; H, 4.35; N, 12.78

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (3H, d, J 6.23 Hz CH_3CH), 4.44 (2H, d, J 7.33 Hz, OH), 5.17 (1H, m, J 13.19 ve 6.23 Hz, CHCH_3), 7.38-7.80 (6H, m), 8.13 (1H, d, J 7.69 Hz 6-H(P4)), 8.32 (1H, dd, J 8.06 ve 1.46 Hz, 5H(K)), 9.78 (1H, s, ArCHN-K)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 22.7, 65.7, 121.8, 127.3, 127.4, 127.6, 127.8, 128.0, 130.5, 130.8, 133.6, 134.9, 136.7, 145.3, 158.8, 159.3 ve 162.1

IR 3437(s), 2000-1800(w), 1684(s), 1608(s) cm^{-1} .

3.7. (S)-3-(4-(Dimetilamino)Benzilidenamino)-2-(1-Hidroksietil) Kuinazolin-4(3H)-on'un Sentezi



25 ml'lik bir Young's tüpü içine oda sıcaklığında 1.5 ml etanol ve KNH_2 **43** (300 mg, 1.463 mmol) konularak üzerine 4-Dimetilamino-benzaldehit **57** (654 mg, 4.390 mmol) ilave edildi. Karışım $120\text{ }^\circ\text{C}$ de 8 saat ısıtıldı. Reaksiyonda başlangıç maddesinin bitimi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Young's tüpü içindeki reaksiyon karışımı bir balona alınarak içindeki etanol uçuruldu. Oluşan katı madde diklorometan fazına alınarak sırasıyla NaHCO_3 solüsyonu (2x50 ml) ve su (1x50 ml) ile yıkama yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutularak çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün **58** etanolden kristallendirildi. Verim %35 (173 mg) olarak bulundu.

Erime Noktası: $147\text{-}150\text{ }^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D$: 97.68 ($c=0.975$, CHCl_3)

Elementel Analiz:

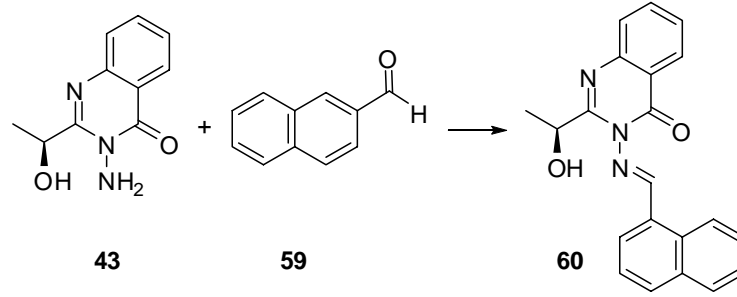
$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ için hesaplanan: C, 67.84; H, 5.99; N, 16.66 .Bulunan: C, 67.71; H, 6.22; N, 16.41

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (3H, d, J 6.6 Hz, CH_3CH), 3.08 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{NAr}$), 4.54 (1H, d, J 7.33 Hz, OH), 5.10 (1H, m, J 13.19 ve 6.6 Hz, KCHCH_3), 6.73 (2H, m, J 2.93 Hz, 3H-5H Ar), 7.48 (1H, m, J 6.96 ve 1.46 Hz 6H-K), 7.74 (4H, m, 2H-6H Ar ve 7H-8H K), 8.30 (1H, dd, J 8.06 ve 1.46 Hz, 5H(K)), 8.82 (1H, s, KNCHAR)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 22.6, 40.3, 66.0, 111.7, 119.8, 121.8, 126.9, 127.3, 127.5, 130.9, 134.4, 145.7, 153.6, 158.6, 159.4 ve 167.2

IR 3425(s), 2000-1800(w), 1677(s), 1592(s) cm^{-1} .

3.8. (S)-2-(1-Hidroksietil)-3-(Naftalen-1-İlmetilenamino) Kuinazolin-4(3H)-on'un Sentezi



25 ml'lik bir Young's tüpü içine oda sıcaklığında 1.5 ml etanol ve KNH₂ **43** (300 mg, 1.463 mmol) konularak üzerine 2-naftilaldehit **59** (684 mg, 4.390 mmol), ilave edildi. Karışım 120 °C de 6 saat ısıtıldı. Reaksiyonda başlangıç maddesinin bitimi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Young's tüpü içindeki reaksiyon karışımı bir balona alınarak içindeki etanol uçuruldu. Oluşan katı madde diklorometan fazına alınarak sırasıyla NaHCO₃ solüsyonu (2x50 ml) ve su (1x50 ml) ile yıkama yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulurak çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün **60** etanolden kristallendirildi. Verim %46 (230 mg) olarak bulundu.

Erime Noktası: 141-144 °C

[α]_D: 27.89 (c=0.925, CHCl₃)

Elementel Analiz:

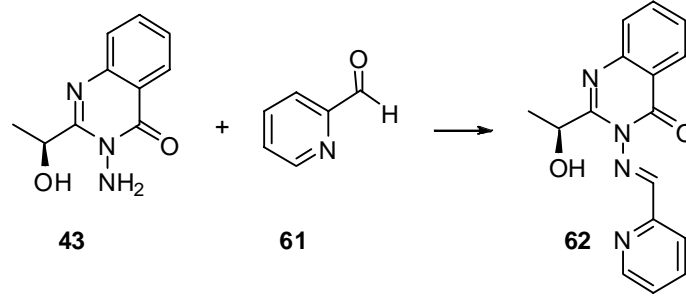
C₂₁H₁₇N₃O₂ için hesaplanan: C, 73.45; H, 4.99; N, 12.24 Bulunan:

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.61 (3H, d, J 6.23 Hz, CH₃CH), 4.48 (1H, d, J 6.96 Hz, OH), 5.25 (1H, m, J 12.83 ve 6.6 Hz, CH₃CH), 7.52-8.71 (10H, m, 7H-naf ve 3H-K), 8.36 (1H, d, J 8.06 Hz 5H K), 10.411 (1H, s, HC=N)

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 22.7, 65.9, 121.9, 124.3, 125.5, 126.8, 127.3, 127.4, 127.7, 128.2, 128.5, 129.2, 129.9, 131.7, 133.6, 134.0, 134.9, 145.6, 158.7, 159.3 ve 166.5

IR 3429(s), 2000-1800(w), 1678(s), 1600(s) cm⁻¹.

3.9. (S)-2-(1-Hidroksietil)-3-(Piridin-2-İlmetilenamino) Kuinazolin-4(3H)-on



25 ml'lik bir Young's tüpü içine oda sıcaklığında 1.5 ml etanol ve QNH₂ **43** (300 mg, 1.463 mmol) konularak üzerine piridin-2-karbaldehit **61** (470 mg, 4.390 mmol), ilave edildi. Karışım 150°C de 2 saat ısıtıldı. Reaksiyonda başlangıç maddesinin bitimi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Young's tüpü içindeki reaksiyon karışımı bir balona alınarak içindeki etanol uçuruldu. Oluşan katı madde diklorometan fazına alınarak sırasıyla NaHCO₃ solüsyonu (2x50 ml) ve su (1x50 ml) ile yıkama yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurularak çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün **62** etanolden kristallendirildi. Verim %86 (250 mg) olarak bulundu.

Erime Noktası: 158-160°C

[α]_D: -32.33 (c=0.9, CHCl₃)

Elementel Analiz:

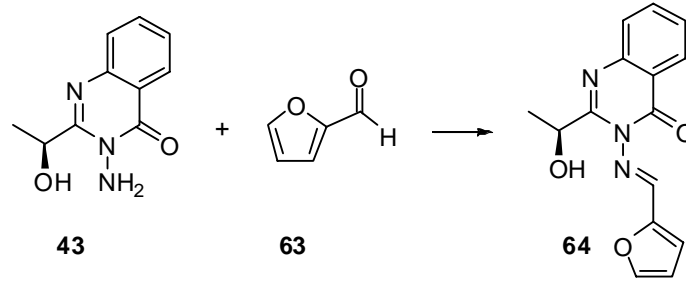
C₁₆H₁₄N₄O₂ için hesaplanan: C, 65.30; H, 4.79; N, 19.04 Bulunan:

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.81-1.85 (3H, m, CH₃CH), 4.46 (1H, d, J 6.96 Hz, OH), 6.94-8.30 (8H, m), 8.60 (1H, s, CH-N)

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 22.6, 65.8, 120.5, 120.7, 127.3, 121.9, 122.0, 124.6, 126.1, 126.8, 126.9, 127.3, 127.4, 127.7, 127.8, 134.3, 134.9, 137.0, 137.3, 146.4, 146.6, 149.7, 150.3, 150.7, 152.5, 154.3, 155.1, 157.9, 158.0, ve 164.9

IR 3425(s), 2000-1800(w), 1680(s), 1609(s) cm⁻¹.

3.10. (S)-3-(Furan-2-İlmetilenamino)-2-(1-Hidroksietil) Kuinazolin-4(3H)-on'un Sentezi



25 ml'lik bir Young's tüpü içine oda sıcaklığında 1.5 ml etanol ve KNH_2 **43** (300 mg, 1.463 mmol) konularak üzerine furan-2-karbaldehit **63** (421 mg, 4.390 mmol) ilave edildi. Karışım $120\text{ }^\circ\text{C}$ de 5 saat ısıtıldı. Reaksiyonda başlangıç maddesinin bitimi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Young's tüpü içindeki reaksiyon karışımı bir balona alınarak içindeki etanol uçuruldu. Oluşan katı madde diklorometan fazına alınarak sırasıyla NaHCO_3 solüsyonu (2x50 ml) ve su (1x50 ml) ile yıkama yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutularak çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün **64** etanolden kristallendirildi. Verim %65 (272 mg) olarak bulundu.

Erime Noktası: $152\text{-}154\text{ }^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D$: 81.41 ($c=0.85$, CHCl_3)

Elementel Analiz:

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: C, 63.60; H, 4.63; N, 14.83 Bulunan: C, 63.38; H, 4.63; N, 14.74

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (3H, d, J 6.23 Hz, CH_3CH), 4.46 (1H, d, J 6.69 Hz, OH), 5.15 (1H, m, J 13.19 ve 6.23 Hz, CH_3CH), 6.61 (1H, t, J 1.83 Hz, 2H-fur), 7.05 (1H, d, J 3.3 Hz 3H-fur), 7.25-7.79 (4H, m, 3H K ve 1H-K), 8.28 (1H, dd, J 8.06 ve 1.1 Hz, 5H(K)), 9.19 (1H, s, HC=N))

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 22.4, 66.3, 112.9, 118.7, 121.7, 127.3, 127.4, 127.6, 134.8, 145.4, 147.2, 148.5, 152.8, 158.5 ve 159.7

IR 3440(s), 2000-1800(w), 1679(s), 1606(s) cm^{-1} .

3.11. Benzaldehite Katalitik Enantiyoseçici Et₂Zn Katılmaları İçin Genel Yöntem

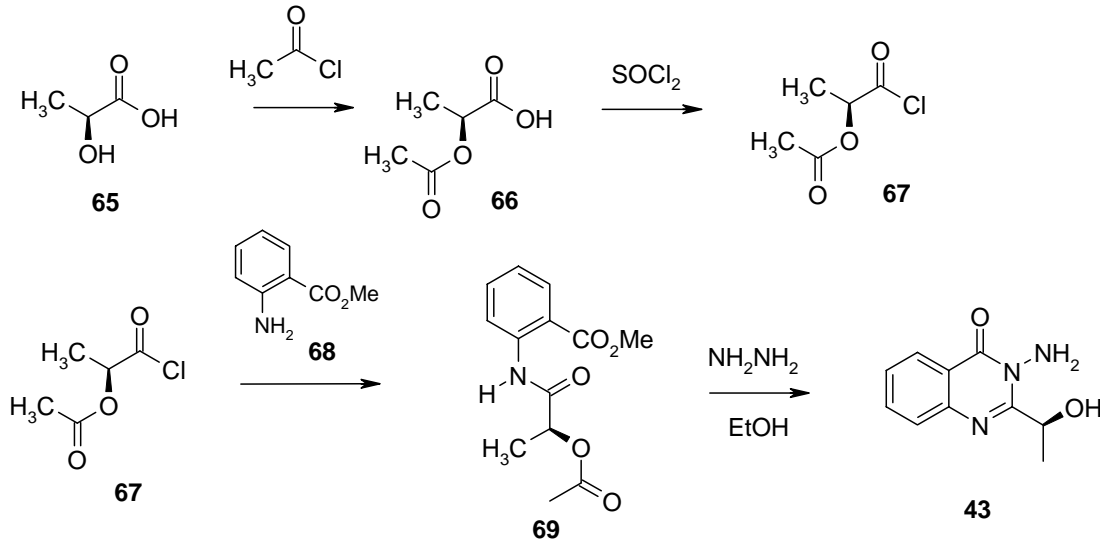
25ml'lik bir boyunlu balona ligand (0.188mmol) ve toluen (3ml) karıştırılarak oda sıcaklığında argon gazı geçirildi. 2 dakika karıştırılarak argon gazı geçirildikten sonra oda sıcaklığında Et₂Zn (3.773 mmol 1M hekzan) solüsyonu bir porsiyonda ilave edildi. 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 0 °C de toluen (2 ml) içinde benzaldehyt (1.886 mmol) bir porsiyonda ilave edilerek bu sıcaklıkta 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı diklorometan(30 ml) çözücü fazına alınarak NH₄Cl doygun çözültisi (20 ml) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutularak çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün 4mmHg basınçta 70-72 °C de destillendi. Destillenen ürün GC (Gaz Kromotografisi) ile enantiomerik aşırılığı ölçüldü. 1-Fenil 1-propanol için betadex kiral kolonda alıkonma süreleri R konfigürasyonu için 19.00 dakika S konfigürasyonu için 19.83 dakika olarak ölçülmüştür.

Çizelge 2 KNH₂ lerden türemiş iminlerle elde edilen enantiyoaşırılıklar

Ligand No (Ar)	% ee	% verim	Konfigürasyonu
47 (fenil)	51	89	S
49 (4-metil fenil)	51	55	S
51 (2-metoksi fenil)	14	86	S
53 (3-metoksi fenil)	46	98	S
55 (2-kloro fenil)	47	68	S
57 (4-(N,N-dimetil amino) fenil)	44	76	S
59 (1-naftil)	31	81	S
61 (2-piridil)	45	98	S
63 (2-furil)	40	64	S

4. SONUÇLAR ve TARTIŞMALAR

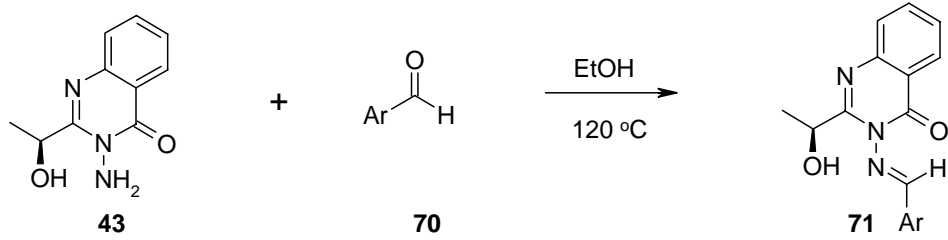
Bölümümüz laboratuvarında grubumuz tarafından alınmış olan 3-aminokuinazolinonların ve aynı zamanda literatürdeki imino alkollerin katalitik enantioseçici aldehitlere Et_2Zn katılmaları sonuçlarının ışığı altında ilk basamakta bizde bu tez çalışmasında L-laktik asitten türemiş olan 3-aminokuinazolinonun (KNH_2) sentezini hedefledik.



Şekil 20

Literatür[28] takip edilerek L-laktik asitin **65** hidroksil grubu, ilk basamakta asetil klorür ile korundu ve tionyil klorürle muamelesiyle laktoyil klorürüne **67** çevrildi. Elde edilen asit klorür metil antranilat **68** ile reaksiyonundan **69** bileşik olan antranil amiti verdi ve son basamakta ise hidrazin hidrat ile muamelesi sonucunda 3-aminokuinazolinon **43** dört basamakta ve %45 verimle sentezlenmiş oldu. Tekrardan sentezi gerçekleştirilen KNH_2 **43**'ün son iki basamağının ^1H NMR spektrumunun incelenmesi sonucunda literatürdeki sinyallerle birebir uyduğu gözlemlendi ve elde edilen KNH_2 nin **43** yüksek verimli sıvı kromatografisinden (HPLC) ve kiral kolon (DAICEL OD-H) üzerinden enantiyomerik olarak saflığının da kontrolü yapıldı. Bunu yapmamızdaki amacımız dört basamakta gerçekleşen KNH_2 **43**'te herhangi bir rasemleşmenin olup olmadığını kontrol etmek idi. Alınan sonuçta KNH_2 **43**'ün hiçbir basamakta rasemleşmeye uğramadığını ve enantiyomerik olarak %99 saflıkta olduğu gözlemlenmiştir.

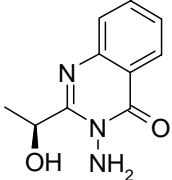
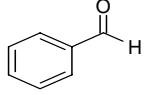
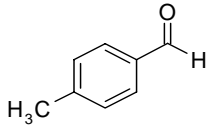
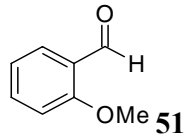
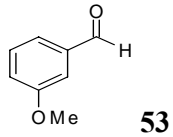
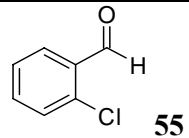
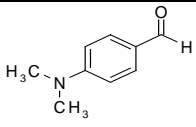
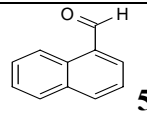
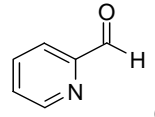
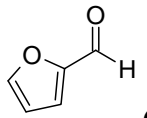
Daha sonra, KNH_2 nin **43** bir seri aromatik aldehitlerle kondensasyon basamağı için farklı şartlar denensede, örneğin alkol içerisinde ve H_2SO_4 , HCl veya asetik asitin katalizörlüğünde, her defasında ürünümüzün, ya kısmen yada tamamen rasemleşmiş olduğu gözlemlendi.



Şekil 21

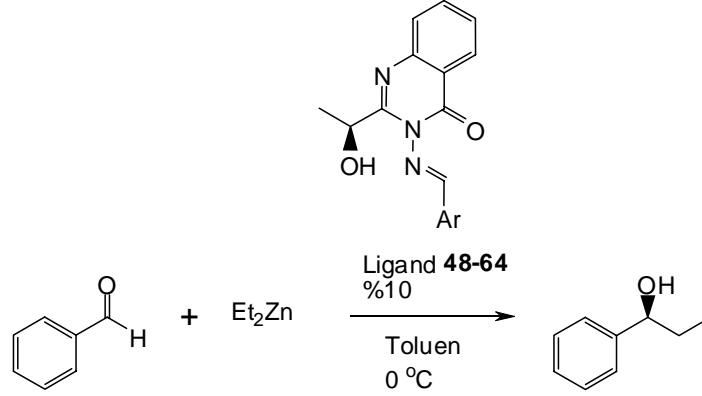
Bunun yanı sıra en iyi reaksiyon ortamının KNH_2 ye **43** karşılık gelen aldehitin aşırısıyla (genelde 2 mol ekv. ve daha üzeri) ve etil alkol içerisinde kapalı bir tüp (Young's tüpü) içerisinde gerçekleştirdiğimizde elde edilen iminlerin hiç yada çok az bir rasemleşme ile oluştuğu gözlemlendi. Reaksiyon sonunda EtOH 'ün fazlası döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırılıp CH_2Cl_2 ilavesiyle NaHCO_3 ve H_2O ile yıkanmasından sonra her defasında elde edilen ham maddeler EtOH üzerinden kristallendirilmiştir. Kristallenen iminlerin enantiyosaflikları HPLC ile kontrol edilerek ve ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları alınmıştır. Yukarıdaki reaksiyonda kullanılan aldehitlerle %29 ile %86 arasında verimlerle iminler gerçekleştirilmiş, bunların içerisinde en yüksek verimi %86 ile piyridinkarboksaldehit vermiştir. Bunun yanında o-metoksibenzaldehit ile reaksiyondan %80 gibi iyi bir verim alınırken, o-metoksibenzaldehitin izomeri olan m-metoksibenzaldehit ile yapılan reaksiyonda elde edilen imin sadece %29 verimle gerçekleşmiştir. Sentezlenen iminler için gerekli olan spektroskopik analizlerin (^1H e ^{13}C NMR, HPLC, IR, Polarimetre, Erime Noktaları, Kütle ve Elemental Analiz) tamamı bölümümüz ve Atatürk Üniversitesinin olanakları kullanılarak tamamlandı ve herbirinin yapıları spektroskopik sonuçlarla karşılaştırıldığında yapılarıyla uyumlu oldukları gözlemlendi.

Çizelge 3. Laktik asitten türemiş KNH₂'nin Aldehitlerle Kondensasyonu ile Elde Edilen İminler

	Aldehit	Ürün	Verim % ^a	Erime Noktası	Konfigrasyon
	 47	48	66	152-154	S
	 49	50	68	168-170	S
	 51	52	80	153-155	S
	 53	54	29	119-122	S
	 55	56	42	155-158	S
	 57	58	35	147-150	S
	 59	60	46	141-144	S
	 61	62	86	158-160	S
	 63	64	65	152-154	S

^aVerimler Kristallendirildikten sonraki rakamlardır.

Literatürdeki genel yöntemler takip edilerek, ligantın **48-64** benzaldehite göre %10 luk miktarıyla çözücü olarak toluene seçilerek 0 °C daki katalitik enantiyoseçici olarak benzaldehite Et₂Zn katılmalarından optikçe aktif 1-fenil-1-propanol elde edilmiştir (Şekil 22).



Şekil 22

Sentezlenen değişik aril grubu bulunduran kiral ligantlar **48-64** ile argon gazı atmosferinde çözücü olarak toluen kullanılmıştır. Bu denemelerde ilk önce benzaldehite dietil çinko katılmasında hem enantomerik aşırılıkta, hemde en iyi verimde ürünü oluşturan ligant tespit edilmiştir. Bu gözlemlendiğimiz sonuçlara göre enantomerik aşırılıkta sabit kuinazolinon yapısının yanında değişen aril gruplarının büyük etkisinin olduğu bulunmuştur. Bunun yanında benzer aril gruplarında 2-metoksi ve 3-metoksidede görüldüğü gibi oldukça farklı sonuçlar da alınmıştır. Moleküldeki aril grubundaki substitüye olmuş benzer grubların farklı pozisyonlarda olması, farklı elektronik etkilerinden dolayı, reaksiyonun katalizlenmesinde farklı sonuçların oluşmasına neden olmuştur. Benzaldehit ve 4-metil benzaldehitten türetilmiş iminlerin enantomerik aşırılığı benzer sonuçlar vermiştir. Fakat reaksiyonun katalizlenmesinde oluşan ürünün veriminde benzaldehitli iminin daha iyi sonuç verdiği görülmüştür (Çizelge 4). Yine benzer şekilde mezomerik yönden elektron salan 2-pozisyonundaki substitüye aril grubu bulunduran ligantların (**51** ve **55**) benzer sonuçlar vermesi beklenirken farklı sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Benzaldehitten türetilmiş iminin reaksiyonu katalizleminin dışında ligantın 2-konumundaki karbon atomu azot atomu ile yer değiştirildiği zaman enantimerik aşırılıkta pek fazla bir değişim gözlenmemiştir. Reaksiyonun katalizlenmesinde kullanılan S-konfigurasyonlu ligantların (**48-64**) değişik aril grupları içermesi, oluşan 1-fenil-1-propanolün de enantiomerik aşırılığı fazla olan enantiyomerinin yine S konfigurasyonuna sahip olduğu hem HPLC hemde GC deki literatürde alikonma zamanları ile karşılaştırılarak tespit edilmiştir. Bu tez çalışmamızda

kuinazolinondan türemiş ligantların sentezi gerçekleştirilmiş ve ilk defa katalitik enantioseçici C-C-bağ oluşumu reaksiyonlarında denemeleri yapılmıştır. Ürünlerin enantioseçiciliği çok iyi olmasada, ligand üzerindeki sübsitüentlerin ve reaksiyon ortamlarının (sıcaklık, çözücü ve ligant miktarı gibi..) değiştirilmesiyle daha iyi sonuçlar elde etmek mümkün olabilir.

Çizelge 4. Kiral ligant olarak KNH_2 den türetilmiş iminler ortamında benzaldehite Et_2Zn Katılması

Ligand No (Ar)	% ee	% verim	Konfigurasyonu
47 (fenil)	51	89	S
49 (4-metil fenil)	51	55	S
51 (2-metoksi fenil)	14	86	S
53 (3-metoksi fenil)	46	98	S
55 (2-kloro fenil)	47	68	S
57 (4-(N,N-dimetil amino) fenil)	44	76	S
59 (1-naftil)	31	81	S
61 (2-piridil)	45	98	S
63 (2-furil)	40	64	S

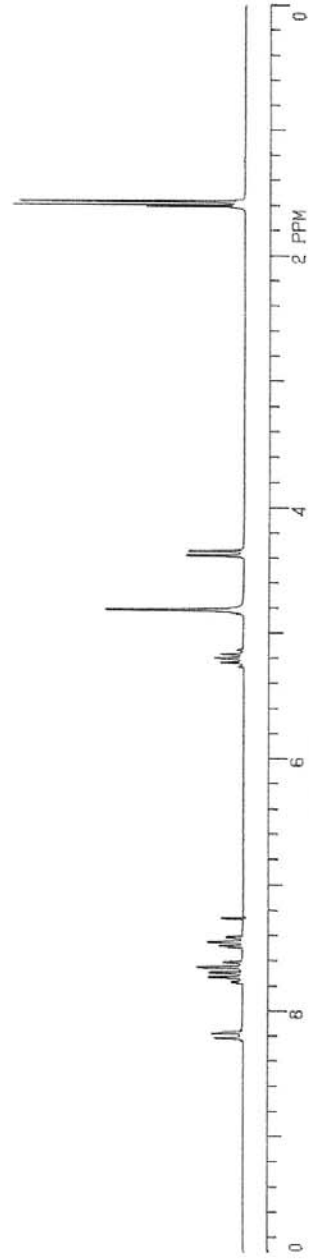
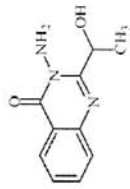
5. KAYNAKLAR

1. Atkinson, R. S., " 3-Acetoxyaminoquinazolinones (QNHOAc) as aziridinating agents: ring-opening of N-(Q)-substituted aziridines", **Tetrahedron**. 55: 1519-1558. (1999)
2. Atkinson, R. S., Grimshire, M. J. & Kelly, B. J., "Aziridination by Oxidative Addition of N-Aminoquinazolones to Alkenes - Evidence for Non-Involvement of N-Nitrenes", **Tetrahedron**. 45: 2875-2886. (1989)
3. Atkinson, R. S., Kelly, B. J. & Mcnicolas, C., "Aziridination of Cyclohex-3-En-1-0l", **Journal of the Chemical Society-Chemical Communications**, 562-564. (1989)
4. Atkinson, R. S., Ayscough, A. P., Gattrell, W. T. & Raynham, T. M., "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**: 2783-2793. (1998)
5. Atkinson, R. S., Coogan, M. P. & Lochrie, I. S. T., "Reagent-controlled diastereoselectivity in aziridination of alkenes by chiral 3-acetoxyamino-3,4-dihydroquinazolin-4-ones: 1'-(t-butyltrimethylsilyloxy)ethyl as the chiral 2-substituent on the quinazolinone", **Tetrahedron Letters**. 37: 5179-5182. (1996)
6. Atkinson, R. S., Gattrell, W. T., Ayscough, A. P. & Raynham, T. M., "Reagent- and chelation-controlled diastereoselective aziridination of electron-rich alkenes by 3-acetoxyamino-2-(1-hydroxy-2,2-dimethylprop-1-yl) quinazolin-4(3H)-one", **Chemical Communications**, 1935-1936. (1996)
7. Atkinson, R. S., Fawcett, J., Lochrie, I. S. T., Ulukanli, S. & Claxton, T. A., "Aziridination of beta-substituted styrene derivatives with 3-acetoxyaminoquinazolin-4(3H)-ones: probing transition state geometry from changes in diastereoselectivity", **Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2**: 819-828. (2002)
8. Al-Sehemi, A. G., Atkinson, R. S., Fawcett, J. & Russell, D. R., "3-(N,N-diacylamino)quinazolin-4(3H)-ones as enantioselective acylating agents for amines", **Tetrahedron Letters**. 41: 2239-2242. (2000)
9. Atkinson, R. S., Ayscough, A. P., Gattrell, W. T. & Raynham, T. M., "Ring-opening of chiral N-(3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-3-yl)-substituted aziridines (Q*-substituted aziridines): Access to Q*-free chirons", **Tetrahedron Letters**. 39: 497-500. (1998)
10. Ulukanli, S., Karabuga, S., Celik, A. & Kazaz, C., "Substrate-controlled diastereoselective aziridination of alkenes using 3-acetoxyaminoquinazolinone in the presence of hexamethyldisilazane", **Tetrahedron Letters**. 46: 197-199. (2005)
11. Karabuga, S., Kazaz, C., Kilic, H., Ulukanli, S. & Celik, A., "Imination of sulfoxides using 3-acetoxyaminoquinazolinone as nitrogen source in the presence of hexamethyldisilazane", **Tetrahedron Letters**. 46: 5225-5227. (2005)

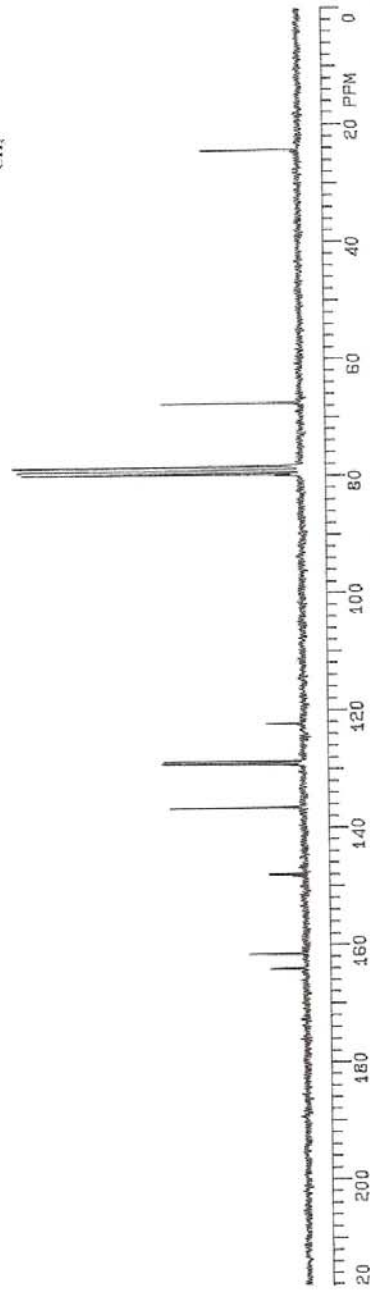
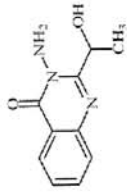
12. Soai, K. & Niwa, S., "Enantioselective Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes", **Chemical Reviews**. *92*: 833-856. (1992)
13. Pu, L. & Yu, H. B., "Catalytic asymmetric organozinc additions to carbonyl compounds", **Chemical Reviews**. *101*: 757-824. (2001)
14. Oguni, N. & Omi, T., "Enantioselective Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde Catalyzed by a Small Amount of Chiral 2-Amino-1-Alcohols", **Tetrahedron Letters**. *25*: 2823-2824. (1984)
15. Kitamura, M., Suga, S., Kawai, K. & Noyori, R., "Catalytic Asymmetric Induction - Highly Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aldehydes", **Journal of the American Chemical Society**. *108*: 6071-6072. (1986)
16. Watanabe, M. & Soai, K., "Catalytic Asymmetric-Synthesis of Gamma-Hydroxy Ketones and Aromatic Hydroxy Ketones by the Chemo-Selective and Enantio-Selective Alkylation of Keto Aldehydes with Dialkylzincs", **Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions I**: 3125-3128. (1994)
17. Yang, X. W., Shen, J. H., Da, C. S., Wang, R., Choi, M. C. K., Yang, L. W. & Wong, K. Y., "Chiral pyrrolidine derivatives as catalysts in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes", **Tetrahedron-Asymmetry**. *10*: 133-138. (1999)
18. Tanner, D., Korno, H. T., Guijarro, D. & Andersson, P. G., "Aziridino alcohols as catalysts for the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes", **Tetrahedron**. *54*: 14213-14232. (1998)
19. Lawrence, C. F., Nayak, S. K., Thijs, L. & Zwanenburg, B., "N-trityl-aziridinyl(diphenyl)methanol as an effective catalyst in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes", **Synlett**, 1571-1572. (1999)
20. Bolm, C., Felder, M. & Muller, J., "Optically-Active Beta-Hydroxy Sulfoximine Nickel-Complexes as Catalysts for the Enantioselective Conjugate Addition of Diethylzinc to Chalcones", **Synlett**, 439-441. (1992)
21. Bolm, C., Ewald, M. & Felder, M., "Catalytic Enantioselective Conjugate Addition of Dialkylzinc Compounds to Chalcones", **Chemische Berichte-Recueil**. *125*: 1205-1215. (1992)
22. Bolm, C., Schlingloff, G. & Harms, K., "Catalyzed Enantioselective Alkylation of Aldehydes", **Chemische Berichte-Recueil**. *125*: 1191-1203. (1992)
23. Macedo, E. & Moberg, C., "Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes Catalyzed by Pyridineoxazolinealcohols", **Tetrahedron-Asymmetry**. *6*: 549-558. (1995)
24. Cozzi, P. G., Papa, A. & UmaniRonchi, A., "Enantioselective addition of Et(2)Zn to aldehydes promoted by a chiral Schiff base metal complex", **Tetrahedron Letters**. *37*: 4613-4616. (1996)

25. Mino, T., Oishi, K. & Yamashita, M., "Enantioselective addition of diethylzinc to aryl aldehydes catalyzed by ADPD imine catalysts", **Synlett**, 965-+. (1998)
26. Arai, T., Endo, Y. & Yanagisawa, A., "Salicylhydrazone ligands for enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes", **Tetrahedron-Asymmetry**. 18: 165-169. (2007)
27. Lauterwasser, F., Nieger, M., Mansikkamaki, H., Nattinen, K. & Bräse, S., "Structurally diverse second-generation [2.2]paracyclophane ketimines with planar and central chirality: Syntheses, structural determination, and evaluation for asymmetric catalysis", **Chemistry-a European Journal**. 11: 4509-4525. (2005)
28. Atkinson, R. S., Kelly, B. J. & Williams, J., "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: 7713-7730. (1992)

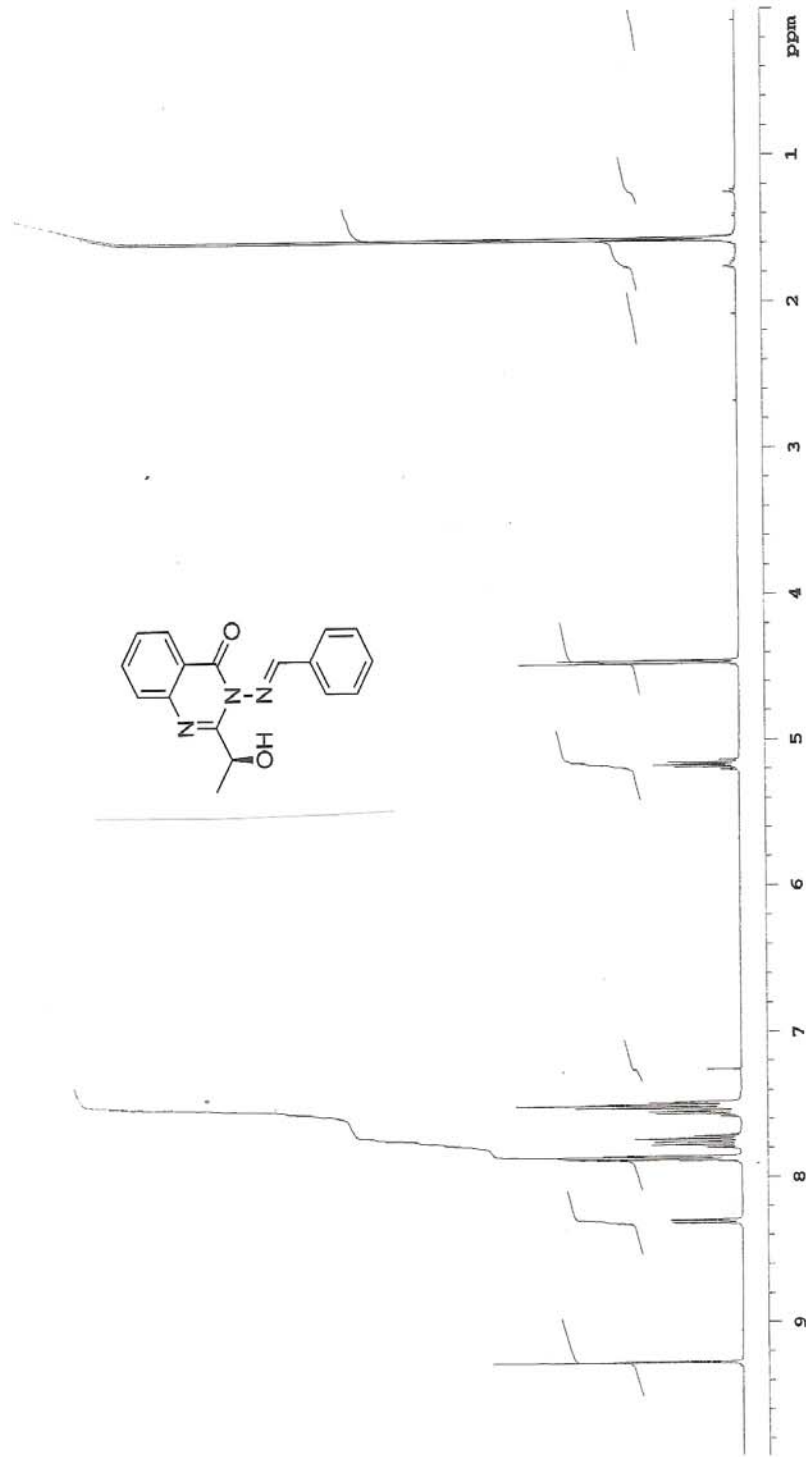
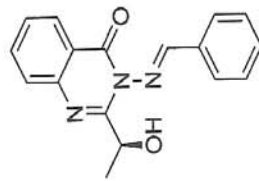
6. EKLER



Spektrum 1 43 Bileşiginin ¹H NMR'ı

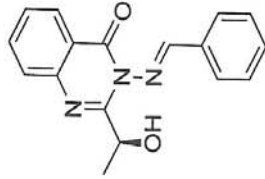


Spektrum 2 43 Bileşiminin ¹³C NMR'ı

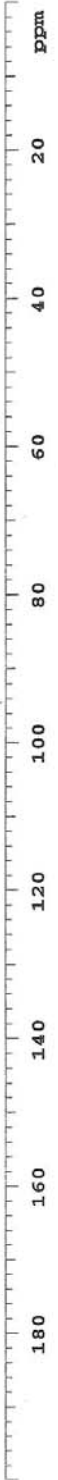


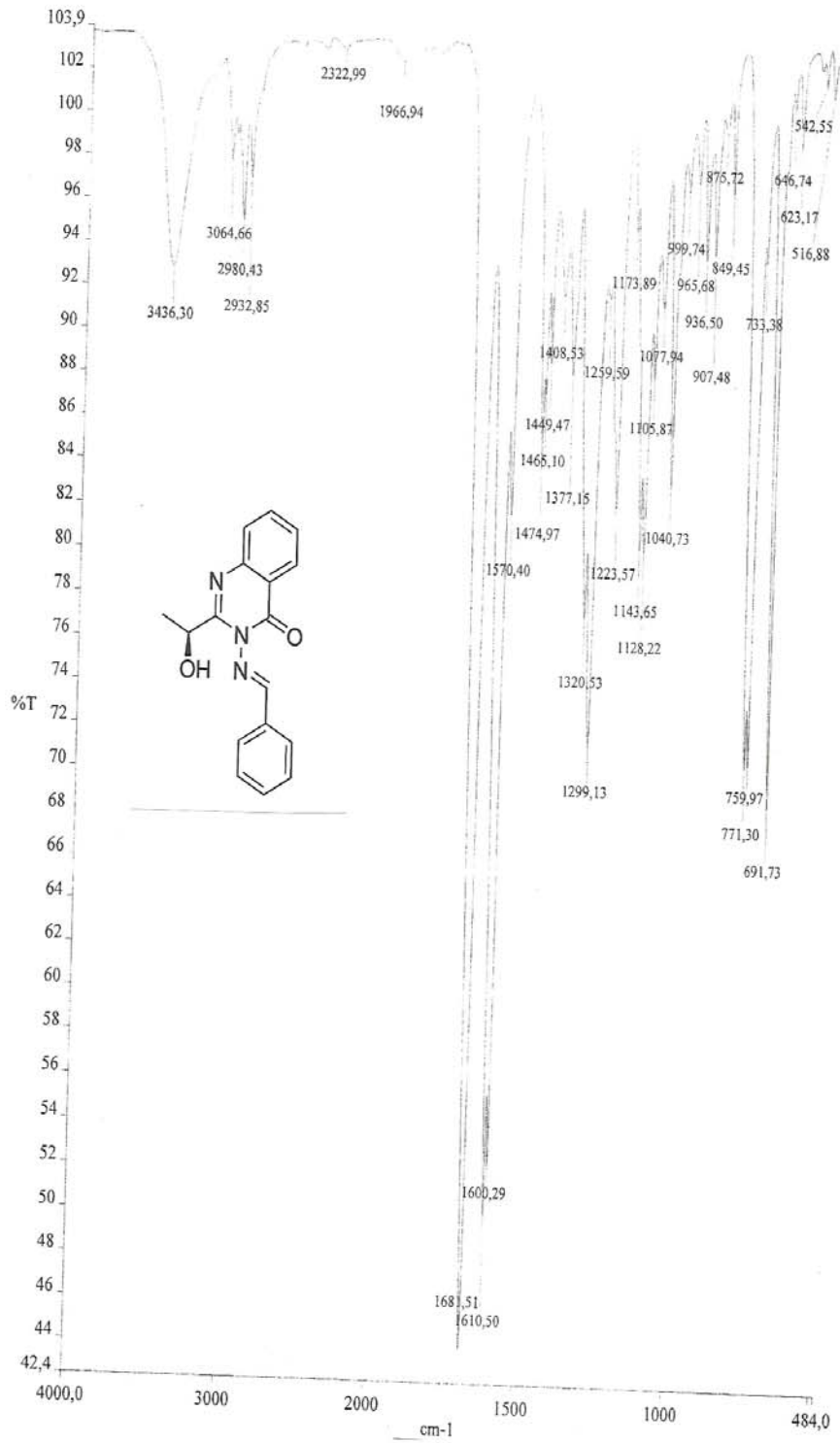
Spektrum 3 48 Bileşiminin ¹H NMR'ı

INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	16650.807	165.544
2	16021.382	159.383
3	15959.584	158.768
4	14621.388	145.455
5	13554.799	134.845
6	13367.878	132.985
7	13354.508	132.856
8	12972.676	129.054
9	12831.532	127.850
10	12500.281	127.329
11	12421.845	127.275
12	12421.843	127.260
13	7800.709	77.602
14	7768.668	77.284
15	7736.623	76.965
16	6619.679	65.853
17	2370.161	22.584
18		68.4

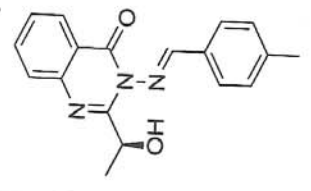
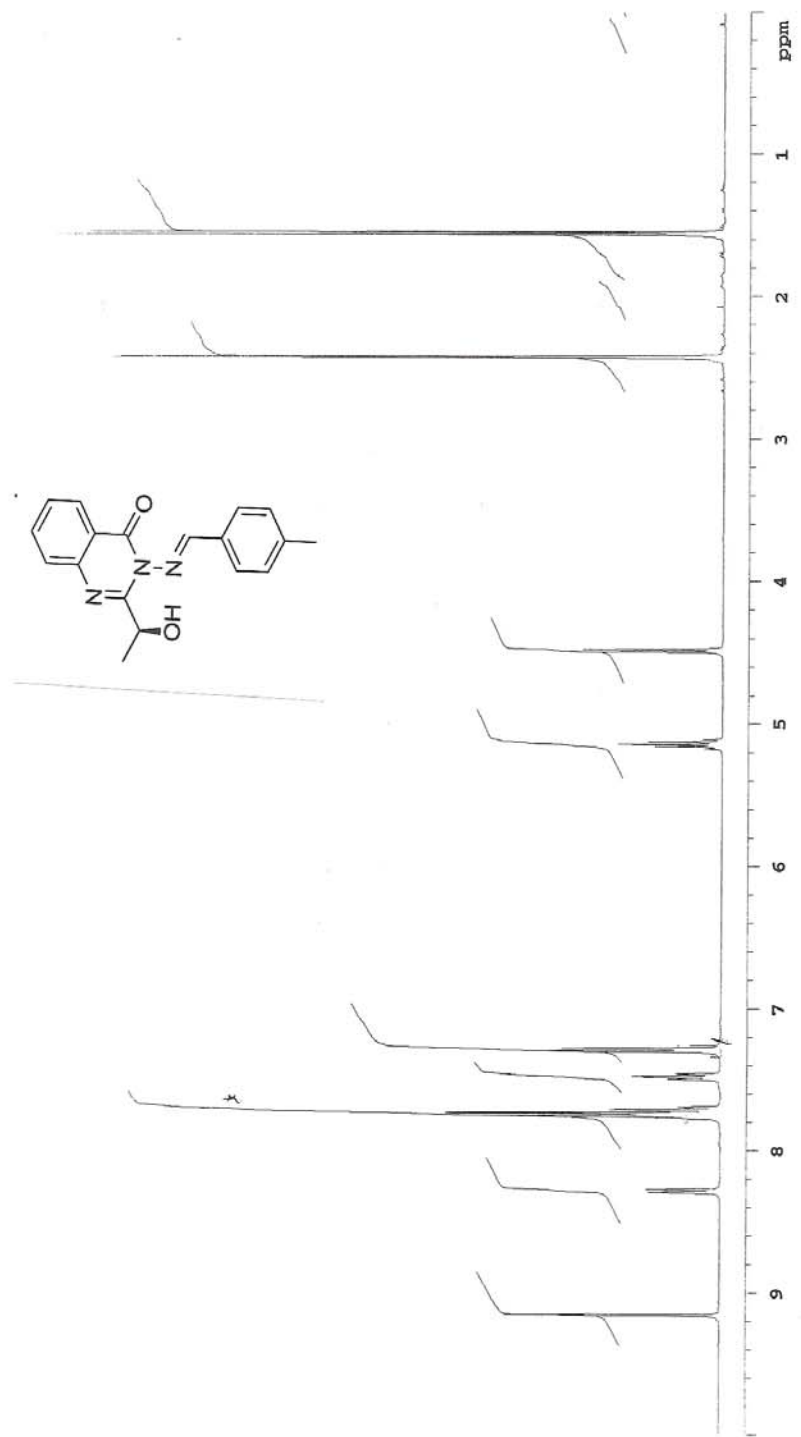


Spektrum 4 48 Bileşinin ¹³C NMR'1



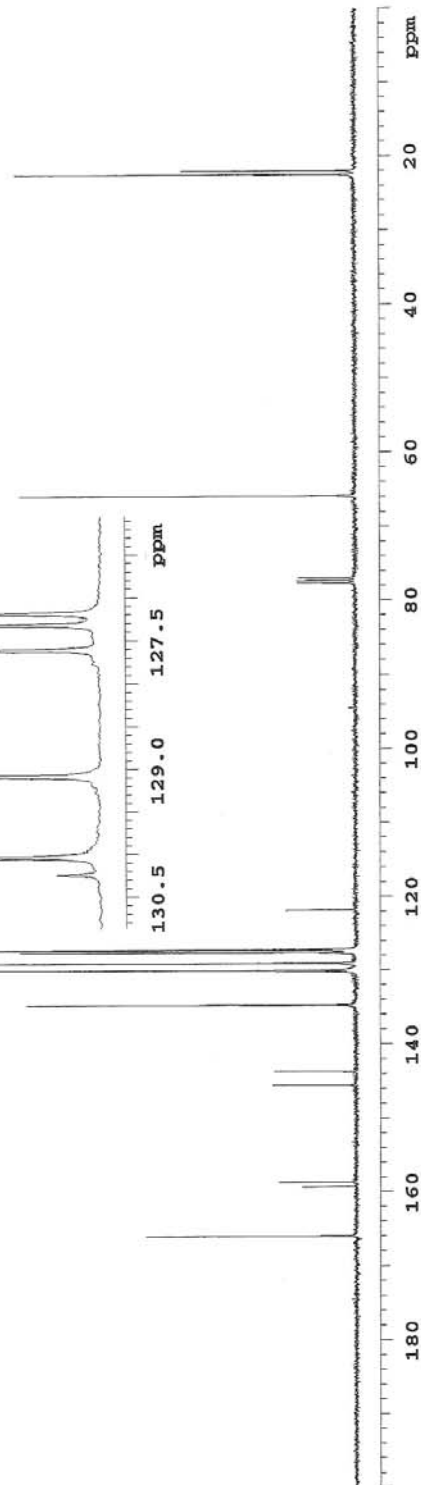
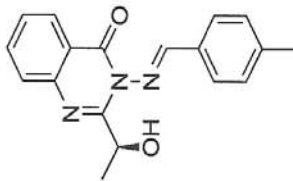


Spektrum 5 48 Bileşiminin IR Spektrumu

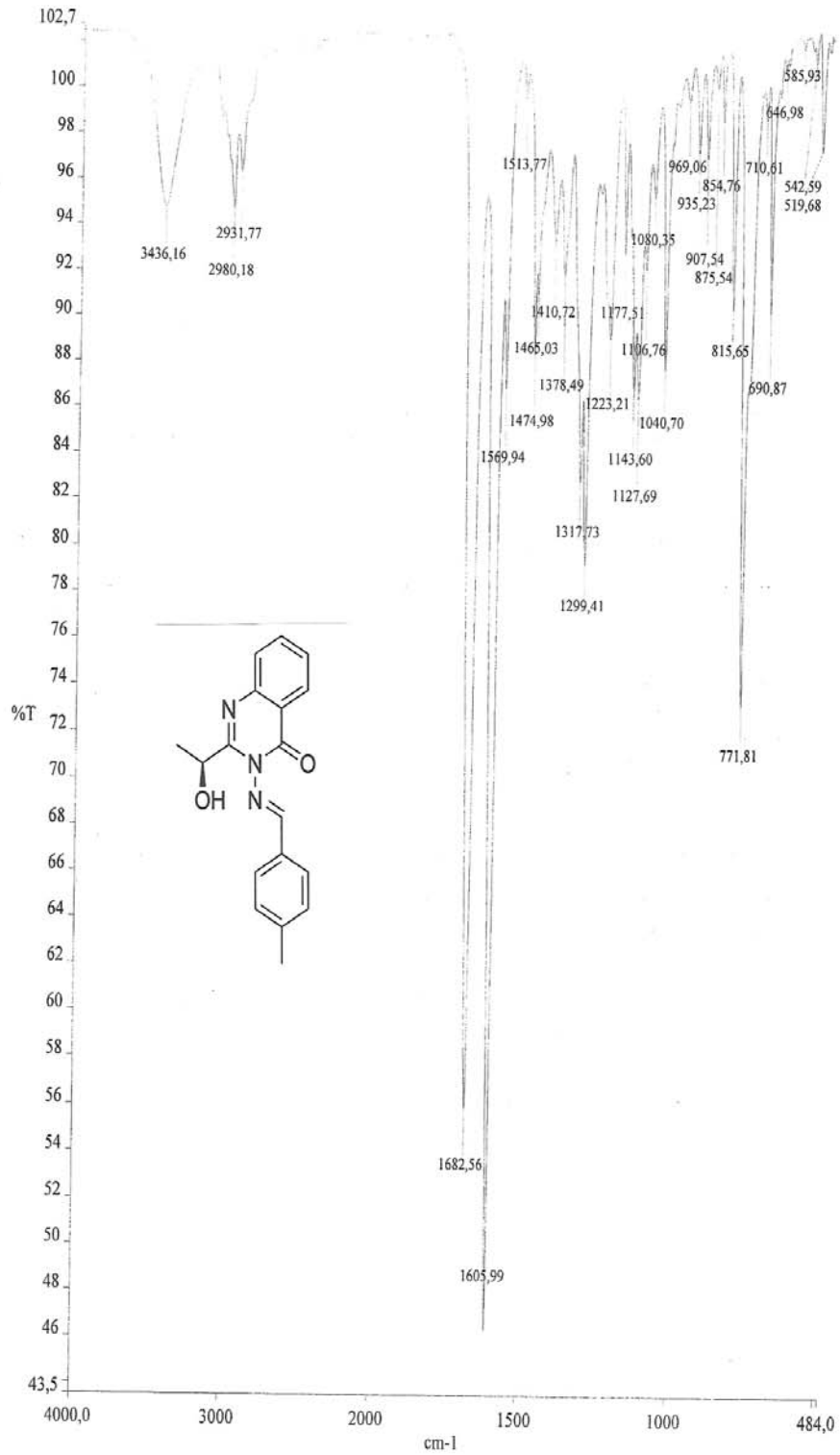


Spektrum 6 50 Bileşiminin ¹H NMR'ı

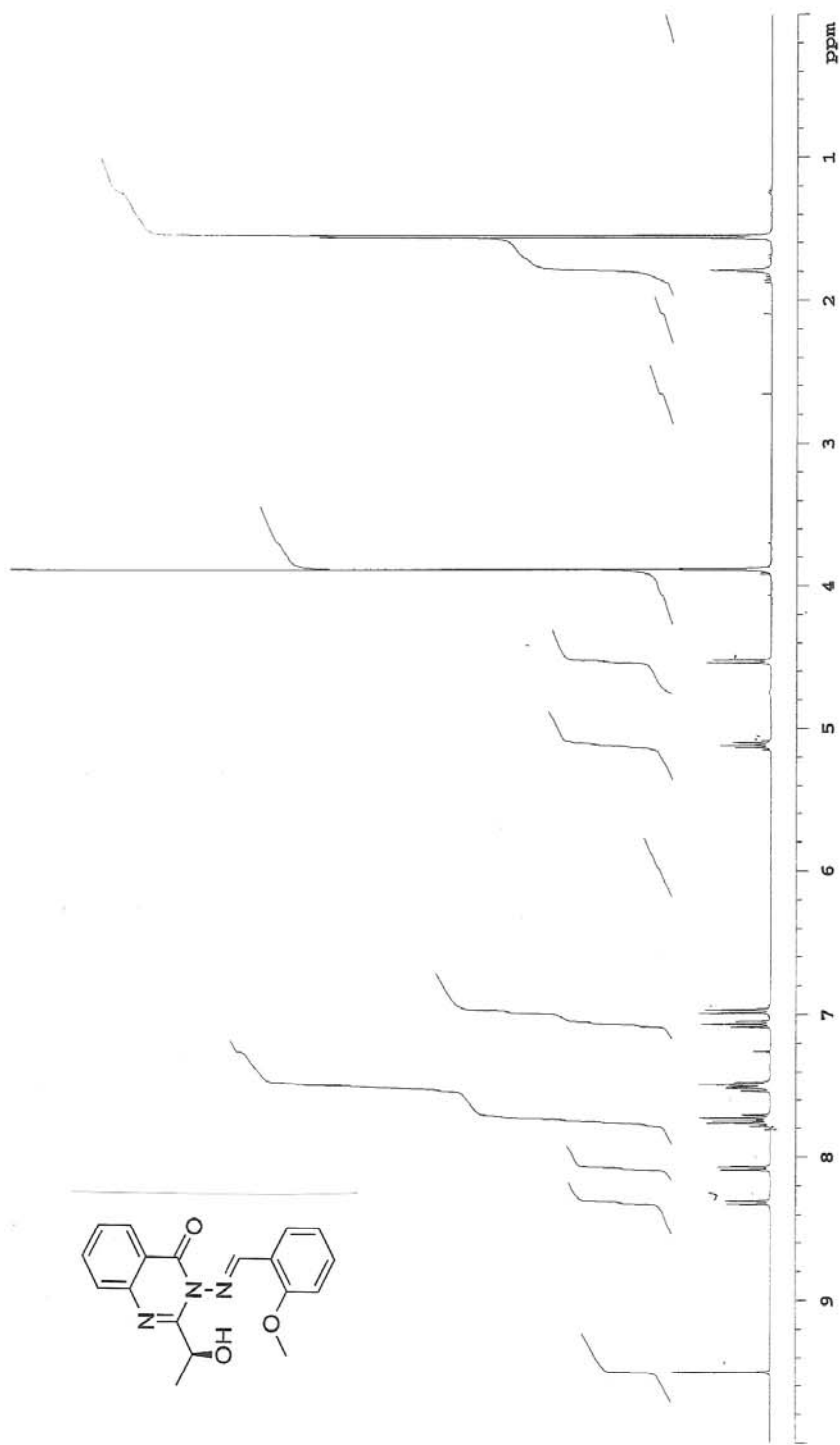
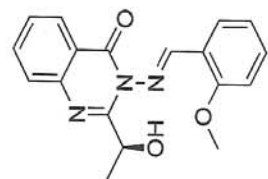
INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	16684.376	41.1
2	16014.515	10.6
3	15953.480	15.1
4	14626.728	16.4
5	14442.860	16.0
6	13763.264	98.9
7	13703.254	115.6
8	13071.095	130.033
9	12974.965	129.077
10	12826.954	127.604
11	12797.200	127.308
12	12784.230	127.179
13	12243.306	121.798
14	7802.998	77.625
15	7770.955	77.306
16	7738.911	76.988
17	6621.205	65.869
18	2261.006	22.493
19	2211.415	21.999



Spektrum 7 50 Bilesiginin ¹³C NMR'I

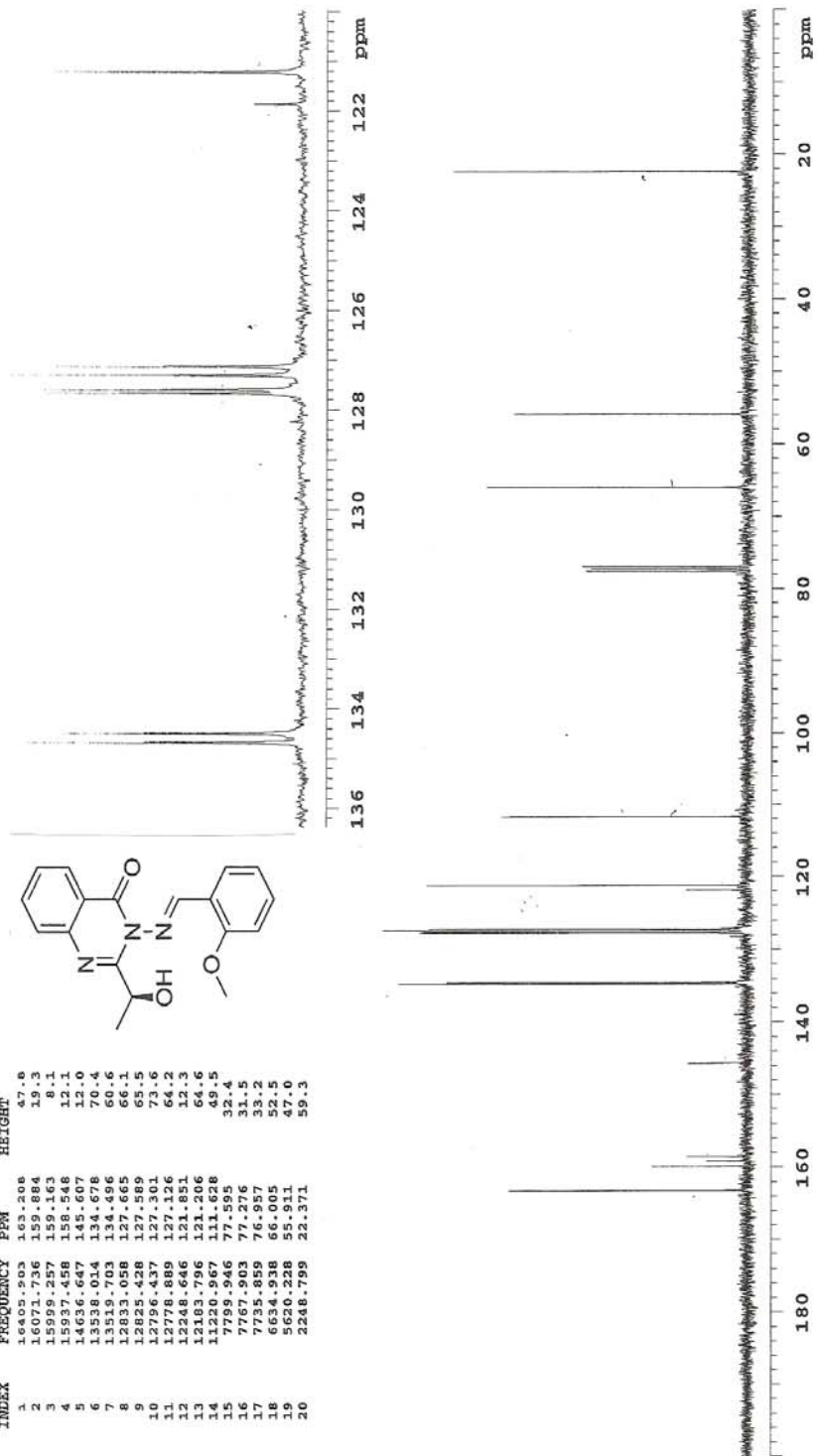
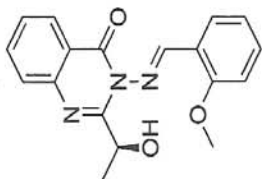


Spektrum 8 50 Bileşinin IR Spektrumu

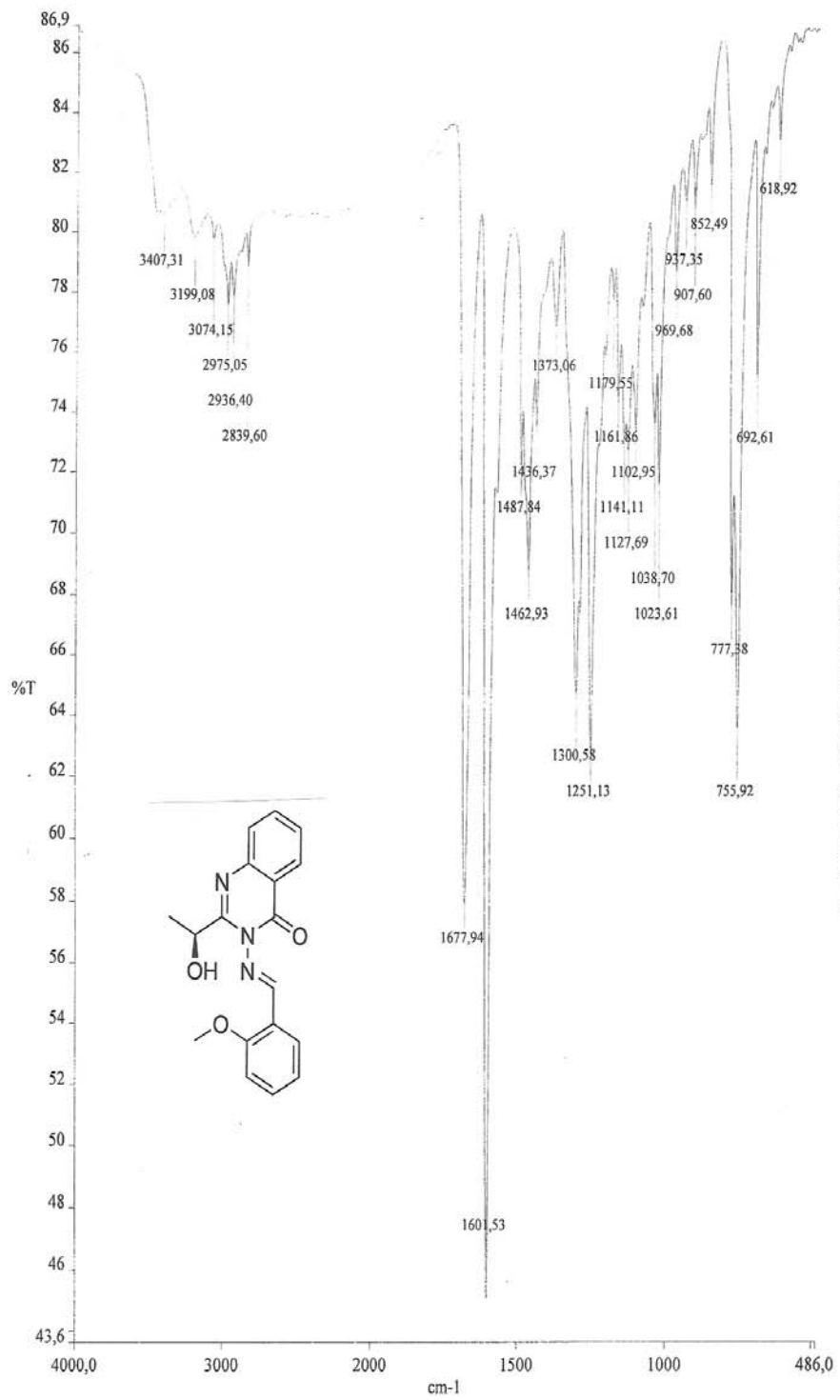


Spektrum 9 52 Bileşinin ¹H NMR'ı

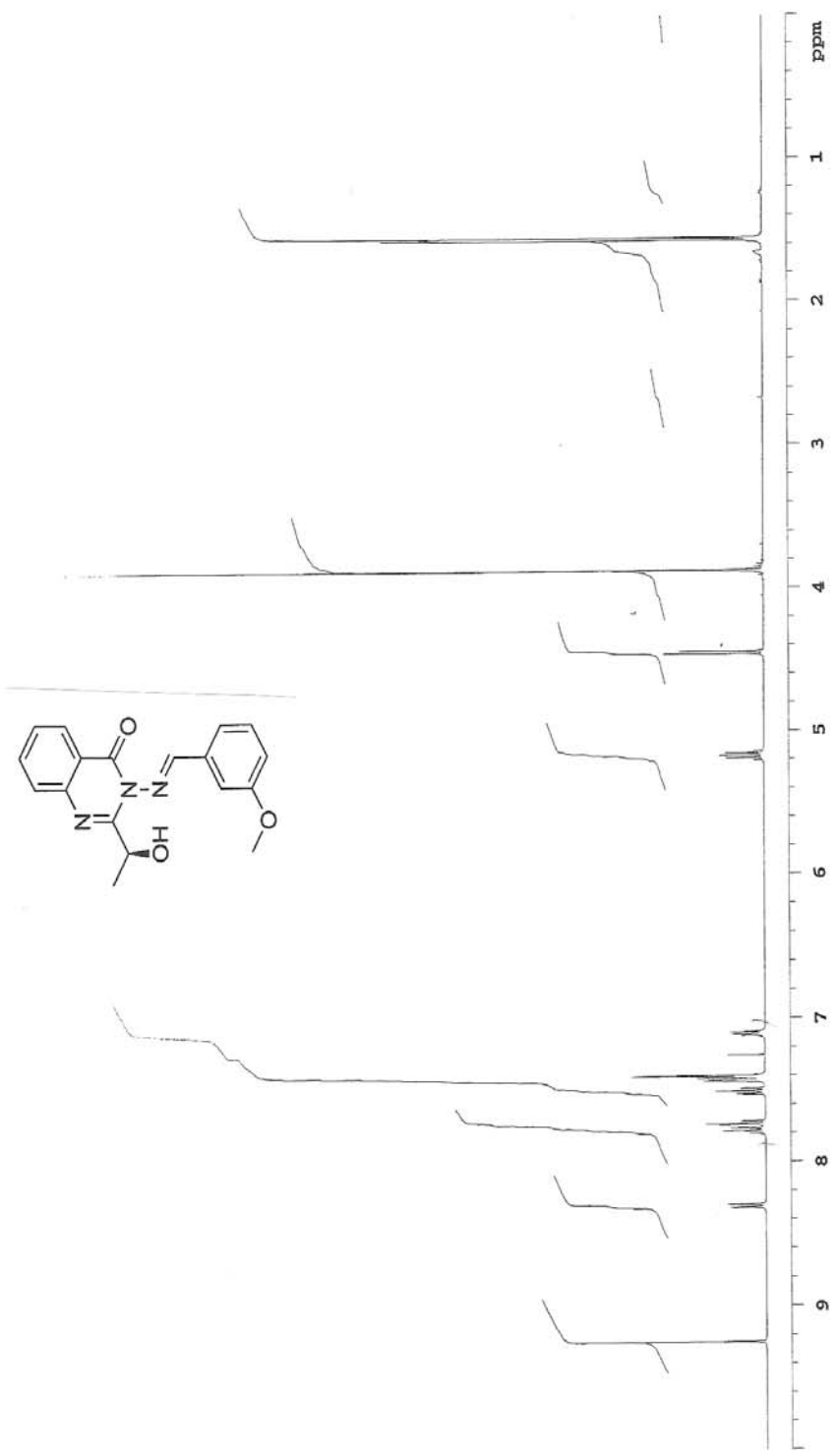
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	16409.903	163.208	47.8
2	16071.736	159.884	19.3
3	15999.257	159.163	8.1
4	15937.458	158.548	12.1
5	14636.647	145.607	12.0
6	13538.014	134.678	70.4
7	13519.703	134.496	60.6
8	12833.058	127.665	66.1
9	12825.428	127.589	65.5
10	12798.437	127.301	73.6
11	12748.888	127.156	14.2
12	12718.882	127.156	14.2
13	12183.796	121.202	64.6
14	11220.967	111.628	49.5
15	7799.946	77.595	32.4
16	7767.903	77.276	31.5
17	7735.859	76.957	33.2
18	6634.938	66.005	52.5
19	5620.228	55.911	47.0
20	2248.799	22.371	59.3



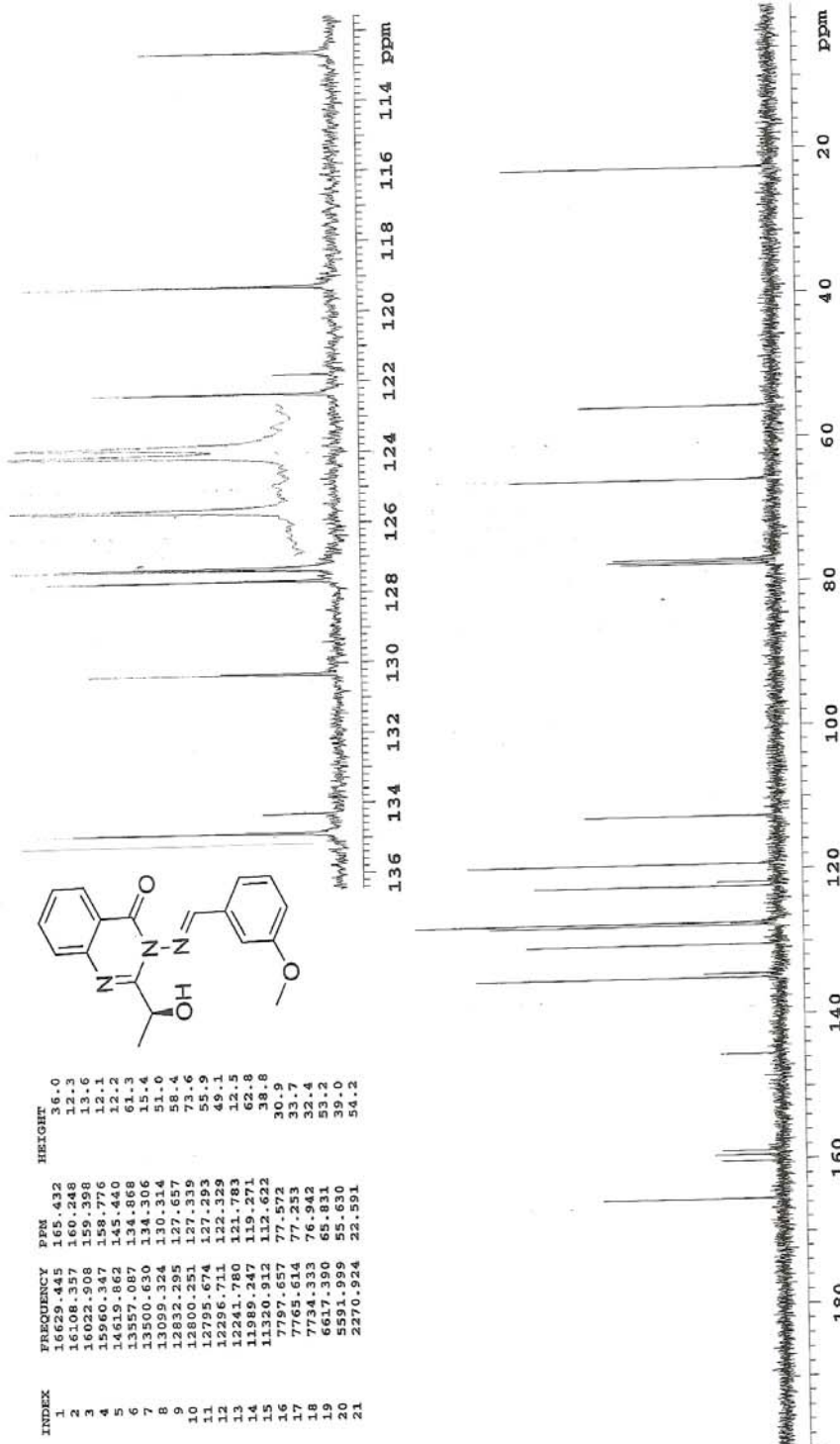
Spektrum 10 52 Bileşinin ¹³C NMR'ı



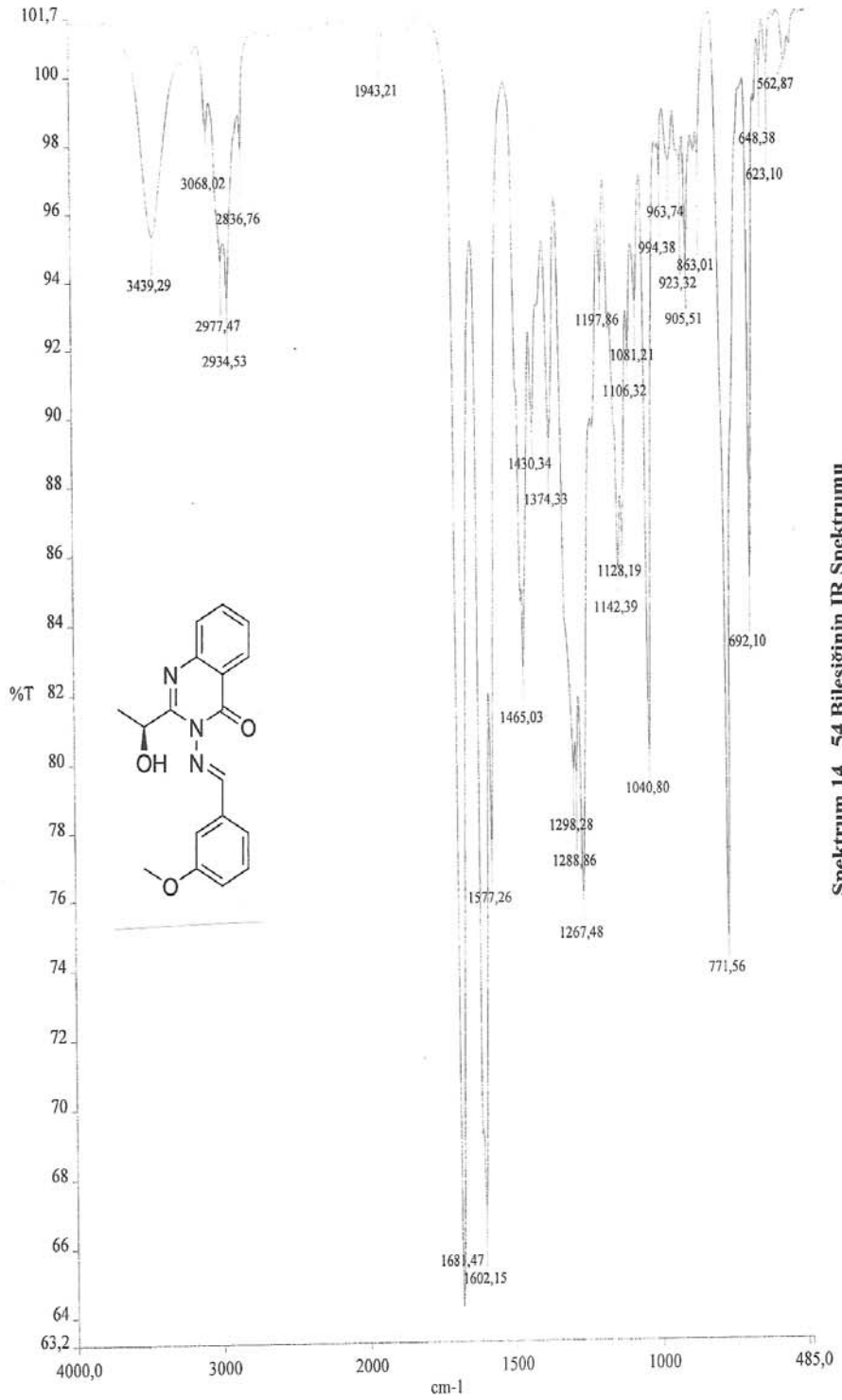
Spektrum 11 52 Bileşiminin IR Spektrumu



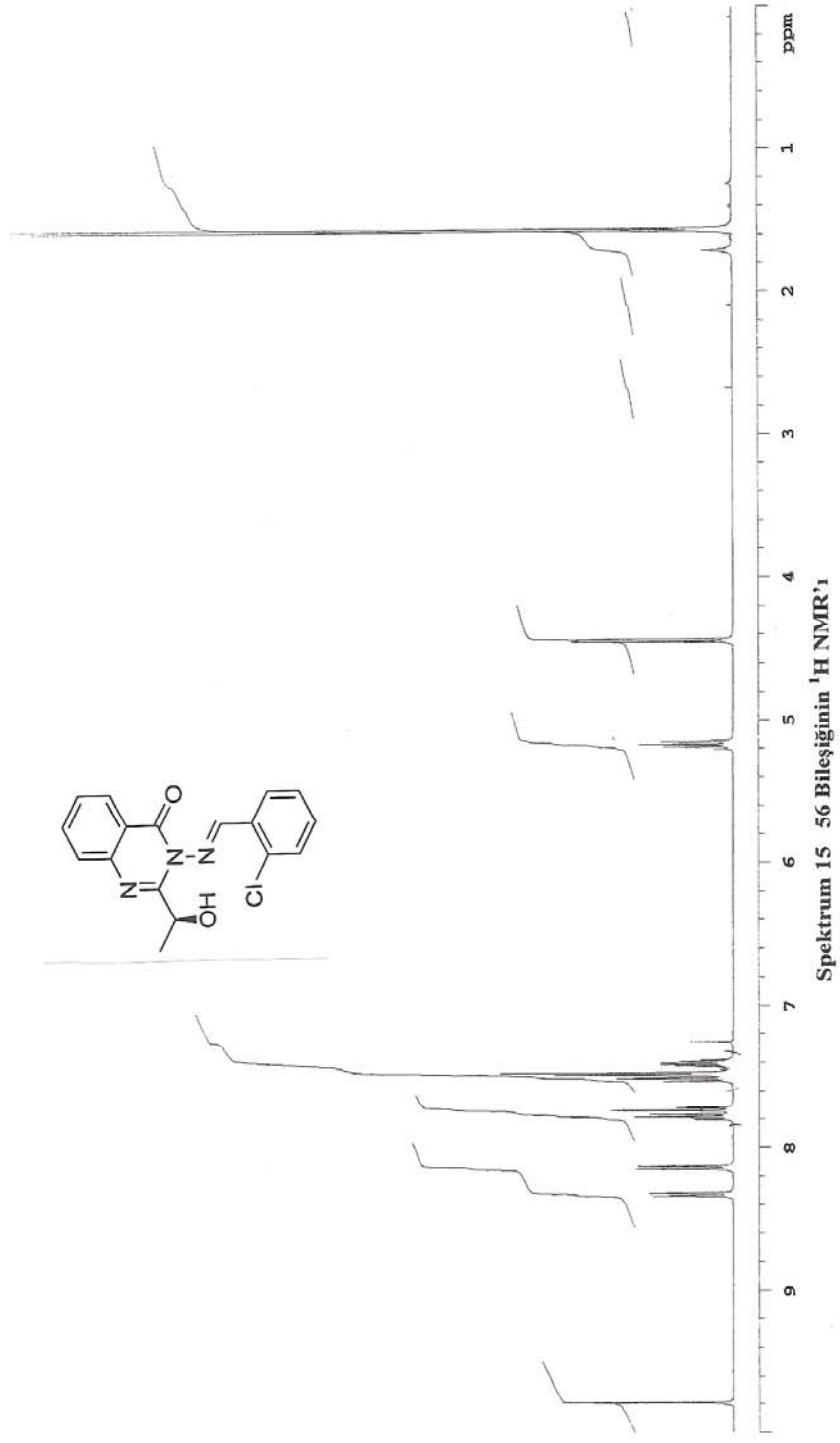
Spektrum 12 54 Bileşinin ¹H NMR'ı



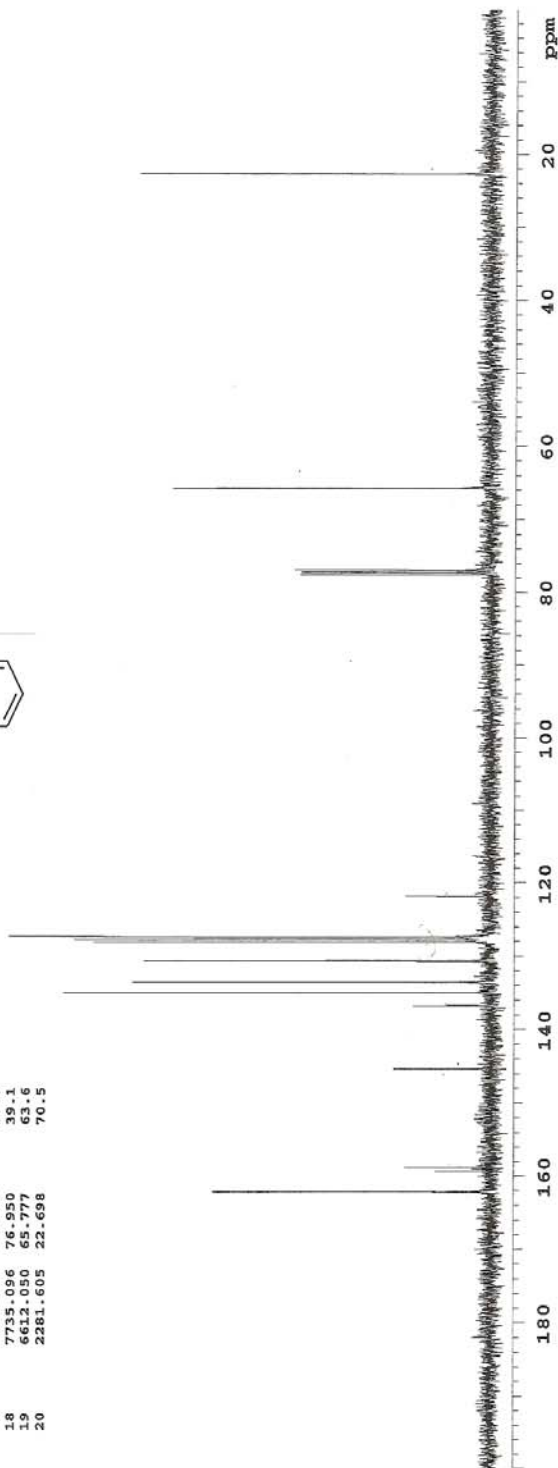
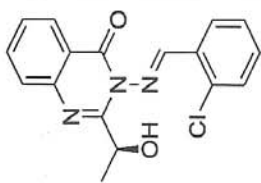
Spektrum 13 54 Bileşinin ¹³C NMR'ı



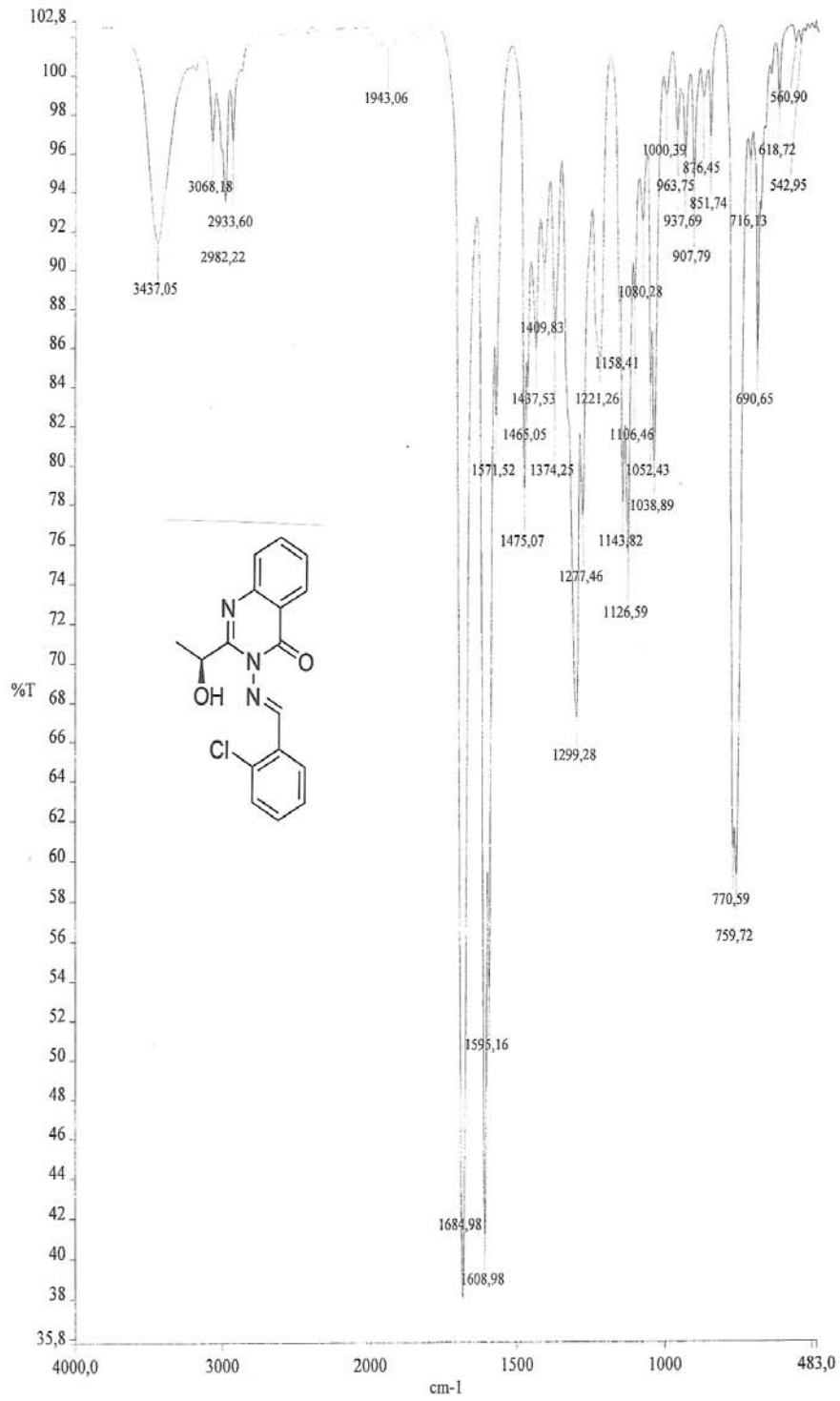
Spektrum 14 54 Bileşinin IR Spektrumu



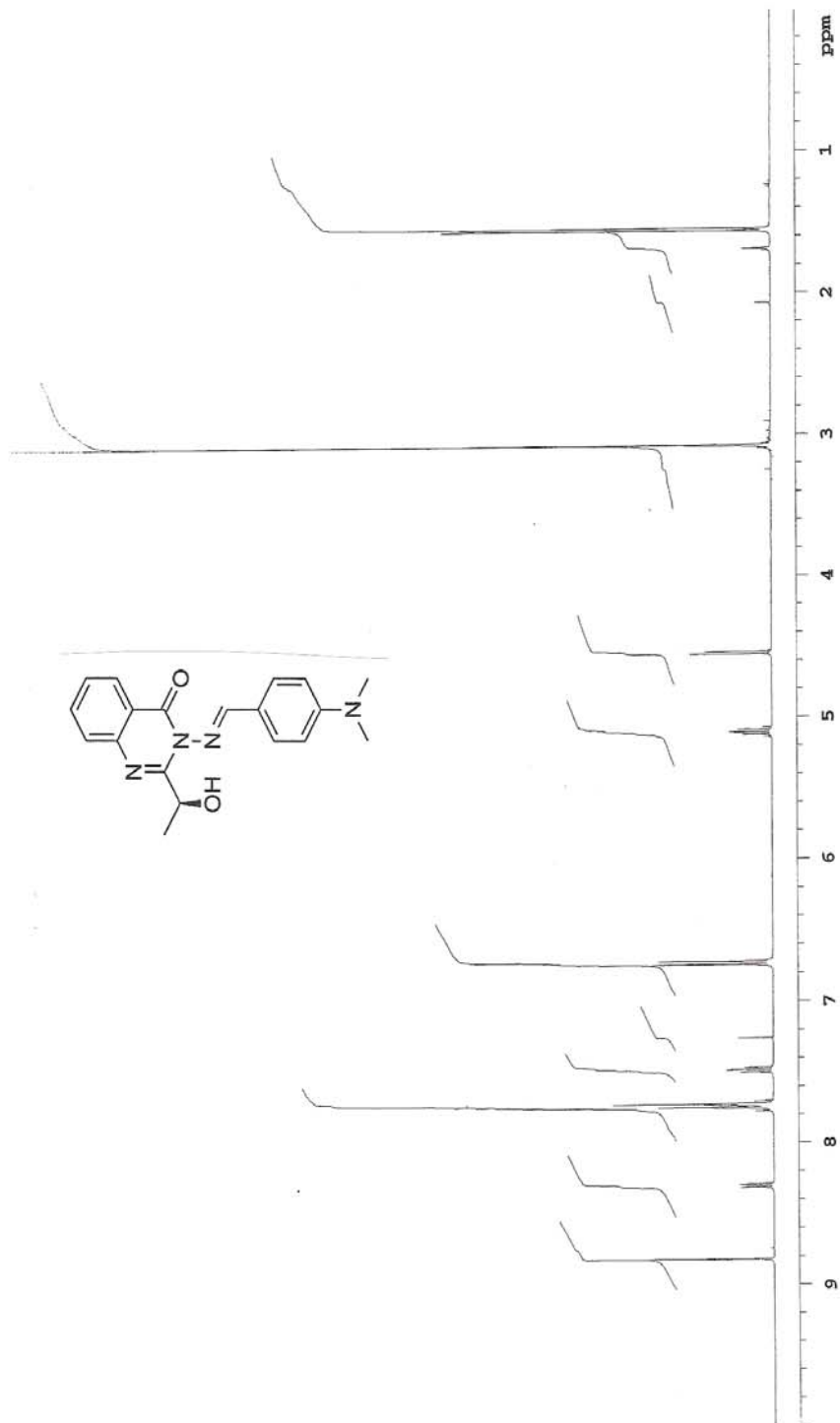
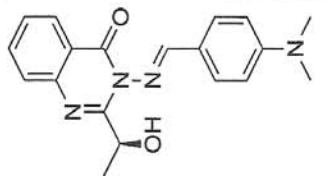
INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	1628.523	35.1
2	1628.139	16.6
3	1596.110	16.6
4	14610.707	19.2
5	13743.245	15.3
6	13567.006	85.3
7	13426.625	71.4
8	13148.915	14.6
9	13122.975	69.2
10	12871.968	79.2
11	12846.791	83.2
12	12824.665	58.9
13	12804.066	77.0
14	12800.251	96.2
15	12282.543	16.9
16	7799.183	37.9
17	7767.803	37.7
18	7751.050	63.1
19	6512.050	65.777
20	2281.603	70.5



Spektrum 16 56 Bileşiminin ¹³C NMR'ı

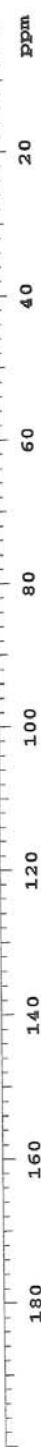
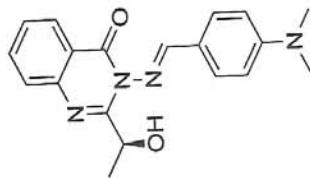


Spektrum 17 56 Bileşiminin IR Spektrumu

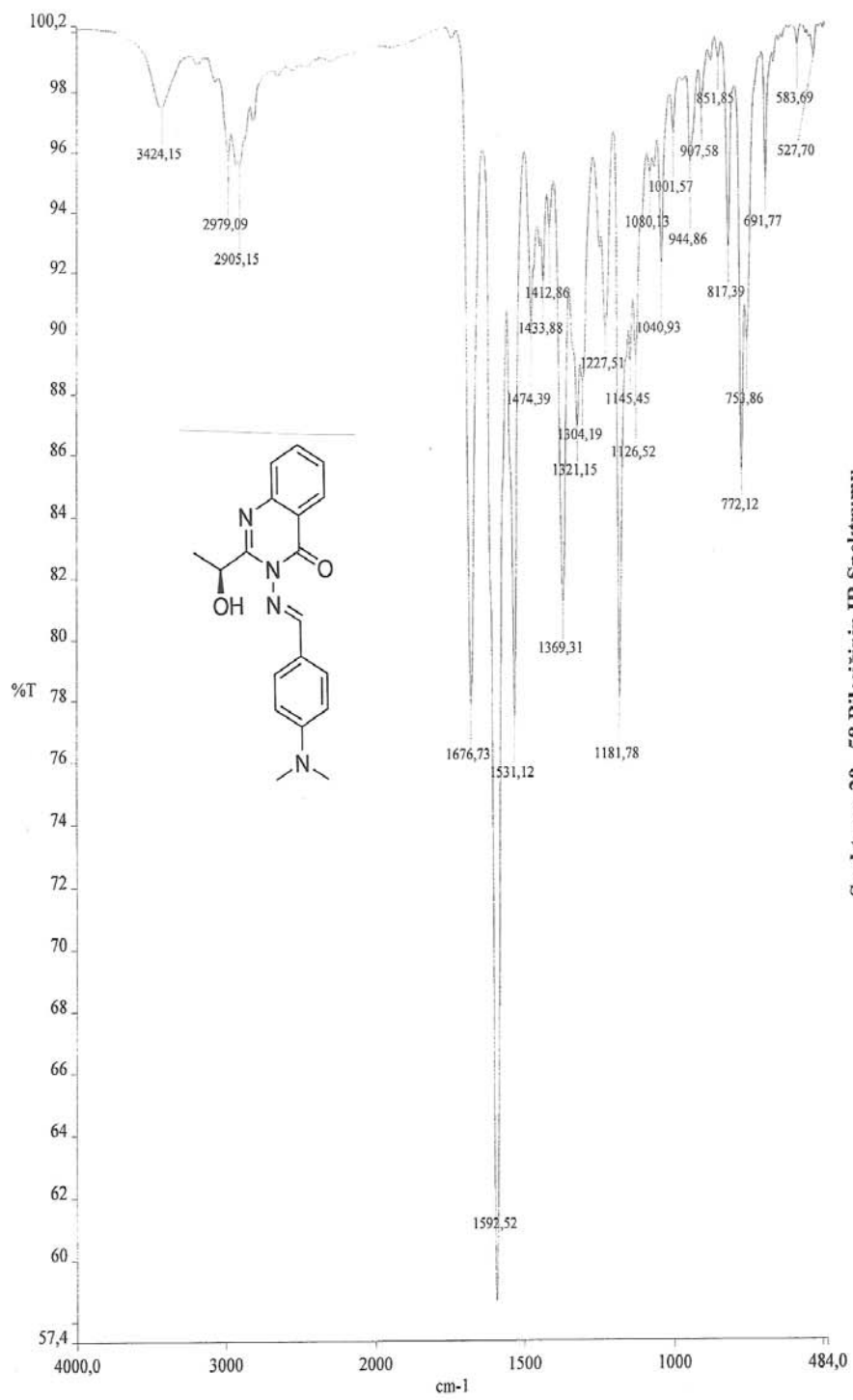


Spektrum 18 58 Bilesiginin $^1\text{H NMR}$

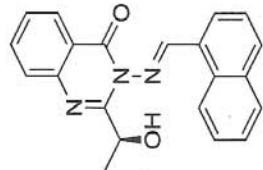
INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	16612.550	30.9
2	16019.856	9.8
3	15938.284	13.1
4	15438.496	14.1
5	14648.854	45.9
6	13512.836	109.3
7	12897.036	87.6
8	12792.522	69.2
9	12760.579	54.1
10	12248.646	9.7
11	12046.467	10.4
12	11235.463	98.8
13	7798.420	48.7
14	7766.377	50.4
15	7734.333	50.4
16	6636.464	54.1
17	4053.151	56.4
18	2237.355	63.2
19		



Spektrum 19 58 Bileşininin ¹³C NMR'ı



Spektrum 20 58 Bileşğinin IR Spektrumu



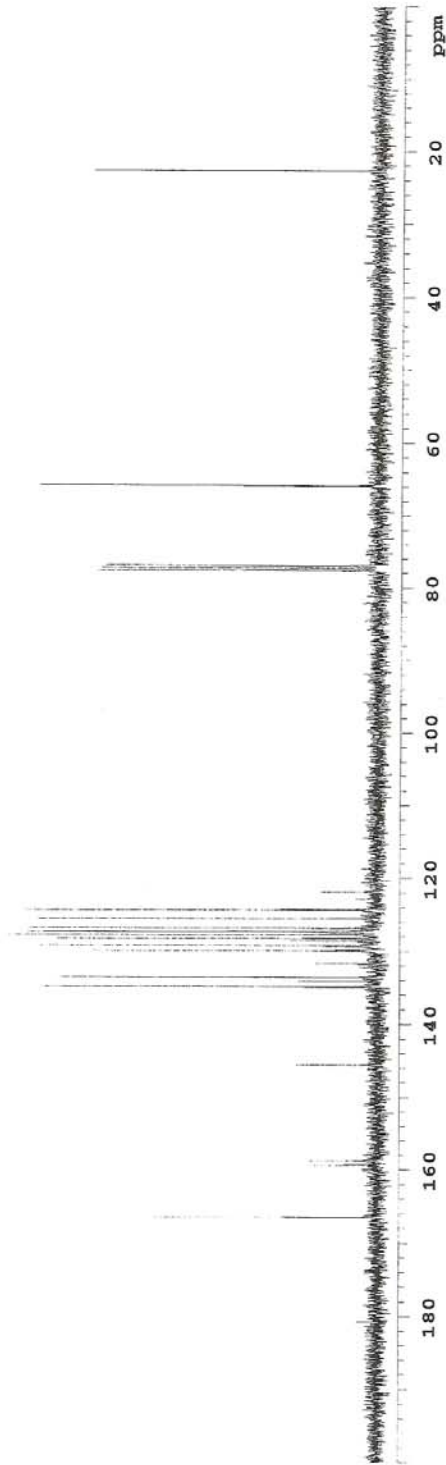
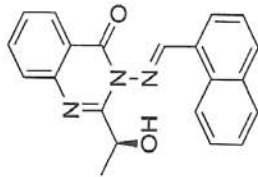
INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT	INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	4161.864	10.411	1.5	2112.329	5.284
2	3939.718	9.855	37.8	2106.463	5.289
3	3770.725	9.432	1.9	2099.803	5.233
4	3485.528	8.789	14.9	2082.035	5.231
5	3316.595	8.378	11.7	1796.339	4.493
6	3316.595	8.378	12.5	1789.374	4.476
7	3316.595	8.378	1.6	646.019	1.616
8	3267.048	8.172	16.0	639.787	1.600
9	3239.188	8.103	21.6	620.358	1.552
10	3231.856	8.084	14.3		
11	3221.959	8.060	11.8		
12	3185.668	7.969	13.5		
13	3177.603	7.949	1.7		
14	3165.506	7.918	5.0		
15	3129.215	7.828	12.4		
16	3122.250	7.810	11.6		
17	3121.517	7.808	11.1		
18	3115.285	7.793	12.0		
19	3114.185	7.790	19.1		
20	3107.587	7.773	7.1		
21	3106.825	7.782	13.3		
22	3093.964	7.864	10.1		
23	3056.832	7.646	10.7		
24	3055.533	7.643	12.9		
25	3051.500	7.633	22.4		
26	3044.169	7.615	17.7		
27	3036.471	7.596	9.4		
28	3030.605	7.581	14.6		
29	3020.341	7.555	7.3		
30	3013.743	7.539	7.6		
31	3006.778	7.521	14.5		
32	3005.678	7.519			
33	2901.937	7.239			
34					

5.4 5.2 5.0 4.8 4.6 ppm

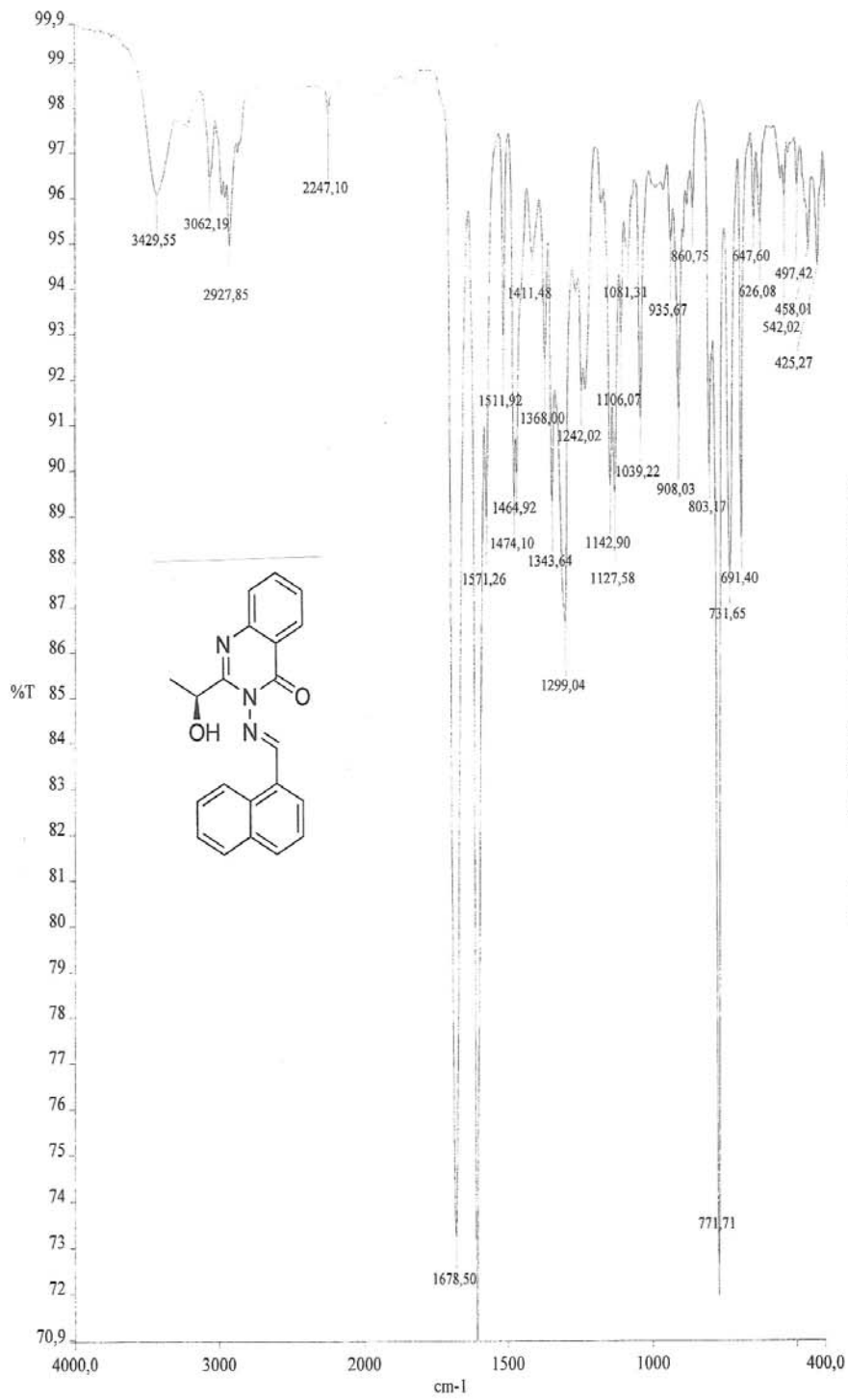
11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 ppm

Spektrum 21 60 Bileşiminin ¹H NMR'ı

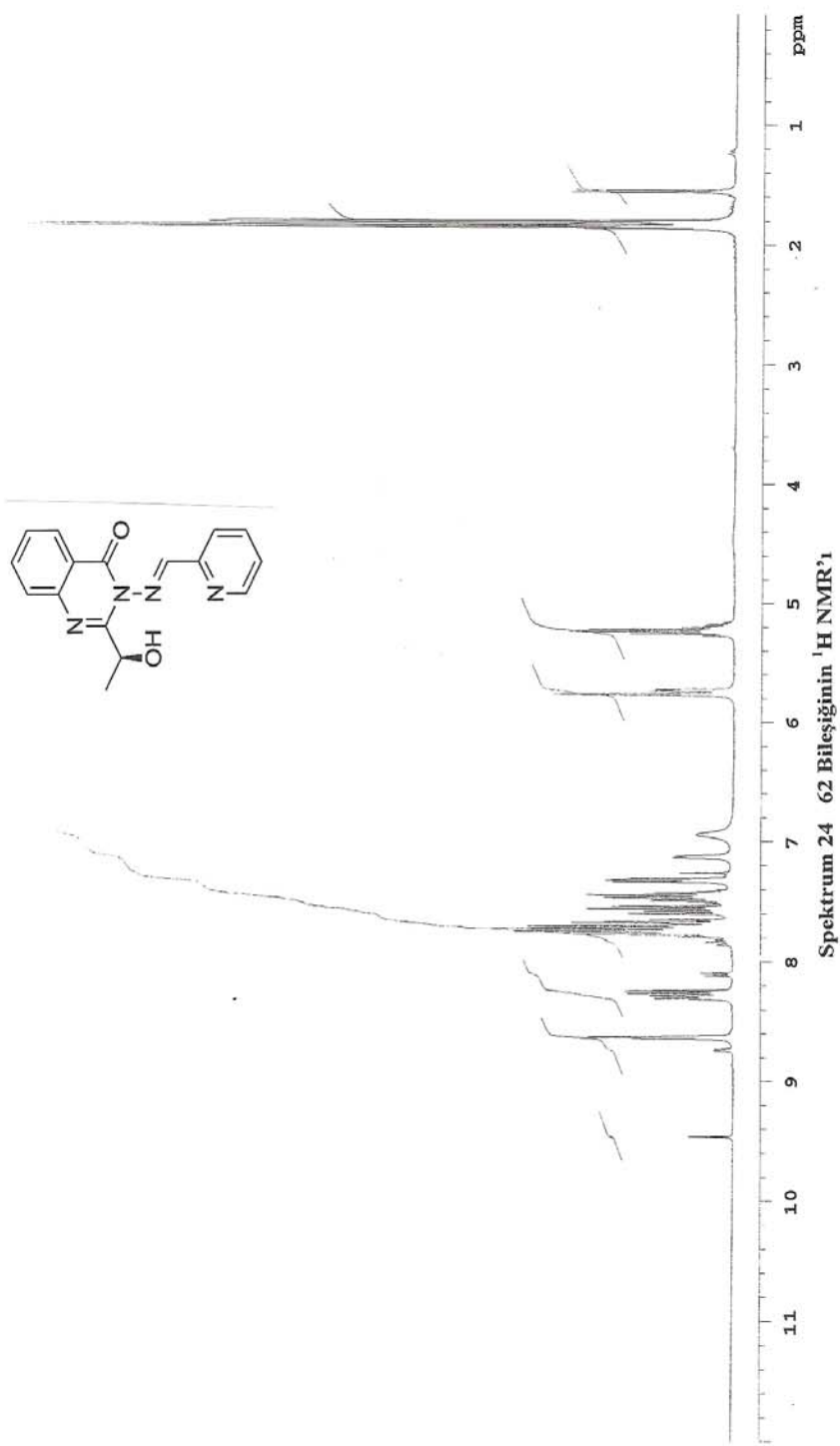
INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	16733.967	166.472
2	16013.752	159.307
3	15955.769	158.730
4	14632.069	145.562
5	13557.087	134.868
6	13479.268	134.083
7	13428.151	133.585
8	13235.890	131.672
9	13056.599	129.889
10	12991.223	129.228
11	12901.223	128.588
12	12882.367	128.587
13	12838.398	127.718
14	12804.066	127.376
15	12796.437	127.301
16	12751.423	126.853
17	12630.198	125.547
18	12496.602	124.318
19	12251.698	121.881
20	7789.183	77.587
21	7787.903	77.276
22	7735.096	76.950
23	6624.257	65.899
24	2282.368	22.705

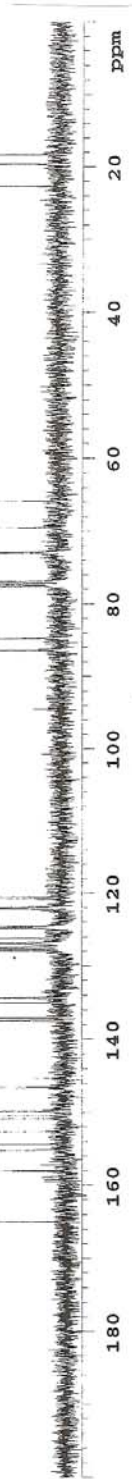
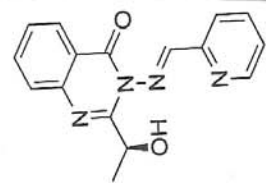


Spektrum 22 60 Bileşiminin ¹³C NMR'ı

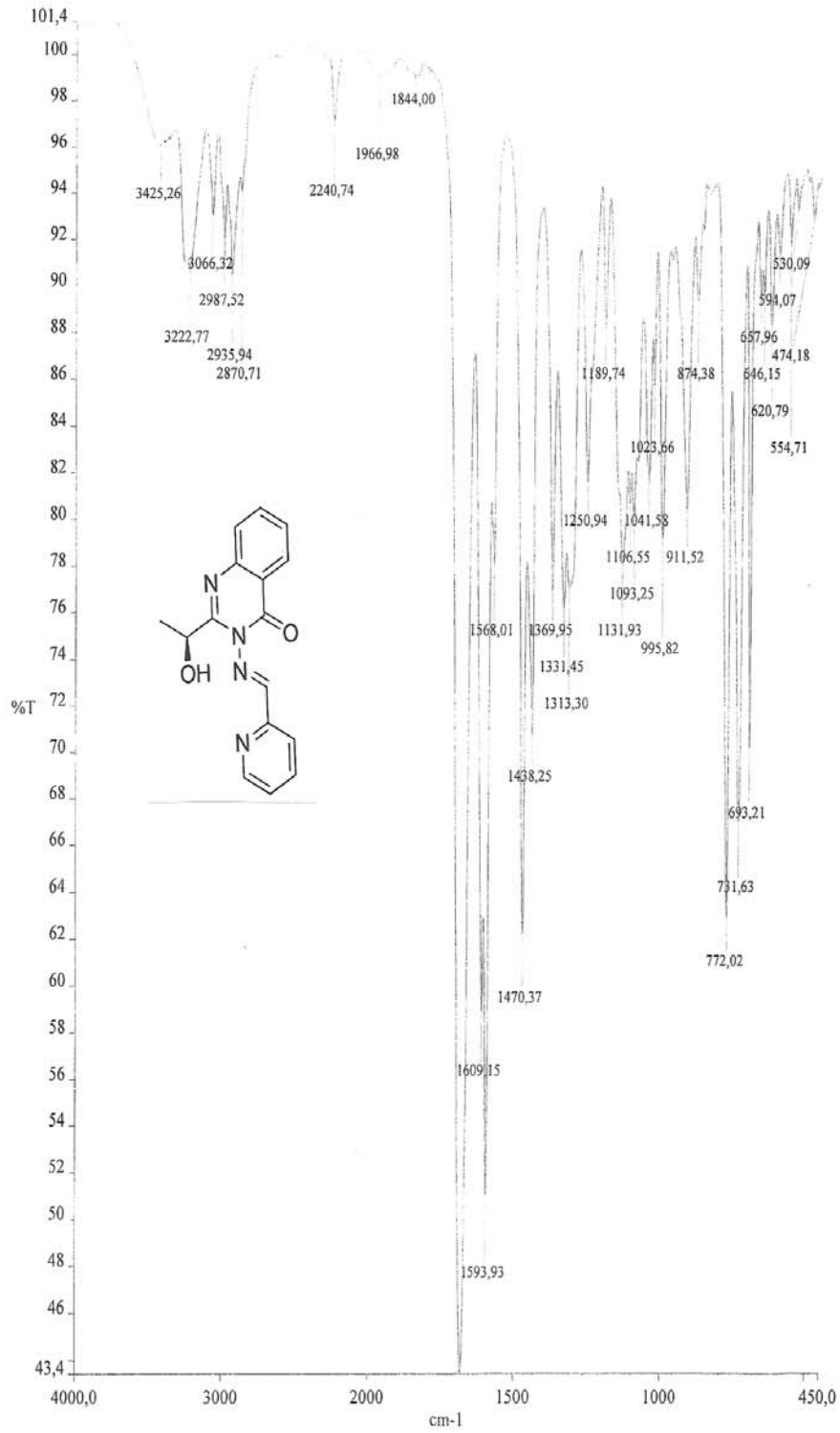


Spektrum 23 60 Bileşiminin IR Spekturumu

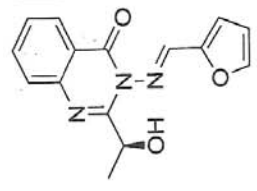
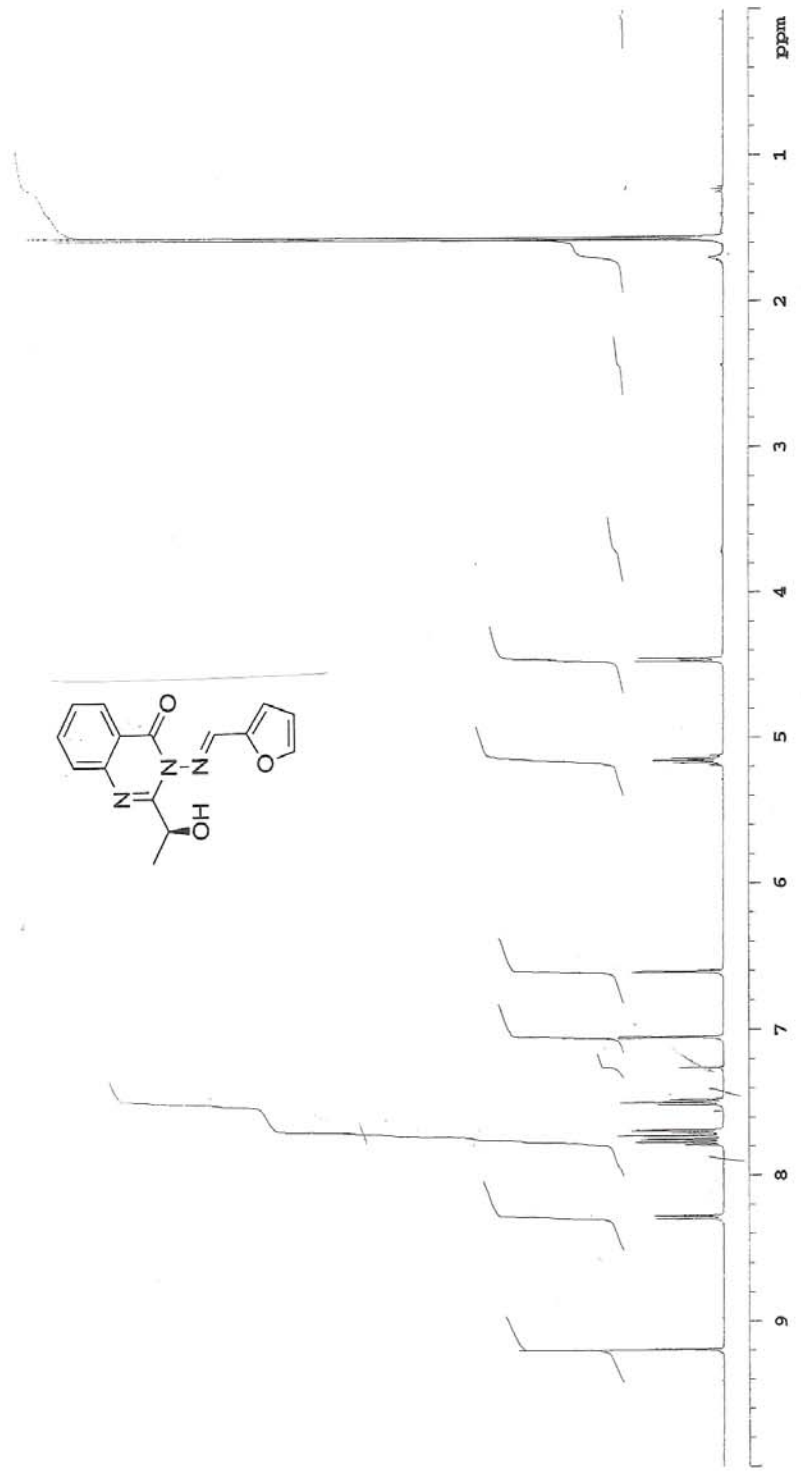




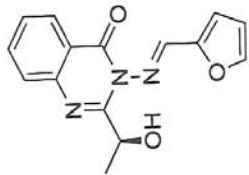
Spektrum 25 62 Bileşiminin ¹³C NMR'ı



Spektrum 26 62 Bileşiminin IR Spektrumu



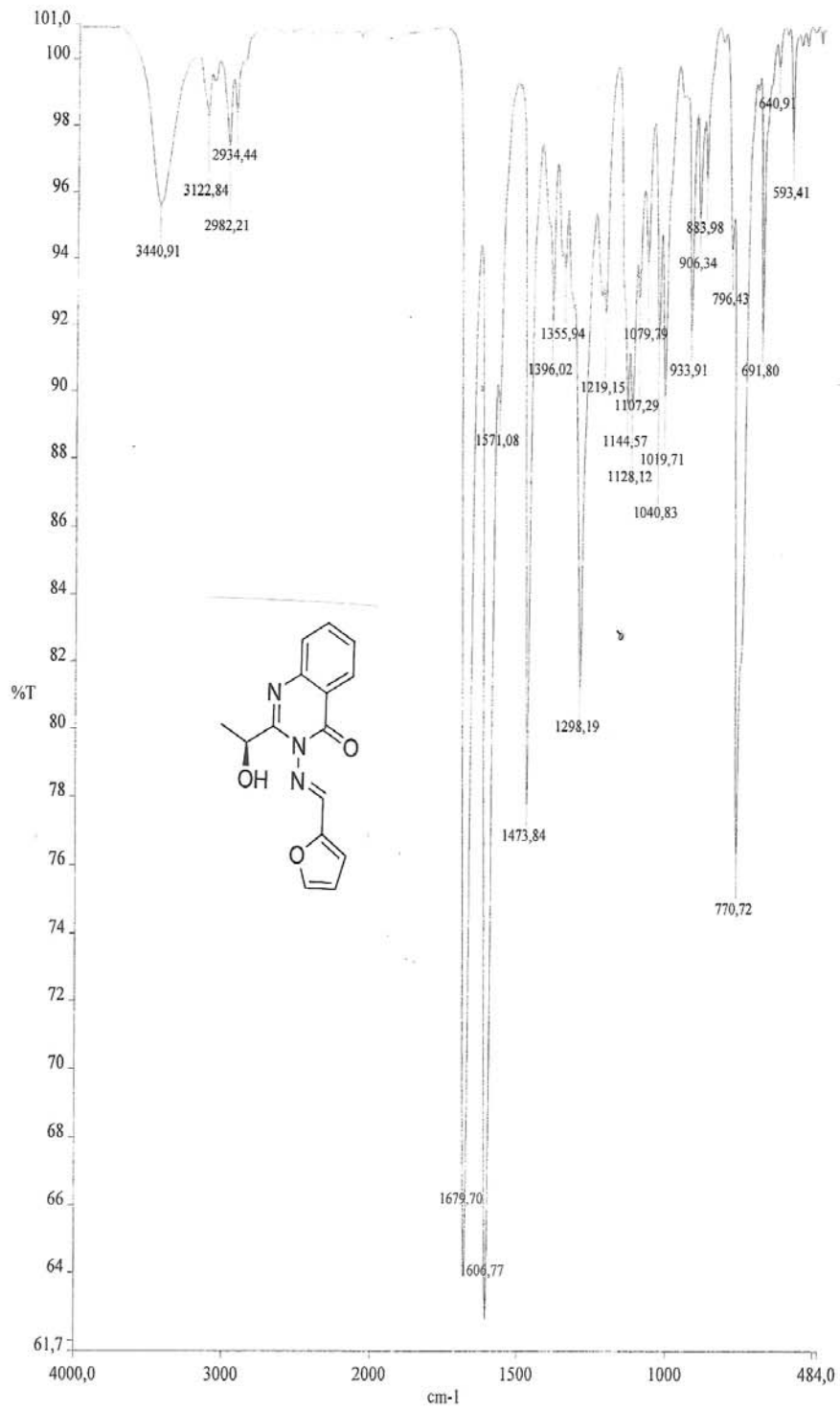
INDEX	FREQUENCY FPM	HEIGHT
1	16049.611	159.664
2	15937.458	158.548
3	15362.963	152.033
4	14923.512	148.461
5	14793.049	147.163
6	14618.336	145.425
7	13555.561	134.852
8	12825.428	127.589
9	12507.861	127.516
10	12494.224	127.495
11	12322.624	121.693
12	11936.604	118.747
13	11340.748	112.819
14	7798.420	77.580
15	7766.377	77.561
16	7734.333	76.942
17	6660.878	66.363
18	2254.139	22.424



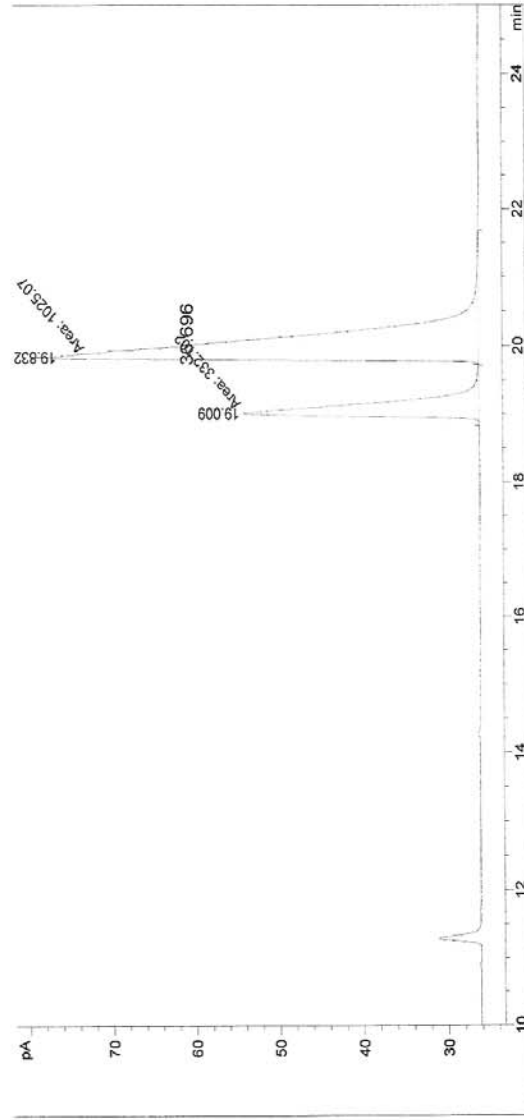
129.0 127.5 ppm

180 160 140 120 100 80 60 40 20 ppm

Spektrum 28 64 Bileşinin ¹³C NMR'ı



Spektrum 29 64 Bileşinin IR Spektrumu



Spektrum 30 (S)-1-Fenil-1-propanol'ün Gaz Kromatografisi Sonucu

7. ÖZGEÇMİŞ

01-03-1981 Kars doğumlu Sevda GENÇLER 1999 yılında Kars Cumhuriyet Lisesini bitirdi. Daha sonra Dicle Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümün'den 2005 yılında Kimyager ünvanıyla mezun oldu. Yine aynı yıldan (2005) beri Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalında Yüksek Lisans öğrenimine devam etmektedir.